



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117136081 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 28

(21) 申请号 202280027878.7

(22) 申请日 2022.04.07

(30) 优先权数据

21169366.8 2021.04.20 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/059209 2022.04.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/223305 EN 2022.10.27

(71) 申请人 墨尼克医疗用品有限公司

地址 瑞典哥德堡

(72) 发明人 丹尼斯·汉松 奥塞内·兰科恩

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有

限公司 11270

专利代理师 李辉 陈鑫

(51) Int.Cl.

A61L 15/44 (2006.01)

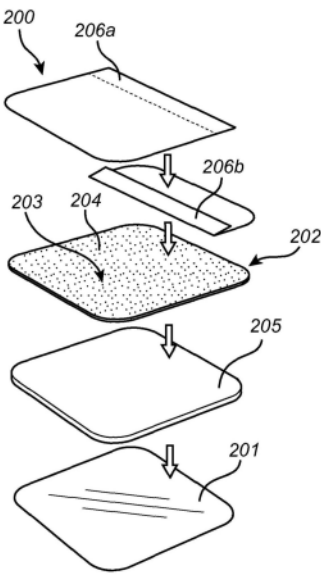
权利要求书2页 说明书16页 附图7页

(54) 发明名称

包括抗菌涂层的伤口护理产品

(57) 摘要

本公开总体上涉及一种伤口护理产品 (200; 300; 400), 该伤口护理产品包括背衬层 (201; 301; 401) 以及具有面向皮肤的表面 (203; 403) 的粘合层 (202; 302; 402), 其中, 粘合层 (202; 302; 402) 的面向皮肤的表面 (203; 403) 的至少一部分包括抗菌涂层 (204)。



1. 一种伤口护理产品 (200;300;400), 所述伤口护理产品包括背衬层 (201;301;401) 和具有面向皮肤的表面 (203;403) 的粘合层 (202;302;402), 其中, 所述粘合层 (202;302;402) 的所述面向皮肤的表面 (203;403) 的至少一部分包括抗菌涂层 (204), 其特征在于, 所述抗菌涂层 (204) 能够溶于水介质, 并且其中, 所述涂层 (204) 包括磷酸氯己定。

2. 根据权利要求1所述的伤口护理产品, 其中, 所述抗菌涂层 (204) 的至少60%, 优选地至少80%, 被配置为在暴露于水介质的3小时内溶解。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的伤口护理产品 (200;300;400), 其中, 所述伤口护理产品包括释放衬底 (206;404), 其中, 所述释放衬底 (206;404) 可拆卸地附着到所述粘合层 (202;302;402) 的所述面向皮肤的表面 (203;403)。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的伤口护理产品 (200;300;400), 其中, 所述伤口护理产品 (200;300;400) 是敷料 (200;300) 或手术薄膜, 优选地是切口薄膜 (400)。

5. 根据权利要求4所述的伤口护理产品 (200;300;400), 其中, 所述伤口护理产品是切口薄膜 (400), 并且其中, 所述粘合层 (402) 包括聚丙烯酸酯基粘合剂。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的伤口护理产品 (200;300;400), 其中, 所述伤口护理产品 (200;300;400) 是敷料 (200;300), 并且其中, 所述粘合层 (202;302) 包括硅基粘合剂。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的伤口护理产品 (200;300;400), 其中, 所述抗菌涂层 (204) 是在所述粘合层 (202;302;402) 的所述面向皮肤的表面 (203;403) 上的不连续涂层。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的伤口护理产品 (200;300;400), 其中, 所述抗菌涂层 (204) 中的所述磷酸氯己定的浓度为 $50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $1000\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 例如为 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 例如为 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

9. 根据权利要求1至4或6至8中任一项所述的伤口护理产品 (200;300;400), 其中, 所述伤口产品是敷料 (200;300), 并且其中, 所述敷料 (200;300) 还包括设置在所述背衬层 (201;301;401) 和所述粘合层 (202;302;402) 之间的吸收衬垫 (205;303)。

10. 根据权利要求9所述的伤口护理产品 (200;300;400), 其中, 所述吸收衬垫 (205;303) 包括至少一种第二抗菌化合物。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的伤口护理产品 (200;300;400), 其中, 所述粘合层 (202;302;402) 包括至少一种第三抗菌化合物。

12. 一种制造伤口护理产品 (200;300;400) 的方法, 所述方法包括:

a) 提供伤口护理产品 (200;300;400), 所述伤口护理产品包括背衬层 (201;301;401) 和具有面向皮肤的表面 (203;403) 的粘合层 (202;302;402), 其中, 所述伤口护理产品 (200;300;400) 可选地包括设置在所述背衬层 (201;301;401) 和所述粘合层 (202;302;402) 之间的吸收衬垫 (205;303),

b) 通过将氯己定溶解在磷酸和水中来提供磷酸氯己定的水溶液,

c) 将所述水溶液涂覆到所述粘合层 (202;302;402) 的所述面向皮肤的表面 (203;403) 的至少一部分上,

d) 使所述粘合层 (202;302;402) 的所述面向皮肤的表面上的所述水溶液干燥。

13. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 所述磷酸氯己定的水溶液的pH为4至6。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, 所述水溶液中的氯己定与磷酸盐的摩尔比值为1:1至1:3, 优选地为1:2。

15. 根据权利要求12至14中任一项所述的方法, 其中, 通过喷涂将所述水溶液涂覆到所述粘合层 (202;302;402) 的所述面向皮肤的表面 (203;403) 的至少一部分上。

16. 根据权利要求12至15中任一项所述的方法, 其中, 所述方法还包括以下步骤:

e) 将释放衬底 (206;404) 施加到所述粘合层 (202;302;402) 的所述面向皮肤的表面 (203;403) 上。

包括抗菌涂层的伤口护理产品

技术领域

[0001] 本公开总体上涉及一种伤口护理产品,该伤口护理产品包括背衬层以及具有面向皮肤的表面的粘合层,其中,粘合层的面向皮肤的表面的至少一部分包括抗菌涂层。

背景技术

[0002] 感染是慢性和外科伤口中的常见问题。手术部位或开放性的伤口是适合细菌适应和繁殖的环境。伤口或伤口周围皮肤的细菌感染可能会破坏正常的伤口愈合过程,并且导致慢性、不愈合的伤口。

[0003] 在伤口治疗中,通常使用抗菌剂来消除或减少伤口感染。将抗菌剂结合到绷带和伤口敷料中可以促进愈合并且消除或降低伤口感染的风险。为此,已经开发了各种类型的抗菌敷料。

[0004] 在手术环境中,可以使用所谓的切口薄膜(drape)将手术部位与未灭菌区域隔离开,未灭菌区域会增加手术部位感染的风险。设计了一种在手术过程中可以被切开的切口薄膜。

[0005] 在手术环境和伤口的治疗中,都需要预防由污染微生物引起的感染。

[0006] 对于许多伤口护理产品,需要快速输送抗菌剂。其原因是抗菌剂的缓慢、逐渐释放会导致伤口部位或皮肤上存在的细菌会适应通常低的抗菌剂浓度。

[0007] 伤口护理产品,诸如敷料和切口薄膜通常包括自粘粘合剂(也被称为压敏粘合剂(pressure-sensitive adhesive, PSA),其目的是粘附到伤口和/或伤口周围的皮肤上,并且由此将敷料固定在期望的位置。各种粘合剂可以用于将伤口护理产品固定在皮肤上,一些最常见的粘合剂是丙烯酸粘合剂、硅基粘合剂和热熔粘合剂。在伤口护理产品的组装过程中,粘合层通常由释放衬底(release liner)覆盖,以保护粘合层和产品在使用前免受污染。该产品通常在用于手术环境之前或者在应用于患者的皮肤或伤口之前被消毒。

[0008] 为了能够快速释放,并且由此快速见效,粘合层的面向皮肤的表面可以涂布有抗菌组合物。

[0009] 例如在EP3191039 A1和EP3191144 B1中已知在粘合表面上的包括有可溶性银盐涂层的抗菌敷料。在这些敷料中,银在与液体接触时以带正电荷的离子形式释放出来。虽然银的释放具有抗菌作用并且可以降低伤口部位的细菌浓度,但其对抗真菌(例如白色念珠菌)以及防止和消除细菌生物膜的作用有限。

[0010] 氯己定(Chlorhexidine)是另一种抗菌化合物,通常在手术前用作伤口清洁剂。氯己定还用于口腔应用(诸如漱口水),也用于医疗器械,诸如牙科植入物和导管。氯己定被认为是环保和安全的。最常用的氯己定盐是葡萄糖酸氯己定(chlorhexidine gluconate)和醋酸氯己定(chlorhexidine acetate)。

[0011] 当将抗菌涂层涂覆到伤口护理产品的粘合层时,重要的是该涂层不得损害粘合层的粘合性能或“粘性”。

[0012] 此外,重要的是,当产品被施加到患者的皮肤或伤口时,抗菌涂层保持在伤口护理

产品的粘合表面上。与包括抗菌涂层的伤口护理产品相关的一个问题是,一旦将释放衬底从伤口护理产品上移除,抗菌组合物就与释放衬底一起被移除,并且由此从粘合层上被移除。结果,敷料的抗菌效果被消除或至少显著地降低。

[0013] 因此,需要克服抗菌伤口护理产品的以上难题。更具体地,需要提供一种伤口护理产品,该伤口护理产品能提供抗菌化合物的快速输送,其中,即使在产品被分解后(即,即使在移除释放衬底之后),产品的效果仍然保留在伤口护理产品中。

发明内容

[0014] 鉴于上述问题,本公开的目的是提供关于抗菌伤口护理产品的改进,特别是关于提供一种包含可溶性抗菌涂层的产品,其中,在释放衬底从产品上移除后,该涂层保留在粘合层上。

