

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61M 35/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580018675.8

[45] 授权公告日 2010 年 1 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 100584407C

[22] 申请日 2005.4.1

[21] 申请号 200580018675.8

[30] 优先权

[32] 2004.4.8 [33] US [31] 10/821,078

[86] 国际申请 PCT/US2005/011379 2005.4.1

[87] 国际公布 WO2005/099808 英 2005.10.27

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.7

[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 罗伯特·A·戴维斯

马修·T·斯科尔茨

马克·V·约翰逊 哲·M·卢

罗伯特·A·阿斯穆斯

约翰·D·德尔

[56] 参考文献

US4507111 1985.3.26

CN1270553A 2000.10.18

US6410599B1 2002.6.25

US4050826 1977.9.27

审查员 薛 林

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 刘 慧 杨 青

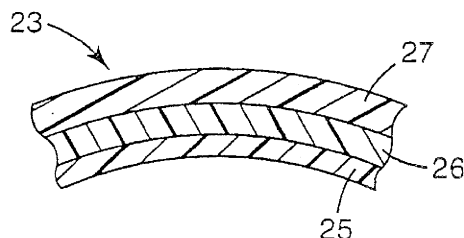
权利要求书 2 页 说明书 44 页 附图 4 页

[54] 发明名称

皮肤消毒剂组合物分配器

[57] 摘要

本发明公开了皮肤消毒剂组合物分配器和用法。皮肤消毒剂组合物分配器可以包括具有一个或多个壁的容器，所述壁在正常的环氧乙烷灭菌过程中基本上不能渗透环氧乙烷气体。在一些实施方案中，容器可以包括不含金属箔屏障层的挠性壁。容器也可包括除了用于分配容器内的皮肤消毒剂组合物的一个或多个开口以外的一个或多个通气孔。分配器可以包括具有亲水性泡沫的涂药器。



1. 皮肤消毒剂组合物分配器，其包括：
限定内部容积的密封容器，其中所述容器包括一个或多个不含金属箔层的聚合物壁；
连接于壁的外表面的至少一部分的外层，
位于所述容器内部容积内的皮肤消毒剂组合物；和
用于分配所述皮肤消毒剂组合物的分配机构；
其中所述容器是皮肤消毒剂组合物的液相和汽相不能渗透的；并且其中所述容器是环氧乙烷基本上不能渗透的；
其中所述的外层覆盖一个或多个壁的不到 100%。
2. 权利要求 1 的分配器，其中所述的外层覆盖一个或多个壁的至少 60%。
3. 权利要求 1 的分配器，其中所述的皮肤消毒剂组合物包括选自碘、碘复合物、氯己定、三氯生、奥替尼啶及其组合的试剂。
4. 权利要求 1 的分配器，其中所述的外层包括聚酯。
5. 权利要求 1 的分配器，其中一个或多个壁包括选自以下的层：聚烯烃层、卤化聚烯烃层和含全氟基团的热塑性聚烯烃层。
6. 权利要求 1 的分配器，其另外包括分配密封件，所述的分配密封件包括在容器中的分配孔上连接的密封层。
7. 权利要求 1 的分配器，其中所述的容器包括开口到容器内部容积中的通气孔，其中通气孔远离分配孔。
8. 权利要求 1 的分配器，其中所述的一个或多个不含金属箔层的

壁为挠性的。

9. 权利要求 1 的分配器，其中所述的外层使用压敏粘结剂、热活化粘合剂或热熔粘合剂连接。

10. 权利要求 1 的分配器，其中所述的外层包括选自以下的层：聚烯烃层、卤化聚烯烃层、陶瓷层、金属箔薄膜层压体层、和含全氟基团的热塑性聚烯烃层。

11. 权利要求 1 的分配器，其中所述的外层是环氧乙烷基本上不能渗透的。

皮肤消毒剂组合物分配器

发明背景

患者皮肤的术前消毒准备通常包括用消毒皂液擦洗手术区域 3-10 分钟随后施加水溶性消毒涂抹液。

这些溶液通常使用连接于刀片或由镊子夹持的饱和海绵施用。这些海绵通常通过将它们浸在溶液的开口皿中而使所述海绵饱和。有时，具有连接手柄的海绵在包含充足液体以使海绵饱和的塑料或铝箔的层压小袋中提供。在一些产品中，海绵在无菌“试剂盒”中以干形式提供，消毒液以存在于相对薄壁的 4 盎司聚乙烯瓶子中提供。这些瓶子通常具有小于约 500 微米的壁厚。

虽然便宜，但是这些技术显得杂乱并且对溶液无意中滴落在不期望的区域中的控制较差。因为许多可用溶液包含活性成分如酒精和碘，如果在多种区域中淤积和任其接触到皮肤，其可能具有刺激性，所以对施用的良好控制一直是期望的。

这些年来，已经开发了多种各种装置，用于防止与这些技术有关的溶液滴落，和用于减少施用消毒液所需的时间。特别地，购自 3M Company (St. Paul, MN) 的 DURAPREP 产品通过提供基本上无滴落的方便应用的消毒液而在商业上获得成功。

共同转让的美国专利 4,925,327 描述了液体涂药器，其包括刚性的、多孔的计量插入件，用于调节涂药器手柄和覆盖手柄主孔的泡沫海绵之间的液体流速。被分配的液体包含在可拆卸地附着于手柄的另一个主孔的可破坏储库中。

共同转让的美国专利 5,658,084 另外公开了液体涂药器，其中液体包含在涂药器主体内的易碎安瓿中。这个安瓿由防止安瓿在使用之前在储存和处置过程中受到无意破坏的可变形元件支持和保护。通过推动易碎安瓿的至少一部分通过可变形元件中的孔并与用于打破安瓿的工具接触而致动该涂药器。

这些递送装置设计中的一个考虑是防止临床医生与患者皮肤之间的接触，以避免污染。这可通过提供优选至少四英寸长并以与海绵头部成 30-90 度角度取向的手柄实现。虽然这对应用于皮肤是方便的，但是其完全不适合将消毒液施用到例如阴道腔中。相比之下，在试剂盒中提供的典型的海绵棒具有在同一平面内的海绵和手柄。虽然其适于阴道腔术前准备，但是由于临床医生的手与患者之间接触的高可能性，其难以用于皮肤。

美国专利 4,507,111 说明了另一种外科手术擦洗分配系统。在该发明中，消毒预备液容纳在适于在长形的中空手柄元件中纵向滑动的单独的长形药盒中。手柄元件具有连接于其上的吸收性海绵。手柄元件另外包括在所述元件内侧形成的两个中空钉状物，其提供中空手柄元件内部与吸收性海绵的相通。当钉状物刺穿长形手柄时，一个钉状物用于为容器通气，另一个钉状物用于递送流体。因为两个钉状物位于容器的两端，它们必须有间隔并且手柄保持精确角度以保证用于适当通气所需的流体头差。许多临床医生已经被训练为在致动时保持涂药器为垂直方向。然而，这个涂药器在保持垂直时不能适当地通气。

典型的消毒剂组合物涂药器装备有无菌外表面，以避免可能位于涂药器外表面上的微生物沾染患者。这些涂药器中有许多通过暴露于环氧乙烷气体下进行灭菌。令人惊讶地是，我们发现在壁厚小于约 500 微米的聚乙烯瓶中包含碘递体基消毒剂组合物的试剂盒包含显著水平的碘醇(2-碘乙醇)。碘醇被认为具有相当的毒性，并且被认为是通过穿透容器的环氧乙烷与消毒剂组合物中的碘化氢反应形成的。环氧乙烷

本身也具有相当的毒性，并且其副产物在卫生器材中的水平是由美国食物与药品管理局(the Food and Drug Administration)密切控制的。类似的问题可源于通过其它气体如过氧化氢等离子体等的灭菌。因此，即使在不含碘递体的消毒剂组合物中，也是非常期望在灭菌过程中防止环氧乙烷和其它化学杀菌剂扩散进入容器。

美国专利 4,799,815 描述了液体分配药签涂药器系统，其中通过用外部夹具刺穿在一端具有吸收性药签的密封充液管而将管打开。流体流出到管的外表面上并且进入药签中。然而，这种递送方法对于需要迅速递送更大用液量的低粘性流体(例如术前流体)可能不是实用的，因为流体以比吸收剂可能吸收流体的速率快得多的速率流出，引起过多的滴落和杂乱。

虽然这些产品已经提供了相当的进步，但是它们的生产复杂，使它们远离一些卫生保健消费者的需要。

发明内容

本发明提供皮肤消毒剂组合物分配器及其用法，在不同的实施方案，其可以提供许多优点。在一些实施方案中，皮肤消毒剂组合物分配器可以包括具有一个或多个层的容器，所述层在正常的环氧乙烷灭菌过程中基本上不能渗透环氧乙烷气体。活性杀菌剂例如环氧乙烷可以与皮肤消毒剂组合物中的活性抗菌剂或其它组分反应，改变效力或产生可能具有毒性的化合物。例如，碘以及其它抗菌剂在分配器外表面的灭菌过程中可能与进入容器中的环氧乙烷反应。这种皮肤消毒剂组合物的有效性可能通过暴露于环氧乙烷气体下而受到损害。

在一些实施方案中，可能期望提供包括不含金属箔屏障层的聚合物壁的容器。使用不含金属箔屏障层的可能的优点在于，如果金属箔层，诸如例如铝箔，暴露于包含碘(例如，碘递体组合物)的皮肤消毒剂组合物下，则消毒剂组合物中碘的量可能迅速降低。消毒剂组合物暴

露于金属箔层下可能是通过例如针孔、或本来用于防止消毒剂组合物与金属箔层之间的直接接触的涂层中的其它缺陷。消毒剂组合物中碘水平的降低可能涉及组合物的消毒效力的降低。

由不含金属箔屏障层的壁生产容器的另一个可能的优点在于可优选壁为半透明的或透明的。半透明或透明的壁可以允许目视监控容器内的皮肤消毒剂组合物。相比之下，包括金属箔屏障层的壁通常为不透明的，因此不能通过目视监控容器的内容物。

由不含金属箔屏障层的壁生产容器的另一个可能的优点在于，在有些情况下，可以容易地和廉价地挤出成型容器。可以生产挤出成型没有例如易渗漏的翅形密封件的管状容器。

在某些实施方案中，容器壁的大部分可为不含金属箔屏障层的，但是容器的一端或两端可以任选地用金属箔密封件密封。在使用时，金属箔密封件另外包括与溶液接触的不含金属箔的一种或多种层，以防止可能发生的溶液降解。通过将金属箔密封件的使用限制到在容器的一端或两端，容器保持其半透明或透明的特征，并且允许通过挤出或注射成型生产容器，例如管状或筒状容器。

皮肤消毒剂组合物分配器也可包括除了用于分配容器内的皮肤消毒剂组合物的一个或多个开口以外的一个或多个通气孔。通气孔可以帮助将皮肤消毒剂组合物从容器分配到涂药器。优选通气孔为密封的，并且皮肤消毒剂组合物分配器可以包括用于通过扭曲或其它简单动作打开通气孔密封件的结构，在一些情况中，通气孔密封件可通过剥离打开。

在一些实施方案中，皮肤消毒剂组合物分配器包括具有亲水性泡沫的涂药器，亲水性泡沫可以在使用过程中有助于减少或防止皮肤消毒剂组合物从涂药器滴落。令人惊讶地是，亲水性泡沫还已经表现出

提供与常规的疏水性泡沫垫相比的优异的抗菌效力(当与水性皮肤消毒剂组合物使用时)。亲水性泡沫可具有例如最低为 35 达因/厘米的表观表面能。甚至更高的表观表面能对于一些皮肤消毒剂组合物可能是合乎需要的,例如,可能优选最低为 40 达因/厘米的表观表面能。然而,优选在本发明中用作涂药器的亲水性泡沫具有最低为 45 达因/厘米的表观表面能,或者最低为 50 达因/厘米。在有些情况下,优选亲水性泡沫为可被去离子水润湿的(从而具有例如最低为 70 达因/厘米的表观表面能)。

在一些实施方案中,涂药器可以包括与分配器的手柄(例如,容器)的纵轴形成角度的倾斜主表面。倾斜主表面可提供使用者的手与患者皮肤之间的间隔,以减少在施用皮肤消毒剂组合物过程中使用者的手与患者皮肤之间接触的可能性或防止接触。如果由倾斜主表面形成的角度不是太大,则皮肤消毒剂分配器可用于将皮肤消毒剂组合物施用于皮肤以及身体开口如阴道、直肠等内。

在一个方面中,本发明提供皮肤消毒剂组合物分配器,其包括限定内部容积的容器;位于容器内部容积内的皮肤消毒剂组合物;连接于容器的喷口,其中喷口中具有至少一个开口;位于容器内部容积和喷口之间的分配孔密封件;和位于喷口上的泡沫垫,其中泡沫垫包括表观表面能最低为 35 达因/厘米的亲水性泡沫。

