



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119097639 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 10

(21) 申请号 202410933262.7

A61K 47/36 (2006.01)

(22) 申请日 2017.07.19

A61P 31/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/40 (2006.01)

62/365,035 2016.07.21 US

A61K 9/06 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 47/10 (2017.01)

201780054315.6 2017.07.19

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

(71) 申请人 I2普雷公司

A61K 9/00 (2006.01)

地址 美国维吉尼亚州

(72) 发明人 J·凯斯勒 D·C·利辛格

C·罗德 A·M·塞罗

(74) 专利代理机构 北京商专永信知识产权代理

事务所(普通合伙) 11400

专利代理师 张函 邬玥

(51) Int.Cl.

A61K 33/18 (2006.01)

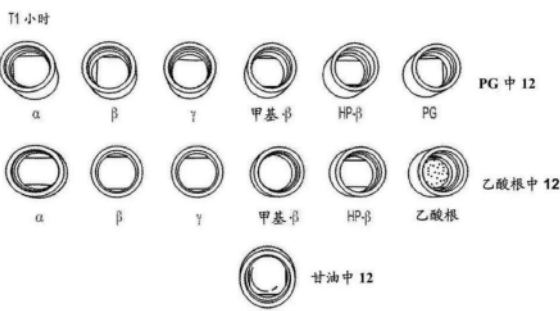
权利要求书2页 说明书13页 附图9页

(54) 发明名称

润肤局部消毒剂

(57) 摘要

本发明总体涉及一种含有分子碘的润肤局部物质组合物,其有效蒸气压降低。在具体的实施方案中,该组合物在施用于哺乳动物组织后减少了在储存条件下分子碘向大气的损失。



1. 一种润肤抗微生物组合物,其包含有机载体分子和分子碘,所述有机载体分子在标准大气压下的蒸气压比分子碘的蒸气压低至少30%,并且在标准大气压下具有大于100℃的沸点。

2. 权利要求1的润肤抗微生物组合物,其中所述有机载体分子是丙二醇、甘油或其组合。

3. 权利要求1或2的润肤抗微生物组合物,其中分子碘的浓度为约10ppm至约1000ppm。

4. 权利要求1或2的润肤抗微生物组合物,其中分子碘与所有碘物质的比例为至少约70%。

5. 权利要求1或2的润肤抗微生物组合物,其中分子碘与所有碘物质的比例为至少约90%。

6. 权利要求1或权利要求2的润肤抗微生物组合物,其中所述组合物还包含选自以下类别的胶凝剂,包括合成水胶体如丙烯酸均聚物,例如由Lubrizol Advanced Materials, Inc., Cleveland, OH提供的那些,包括Ultrez 10[®], Ultrez 20[®], Ultrez 30[®], 和Carbopols, 包括Carbopol[®] 934, Carbopol[®] 940, Carbopol[®] 980, Carbopol[®] SC-200; 甲基葡萄糖苷衍生物; 醇酯如一元醇酯, 多元醇酯; 聚乙二醇 (PEG) 如PEG-二异硬脂酸酯, 丙氧基化PEG单月桂酸酯, 聚甘油-3-月桂酸酯, 天然水胶体如角叉菜胶, 刺槐豆胶, 瓜尔胶, 阿拉伯胶, 黄蓍胶, 海藻酸或明胶; 和半合成水胶体, 如羧甲基纤维素, 甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

7. 权利要求6的润肤抗微生物组合物,其中所述组合物的粘度为20-100,000厘泊。

8. 权利要求7的润肤抗微生物组合物,其中粘度为150-25,000厘泊。

9. 权利要求7的润肤抗微生物组合物,其中粘度为500至10,000厘泊。

10. 权利要求1的润肤抗微生物组合物,其中所述组合物还包含一种或多种有机分子。

11. 权利要求1的润肤抗微生物组合物,其中所述有机分子选自单甲醚,乙酸酯,戊醇,乙酸乙酯,乙酸丁酯,二甲基亚砷,1-丙醇和2-丙醇,二甲基亚砷,异丙醇和乙醇。

12. 权利要求1的润肤抗微生物组合物,其中所述组合物包装在单区室容器中。

13. 权利要求1的润肤抗微生物组合物,其中所述组合物包装在两区室容器中,所述容器以基本上同时的方式递送两个区室的内容物。

14. 权利要求1的润肤抗微生物组合物,其中所述组合物包装在三区室容器中,所述三区室容器允许在以基本上同时的方式递送所有三个区室的内容物之前混合所述区室中的两种或更多种内容物。

15. 权利要求1的润肤抗微生物组合物,其中所述组合物包装在包含整合涂抹器的包装中,使得所述组合物浸渍所述涂抹器,其中所述涂抹器设计成允许将所述润肤组合物容易地施用于哺乳动物组织,例如人鼻子的内表面。

16. 如权利要求1所述的润肤抗微生物组合物,其中还包含限定量的水性组合物,所述水性组合物包装在与含有分子碘的区室分开的区室中。

17. 权利要求15的润肤抗微生物组合物,其中水性组合物包含5-95%的混合组合物。

18. 权利要求15的润肤抗微生物组合物,其中还包含pH控制剂,以将完全混合的组合物

19. 权利要求15的润肤抗微生物组合物,其中还包含本领域技术人员熟悉的聚合物、胶

凝剂和香料,其为组合物提供辅助特征。

20. 根据权利要求19所述的润肤抗微生物组合物,其中所述胶凝剂选自以下类别,包括合成水胶体如丙烯酸均聚物,例如由Lubrizol Advanced Materials, Inc., Cleveland, OH提供的那些,包括Ultrez 10®, Ultrez 20®, Ultrez 30®, 和 Carbopols®, 包括 Carbopol® 934, Carbopol® 940, Carbopol® 980, Carbopol® SC-200; 甲基葡萄糖苷衍生物; 醇酯, 如一元醇酯, 多元醇酯; 聚乙二醇 (PEG) 如PEG-二异硬脂酸酯, 丙氧基化PEG单月桂酸酯, 聚甘油-3-月桂酸酯; 天然水胶体如角叉菜胶, 刺槐豆胶, 瓜尔胶, 阿拉伯胶, 黄蓍胶, 海藻酸或明胶; 和半合成水胶体如羧甲基纤维素, 甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

21. 前述权利要求中任一项的润肤抗微生物组合物, 其中还包含选自包括乳酸, 肉豆蔻酸, 1-甘油一月桂酸酯, 十二烷酸和辛酸的组的饱和脂肪酸。

22. 前述权利要求中任一项的润肤抗微生物组合物, 其配制用于皮肤应用。

23. 权利要求22的润肤抗微生物组合物, 其中皮肤应用是表皮的。

24. 权利要求23的润肤抗微生物组合物, 其中皮肤施用是乳膏, 泡沫, 凝胶, 洗剂或软膏剂型。

25. 如权利要求23所述的润肤抗微生物组合物, 其中所述皮肤施用是洗手液的形式。

26. 前述权利要求中任一项的润肤抗微生物组合物, 其配制用于鼻用。

27. 如权利要求26所述的润肤抗微生物组合物, 其中所述鼻用是喷雾剂型。

28. 如权利要求27所述的润肤抗微生物组合物, 其中所述喷雾剂型是计量剂量吸入器的形式。

29. 如权利要求26所述的润肤抗微生物组合物, 其中所述组合物杀死空气传播的病原体。

30. 一种治疗细菌感染的方法, 包括给予治疗有效量的前述权利要求中任一项的润肤抗微生物组合物。

31. 一种治疗或预防医院获得性感染的方法, 包括给予有效量的前述权利要求中任一项的润肤抗微生物组合物。

32. 权利要求31的方法, 其中所述医院获得性感染是金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*), 铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*), 鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 和肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*), 包括大肠杆菌 (*E. coli*), 肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*), 志贺氏菌 (*Shigella*) 或耶尔森氏菌 (*Yersinia*)。

润肤局部消毒剂

[0001] 本申请是申请日为2017年07月19日,发明名称为“润肤局部消毒剂”的第201780054315.6号中国发明专利申请的分案申请,该中国发明专利申请基于国际申请PCT/US2017/042726,并且要求2016年07月21日提交的美国专利申请62/365,035的优先权,该专利申请通过引用被整体合并于此。

技术领域

[0002] 本发明总体涉及一种含有分子碘的润肤局部物质组合物,其有效蒸气压降低。在具体的实施方案中,该组合物在施用于哺乳动物组织后减少了在储存条件下分子碘向大气的损失。

背景技术

[0003] 抗生素抗性是一个世界范围的问题。新形式的抗生素抗性可以跨越国际边界,并且可以轻松地在各大洲之间传播,许多具有显著的速度。CDC指出,每年在美国,至少有200万人发生严重的细菌感染,这些细菌对一种或多种旨在治疗这些感染的抗生素有抗性。由于这些抗生素抗性感染,美国每年至少有23,000人死亡。还有许多人死于抗生素耐药性感染并发的其他疾病。

[0004] 抗生素抗性感染为已经负担过重的美国医疗保健系统增加了相当大且可避免的成本。在大多数情况下,与易于用抗生素治疗的感染相比,抗生素抗性感染需要延长和/或更昂贵的治疗,延长住院时间,需要额外的医生就诊和医疗保健使用,并导致更大的残疾和死亡。估计抗生素抗性对美国经济的总体经济成本各不相同,但直接医疗保健成本高达200亿美元,还因生产力损失而对社会造成每年高达350亿美元的额外成本。

[0005] 抗生素的使用是导致全世界抗生素耐药性的单种最重要因素。抗生素是人类医学中最常用的处方药。然而,根据规定,高达50%的对人处方的所有抗生素是不需要的,或者没有达到处方的最佳效果。抗生素也常用于动物的食物中以预防、控制和治疗疾病,并促进产生食物的动物的生长,从而使该问题复杂化。

[0006] 金黄色葡萄球菌(金黄色葡萄球菌)是手术部位感染的主要原因,约80%的金黄色葡萄球菌感染由患者自身的鼻腔菌群引起。耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)是医院治疗的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(ABSSSI)中最常见的致病病原体。目前,MRSA每年杀死的人数超过艾滋病和艾滋病毒的总和。