[0015] 根据第一方面,提供了一种伤口护理产品,所述伤口护理产品包括背衬层和具有面向皮肤的表面的粘合层,其中,所述粘合层的所述面向皮肤的表面的至少一部分包括抗菌涂层,其中,所述抗菌涂层能够溶于水介质,并且其中,所述涂层包括磷酸氯己定(chlorhexidine phosphate, CHP)。

[0016] 所述抗菌涂层能够溶于水介质。因此,在与伤口渗出液或潮湿皮肤接触时,抗菌涂层溶解并且使得实现磷酸氯己定的快速初始释放,从而使得存在于伤口或手术部位或伤口或切口周围皮肤的细菌可以被根除。从而防止了感染微生物在粘合层的表面的生长,而这避免了在伤口部位处以及伤口护理产品内的定殖。

[0017] 本公开基于以下认识,即包括磷酸氯己定的抗菌涂层可以容易地被涂覆到伤口护理产品的粘合层上,例如通过喷涂,而不会损害粘合层的粘合性能。更重要的是,即使在去除释放衬底之后,本公开的抗菌涂层也能够保留在粘合层的面向皮肤的表面上。

[0018] 虽然许多抗菌化合物可以作为涂层被设置在伤口护理产品的粘合皮肤接触层上,并且还可以具有针对各种类型细菌的抗菌活性,但是许多涂层都存在抗菌涂层从粘合表面转移到释放衬底的问题。结果,敷料中的抗菌效果丧失。

[0019] 氯己定(chlorhexidine)是一种安全强效的抗菌剂。发明人已经测试了各种类型的氯己定盐,得出的结论是,磷酸氯己定(CHP)能够在去除释放衬底后保留在粘合层上,而且能够在与伤口渗出液接触时容易溶解。令人惊讶的发现,包括磷酸氯己定的可溶性涂层会保留在粘合层上(即保留在伤口护理产品中),使得本公开的产品成为防止伤口和手术部位发生感染的一种商业上有吸引力的解决方案。

[0020] 本发明人还比较了磷酸氯己定(CHP)与本领域已知的其它抗菌剂的抗菌活性,得出的结论是CHP对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌以及白色念珠菌都出乎意料地有效。此外,CHP对细菌菌膜有效。

[0021] 在实施例中,所述抗菌涂层的至少60%,优选地至少80%,被配置为在暴露于水介质的3小时内溶解。

[0022] 因此,可以在伤口部位建立快速的抗菌效果,并且抗菌涂层在与伤口渗出液接触时完全溶解。

[0023] 在实施例中,所述伤口产品包括释放衬底,其中,所述释放衬底可拆卸地附着到所述粘合层的所述面向皮肤的表面上。

[0024] 释放衬底的目的是保护敷料和粘合层免受污染。释放衬底在产品制造完成后被施加,并且释放衬底在将敷料施加到皮肤表面之前被移除。

[0025] 伤口护理产品可以是敷料,诸如伤口敷料或手术薄膜,优选地是切口薄膜。

[0026] 敷料通常被施加到需要治疗的开放性伤口或疤痕。切口薄膜在手术过程中被施加,并且切口薄膜被设计为被切开。对于这两种类型的产品,希望在伤口或皮肤部位预防传染性微生物。

[0027] 在所述伤口护理产品是切口薄膜的实施例中,所述粘合层可以包括聚丙烯酸酯基粘合剂。

[0028] 然而,可以设想的是,薄膜的粘合层包括其他类型的粘合剂,诸如硅基粘合剂。

[0029] 在所述伤口护理产品是敷料的实施例中,所述粘合层优选地包括硅基粘合剂。

[0030] 这种粘合剂对皮肤温和,并且使得能够在不伤害皮肤的情况下移除和重新施加敷料。

[0031] 在实施例中,所述抗菌涂层是所述粘合层的所述面向皮肤的表面上的不连续涂层。

[0032] 因此,抗菌涂层没有完全覆盖粘合层的面向皮肤的表面。这是有利的以避免损害由粘合层提供的对皮肤的粘合。这种不连续涂层可以例如通过喷涂来提供。

[0033] 不连续涂层能够在磷酸氯己定的充分释放和保持粘合层的粘合性能之间实现良好的平衡。

[0034] 在实施例中,所述涂层中的所述磷酸氯己定的浓度为 $50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $1000\mu\text{g}/\text{cm}^2$,例如为 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$,例如为 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0035] 因此,当涂层与伤口流体或皮肤水分接触而溶解时,抗菌剂(即磷酸氯己定)得以充分释放。此外,该范围能够在磷酸氯己定的充分释放和保持粘合层的粘合性能之间提供良好的平衡。

[0036] 本公开的敷料可以是吸收性的或非吸收性的。

[0037] 在敷料是非吸收性的实施例中,所述敷料包括背衬层和粘合皮肤接触层。这种敷料可以用于各种应用。例如,患有大疱性表皮松解症(是一种以皮肤和粘膜的机械脆性为特征的疾病(或一组疾病))的患者可以通过应用硅基粘合敷料来进行治疗。感染预防是治疗的一个重要因素。

[0038] 在替代的实施例中,所述伤口护理产品是吸收性敷料。在这种实施例中,敷料还包括被布置在所述背衬层和所述粘合层之间的吸收衬垫。

[0039] 由于许多伤口(特别是受感染的伤口)可能会渗出大量渗出液,因此通常需要使用包括吸收衬垫的敷料。吸收衬垫可以包括任何吸收性材料,诸如吸收性纤维、凝胶、泡沫等。优选地,吸收衬垫包括亲水性泡沫,例如亲水性聚氨酯泡沫。所述吸收衬垫可以包括一个或多个衬垫形成层。

[0040] 本公开的敷料可以用于需要抗菌效果的所有伤口护理场景中。敷料例如可以在负压伤口治疗(NPWT)应用中使用。在这些情况下,敷料连接到负压源(例如泵),该负压源通过敷料施加负压,例如真空。当用于负压伤口治疗时,敷料可以是吸收性的或非吸收性的。在非吸收性的情况下,敷料可以作为辅助敷料,并且通常与伤口填充物(例如首先施加到开口腔伤口的纱布或泡沫)结合使用。

[0041] 为了增强敷料的抗菌效果,吸收衬垫可以包含至少一种第二抗菌化合物。

[0042] 与可溶性抗菌涂层提供的更快速释放相比,在衬垫中提供第二抗菌化合物通常与更慢、更渐进的抗菌释放相关。对于各种应用,可能希望将产品设计为使得通过涂层实现细菌的快速杀灭,并且通过吸收衬垫中存在的抗菌剂实现较慢的释放。

[0043] 在实施例中,所述粘合层包括至少一种第三抗菌化合物。换句话说,敷料或切口薄膜的粘合层可以包括抗菌化合物。在粘合层中提供抗菌剂与较慢的释放相关联,并且有利地与可溶性抗菌涂层所表明的快速释放相结合。在粘合层内可能需要额外的赋形剂,以促进第三抗菌化合物从粘合层中的释放。

[0044] 所述第二抗菌化合物和第三抗菌化合物可以相同或不同。所述至少一种第二抗菌化合物和第三抗菌化合物可以是磷酸氯己定。

[0045] 根据另一方面,提供了一种制造伤口护理产品的方法,所述方法包括:

[0046] a) 提供伤口护理产品,所述伤口护理产品包括背衬层和具有面向皮肤的表面的粘合层,其中,所述伤口护理产品可选地包括设置在所述背衬层和所述粘合层之间的吸收衬垫,

[0047] b) 通过将氯己定溶解在磷酸和水中来提供磷酸氯己定的水溶液,

[0048] c) 将所述水溶液涂覆到所述粘合层的所述面向皮肤的表面的至少一部分上,

[0049] d) 使所述粘合层的所述面向皮肤的表面上的所述水溶液干燥。

[0050] 本公开的方法使得实现了制造抗菌伤口护理产品的一种简单而有效的方法。

[0051] 通过将氯己定溶解在磷酸和水中以提供水溶液。因此,获得了磷酸氯己定的溶解溶液。

[0052] 在干燥步骤中,涂层的水相被去除。然而,在与皮肤水分或伤口液体接触时,干燥的涂层溶解,并且磷酸氯己定会释放到伤口和伤口周围的皮肤中。

[0053] 在实施例中,所述磷酸氯己定水溶液的pH为4至6。

[0054] 传染性细菌通常在较高的pH值下繁殖,例如大约在7.5到8.5。因此,涂层溶液的低pH值可能产生不适合感染性细菌生长和定殖的环境,并且还可能使得细菌对磷酸氯己定提供的抗菌作用更加敏感。

[0055] 可以通过技术人员已知的方式将水溶液涂覆到粘合层的面向皮肤的表面的至少一部分上。

[0056] 优选地,通过喷涂将水溶液涂覆到粘合层的面向皮肤的表面的至少一部分上。

[0057] 喷涂是一种具有多种优点的简单的涂层方法。例如,溶液可以被喷涂到粘合表面上的事实使得涂层的涂覆更加可控。可以将涂覆集中在敷料的特定区域,并且控制在面向皮肤的表面上的液滴的大小。

[0058] 此外,可以以不会对粘合层的粘合性能产生不利影响的方式涂覆该溶液。

[0059] 在实施例中,所述方法还包括以下步骤:

[0060] e) 将释放衬底施加到所述粘合层的所述面向皮肤的表面上。

[0061] 释放衬底被配置为可拆卸地附着到粘合层(和涂层)上,并且被配置为在将敷料施加到患者的皮肤或伤口上之前被移除。

[0062] 当对所附权利要求和以下描述进行研究时,本公开的进一步特征和优点将变得明显。本领域技术人员意识到的是,在不脱离本公开的范围的情况下,可以组合本公开的不同

