



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101137357 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 04

(21) 申请号 200680007731. 2

A61P 31/00(2006. 01)

(22) 申请日 2006. 03. 10

A61P 31/10(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61L 2/18(2006. 01)

60/660, 594 2005. 03. 10 US

A61P 31/02(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2007. 09. 10

US 20040102429 A1, 2004. 03. 27,

US 20040057907 A1, 2004. 03. 25,

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/009008 2006. 03. 10

审查员 肖西祥

(87) PCT申请的公布数据

W02006/099358 EN 2006. 09. 21

(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

(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 杨青 樊卫民

(51) Int. Cl.

A61K 31/22(2006. 01)

A61K 31/25(2006. 01)

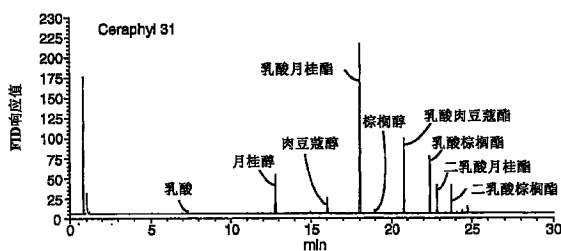
权利要求书 1 页 说明书 47 页 附图 2 页

(54) 发明名称

含有羟基羧酸的酯的抗微生物组合物

(57) 摘要

本发明提供了抗微生物组合物,尤其是适用于局部应用、特别是应用于粘膜组织(即,粘膜)的抗微生物组合物,其具体包括羟基羧酸的脂肪醇酯、其烷氧基化衍生物、或其组合物。组合物还可以包括增强剂组分,表面活性剂组分,疏水组分和/或亲水组分。这种组合物提供有效的局部抗微生物活性,并因此可用于治疗和/或预防由微生物(包括病毒)导致或加重的病患。



1. 抗微生物组合物,包括:

有效量的抗微生物组分,该抗微生物组分是乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯或乳酸-2-乙基己酯;和

有效量的增强剂组分,为羧酸;

其中组合物是无水的,和抗微生物组分中的脂肪醇酯的纯度至少为70%。

2. 权利要求1的组合物,进一步包括有效量的增强剂组分,所述增强剂组分选自 α -羟基酸, β -羟基酸,螯合剂,(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,酚类增强剂化合物,(C1-C10)烷基醇,醚二醇及其组合物。

3. 权利要求2的组合物,其中水以小于10wt-%的量存在。

4. 权利要求1-3任一项的组合物,其中抗微生物组分以至少0.1wt-%的量存在。

5. 权利要求1-3任一项的组合物,进一步包括表面活性剂组分。

6. 权利要求5的组合物,其中表面活性剂组分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,泊洛沙姆表面活性剂,阳离子表面活性剂及其混合物。

7. 权利要求1-3任一项的组合物,进一步包括亲水组分。

8. 权利要求7的组合物,其中亲水组分以1wt-%至40wt-%的量存在。

9. 权利要求8的组合物,其中亲水组分选自二醇,低级醇醚,短链酯及其组合物,其中亲水组分在23°C以至少20wt-%的量溶解于水。

10. 权利要求1-3任一项的组合物,进一步包括疏水组分。

11. 权利要求10的组合物,其中疏水组分是在23°C为液态、凝胶状、半固态或固态,并且在23°C具有小于5wt-%的水溶解度的有机化合物。

12. 权利要求1-11任一项的抗微生物组合物在制备用于杀死或灭活哺乳动物粘膜组织上的微生物的药物中的应用。

13. 权利要求12的应用,其中粘膜组织选自前鼻孔,鼻窦,食管,口腔和耳组织。

14. 权利要求1-11任一项的抗微生物组合物在制备用于处理受感染伤口或病灶的药物中的应用。

15. 权利要求1-11任一项的抗微生物组合物在制备用于对受试者的鼻腔、前鼻孔和/或鼻咽部的至少一部分的微生物除菌落的药物中的应用。

16. 权利要求1-11任一项的抗微生物组合物在制备用于在表面提供残余抗微生物效力的药物中的应用。

17. 权利要求1-11任一项的抗微生物组合物在制备用于治疗受试者的中耳感染的药物中的应用。

18. 权利要求1-11任一项的抗微生物组合物在制备用于治疗受试者的慢性鼻窦炎的 药物中的应用。

19. 权利要求1-11任一项的抗微生物组合物在制备用于治疗受试者皮肤上的脓疱病的药物中的应用。

含有羧基酸的酯的抗微生物组合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2005 年 3 月 10 日递交的美国临时专利申请 No. 60/660, 594 的优选权, 其引入本文作为参考。

[0003] 背景

[0004] 抗微生物剂的使用是当前药物治疗的重要部分。这一点在皮肤病学及皮肤和伤口消毒领域尤为如此, 其中对遭受细菌、真菌或病毒感染或损伤的皮肤或粘膜 (例如, 在鼻腔, 尤其前鼻孔, 阴道组织, 口腔组织, 尿道等中的粘膜), 最有效的途径往往包括局部抗微生物剂的使用。几十年来, 医学主要依赖抗生素与全身及局部感染作斗争。例如, 杆菌肽, 硫酸新霉素, 多粘菌素 B 硫酸盐, 庆大霉素, 弗氏菌丝素-短杆菌肽, 溶葡萄球菌素, 甲氧西林, 利福平, 妥布霉素, 制霉菌素, 莫匹罗星及其组合物, 以及许多其它, 已被不同程度地成功使用。

[0005] 抗生素一般在非常低的水平下有效, 并且通常是安全的, 即使有副作用, 也很少。通常, 抗生素对哺乳动物细胞毒性很小或者没有毒性。因此, 其不会延缓甚至可以促进伤口愈合。抗生素一般具有窄谱抗微生物活性。此外, 其通常在细胞膜的非常特异性的位点上或在非常特异性的代谢途径中起作用。这易于使细菌相对容易地通过自然选择, 编码耐药性的质粒的转移, 突变, 或者通过其它方法, 形成对该抗生素的耐药性 (即, 耐受更高浓度抗生素的遗传获得能力)。

[0006] 例如, 有多篇报道讲述了莫匹罗星用作脓疱病的治疗剂及鼻的除菌落剂 (decolonizing agent) 时的耐药性。已经报道的耐药率高达 25%, 甚至高达 50% (参见, 例如 E. Perez-Roth et al., *Diag. Micro. Infect. Dis.*, 43:123-128 (2002) 和 H. Watanabe et al., *J. Clin. Micro.*, 39(10):3775-3777 (2001))。尽管用莫匹罗星对前鼻孔进行的术前除菌落 (decolonization) 显示手术部位感染的风险降低了多达 2-10 倍 (T. Perlet et al., *Ann. Pharmacother.*, 32-. S7-S16 (1998)), 但对该抗生素的高耐药率使其不适合常规使用。耐药性不仅消除了药物治疗病痛的能力, 其还可以使患者处于进一步的风险之中, 尤其是如果该抗生素是常规全身使用的抗生素时。

[0007] 另一方面, 消毒剂倾向于具有更广谱抗微生物活性, 并经常通过非特异性方法, 例如使细胞膜破裂、氧化细胞组分、蛋白变性等起作用。这种非特异性活性使得对消毒剂的耐药性难以建立起来。例如, 很少有关于对消毒剂, 例如碘, 低级醇 (乙醇, 丙醇等), 氯己定, 季铵类表面活性剂, 氯酚等的真正耐药性的报道。然而, 这些化合物在需要使用的浓度下常常导致刺激或组织损伤, 尤其是如果反复使用。此外, 与抗生素不同, 许多消毒剂在高水平有机化合物的存在下无活性。例如, 曾经报道, 例如在鼻、伤口或阴道分泌物中、甚至可能在皮肤上的有机物质的存在使包含碘或季铵化合物的制剂失活。

[0008] 许多消毒剂化合物被看作是刺激剂。例如, 已报道包含碘和 / 或氯己定的组合物导致皮肤刺激。粘膜组织, 例如前鼻孔腔, 鼻腔, 阴道腔, 口腔, 耳腔和食管腔, 在某些健康个体及患有感染性疾病例如慢性鼻窦炎的个体中可能有高水平微生物定殖, 所述粘膜组织可能对刺激尤其敏感。此外, 由于刺激性, 这些化合物中的许多不适合应用于发炎或受感染的

皮肤组织来治疗皮肤病症,例如脓疱病和带状疱疹引起的损伤。

[0009] 同样,对于某些应用,尤其是在鼻和口腔内的应用,尤其希望得到几乎无色或无色、几乎无臭或无臭、且味道可接受的组合物。无色对于许多局部适应症同样重要。对于许多消毒剂而言,情况并不是这样,例如碘和碘伏具有橙黄色至褐色及确切的气味。

[0010] 一些传统的抗微生物组合物用各种羧酸或脂肪酸来抑制真菌、细菌、霉菌等。这些组合物的有效性、稳定性和持久性水平变化很大。另外,它们的副作用变化更广。例如,这些原料中的许多被认为是刺激剂,尤其 C8-C12 脂肪酸。这一点对于敏感的粘膜组织尤其如此,例如前鼻孔腔和鼻腔,其在某些其它方面健康的个体及患有例如慢性鼻窦炎的感染性疾病的个体中,通常可能有高水平的微生物定殖。此外,由于刺激性,这些药剂中的许多不适合用于发炎或受感染皮肤组织,例如脓疱病和带状疱疹引起的损伤,或敏感组织,例如鼻腔,尤其前鼻孔。

[0011] 同样,许多传统的抗微生物组合物粘度过低和 / 或亲水性太强,而不能保持对湿润组织,例如前鼻孔或开放、渗出或受感染的病灶等,提供足够的抗微生物活性的充分牢固性和持久性。

[0012] 因此,仍然存在着对其它抗微生物组合物的需求。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明提供抗微生物组合物及使用和制备该组合物的方法。

[0015] 尽管可以处理很多种表面,但该组合物通常用于局部应用,尤其用于皮肤和粘膜组织(即,粘膜)时有效。这些组合物也特别可以用于食品的抗微生物处理,包括对肉(牛肉,禽肉,猪肉,羊肉等)及水果、蔬菜、种子、植物、植株部分和 / 或任何其它食品的处理。其还适合作为化妆品、药品和食品的防腐剂。该组合物在产生抗微生物的表面方面,包括制造抗微生物物品,以及在商用和民用建筑中对硬表面进行抗微生物处理方面,也发现了用途。可以用组合物处理的表面包括纺织品,玻璃,聚合物表面,金属,木材和橡胶。这些组合物在牙科应用方面,包括口腔的抗微生物处理(例如,抗微生物牙膏,牙线等),以及在固化组合物方面,例如牙齿修复材料和印模材料,也有用途。其可以提供微生物,尤其细菌、真菌和病毒的有效减少、预防或根除。优选,微生物的种类相对广泛,以使本发明的组合物具有广谱活性。

[0016] 本发明的组合物提供有效的局部抗微生物活性,并因此可用于局部治疗和 / 或预防由微生物(包括病毒,细菌,真菌,支原体和原生动物)在各种坚硬和柔软的哺乳动物组织,尤其牙齿、皮肤、伤口和 / 或粘膜上引起或加重的病症。

[0017] 重要的是,本发明的某些实施方案具有非常低的产生微生物耐药性的可能性。因此,这些组合物可以在一天或多天内使用多次,以治疗局部感染或根除有害细菌(例如,在鼻部定殖的金黄色葡萄球菌)。此外,本发明的组合物可以用于同一患者的多次治疗方案而无需担心产生抗微生物耐药性。这一点对于慢性病患者(例如需要在血液透析前将前鼻孔除菌落的慢性病患者)、或者对于慢性伤口的消毒处理(例如糖尿病足溃疡)来说尤其重要。

[0018] 并且,本发明的优选组合物对皮肤、皮肤病灶和粘膜(包括前鼻孔,鼻腔和鼻咽腔)的刺激水平通常较低。同样,本发明的某些优选组合物还在相对长的时间段内有牢固性,以确保足够的效力。

[0019] 本发明的组合物包括抗微生物组分,该组分包括羟基酸的脂肪醇酯、其烷氧化衍生物或其组合物。优选组合物包括有效量的抗微生物组分(通常为抗微生物脂质组分),该组分包括(C2-C8)羟基羧酸的(C7-C14)饱和脂肪醇酯(优选单酯)、(C2-C8)羟基羧酸的(C8-C22)单或多不饱和脂肪醇酯(优选单酯)、前述两者中任何一个的烷氧化衍生物、或其组合物,其中烷氧化衍生物具有对于每摩尔羟基羧酸小于5摩尔的醇盐。

[0020] 任选,某些组合物进一步包括增强剂组分。优选组合物包括有效量的增强剂组分,该组分包括 α -羟基酸、 β -羟基酸、螯合剂、(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、醚二醇或其组合物。在某些实施方案中,组合物不包括对羟基苯甲酸酯或苯氧乙醇。

[0021] 其它同样可以任选包括的组分有表面活性剂、亲水组分和疏水组分。含有疏水组分的组合物通常用于哺乳动物组织(尤其皮肤,粘膜,伤口)及与这些表面接触的医疗设备,而含有亲水组分的组合物则通常用于这些表面及其它坚硬的表面(例如,地面砖)。

[0022] 优选在某些实施方案中,存在的水小于10重量%(wt-%)。优选某些组合物不含水。

[0023] 重要的是,本发明的组合物能消灭哺乳动物组织上或组织内的微生物。因此,在大多数抗微生物应用中使用的浓度通常大于用于单纯地保存某些局部应用的组合物,即,消毒目的之外,预防微生物在局部应用组合物中的生长所使用的浓度。根据该应用,这些浓度下的这些化合物如果在单纯的水性或某些亲水性介质的制剂中递送,则很多会产生刺激性。本发明的很多组合物包括大量的亲脂或疏水相。亲脂相包含一种或多种水不溶性组分。如果在亲脂相中递送,则刺激作用可以明显降低。亲脂相的加入可以显著降低本发明的组合物的刺激潜能。优选亲脂相组分在水中的溶解度小于0.5重量%,并常小于0.1重量%。此外,对于希望快速杀灭的情形,消毒剂优选以接近或优选超过亲脂相溶解限度的浓度。

[0024] 重要的是,当用于鼻部应用,例如鼻的除菌落或治疗其它由微生物导致或加重的病症,例如鼻窦炎时,本发明的组合物还具有足以预防吸入肺部的粘度。本发明的优选组合物的相对高的粘度还减少了可能涉及其它组合物的迁移,从而减少刺激和弄脏。尽管存在疏水相,本发明的组合物表现出非常有效且快速的抗微生物活性。

[0025] 此外,包括本身有少许或没有抗微生物活性的亲水组分,例如多元醇(例如,甘油和聚乙二醇)的抗微生物组合物可以显著增强该组合物的抗微生物活性。

[0026] 优选抗微生物组分以至少0.1wt-%的量存在。除非另有说明,所有重量百分比均以“准备用”或“所使用”的组合物的总重量为基础。

[0027] 优选抗微生物组分包括乳酸月桂酯,乳酰乳酸月桂酯,乳酸-2-乙基己酯,乳酰乳酸-2-乙基己酯,乳酸辛酯,乙醇酸辛酯,乳酸辛酰酯,乙醇酸辛酰酯,2-羟基苯甲酸酯的辛醇酯,水杨酸月桂酯,水杨酸辛酯或其组合物。

[0028] 优选表面活性剂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。

[0029] 优选亲水组分包括乙二醇,低级醇醚,短链酯及其组合物,其中亲水组分在23°C以至少20wt-%的量溶解于水。

[0030] 本发明提供各种使用方法。例如,本发明提供了预防和/或治疗由微生物有机体在哺乳动物组织上引起或加重的病患的方法。另一个例子包括将受试者的至少一部分鼻

腔、前鼻孔和 / 或鼻咽部的微生物除菌落的方法。另一个例子包括处理伤口或损伤的方法。

[0031] 在其它实施方案中,本发明提供了杀死或灭活微生物的方法。这里,“杀死或灭活”意指通过杀死微生物使其无效(例如,细菌和真菌),或以其它方法使其无活性(例如,细菌和病毒)。本发明提供杀死细菌的方法,例如葡萄球菌属(*Staphylococcus* spp.),链球菌属(*Streptococcus* spp.),埃希杆菌属(*Escherichia* spp.),肠球菌属(*Enterococcus* spp.),假单胞菌属(*Pseudomonas* spp.),加德纳菌属(*Gardnerella* sp.),嗜血杆菌属(*Haemophilus* sp.),棒状杆菌属(*Corynebacterium* sp.)细菌,念珠菌属(*Candida* sp.)真菌及其组合,更尤其是通常存在于受试者的皮肤或粘膜组织之上或之内的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)(包括抗生素耐药菌株,例如甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌),表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*),大肠埃希杆菌(*E. coli*),铜绿假单胞菌(*Pseudomonas* sp.),化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*),白色念珠菌(*Candida albicans*)及其组合。本发明包括使微生物接触有效量的本发明的抗微生物组合物,以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,尤其疱疹病毒)。

[0032] 定义

[0033] 本文依照下列定义使用了以下术语。

[0034] “有效量”是指在组合物中作为一个整体提供减少、预防或根除一种或多种微生物,以致产生微生物水平可接受的结果的抗微生物(包括,例如,抗病毒,抗细菌或抗真菌)活性的抗微生物组分和 / 或增强剂组分的量。通常,可接受的微生物水平是足够低,不能导致临床症状的水平,并且希望是不可检测到的水平(就微生物而言)。应该了解的是,在本发明的组合物中,当分别考虑时,组分的浓度或量可能不能杀死微生物至可接受的水平,或不能杀死广谱的有害微生物,或不能快速地杀死微生物;然而,当一起使用时,这些组分提供了增强的(优选协同的)抗微生物活性(与相同组分在相同条件下单独使用时比较)。

[0035] 应该了解的是,所列出的所有组分的浓度都是对“准备用”或“所使用”的组合物而言的(除非另有说明)。组合物可以是浓缩的形式。即,组合物的某些实施方案可以是应该由使用者用适宜的介质稀释的浓缩物的形式。

[0036] “亲水”是指以亲水材料和水的总重量计,材料在 23°C 的温度下至少为 7 重量%,优选至少 10 重量%,更优选至少 20 重量%,更加优选至少 25 重量%,更加优选至少 30 重量%,最优选至少 40 重量%的量溶解或分散在水(或其它特定的水性溶液)中。如果在 60°C 将化合物与水充分混合至少 4 小时,并使其冷却至 23-25°C 24 小时,然后再次充分混合该组合物后,其在径长 4cm 的瓶中呈现为均匀澄清的溶液而无可见混浊、相分离或沉淀,则认为该组分是可溶的(即,溶解的)。通常,当含有亲水材料的样品被置于 1×1cm 的池中,用合适的分光光度计在 655nm 波长处检测时,其表现出大于或等于 70% 的透光率。该溶解试验在目标浓度,例如 7-40 重量%的浓度下进行。在组分超过熔点的温度下剧烈振摇 5 重量%的亲水组分在水中的混合物,然后冷却至室温 4 小时后,水可分散性亲水材料分散在水中形成均匀的混浊分散体,或优选将组分置于 Warning 混合器中半满混合 3min,并使任何泡沫沉降下来形成均匀的分散体,在静置 60min 后无可见的相分离(乳状液分层或沉淀物)。优选亲水组分是水溶性的。亲水组分可以是水。

[0037] “疏水”或“水不溶性”是指一种材料在 23°C 下明显不溶于水。这意味着以疏水材

料和水的总重量计小于 5 重量%，优选小于 1 重量%，更优选小于 0.5 重量%，更加优选小于 0.1 重量%。溶解度可以通过将化合物与水以适当的浓度在 23℃ 下充分混合至少 24 小时（或者，如果必要，提高温度使化合物溶解），然后使其在 23-25℃ 搁置 24 小时，并观察样品来确定。在径长 4cm 的玻璃瓶中，样品应该具有第二相的证据，其可以是液体或固体，并可以分离在样品的顶部、底部或分布在整个样品中。对于结晶性化合物，应当小心避免产生过饱和溶液。应该混合并观察组分。混浊或可见沉淀或分离相的存在表明已经超过了溶解限。通常，在水中含有疏水化合物的组合物被置于 1×1cm 的池中，用合适的分光光度计在 655nm 波长处检测时，其透光率小于 70%。对于溶解度小于可以用肉眼观察到的溶解度的测定，用放射性标记化合物如 Henrik Vorum 等在 *Biochimica et. Biophysica Acta*. 1126, 135-142(1992) 中发表的名为“Conventional Solubility Estimations in Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH 7.4”的文章中描述的那样测定溶解度。

[0038] “稳定”意指物理稳定或化学稳定，两者均在下文中详细定义。

[0039] “增强剂”意指增强抗微生物组合物的效力的组分，使得单独使用减去抗微生物组分的组合物和减去增强剂组分的组合物时，其不能提供与组合物作为一个整体使用时相同水平的抗微生物活性。例如，增强剂组分在缺乏抗微生物组分时不能提供任何明显的抗微生物活性。该增强作用可以是对杀灭水平、杀灭速率和 / 或杀死的微生物谱而言，并且不是对所有微生物都能观察到。事实上，杀灭水平增强最常见于革兰氏阴性菌，例如大肠埃希杆菌。增强剂可以是协同剂，以致当其与组合物的其余部分组合时，组合物作为整体显示出的活性大于减去增强剂组分的组合物和减去抗微生物组分的组合物的活性的总和。

[0040] “微生物”是指细菌，酵母菌，霉菌，真菌，原生动物，支原体及病毒（包括脂质包膜 RNA 和 DNA 病毒）。

[0041] “抗生素”意指由微生物产生的有机化学物质，其具有在稀的浓度下消灭或抑制微生物的能力，并被用于治疗感染性疾病。它还包括半合成化合物，即由微生物产生的化合物的化学衍生物，或在细胞存活所必需的特异性非常强的生化途径上起作用的合成化合物。

[0042] “消毒剂”意指杀死病原和非病原微生物的化学剂。如 G. Nicoletti 等在 *Journal of Hospital Infection*, 23, 87-111(1993) 发表的文章“The Antimicrobial Activity in vitro of chlorhexidine, a mixture of isothiazolinones (Kathon CG) and cetyl trimethyl ammonium bromide (CTAB)”中所述，在用适当的中和剂的杀灭速率 (Rate of Kill) 分析中，当在 0.25wt-% 浓度的 Mueller Hinton 肉汤培养基中于 35℃ 进行试验时，优选消毒剂在 60 分钟内表现出铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌均从最初的 $1-3 \times 10^7$ cfu/ml 的接种物减少至少 2 个对数。消毒剂通常更广泛地干扰细胞代谢和 / 或细胞被膜。消毒剂有时被称作灭菌剂，尤其用于处理坚硬的表面时。

