

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/14 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480014039.3

[43] 公开日 2006年6月28日

[11] 公开号 CN 1794977A

[22] 申请日 2004.5.19

[21] 申请号 200480014039.3

[30] 优先权

[32] 2003.5.22 [33] US [31] 60/472,429

[86] 国际申请 PCT/US2004/015853 2004.5.19

[87] 国际公布 WO2004/105687 英 2004.12.9

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.22

[71] 申请人 涂层系统实验室股份有限公司

地址 美国亚利桑那州

共同申请人 北方沙砾公司

[72] 发明人 W·彼德森 R·E·伯曼

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 沙永生

权利要求书4页 说明书22页 附图6页

[54] 发明名称

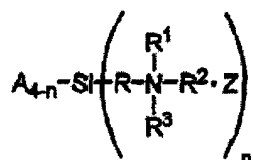
抗菌的季铵有机硅烷涂层

[57] 摘要

本发明提供了涂敷有季铵有机硅烷涂层的新型固相载体，用于减少或消除液体中的微生物存活数。本发明可用于各种用途，例如水纯化和在液体食品中减少有害微生物。

1. 一种减少或消除液体中的微生物存活数的方法，所述方法包括将所述液体和涂敷有季铵有机硅烷涂层的固相载体接触。

- 5 2. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述季铵有机硅烷涂层是由具有以下通式的季铵有机硅烷试剂制得的：



式中：

- A独立地选自-OR⁴、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；

其中R⁴选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；

- 15 R选自取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的杂亚烷基、取代或未取代的环亚烷基、取代或未取代的杂环亚烷基、取代或未取代的亚芳基和取代或未取代的杂亚芳基；

- R¹、R²和R³独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；

Z选自氟、氯、溴、碘、甲苯磺酸根、氢氧根、硫酸根和磷酸根；

n是1,2或3。

3. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，

- A独立地选自-OR⁴、取代或未取代的(C₁-C₁₀)烷基、取代或未取代的2-10元杂烷基、取代或未取代的(C₅-C₇)环烷基、取代或未取代的5-7元杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；

其中R⁴选自氢、取代或未取代的(C₁-C₁₀)烷基、取代或未取代的2-10元杂烷基、取代或未取代的(C₅-C₇)环烷基、取代或未取代的5-7元杂环烷基、取代或未

取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；

R选自取代或未取代的(C₁-C₁₀)亚烷基、取代或未取代的2-10元杂亚烷基、取代或未取代的(C₅-C₇)环亚烷基、取代或未取代的5-7元杂环亚烷基、取代或未取代的亚芳基和取代或未取代的杂亚芳基；

- 5 R¹、R²和R³独立地选自氢、取代或未取代的(C₁-C₂₀)烷基、取代或未取代的2-20元杂烷基、取代或未取代的(C₅-C₇)环烷基、取代或未取代的5-7元杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

4. 如权利要求3所述的方法，其特征在于，

- 10 各个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和取代的杂芳基仅被独立地选自-OH、未取代的(C₁-C₅)烷基、未取代的2-5元杂烷基、未取代的(C₅-C₇)元环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基中的至少一个取代基取代；

- 15 所述取代的亚烷基、取代的杂亚烷基、取代的环亚烷基、取代的杂环亚烷基、取代的亚芳基和取代的杂亚芳基仅被独立地选自-OH、未取代的(C₁-C₅)烷基、未取代的2-5元杂烷基、未取代的(C₅-C₇)元环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基中的至少一个取代基取代。

5. 如权利要求3所述的方法，其特征在于，

- 20 各个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和取代的杂芳基仅被独立地选自-OH、未取代的(C₁-C₅)烷基、未取代的(C₅-C₇)元环烷基和未取代的苯基中的至少一个取代基取代；

所述取代的亚烷基、取代的杂亚烷基、取代的环亚烷基、取代的杂环亚烷基、取代的亚芳基和取代的杂亚芳基仅被独立地选自-OH、未取代的(C₁-C₅)烷基、未取代的(C₅-C₇)元环烷基和未取代的苯基中的至少一个取代基取代。

6. 如权利要求3所述的方法，其特征在于，

- 25 各个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和取代的杂芳基仅被至少一个未取代的(C₁-C₃)烷基取代；

所述取代的亚烷基、取代的杂亚烷基、取代的环亚烷基、取代的杂环亚烷基、取代的亚芳基和取代的杂亚芳基仅被至少一个(C₁-C₃)烷基取代。

7. 如权利要求3所述的方法，其特征在于，

- 30 A独立地选自-OR⁴、未取代的(C₁-C₁₀)烷基、未取代的2-12元杂烷基、未取代的(C₅-C₇)环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基；

其中 R^4 选自氢、未取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、未取代的2-12元杂烷基、未取代的 (C_5-C_7) 环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基；

R选自未取代的 (C_1-C_{10}) 亚烷基、未取代的2-10元杂亚烷基、未取代的 (C_5-C_7) 环亚烷基、未取代的5-7元杂环亚烷基、未取代的亚芳基和未取代的杂亚芳基；

5 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、未取代的 (C_1-C_{20}) 烷基、羟基取代的 (C_1-C_{20}) 烷基、胺取代的 (C_1-C_{20}) 烷基、未取代的2-20元杂烷基、未取代的 (C_5-C_7) 环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基。

8. 如权利要求3所述的方法，其特征在于，

10 A独立地选自 $-OR^4$ 、未取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、未取代的3-12元烷基醚、未取代的 (C_5-C_7) 环烷基和未取代的苯基，其中 R^4 选自氢、未取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、未取代的3-12元烷基醚、未取代的 (C_5-C_7) 环烷基和未取代的苯基；

R是未取代的 (C_1-C_{10}) 亚烷基；

15 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、未取代的 (C_1-C_{20}) 烷基、未取代的烷基醚、羟基取代的 (C_1-C_{20}) 烷基、胺取代的 (C_1-C_{20}) 烷基、未取代的 (C_5-C_7) 环烷基和未取代的苯基。

9. 如权利要求3所述的方法，其特征在于，

A独立地选自 $-OR^4$ 、未取代的 (C_1-C_4) 烷基、未取代的3-8元烷基醚、未取代的 (C_5-C_7) 环烷基和未取代的苯基；其中 R^4 选自氢、未取代的 (C_1-C_8) 烷基、未取代的3-8元烷基醚、未取代的 (C_5-C_7) 环烷基和未取代的苯基；

20 R是未取代的 (C_1-C_{10}) 亚烷基；

R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、未取代的 (C_1-C_{20}) 烷基、未取代的烷基醚、羟基取代的 (C_1-C_{20}) 烷基、胺取代的 (C_1-C_{20}) 烷基、未取代的 (C_5-C_7) 环烷基和未取代的苯基。

10. 如权利要求3所述的方法，其特征在于，

25 A独立地选自 $-OR^4$ 、未取代的 (C_1-C_4) 烷基和未取代的3-8元烷基醚；其中 R^4 选自氢、未取代的 (C_1-C_8) 烷基和未取代的3-8元烷基醚；

R是未取代的 (C_1-C_{10}) 亚烷基；

R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、未取代的 (C_1-C_{20}) 烷基、未取代的烷基醚、羟基取代的 (C_1-C_{20}) 烷基和胺取代的 (C_1-C_{20}) 烷基。

30 11. 如权利要求10所述的方法，其特征在于， R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自 $-(CH_2)_qOCH_3$ 、 $-(CH_2)_qOH$ 、 $-(CH_2)_qO(CH_2)_tCH_3$ 、 $-(CH_2)_qNHCH_3$ 、 $-(CH_2)_qNH_2$ 、

$-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2(\text{CH}_2)_t\text{CH}_3$, 其中, q 和 t 是独立地选自0-10的整数。

12. 如权利要求10所述的方法, 其特征在于, R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

13. 如权利要求10所述的方法, 其特征在于, R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 。