特征以创建除以下所述的实施例之外的实施例。

附图说明

[0063] 从以下详细描述和附图将容易理解本公开的包括其特定特征和优点的各个方面，在附图中：

[0064] 图1从概念上示出了与现有技术的敷料相关的问题。

[0065] 图2示出了根据本公开的一个示例性实施例的敷料的拆分视图。

[0066] 图3示出了根据本公开的一个示例性实施例的敷料的示意性透视图，其中，敷料包括多个衬垫形成层。

[0067] 图4a示意性地示出了根据本公开的一个示例性实施例的切口薄膜。

[0068] 图4b示出了图4a中切口薄膜的横截面图。

[0069] 图5示意性地概述了根据本公开的一个示例性实施例的方法的步骤。

[0070] 图6a是灭菌后并且移除释放衬底之后的包括抗菌磷酸氯己定 (chlorhexidine phosphate, CHP) 涂层的伤口接触层的面向皮肤的表面的光学显微镜图像。

[0071] 图6b是示出了从图6a的伤口接触层移除的释放衬底的光学显微镜图像。

[0072] 图6c是灭菌后并且移除释放衬底之后的包括抗菌葡萄糖酸氯己定 (chlorhexidine gluconate, CHG) 涂层的伤口接触层的面向皮肤的表面的光学显微镜图像。

[0073] 图6d是示出了从图6c的伤口接触层移除的释放衬底的光学显微镜图像。

[0074] 图7是灭菌后并且移除释放衬底之后的包括抗菌磷酸氯己定 (CHP) 涂层的切口薄膜的面向皮肤的表面的光学显微镜图像。

[0075] 图8a示出了多个样本对绿脓杆菌 (*P. aeruginosa*, Pa01) 的抗菌效果，其中，样本包括聚氨酯泡沫和伤口接触层，该伤口接触层具有和不具有包括磷酸氯己定的抗菌涂层，以及在聚氨酯泡沫中具有和不具有银。

[0076] 图8b示出了多个样本对金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*, ATCC6538) 的抗菌效果，其中，样本包括聚氨酯泡沫和伤口接触层，该伤口接触层具有和不具有包括磷酸氯己定的抗菌涂层，以及在聚氨酯泡沫中具有和不具有银。

具体实施方式

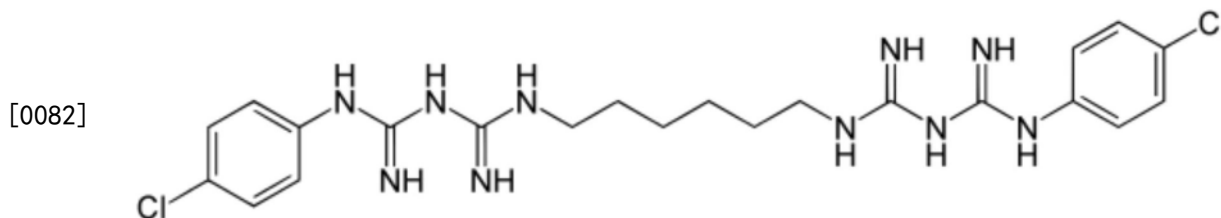
[0077] 以下将参照附图对本公开进行更全面地描述，在附图中示出了本公开的优选实施例。然而，本公开可以以许多不同的形式体现，并且不应被解释为限于本公开中所述的实施例；相反，这些实施例出于完全性和完整性而被提供，并且向技术人员全面地传达本公开的范围。

[0078] 图1示意性地说明了本公开所涉及的问题。图1示出了根据现有技术的敷料100，该敷料包括粘合皮肤接触层101和释放衬底102。图1所示的释放衬底包括三个可释放部分102a-102c，并且该释放衬底附着到敷料的粘合皮肤接触层101上。最初的粘合皮肤接触层101包括面向皮肤的表面上的抗菌涂层。当第一释放衬底部分102a被移除时，抗菌涂层从粘合皮肤接触层101上被移除（由图1中的箭头所示），并且转移到释放衬底部分的表面上（参见103）。因此，敷料的抗菌作用被消除。

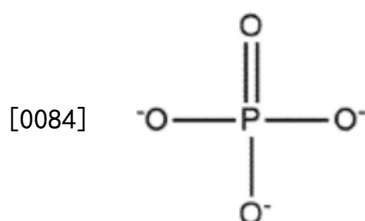
[0079] 在图2中,概念性地示出了根据一个示例性实施例的伤口护理产品。该伤口护理产品是敷料200,该敷料200包括背衬层201和具有面向皮肤的表面203的粘合层202,其中,该粘合层202的面向皮肤的表面203的至少一部分包括抗菌涂层204,其中,抗菌涂层204能够溶于水介质,并且其中,涂层204包括磷酸氯己定。

[0080] 粘合层作为面向背衬层201的相对表面(未示出)。

[0081] 氯己定具有以下化学结构:



[0083] 磷酸盐反离子具有以下化学结构:



[0085] 在图2所示的实施例中,敷料200包括被布置在背衬层201和粘合层202之间的吸收衬垫205。因此,敷料200是有吸收性的。粘合层202例如可以被涂布在吸收衬垫205上,或者粘合层202可以被粘附或层压到吸收衬垫205上。

[0086] 粘合层包括面向皮肤的表面203上的可溶性涂层204,该可溶性涂层包括磷酸氯己定。

[0087] 优选地,粘合层的面向皮肤的表面的至少60% (例如至少80%) 包括抗菌涂层。

[0088] 当抗菌涂层204暴露于伤口渗出液时,抗菌涂层会发生溶解,并且磷酸氯己定被释放到伤口部位。由此可以实现快速的抗菌效果。

[0089] 如本文中所使用的,术语“能够溶于水介质”是指涂层在与水介质接触时会溶解。水溶液可以是水。因此,抗菌涂层在与伤口渗出液或皮肤水分接触时迅速溶解。即使少量的皮肤水分或伤口渗出液也会导致抗菌涂层溶解。涂层最初是作为水溶液被涂覆到粘合层的表面,并且随后变干燥。在与伤口渗出液或水介质接触时,干燥的涂层将溶解并且从粘合层中释放出来。

[0090] 在实施例中,抗菌涂层(204)的至少60% (优选地至少80%) 被配置为在暴露于水介质的3小时内溶解。

[0091] 在实施例中,抗菌涂层(204)的至少90% (例如100%) 被配置为在暴露于水介质的3小时内溶解。

[0092] 因此,本公开的抗菌涂层使得实现活性抗菌剂(CHP)的快速释放和快速抗菌效果。

[0093] 本公开的抗菌涂层包括溶解的磷酸氯己定盐。换句话说,当涂层通常以水溶液的形式被涂覆时,大致不存在未溶解的CHP颗粒。这是为了能够在与伤口渗出液接触时实现快速溶解(和快速生效)。

[0094] 本发明人发现的是,磷酸氯己定不仅能有效地杀灭革兰氏阳性菌和革兰氏阴性

菌,而且还能有效地杀灭白色念珠菌(参见示例1)。因此,本公开的伤口护理产品代表了可以被用于对抗多种微生物物种的一种有前途并且商业上可行的抗菌产品。该伤口护理产品还满足抗菌伤口护理产品商业化时必须满足的更严格的(政府)要求。

[0095] 此外,发明人已经发现的是,与其他市售氯己定盐(和其他抗菌剂)相比,即使当释放衬底从敷料上被移除时,包含磷酸氯己定的涂层仍然能够保留在敷料的粘合层202的面向皮肤的表面203上。因此,在移除释放衬底时,抗菌效果仍然保留在敷料内。

[0096] 图2中的释放衬底包括两个释放衬底部分206a和206b。第一释放衬底部分206a被布置在第二释放衬底部分206b的上方。第二释放衬底部分206b被折叠在其自身上,并且第一释放衬底部分206a与第二释放衬底部分206b的折叠边缘重叠并且延伸超过第二释放衬底部分206b的折叠边缘。因此,形成了第一凸耳和第二凸耳,护理人员或患者可以抓住第一凸耳和第二凸片从而以便利的方式移除释放衬底。

[0097] 不希望受理论束缚,认为例如与葡萄糖酸氯己定相比,磷酸氯己定的吸湿性较低,这是导致磷酸氯己定从粘合层转移到释放衬底上的可能性明显更低的因素。

[0098] 吸收衬垫205不限于特定材料,而是可以使用任何吸收材料。优选地,吸收衬垫205包括泡沫,诸如聚氨酯泡沫。

[0099] 包括聚氨酯泡沫垫的敷料能够吸收大量伤口渗出液。感染的伤口通常会渗出大量渗出液,敷料必须能够妥善处理这种渗出液。

[0100] 聚氨酯泡沫例如可以由包括基于六亚甲基二异氰酸酯(hexamethylene diisocyanate, HDI)、甲苯二异氰酸酯(toluene diisocyanate, TDI)或二苯基甲烷二异氰酸酯(methylene diphenyl diisocyanate, MDI)的预聚物的组合物制备。

[0101] 粘合层也可以被称为“伤口接触层”或“皮肤接触层”。优选地,敷料的粘合层包括硅基粘合剂。这种粘合剂对皮肤是友好的,并且能够在不对皮肤造成损伤的情况下去除敷料。粘合层具有面向皮肤的表面和相对的表面。相对的表面面向敷料的背衬层。相对的表面可以被布置为与背衬层或吸收衬垫(如果存在的话)接触。

