

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880014101.7

[43] 公开日 2010 年 3 月 17 日

[11] 公开号 CN 101674848A

[22] 申请日 2008.4.30

[21] 申请号 200880014101.7

[30] 优先权

[32] 2007. 5. 1 [33] US [31] 60/915,291

[32] 2007. 9. 7 [33] US [31] 60/970,634

[86] 国际申请 PCT/US2008/061952 2008.4.30

[87] 国际公布 WO2008/134694 英 2008.11.6

[85] 进入国家阶段日期 2009.10.29

[71] 申请人 爱尔康研究有限公司

地址 美国德克萨斯州

[72] 发明人 M·A·乔罕 W·W·韩

D·W·斯特罗曼

L·W·施内德尔

N·L·达萨纳亚克

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

N - 卤代氨基酸制剂及用于清洁和消毒的方法

[57] 摘要

本发明涉及消毒或清洁接触镜的方法，该方法包括用包含 N - 卤代氨基酸与相转移剂的制剂接触接触镜一段足以消毒或清洁所述接触镜的时间。 本说明书进一步公开了包含 N - 卤代氨基酸与相转移剂的用于消毒接触镜的制剂。

1. 消毒和/或清洁接触镜的方法，其包括：

将接触镜与包含 N-卤代氨基酸和相转移剂的制剂接触足够的时间以消毒和/或清洁所述的接触镜。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述的相转移剂选自季胺类、四丁基氢氧化铵（TBAH）、四丙基氢氧化铵（TPAH）、十六烷基三甲基氢氧化铵、十二烷基三乙基氢氧化铵、四丁基氯化磷（TBPC）、磷离子相转移剂及其组合。

3. 权利要求 1 的方法，其中所述的制剂是两部分制剂。

4. 权利要求 1 的方法，其中所述的 N-卤代氨基酸是氯牛磺酸。

5. 权利要求 4 的方法，其中所述的氯牛磺酸是 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠。

6. 权利要求 1 的方法，其中所述的制剂不含 α 羟基化合物。

7. 消毒接触镜的制剂，其包含 N-卤代氨基酸和相转移剂。

8. 权利要求 7 的制剂，其中所述的相转移剂选自季胺类、四丁基氢氧化铵（TBAH）、四丙基氢氧化铵（TPAH）、十六烷基三甲基氢氧化铵、十二烷基三乙基氢氧化铵、四丁基氯化磷（TBPC）、磷离子相转移剂及其组合。

9. 权利要求 7 的制剂，其中所述的制剂是两部分制剂。

10. 权利要求 7 的制剂，其中所述的 N-卤代氨基酸是氯牛磺酸。

11. 权利要求 10 的制剂，其中所述的氯牛磺酸是 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠。

12. 权利要求 7 的方法，其中所述的制剂不含 α 羟基化合物。

13. 药物组合物，其包含：

足以保存所述的组合物量的 N-卤代氨基酸和相转移剂。

14. 消毒或清洁表面的方法，其包括：

用包含 N-卤代氨基酸和相转移剂的制剂接触被消毒或被清洁的表面。

15. 权利要求 14 的方法，其中被消毒的表面是组织。

16. 权利要求 14 的方法，其中所述的制剂不含 α 羟基化合物。

N-卤代氨基酸制剂及用于清洁和消毒的方法

与相关申请的交叉参考

本申请要求在 35 U.S.C. §119 下于 2007 年 9 月 7 日提交的美国临时专利申请 60/970,634 和 2007 年 5 月 1 日提交的美国临时专利申请 60/915,291 的优先权，在本文整体引入这两篇作为参考。