14. 如权利要求10所述的方法, 其特征在于, R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

15. 如权利要求10所述的方法, 其特征在于, R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自甲基、十八烷基、二癸基和十四烷基。

16. 如权利要求2所述的方法, 其特征在于, 所述季铵有机硅烷试剂是3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二甲基十八烷基氯化铵。

17. 如权利要求2所述的方法, 其特征在于, 所述季铵有机硅烷试剂是3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二癸基甲基氯化铵。

18. 如权利要求2所述的方法, 其特征在于, 所述季铵有机硅烷试剂是3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二甲基十四烷基氯化铵。

19. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述液体与至少一种涂敷有不同季铵有机硅烷涂层的其它固相载体接触。

20. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述微生物选自革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌。

21. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述微生物是病毒。

22. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述微生物是真菌。

23. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述微生物选自藻类和霉菌。

24. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述微生物是酵母。

25. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述微生物是孢子。

26. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述液体选自水和水溶液。

27. 如权利要求26所述的方法, 其特征在于, 所述固相载体含有以下材料: 玻璃、硅石、砂子、石英、打火石、沸石、无烟煤、活性碳、石榴石、钛铁矿、板磷镁锰矿、无水硅酸铝、铁和钛的氧化物、硅藻土、火山灰、金属、陶瓷和有机塑料。

28. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述液体与其它固相载体接触, 其中, 所述其它固相载体含有不同于所述固相载体所含的材料。

抗菌的季铵有机硅烷涂层

5 相关申请的交叉引用

本申请涉及提交于2003年5月22日的美国临时专利申请60/472,429, 要求其得到的所有合法权益。该临时专利申请60/472,429作为整体在本文中引用于能被引用的地方。

10 技术领域

本发明涉及使用涂敷有季铵有机硅烷涂层的固相载体来减少液体中微生物数量的方法和组合物。

背景技术

15 季铵有机硅烷已经用在各种用途。当施涂在各种表面, 包括金属、玻璃、塑料、橡胶、陶瓷和纤维(包括纤维素、棉花、醋酸纤维素和尼龙) 上时, 它们能用来有效地消除和减小微生物污染。

市售的季铵有机硅烷是以在甲醇中的42%的活性材料提供的, 其商品名为Dow Corning 5700(3-(三甲氧基-甲硅烷基)丙基二甲基十八烷基氯化铵), 购自
20 Aegis Environmental Management公司(Midland、MI), 以及Requat 1977(3-(三甲氧基甲硅烷基)-丙基二癸基甲基氯化铵), 购自Sanitized公司(New Preston, CT)。以在甲醇中的60%的活性溶液提供的十八烷基二甲基(3-三甲氧基甲硅烷基丙基)氯化铵(目录号SI06620.0), 以在甲醇中的50%的活性溶液提供的十四烷基二甲基(3-三甲氧基甲硅烷基丙基)氯化铵(目录号 SIT7090.0), 和以在甲醇中的40
25 %的活性溶液提供的二癸基甲基(3-三甲氧基甲硅烷基丙基)氯化铵(目录号SID3392.0)由Gelest公司(Tullytown, PA)提供。季铵有机硅烷通常由溶剂溶液(例如低级醇)施加。

Roth的美国专利3,560,385中首先提及有机硅铵化合物。Isquith的美国专利3,730,701提及这些化合物在抗菌方面的用途。他们提出中性到碱性pH值在藻类
30 控制中更有效, 但是没有主张水溶液的稳定性。

美国专利3,794,736和3,860,709提及海藻的抑制。Abbott等人在美国专利3,817,739中描述了用有机硅烷季铵材料处理来抑制在固体表面(例如醋酸纤维素)的海藻生长。Abbott等人在美国专利3,865,728中再次描述了在纤维材料(包括聚酯)以及醋酸纤维素上进行藻类去除。G. Kinstedt在美国专利4,005,025中主张将有机硅烷季铵用在清洁剂用途(例如洗碗液和一般的硬表面清洁剂)中以赋予硬表面去污性质,但是没有主张抗菌活性。

Heckert等人的美国专利4,005,028类似地提及含有两性离子或两性清洁剂和季铵化有机硅烷的清洁剂组合物。类似地,D. Heckert和D. Watt的美国专利4,005,030提及用作微波炉清洁剂、玻璃清洁剂或劳动工人碗清洁剂的清洁剂制剂。在'025,'028和'030专利中没有主张抗菌。

在美国专利4,282,366中,有机硅铵化合物用来使纸基材能够抵抗微生物的生长。类似地,Klein在美国专利4,394,378中主张使用3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二癸基甲基氯化铵来有效抵抗硅土表面、木材、金属、皮革、橡胶、塑料和纺织品上的细菌和真菌。

关于这些化合物的其它用途包括美国专利4,393,378中的油漆添加剂和鞋处理剂,美国专利4,161,518中的牙膏添加剂和美国专利4,615,882中的隐形眼镜消毒剂溶液。Hardy的加拿大专利1,217,004提出当加入到漂白剂(例如次氯酸钠)中时,这些化合物是抗菌的,并且能被用作硬表面清洁剂。

美国专利4,406,892描述了纤维素织品的处理以防止导致疾病的有机体的增长。类似地,Burriel等人在美国专利4,421,796中指出用在含有聚二甲基硅氧烷的乳液中的季铵化的有机硅烷组合物的混合物来处理纺织品纤维以改善油污染物去除的方法。

在美国专利4,467,013中,提出将3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二甲基十八烷基氯化铵用于处理外科手术服、包扎用品和绷带。Homan在美国专利4,564,456中使用有机硅季铵化合物来处理水并抑止腐蚀和金属沉积。Stadnick在美国专利4,567,039中提出含有3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二甲基十八烷基氯化铵的头发调理组合物在pH为8-10时使用会导致头发膨胀。

Blehm等人在美国专利4,361,273中提出使用特定的有机官能阳离子硅烷(包括季铵有机硅烷,例如3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二甲基十八烷基氯化铵)来形成的水乳液。所公开的水包油乳液能使与水不混溶的液体和硅烷转移到特定基材的表面,避免了与水不互溶的液体或硅烷的任何后续再湿润或再溶解及

其从表面上损失。用来防止远离基材的阳离子硅烷的再溶解的与水不混溶的液体可以是硅油、蜡、烃、乙二醇或脂族醇。这些乳液的制备使用共表面活性剂，例如非离子和阳离子表面活性剂并需要使用高剪切条件的均化机，还教导了季铵化的有机硅烷在其乳液形式时不会水解为硅烷醇，从而不会聚合为不可溶的硅氧烷。这些乳液需要上述与季铵化的有机硅烷缔合的与水不混溶的液体，并且需要足够的剪切力和专门的混合器来形成他们所教导的乳液。Blehm等人揭示了制备的乳液用于将未水解的季铵化的有机硅烷转移到表面上，在该表面上季铵化的有机硅烷不会再被与水不混溶的组分再溶解。

Gettings & White的美国专利4,908,355揭示了使用类似的水包油乳液组合物来处理播散性痤疮和藓。该专利揭示了一种通过在表皮层局部使用水包油乳液来处理皮肤病症的方法，所述水包油乳液含有季铵有机硅烷，具体的是3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二甲基十八烷基氯化铵和低粘度、低分子量的与水不混溶的液态硅树脂流体，它会导致季铵化的硅烷渗透到毛囊口中。挥发性的硅树脂流体用来促使硅烷进入脂肪腺体并破坏居住在那里的葡萄球菌。这些乳液的配方基本上是上述'273专利所揭示的配方。该专利揭示了季铵化的硅烷可以不换水使用、在有机溶剂中使用或在水溶剂溶液中使用。它还揭示在施涂到皮肤上的组合物中必须存在并包括与水不混溶的组分，如油、蜡或油脂。它并没有揭示季铵有机硅烷的均匀水性溶液，也没有证明在皮肤上的存在和效果。没有揭示硅烷可从水溶液中直接施涂到皮肤上，也没有揭示硅烷保留在皮肤上并且即使在反复冲洗或洗涤后仍然具有抗菌活性。

