



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101137359 B

(45) 授权公告日 2011. 01. 12

(21) 申请号 200680007750. 5

A61K 31/20 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 03. 10

A61P 27/16 (2006. 01)

A61P 31/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/660, 593 2005. 03. 10 US

(56) 对比文件

CN 1239427 A, 1999. 12. 22, 权利要求 1、2、10、16、说明书第 4 页第 24-28 行、第 7-8 页, 实施例 2.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2007. 09. 10

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2006/008953 2006. 03. 10

EP 0530861 A2, 1993. 03. 10, 权利要求 1-12、说明书第 3 页 28-42 行、第 5 页 36-49 行、第 6 页 20-27 行、例 2.

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/099325 EN 2006. 09. 21

审查员 肖西祥

(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 王丹黎

杰弗里·F·安德鲁斯

(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 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

A61K 31/23 (2006. 01)

A61K 31/231 (2006. 01)

A61K 31/075 (2006. 01)

A61K 31/215 (2006. 01)

A61K 31/045 (2006. 01)

A61K 31/19 (2006. 01)

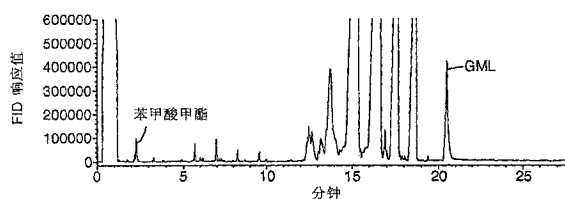
权利要求书 1 页 说明书 68 页 附图 2 页

(54) 发明名称

治疗耳感染的方法

(57) 摘要

本发明提供了治疗和 / 或预防主体的中耳炎的方法 ; 还提供了治疗和 / 或预防主体的外耳炎的方法。



1. 抗微生物剂组分在制备用于治疗 and / 或预防主体的中耳炎的抗微生物剂组合物中的应用, 其中该抗微生物剂组合物要在包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织、和 / 或咽骨管接触该抗微生物剂组合物方法中被施用, 该抗微生物剂组合物包括:

有效量的抗微生物剂组分, 选自甘油的 (C7-C14) 饱和脂肪醚和乳酸的 (C7-C14) 脂肪醇酯; 前提条件是该醚包括单醚。

2. 权利要求 1 的应用, 其中该组合物还包括有效量的渗透剂, 其中渗透剂促进抗微生物剂组分扩散进入中耳。

3. 权利要求 1 的应用, 其中该组合物在 23°C 时的粘度低于 20cps。

4. 权利要求 1-3 中任一项的应用, 其中抗微生物剂组合物另外包括表面活性剂。

5. 权利要求 4 的应用, 其中表面活性剂组分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、泊洛沙姆表面活性剂、阳离子表面活性剂、或其混合物。

6. 权利要求 1-3 中任一项的应用, 其中抗微生物剂组合物另外包括第二活性剂。

7. 权利要求 1-3 中任一项的应用, 其中抗微生物剂组合物在 10 分钟内实现试验细菌的至少 4 个 log 对数减少。

8. 权利要求 1-3 中任一项的应用, 其中抗微生物剂组合物根据抗微生物剂杀死试验方法试验时, 在不到 1 小时内实现耳内微生物的 1 个 log 对数减少。

9. 权利要求 1-3 中任一项的应用, 其中抗微生物剂组合物另外包括增强剂组分。

10. 权利要求 9 的应用, 其中增强剂组分包括: α -羟酸、 β -羟酸、螯和剂、(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、和醚二醇, 或其组合。

11. 权利要求 9 的应用, 其中增强剂组分的浓度大于 0.1wt%。

12. 权利要求 1-3 中任一项的应用, 其中抗微生物剂组合物另外包括麻醉剂或止痛剂。

治疗耳感染的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2005 年 3 月 10 日提交的美国临时专利申请 60/660, 593 的优先权, 其作为参考并入本文。

背景技术

[0003] 大多数耳感染特征在于发炎。通常, 这一被称为“耳炎”的病况根据诊断进行治疗以减少诸如听力损失、耳鸣、面神经麻痹、乳突炎、内耳炎、眩晕和脑炎等病状的风险。大多数耳感染影响外耳或中耳。

[0004] 外耳炎 (外耳感染) 主要由细菌感染引起 (例如葡萄球菌 (*Staphylococcus intermedius*)、链球菌 (*Streptococcus* spp.)、假单胞菌 (*Pseudomonas* spp.)、变形杆菌 (*Proteus* spp.) 和大肠埃希氏杆菌 (*Escherichia coli*) 引起)。通常, 外耳道中存在低浓度的细菌, 其生长主要受到弱酸性 pH 值和耳屎 (耳垢) 的形成抑制。刮落耳屎和上皮的患者留下的开放性创伤的特征在于高 pH 值, 从而形成有利于细菌感染的环境。另外, 在耳经常浸没在水中的患者 (例如由于游泳或出汗), 皮肤肿胀并失去其天然酸性保护, 从而增加了这些患者对外耳炎的易感性。如果未经治疗, 外耳道感染可导致中耳和内耳发炎, 并甚至可能波及耳廓、耳廓周软组织或颞颥骨。外耳炎通常导致形成大量耳屎, 它们实际上可能阻塞耳道并导致暂时性的听力损失和疼痛。外耳炎还是家庭宠物中的问题, 特别是在耳道被耳覆盖的犬如 Cocker Spaniels 中。

[0005] 中耳炎, 作为儿童中的常见病, 是以中耳发炎为特征的疼痛性病况并由细菌 (例如肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenza*) 或卡他莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)) 或病毒感染引起。在美国三分之二以上的儿童在三岁之前都至少患有过中耳炎。据报道说中耳炎的治疗每年消耗美国保健体系资金超过 50 亿美元。中耳炎的治疗是关键, 因为中耳炎与显著的童年发病率有关并且是儿童中听力丧失的主要原因。在罹患中耳炎期间, 液体积在中耳内或者如已知的那样积在鼓室内。

[0006] 急性中耳炎是其中液体积在中耳中并伴有耳感染 (包括病毒和细菌病因学二者) 的征兆或症状的病况。这些病变可表现为伴有疼痛或在有些情况下鼓膜穿孔的鼓膜胀大。这些穿孔还可伴有化脓的排出。相比之下, 分泌性中耳炎典型地为在鼓室内积液但是无感染征兆。

[0007] 急性中耳炎和分泌性中耳炎二者当鼓室内的压力增加 (正或负增加) 可引起实质的疼痛。口服抗生素、甾体类化合物和抗生素 / 甾体类化合物的组合已经用于治疗中耳炎。抗组胺剂 / 减充血剂还由于治疗分泌性中耳炎。

[0008] 中耳的解剖特性定义了什么可被称作“密封”室, 尽管压力均衡通过咽骨管实现。在其外侧缘上, 中耳通过鼓膜与外耳道 (不存在穿孔耳鼓) 有效地分离。向中间地, 中耳通过骨壁和圆窗 (round window) 与内耳有效地密封。鼓室的后壁与较大但有效地密封的鼓房相通。仅有中耳的前壁含有与鼓室外部有效相通的通路。在那里, 由耳管或已知的咽骨管提供的天然通道提供了与鼻咽的相通。

[0009] 在罹患急性中耳炎期间,中耳内压力的疼痛性增加可自然地通过生成的鼓膜的穿孔或通过鼓膜的排液被瓦解。然而,与分泌性中耳炎(OME)有关的增加的流体压力不能通过这些机制被瓦解。事实上,对于那些长期患有中耳炎的患者,特别是对于那些具有显著相关的听力损失的患者而言,鼓膜切开置管术可能是作为补偿中耳压和修复正常听觉的手段。最近,还利用激光手术为鼓膜提供穿孔,通过该穿孔,积聚在中耳内的液体可排除。通常,当感染被瓦解后鼓膜的这些人工穿孔愈合;然而,在很多患者中,这些穿孔不愈合,导致听力损失和对中耳感染的增加的易感性。本文使用的“中耳感染”是中耳或咽骨管的细菌或病毒感染。该术语与临床术语“中耳炎”互换使用。

[0010] 除了由感染(急性中耳炎)、鼓室切开术和激光手术提供的鼓膜穿孔之外,咽骨管(上述的天然的中耳排液通路)提供了潜在的从中耳排出液体。使人遗憾的是,分泌性中耳炎(OME)有效地消除了这一减轻中耳增压的排出路径。咽骨管的开放性降低被认为是儿科患者中 OME 的主要病因之一。事实上,众所周知 OME 升高咽骨管开启压力与影响这一管道的其它病理状况无关。若干文献暗示了改进咽骨管的开放性有助于消除中耳炎。

[0011] 因此,仍然需要另外的抗微生物剂组合物。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明提供了通过局部递送抗微生物剂组合物预防或治疗耳感染(特别是中耳炎)的方法。使用这一疗法可以递送更高浓度的抗微生物剂到感染部位。这通常很少导致或不导致全身效果。也就是说,局部通常递送改变局部小环境而不存在消除身体其它部位(如阴道)的菌落和/或诱导抗菌素抗药性的副作用。本发明方法中使用的抗微生物剂组合物包括一种或多种杀菌剂,它们很少有机会或没有机会形成抗微生物剂抗药性,并且以广谱抗菌活性的方式迅速起作用。耳局部(Ototopical)药物治疗还提供了优于可比较的系统药物治疗的成本有效的治疗。

[0014] 组合物可通过注射通过鼓膜或转运通过破裂的鼓膜(TM)被递送到中耳,但是优选通过扩散穿过 TM 和/或 TM 周围组织或经由咽骨管递送被递送通过完好的 TM。

[0015] 在一个实施方案中,提供了治疗和/或预防主体的中耳炎的方法。该方法包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织、和/或咽骨管接触抗微生物剂组合物,该抗微生物剂组合物包括有效量的抗微生物组分,所述抗微生物组分包括:多元醇的(C7-C14)饱和脂肪醚、多元醇的(C8-C22)不饱和脂肪醚、(C2-C8)羟基羧酸的(C7-C14)脂肪醇酯、(C2-C8)羟基羧酸的(C8-C22)单或多不饱和脂肪醇酯、前述具有游离羟基的任一种的烷氧基化衍生物、及其组合;其中烷氧基化衍生物具有相对于每摩尔多元醇或羟基羧酸低于 5 摩尔的烷氧化物;前提条件是对于除了蔗糖的多元醇,酯包括包括单酯且醚包括单醚,对于蔗糖,酯包括单酯、二酯、或其组合且醚包括单醚;和有效量的渗透剂,其中渗透剂促进抗微生物组分扩散进入中耳。

[0016] 在一个实施方案中,提供了治疗和/或预防主体的中耳炎的方法。该方法包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织、和/或咽骨管接触抗微生物剂组合物,该抗微生物剂组合物包括有效量的抗微生物组分,所述抗微生物组分包括:多元醇的(C7-C14)饱和脂肪醚、多元醇的(C8-C22)不饱和脂肪醚、(C2-C8)羟基羧酸的(C7-C14)脂肪醇酯、(C2-C8)羟基羧酸的(C8-C22)单或多不饱和脂肪醇酯,前述具有游离羟基的任一种的烷氧基化衍生物、及其组合;其中烷氧基化衍生物具有相对于每摩尔多元醇或羟基羧酸低于 5 摩尔的烷氧化物;

前提条件是针对除了蔗糖的多元醇,酯包括单酯且醚包括单醚,对于蔗糖,酯包括单酯、二酯、或其组合且醚包括单醚;其中组合物的粘度在 23℃ 下低于 20cps。

[0017] 在一个实施方案中,提供了治疗和 / 或预防主体的中耳炎的方法。该方法包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织、和 / 或咽骨管接触抗微生物剂组合物,该抗微生物剂组合物包括有效量的抗微生物组分,所述抗微生物组分包括:(C6-C14) 烷基羧酸、(C8-C22) 单或多不饱和羧酸、由前述脂肪酸之一与羟基羧酸形成的脂肪酸酯、及其组合;和有效量的渗透剂,其中渗透剂促进抗微生物组分扩散进入中耳。

[0018] 在一个实施方案中,提供了治疗和 / 或预防主体的中耳炎和 / 或外耳炎的方法。该方法包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织和 / 或咽骨管接触抗微生物剂组合物,该抗微生物剂组合物包括有效量的抗微生物剂组分,该抗微生物剂组分包括选自以下的杀菌剂:(C6-C14) 烷基羧酸、(C8-C22) 单或多不饱和羧酸、由前述脂肪酸之一与羟基羧酸形成的脂肪酸酯、及其组合;其中组合物的粘度在 23℃ 低于 20cps。

[0019] 在一个实施方案中,提供了治疗和 / 或预防主体的中耳炎的方法。该方法包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织和 / 或咽骨管接触抗微生物剂组合物,该抗微生物剂组合物包括有效量的抗微生物剂组分,该抗微生物剂组分包括多元醇的 (C7-C14) 饱和脂肪酸酯、多元醇的 (C8-C22) 不饱和脂肪酸酯;前述具有游离羟基的任一种的烷氧基化衍生物、及其组合;其中烷氧基化衍生物具有相对于每摩尔多元醇低于 5 摩尔的烷氧化物;前提条件是针对除了蔗糖的多元醇,酯包括单酯且醚包括单醚,对于蔗糖,酯包括单酯、二酯、或其组合,且醚包括其单醚;和有效量的渗透剂,其中渗透剂促进抗微生物剂组分扩散进入中耳;其中脂肪酸酯或其烷氧基化衍生物基于抗微生物脂类组分的总重量包括低于 15wt % 的二酯或三酯;并且其中组合物的粘度在 23℃ 低于 20cps。

[0020] 在一个实施方案中,提供了治疗和 / 或预防主体的中耳炎和 / 或外耳炎的方法。该方法包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织和 / 或咽骨管接触抗微生物剂组合物,该抗微生物剂组合物包括大于 2wt % 并低于 6wt % 的抗微生物剂组分,该抗微生物剂组分包括多元醇的 (C7-C14) 饱和脂肪酸酯、多元醇的 (C8-C22) 不饱和脂肪酸酯;前述具有游离羟基的任一种的烷氧基化衍生物、及其组合;其中烷氧基化衍生物相对于每摩尔多元醇具有低于 5 摩尔的烷氧化物;前提条件是针对除了蔗糖的多元醇,酯包括单酯且醚包括单醚,对于蔗糖,酯包括单酯、二酯、或其组合且醚包括单醚;其中组合物的粘度在 23℃ 低于 20cps。

[0021] 在一个实施方案中,提供了治疗和 / 或预防主体的中耳炎的方法。该方法包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织和 / 或咽骨管接触抗微生物剂组合物,该抗微生物剂组合物包括多元醇的 (C7-C14) 饱和脂肪酸酯、多元醇的 (C8-C22) 不饱和脂肪酸酯;前述具有游离羟基的任一种的烷氧基化衍生物、及其组合;其中烷氧基化衍生物相对于每摩尔多元醇具有低于 5 摩尔的烷氧化物;前提条件是针对除了蔗糖的多元醇,酯包括单酯且醚包括单醚,对于蔗糖,酯包括单酯、二酯、或其组合且醚包括单醚;和有效量的渗透剂,其中渗透剂促进抗微生物剂组分扩散进入中耳;其中抗微生物剂组合物不含抗生素。

[0022] 在一个实施方案中,提供了治疗和 / 或预防主体的中耳炎的方法。该方法包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织和 / 或咽骨管接触抗微生物剂组合物,该抗微生物剂组合物包括有效量的抗微生物剂组分,该抗微生物剂组分包括酚类杀菌剂、阳离子杀菌剂、及其组合;和有效量的渗透剂,其中渗透剂促进抗微生物剂组分扩散进入中耳。

[0023] 在一个实施方案中,提供了治疗和 / 或预防主体的中耳炎的方法。该方法包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织和 / 或咽骨管接触抗微生物剂组合物,该抗微生物剂组合物包括有效量的抗微生物剂组分,该抗微生物剂组分包括酚类杀菌剂、阳离子杀菌剂、及其组合;其中组合物的粘度低于 20cps。

[0024] 在一个实施方案中,提供了治疗和 / 或预防主体的中耳炎的方法。该方法包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织和 / 或咽骨管接触抗微生物剂组合物,该抗微生物剂组合物包括有效量的抗微生物剂组分,该抗微生物剂组分包括多元醇的 (C7-C14) 饱和脂肪醚、多元醇的 (C8-C22) 不饱和脂肪醚、(C2-C8) 羟基羧酸的 (C7-C14) 脂肪醇酯、(C2-C8) 羟基羧酸的 (C8-C22) 单或多不饱和脂肪醇酯,前述具有游离羟基的任一种的烷氧化衍生物、及其组合;其中烷氧化衍生物具有相对于每摩尔多元醇或羟基羧酸低于 5 摩尔的烷氧化物;前提条件是对于除了蔗糖的多元醇,酯包括单酯且醚包括单醚,对于蔗糖,酯包括单酯、二酯、或其组合且醚包括单醚。

[0025] 在一个实施方案中,提供了治疗和 / 或预防主体的中耳炎的方法。该方法包括使中耳、鼓膜、鼓膜周围组织和 / 或咽骨管接触抗微生物剂组合物,该抗微生物剂组合物包括有效量的抗微生物剂组分,该抗微生物剂组分包括 (C6-C14) 烷基羧酸、(C8-C22) 单或多不饱和羧酸、由前述脂肪酸之一与羟基羧酸形成的脂肪酸酯、及其组合。

[0026] 在一个实施方案中,本发明提供了通过将抗微生物剂组合物引入中耳内而治疗或预防中耳炎的方法,其中抗微生物剂组合物包括抗微生物脂类组分并且基本上不含抗原组分和抗生素。

[0027] 定义

[0028] 本文根据以下定义使用以下的术语。

[0029] “有效量”是指在组合物中的抗微生物组分和 / 或增强剂组分的量总体上提供减少、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),从而产生可接受的微生物水平。通常,该水平是在本文所述的使用抗微生物剂杀灭率试验中的至少 0.5 个 log 对数减少,希望至少是 1 个 log 对数减少,更优选是至少 2 个 log 对数减少,最优选是使细菌减少到检测不到的水平。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,也许不能杀灭到可接受程度,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 (优选是协同的) 抗微生物活性 (与在相同条件下单独使用相同的组分相比)。

[0030] 应当理解 (除非另作说明),所列举的组分的浓度用于“准备用 (ready to use)”或“被使用的 (as used)”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;然而,这对于本申请而言通常不是方便的。

[0031] “亲水性”是指在 23℃ 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%、更优选至少 20wt%、更优选至少 25wt%、更优选至少 30wt%、最优选至少 40wt% 的量溶解或分散于水 (或所述其它水性溶液) 中的材料。如果在径长 4 厘米的广口瓶中,所述组分与水在 60℃ 充分混合至少 4 小时,并使其冷却到 23-25℃ 持续 24 小时后,然后再次充分混合该组合物后,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,包含亲水性物质的样品在

适当的分光光度计中在 655 纳米波长下测量的透射率大于或等于 70%。该溶解试验在感兴趣的浓度如 7-40wt% 下进行。在亲水性组分熔点以上剧烈振摇 5wt% 的亲水性组分在水中的混合物然后冷却到室温持续 4 小时后,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,或者,优选置于 Warning Blender 中处于半满状态 3 分钟然后使在静置 60 分钟后使任何泡沫沉降以形成均匀的没有可见相分离(乳化或沉淀)的分散体。优选的亲水性组分是水溶性的。亲水性组分可以是水。

[0032] “疏水性”或“水不溶性”是指在 23℃ 的水中不显著溶解的材料。“不显著”是指该材料在水中,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。溶解度可通过在 23℃ 的温度下充分混合适当浓度的化合物和水至少 24 小时(或者,在化合物溶解所必需的高温下),使其在 23-25℃ 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,在水中含有疏水性化合物的样品组合物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解度测定,溶解度使用如 Henrik Vorum 等在“Conventional Solubility Estimations in Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH 7.4” (Biochimica et. Biophysica Acta. 1126, 135-142 (1992)) 中所述的放射性标记化合物测定。

[0033] “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。

[0034] “增强剂”是指增强抗微生物剂组分的有效性的组分,从而当单独使用不含抗微生物剂组分的组合物和单独使用不含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,在抗微生物剂组分不存在时,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灭水平、杀灭速度、和/或被杀灭微生物谱的增强,并且也许不在所有的微生物中都发生。事实上。增强的杀灭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不含增强剂组分的组合物和不含抗微生物剂组分的组合物的活性的总和。

[0035] “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)。

[0036] “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,它们是由微生物生产的化合物的化学衍生物,或者是合成化合物,它们作用于细胞存活所需的非常特异的生化途径。

[0037] “杀菌剂 (antiseptic)”是指杀死致病微生物和非致病微生物的化学剂。优选的杀菌剂,当如“The Antimicrobial Activity in vitro of chlorhexidine, mixture of isothiazolinones (Kathon CG) and cetyl trimethylammonium bromide (CTAB)”, G. Nicoletti 等人, Journal of Hospital Infection, 23, pp 87-111 (1993) 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℃ 的 Mueller Hinton 肉汤中以 0.25wt% 的浓度进行试验时,在 60 分钟内(有时在 10 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 log 对数减少。杀菌剂通常更广泛地干扰细胞代谢和 / 或胞外被膜。杀菌剂有时被称为消毒剂,特别是当用于处理硬质表面时。

