



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101023909 B

(45) 授权公告日 2012. 06. 20

(21) 申请号 200710100654. 1

A01N 33/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 02. 07

A01N 33/02 (2006. 01)

A01P 1/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/771, 784 2006. 02. 09 US

11/647, 952 2006. 12. 29 US

(73) 专利权人 高爽工业公司

地址 美国俄亥俄

(56) 对比文件

WO 2005067878 A1, 2005. 07. 28, 摘要, 权利要求, 说明书第 1-4 页.

GB 2187097 A, 1987. 09. 03, 摘要, 权利要求.

(72) 发明人 戴维·R·马钦加 马西娅·斯奈德
詹姆斯·W·阿博加斯特

WO 03034994 A2, 2003. 05. 01, 摘要, 实施例, 权利要求.

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

US 20050238602 A1, 2005. 10. 27, 摘要, 实施例, 权利要求.

US 6723689 B1, 2004. 04. 20, 摘要, 权利要求.

代理人 过晓东

审查员 丁伟

(51) Int. Cl.

A61K 8/84 (2006. 01)

A61K 8/34 (2006. 01)

A61K 8/36 (2006. 01)

A61K 8/40 (2006. 01)

A61K 8/46 (2006. 01)

A61K 8/55 (2006. 01)

A61K 8/49 (2006. 01)

A61K 8/73 (2006. 01)

A61Q 19/10 (2006. 01)

A01N 57/00 (2006. 01)

A01N 43/08 (2006. 01)

A01N 37/02 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 19 页

(54) 发明名称

用于手术前皮肤消毒的组合物及方法

(57) 摘要

本发明提供手术前消毒组合物, 其包含基于所述消毒组合物的总重量至少约 50 重量%的 C₁₋₆ 醇、酸以及阳离子低聚物或聚合物。本发明还提供不使用第二抗菌化合物的具有快速抗菌功效的手术前皮肤消毒方法。

1. 一种手术前消毒组合物,其包含:

基于消毒组合物的总重量至少 50 重量%的 C_{1-6} 醇;

选自矿物酸、有机酸或其混合物的酸;以及

阳离子低聚物或聚合物,其中所述阳离子低聚物或聚合物选自聚季铵盐聚合物、阳离子聚亚烷基亚胺、阳离子乙氧基聚亚烷基亚胺、阳离子聚[N-[3-(二烷基氨基)烷基]N'[3-(亚烷基氧基亚烷基二烷基氨基)烷基]二氯化脲]、以及乙烯基己内酰胺/VP/二烷基氨基烷基烷基化物共聚物,其中所述组合物包括少于 1 重量%的辅助性抗菌剂,并且其中所述组合物在小于 3 分钟内对常驻和暂驻皮肤菌群提供大于 3 的对数杀灭。

2. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述 C_{1-6} 醇选自乙醇、2-丙醇、正丙醇或其混合物。

3. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述酸选自盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、麟酸、硼酸、己二酸、1,3,5-苯三羧酸、氯代丁二酸、胆碱盐酸盐、顺-乌头酸、柠檬酸、柠檬酸、环丁烷 1,1,3,3-四羧酸、环己烷 1,2,4,5-四羧酸、环戊烷 1,2,3,4-四羧酸、二甘醇酸、富马酸、谷氨酸、戊二酸、二羟乙酸、异柠檬酸、酮丙二酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、氨三乙酸、草乙酸、草酸、肌醇六磷酸、对-甲苯磺酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、丙醇二酸、四氢呋喃 2,3,4,5-四羧酸、丙三羧酸、依地烯酸、3-羟基戊二酸、2-羟基丙烷-1,3-二羧酸、甘油酸、呋喃 2,5-二羧酸、3,4-二羟基呋喃-2,5-二羧酸、3,4-二羟基四氢呋喃-2,5-二羧酸、2-氧代-戊二酸、dl-甘油酸、2,5-呋喃二羧酸或其混合物。

4. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物包含基于消毒组合物的总重量至少 70 重量%的乙醇;基于消毒组合物的总重量 0.012 至 1 重量%的酸,以及基于消毒组合物的总重量 0.02 至 30 重量%的阳离子低聚物或聚合物。

5. 如权利要求 1 所述的组合物,其中基于消毒组合物的总重量,所述组合物包含少于 0.1 重量%的任何锌化合物。

6. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述阳离子低聚物或聚合物选自聚季铵盐-2、聚季铵盐-4、聚季铵盐-5、聚季铵盐-6、聚季铵盐-7、聚季铵盐-10、聚季铵盐-11、聚季铵盐-16、聚季铵盐-22、聚季铵盐-24、聚季铵盐-28、聚季铵盐-32、聚季铵盐-37、聚季铵盐-39、聚季铵盐-42、聚季铵盐-43、聚季铵盐-44、聚季铵盐-46、聚季铵盐-47、聚季铵盐-51、聚季铵盐-53、聚季铵盐-55、聚季铵盐-57、聚季铵盐-58、聚季铵盐-59、聚季铵盐-60、聚季铵盐-63、聚季铵盐-64、聚季铵盐-65、聚季铵盐-68 及其混合物。

7. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物包含乙醇、柠檬酸和聚季铵盐-37。

8. 如权利要求 7 所述的组合物,其中所述组合物包括基于消毒组合物的总重量至少 70 重量%的乙醇;基于消毒组合物的总重量 0.012 至 1 重量%的柠檬酸,以及基于消毒组合物的总重量 0.02 至 30 重量%的聚季铵盐-37。

9. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述酸选自柠檬酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、水杨酸、草酸、及其混合物。

10. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物进一步包含保湿剂、缓和剂、酯、乳化剂、增稠剂和稳定剂。

11. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物不含有机锌化合物。

12. 组合物在制备用于手术前手部消毒的产品中的应用,所述组合物包含:

基于组合物的总重量至少 50 重量%的 C_{1-6} 醇;

选自矿物酸、有机酸或其混合物的酸；以及

阳离子低聚物或聚合物，其中所述阳离子低聚物或聚合物选自聚季铵盐聚合物、阳离子聚亚烷基亚胺、阳离子乙氧基聚亚烷基亚胺、阳离子聚[N-[3-(二烷基氨基)烷基]N'[3-(亚烷基氧基亚烷基二烷基氨基)烷基]二氯化脲]、以及乙烯基己内酰胺/VP/二烷基氨基烷基烷基化物共聚物，其中所述组合物包括少于1重量%的辅助性抗菌剂，并且其中所述组合物在小于3分钟内对常驻和暂驻皮肤菌群提供大于3的对数杀灭。

13. 如权利要求12所述的应用，其中所述组合物，依据FDA TFM手术手部擦洗测试，对常驻和暂驻皮肤菌群在1分钟或小于1分钟内提供大于3的对数杀灭。

14. 如权利要求12所述的应用，其中，依据FDA TFM手术手部擦洗测试，所述组合物在应用第5天对常驻和暂驻皮肤菌群提供大于3的对数杀灭。

15. 如权利要求12的应用，其中所述组合物包含乙醇、柠檬酸和聚季铵盐-37。

16. 如权利要求12的应用，其中所述组合物包含基于组合物的总重量至少70重量%的乙醇；基于组合物的总重量0.012至1重量%的柠檬酸，以及基于组合物的总重量0.02至30重量%的聚季铵盐-37。

17. 组合物在制备用于皮肤消毒的产品中的应用，所述组合物包含：

基于所述组合物的总重量至少50重量%的C₁₋₆醇；

酸；以及

阳离子低聚物或聚合物，其中所述阳离子低聚物或聚合物选自聚季铵盐聚合物、阳离子聚亚烷基亚胺、阳离子乙氧基聚亚烷基亚胺、阳离子聚[N-[3-(二烷基氨基)烷基]N'[3-(亚烷基氧基亚烷基二烷基氨基)烷基]二氯化脲]、以及乙烯基己内酰胺/VP/二烷基氨基烷基烷基化物共聚物，其中所述组合物包括少于1重量%的辅助性抗菌剂，并且其中所述组合物在小于3分钟内对常驻和暂驻皮肤菌群提供大于3的对数杀灭。

18. 如权利要求17所述的应用，其中所述组合物对常驻和暂驻皮肤菌群在1分钟或小于1分钟内提供至少3的对数杀灭。

19. 如权利要求17所述的应用，其中所述组合物对常驻和暂驻皮肤菌群在小于2分钟内提供大于3的对数杀灭。

20. 如权利要求17所述的应用，其中所述组合物包含少于0.1重量%的任何锌化合物。

21. 如权利要求17所述的应用，其中所述有机酸选自盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、麟酸、硼酸、己二酸、1,3,5-苯三羧酸、氯代丁二酸、胆碱盐酸盐、顺-乌头酸、柠草酸、柠檬酸、环丁烷1,1,3,3-四羧酸、环己烷1,2,4,5-四羧酸、环戊烷1,2,3,4-四羧酸、二甘醇酸、富马酸、谷氨酸、戊二酸、二羟乙酸、异柠檬酸、酮丙二酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、氨三乙酸、草乙酸、草酸、肌醇六磷酸、对-甲苯磺酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、丙醇二酸、四氢呋喃2,3,4,5-四羧酸、丙三羧酸、依地烯酸、3-羟基戊二酸、2-羟基丙烷-1,3-二羧酸、甘油酸、呋喃2,5-二羧酸、3,4-二羟基呋喃-2,5-二羧酸、3,4-二羟基四氢呋喃-2,5-二羧酸、2-氧代-戊二酸、dl-甘油酸、2,5-呋喃二羧酸及其混合物。