发明技术领域

本发明涉及使用 N-卤代氨基酸对接触镜的清洁与消毒的方法。本发明另外涉及包含 N-卤代氨基酸与相转移剂的用于接触镜的清洁与消毒的制剂。

发明背景

眼用接触镜在正常配戴期间被暴露于广谱的微生物及非传染性污染物下。接触镜的清洁与消毒需要避免传染性与非传染性污染物在接触镜表面的聚集。每日清洁和消毒可能是必需的，特别是对亲水（软）接触镜。清洁和消毒的失败对接触镜配戴者具有从眼睛刺激作用直至严重感染的后果。特别是由致病性强的微生物，诸如绿脓杆菌（*P. aeruginosa*）引起的眼部感染，如果不处理或者到晚期阶段才开始治疗可能导致视力丧失。

改进接触镜的清洁与消毒系统对以下方面有着持续的需要：1）使用简单，2）具有强效的抗微生物活性；和 3）无毒性（即，与镜片材料接触不会引起眼部刺激作用）。用于消毒与清洁接触镜的已知技术包括热学方法，其需要耗时的加热步骤。但是，因为方便，化学消毒法被更广泛地用于当前的实践中。

在当前已知的化学消毒和清洁方法中，接触镜被浸泡在液体制剂中足以使镜片消毒和清洁的一段时间。为了保持接触镜的化学与光学性质不变，

并确保接触镜使用者副作用的低发生率，接触镜使用液体成分进行消毒，消毒剂以相对低的浓度包含其中。不幸的是，虽然使用低浓度消毒化合物的制剂的一般有助于降低不良作用的潜在可能，但这一作法增加了制剂可能达不到消毒活性所需水平的风险。同样，如果消毒化合物未以足够的浓度使用，可能发生微生物抗性。因此，需要改善的接触镜消毒制剂，其使用降低浓度的抗微生物化合物成分，同时保持足够的消毒活性，降低不良副作用与微生物抗性的发生率与风险。

对保存药物组合物不受微生物污染的改进的方法亦同样有需要。这一需要在眼用与耳用组合物领域特别普遍。用于保存水性眼用与耳用组合物的抗菌药物，当使用对眼部和耳部组织无毒的浓度时必须有效地预防组合物的微生物污染。

一些抗菌化合物是含氯的，和氯，不管氯本身或其化合物形式均用于消毒应用诸如水供应的处理。具有抗菌活性的氯化化合物包括 N-氯代酰胺和酰亚胺、氯氰尿酸及其盐、氯胺 T、1,3-二氯乙内酰胺和 N-氯烷基胺类。许多这些化合物具有有限的稳定性，限制了包含它们的任何制剂的货架期。同样研究了其他含氯抗菌药物，诸如氯代胺类。Weil 和 Morris 研究了次氯酸盐与甲基胺和二甲基胺之间的反应，并讨论了借此形成氯胺类的方法。

发明的简要概述

本发明涉及某些用于接触镜的消毒与清洁的改进方法与制剂的实施方案。这一改进是通过使用包含如本文所述的 N-卤代氨基酸与相转移剂的制剂实现的。政府法规要求接触镜消毒制剂能够实现消毒并且无需借助其他成分（例如清洁组合物或保存的生理盐水清洗液）。这些法规产生了对具有显著地更大的抗菌活性制剂的需要。本发明的许多实施方案提供了足够满足这一标准的抗菌活性的接触镜消毒制剂。N-卤代氨基酸与相转移剂组合增加了本发明制剂的杀生物效果，并允许降低 N-卤代氨基酸的浓度。因此，降低了本发明制剂引起眼部刺激作用的潜在可能。同样，同时不希望受理论束缚，据信本发明制剂有增加的疏水性，因此增加了它们的杀生物

活性并吸收至接触镜内。

本发明的某些实施方案包含无 α 羟基化合物的制剂，像枸橼酸盐，其常加入消毒溶液中用于蛋白去除。在这些制剂中的某一些枸橼酸盐可用像醋酸盐、己二酸盐、琥珀酸盐和/或马来酸盐特别是带多个羧基基团的那些替换。

