



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102665410 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 12

(21) 申请号 201080052621. 4 *A61L 12/14* (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 09. 10 *A61K 9/08* (2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61K 33/00* (2006. 01)

2009904553 2009. 09. 21 AU *A61P 31/00* (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/AU2010/001178 2010. 09. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02011/032203 EN 2011. 03. 24

(71) 申请人 华柏恩视觉研究中心

地址 澳大利亚新南威尔士省

(72) 发明人 B. M. K. 班达拉

M. D. P. 威尔科克斯 朱华

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 孔青 李进

(51) Int. Cl.

A01N 37/52 (2006. 01)

A61K 31/155 (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 28 页

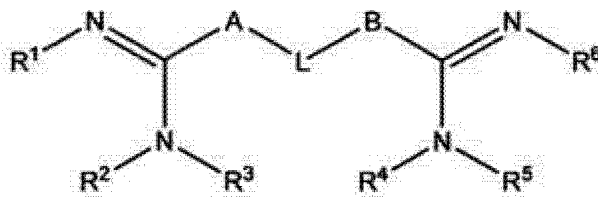
(54) 发明名称

接触镜消毒溶液

(57) 摘要

本发明涉及眼用消毒和保存组合物。更具体地讲,本发明涉及多用途消毒溶液 [MPDS], 其适于用于保存盒或与保存盒一起使用而用于处理多用接触镜和 / 或用于接触镜和其它眼镜片的保存、消毒或包装。

1. 一种包含化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物的多用途消毒溶液,其中所述化合物具有下式(I):



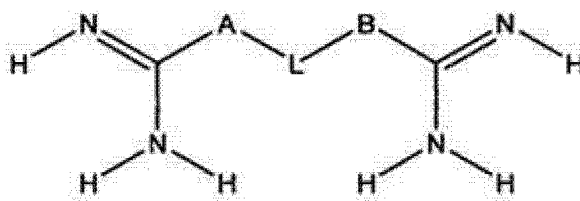
(I)

其中A和B各自独立选自C、N、O、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的C₆-C₁₈芳基、任选取代的C₁-C₁₈杂烷基和任选取代的C₁-C₁₈杂芳基;和

L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立选自H、OH、NO₂、CN、NH₂、卤素、任选取代的C₁-C₁₂烷基、任选取代的C₂-C₁₂烯基、任选取代的C₂-C₁₂炔基、任选取代的C₃-C₁₂环烷基、任选取代的C₃-C₁₂环烯基、任选取代的C₁-C₁₀杂烷基、任选取代的C₂-C₁₂杂环烷基、任选取代的C₂-C₁₂杂环烯基、任选取代的C₆-C₁₈芳基、任选取代的C₁-C₁₈杂芳基、任选取代的C₁-C₁₂烷氧基、任选取代的C₁-C₁₂烷基二氧基、任选取代的C₂-C₁₂烯氧基、任选取代的C₂-C₁₂烯基二氧基、任选取代的C₂-C₁₂炔氧基、任选取代的C₂-C₁₂炔基二氧基、任选取代的C₃-C₁₂环烷氧基、任选取代的C₃-C₁₂环烯氧基、任选取代的C₁-C₁₀杂烷氧基、任选取代的C₁-C₁₂杂环烷氧基、任选取代的C₁-C₁₂杂环烯氧基、任选取代的C₆-C₁₈芳氧基、任选取代的C₁-C₁₈杂芳氧基、任选取代的C₁-C₁₂烷基氨基、SR⁷、SO₃H、SO₂NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SONR⁷R⁸、SOR⁷、COR⁷、COOH、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷COOR⁸、NR⁷SO₂R⁸、NR⁷CONR⁸R⁹、NR⁷R⁸、OCOR⁷和酰基;或者

其中R¹和R²一起或R⁵和R⁶一起稠合形成各自被任选取代的5或6元环烷基环、杂环烷基环、芳环或杂芳环。

2. 权利要求1的溶液,其中所述化合物具有下式(II):



(II)。

3. 权利要求2的溶液,其中A和B各自为任选取代的C₆芳基。

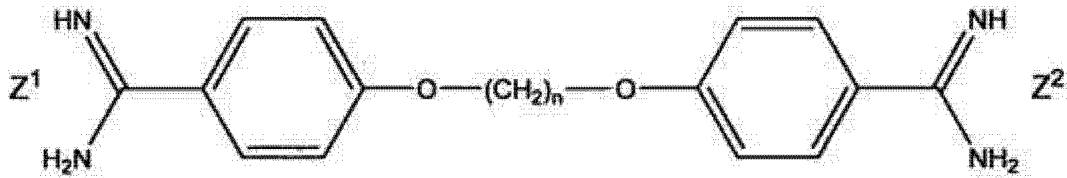
4. 权利要求2或3的溶液,其中L为任选取代的C₁-C₁₂烷基,优选C₃-C₉烷基。

5. 权利要求1-4中任一项的溶液,其中所述化合物的衍生物为任何异构体和/或互变异构体。

6. 权利要求5的溶液,其中所述异构体和/或互变异构体选自有机酸、无机酸及其盐。

7. 权利要求6的溶液,其中所述有机酸为磺酸或羧酸。

8. 权利要求1-7中任一项的溶液,其中所述化合物具有下式(III):



(III)

其中 n 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12, Z^1 和 Z^2 相同或不同, 并选自有机酸、其盐或其组合。

9. 权利要求 8 的溶液, 其中 Z^1 和 Z^2 选自羟乙基磺酸盐、甲磺酸盐或两者。
10. 权利要求 8 或权利要求 9 的溶液, 其中 Z^1 和 Z^2 相同。
11. 权利要求 8-10 中任一项的溶液, 其中 n 为 3、4、5、6、7、8 或 9。
12. 权利要求 8-11 中任一项的溶液, 其中 n 为 6。
13. 权利要求 8-12 中任一项的溶液, 其中 Z^1 和 Z^2 各自为羟乙基磺酸盐。
14. 权利要求 1-13 中任一项的溶液, 其中所述化合物是抗微生物剂。
15. 权利要求 1-14 中任一项的溶液, 其中所述化合物或其可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物具有针对革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌、酵母和原生动物的活性。
16. 权利要求 1-15 中任一项的溶液, 其中根据医用装置细胞毒性评价的 ISO 10993-5 标准规程在所述溶液中所述化合物的最高浓度对 ATCC L929 鼠成纤维细胞无毒性。
17. 权利要求 16 的溶液, 其中所述化合物的浓度范围介于约 0.0001% (1 ppm) 和约 0.1% (1000 ppm) 之间。
18. 权利要求 16 的溶液, 其中所述化合物的浓度范围介于约 0.0005% (5 ppm) 和约 0.005% (50 ppm) 之间。
19. 权利要求 16 的溶液, 其中所述化合物的浓度范围介于约, 其中所述化合物的浓度范围介于约 0.001% (10 ppm) 和约 0.025% (250 ppm) 之间。
20. 权利要求 16 的溶液, 其中所述化合物的浓度范围介于约 0.005% (50 ppm) 和约 0.02% (200 ppm) 之间。
21. 权利要求 16 的溶液, 其中所述化合物的浓度为约 0.01% (100 ppm)。
22. 权利要求 1-21 中任一项的溶液, 其还包含至少一种表面活性剂和 / 或至少一种缓冲剂。
23. 权利要求 22 的溶液, 其中所述表面活性剂为阳离子表面活性剂、阴离子表面活性剂或非离子型表面活性剂。
24. 权利要求 1-23 中任一项的溶液, 其包含抑制一种或多种微生物的生长或将其杀灭的有效量的化合物。
25. 权利要求 24 的溶液, 其还包含与权利要求 24 的化合物组合的抑制一种或多种微生物的生长或将其杀灭的有效量的第二化合物。
26. 权利要求 25 的溶液, 其中所述第二化合物选自双胍、肉豆蔻酰氨基丙基二甲基胺和聚季铵化合物。
27. 权利要求 26 的溶液, 其中所述第二化合物是选自以下的双胍: 阿来西定盐、阿来西定游离碱、氯己定盐、六亚甲基双胍和聚合双胍, 优选 PHMB。
28. 权利要求 26 的溶液, 其中所述第二化合物是聚季铵化合物, 优选 POLYQUAD。

29. 权利要求 1-28 中任一项的溶液,其中所述溶液是等渗的或几乎等渗的,其中溶液的 pH 和张度在生理上可接受的范围内。

30. 权利要求 1-29 中任一项的溶液,其还包含任一种或多种增强剂。

31. 权利要求 30 的溶液,其中所述增强剂是表面活性剂和 / 或螯合剂。

32. 权利要求 31 的溶液,其中所述螯合剂是 EDTA。

33. 权利要求 32 的溶液,其还包含一种或多种选自以下的作用剂:缓冲剂、渗透剂、清洁剂、润湿剂和舒适增强剂。

34. 权利要求 33 的溶液,其中一种或多种舒适增强剂和 / 或润湿剂选自纤维素衍生物例如羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、葡聚糖、明胶、多元醇、液体例如甘油、聚乙二醇、聚山梨醇酯、丙二醇、聚乙烯醇、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)和共聚物例如 EO/PO 嵌段共聚物。

35. 权利要求 33 的溶液,其包含一种或多种表面活性剂和一种或多种舒适增强剂和 / 或润湿剂。

36. 权利要求 1-35 中任一项的溶液,其包含:

(i) 浓度介于约 50 和约 200ppm 的己脒定二羟乙基磺酸盐作为有效安全浓度下的主要防腐剂,

(ii) 中性或非离子型表面活性剂,优选选自 poloxamine 或泊洛沙姆以及下列的一种或多种:

(a) pH 缓冲剂,其优选选自硼酸、硼酸钠、碳酸氢钠、柠檬酸盐、TRIS 和磷酸盐缓冲剂,和 / 或

(b) 螯合剂,优选乙二胺四乙酸 (EDTA) 和其盐(范围为约 0.01%- 约 0.1% w/v),和 / 或

(c) 张度剂,优选选自氯化钠和氯化钾,以调节或保持溶液的重量摩尔渗透压浓度在约 220- 约 320 mOsm/kg 的范围内。

37. 权利要求 1-35 中任一项的溶液,其包含:

(i) 己脒定二羟乙基磺酸盐;

(ii) 聚六亚甲基双胍;

(iii) 中性或非离子型表面活性剂,选自 poloxamine 或泊洛沙姆;

(iiii) pH 缓冲剂,选自硼酸、硼酸钠、碳酸氢钠、柠檬酸盐、TRIS 和磷酸盐缓冲剂;

(iv) KH_2PO_4 和 / 或 Na_2HPO_4 ;

(v) 乙二胺四乙酸和其盐;

(vi) 一种或多种张度剂,其选自氯化钠和氯化钾。

38. 一种镜片盒,其装有具有权利要求 1 的式 (I) 的化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物。

39. 权利要求 38 的镜片盒,其中所述化合物存在于接触镜盒中和 / 或接触镜盒上。

40. 权利要求 38 或权利要求 39 的镜片盒,其中所述化合物埋植入接触镜盒中。

41. 权利要求 40 的镜片盒,其中所述接触镜盒包含塑料,所述化合物从镜片盒中浸出或存在于插入物中。

42. 一种镜片盒,其装有权利要求 1-37 中任一项的多用途消毒溶液。

43. 一种药盒,其装有:
权利要求 1-37 中任一项的多用途消毒溶液;和
使用多用接触镜的镜片盒或保存盒中的多用途消毒溶液的说明书。
44. 一种消毒或保存多用接触镜的方法,所述方法包括使镜片与权利要求 1-37 中任一项的多用途消毒溶液接触。
45. 一种消毒或保存多用接触镜的方法,所述方法包括使镜片与具有权利要求 1 的式 (I) 的化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物接触。
46. 权利要求 44 或权利要求 45 的方法,其中式 (I) 化合物是己脒定二羟乙基磺酸盐。
47. 权利要求 1-37 中任一项的多用途消毒溶液用于消毒或保存多用接触镜中的用途。
48. 具有权利要求 1 的式 (I) 的化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物用于消毒或保存多用接触镜中的用途。
49. 一种化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物在多用途消毒溶液中的用途,其中所述化合物具有权利要求 1 的式 (I),且其中所述化合物在所述溶液中被配成最高安全浓度。
50. 权利要求 47-49 中任一项的用途,其中式 (I) 化合物是己脒定二羟乙基磺酸盐。
51. 一种用于多用途消毒溶液或用于镜片盒中的化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物,其中所述化合物具有权利要求 1 的式 (I)。