[0102] 释放衬底206可以由一个或多个释放衬底部分形成。在图2中,释放衬底包括两个释放衬底部分206a-206b。

[0103] 在敷料的情况下,释放衬底可以包括选自以下的材料:聚乙烯、聚酯、聚丙烯和硅涂布纸。例如,释放衬底可以是厚度在30例如至300如,(例如50例如至150如,)范围内的聚乙烯膜。

[0104] 抗菌涂层可以作为不连续或连续涂层设置在粘合层202的面向皮肤的表面203的至少一部分上。

[0105] 根据涂层的应用方式,涂层可以是不连续的;即未完全覆盖粘合层的面向皮肤的表面,或可以是连续的。

[0106] 可以通过将粘合层浸渍或浸泡在包含磷酸氯己定的水溶液中来提供连续涂层。

[0107] 不连续涂层204通常是优选的,以避免损害由粘合层202提供的对皮肤的粘合。

[0108] 抗菌涂层204中磷酸氯己定的浓度可以为 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $1000\mu\text{g}/\text{cm}^2$,例如为 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$,例如为 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。在实施例1中,抗菌涂层204中的磷酸氯己定的浓度为 $50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$,例如为 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $130\mu\text{g}/\text{cm}^2$,例如为 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 $100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0109] 这确保了磷酸氯己定的释放量足以在伤口部位产生抗菌效果。

[0110] 在图3中,示出了所谓的“边界敷料”。敷料300可以包括背衬层301、粘合层302以及布置在背衬层301和粘合层302之间的吸收衬垫303。背衬层301和粘合层302被构造成延伸超出吸收衬垫303的轮廓以形成边界部分304。

[0111] 吸收衬垫可以由单个或多个衬垫形成层形成。吸收衬垫不限于特定材料,而是通常包括吸收泡沫或凝胶。吸收衬垫还可以包括超吸收材料,例如超吸收聚合物(superabsorbent polymers, SAP)或超吸收纤维(superabsorbent fibers, SAF)。

[0112] 在示例性实施例中,吸收衬垫包括被层压在一起的具有不同性质的两层或多层。

[0113] 如图3所示,吸收衬垫303可以包括第一吸收层305、液体分散层306和第二吸收层307。通常,液体分散层306布置在第一吸收层305和第二吸收层307之间,其中,第一吸收层305是吸收衬垫的最下层。

[0114] 第一吸收层305可以包括泡沫。用于第一吸收层305的合适泡沫材料包括但不限于聚氨酯泡沫。

[0115] 第二吸收层307可以是超吸收层。因此,第二吸收层可以包括超吸收聚合物(SAP)或超吸收纤维(SAF)。

[0116] 液体分散层306可以包括能够以有效的方式使渗出液分散的任何材料。例如,液体分散层306可以包括无纺布材料。无纺布赋予该层和敷料适当均衡的刚性。无纺布还可以有效地使通过吸收层305吸收的液体分散和扩散,使得液体可以通过背衬层301在大的表面上蒸发。例如,无纺布可以包括粘胶纤维、聚酯或其混合物。

[0117] 这些层可以通过粘合、层压(例如使用压力和热量)进行连接。

[0118] 吸收衬垫可以包括附加层,诸如液体传输层、层压在一起的泡沫层和无纺布层的各种组合。

[0119] 参照图3,层305可以包括吸收性泡沫,层306可以是液体获取层,并且层307可以是超吸收层。

[0120] 这种层状衬垫构造防止体液积聚在皮肤附近,并且改善敷料的液体处理。大多数伤口会含有一些渗出液,但是渗出液的水平可能会有所不同。在慢性伤口中,由于持续的炎症,渗出液的产生量可能非常大。具有上述构造的敷料适用于处理大量渗出液并且防止对伤口周围皮肤的浸渍。因此,该敷料特别适合于预防感染。

[0121] 粘合层302可以是包括至少一个聚合物膜和粘合硅层的层压件,其中,粘合硅层被布置为接触皮肤或伤口。

[0122] 聚合物膜简化了制造过程,并且为粘合层302提供了稳定性和完整性。

[0123] 聚合物膜优选地为透气膜,并且可以包括例如聚乙烯、聚酰胺、聚酯或聚氨酯。优选地,聚合物膜包括聚氨酯。聚氨酯膜的厚度可以为15 μm 至100 μm ,例如为20 μm 至80 μm ,优选地为20 μm 至60 μm 。

[0124] 用于粘合层302的粘合硅层中的和/或用于结合图2描述的粘合剂层202中的合适的硅凝胶的示例包括双组分RTV系统,诸如此处提到的Liveo MG-7-9960(杜邦(DuPont))和SilGel 612(瓦克化学(Wacker Chemie AG)),以及NuSil硅橡胶。在本发明的实施例中,粘合剂可以包括软硅凝胶,该软硅凝胶的柔软度(渗透)为8mm至22mm,例如12mm至17mm,该柔软度如是通过基于ASTMD 937和DIN 51580的方法测量的,该方法在欧洲专利申请

No14194054.4中进行描述。粘合层的厚度通常至少为20 μm 。粘合层的厚度可以为30 μm 至200 μm 。

[0125] 如图3所示,粘合层302可以包括多个孔308。孔308延伸穿过粘合皮肤接触层302。孔308能够实现衬垫303的快速吸收,而不损害由粘合层302提供的与皮肤的紧密配合。粘合皮肤接触层302的位于吸收衬垫303下方的区域中包括多个孔308,但是在形成边界部分304的区域中没有孔。敷料的边界部分中没有孔有利于改善敷料的边界部分304处的粘附性,从而提高敷料的保持能力。

[0126] 孔308可以沿着粘合皮肤接触层302的不同区域具有不同的形状和密度,并且可以以规则或不规则的图案进行布置。

[0127] 包括磷酸氯己定的可溶性抗菌涂层通常提供在粘合层(未示出)的面向皮肤的表面的未开孔部分上。优选地,抗菌涂层至少提供在粘合层的位于吸收衬垫303下方的区域中。

[0128] 在上文描述的各种实施例中,背衬层可以是能够渗透蒸汽的薄膜、片材或隔膜。用于背衬层的合适材料的示例包括但不限于聚氨酯、聚乙烯或聚酰胺膜、硅膜、聚酯基无纺布材料,以及聚酯基无纺布材料和聚氨酯膜的层压件。适当地,背衬层是厚度为5 μm 至40 μm (例如15 μm 至25 μm)的聚氨酯膜。

[0129] 为了增强抗菌效果,敷料的附加层或组分可以包括抗菌化合物。例如,在实施例中,吸收衬垫303包括至少一种第二抗菌化合物。替代地,吸收衬垫303的衬垫形成层中的至少一个衬垫形成层包括至少一种第二抗菌化合物。

[0130] 替代地或附加地,粘合层302包括至少一种第三抗菌化合物。

[0131] 所述至少一种第二抗菌化合物和所述至少一种第三抗菌化合物可以相同或不同。

[0132] 可以使用适合掺入衬垫或粘合层中的任何抗菌化合物。在实施例中,第二抗菌化合物和/或第三抗菌化合物可以选自包括以下各项的组:银盐(silver salt)、氯己定盐(chlorhexidine salt)、聚六亚甲基双胍盐酸盐(polyhexamethylene biguanide)、苜索氯铵(benzethonium chloride)、聚二烯丙基二甲基氯化铵(polidiallyldimethylammonium chloride)等。

[0133] 在实施例中,第二抗菌化合物和/或第三抗菌化合物是银盐,例如硫酸盐。

[0134] 在实施例中,第二抗菌化合物和/或第三抗菌化合物是磷酸氯己定。

[0135] 在实施例中,至少一种第二抗菌化合物被结合在吸收衬垫或衬垫形成层中。例如,至少一种第二抗菌化合物可以被结合到图3的吸收衬垫的泡沫层或图2所示的泡沫垫中。至少一种第二抗菌化合物例如可以通过化学方式结合到泡沫的结构或内表面,诸如孔上。第二抗菌化合物例如可以结合到泡沫的带电内表面。

[0136] 还可以设想的是,通过在发泡工艺步骤之前将第二抗菌化合物添加到预聚物中,以将第二抗菌化合物结合到泡沫中。以这种方式,抗菌化合物可以被整合到泡沫中并且结合在泡沫的泡孔壁内。

[0137] 替代地,在至少一种第二抗菌化合物与一个或多个衬垫形成层或垫的其他层连结或层压之前,将至少一种第二抗菌化合物作为涂层提供在吸收衬垫的一层上。

[0138] 替代地,通过至少一种第二抗菌化合物对泡沫进行浸渍。以这种方式,可以在泡沫的表面上提供第二抗菌化合物的涂层。这种涂覆方式还可以在泡沫的内孔表面上提供第二

抗菌化合物的涂层。

[0139] 在实施例中,至少一种第三抗菌化合物被整合在粘合皮肤接触层中。在这种情况下,可以将第三抗菌化合物添加到未固化的硅凝胶粘合剂混合物中,并且粘合剂混合物随后被固化。也可以加入被配置为促进至少一种第三抗菌化合物释放的附加赋形剂。

[0140] 第二抗菌化合物和/或第三抗菌化合物的浓度通常高于抗菌涂层中的磷酸氯己定的浓度。第二抗菌化合物和/或第三抗菌化合物可以具有较慢的释放曲线,从而提供更长期的抗菌效果。

[0141] 在图4a和图4b中,概念性地示出了根据一个示例性实施例的伤口护理产品。在图4中,伤口护理产品是切口薄膜400,并且区域406示意性地示出了在手术过程中薄膜将被切开的位置。

[0142] 如此处所使用的,术语“切口薄膜”是指在手术过程中使用的手术薄膜,该切口薄膜被设计为被切开。切口薄膜(也可以被称为“手术切口薄膜”)附着在患者的皮肤上,并且将手术部位与可能增加手术部位感染风险的未灭菌区域隔离。

