



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105567115 B

(45)授权公告日 2018.09.07

(21)申请号 201610110757.5

(22)申请日 2014.02.07

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105567115 A

(43)申请公布日 2016.05.11

(30)优先权数据  
61/761,838 2013.02.07 US  
61/790,692 2013.03.15 US

(62)分案原申请数据  
201480019743.1 2014.02.07

(73)专利权人 艾利丹尼森公司  
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 A·M·维鲍系

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245  
代理人 赵蓉民 王永伟

(51)Int.Cl.

C09J 11/06(2006.01)

A61L 24/06(2006.01)

A61L 24/04(2006.01)

(56)对比文件

WO 2012/100244 A2,2012.07.26,表3中样品10及说明书第[0035][0041]、[0042]、[0045]-[0046]和[0068]段.

US 5717005 A,1998.02.10,权利要求1-11,说明书第1栏第20行至第2栏第17行.

US 6495158 B1,2002.12.17,权利要求1-77.

WO 2012/100244 A2,2012.07.26,表3中样品10及说明书第[0035][0041]、[0042]、[0045]-[0046]和[0068]段.

审查员 杨芳

权利要求书2页 说明书20页 附图1页

(54)发明名称

具有改进性质的抗微生物粘合剂

(57)摘要

描述了粘合剂组合物,其表现出抗微生物性质、良好的稳定性、长保质期以及抗微生物剂的增强释放.在某些描述变型中,组合物还表现出相对高的流体处理能力.该粘合剂组合物在24小时接触后抑制微生物生长多于2个对数,并且具体地在6小时接触后多于3.5个对数.还描述了使用这种粘合剂的各种医用制品及相关方法。

1. 抗微生物粘合剂组合物,其包括:  
25%至98.99%的至少一种粘合剂组分;  
0.01%至15%的至少一种抗微生物剂;  
1%至60%的至少一种非凝胶体崩解剂,  
其中所述粘合剂组分选自丙烯酸型粘合剂、有机硅型粘合剂、橡胶型粘合剂和聚氨酯型粘合剂;  
其中至少一种抗微生物剂是葡萄糖酸洗必泰;并且  
其中至少一种非凝胶体崩解剂是微晶纤维素。
2. 权利要求1所述的粘合剂组合物,其中所述粘合剂组合物是压敏粘合剂。
3. 权利要求1所述的粘合剂组合物,其进一步包括至少一种选自填充剂、增粘剂、抗氧化剂、稳定剂及其组合的剂。
4. 权利要求1所述的粘合剂组合物,其进一步包括至少一种药物活性剂。
5. 权利要求4所述的粘合剂组合物,其中所述药物活性剂选自抗炎剂、止痛剂、麻醉剂及其组合。
6. 权利要求1所述的粘合剂组合物,其进一步包括选自下列的至少一种崩解剂:淀粉、增甜剂、粘土、纤维素、纤维素醚、藻酸盐、树胶、乙酸盐、碱金属碳酸盐、柠檬酸、聚(甲基)丙烯酸酯、聚乙烯基吡咯烷酮、凝胶、果胶及其组合。
7. 权利要求6所述的粘合剂组合物,其进一步包含包括选自玉米淀粉、马铃薯淀粉、改性淀粉、淀粉分解产物及其组合的淀粉的至少一种崩解剂。
8. 权利要求7所述的粘合剂组合物,其进一步包含包括选自琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐树胶、黄耆胶及其组合的树胶的至少一种崩解剂。
9. 权利要求8所述的粘合剂组合物,其进一步包含包括选自甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素及其组合的纤维素醚的至少一种崩解剂。
10. 权利要求9所述的粘合剂组合物,其中所述崩解剂包括纤维素。
11. 权利要求1所述的粘合剂组合物,其中所述组合物在6小时后抑制VRE的生长多于3.5个对数。
12. 增强从粘合剂组合物中释放抗微生物剂的方法,所述方法包括:  
提供包括至少一种抗微生物剂的粘合剂组合物;和  
将至少一种非凝胶体崩解剂并入所述粘合剂组合物中;  
其中粘合剂组分选自丙烯酸型粘合剂、有机硅型粘合剂、橡胶型粘合剂和聚氨酯型粘合剂;  
其中至少一种抗微生物剂是葡萄糖酸洗必泰;并且  
其中至少一种非凝胶体崩解剂是微晶纤维素。
13. 权利要求12所述的方法,其中所述抗微生物剂的所述增强释放由所述抗微生物剂从所述组合物中释放的增加速率表现出。
14. 权利要求12-13中任一项所述的方法,其中所述抗微生物剂的所述增强释放由所述抗微生物剂从所述组合物中释放的增加程度表现出。
15. 权利要求12所述的方法,其中所述粘合剂组合物是压敏粘合剂。
16. 权利要求12所述的方法,其中所述粘合剂组合物包括25%至98.99%的至少一种粘

合剂组分和0.01%至15%的至少一种抗微生物剂。

17. 权利要求12所述的方法,其进一步包括至少一种选自填充剂、增粘剂、抗氧化剂、稳定剂及其组合的剂。

18. 权利要求12所述的方法,其进一步包括至少一种药物活性剂。

19. 权利要求18所述的方法,其中所述药物活性剂选自抗炎剂、止痛剂、麻醉剂及其组合。

20. 权利要求12所述的方法,其进一步包括选自下列的至少一种崩解剂:淀粉、增甜剂、粘土、纤维素、纤维素醚、藻酸盐、树胶、乙酸盐、碱金属碳酸盐、柠檬酸、聚(甲基)丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、凝胶、果胶及其组合。

21. 权利要求20所述的方法,其进一步包含包括选自玉米淀粉、马铃薯淀粉、改性淀粉、淀粉分解产物及其组合的淀粉的至少一种崩解剂。

22. 权利要求20所述的方法,其进一步包含包括选自琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐树胶、黄耆胶及其组合的树胶的至少一种崩解剂。

23. 权利要求20所述的方法,其进一步包含包括选自甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素及其组合的纤维素醚的至少一种崩解剂。

24. 权利要求23所述的方法,其中所述崩解剂包括纤维素。

25. 医用制品,其包括权利要求1-11中任一项所述的抗微生物粘合剂组合物。

26. 权利要求25所述的制品,其中所述制品选自伤口敷料、外科敷料、切口膜、医用胶带、透气胶带、传感器、电极、造口术器具或相关组件、流体输送管、电线和电缆、负压创伤治疗(NPWT)组件、外科引流管、伤口引流组分、IV部位敷料、假体、胃袋、口腔贴片、经皮贴片、牙托、假发、绷带、尿布、医用垫以及用于保护和缓冲管位置的衬垫。

27. 抗微生物粘合剂组合物,其包括粘合剂组分、至少一种抗微生物剂和至少一种非凝胶体崩解剂,其中所述组合物在6小时接触后抑制微生物生长多于2个对数;

其中所述粘合剂组分选自丙烯酸型粘合剂、有机硅型粘合剂、橡胶型粘合剂和聚氨酯型粘合剂;

其中至少一种抗微生物剂是葡萄糖酸洗必泰;并且

其中至少一种非凝胶体崩解剂是微晶纤维素。

28. 权利要求27所述的组合物,其中所述组合物在6小时接触后抑制微生物生长多于3个对数。

29. 权利要求28所述的组合物,其中所述组合物在6小时接触后抑制微生物生长多于3.5个对数。

30. 权利要求29所述的组合物,其中所述组合物在6小时接触后抑制微生物生长多于4个对数。

31. 权利要求30所述的组合物,其中所述组合物在6小时接触后抑制微生物生长多于5个对数。

## 具有改进性质的抗微生物粘合剂

[0001] 本申请为分案申请,原申请的申请日为2014年2月7日,申请号为201480019743.1 (PCT/US2014/015263),发明名称为“具有改进性质的抗微生物粘合剂”。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2013年2月7日提交的美国临时专利申请号61/761,838和2013年3月25日提交的美国临时专利申请号61/790,692的权益,其通过引用以其整体并入本文。

[0004] 领域

[0005] 本主题涉及具有抗微生物性质的粘合剂,并且该粘合剂表现出相对良好的稳定性,具有改进的促进抗微生物功效的释放性质,并且该粘合剂赋予某些并入粘合剂中的抗微生物剂稳定性。该粘合剂还表现出相对高水平的流体处理能力。

[0006] 背景

[0007] 粘合剂尤其是压敏粘合剂通常用于与诸多医用制品结合,以使制品附着或保留到人皮肤。就应用于皮肤而言,粘合剂的流体处理能力应足够高以便制品可以在适当的位置维持一段延长的时期,而没有产生皮肤浸泡,并且以便可以维持对皮肤的良好粘附。

[0008] 粘合剂的流体处理能力是粘合剂的湿气渗透率(MVTR)和静态吸附特性的函数。典型地,可以通过独立地改变这两种性质中的两种或仅一种而实现维持高的流体处理能力。

[0009] 抗微生物粘合剂是已知的。然而,某些抗微生物剂分解成不期望的化合物(一种或多种)。因此,抗微生物粘合剂的组合物和操作条件对于维持稳定性以及避免产生不期望的化合物是重要的。在某些应用中,期望的是,粘合剂在短时间范围内实现与其临床应用相关的高抗微生物功效。

[0010] 在粘合剂中添加抗微生物剂典型地损害附着力。因此,为了得到足够高的抗微生物功效和粘合剂性能,增加粘合剂的涂布重量。增加的涂布重量每表面面积产生更高的抗微生物浓度,并且促进对充分附着力的维持。然而,增加粘合剂涂布重量损害湿气渗透率从而损害粘合剂的流体处理能力。

[0011] 为了得到充足的抗微生物功效,可以要求高浓度的抗微生物剂。这倾向于产生对皮肤的毒性。因此,对于抗微生物粘合剂高度有利的是,在整个7天期间产生微生物活性的高对数减少而不产生细胞毒性副作用。

[0012] 某些抗微生物剂——洗必泰(chlorhexidine)为其中之一——随着时间和/或在操作溶剂型粘合剂典型地需要的温度下是不稳定的。洗必泰的不稳定性由于产生对氯苯胺而是明显的。因此,有利的是,配制含有洗必泰的粘合剂以使粘合剂随着时间和/或在典型的操作温度下表现出稳定性,并维持相对低含量的对氯苯胺。

[0013] 在某些应用中,期望的是,粘合剂实现相对高的释放速率和/或并入粘合剂中的抗微生物剂的释放程度。例如,在相对短的时期内抗微生物剂的高释放速率和/或释放程度可以是医用切割膜或外周IV敷料的前提条件。

