



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102970995 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 13

(21) 申请号 201080067884. 2

A61K 31/74 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 06. 29

A61K 31/13 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 12. 31

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/040483 2010. 06. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02012/002943 EN 2012. 01. 05

(71) 申请人 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

凯文·D·兰格雷布

凯蒂·F·瓦拉斯琴

(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 张爽 郭国清

(51) Int. Cl.

A61K 33/18 (2006. 01)

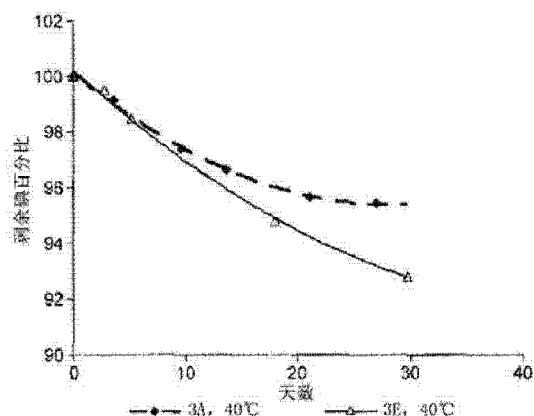
权利要求书 3 页 说明书 33 页 附图 1 页

(54) 发明名称

稳定的抗菌组合物及方法

(57) 摘要

本发明提供了改善包含元素碘和某些羟基羧酸的抗菌组合物的稳定性的方法, 以及适用于鼻部和前鼻孔的稳定即用型抗菌组合物。



1. 一种组织防腐组合物,其包含:
抗微生物剂,所述抗微生物剂选自碘 (I_2)、碘递体以及它们的组合,其中所述抗微生物剂以足以提供 0.1 重量 % 至 2 重量 % 的可用碘浓度的浓度存在;
羟基羧酸,所述羟基羧酸以至少 2.5 重量 % 的浓度存在;
氧化胺;和
碘化物盐,所述碘化物盐以至少 2.0 重量 % 的浓度存在,其中所述组合物为即用型的。
2. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,其中所述组合物为碘稳定的。
3. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,其中所述组合物为物理稳定的。
4. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,所述组织防腐组合物在 40℃ 下储存约 6 个月时表现出的有效碘降低不超过 5 重量 %。
5. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,其中所述羟基羧酸以大于 5 重量 % 的量存在。
6. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,其中所述氧化胺以 0.25 重量 % 至 1.5 重量 % 的浓度存在。
7. 根据权利要求 1 或 2 所述的组织防腐组合物,其中所述碘化物盐以不超过 10 重量 % 的量存在。
8. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,其包含碘递体。
9. 根据权利要求 8 所述的组织防腐组合物,其中所述碘递体为聚乙烯吡咯烷酮碘。
10. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,其还包含单糖、糖醇或它们的组合。
11. 根据权利要求 10 所述的组织防腐组合物,其中所述组合物包含木糖醇。
12. 根据权利要求 10 所述的组织防腐组合物,其中所述单糖、糖醇或它们的组合以大于 5 重量 % 的浓度存在。
13. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,其还包含表面活性剂。
14. 根据权利要求 13 所述的组织防腐组合物,其中所述表面活性剂包含阴离子表面活性剂、两性表面活性剂、非离子表面活性剂、两性离子表面活性剂或它们的组合。
15. 根据权利要求 14 所述的组织防腐剂,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。
16. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,其还包含溶媒,其中所述溶媒包含水。
17. 根据权利要求 16 所述的组织防腐组合物,其中所述溶媒还包含分子量小于 1500 的聚乙二醇。
18. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,其还包含增稠剂。
19. 根据权利要求 18 所述的组织防腐组合物,其中所述增稠剂为阳离子聚合物。
20. 根据权利要求 19 所述的组织防腐组合物,其中所述阳离子聚合物为纤维素衍生物。
21. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,其还包含乳化剂。
22. 根据权利要求 1 所述的组织防腐组合物,采用 ASTM 测试方法 E1173-93 并用所述组合物中浸泡过的纱布用适度压力擦洗 30 秒,其可将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 log。
23. 一种组织防腐组合物,其包含:

抗微生物剂,所述抗微生物剂选自碘 (I_2)、碘递体以及它们的组合,其中所述抗微生物剂以足量提供 0.1 重量 % 至 2 重量 % 的可用碘浓度的浓度存在;

单糖、糖醇或它们的组合;

表面活性剂;

水;

增稠剂;

羟基羧酸,所述羟基羧酸以大于 1.0 重量 % 的浓度存在;

氧化胺;

和碘化物盐,所述碘化物盐以大于 2.0 重量 % 的浓度存在,其中所述组合物为即用型的并且其中所述组合物是碘稳定的。

24. 根据权利要求 23 所述的组织防腐剂,其中所述表面活性剂为阴离子表面活性剂、两性离子表面活性剂或它们的组合。

25. 根据权利要求 24 所述的组织防腐剂,其中所述阴离子表面活性剂为磷酸盐、膦酸盐、硫酸盐、磺酸盐或它们的组合。

26. 根据权利要求 23 所述的组织防腐组合物,其包含碘递体。

27. 根据权利要求 26 所述的组织防腐组合物,其中所述碘递体为聚乙烯吡咯烷酮碘。

28. 根据权利要求 23 所述的组织防腐组合物,其还包含分子量小于 1500 的聚乙二醇。

29. 根据权利要求 23 所述的组织防腐组合物,其中所述增稠剂为阳离子聚合物、非离子聚合物或缔合聚合物。

30. 根据权利要求 29 所述的组织防腐组合物,其中所述阳离子聚合物为纤维素衍生物。

31. 根据权利要求 23 所述的组织防腐组合物,其中所述氧化胺以 0.25 重量 % 至 1.5 重量 % 的浓度存在。

32. 根据权利要求 23 所述的组织防腐组合物,其中所述碘化物盐以 2.0 重量 % 至 10 重量 % 的浓度存在。

33. 根据权利要求 23 所述的组织防腐剂,其还包含乳化剂。

34. 根据权利要求 23 所述的组织防腐组合物,其包含木糖醇。

35. 根据权利要求 23 所述的组织防腐组合物,其中所述单糖、糖醇或它们的组合以大于 5 重量 % 的浓度存在。

36. 根据权利要求 23 所述的组织防腐组合物,所述组织防腐组合物在 40°C 下储存约 6 个月时表现出的有效碘降低不超过 5 重量 %。

37. 一种对受试者的鼻道进行去细菌定植的方法,所述方法包括将根据权利要求 1 或 23 所述的组合物施用至所述受试者的所述鼻道。

38. 一种对受试者的组织进行消毒的方法,所述方法包括将根据权利要求 1 或 23 所述的组合物施用至所述受试者的所述组织。

39. 一种稳定包含碘递体和羟基羧酸的防腐组合物,所述方法包括:

提供防腐组合物,其包含:抗微生物剂,所述抗微生物剂选自碘 (I_2)、碘递体以及它们的组合,其中所述抗微生物剂以足量提供 0.1 重量 % 至 2 重量 % 的可用碘浓度的浓度存在;和羟基羧酸;

提供氧化胺和碘化物盐；

将所述氧化胺和所述碘化物盐与所述组织防腐组合物混合以形成稳定的组合物，其中所述氧化胺以 0.25 重量 % 至 1.5 重量 % 的总浓度存在于所述稳定的组合物中，和所述碘化物盐以约 1.5 重量 % 至 10 重量 % 的总浓度存在于所述稳定的组合物中。

40. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述组织防腐组合物包含碘递体。

41. 根据权利要求 40 所述的方法，其中所述碘递体为聚乙烯吡咯烷酮碘。

42. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述羟基羧酸以大于 2.5 重量 % 的浓度存在，并且其中所述组合物为即用型的。

43. 根据权利要求 39 所述的方法，前提条件是所述羟基羧酸不是羟基乙酸或柠檬酸。

44. 一种组织防腐组合物，其包含：

抗微生物剂，所述抗微生物剂选自碘 (I_2)、碘递体以及它们的组合，其中所述抗微生物剂以足以提供 0.1 重量 % 至 2 重量 % 的可用碘浓度的浓度存在；

羟基羧酸，前提条件是所述羟基羧酸不是羟基乙酸或柠檬酸；

氧化胺；和

碘化物盐，所述碘化物盐以至少 2.0 重量 % 的浓度存在，其中所述组合物为碘稳定的。

稳定的抗菌组合物及方法

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(*Staphylococcus aureus*) (MRSA) 的传播。这些产品通常称为皮肤制剂、鼻制剂、口腔制剂或简称为“制剂”。最近,已有多篇发表的论文表明在手术时鼻部携带有金黄色葡萄球菌(SA)的患者发生手术部位感染的风险要高得多。单种产品既可用于完整的皮肤又可用于粘膜组织(例如,阴道、口腔、鼻和眼组织)对消费者是特别有利的。抗微生物产品已用于其上的其他敏感组织包括急性和慢性伤口以及烧伤。

[0002] 已证实元素(分子)碘(I_2)是用于此类抗菌组合物的出色抗微生物剂。在许多抗菌组合物中,作为抗微生物剂的碘以“碘递体”形式的在溶液中提供,碘递体是元素碘或三碘化物与某些载体的复合物。这些碘递体不仅起着增加碘溶解度的作用,而且还减低了溶液中游离分子碘的水平,并提供了元素碘的持续释放储库类型。在可用的碘递体中,聚乙烯吡咯烷酮碘尤其有用。

[0003] 已表明还有其他成分能进一步增强元素碘的抗微生物效果。例如,将羟基羧酸作为缓冲剂加到抗菌组合物中会有利地导致细菌“杀灭”水平升高。美国专利 No. 7, 147, 873 (Scholz 等人)报道升高水平的羟基羧酸(高于 5 重量%)可导致明显改善的抗微生物效果。因此,联合碘递体如聚乙烯吡咯烷酮碘的使用高水平的羟基羧酸对于大多数抗菌组合物而言看来是相当可取的。

发明内容

[0004] 虽然期望更高的微生物杀灭,但是升高水平的某些羟基羧酸会缩短抗微生物组合物的有效期。在某些情况下羟基羧酸往往会最终减少组合物的可用游离碘并降低稳定性。因此,需要一种手术前制剂,其包含元素碘和碘稳定的高水平羟基羧酸,并可用于鼻部尤其是前鼻孔。

[0005] 本发明涉及含有至少一种主要旨在用于组织消毒的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、包括前鼻孔在内的鼻道、食道和阴道)进行准备。

[0006] 本发明的碘稳定组合物包含:选自碘(I_2)、碘递体以及它们的组合的抗微生物剂,其中存在的抗微生物剂的浓度足以提供 0.1 重量%至 2 重量%的可用碘浓度;羟基羧酸、碘化物盐和氧化胺。

[0007] 可用于本发明的抗菌组合物的任选组分可包括表面活性剂、单糖和/或糖醇、聚合物成膜剂、染料或颜料、润肤剂、增稠剂和乳化剂。

[0008] 在一个方面,本发明提供即用型组织防腐组合物,其包含选自碘(I_2)、碘递体以及它们的组合的抗微生物剂,而存在的抗微生物剂的浓度足以提供 0.1 重量%至 2 重量%的可用碘浓度。组合物还包含以至少 2.5 重量%的浓度存在的羟基羧酸;氧化胺;以及以至少

2.0 重量 % 的浓度存在的碘化物盐。

[0009] 在某些实施例中,该即用型组合物为碘稳定的。在其他实施例中,该组合物也是物理上稳定的。

[0010] 在另一方面,本发明提供碘稳定的即用型组织防腐组合物,其包含选自碘 (I_2)、碘递体以及它们的组合的抗微生物剂。抗微生物剂在此类组合物中的存在浓度足以提供 0.1 重量 % 至 2 重量 % 的可用碘浓度。这些组合物还包含单糖、糖醇或它们的组合;表面活性剂;水;增稠剂;以大于 1.0 重量 % 的浓度存在的羟基羧酸;氧化胺;以及以大于 2.0 重量 % 的浓度存在的碘化物盐。

