



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101951887 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 13

(21) 申请号 200880127411. X

(22) 申请日 2008. 12. 29

(30) 优先权数据

61/018, 109 2007. 12. 31 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 08. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/088428 2008. 12. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02009/088826 EN 2009. 07. 16

(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·肖尔茨

(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 张颖 樊卫民

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006. 01)

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 47/26 (2006. 01)

A61K 33/18 (2006. 01)

(56) 对比文件

GB 2276546 A1, 1994. 10. 05, 权利要求 1 — 14, 实施例 10 — 11.

EP 0659401 A, 1995. 06. 28, 权利要求 1 — 2, 实施例 1 — 6.

W0 02094179 A2, 2002. 11. 28, 权利要求 1, 11 — 12, 14, 17 — 20.

US 2002119205 A1, 2002. 08. 29, 权利要求 4, 7 — 8, 10.

审查员 刘军政

权利要求书 2 页 说明书 30 页

(54) 发明名称

含碘以及糖和 / 或糖醇的液体消毒组合物

(57) 摘要

本发明涉及主要旨在用于组织消毒、特别是用于皮肤消毒的含碘的组合物。

1. 一种组织消毒组合物, 包含:

抗微生物剂, 所述抗微生物剂选自碘 (I_2)、碘伏以及它们的组合, 其中所述抗微生物剂以足以提供 0.1 重量%至 2 重量%的有效碘浓度的浓度存在;

选自木糖醇、甘露糖及其组合的糖醇;

在 23°C 下是液体的介质; 其中介质是水;

表面活性剂, 其中表面活性剂包括阴离子表面活性剂、两性离子表面活性剂或它们的组合; 和

羟基羧酸缓冲剂;

其中所述组合物在 23°C 下是液体。

2. 根据权利要求 1 所述的组织消毒组合物, 其中糖醇是木糖醇。

3. 根据前述权利要求任一项所述的组织消毒组合物, 其粘度小于 1000cps。

4. 根据权利要求 1-2 任一项所述的组织消毒组合物, 其粘度大于 10cps。

5. 根据权利要求 3 所述的组织消毒组合物, 其粘度大于 10cps。

6. 根据权利要求 4 所述的组织消毒组合物, 其粘度大于 1000cps。

7. 根据权利要求 1-2 任一项所述的组织消毒组合物, 还包含增稠剂。

8. 根据权利要求 1-2 任一项所述的组织消毒组合物, 采用 ASTM 测试方法 E1173-93 并在所述组合物中浸泡过的纱布用适度压力擦洗 30 秒, 干燥的人体皮肤部位上的正常皮肤菌群在 2 分钟内降低至少 1 个对数级。

9. 根据权利要求 1-2 任一项所述的组织消毒组合物, 所述组合物在 50°C 下保持稳定超过 7 天而没有能目测的变化。

10. 一种组织消毒组合物, 包含:

抗微生物剂, 所述抗微生物剂选自碘 (I_2)、碘伏以及它们的组合, 其中所述抗微生物剂以足以提供 0.1 重量%至 2 重量%的有效碘浓度的浓度存在;

选自木糖醇、甘露糖及其组合的糖醇;

表面活性剂, 其中表面活性剂包括阴离子表面活性剂、两性离子表面活性剂或它们的组合;

介质, 所述介质包含水和主要量的水溶性二元醇湿润剂; 和

羟基羧酸缓冲剂;

其中所述组合物在 23°C 下是液体。

11. 根据权利要求 10 所述的组织消毒组合物, 其中所述组合物还包含非离子表面活性剂与所述阴离子表面活性剂和 / 或所述两性离子表面活性剂的组合。

12. 根据权利要求 1、2、10 和 11 任一项所述的组织消毒组合物, 其中羟基羧酸是 α -羟基羧酸。

13. 根据权利要求 1、2、10 和 11 任一项所述的组织消毒组合物, 所述组合物不含抗微生物脂质。

14. 一种组织消毒组合物, 包含:

抗微生物剂, 所述抗微生物剂选自碘 (I_2)、碘伏以及它们的组合, 其中所述抗微生物剂以足以提供 0.1 重量%至 2 重量%的有效碘浓度的浓度存在;

选自木糖醇、甘露糖及其组合的糖醇;

介质,其中介质是水;

表面活性剂,其中表面活性剂包括阴离子表面活性剂、两性离子表面活性剂或它们的组合;和

羟基羧酸缓冲剂;

其中所述组合物的粘度大于 1000cps;并且

其中所述组合物在 23°C 下是液体。

15. 根据权利要求 10、11 和 14 任一项所述的组织消毒组合物,其中糖醇是木糖醇。

16. 根据权利要求 14 所述的组织消毒组合物,其中所述组合物还包含非离子表面活性剂与所述阴离子表面活性剂和 / 或所述两性离子表面活性剂的组合。

17. 根据权利要求 14 或 16 所述的组织消毒组合物,其中羟基羧酸是 α -羟基酸。

18. 根据权利要求 14 或 16 所述的组织消毒组合物,所述组合物不含抗微生物脂质。

19. 前述权利要求任一项所述的组合物在制备用于对受试者的鼻道进行去菌落化的药物中的应用。

20. 前述权利要求任一项所述的组合物在制备用于对受试者的组织进行消毒的药物中的应用。

含碘以及糖和 / 或糖醇的液体消毒组合物

背景技术

[0001] 在任何侵入性手术（例如，外科手术、导管插入术或穿刺术）之前对皮肤进行消毒以减少感染风险是工业化国家的标准操作。已建议对口腔和鼻腔进行消毒以降低心脏手术中的感染几率和 / 或减少医疗保健设施中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）的传播。这些产品通常被称为皮肤制剂、鼻控制剂、口腔制剂或仅称为“制剂”。可用于完整皮肤和粘膜组织（例如，阴道、口腔、鼻腔和眼部组织）两者的单种产品对消费者是特别有利的。抗微生物产品已用于包括急性和慢性伤口以及烧伤的其他敏感组织。对于所有这些局部用消毒剂，希望实现非常迅速的微生物减少，以使得临床医生可顺利进行预期的手术。

[0002] 最近，在市场上已有若干种用于手术前和插管前消毒的醇基消毒剂。由于酒精含量高（如，通常至少为 60 重量%（wt%）），这些产品是快速起效的良好消毒剂，其仅适用于完整的皮肤，但并不适用于敏感组织例如粘膜组织、伤口或烧伤组织。高浓度的酒精可能对这些组织有极大刺激性。

[0003] 最近，已经出版的许多论文表明，在鼻子里携带金黄色葡萄球菌（SA）的患者在经历手术时，手术部位遭受感染的风险大很多。因此，所需要的是术前制剂，该术前制剂也可用于鼻子，特别是前鼻孔。美国常规上用于此目的的唯一产品是百多邦鼻用剂（Bactroban Nasal）。这种产品含有抗生素莫匹罗星。这种抗生素是有效的，但已发现相当容易产生细菌耐药性。

[0004] 众所周知，没有一种市售的皮肤消毒剂可杀死皮肤上的所有细菌。为此，近来的产品已引入在手术过程中或暴露于流体时耐洗脱的成膜聚合物。其中一些产品还需要有机去除剂溶液或洗液，用于除去皮肤上的制剂。这对临床医生来说不是很方便，并且需要相当长的额外时间。

[0005] 此外，目前许多制剂具有非常低的粘度，因而向体腔（例如，阴道和鼻子）施用很麻烦，因为其会流散出来。最后，许多这些制剂不能很迅速地杀菌和 / 或具有不良气味和 / 或味道。聚维酮碘制剂（如 BETADINE 10% 聚维酮碘溶液，得自 Purdue Frederick (Norwalk, CN)）在它们对皮肤和阴道腔的功效方面得到了广泛的认可，并且没有细菌耐药性，但这些制剂具有非常低的粘度，且不能根据需要迅速地杀菌。此外，诸如 BETADINE 之类的制剂具有难闻的气味和味道。

[0006] 因此，现在仍需要组织消毒组合物。

发明内容

[0007] 本发明涉及含有主要旨在用于组织消毒的至少一种抗微生物剂的组合物。这种组合物尤其可用于在对受试者进行侵入性手术前对皮肤和粘膜组织（包括口腔组织、鼻道包括前鼻孔、食道和阴道）进行准备。

[0008] 在一个实施例中，本发明提供一种组织消毒组合物，其包含：抗微生物剂，其选自碘（I₂）、碘伏以及它们的组合，其中抗微生物剂以足以提供 0.1 重量% - 2 重量%的有效碘

浓度的浓度存在；单糖、糖醇，或它们的组合；以及在 23℃下是液体的介质；其中所述组合物在 23℃下是液体。

[0009] 在另一个实施例中，本发明提供一种组织消毒组合物，其包含：抗微生物剂，其选自碘（I₂）、碘伏以及它们的组合，其中抗微生物剂以足以提供 0.1 重量% -2 重量%的有效碘浓度的浓度存在；单糖、糖醇，或它们的组合；表面活性剂；以及介质，其包含主要量的水溶性二元醇湿润剂（优选水溶性聚亚烷基二醇）；其中所述组合物在 23℃下是液体。

[0010] 在又一个实施例中，本发明提供一种组织消毒组合物，其包含：抗微生物剂，其选自碘（I₂）、碘伏以及它们的组合，其中抗微生物剂以足以提供 0.1 重量% -2 重量%的有效碘浓度的浓度存在；单糖、糖醇，或它们的组合；以及介质；其中所述组合物的粘度大于 1000cps；并且其中所述组合物在 23℃下是液体。

[0011] 本发明还提供了一些方法。

[0012] 在一个实施例中，提供了去除受试者鼻道中的菌落的方法。该方法涉及将本发明的组合物施用于受试者的鼻道中。

[0013] 在另一个实施例中，本发明提供了对受试者的组织进行消毒的方法。该方法包括将本发明的组合物施用于受试者的组织上。

[0014] 术语“组织消毒组合物”、“消毒组合物”、“组合物”、“皮肤制剂”和“制剂”在本文中指对皮肤和 / 或粘膜组织上的至少一种细菌具有抗性作用（即，有效杀死和 / 或灭活）的组合物。当提及这些组合物（或其中所含的介质）时，术语“液体”在本文中意指在 23℃下是液体的组合物（或介质），其流动而形成它们所处的容器的形状（除了在顶部形成的自由液面之外）。本发明的一些液体可能相对较粘稠。当这种组合物置于离心管中并放置在大约 50×g 的低速时，它们将会顺应离心管的形状（除了在顶部形成的自由液面之外）。因此，这种组合物并不以菱形或条形（如肥皂条）的形式出现。此外，本文所述的优选液体组合物为“使用型”组合物。也就是说，它们处于其交付（as-delivered）的状态，而不是浓缩的组合物。

[0015] 术语“糖醇”理解为意指其中第一个碳原子的醛基被还原为伯醇的单糖或二糖。优选地，糖醇是单糖醇。术语“单糖醇”理解意指其中第一个碳原子的醛基被还原为伯醇的单糖。

[0016] 术语“包含”及其变型形式并非局限于这些术语在说明书和权利要求书中出现时的含义。

[0017] 术语“优选的”和“优选地”是指本发明的实施例在某些情况下可提供一定的有益效果。然而，其他实施例在相同或其他情况下也可能是优选的。此外，一个或多个优选实施例的表述并不意味着其他实施例不可用，也并非旨在将其他实施例排除在本发明的范围之外。

[0018] 本文所用的“一种”、“一个”、“所述”、“至少一种”、“一种或多种”可互换使用。因此，例如，包含“一种”单糖的组合物可被理解为意指所述组合物包含“一种或多种”单糖。类似地，包含“一种”表面活性剂的组合物可被理解为意指所述组合物包含“一种或多种”表面活性剂。

[0019] 如本文所用，术语“或”通常是以其包括“和 / 或”的含义使用，除非所述内容另外明确指出。

[0020] 术语“和 / 或”是指列举元素中的一种或全部以及列举元素的任意两种或更多种的组合（例如，杀死和 / 或灭活细菌是指灭活、杀死或灭活和杀死细菌两者）。

[0021] 此外，通过端点表述的数值范围包括在该范围内所有数字（如，1 至 5 包括：1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5 等）。

[0022] 本发明的以上概述并非旨在描述本发明每个公开的实施例或每个实施方案。以下的描述更具体地举例说明了示例性实施例。在整个专利申请的若干地方，通过实例列表提供了导引，其中可以按多种组合方式来使用实例。在每一种情形下，所列举的列表仅仅作为代表性群组，而不应被理解为排他性列表。

[0023] 示例性实施例的具体实施方式

[0024] 本发明提供了包含碘（优选地，以碘伏形式提供）以及单糖和 / 或糖醇（优选单糖醇）的组织消毒组合物。

[0025] 本文所述的组合物在 23℃ 下是液体。所述液体的粘度值通常为 1-500,000cps，这由实例部分的“Brookfield 粘度测试”中所描述地来测定。

[0026] 本发明的消毒组合物具有一种或多种如下特性：相对较高的杀菌水平；相对较快速度和 / 或相对较长时间的杀菌活性；不容易产生细菌耐药性；能够在一段时间内释放碘；适用于敏感组织，例如粘膜组织（包括阴道、口腔、食道和鼻腔组织）；对多数使用者相对无刺激性；可接受的气味；可接受的味道（当有意识地将一些组合物用于口腔或食管腔内，或将所述组合物置于鼻中并上移至鼻道以及下移至咽喉时）；良好的皮肤和 / 或粘膜组织的附着力（在潮湿和干燥两种情况时）；足够高的粘度以提供粘膜组织亲和性，使得在鼻部或其他粘膜组织（例如，口腔、阴道或食管）中的停留时间增加以超过非增稠制剂；优选地，涂覆压敏粘合剂（PSA）的产品（如切口消毒盖布（incise drape）、胶带、伤口敷料等）在皮肤上的干燥制剂上的附着力好（优选地，粘附长的一段时间，例如几小时到几天）；在手术中回缩过程中通常产生的应力下，皮肤上的干燥制剂上的涂覆 PSA 的产品抗翘起；可以相对容易地去除，优选不需要有机溶剂基去除剂。