[0014] 在开发抗微生物粘合剂中的挑战之一是实现粘合剂中抗微生物浓度的适当平衡,以得到适当的抗微生物功效以及维持适当的粘合剂性质。当在粘合剂中增加抗微生物剂的量时,粘合剂性质趋于下降。因此,重要的是获得相对高的释放速率以及CHG释放相对于粘

合剂中的抗微生物剂含量的高百分比。例如,在相对短的时期内,高抗微生物功效和高CHG释放率可以是医用切割膜或外周IV敷料的前提条件。

[0015] 因此,需要表现出相对高的稳定性和抗微生物功效以及还有良好的流体处理能力的粘合剂。另外,仍需要具有增强的释放特性的改进粘合剂。此外,还需要实现这些略微抵消或对抗特性的策略。

[0016] 概述

[0017] 与先前已知的粘合剂和实践有关的困难和缺点按照如下方式在本组合物、方法和制品中得到解决。

[0018] 在一个方面中,本主题提供包括洗必泰的抗微生物粘合剂组合物。该组合物表现出以下特性:(i) 粘合剂组合物在整个7天接触时期抑制微生物生长多于2个对数,和(ii) 粘合剂组合物表现出0级细胞毒性。

[0019] 在另一方面中,本主题提供包括洗必泰的抗微生物粘合剂组合物,其表现出以下特性:(i) 在暴露于40°C的温度和75%的相对湿度6个月的时期后,基于对以下微生物中的至少一种的初始抗微生物功效:大肠杆菌(*Escherichia coli*)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(*methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)和耐万古霉素屎肠球菌(*vancomycin-resistant Enterococcus faecium (VRE)*),粘合剂组合物在抗微生物功效方面表现出小于20%的对数减少。

[0020] 在另一方面中,本主题提供包括洗必泰的抗微生物粘合剂组合物,其在暴露于40°C的温度和75%的相对湿度6个月的时期后表现出以下特性中的一种:(i) 组合物不含对氯苯胺,或(ii) 如果对氯苯胺存在于组合物中,则基于洗必泰的初始重量,对氯苯胺的浓度小于按重量计1.0%,基于百分比重量。

[0021] 在另一方面中,本主题提供包括洗必泰的抗微生物粘合剂组合物,其在整个7天接触时期抑制微生物生长多于2个对数。

[0022] 在又一方面中,本主题提供包括葡萄糖酸洗必泰的抗微生物粘合剂组合物,其在整个7天接触期抑制微生物生长多于2个对数,并且其在暴露于40°C的温度和75%的相对湿度6个月的时期后表现出以下特性中的一种:(i) 组合物不含对氯苯胺,或(ii) 如果对氯苯胺存在于组合物中,则基于葡萄糖酸洗必泰的初始重量,对氯苯胺的浓度小于按重量计1.0%,基于百分比重量。

[0023] 在又一方面中,本主题提供包括葡萄糖酸洗必泰的抗微生物粘合剂组合物,其在整个7天接触期抑制微生物生长多于2个对数,并且在暴露于40°C的温度和75%的相对湿度6个月的时期后,粘合剂表现出0细胞毒性级。

[0024] 在仍另一方面中,本主题提供将医用制品固定至生物皮肤并同时抑制固定区域中的微生物生长的方法。该方法包括提供包含至少一种抗微生物剂的抗微生物粘合剂组合物,其中所述粘合剂组合物表现出性质(i)和(ii)中的至少一种,性质(i)是组合物在整个7天接触期抑制微生物生长多于2个对数,和性质(ii)是粘合剂组合物表现出稳定特性,以便在暴露于40°C的温度和75%的相对湿度6个月的时期后,组合物不含对氯苯胺,或如果存在对氯苯胺,则基于抗微生物剂的初始重量,对氯苯胺的浓度小于按重量计1.0%,基于百分比重量。该方法还包括将粘合剂组合物涂覆至医用制品的区域。而且,该方法另外包括通过使涂覆至医用制品的粘合剂组合物与生物皮肤接触而将医用制品固定至生物皮肤。

[0025] 而且,在又一方面中,本主题提供适于固定至生物皮肤并同时在固定区域中抑制微生物生长的医用制品。该制品包括抗微生物粘合剂组合物,该组合物包括布置在所述制品表面上的至少一种抗微生物剂。粘合剂组合物表现出性质(i)和(ii)中的至少一种,性质(i)是在整个7天接触期抑制微生物生长多于2个对数,和性质(ii)是粘合剂组合物表现出稳定特性,以便在暴露于40℃的温度和75%的相对湿度6个月的时期后,组合物不含对氯苯胺,或如果存在对氯苯胺,则基于抗微生物剂的初始重量,对氯苯胺的浓度小于按重量计1.0%,基于百分比重量。

[0026] 在仍另一方面中,本主题提供包括洗必泰和葡萄糖酸洗必泰中的至少一种的抗微生物粘合剂组合物。如在本文中更加详细描述,该组合物表现出0级细胞毒性和至少0.5mm的抑制区。

[0027] 在另一方面中,本主题提供抗微生物粘合剂组合物,其包括25%至98.99%的至少一种粘合剂组分、0.01%至15%的至少一种抗微生物剂和1%至60%的至少一种崩解剂。

[0028] 在另一方面中,本主题提供增强抗微生物剂从粘合剂组合物中释放的方法。该方法包括提供包括至少一种抗微生物剂的粘合剂组合物。该方法还包括将至少一种崩解剂并入粘合剂组合物中。

[0029] 在仍另一方面中,本主题提供包括抗微生物粘合剂组合物的医用制品,所述抗微生物粘合剂组合物包括25%至98.99%的至少一种粘合剂组分、0.01%至15%的至少一种抗微生物剂和1%至60%的至少一种崩解剂。

[0030] 在另一方面中,本主题提供抗微生物粘合剂组合物,其包括粘合剂组分、至少一种抗微生物剂以及至少一种崩解剂,其中组合物在6小时接触后抑制微生物生长多于2个对数。

[0031] 如将认识到的,本主题能够进行其它和不同的实施方式,并且它的诸多细节能够在各种方面进行改进,所有这些未脱离本主题。因此,本说明书被认为是说明性的并且是非限制性的。

[0032] 附图简述

[0033] 图1是在本文所述的各种评价中使用的环形快粘测试配置的示意性说明。

[0034] 实施方式详述

[0035] 本主题涉及粘合剂组合物,所述组合物表现出抗微生物性质和稳定性的独特组合。在本主题的多个实施方式中,该组合物还表现出如本文所述的高流体处理能力。本主题的粘合剂在接触后抑制微生物生长多于2个对数,并持续相对长的时期,如本文所述的在7天时期。在本主题的某些变型中,组合物在24小时接触后抑制微生物多于2个对数,并持续相对长的时期,如本文所述的在7天时期。该粘合剂组合物还表现出相对长的保质期或储存期,以便在储存6个月或更长的时期后,粘合剂表现出所指出的抗微生物性质。在某些变型中,可以将组合物暴露于相对高的温度(例如高达40℃或50℃)和相对高的湿度条件(例如高达75%的相对湿度)6个月或更长的时期;并且仍表现出所指出的抗微生物性质。本主题粘合剂可以用于广泛的应用中,并且特别很好地适于在各种医药用途如接触皮肤的粘合剂中使用。

[0036] 粘合剂组合物

[0037] 总体而言,本主题粘合剂是压敏粘合剂(PSA)。多种PSA可以用于在感兴趣的制品

或制品的一部分如背层上形成粘合剂层以使制品具有粘合性。例如,可配制PSA以提供良好的皮肤粘附特性、提供优良的舒适性并提供从皮肤和伤口部位缓和释放。例如,PSA层可以是连续的、不连续的、涂布图案的或熔喷的。

[0038] 鉴定PSA的一种众所周知的手段是Dahlquist标准。该标准将PSA定义为1秒蠕变柔量大于 $1 \times 10^{-6} \text{cm}^2/\text{达因}$ 的粘合剂,如Hnadbook of PSA Technology, Donatas Satas (Ed.), 2nd Edition, p.172, Van Nostrand Reinhold, New York, NY, 1989中所描述的。可选地,由于模量近似地是蠕变柔量的倒数,因此PSA可被定义为杨氏模量小于 $1 \times 10^6 \text{达因}/\text{cm}^2$ 的粘合剂。鉴定PSA的另一种众所周知的手段是,其在室温下是强力且持久地粘着,并且只要接触就紧紧地粘附至各种不同的表面而不需要更多的指压或手压,并且其可从光滑表面去除而不留下残余物,如Glossary of Terms Used in the Pressure Sensitive Tape Industry provided by the Pressure Sensitive Tape Council, 1996中所描述的。对适合的PSA的另一个适当定义是,其在以下点——如在 $25^\circ\text{C}$ 下模量对频率的图表上绘制的——定义的区域优选具有室温存储模量:在约0.1弧度/秒的频率(0.017Hz)下约 $2 \times 10^5$ 至 $4 \times 10^5 \text{达因}/\text{cm}^2$ 的模量范围,和在约100弧度/秒的频率(17Hz)下约 $2 \times 10^6$ 至 $8 \times 10^6 \text{达因}/\text{cm}^2$ 的模量范围(例如,参见Hnadbook of PSA Technology第173页图8-16 (Donatas Satas, Ed.), 2nd Edition, Van Nostrand Rheinhold, New York, 1989)。鉴定PSA的这些方法中的任何一种都可用于鉴定根据本主题使用的适合PSA。

[0039] 本主题粘合剂组合物几乎可以包括任何类型的压敏粘合剂组分,如例如,丙烯酸型粘合剂、有机硅型粘合剂、橡胶型粘合剂、聚氨酯型粘合剂以及其他类型的粘合剂和/或剂。这些不同类型的粘合剂如下。

[0040] 本主题还涉及表现出活性物(尤其是抗微生物剂)的增强释放特性的粘合剂组合物。如在本文中更加详细说明的,本主题的粘合剂组合物使用分散在组合物中的一种或多种崩解剂。在本主题的许多实施方式中,组合物还表现出如本文所述的高流体处理能力。如在本文中更加详细描述,本主题提供包括一种或多种压敏粘合剂组分、一种或多种崩解剂、一种或多种抗微生物剂以及一种或多种任选成分的压敏粘合剂组合物。在某些实施方式中,当暴露于水或湿气时,粘合剂组合物迅速地释放抗微生物剂。本主题粘合剂可以用于广泛的应用中,并且特别很好地适于在各种医药用途如接触皮肤的粘合剂中使用。

[0041] 下面所述的表1列出在本主题粘合剂组合物中的组分的典型比例和具体比例。

[0042] 表1-粘合剂组合物

[0043]

