



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1845716 B

(45) 授权公告日 2010.12.08

(21) 申请号 200480024970. X

(22) 申请日 2004.08.26

(30) 优先权数据

10340277.2 2003.08.29 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.02.28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2004/009536 2004.08.26

(87) PCT申请的公布数据

W02005/023213 DE 2005.03.17

(73) 专利权人 比奥加特公司

地址 德国纽伦堡

(72) 发明人 托尔斯滕·贝歇特 迈克尔·瓦格纳

彼得·施泰因吕克

(74) 专利代理机构 北京乾诚五洲知识产权代理

有限责任公司 11042

代理人 付晓青

(51) Int. Cl.

A61K 8/27(2006.01)

A61Q 19/00(2006.01)

A61K 33/38(2006.01)

(56) 对比文件

US 5595750 A, 1997.01.21, 全文.

WO 0217984 A, 2002.03.07, 全文.

WO 0078281 A, 2000.12.28, 全文.

US 5290544 A, 1994.03.01, 全文.

US 4906466 A, 1990.03.06, 全文.

US 4828832 A, 1989.05.09, 说明书第二栏  
54-59行, 第三栏 41-45行.

审查员 王海鹏

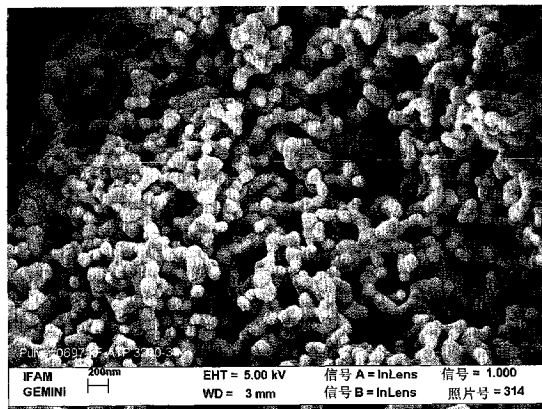
权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

含有多孔银颗粒的身体护理产品

(57) 摘要

本发明涉及一种身体护理产品, 所述身体护理产品包含由金属银制得并且具有平均直径为 1 ~ 100  $\mu\text{m}$  的多孔颗粒。



1. 一种应用于皮肤和 / 或黏膜的身体护理产品, 其中含有金属银的多孔颗粒, 以由金属形成并且其具有平均直径为  $1 \sim 100 \mu\text{m}$  存在, 所述颗粒具有一平均内孔隙率至少为 65%。

2. 如权利要求 1 所述的身体护理产品, 其中所述颗粒以金属初级颗粒的烧结块存在。

3. 如权利要求 2 所述的身体护理产品, 其中所述初级颗粒具有平均直径为  $10 \sim 200\text{nm}$ 。

4. 如权利要求 2 或 3 所述的身体护理产品, 其中在烧结块表面每种情况的最外初级颗粒之间的平均距离在  $20 \sim 200\text{nm}$  范围内。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的身体护理产品, 其中所述颗粒具有像海绵状的结构。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的身体护理产品, 其中所述颗粒具有平均外径为  $2 \sim 20 \mu\text{m}$ 。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的身体护理产品, 其中所述颗粒具有比表面积为  $2 \sim 10\text{m}^2/\text{g}$ 。

8. 如权利要求 1 或 2 所述的身体护理产品, 其中所述颗粒含有至少 99% w/w 金属银。

9. 如权利要求 1 或 2 所述的身体护理产品, 其中所述颗粒含有小于 5ppm 的钾、钠或氯杂质。

10. 如权利要求 1 或 2 所述的身体护理产品, 其中所述颗粒含有 0.5% w/w 金属锌和 / 或 0.5% w/w 金属铜。

11. 如权利要求 1 或 2 所述的身体护理产品, 其中所述颗粒由银 - 锌合金或银 - 锌 - 铜合金形成。

12. 如权利要求 1 或 2 所述的身体护理产品, 其中所述身体护理产品不含任何除了所述颗粒的防腐剂。

13. 如权利要求 1 或 2 所述的身体护理产品, 其中所述颗粒存在于载体材料中, 所述载体材料由硅氧烷油、矿物油或甘油组成。

14. 如权利要求 1 或 2 所述的身体护理产品, 其中所述身体护理产品是一制剂, 所述制剂包括乳剂、洗剂、凝胶体、乳膏、软膏、粉、化妆品、消毒剂、乳浊液、肥皂、合成表面活性剂、洗浴添加剂、剥皮制剂、牙齿护理产品、洗发香波。

