



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101874063 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 02

(21) 申请号 200880117856. X

(22) 申请日 2008. 11. 26

(30) 优先权数据

60/989, 999 2007. 11. 26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 05. 26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/084774 2008. 11. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02009/070630 EN 2009. 06. 04

(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 樱井爱三 齐藤香奈 鸟海尚之

詹姆士·S·姆罗津斯基

马修·J·施密特

(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 樊卫民

(51) Int. Cl.

C08J 9/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 00/62829 A1, 2000. 10. 26, 说明书第 2

页.

CN 1939543 A, 2007. 04. 04, 说明书第 2 至 3

页.

CN 1911982 A, 2007. 02. 14, 说明书第 1 至 2

页.

US 2005/0058821 A1, 2005. 03. 17, 说明书第

8, 21 至 27, 29 段.

审查员 林荫

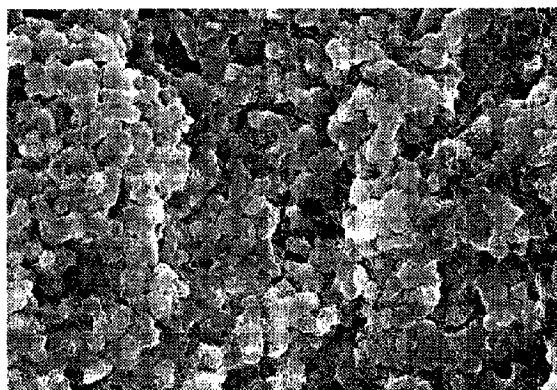
权利要求书 6 页 说明书 34 页 附图 1 页

(54) 发明名称

形成微孔和抗微生物制品的方法

(57) 摘要

本发明描述了一种形成微孔及抗微生物制品的方法。该方法包括制备包含半结晶聚乳酸材料、非聚合脂族酯稀释剂和成核剂的初始组合物。该初始组合物被加热以形成熔融共混组合物。一旦冷却, 该熔融共混组合物就相分离成具有两种连续相的组合物。可以通过拉伸该组合物、通过将至少一部分该非聚合脂族酯稀释剂从该组合物中去除、或通过这二者的组合而形成互连微孔的网络。



10.0 um

1. 一种形成微孔制品的方法,所述方法包括:

制备初始组合物,所述初始组合物包括

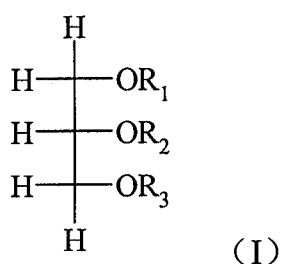
- (a) 半结晶聚乳酸材料;
- (b) 非聚合脂族酯稀释剂;以及
- (c) 成核剂;

将所述初始组合物加热到至少所述半结晶聚乳酸材料的熔融温度以形成熔融共混组合物,其中所述半结晶聚乳酸材料和所述非聚合脂族酯稀释剂形成单一液相,并且所述成核剂均匀地分散或溶解在所述单一液相中;

将所述熔融共混组合物冷却到对于所述熔融共混组合物而言足以将所述熔融共混组合物相分离成具有两种连续相的组合物的温度,所述两种连续相包括 (a) 第一相,所述第一相包括半结晶聚乳酸材料基质和在整个所述半结晶聚乳酸材料基质中分散的成核剂,以及 (b) 第二相,所述第二相包括所述非聚合脂族酯稀释剂;以及

通过在至少一个方向上拉伸所述组合物、或通过去除至少一部分所述非聚合脂族酯稀释剂、或通过二者相组合而形成互连微孔的网络,其中所述非聚合脂族酯稀释剂是如下化合物中的任一种:

式 (I) 的化合物:



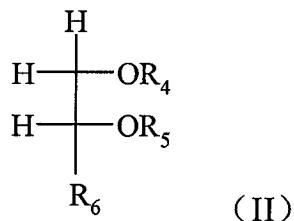
其中

R_1 包括具有 6 至 24 个碳原子的酰基;

R_2 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基;和

R_3 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基;

式 (II) 的化合物:



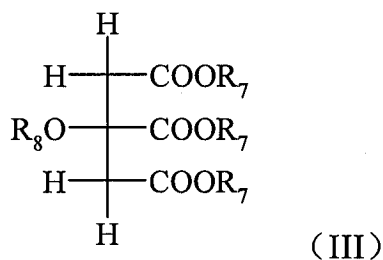
其中

R_4 包括具有 6 至 24 个碳原子的酰基;

R_5 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基;和

R_6 包括具有 1 至 4 个碳原子的烷基;或

式 (III) 的化合物:



其中

R_7 独立地包括氢或具有 1 至 8 个碳原子的烷基 ; 和

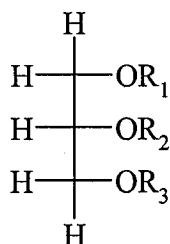
R_8 包括具有 2 至 5 个碳原子的酰基。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中形成互连微孔的网络包括 : 在至少一个方向上拉伸所述组合物之后, 去除至少一部分所述非聚合脂族酯稀释剂。

3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中形成互连微孔的网络包括 : 在冷却后并在至少一个方向上拉伸所述组合物之前, 去除至少一部分所述非聚合脂族酯稀释剂。

4. 根据权利要求 1 至 3 中的任一项所述的方法, 其中所述半结晶聚乳酸材料包括聚(D- 乳酸)、聚(L- 乳酸)、聚(D,L- 乳酸)、D,L- 乳酸和脂族羟基羧酸的共聚物或它们的组合。

5. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述非聚合脂族酯稀释剂由下面的化学式表示 :



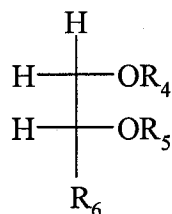
其中

R_1 包括具有 6 至 24 个碳原子的酰基 ;

R_2 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基 ; 以及

R_3 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基。

6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述非聚合脂族酯稀释剂由下面的化学式表示 :



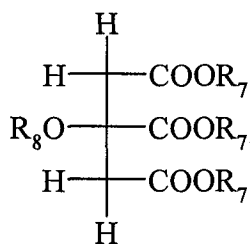
其中

R_4 包括具有 6 至 24 个碳原子的酰基 ;

R_5 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基 ; 以及

R_6 包括具有 1 至 4 个碳原子的烷基。

7. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述非聚合脂族酯稀释剂由下面的化学式表示 :



其中

R_7 独立地包括氢或具有 1 至 8 个碳原子的烷基 ; 以及

R_8 包括具有 2 至 5 个碳原子的酰基。

8. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述非聚合脂族酯稀释剂的沸点至少等于所述半结晶聚乳酸材料的熔融温度。

9. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中在所述过程的加热步骤期间, 损失了少于非聚合脂族酯稀释剂的初始量的 10 重量%。

10. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述成核剂包括铜酞菁、苯基膦酸锌、滑石、粘土、云母、聚 L- 乳酸和聚 D- 乳酸的立体络合物、全同立构聚丙烯、或它们的组合。

11. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述成核剂的熔融温度等于或大于所述半结晶聚乳酸材料的熔融温度。

12. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中基于所述初始组合物的总重量, 所述初始组合物中的半结晶聚乳酸材料的浓度在 40 重量%至 80 重量%的范围内。

13. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中基于所述初始组合物的总重量, 所述初始组合物中的非聚合脂族酯稀释剂的浓度在 20 重量%至 60 重量%的范围内。

14. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中基于所述初始组合物的总重量, 所述初始组合物中的成核剂的浓度在 0.01 重量%至 10 重量%的范围内。

15. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中基于所述初始组合物的总重量, 所述初始组合物中的半结晶聚乳酸材料的浓度在 40 重量%至 80 重量%的范围内 ; 基于所述初始组合物的总重量, 所述初始组合物中的非聚合脂族酯稀释剂的浓度在 20 重量%至 60 重量%的范围内 ; 并且基于所述初始组合物的总重量, 所述初始组合物中的成核剂的浓度在 0.01 重量%至 10 重量%的范围内。

16. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述拉伸发生在两个方向上。

17. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述拉伸发生在所述组合物的未拉伸尺寸的 10%至 500%的范围内。

18. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中制备所述初始组合物还包括抗微生物组分。

19. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中所述抗微生物组分是甘油或丙二醇。

20. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中基于所述初始组合物的总重量, 所述抗微生物组分的浓度等于或小于 5 重量%。

21. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中制备所述初始组合物还包括增强剂。

22. 根据权利要求 21 所述的方法, 其中基于所述初始组合物的总重量, 所述增强剂的浓度等于或小于 5 重量%。

23. 一种具有两种连续相的组合物, 所述组合物包括 :

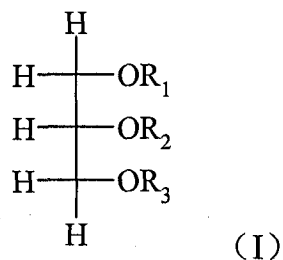
(a) 第一相, 所述第一相包括 40 重量%至 80 重量%的半结晶聚乳酸材料和 0.01 重

量%至10重量%的成核剂,所述半结晶聚乳酸材料的重量百分比和所述成核剂的重量百分比独立地基于所述组合物的总重量;以及

(b) 第二相,所述第二相包括基于所述组合物的总重量的20重量%至60重量%的非聚合脂族酯稀释剂;

其中所述第一相至少部分地被所述第二相包围,并且其中所述非聚合脂族酯稀释剂是如下化合物中的任一种:

式(I)的化合物:



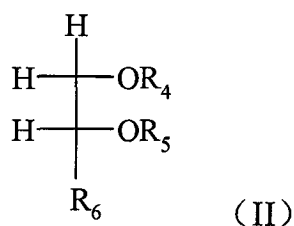
其中

R_1 包括具有6至24个碳原子的酰基;

R_2 包括氢或具有2至6个碳原子的酰基;和

R_3 包括氢或具有2至6个碳原子的酰基;

式(II)的化合物:



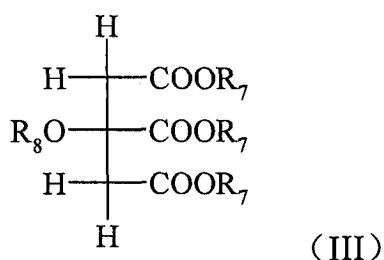
其中

R_4 包括具有6至24个碳原子的酰基;

R_5 包括氢或具有2至6个碳原子的酰基;和

R_6 包括具有1至4个碳原子的烷基;或

式(III)的化合物:



其中

R_7 独立地包括氢或具有1至8个碳原子的烷基;和

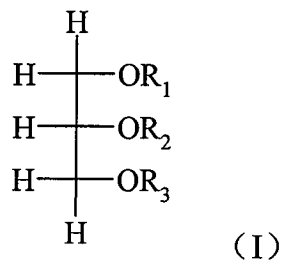
R_8 包括具有2至5个碳原子的酰基。

24. 一种微孔制品,所述微孔制品包含半结晶聚乳酸材料、成核剂并可任选地包含非聚合脂族酯稀释剂,所述微孔制品具有在其间互连的微孔的网络,并且所述微孔制品的特征在于多个间隔开的、球晶状半结晶聚乳酸材料畴,相邻的半结晶聚乳酸材料畴通过多个包

含聚乳酸材料的原纤而彼此连接；

其中所述非聚合脂族酯稀释剂是如下化合物中的任一种：

式 (I) 的化合物：



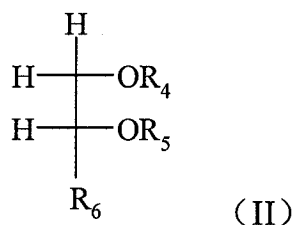
其中

R_1 包括具有 6 至 24 个碳原子的酰基；

R_2 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基；和

R_3 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基；

式 (II) 的化合物：



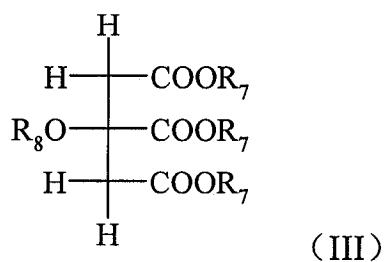
其中

R_4 包括具有 6 至 24 个碳原子的酰基；

R_5 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基；和

R_6 包括具有 1 至 4 个碳原子的烷基；或

式 (III) 的化合物：



其中

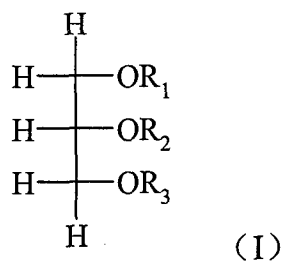
R_7 独立地包括氢或具有 1 至 8 个碳原子的烷基；和

R_8 包括具有 2 至 5 个碳原子的酰基。

25. 一种抗微生物微孔制品,所述抗微生物微孔制品包含半结晶聚乳酸材料、成核剂、抗微生物组分,并可任选地包含非聚合脂族酯稀释剂,所述抗微生物微孔制品具有在其间互连的微孔的网络,所述抗微生物微孔制品的特征在于多个间隔开的、球晶状半结晶聚乳酸材料畴,相邻的半结晶聚乳酸材料畴通过多个包含聚乳酸材料的原纤而彼此连接；

其中所述非聚合脂族酯稀释剂是如下化合物中的任一种：

式 (I) 的化合物：



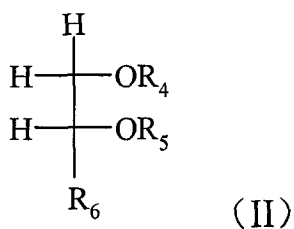
其中

R_1 包括具有 6 至 24 个碳原子的酰基；

R_2 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基；和

R_3 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基；

式 (II) 的化合物：



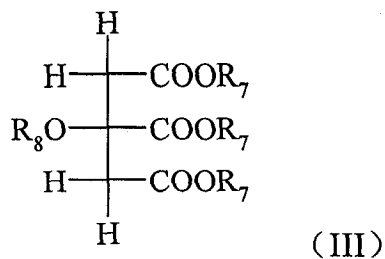
其中

R_4 包括具有 6 至 24 个碳原子的酰基；

R_5 包括氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基；和

R_6 包括具有 1 至 4 个碳原子的烷基；或

式 (III) 的化合物：



其中

R_7 独立地包括氢或具有 1 至 8 个碳原子的烷基；和

R_8 包括具有 2 至 5 个碳原子的酰基。

形成微孔和抗微生物制品的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及形成微孔及抗微生物制品。

背景技术

[0002] 微孔材料被用在很宽范围的应用中,包括纤维、可透气膜、吸收制品、过滤制品以及电化学电池中的扩散隔膜或隔板。许多方法已经被用于制作微孔材料。

[0003] 热致相分离法已经被用来制备微孔材料。当聚合物在高温下可溶于稀释剂而在低温下不溶于同样的稀释剂时,便发生热致相分离。在低温下,聚合物和稀释剂各自分离为富聚合物区域和富稀释剂区域。相分离可以通过液-液机制、固-液机制、或液-液和固-液机制的组合而发生。相分离机制已经在美国专利 No. 4, 539, 256 (Shipman)、No. 4, 247, 498 (Castro)、和 No. 4, 867, 881 (Kinzer) 中有所描述。

发明内容

[0004] 本发明涉及形成微孔及抗微生物制品的方法。更具体地讲,描述了一种形成包含半结晶聚乳酸材料的微孔制品的方法。半结晶聚乳酸材料、非聚合脂族酯稀释剂及成核剂被加热到高于半结晶聚乳酸材料的熔融温度,以形成熔融共混组合物。熔融共混组合物随后被冷却,以使得半结晶聚乳酸材料和非聚合脂族酯稀释剂相分离成具有两种连续相的组合物。通过拉伸、通过去除非聚合脂族酯稀释剂,或通过拉伸和稀释剂去除相组合而在组合物内形成互连微孔的网络。

[0005] 在第一方面,本发明提供了一种形成微孔制品的方法。该方法包括制备包含半结晶聚乳酸材料、非聚合脂族酯稀释剂和成核剂的初始组合物。该方法还包括将该初始组合物加热到至少半结晶聚乳酸材料的熔融温度,以形成熔融共混组合物。熔融共混组合物的半结晶聚乳酸材料和非聚合脂族酯稀释剂形成单一液相。熔融共混组合物的成核剂均匀地分散或溶解于该单一液相中。熔融共混组合物随后被冷却到足以让该熔融共混组合物相分离成具有两种连续相的组合物温度。该组合物包括第一相和第二相。第一相包含半结晶聚乳酸基质以及分散在整个半结晶聚乳酸基质中的成核剂。第二相包含非聚合脂族酯稀释剂。互连微孔的网络是通过以下步骤形成的:(a) 将组合物在至少一个方向上拉伸,(b) 去除至少一部分非聚合脂族酯稀释剂,或(c) 将在至少一个方向拉伸以及在拉伸前或拉伸后去除至少一部分非聚合脂族酯稀释剂相组合而实现。

[0006] 在第二方面,本发明提供了具有包括第一相和第二相的两种连续相的组合物。更具体地讲,组合物包括第一相,第一相具有 40-80 重量%的半结晶聚乳酸材料和 0.01 重量%-10 重量%的成核剂。第二相包括 20 重量%-60 重量%的非聚合脂族酯稀释剂。半结晶聚乳酸材料、成核剂和非聚合脂族酯稀释剂的重量百分比独立地基于组合物的总重量。第一相至少部分地被第二相包围。

[0007] 在第三方面,本发明提供了一种微孔制品,其包括半结晶聚乳酸材料、成核剂,并且可任选地包括非聚合脂族酯稀释剂。可以从微孔制品中去除非聚合脂族酯稀释剂中的一

些或全部。微孔制品具有在其间互连的微孔的网络,其特征在于多个间隔开的、球晶状的半结晶聚乳酸材料畴。相邻的半结晶聚乳酸材料畴通过多个包含聚乳酸材料的原纤而彼此连接。

