



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104039310 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 10

(21) 申请号 201280056595. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 11. 16

A61K 9/107(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/00(2006. 01)

61/560, 407 2011. 11. 16 US

A01N 1/00(2006. 01)

A61K 31/167(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61L 2/00(2006. 01)

2014. 05. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/065404 2012. 11. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/074860 EN 2013. 05. 23

(71) 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 路易斯·C·哈达德

道格拉斯·A·汗吉

戴维·B·奥尔森

马修·T·斯科尔茨 朱东伟

(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

权利要求书4页 说明书27页

(54) 发明名称

聚合物着色剂组合物及使用方法

(57) 摘要

本发明公开了一种组合物。所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、药物和液体载体,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分。所述至少一种着色剂组分不与药物直接或间接反应。本发明也提供了使用聚合物着色剂的方法,所述方法包括一种将皮肤制备为用于外科手术的部位的方法,和一种处理医疗状况的方法。

1. 一种组合物,其包含:

至少一种聚合物着色剂,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的至少一种着色剂组分;

药物;和

液体载体;

其中所述至少一种着色剂组分不与所述药物直接或间接反应。

2. 一种组合物,其包含:

第一聚合物着色剂,所述第一聚合物着色剂包含第一聚合物组分,所述第一聚合物组分具有键合至其上的第一着色剂组分;

第二聚合物着色剂,所述第二聚合物着色剂包含第二聚合物组分,所述第二聚合物组分具有共价键合至其上的第二着色剂组分;

药物;和

液体载体;

其中所述第一着色剂组分和第二着色剂组分中的每一个不与所述药物直接或间接反应。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中至少一种着色剂组分包含一种或多种发色团和/或一种或多种荧光团。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中至少一种聚合物组分包含天然聚合物、合成聚合物、前述聚合物中任意者的衍生物或前述聚合物中任意两种或更多种的混合物。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中至少一种聚合物组分衍生自乙烯基单体。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述乙烯基单体包括丙烯酸酯单体。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中至少一种聚合物组分包含缩聚物。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中至少一种聚合物组分包含聚胺或聚酰胺。

9. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述天然聚合物选自多糖和多肽。

10. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述合成聚合物选自聚乙烯亚胺聚合物、聚氨酯聚合物、聚醚聚合物和聚丙烯酸酯聚合物。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中至少一种聚合物着色剂包含成膜聚合物着色剂。

12. 根据权利要求11所述的组合物,其中所述成膜聚合物着色剂能够形成干厚度为40-50微米的自支撑膜。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其还包含成膜聚合物。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中至少一种聚合物着色剂为水溶性或水分散性的。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中至少一种聚合物着色剂为水不溶性的。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述聚合物着色剂用作油包水乳

液或水包油乳液中的乳化剂。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中至少一种着色剂组分包含染料。

18. 根据权利要求 17 所述的组合物,其中所述染料选自酞菁染料、酸性染料、碱性染料、偶氮染料、蒽醌染料、咕吨染料、三苯甲烷染料、活性染料、直接染料、还原染料、硫染料、分散染料、媒染料和荧光染料。

19. 根据权利要求 18 所述的组合物,其中所述荧光染料选自吡啶染料、花菁染料、荧光酮染料、噻吩染料、噻吨酮染料、菲啶染料、若丹明染料或前述染料中的任一者的衍生物。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述药物选自抗微生物剂、防腐剂、抗生素、止痛药、酶和前述药物中的任意两种或更多种的混合物。

21. 根据权利要求 20 所述的组合物,其中所述药物包含抗微生物剂;其中,当所述组合物与具有存在于其上的多种可培养微生物的表面的区域接触一段时间时,所述液体载体中的抗微生物化合物的浓度足以降低所述表面的区域上的可培养微生物的数量。

22. 根据权利要求 21 所述的组合物,其中降低可培养微生物的数量包括将可培养微生物的数量降低 $1\log_{10}$ 或更多的系数。

23. 根据权利要求 22 所述的组合物,其中所述抗微生物剂包含化学防腐剂化合物。

24. 根据权利要求 23 所述的组合物,其中所述化学防腐剂化合物包括防腐剂醇或阳离子防腐剂化合物。

25. 根据权利要求 24 所述的组合物,其中所述阳离子防腐剂化合物包括多阳离子防腐剂化合物。

26. 根据权利要求 25 所述的组合物,其中所述阳离子防腐剂化合物包括洗必太、聚六亚甲基双胍、奥替尼啶或它们的盐。

27. 根据权利要求 24 所述的组合物,其中所述阳离子防腐剂化合物包括多阳离子化合物。

28. 根据权利要求 27 所述的组合物,其中所述多阳离子化合物包括聚六亚甲基双胍、奥替尼啶或前述多阳离子化合物的任意者的盐。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述液体载体包含水。

30. 根据权利要求 29 所述的组合物,其中所述液体载体还包含丙酮或醇。

31. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其还包含发泡剂。

32. 根据权利要求 31 所述的组合物,其中所述发泡剂选自硅氧烷共聚多元醇和氟化表面活性剂。

33. 根据权利要求 1 至 32 中任一项所述的组合物,其中当由有效量的组合物形成的层作为层施用至皮肤表面的预定区域上时,所述层为透明的或半透明的。

34. 根据权利要求 33 所述的组合物,其中在环境条件中吸收和 / 或蒸发所述液体载体之后,所述层为透明的或半透明的。

35. 一种将皮肤制备为用于外科手术的部位的方法,该方法包括:

提供一种组合物,所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、抗微生物剂和液体载体,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分;

其中所述抗微生物剂以足够的浓度存在于所述组合物中,使得当预定量的所述组合物

与具有存在于其上的多种可培养微生物的皮肤的预定区域接触时,所述抗微生物剂能够降低可培养微生物的数量;

将所述组合物施用至选择用于所述外科手术的皮肤区域;以及

通过在皮肤上观察与所述组合物相关联的颜色而确定施用所述组合物的区域。

36. 一种处理医疗状况的方法,该方法包括:

提供一种组合物,所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、药物和液体载体,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分;

其中所述药物包含一定量的活性试剂,所述量足以引起预选的生物学应答而不是降低皮肤上的可培养微生物的数量;

将所述组合物施用至一定区域;以及

通过在所述区域上观察与所述组合物相关联的颜色而确定施用所述组合物的区域。

37. 根据权利要求 35 或权利要求 36 所述的方法,其中在所述区域上观察包括通过使用人类肉眼进行观察。

38. 根据权利要求 36 或权利要求 37 所述的方法,其中所述医疗状况为皮肤状况。

39. 根据权利要求 36 至 38 中任一项所述的方法,其中所述预选生物学应答基本上在所述区域处局部化。

40. 根据权利要求 35 至 39 中任一项所述的方法,该方法还包括:

在将所述组合物施用至所述区域之后,允许所述液体载体中的一部分蒸发或被吸收;

其中在允许所述液体载体中的所述部分蒸发或被吸收之后进行如下:通过观察与所述组合物相关联的颜色而确定施用所述组合物的区域。

41. 根据权利要求 35 至 40 中任一项所述的方法;其中施用所述组合物包括施用所述组合物的层;其中,在将有效量的所述组合物施用至所述处理区域上,并任选地允许所述液体载体中的一部分蒸发或被吸收之后,所述层为透明的或半透明的。

42. 根据权利要求 35 至 41 中任一项所述的方法,该方法还包括:

在将所述组合物施用至所述区域,并任选地允许所述液体载体中的一部分蒸发或被吸收之后,通过所述组合物视觉观察标记或解剖特征。

43. 根据权利要求 35 至 42 中任一项所述的方法,该方法还包括进行外科手术。

44. 根据权利要求 43 所述的方法,其中所述外科手术包括制造切口、进行经皮注射,或进行医疗装置的经皮插入。

45. 根据权利要求 35 至 44 中任一项所述的方法,其中将所述组合物施用至所述皮肤部位包括以气溶胶或泡沫形式施用所述组合物。

46. 根据权利要求 35 至 45 中任一项所述的方法,该方法还包括从施用所述组合物的区域去除所述组合物。

47. 一种在经皮程序之前杀灭哺乳动物皮肤上的微生物的方法,该方法包括:

提供一种组合物,所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、抗微生物剂和液体载体,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分;

其中所述抗微生物剂以所述组合物的至少 0.25% 重量 / 重量的浓度存在;

将所述组合物施用至哺乳动物皮肤的区域;以及

其中将所述组合物施用至所述区域降低了所述哺乳动物皮肤上的可培养微生物的数量；

通过在所述区域上观察与所述组合物相关联的颜色而通过人眼确定施用所述组合物的区域。

48. 一种试剂盒,其包括:

含有组合物的密封容器,所述组合物包含药物、液体载体和至少一种聚合物着色剂,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分;

其中所述至少一种着色剂组分不与所述药物直接或间接反应。

49. 根据权利要求 48 所述的试剂盒,其中所述至少一种着色剂组分包含一种或多种发色团和 / 或一种或多种荧光团。

50. 根据权利要求 48 或权利要求 49 中任一项所述的试剂盒,其还包括用于将所述组合物施用至皮肤的涂敷器。

51. 根据权利要求 48 至 50 中任一项所述的试剂盒,其中所述药物包含抗微生物剂;其中当所述组合物与具有存在于其上的多种可培养微生物的表面的区域接触一段时间时,所述液体载体中的抗微生物剂的浓度足以降低所述区域中的可培养微生物的数量。

52. 根据权利要求 48 至 51 中任一项所述的试剂盒,其还包括多个密封容器,所述多个容器中的每一个包含所述组合物。

53. 根据权利要求 52 所述的试剂盒,其中所述多个密封容器包括第一容器,所述第一容器包含具有第一聚合物着色剂的第一组合物,其中所述多个密封容器包括第二容器,所述第二容器包含具有第二聚合物着色剂的第二组合物。

54. 根据权利要求 48 至 53 中任一项所述的试剂盒,其中所述涂敷器能够可操作地连接到所述密封容器中的至少一个。

55. 根据权利要求 48 至 54 中任一项所述的试剂盒,其还包含冲洗溶液。

56. 根据权利要求 55 所述的试剂盒,其中所述冲洗溶液包含抵消所述药物的活性的试剂。

聚合物着色剂组合物及使用方法

[0001] 本申请要求 2011 年 11 月 16 日提交的美国临时申请 No. 61/560, 407 的权益, 该临时申请全文以引用方式并入本文中。

背景技术

[0002] 用于施用诸如药物或清洁剂的液体的涂敷器是本领域已知的。常规涂敷器通常提供总体圆柱形主体构造, 并包括保持在主体内的玻璃安瓿, 所述安瓿包含含有药物或清洁剂的液体; 固定至主体的海绵或顶端, 所述海绵或顶端的至少一个表面与所述安瓿流体连通; 以及用于压裂所述安瓿的装置, 使得当压裂所述安瓿时, 储存于安瓿中的液体被分配至海绵以用于施用。

[0003] 当使用这些涂敷器施用未着色或澄清的液体时, 使用者难以看见已在何处施用了液体。因此, 在许多情况中, 使用着色的液体是必要的, 使得使用者知道已在何处施用了液体。例如, 在外科手术之前就将用作术前液体的防腐剂或药物施用至躯体。有益的是使用者能够看见已在何处施用了术前液体。如果术前液体为着色的, 则使用者更容易辨别已在何处将液体施用至躯体。

[0004] 已报道外科手术部位制剂组合物, 其包含短效溶剂、可溶于所述溶剂中的抗微生物剂、可溶于所述溶剂中的成膜材料和染料。所述组合物提供了由组合物覆盖的皮肤表面的颜色指示。

[0005] 另外, 已认识到与配混和储存混合物相关联的若干问题, 所述混合物包含具有着色剂 (color) (如染色剂 (tint) 或染料) 的液体药物或清洁溶液。因此, 描述了一种涂敷器, 其被构造成当液体从安瓿转移至主体时, 使未着色或澄清的液体与含有着色剂的多孔元件接触。

[0006] 尽管有这些进步, 仍然需要改进的药物组合物和将它们施用至主体的明确部分的方法。

发明内容

[0007] 一般来讲, 本公开涉及组合物和用于将着色的药物组合物施用至皮肤表面的方法。在一些实施例中, 本公开的组合物和方法通过提供给操作者已施用组合物的区域的视觉 (例如着色的和 / 或荧光的) 指示, 而允许精确控制施用组合物的区域。有利地, 本公开包括广泛范围的可能的生物相容性着色剂, 从而有可能配制可施用至任何皮肤表面并可在任何皮肤表面上视觉观察的药物组合物。

[0008] 在一方面, 本公开提供了一种组合物。所述组合物可包含至少一种聚合物着色剂、药物和液体载体, 所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分, 所述聚合物组分具有共价键合至其上的至少一种着色剂组分。所述至少一种着色剂组分不与药物直接或间接反应。

[0009] 在另一方面, 本公开提供了一种组合物。所述组合物可包含第一聚合物着色剂、第二聚合物着色剂、药物和液体载体, 所述第一聚合物着色剂包含第一聚合物组分, 所述第一聚合物组分具有键合至其上的第一着色剂组分, 所述第二聚合物着色剂包含第二聚合物组

