

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

A01N 25/08

C07C255/10 B65D 75/02

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97181787.1

[43]公开日 2000年3月1日

[11]公开号 CN 1246032A

[22]申请日 1997.10.9 [21]申请号 97181787.1

[30]优先权

[32]1997.1.10 [33]US [31]08/781,409

[32]1997.8.18 [33]US [31]08/912,681

[86]国际申请 PCT/US97/17913 1997.10.9

[87]国际公布 WO98/30090 英 1998.7.16

[85]进入国家阶段日期 1999.8.13

[71]申请人 医疗逻辑综合公司

地址 美国科罗拉多州

[72]发明人 理查德·J·格里夫

迈克尔·M·拜雷姆

[74]专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 文琦

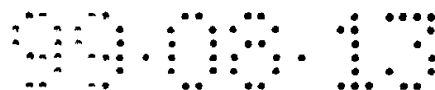
权利要求书 3 页 说明书 21 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含抗微生物剂的腈基丙烯酸酯组合物

[57]摘要

本发明公开了一种含可配伍性抗微生物剂的,尤其是含碘的可配伍性抗微生物剂的腈基丙烯酸酯组合物。这些组合物在哺乳类动物皮肤上能提供在原位生成的抗微生物聚丙烯酸酯膜。

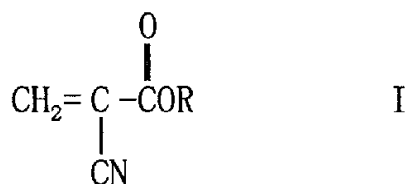
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



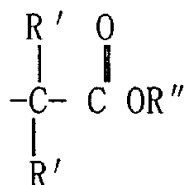
## 权 利 要 求 书

1. 一种抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，它包含：
- (a) 一种可聚合的腈基丙烯酸酯，和
  - (b) 一种抗微生物上有效数量的复合物，该复合物是碘与可生物相容聚合物的复合物。

2. 根据权利要求 1 所述抗微生物腈基丙烯酸酯，其中所述的可聚合的腈基丙烯酸酯是一种可聚合的腈基丙烯酸酯单体或寡聚物，其单体形式，可用式 I 表示：

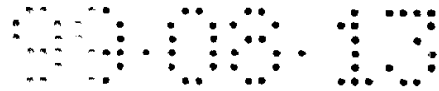


- 其中，R 选自：1-10 个碳原子的烷基，  
2-10 个碳原子的链烯基，  
5-8 个碳原子的环烷基团，  
苯基，  
2-乙氧乙基，  
3-甲氧丁基，  
和如下式所示的取代基：



其中，R' 独立的选自氢和甲基，R'' 选自：

- 1-6 个碳原子的烷基，
- 2-6 个碳原子的链烯基，
- 2-6 个碳原子的炔基，
- 3-8 个碳原子的环烷基，
- 选自苄基、甲苄基和苯乙基的芳烷基，
- 苯基，和



利用选自羟基、氯、溴、硝基、1-4 个碳原子的烷基及 1-4 个碳原子的烷氧基的 1-3 个取代基取代的苯基。

3. 根据权利要求 2 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，其中所述的 R 是 4-10 个碳原子的烷基。

4. 根据权利要求 3 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，其中所述的 R 是 4-8 个碳原子的烷基。

5. 根据权利要求 4 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，其中所述的 R 选自丁基、戊基或辛基。

6. 根据权利要求 5 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，其中所述的 R 是正丁基。

7. 根据权利要求 1 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，其中碘分子与可生物相容性聚合物的所述复合物是聚乙烯基吡咯烷酮碘。

8. 根据权利要求 1 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，还含有可生物相容性的增塑剂。

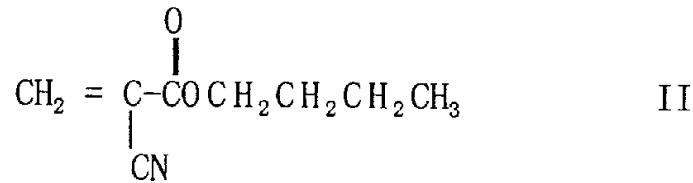
9. 根据权利要求 8 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，其中所述的可生物相容性增塑剂是邻苯二甲酸二辛酯。

10. 根据权利要求 1 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，还含有聚合抑制剂。

11. 根据权利要求 10 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，其中所述的聚合抑制剂是二氧化硫。

12. 一种抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，它含：

(a) 可聚合的腈基丙烯酸酯，其单体形式，可以式 II 表示：



(b) 抗微生物上有效数量的聚乙烯基吡咯烷酮碘复合物。

13. 根据权利要求 12 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，还含有可生物相容性的增塑剂。

14. 根据权利要求 13 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，其中所述的可生物相容增塑剂是邻苯二甲酸二辛酯。

15. 根据权利要求 12 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，还含有聚合抑制剂。

16. 根据权利要求 15 所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物，其中所述的聚合抑制剂是二氧化硫。

17. 一套工具，含

(a) 装抗微生物预聚组合物的容器，其内装有：

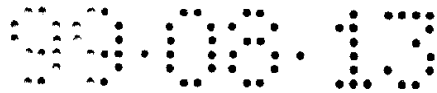
(i) 可聚合的腈基丙烯酸酯；及

(ii) 抗微生物上有效数量的碘分子与可生物匹配聚合物的复合物；和

(b) 将组合物施用于哺乳类动物皮肤上的施用器工具。

18. 根据权利要求 17 所述的一套工具，其中的容器和施用器工具被组装成一个单个物件。

19. 根据权利要求 17 所述的一套工具，其中的容器和施用器工具是分开的物件。



# 说明书

## 含抗微生物剂的腈基丙烯酸酯组合物

### 发明背景

#### 发明范围

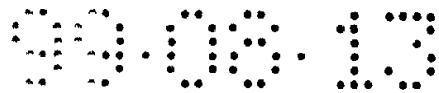
本发明涉及一种含可配伍性抗微生物剂，尤其是一种含碘的可配伍性抗微生物剂的腈基丙烯酸酯组合物。这些组合物在哺乳类动物皮肤上能提供在原位生成的抗微生物聚丙烯酸酯膜，这种膜可用作伤口敷料、伤口绷带、手术切口覆盖布单、可代替或作为缝线辅助用伤口缝合材料，等等。