[0011] 在另一方面,本发明提供碘稳定的组织防腐组合物,其包含选自碘 (I_2)、碘递体以及它们的组合的抗微生物剂,存在的抗微生物剂的浓度足以提供 0.1 重量 % 至 2 重量 % 的可用碘浓度。此类组合物还包含非羟基乙酸或柠檬酸的羟基羧酸;氧化胺;以及以至少 2.0 重量 % 的浓度存在的碘化物盐。

[0012] 本发明还提供使包含碘递体和羟基羧酸的组织防腐组合物稳定化的方法。在一个方面,该方法包括提供组织防腐组合物,其包含:选自碘 (I_2)、碘递体以及它们的组合的抗微生物剂,所述抗微生物剂的存在浓度足以提供 0.1 重量 % 至 2 重量 % 的可用碘浓度;以及羟基羧酸。该方法还包括提供氧化胺和碘化物盐;以及将氧化胺和碘化物盐与组织防腐组合物混合以形成稳定化的组合物。在这些方法的稳定化组合物中,氧化胺以 0.25 重量 % 至 1.5 重量 % 的总浓度存在,碘化物盐以约 1.5 重量 % 至 10 重量 % 的总浓度存在。

[0013] 在另一方面,本发明提供对患者鼻道进行消毒的方法,包括将本发明的组织防腐组合物施加至受试者的鼻道。

[0014] 在另一方面,本发明提供对患者组织进行消毒的方法,包括将本发明的组织防腐组合物施加至受试者的组织。

[0015] 术语“碘稳定的”是指这样的组合物:当在 40°C 的封闭(即,密闭并且不允许任何组分蒸发)且非反应性的容器中老化约 6 个月时,相对于初始值(即,浓度),有效碘的损失不超过约 25 重量 %。

[0016] 术语“组织防腐组合物”、“抗菌组合物”、“组合物”、“皮肤制剂”和“制剂”在本文中是指对皮肤和 / 或粘膜组织上的至少一种细菌物种具有活性(即,有效杀灭和 / 或灭活)的组合物。

[0017] 术语“氧化胺”包括包含一个或多个氧化胺基团的化合物、低聚物和聚合物以及包含单个氧化胺基团的化合物。

[0018] 当术语“包含”及其变型形式出现在说明书和权利要求书中时,这些术语不具有限制性含义。

[0019] 词语“优选的”和“优选地”是指在某些情况下可以提供某些有益效果的本发明的实施例。然而,在相同的情况或其他情况下,其他实施例也可以是优选的。此外,对一个或多个优选实施例的表述并不暗示其他实施例是不可用的,且并非意图将其他实施例排除在本发明范围之外。

[0020] 如本文所用,“一种(个)”、“所述(该)”、“至少一种(个)”以及“一种或多种(一个或多个)”可互换使用。因此,例如,包含“一种”表面活性剂的抗微生物组合物可被理解为意指包含“一种或多种”表面活性剂的抗微生物组合物。

[0021] 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。

[0022] 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何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)。

[0023] 还有,本文通过端点表述的数值范围包括该范围内的所有数值(如,1 至 5 包含 1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5 等)。

[0024] 本发明的上述发明内容并非意图描述本发明的每一个公开的实施例或本发明的每种实施方式。以下具体实施方式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。

附图说明

[0025] 结合附图,将对本发明进行进一步说明,其中在所有若干个视图中,对应的参考符号指示对应的部分,并且其中:

[0026] 图 1 是根据实例 3A 和 3E 的随时间推移的有效碘损失的图示。

[0027] 图 2 是根据实例 3C 和 3D 的随时间推移的有效碘损失的图示。

具体实施方式

[0028] 本发明提供碘稳定的组织防腐组合物,其包含碘(优选以碘递体的形式提供)、羟基羧酸、碘化物盐和氧化胺。

[0029] 本发明的抗菌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;能够在一段时间内递送碘;适用于敏感组织,如粘膜组织(包括阴道、口腔、食道和鼻腔组织);对多数患者相对无刺激性;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);与皮肤和 / 或粘膜组织的良好附着力(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,涂覆有压敏粘合剂(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有 PSA 的产品抗翘起;可相对容易地去除,优选无需使用有机溶剂基去除剂,并且在产品的储存寿命内不损失超过 20 重量 % 的碘(并且优选不超过 10 重量 % 的碘)。

[0030] 本发明的优选抗菌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微生物杀灭作用,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,所述组合物对组织温和,并且可用水浸过的或肥皂和水浸过的织物(如毛巾或普通纱布)去除。

[0031] 组合物在“即用型”组合物所用的相对高的碘浓度下是碘稳定的,原因是与包含高水平的羟基羧酸的某些其他含碘递体抗微生物组合物相比,在长时间储存后,它们的特征是在存在更多的有效碘(并因此具有更强的抗微生物效果)。当在 40℃ 的封闭且非反应性容器

中老化约 6 个月时,相对于初始值,某些实施例的有效碘损失不超过约 15 重量%,更优选不超过 10 重量%,并且甚至更优选不超过 5 重量%。如本文所用,“即用型”是指旨在无需稀释即可施用(例如,施用到皮肤或粘膜组织)的组合物。

[0032] 本发明的优选组合物也是在物理上稳定的,原因是在约 50℃ 储存 15 天后,它们未表现出可见总相分离(例如,沉淀、相分裂、沉降)的迹象。虽然某些具体化组合物在 15 天的储存期内可能变得略为浑浊,但是不存在总沉淀和 / 或沉降意指这些样品可被视为在物理上是稳定的。本发明的其他组合物表现出无可见变化,即,无颜色或透明度变化。另外,本发明的某些组合物可通过形成乳液和分散液的乳化剂体系增稠。这些体系在以下情况下被视为是在物理上稳定的,当在 40℃ 老化 30 天并允许在 23℃ 平衡 24 小时时,不存在脱水收缩并且粘度不会降低到初始粘度的一半以下。

[0033] 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(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抗菌剂(如 BETADINE10% 聚乙烯吡咯烷酮碘溶液,得自康乃狄克州诺瓦克的普渡弗雷德里克公司(Purdue Frederick, Norwalk, CN))保持更长的时间。

[0034] “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 30 秒钟以确保均匀分布后在大多数受试者中仍有碘明显存在 30 分钟 (min) (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,如足够浓度的聚乙烯吡咯烷酮碘,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。

[0035] 本发明的许多组合物也是“皮肤亲和性的”,因此,施加并允许干燥的组合物当如美国专利 No. 7,147,873 (Scholz 等人) 中所述的“亲和性测试”所述进行测试时能抗从皮肤上去除至少 15 秒。对于在皮肤上使用,组合物可以为甚至更具亲和性的,并在相同的条件下抗去除至少 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,如足够浓度的聚乙烯吡咯烷酮碘,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)。

[0036] 包含成膜聚合物的本发明的优选抗菌组合物的干燥薄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。重要地是,成膜聚合物有助于实现低粘性和柔性之间的微妙平衡。

[0037] 虽然本发明的抗菌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(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。本发明的某些皮肤抗菌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),且优选大于 10cps。本文的粘度使用 Brookfield LVT 粘度计以及如实例部分所述的程序在 23℃ 下进行测量。

[0038] 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。对于在皮肤上使用, 组合物的粘度可小于 100cps。对于在伤口或粘膜组织上如在鼻腔或阴道中使用, 粘度优选相对较高以使流出和弄脏程度降至最低, 优选不大于 20,000cps。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, 以改善微生物杀灭效果。

[0039] 用于皮肤、伤口或粘膜组织时, 本发明的抗菌组合物的特别重要的特性是能够迅速地减少组织上的细菌量, 特别是皮肤上的细菌量(如, 杀死正常皮肤菌群)。通过采用 ASTM 测试方法 E1173-93 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)上的正常皮肤菌群优选至少 1 个 log (10 倍), 更优选至少 1.5 个 log, 最优选至少 2 个 log (100 倍)。

[0040] 通过使用碘(优选以碘递体的形式递送以减低潜在的刺激性)作为有效的抗微生物剂, 提供了这种快速高效的抗微生物活性。本发明的组合物还包含一种或多种特别高的使用浓度的羟基羧酸缓冲剂。组合物中高浓度的羟基羧酸显著地有助于增强细菌杀灭。比较起来, 本发明的组合物比不存在羟基羧酸缓冲剂的相同组合物多减低正常皮肤菌群至少 0.5 个 log。这种“相同的”组合物包含额外的水而不是羟基羧酸缓冲剂, 并将用不影响组合物稳定性的无机酸或碱(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。安慰剂组合物(即, 不含抗微生物剂, 但仍包含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递体的相同的组合物多减少干燥人体皮肤部位(例如, 背部或腹部)上的正常皮肤菌群至少 0.5 个 log。

[0041] 一般来讲, 抗菌组合物施用于组织, 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。

[0042] 抗微生物剂

[0043] 优选的活性抗微生物剂为元素碘 (I_2), 其可以碘递体的形式提供。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 所著的 *Disinfection, Sterilization, and Preservation* (《消毒、灭菌和防腐》, 第 4 版, 第 8 章 “Iodine and Iodine Compounds (碘及碘化合物)”, Lea & Febiger, 宾夕法尼亚州费城 (Philadelphia, PA.), 1991。还可以存在微量的 Br^- 和 / 或 Cl^- 。

[0044] 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)。过于酸性的组合物会具有刺激性。通常需要酸性以保持碘溶液的稳定, 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 6 的范围内, 这有利于分子碘物质的稳定。相对于 I_2 , HOI 通常以非常低的含量存在, 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, 在该 pH 下可以存在大量的 HIO_3 。

[0045] 用于理解和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^-), 可增加溶解度。然而, 碘分子在较高浓

度下可能是非常刺激的。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。

[0046] 许多参考文献已描述了“碘递体”的制备,其是元素碘或三碘化物与某些载体的复合物。这些碘递体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水平,并提供了元素碘的持续释放储库类型。已知碘递体使用聚合物载体如聚乙烯吡咯烷酮、N-乙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,如壬基酚聚氧乙烯醚等)、聚乙烯醇、聚羧酸(如聚丙烯酸)、聚丙烯酰胺、多糖(如右旋糖)等,以及它们的组合。合适的碘递体组包含聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、N-乙基内酰胺的共聚物、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-三碘化物的复合物,其也是适用于本发明的碘递体。碘递体的各种组合可用于本发明的组合物中。

[0047] 优选的碘递体是聚乙烯吡咯烷酮碘。特别合适的聚乙烯吡咯烷酮碘可以聚乙烯吡咯烷酮碘 USP 商购获得,其据信为 K30 聚乙烯吡咯烷酮、碘和碘化物的复合物,其中存在 9 重量%至 12 重量%的有效碘。

[0048] 优选地,以抗菌组合物的总重量计,碘递体在即用型组合物中存在的浓度为至少 1 重量%(wt%),优选至少 2.5 重量%,更优选至少 4 重量%,最优选至少 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、碘毒性和差的味感,以抗菌组合物的总重量计,碘递体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%。

[0049] 由于碘递体的有效碘量可以变化,因此就有效碘水平来描述浓度通常更加方便。在本发明中,无论是碘还是碘递体或它们的组合,以即用型抗菌组合物的总重量计,可用碘浓度优选为至少 0.1 重量%,更优选至少 0.2 重量%,甚至更优选至少 0.25 重量%,甚至更优选至少 0.4 重量%。甚至更优选地,以即用型抗菌组合物的总重量计,所述组合物含有至少 0.50 重量%的有效碘。低于 0.1 重量%的可用碘浓度可能杀菌作用不足。以即用型抗菌组合物的总重量计,有效碘优选以不超过 2 重量%、更优选不超过 1.5 重量%、甚至更优选不超过 1 重量%的量存在。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“Povidone-Iodine, Assay for Available Iodine(有效碘的聚乙烯吡咯烷酮碘的测定法)”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。

