



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101970560 A

(43) 申请公布日 2011.02.09

---

(21) 申请号	200980107500.2	(51) Int. Cl.	
(22) 申请日	2009.01.08	<i>C08K 5/05</i>	(2006.01)
(30) 优先权数据		<i>C08K 5/15</i>	(2006.01)
	61/019,798 2008.01.08 US	<i>C08L 75/04</i>	(2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日		<i>C08G 18/28</i>	(2006.01)
	2010.09.08	<i>C08G 18/16</i>	(2006.01)
(86) PCT申请的申请数据		<i>C08K 5/00</i>	(2006.01)
	PCT/US2009/030437 2009.01.08	<i>C08J 5/00</i>	(2006.01)
(87) PCT申请的公布数据			
	W02009/089346 EN 2009.07.16		
(71) 申请人	奎克 - 麦德技术公司		
	地址 美国佛罗里达州		
(72) 发明人	威廉·托基 格拉尔德·奥尔德曼 拉斯托姆·S·康加		
(74) 专利代理机构	北京安信方达知识产权代理 有限公司 11262		
	代理人 阎斌斌 张春媛		

权利要求书 3 页 说明书 34 页

---

(54) 发明名称

醇可溶性的季铵聚合物消毒剂

(57) 摘要

醇或二醇可溶性的、水不溶性的消毒剂组合物以及使用它们用于消毒的方法和使用它们用于向多种表面（包括皮肤）提供延长的抗微生物特性的方法。组合物包含 (1) 至少一种二醇或者至少一种二醇和醇的混合物，和 (2) 能够在不使用金属或含金属化合物的情况下赋予表面抗微生物特性的抗微生物聚合物。将组合物应用至表面并且使之蒸发，在基底上留下一层抗微生物聚合物。备选地，组合物掺入基底内或者基底中。

1. 赋予基底以持久抗微生物活性的组合物,包含(1)基本上由二醇组成的溶剂,或者基本上由至少一种二醇和至少一种醇的混合物组成的溶剂,和(2)抗微生物聚合物,其中所述抗微生物聚合物包含共价结合至所述聚合物的分子结构的单体部分,其中所述单体部分具有至少一个季铵基,其中所述抗微生物聚合物在所述溶剂中是容易溶解的、但在水中是不溶解的,其中所述溶剂充当用于所述抗微生物聚合物与所述基底结合的载体,并且其中所述抗微生物活性不由抗微生物金属物质提供。

2. 权利要求1的组合物,其中所述抗微生物聚合物包含第一种单体部分和第二种单体部分,其中至少一种所述种类具有至少一个季铵基。

3. 权利要求2的组合物,其中所述第一种单体部分是含烯丙基或乙烯基的单体部分并且所述第二种单体部分是含烯丙基或乙烯基的单体部分。

4. 权利要求1的组合物,其中所述单体部分是含烯丙基或乙烯基的单体部分。

5. 权利要求1的组合物,其中所述抗微生物聚合物使用逐步聚合合成。

6. 权利要求1的组合物,其中所述抗微生物聚合物是包含具有至少一个季铵基的单体部分的聚氨酯聚合物,由此当所述组合物应用至或者掺入到基底中时所述组合物提供持久的抗微生物活性。

7. 权利要求6的组合物,其中对于每350g所述聚氨酯聚合物,至少一摩尔的具有季铵基的所述单体部分共价结合至聚合物的分子结构。

8. 权利要求1的组合物,其中所述抗微生物聚合物具有5至25,000的平均聚合度。

9. 权利要求1的组合物,其中所述溶剂基本上由选自甘油、乙二醇、丙二醇、丁二醇、戊二醇和它们的同分异构体和衍生物的一种或多种的二醇组成。

10. 权利要求9的组合物,其中所述二醇占所述组合物的60-95重量%。

11. 权利要求1的组合物,其中所述溶剂基本上由包含至少一种二醇和至少一种醇的混合物组成,其中所述醇选自甲醇、乙醇和异丙醇,并且其中所述二醇选自甘油、乙二醇、丙二醇、丁二醇、戊二醇和它们的同分异构体和衍生物。

12. 权利要求11的组合物,其中所述混合物占所述组合物的60-95重量%。

13. 权利要求1的组合物,其中所述抗微生物聚合物不会以导致流体消毒的水平从基底浸出、洗脱或者释放而进入接触流体中。

14. 权利要求1的组合物,其中所述抗微生物聚合物是无色的、无味的或者既无色又无味。

15. 权利要求1的组合物,其中所述组合物具有5和9之间的pH。

16. 权利要求1的组合物,其中所述组合物为选自液体、凝胶、泡沫和气溶胶的形式。

17. 权利要求1的组合物,还包含可浸出的抗微生物剂。

18. 权利要求17的组合物,其中所述抗微生物剂选自季铵盐、双胍和酚化合物。

19. 权利要求18的组合物,其中所述抗微生物剂选自苯扎氯铵、苜索氯铵、氯化双癸基二甲基铵及其混合物。

20. 权利要求18的组合物,其中所述抗微生物剂选自氯己定和聚六亚甲基双胍。

21. 权利要求18的组合物,其中所述抗微生物剂选自苯酚和三氯酚。

22. 权利要求1的组合物,还包含软化剂。

23. 权利要求22的组合物,其中所述软化剂选自甘油(glycerol)、乙二醇、丙二醇、丁

二醇、戊二醇、双丙甘醇、聚丙二醇、聚乙二醇、矿物油、脂肪醇、羊毛脂、硅氧烷、棕榈酸异丙酯、角鲨烷、甘油 (glycerin)、其同分异构体或者衍生物、以及上述任意的混合物。

24. 权利要求 23 的组合物,其中所述羊毛脂是羊毛脂的乙氧基化乙酰基醇衍生物或羊毛脂的表面活性醇衍生物,并且其中所述硅氧烷是二甲硅油、环甲硅油或西甲硅油。

25. 权利要求 1 的组合物,还包含选自药物、抗微生物剂、防腐剂、增稠剂、增湿剂、软化剂、维生素、临时染料、永久染料和 UV 吸收剂的至少一种添加剂,由此所述组合物适合在人或动物皮肤上使用。

26. 权利要求 25 的组合物,其中所述临时染料或所述永久染料通过共价化学键合而附着至所述抗微生物聚合物,由此防止染料迁移出聚合物。

27. 权利要求 26 的组合物,其中所述染料是荧光素。

28. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物还包含增稠剂。

29. 权利要求 28 的组合物,其中所述增稠剂包含羟乙基纤维素或纤维素醚。

30. 权利要求 1 的组合物,其中当使用 CPT 测试方法时所述组合物产生至少 3-log 的金黄色葡萄球菌减少。

31. 权利要求 1 的组合物,其中当使用 CPT 测试方法时所述组合物产生至少 3-log 的铜绿假单胞菌减少。

32. 消毒基底的方法,包括步骤:

a. 应用组合物至所述基底,其中所述组合物包含 (1) 基本上由二醇组成的溶剂,或者基本上由至少一种二醇和至少一种醇的混合物组成的溶剂,和 (2) 抗微生物聚合物,其中所述抗微生物聚合物包含共价结合至所述聚合物的分子结构的单体部分,其中所述单体部分具有至少一个季铵基,其中所述抗微生物聚合物在所述溶剂中是容易溶解的、但在水中是不溶解的,由此所述溶剂充当向所述基底提供抗微生物活性的所述抗微生物聚合物组合物的载体,并且其中所述抗微生物活性不由抗微生物金属物质提供,

b. 使所述基底干燥以除去所述溶剂,和

c. 在所述基底的表面上留下所述抗微生物聚合物,由此赋予所述基底持久的抗微生物活性。

33. 权利要求 32 的方法,其中所述基底是人或动物的皮肤。

34. 权利要求 33 的方法,其中所述溶剂是二醇。

35. 权利要求 33 的方法,其中步骤 a、b 和 c 的应用发生在医学过程或兽医过程之前。

36. 权利要求 33 的方法,其中所述基底是选自医疗装置和家庭用品的聚合装置。

37. 权利要求 33 的方法,其中所述基底是织物、木材或纸。

38. 制造抗微生物物品的方法,包括步骤:

a. 制备组合物,其中所述组合物包含 (1) 基本上由丙酮、甲基乙基酮、四氢呋喃、乙酸乙酯、醚、酯、苯、甲苯、碳酸酯、烃、氯化烃、醇、二醇或其混合物组成的溶剂,和 (2) 抗微生物聚合物,其中所述抗微生物聚合物包含共价结合至所述聚合物的分子结构的单体部分,其中所述单体部分具有至少一个季铵基,其中所述抗微生物聚合物在所述溶剂中是容易溶解的、但在水中是不溶解的,并且其中所述抗微生物活性不由抗微生物金属物质提供,和

b. 向所述基底应用所述组合物,其中所述组合物全部或部分注入、吸收入、渗入或者以另外的方式掺入所述基底,由此所述抗微生物聚合物被浸渍、注入、涂敷、粘附、附着或渗透

至所述基底,并且由此所述抗微生物聚合物赋予所述物品以抗微生物活性。

39. 权利要求 38 的方法,其中所述溶剂基本上由醚、以及醇、二醇组成,或者所述溶剂基本上由至少一种二醇和至少一种醇的混合物组成。

40. 权利要求 38 的方法,其中 UV 可固化涂敷组合物在步骤 a 中与所述抗微生物组合物组合并且步骤 b 的所述基底是聚合板或膜。

41. 权利要求 38 的方法,其中所述基底是包含所述抗微生物聚合物的化妆品制剂。

42. 权利要求 38 的方法,还包括步骤:

c. 使所述基底干燥以除去溶剂,由此当接触水性流体时所述抗微生物聚合物保留在所述基底上。

43. 权利要求 42 的方法,其中所述基底是聚合物、织物、木材或纸。

44. 权利要求 42 的方法,其中所述基底是缝合线或创伤敷料。

45. 权利要求 38 的方法,还包括步骤:

c. 从所述基底形成选自膜、纤维、凝胶、泡沫、粘合剂、密封剂、填缝剂、管、板、棒、涂敷层、或粉末的物品,其中所述物品在其中包含所述抗微生物聚合物。

46. 权利要求 45 的方法,其中所述物品是包含抗微生物聚合物的创伤敷料。

47. 权利要求 45 的方法,其中所述物品是包含抗微生物聚合物的缝合线。

48. 权利要求 45 的方法,其中所述物品是包含抗微生物聚合物的粘合剂。

49. 改善包含向基底提供快速作用和持久性抗微生物活性的抗微生物聚合物的组合物之有效性的方法,其中所述抗微生物聚合物包含共价结合至所述聚合物的分子结构的单体部分,其中所述单体部分具有至少一个季铵基,其中所述抗微生物聚合物是还包含基本上由醇、二醇或其混合物组成的溶剂的组合物成分,并且其中所述抗微生物聚合物在所述溶剂中容易地溶解,并且其中所述抗微生物活性不由抗微生物金属物质提供,其包括步骤:增强水性溶解度一直到所述抗微生物聚合物的总聚合物重量的 50% 可溶。

50. 权利要求 49 的方法,其中所述增强包括向所述抗微生物聚合物中掺入亲水单元,由此所述亲水单元增加了所述抗微生物聚合物在水性介质中的溶解度。

51. 权利要求 49 的方法,其中所述亲水单元是通过二(2-羟乙基)醚和甲苯-2,4-二异氰酸酯(TDI)反应产生的 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 单元。

52. 权利要求 49 的方法,其中所述增强包括产生具有可达 100 的平均聚合度的抗微生物聚合物,由此所述抗微生物聚合物在水性介质中的溶解度高于具有较高平均聚合度的聚合物的溶解度。

## 醇可溶性的季铵聚合物消毒剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于涂敷和粘合应用的消毒剂组合物。消毒剂在它们应用至表面之后提供持续的抗微生物活性达到延长的时间阶段。

### 背景技术

[0002] 人和动物的健康会被许多微生物,包括细菌、酵母、病毒、真菌、霉菌和原生动物不利的影响。已知人和动物与微生物的接触产生多种疾病、不适和不舒服。

[0003] 众所周知,使用肥皂和水清洗硬表面(例如用于准备食品的表面和外科手术室仪器)、食物(例如水果和植物)和皮肤(例如手)可从这些表面去除许多微生物。通过使用肥皂清手对微生物的去除大部分是因为肥皂的表面活性与清洗过程的机械作用的结合。由于用肥皂清洗在去除相当大数量的已经存在的微生物是有效的,但是对随后与已经清洗的手接触的微生物如果有作用的话也仅具有轻微的持续或持久的作用,因此常常推荐人们要经常洗手以减少病毒、细菌和其他微生物的传播。对该推荐的依从性对于个体的个人健康和卫生是重要的,但是对于在健康和食品工业中工作的个体是特别重要的。

[0004] 用于从表面,包括皮肤去除微生物的抗微生物清洁产品有许多种类型可用。用于个人卫生和在健康和食品工业工作的人员的最常用的类型包括包含肥皂的那些和包含醇的那些。

[0005] 传统的漂洗消毒剂产品,例如洗涤剂 and 肥皂,在正确操作时对于降低表面上存在的微生物的数量通常是有效的。例如,如通过标准的健康保健人员洗手试验(HCPHWT)所测量,当包含三氯酚的 Dial®液体肥皂用于洗手时,证明在一次 30 秒的洗手后使皮肤上所存在细菌数量减少大约 2.0-2.5 个数量级(99.0-99.7%)。换句话说,在清洗后,所清洗的皮肤仅污染有在 30 秒的洗手之前的未清洗皮肤所污染细菌数的 0.3%-1.0%。虽然当正确使用肥皂时能够去除所存在的大部分细菌,但是保留在表面上的任何抗微生物活性的持久性极小,因此在洗手之后会立即通过与其他所污染表面的接触开始发生手的再次污染。此外,由于开发的这些传统的漂洗消毒剂产品的清洗过程使用相当大量的水,因此它们的使用限于可得到相当大量水的位置。

[0006] 另一个通常使用的消毒剂类型是包含相对高水平醇的那些产品。基于醇的消毒剂导致存在于所处理表面上的相当大部分的微生物立即去除或失活。由于醇容易地在体温下从皮肤蒸发,所以基于醇、通常为乙醇的消毒剂具有作为消毒剂的另外的优点。Purell®是使用醇作为活性成分的皮肤消毒剂的一个实例。虽然正确应用基于醇的消毒剂一般有效地去除或破坏在应用之前存在于皮肤上的细菌,但是在处理后会立刻通过与其他所污染表面的接触开始发生所处理皮肤的再污染。

[0007] 最近的研究表明,具有小于近似 60%醇含量的基于醇的卫生消毒剂可能不适宜提供期望程度的抗微生物活性,并且高于 95%醇含量的效果也差,因为在水缺乏下蛋白质不容易变性[“Hand Hygiene Revisited:Another Look at Hand Sanitizers and Antibacterial Soap”SAFEFOOD NEWS-Spring 2004-第 8 卷,第 3 期,Colorado State

University Cooperative Extension]。

[0008] 其它水可溶性活性成分已经代替醇或者与醇组合用于皮肤消毒剂中。Birnbaum等(美国专利 6,441,045)公开了用作皮肤消毒剂的水可溶性四元化合物。Beerse等(美国专利 6,217,887)公开了用于皮肤的抗微生物组合物,这意味着留下而不是洗掉,其在包含可达 98.85%水的溶液中包含抗微生物活性、阴离子表面活性剂和质子供应剂。Petersen等(美国专利 6,627,207)公开了具有低醇含量(< 30%)的基于水的快干凝胶型消毒组合物。Osborne等(美国专利 5,776,430 和 5,906,808)描述了局部抗微生物清洁剂组合物,包含 0.65-0.85%葡萄糖酸氯己定或可药用盐和 50-60%变性的醇。Kross(美国专利 5,597,561)公开了涉及预防微生物感染的基于水的粘附消毒组合物,包含质子酸、金属亚氯酸盐和凝胶剂。Smyth等(美国专利 5,916,568)公开了由醇、过氧化氢和软化剂组成的快干手卫生消毒剂以帮助预防皮肤刺激。Sawan等(美国专利 6,180,584)公开了由载体中聚合的薄膜成型材料和金属杀生物剂组成的消毒剂组合物,当将其应用至表面时,在表面上形成水不溶性聚合薄膜,杀生物剂则非浸出性结合至薄膜、与薄膜复合、与薄膜结合或者分散于薄膜。