[0043] “粘膜”和“粘膜组织”可以互换使用，并且是指鼻（包括前鼻孔，鼻咽腔等），口（例如，嘴），外耳，中耳，阴道腔和其它类似组织的表面。例子包括粘膜，例如颊，牙龈，鼻，眼睛，气管，支气管，胃肠道，直肠，尿道，输尿管，阴道（包括道口和尿道），子宫颈和子宫的粘膜。

[0044] “抗微生物脂质”意指含有至少一个烷基或亚烷基的抗微生物化合物，所述烷基或亚烷基具有至少 6 个碳原子，更优选至少 7 个碳原子，更加优选至少 8 个碳原子，并优选在水中的溶解度不大于 1.0g/100g 去离子水 (1.0g/100g)。优选抗微生物脂质在水中的

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,更加优选不大于 0.10g/100g 去离子水。溶解度用放射性标记化合物测定,如 HenrikVorum 等在 *Biochimica et. Biophysica Acta.*, 1126, 135-142 (1992) 上发表的文章“Conventional Solubility Estimations in Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH 7.4”中所述。优选抗微生物脂质在去离子水中的溶解度至少为 100 微克 (μg)/100 克去离子水,更优选至少 500 μg /100g 去离子水,更加优选至少 1000 μg /100g 去离子水的溶解度。抗微生物脂质的亲水亲脂平衡值 (HLB) 优选至多 6.2,更优选至多 5.8,更加优选至多 5.5。抗微生物脂质的 HLB 优选至少为 3,优选至少 3.2,更优选至少 3.4。

[0045] 除非另有说明,本文用到的“脂肪”是指具有至少 6 (奇数或偶数) 个碳原子的直链或支链烷基或亚烷基部分。

[0046] “病患”意指由不适、疾病、损伤、细菌定殖等导致的机体病症。

[0047] “治疗”是指改善受试者与病患有关的病症,通常根据病症的临床症状。

[0048] “除菌落”是指减少组织内或组织上存在的不一定导致即发临床症状的微生物 (例如,细菌和真菌) 的数量。除菌落的例子包括但不限于鼻腔和伤口的除菌落。通常地,定殖的组织中存在的微生物少于受感染组织。当组织被完全除菌落时,则微生物已经被“根除”。

[0049] “受试者”和“患者”包括人,羊,马,牛,猪,狗,猫,大鼠,小鼠或其它哺乳动物。

[0050] “伤口”是指受试者的损伤,包括由例如撕裂、手术、烧伤、皮下组织损害如褥疮、循环差等导致的正常皮肤屏障的破坏而暴露出下面的组织。伤口应理解为包括急性和慢性伤口。

[0051] 术语“包括”及其变体在这些术语出现在说明书和权利要求书时不具有限制意义。

[0052] 本文用到的“a”、“an”、“the”、“至少一个”和“一个或多个”可以互换使用。术语“和/或”意指所列要素中的一个或所有 (例如,预防和/或治疗病患意指预防,治疗或既预防又治疗其它病症)。

[0053] 同样,本文中以端点叙述的数值范围包括包括该范围内包含的所有数值 (例如,1-5 包括 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4, 5 等)。

[0054] 上述本发明的概述没有意欲描述本发明的各个公开实施方案或每一个实施。随后的说明书更详细地举例说明了说明性的实施方案。在整个申请的各处,通过列举实施例提供了指导,这些实施例可以以各种组合方式使用。在各例中,所述列举仅起到代表组的作用,而不应理解为排他性列举。

[0055] 附图简述

[0056] 图 1a-c 呈现了抗微生物脂质的 GC 纯度色谱图。

[0057] 图 1(a) 是 CERAPHYL 31 的 GC 色谱图。

[0058] 图 1(b) 是 DERMOL ML 的 GC 色谱图。

[0059] 图 1(c) 是 DERMOL OL 的 GC 色谱图。

具体实施方案

[0060] 本发明提供抗微生物 (包括,例如,抗病毒,抗细菌和抗真菌) 组合物。这些组合物包括一种或多种选自羟酸的脂肪醇酯、其烷氧化衍生物、或其组合物的抗微生物化合物。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、一种或多种亲水化合物和 / 或一种或多种疏水化合物。在某些实施方案中,组合物除了可以起到表面活性剂的作用的抗微生物组分外,不包含任何表面活性剂。

[0061] 这些组合物与身体组织(即,哺乳动物组织,例如皮肤、粘膜和伤口)附着良好,并因此在局部非常有效。因此,本发明提供了组合物的很多种用途。尤其优选的方法包括局部应用,尤其应用于粘膜组织(即,粘膜,包括前鼻孔和其它上呼吸道组织)、耳以及皮肤(例如,皮肤病灶)和伤口。此处,这些组织是哺乳动物组织的优选例子。这些组合物可以用来治疗多种哺乳动物物种的多种兽医学病症。

[0062] 对于某些期望抗微生物活性有限的应用,可以使用包括抗微生物组分的组合物,而在其它期望更广泛的抗微生物活性的应用中,则使用包括抗微生物组分及增强剂组分的组合物。例如,在某些情形下,可能仅期望杀死或灭活一个类型或一个种类的微生物(例如,革兰氏阳性),而不是存在的所有微生物。这类情形下,本发明的包括抗微生物组分而无增强剂组分的组合物是合适的。

[0063] 本发明的组合物可以用来提供有效的局部抗微生物活性。例如,其可以用于手部消毒,尤其是术前擦洗。其可以用于各种身体部位的消毒,尤其用于患者术前的皮肤消毒。

[0064] 本发明的组合物可以用来提供有效的局部抗微生物活性,并因此可以用来治疗和 / 或预防多种多样的病患。例如,其可用于治疗和 / 或预防微生物(例如,革兰氏阳性菌,革兰氏阴性菌,真菌,原生动物,支原体,酵母菌,病毒甚至脂质包膜的病毒)在皮肤和 / 或粘膜例如鼻(前鼻孔,鼻咽腔,鼻腔等)、外耳和中耳、嘴、直肠、阴道或其它类似组织上导致或加重的病患。尤其相关的导致或加重这些病患的有机体包括葡萄球菌属,链球菌属,假单胞菌属,肠球菌属和埃希杆菌属细菌及疱疹病毒,曲霉属,镰刀菌属和念珠菌属(*Candida* spp)。致病性尤其强的有机体包括金黄色葡萄球菌(包括耐药菌株,例如甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌(MRSA)),表皮葡萄球菌,肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*),粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*),万古霉素耐药性肠球菌(VRE),铜绿假单胞菌,大肠埃希杆菌,黑曲霉(*Aspergillus niger*),烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*),棒曲霉(*Aspergillus clavatus*),茄病镰刀菌(*Fusarium solani*),尖孢镰刀菌(*Fusarium oxysporum*),厚孢镰刀菌(*Fusarium chlamydosporum*),白色念珠菌,肺炎链球菌,流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*),卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*),光滑念珠菌(*Candida glabrata*)和克鲁斯念珠菌(*Candida krusei*)。

[0065] 本发明的组合物可以用于预防和 / 或治疗一种或多种由微生物导致的感染或其它病患。尤其是,本发明的组合物可以用于预防和 / 或治疗一种或多种下述病症:皮肤病灶,皮肤病例如脓疱病、湿疹、婴儿及失禁成人的尿布疹,造瘘术设备周围的炎症,带状疱疹和开放伤口(例如,切口,擦伤,烧伤,撕裂,慢性伤口)的细菌感染;坏死性筋膜炎;外耳感染;细菌,病毒或真菌污染导致的急性或慢性中耳炎(中耳感染);阴道或直肠的真菌和细菌感染;阴道酵母菌感染;细菌性鼻炎;眼部感染;冻疮;生殖器疱疹;金黄色葡萄球菌在前鼻孔的定殖(例如,手术或血液透析前);粘膜炎症(即,炎症而不是通常由非侵入性真菌引起的粘膜感染);慢性鼻窦炎(例如,由细菌或病毒污染导致);非侵入性真菌引起的鼻-鼻窦炎(rhinosinusitis);慢性结肠炎;克罗恩病;烧伤;其它急慢性伤口感染和 / 或菌落形成;尿布疹;脚癣(即,香港脚);股癣(即 jock 发痒);体癣(即,金钱癣);念珠菌病;链球菌性喉炎,链球菌性咽炎(strep pharyngitis)及其它 A 组链球菌感染;酒渣鼻

(通常称作成人痤疮);普通感冒;以及呼吸系统病患(例如,哮喘)。总而言之,本发明的组合物可以用于预防和/或治疗多种由微生物感染(例如,酵母菌,病毒,细菌感染)导致的局部病患。

[0066] 本发明的组合物可以用于多种表面。例如,其可以用于哺乳动物组织(尤其皮肤,粘膜组织,慢性伤口,急性伤口,烧伤等)和硬表面,例如医疗(例如,手术)设备,地面砖,工作台面,浴盆,盘碟及手套(例如,手术手套)。其还可以浸渍例如药签,织品,海绵,泡沫材料,无纺布和纸制品(例如,纸巾和擦拭纸)。通常,含有疏水组分的组合物被用于哺乳动物组织(尤其皮肤,粘膜组织,伤口)及与这些表面接触的医疗设备,而含有亲水组分的组合物则被用于这些表面及其它硬表面(例如,地面砖)。

[0067] 组合物(或仅抗微生物组分)还可以并入各种基材之中或之上。例如,组合物可以并入热塑性聚合物和压敏粘合剂中。适宜的压敏粘合剂包括天然橡胶,合成橡胶,苯乙烯嵌段共聚物,包括但不限于苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯(SIS)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯-异戊二烯及其衍生物,例如获自 KRATON 聚合体的商品名为 KRATON 的衍生物,聚乙烯醚,聚(甲基)丙烯酸酯(包括丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯),聚烯烃例如聚 α -烯烃,聚硅氧烷及其掺和物或混合物。尤其优选的粘合剂组合物是以聚(甲基)丙烯酸酯(包括丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯)为基础。聚丙烯酸酯还包括其它乙烯基非丙烯酸酯单体,例如但不限于 N-乙烯基内酰胺,(甲基)丙烯酰胺,苯乙烯,甲基乙烯基醚,聚苯乙烯大分子单体,乙酸乙烯酯等。此外,在本发明的某些实施方案中,优选全氢化粘合剂来预防碘加成到组合物中存在的任何不饱和官能度上。这些压敏粘合剂可以是热熔性的,溶剂型或水性敷料。适宜的热塑性聚合物包括聚烯烃包括聚丙烯和聚乙烯,聚氨酯,聚酯,聚丙烯酸酯,聚碳酸酯等。例如,这些可以以一种类似于国际公布 No. WO 00/71789 中公开的脂肪酸酯的方式使用。还可以在各种物品上涂布上这些组合物,以提供抗微生物表面。适宜的表面和涂布方法在国际公布 No. WO 00/71183 中公开。

[0068] 因此,本发明还提供本发明的组合物的各种使用方法。本发明的各种实施方案包括:预防由微生物在哺乳动物组织(尤其皮肤和/或粘膜)上引起或加重的病患的方法;将受试者的至少一部分鼻腔、前鼻孔和/或鼻咽部的微生物除菌落的方法;治疗受试者中耳感染的方法(通过直接递送至中耳,或者间接地经咽鼓管和/或鼓膜递送);治疗受试者慢性鼻窦炎的方法(通过治疗呼吸系统的至少一部分,尤其上呼吸系统,包括鼻腔,前鼻孔和/或鼻咽部);治疗受试者皮肤脓疱病的方法;治疗和/或预防受试者的哺乳动物组织(尤其皮肤,粘膜组织和/或伤口)感染的方法;消毒经皮设备例如导管、矫形钉、饲管、透析管等周围皮肤的方法;治疗烧伤的方法;杀死或灭活微生物的方法(例如,杀死细菌和/或真菌,或灭活病毒);提供残余抗微生物效力(例如,抗细菌,抗真菌和/或抗病毒效力)的方法,所述残余抗微生物效力是留下残余物或给予表面(例如皮肤,粘膜,伤口和/或接触这些表面的医疗设备)保持效力并提供显著抗微生物活性的状态的结果;预防和/或治疗受试者由微生物感染导致的普通感冒和/或呼吸系统病患的方法;将受试者的至少一部分喉/食道的微生物除菌落的方法;以及将受试者的至少一部分口腔的微生物除菌落的方法。

[0069] 本发明的各种实施方案还包括:肉消毒的方法;果实和/或种子消毒的方法;减少食品腐败的方法;保存化妆品和药品的方法;无生命物体和表面消毒的方法;以及预防微生物在无生命物体上存活和/或生长的方法。

[0070] 应该了解的是,本发明的组合物可以用于病患没有临床指征的情形。例如,本发明的组合物可以用于将受试者的至少一部分鼻腔(即,鼻前庭后面的空间)、前鼻孔(即,鼻向鼻腔的开口,也被称作外鼻孔)和/或鼻咽部(即,咽的一部分,即,位于食物入咽处上方的喉)的微生物除菌落的方法。测试组合物对前鼻孔除菌落的有效性的适宜模型已经建立,并在K. Kiser et al., *Infect and Immunity*, 67(10), 5001-5006 (1999) 中描述。本发明的组合物还可以用来将微生物从伤口除菌落。

[0071] 用本发明的组合物除菌落的方法尤其适用于免疫低下患者(包括肿瘤患者,糖尿病患者, HIV 患者, 移植患者等),尤其是对真菌例如曲霉属和镰刀菌属。

[0072] 尤其是,本发明的组合物可以用于慢性伤口,以消灭甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌,其可能显示或不显示感染的临床体征,例如炎症、脓、渗出物等。并且,值得注意的是,本发明的某些组合物可以杀死脂质包膜病毒,所述脂质包膜病毒可能非常难以杀死并可以导致带状疱疹(疱疹)、慢性鼻窦炎、中耳炎及其它局部疾病。

[0073] 本领域技术人员将容易地用本领域公知的分析和细菌筛选方法确定本发明的组合物何时提供抗微生物活性。一个容易完成的分析包括在培养基中于适当的温度下将选定的已知或容易获得的活微生物菌株,例如肠球菌属,曲霉属,埃希杆菌属,葡萄球菌属,链球菌属,假单胞菌属或沙门氏菌属(*Salmonella* spp.) 菌株以预定的细菌负荷水平暴露于供试组合物中。对于本发明的优选组合物,最方便实行的是实施例章节中描述的抗微生物剂杀灭速率试验(Antimicrobial Kill Rate Test)。简言之,如抗微生物剂杀灭速率试验中描述的那样,在足够的接触时间之后,收集一份包含被暴露细菌的样品,稀释,并平板接种于琼脂上。将平板接种后的细菌样品孵育 24-48 小时,对平板上生长的活细菌菌落数进行计数。一旦完成菌落计数,就可以容易地确定由供试组合物导致的细菌数的减少。细菌减少量通常以 \log_{10} 减少量的形式报告, \log_{10} 减少量由初始接种物计数的 \log_{10} 与暴露后的接种物计数的 \log_{10} 之间的差异来决定。本发明的优选组合物在 10 分钟内具有供试细菌(例如金黄色葡萄球菌(ATCC 33593))平均数为至少 2 的对数减少量,优选平均数为至少 3 的对数减少量,最优选平均数为至少 4 的对数减少量。

[0074] 一些优选组合物如实施例章节中描述的那样测试了对金黄色葡萄球菌(革兰氏阳性, ATCC 号 33593) 和大肠埃希杆菌(革兰氏阴性, ATCC 号 11229) 的抗微生物活性。通常地,大肠埃希杆菌比 MRSA 更难以被杀死。本发明的优选组合物还表现出非常迅速的抗微生物活性。如实施例章节中所示,优选的制剂能在暴露于这两种有机体 10 分钟,优选暴露 5 分钟后达到至少 1 的平均对数减少量。更优选组合物能在这三种有机体暴露 10 分钟,优选暴露 5 分钟后达到至少为 2,更优选至少为 3 的平均对数减少量。

[0075] 对于残余抗微生物效力,本发明的组合物优选在应用于受感染部位后,或在受试者前臂测试组合物后保留至少 1,更优选至少 1.5,更加优选至少 2 的平均对数减少量达至少 0.5h,更优选至少 1h,更加优选至少 3h。为测试这一点,将组合物作为均匀湿润的敷料以健康受试者的前臂约 4 毫克每平方厘米 (mg/cm^2) 的量应用于健康受试者的前臂,使其在约 $5 \times 5 \text{cm}$ 的面积内其完全干燥(通常最少 10 分钟)。用 23°C 的生理盐水(以重量计 0.9% 的氯化钠)轻轻洗涤干燥后的组合物。将盐水洗涤过的部位暴露于已知量的在约 10^6 个细菌/ml(通常为表皮葡萄球菌或大肠埃希杆菌)的接种物中的细菌中 30 分钟。回收细菌,用有效中和剂处理并孵育,以测定剩余细菌的量。将盐水容器放置得与该部位尽可能近,以

使盐水不冲落到该部位上,用 500mL 盐水在该部位上方倾注,轻柔冲洗后,尤其优选的组合物保留至少为 1,优选至少为 2 的细菌对数减少量。

[0076] 有意义的是,本发明的某些实施方案具有非常低的产生微生物耐药性的可能性。例如,本发明的优选组合物的最终与初始 MIC 水平(即,最小抑制浓度)的比例的增加小于 16,更优选小于 8,更加优选小于 4。这样一种关于耐药性出现的分析应该这样进行,即使微生物最初经受亚 MIC 水平(例如, MIC 的 1/2)的消毒剂,24 小时后,将微生物转入含有两倍浓度的消毒剂的肉汤培养基中。重复进行 8 天,每天取微生物测定新的 MIC。因此,这些组合物可以在一天或多天内多次应用,以治疗局部感染或根除有害细菌(例如金黄色葡萄球菌的鼻部定殖)。

[0077] 本发明的优选组合物包括有效量的抗微生物组分,以迅速将皮肤、皮肤病灶和粘膜上的微生物杀死或灭活。在某些实施方案中,基本上所有的微生物均在 5 天内,优选 3 天内,更优选 2 天内,最优选 24 小时内用一个或多个剂量根除或灭活。

[0078] 本发明的优选组合物通常对皮肤,皮肤病灶和粘膜(包括前鼻孔,鼻腔,鼻咽腔和上呼吸道的其它部分)的刺激水平低。本发明的很多组合物由于提供软化作用而可能对这些组织有益。事实上,本发明的抗微生物脂质具有优良的软化皮肤的作用。例如,本发明的某些优选组合物的刺激性不超过获自 Glaxo Smith Kline 的 BACTROBAN 软膏(在皮肤上)或 BACTROBAN NASAL(在前鼻孔内)产品。

[0079] 本发明的优选组合物在相对长的时间内保持牢固性,以确保足够的效力。例如,本发明的某些组合物在应用部位保持抗微生物活性至少 4 小时,更优选至少 8 小时。

[0080] 本发明的优选组合物是物理稳定的。如本文定义的那样,“物理稳定的”组合物是在 23°C 储存至少 3 个月,优选至少 6 个月的时间内,其初始状态不因大量沉淀、结晶、相分离等而发生显著变化的组合物。尤其优选的组合物是物理稳定的,如果将 10 毫升(mL)的组合物样品置于 15mL 圆锥形刻度塑料离心管(Corning)中,并用 Heraeus Sepatech GmbH, Osterode, West Germany 生产的 Labofuge B 2650 型离心机(或类似离心机,在 2275×g 的速度下进行)在 3,000 转/分(rpm)下离心 10 分钟后,在管的底部或顶部无可见相分离。

[0081] 本发明的优选组合物表现出良好的化学稳定性。这可能是抗微生物脂肪酸酯尤其顾虑的问题,脂肪酸酯常常发生例如酯基转移。优选的组合物在 23°C 进行的最初 5 天的平衡期过后,于 40°C 老化 4 周后,保留至少 85%,更优选至少 90%,更加优选至少 92%,更加优选至少 95%的抗微生物组分(3 个样品的平均值)。最优选的组合物在于 23°C 进行的最初 5 天的平衡期过后,在 40°C 于密封容器内老化 4 周后,保留平均值至少 97%的抗微生物组分。应理解保留百分率是指保留的抗微生物组分的重量百分比。这通过在密封容器中老化(即,在于 23°C 进行的最初 5 天的平衡期过后老化)的样品中保留的未导致降解的量,与同样制备(优选同一批)并在 23°C 放置 5 天的样品的实测水平比较来确定。抗微生物组分的水平优选实施例章节所包括的“用气相色谱试验方法进行老化研究”中所述气相色谱法测定。

[0082] 通常,本发明的组合物的形式可能是下列形式中的一种:

[0083] 疏水性软膏:组合物用疏水基质(例如,矿脂,稠化或胶状水不溶性油类等)配制,并任选含有少量水溶相。

[0084] 水包油型乳剂:组合物可以是这样的制剂,即其中抗微生物组分被乳化到包括疏

水组分的离散相和连续水相的乳剂中,所述连续水相包括水和任选的一种或多种极性亲水载体以及盐、表面活性剂、乳化剂和其它组分。这些乳剂可以包括水溶性或水溶胀聚合物及一种或多种有助于稳定乳剂的乳化剂。如国际公布 No. WO 2003/028767 中描述的那样,这些乳剂通常具有较高的电导率值。

[0085] 油包水型乳剂:组合物可以是这样的制剂,即其中抗微生物组分被混合到包括疏水组分的连续相和水相的乳剂中,所述水相包括水和任选的一种或多种极性亲水载体以及盐或其它组分。这些乳剂可以包括油溶性或油溶胀聚合物及一种或多种有助于稳定乳剂的乳化剂。

[0086] 稠化水凝胶:这些系统包括可能增稠或不增稠的水相。对于大多数局部应用,组合物优选增稠至达到至少 500 厘泊 (cps) 的粘度,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,最优选至少 250,000cps (甚至高至 500,000cps, 1,000,000cps 或更高)。粘度用本文所述粘度试验测定。这些系统可以用适宜的下文所述的天然、改性天然或合成聚合物增稠。或者,稠化水凝胶可以用适宜的有效稠化组合物的聚乙氧基化烷基链表面活性剂及其它非离子、阳离子或阴离子型乳化剂系统增稠。由于一些聚乙氧基化乳化剂,尤其在高浓度时,可以灭活抗微生物脂质,因此优选阳离子或阴离子型乳化剂系统。对于某些实施方案,使用了阴离子型乳化剂系统。例子包括非离子型系统,例如 POLAWAX, COSMOWAX 和 CROTHIX 系统,及阳离子 (BEHENYL TMS) 和来自 Croda Inc. 的阴离子 (CRODAPHOS CES) 系统。