本发明还涉及包含这些预聚合物组合物和将组合物涂于哺乳类动物皮肤上的施用器的一套工具。

#### 参考文献

在本申请中以上角数字的方式援引下述出版物、专利申请和专利：

1. Hawkins, et al., Surgical Adhesive Compositions (手术粘合剂组合物), U.S. Patent No. 3,591,676, 1971年7月6日发布
2. Halpern, et al., Adhesive for Living Tissue (活体组织用粘合剂), U.S. Patent No. 3,667,472, 1972年6月6日发布
3. McIntire, et al., Process for the Preparation of Poly( $\alpha$ -cyanoacrylates) [制备聚( $\alpha$ -腈基丙烯酸酯)的方法], U.S. Patent No. 3,654,239, 1972年4月4日发布
4. Barley, et al., Methods for Teating Non-Suturable Wounds by Use of Cyanoacrylate Adhesives (使用腈基丙烯酸酯粘合剂处理非可缝合性伤口的的方法), International Patent Application Publication No. W0 93/25196, 1993年12月23日公告
5. Barley, et al., Methods for Treating Suturable Wounds by Use of Sutures and Cyanoacrylate Adhesives, (使用腈基丙烯酸酯粘合剂处理可缝合性伤口的的方法), U.S. Patent No. 5,254,132, 1993年10月19日发布



6. Barley, et al., Methods for Reducing Skin Irritation from Artificial Devices by Use of Cyanoacrylate Adhesives (用腈基丙烯酸酯粘合剂减少人工装置引起皮肤过敏的方法) U. S. Patent No. 5, 653, 789, 1997 年 8 月 5 日发布

7. Rabinowitz, et al., Methods for Surgically Bonding Tissue Together (将组织接合在一起的手术方法) U. S. Patent No. 3, 527, 224, 1970 年 9 月 8 日发布

8. Kronenthal, et al., Surgical Adhesives (外科用粘合剂), U. S. Patent No. 3, 995, 641, 1976 年 12 月 7 日发布

9. Davydov, et al., Medical Adhesive (医用粘合剂) U. S. Patent No. 4, 035, 334, 1977 年 7 月 12 日发布

10. Waniczek, et al., Stabilized Cyanoacrylate Adhesives Containing Bis-Trialkylsilyl Esters of Sulfuric Acid(含硫酸 2-三羟基甲硅烷基酯的稳定化的腈基丙烯酸酯粘合剂) U. S. Patent No. 4, 650, 826, 1987 年 3 月 17 日发布

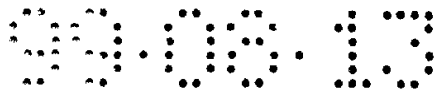
11. Askill, et al., "Methods for Draping Surgical Incision sites" (复盖手术切口部位的方法) U. S. Patent Application Serial No. 08/781, 279, 1997 年 1 月 10 日申请

12. Greff, et al., Cyanoacrylate Adhesive Compositions (腈基丙烯酸酯粘合剂组合物), U. S. Patent No. 5, 480, 935, 1996 年 1 月 2 日发布

13. Hagen, et al., "A comparison of Two Skin Preps Used in Cardiac Surgical Procedures" (心脏手术用 2 种皮肤标本的比较) AORN Journal, 62(3): 393-402 (1995)

14. Ritter, et al., "Retrospective Evaluation of an Iodophor-Incorporated Antimicrobial Plastic Adhesive Wound Drape" (一种掺入碘载体的抗微生物塑料粘合剂伤口盖单的回顾性评价), Clinical Orthopedics and Related Research, pp. 307-308 (1988)

15. Osuna, et al., "Comparison of an Antimicrobial Adhesive Drape and Povidone-Iodine Preoperative Skin Preparation in Dogs" (用狗对一种抗微生物粘合剂盖单和聚维酮碘预处理进行备皮的比较)



Veterinary Surgery, 21(6): 458-462 (1992)

16. O' Sullivan, et al., High Viscosity Cyanoacrylate Adhesive Compositions, and Process for their Preparation (高粘性腈基丙烯酸酯粘合剂组合物和它们的制备过程), U.S. Patent No. 4, 038, 345, 1977年7月26日发布

17. Beller, et al., Process for the Preparation of Iodine-Polyvinylpyrrolidone by Dry Mixing (干混合法制备碘-聚乙烯吡咯烷酮的过程), U.S. Patent No. 2, 706, 701, 1955年4月19日发布

18. Hosmer, Process of Stabilizing Polyvinylpyrrolidone (稳定化聚乙烯吡咯烷酮的过程), U.S. Patent No. 2, 826, 532, 1958年3月11日发布

19. Siggin, Preparation of Iodine Polyvinylpyrrolidone Adducts (碘-聚乙烯吡咯烷酮加合物的制备), U.S. Patent No. 2, 900, 305, 1958年8月18日发布

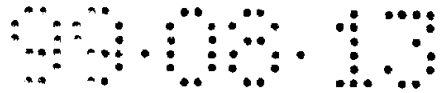
20. Joyner, et al., Plasticized Monomeric Adhesive Compositions and Articles Prepared Therefrom (增塑单体粘合剂组合物和由此制备的物品), U.S. Patent Nos. 2, 784, 127, 1957年3月5日发布

21. Columbus, et al., Adhesive Cyanoacrylate Compositions with Reduced Adhesion to Skin (对皮肤粘附力减弱的腈基丙烯酸酯粘合剂组合物), U.S. Patent No. 4, 444, 933, 1984年4月24日发布

22. Leung, et al., Biocompatible Monomer and Polymer Compositions (生物相容性单体和聚合物组合物), U.S. Patent No. 5, 328, 687, 1994年7月12日发布

23. Byram, et al., Use of Cyanoacrylate Adhesive Compositions to Inhibit Acute Radiation-Induced Skin Damage (使用腈基丙烯酸酯粘合剂抑制急性放射诱发的皮肤损伤), U.S. Patent No. 5, 554, 365, 1996年9月10日发布

24. Leplyanin, "Medical and Surgical Adhesive Composition and Process for Its Preparation" (医用和手术用粘合剂及其制备



过程), International Application Publication No. WO 96/23532  
1996年8月8日公布

25. Tighe, et al., "Use of Cyanoacrylate Adhesives for Providing A Protective Barrier Film for the Skin" (使用腈基丙烯酸酯粘合剂以提供一个皮肤保护性屏障), U.S. Patent No. 5,580,565, 1996年12月3日发布