[0007] 已经证明,分子碘对MRSA非常有效,并且具有广谱抗微生物鼻用药剂的优点,具有大量的体外和体内证据。分子碘的活性对常见的细菌和抗生素抗性物种均有效。分子碘不会产生抗性细菌菌株。

[0008] 从哺乳动物中消除包括细菌、病毒和真菌在内的局部病原体是卫生和医学中已建立的预防和治疗方法。每天使用许多局部组合物、静脉内(IV)治疗、装置和临床操作来消除局部病原体以试图改善患者结果。然而,鼻传金黄色葡萄球菌(MRSA)尚未得到有效解决。

[0009] 大约三分之一(33%)的人在他们的鼻子里携带金黄色葡萄球菌(<http://>

www.cdc.gov/mrsa/tracking), 100人中有两人携带MRSA。在一项先前一度被确定为M RS A载体的患者的研究中, 91%的患者在鼻腔样本中为MRSA阳性, 其中近25%的患者鼻腔内有MRSA, 但在其他身体部位没有 (Antimicrob. Agents Chemother. 2007年11月, 第51卷, 第11期, 3880-3886)。唯一被批准用于从鼻集落中消除MRSA的治疗方法是Bactroban™, 其活性剂是抗生素莫匹罗星。在2002年对莫匹罗星耐药的患者中观察到的金黄色葡萄球菌的百分比估计为约18% (Antimicrob. Agents Chemother. 2007年11月, 第51卷, 第11期, 3880-3886)。因此, 增加使用抗生素来消除鼻腔传播的MRSA是一种次优的长期策略。

[0010] 基于碘的制剂被用于许多临床情况中的表皮组织的消毒, 例如, 手术前, 导尿, 烧伤, 针刺, 伤口护理或局部感染。这些基于碘的制剂完全取决于分子碘的杀生物活性 (Hickey等人, J Pharm Pharmacol. 1997年12月; 49(12): 1195-9)。事实上, 如果分子碘高度络合, 从而分子碘的有效浓度小于1ppm, 那么细菌可以在10% 聚乙烯吡咯烷酮碘 (“PVP-I”) 配方中长时间存活。 (Favero MS, Infect. Control, 1982年1月至2月; 3(1): 30-2)。简单地将分子碘加入含水制剂中不足以确保其在制剂中的存在, 因为一旦分子碘经历水解, 则形成其它碘物质, 例如碘化物, 次碘酸, 碘化物, 三碘化物, 碘酸盐。

[0011] 文献中教导的几乎所有局部碘组合物均基于碘伏 (任何一组含有三碘化物与表面活性剂结合并且与碘化物和痕量分子碘不平衡的消毒剂) 或其中分子碘与碘化物络合的制剂。这些额外的碘物质 (碘化物, 三碘化物和PVP-I) 增加了全身毒性的潜在风险并且促进染色, 但不具有抗微生物活性 (包括它们以稳定分子碘)。认为碘伏可以减少分子碘的染色和负面感官特性的观点不受数据支持, 并且与公布的数据不一致, 尽管这对于Lugol's Solution可能是如此。参见, 例如, Duan Y等人, J Hosp Infect. 1999年11月, 43(3): 219-29; 美国专利No. 6, 432, 426; 和美国专利No. 6, 261, 577。

[0012] 自PVP-I开发以来, 已经在本领域中提出了许多局部碘基制剂。例如, 美国专利No. 9, 114, 156和美国专利No. 6, 228, 354描述了含有PVP-1的薄膜成膜聚合物。美国专利No. 7, 147, 873教导了一种含有分子碘和碘伏的薄膜成膜聚合物。美国专利号8, 808, 722描述了络合碘的制剂, 其由分子碘/碘伏的组合形成, 其含有0.1%至2%浓度的可滴定碘以及以最小浓度2.0%重量存在的碘盐。

[0013] US专利号8, 840, 932教导了成膜抗微生物组合物, 其含有分子碘和PVP-1, 但分子碘不包括在该申请的任何实施例中作为成分, 也没有描述在没有PVP-I的情况下用于为分子碘提供稳定环境的条件。

[0014] 美国专利No. 5, 922, 314教导了一种抗微生物成膜组合物, 其包含乙醇、羧化聚丙烯酸酯、交联剂、粘合促进剂、可以是碘或PVP-I的活性抗微生物剂, 一种复合多元醇和分子碘和/或PVP-I。此'341专利教导了“碘”的稳定性增加, 但没有教导在水性环境中稳定分子碘的条件。事实上, 实施例1证明在不存在10% PVP-I的情况下缺乏分子碘稳定性。具体地, 当包含在作为本实施例的组合物A的公开制剂中时 (其仅含有分子碘), 与含有10% PVP-I的组合物相比, 该制剂显示出几乎50%的碘损失; 可用碘的50%损失与对照相当。

[0015] 在美国专利No. 5, 370, 815和美国专利No. 5, 227, 161中教导了在基于酶的制剂中提供纯分子碘的局部抗微生物组合物的有效制剂方法。美国公开号20060280809 (已放弃)、美国专利No. 5, 897, 872和PCT公开No. W02012177251中教导了在窦腔中使用PVP-I来治疗鼻窦炎。美国专利No. 8, 303, 994和美国专利No. 8, 691, 290教导了基于碘化物与碘酸盐反应产

生的分子碘、使得最终浓度范围为25ppm-约250ppm而杀死驻留在鼻腔中的病原体的方法。

发明内容

[0016] 本发明涉及用于组织消毒的含有分子碘的组合物。本文教导的组合物可用于在侵入性操作之前处理表皮和粘膜组织(包括口腔组织,包括前鼻孔的鼻腔通道,食道和阴道)并用于消除已经引起或有可能引起发病和/或死亡的病原体。

[0017] 更具体地,本发明涉及基于润肤有机载体分子的药学上可接受的制剂,其:(1)在标准大气压下的蒸气压比分子碘的蒸气压低至少30%;(2)在标准大气压下的沸点高于100°C;(3)提供在室温下使分子碘稳定至少九(9)个月的环境。

[0018] 基于碘的局部抗微生物剂广泛用于临床。分子碘是碘伏制剂中唯一的杀生物剂,具有低蒸气压,当溶解在暴露于大气的含水制剂中时迅速损失到大气中。碘伏稳定低水平的未结合(自由)分子碘,通过维持与分子碘平衡的三碘化物形式的结合分子碘储库来灭活病原体,其中这两种物质的相对浓度(三碘化物/分子碘)为10,000比1级别。

[0019] 一旦碘伏扩散到哺乳动物组织上,所施加的碘伏的表面积体积比非常高。这种高表面积体积比确保了任何游离分子碘极快地流失到大气中。已经开发出声称提供持久抗微生物屏障的成膜碘伏。然而,一旦由碘伏形成膜,就不存在游离的分子碘。在这些情况下,游离分子碘已经或者:(a)丧失到大气中,或者(b)由于分子碘的溶解度有限而变成固体,然后升华到大气中。在用碘伏形成的膜可以提供抗微生物活性之前,必须将其重新溶解,可能是通过伤口渗出物。结果,该组合物必然具有非常高浓度的碘伏,其会抑制游离分子碘的释放。

[0020] 在各种实施方案中,本文提供了局部用的基于碘的组合物,其:(a)递送游离分子碘,其浓度比典型碘伏中的浓度高10至400倍,(b)是润肤的;并且(c)降低分子碘的有效蒸气压,使得分子碘在暴露于大气时比相当的含水组合物在组合物中保留长至少一个数量级。

[0021] 在各种实施方案中,与碘伏相比,本申请中考虑的组合物有效地提供局部用组合物,其可以长时间保持高浓度的游离分子碘与哺乳动物组织接触。

附图简要说明

[0023] 图1A-1C示出了根据本发明一个实施方案的实施例4的结果。

[0024] 图2A-2L示出了根据本发明一个实施方案的实施例5的结果,其中图2A-2L分别表示在0分钟、5分钟、20分钟、40分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、24小时、48小时的时间点拍摄的淀粉纸的照片。

[0025] 图3A和3B示出了根据本发明一个实施方案的实施例6的结果。

[0026] 图4A-4C示出了根据本发明一个实施方案的实施例7的结果。

具体实施方式

[0027] 以下将更全面地描述本发明。然而,本发明可以以许多不同的形式实施,并且不应该被解释为限于这里阐述的实施方案;相反,提供这些实施方案是为了使本公开彻底和完整,并且向本领域技术人员充分传达本发明的范围。

[0028] 除非另有说明,否则本文引用的所有出版物、专利和专利申请,无论上文或下文,均通过引用整体并入本文。在通过引用而并入本文的出版物、专利或专利申请以及本公开内容中定义相同术语的情形中,以本公开中的定义为准。对于对特定类型的化合物、化学等的描述而引用的出版物、专利和专利申请,与这些化合物、化学等有关的部分是该文献中那些通过引用并入本文的部分。

[0029] 为了更方便地理解本发明及其优选实施方案,从本说明书的上下文,结合各种术语的普遍用法以及下文的词汇表或说明书中提供的其他术语的明确定义,本文中使用的术语的含义将变得显而易见。

[0030] 词汇表

[0031] 应当注意,如本说明书中所使用的,单数形式“一”、“一个/种”和“该”包括复数指示物,除非上下文另有明确规定。因此,例如,提及“胶凝剂”是指单一胶凝剂以及几种不同的胶凝剂,提及“赋形剂”包括单一赋形剂以及两种或更多种不同的赋形剂等。

[0032] “任选的”或“任选地”是指随后描述的情况可能发生或可能不发生,因此该描述包括所述情况发生的情形和所述情况不发生的情形。

[0033] 关于实体或成分的术语“药学上可接受的”是指这样的实体或成份,其在指定水平或未指定水平的情况下在已知为本领域技术人员可接受的水平下对患者没有显着不良毒性作用。本申请中描述的所有成分是药学上可接受的。

[0034] 术语“分子碘”是指双原子碘,其由化学符号 I_2 (CAS登记号:7553-56-2)表示,无论是溶解的、悬浮的还是固态的。当处于固态时,分子碘也被称为“元素碘”。

[0035] 术语“碘化物”或“碘化物阴离子”是指由化学符号 I^- (CAS登记号:20461-54-5)表示的种类。碘化物阴离子的合适抗衡离子包括钠、钾、钙等。