[0087] 亲水凝胶:亲水凝胶是这样的系统,即其中连续相包括至少一种除水之外的水溶性亲水组分。这类制剂还任选包括高达 20 重量%的水。更高的水平可能适合于一些组合物。适宜的亲水组分包括一种或多种多元醇,例如甘油,丙二醇,丁二醇等,聚乙二醇 (PEG), 环氧乙烷、环氧丙烷和 / 或环氧丁烷的无规或嵌段共聚物,每分子中含有一个或多个疏水部分的聚烷氧基化表面活性剂,有机硅共聚多元醇及其组合物等。本领域技术人员将认识到,乙氧基化的水平应当足以使亲水组分在 23°C 下溶于水或可分散于水。在大多数实施方案中,水含量小于组合物的 20 重量%,优选小于 10 重量%,更优选小于组合物的 5 重量%。

[0088] 抗微生物组分

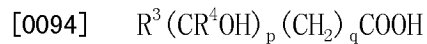
[0089] 抗微生物组分是组合物的提供至少部分抗微生物活性的组分。即,抗微生物组分对至少一种微生物具有至少一些抗微生物活性。其通常被认为是本发明的组合物的主要活性组分。抗微生物组分包括一种或多种羟基羧酸的脂肪醇酯、其烷氧基化衍生物或其组合物。

[0090] 更具体和优选地,抗微生物组分包括 (C2-C8) 羟基羧酸的 (C7-C14) 饱和脂肪酸酯 (优选单酯) (优选 (C2-C8) 羟基羧酸的 (C7-C12) 饱和脂肪醇酯 (优选单酯)), 更优选 (C2-C8) 羟基羧酸的 (C8-C12) 饱和脂肪醇酯 (优选单酯)), (C2-C8) 羟基羧酸的 (C8-C22) 单或多不饱和脂肪醇酯 (优选单酯), 前述任一项的烷氧基化衍生物,或其组合物。本文中,“单酯”是指仅有一个烷基或芳烷基,并因此有游离羟基。羟基羧酸部分可以包括脂肪族和 / 或芳香族基团。例如,水杨酸的脂肪醇酯是可能的。

[0091] 羟基官能的羧酸的脂肪醇酯优选具有下式:

[0092] $R^1-O-(-C(O)-R^2-O)_nH$

[0093] 其中 R^1 是 (C7-C14) 饱和烷基醇残基 (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), R^2 是羟基羧酸残基, 其中羟基羧酸具有下式:



[0095] 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是饱和直链、支链或环状烷基), 其中 R^3 和 R^4 可以被一个或多个羧酸基任选取代; $p = 1$ 或 2 ; 并且 $q = 0-3$; 并且 $n = 1, 2$ 或 3 。 R^3 基团可以包括一个或多个游离羟基, 但优选不含羟基。优选羟基羧酸的脂肪醇酯是由支链或直链 C8, C9, C10, C11 和 C12 烷基醇衍生得到的酯。羟基羧酸通常具有一个羟基和一个羧酸基。

[0096] 例示性羟基羧酸的脂肪醇酯包括但不限于乳酸的 (C7-C14), 优选 (C8-C12) 脂肪醇酯, 例如乳酸辛酯, 乳酸-2-乙基己酯 (来自 Purac, Lincolnshire, IL 的 PURASOLV EHL), 乳酸月桂酯 (来自 Chemic Laboratories, Canton, MA 的 CHRYSTAPHYL 98), 乳酰乳酸月桂酯, 乳酰乳酸-2-乙基己酯; 乙醇酸, 乳酸, 3-羟基丁酸, 扁桃酸, 葡萄糖酸, 酒石酸和水杨酸的 (C7-C14), 优选 (C8-C12) 脂肪醇酯。

[0097] 只要保持总烷氧基化相对低, 前述化合物的烷氧基化衍生物 (例如, 在剩余羟基上发生乙氧基化和 / 或丙氧基化的衍生物) 也具有抗微生物活性。优选烷氧基化水平为每摩尔羟基羧酸小于 5, 更优选小于 2。

[0098] 其可以通过常规技术烷氧基化, 优选乙氧基化和 / 或丙氧基化。烷氧基化化合物优选选自环氧乙烷、环氧丙烷及其混合物, 和类似环氧乙烷化合物。

[0099] 本发明的组合物包括一种或多种适当水平的羟基羧酸的脂肪醇酯、或其烷氧基化衍生物, 以产生预期结果。优选这些组合物所包括的这类原料的总量占“准备用”或“所使用”的组合物总重量的至少 0.01 重量% (wt-%), 更优选至少 0.1wt%, 更加优选至少 0.25wt%, 更加优选至少 0.5wt%, 更加优选至少 0.6wt%, 更加优选至少 0.7wt%, 更加优选至少 0.8wt%, 更加优选至少 0.9wt%, 更加优选至少 1wt%。在优选实施方案中, 其以高达 99% 或更高的总量存在。抗微生物组分在高浓度情况下可以是介质。这一点是可能的, 因为这些化合物具有很好的皮肤相容性, 并且是许多表面活性剂、增强剂和其它可能加入的组分的优良溶剂。通常, 以“准备用”或“所使用”组合物的总重量为基础, 组合物含有不大于 50wt%, 更优选不大于 25wt%, 更加优选不大于 15wt%, 更加优选不大于 10wt%。包括更高浓度的某些组合物可以用作意欲临用前稀释的浓缩物。

[0100] 本发明的抗微生物酯优选以相对纯的形式使用。例如, 大于 60%、大于 70%、大于 80% 或大于 90% 的羟基羧酸的纯脂肪醇单酯的抗微生物组分中的脂肪醇酯比这些酯的相对不纯的制剂具有明显更高的活性。相对不纯的组合物, 例如经 GC 检测含有约 50 重量% 的乳酸月桂酯的 CERAPHYL 31 (ISP Corp.), 其活性很小, 或者没有活性, 或者活性缓慢。这些相对不纯的酯具有显著浓度的剩余脂肪醇残基。在不受到理论限制的条件下, 认为杂质, 例如脂肪醇, 可以降低活性抗微生物酯杀死或灭活微生物的有效性。

[0101] 为达到快速抗微生物活性, 制剂可以在组合物加入一种或多种抗微生物组分至接近或优选超过在疏水相中的溶解限度。尽管不希望受到理论的限制, 但看来, 优选分配入疏水组分的抗微生物脂质不容易有效地杀死存在于组织内或组织上的水相中或与之相结合

的微生物。在大多数组合物中,优选加入为疏水组分在 23°C 的溶解限度的至少 60%,优选至少 75%,更优选至少 100%,最优选至少 120% 的消毒剂。这可以通过制备不含抗微生物剂的制剂,分离各相(例如,通过离心或其它适宜的分离技术),并加入水平渐增的抗微生物脂质至出现沉淀来测定溶解限度,从而方便地测定。本领域技术人员将了解,为了精确测定,必须避免过饱和溶液的产生。

[0102] 增强剂组分

[0103] 本发明的组合物包括增强剂组分(优选协合剂),以增强抗微生物活性,尤其对革兰氏阴性菌,例如大肠埃希杆菌和假单胞菌属。所选增强剂优选作用于细菌的细胞被膜。尽管不受理论的限制,但目前认为增强剂通过使消毒剂更容易地进入细胞的细胞质和/或通过促进细胞被膜破裂而起作用。增强剂组分可以包括 α -羟基酸, β -羟基酸,其它羧酸,酚类化合物(例如某些抗氧化剂和对羟苯甲酸酯),单羟基醇,螯合剂,二元醇醚(即,醚二醇)或糖和/或糖醇。如果需要,可以使用增强剂的各种组合物。

[0104] α -羟基酸, β -羟基酸和其它羧酸增强剂优选以其质子化的游离酸的形式存在。尽管不必要所有的酸性增强剂都以游离酸的形式存在,然而,下文所列的优选浓度是指以游离酸形式存在的量。此外,包括羧酸基的螯合剂增强剂优选以其游离酸形式中有至少一个、更优选至少两个羧酸基的形式存在。下文所给出的浓度假定这是事实。

[0105] 可以在本发明的组合物中使用的一种或多种适宜水平的增强剂,以产生预期结果。在优选实施方案中,其以占准备用的组合物总重量的至少 0.01wt-% 的总量存在。在优选实施方案中,其以不大于准备用的组合物总重量的 20wt-% 的总量存在。这些浓度通常适用于 α -羟基酸, β -羟基酸,其它羧酸,螯合剂,酚,醚二醇和 (C5-C10) 单羟基醇。通常地,如下文详细描述的那样, (C1-C4) 单羟基醇需要更高的浓度。

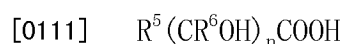
[0106] 增强剂组分的总浓度相对于抗微生物组分的总浓度,以重量计优选在 10 : 1 至 1 : 300,更优选 5 : 1 至 1 : 10 的范围内。

[0107] 当使用增强剂时,另一个必须考虑的因素是在组合物中的溶解度和物理稳定性。本文所讨论的许多增强剂在优选的疏水组分例如矿脂中不溶。已经发现,少量(通常小于 30wt-%,优选小于 20wt-%,更优选小于 12wt-%)亲水组分的加入不仅有助于溶解和在物理上稳定组合物,而且还提高抗微生物活性。这些亲水组分在下文中描述。

[0108] 或者,只要组合物是物理稳定的,增强剂组分可以以超过溶解限度的量存在。这可以通过利用未明显发生消毒剂明显分层(例如,沉淀或乳状液分层)的足够粘稠的组合物来达到。

[0109] α -羟基酸

[0110] α -羟基酸通常是下式所示化合物:



[0112] 其中:

[0113] R^5 和 R^6 各自独立地为 H, (C1-C8) 烷基(直链,支链或环状烷基), (C6-C 12) 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是直链,支链或环状烷基),其中 R^5 和 R^6 可以被一个或多个羧酸基任选取代;并且 $n = 1-3$,优选 $n = 1-2$ 。

[0114] 例示性 α -羟基酸包括但不限于乳酸,苹果酸,柠檬酸,2-羟基丁酸,扁桃酸,葡萄糖酸,乙醇酸(即, α -羟基乙酸),酒石酸, α -羟基辛酸(alpha-hydroxy octanoic acid)

和 α -羟基辛酸 (alpha-hydroxycaprylic acid), 及其衍生物 (例如, 被羟基, 苯基, 羟基苯基, 烷基, 卤素取代的化合物, 及其组合物)。优选 α -羟基酸包括乳酸, 苹果酸和扁桃酸。这些酸可以是 D、L 或 DL 型, 并且可以作为其游离酸、内酯或其部分盐存在。所有这些形式均包括在术语“酸”内。优选酸以游离酸形式存在。在某些优选实施方案中, 用于本发明的组合物的 α -羟基酸选自乳酸, 扁桃酸和苹果酸及其混合物。美国专利 No. 5, 665, 776 (Yu) 中描述了其它适宜的 α -羟基酸。

[0115] 可以在本发明的组合物中使用一种或多种适宜水平的 α -羟基酸, 以产生预期结果。在优选实施方案中, 其以占准备用的组合物总重量的至少 0.25wt-%, 更优选至少 0.5wt-%, 更加优选至少 1wt-% 的总量存在。在优选实施方案中, 其以不大于准备用的组合物总重量的 10wt-%, 更优选不大于 5wt-%, 更加优选不大于 3wt-% 的总量存在。更高的浓度可能产生刺激。

[0116] α -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的比例优选为至多 10 : 1, 更优选至多 5 : 1, 更加优选至多 1 : 1。 α -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的比例优选为至少 1 : 20, 更优选至少 1 : 12, 更加优选至少 1 : 5。优选 α -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的比例在 1 : 12 至 1 : 1 的范围内。

[0117] β -羟基酸

[0118] β -羟基酸通常是下式所示化合物:



[0120] 其中: R^7 , R^8 和 R^9 各自独立地为 H, (C1-C8) 烷基 (饱和直链, 支链或环状烷基), (C6-C12) 芳基, (C6-C12) 芳烷基或 (C6-C12) 烷芳基 (其中烷芳基或芳烷基的烷基是直链、支链或环状烷基), 其中 R^7 和 R^8 可以被一个或多个羧基任选取代; $m = 0$ 或 1; $n = 1-3$ (优选, $n = 1-2$); 并且 R^{21} 是 H, (C1-C4) 烷基或卤素。

[0121] 例示性 β -羟基酸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。在某些优选实施方案中, 用于本发明的组合物的 β -羟基酸选自水杨酸、 β -羟基丁酸及其混合物。美国专利 No. 5, 665, 776 (Yu) 中描述了其它适宜的 β -羟基酸。

[0122] 可以在本发明的组合物中使用一种或多种适宜水平的 β -羟基酸, 以产生预期结果。在优选实施方案中, 其以占准备用组合物总重量的至少 0.1wt-%, 更优选至少 0.25wt-%, 更加优选至少 0.5wt-% 的总量存在。在优选实施方案中, 其以不大于准备用的组合物总重量的 10wt-%, 更优选不大于 5wt-%, 更加优选不大于 3wt-% 的总量存在。更高的浓度可能产生刺激。

[0123] β -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的比例优选为至多 10 : 1, 更优选至多 5 : 1, 更加优选至多 1 : 1。 β -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的比例优选为至少 1 : 20, 更优选至少 1 : 15, 更加优选至少 1 : 10。优选 β -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的比例在 1 : 15 至 1 : 1 的范围内。

[0124] 在水浓度低或基本无水的系统中, 酯基转移可能是脂肪酸单酯和这些活性成分的烷氧基化衍生物损失的主要途径, 并且由于酯化, 可能发生包括含羧酸的增强剂的损失。因此, 尤其优选某些 α -羟基酸 (AHA) 和 β -羟基酸 (BHA), 因为其被认为不太可能通过 AHA

或 BHA 的羟基的反应转移酯类抗微生物剂或其它酯的酯基。例如,水杨酸在某些制剂中可能是尤其优选的,因为酚羟基比脂肪族羟基酸性强得多,因此发生反应的可能性小得多。其它在无水或低水含量制剂中尤其优选的化合物包括乳酸,扁桃酸,苹果酸,柠檬酸,酒石酸和乙醇酸。不包括羟基的苯甲酸和取代苯甲酸,虽然无羟基,但由于形成酯基的倾向减小,因此也是优选的。

[0125] 其它羧酸

[0126] 除 α -和 β -羟基酸之外的羧酸适合用于增强剂组分。这些包括通常具有等于或小于 16 个,并常常等于或小于 12 个碳原子的烷基、芳基、芳烷基或烷芳基羧酸。其中优选种类可以由下式表示:

[0127] $R^{10}(CR^{11})_nCOOH$

[0128] 其中: R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H 或 (C1-C4) 烷基(其可以是直链,支链或环状基团), (C6-C12) 芳基,即有芳基又有烷基的 (C6-C16) 基团(其可以是直链,支链或环状基团),其中 R^{10} 和 R^{11} 可以被一个或多个羧基任选取代;并且 $n = 0-3$,优选 $n = 0-2$ 。优选羧酸是 (C1-C4) 烷基羧酸, (C6-C12) 芳烷基羧酸或 (C6-C16) 烷芳基羧酸。

[0129] 例示性酸包括但不限于乙酸,丙酸,苯甲酸 (benzoic acid), 苯甲酸 (benzylic acid), 壬基苯甲酸,对羟基苯甲酸,维 A 酸等。尤其优选的是苯甲酸 (benzoic acid)。

[0130] 可以在本发明的组合物中使用一种或多种适宜水平的羧酸 (α -和 β -羟基酸除外),以产生预期结果。在优选实施方案中,其以占准备用的组合物的至少 0.1wt-%,更优选至少 0.25wt-%,更加优选至少 0.5wt-%,最优选至少 1wt-%的总量存在。在优选实施方案中,其以不大于准备用的组合物的 10wt-%,更优选不大于 5wt-%,更加优选不大于 3wt-%的总量存在。

[0131] 羧酸 (α -或 β -羟基酸除外)的总浓度与抗微生物组分的总浓度的比例以重量计优选在 10 : 1 至 1 : 100,更优选 2 : 1 至 1 : 10 的范围内。

[0132] 螯合剂

[0133] 螯合剂通常是能在溶液中与金属离子多配位点结合的有机化合物。通常这些螯合剂是聚阴离子化合物,并与多价金属离子配位最佳。例示性螯合剂包括但不限于乙二胺四乙酸 (EDTA) 及其盐(例如, $EDTA(Na)_2$, $EDTA(Na)_4$, $EDTA(Ca)$, $EDTA(K)_2$), 焦磷酸二氢二钠,酸性六偏磷酸钠,己二酸,琥珀酸,聚磷酸,焦磷酸二氢二钠,六偏磷酸钠,酸化六偏磷酸钠,次氨基三(亚甲基磷酸),二乙烯三胺五乙酸,亚乙基二(氧化乙烯基次氨基)四乙酸,乙二醇醚二胺四乙酸,乙二醇-0,0'-二(2-氨基乙基)-N,N,N',N'-四乙酸 (EGTA), N-(2-羟乙基)乙二胺-N,N',N'-三乙酸三钠盐 (HETA), 聚乙二醇二胺四乙酸,1-羟基亚乙基-1,1-二磷酸 (HEDP) 和二乙烯三胺五(亚甲基磷酸)。这些螯合剂中的任何一个都还可以以其部分或完全盐的形式使用。某些羧酸,尤其 α -羟基酸和 β -羟基酸也可以起到螯合剂的作用,例如苹果酸,柠檬酸和酒石酸。

[0134] 作为螯合剂包括在内的还有高度特异性结合二价铁离子和/或三价铁离子的化合物,例如铁载体和铁结合蛋白。铁结合蛋白包括,例如,乳铁蛋白和转铁蛋白。铁载体包括,例如,肠螯素,肠菌素,弧菌菌素 (vibriobactin), 蛇形菌素 (anguibactin), 绿脓杆菌螯铁蛋白,绿脓杆菌荧光素和需氧菌素 (aerobactin)。

[0135] 在某些优选实施方案中,可用于本发明的组合物的螯合剂包括选自乙二胺四乙酸

及其盐、琥珀酸、和其混合物的螯合剂。优选使用 EDTA 的游离酸或者单盐或二盐。

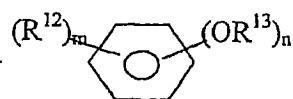
[0136] 可以在本发明的组合物中使用一种或多种适宜水平的螯合剂,以产生预期结果。在优选实施方案中,其以占准备用的组合物重量的至少 0.01wt-%,更优选至少 0.05wt-%,更加优选至少 0.1wt-%,更加优选至少 1wt-%的总量存在。在优选实施方案中,其以不大于准备用的组合物重量的 10wt-%,更优选不大于 5wt-%,更加优选不大于 1wt-%的总量存在。

[0137] 螯合剂(α -或 β -羟基酸除外)的总浓度与抗微生物组分的总浓度的比例以重量计优选在 10 : 1 至 1 : 100,更优选 1 : 1 至 1 : 10 的范围内。

[0138] 酚类增强剂化合物

[0139] 酚类化合物增强剂通常是具有下列一般结构的化合物:

[0140]



[0141] 其中:m 是 0-3(尤其 1-3),n 是 1-3(尤其 1-2),各 R^{12} 独立地为具有一直到 12 个碳原子(尤其一直到 8 个碳原子)的烷基或烯基,其被 O 在链中或链上(例如,作为羰基)或被 OH 在链上任选取代,并且各 R^{13} 独立地为 H 或具有一直到 8 个碳原子(尤其一直到 6 个碳原子)的烷基或烯基,其被 O 在链中或链上(例如,作为羰基)或被 OH 在链上任选取代,但当 R 是 H 时,n 优选是 1 或 2。

[0142] 酚类增强剂的例子包括但不限于丁基化羟基苯甲醚,例如,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-羟基苜蓿基苯酚,2,6-二叔丁基-4-己基苯酚,2,6-二叔丁基-4-辛基苯酚,2,6-二叔丁基-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,羟苯甲酸甲酯(4-羟基苯甲酸甲酯),羟苯甲酸乙酯,羟苯甲酸丙酯,羟苯甲酸丁酯及其组合物。优选酚类化合物的组是具有上文所示一般结构的苯酚类,其中 $R^{13} = H$,并且 R^{12} 是具有一直到 8 个碳原子的烷基或烯基,并且 n 是 1,2 或 3,尤其其中至少有一个 R^{12} 是丁基,尤其叔丁基,并尤其是其无毒成员。一些优选酚类协合剂有 BHA,BHT,羟苯甲酸甲酯,羟苯甲酸乙酯,羟苯甲酸丙酯和羟苯甲酸丁酯及其组合物。

[0143] 可以在本发明的组合物中使用一种或多种适宜水平的酚类化合物,以产生预期结果。酚类化合物在医用级组合物中的浓度可以变化很大,但当上述酯在上文所指范围内存在时,所述酚类化合物占组合物总重量的低达 0.001wt-%时即可有效。在优选实施方案中,其以占准备用的组合物的至少 0.01wt-%,更优选至少 0.10wt-%,更加优选至少 0.25wt-%的总量存在。在优选实施方案中,其以不大于准备用的组合物的 8wt-%,更优选不大于 4wt-%,更加优选不大于 2wt-%的总量存在。

[0144] 优选总酚浓度与抗微生物组分的总浓度的比例以重量计在 10 : 1 至 1 : 300 的范围内,更优选在 1 : 1 至 1 : 10 的范围内。

[0145] 除非准备以后稀释的浓缩制剂,一般遵守上文所指酚的浓度。另一方面,酚和抗微生物组分提供抗微生物作用的最小浓度将根据具体应用而变化。

[0146] 单羟基醇

[0147] 另一类增强剂包括具有 1-10 个碳原子的单羟基醇。这包括低级(即,C1-C4)单

羟基醇（即，甲醇，乙醇，异丙醇和丁醇）及长链（即，C5-C10）单羟基醇（例如，异丁醇，叔丁醇，辛醇和癸醇）。其它可用醇包括苯甲醇和甲醇。在某些优选实施方案中，可用于本发明的组合物的醇选自甲醇、乙醇、异丙醇及其混合物。