26. Cardarelli, et al., "Film Forming Antimicrobial Material" (成膜性抗微生物材料), U.S. Patent No. 4,374,126, 1983年2月15日发布

27. Barnes, "Biocidal Complex and Dressing formed Therefrom" (杀生物复合物和由此形成的敷料), U.S. Patent No. 5,051,256, 1991年9月24日发布

28. Dell, "Film-Forming Composition Containing an Antimicrobial Agent and Methods" (成膜性抗微生物剂和方法), U.S. Patent No. 4,542,012, 1985年9月17日发布

29. Brink, et al., "Film-Forming Emulsion Containing Iodine and Methods of Use" (含碘的成膜性乳液和使用方法), U.S. Patent No. 5,173,291, 1992年12月22日发布

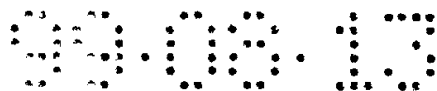
30. Khan, et al., "Preparation of a Skin surface for a Surgical Procedure" (手术前备皮), U.S. Patent No. 5,547,662, 1996年8月20日发布

31. Blum, et al., In vitro Determination of the Antimicrobial Properties of Two Cyanoacrylate Preparations (2种腈基丙烯酸酯制剂抗微生物性质的体外测定), J. Dent. Res., 54(3):500-503 (1975)

上述所有出版物、专利申请和专利均被全文收入文献中,其程度如同单个出版物、专利申请或专利被专门地和单独地全文收入文献中一样。

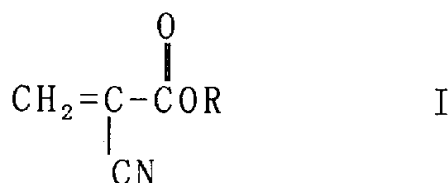
### 技术状态

曾介绍过腈基丙烯酸酯有在哺乳类动物皮肤上的多种局部用途,



包括作为缝线或纤维的替代物或辅助物，用于手术后皮层切口的愈合<sup>1, 2, 5</sup>。其它典型的局部用途包括用作止血剂<sup>3</sup>、用于覆盖皮肤表面的不可缝合性小伤口<sup>4</sup>、用于抑制因皮肤表面与人工物件如绑带、假体装置、模等等之间的摩擦而产生的表皮刺激<sup>6</sup>和用于抑制急性放射诱发的皮肤损伤<sup>23</sup>。腈基丙烯酸酯的另一种局部用途是用于原位形成手术切口盖单<sup>11</sup>。在上述各种场合下，当局部用于哺乳类动物皮肤时，腈基丙烯酸酯迅速聚合，通常是在 1 分钟内聚合，形成粘附性聚合物膜，它强力地粘附在皮肤上。

供这种应用的腈基丙烯酸酯具有下述结构：



其中，R 是烷基或其它合适的取代物。例如，美国专利 3,527,224、3,591,676、3,667,472、3,995,641、4,035,334、和 4,650,826<sup>1,2,7-10</sup>中公开了这种腈基丙烯酸酯。

供局部皮肤应用的腈基丙烯酸酯组合物一般被配方成含有一种提高生成的聚合物膜柔韧性的增塑剂和一种防止组合物过早聚合的聚合抑制剂。Greff 等<sup>12</sup>介绍，当在哺乳类动物皮肤上局部使用时，腈基丙烯酸酯组合物最好用约 50~500 ppm 的二氧化硫作为聚合抑制剂及用约 18-25%（重量百分数）的生物相容性增塑剂，如邻苯二甲酸二辛酯。

尽管这些腈基丙烯酸酯组合物和它们的局部应用适合性具有有利的性质，但这些组合物不拥有足够的广谱抗微生物活性，包括抗微生物孢子的活性<sup>31</sup>，因此，不能保证减少皮肤上原位生成的聚合的腈基丙烯酸酯膜下或邻近的哺乳类动物皮肤表面上的微生物群体。

然而，上面列举的腈基丙烯酸酯组合物的许多应用，将会极大地得益于聚合物膜的广谱抗微生物性质。例如，用具有广谱抗微生物活

性的聚脞基丙烯酸酯膜覆盖皮肤表面的不可缝合性小伤口将会减弱伤口感染的可能。同样，当用作手术（切口）盖单时，这种膜将会减少在盖单下及其邻近包括在切口附近的微生物群落，相应地将减少术后感染的风险。这是含抗微生物剂的商用手术盖单的基本前提。这种抗微生物剂直接浸渍在盖单或与盖单结合的粘着层上，以希望能将这种抗微生物剂释放到皮肤表面，从而抑制微生物的生长<sup>13, 14</sup>。然而，Osuna等<sup>15</sup>报告，当抗微生物剂掺入到粘着层时，粘合剂并不释放足够数量的、本身是抗微生物剂的浸渍剂。不需局限于任何理论，我们可以相信，抗微生物剂在粘合剂上/内的结合力太强，以至不能将它释放到皮肤上和/或在粘合剂与皮肤之间的接触面不够大，致使释放的抗微生物剂数量不足。

如上所述，脞基丙烯酸酯不拥有广谱抗微生物性质。因此，在聚脞基丙烯酸酯膜内掺入广谱抗微生物性质，需要将抗微生物上有效数量的广谱抗微生物剂掺入到预聚的脞基丙烯酸酯组合物内并使足够数量的这种物抗微生物剂从聚脞基丙烯酸酯膜释放到皮肤上，以达到抗微生物作用。由于必须同时符合几个完全不同的标准，将这样一种抗微生物剂掺入到脞基丙烯酸酯组合物内存在问题。第一，抗微生物剂在脞基丙烯酸酯组合物内必须是可溶或可分散的，其浓度需要达到能产生抗微生物性质。其次，所用的抗微生物剂必须不会引起脞基丙烯酸酯组合物过早聚合。第三，当用于皮肤时，所用的抗微生物剂必须不会阻碍脞基丙烯酸酯组合物的原位聚合。第四，抗微生物剂必须与聚合物膜的预期用途相适，不阻止形成柔韧和持久的膜。第五，从病人皮肤上原位形成的聚合物膜内释放的浸渍抗微生物剂必须有足够的数量，以起抗微生物作用。

因为这些完全不同的性质，许多常用的抗微生物剂不适于在本发明的预聚合组合物中作用，并且现行技术通常是将抗微生物剂掺入已形成的聚合物的溶液或乳液内，或者直接混入熔融状聚合物内（Mixon, U. S. Patent No. 5, 069, 907）。