美国专利4,682、992中描述了将有机硅烷季化合物处理过的玻璃珠用在空气过滤器中，其中具有所需要的抗菌性。美国专利4,781,974揭示了在纤维上实际具有有机硅季铵化合物的湿巾，但是没有揭示有机硅季铵化合物被转移到表面或皮肤上。Bryant在美国专利4,797,420中揭示了含有在水中的烷基二甲基苄基氯化铵、非离子表面活性剂和低级醇(例如异丙醇)的制剂，该制剂用作消毒剂制剂。

Blank的美国专利4,847,088揭示了季铵有机硅烷化合物，例如3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二甲基十八烷基氯化铵，当其与在水中的酸结合时会增强抗菌效果。美国专利5,013,459也主张类似的抗菌性质，用于分散眼药水、事先用有机硅季铵材料处理的多孔介质的方法和设备。

Avery等人的美国专利5,411,585还揭示了制备稳定的可水解的有机硅烷季

铵化合物，以在其用作硬表面清洁剂中的成分时使表面具有抗菌性的方法。

Elfersy等人在美国专利5,954,869中揭示了稳定化的水性有机硅烷溶液(包括季铵有机硅烷化合物)，具有几周几个月的稳定性。这些组合物含有具有至少两个被不超过三个间隔原子隔开的羟基的多醇分子，以及有机硅烷。这些组合物可用于涂敷食物制品、液体容器或橡胶医用制品。糖是在该专利中揭示的最常见的稳定剂。

Peterson等人在美国专利6,613,755中揭示了含有季铵有机硅烷的抗菌皮肤制剂，该专利已全文引用到本文中作为参考。

现有技术 and 公开文献揭示了季铵有机硅烷对很多种类的病菌具有抗菌性能，这些病菌包括但不限于：革兰氏阳性菌，例如弗氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)、差异柠檬酸杆菌(*Citrobacter diversus*)、白喉棒杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、肺炎双球菌(*Diplococcus pneumoniae*)、微球菌属种(I) (*Micrococcus sp. (I)*)、微球菌属种(II) (*Micrococcus sp. (II)*)、微球菌属种(III) (*Micrococcus sp. (III)*)、分枝杆菌(*Mycobacterium spp.*)、白色葡萄球菌(*Staphylococcus albus*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、粪链球菌(*Streptococcus faecalis*)和酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)；革兰氏阴性菌，例如乙酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、成团肠杆菌(I) (*Enterobacter agglomerans(I)*)、成团肠杆菌(II) (*Enterobacter agglomerans(II)*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、肺炎克雷伯氏菌属(*Klebsiella pneumoniae*)、淋病奈瑟氏球菌(*Nisseria gonorrhoeae*)、奇异杆菌(*Proteus mirabilis*)、摩根氏变形杆菌(*Proteus morganii*)、普通变形菌(*Proteus vulgaris*)、普罗威登斯菌(*Providencia spp.*)、假单胞菌(*Pseudomonas*)、绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、莓实假单胞菌(*Pseudomonas fragi*)、猪霍乱沙门氏菌(*Salmonella choleraesuis*)、肠炎沙门氏菌(*Salmonella enteritidis*)、鸡沙门氏菌(*Salmonella gallinarum*)、甲型副伤寒沙门氏菌(*Salmonella paratyphi A*)、薛氏沙门氏菌(*Salmonella schottmuelleri*)、鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhosa*)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、II型费氏志贺氏菌(*Shigella flexnerie Type II*)、索氏志贺氏菌(*Shigella sonnie*)、霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)；病毒，

例如IV型腺病毒(Adenovirus Type IV)、猫肺炎(Feline pneumonitis)、I&II型单纯疱疹(Herpes Simplex Type I&II)、HIV-1(AIDS)、流行性感胃A(日本)、流行性感胃A2(Aichi)、流行性感胃A2(香港)、流行性感胃(仙台)、脊髓灰质炎病毒、呼吸道肠道病毒(Reovirus)、呼吸细胞多核体(Respiratory Syncytia)、

5 真菌、霉菌例如交替链格孢(Alterania alternate)、黑曲霉(Aspergillus niger)、出芽断柄霉(Aureobasidium pullans)、白色念珠菌(Candida albicans)、枝状枝孢霉(Cladosporium cladosporioides)、Drechslera australiensis、Gliomastix cerealis、奥杜盎氏小孢子菌(Microsporum audouinii)、格瑞赛念珠菌(Monilia grisea)、费莫逊茎点霉(Phoma fimeti)、

10 Pithomyces chartarum、大麻哈鱼土生线单孢菌(Scolecobasidium humicola)、趾间发癣菌(Trichophyton interdigitale)、须发癣菌(Trichophyton mentagrophytes)。

上述的公开文献和现有技术没有揭示用季铵有机硅烷涂层涂敷固相载体来减少液体中的微生物存活数。

15

发明内容

本发明提供用于各种用途，例如水纯化和减少液体食物中有害微生物的方法和组合物。

一方面，本发明提供减少或消除液体中的微生物存活数的方法。所述方法

20 包括将液体和用季铵有机硅烷涂层涂敷的固相载体接触。

在一个示例性的实施方案中，季铵有机硅烷试剂具有以下通式：



在通式(I)中，A选自-OR⁴、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取

25 代或未取代的杂芳基。当存在不止一个A时，各个A独立地选自上述或下述各组。

R⁴选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

R选自取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的杂亚烷基、取代或未取代的环亚烷基、取代或未取代的杂环亚烷基、取代或未取代的亚芳基和取代或未取代的杂亚芳基。

R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

Z选自氟、氯、溴、碘、甲苯磺酸根、氢氧根、硫酸根和磷酸根。

符号n是1,2或3。

10 附图说明

图1显示了用季铵有机硅烷涂敷的沸石上噬菌体的存活数减少量。

图2 显示了用季铵有机硅烷涂敷的沸石上(A) 土生克雷伯菌(*K. terriena*)和(B)大肠杆菌(*E. Coli*)的存活数减少量。

图3显示了用季铵有机硅烷涂敷的沸石上细菌和噬菌体的存活数的平均减少量。

图4显示了用季铵有机硅烷涂敷的沸石上藻类的存活数减少量。

图5显示了用季铵有机硅烷涂敷的沸石上原生寄生虫的存活数减少量。

图6显示了一个用于减少液体中的微生物存活数的包含装有季铵有机硅烷涂敷的沸石的柱的试验设备。

20

具体实施方式

定义

本文中所用的术语"减少微生物的存活数"指的是减少能够充分生长、工作、起作用和/或发展的微生物的数目。该术语包括例如，减少微生物的总数量、减少活性微生物的数量(即，使微生物死活)、减少能复制的微生物的数量、减少完好微生物的数量、减少传染剂的数目、除去微生物、使微生物失活等。"消除微生物的存活数"指的是将存活的微生物数目减少到0。

本文中所用的术语"微生物"指的是通过显微镜才能看到的个体生物体。术语微生物包括例如，细菌、真菌、放射菌、藻类、原生动物、酵母、病菌、地面珠状物、线虫、病毒、蛋白病毒和海藻。

本文中所用的缩写具有在化学和生物领域中常规的含义。

当化学基团用其从左到右书写的常规的通式描述时，它们同等地包括从右到左书写所得到的同样的取代基，例如 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

除非特别说明，术语“烷基”本身或作为另一个取代基的一部分，指的是直链的(即没有支链的)或有支链的含有至少一个碳原子的碳链，上述碳链可以是完全饱和的、单或多不饱和的。不饱和烷基是含有一个或多个双键或三键的基团。“未取代的烷基”指的是有支链的或直链的烷基，其中骨架碳连接到氢和/或其它骨架碳上。术语“亚烷基”指的是烷基的二价衍生物。