[0050] 羟基羧酸缓冲剂

[0051] 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,众所周知的是,对于含碘体系,需要将 pH 维持在通常 2 至 6,优选维持在 3 至 5。随着 pH 升高到 6 以上,碘会快速转化成碘化物,从而降低抗微生物有效性。如果 pH 降到 2 以下,组合物可能变得具有刺激性。在本发明的组合物中,通常将 pH 调节至 3.0 至 4.5。

[0052] 虽然常规组合物已包含浓度为 0.1 重量%至 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按高得多的缓冲剂浓度使用的某些羟基羧酸缓冲剂。以抗菌组合物的总重量计,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 %, 最优选大于 6 重量 %。

[0053] 令人惊奇的是, 这些组合物(即, 具有优选被调节至 3.0 至 4.5 的 pH, 以及相对高的羟基羧酸缓冲剂浓度—大于 1 重量 %, 更优选大于 6 重量 %) 基本上对组织(例如, 皮肤和粘膜组织)无刺激性, 如通过将(使用浓度的)等分试样滴注进兔眼而进行的研究所指示的。当根据美国专利 No. 7, 147, 873 中公开的“兔眼刺激测试”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将会非常温和。

[0054] 这种水平的缓冲剂是包含作为抗微生物剂的聚乙烯吡咯烷酮碘(特别是聚乙烯吡咯烷酮碘 USP)的抗菌组合物特别理想的。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。

[0055] 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 (Scholz 等人)中所公开的化合物, 并由下式表示: $R^1(CR^2OH)_n(CH_2)_mCOOH$, 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 可以任选被一个或多个羧酸基取代; $m=0$ 或 1; 并且 $n=1-3$, 优选 $n=1-2$ 。

[0056] 尤其希望的是, 缓冲剂和或其他赋形剂含有饱和烃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, 最优选不超过 0.5meq/L。

[0057] 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、双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 个羧酸基的 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、水杨酸以及它们的衍生物(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 在美国专利 No. 5, 665, 776 (Yu 等人)中有所描述。与碘一起使用的特别是与聚乙烯吡咯烷酮碘一起使用的优选 HA 为乳酸和苹果酸以及它们的组合。如果需要的话, 可以使用羟基羧酸的多种组合。

[0058] 存在的羟基羧酸缓冲剂的摩尔浓度优选为至少 0.1 摩尔, 更优选至少 0.3 摩尔, 更优选至少 0.45 摩尔, 甚至更优选至少 0.6 摩尔。对于期望能非常迅速地对皮肤进行微生物杀灭的制剂, 羟基羧酸的浓度超过 0.7 摩尔。

[0059] 不希望受到理论的束缚, 含聚乙烯吡咯烷酮碘的抗微生物组合物的抗微生物效果与羟基羧酸缓冲剂的摩尔浓度直接相关。在具有足够高水平的羟基羧酸缓冲剂时, 当根据 ASTM 测试方法 E1173-93 进行测试时, 在擦洗 30 秒后, 优选在对部位进行 3 次涂抹的简单涂覆后(不进行擦洗), 仅在 2 分钟内, 含聚乙烯吡咯烷酮碘的组合物减少干燥人体皮肤部位(通常为背部或腹部)的正常皮肤菌群的平均值就能超过或等于 2 个 log。

[0060] 通常, 按即用型组合物(即, 在涂到组织上前, 不需要另外稀释的组合物)的重量

计,即用型组合物的羟基羧酸缓冲剂的浓度(重量百分比)为至少约 2 重量%,优选至少约 5 重量%,通常至少约 7 重量%。按即用型组合物的重量计,羟基羧酸缓冲剂的浓度优选不超过约 15 重量%,更优选不超过约 10 重量%。在一些应用中还可能便利的是,提供羟基羧酸缓冲剂浓度高得多但当稀释使用时浓度落在规定范围内的浓缩物。

[0061] 优选地,羟基羧酸(“HA”)缓冲剂(游离酸,及其内酯、其盐或其衍生物)与抗微生物剂的比率为至少约 4.0 克 HA 缓冲剂/克有效碘,更优选至少约 6.5 克 HA 缓冲剂/克有效碘,最优选至少约 9.0 克 HA 缓冲剂/克有效碘。

[0062] 氧化胺/碘化物盐

[0063] 已有报道称单独的碘化物盐和氧化胺表面活性剂可稳定含碘溶液。然而,如实例中所示,单独的碘化钠或氧化胺表面活性剂不足以使某些含羟基羧酸的含碘制剂对有效碘损失进行稳定化(即,不足以防止有效碘损失)。令人惊讶的是,氧化胺表面活性剂与碘化物盐的组合使本发明的含羟基羧酸制剂稳定化。虽然本文公开了某些优选的浓度,但是使含羟基酸的抗菌碘组合物碘稳定化的氧化胺和碘化物盐的量对不同的组合物和包装类型而言可以变化。

[0064] 氧化胺

[0065] 已报道,氧化胺可络合分子碘和/或三碘化物,从而使某些碘溶液稳定化。氧化胺可以是包含一个或多个氧化胺基团的化合物、低聚物或聚合物,或包含单个氧化胺基团的化合物。合适的氧化胺优选为局部用药物制剂可接受的,即,为对皮肤或粘膜组织无明显刺激性或毒性的氧化胺。特别适用于本发明的氧化胺的例子为具有表面活性的那些(表面活性剂),并通常表征为具有至少一个重均链长大于 6 个碳原子,优选大于 8 个碳原子,最优选大于 10 个碳原子的烷基基团。还包括的是芳族叔胺以及包含烷芳基的叔胺的氧化胺,如二甲基苄基氧化胺。三烷基氧化胺(例如,月桂基二甲基氧化胺)具有至少一个 C6-C22 烷基基团,其中该一个或多个烷基基团可任选在链中或链上被 N、O 或 S 取代。烷芳基二烷基氧化胺具有至少一个烷芳基基团,该基团具有至少 7 个碳原子以及任选在链中或链上被 N、O 或 S 取代的 C1-C22 烷基基团。特别有用的是诸如肉豆蔻酰胺丙基二甲基氧化胺之类的肉豆蔻基氧化胺、诸如月桂酰胺丙基二烷基氧化胺之类的月桂基氧化胺、二羟基乙基十二烷基氧化胺以及它们的混合物。适用于本发明组合物的另外的氧化胺包括以商品名 AMMONYX LO、LMDO 和 CO 均从伊利诺伊州诺斯菲尔德斯泰潘公司(Stepan Co., Northfield, IL)商购获得的那些(它们为月桂基二甲基氧化胺、月桂酰胺丙基二甲基氧化胺和十六烷基氧化胺),以及乙氧基化叔胺的 N 氧化物,如结构为 $R_2-N(AO)_2$ 、 $R-N(AO)_2$ 或 $R-N(AO)-R'-N(AO)_2$ 或 $R-N(AO)-R'-N(AO)$ 的那些,其中 AO= 具有 1-100 摩尔环氧乙烷或环氧丙烷残基的聚环氧烷,并且 R= 任选被 N、O 或 S 取代的 C1-C22 (优选 C8-C18)脂族烃。R' 为连接基团,并且最优选为 C2-C10 亚烷基基团。例子包括可得自阿克苏诺贝尔公司(Akzo Nobel)的 Ethomeen 和烷氧基化 Duomeen 叔胺。合适的氧化叔胺的另外例子包括:N,N-二甲基苄基氧化胺;N-乙基,N-月桂基苄基氧化胺;N-甲基,N-乙基苄基氧化胺;4-烷基吡啶 N-氧化物、3-烷基吡啶 N-氧化物、2-烷基吡啶 N-氧化物;烷基吡嗪 N-氧化物;烷基吡嗪 N,N'-二氧化物;N-烷基哌啶 N-氧化物;N,N'-烷基哌啶 N-氧化物;N,N'-二烷基哌啶 N,N'-二氧化物;N-烷基吗啉 N-氧化物;烷基取代的喹啉 N-氧化物;N,N-二烷基环己胺 N-氧化物;N,N-二烷基苯胺 N-氧化物等,以及它们的混合物。其他合适的氧化胺可见于美国专利 4597975 (以引用

方式并入本文的)。

[0066] 在某些实施例中,抗菌组合物中存在的氧化胺的量使得氧化胺的总摩尔数与有效碘的总摩尔数的比率小于约 2。优选地,本发明的即用型组合物中存在的总氧化胺为抗菌组合物的总重量的至少约 0.25 重量%。更优选地,存在的总氧化胺为至少约 0.5 重量%。在某些实施例中,组合物中存在的总氧化胺不超过组合物总重量的约 2.0 重量%,更优选不超过约 1 重量%。当施用至皮肤或粘膜组织上时,较高浓度的氧化胺可导致一定的刺激性或其他不适。

[0067] 碘化物盐

[0068] 本发明的组合物含有一种或多种碘化物盐。优选的碘化物盐包括碘化钠 (NaI)、碘化钾 (KI)、碘化钙 (CaI₂) 和碘化锌 (ZnI₂) 以及它们的组合。优选地,以抗菌组合物的总重量计,碘化物盐以至少约 1.5 重量%的总浓度存在。更优选地,碘化物盐以至少约 2.0 重量%甚至更优选至少约 2.5 重量%的总浓度存在于抗菌组合物中。在某些实施例中,以抗菌组合物的总重量计,碘化物盐以不超过约 10 重量%,优选不超过约 5 重量%的总浓度存在于抗菌组合物中。包含低于约 1.5 重量%总浓度的碘化物盐的组合物可能不是碘稳定的。例如,市售聚乙烯吡咯烷酮碘可含有 0.6 重量%之多的碘,但单独在含有高水平羟基羧酸的即用型组合物中不足以保持碘稳定性。

[0069] 任选的单糖和糖醇

[0070] 适用于本文所述的组合物中的单糖具有化学式 (CH₂O)_{n+m}, 化学结构为 H(CHOH)_nC=O(CHOH)_mH。如果 n 或 m 为 0, 则其为醛并称为醛糖, 否则其为酮并称为酮糖。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。

[0071] 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、乳糖醇和阿糖醇或它们的组合。更优选的糖醇为衍生自单糖的那些 (即单糖的醇), 包括木糖醇、甘露糖醇或它们的组合。特别优选的糖醇为木糖醇。本文所用的术语“单糖醇”被理解为意指其中第一个碳原子的醛基被还原为伯醇的单糖。

[0072] 已发现, 这些单糖和 / 或糖醇可进一步增加含碘组合物的功效 (即, 杀菌的速度和 / 或程度)。(参见例如美国专利公开 No. 2009/0169647 (Scholz))。

[0073] 以组合物的总重量计, 存在的单糖和 / 或糖醇的浓度优选为至少 0.25 重量%, 更优选为至少 0.5 重量%, 甚至更优选为至少 1 重量%, 甚至更优选为至少 2 重量%, 甚至更优选为至少 4 重量%, 甚至更优选为至少 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、鼻道或前鼻孔时改善其味道。其上限可由单糖和 / 或糖醇的溶解极限确定。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。这种配方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, 当加热至 70°C 时, PEG400 木糖醇最初处于溶液中。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)。

[0074] 任选的附加表面活性剂

[0075] 为了对皮肤和粘膜组织进行有效杀菌,本发明的组合物可包含一种或多种表面活性剂。必然地,表面活性剂必须与抗微生物剂、羟基羧酸缓冲剂和氧化胺/碘化物盐组合以及任何其他任选成分(如单糖和/或糖醇)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(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。

[0076] 使用时,以组合物的总重量计,一种或多种表面活性剂通常以至少约 0.25 重量%并优选至少约 0.5 重量%的量添加至本发明的即用型抗菌组合物中。以组合物的总重量计,一种或多种表面活性剂通常优选以不超过约 10 重量%,更优选不超过约 7 重量%,甚至更优选不超过约 5 重量%,并且最优选不超过约 3 重量%的量添加至本发明的抗菌组合物中。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。表面活性剂太多会破坏干燥组合物在皮肤上的亲和性,并加重组织刺激。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。