[0009] Causton等(美国专利 5,869,600)公开了包含相同水平季铵基的水不溶性、醇可溶性共聚物的用途,用作作为止汗剂使用的成膜聚合物。

[0010] 已经采用了其他方法通过硅氧烷键将基于活性硅烷的季铵化合物附着至特定基底。例如,AEGIS环境产品线包括利用二甲基十八烷基[3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵聚合物的产品,并且通常使用基于醇的溶液来应用。根据产品说明书,AEM 5700是甲醇中的 43%二甲基十八烷基[3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵(3-(trimethoxysilyl)propyldimethyloctadecyl ammonium chloride),其可以用于涂敷织物和其他物体的表面。该方法导致在季铵抗微生物化合物与待处理表面之间形成永久的共价键。因此去除所应用的抗微生物剂几乎是不可能的,甚至是使用基于醇的溶剂进行去除也是不可能的。此外,活性三甲氧基硅烷基化合物是有毒性的并且不适宜在皮肤上应用。

[0011] Sawan(美国专利 6264936)描述了这样的抗微生物物质,其可以用于在基底表面上形成当接触时会杀死微生物的抗微生物涂层或层。表征为“非浸出(non-leaching)”的抗微生物涂层或层是固化至基底表面上的有机基质和与基质结合的杀虫金属物质的组合。当微生物接触涂层或层时,杀虫金属物质以足以杀死微生物的量转移至微生物。具体而言,所使用的金属抗微生物剂是银。虽然该方法声称提供“非可浸出的”涂敷,但是仅仅是金属抗微生物剂“被转移至”微生物的事实与非可浸出的一般定义相矛盾。此外,众所周知,虽然银和银盐具有非常低的溶解度,但是抗微生物活性的机制依赖于银离子的有限溶液浓度。的确,Sawan后来(第3列,第9行)将上述陈述限定为读作“相当低的可浸出性的”。在Sawan的专利的优选实施方案中,有机物质包含聚六亚甲基双胍聚合物,聚六亚甲基双胍聚合物与环氧化物,例如N,N-二亚甲基二缩水甘油基苯胺交联以形成交联的网络或基质。该交联步骤对于防止基质的溶解是必需的。Sawan描述的物质通常需要一般在80°C至120°C范围内的固化步骤,这对于许多基底,特别是人皮肤是不适合的。此外,已知优选的有机基质聚合物(聚六亚甲基双胍)在高浓度时对人细胞有毒性(见美国专利 6,369,289 B1)。银作为抗微生物剂的使用也导致一些不良的作用。该方法的一个缺点是某些细菌已经能够产生对银的抗性(Silver S.,"Bacterial silver resistance:molecular biology and uses and

misuses of silver compounds.”FEMS Microbiology Reviews, 2003 ;27 :341-353)。该方法的另一个缺点是银扩散能够进入伤口并且可能潜在地使皮肤染色。银的另一个缺点是原材料的成本高。相似的方法描述于美国专利 6, 180, 584、6, 126, 931、6, 030632、5, 869, 073、5, 849, 311 和 5, 817, 325 中。

[0012] 因此需要用于消毒表面的改善的手段和方法,其不但用于改善的个人卫生,而且还用于减少健康和食品工业中的潜在污染源。当使用当前使用的非持久性消毒剂时,在健康工业中的人员(例如医生、护士和患者)和食品工业中的人员(例如食物加工者、食物准备者、厨师和服务员)必须每天数次、并且有时 20 次或更多次地向他们的皮肤应用消毒剂,例如肥皂。因此,对于健康和食品工业内的个人卫生和卫生需要这样的消毒剂,该消毒剂可以有效消毒表面并且在该表面上持续具有活性以对抗随后与所处理表面接触的微生物。

[0013] 在健康工业的所有方面感觉到对有效的、持久的表面消毒剂的需要。本发明的一个方面是,本发明将用于手术、注射、静脉切开术和导管插入前的皮肤消毒。每当皮肤被穿透、弄破或者出现裂口,则微生物会对患者的健康和安全构成威胁。例如,此类病原体在手术过程中会是一种危险。如果在手术前没有对切口位置进行充分的消毒,则存在于皮肤上的微生物在手术过程中或者手术后进入切开并且导致感染。为了防止此类感染,关键的是在手术前用拥有高抗微生物活性和宽作用谱的消毒剂对切口位置消毒。由于手术过程可持续许多小时,对切口位置的最初消毒持续和提供持续的抗微生物活性达到延长的时间阶段也是重要的。在美国,食品和药品管理局要求术前皮肤消毒剂能够减少干皮肤区域,例如腹部上的菌群数量至少 2.5 个量级或者达到对于可靠定量过低的水平(小于大约  $25\text{cfu}/\text{cm}^2$ )。在湿皮肤上,例如腹股沟区域,消毒剂必须减少最初的细菌种群达最低  $3.2\log(1.5 \times 10^3\text{cfu}/\text{mL})$  并且能够维持该水平达至少 4 小时。

[0014] 在食品工业的所有方面,包括食品收集(母牛乳头消毒)、食品加工(例如屠宰场所)、食品包装(鱼罐头工厂)和食品分配(例如餐馆和食品店)也感觉到需要有效的、持续的和持久的表面消毒剂。本发明的一个实施方案是,当人具有食品处理职责时组合物将是特别有用的(例如 deli 商店收银员和服务员)。

[0015] 许多有机体产生抗微生物化合物抗性的能力是一个严重问题。在新闻媒介中常见来自有机体,例如甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌(*Staph. aureus*) (MRSA) 的猖獗感染的报道。已知对于许多抗生素以及基于金属的系统(例如银)发生了此类抗性。另一方面,季铵化合物没有促进抗性生物体的产生。

## 发明内容

[0016] 工业应用

[0017] 本发明提供消毒剂组合物,包含适宜消毒并且向多种表面包括皮肤提供延长的抗微生物特性的二醇或醇可溶性的、水不溶性的抗微生物聚合物。

[0018] 本发明提供消毒剂组合物,包含在基本上由二醇组成的溶剂中的或者备选地在基本上由包含二醇和醇的混合物组成的溶剂中抗微生物聚合物,其中抗微生物聚合物容易地溶解于醇、二醇或混合物中,但是不溶于水中,并且其中溶剂充当用于向表面应用所述抗微生物聚合物的载体,由此所述表面获得一层抗微生物聚合物。

[0019] 本发明的优点是,抗微生物聚合物赋予所述表面以持久的抗微生物活性。

[0020] 本发明的一个实施方案是,如此选择抗微生物聚合物以致于其抗微生物活性因为触杀机制而发生,这不需要以将导致流体消毒的水平浸出、洗脱或释放进入接触流体中。此外,优选的是,抗微生物聚合物不会明显从抗微生物组合物所应用的表面浸出、洗脱或释放。

[0021] 在本发明的特别的实施方案中,包含醇的溶剂基本上由选自下列的至少一种二醇组成:甘油、乙二醇、丙二醇、丁二醇、戊二醇、它们的同分异构体和衍生物、以及上述任意二醇的混合物。优选的是,消毒剂溶液的二醇含量在 60 重量%和 95 重量%之间。

[0022] 在本发明的特别的实施方案中,包含醇的溶剂基本上由至少一种醇和一种二醇的混合物组成,其中醇选自乙醇、甲醇和异丙醇,并且其中二醇选自甘油、乙二醇、丙二醇、丁二醇、戊二醇、它们的同分异构体和衍生物、以及上述任意二醇的混合物。优选的是,消毒剂溶液的醇-二醇混合物含量在 60 重量%和 95 重量%之间。

[0023] 在本发明的特别实施方案中,抗微生物聚合物可以基本上由从至少一种含烯丙基或乙烯基单体部分衍生或产生的分子组成。在本发明的一些实施方案中,抗微生物聚合物基本上由包含至少一种含季铵的单体部分的分子组成。

[0024] 本发明的实施方案是,季铵部分共价结合至抗微生物聚合物,或者通过共价化学键附着至抗微生物聚合物的分子结构,并且是聚合物分子结构的一部分,并且所述季铵部分或者位于聚合物主链中,或者位于聚合物侧基中。因此,季铵部分备选地可以是聚合物结构的单独部分、可以掺入到聚合物结构中、或者可以附着至聚合物结构。“主链”和“侧基”是通常用于描述聚合物分子结构的术语并且是本领域技术人员所熟悉的。

[0025] 在本发明中使用的一些抗微生物聚合分子通过逐步聚合合成,例如通过双官能醇与二异氰酸酯反应形成在单体部分中包含至少一个季铵基的聚氨酯聚合物,所述单体部分通过共价化学键合附着至聚合物的分子结构。优选地,聚氨酯聚合物中季铵基数量会是至少一摩尔 ( $6.02 \times 10^{23}$ ) 每 650g 聚氨酯聚合物。更优选地,聚氨酯聚合物中季铵基数量将是至少一摩尔 ( $6.02 \times 10^{23}$ ) 每 350g 聚氨酯聚合物。

[0026] 抗微生物聚合分子可具有 5 至 25,000、优选 50 至 10,000 并且更优选 100 至 5,000 的平均聚合程度。

[0027] 在本发明的一个实施方案中,消毒剂组合物应用至表面,该表面可以是动物皮肤、人皮肤、无生命多孔表面或无生命非多孔表面。

[0028] 例如,消毒剂组合物可以在医学过程之前应用至皮肤。术语“医学过程”包括但不限于手术、注射、静脉切开术和导管插入,并且还包括破开皮肤的其他过程。而且,消毒剂组合物可以在兽医过程之前应用至动物皮肤。术语“兽医过程”包括但不限于手术、注射、导管插入和破开动物皮肤或兽皮的其他过程。

[0029] 在本发明的另一实施方案中,消毒剂组合物可以应用至健康保健工作者的手以使微生物在感染患者之间或者在患者的感染部位之间的传播降到最低。

[0030] 在本发明的另一实施方案中,消毒剂组合物可以掺入到化妆品制剂中,以减少或防止化妆品中微生物生长。

[0031] 本发明的优点是许多抗微生物聚合物涂敷实施方案没有明显地使皮肤染色,并且是无色的。



[0032] 本发明的另一实施方案提供消毒剂组合物,其包含使涂敷层可见的染料。在一些实施方案中,染料结合至抗微生物聚合物,由此防止染料迁移出涂敷层。

[0033] 本发明许多实施方案的优点是,在溶剂散逸之后,涂敷层通常是无味的。

[0034] 消毒剂组合物的许多实施方案具有近似 5 和近似 9 之间、优选 6.5 和 8.0 之间的 pH。

[0035] 消毒剂组合物的多个实施方案可以以选自液体、凝胶、泡沫和气溶胶的形式应用至皮肤。

[0036] 任选地,消毒剂组合物额外包含选自药物、抗微生物剂、防腐剂、增稠剂、增湿剂、软化剂、维生素、临时染料、永久染料和 UV 吸收剂的至少一种添加剂。当此类添加剂是抗微生物剂时,它可以是还充当具有持久活性的抗微生物聚合物的溶剂的醇。抗微生物剂或防腐剂添加物还可以是季铵盐、双胍或酚化合物。在特别的实施方案中,所加入的抗微生物剂或防腐剂是季铵盐,例如苯扎氯铵、苄索氯铵、氯化双癸基二甲基铵或其混合物。在另一实施方案中,所加入的抗微生物剂或防腐剂是双胍,例如氯己定或聚六亚甲基双胍。在另一实施方案中,所加入的抗微生物剂或防腐剂是酚化合物,例如苯酚或三氯酚。在一些实施方案中,软化剂是甘油、乙二醇、丙二醇、丁二醇、戊二醇、双丙甘醇、聚丙二醇、聚乙二醇、矿物油、脂肪醇、棕榈酸异丙酯、羊毛脂、羊毛脂衍生物如羊毛脂的乙氧基化乙酰基醇和表面活性醇衍生物、角鲨烷、脂肪醇、甘油和硅氧烷如二甲硅油、环甲硅油或西甲硅油或其混合物。在另一实施方案中,药物是抗生素、抗炎药、镇痛药或者麻醉剂。

[0037] 在一些实施方案中,抗微生物聚合物可以通过将一个种类的单体与至少一个其它不同种类的单体混合并且将单体共聚合而制造,其中至少一种单体具有至少一个季铵部分,产生了容易溶解于醇中并且不溶于水中的共聚物。

[0038] 在一些实施方案中,抗微生物聚合物可以通过聚合单体而制造,其中单体具有至少一个季铵部分,产生了容易溶解于醇中并且不溶于水中的聚合物。

[0039] 在本发明的另一任选实施方案中,提供这样的聚合物,其包含染料(例如荧光素)和抗微生物(例如季铵)单元两者,该两种单元均共价结合至聚合物分子结构,或者通过共价化学键附着至聚合物分子结构,并且因此为聚合物分子结构的一部分,并且位于或者聚合物主链中,或者聚合物侧基中。

[0040] 本发明的实施方案是提供聚氨酯聚合物,该聚氨酯聚合物容易地溶解于基本由醇和/或二醇组成的溶剂中,但是不溶于水中,并且该聚氨酯聚合物包含通过共价化学键附着至聚合物分子结构的至少一种季铵部分,并且该聚氨酯聚合物在应用至表面时能提供持久的抗微生物活性。

[0041] 本发明的实施方案是在抗微生物聚合物和向其应用抗微生物聚合物的基底之间没有共价化学键形成。此外,抗微生物聚合物可以通过使用醇、二醇或者具有显著醇含量的溶剂从已经应用抗微生物聚合物的基底去除。

[0042] 本发明的一个实施方案是不用作抗微生物剂的金属或金属盐。

[0043] 本发明的一个实施方案是,在抗微生物聚合物已经应用至表面之后,不需要固化步骤来赋予抗微生物聚合物以不溶解性。

[0044] 本发明的实施方案是抗微生物聚合物的小于近似 50% 总聚合物重量的部分在水或者水性流体中是可溶的。该实施方案增强了抗微生物聚合物的持久和快速作用特性。该

活性的增强可以使用较低分子量聚合物达到。

[0045] 本发明的实施方案是,本发明的水不溶性和醇可溶性或二醇可溶性抗微生物聚合物可以用作聚合物装置,包括医学装置和家庭用品的部件。本发明的抗微生物聚合物可以用来生产薄膜、纤维、凝胶、泡沫、粘合剂、密封剂或填缝剂,它们可以掺入到其它物品中或者用于形成其它物品,例如化妆品制剂、缝合线或创伤敷料。

[0046] 本发明的另一实施方案是对人造缝合线,例如医疗缝合线或复丝聚酯缝合线提供永久的抗微生物处理。

[0047] 本发明的另一实施方案是提供抗微生物聚合物,其是水不溶性的并且或者是醇溶解性的或者是二醇溶解性的,其可以掺入到待作为非浸出性抗微生物创伤敷料使用的亲水聚氨酯泡沫中。

[0048] 本发明的实施方案是提供抗微生物聚合物,其是水不溶性的并且或者是醇溶解性的或者是二醇溶解性的,其可以掺入到可以应用至塑料薄膜或板的UV可固化涂敷层中。经涂敷的薄膜和板可以进一步热成型或者真空成型为具有预期形状的抗微生物产品。

[0049] 本发明的实施方案是提供消毒基底的方法,包括步骤:以包含季铵部分的水不溶性抗微生物聚合物溶液处理基底,其中溶剂和/或聚合物溶液能够全部或者部分地溶解、吸收进入或者以另外的方式渗透基底表面;和干燥基底以去除溶剂并将抗微生物聚合物浸渍、注入、涂敷、粘附、附着或渗透至基底,其中抗微生物特性被赋予基底并且暴露于水性流体不会被去除。

[0050] 其中浸渍聚合物的基底可包含相互渗透网络(IPN)。基底可以是具有最终使用形式如薄膜或纤维的聚合物,或者可以是旨在以后在模塑或成型操作中使用的聚合物,例如用于制造树脂、丸、挤出物或粉末的聚合物。

[0051] 基底还可以是织物、木材或纸。基底可以全部地或者仅仅部分地以聚合物溶液注入。在部分注入的情况下,抗微生物聚合物将很大程度上沉积于基底表面或者刚好沉积在基底表面之下,与沉积于整个基底内部相反。基底可以是在用于制备抗微生物聚合物溶液的溶剂中不溶的;然而溶剂能够渗透进入基底材料是必需的。例如,聚合物和溶剂的一些特别的组合会导致溶剂和聚合物溶液吸收进入基底,而不引起基底溶解。

[0052] 溶剂还能够全部或部分溶解基底。例如,能够完全溶解基底的聚合物溶液可以应用至基底达到足以允许基底表面被聚合物溶液影响、但是不长于足以使基底溶解的时间阶段。以该方式,基底的表面变成了以抗微生物聚合物修饰的。