[0008] 在第四方面,本发明提供了一种抗微生物微孔制品,其包含半结晶聚乳酸材料、成核剂、抗微生物组分、增强剂,并且可任选地包括非聚合脂族酯稀释剂。可以从微孔制品中去除非聚合脂族酯稀释剂中的一些或全部。抗微生物微孔制品具有在其间互连的微孔的网络,其特征在于多个间隔开的、球晶状的半结晶聚乳酸材料畴。相邻的半结晶聚乳酸材料畴通过多个包含聚乳酸材料的原纤而彼此连接。

附图说明

[0009] 图 1 是在拉伸前实例 5 的微孔制品的扫描式电子显微照片 (SEM)。

[0010] 图 2 是在拉伸后实例 10 的微孔制品的扫描式电子显微照片 (SEM)。

具体实施方式

[0011] 对于以下所定义的术语,应当应用这些定义,除非权利要求书或本说明书的其它地方给出不同的定义。

[0012] 术语“微孔”是指平均孔径尺寸在 0.1 微米至 100 微米、0.1 微米至 85 微米、0.1 微米至 70 微米、0.1 微米至 50 微米、0.1 微米至 25 微米、0.1 微米至 15 微米范围内或在 0.1 微米至 10 微米的范围内的膜、隔膜层或膜层。平均孔径尺寸可以通过泡点测量 (ASTM-F-316-80) 来描述。

[0013] 术语“半结晶”是指具有至少部分结晶结构的聚合物材料。通过差示扫描量热法 (DSC) 测量,聚合物材料一般具有大于 10 重量%的结晶度。百分结晶度可以通过用 DSC 量化与聚合物材料的熔融有关的热量而确定的。通过将所观察到的熔融热正规化到相同聚合物材料的 100% 结晶样品的熔融热 (如果知道),可将该热量以百分结晶度的形式进行报告。例如,结晶度可以大于 25 重量%、大于 30 重量%、大于 40 重量%或大于 50 重量%。术语“结晶”和“半结晶”可以互换。

[0014] 术语“熔融温度”一般是指半结晶聚合物材料从固态转变为液态时的温度。更具体地讲,通过 DSC 记录的半结晶聚合物材料的熔融吸热峰可以被描述为熔融温度。吸热峰的峰宽主要与聚合物材料的聚合物晶体的尺寸和完美度相关。当用 DSC 分析时,非晶态聚合物材料一般缺少熔融吸热。可以用其他分析技术来确定半结晶聚合物材料的熔融温度。

[0015] 术语“液-固相分离”是指一种用于分离至少包括聚合物和稀释剂的熔融共混组合物的机制。熔融共混组合物还可以包括成核剂。随着熔融共混组合物被冷却,成核剂可以引发聚合物内结晶位点的形成。稀释剂与聚合物的结晶位点相分离,从而形成两种相。相分离的组合物包括具有半晶态聚合物的第一相和具有稀释剂的第二相。第一和第二相形成具有两种连续相的组合物。

[0016] 术语“液-液相分离”是指一种用于分离至少包括聚合物和稀释剂的熔融共混组合物的机制。熔融共混组合物还可以包括成核剂。稀释剂相可以与熔融聚合物分离,从而形成两种相。相分离的组合物包括具有稀释剂的第一相和包括聚合物的第二相。

[0017] 术语“固-液相分离和液-液相分离的组合”是指上述的两种相分离机制的组合。

[0018] 术语“可混溶的”特指各种物质,尤其是液体(例如,熔融的聚合物材料和稀释剂),其能够以任何比例混合以形成不会分离成不同相的单一相。这些物质形成均匀的混合物,并被视为可以在不发生相分离的情况下以任何比例溶于彼此。

[0019] 术语“不能混溶的”特指各种物质,尤其是液体(例如,熔融的聚合物材料和稀释剂),其不能够混合或共混以形成单一相,而是甚至在经过混合之后也分离成不同的相。

[0020] 术语“亲水的”是指具有促进水分渗透的特性的材料。材料的亲水表面一般具有小于 90 度的接触角。当水被吸收进材料时,该表面可以视为是亲水的。亲水表面通常可以吸收极性物质。例如,基于水通过表面被吸收或改变制品的透明度所需要的时间量,微孔制品可以被归类为亲水类。

[0021] 术语“疏水的”是指具有防止或抑制水渗透的特性的材料。材料的疏水表面一般具有大于 90 度的接触角。疏水表面可以吸收油或一般非极性物质。例如,基于油或非聚合脂族酯稀释剂通过表面被吸收或改变制品的透明度所需要的时间量,微孔制品可以被归类为疏水类。

[0022] 用作形容词的术语“抗微生物的”或“抗微生物活性”表示杀灭包括细菌、真菌、藻类和病毒在内的病原和非病原微生物的能力。如在 G. Nicoletti, V. Boghossian、F. Gurevitch、R. Borland 和 P. Mogenroth 的“The Antimicrobial Activity in Vitro of Chlorhexidine, a Mixture of Isothiazolinones(Kathon CG)and Cetyl Trimethyl Ammonium Bromide(CTAB)”(医院传染杂志,1993 年,第 23 卷,第 87-111 页)中所描述的,在使用适当中和剂的杀灭率试验中,在 MH 肉汤米勒顿液(35℃,浓度为 0.25 重量%)中进行试验时,优选的抗微生物材料呈现出金黄色葡萄球菌(AATC 25923)在 60 分钟内从 $1-3 \times 10^7$ cfu/ml 的初始种菌减少至少 1 个数量级、优选地 2 个数量级以及更优选地 4 个数量级。当分别考虑时,抗微生物组分的浓度或量可能不能杀灭合格水平的致病微生物,或者可能不能杀灭广谱的致病微生物,或者可能不能快速杀灭;但是,当提供抗微生物剂和增强剂时,这类组分提供增强的抗微生物活性(与在相同条件下仅单独使用的相同组分相比)。美国纺织染化工作者协会(AATCC)测试方法 100-2004(AATCC 技术手册,2005 年,第 80 卷,第 149-151 页)和日本工业标准(JIS)Z2801:2000(日本标准协会,2001 年,第 1-11 页)中进一步描述了可测量的抗微生物活性。

[0023] 术语“生物可降解的”表示可通过自然产生的微生物(例如,细菌、真菌和藻类)和/或自然环境因素(例如,水解、酯交换反应、暴露于紫外光或可见光(可光降解的)和酶机制)或其组合的作用而降解。

[0024] 术语“生物相容性”表示通过不在活体组织中产生有毒的、有害的或免疫学的反应而在生物学上相容。生物相容性材料还可以通过生化和/或水解过程而破坏,并被活体组织吸收。使用的测试方法包括 ASTM F719,其用于组合物接触组织(例如,皮肤、伤口、包括在诸如食道或尿道的孔口内的粘膜组织)的应用情况;以及 ASTM F763,其用于组合物被植入组织中的应用情况。

[0025] 术语“足够量”或“有效量”表示抗微生物组分和/或增强剂的量在组合物中作为整体提供抗微生物(包括(例如)抗病毒、抗细菌、或抗真菌)活性,该抗微生物活性降低、防止菌落形成单元的生长或者消除菌落形成单元中一种或多种微生物种群,以便获得合格水平的生物体结果。

[0026] 术语“增强剂”是指能增强抗微生物组分的抗微生物活性的组分。所述增强功效可以是有关杀灭水平、杀灭速度和 / 或杀灭微生物的范围,并且可不被看成是对所有的微生物。事实上,增强的杀灭水平最常见于革兰氏阴性菌,例如,大肠杆菌。增强剂可以是增效剂,以便当其与组合物的其余部分结合时,组合的抗微生物活性大于在没有增强剂组分情况下组合物的活性和没有抗微生物组分的情况下组合物活性的总和。

[0027] 术语“抗微生物组分”表示防腐剂,其一般是分子量小于约 1000 道尔顿并常小于 500 道尔顿的小分子,并且在至少一种细菌、真菌和 / 或病毒存在的情况下显示抗微生物活性。优选的抗微生物组分是亲脂的,优选具有不超过 1.0 克 /100 克 (1.0/100g) 去离子水的水中溶解度。对于长期使用的应用,优选的抗微生物组分或抗微生物脂质在水中具有不超过 0.5g/100g 去离子水的水中溶解度;更优选地,具有不超过 0.25g/100g 去离子水的水中溶解度;甚至更优选地,具有不超过 0.10g/100g 去离子水的水中溶解度。溶解度使用如在 Henrik vorum 等人的“长链脂肪酸在 pH7.4 下磷酸盐缓冲液中的溶解度”(“Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH7.4”)中“常规的溶解度估算”(《生物化学与生物物理学报》,1126,135-142(1992))中所描述的放射标记化合物来确定。优选的抗微生物组分具有的在去离子水中的溶解度为至少 100 微克 (μ g)/100 克去离子水,更优选地是至少 500 μ g/100g 去离子水,甚至更优选地是至少 1000 μ g/100g 去离子水。

[0028] 除非另外指明,在此所用的“脂肪的”是指直链的或支链的、具有 6 至 22 (奇数或偶数) 个碳原子的烷基或亚烷基部分。

[0029] 由端点表述的数值范围包括包含在该范围内的所有数值 (例如,1 至 5 包括 1、1.5、2、2.75、3、3.8、4 和 5)。

[0030] 如本说明书和附带的权利要求书中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代,除非所述内容另外明确指出。因此,例如,包含“化合物”的组合物这一表达方式包括两种或更多种化合物的混合物。除非所述内容另外明确指出,否则本说明书和所附权利要求书中使用的术语“或”的含义通常包括其“和 / 或”的含义。

[0031] 除非另外说明,否则在所有的情况下,说明书以及权利要求中所用的表示量或成分、性质的量度等等的所有数字都应理解为受词语“约”来修饰。因此,除非有相反的说明,否则上述说明书以及所附权利要求中给出的数字参数是近似值,其可利用本发明的教导,随本领域的技术人员想要达到的理想性能而变化。至少,各数值参数至少应当根据报道的有效位数并应用惯常的四舍五入法来理解。虽然,阐述本发明广义范围的数值范围和参数是近似值,但是在具体实例中所列出的数值则尽可能精确地报告。然而,任何数值均固有地包含因在其各自的测试测量值中存在的标准偏差而必然造成的误差。

[0032] 在本发明的方法中,熔融共混组合物被充分冷却到会使成核剂诱导聚乳酸材料从单一液相结晶的温度。在聚乳酸材料结晶期间,熔融共混组合物相分离为具有包括第一相和第二相在内的两种连续相的组合物。第一相包括作为半结晶聚乳酸基质的结晶的聚乳酸材料以及分散在整个半结晶聚乳酸基质中的成核剂。第二相包括非聚合脂族酯稀释液。熔融共混组合物相分离可以包括固 - 液相分离机制、液 - 液相分离机制或固 - 液和液 - 液相分离机制的组合。

[0033] 半结晶聚乳酸材料在室温下是固体,以便因此当加热到至少其熔融温度时,该半

结晶聚乳酸材料熔融。非聚合脂族酯稀释剂在室温下可以是液体或固体。在半结晶聚乳酸材料的熔融温度以下,非聚合脂族酯稀释剂不溶解半结晶聚乳酸材料。在存在非聚合脂族酯稀释剂的情况下,半结晶聚乳酸材料的熔融温度可以降低。在半结晶聚乳酸材料的熔融温度或该温度之上,选择非聚合脂族酯稀释剂与半结晶聚乳酸材料混溶。成核剂可以是固体或液体。另外,在加热初始组合物之前,成核剂可以分散在非聚合脂族酯稀释液中。

[0034] 包含生物可降解材料(例如,半结晶聚合物材料)的共混聚合物可以用于形成微孔制品。半结晶聚乳酸材料是用于形成微孔制品的生物可降解聚合物材料的一个实例。用在初始组合物中的半结晶聚乳酸材料包括现有技术的技术人员通常所知的聚乳酸材料。通常,半结晶聚乳酸材料是可熔融加工的。一旦加热,热塑性半结晶聚乳酸材料会很容易地发生软化和/或熔融,以允许在常规设备中进行加工,以便形成微孔制品。一旦从半结晶聚乳酸材料的熔融温度或该温度之上冷却,聚乳酸材料就在存在成核剂的条件下结晶,以形成几何形状上规则有序的化学区域。

[0035] 半结晶聚乳酸材料在室温下通常是固体,并且在半结晶聚乳酸材料的熔融温度以下不能溶于非聚合脂族酯稀释剂。半结晶聚乳酸材料在室温下通常不溶于非聚合脂族酯稀释剂。在半结晶聚乳酸材料的结晶温度或该温度之上的温度,非聚合脂族酯稀释剂形成具有半结晶聚乳酸材料的单一液相。一旦冷却该单一液相,聚乳酸材料就结晶,从而形成第一相,并且非聚合脂族酯稀释剂形成第二相。半结晶聚乳酸材料的结晶温度是聚合物链趋于定向为有序排列以便在聚乳酸材料内形成结晶区域的温度。聚乳酸材料在结晶温度或该温度以下开始结晶。第一相和第二相形成组合物。

[0036] 可以用来形成微孔制品的一些代表性半结晶聚乳酸材料包括(但不限于)组成单元只包括 L- 乳酸的聚 L- 乳酸材料;组成单元只包括 D- 乳酸的聚 D- 乳酸材料;以及 L- 乳酸单元和 D- 乳酸单元以各种比例同时存在的聚(D/L- 乳酸)材料。通常,聚(D/L- 乳酸)材料具有高的对映体浓度比值(enantiomeric ratio)(例如,高的 L- 乳酸:低的 D- 乳酸的比率或高的 D- 乳酸:低 L- 乳酸的比率),以将聚乳酸材料的固有结晶度最大化。聚乳酸材料的结晶度基于聚合物主链的立构规整度以及与其他聚合物链结晶的能力。具有脂族羟基羧酸单体而非乳酸(例如,乙醇酸、3- 羟基丁酸、4- 羟基丁酸、4- 羟基戊酸、5- 羟基戊酸或 6- 羟基己酸)的 L- 或 D- 乳酸的共聚物可以用来形成半结晶聚乳酸材料。共聚单体(例如,脂族羟基羧酸单体)与共聚物中乳酸的百分比保持在一定范围内,以提供半结晶聚乳酸材料。所述的半结晶聚乳酸材料可以单独使用,或者两种或多种不同半结晶聚乳酸材料可以组合使用。

[0037] 半结晶聚乳酸材料的一个实例可以包括含有乳酸单元、脂族多价羧酸单元和脂肪多元醇单元的脂族聚酯树脂。脂族聚酯树脂可以由脂族多价羧酸和脂族多元醇与乳酸单元(例如,聚乳酸)的组合、或乳酸和另一种羟基羧酸的共聚物而形成。或者,脂族聚酯树脂可以由多价羧酸和脂族多元醇与乳酸单元的组合而形成。脂族聚酯树脂可以由脂族多价羧酸和脂族多元醇与丙交酯的组合、或与羟基羧酸的环状酯组合而形成。

[0038] 可以用于形成脂族聚酯树脂的脂族多价羧酸的具体实例包括(但不限于)草酸、琥珀酸、丙二酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、十一烷二酸、十二烷二酸及其酐。这类脂族多价羧酸可以用作酸酐或与酸酐的混合物。脂族多元醇的具体实例包括(但不限于)乙二醇、二甘醇、三乙二醇、丙二醇、双丙甘醇、1,3- 丁二醇、1,4- 丁二醇、3- 甲基-1,

5-戊二醇、1,6-己二醇、1,9-壬二醇、新戊二醇、1,4-丁二醇和1,4-环己烷二甲醇。

[0039] 半结晶聚乳酸材料的另一个实例可以包括含有乳酸单元和多官能多糖的脂族聚酯树脂。脂族聚酯树脂可以由带有乳酸单元（例如，聚乳酸）的多官能多糖，或乳酸和另一羟基羧酸的共聚物形成。或者，脂族聚酯树脂可以由带有丙交酯的多官能多糖或羟基羧酸的环状酯形成。

[0040] 可以用于制备脂族聚酯树脂的多官能多糖的具体实例包括（但不限于）纤维素、硝酸纤维素、醋酸纤维素、甲基纤维素、醋酸纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、硝化纤维素、再生纤维素、粘胶人造丝或铜氨丝、半纤维素、淀粉、支链淀粉、糊精、葡聚糖、糖原、果胶、甲壳质、脱乙酰壳多糖、其衍生物、及其混合物。在一个实施例中，醋酸纤维素或乙基纤维素可以用作多官能多糖。

[0041] 一些其他的包含树脂组合物的半结晶聚乳酸材料可以包括具有乳酸组分的脂族聚酯树脂。乳酸组分的实例可以包括乳酸的均聚物、不同乳酸的共聚物（如，L-乳酸和D-乳酸的共聚物、或乳酸的均聚物和乳酸盐共聚物的共聚物）、或乳酸和脂肪羟基羧酸（而非乳酸）的共聚物。

[0042] 可以选择半结晶聚乳酸材料的分子量，以便为利用半结晶聚乳酸材料而形成的微孔制品提供所需的物理性质。因此，只要由具有两种连续相的组合物形成的微孔制品（例如膜、片或网）具有满足要求的物理性质，则半结晶聚乳酸材料的分子量可以改变。通常，随着半结晶聚乳酸材料的分子量减少，由熔融共混组合物形成的微孔制品的强度降低，而分解率（如，生物降解性）增加。随着半结晶聚乳酸材料的分子量增加，熔融共混组合物的可加工性降低，并且由熔融共混组合物形成（例如，成形）微孔制品可能会变得更加困难。