[0077] 此外,优选的是使用具有低无机盐杂质(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 微欧/厘米,更优选小于 85 微欧/厘米,最优选小于 75 微欧/厘米。

[0078] 如果需要,可以使用以下类型的表面活性剂:

[0079] a. 非离子表面活性剂:可用的表面活性剂包括非离子表面活性剂。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。通常,可用的多烷氧基化非离子表面活性剂的亲水亲油平衡值(HLB)优选为至少 14,更优选至少 16。可用的多烷氧基化非离子表面活性剂的 HLB 优选不大于 19。当使用非离子表面活性剂的组合时,使用加权平均 HLB 来确定非离子表面活性剂体系的 HLB。如本文所用,HLB 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。

[0080] 特别可用的非离子型表面活性剂包括:

[0081] 1. 聚环氧乙烷延伸的山梨糖醇单烷基化物(即,聚山梨醇酯)。具体地讲,可以 NIKKOL TL-10(得自巴瑞特产品公司(Barret Products))商购获得的聚山梨醇酯 20 是非常有效的。

[0082] 2. 多烷氧基化的链烷醇。HLB 为至少 14 的表面活性剂,如可以商品名 BRIJ 从特拉华州威尔明顿 ICI 特种化学品公司(ICI Specialty Chemicals, Wilmington, DE)商购获得的那些,已证明是可用的。具体地讲,BRIJ78 和 BRIJ700(它们分别是含 20 和 100 摩尔的聚环氧乙烷的硬脂醇乙氧基化物)已被证明是非常有用的。可以商品名称 PLURAFAC A-39 商购自新泽西州芒特奥利夫巴斯夫公司性能化学品分部(BASF Corp., Performance Chemicals Div., Mt. Olive, NJ)的鲸蜡硬脂醇聚醚(55)也是可用的。

[0083] 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,它们可分别以商品名 ICONOL 商购自新泽西州芒特奥利夫巴斯夫公司性能化学品分部和以商品名 TRITON 商购自康乃狄克州丹伯里联合碳化物公司 (Union Carbide Corp., Danbury, CN)。例子包括 TRITON X100 (含 15 摩尔的环氧乙烷的辛基酚,可得自康乃狄克州丹伯里联合碳化物公司) 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,可得自新泽西州芒特奥利夫巴斯夫公司性能化学品分部)。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苯酚聚醚-4-硫酸铵,其可以商品名 RHODAPEX CO-436 商购自新泽西州代顿罗地亚公司 (Rhodia, Dayton, NJ)。

[0084] 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 嵌段预计均极为奏效,只要 HLB 为至少 14,优选至少 16。此类表面活性剂可以商品名 PLURONIC 和 TETRONIC 商购自新泽西州芒特奥利夫巴斯夫公司性能化学品分部。值得注意的是,据报道,得自巴斯夫公司的 PLURONIC 表面活性剂所计算的 HLB 值与上述不同。在这种情况下,应当使用巴斯夫公司所报道的 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在以碘作为活性剂时相当有效,但它们在用聚乙烯吡咯烷酮碘作为活性剂时可降低所述组合物的抗微生物活性。

[0085] 5. 多烷氧基化的酯。多烷氧基化的二醇,如乙二醇、丙二醇、甘油等,可进行部分地或完全地酯化,即,可利用 (C8-C22) 烷基羧酸酯化一种或多种醇。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,优选为至少 16。

[0086] 6. 烷基多聚葡萄糖苷。如美国专利 No. 5,951,993 (Scholz 等人) 从第 9 列第 44 行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。例子包括 glucopon425,其具有平均链长为 10.3 个碳原子的 (C8-C16) 烷基链长和 1-4 个葡萄糖单元。

[0087] b. 两性离子表面活性剂:两性离子型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:

[0088] 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:



[0090] 其中:a=0 或 1;R³ 为 (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 R³ 可以任选被一个或多个 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;R⁴ 是 H 或 (C1-C8) 烷基(饱和的直链、支链或环状基团),其中 R⁴ 可以任选被一个或多个 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;并且 R⁵ 和 R⁶ 各自独立地是 (C1-C10) 亚烷基,它们可以相同或不同,并且可以任选被一个或多个 N、O 或 S 原子或一个或多个羟基或胺基取代。

[0091] 更优选地,在以上羧酸铵两性离子表面活性剂的式中,R³ 是 (C1-C16) 烷基,R⁴ 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 R⁴ 是 H 时,表面活性剂在较高的 pH 值下可以与抗衡阳离子如 Na、K、Li 一起的叔胺的形式或季铵基形式存在。

[0092] 此类两性离子表面活性剂的例子包括(但不限于):某些甜菜碱,如椰油基甜菜碱

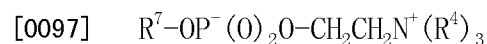
和椰油酰胺基丙基甜菜碱(可以商品名 MACKAMCB-35 和 MACKAM L 从伊利诺伊州大学园区麦金太尔集团股份有限公司 (McIntyre Group Ltd. (University Park, IL)) 商购获得);单乙酸盐,如月桂酰两性基乙酸钠;二乙酸盐,如月桂酰两性基乙酸二钠;氨基和烷基氨基丙酸,如月桂氨基丙酸(分别以商品名 MACKAM1L、MACKAM2L 和 MACKAM151L 从麦金太尔集团股份有限公司商购获得)。

[0093] 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



[0095] 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。例子包括椰油酰胺丙基羟基磺基甜菜碱和月桂酰胺丙基羟基磺基甜菜碱(可以 MACKAM50-SB 从麦金太尔集团股份有限公司商购获得)。

[0096] 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:



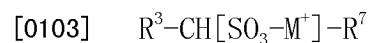
[0098] 其中 R^4 是如上面针对羧酸铵两性离子表面活性剂所定义的,且 R^7 是 R^3 (如上述针对羧酸铵两性离子表面活性剂所定义的),前提条件是 R^7 还可包含多个 R^3 基,如在 R^7 是甘油酯衍生物(如(例如)在磷脂酰胆碱中的甘油酯衍生物)时将是这种情况。例子包括卵磷脂、磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺。所谓“反磷脂”(其在链中具有季铵基和末端磷酸根基团)也是可能的,例如由禾大有利凯玛 (Uniqema/Croda) 以商品名 Arlasilk Phospholipid CDM (椰油基 PG-二甲基氯化铵磷酸酯)、Arlasilk Phospholipid EFA (亚油酰胺基丙基磷酸酯 PG-二甲基氯化铵)等销售的那些。

[0099] c. 阴离子表面活性剂。特别适用的阴离子型表面活性剂包括:

[0100] 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,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、仲烷基磺酸盐和仲烷基硫酸盐等。其中一些可以由下式表示:



[0102] 和



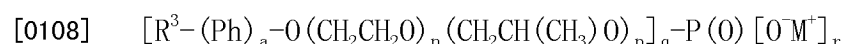
[0104] 其中:a 和 b=0 或 1n、p、m=0-100 (优选 0-40,更优选 0-20); R^3 是如上面针对两性离子表面活性剂所定义的; R^7 是可以任选被 N、O 或 S 原子,或羟基、羧基、酰胺或胺基取代的 (C1-C12) 烷基(饱和的直链、支链或环状基团);Ph= 苯基;并且 M 是抗衡阳离子,如 Na、K、Li、铵或质子化的叔胺(如,三乙醇胺或季铵基)。

[0105] 在上述式中,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 包括烷基酰胺基如 $R^8-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2$ 以及酯基如 $-OC(O)-CH_2-$,其中 R^8 是 (C8-C22) 烷基(饱和的支链、直链或环状基团)。

[0106] 例子包括(但不限于):烷基醚磺酸盐如月桂基醚硫酸盐,例如 POLYSTEPB12 (n=3-4, M= 钠)和 B22 (n=12, M= 铵)(可得自伊利诺斯州诺斯菲尔德斯泰潘公司 (Stepan

Company, Northfield, IL)) 和甲基牛磺酸钠(可以商品名 NIKKOL CMT30 得自日本东京日光化学公司(Nikko Chemicals Co., Tokyo, Japan));仲烷烃磺酸盐,例如 Hostapur SAS, 其为可得自北卡罗来纳州夏洛特的科莱恩公司(Clariant Corp., Charlotte, NC)的(C14-C17)仲烷烃磺酸钠(α -烯烷磺酸盐);甲基-2-磺烷基酯,例如甲基-2-磺基(C12-16)酯钠和 2-磺基(C12-C16)脂肪酸二钠(可以商品名 ALPHASTE PC-48 得自斯泰潘公司);烷基磺基乙酸盐和烷基磺基琥珀酸盐,可作为月桂基磺基乙酸钠(以商品名 LANTHANOL LAL)和月桂基聚氧乙烯醚磺基琥珀酸二钠(STEPANMILD SL3)均得自斯泰潘公司;烷基硫酸盐,例如可以商品名 STEPANOL AM 得自斯泰潘公司的月桂基硫酸铵。

[0107] 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,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。许多可以用下式表示:



[0109] 其中:Ph、 R^3 、a、n、p 和 M 是如上述定义;r 为 0-2;并且 q=1-3;前提条件是当 q=1 时,r=2,并且当 q=2 时,r=1,并且当 q=3 时,r=0。如上,环氧乙烷基团(即“n”基团)和环氧丙烷基团(即“p”基团)可以按颠倒顺序以及无规、序列或嵌段排列出现。

[0110] 例子包括单、双和三(烷基四乙二醇醚)-o-磷酸酯,其通常称为可以商品名 HOSTAPHAT340KL 得自科莱恩公司的三月桂醇聚醚-4-磷酸酯;以及可以商品名 CRODAPHOS SG 得自新泽西州帕西波尼禾太有限公司(Croda Inc., Parsippany, NJ)的 PPG-5 鲸蜡醇聚醚-10 磷酸酯。

[0111] 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(POLYSORBATE20+硬脂醇聚醚-100)。

[0112] 某些合适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。

[0113] 某些合适的阴离子表面活性剂包括聚烷氧化物基团。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,可采用它们的多种组合。

[0114] 对于某些实施例,期望选择一种或多种可与组合物中的其他组分缔合或潜在地缔合的表面活性剂,在变干后其可能耐受性更强。例如,某些阴离子表面活性剂如甲基-2-磺烷基酯(如可以商品名 ALPHASTE PC-48 得自斯泰潘公司的甲基-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可增加抗菌组合物的干膜的亲和性和涂覆有 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。其机理尚不清楚。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结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。

[0115] 溶媒

[0116] 合适的溶媒包括注射级水(即,USP 级注射用水)以及其他纯化水,如蒸馏水和去离子水。另一种优选的溶媒是聚乙二醇(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。这些材料具有以下的化学结构: $H-(OCH_2CH_2)_n-OH$ 。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 PEG400 中,但这在几天至数周的时间内会形成异相。因此,含 PET 的溶媒可能需要额外的组分来促进溶解性,如水、另一种二醇、表面活性剂或它们的组合。溶媒的优选实施例包括 PEG 和水。

[0117] 用于粘膜组织上时,特别优选的抗菌组合物包含纯化水,并基本上不含(即小于 10 重量 %)的挥发性有机溶剂(即,闭杯闪点大于 140 °F (60°C)的那些溶剂),如丙酮、低级醇、链烷烃和挥发性有机硅等。

[0118] 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,并且甚至有可能适于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。

[0119] 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。在可能吸入挥发物的鼻腔和口腔应用中较低水平的挥发物是特别重要的。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。

[0120] 然而,对于施用到完整的皮肤上,可能有利的是包含低级醇如乙醇、异丙醇或正丙醇。众所周知,这些醇有助于快速的微生物杀灭作用。对于这些应用,醇和水之比以重量计优选为至少 60:40,更优选为至少 70:30。添加这些高浓度的醇也将减少该组合物的干燥时间。