[0036] 术语“碘酸根”是指带有负电荷的碘酸根阴离子,由化学符号 IO_3^- 表示。通常可获得的碘酸盐用作本发明的碘酸根的合适来源,并且例如包括碘酸钠 (EC编号:231-672-5),碘酸钾 (EC编号:231-83 1 -9),和碘酸钙 (EC编号:232-191-3),无论是溶解还是固态。

[0037] 本文所用的术语“络合碘”或“结合碘”是指分子碘与其他化学物质的混合物,其结合分子碘并使分子碘不能杀死病原体。将分子碘络合其他化学物质如碘化物和/或聚乙烯吡咯烷酮是一种用于增加分子碘稳定性的配方策略。Lugol溶液是第一个广泛使用的络合碘的例子。

[0038] 本文所用的术语“碘伏”是指分子碘与聚合物的混合物,所述聚合物用于降低溶液中游离分子碘的水平。用于形成碘伏的聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮,N-乙烯基内酰胺、丙烯酸酯和丙烯酰胺的共聚物,各种聚醚二醇,包括壬基酚乙氧基化物等,以及它们的组合。聚维酮碘 (PVP-I) 是碘伏,它是目前最常用的络合碘形式。

[0039] 本文所用的术语“聚合物”包括均聚物和共聚物,“共聚物”包括两种或更多种类型的可聚合单体的任何长度的聚合物 (包括低聚物),因此包括三元共聚物,四元共聚物等,其可包括无规共聚物,嵌段共聚物或顺序共聚物。

[0040] 术语样品中的“所有碘物质”是指样品中所有含碘组分的总碘,无论其形式如何。

[0041] 术语“样品中分子碘与所有碘物质的比率”是指样品中分子碘 (I_2) 除以样品中所有碘物质的碘浓度的比率。

[0042] 术语“用于分子碘的有机载体”是指药学上可接受的有机分子,其中分子碘是可溶

的并且不与分子碘相互作用而改变其结构,即支持分子碘的稳定性。丙二醇和甘油是两种最优选的有机载体。

[0043] 如本文所用的术语“有机添加剂”是指有机分子,其可以与分子碘的有机载体一起包括在内以增加额外的特征。这种有机分子包括丙二醇单甲基醚乙酸酯,戊醇,乙酸乙酯,乙酸丁酯,乙醇,二甲基亚砷,1-丙醇和2-丙醇。

[0044] 术语“胶凝剂”或“粘度增强剂”是指药学上可接受的有机分子,其用于增加组合物的粘度。

[0045] 术语“体温”是指正在治疗的哺乳动物组织表面的温度。例如,正常健康皮肤的温度在32℃至34℃之间,并且鼻子的粘膜衬里的温度在32.5℃至35℃之间,这取决于测量位置和患者。

[0046] 术语“重构的保质期”是指分子碘在双相或多相制剂中活化/混合后在所需范围内的时间量。

[0047] 术语“保质期”是指产品在正常储存条件下可以储存在合适的包装中、并且仍然提供至少90%的所宣称活性的时间量。

[0048] 本文使用的术语“有效量”是指药物制剂中的成份灭活临床感兴趣的病原体所需的浓度。精确量将取决于许多因素,例如药物制剂的组分和物理特征,预期适应症,预期患者群体等,并且可以由本领域技术人员基于这里提供的信息或方法确定。

[0049] 术语“功效所需的接触时间”在本文中用于表示组合物与哺乳动物组织接触时达到临床有效性所需的最短时间量。

[0050] 术语“患者”是指可以通过给予本发明所包含的教导的合适实施方案来治疗的活生物体。

[0051] 关于本发明组合物的“正常储存条件”是温度为5-40℃,湿度为10-90%,压力为1大气压(ATM)和大约20%氧气和80%氮气的环境。

[0052] 术语“pH控制剂”应指控制组合物或组合物组分的有效pH的化学品。合适的pH控制剂包括碳酸盐,磷酸盐和乙酸盐,甲酸盐,琥珀酸盐,例如碳酸钙、乙酸钾、琥珀酸钠等。

[0053] 术语“双室包装”是指在储存时使制剂组分保持分开的包装。双室包装在使用前将所有成分组合在配方中。术语双室包装也指包含两个以上腔室的包装。

[0054] 术语“单相”和“双相”是指本申请中预期的包装配置,其用于由单一组分或在使用前混合的两种组分组成的配方。术语双相还指由两个以上相组成的制剂。

[0055] 为简洁起见,本文引用的所有专利和其他参考文献通过引用整体并入。

[0056] 碘基消毒剂中的杀生物物质是分子碘。由于分子碘在水性环境中不稳定,配方设计师使用碘伏提供与非常大浓度的碘化物/三碘化物和结合分子碘或三碘化物的有机分子平衡的小浓度分子碘。这得到了一种制剂,其中活性剂分子碘的存在浓度通常小于总碘物质的0.1%。含有低于临界水平的分子碘浓度的碘伏可被细菌污染并引起感染传播。

[0057] 在本申请中鉴定的活性剂是分子碘。本申请中描述的组合物中分子碘与所有碘物质的比例为所有碘物质的至少80%,优选至少90%,最优选100%。本申请中考虑的产物中的分子碘源是分子碘在润肤有机载体中的溶解。与在液体中配制纯分子碘相关的一个问题是分子碘向大气中损失的倾向。

[0058] 在室温下形成气体的唯一碘形式是分子碘。分子碘在25℃下的蒸气压为0.3mm,在

38.7℃下的蒸气压为1mm。在标准大气压下,在25℃的密闭容器中最多可累积394ppm的碘。碘蒸气强烈刺激粘膜,对上下呼吸系统产生不利影响。吸入碘蒸气会导致流泪胸部紧绷,喉咙痛,肺流动阻力增加,通气率降低和头痛。人类可以在0.1ppm不受干扰地工作;在0.15-0.2ppm下难于工作,不能容忍0.3ppm或更高的浓度。

[0059] 在浓度为1.63ppm在2分钟后观察到严重眼刺激,并且大鼠的最低致死大气浓度为80ppm持续1小时。允许的暴露限值为0.1ppm(NIOSH, OSHA),但在达到约0.9ppm的水平之前检测不到气味,因此在检测到气味之前会发生刺激。

[0060] 在本申请中描述了一种配方策略,允许将高浓度的分子碘掺入本申请中考虑的物质组合物中。第一种策略是使用沸点高于100℃的低蒸气压非水性有机载体来含有分子碘。与水相比,本申请中鉴定的有机载体的疏水环境对分子碘具有更高的亲和力;这降低了分子碘的有效蒸气压并减少了分子碘向大气的损失。

[0061] 降低分子碘蒸气压的第二种策略是使用不中和分子碘但提供分子碘不能轻易逃逸的包涵腔的环糊精。优选的环糊精的使用降低了分子碘的蒸气压,如本申请中包含的实施例中所证明的。

[0062] 本申请的优选的润肤有机载体(a)其气相小于分子碘气相的30%,并且(b)在高于100℃的温度下沸腾。本申请的优选的润肤有机载体每单位体积可以溶解的分子碘至少两倍于水。与含水组合物中的损失相比,这些特征的组合可以显著降低在施用于表皮表面时分子碘向大气中的损失速率。如果希望增加分子碘从所述组合物中的释放速率以用于特定用途,本申请的优选的润肤有机载体可以在施用前与水混合。

[0063] 在本申请中鉴定的优选制剂使用丙二醇或甘油作为分子碘的润肤有机载体。另外的有机载体可以包括在本申请中预期的组合物中,以提供辅助产品特征。可以包括在本申请预期的组合物中的其他有机载体包括丙二醇单甲醚乙酸酯,戊醇,乙酸乙酯,乙酸丁酯,二甲基亚砷,1-丙醇和2-丙醇,二甲基亚砷,乙醇,异丙醇,乙醇等。

[0064] 在本发明中考虑了几种不同的包装配置。在一种配置中,产品将包含在单个区室内。在另一种配置中,产品将包含在两个分开的区室中,所述区室在施用于感兴趣的哺乳动物组织之前混合。在又一种配置中,产品将包含在三种不同的区室或材料中,这些区室或材料在施用于感兴趣的组织之前彼此混合或接触。这些不同的包装配置增加了可以包含在配方中的不同赋形剂的数量,因为许多赋形剂会降低分子碘的稳定性达到不可能实现足够的稳定性以将产品置于商业分布中的程度,从而活性剂将丧失。

[0065] 多区室包装允许在施用本申请中描述的局部组合物之前立即将水相与有机载体相混合。水溶性聚合物,胶凝剂,芳香剂和pH控制剂可以被掺入这种水相中以赋予所需的配方特征。

[0066] 本发明的其他要素包括本领域技术人员熟悉的粘度增强剂,例如羟丙基纤维素,羟甲基纤维素,羟乙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,泊洛沙姆(聚氧丙烯和聚氧乙烯的共聚物),丙烯酸交联均聚物如Ultrez 30,羧甲基纤维素或瓜尔胶。本文所述组合物的某些实施方案的优选粘度不大于100,000厘泊(cps),更优选不大于50,000cps,甚至更优选不大于10,000cps,最优选不大于500cps。

[0067] 本发明的另一个要素包括赋予长效残留杀菌活性的不饱和脂肪酸。这些试剂的代表性清单包括乳酸,肉豆蔻酸,1-单脲尿苷,十二烷酸和癸酸。可将乳酸和己酸直接掺入丙

二醇中;必须将其它不饱和脂肪酸掺入水相中,该水相在使用前与丙二醇或甘油混合。

[0068] 本发明的优选组合物在潮湿环境中是实质性的,例如鼻子,前鼻孔和阴道穹窿,并且比典型的抗菌剂如10%聚维酮碘溶液(Purdue Frederick,Norwalk,CT)在任何这些组织上保留更长的时间。“实质性”组合物是指当放置在哺乳动物组织如前鼻孔上时,在用棉球滴注0.25毫升(mL)、轻轻按摩鼻孔30秒以确保均匀分布(只要患者不排出或故意或无意中擦拭产品)后杀死大部分微生物(在几分钟内发生)后仍然存在一些残留的分子碘。在本文所述的具体实施方案中,优选的实质组合物在滴注后在前鼻孔中保持50分钟,更优选至少60分钟。