[0038] “粘膜”和“粘膜组织”可互换使用并且是指鼻(包括前鼻孔、鼻咽腔等)、口(例如嘴)、中耳和其它类似组织的表面。

[0039] “抗微生物脂类”是指具有至少一个烷基或亚烷基的抗微生物剂化合物,所述的烷基或亚烷基具有至少 6 个碳原子,更优选 7 个碳原子,更优选 8 个碳原子,优选具有的水溶解度为每 100 克去离子水不大于 1.0 克 (1.0g/100g)。优选的抗微生物脂类具有的水溶解度为不大于 0.5g/100g 去离子水,更优选不大于 0.25g/100g 去离子水,并且甚至更优选不大于 0.10g/100g 去离子水。溶解度的测定使用在“Conventional Solubility Estimations” in Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH 7.4, Henrik Vorum et al, in Biochimica et Biophysica Acta., 1126, 135-142 (1992) 中所述的放射性标记化合物进行。优选的抗微生物脂类在去离子水中的溶解度为每 100 克去离子水为 100 微克 (μ g), 更优选至少 500 μ g/100g 去离子水,甚至更优选至少 1000 μ g/100g 去离子水。抗微生物脂类优选具有的亲水 / 亲脂平衡 (HLB) 至多 6.2, 更优选至多 5.8, 并且甚至更优选至多 5.5。抗微生物脂类优选具有的 HLB 为至少 3, 优选至少 3.2, 并且甚至更优选至少 3.4。

[0040] 本文使用的“脂肪”除非另外指明否则是指含至少 6 个(奇数或偶数个)碳原子的直链或支链烷基或亚烷基部分。

[0041] “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。

[0042] “治疗”是指受试者的病况相对于病害的改善,其通常以所述病况的临床症状表现。

[0043] “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、病毒和真菌)数目的减少。去集落化的例子包括但不限于外耳、中耳和鼻咽管的去集落化。“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”并且是不可检测到的。

[0044] “器械”是指任何试图对受试者执行任务的医药制品,最通常包括管类如鼓膜切开术用管、手术器械、流体采样装置等。

[0045] “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。

[0046] 本文使用的“中耳炎”包括但不限于中耳炎、急性中耳炎,和渗出性中耳炎。

[0047] 本文使用的“耳炎感染”和“耳感染”包括但不限于中耳炎和外耳炎。

[0048] “中耳”是指在鼓膜和内耳之间的主要耳腔。

[0049] “外耳”是指从外部可见的耳部分。

[0050] “鼓膜 (tympanic membrane)”也称为鼓膜 (ear drum)。

[0051] 鼓膜“周围组织”是指与鼓膜紧接着相邻的外耳道的一部分,其中本发明的组合物能扩散通过该组织并进入中耳。

[0052] 本文使用的“扩散”是指一种或多种化合物或组合物移动通过完整的组织如膜、鼓膜周围组织等。

[0053] 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。

[0054] 本文使用的“一”、“一个”、“所述的”、“至少一种”和“一种或多种”可互换使用。术语“和 / 或”是指所列元素的一种或全部（例如预防和 / 或治疗感染是指预防、治疗、或既治疗又预防进一步的感染）。

[0055] 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）。

[0056] 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列表提供指导，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，不应理解为是排他的列举。

附图说明

[0057] Fig. 1(a-d) 是从南美栗鼠右中耳收取的材料的 GC 色谱图和用于治疗耳的组分的比较 GC 色谱图。图 1(a) 是从南美栗鼠的中耳收取的材料的 GC 色谱图，图 1(b) 是 FINSOLV TN 的 GC 色谱图，图 1(c) 是苯甲酸甲酯的 GC 色谱图。图 1(d) 是单月桂酸甘油酯的 GC 色谱图。

[0058] 示例性实施方案的详述

[0059] 本发明的抗微生物剂组合物提供了使用抗微生物剂组合物的中耳炎的局部疗法，所述抗微生物剂组合物将有效地和迅速地缓解病况，不易产生微生物抗性，具有极低的变态反应机会。抗微生物剂组合物抗菌和抗病毒，并且另外还改善咽骨管的开放。抗微生物剂组合物还可包括活性药物成分以减轻疼痛。本发明的许多组合物还可用于治疗外耳炎。

[0060] 应当注意到，抗微生物剂组合物（例如抗生素、杀菌剂）的使用在目前的医学治疗中起重要作用。通过给药消炎药、抗生素、减充血剂和 / 或抗组胺剂或其组合治疗中耳炎在有效性方面受限制，因为不存在穿孔，目前没有方法直接施用这些药物到咽骨管和 / 或中耳的靶组织。药物经非肠道或口服路径的系统给药尽管最终到达咽骨管和中耳，但是可能产生不利的全身效应，并且更重要的是，在实际所需时递送浓剂量的适用药物直接递送到靶组织时不是特别有效。直到目前，中耳的密封室解剖学对直接给药构成了屏障。

[0061] 抗生素在极低水平通常有效，并且通常是安全的，几乎没有或有很少的副作用。通常的抗生素对哺乳动物细胞具有很少或没有毒性。因此，它们不会延迟、甚至可以增强伤口愈合。抗生素通常具有较窄的抗微生物活性谱。而且，他们通常作用于细胞膜中的非常特异性部位或作用于非常特异性的代谢途径。这可倾向于使得该药物容易被细菌发展成抗生素抗药性（即遗传性获得耐受更高浓度抗生素的能力）或者通过自然选择、质粒编码抗药性的传导、突变或者用其它方式发展成抗生素抗药性。目前，优选的治疗中耳炎和外耳炎的方法是系统给药抗生素。患者对抗生素的无反应性近年来逐渐增加，由于抗生素抗药性菌株的出现。虽然例如阿莫西林是优选的用于治疗中耳炎的抗生素，但是三分之一的流感嗜血杆菌菌株和至少四分之三的卡他莫拉氏菌菌株是 β 内酰胺酶的生产者并因此固有地对该抗菌剂具有抗药性。在儿童感染这些抗药株的情况中，需要给用效力更强的抗生素，但是这些治疗通常引起危及生命的反应。尽管新的抗生素在继续产生，但是细菌也一定会对这些新型的抗生素发展成抗药性机制，因为抗生素作用于非常特异性代谢途径或作用于特异

性物理结构。甚至已知细菌也对抗微生物鸡尾酒混合物发展出抗药性。

[0062] 除了不必要的抗生素治疗的费用负担增加之外,患者暴露于抗生素副作用以及伴随的和显著的发展抗菌素抗药性的风险。而且,抗生素还可诱导过敏性反应。

[0063] 另一方面,杀菌剂倾向于具有广的抗微生物活性谱并且通过非特异性机制起作用,例如破坏细胞膜、氧化细胞组分、使蛋白质变性等。这种非特异性使得很难对杀菌剂发展出抗药性。例如,很少有报道说对杀菌剂如碘、低级醇(乙醇、丙醇等)、氯己定、季铵表面活性剂等产生实际的抗药性。然而这些化合物应当配制成使化合物失活的可能或对敏感组织如中耳的刺激的可能最小化或消除,所述敏感组织在某些健康个体发生中耳炎期间可具有高水平的微生物集落化,可能对刺激特别敏感。

[0064] 抗微生物剂组合物通常作为液体(诸如,例如从具有滴管末梢的塑料挤瓶中或与滴管旋紧的瓶子(滴瓶)中淀积的滴剂形式)施用,或者被吸入支撑材料中并放置为与 TM 接触。一旦接触,组合物完全或部分地穿过 TM 和进入中耳。或者,可将组合物在 TM 完好或破坏的情况下注射通过 TM 进入中耳。在又一方案中,本发明的抗微生物剂组合物可被滴注进入鼻咽中以接触咽骨管,或者可直接滴注进入咽骨管。

[0065] 本发明的组合物可以有效减少、预防或消除微生物,特别是细菌、酵母和真菌,有时候还有其所施用的组织上的病毒,从而帮助预防或消除内部空间,如中耳和/或咽骨管以及外耳道的感染。因为微生物污染的品种相对繁多,本发明的组合物具有广的活性谱。

[0066] 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.)、假单胞菌(*Pseudomonas* spp.)、链球菌(*Streptococcus* spp.)、嗜血杆菌(*Haemophilis* spp.)或莫拉氏菌(*Moraxella* 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.*)、化脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilis influenza*)或卡他莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*)及其组合,它们通常存在于受试者外部开口周围的皮肤或粘膜组织上或其中。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。

[0067] 显著地,本发明的某些实施方案具有极低产生微生物抗性的可能。因此,这些组合物可在疗程中施用多次以根除不需要的细菌(如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉氏菌、中间葡萄球菌(*staphylococcus intermedius*)、链球菌、假单胞菌、变形杆菌、大肠埃希氏杆菌、葡萄球菌等等)。而且,本发明的组合物可被用在相同患者上进行多种疗法,从而治疗例如复发性中耳炎而不必害怕生成抗微生物剂抗药性。这对于易于复发感染的特别年少的儿童而言特别重要。

[0068] 另外,本文所述的优选组合物对于其所施用的组织通常具有较低的刺激性。特别是优选的组合物对于实施例中所所述的中耳组织具有较低的刺激和耳毒性。另外,本文所述的某些优选的组合物基本上相对长期施用以确保足够的效力。

[0069] 本发明的方法使用抗微生物剂（包括例如抗病毒剂、抗菌剂和抗真菌剂）组合物。这些组合物包括一种或多种抗微生物剂组分。在某些实施方案中，组合物还包括一种或多种增强剂。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。在某些实施方案中，疏水性化合物可与抗微生物剂组分相同，例如，当抗微生物剂组分为抗微生物脂类时。一些组合物是无水的或具有极低的含水率。这可以帮助组合物的化学和 / 或物理稳定性，以及促进扩散通过 TM。本发明的某些组合物还包括至少一种渗透剂，当治疗中耳炎时以促进扩散进入中耳和 / 或咽骨管以及当治疗外耳炎时用于穿透外耳道中的耳屎。

[0070] 抗微生物剂组分优选进行选择，以确保迅速的广谱活性而无刺激性、刺痛或热灼感。在某些实施方案中，抗微生物剂组分优选具有的水溶解度为每 100 克去离子水为至少 100 微克，最高为 1g/100g 去离子水。在其它实施方案中，抗微生物剂组分在水中易溶，其溶解度超过 1g/100g 去离子水。

[0071] 优选抗微生物剂组分存在量为至少 0.05wt%，更优选至少 0.1wt%。除非另作说明，所有的重量%基于“准备用”或“使用的”组合物的总重量。

[0072] 抗微生物剂组分可以是杀菌剂、抗生素、或其组分。优选使用一种或多种杀菌剂。

[0073] 本文中，杀菌剂与防腐剂不同。防腐剂通常以较低量使用因为这些防腐剂的目的是防止组合物中细菌滋长而不杀死组织上或组织内的微生物。它们通常的添加量低于 1wt%，通常低于 0.1wt%。典型的防腐剂包括对羟基苯甲酸酯类、甲醛供体、2- 苯氧乙醇、苯甲醇、季铵表面活性剂如苯扎氯铵等等。当以行业标准浓度用在集落化或感染组织上时，它们不具有足够的抗微生物活性。

[0074] 适当的杀菌剂包括例如抗微生物脂类；酚类杀菌剂；或其组合。

[0075] 某些组合物另外包括增强剂组分（即增强剂）。也可包括其它组分，如表面活性剂、亲水性组分、渗透剂和疏水性组分。具有疏水性组分的组合物通常用在期望可视化的哺乳动物组织上。这些组分在使用光学纤维、耳镜或其它可视化技术如插入耳道内的耳镜时可干扰视觉。重要的是，本文所述的组合物能够破坏哺乳动物组织上或内的微生物。因此，组分的使用浓度通常大于那些已经用于简单地保存某些局部用组合物（即防止用于不同于抗菌目的的某些用局部组合物中的微生物生长）的使用浓度。根据应用目的不同，许多这些化合物在这些浓度下如果在简单的水性或水溶性亲水性媒介物制剂中被递送时可具有刺激性。许多的本文所述的组合物结合了大量的亲脂性或疏水性相或水可分散相。亲脂性相由一种或多种水不溶性组分组成。如果在亲脂性相中被递送，可以显著降低刺激性。亲脂性相的结合可以显著地改进本发明组合物扩散穿过 TM 以及减少本发明组合物的潜在刺激性。优选的亲脂性相组分的水溶解度低于 0.5wt%，通常低于 0.1wt%。另外，抗微生物脂类优选存在的浓度接近或优选超过亲脂性相的溶解度极限。尽管存在疏水性相，本文所述的组合物具有完全有效的和迅速的抗微生物活性。优选的结合了亲脂性组分的制剂可以容易地分散在 37℃ 的盐水或水中，从而在刺激将要发生或者如果有必要进行显微镜过程时允许容易地从组织冲洗掉组合物。

[0076] 本文所述的某些组合物的比较高的粘度降低了与其它组合物有关的移动性，因此减少了刺激。而且，高粘度允许制剂保留在递送部位。另外，包括亲水性组分如多元醇（例如包括甘油和聚乙二醇的二醇）的抗微生物剂组合物具有很少的或没有抗微生物活性，可

显著增强组合物的抗微生物活性。

[0077] 重要的是,本发明的某些组合物具有足够低的粘度,从而如果用作滴耳剂时可迅速进入耳道。某些组合物当施用于组织时可以例如熔融、水合、分散或以其它方式降低粘度。优选的组合物倾向于以类似于滴耳剂的方式被递送,具有的粘度低于 3000cps,优选低于 2000cps,更优选低于 1,000cps,最优选低于 500cps,例如在 35℃ 低于 20cps。重要的是,粘度足够和 / 或组合物润湿和 / 或附着于组织以防止组合物在使用组织上被迅速排除。或者,组合物可施用于被放置与组织 (例如外耳道、TM 等) 接触的衬底上或作为油膏剂被递送。对于这些应用,23℃、或 35℃ 下的粘度可以高许多,只要其能润湿所述组织并递送抗微生物剂组分到所需的位置 (通常是外耳道、要转运进入中耳的鼓膜、中耳或咽骨管)。

[0078] 优选的组合物充分地润湿和粘附体组织 (即哺乳动物组织如外耳道、中耳和咽骨管组织) 并因此具有局部用非常有效。这些组合物据说是“固着性”的。同样地,优选的组合物如果滴注在咽骨管中还润湿咽骨管并且可通过降低任意液体的表面张力而帮助咽骨管开放。本文使用的“开放的”咽骨管是至少部分地发挥作用并开放以允许气压自由均衡的咽骨管。通常,正常存在的 TM 表示开放的咽骨管。因此,本发明提供组合物的应用。

[0079] 对于某些其中需要限制性抗微生物活性的应用,可使用具有抗菌谱受限的含有杀菌剂的组合物。例如,在某些希望仅仅杀灭一种类型的微生物 (例如革兰氏阳性或革兰氏阴性) 而不是存在的所有微生物的某些情况中。在这些情况下,本文所述的组合物含有抗微生物剂组分而没有增强剂组分可能是适当的。

[0080] 例如,一些不含增强剂的抗微生物剂组分仅仅有效对抗革兰氏阳性生物体。在大多数应用中,希望广谱抗菌活性。含有广谱杀菌剂如某些抗微生物脂类、三氯生及其组合、任选的增强剂组分的组合物用于这些情况。

[0081] 本文所述的组合物可用于提供有效的局部抗微生物活性并从而用于治疗和 / 或预防各种病害。例如,它们可用于治疗和 / 或和 / 或预防有以下的进入哺乳动物腔或器官如膀胱、上窦或腹膜腔内的微生物 (革兰氏阳性细菌、革兰氏阴性细菌、真菌、原虫、枝原体、酵母、病毒、脂质包膜病毒) 引起或加重的病害。

[0082] 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、加德纳菌 (*Gardnerella* spp.)、棒状杆菌 (*Corynebacterium* spp.)、畸形菌 (*Bacteroides* spp.)、*Mobiluncus* spp.、*Pepto* 链球菌、埃希氏杆菌、嗜血杆菌、莫拉氏菌、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化脓链球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉氏菌、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、粪肠球菌、万古霉素抗药性肠球菌 (VRE)、*Pseudomonas aeruginosa*、大肠埃希氏杆菌、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*)、及其组合。

[0083] 本文所述的组合物可用于预防和 / 或治疗一种或多种由微生物引起的感染或其它病害。特别地,本文所述的组合物可用于预防和 / 或治疗中耳炎、外耳炎和咽骨管感染。

总之,本文所述的组合物可用于预防和 / 或治疗各种由微生物集落化和 / 或感染(例如真菌、病毒、细菌感染)引起的病害。

[0084] 很清楚,本文所述的组合物可用在其中没有病害临床表征的情况中。例如,本发明的组合物可用在使微生物的主体的外耳道、中耳、咽骨管和 / 或鼻咽的至少一部分(即,咽的一部分,即喉咙,其位于食物进入咽的点的上方)去集落化的方法中。

[0085] 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、嗜血杆菌、或莫拉氏菌属、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。

[0086] 简要地,在足够的接触时间后,收集含有暴露细菌的样品的等份,稀释,在琼脂上涂板。将涂板的细菌样品培养 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接种物计数的 $\log_{10}$ 和暴露后接种物计数的 $\log_{10}$ 之间的差而测得的 $\log_{10}$ 减少值。本发明的优选组合物在 10 分钟内对受试细菌有平均至少 4 个 $\log$ 对数减少。

[0087] 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) 和铜绿假单胞菌(革兰氏阴性, ATCC 15442) 的抗微生物活性检验。通常,铜绿假单胞菌最难杀灭。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 5 分钟暴露后,对所述三种生物体实现至少 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(更优选在 1 分钟暴露后),并优选在 5 分钟暴露后,对所述三种生物体实现至少 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。

[0088] 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的至少 1 小时,更优选至少 3 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。这通过将组合物施用于受试者的前臂上最便利地进行测定。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)。该干燥的组合物用 23°C 生理盐水(0.9wt% 的氯化钠)温和地洗涤。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 毫升的盐水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。

[0089] 重要的是,本发明的某些实施方案具有极低的产生微生物抗药性的潜力。例如,本发明的优选组合物的最终 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。这种抗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) 的抗微生物脂类,并且在 24 小时后,使微生物进入含有两倍浓度的抗微生物脂类的肉汤中。重复 8 天,每天除去微生物以测定新的 MIC。因此,这些形成

低抗药性的组合物可在 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）。

[0090] 本发明的优选组合物对皮肤和粘膜（包括外耳道、中耳、鼻咽管和鼻咽腔）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购自 Monarch Pharmaceuticals, Inc. 的 Cortisporin Otic Solution, Sterile 产品具有更多的刺激性。

[0091] 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 4 小时，更优选至少 8 小时的抗微生物活性。

[0092] 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℃ 经历至少 3 个月，优选至少 6 个月的储存期间内，更优选至少 2 年内，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 LabofugeB 或类似离心机在 500Xg 并优选在 1000Xg 和最优选在 2000Xg 离心，在离心管的底部或顶部没有可见的相分离。一些组合物可使用结晶的组分增稠，如聚乙二醇、矿脂、微晶蜡、某些乳化剂等等。如果发生相分离则这些组合物仅仅假定是“不稳定的”。或者，具有较低粘度如低于 200cps、优选低于 100cps、更优选低于 50cps、最优选低于 20cps 的组合物可在用前振摇，如果它们不具有物理稳定性，例如，具有形成分离相倾向的乳剂或悬浮液。注意的是组合物优选不含空气，使得当施用于组织上时，组织表面的全部被充分地覆盖。或者，可使用泡沫，然而，这些可能需要某些组织操作以确保适当的覆盖。本发明的优选组合物表现出良好的化学稳定性。化学稳定性对于一些常规的抗微生物组分化合物而言是尤其令人关注的。任何抗微生物剂组合物的 pH 优选大于 2.5，优选大于 3，以免刺激组织。优选用于外耳施用目的的 pH 保持低于 7，以模拟天然组织和避免异常菌丛的侵入。优选地，包括抗微生物脂类酯和水的组合物经过缓冲以接近 pH 7，如 5-9，优选 6-8，以降低水解的可能性。或者或附加地，可添加水溶性亲水性组分以降低水的活性。另外包括某些酚类杀菌剂如三氯生、矿脂和其它光敏组分的组合物必须避免紫外线 (UV) 以免受到化学破坏。这可通过在包装内使用 UV 吸收剂或将组合物包装在不透紫外线的不透明包装中实现。抗微生物剂脂肪酸酯和羧酸的脂肪醇酯、羧酸的脂肪酸酯通常经历酯交换和水解。这可通过配制没有发生可能的反应的赋形剂（例如具有游离 OH 或 COOH 基的那些）配制或使用如果发生反应将生成相同化合物配制（例如含有甘油的单月桂酸甘油酯制剂的制剂）。水解最容易地通过在水或几乎无水的条件下配制被预防。