本文中所用的“骨架碳”或“骨架杂原子”分别指的是不在烷基或杂烷基的连接点上并形成含有至少一个碳原子的支链或直链的一部分的碳或杂原子。

10 术语“烷氧基”指的是通过氧原子连接到分子的其它部分上的那些烷基。

术语“烷基醚”指的是具有至少一个碳-氧-碳键的烷基。

术语“羟基取代的烷基”指的是具有至少一个连接的羟基的烷基。

术语“胺取代的烷基”指的是具有至少一个连接的伯、仲或叔胺基的烷基。

15 术语“杂烷基”，本身或与其它术语组合在一起指的是在碳链上具有至少一个杂原子的烷基。所述杂原子选自O、N和S，其中氮和硫原子可任选地被氧化，氮原子可任选地被季铵化。杂原子O、N和S可位于杂烷基的任何内部位置或在烷基连接到分子其它部分上的位置。可以有高达两个的连续杂原子，例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。类似地，术语“杂亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分，指的是得自杂烷基的二价基团。对于杂亚烷基，杂原子可以占据一个或两个链端。

“未取代的杂烷基”指的是支链的或直链的杂烷基，其中骨架碳连接到氢、其它骨架碳和/或骨架杂原子上。骨架杂原子连接到氢、骨架碳、其它骨架杂原子上和/或氧(在硫被氧化的情况下)上。

25 术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其它术语的组合，除非特别说明，分别表示环状的“烷基”和“杂烷基”。另外，对于杂环烷基，杂原子可以占据杂环连接到分子的其它部分上的位置。术语“环亚烷基”和“杂环亚烷基”分别指的是环烷基和杂环烷基的二价衍生物。

30 术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一个的取代基的一部分，除非特别说明，指的是氟、氯、溴或碘原子。另外，术语例如“卤代烷基”包括单卤代烷基和多卤代烷基。

术语“芳基”，除非特别说明，指的是多不饱和的芳族烃，它可以是单环或多

环(优选1—3个环)的,它可以稠合在一起或共价连接。术语"杂芳基"指的是含有选自N、O和S的杂原子的芳基(或芳环),其中杂原子占据环顶点(在本文中又称作"环杂原子")。氮和硫原子可被任选地氧化,氮原子可被任选地季铵化。杂芳基可通过碳或杂原子连接在分子的其它部分上。术语"亚芳基"和"杂亚芳基"分别指的是芳基和杂芳基的二价衍生物。

"未取代的芳基"或"未取代的杂芳基"分别指的是芳环和杂芳环,其中不在与分子的其它部分连接的点上的占据环顶点的碳原子仅与氢或占据环顶点的其它原子连接。不在与分子的其它部分连接的点上的占据环顶点的杂原子仅与氢或占据环顶点的其它原子或氧(在硫被氧化的情况下)连接。

10 本文中所述的术语"氧代"指的是连接在碳原子上的双键氧。

本文中所述的"液体"能自由流动,没有晶体结构,与气体不一样,能在环境温度和压力下保持同样的体积(该体积与容器的形状无关)的物质。"水性液体"指的是具有一部分水的液体。适合本发明实施的水性液体包括,例如废水、污水、果汁、牛奶和医用流体。本领域技术人员很容易确定其它合适的流体,15 它们都包括在本发明的范围之内。

本文中所述的"固体"是在环境温度下不溶于水的物质。因此"固相载体"是在环境温度下不溶于水的载体。

方法

一方面,本发明提供减少或消除液体中的微生物存活数的方法。该方法包括将液体与涂敷有季铵有机硅烷涂层的固相载体接触。所述季铵有机硅烷涂层可以通过直接与微生物接触来减少液体中的微生物存活数。

很多种类的固相载体可以与本发明的方法和组合物结合使用。固相载体可以是任何合适的尺寸或形状的,包括例如平表面、管道或管的衬里,或粗糙的球状颗粒。固相载体也可以是任何适宜的尺寸的,包括例如用显微镜可见的载体、肉眼可见的载体、长度为厘米到米的粗糙平面载体和半径长度为厘米到米的粗糙球状载体。

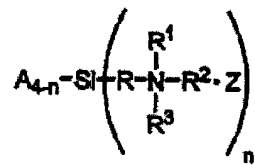
固相载体通常由一种或多种不溶于液体介质(例如有机介质、水介质、水等)的物质或材料组成。例举的材料包括玻璃、硅石、砂子(例如锰绿砂和滤光砂)、石英、打火石、沸石、无烟煤、活性炭、石榴石、钛铁矿、板磷镁锰矿(berm)、25 铝(包括无水硅酸铝(例如滤光材料AG))、铁和钛的氧化物(例如钛铁矿)、硅藻土、火山灰(天然产生的硅/铝材料,作为煤燃烧的副产物产生)、金属(例如锡)、

陶瓷和/或有机聚合物和塑料(例如高密度聚乙烯(HDPE)、聚丙烯(PP) 或聚氯乙烯(PVC))。

在一个例举的实施方案中,使液体与其它固相载体接触。其它固相载体可涂敷有与所述固相载体涂敷的季铵有机硅烷涂层不同的季铵有机硅烷涂层。所述其它固相载体还可由不同于构成所述固相载体的材料构成。

季铵有机硅烷试剂

本发明的固相载体涂敷有季铵有机硅烷涂层。所述季铵有机硅烷涂层是由季铵有机硅烷试剂制造的。该季铵有机硅烷试剂具有以下通式:



10

在通式(I)中, A选自 $-OR^4$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。当存在不止一个A时,各个A独立地选自上述或下述各组。

R^4 选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

R选自取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的杂亚烷基、取代或未取代的环亚烷基、取代或未取代的杂环亚烷基、取代或未取代的亚芳基和取代或未取代的杂亚芳基。

R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

Z选自氟、氯、溴、碘、甲苯磺酸根、氢氧根、硫酸根和磷酸根。

符号n是1,2或3。

在一个例举的实施方案中,本文中所描述的作为可能的A、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的部分的各个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和取代的杂芳基仅被独立地选自-OH、未取代的(C_1 - C_5)烷基、未取代的2-5元杂烷基、未取代的(C_5 - C_7)元环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取

代的芳基和未取代的杂芳基中的至少一个取代。例如，当A是取代的(C₁-C₁₀)烷基时，该取代的(C₁-C₁₀)烷基仅被独立地选自-OH、未取代的(C₁-C₅)烷基、未取代的2-5元杂烷基、未取代的(C₅-C₇)元环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基中的至少一个取代。

- 5 在一个相关的实施方案中，本文中所描述的作为可能的A、R¹、R²、R³和R⁴的部分的各个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和取代的杂芳基仅被独立地选自-OH、未取代的(C₁-C₅)烷基、未取代的2-5元杂烷基、未取代的(C₅-C₇)元环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基中的至少一个取代基取代。在另一个相关的实施方案中，本文中所描述的作为可能的A、R¹、R²、R³和R⁴的部分的各个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和取代的杂芳基仅被独立地选自-OH、未取代的(C₁-C₅)烷基、未取代的(C₅-C₇)元环烷基、未取代苯基中的至少一个取代基取代。在另一个相关的实施方案中，本文中所描述的作为可能的A、R¹、R²、R³和R⁴的部分的各个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基和取代的杂芳基仅被至少一个未取代的(C₁-C₃)烷基取代。

- 15 在另一个例举的实施方案中，本文中所描述的作为可能的R的部分的各个取代的亚烷基、取代的杂亚烷基、取代的环亚烷基、取代的杂环亚烷基、取代的亚芳基和取代的杂亚芳基仅被独立地选自-OH、未取代的(C₁-C₅)烷基、未取代的2-5元杂烷基、未取代的(C₅-C₇)元环烷基、取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基中的至少一个取代基取代。