[0053] 本发明的实施方案是提供溶液,该溶液包含均溶解于溶剂中的含有季铵部分的水不溶性抗微生物聚合物和至少一种其它聚合物。抗微生物聚合物溶液(在醇中或者其它溶剂中)可以与不同聚合物的溶液组合,或者不同的聚合物可以加入至、或溶解于抗微生物聚合物溶液中以形成相容的溶液或混合物,它们可以被进一步加工以制备物品或物体;定型或成型为膜、管、板、棒、纤维、涂敷层或粉末;或者用于处理基底。

[0054] 定义

[0055] 如本文所使用,下列术语具有下列含义:

[0056] “微生物”或“微生物体”指诸如细菌、病毒、原生动物、酵母、真菌、霉菌或者任意的这些生物体形成的孢子的任何生物体或生物体的组合。

[0057] “抗微生物”指化合物、组合物、物品或材料的杀微生物或者抑微生物特性,这使得

其能够杀死、破坏、灭活或者中和微生物；或者阻止或者降低微生物的生长、存活能力或者繁殖。

[0058] “消毒剂”是破坏、中和或者以另外的方式干扰微生物生长或者存活的试剂。

[0059] “醇”意思是指具有分子式  $C_nH_{2n+2-x}(OH)_x$  的挥发性液体，其中  $n$  是从 1 至 10 的整数，并且  $x$  是从 1 至 3 的整数；并且优选地其中  $n$  是从 1 至 5，并且  $x$  是 1 或 2；并且更优选地其中  $n$  是 2 或 3，并且  $x$  是 1。术语“醇”，如本文所使用，包括一羟基醇 ( $x = 1$ ) 以及具有两个或更多个羟基的二醇 ( $x = 2, 3$ )。优选二醇是无毒性的。

[0060] “可溶的”意思是指物质能够溶解在一定量的特定液体中，例如二醇、醇或者水。在醇溶剂中可溶的许多聚合物在二醇溶剂中也是可溶的。

[0061] “容易溶解的”意思是指所讨论的溶质实际上 100% 可溶，能够在特定溶剂，例如特别是二醇、醇或者醇与二醇的组合中于室温下形成包含可达 20wt% 的溶质的溶液。

[0062] “不溶解的”意思是指物质不会显著溶解于大大过量（例如 > 100 倍）特定溶剂如水中。

[0063] “挥发性的”意思是指溶剂或液体在室温时完全蒸发。

[0064] “持久的”意思是指在水中不溶解的，不会通过例如排汗、与水性流体的偶然接触或以水性流体轻轻洗涤而容易地去除。

[0065] “赋予”意思是指向基底灌输、授予、传输、传送或者以另外的方式掺入功能特性或性质。例如，季铵基可以赋予抗微生物活性以某物。

[0066] “结合”意思是指向基底内或者基底上注入、涂敷、粘附、附着、浸渍、渗透、吸收、混合或者以其它方式物理掺入一些物质。

[0067] “非可水解的”键是在包含该键的物质在正常使用时预期该键所暴露的标准条件下不会水解的化学键。例如，本发明的创伤敷料或者缝合线的非可水解的键将不经历在正常储存条件下，例如暴露于伤口渗出物、体液、微生物、酶、防腐剂、油剂、乳膏剂、软膏剂和正常生理 pH 范围内的其他水性介质时会导致此类键断裂的水解类型反应。

[0068] “触杀”意思是指不需要以导致流体消毒的水平浸出、洗脱或者释放入接触流体来杀死微生物的特性。

[0069] “抗微生物金属物质”意思是指能够赋予组合物以抗微生物活性的形式的金属，例如胶体银或者金属盐。本发明提供在缺乏抗微生物金属物质存在下的抗微生物活性。

[0070] “基底”有时与“表面”同义，并且意思是指需要通过使用本文所述组合物得到抗微生物保护的物质。基底可作为与组合物分开的独立物品存在，并且可包括动物皮肤、人皮肤、无生命多孔表面或无生命非多孔表面。表面可包括聚合物、树脂、粉末、织物、木材、纸、皮肤，并且可以是丸、衣服、缝合线、创伤敷料和多种其他物品的成分。备选地，组合物可以与基底掺合形成聚合物装置或物体，包括例如薄膜、纤维、板、凝胶、泡沫、粘合剂、密封剂、填缝剂、塑型、棒、管、医学装置、化妆品制剂和家庭用品。

## 具体实施方式

[0071] 本发明的一个示例性实施方案利用抗微生物聚合物，其具有由一种类型单体部分组成的聚合分子；备选地，聚合分子可以由一种以上类型单体部分组成。在本发明的示例性实施方案中，单体部分的季铵基赋予聚合分子以抗微生物活性。期望地，包含季铵基的此种

单体部分构成聚合分子的至少 2 重量%，更优选聚合分子的至少 10%，并且最优选聚合分子的至少 25%。优选地，抗微生物聚合物中季铵部分数量将是至少一摩尔 ( $6.02 \times 10^{23}$ ) 每 650g 聚合物。更优选地，抗微生物聚合物中季铵部分数量将是至少一摩尔 ( $6.02 \times 10^{23}$ ) 每 350g 聚合物。

[0072] 本发明的实施方案是，季铵部分共价结合至抗微生物聚合物，或者通过共价化学键附着至抗微生物聚合物的分子结构，并且是聚合物分子结构的一部分，并且所述季铵部分或者位于聚合物主链中，也描述为骨架中，或者位于聚合物的侧基中。因此，季铵部分备选地可以是聚合物结构的单独部分，可以掺入至聚合物结构中，或者可以附着至聚合物结构。“主链”和“侧基”是通常用于描述聚合物分子结构的术语，并且是本领域技术人员熟悉的。聚合物主链内的基团也可以描述为聚合物“骨架”内的基团。为侧基的基团也可以描述为“悬垂”于聚合物链的骨架。

[0073] 在本发明的优选实施方案中，抗微生物聚合物的季铵部分包含于聚合物主链或骨架中，而不是悬垂于聚合物骨架。

[0074] 在本发明的优选实施方案中，抗微生物聚合物的季铵部分通过非可水解的稳定化学结构和共价键连接至聚合物分子结构。可水解的键或结构的实例包括酯、酰胺和酞。非可水解的键和结构的实例包括尿烷、尿素、醚 (C-O-C)、碳-碳 (C-C) 和碳-氮 (C-N) 键。

[0075] 抗微生物聚合物被配制成在水中不溶性的和在至少 75wt% 的醇、二醇或其混合物的水性溶液中可容易溶解的。更优选地，将其配制成在水中不溶性的和在至少 50wt% 的醇、二醇或其混合物的溶液中可容易溶解的，并且最优选地将其配制成在水中不溶性的和在至少 25wt% 的醇、二醇或其混合物的溶液中可容易溶解的。本发明的实施方案是，溶解在包含醇的溶剂中的抗微生物聚合物可以应用至表面，包括皮肤。

[0076] 聚合物在不同溶剂中相对溶解度是重要的。本发明涉及在醇和二醇中可溶解的、但在水中不溶解的聚合物。在仅相对小量的多种不同类型的已知天然和合成聚合物中证明了特性的这种具体组合。聚合物通常可分成两组：水溶解性的和水不溶性的。一些水不溶性聚合物可以溶解于多种有机溶剂中。溶解度通常依赖于特定聚合物-溶剂组合的特性，当聚合物和溶剂的化学结构相似时产生可溶解性组合。溶剂的极性可能是最重要的考虑因素。一些常用溶剂的极性从极性最高至极性最低的顺序为：水、乙醇、醚、甲苯和己烷。许多水可溶性聚合物在醇中也是可溶的。在醇当中，极性降低的顺序为甲醇、乙醇和异丙醇，甲醇的极性最接近水。因此，许多水可溶性的聚合物在甲醇中比在乙醇或异丙醇中更可溶解。乙醇、异丙醇和非毒性二醇是实施本发明的优选溶剂。对于大多数聚合物而言异丙醇通常不是极佳的溶剂。甚者在水中高度可溶的聚环氧乙烷在异丙醇中是不溶解的，许多其他水可溶性聚合物，如聚 DADMAC、褐藻酸酯、聚丙烯酸酯以及甚至聚乙烯醇也是如此。绝大多数的天然和人造聚合物在异丙醇中是不溶解的。进一步需要聚合物不溶于水，这使得选择有用聚合物用于实施本发明甚至更关键。

[0077] 包含醇或包含二醇的溶剂可用作双重目的，其不但作为载体，而且还作为即刻消毒剂。在包含醇或包含二醇的溶剂蒸发、吸收或者消散之后，在皮肤或者其他基底上留下抗微生物聚合物的涂敷层。该涂敷层是持久的，并且因为其不溶解于水，所以不会通过例如排汗、与水性流体的偶然接触或者与水性流体轻轻清洗而容易地去除。

[0078] 本发明的实施方案是，二醇用作溶剂和载体，包括但不限于甘油、乙二醇、丙二醇、

丁二醇或戊二醇。甘油、乙二醇、丙二醇、丁二醇和戊二醇的各种同分异构体和衍生物也是本发明的适宜溶剂。例如，戊二醇家族包括 1,4- 戊二醇、1,5- 戊二醇、2,4- 戊二醇和另外的同分异构体。二醇的其他衍生物可以是本发明的适宜溶剂。例如，卤代二醇可以在本发明的适宜实施方案中采用。

[0079] 二醇的挥发性通常不像低级醇（例如乙醇）那样；然而二醇仍然可以用作本发明抗微生物聚合物的溶剂/载体。例如，当抗微生物聚合物掺入到用于皮肤应用的化妆品制剂中时，丙二醇可以用作溶剂/载体。丙二醇可以吸收进入皮肤，而不是蒸发掉，因此留下了持久的抗微生物聚合物涂敷层。该方法避免了使用低级醇可能产生的不良作用（例如皮肤刺激、皮肤干燥或可燃性）。

[0080] 本发明的实施方案是，包含醇和二醇的混合物用作溶剂和载体。混合物中的醇成分可包括，但不限于乙醇、甲醇、异丙醇及其混合物。本发明的一个示例性实施方案是，溶剂混合物的醇成分是变性醇，特别是变性醇 SDA 3-C，其是由 Alcohol and Tobacco Tax Devison of the Internal Revenue Service（美国国税局酒与烟草税收部门）定义为具有 5% 异丙醇变性剂的乙醇（即 95% 乙醇 /5% 异丙醇）的商业非饮料级变性醇。混合物的二醇成分可以是例如甘油、乙二醇、丙二醇、丁二醇、戊二醇、或其同分异构体或衍生物、或者上述任何二醇成分的混合物。优选的是，消毒剂溶液混合物的组合的醇 - 二醇含量在 60 重量%和 95 重量%之间。

[0081] 抗微生物聚合物还可以是在其他有机溶剂如丙酮、甲基乙基酮、四氢呋喃、乙酸乙酯、醚类、酯类、苯、甲苯、碳酸酯类、烃类或氯化烃类中是可溶的，并且在任何这些溶剂中的抗微生物聚合物溶液可用于制备抗微生物组合物；然而，这些溶剂没有必要如醇或二醇那样提供即刻消毒。

[0082] 本发明的一个特征是，抗微生物特性永久地锁于聚合物结构中。这可以通过将具有抗微生物特性的化学官能度直接掺入到聚合物的分子结构中而实现。这不但提供抗微生物作用的耐久性和持久性，而且还防止可溶性的抗微生物成分，例如低分子量的那些抗微生物成分，从抗微生物涂敷层浸出并进入基底，或者迁移进入不希望具有抗微生物活性的区域。例如，当应用至皮肤时，组合物将提供持久的抗微生物活性；然而，在基于醇的载体溶剂蒸发之后，抗微生物活性将不会从聚合物迁移出并且渗入皮肤表面或者进入细胞内，在那里其可能具有不良的作用。

[0083] 本申请的一个优点是，组合物将用于保护处于接触生物战剂（例如，军事人员和邮政人员）的个体，这或者通过处理他们的皮肤实现，或者通过处理这些个体接触的装置和物质的表面实现。

[0084] 本发明的实施方案是，本发明的组合物可以用在动物皮肤上（例如母牛乳头的消毒、手术过程消毒和兽医过程消毒）。

[0085] 本发明的优点是，其利用季铵化合物作为活性抗微生物剂，并且季铵化合物不促进产生抗性生物体，例如 MRSA 或 VRE。下面提供实例证明本发明物质对此类生物体的有效性。

[0086] 本发明消毒剂组合物可额外包含其他惰性或者活性成分。例如，可以包括增稠剂以增加粘度或者提供凝胶形式的产品。也可加入添加剂，例如增湿剂、软化剂、维生素、UV 吸收剂、药物、抗微生物剂或其他惰性和活性试剂。此类添加剂不需要是水不溶性的，因为它

们可通过暂时作用而起到它们的目的,或者另外地可以陷入聚合涂敷层中并且因此被稳定化而不会容易地通过水性流体去除。此外,永久或临时染料可以加入至组合物中,或者备选地在聚合物已经应用于表面之后应用至聚合涂敷层,以便充当聚合涂敷层存在的可视指示物。

[0087] 虽然本发明的组合物提供具有非浸出性抗微生物特性的聚合物薄膜或涂敷层,但是在一些情况下希望向组合物中掺入额外的抗微生物剂或防腐剂以提供额外的功效。该额外的试剂不被共价结合至聚合物,并且因此是可浸出性的。这没有改变先前描述的抗微生物聚合物的非浸出性。当额外的抗微生物剂被完全从组合物中浸出时,抗微生物聚合物将仍然提供非浸出性的抗微生物活性。此外,抗微生物聚合物基质可用于减慢额外试剂的浸出速率,因此延长所加入试剂的有效性。有用的抗微生物添加剂或防腐添加剂的实例包括季铵盐、双胍和酚化合物。在某些实施方案中,所加入的抗微生物剂或防腐剂是季铵盐,例如苯扎氯铵、苄索氯铵、氯化双癸基二甲基铵或其混合物。

[0088] 在另一实施方案中,所加入的抗微生物剂或防腐剂是双胍,例如氯己定或聚六亚甲基双胍。在另一实施方案中,所加入的抗微生物剂或防腐剂是酚化合物,例如苯酚或三氯酚。

[0089] 本发明的实施方案是,组合物可以配制成液体、凝胶、泡沫或气溶胶喷雾剂,并且可以应用至表面,包括人或其他动物皮肤,以达到延长的抗微生物作用。

[0090] 下列实例证明二醇可溶性、醇可溶性、水不溶性的抗微生物聚合分子的合成和应用。本发明的实施方案是,这些聚合分子可以通过通常两种不同单体的混合物的自由基乙烯聚合而合成,在所述两种不同单体的混合物当中为第一单体(A)和第二单体(B),至少一种单体包含季铵基。第一单体(A)和单体A的均聚物通常是水可溶性的,而第二单体(B)通常是水不溶性的。单体A和B的共同有效的溶剂(例如醇或二醇)可以用于制备适宜两种单体共聚的均质溶液。A+B的共聚物在醇或二醇中是可溶的。应当理解,这仅是配制组合物一个可能的例证性方法,并且本领域技术人员会认识到,存在可以用于制备醇可溶性、水不溶性抗微生物聚合分子的多种其他方法。三种或者三种以上单体的混合物也可以用于制备适宜的抗微生物共聚物。

[0091] 本发明的实施方案是,聚合分子可以通过逐步聚合合成,例如通过双官能醇与二异氰酸酯反应形成聚氨酯聚合物。本发明的实施方案是,其他类型的逐步聚合物也可以使用,包括但不限于聚酰胺(尼龙)、聚酯类和聚脲类。抗微生物部分掺入到聚合物中可以通过利用具有活性官能度的抗微生物化合物实现。例如,Akzo Nobel提供了以商品名Ethoquad出售的一系列化合物。一个实例是Ethoquad C/12-75DK,其是具有两个活性羟乙基取代基的甲基/C12季铵化合物,其可与二异氰酸酯,例如甲苯-2,4-二异氰酸酯(TDI)反应形成在聚合物主链结构中包含季铵部分的抗微生物聚氨酯聚合物。

[0092] 在本发明的一个实施方案中,染料分子可以掺入到或者共价结合至抗微生物聚合物结构,以为组合物提供非浸出的可视标志物。例如,荧光素染料分子包含两个羟基,其可以与二异氰酸酯反应形成聚氨酯结构的一部分。当荧光素和Ethoquad C/12-75DK的混合物与TDI反应时,所得到的聚合物在聚合物主链结构中包含染料(荧光素)和抗微生物(季铵)单元两者。