接触镜消毒溶液

发明领域

[0001] 本发明涉及眼用消毒和保存组合物。更具体地讲,本发明涉及多用途消毒溶液 [MPDS],其适于用于保存盒或与之一起使用而用于处理多用接触镜和 / 或用于接触镜和其它眼镜片的保存、消毒或包装。

[0002] 背景

越来越流行的多用软性接触镜导致了较高的角膜感染发病率 (Dart 等,1991 ;Cheng 等,1999 ;Bourcier 等,2003 ;Keay 等,2007)。多用接触镜通常在日间佩戴,用户夜晚就寝前取下,放入装有消毒溶液的镜片盒中过夜,然后从盒中取出,重新装入眼以日间佩戴。因为多用接触镜易被细菌、酵母、真菌和其它微生物污染,并且因为容易沾染用户手指或眼睛的油类和污垢,所以在镜片盒中使用 MPDS 杀死多种微生物或抑制其生长,并除去镜片表面的污垢和油类。多用接触镜用户中角膜感染发病率上升从而引起了对目前使用的 MPDS 的有效性的严重关切。

[0003] 不同的国家和国际标准规定了接触镜的 MPDS 性能,例如规定了在实验室条件下针对指定微生物类别的最低活性的 ISO 标准 14729。因此,根据 ISO 14729,消毒溶液必须满足独立使用方法 (stand-alone procedure) 的首要标准,其中在规定消毒时间内降低规定细菌和真菌 (包括酵母) 的起始浓度的平均值分别不小于 3.0 和 1 log (Standardization 2001)。然而,文献指出,在遇到多种生物的野外条件下,许多可获得的 MPDS 表现得不好。实际上,已经发现,许多市售可获得的产品针对真菌的临床分离菌种只有有限的活性,并且在实验室试验下具有最低的抗变形虫活性 (Cano-Parra 等,1999 ;Dannelly 和 Waworuntu 2004 ;Hume 等,2007 ;Ide 等,2008 ;Dutot 等,2009)。因此,需要用于接触镜的更有效的 MPDS 具有重大意义。

[0004] 已从可对眼有生理相容性的已知广谱抗微生物剂中选出用于或推荐用于接触镜 MPDS 的抗微生物化合物。多种抗微生物化合物已用于 MPDS 以提高活性范围,而且 MPDS 通常用生理相容性表面活性剂配制以助于除去镜片材料的表面油类和污垢。若干阳离子化合物由于其内在正电荷而作为抗微生物剂广泛用于抗菌产品或消毒产品 (Gilbert 和 Moore 2005 ;Epanand 和 Epanand,2009a、b ;Grare 等,2009),并且已尝试用于 MPDS。阳离子抗菌剂通过置换细胞膜的二价阳离子并引起必需细胞组分丢失而以高亲和力与细菌的带负电荷的细胞膜结合 (Gilbert 和 Moore,2005)。因此,阳离子物质例如双胍 (即阿来西定盐、阿来西定游离碱、氯己定盐、六亚甲基双胍和聚合双胍例如聚六亚甲基双胍 [PHMB])、季铵化合物 (即聚季铵盐-1 (polyquaternium-1) [POLYQUAD]、化学物质登记号 75345-27-6 ;以及鲸蜡基氯化吡啶鎓 [CPC]) 和肉豆蔻酰氨基丙基二甲基胺 [ALDOX]) 作为抗微生物剂或消毒剂用于补充有其它作用剂的 MPDS,其它作用剂例如缓冲剂、螯合剂和表面活性剂 (美国专利 6063745、美国专利 4758595、美国专利 4407791、美国专利 4525346、美国专利 4836986、美国专利 5096607、美国专利 7578996 B2 和 WO 94/13774、欧洲专利 EP 1140224B1)。另外,例如聚维酮碘、过氧化氢、苯甲醇、indolicidins、乙氧基化烷基葡糖苷和非胺聚氧乙烯 (non-amine polyethylenoxide) 等其它作用剂也被作为抗微生物剂用于或建议用于 MPDS

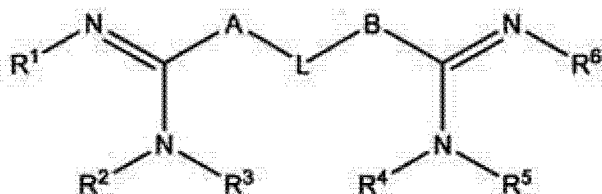
(美国专利 5141665、美国专利 6482799B1、美国专利 5773396、美国专利 5405878)。同样地,其它专利公开了含有二甲基二烯丙基氯化铵均聚物和强碱性阴离子交换铵树脂的组合物作为抗微生物剂用于 MPDS 的用途(分别为美国专利 4443429 和美国专利 4388229)。

[0005] 更具体地讲,美国专利 6,063,745、6,319,883、6,482,781 和 6,586,377 公开了具有 0.1-5ppm 抗微生物双胍的含水 MPDS,例如 PHMB,一种包含聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物和足以保持溶液 pH 在生理上可接受的范围内的磷酸缓冲液表面活性剂。还公开了调节 MPDS 粘度的纤维素类组分的用途,而且美国专利 6,995,123 提出了使用离子解离化合物(例如月桂酰基乙二胺三乙酸酯)作为表面活性剂,优选与双胍抗微生物剂联合。美国专利 6,531,432 公开了用于 MPDS 的选自聚乙二醇脂肪酸酯、链烷醇酰胺、氧化酰胺(amide oxide)、乙氧基化醇和乙氧基化酸的表面活性剂。美国专利 4,615,882 提出了在水溶液中以 0.001-0.5% (w/v) 的浓度使用有机硅季铵盐。发表了有关将抗微生物剂浸渗到制造镜片盒的塑料材料中使得这些作用剂浸出至 MPDS 中的各种提议(美国专利号 2003/0176530 和美国专利 4,615,882)。

[0006] 简而言之,尽管对 MPDS 中的许多已知的抗微生物剂进行了广泛研究和实验,但是本领域中广泛报道了 MPDS 的令人不满意的性能。本发明以对作为对现有技术的贡献并提供优于现有技术的优势以达到令人满意的性能的多用途消毒溶液的发现为基础。具体地讲,本发明人发现属于二脒家族的消毒化合物在用于多用途消毒溶液时是极有效的抗微生物剂。

[0007] 发明概述

一方面,本发明提供包含化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物的多用途消毒溶液,其中所述化合物具有下式(I):



(I)

其中 A 和 B 各自独立选自 C、N、O、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂烷基和任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基;和

L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自独立选自 H、OH、NO₂、CN、NH₂、卤素、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烯基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基二氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基二氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基二氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯氧基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烷氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烯氧基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基氨基、SR⁷、SO₃H、SO₂NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SONR⁷R⁸、SOR⁷、COR⁷、COOH、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷COOR⁸、NR⁷SO₂R⁸、NR⁷CONR⁸R⁹、NR⁷R⁸、OCOR⁷ 和酰基;或

R^1 和 R^2 一起或 R^5 和 R^6 一起可稠合形成各自可被任选取代的 5 或 6 元环烷基环、杂环烷基环、芳环或杂芳环。

[0008] 另一方面,本发明提供包含化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物的镜片盒,其中化合物具有上文描述的式 (I)。

[0009] 另一方面,本发明提供一种药盒,所述药盒装有上述多用途消毒溶液和使用多用接触镜的镜片盒或保存盒中的多用途消毒溶液的说明书。

[0010] 另一方面,本发明提供消毒或保存多用接触镜的方法,所述方法包括使镜片与上述多用途消毒溶液接触。

[0011] 又一方面,本发明提供消毒或保存多用接触镜的方法,所述方法包括使镜片与具有上述式 (I) 的化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物接触。

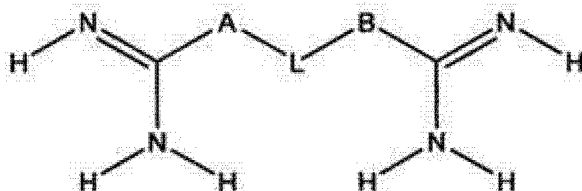
[0012] 另一方面,本发明提供上述多用途消毒溶液用于消毒或保存多用接触镜中的用途。

[0013] 另一方面,本发明提供具有上述式 (I) 的化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物用于消毒或保存多用接触镜中的用途。

[0014] 另一方面,本发明提供化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物在多用途消毒溶液中的用途,其中化合物具有上文描述的式 (I),且在多用途消毒溶液中化合物被配成最高安全浓度。

[0015] 另一方面,本发明提供用于多用途消毒溶液或用于镜片盒中的化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物,其中化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物具有上文描述的式 (I)。

[0016] 在上述各个方面的实施方案中,化合物可具有下式 (II) :



(II)

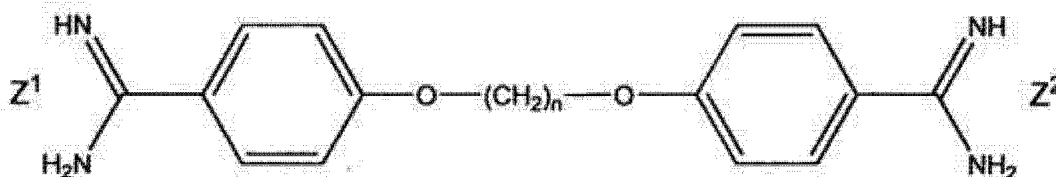
其中 A、B 和 L 如上述有关具有式 (I) 的化合物中所述。

[0017] 在一个优选的实施方案中, A 和 B 各自为任选取代的 C_6 芳基。

[0018] 在另一个优选的实施方案中, L 为任选取代的 C_1 - C_{12} 烷基,更优选 C_3 - C_9 烷基。甚至更优选的是式 (I) 或式 (II) 的化合物,其中 A 和 B 各自为任选取代的 C_6 芳基, L 为 C_3 - C_9 烷基。

[0019] 化合物可以是二脒。在又一个实施方案中,化合物的衍生物可以是任何异构体和/或互变异构体,包括但不限于有机酸、无机酸及其盐。例如,有机酸可以是磺酸或羧酸。

[0020] 在一个实施方案中,化合物可具有下式 (III) :



(III)

其中 n 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12, Z^1 和 Z^2 相同或不同并选自有机酸、其盐或其组合。在又一个实施方案中, Z^1 和 Z^2 选自羟乙基磺酸盐、甲磺酸盐或两者。在一个优选的实施方案中, Z^1 和 Z^2 相同。

[0021] 在一个优选的实施方案中, n 为 3、4、5、6、7、8 或 9。甚至更优选 n 为 6 (己脒定; $C_{20}H_{26}N_4O_2$; Mr :354. 446 ;IUPAC 名 4, 4'-[己烷-1, 6-二基双(氧基)]二苯甲脒)。

[0022] 在又一个实施方案中, n 为 6, Z^1 和 Z^2 各自为羟乙基磺酸盐。

[0023] 在又一个实施方案中, 化合物可以是抗微生物剂。

[0024] 在另一个实施方案中, 化合物或其可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物可存在于多用途消毒溶液中或存在于镜片盒中。化合物或其可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物可存在于接触镜盒中和 / 或接触镜盒上。化合物或其可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物可埋植 (embed) 入接触镜盒中。接触镜盒的构件可包含任何形式的一种或多种塑料。化合物或其可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物可从接触镜盒中浸出或存在于插入物 (insert) 中。

[0025] 在又一个实施方案中, 化合物或其可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物针对革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌、酵母和原生动物具有活性。