[0093] 优选的组合物，在 23℃ 下经历最初 5 天的平衡时段后，在 40℃ 下在密封容器中老化 4 周后（三种样品的平均值），保持至少 85%、更优选至少 90%、更优选至少 92%、更优选至少 95% 的抗微生物剂组分。最优选的组合物，在 23℃ 下经历最初 5 天的平衡时段后，在 40℃ 下在密封容器中老化 4 周后，保持至少 97% 的抗微生物剂组分。保留百分比应理解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（优选选自同一批料）并在 23℃ 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。

[0094] 通常，本发明的组合物可为以下形式之一：

[0095] 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。

[0096] 水包油型乳剂:组合物可以是这样的制剂,其中将抗微生物剂乳化在乳剂中,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。这些乳剂如国际公开 WO 2003/028767 中所述通常具有较高的传导值。抗微生物剂组分可处在一相中或两相中,根据溶解度而定。

[0097] 油包水型乳剂:组合物可以是这样的制剂,其中将抗微生物剂组分结合进乳剂中,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。抗微生物剂组分可处在一相中或两相中,根据溶解度而定。

[0098] 水凝胶:这些体系包括其中已经分散抗微生物剂组分的水相。抗微生物剂可以是不连续相如先前所述的水包油乳液的一部分,或者其可通过使用能溶解抗微生物剂组分的亲水性组分增溶化。通常这些组合物可增稠以实现略高的粘度,但是通常的粘度低于约 3000cps,如果它们作为滴剂被递送到耳道。如果组合物使用适当得涂药器以作油膏剂形式被递送,高得多的粘度是可接受的,适当的涂药器能够使组合物深入到耳道,用于治疗外耳炎或接触鼓膜和 / 或直接递送到中耳用于治疗中耳炎。例如,如果渗透进入多孔衬底中,粘度可如先前所述的较低或高得多。另外,组合物当接触组织而升温时或在耳道或鼻咽中水合时粘度可以降低。在这些体系中,在室温下的粘度可为高得多,如 50,000cps、100,000cps 或更高。然而,通常,在 35℃ 下的粘度低于 15000cps、更优选低于 10,000cps、更优选低于 1,000cps、更优选低于 500cps。粘度使用本文所述的粘度试验进行测定。

[0099] 包括水的体系可通过如下所述的适当的天然的、改性天然的、或合成的水溶性聚合物增稠。或者,含水体系可使用适当的乳化剂如聚乙氧基化烷基链表面活性剂增稠,它们有效地增稠组合物以及其它的非离子性、阳离子性或阴离子乳化剂体系。优选地,阳离子性或阴离子乳化剂体系被选择是因为一些聚乙氧基化乳化剂可以灭活抗微生物脂类,特别是在较高浓度下。对于某些实施方案,使用阴离子乳化剂体系。离子包括非离子体系,如得自 Croda Inc. 的 POLAWAX、COSMOWAX、和 CROTHIX 体系以及阳离子型 (BEHENYL TMS) 和阴离子型 (CRODAPHOS CES)。包括疏水性组分作为连续相的体系可使用油性聚合物如石油基产品、聚丙烯酸酯等等增稠。这些还可使用结晶物质如微晶纤维素蜡 NF 以及某些乳化剂(如上所述结晶并导致增稠)等增稠。

[0100] 亲水性凝胶剂和霜剂:这些是其中连续相包括至少一种除了水之外的水溶性亲水性组分并以最大量存在的体系。制剂还可任选含有最多 20wt% 或更高的水。更高的量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,如多元醇、丙二醇、二丙二醇醚、分子量低于约 500 和优选低于 450 的聚丙二醇、丁二醇等,聚乙二醇 (PEG)、环氧乙烷、环氧丙烷、和 / 或氧化丁烯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,硅氧烷共聚多元醇 (silicone copolyols),及其组合,等等。本领域技术人员承认乙氧基化水平将足够达到 23℃ 下的亲水性组分水。这些组合物可使用常规的可结晶聚合物和乳化剂如聚乙二醇和聚乙氧基化烷基醚和酯增稠。或者,他们可使用一种或多种可溶性或可膨胀的聚合物增稠,如聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮),聚乙烯基醇 (PVA),N- 乙烯基吡咯烷酮的共聚物,具有乙酸乙烯酯基团的 PVA 如那些通过聚乙酸乙烯酯

的部分水解得到的那些,聚丙烯酸酯,以及天然聚合物和树胶,如改性纤维素(例如羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素等等),瓜尔胶,海藻酸盐,黄原胶,淀粉等等,及其化学改性物,如但不限于阳离子形式。在大多数实施方案中,含水率低于组合物的 20wt%,优选低于 10wt%,更优选低于 5wt%。这些体系可以任选包括内部的疏水性相。疏水性相可以另外包括渗透剂。

[0101] 可分散的凝胶剂和霜剂:这些是其中连续相包括至少一种除了水之外的水可分散的亲水性组分并以最大量存在的体系。水可分散的组分通常是两亲化合物如聚乙氧基化醚和酯。例如,特别优选的组分包括 PEG 4-PEG 50 甘油基烷基化物,它们例如由聚乙氧基化甘油的烷基酯形成,PEG 10-PEG 100 蓖麻油(或氢化蓖麻油),如 PEG 30 蓖麻油和 PEG 40 氢化蓖麻油,不饱和脂类的 PEG 3-PEG 40 酯或醚,如 PEG 6 油酸酯、PEG 8 二油酸酯、聚乙二醇-6 油酸酯(oleth-6)等。在大多数实施方案中,含水率低于组合物的 20wt%,优选低于 10wt%,更优选低于 5wt%。这些体系可以任选包括内部的疏水性相。

[0102] 抗微生物剂组分

[0103] 抗微生物剂组分可以包括杀菌剂、抗生素、及其组合。通常并且优选地,使用该抗微生物剂组分包括杀菌剂。抗微生物剂组分通常被认为是本文所述组合物的主要活性成分。

[0104] 抗微生物剂组分优选包括选自以下类别之一的杀菌剂:抗微生物脂类;酚类杀菌剂;阳离子杀菌剂;或其组合。特别优选的抗微生物剂组分包括选自抗微生物脂类;酚类杀菌剂;或其组合的杀菌剂。

[0105] 抗生素

[0106] 优选的抗生素的例子包括硫酸新霉素、杆菌肽、莫匹罗星、多粘菌素、庆大霉素、呋喃妥因、新诺明、甲氧苄氨嘧啶、利福平、四环素、lysostaphin、及其组合。适当的抗生素包括但不限于: β -内酰胺抗菌药物如天然的和合成的青霉素型药物,包括青霉素青霉素(如苄青霉素、青霉素 V、coxacillin、萘夫西林、甲氧西林、苯唑西林、阿莫西林、替莫西林、替卡西林等等),青霉素酶稳定的青霉素,酰胺基和羧基青霉素(如哌拉西林、阿洛西林、美洛西林、羧苄西林、替莫西林、替卡西林、等等),和广谱青霉素(如链霉素、新霉素、新霉素 B、庆大霉素、阿布拉霉素、阿米卡星、大观霉素、阿莫西林、氨苄西林、等等),头孢菌素,大环内酯(如泰乐霉素、替米考星、爱乐新、红霉素、阿奇霉素、螺旋霉素、交沙霉素、北里霉素、等等),林可胺类(如林可霉素、克林霉素、吡利霉素、等等),短截北风菌素(如硫粘菌素、伐奈莫林等等),多肽,糖肽(如万古霉素、等等),多粘菌素(如多粘菌素 B、多粘菌素 E 等等),磺酰胺(如磺胺二甲嘧啶、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银、磺胺曲沙唑、磺胺甲氧哒嗪、磺胺、新诺明、磺胺异噁唑、磺胺甲二唑、磺胺米隆等等,单独或与甲氧苄氨嘧啶组合),氯霉素,甲砒霉素,氟苯尼考,四环素型药物(如四环素、金霉素、土霉素、domeclocycline、强力霉素、米诺环素等等),喹诺酮和氟喹诺酮类(如环丙沙星、依诺沙星、格帕沙星、左旋氧氟沙星、诺美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、司帕沙星、曲伐沙星、cinocacin、萘啶酸等等),硫粘菌素,多粘菌素 E,美罗培南,舒巴坦,三唑巴坦,甲烯土霉素,胺嘧啶,乙酰磺胺,恶唑烷酮例如 eperezolid,利奈唑胺 N-((5S)-3-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)-3-氧基-1-哌嗪基)苯基-2-氧基-5-恶唑烷基)甲基)乙酰胺,(S)-N-((3-(5-(3-吡啶基)噻吩-2-基)-2-氧基-5-恶唑烷基)甲基)乙酰胺,2,2-二氟-N-((5S)-3-[3-氟-4-(4-glycoloyl

哌嗪-1-基)苯基-1]-2-氧代-1,3-恶唑烷-5-基}甲基)ethanethioamide, (S)-N-((3-(5-(4-吡啶基)吡啶-2-基)-2-氧基-5-恶唑烷基)甲基)乙酰胺盐酸盐等,氨基糖苷类(卡拉霉素、妥布霉素、奈替米星等等),氨基环醇, amphenicol, 安莎霉素, carbaphenern, 头霉素, 利福平, monobactam, oxacephem, 链阳性菌素(如奎奴普丁、达福普汀等等), 环丝氨酸, 莫匹罗星, 脲 hydroxamates, 叶酸类似物(如甲氧苄氨嘧啶等等), 抗生素型抗肿瘤剂(如阿柔比星、放线菌素 D、actinoplanone、aeroplysin 衍生物、日本苏打、茴香霉素、小红莓类、连氨基 micyn-A、busucaberin, 硫酸博来霉素, bryostatin-1, caliche mycin, chromoximycin, 放线菌素 D, 柔红霉素, ditrisarubicin B, 多柔比星, 多柔比星-纤维蛋白原, elsamicin-A, 表柔比星, erbstatin, 依索比星, esperamicin-Alb, fostriecin, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, 杀草霉素, 伊达比星, 隐杯伞素, kazusamycin, kesarirhodins, 美诺立尔, 丝裂霉素, mitoxantorone, 突变霉素, 霉酚酸酯, neoenactin, 恶溶菌素, oxaunomycin, 培洛霉素, pilatin, 吡柔比星, porothramycin, pyrimidamycin A, 雷帕霉素, 力索新, 罗多比星, sibanomycin, siwenmycin, sorangicin-A, 司帕霉素, 司替霉素 B, 他利霉素, terpentecin, thiazine, tricrozarin A, 佐柔比星, 系统抗菌药物(如 2,4-二氨基嘧啶)、硝基呋喃、narbofloxacin 等,及其组合。

[0107] 本发明组合物中使用的抗生素通常与杀菌剂组合使用。然而,优选的组合物不含抗生素,因为有机会形成抗药性。

[0108] 抗微生物脂类

[0109] 抗微生物脂类组分是包括至少一个支链或直链的含至少 6 个碳原子、优选至少 7 个碳原子和优选至少 8 个碳原子的烷基或亚烷基的组合物的组分,其提供至少一部分抗微生物活性。也就是说,抗微生物脂类组分对于至少一种微生物具有至少一些抗微生物活性。

[0110] 在某些实施方案中,抗微生物脂类优选具有的水溶解度为每 100 克去离子水不大于 1.0 克 (1.0g/100g)。更优选的抗微生物脂类具有的水溶解度不大于 0.5g/100g 去离子水,更优选不大于 0.25g/100g 去离子水,更优选不大于 0.10g/100g 去离子水。优选的抗微生物脂类在去离子水中的溶解度为每 100 克去离子水至少 100 微克 (μ g),更优选至少 500 μ g/100g 去离子水,更优选至少 1000 μ g/100g 去离子水。

[0111] 抗微生物脂类优选具有的亲水/亲脂平衡 (HLB) 至多 6.2,更优选至多 5.8,并且甚至更优选至多 5.5。抗微生物脂类优选具有的 HLB 为至少 3,优选至少 3.2,并且甚至更优选至少 3.4。

[0112] 优选的抗微生物脂类不带电荷并且具有含至少 7 个碳原子的烷基或烯基烃链。

[0113] 在某些实施方案中,抗微生物脂类组分优选包括一种或多种多元醇的脂肪酸酯,多元醇的脂肪醚,或其烷氧化衍生物(酯和醚中的一种或两种),或其组合。更具体地和优选地,抗微生物剂组分选自:多元醇的 (C7-C14) 饱和脂肪酸酯(优选多元醇的 (C7-C12) 饱和脂肪酸酯,更优选多元醇的 (C8-C12) 饱和脂肪酸酯)、多元醇的 (C8-C22) 不饱和脂肪酸酯(优选多元醇的 (C12-C22) 不饱和脂肪酸酯)、多元醇的 (C7-C14) 饱和脂肪醚(优选多元醇的 (C8-C12) 饱和脂肪醚,更优选多元醇的 (C8-C12) 饱和脂肪醚)、多元醇的 (C8-C22) 不饱和脂肪醚(多元醇的优选 (C12-C22) 不饱和脂肪醚),其烷氧化衍生物,及其组合。优选地,酯和醚是单酯和单醚,除非他们是蔗糖的酯和,在这种情况下,它们可以是单酯、二酯、单醚或二醚。在本发明的组合物可使用单酯、二酯、单醚和二醚的多种组合。

[0114] 多元醇的脂肪酸酯优选为分子式 $(R^1-C(O)-O)_n-R^2$, 其中 R^1 为 (C7-C14) 饱和脂肪酸 (优选 (C7-C12) 饱和脂肪酸, 更优选 (C8-C12) 饱和脂肪酸) 或 (C8-C22) 不饱和脂肪酸 (优选 C12-C22) 不饱和脂肪酸, 包括多不饱和脂肪酸) 的残基, R^2 为多元醇 (通常并优选为甘油、丙二醇和蔗糖, 虽然可使用各种其它多元醇, 包括季戊四醇、山梨醇、甘露醇、木糖醇等等) 的残基, 且 $n = 1$ 或 2 。 R^2 基团包括至少一个游离羟基 (优选甘油、丙二醇或蔗糖的残基)。优选的多元醇的脂肪酸酯来自 C7、C8、C9、C10、C11 和 C12 饱和脂肪酸。对其中多元醇是甘油或丙二醇的方案, $n = 1$, 而当多元醇是蔗糖时, $n = 1$ 或 2 。

[0115] 示例性的脂肪酸单酯包括但不限于月桂酸的甘油单酯 (甘油一月桂酸酯)、辛酸的甘油单酯 (甘油一辛酸酯) 和癸酸的甘油单酯 (甘油一癸酸酯), 和月桂酸、辛酸和癸酸的丙二醇单酯, 以及蔗糖的月桂酸单酯、辛酸单酯、和癸酸单酯。其它脂肪酸单酯包括油酸 (18:1)、亚油酸 (18:2)、亚麻酸 (18:3) 和花生四烯酸 (20:4) 不饱和的 (包括多不饱和的) 脂肪酸的甘油和丙二醇的单酯。根据通常已知的, 例如 18:1 是指具有 18 个碳原子和 1 个碳-碳双键的化合物。优选的不饱和的链具有至少一个顺式异构体形式的不饱和基团。在某些优选方案中, 适用于本发明组合物中的脂肪酸单酯包括已知的月桂酸、辛酸和癸酸的单酯, 如 GML 或已知商品名 LAURI CIDIN (月桂酸的甘油单酯, 通常称为甘油一月桂酸酯或单月桂酸甘油酯), 甘油一癸酸酯, 甘油一辛酸酯, 丙二醇一月桂酸酯, 丙二醇一癸酸酯, 丙二醇一辛酸酯, 及其组合。

[0116] 蔗糖的脂肪酸二酯包括但不限于蔗糖的月桂酸二酯、辛酸二酯和癸酸二酯及其组合。

[0117] 多元醇的脂肪醚优选为式 $(R^3-O)_n-R^4$, 其中 R^3 为 (C7-C14) 饱和脂肪基 (优选 (C7-C12) 饱和脂肪基, 更优选 (C8-C12) 饱和脂肪基), 或 (C8-C22) 不饱和脂肪基 (优选 (C12-C22) 不饱和 (包括多不饱和) 脂肪基), R^4 为甘油、蔗糖或丙二醇的残基, 且 $n = 1$ 或 2 。对于甘油和丙二醇, $n = 1$, 对于蔗糖 $n = 1$ 或 2 。优选的脂肪醚为包括 (C7-C14) 烷基 (更优选 (C7-C12) 烷基, 甚至更优选 (C8-C12) 烷基) 的单醚。

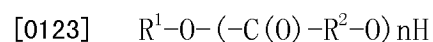
[0118] 示例性的脂肪单醚包括但不限于月桂基甘油基醚、辛基甘油基醚、辛酰基甘油基醚、月桂基丙二醇醚、辛基丙二醇醚和辛酰基丙二醇醚。其它脂肪单醚包括油基 (18:1)、亚油基 (18:2)、亚麻基 (18:3) 和 arachonyl (20:4) 不饱和的和多不饱和的脂肪醇的甘油单醚和丙二醇单醚。在某些优选方案中, 适用于本发明组合物的脂肪单醚包括月桂基甘油基醚、辛基甘油基醚、辛酰基甘油基醚、月桂基丙二醇醚、辛基丙二醇醚、辛酰基丙二醇醚、及其组合。不饱和的链优选具有至少一个顺式异构体形式的不饱和键。

[0119] 或者, 抗微生物脂类可以为 (C7-C14) 脂肪醇酯 (优选 (C2-C8) 羟基羧酸的 (C8-C12) 脂肪醇酯) (还称作 (C8-C12) 脂肪醇的 (C7-C14) 或 (C2-C8) 羟基羧酸酯)、(C2-C8) 羟基羧酸的 (C8-C22) 单或多不饱和脂肪醇酯 (还通常称作 (C8-C22) 单或多不饱和脂肪醇的 (C2-C8) 羟基羧酸酯)), 或其烷氧基化衍生物。羟基羧酸部分可以包括脂肪基和 / 或芳族基。例如, 水杨酸的脂肪醇酯是可能的。

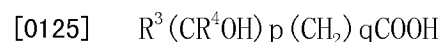
[0120] 对于某些实施方案, 抗微生物脂类为 (C2-C8) 羟基羧酸的 (C7-C14) 脂肪醇酯 (优选单酯) (优选 (C2-C8) 羟基羧酸的 (C7-C12) 脂肪醇酯 (优选单酯)), 更优选 (C2-C8) 羟基羧酸的 (C8-C12) 脂肪醇酯 (优选单酯)、(C2-C8) 羟基羧酸的 (C8-C22) 单或多不饱和脂肪醇酯, 或其组合。本文中, “单酯” 是指仅有一个烷基或芳烷基并因此具有游离羟基。

[0121] 羟酸通常具有一个羟基和一个羧基。它们优选选自如下所述的 α -羟酸和 β -羟酸。脂肪醇最优选为具有 7-14 个碳原子,最优选 7-12 个碳原子的直链或支链烷基醇,或 (C8-C22) 不饱和脂肪醇(优选 C12-C22) 不饱和(包括多不饱和)的脂肪醇)。

[0122] 羟基功能羧酸的脂肪醇酯优选由下式表示:



[0124] 其中: R^1 为 (C7-C14) 饱和烷基醇(优选 (C7-C12) 饱和烷基醇,更优选 (C8-C12) 饱和烷基醇)或 (C8-C22) 不饱和醇(包括多不饱和醇)的残基; R^2 为具有下式所示结构的残基:

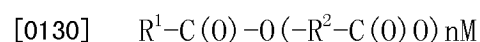


[0126] 其中: R^3 和 R^4 各自独立地为 H 或 (C1-C8) 饱和的直链、支链或环状烷基、(C6-C12) 芳基、(C6-C12) 芳烷基或 (C6-C12) 烷芳基(其中芳烷基和烷芳基的烷基是饱和的直链、支链或环状的),其中 R^3 和 R^4 可任选被一个或多个羧基团取代; $p = 1$ 或 2 ;且 $q = 0-3$;且 $n = 1, 2$ 或 3 。 R^3 可以包括一个或多个游离羟基,但是优选不含羟基。优选的羟基羧酸脂肪醇酯是得自 C8、C9、C10、C11 和 C12 的直链或支链烷基醇的酯。优选的羟酸通常具有一个羟基和一个羧基。

[0127] 示例性的羟基羧酸的脂肪醇酯包括但是不限于乳酸的 (C7-C14) 并优选 (C8-C12) 脂肪醇酯如乳酸辛酯、2-乙基己基乳酸酯(PURASOLVEHL,得自 Purac, Lincolnshire, IL), 十二烷基乳酸酯(CHRYSTAPHYL98,得自 ChemiCLaboratories, Canton, MA), 十二烷基乳酰基乳酸酯,2-乙基己基乳酰基乳酸酯;3-羟基丁酸、扁桃酸、葡糖酸、酒石酸和水杨酸的 (C7-C14) 并优选 (C8-C12) 脂肪醇酯。