[0027] 本发明的优选消毒组合物具有许多或所有上述的特性。明显地，所述组合物提供了快速广谱的细菌杀灭作用，而极少有或没有细菌耐药性的可能，还有良好的粘膜组织耐受性，并且具有可接受的气味和味道。此外，所述组合物对组织比较温和，并且可用水浸过的织物（如毛巾或普通纱布）去除。

[0028] 此外，本发明的优选组合物非常稳定，能够承受长时间暴露在高温下，例如，在 50℃、甚至高达 60℃ 下能承受长时间，例如，往往承受 7 天以上。最稳定的样品在回复至室温（23℃）至少 12 小时没有表现出能目测的变化，例如，颜色、浊度等的变化。另外，本发明的优选组合物在暴露于低温（例如，4℃）时、即使在反复冻 / 融循环（例如，2 个或更多个循环）的过程中也非常稳定。

[0029] 本发明的优选组合物通常也是亲和性的。发明的更优选组合物在潮湿环境中（例如，在鼻部、前鼻孔和阴道穹隆内）也是亲和性的，并且在这些组织的任一种上比常规消毒剂（如 BETADINE 10% 聚维酮碘溶液（Purdue Frederick, Norwalk, CN））保持更长的时间。

[0030] “亲和性”组合物是一种当将其置于前鼻孔时用棉签滴注 0.25 毫升（mL）并轻轻按摩鼻孔 5 秒钟后仍有碘明显存在 30 分钟（min）以确保均匀分布（只要患者不排出或者有意或无意地擦去该产品）的组合物。优选的亲和性组合物在滴注后保持在前鼻孔中存在 45

分钟,更优选 60 分钟。这可通过用白色纸巾(如 KLEENEX 纸巾)擦拭前鼻孔的内部或对该组合物进行染色(例如,加入少量染料或有色活性物质,如足够浓度的聚维酮-碘,使得在皮肤上产生相对较深的颜色结果,可以容易地看出存在或不存在这种颜色)而简捷方便地确定。

[0031] 本发明的许多组合物也是“皮肤亲和性的”,因此,在采用美国专利 No. 7, 147, 873 中所述的“亲和性测试”所述进行测试后,从皮肤上去除干燥组合物至少要用 15 秒。优选地,对于在皮肤上的使用,所述组合物更具亲和性,在相同条件下抗去除至少 30 秒,更优选至少 45 秒,最优选至少 60 秒。这通过对所述组合物进行染色很容易确定(例如,加入少量染料或有色活性物质,如足够浓度的聚维酮-碘,使得在皮肤上产生相对较深的颜色结果,可以容易地看出存在或不存在这种颜色)。

[0032] 包含成膜聚合物的本发明的优选消毒组合物的干膜通常是柔性和耐用的。也就是说,它们不会像易脆薄膜那样产生破裂或剥落。明显地,成膜聚合物有助于实现低粘性和柔性之间的微妙平衡。

[0033] 虽然本发明的消毒组合物可以有多种粘度,但优选的组合物具有的粘度可确保该制剂容易地继续使用并形成亲和性膜,特别是在潮湿组织(例如,粘膜组织)上。组合物的布氏(Brookfield)粘度优选大于 100 厘泊(cps),更优选大于 500cps,甚至更优选大于 1000cps,甚至更优选大于 2000cps,最优选大于 5000cps。本发明的某些皮肤消毒组合物的抗去除效果在其干燥后特别好。这些组合物通常具有较低的粘度(例如,小于 1000cps),优选大于 10cps。本文的粘度使用 BrookfieldRVT ROTOVISCO 粘度计在 23℃ 下进行测量,该工序如实例部分所述。

[0034] 相对低的粘度确保所述组合物可以毫不费力地将均匀薄膜涂在皮肤或粘膜组织上,其会很快变干。因此,用于完整皮肤上时,本发明的优选组合物的粘度不大于 500,000cps,优选不大于 200,000cps,更优选不大于 50,000cps,还更优选不大于 10,000cps,最优选不大于 5,000cps。用于伤口或粘膜组织(例如,鼻腔或阴道)时,所述粘度优选相对较高,以尽量减少流出和弄脏。组合物在使用时不会在伤口和粘膜组织上变干。因此,高粘度有助于长时间地使组合物保持在施用部位,以提高细菌杀灭作用。

[0035] 用于皮肤、伤口或粘膜组织时,本发明的消毒组合物的特别重要的特性是能够迅速地减低组织上的细菌量,特别是皮肤上的细菌量(例如,杀死正常皮肤菌丛)。通过采用 ASTM 测试方法 EI 173-93 并用该组合物浸泡过的纱布用适度压力擦洗 30 秒,本发明的组合物在 2 分钟内能够减低干燥人体皮肤部位(通常为腹部或背部的皮肤)上的正常皮肤菌丛优选至少 1 个 log(10 倍),更优选至少 1.5 个 log,最优选至少 2 个 log(100 倍)。

[0036] 通过使用碘(优选以碘伏的形式递送以减低潜在的刺激性)作为有效的抗微生物剂,并结合单糖和/或糖醇,提供了这种令人惊讶的快速高效的抗微生物活性。优选的组合物进一步包含一种或多种羟基羧酸缓冲剂,特别是高使用浓度的羟基羧酸缓冲剂。所述组合物中的单糖和/或糖醇以及羟基羧酸缓冲剂显著地有助于这种良好的细菌杀灭作用。通过比较,本发明的组合物比不存在羟基羧酸缓冲剂、单糖和/或糖醇的相同的组合物多减低正常皮肤菌丛至少 0.5 个 log。这种“相同的”组合物包含额外的水而不是单糖、糖醇或羟基羧酸缓冲剂,并将用不影响组合物稳定性的无机酸或碱(例如,盐酸或氢氧化钠)调节至与含这些组分的组合物相同的 pH 值。令人惊讶的是,安慰剂组合物(即,不含抗微生

物剂,但仍包含单糖、糖醇和 / 或羟基羧酸缓冲剂的组合物) 相对没有活性。通过比较,根据 ASTM 测试方法 E1173-93 并使用所述组合物浸泡过的纱布用适度压力擦洗 30 秒后,测得在 2 分钟内,本发明的组合物比不存在碘或碘伏的相同的组合物多减低干燥人体皮肤部位(例如,背部或腹部)上的正常皮肤菌丛至少 0.5 个 log。

[0037] 一般来讲,消毒组合物施用于组织,通常施用于皮肤,并且让其变干并保持在该位置至少 2 分钟,通常几个小时至几天。明显地,本发明的许多组合物可使组织(通常是皮肤)上长时间地(例如,通常长达 6 小时,甚至长达 24 小时)保持非常低的细菌数。

[0038] 抗微生物剂

[0039] 优选的活性抗微生物剂为元素碘 (I_2),其可以碘伏的形式提供。因为在大多数含碘的患者用制剂中,除了碘之外,也可以存在其他含碘物质。这类物质包括(例如)次碘酸 (HOI)、碘化物 (I^-)、三碘化物 (I_3^-) 和碘酸盐 (IO_3^-) 等。众所周知,元素碘是最具有活性的抗微生物物质。参见,例如, Seymour S. Block, Disinfection, Sterilization, and Preservation, 第 4 版, 第 8 章, "Iodine and Iodine Compounds," Lea & Febiger, Philadelphia, PA., 1991。也可能存在微量的 Br^- 和 / 或 Cl^- 。

[0040] 在大多数市售的碘消毒剂中,为了防止碘快速还原为碘化物,通过将溶液缓冲至弱酸性(如 pH 值为 6 或更低,往往为 2 至 6)。通常需要酸性以保持碘溶液的稳定性,并希望抑制其转化为杀菌力较差的其他碘物质。例如,市售的含碘皮肤制剂的 pH 值一般在 3 至 5 的范围内,这有利于分子碘物质的稳定性。相对于 I_2 , HOI 通常以十分低端含量存在,但已有报告表明其是有效的抗微生物剂,并在某些组合物中可有助于杀菌。 IO_3^- 仅在 pH 值小于 4 时是有效的氧化剂,其中可以存在大量的 HIO_3 。

[0041] 用于理解 and 实践本发明的另外的背景是,元素碘仅微溶于水(在 25°C 时为 0.03 重量%)。碱金属碘化物与碘结合,形成三碘化物 (I_3^-),可增加了溶解度。然而,碘分子在较高浓度下可能是非常具有刺激性的。例如,复方碘溶液(5% 元素碘和 10% 碘化钾)和碘酒(含 2% 元素碘和 2.4% 碘化钠的 45% 乙醇水溶液)都有文献证明对皮肤的刺激性十分大。

[0042] 许多参考文献已描述了“碘伏”的制备,其是元素碘或三碘化物与某些溶媒的络合物。这些碘伏不仅起着增加碘溶解度的作用,而且减低了溶液中游离分子碘的含量,并提供了元素碘的持续释放储库类型。已知碘伏使用的聚合物载体例如聚乙烯吡咯烷酮、N- 乙烯基内酰胺与其他不饱和单体(例如但不限于丙烯酸酯和丙烯酰胺)的共聚物、多种聚醚二醇(包括含聚醚的表面活性剂,例如壬基酚聚氧乙烯醚等)、聚乙烯醇、聚羧酸(例如,聚丙烯酸)、聚丙烯酰胺、多糖(例如,右旋糖)等,以及它们的组合。优选的碘伏的组包含聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、N- 乙烯基内酰胺共聚物、聚醚二醇 (PEG)、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、多糖以及它们的组合。美国专利 No. 4, 597, 975 (Woodward 等人) 中还报道了质子化的氧化胺表面活性剂 - 三碘化物的络合物,其也是适用于本发明的碘伏。碘伏的各种组合可用于本发明的组合物中。

[0043] 优选的碘伏是聚维酮 - 碘。特别优选的碘伏可以是商购的聚维酮 - 碘 USP,其据信为 K30 聚乙烯吡咯烷酮、碘和碘化物的络合物,其中存在 9 重量% - 12 重量% 的有效碘。

[0044] 优选地,以消毒组合物的总重量计,碘伏在所使用组合物中存在的浓度至少为 1 重量% (wt%), 优选至少为 2.5 重量%, 更优选至少为 4 重量%, 最优选至少为 5 重量%。为了防止干燥的组合物变得过度水溶和 / 或为了控制刺激性、碘毒性和差点味感,以消毒

组合物的总重量计,碘伏在所用组合物中存在的浓度优选不大于 15 重量%,更优选不大于 10 重量%。

[0045] 由于碘伏的有效碘量可以变化,因此根据有效碘水平来描述其浓度通常更加方便。在本发明中,无论是碘还是碘伏或它们的组合,以消毒组合物的总重量计,有效碘的浓度优选至少为 0.1 重量%,更优选至少为 0.2 重量%,甚至更优选至少为 0.25 重量%,甚至更优选至少为 0.4 重量%。最优选地,以消毒组合物的总重量计,所述组合物含至少 0.50 重量%的有效碘。有效碘的浓度低于 0.1 重量%时不可能充分地杀菌。以消毒组合物的总重量计,存在的有效碘优选不大于 2 重量%,更优选不大于 1.5 重量%,甚至更优选不大于 1 重量%。有效碘的浓度高于 2 重量%时可能会对伤口、粘膜组织和皮肤过于刺激。对于大多数组合物而言,有效碘可根据美国官方药典专著中所述的“有效碘的聚维酮-碘检测分析方法 (Povidone-Iodine, Assay for Available Iodine)”进行测定。某些制剂可含有可与所述方法相互作用的组分,例如其他阴离子物质。为此,必须执行适当标准以确保准确性,可能需要改变溶剂体系或试剂以确保准确性。本领域的技术人员将会理解这些要考虑的因素。

[0046] 单糖和糖醇

[0047] 本文所用的单糖具有的化学结构为 $nC = O(CHOH)_mH$, 其化学式为 $(CH_2O)_{n+m}$ 。如果 n 或 m 是零,则它是醛并被称为醛糖,或者它是酮并被称为酮糖。单糖含有酮或醛官能团以及大多数或所有非羰基碳原子上的羟基。已发现最有用的单糖是具有 5 个和 6 个碳原子 ($n+m = 5$ 或 6) 的化合物。它们可以 D 或 L 型或其组合存在。最优选的单糖为木糖、木酮糖、来苏糖、甘露糖、麦芽糖、山梨糖、赤藓糖、葡萄糖(右旋糖)、果糖、半乳糖和核糖。

[0048] 术语“糖醇”理解为意指其中第一个碳原子的醛基被还原为伯醇的单糖或二糖。它们包括以下优选的糖醇:木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、乳糖醇和阿拉伯糖醇或其组合。更优选的糖醇包括木糖醇、甘露糖醇或它们的组合的单糖(即单糖醇)的衍生物。特别优选的糖醇为木糖醇。本文所用的术语“单糖醇”被理解为是意指单糖,其中第一个碳原子的醛基被还原为伯醇。