15. 一种含有金属银的多孔颗粒在制备用于治疗哺乳动物或人的皮肤和 / 或黏膜炎症和 / 或感染的制剂中的应用, 其中, 所述颗粒由金属形成并且其具有平均直径为  $1 \sim 100 \mu\text{m}$ , 所述颗粒的平均内孔隙率至少为 65%。

16. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述颗粒以金属初级颗粒的烧结块存在。

17. 如权利要求 16 所述的用途, 其中所述初级颗粒具有平均直径为  $10 \sim 200\text{nm}$ 。

18. 如权利要求 16 或 17 所述的用途, 其中在烧结块表面每种情况的最外初级颗粒之间的平均距离在  $20 \sim 200\text{nm}$  范围内。

19. 如权利要求 15 或 16 所述的用途, 其中所述颗粒具有像海绵状的结构。

20. 如权利要求 15 或 16 所述的用途, 其中所述颗粒具有平均外径为  $2 \sim 20 \mu\text{m}$ 。

21. 如权利要求 15 或 16 所述的用途, 其中所述颗粒具有比表面积为  $2 \sim 10\text{m}^2/\text{g}$ 。

22. 如权利要求 15 或 16 所述的用途, 其中所述颗粒含有至少 99% w/w 金属银。

23. 如权利要求 15 或 16 所述的用途, 其中所述颗粒含有小于 5ppm 的钾、钠或氯杂质。

24. 如权利要求 15 或 16 所述的用途, 其中所述颗粒含有 0.5% w/w 金属锌和 / 或 0.5%

w/w 金属铜。

25. 如权利要求 15 或 16 所述的用途,其中所述颗粒由银 - 锌合金 或银 - 锌 - 铜合金形成。

26. 如权利要求 15 或 16 所述的用途,其中所述药剂不含任何除了所述颗粒的防腐剂。

27. 如权利要求 15 或 16 所述的用途,其中所述治疗是局部治疗。

28. 如权利要求 15 或 16 所述的用途,其中所述药剂是软膏、乳膏或凝胶。

29. 如权利要求 15 或 16 所述的用途,其中在所述药剂中,所述颗粒存在于载体材料中,所述载体材料由硅氧烷油、矿物油或甘油组成。

## 含有多孔银颗粒的身体护理产品

[0001] 本发明涉及一种身体护理产品在制备治疗发炎和 / 或感染的药剂中的用途。

[0002] W002/17984A1 公开了一种用于深植于骨中或涂覆或制备植入物或可深植的医学装置的抗菌材料。对于该材料,由抗菌的金属形成的颗粒细碎地分散于基质材料中,其在治疗的状态形成基质。该金属可由下列组分的一个或多个形成:Ag、Au、Pt、Pd、Ir、Sn、Cu、Sb、Zn。

[0003] W000/78281A1 公开了一种抗菌身体护理产品,该产品表现为有机基质部分,其与人或动物的皮肤和 / 或黏膜接触。这一基质包含金属银的均匀分散颗粒。在这里,该颗粒的尺寸在 1 ~ 50nm 之间。这一尺寸的颗粒被称为毫微颗粒。这些颗粒以在与皮肤和 / 或黏膜接触的部分表面上的量而存在,提供了一抗菌有效量的浓度但小于细胞毒素。例如,身体护理产品可以为软膏或乳膏。

[0004] 从 Brumfiel, G. Nature (2003), Vol. 424, 第 246 ~ 248 页可知,这些毫微颗粒可以被动物吸收。例如,毫微颗粒能透进过肺进入到血液中。但仍然不清楚在它们穿透身体时毫微颗粒对人类健康的影响。因此,按照 W000/78281A1,存在于含有银的身体护理产品中的毫微颗粒对人类健康方面的影响也是不清楚的。

[0005] DE 693 21 139 T2 公开了一种含有被金属银包覆的无机颗粒的抗菌组合物。该颗粒可以掺入一种聚合物。它们具有 0.01-100  $\mu$ m 的直径,也就是说它们也可以毫微颗粒形式存在。DE 693 21 139 T2 的目的是为了提供抗菌颗粒,该抗菌颗粒能容易地掺入一种聚合物基质,并与聚合物的相互作用减到最小程度。该颗粒具有一在银上面的低孔隙率的保护层,而且并容易分散于聚合物中。该保护层是为了阻止金属和它的周围环境太紧密的接触。

[0006] DE 38 86 193 T2 公开了钛 - 云母组合物材料,该材料用作化妆品的颜料,并且该材料具有一包含金属粉状银的包覆层。DE 38 86 193T2 的目的是为了提供适合于染料或颜料使用的材料。