在另一个方面中,本发明包括皮肤消毒剂组合物分配器,其包括限定内部容积的容器,其中容器为包括一个或多个不含金属箔层的聚合物壁的管形;位于容器内部容积内的皮肤消毒剂组合物;和用于分配皮肤消毒剂组合物的分配机构。容器为皮肤消毒剂组合物的液相和汽相不能渗透的,并且容器壁结构表现出对气态环氧乙烷最大为 20 mg/hr/cm² 的渗透性。如本文中使用的,术语“基本上不能渗透的”是指容器具有至少一个壁满足以下条件中的至少一个:

1. 当根据气态环氧乙烷渗透性试验(the Gaseous Ethylene Oxide

Permeability Test) 试验时, 容器的至少一个壁表现出最大为 20 mg/hr/cm² 的气态环氧乙烷渗透性; 和/或

2. 在如实施例中所所述在环氧乙烷灭菌室中灭菌时, 整个容器具有小于 100µg/ml 的环氧乙烷加上环氧乙烷反应产物如乙二醇的结合水平。

在另一个方面中, 本发明提供皮肤消毒剂组合物分配器, 其包括限定内部容积的容器, 其中容器为包括一个或多个不含金属箔层的聚合物壁的管形; 位于容器内部容积内的皮肤消毒剂组合物; 和用于分配皮肤消毒剂组合物的分配机构。容器对于皮肤消毒剂组合物的液相和汽相是不能渗透的; 并且不含金属箔层的一个或多个聚合物壁包括内层和外层, 其中内层和外层中的至少一个为环氧乙烷基本上不能渗透的。

在另一个方面中, 本发明提供皮肤消毒剂组合物分配器, 其包括限定内部容积的容器, 其中容器具有沿着纵轴远离第二端部的第一端部; 位于容器内部容积内的皮肤消毒剂组合物; 邻近容器第一端部的至少一个分配孔; 闭合至少一个分配孔的分配孔密封件; 邻近容器第二端部的至少一个通气孔; 闭合至少一个通气孔的通气孔密封件; 和连接于容器第一端部的涂药器, 其中在打开分配孔密封件时, 至少一个分配孔与涂药器是相通的。当分配孔密封件和通气孔密封件打开并且至少一个通气孔位于至少一个分配孔上面时, 在重力作用下, 皮肤消毒剂组合物通过分配孔进入涂药器。

在另一个方面中, 本发明提供通过以下步骤准备皮肤消毒剂组合物分配器使用的方法: 提供如前段中所述的皮肤消毒剂组合物分配器; 打开分配孔密封件, 其中至少一个分配孔与涂药器流体相通; 打开通气孔密封件, 其中通气孔为开放的, 并且使容器取向为使得通气孔位于分配孔上面, 从而皮肤消毒剂组合物流入涂药器。

在另一个方面中，本发明提供通过以下步骤准备皮肤消毒剂组合物分配器使用的方法：提供皮肤消毒剂组合物分配器，其具有限定内部容积的容器，位于容器内部容积内的皮肤消毒剂组合物、连接于容器的涂药器，和液体不能渗透的套管，其中涂药器位于液体不能渗透的套管内；使皮肤消毒剂组合物从容器移动到涂药器中，其中没有被涂药器保留的皮肤消毒剂组合物保留在液体不能渗透的套管内；和在皮肤消毒剂组合物从容器移动到涂药器中之后将涂药器从液体不能渗透的套管中取出。

在另一个方面中，本发明提供皮肤消毒剂组合物分配器，其包括：限定内部容积的容器，其中容器包括一个或多个不含金属箔层的聚合物壁；位于容器内部容积内的皮肤消毒剂组合物；和用于分配皮肤消毒剂组合物的分配机构；其中容器为皮肤消毒剂组合物的液相和汽相不能渗透的；并且其中容器另外包括基本上不能渗透环氧乙烷的至少一个层。

在另一个方面中，本发明提供皮肤消毒剂组合物分配器，其包括：定义外部的容器，其中容器包括一个或多个聚合物壁和连接于壁外部的至少一部分的屏障层，位于容器内部容积内的皮肤消毒剂组合物；和用于分配皮肤消毒剂组合物的分配机构；其中容器为皮肤消毒剂组合物的液相和汽相不能渗透的；并且其中容器为环氧乙烷基本上不能渗透的。

以下结合皮肤消毒剂分配器及其用法的不同的说明性实施方案更完全地描述本发明的这些和其它特征和优点。

附图说明

图1为本发明的一个说明性的皮肤消毒剂组合物分配器的剖视图。

图2a为本发明的另一个皮肤消毒剂组合物分配器的一部分的剖视图。

图 2b 为本发明的另一个皮肤消毒剂组合物分配器的一部分的剖视图。

图 3 为用于本发明的皮肤消毒剂组合物分配器的一个通气组合件的剖视图。

图 4 为用于本发明的皮肤消毒剂组合物分配器的另一个通气组合件的剖视图。

图 5 为与本发明的皮肤消毒剂组合物分配器结合使用的任选的垫形状的视图。

图 6 为与本发明的皮肤消毒剂组合物分配器结合使用的另一个任选的垫形状的视图。

图 7 为本发明的另一个皮肤消毒剂组合物分配器的视图。

图 8 为图 7 的皮肤消毒剂分配器的侧视图。

图 9 为本发明的另一个皮肤消毒剂组合物分配器的视图。

图 10 为, 根据本发明的原理, 在套管中的皮肤消毒剂分配器的涂药器的部分剖视图。

本发明的说明性实施方案的详细说明

图 1 为包括本发明的皮肤消毒剂组合物分配器的许多方面的皮肤消毒剂组合物分配器的说明性实施方案。然而, 应该理解, 在图 1 的皮肤消毒剂组合物分配器中描述的所有特征不是必须地存在于所有的本发明的皮肤消毒剂组合物分配器中。换句话说, 图 1 中描述的皮肤消毒剂组合物分配器的特征可组合使用, 并且特征的不同组合可用于实现本发明潜在的一些优点。

图 1 的皮肤消毒剂组合物分配器 10 包括容器 20, 在说明性的实施方案中, 其为具有在端部 21 和 22 之间延伸的壁 23 的管形的形式。容器 20 可为具有圆形截面的管的形式, 虽然可使用具有其它横截面形状的管状容器(例如, 卵形、椭圆形、六角形、矩形等)。然而, 正圆柱体形状的管可能由于它们的硬度、生产容易性等而期望使用。通过挤出生产容器可用于生产相对薄的(例如, 小于 1000 微米的壁厚、或者小于

750 微米、和或者小于 500 微米))结构,其还可起到作为灭菌气体如环氧乙烷的障碍的作用。

用于本发明涂药器中的容器可用作手柄。在用作手柄时,容器可以典型地具有最小为 2 的纵横比(即,长度:直径),在有些情况下最小为 4,在其它情况中最小为 6,并且或许高达 8 以上。

对于用于小型外科手术的准备,在本发明使用的容器中的皮肤消毒剂组合物的量通常应该能够覆盖例如最低 10 平方厘米的面积,因此典型地具有例如 5-15 毫升(ml)的体积。对于较大型外科手术,涂药器应该能够覆盖至少大的人体躯干,例如,至少约 500-600 平方厘米。为了覆盖更大的面积,容器可以典型地具有至少 20 ml、优选至少 25ml、更优选至少 30ml 的皮肤消毒剂组合物的量。

本发明使用的容器可填充皮肤消毒剂组合物,其包括(作为抗菌剂)碘、碘复合物、氯己定、氯己定盐、或其组合。优选的碘复合物可以包括碘递体,例如,聚乙烯吡咯烷酮-碘 USP。优选的氯己定盐可以包括例如,氯己定二葡萄糖酸盐和氯己定二乙酸盐。其它适当的抗菌剂可包括 C2-C5 低级烷基醇(包括例如,乙醇、1-丙醇和异丙醇)、氯化二甲苯酚(PCMX)、三氯生、六氯酚、甘油和丙二醇的脂肪酸单酯(例如甘油单月桂酸酯、甘油单辛酸酯、甘油单癸酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单癸酸酯)、苯酚、表面活性剂、和包括(C12-C22)疏水基和季铵基团的聚合物、聚季铵(例如六亚甲基双胍以及在美国专利 6440405、5408022 和 5084096 以及 PCT 专利申请 WO 02102244 中描述的那些)、季铵硅烷、银、银盐(例如氯化银)、氧化银和磺胺嘧啶银、羟基苯酸的(甲基、乙基、丙基和丁基)酯、octenidene、过氧化物(例如,过氧化氢和过氧苯甲酰)等等,及其组合。

使用上述皮肤消毒剂组合物牵涉的挑战之一为需要对涂药器的外部灭菌,从而使得当组合物暴露于灭菌化合物如环氧乙烷气体下产生

的可能的副产物最小化。活性杀菌剂例如环氧乙烷可以与活性抗菌剂反应或与皮肤消毒剂组合物中的其它组分反应，改变效力或可能产生有毒化合物。例如，典型的壁厚度小于约 500 微米的高密度聚乙烯瓶允许环氧乙烷相当容易地穿过和引起碘递体制剂具有至少 100 ppm 的碘醇水平，在有些情况下至少 200 ppm，在有些情况下甚至高达 600 ppm。

另一个挑战在于通过暴露于环氧乙烷气体下可能损害皮肤消毒剂组合物的有效性。例如，碘以及其它抗菌剂可潜在地与可以改变皮肤消毒剂组合物的效力的环氧乙烷反应。

为了应对这些挑战，将容器壁至少部分地或完全地构造为或覆盖有功能上不能渗透环氧乙烷气体的材料可能是有利的。还优选选择的材料能够在通常的储存条件下在适当的时间段内有效地储存包括碘、碘复合物、氯己定、氯己定盐或其组合、以及其它抗菌剂的皮肤消毒剂组合物。

除了上述考虑以外，可能期望提供包括不含金属箔屏障层的壁(例如挠性壁)的容器。如本发明中使用的，“壁”是指容器的主要部分或侧面，并且可包括或不包括容器的次要部分或端部。例如，在筒状容器的情况中，壁是指周围主轴的环形壁。一个或两个端部可为与壁成整体，或者可密封于壁上。

如本发明中使用的，“挠性壁”是指可以通过手压缩或者变形以分配位于容器内的皮肤消毒剂组合物而不破裂或渗漏的壁。如本发明中使用的，“金属箔屏障层”是指通常起到障碍皮肤消毒剂组合物的组分如气体、液体、蒸汽等通过的作用的金属或金属化合物的层。短语“不含金属箔屏障层”不应理解为包括位于例如聚合物粘合剂内的金属粒子的层，条件是金属粒子没有形成起到屏障层作用的连续金属箔层。

使用不含金属箔屏障层的另一个可能的优点在于，如果金属箔层诸如例如铝箔暴露于包含碘(例如，碘递体组合物)的皮肤消毒剂组合物下，则消毒剂组合物中的碘的量可能迅速降低。消毒剂组合物暴露于金属箔层下可通过例如本来用于防止消毒剂组合物与金属箔层之间的直接接触的涂层中的针孔或其它缺陷进行。消毒剂组合物中碘水平的降低可能涉及组合物的消毒效力降低。

由不含金属箔屏障层的壁生产容器的另一个可能的优点在于可优选壁为半透明的或透明的。半透明或透明的壁可以允许目视监控容器内的皮肤消毒剂组合物。相比之下，包括金属箔屏障层的壁通常是不透明的，因此不能目视监控容器的内容物。

在一些实施方案中，可能期望提供包括陶瓷屏障层以增强不含金属箔屏障层的聚合物壁的屏障性能。聚合物壁可以包括例如厚度为例如最大为 200 微米、或者最大为 100 微米、并且有时候最大为 50 微米的陶瓷层。更薄的陶瓷屏障层可以增强壁的挠性。这种陶瓷屏障的例子作为 CERAMIS (得自 Alcan, Inc., Montreal, Canada) 销售。具有聚合物壁的容器的一个可能的优点在于可通过聚合物挤出和层压技术生产容器。

在包括具有不含金属箔屏障层的壁的容器的本发明的实施方案中，优选容器的壁是位于容器内的皮肤消毒剂组合物的液相和汽相所不能渗透的。应该理解，不能渗透性不是完全的，即，皮肤消毒剂组合物内的一种或多种组分的若干小部分可以通过容器的壁，但是在典型条件下通过的部分在功能上是无关紧要的。例如，将被包装用于运输的典型的容器(即，适当填充并且密封)置于 60 摄氏度的对流烘箱中 14 天，通常最多损失内容物的 2 重量%，并且优选最多损失 1 重量%(使用至少五个容器的样品量)。