[0049] 惊奇地发现,这些单糖和/或糖醇增加了含碘组合物的功效(杀菌的速度和/或范围)。

[0050] 以组合物的总重量计,存在的单糖和/或糖醇的浓度优选至少为 0.25 重量%,更优选至少为 0.5 重量%,甚至更优选至少为 1 重量%,甚至更优选至少为 2 重量%,甚至更优选至少为 4 重量%,甚至更优选至少为 5 重量%。通常对浓度进行调节以确保提高抗微生物性能和/或在将该组合物施用到口腔、食道腔、鼻腔或前鼻孔时改善其味道。其上限可由单糖和/或糖醇的溶解度极限确定。在优选的组合物中,单糖和/或糖醇完全溶解而没有固体分散其中。这种制剂比较容易维持物理稳定性,即防止沉淀和不均匀性。当在室温下保存时,应在制造后 2-4 周检查稳定性。优选的制剂在静置后不会出现任何固体的单糖和/或糖醇。例如,已发现,在加热至 70°C 时,PEG400 木糖醇最初是溶液形式。然而,静置 2 周后,某些组合物显示出固体木糖醇分离。添加 5-20 重量%的水据发现可保持木糖醇在溶液中的稳定性(取决于所用木糖醇的量)。

[0051] 羟基羧酸缓冲剂

[0052] 优选将本发明的组合物进行缓冲,以防止储存期间的 pH 值变化。例如,对于含碘

体系众所周知的是,期望保持 pH 值为大致 2-6,优选为 3-5。当 pH 值升至高于 6 时,碘可迅速转化为碘化物,从而使抗微生物剂失活,如果这种情况是所期望的话。pH 值远低于 2 时,所述组合物可能会变得有刺激性。在本发明的组合物中,pH 值优选调节至 3.0-4.5,更优选 3.5-4.2。

[0053] 虽然常规组合物已包含浓度为 0.1 重量%-2 重量%的多种有机和无机缓冲剂,但本发明的组合物包含可以更高缓冲剂浓度使用的某些羟基羧酸缓冲剂。以消毒组合物的总重量计,存在的羟基羧酸缓冲剂的量优选大于 1 重量%,更优选大于 2.5 重量%,甚至更优选大于 3 重量%,甚至更优选大于 5 重量%,并且最优选大于 6 重量%。

[0054] 令人惊奇的是,这些组合物(即其 pH 值优选调节至 3.0-4.5,更优选 3.5-4.2,以及相对较高浓度的羟基羧酸缓冲剂-大于 2.5 重量%,更优选大于 5 重量%)基本上对组织(例如,皮肤和粘膜组织)无刺激性,这可通过将(使用浓度的)等份试样滴注入兔眼的实验指示。当根据美国专利 No. 7,147,873 中公开的“兔眼刺激试验”进行测试时,优选的组合物产生极少的角膜混浊(如果有的话),但在不大于 96 小时、优选不大于 72 小时后基本上完全恢复正常(即,清澈或 Draize 评分为 0)。这表明所述组合物在皮肤和粘膜组织上使用时会非常温和。这非常令人惊奇,因为以往报道显示,高浓度的 α -羟基酸在酸性 pH 值下会刺激皮肤。

[0055] 这种浓度的缓冲剂是包含作为抗微生物剂的聚维酮-碘(特别是聚维酮-碘 USP)的消毒组合物特别理想的。在这些体系中,快速的微生物杀灭的水平明显提高,并且对于某些体系而言,其与羟基羧酸的摩尔浓度呈线性关系。

[0056] 优选的羟基羧酸缓冲剂包括一种或多种美国专利 No. 7,147,873 所公开的化合物,并由下式所表示: $R^1(CR^2OH)_n(CH_2)_mCOOH$ 其中: R^1 和 R^2 各自独立地为 H 或 (C1-C8) 烷基(饱和的直链、支链或环状基团)、(C6-C12) 芳基或 (C6-C12) 芳烷基或烷芳基(饱和的直链、支链或环烷基),其中 R^1 和 R^2 可以可任选地被一个或多个羧酸基取代; $m = 0$ 或 1;且 $n = 1-3$,优选 $n = 1-2$ 。

[0057] 尤其希望的是,缓冲剂和其他赋形剂含有饱和羟基或含有低水平的不饱和度以防止碘加成,碘加成可能会耗尽该组合物中的碘和/或产生毒性物质。优选的是,所述组合物中的不饱和度优选不超过 50 毫克当量/升 (meq/L),更优选不超过 5meq/L,最优选超过 0.5meq/L。

[0058] 本发明的羟基羧酸缓冲剂优选包括 β -羟基酸和 α -羟基酸(分别为 BHA 和 AHA,统称为羟基酸(HA))、它们的盐、它们的内酯和/或它们的衍生物(优选使用 α -羟基酸)。这些羟基羧酸可包括单官能羧酸、二官能羧酸和三官能羧酸。特别优选的是具有 1 或 2 个羟基和 1 或 2 个羧基的 HA。合适的 HA 包括(但不限于)乳酸、苹果酸、柠檬酸、2-羟基丁酸、3-羟基丁酸、扁桃酸、葡萄糖酸、酒石酸、水杨酸及其衍生物(例如,被羟基、苯基、羟苯基、烷基、卤素及它们的组合取代的化合物)。优选的 HA 包括乳酸、苹果酸和柠檬酸。这些酸可能是 D 型、L 型或 DL 型,并可作为它们的游离酸、内酯或盐存在。其他合适的 HA 已在美国专利 No. 5,665,776(Yu 等人)中有所描述。用于碘、特别是用于聚维酮-碘的优选 HA 是乳酸和苹果酸。如果需要的话,可以使用羟基羧酸的多种组合。

[0059] 羟基羧酸缓冲剂的摩尔浓度优选至少为 0.3 摩尔,更优选至少为 0.45 摩尔,并且最优选至少为 0.6 摩尔。对于期望能非常迅速地对皮肤进行细菌杀灭的制剂,羟基羧酸的

浓度超过 0.7 摩尔。

[0060] 可任选的表面活性剂

[0061] 为了对皮肤和粘膜组织进行有效杀菌,本发明的组合物优选包含一种或多种表面活性剂。所述表面活性剂必须与抗微生物剂、单糖和 / 或糖醇以及任何其他可任选的成分 (例如,增稠剂或成膜聚合物) 相容。当用成膜聚合物配制时,可能特别期望的是包含一种或多种表面活性剂以增强该聚合物在组合物中的溶解度和稳定性。此外,表面活性剂有助于所述组合物润湿皮肤,并确保涂层的均匀光滑。提供具有完全覆盖率的涂层 (优选亲和性的涂层) 以确保简单无错误的施用是特别期望的。在难以显现的组织 (例如,大多数粘膜表面) 上,期望使用表面活性剂以有助于润湿以及确保抗微生物剂通过在整个组织上的扩散和 / 或毛细作用进行分布。优选的是,在皮肤上施用相对均匀的薄涂层,其将很快干燥。此外,某些表面活性剂可增加抗微生物活性。

[0062] 如果使用的话,以所述组合物的总重量计,一种或多种表面活性剂通常以至少为 0.5 重量%的量加入本发明的消毒组合物中。以所述组合物的总重量计,一种或多种表面活性剂通常优选不超过 12 重量%,更优选不超过 8 重量%,甚至更优选不超过 6 重量%,并且最优选不超过 5 重量%的量加入本发明的消毒组合物中。表面活性剂太少可能会导致组合物 (特别是在接触高温时) 不稳定和 / 或降低对组织的抗微生物功效。表面活性剂太多可能会破坏干燥组合物对皮肤的亲和性。为此,通常选择表面活性剂的量为稍高于确保在 50°C 下的稳定性所需的总表面活性剂的最小量。

[0063] 此外,优选的是使用低无机盐杂质 (例如,氯化钠、硫酸钠等) 的表面活性剂。优选地,这种盐的含量应足够低,以使得 20% 的表面活性剂水溶液的电导率小于 100 微姆 / 厘米 (micromho/cm),更优选小于 85micromho/cm,最优选小于 75micromho/cm。

[0064] 如果需要,可以使用以下类型的表面活性剂:

[0065] a. 非离子表面活性剂:特别有用的表面活性剂是非离子表面活性剂。已经发现的是,多烷氧基化的、特别是多乙氧基化的非离子表面活性剂在水溶液中可特别有效地稳定成膜聚合物。一般来讲,可用的多烷氧基化非离子表面活性剂具有的亲水 / 亲油平衡 (HLB) 值优选至少为 14,更优选至少为 16。可用的多烷氧基化非离子表面活性剂的 HLB 值优选不大于 19。当使用非离子表面活性剂的组合时,加权平均 HLB 值被用来确定非离子表面活性剂体系的 HLB 值。本文所用的 HLB 值被定义为表面活性剂分子中的环氧乙烷链段的重量百分比的五分之一。

[0066] 特别可用的非离子型表面活性剂包括:

[0067] 1. 聚环氧乙烷扩展的单烷基化脱水山梨糖醇 (即,POLYSORBATES)。具体地讲,作为 NIKKOL TL-10 (得自 BarretProducts) 市售的聚山梨酸酯 20 是非常有效的。

[0068] 2. 多烷氧基化的链烷醇:商购自 ICI Specialty Chemicals (Wilmington, DE)、商品名称为 BRIJ 的表面活性剂 (其具有的 HLB 值至少为 14) 已被证明是可用的。具体地讲,BRIJ 78 和 BRIJ 700 (它们分别是含 20 和 100 摩尔的聚环氧乙烷的乙氧基化硬脂醇) 已被证明是可用的。商购自 BASF Corp., Performance Chemicals Div. (Mt. Olive, NJ)、商品名称为 PLURAFAC A-39 的鲸蜡硬脂醇聚醚 (55) 也是可用的。

[0069] 3. 多烷氧基化的烷基酚:这类可用的表面活性剂包括 HLB 值至少为 14 的多乙氧基化的辛基酚或壬基酚,它们分别以商品名 ICONOL 商购自 BASF Corp., Performance

Chemicals Div. (Mt. Olive, NJ) 和以商品名称 TRITON 商购自 Union Carbide Corp. (Danbury, CN)。实例包括 TRITON X100(含 15 摩尔的环氧乙烷的辛基酚, 可得自 Union Carbide Corp. (Danbury, CN)) 以及 ICONOL NP70 和 NP40(分别含 40 和 70 摩尔的环氧乙烷单元的壬基酚, 可得自 BASF Corp., Performance Chemicals Div. (Mt. Olive, NJ))。这些表面活性剂的硫酸化和磷酸化的衍生物也是可用的。这类衍生物的例子包括壬基醇醚-4-硫酸铵, 其以商品名 RHODAPEX CO-436 商购自 Rhodia (Dayton, NJ)。

[0070] 4. 泊洛沙姆: 基于环氧乙烷 (EO) 和环氧丙烷 (PO) 的嵌段共聚物的表面活性剂已证明可有效用于稳定成膜聚合物并提供良好的润湿性。EO-PO-EO 嵌段和 PO-EO-PO 嵌段两者均预计都很有效, 只要其 HLB 值至少为 14, 优选至少为 16。这类表面活性剂可以商品名 PLURONIC 和 TETRONIC 商购自 TETRONIC from BASF Corp., Performance Chemicals Div. (Mt. Olive, NJ)。值得注意的是, 据报道, 得自 BASF 的 PLURONIC 表面活性剂所计算的 HLB 值与上述不同。在这种情况下, 应当使用 BASF 公司所报道的 HLB 值。例如, 优选的 PLURONIC 表面活性剂是 L-64 和 F-127, 其 HLB 值分别为 15 和 22。虽然 PLURONIC 表面活性剂对稳定本发明的组合物非常有效并且以碘作为效活性剂相当有效, 但它们在用聚维酮-碘作为活性剂时可降低所述组合物的抗微生物活性。

[0071] 5. 多烷氧基化的酯多烷氧基化的二元醇 (例如, 乙二醇、丙二醇和甘油等) 可部分或完全地被 (C8-C22) 烷基羧酸酯化, 也就是说一种或多种醇可被酯化。适用于本发明组合物的这类多乙氧基化酯具有的 HLB 值至少为 14, 优选至少为 16。

[0072] 6. 烷基多聚葡萄糖苷: 如美国专利 No. 5, 951, 993 (Scholz 等人) 从第 44 行第 9 列开始所描述的那些烷基多聚葡萄糖苷与成膜聚合物相容, 并且可有助于聚合物的稳定性。实例包括 glucopon 425, 其具有平均链长度为 10.3 个碳原子的 (C8-C16) 烷基链长和 1-4 个葡萄糖单元。

[0073] b. 两性离子表面活性剂: 两性离子表面活性剂包括可质子化的含叔胺基的表面活性剂以及含季铵的两性离子表面活性剂。特别可用的那些包括:

[0074] 1. 羧酸铵两性离子表面活性剂。这类表面活性剂可由下式表示:



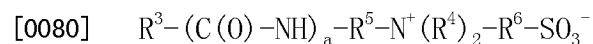
[0076] 其中: $a = 0$ 或 1 ; R^3 是 (C7-C21) 烷基 (饱和的直链、支链或环状基团)、(C6-C22) 芳基或 (C6-C22) 芳烷基或烷芳基 (饱和的直链、支链或环烷基), 其中 R^3 可以可任选地被一个或多个 N、O 或 S 原子取代, 或被一个或多个羟基、羧基、酰胺或胺基取代; R^4 是 H 或 (C1-C8) 烷基 (饱和的直链、支链或环状基团), 其中 R^4 可以可任选地被一个或多个 N、O 或 S 原子取代, 或被一个或多个羟基、羧基、胺基、(C6-C9) 芳基或 (C6-C9) 芳烷基或烷芳基取代; 且 R^5 和 R^6 各自独立地是 (C1-C10) 亚烷基 (它们可以相同或不同的, 并且可以可任选地被一个或多个 N、O 或 S 原子或一个或多个羟基或胺基取代)。

[0077] 更优选地, 在以上羧酸铵两性离子表面活性剂的化学式中, R^3 是 (C1-C16) 烷基, R^4 是优选被甲基或苄基并且最优选被甲基取代的 (C1-C2) 烷基。要理解, 当 R^4 是 H 时, 表面活性剂在较高的 pH 值下可以与抗衡阳离子例如为 Na、K、Li 一起的叔胺的形式或季铵基形式存在。

[0078] 这种两性离子表面活性剂的例子包括 (但不限于): 某些甜菜碱, 例如椰油基甜菜碱和椰油酰氨基丙基甜菜碱 (以商品名 MACKAMCB-35 和 MACKAM L 从 McIntyre Group Ltd.