[0093] 抗微生物部分还可以在形成聚合物之后掺入到聚合物中。这可以通过例如酯交换

或其它取代反应,如 Ethoquad 与聚丙烯酸酯的反应实现。

[0094] 所合成的聚合物分子会具有 5 至 25,000 个(单体部分/分子)、但是更优选 50 至 10,000 个、并且最优选 100 至 5000 个的平均聚合度。用于产生聚合物的适宜的乙烯基单体包括但不限于包含烯丙基的单体、包含乙烯基的单体、苯乙烯衍生物、烯丙基胺、铵盐、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯(四价氯甲烷)、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯(四价苄基氯)、丙烯酸二甲氨基乙酯(四价氯甲烷)、丙烯酸二甲氨基乙酯(四价苄基氯)和具有结构  $\text{CH}_2 = \text{CR} - (\text{C} = \text{O}) - \text{X} - (\text{CH}_2)_n - \text{N}^+ \text{R}' \text{R}'' \text{R}''' // \text{Y}$  (其中 R 是氢或甲基, n 等于 2 或 3, X 是 O、S、或 NH, R'、R'' 和 R''' 独立地选自 H、C1 至 C16 烷基、芳基、芳胺、烷芳基和芳烷基,并且 Y 是抗衡四价氮、二烯丙基二甲基铵盐、乙烯基吡啶及其盐和乙烯基苄基三甲基铵盐正电荷的阴离子)的其他化合物。

[0095] 用于产生聚合物的适宜自由基引发剂包括但不限于偶氮化合物如 AIBN 和相关化合物,和过氧化物如过氧苯甲酰、过氧化二异丙苯、叔丁基过氧化物、过硫酸钠、过氧化氢、过氧化钠、和通常用作自由基聚合引发剂的其他过氧化物和氢过氧化物。还可以使用光引发聚合,其中使用了当暴露于光下时引发聚合的适宜光引发剂(例如二苯甲酮衍生物)。还可以使用辐射聚合,其中通过暴露于电离辐射(例如  $\gamma$  射线)引发聚合。

[0096] 可采用多种测试方法来测量本文所述的抗微生物聚合物和组合物的抗微生物功效。“载体持久性测试”或者 CPT 描述于下。已经发现,当通过 CPT 测试时本发明的组合物和物质给出极好的结果。细菌种群的减少通常超过 6log(活生物体减少 99.9999%)。当使用 CPT 方法测试时,本发明描述的物质能够导致 3-log 的细菌减少。优选地,当使用 CPT 方法测试时,本发明描述的物质能够导致 4-log 的细菌减少。更优选地,当使用 CPT 方法测试时,本发明所述的物质能够导致 5-log 的细菌减少。仍更优选地,当使用 CPT 方法测试时,本发明所述的物质能够导致 6-log 的细菌减少。应当理解,CPT 是比较测试,其中抗微生物物质与没有用抗微生物剂处理的对照物质相比。在具体 CPT 测试中可得到的最大的理论 log 减少被细菌种群在未处理对照上的生长所限制。因此,即使实际的 log 减少低于指定数,但是得到事实上 100% 的活生物体消除是可能的。

[0097] 在本发明的一些应用中,希望的是抗微生物聚合物的一部分(小于总聚合物的约 50 重量%)是在水中或者水性流体中可溶解的。以该方式,可以实现来自可溶性抗微生物成分的快速作用抗微生物效果与来自不可溶解抗微生物聚合物的延长的持久抗微生物活性的组合利益。这可以通过例如在聚合物结构中掺入亲水单元以向部分聚合物提供一定程度的水溶性来实现。例如,亲水  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  单元可通过双(2-羟乙基)醚与 TDI 反应而掺入到基于聚氨酯的抗微生物聚合物中。水溶性或可浸出性抗微生物含量的增加可通过制备具有降低的分子量(较小的平均聚合度)的抗微生物聚合物而实现。降低聚合物分子量或者聚合程度的方法是本领域技术人员所熟悉的。

[0098] 本发明的醇可溶性的/水不溶性抗微生物聚合物除了用作涂敷层之外,还可以用作聚合装置或物体的成分,所述聚合装置或物体包括例如医疗装置和家庭用品。这可以通过例如将抗微生物聚合物或其溶液与其他聚合物或其溶液、或者可聚合单体或预聚物或其溶液混合而实现。本发明的抗微生物聚合物还可以用于形成可用作医疗装置、聚合装置或者其他物体中的成分的薄膜、纤维、凝胶、泡沫、粘合剂、密封剂和填缝剂。

[0099] 本发明的一个实施方案是向将留在身体内的人造缝合线提供永久的抗微生物处

理,所述的人造缝合线例如复丝聚酯缝合线,像 Ethicon 销售的 Mersilene(未涂敷的)和 Ethibond Excel(聚丁基化物涂敷的)。这些缝合线将帮助预防明显的威胁,例如在心脏手术过程之后导致并发症的深伤口术后感染(Immer FF, Durrer M, Muhlemann KS, Erni D, Gahl B, Carrel TP. "Deep sternal wound infection after cardiac surgery: modality of treatment and outcome". *Ann Thorac Surg.* 2005年9月;80(3):957-61)。根据该文献,深胸骨伤口感染的发病率在1%和3%之间。通过数个研究证明的细菌谱鉴定出主要由金黄色葡萄球菌(41.8%)和凝固酶阴性的葡萄球菌(32.7%)感染。由于与感染有关的病态的缘故,还希望通过使缝合线保留抗微生物活性而提供保护不受到血液传播感染。

[0100] 本发明的另一实施方案是提供醇可溶性/水不溶性抗微生物聚合物,其可以掺入到待用作具有非浸出抗微生物活性的创伤敷料的亲水聚氨酯泡沫中。

[0101] 本发明的另一实施方案是提供醇可溶性/水不溶性抗微生物聚合物,其可以掺入到UV可固化涂敷系统中以赋予固化涂敷层以非浸出抗微生物功效。该UV可固化涂敷层可以应用至塑料薄膜,该塑料薄膜随后可以热成型或者真空成型为具有所希望形状的产品。

[0102] 本发明的另一实施方案是提供醇可溶性/水不溶性抗微生物聚合物,其可以用作粘合剂,例如用于固定医疗装置至皮肤的粘合剂的成分,由此向所述粘合剂提供抗微生物特性。

[0103] 实施例

[0104] 提供下列实施例以举例说明本发明并教导本领域技术人员如何制造和如何使用本物质。它们不能被看作是限制本发明的范围。

[0105] 实施例 A1:(2-(甲基丙烯酰氧)乙基三甲基氯化铵与甲基丙烯酸丁酯的共聚合

[0106] 通过在10g乙醇中溶解2.5g四价乙烯基单体(2-(甲基丙烯酰氧)乙基三甲基氯化铵的75%水溶液(Aldrich Chemical Co.))、7.5g甲基丙烯酸丁酯(Aldrich Chemical Co.)和0.1g AIBN(2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈))(Aldrich Chemical Co.)制备溶液。溶液以氩气鼓泡60秒以逐出溶解的氧,然后在氩气下密封于玻璃瓶内。将瓶置于70°C烘箱内24小时。然后将包含共聚物的溶液在乙醇中稀释(1:25)。

[0107] 实施例 A2:组合物向皮肤的应用

[0108] 将近似1mL的实施例A1中产生的溶液置于人志愿者手背皮肤上,然后分散开并用带手套的手指揉搓至干燥。干燥之后,留下不显眼的薄膜,其不是粘性的或者发粘的,实际上志愿者难以察觉。已知溴百里酚蓝(BTB)指示剂染料强烈结合季铵化合物。为了使聚合涂敷层的存在可见,将包含聚合物的溶液所应用的手的区域用调节pH至10的0.5%BTB指示剂染料水溶液清洗。将手在微温的流动自来水下清洗30秒,轻搓手指以去除过量的BTB指示剂染料溶液。以共聚物溶液处理的皮肤区域呈现出蓝/绿色,而周围的皮肤不呈现此色,表明存在所应用的聚合物。仅在用洗涤剂溶液强力刷洗之后,涂敷层减少至BTB指示剂染料测定不再能指示出聚合涂敷层的存在的程度。

[0109] 实施例 A3:(乙烯基苄基)三甲基氯化铵与甲基丙烯酸丁酯的共聚合(H-1)。

[0110] 通过在20g甲醇中溶解2.5g四价乙烯基单体(乙烯基苄基)三甲基氯化铵(Aldrich Chemical Co.))、7.5g甲基丙烯酸丁酯(Aldrich Chemical Co.)和0.1g AIBN(2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈))(Aldrich Chemical Co.)制备溶液。该溶液以氩气鼓泡60秒以逐出溶解的氧,然后在氩气下密封于玻璃瓶内。将瓶置于70°C烘箱内24小时。然后将



包含共聚物的溶液在乙醇中稀释 (1 : 2)。该组合物被指定为“H-1”并且在以后的实施例中提及。

[0111] 实施例 A4 : 向聚丙烯应用组合物

[0112] 在实施例 A3 中产生的溶液用于如下涂敷几个 15mL 聚丙烯离心管的内表面 : 将离心管填充溶液, 然后使充满的离心管过夜。然后, 将溶液倒出, 并且在设置成 50°C 的低温烘箱内将醇完全蒸发。为了使在管内侧上的聚合涂敷层可见, 将近似 5mL 的 0.5% BTB 指示剂染料水溶液加入至一个管内, 然后摇动以覆盖管的整个内部。在用蒸馏水将管冲洗数次之后, 管的内表面仍然为深蓝色, 表明水不溶性聚合物涂敷在管的内表面。

[0113] 实施例 A5 : 聚合组合物的抗微生物活性。

[0114] 将金黄色葡萄球菌过夜培养物  $10^{-4}$  稀释度的 2mL 等分试样 ( $\sim 1 \times 10^8$  CFU/mL) 加入至一个如在实施例 A4 中所处理的聚丙烯离心管中 (样品) 和一个未处理的聚丙烯离心管中 (对照)。在于 37°C 过夜培养之后, 将管缓慢滚动摇摆以保证细菌培养物与管的内表面接触。第二天, 将从每一管收获的细菌培养物的系列稀释物划线于细菌培养平板上。从未处理的对照管收获的培养物得到  $2.5 \times 10^4$  CFU, 而用从处理样品管收获的培养物划线的平板上没有观察到克隆。计算出的克隆数之间的差异转变成至少 4.41log 的细菌种群减少。

[0115] 实施例 A6 : 在醇中可溶解的、但在水中不溶解的季铵聚氨酯 (H3-C) 的合成。

[0116] 50g Ethoquad C/12-75DK (Akzo Nobel) 置于旋转蒸发器上的圆底烧瓶内并且蒸发至干燥。将残留物 ( $\sim 37.5$ g) 在搅拌的同时重溶解于近似 50°C 的 70mL 四氢呋喃 (THF) 中。加入 40g 甲苯 -2,4-二异氰酸酯 (TDI), 将溶液混合 1 小时, 同时浸于 -50°C 水浴中。在该时间期间溶液粘度增加, 并且当冷却至室温时, 溶液保持清亮。溶液在室温下储存过夜, 并且观察到粘度有一些额外增加。加入 9g 二丙二醇双丙甘醇, 并且在 50°C 下混合溶液 4 小时。然后将混合物置于旋转蒸发器上, 以通过  $\sim 50$ °C 下的真空反萃取去除所有挥发性溶剂 (主要是 THF)。然后, 混合物溶解于 100mL 异丙醇中, 并且重复真空反萃取。然后将混合物再次溶解于 100mL 异丙醇中, 并且再次重复真空反萃取。然后将混合物重新溶解于 100mL 异丙醇中, 得到具有  $\sim 56$ wt% 固体聚合物含量的清亮、粘稠、微黄色溶液。接着, 将聚合物溶液稀释成从 1% 至 10% 固体的多个浓度, 并且这些溶液用于涂敷多种物体, 例如玻璃载玻片和聚丙烯试管。涂敷层在干燥时后为清亮的至稍稍不透明的、是不发粘的、并且粘附至基底。此外, 通过在水或盐溶液中清洗不能去除涂敷层。认为产物聚合物包含在聚合物主链结构中具有季铵单元的线性聚氨酯。该实施例的产物编号为“H3-C”, 并且在下面的实施例中用作抗微生物涂敷剂。

[0117] 实施例 A7 : 包含共价键合荧光素部分的、在醇中可溶解的、但在水中不溶解的季铵聚氨酯 (H3-F) 的合成

[0118] 50mg 荧光素染料 (中性分子) 溶解于 3mL THF 中, 然后与 8g 甲苯 -2,4-二异氰酸酯 (TDI) 混合。在 -50°C 下将该溶液混合 1 小时, 然后在室温下储存过夜, 然后与 10g Ethoquad C/12-75DK (Akzo Nobel) 混合, 该 Ethoquad C/12-75DK 先前已经真空反萃取去除异丙醇溶剂并且在搅拌的同时于近似 50°C 下重溶解于 14g 四氢呋喃 (THF) 中。然后将该混合物在 -50°C 下混合数小时, 然后进行真空反萃取。将混合物重溶解于异丙醇中, 然后真空反萃取。溶解 / 反萃取再重复一次, 并且产物溶解于 50mL 异丙醇中。发现溶液具有 17.4wt% 的固体含量。预期该反应的产物是荧光素标记的在聚合物主链结构中包含季铵部

分的线性聚氨酯。此外,预期聚合物在聚合物主链结构中包含荧光素部分。荧光素部分提供了有用的诊断工具以测量聚合物的存在、分散、持久性和迁移。如先前实施例中所述在多种基底上制备涂敷层,并且涂敷层与上面所述的那些一样具有相似的特性。涂敷的玻璃的显微镜载玻片置于包含 15mL 去离子水或 15mL 磷酸缓冲盐的 50mL 培养管中,并且置于 37°C 的摇动培养箱中数小时。通过可见光光谱分析 (Spectronic 20) 在 495nm 下分析溶液。没有检测到荧光素的浸出,表明染料完全掺入到聚合物结构中。

[0119] 实施例 A8 :抗微生物涂敷组合物的制备

[0120] 适当量的上述四价聚氨酯 (H3-C) 和甘油在异丙醇中稀释,得到包含 10wt% H3-C 和 5wt% 甘油的组合物。溶液保持清亮,并且当在玻璃载玻片上制备涂敷层时聚合物的薄膜形成和粘附特性没有被不利影响。

[0121] 实施例 A9 :包含皮肤软化剂的抗微生物涂敷组合物 (SS-1C) 的制备

[0122] 适当量的上述四价聚氨酯 (实施例 A6 的 H3-C) 和甘油在异丙醇中稀释,以得到包含 10wt% H3-C、5wt% 丙二醇和 5% 双丙甘醇而余量为异丙醇 (80wt%) 的最终组合物。溶液保持清亮,并且当在玻璃载玻片或者猪皮肤上制备涂敷层时没有不利地影响聚合物的薄膜形成和粘附特性,以及抗微生物效果。已知丙二醇和双丙甘醇具有软化剂特性并且广泛用于局部皮肤产品例如洗剂和化妆品中。

[0123] 实施例 A10 :包含皮肤软化剂的抗微生物涂敷组合物的制备

[0124] 实施例 A9 的制剂 (SS-1C) 用异丙醇以一份 SS-1C 比一份异丙醇和一份 SS-1C 比三份异丙醇的比率稀释。

[0125] 实施例 A11 :包含皮肤软化剂和 UV 吸收剂的抗微生物涂敷组合物的制备

[0126] 修改实施例 A9 (SS-1C) 的制剂 (SS-1C) 以包含 UV 吸收或 UV 遮挡阻挡防晒成分,以保护皮肤不吸收 UV 线并且防止晒斑。UV 吸收或 UV 遮挡阻挡添加剂选自:对氨基苯甲酸 (PABA)、PABA 酯类、肉桂酸酯类、二苯甲酮类、水杨酸酯类、奥克立林、二苯甲酰甲烷、阿伏苯宗、羟苯甲酮、氧化锌、和二氧化钛。

[0127] 实施例 A12 :包含皮肤软化剂和维生素 E 的抗微生物涂敷组合物的制备

[0128] 修改实施例 A9 的制剂 (SS-1C) 以包含 1% 维生素 E。维生素 E 事实上在水中是不溶解的,但是在醇中易溶解。

[0129] 实施例 A13 :包含抗微生物添加剂的抗微生物涂敷组合物 (SS1C-BAC3) 的制备

[0130] 通过混合 1.1g 苯扎氯铵与 35.5g 实施例 A9 的制剂 (SS-1C) 而制备抗微生物涂敷组合物 (SS1C-BAC3)。苯扎氯铵完全溶解并且溶液是清亮无色的。使用如下面所述的修改的 ASTM 测试方法 #E 1874-97 (“通过杯擦洗技术评估抗细菌清洗剂的标准测试方法 (Standard Test Method for Evaluation of Antibacterial Washes by Cup Scrub Technique)”) 测试该组合物的抗微生物功效。变化包括使用从屠宰场得到的猪皮肤,而不是活人志愿者的皮肤。除了 SS1C-BAC3 物质之外,还配制由异丙醇中的 5% 丙二醇和 5% 双丙甘醇组成的安慰剂。结果如下。