[0128] 多元醇的脂肪酸酯和脂肪醚和/或脂肪醇的羟基羧酸酯可被烷氧化,优选通过常规方法乙氧化和/或丙氧化。烷氧化衍生物相对于每摩尔多元醇或羟基羧酸具有低于 5 摩尔的烷氧化物。化合物优选选自环氧乙烷、环氧丙烷、及其混合物,和类似的环氧乙烷化合物。上述的脂肪醇的脂肪酸酯、脂肪醚和羟基羧酸酯的烷氧化衍生物(例如在其余的醇基上被乙氧化和/或丙氧化的烷氧化衍生物)只要总的烷氧化保持相对较低则还可具有抗微生物活性。在具有至少一个游离 OH 基的抗微生物脂类酯和醚被乙氧基化的情况下,环氧乙烷的总摩尔数优选低于 5,更优选低于 2。

[0129] 或者,其它的抗微生物脂类包括 (C6-C14) 烷基羧酸和 (C8-C22) 单或多不饱和羧酸。这些抗微生物脂类包括 (C6-C14) 并优选 (C7-C12) 且更优选 (C8-C12) 直链或支链烷基羧酸如庚酸、癸酸、辛酸、十一碳烯酸、2-乙基己酸和月桂酸。这些通常称为脂肪酸。本文使用的术语“脂肪”包括在烷基酸和烯基酸(其可为直链或支链)中具有偶数和奇数个碳原子。还包括 (C8-C22) 单或多不饱和脂肪酸(即羧酸)。例子包括油酸、亚油酸、亚麻酸和花生四烯酸。其它抗微生物脂类包括这些羧酸与羟基官能烷基酸的酯(羧酸的烷基羧酸酯)如月桂酰基乳酸酯、辛酰基乳酸酯或己酰基乳酸酯。羟基官能羧酸的脂肪酸酯(即羧酸的烷基羧酸酯)优选由下式表示:



[0131] 其中: R^1 为 (C6-C14) 饱和烷基羧酸(优选 (C7-C12) 饱和烷基羧酸、更优选 (C8-C12) 饱和烷基羧酸)或 (C8-C22) 不饱和亚烷基羧酸(包括多不饱和羧酸)的残基, R^2 为由下式表示的羟基羧酸的残基:

[0132] $R^3(CR^4OH)_p(CH_2)_qCOOH$

[0133] 其中： R^3 和 R^4 各自独立地为H或(C1-C8)饱和直链、支链或环状烷基，(C6-C12)芳基或(C6-C12)芳烷基或(C6-C12)烷芳基(其中芳烷基和烷芳基的烷基为饱和的直链、支链或环状基团)，其中 R^3 和 R^4 可任选被一个或多个羧基取代； $p=1$ 或 2 ；且 $q=0-3$ ；且 $n=1,2$ 或 3 。 R^3 基团可包括一个或多个游离羟基。优选的羟基羧酸的脂肪酸酯是得自C8、C9、C10、C11和C12直链或支链烷基羧酸的酯。 M 是阳离子平衡离子如H、Na、K、Li、铵或质子化叔胺如三乙醇胺或季铵基团。 M 还可为多价的金属如Ca、Mg、Fe、等等，无论在何种情况下，需要化学计量比的脂类酯羧酸根与金属离子。

[0134] 羟基羧酸的脂肪酸酯优选通过用羟基官能烷基羧酸酯化(C6-C14)饱和直链或支链羧酸或(C8-C22)单或多不饱和脂肪酸获得。优选的这些抗微生物脂类包括(C2-C8)羟基羧酸的(C8-C12)脂肪酸酯、(C2-C8)羟基羧酸的(C8-C22)单或多不饱和脂肪酸酯，或其组合。

[0135] 烷基羧酸的烷基羧酸酯的市售的例子为PATRONIC122A(己酰基如酰基乳酸酯)，得自RITA Corp。这类中的其它优选化合物为2-乙基己酰基乳酸酯、月桂酰基乳酸酯和月桂酰基乳酰基乳酸酯。优选在疏水性组分和/或乳化剂/表面活性剂的存在下配制这些杀菌剂。

[0136] 羧酸的至少一部分优选以酸或质子化形式存在。这一形式比中性盐形式具有显著更大的活性。因为这些酸还可相对具有刺激性，因此，优选他们被配制在基于疏水性媒介物如润肤性油或矿脂中的组合物中，该组合物可任选含有亲水性组分。使用这些杀菌剂配制的水性组合物(或组合物的水相)的pH通常为3-8，最优选3-6。

[0137] 本发明的组合物包括适当浓度的一种或多种抗微生物脂类以产生所需的结果。这些组合物优选包括总量为至少0.01重量百分数(wt%)，更优选至少0.1wt%，更优选至少0.25wt%，更优选至少0.5wt%，更优选至少1wt%的这些物质，基于“准备用”或“使用的”的组合物的总重量。在优选方案中，他们存在的总量高达99wt%，如果它们在抗微生物剂组分以及媒介物中使用。通常，它们的用量不大于60wt%，更优选不大于50wt%，更优选不大于30wt%，更优选不大于20wt%，更优选不大于10wt%，基于“准备用”或“使用的”的组合物的总重量。

[0138] 许多抗微生物脂类在低于组合物的5wt%时是有效的。某些组合物可能具有更高浓度，如果它们意在用前稀释或如果抗微生物脂类用作媒介物。例如，某些在室温下为液体的抗微生物脂类可用于抗微生物剂组分和媒介物，因此可以高达90%或更高的浓度存在。

[0139] 本文所述的包括一种或多种脂肪酸单酯、脂肪单醚或其烷氧基化衍生物的优选的组合物还可包括少量的二或三脂肪酸酯(即脂肪酸的二酯或三酯)，二或三脂肪醚(即脂肪二醚或三醚)或其烷氧基化衍生物。优选地，这些组分存在的量不大于50wt%，更优选不大于40wt%，更优选不大于25wt%，更优选不大于15wt%，更优选不大于10wt%，更优选不大于7wt%，更优选不大于6wt%，更优选不大于5wt%，基于抗微生物脂类组分的总重量。例如，对于甘油的单酯、单醚或烷氧基化衍生物，优选存在不大于15wt%，更优选不大于10wt%，更优选不大于7wt%，更优选不大于6wt%，更优选不大于5wt%的甘油的二酯、二醚、三酯、三醚或其烷氧基化衍生物，基于组合物中存在的抗微生物脂类的总量。然而，正如下更详细解释的，如果制剂最初包括游离的甘油，因为酯交换反应，在原料中可容许更

高浓度的二酯和三酯。

[0140] 虽然在一些情况中希望避免二酯或三酯作为原料组分,在本文所述的某些组合物的制备中有可能使用相对纯的三酯(例如疏水性组分)并具有有效的抗微生物活性。

[0141] 在某些实施方案中,最优的抗微生物脂类组分包括甘油一月桂酸酯、甘油一癸酸酯、甘油一辛酸酯、丙二醇一月桂酸酯、丙二醇一癸酸酯、丙二醇一辛酸酯、2-乙基己基月桂酸酯、辛酰基乳酸酯、辛基乳酸酯、月桂基乳酸酯、及其组合。

[0142] 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微生物脂类。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微生物脂类不容易杀死通常处在水介质中或与水介质有关的组织内或组织上的微生物。在大多数组合物中,抗微生物脂类优选的引入量为至少 60%,优选至少 75%,更优选至少 100%,最优选至少 120%,基于 23°C 的疏水性组分的溶解度极限。这可方便地如下测定,在没有抗微生物脂类的存在下制备制剂,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微生物脂类直到发生沉淀而测定溶解度极限。本领域的技术人员可意识到对于精确测定必需避免超饱和溶液的产生。在亲水性凝胶剂和霜剂中,亲水性组分优选选择以具有抗微生物脂类溶解度大于水的溶解度。用这样的方式,媒介物组分可以促进抗微生物脂类扩散到组织以及存在于组织上的任何生物膜上或内。

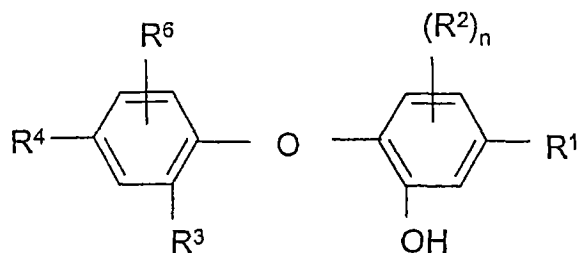
[0143] 酚类抗菌剂

[0144] 酚类抗菌剂组分包括有效量的一种或多种选自二苯醚类、酚类(包括卤代酚类)、双酚类、间苯二酚类、N-酰基苯胺类及其相容性组合中的抗菌剂。

[0145] 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,如多卤代羟基二苯醚类,更具体是含有多个卤素取代基的那些;酚类,包括简单的酚类,如苯酚、甲酚、邻苯基苯酚、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);间苯二酚类;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:

[0146] 1. 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:

[0147]



[0148] 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、 CH_3O^- 、 CN^- 、和 NH_2^- ; R^6 可以是氢、氯、溴、甲基、三氯甲基、 CH_3O^- 、 CN^- 、和 NH_2^- ; 和 n 是 1 或

2。

[0149] 2. 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。其它的酚类包括单烷基卤代苯酚和多烷基卤代苯酚和芳族卤代苯酚 (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、邻苯基乙基-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)。

[0150] 3. 间苯二酚类, 间苯二酚类包括间苯二酚及其衍生物, 这些化合物的例子包括甲基-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、4-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。

[0151] 4. 双酚类, 双酚类包括 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-氯苯基)硫醚。

[0152] 5. N-酰基苯胺类, 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。

[0153] 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 20wt%, 优选不大于 12wt%, 更优选不大于 8wt%, 甚至更优选不大于 6wt%。

[0154] 阳离子杀菌剂

[0155] 适用于本发明的阳离子杀菌剂包括例如; 双胍类和二双胍类, 如氯己啶及其各种盐, 包括但不限于二葡萄糖酸盐、二乙酸盐、二甲磺酸盐和二乳酸盐; 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, 苄索氯铵及其烷基取代衍生物、奥替尼啶, 及其相容性组合。

[0156] 本发明的组合物包括适当浓度的一种或多种抗微生物剂 (优选杀菌剂) 以产生所需的结果。这些组合物优选包括的抗微生物剂 (优选杀菌剂) 为至少 0.2 重量百分比 (wt%), 更优选至少 0.25wt%, 更优选至少 0.35wt%, 更优选至少 0.5wt%, 更优选至少 1、至少 2 或至少 3wt%, 基于“备用”或“使用的”组合物的总重量。在优选方案中, 抗微生物剂的存在总量为不大于 40wt%, 优选不大于 30wt%, 更优选不大于 15wt%, 更优选不大

于 10, wt%, 更优选不大于 6wt%, 基于“准备用”或“使用的”组合物计算。然而, 在室温下为液体的抗微生物剂可用作媒介物并且因此以高达约 99% 的量存在。例如, 许多在室温为液体的抗微生物脂类对皮肤和粘膜组织无刺激性并且因此可用作媒介物。例如, 丙二醇的 C8-C12 脂肪酸酯、2-乙基己基甘油醚、乳酸的 C8-C12 的支链和直链的烷基醇酯都是可以高浓度使用的液体。某些在室温下为固体的抗微生物脂类还可以较高浓度使用, 如果与防止结晶或使结晶最小化的组分混合使用时。这些“结晶抑制剂”可包括在室温下为液体的酯、醚和二醇。在其它情况中, 组合物可以包括更高浓度的抗微生物剂, 如果它们意在用前稀释。

[0157] 本发明的抗微生物剂 (优选杀菌剂) 可单独使用或组合使用, 从而有效地杀死组织上的微生物。抗微生物剂 (优选杀菌剂) 的某些组合可特别有用, 而其它的可导致不稳定的制剂或抗微生物活性的钝化。另一方面, 其它的抗微生物剂组合可能产生增强效果或协同效果。

[0158] 抗微生物剂的某些组合可特别有用, 而其它的可导致不稳定的制剂或抗微生物活性的钝化。例如, C6 和更高级脂肪酸可如下所述增强脂肪酸甘油一酯杀菌剂的活性。

[0159] 渗透剂

[0160] 还可使用渗透剂用于促进组合物的完全或部分地扩散, 但是优选至少促进抗微生物脂类、优选如果存在的增强剂和如果存在的第二活性剂和如果存在的表面活性剂能扩散通过鼓膜进入中耳和内耳, 从而杀死或灭活微生物和减少耳组织的炎症。渗透剂是通过增加鼓膜和 / 或周围组织对抗微生物剂组分和如果存在的药理学活性剂的渗透性而增强杀菌剂扩散进入中耳的化合物, 以增加药物扩散通过鼓膜进入中耳内的组织和液体的速率。应当注意到中耳一般不含液体, 但是在中耳炎期间, 室可部分地或完全装满液体, 大部分是由于炎症性反应。优选地, 抗微生物剂组分能扩散进入这些液体并杀死或灭活微生物。而且, 优选抗微生物剂组分和 / 或表面活性剂组分能降低中耳内的液体的表面张力以促进排水。渗透剂通过逆向破坏或通过改变 TM 的生理化学性质而增加渗透性, 从而减少其扩散阻力。这一过程可类似于关于皮肤的报道 (Osborne D W, Henke J J, Pharmaceutical Technology, November 1997, pp 58-86)。

[0161] 优选的渗透剂是无毒的、无刺激性的、非敏化和不产生粉刺的 (non-comedogenic)、容易在水中乳化、增溶制剂组分如抗微生物脂类、增强剂和表面活性剂组分 (如果存在) 的良溶剂、具有高的正铺展系数, 对干燥和润湿组织是良好的润湿剂, 并且在约 3-8 的 pH 范围内的水解是稳定的。优选的渗透剂是水不溶性的。渗透增强组分可以 0-99% 的浓度使用。在一些优选方案中, 渗透剂是媒介物。在其它实施方案中, 渗透剂的存在量为至少 2wt%、更优选 4wt%、最优选 8wt%。在其它实施方案中, 渗透增强剂与抗微生物脂类组分组合存在的总浓度为至少 2wt%、更优选 4wt%、最优选 8wt%。

[0162] 渗透剂的例子包括但是不限于: 低级醇 (C1-C4 烷基醇) 如乙醇和异丙醇; 多元醇如聚乙二醇、聚丙二醇、聚丁二醇以及由超过一种的烷基环氧化物形成的二醇, 包括嵌段和无规共聚物、柠烯、萜烯、二氧杂环戊烷; 二醇, 优选具有 2-6 个羟基, 如丙二醇、二丙二醇、丁二醇、和甘油; 亚砷, 如二甲基亚砷 (DMSO) 和甲基十二烷基亚砷; 酰胺, 如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺; 酮; 油酸酯, 如三油精和聚乙二醇油酸酯如 PEG-5 油酸酯; 各种烷酸, 如辛酸; 内酰胺化合物, 如氮酮和 N-甲基吡咯烷酮; 具有 8-22 个碳原子的长链的支链或直链饱

和或不饱和醇,如油醇、亚油醇、瓢儿菜醇、辛醇、十二醇、及其聚乙氧基化衍生物(通常相对于每摩尔长链醇具有 2-40 摩尔的环氧乙烷单元);二烷基氨基乙酸酯,及其混合物。这些渗透剂的使用在例如美国专利 6,093,417 中公开,该专利作为参考并入本文。优选的递送增强组分包括月桂醇、月桂酰胺 DEA、月桂基吡咯烷酮-5-羧酸酯;棕榈酸抗坏血酸酯;甘油;四甘醇(. α .-[(四氢-2-呋喃基)甲基]-. ω .-羟基-聚(氧基-1,2-乙烷二基))、十二烷二醇(即 1,2-十二烷二醇)及其混合物。特别优选的渗透剂是长链直链或支链烷基或烯基醇或酸(C8-C36)的烷基酯、芳烷基酯和烷芳基酯,如短链烷基或芳基酯(C1-C6)和它们的聚乙氧基化衍生物(特别有些选的亚类是烷基醇的苯甲酸酯如 C12-C15 烷基苯甲酸酯,其作为 FINSOLV TN 购自 Finetex Inc., Elmwood Park, NJ);C4-C12 二醇或二酸的短链烷基或芳基酯(C1-C6),其任选在可被取代的位置被 -OH 取代;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和聚乙二醇的烷基或芳基 C1-C9 酯;聚丙二醇的 C12-C22 烷基酯或醚;聚丙二醇/聚乙二醇共聚物的 C12-C22 烷基酯或醚;和聚醚聚硅氧烷共聚物。

[0163] 人们注意到,本文公开的许多表面活性剂还可显著地增强抗微生物剂组合物或其组分的渗透。例如,许多磺化表面活性剂公知可破坏角质层并帮助增强活性成分渗透进入和通过皮肤。对于本发明的目的,这些组分仍被认为是表面活性剂。包括表面活性剂的组合物可能不需要另外的渗透剂。同样地,本文公开的一些疏水性和/或亲水性组分还可显著地增强抗微生物剂组合物或其组分的渗透。

[0164] 还需要注意,许多抗微生物脂类自身是两性的并可能改善对 TM 的渗透通过。因此,具有高含量抗微生物脂类的组合物可能不需要另外的渗透剂。

[0165] 增强剂组分

[0166] 本文所述的组合物优选包括增强剂(优选协同增效剂)以增强抗微生物活性,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,增强剂通过使抗微生物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 -羟酸、 β -羟酸、其它羧酸、酚类化合物(如某些抗氧化剂但并不是对羟基苯甲酸酯类)、单羟基醇、螯合剂(不是 EDTA)、二醇醚(即,醚二醇)、或糖和/或糖醇。如果需要,可使用增强剂的多种组合。

[0167] α -羟酸、 β -羟酸、和其它羧酸增强剂优选以它们的质子化的游离酸形式存在。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 -羟酸、 β -羟酸或其它羧酸增强剂,以酸化或缓冲制剂在保持抗微生物活性的 pH。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。如下给出的浓度假定情况就是如此。

[0168] 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%,更加优选大于 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 -羟酸、 β -羟酸、其它羧酸、螯合剂、酚类、醚二醇、和(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。

[0169] α -羟酸、 β -羟酸、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 -羟酸、 β -羟酸、和其它羧酸增强剂,以及含羧酸基团的螯合剂,优选以每 100 克配制的组合物不大于 75 毫摩尔、更优选以每 100 克不大于 50 毫摩尔、最优选以每 100 克不大于 25 毫摩尔的浓度存在。

[0170] 增强剂组分的总浓度相对于抗微生物剂组分的总浓度,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油脂中是不溶的。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地稳定组合物,并且还改善了抗微生物活性。这些亲水性组分在下文描述。

[0171] 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。这可通过使用使抗微生物剂不明显出现分层(例如沉降或乳化)的具有足够粘度的组合物而实现。

[0172] α -羟酸。 α -羟酸是通常由下式表示的化合物:

[0173] $R^5(CR^6OH)_nCOOH$

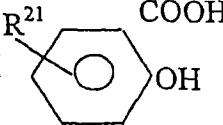
[0174] 其中: R^5 和 R^6 独立地为H、(C1-C8)烷基(直链、支链、或环状)、(C6-C12)芳基、(C6-C12)芳烷基或(C6-C12)烷芳基(其中芳烷基或烷芳基中的烷基为直链、支链、或环状的),其中 R^5 和 R^6 可任选被一个或多个羧酸基团取代;并且 $n = 1-3$,优选 $n = 1-2$ 。

[0175] α -羟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、葡萄糖酸、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 -羟酸选自:乳酸、扁桃酸、和苹果酸,及其混合物。其它适当的 α -羟酸在美国专利 5,665,776(Yu)中描述。

[0176] 一种或多种 α -羟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%,更加优选至少 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,为不大于 10wt%,更优选不大于 5wt%,更加优选不大于 3wt%。较高的浓度可变得具刺激性。

[0177] α -羟酸增强剂对总的抗微生物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 -羟酸增强剂对总的抗微生物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 -羟酸增强剂对总的抗微生物剂抗微生物剂的比例范围优选为 1 : 12 到 1 : 1。

[0178] β -羟酸。 β -羟酸是通常由下式表示的化合物:

[0179] $R^7(CR^8OH)_n(CHR^9)_mCOOH$ 或 

[0180] 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。

[0181] β -羟酸的例子包括但不限于：水杨酸、 β -羟基丁酸、托品酸、4-氨基水杨酸和曲索卡酸。在某些优选方案中，可用于本发明组合物中的 β -羟酸选自：水杨酸、 β -羟基丁酸、及其混合物。其它适当的 β -羟酸在美国专利 5,665,776 (Yu) 中描述。

[0182] 一种或多种 β -羟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，为不大于 10wt%，更优选不大于 5wt%，并且甚至更优选不大于 3wt%。较高的浓度可具刺激性。

[0183] β -羟酸增强剂对总的抗微生物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 -羟酸增强剂对总的抗微生物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 -羟酸增强剂对总的抗微生物剂组分的比优选为 1 : 15 到 1 : 1。