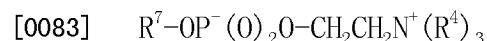
(University Park, IL) 商购获得);单乙酸盐,例如 N-月桂酰胺基乙基-N-羟乙基乙酸钠;二乙酸盐,例如 N-月桂酰胺基乙基-N-羟乙基乙酸二钠;氨基和烷基氨基丙酸酯,例如月桂氨基丙酸(分别以商品名别 MACKAM 1L、MACKAM 2L 和 MACKAM 151L 购自 McIntyre Group Ltd.)。

[0079] 2. 磺酸铵两性离子表面活性剂:这类两性离子表面活性剂通常被称为“磺基甜菜碱”或“磺酸甜菜碱”,可由下式表示:



[0081] 其中 R^3-R^6 和“a”是如上面针对羧酸铵两性离子表面活性剂所定义的。例子包括椰油酰氨基丙基羟磺基甜菜碱和月桂酰氨基丙基羟磺基甜菜碱(以 MACKAM 50-SB 从 McIntyre Group Ltd. 商购获得)。

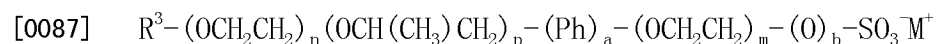
[0082] 3. 磷脂两性离子表面活性剂:这些表面活性剂的特点在于,具有至少一个阴离子磷酸根基团、一个阳离子铵基(质子化或季铵)和至少一个具有至少 8 个碳原子的烷基、烯基、芳烷基或芳烯基。许多这类表面活性剂可由下式表示:



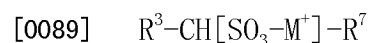
[0084] 其中 R^4 是如上面针对羧酸铵两性离子表面活性剂所定义的,且 R^7 是 R^3 (如上述针对羧酸铵两性离子表面活性剂所定义的),前提条件是 R^7 还可包含多个 R^3 基,如在 R^7 是甘油酯衍生物(如(例如)在磷脂酰胆碱中的甘油酯衍生物)时将是这种情况。例子包括卵磷脂、磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺。所谓“反磷脂”(其在链中具有季铵基和末端磷酸根基团)也是可能的,例如由 Uniqema/Croda 以商品名 Arlasilk Phospholipid CDM、Arlasilk Phospholipid EFA 等销售的。

[0085] c. 阴离子表面活性剂:特别可用的阴离子表面活性剂包括:

[0086] 1. 磺酸盐和硫酸盐:合适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、仲链烷基磺酸盐和仲链烷基硫酸盐等。其中一些可以由如下化学式表示:



[0088] 和



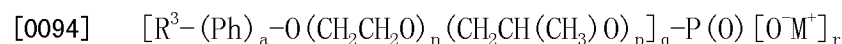
[0090] 其中:a 和 b = 0 或 1;n、p、m = 0-100(优选为 0-40,更优选为 0-20); R^3 是如上面针对两性离子表面活性剂所定义的; R^7 是可以可任选地被 N、O 或 S 原子,或羟基、羧基、酰胺或胺基取代的(C1-C12)烷基(饱和的直链、支链或环状基团);Ph = 苯基;且 M 是抗衡阳离子,如 Na、K、Li、铵或质子化的叔胺(例如,三乙醇胺或季铵基)。

[0091] 在上述化学式中,环氧乙烷基团(即“n”和“m”基团)和环氧丙烷基团(即“p”基团)可以颠倒的顺序以及以无规、相继的或嵌段的排列方式出现。优选的是,对于这种类型, R^3 包括烷基酰胺基例如 $R^8-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2$ 以及酯基例如 $-OC(O)-CH_2-$,其中 R^8 是(C8-C22)烷基(饱和的支链、直链或环状基团)。

[0092] 例子包括(但不限于):烷基醚磺酸盐例如月桂基醚硫酸盐,例如 POLYSTEP B12(n = 3-4, M = 钠)和 B22(n = 12, M = 铵)(得自 Stepan Company, (Northfield, IL)) 和甲基牛磺酸钠(以商品名 NIKKOLCMT30 得自 Nikko Chemicals Co. (Tokyo, Japan));仲链烷基磺酸盐,例如 Hostapur SAS,其是得自 Clariant Corp. (Charlotte, NC) 的(C14-C17)仲链

烷基磺酸钠 (α -烯烴磺酸盐); 甲基-2-磺基烷基酯, 例如甲基-2-磺基 (C12-16) 酯钠和以商品名 ALPHASTE PC-48 得自 Stepan Company 的 2-磺基 (C12-16) 脂肪酸二钠; 烷基磺乙酸盐和烷基磺琥珀酸盐, 它们两者以月桂基磺化乙酸钠 (商品名为 LANTHANOL LAL) 和月桂基聚氧乙烯醚磺化琥珀酸二钠 (STEPANMILD SL3) 的形式得自 Stepan Company; 烷基硫酸盐, 例如以商品名 STEPANOL AM 得自 Stepan Company 的月桂基硫酸铵。

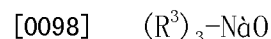
[0093] 2. 磷酸盐和膦酸盐: 合适的阴离子表面活性剂还包括磷酸盐, 例如烷基磷酸盐、烷基醚磷酸盐、芳烷基磷酸盐、甘油酯磷酸盐和芳烷基醚磷酸盐。许多可以用如下的化学式表示:



[0095] 其中: Ph 、 R^3 、 a 、 n 、 p 和 M 是如上述定义; r 为 0-2; 且 $q = 1-3$; 前提条件是当 $q = 1$, $r = 2$, 且当 $q = 2$, $r = 1$ 时以及当 $q = 3$ 时, $r = 0$ 时。如上所述, 环氧乙烷基团 (即“ n ”基) 和环氧丙烷基团 (即“ p ”基) 可以颠倒的顺序以及以无规、相继或嵌段排列方式出现。

[0096] 例子包括单、双和三 (烷基四乙二醇醚)-0-磷酸酯, 其通常称为三月桂醇聚醚-4-磷酸酯, 以商品名 HOSTAPHAT 340KL 得自 Clariant Corp.; 以及 SGPPG-5 十六烷基聚氧乙烯醚 (10) 磷酸酯, 以商品名 CRODAPHOS 得自 Croda Inc. (Parsipanny, NJ)。

[0097] 3. 氧化胺: 合适的阴离子表面活性剂还包括氧化胺, 其包括具有如下化学式的包括烷基的氧化胺和烷基酰氨基烷基二烷基氧化胺:



[0099] 其中 R^3 是如上所定义的, 且每个 R^3 可以相同或不同。

[0100] 可任选地, R^3 基可以与氮连接形成杂环, 从而形成表面活性剂, 例如烷基吗啉氧化胺、烷基哌嗪氧化胺等。优选地, 两个 R^3 基是甲基且一个 R^3 基是 (C12-C16) 烷基或烷基酰氨基丙基。

[0101] 氧化胺表面活性剂的例子包括以商品名 AMMONYX LO、LMDO 和 CO 商购获得那些, 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, 全部购自 Stepan Company。

[0102] 如果需要的话, 可使用多种表面活性剂的组合。例如, 为了某些优点, 可将如上所述的非离子表面活性剂与某些阴离子表面活性剂或两性离子表面活性剂结合使用。例如, 一种优选的表面活性剂体系是基于聚山梨醇酯和多乙氧基化烷基醇的组合 (POLYSORBATE 20+ 硬脂基聚氧乙烯醚-100)。

[0103] 某些优选的两性离子表面活性剂包括磺基甜菜碱、甜菜碱、磷脂或它们的组合。在优选的实施例中, 两性离子表面活性剂是磺基甜菜碱、磷脂或它们的组合。

[0104] 某些优选的阴离子表面活性剂包括聚烷氧化物类。这些表面活性剂包括磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐和膦酸盐。如果需要的话, 可以使用这些表面活性剂的多种组合。

[0105] 对于某些实施例, 期望选择与组合物中的其他组分结合或潜在地缔合的一种或多种表面活性剂, 在变干后其可能耐受性更强。例如, 某些阴离子表面活性剂例如甲基-2-磺基烷基酯 (如可以商品名 ALPHASTE PC-48 得自 Stepan Company 的甲基-2-磺基 (C12-16) 酯钠和 2-磺基 (C12-C16) 脂肪酸二钠) 与聚氧化胺成膜聚合物的组合看起来增加了消毒组合物的干膜的亲和性和涂覆 PSA 的产品的附着力。某些含硫酸盐和磺酸盐的表面活性剂也表现出干燥时间显著减少。其机理还不清楚。不期望受到理论的束缚, 这些表面活性剂

在干燥过程中可与成膜聚合物上的阳离子胺基缔合以形成疏水性更强的复合物。硫酸盐和磺酸盐、磷酸盐和膦酸盐以及磺基甜菜碱型表面活性剂已显示可显著减少干燥时间。

[0106] 介质

[0107] 适用于本发明的消毒组合物的介质（对于某些实施例，优选在 23℃ 下的液体介质）包括这样的介质：单糖和 / 或糖醇可溶于该介质中，形成清澈透明溶液，所述溶液在室温下在路程长度为 1 厘米 (cm) 的小容器中在波长为 550 纳米 (nm) 处的透光百分率大于 85%。该测试溶液是少量抗微生物剂和任何增稠剂或成膜聚合物，以及表面活性剂和任何其他不溶性物质（例如，填料或其他微粒）的组合物。优选的组合物是稳定的，且在 23℃ 下静置 2 周后仍然是清澈的。因此，为确保单糖和 / 或糖醇的溶解度，所述介质一般包括水、丙酮、醇（特别是 (C1-C4) 醇类（即低级醇），例如乙醇、2- 丙醇和正丙醇）或它们的混合物。

[0108] 介质可包括一种或多种湿润剂，例如二元醇，特别是聚亚烷基二醇（如聚乙二醇、聚丙二醇）。在某些实施例中，湿润剂（特别是聚亚烷基二醇）是水溶性的，这表明在路程长度为 1 厘米 (cm) 的小容器中，在以 5% 的量加入去离子水中并充分混合 2 小时后，在 550nm 处的透光百分率大于 90%。在某些实施例中，聚亚烷基二醇的分子量小于 2500 道尔顿，优选小于 1500 道尔顿，更优选小于 1000 道尔顿。优选的湿润剂型二元醇（多元醇）的非限制性例子包括甘油、聚甘油、1,3- 和 1,4- 丁二醇、丙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇、泛醇、葡萄糖酸盐等，包括它们的多乙氧基化衍生物。

[0109] 优选的介质包括纯化水，例如蒸馏水和去离子水。另一种优选的介质是聚乙二醇 (PEG)，优选具有的重均分子量小于 1500 道尔顿，更优选小于 1000 道尔顿，甚至更优选小于 600 道尔顿。已经认识到，这些材料由分子量分布构成。这些材料具有以下化学结构： $\text{H}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 。优选地，这些 PEG 符合 USP 或 NF 规格。一些糖醇和单糖可能不溶于纯的 PEG。例如，如果受热，则 5 重量% 的木糖醇将溶解于 PEG 400 中，但这在几天至数周的时间内会形成异相。因此，含 PET 的介质可能需要另外的组分来促进溶解性，例如，水、另外地二醇、表面活性剂或它们的组合。介质的优选实施例包括 PEG 和水。

[0110] 然而，对于施用到完整的皮肤上，可能有利的是包括低级醇，例如乙醇、异丙醇或正丙醇。众所周知，这些醇有助于快速的细菌杀灭作用。对于这些施用，以重量计，醇和水之比优选至少为 60 : 40，更优选至少为 70 : 30。添加这些高浓度的醇也将减少该组合物的干燥时间。

[0111] 当使用低级醇时，掺入表面活性剂（如上面详细论述的）可以是必须的或者可以不是必须的。在大多数情况下，减少或除去表面活性剂可能使涂覆 PSA 的产品在干膜上有更好的附着力。

[0112] 用于粘膜组织时，特别优选的消毒组合物包含水，并基本上不含（即小于 10 重量%）挥发性有机溶剂（即，闭杯闪点大于 140° F (60℃) 的那些溶剂），例如丙酮、低级醇、链烷烃和挥发性硅酮等。

[0113] 优选的是水性制剂，因为这些制剂对皮肤和粘膜组织两者来说都比较温和，并且甚至有可能适用作开放性创伤的伤口清洁剂。此外，含有机溶剂的组合物也可能是易燃的，这是在运输和处理该产品时通常需要考虑的因素。

[0114] 用于粘膜组织（口腔、食道、鼻部、前鼻孔、阴道和伤口）时，以所述组合物的总

重量计,本发明的优选组合物包含小于 5 重量%的挥发性有机溶剂,更优选地,包含小于 3 重量%的挥发性有机溶剂。这些优选的水性组合物通常不可燃,并且其闭杯闪点大于 140° F(60°C)。添加不到 4 重量%的低级醇(C1-C4)不仅可以改善所述组合物的湿润性,还可以保持闪点高于 140° F(60°C)。闪点根据 ASTM D3278-96 的测试方法来测量。

[0115] 可任选的增稠剂和成膜聚合物

[0116] 特别期望的是,向消毒组合物中添加一种或多种增稠剂,特别是聚合物增稠剂(其可以是成膜聚合物)和/或成膜聚合物,以改善亲和性(如,耐受因暴露于血液和体液的洗脱)、改善涂覆 PSA 的产品的附着力、增加粘度以防流出等,和/或降低组合物的粘性。本发明消毒组合物的优选聚合物增稠剂和/或成膜聚合物具有亲和性,并且抵抗因长时间暴露于流体(例如,水、盐水和体液)造成的移除,并且在不需要有机溶剂的情况下就可以被容易并温和地除去。

