



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1812775 B

(45) 授权公告日 2011.07.27

(21) 申请号 200480017792.8

A61K 9/70(2006.01)

(22) 申请日 2004.06.23

A61K 9/06(2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 31/02(2006.01)

0301862-9 2003.06.26 SE

A61P 31/04(2006.01)

A01N 31/02(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.12.26

(56) 对比文件

WO 90/15597 A1, 1990.12.27, 说明书第2页
第1、4段, 实验例2.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/SE2004/001001 2004.06.23

审查员 刘鹏

(87) PCT申请的公布数据

W02004/112765 EN 2004.12.29

(73) 专利权人 艾美利亚皮肤医学股份公司

地址 瑞典赫尔辛堡

(72) 发明人 J·法尔格曼 T·海德纳

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李瑛

(51) Int. Cl.

A61K 31/045(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

戊-1,5-二醇在制备用于抑制细菌生长的局部给药的药物中的用途

(57) 摘要

抑制多重耐药菌生长的方法,其包括局部施用含有15%重量或更多的戊-1,5-二醇和药学上可接受载体的药物组合物。还公开了制备相应药物的方法。消毒被多种耐药菌污染的表面的方法,其包括提供包含15%重量或更多的戊-1,5-二醇和水性载体的消毒组合物,将所述组合物应用至表面上;任选地,在室温下,将所述组合物与所述表面接触5分钟-24小时,和用水或含水的清洁组合物冲洗所述表面。还公开了相应抑菌组合物的用途。

1. 戊-1,5-二醇在制备用于抑制细菌生长的局部给药的药物中的用途,其中所述药物包含15%重量或更多的戊-1,5-二醇和药学上可接受的载体,所述细菌选自:

- a. 耐褐霉酸金黄色葡萄球菌,
- b. 耐褐霉酸凝固阴性葡萄球菌,
- c. 耐褐霉酸和甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌,
- d. 耐褐霉酸肠球菌,
- e. 耐褐霉酸和万古霉素肠球菌,
- f. 耐褐霉酸、环丙沙星和曲美托嗪肠球菌,
- g. 耐褐霉酸和曲美托嗪肠球菌,
- h. 耐万古霉素肠球菌,
- i. 耐头孢羟氨苄、呋喃妥因和美西林的不动杆菌,
- j. 耐曲美托嗪的大肠杆菌,
- k. 耐万古霉素的铜绿假单胞菌,
- l. 耐曲美托嗪的铜绿假单胞菌,或
- m. 耐环丙沙星和曲美托嗪的铜绿假单胞菌。

2. 戊-1,5-二醇在制备用于抑制细菌生长的医用棉贴剂中的用途,其中所述药物包含15%重量或更多的戊-1,5-二醇和药学上可接受的载体,所述细菌选自:

- a. 耐褐霉酸金黄色葡萄球菌,
- b. 耐褐霉酸凝固阴性葡萄球菌,
- c. 耐褐霉酸和甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌,
- d. 耐褐霉酸肠球菌,
- e. 耐褐霉酸和万古霉素肠球菌,
- f. 耐褐霉酸、环丙沙星和曲美托嗪肠球菌,
- g. 耐褐霉酸和曲美托嗪肠球菌,
- h. 耐万古霉素肠球菌,
- i. 耐头孢羟氨苄、呋喃妥因和美西林的不动杆菌,
- j. 耐曲美托嗪的大肠杆菌,
- k. 耐万古霉素的铜绿假单胞菌,
- l. 耐曲美托嗪的铜绿假单胞菌,或
- m. 耐环丙沙星和曲美托嗪的铜绿假单胞菌。

戊-1,5-二醇在制备用于抑制细菌生长的局部给药的药物中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抑制多重耐药菌生长的方法以及制备相应组合物的方法,涉及这样的组合物以及该组合物的用途。