- 20 在一个相关的实施方案中，本文中所描述的作为可能的R的部分的各个取代的亚烷基、取代的杂亚烷基、取代的环亚烷基、取代的杂环亚烷基、取代的亚芳基和取代的杂亚芳基仅被独立地选自-OH、未取代的(C₁-C₅)烷基、未取代的2-5元杂烷基、未取代的(C₅-C₇)元环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基中的至少一个取代基取代。在另一个相关的实施方案中，本文中所描述的作为可能的R的部分的各个取代的亚烷基、取代的杂亚烷基、取代的环亚烷基、取代的杂环亚烷基、取代的亚芳基和取代的杂亚芳基仅被独立地选自-OH、未取代的(C₁-C₅)烷基、未取代的(C₅-C₇)元环烷基和未取代的苯基中的至少一个取代基取代。在再一个相关的实施方案中，本文中所描述的作为可能的R的部分的各个取代的亚烷基、取代的杂亚烷基、取代的环亚烷

基、取代的杂环亚烷基、取代的亚芳基和取代的杂亚芳基仅被至少一个未取代的(C₁-C₃)烷基所取代。

A可选自-OR⁴、取代或未取代的(C₁-C₁₀)烷基、取代或未取代的2-12元杂烷基、取代或未取代的(C₅-C₇)环烷基、取代或未取代的5-7元杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。R⁴可选自氢、取代或未取代的(C₁-C₁₀)烷基、取代或未取代的2-10元杂烷基、取代或未取代的(C₅-C₇)环烷基、取代或未取代的5-7元杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

在一些实施方案中，A选自-OR⁴、未取代的(C₁-C₁₀)烷基、未取代的2-12元杂烷基、未取代的(C₅-C₇)环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基。在一个相关的实施方案中，A选自-OR⁴、未取代的(C₁-C₁₀)烷基、未取代的3-12元烷基醚、未取代的(C₅-C₇)环烷基和未取代的苯基。

A也可以选自-OR⁴、未取代的(C₁-C₄)烷基、未取代的3-8元烷基醚、未取代的(C₅-C₇)环烷基和未取代的苯基。或者，A选自-OR⁴、未取代的(C₁-C₄)烷基和未取代的3-8元烷基醚。

R⁴可选自氢、未取代的(C₁-C₁₀)烷基、未取代的2-12元杂烷基、未取代的(C₅-C₇)环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基。

在一些实施方案中，R⁴选自氢、未取代的(C₁-C₁₀)烷基、未取代的3-12元烷基醚、未取代的(C₅-C₇)环烷基和未取代的苯基。在一个相关的实施方案中，R⁴选自氢、未取代的(C₁-C₈)烷基、未取代的3-8元烷基醚、未取代的(C₅-C₇)环烷基和未取代的苯基。或者，R⁴选自氢、未取代的(C₁-C₈)烷基和未取代的3-8元烷基醚。

R⁴也可选自苯基、甲基苯基、取代或未取代的(C₁-C₈)烷基和-(CH₂)_x-O-(CH₂)_yCH₃。X和y是独立地选自1-10的整数。

R可选自取代或未取代的(C₁-C₁₀)亚烷基、取代或未取代的2-10元杂亚烷基、取代或未取代的(C₅-C₇)环亚烷基、取代或未取代的2-7元杂环亚烷基、取代或未取代的亚芳基和取代或未取代的杂亚芳基。

在一个列举的实施方案中，R选自未取代的(C₁-C₁₀)亚烷基、未取代的2-10元杂亚烷基、未取代的(C₅-C₇)环亚烷基、未取代的5-7元杂环亚烷基、未取代的亚芳基和未取代的杂亚芳基。

R也可以是未取代的(C₁-C₁₀)亚烷基。

R¹、R²和R³可选自氢、取代或未取代的(C₁-C₂₀)烷基、取代或未取代的2-20

元杂烷基、取代或未取代的(C₅-C₇)环烷基、取代或未取代的5-7元杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

5 在一些实施方案中，R¹、R²和R³独立地选自氢、未取代的(C₁-C₂₀)烷基、羟基取代的(C₁-C₂₀)烷基、胺取代的(C₁-C₂₀)烷基、未取代的2-20元杂烷基、未取代的(C₅-C₇)环烷基、未取代的5-7元杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基。在一个相关的实施方案中，R¹、R²和R³独立地选自氢、未取代的(C₁-C₂₀)烷基、未取代的烷基醚、羟基取代的(C₁-C₂₀)烷基、胺取代的(C₁-C₂₀)烷基、未取代的(C₅-C₇)环烷基和未取代的苯基。

10 R¹、R²和R³也可选自氢、未取代的(C₁-C₂₀)烷基、未取代的烷基醚、羟基取代的(C₁-C₂₀)烷基、胺取代的(C₁-C₂₀)烷基、未取代的(C₅-C₇)环烷基和未取代的苯基。或者，R¹、R²和R³选自氢、未取代的(C₁-C₂₀)烷基、未取代的烷基醚、羟基取代的(C₁-C₂₀)烷基和胺取代的(C₁-C₂₀)烷基。

15 在其它例举的实施方案中，R¹、R²和R³独立地选自-(CH₂)_qOCH₃、-(CH₂)_qOH、-(CH₂)_qO(CH₂)_tCH₃、-(CH₂)_qNHCH₃、-(CH₂)_qNH₂、-(CH₂)_qN(CH₃)₂和-(CH₂)_qNH₂(CH₂)_tCH₃，其中，q和t是独立地选自0-10的整数。R¹、R²和R³可独立地选自-CH₂CH₂OCH₃和-CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃。或者，R¹、R²和R³也可独立地选自-CH₂CH₂OH和-CH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₃。R¹、R²和R³也可独立地选自-CH₂CH₂NH₂和-CH₂CH₂N(CH₃)₂。最后，R¹、R²和R³可独立地选自甲基、十八烷基、二癸基和十四烷基。

20 在一个例举的实施方案中，季铵有机硅烷试剂选自(CH₃O)₃Si(CH₂)₃N⁺(CH₃)₂(C₁₈H₃₇)(Cl⁻)、(CH₃CH₂O)₃Si(CH₂)₃N⁺(CH₃)₂(C₁₈H₃₇)(Cl⁻)、(CH₃O)₃Si(CH₂)₃N⁺(CH₃)₂(C₁₈H₃₇)(Br⁻)、(CH₃O)₃Si(CH₂)₃N⁺(C₁₀H₂₁)₂(CH₃)(Cl⁻)、(CH₃O)₃Si(CH₂)₃N⁺(CH₃)₂(C₁₄H₂₉)(Cl⁻)、(CH₃O)₃Si(CH₂)₃N⁺(CH₃)₂(C₁₄H₂₉)(Br⁻)和(CH₃O)₃Si(CH₂)₃N⁺(CH₃)₂(C₁₆H₃₃)(Cl⁻)。在一个相关的实施方案中，季铵有机硅烷试剂选自3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二甲基十八烷基氯化铵、3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二癸基甲基氯化铵和3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二甲基十四烷基氯化铵。

在另一个例举的实施方案中，季铵有机硅烷含有卤化铵和连接在硅上的可水解的烷氧基。

30 季铵有机硅烷涂层

可使用各种方法由季铵有机硅烷试剂来形成季铵有机硅烷涂层。季铵有机

硅烷试剂可通过使用本领域已知的任何方法(包括例如,将季铵有机硅烷试剂共价或非共价地键合到固相载体上以形成季铵有机硅烷涂层的方法)施涂于固相载体上。

5 可将固相载体与含有季铵有机硅烷试剂的溶液制剂接触(例如喷、浸或其它施涂方法)。在一些实施方案中,使用季铵有机硅烷试剂涂敷的表面在室温下空气干燥足够的时间以完成季铵有机硅烷涂层的冷凝固化。或者,对涂敷的表面加热足够的时间来实现固化,其持续时间和温度对本领域技术人员来说是已知的。