[0117] 本发明的某些皮肤消毒组合物的抗去除效果在其干燥后特别好。这些组合物通常具有较低的粘度(如小于 1000cps),优选大于 10cps,并且具有通常较低的分子量(例如,小于 200,000 道尔顿)的聚合物。

[0118] 然而,用于伤口和粘膜组织(例如,鼻部和前鼻孔中)时,消毒组合物具有较高的粘度以便所述组合物在组织(往往是潮湿的)上保持较长的时间以及防止流出和弄脏。这些组合物的粘度优选超过 100cps,更优选超过 500cps,甚至更优选超过 1000cps,甚至更优选超过 2000cps,并且甚至更优选超过 5000cps。可以使用以下的一种或几种物质来增稠这些组合物:

[0119] a. 聚合物增稠剂

[0120] b. 疏水改性的聚合物增稠剂

[0121] c. 聚合物/表面活性剂的组合

[0122] d. 乳化剂(包括蜡)

[0123] e. 无机胶态增稠剂

[0124] 用于局部皮肤消毒剂(例如,术前和 IV 制剂)的聚合物增稠剂:

[0125] 优选的聚合物增稠剂(其可以是成膜剂)具有亲水部分和疏水部分。特别优选的聚合物增稠剂包括相对较高含量的全疏水单体。优选的聚合物是相对疏水性的,以提供良好的亲和性以及涂覆 PSA 的产品的长时间附着。以可聚合组合物的总重量计(优选,以聚合物的总重量计),特别优选的聚合物用含量至少为 50 重量%,而且往往高达 80 重量%的疏水单体形成。如果需要的话,可使用疏水单体的多种组合。

[0126] 合适的疏水单体和亲水单体的例子在美国专利 No. 6,838,078 中有所描述。

[0127] 聚合物增稠剂(其可以是成膜聚合物)可以是非离子型、阴离子型、阳离子型或两性离子型。它们也可以具有压敏粘合剂性质。这些聚合物包括合成聚合物和天然聚合物两者以及天然聚合物的衍生物。优选的聚合物是阳离子型的(特别是成膜聚合物)。

[0128] 令人惊奇的是,存在含有羧基酸(例如,柠檬酸、苹果酸、酒石酸等)的多官能羧酸不会对阳离子聚合物增稠剂的溶解度和稳定性产生不利影响。这是特别令人惊奇的是,因为预计向含有非常高浓度的阳离子聚合物的组合物中加入这些酸将会导致聚合物由于(例如)离子交联而形成沉淀。

[0129] 在某些实施例中,优选的聚合物增稠剂是可以作为成膜聚合物阳离子聚合物,特

别是包括侧链官能性胺基的那些。这些基团的例子包括质子化叔胺、季铵、氧化胺以及它们的组合。优选的这类聚合物在美国专利 No. 6, 838, 078 中有所描述。

[0130] 在某些实施例中, 优选的聚合物增稠剂是由含胺基单体制备的烯类聚合物。优选的是, 烯类聚合物的 T_g 至少为 30°C , 更优选至少为 50°C 。一种测量聚合物的 T_g 的方法可能涉及: 在 -100°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ 范围内, 以每分钟 20°C 的速率使用差示扫描量热仪 (DSC, 例如 PYRIS 7 系列热分析仪, Perkin-Elmer, Shelton, CN)。

[0131] 对于某些优选的聚合物增稠剂, 以可聚合组合物的总重量计 (优选以聚合物的总重量计), 含胺基单体可以至少为 15 重量%, 更优选至少为 20 重量%, 甚至更优选至少为 25 重量%, 并且最优选至少为 30 重量% 的量用于制备聚合物。以可聚合组合物的总重量计 (优选以聚合物的总重量计), 用于制备聚合物的含胺基单体通常以不大于 70 重量%, 优选不大于 65 重量%, 更优选不大于 60 重量%, 并且最优选不大于 55 重量% 的量使用。

[0132] 聚合物中所含胺基的当量优选至少为 300 克聚合物 / 当量胺基, 更优选至少为 350 克聚合物 / 当量胺基, 甚至更优选至少为 400 克聚合物 / 当量胺基, 并且最优选至少为 500 克聚合物 / 当量胺基。聚合物中所含胺基的当量优选不大于 3000 克聚合物 / 当量胺基, 更优选不大于 1500 克聚合物 / 当量胺基, 甚至更优选不大于 1200 克聚合物 / 当量胺基, 并且最优选不大于 950 克聚合物 / 当量胺基。

[0133] 聚合物增稠剂 (其为成膜聚合物并且在室温下是 PSA) 的例子包括基于侧链官能性胺基单体结合长链烷基丙烯酸聚合物以及任选其他亲水性单体的那些聚合物增稠剂。例如, 以可聚合组合物的总重量计 (优选以聚合物的总重量计), 作为 PSA 的特别有效的聚合物包含 80% 的 2-乙基己基丙烯酸酯和 20% 的三甲基氨乙基甲基丙烯酸酯氯化物。这类中的另一种 PSA 聚合物包含 75% 的 2-乙基己基丙烯酸酯、25% 的三甲基氨乙基甲基丙烯酸酯氯化物和 5% 的甲氧基聚乙二醇 (9 个乙烯氧基单位) 单丙烯酸酯, 其以商品名 AM-90G 购自 Shin-Nakamura Chemicals (Wakayama City, Japan)。

[0134] 对于某些实施例, 优选的是, 如实例中所述在 23°C 下用 Brookfield RVT ROTOVISCO 粘度计进行测量时, 意在用于局部皮肤的本发明组合物的粘度不大于 1000cps (优选大于 10cps)。因此, 根据美国专利 No. 7, 147, 873 所述的方法在四氢呋喃中进行测量, 本发明组合物中可用的聚合物 (优选成膜聚合物) 具有的固有粘度优选不大于 0.75, 更优选不大于 0.5。然而, 为了确保有足够的亲和性, 根据美国专利 No. 7, 147, 873 所述的方法在四氢呋喃中进行测量, 聚合物 (优选成膜聚合物) 的固有粘度优选至少为 0.1。

[0135] 所述聚合物的分子量也优选很低, 以便组合物保持低的粘度以施用到组合物将在其上变干的组织 (例如皮肤) 上。优选地, 所述聚合物的分子量一般不大于 350,000 道尔顿, 更优选不大于 250,000 道尔顿, 甚至更优选不大于 150,000 道尔顿, 并且最优选不大于 100,000 道尔顿。

[0136] 在某些实施例中, 以消毒组合物的总重量计, 一种或多种聚合物增稠剂和 / 或成膜聚合物 (优选亲和性成膜聚合物增稠剂) 在消毒组合物中存在的总量至少为 2 重量%, 优选至少为 3 重量%, 并且更优选至少为 5 重量%。在某些实施例中, 以消毒组合物的总重量计, 一种或多种聚合物增稠剂和 / 或成膜聚合物 (优选亲和性成膜聚合物增稠剂) 在消毒组合物中存在的总量不大于 10 重量%, 并且更优选不大于 8 重量%。可任选的一种或多种聚合物增稠剂和 / 或成膜聚合物 (优选亲和性成膜聚合物增稠剂) 存在的量优选地提供

亲和性组合物。

[0137] 较高浓度的成膜聚合物表现出可有助于提高涂覆 PSA 的产品的附着力。然而,在某些实施例中,由于不稳定性(特别是在暴露在 50℃ 以上的温度下时),较高浓度可能是不行的。

[0138] 优选地,为了确保有足够的亲和性,成膜聚合物与羟基羧酸的重量比至少为 0.25 : 1,优选至少为 0.35 : 1,更优选至少为 0.5 : 1,最优选至少为 0.70 : 1。

[0139] 粘膜和伤口组织消毒组合物的增稠 :

[0140] 如上面简单描述的,用于潮湿组织(例如,大多数粘膜和伤口组织)的组合物优选被配制成具有较高的粘度。这些组合物在施用时可能不会变干,因此,使用较高粘度的组合物可能有助于所述组合物在组织上保持更长的时间。例如,当在鼻道中使用,鼻纤毛将试图将组合物从鼻道中排出以及排至咽喉下。类似地,当在口腔或食道腔中使用,口腔分泌物往往会将所述组合物冲下咽喉。因此,可能有利的是增稠这些组合物,以便使所述消毒剂在组织上保持更长的时间以确保充分地消毒。可使用本领域已知的手段来增稠这些组合物,特别是使用以下的一种或多种手段:聚合物增稠剂、无机胶态增稠剂、疏水改性的聚合物增稠剂、聚合物/表面活性剂组合、乳化剂以及它们的组合。

[0141] 合适的聚合物增稠剂数量众多,并包括非离子型、阳离子型、两性离子型和阴离子型天然树胶和改性天然树胶。这些物质包括可赋予组合物类似凝胶的粘度的那些聚合物,例如水溶性或胶态水溶性聚合物,如纤维素醚(如甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟乙基纤维素)、瓜耳胶、淀粉及淀粉衍生物、阿拉伯胶、黄蓍胶、半乳聚糖、长豆角胶、瓜耳胶、刺梧桐树胶、角叉菜胶、果胶、琼脂、椴木树籽(椴木子)、淀粉(大米、玉米、马铃薯、小麦)、藻类胶体(藻类提取物)、微生物聚合物(例如右旋糖、琥珀酰聚糖、普鲁兰)、淀粉基聚合物(例如羧甲基淀粉、甲基羟丙基淀粉)、海藻酸基聚合物(例如海藻酸钠、海藻酸丙二醇酯),以及它们的衍生物。纤维素和瓜耳胶的阳离子衍生物是特别优选的。

[0142] 本发明可用的是乙烯类聚合物,例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、直链和交联的丙烯酸聚合物(例如,CTFA 名为卡波姆的那些)、阳离子聚合物(例如,聚季铵盐 4、10、24、32 和 37 以及美国专利 No. 6,582,711 所公开的其他聚合物增稠剂)、聚丙烯酰胺、丙烯酰胺共聚物和聚乙烯亚胺。

[0143] 阳离子型天然聚合物的衍生物可以是本发明的组合物可用的增稠剂。据文献报道,阳离子改性纤维素聚合物能溶于水。已发现这些聚合物可用于本发明。最优选的改性纤维素的产品以商品名 CELQUAT (National Starch and Chemicals Corp., Bridgewater, NJ) 和 UCARE (Amerchol Corporation, Edison, NJ) 出售。CELQUAT 是多乙氧基化纤维素和二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物,并且美国化妆品香精和香料协会 (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, CTFA) 的命名为聚季铵盐 -4。可使用的特别适用的阳离子型多糖聚合物是阳离子瓜耳胶衍生物,例如瓜耳胶羟丙基三甲基氯化铵(以商品名 JAGUAR 商购自 Rhone-Poulenc)。

[0144] 也可以使用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。该聚合物符合 CTFA 命名聚季铵盐 24,并且是商购自 Amerchol Corp. (Edison, NJ) 的 QUATRISOFT LM-200。

[0145] 可溶性聚合物,特别是阳离子合成聚合物也可以是可用的增稠剂。可用于本发明的合成阳离子直链聚合物的阳离子电荷密度优选相当高——一般具有大于 10 重量%的阳离子单体,优选具有大于 25 重量%的阳离子单体,并且更优选具有大于 50 重量%的阳离子单体。这可保证良好的化妆感,并且可实际上提高水溶性。一般来讲,本发明可用的聚合物具有足够的分子量,以通常在低于 5 重量%的聚合物时就实现增稠,但分子量不要太高,否则洗剂/霜剂/膏剂使人感觉粘滑和黏稠。尽管聚合物的组成将显著地影响产生足够增稠时的分子量,但是聚合物的分子量优选至少为 150,000 道尔顿,更优选至少为 250,000 道尔顿,并且最优选至少为 500,000 道尔顿。聚合物的分子量优选不大于 3,000,000 道尔顿,并且更优选不大于 1,000,000 道尔顿。均聚物优选用甲基丙烯酰氧基烷基三烷基铵盐、丙烯酰氧基烷基三烷基铵盐和/或二烷基氨基烷基丙烯脒季铵盐制得。优选地,聚合物是至少两种选自下列物质的单体的共聚物: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、丙烯酰氨基烷基三烷基盐、甲基丙烯酰氨基烷基三烷基盐和烷基咪唑啉鎓盐、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、丙烯腈以及它们的组合。通常,这些盐的抗衡离子优选为 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 和 $CH_3(CH_2)_nSO_4^-$, 其中 $n = 0-4$ 。

[0146] 许多季铵化程度不同的季铵共聚物可基于具有甲基、乙基或丙基侧链的氨基丙烯酸酯的均聚物或共聚物来合成。这些单体也可以与其他非离子单体共聚,包括季铵丙烯酸均聚物,例如 2-甲基丙烯酰氧基乙基三甲基氯化铵和 2-甲甲基丙烯酰氧基乙基甲基二乙基溴化铵的均聚物;以及季铵丙烯酸酯单体与水溶性单体的共聚物,例如 Petrolite 产品 No. Q-0043,其是高分子量(4-5 百万 MW)的直链季铵丙烯酸酯和丙烯酰胺的专利共聚物。

[0147] 另一种可用的可溶性阳离子聚合物是与聚丙烯腈嵌段结合的 N,N-二甲氨基丙基-N-丙烯脒(其被硫酸二乙酯季铵化)。这种嵌段共聚物可以商品名 Hypan QT-100 得自 Lipo Chemicals Inc. (Paterson, NJ)。其对增稠水性体系很有效并具有良好的化妆感。然而,这种聚合物原始样品具有令人讨厌的胺气味。这种气味可能可用合适的芳香剂掩味,但优选在配制前除去(例如,用溶剂清洗法),使得可提供无芳香剂的制剂。