除了容器对皮肤消毒剂组合物具有不能渗透性以外,对于容器用于对环氧乙烷暴露敏感的皮肤消毒剂组合物(例如,碘和其它抗菌剂)或其它气体灭菌剂的那些实施方案,还优选容器表现出对气态环氧乙烷最大为 20 mg/hr/cm^2 的渗透性,在某些实施方案中,对气态环氧乙烷的渗透性可最大为 10 mg/hr/cm^2 ,或者低达 1 mg/hr/cm^2 或更低。本发明容器中的聚合物壁对气态环氧乙烷的渗透性可根据以下所述的“Gaseous Ethylene Oxide Permeability”试验测定。或者,可以如实施例7中所述在 Sterivac 5XL 环氧乙烷灭菌室中灭菌之后存在于容器中的环氧乙烷及其残余物的总的水平测定整个容器的渗透性。如本文中使用的,环氧乙烷残余物是指环氧乙烷与容器内化合物的反应产物,其可包括但不限于乙二醇、2-碘乙醇、2-氯乙醇等。环氧乙烷和乙烯残余物如乙二醇的总的水平低于 $100 \mu\text{g/ml}$ 。在一些实施方案中,环氧乙烷和环氧乙烷残余物的总水平可最高为 $80 \mu\text{g/ml}$,或者低达 $60 \mu\text{g/ml}$ 或更低。认为满足这种渗透性标准的容器也基本上不能渗透其它气态灭菌剂,如过氧乙酸、过氧化氢等。

可适用于与含碘的皮肤消毒剂组合物使用的容器的聚合物结构的一个例子在图 2a 中的放大剖视图中描述。所述容器的聚合物壁为多层结构,其包括内层 25、任选的中间层 26、和外层 27。虽然将内层 25、中间层 26、和外层 27 各自描述为单独的均质层,应该理解,这些层中的每一个都包括一个或多个亚层、粒子、细丝等。

内层 25 面对容器 20 的内部容积,并且优选可提供对位于容器 20 内的皮肤消毒剂组合物中的一种或多种组分的液相和汽相是不可渗透的屏障。在一些实施方案中,可优选内层 25 还能够与其本身(在例如管在一端被压缩以形成平面密封件时)或与插入在如筒状容器端部中的其它组件形成热封结合。例如,内层 25 可为聚烯烃(例如,聚乙烯,如高密度聚乙烯等),其为水蒸汽的良好屏障,并且还可以作为可热密封的层。

相对于容器 20 的内部容积,外层 27 位于内层 25 的外侧。优选外层 27 可以提供如上所述的有限的气态环氧乙烷渗透性。虽然在本文中 使用术语“外层”,但是应该理解,外层 27 可形成或可以不形成容器的实际外表面。换句话说,可以提供另外的层作为本发明容器的外部,例如如下所述的屏障标签(barrier label)。

气态环氧乙烷的屏障层可为内层、外层和/或中间层。在图 2a 中,外层 27 为屏障层,并且也可以是容器 20 内的皮肤消毒剂组合物中的一种或多种组分所不可渗透的。例如,聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)层可用于防止皮肤消毒剂组合物中的醇(例如,乙醇或异丙醇)蒸发离开容器 20。在消毒剂组合物包含醇时,可优选容器壁的至少一层是由消毒剂组合物中的醇所不能渗透的材料(术语“不能渗透的”如上所述)生产的。

可以在内层 25 和外层 27 的材料不表现出彼此足够附着时提供中间层 26 以起到内层 25 和外层 27 之间的粘结层(tie layer)的作用。中间层 26 可为粘性的挤出聚合物层等。

在本发明使用的适当的多层聚合物壁结构的一个例子中,内层 25 和外层 27 之一可由聚烯烃形成,例如,聚乙烯(其包括但不限于低密度聚乙烯、线性低密度聚乙烯、中密度聚乙烯、高密度聚乙烯、茂金属聚乙烯、及其混合物)、聚萘二甲酸乙二醇酯(PEN)、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丁烯共聚物等。

选自内层 25 和外层 27 的第二个层可由例如以下物质形成:聚酯(例如,聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚萘二甲酸乙二醇酯和聚对苯二甲酸丁二醇酯)、氟化层例如聚四氟乙烯(PTFE,例如,TEFLON)、聚酰胺(例如,尼龙)、氯代三氟乙烯(ACLAR)、聚偏二氟乙烯、以及全氟化单体与部分氟化单体的共聚物如四氟乙烯/六氟丙烯/1,1-二氟乙烯的共聚物(得自 Dyneon Company 的 THV Fluorothermoplastic)、聚氯乙烯、聚

偏氯乙烯(PVDC, 例如, SARAN HB)、乙烯-乙烯醇共聚物(EVOH)、聚烯烃(例如, 聚乙烯、高密度聚乙烯、聚丙烯及其组合)。可特别优选取向的和双轴拉伸的聚合物。

特别优选的屏障结构包括 HDPE、PET、PETG、PEN、聚酯和聚烯烃的层压体(特别是 PET/HDPE 或 HDPE/PET/HDPE)、PET 和 EVOH 的层压体、双轴取向尼龙、PVDC、尼龙/EVOH/尼龙(OXYSHIELD OUB-R)、三氟氯乙烯及其层压体、涂覆包括二氧化硅的陶瓷层(SiO_x , 其中 $x=0.5-2$, 优选为 1-2)的热塑性塑料、和涂覆陶瓷层的 PET (得自 CCL Container/Tube Division, Oak Ridge, NJ 的 CERAMIS)。

可适用于与含碘的皮肤消毒剂组合物使用的容器的聚合物结构的另一个例子在图 2b 中的放大剖视图中描述。所述容器的聚合物壁由单层 51 构成。虽然单层 51 描述为单一均质层, 但是应该理解, 也可使用图 2a 所示的多层组件。

单层 51 面对容器 20 的内部容积, 并且优选可对位于容器 20 内的皮肤消毒剂组合物中的一种或多种组分的液相和汽相提供不可渗透的屏障。在一些实施方案中, 优选单层 51 还能够与自身(在例如管在一个端部被压缩以形成平面密封件时)或与插入在如筒状容器的端部中的其它组合件形成热封结合。例如, 单层 51 可以是聚烯烃(例如, 聚乙烯, 如高密度聚乙烯等), 其为水蒸汽的良好屏障, 并且还可以作为可热密封的层。单层 51 也可提供如上所述的有限的气态环氧乙烷渗透性。

在图 2b 中, 容器另外包括可以只覆盖容器 20 的单层 51 的一部分的屏障层 52。在大多数实施方案中, 屏障层 52 尽可能多地覆盖容器。例如, 屏障层 52 通常覆盖容器外部表面积的至少 60%、优选至少 70%、更优选至少 75%, 最优选至少 80%。屏障层 52 可以标签或薄膜的形式被施用。在大多数实施方案中, 屏障结构为挠性薄膜并且包括从上述用于图 2a 中的层 25 和 27 的材料制得的屏障层。屏障层 52 位于容器的

外表面上，不会暴露于皮肤消毒剂组合物下。在这些情况中，也可使用层压有金属箔薄膜(如铝箔或金属化聚酯)的屏障层。适当的铝箔屏障薄膜包括厚度至少为 10 μ m，更优选至少为 20 μ m 的铝箔。

优选地，屏障层 52 形成的气态环氧乙烷屏障足以将环氧乙烷残余物减少到无屏障层的类似容器的残余物的至少 40%、更优选至少 60%、最优选至少 80%。在大多数的实施方案中，屏障层 52 覆盖单层 51 的至少 75%。

屏障层 52 可包括单层，或者其可为多个层的层压体。在图 2b 中，屏障层 52 为粘合剂层 54 和杀菌剂屏障层 53 的层压体。适用于粘合剂层 54 中的粘合剂包括压敏粘合剂(PSA)、热活化粘合剂、热熔粘合剂等。优选压敏粘合剂，其包括丙烯酸系粘合剂和弹性体，例如包含苯乙烯、丁二烯、丙烯腈、异戊二烯和异丁烯的聚合物或共聚物的天然橡胶或合成橡胶。在一个实施方案中，压敏粘合剂是基于丙烯酸酯诸如例如丙烯酸-2-乙基己基酯与极性共聚单体的共聚物，极性共聚用单体如丙烯酸、甲基丙烯酸、N-乙基基内酰胺、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、聚乙氧基化单体、及其组合。

粘合剂层可为连续的吹制微纤维、或带有图案的涂层。粘合剂层 54 可直接涂布在单层 51 的外表面上，或者可从与屏障层 52 结合的衬里转移粘合剂层 54。通常，粘合剂层具有约 0.1 到约 2 密耳(2.5 到 50 微米)的厚度。

在另一个实施方案中，屏障层 52 是包括热粘着于容器 20 外部的热塑性层。热转移粘合剂标签也是适当的，并且其包括聚烯烃、氧化聚烯烃、聚烯烃共聚物如乙烯-乙酸乙烯共聚物(EVA)、和其它适当的热熔粘合剂。可单独和组合地用作屏障层 52 的热转移粘合剂的另外的热塑性膜形成聚合物包括聚烯烃(线性或支化的)、聚酰胺、聚苯乙烯、尼龙、聚酯、聚酯共聚物、聚氨酯、聚砜、聚偏二氯乙烯、苯乙烯-马

来酸酐共聚物、苯乙烯-丙烯腈共聚物、基于乙烯甲基丙烯酸钠或锌盐的离聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、纤维素塑料(cellulosics)、氟塑料、丙烯酸系聚合物和共聚物、聚碳酸酯、聚丙烯腈、和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物。可用作热塑性热转移粘合剂的热塑性塑料的具体例子包括丙烯酸酯如乙烯甲基丙烯酸、乙烯丙烯酸甲酯、乙烯丙烯酸和乙烯丙烯酸乙酯。在一个优选实施方案中，热转移层包括聚乙烯和丙烯均聚物或共聚物的混合物。

在一些实施方案中，粘合剂层本身可为用于防止杀菌剂进入的显著性屏障，或可为主要的屏障手段。增强粘合剂组合物的屏障功能的添加剂包括含氟化合物、用于增强结晶度的成核剂、金属粒子、和无机填料等。

附着于容器壁外部的大多数或全部的屏障层 52 的使用，允许通过应用由提供有效屏障层的材料制成的简单层压体如压敏粘结剂标签实现具有半透明的、透明的、或不透明的结构的对环氧乙烷的接近完全的屏障。薄的高密度聚乙烯瓶或管的容器可通过对容器的大多数或全部主表面施用屏障层如标签而具有降低的气体灭菌剂水平，如环氧乙烷或环氧乙烷反应产物。

在这些结构的每一种中，屏障层的厚度为材料依赖性的。对于由单层形成的聚合物结构，优选所述层最低为 750 微米，更优选最低为 1000 微米。适当的单层结构包括聚烯烃如 HDPE 和聚丙烯、聚丙烯酸酯如 PMMA、聚碳酸酯、聚酰胺、聚苯乙烯、尼龙、聚酯、聚酯共聚物、聚氨酯、聚砜等。这些结构为刚性的，其可适合于某些应用，例如到身体开口中的插入物。其它结构可为 25 微米或更薄。例如，发现很好用的一个结构为厚度 25 微米的 ACLAR11A。涂有 HDPE (每侧 25 微米)的 PET (37 微米)的层压体也很好用。其它可能的结构在实施例中表示。

如图1中所述,优选将容器20的每个端部密封以防止容器20内的流体流出。在端部21,容器20任选地被通气孔组合件30密封,通气孔组合件30包括在容器20的端部21固定的通气孔塞32。通气孔塞32可通过任何适当的技术固定在容器20的端部21,例如,粘着、通过焊接(化学焊接、旋转焊接、热焊接、超声波焊接等)、用垫圈螺纹密封等。

通气孔塞32包括在通气孔塞32中的开口35上的密封件34。在所述的实施方案中,开口35位于另外闭合通过通气孔塞32的通路料片(web)33中。在一些实施方案中,开口35可与料片33为同样大小,但是优选开口35显著更小,使得在密封件34已经被刺穿或者打开之后,来自容器20内的过量流体不能容易地通过开口35。

通气孔组合件30还包括盖子36和结合的刺穿元件37。盖子36可用于至少部分地保护密封件34,避免不必要的打开,另外,还优选盖子36可以限制刺穿元件在期望打开密封件34之前远离密封件34。刺穿元件37设计成能通过刺、撕、切、打孔等方式打开密封件34。例如,刺穿元件可为刺穿或切开密封件34的中空圆型冲模的形式。

在一个实施方案中,盖子36可与通气孔塞32螺纹接合,使得刺穿元件37在盖子36向下螺旋时打开密封件34。在另一个实施方案中,盖子36与通气孔塞32滑动接合,使得刺穿元件37在盖子36向下推动时打开密封件34。其它变化为例如包装领域技术人员已知的。

有多种机制用于保持密封件34和刺穿元件37之间的空间分开的连接关系。例如,盖子36可螺纹接合于通气孔塞32或容器20本身。可优选提供定位器或其它结构,用于在盖子36已经部分地在通气孔塞32上螺纹拧开之后防止盖子36脱离通气孔塞32,在另一个替代方案中,用于将盖子36装配在通气孔塞32上的螺纹可为单向的。也可优选在盖子36已经部分地在通气孔塞32上时螺旋拧紧后限制盖子36的