[0131] 用于猪皮肤的修改的杯擦洗技术总结和结果

[0132] 1. 猪皮肤样品的制备和灭菌

[0133] 1.1 在该方法中总共使用 9 个样品 -3 个样品用于测试产物 (SS1C-BAC3), 3 个样品用于测试安慰剂,并且 3 个样品用于阴性对照。如下从一片猪皮肤上切下样品:通过将培

养皿的底部描在皮肤上并且切下圆片,以便样品具有完全贴合培养皿底部的适当大小。从皮肤片上切下 9 个样品的每一个并且置于其所属培养皿的底部,角质层在上面。

[0134] 1.2 一旦将样品皮肤放在培养皿里,用以 70% 醇彻底饱和的毛巾擦拭样品皮肤,然后将其置于 BSC(生物安全橱)中 UV 光下干燥约 10 分钟。培养皿的盖(面朝上)也放在 UV 光下的样品旁边。

[0135] 2. 测试产物和安慰剂的应用

[0136] 2.1 在 UV 光下干燥之后,将 BSC 转变成荧光,同时打开鼓风机,并且在每一皮肤上用油墨记号笔划出 1x1 的正方形。这用作应用的位置。再次打开 UV 光几分钟,并且盖子仍然面朝上,以确保在标记皮肤时没有发生污染。

[0137] 2.2 将 BSC 再转换回荧光,同时打开鼓风机,并且将盖子放回到包含样品的培养皿上。

[0138] 2.3 每次一个样品,将盖从培养皿上拿开,并将 0.5mL 的每一测试产物应用至前三个样品(应用在指定的正方形内)。在每一应用之间更换无菌吸管头。

[0139] 2.4 用安慰剂重复步骤 2.2 三次,并且剩下的 3 个样品皮肤留作阴性对照。

[0140] 3. 杯擦洗技术的表现

[0141] 3.1 一旦应用产物和安慰剂之后,9 个样品中的每一个样品盖着盖子留在 BSC 里,并且每次将一个样品取出用于测试。

[0142] 3.2 将杯子(直径大约 1.5cm 并且高 1.5cm)放置在样品的应用部位中心,给以牢固的压力以形成杯/皮肤密封。将杯首先在 95% 的醇中灭菌然后火焰干燥。当一个人维持恒定的压力至杯上以保护杯/皮肤密封时,另一个人向杯中加入 0.25mL 接种物。一旦加入后,使接种物接触 5 分钟。

[0143] 3.3 在 5 分钟之后,使用已经在 95% 的醇中灭菌并火焰干燥的玻璃棒围绕着杯内皮肤擦拭 30 秒。在 30 秒之后,用无菌吸管将流体回收至 0.5mL 中和剂中。

[0144] 3.4 一旦回收样品流体之后,向同一测试部位加入 0.25mL 中和剂进行第二次回收,并且用新的过火玻璃棒再擦拭 30 秒。将流体回收至与第一次擦拭回收相同的溶液中。

[0145] 3.5 对于剩余的 8 个样品重复步骤 3.2-3.4。

[0146] 4. 数据收集

[0147] 通过将所回收擦拭流体进行标准系列稀释,然后使用涂布平板技术进行铺板而将结果定量。将平板培养过夜,并且对于阴性对照和安慰剂均计算 log 减少。

[0148] 5. 结果

[0149] 在抗微生物涂敷组合物(SS1C-BAC3)对大肠杆菌(*E. coli*)的测试中,两次连续的表现显示能全部杀死,这对应于在该例的活细菌中为平均 4.5log 的减少。

[0150] 安慰剂显示对测试生物体没有影响。

[0151] 实施例 A14:在醇中可溶解的、但在水中不溶解的并且在分子结构中掺入挠性疏水单元的季铵聚氨酯(SS50H)的合成

[0152] 基本上按照实施例 A6 的方法;然而,使用 1,6-己二醇和 Ethoquad 的等摩尔(1:1)混合物代替 Ethoquad。发现所得到的聚合物是水不溶性的,并且与异丙醇至少部分地不混溶;然而,其在乙醇中完全可溶。将该聚合物在乙醇中的溶液(40.6wt% 聚合物)滴加至大大过量的蒸馏水中,同时剧烈搅拌。所沉淀的聚合物通过过滤收集并且在真空炉

内干燥。所得到的干燥聚合物构成了对原材料的超过85%的回收,尽管在过滤、干燥和回收过程中观察到所沉淀物质的相当大的损失。这表明聚合物明显不溶于水。此外,该类型的再沉淀处理预期能去除可能存在的任何水可溶性的(可浸出的)成分,因此如果想得到完全非浸出组合物则该类型的再沉淀处理是有用的。

[0153] 实施例 A15:在醇中可溶解的、但在水中不溶解的并且在分子结构中掺入挠性疏水单元并且具有低分子量的季铵聚氨酯(SS25HL)的合成

[0154] 基本上按照实施例 A14 的方法;然而,使用 3:1 摩尔比的 Ethoquad 比 1,6-己二醇。此外,使用小于等摩尔量的 TDI (~65%) 以促进具有羟基端基的短链的形成。因此预期该物质具有较低的分子量,并且包含相对较高比例的可浸出(水可溶性的)抗微生物成分。聚合物的确切分子量未知;然而,该聚合物溶液与上述那些聚合物溶液之间粘度的比较表明该聚合物具有较低的分子量。

[0155] 实施例 A16:本文所述多种组合物的快速作用抗微生物功效的比较

[0156] 使用下列过程测试在实施例 A6、A14 和 A15 中描述的组合物快速作用(5 分钟)抗微生物功效:

[0157] 制备聚合物溶液(在醇中 10% 的含量)。吸取 50mL 的每一溶液加入到塑料 24 孔细胞培养板的各个孔中。板在手持吹风机下涡旋以促进醇的蒸发。使用标准方法制备细菌的工作溶液。将 250mL 细菌溶液( $10^4$ cfu/mL)加入至经涂敷的每一孔内。24 孔培养板培养/摇动(37°C /100rpm)达到希望的时间间隔(5 分钟、15 分钟、30 分钟或者 60 分钟),然后加入 250  $\mu$ L 的 Lethen 肉汤(中和剂溶液)。从孔中取出溶液,并且将 100  $\mu$ L 置于 TSA 上并使用标准平板涂布技术涂布,或者将溶液系列稀释后涂布平板。将平板在 37°C 下培养过夜,然后计算克隆数并计算抗微生物功效。针对金黄色葡萄球菌和粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)开展测试。三种聚合物的相对抗微生物功效经确定为 A15(SS25HL) > A14(SS50H) > A6(H3C)。样品 A15 表现出在仅仅 5 分钟后就全部杀死 SA 和 SM。样品 A14 表现出在仅 5 分钟后就全部杀死 SA。样品 A6 显示在 30 分钟后全部杀死 SA。

[0158] 实施例 A17:用抗微生物组合物涂敷的缝合线物质的制备

[0159] 通过实施例 A6 的方法制备的聚合物用于涂敷复丝聚酯缝合线物质 Mersilene(未涂敷的)和 Ethibond Excel(聚丁基化物涂敷的),这两种缝合线均由 Ethicon 生产和销售。缝合线(每根~10cm 长)在 70%异丙醇中清洗 5 分钟,然后在去离子水中漂洗 3 次以去除表面污染。使缝合线在抗微生物聚合物应用之前完全干燥。将样品置于 50ml 圆锥形离心管中,并且用 20ml 合适的处理溶液(实施例 A6 的聚合物以 0.5、2.0 或 10 重量%的浓度溶解于异丙醇中)完全盖住。将管超声处理 3-5 分钟以去除陷于高亲水聚酯纤维上的空气。从处理溶液中取出样品并且使其在 60-80°C 下干燥。涂敷过程重复两次以保证一致的盖度(总共涂敷 3 次)。针对临床相关的细菌,即金黄色葡萄球菌 SA(ATCC 6538)、大肠杆菌 EC(ATCC 15597)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)PA(ATCC 15442)和甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌 MRSA(ATCC 33593)测试缝合线。根据标准方法制备细菌悬液。对于所有细菌,悬液中细菌浓度通过分光光度计(Milton Roy Spectronic 20D 分光光度计)于 580nm 下测量。对金黄色葡萄球菌的测量得到~ $10^8$  的滴度。使用 PBS 调整储存溶液中的细菌浓度以提供对于试验研究的标准接种物( $1 \times 10^6$ cfu/mL)。最终浓度也通过集落形成单位(cfu)方法证实。处理的和对照的缝合线样品无菌性地剪成 4-5cm 长度,并且储存在

室温下直到使用。各个无菌的缝合线片段置于无菌的大孔培养板的分开的孔中,并且接触 4mL 细菌悬液 3 小时。通过系列平板计数证实了标准化接种。缝合线自由飘浮在接种介质中,同时使用振荡器在 120rpm 下摇动达到孵育步骤的时间阶段。在接触测试菌株之后,将缝合线片段在 PBS 中轻轻清洗(三次 [3×])以去除非粘附细胞。然后,将缝合线片段置于包含 0.25% Triton-X 的 PBS 中,涡旋三次 [3×],并且在同一溶液中以 20kHz 超声处理 2-5 分钟。将缝合线超声物在 PBS 中系列稀释,然后铺板,并在 37°C 下培养 24 小时。对于每一接种物攻击,评估三个缝合线片段。微生物回收表示为 log<sub>10</sub>cfu/cm 缝合线片段。得到下列结果 [log 减少为与原(非涂敷的)缝合线物质相比的减少]。

[0160] 表 1

[0161]	处理	生物体	平均 LR
[0162]	10%	SA	5.99(全部杀死)
[0163]	2%	SA	5.99(全部杀死)
[0164]	0.5%	SA	1.34
[0165]	2%	EC	0.14
[0166]	2%	PA	1.52
[0167]	10%	MRSA	2.68
[0168]	2%	MRSA	1.37
[0169]	0.5%	MRSA	2.42

[0170] 实施例 A18:通过 UV 固化制备涂敷有抗微生物组合物的塑料薄膜

[0171] 实施例 A6 中描述的聚合物与 UV 可固化涂敷组合物混合,并且混合物用于制备在多种塑料基底上的涂敷层。接下来使用“琼脂浆体方法”(ASTM E 2180-01)的测试确定了,当涂敷层中抗微生物聚合物含量在干涂敷层的 10 重量%和 30 重量%之间时,涂敷层对多种细菌生物体,包括金黄色葡萄球菌和大肠杆菌,具有明显的抗微生物活性。

[0172] 实施例 A19:具有抗微生物特性的亲水聚氨酯泡沫的制备

[0173] 该实施例证明,实施例 A6 所述的醇可溶解性/水不溶解性抗微生物聚合物向制剂中的掺入用于制备用作创伤敷料的非浸出性抗微生物亲水聚氨酯泡沫。“水性”溶液如下制备:在 12g 水中溶解 90mg EDTA 四钠,然后加入 10g 0.25%的 Pluronic F-88 表面活性剂溶液(BASF),然后加入 3g ZnO 的 50%非离子分散剂(“NanoShield”ZN-3010, Alfa-Aesar)悬液,然后充分混合。25g Hypol-2000(Dow)与 4g 的实施例 6 中所述聚合物在异丙醇中的 40%溶液充分混合近似 1 分钟。然后向该混合物中加入“水性”溶液,并用钢刀充分搅拌近似 20 秒和 30 秒之间,直到均匀混合,并观察到起泡沫的证据。然后,将混合物倾倒在一张硅氧烷剥离纸上,并且通过所需厚度(近似 1/16" 至 1/4")的隔离物快速地在第一张纸的表面之上盖上第二张硅氧烷剥离纸。然后沿着第二张纸的上表面移动直边涂布器,以便在两张剥离纸之间将混合物涂布成均一厚度。允许物质在室温下固化数分钟。然后去除顶层剥离纸。所得到的仍然附着在底部剥离纸上的泡沫然后置于 110°C 干燥箱中 15 分钟。然后将所得到的黄色泡沫从剥离纸上取下用于使用或测试。

[0174] 观察到固化的泡沫快速(< 5 秒)吸收置于其表面上的小水滴。在浸入 5 分钟后,泡沫的吸收容量(不滴)经确定为其在 1%盐溶液中自身重量的近似 15.9 倍。

[0175] 根据 ATCC 方法 #100 测试泡沫,发现与非抗微生物亲水 PU 泡沫创伤敷料(Tielle,

J&J 的产品)相比,对于白色念珠菌 (*Candida albicans*) 得到 5.99log 减少,对于金黄色葡萄球菌得到 7.81-log 减少,并且对于铜绿假单胞菌得到 6.36-log 减少。泡沫抗微生物活性的非浸出特征通过如下测试泡沫提取物 (24 小时、37°C、60cm<sup>2</sup> 泡沫每 20mL PBS) 得到证明:将 20 μl 的提取物小滴置于已经铺板有 10<sup>6</sup>cfu/mL 金黄色葡萄球菌的琼脂平板上的标记区域。在于 37°C 培养过夜和随后的肉眼观察之后,在标记区域没有观察到生长抑制的证据。

[0176] 实施例 A20:在醇中可溶解的、但在水中不溶解的并且具有掺入分子结构内的挠性疏水和 / 或亲水单元的季铵聚氨酯的合成

[0177] 除了二甘醇 (二 (2-羟乙基) 醚) 替换全部或部分 1,6-己二醇之外,按照实施例 A14 中所述的过程。当二甘醇的相对含量更高时,聚合产物将更加亲水。

[0178] 实施例 A21:用于皮肤消毒的、具有延长的持久有效性并且还包含可浸出抗微生物 (CHG) 和稳定剂 / 防腐剂 (EDTA) 的澄清的、基于凝胶的抗微生物 (SSG2) 的制备

[0179] 将下列成分充分组合和混合以产生 100g 的期望制剂:10g 20% CHG (葡萄糖酸氯己定, Aldrich) 水溶液、溶解于 4.0g 水中的 1.0g EDTA 四钠、25g 的在异丙醇中的 40% SS-1C (实施例 6) 溶液、和 60g 的溶解于 70/30 (体积%) 异丙醇 / 水中的 2% PEG [聚 (环氧乙烷), (MW = 600,000), Aldrich] 溶液。PEG 用于向制剂提供粘稠的凝胶稠度。EDTA 作为稳定剂和 / 或防腐剂加入,和 / 或用于增加抗微生物有效性。使用 ASTM E 1874-97 “用于通过杯擦洗技术评估抗细菌清洗剂的标准测试方法”,在人志愿者上测试所述的组合物。测试生物是粘质沙雷氏菌,并且得到“全部杀死”,当与非持久性对照防腐剂组合物 (Purell 手卫生消毒剂) 相比时,得到平均大于 3.5log 的细菌加载的减少。当抗微生物有效性在应用制剂至皮肤后近似 5 分钟测试时,和当应用至皮肤后 4 小时测试时,结果相似。此外,甚至在用肥皂和水或者醇清洗所处理皮肤之后,再次检测到明显的抗微生物活性。

[0180] 实施例 A22:具有抗微生物特性的医学粘合剂的制备

[0181] 实施例 A14 中描述的聚合物与低 Tg 丙烯酸酯共聚物混合,得到适宜用作医学粘合剂的组合物。混合物用于制备塑料基底上的涂敷层。发现这些涂敷层具有有用的粘合特性。接下来使用“琼脂浆体方法”(ASTM E 2180-01) 的测试确定了,当涂敷层中抗微生物聚合物的含量在干涂敷层的 10 重量%和 30 重量%之间时,涂敷层具有明显的抗多种细菌生物体 (包括金黄色葡萄球菌和大肠杆菌) 的抗微生物活性。

[0182] 实施例 A23:用于应用至人皮肤的抗微生物隔离膜的配制,其具有掺入到分子结构中的挠性疏水单元并且其具有低分子量 (溶液“G11”)。

[0183] 基本上按照实施例 A14 的方法;然而,采用了 20g Ethoquad 溶液 (75wt%) 对 7.5g 1,6-己二醇的比率。此外,使用小于等摩尔量的 TDI (~65%) 以促进具有羟基端基的短链的形成。因此预期该物质具有较低的分子量,并且包含相对较高比例的可浸出 (水可溶性的) 抗微生物成分。聚合物的确切分子量未知;然而,对该聚合物溶液与上面所述的那些溶液的粘度的比较表明该聚合物具有较低的分子量。所得到的聚合物被配制成具有下列成分的溶液:抗微生物聚合物 (10 重量%)、PEG 600K 增稠剂 (1%)、水 (12%)、异丙醇 (27%) 和乙醇 (50%)。该制剂在下面的讨论中被称为 G-11。