[0148] 合适的阳离子聚合物包括(例如)1-乙烯基-2-吡咯烷和 1-乙烯基-3-甲基-咪唑鎓盐(如盐酸盐),在本行业中被美国化妆品香精和香料协会(CTFA)称为聚季铵盐-16。这种材料可以 LUVIQUAT 商品名(例如 LUVIQUAT FC 370)商购自 BASF Wyandotte Corp. (Parsippany, NJ);1-乙烯基-2-吡咯烷和二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯的共聚物,在本行业(CTFA)中称为聚季铵盐-11。这种材料可以商品名 GAFQUAT 购自 GafCorp. (Wayne, NJ);含阳离子二烯丙基季铵的聚合物,包括(例如)二甲基二烯丙基氯化铵均聚物以及丙烯酰胺和二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物,它们在本行业(CTFA)中分别称为聚季铵盐 6 和聚季铵盐 7。

[0149] 优选的天然或改性天然树胶是阳离子或两性离子。特别优选的聚合物可以 CELQUAT SC230M(聚季铵盐 10)得自 National Starch Personal Care (Bridgewater, NJ)。

[0150] 作为另一种选择,可使用诸如美国专利 No. 6,582,711 公开的那些的交联阳离子聚合物。

[0151] 无机水不溶性的、但也许具有溶胀性的材料可以是本发明组合物可用的增稠剂。这些材料包括(但不限于)膨润土、硅酸铝镁盐、合成锂皂石、锂蒙脱石(hectorite)、热解

法二氧化硅、沉淀二氧化硅、二氧化硅溶胶和其他二氧化硅颗粒以及无水硅酸等。

[0152] 疏水改性的聚合物增稠剂可以是本发明组合物可用的增稠剂。通常,它们是包含至少一个 C8 或更长的烷基或烯基的聚合物。这些聚合物在溶液中往往互相缔合,通常被称为缔合聚合物。缔合聚合物可用于本发明组合物的增稠体系。据信,这种聚合物增稠是由于疏水性侧链的疏水性或范德华力缔合造成的。尽管这种缔合型聚合物的分子量相对较低,但是其可形成粘性至胶凝状溶液。可溶的聚合物可通过加入长链疏水性基团进行改性。优选类型的缔合型聚合物是基于非离子烯键式不饱和单体,其中至少一种共聚单体具有至少 8 个碳原子。

[0153] 例子是以“NATROSOL PLUS”得自 Aqualon 的鲸蜡基羟乙基纤维素,其利用缔合机理来增强其所产生的粘度。鲸蜡基烷基的接枝侧链可与邻近的烷基疏水物缔合。这些共聚体缔合可显著增加聚合物的增粘效率。在本发明的水醇体系中,如果用长链疏水性基团代替鲸蜡基,共聚体缔合可得以大大改善,因为 C16 基不如更长链的烷基那样不可溶。例如,含有 18-31 个碳原子、优选含有 20-34 个碳原子的烷基链在醇和水比至少为 65 : 35 的水醇溶剂体系中可提供特别理想的聚合物增稠剂。长链烯基和芳烷基也是合适的。

[0154] 聚合物 / 表面活性剂组合也是本发明组合物可用的增稠剂。这些在美国专利 No. 5, 908, 619 中有详细论述,以及“Novel Gelling Agents Based on Polymer/Surfactant Systems (基于聚合物 / 表面活性剂体系的新型胶凝剂)”, E. D. Goodard 等人, J. Soc. Cosmet. Chem., 42, 19-34 (Jan/Feb, 1991) 公开了基于季铵聚合物与阴离子表面活性剂组合的用于完全水性体系的聚合物 / 表面活性剂增稠剂体系。该增稠剂体系包括带电聚合物与带相反电荷的表面活性剂的复合物。这种复合物形成是由于聚合物和表面活性剂两者上的可离子化基团之间的反应以在两者上形成离子基团,从而形成离子缔合。优选地,这种复合物形成是由于聚合物和表面活性剂上的可离子化基团的酸碱反应。例如,聚合物可具有酸性基团或碱性基团,当与具有酸性基团或碱性基团的表面活性剂混合时,它们彼此中和,从而形成带电物质。然后,这些带电物质发生离子缔合而形成复合物,该复合物构成本发明水醇组合物中的增稠体系。带电表面活性剂分子也可发生疏水缔合,这是由于表面活性剂的疏水性区域而引起的。美国专利 No. 5, 908, 619 特别涉及利用水醇介质的体系。这些相同的体系可适用于不需要利用可离子化的醇的水性体系,其包括能够与可离子化的表面活性剂和 / 或其他聚合物分子的其他疏水性侧链发生疏水缔合的疏水性侧链。合适的疏水性侧链的例子包括具有至少 8 个碳原子、优选至少 12 个碳原子、并且更优选至少 16 个碳原子的烷基侧链、聚苯乙烯侧链 (数均分子量通常为 2,000 至 30,000) 等等,以及它们的混合物。

[0155] 乳化剂和蜡也可以用来增稠本发明的组合物。这些体系往往会具有油相和水相,并形成稳定的乳剂。在含有上述抗微生物剂的两相制剂中,乳化剂和蜡增稠剂的用量将优选为 3 重量% (wt%) 至 14 重量%,更优选为 5 重量%至 10 重量%,这取决于抗微生物剂和其他表面活性剂的量。

[0156] 本文适用的乳化剂 - 增稠剂可包括聚乙二醇醚和脂肪醇的醚,例如非离子型乳化蜡 (例如,得自 Croda Co. 的 POLAWAX 和 POLAWAXA31),其含有与一种或多种乙氧基化醇联合使用的烷基醇,例如鲸蜡醇和硬脂醇。聚氧乙烯 (20) 硬脂醇醚 (BRIJ 78, Uniqema) 或聚氧乙烯 (20) 鲸蜡醇醚 (BRIJ 58, Uniqema) 与鲸蜡醇或硬脂醇的混合物。BRIJ 或两种 BRIJ 混合物与所述脂肪醇或两种所述醇混合物的比例应在 0.6 至 3.5 的范围内,优选在 1 至 3 的

范围内。其他合适的乳化剂体系包括 CRODAPHOS CES(十六 / 十八醇 (和) 双十六烷基磷酸酯 (和) 十六烷基聚氧乙烯醚 (10) 磷酸酯 (Croda USA))、Incroquat Behenyl TMS(山嵛基三甲基硫酸甲酯铵, 十六 / 十八醇 (Croda USA))、非离子型乳化剂 (如聚氧乙烯油基醚)、PEG-40 硬脂酸酯、鲸蜡硬脂醇聚醚-12 (如 Henkel 生产的 EUMULGIN B-1)、鲸蜡硬脂醇聚醚-20 (如 Henkel 生产的 EUMULGIN B-2)、鲸蜡硬脂醇聚醚-30、Lanette O (由 Henkel 生产; 鲸蜡硬脂醇聚醚)、甘油硬脂酸酯 (如 Henkel 生产的 CUTINAGMS)、PEG-100 硬脂酸酯、ARLACEL 165 (甘油硬脂酸酯和 PEG-100 硬脂酸酯, Uniqema)、硬脂醇聚醚-2 和硬脂醇聚醚-20, 或它们的组合 / 混合物, 以及阳离子型乳化剂 (如硬脂酰氨基丙基二甲胺和山嵛基三甲基硫酸甲酯铵, 或它们的组合 / 混合物)。适用于本发明的洗剂或霜剂的另一种乳化剂体系包括单硬脂酸甘油酯与聚氧乙烯脱水山梨糖醇棕榈酸酯或硬脂酸酯, 以及鲸蜡醇或硬脂醇的组合。例如, 可用蓖麻油 (4.5-6%)、单硬脂酸甘油酯 (4.5-6%)、鲸蜡醇或硬脂醇 (9-11%) 和 TWEEN 60 (聚氧乙烯-硬脂酸脱水山梨醇酯 2.7-3.5%) 制得水包油型霜剂。

[0157] 在本发明的组合物中可使用增稠剂和 / 或成膜聚合物的多种组合。

[0158] 其他可任选的成分

[0159] 可能有利的是包含一种或多种其他 (第二) 抗微生物剂作为防腐剂和 / 或活性组分与碘组合。其他活性物质可包括阳离子型物质, 例如聚六亚甲基双胍 (PHMB, 得自 Arch Biocides 的 COSMOCIL CQ)、氯己定盐 (例如氯己定葡萄糖酸盐、氯己定醋酸盐等), 以及美国专利申请公开 No. 2006/0051384 所公开的其他阳离子型消毒剂。可添加 (例如) 美国专利申请公布 No. 2006/0051384 所公开的天然油消毒剂。此外, 可能有利的是添加诸如美国专利申请公布 No. 2005/0089539 所描述的那些之类的抗微生物脂质, 尽管在某些实施例中, 本发明的组合物不包含抗微生物脂质。酚醛型抗微生物剂 (例如三氯生、对氯间二甲苯酚和美国专利申请公布 No. 2006/0052452 所公开的那些抗微生物剂) 也是可用的。

[0160] 还可能理想的是添加诸如尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯和尼泊金丁酯、2-苯氧基乙醇、乙内酰脲、双咪唑烷基脲等之类的防腐剂。

[0161] 本发明的组合物可另外采用药物组合物中常规使用的助剂组分, 以其技术领域所确立的方式以及以其技术领域所确立的量使用。因此, 例如, 该组合物可含有用于联合疗法的其他相容的药学活性材料 (例如, 辅助抗微生物剂、抗寄生虫剂、止痒剂、收敛剂、局部麻醉剂或抗炎剂), 或可含有可用于本发明的以物理形式配制的各种剂型中的材料, 例如赋形剂、染料、芳香剂、润滑剂、稳定剂、皮肤渗透促进剂、防腐剂或抗氧化剂、香料、味道掩蔽剂、气味掩蔽剂、消炎剂、抗氧化剂、维生素、酶类、酶抑制剂、生长因子, 以及引起凉爽或温热感觉的感觉剂 (例如, 薄荷醇) 等等。

[0162] 使用方法

[0163] 本发明的组织消毒组合物可用于多种方法以对组织 (特别是皮肤或粘膜组织, 例如口腔组织和食管组织) 进行消毒。例如, 可将所述组合物用于去除受试者鼻道的菌落, 即减少其中的细菌数。这可能涉及杀灭细菌, 但这并非总是必要的, 因为只要将它们降低至可有助于减少手术部位感染的机率和 / 或减少细菌 (例如, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)) 在患者和医护人员之间传播的风险的水平即可。通常, 这种方法只需将所述组合物施用到受试者的组织上。这种组织消毒的方法优选在对受试者进行侵入性手术 (如外科手

术)之前进行,或用于预防细菌(例如 MRSA)在患者之间传播。例如,可将本发明的组合物直接施用于组织,或可将其浸透到基材(例如,药签、泡沫、擦拭物等)中,然后可任选通过擦某种擦洗或擦拭动作施用至鼻部。可立即移除所述基材,或可任选地,在移除前将其保持就位一段时间(如 15-60 分钟)。

[0164] 优选的实施例

[0165] 本发明提供了以下编号的实施例:

[0166] 1. 一种组织消毒组合物,包含:抗微生物剂,其选自碘(I_2)、碘伏以及它们的组合,其中抗微生物剂以足以提供 0.1 重量%-2 重量%的有效碘浓度的浓度存在;单糖、糖醇,或它们的组合;以及在 23°C 下是液体的介质;其中所述组合物在 23°C 下是液体。

[0167] 2. 实施例 1 所述的组织消毒组合物,还包含 α -羟基酸。

[0168] 3. 实施例 2 所述的组织消毒组合物,其中所述 α -羟基酸的含量大于 1 重量%。

[0169] 4. 实施例 3 所述的组织消毒组合物,其中所述 α -羟基酸的含量大于 3 重量%。

[0170] 5. 实施例 4 所述的组织消毒组合物,其中所述 α -羟基酸的含量大于 5 重量%。

[0171] 6. 实施例 1 至 5 中任一项所述的组织消毒组合物,还包含表面活性剂。

[0172] 7. 实施例 6 所述的组织消毒组合物,包含表面活性剂混合物。

[0173] 8. 实施例 6 或实施例 7 所述的组织消毒组合物,其中所述表面活性剂包括阴离子表面活性剂、两性离子表面活性剂或它们的组合。

[0174] 9. 实施例 8 所述的组织消毒组合物,其中所述组合物还包含非离子表面活性剂与阴离子表面活性剂或两性离子表面活性剂的组合。

[0175] 10. 实施例 8 或实施例 9 所述的组织消毒剂,其中所述组合物包含两性离子表面活性剂。

[0176] 11. 实施例 10 所述的组织消毒剂,其中所述两性离子表面活性剂包含磺基甜菜碱、甜菜碱、磷脂或它们的组合。

[0177] 12. 实施例 11 所述的组织消毒剂,其中所述两性离子表面活性剂包含磺基甜菜碱、磷脂或它们的组合。

[0178] 13. 实施例 8 或实施例 9 所述的组织消毒剂,其中所述组合物包含阴离子表面活性剂。

[0179] 14. 实施例 13 所述的组织消毒剂,其中所述阴离子表面活性剂包含磷酸盐、膦酸盐、硫酸盐、磺酸盐或它们的组合。

[0180] 15. 实施例 6 或实施例 7 所述的组织消毒组合物,其中所述组合物包含非离子表面活性剂。

[0181] 16. 实施例 1 至 15 中任一项所述的组织消毒组合物,其中所述介质包含水。

[0182] 17. 实施例 1 至 16 中任一项所述的组织消毒组合物,其中所述介质包含二元醇。

[0183] 18. 实施例 17 所述的组织消毒组合物,其中所述二元醇包含甘油、聚甘油、1,3-丁二醇和 1,4-丁二醇、丙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇、泛醇、葡萄糖酸盐、它们的聚乙氧基化衍生物或它们的组合。