任何定位器或其它结构，以防止盖子 36 在通气孔塞 32 上的不必要的或意外的前进，使得刺穿元件 37 不必要地刺穿密封件 34。

图 1 中所述的通气组合件 30 处于闭合状态，其中优选执行密封容器 20 的端部 21 的功能，使得容器 20 内的显著量的流体不能从中流出，并且同样地，使容器 20 外部的显著量的流体如空气或其它气体不能进入容器 20。显著量是指在通气孔组合件 30 处于闭合状态时，如果通道很小，则可能通过极小量的气体和/或流体，但是不能有可以改变消毒预备液效力的功能上显著的量通过通气孔组合件 30。例如，将包装用于运输的典型的容器(即，适当填充并且密封件的)置于 60 摄氏温度的对流烘箱中 14 天，通常损失内容物的最多 2 重量%，并且优选最多 1 重量%(使用至少五个容器的样品量)。

图 3 描述在盖子 36 在前进到通气孔塞 32 上充分的距离以引起刺穿元件 37 打开密封件 34。另外，优选在盖子 36 前进到通气孔塞 32 上之后，提供定位器或其它结构以限制或防止盖子 36 在通气孔塞 32 上的反向前进。如果盖子 36 螺纹接合于通气孔塞 32，则盖子 36 围绕轴 12 的旋转引起刺穿元件 37 以围绕轴 12 的弧形移动，这可以有助于随着盖子 36 的旋转而打开密封件 34。

盖子 36 可设计为使得刺穿元件 37 包括通气孔通道，或者可在盖子 36 中的其它地方提供通气孔通道。优选地，提供精密的通气孔通道如通风孔以限制空气进入到容器中，以便消毒剂组合物不会太快地流出容器 20。如果容器 20 的流出太快，可能引起不必要的从涂药器的滴落。虽然可能期望限制容器 20 的流出速率，但是可能还期望提供具有充分大直径的通风孔，使得消毒剂组合物以不太缓慢的速率流出容器用于例如外科手术过程中。

在平衡容器流出不是太迅速或太缓慢的要求时，优选皮肤消毒剂组合物能够在最多 60 秒内流出容器，优选最多 45 秒，更优选最多 30

秒。

适用于包含被分配到亲水性开口泡沫内部的粘性为例如 5-10 厘泊或更低的消毒剂组合物(例如, 含水组合物)的涂药器的通风孔可具有例如最大为 2500 微米的直径, 更优选最大为 2000 微米, 最优选最大为 1800 微米。在较低的端值, 适当的通风孔直径可为例如最小 500 微米, 优选最小为 750 微米, 或可能为 1000 微米或更大。

在刺穿或以其它方式打开之前, 密封件 34 防止容器 20 内的流体通过开口 35 流出。同样地, 优选密封件 34 在密封件 34 被刺穿或以其它方式打开之前防止流体例如空气、杀菌剂(例如环氧乙烷)等进入容器 20。密封件 34 本身可由多种材料构成。密封件 34 可包括与选择用于容器壁的那些材料相似的屏障材料, 虽然密封件 34 也可以包括金属箔层压体如铝箔层压体。优选箔层压体包括可热密封的聚烯烃层、聚酯层、铝箔层和一种或多种中间粘结层 TRISEAL TS-PE/1 或 TS-U/1, 得自 Tekni-plex, Flemington, NJ。作为金属箔层压体的替代方案, 密封件 34 可被构建为是两个或多个聚合物层的层压体, 其可以只是金属层, 或能够提供本文中所述的屏障性能的任何其它适当的结构。在另一个替代方案中, 密封件 34 可生产为具有与如上所述容器壁一样的结构。

密封件 34 可通过任何适当的技术连接于容器 20, 例如粘着、热(通过例如热封、热焊接、超声波等)、化学焊接(使用例如溶剂)等。

在所述的实施方案中, 开口 35 的尺寸用于在打开密封件 34 之后限制流体通过通气孔组合件。或者, 通气孔塞 32 的内部可为打开的, 即不包括限流开口 35, 并且盖子 36 和通气孔塞 32 可以设计成能在打开密封件 34 之后提供流体通过的一种或多种限流通路(通过例如拧松螺纹结构等)。

在用于本发明的皮肤消毒剂组合物分配器的通气孔组合件 30 的另

一个替代方案中，有可能使用用于提供所需的限制刺穿元件 37 在需要之前打开密封件 34 的功能的安装有刺刀的盖子代替螺纹接合的通气孔塞 32 和盖子 36。安装的刺刀也可在打开密封件 34 之后保持盖子 36 在通气孔塞 32 上。也可预见能够保护密封件 34、限制刺穿元件 37、和在打开密封件 34 之后保持盖子 36 在通气孔塞上的其它机制，用于代替本文中具体描述的说明性实施方案。

还可能期望避免本发明的分配器上的“夹点(pinch points)”。夹点是分配器的组件以可以夹紧或者抓取使用者的皮肤、手术手套、衣服等的方式聚集的位置。对于分配器 10，可如图 1 和 3 中所示通过提供侧缘 39 作为盖子 36 的一部分避免夹点。侧缘 39 延伸超过在盖子 36 前进以打开密封件 34 之前暴露的任何螺纹或夹点。虽然没有表明，可以在分配组合件 40 上提供侧缘，用于覆盖任何暴露的螺纹或夹点。

另一种不包括刺穿元件的通气孔组合件 130 的一个例子在图 4 中描述，其中将容器 120 的端部 121 与通气孔塞 132 上的可移动密封件 134 一起描述。密封件 134 覆盖通气孔塞 132 中的开口 135。所示的密封件 134 包括非必要的突出部 139。突出部 139 可以被抓住并拉动，用于从通气孔塞 132 除去密封件 134。随着密封件 134 被除去，开口 135 提供空气或其它流体进入容器 120 的通路。虽然没有描述，通气孔塞 132 可包括单向阀，使得流体可以通过开口 135 进入容器 120，但是流体通过开口 135 从容器 120 的流出受到限制。

现在描述容器 20 的相对的端部 22，描述了可用于本发明的皮肤消毒剂组合物分配器的分配组合件 40 的一个例子。分配组合件 40 包括位于容器 20 的端部 22 中的屏障塞 42。屏障塞 42 可通过任何适当的技术固定在容器 20 的端部 22 中，例如，粘着、通过焊接(化学焊接、旋转焊接、热焊接、超声波焊接等)、通过用垫圈螺纹密封等。

屏障塞 42 包括在屏障塞 42 中的开口 45 上的密封件 44。在刺穿或

以其它方式打开密封件之前，密封件 44 防止容器 20 内的流体通过开口 45 流出。同样地，优选密封件 44 在被刺穿或以其它方式打开之前防止流体如空气进入容器 20。密封件 44 本身可由多种材料构成。例如，密封件 44 可由层压体形成，包括金属箔(例如，铝/聚合物层压体)、容器壁结构的一种、或上述关于密封件 34 讨论的任何其它适当的结构。密封件 44 可通过任何适当的技术连接，例如粘着、热(通过例如热封、热焊接、超声波等)、化学焊接(使用例如溶剂)等。

分配组合件还包括分配末梢 46 和结合的刺穿元件 47。分配末梢 46 可用于至少部分地保护密封件 44 免于不必要的打开。另外，也可优选分配末梢 46 在期望打开密封件 44 之前限制刺穿元件 47 打开密封件 44。刺穿元件 47 可包括用于通过刺、撕、切、打孔等方式打开密封件 44 的倒钩。例如，刺穿元件 47 可为刺穿或切打密封件 44 的中空圆型冲模的形式。分配末梢 46 还包括在其中形成的开口 48，开口 48 在已经打开密封件 44 之后允许位于容器 20 内的皮肤消毒剂组合物从中通过。

有许多机制可用于保持密封件 44 和刺穿元件 47 之间的空间分开连接的关系。例如，分配末梢 46 可螺旋接合于屏障塞 42 或容器 20 本身。优选提供定位器或其它结构，用于在分配末梢 46 已经在屏障塞 42 上部分地螺旋拧开之后防止分配末梢 46 脱离屏障塞 42。在另一个替代方案中，用于将分配末梢 46 装配在屏障塞 42 上的螺纹可为单向的。也可优选在分配末梢 46 已经在屏障塞 42 上部分地螺旋拧紧时限制分配末梢 46 的任何定位器或其它结构，以防止分配末梢 46 在屏障塞 42 上的不必要或意外的前进，使得刺穿元件 47 不必要地刺穿密封件 44。

图 1 中所述的分配组合件 40 处于闭合状态，其中优选执行密封容器 20 的端部 22 的功能，使得容器 20 内的显著量的流体不能从中流出，并且同样地，使容器 20 外部的显著量的流体如空气或其它气体不能进入容器 20。显著量是指在通气孔组合件 40 处于闭合状态时，可以通过

小量的气体和/或流体，但是不能有功能上显著的量通过。

在分配末梢 46 朝着容器 20 的端部 21 前进到屏障塞 42 上足够的距离之后，刺穿元件 47 刺穿或者打开密封件 44。可优选提供定位器或其它结构，用于在分配末梢 46 前进到屏障塞 42 上之后限制或防止分配末梢 46 在屏障塞 42 上的反向前进。因为所述的分配末梢 46 螺纹接合于屏障塞 42，因此分配末梢 46 围绕轴 12 的旋转引起刺穿元件以围绕轴 12 的弧形移动，这可以有助于随着分配末梢 46 相对于密封件 44 旋转打开密封件 44。

如果通气孔组合件 30 的盖子 36 和分配组合件 40 的分配末梢 46 两者在容器 20 的相对端部螺纹接合于皮肤消毒剂组合物分配器 10，可能期望如果螺纹提供为使得使用者可以在相对的方向围绕轴 12 旋转盖子 36 和末梢 46，以同时打开容器 20 相对端部的密封件 34 和 44。

在所述的皮肤消毒剂组合物分配器 10 中，涂药器 50 位于分配末梢 46 上的开口 48 上。结果，在打开密封件 44 时，皮肤消毒剂组合物通过开口 48 进入涂药器 50 的内部。涂药器 50 可由多种材料制成，如泡沫、非织造纤维状物质、机织或编织结构、缝编织物等。

可优选涂药器 50 由通过例如吸收、吸附等来保持流体的一种或多种材料制成。可能优选的材料的一个例子为聚氨酯开口泡沫。

然而，可优选涂药器 50 由能够使流体通过其中的泡沫垫构成。在有些情况下，优选涂药器 50 由具有相对亲水性的泡沫构成。亲水性泡沫可具有例如最小为 35 达因/厘米的表观表面能。甚至更高的表观表面能对于一些皮肤消毒剂组合物可能是合乎需要的，例如，可优选最小为 40 达因/厘米的表观表面能。然而，优选用作本发明涂药器的亲水性泡沫具有最小为 45 达因/厘米的表观表面能，或者最低为 50 达因/厘米。在有些情况下，优选亲水性泡沫为可被去离子水润湿的(从而具有例如

最低为 70 达因/厘米的表观表面能)。除非另有陈述, 表观表面能根据本文中所述的“Apparent Surface Energy Test”方法测定。

令人惊讶地是, 用于含水皮肤消毒剂组合物的亲水性泡沫提供与常规的疏水性泡沫相比的优异的抗菌效力。类似的效力增强对于使用泡沫擦洗刷的含水消毒剂应用可能是潜在的, 例如, 用于消毒临床医生(例如, 医生、护士等)的手。

优选分配末梢 46 中的开口 48 与涂药器 50 的外表面之间的最短距离通常是一致的。开口 48 与涂药器 50 的外表面之间的最短距离的一致性可以减少在分配皮肤消毒剂组合物过程中皮肤消毒剂组合物从涂药器 50 滴落的倾向。

控制分配末梢 46 中开口 48 的大小和分布以优选均匀地填充涂药器 50 也是有用的。开口 48 的适当的尺寸可为例如 5 毫米(mm)到 6.5 mm。开口 48 的大小和分布可根据许多因素而改变, 例如, 围绕分配末梢 46 的涂药器 50 的孔隙度和表观表面能、容器 20 内的皮肤消毒剂组合物的粘性和表面张力、末梢 46 中开口 48 的数目等。

涂药器 50 可根据皮肤消毒剂组合物分配器 10 的预定用途的不同而采取许多不同的形状。涂药器 50 的一个适当的形状可为例如图 5 中所述的圆形圆柱状。可优选柱体为所述的正圆柱体, 虽然也可提供斜圆柱体。

用于本发明的皮肤消毒剂组合物分配器的涂药器形状的另一种变体在图 6 中描述。描述为是皮肤消毒剂组合物分配器 110 的一部分的涂药器 150 为在每个端部具有圆形基底的截头圆锥体形式。

用于本发明的皮肤消毒剂组合物分配器的涂药器形状的又一种变体在图 7 和 8 中描述。皮肤消毒剂组合物分配器 210 的涂药器 250 包

括由边缘表面 254 分开的两个相对的主表面 252。边缘表面 254 可如所示为扁平的，虽然其它边缘轮廓也可用于代替所示的扁平轮廓。

图 8 说明用于本发明的皮肤消毒剂组合物分配器的涂药器的另一种可能的特征。容器 220 为长形的，使得其沿着其长度限定了纵轴 212。虽然主表面 252 可位于通常与轴 212 平行的平面内，但是优选主表面 252 位于不与容器 220 的纵轴 212 平行的平面内。所示的涂药器 250 的主表面 252 是倾斜，以与图 8 中的纵轴 212 形成角度 β 。角度 β 可为例如最小 2.5 度，优选最小为 5 度（虽然这在某些程度上取决于涂药器 250 的长度和连接于其上的容器 220 的形态）。