[0143] 如图4b所示,该切口薄膜400包括背衬层401和粘合层402,该粘合层402具有面向皮肤的表面403,其中,该粘合层402的面向皮肤的表面403的至少一部分包括抗菌涂层(未示出),其中,抗菌涂层能够溶于水介质,并且其中,抗菌涂层包括磷酸氯己定。

[0144] 抗菌涂层有利地用在切口薄膜上和手术期间,以防止和对抗污染微生物感染切口部位。

[0145] 在手术薄膜(例如,此处的切口薄膜)的上下文中使用的术语“背衬层”是指伤口护理产品的顶层;即背离患者皮肤的层。薄膜的背衬层可以例如包括聚氨酯、聚酯和/或聚丙烯。

[0146] 粘合层402可以包括任何合适的粘合剂,并且并不限于特定类型的粘合剂。通常,所使用的粘合剂是硅基粘合剂或聚丙烯酸酯基粘合剂。优选地,在切口薄膜的情况下,粘合层402包括聚丙烯酸酯粘合剂。

[0147] 背衬层401和粘合层402的材料适于使得便于切开薄膜的每一层。

[0148] 如图4所示的,切口薄膜包括释放衬底404,该释放衬底404被配置为在施加薄膜之前被移除。释放衬底404可拆卸地附着到粘合层。在图4中,释放衬底404具有与背衬层401相同的横截面积。还可以设想的是,释放衬底404具有较大的横截面积,以便于在使用前从薄膜上移除。

[0149] 如图4a所示的,粘合层402的边缘可以形成手柄部分405a-405b,护理人员可以抓住该手柄部分405a-405b以从粘合层402上移除释放衬底404。手术薄膜通常具有相对较大的尺寸,并且通常需要两个护理人员协助处理。一个护理人员可以抓住薄膜的第一手柄部分405a,而另一个护理人员可以抓住第二手柄部分405b,并且逐渐将释放衬底从粘合层上移除,从而使粘合表面暴露。然后将切口薄膜施加在患者身上,并且随后将该切口薄膜抚平以防止皱褶的形成。手柄部分405a-405b可以由任何材料形成。例如,可以使用聚合物膜,诸如聚乙烯。释放衬底404并未粘附到手柄部分405a-405b上。这是为了便于从粘合层402上移除释放衬底404。

[0150] 释放衬底404不限于特定材料,而是可以使用技术人员已知的任何材料。在实施例中,释放衬底包括硅涂布纸或聚酯衬底。

[0151] 抗菌涂层防止污染微生物迁移到切口或伤口部位。在施加之前,皮肤通常被清洁以防止污染,然而,毛孔可能仍然含有细菌,而细菌可以迁移到切口部位。因此,抗菌涂层防止手术部位的污染。

[0152] 参照图5,示意性地示出了本公开的包括用于制造伤口护理产品的方法的第二方面。

[0153] 该方法包括:

[0154] a) 提供伤口护理产品,该伤口护理产品包括背衬层和具有面向皮肤的表面的粘合层,其中,该伤口护理产品可选地包括设置在背衬层和粘合层之间的吸收衬垫(步骤501),

[0155] b) 通过将氯己定溶解在磷酸和水中以提供磷酸氯己定的水溶液(步骤502),

[0156] c) 将上述水溶液涂覆到粘合层的面向皮肤的表面的至少一部分上(步骤503),

[0157] d) 使粘合层的面向皮肤的表面上的水溶液干燥(步骤504)。

[0158] 伤口护理产品可以通过技术人员已知的方式提供。背衬层、粘合层和吸收衬垫(如果存在)的组装不限于特定方法,而是可以利用任何手段(例如,粘接、层压等)。

[0159] 通过将氯己定溶解在磷酸和水中以提供磷酸氯己定的水溶液。可以对溶液进行混合,并且可选地进行搅拌以确保盐的完全溶解。

[0160] 将上述水溶液涂覆到粘合层的面向皮肤的表面的至少一部分上的步骤可以通过任意涂布技术实现。

[0161] 优选地,通过喷涂将水溶液涂覆到粘合层的面向皮肤的表面的至少一部分上。

[0162] 这种涂布技术是有益的,因为这种涂布技术能够实现根据要使用的敷料或基底以及待治疗的伤口类型的灵活性。这也是一种简单的涂布方法。可以对粘合层的选定区域进行涂布,并且可以控制表面上液滴的尺寸,以避免干扰粘合皮肤接触层的粘合性能。

[0163] 通过技术人员已知的方法进行干燥。例如,可以对涂层进行加热以增强液体从涂层中的蒸发。

[0164] 磷酸氯己定水溶液的pH可以为4至6。

[0165] 该范围内的pH值为传染性微生物的生长和定居提供了不利的环境。

[0166] 水溶液中的氯己定与磷酸盐的摩尔比值可以为1:1至1:3,优选地为1:2。

[0167] 因此,盐完全溶解在水溶液中,基本上没有未溶解的颗粒。如果比值太低,溶解度会降低。相反,如果比值太高,所涂覆的溶液可能不包括足够的活性剂。

[0168] 该方法还包括以下步骤:

[0169] e) 将释放衬底施加到粘合层的面向皮肤的表面上(步骤505)。

[0170] 示例

[0171] 示例1:CHP的抗菌作用

[0172] 测试有机体:绿脓杆菌ATCC9027(细菌)、金黄色葡萄球菌ATCC6538(细菌)、白色念珠菌ATCC10231(真菌)、绿脓杆菌ATCCPA01(细菌,示例1b)。

[0173] 测试时间:细菌24小时,真菌48小时。

[0174] 初始接种量:细菌为 1×10^6 CFU/ml,真菌为 4×10^6 CFU/ml。

[0175] 示例1a:消除溶液中微生物所需的最低浓度

[0176] 使用模拟伤口液(simulated wound fluid,SWF)(胎牛血清(fetal bovine serum,FBS)和蛋白胨水(Peptone Water,PW)以相等的比例混合,其对应于伤口渗出液的蛋

白质和电解质浓度)作为测试培养基在溶液中进行测试,以比较硫酸银、磷酸氯己定和葡萄糖酸氯己定的效力(Emiko Aiba-Kojima,MD et.al Wound Rep Reg (2007) 15511-520; Trengove,N et al Wound Rep Reg (1996) 41067-1927)。目的是确定杀死特定微生物所需的抗菌剂的最低浓度。将测试微生物悬浮在SWF中,其中加入了不同浓度的抗菌物质,随后在孔微量滴定板中传代培养。阳性和阴性对照用于证明在保温培养期和培养基无菌的过程中足够的微生物生长。

[0177] 结果表明,杀死白色念珠菌所需的银是磷酸氯己定的190倍。与硫酸银和葡萄糖酸氯己定(CHG)相比,磷酸氯己定(CHP)是最有效的抗菌剂(参见下表1)。

	最低杀菌浓度(MBC), 单位为 μM		
	硫酸银	CHP	CHG
[0178] 微生物			
金黄色葡萄球菌	310	7	30
绿脓杆菌	160	26	520
[0179] (ATCC9027)			
白色念珠菌	5000	26	60

[0180] 表1:MBC比较

[0181] 示例1b:与CHP溶液接触的菌膜数量的减少

[0182] 使用SWF作为测试培养基,在溶液中进行测试以评估磷酸氯己定(CHP)对胶原基质上培养的菌膜的效力。

[0183] 目的是确定能够喷涂在硅接触层的表面上的CHP浓度是否会对菌膜产生影响。测试微生物是绿脓杆菌PA01,悬浮在SWF溶液中,并且放置在24孔培养板的孔中的胶原基质上。使孔培养板在37℃、95%相对湿度下培养24小时,以诱导菌膜的形成。在培养和形成菌膜后,将不同浓度的抗菌物质CHP一式三份添加到菌膜之上,并且在37℃、95%相对湿度下再培养24小时。阳性和阴性对照用于证明在保温培养期和培养基无菌的过程中足够的菌膜生长。通过在测试片(PetriFilms)上的平板计数来确定活菌数量。

[0184] 如下表2所示的结果示出了37 μM 、75 μM 、150 μM 的CHP溶液浓度(能够通过喷涂硅接触层实现的浓度)减少了菌膜量,并且显示出的对数减少值(log reduction)高于FDA要求的减少值4。因此,磷酸氯己定(CHP)是一种有效的抗细菌菌膜的抗菌物质,特别是例如与硫酸银相比,硫酸银对菌膜的效力较低。

[0185]	样本	对照	1	2	3
	CHP浓度(μM)	0	37	75	150
	如果喷涂在表面的当量浓度($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	0	18	36	73
	对数计数	10.0	4.4	3.9	4.1
	对数减少值	n/a	5.5	6.1	5.9
	标准偏差	0.0	1.1	0.5	0.5

[0186] 表2:不同CHP浓度下的菌膜的减少

[0187] 示例1c:喷涂在硅表面的CHP的抗菌效果

[0188] 在已涂布和灭菌的伤口接触层上进行测试,以对涂布有 $75\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的硫酸银的原型与涂布有 $45\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的磷酸氯己定的原型、以及涂布有 $75\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的磷酸氯己定的原型进行比较。原型被按压以形成 7cm^2 的圆盘并且被放置在与2ml的SWF接触的孔中,该2ml的SWF含有悬浮微生物溶液(与示例1a中使用的微生物相同)。