[0121] 当使用低级醇时,掺入表面活性剂(如上面较详细论述的)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有 PSA 的产品在干膜上有更好的附着力。

[0122] 对于包含单糖和 / 或糖醇的组合物的实施例,合适的溶媒包括其中单糖和 / 或糖醇是可溶的从而形成清澈透明溶液的溶媒,所述溶液在室温下在光程长为 1 厘米 (cm) 的比色皿中在 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,填料或其他颗粒)的组合物。优选的组合物是稳定的,且在 23°C 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,在这些实施例中溶媒一般包括水、丙酮、醇(特别是 (C1-C4) 醇(即低级醇),如乙醇、2- 丙醇和正丙醇)或它们的混合物。优选地,将糖或糖醇以低于溶解极限加入。

[0123] 溶媒可包括一种或多种湿润剂如二醇,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,这意指在光程长为 1 厘米 (cm) 的比色皿中,在以 5% 加入至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。

[0124] 可任选的增稠剂和成膜聚合物

[0125] 通常期望的是,向抗菌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)、改善涂覆有 PSA 的产品的附着力、增加粘度以防滴下等、降低组合物的粘性和/或减少储存期间有效碘的损失。本发明的抗菌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。

[0126] 本发明的某些皮肤抗菌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,并且具有分子量通常较低(例如,小于 200,000 道尔顿)的聚合物。

[0127] 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(其往往是潮湿的)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,并且甚至更优选超过 8000cps。可以使用以下的一种或几种物质来增稠这些组合物:

[0128] a. 聚合物增稠剂

[0129] b. 疏水改性的聚合物增稠剂

[0130] c. 聚合物/表面活性剂的组合

[0131] d. 乳化剂(包括蜡)

[0132] e. 无机胶态增稠剂

[0133] 用于局部皮肤抗菌剂(例如,术前和 IV 制剂)的聚合物增稠剂:

[0134] 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有 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。

[0135] 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。

[0136] 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二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)。

[0137] 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。

[0138] 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、胺氧化物以及它们的组合。优选的这类聚合物在美国专利 No. 6,838,078 中有所描述。

[0139] 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 Tg 至少为 30°C,更优选为至少 50°C。一种测量聚合物的 Tg 的方法可涉及:在 -100°C 至 +100°C 的范围内,以每分钟 20°C 的速率使用差示扫描量热仪(DSC,例如

PYRIS7 系列热分析仪,康乃狄克州谢尔顿铂金埃尔默公司 (Perkin-Elmer, Shelton, CN))。

[0140] 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 15 重量%,更优选至少 20 重量%,甚至更优选至少 25 重量%,并且最优选至少 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。

[0141] 聚合物中所含胺基的当量优选为至少 300 克聚合物/当量胺基,更优选为至少 350 克聚合物/当量胺基,甚至更优选为至少 400 克聚合物/当量胺基,并且最优选为至少 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。

[0142] 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% 的丙烯酸 2-乙基己酯和 20% 的甲基丙烯酸三甲基氨基乙酯氯化物。这类中的另一种 PSA 聚合物包含 75% 的丙烯酸 2-乙基己酯、25% 的甲基丙烯酸三甲基氨基乙酯氯化物和 5% 的甲氧基聚乙二醇(9 个亚乙基氧基单位)单丙烯酸酯,其可以商品名 AM-90G 购自日本和歌山县新中村化学工业株式会社 (Shin-Nakamura Chemicals, Wakayama City, Japan)。

[0143] 对于某些实施例,优选的是,如实例中所述在 23°C 下用 Brookfield LVT 粘度计进行测量时,旨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,如根据美国专利 No. 7, 147, 873 中的方法在四氢呋喃中所测量的,本发明组合物中的可用聚合物(优选为成膜聚合物)的特性粘度优选不大于 0.75,更优选不大于 0.5。然而,为了确保足够的亲和性,如根据美国专利 No. 7, 147, 873 中的方法在四氢呋喃中所测量的,聚合物(优选成膜聚合物)的特性粘度优选为至少 0.1。

[0144] 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该组合物将在其上变干的组织(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。

[0145] 在某些实施例中,以抗菌组合物的总重量计,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)在抗菌组合物中存在的总量为至少 2 重量%,优选至少 3 重量%,并且更优选至少 5 重量%。在某些实施例中,以抗菌组合物的总重量计,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)在抗菌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)优选以可提供亲和性组合物的量存在。

[0146] 较高浓度的成膜聚合物表现出可有助于提高涂覆有 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°C 以上的温度时),较高浓度可能是不行的。

[0147] 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为至少

0.25:1, 优选至少 0.35:1, 更优选至少 0.5:1, 最优选至少 0.70:1。

[0148] 粘膜和伤口组织防腐组合物的增稠

[0149] 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, 以便使所述抗菌剂在组织上保持更长的时间以确保充分地抗菌。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。

[0150] 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、羟基丁基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基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、榲桲树籽(榲桲子)、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、甲基羟基丙基淀粉)、藻酸基聚合物(例如藻酸钠、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。

[0151] 本发明可用的是乙烯基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。

[0152] 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可以商品名 CELQUAT(新泽西州布里奇沃特国民淀粉与化学品公司(National Starch and Chemicals Corp., Bridgewater, NJ)) 和 UCARE(新泽西州爱迪生爱美高公司(Amerchol Corporation, Edison, NJ)) 出售。CELQUAT 为多乙氧基化纤维素和二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物, 美国化妆品香精和香料协会(Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, CTFA) 命名为聚季铵盐-4。可以使用的特别合适类型的阳离子多糖聚合物为阳离子瓜耳胶衍生物, 如瓜耳羟丙基三甲基氯化铵(可以商品名 JAGUAR 从罗纳普朗克公司(Rhone-Poulenc) 商购获得)。

[0153] 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, 并且是商购自新泽西州爱迪生爱美高公司的 QUATRISOFT LM-200。

[0154] 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

有足以通常在低于 5 重量 % 的聚合物时就实现增稠的分子量,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为至少 150,000 道尔顿,更优选为至少 250,000 道尔顿,并且最优选为至少 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。均聚物优选采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 / 或季铵化的二烷基氨基烷基丙烯脒盐制得。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、丙烯酰胺基烷基三烷基盐、甲基丙烯酰胺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 $n=0-4$ 。

[0155] 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- 甲基丙烯酰氧基乙基甲基二乙基氯化铵的均聚物;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。

[0156] 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 得自新泽西州帕特森莱宝康日化有限公司 (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。

[0157] 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)的共聚物,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。这种材料可以商品名 LUVIQUAT (如 LUVIQUAT FC370) 从新泽西州帕西波尼巴斯夫怀恩多特公司 (BASF Wyandotte Corp. (Parsippany, NJ)) 商购获得;1- 乙烯基 -2- 吡咯烷和甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的共聚物,在本行业 (CTFA) 中被称为聚季铵盐 -11。这种材料可以商品名 GAFQUAT 从新泽西州韦恩 Gaf 公司 (Gaf Corp., Wayne, NJ) 商购获得;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。

[0158] 优选的天然或改性天然树胶是阳离子型或两性离子型的。特别优选的聚合物可以 CELQUAT SC230M (聚季铵盐 10) 得自新泽西州桥水市国民淀粉个人护理公司 (National Starch Personal Care, Bridgewater, NJ)。

[0159] 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。

[0160] 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、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。

[0161] 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,通常被称为缔合型聚合物。缔合型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。优选类型的此类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。

[0162] 例子是可以“NATROSOL PLUS”得自亚跨龙公司(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为至少 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。

[0163] 聚合物/表面活性剂组合也是本发明组合物可用的增稠剂。它们在美国专利 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. (《化妆品化学家协会杂志》),42, 19-34 (1991 年 1/2 月)公开了基于季聚合物与阴离子表面活性剂的用于全水性体系的聚合物/表面活性剂增稠剂体系。该增稠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。

[0164] 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。虽然本发明的优选组合物是碘稳定的,但是包含某些乳化剂可提供储存期间增强的化学稳定性(如通过在 40℃ 下 6 个月后有效碘的损失减少所表明的)。就含有上述抗微生物剂的两相制剂而言,乳化剂和蜡增稠剂的用量将优选为约 3 重量%(wt%)至约 14 重量%,更优选为约 5 重量%至约 10 重量%,这取决于所用抗菌剂和其他表面活性剂的量。

[0165] 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,得自禾大公司的 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(BRIJ78,有利凯玛)或聚氧

乙烯 (20) 鲸蜡醇醚 (BRIJ58, 有利凯玛) 与鲸蜡醇或硬脂醇的混合物。BRIJ 或两种 BRIJ 的混合物与脂肪醇或两种醇的混合物的比率应在 0.6 至 3.5、优选 1 至 3 的范围内。其他合适的乳化剂体系包括 CRODAPHOS CES (鲸蜡硬脂醇 (和) 二鲸蜡醇磷酸酯 (和) 鲸蜡醇聚醚 (10) 磷酸酯 (美国禾大))、Incroquat Behenyl TMS (山嵛基三甲基硫酸甲酯铵, 鲸蜡硬脂醇 (美国禾大))、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 (如汉高 (Henkel) 生产的 EUMULGIN B-1)、鲸蜡硬脂醇聚醚-20 (如汉高生产的 EUMULGIN B-2)、鲸蜡硬脂醇聚醚-30、Lanette O (由汉高生产; 鲸蜡硬脂醇聚醚)、甘油硬脂酸酯 (如汉高生产的 CUTINA GMS)、PEG-100 硬脂酸酯、ARLACEL165 (甘油硬脂酸酯和 PEG-100 硬脂酸酯 (有利凯玛))、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 (如硬脂酰胺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 TWEEN60 (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。

[0166] 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。

[0167] 其他可任选的成分

[0168] 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 / 或活性成分与碘组合。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, 得自奥麒化工 (Arch Biocides) 的 COSMOCIL CQ)、氯己定盐 (例如葡萄糖酸氯己定、醋酸氯己定、苄索氯铵、甲苄索氯铵、奥替尼啶、西吡氯铵等), 以及美国专利申请公开 No. 2006/0051384 中所公开的其他阳离子型抗菌剂。可以添加天然油抗菌剂, 如美国专利申请公开 No. 2006/0051384 中所公开的那些。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 所公开的其他抗微生物剂) 可能也是可用的。

[0169] 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 (羟甲基) 咪唑烷基脲等之类的防腐剂。

[0170] 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, 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, 辅助的抗微生物剂、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多种剂型中的材料, 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、抗炎剂、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 (如薄荷醇) 等等。

[0171] 应用及用途

[0172] 本发明的组合物优选以即用型浓度提供 (即, 可直接施加至组织上)。组合物也可制备成在使用前进行稀释的浓缩物。例如, 设想了要求水与浓缩物按份数的稀释比为 0.5:1 至 3:1 的浓缩物。浓缩物的上限值受较高浓度下各种组分的溶解性和相容性的限制。

[0173] 本发明的组合物可使用任何合适的装置施加至皮肤或粘膜表面 (鼻孔、尿道、阴

道等)。通常地,将用于在预期部位上擦拭组合物的某一类型的吸收性材料(如纱布、发泡海绵、非织造织物、棉织品、棉签或棉球等)用该组合物浸渍。使用具有优异润湿性的极高活性组合物(如,较高醇含量的制剂),单次使用制剂即可完全满足需要。然而,在大多数情况下,据信,有利的是将浸湿的吸收性材料在皮肤上擦拭若干次,优选以多个方向擦拭,以便彻底润湿皮肤并确保良好地覆盖皮肤更细微的部分。然而,一般来讲,不需要如现有技术产品所推荐的大量擦洗,因为高浓度的有机缓冲剂导致了增强的活性。例如, BETADINE 外科擦洗液的制造商(康乃狄克州诺沃克曼地-弗雷德里克公司(Purdue Frederick Company, Norwalk, CT))规定使用者需要彻底擦洗 5 分钟。本发明的组合物所需的擦洗时间短于约 60 秒,优选短于约 45 秒,最优选短于约 30 秒,然后等待 2 分钟而不用吸干。