[0148] 可以在本发明的组合物中使用一种或多种适宜水平的醇，以产生预期结果。在优选实施方案中，短链（即，C1-C4）醇以占准备用的组合物总重量的至少 10wt-%，更优选至少 15wt-%，更加优选至少 20wt-%，更加优选至少 25wt-% 的总量存在。

[0149] 在优选实施方案中，(C1-C4) 醇以不大于准备用的组合物总重量的 90wt-%，更优选不大于 70wt-%，更加优选不大于 60wt-%，更加优选不大于 50wt-% 的总量存在。

[0150] 对于某些应用，低级醇由于强烈的气味及潜在的刺痛和刺激而不被优选。这尤其在高水平时可能发生。在顾虑刺痛或灼痛的应用中，(C1-C4) 醇的浓度优选小于 20wt-%，更优选小于 15wt-%。

[0151] 在另一个优选实施方案中，长链（即，C5-C10）醇以占准备用的组合物的至少 0.1wt-%，更优选至少 0.25wt-%，更加优选至少 0.5wt-%，最优选至少 1.0wt-% 的总量存在。在优选实施方案中，(C5-C10) 醇以不大于准备用的组合物总重量的 10wt-%，更优选不大于 5wt-%，更加优选不大于 2wt-% 的总量存在。

[0152] 醚二醇

[0153] 另一类增强剂包括醚二醇（也称作二元醇醚）。例示性醚二醇包括具有下式者：



[0155] 其中 R' 是 H, (C1-C8) 烷基, (C6) 芳基, (C6-C12) 芳烷基或 (C6-C12) 烷芳基; 各 R'' 独立地为 H, 甲基或乙基; 并且 n = 0-5, 优选为 1-3。例子包括 2- 苯氧基乙醇, 二丙二醇, 三乙二醇, 可以买到的商品名为 DOWANOL DB (二 (乙二醇) 丁基醚), DOWANOL DPM (二 (丙二醇) 单甲基醚) 和 DOWANOL TPnB (三 (丙二醇) 单丁基醚) 的产品系, 还有其它许多可获自 Dow Chemical, Midland, MI.。

[0156] 可以在本发明的组合物中使用一种或多种适宜水平的醚二醇，以产生预期结果。在优选实施方案中，其以占准备用的组合物总重量的至少 0.01wt-% 的总量存在。在优选实施方案中，其以不大于准备用的组合物总重量的 20wt-% 的总量存在。

[0157] 糖和糖醇

[0158] 适宜的糖可以包括单糖和二糖。适宜的单体包括但不限于甘露糖，木糖，麦芽糖，山梨糖，及其相应的糖醇甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇和山梨醇。在某些优选实施方案中，糖选自甘露糖，木糖，甘露醇，木糖醇及其组合物。在某些实施方案中，糖是木糖醇和葡萄糖的二糖。对于二糖，优选至少有一个糖是本文所列适宜的单糖中的一个。第二个糖单元可以选自任何适宜的常用于食品的糖，例如但不限于葡萄糖，果糖，甘露糖，木糖，半乳糖，山梨糖和山梨醇。

[0159] 可以在本发明的组合物中使用一种或多种适宜水平的糖或糖醇，以产生预期结果。在优选实施方案中，其以占准备用的组合物总重量的至少 0.5wt-%，优选至少 1.0% 的总量存在。在优选实施方案中，其以不大于准备用的组合物总重量的 20wt-% 的总量存在。

[0160] 表面活性剂组分

[0161] 本发明的组合物可以包括一种或多种表面活性剂，以乳化组合物并帮助润湿表面和 / 或帮助与微生物接触。本文所用术语“表面活性剂”意指能降低水的表面张力和 / 或水

与不混溶液体间的界面张力的两性化合物（具有共价结合的极性和非极性区域的分子）。该术语意味着包括肥皂，去污剂，乳化剂，表面活性剂等。表面活性剂包括可以是阳离子型，阴离子型，非离子型或两性型。这包括多种常规表面活性剂。如果需要，也可以使用各种表面活性剂的组合物。

[0162] 某些乙氧基化表面活性剂可以降低或消除抗微生物组分的抗微生物效力。其确切的机制不明，并且不是所有的乙氧基化表面活性剂都显示这种负面作用。例如，泊洛沙姆（聚环氧乙烷 / 聚环氧丙烷）表面活性剂已显示出与抗微生物组分相容，但乙氧基化山梨聚糖脂肪酸酯，例如由 ICI 以商品名 TWEEN 销售的那些则不相容。应该注意的是，这些都只是粗略的概括，并且活性应该有赖于制剂。本领域技术人员可以通过制备制剂，并按照实施例章节中所述方法测试抗微生物活性来容易地测定表面活性剂的相容性。

[0163] 应该注意的是，某些抗微生物脂质是两性化合物，并且可能是表面活性的。例如，本文所述某些抗微生物的烷基单甘油酯是表面活性的。为了本发明的目的，认为抗微生物组分与“表面活性剂”组分不同。

[0164] 优选表面活性剂是 HLB（即，亲水 - 亲脂平衡）至少为 4，更优选至少为 8 的表面活性剂。更加优选的表面活性剂具有至少为 12 的 HLB。最优选的表面活性剂具有至少为 15 的 HLB；然而，HLB 较低的表面活性剂仍然在本文所述组合物中 useful。

[0165] 优选表面活性剂还具有大于 1×10^{-5} 摩尔 / 升，优选大于 1×10^{-4} 摩尔 / 升，最优选大于 1×10^{-3} 摩尔 / 升的临界胶束浓度。其它优选的表面活性剂不形成胶束，例如泊洛沙姆表面活性剂。

[0166] 下文描述了不同类别的表面活性剂的例子。在某些优选实施方案中，可用于本发明的组合物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，泊洛沙姆表面活性剂（聚环氧乙烷 / 聚环氧丙烷），阳离子表面活性剂及其混合物。在某些更优选的实施方案中，可用于本发明的组合物的表面活性剂选自磺酸盐表面活性剂，硫酸盐表面活性剂，磷酸盐表面活性剂及其混合物。

[0167] 可以在本发明的组合物中使用一种或多种适宜水平的表面活性剂，以产生预期结果。在优选实施方案中，其以占准备用的组合物总重量的至少 0.1wt-%，更优选至少 0.5wt-%，更加优选至少 1.0wt-% 的总量存在。本发明的许多组合物准备置于组织上用于预期的适应症，例如，鼻组织的除菌落或治疗脓疱病。因此，为了避免刺激，在优选实施方案中，其以不大于准备用的组合物总重量的 10wt-%，更优选不大于 5wt-%，更加优选不大于 3wt-%，更加优选不大于 2wt-% 的总量存在。表面活性剂的总浓度与抗微生物组分的总浓度的比例以重量计优选在 5 : 1 至 1 : 100，更优选 3 : 1 至 1 : 10，最优选 2 : 1 至 1 : 3 的范围内。

[0168] 阳离子表面活性剂

[0169] 例示性阳离子表面活性剂包括但不限于任选的聚氧亚烷基化的伯、仲或叔脂肪胺的盐；季铵盐，例如四烷基铵，烷基酰氨基烷基三烷基铵，三烷基苄基铵，三烷基羟烷基铵或烷基吡啶鎓卤化物（优选氯化物或溴化物）及其它阴离子反离子，例如但不限于烷基硫酸盐，例如但不限于甲硫酸盐和乙硫酸盐；咪唑啉衍生物；具有阳离子性质的氧化胺（例如，在酸性 pH 下）。

[0170] 在某些优选实施方案中，可用于本发明的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吡啶鎓卤化物及其它阴离子反离子,例如但不限于烷基硫酸盐,例如但不限于甲硫酸盐和乙硫酸盐,及其混合物。

[0171] 胺氧化物

[0172] 尤其优选的还有氧化胺表面活性剂,根据 pH,其可以是阳离子或非离子的(例如,在低 pH 下是阳离子,在高 pH 下是非离子)。氧化胺表面活性剂包括下式的烷基和烷基酰氨基烷基二烷基胺氧化物:

[0173] $(R^{14})_3-N \rightarrow O$

[0174] 其中 R^{14} 是 (C1-C30) 烷基(优选 (C1-C14) 烷基)或 (C6-C18) 芳烷基或烷芳基,其中这些基团中的任何一个都可以被含 N、O 或 S 的基团,例如酰胺、酯、羟基等在链中或链上任选取代。各 R^{14} 可以相同或不同,条件是至少一个 R^{14} 基团包括至少 8 个原子。任选, R^{14} 基团可以连接起来与氮一起形成杂环,以形成表面活性剂例如烷基吗啉、烷基哌嗪等的胺氧化物。优选两个 R^{14} 基团是甲基,一个 R^{14} 基团是 (C12-C16) 烷基或烷基酰氨基丙基。氧化胺表面活性剂的例子包括市售的商品名为 AMMONYX LO、LMDO 和 CO 的商品,它们是月桂基二甲基氧化胺,月桂基酰氨基丙基二甲基氧化胺和鲸蜡基氧化胺,均来自 Stepan Company。

[0175] 阴离子表面活性剂

[0176] 例示性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,烷基醚硫酸钠或钾,烷基醚硫酸铵,聚氧乙烯月桂基醚-n-硫酸铵,聚氧乙烯月桂基醚-n-硫酸盐,羟乙磺酸盐,甘油醚磺酸盐,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以有金属或有机铵反离子。在某些优选实施方案中,可用于本发明的组合物的阴离子表面活性剂选自下列:

[0177] 1. 磺酸盐和硫酸盐适宜的阴离子表面活性剂包括磺酸盐和硫酸盐,例如烷基硫酸盐,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,仲烷磺酸盐,仲烷基硫酸盐等。这些表面活性剂中的许多都可以由下式表示:

[0178] $R^{14}-(OCH_2CH_2)_n(OCH(CH_3)CH_2)_p-(Ph)_a-(OCH_2CH_2)_m-(O)_b-SO_3^-M^+$ 和

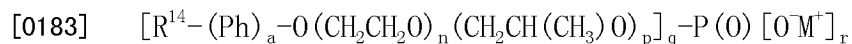
[0179] $R^{14}-CH[SO_3^-M^+]-R^{15}$

[0180] 其中:a 和 b 是 0 或 1;n, p 和 m 是 0-100(优选 0-20,更优选 0-10); R^{14} 与上文定义的一致,条件是至少一个 R^{14} 或 R^{15} 至少是 C8; R^{15} 是 (C1-C12) 烷基(饱和直链,支链或环状基团),其可以被 N、O、或 S 原子或羟基、羧基、酰胺或胺基任选取代;Ph 是苯基;并且 M 是阳离子反离子,例如 H, Na, K, Li, 铵或质子化叔胺,例如三乙醇胺或季铵基。

[0181] 在上式中,环氧乙烷基(即,“n”和“m”基团)和环氧丙烷基(即,“p”基团)可以以反顺序及无规、连续或嵌段排列出现。对于这一类,优选 R^{14} 包括烷基酰氨基,例如 $R^{16}-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2-$,及酯基,例如 $-OC(O)-CH_2-$,其中 R^{16} 是 (C8-C22) 烷基(饱和直链,支链或环状基团)。例子包括但不限于:烷基醚磺酸盐,例如月桂醚硫酸盐,如可获自 Stepan Company, Northfield, IL 的 POLYSTEP B 12(n 是 3-4, M 是钠)和 B22(n = 12, M 是铵)、以及甲基牛磺酸钠(可获自日本东京 Nikko Chemicals Co., 商品名 NIKKOL CMT30);仲烷磺酸盐,例如可获自 Clariant Corp., Charlotte, NC 的 Hostapur SAS,其为 (C14-C17) 仲烷磺酸钠(α -烯烴磺酸盐);甲基-2-磺基烷基酯,例如可获自 Stepan Company, 商品名为 ALPHASTEP PC-48 的甲基-2-磺基 (C12-16) 酯钠和 2-磺基 (C12-C16) 脂肪酸二钠;烷基磺基乙酸盐和烷基磺基琥珀酸盐,可用的有月桂基磺基乙酸钠(商品名 LANTHANOL LAL)和月桂基聚氧

乙烯醚磺基琥珀酸二钠 (STEP ANMILD SL3), 均获自 Stepan Company; 烷基硫酸盐, 例如市售的 Stepan Company 的商品名为 STEPANOL AM 的月桂基硫酸铵; 二烷基磺基琥珀酸盐, 例如获自 Cytec Industries 作为 Aerosol OT 的二辛基磺基琥珀酸钠。也可以是使用水溶助长剂, 例如来自 Dow chemical 的 DOWFAX 水溶助长剂, 或其它二苯醚表面活性剂。

[0182] 2. 磷酸盐和膦酸盐适宜的阴离子表面活性剂还包括磷酸盐, 例如烷基磷酸盐, 烷基醚磷酸盐, 芳烷基磷酸盐和芳烷基醚磷酸盐。许多都可以用下式表示:

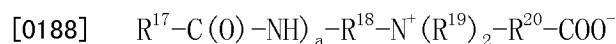


[0184] 其中: Ph, R^{14} , a, n, p 和 M 在上文中定义; r 是 0-2; 并且 $q = 1-3$; 条件是当 $q = 1$ 时, $r = 2$, 当 $q = 2$ 时, $r = 1$, 当 $q = 3$ 时, $r = 0$ 。与上文一样, 环氧乙烷基 (即, “n” 基团) 和环氧丙烷基 (即, “p” 基团) 可以以反顺序及无规、连续或嵌段排列出现。例子包括通常被称作三月桂基聚氧乙烯醚-4-磷酸盐的单、双和三 (烷基四乙二醇醚)-o-磷酸酯的混合物, 其可以以商品名 HOSTAPHAT 340KL 购自 Clariant Corp., 以及 PPG-5ceteth 10 磷酸盐, 可以商品名 CRODAPHOS SG 获自 Croda Inc., Parsippany, NJ, 及其混合物。

[0185] 两性表面活性剂

[0186] 两性类型的表面活性剂包括具有叔胺基的表面活性剂, 其可以是质子化的, 及含有季胺的两性离子表面活性剂。尤其有用的两性表面活性剂包括:

[0187] 1. 两性羧酸铵这类表面活性剂可以用下式表示:

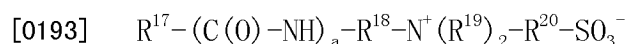


[0189] 其中, a 是 0 或 1; R^{17} 是 (C7-C21) 烷基 (饱和直链, 支链或环状基团), (C6-C22) 芳基, (C6-C22) 芳烷基或烷芳基 (饱和直链, 支链或环状基团), 其中 R^{17} 可以被一个或多个 N、O 或 S 原子, 或一个或多个羟基、羧基、酰胺或胺基任选取代; R^{19} 是 H 或 (C1-C8) 烷基 (饱和直链, 支链或环状基团), 其中 R^{19} 可以被一个或多个 N、O 或 S 原子, 或一个或多个羟基、羧基、胺基、(C6-C9) 芳基、或 (C6-C9) 芳烷基或烷芳基任选取代; 并且 R^{18} 和 R^{20} 各自独立地为 (C1-C10) 亚烷基, 其可以相同或者不同, 并可以被一个或多个 N、O 或 S 原子, 或一个或多个羟基或胺基任选取代。

[0190] 更优选在上式中, R^{17} 是 (C1-C18) 烷基, R^{19} 是优选被甲基或苄基取代、最优选被甲基取代的 (C1-C2) 烷基。当 R^{19} 是 H 时, 应该了解的是, 该表面活性剂在高 pH 值下可以作为带有阳离子型反离子例如 Na、K、Li 的叔胺或季胺基存在。

[0191] 这样的两性表面活性剂的例子包括但不限于: 某些甜菜碱, 例如可可甜菜碱和椰油酰胺丙基甜菜碱 (可购自 McIntyre Group Ltd., University Park, IL, 商品名 MACKAM CB-35 和 MACKAM L); 单乙酸盐, 例如月桂酰两性乙酸钠; 二乙酸盐, 例如月桂酰两性乙酸二钠; 氨基和烷基氨基丙酸盐, 例如月桂氨基丙酸 (可购自 McIntyre Group Ltd., 商品名分别为 MACKAM 1L, MACKAM 2L 和 MACKAM 151L)。

[0192] 2. 两性磺酸铵这类两性表面活性剂通常被称为 “sultaines” 或 “磺基甜菜碱”, 并可以用下式表示:



[0194] 其中 $R^{17}-R^{20}$ 和 “a” 都在上文中定义。例子包括椰油酰胺基丙基羟基磺酸甜菜碱 (可作为 MACKAM 50-SB 从 McIntyre Group Ltd. 买到)。磺基两性表面活性剂比羧酸盐两性表面活性剂更优选, 因为磺酸盐基在低得多的 pH 值下仍保持离子化。

[0195] 非离子表面活性剂

[0196] 例示性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, 脂肪酸与多元醇的酯, 脂肪酸烷醇酰胺, 乙氧基化脂肪酸, 乙氧基化脂肪酸, 乙氧基化脂肪醇 (例如, 商品名为 TRITON X-100 的辛基苯氧基聚乙氧基乙醇, 以及商品名为 NONIDET P-40 的壬基苯氧基聚(乙氧基)乙醇, 两者均来自 Sigma, St. Louis, MO), 乙氧基化和 / 或丙氧基化脂肪族醇 (例如, 商品名 PLURONIC F 127, 购自 Sigma), 乙氧基化甘油酯, 与乙二胺四乙酸 (EDTA) 的乙氧基化嵌段共聚物, 乙氧基化环醚加合物, 乙氧基化酰胺与咪唑啉加合物, 乙氧基化胺加合物, 乙氧基化硫醇加合物, 与烷基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, 聚硅氧烷, 氟化表面活性剂 (例如, 商品名 FLUORAD-FS 300, 购自 3M Co., St. Paul, MN; 和商品名 ZONYL, 购自 Dupont de Nemours Co., Wilmington, DE), 以及可聚合 (反应性) 表面活性剂 (例如, 商品名为 MAZON, 购自 PPG Industries, Inc., Pittsburgh, PA 的 SAM 211 (亚烷基聚烷氧基硫酸盐表面活性剂))。在某些优选实施方案中, 可用于本发明的组合物的非离子表面活性剂选自泊洛沙姆, 例如 PLURONIC (来自 BASF)、山梨聚糖脂肪酸酯及其混合物。

[0197] 亲水组分

[0198] 本发明的组合物可以包括亲水或水溶性组分, 以帮助溶解和 / 或在物理上稳定组合物中的增强剂组分和 / 或增强抗微生物效力和 / 或抗微生物效力发生的速度。疏水性软膏中加入足量亲水组分, 可以从杀灭速率和杀灭程度两个方面提高抗微生物活性。尽管不受理论的限制, 但加入亲水组分可以允许更多的抗微生物组分到达表面或者在使用时更快地扩散至软膏的表面。

[0199] 一般来说, 总亲水组分与总疏水组分 (水不溶性成分) 的比例为至少 5 : 95 重量比 (wt/wt), 优选至少 10 : 90 (wt/wt), 更优选至少 15 : 85 (wt/wt), 更加优选至少 20 : 80 (wt/wt)。总亲水组分与总疏水组分 (水不溶性成分) 水平高达 30 : 70、40 : 60 和 50 : 50 wt/wt 或更高可能适合某些组合物。

[0200] 某些组合物可以是溶液剂, 乳剂 (一种液体 / 胶体 / 糊剂分散在另一个液体 / 胶体 / 糊剂中), 分散体 (固体在液体 / 糊剂 / 胶体中) 或其组合物。

[0201] 亲水材料通常是 23°C 时水中溶解度为至少 7wt-%, 优选至少 10wt-%, 更优选至少 20wt-%, 更加优选至少 25wt-%, 并更加优选至少 40wt-% 的化合物。更优选亲水组分在 23°C 时与水无限混溶。

[0202] 例示性亲水组分包括但不限于水, 多元醇, 低级烷基醚 (即, 碳原子数足够少, 以达到上述溶解限度), N-甲基吡咯烷酮, 烷基酯 (即, 碳原子数足够少, 以达到上述溶解限度) 和上文中作为增强剂讨论的低级单羟基醇, 及其组合物。因此, 低级单羟基醇即可以起到亲水化合物的作用, 又可以起到增强剂的作用。优选亲水组分包括多元醇, 低级烷基醚和水溶性或水可分散性酯。水溶性或水可分散性酯通常但不总是单官能和多元醇的短链 (即, C2-C6) 烷基酯。更优选亲水组分包括多元醇。

[0203] 适宜多元醇 (即, 具有一个以上羟基的有机化合物) 分子量小于 500, 优选小于 400, 更优选小于 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, 聚乙二醇, 二乙二醇, 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, 泛醇, 多元醇的乙二醇加合物, 多元醇的环氧丙烷加合物, 1,3-丁二醇,

二丙二醇,双甘油,聚甘油,赤藓醇,山梨聚糖,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。某些优选多元醇包括二元醇(即,含有两个羟基的醇),甘油和丙二醇。某些其它优选多元醇包括蔗糖,木糖醇,甘露醇和山梨醇。

[0204] 醚包括材料例如二甲基异山梨醇酯,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,及月桂基聚氧乙烯醚-4。烷基酯包括三醋汀,乙酸甲酯,乳酸甲酯,乳酸乙酯,聚乙氧基化二醇酯,及其组合物。

[0205] 在某些优选实施方案中,可用于本发明的组合物的亲水组分包括选自多元醇,尤其甘油和丙二醇,及其混合物的亲水组分。最优选,选择的亲水组分与存在的多元醇抗微生物剂的任何脂肪酸单酯的多元醇部分匹配。例如,如果抗微生物剂是单月桂酸甘油酯(monolaurin),则最优选的亲水组分是甘油。这样,任何可能与载体溶剂发生的酯基转移就不会产生不希望的副产物。如果在组合物中存在其它可能与含羟基功能团的亲水组分发生酯化作用的组分,则选择使这种事件最小化的条件。例如,各组分不要在一起加热太长时间,和/或使pH尽可能接近中性等。

[0206] 可以在本发明的组合物中使用一种或多种适宜水平的亲水材料,以产生预期结构。在某些也包括疏水组分作为主要组分(即,使用量最大的组分,也称作“介质”)的优选实施方案中,亲水组分以占准备用的组合物重量的至少0.1%,优选至少1wt-%,更优选至少4wt-%,更加优选至少8wt-%的总量存在。在某些实施方案中,例如,当希望杀灭速率更快时,可以使用更高水平的亲水组分。在这些情况下,亲水组分以至少10wt-%,更优选至少20wt-%,更加优选至少25wt-%的总量存在。