分,所述第二聚合物组分具有共价键合至其上的第二着色剂组分。所述第一着色剂组分和第二着色剂组分中的每一个均不与药物直接或间接反应。

[0010] 在上述实施例的任一者中,至少一种着色剂组分可包含一种或多种发色团和/或一种或多种荧光团。在上述实施例的任一者中,至少一种聚合物组分可包含天然聚合物、合成聚合物、前述聚合物中的任意者的衍生物,或前述聚合物中的任意两种或更多种的混合物。在上述实施例的任一者中,至少一种聚合物组分可衍生自乙烯基单体。在实施例中的任一者中,至少一种聚合物组分可包含缩聚物。在实施例中的任一者中,至少一种聚合物组分可包含聚胺或聚酰胺。在上述实施例的任一者中,至少一种聚合物着色剂可包含成膜聚合物着色剂。在上述实施例的任一者中,所述组合物还可包含成膜聚合物。在上述实施例的任一者中,至少一种聚合物着色剂可为水溶性或水分散性的。在实施例中的任一者中,至少一种聚合物着色剂可为水溶性的。在实施例中的任一者中,所述聚合物着色剂可用作油包水乳液或水包油乳液中的乳化剂。在上述实施例的任一者中,至少一种着色剂组分可包含染料。

[0011] 在上述实施例的任一者中,所述药物可选自抗微生物剂、防腐剂、抗生素、止痛药、酶,和前述药物中的任意两种或更多种的混合物。在一些实施例中,所述药物可包含抗微生物剂,并且当所述组合物与具有存在于其上的多种可培养微生物的表面的区域接触一段时间时,所述液体载体中的抗微生物化合物的浓度足以降低所述表面的区域上的可培养微生物的数量。在任意实施例中,所述组合物可包含化学防腐剂化合物;防腐剂醇;阳离子防腐剂化合物;洗必太、聚六亚甲基双胍、奥替尼啶或它们的盐;聚六亚甲基双胍、奥替尼啶或前述多阳离子化合物的任意者的盐。

[0012] 在上述实施例的任一者中,所述液体载体可包含水。在上述实施例的任一者中,所述液体载体还可包含丙酮或醇。在上述实施例的任一者中,所述组合物还可包含发泡剂。在上述实施例的任一者中,当所述组合物作为层施用至皮肤表面的预定区域上时,由有效量的组合物形成的层可为透明的或半透明的。

[0013] 在另一方面,本公开提供了一种将皮肤制备为用于外科手术的部位的方法。所述方法可包括提供一种组合物,所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、抗微生物剂和液体载体,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分;将所述组合物施用至选择用于所述外科手术的皮肤区域;以及通过在皮肤上观察与所述组合物相关联的颜色而确定施用所述组合物的区域。所述抗微生物剂以足够的浓度存在于所述组合物中,使得当预定量的所述组合物与具有存在于其上的多种可培养微生物的皮肤的预定区域接触时,所述抗微生物剂能够降低可培养微生物的数量。

[0014] 在另一方面,本公开提供了一种处理医疗状况的方法。所述方法可包括提供一种组合物,所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、药物和液体载体,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分;将所述组合物施用至一定区域;以及通过在所述区域上观察与所述组合物相关联的颜色而确定施用所述组合物的区域。所述药物包含一定量的活性试剂,所述量足以引起预选的生物学应答而不是降低皮肤上的可培养微生物的数量。在一些实施例中,所述医疗状况可为皮肤状况。在一些实施例中,所述预选生物学应答可基本上在区域处局部化。

[0015] 在上述方法的任意实施例中,在区域上观察可包括通过使用人类肉眼进行观察。

在上述方法的任意实施例中,所述方法还可包括,在将所述组合物施用至区域之后,允许所述液体载体中的一部分蒸发或被吸收,其中在允许所述液体载体中的所述部分蒸发或被吸收之后进行如下:通过观察与所述组合物相关联的颜色而确定施用所述组合物的区域。

[0016] 在上述方法的任意实施例中,其中施用所述组合物可包括施用所述组合物的层;其中,在将有效量的所述组合物施用至所述处理区域上,并任选地允许所述液体载体中的一部分蒸发或被吸收之后,所述层为透明的或半透明的。在上述方法的任意实施例中,所述方法还可包括在将所述组合物施用至区域,并任选地允许所述液体载体中的一部分蒸发或被吸收之后,通过所述组合物视觉观察标记或解剖特征。在上述方法的任意实施例中,所述方法还可包括进行外科手术。所述外科手术可包括制造切口、进行经皮注射,或进行医疗装置的经皮插入。在上述方法的任意实施例中,将所述组合物施用至皮肤部位可包括以气溶胶或泡沫形式施用所述组合物。在上述方法的任意实施例中,所述方法还可包括从施用所述组合物的区域中去除所述组合物。

[0017] 在另一方面,本公开提供了一种在经皮程序之前杀灭哺乳动物皮肤上的微生物的方法。所述方法可包括提供一种组合物,所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、抗微生物剂和液体载体,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分;将所述组合物施用至哺乳动物皮肤的区域;以及通过在区域上观察与所述组合物相关联的颜色而通过人眼确定施用所述组合物的区域。所述抗微生物剂以所述组合物的至少 0.25% 重量/重量的浓度存在。将所述组合物施用至所述区域降低了所述哺乳动物皮肤上的可培养微生物的数量。

[0018] 在另一个方面,本公开提供了一种试剂盒。所述试剂盒可包括含有组合物的密封容器,所述组合物包含药物、液体载体和至少一种聚合物着色剂,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分。所述至少一种着色剂组分不与药物直接或间接反应。在所述试剂盒的任意实施例中,所述至少一种着色剂组分可包含一种或多种发色团和/或一种或多种荧光团。在上述实施例的任一者中,所述试剂盒还可并包括用于将所述组合物施用至皮肤的涂敷器。所述涂敷器能够可操作地连接到所述密封容器中的至少一个。

[0019] 在所述试剂盒的任意实施例中,所述药物可包含抗微生物剂。当所述组合物与具有存在于其上的多种可培养微生物的表面的区域接触一段时间时,所述液体载体中的抗微生物剂的浓度足以降低所述区域中的可培养微生物的数量。

[0020] 在所述试剂盒的上述实施例中的任意者中,所述试剂盒还可包括多个密封容器,所述多个容器中的每一个含有所述组合物。在所述试剂盒的上述实施例中的任意者中,所述试剂盒还可包含冲洗溶液。在一些实施例中,所述冲洗溶液可包含抵消所述药物的活性的试剂。

[0021] 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实施例。然而,在相同的情况或其它情况下,其它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它实施例不是可用的,并且并非意图从本发明的范围中排除其它实施例。

[0022] 如本文所用,“着色剂组分”指能够选择性光吸收和/或荧光,由此能够光学检测(例如通过人眼)的任何化学基团。着色剂组分分子可充当发色团、荧光团或上述两者。发

色团可选择性地吸收光,并将颜色赋予其键合的聚合物。荧光团选择性地吸收第一波长的光,并发射第二波长的光,从而将荧光赋予其键合的聚合物。

[0023] 如本文所用,“可见的”和“光学指示”指根据本公开所用的着色剂,其中当组合物用电磁光谱的可见或紫外部分中的光的波长照射时,包含着色剂的组合物具有对人眼可见的颜色。

[0024] 如本文所用,“缩聚物”指通过缩合反应(其释放小分子(例如水、甲醇)作为缩合的副产物)而形成的任何类型的聚合物。缩聚物的例子包括例如聚酰胺、聚缩醛和聚酯。

[0025] 如本文所述,“低级醇”指包含 1 至 4 个碳原子和单个羟基的醇。低级醇的非限制性的例子包括甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和丁醇。

[0026] 如本文所用,“药物”指当组合物接触皮肤或粘膜时引起所需的临床治疗局部和/或全身生物学应答的试剂。药物的非限制性的例子包括抗微生物剂、防腐剂、抗生素、止痛药、溶栓剂、纤维蛋白溶解剂、局部麻醉剂、抗炎剂(包括甾族和非甾族抗炎剂二者)、酶,和前述中的任意两种或更多种的混合物。优选的药物为有效抵抗细菌和真菌(即能够杀灭存在于哺乳动物组织(例如皮肤和/或粘膜组织)上的细菌和/或真菌)的防腐剂。

[0027] 如本文所用,“生物学应答”指响应于与药物的接触而在细胞、组织、器官和/或生物体中发生的特定生理学变化。在一些情况中,某些细胞、组织、器官或生物体的特定生物学应答可对特定药物是特异性的。在一些情况中,特定生物学应答可对一组或一类药物是通用的。特定生物学应答的非限制性的例子包括响应于与抗微生物剂的接触的细胞死亡和/或细胞增殖抑制。生物学应答可具体地涉及微生物的杀灭或失活。对于施用至哺乳动物组织的某些药物,生物学应答通常为局部组织应答。

[0028] “正常皮肤菌群”指存在于健康人的皮肤上的常居菌群,并通常主要由表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)组成。正常皮肤菌群不涉及人工施用至皮肤的接种菌群(seeded flora)。

[0029] “聚合物”包括任意长度(包括低聚物)的均聚物和共聚物,且“共聚物”包含两种或更多种类型的可聚合单体的聚合物,因此包括三元共聚物、四元共聚物等(其可包括无规共聚物、嵌段共聚物或序列共聚物)。

[0030] 如本文所用,“成膜”指如下聚合物或组合物,当将其施用至头发或皮肤的表面时,其可干燥而在头发或皮肤上留下内聚连续覆盖物。优选的成膜剂为柔韧的,并可在皮肤上挠曲而无断裂。

[0031] 如本文所用,“光动力学效应”用于描述细胞和微生物被反应性氧物质(例如单态氧、羟基基团和过氧化物基团阴离子)破坏,所述反应性氧物质是在光和氧的存在下由光敏剂染料(例如三线态敏化剂,例如玫瑰红)产生。所述效应描述于例如 Dahl 等人, *Photochemistry and Photobiology* (光化学和光生物学), 46:345-352 (1987) 中。

[0032] 如本文所用,“聚合物组分”具体地指聚合物着色剂分子的聚合物主链。聚合物组分可任选地包含未着色的侧基,所述未着色的侧基基本上不妨碍着色剂组分或药物的功能。已经认识到,在一些实施例中,组合物还可包含不具有键合至其上的发色团或荧光团的其他聚合物分子。

[0033] 如本文所用,“聚合物着色剂”指具有聚合物组分的分子,所述聚合物组分具有键合至其上的至少一种着色剂组分(例如至少一种发色团和/或至少一种荧光团)。聚合物

着色剂分子足够大和 / 或具有极性基团,使得分子不自由扩散通过细胞膜。着色剂组分可作为聚合物着色剂主链的部分(例如主链的部分)存在,或者其可存在于侧链位置,或上述两者。优选的聚合物着色剂具有至少 1000 道尔顿,优选至少 2000 道尔顿,最优选至少 5000 道尔顿的数均分子量。聚合物着色剂可为阳离子、阴离子、非离子型或两性离子。用于皮肤和粘膜组织的优选的聚合物着色剂为带正电的或非离子的。

[0034] 当“耐久(substantive)”用于组合物(或成膜聚合物)时,其意指当组合物(或溶液中的成膜聚合物)以大约 4 毫克/平方厘米的内前臂上的清洁干燥皮肤的量作为均匀湿润膜施用至人类皮肤,并使其彻底干燥(例如在 23℃和 50%相对湿度下至少 10 分钟)时,其抵抗在流动自来水下的去除,所述流动自来水在约 23℃至约 24℃的温度下和约 2.4-2.5 升/分钟(L/min)的流速下,从 15 厘米(cm)的高度落下,随即就在干燥组合物上方(而不直接在干燥组合物上)冲击皮肤,然后在干燥组合物上流动至少约 15 秒。

[0035] 如本文所用,“液体载体”指其中溶解、分散和 / 或悬浮本公开的聚合物着色剂的挥发性液体。水(例如无菌水或注射用水)、具有 60-95%乙醇的乙醇/水溶液、具有 65-95%异丙醇的异丙醇/水溶液为液体载体的非限制性的例子。

[0036] “键合至聚合物”或“聚合物键合的”指在环境使用和 / 或储存条件下通过共价键连接到聚合物的基团(例如着色剂组分)。例如,杂环或其取代基可通过聚合物的主链原子、聚合物的侧链原子,或聚合物链的末端原子经由杂环或取代基的共价连接而为聚合物键合的。

[0037] 如本文所用,术语“限制病毒、真菌或细菌的存在”指如下方法:所述方法利用本公开的组合物(例如其中药物包含抗微生物剂的组合物)来抑制、杀灭或防止与所述组合物接触的表面(例如皮肤或粘膜组织)上存在的病毒、细菌或真菌的复制或降低所述病毒、细菌或真菌的数量。优选地,所述术语指对于相对于不包含抗微生物药物的类似组合物的本公开的组合物,使用用于确定微生物活性的标准化测试方法(例如 ASTM E1173-01(2009)用于评价术前、导管插入前或注射前皮肤制剂的标准测试方法(Standard Test Method for Evaluation of Preoperative, Precatheterization, or Preinjection Skin Preparations))在相同条件下在表面上检测的真菌或细菌的至少一种物种的量的至少约 40%的降低(例如,如由生长抑制或杀灭所证实)。更优选地,在相同条件下,相对于不包含抗微生物药物的类似组合物,当在诸如腹部的“干燥部位”上测试时,本公开的组合物提供正常皮肤菌群的至少约 75%的降低,甚至更优选的至少约 90%的降低,且最优选至少有 99%的降低。