[0184] 19. 实施例 18 所述的组织消毒组合物,其中所述介质包含分子量小于 1500 的聚乙二醇。

[0185] 20. 实施例 1 至 19 中任一项所述的组织消毒组合物,其中所述介质包含最大量的

聚乙二醇或多元醇。

[0186] 21. 实施例 1 至 20 中任一项所述的组织消毒组合物,其不含抗微生物脂质。

[0187] 22. 实施例 1 至 21 中任一项所述的组织消毒组合物,其中所述组合物包含糖醇。

[0188] 23. 实施例 22 所述的组织消毒组合物,其中所述糖醇是单糖醇。

[0189] 24. 实施例 23 所述的组织消毒组合物,其中所述单糖醇包含木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇、赤藓醇或它们的组合。

[0190] 25. 实施例 1 至 24 中任一项所述的组织消毒组合物,其粘度小于 1000cps。

[0191] 26. 实施例 1 至 25 中任一项所述的组织消毒组合物,其粘度大于 10cps。

[0192] 27. 实施例 26 所述的组织消毒组合物,其粘度大于 100cps。

[0193] 28. 实施例 27 所述的组织消毒组合物,其粘度大于 500cps。

[0194] 29. 实施例 28 所述的组织消毒组合物,其粘度大于 1000cps。

[0195] 30. 实施例 1 至 29 中任一项所述的组织消毒组合物,还包含增稠剂。

[0196] 31. 实施例 30 所述的组织消毒组合物,其中所述增稠剂包含阳离子聚合物。

[0197] 32. 实施例 30 所述的组织消毒组合物,其中所述增稠剂包含多糖、改性多糖、乙烯吡咯烷酮衍生的聚合物或它们的组合。

[0198] 33. 实施例 32 所述的组织消毒组合物,其中所述增稠剂包含改性纤维素、瓜耳胶或它们的组合。

[0199] 34. 实施例 32 所述的组织消毒组合物,其中所述增稠剂包含聚乙烯吡咯烷酮或乙烯吡咯烷酮共聚物。

[0200] 35. 实施例 1 至 34 中任一项所述的组织消毒组合物,采用 ASTM 测试方法 E1173-93 并用在所述组合物中浸泡过的纱布用适度压力擦洗 30 秒,干燥的人体皮肤部位上的正常皮肤菌群在 2 分钟内降低至少 1 个对数级。

[0201] 36. 实施例 1 至 35 中任一项所述的组织消毒组合物,其中所述组合物在 50℃ 下可稳定超过 7 天而没有能目测的变化。

[0202] 37. 一种组织消毒组合物,包含:抗微生物剂,其选自碘(I₂)、碘伏以及它们的组合,其中抗微生物剂以足以提供 0.1 重量% -2 重量%的有效碘浓度的浓度存在;单糖、糖醇,或它们的组合;表面活性剂;以及包含大量水溶性二元醇湿润剂的介质;其中所述组合物在 23℃ 下是液体。

[0203] 38. 实施例 37 所述的组织消毒组合物,包含表面活性剂混合物。

[0204] 39. 实施例 37 或实施例 38 所述的组织消毒组合物,其中所述表面活性剂包括阴离子表面活性剂、两性离子表面活性剂或它们的组合。

[0205] 40. 实施例 39 所述的组织消毒组合物,其中所述组合物还包含非离子表面活性剂与阴离子表面活性剂或两性离子表面活性剂的组合。

[0206] 41. 实施例 39 或实施例 40 所述的组织消毒剂,其中所述组合物包含两性离子表面活性剂。

[0207] 42. 实施例 41 所述的组织消毒剂,其中所述两性离子表面活性剂包含磺基甜菜碱、甜菜碱、磷脂或它们的组合。

[0208] 43. 实施例 42 所述的组织消毒剂,其中所述两性离子表面活性剂包含磺基甜菜碱、磷脂或它们的组合。

- [0209] 44. 实施例 39 或实施例 40 所述的组织消毒剂, 其中所述组合物包含阴离子表面活性剂。
- [0210] 45. 实施例 44 所述的组织消毒剂, 其中所述阴离子表面活性剂包含磷酸盐、膦酸盐、硫酸盐、磺酸盐或它们的组合。
- [0211] 46. 实施例 37 或实施例 38 所述的组织消毒组合物, 其中所述组合物包含非离子表面活性剂。
- [0212] 47. 实施例 37 至 46 中任一项所述的组织消毒组合物, 其中所述介质包含分子量小于 1500 的聚乙二醇。
- [0213] 48. 实施例 47 所述的组织消毒组合物, 其中所述介质包含分子量小于 1000 的聚乙二醇。
- [0214] 49. 实施例 37 至 48 中任一项所述的组织消毒组合物, 包含单糖、单糖醇或它们的组合。
- [0215] 50. 实施例 49 所述的组织消毒组合物, 其中所述组合物包含单糖醇。
- [0216] 51. 实施例 50 所述的组织消毒组合物, 其中所述单糖醇包含木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇、赤藓醇或它们的组合。
- [0217] 52. 实施例 37 至 51 中任一项所述的组织消毒组合物, 还包含 α -羟基酸。
- [0218] 53. 实施例 52 所述的组织消毒组合物, 其中所述 α -羟基酸的含量大于 1 重量%。
- [0219] 54. 实施例 53 所述的组织消毒组合物, 其中所述 α -羟基酸的含量大于 3 重量%。
- [0220] 55. 实施例 54 所述的组织消毒组合物, 其中所述 α -羟基酸的含量大于 5 重量%。
- [0221] 56. 实施例 37 至 55 中任一项所述的组织消毒组合物, 其中所述介质还包含水。
- [0222] 57. 实施例 37 至 56 中任一项所述的组织消毒组合物, 其中所述介质还包含 (C1-C4) 醇或它们的混合物。
- [0223] 58. 实施例 37 至 57 中任一项所述的组织消毒组合物, 其中所述介质在 23°C 下是液体。
- [0224] 59. 实施例 37 至 58 中任一项所述的组织消毒组合物, 其不含抗微生物脂质。
- [0225] 60. 一种组织消毒组合物, 包含: 抗微生物剂, 其选自碘 (I_2)、碘伏以及它们的组合, 其中抗微生物剂以足以提供 0.1 重量% - 2 重量% 的有效碘浓度的浓度存在; 单糖、糖醇, 或它们的组合; 以及介质; 其中所述组合物的粘度大于 1000cps; 并且其中所述组合物在 23°C 下是液体。
- [0226] 61. 一种对受试者鼻道进行去菌落化的方法, 其中所述方法包括将实施例 1 至 60 中任一项所述的组合物施用至受试者的鼻道。
- [0227] 62. 一种对受试者的组织进行消毒的方法, 其中所述方法包括将实施例 1 至 60 中任一项所述的组合物施用至受试者的组织。
- [0228] 63. 实施例 62 所述的方法, 其中所述组织包括粘膜组织。
- [0229] 64. 实施例 63 所述的方法, 其中所述粘膜组织包括口腔组织。
- [0230] 65. 实施例 64 所述的方法, 其中所述口腔粘膜组织包括食管组织。
- [0231] 66. 实施例 62 所述的方法, 其中所述组织包括皮肤。
- [0232] 67. 实施例 61 至 66 中任一项所述的方法, 其中在对受试者进行侵入性手术之前将所述组合物施用至受试者的组织。

[0233] 68. 实施例 24 所述的组织消毒组合物, 其中所述单糖醇的含量大于 0.5%。

实施例

[0234] 通过以下的实例进一步说明本发明的目标和优点, 但不应当将这些实例中例举的具体材料及其量以及其他的条件和细节理解成对本发明的不当限制。

[0235] 术语表

[0236]

LMDO	AMMONYX LMDO, 月桂酰胺丙基二甲基氧化胺, 30%固形物的溶液	Stepan, Northfield, IL.
酒石酸	酒石酸	Sigma-Aldrich Fine Chemicals, Inc., Milwaukee, WI
HPMC	Klucel Pharma, 羟丙基纤维素	Hercules, Aqualon div., Wilmington, DE
NaOH	氢氧化钠	Sigma-Aldrich Fine Chemicals, Inc.
PLURONIC	PLURONIC 聚(环氧乙烷)和聚(环氧丙烷)的嵌段共聚物	BASF Corporation
PVP-I	聚维酮-碘 USP	BASF Corporation
LA	L 乳酸, 高纯度 88, USP	Purac America, Lincolnshire IL
MLA	DL 苹果酸	Universal Preserv-a-Chem, Edison, NJ
DI 水	去离子水	
SB50	MACKAM SB-50, 月桂酰胺丙基羟基磺基甜菜碱, 50%固形物的溶液	Mcintyre Group, University Park, IL
SG	CRODAFOS SG, PPG-5-鲸蜡醇聚醚-10 磷酸酯	Croda, Inc., Edison, NJ
木糖醇	木糖醇	Sigma Aldrich Fine Chemicals Inc., Milwaukee, WI
PEG400	聚乙二醇 400, 聚乙二醇, MW = 400	Dow Chemical, Midland MI
PVP K90	PVP K90, 聚乙烯吡咯烷酮	International Specialty Products, ISP corp., Wayne, NJ
Irgasan DP300	三氯生	Ciba Specialty Chemicals, Tarrytown, NJ
Brij 700	BRIJ 700	Croda, Inc., Edison, NJ
Celquat SC-230M	聚季铵盐-10	National Starch, Bridgewater, NJ

[0237] 人体皮肤抗微生物活性

[0238] 使用类似于“用于评价术前皮肤制剂的 ASTM 测试方法 E-1173-93 标准试验 (ASTM testing method E-1173-93 Standard Test for Evaluation of a Pre-operative Skin Preparation)”, 对许多组合物的抗微生物活性进行了检验, 不同的是, 将组合物施用至健康志愿者的背部 (认为是“干燥”部位), 并且没有如 ASTM 测试方法 7.1 节所提出的基线菌丛计数那么高。根据制造商的说明书, 总是将制剂与 BETADINE 外科手术擦洗液 (BETADINE Surgical Scrub) (7.5% 的聚维酮-碘, Purdue Frederick Company, Norwalk, CT) 和 BETADINE 外科手术用溶液 (BETADINE Surgical Solution) (10% 的聚维酮-碘“涂剂”, Purdue Frederick Company, Norwalk, CT) 的两步法施用, 或 3M 一步法制剂 (3M One-Step Prep) (3M Company, St. Paul, MN) 进行比较。所有的研究都是随机分组设计的。在研究的当天, 取两份基线微生物计数的样品, 其中一份取自上背部, 一份取自下背部, 位于脊柱的相对侧。将试验制剂和对照随机分配在背部上, 通常是上背部 4 种, 下背部 4 种。在施用完后 2.0 分钟, 从所有部位对残留的细菌取样。将用测试组合物饱和的无菌纱布 (完全润湿且滴

水)以如下方式施用所有测试样品。在一种方法中,在大约 2×2 英寸(5.1 厘米×5.1 厘米)的区域用适度压力“擦洗”60 秒。根据制造商的指导施用 BETADINE 外科手术擦洗液和 BETADINE 外科手术用溶液。简而言之,用饱和的纱布施用 BETADINE 外科手术擦洗液并擦洗 5 分钟,擦掉;并且以从中心向外螺旋的方式施用 BETADINE 外科手术用溶液。因此,本发明的组合物的杀菌时间比 BETADINE 擦洗和涂覆程序的时间短很多。根据 ASTM 测试方法 E 1173 的 8.2-8.3 节所述,采用了最少 8 个受试者。所有的受试者避免使用抗微生物剂产品最少 2 周。用 2×2 英寸(5×5 厘米)、2.5 厘米厚的 Wilsorb 聚氨酯开孔海绵(Wilsorb 柔性开孔聚氨酯海绵,11bruck Inc.,聚氨酯聚酯,聚氨酯海面泡沫;密度=1.8lb/立方英尺³(ASTM 3574);压缩力=0.56psi(25%的压缩率)或 0.81psi(65%的压缩率))来施用测试组合物。对各组合物测定从基线的平均 log 减少值。如果测试了多个部位,则测定每个部位的 log 减少值。结果记录为平均 log 减少值(log 减少值的数字平均值)。请注意,根据 ASTM 测试方法 E 1173-93 的 6.7 节,首先确定用于各测试制剂的合适中和剂。对大多数聚合物体系采用了以下的中和取样溶液:0.4g 的磷酸二氢钾、10.1g 的磷酸氢二钠、1.0g 的 TRITON X100 表面活性剂(得自 Union Carbide Corp., Houston TX)、4.5g 的卵磷脂(CAS#8002-43-5,得自 Fisher Scientific, Fairlawn, NJ, 目录编号 03376-250)、45.0g 的 TWEEN 80(ICI)、1.0g 的硫代硫酸钠和去离子水,使总体积达到 1 升。通过将所有组分一起加入,并在大约 60℃下加热搅拌至溶解而制得取样溶液。然后将其置于容器中,蒸汽灭菌。

[0239] 某些季铵聚合物已表现出具有抗微生物活性,并需要如本文所述的合适的中和剂。多阴离子聚合物(例如,能够沉淀出季铵聚合物的聚磺酸聚合物)极为奏效。优选的聚磺酸聚合物是以 AQ 聚酯得自 Eastman Chemical Company(Kingsport, TN)的 AQ 聚酯,特别优选 AQ55S,据报道其为基于硫代异酞酸钠的直链无定形聚酯。EASTMAN AQ55S 聚合物还被描述为具有相对高的分子量,干 Tg 为约 55℃。在加入中和介质前,其在水中以 30 重量%的分散。必要时,将其以 70g 的 AQ55S 在水中的 30% wt/wt 溶液加至取样溶液中,然后用水调节最终体积至 1L 前。