[0207] 在优选实施方案中,亲水组分以不大于准备用的组合物的70wt-%,优选不大于60wt-%,更优选不大于40wt-%,更加优选不大于30wt-%的总量存在。当亲水组分以最大量存在时,其被称作“介质”。

[0208] 对于某些应用,可能希望在包括亲水组分介质的组合物中配制抗微生物剂,所述亲水组分用下列物质增稠:可溶解、溶胀或不溶性有机高分子增稠剂或无机增稠剂如二氧化硅,气相二氧化硅,沉淀二氧化硅,二氧化硅气凝胶和碳黑等;其它粒子填充剂,例如碳酸钙,碳酸镁,高岭土,滑石粉,二氧化钛,硅酸铝,硅藻土,氧化铁和氧化锌,粘土等;陶瓷微球或玻璃微泡;陶瓷微球,例如,商品名ZEOSPHERES或Z-LIGHT,得自3M Company, St. Paul, MN。上述填充剂可以单独或组合使用。

[0209] 如果某些实施方案中使用了水,优选水以占准备用的组合物的小于20%,优选小于10wt-%,更优选小于5wt-%,更加优选小于2wt-%的量存在。这有助于组合物的化学稳定性并可以减少刺激。对于某些其它实施方案,只要组合物高度粘稠,水的使用量可以大得多,甚至可以是主要组分。优选这种高粘度组合物具有粘度至少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,更加优选至少250,000cps(甚至高达500,000cps,1,000,000cps或更高)的粘度。粘度可以按照下文所述的粘度试验测量。最优选的组合物甚至在加热至32°C,甚至35°C,或高达37°C后仍符合这些粘度值,以确保组合物与哺乳动物组织接触时保持牢固性。

[0210] 在本发明的一些实施方案中,当用本文所述粘度试验测量时,组合物具有至少20cps,优选至少100cps的粘度。优选高粘度以减少移动,并提供牢固性(抵抗被流体除

去),从而确保长期的抗微生物活性。

[0211] 疏水组分

[0212] 本发明的某些优选组合物还包括一种或多种疏水材料。在某些实施方案中,疏水组分可以与抗微生物组分相同,例如,抗微生物脂质组分。疏水材料通常是有机化合物,其在 23°C 时为液体、胶状、半固体或固体,并且水中的溶解度小于 5 重量%,优选小于重量 1%,更优选小于重量 0.5%,更加优选小于 0.1 重量%。这些材料包括在化妆品领域通常被视为润肤剂的化合物。

[0213] 一般润肤剂的例子包括但不限于长(即, C8-C36)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;被 -OH 在可用位置上任选取代的(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、丙二醇及其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;以及聚醚聚硅氧烷共聚物。

[0214] 疏水组分的其它例子包括环状二甲基硅油,包括挥发性环状硅氧烷,如 D3 和 D4,聚二烷基硅氧烷,聚芳基/烷基硅氧烷,硅氧烷共聚多元醇(silicone copolyols),长(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,长直链或支链(即, C8-C36)烷基和烯基胺或酸的长链(即, C8-C36)烷基和烯基酰胺;烃,包括直链和直链烷烃和烯烃,如异链烷烃(例如,异辛烷,异十二烷,异十八烷等),角鲨烯和矿物油,聚硅氧烷聚烯烃共聚物,二烷氧基二甲基聚硅氧烷;(C12-C22)烷基和(C12-C22)烯基醇,以及石油衍生的烷烃,例如异链烷烃、矿脂、USP 级矿脂、及精炼天然油(尤其 NF 或 USP 级)例如 NF 级橄榄油、棉籽油、花生油、玉米油、蓖麻油、芝麻油、红花油、大豆油等及其掺和物。在某些优选实施方案中,可用于本发明的组合物的疏水组分包括选自 USP 级矿脂和长(即, C8-C36)直链或支链烷基或烯基醇或酸及醇的聚乙氧基化衍生物的短链(即, C1-C6)烷基或(C6-C12)芳基酯;被 -OH 在可用位置上任选取代的(C4-C12)二酸或(C4-C12)二醇的短链(即, C1-C6)烷基或(C6-C12)芳基酯(例如,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(例如,三辛酸/癸酸甘油酯);及其混合物。其它可用的润肤剂包括苯甲酸的(C12-C15)烷基酯,脂肪醇例如硬脂醇或鲸蜡醇,及 USP 级羊毛脂或羊毛脂衍生物。对于某些尤其优选的实施方案,疏水组分是矿脂。

[0215] 可以在本发明的组合物使用一种或多种适宜水平的疏水材料,以产生预期结果。在优选实施方案(其中组合物包括非常少量的水或者不含水)中,疏水组分以占准备用的组合物的至少 50wt-%,更优选至少 70wt-%,更加优选至少 80wt-%的总量存在。在优选实施方案中,疏水组分以不大于准备用的组合物的 99wt-%,更优选不大于 95wt-%,更加优选不大于 92wt-%的总量存在。当疏水组分以最大量存在时,其被称为“介质”。在疏水组分和亲水组分以相同浓度存在的制剂中,认为连续相是“介质”。

[0216] 渗透剂

[0217] 为了杀死或灭活微生物并减少受感染组织发炎,还可以使用渗透剂,以促进全部或部分组合物扩散,但优选至少使抗微生物组分(及如果存在的话,任选的任何增强剂、次要活性剂或表面活性剂)扩散入或透过组织。渗透剂是用来提高组织对抗微生物组分及如

若存在的药理活性剂的通透性,从而提高抗微生物和 / 或次要活性剂扩散入受感染或邻近组织的速率的化学剂。

[0218] 优选抗微生物组分能扩散入任何与被治疗病患相关的流体,并杀死或灭活微生物。此外,优选抗微生物组分和 / 或表面活性剂组分能降低该流体的表面张力,以促进杀菌和流体从受感染部位排出,例如,用于扩展并杀死尿道壁和导管之间的微生物,以及用于促进任何可能在腔外累积的流体的引流。渗透剂可能通过可逆性损害或改变被治疗组织的理化性质以减低其扩散阻力,来提高通透性。

[0219] 优选渗透剂无毒、无刺激、无致敏和无致粉刺性,在水中易乳化,是溶解制剂组分,例如抗微生物剂、增强剂和表面活性剂组分(如果有的话)的良好溶剂,正铺展系数高,是干燥或湿润组织的良好润湿剂,并在约 3-8 的 pH 范围对水解稳定。优选渗透剂是水不溶性的。渗透增强组分可以在 0-99% 的浓度下使用。在一些优选实施方案中,渗透剂是介质。

[0220] 渗透剂的例子包括但不限于:醇,例如乙醇和异丙醇;多元醇,例如正链烷醇,柠檬烯,萜烯,二恶烷;二醇,例如丙二醇,二丙二醇,丁二醇和甘油;亚砷,例如二甲基亚砷(DMSO)和甲基十二烷基亚砷;酰胺,例如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺;酮;油酸酯,例如三油酸甘油酯和聚乙二醇油酸酯,例如 PEG-5 油酸酯;各种链烷酸,例如辛酸;内酰胺化合物,例如氮酮和 N-甲基吡咯烷酮;链烷醇,例如油醇和聚乙氧基油醇;二烷基氨基乙酸酯及其混合物。这些渗透剂的用途在例如美国专利 No. 6, 093, 417 中公开。优选递送的增强组分包括月桂醇,月桂酰胺 DEA,吡咯烷酮-5-羧酸月桂酯(例如,Laurydone);抗坏血酸棕榈酸酯;甘油;四乙二醇(α -[(四氢-2-呋喃基)甲基]- ω -氢-聚(氧-1,2-乙烷二基)),月桂基二醇(即,1,2-十二烷二醇)及其混合物。

[0221] 尤其优选的渗透剂有烷基酯、芳烷基酯、和烷芳基酯例如长直链或支链烷基或烯基醇或酸(C8-C36)及其聚乙氧基化衍生物的短链烷基或芳基酯(C1-C6)(尤其优选的亚类是烷基醇的苯甲酸酯,例如,(C12-C15)烷基苯甲酸酯,市售的有 FINSOLV, Finetex Inc., ElmwoodPark, NJ);被 -OH 在可用位置任选取代的(C4-C12)二酸或二醇的短链烷基或芳基酯(C1-C6);甘油、季戊四醇、乙二醇、丙二醇、它们的聚乙氧基化衍生物以及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;以及聚醚聚硅氧烷共聚物。

[0222] 应注意的是,本文所公开的许多表面活性剂也显著增进抗微生物组合物或其组分的渗透。例如,公知许多磺酸表面活性剂破坏角质层并帮助增强活性成分透入并透过皮肤。为了本发明的目的,这些组分仍被视为表面活性剂。包括表面活性剂的组合物可以不需要额外的渗透剂。同样地,本文所公开的有些疏水和 / 或亲水组分也可以显著增进抗微生物组合物或其组分的渗透。

[0223] 同样应注意的是,许多抗微生物脂质本身是两性的,并可以增进向被治疗组织的透入。因此,抗微生物脂质含量高的组合物可以不需要额外的渗透剂。

[0224] 此外,渗透剂可以帮助抗微生物组分渗入设备的聚合物表面。

[0225] 任选添加剂

[0226] 本发明的组合物还可以另外采用常见于药物组合物的附加组分,以其技术领域既定方式和其技术领域既定水平使用。因此,例如,组合物可以包含额外的相容性药学活性原料,用于联合治疗(例如,补充抗微生物剂,抗寄生虫剂,止痒剂,收敛剂,局部麻醉剂,甾族

化合物,非甾体抗炎剂或其它抗炎剂),或者可以包含用于物理配制各种本发明的剂型的原料,例如赋形剂,染料,香料,调味剂,掩味剂,润滑剂,增稠剂,稳定剂,防腐剂或抗氧化剂。

[0227] 技术人员要了解的是,选择的本文所述必需或任选组分的水平或范围将取决于配制的是直接使用的组合物,还是临用前稀释的浓缩物,以及选定的具体组分,组合物的最终用途,以及技术人员公知的其它因素。

[0228] 同样要了解的是,额外的消毒剂或抗生素也可以包括和考虑。这些包括,例如加入金属,如银,铜,锌;碘和碘伏;氯己定及其各种盐,例如二葡萄糖酸氯己定;聚六亚甲基双胍,对氯间二甲苯酚,三氯生,抗微生物季胺包括聚合季胺,“吡咯”抗真菌剂,包括三苯甲咪唑(clortrimazole),咪康唑,益康唑,酮康唑及其盐;等。也可以包括抗生素,例如硫酸新霉素,杆菌肽,莫匹罗星,多粘菌素,利福平,四环素等。然而,由于形成耐药性的可能性,优选组合物不含抗生素。

[0229] 制剂和制备方法

[0230] 本发明的许多组合物具有卓越的广谱抗微生物活性,因此通常不进行最后的灭菌处理,但是,如果必要,可以通过各种工业标准技术灭菌。例如,优选组合物在其最终包装形式中用电子束灭菌。同样可能的是通过 γ 射线或加热灭菌样品。其它灭菌方式也可以接受。同样合适的是在制剂中包括防腐剂,以预防某些有机体生长。适宜的防腐剂包括工艺标准的化合物,例如,对羟苯甲酸酯(甲酯,乙酯,丙酯,异丙酯,异丁酯等),2-溴-2-硝基-1,3-二醇;5-溴-5-硝基-1,3-二恶烷,氯丁醇,重氮烷基脲;碘丙炔基丁基氨基甲酸酯,苯氧乙醇,卤代甲酚,甲基氯异噻唑啉酮等,及这些化合物的组合物。

[0231] 本发明的组合物优选与哺乳动物组织(尤其皮肤,粘膜组织和伤口)附着良好,以便长时间递送抗微生物到所需部位,即便是在存在汗液、排出物(例如,粘膜分泌物)或轻柔灌洗的情况下。尽管高粘度组合物可以包括大量的水,但组合物通常是非水性的。本发明的制剂中量最大的组分(即,介质)可以是任何常用于人或动物皮肤的局部治疗的常规介质。制剂通常选自以下三种类型中的一种:(1)具有疏水介质的无水或几乎无水的制剂(即,可以包括一种或多种疏水化合物的疏水组分存在量最大);(2)具有亲水介质的无水或几乎无水的制剂(即,可以包括一种或多种亲水化合物的亲水组分存在量最大);及(3)高粘度水基制剂。这些制剂在下文中讨论。

[0232] (1)具有疏水介质的无水或几乎无水制剂在本发明的某些优选实施方案中,组合物包含在疏水介质中的抗微生物组分,并结合表面活性剂、增强剂组分和少量亲水组分。在大多数情况下,增强剂在室温下不溶于疏水组分,虽然在提高温度下可能。通常存在足量的疏水组分,以稳定(优选溶解)组合物中的增强剂。例如,当用有机酸增强剂或某些固体表面活性剂在矿脂中配制时,许多增强剂和表面活性剂将在高于85°C的温度下溶入矿脂;然而,冷却后,增强剂和/或表面活性剂结晶或沉淀从溶液中析出,导致难以产生均一的制剂。如果加入至少0.1wt-%,优选至少1.0wt-%,更优选至少5wt-%,最优选至少10wt-%的亲水化合物(例如,乙二醇),则可以获得稳定的制剂。我们认为,这些制剂产生了乳剂,在该乳剂中,增强剂和/或表面活性剂在乳化到疏水组分中的亲水组分中溶解、乳化或分散。这些组合物在冷却和离心时稳定。

[0233] 亲水组分还有助于稳定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)在提高的温度下溶解于甘油中,并有助于保持DOSS在组合物中的物理稳

定性。此外,我们认为,制剂中亲水组分的加入提高了抗微生物活性。其机制尚不清楚;然而,其可能加速增强剂组分和/或抗微生物组分的释放。

[0234] 为了使存在的任何基于酯的抗微生物剂的水解最小化,优选这些制剂的水含量小于20%,优选小于10wt-%,更优选小于5wt-%,更加优选小于2wt-%。

[0235] 此外,已经发现,当抗微生物组分包括酯时,尤其希望使用羧基组分,抗微生物组分以其为基础作为增强剂和/或亲水组分,例如,包括乳酸-2-乙基己酯的组合物可以使用乳酸作为增强剂和/或亲水组分。这样,抗微生物酯与羧基化合物的酯基转移作用将不会导致额外化学品类的出现。

[0236] 这些制剂的生产相对容易,首先将疏水组分加热至85°C,加入表面活性剂、亲水组分和增强剂组分,冷却至65°C,抗微生物组分在其熔点以上加入。或者,增强剂组分可以预先溶解在亲水组分中(任选地与表面活性剂一起),并在加入抗微生物组分之前或之后加至疏水组分中。如果抗微生物组分或疏水组分在室温下是固体,则在熔化所有组分所必需的最低温度下进行。为预防酯基转移反应,应避免将含酯的抗微生物剂在提高的温度下长时间暴露于包含酸或醚基的增强剂和/或亲水组分中。

[0237] 因此,本发明提高了生产方法。一个优选的方法包括:将增强剂组分溶解在亲水组分中;混合下合并疏水介质和溶解有增强剂组分的亲水组分及溶解,形成混合物;在与亲水组分和增强剂组分合并之前或之后,任选加热疏水介质至足以形成可倾倒的液体的温度(对于许多疏水介质,该温度在其熔点之上);向混合物中加入抗微生物组分;以及在加入抗微生物组分之前或之后,冷却混合物。

[0238] 包括疏水介质的制剂中可以存在或不存在亲水组分。因此,另一个优选的生产方法包括:混合下合并增强剂组分和疏水介质,形成混合物;在与增强剂组分合并之前或之后,任选将疏水介质加热至足以形成可倾倒的液体的温度(对于许多疏水介质,该温度在其熔点之上);混合下向混合物中加入抗微生物组分;以及在加入抗微生物组分之前或之后,冷却混合物。

[0239] 意外的是,我们发现,这些组合物的刺激性显著低于完全使用亲水组分的制剂。在盲法人体试验中,参与者被要求滴注0.5g以疏水组分(例如,矿脂)为基础、包括AHA增强剂、表面活性剂和10%亲水组分(例如,甘油)的软膏,以及以亲水组分(例如,PEG 400/PEG 1450)为基础、使用相同增强剂和表面活性剂的软膏。令人惊讶的是,100%的参与者偏好以疏水组分为基础的软膏。

[0240] 打算用于皮肤或前鼻孔的这些制剂的粘度优选相对较高,以预防从治疗部位过度流失。就这一点而言,粘度优选为至少500厘泊(cps),更优选为至少1,000cps,更加优选为至少10,000cps,更加优选为至少20,000cps,更加优选为至少50,000cps,更加优选为至少75,000cps,更加优选为至少100,000cps,更加优选为至少250,000cps(甚至高达500,000cps,1,000,000cps或更高)。粘度可以按照下文所述的粘度试验测量。

[0241] 最优选,打算在皮肤、前鼻孔或必须考虑排出物的地方使用的制剂在室温下基本上是凝胶状的,并具有明显的屈服点,以致其在低于35°C的温度下不容易流动。粘度用本文所述粘度试验测量。某些凝胶状介质也具有特征性的温度,在该温度下其“熔化”或开始急剧丧失粘度。同样为了确保不发生治疗部位的组合物的过度流失,优选该温度高于体温。因此,组合物的熔点优选大于32°C,更优选大于35°C,更加优选大于37°C。熔点是作为粘度

急剧变小或者等于或小于 100,000cps 时的最低温度。

[0242] 类似地,提高粘度和 / 或熔化温度可以通过掺入结晶性或半结晶性疏水载体例如高熔点矿脂、加入不溶性填充剂 / 触变胶、或加入聚合物增稠剂(例如,在矿脂介质中的聚乙烯蜡)来增强。聚合物增稠剂可以是直链、支链或轻度交联的。对于舒适度来说重要的是,制剂相对柔和,并且容易铺展,使其易于应用,特别是在伤口、皮疹或被感染区域上或在前鼻孔内。用于皮肤上、前鼻孔内或其它希望高粘度的区域内的特别优选的介质是熔点大于 40°C 的 USP 级白矿脂。

[0243] (2) 油包水型乳剂本发明的抗微生物组分可以与增强剂和表面活性剂组合,配制成油包水型乳剂。尤其优选的组合物包括以重量计至少 35%,优选至少 40%,更优选至少 45%,最优选至少 50% 的油相。本文所用油相包括 23°C 时不溶于水或优选溶于油的所有组分。国际公布 No. WO 2003/028767 中描述了一种制备这些乳剂的方法。一般来说,疏水组分(油)在容器 A 中与任何任选包括聚合物乳化剂的乳化剂混合,并加热至足以确保组合物均质及随后的乳剂稳定的温度。通常将温度升高至至少 60°C,优选至少 80°C,更优选 100°C 或更高。在分开的容器 B 中混合亲水成分,包括下列的一种或多种:水,亲水组分,增强剂,表面活性剂和调节最终组合物 pH 的酸 / 碱。将容器 B 的内容物加热至足以确保最终乳剂组合物稳定而无任何组分明显降解的温度,通常该温度大于 40°C,优选大于 50°C,更优选大于 60°C。在热时用高剪切混合器将容器 B 的内容物加至容器 A 中。组合物可以不断混合,直至冷却(例如,至小于 40°C 的温度)或者可以允许静置,只要内容物保持均匀混合就行。如果抗微生物剂是热敏感性的,则在冷却阶段边混合边加入。如果其不是热敏感性的,则可以将其加入容器 A 或容器 B 中。这些组合物的粘度的调节可以通过改变乳化剂的水平;改变水与油相的比例;选择油相(例如,从粘度更大或更小的油(疏水组分)中选择);加入聚合物或微粒增稠剂等。

[0244] (3) 亲水介质本发明的抗微生物组分可以任选地与增强剂和表面活性剂组合配制成亲水组分,例如以亲水化合物(在上文中讨论)为基础的亲水组分。尤其优选的有聚乙二醇(PEGs),包括不同分子量 PEGs 的掺合物,其任选包含一种或多种二元醇。当使用亲水组分作为介质(即,以最大量使用的组分,可以包括一种或多种亲水化合物)时,应该优先选择维持与上文所述使用疏水介质的无水或几乎无水制剂类似的粘度和熔化温度特征。

[0245] 类似地,增强粘度可以通过掺入结晶性或半结晶性亲水化合物,例如具有足够分子量的 PEG、加入不溶性填充剂 / 触变胶、或加入聚合物增稠剂来。聚合物增稠剂可以是直链、支链或轻度交联的。对于舒适度想要的是,制剂相对柔和,并且其容易铺展,使其易于应用,尤其在前鼻孔内或伤口、皮疹或被感染区域上。由于这个原因,特别优选的介质以液体或半固体 PEG(PEG 400-1000)与结晶性更强的 PEG(PEG 1000-2000)的掺合物为基础。尤其优选的是比例为 4 : 1 的 PEG400 与 PEG 1450 的掺合物。

[0246] 在本发明的某些优选实施方案中,组合物为洗剂、软膏或乳膏的形式。即,组合物处于相对粘稠状态的形式,使其适合在鼻通道应用。优选这些组合物的粘度至少 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,更加优选至少 250,000cps(甚至高达 500,000cps,1,000,000cps 或更高)。粘度可以按照下文所述的粘度试验测量。优选制剂具有高粘度,即便在应用于 32-37°C 的哺乳动物组织之后。

[0247] (4) 水基制剂本发明的水性组合物是其中水以最大量存在,从而形成“介质”的组合物。对于这些系统,尤为重要是赋予组合物相对高的粘度,以确保抗微生物组合物不会从患病区域迅速分散出去。这些制剂还与组织附着良好,从而将抗微生物剂长时间递送至预期部位,即便是存在出汗、排出物(例如,粘膜分泌物)或轻柔灌注的情况下。这样的高粘度可以由增稠剂系统赋予。为了提供适当的抗微生物效力、化学和物理稳定性、可接受的化妆品特性和适于在患病区域保留的粘度,本发明的增稠剂系统与上述抗微生物组合物相容。

[0248] 优选本发明组合物的粘度至少 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,更加优选至少 250,000cps(甚至到达 500,000cps,1,000,000cps 或更高)。粘度可以按照下文所述的粘度试验测量。优选制剂具有高粘度,即便在应用于 32-37°C 的哺乳动物组织之后。由于某些任选成分,例如,增强剂,亲水化合物,疏水化合物等可能影响粘度(正性或负性),因此所测量的粘度是最终组合物的粘度。