[0026] 在另一个实施方案中, 根据医用装置细胞毒性评价的 ISO 10993-5 标准规程, 最高安全浓度可以是对 ATCC L929 鼠成纤维细胞无毒的浓度。

[0027] 在又一个实施方案中, 浓度范围介于约 0.0001% (1 ppm) 和约 0.1% (1000 ppm) 之间、介于约 0.0005% (5 ppm) 和约 0.005% (500 ppm) 之间、介于约 0.001% (10 ppm) 和约 0.025% (250 ppm) 之间、介于约 0.005% (50 ppm) 和约 0.02% (200 ppm) 之间、介于约 0.01% (100 ppm)-约 0.02% (200 ppm) 之间、以及约为 0.01% (100 ppm)。

[0028] 在另一个实施方案中, 多用途消毒溶液还包含至少一种表面活性剂和 / 或至少一种缓冲剂。表面活性剂可以是阳离子表面活性剂、阴离子表面活性剂或非离子型表面活性剂。

[0029] 在另一个实施方案中, 溶液或镜片盒可配制 / 制成包含有效量的抑制一种或多种微生物生长或者将其杀灭的化合物。溶液或镜片盒还可包含与第一化合物组合的有效量的抑制一种或多种微生物生长或者将其杀灭的第二化合物。第二化合物可选自双胍 (即阿来西定盐、阿来西定游离碱、氯己定盐、六亚甲基双胍和聚合双胍例如 PHMB)、肉豆蔻酰氨基丙基二甲基胺或聚季铵化合物 (即 POLYQUAD)。

[0030] 在另一个实施方案中, 溶液是等渗的或几乎等渗的, 其中溶液的 pH 和张度在生理上可接受的范围内。

[0031] 在另一个实施方案中, 溶液可包含任一种或多种增强剂。例如, 增强剂可以是表面活性剂和 / 或螯合剂。在一个实例中, 螯合剂可以是 EDTA。

[0032] 在另一个实施方案中, 溶液还可包含以下的任一种或多种: 缓冲剂、渗透剂、清洁

剂、润湿剂和舒适增强剂。例如，一种或多种舒适增强剂和 / 或润湿剂可选自纤维素衍生物例如羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、葡聚糖、明胶、多元醇、液体例如甘油、聚乙二醇、聚山梨醇酯、丙二醇、聚乙烯醇、聚维酮（聚乙烯吡咯烷酮）和共聚物例如 EO/PO 嵌段共聚物。

[0033] 溶液可包含本文所述一种或多种表面活性剂和一种或多种舒适增强剂和 / 或润湿剂。

[0034] 在另一个实施方案中，溶液包含：

(i) 浓度介于约 50ppm 和约 200ppm 之间的己脒定二羟乙基磺酸盐作为有效安全浓度下的主要防腐剂，

(ii) 中性或非离子型表面活性剂例如 poloxamine（以商标“Tetronic”注册，BASF Corp）和泊洛沙姆（Poloxamer）（以商标“Pluronic”注册，BASF Corp）以及下列的一种或多种：

(a) pH 缓冲剂，例如硼酸、硼酸钠、碳酸氢钠、柠檬酸盐、TRIS 和磷酸盐缓冲剂和 / 或

(b) 螯合物，例如乙二胺四乙酸（EDTA）和其盐（范围为约 0.01%–约 0.1% w/v），和 / 或

(c) 张度剂，例如氯化钠和 / 或氯化钾以调节或保持溶液的重量摩尔渗透压浓度在约 220–约 320 mOsm/kg 的范围内。

[0035] 定义

在说明书和权利要求书中，术语“包含”应理解为具有类似于术语“包括”的宽泛含义，并应理解为意指包括一个指定整体或步骤或者多个整体或多个步骤的组群，但不排除任一个其它整体或步骤或者任何多个整体或多个步骤的组群。该定义也适用于术语“包含”的词尾变化形式。

[0036] 术语“最高安全浓度”意指根据医用装置细胞毒性评价的 ISO 10993-5 标准规程，对 ATCC L929 鼠成纤维细胞无毒的本文所述任何化合物的浓度。

[0037] 本文所用术语“多用途消毒溶液”或“MPDS”意指接触镜在不戴在眼上时用于与之接触的溶液，因此溶液具有消毒和镜片清洁活性。存在于 MPDS 中的一种或多种其它物质可在消毒镜片、清洁镜片或两者中具有活性。作为非限制性实例，其它物质可以是增强剂例如表面活性剂和 / 或螯合成分、缓冲剂、渗透剂、清洁剂、润湿剂或舒适增强剂或其任何组合。

[0038] 术语“二脒”意指属于二脒家族的任何化合物，并且由包含 2 个脒的任何分子组成。本领域普通技术人员应了解的是，本文所用的“脒”具有通式 $RC(=NR)NR_2$ ，其中 R 可为碳或氢碳。例如，最简单的脒是甲脒 $HC(=NH)NH_2$ 。

[0039] 术语“功能变体”意指可具有式 (1) 定义的基础结构并保持针对微小生物或微生物的活性的任何化合物。

[0040] 术语“生理上可接受的范围”意指可在人体中天然存在的例如 pH 的任何范围。

[0041] 整个说明书中使用的术语“任选取代的”是指基团可被或可不被一个或多个非氢取代基进一步取代或稠合（从而形成多环系统）。在某些实施方案中，取代基为独立选自以下的一个或多个基团：卤素、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、环烷基烯基、杂环烷基烯基、芳基烯基、

杂芳基烯基、环烷基杂烷基、杂环烷基杂烷基、芳基杂烷基、杂芳基杂烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、杂环烷氧基、杂环烯氧基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、氨基亚磺酰基氨基烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^{\text{II}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{II}}$ 、 CONHR^{II} 、 NHCOR^{II} 、 $\text{NHCOOR}^{\text{II}}$ 、 $\text{NHCONHR}^{\text{II}}$ 、 $\text{C}(\text{=NOH})\text{R}^{\text{II}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{II}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{II}}$ 和酰基,其中 R^{II} 为 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 杂烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂环烯基、 $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ 芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 杂芳基和酰基。

[0042] “烷基”作为基团或基团的组成部分是指直链或支链脂族烃基,例如 $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,除非另有说明。合适直链和支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代基的实例包括甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、己基等。该基团可以是端基或桥连基。

[0043] “烷基氨基”包括单烷基氨基和二烷基氨基两者,除非有规定。“单烷基氨基”意指 $-\text{NH}-$ 烷基,其中烷基如上定义。“二烷基氨基”意指 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 基团,其中每个烷基可相同或不同,且各自如本文烷基的定义。烷基可以是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。该基团可以是端基或桥连基。

[0044] “芳基氨基”包括单芳基氨基和二芳基氨基两者,除非有规定。单芳基氨基意指式芳基 $\text{NH}-$ 的基团,其中芳基如本文定义。二芳基氨基意指式 $(\text{芳基})_2\text{N}-$ 的基团,其中每个芳基可相同或不同,且各自如本文芳基的定义。该基团可以是端基或桥连基。

[0045] “酰基”意指烷基 $-\text{CO}-$ 基团,其中烷基如本文所述。酰基的实例包括乙酰基和苯甲酰基。烷基可以是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。该基团可以是端基或桥连基。

[0046] “烯基”作为基团或基团的组成部分是指含有至少一个碳-碳双键并可以是直链或支链的脂族烃基,例如在正链上具有 2-14 个碳原子、2-12 个碳原子或 2-6 个碳原子的基团。该基团在正链上可含有多个双键,且各自的取向独立地为 E 或 Z。示例性的烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基和壬烯基。该基团可以是端基或桥连基。

[0047] “烷氧基”是指 $-\text{O}-$ 烷基,其中烷基如本文定义。烷氧基可以是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基。实例包括但不限于甲氧基和乙氧基。该基团可以是端基或桥连基。

[0048] “烯氧基”是指 $-\text{O}-$ 烯基,其中烯基如本文定义。优选的烯氧基为 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯氧基。该基团可以是端基或桥连基。

[0049] “炔氧基”是指 $-\text{O}-$ 炔基,其中炔基如本文定义。

[0050] 优选的炔氧基为 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔氧基。该基团可以是端基或桥连基。

[0051] “烷氧基羰基”是指 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基,其中烷基如本文定义。烷基可以是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。实例包括但不限于甲氧基羰基和乙氧基羰基。该基团可以是端基或桥连基。

[0052] “烷基亚磺酰基”意指 $-\text{S}(\text{O})-$ 烷基,其中烷基如上定义。烷基优选为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。示例性的烷基亚磺酰基包括但不限于甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基。该基团可以是端基或桥连基。

[0053] “烷基磺酰基”是指 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 烷基,其中烷基如上定义。烷基可以是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。实

例包括但不限于甲基磺酰基和乙基磺酰基。该基团可以是端基或桥连基。

[0054] “炔基”作为基团或基团的组成部分意指含有碳-碳三键的脂族烃基,其可以是直链或支链并且可在正链上具有 2-14 个碳原子、2-12 个碳原子或 2-6 个碳原子。示例性结构包括但不限于乙炔基和丙炔基。该基团可以是端基或桥连基。

[0055] “烷基氨基羰基”是指烷基氨基-羰基,其中烷基氨基如上定义。该基团可以是端基或桥连基。

[0056] “环烷基”是指饱和或部分饱和的单环碳环或者稠合或螺多环碳环,每个环可含有 3-9 个碳,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等,除非另有说明。它包括单环系统(例如环丙基和环己基)、二环系统(例如萘烷)和多环系统例如金刚烷。该基团可以是端基或桥连基。

[0057] “环烯基”意指含有至少一个碳-碳双键的非芳族的单环或多环环系,每个环可具有 5-10 个碳原子。示例性的单环环烯基环包括环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。环烯基可被一个或多个取代基取代。该基团可以是端基或桥连基。上文论述的烷基和环烷基取代基也适用于其它取代基的烷基部分,其它取代基例如但不限于烷氧基、烷基胺、烷基酮、芳基烷基、杂芳基烷基、烷基磺酰基和烷基酯取代基等。

[0058] “环烷基烷基”意指环烷基-烷基-基团,其中环烷基和烷基部分如前所述。示例性单环烷基烷基包括环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基和环庚基甲基。该基团可以是端基或桥连基。

[0059] “卤素”表示氟、氯、溴或碘。

[0060] “杂环烷基”是指饱和或部分饱和的含有至少一个选自氮、硫、氧的杂原子的单环、二环或多环。杂环烷基在至少一个环中可具有 1-3 个杂原子。每个环可为 3-10 元,例如 4-7 元。合适杂环烷基取代基的实例包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉代、1,3-二氮杂^葸、1,4-二氮杂^葸、1,4-氧氮杂环庚烷和 1,4-氧硫杂环庚烷。该基团可以是端基或桥连基。

[0061] “杂环烯基”是指上述杂环烷基但却含有至少一个双键。该基团可以是端基或桥连基。

[0062] “杂环烷基烷基”是指杂环烷基-烷基,其中杂环烷基和烷基部分如前所述。示例性的杂环烷基烷基包括(2-四氢呋喃基)甲基、(2-四氢噻吩基)甲基。该基团可以是端基或桥连基。

[0063] “杂烷基”是指链中可具有 2-14 个碳(例如 2-10 碳)的直链或支链烷基,其中一个或多个碳被选自 S、O、P 和 N 的杂原子取代。示例性的杂烷基包括烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、酰胺、烷基硫等。该基团可以是端基或桥连基。如本文所用当在桥连基的情况下使用时,提及的正链是指连接桥连基两端位置的原子的直链(direct chain)。

[0064] “芳基”作为基团或基团的组成部分是指(i)每个环可具有 5-12 个原子的任选取代的单环或稠合的多环芳族碳环(具有环原子全都为碳的环结构)。芳基的实例包括苯基、萘基等;(ii)任选取代的部分饱和的二环芳族碳环部分,其中苯基和 C₅₋₇ 环烷基或 C₅₋₇ 环烯基稠合在一起形成环结构,例如四氢萘基、茛基或茛满基。该基团可以是端基或桥连基。