[0043] 具有充分伸长特性的微孔制品通常包含重均分子量为至少 3,000g/mol（克/摩尔）、至少 10,000g/mol、至少 50,000g/mol、或至少 90,000g/mol 的半结晶聚乳酸材料。半结晶聚乳酸材料的重均分子量可以高达 5,000,000g/mol、高达 2,500,000g/mol、高达 1,000,000g/mol 或高达 250,000g/mol。在一些实施例中，半结晶聚乳酸材料的重均分子量可以在 3,000g/mol 至 5,000,000g/mol、10,000g/mol 至 2,500,000g/mol、50,000g/mol 至 1,000,000g/mol 或 90,000g/mol 至 250,000g/mol 的范围内。

[0044] 可以选择包括在初始组合物中的半结晶聚乳酸材料的量，以便提供具有上述所需特性的微孔制品。基于初始组合物的总重量，半结晶聚乳酸材料可以具有至少 40 重量%、至少 45 重量%、至少 50 重量%、或至少 55 重量%的浓度。基于初始组合物的总重量，半结晶聚乳酸材料的浓度可以高达 80 重量%、高达 70 重量%、高达 65 重量%或高达 60 重量%。在一些实施例中，基于初始组合物的总重量，半结晶聚乳酸材料浓度可以在 40 至 80 重量%、45 至 70 重量%、50 至 65 重量%或 55 至 65 重量%的范围内。

[0045] 之前所述的初始组合物还包括稀释剂。稀释剂可以被称为熔融共混组合物中的溶剂或复合添加剂。稀释剂在室温下可以固体或液体。

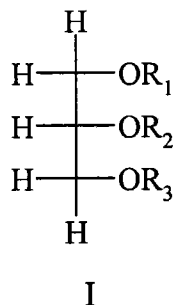
[0046] 适于与半结晶聚合物材料混合并加热的稀释剂的实例包括非聚合脂族酯稀释剂。在半结晶聚乳酸材料的熔融温度或该温度之上，非聚合脂族酯稀释剂可以与成核剂和半结晶聚合物材料（例如，半结晶聚乳酸材料）混合以形成单一液相。非聚合脂族酯稀释剂以足够的量存在于熔融共混组合物，以便随着熔融共混组合物冷却而与熔融共混组合物中的半结晶聚乳酸材料实现相分离，从而形成具有两种连续相的组合物。一旦冷却到熔融共混组

合物中的半结晶聚乳酸材料的结晶温度或该温度之下,非聚合脂族酯稀释剂相可以分离。可以从组合物洗掉或去除非聚合脂族酯稀释剂。

[0047] 非聚合脂族酯稀释剂在大气压力下可以具有至少与半结晶聚乳酸材料的熔融温度同样高的沸点。然而,如果非聚合脂族酯稀释剂在半结晶聚乳酸材料的熔融温度下损失小于 10% 的重量,则还可以使用一些具有较低沸点的非聚合脂族酯稀释剂。沸点较低的非聚合脂族酯稀释剂可以在超大气压力下使用,以将其沸点提高到至少与半结晶聚乳酸材料的熔融温度同样高的温度。

[0048] 非聚合脂族酯稀释剂的一些实例包括式 I 的甘油酯。

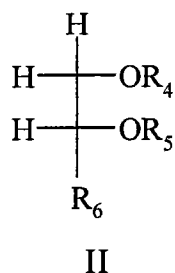
[0049]



[0050] 式 I 中 R_1 可以是具有 6 至 24 个碳原子的酰基官能团。酰基官能团可以被定义为 $R(\text{C}=\text{O})-$, 并且 R 通常是具有一个或多个碳原子的烷基。式 I 中 R_2 可以是氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基官能团。式 I 中 R_3 可以是氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基官能团。在一个实施例中,式 I 的非聚合脂族酯稀释剂是甘油二乙酸单辛酸甘油酯(即,各 R_1 为具有 8 个碳原子的酰基,并且 R_2 和 R_3 各为具有 2 个碳原子的酰基)。在另一个实施例中,式 I 的非聚合脂族酯稀释剂是二乙酸单癸酸甘油酯(即,各 R_1 为具有 10 个碳原子的酰基,并且 R_2 和 R_3 各为具有 2 个碳原子的酰基)。在又一个实施例中,式 I 的非聚合脂族酯稀释剂是二乙酸单油酸甘油酯(即,各 R_1 为具有 18 个碳原子的酰基,并且 R_2 和 R_3 各为具有 2 个碳原子的酰基)。

[0051] 非聚合脂族酯稀释剂的其他实例包括式 II 的亚烷基脂肪酸酯。

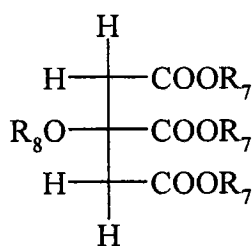
[0052]



[0053] 式 II 中 R_4 可以是具有 6 至 24 个碳原子的酰基官能团。式 II 中 R_5 可以是氢或具有 2 至 6 个碳原子的酰基官能团。式 II 中 R_6 可以是具有 1 至 4 个碳原子的烷基官能团。在一个实施例中,式 II 的非聚合脂族酯稀释剂是单辛酸丙二醇酯(即,各 R_4 是具有 8 个碳原子的酰基,各 R_5 是氢,并且各 R_6 是具有 2 个碳原子的酰基)。

[0054] 非聚合脂族酯稀释剂的其他实例包括式 III 的柠檬酸酯。

[0055]



III

[0056] 式 III 中 R_7 可以独立地是氢或具有 1 至 8 个碳原子的烷基官能团。式 III 中 R_8 可以是具有 2 至 5 个碳原子的酰基官能团。在一个实施例中,式 III 的非聚合脂族酯稀释剂是乙酰柠檬酸三丁酯(即,各 R_7 为具有 4 个碳原子的烷基,并且各 R_8 为具有 2 个碳原子的酰基)。

[0057] 基于初始组合物的总重量,用于制备初始组合物的非聚合脂族酯稀释剂可以具有至少 20 重量%、至少 25 重量%或至少 30 重量%的浓度。基于初始组合物的总重量,非聚合脂族酯稀释剂的浓度可以高达 60 重量%、高达 55 重量%或高达 50 重量%。在一些实施例中,基于初始组合物的总重量,非聚合脂族酯稀释剂浓度可以在 20 至 60 重量%、25 至 55 重量%或 30 至 50 重量%的范围内。式 I-III 的非聚合脂族酯稀释剂的混合物或共混物可以与半结晶聚乳酸材料和成核剂一起使用,用于制备初始组合物。

[0058] 成核剂是添加到初始组合物中的材料,当熔融共混组合物被冷却时,该材料起外来物的作用。当半结晶聚乳酸材料被加热到其熔融温度之上并随后被冷却到其结晶温度之下时,松散卷曲的聚合物链自身在外来物周围定向成为与非晶态聚合物混合的三维晶体图案区域。成核剂在熔融共混组合物中起聚合物材料晶体的引发位点的作用。当存在成核剂时,形成了更大数量的小聚合物材料晶体。

[0059] 成核剂引发熔融聚合物材料从熔融共混组合物中的单一液态结晶,并增强聚合物材料结晶位点的引发,以加快聚合物材料在冷却过程中的结晶。在聚合物材料的结晶温度下,成核剂可以是固体、半固态凝胶或不连续的液滴。

[0060] 成核剂与半结晶聚乳酸材料以及非聚合脂族酯稀释剂结合,用于制备初始组合物。初始组合物被加热到至少半结晶聚乳酸材料的熔融温度并被混合,以形成熔融共混组合物;成核剂可以均匀地分散或溶解于熔融混合材料的单一液相中。包括聚乳酸材料和非聚合脂族酯稀释剂的单一液相可以存在于半结晶聚乳酸材料的熔融温度之上。随着熔融共混组合物被冷却,成核剂可以引发聚乳酸材料结晶,以形成半结晶聚乳酸基质。半结晶聚乳酸基质形成第一相,而非聚合脂族酯稀释剂形成不能与第一相混溶的第二相。第一相和第二相形成组合物。

[0061] 聚乳酸材料在熔融共混物中缓慢结晶,而成核剂的存在可以加快这一结晶过程。所得的聚乳酸材料畴的尺寸会受成核剂、熔融共混组合物中半结晶聚乳酸材料和非聚合脂族酯稀释剂的浓度和用于形成组合物的加工条件的影响。具有较小畴的聚乳酸材料会引起形成更多每单位体积原纤数量增加了的畴。互连微孔的网络可以通过沿着至少一个方向拉伸共同组合物而形成。相比于没有成核剂的情况下形成的微孔制品,拉伸利用成核剂形成的微孔制品(如,膜)会增加原纤的长度。

[0062] 成核剂的一些实例包括无机物颗粒、有机化合物、有机酸盐和酰亚胺。无机物成核

剂的实例包括（但不限于）滑石、粘土、云母、硅酸钙、钛酸钙和氮化硼。有机化合物的实例包括（但不限于）碳酸丙二酯、聚 L- 和 D- 乳酸的立体络合物（stereocomplex）、全同立构聚丙烯和低分子量的聚（对苯二甲酸丁二醇酯）。有机金属化合物（例如，颜料）的一些实例包括（但不限于）铜酞菁、固美透蓝 A3R 颜料和 γ - 喹吡啶酮。有机酸盐的一些实例包括（但不限于）苯基磷酸锌、糖精的钠盐、二环 [2. 2. 1] 庚烷 -2, 3- 二羧酸的钠盐和苯甲酸钠。在一些实施例中，成核剂包括铜酞菁或苯基磷酸锌。在其他实施例中，成核剂包括全同立构聚丙烯、全同立构聚丙烯和苯基磷酸锌的混合物、全同立构聚丙烯和铜酞菁的混合物或其组合。

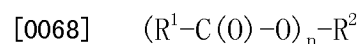
[0063] 存在于熔融共混组合物中的成核剂的量可以影响结晶速率以及形成的聚乳酸材料畴的数量。在开发能够形成互连微孔的具有两种连续相的组合物时一般需要较小量的成核剂。基于初始组合物的总重量，成核剂的浓度可以是至少 0. 01 重量%、至少 0. 1 重量%、至少 0. 5 重量%或至少 2 重量%。基于初始组合物的总重量，成核剂的浓度可以高达 10 重量%、高达 9 重量%、高达 8 重量%或高达 7 重量%。在一些初始组合物中，基于初始组合物的总重量，成核剂的浓度可以在 0. 01 至 10 重量%、0. 1 至 9 重量%、0. 5 至 8 重量%或 2 至 7 重量%的范围内。

[0064] 在一些实施例中，抗微生物组分可以添加到初始组合物中，用于形成抗微生物微孔制品。

[0065] 初始组合物中的抗微生物组分含量一般等于或小于初始组合物的 5 重量%。在一些初始组合物中，抗微生物组分小于初始组合物的 4. 5 重量%、4. 0 重量%、3. 0 重量%或 2. 0 重量%。

[0066] 抗微生物组分可以包括多元醇的一种或多种脂肪酸酯、多元醇的脂肪醚、（或其酯和 / 或醚之一或两者的）烷氧基化衍生物或其组合。更具体地讲，抗微生物组分选自自由多元醇的（ C_7 - C_{12} ）饱和脂肪酸酯（优选地，多元醇的（ C_8 - C_{12} ）饱和脂肪酸酯）、多元醇的（ C_8 - C_{22} ）不饱和脂肪酸酯（优选地，多元醇的（ C_{12} - C_{22} ）不饱和脂肪酸酯）、多元醇的（ C_7 - C_{12} ）饱和脂肪醚（优选地，多元醇的（ C_8 - C_{12} ）饱和脂肪醚）、多元醇的（ C_8 - C_{22} ）不饱和脂肪醚（优选地，多元醇的（ C_{12} - C_{22} ）不饱和脂肪醚）、其烷氧基化衍生物、及其组合所组成的组。优选地，所述酯和醚为单酯和单醚，除非它们是蔗糖的酯和醚，在那些情况下，它们可以是单酯、二酯、单醚或二醚。在本专利申请的初始组合物中，可使用单酯、二酯、单醚和二醚的各种组合。在一些实施例中，如上所述，具有单元、或二元、或三元衍生物的酯和醚可以包括抗微生物活性，但其在一定程度上应当避免使得制品或组合物的抗微生物性不足。

[0067] 可用的多元醇脂肪酸酯可以由下面的化学式表示：



[0069] 其中 R^1 为（ C_7 - C_{12} ）饱和脂肪酸（优选地， C_8 - C_{12} 饱和脂肪酸）或（ C_8 - C_{22} 不饱和（优选地， C_{12} - C_{22} ）不饱和的，包含多不饱和的）脂肪酸的残基， R^2 为多元醇（通常并优选地，甘油、丙二醇和蔗糖，尽管可使用各种各样其他的，包含季戊四醇、山梨醇、甘露糖醇、木糖醇等）的残基，并且 n 为 1 或 2。 R^2 基团包括至少一个自由的羟基（优选地，甘油、丙二醇或蔗糖的残基）。优选的多元醇脂肪酸酯为衍生自 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 和 C_{12} 饱和脂肪酸的酯。尽管当多元醇是蔗糖时， $n = 1$ 或 2，但对于多元醇是甘油或丙二醇的实施例， $n = 1$ 。通常，衍生自 C_{10} 至 C_{12} 脂肪酸的单酸甘油酯是食品级材料和 GRAS 材料。

[0070] 由于许多的单酯已经被报告为是食品级的,通常被识别为安全 (GRAS) 材料,并已被报告为可有效地用作食品防腐剂和局部药物制剂,所以脂肪酸酯是特别适用于处理食品以及暴露于食品的表面的候选物,以减少人类病原体的数量和食品中的变质。例如, Kabara, *J. of Food Protection*, 44 :633-647 (1981) 和 Kabara, *J. of Food Safety*, 4 : 13-25 (1982) 中报道 LAURICIDIN (月桂酸的甘油单酯,其通常被称为甘油一月桂酸酯), 食品级酚醛树脂和螯合剂可适用于设计食品防腐剂体系。十二烷酰乙烷精氨酸 (Lauroyl ethylarginate) 也被 FDA 批准能在食品中使用。

[0071] 脂肪酸单酯,例如月桂酸、辛酸、癸酸和庚酸的甘油单酯和 / 或月桂酸、辛酸、癸酸和庚酸的丙二醇单酯对革兰氏阳性细菌、真菌、酵母和涂有类脂的病毒 (lipid coated viruses) 有效,但自身对革兰氏阴性细菌一般无效。当脂肪酸单酯与下述的初始组合物中的增强剂组合时,抗微生物微孔制品对革兰氏阴性细菌有效。

[0072] 某些抗微生物组分 (例如,脂肪酸单酯) 可以对脂肪聚酯进行增塑。示例性的脂肪酸单酯包含但不限于月桂酸 (甘油一月桂酸酯)、辛酸 (甘油一辛酸酯) 和癸酸 (甘油一癸酸酯) 的甘油单酯,和月桂酸、辛酸和癸酸的丙二醇单酯,以及月桂酸、辛酸和癸酸的蔗糖单酯。其他脂肪酸单酯包含油酸 (18:1)、亚油酸 (18:2)、亚麻酸 (18:3) 和花生四烯酸 (20:4) 不饱和 (包含多不饱和的) 脂肪酸的甘油和丙二醇单酯。如通常所知,例如,18:1 是指所述化合物含有 18 个碳原子和 1 个碳-碳双键。优选的不饱和链在所述顺式异构体形态中,具有至少一个不饱和基团。在某些优选的实施例中,适用于初始组合物中的脂肪酸单酯包含已知的月桂酸、辛酸和癸酸的单酯,诸如被称为 GML 或商品名为 LAURICIDIN 的那些 (月桂酸甘油单酯,通常被称为甘油一月桂酸酯或甘油单月桂酸)、单癸酸甘油酯、单辛酸甘油酯、单月桂酸丙二醇酯、单癸酸丙二醇酯、单辛酸丙二醇酯以及它们的组合。

[0073] 示例性的蔗糖脂肪酸二酯包含但不限于蔗糖的月桂酸、辛酸和癸酸二酯以及它们的组合。

[0074] 多元醇的脂肪醚优选具有化学式:

[0075] $(R^3-O)_n-R^4$,

[0076] 其中 R^3 是 (C_7-C_{12}) 饱和脂族基团 (优选地, (C_8-C_{12}) 饱和脂族基团)、或 (C_8-C_{22}) 不饱和脂族基团 (优选地, $(C_{12}-C_{22})$ 不饱和脂族基团,包括多不饱和脂族基团), R^4 是多元醇的残基。优选的多元醇包括甘油、蔗糖或丙二醇。对于甘油和丙二醇, $n = 1$, 而对于蔗糖, $n = 1$ 或 2。优选的脂肪醚是 (C_7-C_{12}) 烷基 (更优选地, (C_8-C_{12}) 烷基) 的单醚。

[0077] 示例性脂肪单醚包括 (但不限于) 十二烷基甘油醚、辛基甘油醚、辛酰基甘油醚、十二烷基丙二醇醚、辛基丙二醇醚、及辛酰基丙二醇醚。其他脂肪单醚包含油烯基 (18:1)、亚油基 (18:2)、亚麻基 (18:3) 和花生四烯基 (20:4) 不饱和与多不饱和脂肪醇的甘油和丙二醇单醚。在某些优选实施例中,适于在初始组合物中使用的脂肪单醚包括十二烷基甘油醚、辛基甘油醚、辛酰基甘油醚、十二烷基丙二醇醚、辛基丙二醇醚、辛酰基丙二醇醚以及它们的组合。在顺式异构体形态中,不饱和的链优选地具有至少一个不饱和键。

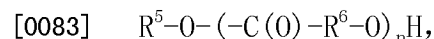
[0078] 上述脂肪酸酯和脂肪醚的烷氧基化衍生物 (例如,在留下的醇基团上乙氧基化的和 / 或丙氧基化的那些) 还具有抗微生物活性,只要总的烷氧基化物保持相对低的含量。美国专利 5,208,257 中公开了优选的烷氧基化水平。如果酯类和醚类被乙氧基化,则环氧乙烷的总摩尔数优选地小于 5,更优选地小于 2。