[0007] W0 00/78282 A1 公开了一种包含 1 ~ 50nm 尺寸的金属银颗粒的硅氧烷橡胶化合物。该银颗粒的存在量在所说化合物的表面上提供了抗菌有效量的银浓度,但小于细胞毒素。

[0008] JP 61257908 A 公开了含有被金属粉末如银包覆的粉末的化妆品组合物。在这里,银涂层显然只是用作提供光学特性的目的。

[0009] 本发明的目的是为了提供一种具有抗菌活性的身体护理产品,并且该产品不表现出 WO 00/78281 A1 中所公开的身体护理产品有关毫微颗粒的缺点。此外,还详细叙述了在制备治疗哺乳动物或人的发炎的药剂中的用途。

[0010] 本发明的目的是为了提供一种身体护理产品,其中含有金属银的多孔颗粒,以及提供一种包含金属银的多孔颗粒的应用,该颗粒用于制备治疗哺乳动物或人的发炎和 / 或感染的药剂。具体的实施方案在随后的说明书的内容和实施例中予以具体描述。

[0011] 本发明提供了一种身体护理产品,该身体护理产品包括含有金属银的多孔颗粒,其由金属形成并且其具有平均粒径为 1 ~ 100  $\mu$ m。

[0012] 该身体护理产品是可与人或动物皮肤和 / 或黏膜接触以便获得清洁的、保护的、治疗性的、治愈的、护理的、化妆品或减轻影响的产品。例如, 这些产品通常表现在与皮肤接触的表面, 而且含有天然或合成的聚合物材料。例如, 这些产品可以是可被任意吸收使用的商品诸如女性的卫生护理商品, 特别是卫生棉、女裤衬垫或止血垫、失禁衬垫、尿布、婴儿练习裤、医学绷带、橡皮膏、非针织材料、纺织品、纤维素、牙刷或假乳头。该身体护理产品可以由天然产物例如羊毛、纤维胶、纤维素和它的衍生物或天然橡胶制备, 或包含这些天然产品。它们也可由塑料或者包含多孔金属银的颗粒的塑料制备。塑料可以是, 例如: 聚乙烯及其衍生的共聚物、聚丙烯及其制备的复合高聚物、聚异丁烯, 聚苯乙烯的均聚物和共聚物、丙烯酸 - 丁二烯 - 苯乙烯 - 三元共聚物 (ABS)、合成橡胶、硬和软的聚氯乙烯 (PVC)、聚四氟乙烯 (PTFE)、聚三氟氯乙烯 (PCTFE) 和其它含氟聚合物、聚乙烯基醚、聚乙酸乙烯酯、聚丙烯酸乙酯、聚乙烯醇、乙烯醇的共聚物、聚乙烯醇缩醛、聚乙二醇、丙烯酸类聚合物、聚甲基丙烯酸甲酯, 聚丙烯腈、聚氰基丙烯酸酯、基于聚甲基丙烯酰亚胺的聚合物、聚丙烯酰亚胺、聚乙烯胺、聚酰胺包括聚间苯二甲酰间苯二胺、聚对苯二甲酸对苯二酰胺 (poly (p-phenyleneterephthalamide))、线性的聚氨脂和聚酯包括聚对苯二甲酸乙二酯 (PET)、聚对苯二甲酸丁二酯 (PBT) 和聚对苯二甲酸四亚甲酯 (PTMT)、聚碳酸酯及其衍生的聚合物、聚甲醛 (POMs)、聚醚、聚醚醚酮, 聚醚嵌段酰胺、缩合树脂例如酚醛塑料和氨基塑料、交联聚酯包括聚酯树脂、环氧树脂、交联聚氨酯、基于甲基丙烯酸甲酯、聚硅氧烷以及其它具有无机主链的反应树脂。

[0013] 该身体护理产品也可以是制剂, 特别是医学活性制剂, 例如乳剂、洗剂、凝胶体, 乳膏、软膏、有治疗作用的软膏、粉体、化妆品、皮肤防护乳膏或软膏、消毒剂或抗炎药物、乳浊液、肥皂、合成表面活性剂、洗浴添加剂、剥皮制剂、面部洗剂、牙齿护理产品、牙膏、漱口剂、牙齿清洁口香糖、假牙黏连剂、洗发香波、防晒剂等。这些产品通常包含聚合物或能使许多微生物生长的好基质的有机成份的载体。这些微生物在这些基质上的生长可能引起护理或医学上的问题。