[0069] 文献中充满了碘伏组合物,其形成薄膜以增强其杀生物活性。基于薄膜的碘伏固有的配方方法是提供复杂的碘伏组合物,其提供非常小浓度的分子碘,其干燥到皮肤表面上并且如果所述膜与潮湿的环境相互作用,则可能具有释放一些分子碘的能力。已经证明,分子碘被皮肤吸收并从皮肤中排出至少24小时。此外,吸收和脱气的分子碘浓度与施加于皮肤的分子浓度成正比。本申请中考虑的某些局部应用预期通过将分子碘浸渍到皮肤中而将皮肤转化为活性抗菌屏障,这与成膜局部碘伏制剂所采取的方法相反。

[0070] 已经确定了一些添加剂允许分子碘在施用对于效力所需的一段时间后存在于制剂中,然后其通过形成碘化物诱导分子碘消散。

[0071] 本发明的抗菌组合物用于皮肤、伤口或粘膜组织的一个特别重要的性质是能够迅速减少组织上的细菌负荷,特别是皮肤(例如杀死天然皮肤菌群)。在本文所述的本发明的具体实施方案中,所述组合物能够将正常皮肤菌群减少至少1log(10倍),更优选至少1.5log,最优选至少2log。

[0072] 本发明通过提供含有高浓度基本上纯的分子碘的润肤组合物克服了现有技术的限制,所述分子碘可以长时间保持与组织接触。

[0073] 以下实施例用于说明本申请的教导,并不意味着以任何方式限制本发明。

[0074] 实施例

[0075] 实施例1

[0076] 将碘晶体(Alfa Aesar;Ward Hill,MA;目录号14248;批号104Z003)加入到螺旋盖小瓶中的约50mL丙二醇中,以达到1mg/mL的w/v(碘/有机载体)比率。

[0077] 使用第二个螺旋盖小瓶在甘油中形成可比较的分子碘溶液。将搅拌棒置于瓶中,并使用Teflon衬里的螺旋盖将瓶密封。将两个瓶子在室温下搅拌14天。将来自这两种饱和溶液的等分试样在它们各自的有机载体中稀释至在290nm下产生约1.0的光密度的浓度。

[0078] 定期取出3.0mL等份的每种稀释的分子碘溶液并置于一次性塑料比色皿(Brand 7591 70)中。将比色皿用LDPE盖紧紧盖住,然后用Teflon(PTFE)胶带包裹,以防止分子碘损失到大气中。对每个样品收集UV-VIS扫描,并使用290nm和360nm处的吸光度来监测作为时间函数的分子碘稳定性。将样品在环境条件下储存。

[0079] 在4个月的时间帧(time frame)内取20个时间点,并将吸光度值取平均值。丢弃大于或小于平均值2个标准偏差的值并重新计算平均值。如果从测量的初始值损失10%,则认为样品不稳定。

[0080] 数据表明分子碘在两种有机载体中都是稳定的。例如,在120天后,丙二醇中分子碘的损失小于6%,甘油中的分子碘损失小于5%。在丙二醇中获得的所有数据点的标准偏

差相当于小于初始光密度的2%，甘油中的相当测量小于1.7%。

[0081] 实施例2

[0082] 使用本文所述的程序测试不同有机溶剂中的碘稳定性。具体而言，将碘晶体 (Alfa Aesar 14248Lot 104Z003) 以1mg/mL的浓度添加至下列溶剂中；USP甘油 (Sigma-Aldrich, St.Louis,MO; 目录号G2289)、丙二醇 (Sigma-Aldrich, St.Louis,MO; 目录号D1435) 和乙醇 (Sigma-Aldrich, St.Louis,MO; 目录号792799-24X1PT)。

[0083] 将搅拌棒置于瓶中并盖上瓶子。将样品在室温下搅拌7-14天。所得的饱和溶液放置不过滤。

[0084] 将来自饱和溶液的等分试样用它们各自的溶剂稀释至在分光光度计中在290nm和360nm波长下产生约1.0的OD峰高的浓度。

[0085] 将如上述步骤中测定的DMSO和乙醇与添加的碘的3ml等分试样置于透明的ISO认证的一次性塑料比色皿 (Brand 7591 70) 中。用LDPE盖紧紧盖住比色皿，用Teflon (PTFE) 胶带包裹LDPE盖。

[0086] 将样品在环境条件下储存在抽屉内。在分光光度计中在不同时间点进行测量。到第60天，如通过290nm和360nm处的光密度测量的，乙醇样品损失了超过原始分子碘的20%。相反，甘油、丙二醇和二甲基亚砷在超过270天的时间点没有损失任何分子碘。

[0087] 实施例3

[0088] 将碘溶解在乙酸盐缓冲液中以产生饱和溶液。具体地，将碘晶体 (Alfa Aesar 14248Lot104Z003) 以1mg/mL的浓度添加到pH 4.5乙酸盐缓冲液中。将搅拌棒置于瓶中并盖上瓶子。将样品在室温下搅拌7-14天。不将得到的饱和溶液过滤。

[0089] 不同浓度的羧甲基纤维素 (Sigma Aldrich, StLouis,MO; 目录号:419273-1006; 批号:MKBT6160V; CAS#9004-32-4)、羟丙基甲基纤维素 (Molecularrecipies.com; F50; X00096CD4N; Marina del Rey, CA)、泊洛沙姆-188 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA; 目录号: J66087; 批号:W24A018; CAS#9003-11-6) 和Carbopol Ultrez 30 (Lubrizol, Cleveland, OH, 目录号:CBP1118; 批号:0101499333) 加入到含有如上所述制备的分子碘的乙酸盐缓冲液的等分试样中。最终样品含有5% CMC、5% HPMC、5% 泊洛沙姆-188和0.5% Carbopol Ultrez 30。将所得样品置于分光光度计 (Spectra Max Plus 384UV-Vis Spectrophotometer; Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 中以确认290nm和A360nm处的光密度约为1.0A。

[0090] 将含有分子碘的每种聚合物制剂的等分试样 (3ml) 置于透明的ISO认证的一次性塑料比色皿 (Brand 7591 70) 中。将比色皿用LDPE盖紧紧盖住，用Teflon (PTFE) 胶带包裹LDPE盖，并将样品在环境条件下储存在抽屉内。

[0091] 在不同时间点在290nm和360nm处进行光密度测量，以测量每个样品中保留的分子碘的量。在含有羧甲基纤维素的样品中损失了超过90%的分子碘。在含有羟丙基甲基纤维素的样品中损失了超过30%的分子碘。含有5% 泊洛沙姆-188的样品表现出分子碘浓度在6小时内降低10%，在24小时内降低25%以上。与另外的聚合物相比，Carbopol Ultrez 30与分子碘相容超过9个月。尽管分子碘的绝对浓度初始降低约25%，但这种损失得到稳定化，因而可将该聚合物与分子碘组合持续延长的一段时间。

[0092] 实施例4

[0093] α 环糊精、 β 环糊精、 γ -环糊精 (γ -环糊精, 目录号:C4892, Sigma Life Sciences,

Lot SLBL4156V, CAS17465-86-0)、甲基 β -环糊精和2-羟丙基- β -环糊精

[0094] 测试以下环糊精与分子碘的相容性: α - (目录号C4642, Sigma Life Sciences, Lot 2X SLBK4630V, CAS10016-20-3)、 β - (目录号C4767, Sigma Life Sciences, Lot MKBV2085V, CAS 7585-39-9)、 γ - (目录号C4892, Sigma Life Sciences, Lot SLBL4156V, CAS17465-86-0)、甲基- β - (目录号C4555, Sigma Life Sciences, Lot WXBC0745V, CAS128446-36-6) 和羟丙基- β -环糊精 (H107, Sigma Life Sciences, Lot WXBC0083V, CAS128446-35-5)。

[0095] 在乙酸盐缓冲液或丙二醇 (二者均含有如下的分子碘) 中制备这些环糊精的溶液。称量环糊精并加入小瓶中。然后在以下任一种中制备饱和的分子碘溶液 (Alfa Aesar 14248 Lot 104Z003): (a) 30mM 乙酸盐缓冲液 (pH 4.5); 或 (b) 丙二醇。这些溶液中碘的测量浓度分别为112ppm和672ppm。

[0096] 将不同环糊精的每种溶液的等分试样加入到小瓶中至最终的环糊精浓度为50mM。还制备了仅含有分子碘在乙酸盐缓冲液或丙二醇中的饱和溶液的对照小瓶。每个小瓶的螺旋盖上配有碘敏纸盘 (iodine sensitive paper disc) (Fluka#37215, Lot SZBF1310V), 其紧密地装在盖子中, 使得纸张暴露在小瓶中的气氛中, 从而将使纸张与处于蒸气相 (Vapor phase) 中的分子碘反应。

[0097] 在以下时间点: 一 (1) 小时; 六 (6) 小时; 和二十四 (24) 小时, 检查螺旋盖内侧的指示纸的颜色并拍照。这些结果显示在图1A-1C中。

[0098] 在1小时时, 乙酸盐缓冲液中分子碘的对照样品高度着色。在6小时时, 同一对照样品几乎为100%黑色。在24小时观察到的唯一变化是纸的变色, 这可能部分地受到螺旋盖小瓶的螺纹的保护。

[0099] 在1小时时, 在乙酸盐缓冲液中制备的任何环糊精样品上几乎没有颜色或没有颜色。在6小时时, 在 β 和 γ 环糊精的样品中清楚地检测到分子碘蒸气。在24小时时, 在羟丙基- β -环糊精样品中清楚地检测到分子碘蒸气, 并且 β 和 γ 环糊精样品的样品中的指示纸被深染。

[0100] 在1小时和6小时时, 在丙二醇中制备的环糊精样品上几乎没有或没有颜色。在24小时时, 在丙二醇中制备的所有环糊精样品中, 在指示纸上可以检测到分子碘蒸气; 然而, 丙二醇样品中的颜色强度显著低于乙酸盐样品。

[0101] 观察到的数据表明, α -环糊精、甲基- β -环糊精和羟丙基- β -环糊精降低了水性环境中分子碘的蒸气压。因此, 这些试剂可用于稳定分子碘的水性组合物。