[0079] 多元醇脂肪酸酯或脂肪醚可通过传统的技术被烷氧基化,优选的是乙氧基化和/或丙氧基化。烷氧基化的化合物优选地选自由下列物质组成的组:环氧乙烷、环氧丙烷以及它们的混合物和类似的氧杂环丙烷化合物。

[0080] 基于初始组合物的总重量,初始组合物通常包含总量等于或不超过 5 重量%的脂肪酸酯、脂肪醚、烷氧基化脂肪酸酯或烷氧基化脂肪醚。在一些初始组合物中,脂肪酸酯、脂肪醚、烷氧基化脂肪酸酯或烷氧基化脂肪醚的总量小于初始组合物的 4.5 重量%、4.0 重量%、3.0 重量%或 2.0 重量%。

[0081] 包含一种或多种脂肪酸单酯、脂肪单醚、醇的羟基酸酯或其烷氧基化衍生物的本发明的组合物还可包含少量的二或三脂肪酸酯(即,脂肪酸二或三酯)、二或三脂肪醚(即,脂肪二或三醚)或其烷氧基化衍生物。优选地,这类组分不超过抗微生物组分总重量的 10 重量%、7 重量%、6 重量%或 5 重量%。因此,脂肪酸单酯、脂肪单醚、醇的羟基酸酯或其烷氧基化衍生物的单酯纯度应当超过 85%、优选的是 90%、更优选的是 95%。例如,对于单酯、单醚、或甘油的烷氧基化衍生物,基于初始组合物中存在的抗微生物(单酯或单醚)组分总重量,优选地不超过 10 重量%、不超过 7 重量%、不超过 6 重量%或不超过 5 重量%的二酯、二醚、三酯、三醚、或其烷氧基化衍生物。优选地,三酯或二酯含量保持较低,以保存抗微生物组分的抗微生物功效。

[0082] 其他类别的抗微生物组分是羟基官能羧酸的脂肪醇酯,优选具有化学式:



[0084] 其中 R^5 是 (C_7-C_{14}) 饱和烷基醇(优选地, (C_7-C_{12}) 饱和烷基醇,更优选地, (C_8-C_{12}) 饱和烷基醇)或 (C_8-C_{22}) 不饱和醇(包括多不饱和醇)的残基, R^6 是羟基羧酸的残基,其中羟基羧酸具有以下的化学式:



[0086] 其中: R^7 和 R^8 各自独立地为 H 或 (C_1-C_8) 饱和的直链的、支链的或环状的烷基基团、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_6-C_{12}) 芳烷基或烷芳基(其中所述烷基为饱和的直链的、支链的或环状的),其中 R^7 和 R^8 可选地被一种或多种羧酸基团取代; $p = 1$ 或 2 ; 以及 $q = 0-3$; 以及 $n = 1, 2, \text{或} 3$ 。 R^6 基可以包括一个或多个自由羟基,但优选地没有自由羟基。羟基羧酸的优选脂肪醇酯是衍生自支链或直链 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 或 C_{12} 烷基醇的酯。羟基酸通常具有一个羟基和一个羧酸基。

[0087] 在一个方面,抗微生物组分包括 (C_2-C_8) 羟基羧酸的 (C_7-C_{14}) 饱和脂肪醇单酯(优选地, (C_2-C_8) 羟基羧酸的 (C_7-C_{12}) 饱和脂肪醇单酯,更优选地, (C_2-C_8) 羟基羧酸的 (C_8-C_{12}) 饱和脂肪醇单酯)、 (C_2-C_8) 羟基羧酸的 (C_8-C_{22}) 单元或多元不饱和脂肪酸单酯、前述任一者的烷氧基化衍生物、或它们的组合。羟基羧酸部分可以包括脂族和/或芳香族基。例如,可以是水杨酸的脂肪醇酯。如本文所用,“脂肪醇”是具有偶数或奇数个碳原子的烷基或亚烷基单官能醇。

[0088] 示例性羟基羧酸的脂肪醇单酯包括(但不限于)乳酸的 (C_6-C_{12}) 脂肪醇酯,例如乳酸辛酯、乳酸-2-乙基己酯(得自 Purac, Lincolnshire IL 的 Purasolv EHL)、月桂醇乳酸酯(得自 Chemic Laboratories, Canton MA 的 Chrystaphyl 98)、月桂醇乳酰乳酸酯、乳酰乳酸-2-乙基己酯;乙醇酸、乳酸、3-羟基丁酸、扁桃酸、葡萄糖酸、酒石酸和水杨酸的 (C_8-C_{12}) 脂肪醇酯。

[0089] 羟基官能羧酸的脂肪酸酯的烷氧基化衍生物（例如，在留下的醇基团上乙氧基化的和/或丙氧基化的那些）还具有抗微生物活性，只要总的烷氧基化物保持相对低的含量。优选的烷氧基化水平为小于 5 摩尔每摩尔羟基羧酸、更优选地为小于 2 摩尔每摩尔羟基羧酸。

[0090] 以上包含酯键合的抗微生物组分是水解敏感的，并且可以通过暴露于水、尤其极端 pH（小于 4 或大于 10）下的水而降解，或者通过某些可以将酯酶解为对应的酸和醇的细菌而降解，后者可能在某些应用中是需要的。例如，可以制作微孔制品来通过合并包含至少一个酯基的抗微生物组分而快速降解。如果需要延长微孔制品保存期，则可以使用没有水解敏感基团的抗微生物组分。例如，脂肪单酯在普通处理条件下是水解不敏感的，并且可以抵抗微生物攻击。

[0091] 另一类别的抗微生物组分包括阳离子胺抗微生物化合物，其包括抗微生物质子化叔胺和小分子季铵化合物。示例性的小分子季铵化合物包括烷基苄基二甲基氯化铵及其烷基取代衍生物、双长链烷基（ C_8-C_{18} ）季铵化合物、卤化十六烷吡啶及其衍生物、异辛基苯氧基乙氧基乙基苄基二甲基氯化铵及其烷基取代衍生物、癸双辛胺吡啶及它们的相容性组合。

[0092] 适于用作抗微生物组分的阳离子防腐剂和消毒剂包括小分子季铵化合物，其通常包括一个或多个具有至少一个 C_6-C_{18} 直链或支链烷基或芳烷基链连接其上的季铵基。适合的化合物包括在 Block, S., Disinfection, Sterilization and Preservation, 第 4 版, 1991 年的 Lea & Febiger, 第 13 章中所公开的那些化合物并可以具有化学式：

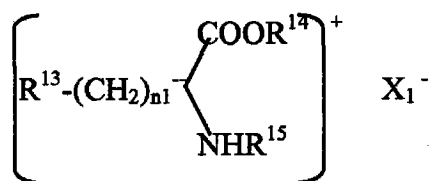
[0093] $R^9R^{10}NR^{11}R^{12}X^+$

[0094] 其中 R^9 和 R^{10} 是可以被 N, O 或 S 取代的 C_1-C_{18} 直链或支链烷基、烷芳基、或芳烷基链， R^{11} 和 R^{12} 是 C_1-C_6 烷基、苯基、苯甲基或 C_8-C_{12} 烷芳基，或者 R^{11} 和 R^{12} 可以形成环，例如吡啶环，此时，N 为季铵基，X 为阴离子，优选地为卤离子，例如 Cl^- 或 Br^- 但还可能是硫酸二甲酯、乙基硫酸盐、磷酸盐或类似的阴离子。此类别中的化合物是：单烷基三甲基铵盐、单烷基二甲基苄基铵盐、二烷基二甲基铵盐、异辛基苯氧基乙氧基乙基苄基二甲基氯化铵、烷基取代卤化苄乙氧铵（例如，氯化甲基苄甲乙氧铵）和癸双辛胺吡啶。

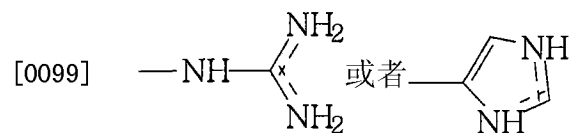
[0095] 季铵抗微生物组分的实例包括：烷基苄基二甲基铵，其具有 C_8-C_{18} 烷基链长度、优选地为 $C_{12}-C_{16}$ 烷基链长度、更优选地为这些链长度的混合，例如，包括 40% 的 C_{12} 烷基链、50% 的 C_{14} 烷基链和 10% 的 C_{16} 链的烷基苄基二甲基氯化铵（可购自 Lonza Group Ltd., Basel, Switzerland 的 Barquat MB-50）；被苯环上的烷基取代的卤化烷基苄基二甲基铵（Barquat 4250）；卤化二甲基二烷基铵，其具有 C_8-C_{18} 烷基或此类化合物的混合物（可购自 Lonza 的 Bardac 2050、205M 和 2250）；以及卤化十六烷吡啶，例如氯化十六烷吡啶（Cepacol Chloride，可购自 Merrell Labs 的 Cepacol Chloride）；卤化苄乙氧铵及烷基代卤化苄乙氧铵（可购自 Rohm and Haas 的 Hyamine 1622 和 Hyamine 10X）。

[0096] 一类可用的阳离子抗微生物组分是基于质子化叔胺的。优选的阳离子抗微生物质子化叔胺具有至少一个 C_6-C_{18} 烷基。属于此类的有：如 PCT 公布 WO 01/94292、WO 03/013454 和 WO 03/034842 中所描述的氨基酸的生物可降解的衍生物，以及这些衍生物与山梨酸钠、山梨酸钾或山梨酸的组合，参见 WO 02/087328。这些阳离子抗微生物组分可以在环境中或活体组织上降解。WO 03/013454 教导了具有下式的此类抗微生物组分：

[0097]



[0098] 其中 X 可以是 Br^- 、 Cl^- 或者 HSO_4^- , R^{15} 可以是酸 (例如, 饱和羟基脂肪酸) 的直链 C_8 - C_{14} 烷基链, R^{14} 是 C_1 - C_{18} 直链或支链烷基或芳香族部分; 以及 R^{13} 可以是 $-\text{NH}_2$,



[0100] 以及 $n1$ 可以是 0-4。

[0101] 此类材料中的一种适用的材料是月桂酰精氨酸乙酯 (精氨酸的乙酯和月桂酸酰胺 (可购自 Fairfield, New Jersey 的 A&B Ingredients 公司的 Mirenat N))。WO 01/94292 公开了用于制造这些组合物的方法。

[0102] 基于初始组合物的总重量, 阳离子抗微生物组分一般以等于或不超过 5 重量% 的浓度添加到初始组合物中。在一些初始组合物中, 阳离子抗微生物组分的总量小于初始组合物的 4.5 重量%、4.0 重量%、3.0 重量% 或 2.0 重量%。当与某些增强剂 (例如, 山梨酸和 / 或其盐) 联合使用时, 较低的用量是可能的。

[0103] 本发明的抗微生物组分可以单独使用或者结合使用, 以便有效地杀灭微生物。应当避免抗微生物组分的组合造成不稳定组合物或者彼此不相容。例如, 季铵化合物与烷基羧酸或包含硫酸盐部分和 / 或磺酸的表面活性剂不相容, 并且某些盐会造成季铵化合物的沉淀。

[0104] 在某些实施例中, 抗微生物组分是非离子性的, 并具有至多 6.2、至多 5.8 或至多 5.5 的亲水 / 亲油平衡值 (HLB)。HLB 的其他优选范围是至少 3、至少 3.2 或至少 3.4。HLB 可以通过使用 Surfactant Systems (表面活性剂体系) (Attwood, Chapman and Hall, London, 1983) 中所示的官能团贡献值计算 (functional group contribution calculation) 而确定。

[0105] 某些抗微生物组分是不带电荷的并具有包含至少 7 个碳原子的烷基或烯基烃链。对于熔融加工而言, 优选的抗微生物组分具有较低的挥发性, 并且在加工条件下不会分解。优选的抗微生物组分包含小于 2 重量% 的水, 更优选地小于 0.10 重量% (由 Karl Fischer 分析法所确定)。含水量保持较低, 以防止半结晶聚乳酸材料的水解, 并使挤出的膜具有透明度。应当针对在高温 (例如, 大于 50°C - 60°C) 下干燥的溶剂流铸膜类似地控制水分含量。

[0106] 如本文所用, 术语“防腐剂”是指抑制致病微生物的生长和繁殖的物质, 尤其是可接触诸如皮肤、伤口、粘膜组织等哺乳动物组织的物质。在大多数情况下, 当用于控制哺乳动物病原体时, “防腐剂”是与“抗微生物剂”同义的。本文描述的防腐剂和抗微生物组分可以单独使用、结合使用、或与其他抗微生物组分一起使用。如美国专利公布 20060051384 中所提及的, 用于已经描述的那些组分的其他抗微生物组分包括过氧化物、 C_6 - C_{14} 烷基羧酸和烷基酯羧酸、抗微生物天然油脂、聚合双胍 (例如, 聚六亚甲基双胍) 和双联胍 (例如, 氯己定及其包括洗必太葡萄糖酸酯在内的盐) 及其相容性的组合。可以与表面上的初始组合物联

合使用的其他相容性的防腐剂是碘、碘附、抗微生物金属及金属盐（例如，银盐及氧化银、铜盐和锌盐）。此外，某些抗生素可以混入初始组合物中，或涂覆在包括初始组合物的制品表面上，并且这些杀菌剂包括新斯波灵软膏、多粘菌素、杆菌肽、莫匹罗星、利福平、二甲胺四环素、四环素、 β -内酰胺类抗生素（例如，青霉素、甲氧西林和阿莫西林）、氟喹诺酮类、氯林肯霉素、先锋霉素、大环内酯及氨基糖甙类。

[0107] 本文描述的初始组合物还可包括增强剂（优选地，增效剂）来增强抗微生物活性，特别适于增强对革兰氏阴性细菌（如，*E. coli* 和 *Pseudomonas* sp.）的抗微生物活性。所选择的增强剂优选地影响细菌的细胞外被膜。尽管未受理论束缚，但是目前据信，增强剂通过允许抗微生物组分更容易地进入细胞的细胞质和 / 或通过促进细胞外被膜分裂而起作用。增强剂组分可以包含 α -羟基酸、 β -羟基酸、其他羧酸、 (C_2-C_6) 饱和或不饱和烷基羧酸、 (C_6-C_{16}) 芳基羧酸、 (C_6-C_{16}) 芳烷基羧酸、 (C_6-C_{12}) 烷芳基羧酸、酚类化合物（例如，某些抗氧化剂和对羟基苯甲酸酯）、 (C_5-C_{10}) 一羟基醇、螯合剂、乙二醇醚（如，醚二醇）、或在降解时释放上述增强剂中的一者的低聚物。这类低聚物的实例是具有至少 6 个重复单元的乙醇酸、乳酸或这两者的低聚物。如果需要，可以使用增强剂的各种组合。

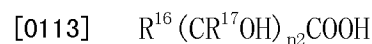
[0108] α -羟基酸、 β -羟基酸及其他羧酸增强剂优选地以质子化游离酸的形式存在。不一定所有酸性增强剂都以游离酸形式存在；但是，下面列出的优选浓度是指以游离酸形式存在的量。另外，可以添加非 α -羟基酸、 β -羟基酸及其他羧酸增强剂，以便将配方酸化或在一定 pH 下将其缓冲，以保持抗微生物活性。优选地，使用 pK_a 大于约 2.5、优选地大于约 3 以及更优选地大于约 3.5 的酸，以避免脂族聚酯组分发生水解。另外，包括羧酸基的螯合剂增强剂优选地具有至少一个、更优选地至少两个处于其游离酸形式的羧酸基团。下面给出的浓度即假定如此。当合并入脂族聚酯组分时，质子化酸形式的增强剂被认为不仅能增加抗微生物功效，而且还能提高相容性。

[0109] 可在本发明的组合物中以适宜的量使用一种或多种螯合剂，以产生期望的结果。基于初始组合物的总重量，增强剂一般以总量等于或小于 5 重量%存在。在一些初始组合物中，增强剂的总量小于初始组合物的 4.5 重量%、4.0 重量%、3.0 重量%或 2.0 重量%。

[0110] 这类浓度通常应用于 α -羟基酸、 β -羟基酸、其他羧酸、螯合剂、酚醛树脂、醚二醇及 (C_5-C_{10}) 一羟基醇。

[0111] 按重量计，增强剂组分与抗微生物组分总浓度的比例优选地在 10 : 1 至 1 : 300 的范围内并且更优选在 5 : 1 和 1 : 10 的范围内。

[0112] α -羟基酸通常为由下列化学式表示的化合物：



[0114] 其中： R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为 H 或 C_1-C_8 烷基（直链的、支链的或环状的）、 C_6-C_{12} 芳基或 C_6-C_{12} 芳烷基或烷芳基（其中所述烷基为直链的、支链的或环状的）， R^{16} 和 R^{17} 可可选地被一种或多种羧酸基团取代；以及 $n2 = 1-3$ ，优选地， $n2 = 1-2$ 。

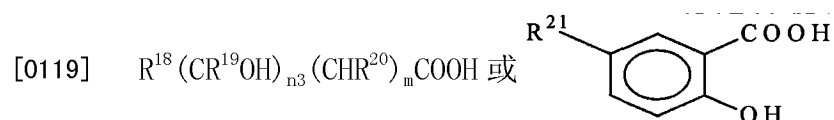
[0115] 示例性的 α -羟基酸包括（但不限于）乳酸、苹果酸、柠檬酸、2-羟基丁酸、3-羟基丁酸、扁桃酸、葡萄糖酸、乙醇酸、酒石酸、 α -羟基乙酸、抗坏血酸、 α -羟基辛酸和羟基辛酸、以及它们的衍生物（例如，用羟基、苯基基团、羟苯基、烷基、卤素以及它们的组合取代的化合物）。优选的 α -羟基酸可以包括乳酸、苹果酸和扁桃酸。这些酸可以为 D、L 或 DL 型，并且可能以游离酸、内酯或它们的部分盐类存在。所有这类形式都被术语“酸”涵盖。