本发明的一个实施方案是消毒和/或清洁接触镜的方法，该方法包括接触镜与包含 N-卤代氨基酸和相转移剂接触足够使接触镜消毒和/或清洁的时间。

本发明的另一个实施方案是包含 N-卤代氨基酸与相转移剂的用于接触镜消毒的制剂。又一个实施方案是包含用量足以使组合物保存的 N-卤代氨基酸和相转移剂的药物组合物。

本简短的摘要宽泛地描述了本发明某些实施方案的特色与技术优点。另外的特色与技术优点将在本发明下面的详细描述中进行描述。据信是本发明特征的新特色将从以下本发明的详细描述中得到更好的理解。

发明的详细描述

I. 定义

除非另外定义，本文使用的技术与科学术语具有如本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。

本文使用的术语“清洁”（clean）或“清洁”（cleaning）意思是使接触镜沉积物和表面与亚表面污染物变松或去除。

如本文使用的术语“消毒”（disinfect）、“消毒”（disinfecting）和“消毒”（disinfection）是指杀死或抑制微生物（包括但不限于细菌、病毒、酵母菌、真菌、芽孢、原生动物、寄生虫等）的生长。

如本文使用的术语“消毒剂”（disinfectant）、“抗微生物剂”（antimicrobial）是指杀死或抑制微生物（包括但不限于细菌、病毒、酵母菌、真菌、芽孢、原生动物、寄生虫等）生长的化合物。

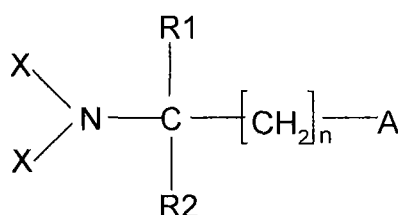
本文使用的术语“离子对试剂”是指与 N-卤代氨基酸在溶液中形成离

子对的任何化合物。

本文使用的术语“相转移剂”是指增加 N-卤代氨基酸在有机溶液中的溶解度的任何化合物。相转移实际包括但不限于离子对试剂。当在溶液中配制在一起时，相转移剂增加了 N-卤代氨基酸的表观通透性。

II. 方法与制剂

本发明的 N-卤代氨基酸具有以下通式：



其中 X 是一个或多个卤素原子，R1 和 R2 是本领域技术人员已知的任何非极性、不带电的极性与带电极性氨基酸与氨基酸衍生物侧链。A 代表酸，诸如本领域技术人员已知的羧酸、磺酸、磷酸、硼酸或其它酸。在氨基和酸之间可以有一个或多个碳原子，且每个碳可以包含一个或多个 R 取代基。

本发明优选的 N-卤代氨基酸具有以下结构：卤代氨基-稳定子-连接子-酸，其中(a)“卤代氨基”是 N-卤素或 N,N-二卤素(例如，-NHCl 或 -NCl₂)；(b)“稳定子”包含与卤代氨基(例如，氢、-CH₃、低级烷基、基团-COOH 或 C₃₋₆ 环烷基环)基团相邻的碳连接的侧链；(3)“连接子”是烷基或环烷基，(d)“酸”是以下中的一个：-COOH、-SO₃H、-P(=O)(OH)₂、-B(OH)₂ 或氢，和本领域技术人员一般已知的这些酸的所有药学可接受的盐，包括但不限于钠、钾、钙等。

最优选的 N-卤代氨基酸是 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸，用羧酸、磷酸、硼酸盐等取代磺酸基团的 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸类似物、2,2-二烷基-N,N-二氯牛磺酸和 2,2-R-N,N-二氯牛磺酸，其中 R 是脂肪或芳香侧链。N-卤代氨基酸的甲基集团可用烷基、芳基、苄基、或其他烃基环状或非环状基团替换。另外的 N-卤代氨基酸公开在 2007 年 5 月 1 日提交的美国临时专利申请 60/915,291 中，标题为“N-卤代氨基酸制剂”，其内容被整体引