[0014] 颗粒在身体护理产品中的存在量可以使得银离子的浓度出现在该身体护理产品与皮肤和 / 或黏膜相接触的地方, 该银离子的浓度可以是微生物有效量但小于细胞毒素。

[0015] 因为颗粒的尺寸为  $1 \sim 100 \mu\text{m}$ , 所以依照本发明, 存在于该身体护理产品中的颗粒和由金属组成的颗粒不会引起毫微颗粒的潜在危险。按照该身体护理产品的使用, 当使用该产品时, 颗粒不能够透入较深的皮肤层进入组织或血管之内并且也不能克服血脑屏障。结果, 抗菌效应独自地被限制到皮肤表面。从而, 这避免引起过敏性反应和不受欢迎的中毒效应。但是, 已经发现由于颗粒的孔隙率而从颗粒中释放出的银离子足以能够提供身体护理产品, 该身体护理产品具有适当的抗菌和抗炎活性。当在身体护理产品中颗粒浓度高于所需的仅用于抗菌效果的浓度时, 能够实现抗炎效果。具体地说, 银离子对与该身体护理产品接触的皮肤或黏膜的表面起作用, 并且对基本组织没有消极作用。结果, 由于能够防止渗透进皮肤之内的颗粒大小, 该颗粒比毫微颗粒具有更多皮肤相容性。该颗粒比含有金属银的毫微颗粒具有较小的细胞破坏性和更好的生物相容性。结果, 依照本发明的身体护理产品是合适的, 特别是对那些必须长期关注身体护理和身体卫生的患者更合适。例如, 这些患者可以是个体, 诸如是具有虚弱免疫系统和 / 或进行缩短皮肤感染的所增加危险的糖尿病患者。因为已经发现依照本发明的身体护理产品常常给予多余抗菌素的额外使用, 所

以它也可能阻止抗细菌性的发展。

[0016] 依照本发明的身体护理产品具有抗菌剂效果,并且适当地,同时也有抗炎效果。除此之外,因为金属银的抗菌效果,产品不需要除了颗粒的任何防腐剂。特别地,它可以是以医用恢复或护理软膏、乳膏或凝胶的形式存在。由于抗炎效果,这样的制剂在医学上可以用作含类皮质激素制剂的代替品。当该产品作为护手软膏、乳膏或凝胶使用时,抗菌效果也防御比如通过握手的病原体的转移,并且避免在手上有小伤口时生物体的渗透。除了这些之外,因为防腐剂可以节省,所以特别是较少发生诸如过敏症的不相容性反应。

[0017] 颗粒优选地具有平均内孔隙率至少为 65%,特别为 65 ~ 95%。内孔隙率可以被理解为未被金属填充的颗粒体积的百分率。颗粒的平均内孔隙率可以使用下列方法测定:

[0018] 1. 将颗粒植入塑料,

[0019] 2. 制备植入颗粒的超细部份,

[0020] 3. 使用透射电子显微镜 (TEM) 给颗粒拍照 (TEM),

[0021] 4. 在大多数 TEM 照片中测定相对于这一颗粒总面积的未被金属填满的每一颗粒内部面积的百分率,和

[0022] 5. 计算使用这种方法测定的多个百分率的平均数。

[0023] 在这样的前后关系中,通过 TEM 照片的计算机辅助图像分析的方法步骤 4 可以受影响。除了内孔隙率,还可测定颗粒的总孔隙率。这样,颗粒粉末的打浆密度首先被测定。打浆密度是单位体积的粉末的质量,该粉末通过打浆尽可能浓密地分层。打浆密度可以依照 DIN ISO3953 来测定。依据这一关系所测定的值被计算作为金属形成颗粒的密度的百分率,在这种情况下银的密度为  $10.49\text{g}/\text{cm}^3$ ,而且从 100% 中扣除。通过这种方法计算的数值构成该颗粒的总孔隙率。至于那些依照本发明被包含在该身体护理产品中的颗粒,它可以为 85 ~ 95%,特别为 90 ~ 95%,更优选为 93 ~ 95%。

[0024] 颗粒具有平均内孔隙率为 65 ~ 90% 是特别有利的,特别为 70 ~ 85%,优选为 75 ~ 85%,或 85 ~ 95%,更优选为 90 ~ 95%。孔隙率的选择可以用于说明在特定时间段从颗粒中释放的银离子的量。如果选择了高孔隙率,因此这将释放出许多银离子,该银离子意味着全部的抗菌和抗炎效果是通过使用该身体护理产品中的低量银而实现的。另一方面,银离子释放的总持续时间是通过增加孔隙率并且同时减少银的量而减少的。因此依赖该应用为 70 ~ 85% 或 85 ~ 95% 的孔隙率是有利的。