22. 如权利要求17所述的应用，其中所述阳离子低聚物或聚合物选自聚季铵盐-2、聚季铵盐-4、聚季铵盐-5、聚季铵盐-6、聚季铵盐-7、聚季铵盐-10、聚季铵盐-11、聚季铵盐-16、聚季铵盐-22、聚季铵盐-24、聚季铵盐-28、聚季铵盐-32、聚季铵盐-37、聚季铵盐-39、聚季铵盐-42、聚季铵盐-43、聚季铵盐-44、聚季铵盐-46、聚季铵盐-47、聚季铵

盐-51、聚季铵盐-53、聚季铵盐-55、聚季铵盐-57、聚季铵盐-58、聚季铵盐-59、聚季铵盐-60、聚季铵盐-63、聚季铵盐-64、聚季铵盐-65、聚季铵盐-68 及其混合物。

23. 如权利要求 17 所述的应用,其中所述组合物包括:

乙醇;

选自柠檬酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、水杨酸、草酸及其混合物的酸;

选自聚季铵盐-2、聚季铵盐-4、聚季铵盐-6、聚季铵盐-7、聚季铵盐-10、聚季铵盐-11、聚季铵盐-16、聚季铵盐-22、聚季铵盐-24、聚季铵盐-28、聚季铵盐-37、聚季铵盐-39、聚季铵盐-46、聚季铵盐-47、聚季铵盐-53、聚季铵盐-55 以及其混合物的阳离子聚合物。

24. 如权利要求 17 所述的应用,其中所述组合物包括:

基于组合物的总重量至少 50 重量%的 C_{1-6} 醇;

基于组合物的总重量 0.012 至 1 重量%的酸,所述酸选自柠檬酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、水杨酸、草酸以及其混合物;

基于组合物的总重量 0.02 至 30 重量%的阳离子聚合物,所述阳离子聚合物选自聚季铵盐-2、聚季铵盐-4、聚季铵盐-6、聚季铵盐-7、聚季铵盐-10、聚季铵盐-11、聚季铵盐-16、聚季铵盐-22、聚季铵盐-24、聚季铵盐-28、聚季铵盐-37、聚季铵盐-39、聚季铵盐-46、聚季铵盐-47、聚季铵盐-53、聚季铵盐-55 及其混合物。

25. 如权利要求 17 所述的应用,其中所述组合物包括乙醇、柠檬酸和聚季铵盐-37。

26. 如权利要求 17 所述的应用,其中所述组合物包括基于组合物的总重量至少 70 重量%的乙醇;基于组合物的总重量 0.012 至 1 重量%的柠檬酸,和基于组合物的总重量 0.02 至 30 重量%的聚季铵盐-37。

27. 如权利要求 17 所述的应用,其中所述组合物进一步包括一种或多种保湿剂、缓和剂、酯、乳化剂、增稠剂和稳定剂。

用于手术前皮肤消毒的组合物及方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2006 年 2 月 9 日提交的第 60/771,784 号美国临时专利申请的优先权,该申请并入此处作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及无需使用第二抗菌化合物的具有快速抗菌功效的用于手术前皮肤消毒的组合物及方法。

背景技术

[0004] 标准的手术程序要求在手术前对外科医生、手术工作人员的皮肤表面和患者手术部位的皮肤表面消毒。有效的手术前皮肤清洁对于减少患者感染风险至关重要。因此手术擦洗剂(surgical scrub)和手术前皮肤预处理(pre-operative skin preparation)对控制感染风险是重要的。

[0005] 皮肤上的微生物可为暂驻的或常驻的。暂驻微生物由环境导入皮肤并且依附在皮肤表面,而常驻微生物则发展成在皮肤上生存、生长并且存在于皮肤表层和深层。

[0006] 外科手部抗菌(antisepsis)是手术人员在手术前为消除暂驻手部菌群和减少常驻手部菌群而进行的手部冲洗抗菌或手部擦洗抗菌。也可称之为消毒(disinfection)。患者的皮肤抗菌也要消毒手术部位。

[0007] 有效的抗菌组合物可由表面活性剂或清洁剂与抗菌剂结合来制备。然而,很多这样的组合物不宜(harsh)或不适合与人类皮肤接触,而且会导致皮肤不适和刺激。已证明开发含有抗菌剂和清洁剂的能够提供可接受的抗菌性能同时避免皮肤刺激的组合物是很难的,因为抗菌剂的效力经常被使用的添加剂削弱。

[0008] 美国食品药品监督管理局(FDA)为新型抗菌组合物制定了性能标准。这些性能标准要求手术手部擦洗剂应是广谱、快速和持久的。此时术语“广谱”定义为对多种革兰氏阳性和革兰氏阴性菌、酵母菌有抗菌活性。FDA也发布了用于对新型抗菌剂和先前已批准的产品进行测试的测试程序。对手术前患者皮肤准备的要求在FDA健康护理抗菌药品的试行最终标准(Tentative Final Monograph,TFM)(联邦注册 59[116],Jun,17,1994:pp31402-31452)中进行了概述。

[0009] 手术手部擦洗剂体外和体内测试的要求在FDA健康护理抗菌药品试行最终标准(TFM)(联邦注册 59[116],Jun,17,1994:pp31445-31448)中进行了概述。从 31445 页开始描述的体内测试程序在下文将被称为 FDATFM 手术擦洗剂测试。

[0010] 手术擦洗剂的抗菌效力也能通过任一适当的被认可的试验来测试以显示其对常驻皮肤菌群的充分消毒。此类测试的例子如 ASTM E 1115-02,“评价手术手部擦洗剂组合物的标准测试方法”(“Standard Test Method for Evaluation of Surgical Hand Scrub Formulations”,ASTM 国际)和 EN12791:2005,“化学消毒剂 and 抗菌剂,手术手部消毒,测试方法和要求(第 2 阶段,第 2 步)”,(“Chemical disinfectants and

antiseptics, Surgical handdisinfection, Test method and requirement(phase 2, step 2)”, CEN-comité Européen de Normalisation, 布鲁塞尔, 比利时)。ASTM E 1173-01 提供“评价手术前、插管术前或注射前皮肤预处理的标准测试方法”(“Standard Test Method for Evaluation of Preoperative, Precatheterization, or Preinjection Skin Preparations”)。

[0011] 依据 FDA TFM 手术手部擦洗测试来测试的产品在五天的时间内使用 11 次, 在第 1、2 和 5 天的第一次冲洗后测量常驻皮肤菌群的减少。在冲洗后的第 3 和第 6 个小时也进行测量以测定其持久性。与基线相比, FDA TFM 手术手部擦洗测试要求每只手在施用产品 1 分钟内组合物使细菌数减少 1Log_{10} , 而且随后每只手上的细菌细胞数在第 1 天的 6 个小时内不超过基线; 在计算的第 2 天最后施用产品的 1 分钟内组合物在每只手上必须产生 2Log_{10} 的菌群减少, 并且在第 5 天最后施用产品的 1 分钟内在每只手上必须产生 3Log_{10} 的菌群减少。

[0012] 已经多次尝试来开发能够提供有效的抗菌或消毒性能, 并且满足手套液测试 (glove juice test) 要求的组合物。然而, 组合物的抗菌或消毒性能大大地受许多不定因素的影响, 包括生物体浓度、接触时间、抗菌剂的浓度和组合物中使用的表面活性剂的类型。

[0013] 含有抗菌剂氯己定的组合物已被用作手术擦洗剂中的抗菌皮肤清洁剂。例如, Billany 等在美国专利 3,960,745 中公开了一种与聚氧乙烯-聚氧丙烯非离子型表面活性剂一同配制的氯己定清洁组合物。

[0014] 其他组合物如 Ownes 的美国专利 4,456,543 中公开的组合物使用双缩二胍作为抗菌剂。该 ‘543 专利公开了一种含有双缩二胍和一种或多种非离子型聚氧化烯表面活性剂的抗菌清洁组合物。

[0015] Dewar 等在美国专利 4,157,977 中公开了一种含有抗菌活性酚衍生物以及羟基乙酸与表面活性剂的表面活性剂抗菌剂组合物。

[0016] Casey 等在美国专利 4,252,665 中、Langguth 等在美国专利 4,257,907 中公开了一种含有邻苄基对氯苯酚、阴离子型表面活性剂和磺基甜菜碱表面活性剂的抗菌清洁组合物。