[0038] 当术语“包括”及其变型形式出现在说明书和权利要求书中时,这些术语并不具有限制性含义。

[0039] 本文所用的“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,聚合物着色剂可解释为意指“一种或多种”聚合物着色剂。

[0040] 术语“和 / 或”意指所列要素的一个或全部,或所列要素的任何两个或更多个的组合。

[0041] 另外,本文通过端点表述的数值范围包括范围内包含的所有数值(如,1 至 5 包括 1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5 等)。

[0042] 本发明的上述发明内容并不意在描述本发明的每个公开的实施例或每种实施方式。以下描述更具体地例示了示例性实施例。在本专利申请全文的若干地方,通过实例列表提供指导,实例可用于多种组合中。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。

[0043] 这些和其他实施例的另外的细节在如下描述中示出。通过说明书和权利要求书,其他特征、目的和优点将变得明显。

具体实施方式

[0044] 本公开通常涉及用于处理皮肤表面的组合物和方法。特别地,所述组合物包含发挥全身和/或局部生物学效应的药物。有利地,本公开提供了一种包含着色剂的组合物,所述着色剂允许更精确地控制施用组合物的区域。甚至更有利地,所述着色剂以能够产生广谱颜色的形式提供,使得其可用于多种皮肤颜色。此外,着色剂的聚合物性质有利地使如下可能性达到最小:着色剂吸收至细胞中和/或着色剂散布至经处理的生物体的远程组织中。

[0045] 尽管将组合物施用至皮肤部位(例如用于在外科手术或其他侵入性过程之前的皮肤消毒),但高度期望使用允许视觉确定已施用组合物的区域的组合物。特别重要的是,当施用皮肤防腐剂(诸如术前皮肤防腐剂)时知晓施用区域。另外,大多数防腐剂含有一种或多种在施用之后蒸发的挥发性组分。因此,也期望防腐剂组合物在干燥之后保持可见。优选地,经干燥的防腐剂应该为高度着色的,因此外科手术团队知晓皮肤何处已净化。用于视觉确定施用的组合物的有效方式是包括明显着色的试剂,所述试剂吸收所选波长的光,并由此改变施用组合物的皮肤表面的颜色。不同于前一代碘基抗微生物制剂,目前的许多抗微生物制剂(例如包含双胍的制剂,所述双胍诸如洗必太盐(包括洗必太葡萄糖酸酯(CHG))和阿来西定盐(诸如阿来西定二盐酸盐)或其他阳离子试剂(包括聚六亚甲基双胍(PHMB)、奥替尼啶、鲸蜡基吡啶卤化物或苯扎卤铵(BA))并非固有地着色的。这些制剂需要添加着色剂化合物以提供施用制剂的区域的易于可见的指示。有利地,着色的液体也有助于临床医生施用防腐剂的均匀涂层,并避免未观察到的滴液,所述未观察到的滴液可在一些情况中导致在皮肤上汇集,并由此可能导致不希望的效应(例如化学灼伤)。

[0046] 目前,批准用于局部用药物应用的着色剂化合物的数量极为有限,并随政府和/或监管权力而不同,因此不存在可全球接受的着色的局部用组合物。新型染料和着色剂的开发是极其昂贵的。对于美国之内的这种应用可接受的着色剂(例如染料)种类目前局限于数种FD&C染料,其主要包括多阴离子发色团。然而,多阴离子化合物(例如发色团)显示出如下不期望的趋势:导致可用的抗微生物剂(例如阳离子抗微生物剂,诸如CHG)沉淀出水溶液和/或水醇溶液。此外,这些染料在疏水性组合物中的溶解度也可能极为有限。用于可施用至皮肤的组合物中的理想的着色剂或染料为无毒的,与药物(例如防腐剂)或组合物中的任何其他组分不直接或间接(例如产生单态氧,所述单态氧可氧化降解药物)反应,并且在组合物为液态和干燥态时在药物组合物中都是高度着色的。

[0047] 许多聚合物材料通常不传输经过细胞膜而进入细胞。因此,一般来讲,聚合物材料相比于更小的分子显示出较小的毒性,所述更小的分子更易于渗透至细胞和组织中。类似地,键合至聚合物载体的小分子(例如染料)代表新的化学物种,其相比于初始小分子通常

较不易受到生物摄取的影响和 / 或较不可能导致敏感化。另外,相比于初始染料,将染料固定至合适的聚合物载体上可提供改进的安全性和毒性。聚合物键合的染料可赋予数种另外的益处,包括但不限于 (a) 着色剂在组合物中改进的溶解度和稳定性, (b) 组合物的活性 pH 缓冲, (c) 组合物的可控粘性和 / 或粘弹性, (d) 有限的水溶性聚合物抵抗冲刷并限制或防止迁移至相邻的组织 (例如伤口) 中, (e) 聚合物乳化剂避免了用以协助和 / 或保持乳液的稳定性的另外的组分的需要, 以及 (f) 组合物的可控粘合性质。

[0048] 在一些实施例中,本公开的组合物包含药物、液体载体和聚合物着色剂。在一些实施例中,本公开的组合物基本上由药物、液体载体和聚合物着色剂组成。在某些优选实施例中,所述聚合物着色剂组合物为耐久的,并抵抗被血液或其他体液 (例如尿液、精液、唾液、黏液、泪液、汗液、脑脊液) 的任意组分以及用于外科手术冲洗中的盐水和其他流体去除。

[0049] 本公开的聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有键合至其上的至少一种着色剂组分。在任意实施例中,键合至聚合物的着色剂组分包含发色团和 / 或荧光团。在一些实施例中,键合至聚合物的着色剂组分包含多种发色团。在一些实施例中,键合至聚合物的着色剂组分包含多种荧光团。在一些实施例中,键合至聚合物的着色剂组分基本上由一种发色团组成。在一些实施例中,所述着色剂组分基本上由多种发色团组成。在一些实施例中,键合至聚合物的着色剂组分基本上由一种荧光团组成。在一些实施例中,所述着色剂组分基本上由多种荧光团组成。在一些实施例中,键合至聚合物的着色剂组分由一种发色团组成。在一些实施例中,所述着色剂组分由多种发色团组成。在一些实施例中,键合至聚合物的着色剂组分由一种荧光团组成。在一些实施例中,所述着色剂组分由多种荧光团组成。在一些实施例中,键合至聚合物的着色剂组分基本上由一种发色团和一种荧光团组成。在一些实施例中,键合至聚合物的着色剂组分由一种发色团和一种荧光团组成。

[0050] 多种染料适于用作着色剂组分以产生本公开的聚合物着色剂。合适的染料包括具有发色团和 / 或荧光团的那些。合适的染料的非限制性的例子包括酞菁染料、酸性染料、碱性染料、偶氮染料、蒽醌染料、萘二甲酰亚胺染料、香豆素染料、咕吨染料、噻吨染料、萘内酰胺染料、吡内酯染料、次甲基染料、噻嗪染料、三苯甲烷染料、活性染料、直接染料、还原染料、硫染料、分散染料、媒染料和荧光染料。合适的染料包括但不限于活性蓝 4、活性黄 2 染料、分散黄 7、分散黄 13、丽丝胺若丹明 B、PROCLON RED MX-5B、分散黄、孔雀绿、丽丝胺若丹明 B、REACTINT 绿和 REACTINT 橙。

[0051] 本领域普通技术人员应认识到,本公开的聚合物着色剂在环境储存和 / 或使用条件下不应与组合物中的另一组分 (例如药物、赋形剂、任选的成分) 直接或间接反应而导致对聚合物着色剂或组分 (例如药物、赋形剂、任选的成分) 的功能的显著不利影响。“直接反应”等为本文用于描述化合物 (例如着色剂组分) 的如下能力的术语: 直接参与与组合物的另一组分 (例如药物) 的化学反应,由此着色剂组分和 / 或组合物的其他组分被化学改变和 / 或着色剂组分或其他组分的预期功能被反应显著劣化。可导致显著不利影响的直接反应的另一例子为形成络合物 (例如通过离子结合相互作用),所述络合物在一些情况中可干扰着色剂组分和 / 或药物的功能 (例如通过导致络合物的沉淀)。“间接反应”等为本文用于描述化合物 (例如着色剂组分) 的如下能力的术语: 产生与组合物的另一组分 (例如药物) 反应的化学物种,由此与化学物种的反应导致着色剂组分和 / 或组合物的其他组

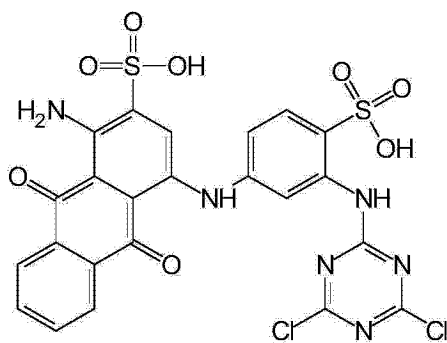
分（特别是药物）被化学改变和 / 或由此与化学物种的反应导致着色剂组分或其他组分的预期功能的显著劣化。例如，一些光敏性染料能够在光和空气的环境条件下产生反应性氧物质（例如单态氧）。预期这些高度反应性物质的产生将在储存和 / 或使用导致对药物和 / 或赋形剂的不期望的化学改变。

[0052] 聚合物着色剂与组合物的另一组分（例如药物、赋形剂）之间的（直接或间接）反应性可例如通过如下测定：环境或加速老化研究（通常，不过度加热，其可使在 2 年储存寿命内不可能发生的反应发生）以及随后的组合物的组分的化学和 / 或功能分析。

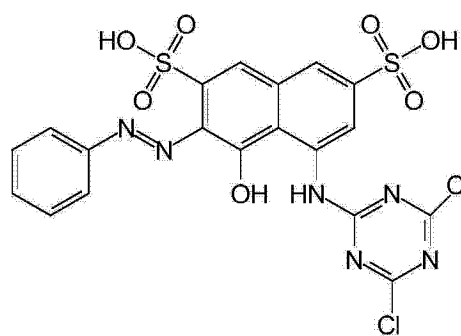
[0053] 在一些实施例中，本公开的聚合物着色剂包含发色团组分。所述发色团能够选择性光吸收，从而导致聚合物的着色。在一些实施例中，所述发色团包含染料。

[0054] 可用于制备聚合物着色剂的市售三嗪染料或其盐包括例如蓝色染料（例如活性蓝 4，示于结构 I 中，可购自密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司（Sigma-Aldrich, St. Louis, MO）、黄色染料（活性黄 2，示于结构 II 中，可购自佛罗里达州迈阿密的诺瓦克特公司（Novact Corporation, Miami, FL）、和红色染料（PROClON RED MX-5B，示于结构 III 中，可得自西格玛奥德里奇公司（Sigma-Aldrich））。可使用由这些染料、其他类似着色染料或其他着色染料（例如绿色染料、橙色染料、紫色染料）产生的两种或更多种聚合物着色剂的混合物来制备具有广泛范围的光谱吸收性质的组合物。有利地，这允许使用者选择组合物中的一种或多种聚合物着色剂，由此聚合物着色剂的颜色或不同聚合物着色剂的混合物的颜色提供具有几乎任何颜色的皮肤上的组合物的最佳检测；包括通过例如瘀斑、胎记或纹身的存在而在着色的、强烈着色的（例如黑素含量高）和 / 或脱色的（例如高度脱色的）皮肤上检测组合物。

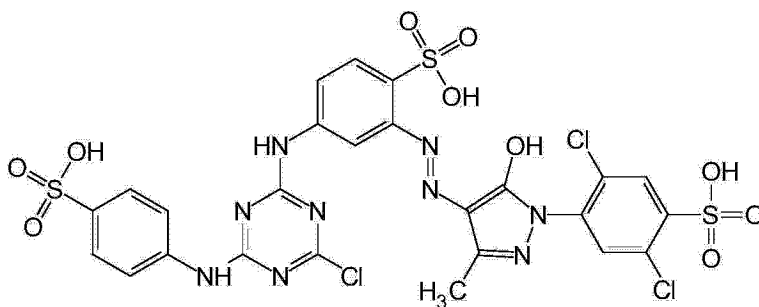
[0055]