当抗微生物剂被掺入到溶液或乳液内时，在置于病人皮肤上并随

即蒸干溶剂后，就形成一聚合物膜，其内充满抗微生物剂<sup>26, 28-29</sup>。由于聚合物是在施于皮肤之前预形成的，这些溶液/乳液减弱了聚合物膜对皮肤的有效粘着力。因此，可能导致膜过早脱开或离开皮肤。此外，在乳液或溶液中用水和其它溶剂，使膜的蒸干时间延长，同时，难于确定溶剂在什么时候或是否蒸发到足以在病人皮肤上提供聚合物膜<sup>30</sup>。

考虑到将抗微生物剂直接掺入到单体腈基丙烯酸酯组合物的明显有利之处，一直需要配制一种含广谱抗微生物剂的腈基丙烯酸酯组合物。

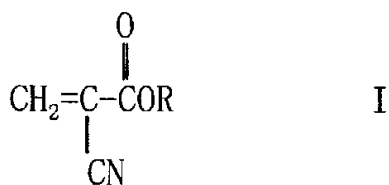
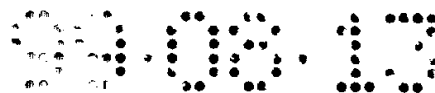
### 本发明概要

本发明涉及含抗微生物上有效数量的碘分子与可生物匹配聚合物的复合物的腈基丙烯酸酯组合物。这些组合物能在哺乳类动物皮肤上提供原位生成的抗微生物聚腈基丙烯酸酯膜。在抗微生物复合物既不会引起单体过早聚合，也不会阻止其聚合，而是在哺乳类动物皮肤上原位生成柔韧和耐久的聚合物膜的情况下，所采用的具体抗微生物碘复合物可与腈基丙烯酸酯匹配。此外，体外试验证明，从聚合物膜释放的抗微生物剂数量是抗微生物上有效的，因此赋予聚合物膜以抗微生物性质。

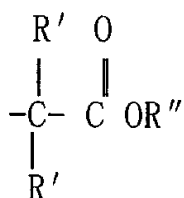
因此，在本发明组合物的其中一个方面，本发明涉及一种抗微生物组合物，它含：

- (a) 可聚合的腈基丙烯酸酯；和
- (b) 抗微生物上有效数量的复合物，该复合物是碘分子与可生物相容聚合物的复合物。

优选地，这种可聚合的腈基丙烯酸酯是一种腈基丙烯酸酯的可聚合单体或反应了的寡聚体。这种单体和反应了的寡聚体在这里有时被简称为“预聚合物”，其单体形式，优选地以式 I 表示：



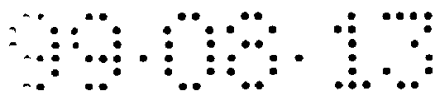
其中, R 选自: 1-10 个碳原子的烷基,  
2-10 个碳原子的链烯基,  
5-8 个碳原子的环烷基团,  
苯基,  
2-乙氧乙基,  
3-甲氧丁基,  
和如式所示的取代基:



其中, R' 独立地选自氢和甲基, R'' 选自:  
1-6 个碳原子的烷基,  
2-6 个碳原子的链烯基,  
2-6 个碳原子的炔基,  
3-8 个碳原子的环烷基,  
选自苄基、甲苯基和苯乙基的芳烷基,  
苯基, 和  
利用选自羟基、氯、溴、硝基、1-4 个碳原子的烷基及 1-4 个  
碳原子的烷氧基的 1-3 个取代基取代的苯基。

更优选地, 在式 I 的腈基丙烯酸酯中, R 是 2-10 个碳原子的烷基,  
再更优选地, 是 4-8 个碳原子的烷基。甚至更优选地, R 是丁基、戊  
基或辛基, 最优选地, 是正丁基。

碘分子与可生物相容聚合物形成的抗微生物复合物优先选用聚乙  
烯基吡咯烷酮聚合物, 它也用通用名聚维酮 (Povidone) 或 PVP 表示  
(可从巴斯夫 BASF, Mt. Olive, New Jersey, USA 买到)、乙烯基吡



咯烷酮与醋酸乙烯酯的共聚物、乙烯基吡咯烷酮和与聚异氰酸酯交联的醋酸乙烯酯的共聚物、乙烯基吡咯烷酮与乙烯基官能度的共聚物、吡咯烷酮聚合物<sup>27</sup>等。优选的含碘聚合物是聚维酮碘 (Povidone Iodine), 因它的商品来源很多。

抗微生物腈基丙烯酸酯组合物优选地还含有聚合抑制剂和可生物相容增塑剂。优选的聚合物抑制剂是二氧化硫。根据不含抗微生物剂时的组合物总重量计算, 其含量范围优选在约 50 至 500 ppm 之间, 最佳是 200 至 500 ppm。优选的可生物相容增塑剂是邻苯二甲酸二辛酯。根据不含抗微生物剂时组合物的总重量计算, 其含量优选在 18-25% (重量百分数) 之间。

本发明也涉及用于将上述抗微生物腈基丙烯酸酯组合物施于哺乳类动物皮肤上的一套工具。更详细地说, 这种工具包括 (a) 装有上述抗微生物预聚组合物的容器和 (b) 用于将组合物施于哺乳类动物皮肤上的施用器。

### 最佳实施案例说明

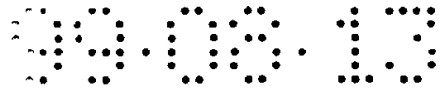
本发明的一部分涉及含抗微生物剂的腈基丙烯酸酯组合物, 该组合物包括有效量抗微生物的可配伍性碘。然而, 在进一步详细讨论本发明之前, 将首先定义下述术语。

### 定义

如在此处所用的, 下述术语具有下述含义:

术语“腈基丙烯酸酯组合物”(“cyanoacrylate ester compositions” or “cyanoacrylate compositions”) 是指含可聚合的腈基丙烯酸酯单体和/或低聚体的可聚合组成。这些单体和/或低聚体, 它们的单体形式, 优选地是以上述式 I 表示的化合物。

更优选地, 在式 I 中, R 是 2-10 个碳原子的烷基基团, 包括, 例如, 乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、2-乙基己基、正庚基、正辛基、壬基和癸基。



更优选地，R 是丁基、戊基或辛基，最优选地，R 是正丁基。也可用这些化合物的混合物。

可聚合的腈基丙烯酸酯在本领域中是已知的，并在，例如，美国专利 No. 3, 527, 224; 3, 591, 676; 3, 667, 472; 3, 995, 641; 4, 035, 334 和 4, 650, 826<sup>1, 2, 7-10</sup> 中亦有说明。每项说明将由文献全文收载在此处。