[0174] 然而,为了保持严格无菌,术前患者皮肤制剂的施用者将优选在建议的切口部位开始,然后向外处理,从而防止“脏的”涂敷物回到切口部位。本发明的某些组合物可随着使用者向外处理按简单的重叠运动在皮肤上擦拭,注意覆盖每个点至少两或三次,使得基本上不需要用力擦洗。

[0175] 实例

[0176] 通过以下实例进一步说明了本发明的目的和优点,但是这些实例中叙述的特定材料及其用量、以及其他条件和细节不应理解为对本发明进行不当限制。除非另外指明,否则所有的份数和百分比均按重量计。

[0177] 表 1:组分

[0178]

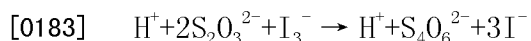
成分	商品名	缩写	制造商	州, 城市
聚乙烯吡咯烷酮碘	聚乙烯吡咯烷酮碘	PVP-I	巴斯夫(BASF)	新泽西州弗洛厄姆帕尔克(Florham Park, NJ)
水	HPLC 级水	H ₂ O	百特医疗(Baxter Healthcare)	伊利诺伊州迪尔菲尔德(Deerfield, IL)
乳酸(90%)	HiPure90	LA	普拉克(PURAC)	伊利诺伊州林肯郡(Lincolnshire, IL)
碘化钠	-	NaI	西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)	密苏里州圣路易斯(St. Louis, MO)
月桂酰胺丙基胺氧化物/肉豆蔻酰胺丙基胺氧化物(30% -33%)	Ammonyx LMDO	AMNX	斯泰潘(Stapan)	伊利诺伊州诺斯菲尔德(Northfield, IL)
苹果酸	-	MA	Universal Preserv-A-Chem 公司	新泽西州索姆赛特(Somerset, NJ)
氢氧化钠	-	NaOH	赖德尔德亨公司(Riedel-de Haen)	德国塞尔策(Seelze, Germany)
聚氧乙烯(100)硬脂基醚(CAS 号: 9005-00-9)	硬脂醇聚醚-100	hetoxy STA-100	Global Seven 公司	俄亥俄州哥伦布(Columbus, OH)
PPG-5-鲸蜡醇聚醚-10-磷酸酯	Crodafos SG	PPG-5-C-1 0-P	禾大(Croda)	新泽西州爱迪生(Edison, NJ)
聚季铵盐-10	Celquat SC-230M	PolyQ-10	国民淀粉与化学品公司(National Starch and Chemical Co.)	新泽西州布里奇沃特(Bridgewater, NJ)
木糖醇	Xylisorb	-	美国罗盖特有限公司(Roquette America, Inc.)	艾奥瓦州基奥卡克(Keokuk, IA)

[0179] 10% 聚乙烯吡咯烷酮碘水溶液的制备

[0180] 将聚乙烯吡咯烷酮碘(100g, 新泽西州弗洛厄姆帕尔克巴斯夫公司)倒入装有 900g 水(HPLC 级, 伊利诺伊州迪尔菲尔德百特医疗公司)的 3.8 升(1 加仑)玻璃广口瓶中。封上盖子, 在滚筒中将广口瓶过夜滚动, 以使得聚乙烯吡咯烷酮碘粉末完全溶解。将溶液标记为“10%PVPI”。

[0181] 有效碘滴定测试方法

[0182] 该方法使用碘 (I^0) 的硫代硫酸钠滴定用于测量配制的样品中有效碘 (I_2) 的总量。



[0184] 对于待滴定的每个样品,称取 3.5 至 4.5 克(目标值 4.0 克)到 100mL 干净烧杯中,并精确记录重量以用于计算。将搅拌棒与 50mL HPLC 级水一起加入样品中。将样品放在搅拌盘上开始搅拌。将约 1-2 滴 6N 硫酸(ACS 级)加到每个样品中,以确保酸过量,参见上文的化学表达式。

[0185] 样品继续搅拌,直至完全溶解。然后,通过 0.05N 硫代硫酸钠(紧接使用前进行标准化, RSD<2%) 使用可得自佛罗里达州里弗维尤美国万通公司 (Metrohm USA, Riverview, FL) 的具有 TI703 滴定台和 Metrohm 铂电极 (Metrohm6.0431.100, 铂 /pH) 的 Metrohm799GPT Titrino 自动滴定仪进行样品滴定。

[0186] 一式三份地运行酸化水空白样,以确保所用的水不含碘。空白样通过将 5 滴 6N 硫酸加入 50mL HPLC 级水中而制备。

[0187] 终点通过软件自动确定,并通过视觉检查滴定曲线而手动确认。有效碘的量(重量%)如下所示由终点值自动计算:

$$[0188] \quad \text{碘 (meq/g)} = [(N_T \times (EP - \text{mL 空白样平均值})) \div \text{样品重量 (g)}]$$

$$[0189] \quad \text{有效碘 (重量 \%)} = [\text{碘 (meq/g)} \times (126.9\text{g}/1000\text{mL})] \times 100\%$$

[0190] 其中:

[0191] 每 mL 0.05N 的硫代硫酸钠相当于 126.9g (126.9g/1000mL) 碘

[0192] N_T = 硫代硫酸钠滴定剂的当量浓度

[0193] EP = 硫代硫酸钠滴定的样品终点体积,单位为 mL

[0194] mL 空白样 = 硫代硫酸钠滴定的空白样终点体积,单位为 mL (适用时)

[0195] 实例 1A-1H

[0196] 向八个去皮重的 240mL (8 盎司) 广口瓶的每一个中加入 50g 10% 的 PVP-I 溶液。每个广口瓶装有大 约 35g 水(伊利诺伊州迪尔菲尔德百特医疗公司),配有不漏泄的特氟隆盖,并分别标记为实例 1A - 1H。然后,对于实例 1C、1D、1F 和 1H,加入乳酸(5.0g Hipure90, 伊利诺伊州林肯郡普拉克公司)。对于实例 1B、1D、1G 和 1H,加入碘化钠(2.5g, 密苏里州圣路易斯西格玛奥德里奇公司)。然后,向实例 1E、1F、1G 和 1H 的内容物中加入 Ammonyx LMD0 (0.75g, 伊利诺伊州诺斯菲尔德斯泰潘公司)。将所得溶液的 pH 用 5N NaOH 调至 3.2。最后,将另外的水加入广口瓶的内容物中,使得最终实例重量等于 100g。表 2 显示了实例 1A - 1H 中组分的量。

[0197] 表 2 :实例 1A - 1H

[0198]

组分	1A*	1B*	1C*	1D*	1E*	1F*	1G*	1H
10%PVPI	50g	50g	50g	50g	50g	50g	50g	50g
LA	—	—	5g	5g	—	5g	—	5g

NaI	-	2.5g	-	2.5g	-	-	2.5g	2.5g
AMNX	-	-	-	-	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
水	至 100g	至 100g	至 100g	至 100g	至 100g	至 100g	至 100g	至 100g
pH	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2

[0199] * 比较例

[0200] 将实例 1A - 1H 各分成 4 份, 置于可得自宾夕法尼亚州西切斯特 VWR 公司 (VWR, West Chester, PA) 的 0.5 打兰硼硅酸盐玻璃小瓶中, 并用特氟隆盖封上。根据上述方法对每个实例的一个小瓶通过电位滴定分析初始 %I₂。将其余的实例 1 小瓶放入 52°C 烘箱中模拟老化。在下表 3 规定的时间, 从烘箱中取出各实例的一个小瓶, 并分析 %I₂。在每个时间点各样品中剩余 I₂ 百分比结果在表 3 中示出。%I₂ 值记录为两次滴定测量的平均值。

[0201] 表 3: 实例 1A - 1H 剩余 I₂ 百分比

实例	组分	时间 (小时)			
		0	119	218	359
		剩余 I ₂ 百分比			
1A	PVP-I	0	98	97	97
1B	PVP-I NaI	100	100	100	100
1C	PVP-I LA	100	96	95	93
1D	PVP-I LA NaI	100	95	95	93
1E	PVP-I AMNX	100	98	98	98
1F	PVP-I LA AMNX	100	96	95	93
1G	PVP-I AMNX NaI	100	100	100	102
1H	PVP-I LA AMNX NaI	100	97	95	97

[0202] 实验的结果表明, 添加乳酸 (实例 1C) 在老化研究期间加快了聚乙烯吡咯烷酮碘溶液中碘的损失。添加 2.5%NaI (实例 1B) 或 Ammonyx LMDO (实例 1E) 使聚乙烯吡咯烷酮碘溶液稳定。然而, 在存在乳酸的情况下, NaI 和 Ammonyx LMDO 并未明显地使聚乙烯吡咯烷酮碘溶液稳定 (实例 1D 和 1F)。此外, Ammonyx LMDO (实例 1E) 使聚乙烯吡咯烷酮碘溶液稳定, 但在存在乳酸的情况下并非如此 (实例 1F)。最后, 碘化钠和 Ammonyx LMDO 的组合 (实例 1G 和 1H) 明显改善了聚乙烯吡咯烷酮碘溶液的老化稳定性。

[0204] 实例 2A-2E

[0205] 为了确认实例 1 中所观察到的结果, 对含有乳酸的样品以及 PVP-I 对照重复了实验。制备了新的实例 (2A-2E), 并在 52°C 下经更长时间老化。表 4 中所示的实例 2A-2E 以与实例 1A-1H 制备的那些相同的方式进行制备。

[0206] 表 4

[0207]

组分	2A*	2B*	2C*	2D*	2E
10%PVPI	50g	50g	50g	50g	50g
LA	0	5g	5g	5g	5g
NaI	0	0	2.5g	0	2.5g
AMNX	0	0	0	0.5g	0.5g
水	至 100g	至 100g	至 100g	至 100g	至 100g
pH	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2

[0208] * 比较例

[0209] 将实例 2A-2E 分成 6 份,将每一部分放入小瓶中,用特氟隆盖子封上。对各实例 2A-2E 的其中一个小瓶分析了初始 %I₂。将其余的样品置于 52℃烘箱中。在下表 5 规定的时间,从烘箱中取出各实例 2 的一个小瓶,并分析 %I₂。在每个时间点各样品中剩余 I₂ 百分比结果在表 5 中示出。%I₂ 值记录为两次滴定测量的平均值。

[0210] 表 5:实例 2A-2E 剩余 I₂ 百分比

[0211]

实例	组分	时间 (小时)					
		0	168	336	504	672	840
		剩余 I ₂ 百分比					
2A	PVP-I	100	99	96	95	94	94
2B	PVP-I LA	100	95	93	90	90	87
2C	PVP-I LA NaI	100	95	91	91	90	92
2D	PVP-I LA LMDO	100	94	90	88	89	87
2E	PVP-I LA LMDO NaI	100	96	95	94	94	94

[0212] 实例 2A-2E 的结果确认了实例 1A-1H 的结果。添加乳酸(实例 2B)与仅有 PVP-I (实例 2A)相比加快了样品中 I₂ 的损失。在存在乳酸的情况下添加碘化钠(实例 2C)改善了 I₂ 的稳定性。然而,在存在乳酸的情况下同时添加 Ammonyx LMDO 和 NaI (实例 2E)在 52℃ 的 5 周时间内提供了最佳的稳定性。

[0213] 实例 3A - 3E

[0214] 下表 6 所示的实例 3A - 3E 对含有 PVP-I、乳酸和苹果酸的用 Ammonyx LMDO 稳定的样品与用 NaI 和 Ammonyx LMDO 两者稳定的相同样品进行了比较。