结构 I



结构 II

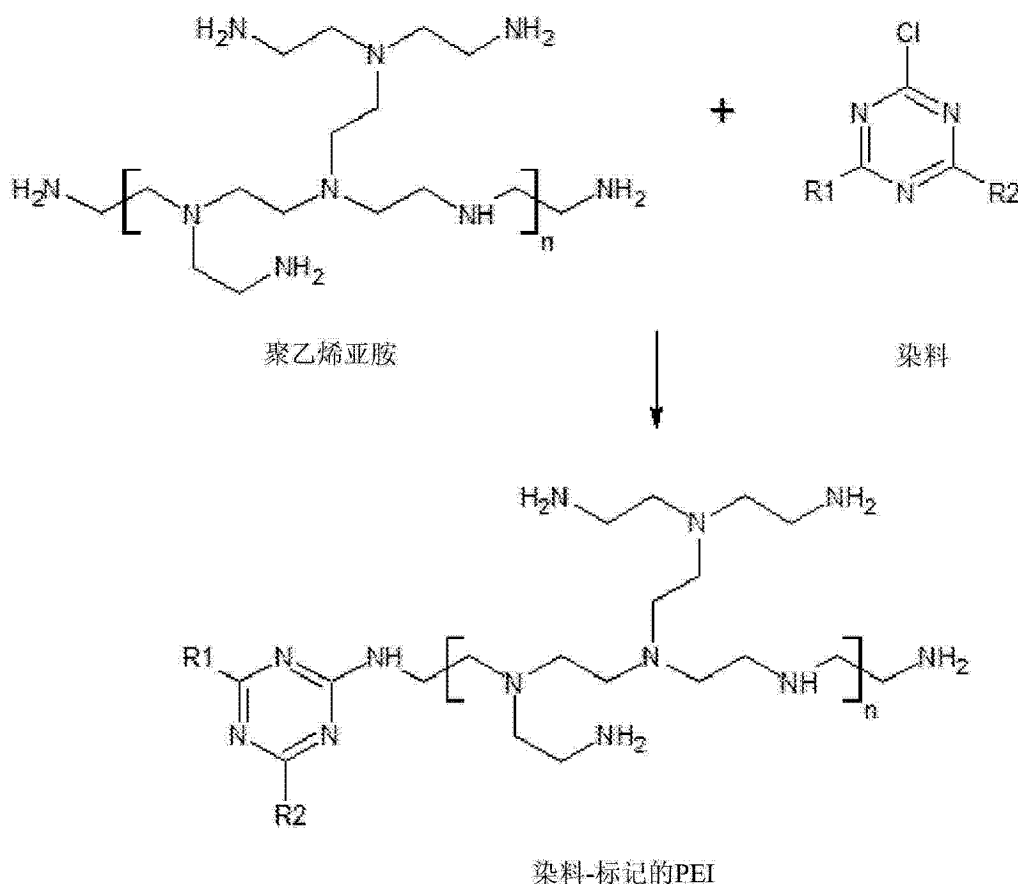


结构 III

[0056] 本公开的聚合物着色剂可包含键合至聚合物组分的荧光团。具有荧光团的合适的染料例子包括但不限于吖啶染料、花菁染料、荧光酮染料、噻嗪染料、菲啶染料、若丹明染料等。可通过使用光源照射表面而在表面（例如皮肤表面）上观察荧光聚合物着色剂，所述光源发射适于使得荧光团发荧光的波长（例如紫外波长）。

[0057] 尽管存在多种反应化学以用于将染料连接至聚合物表面，但氯三嗪基染料与具有活性胺或羟基官能团的聚合物的共价连接为用以制备本公开的聚合物着色剂的方法的非限制性的例子。氯三嗪染料易于通过例如方案 I 中所示的反应而与伯胺或仲胺（例如直链或支链聚乙烯亚胺（PEI）聚合物中的胺基团）反应：

[0058]



方案 I

[0059] 本公开的聚合物着色剂包含聚合物组分和着色剂组分。在任意实施例中，所述聚合物组分可衍生自多种单体，包括例如乙烯基单体，特别是丙烯酸酯单体。在任意实施例中，所述聚合物组分可包含合成聚合物。在任意实施例中，所述聚合物组分可包含聚酰胺聚合物、聚胺聚合物、聚乙烯亚胺聚合物、聚氨酯聚合物、聚醚聚合物或聚丙烯酸酯聚合物，以及共聚物，诸如衍生自一种或多种丙烯酸酯单体和其他乙烯基单体（如 N- 乙烯基吡咯烷酮、N- 乙烯基己内酰胺、乙烯、丙烯、苯乙烯、乙酸乙烯酯等）的聚合物。也可使用大分子单体，诸如 PEG 大分子单体（来自日本歌山新中村公司（Shin-Nakamura, Wakayama, Japan）的 M-90G 和 AM90G）和有机硅（例如 PDMS）大分子单体。在任意实施例中，所述聚合物组分可包含天然聚合物（例如多糖或多肽聚合物）。多肽聚合物可包括例如衍生自植物的蛋白质，诸如玉米蛋白和大豆蛋白。在任意实施例中，所述聚合物组分可包含缩聚物（例如聚酰

胺、聚酯)。

[0060] 适用于上述化学物的包含侧基和 / 或末端胺基或羟基的聚合物组分包括例如直链或支链聚乙烯亚胺 (PEI)、聚乙烯醇 (PVA)、葡聚糖和其他碳水化合物、聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇 (PPG) 和合成多肽种类。

[0061] 在某些优选实施例中, 聚合物组分在组合物内赋予另外的用途 (即除了它们作为着色剂组分的聚合物锚定剂的功能之外的用途)。例如, 具有抗微生物特性的聚六亚甲基双胍 (PHMB) 低聚物的制剂含有分子的混合物, 所述分子的大约一半包含适当的端基以参与与着色剂染料的反应, 如上所示。另外, 诸如 PEI 或两性多肽 (例如蛋白质) 的聚合物可用作 pH 缓冲试剂以在例如老化过程中更好地稳定 pH 变化。PEG 聚合物可稳定洗必太葡萄糖酸酯 (CHG) 的组合物, 并在其他不相容的疏水性环境内分散抗微生物剂。就 PEI 而言, 存在于聚合物上的另外的正电荷也可有助于稳定 (例如屏蔽) 阴离子染料, 由此使得染料导致 CHG 沉淀出含有聚合物着色剂和 CHG 两者的溶液的可能性更低。

[0062] 本公开的聚合物着色剂可以本领域已知的多种方式制得。例如, 聚合物可通过如下方式制得: 在聚合反应 (例如加聚或缩聚) 中包含一种或多种含染料 (例如含发色团和 / 或含荧光团) 的单体, 以将发色团组分和 / 或荧光团组分结合到聚合物中。例如, 含发色团的乙烯基单体可包含于自由基聚合反应中, 以产生结合含染料的单体的均聚物或共聚物。又如, 含羟基官能染料的单体可与异氰酸酯官能预聚物或聚合物反应, 以产生结合含染料的单体的聚氨酯。通常, 发色团包含少于 50% 的聚合物着色剂的分子量, 通常以重量计为少于 40%, 30%, 20% 或甚至 10% 的聚合物着色剂。

[0063] 聚合物着色剂可选择地通过如下方式制得: 使适当取代的含染料的化合物 (例如发色团分子和 / 或荧光团分子) 或其前体与聚合物反应 (如将染料分子接枝至聚合物时所发生)。

[0064] 聚合物着色剂可选择地通过使具有反应性官能团的合适的发色团与可聚合单体反应而制得。在这些反应中, 发色团可充当聚合物的“引发剂” (不应与自由基引发剂混淆)。例如, 具有一种或多种醇基或胺基的发色团可与环氧乙烷和 / 或环氧丙烷反应而形成发色团键合的聚醚聚合物着色剂。

[0065] 一般来讲, 组合物包含足够量的聚合物键合的着色剂, 以提供施用所述组合物的表面区域 (例如皮肤或粘膜) 的光学指示。光学指示可目测或经由成像装置 (例如照相机) 观察。在一些实施例中, 光学指示可通过如下方式观察: 使用光源 (例如紫外光源) 照射区域, 并观察由聚合物键合的着色剂所发射的荧光。

[0066] 本领域普通技术人员将认识到, 每聚合物分子的着色剂基团的平均数量通常可由用于合成聚合物着色剂的条件 (例如原料、浓度、反应温度、反应时间) 而进行控制。在一些实施例中, 特定着色剂的基团的平均数量可小于 1 个键合基团 / 聚合物分子。在一些实施例中, 特定着色剂的基团的平均数量可为约 1 个键合基团 / 聚合物分子。在一些实施例中, 特定着色剂的基团的平均数量可为至多约 2 个键合基团 / 聚合物分子。在一些实施例中, 着色剂基团的平均数量可为至多约 3 个键合基团 / 聚合物分子。在一些实施例中, 着色剂基团的平均数量可为至多约 5 个键合基团 / 聚合物分子。在任意实施例中, 每个聚合物分子可具有键合至其上的一个或多个特定的着色剂基团和 / 或一个或多个特定的荧光团基团。另外

地或可选择地,聚合物着色剂的每个聚合物分子可具有键合至其上的一个或多个第一和第二发色团基团中的每一个和 / 或一个或多个第一和第二荧光团基团中的每一个。

[0067] 在一些实施例中,本公开的组合物可包含第一聚合物着色剂和第二聚合物着色剂。所述第一聚合物着色剂和第二聚合物着色剂中的每一个可如本文公开的那样制得,并可以以多种方式而彼此不同,所述多种方式包括例如聚合物组分的组成和 / 或尺寸、着色剂组分的组成、着色剂组分与聚合物组分的连接、一种或多种着色剂组分与聚合物组分的比例,以及前述条件中的任意两种或更多种的任意组合。

[0068] 在一些实施例中,聚合物组分能够在干燥皮肤上形成粘着、连续且优选地柔韧的膜。或者,一种或多种成膜聚合物可连同聚合物着色剂一起添加至组合物中。聚合物着色剂和 / 或添加的成膜聚合物可为可溶解于或可分散于组合物中。优选的分散剂为物理稳定的,且在使用之前无需摇动。在一些实施例中,成膜聚合物着色剂能够形成干厚度为 50 微米的自支撑膜。合适的成膜聚合物包括例如衍生自乙烯基聚合物,特别是丙烯酸酯单体的聚合物,如描述于美国专利 No. 6, 838, 078、No. 4, 584, 192、No. 4, 542, 012、No. 7, 459, 167、和 No. 6, 605, 666 中的那些,这些专利的每一篇全文以引用方式并入本文。在一些实施例中,另外地或可选择地,本公开的组合物还可包含未着色(和 / 或非荧光)的成膜聚合物。有利地,这些未着色(和 / 或非荧光)的聚合物可促进其中(或其上)可结合聚合物着色剂的自支撑膜的形成,由此提供耐久的组合物以促进聚合物着色剂的稳定性和 / 或持久性。

[0069] 在一些实施例中,聚合物着色剂为水溶性的或水分散性的。有利地,水溶性或水分散性着色剂可以以相对稳定均匀的分布存在于水性液体载体中。在一些实施例中,极性发色团和 / 或荧光团组分可共价连接至聚合物组分(所述聚合物组分在其他情况中不可溶或不可分散于水中),由此使聚合物着色剂为水溶性或水分散性的。

[0070] 在一些实施例中,聚合物着色剂为水不溶性的。在这些实施例中,聚合物着色剂可用作在水性体系中的分散体,或其可用作在水醇溶液中的溶液或分散体。在一些实施例中,水不溶性的聚合物有利地能够制备高度耐久的膜。具有相对较低的水性溶解度的聚合物着色剂不仅可在暴露于体液时改进在皮肤上的耐久性,它们还可另外或可选择地通过限制聚合物着色剂与水溶性药物之间的相互作用而提供改进的组成稳定性。值得注意的是,聚合物着色剂也可用作有助于乳液稳定性的聚合物乳化剂。聚合物着色剂乳化剂可用于协助稳定油包水(w/o)、水包油(o/w)或多重乳液。油包水乳液的稳定性示于实例部分中。

[0071] 本公开的组合物包含药物。多种药物适用于本公开的组合物中。所述药物包括例如抗微生物剂、防腐剂、抗生素、止痛药、类固醇、生长因子、或趋化因子。可用于组合物中(例如气溶胶递送组合物中)的其他可能的药物的列表包括溶栓剂、纤维蛋白溶解剂;抗微生物剂或抗生素;止痛药,例如阿司匹林、水杨酸甲酯、樟脑、薄荷醇、低级醇诸如乙醇或异丙醇;局部麻醉剂,诸如利多卡因、苯佐卡因、丙胺卡因、这些物质的混合物,诸如 EMLA 等;地塞米松、地塞米松磷酸钠、醋酸地塞米松或另一种地塞米松衍生物,或另一种抗炎类固醇或非甾族抗炎剂;肽、蛋白质、酶(例如蛋白水解酶、胶原酶、木瓜蛋白酶)、治疗量的离液剂(例如尿素)和抗病毒剂。

[0072] 本公开的药物包括治疗有效浓度的引起局部或全身治疗生物学应答的一种或多种活性试剂。组合物中药物的浓度可在液体载体蒸发之前、在液体载体蒸发过程中和 / 或者液体载体蒸发之后为治疗有效的。本公开的药物不包括漂白剂、人工晒黑剂、美黑促进剂

或防晒剂。

[0073] 药物应与组合物的其他组分可相容。本领域技术人员将认识到,其他组分不应显著干扰药物的作用(例如通过使药物失活;通过以如下方式螯合药物:使药物到达细胞、组织、器官或生物体的能力显著降低)。

[0074] 优选的药物为抗微生物剂。抗微生物组分可为防腐剂、抗生素或它们的组合。在一些实施例中,使用一种或多种防腐剂。尽管本公开的某些组合物可由于引入固有地抗微生物的成膜聚合物而具有抗微生物活性而无任何附加的抗微生物剂,但如果需要,可将附加的抗微生物剂添加至组合物中。优选地,相比于作为保存剂 (preservative) 存在于组合物中的抗微生物剂,抗微生物剂以治疗浓度存在于组合物中,如下所述。