优选地,酸以游离酸的形式存在。在某些优选的实施例中,可用于本发明的初始组合物中的 α -羟基酸选自由下列物质组成的组:乳酸、扁桃酸、苹果酸以及它们的混合物。其他适宜的 α -羟基酸在美国专利 No. 5,665,776 (Yu) 中有所描述。

[0116] 可以将一种或多种 α -羟基酸以一定量合并到发明的组合物中,和/或应用到包含本发明组合物的制品的表面,以产生所需的产物。基于初始组合物的总重量,一种或多种 α -羟基酸一般以等于或小于 5 重量%的总量存在。在一些初始组合物中, α -羟基酸以小于初始组合物总量的 4.5 重量%、4.0 重量%、3.0 重量%或 2.0 重量%的总量存在。

[0117] α -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的重量比为至多 50 : 1、至多 30 : 1、至多 20 : 1、至多 10 : 1、至多 5 : 1 或至多 1 : 1。 α -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的重量比可以是至少 1 : 120、至少 1 : 80 或至少 1 : 60。优选地, α -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的重量比是在 1 : 60 至 2 : 1 的范围内。

[0118] β -羟基酸增强剂为通常由下列化学式表示的化合物:



[0120] 其中: R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自独立地为 H 或 (C_1 - C_8) 烷基(饱和的直链的、支链的或环状的基团)、(C_6 - C_{12}) 芳基或 (C_6 - C_6) 芳烷基或烷芳基(其中所述烷基为直链的、支链的或环状的), R^{18} 和 R_{19} 可选地被一种或多种羧基取代; $m = 0$ 或 1; $n3 = 1-3$ (优选地, $n3 = 1-2$);以及 R^{21} 是 H、(C_1 - C_4) 烷基或卤素。

[0121] 示例性的 β -羟基酸包含但不限于水杨酸、 β -羟基丁酸、托品酸和曲索卡酸。在某些优选的实施例中,可用于本发明的组合物中的 β -羟基酸选自由下列物质组成的组:水杨酸、 β -羟基丁酸以及它们的混合物。其他适宜的 β -羟基酸在美国专利 No. 5,665,776 中有所描述。

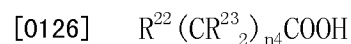
[0122] 可在本发明的组合物中以适宜的量使用一种或多种 β -羟基酸以产生期望的结果。基于初始组合物的总重量, β -羟基酸通常以等于或小于 5 重量%的总量存在。 β -羟基酸也可以以小于初始组合物的 4.5 重量%、4.0 重量%、3.0 重量%或 2.0 重量%的总量存在。较高的浓度可能变得对组织有刺激。或者, β -羟基酸可以应用到包括本发明的组合物的制品的表面。当存在于表面上时,其用量可以是制品的 0.05 重量%、优选地 0.1 重量%、更优选地 0.25 重量%及最优选地 0.5 重量%。

[0123] β -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的重量比优选为至多 50 : 1、至多 30 : 1、至多 20 : 1、至多 10 : 1、至多 5 : 1 或至多 1 : 1。 β -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的重量比优选地是至少 1 : 120、至少 1 : 80、或至少 1 : 60。优选地, β -羟基酸增强剂与总抗微生物组分的重量比是在 1 : 60 至 2 : 1 的范围内,更优选地 1 : 15 至 1 : 1 的范围内。

[0124] 在水浓度较低的体系中,或者在基本不含水的体系中,酯交换反应可能是造成这些活性成分的脂肪酸单酯和烷氧基化衍生物损失的主要途径,而包含增强剂的羧酸损失可能是由于酯化作用而发生的。因此,由于据信不太可能通过 AHA 或 BHA 的羟基反应而使抗微生物酯类或其他酯发生酯交换反应,所以特别优选某些 α -羟基酸(AHA) 和 β -羟基酸(BHA)。例如,由于酚羟基是更为酸性的醇,并因此更不可能发生反应,所以在某些配方中可

以特别优选水杨酸。在无水或低水含量的配方中,其他特别优选的化合物包括乳酸、扁桃酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸和乙醇酸。不包括羟基的苯甲酸和取代的苯甲酸,虽然不是羧酸,但由于减少了形成酯基的趋向,所以也是优选的。这可以应用于熔融和溶剂浇铸可加工体系或组合物。

[0125] 除 α -和 β -羧酸以外的羧酸是适合的增强剂。羧酸包括通常具有等于或小于 12 个碳原子的烷基、芳基、芳烷基或烷芳基羧酸。其优选的类别可以由下面的化学式来表示:



[0127] 其中: R^{22} 和 R^{23} 均独立地为H或 (C_1-C_4) 烷基(其可以是直链、支链、或环状基)、 (C_6-C_{12}) 芳基、同时包含芳基和烷基(其可以是直链、支链、或环状基)的 (C_6-C_{12}) 基, R^{22} 和 R^{23} 可以可任选地由一种或多种羧基取代;并且 $n4 = 0-3$,优选地, $n4 = 0-2$ 。羧酸可以是 (C_2-C_6) 烷基羧酸、 (C_6-C_{16}) 芳烷基羧酸或 (C_6-C_{16}) 烷芳基羧酸。示例性的酸包括(但不限于)乙酸、丙酸、山梨酸、苯甲酸、苯基酸和壬基苯甲酸。

[0128] 一种或多种此类羧酸可以以足够的量用在本发明的初始组合物中,以产生所需的产物。在某些实施例中,基于初始组合物的总重量,其以不超过 5 重量%并优选不超过 3 重量%的总量存在。

[0129] 或者,羧酸增强剂可以存在于由该初始组合物制成的微孔制品(例如,抗微生物制品)的表面上。当存在于表面时,其用量可以是制品的 0.05 重量%、优选地 0.1 重量%、更优选地 0.25 重量%并且最优选地 0.5 重量%。

[0130] 羧酸(除 α -或 β -羧酸以外)的总浓度与抗微生物组分的总浓度的重量比优选是在 10 : 1 至 1 : 100 的范围内,优选地在 2 : 1 至 1 : 10 的范围内。

[0131] 在一些实施例中,螯合试剂(即,螯合剂)可以作为增强剂添加到初始组合物。螯合试剂通常是在溶液中能够有金属离子多重配位位点的有机化合物。通常这些螯合剂为多阴离子化合物,并且与多价金属离子最好地配位。示例性的螯合剂包括(但不限于)乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐类(如,EDTA(Na)₂、EDTA(Na)₄、EDTA(Ca)、EDTA(K)₂)、焦磷酸钠、酸性六偏磷酸钠、己二酸、琥珀酸、多磷酸、焦磷酸钠、六偏磷酸钠、酸化的六偏磷酸钠、次氨基三(亚甲基膦酸)、二亚乙基三胺五醋酸、1-羟基乙烯、1,1-二膦酸和二亚乙基三胺五(亚甲基膦酸)。某些羧酸,尤其是 α -羧酸和 β -羧酸也可起螯合剂的作用,如,苹果酸和酒石酸。

[0132] 同样,所包括的螯合剂是对结合亚铁和/或三价铁离子(例如,铁载体和铁结合蛋白)高度特异的化合物。铁结合蛋白包括(例如)乳铁传递蛋白和铁传递蛋白。铁载体包括(例如)肠螯素、肠菌素、弧菌素、儿茶酚类铁载体、绿脓杆菌螯铁蛋白、脓菌素和气菌素。

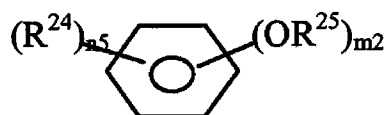
[0133] 在某些实施例中,可用在本发明的初始组合物中的螯合剂包括选自乙二胺四乙酸及其盐、琥珀酸以及它们的混合物所组成的组的那些。优选地,使用游离酸或单-或二盐形式的 EDTA。

[0134] 可在本发明的初始组合物中以适宜的量使用一种或多种螯合剂,以产生所需的结果。其可以按与上述羧酸相似的量使用。

[0135] 按重量计,螯合剂(除 α -或 β -羧酸以外)的总浓度与抗微生物组分的总浓度的比例优选地在 10 : 1 至 1 : 100 的范围内,更优选地在 1 : 1 至 1 : 10 的范围内。

[0136] 酚类化合物增强剂通常是具有以下通式结构的化合物:

[0137]



[0138] 其中： m_2 是 0 至 3 (特别是 1 至 3)， n_5 是 1 至 3 (特别是 1 至 2)，各 R^{24} 独立地为由链 (例如，羰基) 内或链上的 O 或由链上的 OH 可任选地取代、多达 12 个碳原子 (特别是多达 8 个碳原子) 的烷基或链烯基，并且各 R^{25} 独立地为 H，或者由链 (例如，羰基) 内或链上的 O 或由链上的 OH 可任选地取代、多达 8 个碳原子 (特别是多达 6 个碳原子) 的烷基或链烯基，但如果 R^{25} 是 H，则 n_5 优选是 1 或 2。

[0139] 酚类增强剂的实例包括 (但不限于) 丁化羟基茴香醚，例如，3(2)-叔丁基-4-甲氧基苯酚 (BHA)、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 (BHT)、3,5-二叔丁基-4-羟基苄基苯酚、2,6-二叔丁基-4-六苯酚、2,6-二叔丁基-4-辛基苯酚、2,6-二叔丁基-4-癸基苯酚、2,6-二叔丁基-4-乙基苯酚、2,6-二叔丁基-4-丁基苯酚、2,5-二叔丁基-丁基苯酚、3,5-二叔丁基-丁基苯酚、4,6-二叔丁基-间苯二酚、对羟基苯甲酸甲酯 (4-羟基苯甲酸甲酯)、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、2-苯氧基乙醇及它们的组合。一组酚类化合物是具有上面所示的通式结构的苯酚系，其中， R^{25} 是 H 并且其中 R^{24} 是多达 8 个碳原子的烷基或链烯基， n_4 是 0、1、2、或 3，特别地，至少一个 R^{24} 是丁基，尤其是叔丁基，特别优选的是其无毒成员。一些酚类增强剂是增效剂，例如，BHA、BHT、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯及它们的组合。

[0140] 一种或多种酚类化合物可以以适合的水平用在本发明的初始组合物中，以生产所需的制品。基于组合物的总重量，酚类化合物的浓度可以差别很大，但通常大于 0.5 重量%，并且在上述的酯类存在于上述范围内时会是有效的。在某些实施例中，基于初始组合物的总重量，其以至少 0.75 重量%、或至少 1.0 重量%的总量存在。在其它实施例中，基于初始组合物，其以等于或不超过 5 重量%、不超过 4 重量%、或不超过 2 重量%的总量存在。

[0141] 在市售的 PLA (聚乳酸) 中，可能存在抗氧化剂，例如，抗氧化剂的含量大约为 0.25-0.50 重量%。当将抗氧化剂添加到脂族聚酯时，抗氧化剂被认为均匀混合 (或有可能溶解) 在材料中，以最小量存在于表面上，以增强抗微生物活性。当被用作抗氧化剂时，酚醛树脂的浓度 (如，不超过 0.1%) 显著低于被用作初始组合物的增强剂时的浓度 (如，大于 1%)。酚类化合物可以存在于组合物的表面上。当存在于表面上时，其用量可以是其所应用到的制品的至少 0.05 重量%、优选至少 0.1 重量%、更优选至少 0.25 重量% 并且最优选地至少 0.5 重量%。

[0142] 按重量计，酚类的总浓度与抗微生物组分的总浓度的重量比可以在 1 : 1 至 1 : 100 的范围内，或优选地在 1 : 1 至 1 : 10 的范围内。

[0143] 除非浓缩后的配方意在用于后续的稀释，否则通常观测到上述酚类的浓度。用来提供抗微生物效果的酚类和抗微生物组分的最小浓度会随着特定应用而改变。

[0144] 另外的增强剂是具有 5-10 个碳原子的一羟基醇，包括 C_5 - C_{10} 一羟基醇类 (如，辛醇和癸醇)。在某些实施例中，本发明的组合物中可用的醇类选自由正戊醇、仲戊醇、正己醇、2-甲基戊醇、正辛醇、2-乙基己醇、癸醇以及它们的混合物所组成的组。

[0145] 基于初始组合物的总重量， C_5 - C_{10} 醇类一般以等于或不大于 5 重量%的总量存在。 C_5 - C_{10} 醇类可以应用到包含聚合物和抗微生物组分的组合物的制品的表面。当存在于表面

上时,其用量可以是其所应用到的制品的至少 0.05 重量%、优选地至少 0.1 重量%、更优选地至少 0.25 重量%并且最优选地至少 0.5 重量%。

[0146] 另一种增强剂是醚二醇。示例性的醚二醇包括由以下化学式表示的醚二醇:



[0148] 其中 $R''' = H$ 、 (C_1-C_8) 烷基、或 (C_6-C_{12}) 芳烷基或烷芳基;并且各 R'' 独立地为 H、甲基或乙基;并且 $n6 = 0-5$, 优选地为 1-3。实例包括 2-苯氧基乙醇、双丙甘醇、三甘醇、商品名为 DOWANOL DB(二乙二醇单丁基醚)和商品名为 DOWANOL DPM(二(丙二醇单甲醚醋酸酯))、DOWANOL TPnB(三(丙二醇单甲醚醋酸酯))的系列产品、以及 Midland Michigan 的 Dow 化学公司市售的许多其它产品。

[0149] 基于总起始组合物,一种或多种醇二醚可以以等于或不超过 5 重量%的总量存在。醚二醇可以存在于包括本发明组合物的制品的表面上。当存在于表面上时,其用量可以是二醇应用作为本发明组合物的一部分的制品的至少 0.05 重量%、优选地至少 0.1 重量%、更优选地至少 0.25 重量%并且最优选地至少 0.5 重量%。

[0150] 释放增强剂的低聚物可以通过许多方法制备。例如,低聚物可以通过标准酯化技术由 α -羟基酸、 β -羟基酸或其混合物制备。通常,这些低聚物具有至少两个羟基酸单元,优选地至少 10 个羟基酸单元,并且最优选地至少 50 个羟基酸单元。例如,乳酸和乙醇酸的共聚物可以如实例部分所示那样地制备。

[0151] 或者, (C_2-C_6) 二羧酸和二醇的低聚物可以通过标准酯化技术而制备。这些低聚物优选地具有至少 2 个二羧酸单元,优选地至少 10 个二羧酸单元,并且最优选地至少 50 个二羧酸单元。

[0152] 通常使用的释放低聚聚酯的增强剂具有小于 10,000 道尔顿的重均分子量,并优选地具有小于 8,000 道尔顿的重均分子量。

[0153] 这些低聚聚酯可以发生水解。水解可以通过酸性或碱性环境(例如 pH 小于 5 或大于 8)而加速。低聚物可以被存在于组合物或其使用的环境中(例如来自哺乳动物组织,或来自环境中的微生物)的酶而酶促降解。

[0154] 在一些实施例中,本发明的初始组合物可以进一步包括一种或多种表面活性剂,以提高初始组合物的相容性,并帮助润湿表面和/或协助接触并杀灭微生物。如本文所用,术语“表面活性剂”表示两亲物(同时具有以共价键结合的极性区域和非极性区域的分子),其能够降低水的表面张力和/或水与不能混合的液体之间的界面张力。该术语意在包括肥皂、洗涤剂、乳化剂、表面活性剂等等。表面活性剂可以是阳离子的、阴离子的、非离子的或两性的。在其中生物可降解性很重要的应用中,可能期望引入可生物降解的表面活性剂,其通常包括可以水解或酶促分裂的酯和/或酰胺基。可以使用各种传统的表面活性剂;然而,某些乙氧基化表面活性剂可以降低或消除一些抗微生物脂质组分的抗微生物功效。

[0155] 这种效应的原因并不清楚,并且并非所有的乙氧基化表面活性剂都显示出这种负面效应。例如,泊洛沙姆(聚环氧乙烷/聚环氧丙烷)表面活性剂已显示与抗微生物脂质组分相容,但是乙氧基化山梨糖醇脂肪酸酯(例如,ICI Americas 有限公司的商品名为 TWEEN 的产品)并不相容。应当理解,这些只是广泛的概括,活性可以视配方而定。如本文“实例”部分所述,本领域的技术人员可以通过制作该配方并测试抗微生物活性来确定表面活性剂的相容性。可以使用各种表面活性剂的组合。

[0156] 某些抗微生物组分是两亲物并可以是表面活性的。例如,本文所述的某些抗微生物烷基单酸甘油酯是表面活性的。对于本发明的某些实施例,抗微生物脂质组分被视为与表面活性剂组分截然不同。

[0157] 优选的是 HLB(即,亲水亲油平衡值)至少为 4 或至少为 8 的表面活性剂。更优选的表面活性剂的 HLB 为至少 12。最优选的表面活性剂的 HLB 为至少 15。

[0158] 下面描述了各种类别表面活性剂的实例。在某些优选实施例中,在本发明的初始组合物中可用的表面活性剂选自磺酸盐、硫酸盐、膦酸盐、磷酸盐、泊洛沙姆(聚环氧乙烷/聚环氧丙烷嵌段共聚物)、烷基乳酸盐、烷基羧酸盐、芳烷基羧酸盐、烷基乙氧基羧酸盐(alkylethoxylated carboxylates)、芳烷基乙氧基羧酸盐(aralkylethoxylated carboxylates)、阳离子表面活性剂及它们的混合物所组成的组。在某些更优选的实施例中,在本发明的初始组合物中可用的表面活性剂选自磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐及它们的混合物所组成的组。在一个方面,表面活性剂选自于(C₈-C₂₂)烷基硫酸盐(如,钠盐)、二(C₈-C₁₃烷基)磺基琥珀酸盐、C₈-C₂₂烷基肌氨酸盐及它们的组合。