[0240] 猪尿道检测分析法

[0241] 种菌制备:制备大约 10⁸ 株四环素抗性黄色葡萄球菌(ATCC#27217)在磷酸盐缓冲水中的种菌,与 0.5McFarland 标准品进行比较。

[0242] 测试方法:从公猪和母猪中采集尿道,并立即在 -20℃冷冻。当需要时,测试之前稍微解冻尿道,从而使其变得具有柔性但并不软。在层流通风橱中,从尿道中清除掉脂肪和其他组织,并将其切成 1 厘米的段管。将这些管切成两半,以形成两个半圆柱段。在使用前,让该尿道达到室温。每段尿道置于单独的 50mL 无菌离心管中,并平置在管内侧,靠近开口处,以内(粘膜)表面暴露在外。

[0243] 将每个尿道段用 10 微升(μL)上面制备的大约 10⁸ 株种菌接种。盖上离心管,并将管在 37℃的培养箱中放置(仍旧平置)至少 30 分钟。这使得细菌附着于组织上,从而更难以杀死。附着 30 分钟的时间后,将离心管从培养箱中取出。

[0244] 用容积式吸液管或注射器将 300 μ 的每种测试组合物的样品施用至两个尿道段中的任一者上(以进行重复测试)。一对尿道段不用于制剂处理,而是用作阳性对照。用镊子来操纵尿道段,以使得所有表面被样品制剂覆盖(内侧和外侧)。再次将离心管加盖,并放回 37℃的培养箱中持续所需的暴露时间(30 分钟,除非另有说明)。将离心管在培养

箱中的取向为使得尿道段与测试组合物保持接触。在暴露周期后,将样品从培养箱中取出。将离心管垂直地放置在试管架中,并向管中加入 25mL 的取样溶液(见下文)。将该混合物以高速涡旋 2 分钟,以确保消毒剂得到良好混合和中和。预先测定取样溶液,以确保消毒剂被恰当中和而不会损害细菌细胞,即取样溶液对细菌没有毒性。

[0245] 请注意,根据 ASTM 测试方法 E 1173-93 的 6.7 节,首先确定用于各测试制剂的合适中和剂。对大多数聚合物体系采用了以下的中和取样溶液:0.4g 的磷酸二氢钾、10.1g 的磷酸氢二钠、1.0g 的 TRITON X100 表面活性剂(得自 Union Carbide Corp.,Houston TX)、4.5g 的精制大豆卵磷脂(CAS#8002-43-5,得自 Fisher Scientific, Fairlawn, NJ, 目录编号 03376-250)、45.0g 的 TWEEN 80(ICI)、1.0g 的硫代硫酸钠和去离子水,使总体积达到 1 升。通过将所有组分一起加入,并在大约 60°C 下加热搅拌至溶解而制得取样溶液。pH 值是 7.9。然后将其置于容器中,蒸汽灭菌。对于含有聚六亚甲基双胍(PHMB, Cosmocil CQ)的样品,中和溶液还含有 0.4 重量%的聚(4-苯乙烯磺酸钠)(即 4g/L, SigmaAldrich, Milwaukee, WI, 70,000MW, CAS#25704-18-1)。

[0246] 用磷酸盐缓冲水将中和的样品系列稀释至 10^{-3} 。采用倾注铺板技术(pour plating technique),用胰酶大豆琼脂将各稀释液进行铺板,一式两份。为了仅选择测试细菌(四环素抗性金黄色葡萄球菌(ATCC#27217)),在倾注铺板前向琼脂中加入四环素。在无菌水中制得 4mg/mL 的四环素,并将该制剂以 1mL 四环素制剂/1L 琼脂加至琼脂中。让琼脂板凝固,然后在 37°C 的培养箱中放置 48 小时。

[0247] 移出琼脂板,并对集落形成单位 CFU 进行计数。将发现的 CFU 乘以稀释率。通过取一式两份的平板的平均值来确定 CFU 的 $\log_{10}$ 回收值。如果数值不接近(如,在 0.5 个 log 内),则测试另外的一式两份的样品。还测定了对照的 $\log_{10}$ 平均值。通过用对照的 log 回收值(通常约 6 个 log)减去测试组合物的 log 回收值而获得的差值来测定 log 减少值。

[0248] Brookfield 粘度测试

[0249] 采用购自 Engineering Labs Inc. (Middleboro, MA) 的具有小量样品适配器(ULA 适配器)的 Brookfield RVT ROTOVISCO 粘度计 LVDVI+ 来测量粘度。对于低粘度样品,在温度为 23°C -25°C 下使用转子尺寸 00 以 30 转/分钟(rpm)的速度进行测量。对于粘度大于 1000 的样品,其粘度通过在 23°C、环境压力下使用配备有 D 型 Brookfield heliopath 和 T 型转子 B-F 的 Brookfield LVDV-I⁺ 粘度计进行测量。针对每种具体的样品选择转子和速度,使得粘度计在其范围的中间运行。在测量前,使所有样品于 23°C 下平衡 24 小时。优选地,在可能最低的速度下进行,但保持在粘度计范围的 20-80% 内,更优选在粘度计范围的 30-70% 内取得粘度。在所有的情况下,对样品尺寸和容器的几何形状进行选择,以确保没有壁效应。提及“壁效应”,其意指粘度值不受容器的影响,而基本上与放在无限大的容器内所取得的粘度相同。为此,较低粘度的样品需要较大的样品尺寸,以适应较大的转子。下面的表 1 列出了用于多种样品粘度的优选转子,但针对样品尺寸应该使用最大的转子。

[0250] 表 1

[0251]

样品粘度	所用的 T 型转子
1000-50,000	A 或 B
50,000-100,000	C
100,000-500,000	D
500,000-1,000,000	E
1,000,000-3,000,000	F

[0252] 用 heliopath 适配器读取在转子横过的第一道上取得的相对较稳定的最高读数，以此作为各样品的粘度。

[0253] 实例 1-2 和比较例 A-B：

[0254] 通过使用以下的通用步骤制备表 2 所示的组合物：

[0255] 1. 通过在 120g 的去离子水中溶解 30 克 (g) PVP-I (通过密封在广口瓶中并摇动广口瓶直至 PVPI 溶解)，制得聚维酮-碘 USP 的 20% 固形物溶液。

[0256] 2. 将表面活性剂 (SG、LMD0 和 Brij 700) 溶解于去离子水中以用于实例 2 和比较例 B，以及溶解于 PEG400/ 水中以用于实例 1 和比较例 A。

[0257] 3. 添加苹果酸和乳酸，并通过摇动使其溶解。

[0258] 4. 添加木糖醇，并通过在 70℃ 下加热 1 小时使其溶解，通过摇动使其冷却。

[0259] 5. 添加聚维酮碘粉末或溶液，通过摇动过夜混合所述溶液。

[0260] 表 2. 实例 1-2 和比较例 A 及 B 的组合物

[0261]

组分	实例 1	比较例 A	实例 2	比较例 B
PVP-I 粉末	5	5		
PVP-I, 20%溶液制剂			25	25
Crodaphos SG	1	1	1	1
Ammonyx LMDO	0.75	0.75	0.75	0.75
Brij 700	1.4	1.4	1.4	1.4
木糖醇	10		10	
乳酸	5	5	5	5
苹果酸			2	2
酒石酸	2	2		
PEG 400	61.85	81.85		
Celquat SC-230M			2.5	2.5
PVP K-90	3			
水	10		52.35	62.35
粘度(cps)	8800 (转子 T-D, 12rpm)	9625 (转子 T-D, 6rpm)	68000	12080 (转子 T-D, 12rpm)
尿道杀菌, 平均 log 减少值, 起始种菌 6.24 个 log	2.81	2.21	4.68	2.87

[0262] 使用尿道杀菌检测分析法, 对所述组合物的抗微生物活性进行评价。结果列于表 2。结果表明, 在 PEG400 和水介质中, 添加木糖醇显著增加了细菌杀灭作用。水性(水)介质(实例 2)中的抗微生物活性的增强非常明显。

[0263] 实例 3 和 4:

[0264] 制备表 3 所示的组合物并对扩散性进行测试

[0265] 表 3

[0266]

组分	实例 3	实例 4
PVP-I 粉末	5	
PVP-I, 20%溶液制剂		25
Mackam SB50	2.5	2.5
Ammonyx LMDO		
Brij 700	0.75	0.75
木糖醇	10	10
乳酸	5	5
苹果酸	2	2
PEG 400	81.75	
PVP K-90	3	
Klucel Pharma		2.5
水		52.25
尿道杀菌, 平均 log 减少值, 起始种菌 6.24 个 log	2.5	4.6

[0267] 所制得的样品形成平滑的粘性凝胶,其具有良好的抗微生物活性。在室温下,将该凝胶置于具有瘦肉部分和脂肪部分的新鲜切割的牛肉切片上。添加羟基芘三磺酸染料对该组合物进行染色。这种荧光染料使得能用暗 (UV) 光使组合物的扩散性质能完全可见。两种组合物均观察到沿瘦肉部分和脂肪部分两者上的组织扩散,特别是芯吸至缝隙中。尽管两种样品都扩展良好,但发现实例 3 比实例 4 扩展更快。

[0268] 实例 5-7 和比较例 C:

[0269] 通过使用以下的通用步骤制备表 4 所示的组合物:

[0270] 1. 通过在 120g 的去离子水中溶解 30g PVP-I (通过密封在广口瓶中并摇动广口瓶直至 PVPI 溶解), 制得聚维酮-碘 USP 的 20% 固形物溶液。

[0271] 2. 将表面活性剂 (Mackam SB-50 和 Brij 700) 溶解于去离子水中以用于实例 7 和比较实例 C, 以及溶解于 PEG400/ 水中以用于实例 5 和 6。

[0272] 3. 添加苹果酸和乳酸, 并通过摇动使其溶解。

[0273] 4. 添加木糖醇, 并通过加热至 70C 持续 1 小时使其溶解, 通过摇动使其冷却。

[0274] 5. 添加聚维酮碘粉末或溶液, 通过摇动过夜混合所述溶液。

[0275] 表 4. 实例 5-7 和比较例 C 的组合物

[0276]

组分	实例 5	实例 6	实例 7	比较例 C
PVP-I 粉末	5	5		
PVP-I, 20%溶液制剂			25	
Mackam SB 50	2.5	2.5	2.5	2.5
Brij 700	0.75	0.75	0.75	0.75
木糖醇	10	10	10	10
乳酸	5	5	5	5
苹果酸		2	2	2
Carbowax 400 NF	63.25	61.25		
Celquat SC-230M			2.5	2.5
Cosmocil CQ	0.5	0.5		
Irgasan			0.25	0.25
PVP K-90	3	3		
水	10	10	52	77
粘度(cps)	2800		118,000	100,100 (转子 T-D, 1.5rpm)
尿道杀菌, 平均 log 减少值, 起始种菌 6.24 个 log	2.0	没有执行	3.30	2.08

[0277] 使用尿道杀菌检测分析法, 对所述组合物的粘度和抗微生物活性进行评价。结果示于上表 4 中。

[0278] 实例 8-10:

[0279] 重复实例 2, 不同的是, 对聚合物的浓度进行调整, 即对 CelquatSC230M 的浓度进行调整。用水替代余量。

[0280] 结果示于下表 5 中。

[0281] 表 5

[0282]

实例号	Celquat SC230M 的浓度	粘度 (cps)
2	2.5	68000
8	1.4	12000
9	1.2	4850
10	1.0	3400

[0283] 实例 11-13：

[0284] 重复实例 7，不同的是，对聚合物的浓度进行调整，即对 CelquatSC230M 的浓度进行调整。用水替代余量。

[0285] 结果示于下表 6 中。

[0286] 表 6

[0287]

实例号	Celquat SC230M 的浓度	粘度 (cps)
7	2.5	118000
11	1.4	14500
12	1.2	12000
13	1.0	3800

[0288] 人皮肤抗微生物活性：

[0289] 根据本文所述的步骤，测试实例 5、10、13 和仅含 1% 的聚合物（用水替代聚合物）的比较例 C 的人体皮肤抗微生物活性。将该样品与 3M 的一步法制剂进行了比较。结果示于上表 7 中。

[0290] 表 7

[0291]

实例号	人体皮肤抗微生物检测分析法中的 Log 减少值
10	2.11
5	0.93
13	1.99
比较例 C，1% 的聚合物	1.49
3M 一步法制剂	2.34

[0292] 表 4 和 7 中的结果表明，当在皮肤上测量并在施用 10 分钟后检验时，水性制剂在本检测分析中对人体皮肤的效果优于 PEG 介质。在尿道检测分析法和人体皮肤抗微生物检测分析中，实例 7 和 10 表现显著好于比较例 C。

[0293] 人体组织相互作用：

[0294] 鼻腔中的应用：将样品 5、7 和 10 施用于人志愿者的鼻孔。将 0.25mL 的各组合物样品施用至两个鼻孔，并通过按摩摩擦鼻子 15 秒。使组合物留在鼻孔 / 外鼻孔而不被移除。4 小时后，对下一个样品进行了评价。发现所有的样品都无刺激性。虽然可检测到碘的气味，但这种气味并不令人反感。

[0295] 将本文所引用的专利、专利文献以及出版物中的完全公开内容以引用方式全文并入本文，就如同将它们各自单独并入本文一样。在不背离本发明的范围和精神的前提下，对

本发明所进行的各种修改和变动对本领域技术人员来说将是显而易见的。应理解的是,并非旨在将本发明不当地限制为本文中给出的示例性实施例及实例,这种实例及实施例只是作为例子给出,而本发明的范围旨在只由本文中所附的权利要求所限定。