当涂药器的主表面如本文中所述的位于平面内或限定一平面时，应该理解该主表面本身不必是平面。相对地，主表面可以略微偏离真正的平面，例如，其可为略弯曲形、波浪形、或包括偏离真正平面的多种其它偏离形式。

提供具有倾斜主表面 252 的涂药器 250 的可能的优点在于，当在例如患者的皮肤上使用的过程中，当表面 252 扁平地停留在皮肤上时，容器 220（其起到手柄的作用）与患者的皮肤保持有间隔。结果，可以在使用者的手与患者的皮肤之间提供间距。该间距可以减少使用者的手与患者的皮肤之间接触的可能性，从而改善使用皮肤消毒剂组合物分配器 210 的无菌技术。如果涂药器 250 是柔软的和/或适形的（例如泡沫），则倾斜主表面 252 通常不会阻止分配器 210 被用于将皮肤消毒剂组合物分配到身体开口例如阴道、直肠等中。

在参考图 7 和 8 可进行描述的涂药器的变体中，涂药器设计的一种变体可包括以不同的角度从纵轴 212 倾斜的主表面。在另一种变体中，一个主表面可位于与纵轴 212 平行的平面内，而另一个主表面相对于纵轴 212 倾斜。

当容器 220 为长形的管形时, 优选主表面 252 布置为使得由容器 220 定义的纵轴 212 不与主表面 252 的一个或其两者交叉。

图 9 描述用于皮肤消毒剂组合物分配器的涂药器的另一种变体。皮肤消毒剂组合物分配器 310 的涂药器 350 包括两个主表面 352, 在所述的实施方案中, 主表面 352 通常彼此平行。下表面 352 位于与由容器 320 定义的纵轴 312 形成角度 α 的平面内。倾斜涂药器 350 可用于在容器 320 内皮肤消毒剂组合物的分配过程中提供在容器 320 上的使用者的手和患者的皮肤之间的间距。角度 α 可优选为最大 15 度, 在有些情况下最大为 10 度。在该范围的相对低的端值, 优选角度 α 最小为 5 度。

图 10 描述本发明的皮肤消毒剂组合物分配器的一些实施方案的另一种非必要的特征。皮肤消毒剂组合物分配器 410 在一端包括涂药器 450。然而, 涂药器 450 位于套管 460 中。优选套管 460 由容器 420 内的皮肤消毒剂组合物所不能渗透的材料(例如, 薄膜等)制成。结果, 当涂药器 450 位于套管 460 内时, 在将皮肤消毒剂组合物递送到涂药器 450 时, 从涂药器 450 溢出的任何皮肤消毒剂组合物都被保持在套管 460 内。

此外, 套管 460 可被使用者抓住, 用于刺穿密封件并将消毒剂组合物分配到涂药器中。然后可除去套管 460 以露出涂药器。用这样的方式, 容易为涂药器填充消毒剂组合物而涂药器不被使用者的手所污染。

优选套管 460 在期望将其除去之前保留在涂药器 450 的周围。套管的保留可通过将套管 460 的大小定为紧密地适合于涂药器 450 而实现。或者, 套管 460 可以包括点焊、粘合剂、或有助于在期望将其除去之前保留套管 460 在涂药器 450 上的其它材料/结构。

在将套管 460 用于皮肤消毒剂组合物分配器 410 的一种方法中, 通过任何适当的技术将容器 420 内的皮肤消毒剂组合物分配到涂药器 450 中(例如, 挤出容器 420, 使皮肤消毒剂组合物在重力下流到涂药器 450 中等)。从涂药器 450 滴落的任何皮肤消毒剂组合物被接收在套管 460 内。在从容器 420 分配皮肤消毒剂组合物之后, 可将套管 460 和位于其中的涂药器 450 压缩和取出。通常, 压缩和取出的顺序会引起基本上所有的皮肤消毒剂组合物返回到涂药器 450 中(特别是在涂药器 450 由亲水性泡沫构成时)。然后, 可以将套管 460 从涂药器 450 除去, 然后准备用于对患者分配皮肤消毒剂组合物。设计以刚刚所述的方式使用的套管优选为挠性的, 以允许如刚刚所述的涂药器 450 的压缩。在某些情况中, 例如较小面积的术前准备, 可能期望使用套管从保留在套管中的涂药器挤出一些消毒剂组合物。

优选套管 460 的体积至少与容器 420 中的皮肤消毒剂组合物的体积同样大。通常, 虽然不必需, 套管 460 的体积是容器 420 中皮肤消毒剂组合物的体积的至少 200%。可优选套管 460 的体积为容器 420 内的皮肤消毒剂组合物的体积的至少 300%。套管的体积使用完全插入到没有连接分配末梢的直立套管中的空涂药器垫测量。记录可以刚好装满套管的水的质量并假定 1 g/cm^3 的密度将其转化为体积。套管的体积不应太大以免套管妨碍分配器的致动。例如, 在一些实施方案中, 将分配末梢 46 相对于容器旋转以打开分配孔密封件 44。延伸到容器上太远的套管将使得不方便做到一只手抓住覆盖涂药器垫的套管和另一只手抓住容器而不会无意中抓住套管。

此外, 需要指出的是, 优选套管 460 在面对容器 420 的端部打开以便套管 460 可以保留任何过量的消毒剂组合物并且容易地除去。此外, 套管 460 中的开口允许杀菌剂气体(例如, 环氧乙烷)进入和对泡沫进行灭菌并且在灭菌完成之后容易地通过通风除去。

分配器 410 上的覆盖有套管 460 的涂药器 450 可进一步地包装在

杀菌剂如环氧乙烷能够渗透的外部包装如袋、小包、盒等中。这样，可以将分配器 410 的整个外部灭菌。在使用时，临床医生除去外包装并且将覆盖有套管的涂药器 450 无菌地递送到无菌区域。将容器 420 中的消毒剂组合物释放到涂药器 450 中并通过按压覆盖有套管的涂药器 450 (如有必要)进行分配。最后，除去套管 460 并使用涂药器 450 将消毒剂施用于患者，容器 420 起到手柄的作用。

在其中涂药器和分配末梢与容器为螺纹接合或滑动接合的实施方案中，优选套管 460 足够硬，以阻止在致动过程中被机械装置绊住。对于由低密度聚乙烯制成的套管，套管厚度可为例如大于 50 微米，更优选大于 75 微米，最优选大于 85 微米。

试验规程

以下试验规程可用于测定本发明上述讨论到的物理性能。

气态环氧乙烷渗透性试验 (GASEOUS ETHYLENE OXIDE PERMEABILITY TEST)

使用以下方法测量环氧乙烷(ETO)在规定时间内通过给定单位面积的不同聚合物薄膜的渗透性。将已知厚度的薄膜夹在两个玻璃试验室(在底部直径为 1.6 英寸(4.06 cm))之间，试验室在两侧用 O 形圈密封于薄膜。在 60 psi (0.41 MPa)的压力下将 100% ETO 的缸置于薄膜上游并允许 ETO 以缓慢的 10 ml/hr 流过上游室，而下游室用 40 ml/hr 的通过炭吸附管的氮气吹扫 2 小时。8 mm×100 mm 的炭管包含两部分的 20228 ORBO 椰子壳炭，前面部分(400 mg)和后面部分(200 mg)，购自 Supelco, Bellefonte, Pa。

理想地，ETO 被截留在前面部分上。分析后面部分以表明如果不是全部的至少大部分 ETO 在前面部分中。如果在后面部分中发现显著的 ETO (>10%)，则表明管为过载的，并且有一些 ETO 已经通过。

从样品管除去各自部分并用 2.0 mL 丙酮提取超过 2 小时, 以使 ETO 解吸。

通过使用以下设备和条件的气相色谱法(GC)分析提取液:

仪器: Agilent Technologies 6890 GC 或 5890 GC 或等同物

柱: Agilent HP-INNOWAX 30m×0.25mm 0.5μ 膜

载气: 氦气, 1.6 mL/min

注射量: 1μL, 分流 1/20 (200℃)

升温程序: 30℃(保持 4 min), 然后以 20℃/min 升温到 240℃(保持 10 min)

检测器: 火焰离子化(240℃)

在这些条件下, 洗脱的环氧乙烷为 2.0 +/-0.1 分钟的峰。通过在室温和室压下收集已知量的环氧乙烷气体制备 ETO 的参考液。将其注射到包含已知量的丙酮的密封小瓶中, 其在丙酮中极易溶解。通过用丙酮连续稀释这个标准溶液制备已知浓度的一系列标准溶液。

将标准品在与样品提取物一样的条件下注射, 以建立峰面积对 ETO 浓度的校准曲线。通过将峰面积值插入在该曲线上估算的样品浓度。因此, $\text{ETO 渗透性}(\text{mL/hr/in}^2) = (\text{ETO 提取物浓度} \times (\text{mL 气体/mL 溶液})) \times (\text{提取液体积}(\text{mL})) / (\text{薄膜面积}(\text{in}^2)) \times (\text{测试时间}(\text{小时}))$,

其中:

提取液体积=2 mL,

薄膜面积=1.227 in² (7.916 cm²),

测试时间=2 小时。

将 ETO 渗透性从 mL ETO/hr/in² 转化为 mL ETO/hr/cm²。然后使用 ETO 密度等于 0.882g/cc, 将 ETO 渗透性转化为 mg ETO/hr/cm² 并除以薄膜厚度(微米), 得到 mg ETO/hr/cm²/μm。

气态环氧乙烷残余物试验 (GASEOUS ETHYLENE OXIDE RESIDUALS TEST)

使用 0.48 cm 的密封线宽度从表 Ia 中列举的前 12 种薄膜构造小的 (3 in (7.62 cm) × 5 in (12.70 cm)) 双重热封小袋。为小袋填充 25 ml 的自来水并在 3M STERTVAC 4XL ETO 灭菌器, 3M, St. Paul, MN 中经过标准的 ETO 灭菌循环。灭菌循环为在 37℃ 暴露于 ETO 下 4.5 小时, 2.25 小时的曝气时间。

将小袋的内容物取出并使用 Biotest Laboratories, Inc. Minneapolis, MN 的 ANSI/AAMI/ISO 10993-7 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 7: Ethylene oxide sterilization 和 ANSI/AAMI St30: Determining Residual Ethylene Chlorohydrins and Ethylene Glycol in Medical Devices 分析 ETO 剩余和转化产物 2-氯乙醇(ECH)和乙二醇(EG)。结果报告为百万分率(ppm)。

表观表面能试验

测量表面能的方法为 AATCC Test Method 118-1983, 有如下所述的改进。根据这种改进的试验方法测量的表面能在本文中称为“表观”表面能。改进的 AATCC 试验方法 118-1983 通过评价涂药器对抗被一系列选择的甲醇/水混合物润湿的抵抗性测定织物或泡沫的表面能。通过在涂药器抵抗性试验中采用甲醇和水的多种混合物, 可以实现一定范围的表面能的测量。从 Handbook of Chemistry and Physics, 第 56 版, 第 F-42 页, CRC Press 给出的数据外推表面张力值, 通过将数据绘图并使用下式产生回归曲线: 表面张力 $= -0.0000777x^3 + 0.0163756x^2 - 1.3499137x + 71.1475488$, 其中 x = 甲醇的体积%。

甲醇/水混合物的组成和它们的代表性的表面张力如下：

混合液编号	甲醇/水的体积%	表面张力(达因/cm, 20℃)
1	80/20	28
2	70/30	30
3	57/43	33
4	46/54	36
5	39/61	39
6	32/68	42
7	27/73	45
8	24/76	47
9	20/80	50
10	14/86	55
11	9/91	60
12	0/100	72

试验方法如下。将涂药器泡沫材料的样品放置为使得试验用主表面为水平的。为方便起见，试验在 23-25℃(室温)下在约 50%相对湿度下进行。使用 AATCC 118-1983 的方法，不同之处在于从以上所示的最低表面张力试验液体开始，将五滴试验液体轻轻地置于涂药器的表面上。指出的是将液滴置于表面上，即，不允许落在表面上或撞击表面。如果涂药器不是均质的(例如，为层压体或其它非均质的结构)，将试验液体置于面对浸渍消毒剂组合物的表面上的不同位置。如果五滴中的三滴在 60 秒内进入涂药器，则使用下一个更高表面能的试验液体。当至少 3 滴保留在涂药器表面上时，将表观表面能记录为具有至少 3 滴吸收的最高编号的液体的值。为了使液体润湿表面，液体的表面张力必须小于固体的表面能。表观表面能的更精确测定可以通过制备具有介于上表中所示那些编号的流体中间的表面张力的流体进行。)