[0189] 测试中使用的伤口接触层包括聚氨酯膜,该聚氨酯膜涂布有200gsm的硅粘合剂。

[0190] 通过喷涂(Sono-Tek的超声波喷嘴(120kHz))将硫酸银和CHP涂层涂覆到硅表面。

[0191] 阳性和阴性对照用于证明在保温培养期和培养基无菌的过程中足够的微生物生长。对硅层(即面向皮肤的表面,并且悬浮在液体中)上的微生物生长进行评估。

[0192] 以 $45\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 和 $75\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的浓度喷涂的磷酸氯己定原型完全消除了硅表面和溶液中的所有微生物。由于硫酸银对金黄色葡萄球菌的作用甚至没有达到从接种量减少对数(log)4的效果,因此没有针对其他微生物对硫酸盐进行进一步评估。

[0193] 示例2:抗菌剂向释放衬底的转移

[0194] 在已涂布和灭菌的伤口接触层上进行测试,以比较抗菌剂向释放衬底的转移。

[0195] 测试中使用的伤口接触层包括聚氨酯膜,该聚氨酯膜涂布有200gsm的硅粘合剂。

[0196] 在涂布有磷酸氯己定抗菌溶液(以重量计0.56%)的原型和喷涂有葡萄糖酸氯己定抗菌溶液(以重量计0.56重量)的原型之间进行比较。使用如示例1中描述的相同参数和相同设备进行喷涂。喷涂后,样本被送到生产现场进行灭菌,以进行抗菌产品所需的标准灭菌循环。

[0197] 灭菌后,用光学显微镜(奥林巴斯变焦高端立体显微镜SZH)观察灭菌样本。结果显示,仅观察到磷酸氯己定(CHP)从伤口接触层的硅表面少量转移到释放衬底(参见图6a至图6b)。然而,对于涂布有葡萄糖酸氯己定(CHG)的伤口接触层,大部分的CHG涂层转移到释放衬底上,其中,面向皮肤的表面的一些区域显示出接近完全转移,使得大部分硅区域不存在抗菌CHG(参见图6c至图6d)。

[0198] 为了更全面地了解抗菌剂的转移,将灭菌样本按压以形成 7cm^2 的圆盘。一式三份的硅涂布膜(伤口接触层)与释放衬底被分离并且被放置在与2ml的水溶液接触的孔中一段时间,该段时间预估能够实现CHP和CHG的抗菌颗粒的完全溶解。根据感兴趣的溶液对设备进行校准后,通过液相色谱-质谱法对不同孔中CHP和CHG的浓度进行评估,以量化硅上存在的抗菌剂的量和转移到释放衬底上的抗菌剂的量。

[0199] 结果表明,灭菌后,喷涂在伤口接触层上的CHP有66%以上出现在硅表面,并且因此具有抗菌活性。喷涂的CHG仅有不到36%遗留在硅上,并且大部分的CHG(超过64%)转移到释放衬底上。因此,当释放衬底被移除时,抗菌效果显著丧失。

[0200] 示例3:光学显微镜中观察到的切口薄膜上存在的CHP

[0201] 还对喷涂有CHP的切口薄膜(Mölnlycke Health Care公司的921014-00BNS切口薄膜)进行了测试,以确定抗菌剂转移到释放衬底的可能性。在测试中使用一个原型,并且切口薄膜的粘合表面(包括聚丙烯酸酯基粘合剂)利用与以上示例1-2中描述的相同的喷涂设备和喷涂设备喷涂有CHP溶液(以重量计0.56%)。干燥后,在光学显微镜(奥林巴斯变焦高端立体显微镜SZH)中观察样本。结果显示,当释放衬底被移除时,切口薄膜表面存在高浓度的CHP(参见图7)。

[0202] 示例4:抗菌涂层的溶解速率

[0203] 在已涂布和灭菌的伤口接触层上进行测试,以评估抗菌涂层的溶解速率;即抗菌化合物的释放。在喷涂有磷酸氯己定抗菌溶液(以重量计0.56%)的原型和喷涂有醋酸氯己定抗菌溶液(以重量计0.68%)的原型之间进行比较。使用以上示例1和2中描述的相同参数并且在相同设备上喷涂。喷涂后,样本被送到生产现场进行灭菌,以进行抗菌产品所需的标准灭菌循环。

[0204] 灭菌后,将原型按压为7cm²的圆盘。一式三份的硅涂布膜(伤口接触层)与释放衬底被分离并且被放置在与2ml的水溶液接触的孔中3个小时,然后取出并且置于新的孔中24小时,以评估瞬时(>3h)和短期(>24h)溶解度。

[0205] 根据感兴趣的溶液对设备进行校准后,通过液相色谱-质谱法对不同孔中CHP和CHAc的浓度进行评估,以量化能够立即或短期溶解的抗菌涂层的量。

[0206] CHP具有瞬时溶解度;即从硅表面的瞬时释放。CHP在3小时后溶解100%,而CHAc在3小时后仅溶解28%,并且在24小时后溶解不到40%。

[0207]	瞬时溶解度 3小时后从硅中释放的 百分比%	短期溶解度 额外的21小时后从硅释放 的额外百分比%	24小时内的 释放总量
	CHP	CHAc	
	100%	-	100%
	28%	11%	39%

[0208] 表3:CHP和CHAc抗菌涂层的释放

[0209] 这些测试证明,与例如具有较慢溶解速率的CHAc相比,CHP具有快速的溶解速率,并且由此能够实现快速释放和快速抗菌效果。

[0210] 示例5:磨损测试/粘性测试

[0211] 进行测试以评估对喷涂有磷酸氯己定(CHP)的样本的粘性的影响。黏着力或粘性是材料的一种特性,黏着力或粘性使得材料能够在接触时立即粘附在表面上。使用滚球快黏测试(ASTM D 3121-06)来评估粘性。在该测试中,测量金属球在硅表面上的位移。

[0212] 在分别喷涂了15μg/cm²、45μg/cm²和75μg/cm²的磷酸氯己定的灭菌伤口接触层(如前所述)上进行滚球快黏测试。

[0213] 如下表4所示,即使在较高浓度的磷酸氯己定(CHP)的情况下,也没有观察到对粘性的显著影响。未涂覆的灭菌伤口接触层用作对照。

[0214]	原型(无菌)	对照	CHP	CHP	CHP
	理论浓度(ug/cm ²)	无	15	45	75
[0215]	粘性(位移单位: mm)	11.2 +/- 22%	13 +/- 4%	15 +/- 0%	16 +/- 5%

[0216] 表4:不同CHP浓度对伤口接触层粘性的影响

[0217] 示例6:CHP从释放衬底的转移

[0218] 进行额外的测试以进一步评估磷酸氯己定从伤口接触层到释放衬底的转移。

[0219] 测试中使用的伤口接触层包括聚氨酯膜,该聚氨酯膜涂布有50gsm的硅粘合剂。

[0220] 测试如示例2中所述进行,但有一些偏差:通过喷涂(Sprayin System Co.的空气雾化喷嘴)将CHP涂层涂覆到50gsm的硅粘合剂上,随后在机罩下按顺序进行干燥阶段。此外,每个样本的样本量为1cm²包含3个,并且测试在4个样本上进行。伤口接触层及其释放衬底被分离并且被放置在装有1ml水的孔中24小时。

[0221] 如示例2,液相色谱-质谱光度计(LCMS)用于量化伤口接触层(即硅粘合剂)上存在的抗菌剂(CHP)的量;以及转移到释放衬底上的CHP的量。

[0222] 如下表5所示,灭菌后,基本上所有的CHP都保留在伤口接触层上。当伤口接触层上的CHP表面浓度在28至92μg/cm²的范围内时,很少或没有CHP转移到释放衬底上。

	硅粘合剂层上的 CHP 表面浓度 [μg/cm ²]	释放衬底上的 CHP[μg/cm ²]	萃取后的硅粘合 剂层上的 CHP 量 [%]	转移的 CHP[%]
[0223]	28	<LOD (检测极限)	100	0%
	43	<LOD	100	0%
	44	<LOD	100	0%
	92	2	98	2%

[0224] 表5:分别在伤口接触层和释放衬底上的CHP

[0225] 示例7:包括CHP涂层和含银聚氨酯泡沫的样本的抗菌效果

[0226] 10⁶CFU/mL的绿脓杆菌(Pa01)及金黄色葡萄球菌(ATCC6838)的悬浮液分别在热灭活的SWF中制备,并且以体积145uL被接种到孔培养板中。将样本量为5cm²包含2个的每个样本的三个重复样本施加到每个接种体的顶部并且在35℃下培养24小时,其中,伤口接触层朝向接种体。

[0227] 测试的每个样本包括聚氨酯泡沫和伤口接触层,伤口接触层包含具有硅粘合剂层的聚氨酯膜。伤口接触层粘附到聚氨酯泡沫上。在一些样本中,聚氨酯泡沫包括一定量的约1.2mg/cm²的银(如下文所述的样本A和B)。通过以大约45μg/cm²的浓度以喷涂的方式将CHP涂层涂覆到伤口接触层(即硅粘合剂层)。使用以上示例6中描述的不同参数并且在相同设备上喷涂。

[0228] 对整个样本(即伤口接触层和含银泡沫)中的微生物生长进行评估。

[0229] 样本A包括含银聚氨酯泡沫,和包括CHP涂层的粘合伤口接触层。

[0230] 样本B包括含银聚氨酯泡沫,和不具有抗菌涂层的粘合伤口接触层。

[0231] 样本C包括不含任何抗菌剂的聚氨酯泡沫,和不具有抗菌涂层的粘合伤口接触层。

[0232] 如图8a所示,在聚氨酯泡沫中含有银并且伤口接触层上涂布有CHP的样本(样本A)中观察到绿脓杆菌被完全消除。因此,观察到泡沫中含有银和涂层中含有CHP的组合效果。在这些测试条件下,对于聚氨酯泡沫中含有银并且伤口接触层上没有CHP的样本(样本B),细菌浓度保持在接种量水平。因此,泡沫中银的存在抑制了绿脓杆菌的增殖,然而,没有如样本A一样做到减少细菌数量。不含抗菌剂的对照样本(样本C)达到了大约Log8的细菌计