[0184] 在含低浓度水的体系中，或在基本上不含水的体系中，酯化可能是羧酸的含增强剂损失的主要途径。因此，某些 α -羟酸 (AHA) 和 β -羟酸 (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，与组合物中的其它组分诸如例如酯型抗微生物液体或其它酯发生酯化。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。苯甲酸和取代的苯甲酸类不包括羟基，不是羟酸，也由于降低的形成酯基团的倾向而被优选。

[0185] 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。这些包括通常含等于或低于 16 个碳原子，优选等于或低于 12 个碳原子的烷基、芳基、芳烷基或烷芳基羧酸。这些中的优选类别可以由下式表示：

[0186] $R^{10}(CR^{11})_nCOOH$

[0187] 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、含有芳基和烷基的 (C6-C16) 基团（其可为直链、支链或环状基团），其中 R^{10} 和 R^{11} 可任选被一个或多个羧酸基取代；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。示例性的酸包括但不限于：醋酸、丙酸、苯甲酸、苄酸 (benzylacid)、壬基苯甲酸等。特别优选苯甲酸。

[0188] 除了 α -羟酸或 β -羟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%，更加优选至少 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%。

[0189] 除了 α -羟酸或 β -羟酸之外的羧酸的总浓度对抗微生物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。

[0190] **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)(不含抗生素)及其盐($\text{EDTA}(\text{Na})_2$ 、 $\text{EDTA}(\text{Na})_4$ 、 $\text{EDTA}(\text{Ca})$ 、 $\text{EDTA}(\text{K})_2$))、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、亚乙基二(氧基亚乙基次氨基)四乙酸、乙二醇醚二胺四乙酸、亚乙二醇-0,0'-二(2-胺基乙基)-N,N',N'-四乙酸(HETA)、聚乙二醇二胺四乙酸、1-羟基乙烯、1,1-二膦酸、和二亚乙基三胺五(亚甲基膦酸)。任何的这些螯合剂还可以它们的部分盐或完全盐形式使用。某些羧酸,特别是 α -羟酸和 β -羟酸,还可作为螯合剂发挥作用,例如苹果酸、柠檬酸和酒石酸。

[0191] 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,结合有铁的蛋白质包括如乳铁蛋白和铁传递蛋白。含铁细胞包括如 enterochlin、肠菌素(enterobactin)、vibriobactin、anguibactin、pyocelin、pyoverdin 和 aerobactin。

[0192] 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、酒石酸及其混合物。

[0193] 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%,更加优选至少 0.1wt%,并且甚至更优选至少 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 -羟酸或 β -羟酸之外的)总浓度对抗微生物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,按照重量基础计算。

[0194] **酚类增强剂化合物**。酚类化合物增强剂(即,酚或酚衍生物)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:

[0195]



[0196] 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。

[0197] 酚类化合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-羟基苯基苯酚、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,及其组合。优选的酚类化合物是具有上述通式结构的酚类物质,其中 $\text{R}^{13} = \text{H}$,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 R¹² 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。

[0198] 一种或多种酚类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%。

[0199] 酚类化合物的总浓度对抗微生物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,按照重量基础计算。

[0200] 通常遵守上述的关于酚类化合物的浓度,除非希望使用要随后稀释的浓缩制剂。另一方面,酚类化合物和抗微生物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。

[0201] 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)。其它可用的醇包括苧醇和薄荷醇。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。

[0202] 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%,更加优选至少 15wt%,并且甚至更优选至少 20wt%,甚至更优选至少 25wt%。

[0203] 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 90wt%,更优选不大于 70wt%,甚至更优选不大于 60wt%,并且甚至更优选不大于 50wt%。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%。

[0204] 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%。

[0205] 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:



[0207] 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,还有许多可得自 Dow Chemical, Midland MI。

[0208] 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%。

[0209] 糖和糖醇

[0210] 适当的糖可以包括单糖和二糖。适当的单糖包括但是不限于甘露糖、木糖、麦芽糖、山梨糖,和它们的相应的糖醇,甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇和山梨醇。在某些优选方案中,糖选自甘露糖、木糖、甘露醇、木糖醇、及其组合。在某些实施方案中,糖为木糖醇和葡萄糖的二糖。对于二糖,糖的至少一种优选是本文所列举的适当的单糖之一。第二糖单元可选自在食品中常用的任何适当的糖,如,但不限于葡萄糖、果糖、甘露糖、木糖、半乳糖、山梨糖和山梨醇。

[0211] 在本文所述的组合物中可以适当的水平使用一种或多种糖或糖醇以产生所需结果。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 0.5wt%,优选至少 1.0%。在优选方案中,他们存在的量,基于准备好了的组合物的重量,为不大于 20wt%。

[0212] 表面活性剂

[0213] 本发明的组合物可以任选地包括至少一种表面活性剂(即,表面活性剂组分)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。待润湿的表面可以是组织和/或要插入体内的器械。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。

[0214] 某些乙氧基化表面活性剂可以减少或消除抗微生物剂组分的抗微生物效力。例如,一些抗微生物液体组分可通过某些聚乙氧基化表面活性剂灭活。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微生物剂组分是相容的,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 售卖的产品不相容并且甚至在微生物学测定中可用于抵消抗微生物剂。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。

[0215] 应当注意到,某些抗微生物剂是两性分子并且可能具有表面活性。例如,本文所述的某些抗微生物烷基单甘油酯具有表面活性。对于本发明的某些实施方案,认为抗微生物剂组分与“表面活性剂”组分是有区别的。另外,某些碘载体可通过将碘与表面活性剂如聚乙氧基化表面活性剂(如聚乙氧基化壬基苯酚)混合制备。对于本发明的目的,引入到碘载体中的表面活性剂不认为是表面活性剂但是被认为是抗微生物剂组分的一部分。优选的非离子聚乙氧基化表面活性剂是 HLB(即,亲水性对亲脂性的平衡值)为至少 4,更优选至少 8 的并具有烷基、芳烷基或芳基的那些表面活性剂。更优选的表面活性剂的 HLB 为至少 12。最优选的聚乙氧基化表面活性剂的 HLB 为至少 15;然而,具有更低或更高 HLB 的表面活性剂仍可用于本文所述的组合物中。

[0216] 优选的表面活性剂还具有大于 0.5×10^{-3} 摩尔/升的临界胶束浓度,优选大于 1×10^{-3} 摩尔/升,最优选大于 2×10^{-3} 摩尔/升。其它优选的表面活性剂不形成胶束,如 POLOXAMER 表面活性剂。

[0217] 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。

[0218] 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。在优选的实施方案中,它们存在的总量,基于准备用的组合物的总重量,为至少 0.1wt%,更优选至少 0.5wt%,更优选至少 1.0wt%。本文所述的许多组合物试图留在需要治疗的组织上,如去集落化尿道组织。因此,为了避免刺激,在优选实施方案中,它们存在的总量,基于准备用的组合物的总重量,为不大于 10wt%,优选不大于 5wt%,并且更优选不大于 3wt%,并且甚至更优选不大于 2wt%。表面活性剂的总浓度对抗微生物剂的总浓度的比,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,按照重量基础计算。

[0219] 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:任选聚氧亚烷基化的伯、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),及其混合物。

[0220] 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、和烷基卤化吡啶鎓以及其它的阴离子反离子,如但不限于 C1-4 烷基硫酸酯,如但不限于硫酸甲酯和硫酸乙酯,及其混合物。

[0221] 胺氧化物表面活性剂

[0222] 还特别优选胺氧化物表面活性剂,其在较低 pH 或非离子或较高 pH 下可以是阳离子性的,包括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:

[0223] $(R^{14})_3-N \rightarrow O$

[0224] 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 AMMONYXLO、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。制得注意的是,胺氧化物表面活性剂在较低 pH 值下它们被质子化后以阳离子表面活性剂发挥作用。胺氧化物表面活性剂可以其质子化或非质子化形式使用。

[0225] 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,可用于本发明组合物中的阴离子表面活性剂选自:

[0226] 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、仲烷基磺酸盐、仲烷基硫酸盐、等等。这些中有许多可由下式表示:

[0227] $R^{14}-(OCH_2CH_2)_n(OCH(CH_3)CH_2)_p-(Ph)_a-(OCH_2CH_2)_m-(O)_b-SO_3^-M^+$, 和

[0228] $R^{14}-CH[SO_3^-M^+]-R^{15}$

[0229] 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 C_8 ; R^{15} 为(C_1-C_{12})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。

[0230] 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(C_8-C_{22})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);仲烷基磺酸盐,如Hostapur SAS,其是($C_{14}-C_{17}$)仲烷基磺酸盐(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($C_{12}-C_{16}$)酯钠和2-磺基($C_{12}-C_{16}$)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Aerosol10T from CyteC Industries。也可以使用助水溶物,如DOWFAX助水溶物,得自Dow chemical 或其它的二苯基氧化物表面活性剂。

[0231] 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:

[0232] $R^{14}-(Ph)_a-O(CH_2CH_2O)_n(CH_2CH(CH_3)O)_p-P(O)[O^-M^+]_r$

[0233] 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., Parsipanny, NJ,及其混合物。

[0234] 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:

[0235] 1. 羧酸铵两性分子。该类别的表面活性剂可由下式表示:

[0236] $R^{17}-(C(O)-NH)_a-R^{18}-N^+(R^{19})_2-R^{20}-COO^-$

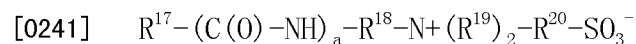
[0237] 其中: $a=0$ 或 1 ; R^{17} 为(C_7-C_{21})烷基(饱和的直链、支链或环状基团)、(C_6-C_{22})

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 R^{17} 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; R^{19} 为 H 或 (C1-C8) 烷基 (饱和的直链、支链或环状基团), 其中 R^{19} 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、和胺基以及 (C6-C9) 芳基或 (C6-C9) 芳烷基或烷芳基取代; 以及 R^{18} 和 R^{20} 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。

[0238] 更优选地, 在上式中, R^{17} 为 (C1-C18) 烷基, R^{19} 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 R^{19} 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。

[0239] 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丙基甜菜碱 (在商品名 MACKAM CB-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.)。

[0240] 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:



[0242] 其中 $R^{17}-R^{20}$ 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, 因为磺酸根在低得多的 pH 值下将保留离子化形式。

[0243] 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萄糖苷、烷基聚葡萄糖苷、多羟基脂肪酸酰胺、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)、乙氧基化脂肪酸 (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 (亚乙基氧基) 乙醇, 得自商品名 NONIDET P-40 下, 两者都来自 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。

[0244] 亲水性组分

[0245] 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微生物剂组分和 / 或增强剂组分在组合物中的增溶和 / 或物理地稳定、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得在表面

上获得更多的抗微生物剂,或使抗微生物剂更迅速地扩散到膏剂的表面。对于在亲水性组分中至少部分溶解的抗微生物剂尤其如此。亲水性组分还可帮助具有较差水溶性的抗微生物剂扩散进入组织。这可以帮助从组织上消除严重集落化或被生物膜集落化的微生物和/或在组织表面下甚至在哺乳动物细胞内隐藏的微生物。

[0246] 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。

[0247] 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。

[0248] 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%,更加优选至少 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。

[0249] 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、和水溶性或水可分散的酯。更优选地,亲水性组分包括多元醇。

[0250] 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。

[0251] 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、乳酸甲酯、乳酸乙酯、聚乙氧基化二醇的酯,及其组合。

[0252] 水可分散的亲水性组分包括在室温下为固体、液体、凝胶或蜡状的化合物,特别地,特别优选在室温下为液体、凝胶或膏剂的那些水可分散的亲水性媒介物。优选可分散的媒介物通常包括两亲化合物如聚烷氧基化醚和酯。例如,特别优选的组分包括聚乙氧基蓖麻油(或氢化蓖麻油)、饱和或不饱和脂肪醇的聚乙氧基化酯或醚如 PEG 6 油酸酯(oleth-6)、PEG 8 二油酸酯等等。该类中还混有烷氧基化聚合物。例如,水可分散的泊洛沙姆、反向泊洛沙姆、在任何具有 2-6 个醇基的二醇上启动的环氧乙烷和环氧丙烷的无规和嵌段共聚物,聚丙二醇或聚乙二醇(PEG)的聚氨酯聚合物,脂肪酸的 PEG 酯,聚乙氧基化多羟基官能二醇酯如聚乙氧基化甘油一、二和三酯,脱水山梨醇一、二和三酯,和聚甘油脂肪酸酯。在一些优选方案中,可分散的媒介物可为抗微生物剂组分。例如,PEG 3 甘油一酯或 PEG 5 丙二醇脂肪酸酯可具有抗微生物活性并且也可用作媒介物。在大多数实施方案中,含

水率低于组合物的 20wt%，优选低于 10wt%，更优选低于 5wt%。

[0253] 在某些优选方案中，可用于本文所述组合物中的亲水性组分包括选自多元醇的那些，特别是甘油和丙二醇，及其混合物。最优选地，亲水性组分选择为与存在的任何多元醇抗微生物剂的脂肪酸单酯的多元醇部分匹配。例如，如果抗微生物剂是甘油一月桂酸酯（月桂酸甘油单酯），最优选的亲水性组分是甘油。用这样的方式，可与载体溶剂内发生的任何酯交换反应不产生不希望的副产物。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。

[0254] 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，当需要更快的杀灭速率时，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%。

[0255] 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”。

[0256] 对于某些应用，可能希望将这些抗微生物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的、可溶胀的或不可溶的（优选不可溶的）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。

[0257] 如果在某些实施方案中使用水，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%，并且甚至更优选低于 1wt%。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，更加优选至少 10,000cps，更加优选至少 20,000cps，更加优选至少 50,000cps，更加优选至少 75,000cps，更加优选至少 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℃、优选 35℃或高达 37℃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。

[0258] 在本发明某些实施方案中，组合物的粘度为至少 20cps，优选至少 100cps，其通过本文所述的粘度试验测得。优选较高粘度以减少移动以及提供固着性（对抗被流体的除去）以确保长期的抗微生物活性。

[0259] 疏水性组分

[0260] 本发明的某些优选组合物还包括一种或多种疏水性材料。在某些实施方案中，疏水性组分可以与抗微生物剂组分相同。例如，当抗微生物剂组分是抗微生物剂液体时，

这种组分还可用作输水性组分。疏水性材料通常为有机化合物,其在 23℃ 下为液体、胶状物质、半固体或固体,并且在水中具有溶解度低于 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。

[0261] 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。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、蓖麻油、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。其它可用的软化剂包括苯甲酸的(C2-C15)烷基酯、脂肪醇如硬脂醇或鲸蜡醇、和羊毛脂 SUP 或羊毛脂衍生物。对于某些特别优选的方案,疏水性组分是矿脂。

[0262] 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 50wt%,优选至少 70wt%,甚至更优选至少 80wt%。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”。

[0263] 任选的添加剂

[0264] 本发明的组合物可另外以本领域确立的方式及其本领域确立的浓度使用常用在药物组合物中的助剂组分。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、退热药、收敛药、局部麻醉剂、止痛剂、甾体化合物、非甾体抗炎药、或其它抗炎药、钠通道阻滞剂、等等),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、香料、润滑剂、增稠剂、稳定剂、皮肤渗透剂、防腐剂、或抗氧化剂。在某些实施方案中,本发明的组合物包括麻醉剂或止痛剂。

[0265] 特别优选类别的药理学活性材料是抗炎剂。这些可选自在美国专利申请公开 2004/0126414 中列举的那些中的任一种。优选的麻醉剂包括,例如,氨苯乙酯、苦味酸氨苯

丁酯、丁卡因、辛可卡因、丙胺卡因、依替卡因、甲哌卡因、布比卡因和利多卡因。优选的非甾体抗炎药包括,例如, detoprofen、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、非诺洛芬、氟比洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、mechlofenamate、甲芬那酸、美洛昔康、nabumeone、萘普生钠、奥沙普秦、吡罗昔康、舒林酸、tolmeting、塞来昔布、罗非昔布、水杨酸胆碱、salsate、水杨酸钠、水杨酸镁、阿司匹林、布洛芬、对乙酰氨基酚、对乙酰氨基酚和伪麻黄碱。优选的甾体化合物包括,例如,氢化可的松、泼尼松、氟泼尼龙、曲安西龙、地塞米松、倍他米松、可的松、强的松、甲基氢化泼尼松、氟轻松、氟氢缩松、丙酮化合物和氟米龙。

[0266] 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。

[0267] 还可以理解的是,可包括并考虑另外的抗微生物剂、消毒剂、或抗生素。这些包括例如,“唑类”抗真菌药,包括克霉唑、咪康唑、益康唑、酮康唑、三氯生、及其盐;等等。然而,优选的组合物由于可能形成抗药性而不含抗生素和抗原。

[0268] 在某些实施方案中,本发明的组合物包括第二活性剂,该第二活性剂包括局部麻醉剂、止痛剂、抗炎药、退热药、或其组合。

[0269] 制剂和制备方法

[0270] 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、苕基醇、苯扎氯铵和其它的季铵表面活性抗微生物剂、卤化甲酚、甲基氯代异噻唑啉酮,等等,及这些化合物的组合。

[0271] 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),以便在延长时段内递送抗微生物到所需部位,即便是在出汗、排泄(例如炎性和耳屎分泌物)或轻度灌洗存在的条件下。本发明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或几乎无水的;(2)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或几乎无水的;(3)水基制剂;(4)净组合物。不同类型的组合物在以下进一步讨论。

[0272] (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微生物剂组分,其任选地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。可方便地选择可溶性增强剂以确保物理稳定性。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微生物剂在矿脂中配制时,许多增强剂和表面活

性剂在高于 85℃ 下溶解在矿脂中 ;然而,当冷却时,增强剂和 / 或表面活性剂结晶或从溶液析出沉淀,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%、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或悬浮剂形式 (或两种形式都有),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。在各种系统中,将不溶性组分悬浮在媒介物中是可接受的。

[0273] 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 / 或抗微生物剂组分的释放。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%,从而使存在的抗微生物剂的化学降解最小化。

[0274] 而且,已经发现,当抗微生物剂组分是基于甘油或丙二醇的酯的抗微生物脂类时,特别希望的是,包括酯以在亲水性组分中使用甘油或丙二醇。最优选使用与抗微生物脂类的二醇部分相同的亲水性化合物,例如,丙二醇与丙二醇酯使用,甘油与甘油酯使用。用这样的方式,抗微生物脂类酯与亲水性化合物的酯交换不会导致另外的化学物质的存在。事实上,曾有证据表明,当与作为亲水性化合物的甘油一起配制时,纯度为 95% 的甘油一月桂酸酯,由于二酯与甘油的酯交换形成二的单酯从而导致生成另外的甘油一月桂酸酯。为此,可最初使用含有大量二酯的低品级的甘油酯配制,只要它在生产和 / 或储存期间发生酯转移,产生的制剂包括基于抗微生物脂类的总重量低于 15% 二酯和优选低于 5% 二酯即可。

[0275] 这些制剂可以通过首先加热疏水性组分到 85℃,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℃,并添加可能高于其熔点 (如果适宜的话并且低于将导致组分显著降解的温度) 的抗微生物剂组分而相对容易地制备。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) 并在添加抗微生物剂组分之前或之后添加到疏水性组分中。如果抗微生物剂组分或者疏水性组分在室温下是固体,在确保所有组分熔融或溶解所需的最低温度下进行。如果抗微生物剂组分不溶解,简单地确保均一和稳定分散就足够了。应当避免在高温下将含酯抗微生物剂 (如油或抗微生物液体) 长时间暴露于包括酸或羟基的组分 (如增强剂) 下,从而防止发生酯交换反应。除非有意地使用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的情况。因此,本发明提供生产方法。一个优选方法包括 :在混合下将增强剂组分溶解或分散在亲水性组分中 ;在混合下将疏水性媒介物和溶解或分散有增强剂组分的亲水性组分合并形成混合物 ;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) ;在将其与亲水性组分以及增强剂组分混合物之前或之后,添加抗微生物剂组分到混合物 ;并在添加抗微生物剂组分之前或之后冷却该混合物。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 :将增强剂组分和疏水性媒介物混合形成混合物 ;在将其与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) ;用混合法添加抗微生物剂组分到混合物 ;并在添加抗微生物剂组分之前或之后冷却该混合物。

[0276] 制得注意的是,在前面涉及具有疏水性媒介物的无水的或几乎无水的制剂的讨论中,亲水性能够组分可以部分地或完全地用可分散的两性组分代替。

[0277] 令人惊讶的是,已经发现这些组合物比使用完全亲水性组分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。最优选地,设计用于其中排泄是所担忧的耳的制剂在室温下可配制成凝胶剂,其具有显著的屈服点(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的最低温度。在大多数情况下,组合物将作为具有较低粘度的液体滴耳剂形式施用,所述粘度例如低于 500cps,并且通常低于 200cps。

[0278] 同样地,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,因为所述组织可能会更刺激患者觉其觉得显著痛于之前存在的疼痛。用于希望具有较高粘度的区域中时,特别优选的媒介物是熔点大于 30°C、优选大于 40°C 的白矿脂 USP。还可使用蜡膏。