[0065] “芳基烯基”意指芳基-烯基-基团,其中芳基和烯基如前所述。示例性的芳基烯基包括苯基烯丙基。该基团可以是端基或桥连基。

[0066] “芳基烷基”意指芳基-烷基-基团,其中芳基和烷基部分如前所述。优选的芳基烷基含有 C₁₋₅ 烷基部分。示例性的芳基烷基包括苄基、苯乙基和萘甲基。该基团可以是端基或桥连基。

[0067] “杂芳基”单独或作为基团的组成部分是指含有在芳族环中具有一个或多个杂原子作为环原子且其余环原子为碳原子的芳族环(例如 5 或 6 元芳族环)的基团。合适的杂原子包括氮、氧和硫。杂芳基的实例包括噻吩、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、萘并 [2, 3-b] 噻吩、呋喃、异吲哚、咕吨(xantholene)、吩噻嗪(phenoxatine)、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚、异吲哚、1H-吲哚、嘌呤、喹啉、异喹啉、酞嗪、茶啉、喹啉、噌啉、呋唑、菲啉、吡啶、吩嗪、噻唑、异噻唑、吩噻嗪、噻唑、异噻唑、呋喃、吩噻嗪、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基或 8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基或 5-异喹啉基、1-吲哚基、2-吲哚基或 3-吲哚基和 2-噻吩基或 3-噻吩基。该基团可以是端基或桥连基。

[0068] “杂芳基烷基”意指杂芳基-烷基,其中杂芳基和烷基部分如前所述。杂芳基烷基可含有低级烷基部分。示例性的杂芳基烷基包括吡啶基甲基。该基团可以是端基或桥连基。

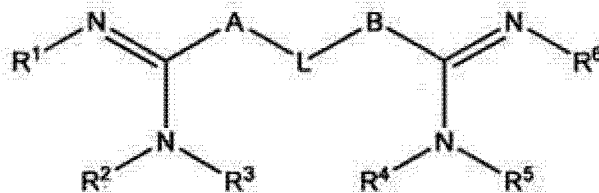
[0069] 除非另有说明,否则“低级烷基”作为基团意指可以是在链中具有 1-6 个碳原子(例如 1-4 个碳)的直链或支链的脂族烃基,例如甲基、乙基、丙基(正丙基或异丙基)或丁基(正丁基、异丁基或叔丁基)。该基团可以是端基或桥连基。

[0070] 术语“可接受的盐”是指保持上述化合物所需生物活性的盐,包括可接受的酸加成盐和碱加成盐。式(I)、式(II)和式(III)化合物合适的酸加成盐可由无机酸或有机酸制备。这类无机酸的实例为盐酸、硫酸和磷酸。合适的有机酸可选自有机酸的脂族、脂环族、芳族、杂环羧酸和磺酸类,其实例为甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、烷基磺酸、芳基磺酸。式(I)、式(II)和式(III)化合物合适的可接受的碱加成盐包括由锂、钠、钾、镁、钙、铝和锌制成的金属盐,以及由例如胆碱、二乙醇胺、吗啉等有机碱制成的有机盐。有机盐的其它实例为:铵盐、季盐例如四甲基铵盐;氨基酸加成盐,例如与甘氨酸和精氨酸的盐。有关可接受的盐的更多信息可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 19 版, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995。本领域技术人员要理解的是,在作用剂是固体的情况下,本发明的化合物、作用剂和盐可以不同的晶体或多晶形式存在,其所有意在落入本发明和指定式的范围内。

[0071] 发明详述

本发明人发现,属于二脒家族的消毒化合物例如式(I)、式(II)和式(III)化合物当用于 MPDS 时是非常有效的抗微生物剂。本发明人发现,式(I)、式(II)和式(III)化合物当连同常用的表面活性剂和缓冲剂一起用于接触镜盒中的 MPDS 时是非常有效的抗微生物剂。而且,已对这些消毒剂与人体有关的安全性和功效进行了广泛试验,二脒化合物在化妆品、个人护理产品和局部药物制剂中用作防腐剂和杀生物剂。似乎在过去忽视了二脒在 MPDS 中作为抗微生物剂的潜力,因为错误自满于极大量的备选的更加了解和更常规的防腐化合物的有效性。

[0072] 最概括地讲,本发明包括多用途消毒溶液的用途,所述多用途消毒溶液含有化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物,其中所述化合物具有下式(I):



(I)

其中 A 和 B 各自独立选自 C、N、O、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂烷基和任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基；和

L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自独立选自 H、OH、NO₂、CN、NH₂、卤素、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烷基、任选取代的 C₂-C₁₂ 杂环烯基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基二氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 烯基二氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔氧基、任选取代的 C₂-C₁₂ 炔基二氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烷氧基、任选取代的 C₃-C₁₂ 环烯氧基、任选取代的 C₁-C₁₀ 杂烷氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烷氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 杂环烯氧基、任选取代的 C₆-C₁₈ 芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₈ 杂芳氧基、任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基氨基、SR⁷、SO₃H、SO₂NR⁷R⁸、SO₂R⁷、SONR⁷R⁸、SOR⁷、COR⁷、COOH、COOR⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷COOR⁸、NR⁷SO₂R⁸、NR⁷CONR⁸R⁹、NR⁷R⁸、OCOR⁷ 和酰基。

[0073] 正如本文预期的一样，镜片盒装有化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物，其中化合物具有上文描述的式 (I)。

[0074] 还预期化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物在多用途消毒溶液中的用途，其中化合物具有上文描述的式 (I)，且在多用途消毒溶液中化合物被配成最高安全浓度。

[0075] 还预期药盒装有上述多用途消毒溶液和使用多用接触镜的镜片盒或保存盒中的多用途消毒溶液的说明书。

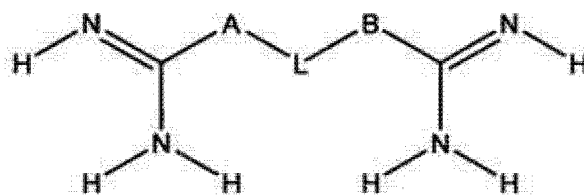
[0076] 还预期消毒或保存多用接触镜的方法，所述方法包括使镜片与上述多用途消毒溶液或与具有上述式 (I) 的化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物接触。

[0077] 还预期上述多用途消毒溶液或具有上述式 (I) 的化合物或其任何可接受的盐、功能变体、衍生物或类似物用于消毒或保存多用接触镜中的用途。

[0078] 在上述方法和用途的优选实施方案中，式 (I) 化合物是己脒定二羟乙基磺酸盐。

[0079] 还预期用于多用途消毒溶液或用于镜片盒中的具有上述式 (I) 的化合物或其任何盐、变体、衍生物或类似物。

[0080] 其它预期的化合物可具有下式 (II)：



(II)

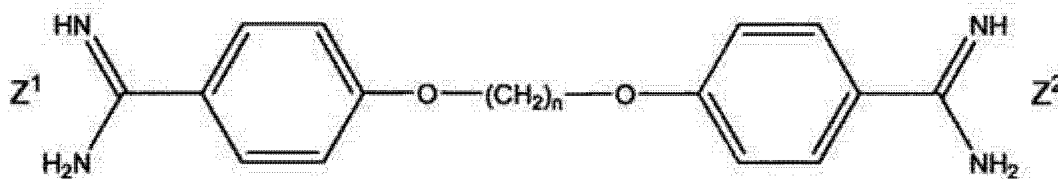
其中 A、B 和 L 如上述有关具有式 (I) 的化合物中所述。

[0081] 在一个优选的实施方案中, A 和 B 各自为任选取代的 C₆ 芳基。

[0082] 在另一个优选的实施方案中, L 为任选取代的 C₁-C₁₂ 烷基, 更优选 C₃-C₉ 烷基。甚至更优选为式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 A 和 B 各自为任选取代的 C₆ 芳基, L 为 C₃-C₉ 烷基。

[0083] 总的来讲, 本发明包括一种或多种二脒化合物、其盐和衍生物作为抗微生物剂在接触镜盒中或与接触镜盒一起的用途, 不论是在 MPDS 中还是在制造镜片盒 (或因此制造插入物) 的塑料中。二脒是已知的芳族化合物, 具有针对革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌、酵母和原生动物的广谱抗微生物活性 (Wien 等, 1948 ; Perrine 等, 1995 ; Seal, 2003 ; Grare 等, 2009)。它们是被烷基链和质子化亲水脒基团连接的两个苯环组成的双极性分子。

[0084] 用于本发明的二脒化合物一般包括相当于下式 (III) 的化合物:



(III)

化合物 (n 的值)	Z ¹ 和 Z ²
二脒二苯氧基丙烷 (3)	羟乙基磺酸盐
二脒二苯氧基丁烷 (4)	甲磺酸盐
二脒二苯氧基戊烷 (5)	羟乙基磺酸盐
己脒定 (6)	羟乙基磺酸盐
二脒二苯氧基庚烷 (7)	甲磺酸盐
二脒二苯氧基辛烷 (8)	甲磺酸盐
二脒二苯氧基壬烷 (9)	甲磺酸盐

正如本文所用的一样, 二脒衍生物包括二脒化合物的任何异构体和互变异构体, 包括但不限于有机酸、无机酸及其盐, 例如磺酸、羧酸等。

[0085] 正如本文预期的一样, 落入二脒范围内的任何化合物都可在本发明的操作中合成并使用。正如本领域技术人员应了解的是, 在整个式 (I) 化合物的合成中, 例如, 在氨基和 / 或在羧基上可能必需使用保护基以可逆地保护反应性氨基或羧基官能团, 同时使化合物上的其它官能团反应。在这种情况下, 可通过氨基脱保护接着通过酸部分脱保护来释放式 (I) 化合物的游离氨基和 / 或游离羧基, 反之亦然。

[0086] 可使用的合适氨基保护基的实例包括甲酰基、三苯甲基、苯二酰亚氨基、三氯乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基、碘乙酰基和氨基甲酸酯型封端基团, 例如苄氧基羰基 ('CBz')、4-苯基苄氧基羰基、2-甲基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、4-氟苄氧基羰基、4-氯苄氧基羰基、3-氯苄氧基羰基、2-氯苄氧基羰基、2,4-二氯苄氧基羰基、4-溴苄氧基羰基、3-溴苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、4-氰基苄氧基羰基、叔丁氧基羰基 ('tBoc')、2-(4-联苯基)-异丙氧基羰基、1,1-二苯基乙-1-基氧基羰基、1,1-二苯基丙-1-基氧基羰基、2-苯

基丙-2-基氧基羰基、2-(对甲苯酰基)-丙-2-基氧基羰基、环戊烷氧基-羰基、1-甲基环戊烷氧基羰基、环己烷氧基羰基、1-甲基环己烷氧基羰基、2-甲基环己烷氧基羰基、2-(4-甲苯酰基磺酰基(sulfonyl))-乙氧基羰基、2-(甲基磺酰基)乙氧基羰基、2-(三苯基膦基)-乙氧基羰基、苄基甲氧基羰基("Fmoc")、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基、烯丙基氧基羰基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙-1-烯基氧基羰基、5-benzisoxalyl 甲氧基羰基、4-乙酰氧基苄氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-乙炔基-2-丙氧基羰基、环丙基甲氧基羰基、4-(癸氧基(decycloxy))苄氧基羰基、异冰片基氧基羰基、1-哌啶基氧基羰基等；苯甲酰基甲基磺酰基、2-硝基苯基次磺酰基、二苯基氧膦等。所采用的实际的氨基保护基不是决定性的，只要衍化氨基对随后的反应条件是稳定的，且需要时无需实质性破坏分子的其余部分(包括任何其它氨基保护基)便可选择性脱去即可。优选的氨基保护基为叔丁氧基羰基(Boc)和苄氧基羰基(Cbz)。这些基团的其它实例可参见:Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版; Wiley-Interscience: 1991; 第7章; McOmie, J. F. W. (主编), *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973; 以及 Kocienski, P. J., *Protecting Groups*, 第二版, Theime Medical Pub., 2000。