[0075] 在本文,防腐剂不同于保存剂。保存剂通常以极低水平使用,因为这些保存剂的目的是防止组合物中的细菌生长,而不是杀灭组织上或组织中的微生物。它们通常以小于1重量%的水平添加,且大多数通常为比0.1重量%低得多的水平。典型的保存剂包括对羟基苯甲酸酯、甲醛供体、2-苯氧基乙醇、苄醇;酸(诸如苯甲酸、山梨酸、柠檬酸)和它们的盐;季铵表面活性剂(诸如苯扎氯铵等)。当它们以工业标准保存剂浓度在移植或感染组织上使用时,它们不获得足够的抗微生物活性。

[0076] 可包含多种抗微生物剂,只要它们与组合物可相容(例如,组合物的组分不显著妨碍抗微生物剂的活性,抗微生物剂不显著妨碍聚合物着色剂的光学检测)。这些抗微生物剂包括但不限于双胍,诸如洗必太盐(诸如洗必太葡糖酸酯(CHG))和阿来西定盐(诸如阿来西定盐酸盐),以及公开于美国专利申请 No. 10/936, 135 中的其他阳离子防腐剂,所述申请全文以引用的方式并入本文;酚类防腐剂,诸如对氯间二甲苯酚(PCMX)、三氯生、六氯酚,以及其他公开于美国专利申请 No. 10/936, 171 中的,所述申请全文以引用的方式并入本文;甘油和丙二醇的脂肪酸单酯,诸如单月桂酸甘油酯、单辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、单月桂酸丙二醇酯、单辛酸丙二醇酯、单癸酸丙二醇酯,以及公开于美国专利申请 No. 10/659, 571 中的其他抗微生物类脂,所述申请全文以引用的方式并入本文;过氧化氢、公开于美国专利申请 No. 10/936, 133 中的天然油防腐剂,所述申请全文以引用的方式并入本文;包含(C12-C22)疏水物和季铵基团的表面活性剂和聚合物、聚季铵(诸如聚六亚甲基双胍)、季硅烷、银、银盐(诸如氯化银)、氧化银和磺胺嘧啶银、奥替尼啶、苯扎卤铵、十六烷基吡啶、季卤化物等,以及它们的组合。抗微生物剂的各种组合可在本公开的组合物中使用。合适的防腐剂包括例如:抗微生物类脂;酚类防腐剂;阳离子防腐剂;碘和/或碘伏;过氧化物防腐剂;抗微生物天然油;或它们的组合。这些防腐剂优选以大于组合物的0.1重量/重量%,优选为组合物的至少0.25重量/重量%的浓度存在。本公开的许多组合物具有以大于组合物的0.5重量/重量%或甚至1.0重量/重量%存在的防腐剂。

[0077] 优选的抗生素的例子包括硫酸新霉素、杆菌肽、莫匹罗星、多粘菌素、庆大霉素、呋喃咀啉、磺胺甲噁唑甲氧苄氨嘧啶、利福平、四环素、溶葡萄球菌酶、以及它们的组合。合适的抗生素试剂包括但不限于 β -内酰胺抗菌剂, 诸如天然和合成青霉素型试剂, 包括青霉素青霉素 (诸如苄基青霉素、苯氧基甲基青霉素、氯洒西林 (coxacillin)、萘夫西林、甲氧西林、苯唑西林、阿莫西林、替莫西林、替卡西林等)、对青霉素酶稳定的青霉素、酰氨基和羧基青霉素 (诸如哌拉西林、阿洛西林、美洛西林、羧苄西林、替莫西林、替卡西林等),

和广谱青霉素（诸如链霉素、新霉素、新霉素 B、庆大霉素、安普霉素、阿米卡星、壮观霉素、阿莫西林、氨苄西林等）、头孢菌素、大环内酯类（诸如泰乐菌素、替米考星、爱乐新、红霉素、阿奇霉素、螺旋霉素、交沙霉素、北里霉素等）、林可酰胺类（诸如洁霉素、克林霉素、吡利霉素等）、截短侧耳素（诸如泰妙菌素、沃尼妙林等）、多肽、糖肽类（诸如万古霉素等）、多粘菌素（诸如多粘菌素 B、多粘菌素 E 等）、磺酰胺类（诸如单独的或与甲氧苄啶组合的磺胺甲噁啶、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶银、磺胺曲沙唑、磺胺甲氧哒嗪、磺胺、磺胺甲噁唑、磺胺异噁唑、磺胺甲二唑、磺胺米隆等）、氯霉素、甲砒霉素、氟苯尼考、四环素型试剂（诸如四环素、氯四环素、氧四环素、地美环素、多西环素、米诺环素等）、喹诺酮类和氟喹诺酮类（诸如环丙沙星、依诺沙星、格雷沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、司帕沙星、曲伐沙星、西诺沙星（cinocacin）、萘啶酸等）、泰妙菌素、粘菌素、美罗培南、舒巴坦、他唑巴坦、美他环素、乙胺嘧啶、磺乙酰胺、噁唑烷酮类（例如伊皮唑胺、利奈唑胺、N-((5S)-3-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)-3-氧基-1-哌嗪基)苯基)-2-氧基-5-噁唑烷基)甲基)乙酰胺、(S)-N-((3-(5-(3-吡啶基)噻吩-2-基)-2-氧基-5-噁唑烷基)甲基)乙酰胺、2,2-二氟-N-((5S)-3-[3-氟-4-(4-乙醇酰基哌嗪-1-基)苯基-1]-2-氧基-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺、(S)-N-((3-(5-(4-吡啶基)吡啶-2-基)-2-氧基-5-噁唑烷基)甲基)乙酰胺盐酸盐等）、氨基糖苷类（卡那霉素、妥布霉素、奈替米星等）、氨基环醇类、酰胺醇、裨霉素、carbaphenern、头霉素、利福平、单菌霉素、氧头孢烯类、链阳霉素类（诸如奎奴普丁、达福普丁等）、环丝氨酸、莫匹罗星、尿素异羟肟酸酯（urea hydroxamates）、叶酸类似物（诸如甲氧苄胺嘧啶等）、抗生素型抗肿瘤剂（诸如阿克拉霉素、放线菌素 D、actinoplanone、aeropylsinin 衍生物、Nippon Soda 茴香霉素、蒽环霉素、次偶氮基-密西林（micyin）-A、busucaberin、博来霉素硫酸盐、苔藓抑素-1、刺孢霉素（calichemyacin）、色氧霉素（chromoximycin）、放线菌素 D、道诺霉素、二丙八叠红菌素 B、阿霉素、阿霉素-纤维蛋白原、爱萨霉素-A、表柔比星、厄尔他丁（erbstatin）、依索比星、埃斯培拉霉素-A1b、福司曲星、滑杆菌素、聚头孢素-A、灰肉红霉素、除莠霉素、伊达比星、隐杯伞素、上总霉素（kazusamycin）、kesarirhodins、美诺立尔、丝裂霉素、米托蒽醌、密吐霉素、霉酚酸酯、mofetil、neoenactin、噁溶菌素（oxalysine）、oxaunomycin、培洛霉素、必杯霉素、吡柔比星、porothramycin、pyrindamycin A、雷帕霉素、根霉素、罗多比星、西班牙米星、思文霉素、堆囊菌素-A、司帕霉素、司替霉素 B、他利霉素、类萘菌素、thrazine、tricozarin A、佐柔比星、全身性抗菌剂（诸如 2,4-二氨基嘧啶）、硝基呋喃酮、narbofloxacin 等），以及它们的组合。如果抗生素在本公开的组合物中使用，则其可与防腐剂组合使用。类似于防腐剂，抗生素的目的是杀灭哺乳动物组织上或哺乳动物组织中的微生物。它们不作为保存剂存在。因此，包含抗生素的组合物具有大于 0.1、0.25、0.5 和甚至 1.0 重量%的抗生素。所述浓度将取决于组合物、抗生素和待杀灭的微生物。相比于抗生素，优选防腐剂，因为相比于抗生素防腐剂的抗性形成的倾向小得多、更快起作用，且通常具有更广谱的抗微生物活性。

[0078] 对于其中药物包含抗微生物剂的组合物，组合物的一个特别重要的性质为降低

组织（特别是皮肤）上的细菌负荷的能力，即快速杀灭自然皮肤菌群的能力。优选地，使用 ASTM 测试方法 E1173-93 并用所述组合物中浸泡过的纱布使用适度压力擦洗 30 秒，本公开的防腐剂组合物能够在 2 分钟内在干燥的人类皮肤部位（通常腹部或背部上的皮肤）上降低正常皮肤菌群至少约 $1\log_{10}$ （即 10 倍），更优选至少约 $1.5\log_{10}$ ，最优选至少约 $2\log_{10}$ （即 100 倍）。

[0079] 本公开的组合物可任选地包含其他任选的成分，所述其他任选的成分可使用本公开的组合物递送至皮肤，并包括化妆品组合物的组分。这些包括但不限于润肤剂、湿润剂、调理剂、保湿剂、维生素、草本植物提取物、抗氧化剂、剥脱剂（诸如 α -羟基酸或 β -羟基酸）、乳化剂、皮肤抚慰剂和皮肤增感剂，以及前述成分中的任意两种或更多种的组合。

[0080] 本公开的优选的组合物也通常为耐久的。本公开的更优选的组合物在潮湿环境中（如阴道穹隆内）也是耐久的，并且相比于典型的防腐剂（诸如 BETADINE 10% 聚乙烯吡咯烷酮碘溶液（康乃狄克州诺瓦克的普渡弗雷德里克公司（Purdue Frederick, Norwalk, CT））在阴道中保持更长的时间。“耐久”组合物为当如上所述测试时，抵抗去除至少约 15 秒的组合物。优选地，组合物甚至更耐久，并在相同条件下抵抗去除至少约 30 秒，更优选至少 45 秒，最优选至少约 60 秒。这通过在施用组合物的部位观察与组合物中的聚合物着色剂相关联的颜色的持续存在而方便地确定。

[0081] 在一些实施例中，本公开的组合物包含成膜聚合物。任选地，所述成膜聚合物可包含聚合物着色剂。一种或多种成膜聚合物可包含于本公开的组合物中，以改进耐久性（例如抵抗因血液和体液暴露而导致的洗去）、改进经 PSA 涂布的产品粘附力，和 / 或降低组合物的粘性。本公开的组合物优选的成膜聚合物为耐久的，并抵抗因长时间暴露于流体（诸如，水、盐水溶液和体液）导致的去除，并且可被容易且温和地去除而无需有机溶剂。用作根据本公开的聚合物着色剂的合适的优选成膜聚合物描述于美国专利 No. 6, 838, 078，所述专利全文以引用方式并入本文。

[0082] 本公开的组合物可结合具有亲水性和疏水性部分两者的成膜聚合物。优选地，成膜聚合物由至少两种单体（即亲水性单体和疏水性单体），更优选由至少三种单体制备。如本文所用，术语“疏水性单体”指如下的单体：如果所述单体被均聚，则其在室温下在水中不溶解超过约 0.25 重量%。优选地，当检查溶解度时，此类聚合物具有约 8,000 道尔顿至约 250,000 道尔顿的分子量。

[0083] 本公开的组合物干燥膜通常为柔性的且持久的。即它们不像易脆膜那样断裂或从皮肤剥落。显著地，成膜乙烯基聚合物有助于获得低粘性与柔性之间的微妙平衡。

[0084] 一般来讲，将组合物施用至组织（通常为皮肤），并允许其干燥并保持在该位置至少 2 分钟，通常数小时至数天。显著地，本公开的防腐剂组合物中的许多使组织（通常为皮肤）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。

[0085] 本公开的组合物包含液体载体。合适的液体载体包括任选地与如下组合的水：丙酮或醇，特别是（C1-C4）醇（即低级醇），诸如乙醇、2-丙醇和正丙醇，以及它们的混合物。优选的液体载体为注射级水，如 USP 级“注射用水”；然而，其他形式的纯化水可为合适的，诸如蒸馏水和去离子水。

[0086] 然而，对于施用到完整的皮肤上，可能有利的是包括低级醇，例如乙醇、异丙醇或正丙醇。为人们所熟知的是这些醇具有防腐活性，并有助于快速微生物杀灭。对于这些施

用,以重量计,醇与水的比率优选为至少约 60:40,更优选为至少约 70:30。当需要时,以这些高浓度添加醇也可减少组合物在皮肤上的干燥时间。

[0087] 当使用低级醇时,掺入表面活性剂可为必要的或不必要的。在一些实施例中,表面活性剂的添加可改进抗微生物效率,如美国专利 No. 7, 147, 873 中所述,所述专利全文以引用的方式并入本文。值得注意的是,阴离子和两性离子表面活性剂对于提高抗微生物效率可为特别有效的。包含离子或非离子表面活性剂可用于增加药物或聚合物着色剂与载体溶液的相容性。可用于此作用的非离子表面活性剂的例子可包括聚氧乙烯醚、壬基苯基聚氧乙烯醚、烷基酯、烷基聚氧乙烯醚和 PEG-PPG 共聚物。离子表面活性剂的例子包括烷基或芳基季铵化合物、烷基或芳基胺、脂肪酸盐、芳基或烷基磺酸酯。

[0088] 特别地用于粘膜组织上的某些优选组合物包含水,且基本上不含(即少于约 10 重量%;更优选少于约 5%;甚至更优选少于约 3%)挥发性有机溶剂(即闭口闪点大于约 140 °F (60°C) 的那些),诸如丙酮、低级醇、烷烃、挥发性硅氧烷等。少于约 4 重量%的低级醇(C1-C4)的添加可改进组合物的润湿,且仍然保持高于约 140 °F (60°C) 的闪点。闪点根据测试方法 ASTM D3278 - 96 来测量。