入作为参考。

通常，本发明的相转移剂具有端基和亲脂烷基链或芳基取代基的基本结构。这些相转移剂中大部分是由天然构建的嵌段诸如脂肪酸和醇制备的。总的亲脂烷基和芳基取代基一般包含总计约 4-8 个碳至约 30 个碳。烷基和芳基取代基的碳最优选的总数为约 15 至 20 个碳。

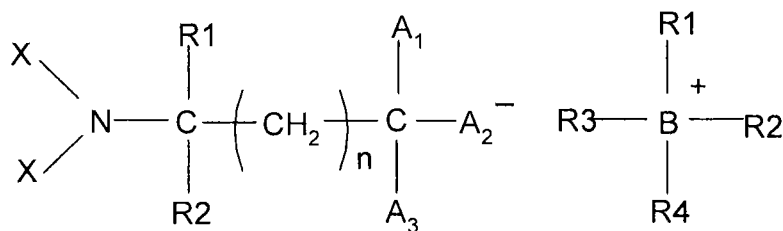
本发明优选的相转移剂是季铵化合物，包括但不限于四丁基氢氧化铵（TBAH）、四丙基氢氧化铵（TPAH）、十六烷基三甲基氢氧化铵、十二烷基三乙基氢氧化铵、四丁基氯化磷及其组合。亦包括本领域技术人员已知的季铵化合物的各种盐。这些盐包括但不限于氯化物、溴化物、硫酸盐、磷酸盐和醋酸盐。

可在本发明实施方案中使用的其他相转移剂包括苯扎氯铵（BAC）以及不同碳链长度的同系物与类似物。这样的像 BAC 的化合物包括但不限于苯扎氯铵、苜索氯铵、西他氯铵、西曲溴铵、西吡氯铵、stearalkonium chloride 及包括这些化合物亲脂部分各种链长的同系物和类似物。有 4 至 10 个碳的亲脂链的 BAC 同系物可与 2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸在水溶液中形成离子对，使向亲脂相中的分配增加。这些 BAC 同系物与类似物是特别值得注意的，因为它们具有较低的微生物活性，且对生物组织诸如角膜和结缔组织刺激性较小。通常，BAC 烷基基团超过 10 个碳的同系物及类似物与 N-卤代氨基酸形成游离出水溶液的疏水复合物，并因此可用作水包油和油包水乳剂诸如乳膏与洗剂的防腐剂。

另外的可用在本发明的实施方案中的相转移剂包括但不限于磷脂胆碱诸如二肉豆蔻磷脂酰胆碱（DMPC）。

磷离子相转移剂包括但不限于从 1 至 22 个碳的各种烷基链长度的四烷基磷盐，包括本领域技术人员已知的不饱和与芳基烷基取代基。盐包括但不限于氯化物、溴化物、硫酸盐、磷酸盐、硼酸盐和醋酸盐。实例为四丁基氯化磷（TBPC）和苜基癸基二甲基氯化磷。

N-卤代氨基酸与相转移剂的优选组合形成以下一般结构的离子对：



其中对于离子对的负电荷部分:

X 为氯、溴和/或碘;

R1 为氢或烷基, C1-C6;

R2 为氢或烷基, C1-C6;

R1 和 R2 连同它们的连接的碳原子构成 C3-C6 环烷基环;

n 为 0 或 1-6 的整数;

A₁ 为氢或烷基;

A₂ 为 COO⁻、SO₃⁻、PO₃⁻或其他酸;

A₃ 为氢或烷基。

且其中对离子对的正电荷部分:

B 为氮或磷;

R1 至 R4 各自选自烷基酯类、醇类、羟基类、酮类、酸类、含硫酯类与芳香酯类、羟基类、酮类和含硫的酸类, 且 R1 至 R4 不是氢。进一步, R1 至 R4 应当具有一个直接与形成正电荷的氮原子相连的碳原子。这一正电荷与 N-卤代氨基酸的带负电荷酸部分形成离子对。