数,这比最初的接种量增加了两个Log。

[0233] 对于金黄色葡萄球菌观察到类似的组合效果(参见图8b)。

[0234] 本公开所有方面的术语、定义和实施例经适当修改适后可以用于本公开的其他方面。

[0235] 尽管已经参照本公开的具体示例性实施例对本公开进行了描述,但对于本领域技术人员来说,许多不同的改变、修改等将是明显的。

[0236] 通过对附图、说明书和所附权利要求的研究,本领域技术人员在实践本发明时可以理解和实现对所公开的实施例的变化。此外,在权利要求中,“包括(comprising)”一词并不排除其他元素或步骤,不定冠词“一个(a)”或“一个(an)”并不排除多个。

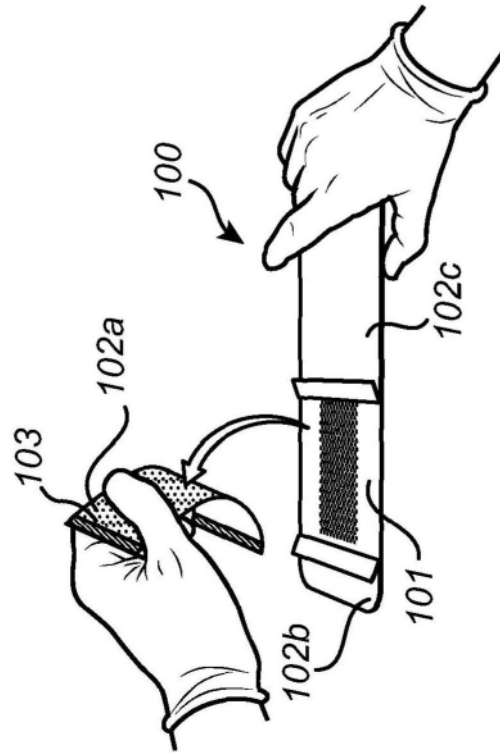


图1

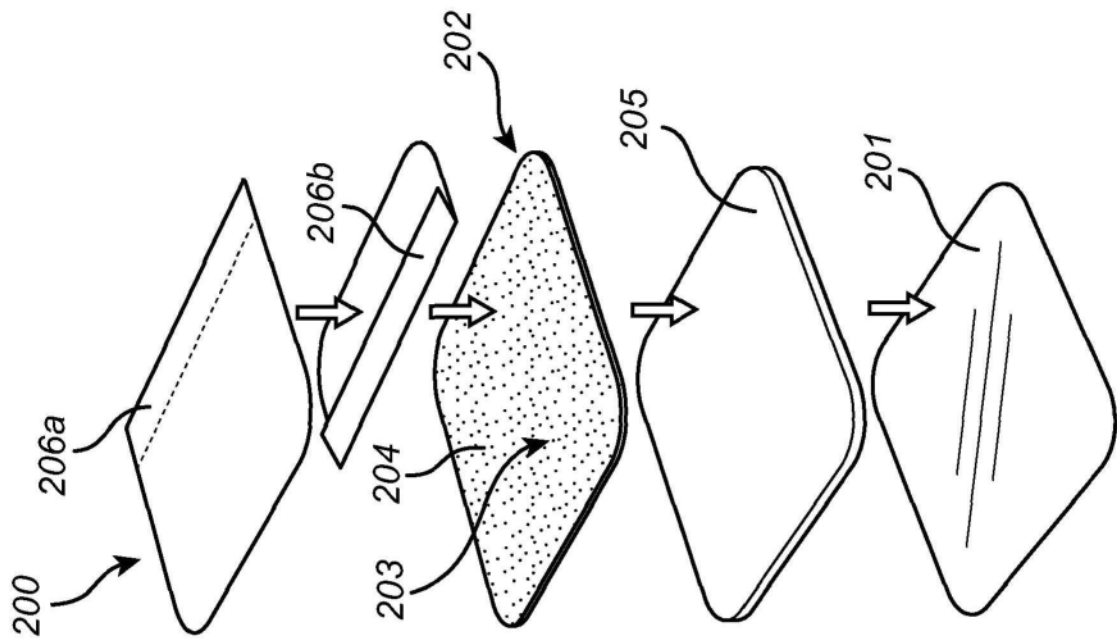


图2

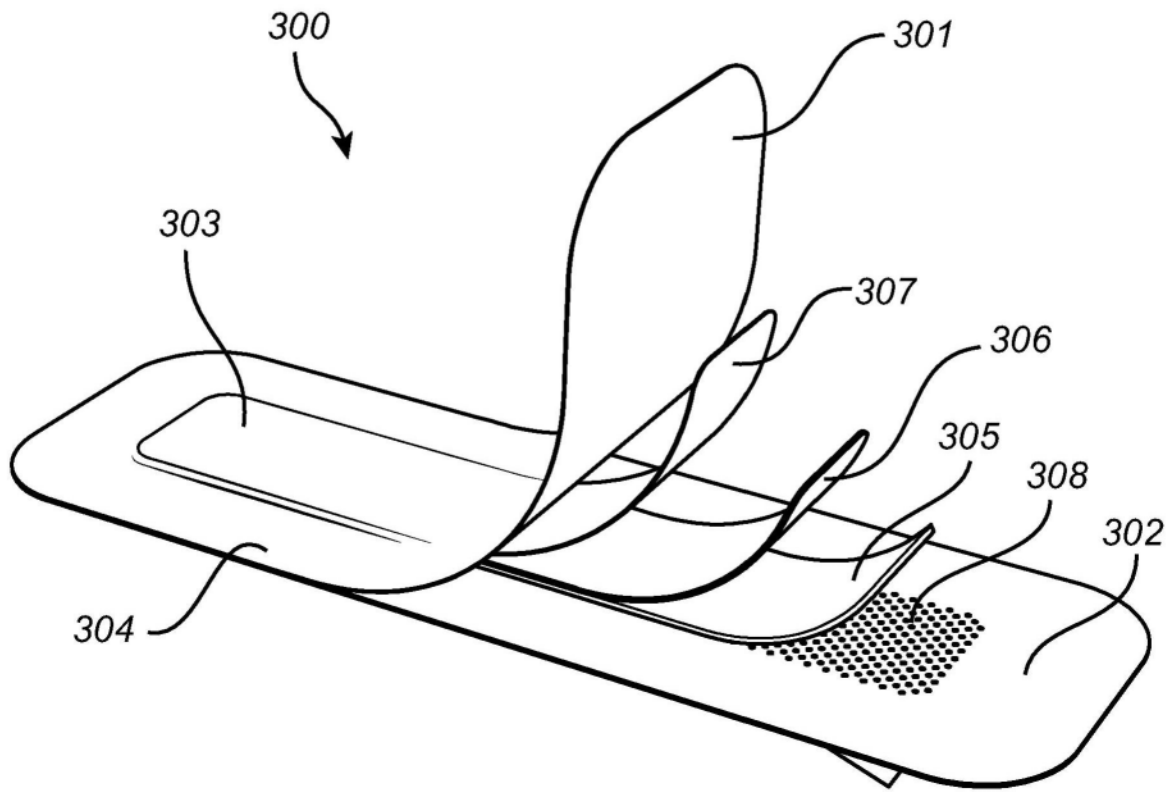


图3

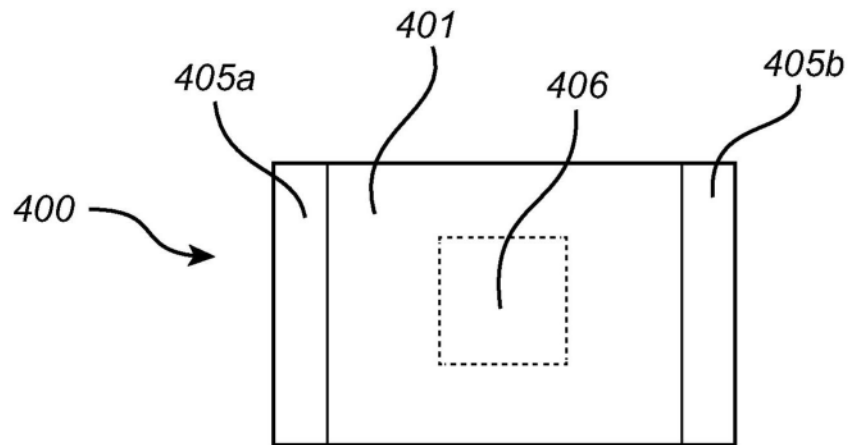