[0017] Meldovanyl 等在英国申请 2,203,339 中公开了一种含有 (A) 杀微生物活性物质如苯扎氯铵、(B) 分散活性物质如某些羧酸和 (C) 增溶剂如丙二醇的水溶性杀微生物组合物。

[0018] 含有抗菌剂对氯代间二甲苯酚 (PCMX) 的组合物已被许多专利公开。Garabedian 等在美国专利 4,632,772 中公开了一种含有活性抗菌剂 PCMX 和离子型表面活性剂、烷基芳基乙氧基化磺酸盐的抗菌组合物。Melvin 等在美国专利 3,326,808 中公开了一种含有 PCMX 和阴离子型表面活性剂 2-磺甲基肉豆蔻酸酯钠盐的抗菌表面活性剂组合物。美国专利 6,413,921 中教导了一种可用作手术擦洗剂组合物或手术前皮肤消毒组合物的组合物。手术前皮肤抗菌组合物含有抗菌剂对氯代间二甲苯酚 (PCMX) 和阴离子型表面活性剂组分、以及肌氨酸表面活性剂, 所述表面活性剂组分含有由直链烷基组成的疏水部分, 且亲水性部分有具有磺酸根阴离子基团的乙氧基化的末端。

[0019] 因为低级醇有快速杀菌活性, 许多发明均以含醇的手术擦洗技术为中心。White 在欧洲专利申请 0223681 中公开了一种含有增粘剂如羟丙基纤维素的醇基抗菌组合物。

[0020] Guthery 在美国专利 6, 110, 908 中教导了一种据称具有广谱、快速和持久效果的抗菌组合物, 其包含 70% 的抗菌性醇、如游离脂肪酸和 / 或脂肪酸酯的抗菌类脂和硫氧吡啶锌 (zinc pyrithione) 或吡嘧旺锌。然而, 游离脂肪酸会刺激皮肤。并且, 其包含硫氧吡啶锌或吡嘧旺锌的组合物通常为固体悬浮液, 会随着时间分离, 缩短产品的保质期。

[0021] 美国专利 6, 090, 395 教导了一种含有重量比少约 35 : 65 至约 100 : 0 的低级醇和水的粘性手术前擦洗剂, 通过使用乳化系统可使该擦洗剂增粘到至少 4, 000 厘泊的粘度。可添加第二抗菌成分如葡萄糖酸氯己定 (CHG) 以获得对手术擦洗剂所要求的性能。然而, 已发现会发生对 CHG 敏感而产生刺激。

[0022] 美国专利 6, 723, 689 教导了一种抗菌组合物, 其包含重量百分比少约 60 至约 95 的醇、防腐剂、阳离子纤维素聚合物增稠剂、保湿剂和 / 或阳离子乳化剂和水。抗菌组合物依据 FDA 手套液测试来测试, 显示测试的第 3 天有 3.03 的对数杀灭 (当加入 4 重量% 的 CHG 时为 3.47 的对数杀灭)。据报道通过了 FDA 对手术擦洗剂的要求的组合物含有 CHG。如上所述, 对 CHG 的敏感性会导致对皮肤的刺激。该 ‘689 专利包括对比实验数据, 显示依据 ‘908 专利和 ‘395 专利的组合物不能满足第 3 天 3 对数杀灭的要求。

[0023] 美国公开的申请 No. 2004/0247685A1 提供了一种水醇抗菌组合物, 其包含辛氧基甘油 (octoxyglycerin) (**Sensiva®**) 和至少一种其他的抗菌剂, 如双胍或酚。美国公开的申请 No. 2005/0238602A1 教导了一种水醇凝胶手术洗手剂, 其包含: (i) 两种或多种有机锌盐; (ii) 法尼醇 (farnesol); (iii) 泛醇和 (iv) 季铵化合物和双胍。为维持抗菌活性, 这些成分与葡萄糖酸氯己定、苯扎氯铵、incroquat 和 **Sensiva®** 的各种组合联合使用。没有任何提示表明 ‘602 或 ‘685 公开的申请中的组合物不含这些额外的抗菌剂时会具有足够的抗菌性能。

[0024] 美国专利 No. 6, 319, 958 描述了使用倍半萜类来增加抗菌剂效力的尝试。然而, 研究显示倍半萜类可刺激人皮肤。

[0025] 因此, 每一种现行的手术前消毒产品都有一个或多个缺点。这些缺点包括皮肤刺激、粘、油腻感和不足的效力。对具有快速对抗皮肤上的暂驻和常驻微生物、很低的毒性和良好的外观的局部组合物的需求持续存在。更具体而言, 理想的是有一种手术擦洗剂和手术前皮肤制剂不具备上述缺陷, 并满足 FDA 健康护理抗菌药品试行最终标准 (TFM) 中概述的对抗菌剂的要求。特别地, 理想的是有一种满足 FDA TFM 手术手部擦洗测试要求的手术手部擦洗剂。

发明内容

[0026] 本发明提供了一种手术前消毒组合物, 其包含基于消毒组合物的总重量至少约 50 重量% 的 C₁₋₆ 醇, 选自矿物酸、有机酸或其混合物的酸; 以及阳离子低聚物或聚合物, 其中所述组合物在小于约 3 分钟内对常驻和暂驻皮肤菌群提供大于约 3 的对数杀灭。

[0027] 本发明还提供了一种手术前手部消毒的方法, 该方法包括用有效量的消毒组合物与皮肤接触, 该组合物含有基于消毒组合物的总重量至少约 50 重量% 的 C₁₋₆ 醇, 酸和阳离子低聚物或聚合物。

[0028] 本发明还提供了一种手术前皮肤消毒的方法, 该方法包括用有效量的消毒组合物与皮肤接触, 该组合物含有基于消毒组合物的总重量至少约 50 重量% 的 C₁₋₆ 醇, 酸和阳离

子低聚物或聚合物。

具体实施方式

[0029] 本发明提供了一种无需第二抗菌化合物或防腐剂而具有快速抗菌效力的手术前消毒组合物。在一个或多个实施方案中,该消毒组合物满足或超过 FDA TFM 手术手部擦洗测试标准,显示在产品使用 5 天后对常驻和暂驻皮肤菌群有大于 3 的对数杀灭。

[0030] 在另一个实施方案中,消毒组合物超过了 FDA TFM 手术手部擦洗测试标准,显示使用一次产品后的对数杀灭大于 3。更特别的是,在一个或多个实施方案中,组合物在少于约 3 分钟内对常驻和暂驻皮肤菌群的对数杀灭大于约 3。在一个实施方案中,组合物在少于约 2 分钟内对常驻和暂驻皮肤菌群的对数杀灭大于约 3,在另一个实施方案中,组合物在少于约 1 分钟内对常驻和暂驻皮肤菌群的对数杀灭大于约 3。

[0031] 消毒组合物含有 C₁₋₆ 醇、酸和阳离子低聚物或聚合物。在一个实施方案中,所述醇为低级烷醇,即含有 1-6 个碳原子的醇。典型地,这些醇都有抗菌活性。低级烷醇的例子包括但不限于甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇和其同分异构体及混合物。在一个实施方案中,所述醇包括乙醇、丙醇或丁醇或其同分异构体或混合物。在另一个实施方案中,所述醇包括乙醇。

[0032] 通常,所述消毒组合物含有基于消毒组合物的总重量至少约 50 重量%的醇。基于消毒组合物的总重量,在一个实施方案中,所述消毒组合物含有至少约 60 重量%的醇,在另一个实施方案中,所述消毒组合物含有至少约 65 重量%的醇,在另一个实施方案中,所述消毒组合物含有至少约 70 重量%的醇,在另一个实施方案中,所述消毒组合物含有至少约 78 重量%的醇。在某些情况下,需要醇的多少尤其依赖于组合物中使用的其他组分和/或其用量。基于消毒组合物的总重量,在某些实施方案中,所述消毒组合物含有从约 50 重量%至约 98 重量%的醇,在其他实施方案中,所述消毒组合物含有从约 60 重量%至约 95 重量%的醇,在其他实施方案中,所述消毒组合物含有从约 65 重量%至约 90 重量%的醇,在其他实施方案中,所述消毒组合物含有约 70 重量%至约 85 重量%的醇。

[0033] 在某些实施方案中,所述酸包括矿物酸、有机酸或其混合物。可使用强酸或弱酸。矿物酸的例子包括无机酸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、硼酸。有机酸包括己二酸、1,3,5- 苯三羧酸、氯代丁二酸、胆碱盐酸盐、顺-乌头酸、柠苹果酸、柠檬酸、环丁烷 1,1,3,3- 四羧酸、环己烷 1,2,4,5- 四羧酸、环戊烷 1,2,3,4- 四羧酸、二甘醇酸、富马酸、谷氨酸、戊二酸、二羟乙酸、异柠檬酸、酮丙二酸 (ketomalonic acid)、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、氨三乙酸、草乙酸、草酸、肌醇六磷酸、对- 甲苯磺酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、丙醇二酸、四氢呋喃 2,3,4,5- 四羧酸、丙三羧酸、依地烯酸 (versene acid)、3- 羟基戊二酸、2- 羟基丙烷-1,3- 二羧酸、甘油酸、呋喃 2,5- 二羧酸、3,4- 二羟基呋喃-2,5- 二羧酸、3,4- 二羟基四氢呋喃-2,5- 二羧酸、2- 氧代- 戊二酸、dl- 甘油酸和 2,5- 呋喃二羧酸。