[0215] 实例 3A-3E 通过将水加入玻璃容器中并用电动顶置桨式搅拌器缓慢搅拌而制备。然后,将乳酸、苹果酸、氢氧化钠小球、hetoxyl STA-100 和 Crodafos SG 按顺序在搅拌下加入,直到一种试剂溶解,再加入下一试剂。然后大幅提高搅拌速度,再缓缓将 Celquat SC-230M 加入漩涡中。将溶液快速搅拌 1 小时。然后,在快速搅拌下加入木糖醇直至溶解,接着加入 Ammonyx LMDO、聚乙烯吡咯烷酮碘和碘化钠。测量所得溶液的 pH,然后用 6N NaOH 调至 pH=3.2,注意在碱中充分搅拌以防止碘降解。最后,将水加入,使制剂达到目标重量。

[0216] 表 6 实例 3A-3E

[0217]

组分	3A	3B	3C	3D*	3E*
10%PVP-I	5	5	5	5	5
PPG-5-C-10-P	1	1	1	1	1
AMNX	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
硬脂醇聚醚-100	1.4	1.4	0	0	1.4
LA	5	7	5	5	5
MA	2	0	2	2	2
木糖醇	10	10	10	10	10
PolyQ-10	1	1	1	1	1
NaOH	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
NaI	2.5	2.5	2.5	0	0
纯化水	70.55	70.55	71.95	74.45	73.05
总计	100	100	100	100	100
pH	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2

[0218] * 比较例

[0219] 对于实例 3A、3B、3C 和 3D,将样品的每一者分成 7 克一份,然后置于玻璃或 HDPE 容器中;更具体地讲,置于可得自宾夕法尼亚州西切斯特 VWR 公司的 0.5 打兰硼硅酸盐玻璃小瓶中,然后用特氟隆盖子封上;或置于可得自纽约州瓦特弗利特 SKS-Bottle 公司 (SKS-Bottle, Watervliet, NY) 的 7.4mL (1/4 盎司) 圆形 HDPE 瓶中,然后用带聚乙烯衬里的聚丙烯盖封上。通过电位滴定对实例 3A-3D 分析了初始 %I₂。将实例 3A-3D 的其余部分置于 40℃、50℃、60℃和 70℃的烘箱中。将各容器中的各样品的两份在第 0、3.6、9.7、13.7、21 和 27 天时从烘箱中取出,并分析 %I₂。对于样品 3A、3B、3C 和 3D,在表 7-10 中记录每种温度下与初始结果(时间=0)相比的剩余 I₂ 百分比。值为两次测量的平均值。

[0220] 表 7 40℃下 HDPE 和玻璃中的实例 3A-3D

[0221]

实例	时间（天），40℃					
	0	3.6	9.7	13.7	21	27
HDPE中的3A	100	99	97	96	96	-
HDPE中的3B	100	97	97	96	95	95
HDPE中的3C	100	100	98	98	97	93
HDPE中的3D	100	99	97	97	95	94
玻璃中的3A	100	99	97	97	96	95
玻璃中的3B	100	99	98	97	97	96
玻璃中的3C	100	100	99	99	98	97
玻璃中的3D	100	100	99	98	97	95

[0222] 表 8 50℃下 HDPE 和玻璃中的实例 3A-3D

[0223]

实例	时间（天），50℃					
	0	3.6	9.7	13.7	21	27
HDPE中的3A	100	97	95	94	94	-
HDPE中的3B	100	96	95	94	94	94
HDPE中的3C	100	96	94	87	90	86
HDPE中的3D	100	97	90	88	84	78
玻璃中的3A	100	97	95	95	94	94
玻璃中的3B	100	96	95	95	95	94
玻璃中的3C	100	95	96	87	89	85
玻璃中的3D	100	98	94	91	87	82

[0224] 表 9 60℃下 HDPE 和玻璃中的实例 3A-3D

[0225]

实例	时间 (天), 60°C					
	0	1	3	5.8	8.1	13.7
HDPE 中的 3A	100	96	97	96	96	95
HDPE 中的 3B	100	96	98	97	100	104
HDPE 中的 3C	100	98	99	91	88	82
HDPE 中的 3D	100	97	94	88	84	68
玻璃中的 3A	100	97	95	95	95	93
玻璃中的 3B	100	96	95	94	94	94
玻璃中的 3C	100	98	96	88	85	81
玻璃中的 3D	100	97	93	88	85	71

[0226] 表 10 70°C 下 HDPE 和玻璃中的实例 3A-3D

[0227]

实例	时间 (天), 70°C					
	0	1	3	5.8	8.1	13.7
HDPE 中的 3A	100	94	92	89	87	79
HDPE 中的 3B	100	94	93	92	91	87
HDPE 中的 3C	100	95	84	76	75	66
HDPE 中的 3D	100	90	78	57	51	34
玻璃中的 3A	100	95	93	94	92	83
玻璃中的 3B	100	95	93	93	92	88
玻璃中的 3C	100	96	84	79	81	68
玻璃中的 3D	100	93	82	67	58	39

[0228] 实例 3E

[0229] 实例 3E 以与实例 3A-3D 所述相同的方式在不同的日期配混,并在单独的研究中进行老化。将实例 3E10g 量的部分包装到玻璃小瓶(硼硅酸盐玻璃小瓶,宾夕法尼亚州西切斯特 VWR 公司)中,然后用特氟隆盖子封上。分析了初始样品的初始 %I₂ (电位滴定)。将样品的其余部分放入 40°C、60°C 和 70°C 的烘箱中。表 11 中记录了各时间点的剩余 I₂ 百分比结果。

[0230] 表 11:实例 3E 在 40°C、60°C 和 70°C 下的玻璃中储存时剩余 I₂ 百分比

[0231]

温度	时间 (天)				
	0	2.7	5.1	18	29.8
40°C	100	100	99	95	93
60°C	100	95	91	78	70
70°C	100	83	73	43	28

[0232] 实例 3A 和 3E 除了实例 3A 含有 NaI 外均相同。相似地,实例 3C 和 3D 除了实例 3C 含有 NaI 外均相同。有关实例 3A 与 3E 的稳定性比较,参见图 1。有关实例 3C 与 3D 的比较,参见图 2。

[0233] 实例 4A - 4C

[0234] 实例 4A-4C 为相同的组合物,其按照与实例 3A 相同的方式制备。测量了随时间推移的化学和物理稳定性,并记录如下。

[0235] 表 12 实例 4A-4C 的剩余 I₂ 百分比—稳定性数据

[0236]

实例	月数, 25°C/60%RH					
	0	1	2	3	6	9
4A	100	-	-	98	98	98
4B	100	-	-	100	100	100
4C	100	-	-	98	98	100
实例	月数, 30°C/75%RH					
	0	1	2	3	6	9
4A	100	-	-	98	98	100
4B	100	-	-	98	98	100
4C	100	-	-	98	98	98
实例	月数, 40°C/75%RH					
	0	1	2	3	6	9
4A	100	96	96	96	98	-
4B	100	96	98	96	98	-
4C	100	96	96	96	98	-

[0237] 粘度测试方法

[0238] 在表 13 中所示的条件下储存 0 至 9 个月后,使用具有 Brookfield LV 转子的 Brookfield 粘度计(型号 LVT)测量了实例 4A-4C 的粘度。在测量前,使所有实例在大约 22°C 下平衡 24 小时。优选地,选择最小的转子和最低的速度,使得在可能最低的速度下获取粘度,同时保持在粘度计范围的 10-90% 并优选 20-80% 内。在所有的情况下,对样品大小和容器的几何形状进行选择,以确保没有壁效应。所谓“壁效应”是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。取得到的最高的相对稳定的读数作为每个样品的粘度。

[0239] 表 13 以厘泊 (cps) 表示的实例 4 粘度数据

[0240]

实例	月数, 25°C/60%RH					
	0	1	2	3	6	9
4A	5675	-	-	5650	5315	4990
4B	5275	-	-	4695	4730	4775
4C	5150	-	-	4605	4620	4395
实例	月数, 30°C/75%RH					
	0	1	2	3	6	9
4A	5675	-	-	4225	3980	3555
4B	5275	-	-	4245	3820	3440
4C	5150	-	-	4045	3665	3255
实例	月数, 40°C/75%RH					
	0	1	2	3	6	9
4A	5675	4140	3090	2165	1013	-
4B	5275	4160	2720	1787. 5	960	-
4C	5150	4145	2585	1767	918	-

[0241] 最低杀菌浓度 (MBC) 测试方法

[0242] 该方法测定含碘递体的组织防腐组合物以及市售的含碘递体产品 (Betadine) 的最低杀菌浓度。将接触 30 分钟后导致生物体被完全杀灭的每种产品的最低浓度记录为 MBC。对于每种生物体, 各稀释系列均一式三份地进行, 记录了一系列浓度以反映在一式三份实验中获得的最小和最大值。

[0243] 测试生物体:

[0244] 对 29 种细菌和酵母菌株测定了 MBC 值。对微生物进行选择, 以包括测试的每种微生物物种的一个美国典型培养物保藏中心 (ATCC) 菌株和一个临床分离菌株。还测试了若干抗生素抗性生物体。29 种生物体与所得的 MBC 值一起列在表 14 中。

[0245] 用于 MBC 测定的测试材料的制备:

[0246] 对于测试的含碘递体组织防腐组合物 (5%PVP-I), 将 2.0mL 组合物用 18.0mL 注射级水稀释, 并混合均匀。将 14.0mL 所得的稀释液用 46.0mL 注射级水进一步稀释, 并混合均匀。所得的溶液含有 128 μ g/mL 的有效碘。

[0247] 对于商业组合物 Betadine (10%PVP-I), 将 2.0mL Betadine 用 18.0mL 注射级水稀释, 并混合均匀。将 6.1mL 量的所得稀释液在 43.9mL 注射级水中进一步稀释, 并混合均匀。所得的溶液含有 128 μ g/mL 的有效碘。

[0248] 由于碘具有挥发性, 故制备产品稀释液并在不到 60 分钟内将其转移至测试板中,

并将所有溶液保持盖紧。

[0249] 接纳板的准备：

[0250] 将适当的恢复培养基(如上所述确定)的 200 μ L 等分试样添加到 96 孔微量滴定板 A、B、G 和 H 行的各个孔中。对于每种样品的每种测试微生物,准备了两块接纳板。

[0251] 接纳板中的中和验证：

[0252] 对组织防腐组合物的中和通过以下方式完成:将来自抗菌板的各产品的等分试样稀释进含中和剂(如果适用)的接纳板中的营养肉汤中。相对于 23 个微生物菌株(每个菌种中至少一个分离株)进行对中和的验证。验证通过将约 5 μ L 产品从抗菌板转移进接纳板中进行,该接纳板接种有约 10^2 CFU/mL 的每种测试微生物。接纳板温育后所有孔中的生长是充分中和的证据。基于这些结果选择用于每种微生物的适当中和剂。

[0253] 抗菌板的准备：

[0254] 对于每个样品的每种微生物,准备两块抗菌 96 孔微量滴定板。对于每块抗菌板,将 100 μ L 注射级水加入第 2-11 列、A、B、G 和 H 行的各孔中。将 200 μ L 如上所述制备的产品等分试样(128 μ g/mL 可用碘浓度),或注射级水加入第 1 列各适当的孔中。使用多道移液管将 100 μ L 从第 1 列的各孔转移到第 2 列(A、B、G 和 H 行)中的对应孔中,并且在第 2 列中通过抽吸三次混合溶液。更换移液管头,然后将 100 μ L 等分试样从第 2 列转移到第 3 列的孔中。对于第 4-11 列的每次转移,使用新移液管头重复这些步骤。在第 4-11 列的一系列稀释完成后,从第 11 列移除 100 μ L 弃去,使得每个孔容纳 100 μ L 总体积。将 200 μ L 注射级水加入第 12 列(A、B、G 和 H 行)的孔中,作为无菌对照。

[0255] 微生物的准备：

[0256] 对于除流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*) ATCC#33391、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 临床分离株、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 和脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) ATCC#25285 之外的所有生物体：