[0089] 优选的是水性制剂,因为这些制剂对皮肤和粘膜组织两者来说都比较温和,并且甚至有可能适用作开放性创伤的伤口清洁剂。

[0090] 本公开的组合物可置于容器,优选密封容器中,如易碎袋或安瓿。

[0091] 还可以想到试剂盒。在任意实施例中,试剂盒可包括用于准备外科手术的皮肤部位的指示。在任意实施例中,试剂盒可包括用于处理医疗状况的指示。本公开的试剂盒可包括含有本公开的任何组合物的密封容器。在这些实施例中,组合物包含药物、载体,和包含聚合物组分的至少一种聚合物着色剂,所述聚合物组分具有键合至其上的着色剂组分,如本文所述。着色剂组分不是能够产生单态氧的光敏剂染料。可根据将使用试剂盒的内容物的方法(例如准备用于外科手术或处理医疗状况的皮肤部位)来选择药物。在一些实施例中,试剂盒还可包括涂敷器以将组合物施用至处理区域。涂敷器能够可操作地连接到含有组合物的密封容器。

[0092] 在所述试剂盒的任意实施例中,药物可包含抗微生物剂,其中当组合物与具有存在于其上的多种可培养微生物的表面(例如皮肤表面)的区域接触一段时间时,液体载体中的抗微生物剂的浓度足以降低所述区域中的可培养微生物的数量。在任意实施例中,试剂盒还可包括多个密封容器,所述多个容器中的每一个含有组合物。在一些实施例中,多个密封容器可包括第一容器和第二容器,所述第一容器含有具有第一聚合物着色剂的第一组合物,所述第二容器含有具有第二聚合物着色剂的第二组合物。所述第一组合物和第二组合物可包含相同的药物或不同的药物。

[0093] 在任意实施例中,试剂盒还可包括用于从经处理的表面(例如经处理的皮肤表面)去除组合物的冲洗或移除剂组合物。在一些实施例中,冲洗溶液可含有水(例如去离子水或注射用水)。冲洗溶液还可包含组分(例如皂、对于用于皮肤上为可接受的有机溶剂,例如乙醇、异丙醇和/或丙酮)以协助清洁并去除组合物。在任意实施例中,冲洗溶液还可包含抵消药物作用的试剂。即,除了通过稀释降低药物的作用之外,冲洗液可包含直接或间接抑制药物作用的试剂(例如化学试剂)。

[0094] 本公开的组合物可用于多种方法中。在一些实施例中,组合物可在准备用于医疗

程序（例如切口、经皮注射、医疗装置的经皮插入、外科手术）的皮肤部位的方法中使用。在这些实施例中，组合物可包含药物，所述药物包括例如抗微生物剂、止痛药、麻醉剂（例如局部麻醉剂）或前述药物中的任意两种或更多种的组合。有利地，着色剂在本公开的组合物中的存在可提供药物已施用至所关注的适当区域的即时（且任选持久的）可见确认。

[0095] 在一方面，本公开提供了一种将皮肤制备为用于外科手术（例如外科手术切口、伤口缝合程序、医疗装置（诸如针、套管、导管、引流管、探针、传感器、内窥镜、成像装置）的经皮插入等）的部位的方法。所述方法包括提供本文公开的组合物中的任意者，其中所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、抗微生物剂和液体载体，所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分，所述聚合物组分具有键合至其上的着色剂组分。所述方法还包括将所述组合物施用至选择用于所述外科手术的皮肤区域，并通过在皮肤上观察与所述组合物相关联的颜色而确定施用组合物的区域。在一些实施例中，观察与组合物相关联的颜色包括通过使用人类肉眼而观察颜色。在一些实施例中，观察与组合物相关联的颜色可包括获得施用组合物的区域的图像，并通过使用人眼来观察所述图像。抗微生物剂以足够的浓度存在于组合物中，使得当组合物（例如预定量的组合物）与具有存在于其上的多种可培养微生物的皮肤区域（例如皮肤的预定区域）接触时，所述抗微生物剂能够降低可培养微生物的数量任选地，组合物还可包含麻醉剂或止痛药以进一步提供疼痛降低或缓解。本领域普通技术人员将认识到，降低皮肤上的可培养微生物的数量是如下的函数：微生物所暴露的抗微生物剂的量，以及微生物暴露于抗微生物剂的时间量。优选地，使用 ASTM 测试方法 E1173-93 并用在所述组合物中浸泡过的纱布使用适度压力擦洗 30 秒，施用本公开的组合物在 2 分钟内在干燥的人类皮肤部位（通常腹部或背部的皮肤）上降低正常皮肤菌群至少约 $1\log_{10}$ （即 10 倍），更优选至少约 $1.5\log_{10}$ ，最优选至少约 $2\log_{10}$ （即 100 倍）。

[0096] 在另一方面，本公开提供了一种处理医疗状况的方法。所述方法包括提供本文公开的组合物中的任意者，其中所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、药物和液体载体，所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分，所述聚合物组分具有键合至其上的着色剂组分。所述方法还包括将组合物施用至处理区域（例如皮肤区域），并通过在所述区域（例如皮肤）上观察与组合物相关联的颜色而确定施用组合物的区域。在一些实施例中，观察与组合物相关联的颜色包括通过使用人类肉眼而观察颜色。在一些实施例中，观察与组合物相关联的颜色可包括获得施用组合物的区域的图像，并通过使用人眼来观察所述图像。所述药物包含一定量的活性试剂，所述量足以引起预选的生物学应答而不是降低皮肤上的可培养微生物的数量。可使用本发明的方法进行合适的医疗处理的非限制性的例子包括组织的化学和 / 或酶清创（例如烧伤或坏死皮肤）；局部疼痛降低；局部炎症减少；局部溶栓；将药物递送至局部区域；处理阴道感染，诸如酵母或细菌阴道炎等；以及递送全身性药物。在一些实施例中，医疗状况可为皮肤状况（例如局部皮肤状况，诸如牛皮癣、红斑痤疮、脓疱病或其他皮肤感染）。在所述方法的实施例的任意者中，预选的生物学应答可基本上局限于皮肤部位（例如通过使用较差吸收和 / 或基本上不可分散的药物）。

[0097] 优选地，当施用至身体的预定区域时，有效量的组合物为透明的或半透明的，使得在施用组合物的过程中，皮肤和任何可见的标记（例如用以表示外科手术部位和 / 或解剖学标记的术前标记）和 / 或解剖特性（例如痣、损伤、挫伤等）可通过施用的组合物的层视觉观察。另外，优选的是，在施用有效量的组合物和在吸收或蒸发液体载体的任何部分之

后,皮肤和任何可见的标记和 / 或解剖特性可通过施用的组合物的层视觉观察。

[0098] 在任意实施例中,所述方法还可包括进行医疗装置的经皮插入。在所述方法的任意实施例中,将组合物施用至皮肤部位可包括以液体、气溶胶或泡沫形式施用组合物。合适的发泡剂包括例如硅氧烷共聚多元醇和氟化表面活性剂。用于将液体组合物施用至皮肤的涂敷器是本领域已知的,且这些涂敷器可用于施用本公开的组合物。合适的涂敷器的非限制性的例子包括描述于美国专利 No. 5, 434, 660、No. 6, 428, 085、No. 7, 261, 701、No. 7, 377, 710、No. 6, 672, 704、和 No. 6, 422, 778 中的涂敷器,这些专利的每一篇全文以引用方式并入本文。

[0099] 在所述方法的任意实施例中,所述方法还可包括从施用组合物的区域中去除组合物。该过程可使用冲洗溶液(例如水,任选地含有皂和 / 或合适的有机溶剂,诸如,例如醇、异丙醇或丙酮)完成。有利地,组合物的去除可通过观察被冲洗的区域中聚合物着色剂的存在与否而进行确定。因此,在一些实施例中,所述方法还包括在冲洗步骤之后,通过在施用组合物的区域中观察与聚合物着色剂相关联的颜色的存在与否而确定组合物的去除的步骤。有利地,本公开的聚合物着色剂可显著降低皮肤的沾污。许多优选的组合物可用皂和水或乙醇 / 水溶液去除而具有极少或无可见的剩余残余物。

[0100] 本公开的聚合物着色剂的另一优点是它们在术前和静脉注射前皮肤消毒准备的用途。在这些和类似的应用中,在开放伤口周围,特别有利的是防止染料进入伤口。本公开的聚合物着色剂,特别是油溶性且水不溶性(在水中可溶少于1%)的那些将抵抗由于暴露于血液和体液而导致的去除和迁移。如本文所用,“油溶性”意指聚合物着色剂溶解于化妆品润肤剂油(诸如肉豆蔻酸异丙酯 NF)中以产生浓度为5%固体的澄清透明溶液。优选的聚合物可以以甚至更高的浓度(诸如10%重量 / 重量或更高)溶于 IPM 中。

[0101] 实施例

[0102] 实施例 1 为一种组合物,所述组合物包含:

[0103] 至少一种聚合物着色剂,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的至少一种着色剂组分;

[0104] 药物;和

[0105] 液体载体;

[0106] 其中所述至少一种着色剂组分不与所述药物直接或间接反应。

[0107] 实施例 2 为一种组合物,所述组合物包含:

[0108] 第一聚合物着色剂,所述第一聚合物着色剂包含第一聚合物组分,所述第一聚合物组分具有键合至其上的第一着色剂组分;

[0109] 第二聚合物着色剂,所述第二聚合物着色剂包含第二聚合物组分,所述第二聚合物组分具有共价键合至其上的第二着色剂组分;

[0110] 药物;和

[0111] 液体载体;

[0112] 其中所述第一着色剂组分和第二着色剂组分中的每一个不与所述药物直接或间接反应。

[0113] 实施例 3 为实施例 1 或实施例 2 的组合物,其中至少一种着色剂组分包含一种或多种发色团和 / 或一种或多种荧光团。

[0114] 实施例 4 为前述实施例中任一者的组合物,其中至少一种聚合物组分包含天然聚合物、合成聚合物、前述聚合物中任意者的衍生物或前述聚合物中任意两种或更多种的混合物。

[0115] 实施例 5 为前述实施例中任一者的组合物,其中至少一种聚合物组分衍生自乙烯基单体。

[0116] 实施例 6 为实施例 5 的组合物,其中所述乙烯基单体包括丙烯酸酯单体。

[0117] 实施例 7 为前述实施例中任一者的组合物,其中至少一种聚合物组分包含缩聚物。

[0118] 实施例 8 为前述实施例中任一者的组合物,其中至少一种聚合物组分包含聚胺或聚酰胺。

[0119] 实施例 9 为实施例 4 的组合物,其中所述天然聚合物选自多糖和多肽。

[0120] 实施例 10 为实施例 4 的组合物,其中所述合成聚合物选自聚乙烯亚胺聚合物、聚氨酯聚合物、聚醚聚合物和聚丙烯酸酯聚合物。

[0121] 实施例 11 为前述实施例中任一者的组合物,其中至少一种聚合物着色剂包含成膜聚合物着色剂。

[0122] 实施例 12 为实施例 11 的组合物,其中所述成膜聚合物着色剂能够形成干厚度为 50 微米的自支撑膜。

[0123] 实施例 13 为前述实施例中任一者的组合物,所述组合物还包含成膜聚合物。

[0124] 实施例 14 为前述实施例中任一者的组合物,其中至少一种聚合物着色剂为水溶性或水分散性的。

[0125] 实施例 15 为前述实施例中任一者的组合物,其中至少一种聚合物着色剂为水不溶性的。

[0126] 实施例 16 为前述实施例中任一者的组合物,其中所述聚合物着色剂用作油包水乳液或水包油乳液中的乳化剂。

[0127] 实施例 17 为前述实施例中任一者的组合物,其中至少一种着色剂组分包含染料。

[0128] 实施例 18 为实施例 17 的组合物,其中所述染料选自酞菁染料、酸性染料、碱性染料、偶氮染料、蒽醌染料、咕吨染料、三苯甲烷染料、活性染料、直接染料、还原染料、硫染料、分散染料、媒染料和荧光染料。

[0129] 实施例 19 为实施例 18 的组合物,其中所述荧光染料选自吡啶染料、花菁染料、荧光酮染料、噻嗪染料、菲啶染料、噻吨酮染料、若丹明染料或前述染料中的任一者的衍生物。

[0130] 实施例 20 为前述实施例中任一者的组合物,其中所述药物选自抗微生物剂、防腐剂、抗生素、止痛药、溶栓剂、纤维蛋白溶解剂、局部麻醉剂、抗癌化学治疗剂、酶,和前述药物中的任意两种或更多种的混合物。

[0131] 实施例 21 为实施例 20 的组合物;其中所述药物包含抗微生物剂;其中,当所述组合物与具有存在于其上的多种可培养微生物的表面的区域接触一段时间时,所述液体载体中的抗微生物化合物的浓度足以降低所述表面的区域上的可培养微生物的数量。