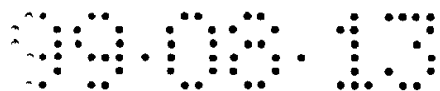
本发明中使用的特别优选的腈基丙烯酸酯取是正丁基-2-腈基丙烯酸酯。

这里描述的可聚合的腈基丙烯酸酯组合物在有水蒸气或组织蛋白质存在下能迅速聚合，正丁基-2-腈基丙烯酸酯粘结人体皮肤组织，不会产生组织毒性或细胞毒性。

这种可聚合的腈基丙烯酸酯在此处有时是指预聚物，含这种酯的组合物在此处有时是指预聚合物组合物。

术语“可生物匹配聚合物”指的是聚合物，其，如碘复合物（加合物），与腈基丙烯酸酯组合物在哺乳类动物皮肤包括人皮肤上的体内应用是相容的。典型的聚合物包括聚乙烯基吡咯烷酮、含可选择交联的聚乙烯基吡咯烷酮的共聚物等。适合的共聚物包括聚乙烯基吡咯烷酮与醋酸乙烯酯或其它乙烯基化合物的共聚物，这些共聚物可选择地与聚异氰酸酯交联。这些聚合物的分子量大小要求不十分严格，平均分子量的范围从约 10,000 至约 1,000,000，优选从 30,000 至 300,000。

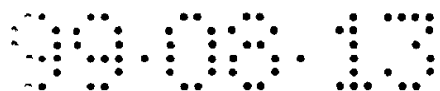
术语“碘分子与生物相容性聚合物的复合物”是指通过向生物相容性聚合物中加入碘（I<sub>2</sub>）形式的抗微生物复合物。这种复合物在本领域中是众所周知的，所生成的复合物一般含有可供应用的碘和碘阴离子。在与哺乳类动物皮肤接触时，这些复合物通过提供抗微生物碘源而产生明显的抗微生物作用。无论如何，这些复合物在此处仅被用作起始原料，它们本身，不构成本发明的一部分。



这些复合物在此处有时简单地用术语“碘/聚合物复合物”表示。这些碘/聚合物复合物与抗生素不同之处是，后者是从细菌或真菌天然产生的物质，其作用模式是干扰细菌生命过程，从而导致细菌死亡。相反，本发明所用的复合物是通过把碘释放到微生物内不加区别地破坏任何微生物包括真菌、病毒和细菌。因此，它可被真正地称为抗微生物剂。令人惊异的是，发现在所试验的抗微生物剂中，只有碘/聚合物复合物与腈基丙烯酸酯组合物相匹配。事实上，元素碘（固体）与腈基丙烯酸酯组合物是不相匹配的，因为元素碘的加入使得这些组合物在哺乳类动物皮肤上变成不可聚合。因此，碘与可生物相容性聚合物的络合对于与腈基丙烯酸酯组合物的配伍性显然是必不可少的。

用于本发明的组合物中的优选碘/聚合物复合物是聚乙烯基吡咯烷酮碘复合物，这在，例如，美国专利 No. 2, 706, 701; 2, 826, 532 和 2, 900, 305<sup>17-19</sup> 以及 Merck Index 第 10 版第 1106-1107 页 (Merck & Co., Rahway, N. J., USA (1983) 出版) 中都有叙述。这些介绍均全文由文献收载在此处。此复合物商品由巴斯夫 Mt. Olive, New Jersey, USA, 供应，其通用名为聚维酮碘 “povidone-iodine”。

术语“可生物相容增塑剂”是指任何能在腈基丙烯酸酯组合物中溶解或分散的物质，这种物质能增加生成的、覆盖在皮肤表面上的聚合物膜的柔韧性，并在所用的数量下，能与皮肤相容，不会出现中到重度的皮肤刺激。适合的增塑剂在本领域是众所周知的，并包括美国专利 Nos. 2, 784, 127<sup>20</sup> 和 4, 444, 933<sup>21</sup> 中公开的那些增塑剂。这二者的介绍均由文献全部收载在此处。具体的增塑剂包括（仅作为例子）乙酰基三-正丁基-枸橼酸酯（优选约 20%（重量百分数）或以下）、乙酰基三己基-枸橼酸酯（优选约 20%（重量百分数）或以下）、丁基苄基-邻苯二甲酸酯、二丁基邻苯二甲酸酯、二辛基邻苯二甲酸酯、正丁酰基三-正己基枸橼酸酯、二甘醇二苯甲酸酯（优选约 20%（重量百分数）或以下）等。所用的具体可生物匹配增塑剂不是严格规定的，优选的增塑剂包括邻苯二甲酸二辛酯。



术语“聚合抑制剂”指的是常用的腈基丙烯酸酯抑制剂，包括如二氧化硫、冰醋酸等物质。所用的聚合抑制剂典型用量是使得在施用于哺乳类动物皮肤之前能有效地抑制聚合。由于其与局部皮肤应用的相容性，聚合抑制剂是二氧化硫。根据组合物的总重量计算，其含量优选约为 50 至 500 ppm，最佳是 200 至 500 ppm。其它优选的聚合抑制剂包括冰醋酸、游离基抑制剂（例如，氢醌）等等，它们可单独用或与二氧化硫联用。

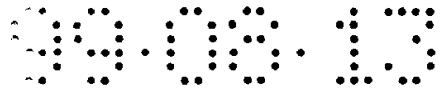
术语“抗微生物剂”是指能破坏微生物（例如，细菌、真菌、病毒和微生物孢子），从而阻止它们生长和致病作用的作用剂。

### 组合物

本发明根据的是一项意想不到的新发现，即在此处所述的碘/聚合物复合物能与组成预聚物组合物的腈基丙烯酸酯相匹配，该预聚合物组合物聚合时能提供抗微生物腈基丙烯酸酯聚合膜。其匹配性是经由下述事实评价的，即这些复合物在抗微生物上有效的浓度下在腈基丙烯酸酯组合物中是可分散的，当这样应用时，不会引起腈基丙烯酸酯组合物过早聚合，当施用于皮肤上时，不会阻止腈基丙烯酸酯组合物有效的聚合。此外，含该复合物的可聚合腈基丙烯酸酯组合物形成一块其中掺有该复合物的柔韧、持久的聚合物膜，从膜中释放出足够数量的该复合物，使膜具有抗微生物性质。

如下面的实施例所示，许多其它常用的抗微生物剂，当加入到腈基丙烯酸酯内时会引起此组合物的聚合，这可以从加入 24 小时内即形成凝胶得到证明，或者在元素碘的场合下，阻止腈基丙烯酸酯组合物在哺乳类动物皮肤上的原位聚合。