背景技术

[0002] 由抗生素耐药菌株引起的感染(通常命名为“多重耐药性”)是卫生保健中的一个主要问题。“多重耐药性”被认为是对至少一种抗生素具有耐药性,该抗生素已知对相应的非耐药性菌株有效。在本说明书范围内,抗生素是一种能够以药物形式对人局部给药的药剂,该组合物特异性地干扰能对抗所用组合物的细菌的代谢。因此术语抗生素不包括那些具有非特异性抗菌作用的纯粹的消毒剂,这些消毒剂对皮肤也有损害,因此皮肤最多能短时间暴露或一点也不暴露,例如分别为洗必泰和次氯酸盐水溶液。

[0003] 已知由于抗生素的频繁过度使用而出现多重耐药菌株。为了阻止多重耐药菌的繁殖,需要采取严格的感染控制措施同时更加限制抗生素的使用。

[0004] 最重要的医院耐药问题是由对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌,对万古霉素耐药的肠球菌,以及具有质粒编码广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌引起的。

[0005] 发明目的

[0006] 本发明的目的是提供一种抑制多重耐药菌生长的方法。

[0007] 本发明的另一个目的是提供一种不必冒进一步选择多重耐药菌株之险的方法。

[0008] 本发明的另一个目的是提供一种制备抑制多重耐药菌生长的组合物的方法。

[0009] 从以下的发明简述,优选实施方案的描述和权利要求书中,本发明的其它目的将显得更加清楚。

发明内容

[0010] 本发明基于发现了戊-1,5-二醇对多重耐药菌有效。发明人已经发现包含15%重量或更多的戊-1,5-二醇和不具有抑菌作用或其抑菌作用低于5%重量戊-1,5-二醇对特定微生物抑菌作用的适当载体的组合物提供了对多重耐药菌有效的抑菌作用。即使考虑到已知戊-1,5-二醇或类以醇具有中等抑菌效果,这也是完全出人意料的。此外,有理由相信其它的低分子量的脂肪族二醇也具有本发明的抑菌效果,例如丙-1,2-二醇、丙-1,3-二醇、丁-1,2-二醇、丁-1,3-二醇、丁-1,4-二醇、丁-2,3-二醇、2-甲基丙-1,2-二醇、2-甲基丙-1,3-二醇、2-羟甲基-1-丙醇、戊-1,2-二醇、戊-2,3-二醇、2-羟甲基-1-丁醇、2-甲基丁-1,2-二醇、3-甲基丁-1,2-二醇、2-甲基丁-1,3-二醇、3-甲基丁-1,3-二醇、2-甲基丁-1,4-二醇、己-1,2-二醇、己-1,6-二醇、2-甲基戊-1,5-二醇、3-甲基戊-1,5-二醇。

[0011] 由于戊-1,5-二醇具有较低的急性和长期毒性,因此本发明的抑菌组合物不仅可用作局部给药的药物,还可用作消毒剂,与其它消毒剂不同的是,该消毒剂对使用它的人没

有健康危险。本发明组合物的另一个优点是不会产生耐药菌株。

[0012] 本发明组合物可以采用以下形式：液体、半液体或固体消毒剂制品、抑菌溶液、洗剂、乳膏、肥皂、洗发剂、软膏剂、糊剂、湿巾、卫生盘、贴剂、尿布或类似的个人卫生保护装置。

[0013] 在一个优选实施方案中，本发明组合物与抗生素、抗病毒剂、防腐剂、治疗痤疮的药物以及用于治疗皮肤和粘膜传染病的其它药物联合。

[0014] 在另一个优选实施方案中，本发明组合物包含阴离子乳化剂，例如 Cetylalum。

[0015] 如果要应用至皮肤或粘膜，本发明组合物优选包含一种或几种如下成分：张力调节剂如氯化钠、增湿剂如尿素和乳酸、UV 吸收剂、着色剂如碳酸钙和氧化锌、以及芳香剂如石油醚。本发明组合物还可包含阳离子、中性或阴离子清洁剂，特别是脂肪酸盐。

[0016] 更特别地，根据本发明公开了一种通过局部施用药物组合物抑制多重耐药菌生长的方法，该组合物包含 15% 重量或更多的戊 -1,5- 二醇和药学上可接受的载体，例如水性载体，尤其是水或盐溶液。药学组合物优选由戊 -1,5- 二醇和药学上可接受的载体组成。特别优选通过含有组合物的纺织材料或无纺材料或这些材料的组合的贴剂局部给药。