[0025] 优选地,该颗粒以金属初级颗粒的烧结块而存在。该烧结块可以由具有 10 ~ 200nm,优选为 15 ~ 80nm 的平均粒径的初级颗粒而形成。该尺寸的初级颗粒允许银离子的适当释放和能够容易地生产。在每种情况,在该烧结块表面的最外部初级颗粒之间的平均距离优选为 20 ~ 200nm,更优选为 100 ~ 200nm。该初级颗粒能够基于它们的外侧形状和尺寸通过电子显微镜而鉴定。例如可以看到如图 1 所示的该颗粒的球形结构。初级颗粒是通过烧结岩颈彼此连接在一起。

[0026] 该多孔颗粒优选地具有像海绵状的结构。因而该大表面使得其可能地释放具有合适的抗菌、抗炎效果的适当量银离子。

[0027] 该颗粒优选地具有 2 ~ 20  $\mu\text{m}$  的平均外部直径,更优选为 2 ~ 5  $\mu\text{m}$ 。该颗粒的比表面积可以为 2 ~ 10  $\text{m}^2/\text{g}$ ,特别为 3 ~ 6  $\text{m}^2/\text{g}$ ,优选为 3.5 ~ 4.5  $\text{m}^2/\text{g}$ 。例如,比表面积可以通过使用 BET 方法借由  $\text{N}_2$  吸附来测定体积。BET 方法是一种以 Brunauer, Emmett 和 Teller

来命名的方法,其用于测定固体物体(例如粉末)的表面,以及适当的孔径分布,该方法基于气体、蒸汽,在带有可测量吸附热的释放的固体物体上的单分子层最初地被吸收。例如,有可能地测量氮气体积,该气体依赖应用的压力在 $-196^{\circ}\text{C}$ 下通过吸附剂而吸附的。

[0028] 该颗粒优选地由至少 99% w/w(重量百分比)组成,更优选为 99.9% w/w 金属银。如此高含量的银,并没有由于其它的金属离子而引起显著的细胞毒素效应,特别是铜离子。除非另外说明,这里以及下面给出的金属含量百分比把给定的金属重量称作该颗粒总重量的百分比。这里用重量百分数(% w/w)表示。如果该颗粒包括小于 5ppm 的钾、钠或氯杂质,这是特别有利的。银中高含量的杂质会引起不良副作用。

[0029] 如果颗粒包括达到 0.5% w/w 的金属铜和 / 或 0.5% w/w 的金属锌,这是特别有利的。这两种物质也具有抗菌效果和互相共同支持,和银一起具有共同效果。和其他的事物一样,这是因为这一事实,即它们共同的抗菌效果,它们对于微生物表现出不同的特异性。除此之外,锌在和银组合时表现出很好的伤口愈合和抗炎效果,铜也是合适的。这方面的原因可能是银和铜合适的存在,能够防止干涉伤口愈合的微生物的生长并且这样的生长不被锌离子自身所抑制。除此之外,铜可促进包含银和锌合金的生成。总的来说,除了银以外还包括锌和 / 或铜的身体护理产品比仅含有一种金属的身体护理产品具有很好的伤口愈合和抗炎效果。优选的颗粒是由银-锌合金或银-锌-铜合金形成。

[0030] 该身体护理产品优选除了颗粒不包含任何防腐剂。已经发现金属离子表现出防腐效果。因此省去防腐剂是可行的。这也避免常用防腐剂例如甲醛所带来的不良反应,特别是过敏性反应的发生。

[0031] 该颗粒可以载体材料存在,载体材料由硅氧烷油、矿物油,甘油或常用的药学上可知的软膏成分组成。为了制备依照本发明的身体护理产品,烧结块可以通过热蒸发烧结块-形成的金属,然后在金属过滤器上沉积金属蒸气而制得。烧结块以可以存在于可引入该身体护理产品的载体材料中。例如载体材料可以是硅氧烷油、矿物油、甘油或常用的药学上可知的软膏成分。