[0184] 杯擦拭方法用于根据 ASTM E 1874-97“用于通过杯擦洗技术评估抗细菌清洗剂的标准测试方法”测试 G-11 抗人志愿者皮肤上粘质沙雷氏菌的抗微生物有效性。还开展了采

用漂洗步骤的另外的试验。结果显示,甚至在用水漂洗干燥的膜之后, G-11 也具有高的抗细菌有效性,结果示于下表。

<u>卫生消毒剂在人皮肤上的干燥时间</u>	<u>对粘质沙雷氏菌(ATCC #13880)的杀死水平</u>
T=0	>99.98%*
T=4 小时	>99.99999%*
T=6 小时	>99.99999%*

[0185]

<u>漂洗研究:</u>	<u>在 0 次漂洗后的有效性</u>	<u>在 1 次漂洗后的有效性**</u>
G-11(受试者 #1)	>99.9987%*	>99.9987%*
G-11(受试者 #2)	>99.973%	>99.72%
G-11(受试者 #3)	>99.9993%*	>99.9993%*

[0186] \* 表明全部杀死

[0187] \*\* 漂洗步骤是从标准喷雾瓶应用 20 泵 (每泵 ~ 1ml) 去离子水。

[0188] 如下评价 G-11 制剂对真菌生物体白色念珠菌的有效性:

[0189] 通过 Lawn 涂布评价 G11 对白色念珠菌的有效性

[0190] 通过 lawn 涂布技术评价 G11 制剂对白色念珠菌的有效性。白色念珠菌 ATCC# MYA-905 和 ATCC# 10231 的培养物从甘油菌 (glycerol stocks) 在酵母培养基肉汤中生长 48 小时。然后将培养物稀释至  $10^{-2}$  的稀释物充当工作接种物。无菌棉签在接种物中饱和并且均匀涂布于酵母培养基琼脂的整个表面上。然后将 3 个 30  $\mu$ L 量的 G11 吸量至琼脂上,均匀间隔开。将琼脂平板移至培养箱内 48 小时,然后评价结果。

[0191] 结果显示, G11 阻止了两个白色念珠菌菌株在应用 lawn 涂布区域中的生长。

[0192] 通过玻璃载玻片载体测试评价白色念珠菌

[0193] 两个白色念珠菌菌株, ATCC# MYA-905 和 ATCC# 10231, 从甘油菌在酵母培养基肉汤中生长 48 小时。然后将培养物稀释至  $10^{-2}$  的稀释物充当工作接种物。250  $\mu$ L 的 G11 分布在每一玻璃载玻片载体上。在应用之后,将载玻片置于生物安全橱中达到 10 分钟的干燥时间。将 100  $\mu$ L 的白色念珠菌接种物加至每一载玻片上,并且用无菌环轻轻分布,然后是 5 分钟的接触时间。对于每一生物体菌株使用三个处理的载玻片和三个阴性对照载玻片。

[0194] 将所有载玻片回收在中和溶液中,并且通过标准系列稀释和平板接种实现 G11 对阴性对照载玻片的计数。

[0195] 结果显示对于菌株 MYA-905 得到平均 0.78log 减少,并且对于菌株 10231 得到平均 1.71log 减少。

[0196] 通过独立实验室 (BCS Laboratories, Inc., Gainesville, 佛罗里达) 开展对 G11 皮肤卫生消毒剂样品的抗病毒有效性分析。使用噬菌体 MS-2 作为用于人病毒的模型开展分析。在许多公布的研究中,噬菌体 MS-2 已经广泛地用作针对人病毒灭活的模型,该模型用于在水和医疗保健工业中评价物理和化学消毒剂的潜在抗病毒特性。噬菌体 MS-2 的灭活 / 存活与许多人病毒良好地关联。使用孔板模型开展 G11 的抗病毒有效性测试。简言之,噬菌体 MS-2 (ATCC 15597B1 ;30nmRNA 病毒,特异于大肠杆菌 C3000 ;ATCC 15597) 用作人病毒的替代模型。在攻击日之前按照标准方法 (Snustad 和 Dean, 1971) 测定包含近似

$10^9$  噬斑形成单位 (pfu)/mL 的噬菌体贮存液。MS-2 贮存液在磷酸盐缓冲液 (PBS ;Fisher Scientific) 中稀释至近似  $10^6$  pfu/ml。该噬菌体稀释物用于评估皮肤卫生消毒剂制剂的抗噬菌体有效性。实验分析一式三份开展。分析在 24 孔培养板 (Corning Inc., NY) 上开展。

[0197] 向每一孔板中吸量 100mL 测试溶液。在不同时间点,将 100  $\mu$  l 的 MS-2 溶液加入至包含 G11 的孔中。选择用于评价的时间通过 G11 所覆盖表面的干燥时间确定 ;即  $t = 0$  (在加入 G11 后即刻)、 $t =$  干燥 30 分钟和  $t =$  干燥 4 小时。取决于 G11 加入后的时间点,孔表面或者是含有卫生消毒剂的湿的 ( $t = 0$  分钟),或者是表面上存在的看不见的干燥薄膜 ( $t = 30$  分钟和  $t = 4$  小时)。当孔是湿的时 (时间 = 0),通过重复吸放将孔内的溶液物理性混合。

[0198] 使噬菌体和卫生消毒剂彼此接触或者 10 秒或者 5 分钟,以收集即刻的 (小于 30 秒) 和快速作用 (5 分钟) 抗病毒有效性的数据。

[0199] 在所允许的接触时间之后,向每一孔内加入 2ml Difco 中和缓冲液 (Becton Dickinson,MD) 以中和卫生消毒剂并且回收 MS-2 噬菌体。最初的测试显示,这足以中和卫生消毒剂中存在的消毒剂。对于  $t = 30$  分钟和  $t = 4$  小时,允许所加入的噬菌体接触表面或者 10 秒钟或者 5 分钟。对于 5 分钟的接触,平板置于低速轨道振荡器 (Hoefer,Red Rotor, San Francisco) 上 5 分钟。在指定的接触时间之后,向每一孔板中加入中和缓冲液。对照 (最初) 噬菌体滴度如下确定 :向空孔中加入 100  $\mu$  l 噬菌体溶液,然后加入 2ml 中和缓冲液。在上面所有情况下加入中和缓冲液之后,反复吸放,然后转移至无菌的 15ml 管中。在计数之前,将包含噬菌体的溶液在 PBS 中稀释。每一样品中 MS-2 噬菌体数通过使用宿主大肠杆菌 C3000 和融化胰酶大豆琼脂 (TSA ;Becton Dickinson,MD) 的琼脂噬斑测定计数为噬斑形成单位 (pfu)。使平板在 37°C 下培养过夜,然后计数,并且确定与对照相比的百分数减少。每一分析一式两份涂布。重复实验的结果是相当的并且有效性在每一时间点再现。结果示于下表中,并且代表从三份分析中得到的平均数。

[0200] 表 2 :在最初应用后不同时间点的短接触时间 (10 秒) 和延长接触时间 (5 分钟) 下,

[0201] G11 皮肤卫生消毒剂对 MS-2 灭活的有效性

[0202]

实验和实验条件	平均 MS2 pfu/ml*	对 MS-2 的灭活有效性
干燥时间 0 分钟 ;10 秒钟接触时间	$5.8 \times 10^2$	99.84% 灭活
干燥时间 0 分钟 ;5 分钟接触时间	$2.4 \times 10^2$	99.93% 灭活
干燥时间 30 分钟 ;10 秒钟接触时间	$1.3 \times 10^6$	可忽略 (没有观察到灭活)
干燥时间 30 分钟 ;5 分钟接触时间	$7.8 \times 10^2$	99.78% 灭活
干燥时间 4 小时 ;10 秒钟接触时间	$1.7 \times 10^5$	可忽略 (没有观察到灭活)



干燥时间 4 小时 ;5 分钟接触时间	$1.1 \times 10^2$	99.72% 灭活
回收的最初加载 (未处理对照)	$3.5 \times 10^5$ pfu/ml*	N/A

[0203] \*pfu/ml = 从每一孔回收的中和缓冲液中 MS-2 的噬斑形成单位。

[0204] 实施例 A24 : 作为溶剂的水不溶性抗微生物丙二醇溶液的制备

[0205] 实施例 A14 中所述的聚合物于 50°C 下真空干燥以去除醇溶剂, 随后重溶解于丙二醇中, 得到在丙二醇中的 40% 聚合物溶液。经观察该溶液是澄清的并且在室温储存时是稳定的。

[0206] 实施例 A25 : 用于应用于人皮肤并且具有改善的物理和美容特性的抗微生物隔离膜的制备

[0207] 尽管对于抗微生物目的而言有效, 但实施例 A23 的组合物在应用至皮肤的过程中或者应用之后给人志愿者的感觉是“粘性的”、“胶粘的”、“粗糙的”或“拉丝的”。经确定, 这些不期望的物理和 / 或审美效果主要是由在该制剂中使用增稠剂 (1% PEG 600K) 造成的。增稠剂用于促成高粘度, 这反过来阻止了应用过程中产品的“洗掉”。通常期望使用尽可能最少量的增稠剂而仍然提供期望水平的增稠效果。此外, 增稠剂必须与制剂中的其他成分, 包括醇溶剂和四价抗微生物聚合物相容。卡波姆 (一种聚丙烯酸酯) 是常用于皮肤制剂中的增稠剂; 然而, 其与季铵聚合物不相容 (形成沉淀物)。我们已经发现, 使用羟乙基纤维素 (HEC) 作为增稠剂可以得到具有良好粘度特性并且缺乏任何不期望的物理或审美效果的相容制剂。选择 HEC 级别以优化期望的物理特性。纤维素醚类例如甲基纤维素或 Methocel (Dow) 也是用于实施本发明的适宜增稠剂。加入成分的顺序是重要的以得到有用的制剂。

[0208] 按照下列过程制备制剂: 在 50mL 水中的 1.07g 羟乙基纤维素 (“HEC”) (Cellosize #QP-100M-H, Dow) 的溶液通过将 HEC 分散于水中, 然后在旋转混合器上于 70°C 涡旋 2 小时制备。溶液储存过夜, 并且在储存后表现出具有更光滑的稠度。然后, 总共 100g (126.5mL) 的无水乙醇加入至 HEC 溶液中, 然后充分混合。由此, 形成了包含近似 0.65wt% HEC 和 70% 乙醇的溶液。该溶液 (105g) 与 10g 无水乙醇和 15g 在乙醇中的 40% 抗微生物季铵聚合物溶液混合, 得到用于应用至皮肤的抗微生物隔离膜制剂。所使用的抗微生物季铵聚合物基本上类似于在实施例 A14 中描述的那些。将该制剂应用至人皮肤, 然后用指尖将其擦进, 这没有引起不良反应。制剂干燥适当并且在干燥时或者之后不是粘性的。

[0209] 实施例 A26 : 包含醇可溶性抗微生物聚合物和增塑剂的独立式聚合物薄膜的制备

[0210] 通过混合 25 份聚氯乙烯 (MW = 47,000 ; Aldrich Chemical Co, 目录号 389323)、0.3 份 Citroflex B-6 增塑剂 (Moreflex, Inc)、3.3 份的溶解于四氢呋喃 (THF) 中的 25 重量% 的抗微生物季铵聚合物溶液、和 20 份四氢呋喃 (THF), 直到成分完全溶解并且混合物均一, 溶液得以制备。所使用的抗微生物季铵聚合物基本上与实施例 A14 中所述的那些相似。将溶液倾倒在平的不粘煎锅上, 并且允许过夜干燥。煎锅放在水平的表面上以促进形成均一的薄膜厚度。将干燥的薄膜从锅上剥下。对照薄膜以相似方式制备; 然而, 其不包含抗微生物聚合物。使用 ASTM “振荡器摇瓶法” (ASTM E2149- 抗微生物表面测试, “在动力学接触条件下固定化抗微生物剂的抗微生物活性确定”) 测试薄膜的抗微生物有效性。测试

生物体是 MRSA (ATCC# BAA-44), 并且接触时间是 30 分钟。与非处理薄膜相比, 具有抗微生物含量的薄膜显示具有 5.4log 的细菌减少 (全部杀死)。两个薄膜在外观和物理特性上相似。

[0211] 实施例 A27 : 具有抗微生物聚合物溶液的聚氨酯丸的注入

[0212] 制备这样的溶液, 含有 10g 基本上与实施例 A15 中所述的聚合物相似的抗微生物季铵聚合物, 其溶解于 350mL THF 与 50mL 乙醇的混合物中。向该溶液中加入 100g 直径近似 3mm 且长度 3mm 的丸形式的聚氨酯树脂。将悬液在旋转混合器上混合过夜。在该时间期间丸吸收所有的溶液。将丸在减压且轻微加热的情况下干燥。除了处理的丸呈轻度黄色之外, 干燥的丸在外观上与未处理的丸基本相似。没有明显的可见残留抗微生物聚合物或涂敷的证据。使用 ASTM “振荡器摇瓶法”(ASTM E2149- 抗微生物表面测试, “在动力学接触条件下固定化抗微生物剂的抗微生物活性确定”) 测试丸的抗微生物有效性。测试生物体是 MRSA (ATCC# BAA-44), 并且接触时间是 30 分钟。与非处理丸相比, 具有抗微生物内容物的丸显示具有 2.5log 的细菌减少。

[0213] 实施例 A28 : 用抗微生物聚合物溶液对基底的处理

[0214] 基底例如包含例如聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚丙烯酸酯或聚苯乙烯的热塑性聚合物薄膜用溶解于适宜溶剂中的水不溶性季铵抗微生物聚合物溶液处理; 其中, 适宜溶剂和 / 或聚合物溶液能够溶解 (全部或部分)、吸收进入或者以另外的方式渗透入基底的表面。所述基底可以通过任何适宜方式, 包括例如刷抹、喷雾或浸渍, 以所述溶液处理。在所述处理之后, 将所处理的基底干燥以去除所述适宜溶剂, 留下所述水不溶性季铵抗微生物聚合物注入、涂敷、粘附、附着或渗透至基底, 赋予基底以抗微生物特性。

[0215] 薄膜有效性测试 (TFET) :

[0216] 总结 : 基于 [Bhende, S ; Rothenburger, S ; Spangler, D. J ; In Vitro Assessment of Microbial Barrier Properties of Dermabond Topical Skin Adhesive. Surgical Infections 3(3), 第 251-257 页 (2002)] 开发了薄膜有效性测试 (TFET) 以确定抗细菌溶液的抑菌能力。TFET 的过程步骤由应用抗细菌溶液至适宜生长培养平板上和允许溶液完全干燥组成。然后将平板以  $\sim 1 \times 10^6$  CFU/ml 的所希望生物体接种, 接下来在接种物被完全吸收之后培养过夜。然后检查应用区域的抑菌活性。

[0217] 平板 : 用于该测定的培养基平板是对于各个生物体适当的选择培养基平板。对于每一

[0218] 生物体使用 60 个平板。

[0219] MSA : MSA (甘露醇盐琼脂) 是金黄色葡萄球菌和 MRSA 的选择培养基。

[0220] EMB : 曙红亚甲蓝琼脂是大肠杆菌的选择培养基。

[0221] EA : 肠球菌琼脂是 VRE 的选择培养基。

[0222] 涂敷 : 100  $\mu$  l 抗细菌溶液应用至每一平板并且在接种前允许在生物安全橱中风干最少

[0223] 1 小时。

[0224] 接种 : 测试生物体生长于合适的生长培养基中并培养过夜, 除非另外说明。进行接种

[0225] 达到  $10^6$  CFU/ml 的滴度。然后将涂敷的平板以 1000  $\mu$  l 细菌溶液接种, 然

后通

[0226] 过以圆周运动移动平板来将接种物均匀地应用。

[0227] 接触：样品在高湿度箱内于 37℃ 培养并且接触时间是过夜，除非另外说明。

[0228] 结果：在培养之后，检查每一平板上应用区域的抑菌活性。结果表示为通过 / 失败。如

[0229] 果没有生长，则平板表示为通过，如果在区域有生长，则平板表示为失败。

[0230] TFET- 结果：

[0231] 实施例 T1

[0232] 薄膜有效性测试 (TFET) 用于确定抗微生物溶液的抑菌能力。TFET 的过程步骤由下列组成：使用在其中已经应用 100 μl 所选择的抗微生物溶液在平板中心的生长培养基平板作为载体。在接种前允许抗微生物溶液风干最少 1 小时。所涂敷的平板用 1000 μl 接种物以 10<sup>6</sup>CFU/ml 的滴度接种。通过将平板涡旋直到接种物完全覆盖平板的整个表面，将接种物均匀应用。然后使接种的平板干燥，接下来于 37℃ 下培养过夜。在过夜培养之后，检查抗微生物溶液应用区域对细菌生长的抑制，并且结果表示为通过 / 失败。如果观察到生长抑制，则平板被认为通过。如果没有观察到生长的抑制，则平板被认为失败。对于金黄色葡萄球菌 ATCC #6538 使用的培养基是甘露醇盐琼脂 (MSA) 并且所使用的抗微生物溶液是 H3-C (来自实施例 A6)。对于金黄色葡萄球菌的结果如下：