[0159] 一种或多种表面活性剂可以以适合的水平用在本发明的初始组合物之中和/或之上,以生产所需的结果。在某些实施例中,当用在初始组合物中时,基于初始组合物的总重量,表面活性剂以至少 0.1 重量%、至少 0.5 重量%或至少 1.0 重量%的总量存在。在其它实施例中,当用在初始组合物中时,基于初始组合物的总重量,表面活性剂以不超过 10 重量%、不超过 7.5 重量%、不超过 6 重量%、或不超过 4 重量%的总量存在。基于重量基础,表面活性剂的总浓度与抗微生物组分的总浓度的比例可以在 5:1 至 1:100、从 3:1 至 1:10、或从 2:1 至 1:3 的范围内。表面活性剂可以存在于包括本初始组合物的制品的表面上。当存在于表面上时,其用量可以是表面活性剂所应用到的制品的 0.05 重量%、优选地 0.1 重量%、更优选地 0.25 重量%并且最优选地 0.5 重量%。

[0160] 示例性的阳离子表面活性剂包括(但不限于)可任选的聚烷氧基化脂肪族伯胺、仲胺、或叔胺的盐;季铵盐,例如四烷基铵、脂肪胺基烷基三烷基季胺、三烷基苄基铵、三烷基羟烷基胺、或卤化烷基吡啶(氯化物或溴化物),以及其它阴离子抗衡离子,例如(但不限于)烷基硫酸盐(例如(但不限于)甲基硫酸盐和乙基硫酸盐);咪唑啉衍生物;阳离子类型(如,酸性 pH)的氧化胺。

[0161] 阳离子表面活性剂可以选自四乙基胺;三烷基苄基铵和卤化烷基吡啶以及其它阴离子抗衡离子,例如(但不限于)C₁-C₄烷基硫酸盐(例如(但不限于)甲基硫酸盐和乙基硫酸盐)及它们的混合物所组成的组。

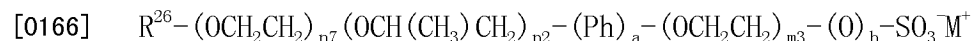
[0162] 可以使用氧化胺表面活性剂,其包括由下面的化学式表示的烷基酰胺烷基二烷氨基:

[0163] $(R^{26})_3-N-O,$

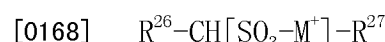
[0164] 其中 R²⁶ 是(C₁-C₃₀)烷基(优选地,(C₁-C₁₄)烷基)或(C₆-C₁₈)芳烷基或烷芳基,其中任何这些基团可以可任选地由含 N-、O-、或 S- 的基团(例如酰胺、酯、羟基等)在链内或链上取代。假如至少一个 R²⁶ 包括至少 8 个碳,则各 R²⁶ 可以相同或不同。可任选地, R²⁶ 基可以连接形成带有氮的杂环以形成表面活性剂(例如烷基吗啉、烷基哌嗪等的氧化胺物)。在一个此类表面活性剂中,两个 R²⁶ 基是甲基,一个 R²⁶ 基是(C₁₂-C₁₆)烷基或烷基酰胺丙基。氧化胺表面活性剂的实例包括 Stepan 公司(Northfield, Illinois)的商品名为 AMMONYX

LO、LMDO 和 CO 的市售产品,其分别是十二烷基二甲基氧化胺、十二烷基酰胺丙基二甲基氧化胺及十六烷基氧化胺。

[0165] 示例性的阴离子表面活性剂包括(但不限于)肌氨酸盐、谷氨酸盐、烷基硫酸盐、烷基乙烯醚硫酸钠或钾、烷基烯醚硫酸铵、正十二烷基醚硫酸铵、正十二烷基醚硫酸盐、羟乙基磺酸盐、甘油醚磺酸盐、琥珀酸酯磺酸盐、烯烷基甘油醚磺酸盐、烷基磷酸盐、芳烷基磷酸盐、烷基膦酸盐、及芳烷基膦酸盐。这些阴离子表面活性剂可以具有金属或有机铵抗衡离子。某些可用的阴离子表面活性剂选自自由磺酸盐和硫酸盐(例如,烷基硫酸盐、烷基醚硫酸盐、烷基磺酸盐、烷基醚磺酸盐、烷基苯磺酸盐、烷基苯醚硫酸盐、烷基硫代乙酸盐、仲烷基磺酸盐、仲烷基硫酸等)所组成的组。其中的许多可以由下面的化学式来表示:



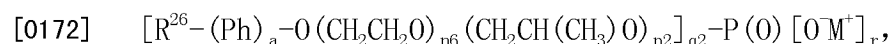
[0167] 以及



[0169] 其中:其中:a 和 b = 0 或 1;n7、p2 和 m3 = 0-100(优选地,0-20);R²⁶ 的定义如上所述,前提条件是至少一个 R²⁶ 或 R²⁷ 是至少 C8;R²⁷ 是(C₁-C₁₂)烷基(饱和直链、支链或环状基),其可以可任选地由 N, O, 或 S 原子或羟基、羧基、酰胺或胺基取代;Ph = 苯基;以及 M 是阳离子抗衡离子(例如 H、Na、K、Li、铵)、或质子化叔胺(例如,三乙醇胺)或季铵基。

[0170] 在上述化学式中,环氧乙烷基(即,“n6”和“m3”基)和环氧丙烷基(即,“p2”基)可以按颠倒顺序以及随机、连续或嵌段布置出现。R²⁶ 可以是烷基酰胺基(例如, R²⁸-C(O)N(CH₃)CH₂CH₂-以及酯基(例如, -OC(O)-CH₂, 其中 R²⁸ 是(C₈-C₂₂)烷基(支链、直链或环状基)。实例包括(但不限于):烷基醚磺酸盐,例如月桂基醚磺酸盐(例如, Northfield, IL 的 Stepan 公司市售的 POLYSTEP B12(n = 3-4, M = 钠)和 B22(n = 12, M = 铵))和甲基牛磺酸钠(Tokyo, Japan 的 NikkoChemicals 公司市售的商品名为 NIKKOL CMT30 的产品);仲烷基磺酸盐,例如 Charlotte, NC 的 Clariant 公司市售的 Hostapur SAS, 其为(C₁₄-C₁₇)仲烷基磺酸钠(α-烯基磺酸钠);甲基-2-磺基烷基酯,例如 Stepan 公司市售的商品名为 ALPHASTEP PC-48 的钠代甲基-2-磺基(C₁₂-C₁₆)酯和二钠代 2-磺基(C₁₂-C₁₆脂肪酸);烷基硫代乙酸盐和烷基硫代琥珀酸盐,可得自 Stepan 公司的十二烷基硫代乙酸钠(商品名为 LANTHANOL LAL)和十二烷基硫代琥珀酸二钠盐(STEPANMILDSL3);烷基硫酸盐,例如十二烷基硫酸铵(Stepan 公司市售的商品名为 STEPANOL AM 的产品);二烷基硫代琥珀酸盐,例如二辛基硫化琥珀酸钠(得自 Cytec Industries 的 Aerosol OT)。

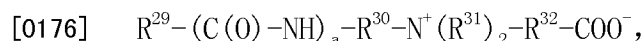
[0171] 适合的阴离子表面活性剂还包括磷酸盐,例如烷基磷酸盐、烷基醚磷酸盐、芳烷基磷酸盐和芳烷基醚磷酸盐。许多可以由下面的化学式来表示:



[0173] 其中:Ph、R²⁶、a、n6、p2 和 M 如上文所定义;r 是 0-2;以及 q2 = 1-3;前提条件是当 q2 = 1 时, r = 2, 以及当 q2 = 2 时, r = 1, 以及当 q2 = 3 时, r = 0。如上所述,环氧乙烷基(即,“n6”基)和环氧丙烷基(即,“p2”基)可以按颠倒顺序以及随机、连续或嵌段布置出现。实例包括一-、二-和三-(烷基四乙二醇醚)-o-磷酸酯的混合物,其通常被称为三月桂醇聚醚-4 磷酸酯(商购自 Clariant 公司的商品名为 HOSTAPHAT 340KL 的产品)以及 PPG-5-十六烷基聚氧乙烯醚-10 磷酸酯(商购 Parsipanny, NJ 的 Croda 公司的商品名为 CRODAPHOS SG 的产品)及它们的混合物。

[0174] 两性类表面活性剂包括可被质子化的具有叔胺基的表面活性剂,以及包含两性离子表面活性剂的季胺。其实例包括:

[0175] 羧酸铵两性表面活性剂。此类表面活性剂可以由下面的化学式来表示:

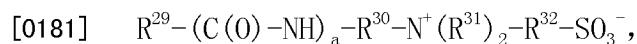


[0177] 其中: $a=0$ 或 1 ; R^{29} 是 (C_1-C_{21}) 烷基(饱和或不饱和直链、支链或环状基)、 (C_6-C_{22}) 芳基、或 (C_6-C_{22}) 芳烷或烷芳基(饱和直链、支链、或环状烷基),其中, R^{29} 可以可任选地由一个或多个N、O或S原子或一个或多个羟基、羧基、酰胺或胺基取代; R^{31} 是H或 (C_1-C_8) 烷基(饱和或不饱和直链、支链或环状基),其中, R^{31} 可以可任选地由一个或多个N、O或S原子或一个或多个羟基、羧基、胺基、 (C_6-C_9) 芳基或 (C_6-C_9) 芳烷基或烷芳基取代;以及 R^{30} 和 R^{32} 独立地各自为相同或不同的 (C_1-C_{10}) 亚烷基,并可以可任选地由N、O或S原子,或一个或多个羟基或胺基取代。

[0178] 在上述化学式中, R^{29} 可以是 (C_1-C_{18}) 烷基, R^{31} 可以是 (C_1-C_2) 烷基,其可能由甲苄基或甲基取代。当 R^{31} 是H时,在较高pH值下,表面活性剂可以作为带有阳离子抗衡离子(例如Na、K、L)的叔胺或或季胺基存在。

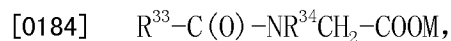
[0179] 此类两性表面活性剂的实例包括(但不限于):某些甜菜碱,例如椰油基甜菜碱和椰油酰氨基丙基甜菜碱(商购自University Park, IL的McIntyre集团有限公司的商品名为MACKAM CB-35和MACKAML的产品);一醋酸盐,例如N-月桂酰胺基乙基-N-羟乙基乙酸钠;双醋酸盐,例如N-月桂酰胺基乙基-N-羟乙基乙酸二钠;氨基-和烷基氨基-丙酸盐,例如月桂氨基丙酸(分别商购自McIntyre集团有限公司的商品名为MACKAM 1L、MACKAM 2L和MACKAM 151L的产品)。

[0180] 磺酸铵两性表面活性剂。此类两性表面活性剂被称为“磺基甜菜碱(sultaines)”或“磺基甜菜碱(sultaines)”并可以由下面的化学式来表示:



[0182] 其中 $R^{29}-R^{32}$ 和 a 是如上文所定义。实例包括椰油酰胺丙基羟磺酸甜菜碱(cocamidopropylhydroxysultaine)(商购自McIntyre集团有限公司的商品名为MACKAM 50-SB的产品)。由于磺酸基将在低得多的pH值下保持离子化,所剩余磺基两性表面活性剂会优于羧化物两性表面活性剂。

[0183] N-酰胺羧酸盐表面活性剂可以由下面的化学式来表示:



[0185] 其中: R^{33} 是 (C_7-C_{21}) 烷基(饱和或不饱和直链、支链或环状基)、 (C_6-C_{22}) 基、或 (C_6-C_{22}) 芳烷基或烷芳基(饱和直链、支链或环状烷基),其中 R^{33} 可以可任选地由一个或多个N、O或S原子、或一个或多个羟基、羧基、酰胺、胺基取代; R^{34} 是H或 (C_1-C_3) 烷基(饱和直链或支链基)。M是如上文所定义。实例包括月桂酰肌氨酸、肉豆蔻酰肌氨酸、油烯基肌氨酸、月桂酰甘氨酸、N-甲基-N-(1-氧代十二烷基)-甘氨酸等。N-酰基肌氨酸酯可得自Edison, New Jersey的Croda公司。由于在碱性pH下特别容易降解,所以此类表面活性剂尤其适合生物可降解应用。

[0186] 非离子表面活性剂包括(但不限于)烷基葡糖苷、烷基聚葡糖苷、多羟基脂肪酸酰胺、蔗糖酯、脂肪酸和多元醇的酯、脂肪酸烷基醇酰胺、乙氧基化脂肪酸、乙氧基化脂族酸、乙氧基化脂肪醇(如,辛基苯氧基聚乙氧基乙醇(可购自St. Louis, MO的Sigma化学公司,

商品名为 TRITON X-100) 和壬基苯氧基聚氧乙烯氧基乙醇 (可购自 St. Louis, MO 的 Sigma 化学公司, 商品名为 NONIDET P-40))、乙氧基化和 / 或丙氧基化脂族醇 (Wilmington, DE 的 ICI 的 BRIJ)、乙氧基化甘油三酯、乙氧基化 / 丙氧基化嵌段共聚物 (例如, BASF 公司的商品名为 PLURONIC 和 TETRONIC 的表面活性剂)、乙氧基化环醚加合物、乙氧基化酰胺和咪唑啉加合物、乙氧基化酰胺加合物、乙氧基化硫醇加合物、乙氧基化烷基酚冷凝液、乙氧基化氨基疏水物、乙氧基化聚环氧丙烷醚、聚合硅有机树脂、氟化表面活性剂 (St. Paul, Minnesota 的 3M 公司的商品名为 FLUORAD-FS 300 的表面活性剂; 及 Wilmington, Delaware 的 Dupont de Nemours 公司的 ZONYL) 以及可聚合 (反应型) 表面活性剂 (如, 商品名为 MAZON 的 SAM 211 (烷撑聚烷氧基硫酸盐) 表面活性剂)。在本发明的组合物中可用的表面活性剂选自自由泊洛沙姆 (例如, BASF 公司的 PLURONIC)、山梨糖醇酐脂肪酸酯及其混合物。

[0187] 此外, 初始组合物还可以包括有机和无机填料。对于可植入应用而言, 可生物降解、可吸收或生物可溶蚀的无机填料尤其有吸引力。这些材料可以帮助控制聚合物组合物的降解速率。例如, 许多钙盐和磷酸盐可以是适合的。示例性的生物相容性可吸收填料包括碳酸钙、硫酸钙、磷酸钙、磷酸钙钠、磷酸钙钾、磷酸四钙、 α -磷酸三钙、 β -磷酸三钙、磷酸钙磷灰石、磷酸八钙、磷酸二钙、碳酸钙、氧化钙、氢氧化钙、二水硫酸钙、半水硫酸钙、氟化钙、柠檬酸钙、氧化镁及氢氧化镁。尤其适合的填料是磷酸三钙 (羟基磷灰石)。

[0188] 初始组合物被混合并加热, 以形成熔融共混组合物。初始组合物被加热到至少半结晶聚乳酸材料的熔融温度。在一些实施例中, 初始组合物还包括抗微生物组分和增强剂。根据所选择的半结晶聚乳酸材料, 半结晶聚乳酸材料的熔融温度通常在 130°C 至 180°C 的范围内。熔融共混组合物中的成核剂可以溶解或均匀分散在单一液相中。

[0189] 现有技术中有多种熔融加工设备和技术用于形成熔融共混组合物。半结晶聚乳酸材料可以引入进漏斗, 并供给进熔融加工设备。可以通过设备上与半结晶聚乳酸材料的位置相同或不同位置处的各种添加机构, 将非聚合脂族酯稀释剂和成核剂添加到熔融加工设备。初始组合物的各个组分 (即, 半结晶聚乳酸材料、非聚合脂族酸稀释剂及成核剂) 可以引入进熔融加工设备, 进行加热和混合足够长的时间, 以形成熔融共混组合物。材料可以被加热到至少半结晶聚乳酸材料的熔融温度, 以形成单一液相。一旦已制备单一液相, 该单一液相就可以被冷却以形成具有两种连续相的组合物。熔融加工设备的一些实例包括 (但不限于) 挤出机 (单螺杆和双螺杆)、混合器及 Banbury 密炼机。例如, 美国专利 No. 3, 565, 985 (Schrenk 等人)、美国专利 No. 5, 427, 842 (Bland 等人)、美国专利 No. 5, 589, 122 和 No. 5, 599, 602 (Leonard) 以及美国专利 No. 5, 660, 922 (Henidge 等人) 公开了此类设备和技术。

[0190] 在一些实施例中, 初始组合物的组分还包括抗微生物组分和增强剂, 抗微生物组分和增强剂可以混合并通过挤出机传送, 以生产具有可测量的抗微生物活性的聚合物组合物, 优选在熔融物中没有聚合物降解或副反应。加工温度足以混合半结晶聚乳酸材料和抗微生物组分, 并允许将该组合物以膜的形式挤出。潜在的降解反应包括酯交换反应、水解反应、断链反应和自由基链分解反应, 而加工条件应当将此类反应的程度降到最低。

[0191] 熔融共混组合物在熔融加工设备中被加热到至少半结晶聚乳酸材料的熔融温度。半结晶聚乳酸材料的熔融温度通常在 130°C 至 180°C 的范围内。熔融共混组合物的加工温度可以是至少 130°C、至少 150°C 或至少 160°C。熔融共混组合物的加工温度可以高达

250℃、高达 240℃或高达 220℃。熔融共混组合物的加工温度常在 130℃至 250℃的范围内、在 150℃至 240℃的范围内或在 170℃至 220℃的范围内。熔融共混组合物可以被混合并加热,以形成单一液相,以便成核剂分散或溶解在其中。

[0192] 一旦离开熔融加工设备,熔融共混组合物就可以形成为制品。例如,随着熔融共混组合物离开上述熔融加工设备,可以形成膜。制品还可以是膜、管、细丝及其它形状的形式。