[0017] 根据本发明还公开了一种制备用于抑制多重耐药菌生长的局部给药的药物的方法，所述的方法包含将 15% 重量或更多的戊 -1,5- 二醇加入至药学上可接受的载体中。药学上可接受的载体优选其本身不具有抑菌效果或其抑菌效果低于 5% 重量戊 -1,5- 二醇对特定微生物的抑菌效果。进一步优选的是载体由纺织材料、无纺材料或这些材料的组合的贴剂构成。载体优选是水性载体。

[0018] 根据本发明的一个有益方面公开了一种通过将抑菌组合物应用至被所述细菌污染的非多孔表面（金属，木材，laquer，塑料...）上来抑制多重耐药菌生长的方法，该组合物包含 15% 重量或更多的戊 -1,5- 二醇和适当的载体。优选地，该抑菌组合物基本由戊 -1,5- 二醇和载体组成，该载体基本上没有其它抑菌剂。载体优选是最好包含增稠剂的水性载体。优选的增稠剂选自纤维素衍生物，尤其是甲基纤维素，羟甲基纤维素，羟甲基 - 丙基纤维素。根据本发明的另一个有益方面，载体包含脂肪酸盐。根据本发明的再一个有益方面，抑菌组合物包含在纺织材料、无纺材料或其组合的贴剂中。

[0019] 本发明还公开了一种组合物用于抑制多重耐药菌生长的用途，该组合物包含 15% 重量或更多的戊 -1,5- 二醇和适当的载体。载体优选水性载体，可任选地包含选自纤维素衍生物，尤其是甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟甲基 - 丙基纤维素的增稠剂。载体最好可由纺织材料、无纺材料或其组合的贴剂构成。

[0020] 根据本发明进一步公开了一种对被多重耐药菌污染的表面进行消毒的方法，包含：

[0021] - 提供一种消毒组合物，该组合物包含 15% 重量或更多的戊 -1,5- 二醇和适当的载体；

[0022] - 将所述组合物应用至所述表面上；

[0023] - 任选地，在室温下，将所述组合物与所述表面接触 5 分钟 -24 小时，

[0024] - 用水或含水的清洁组合物冲洗所述表面。

[0025] 现在将通过引入许多优选实施方案对本发明进行解释，这些实施方案仅仅旨在说明而非限制本发明。

具体实施方式

[0026] 实施例 1:

[0027] 戊-1,5-二醇抑菌活性的测定。通过标准的血琼脂稀释法(24小时,37°C)评价戊-1,5-二醇对许多细菌的最低抑菌浓度(MIC)。通过在琼脂凝固之前,在凝固温度以上的温度下混合这些成分制备戊-1,5-二醇浓度以2.5%重量的梯度递增的琼脂样品。研究了以下细菌:耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌(MSRA)、耐褐霉酸金黄色葡萄球菌、非耐药性化脓葡萄球菌、凝固阴性葡萄球菌(对于耐药性,参见下表1)、耐万古霉素肠球菌(肠球菌CCUG van A和van B)、非耐药性大肠杆菌、耐头孢羟氨苄、呋喃妥因、美西林的不动杆菌、耐多种类型抗性素的粘质沙雷氏菌、肠杆菌(对于耐药性,参见下表1,此外耐头孢羟氨苄和呋喃妥因)、非耐药性 α -链球菌、非耐药性链球菌属G群、铜绿假单胞菌(对于耐药性,参见下表2)。使用 10^3 和 10^5 的细菌接种物。没有发现在接种物之间存在较大的差别。这表明了与大多数常规抗生素的表现相比较,戊-1,5-二醇抑菌效果基本不依赖于接种物的大小。结果显示于表1和表2中,仅给出了对选定抗生素的耐药性。