[0032] 此外,本发明涉及包含金属银的多孔颗粒的使用,该颗粒由金属形成并且其具有平均粒径为  $1 \sim 100 \mu\text{m}$ ,用于制备治疗哺乳动物或人的发炎和 / 或感染的药剂。用于治疗哺乳动物或人的发炎的常用药剂常常包括含有抗炎和抗菌活性化合物的混合物。该抗菌活性化合物为了防止或控制感染,特别是防止或控制金黄色葡萄球菌的感染。该抗菌活性化合物通常是抗菌素。可选择地,当抗炎活性化合物局部给药时,抗菌素也可以有系统地给药。可是,因为存在的危险,特别是在长期使用时,抗菌素耐药性的发展,抗生素的使用应该减少到最小量。作为早期使用的抗炎活性化合物的例子是例如可的松的类皮质激素,可是其表现出许多副作用。依照本发明制备的药剂本质优点是颗粒表现出抗炎效果和抗菌效果。抗菌素的使用可以被减少,而且类皮质激素或其它的抗炎活性化合物的副作用也可被避免。

[0033] 治疗优选发生在局部,也就是例如应用于皮肤或伤口。药剂可以是软膏、乳膏或凝胶。依照本发明的身体护理产品,该用途的其它有利的实施方案从如上观点得出。

[0034] 本发明借助下面可仿效的实施方案进行具体、更详细地解释。所述的附图是:

[0035] 图 1 表示银烧结块的扫描电子显微镜照片,和

[0036] 图 2 表示与不同膏状身体护理产品接触的细菌生长的序时过程的基体曲线图,其

以培养基的光密度 (OD) 形式而测得。

[0037] 图 1 表示一银烧结块的扫描电子显微镜照片。在这种情况下,银烧结块本质上包括球形初级颗粒的平均颗粒尺寸约为 60nm。初级颗粒在本质上互相以烧结颈的方式连接在一起。它们形成高度多孔的结构。这里所表示的银烧结块的尺寸约为 10  $\mu$  m。

[0038] 图 2 所示的结果是使用公开在 DE 197 51 581 A1 中的方法而测量的。这种方法由 Bechert, Thorsten 等人,在 Nature Medicine(2000), Vol6, No8, 1053 ~ 1056 页中也有描述。前述提到的两个文献公开的内容在这里被引入作为参考。依照本发明的身体护理产品以制成的膏状形式予以实验,在每种情况中使用材料作为载体然后进行上面所描述的实验。该实验按照下列各项进行详细地测试:

[0039] 首先生产不同乳膏样品。11 毫克量的乳膏应用于每个载体。将含有表皮葡萄球菌的溶液 200  $\mu$  l 等分地置于微孔滴定板的每个孔中。在每个实例中载体和乳膏一起置于每个孔中并在 37°C 培养 1 小时。然后移开载体并用生理缓冲溶液清洗三遍。然后在每个实例中将载体置于含有 200  $\mu$  l 最低限度培养基的微孔滴定板上。载体在 37°C 下被培养 24 个小时。然后移开载体并丢弃。将 50  $\mu$  l 的完全培养基 (Trypcase-soya, bioMerieux, No. 69280, Marcy l' Etoile, France) 加入到微孔滴定板上的每个孔中。随后在 48 个小时内每间隔 30 分钟测量溶液的浊度。在这一时期,溶液保持在 37°C。浊度是在 578nm 光波长下使用合适的阅读器进行测量。浊度表示已经从载体表面释放到环境中的细菌。

[0040] 来自德国 Norderstedt 22848 的 Certus Handels GmbH, **Spinrad®** “Cremaba Plus HT”, 被用来生产膏状样品的基质膏。该基质膏是具有如下组分的乳液基质:水、辛酸甘油三酯 / 癸酸甘油三酯、戊二烯亚戊基乙二醇、氢化卵磷脂、牛油树、甘油、角鲨烷和神经酰胺 3。下列附加的组分掺入到该基质膏中:

[0041] 含有 0.65% w/w 银的硅氧烷油;在该油中银以具有平均直径为 10nm 颗粒的形式存在;所述的银在下面称为“毫微分散银”;或

[0042] 以粉末状形式存在的金属银的烧结块,其具有平均孔隙率为 80% 和平均粒径为 5  $\mu$  m;以下所述的银被称为“烧结块银”。

[0043] 制备含有 0.01% w/w 烧结块银的乳膏和含有 0.5% w/w 烧结块银的乳膏。另外,制备含有 0.05% w/w 烧结块银的乳膏,在这种情况下该乳膏带有烧结块银,该烧结块银由含有 99.5% w/w 银、0.49% w/w 锌和 0.01% w/w 铜组成的合金构成。此外,制备含有 1.5% w/w 烧结块银的乳膏,在这种情况下该乳膏带有烧结块银,该烧结块银由含有 99.5% w/w 银、0.49% w/w 锌和 0.01% w/w 铜组成的合金构成。