组分	典型重量百分比	具体重量百分比
粘合剂组分(一种或多种)	25-98.99%	55-79.9%
抗微生物剂(一种或多种)	0.01-15%	0.1-5%
崩解剂(一种或多种)	1-60%	15-45%

[0044] 表1中的每种组分都在本文中更加详细地描述。本文所指出的所有百分比是重量百分比,除非另外指出。

[0045] 1. 丙烯酸型粘合剂

[0046] 在本主题中使用的丙烯酸粘合剂典型地是溶剂型丙烯酸粘合剂,并且可以是能够粘附至哺乳类动物皮肤并且不含已知对哺乳动物引起过度刺激或毒性的成分的任何压敏

丙烯酸粘合剂。这些粘合剂典型地包括一种或多种丙烯酸酯共聚物。

[0047] 有用的丙烯酸酯共聚物可以是也可以不是自交联的,并由选自以下的至少两种单体形成:(1)丙烯酸或甲基丙烯酸的羟烷基酯,其中烷基基团包括2至4个碳原子,如2-羟乙基丙烯酸酯、2-羟乙基甲基丙烯酸酯、2-羟丙基丙烯酸酯和2-羟丙基甲基丙烯酸酯;(2)丙烯酸或甲基丙烯酸的烷基酯,其中酯的烷基基团包括4至18个碳原子,如正丁基丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯、异丙基丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯、正己基甲基丙烯酸酯和2-乙基己基丙烯酸酯;(3) $\alpha,\beta$ -不饱和一元羧酸或二元羧酸、其酸酐及其烷基或烯基酯,其中烷基基团含有1至3个碳原子,而烯基基团含有2至5个碳原子,如丙烯酸、衣康酸、马来酸、马来酸酐、烷基甲基丙烯酸酯和富马酸或马来酸的二乙酯;(4)乙烯基单体,如乙烯基乙酸酯、丙烯腈、乙烯基丙酸酯、乙烯基吡咯烷酮和苯乙烯;(5)含有选自酰氨基、氨基和环氧基的官能团的单体,例如,丙烯酰胺、N-丁基丙烯酰胺、丙烯酸或甲基丙烯酸的烷基氨基烷基和氨基烷基衍生物,如氨基-乙基丙烯酸酯、氨基乙基甲基丙烯酸酯和2-(二甲基氨基)乙基甲基丙烯酸酯、缩水甘油基甲基丙烯酸酯和缩水甘油基丙烯酸酯;(6)丙烯酸或甲基丙烯酸的烷氧基烷基酯,例如甲氧乙基丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯、丁氧乙基丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯、甲氧基丙二醇丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯以及甲氧基聚乙二醇丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯;和(7)己二醇二甲基丙烯酸酯。

[0048] 当这些共聚物可以自交联时,它们还可含有选自通常由本领域技术人员使用的的那些交联剂,例如,有机过氧化物、聚异氰酸酯、螯合物或金属如钛或铝,或金属乙酰丙酮化物,如锌、镁和铝的乙酰丙酮化物。

[0049] 这些粘合剂丙烯酸酯共聚物可在溶剂体系中表现为溶液的形式,所述溶剂体系包括单个有机溶剂或几种溶剂的混合物,其含有按重量计约25%至约55%共聚物。适合的溶剂的实例包括芳香族溶剂,如甲苯、二甲苯等。适合的脂肪族溶剂包括酯,如乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯等;酮,如甲基乙基酮、丙酮等;和脂肪族烃,如庚烷、己烷、戊烷等。

## [0050] 2. 有机硅型粘合剂

[0051] 有机硅PSA包括两种主要成分,聚合物或树胶,和粘性树脂。聚合物典型地是在聚合物链的末端上含有残余硅烷醇官能团(官能度,functionality) (SiOH)的高分子量聚二甲基硅氧烷或聚二甲基二苯基硅氧烷,或包括聚二有机硅氧烷软链段和脲封端的硬链段的嵌段共聚物。粘性树脂通常是用三甲基硅氧基(OSiMe<sub>3</sub>)封端的并且还含有若干残余硅烷醇官能团的三维硅酸盐结构。粘性树脂的实例包括来自General Electric Co.,Silicone Resins Division,Waterford,NY的SR545以及来自Shin-Etsu Silicones of America, Inc.,Torrance,CA的MQD-32-2。典型的有机硅PSA的制造被描述在美国专利2,736,721 (Dexter)中。例如,有机硅脲嵌段共聚物PSA的制造被描述在美国专利5,214,119 (Leir等人)中。

## [0052] 3. 橡胶型粘合剂

[0053] 橡胶型粘合剂的实例可包括包含固体橡胶如线性或径向A-B-A嵌段共聚物或这些A-B-A嵌段共聚物与简单A-B嵌段共聚物的混合物的那些。然而,相对于A-B-A嵌段共聚物,A-B嵌段共聚物的比例通常不应超过(总)嵌段共聚物的按重量计85%。在一个实施方式中,比例是在嵌段共聚物的按重量计约35至约85%的范围内,而在另一个实施方式中,比例是

在嵌段共聚物的按重量计约55至约75%。在一个实施方式中,使用较低的量,如嵌段共聚物的按重量计10至35%。这些嵌段共聚物可以基于苯乙烯-丁二烯、苯乙烯-异戊二烯和氢化苯乙烯-二烯共聚物如苯乙烯-丁二烯。适合的苯乙烯-二烯共聚物由线性苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯三嵌段共聚物和线性苯乙烯-异戊二烯二嵌段共聚物的掺合物例示。这样的材料可从Kraton Polymers作为KRATON®D-1161K获得,并且具有约15%的结合苯乙烯含量和17%的二嵌段含量。第二个实例是线性苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯三嵌段共聚物和线性苯乙烯-异戊二烯二嵌段共聚物的掺合物,其可从Shell Chemical作为KRATON®D-1117获得,并且其具有约17%的结合苯乙烯含量和33%的二嵌段含量。

[0054] 适合的氢化苯乙烯-二烯共聚物的实例为热塑性弹性体,其包括基于苯乙烯和乙烯-丁二烯的纯(clear)线性三嵌段和二嵌段共聚物的掺合物,该掺合物具有按质量计14%的结合苯乙烯。这样的材料可从Shell Chemical Company作为KRATON®G-1657商业获得。另一个实例是来自Shell Chemical Company的KRATON®G-1652,其是由基于苯乙烯和乙烯-丁二烯S-E/B-S的纯线性三嵌段共聚物构成的热塑性弹性体,其具有按重量计约30%的结合苯乙烯。还适合的是其中存在化学饱和嵌段和化学不饱和嵌段的组合的聚合物。例如,由两个聚异戊二烯链组成的分支共聚物衔接至苯乙烯/乙烯-丁二烯/苯乙烯三嵌段共聚物的橡胶中间嵌段。例如,这样的材料可从Shell Chemical Company获得,其具有按重量计18%的苯乙烯含量,和36%的异戊二烯含量以及46%的乙烯-丁二烯含量。另外,通常被称为SBR橡胶的丁二烯和苯乙烯的低苯乙烯合成共聚物可以用作固体橡胶。

[0055] 在一个实施方式中,可将液体橡胶添加至粘合剂材料,以调整或控制粘合性或其它特性。在本主题的该实施方式中有用的液体橡胶包括合成的液体异戊二烯橡胶、解聚天然橡胶、各种官能团封端的合成液体异戊二烯-苯乙烯橡胶和液体异戊二烯橡胶、液体异戊二烯-苯乙烯共聚物、液体异戊二烯-丁二烯共聚物、液体丁二烯-苯乙烯共聚物和这些材料的氢化变型,如液体乙烯-丙烯-苯乙烯。这些液体橡胶通常与固体橡胶相容。典型地,液体橡胶的分子量为25,000至50,000,玻璃化转变温度为小于-50°C,且在38°C下的粘度为50至10,000Pas。苯乙烯含量为约13%且异戊二烯含量为约87%、玻璃化转变为约-60°C、在50°C下熔体粘度为约240Pas,并且可从Shell Chemical Company作为LIR310商业获得的苯乙烯和异戊二烯的嵌段共聚物特别适用于本主题的实践。在一个实施方式中,在粘合剂材料内,固体橡胶与液体橡胶的重量比是在约100:1至约1:2的范围内,并且为了得到所期望的粘合性和粘着性程度而改变。

[0056] 在一个实施方式中,固体橡胶与液体橡胶的重量比是在约50:1至约5:1的范围内,而在另一个实施方式中,为约20:1至约10:1。

[0057] 任选地,还可将弹性体聚合物如丁基橡胶或高分子量聚异丁烯掺入到粘合剂材料中。任选的丁基橡胶可以200,000至600,000的粘度平均分子量范围使用,并且由可从Exxon Chemical获得的等级Butyl 065或Butyl 077例示。任选的高分子量聚异丁烯可以800,000至2,500,000的粘度平均分子量范围使用,并且由可从Exxon Chemical获得的VISTANEX®MM系列产品例示,对于任选的高分子量聚异丁烯,MM L-80等级为优选等级。如本文所述掺合的任选高分子量橡胶可以以适于修饰最终制剂的各种性质的量添加,并且可以是粘合剂材料总重量的约0%至约50%,并且在一个实施方式中为粘合剂材料总重量的约0.5%至约25%,并且在一个实施方式中为粘合剂材料总重量的约5%至约10%。任选

的低分子量聚异丁烯和/或矿物油可以以粘合剂材料重量的0%至约20%添加,并且在一个实施方式中为粘合剂材料总重量的约0.5%至约10%,并且在一个实施方式中为粘合剂材料总重量的约0.5%至约5%。

#### [0058] 4. 聚氨酯型粘合剂

[0059] 另一个有用类型的PSA可以包括聚氨酯。聚氨酯可通过将聚异氰酸酯与多元醇反应而产生。如本文所述的,聚异氰酸酯是具有两个或更多个异氰酸酯官能团的分子,而多元醇是具有两个或更多个羟基官能团的分子。反应产物是含有氨酯键的聚合物。官能团可以是烷、酯、醚以及其它组分。

[0060] 异氰酸酯可以划分为芳香族类,如二苯基甲烷二异氰酸酯(MDI)或甲苯二异氰酸酯(TDI);或脂肪族类,如六亚甲基二异氰酸酯(HDI)或异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)。聚合异氰酸酯的实例是聚合二苯基甲烷二异氰酸酯,其是平均官能度为2.7的具有二-、三-和四-或更多异氰酸酯基团的分子的掺合物。异氰酸酯可以通过将它们与多元醇部分地反应而进一步修饰,以形成预聚物。当异氰酸酯与羟基基团的化学计量比大于2:1时形成准预聚物。当化学计量比等于2:1时形成真预聚物。异氰酸酯的重要特性包括分子骨架、%NCO含量、官能度和粘度。