图4A

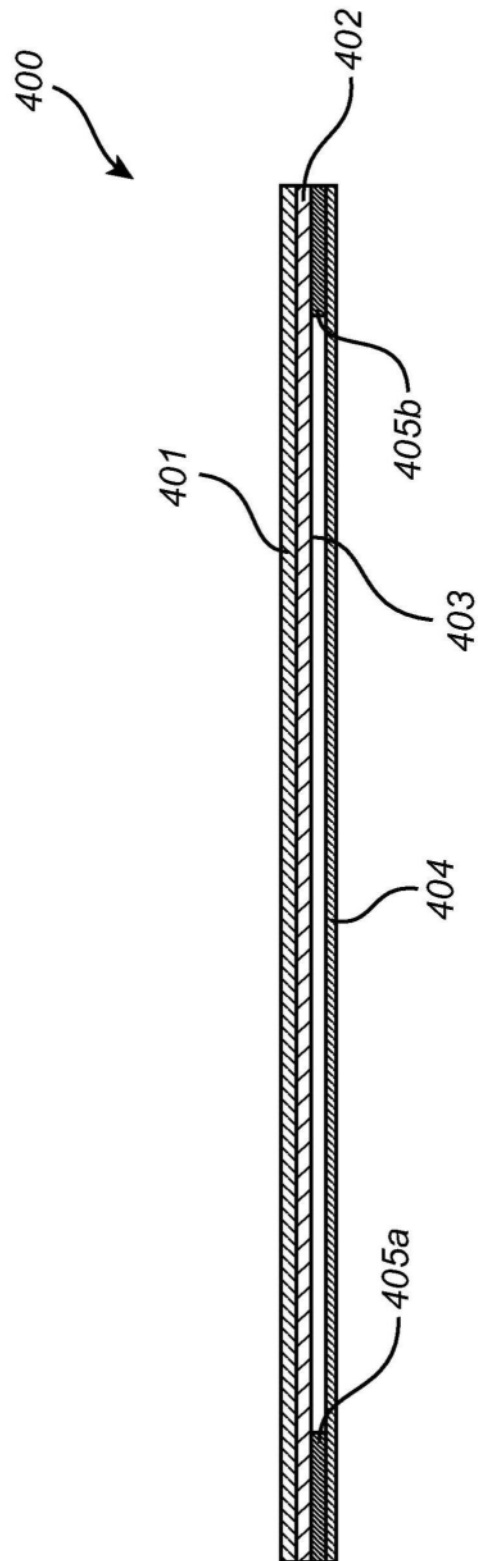


图4B

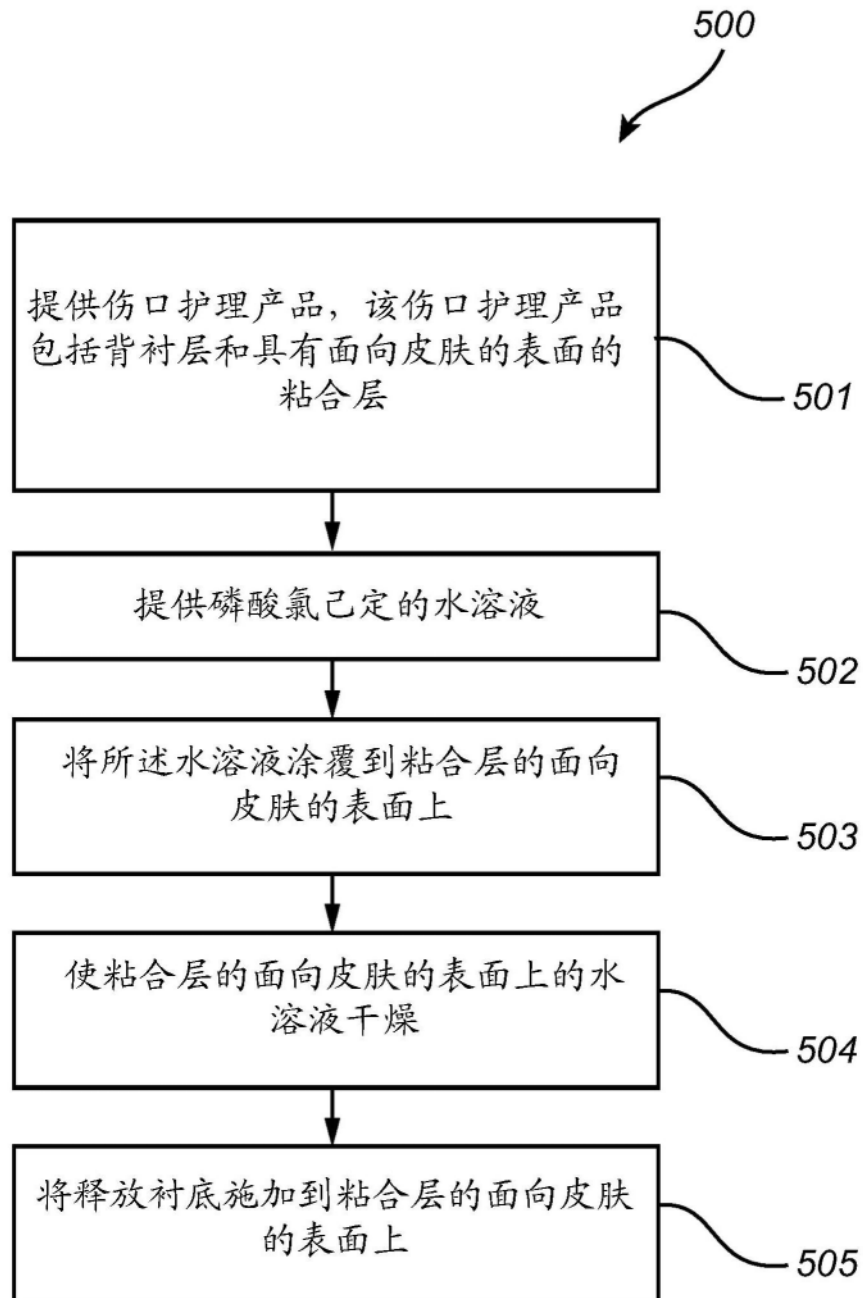


图5

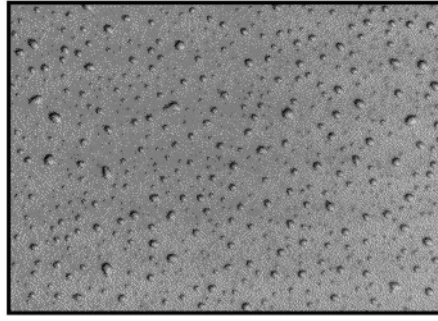


图6A

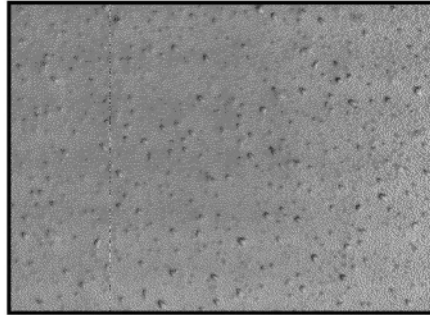


图6B

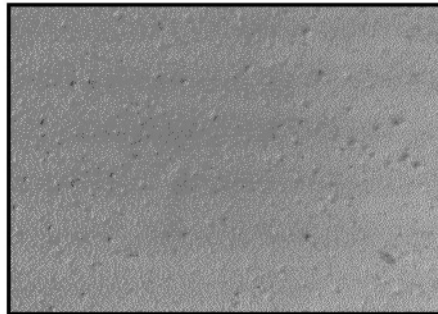


图6C

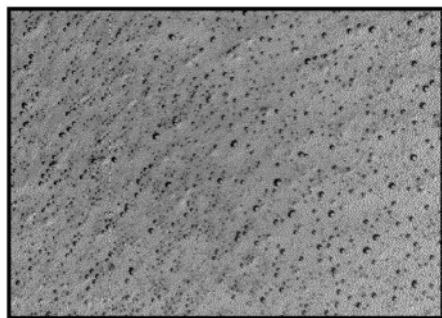


图6D

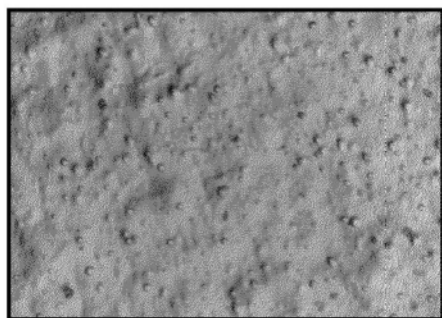


图7

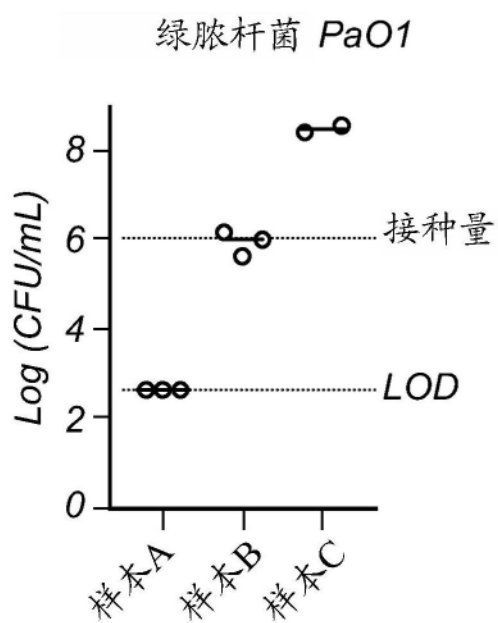


图8a

金黄色葡萄球菌 ATCC6538

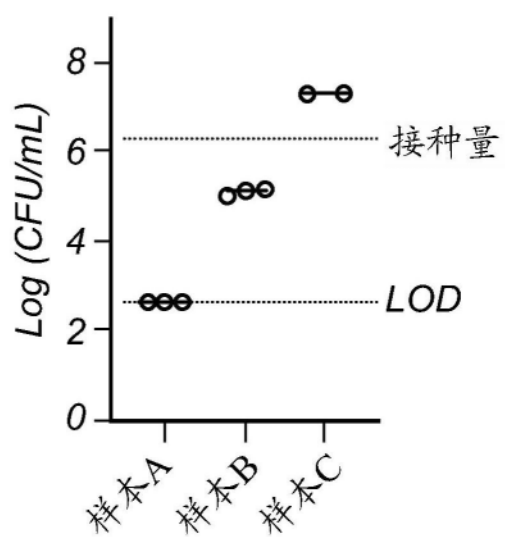


图8b