[0102] 在该实验中, 丙二醇中的分子碘和乙酸盐缓冲液中的分子碘用作对照; 对这两种对照样品中的指示纸进行比较, 确定了丙二醇降低分子碘蒸气压的能力。

[0103] 来自这两个样品的指示纸的强度的比较表明丙二醇可将分子碘的蒸气压降低至少两个数量级。

[0104] 在该实验中还包括甘油中的分子碘的额外对照 (1, 120ppm)。甘油中分子碘的指示纸的颜色强度与针对丙二醇观察到的颜色强度在视觉上无差别。

[0105] 实施例5

[0106] 将 α -环糊精 (目录号4642, Sigma Life Sciences, Lot 2X SLBK4630V, CAS 10016-20-3)、 β -环糊精 (目录号C4767, Sigma Life Sciences, Lot MKBV2085V, CAS 7585-39-9)、 γ

环糊精(目录号C4892,Sigma Life Sciences, Lot SLBL4156V, CAS17465-86-0)、甲基 β -环糊精,(目录号C4555,Sigma Life Sciences, Lot WXBC0745V, CAS128446-36-6)和2-羟丙基- β -环糊精(目录号H107,Sigma Life Sciences, Lot WXBC0083V, CAS128446-35-5)称入小瓶中。

[0107] 将丙二醇或0.1M乙酸盐缓冲液(pH 4.5)中的饱和分子碘的等分试样加入到小瓶中,得到50mM的最终环糊精浓度。轻轻涡旋样品以溶解环糊精。制备对照小瓶,其由丙二醇或pH 4.5的0.1M乙酸盐缓冲液中的饱和碘组成。

[0108] 还制备了甘油中的饱和分子碘溶液并将其包括在该实验中。将分析性碘化钾淀粉纸(Fluka#37215, Lot SZBF1310V)切成圆形并放入小瓶的螺旋盖内,一旦将盖子拧到小瓶上,纸就被保持在适当位置。

[0109] 图2A-2L中提供了在不同时间点拍摄的淀粉纸的照片,以记录淀粉纸的颜色相对于暴露于小瓶内气氛的时间。操作假设是淀粉纸的颜色与暴露于小瓶内部气氛中的分子碘浓度的时间成比例。

[0110] 小瓶内部气氛中的分子碘浓度与液相中溶解的分子碘的蒸气压成比例。预期纯乙酸盐缓冲液中分子碘的蒸气压高于所有其他实验条件,即预期乙酸盐小瓶中的淀粉纸比其他实验处理更快地变色。数据证明这是正确的。

[0111] 早在5分钟时就可以检测到仅乙酸盐小瓶的淀粉纸着色,并且持续增加直至4小时,此时淀粉纸中的试剂完全耗尽。

[0112] 值得注意的是,甘油对照和丙二醇对照实验小瓶在48小时时的淀粉纸着色少于或等于乙酸盐对照小瓶中在20分钟时的着色。换句话说,这两种溶剂中分子碘的“有效”相对蒸气压比水中的低约两个数量级。

[0113] 环糊精似乎降低了水性环境(即乙酸盐缓冲液)中分子碘的蒸气压,这可通过与乙酸盐对照相比较而言环糊精小瓶的较低颜色强度来证明。然而,一些环糊精在降低分子碘的蒸气压方面更有效。例如, α -环糊精、甲基- β -环糊精和羟丙基- β -环糊精使乙酸盐缓冲液中分子碘的蒸气压最大程度地降低。出乎意料的是,在这三种环糊精中,只有 α -环糊精和甲基- β -环糊精使分子碘的蒸气压降低了2个数量级或更多。

[0114] 在这些实验的开始和结束时通过滴定测量分子碘的浓度,以确定淀粉纸颜色强度的降低是否归因于环糊精诱导的分子碘至碘化物的还原。对于除 γ -环糊精外的所有环糊精,在时间0时最初测量的分子碘的超过65%在48小时时存在。

[0115] 这是非常高的初始分子碘的浓度,因为仅仅打开和关闭对照小瓶就会导致乙酸盐对照小瓶中损失约70%的分子碘。这些观察证明, α -环糊精、 β -环糊精、甲基- β -环糊精和羟丙基- β -环糊精可用于降低水性环境中分子碘的蒸气压,其中 α -环糊精、甲基- β -环糊精和羟丙基- β -环糊精特别有效,甲基- β -环糊精和羟丙基- β -环糊精是最有效的。

[0116] 在丙二醇中未观察到类似的环糊精诱导的蒸气压降低,这可归因于分子碘在水中对比丙二醇中的不同分配系数。为了证明甘油和丙二醇在稳定分子碘方面的有效性,在这些实验的开始和结束时通过滴定测量分子碘的水平。尽管打开和关闭瓶盖多次,但在48小时时在甘油样品中检测到占原始分子碘的百分比为96.6%,丙二醇的值为94.5%。

[0117] 实施例6

[0118] 将分子碘溶解在甘油和丙二醇中,然后测试以确定溶解在这些有机载体中的分子

碘是否可用于灭活耐甲氧西林 (MRSA) 的金黄色葡萄球菌菌株 (MRSA TCH1516)。

[0119] 将活的MRSA TCH1516洗涤,离心,重悬,并将200uL细菌划线到标准方法琼脂平板 (Cole Palmer,Vernon Hills,IL:Item#EW-14201-44) 上。移除平板上的盖子,将平板置于37°C培养箱中,平板底部朝上,以从平板表面除去任何残留的水分。将板保持在该位置超过一小时以“干燥”细菌菌苔的表面。

[0120] 然后从培养箱中取出平板,将20uL带有分子碘的载体施加到平板上。再在琼脂平板上盖上盖子,将平板放回培养箱中培养,直至出现厚厚的细菌菌落。

[0121] 如图3A所示,接收丙二醇载体的平板在其中心具有清晰的圆圈,其中沉积了20uL具有952ppm分子碘的丙二醇。圆的大小显著大于由20μL流体体积覆盖的表面积,表明存在一些扩散。这清楚地证明了该组合物的杀生物能力。

[0122] 用甘油-碘样品观察到相同的结果。如图3B所示,甘油情况下的细菌杀灭面积小于丙二醇样品观察到的细菌杀灭面积,但甘油样品中分子碘的浓度 (516ppm) 约为丙二醇载体中的一半。

[0123] 这两个实施例都证明了当掺入本申请中鉴定的优选有机载体中时分子碘灭活病原体的能力。

[0124] 实施例7

[0125] 旨在用作鼻局部的组合物的流变学性质是重要的制剂考虑因素。一旦将抗微生物剂置于鼻腔中,其停留时间可影响其消除鼻腔中存在的微生物的能力。因此,本发明考虑了包含粘度增强剂的物质组合物。

[0126] 流体粘度基本上是与其他分子碰撞产生的动量转移。当以这种方式考虑时,流体在处于不同状态时表现出不同的粘度并不奇怪;番茄酱是人们熟悉的这样一个例子,因为它的初始流动所需的表观粘度高于流动继续所需的表观粘度。

[0127] 使用Brookfield DV2T粘度计测量粘度,其允许精确控制测量粘度时的温度。将Brookfield DV2T编程为在不同剪切速率下测量粘度,通过系统地使主轴 (CP-40或CP-52) 加速向上然后向下,如图4A对于25°C的丙二醇所示。

[0128] 然后绘制每个主轴速度下的粘度测量值,如图4B所示。丙二醇表现得像牛顿流体,因为粘度在很大程度上与剪切无关,并且对于增加和减少剪切是相同的。将粘度值拟合成曲线并外推至零剪切值以得到粘度的最终估计值。

[0129] 计算出丙二醇在25°C和33°C下的粘度为59厘泊 (cP) 和95cP (厘泊)。选择33°C的温度作为鼻腔衬里上的代表性热环境。选择现有商业产品 (3MTM皮肤和鼻抗菌剂;聚维酮碘溶液5%w/w[0.5%有效碘]USP) 患者术前皮肤准备,目录项目192401) 的粘度用作粘度对照。在25°C和33°C下测量3MTM皮肤和鼻抗菌产品的粘度。其结果如下表1所示。

[0130] 表1

[0131]

3M™皮肤和鼻抗菌剂的粘度			
Brookfield Cone #	温度℃	粘度(cP)	测量日期
CP-40	25	5100	11MAR2016
CP-40	33	3788	11MAR2016
CP-40	25	4907	15MAR2016
CP-40	33	3565	15MAR2016

[0132] 制备含有Carbopol Ultrez 30聚合物(Lubrizol Company,Cleveland,OH)在丙二醇中的几种丙二醇组合物,其中PG中Ultrez 30的浓度递增:0.1%,0.2%,0.3%,0.4%和0.5%。

[0133] 制备一系列不含分子碘的样品,制备含有800ppm分子碘的第二系列样品。如上所述使用上下速率斜坡程序测量这些样品的粘度。将结果拟合Ostwald模型,即应力对比剪切速率曲线拟合,并将稠度常数报告为粘度。基本数据证明了Ultrez 30样品的非牛顿粘度。结果显示随着Ultrez 30浓度的增加,粘度逐步增加。出乎意料的是,如图4C所示,对于含碘或不含碘的样品,Ultrez 30粘度曲线不同。

[0134] 如下表2中所示,数据证明Carbopol Ultrez 30可用于制备提供适用于鼻腔以及其他哺乳动物表面的局部应用的宽范围粘度的制剂。

[0135] 表2

[0136]

样品	温度℃	粘度
PG中0.1%Carbopol Ultrez 30	33	59.9
PG中0.2%Carbopol Ultrez 30	25	487
PG中0.2%Carbopol Ultrez 30	33	374
PG中0.3%Carbopol Ultrez 30	25	1082
PG中0.3%Carbopol Ultrez 30	33	1137
PG中0.4%Carbopol Ultrez 30	25	5123
PG中0.4%Carbopol Ultrez 30	33	4996
PG中0.5%Carbopol Ultrez 30	25	13370
PG中0.5%Carbopol Ultrez 30	33	11197
PG中1%Carbopol Ultrez 30	25	80012
PG中1%Carbopol Ultrez 30	33	68963