[0249] 优选用于本发明组合物的增稠剂系统能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,可以调节弹性度,从几乎纯粘性的组合物到高度弹性甚至凝胶状的组合物。如果加入润肤剂,系统的弹性和/或屈服应力增加,赋予了加强的稳定性,以预防不可混溶性润肤剂的分离。然而,由于过分弹性组合物通常不提供有美容吸引力的产品,因此不优选过度的弹性。

[0250] 有意义的是,用于本发明的增稠剂系统能在相对低的总浓度下达到高粘度。以准备用的组合物的总重量为基础,增稠剂系统的总浓度优选小于 8wt-%,更优选小于 5wt-%,最优选小于 3wt-%。以组合物的总重量为基础,优选增稠剂系统的总浓度可以低至 0.5wt-%。然而,对于某些实施方案,以准备用的组合物的总重量为基础,增稠剂系统的总浓度大于 1wt-%。

[0251] 增稠剂系统可以包括有机聚合物或无机触变胶,例如硅胶,粘土(例如,膨润土,锂皂石,水辉石,蒙脱土等)及有机改性无机微粒材料等。如本文所用,如果有机聚合物在组合物中的存在导致了该组合物粘度增加,则将其视为增稠剂系统的一部分。某些不具有这些特征的聚合物也可以存在于组合物中,但未显著促进组合物的粘度。对于本发明的目的,其不被视为增稠剂系统的一部分。例如,某些非离子聚合物,例如低分子量聚乙二醇(例如,分子量小于 20,000 的聚乙二醇)不显著增加组合物的粘度。其被视为例如亲水组分的一部分,而不是增稠剂系统的一部分。

[0252] 增稠剂系统可以由一种或多种非离子,阳离子,阴离子,两性离子或缔合聚合物制成,只要其与组合物的抗微生物剂和增强剂组分相容。例如,某些酸性增强剂,例如包括羧酸基的那些在其质子化形式时最有效。这要求组合物具有酸性 pH。由于这个原因,许多以中和的羧酸基为基础的阴离子增稠剂则不适合。例如,以聚丙烯酸盐为基础的 Carbopol 型增稠剂通常在小于 5 的 pH 值下不能很好地稠化,在小于 4.5 的 pH 下必定不稠化。因此,在低 pH 值(即,当存在酸性增强剂时)下,如果水性组合物用阴离子聚合物增稠,则聚合物优选以磺酸、硫酸盐、膦酸或磷酸盐基为基础。这些聚合物由于这些酸性基团的低 pKa,因此能在低得多的 pH 值下稠化。这类的优选聚合物包括来自 Clariant Corporation 的 ARISTOFLEX HMB(丙烯酸二甲甲基牛磺酸铵/山嵛醇聚氧乙烯醚-25 甲基丙烯酸酯交联聚合

物)和 ARISTOFLEX ASV(丙烯酸二甲基牛磺酸铵/NVP 共聚物)。其它优选的磺酸聚合物是美国专利 No. 5, 318, 955 中描述的那些。

[0253] 优选,包括酸性增强剂组分的组合物用阳离子或非离子增稠剂增稠,因为这些增稠剂在低 pH 下发挥良好。此外,许多非离子和阳离子聚合物可以耐受高水平的盐和其它添加剂,并仍然保持高粘度。

[0254] 优选的非离子聚合物增稠剂的组包括改性纤维素,瓜耳胶,黄原胶和其它天然聚合物例如多糖和蛋白,以非离子烯属不饱和单体为基础、其中至少一种共聚单体具有至少 16 个碳原子的缔合聚合物,以及以选自丙烯酸酯、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,苯乙烯和丙烯腈的烯属不饱和单体为基础的聚合物。

[0255] 优选阳离子聚合物增稠剂的组包括阳离子改性纤维素,季铵化天然氨基官能聚合物,及以选自丙烯酸酯、丙烯酰胺、,乙烯基内酰胺、乙酸乙烯酯、甲基乙烯基醚、苯乙烯和丙烯腈的烯属不饱和单体为基础的聚合物。

[0256] 用于本发明的组合物的阳离子聚合物可以选自永久荷电的季铵聚合物(含季胺的聚合物,如下文所述 Polyquaternium 4,10,24,32 和 37)及已用适宜质子酸质子化的质子化伯、仲和叔胺官能聚合物。优选质子化阳离子聚合物以叔胺为基础。质子化阳离子聚合物优选不会导致不当皮肤刺激的适宜的酸质子化。这些包括,例如被氧任选取代的(C1-C10)烷基羧酸(例如,乙酸, α -羟基酸,如乳酸,葡萄糖酸,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)和矿酸(例如,盐酸,氢溴酸,硫酸,磷酸等)。

[0257] 质子化阳离子聚合物上的电荷是 pH 依赖性的。由于这个原因,为了确保聚合物被充分质子化,适当调节 pH,且应在优选为 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组合物的 pH 应当较低,并且通常为 2-5,优选为 2-4。应该注意的是,没有必要使特定聚合物上的所有胺都质子化。质子化的水平将在一定程度上是 pH 依赖性的。为了在低皮肤刺激条件下获得最佳增稠效果,对于某些聚合物来说,可能有利的是仅质子化小比例的可用胺基,而对于其它聚合物来说,可能有利的是将几乎所有胺基质子化。这将由本领域技术人员容易地确定。

[0258] 季、叔、仲和伯胺官能聚合物可以选自天然聚合物、改性天然聚合物及合成聚合物。这些聚合物可以在水性溶剂中可溶或可溶胀。此外,这些聚合物还可以具有疏水侧链,因而是缔合聚合物。

[0259] 聚合物可以分成在水性组合物中可溶、可溶胀或缔合的。一些聚合物可以属于这些类别中的一个或多个。例如,某些缔合聚合物可以在水性系统中溶解。不管认为其在水性系统中是可溶、可溶胀或合的,用于本发明的组合物的适宜聚合物可以形成或不形成膜。成膜聚合物可以使活性抗微生物组分在患病部位保留更长的时间。这可能是为某些应用所期望的。例如,一些成膜聚合物可以产生应用并干燥后不能轻易用水洗掉的组合物。

[0260] 如本文用到的那样,可溶聚合物是在稀溶液(即,在预期水性溶剂系统中为 0.01-0.1wt-%,所述水性溶剂系统被定义为包含水和任何其它亲水化合物)中,在加热足够的时间以确保任何可能可溶组分的增溶后,用例如可获自 Malvern Co., Boston, MA 的 Malvern MasterisizerE 激光粒径分析仪通过光散射测量方法测定时,无粒径大于 1 微米的明显可见微粒的聚合物。

[0261] 如本文用到的那样,可溶胀聚合物是在稀溶液(即,在预期水性溶剂系统中为 0.01-0.1wt-%)中,在加热足够的时间以确保任何可能可溶组分的增溶后,用例如 Malvern Masterisizer E 激光粒径分析仪通过光散射测量方法测定时,具有显著(即,可检测的)数量的粒径大于 1 微米的可见微粒的聚合物。

[0262] 如本文用到的那样,缔合聚合物是每个含大于 16 个碳原子的聚合物分子具有大于 2 个疏水链的聚合物。这些聚合物的例子如下:

[0263] 可溶聚合物——阳离子天然聚合物的衍生物文献报道阳离子改性纤维素类聚合物可溶于水。已发现这些聚合物可用于本发明。最优选的改性纤维素产品以商品名 CELQUAT(National Starch and Chemicals Corp., Bridgewater, NJ) 和 UCARE(Amerchol Corporation, Edison, NJ) 销售。CELQUAT 是聚乙氧基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(the Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, CTFA) 命名 Polyquaternium-4。

[0264] 羟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也可以使用。聚合物符合 CTFA 名称 Polyquaternium 24, 并可作为 QUATRISOFT LM-200 购自 Amerchol Corp., Edison, NJ。

[0265] 尤其适宜的可用阳离子多糖聚合物类型是阳离子瓜耳胶衍生物,例如,瓜耳胶羟丙基氯化三铵(可以以商品名 JAGUAR 购自 Rhone-Poulenc)。

[0266] 可溶聚合物——阳离子合成聚合物可用于本发明的合成阳离子直链聚合物优选具有相当高的阳离子电荷密度——通常具有大于 10wt-% 的阳离子单体,优选大于 25wt-%,更优选大于 50wt-%。这确保了良好的化妆品的触感,并可以实际上提高水溶性。通常,可用于本发明的聚合物具有充分的分子量,可以在通常小于 5wt-% 的聚合物时达到稠化,但不过高至洗剂/乳膏/油膏感觉粘糊糊和粘稠。虽然聚合物的组合物将大大影响发生充分稠化的分子量,但聚合物分子量优选至少 250,000 道尔顿,更优选至少 500,000 道尔顿。聚合物分子量优选不大于 3,000,000 道尔顿,更优选不大于 1,000,000 道尔顿。均聚物优选制备自甲基丙烯酰氧烷基三烷基铵盐,丙烯酰氧烷基三烷基铵盐和/或季铵化二烷基氨基烷基丙烯酰胺盐。优选聚合物是至少两种选自以下单体的共聚物:三烷基氨基烷基丙烯酸酯和甲基丙烯酸盐,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及烷基咪唑鎓盐, N-乙基吡咯烷酮, N-乙基己内酰胺,甲基乙烯基醚,丙烯酸酯,甲基丙烯酸酯,苯乙烯,丙烯腈和其组合物。通常,对于盐,反离子优选为 F⁻, Cl⁻, Br⁻ 和 CH₃(CH₂)_nSO₄⁻, 其中 n = 0-4。

[0267] 各种具有不同季铵化程度的季铵共聚物可基于带有甲基、乙基或丙基侧链的氨基丙烯酸酯的均聚物或共聚物合成。这些单体也可以与其它非离子单体共聚合,所述非离子单体包括季铵盐型丙烯酸(quaternary acrylic)均聚物,例如 2-甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵与 2-甲基丙烯酰氧乙基甲基二乙基溴化铵的均聚物;以及季铵盐型丙烯酸酯(quaternary acrylate)单体与水溶性单体的共聚物,例如 Petrolite 产品 No. Q-0043, 一种有专利的高分子量(MW 为 4-5 百万)的直链季铵盐型丙烯酸酯与丙烯酰胺的共聚物。

[0268] 另一种可用的可溶阳离子聚合物是与大段聚丙烯腈结合的 N, N-二甲基氨基丙基-N-丙烯胺(其与硫酸二乙酯发生季铵化)。该嵌段共聚物可以以商品名 Hypan QT-100 获自 Lipo Chemicals Inc., Paterson, NJ。其在稠化水性系统方面十分有效,并且具有良

好的化妆品的触感。然而,该聚合物作为可接受还具有令人不快的胺臭味。这种味道或许能用适当的香精掩盖,但优选在配制之前将其除去(例如,用溶剂清洗方法),使制剂以无香精的形式供应。优选组合物无香精和着色剂。

[0269] 适宜的阳离子聚合物包括,例如,1-乙烯基-2-吡咯烷与1-乙烯基-3-甲基-咪唑鎓盐(例如,氯盐)的共聚物,其在工业中被美国化妆品、盥洗用品和香料协会(CTFA)称为 Polyquaternium-16。该材料可以商品名 LUVIQUAT(如, LUVIQUAT FC 370)购自 BASF Wyandotte Corp. (Parsippany, NJ, USA); 1-乙烯基-2-吡咯烷与甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的共聚物,其在工业(CTFA)中被称为 Polyquaternium-11。该材料可以商品名 GAFQUAT 购自 ICI Corp., Wayne, NJ; 含二烯丙基季铵的阳离子聚合物,包括,例如,二甲基二烯丙基氯化铵均聚物,以及丙烯酰胺与二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物,其在工业(CTFA)中分别被称为 Polyquaternium 6 和 Polyquaternium 7。

[0270] 可溶聚合物——非离子型文献报道多种纤维素醚可溶于水。这类非离子型、并已显示有用的材料包括:甲基羟丙基甲基纤维素,可作为 BENECEL MP 943 获自 Aqualon, Wilmington, DE; 羟丙基纤维素,可作为 KLUCCEL (LF, GF, MF, HF) 获自 Aqualon; 羟丁基甲基纤维素(3.5%的羟丁基和30%的甲氧基),来自 Scientific Polymer Products, Ontario, NY; 以及羟乙基纤维素,可以商品名 NATROSOL 获自 Aqualon。黄原胶,瓜耳胶,刺槐豆胶及其它多糖也是合适的。这些聚合物可以产自植物来源,或者可以通过微生物细胞培养产生。聚乙烯醇(PVA)也是合适的。例如,由已水解至87%的聚乙酸乙烯酯制成的PVA在室温下具有高度水溶性。这些高水解百分率的聚合物逐渐变得更具结晶性,并可能需要加热以进入溶液。蛋白增稠剂,例如明胶和果胶也可以使用。

[0271] 氧化胺聚合物,例如美国专利 No. 6, 123, 933 (Hayama) 中描述的那些,以及可以商品名 DIAFORMER Z-711, Z-712, Z-731 和 Z-751 购自 Clariant Corp. 的那些都可以使用。此外,两性离子聚合物,例如可以商品名 DIAFORMER Z-400 购自 Clariant Corp. 的甲基丙烯酰基乙基甜菜碱/丙烯酸酯共聚物也可以使用。美国专利 No. 6, 590, 051 中所述两性离子聚合物也可以使用。

[0272] 羧酸官能聚合物,包括天然存在的羧酸官能聚合物,例如透明质酸和天然聚合物的衍生物,例如羧甲基纤维素、海藻酸及其它藻酸盐聚合物, Fucogel (由三种单糖,岩藻糖,半乳糖和半乳糖醛酸组成的多糖),透明质酸等也可以使用。合成聚合物也可以使用,例如以羧酸、磷酸或磺酸官能单体为基础的聚合物,包括但不限于由丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸酐、衣康酸酐、AMPS 钠(2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸的钠盐)、丙烯酸磺基丙酯或甲基丙烯酸磺基丙酯、磺酸甲基化丙烯酰胺、烯丙基磺酸盐、乙烯基磺酸钠、其组合物、或这些或其它可聚合羧酸或磺酸的其它水溶性形式衍生的聚合物。

[0273] 可溶胀聚合物许多轻度交联的可溶胀聚合物在水性溶剂系统中起增粘剂的作用。通常,这些可溶胀聚合物是优选的,因为一旦治疗后手部出汗并接触水时,其发生“粘糊”的倾向小得多。过度交联将产生不能充分溶胀以增加组合物粘度的聚合物。为了确保充分溶胀,如果使用化学交联剂,则交联剂的浓度应非常低,例如,以干聚合物的重量为基础,小于1000ppm,优选小于500ppm。

[0274] 适用于本发明的组合物的一类交联聚合物包括丙烯酰胺和选自三烷基氨基烷基丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯盐,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,和包括咪唑啉鎓盐的单体的至少一种其它季铵单体。反离子优选为 F^- , Cl^- , Br^- 和 $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$, 其中 $n = 0-4$ 。也可以加入其它共聚单体,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。尤其优选的聚合物是聚(2- 甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵) 聚甲基丙烯酸二甲氨基乙酯, 其符合 CTFA 名称 Polyquaternium 37。另一个优选聚合物包括丙烯酰胺和甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵, 其符合 CTFA 名称 Polyquaternium 32。这些可以作为 SALCARE SC95, SC96 和 SC92 购自 Allied Colloids Inc. of Suffolk, VA。

[0275] 其它可溶胀聚合物(即, 轻度交联聚合物) 可以用电离辐射进行交联制备。例如, N- 乙烯基内酰胺的聚合物, 如 N- 乙烯基吡咯烷酮, 当暴露于 γ 射线时分子量增加, 事实上发生了交联。这种交联提供更有效的增稠(达到某一粘度需要的聚合物较少) 和改善的化妆品的触感。暴露于 γ 射线时导致交联的其它聚合物包括聚合物如, LUVIQUAT HM552(乙烯基咪唑鎓甲基氯化物与乙烯基吡咯烷酮的共聚物, 其符合 CTFA 名称 Polyquaternium-16) 和 GAFQUAT HS-100(乙烯基吡咯烷酮 / 甲基丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵共聚物, 其符合 CTFA 名称 Polyquaternium-28)。

[0276] 使用多不饱和单体, 例如马来酸二烯丙酯的化学交联也证实有用。其它适宜的交联剂有多烯属不饱和化合物, 其中烯属基团是乙烯基(包括取代乙烯基, 例如异丙烯基)、烯丙基和 / 或甲基烯丙基, 这些基团与 N 或 O 原子结合。这里用到的乙烯基、烯丙基和甲基烯丙基包括被取代的衍生物。例示性化合物包括二乙烯基、二烯丙基或二甲基烯丙基酯、醚、酰胺或脲。具体例子在美国专利 No. 5, 225, 473 (Duan) 和美国专利 No. 4, 931, 282 (Asmus 等) 中公开。

[0277] 许多交联聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 材料通过与马来酸二烯丙酯共价交联或者通过直链 PVP 粉末的辐射交联来制备。经这些技术制备的交联 PVP 可以产生在水性溶液中高度溶胀的胶粒, 从而产生粘性溶液。该聚合物也是非离子型的, 并与阳性离子赋形剂具有极好的相容性。

[0278] 阴离子型可溶胀聚合物增稠剂也可以使用。如上文所描述的那样, 与包括羧酸官能增强剂(并且因此在低 pH 下配制) 的抗微生物组合物一起使用的优选阴离子聚合物是具有磺酸, 磺酸盐, 膦酸或磷酸盐基团的聚合物。

[0279] 缔合聚合物缔合聚合物也可以用来稠化本发明的组合物。这些聚合物增稠是疏水侧链的疏水或范德华力缔合的结果。尽管其分子量相对较低, 但这类缔合聚合物还是可以形成粘性至胶状的水性溶液。醇溶性聚合物可以通过加入长链疏水基团改性。这样的缔合聚合物的优选种类以非离子型烯属不饱和单体为基础, 其中至少一种共聚单体具有至少 16 个碳原子。

[0280] 一个例子是可作为 NATROSOL PLUS 获自 Aqualon 的鲸蜡基羟乙基纤维素, 其利用缔合机制增加其产生的粘度。鲸蜡基烷基接枝侧链可以与邻近的烷基疏水物缔合。这些互聚物缔合可以急剧增加聚合物的增粘效力。长链烷基, 烯基和芳烷基也是合适的。例如, 另一种优选缔合聚合物是 Arsitoflex HMB, 其是丙烯酰二甲基牛磺酸铵 / 山嵛醇聚氧乙烯醚-25 甲基丙烯酸酯交联共聚物, 并可以从 Clariant Corp. 得到。

[0281] (5) 净 (Neat) 组合物本发明的组合物还可以以净组合物的形式或在挥发性溶剂中递送至治疗部位, 挥发性溶剂迅速蒸发, 留下净组合物。这种组合物可以是固体, 半固体

或液体。在组合物是固体的情况下,抗微生物剂和 / 或增强剂和 / 或表面活性剂可以任选被微囊化,以持续递送或帮助制造易于递送的粉末。或者,组合物可以微粉化成细粉而不加入其它组分,或者其可以任选包含填充剂及其它帮助粉末生产的成分。适宜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,明胶和聚合物例如聚乙二醇。

[0282] 当使用疏水性抗微生物脂质时,可以使用将疏水剂微粉化的方法,其中疏水剂被溶解在有效量的无聚合物的第一溶剂中(例如美国专利 No. 6, 746, 635 中所描述的方法)。疏水剂和溶剂形成具有连续相的混合物。向混合物中引入第二溶剂,然后引入水性溶液。水性溶液的引入导致疏水剂的沉淀,并产生平均粒径为 1 微米或更小的微粉化疏水剂的组合物。用于递送至鼻或其它组织的粒径可以明显地大,以直接递送至正确部位。例如,为将抗微生物散剂递送至鼻、鼻腔和 / 或喉而不进入肺部,需要较大的颗粒。

[0283] 生物粘附聚合物可以任选加至净组合物及其它物理形式。国际公布 No. WO 93/21906 中讨论了大量适宜的生物粘附聚合物。具有特定益处的代表性生物粘附聚合物包括由 H. S. Sawhney 等在 *Macromolecules*, 26 :581-587 (1993) 中描述的生物可蚀性水凝胶,包括聚透明质酸,酪蛋白,明胶,明胶蛋白,聚酞,聚丙烯酸,藻酸盐,壳聚糖,聚(甲基丙烯酸甲酯),聚(甲基丙烯酸乙酯),聚(甲基丙烯酸丁酯),聚(甲基丙烯酸异丁酯),聚(甲基丙烯酸己酯),聚(甲基丙烯酸异癸酯),聚(甲基丙烯酸月桂酯),聚(甲基丙烯酸苯酯),聚(丙烯酸甲酯),聚(丙烯酸异丙酯),聚(丙烯酸异丁酯)和聚(丙烯酸十八酯)。优选聚合物是聚丙烯酸(例如, CARBOMER 聚合物)和聚(富马酸-共-癸二酸)(poly(fumaric-co-sebacic)acid)。其它生物粘附和生物可蚀性聚合物在美国专利 No. 6, 746, 635 中描述。尤其优选的是轻度交联聚丙烯酸,例如 BF Goodrich 以商品名 CARBOPOL 销售的那些。

[0284] 抗微生物组合物还可以包括适宜的固相或胶相载体或赋形剂。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,明胶和聚合物例如聚乙二醇。

[0285] 根据本发明的净组合物可以方便地以气雾剂包装的形式从加压包装或雾化器中用适宜的推进剂递送,例如二氯二氟甲烷,三氯一氟甲烷,二氯四氟乙烷,二氧化碳或其它适宜的气体。在加压气雾剂的情况下,可以通过提供阀门递送计量的量来确定剂量单位。供吸入器或吹入器用的胶囊和药筒(cartridge),例如明胶,可以配制为含有化合物与适宜的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末状混合物。本领域技术人员无需借助不当的实验种类,即可容易地确定生产气雾剂的各种参数和条件。吸入药剂由于直接递送至肺部,因而在一些实施方案中是优选的。几种类型的定量吸入器是常规用于吸入给药的。这些设备类型包括计量式给药吸入器(MDI),呼吸致动式(breath-actuated)MDI,干粉吸入器(DPI),与MDI组合的隔离室/保持室(spacer/holding chambers)及雾化器。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,这些系统应该利用不显著削弱药剂的生理学特性的组分(参见,例如 Sciarra and Cutie, "Aerosols," Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, 1694-1712 (1990))。