[0034] 在一个实施方案中,所述有机酸包括 α - 羟基羧酸,在一个实施方案中,所述 α - 羟基酸包括两个或多个羧酸基团。含有两个或多个羧酸基团的 α - 羟基酸的例子包括酒石酸、苹果酸、柠檬酸和异柠檬酸。在一个实施方案中,所述有机酸包括柠檬酸。在一个或多个实施方案中,所述有机酸包括柠檬酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、水杨酸、草酸或其混合物。在一个实施方案中,所述有机酸包括柠檬酸。

[0035] 在一个实施方案中,基于消毒组合物的总重量,加入酸的量从约 0.012 重量%至约 1 重量%。基于消毒组合物的总重量,在另一个实施方案中,酸的量从约 0.015 重量%至约 0.5 重量%,在另一个实施方案中,酸的量从约 0.039 重量%至约 0.3 重量%。可以理解,如果需要可使用高水平的酸而且预期也能获得同等的性能。

[0036] 在一个实施方案中,所述消毒组合物中加入的酸作为溶液或乳剂。换言之,所述酸可以和载体预混以形成酸溶液或乳液,条件是所述载体不能损害组合物的消毒性能。更具体而言,当其降低了多于最小 (deminimus amount) 量的对数杀灭时,载体就损害了组合物的消毒性能。最小意味着降低少于约 0.5 对数杀灭。

[0037] 载体的例子包括水、醇或水和另一载体的混合物,另一载体比如为二醇、酮、线性和 / 或环状烃、甘油三酯、碳酸盐 / 酯、硅氧烷、烯,酯如乙酸酯、苯甲酸酯、脂肪酸酯、甘油酯,醚、酰胺、聚乙二醇、PEG/PPG 共聚物、无机盐溶液如盐水、和其混合物。可以理解,当酸预混以形成酸溶液或乳液时,选择加入到消毒组合物中的溶液或乳液的量使酸的量在上文所述范围内。

[0038] 已经发现,在某些实施方案中,阳离子低聚物或聚合物增加了醇溶液对皮肤暂驻和常驻菌群的消毒效力。阳离子低聚物和聚合物包括含有三个或多个重复单元的分子,因而完全不同于以单分子或二聚体的原始形式存在的阳离子材料。

[0039] 阳离子低聚物或聚合物包括但不限于阳离子多糖、糖类和合成阳离子单体的阳离子共聚物、以及合成阳离子低聚物或聚合物。合成阳离子低聚物或聚合物包括聚亚烷基亚胺、阳离子乙氧基聚亚烷基亚胺、阳离子聚 [N-[3-(二烷基氨基)烷基]N'[3-(亚烷基氧基亚烷基二烷基氨基)烷基]二氯化脲、乙烯基己内酰胺 /VP/ 二烷基氨基烷基烷基化物共聚物和聚季铵盐 (polyquaternium) 聚合物。

[0040] 阳离子低聚物或聚合物的例子包括壳聚糖、异佛尔酮二异氰酸酯和 PEG-15 椰油胺 (cocamine) 的共聚物、乙烯基己内酰胺 /VP/ 甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯共聚物、聚季铵盐 -4/ 羟丙基淀粉共聚物、甲基丙烯酸丁酯 -(2- 甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯) - 甲基丙烯酸甲酯 - 共聚物、瓜耳胶羟丙基三甲基氯化铵和二亚油酰基氨基丙基二甲基氯化铵羟丙基共聚物。聚季铵盐的例子包括以下表 1 中所列,包括 INCI 名称和技术名称。

[0041] 表 1

[0042] INCI 名称

[0043] 技术名称

[0044] 聚季铵盐 -x

[0045] -2 二 (2- 氯乙基) 醚与 N,N' - 二 [3- 二甲基氨基] 丙基) 脲的聚合物

[0046] -4 羟乙基纤维素二甲基二烯丙基氯化铵共聚物

[0047] -5 丙烯酰胺和 β - 甲基丙烯酰氧基乙基三甲基硫酸甲酯铵共聚物

[0048] -6 聚二甲基二烯丙基氯化铵

[0049] -7 二甲基二烯丙基氯化铵与丙烯酰胺聚共聚物

[0050] -9 用甲基溴季铵化的聚甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯

[0051] -10 与被三甲基铵取代的环氧化物反应的羟乙基纤维素

[0052] -11PVPN, N- 二甲基氨基乙基异丁烯酸共聚物硫酸二乙酯溶液

[0053] 乙铵 (ethanaminium), N, N, N- 三甲基 -2-[(2- 甲基 -1- 氧代 -2- 丙烯

- [0054] -14
- [0055] 基)氧基]-,硫酸二甲酯均聚物
- [0056] -15 丙烯酰胺-甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯甲基氯共聚物
- [0057] -163- 甲基-1- 乙烯基咪唑鎓氯化物-1- 乙烯基-2- 吡咯烷酮氯化物
- [0058] -17 由己二酸与二乙氨基丙胺与二氯醚制成的季铵盐
- [0059] -18 由己二酸和二甲基氨基丙胺与二氯乙醚反应制备的季铵盐
- [0060] -19 由聚乙烯醇和 2,3- 环氧丙胺反应制备的季铵盐
- [0061] -20 由聚乙烯基十八烷基醚和 2,3- 环氧丙胺反应制备的季铵盐
- [0062] -22 丙烯酸-二烯丙基二甲基氯化铵 (DADMAC) 聚合物
- [0063] 羟乙基纤维素与十二烷基二甲胺取代的环氧化物反应的聚季
- [0064] -24
- [0065] 铵盐
- [0066] -27 聚季铵盐-2 和 17 的嵌段共聚物
- [0067] -28 烯基吡咯烷酮/ 甲基丙烯酰胺丙基三甲基氯化铵共聚物
- [0068] -29 表氯醇季铵化的丙氧基化壳聚糖
- [0069] 乙铵, N- 羧甲基)-N, N- 二甲基-2-((2- 甲基-1- 氧代-2- 丙烯基) 氧
- [0070] -30
- [0071] 基)-, 内盐, 与 2- 甲基-2- 丙烯酸甲酯的聚合物
- [0072] -312- 丙腈与 N, N- 二甲基丙二胺的反应产物, 硫酸盐
- [0073] 丙烯酰胺-甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯氯代甲烷 (DMAEMA) 共
- [0074] -32
- [0075] 聚物
- [0076] -37 甲基丙烯酸三甲氨基乙酯氯化物共聚物
- [0077] 丙烯酸 (AA) 与丙烯酰胺与二烯丙基二甲基氯化铵 (DADMAC)
- [0078] -39
- [0079] 的聚合物
- [0080] -42 聚氧化乙烯(二甲基亚氨) 乙烯-(二甲基亚氨) 乙烯二氯化物
- [0081] 丙烯酰胺、丙烯酰胺丙基三甲基氯化铵、氨基丙基丙烯酰胺与
- [0082] -43
- [0083] DMAPA 单体的共聚物
- [0084] -44 烯基吡咯烷酮与季铵化的咪唑啉单体的聚季铵盐
- [0085] 乙烯基己内酰胺、乙烯基吡咯烷酮与甲基乙烯基咪唑鎓的季铵
- [0086] -46
- [0087] 盐
- [0088] -47 氯化季铵盐-丙烯酸、丙烯酸甲酯与甲基丙烯酰胺三甲基氯化铵
- [0089] 甲基丙烯酰基乙基甜菜碱、2- 羟乙基甲基丙烯酸酯 & 甲基丙烯
- [0090] -48
- [0091] 酰基乙基三甲基氯化氨的共聚物
- [0092] INCI 名称