[0061] 多元醇不同于短链或低分子量乙二醇扩链剂和交联剂,如乙二醇(EG)、1,4-丁二醇(BDO)、二甘醇(DEG)、丙三醇以及三羟甲基丙烷(TMP)。多元醇是通过将环氧丙烷(PO)、环氧乙烷(EO)碱催化加成到含有羟基或胺的引发剂上,或通过二酸(如己二酸)与二醇(如乙二醇或二丙二醇(DPG))的聚酯化而形成。对引发剂、扩链剂以及多元醇分子量的选择对其物理状态和聚氨酯聚合物的物理性质影响很大。多元醇的重要特性包括分子骨架、引发剂、分子量、%伯羟基基团、官能度和粘度。适合的聚氨酯粘合剂的实例包括在美国专利7,160,976(Luhmann等人);6,642,304(Hansen等人);和6,518,359(Clemens等人)中描述的那些。

#### [0062] 5. 其它剂

[0063] 粘合剂组合物中可以包括诸多添加剂材料。可将填充剂、增粘剂、抗氧化剂、稳定剂等添加至配制粘合剂。进一步,不影响粘合剂基本性质的药物活性组分如抗炎剂、止痛剂、麻醉剂或其它药学上可接受的化合物可以以药学有效量包括在粘合剂层中。各种药物活性剂(一种或多种),如炎性剂、止痛剂、麻醉剂及其组合,可以包括在粘合剂组合物中。

#### [0064] 抗微生物剂

[0065] 如本文所使用的,术语“抗微生物”和“抑制微生物生长”描述了对细菌、酵母、真菌和藻类的杀伤以及对其生长的抑制或控制。抗微生物功效的增强是指增加杀伤率和/或减少实现抗微生物控制必需的抗微生物剂的量。术语“抗微生物粘合剂”意思是这样的粘合剂,其在接触后抑制或降低微生物生长多于2个对数,在本主题的某些变型中,在24小时后多于2个对数,并且在本主题的具体变型中,在抗微生物剂(一种或多种)的使用浓度为0.01%至15%下多于2个对数持续7天时期。在本主题的某些变型中,粘合剂组合物在3天后抑制或降低微生物生长多于3个对数,并且在本主题的具体变型中,在一种或多种抗微生物剂的使用浓度为0.01%至15%下多于3个对数持续7天时期。术语“抗微生物粘合剂”还指的是抑制或降低微生物生长多于3个对数,更具体地多于3.5个对数,并且更具体地多于6个对数持续所指出时期的所指出粘合剂。在本主题的具体变型中,粘合剂组合物抑制或降低微生物生长如耐万古霉素粪肠球菌(VRE)多于3.5个对数,并且更具体地在一种或多种抗微生物

物剂的使用浓度为0.01%至15%下在6小时后多于5个对数。在某些实施方式中,抗微生物剂(一种或多种)在0.5%至5%浓度范围内存在于粘合剂组合物中。

[0066] 抗微生物剂的非限制性实例包括二碘代甲基对甲苯基砒(DIMITS, Amical®)、邻苯基苯酚(OPP)、吡啶硫酮钠(NaPT)、吡啶硫酮锌(ZPT)、3-碘代-2-丙炔基氨甲酸丁酯(IPBC)、2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮(MIT)、1,2-苯并异噻唑啉-3-酮(BIT)、2-正辛基-4-异噻唑啉-3-酮(OIT)、1-(3-氯烯丙基)-3,5,7-三氮杂-1-氮鎓金刚烷氯化物(CTAC, Dowicil 200)、2-(4-噻唑基)-苯并咪唑(TBZ, 噻苯咪唑)、 $\beta$ -溴- $\beta$ -硝基苯乙烯(BNS)、2,4,4'-三氯-2-羟基苯基醚(三氯生)、氯二甲苯酚(PCMX)、氯甲酚(PCMC)、对叔戊基苯酚(PTAP)、N-(4-氯苯基)-N'-(3,4-二氯苯基)-脲(三氯卡班)、对羟基苯甲酸酯(parabens)及其混合物。优选的抗微生物剂的部分清单为DIMITS、OPP、NaPT、ZPT、IPBC、BIT、OIT、TBZ、BNS、2,4,4'-三氯-2-羟基苯基醚、氯二甲苯酚、氯甲酚、PTAP、N-(4-氯苯基)-N'-(3,4-二氯苯基)-脲及其混合物。如在本文中更加详细描述,在某些实施方式中,抗微生物剂是二-双胍盐,并且具体地为洗必泰或其盐。

[0067] 非挥发的水溶性抗微生物剂包括天然组分,所述天然组分包括植物化合物如芦荟、酸如茴香酸、羧基酸如乳酸、多肽如N-椰油基-L-精氨酸乙醚DL-吡咯烷酮羧酸盐CAE、酶如乳过氧化物酶、多糖如壳聚糖以及蛋白质如离子型溶葡萄球菌素;合成组分,包括金属盐如乙酸铜和磺胺嘧啶银、苯酚衍生物如苯氧乙醇、含硫化合物如醋酸磺胺米隆、表面活性剂如壬苯聚醇-9、氨基糖苷如链霉素、碘络合物如聚维酮碘、含氢溶剂如苯甲醇、烷基胍如盐酸十二烷基胍(DGH)、阴离子聚合物如聚苯乙烯磺酸盐、阳离子聚合物如聚三甲氧基硅烷基丙基二甲基十八烷基氯化铵(AEM 5700™)和含阳离子氮的有机化合物如二-双胍盐以及季铵盐如作为聚季铵盐-1可获得的聚[(二甲基亚氨基)-2-丁烯-1,4-氯化物]和[4-三(2-羟乙基)铵基]-2-丁烯基-w-[三(2-羟乙基)铵基]二氯化物。在某些实施方式中,考虑除本文指出的金属盐以外可以使用其它具有抗微生物金属离子的金属盐,例如汞,而且还可使用具有抗微生物性质的非金属离子。可用作抗微生物剂的其它季铵化合物的附加实例包括但不限于Cetremide、溴化度米芬、聚合季铵盐(polymeric quaternaries)以及碘载体(iodophores),如聚维酮碘。

[0068] 二-双胍盐包括六亚甲基双胍盐酸化物(可作为Vantocil IB®获得)、聚六亚甲基双胍盐酸化物(也称为PHMB,可作为Cosmocil CQ®获得)、二-双胍烷烃及其混合物。优选的二-双胍盐是通常被称为洗必泰盐的1,1'-六亚甲基二(5-(对氯苯基)双胍盐。此形式包括双乙酸洗必泰、双盐酸洗必泰、双氨基苯磷酸洗必泰(chlorhexidine diphosphanilate)或双葡萄糖酸洗必泰,主要差别在于其在各种溶剂中的溶解度概况及其应用。根据本主题最优选的洗必泰盐是双葡萄糖酸洗必泰,即葡萄糖酸洗必泰(CHG)。CHG可以以总固体的按重量计约0.01%、更具体地0.5%至约85%、更优选地总固体的按重量计约1.0%至约75.0%、最优选地总固体的按重量计约1.0%至约10.0%范围的量存在。在某些实施方式中,基于粘合剂组合物的总重量抗微生物剂的3.0%的比例已被发现是有用的。将理解,CHG可以以大于或小于这些指出浓度中的任何一个的浓度存在。

[0069] 在本主题的一个变型中,粘合剂组合物表现出对广谱微生物的抗微生物功效。“广谱”没有限制地指革兰氏阳性细菌,如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*),和革兰氏阴性细菌如大肠杆菌(*Escherichia coli*)和铜绿

假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*), 以及临床分离物, 如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) (MRSA) 和耐万古霉素屎肠球菌 (*vancomycin-resistant Enterococcus faecium*) (VRE)。所指出的细菌典型地可以在医院环境中见到。本主题涉及的其它微生物的另外的非限制性实例包括金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、白色念珠菌 (*Candida albicans*)、巴西曲霉 (*Aspergillus brasiliensis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 和表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermis*)。

[0070] 通常地, 粘合剂组合物可以使用约0.01%至约15%浓度的一种或多种抗微生物剂。更具体地, 在本主题的某些变型中, 以0.1%至15%范围的浓度使用抗微生物剂(一种或多种)。例如, 典型的浓度包括1%、3%和5%。还考虑使用小于1%、3%或5%的抗微生物剂浓度或其它水平。然而, 将理解, 本主题包括使用小于0.01%和大于15%的浓度。

[0071] 吸湿剂

[0072] 在本主题的某些变型中, 粘合剂组合物还任选地包括一种或多种吸湿剂。诸多吸湿剂被考虑。典型地, 在许多实施方式中, 吸湿剂包括水胶体和/或超吸收性聚合物。

[0073] 1. 水胶体

[0074] 粘合剂组合物可包括一种或多种水胶体。水胶体使最终组合物能够粘附至潮湿的体表面。该现象被称为“湿粘性”。也可存在一种或多种水可膨胀的水胶体。水胶体可以是线性的或交联的。适合的水胶体包括合成水胶体, 如羧甲基纤维素钠, 和天然产物, 如凝胶、果胶、瓜尔胶、刺槐豆胶、黄耆胶、刺梧桐树胶、淀粉、阿拉伯树胶、藻酸及其钠盐和/或钙盐。其它合成水胶体——如聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙烯酸、聚羟基烷基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、高分子量聚乙二醇以及聚丙二醇——是有用的。其它水胶体包括交联的或结晶的羧甲基纤维素钠、交联的葡聚糖、淀粉-丙烯腈接枝共聚物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和羧基乙酸淀粉钠。

[0075] 水胶体典型地是颗粒的形式, 并且例如可具有约1微米( $\mu\text{m}$ )至约400( $\mu\text{m}$ )的平均粒径。典型地, 颗粒的平均粒径为约20 $\mu\text{m}$ 至约200 $\mu\text{m}$ , 且更具体地为20 $\mu\text{m}$ 至150 $\mu\text{m}$ 。在一个实施方式中, 颗粒的粒径小于150 $\mu\text{m}$ 或小于100 $\mu\text{m}$ 。

[0076] 在一个实施方式中, 粘合剂包括按重量计约10%至约80%的一种或多种水胶体。在某些变型中, 水胶体可构成约30%至约60%的粘合剂重量。

[0077] 2. 超吸收性聚合物

[0078] 在粘合剂组合物中有用的超吸收性聚合物(SAP)包括能够吸收大量液体如水、体液(例如, 尿液、血液)等的水可膨胀的、水凝胶形成吸收性聚合物。此外, SAP能够在适度压力下保留这种吸收的流体。典型地, SAP吸收许多倍其自身重量的水, 例如至少50倍, 具体地至少100倍, 并且更具体地至少150倍其重量的水。此外, 在负载和高盐流体吸收容量下, SAP表现出良好的盐流体吸收。典型地, SAP吸收至少10倍, 具体地至少30倍, 并且更具体地至少50倍其重量的盐流体。尽管SAP能够吸收许多倍其自身重量的水和/或盐水, 但它并不溶于这些流体。