人皮肤的抗菌活性

在与 ASTM Test Method E-1173-Standard Test for Evaluation of a

Pre-operative Skin Preparation 相似的方法中检查两种制剂的抗菌活性，不同之处在于将组合物施用于健康志愿者的后背(认为是“干燥的”位置)并且没有如 ASTM 方法部分 7.1 中提出的基线细菌群落计数那么高。预备液总是与根据生产商说明书的 BETADINE Surgical Scrub (7.5%聚乙烯吡咯烷酮-碘，Purdue Frederick Company, Norwalk, CT) 和 BETADINE Surgical Solution (10%聚乙烯吡咯烷酮-碘“涂剂”，Purdue Frederick Company, Norwalk, CT) 的 2 步应用相比较。所有的研究都是随机分组设计。

在研究日(Study Day)，取得两个基线微生物计数的样本，一个取自上背和一个取自下背，在脊柱的相对侧。将试验制剂和对照在背上随机分布，通常为上背有四个，下背有四个。在施用完成之后 2.0 分钟，从所有的位置取样，测定残留的细菌。如实施例 5 中所述，制剂使用两种海绵中的每一种施用，在涂药器末梢上的 Sponge No 3 和在海绵棒上的 Sponge No 4。通过使用中等压力往复运动 30 秒(大约 30 次)简单地涂抹 2×5 英寸(5.08×12.7 cm)的条纹施用预备液。BETADINE Surgical Scrub 和 BETADINE Surgical Solution 根据生产商说明书施用。简而言之，BETADINE Surgical Scrub 的施用使用饱和纱布擦洗 5 分钟，然后擦掉；BETADINE Surgical Solution 以从中心向外的螺旋形式施用。

使用至少 8 名主体以符合 ASTM 试验方法 E1 173 的部分 8.2-8.3。所有的主体避免使用抗菌产品至少 2 周。测定每种组合物的从基线的平均对数减少。如果试验了多个位置，测定每个位置的对数减少。结果报告为平均对数减少(对数减少值的数字平均值)。

指出的是首先根据 ASTM 试验方法 E1 173-93 部分 6.7 确定试验的每种制剂的适当的中和剂。对于大多数的聚合物系统，使用以下的中和样品溶液：0.4 g 磷酸二氢钾、10.1 g 磷酸氢二钠、1.0 g 得自 Union Carbide Corp., Houston TX 的 TRITON X100 表面活性剂、4.5 g 卵磷脂(CAS#8002-43-5，得自 Fisher Scientific, Fairlawn, NJ，目录编号

03376-250)、45.0 g 吐温 80 (ICI)、1.0 g 硫代硫酸钠和去离子水, 以得到 1 升的总体积。样品溶液的制备通过将所有的组分加在一起并在搅拌下加热到约 60°C 直到溶解。然后将其置于容器中并且蒸汽灭菌。

词汇表

缩写	化学说明
EVOH	乙烯-乙烯基醇
PETG	聚对苯二甲酸乙二醇酯, 改性的
PP	聚丙烯
HDPE	高密度聚乙烯
PVDC	聚-1,1-二氯乙烯
PET	聚对苯二甲酸乙二醇酯
EVA	乙烯-乙酸乙烯酯
ETO	环氧乙烷
ECH	2-氯乙醇
EG	乙二醇
CXA	共挤出的粘合剂

实施例

实施例 1

使用上述的气态环氧乙烷渗透性试验评价不同厚度的市售热塑性薄膜的 ETO 渗透性。对评价的更多可用的薄膜中的二十九个的说明在表 Ia 中表示, 薄膜厚度和 ETO 渗透性试验的结果在表 Ib 中表示。

从两个瓶的每一个切取样品圆。一个瓶子由 HDPE (购自 Solvay Polyethylene North America, Houston, TX 的 FORTIFLEX B53-35H-011 natural) 制成, 另一个瓶子为 PP/EVOH/PP/PP 并且用于装调味番茄酱(购自 H. J. Heinz, Pittsburgh, PA)。样品使用气态环氧乙烷渗透性试验评价。样品的厚度和 ETO 渗透性试验的结果在表 Ib 中表示。

表 1a: 对可购得的薄膜的说明

薄膜编号	产品名称	化学说明	来源, 地址
1	OXYSHIELD OEB	尼龙/EVOH/尼龙	Allied Signal, Morristown, NJ
2	OXYSHIELD OEB	尼龙/EVOH/尼龙	Allied Signal, Morristown, NJ
3	OXYSHIELD OEB-R	尼龙/EVOH/尼龙	Allied Signal, Morristown, NJ
4	OXYSHIELD OUB-R	尼龙/EVOH/尼龙	Allied Signal, Morristown, NJ
5	ACLAR 33C	氟聚合物	Allied Signal, Morristown, NJ
6	ACLAR 33C	氟聚合物	Allied Signal, Morristown, NJ
7	ACLAR 22A	氟聚合物	Allied Signal, Morristown, NJ
8	ACLAR 22A	氟聚合物	Allied Signal, Morristown, NJ
9	ACLAR 11A	氟聚合物	Allied Signal, Morristown, NJ
10	ACLAR 11A	氟聚合物	Allied Signal, Morristown, NJ
11	PACUR 6763	PETG	Pacur, Oshkosh, WI
12	PACUR 6763	PETG	Pacur, Oshkosh, WI
13	360 HB-2	取向的 PP	QPF, Streamwood, IL
14	250 HB-2	取向的 PP	QPF, Streamwood, IL
15	225HBHE	取向的 PP	QPF, Streamwood, IL
16	BARRIALON 26	HDPE/PVDC/HDPE	Phoenix Film, Clearwater, FL (经销商) Asahi Chemical Industry Co., Tokyo, Japan
17	BARRIALON 50	PVDC	Phoenix Film, Clearwater, FL (经销商) Asahi Chemical Industry Co., Tokyo, Japan
18	BARRIALON 56	PP/PVDC/PP	Phoenix Film, Clearwater, FL (经销商) Asahi Chemical Industry Co., Tokyo, Japan
19	3M DMT Clear	PET	3M, St. Paul, MN
20	Film Plus	HDPE/PET/HDPE	Loparex, Inc., Willowbrook, IL
21	3M SCOTCHPAK 135	PET/EVA	3M, St. Paul, MN
22	CAPRAN DF	尼龙	Allied Signal, Morristown, NJ
23	CAPRAN EMBLEM 2500	双轴取向的尼龙	Allied Signal, Morristown, NJ
24	PET-SiOx	PET/氧化硅	Phoenix Film, Clearwater, FL (经销商) Asahi Chemical Industry Co., Tokyo, Japan
25	ACLAR 22C	氟聚合物	Allied Signal, Morristown, NJ
26	SCOTCHPAK 29312	PET/EVA	3M, St. Paul, MN
27	SCOTCHPAK 6	PET/LDPE	3M, St. Paul, MN
28	SCOTCHPAK 33	PET/EVA	3M, St. Paul, MN
29	BARRIALON 25	PVDC/HDPE	Phoenix Film, Clearwater, FL (经销商) Asahi Chemical Industry Co., Tokyo, Japan

表 Ib: 薄膜厚度和环氧乙烷渗透性试验的结果				
薄膜编号	厚度		ETO 渗透	
	密耳(微米)	ml ETO/hr/in ² (ml ETO/hr/cm ²)	mg ETO/hr/ cm ²	mg ETO/hr/ cm ² /微米
1	0.60(15.24)	0.085(0.0132)	11.620	0.762
2	1.00(25.40)	0.062(0.0096)	8.476	0.334
3	1.00(25.40)	0.013(0.0020)	1.777	0.070
4	1.00(25.40)	0.009(0.0014)	1.230	0.048
5	0.78(19.81)	0.028(0.0043)	3.830	0.193
6	2.00(50.80)	0.017(0.0026)	2.324	0.046
7	0.75(19.05)	0.012(0.0019)	1.640	0.086
8	3.00(76.20)	0.111(0.0172)	15.175	0.199
9	1.00(25.40)	0.018(0.0028)	2.461	0.097
10	0.60(15.24)	0.016(0.0025)	2.187	0.144
11	10.00(254.00)	0.015(0.0023)	2.051	0.008
12	5.00(127.00)	0.047(0.0073)	6.425	0.051
13	0.80(20.32)	0.047(0.0073)	6.425	0.316
14	1.22(30.99)	0.058(0.0090)	7.929	0.256
15	1.36(34.54)	0.022(0.0034)	3.008	0.087
16	2.60(66.04)	0.009(0.0014)	1.230	0.019
17	2.00(50.80)	0.002(0.0003)	0.273	0.005
18	2.40(60.96)	0.018(0.0028)	2.461	0.040
19	1.50(38.10)	0.001(0.0002)	0.137	0.004
20	总计: 3.00(76.20) 分层: 0.75/1.50/0.75(19.05/ 38.10/19.05)	0.010(0.0016)	1.367	0.018
21	0.86(21.84)	0.001(0.0002)	0.137	0.006
22	1.00(25.40)	0.001(0.0002)	0.137	0.005
23	0.98(24.89)	0.001(0.0002)	0.137	0.005
24	0.48(12.19)	0.001(0.0002)	0.137	0.011
HDPE 瓶 ¹ 样品	80.00(2030)	0.015(0.0023)	2.05	0.0032
PP/EVOH/PP/PP 瓶 ² 样品	60.00(1520)	0.077(0.012)	10.5	0.021

¹HDPE 瓶从得自 BP Solvay Polyethylene North America, Houston, TX 的 FORTIFLEX B53-35H-011 natural 吹制。样品从瓶上切得。

²PP/EVOH/PP/PP 瓶为购自 H. J. Heinz Company, Pittsburgh, PA 的 Heinz Ketchup。样品从瓶上切得。

总体上, 上述数据表明, 屏障薄膜厚度的增加降低杀菌剂气态环氧乙烷的渗透性。然而, 在相同化学类别的不同材料之间似乎有差异。例如, 薄膜 5-10 表现出显著的渗透性差异, 虽然它们属于相同的一般化学类别。这可能与结构中的主要屏障层(氟化热塑料层)的厚度、和/或主要屏障层和/或其它层的结晶度有关系。通常, 薄膜结构 7、11、17、19、和 21-24 表现最好, 渗透性值小于或等于 $0.011 \text{ mg/ETO/hr/cm}^2/\text{微米}$ 。另外, 显而易见, 非常厚的 HDPE (>2000 微米) 具有相对低的环氧乙烷渗透性。

实施例 2

使用试验规程中所述的气态环氧乙烷残余物试验对由十二种不同厚度的市售热塑性膜构造的十二个小袋的内容物分析 ETO、ECH、和 EG。

对薄膜的说明在表 1a 中表示, 薄膜厚度和试验的结果在表 2 中表示。

表 2: 薄膜厚度、小袋中水的体积、和残余物					
薄膜编号	厚度 密耳(微米)	水的体积(ml)	残余物		
			ETO(ppm)	ECH(ppm)	EG(ppm)
20	3.00(76.20)	45	20	ND ¹	ND
12	5.00(127.00)	30	ND	ND	ND
9	1.00(25.40)	57	ND	ND	ND
6	2.00(50.80)	50	15	ND	ND
25	3.00(76.20)	40	1	ND	ND
26	3.95(100.33)	40	34	ND	ND
27	2.40(60.96)	40	ND	ND	ND
28	4.00(101.6)	40	ND	ND	ND
16	2.60(66.04)	15	7	ND	ND
29	1.00(25.40)	15	4	ND	ND
3	1.00(25.40)	25	5	ND	ND
4	1.00(25.40)	25	9	ND	ND

¹ND 表示不能检测到。检测极限为百万分之一。

材料选择基于找到具有极低的或不能检测的 ETO、ECH、或 EG 水平的薄膜。发现气态环氧乙烷渗透性试验和气态环氧乙烷残余物试验在 0 到 0.93 ml ETO/hr/cm² 的渗透性范围内相关性非常好。因此使用更简单的气态环氧乙烷残余物试验鉴定材料。

实施例 3

将十一个在一端密封的共挤出三层管(由 Teel Plastics Company, Baraboo, WI 生产)填充给定体积的水。管的外径为 19 mm, 长度 16.8 cm。将由 HDPE 轧制的实心塑料塞用 SCOTCH Weld DP 100 粘合剂(购自 3M)粘合在未密封的端部中。将填充的管在 3M STERTVAC 4XL 100% ETO 灭菌循环中在 37°C 下灭菌 4.2 小时, 并曝气 2.2 小时。将水从管中取出并如实施例 2 所述进行分析。管的化学说明、厚度、大小和对已知体积的经 ETO 灭菌的水的分析结果在表 3 中报告。

另外, 从 HDPE 轧制两个单层的 HDPE 管样品得自 Norden Pac International, Kalmar, Sweden)和两个塑料安瓿(长度 4 英寸(10.2 cm)、内径 0.74 英寸(1.88 cm)、壁厚如表 3 中所示)。对管和安瓿填充水, 灭菌, 并将水以类似于三层管的方式进行分析。