[0087] 可采用的羧基保护基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、对硝基苄基、对甲基苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、五甲基苄基、3,4-亚甲基二氧基苄基、二苯甲基、4,4'-二甲氧基二苯甲基、2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基、叔丁基、叔戊基、三苯甲基、4-甲氧基三苯甲基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、4,4,4'-三甲氧基三苯甲基、2-苯基丙-2-基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苯甲酰甲基、2,2,2-三氯乙基、 β -(二(正丁基)甲基甲硅烷基)乙基、对甲苯磺酰基乙基、4-硝基苄基磺酰基乙基、烯丙基、肉桂基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙-1-烯-3-基等。优选的羧基保护基为甲基和叔丁基。这些基团的其它实例可参见:Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版; Wiley-Interscience: 1991; McOmie, J. F. W. (主编), *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973; 以及 Kocienski, P. J., *Protecting Groups*, 第二版, Theime Medical Pub., 2000。

[0088] 要理解的是,式(I)化合物家族内包括异构形式包括非对映异构体、对映异构体、互变异构体和“E”或“Z”构型异构体的几何异构体或E和Z异构体的混合物。还要理解的是,一些异构形式例如非对映异构体、对映异构体和几何异构体可通过物理和/或化学方法并由本领域的技术人员分离。

[0089] 所公开的实施方案的一些化合物可以单一的立体异构体、外消旋体和/或对映异构体和/或非对映异构体的混合物存在。所有这些单一立体异构体、外消旋体和其混合物意在落入所描述和要求保护的题目的范围内。

[0090] 另外,适用时,式(I)、式(II)和式(III)意在涵盖化合物的溶剂化以及非溶剂化形式。因此,各式包括具有所示结构的化合物,包括水合形式以及非水合形式。

[0091] 除式(I)、式(II)和式(III)化合物以外,不同实施方案的化合物包括这类化合物的可接受的盐、前药、N-氧化物和活性代谢物及这类代谢物的可接受的盐。

[0092] 从本发明的另一方面来看,选定的式(I)、式(II)和式(III)化合物优选以根据

医用装置细胞毒性评价的 ISO 10993-5 标准规程对 ATCC L929 鼠成纤维细胞无毒的浓度使用,这类浓度本文亦称为“最高安全”浓度。

[0093] 为了具有所需要的抗微生物有效性,二脒化合物可以范围介于约 0.0001% (1 ppm) 和约 0.1% (1000 ppm) 的浓度使用。优选二脒化合物包含己脒定二羟乙基磺酸盐(为了方便起见本文亦称'HD')。对于更好的生物相容性需要的是 MPDS 中的 HD 浓度不大于 0.02% (200 ppm),更优选不大于约 0.015% (150 ppm)。虽然 HD 的最低浓度是作为消毒剂使之有效的浓度,实际的最低浓度约为 10 ppm,优选约 50 ppm,最优选约 100 ppm。这类最低值受上述选定二脒化合物最高安全浓度的考虑因素的支配。

[0094] 本发明制剂中的基本活性成分包含有效浓度的式 (I)、式 (II) 和式 (III) 化合物,其在保持溶液的 pH 和张度为生理上可接受的范围内的等渗或几乎等渗的缓冲剂系统中单独或与浓度降低的其它抗微生物组分组合。此外,已经发现,用于常规 MPDS 中的多种已知的清洁增强剂例如表面活性剂和螯合组分与二脒相容,例如可按常规浓度将 EDTA 加入基础溶液中而不有害地影响二脒活性。同样地,可加入已知的缓冲剂、渗透剂、清洁剂、润湿剂和舒适增强剂以增强最终的制剂。多用途消毒溶液可包含至少一种表面活性剂和/或至少一种缓冲剂。表面活性剂可以是阳离子、阴离子或非离子型表面活性剂。

[0095] 溶液可包含任一种或多种增强剂。例如,增强剂可以是表面活性剂和/或螯合成分。在一个实例中,螯合剂可以是 EDTA。舒适增强剂和/或润湿剂的非限制性实例包括纤维素衍生物例如羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、葡聚糖、明胶、多元醇、液体例如甘油、聚乙二醇、聚山梨醇酯、丙二醇、聚乙烯醇、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)和共聚物例如 EO/PO 嵌段共聚物。

[0096] 正如本文预期的一样,溶液可包含本文所述的一种或多种表面活性剂和一种或多种舒适增强剂和/或润湿剂。

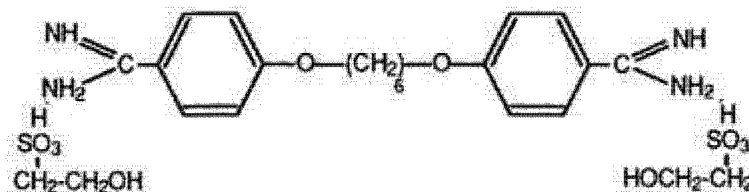
[0097] 从另一方面看,本发明包括用于镜片盒的生物相容性消毒水溶液、装有这类溶液的镜片盒,水溶液的特征在于它包含在有效的安全浓度下浓度介于 50 和 200ppm 之间作为主要防腐剂的己脒定二羟乙基磺酸盐、中性或非离子型表面活性剂例如 poloxamine (以商标“Tetronic”注册,BASF Corp) 和泊洛沙姆(以商标“Pluronic”注册,BASF Corp) 及下列的一种或多种:pH 缓冲剂例如硼酸、硼酸钠、碳酸氢钠、柠檬酸盐、TRIS 和磷酸盐缓冲剂和/或螯合物例如乙二胺四乙酸(EDTA) 和其盐(介于 0.01%-0.1% w/v 之间)和/或张度剂例如氯化钠和/或氯化钾以调节或保持溶液的重量摩尔渗透压浓度在约 220-约 320 mOsm/kg 的范围内。

[0098] 从本发明的另一方面来看,采用第二抗微生物剂连同选定的化合物一起拓宽活性范围或提供抗微生物作用的其它方式。优选一种或多种次要的抗微生物剂以比二脒(优选为 HD) 低的浓度使用,并且可以是一种或多种常规用于 MPDS 的作用剂。例如,第二抗微生物剂可选自下列的一种或多种:双胍(即阿来西定盐、阿来西定游离碱、氯己定盐、六亚甲基双胍和聚合双胍例如 PHMB)、肉豆蔻酰氨基丙基二甲基胺或聚季铵化合物(即 POLYQUAD)。

[0099] 正如已经注意到的,出人意料地,从我们的试验来看,之前未曾用于 MPDS 中的己脒定二羟乙基磺酸盐和相关己脒定衍生物(其为已知的抗微生物剂)在 MPDS 中作为广谱抗微生物剂比上文概括的现用的或现有技术公开的消毒剂显著更有效。实际上,在若干与 MPDS 不相关的临床试验中和在所有年龄人群中普遍广泛使用方面,已证实了 HD 的临床有

效性和安全性 (Budavari, 1989)。下面考虑的是其 (HD) 既往应用和本文“己脒定二羟乙基磺酸盐和相关脒衍生物”所包括的化合物的家族的性质。

[0100] 己脒定 ($C_{20}H_{26}N_4O_2$; Mr :354. 446 ;IUPAC 名 4, 4'-[己烷-1, 6-二基双(氧基)]二苯甲脒) 为芳族二脒防腐剂。己脒定二羟乙基磺酸盐 (本发明中最优选的抗微生物二脒) 的结构如下所示:



分子量 :606. 711, 分子式 : $C_{24}H_{38}N_4O_{10}S_2$

二脒的衍生物己脒定二羟乙基磺酸盐 (HD), 目前在化妆品和个人护理产品 (例如头发、指甲和皮肤护理产品以及婴幼儿产品) 中以 0. 03%-0. 1% 的浓度用作防腐剂和抗微生物剂 [<http://www.cosmeticdatabase.com>] (综述, 2007 ;Toxicol, 2007)。HD 及其衍生物 (占组合物重量的 0. 0001%-25%) 可用于调节哺乳动物角质组织的状况, 特别是人的皮肤组织 (Bissett, 2004, 美国专利号 :2004/0176273)。研究报道了含有 HD 的个人护理组合物以治疗哺乳动物角质组织例如皮肤、头发或指甲的病况 (美国专利号 :2008/0095732 A1)。同样地, 另一个专利描述了含有己脒定和糖胺及其组合的组合物 (占组合物重量的 0. 1%-10%) 用于调节哺乳动物角质组织 (美国专利号 :2007/7285570 B2)。专利 2004/0175343A1 公开了具有疏水屏障保护剂的护肤品的新的组合物, 其含有己脒定和其盐衍生物 (Osborne 等, 美国专利号 :2004/0175343A1)。

[0101] HD 已被证实具有针对多种革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌和棘阿米巴属 (*Acanthamoeba*) 虫株的抗微生物性质 (Wien 等, 1948 ;Brosseur 等, 1994 ;Vasseneix 等, 2006 ;Grare 等, 2009)。已经表明含有己脒定羟乙基磺酸盐 (0. 1%) 的抗菌滴眼剂 (Desomedine, Bausch 和 Lomb) 针对若干棘阿米巴属虫株的滋养体和包囊两者都极有活性 (Brosseur 等, 1994)。之前也已证实, 在治疗有对二脒二苯氧基丙烷有抗性的微生物的人角膜炎期间, HD 与新霉素组合具有活性 (Brosseur 等, 1994)。Perrine 等人也指出, 在棘阿米巴性角膜炎的治疗中用己脒定替换二脒二苯氧基丙烷羟乙基磺酸盐 (Perrine 等, 1995)。而且, PHMB 和 HD 的组合在大鼠模型中针对多食棘阿米巴 (*A. polyphaga*) 角膜炎发挥协同效应 (Vasseneix 等, 2006)。这种组合具有比各个物质更高的抗微生物活性。然而, 在所报道的研究中, 使用高浓度的 PHMB (0. 02% 或 200ppm) 和 HD (0. 1%) (Vasseneix 等, 2006)。另一项美国专利 4505924 公开了用于局部治疗人痤疮的有效药物制剂含有抑霉唑或酸加成盐和 HD 的组合 (占体重的范围为 100:1-10:1 份), 并发现 HD 和抑霉唑或酸加成盐的组合改进了针对引发痤疮的细菌 (例如痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*) 和表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermis*)) 的杀微生物作用。而且, 美国专利 2007/0078118 A1 表明, HD 和 N-(正丁基)-1, 2- 苯并异噻唑啉 (benzisothiazolin) 或 N- 甲基-1, 2- 苯并异噻唑啉-3- 酮的组合具有针对细菌和酵母的协同杀微生物效应。另外, 有含有 HD (占所述液体重量的 0. 0005%-10%) 作为抗微生物的蛋白酶抑制剂的一次性预湿润拭子的专利 (美国专利 6207596)。此外, 美国专利 6287584 公开了含有 HD 的亲水海绵或无纺擦拭布具

有利性质,包括长效抗微生物作用(美国专利号:6287584)。

[0102] 二脒的衍生物二脒二苯氧基丙烷($C_{17}H_{20}N_4O_2$;Mr. 312.37)是防腐剂和消毒剂,并且还用于治疗眼感染,例如结膜炎和棘阿米巴属感染(Wright等,1985)。另外,多黏菌素B和二溴二脒二苯氧基丙烷羟乙基磺酸盐的组合具有针对多种革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的协同抑制活性和杀菌活性(Richards和Xing,1994)。

[0103] 另一种二脒的衍生物二脒二苯氧基戊烷也具有针对棘阿米巴属感染的抗微生物活性(John等,1990;Alizadeh等,1997)。另外,二脒二苯氧基戊烷在利什曼病、不同的锥虫属(*Trypanosoma*)虫株引起的昏睡病和由生物白色念珠菌(*Candida albicans*)引起的酵母感染的治疗中具有良好的临床活性(<http://en.wikipedia.org/wiki/Pentamidine>)。