10 在一个例举的实施方案中,将季铵有机硅烷试剂共价地连结到固相载体上。通常,将季铵有机硅烷试剂共价地连结到容易接近的载体活性基团上,所述活性基团形成固相载体的一部分。各种活性基团用在共价地连结季铵有机硅烷试剂中。季铵有机硅烷试剂可以通过季铵有机硅烷试剂的硅烷部分共价地连结到载体活性基团上。本文中所述的硅烷部分指的是通式(I)化合物的 $A_{4-n}-Si$ 部分。

15 通过使载体活性基团共价连结到硅烷部分的硅原子上,可将硅烷部分共价地连结到载体活性基团上。例如,当载体活性基团是羟基时,可使氧原子连结到硅原子上以形成硅-氧键,从而共价地将季铵有机硅烷试剂连到载体分子上。在一个相关的实施方案中,所述硅烷部分包括至少一个在受到羟基载体活性基团攻击时离开的 $-OR^4$ 。这一反应在本文被称作缩合反应。因此,季铵有机
20 硅烷试剂可以通过缩合反应共价地连结到载体分子上。

所述硅烷部分也可包括含有活性基团的A基团(本文称作硅烷活性基团)。所述硅烷活性基团能够和载体活性基团反应形成共价键。

用于将季铵有机硅烷试剂共价地连结到固相载体上的硅烷活性基团、载体活性基团和反应的种类通常是生物共轭(bioconjugate)化学领域中熟知的那些。
25 它们包括但不限于,亲核取代(例如胺和醇与酰卤、活性酯的反应)、亲电取代(例如烯胺反应)和碳-碳、碳-杂原子多重键的加成反应(例如Michael反应、Diels-Alder加成)。这些及其它有用的反应描述在例如March的高等有机化学(ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY), (第三版, John Wiley & Sons, New York, 1985); Hermanson的生物共轭技术(BIOCONJUGATE TECHNIQUES),
30 (Academic Press, San Diego, 1996); 和Feeney等人的蛋白质的改性(MODIFICATION OF PROTEINS)(Advances in Chemistry Series, 198卷,

American Chemical Society, Washington, D. C., 1982); 。

有用的硅烷和载体活性官能团包括, 例如:

- (a)羧基及其各种衍生物, 包括但不限于, N-羟基琥珀酰亚胺酯类、N-羟基苯并三唑酯类、酸性卤化物、酰基咪唑、硫代醚、对硝基苯基酯类、烷基、链烯基、炔基和芳香酯类;
- 5 (b)能转化为酯、醚、醛等的羟基;
- (c)卤代烷基, 其中, 卤化物可在后来被亲核基团, 例如胺、羧酸根阴离子、硫醇阴离子、负碳离子或醇盐离子取代, 从而导致在卤原子位置上共价地连结了新的基团。
- 10 (d)能参与Diels-Alder反应的亲二烯基团, 例如马来酰亚胺(maleimido)基团;
- (e)醛或酮基团, 可通过形成羰基衍生物(例如亚胺、腓、缩氨基脲或脎)或通过类似于格氏加成或烷基锂加成的机理进行后续的衍生;
- (f)用于后续与胺反应形成例如磺酰胺的磺酰卤基团;
- 15 (g)硫醇基团, 它可转化为二硫化物或与酰卤反应;
- (h)胺基或巯基, 可例如被酰化、烷基化或氧化;
- (i)烯基, 它可进行例如环加成、酰化、Michael加成等;
- (j)环氧化物, 它可与例如胺或羟基化合物反应;
- (k)用于核酸合成的氨基磷酸酯和其它标准官能团。
- 20 可对活性官能团进行选择以使其不参与或影响形成季铵有机硅烷涂层所需的反应。或者, 硅烷或载体活性官能团可以在保护基团的存在下不参与反应。本领域技术人员将会理解如何保护特定的官能团免受影响选定的反应条件的
- 影响。有用的保护基团例如可参见Greene等人的有机合成中的保护基团
- (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS), (John Wiley & Sons, New
- 25 York, 1991)。

可以使用连结剂将季铵有机硅烷试剂连结到固相载体上。连结剂可包括在连结到季铵有机硅烷试剂和/或固相载体上的点上的活性基团。本发明中可以使用任何适当的连结剂, 包括取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的杂亚烷基、取代或未取代的环亚烷基、取代或未取代的杂环亚烷基、取代或未取代的亚芳基和取代或未取代的杂亚芳基。在一个例举的实施方案中, 连结基团选自取代或未取代的亚烷基和取代或未取代的杂亚烷基。在一个相关的实施方案中, 连

30

结剂选自未取代的亚烷基以及被至少一个氧基取代的亚烷基、未取代的杂亚烷基、被至少一个氧基取代的杂亚烷基。在另一个相关的实施方案中，连结剂选自未取代的(C₁-C₂₅)亚烷基、被至少一个氧基取代的(C₁-C₂₅)亚烷基、未取代的2-26元杂亚烷基以及被至少一个氧基取代的2-26元杂亚烷基。

- 5 其它有用的连结剂包括具有聚醚骨架的那些(例如聚乙二醇)及其衍生物。很多种类的有用的连结剂可从市场上购得(例如聚乙二醇系的连结剂,例如购自Nektar公司(Huntsville, Alabama))的那些。

季铵有机硅烷试剂还可通过任何相互作用(例如范德华力相互作用、疏水相互作用、偶极-偶极相互作用、静电相互作用和/或氢键相互作用)非共价地连
10 结到固相载体上。

在一个例举的实施方案中，季铵有机硅烷试剂形成部分或全部覆盖固相载体的聚合网络。当所述季铵有机硅烷试剂形成聚合网络时，季铵有机硅烷试剂可另外与固相载体共价或非共价地键合。

季铵有机硅烷试剂通常通过共价地连结到硅烷部分上而形成聚合网络。当
15 硅烷部分包括至少一个-OR⁴基团时，季铵有机硅烷试剂可形成具有一系列硅-氧-硅键的硅树脂聚合物。所述硅树脂可以是线性聚合物或交联聚合物。例如，当硅烷部分包括至少两个-OR⁴基团时，季铵有机硅烷试剂可形成交联的硅树脂聚合物，其中各个硅原子形成至少两个硅-氧-硅键的一部分。因此，聚合反应可以通过使用能够与其它硅烷活性基团形成分子间共价键的硅烷活性基团
20 来完成。

在一个例举的实施方案中，在施涂到固相载体上以前，使季铵有机硅烷试剂与水性液体接触。如上所述，有用的季铵有机硅烷试剂包括含有结合到硅原子上的可水解的烷氧基的那些。当与水分子接触时，烷氧基(例如甲氧基)可水解形成羟基取代的硅原子(本文中称作“硅醇”)，同时释放出醇作为水解(本
25 文中也称作缩合)的副产物。加入上述组合物的季铵有机硅烷时形成的化合物是相应的单-、二-或三硅醇物质。水解制备的活性硅醇物质可与其它硅醇物质形成共价硅-氧-硅键，形成上述聚合涂层。得到的聚合涂层可以是非共价和/或共价地连结到固相载体上的分子网络。

本领域技术人员要理解，季铵有机硅烷涂层可形成三维的、交联的、与水
30 不互溶的聚合涂层，该聚合涂层可含有一些未缩合的硅醇或烷氧基部分。在施涂含有季铵有机硅烷试剂的水溶液后，单体的、二聚的或低聚的物质可存在于

固相载体上，并且它们可通过共价或非共价的机制键合到固相载体上。

在固相载体上形成的季铵有机硅烷涂层保持了它们的抗菌活性。它们存在于固相载体上，并且大部分不溶于水性液体中。例如，在一些实施方案中，通过NSF International公司(Ann Arbor, MI)进行标准42测试后，在水中检测到小于5 10ppb的季铵有机硅烷试剂。