[0044] 为了制备乳膏,在每种情况下将原料在 50 毫升玻璃烧杯中混合并且在 75°C 下水浴加热 20 分钟;然后使用 Ultraturrax (Janke 和 Kunkel, T25 动力,定子直径为 25 毫米,转子直径为 17 毫米) 将它们分散 5 分钟。然后冷却该乳膏并再次完全地混合。

[0045] 图 2 表示 x-y 曲线的每一个区域,其中在图上时间标出为 x 轴,并且光密度标出为 y 轴。实验结果如图 2 的第 1 ~ 8 栏所描述而测定,使用下列乳膏,平行实验化验 A ~ H 对应于 A ~ H 的行:

[0046] 列 1, 行 A ~ H: 不添加任何银的乳膏

[0047] 列 2, 行 A ~ H: 含有 0.1% w/w 烧结块银的乳膏

[0048] 列 3, 行 A ~ H: 含有 0.5% w/w 烧结块银的乳膏



[0049] 列 4, 行 A ~ H : 包括由 99.5% w/w 银、0.49% w/w 锌和 0.01% w/w 铜组成的 1.5% w/w 烧结块银的乳膏

[0050] 列 5, A ~ H 行 : 含有 0.01% w/w 烧结块银的乳膏

[0051] 列 6, A ~ H 行 : 包括由 99.5% w/w 银、0.49% w/w 锌和 0.01% w/w 铜组成的 0.05% w/w 烧结块银的乳膏

[0052] 列 7, A 行 : 正调节

[0053] 列 7, B 行 : 负调节

[0054] 列 7, C 行 : 空白值

[0055] 列 8, A-H 行 : 无菌调节

[0056] 包含金属银的聚合物用于正调节的情况。数值表明所用的细菌对银是敏感的并且能被它杀死。相同的聚合物用于负调节的情况, 但是不包含任何银。空白值是通过测量放置在空白的微孔滴定板上得到的数值, 并在分析所有测量值时被扣除。在每种情况下, 不添加表皮葡萄球菌, 仅有培养基用于无菌调节的情况以便证明细菌生长并不来源于培养基。

[0057] 实验结果总结如下 :

[0058]

指定样品	开始 OD[h] 总值	开始 OD[h] 净值	效果
1A ~ H 不添加任何银的乳膏	5.2	0	无抗菌性
2A ~ H 含有 0.1% w/w 烧结块银的乳膏	18.4	13.2	高抗菌性
3A ~ H 含有 0.5% w/w 烧结块银的乳膏	32.2	27.0	高抗菌性
4A ~ H 包括由 99.5% w/w 银、0.49% w/w 锌和 0.01% w/w 铜组成的 1.5% w/w 烧结块银的乳膏	37.9	32.7	高抗菌性
5A ~ H 含有 0.01% w/w 烧结块银的乳膏	35.3	30.1	高抗菌性
6A ~ H 包括由 99.5% w/w 银、0.49% w/w 锌和 0.01% w/w 铜组成的 0.05% w/w 烧结块银的乳膏	极限	> 42.8	杀菌性
7A/B 正调节 / 负调节	极限 / 9.2	-	好
8A ~ H 无菌调节	极限	-	好
7C 空白值		-	好

[0059] “开始 OD[h] 总值”表示时间是以小时测得, 把光密度 (OD) 指数增长到 0.2。“开始 OD[h] 净值”是每种情况的“开始 OD[h] 总值”减去没有银添加的乳膏测量的“开始 OD[h] 总值”的值而得到。当平行实验的化验完成时, 就给出每一种情况的平均值。“抗菌性”表示细菌的生长延迟时的效果, “杀菌性”表示 100% 的细菌被杀死以至于没有细菌生长被观察到。

[0060] 实验结果显示, 烧结块银, 比如毫微分散银, 具有很高的抗菌活性。毫微分散银在比烧结块银低的银浓度时也具有活性。然而, 在使用烧结块银时仍然可以达到高的抗菌效果。在除银以外还含有锌和铜的乳膏中, 烧结块银的效果和毫微分散银的效果两者都会增加。