[0193] 在冷却熔融共混组合物期间,随着单一液相中的热量去除,聚乳酸材料开始结晶。随着聚乳酸材料结晶形成半结晶聚乳酸材料基质,非聚合脂族酯稀释剂开始与聚乳酸材料分离。第一相包括半结晶聚乳酸材料基质,并且第二相包括非聚合脂族酯稀释剂。熔融共混组合物可以通过固-液相分离机制、液-液相分离机制、或固-液和液-液相分离机制的结合而实现相分离。随着聚乳酸材料在冷却的熔融共混组合物中结晶,聚乳酸材料的畴形成在畴之间的连续区段内。半结晶聚乳酸材料基质通常被非聚合脂族酯稀释液至少部分地包围或包覆。由于在组合物中从一个畴到下一个邻近聚乳酸材料畴存在连续的聚乳酸材料,所以半结晶聚乳酸畴之间存在接触的区域。该组合物可以是固体,并通常是透明的。熔融共混组合物内聚乳酸材料的结晶温度通常在 30℃至 140℃的范围内。

[0194] 成核剂可以在熔融共混组合物的形成期间熔融。在冷却熔融共混组合物期间,成核剂在高于聚乳酸材料的结晶温度的温度下可以结晶。重结晶的成核剂可以用作聚乳酸材料结晶的外来体。

[0195] 随着其离开熔融加工设备,熔融共混组合物开始被冷却以形成具有两种连续相的组合物。通过将熔融共混组合物浇铸到冷却表面(例如,图案化筒或冷轧辊)可以发生进一步冷却。在一个实施例中,冷却可以通过使用图案鼓轮而发生。熔融共混组合物的冷却温度可以是至少 20℃、至少 30℃、至少 40℃或至少 50℃。浇铸熔融共混组合物的冷却温度可以高达 120℃、高达 110℃、高达 100℃或高达 95℃。浇铸熔融共混组合物的冷却温度可以设定在 20℃至 120℃、30℃至 110℃、40℃至 100℃的范围内、或在 50℃至 95℃的范围内。随着开始冷却熔融共混组合物,在非聚合脂族酯稀释剂和半结晶聚乳酸材料基质之间可以开始相分离。形成了该组合物。

[0196] 聚合物材料(例如,熔融共混组合物中的聚乳酸材料)结晶的程度是热力学和动力学因素的结果。聚合物材料结晶的程度还根据其聚合结构是否有利于包装成晶态以及聚合物链的范德华力的大小而定。结晶包括自发地将聚合物链组织为有序构造的过程。具有一定的结构规律性、紧凑性、流线型和一定柔韧度的聚合物链有利于包装。更强的范德华力是促进聚合物链有序化和结晶化背后的驱动力。

[0197] 图 1 示出了拉伸前具有实例 5 的半结晶聚乳酸材料基质的微孔制品。在图 1 中,至少一部分非聚合脂族酯稀释剂已被去除,从而观察到半结晶聚乳酸材料基质的畴。所形成的半结晶聚乳酸材料基质示出了相邻畴之间具有最小间隔的半结晶聚乳酸材料畴。

[0198] 互连孔的网络可以通过将一部分非聚合脂族酯稀释液从具有两种连续相的组合物中至少部分去除而形成。在一些实施例中,可以从组合物中可任选地去除非聚合脂族酯稀释剂。去除的步骤可以通过已知技术(例如,干燥和冲洗)来完成。通常,在部分去除非聚合脂族酯稀释剂后,微孔制品是不透明或半透明的。

[0199] 互连微孔的网络还可以通过拉伸组合物而形成,或通过拉伸和将至少一部分非聚合脂族酯稀释剂从组合物中至少部分去除的结合而形成。可任选地,可以从组合物中去除

非聚合脂族酯稀释剂。未通过冲洗去除的非聚合脂族酯稀释剂保持包覆在或至少部分地包围微孔制品的表面。在定向或拉伸组合物后,半结晶聚乳酸材料畴被拉断,使在连续区段中的半结晶聚乳酸材料永久性地变薄,从而形成将半结晶聚乳酸材料畴互相连接的原纤。在包覆的半结晶聚乳酸材料畴之间可以形成微小的空隙,从而产生互连微孔的网络,其中微孔制品通常是不透明或半透明的。

[0200] 互连微孔的网络可以通过在至少一个方向拉伸组合物而形成。在一个实施例中,组合物可以通过在两个方向上拉伸而形成。拉伸组合物可以通过用长度定向器、拉幅机(即,幅材纵向定向、幅材横向定向或这两者)而完成,或者通过其它已知的拉伸方法而完成。当组合物在不止一个方向上被拉伸时,各个方向上的拉伸度可以相同或不同。拉伸组合物以形成微孔制品的互连微孔的网络可以在组合物未拉伸区域的 10%至 500%的范围内。

[0201] 图 2 示出了拉伸实例 10 中形成的组合物后的微孔制品。图 2 中的微孔制品包含至少一部分非聚合脂族酯稀释剂,并且其被拉伸以示出半结晶聚乳酸材料畴的存在。半结晶聚乳酸材料畴部分地彼此分离,以在其间提供互连微孔的网络。半结晶聚乳酸材料畴通过原纤彼此连接,这些原纤从各半结晶聚乳酸材料畴发散到相邻的半结晶聚乳酸材料畴。半结晶聚乳酸材料畴是大体球晶状的(即,球形的),或者可以是球晶状的,或者可以是球粒的凝聚物。邻近的半结晶聚乳酸材料畴之间存在接触区域,其中此类连续区段中存在从一个半结晶聚乳酸材料畴到下一个相邻的半结晶聚乳酸材料畴的连续聚合物。半结晶聚乳酸材料畴可以被非聚合脂族酯稀释剂至少部分地包覆,或者可任选地,可以从半结晶聚乳酸材料畴去除非聚合脂族酯稀释剂。非聚合脂族酯稀释剂通常占据半结晶聚乳酸材料畴之间空间的至少一部分。

[0202] 在一些实施例中,可以从组合物中可任选地去除或至少部分地去除非聚合脂族酯稀释剂,以形成微孔制品。半结晶聚乳酸材料畴可以不被非聚合脂族酯稀释剂包覆或至少部分包覆。

[0203] 在一些实施例中,微孔制品的伸长随成核剂而增加。与没有成核剂情况下的微孔制品相比,成核剂可以提供具有较大弹性的半结晶聚乳酸畴。

[0204] 在一个方面,描述了具有两种连续相的组合物。微孔制品包括第一相和第二相。该第一相包括具有 40 至 80 重量%的半晶质聚乳酸材料和 0.01 至 10 重量%的成核剂。半结晶聚乳酸材料和成核剂各自的重量百分比是基于组合物的总重量的。基于组合物的总重量,该第二相包括 20 至 60 重量%的非聚合脂族酯稀释剂。在组合物中,该第一相被该第二相至少部分地包围。

[0205] 在另一个方面,微孔制品包含半结晶聚乳酸材料、成核剂,并且可任选地包含非聚合脂族酯稀释液。微孔制品具有其间的互连微孔的网络。微孔制品的特征在于多个间隔的、球晶状的半结晶聚乳酸材料畴。邻近的畴通过多个包括聚乳酸材料的原纤而彼此连接。

[0206] 本发明的微孔制品可以在各种应用中具有实用性,包括农业、医疗卫生、过滤、保护屏障、工业、一次性用品和个人护理应用。具体来讲,可生物降解材料可以与其它材料结合来增加强度、柔韧性、拉伸性、可生物降解性及其它相关的特性。微孔制品的一些实例应用包括(但不限于)尿布、妇女卫生用品、失禁用品、雨衣、手术服、胶片、吸油膜(如,面部应用)、电池隔膜片及防潮纸。

[0207] 可以通过现有技术中已知的用于由聚合物树脂制作如聚合物片这类产品的工艺,

制作由具有抗微生物组分和增强剂的初始组合物形成的抗微生物微孔制品。对于许多应用而言,此类微孔制品可以放置于 23℃ 的水中,浸渍 2 小时并干燥后物理完整性(如,抗拉强度)没有显著的损失。通常,这些制品包含少量水,或者不包含水。在挤压、注模或溶剂浇铸后,微孔制品中的水含量通常小于 10 重量%,优选地小于 5 重量%,更优选地小于 1 重量%并最优选地小于 0.2 重量%。聚合物片可以由初始组合物通过挤压方法而形成,从而形成在诸如食品包装纸等应用中可用的抗微生物聚合物片(微孔制品)。一些抗微生物微孔制品的实例可以包括片、过滤隔膜以及电解电池隔膜。可以由本发明的组合物制成的其它制品可以包括医疗消毒盖布和手术衣,其包括手术单、程序铺单、塑料专用单、切割单、隔离单、隔离衣、SMS 手术衣等;伤口敷料;伤口吸水物;伤口接触层;在手术期间用来吸收血液和体液的手术海绵;外科植入物;血管导管;导尿管;气管内管;分流管;伤口引流管及其它的医疗器械。由初始组合物制成的制品可以通过溶剂、热、或超声波焊接在一起,并且焊接到其它相容制品上。初始组合物可以与其它材料联合使用,以形成诸如护套/芯材料、层合物、两种或多种材料的复合结构之类的构造,或者可用作各种医疗器械上的涂层。本发明的初始组合物可用于手术海绵的制造中。

[0208] 由于其特性的独特组合,初始组合物尤其适用于手术单和手术衣中。例如,如本文所述,聚乳酸材料/抗微生物组分的初始组合物具有优异的抗微生物活性。包括初始组合物的非织造网和片具有良好的抗拉强度;可以被热封以形成较强的连结,从而可以制造专用的单;可以由可再生资源制成,此在一次性产品中会很重要;并且在非织造布情况下,具有较高的表面能以允许润湿性和流体吸收性(当利用美国专利 No. 5, 268, 733 中所述的半角技术以及 Schaumburg, IL 的 ModelCAM-micro 公司的 Tantec 接触角仪(Tantec Contact Angle Meter)在平坦膜上测量时,与蒸馏水的接触角常小于 50 度,优选地小于 30 度并且最优选地小于 20 度。除了膜以外,为了确定材料的接触角,完全相同组合物的膜应当通过如实例所述的溶剂流铸初始组合物而制成)。据信,此类幅材可以用伽马射线或电子束消毒,而物理强度没有显著的损失(在暴露于来自钴伽马辐射源的 2.5 毫拉德的伽马射线,并在 23° -25℃ 下老化 7 天后,1 密尔厚的薄膜的抗拉强度的降低量不超过 20%,并优选地不超过 10%)。额外的熔融添加剂(如,含氟化物熔融添加剂)可以添加到初始组合物,以降低表面能(增加水接触角)并赋予防水性。当需要具有斥水性时,利用上述的半角技术在平坦膜上测量到的接触角常优选大于 70 度,更优选地大于 80 度并且最优选地大于 90 度。

[0209] 初始组合物的抗微生物组分的释放可以通过帮助防止细菌生长或附着而改良微孔制品,例如伤口和手术敷料。抗微生物组分从半结晶聚乳酸材料释放的速率会因包含增塑剂、表面活性剂、乳化剂、增强剂、湿润剂以及其它组分而受到影响。合适的湿润剂可以包括多元醇,例如甘油、丙二醇、双丙甘醇、聚丙二醇、聚乙二醇、二甘醇、季戊四醇、三羟甲基丙烷、三羟甲基乙烷、三羟甲基己烷、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、泛醇、多元醇的乙二醇加合物、多元醇的环氧丙烷加合物、1,3-丁二醇、双丙甘醇、双甘油、甘油聚合物、赤藻糖醇、山梨聚糖、糖类(如,蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露糖、木糖、甘露糖、蔗糖、海藻糖)、糖醇等。潜在有用的多元醇包括二醇类(即,包含两个羟基的醇),包括甘油和丙二醇。

[0210] 可以由本发明的初始组合物的全部或一部分制成的其它医疗器械包括:缝合线、缝合线紧固件、外科用网片、悬带、骨科针(包括骨填充增强材料)、粘附屏障、支架、引导组织修复/再生器械、关节软骨修复器械、神经导管、肌腱修复器械、房间隔缺损修补器械、心

包修补片、膨化和填充剂、静脉瓣膜、骨髓支架、半月板再生器械、韧带和肌腱移植物、眼细胞植入物、脊柱融合器、皮肤替代品、硬脑膜替代品、骨移植替代品、骨钉、和止血钳。

[0211] 如果用于形成微孔制品的初始组合物用在伤口敷料背衬膜中时,则该膜可以用各种粘合剂部分(如,区段或图案)地包覆或完全包覆,这些粘合剂包括(但不限于)压敏粘合剂(PSAs)(例如,丙烯酸和嵌段共聚物粘合剂)、水凝胶粘合剂、水胶体粘合剂及起泡粘合剂。PSAs 可以具有相对较高的湿蒸汽透过率,以允许水分蒸发。合适的压敏粘合剂包括基于丙烯酸酯、聚氨酯、KRATON 和其它嵌段共聚物的粘合剂、硅有机树脂、橡胶基粘合剂以及这些粘合剂的组合。优选的 PSAs 是应用到皮肤的常规粘合剂,例如美国专利 No. RE 24, 906(该专利的公开内容由此以引用方式并入)中所描述的丙烯酸类共聚物,优选地,丙烯酸异辛酯:丙烯酰胺共聚物= 97 : 3。同样优选的是,丙烯酸异辛酯:乙烯丙烯酸酯:丙烯酸三元共聚物= 70 : 15 : 15,如美国专利 No. 4, 737, 410(实例 31)所述的,该专利的公开内容由此以引用方式并入。美国专利 No. 3, 389, 827、No. 4, 112, 213、No. 4, 310, 509 和 No. 4, 323, 557 描述了其它可用的粘合剂,这些专利的公开内容由此以引用方式并入。如美国专利 No. 4, 310, 509 和 4, 323, 557 中所述,也设想了在所述粘合剂中包含药剂或抗微生物剂。

[0212] 本发明将通过以下实例得以进一步阐明,这些实例是示例性的,其并不意在限制本发明的范围。

[0213] 实例

[0214] 本发明在以下实例中进行更加具体的描述,这些实例仅仅旨在举例说明,因为对于本领域的技术人员来说,本发明范围内的众多修改和变型将是显而易见的。除非另有注明,以下实例报告的所有份数、百分比和比率均按重量计,并且例子中的所有试剂是从或可从下述化学品供应商处获得,或者可用常规技术合成。

[0215] 材料

[0216] 聚乳酸(PLA),可购自 Tokyo, Japan 的 Mitsui Chemical 公司,商品名为 LACEA H-400。所收到的 PLA($T_g \sim 55^\circ\text{C}$; $M_w \sim 200,000\text{g/mol}$)使用前在 60°C 下干燥至少 24 小时。在实例 1-20 中使用 PLA。

[0217] 结晶聚乳酸(CPLA;商品名为 NatureWorks 4032D),可购自 Minneapolis, Minnesota 的 NatureWorks LLC 公司。CPLA 使用前在 60°C 的真空烘箱中干燥 24 小时,并用于实例 21-28。

[0218] 甘油二乙酰月桂酸酯(稀释剂 I),可购自 Tokyo, Japan 的 RikenVitamin 有限公司,商品名为 RIKEMAL PL-012。

[0219] 甘油二乙酰辛酸酯/甘油二乙酰癸酸酯混合物(稀释剂 II),可购自 Tokyo, Japan 的 Riken Vitamin 有限公司,商品名为 RIKEMALPL-019 用于实例 21-28。

[0220] 甘油二乙酰油酸酯(稀释剂 III),可购自 Tokyo, Japan 的 RikenVitamin 有限公司,其商品名为 POEM G-038。

[0221] 柠檬酸乙酰基三丁酯(稀释剂 IV),可购自 Osaka, Japan 的 AsahiKasei Fine Chemicals 有限公司,商品名为 ATBC,用于实例 21-28。

[0222] 铜酞菁(成核剂 I),可购自 Tokyo, Japan 的 Dainichiseika Color &Chemicals Mfg. 有限公司,商品名为 CHROMOFINE CYANINE GREEN2GN。

[0223] 苯基膦酸锌（成核剂 II），可购自 Tokyo, Japan 的 Nissan Chemical Industries 有限公司，商品名为 PPA-ZN，用于实例 21-28。

[0224] 聚丙烯（成核剂 III），可购自 Houston, Texas 的 Exxon Mobil Chemicals，商品名为 PP 1024 EA。

[0225] 脂肪酸单酯（丙二醇月桂酸酯 - 甘油二乙酰辛酸酯与甘油二乙酰癸酸酯的混合物），可购自 Tokyo, Japan 的 Riken Vitamin 有限公司，商品名为 RIKEMAL PL-100，用于实例 21-28。

[0226] 增强剂（乳酸和乙醇酸的低聚物（OLGA））- 预备实例 1：增强剂通过乳酸和乙醇酸的缩合而制备。L- 乳酸（水中 85-92.0 重量%，194 克，1.9 摩尔）以及乙醇酸（水中 70 重量%，206 克，1.9 摩尔）的混合物被置于 0.5 升的双颈烧瓶，在氮（g）吹扫系统下进行搅拌。该混合物被升高到 185℃，保持约 14 小时，然后冷却到室温。分子量测定结果：数均分子量（ M_n ）= 510 克 / 摩尔；以及重均分子量（ M_w ）= 870 克 / 摩尔。

[0227] 测试方法与程序

[0228] 吸油性能（疏水性）

[0229] 本发明的微孔制品是大体不透明的。吸收时间是从油添加至制品到观察到制品透明度发生变化时所记录的时间。一滴 RIKEMAL PL-019 被小心地置于微孔制品的表面上。记录当制品从不透明转为半透明时的时间。吸油性能或疏水性的特征如下：优秀（小于 10 秒），良好（10 至 60 秒）以及较差（大于 60 秒）。