[0104] 已对本发明的性质进行了描述,下面将描述具体的实施例。然而,本领域技术人员应理解的是,可在不偏离上述本发明的范围和/或精神的情况下对实施例进行许多变动和修改。实施例涉及本发明的各种实施方案,因此不应解释为限制本发明的范围或限定本发明的最大范围。

实施例

[0105] 实施例 1

按照下列配方在蒸馏水中制备溶液组合物,并通过 0.22 微米过滤器过滤除菌。

[0106] 表 1.1

成分	w/v
己脒定二羟乙基磺酸盐(HD)	0.01%
聚六亚甲基双胍(PHMB)	1.5ppm
Poloxamine (Pluronic F87)	0.05%
Na ₂ EDTA	0.05%
正磷酸二氢钾(KH ₂ PO ₄)	0.2%
正磷酸氢二钠(无水 Na ₂ HPO ₄)	1.15%
氯化钾(KCl)	0.2%
氯化钠(NaCl)	0.8%
pH	7.6

在该实施例中,使用磷酸盐缓冲系统对 HD 与 1.5 ppm PHMB 组合的有效性进行了评价。通过将上述成分混合在一起制备实施例 1 的接触镜消毒水溶液(表 1.1)。

[0107] 按照接触镜消毒溶液 ISO 标准推荐的独立试验方法(Stand-alone test procedure)(ISO/14729),通过使用 ISO 组(ISO panel)微生物金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*) ATCC 9027 和粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*) ATCC 13880,检查制剂的杀菌活性。另外,还将多食棘阿米巴 ROS (MCC 3315)(以 10⁵ 个细胞/mL 的浓度)用作攻击株。在室温下将每个攻击株暴露于所述溶液 6 小时。

[0108] 通过在胎牛血清(1%)和杀死的酵母细胞(10⁶ CFU/mL 浓度的酿酒酵母

(*Saccharomyces cerevisiae*)) 存在下,将各攻击细菌暴露于溶液,来测定制剂抵抗被有机土 (organic soil) (血清和杀死的酵母细胞的混合物) 中和的能力。

[0109] 实施例 1 的试验溶液的抗微生物功效见表 1.2。

[0110] 表 1.2

微生物	6 小时时的 Log 降低	
	无有机土	含有机土
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538	5.99	6.10
铜绿假单胞菌 ATCC 9027	5.87	5.94
粘质沙雷氏菌 ATCC 13880	4.57	3.25
多食棘阿米巴 ROS (MCC 3315) (滋养体)	3.1	ND
多食棘阿米巴 ROS (MCC 3315) (包囊)	2.8	ND

ND = 未测定

正如可观察到的,甚至在有机土存在下,含有 HD 的制剂完全杀死攻击株金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌。不含有机土的制剂降低难杀灭生物粘质沙雷氏菌的水平达 4.57 log 单位。在有机土的存在下,溶液减少粘质沙雷氏菌的量达 3.25 log 单位,减少各种攻击细菌菌株超过 ISO 标准至少 3-log。在 ISO 独立试验中被视为有效的是,各个攻击株的细菌数必须减少至少 3-log,真菌数减少 1-log。此外,溶液减少另一种难杀灭生物多食棘阿米巴的数目达 3.1-log 单位 (对于滋养体) 和 2.8-log 单位 (对于包囊)。目前,ISO 标准中不再要求具有杀阿米巴活性的接触镜消毒溶液。

[0111] 实施例 2

表 2.1

成分	w/v	
	2A	2B
己脒定二羟乙基磷酸盐 (HD)	0.01%	0.01%
聚六亚甲基双胍 (PHMB)	1.5 ppm	1.0 ppm
Poloxamine (Pluronic F87)	0.05%	0.05%
Na ₂ EDTA	0.05%	0.05%
硼酸	0.6%	0.6%
硼酸钠	0.1%	0.1%
氯化钠 (NaCl)	0.4%	0.4%
pH	7.7	7.8

上述制剂可通过实施例 1 中所述方法制备。在该实施例中,采用含有 0.4% 氯化钠的硼酸盐缓冲系统,对 HD 与两种不同浓度的 PHMB (1.5ppm 和 1.0ppm) 的组合作为消毒剂的功效

进行了评价。按照实施例 1 中描述的独立试验方法 (ISO/14729), 在消毒 6 小时后, 对各溶液针对金黄色葡萄球菌 ATCC 6538、铜绿假单胞菌 ATCC 9027、粘质沙雷氏菌 ATCC 13880、白色念珠菌 ATCC 10231 和腐皮镰孢 (*Fusarium solani*) ATCC 36031 的抗微生物功效进行了评价。

[0112] 实施例 2 的试验溶液的抗微生物功效见表 2.2。

[0113] 表 2.2

微生物	6 小时时的 Log 降低	
	实施例 2A	实施例 2B
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538	6.2	6.2
铜绿假单胞菌 ATCC 9027	6.0	6.0
粘质沙雷氏菌 ATCC 13880	6.3	6.3
白色念珠菌 ATCC 10231	4.23	3.97
腐皮镰孢 ATCC 36031	1.4	1.46

正如可观察到的, 在低浓度的氯化钠 (0.4%) 存在下, 含有 HD 的两种制剂完全杀死攻击细菌菌株金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和粘质沙雷氏菌。两种制剂分别降低难杀灭生物白色念珠菌和腐皮镰孢的水平达大约 4 和 1.4 log 单位, 各个攻击真菌菌株的降低超过 ISO 标准的至少 1-log。另外, 数据还表明, 硼酸盐缓冲系统的制剂针对真菌菌株的功效比磷酸缓冲盐水 (PBS) 系统中的制剂更大。

[0114] 实施例 3

表 3.1

成分	w/v	
	3A	3B
己脒定二羟乙基磺酸盐 (HD)	0.01%	0.01%
聚六亚甲基双胍 (PHMB)	1.5 ppm	1.0 ppm
Poloxamine (Pluronic F87)	0.05%	0.05%
Na ₂ EDTA	0.05%	0.05%
硼酸	0.6%	0.6%
硼酸钠	0.1%	0.1%
氯化钠 (NaCl)	0.2%	0.2%
pH	7.7	7.8

上述制剂可通过实施例 1 中所述方法制备。在该实施例中, 使用具有低浓度 (0.2%) 的氯化钠的硼酸盐缓冲系统, 对 HD 与两种不同浓度的 PHMB (1.5ppm 和 1.0ppm) 的组合作为消毒剂的功效进行了评价。按照实施例 1 中描述的独立试验方法 (ISO/14729), 如上所述消毒 6 小时后, 对各溶液针对 ISO 组生物 (金黄色葡萄球菌 ATCC 6538、铜绿假单胞菌 ATCC 9027、粘质沙雷氏菌 ATCC 13880、白色念珠菌 ATCC 10231 和腐皮镰孢 ATCC 36031) 及棘阿

米巴属虫株的抗微生物功效进行了评价。

[0115] 实施例 3 的试验溶液的抗微生物功效见表 3.2。

[0116] 表 3.2

微生物	6 小时时的 Log 降低	
	实施例 3A	实施例 3B
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538	6.2	6.2
铜绿假单胞菌 ATCC 9027	6.1	6.1
粘质沙雷氏菌 ATCC 13880	6.3	6.3
白色念珠菌 ATCC 10231	6.0	6.0
腐皮镰孢 ATCC 36031	2.54	2.5
多食棘阿米巴 R0S (MCC 3315) (滋养体)	3.7	3.7

正如可观察到的,在低浓度的氯化钠 (0.2%) 存在下,含有 HD 的两种制剂完全杀死攻击株金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌、粘质沙雷氏菌和白色念珠菌。此外,两种浓度还减少难杀灭生物腐皮镰孢达 2.5-log 单位。有趣的是,数据表明使用具有 0.2% NaCl 的硼酸盐缓冲系统的制剂 (3A 和 3B) 针对真菌菌株的功效优于前述实施例 1 和 2 中的制剂的功效。此外,两种制剂 (3A 和 3B) 还分别减少多食棘阿米巴达 3.7 和 2.7-log 单位。

[0117] 实施例 4

表 4.1

成分	w/v	
	A	B
己脒定二羟乙基硼酸盐 (HD)	0.005%	0.005%
聚六亚甲基双胍 (PHMB)	1.5 ppm	1.0 ppm
Poloxamine (Pluronic F87)	0.05%	0.05%
Na ₂ EDTA	0.05%	0.05%
硼酸	0.6%	0.6%
硼酸钠	0.1%	0.1%
氯化钠 (NaCl)	0.2%	0.2%
pH	7.7	7.8

上述制剂可通过实施例 1 中所述方法制备。在该实施例中,使用具有 0.2% 氯化钠的硼酸盐缓冲系统,对 0.005% HD 与两种不同浓度的 PHMB (1.5ppm 和 1.0ppm) 的组合作为消毒剂的功效进行了评价。按照实施例 1 中描述的独立试验方法 (ISO/14729),如上所述消毒 6 小时后,对各溶液针对金黄色葡萄球菌 ATCC 6538、铜绿假单胞菌 ATCC 9027、粘质沙雷氏菌 ATCC 13880、白色念珠菌 ATCC 10231、腐皮镰孢 ATCC 36031 和棘阿米巴属虫株的抗微生物功效进行了评价。

[0118] 实施例 4 的试验溶液的抗微生物功效见表 4.2。

[0119] 表 4.2

微生物	6 小时时的 Log 降低	
	实施例 4A	实施例 4B
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538	6.18	6.18
铜绿假单胞菌 ATCC 9027	6.1	6.1
粘质沙雷氏菌 ATCC 13880	4.4	5.1
白色念珠菌 ATCC 10231	5.67	5.15
腐皮镰孢 ATCC 36031	1.85	1.78
多食棘阿米巴 ROS (MCC 3315) (滋养体)	1.7	1.7

含有 0.005% HD 的制剂完全杀死攻击株金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌,并降低难杀灭生物粘质沙雷氏菌的水平达 4.4 log 单位。实施例 4A 和 4B 中所述制剂还分别减少白色念珠菌和腐皮镰孢达大约 5.0 和 1.7 log 单位。此外,两种溶液减少另一种难杀灭生物多食棘阿米巴的数目达 1.7 log 单位。

[0120] 实施例 5

表 5.1

成分	w/v		
	A	B	C
己脒定二羟乙基磺酸盐 (HD)	0.01%	0.01%	0.01%
聚六亚甲基双胍 (PHMB)	1.0 ppm	1.0 ppm	1.0 ppm
Poloxamine (Pluronic F87)	0.05%	0.05%	0.05%
Na ₂ EDTA	0.05%	0.05%	0.05%
硼酸	0.6%	0.6%	0.6%
硼酸钠	0.1%	0.1%	0.1%
氯化钠 (NaCl)	0.20%	0.2%	0.2%
氯化钾 (KCl)	0.15%	-	-
正磷酸氢二钠 (Na ₂ HPO ₄)	-	0.11%	0.2%
pH	7.8	7.8	7.8

上述制剂可通过实施例 1 中所述方法制备。在该实施例中,采用含有 0.2% 氯化钠与不同浓度的正磷酸氢二钠或氯化钾的硼酸盐缓冲系统,对 HD 与 1.0 ppm PHMB 的组合作为消毒剂的功效进行了评价。按照实施例 1 中描述的独立试验方法 (ISO/14729),如上所述消毒 6 小时后,对各溶液针对金黄色葡萄球菌 ATCC 6538、铜绿假单胞菌 ATCC 9027、粘质沙雷氏菌 ATCC 13880、白色念珠菌 ATCC 10231 和腐皮镰孢 ATCC 36031 的抗微生物功效进行了评价。

[0121] 实施例 5 的试验溶液的抗微生物功效见表 5.2。

[0122] 表 5.2

微生物	6 小时时的 Log 降低		
	实施例 5A	实施例 5B	实施例 5C
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538	6.09	6.09	6.09
铜绿假单胞菌 ATCC 9027	5.84	5.84	5.84
粘质沙雷氏菌 ATCC 13880	6.25	5.55	6.25
白色念珠菌 ATCC 10231	4.91	4.94	4.04
腐皮镰孢 ATCC 36031	2.18	2.11	1.76