III. 应用

本文描述的某些制剂可根据本领域技术人员已知的方法用于接触镜消毒和/或清洁。在具体应用中, 接触镜从患者眼睛取下并浸入与本文描述的制剂接触足够的时间以消毒镜片。消毒和/或清洁一般要求镜片在制剂中至少 4 至 6 小时。

本发明的实施方案可用于多种类型的接触镜, 包括但不限于水凝胶软镜、HEMA 镜、高水含量水凝胶 HEMA 镜和硬性透气性 (RGF) 镜。

接触温度优选为室温范围约 15°C 至约 37°C，但基本上限于待清洁或消毒接触镜材料耐受的和消毒剂或制剂中的其他赋形剂至升高的温度稳定的温度。

尽管不是必须搅拌，但包含接触镜的溶液可以搅拌，例如，通过振摇含制剂与接触镜的容器，至少促进沉积物质从镜片去除。接触镜可任选用盐水或基本等渗的溶液用手涂擦，以进一步从镜片去除沉积物质。清洁与消毒亦包括在镜片戴回到配戴者眼睛前的清洗。

接触镜的原位消毒和/或清洁亦可用于本发明的某些实施方案中。在这些实施方案中，包含 N-卤代氨基酸和相转移剂的制剂滴在接触镜配戴者眼中。周期性使用制剂，以确保接触镜消毒和/或清洁是可接受的。配戴者任选可眨眼或轻轻揉擦闭着的眼睑以完成清洁和消毒过程。本发明的原位方法优选每日对软接触镜进行至少一次。

IV. 制剂

除了 N-卤代氨基酸和相转移剂，本发明制剂任选包含一种或多种另外的成分。这样的成分包括但不限于，等渗剂、防腐剂、螯合剂、缓冲剂、表面活性剂、助溶剂和抗氧化剂。在某些实施方案中使用的其他成分是增溶剂、稳定剂、舒适改善剂、聚合物、润湿剂、pH 调节剂和/或润滑剂。可用于本发明的某些制剂的成分包括水、水与水混溶的溶剂诸如 C1-C7-醇类的混合物、包含从 0.5 至 5% 的非毒性水溶性聚合物的植物油类或矿物油类、天然产物，诸如海藻酸盐、果胶类、西黄蓍胶、刺梧桐胶、黄原胶、卡拉胶和阿拉伯胶、淀粉衍生物，诸如淀粉醋酸酯和羟丙基淀粉，及其他合成产物，诸如聚乙烯醇、聚乙烯甲基醚、聚氧化乙烯，优选交联聚丙烯酸，及这些产物的混合物。该成分的浓度一般为从 1 至 100000 倍的 N-卤代氨基酸的浓度。在优选的实施方案中，以对 N-卤代氨基酸和/或相转移剂惰性为基础对成分进行选择。

除了 N-卤代氨基酸,本发明的制剂可包含另外的抗微生物剂。适宜的抗微生物剂包括但不限于通常用于接触镜护理液中或其他眼用溶液中使用的那些,诸如聚季铵盐-1,其是高分子季铵化合物,过氧化氢和碘化钾。

适宜的抗氧化剂包括但不限于亚硫酸盐、抗坏血酸盐、丁基羟基茴香醚(BHA)和丁基羟基甲苯(BHT)。

本发明制剂中使用的表面活性剂可以是阳离子型、阴离子型或两性离子型。优选的表面活性剂是中性的或非离子型表面活性剂,存在的量至多 5 w/v%。可用于本发明的某些实施方案的表面活性剂包括但不限于,聚乙二醇醚类或脂肪酸酯类,及聚氧丙烯聚氧乙烯乙二醇醚非离子嵌段共聚物(例如,泊洛沙姆,诸如普朗尼克 F-127 和 F-68)。