本发明的组合物是通过将碘/聚合物复合物加入到腈基丙烯酸酯组合物内制备的。所加的碘/聚合物复合物优选地用市售的固体组合物，而不是市售的水或乙醇溶液，因为显然由于溶剂的作用，溶液会引起腈基丙烯酸酯过早聚合。因此，在此处所述的组合物最好不含加入的溶剂（例如水、诸如氯仿、甲醇、乙醇、甲苯、醋酸乙酯、己烷之类



的有机溶剂)。

当将固体碘/聚合物复合物加入腈基丙烯酸酯预聚物组合物时，要将形成的体系彻底混合，以得到均相的悬浮液。

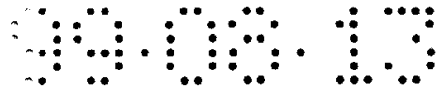
加入腈基丙烯酸酯组合物的碘/聚合物复合物数量要足以使形成的聚合物膜具有抗微生物活性。根据组合物总重量计算，加入腈基丙烯酸酯组合物的碘/聚合物复合物的数量范围优选约为 5 至 40 重量百分数，更优选地，约为 10 至 25 重量百分数。

在形成的聚合物膜中实现抗微生物性质所需的碘/聚合物复合物的具体数量，可以容易地通过常规的体外试验测定膜周围的微生物生长抑制圈来确定。当采用例 2 所述的方法实验时，从膜边缘起至少为 1 毫米，最佳是 3 毫米的抑制圈，证明聚合物膜有抗微生物性质。确定形成这一抑制圈所需聚合物膜内的碘/聚合物复合物数量的方法是一相当成熟的技术。

可以将抗微生物复合物与腈基丙烯酸酯的组合物配制成特定的粘度，以满足组合物预期用途的极不相同的要求。例如，当用于大面积表面（例如，腹部表面）时，通常粘度最好较低。这一优选是基于这样的事实，即较低的粘度相应地更易使薄膜的施用面积增大。相反，当施用于皮肤的特定部位时（例如，肘表面、膝表面等），最好是用粘度较高的组合物，包括含触变性材料的组合物，以防止组合物“流到”不打算施用的部位。

因此，这些组合物的粘度是，在 20° C 下约 2 至 50,000 厘泊。对低粘度应用，粘度范围在约 2 至 1,500 厘泊（20° C）较佳。更优选地，组合物中所用的腈基丙烯酸酯几乎全都是单体形式，并且组合物的粘度在 20° C 下约为 5 至 500 厘泊。

为增加组合物的粘度可选择采用增稠剂。这种增稠剂可以是能增加组合物粘度的任何可生物匹配物质。适合的增稠剂包括，例如，聚



甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 或其它能溶于或分散于组合物内的预成聚合物、悬浮剂如微粉化二氧化硅等, 但 PMMA 最佳。微粉化二氧化硅在形成供局部使用、粘度约为 1,500 至 50,000 厘泊的凝胶时特别有用。适用于此处所述的腈基丙烯酸酯组合物的增稠剂也包括如美国专利 Nos. 3, 654, 239<sup>3</sup> 4, 038, 345<sup>16</sup> 所介绍的烷基腈基丙烯酸酯聚合物。这 2 份专利均由文献全文收载在此处。

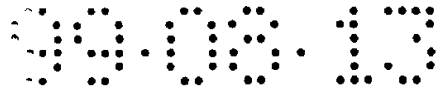
增稠剂如果能在组合物内溶解或分散则被认为是可生物匹配的, 经测定如没有出现中到重度皮肤过敏则它与皮肤也是相容的。

腈基丙烯酸酯组合物最好包括一可生物匹配的增塑剂, 根据不含抗微生物剂时组合物的重量计算, 这种增塑剂的含量范围优选约为 10 至 30 重量百分数, 更优选地, 约为 18 至 25 重量百分数。用于在此处所述组合物的最佳可生物相容性增塑剂是邻苯二甲酸二辛酯。

此外, 在此处所述的腈基丙烯酸酯组合物最好包括有效数量的聚合抑制剂, 以抑制组合物过早聚合。在特别优选的实施案例中, 此抑制剂为二氧化硫, 根据不含抗微生物剂的组合物总重量计算, 它的含量范围在约 50 至 500 ppm 之间。另一种优选的抑制剂是冰醋酸, 所用的数量以能有效地抑制过早聚合为限。

腈基丙烯酸酯组合物可额外地含一种或多种选择添加剂, 如着色剂、香精、抗扩散剂、橡胶改性剂、改性剂等。实践中, 这些选择添加剂的每一种应是和腈基丙烯酸酯及生成的聚合物既是可混合的, 又是可配伍的。可配伍的添加剂是那些不会影响腈基丙烯酸酯以在此处所述的方式使用的物质。

通常, 加入着色剂是使在皮肤上形成的聚合物膜具有单独的和可分辨的颜色。加入香精是为使配方具有愉快的香味。加入橡胶改性剂是为了进一步提高生成的聚合物膜的柔韧性。组合物中采用的每种选择添加剂的数量是达到所需作用必需的数量。



此外，腈基丙烯酸酯组合物可选择含甲醛清除剂化合物，如 Leung 等<sup>22</sup>所介绍的那些化合物。据认为，使用这种清除剂能改善腈基丙烯酸酯的体内应用。

更进一步，腈基丙烯酸酯组合物可选择含有丙烯酸单体，当它与腈基丙烯酸酯组合物共聚时起聚合物增塑剂作用<sup>24</sup>。

### 用途

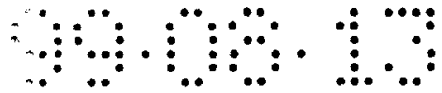
此处所述的方法对在哺乳类患病者皮肤表面上原位形成广谱抗微生物聚合物膜是有用的。这种哺乳类患病者优选地包括人以及，例如，家养动物如马、牛、狗、羊、猫等。

聚合物膜对抑制在其下和与之紧邻区域的微生物污染特别有用。因此，这种聚合物膜能用于局部覆盖皮肤表面上不可缝合性小伤口，这种伤口不以 Barley 等<sup>4</sup>所述的方式渗透真皮层。当这样应用时，可将抗微生物腈基丙烯酸酯组合物施于不可缝合性小伤口上。聚合时，在伤口上形成抗微生物聚合物膜，在伤口表面提供广谱抗微生物作用，同时也防止外源污染物进入伤口。