正如可观察到的,在不同浓度的正磷酸氢二钠或氯化钾存在下,含有 HD 的 3 种制剂完全杀死攻击细菌菌株金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和粘质沙雷氏菌。实施例 5A、5B 和 5C 中描述的制剂降低难杀灭生物白色念珠菌和腐皮镰孢的水平分别不少于 4.0 和 1.7 log 单位,每种攻击真菌菌株的降低超过 ISO 标准至少 1-log。

[0123] 实施例 6

表 6.1

成分	w/v		
	A	B	C
己脒定二羟乙基磺酸盐 (HD)	0.005%	0.005%	0.005%
聚六亚甲基双胍 (PHMB)	1.0 ppm	1.0 ppm	1.0 ppm
Poloxamine (Pluronic F87)	0.05%	0.05%	0.05%
Na ₂ EDTA	0.05%	0.05%	0.05%
硼酸	0.6%	0.6%	0.6%
硼酸钠	0.1%	0.1%	0.1%
氯化钠 (NaCl)	0.2%	0.2%	0.2%
氯化钾 (KCl)	0.15%	-	-
正磷酸氢二钠 (Na ₂ HPO ₄)	-	0.11%	0.2%
pH	7.8	7.8	7.8

上述制剂可通过实施例 1 中所述方法制备。在该实施例中,采用含有 0.2% 氯化钠与不同浓度的正磷酸氢二钠或氯化钾的硼酸盐缓冲系统,对 0.005% HD 与 1.0 ppm PHMB 的组合作为消毒剂的功效进行了评价。按照实施例 1 中描述的独立试验方法 (ISO/14729),如上所述消毒 6 小时后,对各种溶液针对金黄色葡萄球菌 ATCC 6538、铜绿假单胞菌 ATCC 9027、粘质沙雷氏菌 ATCC 13880、白色念珠菌 ATCC 10231 和腐皮镰孢 ATCC 36031 的抗微生物功效进行了评价。

[0124] 实施例 6 的试验溶液的抗微生物功效见表 6.2。

[0125] 表 6.2

微生物	6 小时时的 Log 降低		
	实施例 6A	实施例 6B	实施例 6C
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538	6.09	6.09	6.09
铜绿假单胞菌 ATCC 9027	5.84	5.84	5.84
粘质沙雷氏菌 ATCC 13880	5.61	4.35	6.25
白色念珠菌 ATCC 10231	4.33	3.04	3.59
腐皮镰孢 ATCC 36031	1.35	1.35	1.14

含有 0.005%HD 的制剂完全杀死攻击株金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌,并且降低难杀灭生物粘质沙雷氏菌的水平不少于 4.3 log 单位。实施例 6A、6B 和 6C 中描述的制剂还分别降低白色念珠菌和腐皮镰孢不少于 3.0 和 1.1 log 单位,各个攻击真菌菌株的降低超过 ISO 标准至少 1-log。

[0126] 实施例 7

本实施例对本发明的制剂(实施例 7A 和 7B)与两种市售溶液的消毒功效进行比较。

[0127] 溶液 A:含有聚己缩胍 (polyhexanide) 0.0001% 的市售多用途消毒溶液。

[0128] 溶液 B:含有聚季铵盐-1 (polyquaterium-1) (PQ-1) 0.001% 和肉豆蔻酰氨基丙基二甲基胺 0.0005% 的市售多用途消毒溶液。

[0129] 实施例 7A:己脒定二羟乙基磺酸盐 0.01% 和溶液 A 的组合。

[0130] 实施例 7B:己脒定二羟乙基磺酸盐 0.01% 和溶液 B 的组合。

[0131] 如上所述消毒 6 小时后,对于各溶液针对 ISO 组生物(金黄色葡萄球菌 ATCC 6538,铜绿假单胞菌 ATCC 9027,粘质沙雷氏菌 ATCC 13880,白色念珠菌 ATCC 10231 和腐皮镰孢 ATCC 36031)以及棘阿米巴属虫株和两种真菌的临床分离菌种(白色念珠菌和腐皮镰孢)的抗微生物功效,对抗微生物活性进行了评价。表 7.1 给出了消毒比较结果。

[0132] 表 7.1

微生物	6 小时时的 Log 降低			
	溶液 A	实施例 7A	溶液 B	实施例 7B
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538	5.20	5.99	4.55	6.01
铜绿假单胞菌 ATCC 9027	3.23	5.87	5.57	5.80
粘质沙雷氏菌 ATCC 13880	3.17	6.03	5.15	6.15
白色念珠菌 ATCC 10231	2.16	4.24	2.02	3.40
腐皮镰孢 ATCC 36031	0.86	1.85	1.82	2.99
白色念珠菌 GDH 2346*	2.36	3.13	ND	ND
白色念珠菌 GRI 682*	1.01	3.56	ND	ND
腐皮镰孢 004*	1.83	2.15	ND	ND
腐皮镰孢 005*	1.20	2.51	ND	ND
多食棘阿米巴 ROS (MCC 3315) (滋养体)	1.00	3.71	ND	ND

ND = 未测定; *临床分离菌种

实施例 7A 和 7B 中本发明的消毒剂针对所有所测株优于含有聚己缩脲的溶液 A 和含有 PQ-1 的溶液 B,特别是具有针对难杀灭的真菌和棘阿米巴属物种的强活性。

[0133] 另外,将本发明的消毒剂抵御被接触镜消耗(被吸收到聚合物基质中或之上)的能力与市售溶液 A 进行了比较。将接触镜(Pure Vision)浸入 3 mL 各溶液中,为期 1 天或 7 天。随后将溶液移入试管,然后用腐皮镰孢 ATCC 36031 攻击。在独立试验方法后,对各消耗溶液的抗真菌活性进行评价。将试验结果列于表 7.2。

[0134] 表 7.2

	6 小时时腐皮镰孢 ATCC 36031 的 Log 降低	
	溶液 A	实施例 7A
独立试验	0.86	3.44
独立试验—消耗 1 天	0.54	2.06
独立试验—消耗 7 天	0.29	1.42

本文公开的 MPDS (实施例 1-7) 具有针对 ISO 标准 (ISO 14729) 推荐的组生物的抗微生物功效,符合或超过独立试验标准,该标准规定针对铜绿假单胞菌 (ATCC 9027)、粘质沙雷氏菌 (ATCC 13880)、金黄色葡萄球菌 (ATCC 6538) 的降低大于 3-log。此外,组合物还提供针对难杀灭的真菌物种和棘阿米巴属虫株的高活性。另外,当与接触镜护理组合物中的聚合抗微生物剂(即 PHMB)联用时,被接触镜消耗 7 天后,组合物保持抗微生物功效。

[0135] 实施例 8

在该实施例中,在蒸馏水中制备了列于表 8.1 的 3 种溶液制剂,并通过 0.22 微米滤器过滤除菌。使用 0.01% HD 和 1 ppm PHMB 的最终浓度作为基础活性抗微生物的成分。

[0136] 表 8.1 :用于实施例的制剂

组分	实施例 8A	实施例 8B	实施例 8C
氯化钠 (NaCl)	0.3	0.3	0.25
EDTA	0.05	0.05	0.05
Pluronic	0.05	0.05	0.05
硼酸	0.6	0.6	0.6
硼酸钠	0.1	0.1	0.1
正磷酸二氢钾 (KH ₂ PO ₄)	0.02	0	0.02
磷酸氢二钠 (无水 Na ₂ HPO ₄)	0.11	0	0
PHMB	1 PPM	1 PPM	1 PPM
己脒定二羟乙基磺酸盐 (HD)	0.01	0.01	0.01
KCl	0	0.1	0.1
pH	7.7	7.8	7.75
摩尔渗透压浓度	229	237	225

浓度单位% (除非有规定)

采用独立方法 (ISO (14729), 在有机土存在或不存在时, 对上述 3 种含水制剂针对 5 种组微生物 (表 8.2) 的抗微生物功效进行了评价。按照 ISO 14729 所述, 制备由灭活胎牛血清 (1%) 中的热杀死酵母细胞 (酿酒酵母约 1×10^8 CFU/ml) 组成的有机土混合物。

[0137] 还评价了制剂针对多种临床分离菌种和棘阿米巴属虫株 (表 8.2) 的抗微生物活性。此外, 按照前述 (Kilvington, 2008), 检查试验制剂对棘阿米巴属包囊形成的作用。

[0138] 表 8.2 : 用于本实施例的微生物

微生物	来源和表型
革兰氏阳性细菌	
-金黄色葡萄球菌 ATCC 6538*	人分离菌种
-金黄色葡萄球菌 060	医院菌种-MRSA
革兰氏阴性细菌	
-食酸丛毛单胞菌 (<i>Delftia acidovorans</i>) 001	无症状佩戴者的镜片盒
-铜绿假单胞菌 ATCC 9027*	耳感染
-粘质沙雷氏菌 ATCC 13880*	池塘水
-粘质沙雷氏菌 005	CLARE-MPSR
-粘质沙雷氏菌 035	角膜炎-MPSR
-嗜麦芽寡养单胞菌 (<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>) 002	无症状佩戴者的镜片盒
酵母	
-白色念珠菌 ATCC 10231*	支气管真菌病
-白色念珠菌 GDH 2346 (IER 001)	义齿性口炎, 高度粘附
-白色念珠菌 GRI 682 (IER 001)	义齿性口炎
真菌	
-腐皮镰孢 ATCC 36031*	角膜溃疡
-腐皮镰孢 004	角膜炎-MPSR
-腐皮镰孢 005	角膜炎-MPSR
棘阿米巴属	
卡氏棘阿米巴 (<i>Acanthamoeba castellanii</i>) ATCC 36868	角膜炎
多食棘阿米巴 ROS (MCC 3315)	角膜炎
*, ISO 组生物; MRSA, 甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌; CLARE, 接触镜相关急性红眼症; MPSR, 多用途溶液抗性菌株。	

正如表 8.3 可观察到的一样, 3 种实施例制剂针对组细菌菌株有很高活性, 并符合规定 6 小时消毒时间内完全抑制生长的 ISO 14729 标准。这 3 种溶液还具有高的抗真菌活性, 并且通过 6 小时消毒, 针对 ISO 组白色念珠菌 (ATCC 10231) 和腐皮镰孢 (ATCC 36031) 的降低分别达到 > 5 和 $> 3 \log$ (有活力微生物的数目) (表 8.3)。

[0139] 同样地, 在有机土的存在下, 所测溶液在 6 小时消毒后显示完全杀死 3 种组细菌菌株 (表 8.3)。在有机土的存在下, 所测制剂的抗真菌活性减弱, 在 6 小时消毒后显示针对白色念珠菌 ATCC 10231 和腐皮镰孢 ATCC 36031 的降低分别为 > 1.2 和 $> 1.5 \log$ (表

8.3),降低仍超过 ISO 要求 1 log。

[0140] 表 8.3 :在用 3 种制剂消毒 6 小时后有活力的细菌的平均 log 降低。

试验条件	细菌	实施例 8A	实施例 8B	实施例 8C
无有机土	金黄色葡萄球菌 ATCC 6538	6.1	6.1	6.1
	铜绿假单胞菌 ATCC 9027	5.9	5.9	5.9
	粘质沙雷氏菌 ATCC 13880	5.9	5.3	5.8
	白色念珠菌 ATCC 10231	5.52	5.87	5.87
	腐皮镰孢 ATCC 36031	3.12	3.19	3.19
具有有机土	金黄色葡萄球菌 ATCC 6538	6.00	6.00	ND
	铜绿假单胞菌 ATCC 9027	5.60	5.60	ND
	粘质沙雷氏菌 ATCC 13880	6.00	6.10	ND
	白色念珠菌 ATCC 10231	1.26	1.32	ND
	腐皮镰孢 ATCC 36031	1.59	1.64	ND