- [0093] 技术名称
- [0094] 聚季铵盐 -x
- [0095] 3,5,8- 三氧杂 (triox)-4- 磷杂十一碳 -10- 烯 -1- 铵、4- 羟基 -N,N,N,10-
- [0096] -51 四甲基 -9- 氧代,内盐,4- 氧化物,与 2- 甲基 -2- 丙烯酸丁酯的聚
- [0097] 合物
- [0098] 丙烯酸 (AA)/ 丙烯酰胺 / 甲基丙烯酰胺丙基三甲基氯化铵
- [0099] -53
- [0100] (MAPTAC) 共聚物
- [0101] 天冬氨酸和 C₆₋₁₈ 烷基胺与二甲基氨基丙胺和氯乙酸钠反应制
- [0102] -54
- [0103] 备的聚季铵盐
- [0104] 1- 十二烷基铵, N,N- 二甲基 -N-[3-[(2- 甲基 -1- 氧代 -2- 丙烯基) 氨
- [0105] -55 基丙基]-, 氯化物, 与 N-[3-(二甲基氨基) 丙基]-2- 甲基 -2- 丙烯
- [0106] 酰胺和 1- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮的聚合物
- [0107] 天冬氨酸和 C₆₋₁₈ 烷基胺与二甲基氨基丙胺和氯乙酸钠的聚季
- [0108] -56
- [0109] 铵盐
- [0110] 由蓖麻异硬脂酸盐琥珀酸酯 (q. v.) 和蓖麻油酰胺丙基三甲基氯
- [0111] -57
- [0112] 化铵 (q. v.) 单体组成的聚季铵盐
- [0113] 2- 丙烯酸, 甲基酯, 与 2,2- 双 [(2- 丙烯基氧基) 甲基]-1- 丁醇和二
- [0114] -58 乙烯基苯的聚合物, 与甲基氯季铵化的 N,N- 二甲基 -1,3- 丙二胺
- [0115] 的反应产品
- [0116] -59 聚季铵聚酯
- [0117] 9- 十八烷酸, 12- 羟基 -, [(2- 羟乙基) 亚氨基] 二 -2,1- 乙二基酯
- [0118] (Ethanediyl Ester), 与 5- 异氰氧基 -1-(异氰氧基甲基)-1,3,3- 三
- [0119] -60
- [0120] 甲基环己烷的聚合物, 与硫酸二乙酯化合 (Comp. with Diethyl
- [0121] Sulfate)
- [0122] 由甲基丙烯酸丁酯、聚乙二醇甲基醚甲基丙烯酸酯、二甲基丙
- [0123] -62 烯酸乙二酯和 2- 甲基丙烯酰乙基三甲基氯化铵与 2,2' - 偶氮基二
- [0124] (2- 甲基丙酰脲) 二盐酸盐反应而制备的聚季铵盐
- [0125] -63 丙烯酰胺、丙烯酸和乙基三甲基氯化铵丙烯酸盐的共聚物
- [0126] 由 2- 甲基丙烯酰基氧基乙基磷酸胆碱、甲基丙烯酸丁酯和甲基
- [0127] -65
- [0128] 丙烯酸钠单体组成的聚季铵盐
- [0129] 乙烯基吡咯烷酮 (VP)、甲基丙烯酰胺 (MAM) 乙烯基咪唑 (VI)
- [0130] -68
- [0131] & 季铵化的乙烯基咪唑 (QVI) 的季铵化共聚物

[0132] 含有乙烯基己内酰胺、乙烯基吡咯烷酮、二甲基氨基丙基甲基

[0133] -69 丙烯酰胺 (DMAPA) 和甲基丙烯酰基氨基丙基十二烷基二甲

[0134] 基氯化铵的聚季铵盐

[0135] -70

[0136] -71

[0137] -72

[0138] -73

[0139] -74

[0140] -75

[0141] 在一个或多个实施方案中,所述聚季铵盐聚合物包括聚季铵盐-2、聚季铵盐-4、聚季铵盐-5、聚季铵盐-6、聚季铵盐-7、聚季铵盐-10、聚季铵盐-11、聚季铵盐-16、聚季铵盐-22、聚季铵盐-24、聚季铵盐-28、聚季铵盐-32、聚季铵盐-37、聚季铵盐-39、聚季铵盐-42、聚季铵盐-43、聚季铵盐-44、聚季铵盐-46、聚季铵盐-47、聚季铵盐-51、聚季铵盐-53、聚季铵盐-55、聚季铵盐-57、聚季铵盐-58、聚季铵盐-59、聚季铵盐-60、聚季铵盐-63、聚季铵盐-64、聚季铵盐-65、聚季铵盐-68、或其混合物。

[0142] 在一个实施方案中,所述聚季铵盐聚合物包括聚季铵盐-2、聚季铵盐-4、聚季铵盐-6、聚季铵盐-7、聚季铵盐-11、聚季铵盐-16、聚季铵盐-22、聚季铵盐-28、聚季铵盐-32、聚季铵盐-37、聚季铵盐-39、聚季铵盐-42、聚季铵盐-47、聚季铵盐-51、聚季铵盐-53、聚季铵盐-55、聚季铵盐-58、或其混合物。

[0143] 在某些实施方案中,所述阳离子低聚物或聚合物的特征在于电荷密度,其可由本领域中已知的方法测定,如胶态滴定法。在一个实施方案中,所述阳离子低聚物或聚合物的电荷密度为至少约 0.1meq/g,在另一个实施方案中为至少约 2.5meq/g,在另一个实施方案中,至少为约 5meq/g。

[0144] 有利的是,已经发现与含有醇但没有阳离子低聚物或聚合物的消毒组合物比较,包含醇和增效量(efficacy-enhancing amount)的阳离子低聚物或聚合物的消毒组合物对广谱常驻和暂驻菌群的效力增加。此外,与含有醇和酸但没有阳离子低聚物或聚合物的消毒组合物比较,包含醇、酸、和增效量的阳离子低聚物或聚合物的消毒组合物对广谱常驻和暂驻菌群的效力增加。

[0145] 在一个实施方案中,基于消毒组合物的总重量,所述阳离子低聚物或聚合物的增效量为至少约 0.02 重量%,在另一个实施方案中为至少约 0.05,在另一个实施方案中,基于消毒组合物的总重量,为至少约 0.1 重量%。通常,基于消毒组合物的总重量,阳离子低聚物或聚合物的增效量为约 0.02 至约 30 重量%。基于抗病毒组合物的总重量,在一个实施方案中,所述阳离子低聚物或聚合物的存在的量为约 0.05 重量%至约 10 重量%,在另一个实施方案中,阳离子低聚物或聚合物存在的量为约 0.1 重量%至约 5 重量%,在另一个实施方案中,阳离子低聚物或聚合物存在的量为约 0.15 重量%至约 1 重量%,在另一个实施方案中,阳离子低聚物或聚合物存在的量为约 0.2 重量%至约 0.5 重量%。可以理解,需要的话可使用更大量的阳离子低聚物或聚合物,而且预期也能获得至少相等的性能。本领域技术人员可以理解,某些阳离子聚合物在醇系统中充当增稠剂,因此会影响消毒组合物的粘度和其他感官质量。在一些实施方案中,阳离子聚合物的量可选自能获得理想的外观的

以上范围内。有利的是,消毒组合物的性能不依赖于组合物的粘度。

[0146] 在某些实施方案中,所述阳离子低聚物或聚合物作为固体加到消毒组合物中。在一个实施方案中,所述阳离子低聚物或聚合物为可分散于醇系统中的粉末形式。在另一个实施方案中,所述阳离子低聚物或聚合物以溶液或乳液形式加到消毒组合物中。换言之,所述阳离子低聚物或聚合物先与载体预混以形成阳离子低聚物或聚合物溶液或乳液,条件是所述载体不能损害组合物的消毒性能。载体的例子包括水、醇、如上所述作为有机酸的载体的任意混合物、以及其混合物。可以理解,当阳离子低聚物或聚合物预混形成阳离子低聚物或聚合物溶液或乳液时,应选择加入到消毒组合物中的溶液或乳液的量以使阳离子低聚物或聚合物的量在上文所述的范围内。

[0147] 如上所述,本发明的消毒组合物包括醇、酸和阳离子低聚物或聚合物。所述组合物可以进一步含有大范围的任选的成分,条件是它们不能损害组合物的消毒效力。损害意味着依据FDA TFM手术手部擦洗测试的对数杀灭的降低不为最小量,或者说,对数杀灭的降低不大于约0.5。2005年第11版的《CTFA国际化妆品成分词典和手册》、《2004CTFA国际购买者指南》,都全文并入此处作为参考,它们描述了许多通常在皮肤护理行业使用的适用于本发明组合物中的非限制性化妆品和医药成分。成分的功能种类的非限定例子在参考文献的537页描述。功能种类的例子包括:磨擦剂、抗痘剂、防结块剂、抗氧化剂、粘合剂、生物添加剂、膨松剂(bulking agent)、螯合剂、化学添加剂;着色剂、美容收敛剂、美容生物杀灭剂、变性剂、药物收敛剂、乳化剂、外用止痛剂、成膜剂、香料组分、保湿剂、遮光剂(opacifying agent)、增塑剂、防腐剂(有时称为抗菌剂)、推进剂、还原剂、皮肤美白剂、皮肤调理剂(缓和性、混杂性(miscellaneous)和阻塞性(occlusive)),皮肤保护剂、溶剂、表面活性剂、起泡剂、助水溶剂(hydrotrope)、增溶剂、助悬剂(非表面活性剂)、遮光剂(sunscreen agent)、紫外光吸收剂、防粘剂和增粘剂(水性和非水性)。本领域普通技术人员公知在此可使用的材料功能种类的其他例子包括增溶剂、多价螯合剂、角质软化剂、局部活性成分等。