此外，由此处所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物生成的聚合物膜，也可用于按 Askil 等<sup>11</sup>所述的方式原位形成手术切口盖单。当这样应用时，此原位形成的膜强力粘着在哺乳类动物的皮肤表面上，提供在手术期间不会脱落的并具有广谱抗微生物性质的手术切口盖单。

当用作小伤口盖单或作为手术切口盖单时，此抗微生物聚合物膜将仅粘着在皮肤上 1 至 4 天，之后就脱落。之所以这样，是因为腈基丙烯酸酯聚合物仅粘着在表皮层的最上部分，表皮层的最上部分处于连续脱落的过程并被其下的细胞所取代。因此，抗微生物腈基丙烯酸酯膜原位形成后不需要去除。然而，如需要将聚合物膜去除，可借助于一种材料如丙酮（指甲膏清洗剂）来完成。

本发明组合物的其它用途包括用于形成聚合物止血膜<sup>3</sup>、用于形成



聚合物膜，以抑制因皮肤表面与人工装置如绑带、假肢装置、模等等<sup>6</sup>之间的磨擦而引起的皮肤表面刺激，用于形成抑制强烈照射诱发的皮肤损伤的聚合膜及用于治疗失禁和造口的邻近区域<sup>25</sup>。

## 工具

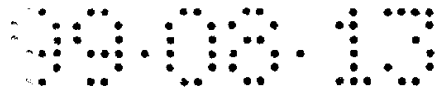
考虑到在哺乳类动物皮肤上的许多不同的局部用途，本发明也包括用于将在此处所述的抗微生物腈基丙烯酸酯组合物施用于哺乳类动物皮肤的一套工具。更具体地说，此套工具包括（a）一个其内装有如上所述的抗微生物预聚合物组合物的容器和（b）将此组合物施用于哺乳类动物皮肤上的施用器工具。

容器是由任何可生物匹配的材料组成，在储存腈基丙烯酸酯组合物时，不会使容器降解或使腈基丙烯酸酯预聚合物过早聚合。这种材料包括，例如，无机材料如 I 型玻璃（包括琥珀玻璃）、陶瓷、金属（例如，铝、锡和镀锡管）等等，有机材料如惰性聚合物包括聚烯烃（例如，高密度聚乙烯）、氟代聚烯烃等等。适宜的容器例包括 Bolduc 在美国专利 No. 5, 154, 320 中列举的那些容器，由文献全文收载在此处。

适宜的施用器工具包括刷、辊、气雾剂、拭子、泡沫（例如，聚乙烯泡沫）等等。一种特别优选的施用器见美国专利 No. 4, 183, 684 所述。

在一个具体实施例中，容器和施用器工具是组合成一个单一物件，如将刷子固定在容器的末端部位，并采取措施以防止腈基丙烯酸酯预聚合物组合物过早释放出。例如，用一个可装卸的套将刷子套住。当打算使用此腈基丙烯酸酯预聚合物组合物时，简单地将套取走即可。

在另一个实施例中，容器和施用器工具设计成彼此配合的分离物件。例如，腈基丙烯酸酯组合物可以储存在用螺纹盖密封的琥珀瓶内，施用器上包括与瓶口的螺纹机构相配螺纹机构。当打算施用腈基丙烯酸酯预聚合物时，将瓶盖拧出后，再将施用器拧上即可。具体的容器和



施用器工具规定并不严格，其它这种工具在技术上都相当成熟，包括 Bolduc 在美国专利 No. 5, 154, 320 中提出的那些工具。

下述例子阐明本发明的一些实施例，但并不意味着以任何方式限制本发明的权利要求范围。

### 实施例

在下面的实施例中，所有的温度均为摄氏度（除非另有说明），所有百分数均为重量百分数（也除非另有说明），但抑制百分数除外，它是纯数学百分数。此外，下述缩写具有下述定义。如一个缩写没有定义，则它具有通常接受的含义。

CFU = 菌落形成单位

conc. = 浓度

flex. = 柔韧性

dur. = 耐久性

mL = 毫升

mm = 毫米

ppm = 百万分之一

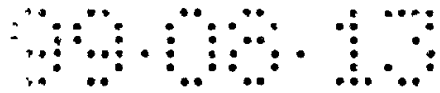
PVP-I<sub>2</sub> = 聚乙烯基吡咯烷酮碘复合物

SAB-DEX = 沙氏葡糖

TSA = 胰胨豆胨琼脂

### 例 1

以下实例检查各种不同的抗微生物剂在腈基丙烯酸酯组合物中的相容性。更具体地说，采用单体正丁基腈基丙烯酸酯组合物含有 100 ppm 二氧化硫和 20%（重量百分数）的邻苯二甲酸二辛酯，不含抗微生物剂。根据不同情况，往其内加入按组合物总重量计算的 5%（重量百分数）、10%（重量百分数）或 20%（重量百分数）的抗微生物剂，并测定生成的组合物性质。所试验的抗微生物剂是元素碘、固体聚乙烯基吡咯烷酮碘、30% 的聚乙烯基吡咯烷酮碘水溶液、硝酸银、六氯酚、汞溴红、盐酸四环素、四环素水合物和红霉素（这些抗微生物



剂全都是从商业来源获得)。

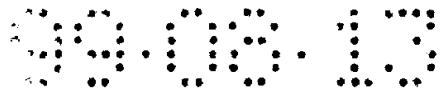
本评价包括确定抗微生物剂是否溶于或悬浮于组合物内；生成的组合物当与皮肤接触时是否固化；固化后是否在皮肤上原位形成聚合物膜；聚合物膜是否具柔韧性和耐久性。溶解度和悬浮度通过常规的标准确定。生成的组合物当被施用于皮肤时的原位固化能力，是通过将腈基丙烯酸酯组合物施用于男性人体的上臂并确定聚合是否进行（至 5 分钟）来加以测定，并且如果聚合进行，确定聚合所需的时间。在皮肤上的成膜能力用肉眼进行估计。耐久性是通过膜是否在皮肤上保留至少 24 小时来判别，柔韧性则是根据膜保留在皮肤上至少 24 小时不出现裂缝或剥落的能力来确定。评价结果综合于下表 1