结果也在表 3 中表示。

表 3: 共挤出的管的描述和对 ETO 灭菌水的分析结果						
管编号	化学说明	厚度(微米)	水的体积 (ml)	残余物		
				ETO(ppm)	ECH(ppm)	EG(ppm)
1	HDPE ³ /CXA ³ /PET ¹	533.4/50.8/76.2	45	1	ND ⁵	ND
2	HDPE/CXA/PET ¹	482.6/50.8/127.0	45	1	ND	ND
3	HDPE/CXA/PET ¹	304.8/50.8/177.8	45	1	ND	ND
4	HDPE/CXA/PET ¹	254.0/50.8/228.6	45	1	ND	ND
5	HDPE/CXA/PET ²	533.4/50.8/76.2	45	63	1	2
6	HDPE/CXA/PET ²	482.6/50.8/127.0	45	ND	ND	ND
7	HDPE/CXA/PET ²	304.8/50.8/177.8	45	ND	ND	ND

8	HDPE/CXA/PET ²	254.0/50.8/228.6	45	ND	ND	ND
9	HDPE/Admer ⁵ /PET ²	203.2/50.8/152.4	40	ND	ND	ND
10	HDPE/Admer/PET ²	254.0/50.8/152.4	40	ND	ND	ND
11	HDPE/Admer/PET ²	304.8/50.8/152.4	40	ND	ND	ND
12	HDPE ⁷	432.0	40	301	ND	ND
13	HDPE ⁷	432.0	40	317	ND	ND
14	HDPE 安瓿	2540.0	40	0.45	ND	ND
15	HDPE 安瓿	3175.0	40	ND	ND	ND

¹PET 购自 Eastman Chemical Co., Kingsport, TN。

²PET 为购自 3M, St. Paul, MN 的 DMT Clear Polyester。

³HDPE 为购自 Phillips Marlex, Houston, TX 的 Polyethylene HHM 5202。

⁴CXA(共挤出粘合剂)为购自 E.I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE 的 BYNEL 2169 酸酐-改性的乙烯丙烯酸酯。

⁵Admer 为购自 Mitsui Chemicals America, Inc., Purchase, NY 的 ADMER AT1614A Adhesive。

⁶ND 是指不能检测到。检测极限为百万分之一。

⁷HDPE 管得自 Norden Pac International, Kalmar, Sweden。

这些实施例证明, 由 PET 和 HDPE 制成的结构提供优异的 ETO 屏障。这些结构还是半透明的或透明的, 并且是相对薄的和相对低成本的。相对薄的聚乙烯瓶(17 密耳(432 微米))具有高水平的环氧乙烷(超过 300 ppm)。然而, 壁厚大于 2500 微米的 HDPE 安瓿证明是优异的化学杀菌剂环氧乙烷的屏障。指出的是, 这与实施例 1 的结果一致, 其表明相对厚的 HDPE 是有效的环氧乙烷屏障。

实施例 4: 陶瓷屏障

从 CCL Ind., Don Mills, Ontario, Canada 的部门 CCL Container 得到几种 CERAMIS 管。管的内径为 0.88 in (2.2 cm), 长度(从管的颈部基底量到端部测量的)为 4.52 in (11.48 cm), 由表 4a 中所述多层构造的层

压体制成。

表 4a: 对层压管结构的层和厚度的说明		
层数	说明	厚度(微米)
1	共挤出的聚乙烯薄膜(管内层)	150
2	Lacquer laminate	4
3	PET SiOx(Ceramis™)	12
4	Lacquer laminate	4
5	共挤出的聚乙烯薄膜(管外层)	11

管的一端为颈部。评价了两种颈部设计：1)具有螺纹的鼻状末梢和 2)具有#16 颈部的较大开口(螺纹末梢的内部口径为 0.313 in (0.795 cm)，外螺纹径为 0.469 in (1.19 cm))。将箔层压体的屏障薄膜热焊接于一些管的颈部端部，而在另外的管的端部放置匹配的带螺纹的盖塞。

然后通过与颈部相对的端部为管填充约 26 ml 的水并用棒式热封机热封。CERAMIS 管都是透明的，允许观察液面。

将管在 3M STERIVAC 4XL 环氧乙烷灭菌器中灭菌，使用滤毒罐 4-134 和 37℃的循环。消毒器的室的容积为 115 升。通过 4-134 滤毒罐递送环氧乙烷(127 g)，得到 1104 mg/l 的 ETO 剂量。在循环完成后的不到一小时内将管取出(极少的曝气时间)并在试验之前用干冰填充。

检查管的环氧乙烷(ETO)、2-氯乙醇(ECH)和乙二醇(EG)的水平。样品根据 Biotest Laboratories, Inc. Minneapolis, MN 的 ANSI/AAMI/ISO 10993-7 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 7: Ethylene oxide sterilization 和 ANSI/AAMI ST30: Determining Residual Ethylene Chlorohydrins and Ethylene Glycol in Medical Devices 进行检验。还使用得自 CCL 的#16 末梢和箔密封的箔层压体管用于比较。还对填充有水但是未进行灭菌的对照管进行试验以确认没有 ETO、

ECH 和 EG。

试验结果在表 4b 中表示。

表 4b: 管中的残余物			
管的说明	环氧乙烷(ppm)	2-氯乙醇(ppm)	乙二醇(ppm)
鼻状—没有用盖塞密封	10	ND ¹	ND
	9	ND	ND
	9	ND	ND
	10	ND	ND
	10	ND	ND
	7	ND	ND
	7	ND	ND
	6	ND	ND
	12	ND	ND
	13	ND	ND
平均	9.3	ND	ND
# 16 颈部 w/密封件—没有盖塞	6	<1	<1
	7	<1	<1
	6	<1	<1
	6	<1	<1
	7	<1	<1
平均	6.4	<1	<1
CCL CERAMIS #16 用箔密封件 和盖塞	4	<1	<1
	3	<1	<1
	3	<1	<1
	4	<1	<1
	4	<1	<1
	4	<1	<1
平均	3.6	<1	<1
CCL 箔管	3	<1	<1
	3	<1	<1
	3	<1	<1
	3	<1	<1
	3	<1	<1
平均	3	<1	<1
对照	<1	<1	<1
	<1	<1	<1
	<1	<1	<1
平均	<1	<1	<1

¹ND 表示不能检测到。检测极限为百万分之一。

结果表明, CERAMIS 层压体是优异的环氧乙烷屏障。在管端部的箔密封件和盖塞的组合看来似乎提供最小的环氧乙烷向管中的侵入, 其水平可与箔管相比较。

实施例 5

使用试验规程中所述的表观表面能试验方法评价七种海绵的表观表面能, 这些海绵为市售的或可作为分配器的一部分得到。

表 5a 包含海绵的说明; 表 5b 包含海绵的表观表面能。

表 5a: 海绵的说明			
海绵 编号	商品名/ 通用名	说明	来源, 地址
1	Illbruck Sponge	Foam # 2 的粘结形式 压缩 2.5:1	Illbruck Inc., Minneapolis, MN
2	Illbruck Sponge	P90Z 网状的、开口、挠性的聚酯 型聚氨酯海绵; 孔径大小=80-100 ppi; 密度=1.9 lb/ft ³ ; 在 25%压缩 时压缩力=0.25 psi, 在 65%压缩 时为 0.45 psi	Illbruck Inc.
3	Wilsorb 聚氨酯海 绵	挠性的开口、聚酯、聚氨酯泡沫; 密度=1.8 lb/ft ³ (ASTM3574); 在 25%压缩时的压缩力=0.56 psi, 或在 65%压缩时为 0.81psi; 孔径 大小=85 ppi	Illbruck Inc.
4	QFC-90SW 海绵棒	网状的开口聚氨酯	QFC Industries, Arlington, TX
5	Allegiance-目录编 号 4463	泡沫	Allegiance, McGaw Park, IL
6	Previal FX-目录编 号 4vail-FX		Allegiance
7	Pharmaseal Scrub Care Surgical Scrub Brush 海绵, 目录 编号 4454A	网状的开口聚氨酯海绵	Baxter Healthcare Corp., Pharmseal Div., Valencia, CA

表 5b: 海绵的表观表面张力	
海绵编号	表观表面张力(达因/cm, 23°C)
1	33
2	30
3	超过 72(被去离子水润湿)
4	30
5	30
6	低于 28(流体 1 不能润湿)
7	33

当在 23°C 检验时, 发现试验的用于为患者的皮肤或临床医生的手消毒的市售海绵(海绵编号 1、2、4、5、6、和 7)具有小于或等于 33 达因/cm 的表观表面能。发现亲水性海绵(海绵编号 3)在 23°C 试验时具有大于水的表观表面能(72 达因/cm)并且比 33 达因/cm 大得多。

实施例 6

使用试验规程中的人皮肤抗菌活性试验用亲水性海绵(实施例 5 中的海绵编号 3)和疏水性海绵(海绵编号 4)对人志愿者的皮肤施用表 6a 中的制剂 A 和 B。

表 6a: 消毒剂制剂			
组分	CAS No.	制剂	
		A(重量%)	B(重量%)
丙烯酸酯聚合物 ¹		5.00	5.00
聚乙烯吡咯烷酮-碘 USP ²		7.50	7.50
乳酸 ³	79-33-4	5.00	5.00
马来酸 ⁴	617-48-1	2.00	2.00
Brij 700 ⁵	9005-00-9	1.40	0.75
MACKAM 50-SB ⁶	68139-30-0	0.00	1.25
CRODAPHOS SG ⁷	73361-29-2	1.00	0.00
AMMONYX LMDO ⁸	保密	0.75	0.00
水		77.35	78.50
pH		35.-4	35.-4

¹ 胺氧化物聚合物(硬脂酰基甲基丙烯酸酯(10%)/甲基丙烯酸异丁基酯(20%)/二甲氨基甲基甲基丙烯酸酯的胺氧化物/甲基丙烯酸甲酯

(20%)), 购自 3M, St. Paul, MN。

² 聚乙烯吡咯烷酮-碘 USP, 购自 BASF Corporation, Mt.Olive, NJ。

³ 乳酸, High Pure 88, USP, 购自 Purac America, Lincolnshire, IL。

⁴ 马来酸, DL, 购自 Universal Preserv-a-Chem, Edison, NJ。

⁵ BRIJ 700 steareth-10 购自 ICI, Wilmington, DE。

⁶ MACKAM 50-SB 可可酰胺基丙基羟基磺基甜菜碱, 购自 McIntyre Group Ltd., Unversity Park, IL。

⁷ CRODAPHOS SG PPG-5-Ceteth-10 磷酸酯, 购自 Croda, Inc., Parsippany, NJ。

⁸ AMMONYX LMDO 月桂酰胺基丙基二甲胺氧化物, 购自 Stepan, Northfield, IL。

将原始数据转化为 Log₁₀ 菌落形成单位(CFU)/cm²。通过从复本的基线对数计数的平均值减去预备液制剂的对数计数计算每种预备液制剂的对数减少。计算对数计数和对数减少的平均值和标准偏差。因为研究是随机分组设计, 每名主体接受各自的处理。感兴趣的主要比较是亲水性海绵编号 3 对棒上的疏水性海绵编号 4 的比较。

表 6b 表示得到的对数减少。

表 6b: 消毒剂制剂 A 和 B 在海绵编号 3 和海绵编号 4 上的对数减少的平均值和标准偏差										
制剂	海绵编号	基线计数等于或大于 2.5 的主体(对数减少)			基线计数小于 2.5 的主体(对数减少)			所有主体 (对数减少)		
		N ¹	平均	Std ²	N	平均	Std	N	平均	Std
A	4	4	0.8	1.8	4	1.9	0.5	8	1.3	1.4
A	3	4	2.5	1.1	4	2.2	0.2	8	2.3	0.7
B	4	4	0.6	1.4	4	1.9	0.9	8	1.2	1.3
B	3	4	2.3	1.2	4	2.1	0.2	8	2.2	0.8
对照	纱布	4	2.5	1.0	4	1.7	1.2	8	2.1	1.1

¹N 表示主体数。

²Std 表示标准偏差。

结果令人惊讶地表明,对于两种消毒剂制剂 A 和 B,亲水性海绵编号 3 产生与疏水性海绵编号 4 相比显著更高的对数减少(概率<0.03)。

实施例 7

使用环氧粘合剂(3M Scotchweld DPlOO, 双组分环氧树脂, 得自 3M Company, St, Paul, MN)在得自 Teel Plastics, Baraboo, WI 的内径 18mm、长度 150mm 和壁厚 0.56mm 的高密度聚乙烯管在一端用 HDPE 塞子(>10mm)密封。塞子还填充有大于 25mm 厚度的环氧树脂,以保证对环氧乙烷的完全屏障。为管填充 32 ml 的去离子水并将另一端部同样地密封。使环氧树脂固化 24 小时。如此制备总共 4 个管。随后对两个管的洁净外部施用聚酯层压屏障薄膜标签。屏障标签为由 38 微米的透明聚酯(PET)层、20 微米的#320 高粘性丙烯酸 PSA 层、和 81 μ m 的密实牛皮纸衬里构成的 Polyester Label Material #_7740 (得自 3M Company, Maplewood, MN)。将衬里除去并将 PSA 层直接施用于管。标签覆盖管的整个长度并且在接缝处重叠至少 6mm。