[0279] (2) 油包水型乳剂:本发明的抗微生物剂组分可与增强剂和表面活性剂组合配制油包水型乳剂。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国际公开 W02003/028767 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。在另一个容器 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(例如冷却到 < 40°C),或其使其静置,直至内容物保持均一混合。如果抗微生物剂是热敏感的,在降温期间在混合下添加抗微生物剂。如果抗微生物剂不是热敏感的,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。

[0280] (3) 亲水性媒介物或可分散媒介物:本发明的抗微生物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),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。同样地,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以容易施用,特别是用在尿道或集落化 / 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 (PEG400-1000) 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。

[0281] 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。这些亲水性或可分散膏剂可迅速水合和 / 或熔融或者失去粘性以迅速湿润耳道和 / 或鼓膜和 / 或咽骨管。优选这些组合物的粘度为至少 500 厘泊 (cps),更优选至少 1,000cps,甚至更优选至少 10,000cps,甚至更优选至少 20,000cps,甚至更优选至少 30,000cps,甚至更优选至少 50,000cps。这些组合物可具有超过 100,000cps 的粘度。粘度可以通过粘度试验中所述进行测量。优选的制剂在室温具有高粘度,但是在施用于 23-37℃ 的哺乳动物组织后,由于温度、水合、其它因素或它们的组合,其粘度显著降低。

[0282] 对于许多其中组合物将作为具有较低粘度的液体滴耳剂形式进行施用的应用,例如,粘度低于约 500cps 并通常低于约 200cps。在这些组合物中增稠剂可能不是必需的。

[0283] (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微生物剂到所需部位,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微生物剂组合物是相容的,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。

[0284] 当作为滴耳剂施用时,本发明的组合物优选具有的粘度比水大,从而用于帮助组合物保持在组织上。优选地,滴耳剂类型的本发明的组合物的粘度为至少 5 厘泊 (cps),更优选至少 10cps,甚至更优选至少 25cps,甚至更优选至少 50cps,甚至更优选至少 100cps,甚至更优选至少 500cps,更优选至少 1000cps。粘度通过粘度试验所述进行测定。优选的制剂即使在施用于 32-37℃ 的哺乳动物组织上后仍具有大于 5cps 的粘度。因为某些任选组分如增强剂、亲水性化合物、疏水性化合物等可影响粘度(消极或积极),测量的粘度是最终组合物的粘度。

[0285] 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。

[0286] 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%。

[0287] 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),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。

[0288] 增稠剂体系可以从一种或多种非离子、阳离子、阴离子、两性离子或缔合聚合物(associative polymers)制备,只要它们与组合物的抗微生物液体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 值时增稠不好。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(丙烯酸酯二甲基牛磺酸铵/behent-25 甲基丙烯酸酯交联聚合物)和 ARISTOFLEX ASV(丙烯酸酯二甲基牛磺酸铵/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。

[0289] 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 下实施良好。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。如果组合物的 pH 高于酸性基团的 pKa 时,具有磺酸或膦酸基团的增稠剂也是适合的,使得其至少部分离子化。

[0290] 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、缔合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。

[0291] 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。

[0292] 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 -羟酸如乳酸、葡糖酸、苯甲酸、扁桃酸等)、(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)。

[0293] 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。

[0294] 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缔合聚合物。

[0295] 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。

[0296] 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。

[0297] 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 16 个碳原子。这些聚合物的例子描述如下。

[0298] 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。

[0299] 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。

[0300] 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,如瓜尔羟丙基氯化三铵(购自 Rhone-Poulenc, 商品名 JAGUAR)。

[0301] 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阳离子电荷密度相当高——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, 离子优选为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、和 $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$, 其中 $n = 0-4$ 。

[0302] 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的包括四元丙烯酸均聚物的非离子单体共聚合, 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。

[0303] 另一有用的可溶性阳离子聚合物是与聚丙烯腈链段结合的聚 (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。

[0304] 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) 命名为 Polyquaternium-16。该材料购自 BASFWyandotte Corp. (Parsippany, NJ., USA), 商品名为 LUVIQUAT (例如, LUVIQUAT FC370)。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。

[0305] 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 KLUCEL (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。

[0306] 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 Clariant Corp. 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。

[0307] 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、膦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。

[0308] 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,基于干燥聚合物的重量,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。抗衡离子优选为 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。

[0309] 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)。

[0310] 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。

[0311] 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。

[0312] 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。角叉菜胶是特别优选的具有磺酸基的聚合物。

[0313] 缔合聚合物。可使用缔合聚合物来增稠本发明的组合物。这些聚合物增稠是疏水性侧链的疏水性或范德华力缔合的结果。这些缔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。一类优选的这些缔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 16 个碳原子。

[0314] 一个例子是鲸蜡基羟基乙基纤维素,得自 Aqualo,名为 NATROSOL PLUS,其使用缔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缔合。这些互聚物的缔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,另一优选的缔合聚合物是 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 ClariantCorp。

[0315] 5) 净组合物:本发明的抗微生物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。这特别适于递送进入咽骨管,但是也施用于递送进入耳道或递送道鼓膜表面。这些组合物可为固体、半固体或液体。在组合物是固体时,抗微生物剂和/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、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物如聚乙二醇。

[0316] 当使用疏水性抗微生物剂时,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,为了递送抗微生物剂粉末到鼻、鼻腔、和/或喉咙而不进入肺中,可需要更大的粒子。

[0317] 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,聚透明质酸、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 聚合物)和(富马酸-癸二酸)共聚酸。其它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)。

[0318] 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、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物如聚乙二醇。

[0319] 本发明的净抗微生物剂组合物可以气雾喷射剂或泡沫的表现形式方便地递送，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。可使用类似于计量式给药吸入剂 (MDI) 的装置、干粉吸入器 (DPI)、与 MDI 结合的隔离室 / 保持室和喷雾器来递送组合物道咽骨管或进入耳道。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）。

[0320] 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、其它甘油酯、油等的制剂。

[0321] 粘度

[0322] 在一个实施方案中，本发明组合物作为普通的“滴剂”如通常的滴耳剂药物被分配器递送到耳道，通过挤压分配器可递送已知“滴”数的组合物作为控制剂量的手段。在这些组合物中，当治疗外耳炎和中耳炎时，重要的是组合物能流进耳中。而且，通过破裂耳鼓（鼓膜）被直接滴注进入中耳的组合物其粘度优选较低以促进向中耳内的迅速分配。在这些应用中，组合物将具有的粘度低于约 20,000cps，优选低于约 15,000cps，更优选低于约 10,000cps，更优选低于约 5000cps，最优选低于约 2000cps，以促进进入耳道。为了确保组合物不被立即清除并且以更大程度固着于待治疗的组织，组合物优选具有的粘度为至少 5 厘泊 (cps)，更优选至少 10cps，更优选至少 25cps，更优选至少 50cps，更优选至少 100cps，更优选至少 500cps，更优选至少 1000cps。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℃ 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（积极或消极）影响粘度，因此测量的粘度是最终组合物的粘度。这些低粘度组合物可以任选地在衬底内或上如长期留在耳道内的棉签或人造丝棉拭或其它非编织物内或上被递送。

[0323] 如前所述，某些组合物可在衬底上或内被递送、或作为油膏剂 / 霜剂 / 膏剂被递送。在这些应用中，可能优选使某些本发明优选的组合物具有的粘度为至少 500cps、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 30,000cps、更优选至少 50,000cps 以理论上便于应用。一些组合物可能具有的粘度超过 100,000cps。在多孔衬底上或内被递送的组合物可能具有极低的粘度，如低于 20cps 或低至 5cps 或更低。粘度可以在粘度试验中如下所述进行测量。优选的制剂在室温下具有高粘度但是在施用于 32-37℃ 的哺乳动物组织、水合、其它因素或其组合后其粘度显著降低。

[0324] 对于一些应用，重要的是组合物将不会妨碍插入的仪器的功能。例如，在抗微生物剂组合物被插入到耳道中的情况下，组合物优选不过度妨碍耳镜的视觉。因此，某些组合物接触组织和 / 或液体后会熔融、溶解或分散。有时候可存在暂时的“阻塞”，如果膏剂在组织

上的粘度太高。这可导致临床医师不得不在耳镜检查前对耳进行灌注。

[0325] 组合物可以表现出热诱导凝胶化。也就是说,当冷时,粘度低至可允许组合物流入耳。然而,当被身体温暖时,粘度的显著增加剧烈增加组合物保留在病害组织而不被耳排除的能力。例如,如果本发明的组合物包括某些环氧乙烷和环氧丙烷的泊洛沙姆嵌段共聚物(通常具有大于 60mol% 的聚环氧乙烷和优选大于 65mol% 的环氧乙烷,并通常具有低于约 90mol% 和优选低于 85mol% 的环氧乙烷(如得自 BASFCorp. 的商品 PLURONIC[®] 127 和 F108) 以及某些改性纤维素聚合物,并且被局部施用,例如,可发生热诱导凝胶化。一些改性纤维素聚合物、聚丙烯酸酯和其它聚合物如聚乙二醇甲基丙烯酸酯和以丙烯酰胺的共聚物以及甲基乙烯基醚和异丁基乙烯醚的嵌段共聚物还已知表现这一现象。如此,可选择多种组分用于本发明的组合物之中以产生所需的施用效果。

[0326] 递送方法和装置

[0327] 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),一个部分含有抗微生物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。

[0328] 在其它实施方案中,组合物可以两部分被提供,抗微生物脂类组分可就地生成。例如,甘油一酯可在脂酶如哺乳动物或细菌由来的脂酶的存在下从甘油二酯或甘油三酯就地形成。这可在组织上发生或在施用于组织之前发生。

[0329] 根据本发明实践的局部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集落化或感染的组织或粘膜上;特别地,施用于对微生物污染特别敏感的外耳道、鼓膜、中耳、和咽骨管组织等。

[0330] 本发明的组合物可使用各种技术进行递送。通常,组合物以允许它们散布和可能渗透进入组织的方式被递送到哺乳动物的组织,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使该组合物局部富集。然而,应该注意到,我们相信大量的组合物通过鼓膜扩散进入中耳,组合物从外耳通过 TM 周围组织扩散进入中耳也是重要的。这种递送可通过施用、喷雾、喷射、浸渍、擦拭、滴注、倾注、擦、吸入等到治疗区域上实现。

[0331] 在本发明的方法中,抗微生物剂组合物可作为适于递送到哺乳动物耳组织(例如,外耳道、中耳和咽骨管组织)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。

[0332] 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。优选的推进剂为低级烷烃如丙烷、丁烷、异丁烷以及 HCFCs。

[0333] 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。

[0334] 理想地,分配器可以递送抗微生物剂组合物进入外耳道和/或 TM 以及周围组织。例如,分配器可以递送抗微生物剂组合物进入 TM 上的外耳道和 TM 周围组织。这可通过,例

如,通过将组合物封装在容器中,该容器具有能够将组合物分配进入耳道的小的末梢而实现。例如,注射器、管、小袋或其它包装,其具有可以被插入耳道的光滑的小的末梢(例如外径低于约 7mm 和优选低于约 5mm),可用于分配抗微生物剂组合物进入耳道。或者,组合物可以被封装在具有滴管末梢的普通瓶子中或具有分离的“滴耳管”的瓶子中,并作为滴耳剂被施用,其被患者(人或哺乳动物)滴入耳中的一定位置以使组合物在地心引力作用下向着 TM 流动。任选地,抗微生物剂组合物可以简单地被挤出到垫如泡沫、针织物、机织物或无纺布垫上,或者预包装在这些形式之一中,并被施用于耳道中。这种递送可优选用于那些当接触组织时由于熔融而粘度降低的组合物。

[0335] 或者,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 TM 或深入到外耳道组织,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耳的外部 and / 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。

[0336] 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。重要的是,涂药器必须能够递送必需量的组合物到组织。这些涂药器甚至可用在孔内并且可利于破坏菌落和使其对抗菌剂更敏感。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。

[0337] 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。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,特氟龙(TEFLON)),聚酰胺(例如,尼龙),三氟氯乙烯(ACLAR),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。

[0338] 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)。

[0339] 在一些实施方案中,可使用涂药器将装置和 / 或抗微生物剂组合物置于适当的位置,例如,置于 TM 上。

[0340] 另外,本发明的组合物可涂布到与病害组织如耳管(鼓膜切开管)接触的医疗器械和其它装置上。

[0341] 如果需要,本发明的抗微生物剂组合物可以配制用于另外的控制释放(除通过前述组合物提供的以外)。例如,抗微生物剂和/或增强剂组分可配制到适当的脂质体、微胶囊、微球、微珠、和/或微球体中,诸如由天然聚合物、合成聚合物和无机材料制得的那些,所述天然聚合物包括但不限于多糖、琼脂、淀粉和淀粉衍生物、纤维素和纤维素衍生物,合成聚合物诸如聚烯烃(如聚乙烯和聚丙烯)、聚苯乙烯、聚丙烯酸酯等,以及无机材料如粘土和沸石。抗微生物剂和/或增强剂组分还可配制到多重乳剂中如油包水包油型或水包油包水型乳剂中,其中油是有机油或硅氧烷基油。另外,水溶性或可膨胀性聚合物可以水溶性或可膨胀性状态与抗微生物脂类组合、干燥并被添加到各种组合物中以进一步持续释放。如果需要延长释放抗微生物剂和/或增强剂组分,还可引用在其中抗微生物剂组分是可溶的疏水性组分。

[0342] 施用剂量和频率将根据多种因素而定,包括治疗的病况、抗微生物剂和增强剂的浓度、要杀死的微生物,等等。通常,对于大部分外用用途,组合物将被递送的剂量为至少 10 毫克/平方厘米(mg/cm^2)组织,优选至少 $20\text{mg}/\text{cm}^2$ 组织,更优选至少 $30\text{mg}/\text{cm}^2$ 组织,最优选至少 $50\text{mg}/\text{cm}^2$ 组织。在管状通道如外耳或咽骨管中,通道优选被填充或发生足够的蔓延,使得确保完全接触集落化组织。每天可施用一次或数次(如 2-4 次),施用 1 天或数天。优选的组合物每天单次剂量并持续施用一天或多天。

[0343] 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。

[0344] 测验规程

[0345] 抗微生物剂杀灭率试验

[0346] 抗微生物剂组合物用甲氧西林抗药性金黄葡萄球菌(MRSA)#MS16266 和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)ATCC#25923(购自 American Type Culture Collection, Rockville, MD)、大肠埃希氏杆菌(*E. coli*)ATCC#11229;和铜绿假单胞菌(*Pseudomonas ae.*)ATCC No. 15442 试验培养基进行攻击。

[0347] 细菌培养基的制备:

[0348] 细菌在 35°C 的 Tryptic Soy Broth (TSB) (购自 Difco, Detroit, MI) 中生长 18-24 小时。将 0.3 毫升的培养悬浮液散播到胰蛋白酶大豆琼脂板表面上,在 35°C 培养 18-24 小时。通过添加 3 毫升的 TSB 使用 L-玻璃棒从琼脂板上收获细菌细胞并将其转移到保护盖帽的 5 毫升聚丙烯培养管中。将得到的细胞悬浮液称作操作培养基。

[0349] 膏剂试验方法:

[0350] 在 50 毫升的离心管中填充 10 毫升的每种抗微生物剂组合物膏剂。将管置于配备搅拌能力的温控水浴中。调节组合物的温度在 $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, 此时大部分组合物变软并可容易地进行混合。其它组合物可能要求较高或较低的温度。重要的是,温度不能高于约 45°C , 在此温度下细菌将由于温度的影响而受到破坏。可以证实在没有抗微生物剂组合物存在下这一温度不会杀死细菌。

[0351] 液体试验方法:

[0352] 在含有磁力搅拌棒的 25 毫升锥形瓶中填充 20.0 毫升的抗微生物剂组合物液体。将烧瓶置于配备搅拌能力的温控水浴中。开动磁力搅拌并且调节组合物的温度为 $23^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

[0353] 细菌对组合物的暴露：在每个暴露时间的开始，向抗微生物剂组合物中添加 0.1 毫升的甲氧西林抗药性金黄葡萄球菌、金黄葡萄球菌、大肠埃希氏杆菌、或铜绿假单胞菌操作培养基。暴露时间为 2、5 和 10 分钟。在每次暴露时间结束时，将 1 毫升的悬浮液转移到在 23℃或 40℃下的含有 9 毫升 Letheen 肉汤 (VWR Scientific, Batavia, IL) 的试管中 (10⁻¹ 细胞悬浮液)。在涡旋后，将中和的 10⁻¹ 细胞悬浮液通过转移到 9mL 的 Letheen 肉汤管中进一步稀释到 10⁻²。从两份稀释物的每一份中，将 0.1mL 体积涂板到 TSA 板上并用 L- 棒散布得到 10⁻² 和 10⁻³ 的稀释物。将板在 35℃ ± 2℃ 下培养 48 小时，并计数和记录集落形成单位 (CFU)。使用每种组合物的 3-5 份重复样品重复上述操作。稀释的细菌悬浮液一式二份进行涂板。

[0354] 数据分析：

[0355] 微生物杀灭率报道为 log10 对数减少，其通过计算最初接种物计数的 log10 和在暴露于组合物或组合物的某些组分下 2 分钟 (T₂)、5 分钟 (T₅) 和 10 分钟 (T₁₀) 间隔后的接种物计数之间的差进行计算。

[0356] 计算在选定稀释浓度下的两个重复板的平均值，并使用下式计算最初接种物计数：

[0357] 最初接种物计数 = T₀ = 3 个重复值的平均 CFU × 1/ 稀释浓度 × 0.005。

[0358] 其中样品接种物被稀释 (0.1mL 在 10mL 的组合物中，最初接种物减少 0.1mL/10mL，等于 0.010)。

[0359] 对于在每个时间段的每种微生物的试验板，计数在所有的 10⁻² 和 10⁻³ 板上的 CUF。确定计数在 25-250 之间的稀释浓度。计算在选定稀释浓度下的两个重复板的平均值，并使用下式计算在给定时间下的试验板计数：

[0360] T₂、T₅ 和 T₁₀ = 3 个重复值的平均 CFU × 1/ 稀释浓度

[0361] 其中 3 个重复值的板计数分别是 2 分钟、5 分钟和 10 分钟下的。

[0362] 对于组合物，通过取 T₀、T₂、T₅ 和 T₁₀ 的 log10 对数值并使用下式计算：

[0363] 2 分钟的 Log 减少 = log₁₀T₀ - log₁₀T₂

[0364] 5 分钟的 Log 减少 = log₁₀T₀ - log₁₀T₅

[0365] 10 分钟的 Log 减少 = log₁₀T₀ - log₁₀T₁₀

[0366] 通过将每个时间段下的 log 对数减少取平均值计算重复试验的平均值。

实施例

[0367] 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具体材料及其量，以及其它条件和细节，将不被认为是对本发明的不当限制。

[0368] 组分的术语表

[0369]

缩略词	商品名	说明	来源 / 地址
GML	LAURICIDIN	甘油单月桂酸酯	MedChem Laboratories, Inc. /Galena, IL
	PURAC HIPURE 88	乳酸 (88%)	Purac America/ Lincolnshire, IL
		扁桃酸	Sigma-Aldrich/St. Louis, MO
		苯甲酸	Mallinckrodt Baker Inc. / Paris, KY
		水杨酸	Mallinckrodt Baker Inc.
	SENSIVA 50	2- 乙基己基甘油醚	Schulke & Mayi GmbH, Germany
PG 单癸酸酯		丙二醇单癸酸酯	Uniquema/Wilmington, DE
DOSS 100%	COMPLEXIX	磺基琥珀酸二辛酯, 钠盐	Cytec Ind. West Paterson, NJ

DOSS 50%	50% DOSS	含 50%磺基钠丁二酸二辛酯的 PEG-400	Cytec Industries/West Paterson, NJ
SLS	POLYSTEPB 12	聚乙二醇单十二醚-4 硫酸酯钠	Stepan Company/ Northfield, IL
PEG-400	CARBOWAX 400	聚乙二醇, MW = 400	Dow Chemical Co., Midland, MI
		甘油 USP	Mallinkrodt Baker Inc.
	FINSOLV TN	C ₁₂ -C ₁₅ 苯甲酸酯	Finetex Inc., Elmwood Park, NJ
IPM		十四烷酸异丙酯	Cognis Corp./Houston, TX
	FILIPPOBENO Olive Oil	橄榄油, 100% 橄榄油	由 Salov North America Corp./Hackensack, NJ 进 口
BHT		丁羟甲苯	Sigma-Aldrich/St. Louis, MO
EDTA	EDTA (Na) ₂	乙二胺四乙酸的钠盐	Sigma-Aldrich/St. Louis, MO