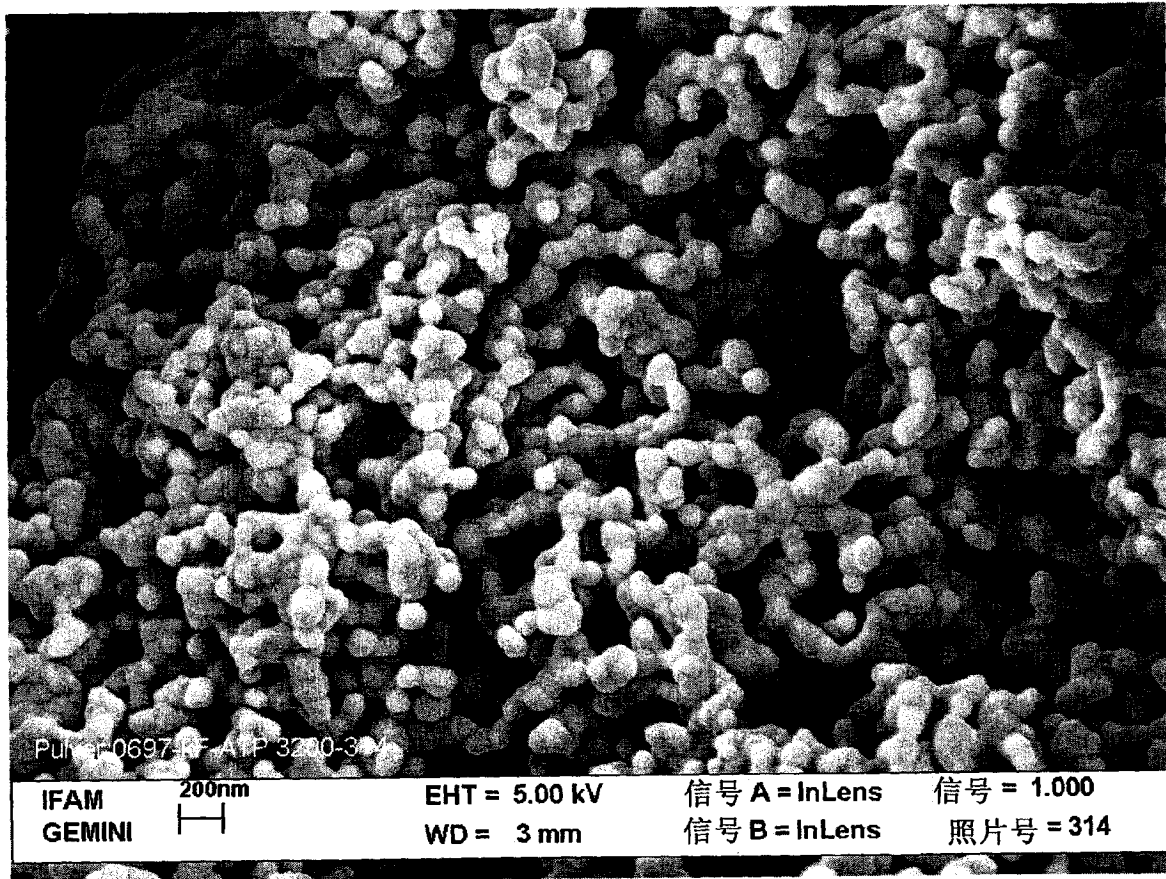


图 1

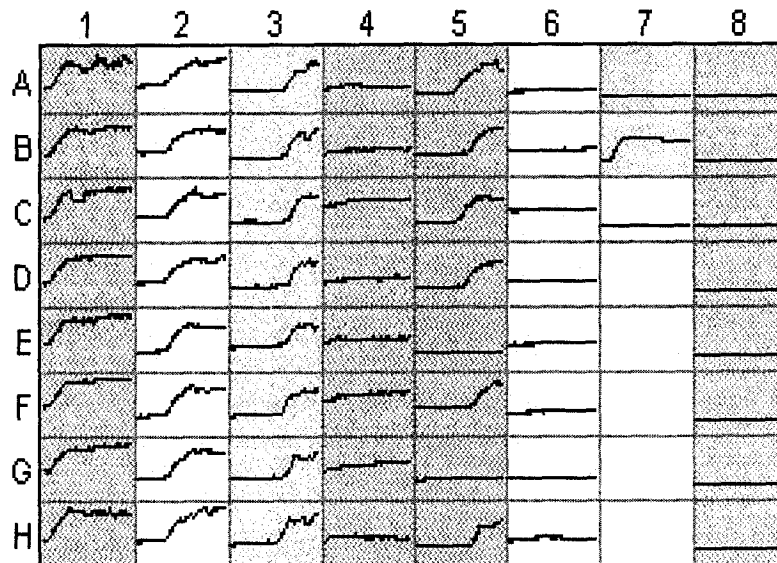


图 2