在本发明的某些实施方案中,适宜的共溶剂包括甘油、丙二醇和聚乙二醇。

可加入至本发明制剂中的缓冲剂包括但不限于碱金属盐,诸如碳酸钾或钠、醋酸盐、硼酸盐、磷酸盐,及弱酸,诸如醋酸与硼酸。优选的缓冲剂是碱金属硼酸盐,诸如硼酸钠或钾盐。其他 pH 调节剂,诸如无机酸和碱亦可使用。例如,盐酸或氢氧化钠可以以适于眼用组合物的浓度使用。以上描述的缓冲剂一般以约 0.1 至约 2.5w/v%的量存在,优选地从约 0.5 至约 1.5% w/v%。

本发明制剂优选为等渗,或略低渗,且一般具有 210-320 mOsm/kg 范围的渗透压,且优选具有 235-300 mOsm/kg 范围的渗透压。这可能需要等渗调节剂将制剂的渗透压调至需要的水平。等渗调节剂包括但不限于氯化钠、甘油、山梨醇或甘露醇。

本文提出的制剂可包含一种或多种防腐剂。防腐剂的实例包括对羟基苯甲酸酯、季铵化合物诸如,例如聚季铵盐-1、过硼酸钠、亚氯酸钠、对羟基苯甲酸类,诸如例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯,醇类,诸如例如氯丁醇、苯甲醇或苯乙醇。在某些实施方案中,制剂可以为自身防腐的,无需防腐剂。

为了有效地对接触镜消毒并使任何副作用最小化，制剂的消毒活性应当最大化以便使用最小量的活性成分是绝对必要的。人所共知的是，这些类型的抗微生物剂的活性是这些成分本身带来的；非 N-卤代氨基酸的制剂成分一般引起较小的作用。需要达到所需消毒活性的 N-卤代氨基酸的量可由本领域技术人员确定。需要达到消毒剂所需活性同时保留可接受的安全性与毒性性质的浓度是指本文“有效量”。有效量将具有足以符合一般接受的活性标准的抗微生物活性，诸如 EN ISO 14729:2001 眼用光学-接触镜护理产品-产品的微生物要求与试验方法及用于接触镜片的卫生管理制度。

同样约定本发明制剂包含成分的浓度可以变化。在非限制方面，百分数可以总制剂的重量或体积计算。本领域普通技术人员应当理解浓度可因给定制剂中的成分的加入、取代、和/或扣除而变化。

制剂的 pH 可在 6.7 至 8.0 的眼可接受范围内。因此，优选制剂使用保持制剂在约 6.7 至约 8.0 的 pH 的缓冲系统制备。

在具体实施方案中，制剂适于用在哺乳动物眼中进行原位接触镜的消毒。例如，用于眼部施用，制剂可以是溶液、混悬液、凝胶、油包水和水包油乳剂，或软膏剂。优选眼部施用制剂将是滴剂形式的水性溶液。术语“水性”一般是指其中赋形剂 >50% 的水性制剂，更优选为 75%，特别是 >90% 重量的水。这些滴剂可以单剂量安瓿递送，其优选为无菌且因此无需提供制剂的抑菌成分。或者，滴剂可从多剂量瓶中递送，其优选包含当递送时可从制剂中抽取出防腐剂的装置，这类装置本领域已知。本发明另外的施用眼用制剂的方法可包括但不限于，包含 N-卤代氨基酸和相转移剂的可溶解的插入物的使用，其可放置于眼睑下。

在某些原位消毒的实施方案中，N-卤代氨基酸和相转移剂可配制在包含一种或多种泪液替代品的制剂中。各种泪液替代品是本领域已知的，包括但不限于：单体多元醇，诸如甘油、丙二醇和乙二醇；聚合多元醇诸如聚乙二醇；纤维素酯类如羟丙基甲基纤维素，羧甲基纤维素钠和羟丙基纤维素；糊精类诸如糊精 70；乙烯基聚合物，诸如聚乙烯醇；和卡波姆类，诸如卡波姆 934P、卡波姆 941、卡波姆 940 和卡波姆 974P。原位消毒眼部