PLURONIC	PLURONIC F-68	泊洛沙姆 / 环氧丙烷和环氧乙烷的嵌段共聚物	BASF Corp. /Parsippany, NJ
CHG		葡萄糖氯己定	Medichem, Spain
CHA		二乙酸氯己定	
		酒石酸	Sigma-Aldrich/St. Louis, MO
	CAPTEX 355	甘油三癸酸酯	Abitec Corp, Janesville, WI
	CAPTEX 300	甘油三癸酸酯	Abitec Corp, Janesville, WI
		C ₁₀ H ₂₃ 甘油醚	(制备在实施例 26 中描述)
	CRODAPHOS SG	PPG-5 聚乙二醇单鲸蜡醇醚-10 磷酸酯	Croda Inc. /Parsippany, NJ
	POLYSTEPB 12	聚乙二醇单十二醚-4 硫酸酯钠	Stapan Company/ Northfield, IL

	MACKAM 50-SB	月桂酰胺基丙基羟基甜菜碱 (Lauramido propyl hydroxyl sultaine)	McIntyre Group Ltd. / University Park, IL
	HOSTAPUR SAS 93G	C14-C17 仲烷基磺酸酯钠, 93% 固体	Clariant Corp. /Charlotte, NC
	HOSTAPUR SAS 60	C14-C17 仲烷基磺酸酯钠, 60% 固体	Clariant Corp
LMDO	AMMONYX LMDO	月桂酰胺基丙基二甲基胺氧化物 (Lauramido propyl dimethyl amine oxide)	Stepan Company
Pet	Snow White PET USP	白矿脂	Penreco
		白蜡	Aeros
	PRISORINE 2021	异硬脂酸异丙酯	Unichem
	SALCARE SC92	丙烯酸酯和三甲基氨基乙基(甲基丙 烯酸酯)氯化物盐的共聚物	Ciba Specialty Chemicals Corp. /High Point, NC
	NATROSOL PLUS TYPE	十六烷基羟基纤维素	Hercules, Aqualon Division/Wilmington, DE

	CERAPHYL31	乳酸月桂基酯 48%	ISP, Lombard IL
	PELEMOL LL	乳酸月桂基酯 75%	Pheonix Chemical, Sommerville, NJ
	PURASOLV EHL	2-乙基己基乳酸酯	Purac America, Lincolnshire, IL
IPA		异丙醇, 试剂级	VWR International West Chester, PA

[0370] 实验 : 在南美栗鼠中的耳毒性试验

[0371] 使用南美栗鼠进行被选组分对于耳毒性作用的初步筛选。将化合物或化合物与媒介物布置为接近南美栗鼠蜗窗膜并且评价该组织的耳毒性损害。

[0372] 一般试验方法 : 用 0.1cc IM 氯胺酮将南美栗鼠适度地麻醉。将覆盖左侧和右侧大

泡 (bullae) 的腹部方向皮肤剃毛并且进行手术准备。使用具有 23 号针的 1cc 注射器通过跨大泡注射 (trans bullar injection) 将一定量 (0.1 立方厘米 (cc)) 的试验材料置于中耳中, 接近蜗窗小窝。三天后使用相同的试验材料在每个耳中重复该操作。在第二次注射十四天之后 (总存活时间 = 17 天), 将动物处死。取出大泡, 分离耳蜗并通过蜗窗膜用固定剂灌注。在标准制备 (固定和脱钙) 之后, 将样品解剖并且分离螺旋器 (Organ of Corti), 评价耳毒性损害。螺旋器的表面制备物分析是评价耳毒性损害引起毛细胞损失的普遍接受的方法。南美栗鼠是使用的标准试验动物并且 14 天的存活时间适于筛选耳毒性作用引起总毛细胞破坏。使用两只不同的动物在左右耳中试验该物质。以 1 到 4 分评价表面制备物组织学, 1 表示没有耳毒性, 2-4 表示越来越严重的耳毒性。从研究中排除在试验耳中产生的耳感染并且不进行归类。

[0373] 除了实验性处理之外, 有一组接受泡内注射已知产生耳毒性作用的 cortisporin。这用作阳性对照。另一组用已知不产生耳毒性作用的无菌盐水处理, 用作阴性对照。结果报告在以下耳毒性结果表中, 表示为没有毒性 (评分为 1) 或有毒性 (评分为 2-4)。

[0374]

耳毒性结果表		
化合物	功能	耳毒性结果
水中的 0.5% GML	抗微生物脂类	没有毒性
水中的 1.0% GML	抗微生物脂类	没有毒性
IPM 中的 1% GML	抗微生物脂类	有毒性
水中的 0.25% PG 单癸酸酯	抗微生物脂类	没有毒性
水中的 1% PG 单癸酸酯	抗微生物脂类	没有毒性
水中的 0.25% CHG	抗微生物剂	有毒性
水中的 0.25% CHA	抗微生物剂	有毒性
水中的 1%酒石酸	增强剂	没有毒性
水中的 0.5%乳酸	增强剂	没有毒性
水中的 1.0%乳酸	增强剂	没有毒性
水中的 1.0%扁桃酸	增强剂	没有毒性
水中的 1%醋酸	增强剂	有毒性
丙二醇 100%	增强剂/媒介物	有毒性
水中的 50%丙二醇	增强剂/媒介物	有毒性
FINSOLV TN 100%	媒介物/渗透增强剂	没有毒性
PEG 400	媒介物	有毒性
橄榄油	媒介物	没有毒性
IPM 100%	媒介物/渗透增强剂	有毒性
CAPTEX 355 100%	表面活性剂	没有毒性
CAPTEX 300 100%	表面活性剂	没有毒性
水中的 10% PLURONICF68	表面活性剂	没有毒性
水中的 0.5% SLS	表面活性剂	有毒性
水中的 1%GEMTEX(DOSS)	表面活性剂	有毒性
水中的 Cortisporin	阳性对照	有毒性
盐水	阴性对照	没有毒性

[0375] 实施例 1-4

[0376] 使用表 1 中所示的组分制备抗微生物剂组合物。将各组分合并并且加热,以得到透明溶液,其在冷却到室温时保持澄清。将这些溶液用于进一步的抗微生物剂试验。

[0377]

表 1								
实施例 编号	杀菌剂	Wt-%	媒介物	Wt- %	增强剂	Wt-%	表面活性剂	Wt-%
1	丙二醇单癸酸酯 *	40	橄榄油	58.5	扁桃酸	1.5	NA	NA
2	甘油单月桂酸酯	5	FINSOLV TN*	89	苯甲酸	1	PLUR-ONIC	1
			乙醇 *	5				
3	丙二醇单癸酸酯	2	水	96.8	BHT	0.1	PLUR-ONIC	1
					EDTA	0.1		
4	2-乙基己基甘油醚 *	99	NA	NA	扁桃酸	1	NA	NA

[0378] NA- 不适用

[0379] * 这些组分还可以起渗透剂的作用。

[0380] 实施例 5- 使用肺炎链球菌 3 型试验 MIC

[0381] 根据例如在 National Committee for Clinical Laboratory Standards(1993) ; Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically-Third Edition: Approved Standard M7-A3. NCCLS, Villanova, PA 中描述的那些操作利用琼脂稀释物测定最小抑菌浓度 (MIC)。为全部化合物制备从 1/10 到 1/10,000 的十倍稀释物。实施例 1-4 组合物具有 1/1000 稀释物范围的 MIC。

[0382] 从每个化合物的 1/100 稀释物开始进行第二个实验, 测量不同稀释物的 CFU/mL。对于各实施例溶液的 1/100、1/500、1/1000、和 1/5000 的稀释物那些试验的结果于以下表 2a-d 中提供。最初的接种为 1×10^6 /mL 生物体。将样品在 7% 二氧化碳的保温箱中在 37°C 培养, 固定。在培养的 0、0.5、1.5、3 和 6 小时测定存在的生物体浓度。使用的生物体是肺炎链球菌 3 型检测的最低水平为 0.0001 CFU/mL $\times 10^6$ 。对照列表示没有抗微生物剂组合物时的生物体生长。数字舍入为最近的整数。

表 2a. 实施例 1, 使用肺炎链球菌 3 型

[0383]

CFU/mL x 10 ⁶		实施例 1 稀释水平				
时间 (hr)	对照	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000
0	1	1	1	1	1	1
0.5	1	0.1	1	1	1	1
1.5	2	0.0001	0.0001	0.2	2	0.2
3	10	0.0001	0.0001	5	10	5
6	40	0.0001	0.0001	40	50	40

表 2b. 实施例 2, 使用肺炎链球菌 3 型

[0384]

CFU/mL x 10 ⁶		实施例 2 稀释水平				
时间 (hr)	对照	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000
0	1	1	1	1	1	
0.5	1	0.1	1	1	1	1
1.5	2	0.0001	0.0001	1	2	0.2
3	10	0.0001	0.0001	10	10	5
6	40	0.0001	0.0001	40	40	40

表 2c. 实施例 3, 使用肺炎链球菌 3 型

[0385]

CFU/mL x 10 ⁶		实施例 3 稀释水平				
时间 (hr)	对照	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000
0	1	1	1	1	1	1
0.5	1	0.1	1	1	1	1
1.5	2	0.0001	0.02	1	2	2
3	10	0.0001	0.5	10	10	10
6	40	0.0001	40	40	40	40

表 2d. 实施例 4, 使用肺炎链球菌 3 型

[0386]

CFU/mL x 10 ⁶		实施例 4 稀释水平				
时间 (hr)	对照	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000
0	1	1	1	1	1	1
0.5	1	0.0001	0.002	1	1	1
1.5	2	0.0001	0.0001	0.1	2	2
3	10	0.0001	0.0001	0.009	10	10
6	40	0.0001	0.0001	0.001	40	40

[0387] 表 (2a-d) 表示与没有化合物存在的生长 (对照) 相比, 实施例制剂的作用。表中的结果表明实施例 1、2 和 4 的抗微生物剂组合物在 1/500 稀释时在 1.5 小时接触之后杀菌, 没有可收回的生物体。实施例 3 的组合物在 1/100 的稀释时在 1.5 小时杀菌, 没有可收回

的生物体。实施例 4 的组合物在 1/100 的稀释时在只有 30 分钟的接触之后杀菌,没有可收回的生物体。

[0388] 实施例 6. 用流感嗜血杆菌进行的 MIC 试验

[0389] 如实施例 5 所述测定细菌杀灭率,然而,使用的生物体是在补充有 NAD 和 Hemin 的 Todd Hewitt 培养基中的非典型性流感嗜血杆菌。试验了实施例制剂 1、2、和 4,结果在以下表 3a-c 中提供。

表 3 a. 实施例 1 对未分型的流感嗜血杆菌				
CFU/mL x 10 ⁶		实施例 1 稀释水平		
时间(hr)	对照	1/00	1/500	1/1000
0	2	2	2	2
0.5	2	0.2	1	2
1.5	3	0.005	0.3	3
6	10	0.0004	0.05	9

表 3b. 实施例 2 对未分型的流感嗜血杆菌				
CFU/mL x 10 ⁶		实施例 2 稀释水平		
时间(hr)	对照	1/00	1/500	1/1000
0	2	2	2	2
0.5	2	0.09	1	2
1.5	3	0.002	0.1	3
6	10	0.0001	0.009	9

表 3c. 实施例 4 对未分型的流感嗜血杆菌				
CFU/mL x10 ⁶		实施例 4 稀释水平		
时间(hr)	对照	1/00	1/500	1/1000
0	2	2	2	2
0.5	2	0.09	1	2
1.5	3	0.002	0.1	3
6	10	0.0001	0.009	9

[0393] 表 3a-c 表示了有效杀死非典型性流感嗜血杆菌的实施例制剂。

[0394] 实施例 7. 在 Wiffle 球液体中使用肺炎链球菌进行试验

[0395] 使用与 Lab Anim Sci.1992Jun ;42(3) :307-1 1, " Evaluation of asubcutaneously implanted, chamber for antibody production in rabbits," Clemons DJ, Besch-Williford C, Steffen EK, Riley LK, Moore DH 中所述相似的操作收集液体。液

体代表了复杂的生物流体, 包含酶、炎性细胞、以及其它成分, 并且代表了在发炎的耳中发现的复杂流体。为已经通过手术植入兔胸部皮下组织的灭菌的塑料 Wiffle 高尔夫球灌输 1mL 包含肺炎链球菌 3 类型的试验溶液, 通过室壁中的一个穿孔通过经皮注射到球的中心。为携带室的兔灌输生物体。抽出液体并且在试验化合物 (实施例 1、2 和 4) 的 1/100 水平稀释物以及没有化合物只有生物体的对照进行试验。使接种的室保持在兔中, 在 2、4、和 6 小时从 Wiffle 球室取得液体的样品并且测定生物体的浓度。将其与用试验制剂处理的 2、4 和 6 小时之后的液体样品中的生物体水平进行比较。结果在表 4a-c 中提供。

[0396]

表 4a. 实施例 1 在具有肺炎链球菌 3 型的兔液体中		
CFU/mLx10 ⁶		实施例 1
时间(hr)	对照	1/100 稀释物
0	1.5	1.5
2	1.7	0.0001
4	9.2	0.0001
6	35	0.0001

[0397]

表 4b. 实施例 2 在具有肺炎链球菌 3 型的兔液体中		
CFU/mLx10 ⁶		实施例 2
时间(hr)	对照	1/100 稀释物
0	1.5	1.5
2	1.6	0.0001
4	8.8	0.0001
6	37	0.0001

[0398]

表 4c. 实施例 4 在具有肺炎链球菌 3 型的兔液体中		
CFU/mLx10 ⁶		实施例 4
时间(hr)	对照	1/100 稀释物
0	1.5	1.5
2	1.5	0.0001
4	9.8	0.0001
6	43	0.0001

[0399] 这些表中的数据表明, 对照样品表现出显著的微生物生长。抗微生物剂组合物在复杂的生物流体环境中表现出优异的杀菌活性。

[0400] 实施例 8. 实施例 1、2 和 4 的毒性试验

[0401] 对实施例 1、2 和 4 进行阴道上皮细胞毒性试验, 在该试验中都表现出没有毒性。

[0402] 实施例 9. 对传送通过鼓膜的检测

[0403] 在使用南美栗鼠 (400g 到 500g) 的动物模型中评价实施例 2 制剂穿过耳鼓 (鼓膜) 和进入中耳的可运输性。将用实施例 2 制剂饱和的棉塞靠着南美栗鼠外耳膜放置。通过大泡制备进入中耳的开口, 并将 1mL 盐水置于中耳内。在 15、30 和 60 分钟, 抽出盐水并且替换为新鲜的盐水。在施用试验组合物之前和之后进行鼓室压测量, 以确保鼓膜完整 (没有穿孔)。在分析之前将盐水样品保持在 4℃。

[0404] GC 分析: 通过 GC 分析从南美栗鼠中耳回收的六个盐水样品。它们是在将抗菌制剂置于外耳中紧挨着鼓膜之后的 15、30、和 60 分钟从试验动物的左耳和右耳回收的。GC 分析检测制剂组分 GML、FINSOLVNT、和苯甲酸。

[0405] 标准制备物: 在 CHCl_3 中制备 1mg/mL 的 GML (Medchem-97%) 的单个外标。苯甲酸甲酯和 FINSOLV NT 的标准样品也是可得到的。盐水 (0.9% NaCl) 在实验室制得。

[0406] 样品萃取: 将六个样品包含在 1.5mL 的透明塑胶微离心管中。30- 和 60- 分钟的样品是澄清的, 而 15- 分钟样品包含水不溶性的残余物 (好象是收集的样品中有大量抗菌剂组合物, 通过分析标记单独的相)。将液体涡旋并且转移到单独的 10mL 刻度临床离心管中并且记录体积。将样品管用大约 0.5mL 盐水涡旋漂洗一次并且转移到离心管中。将微管再次用大约 0.75mL 氯仿漂洗, 将其也转移到临床离心管中。氯仿溶解 15- 分钟样品中的残余物。通过加入盐水溶液离心管的液面达到 1.7mL。然后使用 5mL 刻度玻璃移液管将 CHCl_3 的样品 (4.5mL) 加入到离心管中。然后将管用 TEFLON 螺丝帽密封并且涡旋 2 分钟。然后将它们在 IEC 临床离心机中离心, 直到形成 2 个明显的相 (大约 5 分钟)。使用 Pasture 移液管, 将下部 (有机的) 相定量地转移到一组预称重的 7mL 小瓶中。将萃取物用重氮甲烷 (DAM) 处理, 形成存在的酸类的甲基酯, 在这种情况下, 从苯甲酸产生苯甲酸甲酯。将萃取物置于加热板上并且在氮气流下使其干燥。在得到恒重之后, 将样品再称重并且记录净重。使用刻度移液管将充分的 CHCl_3 加回到 15- 分钟萃取物中, 以实现 1mg/mL 的 GML 浓度。30- 和 60- 分钟样品具有何况低得多的重量, 因此加入随意量的 1/2 mL CHCl_3 。然后将每个样品的等分转移到自动进样器小瓶中并且使用以下条件通过 GC 进行分析。

[0407] 气相色谱法:

[0408] 仪器 -HP 5890

[0409] 柱 -15 米 STABILWAX-DA, 0.25 μm 膜, 0.25mm ID

[0410] 载气 - He , $2.07 \times 10^5 \text{N/m}^2$ (30psi) 恒压

[0411] 注射量 -2 μL , 分流 1 : 60, 注射温度 250℃

[0412] 衬管 - 具有 SILTEK 去活化玻璃棉的 Restek SILTEK 去活化衬管 (目录号 22406-213.5)

[0413] 程序 -110℃最初温度, 7℃ / 分钟到 250℃, 保持 10 分钟

[0414] 检波器 -FID, 250℃

[0415] 通过级分的直接 GC 分析测定总的回收的 GML。图 1 表示 15- 分钟萃取物以及制剂组分的 GC 图。如上所指出的, 使用苯甲酸甲酯的标准品代替苯甲酸。各组分已经被确定并且 FDMSOLV TN 贡献了峰面积的大部分。表 5 表示通过 GC 测定的在每个时间点从每个耳回收以及总的 GML mg 数。还检测到苯甲酸甲酯, 其存在是因为萃取物先前已经用重氮甲烷 (DAM) 衍生化, 形成了任何存在的苯甲酸的甲基酯。

表 5. 从南美栗鼠中耳回收的 GML

[0416]

施用后的时间(分钟)	左耳 GML (mg)	右耳 GML (mg)
15	10.3	2.35
30	0.03	0.98
60	Nd	Nd
Total	10.33	3.33

[0417] nd- 未检测到

[0418] 从 3 个时间点的萃取物分离的物质大部分在 15- 分钟样品中。15- 分钟左耳萃取物包含 198mg 澄清的、适度粘性的油状物, 并且 15 分钟右耳萃取物包含 34mg 的相同的油状物。相比之下, 30- 和 60- 分钟萃取物包含少得多的物质, 并且看起来是干的。这个量的组合物如此迅速地进入中耳是非常令人惊讶的, 因为已经报道说鼓膜对于许多组合物是强大的屏障。

[0419] 对在 15 分钟得自左耳的油状物进行的 NMR 证实了 FINSOLV TN、苯甲酸甲酯、和烷基单甘油醚。参见图 1。

[0420] 实施例 10-11

[0421] 使用表 6a 中所示的组分制备抗微生物剂组合物。将白矿脂在烧杯中加热到至少大约 82°C。在另一个烧杯中, 将甘油和 DOSS 加热直到 DOSS 溶解, 并使这个溶液冷却到大约 82°C。然后, 使用混合螺旋桨将第一个烧杯的内容物与第二个烧杯的内容物混合。继续混合直到混合物冷却到 71°C, 这时加入 GML 并且随着混合物继续冷却继续混合。当混合物冷却到约 54°C 时, 加入乳酸并且继续混合直到组合物即将凝结。临到组合物在大约 43°C 凝结之前, 将组合物从混合器中取出并且倾倒在软膏罐中。

表 6a.

[0422]

实施例编号	组分(重量百分数)				
	GML	乳酸 (88%)	DOSS (100%)	甘油	白矿脂
10	3.02	1.11	0.97	9.82	85.08
11	3.01	1.13	0.00	10.00	85.86

[0423] 使用抗微生物剂杀灭率试验评价实施例 10-11 的组合物, 结果表示在表 6b 中。

[0424]

表 6b.						
实施例 编号	MRSA (对数减少)			大肠杆菌(对数减少)		
	2 分钟 之后	5 分钟 之后	10 分钟 之后	2 分钟 之后	5 分钟 之后	10 分钟 之后
10	3.02	3.84	6.47	3.59	5.25	5.29
11	<3.02	3.02	3.14	2.88	3.54	3.16

[0425] 结果表明,实施例 10 的完整制剂对 MRSA (革兰氏阳性) 和大肠杆菌 (革兰氏阴性) 生物体都有好的杀死。对数减少在 5 分钟之后超过 3.5, 在 10 分钟之后超过 5。从制剂去除表面活性剂 (实施例 11) 引起抗微生物剂效能的明显降低。

[0426] 实施例 12-16

[0427] 使用表 7a 中所示的组分如实施例 10-11 所述制备抗微生物剂组合物。使用研钵和杵将扁桃酸研磨为细粉末, 在实施例 12 和 13 中加入到甘油和 DOSS 中, 加热到约 88℃, 在实施例 14 和 15 中加入到约 82℃ 的熔融矿脂中。

表 7a.					
实施例 编号	组分(重量百分数)				
	GML	扁桃酸	DOSS (100%)	甘油	白矿脂
[0428] 12	3.00	1.00	1.00	10.00	85.00
13	3.03	0.92	0.00	10.11	85.94
14	3.00	1.00	1.00	0.00	95.00
15	3.00	1.00	0.00	0.00	96.00
16	2.97	0.90	0.00	0.96	95.17

[0429] 使用抗微生物剂杀灭率试验评价实施例 12-16 的组合物, 结果表示在表 7b 和 7c 中。

表 7b.