[0257] 在测试前大约 48 小时,将含有每种微生物的冻干小瓶或低温原种培养接种到装有适当肉汤培养基的单独灭菌管。对于每个菌种,将培养物在适当的温度下温育 24 小时,或直到观察到充分生长。在测试前大约 24 小时,将肉汤培养物接种到有盖培养皿中适当固体培养基的表面,并且适当温育直到观察到充分生长,从而在琼脂平板的表面上产生细菌或酵母的菌苔。使用这些平板的生长物来制备测试悬浮液。通过在适当的琼脂培养基上制备每种培养物的分离划线接种物并将其在每种生物体的适当条件下温育来检验每种肉汤培养物的纯度。

[0258] 对于流感嗜血杆菌 ATCC#33391、肺炎链球菌临床分离株和酿脓链球菌临床分离株：

[0259] 在测试前大约 48 小时,将来自含有每种微生物的冻干小瓶或低温原种培养物的接种物悬浮于磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中,随后接种到有盖培养皿中适当琼脂培养基的表面上,并在 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 的适当条件下温育大约 24 小时或直到观察到充分生长。在测试前大约 24 小时,通过用无菌 PBS 漂洗来自固体培养基的培养物来制备每个菌种的悬浮液。通过在适当的琼脂培养基上制备每种培养物的分离划线培养物并将其在每种生物体的适当条件下温育来检验菌种的纯度。将每种悬浮液的等分试样平板涂布到适当固体培养基的另外的平板的表面上,随后适当温育直到观察到充分生长。使用所产生的菌苔来制备测试悬浮液。

[0260] 对于脆弱拟杆菌 ATCC#25285：

[0261] 在测试前大约 48 小时，将含有每种微生物的冻干小瓶或低温原种培养物接种到装有斯氏肉汤 (SB) 培养基的单独灭菌管。将培养物在 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 下厌氧温育 24 小时，或直到观察到充分生长。在测试前大约 24 小时，将肉汤培养物继代培养到装有 SB 的另外的管中，然后在 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 下厌氧温育 24 小时或直到观察到充分生长。每种肉汤培养物的纯度通过在增菌巧克力琼脂 (CAE) 上制备分离划线接种物并进行有氧以及厌氧温育来检验。在温育后，通过将两种肉汤培养物离心、合并所得的沉淀再将其重悬于 SB 中而制备该菌种的测试悬浮液。

[0262] 抗菌板的接种：

[0263] 使用多道移液管将 $100 \mu\text{L}$ 测试悬浮液 (如上所述制备) 接种到第 1-11 列 (A、B、G 和 H 行) 的各孔中，得到大约 $5 \times 10^5 \text{CFU/mL}$ 。第 12 列的孔不接种。在接种第 11 列时开始计时。平板用无菌盖子覆盖，并在 $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 下温育 30 ± 1 分钟。

[0264] 样品向接纳板的转移：

[0265] 将 96 孔加样枪用火焰灭菌，并在使用之前冷却。使用无菌加样枪将大约 $5 \mu\text{L}$ 样品从每个接种的抗菌板转移到接纳板的对应孔中。在每次使用前将加样枪灭菌。

[0266] 接纳板的温育：

[0267] 将接纳板置于对于每种测试生物体而言适当的温度和条件下温育，直到对照孔 (G 和 H 行) 中的生长可见为止。生长的存在根据浊度通过目测确定。

[0268] 测试生物体浓度的验证：

[0269] 在抗菌板接种后立即且在温育之前通过平板计数验证每种测试微生物的浓度。将 $10 \mu\text{L}$ 等分试样从接种了每种微生物的每个抗菌板的各行 (G 或 H 行) 的两个孔中移出。将每种样品转移到单独的装有 10mL 磷酸盐缓冲水 (PBW) 的管中，然后混合。使用适当的生长培养基将 $100 \mu\text{L}$ 该稀释液接种。将平板置于对于每种测试生物体而言适当的温度和条件下进行温育，直到观察到充分生长。30 至 200CFU 的平均计数被认为是合格的。

[0270] MBC 评估方法：

[0271] 在温育后，根据浊度通过目测检验接纳板的生长。生长记录为 (+)。不生长记录为 (-)。将每种产品的 MBC 记录为在 30 分钟接触时间之后将微生物完全杀灭的最低可用碘浓度。对于被视为有效的测试，生长对照必须显示出生长，无菌对照必须显示出不生长，并且测试微生物的浓度必须在 30 至 300CFU/板的范围内。

[0272] MBC 结果：

[0273] 测试的组织防腐材料与实例 3A 具有相同的组成。Betadine 由康涅狄格州斯坦福德普渡产品公司 (Purdue Products (Stamford, CT)) 制造，其包含 10%PVP-I (1% 有效碘) 作为活性成分，并包含以下非活性成分：pareth25-9、纯化水和氢氧化钠。测试的抗菌剂实例 3A 和 Betadine 的 MBC 结果在表 14 中示出。

[0274] 表 14：实例 3A 与 Betadine 的 MBC 结果

[0275]

微生物	菌株识别号(ATCC 或 ID#)	实例 3A MBC (μg/mL 有 效碘)	Betadine MBC (μg/mL 有 效碘)
鲍氏不动杆菌(<i>Acinetobacter baumannii</i>)	032107Ab7	0.25-1	0.5-2
脆弱拟杆菌	25285	0.25	0.5-1
洋葱伯克氏菌(<i>Burkholderia cepacia</i>)	35254	0.5	0.5-1
流感嗜血杆菌	33391	≤0.063-0.125	≤0.063-0.125
阴沟肠杆菌(<i>Enterobacter cloacae</i>)	13047	0.25	0.25-0.5
大肠杆菌	11229	0.5	0.5-1
肺炎克雷伯菌(<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	111705Kpn8	0.25	0.25-0.5
铜绿假单胞菌(<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	15442	0.5-1	0.5-1
奇异变形杆菌(<i>Proteus mirabilis</i>)	112905Pm23	0.5	0.5-1
粘质沙雷氏菌(<i>Serratia marcescens</i>)	112905Sm26	0.5	0.5
金黄色葡萄球菌	120607MRSA47	0.125	0.125-0.25
金黄色葡萄球菌	29213	0.25-1	0.5-2
金黄色葡萄球菌(MRSA)	33592*	0.125-0.25	0.25
金黄色葡萄球菌(MRSA)	43300*	0.5	1
金黄色葡萄球菌 (CA-MRSA 或 HA-MRSA)	BAA-1556* USA300	0.25	0.25-0.5
金黄色葡萄球菌(MRSA)	BAA-811*	0.25-0.5	0.5
表皮葡萄球菌(<i>Staphylococcus epidermidis</i>)	12228	0.25	0.5
表皮葡萄球菌(MRSE)	51625*	0.125	0.125
藤黄微球菌(<i>Micrococcus luteus</i>)	071906Ms11	0.25	0.25-0.5
酿脓链球菌(<i>Streptococcus pyogenes</i>)	071906Spy4	0.5-1	1-2
粪肠球菌(<i>Enterococcus faecalis</i>)	29212	0.5-1	1
粪肠球菌(VRE)	51299*	0.5-1	1-2
屎肠球菌(<i>Enterococcus faecium</i>)	19434	0.5-1	2
屎肠球菌 (MDR: VRE)	51559*	0.25	0.5
肺炎链球菌	011706Spn17	0.5	1
白色念珠菌(<i>Candida albicans</i>)	18804	2	4
白色念珠菌	011706Ca26	2	4
热带假丝酵母(<i>Candida tropicalis</i>)	42678	2	2
热带假丝酵母	011706Ct2	2	4

[0276] 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。不偏离本发明的范围和精神的前提下,对本发明的各种改进和改变对于本领域技术人员将是显而易见的。应当理解,本发明不旨在不恰当地限于本文提供的示例性实施例和实例,这些实例和实施例仅以举例的方式提出,而且本发明的范围旨在仅受所附权利要求书的限制。

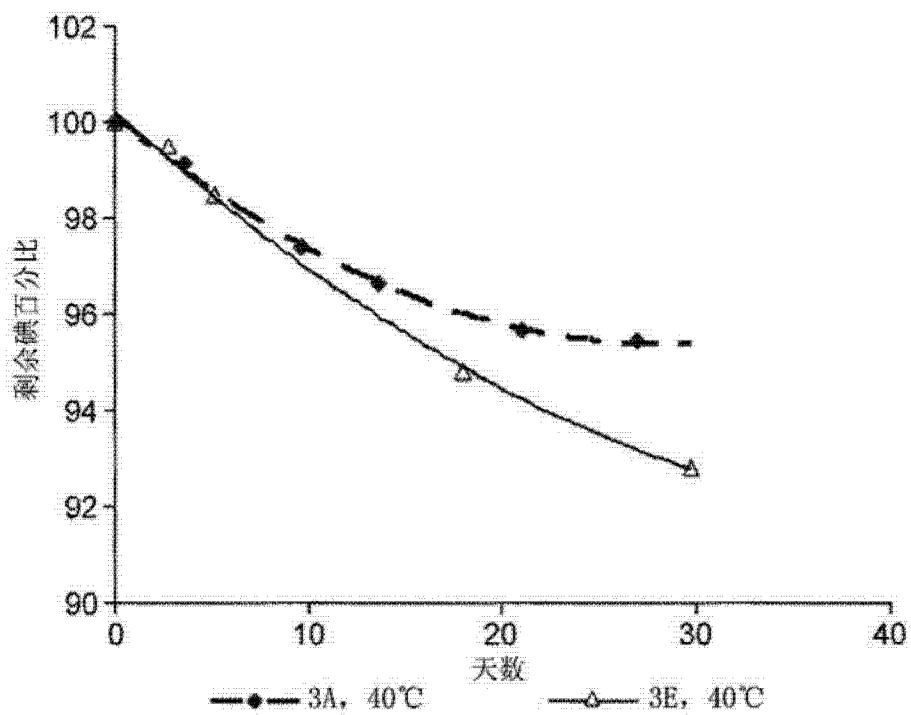


图 1

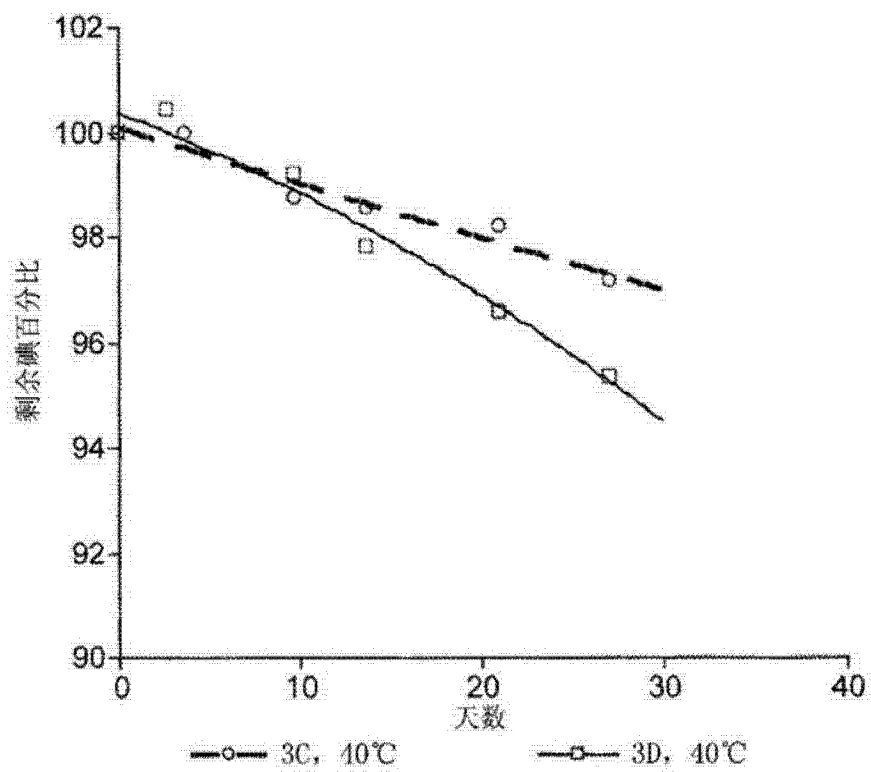


图 2