[0079] SAP吸收水和/或盐流体的能力与存在于SAP中的交联度有关。增加交联度即增加了在负载下SAP的总流体容纳能力。交联度通常被优化以得到吸收的速度和量被优化的组合物。某些SAP至少有10%, 更具体地约10%至约50%, 且更具体地约20%至40%是交联的。

适合的SAP的实例包括交联并聚合的 $\alpha, \beta$ -乙炔不饱和单酸和二羧酸,以及例如包括丙烯酸、甲基丙烯酸、巴豆酸、马来酸/酐、衣康酸、富马酸及其组合的酐单体。

[0080] 在本主题中有用的超吸收性聚合物包括,例如交联丙烯酸酯聚合物、乙烯醇-丙烯酸酯共聚物的交联产物、用马来酸酐接枝的聚乙烯醇的交联产物、丙烯酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物的交联产物、甲基丙烯酸酯-乙烯基乙酸酯共聚物的交联皂化产物、淀粉丙烯酸酯接枝共聚物的交联产物、淀粉丙烯腈接枝共聚物的交联皂化产物、羧甲基纤维素聚合物的交联产物和异丁烯-马来酸酐共聚物的交联产物及其组合。

[0081] 超吸收性聚合物(一种或多种)通常是颗粒的形式且通常为球形,并且平均粒径为约1微米( $\mu\text{m}$ )至约400 $\mu\text{m}$ 。具体地,颗粒的平均粒径为约20 $\mu\text{m}$ 至约200 $\mu\text{m}$ ,且更具体地为20 $\mu\text{m}$ 至150 $\mu\text{m}$ 。在一个实施方式中,颗粒的粒径小于150 $\mu\text{m}$ 或小于100 $\mu\text{m}$ 。有用的在商业上可得的高吸收性颗粒包括,例如,根据AQUA KEEP系列交易名称从Sumitomo Seika Chemicals Co.有限公司(日本)可得的聚丙烯酸钠高吸收性颗粒,其包括,例如,根据交易名称AQUA KEEP 10SH-NF可得的平均粒径为约20 $\mu\text{m}$ 至约30 $\mu\text{m}$ 的颗粒、根据交易名称AQUA KEEP 10SH-P可得的平均粒径为200 $\mu\text{m}$ 至300 $\mu\text{m}$ 的颗粒、根据交易名称AQUA KEEP SA60可得的平均粒径为320 $\mu\text{m}$ 至370 $\mu\text{m}$ 的颗粒、根据交易名称AQUA KEEP SA60SX、SA55SX $\pi$ 和SA 60SL II可得的平均粒径为350 $\mu\text{m}$ 至390的颗粒,以及根据交易名称AQUA KEEP SA60N TYPE II可得的平均粒径为250 $\mu\text{m}$ 至350 $\mu\text{m}$ 的颗粒。同样可得的高吸收性材料是来自BASF, Ludwigshafen, Germany的Luquasorb 1010和Luquasorb 1030。

[0082] 在一个实施方式中,粘合剂含有按重量计约10%至按重量计约80%的超吸收聚合物。在另一个实施方式中,粘合剂含有按重量计约30%至约60%的超吸收聚合物。

### [0083] 3. 崩解剂

[0084] 本主题的粘合剂还包括一种或多种崩解剂。

[0085] 崩解剂是添加至组合物以促进组合物在水环境中分裂或分解成更小片段,从而增加可利用表面积并促进一种或多种包含在组合物中的活性剂或物质的更快释放的剂。

[0086] 有以下三种影响组合物崩解的主要机理和因素。崩解可以由于膨胀、多孔性和/或毛细管作用、和/或变形而发生。

[0087] 尽管不是所有的有效崩解剂都与水接触膨胀,但膨胀被认为是这样一种机理,其中某种崩解剂诸如淀粉赋予崩解效果。通过与水接触膨胀,克服了组合物中其它成分的粘合性,从而引起组合物分裂、分离或以其它方式分开。

[0088] 不膨胀的有效崩解剂被认为是通过多孔性和毛细管作用而赋予其崩解作用。组合物多孔性为流体渗透到组合物中提供通道。在某些系统中,崩解剂颗粒(具有低凝聚性和压缩性)自身起到了增强多孔性并提供这些进入到组合物中的通道的作用。通过毛细管作用将液体吸入或“虹吸”到这些通道中,并使引起组合物分解的颗粒间键断裂。

[0089] 相信没有单一的机理对大多数崩解剂的作用负责。反而,更可能是这些主要机理之间相互关系的结果。

[0090] 诸多崩解剂可以用于本主题组合物。这种崩解剂的非限制性实例包括淀粉,如玉米淀粉、马铃薯淀粉和其改性淀粉;增甜剂;粘土,如皂土;微晶纤维素;藻酸盐;和树胶,如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆、刺梧桐树、果胶和黄蓍。还可以使用这些和/或与其它崩解剂的组合。其它崩解剂包括但不限于无机物质,如先前指出的皂土以及盐、乙酸盐、碱金属碳酸盐/碳

酸氢盐,和柠檬酸加合物。除先前指出的有机化合物如淀粉和改性淀粉之外,还可以使用淀粉分解产物。其它崩解剂的附加非限制性实例包括纤维素、纤维素醚如甲基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素;聚(甲基)丙烯酸酯;聚乙烯基吡咯烷酮和交联聚乙烯基吡咯烷酮;凝胶;和果胶。如先前指出的,可以使用这些试剂中的任何一种组合。

[0091] 崩解剂可以是凝胶体或非凝胶体。在优选实施方式中,崩解剂是非凝胶体。在具体实施方式中,微晶纤维素是添加至组合物的非凝胶崩解剂中的至少一种。

[0092] 将理解,本主题不限于这些具体崩解剂中的任何一种。

[0093] 可以以有效赋予前述的崩解剂性质中的至少一种的量包括崩解剂。如表1中指出的,以约1%至约60%、并且更具体地20%至40%的范围内的重量百分比将崩解剂(一种或多种)并入粘合剂组合物中。通常地,崩解剂(一种或多种)均匀地分散在组合物中。然而,本主题包括使用非均匀分散的崩解剂(一种或多种)。例如,对于某些应用而言,沿着或临近粘合剂层的表面提供相对高浓度的崩解剂(一种或多种)以及在与粘合剂的接触面间隔的其它区域内提供低浓度的崩解剂(一种或多种)可能是有利的。在层内如跨越层厚度具有崩解剂的浓度梯度的粘合剂层也包括在本主题中。

[0094] 粘合剂组合物的特性

[0095] 除表现出先前指出的抗微生物性质之外,在本主题的具体实施方式中,粘合剂组合物还表现出相对高的流体处理特性或能力。相对高的流体处理能力的特性以如下一种或多种方式表现出。

[0096] 在一个方面中,本主题粘合剂组合物的相对高的流体处理能力是由表现出至少约 $5\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时静态吸附的组合物表示。在本主题的某些变型中,粘合剂组合物表现出至少 $10\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时;至少 $25\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时;至少 $50\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时;至少 $75\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时;并且在某些实施方式中至少 $100\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时的静态吸附。以“测试方法”在本文中提供测定静态吸附的描述。

[0097] 在另一方面中,粘合剂组合物的相对高的流体处理特性是由其湿气渗透率(MVTR)表示。通常地,本主题粘合剂组合物的MVTR为至少 $400\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时。在本主题的某些实施方式中,粘合剂组合物表现出至少 $600\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时;至少 $800\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时;至少 $1000\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时;至少 $1200\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时;并且在某些变型中,大于 $1500\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时的MVTR值。以“测试方法”在本文中提供测定静态吸附的描述。

[0098] 在本主题的某些变型中,粘合剂组合物表现出至少 $25\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时的静态吸附和至少 $400\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时的MVTR值。

[0099] 许多粘合剂组合物还表现出粘合剂特性的具体类型和/或等级,如与聚乙烯上的剥离(或“PE上的剥离”)和/或环形快粘有关的具体值。“PE上的剥离”特性是通过粘合剂层实现的附着力水平的指示。在本文中提供对测量PE上的剥离过程的详细描述。本主题的粘合剂组合物的某些变型表现出至少0.5N/英寸,具体地至少1.0N/英寸,并且更具体地至少2.0N/英寸的PE上的剥离值。

[0100] 环形快粘特性是通过粘合剂层实现的附着力水平另一个指示。在本文中提供对测量环形快粘的过程的详细描述。本主题的粘合剂组合物的某些变型表现出至少1.0N/英寸,具体地至少1.5N/英寸,并且更具体地至少2.0N/英寸的环形快粘值。

[0101] 许多粘合剂组合物还表现出稳定性的具体类型和/或等级。已知,洗必泰可以随着

时间,具体地在暴露于与典型的环境条件有关的温度和湿度水平或与人体有关的那些的情况下降解。与CHG降解相关的不期望现象是,可以产生对氯苯胺(PCA)(也称为4-氯苯胺)。PCA是一种有机氯化物并且通常是与医用产品一起使用或在医药应用中所不希望的。

[0102] 根据本主题,已经发现,当如本文所述的并入粘合剂组合物中时,洗必泰表现出显著的稳定性,并且如果发生降解,则可产生的任何PCA都是在相对低的浓度或量和/或在延长后的相对长的时期。具体地,在暴露于至少40°C并且在某些实施方式中50°C的温度;以及暴露于75%的相对湿度持续6个月时期后;如本文所述的且包括CHG的粘合剂组合物并不包含多于5.0%(基于CHG的初始重量的百分比重量)的PCA。在具体实施方式中,粘合剂组合物表现出该指出的稳定性,并且如果含有对氯苯胺,则其的浓度小于1.0%;更具体地小于0.5%,更具体地小于0.25%,并且在某些描述中小于0.15%。在某些变型中,在暴露于所指出的温度和/或湿度后,粘合剂将不含PCA。这些显著的稳定特性使粘合剂组合物能够用于许多应用、制品中,并且由于相对长的粘合剂组合物的保质期而还能够被储存。

[0103] 在某些变型中,粘合剂在本文指出的使用浓度下在6小时接触后通过抑制微生物生长多于2个对数,更具体地多于3个对数,更具体地多于3.5个对数,更具体地多于4对数,并且更具体地多于5个对数表现出抗微生物作用。