[0148] 可以包括发泡表面活性剂和/或泡沫稳定剂,但条件是其不损害组合物的抗病毒效力。稳定的醇泡沫进一步记载于共同未决的美国专利申请No. 11/438,664中,其全文并入此处作为参考。

[0149] 在某些实施方案中,所述消毒组合物含有一种或多种保湿剂。保湿剂的例子包括丙二醇、双丙甘醇、己二醇、1,4-二羟基己烷、1,2,6-己三醇、山梨醇、丁二醇,丙二醇类,如甲基丙二醇、双丙甘醇、三甘醇、丙三醇(甘油)、聚乙二醇、乙氧基二甘醇、聚乙烯山梨醇、以及其组合。其他的保湿剂包括羟基乙酸、羟基乙酸盐、乳酸盐、吡咯烷酮羧酸钠、透明质酸、甲壳素等。在一个实施方案中,基于消毒组合物的总重量,所述保湿剂存在的量少约0.1重量%至约20重量%。基于消毒组合物的总重量,在另一个实施方案中,所述保湿剂存在的量为约1重量%至约8重量%,在另一个实施方案中,保湿剂存在的量少约2重量%至约3重量%。

[0150] 在这些或其他实施方案中,消毒组合物含有一种或多种调理性或润湿性酯。酯的例子包括肉豆蔻酸鲸蜡酯、肉豆蔻油酸鲸蜡酯(cetylmyristoleate)和其他鲸蜡酯、癸二酸二异丙酯和肉豆蔻酸异丙酯。在一个实施方案中,基于消毒组合物的总重量酯存在的量最高达10重量%。基于消毒组合物的总重量,在另一个实施方案中,酯存在的量少约0.5

重量%至约 5 重量%，在另一个实施方案中为约 1 重量%至约 2 重量%。

[0151] 在一个或多个实施方案中，所述消毒组合物含有一种或多种乳化剂。乳化剂的例子包括硬脂醇、失水山梨醇油酸酯 trideceth-2、泊洛沙姆和 PEG/PPG-20/6 二甲硅油。在一个实施方案中，基于消毒组合物的总重量，所述乳化剂存在的量最高达约 10 重量%。基于消毒组合物的总重量，在另一个实施方案中，乳化剂存在的量为约 0.1 重量%至约 5 重量%，在另一个实施方案中，为约 0.5 重量%至约 2 重量%。

[0152] 在一个实施方案中，所述消毒组合物含有一种或多种增稠剂和任选的一种或多种稳定剂。增稠剂和稳定剂的例子包括羟乙基纤维素羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素和丙烯酰牛磺酸 (taurate) 铵 /VP 共聚物。在一个实施方案中，当增稠剂或稳定剂是基于淀粉时，则基于消毒组合物的总重量，增稠剂或稳定剂存在的量最高达约 10 重量%，在另一个实施方案中，其量为约 0.1 重量%至约 5 重量%，在另一个实施方案中，其量为约 0.2 重量%至约 1 重量%。在其他实施方案中，当增稠剂或稳定剂是合成聚合物时，则基于消毒组合物的总重量，增稠剂或稳定剂存在的量最高达约 15 重量%，在另一个实施方案中，其量为约 0.1 重量%至约 10 重量%，在另一个实施方案中，其量为约 1 重量%至约 2 重量%。

[0153] 在一个或多个实施方案中，所述消毒组合物含有一种或多种增溶剂。增溶剂的例子包括 PEG-40 氢化蓖麻油、聚山梨醇酯 80、PEG-80 失水山梨醇月桂酸酯、鲸蜡硬脂醇醚-20、油醇聚醚-20、PEG-4 和丙二醇。增溶剂的量没有特别限定，只要它不损害组合物的消毒性能即可。

[0154] 已经发现醇、酸和阳离子低聚物或聚合物的组合显示有抗菌效力。在某些实施方案中，消毒组合物不含任何辅助性抗菌成分。除了醇、酸和阳离子低聚物或聚合物，任一抗菌成分都可被称为辅助性抗菌剂。基于消毒组合物的总重量，在一个实施方案中，辅助性抗菌剂（包括防腐剂）的量少于约 0.1 重量%，在另一个实施方案中，少于约 0.05 重量%。在另一个实施方案中，所述消毒组合物不含辅助性抗菌剂。

[0155] 可以想象，在其他实施方案中，可以含有辅助性抗菌剂，但条件是该抗菌成分不损害所述组合物的消毒性能。辅助性抗菌剂的例子包括但不限于三氯生，也称作 5-氯-2(2,4-二氯苯氧基)苯酚 (PCMX)，可从 Ciba-Geigy Corporation 获得，商品名为 **IRGASAN®**；氯二甲酚，也称作 4-氯-3,5-二甲苯酚，可从 Nipa Laboratories, Inc. 获得，商品名为 **NIPACIDE®MX** 或 **PX**；海克替啶，也称作 5-氨基-1,3-二(2-乙基己基)-5-甲基-六氢嘧啶；包括葡萄糖酸氯己定的氯己定盐，和 N,N'-二(4-氯苯基)-3,12-二亚氨基-2,4,11,14-四氮杂四癸烷二酰亚胺 (diimidi) 酰胺的盐；2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇、苯扎氯铵、西吡氯铵、烷基苄基二甲基氯化铵；碘、苯酚、双酚、二苯醚、苯酚衍生物、聚维酮-碘包括聚乙炔基吡咯烷酮-碘；对羟基苯甲酸酯类；乙内酰脲和其衍生物，包括 2,4-咪唑烷二酮和 2,4-咪唑烷二酮与二羟甲基-5,5-二甲基乙内酰脲（也称作 DMDM 乙内酰脲或 glydant）；苯氧乙醇；1-(3-氯烯丙基)-3,5,6-三氮杂-1-氮阳离子金刚烷氯化物的顺式异构体，也称作聚季铵盐-15，可从 Dow Chemical Company 获得，商品名为 **DOWCIL™ 2000**；双咪唑烷基脲 (diazolidinylurea)；苄索氯铵；甲苄索氯铵；月桂酸甘油酯，过渡金属化合物如银、铜、镁、锌化合物，过氧化氢，二氧化氯，酰替苯胺 (anilides)、双胍、和其混合物。使用时，基于消毒组合物的总重量，所述辅助性抗菌剂存在的量为约 0.1 重量%至约 1 重量%。

[0156] 有利的是，已确定对目前手术擦洗剂和抗菌组合物至关重要的某些成分，在本发

明的消毒组合物中能被加以限定。例如, 锌化合物如锌的有机盐、葡萄糖酸锌、硫氧吡啶锌或吡嗪旺锌就并非必要, 且如果需要的话, 能被限定为基于消毒组合物的总重量少于约 0.5 重量%, 在另一个实施方案中, 少于约 0.1 重量%。在另一个实施方案中, 所述消毒组合物不含锌的有机盐。

[0157] 在这些或其他实施方案中, 无机盐、铝化合物、锆化合物或铝-锆复合物的量可被限定。在一个或多个实施方案中, 无机盐、铝化合物、锆化合物或铝-锆复合物的量基于消毒组合物的总重量为少于约 0.05 重量%。

[0158] 在某些实施方案中, 脂肪酸的量能被限定。在这些实施方案中, 基于消毒组合物的总重量, 脂肪酸的量可少于约 1 重量%, 在另一个实施方案中少于约 0.1 重量%, 在另一个实施方案中少于约 0.05 重量%, 在另一个实施方案中少于约 0.01 重量%。在另一个实施方案中, 所述消毒组合物不含脂肪酸。在这些或其他实施方案中, 脂肪酸酯的量能被限定。在一些实施方案中, 基于消毒组合物的总重量, 脂肪酸酯的量可少于约 1 重量%, 在另一个实施方案中少于约 0.1 重量%, 在另一个实施方案中少于约 0.05 重量%, 在另一个实施方案中少于约 0.01 重量%。在另一个实施方案中, 所述消毒组合物不含脂肪酸酯。在这些或其他实施方案中, 脂肪醚的量能被限定。在这些实施方案中, 基于消毒组合物的总重量, 脂肪醚的量为少于约 1 重量%, 在另一个实施方案中少于约 0.1 重量%, 在另一个实施方案中少于约 0.05 重量%, 在另一个实施方案中少于约 0.01 重量%。在另一个实施方案中, 所述消毒组合物不含脂肪醚。

[0159] 通常, 脂肪酸、脂肪酸酯和脂肪醚可任选地加以限定, 包括在文献中声称有抗菌活性的那些。这些抗菌脂肪化合物的例子包括 (C_6-C_{14}) 烷羧酸、(C_6-C_{14}) 烷基羧酸酯羧酸、(C_8-C_{22}) 单-或聚不饱和羧酸、多元醇的 (C_7-C_{12}) 饱和脂肪酸酯、多元醇的 (C_8-C_{22}) 不饱和脂肪酸酯、多元醇的 (C_7-C_{22}) 饱和脂肪醚、多元醇的 (C_8-C_{22}) 不饱和脂肪醚、和其烷氧基化衍生物。