[0028] 表1戊-1,5-二醇对多种细菌的抑制效果,包括多重耐药(MR)菌;两种接种大小。

[0029]	菌株	MIC(%戊-1,5-二醇重量)		MR 对抗
[0030]		接种大小 10^3	接种大小 10^5	fuc met van cip tri
[0031]	金黄色葡萄球菌 916×8143	12.5	12.5	-
[0032]	金黄色葡萄球菌 916×8137	12.5	10.0	-
[0033]	金黄色葡萄球菌 916×8163	12.5	17.5	+
[0034]	金黄色葡萄球菌 916×8150	12.5	15.0	-
[0035]	金黄色葡萄球菌 916×8184	10.0	12.5	+
[0036]	金黄色葡萄球菌 916×8155	10.0	12.5	-
[0037]	金黄色葡萄球菌 916×8183	12.5	17.5	-
[0038]	金黄色葡萄球菌 916×8180	12.5	15.0	-
[0039]	金黄色葡萄球菌 916×8181	12.5	15.0	-
[0040]	金黄色葡萄球菌 916×8191	12.5	15.0	-
[0041]	金黄色葡萄球菌 916×8158	12.5	15.0	-
[0042]	凝固阴性葡萄球菌 900×5539	7.5	10.0	-
[0043]	凝固阴性葡萄球菌 900×5515	12.5	15.0	+
[0044]	凝固阴性葡萄球菌 900×5538	5.0	12.5	-
[0045]	凝固阴性葡萄球菌 900×5525	ND	7.5	-
[0046]	凝固阴性葡萄球菌 900×5516	7.5	12.5	-
[0047]	凝固阴性葡萄球菌 904×2816	10.0	17.5	+
[0048]	凝固阴性葡萄球菌 902×14176 大	7.5	20.0	-
[0049]	凝固阴性葡萄球菌 902×14176 小	7.5	10.0	+
[0050]	凝固阴性葡萄球菌 916×8132	7.5	12.5	-
[0051]	凝固阴性葡萄球菌 916×8188	15.0	17.5	-
[0052]	MRSA CCUG 47019	10.0	17.5	+ +

[0053]	MRSA CCUG 46870	10.0	17.5	+	+			
[0054]	MRSA CCUG 46740	12.5	17.5	+	+			
[0055]	MRSA CCUG 46618	12.5	15.0	+	+			
[0056]	MRSA CCUG 46463	10.0	15.0	+	+			
[0057]	MRSA CCUG 45008	12.5	15.0	+	+			
[0058]	MRSA CCUG 45007	10.0	12.5	+	+			
[0059]	MRSA PB/SS	12.5	15.0	+	+			
[0060]	MRSA Cypem	7.5	10.0	+	+			
[0061]	MRSA CCUG 41787	12.5	17.5	+	+			
[0062]	肠球菌 921×57057	7.5	10.9	+	-		-	
[0063]	肠球菌 921×57022	5.0	7.5	+	-	+	+	
[0064]	肠球菌 921×57002	7.5	10.0	+	-		-	
[0065]	肠球菌 921×57093	7.5	10.0	+	-		+	
[0066]	肠球菌 921×57158	7.5	7.5	+	-		+	
[0067]	肠球菌 CCUG 39128 vanA	5.0	10.0	+	+			
[0068]	肠球菌 CCUG 43324 vanA	7.5	10.0	+	+			
[0069]	肠球菌 CCUG 37832 vanA	5.0	7.5	+	+			
[0070]	肠球菌 CCUG 37593 vanB	5.0	7.5	+	+			
[0071]	大肠杆菌 921×57418	5.0	10.0					
[0072]	大肠杆菌 921×57397	5.0	10.0					
[0073]	大肠杆菌 921×57389	5.0	10.0					
[0074]	大肠杆菌 921×57388	5.0	10.0					
[0075]	大肠杆菌 921×57387	5.0	10.0					+
[0076]	肠杆菌 921×57574	5.0	10.0					-
[0077]	肠杆菌 921×57514	5.0	10.0					-
[0078]	肠杆菌 921×57416	5.0	10.0					-
[0079]	肠杆菌 921×57119	5.0	10.0					-
[0080]	肠杆菌 921×57100	5.0	10.0					-
[0081]	肠杆菌 921×57097	5.0	10.0					-
[0082]	铜绿假单胞菌 CCUG 17619	5.0	5.0					
[0083]	铜绿假单胞菌 921×57855	ND	10.0					+ -
[0084]	fuc = 褐霉酸钠 ;met = 甲氧苯青霉素 ;van = 万古霉素 ;cip = 环丙沙星 ;tri = 曲美托嗪							
[0085]	表 2 戊 -1,5- 二醇对多种细菌的抑制效果,包括多重耐药 (MR) 菌 ;一种接种大小。							
[0086]	菌株	MIC(戊 -1,5- 二醇%重		MR 耐药				
[0087]		量) 接种大小 10 ³		fuc met van cip tri				
[0088]	α 链球菌 912×1135	7.5						
[0089]	α 链球菌 912×1137	5.0						
[0090]	α 链球菌 912×1138	5.0						
[0091]	α 链球菌 912×1139	7.5						