[0137] 实施例8

[0138] 将体重25-30克(雌性)或30-35克(雄性)的健康10-12周龄Hsd:ICR小鼠圈养在含有5只动物的笼子中,并随意提供小鼠食物和水。将动物任意分配至三种治疗方案中的一种。将一个笼中的所有小鼠分配至相同的治疗方案。治疗方案为:(a)甘油(阴性对照);(b)3M™皮肤和鼻腔消毒剂;和(c)甘油中400ppm分子碘。实验重复三天。

[0139] 用含有10E8CFU/mL MRSA TCH1516的悬浮液(10uL))吸到每个鼻孔中而对小鼠攻击。二十四小时后,将上述三种处理中的一种施用于每只小鼠的鼻孔(10μL)中。对小鼠进行治疗后24小时,对小鼠实施安乐死并分离其鼻腔。将鼻腔在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中剧烈涡旋(10秒,3次),在PBS中连续稀释并一式三份铺板到Todd Hewitt琼脂(THA)平板上。将平板

在室温空气中于37℃温育12小时。

[0140] 在每个治疗组中对总共25只小鼠进行一式三份平板计数,总共75个平均值。在对照组中的25只动物中,总共6只小鼠表现出非常低的定植(CFU/鼻腔<1,500)。对照组其余19只动物的平均CFU/鼻腔为11,051。3M™皮肤和鼻腔消毒剂以及分子碘-甘油处理均显著降低了鼻腔中的MRSA。与含有分子碘的2.40个对数降低相比,使用3M产品的MRSA平均降低为2.15个对数。

[0141] 使用二项式统计学能更准确地评估本申请中患者的临床成功,因为平均减少不包括对受益的个体患者的比例的评估。因此,为了被认为是治疗成功,应用最小两个对数减少的标准。使用这个更合适的标准,3M产品在25只小鼠中表现出9次失败,而分子碘只有3次失败。这证明了3M产品和本文所述的分子碘产品之间有统计学显著差异。