[0286] 还可以将化合物配制成直肠或阴道用组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,其包含例如常规栓剂基质,如可可脂或其它甘油酯。

[0287] 粘度

[0288] 本发明的组合物的粘度取决于最终用途。对于希望组合物迅速渗透入腔的应用,例如滴耳剂,优选粘度非常低。这对于打算用来处理食品,例如肉,水果,蔬菜,蛋和其它许多食品的表面的组合物来说同样如此。类似地,对于打算用来消毒坚硬的无生命物体,例如医疗器械、地板、台面等的组合物,优选粘度相对地低,以防止留下组合物的厚膜。对于这些应用,粘度可以小于 500cps,并可能小于 100cps,例如小于 20cps。

[0289] 然而,在许多局部应用中,优选粘度非常高。为局部应用方便,本发明的某些优选组合物具有至少 500 厘泊 (cps) 的粘度。更优选,本发明的组合物具有至少 1,000cps,更优选至少 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,更加优选至少 250,000cps (甚至高至 500,000cps, 1,000,000cps 或更高) 的粘度。然而,在某些应用,例如中耳感染和慢性鼻窦炎的治疗中,可以使用较低粘度的组合物。例如,中耳病患 (例如,中耳炎或中耳感染) 用本发明的粘度低于 100cps 的组合物通过经鼻并进入咽鼓管给药可以更容易地治疗。粘度通过本文所述粘度试验测量。优选组合物甚至在暖至 32°C 时,仍符合上述粘度限制。最优选组合物甚至在暖至 35°C,或高达 37°C 时,仍符合上述粘度限制。

[0290] 在本发明的一些实施方案中,当通过本文所述粘度试验测量时,组合物具有至少 20cps,优选至少 100cps 的粘度。优选较高的粘度以减少移动并提供牢固性 (抵抗被流体除去),从而确保长期的抗微生物活性。

[0291] 递送方法和装置

[0292] 本发明的抗微生物组合物可以以单个复合制剂或多个部分的形式提供给医务人员。例如,组合物可以分两部分 (例如,两个独立的容器或同一容器中两个单独的隔室) 提供,一部分包括抗微生物组分,另一部分包括增强剂。组合物的其它组分可以与两个部分中的任一个合并。或者,其它组分可以包括在第三部分中。

[0293] 在其它实施方案中,组合物可以以两个部分提供,并且可以原位制备抗微生物组分。例如,脂肪醇可以与羧基酸化合并转化为酯。该酯化可以任选通过用酶加入。其可以发生在组织上或应用于组织之前。

[0294] 根据本发明的实施的局部治疗方案包括直接向受感染或处于风险中的皮肤、伤口或粘膜,尤其是尤其易受微生物污染的鼻孔和鼻通道及急慢性伤口,施用安全且有效量的本文所述组合物。

[0295] 本发明的组合物可以用多种技术递送。通常,组合物以使其透入皮肤和 / 或粘膜组织、而不是透过组织进入血流的方式递送至皮肤和 / 或粘膜组织。这使得组合物局部集中于需要治疗的部位。递送可以通过向被治疗区域上喷雾,浸泡,擦拭,滴注,倾倒,用毛巾擦,吸入等完成。

[0296] 在本发明的方法中,组合物可以作为适于递送至哺乳动物组织 (例如,皮肤和 / 或粘膜表面) 的制剂递送。适宜的制剂可以包括但不限于乳膏,凝胶剂,泡沫剂,软膏,洗剂,香膏剂,蜡剂 (waxes), 油膏剂,溶液剂,混悬剂,分散体,油包水或水包油型乳剂,微乳剂,糊剂,粉末剂,油剂,锭剂,弹丸剂和喷雾剂等。

[0297] 组合物可以从加压容器中喷雾。压力可以通过外部手段供给,例如挤压容器,通过使用机械泵,或使用推进剂。适宜的推进剂包括氯氟烃 (CFCs), 氢氯氟烃 (HCFCs), 氢氟烃 (HFCs), 氢氟醚 (HFEs), 全氟代烷烃和 (C1-C5) 烷烃,例如丙烷和丁烷,及氧化亚氮和二甲

醚。优选推进剂是低级烷烃,例如丙烷,丁烷,异丁烯,及 HCFCs。

[0298] 如果作为泡沫递送,组合物可以用充气配药器 (aerating dispenser) 分配,例如可获自 Air Spray International Pompano Beach, FL 的 F2 手指泵泡沫发生器 (Finger Pump Foamer)。或者,可以用适宜的推进剂,例如上文所述那些使泡沫产生。

[0299] 在一些实施方案中,本发明的组合物可以配制成各种消费品,例如除臭剂,洗发香波,沐浴凝胶,去污剂,家用洗涤用品等。

[0300] 对于粘度非常高的制剂,组合物可以基本上以固体剂型通过将组合物置于被治疗组织之内或之上来递送。例如,小栓剂型递送可以置于前鼻孔内用于清除葡萄球菌属。

[0301] 根据预期的本发明的抗微生物组合物的接触部位,可以使用本领域技术人员公知的各种其它给药模式。例如,可以用本发明的组合物经鼻并进入咽鼓管给药治疗中耳病患(例如,中耳炎或中耳感染),或者其可以直接滴入中耳穿过鼓膜。制剂可以借助注射器穿过鼓膜,或通过扩散穿过鼓膜。渗透剂可以用来增强跨鼓膜的扩散,例如,象上文讨论的那样。应该注意的是,抗微生物酯本身可以增强组合物的透过组织以及其它膜例如鼓膜的渗透。

[0302] 对于在皮肤或粘膜组织的应用,例如,组合物可以从可收缩容器,例如柔性管、吹/填充/密封容器、小药袋 (pouch)、胶囊等直接应用于组织。在该实施方案中,原始容器本身用来将组合物直接分配至组织上,或者,其可以用来将组合物分配至独立的涂药器上。例如,为了递送至鼻或局部组织,组合物可以从管中直接分配,并用多种方法涂敷,包括重复将鼻的外部挤压到一起,用管的顶端或用单独的装置例如抹片、棉花、人造丝或其它天然或合成纤维药签擦拭。

[0303] 其它应用装置,包括有泡沫顶端、刷子等的涂药器,也是适宜的。重要的是,涂药器必须能向组织递送需要量的组合物。因此,在大多数情况下,涂药器装置,例如织物和药签,以大于干棉网的 50 重量%,优选超过干 web 的 100 重量%,包被在涂药器棉网上。(关于药签,这将仅包括棉网的重量,而不包括涂药棒的重量。)

[0304] 可收缩容器可以制成多个单层、叠层或共挤出结构。结构材料包括聚烯烃,如低、中或高密度聚乙烯,包括低密度和线性低密度聚乙烯、聚丙烯及乙烯和/或丙烯与其它极性或非极性共聚单体的共聚物;聚酰胺,例如尼龙;聚酯,例如聚对苯二甲酸乙二醇酯,聚对苯二甲酸丁二醇酯,聚萘二酸乙二醇酯;聚氨酯;聚丙烯酸酯;等。在一些结构中,可能希望包括屏障材料,以防止制剂的一种或多种组分的挥发。适宜的屏障材料包括聚酯(例如,聚对苯二甲酸乙二醇酯,聚萘二酸乙二醇酯,聚对苯二甲酸丁二醇酯等),氟化层,如四氟乙烯 (PTFE, 例如 TEFLON), 聚酰胺(例如,尼龙),一氯三氟乙烯 (ACLAR), 聚偏二氯乙烯,及全氟代单体与部分氟代单体的共聚物,例如,四氟乙烯/六氟丙烯/偏氟乙烯的共聚物(来自 Dyneon Company 的 THVFluorothermoplastic), 聚氯乙烯,聚偏二氯乙烯 (PVDC, 例如 SARANHB), 乙烯-乙烯醇 (EVOH), 聚烯烃(例如,聚乙烯,高密度聚乙烯,聚丙烯及其组合物)。尤其优选取向和双轴取向聚合物。

[0305] 尤其优选的屏障结构包括金属箔屏障,例如铝箔层压片,聚酯和聚烯烃的 HDPE、PET、PETG、PEN 层压片(尤其 PET/HDPE 或 HDPE/PET/HDPE), PET 和 EVOH 层压片,双轴取向尼龙, PVDC, 尼龙/EVOH/尼龙 (OXYSHIELD OUB-R), 一氯三氟乙烯及其层压片,包括硅氧化物 (SiO_x , 其中 x 为 0.5-2, 优选为 1-2) 涂层热塑性塑料的陶瓷层,及陶瓷涂层的

PET (CERAMIS, 可获自 CCL Container/Tube Division, Oak Ridge, NJ)。

[0306] 本发明的组合物可以通过使用递送装置用于粘膜表面, 例如宫颈帽、子宫帽和固体基质如棉塞, 棉海绵, 棉签, 泡沫海绵及栓剂。

[0307] 因此, 本发明的组合物还可以从例如, 织物, 海绵, 纸制品 (例如, 纸巾, 小毛巾和擦拭纸), 棉塞, 石膏绷带棉衬和牙线递送。

[0308] 在一些实施方案中, 涂药器可以用于将装置和 / 或抗微生物组合物置于正确位置, 例如, 阴道粘膜表面, 鼻腔, 直肠等。这些涂药器的例子包括, 例如, 通常用于插入棉塞或栓剂的纸板或塑料管涂药器。

[0309] 本发明的组合物可以从各种基底递送至组织。例如, 组合物可以从擦拭纸或衬垫递送, 当其与组织接触时, 将向组织递送至少一部分组合物。对于在鼻腔的应用, 组合物可以通过无纺药签, 例如“Q-tip”牌棉签, 插入泡沫顶端涂药器等供应。基底可以主要用来基本上即刻递送组合物, 或者可以留下来与组织接触。例如, 管状基底可以用适宜的涂药器递送至前鼻孔, 并留在前鼻孔中。装置的环状设计是为了让患者通过鼻子自由呼吸的条件下允许活性剂的递送。

[0310] 同样, 本发明的组合物可以涂敷于接触哺乳动物组织 (例如, 皮肤, 粘膜, 伤口等) 的医疗装置。这些装置的例子包括导管, 如尿道导管和血管通路导管。

[0311] 如果需要, 本发明的抗微生物组合物可以配制用于另外的控制释放 (与先前所讨论的组合物所提供的不同)。例如, 抗微生物组分可以制成相容性脂质体, 微囊, 微滴, 微珠和 / 或微球, 如由天然聚合物 (包括但不限于多糖, 琼脂, 淀粉及淀粉衍生物, 纤维素及纤维素衍生物)、和合成聚合物 (如聚烯烃 (例如, 聚乙烯和烯丙烯), 聚苯乙烯, 聚丙烯酸酯等)、及无机材料如粘土和沸石制成。抗微生物组分还可以制成复合型乳剂, 例如油包水包油型乳剂或水包油包水型乳剂, 其中油是有机油或硅酮基油 (silicone base oil)。此外, 水溶性或可溶胀性聚合物可以在溶解或溶胀状态与抗微生物剂合并, 干燥, 并加至不同组合物中, 以进一步持续释放。如果希望延长抗微生物剂的释放, 则加入可溶解抗微生物脂质的疏水组分是有用的。

[0312] 根据本发明实施的局部抗微生物治疗方案, 包括直接向受感染或处于风险中的哺乳动物组织 (尤其皮肤或粘膜) 施用有效量的本文所述组合物; 尤其是特别易受微生物污染的鼻孔和鼻通道。本发明的组合物可以用各种技术递送。通常, 组合物以允许其渗透入组织, 而不是穿过组织进入血流的方式递送至哺乳动物组织 (尤其皮肤和 / 或粘膜)。这使得组合物局部集中于需要治疗的部位。递送可以通过向被治疗区域上喷雾, 浸泡, 擦拭, 滴注, 倾注, 巾拭等完成。

[0313] 如果本发明的组合物包括某些通常具有大于 60mol-% 的聚环氧乙烷的环氧乙烷和环氧丙烷的泊洛沙姆嵌段共聚物 (例如, 商品名 PLURONIC F127 和 F108, 获自 BASF Corp.) 及某些改性纤维素聚合物, 并应用于局部, 则可能发生例如热诱导的胶凝。因此, 可以选择不同组分用于本发明的组合物, 以产生预期的应用效果。

[0314] 应用的剂量和频率将取决于许多因素, 包括将要治疗的病症、抗微生物剂和增强剂的浓度、要杀死的微生物等。通常, 对于大多数应用, 组合物的递送剂量至少 10 毫克每平方厘米 (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。应用可以一天进行一次或多 (例如, 2-4) 次, 共进行一天或多天。通常地,

组合物一天应用 1 或 2 次 / 天, 共应用 1-7 天。例如, 前鼻孔的除菌落可能需要 0.25g/ 鼻孔的剂量, 每天应用 1-3 次, 用 1-5 天。脓疱病的治疗可能需要 0.5g/15cm² (33mg/cm² 组织), 每天 1-3 次, 用 3-10 天。

[0315] 其它抗微生物组分和递送系统

[0316] 本发明还提供了抗微生物组分 (如, 抗微生物脂质及其它抗微生物剂, 尤其消毒剂) 的递送系统。这些递送系统包括疏水组分和亲水组分, 其中组合物具有至少 500cps 的粘度, 并且其中疏水组分形成了组合物重量的最大部分。此外, 这些递送系统包括疏水组分、亲水组分和表面活性剂, 其中疏水组分形成了组合物重量的最大部分。

[0317] 还提供了用这些递送系统 (即, 组合物) 递送抗微生物组分的方法。这些方法包括向表面施用包含疏水组分和亲水组分的组合物, 这里, 组合物具有至少 500cps 的粘度, 并且其中疏水组分形成了组合物重量的最大部分。此外, 方法可以包括向表面施用包含疏水组分、亲水组分和表面活性剂的组合物, 其中疏水组分形成了组合物重量的最大部分。

[0318] 在这些递送系统中, 抗微生物组分可以包括如本文所述的抗微生物组分。此外 (或另外), 抗微生物组分可以包括其它抗微生物剂, 尤其其它消毒剂。适宜的消毒剂的例子包括, 例如, 过氧化物, (C6-C14) 烷基羧酸及烷基酯羧酸, 微生物天然油, 这些记载于 2004 年 9 月 7 日提交的申请人的受让人的共同未决的美国专利申请 No. 10/936, 133 中; 卤代酚, 二苯醚, 双酚 (包括但不限于对氯间二甲酚 (PCMX) 和三氯生) 和氯代对称二苯脲, 这些记载于 2004 年 9 月 7 日提交的申请人的受让人的共同未决的美国专利申请 No. 10/936, 171 中; 二葡萄糖酸酯, 二乙酸酯, 二甲磺酸酯和二乳酸盐; 聚合的季铵化合物, 例如聚六亚甲基双胍; 银和各种银配合物; 小分子季铵化合物, 例如苯扎氯铵 (benzalkonium chloride) 及烷基取代衍生物; 二长链烷基 (C8-C18) 季铵化合物; 十六烷基吡啶鎓卤化物及其衍生物; 苄索氯铵及其烷基取代衍生物; 以及 2004 年 9 月 7 日提交的申请人的受让人的共同未决的美国专利申请 No. 10/936, 135 中所述的奥替尼啶; 及其相容性组合物。

[0319] 在某些实施方案中, 本发明的消毒剂可以任选与有效量的抗微生物脂质消毒剂组合, 所述抗微生物脂质消毒剂包括多元醇的 (C7-C12) 饱和脂肪酸酯、多元醇的 (C12-C22) 不饱和脂肪酸酯、多元醇的 (C7-C12) 饱和脂肪醚、多元醇的 (C12-C22) 不饱和脂肪醚、其烷氧基化衍生物、或其组合物, 其中烷氧基化衍生物具有对于每摩尔多元醇小于 5 摩尔的醇盐; 条件是对于不是蔗糖的多元醇, 酯包括单酯, 并且醚包括单醚, 对于蔗糖, 酯包括单酯、二酯或其组合, 并且醚包括单醚、二醚或其组合。申请人的共同未决的名为 "Antimicrobial Compositions and Methods of Use" 的美国申请 No. 2005/0089539-A1 中进一步描述了这类可用的消毒剂。

[0320] 本发明的抗微生物酯可以用作化妆品和药物组合物的防腐剂。这些原料尤其适用于较少顾虑酯的水解的制剂, 即组合物含少许水或无水, 或 pH 为 5-9、优选 6-8 的水性组合物的制剂。抗微生物酯作为防腐剂以安全有效的水平在混合或生产时加至食品组合物、化妆品、药物等中。对于化妆品和药品中的防腐剂, 有效水平的定义与美国药典 USP 26, 2003 的 USP 61 中所述的微生物限度试验 (Microbial Limits Test) 一致。在优选实施方案中, 抗微生物酯以占防腐组合物的约 0.025-3 重量%, 更优选约 0.025- 约 1 重量%, 更为优选约 0.05- 约 0.5 重量%的水平存在于添加剂组合物中。还可以存在符合增强剂与抗微生物酯的比例的先前所述增强剂。

[0321] 应该了解的是,上文所述优选水平涉及添加剂组合物的制剂。这些组分用于最终防腐食品、化妆品、药品组合物(等)时的安全和有效水平根据许多因素而改变,这些因素包括食品类型、化妆品基质、药物的治疗模式等,最终水平的确定,即,添加至成品的防腐剂组合物的量,在技术人员的技术领域内。然而,通常,本发明的添加剂组合物以约 0.01%至约 10%的水平添加至成品中,以获得本发明的防腐食品组合物。

[0322] 尽管本文提供的对说明性实施方案的详细说明书(尤其关于增强剂,表面活性剂,其它添加剂和制备这些组合物)特别涉及抗微生物酯组分,但该说明书同样适用于其它消毒剂。

实施例

[0323] 本发明的目的和优点通过下列实施例进一步说明,但这些实施例中所述特定材料及其量,以及其它条件和细节,都不应该被理解为本发明的不当限制。

[0324] 试验方案

[0325] 抗微生物剂杀灭速率试验

[0326] 用甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌(MRSA)ATCC#33593(购自美国典型培养物保藏中心,Rockville,MD)和大肠埃希杆菌(E. coli)ATCC#11229的试验培养物攻击抗微生物组合物。

[0327] 细菌培养物的制备:

[0328] 细菌在胰酶大豆肉汤培养基(Tryptic Soy Broth,TSB)(购自Difco,Detroit,MI)中于35°C生长18-24小时。将0.3毫升(mL)培养物悬浮液涂布在胰酶大豆琼脂平板表面,在35°C孵育18-24小时。加入3mL TSB,用L形玻璃棒从琼脂平板收集细菌细胞,将其转移至带压盖(snapcap)的5mL聚丙烯培养管中。所得细胞悬浮液称作工作培养液(working culture)。

[0329] 液体试验程序:

[0330] 向含有磁性搅拌棒的25mL锥形瓶中加入20.0ml液体抗微生物组合物。将锥形瓶置于装备有搅拌能力的控温水浴中。启动磁力搅拌器,将组合物的温度调节至23°C ±2°C。

[0331] 细菌向组合物的暴露:

[0332] 在各暴露时间的开始,将0.1mL受试细菌工作培养液加入抗微生物组合物中。暴露时间为1分钟,3分钟,5分钟和10分钟。在各暴露时间结束时,于23°C将1mL悬浮液转移至含有9mL Lethen肉汤(VWR Scientific,Batavia,IL)的试管中。涡旋后,通过转移1mL至含9mL Lethen肉汤的试管中,将中和的 10^{-1} 细胞悬浮液进一步稀释至 10^{-2} 。从两种稀释液中各取0.1mL接种至TSA板上,用L形棒涂布,得到 10^{-2} 和 10^{-3} 稀释液。在35°C ±2°C将平板孵育48小时,对集落生成单位(CFU)计数并记录。各组合物用3-5个重复样品重复该程序。稀释的细菌悬浮液双份铺板。

[0333] 数据分析:

[0334] 微生物杀灭速率报告为 \log_{10} 减少量,其通过计算初始接种物计数的 \log_{10} 与暴露于本发明的组合物或组分1分钟(T_1)、3分钟(T_3)、5分钟(T_5)和10分钟(T_{10})间隔后接种物计数的 \log_{10} 之间的差异来确定。

[0335] 计算选定稀释水平的两个重复平板的平均值,初始接种物计数用下式计算:初始

接种物计数 = T_0 = 重复样品的平均 CFU \times 1/ 稀释水平 \times 0.005

[0336] 其中样品接种物被稀释 (10ml 组合物中 0.1ml, 初始接种物以 0.1ml/10ml, 即 0.010 倍减少)。

[0337] 对于各时间段各有机体的试验平板, 对所有 10^{-2} 和 10^{-3} 平板的 CFU 计数。测定计数在 25 至 250 之间的稀释水平。计算选定稀释水平的两个重复平板的平均值, 指定时间的试验平板计数用下式计数:

[0338] T_1, T_3, T_5 和 $T_{10} = 3$ 个重复样品的 CFU \times 1/ 稀释水平

[0339] 其中 3 个重复样品的平板计数分别是 2 分钟, 5 分钟和 10 分钟间隔。

[0340] 对于组合物, log 减少量通过取 T_0, T_1, T_3, T_5 和 T_{10} 的 \log_{10} 测定, 用下式进行:

[0341] 1 分钟时的 Log 减少量 = $\log_{10}T_0 - \log_{10}T_1$,

[0342] 3 分钟时的 Log 减少量 = $\log_{10}T_0 - \log_{10}T_3$,

[0343] 5 分钟时的 Log 减少量 = $\log_{10}T_0 - \log_{10}T_5$,

[0344] 10 分钟时的 Log 减少量 = $\log_{10}T_0 - \log_{10}T_{10}$

[0345] 通过取各时间段的 log 减少量的平均值, 计算重复样品的平均值。

[0346] 当标准稀释程序导致的最稀释平板有太多集落, 以致不能计数时, 根据初始接种物和稀释度计算检测上限的估计值。该数目报道为小于极限值的结果, 例如 < 2.04 表明, 2.04 是可能的 log 减少量的上限水平, 但该值可能低至 0。