	<u>抗微生物溶液</u>	<u>24 小时结果</u>	<u>48 小时结果</u>
[0233]	5% H3-C	60 通过/0 失败	60 通过/0 失败
	10% H3-C	60 通过/0 失败	60 通过/0 失败

[0234] 实施例 T2：

[0235] 实施例 T2 使用甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌 (MRSA, ATCC #BAA-44) 作为测试生物体，并且再次使用 MSA 作为生长培养基。对于 MRSA 的结果如下：

	<u>抗微生物溶液</u>	<u>24 小时结果</u>	<u>48 小时结果</u>
[0236]	5% H3-C	60 通过/0 失败	60 通过/0 失败

[0237] 实施例 T3：

[0238] 实施例 T3 使用大肠杆菌 ATCC #15597 作为测试生物体并且此外，曙红亚甲蓝琼脂用作生长培养基。

[0239] 对于大肠杆菌的结果如下：

	<u>抗微生物溶液</u>	<u>24 小时结果</u>	<u>48 小时结果</u>
[0240]	5% H3-C	60 通过/0 失败	60 通过/0 失败
	10% H3-C	60 通过/0 失败	60 通过/0 失败

[0241] 实施例 T4：

[0242] 实施例 T4 使用万古霉素抗性肠球菌 (VRE, ATCC # 700221) 作为测试生物体，并且此外使用肠球菌琼脂作为生长培养基。

[0243] 对于 VRE 的结果如下：

	<u>抗微生物溶液</u>	<u>24 小时结果</u>	<u>48 小时结果</u>
[0244]	5% H3-C	60 通过/0 失败	60 通过/0 失败

[0245] 实施例 T5 :

[0246] 实施例 T5 使用 H-1 制剂 (见实施例 A3) 作为抗微生物溶液。

[0247] 对于金黄色葡萄球菌的结果如下 :

	<u>抗微生物溶液</u>	<u>24 小时结果</u>	<u>48 小时结果</u>
[0248]	10% H-1	60 通过/0 失败	60 通过/0 失败

[0249] 实施例 T6 :

[0250] 实施例 T6 也使用 H-1 制剂作为抗微生物溶液。

[0251] 对于大肠杆菌的结果如下 :

	<u>抗微生物溶液</u>	<u>24 小时结果</u>	<u>48 小时结果</u>
[0252]	10% H-1	60 通过/0 失败	60 通过/0 失败

[0253] 比较实施例 T7 :

[0254] 为了与本发明的组合物相比较,实施例 T7 使用商标 Zero 的手卫生消毒剂 (Aquagen International, Inc.) 作为抗微生物溶液。

[0255] 对于金黄色葡萄球菌的结果如下 :

	<u>抗微生物溶液</u>	<u>24 小时结果</u>	<u>48 小时结果</u>
[0256]	Zero	8 通过/52 失败	0 通过/60 失败

[0257] 比较实施例 T8 :

[0258] 为了与本发明的组合物相比较,实施例 T8 也使用商标 Zero 的手卫生消毒剂作为抗微生物溶液。

[0259] 对于大肠杆菌的结果如下 :

	<u>抗微生物溶液</u>	<u>24 小时结果</u>	<u>48 小时结果</u>
[0260]	Zero	0 通过/60 失败	0 通过/60 失败

[0261] 比较实施例 T9 :

[0262] 为了与本发明的组合物相比较,实施例 T9 使用商标 Purell 的手卫生消毒剂 (GOJO Industries, Inc.) 作为抗微生物溶液。

[0263] 对于金黄色葡萄球菌的结果如下 :

	<u>抗微生物溶液</u>	<u>24 小时结果</u>	<u>48 小时结果</u>
[0264]	Purell	0 通过/60 失败	0 通过/60 失败

[0265] 比较实施例 T10 :

[0266] 为了与本发明的组合物相比较,实施例 T10 也使用商标 Purell 的手卫生消毒剂 (GOJO Industries, Inc.) 作为抗微生物溶液。

[0267] 对于大肠杆菌的结果如下 :

	<u>抗微生物溶液</u>	<u>24 小时结果</u>	<u>48 小时结果</u>
[0268]	Purell	0 通过/60 失败	0 通过/60 失败

[0269] 载体持久性测试 (CPT) :

[0270] 总结 :该过程是对 EPA 的标准操作过程——喷雾消毒剂抗金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和牛分枝杆菌 (*Mycobacterium bovis*) 的测试——的修改 ;其是对 AOAC 方法的修改以确定作为硬表面消毒剂的喷雾剂产品抗牛分枝杆菌 (BCG)、铜绿假单胞菌和金黄色葡

萄球菌三种测试生物的有效性。

[0271] CPT 的过程步骤由下列组成：应用抗微生物测试溶液至所选择的载体，并且在以适宜测试生物体接种载体之前使载体干燥。在接种之后，将载体培养达到指定的接触时间，接下来置于中和溶液中，然后系列稀释并且涂布平板，用于使用标准方法对有效性进行定量。

- [0272] 载体：载体是 25cm<sup>2</sup> 并且可以包括多种物质。通过适宜于载体成分
- [0273] 的方法将载体灭菌。在这些测定中使用的三种载体类型是硼硅
- [0274] 酸盐玻璃、Vitro-Skin 和猪皮肤；然而，适宜在本方法中使用的
- [0275] 载体不限于上述这些。
- [0276] 硼硅酸盐 硼硅酸盐玻璃载玻片用乙醇清洗并使之风干。在干燥之后，硼
- [0277] 玻璃：硅酸盐玻璃载玻片置于培养皿中并高压灭菌 15 分钟。
- [0278] Vitro-Skin：根据生产商的说明书制备 Vitro-Skin。如果 Vitro-Skin 成为非
- [0279] 无菌的，则需要用 70% 的醇灭菌、干燥并根据生产商的说明书
- [0280] 再水化。Vitro-Skin 直接从生产商 (IMS Inc., Orange, CT) 购买。
- [0281] VITRO-SKIN 是有效模拟人皮肤表面特性的高级测试基底。其
- [0282] 包含优化的蛋白质和脂成分，并且被设计成具有与人皮肤相似的
- [0283] 形貌、pH、临界表面张力和离子强度。
- [0284] 猪皮肤：猪皮肤以 70% 的醇灭菌。该过程包括用 70% 的醇彻底润湿载
- [0285] 体并使载体在生物安全橱 (BSC) 中充分地风干。作为备选方案，
- [0286] 猪皮肤可暴露于 UV 光下 10 分钟。新鲜的猪皮肤从当地的屠
- [0287] 宰场购买。
- [0288] 应用：抗微生物溶液应用至每一载体直到其完全湿润载体。溶液体积
- [0289] 应该不超过 1000 μl 并且将不小于 20 μl。然后在接种前，在
- [0290] BSC 中使抗微生物溶液风干最少 1 小时。
- [0291] 接种：测试生物体在适宜生长培养基中生长并于 37°C 下培养过夜，
- [0292] 除非另外说明。使接种物产生 10<sup>8</sup>CFU/ml 的滴度。然后，携
- [0293] 带抗微生物溶液的载体以 10 μl-20 μl 的接种物接种。使用以接
- [0294] 种物饱和的无菌拭子将接种物分布开。在接种之后接触时间立
- [0295] 刻开始。
- [0296] 接触：接触时间是过夜，除非另外说明，并且在高湿度箱内于 37°C
- [0297] 下培养样品。
- [0298] 中和：在回收生物体之前，将经接种的载体中和以停止抗微生物溶液的
- [0299] 抗微生物活性。所有中和均在 50ml 圆锥形离心管中以
- [0300] Lethen 肉汤的 20ml 等分试样进行至少 10 分钟，除非另外说
- [0301] 明。
- [0302] 回收：在中和管内开始生物体回收。经中和的载体涡旋 1 分钟，随后
- [0303] 以标准系列稀释和平板接种方法回收。平板于 37°C 下培养过
- [0304] 夜，并且在次日定量集落形成单位。
- [0305] 对照：未应用任何抗微生物涂敷层的载体基底用作阴性对照以确定

- [0306] 基线微生物生长。对照基底具有与在每一样品组内作为测试基底相同的组分。记录对照基底的集落计数。
- [0307] 底相同的组分。记录对照基底的集落计数。
- [0308] 计算：使用 Microsoft Excel 电子制表软件通过计算机计算。电子制表
- [0309] 软件的电子版和硬拷贝将保留。
- [0310] 计算每一载体的 CFU/mL：
- [0311]  $[(\text{对于 } 10^{-w} \text{ 的平均 CFU})+(\text{对于 } 10^{-x} \text{ 的平均 CFU})+(\text{对于 } 10^{-y} \text{ 的平均 CFU})+(\text{对于 } 10^{-z} \text{ 的平均 CFU})]/(10^{-w}+10^{-x}+10^{-y}+10^{-z})$
- [0312] 其中  $10^{-w}$ 、 $10^{-x}$ 、 $10^{-y}$  和  $10^{-z}$  是进行平板涂布的稀释度。在一个或一个以上稀释度得到大于 300 或者小于 30 的平板计数的情况下,这些计数和它们对应的稀释度将不在计算中使用。在两个平板当中仅有一个平板的计数达到 300CFU 或更少的情况下,则该平板计数及其相应的稀释度将包括在内,但是不确定平均值。
- [0313] 注意:为 0 的平板计数被包括在所有计算中。
- [0314] 计算 Log 减少：
- [0315]  $LR = \text{Log}[(\text{对于处理载体的 CFU/ml})/(\text{对于对照载体的 CFU/ml})]$
- [0316] 载体持久性测试 - 结果:
- [0317] 实施例 C1：
- [0318] H-1 抗微生物聚合物 (见实施例 A3) 的 10% 的溶液应用至硼硅酸盐玻璃载玻片载体。使用移液管头将 250  $\mu$ l NimbuDerm H-1 均匀地应用在玻璃载玻片载体的 25cm<sup>2</sup> 表面上。在接种前,将玻璃载玻片载体干燥至少 1 小时。以 10  $\mu$ l 的 10<sup>8</sup>CFU/ml 的接种物接种载体以保证 10<sup>6</sup>CFU/ml 的目标加载量。所使用的生物体是金黄色葡萄球菌 ATCC #6538,并且允许的接触时间是 30 分钟。在接触之后,接种的玻璃载玻片载体置于 20ml Lethen 肉汤中和溶液中不少于 10 分钟以便完全中和——在使用前将 Lethen 肉汤冷却至 4°C。在中和之后,载体在中和肉汤中涡旋 1 分钟以促进生物体的回收。活生物体的回收通过标准系列稀释和平板接种方法进行。
- [0319] 结果如下：
- [0320] 金黄色葡萄球菌对照载体种群:3.20 × 10<sup>6</sup>CFU/ml
- [0321] 载体:硼硅酸盐玻璃载玻片
- [0322] 接触时间:30 分钟
- | [0323] 样品 | 溶液      | Log 减少 |
|-----------|---------|--------|
| [0324] 1  | 10% H-1 | 6.51*  |
| [0325] 2  | 10% H-1 | 6.51*  |
| [0326] 3  | 10% H-1 | 6.51*  |
| [0327] 4  | 10% H-1 | 6.51*  |
- [0328] (\* = 全部杀死)
- [0329] 实施例 C2：
- [0330] 除了接触时间不同之外,实施例 C2 与实施例 C1 完全相同。对于实施例 C2 使用的接触时间是 16 小时 (过夜接触)。
- [0331] 结果如下：
- [0332] 金黄色葡萄球菌对照载体种群:2.30E07CFU/ml

[0333] 载体 : 硼硅酸盐玻璃载玻片

[0334] 接触时间 : 16 小时

[0335]	样品	溶液	Log 减少
--------	----	----	--------

[0336]	1	10% H-1	7.36*
--------	---	---------	-------

[0337]	2	10% H-1	7.36*
--------	---	---------	-------

[0338]	3	10% H-1	7.36*
--------	---	---------	-------

[0339]	4	10% H-1	7.36*
--------	---	---------	-------

[0340]	5	10% H-1	7.36*
--------	---	---------	-------

[0341]	6	10% H-1	7.36*
--------	---	---------	-------

[0342] (\* = 全部杀死)

[0343] 实施例 C3 :

[0344] 除了生物体不同之外, 实施例 C3 与实施例 C2 完全相同。所使用的生物体是大肠杆菌 ATCC 15597。

[0345] 结果如下 :

[0346] 大肠杆菌对照载体种群 : 1.06E05CFU/ml

[0347] 载体 : 硼硅酸盐玻璃载玻片

[0348] 接触时间 : 16 小时

[0349]	样品	溶液	Log 减少
--------	----	----	--------

[0350]	1	10% H-1	5.03*
--------	---	---------	-------

[0351]	2	10% H-1	5.03*
--------	---	---------	-------

[0352]	3	10% H-1	5.03*
--------	---	---------	-------

[0353]	4	10% H-1	5.03*
--------	---	---------	-------

[0354]	5	10% H-1	5.03*
--------	---	---------	-------

[0355]	6	10% H-1	5.03*
--------	---	---------	-------

[0356] (\* = 全部杀死)

[0357] 实施例 C4 :

[0358] 除了载体不同之外, 实施例 C4 与实施例 C3 完全相同。所使用的载体是 Vitro-Skin。

[0359] 结果如下 :

[0360] 大肠杆菌对照载体种群 : 2.87E06CFU/ml

[0361] 载体 : Vitro-Skin

[0362] 接触时间 : 16 小时

[0363]	样品	溶液	Log 减少
--------	----	----	--------

[0364]	1	10% H-1	6.46*
--------	---	---------	-------

[0365]	2	10% H-1	6.46*
--------	---	---------	-------

[0366]	3	10% H-1	6.46*
--------	---	---------	-------

[0367]	4	10% H-1	6.46*
--------	---	---------	-------

[0368]	5	10% H-1	6.46*
--------	---	---------	-------

[0369]	6	10% H-1	6.46*
--------	---	---------	-------

[0370] (\* =全部杀死)

[0371] 实施例 C5 :

[0372] H-3 抗微生物聚合物 ( 见实施例 A6) 的 10% 的溶液应用至硼硅酸盐玻璃载玻片载体。使用移液管头将 250  $\mu$  l H-3 (10% 的聚合物含量) 均匀地应用在玻璃载玻片载体的 25cm<sup>2</sup> 表面上。在接种前, 将玻璃载玻片载体干燥至少 1 小时。以 10  $\mu$  l 的 10<sup>8</sup>CFU/ml 的接种物接种载体以保证 10<sup>6</sup>CFU/ml 的目标加载量。所使用的生物体是金黄色葡萄球菌 ATCC #6538, 并且允许的接触时间是 30 分钟。在接触之后, 接种的玻璃载玻片载体置于 20ml Letheen 肉汤中和溶液中不少于 10 分钟以便完全中和。在使用前将 Letheen 肉汤冷却至 4 $^{\circ}$ C。在中和之后, 载体在中和肉汤中涡旋 1 分钟以促进生物体的回收。活生物体的回收通过标准系列稀释和平板接种方法进行。

[0373] 结果如下 :

[0374] 大肠杆菌对照载体种群 :1.06E05CFU/ml

[0375] 载体 :硼硅酸盐玻璃载玻片

[0376] 接触时间 :16 小时

[0377]	样品	溶液	Log 减少
[0378]	1	10% H-3	5.03*
[0379]	2	10% H-3	5.03*
[0380]	3	10% H-3	5.03*
[0381]	4	10% H-3	5.03*
[0382]	5	10% H-3	5.03*
[0383]	6	10% H-3	5.03*

[0378] 1 10% H-3 5.03\*

[0379] 2 10% H-3 5.03\*

[0380] 3 10% H-3 5.03\*

[0381] 4 10% H-3 5.03\*

[0382] 5 10% H-3 5.03\*

[0383] 6 10% H-3 5.03\*

[0384] (\* =全部杀死)

[0385] 实施例 C6 :