在一个例举的实施方案中，季铵有机硅烷涂层具有以下通式：



在通式(II)中，A、R¹、R²和R³如通式(I)中所定义。W是上述的固相载体。固相载体W可包括连结剂部分和/或活性基团的残留部分。符号l表示选自1、2 10或3的整数。符号m和j代表独立地选自0、1、2和3的整数，其中m和j不同时为0。M、j和l之和不大于4。在一个相关的实施方案中，l是1、2或3；m是1、2或3；j是1、2或3。在另一个相关的实施方案中，l是1；m是1、2或3；j是1、2或3。

微生物

本文中所述的术语“微生物”指的是通过显微镜才可以看见的单独有机体。15 术语微生物包括，例如细菌、真菌、放射菌、藻类、原生动物、酵母、病菌、地面珠状物、线虫、病毒、蛋白病毒和海藻。因此，在一个例举的实施方案中，微生物选自细菌、病毒(本文也称作噬菌体)、真菌、藻类、霉菌、酵母、孢子和原生寄生虫。术语“细菌”包括革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌。

革兰氏阳性菌包括，例如芽孢杆菌属(*Bacillus sp.*) (植物细胞)，白喉棒杆菌20 (*Corynebacterium diphtheriae*)、(*Micrococcus lutea*)、微球菌属种(*Micrococcus sp.*)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、耻垢分枝杆菌 (*Mycobacterium smegmatis*)、疮疱丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、粪链球菌 (*Streptococcus faecalis*)、变异链球菌(*Streptococcus mutans*)、肺炎链球菌25 (*Streptococcus pneumonia*)和酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)。

革兰氏阴性菌包括，例如乙酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)、差异柠檬酸杆菌(*Citrobacter diversus*) 弗氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、成团肠杆菌(*Enterobacter agglomerata*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、产酸克雷伯氏菌

(*Klebsiella oxytoca*)、肺炎克雷伯氏菌属(*Klebsiella pneumoniae*)、土生克雷伯氏菌(*Klebsiella terrigena*)、侵肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、摩氏摩根氏菌(*Morganella morganii*)、奇异杆菌(*Proteus mirabilis*)、普通变形菌(*Proteus vulgaris*)、绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、猪霍乱沙门氏菌(*Salmonella choleraesuis*)、伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)、鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)、液化沙雷氏菌(*Serratia liquifaciens*)和野油菜黄单胞菌(*Xanthomonas campestris*)。

病毒包括例如II& IV型腺病毒(Adenovirus Type II & IV)、I & IV 型牛腺病毒(Bovine Adenovirus Type I & IV)、猫肺炎 (Feline pneumonitis)、I型单纯疱疹(Herpes Simplex Type I)、II型单纯疱疹(Herpes Simplex Type II)、HIV-1 (AIDS)、流行性感胃A2 (Aichi)、流行性感胃A2 (Asian)、流行性感胃B、腮腺炎、标准流行性感胃(Parinfluenza)(Sendai), I型呼吸道肠道病毒 (Reovirus Type I)、猿病毒40(Simian Virus 40)、牛痘、MS2和PRD1。

真菌、藻类、霉菌、酵母、孢子包括例如交替链格孢(*Alterania alternate*)、黄曲霉(*Aspergillus flavus*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)、聚多曲霉(*Aspergillus sydowi*)、土曲霉(*Aspergillus terreus*)、杂色曲霉(*Aspergillus versicolor*)、*Aspergillus verrucaria*、出芽断柄霉(*Aureobasidium pullans*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、假热带念珠菌(*Candida pseudotropicalis*)、球毛壳菌(*Chaetomium globsum*)、枝状枝孢霉(*Cladosporium cladosporioides*)、寻常小球藻(*Chlorella vulgaris*)、*Dreschlera australiensis*、趾间表皮癣菌属(*Epidermophyton sp.*)、*Gliomastix cerealis*、*Gloeophyllum trabeum*、小孢子菌属(*Microsporum sp.*)、奥杜盎氏小孢子菌(*Microsporum audouinii*)、格瑞赛念珠菌(*Monilia grisea*)、颤藻属(*Oscillatoria*)、产黄青霉菌(*Penicillium chrysogenum*)、普通青霉菌(*Penicillium commune*)、绳状青霉菌(*Penicillium funiculosum*)、*Penicillium pinophilum*、可变青霉菌(*Penicillium variable*)、*Phoma fimeti*、*Pithomyces chartarum*、卧孔属胎盘(*Poria placenta*)、栅藻属(*Scenedesmus*)、酿酒酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*)、大麻哈鱼土生线单孢菌(*Scolecobasidium humicola*)、*Trichoderma viride*、趾间发癣菌(*Trichophyton interdigitale*)、*Trichophyton maidson*、须发癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*)和发癣菌属(*Trichophyton sp.*)。

原生寄生虫包括例如*Cryptosporidium parvum* (卵囊)和贾第鞭毛虫。

关于革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、病毒、真菌、藻类、霉菌、酵母、孢子和原生寄生虫的抗菌活性的更多详细的信息见Hsiao, Y.的中国专利申请

PCT/CN98/00207 (1998); Malek, J.等人的美国专利4,259,103 (1981); Klein, S. 5 的美国专利4,394,378(1983); Eudy, W.的美国专利4,406892 (1983); Gettings, R. 等人的美国专利4,908,355 (1990)和美国专利5,013,459 (1991); Blank, L.等人的 美国专利5,145,596 (1992); Avery, R.的美国专利5,411,585 (1995); Blank, L.等人 10 的美国专利4,865, 844 (1989); Battice, D.等人的美国专利4,631, 297 (1986); Higgs, B. 等人的美国专利5,359,104 (1994); Avery, R等人的美国专利5,411,585 (1995); White, W.等人, *Book of Papers, 12th Annual Nonwovens Tech. Symposium,* 13-46页(1984); McGee, J.等人, *Am. Dyestuff Rep.* 6: 56-59 (1983); Dow Corning 15 Technical Brochure; 22-994-83 (1983); Gettings, R. 等人, *Book of Papers, American Association of Textile Chemists and Colorists National Technical Conference,* 259-261页(1978); Dow Corning Technical Brochure, 24-095-85 (1985); Tsao, I.等人, *Biotechnol. Bioeng.* 34: 639-46 (1989); Tsao, I等人, *ACS Symp. Ser.* 419: 250-67 (1990); Klein, M.等人, *Principles of Viral Inactivation,* 第三版, S. Block, Ed., (Lea & Febiger, Philadelphia, PA) 422-434页 (1983); Peterson, W. 等人的美国专利6,613, 755; 各自被全文引用到本文中作为参考, 用于各种目的。

本文中所用的术语和表达用于描述, 而非限制, 本文并没有意图使用这些 术语和表达来排除所示和所描述的特征的等价形式, 或其部分, 应理解各种改 20 动都在本发明要求的范围内。此外, 在不偏离本发明的范围的情况下, 本发明 任何实施方案的任何一个或多个特征可以与本发明任何其它实施方案的任何 一个或多个特征组合。例如, 本发明的试剂的特征一样可应用于本文中所描述 的本发明的涂层。本文中所引用的所有的出版物、专利和专利申请在这里都全 文引用, 作为参考和各种用途。

实施例

25 所提供的下面的实施例是仅为了阐述而非限制。本领域技术人员很容易理 解可以改变或变动多种非关键性的参数, 仍产生类似的结果。

ODTA: 十八烷基二甲基(3-三甲氧基甲硅烷基)丙基氯化铵。以在甲醇中的 42%的活性材料的形式提供, 得自Wright Chemical公司(Wilmington, NC)。这一 材料也称为3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基-二甲基十八烷基氯化铵。也以42%的活 30 性材料的形式购自Aegis Environmental Management公司(Midland, MI) (商品名 Dow Corning® 5700)。

REQUAT: 3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二癸基甲基氯化铵。以在甲醇中的

42%的活性材料的形式Requat 1977, 得自Sanitized公司(New Preston, CT)。

TDTA: 3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基十四烷基二甲基氯化铵, 以50%的甲醇溶液的形式, 得自Gelest公司(Tullytown, PA), 目录号: SIT7090.0。