[0160] 其实, 除了醇、酸和阳离子聚合物的任一成分对于达到抗菌性能来说都不是必需的, 可任选地限定为少于约 0.5 重量%, 需要的话少于约 0.1 重量%, 需要的话少于约 0.01 重量%, 需要的话少于约 0.001 重量%。可以理解在某些实施方案中醇组合物的余量包括水或其他合适的溶剂。在一个实施方案中, 所述消毒组合物除了醇、酸、阳离子聚合物和任选的水或其他合适的溶剂外, 没有任何成分。

[0161] 所述消毒组合物可通过简单地将各成分一起混合来制备。在一个实施方案中, 当阳离子低聚物或聚合物以固体粉末形式获得时, 所述消毒组合物的制备方法包括将阳离子低聚物或聚合物分散于水中以形成凝胶, 通过缓和至中等的搅拌而加入醇, 接着加入酸和所需的其他任选的成分, 混合至混合物均匀。

[0162] 对所述消毒组合物的物理形式没有特别限制, 在一个或多个实施方案中, 所述组合物可以为经倾泻、汲取、喷雾或另外的方式分散的液体, 凝胶、气溶胶或泡沫, 包括气溶胶和非气溶胶泡沫。在另一个实施方案中, 所述消毒组合物可以为用于擦拭表面纸巾或布。所述消毒组合物可配制为洗除 (rinse-off) 或免洗 (rinse-free) 产品。

[0163] 如上所述, 本发明的消毒组合物可以以多种形式实施, 包括液体、凝胶或泡沫。令人惊奇地是, 已经发现液体消毒组合物的粘度并不影响组合物的消毒效力。例如, 在本发明的一个或多个实施方案中, 以粘度为 5 厘泊 (cPs) 的液体消毒组合物以及粘度为约 2000cPs

的消毒组合物取得相同的对数杀灭量。因此可以理解对本发明的消毒组合物的粘度没有限制。

[0164] 同样可以理解消毒组合物的粘度受成分的相对量的影响。例如,某些聚季铵盐聚合物相对量的减少可导致较低的粘度。同样,聚季铵盐聚合物的类型也能影响消毒组合物的粘度。

[0165] 通过 Brookfield RV 粘度计使用 RV 和 / 或 LV 锭子在 22°C +/-3°C 下测定,在一个实施方案中,所述组合物的粘度为约 0cPs 至约 5000cPs,在另一个实施方案中,为约 50 至约 500cPs,在另一个实施方案中,为约 100 至约 400cPS。

[0166] 在一个实施方案中,当所述消毒组合物是液体形式时,消毒组合物的固体百分比少于约 6%,在另一个实施方案中少于约 5%,在另一个实施方案中少于约 4%,在另一个实施方案中少于约 3%,在另一个实施方案中少于约 2%,在另一个实施方案中少于约 1%。固体百分比可由本领域中已知的各种方法测定。

[0167] 在一个或多个实施方案中,所述消毒组合物的 pH 为约 1.5 至约 4.5,在另一个实施方案中为约 2.5 至约 4.2,在另一个实施方案中为约 3 至约 4。

[0168] 在一个或多个实施方案中,本发明的消毒组合物局部施用于哺乳动物皮肤。在某些实施方案中,所述组合物未施用于眼、耳、鼻、嘴或其膜。在某些实施方案中,本发明提供了一种皮肤消毒的方法,该方法包括将有效量的消毒组合物与哺乳动物皮肤接触,该组合物含有基于消毒组合物总重量至少约 50 重量%的醇,酸,以及阳离子低聚物或聚合物。

[0169] 在一个或多个实施方案中,所述方法提供了在小于约 1 分钟内对皮肤菌群为至少约 1 的对数杀灭。在另外的实施方案中,该方法提供了在小于约 1 分钟内对皮肤菌群为至少约 2 的对数杀灭。在另外的实施方案中,该方法提供了在小于约 1 分钟内对皮肤菌群为至少约 3 的对数杀灭。皮肤菌群可以包括常驻和 / 或暂驻微生物皮肤菌群。微生物皮肤菌群的例子包括革兰氏阳性和革兰氏阴性菌和酵母菌。

[0170] 有利地,本发明的消毒组合物可用做手术前擦洗剂或患者手术前皮肤消毒剂。因此,本发明提供了一种手术前皮肤消毒的方法,该方法包括使用有效量的含有醇、酸和阳离子低聚物或聚合物的消毒组合物接触皮肤。本发明进一步提供了一种手术前手部消毒的方法,该方法包括使用有效量的含有醇、酸和阳离子低聚物或聚合物的消毒组合物接触皮肤。

[0171] 在每次施用中,可使用任意量的消毒组合物,只要它至少为基本上与全部皮肤表面接触的有效量即可。在一个实施方案中,有效量至少为约 1.5 毫升 (ml),在另一个实施方案中,至少为约 2ml,在另一个实施方案中,至少为约 2.5ml。可以理解,有利的是获得足够的效力而使用少量的产品。就经济上的原因而言是如此,同样也是因为当使用较少的产品时,将产品擦进皮肤中和 / 或蒸发 / 干燥所需的时间也会减少。

[0172] 在一个实施方案中,当所述消毒组合物用作手术前手部擦洗剂时,指甲保留 1mm 自由边缘 (free edge),在一天中首次使用前用指甲签将指甲下 (甲下) 的区域清洁。将约 2ml 的组合物置于一只手的手掌。将另一只手的指尖浸入产品,使其进入指甲下。将余下的产品均匀地涂于手上和一只前臂的下 2/3 处,对指甲、角质层和指间缝要格外留意。再将约 2ml 组合物置于另一只手的手掌中,并重复上述操作。最后可任选地将约 2ml 的消毒组合物置于任一只手的手掌中,均匀地涂于两只手上直至手腕,对指甲、角质层和指间缝要格外留意,并使其完全风干。

[0173] 本发明的消毒组合物和方法在一次使用后即可提供快速抗菌效力,而不需加入辅助性抗菌剂。如上所述,手术手部擦洗剂体外和体内测试的要求在 FDA 健康护理抗菌药品试行最终标准 (TFM) (1994) 中进行了概述。依据 FDA TFM 手术手部擦洗测试,测试产品在五天的时间内共使用 11 次,在第 1、2 和 5 天的首次洗涤后测量常驻皮肤菌群的减少,并在这些洗涤后的第 3 和第 6 个小时测量持续活性。实验方案基本上如下所述。研究的第一阶段为基线期。志愿者在研究前二周禁止使用抗菌剂。志愿者用指甲棒清洁指甲下并修剪他们的指甲。除去手上和胳膊上的所有珠宝。手和 2/3 的前臂用自来水 (38°C -42°C) 清洗 30 秒,接着用非抗菌皂洗 30 秒,再用自来水清洗 30 秒。手部微生物基线计数可用下述的手套液方法来测定。基线的确定在非连续天内重复两次,在第一次和第二次测定后允许显示数量大于或等于 1.5×10^5 的对象进入研究的产品测试阶段。

[0174] 在试验期间的第一天,使用制造商提供的指示下以测试组合物进行手术擦洗。对象在第 2、3 和 4 天每天擦洗 3 次,在第 5 天擦洗 1 次。

[0175] 在第 1、2 和 5 天的第一次擦洗后的 1 分钟、3 小时和 6 小时对手部取样。洗完后,志愿者戴上橡胶手套;将 75ml 的样品液加入到一只手套中,按摩双手所有表面 1 分钟。接着无菌地取出样品并定量培养。另一只手套在另一只手上保留 3 或 6 小时然后同样地取样。与已确立的基线相比,FDATFM 手术手部擦洗测试要求组合物在施用产品后的 1 分钟内减少手上 $1 \log_{10}$ 的细菌量,而且随后在第 1 天的 6 个小时内手上的细菌数不超过基线;组合物必须在计数的第 2 天末在施用产品 1 分钟内减少 $2 \log_{10}$ 的手部菌群,在第 5 天末在产品使用的 1 分钟内对手部菌群产生 $3 \log_{10}$ 的减少量。

[0176] 在一个或多个实施方案中,本发明的消毒组合物满足或超越第 5 天的 $3 \log$ 减少量的要求。在某些实施方案中,在测试的第一天,所述消毒组合物超越 FDA TFM 手术手部擦洗测试的要求,提供了大于约 3 的对数杀灭,并且不需要通过重复使用来累积抗菌活性以满足 FDATFM 手术手部擦洗测试的对数杀灭要求。杀灭暂驻和常驻皮肤菌群要求较少的接触时间。需要较少体积的消毒组合物和较少量的擦拭时间。

[0177] 有利地是,在一个或多个实施方案中,本发明的消毒组合物对包膜病毒和无包膜病毒都有广谱杀病毒效力。杀病毒效力进一步在共同未决的美国申请 No. 11/499,227 中描述,其全文并入此处作为参考。