[0104] 本主题的粘合剂组合物可以作为涂层应用在粘合剂和医用制品领域中已知的诸多技术中。粘合剂涂层或层可以是连续的、不连续的、均匀的、不均匀的或有图案的。典型地,可以使用约10g/m<sup>2</sup>至约500g/m<sup>2</sup>的涂布重量,最典型的为100g/m<sup>2</sup>。在本主题的某些变型中,在小于或等于50g/m<sup>2</sup>的涂布重量下使用粘合剂组合物。

[0105] 医用制品

[0106] 本文所述的粘合剂组合物可以与诸多医用制品结合使用。这种制品的非限制性实例包括伤口敷料、切割膜、外科敷料、医用胶带、透气胶带、外科胶带、传感器、电极、造口术器具或相关组件,如密封环、导管、连接器配件、导管集线器、导管接头、流体输送管、电线和电缆、负压创伤治疗(NPWT)组件、外科引流管、伤口引流组分、IV部位敷料,如外周IV敷料、假体、胃袋、口腔贴片、皮肤贴片、牙托、假发、绷带、尿布、医用垫,例如吸脂术垫、卫生垫、玉米和角质垫、脚趾缓冲垫,以及用于保护和缓冲管位置如气管切开术管的衬垫。医用制品包括涂覆本主题粘合剂组合物的一种或多种面、区域和/或表面。在制品上形成粘合剂的层、涂层或其它区域使制品能够粘附至宽范围的表面,包括皮肤。将理解的是,本主题不限于这些制品任何一种。相反,除本文指出的那些本主题包括粘合剂组合物与其它制品的使用。医用制品还可包括覆盖粘合剂层或涂层的一个或多个层如离型衬。

[0107] 方法

[0108] 本主题还提供能够使用涂覆至生物皮肤持续长时期,例如至少1天,且在某些描述中至少3天,并且在还有其它变型中至少7天的粘合剂组合物的方法。该方法涉及将一种或多种抗微生物剂并且还任选地包括一种或多种吸湿剂以本文指出的比例并入如本文所述的粘合剂中。然后,所得粘合剂组合物可以用作将制品粘附至皮肤或其它表面的接触皮肤的粘合剂。

[0109] 本主题还提供通过将崩解剂(一种或多种)并入组合物中增强从粘合剂组合物释放一种或多种抗微生物剂和/或其它剂的方法。然后,所得粘合剂组合物可以用作将制品粘附至皮肤或其它表面的接触皮肤的粘合剂。

[0110] 其它方面

[0111] 除了和/或代替先前所指出的、与粘合剂的稳定性以及缺少任何显著的CHG降解为PCA有关的性质,本主题还提供表现出具体的性质组合的粘合剂组合物。例如,本主题的各种代表性实施方式如下。

[0112] 在一个实施方式中,本主题提供包括至少一种抗微生物剂的抗微生物粘合剂组合物。该粘合剂组合物在接触后抑制微生物生长多于2个对数,并且该粘合剂组合物表现出至少约 $10\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时的静态吸附。

[0113] 在另一个实施方式中,本主题提供抗微生物压敏粘合剂组合物,其包括溶剂型丙烯酸粘合剂组分和至少一种分散在粘合剂组分中的抗微生物剂。该粘合剂组合物在接触后抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素屎肠球菌(VRE)中的至少一种的生长多于2个对数,并且该粘合剂组合物表现出至少约 $10\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时的静态吸附。

[0114] 在又一个实施方式中,本主题提供限定至少一个区域的医用制品,其具有布置在该至少一个区域中的抗微生物粘合剂组合物。该抗微生物组合物包括至少一种抗微生物剂。粘合剂组合物在接触后抑制微生物生长多于2个对数。粘合剂组合物表现出至少约 $10\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时的静态吸附。

[0115] 在仍另一实施方式中,本主题提供将医用制品固定至生物皮肤并同时在固定区域中抑制微生物生长的方法。该方法包括提供包含至少一种抗微生物剂的抗微生物粘合剂组合物。该粘合剂组合物在接触后抑制微生物生长多于2个对数,并且该粘合剂组合物表现出至少约 $10\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时的静态吸附。该方法还包括将粘合剂组合物涂覆至医用制品的区域。并且,方法另外包括通过使涂覆至医用制品的粘合剂组合物与生物皮肤接触而将医用制品固定至生物皮肤。

[0116] 在另一个实施方式中,本主题提供包括洗必泰的抗微生物粘合剂组合物。当以 $10\text{gsm}$ 至 $300\text{gsm}$ 范围内的涂布重量将粘合剂涂覆至基底时,对于包括大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、白色念珠菌、巴西曲霉、屎肠球菌、耐万古霉素屎肠球菌(VRE)和表皮葡萄球菌的许多微生物,所得的粘合剂层表现出至少 $0.5\text{mm}$ 的抑制区。

[0117] 在仍另一实施方式中,本主题提供包括洗必泰的抗微生物压敏粘合剂。粘合剂表现出至少 $0.5\text{N}/\text{英寸}$ 的聚乙烯上的剥离(“PE上的剥离”),并且在接触后还抑制诸多微生物的生长多于2个对数。

[0118] 在另一个实施方式中,本主题提供包括洗必泰的抗微生物压敏粘合剂,其表现出大于 $1\text{N}/\text{英寸}$ 的环形快粘,并且在接触后抑制诸多微生物的生长多于2个对数。

[0119] 在另一个实施方式中,本主题提供包括洗必泰的抗微生物压敏粘合剂,其在 $40^\circ\text{C}$ 和75%的相对湿度6个月后并不包含多于5.0% (基于洗必泰的最初量的百分比重量),更具体地小于1.0%,更具体地小于0.5%,更具体地小于0.25%,并且更具体地小于0.15%的对氯苯胺。

[0120] 在仍另一个实施方式中,本主题提供包括洗必泰的抗微生物粘合剂,其在接触并在7天周期内抑制诸多微生物的生长多于2个对数。

[0121] 在另一个实施方式中,本主题提供包括葡萄糖酸洗必泰的抗微生物粘合剂组合物,其表现出抗微生物功效,并且在 $40^\circ\text{C}$ 下和在某些变型中在 $50^\circ\text{C}$ 且75%的相对湿度下老化后是稳定的。在所指出的老化后,粘合剂组合物在接触后并在7天期内抑制诸多微生物的

生长多于2个对数。具体地,甚至在40℃或50℃和75%相对湿度下老化后,粘合剂组合物在接触后并在7天期内抑制诸多微生物的生长多于2个对数。

[0122] 在仍另一个实施方式中,本主题提供抗微生物粘合剂组合物,其在整个7天接触期内表现出0级细胞毒性以及多于2个对数减少。

[0123] 在另一个实施方式中,本主题提供包括洗必泰和/或葡萄糖酸洗必泰的抗微生物粘合剂组合物,其表现出0级细胞毒性以及相对高的稳定性,以便在暴露于40℃的温度且在某些变型中在50℃下6个月时期,组合物不含对氯苯胺,或如果对氯苯胺存在于组合物中,基于洗必泰或葡萄糖酸洗必泰的初始重量,对氯苯胺的浓度小于按重量计5.0%,基于百分比重量。在具体实施方式中,粘合剂组合物表现出所指出的稳定性,并且如果含有对氯苯胺,则其浓度小于1.0%;更具体地小于0.5%,更具体地小于0.25%,并且在某些变型中小于0.15%。

[0124] 在又一个实施方式中,本主题提供抗微生物粘合剂组合物,其表现出0级细胞毒性和至少0.5mm的抑制区。

[0125] 在又一个实施方式中,本主题提供包括洗必泰的抗微生物粘合剂组合物,其表现出以下特性:(i)粘合剂组合物在整个7天接触时期抑制微生物生长多于2个对数,和(ii)粘合剂组合物表现出0级细胞毒性。

[0126] 而且,在又一个实施方式中,本主题提供包括洗必泰的抗微生物粘合剂组合物,其表现出以下特性。在暴露于40℃的温度且在某些变型中在50℃和75%的相对湿度下6个月时期,基于对至少一种并且在某些实施方式中对所有以下微生物的初始抗微生物功效:大肠杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、白色念珠菌和耐万古霉素屎肠球菌(VRE),粘合剂组合物表现出抗微生物功效小于20%的对数减少。

[0127] 在另一个实施方式中,本主题提供包括葡萄糖酸洗必泰的抗微生物粘合剂组合物,其在整个7天接触期抑制微生物生长多于2个对数,并且在暴露于40℃的温度且在某些变型中在50℃和75%相对湿度下6个月时期,粘合剂组合物表现出0级细胞毒性。

[0128] 测试方法

[0129] 在本文中描述了进一步说明本主题的方面和特征的各种评价。对在评价中参考或使用的测量以及测试程序的描述如下。

[0130] 1. 流体处理能力

[0131] 流体处理能力是对粘合剂组合物吸收湿气并将这种湿气蒸发至环境的组合能力的测量。该测量是通过将切成Paddington杯子尺寸的粘合剂样品层压在具有橡胶环的一侧的杯子而进行。将圆形密封环放置在杯子的样品上,并固定螺栓。杯子称重(W1)。然后将杯子颠倒过来并装满20ml的NaCl溶液(去离子水中的0.9%wt)。将金属密封板固定至杯子的上侧。装满的杯子称重(W2)。将杯子样品侧朝下放置在37℃下的烘箱中24小时。24小时后,将杯子从烘箱中移出,并使其冷却至室温30分钟。然后杯子称重(W3)。移除金属密封板并将杯子排空。使杯子在组织上静置15分钟以去除NaCl溶液,然后称重(W4)。测试条件为23℃(±2°)和50%(±2%)相对湿度。湿气渗透率(MVTR)等于(W2-W3)×1000。静态吸附等于(W4-W1)×1000。如下测定以g/10cm<sup>2</sup>/24小时计的流体处理能力(FHC):

[0132]  $FHC = (W2 - W3) + (W4 - W1)$

[0133] 该流体处理能力测试被描述在欧洲标准EN13726中。

## [0134] 2. 抗微生物功效

[0135] 通过以下测试方法对抗微生物功效进行评价。将粘合剂无菌地切成3cm×3cm的方块。细菌在32.5℃+/-2.5℃下用TSA生长18至24小时,然后用10%TSB收获以实现 $1.0 \times 10^7$ cfu/ml至 $5.0 \times 10^7$ cfu/ml之间的最终浓度。在100级生物安全柜下,将3cm×3cm粘合剂膜接种以150μl制备的挑战微生物,以实现样品的 $1.0 \times 10^6$ 至 $5.0 \times 10^6$ cfu接种体。用2cm×2cm无菌膜覆盖接种的样品,以确保接种体与粘合剂紧密接触,并且接种体不扩散到测试样品边缘以外。将接种的测试样品保持在37℃+/-1℃和75%RH+/-5%。对安慰剂(除不包含CHG外与含CHG的粘合剂相同的粘合剂)进行相同的程序。