实施例	MRSA (对数减少)			大肠杆菌(对数减少)		
	2 分钟 之后	5 分钟 之后	10 分钟 之后	2 分钟 之后	5 分钟 之后	10 分钟 之后
[0430] 12	3.6	5.7	5.9	4.0	5.6	6.1
13	2.8	3.9	4.3	5.7	5.6	6.0
14	5.0	5.8	5.4	5.4	5.8	6.3
15	2.4	2.6	3.6	3.2	3.3	3.7
16	2.3	3.1	4.1	4.0	3.9	4.7

表 7c.

实施例 编号	铜绿假单胞菌(对数减少)		
	2 分钟之后	5 分钟之后	10 分钟之后
[0431] 12	4.4	6.4	6.5
13	3.3	4.2	5.1
14	4.0	4.6	5.7
15	2.9	2.9	3.2
16	2.9	3.6	3.9

[0432] 实施例 12 包含除抗微生物脂类 (GML) 和增强剂 (扁桃酸) 之外的亲水性组分 (甘油) 和表面活性剂 (DOSS)。这个样品具有最好的全面的抗微生物剂活性, 在 10 分钟时对所有三种生物体实现大于 5.9 对数减少。实施例 13 不含表面活性剂 (没有 DOSS), 其引起相对于实施例 12 的活性降低。不含亲水性组分的实施例 14 具有相对于实施例 12 降低的活性, 但是其影响没有去除表面活性剂那么大。不含亲水性组分或表面活性剂的实施例 15 表现出相对差的抗微生物剂活性。加入只 1% 亲水性组分 (实施例 16) 表现出抗微生物剂活性的改善。

[0433] 实施例 17

[0434] 使用表 8a 中所示的组分制备抗微生物剂组合物。将 GML、异硬脂酸异丙基酯、蜂蜡、和 FINSOLV TN 在烧杯合并、加热并且用螺旋桨式混合器搅拌, 直到得到透明溶液。继续搅拌, 同时冷却溶液约 48°C, 这时加入乳酸。继续搅拌和冷却, 直到温度为 43°C, 将组合物从混合器中取出并且倾倒在软膏罐中。

[0435]

表 8a.					
实施例编号	组分(重量百分数)				
	GML	乳酸 (88%)	白蜡	异硬脂酸异丙基酯	FINSOLV TN
17	10.00	1.00	20.00	29.00	40.00

[0436] 使用抗微生物剂杀灭率试验评价实施例 17 的组合物, 结果表示在表 8b 和 8c 中。

[0437]

表 8b.						
实施例编号	MRSA (对数减少)			大肠杆菌(对数减少)		
	2 分钟之后	5 分钟之后	10 分钟之后	2 分钟之后	5 分钟之后	10 分钟之后
17	>6.3	>6.3	>6.3	7.3	7.3	7.3

[0438]

表 8c.			
实施例编号	铜绿假单胞菌(对数减少)		
	2 分钟之后	5 分钟之后	10 分钟之后
17	8.0	8.0	8.0

[0439] 结果表明, 在非矿脂基软膏中的抗微生物脂类加上增强剂具有对 MRSA、大肠杆菌、和铜绿假单胞菌的卓越的杀灭率。

[0440] 实施例 18-25

[0441] 使用表 9a 中所示的组分如实施例 10-11 所述制备抗微生物剂组合物。如实施例 10 中的 DOSS 那样加入表面活性剂。

[0442]

表 9a							
实施例 编号	组分(重量百分数)						
	GML	乳酸	甘油	表面活性剂		组分	
				类型	量	类型	量
18	3.00	1.00	10.00	CRODAFOS SG	2.00	Pet	84.00
19	3.00	1.00	10.00	DOSS (100%)	2.00	Pet	84.00
20	3.00	1.00	10.00	POLYSTEP B12	2.00	Pet	84.00
21	3.00	1.00	10.00	MACKAM 50-SB	2.00	Pet	84.00
22	3.00	1.00	10.00	HOSTAPUR SAS 93G	2.00	Pet	84.00
23	3.00	1.00	10.00	LMDO	2.00	Pet	84.00
24	3.00	1.00	10.00	DOSS (100%)	2.00	PEG	84.00
25	3.00	1.00	10.00	HOSTAPUR SAS 60	2.00	Pet	84.00

[0443] 使用抗微生物剂杀灭率试验评价实施例 18-25 的组合物, 结果表示在表 9b 中。

表 9b.						
实施例 编号	MRSA (对数减少)			大肠杆菌(对数减少)		
	2 分钟 之后	5 分钟 之后	10 分钟 之后	2 分钟 之后	5 分钟 之后	10 分钟 之后
18	6.41	6.17	6.41	5.29	5.56	2.65
19	3.33	3.38	6.17	5.85	5.54	6.14
20	5.74	6.41	5.88	3.49	4.34	6.11
21	4.18	5.05	5.90	2.63	2.80	4.47
22	5.73	6.11	6.11	6.03	6.23	6.23
23	3.45	5.16	5.78	2.69	3.40	4.05
24	6.11	6.11	6.11	6.23	6.23	6.23
25	5.73	5.02	6.22	6.07	6.17	6.17

[0445] 结果表明,实施例 18、22、24、和 25 在只有 2 分钟之后对 MRSA 和大肠杆菌具有卓越的杀灭率 (> 5 对数)。这些实施例中的表面活性剂是阴离子型的 (硫酸盐、磺酸盐、和磷酸盐)。实施例 20 也具有非常好的杀灭率,然而,这种表面活性剂上的乙氧基化可能促进在 2- 分钟和 5- 分钟时间间隔表现出的对大肠杆菌较低效能。包含 DOSS 的实施例 19,其具有在 10 分钟接触之后对 MRSA 和大肠杆菌卓越的杀灭率 (> 6 对数)。实施例 21 和 23 分别包含两性离子的和氧化胺表面活性剂,而杀灭率 (虽然也很好) 不如阴离子性表面活性剂的那些。

[0446] 实施例 26

[0447] $C_{10}H_{23}$ 甘油醚的制备为两步骤工艺。

[0448] 首先,异亚丙基甘油的制备是通过向有盖的 1 升 NALGENE 瓶加入 100 克 (g) 甘油、400mL 丙酮、0.65g 对甲苯磺酸、和 50g 3 Å 分子筛。使瓶子在滚轮上转动 24 小时,将瓶子的内容物混合。然后向内容物加入 0.95g 碳酸钾 (K_2CO_3)。将混合物过滤,通过活性氧化铝柱,在旋转蒸发器上浓缩,并且蒸馏 (使用水泵吸真空,沸点 (bp) 大约 $100^{\circ}C$)。然后将最终产品用于制备甘油醚。

[0449] 将第二个 1 升圆底烧瓶用氮气排空并且向烧瓶加入 500mL 二甲苯、42g 异亚丙基甘油、和 53.5g 氢氧化钾 (KOH)。为反应烧瓶装备高架搅拌器和迪安 - 斯达克榻分水器。将内容物加热回流大约 15 小时,共沸脱水。在继续加热回流的同时,向反应滴加含 61.4g 癸基溴的 100mL 二甲苯。在加入完成之后,将反应加热回流另外的 24 小时。将内容物冷却,转移到分液漏斗中,用去离子水洗涤 5 次,每次使用 100mL 水,用硫酸镁 ($MgSO_4$) 干燥,过滤并且在旋转蒸发器上浓缩。最终产品减压蒸馏 (在 0.5 毫米 (mm)Hg) 时沸点 (bp) 大约是 $136^{\circ}C$)。使用表 10a 中所示的组分制备抗微生物剂组合物。

[0450] 将白矿脂加热到大约 $93^{\circ}C$ 并且在使用混合螺旋桨搅拌的同时向其中加入 DOSS 和甘油基醚。将混合物搅拌,同时保持在 $93^{\circ}C$,直到形成透明溶液。在连续的搅拌下使混合物开始冷却。当混合物达到大约 $65^{\circ}C$ 时,加入甘油并且继续冷却和搅拌。当混合物达到大约 $49^{\circ}C$ 时,加入乳酸并且继续冷却和搅拌,直到组合物即将凝结 (大约 $38^{\circ}C$,然后将其倾倒在软膏罐中。

[0451]

表 10a.					
实施例 编号	组分(重量百分数)				
	88 % 乳酸	$C_{10}H_{23}$ 甘油 醚	100% DOSS	甘油	白矿脂
26	1.13	1.46	1.02	10.07	88.94

[0452] 使用抗微生物剂杀灭率试验评价实施例 26 的组合物,结果表示在表 10b 中。

[0453]

表 10b.						
实施 例 编 号	MRSA (对数减少)			大肠杆菌(对数减少)		
	2 分钟之 后	5 分钟 之后	10 分钟 之后	2 分钟 之后	5 分钟 之后	10 分钟 之后
26	3.16	3.70	4.51	4.68	5.88	5.47

[0454] 结果表明,使用抗微生物剂甘油醚与增强剂(α -羟酸)的组合对 MRSA 和大肠杆菌都发生了在 2 分钟接触之后的超过 3 的对数减少和在 10 分钟接触之后的超过 4.5 的对数减少。

[0455] 实施例 27

[0456] 使用表 11a 中所述的组分如实施例 10 和 11 所述制备抗微生物剂组合物,但是使用丙二醇单癸酸酯代替 GML。

表 11a.					
实施 例 编 号	组分(重量百分数)				
	88 % 乳酸	丙二醇单癸酸 酯	100% DOSS	甘油	白矿脂
27	1.12	3.01	1.00	9.92	84.95

[0458] 使用抗微生物剂杀灭率试验评价实施例 27 的组合物,结果表示在表 11b 中。

[0459]

表 11b						
实施 例 编 号	MRSA (对数减少)			大肠杆菌 (对数减少)		
	2 分钟 之后	5 分钟 之后	10 分钟 之后	2 分钟 之后	5 分钟 之后	10 分钟 之后
27	6.54	6.54	6.54	5.64	5.88	5.88

[0460] 结果表明,包含丙二醇单癸酸酯和增强剂(乳酸,一种 α -羟酸)的抗微生物剂组合物实现卓越的对 MRSA(在分钟时有超过 6 的对数减少)杀灭率和卓越的对大肠杆菌的杀灭率(在 2 分钟时有超过 5.5 的对数减少)。

[0461] 脂类酯实施例

[0462] 实施例 28-32 和比较例 A

[0463] 使用抗微生物脂类和表 12 中所示的组分制备抗微生物剂组合物。对于包含 IPA 的制剂,操作如下。将 DOSS、PLURONICP65、和脂类酯加入到 IPA 中并且混合以溶解形成溶液。然后,将 EDTA 加入水中并将混合物搅拌直到 EDTA 溶解。然后,将包含酯的 IPA 溶液加入到得到的水溶液中,以形成试验制剂。对于不含 IPA 的制剂,混合操作是将 DOSS 和 EDTA 加入水中并且混合以溶解和形成溶液。加入 PLURONIC 并且搅拌混合物直到 PLURONIC 溶解。最

后加入酯以形成试验制剂。

[0464] 表 12 中的所有制剂包含除了列举组分之外的 10% PLURONIC, 用水补足制剂的剩余部分。

[0465]

表 12			组分(重量百分数)			
实施例编号	酯	酯纯度 (由 GC 测定)	酯	IPA	DOSS 50%	EDTA
28	乳酸月桂基酯	48	3	10	1	0.2
29	乳酸月桂基酯	75	3	10	1	0.2
30	乳酸月桂基酯	75	3	0	0	0
31	2-乙基己基乳酸酯	Nd	3	10	1	0.2
32	2-乙基己基乳酸酯	Nd	3	0	0	0
比较例 A	无	Na	0	10	1	0.2

[0466] nd- 未测定, na- 不适用

[0467] 使用抗微生物剂杀灭率试验评价实施例 28-32 和比较例 A 的组合物, 结果表示在表 13a-c 中。

[0468]

表 13 a. 抗微生物剂杀灭试验结果			
实施例制剂	金黄色葡萄球菌(ATCC 33593)的对数减少		
	1 分钟之后	3 分钟之后	5 分钟之后
29	4.63	4.22	5.95
30	<2.41*	<2.41*	<2.41*
31	4.32	5.95	5.95
32	<2.41*	<2.41*	3.35
比较例 A	<2.04*	<2.04*	<2.04*

[0469] ● < 2.41 或 < 2.04 的表值是因为高的最初接种和在试验的持续时间缺少抗微生物剂活性导致集落数太多以至于即使在最高稀释物板上也不能计数。这妨碍测定确切的对数减少。

[0470] 对数减少为约 0 到 2。大约 2.4 对数是检测的下限。

表 13b. 抗微生物剂杀灭试验结果

[0471]

实施例制剂	大肠杆菌(ATCC 11229)的对数减少 最初接种 7.95 对数		
	1 分钟之后	3 分钟之后	5 分钟之后
28	<2.04*	<2.04*	<2.04*
31	5.59	5.59	5.95
比较例 A	<2.04*	<2.04*	<2.04*

[0472] * < 2.04 的表值是因为高的最初接种和在试验的持续时间缺少抗微生物剂活性导致集落数太多以至于即使在最高稀释物板上也不能计数。这妨碍测定确切的对数减少。对数减少为约 0 到 2。大约 2 对数是检测的下限。

[0473]

表 13c. 抗微生物剂杀灭试验结果

实施例制剂	大肠杆菌(ATCC 11229)的对数减少 最初接种 5.81 对数			
	1 分钟 之后	3 分钟 之后	5 分钟之后	10 分钟之后
29	<0.27*	<0.27*	<0.27*	0.38
30	<0.27*	<0.27*	<0.27*	<0.27*
32	1.49	3.58	3.39	3.81

[0474] * < 0.27 的表值是因为高的最初接种和在试验的持续时间缺少抗微生物剂活性导致集落数太多以至于即使在最高稀释物板上也不能计数。这妨碍测定确切的对数减少。对数减少为约 0 到 0.27。大约 0.27 对数是检测的下限。

[0475] 本文中引用的专利、专利文献、和公开的完整公开被并入本文作为参考，恰如每个都被分别地并入那样。对本发明的各种修饰和改变对于本领域技术人员来说是显而易见的，并不脱离本发明的范围和精神实质。应该理解，本发明意在不受本文中阐述的说明性实施方案和实施例的过度限制，并且这种实施例和实施方案只是用于举例，本发明的范围意在只受到如下所述的权利要求的限制。

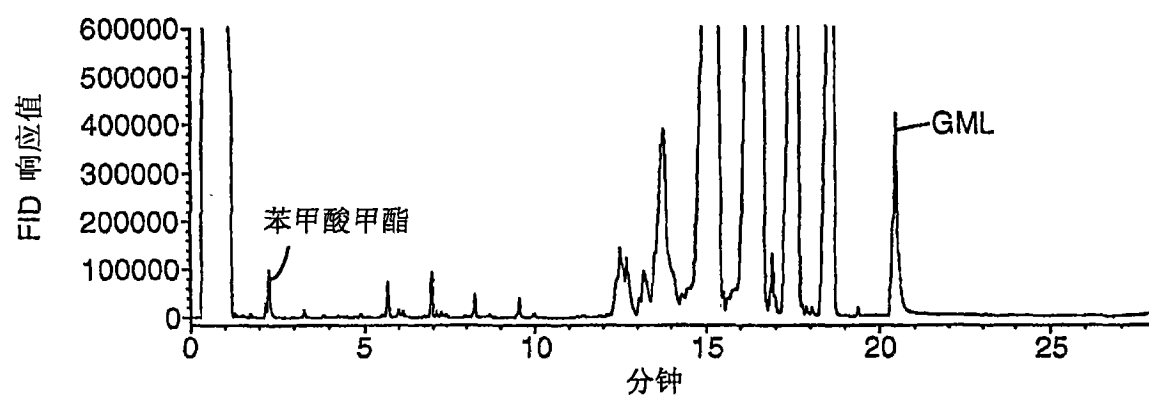


图 1a

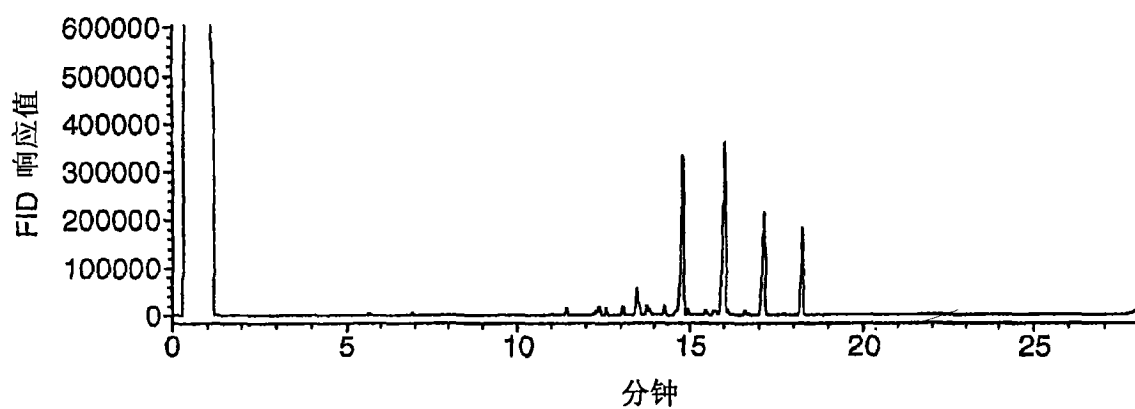


图 1b

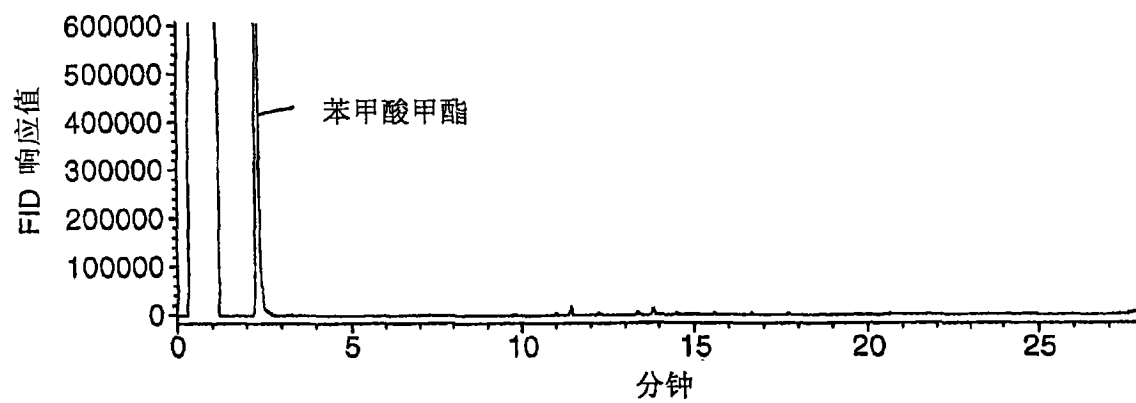


图 1c

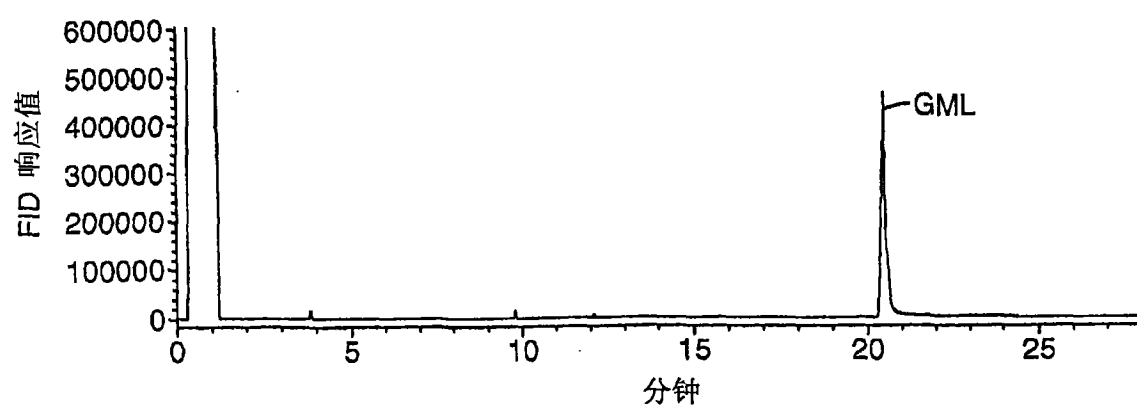


图 1d