[0178] 在一个或多个实施方案中,本发明的消毒组合物可用作注射前皮肤消毒剂。因此,本发明提供了一种注射前皮肤消毒的方法,该方法包括将有效量的含有基于消毒组合物的总重量至少约 50 重量%的 C_{1-6} 醇,酸和阳离子低聚物或聚合物的消毒组合物与皮肤接触。

[0179] 为了演示本发明的实施,制备和测试了以下实施例。然而,不应该将这些实施例认为是对本发明范围的限制。权利要求书将用于界定发明。

[0180] 实施例

[0181] 依据表 2 所示的组合物制备实施例 1-9。例 8-9 不含阳离子聚合物,但含有一种或多种防腐剂或辅助性抗菌剂。

[0182] 表 2

[0183]

实施例 #	1	2	3	4	5	6	7	8	9
乙醇 (95%)	82.11	82.11	82.11	77.89	73.68	73.68	73.68	73.68	73.68
聚季铵盐 -37	0.2-0.4	0.2-0.4	0.2-0.4	0.2-0.4	0.2-0.4	0.2-0.4	0.2-0.4		
柠檬酸	0.2-0.3	≤0.1	0.2-0.3	0.2-0.3	0.2-0.3	0.2-0.3	0.2-0.3	0.4-0.5	≤0.1
保湿剂	X	X	X	X		X	X		X
增稠剂								X	X
氨基甲基丙醇								X	
乳化剂混合物								X	
二甲硅油共聚醇									
环 (二) 甲硅油								X	
防腐剂混合物								X	X
丁基氨基甲酸 碘代丙炔酯 +PEG-4								X	
PCMX									X
苄索氯铵									X

“X”表示存在此 组分

[0184] 例 10 是商购的产品, 商标为 Avagard。活性组分为 61 重量%的乙醇、1 重量%的葡萄糖酸氯己定。非活性组分为山俞醇聚醚-10 (beheneth-10)、山俞醇、C₂₀₋₄₀pareth-24、棕榈酸鲸蜡酯、二异丙基二聚物二亚油酸酯 (diisopropyl dimmer dilinoleate)、二甲硅油、甘油、聚乙二醇、羟乙基脲、(角) 鲨烯、和水。

[0185] 体内抗菌效力

[0186] 将各实施例基于 FDA TFM 手术手部擦洗测试来测试。该研究评价用作手术擦洗剂的 1 个测试产品和 3 个参照产品的抗菌效力, 目的是确定测试产品是否满足 FDATFM 手术手部擦洗测试的关键指数, 比如: 在第 1 天微生物即时减少 $1\log_{10}$; 第 5 天微生物即时减少 $3\log_{10}$; 在擦洗后约 6 个小时到 6 个小时 30 分钟取得的样品中微生物数不超过基线数。所遵循的实验方案如上所述。

[0187] 表 3 中列出了例 1-10 中抗菌剂效力测试对比数据。除非另有指明, 样品是用约 2ml 的样品测试的。

[0188] 表 3

[0189]

	第 1 天即时	第 2 天 6 小时	第 5 天即时	第 5 天 6 小时
实施例 1	3.15	3.01	3.12	3.18
实施例 2	2.92	2.80	3.06	2.92
实施例 3	3.39	2.61	3.68	3.36
实施例 4	3.21	2.34	3.16	2.94
实施例 5	3.09	2.64	3.54	3.19
实施例 6	3.31	2.22	3.66	3.38
实施例 6 ¹	2.93	2.00	3.31	2.77
实施例 7	3.24	2.13	3.50	2.94
实施例 8	3.00	2.48	3.12	2.77
实施例 9	2.66	1.70	2.53	2.32
实施例 10	2.30	2.60	2.96	3.17

[0190] ¹ 使用 1ml 产品测试

[0191] 报道的数据为在 5 天的时间内每天擦洗后 1 分钟和 6 小时后取样时, 每只手的微生物数即时 log 减少值。Log 减少值涉及在测试食品载体上可回收细菌的数量的 10 倍或 10 分之 1 或 90% 的减少, 即 $1\log$ 减少量将坚守 90% 的细菌数量。这意味着, 例如, 100 个细菌将减少到 10 个或 10 个减少到 1 个。表 4 显示了 log 值从 1 到 5 的细菌减少百分比。

[0192] 表 4

[0193] 微生物 Log 减少表

[0194]

Log 减少值	细菌减少%
1	90
2	99
3	99.9
4	99.99
5	99.999

[0195] 因此,很明显有很多理由说明此发明的优点,包括组合物中不需要添加另外的抗菌化合物如防腐剂以通过所需的手术擦洗剂测试。这是有利的,因为添加抗菌剂能刺激皮肤或甚至使皮肤过敏,它们增加了组合物的不当成本和制造时间,而且很多受许多规章限制从而阻止了全球商业化销售。在某些实施方案中,本发明的方法提供了在第 1 天 3log 或更大的减少,而不像一些现用产品需要数天才能获得 3log 的减少。在一个或多个实施方案中,本发明的消毒组合物在每次依嘱使用后提供了 3log 或更大的杀灭值。有利地是,当使用较少量的产品时,本发明组合物的快速效力提供了更大的对数杀灭。当使用较少量的产品时,产品施用到皮肤上并干燥所需的时间也较少。因此,术前准备需要的时间得以减少。

[0196] 独立实验室测试比较了商业产品、对照品和依据本发明的消毒组合物的潜在刺激性。结果如表 5 所示。

[0197] 表 5

[0198]

产品	CIT 分值 ³	Berger&Bowman 分类
实施例 6	48.5	温和材料
十二烷基硫酸钠 ¹	1321.0	使用中可能温和
强生婴儿油 ^{2*}	29.5	温和材料
类别	描述	CIT 范围
	温和材料	0-155
	使用中或许温和	156-620
	使用中可能温和	621-1399
	实验中累积刺激	1400-1807

	实验中原始刺激	1808-1953
--	---------	-----------

[0199] ¹ 十二烷基硫酸钠作为阳性对照,在工业上已知具有刺激性。

[0200] ^{2*} 强生婴儿油作为阴性对照,在工业上已知为对皮肤温和。

[0201] ³ 总累积刺激

[0202] 本发明的某些实施例提供了多种外观上令人愉悦的组合物,在手术前用于清洗手部和前臂,也可使插筒管手套戴起来更容易,因为产品并不会在手部留下粘性残余物。例如,在美国专利 No. 6, 090, 395 范围内的对可商业获得的组合物的评审检验显示该产品粘性大,有油腻或粘滑感。需要长时间擦拭,使用后发粘使得戴外科手套很难,并且还在手部落下令人不快的粘性残余物。感觉评审检验显示与本发明组合物相比较时较不受欢迎。以下是评审检验的方法。

[0203] 将依据本发明(实施例 7)的消毒组合物和可商业获得的擦洗组合物(CHG 基)向各评审成员随机分配以消除顺序效应。指定参与者按照在进入手术室前常规使用般以第一种产品擦洗。当产品干至参与者满意时,指示他们戴上一副手套并完成问卷。完成问卷后参与者洗涤并干燥手。以第 2 种产品重复该过程。

[0204] 评审参与者由 32 位来自急性病护理医院的手术室健康护理人员组成,年龄从 25 岁到 50 岁,他们的手部没有任何皮肤异常,熟悉手术擦洗过程,并且主要在手术室工作。评审检验结果如表 6 所示。

[0205] 表 6

[0206]

问题	CHG 基	EX. 7	P- 值	评分
使用产品时我的手感到滑溜	A = 8 B = 23(74%)	A = 25(78%) B = 7	0.000	A = 是 B = 否
使用产品时我的手感到粘	4.37	6.06	0.011	9 = 强烈不同意
产品使我的手感到粘	4.06	6.16	0.004	9 = 强烈不同意
产品使我手上留下不良残余物	4.06	5.21	0.112	9 = 强烈不同意
使用产品后感觉湿润	4.84	5.94	0.067	9 = 强烈同意
产品使我的手感觉干净	6.09	6.94	0.099	9 = 强烈同意
产品不影响我戴手套的能力	6.00	6.97	0.117	9 = 强烈同意
使用产品后容易戴手套	6.44	7.72	0.006	9 = 强烈同意

[0207] 总体上,本发明的组合物分值高于可商业获得的擦洗剂。就粘性感戴手套的容易程度而言,本发明的组合物显著优于可商业获得的擦洗剂。

[0208] 在一个或多个实施方案中,本发明的消毒组合物提供了良好的产品长期贮存稳定

性。在某些实施方案中,本发明的消毒组合物的稳定性优于乳液或固体悬浮液产品。产品稳定性包括物理性质如随时间的粘度和 pH 示数稳定。同样,产品稳定性要求产品维持均一的稠度和外观,色泽和味道不能明显变化而使旧产品与新制产品不同。在一个或多个实施方案中,本发明的消毒组合物在约 3 年的贮存期中显示良好的产品稳定性。

[0209] 不偏离本发明范围和精神的各种改进和变更对本领域技术人员而言是明显的。本发明并不被在此列举的示例性实施方案而过度地限定。