制剂一般具有 0.5-100cp 的粘度，优选 0.5-50cp，最优选 1-20cp。这一相对低粘度确保产品是舒适的，不会引起视野模糊，并且在生产、转移和灌装操作期间易于处理。

在本发明的某些实施方案中，消毒制剂可以是两部分的系统。例如，N-卤代氨基酸可存在与一个容器中，剩余的制剂成分诸如相转移剂分在一个单独的容器中或相同容器的不同部分，直至使用者使用该制剂消毒时。当需要时，两部分可经使用者混合并用于消毒接触镜。两部分系统可用于当制剂的一种或多种成分合并时有稳定性问题的情况。一种或多种成分亦可具有泡腾性质，可以例如加速两部分系统的固体部分崩解和溶出。这种性质可有助于清洁接触镜表面，得到既具有清洁又具有消毒活性的某些制剂。泡腾系统是本领域技术人员已知的，并且可包含例如碳酸氢钠加酸诸如己二酸、马来酸、或琥珀酸。

由 N-卤代氨基酸提供的包含清洁活性另外包括抗微生物和/或清洁活性的本发明制剂，可任选包含设计用于从接触镜表面除去蛋白及其他不想要的沉积物的一种或多种成分。这类成分可以是氧化剂诸如亚氯酸钠或非氧化剂诸如酶类、洗涤剂、或蛋白复合物形成剂诸如甲壳素或其衍生物。

V. 实施例

提供以下实施例以便进一步说明本发明选择的实施方案。

实施例 1—制剂

成分	%w/v
2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠	0.1
苺基癸基二甲基氯化铵(C10 BAC)	0.125
硼酸	0.6
丙二醇	1.0
普朗尼克 F-68	0.05
氯化钠	0.01

氢氧化钠/盐酸	pH 调节至 7.0*
纯化水	适量

*渗透压可按需要用非离子性渗透压构建成分诸如丙二醇或甘露醇、或者用离子型渗透压构建成分诸如氯化钠调至 210 至 300 mOsm/kg 之间。

实施例 2—制剂

成分	% w/v
2,2-二甲基-N,N-二氯牛磺酸钠	0.1
四丁基氯化磷(TBPC)	0.125
硼酸	0.2
丙二酸*	1.0
普朗尼克 P85**	0.1
氯化钠	0.01
氢氧化钠/盐酸	pH 调节至 7.0***
纯化水	QS

*其他酸像己二酸可替换不具有 α -羟基基团的丙二酸。这类酸的浓度可基于其溶菌酶去除能力进行调整。这类分子可单独使用或与其他酸类组合，或与适宜的表面活性剂组合。

**普朗尼克是含聚氧乙烯和聚氧丙烯的嵌段共聚物。嵌段的数量与类型可变化以实现最大的药效。这些可用其他相容的表面活性剂替换。

***渗透压可按需要调节至 210 至 300 mOsm/kg 之间。

实施例 3—抗微生物试验

将包含 N-卤代氨基酸和相转移剂的制剂试验样品制备成在基质中 0.001%的靶浓度，并用于通过时间-杀菌法筛选抗微生物活性。试验样品用标准化白色念珠菌 (*Candida albicans*)、腐皮镰刀菌 (*Fusarium solani*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*) 和金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 混悬液进行攻击，并测定第 6 小时和第 24 小时的存活微生物数量。

详细描述了本发明及其实施方案。然而，本发明的范围并不限于本说明书中所述的任何方法、制备、物质组合物、化合物、装置、方法和/或步骤。对公开的材料可进行各种不偏离本发明的精神和/或基本特性的变型、替代和变化。因此，本领域技术人员易于从本说明书中理解，可以按照本发明这类相关的实施方案应用执行基本上相同的功能或获得基本上相同的效果的随后的变型、替代和/或变化。因此，指定下列权利要求属于本文披露的其方法、制备、物质组合物、化合物、装置、方法和/或步骤的变型、替代和变化的范围。