[0136] 在确定的接触时间下,将安慰剂和接种(innoculated)的样品放置在100ml的D/E中和液体培养基中并经超声处理10分钟。对回收的微生物的计数通过如下倾注平板法进行:

[0137] 用TSA铺板10ml整分试样( $10^{-1}$ 稀释)

[0138] 用TSA铺板1ml整分试样( $10^{-2}$ 稀释)

[0139] 用TSA铺板0.1ml整分试样( $10^{-3}$ 稀释)

[0140] 用TSA铺板10μl整分试样( $10^{-4}$ 稀释)

[0141] 用TSA铺板1μl整分试样( $10^{-5}$ 稀释)

[0142]  $\text{Log}_{10}$ 减少 = 在接触时间下来自安慰剂的 $\text{Log}_{10}$ cfu - 在接触时间下来自测试样品的 $\text{Log}_{10}$ cfu

## [0143] 抑制测试区

[0144] 如本文所述的抑制测试区通过制备细菌培养物而进行。培养物在32.5℃+/-2.5℃下用胰酪胨大豆琼脂(TSA)培养18至24小时,然后用0.85%生理盐水收获以实现集落形成单位(cfu)浓度在 $1.0 \times 10^8$ cfu/ml至 $5.0 \times 10^8$ cfu/ml范围内的微生物悬浮液。

[0145] 对感兴趣的挑战微生物悬浮液的计数通过十倍连续稀释无菌0.85生理盐水中的悬浮液而进行。来自每个稀释的2×1.0ml整分试样铺板在TSA上。计算在每个板上的集落形成单位(cfu)的数目并确定平均CFU/ml,其表示挑战微生物的浓度。

[0146] 以1:1000的比率稀释挑战微生物的浓度。在稀释后,使用无菌棉将稀释的溶液涂覆至TSA再生板。涂覆0.1ml的挑战微生物的稀释溶液通过在水平方向和垂直方向上对TSA板的表面划线进行。

[0147] 获得或形成待评价的含有粘合剂组合物的圆盘形或圆形样品。圆盘的直径为8mm。将粘合剂圆盘样品定位于TSA再生板的中心。粘合力接触TSA板的表面。在30℃至35℃范围的温度下将再生板(一个或多个)和粘合剂样品温育24小时。在检查后,测量无细菌(或感兴趣的微生物)的区域的直径。这是本文所指的“抑制区”。

## [0148] 4. 细胞毒性

[0149] 对细胞毒性如下进行评价。在10cm<sup>2</sup>孔中温育L-929小鼠成纤维细胞,以获得细胞的亚汇合(sub-confluent)单层。在每个孔中用2ml琼脂糖代替生长培养基。将以正方形制备的测试制品放置在固化的琼脂糖表面上。将孔温育24小时,然后在显微镜下观察。基于以下表2中的标准对细胞毒性评分。

[0150] 表2-细胞毒性评分

[0151]

等级	反应性	培养条件
0	无	在样品周围或下面无可检测区域
1	轻微	在样品下面有一些畸形或退化的细胞
2	温和	区域限于样品下面的面积
3	中等	区域延伸多达1.0cm样品尺寸
4	严重	区域延伸超过样品远于1.cm

[0152] 5. 聚乙烯上的剥离

[0153] ASTM D1000-10描述了用于压敏粘合剂涂布带的标准测试方法。这些方法描述了将粘合带样品与钢板接触的程序。在本申请聚乙烯上的剥离(或“PE上的剥离”)评价中,将钢板替换为根据名称“Ref 7660”从ACE可得的聚乙烯箔(25 $\mu$ m)。标准PE测试侧典型地是辊的内面。将测试材料和聚乙烯基底处于23 $^{\circ}$ C $\pm$ 2 $^{\circ}$ C的温度和50% $\pm$ 2%的相对湿度下24小时。

[0154] 通过将转移带层压至4英寸x 4英寸的铝板上而制得测试组装件。硬质橡胶辊用于确保带和板之间的接触。然后将聚乙烯箔(ACE Ref.7660)层压至粘附到铝板的带上。聚乙烯膜的凹侧用于测试。

[0155] 在纵向上切割试样以具有25mm的宽和约150mm的长。将切割样品(一个或多个)放置在聚乙烯箔上并与其接触。4.5磅的辊用于促进在测试样品和箔的聚乙烯面之间的接触。以约300mm/min的速度在样品上部上使辊经过2次。留下粘附的样品静置20分钟。20分钟后,利用剥离度测试仪以90度角和300mm/min的速度将样品从聚乙烯箔剥离。测得在剥离移除过程中遇到的最大张力的测量。

[0156] 6. 环形快粘测量

[0157] 环形快粘测量通常根据标准FTM9“环形快粘测量”而进行。在环形快粘测量之前,将测试样品或材料(一种或多种)和玻璃基底处于23 $^{\circ}$ C $\pm$ 2 $^{\circ}$ C的温度和50% $\pm$ 2%的相对湿度24小时。将试样切割或以其它方式分成25mm x 150mm的尺寸。如果存在,则将离型衬(一个或多个)从切割样品中移除以显露出粘合面。在测试之前,切割样品形成环,以便暴露的粘合面朝向外面并且条带的两端彼此接触。图1示意性描述了环形快粘测试配置,其中待测试样品分别放置在剥离测试装置的上颚板和下颚板110、120之间。具体地,具有粘合面102的条带100通过接触相对端104、106形成封闭环。端104、106用聚合覆盖材料108覆盖以保护剥离测定仪的颚板免于粘合剂。覆盖端104、106位于剥离测定仪的上颚板110中或以其他方式与剥离测定仪的上颚板110啮合。与底或下颚板120的啮合是具有向上定向的玻璃面132的“浮法工艺”玻璃板130。玻璃板通常是侧边为25mm的正方形。在测试之前清洗玻璃板130以及具体地玻璃面132,以确保与条带100的粘合面102接触清洁的玻璃表面。

[0158] 开始测试后,环形条带100以300mm/min的线性速度朝向玻璃板130的面132移动。当环形条带100的粘合面102接触玻璃面132时,接触区域增加直到玻璃板的整个向上定向的面132正接触环形条带100的粘合面102。当实现与玻璃完全接触时,即接触区域为25mm $\times$ 25mm,反转上颚板110的行进方向。因此,与环形条带100的端104、106啮合的上颚板110以300mm/min的线性速度远离下颚板120行进。当颚板110、120继续互相分离时,测得在环形条带的粘合面102和玻璃板130的面132之间测量的实现完全分离的最大张力。

## [0159] 7. CHG降解为PCA

[0160] 如本文所述的,洗必泰(CHG)可以降解为对氯苯胺(PCA)。如本文先前所述的,老化典型地是在40℃或50℃的温度下、在75%的相对湿度下并且持续6个月的时期进行。对这种降解的测量如下进行。将含CHG的老化样品,如本文所述的抗微生物粘合剂,切割或形成尺寸为4.4cm x 4.4cm的正方形(以提供19.36cm<sup>2</sup>的面表面积)。

[0161] 将粘合剂膜正方形溶于或稀释在乙腈和缓冲溶液的混合物中用于随后的提取。

[0162] 使用次级流动相(缓冲溶液/乙腈)以梯度模式运行在苯基键合的反相柱(Zorbax Eclipse XDB-苯基,150mm×4.6mm,5μm参考:剂993967-612)上分离PCA。通过239nm的UV灯进行检测。可以通过高效液相色谱法进行PCA的检测。用于这种分析的典型参数包括在239nm处的检测和50ml的注入体积。

[0163] 流动相A的制备如下。将9.6g的无水磷酸二氢钠(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)与约950ml超纯水和5ml三乙胺(TEA)一起添加至1000ml容量瓶(溶液0.08M)。搅拌烧瓶直到发生完全溶解。用磷酸(85%)将pH调整为3.0,然后添加超纯水制成1000ml体积。然后在HVLP过滤器(或等同物)上对溶液进行过滤并经历超声处理15分钟。

[0164] 流动相B为乙腈。流动相A与B的溶剂稀释为68/32(基于体积)。

[0165] 在所指出的柱中相A和B的代表性划分特性在如下表2中。

[0166] 表2:代表性划分特性

[0167]

时间 (min)	流速 (ml/min)	相 A (%)	相 B (%)
初始	0.60	77	23
14	0.60	72	28
20	0.60	72	28
27	0.60	68	32
29	1.00	40	60
35	1.00	40	60
37	1.00	77	23
42	0.60	77	23

[0168] 在所指出的HPLC分析中,柱温度为35℃;自动进样器温度为5℃;分析时间为42分钟。测定PCA的停留时间为12.2分钟。并且,测定CHG的停留时间为16.8分钟。

## [0169] 8. 抗微生物洗脱

[0170] 将制备的粘合剂层压在硬的聚酯和5g/m<sup>2</sup>无纺聚酯之间。这允许粘合剂在测试期间保持展开且不粘。将样品2"×3/4"放置在20ml去矿物质水中。在固定的时间点,移除500mc1溶液并通过UV-分光光度法进行分析。在CHG的情况下,使用255nm波长测量CHG浓度。

## [0171] 评价

[0172] 针对粘合剂组合物的抗微生物功效和流体处理能力以及具体地其静态吸附,对粘合剂组合物进行评价。粘合剂组合物含有大比例,即66%的根据名称I807从Avery Dennison商业可得的溶剂型丙烯酸粘合剂;和4%的抗微生物剂CHG。样品中的一种包括水胶体,根据名称A800从许多供应商商业可得的羧甲基纤维素(CMC)。在30%的浓度下使用CMC。所有百分比是基于组合物总重量的重量百分比。在各种试验中,将粘合剂层压至根据名称Inspire 2103从Exopack可得的聚氨酯膜上。

[0173] 表3概括了粘合剂组合物的抗微生物评价的结果。

[0174] 表3-抗微生物测试结果

[0175]