将四个管(两个有屏障标签,两个没有屏障标签)在 3M Steri-Vac 灭菌器/Aerator 5XL (3M Healthcare, St.Paul, MN)中灭菌,使用 3M Steri-Gas 4-100 料缸(100g 环氧乙烷)和 37℃循环(没有预热时间)。在三个小时之后将管取出并曝气 19 小时 19 分钟。

曝气用于保证环氧乙烷从室中排除。将管立即置于冷冻器中并冷冻,以保证没有环氧乙烷或环氧乙烷反应产物损失。将这些管冷冻运输到 Braun Intertec (Minneapolis, MN),用于通过由 Braun Intertec 验证的气相色谱方法进行分析。测量环氧乙烷和乙二醇的水平。样品在灭菌之后一周分析,但是在试验前冷冻保存。结果在以下表 7 中表示:

表 7

样品	说明	ETO 残留 ¹	EG 残留 ²
1	没有标签	52	270
2	没有标签	51	270
3	有标签	7.7	43
4	有标签	5.3	36

¹ 单位是 ug/ml。试验的残余物检测极限为 2.8μg/ml ETO

² 单位是 ug/ml。试验的残余物检测极限为 2.0μg/ml EG

上述数据表明,没有标签的管(对照)的平均 ETO 水平为 51.5μg/ml,平均 EG 水平为 270μg/ml。实施例的管(有标签)的平均 ETO 水平为 6.5μg/ml,平均 EG 水平为 39.5μg/ml。这些结果表明,这种屏障薄膜的附加使环氧乙烷和环氧乙烷副产物水平分别减少 87 重量%和 85 重量%。

前述具体实施方案对于本发明的实践为说明性的。可在没有本文中具体描述的任何要素或项目的存在下适当地实践本发明。

本发明的多种改进和改变对于本领域技术人员来说是显而易见的,并且不脱离本发明的范围,应该理解,本发明不受本文中提出的说明性的实施方案的过份限制,但是受权利要求中提出的限制和这些限制的任何等价物的约束。

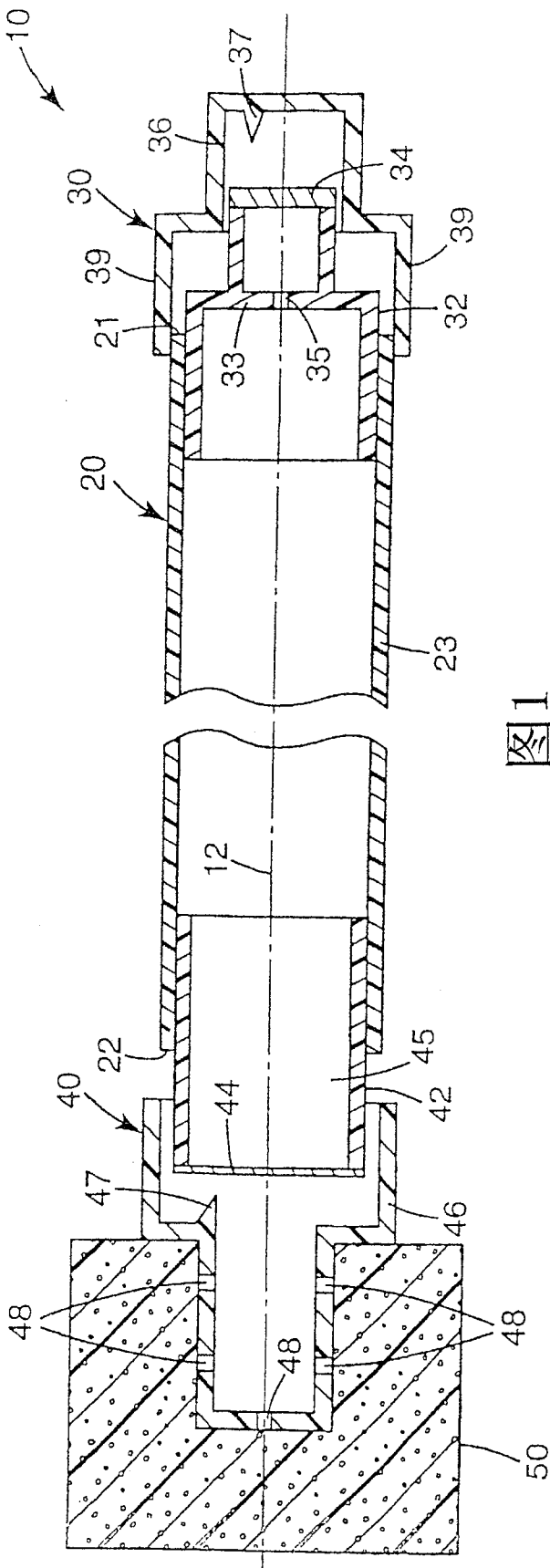


图1

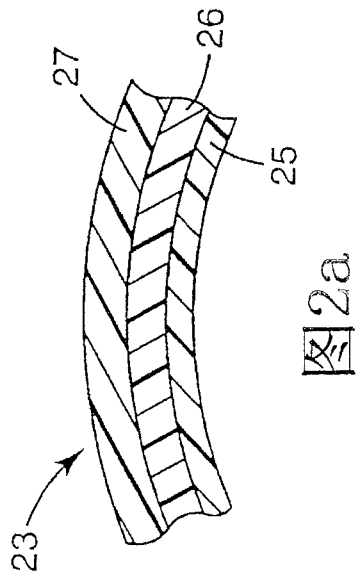


图2a

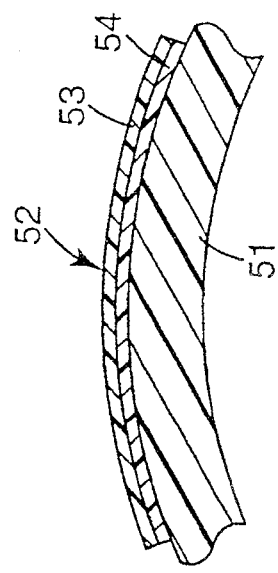


图2b

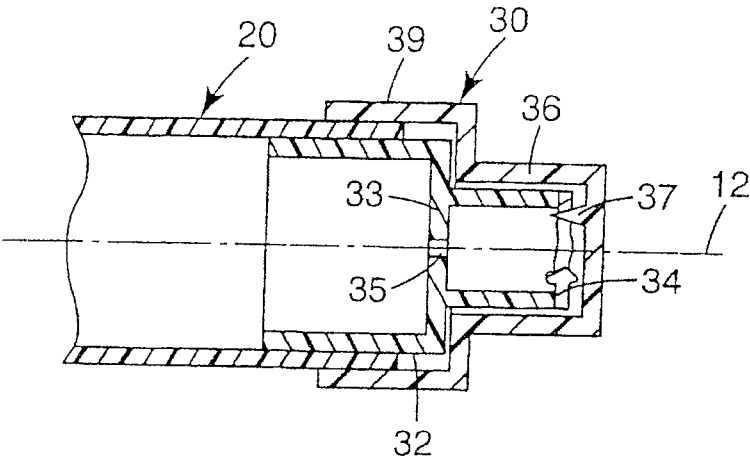


图3

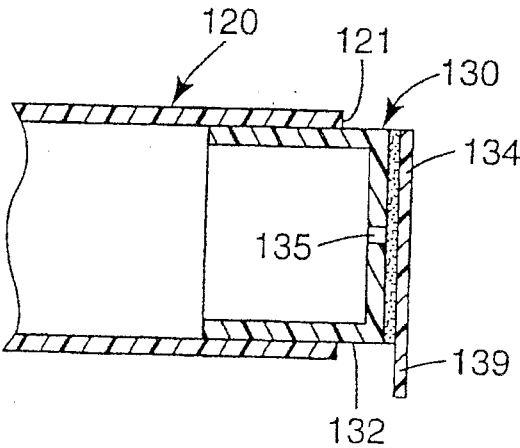


图4

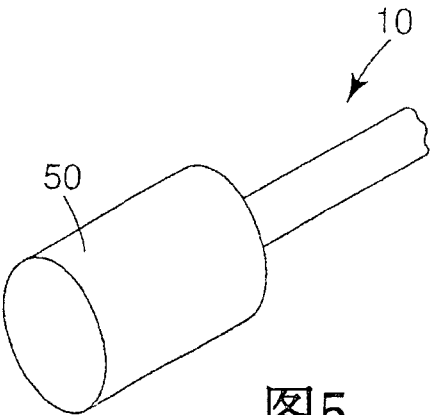


图5

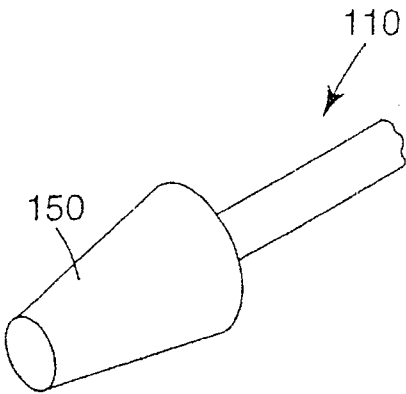


图6

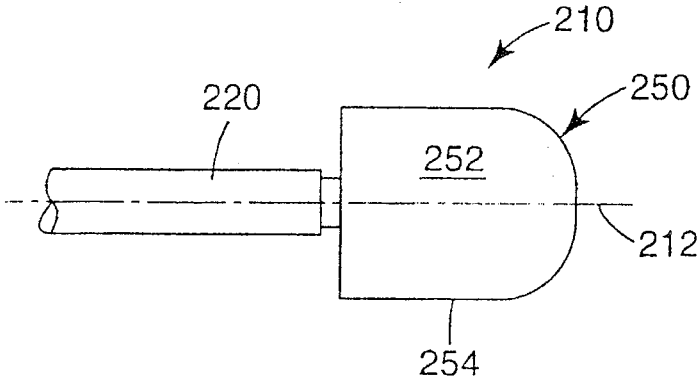


图7

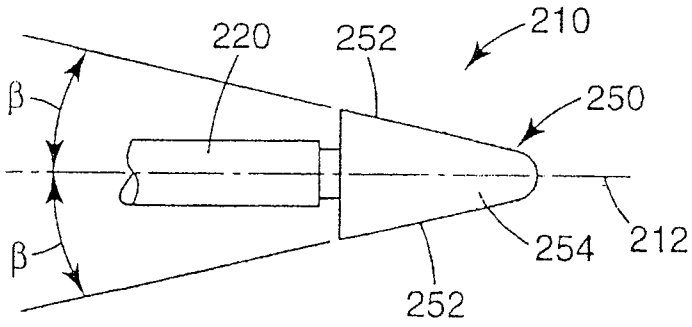


图8

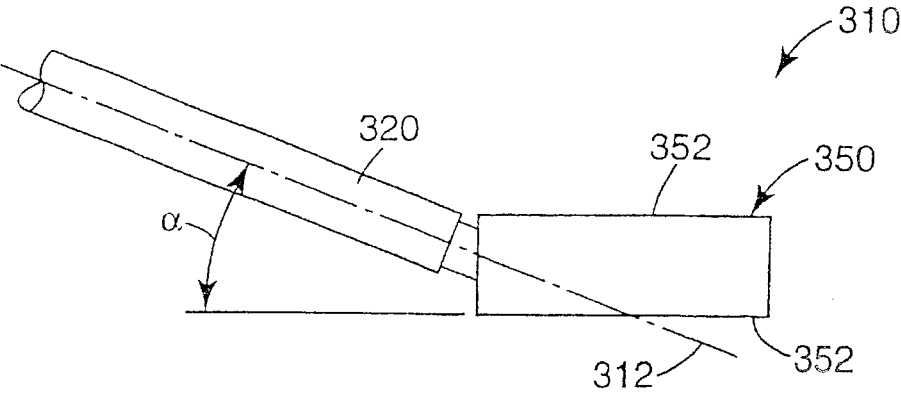


图9

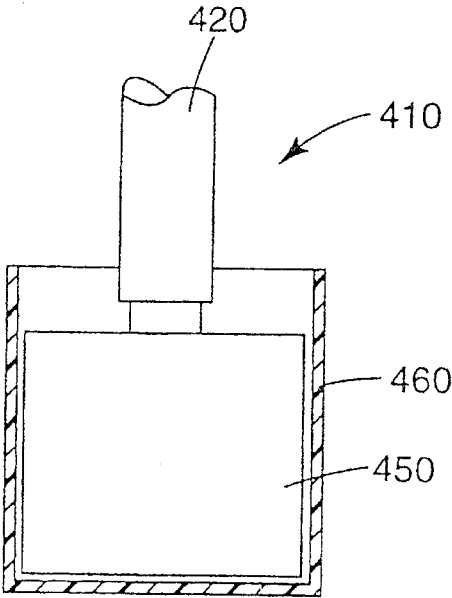


图10