表 1

抗微生物剂	浓度	可溶性	固化性	形成膜	柔韧性	耐久性
元素碘 (I <sub>2</sub> )	~20%	部分	否 (试验 5 分钟时)	--	--	--
PVP-I <sub>2</sub> 固体	10%	否, 悬浮 <sup>2</sup>	是 (30 秒)	是	是	是
PVP-I <sub>2</sub> 溶液	10%	否, 胶凝 <sup>1</sup>	--	--	--	--
硝酸银	5%	否, 胶凝 <sup>1</sup>	--	--	--	--
六氯酚	5%	否, 胶凝 <sup>1</sup>	--	--	--	--
汞溴红	5%	否, 胶凝 <sup>1</sup>	--	--	--	--
盐酸四环素	5%	否, 胶凝 <sup>1</sup>	--	--	--	--
四环素水合物	5%	否, 胶凝 <sup>1</sup>	--	--	--	--
红霉素	5%	否, 胶凝 <sup>1</sup>	--	--	--	--

<sup>1</sup> 加入抗微生物剂后 24 小时内形成凝胶，证明腈基丙烯酸酯过早聚合。这种情况下，抗微生物剂引发聚合。

<sup>2</sup> 轻微搅拌下，混合物即容易被再分散。于室温下放置，8 周内无凝胶形成。



上述数据表明，所试验的抗微生物剂中，只有聚乙烯基吡咯烷酮碘复合物与腈基丙烯酸酯组合物是可匹配的，并且在试验的聚乙烯基吡咯烷酮碘复合物中，只有固体形式是可匹配的。显然，聚乙烯基吡咯烷酮碘复合物溶液形式中的溶剂引发了腈基丙烯酸酯的聚合。值得注意的是，加入固体聚乙烯基吡咯烷酮碘复合物后生成的悬浮液能在人皮肤上原位固化，形成柔韧和耐久的聚合物膜。

除上述外，聚乙烯基吡咯烷酮是众所周知的可生物匹配聚合物，由此证明，当这种聚合物与碘加合时适合用于此处所述的组合物中。

## 例 2

下述例是确定，掺入原位形成的腈基丙烯酸酯聚合物膜内的聚乙烯基吡咯烷酮碘复合物的数量是否足以赋予此膜抗微生物性质。

### A. 接种准备

具体地，用无菌接菌环将下述微生物：金黄色葡萄球菌（ATCC No. 6538）和表皮葡萄球菌（ATCC No. 12228）（保持在 TSA 斜面上）的储用培养物接种在 2 个 100×15 mm TSA 培养板的表面上。培养板于 30° 至 35° C 下培养 24 小时。用白色念珠菌在 2 个 SAB-DEX 琼脂培养板表面上划线，并于 20-25° C 下培养 48 小时。

培养物用无菌盐水收获。每份培养物悬浮液收集在一个无菌容器内，并加入足量的无菌盐水以降低微生物数，得到每毫升约含  $1 \times 10^8$  CFU 的工作悬浮液。

之所以选择包括在此处的上面所列举的具体微生物，是因为它们是常见的人体皮肤病原体（细菌和真菌）。

### B. 培养板的接种

用适当悬浮液饱和的无菌棉签施用器将 3 种试验微生物的每一种在各个 TSA 培养板上划线接种。然后让培养板放干。

### C. 抑制研究

在 25 mm 圆形滤纸纸基上形成含 0%、10%、15%、20%或 30% 聚乙烯基吡咯烷酮碘复合物的聚合物正丁基腈基丙烯酸酯膜，然后将其剪成约 11 至 13 mm 的纸片。将这些纸片放在适当接种的 TSA 培养板中心处。将未经处理的圆形滤纸剪成两半，一半放在适当接种的 TSA 培养板中心处，另一半放在未经接种的 TSA 培养板中心处，作为阴性对照。含每种微生物的两个接种培养板也用作不含试验物品的阳性对照。这些培养板于 30° 至 35° C 下培养 3 天。培养后，取出培养板并检查微生物生长抑制的任何迹象。

这一分析的结果列于下表 2-4 内。报告的样品大小是样品与琼脂实际接触的部分。抑制圈的大小包括含试验物品大小在内的整个圈的直径。

表 2 对金黄色葡萄球菌的试验结果

样品: 正丁基腈基丙烯酸酯, 含	样品大小 <sup>1</sup> (mm)	抑菌圈 <sup>1</sup> (mm)
0% PVP-I <sub>2</sub>	12	12
10% PVP-I <sub>2</sub>	12	15
15% PVP-I <sub>2</sub>	12.5	14
20% PVP-I <sub>2</sub>	11.5	15.5
30% PVP-I <sub>2</sub>	12.5	20
未经处理的圆形滤纸	13 <sup>2</sup>	13 <sup>2</sup>
阴性对照	13 <sup>2</sup>	13 <sup>2</sup>
阳性对照	无数据 (n/a)	0

表 3 对表皮葡萄球菌的试验结果

样品: 正丁基腈基丙烯酸酯, 含	样品大小 <sup>1</sup> (mm)	抑菌圈 <sup>1</sup> (mm)
0% PVP-I <sub>2</sub>	12	12
10% PVP-I <sub>2</sub>	12.5	15
15% PVP-I <sub>2</sub>	12	15.5
20% PVP-I <sub>2</sub>	12.5	20.5
30% PVP-I <sub>2</sub>	13	27.5
未经处理的圆形滤纸	13 <sup>2</sup>	13 <sup>2</sup>
阴性对照	13 <sup>2</sup>	13 <sup>2</sup>
阳性对照	无数据(n/a)	0

表 4 对白色念珠菌的试验结果

样品: 正丁基腈基丙烯酸酯, 含	样品大小 <sup>1</sup> (mm)	抑菌圈 <sup>1</sup> (mm)
0% PVP-I <sub>2</sub>	12	12
10% PVP-I <sub>2</sub>	12.5	18.5
15% PVP-I <sub>2</sub>	12.5	23
20% PVP-I <sub>2</sub>	12.5	20.5
30% PVP-I <sub>2</sub>	13	29.5
未经处理的圆形滤纸	13 <sup>2</sup>	13 <sup>2</sup>
阴性对照	13 <sup>2</sup>	13 <sup>2</sup>
阳性对照	无数据(n/a)	0

<sup>1</sup> 两次的平均值

<sup>2</sup> 仅做了一次

上述数据显示, 本发明的组合物产生拥有广谱抗微生物活性的腈基丙烯酸酯聚合物膜。根据这些结果, 可以预期, 当在哺乳类动物皮肤表面上原位形成时, 这些组合物将产生抗微生物作用。

根据上面所述, 本领域的技术人员将会对组合物和方法作出各种改进和改变。对所有这些在所附专利权利要求范围内的改进, 都属于本专利的权利要求范围。