含有葡萄糖酸洗必泰丙烯酸粘合剂的 Batch EVP8533				
	细胞毒性级:	0		
	在 40°C/75%RH 下 6 个月后的 PCA:	0.12%		
	抗微生物功效			
		6 小时	3 天	7 天
MRSA (ATCC33591)		>5.00	>5.00	>5.00
VRE (ATCC51575)		2.64	>5.00	>5.00
大肠杆菌(ATCC8739)		>5.00	>5.00	>5.00
铜绿假单胞菌 (ATCC9027)		>5.00	>5.00	>5.00
白色念珠菌 (ATCC10231)		>5.00	>5.00	>5.00
PE 上的剥离:	1.0 N/英寸			
环形快粘:	5.8 N/25mm			
MVTR:	2300 g/m <sup>2</sup> /24h			
静态吸附	700 g/m <sup>2</sup> /24h			
	抑制区			
MRSA (ATCC33591)	5 mm			
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (ATCC6534)	2 mm			
表皮葡萄球菌 (ATCC12228)	9 mm			
VRE (ATCC51575)	3 mm			
肺炎链球菌 (ATCC4352)	4 mm			
白色念珠菌 (ATCC10231)	4 mm			

[0176] 从表3明显看出,均以所指出的比例包括水胶体和抗微生物剂的粘合剂表现出相对高的静态吸附和高度的抗微生物功效,即大于2个对数。

[0177] 为了评价本主题,制备若干附加样品,称为“样品A”和“样品B”。样品A和B均包括根据名称DURO-TAK®从Henkel粘合剂商业可得的压敏粘合剂组分。样品A和B还均包括根据名称AVICEL®PH105从FMC生物聚合物商业可得的崩解剂。AVICEL®PH105为微晶纤维素。在每种样品中的抗微生物剂为葡萄糖酸洗必泰(CHG)。

[0178] 表4-样品A-B

[0179]

组分	样品	
	A	B
DURO-TAK® 129A	56%	20%
AVICEL® PH105	40%	20%
CHG	4%	4%

[0180] 关于VRE,然后对每个样品A-B的抗微生物功效进行评价。表4概括了在6小时、1天和3天的对数减少。

[0181] 表5-样品A-B的抗微生物功效

[0182]

时期	样品	
	A	B
6 小时	5.43	5.05
1 天	>5.82	>5.82
3 天	>5.91	>5.91

[0183] 表5中示出的结果表明在6小时、1天和3天时期针对VRE的抗微生物功效显著增加。

[0184] 对几种另外的制剂进行评价。用改变CHG、A800和 AVICEL®PH105百分比的Avery Dennison粘合剂I807——溶剂型丙烯酸粘合剂——制备制剂AW22.13、AW29.13、AW 30.13、AW 31.13、SHC138.13、SHC139.13、SHC 140.13。表6和表7显示制剂的CHG的洗脱数据。表7显示出抗微生物功效对数减少。

[0185] 表6-CHG洗脱数据

[0186]

制剂	粘合剂	CHG (%)	Avicel PH105 (%)	CHG (mcg/cm <sup>2</sup> )	涂布重量 (g)	CHG @ 30分 (mcg/cm <sup>2</sup> )	CHG @ 1小时 (mcg/cm <sup>2</sup> )	CHG @ 2小时 (mcg/cm <sup>2</sup> )	CHG @ 6小时 (mcg/cm <sup>2</sup> )	CHG 释放 @ 30分钟 (%w/w)	CHG 释放	CHG 释放	CHG 释放
											@ 1小时 (%)	@ 2小时 (%)	@ 6小时 (%)
AW22.13	I807	4	0	128.0	32.0	0.00	3.28	0.08	1.31	0.0	2.6	0.1	1.0
	I807	4	0	128.0	32.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0
	I807	4	0	128.0	32.0	0.00	0.00	1.19	0.40	0.0	0.0	0.9	0.3
AW29.13	I807	4	30	148.4	37.1	8.44	24.80	37.45	43.98	5.7	16.7	25.3	29.6
	I807	4	30	148.4	37.1	9.35	21.58	36.32	48.16	6.4	14.5	24.5	32.4
	I807	4	30	148.4	37.1	8.36	19.64	32.36	40.03	5.7	12.8	21.8	27.0
AW30.13	I807	5	25	168.5	33.7	18.21	33.72	49.81	57.91	10.8	20.0	29.6	34.4
	I807	5	25	168.5	33.7	20.15	35.16	49.47	64.40	12.0	20.9	29.4	38.2
	I807	5	25	168.5	33.7	19.30	32.73	47.23	56.54	11.5	19.4	28.0	33.6
AW31.13	I807	5	30	190.0	38.0	23.49	35.09	63.09	68.58	12.4	23.7	33.2	36.1
	I807	5	30	190.0	38.0	27.54	47.81	65.76	67.35	14.5	25.2	33.5	33.4
	I807	5	30	190.0	38.0	24.57	46.98	61.98	66.37	12.9	24.7	32.6	34.9

[0187]

SHC138.13	I807	2.5	20	95.0	38.0	0.00	2.73	9.22	11.49	0.0	3.9	9.7	12.1
	I807	2.5	20	95.0	38.0	0.00	3.18	6.84	12.73	0.0	3.3	7.2	13.4
	I807	2.5	20	95.0	38.0	0.00	1.76	6.26	12.20	0.0	1.9	6.6	12.8
SHC139.13	I807	4	20	140.0	35.0	6.15	14.86	21.70	37.34	4.4	10.6	15.7	26.7
	I807	4	20	140.0	35.0	6.95	13.19	24.27	32.07	5.0	9.4	12.3	20.1
	I807	4	20	140.0	35.0	3.94	9.98	19.76	29.33	7.1	7.1	14.1	21.0
SHC140.13	I807	5	20	175.0	35.0	13.36	26.15	33.36	45.84	7.6	14.9	19.1	26.2
	I807	5	20	175.0	35.0	18.80	30.44	42.71	51.50	10.7	17.4	24.4	29.4
	I807	5	20	175.0	35.0	15.06	27.41	35.47	45.23	8.6	15.7	20.3	25.8

[0188] 表7-另外的CHG洗脱数据

[0189]

制剂	粘合剂	CHG (%)	A800 (%)	Avicel PH105	CHG (mg/cm <sup>2</sup> )	涂布重量 (g)	CHG @ 30 分	CHG @ 1小	CHG @ 2小	CHG @ 6小	CHG 释	CHG 释	CHG 释	CHG 释
							钟 (mcg/cm <sup>2</sup> )	时 (mcg/cm <sup>2</sup> )	时 (mcg/cm <sup>2</sup> )	时 (mcg/cm <sup>2</sup> )	@ 30 分钟 (%) (w/w)	@ 1 小时 (%) (w/w)	@ 2 小时 (%) (w/w)	@ 6 小时 (%) (w/w)
AW22.13	IS07	4	30	0	400.0	100.0	16.62	23.68	29.66	29.21	4.2	6.3	7.4	7.3
	1807	4	30	0	400.0	100.0	17.87	28.64	30.58	30.15	4.5	7.2	7.6	7.8
AW12.13	IS07	4	0	30	400.0	100.0	16.78	27.21	29.43	29.92	4.3	6.8	7.4	7.5
	1807	4	0	30	400.0	100.0	47.47	78.60	103.60	102.53	11.9	19.7	25.9	25.6
	IS07	4	0	30	400.0	100.0	49.33	89.03	107.91	101.13	12.3	22.3	27.0	25.3
	1807	4	0	30	400.0	100.0	48.40	82.72	105.69	107.27	12.1	20.7	26.4	26.8

[0190] 表8-另外的抗微生物功效数据

[0191]

制剂	5	13	MRSA (ATCC33491)			大肠杆菌 (ATCC8739)			铜绿假单胞菌 (ATCC9027)			白色念珠菌 (ATCC10231)			巴西曲霉 (ATCC16404)		
			30分	1小时	2小时	30分	1小时	2小时	30分	1小时	2小时	30分	1小时	2小时	30分	1小时	2小时
AW	5	13	1.08		3.57	0.96		4.61	4.91		5.39	0.96		3.55	0.3		0.41
AW	29	13	3.99	5.77	5.77	1.55	2.98	4.49	3.41	5.22	5.22	1.55	4.24	5.68	0.59	0.69	0.83
AW	30	13	2.87	4.97	5.77	2.65	2.79	5.05	4.76	5.22	5.22	2.65	3.08	3.68	0.56	0.74	0.72
AW	31	13	5.25	5.77	5.77	1.72	4.07	5.32	5.09	5.22	5.22	1.72	5.25	5.68	0.56	0.78	0.79

[0192] CHG粘合剂递送系统抑制在粘合剂制品如敷料下面的微生物或细菌生长,但并不抑制这种超出敷料范围的生长。然而,与商业含CHG敷料的中心抗微生物垫区域相反,CHG粘合剂递送系统薄膜敷料的整个辅料区域包含产生更大表面的抗微生物保护的CHG;因此,在抗微生物区域之外产生抑制区变得不必要。

[0193] 除了其抗微生物性质,CHG粘合剂递送系统的流体处理特性胜过NWPT盖布(drape)和商业水胶体敷料。CHG粘合剂递送系统另外提供其它NWPT盖布或IV固定薄膜敷料并不表现出的静态吸附性质。

[0194] CHG粘合剂递送系统可用于例如需要感染预防、湿气管理以及透明度如IV导管的固定、外科切割膜或术后敷料的任何应用

[0195] 许多其它益处将毫无疑问地从该技术的未来应用和发展看而变得明显。

[0196] 本文指出的所有专利、申请、文章以及标准在此通过引用以其整体并入。

[0197] 如本文以上所述的,本主题解决与先前组合物、策略、系统和/或装置有关的许多问题。然而,将明白,细节、材料以及组件和操作的安排的各种改变——其已经在本文中描述并图解以说明本主题的本质——可在不脱离所附权利要求表述的本主题原理和范围的情况下由本领域技术人员做出。

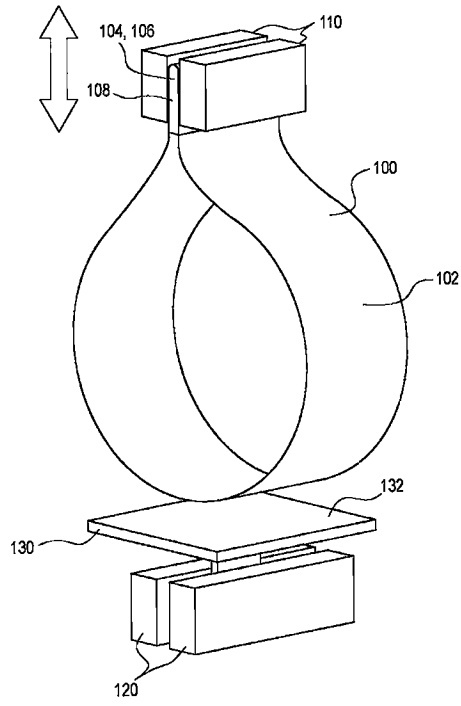


图1