[0386] 除了载体不同之外, 实施例 C6 与实施例 C5 完全相同。所使用的载体是 Vitro-Skin。

[0387] 结果如下 :

[0388] 大肠杆菌对照载体种群 :2.87E06CFU/ml

[0389] 载体 :Vidro-Skin

[0390] 接触时间 :16 小时

[0391]	样品	溶液	Log 减少
[0392]	1	10% H-3	6.46*
[0393]	2	10% H-3	6.46*
[0394]	3	10% H-3	6.46*
[0395]	4	10% H-3	6.46*
[0396]	5	10% H-3	6.46*
[0397]	6	10% H-3	6.46*

[0392] 1 10% H-3 6.46\*

[0393] 2 10% H-3 6.46\*

[0394] 3 10% H-3 6.46\*

[0395] 4 10% H-3 6.46\*

[0396] 5 10% H-3 6.46\*

[0397] 6 10% H-3 6.46\*

[0398] (\* =全部杀死)

[0399] 实施例 C7 :

[0400] 除了皮肤卫生消毒剂溶液浓度不同之外, 实施例 C7 与实施例 C5 完全相同。现在



将 H3-C 皮肤卫生消毒剂的浓度减少至 7%。

[0401] 结果如下：

[0402] 大肠杆菌对照载体种群 :2.50E06CFU/ml

[0403] 载体 :硼硅酸盐玻璃载玻片

[0404] 接触时间 :16 小时

[0405]	样品	溶液	Log 减少
[0406]	1	7% H3-C	6.40*
[0407]	2	7% H3-C	6.40*
[0408]	3	7% H3-C	6.40*
[0409]	4	7% H3-C	6.40*
[0410]	5	7% H3-C	6.40*
[0411]	6	7% H3-C	6.40*

[0412]			(* =全部杀死)
--------	--	--	-----------

[0413]			
--------	--	--	--

[0414]			
--------	--	--	--

[0415]			
--------	--	--	--

[0416]			
--------	--	--	--

[0417]			
--------	--	--	--

[0418]			
--------	--	--	--

[0413] 实施例 C8：

[0414] 除了载体不同之外,实施例 C8 与实施例 C7 完全相同。所使用的载体是 Vitro-Skin。

[0415] 结果如下：

[0416] 大肠杆菌对照载体种群 :2.08E06CFU/ml

[0417] 载体 :Vidro-Skin

[0418] 接触时间 :16 小时

[0419]	样品	溶液	Log 减少
[0420]	1	7% H3-C	6.32*
[0421]	2	7% H3-C	6.32*
[0422]	3	7% H3-C	6.32*
[0423]	4	7% H3-C	6.32*
[0424]	5	7% H3-C	6.32*
[0425]	6	7% H3-C	6.32*

[0426]			(* =全部杀死)
--------	--	--	-----------

[0427]			
--------	--	--	--

[0428]			
--------	--	--	--

[0429]			
--------	--	--	--

[0430]			
--------	--	--	--

[0431]			
--------	--	--	--

[0432]			
--------	--	--	--

[0427] 实施例 C9：

[0428] 除了皮肤卫生消毒剂溶液浓度不同之外,实施例 C9 与实施例 C7 完全相同。现在 H3-C 皮肤卫生消毒剂的浓度进一步减少至 1%。

[0429] 结果如下：

[0430] 大肠杆菌对照载体种群 :2.77E04CFU/ml

[0431] 载体 :硼硅酸盐玻璃载玻片

[0432] 接触时间 :16 小时

[0433]	样品	溶液	Log 减少
[0434]	1	1% H3-C	4.44*
[0435]	2	1% H3-C	4.44*
[0436]	3	1% H3-C	4.44*

[0434]			
--------	--	--	--

[0435]			
--------	--	--	--

[0436]			
--------	--	--	--

[0437]	4	1% H3-C	4.44*
[0438]	5	1% H3-C	4.44*
[0439]	6	1% H3-C	4.44*

[0440] (\* =全部杀死)

[0441] 实施例 C10 :

[0442] 除了生物体不同之外,实施例 C10 与实施例 C9 完全相同。所使用的生物体是金黄色葡萄球菌 ATCC #6538。

[0443] 结果如下 :

[0444] 金黄色葡萄球菌对照载体种群 :1.25E03CFU/ml

[0445] 载体 :硼硅酸盐玻璃载玻片

[0446] 接触时间 :16 小时

[0447]	样品	溶液	Log 减少
--------	----	----	--------

[0448]	1	1% H3-C	3.10*
--------	---	---------	-------

[0449]	2	1% H3-C	3.10*
--------	---	---------	-------

[0450]	3	1% H3-C	3.10*
--------	---	---------	-------

[0451]	4	1% H3-C	3.10*
--------	---	---------	-------

[0452]	5	1% H3-C	3.10*
--------	---	---------	-------

[0453]	6	1% H3-C	3.10*
--------	---	---------	-------

[0454] 实施例 C11 :

[0455] 除了生物体不同之外,实施例 C11 与实施例 C10 完全相同。所使用的生物体是铜绿假单胞菌 ATCC #15442。

[0456] 结果如下 :

[0457] 铜绿假单胞菌对照载体种群 :3.93E06CFU/ml

[0458] 载体 :硼硅酸盐玻璃载玻片

[0459] 接触时间 :16 小时

[0460]	样品	溶液	Log 减少
--------	----	----	--------

[0461]	1	1% H3-C	6.59*
--------	---	---------	-------

[0462]	2	1% H3-C	6.59*
--------	---	---------	-------

[0463]	3	1% H3-C	6.59*
--------	---	---------	-------

[0464]	4	1% H3-C	6.59*
--------	---	---------	-------

[0465]	5	1% H3-C	6.59*
--------	---	---------	-------

[0466]	6	1% H3-C	6.59*
--------	---	---------	-------

[0467] (\* =全部杀死)

[0468] 实施例 C12 :

[0469] H3-C 抗微生物聚合物的 1% 的溶液应用至硼硅酸盐玻璃载玻片载体。通过以卫生消毒剂溶液饱和的非织造擦拭物质 (聚酯 / 棉花) 在 25cm<sup>2</sup> 载玻片表面上经过两次来应用卫生消毒剂溶液。使现已涂敷的玻璃载玻片载体在接种前干燥至少 1 小时。然后,以 10<sup>8</sup>CFU/ml 的接种物接种涂敷的玻璃载玻片以保证 10<sup>6</sup>CFU/ml 的目标加载量。所使用的生物体是大肠杆菌 ATCC 15597,并且允许的接触时间是 16 小时。在接触之后,接种的玻璃载玻片载体

置于 20ml Lethen 肉汤中和溶液中不少于 10 分钟以便完全中和。在使用前将 Lethen 肉汤冷却至 4℃。在中和之后,载体在中和肉汤中涡旋 1 分钟以促进生物体的回收。活生物体的回收通过标准系列稀释和平板接种方法进行。

[0470] 结果如下:

[0471] 大肠杆菌对照载体种群:1.57E06CFU/ml

[0472] 载体:硼硅酸盐玻璃载玻片

[0473] 接触时间:16 小时

[0474]	样品	溶液	Log 减少
[0475]	1	1% H3-C	6.19*
[0476]	2	1% H3-C	6.19*
[0477]	3	1% H3-C	6.19*
[0478]	4	1% H3-C	6.19*
[0479]	5	1% H3-C	6.19*
[0480]	6	1% H3-C	6.19*

[0475]	1	1% H3-C	6.19*
[0476]	2	1% H3-C	6.19*
[0477]	3	1% H3-C	6.19*
[0478]	4	1% H3-C	6.19*
[0479]	5	1% H3-C	6.19*
[0480]	6	1% H3-C	6.19*

[0476]	2	1% H3-C	6.19*
[0477]	3	1% H3-C	6.19*
[0478]	4	1% H3-C	6.19*
[0479]	5	1% H3-C	6.19*
[0480]	6	1% H3-C	6.19*

[0477]	3	1% H3-C	6.19*
[0478]	4	1% H3-C	6.19*
[0479]	5	1% H3-C	6.19*
[0480]	6	1% H3-C	6.19*

[0478]	4	1% H3-C	6.19*
[0479]	5	1% H3-C	6.19*
[0480]	6	1% H3-C	6.19*

[0479]	5	1% H3-C	6.19*
[0480]	6	1% H3-C	6.19*

[0480]	6	1% H3-C	6.19*
--------	---	---------	-------

[0481] (\* =全部杀死)

[0482] 实施例 C13:

[0483] 除了生物体不同之外,实施例 C13 与实施例 C12 完全相同。所使用的生物体是铜绿假单胞菌 ATCC #15442。

[0484] 结果如下:

[0485] 铜绿假单胞菌对照载体种群:4.70E06CFU/ml

[0486] 载体:硼硅酸盐玻璃载玻片

[0487] 接触时间:16 小时

[0488]	样品	溶液	Log 减少
[0489]	1	1% H3-C	6.67*
[0490]	2	1% H3-C	6.67*
[0491]	3	1% H3-C	6.67*
[0492]	4	1% H3-C	6.67*
[0493]	5	1% H3-C	6.67*
[0494]	6	1% H3-C	6.67*

[0489]	1	1% H3-C	6.67*
[0490]	2	1% H3-C	6.67*
[0491]	3	1% H3-C	6.67*
[0492]	4	1% H3-C	6.67*
[0493]	5	1% H3-C	6.67*
[0494]	6	1% H3-C	6.67*

[0490]	2	1% H3-C	6.67*
[0491]	3	1% H3-C	6.67*
[0492]	4	1% H3-C	6.67*
[0493]	5	1% H3-C	6.67*
[0494]	6	1% H3-C	6.67*

[0491]	3	1% H3-C	6.67*
[0492]	4	1% H3-C	6.67*
[0493]	5	1% H3-C	6.67*
[0494]	6	1% H3-C	6.67*

[0492]	4	1% H3-C	6.67*
[0493]	5	1% H3-C	6.67*
[0494]	6	1% H3-C	6.67*

[0493]	5	1% H3-C	6.67*
[0494]	6	1% H3-C	6.67*

[0494]	6	1% H3-C	6.67*
--------	---	---------	-------

[0495] (\* =全部杀死)

[0496] 比较实施例 C14:

[0497] 商标 Purell 即时手卫生消毒剂溶液 (GOJO Industries, Inc.) 被应用至硼硅酸盐玻璃载玻片载体。使用移液管头将 250  $\mu$ l Purell 均匀地应用在玻璃载玻片载体的 25cm<sup>2</sup> 表面上。在接种前,将玻璃载玻片载体干燥至少 1 小时。以 10  $\mu$ l 的 10<sup>8</sup>CFU/ml 的接种物接种载体以保证 10<sup>6</sup>CFU/ml 的目标加载量。所使用的生物体是金黄色葡萄球菌 ATCC #6538, 并且允许的接触时间是 30 分钟。在接触之后,接种的玻璃载玻片载体置于 20ml Lethen 肉汤中和溶液中不少于 10 分钟以便完全中和。在使用前将 Lethen 肉汤冷却至 4℃。在中和之后,载体在中和肉汤中涡旋 1 分钟以促进生物体的回收。活生物体的回收通过标准系列稀释和平板接种方法进行。

[0498] 金黄色葡萄球菌对照载体种群 :1.02E05CFU/ml

[0499] 载体 :硼硅酸盐玻璃载玻片

[0500] 接触时间 :30 分钟

[0501]	样品	溶液	Log 减少
--------	----	----	--------

[0502]	1	Purell	1.07
--------	---	--------	------

[0503]	2	Purell	1.22
--------	---	--------	------

[0504]	3	Purell	1.17
--------	---	--------	------

[0505]	4	Purell	1.07
--------	---	--------	------

[0506]	5	Purell	1.19
--------	---	--------	------

[0507]	6	Purell	1.14
--------	---	--------	------

[0508] 比较实施例 C15 :

[0509] 除了生物体不同之外,实施例 C15 与实施例 C14 完全相同。所使用的生物体是大肠杆菌 ATCC #15597。

[0510] 结果如下 :

[0511] 大肠杆菌对照载体种群 :4.70E06CFU/ml

[0512] 载体 :硼硅酸盐玻璃载玻片

[0513] 接触时间 :30 分钟

[0514]	样品	溶液	Log 减少
--------	----	----	--------

[0515]	1	Purell	0.89
--------	---	--------	------

[0516]	2	Purell	0.50
--------	---	--------	------

[0517]	3	Purell	-1.46
--------	---	--------	-------

[0518]	4	Purell	-4.95
--------	---	--------	-------

[0519]	5	Purell	0.75
--------	---	--------	------

[0520] 比较实施例 C16 :

[0521] 除了生物体不同之外,实施例 C16 与实施例 C14 完全相同。所使用的生物体是铜绿假单胞菌 ATCC #15442。

[0522] 结果如下 :

[0523] 铜绿假单胞菌对照载体种群 :4.70E06CFU/ml

[0524] 载体 :硼硅酸盐玻璃载玻片

[0525] 接触时间 :30 分钟

[0526]	样品	溶液	Log 减少
--------	----	----	--------

[0527]	1	Purell	0.37
--------	---	--------	------

[0528]	2	Purell	0.33
--------	---	--------	------

[0529]	3	Purell	0.37
--------	---	--------	------

[0530] 实施例 C17 :

[0531] 实施例 A9 的物质 (SS-1C) 应用至猪皮肤载体。使用移液管头将 1000  $\mu$ l SS-1C 均匀地应用在猪皮肤载体的 25cm<sup>2</sup> 表面上。在接种前,将猪皮肤载体干燥至少 1 小时。以 20  $\mu$ l 的 10<sup>8</sup>CFU/ml 的接种物接种载体以保证 10<sup>6</sup>CFU/ml 的目标加载量。所使用的生物体是粘质沙雷氏菌 ATCC #13380,并且允许的接触时间是 4 小时。在接触之后,接种的猪皮肤载体置

于 20ml Lethen 肉汤中和溶液中不少于 10 分钟以便完全中和——在使用前将 Lethen 肉汤冷却至 4℃。在中和之后,载体在中和肉汤中涡旋 1 分钟以促进生物体的回收。活生物体的回收通过标准系列稀释和平板接种方法进行。

[0532] 结果如下:

[0533] 粘质沙雷氏菌对照载体种群:1.18E07CFU/ml

[0534] 载体:猪皮肤

[0535] 接触时间:4 小时

[0536]	样品	溶液	Log 减少
[0537]	1	10% SS-C	7.07
[0538]	2	10% SS-C	7.07
[0539]	3	10% SS-C	7.07

[0540] 实施例 C18:

[0541] 除了生物体不同之外,实施例 C18 与实施例 C17 完全相同。所使用的生物体是大肠杆菌 ATCC 8739。

[0542] 结果如下:

[0543] 大肠杆菌对照载体种群:1.54E07CFU/ml

[0544] 载体:猪皮肤

[0545] 接触时间:4 小时

[0546]	样品	溶液	Log 减少
[0547]	1	10% SS-C	7.19
[0548]	2	10% SS-C	7.19
[0549]	3	10% SS-C	7.19

[0550] 实施例 C19:

[0551] 除了生物体不同之外,实施例 C19 与实施例 C17 完全相同。所使用的生物体是 MRSA(甲氧西林抗性金黄色葡萄球菌)。

[0552] 结果如下:

[0553] MRSA 对照载体种群:2.63E07CFU/ml

[0554] 载体:猪皮肤

[0555] 接触时间:4 小时

[0556]	样品	溶液	Log 减少
[0557]	1	10% SS-C	7.42
[0558]	2	10% SS-C	7.42
[0559]	3	10% SS-C	7.42

[0560] 实施例 C20:

[0561] 除了生物体不同之外,实施例 C20 与实施例 C17 完全相同。所使用的生物体是 VRE(万古霉素抗性肠球菌)。

[0562] 结果如下:

[0563] VRE 对照载体种群:3.23E06CFU/ml

[0564] 载体:猪皮肤

[0565]	接触时间 :4 小时		
[0566]	样品	溶液	Log 减少
[0567]	1	10% SS-C	6.51
[0568]	2	10% SS-C	6.51
[0569]	3	10% SS-C	6.51

[0570] 虽然已经一般性地描述了本发明,包括其最佳的实施方式,但是本领域技术人员会理解,本发明考虑如下面的权利要求书限定的本发明的实施方案及其等同方案。然而,本领域技术人员会理解,本发明的范围应该通过后附权利要求书判断,而不是仅仅通过本文所例证的特定实施方案来判断。本领域技术人员还会理解,更复杂的技术进步将有可能在向专利局提出本申请文件以后出现。就这些后开发的改进体现本公开核心工作原理来说,这些改进同样被认为处于下面权利要求书的范围之内。