[0230] 吸水性能（亲水性）

[0231] 本发明的微孔制品是大体不透明的。吸收时间是从蒸馏水添加至制品到观察到制品透明度发生变化时所记录的时间。一滴蒸馏水被小心地置于微孔制品的表面上。记录当制品从不透明转为半透明时的时间。吸水性能或亲水性的特征如下：极好（小于 10 秒），良好（10 至 60 秒）以及较差（大于 60 秒）。

[0232] 孔隙度

[0233] 根据 JIPS P-8117（B 型 Gurley 透气度测定仪）利用空气量（100cm³）测量微孔制品的孔隙度。通过记录 100cm³ 的空气透过面积为 642mm² 的制品所需要的时间来测量制品的空气阻力。

[0234] 冷却

[0235] 熔融共混组合物通过槽膜离开熔融挤出机以形成制品（例如，膜），并被定位在冷却的浇铸辊上。在拉伸前该膜的厚度在 70 至 140 微米的范围内。该制品在设定在 20℃ -120℃ 范围内的温度下的浇铸轮上骤冷。随后将制品卷绕在辊上。

[0236] 拉伸

[0237] 微孔制品在纵向和横向上拉伸。利用机架拉伸制品，并在 10% 至 500% 的范围内进行拉伸。该制品被定位在机架之间以固定其形状，并随后在 50℃ -140℃ 的温度范围内的烘箱中退火至少 0.5 分钟。

[0238] 非聚合脂族酯稀释剂的去除

[0239] 微孔制品的非聚合脂族酯稀释剂通过溶剂萃取而被去除。将微孔制品浸入甲苯约 12 小时，以萃取至少一部分非聚合脂族酯稀释剂。非聚合脂族酯稀释剂的去除步骤可以在拉伸微孔制品之前或之后进行。

[0240] 实例 1-20 和比较例 (CE1)

[0241] 将包括半结晶聚乳酸材料、非聚合脂族酯稀释剂和成核剂材料组分的初始组合物添加到 20mm 双螺杆熔融挤出机 (可从 Osaka, Japan 的 Technovel 公司商购获得, 商品名为 KZW20TW-90MG), 以加热并混合组分。通过干燥的进料斗以约 2-3kg/ 小时的速率添加半结晶聚乳酸材料。通过液体给料装置以 0.1-2kg/ 小时的速率添加非聚合脂族酯稀释剂。通过固体给料装置以大约 0.01-0.05kg/ 小时的速率添加成核剂。将组分添加到双螺杆挤出机, 该双螺杆挤出机在 500rpm 的螺杆转速下运行并具有 200℃ 的第一温度带和 160℃ 的第二温度带。对于实例 20, 双螺杆挤出机在 125rpm 的螺杆转速下运行。熔融挤出机在出口位置装配有尺寸为 350mm×0.5mm 的槽模 (可从 Osaka, Japan 的 ResearchLaboratory Plastics Technology 有限公司商购获得)。

[0242] 半结晶聚乳酸材料、非聚合脂族酯稀释剂和成核剂被混合并加热到半结晶聚乳酸材料的熔融温度之上, 达到挤出机的第一温度带中的至少 200℃ 的温度, 并在挤出机的第二温度带中在 160℃ 下进一步混合, 以形成熔融共混组合物。在熔融挤出机出口处的槽模的温度被设定在 140℃ 至 200℃ 的范围内。通过槽模挤出熔融共混组合物, 用于形成厚度范围在 60 微米至 150 微米的制品 (如, 膜)。一旦与温度为 20℃ 至 95℃ 的浇铸轮接触, 膜就立即冷却。冷却后的浇铸轮被定位在双螺杆挤出机的槽模下方。膜以约 2.0m/ 分钟的速率从浇铸轮卷绕到辊上。在实例 1-20 和 CE1 中, 膜或被拉伸或被冲洗, 以去除一部分非聚合脂族酯稀释剂, 或通过拉伸和冲洗的结合来形成微孔制品。一些膜在横向 (CD) 和纵向 (MD) 上拉伸。

[0243] 表 1 和表 2 列出了用于实例 1-20 和比较例 1 的初始组合物的材料, 以及其对应的加工条件。在实例 7 中, 首先拉伸膜, 然后去除一部分非聚合脂族酯稀释剂。实例 15 中的膜未被拉伸, 但去除了非聚合物脂族酯稀释剂。在拉伸期间比较例 1 (没有成核剂) 的膜发生破裂。

[0244] 表 1: 微孔制品初始组合物 (重量百分比 (重量%))**[0245]**

样品号	PLA (重量%)	稀释剂 I (重量%)	稀释剂 II (重量%)	稀释剂 III (重量%)	稀释剂 IV (重量%)	成核剂 I: (重量%)	成核剂 II (重量%)	成核剂 III (重量%)
1	59.4	39.6				1.0		
2	59.4	39.6					1.0	
3	59.4	39.6					1.0	
4	59.4		39.6				1.0	
5	59.4		39.6				1.0	
6	59.4		39.6				1.0	
7	59.4			39.6			1.0	
8	59.4			39.6			1.0	

9	60			40			1.0	
10	59.4			39.6			1.0	
11	64.4		34.6				1.0	
12	64.4		34.6				1.0	
13	54.5		44.6				1.0	
14	59.4				39.6		1.0	
15	59.4				39.6		1.0	
16	39.6		59.4				1.0	
17	59.7		39.8				0.5	
18	59.7		39.8				0.5	
19	59.4			39.6			1.0	
20	54.9		42.5					2.6
CE1	60		40					

[0246] 表 2 :微孔制品加工参数

[0247]

样品号	冷却温度 (℃)(浇铸轮)	拉伸温度 (℃)	MD×CD(百分比)	稀释剂去除
1	70	20	220×220	否
2	80	60	150×150	否
3	80	60	200×200	否
4	60	60	150×150	否
5	60	60	200×200	否
6	80	60	150×150	否
7	30	60	150×150	是
8	80	60	150×150	否
9	30	60	150×150	否
10	80	60	200×200	否

11	60	60	150×150	否
12	60	80	180×180	否
13	80	60	140×140	否
14	60	60	150×150	否
15	60	80	180×180	否
16	60	-----	-----	是
17	40	60	150×150	否
18	40	60	180×180	否
19	30	60	150×150	否
20	60	60	175×1	否
CE1	60	60	150×150(膜破裂)	否

[0248] 表 3 列出了微孔制品的厚度、相分离的发生、吸水和吸油性能结果和孔隙度 (Gurley) 测试结果。表 3 中示出了实例 1-20 和比较例 1 的疏水 / 亲水性。膜的相分离通过不透明或半透明膜来确定。表 3 中列出了吸油和吸水性能等级。

[0249] 表 3 : 微孔制品性能

[0250]

样品号	厚度 (微米)	相分离 (是 / 否)	吸油性能	吸水性能	孔隙度 (Gurley) (秒)
1	45	是	良好	差	6000
2	65	是	良好	差	550
3	35	是	良好	差	190
4	80	是	优秀	优秀	51
5	60	是	优秀	差	27
6	80	是	良好	差	141
7	65	是	优秀	差	730

8	65	是	良好	差	3100
9	65	否	差	未分析	无
10	45	是	优秀	差	1100
11	65	是	优秀	差	1200
12	60	是	优秀	差	340
13	65	是	优秀	差	330
14	75	是	优秀	差	230
15	55	是	优秀	差	36
16	90	是	优秀	差	650
17	55	是	优秀	优秀	130
18	45	是	优秀	良好	63
19	65	否	差	未分析	无
20	100	是	良好	差	230
CE1	未分析	未分析	未分析	未分析	未分析

[0251] 1 实例 21-28 和比较例 2 (CE2)

[0252] 包括半结晶聚乳酸材料、非聚合脂族酯稀释剂 (ATBC)、成核剂、抗微生物组分和增强剂组分的初始组合物添加到 20mm 双螺杆熔融挤出机 (可从 Osaka, Japan 的 Technovel 公司商购获得, 商品名为 KZW20TW-90MG), 以加热并混合组分。通过干燥的给料斗以大约 2-3kg/ 小时的速率添加半结晶聚乳酸材料。通过液体给料装置以 0.1-2kg/ 小时的速率添加非聚合脂族酯稀释剂。通过固体给料装置以大约 0.01-0.05kg/ 小时的速率添加成核剂 (PPA-Zn)。通过液体给料装置以 0.01-2kg/ 小时的速率独立地添加抗微生物组分和增强剂。对于实例 21-28, 将组分添加到双螺杆挤出机, 该双螺杆挤出机在 500rpm 的螺杆转速下运行, 并具有 200℃ 的第一温度带和 160℃ 的第二温度带。熔融挤出机在出口位置装配有尺寸为 350mm×0.5mm 的槽模 (可从 Osaka, Japan 的 Research Laboratory Plastics Technology 有限公司商购获得)。在熔融挤出机出口处的槽模被设定在 160℃ 的温度下。通过槽模挤出熔融共混组合物, 用于形成厚度范围在 45 微米至 150 微米的制品 (如, 膜)。一旦与温度为 60℃ 至 95℃ 的浇铸轮接触, 薄膜就立即冷却。冷却后的浇铸轮被定位在双螺杆挤出机的槽模下方。膜以约 2.0m/ 分钟的速率从浇铸轮卷绕到辊上。对于实例 22-23 和 25-28, 膜在批量拉伸机中在纵向和横向 (CD) 上同时拉伸。在表 5 中示出拉伸状态 (如, 拉伸温度、两个方向上的拉伸比)。将拉伸制品置于两个机架之间, 以设定 (固定) 形状, 然后

该形状在与拉伸温度相近的温度下的对流烘箱中退火约 1 分钟。

[0253] 表 4 列出了用于实例 21-28 的初始组合物的材料,表 5 列出了其对应的加工条件。比较例 2(CE2) 是聚对苯二甲酸酯膜 (PET ;厚度 -100 微米) (Eastman Chemical 公司, Kingsport, Tennessee)。

[0254] 表 4 :抗微生物微孔制品的初始组合物

[0255]

样品号	PLA (重量%)	稀释剂 (重量%)	抗微生物组分 (重量%)	增强剂 (重量%)	成核剂: (重量%)
21	62.5	28.125	4.6875	4.6875	1
22	62.5	28.125	4.6875	4.6875	1
23	62.5	28.125	4.6875	4.6875	1
24	65	26.25	3.75	3.75	1
25	65	26.25	3.75	3.75	1
26	65	26.25	3.75	3.75	1
27	65	26.25	3.75	3.75	1
28	65	26.25	3.75	3.75	1

[0256] 表 5 :抗微生物微孔制品加工参数

[0257]

样品号	冷却温度 (°C) (浇铸轮)	拉伸温度 (°C)	MD×CD(百分比)
21	75	---	----
22	75	70	150×150
23	85	70	150×150
24	60	---	----
25	60	70	150×150
26	60	70	180×180
27	60	70	200×200
28	70	70	150×150

[0258] 表 6 列出了抗微生物微孔制品的厚度、相分离的发生、吸油性能结果和孔隙度 (Gurley) 测试结果。膜的相分离通过膜是不透明或半透明来确定。表 6 中列出了吸油性能等级。

[0259] 表 6 :抗微生物微孔制品性能

[0260]

样品号	厚度 (微米)	相分离 (是 / 否)	吸油性能	孔隙度 (Gurley) (秒)
21	98	是	--	--
22	91	是	优秀	173
23	81	是	良好	3035
24	87	是	--	--
25	80	是	优秀	145
26	50	是	优秀	25
27	55	是	优秀	27
28	72	是	优秀	183
CE2	未分析	未分析	未分析	未分析

[0261] 表 7 和表 8 列出了 CE2 和实例 21-28 的抗微生物微孔制品的微生物测试结果。根据日本工业标准测试号 JISZ 2801:2000 ((抗微生物产品 - 抗微生物活性和功效的测试) - 英文发行版 2001-08) ((Antimicrobial Products-Test for Antimicrobial Activity and Efficacy)-English edition published 2001-08) 来测试实例 21-28 和 CE2 的微生物活性。革兰阳性细菌 (金黄色葡萄球菌 ATCC #6538 ;Washington, DC) 和革兰阴性细菌 (铜绿假单胞菌 ATCC #9027 ;ATCC, Washington, DC) 被引入实例 21-28 和 CE2。表 7 和表 8 中所示的实例 21-28 示出了抗微生物活性和功效。

[0262] 表 7 :利用金黄色葡萄球菌的抗微生物微孔制品测试

[0263]

样品号	CFU/ml	SD CFU/ml	CFU/ 样品	SD CFU/ 样品	抗微生物活性 (R)*
t = 0	69000	--	690000	---	---
21	< 10	0	< 100	0	4.0
22	< 10	0	< 100	0	4.0
23	10	7	100	70	4.0

24	< 10	0	< 100	0	4.0
25	25	35	250	354	3.6
28	< 10	0	< 100	0	4.0
CE2	91500	65761	915000	657609	---

[0264] * 相对于 $t = 0$ 下的对数减少量

[0265] 表 8 :利用绿脓杆菌的抗微生物微孔制品测试

[0266]

样品号	CFU/ml	SD CFU/ml	CFU/ 样品	SD CFU/ 样品	抗微生物活性 (R)*
$t = 0$	73000	---	730000	---	---
21	< 10	0	< 100	0	5.5
22	< 10	0	< 100	0	5.5
23	< 10	0	< 100	0	5.5
24	< 10	0	< 100	0	5.5
25	< 10	0	< 100	0	5.5
28	< 10	0	< 100	0	5.5
CE2	3400000	1272792	34000000	12727922	---

[0267] * 相对于 $t = 0$ 下的对数减少量

[0268] 在不脱离本发明范围和精神的前提下,对本发明的各种修改和更改对于本领域的技术人员来说应是显而易见的,而且应该理解,本发明不限于本文所示的示例性实施例。

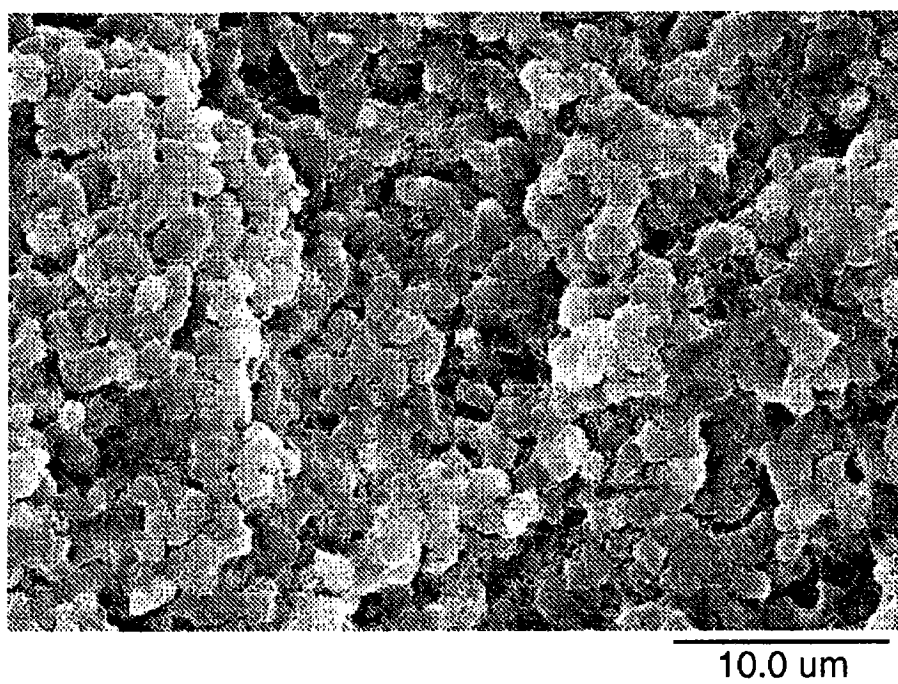


图 1

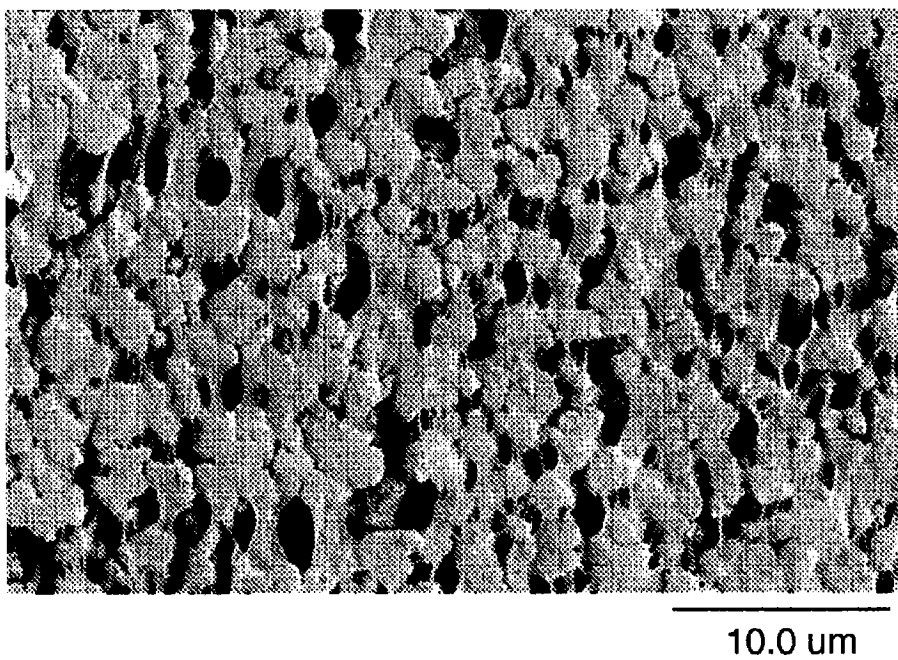


图 2