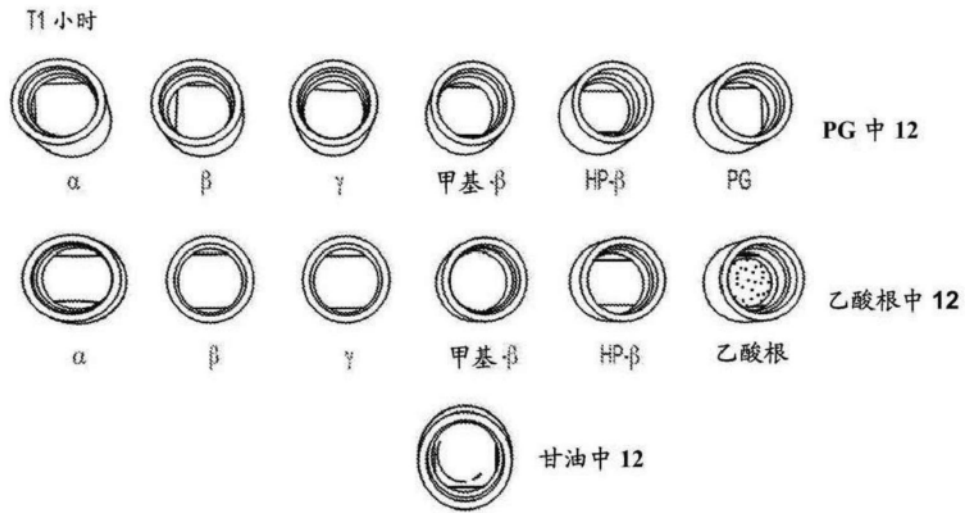


图1A

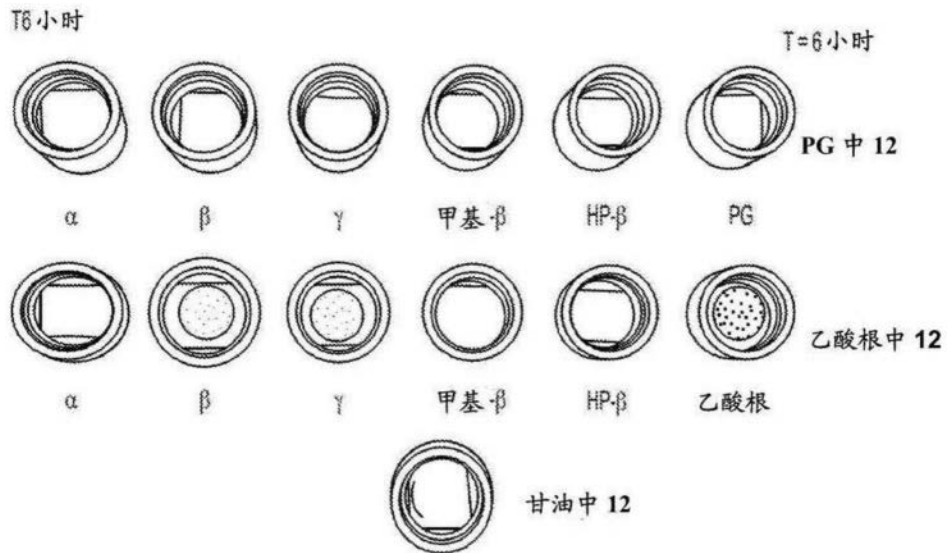


图1B

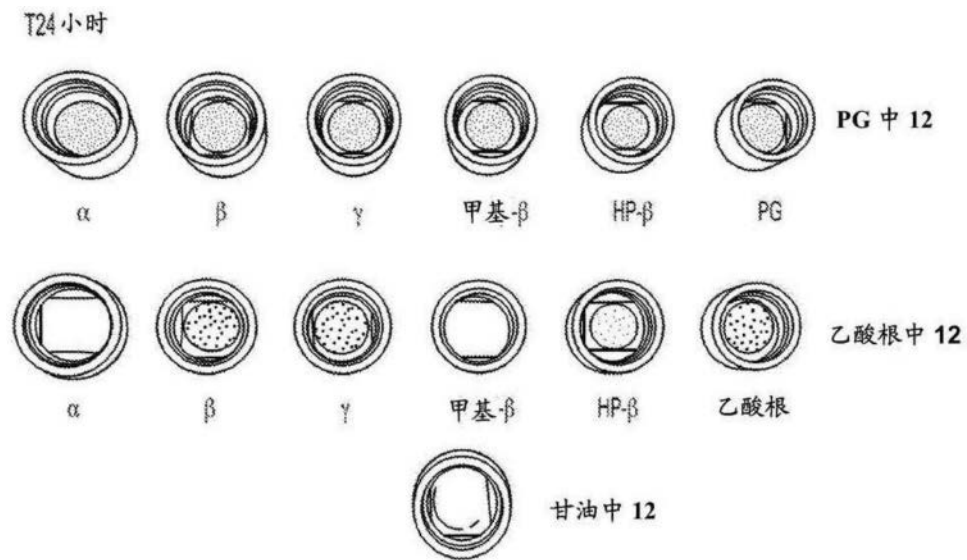


图1C



图2A

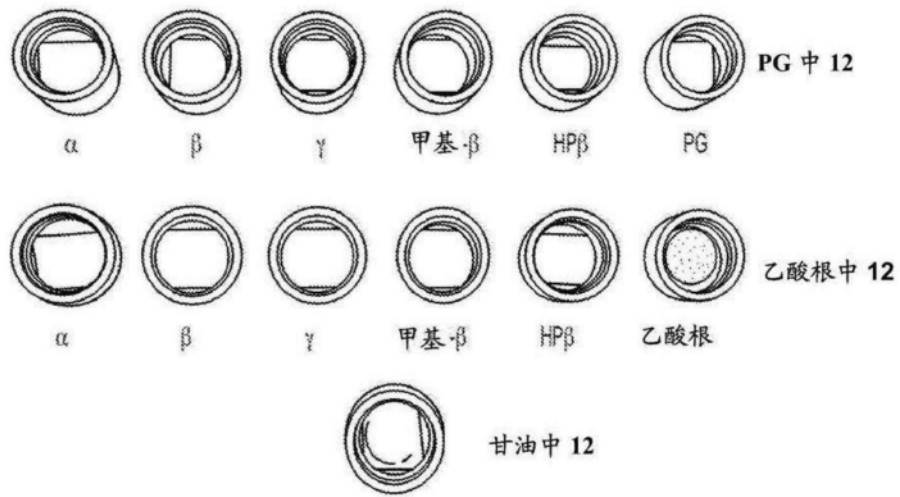


图2B

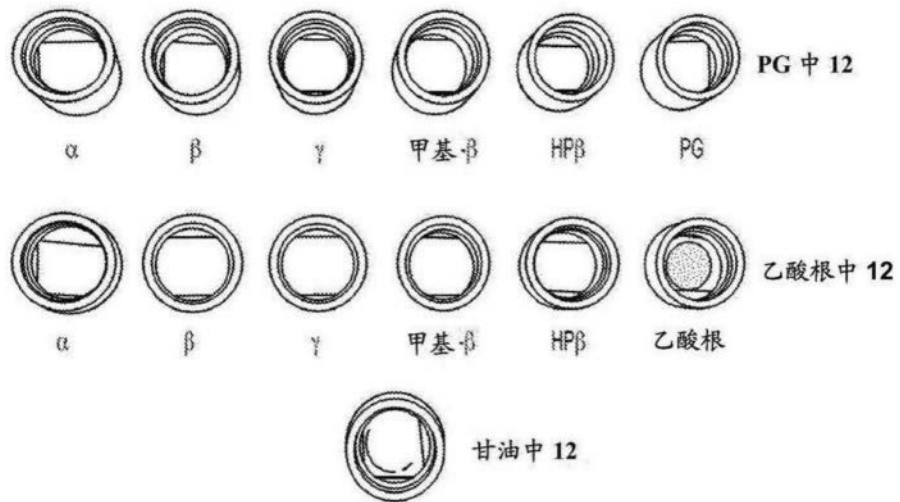


图2C

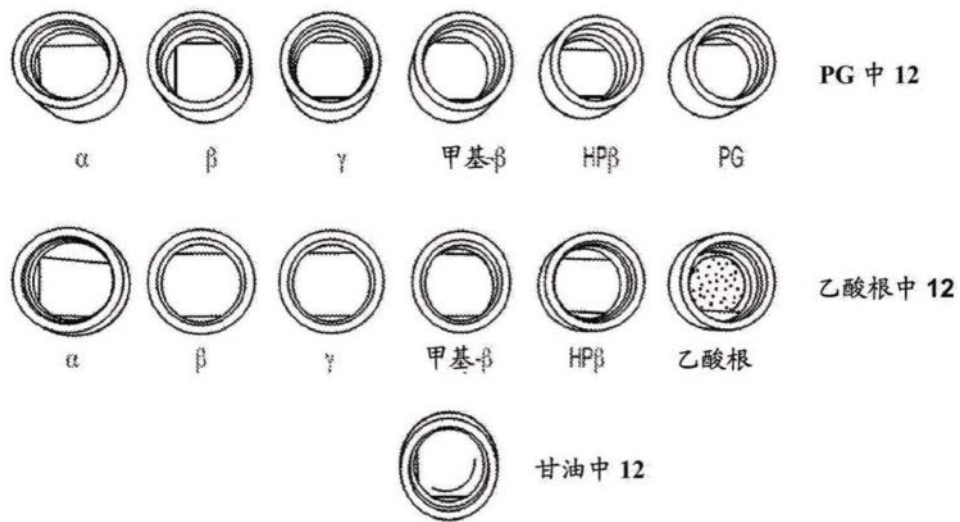


图2D

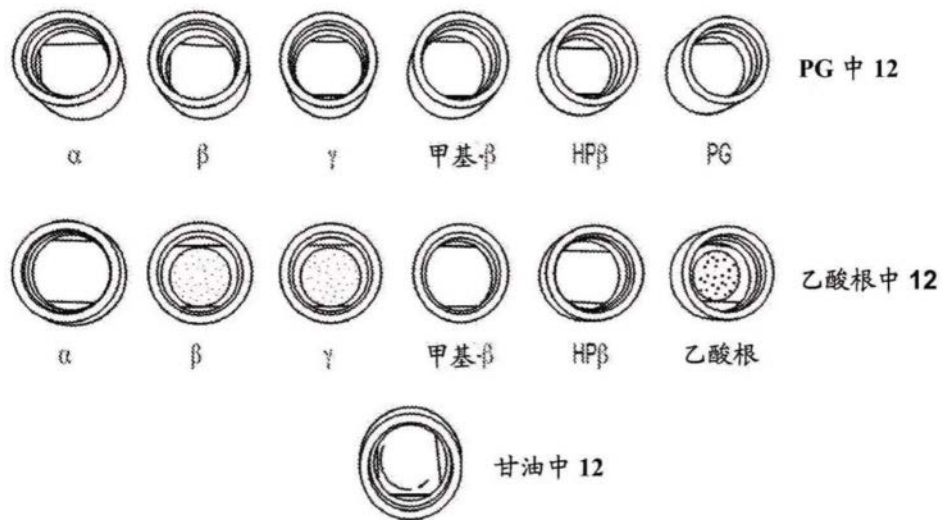


图2E

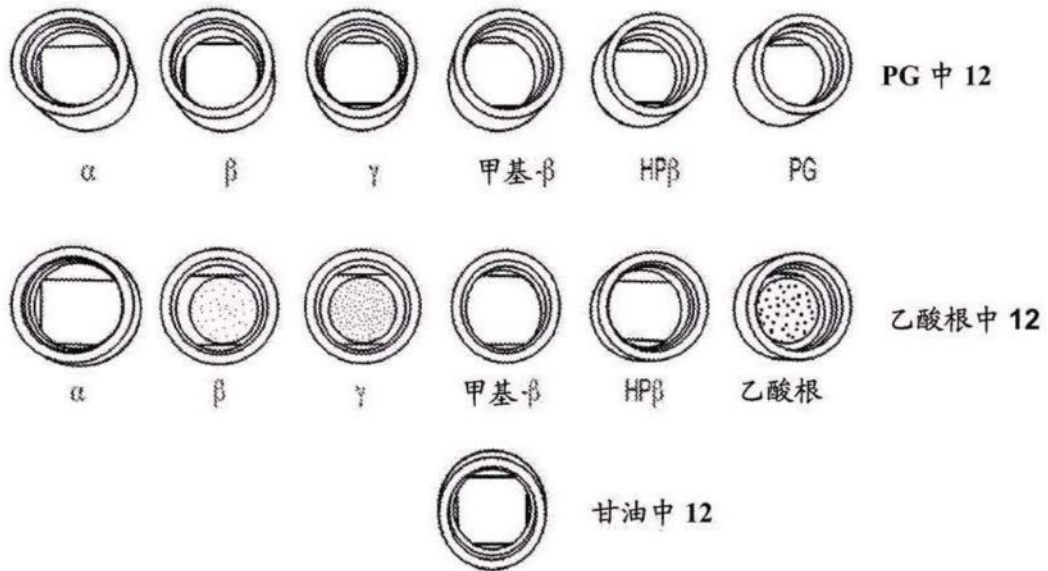


图2F

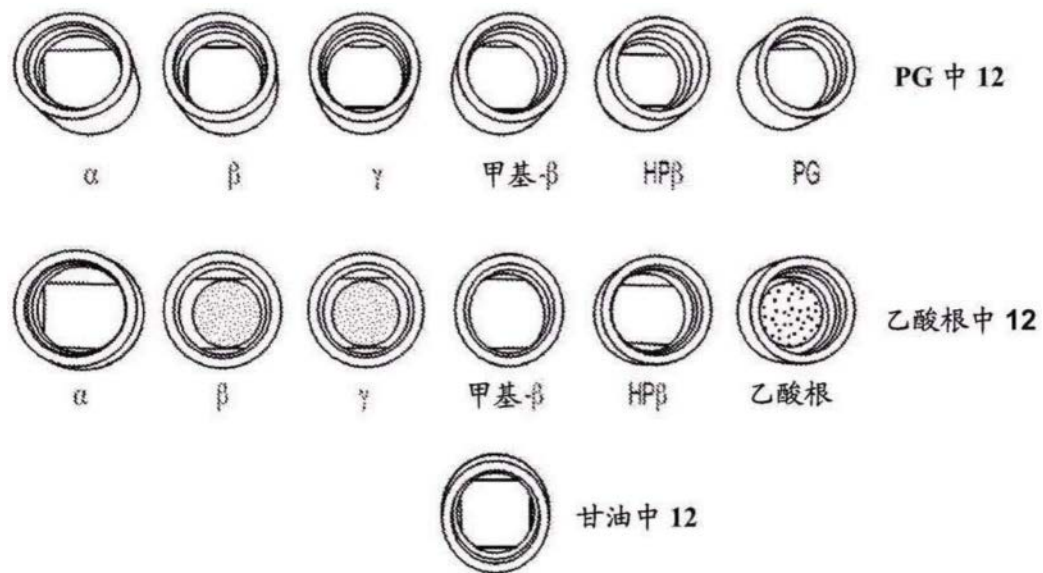


图2G

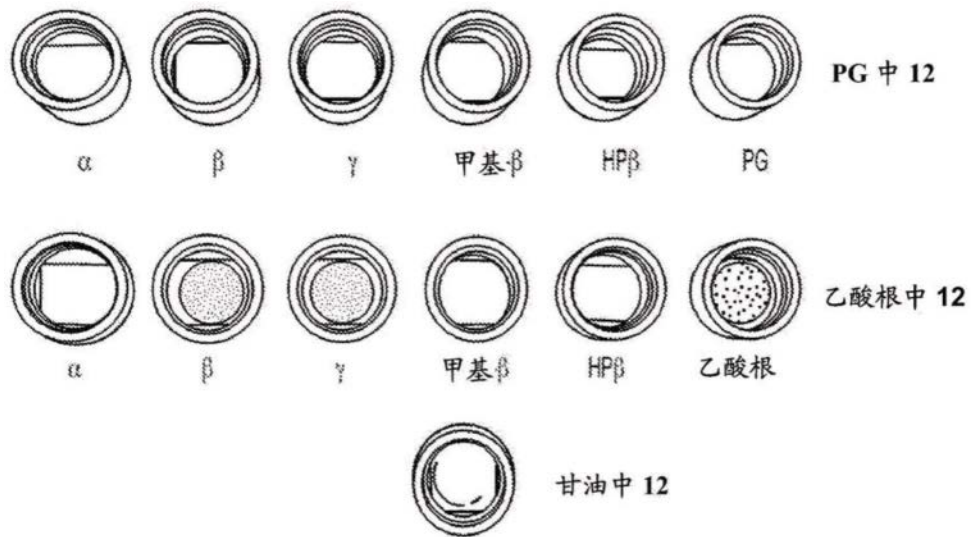