[0092]	α 链球菌 912×1200	7.5	
[0093]	酿脓链球菌, A 群 912×1115	7.5	
[0094]	酿脓链球菌, A 群 912×1119	7.5	
[0095]	酿脓链球菌, A 群 912×1121	7.5	
[0096]	酿脓链球菌, A 群 912×1090	7.5	
[0097]	酿脓链球菌, A 群 912×1131	7.5	
[0098]	酿脓链球菌, G 群 915×1095	7.5	
[0099]	酿脓链球菌, G 群 915×1146	7.5	
[0100]	酿脓链球菌, G 群 900×1714	10.0	
[0101]	酿脓链球菌, G 群 916×10985	7.5	
[0102]	酿脓链球菌, G 群 912×1106	7.5	
[0103]	酿脓链球菌, C 群 912×1185	10.0	
[0104]	酿脓链球菌, C 群 912×1114	10.0	
[0105]	酿脓链球菌, C 群 900×1618	7.5	
[0106]	不动杆菌 921×16968	5.0	
[0107]	不动杆菌 921×113359	2.5	
[0108]	不动杆菌 516×748	2.5	
[0109]	不动杆菌 514×1224	5.0	
[0110]	不动杆菌 116×305	5.0	
[0111]	不动杆菌 117×217	5.0	
[0112]	粘质沙雷氏菌 921×16157	5.0	
[0113]	粘质沙雷氏菌 515×1269	2.5	
[0114]	粘质沙雷氏菌 516×679	5.0	
[0115]	粘质沙雷氏菌 515×695	5.0	
[0116]	粘质沙雷氏菌 900×1230	5.0	
[0117]	铜绿假单胞菌 921×17701	5.0	+ +
[0118]	铜绿假单胞菌 921×17748	5.0	- +
[0119]	铜绿假单胞菌 921×17756	5.0	+ +

[0120] 实施例 2:

[0121] 戊-1,5-二醇的急性毒性。测试戊-1,5-二醇经口服、局部给药和吸入给药的急性毒性。

[0122] 口服给药给予雄性 Carworth-Wistar 大鼠 (重量为 90-120g) 不同剂量的戊-1,5-二醇。剂量以因子 2 呈对数增加。两星期后,发现 LD50 为 5.89g/kg 体重。对测试条件而言,参见 HF Smyth 等, Range finding toxicity data:ListVI. Ind. Hygiene J. 1962: March-April ;59-97。

[0123] 局部给药。用套囊模型测试家兔皮肤的渗透。通过剃除法脱去 4 只体重为 2.5-3.5kg 的雄性家兔的背部毛发,使用移液管将二醇施用至皮肤上,用聚乙烯膜密封皮肤 24 小时。在测试期间将动物固定。暴露期后,观察动物两星期。即使在最高剂量 20ml/kg,这些动物依然存活。

[0124] 吸入给药。使 6 只大鼠吸入以戊-1,5-二醇饱和的空气 8 小时。没有一只动物死亡。

[0125] 实施例 3:

[0126] 使用含有戊-1,5-二醇组合物的医用贴剂进行的皮肤刺激试验。尺寸为 5×5×1cm(未压缩的)背面为多孔聚乙烯膜的无菌医用棉贴剂在其前面含有约 3g 戊-1,5-二醇,将其放置于男性志愿者的皮肤(左上臂)上 24 小时。除去贴剂之后,皮肤看来未受刺激。