[0132] 实施例 22 为实施例 21 的组合物,其中降低可培养微生物的数量包括将可培养微生物的数量降低至 $1/11\log_{10}$ 或更少。

- [0133] 实施例 23 为实施例 22 的组合物,其中所述抗微生物剂包含化学防腐剂化合物。
- [0134] 实施例 24 为实施例 23 的组合物,其中所述化学防腐剂化合物包括防腐剂醇或阳离子防腐剂化合物。
- [0135] 实施例 25 为实施例 24 的组合物,其中所述阳离子防腐剂化合物包括多阳离子防腐剂化合物。
- [0136] 实施例 26 为实施例 25 的组合物,其中所述阳离子防腐剂化合物包括洗必太、聚六亚甲基双胍、奥替尼啶或它们的盐。
- [0137] 实施例 27 为实施例 24 的组合物,其中所述阳离子防腐剂化合物包括多阳离子化合物。
- [0138] 实施例 28 为实施例 27 的组合物,其中所述多阳离子化合物包括聚六亚甲基双胍、奥替尼啶或前述多阳离子化合物的任意者的盐。
- [0139] 实施例 29 为前述实施例中任一者的组合物,其中所述液体载体包含水。
- [0140] 实施例 30 为实施例 29 的组合物,其中所述液体载体还包含丙酮或醇。
- [0141] 实施例 31 为前述实施例中任一者的组合物,所述组合物还包含发泡剂。
- [0142] 实施例 32 为实施例 31 的组合物,其中所述发泡剂选自硅氧烷共聚多元醇和氟化表面活性剂。
- [0143] 实施例 33 为实施例 1 至 32 中任一者的组合物,其中当由有效量的组合物形成的层作为层施用至皮肤表面的预定区域上时,所述层为透明的或半透明的。
- [0144] 实施例 34 为实施例 33 的组合物,其中在环境条件中吸收和 / 或蒸发所述液体载体之后,所述层为透明的或半透明的。
- [0145] 实施例 35 为一种将皮肤制备为用于外科手术的部位的方法,所述方法包括:
- [0146] 提供一种组合物,所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、抗微生物剂和液体载体,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分;
- [0147] 其中所述抗微生物剂以足够的浓度存在于所述组合物中,使得当预定量的所述组合物与具有存在于其上的多种可培养微生物的皮肤的预定区域接触时,所述抗微生物剂能够降低可培养微生物的数量;
- [0148] 将所述组合物施用至选择用于所述外科手术的皮肤区域;以及
- [0149] 通过在皮肤上观察与所述组合物相关联的颜色而确定施用所述组合物的区域。
- [0150] 实施例 36 为一种处理医疗状况的方法,所述方法包括:
- [0151] 提供一种组合物,所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、药物和液体载体,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分;
- [0152] 其中所述药物包含一定量的活性试剂,所述量足以引起预选的生物学应答而不是降低皮肤上的可培养微生物的数量;
- [0153] 将所述组合物施用至一定区域;以及
- [0154] 通过在区域上观察与所述组合物相关联的颜色而确定施用所述组合物的区域。
- [0155] 实施例 37 为实施例 35 或实施例 36 的方法,其中观察包括通过使用人类肉眼进行观察。

[0156] 实施例 38 为实施例 36 的方法,其中所述医疗状况为皮肤状况。

[0157] 实施例 39 为实施例 36 至 38 中任一者的方法,其中所述预选生物学应答基本上在所述区域处局部化。

[0158] 实施例 40 为实施例 35 至 39 中任一者的方法,所述方法还包括:

[0159] 在将所述组合物施用至区域之后,允许所述液体载体中的一部分蒸发或被吸收;

[0160] 其中在允许所述液体载体中的所述部分蒸发或被吸收之后进行如下:通过观察与所述组合物相关联的颜色而确定施用所述组合物的区域。

[0161] 实施例 41 为实施例 35 至 40 中的任一者的方法;其中施用所述组合物包括施用所述组合物的层;其中,在将有效量的所述组合物施用至所述处理区域上,并任选地允许所述液体载体中的一部分蒸发或被吸收之后,所述层为透明的或半透明的。

[0162] 实施例 42 为实施例 35 至 41 中任一者的方法,所述方法还包括:

[0163] 在将所述组合物施用至区域,并任选地允许所述液体载体中的一部分蒸发或被吸收之后,通过所述组合物视觉观察标记或解剖特征。

[0164] 实施例 43 为实施例 35 至 42 中任一者的方法,所述方法还包括进行外科手术。

[0165] 实施例 44 为实施例 43 的方法,其中所述外科手术包括制造切口、进行经皮注射,或进行医疗装置的经皮插入。

[0166] 实施例 45 为实施例 35 至 44 中任一者的方法,其中将所述组合物施用至所述皮肤部位包括以气溶胶或泡沫形式施用所述组合物。

[0167] 实施例 46 为实施例 35 至 45 中任一者的方法,所述方法还包括从施用所述组合物的区域去除所述组合物。

[0168] 实施例 47 为一种在经皮程序之前杀灭哺乳动物皮肤上的微生物的方法,所述方法包括:

[0169] 提供一种组合物,所述组合物包含至少一种聚合物着色剂、抗微生物剂和液体载体,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分;

[0170] 其中所述抗微生物剂以所述组合物的至少 0.25% 重量 / 重量的浓度存在;

[0171] 将所述组合物施用至哺乳动物皮肤的区域;并且

[0172] 其中将所述组合物施用至所述区域降低了所述哺乳动物皮肤上的可培养微生物的数量;

[0173] 通过在区域上观察与所述组合物相关联的颜色而通过人眼确定施用所述组合物的区域。

[0174] 实施例 48 为一种试剂盒,所述试剂盒包括:

[0175] 含有组合物的密封容器,所述组合物包含药物、液体载体和至少一种聚合物着色剂,所述至少一种聚合物着色剂包含聚合物组分,所述聚合物组分具有共价键合至其上的着色剂组分;

[0176] 其中所述至少一种着色剂组分不与所述药物直接或间接反应。

[0177] 实施例 49 为实施例 48 的试剂盒,其中所述至少一种着色剂组分包含一种或多种发色团和 / 或一种或多种荧光团。

[0178] 实施例 50 为实施例 48 或实施例 49 中任一者的试剂盒,所述试剂盒还包括用于将

所述组合物施用至皮肤的涂敷器。

[0179] 实施例 51 为实施例 48 至 50 中任一者的试剂盒,其中所述药物包含抗微生物剂;其中当所述组合物与具有存在于其上的多种可培养微生物的表面的区域接触一段时间时,所述液体载体中的抗微生物剂的浓度足以降低区域中的可培养微生物的数量。

[0180] 实施例 52 为实施例 48 至 51 中任一者的试剂盒,所述试剂盒还包括多个密封容器,所述多个容器中的每一个含有所述组合物。

[0181] 实施例 53 为实施例 52 的试剂盒,其中所述多个密封容器包括第一容器,所述第一容器包含具有第一聚合物着色剂的第一组合物,其中所述多个密封容器包括第二容器,所述第二容器包含具有第二聚合物着色剂的第二组合物。

[0182] 实施例 54 为实施例 48 至 53 中任一者的试剂盒,其中所述涂敷器能够可操作地连接到所述密封容器中的至少一个。

[0183] 实施例 55 为实施例 48 至 54 中任一者的试剂盒,所述试剂盒还包含冲洗溶液。

[0184] 实施例 56 为实施例 55 的试剂盒,其中所述冲洗溶液包含抵消所述药物的活性的试剂。

[0185] 实例

[0186] 本发明的目的和优点进一步通过以下实例来说明,但这些实例中列举的特定材料及其量,以及其他条件和细节不应解释为对本发明的不当限制。除非另外指明,所有份数和百分比均以重量计,所有水为蒸馏水,并且所有分子量为重均分子量。

[0187] 材料。用于实例的制备中的材料示于表 1 中。

[0188] 表 1. 材料表

组分	说明	来源
苧醇		美国威斯康星州密尔沃基的西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich; Milwaukee, WI)
CHG	洗必太葡萄糖酸酯, 20%溶液	美国伊利诺伊州芒特普罗斯佩克特西特留姆实验室(Xttrium Laboratories; Mt. Prospect, IL)
[0189] 分散黄 7	染料	西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)
分散黄 13	染料	西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)
葡萄糖酸		西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)
IOA	丙烯酸异辛基酯	明尼苏达州圣保罗的 3M 公司(3M Company; St. Paul, MN)
IPM	肉豆蔻酸异丙酯(Jeenchem IPM NF)	新泽西州费尔菲尔德的简化学公司(Jeen Chemical, Fairfield, NJ)

[0190]

IOA/SMA/M-90G (40/40/20) 35%在 IPM 中	聚丙烯酸酯共聚物	如美国专利 No. 7,030,203 中所述制得
盐酸利多卡因		西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)
M-90G	聚(乙二醇)甲基醚甲基丙 烯酸酯	日本歌山新中村化学工业株式会社 (Shin-Nakamura Chemicals; Wakayama, Japan)
MRDFD-YGPOAc CAS #650616-86-7	黄色染料	如美国专利 6,930,184 中所述制得
PHMB	聚六亚甲基双胍; Cosmocil CQ	康涅狄克州诺瓦克奥麒化学公司(Arch Chemicals; Norwalk, CT)
PEI	聚乙烯亚胺	如所列
PROCION RED MX-5B	红色染料	西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)
REACTINT 绿	聚醚聚合物着色剂	南卡罗来纳州斯帕坦堡米利肯化学公司 (Milliken Chemicals; Spartanberg, SC)
REACTINT 橙	聚醚聚合物着色剂	米利肯化学公司(Milliken Chemicals)
活性蓝 4	蓝色染料	英国兰开夏郡希舍姆阿尔法埃莎(Alfa Aesar, Heysham, Lancashire, UK)
活性黄 2	黄色染料	密苏里州圣路易斯西格玛化学公司 (Sigma Chemical Co.; St. Louis, MO)
SMA	甲基丙烯酸十八酯(Rocryl 330)	宾夕法尼亚州费城 Rohm & Haas 公司; (Rohm & Haas, Philadelphia, PA))
SOFTCAT SK-MH		密歇根州米德兰陶氏化学公司(Dow Chemical, Midland MI)
VAZO 67	引发剂; 2,2'偶氮二(2-甲基 丁腈)	特拉华州威明顿杜邦公司(Du Pont; Wilmington, DE)

[0191] 制备例 1-3. 聚乙烯亚胺聚合物着色剂的制备。

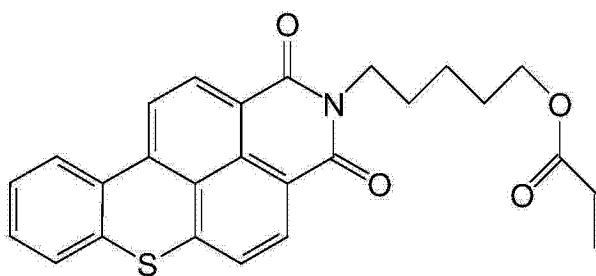
[0192] 制备蓝色、红色和黄色聚乙烯亚胺(PEI)染料样品。2% PEI 原液通过如下方式

制得：用去离子 H_2O (DI H_2O) 将 0.6676gm 的 70kD PEI 的 30% 溶液（宾夕法尼亚州沃灵顿的聚合科学公司 (Polysciences, Inc.; Warrington, PA)）稀释至 10.0mL。2% 蓝色 PEI 溶液（制备例 1）通过如下方式制得：混合 1.6818gm 的 70kD PEI 的 30% 溶液（聚合科学公司 (Polysciences)）和 0.1299gm 的活性蓝 4 染料（40% 染料），并用 DI H_2O 稀释至 10.0mL，以产生聚合物键合的染料（所述聚合物键合的染料分别包含 2.0 重量% 的聚合物和 0.21 重量% 的染料）的蓝色溶液。该样品在室温下混合 1 小时。2% 黄色 PEI 溶液（制备例 2）通过如下方式制得：混合 1.6674gm 的 70kD PEI 的 30% 溶液（聚合科学公司 (Polysciences)）和 0.0827gm 的活性黄 2 染料（60% 染料），并用 DI H_2O 稀释至 10.0mL，以产生聚合物键合的染料（所述聚合物键合的染料分别包含 2.0 重量% 的聚合物和 0.20 重量% 的染料）的黄色溶液。该样品在室温下混合 1 小时。2% 红色 PEI 溶液（制备例 3）通过如下方式制得：混合 1.6709gm 的 70kD PEI 的 30% 溶液（聚合科学公司 (Polysciences)）和 0.1292gm 的 PROCION RED MX-5B 染料（50% 染料），并稀释至 10.0mL，以产生聚合物键合的染料（所述聚合物键合的染料分别包含 2.0 重量% 的聚合物和 0.26 重量% 的染料）的红色溶液。该样品在室温下混合 1 小时。所得聚合物着色剂溶液的反相 HPLC 分析（紫外可见检测）显示，在洗脱聚合物组分的过程中，游离染料的洗脱峰减少，且同时对应于染料的可见信号增加，这表明染料定量键合至 PEI 聚合物。

[0193] 制备例 4-5. 噻吨酮着色剂键合的聚丙烯酸酯聚合物的制备。

[0194] 原液通过混合 IOA (32.0g)、SMA (32.0g)、M-90G (16.0g)、IPA (0.80g) 和 VAZO-67 (0.240g) 而制得。将 20 克上述原液置于两个瓶中的每一个中。将黄色染料 (MRDFD-YGPOAc, 示于结构 IV 中) 和甲苯或 IPM 以表 2 所示的量添加至相应的瓶中。两个瓶均用氮气吹扫，密封并置于 85°C 的烘箱中 40 小时。聚合样品的粘度类似于蜂蜜。组合物为透明的，表明了油肉豆蔻酸异丙酯中的溶解度。