ND, 未测定

[0141] 而且,表 8.4 中提供了 3 种制剂针对细菌和真菌的临床分离菌种的活性。6 小时消毒时间内,试验制剂显示完全抑制多用途溶液抗性粘质沙雷氏菌的 2 种菌株及嗜麦芽寡养单胞菌和食酸丛毛单胞菌的革兰氏阴性临床分离菌种的生长。在 6 小时消毒后,3 种溶液还减少甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌的难杀灭菌株达 > 3 log 单位。

[0142] 同样地,所有 3 种制剂还显示针对白色念珠菌的难杀灭和高粘附临床菌株 (GDH 2346 和 GRI 682) 和腐皮镰孢的多用途溶液抗性菌株 (004 和 005) 有优异的消毒效果,在 6 小时消毒后分别显示降低 > 5 和 > 3 log (表 8.4)。

[0143] 表 8.4 :在用 3 种制剂消毒 6 小时后细菌和真菌的临床分离菌种的平均 log 降低

	微生物	实施例 8A	实施例 8B	实施例 8C
细菌	粘质沙雷氏菌 035	6.06	6.06	6.06
	粘质沙雷氏菌 005	6.31	6.31	6.31
	嗜麦芽寡养单胞菌 002	6.15	6.15	6.15
	食酸丛毛单胞菌 001	5.84	5.84	5.84
	金黄色葡萄球菌 060	4.2	4.1	5.3
真菌	白色念珠菌 GDH 2346	5.60	5.25	5.25
	白色念珠菌 GRI 682	5.72	5.72	5.37
	腐皮镰孢 004	3.20	3.29	3.18
	腐皮镰孢 005	3.85	3.64	3.85

3 种制剂的杀阿米巴活性见表 8.5。所有 3 种溶液提供针对棘阿米巴属虫株的高活性,并且针对多食棘阿米巴 ROS (MCC 3315) 的降低达到 3 log。在 6 小时消毒后,制剂 8A 和 8B 针对卡氏棘阿米巴 (*A. castellanii*) ATCC 30868 分别显示 2.6 和 2.8 log 降低 (表 8.5)。

[0144] 表 8.5 :在用试验制剂消毒 6 小时后滋养体的平均 log 降低

棘阿米巴属虫株	实施例 8A	实施例 8B	实施例 8C
多食棘阿米巴 ROS (MCC 3315)	3.0	3.0	3.0
卡氏棘阿米巴 ATCC 30868	2.6	2.8	ND

ND, 未测定

在制剂 8A 和 8B 中温育后, 卡氏棘阿米巴 ATCC 30868 的滋养体显示最小程度的包囊形成。在 24 小时消毒后, 比起在含有 PHMB 的市售多用途溶液中试验株约 25% 的包囊形成, 实施例 8A 或实施例 8B 的包囊形成的平均值分别为 7.6% 或 4.2% (表 8.6)。

[0145] 表 8.6: 在实施例制剂中温育 (24 小时) 滋养体后棘阿米巴属的包囊形成

棘阿米巴属虫株	包囊形成 (%)		
	实施例 8A	实施例 8B	实施例 8C
卡氏棘阿米巴 ATCC 30868	7.6	4.2	ND

ND, 未测定

新的 MPDS 的当前原型 (实施例 8, 表 8.1) 证实 (在 ISO 14729 中推荐的独立试验方法下, 在消毒 6 小时后):

● 在有机土存在或不存在时, 针对 3 种组细菌菌株 (ISO 14729 中推荐) 有良好抗菌活性和超过独立试验标准 $> 3 \log$ 降低的能力, 或者完全抑制生长。

[0146] ● 针对粘质沙雷氏菌、嗜麦芽寡养单胞菌和食酸丛毛单胞菌的临床抗性菌株有优异的消毒剂活性, 其中完全抑制生长。

[0147] ● 针对甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌难杀灭菌株有良好活性 ($> 3 \log$ 单位)。

[0148] ● 针对白色念珠菌 ($> 5 \log$ 降低) 和腐皮镰孢 ($> 3 \log$ 降低) 的 ISO (14729) 推荐菌株和临床菌株有良好活性; 真菌菌株降低超过 1-log。

[0149] ● 针对卡氏棘阿米巴和多食棘阿米巴有强的杀阿米巴活性, 滋养体降低 $> 2 \log$ 。

[0150] ● 在实施例制剂中温育滋养体 (24 小时) 后棘阿米巴属包囊形成最少。

[0151] 本说明书对任何现有技术的提及不是且不应视为承认或以任何形式暗示所提及的现有技术构成澳大利亚普通常识的组成部分。

[0152] 本文引用的参考文献

Alizadeh, H., Silvany, R.E., Meyer, D.R., Dougherty, J.M. 和 McCulley, J. P. (1997) In vitro amoebicidal activity of propamidine and pentamidine isethionate against Acanthamoeba species and toxicity to corneal tissues (二脒二苯氧基丙烷和二脒二苯氧基戊烷羟乙基磺酸盐针对棘阿米巴属物种的体外杀阿米巴活性和对角膜组织的毒性). *Cornea* 16, 94-100。

[0153] Bourcier, T., Thomas, F.; Borderie, V., Chaumeil, C. 和 Laroche, L. (2003) Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological

review of 300 cases (细菌性角膜炎:300例的发病诱因、临床和微生物学综述). *Br J Ophthalmol* 87, 834-838.

[0154] Brasseur, G., Favennec, L., Perrine, D., Chenu, J. P. 和 Brasseur, P. (1994) Successful treatment of Acanthamoeba keratitis by hexamidine (用己脒定成功治疗棘阿米巴性角膜炎). *Cornea* 13, 459-462.

[0155] Budavari, S. (1989) *The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Rahway, N. J., U.S.A: MERCK & CO.

[0156] Cano-Parra, J., Bueno-Gimeno, I., Lainez, B., Cordoba, J. 和 Montes-Mico, R. (1999) Antibacterial and antifungal effects of soft contact lens disinfection solutions (软性接触镜消毒溶液的抗细菌和抗真菌作用). *Cont Lens Anterior Eye* 22, 83-86.

[0157] Cheng, K.H., Leung, S.L, Hoekman, H.W., Beekhuis, W.H., Mulder, P.G., Geerards, A.J. 和 Kijlstra, A. (1999) Incidence of contact-lens-associated microbial keratitis and its related morbidity (接触镜相关微生物性角膜炎的发病及其有关发病率). *Lancet* 354, 181-185.

[0158] Dannelly, H.K. 和 Waworuntu, R.V. (2004) Effectiveness of contact lens disinfectants after lens storage (镜片保存后接触镜消毒剂的有效性). *Eye Contact Lens* 30, 163-165.

[0159] Dart, J.K., Stapleton, F. 和 Minassian, D. (1991) Contact lenses and other risk factors in microbial keratitis (接触镜和微生物性角膜炎的其它风险因素). *Lancet* 338, 650-653.

[0160] Dutot, M., Paillet, H., Chaumeil, C, Warnet, J.M. 和 Rat, P. (2009) Severe ocular infections with contact lens: role of multipurpose solutions (与接触镜有关的严重眼部感染:多用途溶液的作用). *Eye* 23, 470-476.

[0161] Eband, R.M. 和 Eband, R.F. (2009a) Domains in bacterial membranes and the action of antimicrobial agents (细菌膜中的结构域与抗微生物剂的作用). *Mol Biosyst* 5, 580-587.

[0162] Eband, R.M. 和 Eband, R.F. (2009b) Lipid domains in bacterial membranes and the action of antimicrobial agents (细菌膜中的脂质结构域和抗微生物剂的作用). *Biochim Biophys Acta* 1788, 289-294.

[0163] Gilbert, P. 和 Moore, L.E. (2005) Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet (阳离子防腐剂:一般称谓下作用的多样性). *Journal of Applied Microbiology* 99, 703-715.

[0164] Grare, M., Dibama, H.M., Lafosse, S., Ribon, A., Mourer, M., Regnouf-de-Vains, J.B., Finance, C. 和 Duval, R.E. (2009) Cationic compounds with activity against multidrug-resistant bacteria: interest of a new compound compared with two older antiseptics, hexamidine and chlorhexidine (针对多重耐药性细菌具有活性的阳离子化合物:相对于其它两种以前的防腐剂己脒定和氯己定关注新化合物). *Clinical Microbiology and Infection*.

- [0165] Hume, E. B., Zhu, H., Cole, N., Huynh, C, Lam, S. 和 Willcox, M. D. (2007) Efficacy of contact lens multipurpose solutions against *serratia marcescens* (接触镜多用途溶液针对粘质沙雷氏菌的功效). *Optom Vis Sci* 84, 316-320.
- [0166] Ide, T., Miller, D., Alfonso, E. C. 和 O'Brien, T. P. (2008) Impact of contact lens group on antifungal efficacy of multipurpose disinfecting contact lens solutions (接触镜种类对多用途消毒接触镜溶液抗真菌功效的影响). *Eye Contact Lens* 34, 151-159.
- [0167] John, T., Lin, J. 和 Sahm, D. F. (1990) *Acanthamoeba keratitis* successfully treated with prolonged propamidine isethionate and neomycin-polymyxin-gramicidin (用长期二脒二苯氧基丙烷羟乙基磺酸盐和新霉素-多黏菌素-短杆菌肽成功治疗棘阿米巴性角膜炎). *Ann Ophthalmol* 22, 20-23.
- [0168] Keay, L., Stapleton, F. 和 Schein, O. (2007) Epidemiology of contact lens-related inflammation and microbial keratitis: a 20-year perspective (接触镜相关炎症和微生物性角膜炎的流行病学:20年展望). *Eye Contact Lens* 33, 346-353, 论述 362-343.
- [0169] Perrine, D., Chenu, J. P., Georges, P., Lancelot, J. C., Saturnino, C. 和 Robba, M. (1995) Amoebicidal efficiencies of various diamidines against two strains of *Acanthamoeba polyphaga* (各种二脒针对两种多食棘阿米巴虫株的杀阿米巴效力). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39, 339-342.
- [0170] 综述, T. C. I. (2007) Cosmetic Ingredient safety Review cosmetic Expert Panel.
- [0171] Richards, M. R. 和 Xing, D. K. (1994) Investigation of synergism with combinations of dibromopropamidine isethionate or propamidine isethionate and polymyxin B (对二溴二脒二苯氧基丙烷羟乙基磺酸盐或二脒二苯氧基丙烷羟乙基磺酸盐与多黏菌素 B 组合的协同作用的研究). *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 46, 563-566.
- [0172] Seal, D. V. (2003) *Acanthamoeba keratitis* update—incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment (棘阿米巴性角膜炎最新发病率、分子流行病学和用于治疗的新药). *Eye* 17, 893-905.
- [0173] Standardization, I. O. S. (2001) Ophthalmic optics—Contact lens care products. Microbiological requirements and test methods for products and regimens for hygienic management of contact lenses (眼科光学—接触镜护理产品。针对接触镜卫生管理产品和方案的微生物要求和试验方法)。载于 ISO 14729 版本。Standardization, I. O. S.
- [0174] Toxicol, I. J. (2007) Final Report on the Safety Assessment of Hexamidine and Hexamidine Diisethionate (有关己脒定和己脒定二羟乙基磺酸盐的安全性评价的最终报告) *International Journal of Toxicology* 26, 79-88.
- [0175] Vasseneix, C, Gargala, G., Francois, A., Hellot, M. F., Duclos, C, Muraine, M., Benichou, J., Ballet, J. J., Brasseur, G. 和 Favennec, L. (2006) A

keratitis rat model for evaluation of anti-Acanthamoeba polyphaga agents (用于评价抗多食棘阿米巴剂的角膜炎大鼠模型). *Cornea* 25, 597-602。

[0176] Wien, R., Harrison, J. 和 Freeman, W.A. (1948) Diamidines as antibacterial compounds (作为抗细菌化合物的二脒). *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 3, 211-218。

[0177] Wright, P., Warhurst, D. 和 Jones, B.R. (1985) Acanthamoeba keratitis successfully treated medically (医学上成功治疗的棘阿米巴性角膜炎). *Br J Ophthalmol* 69, 778-782。