图2H

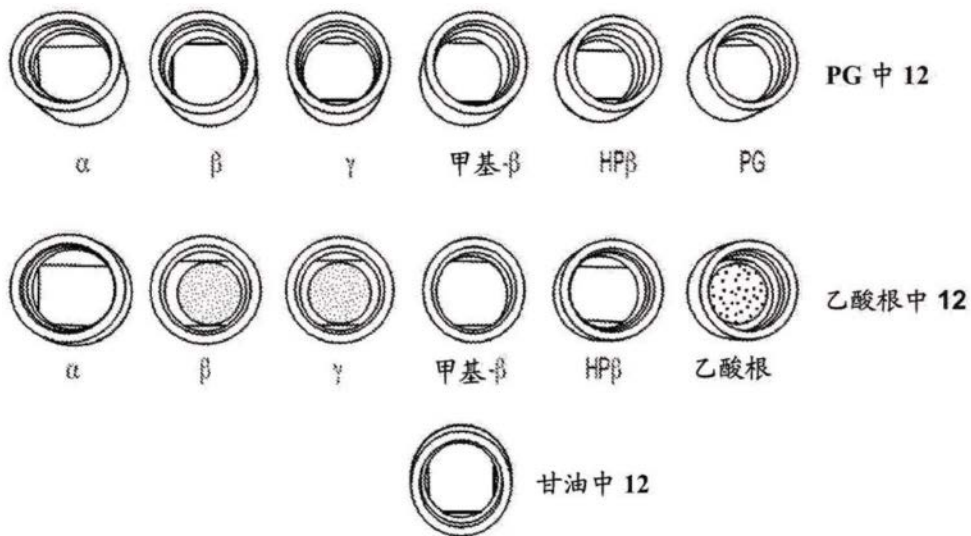


图2I

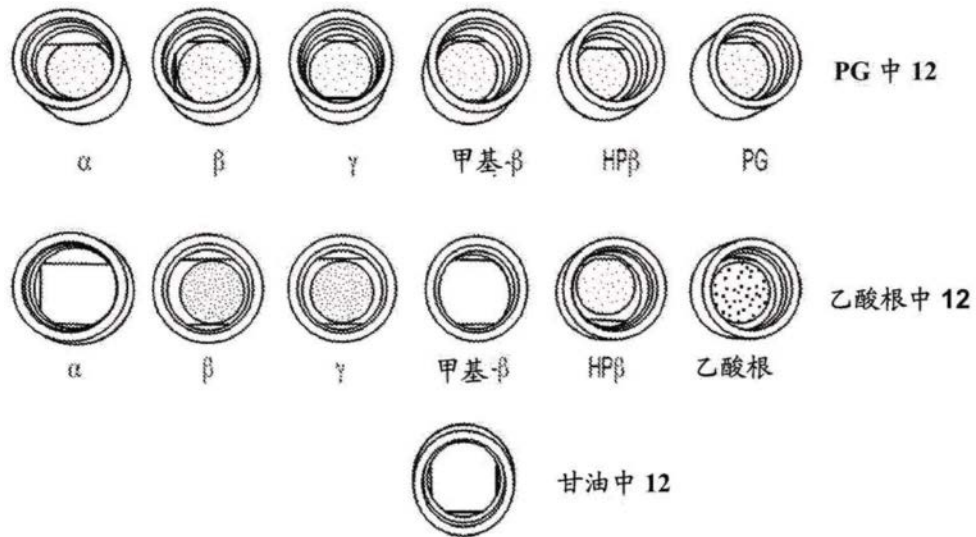


图2J

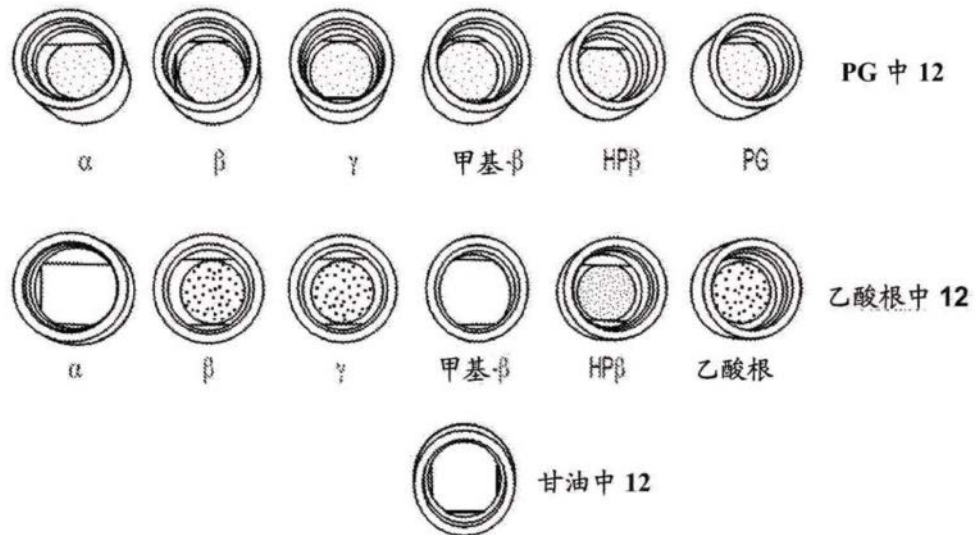


图2K

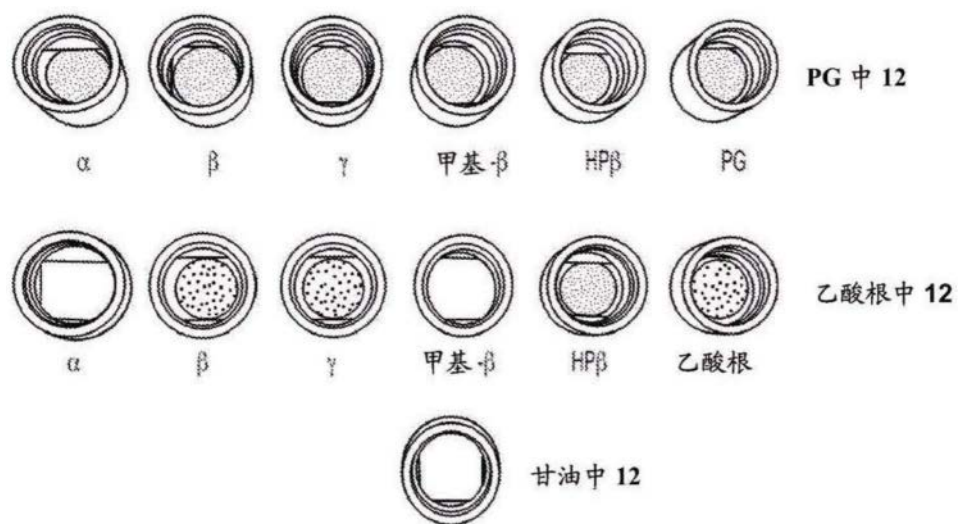


图2L

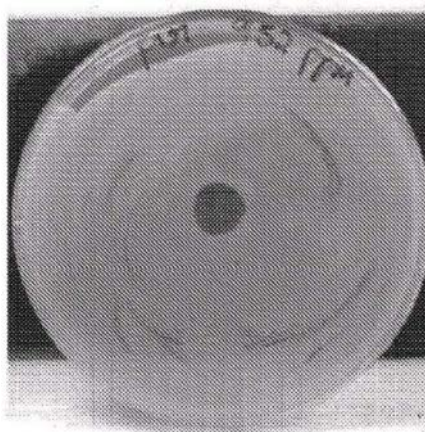


图3A

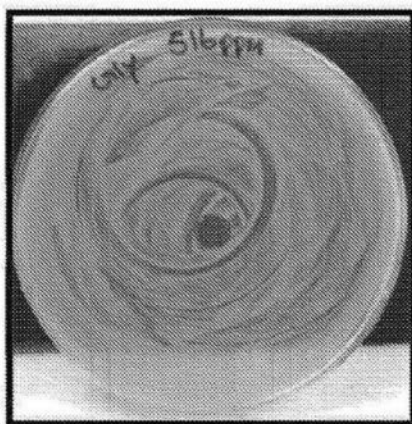


图3B

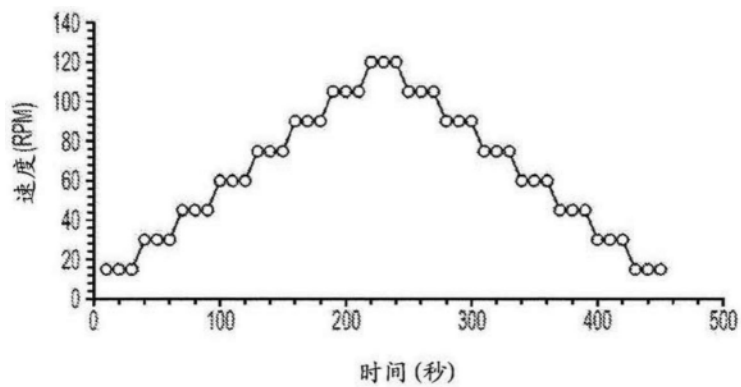


图4A

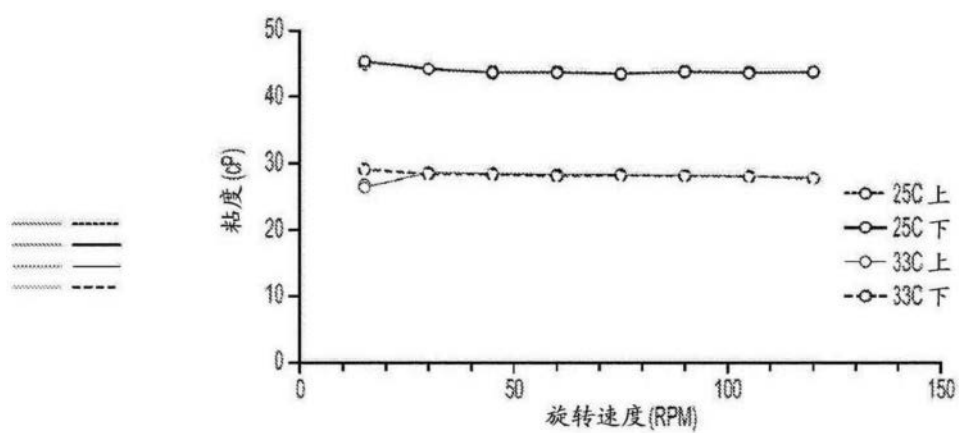


图4B

25℃下具有I₂的PG中的Ultrez
对比在PG中Ultrez 30的粘度

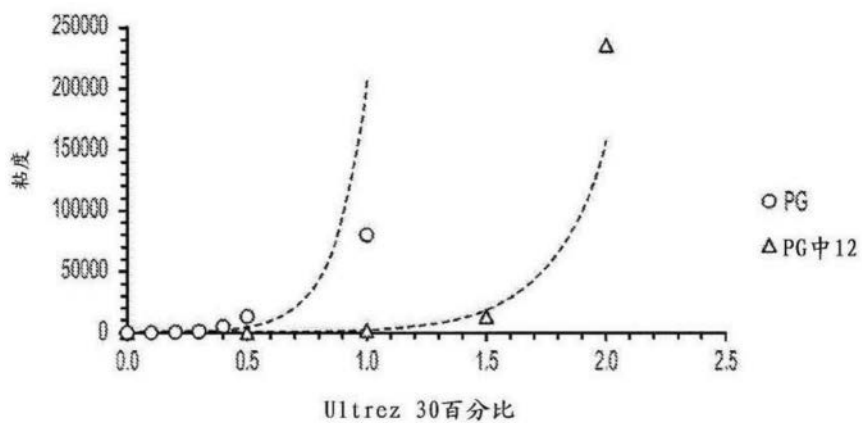


图4C