[0195]



结构 IV

[0196] 表 2. 用于制备实例 5 和 6 的组分。

[0197]

制备例	原液 (克)	溶剂 (克)	黄色染料	聚合物溶液外观
PE4	20	IPM (37)	0.23g (0.40 重量%)	澄清溶液
PE5	20	甲苯 (37)	0.57g (1.0 重量%)	略微浑浊的溶液

[0198] 实例 1: 包含红色聚合物着色剂和洗必太葡糖酸酯 (CHG) 的组合物。

[0199] 红色 2% CHG 溶液通过如下方式制得：用 0.5mL 的来自制备例 3 的 2% 红色 PEI 溶

液和 8.5mL 的 DI H₂O 稀释 1.0mL 的 Xttrium20% CHG 试剂,以产生含有 0.1% PEI 聚合物的 2% CHG 溶液。该溶液的 pH 为 pH8.7。CHG 在更高 pH 的缓冲溶液中保持可溶。

[0200] 实例 2:包含两种聚合物着色剂和 CHG 的组合物。

[0201] 绿色 2% CHG 溶液通过如下方式制得:用 0.5mL 的 2%蓝色 PEI 溶液(来自制备例 1)和 2.0mL 的黄色 PEI 溶液(来自制备例 2)稀释 1.0mL 的 Xttrium20% CHG 试剂。在用 DI H₂O 稀释至 10mL 之后,所得绿色溶液含有 2% CHG 和 0.5% PEI,且混合物的 pH 为 9.1。CHG 在更高 pH 的缓冲溶液中保持可溶。

[0202] 实例 3:包含两种聚合物着色剂和 CHG 的缓冲组合物。

[0203] 在 pH6.5 溶液下缓冲的绿色 2%重量/重量 CHG 绿通过如下方式制得:称量 2.669gm 的 Xttrium20% CHG 试剂至 8 打兰(dram)瓶中,在其中用 0.981gm 的来自制备例 1 的 2%蓝色 PEI 溶液、4.685gm 的来自制备例 2 的 2%黄色 PEI 溶液和 15.435gm 的 DI H₂O 进行处理。在添加 1.64gm 的 2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES,游离酸)的 1M 溶液(其立即溶解沉淀主体,并使 pH 下降至 6.5)之前,所得强碱性样品不完全可溶。通过过滤去除少量的细碎黑色不可溶物质。据信该沉淀物质可能表示低溶解度 CHG 氯化物或硫酸盐,所述低溶解度 CHG 氯化物或硫酸盐来自用于最初合成中的粗染料制剂中所带有的中性盐。

[0204] 实例 4-6. 聚六亚甲基双胍(PHMB)聚合物着色剂的制备

[0205] 制备蓝色(实例 4)、红色(实例 5)和黄色(实例 6)聚六亚甲基双胍样品。活性蓝 4 染料(40%染料)的 54mg 样品用 2.0mL(2.01gm)的 20% PHMB(Cosmocil CQ)和 18.0mL(18.0gm)的 DI H₂O 处理。也添加一滴三乙胺(TEA),样品超声 15min。活性黄 2 染料(60%染料)的 50mg 样品用 2.0mL(2.01gm)的 20% PHMB(Cosmocil CQ)和 18.0mL(18.0gm)的 DI H₂O 处理。也添加一滴三乙胺(TEA),样品超声 15min。PROClON RED MX-5B(50%染料)的 51mg 样品用 2.0mL(2.00gm)的 20% PHMB(Cosmocil CQ)和 18.0mL(18.0gm)的 DI H₂O 处理。也添加一滴三乙胺(TEA),样品超声 15min。然后样品在 60℃下加热 1 小时。在加热之后,所有三个样品均含有显著的沉淀物质,且溶液为高度碱性的。溶液用三氟乙酸酸化(直至溶液为略微酸性,如 pH 试纸所示),并用另外的 H₂O1:1 稀释。倾出溶液以去除任何沉淀物质,从而产生澄清且强着色的大约 1% PHMB 溶液。这些溶液的 HPLC 分析确定染料固定于少部分的 PHMB 上。黄色制剂含有一些游离染料。

[0206] 实例 7-8. 包含聚合物着色剂的乳液组合物。

[0207] 使用表 3 所列的成分制备乳液。最初,混合水和葡糖酸,使用氢氧化钠(5N)调节 pH 至 6。随后添加 CHG 溶液和 SOFTCAT 聚合物。将所得混合物置于摇动器上,直至溶液均匀且 SOFTCAT 溶解。在单独的容器中,合并且共混所有的油相组分。通过离心去除存在于 PE4 和 PE5 制剂中的任何颗粒。将油相和水相均置于烘箱中,并达到 60C。将水相缓慢添加至油相(在 2min 时间内),同时用设定在 2/3 全速下的转子/定子 Silverson L4R 均质机剪切组合物。使用均质机在全速下混合每个混合物另外 1 分钟。均化的混合物转动过夜。两个乳液均高度发荧光,且当作为薄膜铺展于表面上时,所述两个乳液可通过在紫外光照射下的荧光而得以观察。

[0208] 表 3. 用于实例 7 和 8 的组分。

[0209]

组分	状态	实例 7	实例 8
IPM	油	48.71g	48.71g
PE-5	油	9.29g	0g
PE-6	油	0g	9.29g
苯醇	油	5g	5g
Sensiva SC-50	油	1g	1g
SOFTCAT SK-MH	水	0.7g	0.7g
葡糖酸 50%	水	0.3 克	0.3 克
20% CHG 溶液	水	20g	20g
水	水	15g	15g

[0210] 实例 9-10. 包含聚合物着色剂和药物的乳液组合物。

[0211] 使用与制备例 4 和 5 中所述的那些类似的工序,可由分散黄 13 甲基丙烯酸酯和分散黄 7 甲基丙烯酸酯(两者均可购自西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich))制备红色和黄色聚合物着色剂。此外,所得聚合物着色剂可用于使用描述于实例 7 和 8 中的工序制备高度着色的防腐剂组合物。

[0212] 实例 11-15. 包含聚合物着色剂和药物的乳液组合物。

[0213] 根据描述于实例 7-8 中的工序制备表 4 中所列的组合物。组合物为高度着色的。在白色印刷纸上铺展/涂绘所制得的染料的薄层之后,染料(黄色和绿色)在环境光下可视觉检测。当通过用可购自加利福尼亚州阿普兰德的 UVP 公司(UVP of Upland, CA)的 4 瓦 UVGL-25 紧凑型 UV 灯视觉检查经涂布的纸,白纸上的染料的相同薄层在短 UV 波长(254nm)和长 UV 波长(365nm)下均发荧光时,白纸上的染料的相同薄层也可视觉检测。

[0214] 表 4. 用于实例 11-15 的组分。

[0215]

	状态	实例 11	实例 12	实例 13	实例 14	实例 15
IPM	油	43.43g	43.43g	43.43g	43.43g	43.43g
PE-5	油	8.57g	8.57g	0g	0g	0g
IOA/SMA/M-90G (40/40/20) 35%在 IPM 中*	油	0g	0g	8.57g	8.57g	8.57g
苯醇	油	5g	5g	5g	5g	5g
司盘 80	油	2g	2g	2g	2g	2g
REACTINT 绿	油	0g	0g	0.5g	0g	0.5g
REACTINT 橙	油	0g	0g	0g	0.5g	0g
水	水	39.3g	20.3g	19.8g	19.8g	38.8g
SOFTCAT Sk-MH	水	0.7g	0.7g	0.7g	0.7g	0.7g
利多卡因(HCl)	水	1g	0g	0g	0g	1g
20% PHMB	水	0g	20g	0g	20g	0g
20% CHG	水	0g	0g	20	0g	0g

[0216] 实例 16. 包含聚合物着色剂和药物的水醇组合物。

[0217] 如下所述混合表 5 中所列的成分。将聚合物着色剂 PE-4 (制备例 4 中所述) 添加至 IPA 并溶解。在搅拌下将水添加至混合物。在搅拌下将 CHG 溶液添加至混合物。摇动并搅拌所得混合物直至均匀。组合物为高度着色的。在白色印刷纸上铺展 / 涂绘所制得的染料的薄层之后, 染料 (黄色和绿色) 在环境光下可视觉检测。当通过用可购自加利福尼亚州阿普兰德的 UVP 公司 (UVP of Upland, CA) 的 4 瓦 UVGL-25 紧凑型 UV 灯视觉检查经涂布的纸, 白纸上的染料的相同薄层在短 UV 波长 (254nm) 和长 UV 波长 (365nm) 下均发荧光时, 白纸上的染料的相同薄层也可视觉检测。

[0218] 表 5. 用于实例 16 的组分。

[0219]

组分	克
PE-4	6
IPA	70
PD-1	10
水	10
20% CHG	10

[0220] 参考例 1. 孔雀石绿 PEI 聚合物染料的制备及在皮肤上颜色的显示。

[0221] 聚乙烯亚胺 (PEI) 的 10 % 重量 / 体积溶液通过如下方式制得: 将 10 克无水 PEI (来自特拉华州路德维希的 BASF 公司 (BASF ; Ludwigshafen, DE) 的 LUPASOL WF) 添加至 90mL 水中, 用盐酸将 pH 调节至约 10。将 10mg 量的孔雀石绿异硫氰酸酯 (加利福尼亚州卡尔斯巴德的英杰公司 (Invitrogen, Carlsbad, CA)) 溶解于 3mL 干燥二甲基甲酰胺中。然后, 3mL 的 10 % PEI 溶液在瓶中与 100 μ L 的孔雀石绿异硫氰酸酯溶液混合, 通过将瓶包裹于铝箔中而避光, 并在室温下轻柔混合 4 小时。然后将混合物置于透析单元 (10,000 截留分子量 Slide-A-Lyzer 透析盒, 伊利诺斯州罗克福德的赛默飞世尔科技公司皮尔斯蛋白质研究产品 (Thermo Fisher Scientific, Pierce Protein Research Products, Rockford, IL)) 中, 并在约 500mL 蒸馏水上透析大约 4 小时。再重复此操作两次 (每次在新鲜 500mL 等分的蒸馏水上透析) 以去除任何未反应的染料。然后用乙酸使经透析的聚合物染料达到 pH6, 发现经透析的聚合物染料为深绿色。聚合物染料用水 1:10 稀释, 并涂绘至极浅颜色的猪皮上。在干燥至少 10 分钟之后, 使用肉眼明显观察到绿色区域。

[0222] 参考例 2. 丽丝胺若丹明 B PEI 聚合物染料的制备及在皮肤上的荧光的显示。

[0223] 3mL 量的 10 % 重量 / 体积聚乙烯亚胺 (PEI) 在干燥二甲基甲酰胺中的溶液与约 1mg 的丽丝胺若丹明磺酰氯 (俄勒冈州尤金的英杰公司 (Invitrogen, Eugene, OR)) 在密封瓶中混合, 并通过包裹于铝箔中而避光轻柔混合过夜。制得的丽丝胺若丹明 B 10 % PEI 溶液在约 500mL 蒸馏水上透析约 4 小时。使用新鲜水重复此操作两次, 以去除任何未反应的丽丝胺若丹明染料。将淡黄色的该聚合物染料溶液涂绘至极浅颜色的猪皮上。在环境照明下, 猪皮上的组合物对肉眼几乎不可见, 但当使用长波长 UV 光 (伊利诺斯州弗农希尔的科尔帕默公司 (Cole - Parmer, Vernon Hills, IL)) 照射时, 明显观察到其荧光。

[0224] 参考例 3. 水醇丽丝胺若丹明 B PEI 聚合物染料的制备及在皮肤上的荧光的显示。

[0225] 制得的聚合物染料的醇基溶液通过如下方式制得: 混合 1mL 的经透析的水性丽丝胺若丹明 B PEI 溶液 (来自参考例 2) 与 2.5mL 异丙醇。将丽丝胺若丹明 B PEI 聚合物染料的该醇基制剂涂绘于猪皮上, 并使其干燥。如同制备例 2 的水性溶液, 在环境照明下聚合物染料对肉眼几乎不可见, 但当使用长波长 UV 光照射组合物时, 其荧光明显可见。

[0226] 本文引用的所有专利、专利申请、出版物和电子文献的可用材料的全部公开内容以引用方式并入。在本专利申请和以引用方式并入本文的任何文献的公开内容之间存在矛盾的情况下, 应以本发明的公开内容为准。给出上述详细说明及实例仅为清楚地理解本发明。这些说明和实例不应被理解成对本发明进行不必要的限制。而且, 本发明并不局限于本文所显示及所描述的具体细节, 本发明的各种变化对于本领域技术人员来说是显而易见的, 这些变化都包括在本发明由权利要求书所界定的范围内。

[0227] 所有的标题是为了阅读者方便, 而不应该被用于限制该标题后面的正文的含义, 除非是这么规定的。

[0228] 在不脱离本发明的实质和范围的前提下, 可以进行各种修改。这些和其他实施例均在所附权利要求书的范围内。