[0347] 用气相色谱法分析纯度和老化

[0348] 该方法用于测试抗微生物脂质的纯度, 或检查组合物老化后的化学稳定性。制备混匀的液体状态的抗微生物组合物。

[0349] 组合物中抗微生物脂质浓度的测定

[0350] 如果组合物在室温下是固体或软膏, 则在仍然温热时将其倒至单独的小瓶中, 使其固化。对于老化试验, 零时 (T_0) 小瓶在 4°C 冷藏, 其它小瓶被置于 LAB LINE 轨道环境培养箱 (Orbital Environmental Incubator) 中, 在 23°C 或 40°C 和 65°C 于 200RPM 孵育。在 65°C 孵育的组合物为液体状态。这些组合物孵育时振荡或不振荡, 以考察搅拌是否促进抗微生物脂质的损耗。7 天和 4 周后, 每种组合物各取出一瓶。取出后, 振摇, 直至其固化, 在 4°C 冷藏, 直至被分析。

[0351] 用于所有提取物的内标在氯仿中含有 0.4mg/mL 来自 Sigma-Aldrich 的单癸基甘油 (monodecyl glycerol, GMC_{10}), 制备内标, 并保存在干净的玻璃瓶中, 用 TEFLON 线纹螺旋帽密封。分析时, 将甲醇与标准储备液以 2 份氯仿对 1 份甲醇的比例混合, 得到内标储备液, 其含有 0.267mg/mL 的 GMC_{10} 。

[0352] 如果标准品可以得到, 则使用下列程序。如果得不到标准品, 则百分率以重量百分比给出。当可以得到标准品时, 向称了皮重的 10mL 容量瓶中加入 18mg 标准品, 记录精确重量, 加内标储备液至刻度, 混匀, 制成标准储备液 (1.8mg/mL)。将溶液转移至干净玻璃瓶中, 用 TEFLON 线纹螺旋帽密封。

[0353] 用容量移液管、额外的内标储备液和干净玻璃瓶根据下表稀释工作标准液。

[0354]

标准液水平	标准液	标准液体积	内标体积	抗微生物脂质标准品 (mg/mL)
1	储备液	5	5	0.9
2	标准液 1	2	4	0.3
3	储备液	1	8	0.2
4	标准液 3	3	3	0.1

[0355] 稀释液保存在干净玻璃瓶中,用 TEFLON 线纹螺旋帽密封。

[0356] 分析前使所有试验样品和基质达到室温。用干净玻璃棒搅拌,使其混匀。用刻度吸量管和装 7-8ml 的干净玻璃瓶,按下文所述进行提取。取各老化组合物的三份 50mg 样品,加入称了皮重的小瓶中,记录精确重量。(对于液滴尺寸大的乳剂样品,需要大样本以确保样品均一。在这些情况下,按比例获取大样本量并处理。)向其中加入 5.0mL 内标。混合样品,直至其溶解或均匀分散,然后,各加入 1.7mL 重量百分比为 0.4% 的氯化钾溶液。盖上瓶盖,涡旋 1 分钟,然后用医用离心机 (IEC) 在最高速度下离心至产生 2 个明显的相 (3-5 分钟)。将 Pasteur 吸管穿过上层插入下层,通过抽吸将下层相 (有机) 从上层相 (水) 分离出来。将其转移至第二个含有少量 (约 200mg) 硫酸钠的小瓶中,以干燥样品。然后转移部分样品至自动进样器,用于 GC 分析。

[0357] 除了向各提取瓶中加入 50mg 制剂基质 (在不加微生物脂质的条件下制成),差额用另一种组分 (通常为制剂中的介质) 补足,然后加 5.0mL 各工作标准液外,按照与样品相同的方法制备四个标准液各自的单个提取物。同样提取内标空白和无任何内标的样品基质。

[0358] 分析顺序是内标空白,标准液 (从最低到最高),溶剂空白,样品 (随机顺序),每 16 次进样及结束时进行校准检查 (水平为 2 的标准液)。各样品和标准液进样一次。

[0359] 气相色谱条件:

[0360] 仪器 HP 5890 或 6890

[0361] 柱 15 米 ZB-5 柱,0.25 μ m 薄层,内径 0.25mm

[0362] 载气 He, 1.52×10^5 N/m² (22 磅 / 平方英寸 (psi)) 恒压 (6890- 恒流 1mL/min)

[0363] 进样 1.5 μ L,分流比 1 : 60,进样器温度 300°C

[0364] 衬管 Restek SILTEK 灭活衬管,带 SILTEK 灭活玻璃棉 (目录号 22406-213.5)

[0365] 程序 初始温度 50°C,以 7°C /min 的速度升温至 200°C,以 20°C /min 的速度升温至 300°C,保持 10 分钟。

[0366] 检测器 FID 检测器,温度 300°C

[0367] 制备各时间点的 3 份样品,每个分析一次。用标准曲线将抗微生物脂质 / 内标 (GMC₁₀) 的面积比转换为 mg 抗微生物脂质 / 样品,然后除以样品重量 (100mg),并乘以 100,

得到样品中抗微生物脂质的重量百分比。然后计算三份样品的重量百分比的平均值,得到标准偏差。

[0368] 在分析范围内获得了良好的线性,相关系数 $R > 0.99$ 。

[0369] 将检查纯度的样品用氯仿稀释至约 2mg/mL。如果能得到标准品,则同样检查标准品。加入的内标是加入时不干扰分析的内标。适宜的内标是可获自 Chemic Labs, Canton, MA 的 GMC10 或 CHYSTAPHYL98。

[0370] 组分表

[0371]

首字母缩写词	商品名	说明	来源 / 地址
DOSS	50% DOSS	50%二辛基磺基琥珀酸钠的 PEG-400 溶液	Cytec Industries/West Paterson, NJ
EDTA	EDTA (Na) ₂	乙二胺四乙酸的钠盐	W. R. Grace/Nashua, NH
PLURONIC	PLURONIC p-65	泊洛沙姆 / 环氧丙烷和环氧乙烷的嵌段共聚物	BASF Corp. /Parsippany, NJ
	CERAPHYL 31ISP	48%乳酸月桂酯	ISP, Lombard IL
	PELEMOL LL-Pheonix	75%乳酸月桂酯	Pheonix Chemical, Sommerville, NJ
	CHRYSTAPHYL 98	98%乳酸月桂酯	Chemic Labs, Canton, MA
	PURASOLV EHL	乳酸-2-乙基己酯	Purac America, Lincolnshire, IL
	DERMOL OL	乳酸油酯	Alzo, Sayreville, NJ
	DERMOL TDSA	水杨酸十三酯	Alzo, Sayreville, NJ
	DERMOL ML	乳酸肉豆蔻酯	Alzo, Sayreville, NJ
IPA		异丙醇, 试剂级	VWR International West Chester, PA

[0372] 实施例 1-6 和比较实施例 A

[0373] 用表 1 中所示组分制备抗微生物组合物。将 DOSS 和 EDTA 加入水中,混合至溶解,形成溶液。接着加入 IPA 和 PLURONIC,搅拌混合物直至 PLURONIC 溶解。最后加入酯,形成供试制剂。表 1 中所有制剂除所列组分外均含有 10% PLURONIC、1% DOSS 和 10%异丙醇,并加水补足制剂的剩余部分。

实施例号	酯	酯的纯度 (wt-%, GC)	酯 (wt-%)	EDTA
1	CHRYSTAPHYL 98- 乳酸月桂酯	>98	3	0.2
2	CHRYSTAPHYL 98- 乳酸月桂酯	>98	1	0.2
[0374] 3	CHRYSTAPHYL 98- 乳酸月桂酯	>98	3	0
4	DERMOL ML- 乳酸肉豆蔻酯	61	3	0.2
比较 A	无		0	0.2
5	DERMOL OL- 乳酸油酯	65	3	0.2
6	DERMOL TDSA- 水杨酸十三酯	ND*	3	0.2

[0375] * 该化合物的 GC 结果是非常宽的峰。未能检测到单峰。该样品不纯。

[0376] 用抗微生物杀灭试验评价了实施例 1-4 和比较实施例 A 的组合物, 结果见表 2。

供试实施例制剂	金黄色葡萄球菌 (ATCC 33593) 的 Log 减少量 初始接种物 8.26 Log
1	3.58
2	2.5
[0377] 3	<2*
4	2.5
比较 A	<2*
5	<2*
6	<2*

[0378] * <2 的项目是在测试时间内初始接种物高及缺乏抗微生物活性, 导致集落计数太

大,以致于甚至最高稀释度的平板也无法计数而产生的结果。这妨碍了正确 log 减少量的测定。Log 减少量大约在 0-2log 之间。约 2log 是检测的下限。

[0379] 实施例 7-11 和比较实施例 B

[0380] 用表 3 中所示组分制备抗微生物组合物。对于含 IPA 的制剂,程序如下。将 DOSS、PLURONIC P65 和脂质酯加入 IPA 中,混合至溶解,形成溶液。接着向水中加入 EDTA,搅拌混合物至 EDTA 溶解。然后将含酯 IPA 溶液加入所得水溶液中,形成供试制剂。对于不含 IPA 的制剂,混合程序与实施例 1 中所述相同。表 3 中所有制剂除所所列组分外均含有 10% PLURONIC,并用水补足制剂的剩余部分。

实施例号	酯	酯的纯度, GC	组分 (重量百分比)			
			酯	IPA	DOSS	EDTA
7	乳酸月桂酯(CERAPHYL 31)	48	3	10	1	0.2
[0381] 8	乳酸月桂酯(PELEMOL LL)	75	3	10	1	0.2
9	乳酸月桂酯(PELEMOL LL)	75	3	0	0	0
10	乳酸-2-乙基己酯	Nd	3	10	1	0.2
11	乳酸-2-乙基己酯	Nd	3	0	0	0
比较例 B	无	Na	0	10	1	0.2

[0382] nd- 未检出 na- 不适用

[0383] 用抗微生物杀灭试验评价了实施例 7-11 的组合物,结果见表 4a-c。

实施例 制剂	金黄色葡萄球菌 (ATCC 33593) 的 Log 减少量		
	初始接种物 7.95 Log		
	1 分钟后	3 分钟后	5 分钟后
[0384] 8	4.63	4.22	5.95
9	<2.41	<2.41	<2.41
10	4.32	5.95	5.95
11	<2.41	<2.41	3.25
比较品 B	<2.04	<2.04	<2.04

表 4b. 抗微生物杀灭试验结果				
实施例 制剂	金黄色葡萄球菌 (ATCC 33593) 的 Log 减少量			
	初始接种物 5.24 Log			
	1 分钟后	3 分钟后	5 分钟后	10 分钟后
8	3.24	3.24	3.24	3.24
9	1.2	1.3	1.17	1.44
11	3.18	3.24	3.24	3.24

表 4c. 抗微生物杀灭试验结果			
实施例 制剂	大肠埃希杆菌 (ATCC11229) 的 Log 减少量		
	初始接种物 7.59 Log		
	1 分钟后	3 分钟后	5 分钟后
7	<2.04	<2.04	<2.04
10	5.59	5.59	5.59
比较品 B	<2.04	<2.04	<2.04

表 4d. 抗微生物杀灭试验结果				
实施例 制剂	大肠埃希杆菌 (ATCC11229) 的 Log 减少量			
	初始接种物 5.81 Log			
	1 分钟后	3 分钟后	5 分钟后	10 分钟后
8	<0.27	<0.27	<0.27	0.38
9	<0.27	<0.27	<0.27	<0.27
11	1.49	3.58	3.39	3.81

[0388] 实施例 12

[0389] 用试验方案中确定的方法对从市场上获得的样品进行 GC 纯度检测。

[0390] 通过与已知标准品匹配的保留时间及样品的 GC/MS 光谱鉴定醇和乳酸。酯的鉴定用样品的 GC/MS 光谱完成。通过样品中组分峰的面积响应值与由已知浓度的标准品获得的响应因子比较, 确定醇和乳酸的重量百分比。通过各酯与总酯面积比较, 获得面积百分比, 并将其乘以去除醇和酸的重量百分比后的剩余百分比, 确定酯的重量百分数。计算未鉴定组分的面积之和, 并报告为占总面积的百分比。结果见表 5, GC 色谱图见图 1(a-c)。

表 5. 脂质酯的 GC 纯度			
组分	已鉴定组分的重量百分比		
	CERAPHYL 31	DERMOL ML	DERMOL OL
月桂醇	6.75	ND	ND
肉豆蔻醇	3.01	22.40	ND
棕榈醇	0.61	ND	0.74
油醇	ND	ND	12.73
乳酸	12.07	8.21	8.06
乳酸月桂酯	44.17	ND	ND
[0391] 二乳酸月桂酯	4.13	ND	ND
乳酸肉豆蔻酯	17.17	61.23	ND
二乳酸肉豆蔻酯	ND	8.15	ND
乳酸棕榈酯	8.90	ND	6.11
二乳酸棕榈酯	3.20	ND	ND
乳酸油酯	ND	ND	64.57
二乳酸油酯	ND	ND	7.79
合计（不包括未知组分）	100.00	99.99	100.00
未知组分（面积%）	1.4	1.9	14
ND-组分在 GC 色谱中未检出			

[0392] 实施例 13-14 和比较实施例 C

[0393] 对硬表面的抗微生物效力

[0394] 用表 6 中所示组分制备抗微生物组合物。

[0395] 制备制剂的程序与实施例 7-11 中所述相同。评价了制剂对坚硬无生命表面，例如不锈钢或玻璃的消毒。在表 6 包括了制剂 13-14 及比较性制剂 C。表 6 中所有制剂除所列组分外还包含 10% PLURONIC，并加水补足制剂的剩余部分。充分摇匀溶液，直到形成乳状乳液。乳液组合物制备后立即使用。

实施例号	组分 (重量百分比)			
	PURASOLV EHL	EDTA	DOSS	IPA
[0396] 13	3	0.2	1	10
14	3	0	0	0
比较品 C	0	0.2	1	10

[0397] 接种物和试验程序：

[0398] 使用 AOAC 法定分析方法 (AOAC Official Method 991.49, 6.2.05) 的程序测试了消毒剂对下列有机体的作用：金黄色葡萄球菌 (MRSA) (ATCC#33593) 和大肠埃希杆菌 (ATCC#11229)。初始接种物：金黄色葡萄球菌 (MRSA) 7.84log (暴露 10 分钟、1 小时和 24 小时)，金黄色葡萄球菌 (MRSA) 8.63log (暴露 5 和 30 分钟) 和大肠埃希杆菌：7.48log (所有暴露时间)。

[0399] 简而言之，本试验中，中空不锈钢或玻璃圆柱体 (penicylinders) 与初始接种物溶液中的攻击细菌接触并涂布 15 分钟。然后从接种物中取出 penicylinders，干燥 45 分钟。将带有干燥细菌接种物的 penicylinders 浸入抗微生物制剂中，浸泡设定的时间段，即 5 分钟 - 24 小时，取出，置于中和溶液 (letheen 肉汤) 中 30 秒，然后在 TSB 中放置 24 小时。24 小时末，检查含有 penicylinders 的试管的浊度，记为生长 (失败) 或不生长 (通过)。每个时间点评价 10 个接种玻璃载体。结果报告于下表 7 (大肠埃希杆菌) 和表 8 (金黄色葡萄球菌, MRSA) 中，生长数相对于总数用相关的通过 / 失败率报告。

抗微生物	暴露在抗微生物溶液中的时间				
	5 分钟	10 分钟	30 分钟	1 小时	24 小时
[0400] 脂质溶液					
实施例 13	0/10, 通过	0/10, 通过	NR	0/10, 通过	0/10, 通过
实施例 14	NR	9/10, 失败	0/10, 通过	0/10, 通过	0/10, 通过
比较品 C	NR	10/10, 失败	NR	10/10, 失败	10/10, 失败

[0401] NR- 样品点未进行

抗微生物 脂质溶液	暴露在抗微生物溶液中的时间				
	5 分钟	10 分钟	30 分钟	1 小时	24 小时
[0402] 实施例 13	8/10, 失败	0/10, 通过	NR	0/10, 通过	0/10, 通过
实施例 14	NR	9/10, 失败	6/10, 失败	1/10, 通过	0/10, 通过
比较品 C	NR	10/10, 失败	NR	10/10, 失败	0/10, 通过

[0403] NR- 样品点未进行

[0404] 处理的接种表面显示,在微生物脂质溶液中的时间小于 1 小时时,2 个不同供试细菌 (金黄色葡萄球菌 (MRSA) 33593 和大肠埃希杆菌 (ATCC No. 11229)) 各 10 个试验样品均很少生长或无生长。无脂质的比较组合物显示在 1 小时时无作用。结果表明,抗微生物脂质制剂是有效的硬表面消毒剂。

[0405] 本文引用的专利、专利文件和公布的全部公开内容均以其全文并入本文作为参考,如同各自逐一并入。不超出本发明的范围和精神,本发明的各种修改和变更对于本领域技术人员来说显而易见。应该了解的是,本发明不希望受到本文所述说明性实施方案和实施例的不当限制,并且这些实施例和实施方案仅以示例的方式呈现,本发明的范围仅受到本文所述权利要求书的限制。

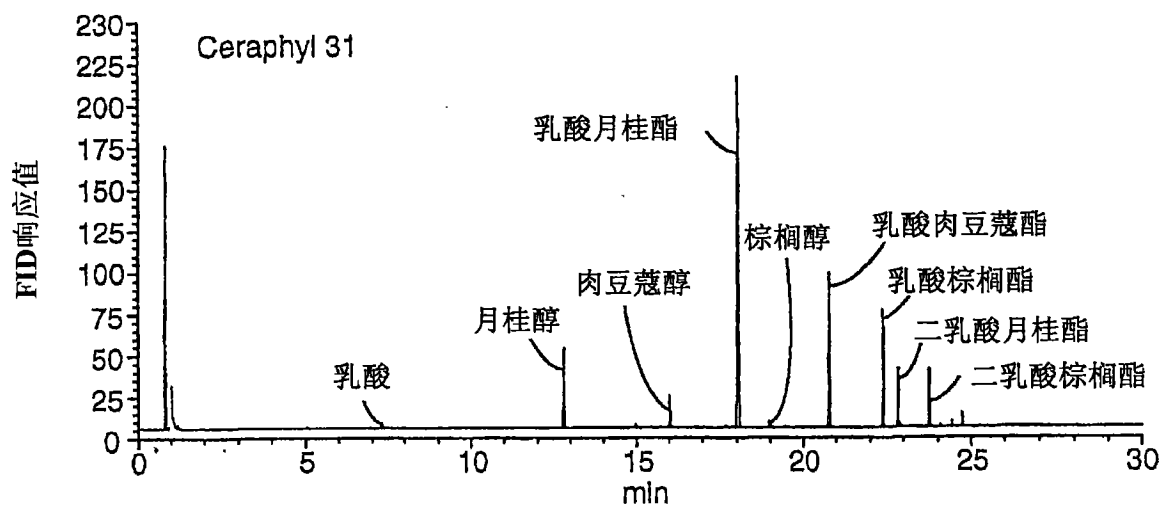


图 1a

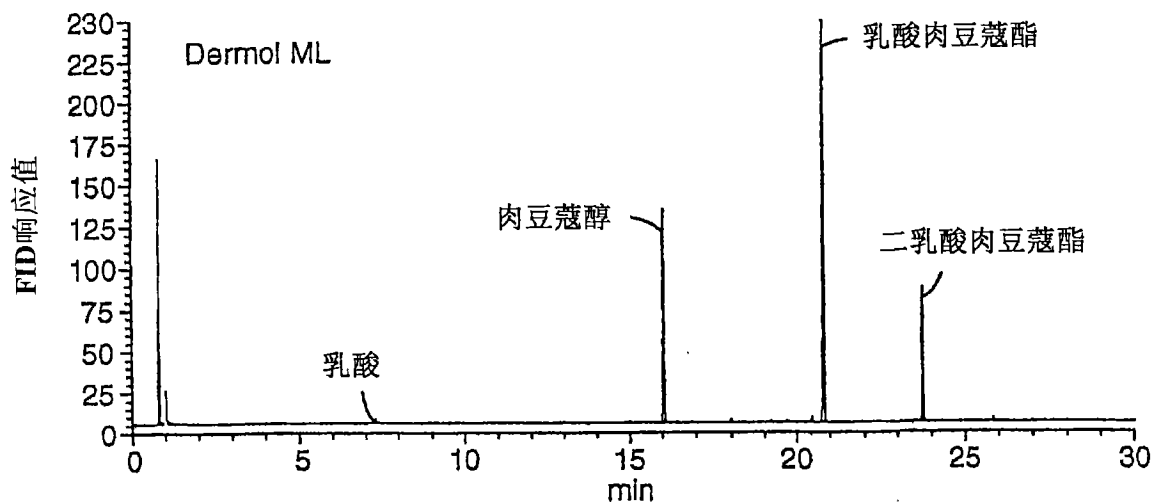


图 1b

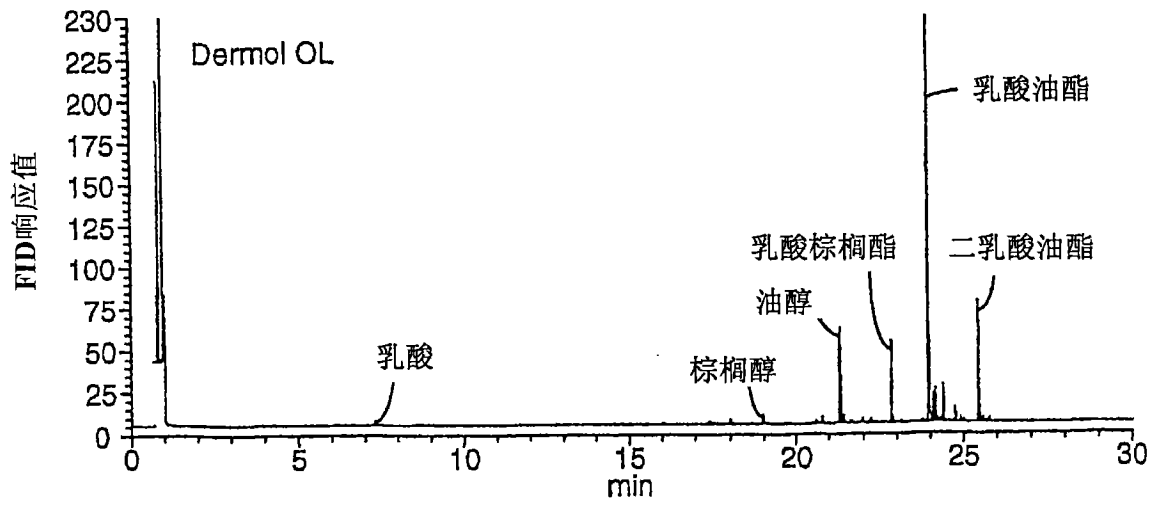


图 1c