实施例1

- 5 在搅拌下将4份ODTA加入到100份去离子水中来制备适合施涂的溶液。将得到的清澈溶液通过喷雾涂敷法施涂到开放的聚氯乙烯(PVC)扁平型蒸发皿中, 确保所有的表面充分润湿。将蒸发皿风干24小时, 以使季铵有机硅烷试剂固化在容器表面上以形成季铵有机硅烷涂层。将之前使用BIOSPERSE®测试药盒测定的细菌水平为 10^7 总细菌/毫升的水以每平方英寸表面积4.6克水的比率加入
- 10 到蒸发皿中。30分钟后, 使用BIOSPERSE®测试药盒取水样。培养后, 测得 10^5 细菌/毫升。在1小时和4小时后, 再次对测试水取样, 得到的细菌数分别为 10^4 和 $<10^3$ 。

实施例2

- 根据实施例1制备4盎司的溶液, 将其加入到1品脱的镀锡金属测试容器中,
- 15 该容器具有3/4英寸的螺旋盖(screw top)。搅动溶液1分钟使其完全润湿容器的内表面, 然后将溶液到处。测试容器风干1小时。通过空气吹扫5分钟来除去剩余的蒸气, 然后将容器加热到 105°C , 持续1小时, 以使季铵有机硅烷试剂固化到容器表面上, 形成季铵有机硅烷涂层。将含有 10^7 总细菌/毫升的高细菌数的水(300克)加入到测试容器中。将测试容器在室温下静置1小时。2小时后, 使用
- 20 BIOSPERSE®测试药盒测得的测试水的细菌水平为 10^3 细菌/毫升。

实施例3

- 用含有1.5%的TDTA的水溶液来处理2盎司的玻璃、高密度聚乙烯(HDPF)、聚丙烯(PP)或聚氯乙烯(PVC)容器。将该容器加热到 100°C 持续1小时, 以使季铵有机硅烷试剂固化到容器表面上, 形成季铵有机硅烷涂层。然后, 用1盎司的去离子水冲洗各个容器。将1盎司的含有 10^5 细菌/毫升的水加入到各个容器中,
- 25 并盖上帽子。在室温下放置24小时后, 从各个容器中取样, 并使用BIOSPERSE®测试药盒测试细菌。培养24小时后, 所有容器的细菌数都为 10^3 细菌/毫升。

实施例4

- 用在100份异丙醇中有8份REQUAT对的溶液处理8英尺长、内径为1/4英寸
- 30 的铝卷试管(coiled aluminum test tubing)。将试管装满溶液, 密封并放置15分钟。排干试管, 并用压缩空气流以100毫升/分钟的速率通入试管24小时进行风干, 以使季铵有机硅烷试剂固化在试管表面上, 形成季铵有机硅烷涂层。将含有 10^7

单位/毫升细菌的水性液体藻类通入铝卷试管。以5毫升/分钟的速率使水性液体重力循环通过试管，得到的污染 $<10^3$ 细菌/毫升。

实施例5

通过将67.5克REQUAT加入到含有3.375千克去离子水和3克3-氨基丙基三甲氧基硅烷的搅拌的溶液中，制备适合处理含硅表面(包括砂子和沸石)的抗菌溶液。在滚筒搅拌机中将1千克清澈溶液在5分钟内喷涂到50磅的#20白硅石聚集滤砂(white silica pool filter sand)上。将润湿的材料再搅拌混合1小时，并风干24小时，以使季铵有机硅烷试剂固化在砂表面上，形成季铵有机硅烷涂层。在循环水系统中使用处理过的砂子来减小细菌污染，在进行了30分钟后，用BIOSPERSE®测试药盒测试得到细菌从 10^7 细菌/毫升减少为 $<10^3$ 细菌/毫升。

实施例6

用含有7份ODTA和93份水的溶液完全润湿含有约90%的20-40筛目的斜发沸石(Ash Meadows Zeolites, LLC)的沸石。将湿的沸石风干24小时，然后在110℃的强迫通风炉中加热2小时，以使季铵有机硅烷试剂固化在沸石表面上，形成季铵有机硅烷涂层。将处理过的沸石放置于总长度为38英寸的2英寸PVC管中。如下述，使含有已知量的噬菌体、细菌、藻类和原生动物的脱氯水通过含有季铵有机硅烷涂敷的沸石的PVC管。

试验设备由一套连在一个歧管(所述歧管包括用于软管连结的零件)上的3个过滤器(过滤器1, 2和3)，以及各个过滤器的入口和出口处的样品口组成(参见图6)。在入口端的组装管中包括内嵌混合器以使微生物的单分散性最大。用热保护泵将含有微生物的测试水以330毫升/分钟的流量泵入各个过滤器中。

在加入各含有微生物的测试水之前，用脱氯的自来水冲洗过滤器25分钟。使用粒状活性炭过滤器对冲洗的水进行脱氯，在脱氯前后用Hash方法8167测定氯的残留量。

通过在聚丙烯容器(Nalgene, Rochester, NY)中将已知数量的微生物加入到20升脱氯的自来水中来制备含有微生物的测试水。在恰放入容器之前，将微生物用1X的磷酸盐缓冲盐水洗涤。将攻击测试水容器放在具有特氟纶涂层的搅拌子的搅拌盘中，并连续混合以使微生物在流入的水中均匀分散。将含有微生物的测试水用热保护泵(Little Giant Potent Pump, Oklahoma City, OK)泵入各个过滤器中。使用前通过再循环微生物贮藏溶液来灌注泵。将软管连接到各个过滤器的入口零件上。泵对各个过滤器运行12分钟。使用1000毫升量筒测量流速，并将流速调节到CSL推荐的330毫升/分钟。基于系统的水压参数，各个过滤器

需要运行12分钟以稳定。12分钟之后，将流出的样品从各个过滤器取出，并在8分钟以后，从第二过滤器收集单个流入样品，该流入样品代表完全运行的流入浓度。试验完成后，用脱氯的自来水再次冲洗过滤器30分钟。

6.1 噬菌体

5 用噬菌体MS2和PRD1进行一系列的实验。如上述收集流出和流入的样品并稀释。将MS2和PRD1样品进行连续稀释，并通过双层琼脂法(Adams, M. H., Bacteriophages, Interscience, New York (1959)), 用它们各自的细菌宿主进行测定。将板在37℃培养24小时，此时计算清晰的病毒空斑。结果示于图1。MS2和PRD1的log去除和去活分别在2.40到2.96，以及1.50到2.27log之间。MS2和
10 PRD1的总平均去除分别为2.8和2.0log。数据显示出季铵有机硅烷涂敷的沸石能减少水性液体中噬菌体的存活数。

6.2 细菌

用土生克雷伯氏菌(*Klebsiella terrigena*)和大肠杆菌(*E. Coli*)(ATCC 25922)进行单独的一系列实验。如上述收集流出和流入的样品并稀释。使用0.4微米孔径的膜过滤器，通过用膜过滤技术对样品进行测定。将膜过滤器放置在选择性培养基中，并在37℃培养24小时，此时对细菌菌落计数。结果示于图2(A)和(B)。如图2(A)和图3所示，在所有的过滤器中观察到了克雷伯氏菌属一致的去
15 除，去除范围从99.37%(2.2log)到99.60%(2.4log)，平均为99.50%(2.3log)。如图2(B)所示，大肠杆菌的去除范围从99.96%(3.50log)到99.99%(4.39log)，平均为99.98
20 %(3.88log)。这一研究表明季铵有机硅烷涂敷的沸石能有效地减少水性液体中的细菌存活数。

6.3 海藻

用Chorella vulgaris进行实验以测定介质对藻类的去除和去活效果。如上述收集流出和流入的样品并稀释。在测试总去除和去活之前，通过离心法浓缩样品。通过在显微镜下的总体积计数确定去除。通过存活测试来确定去活率。用
25 2%的胰蛋白酶(条带状，在平衡盐溶液中) (in hanks balanced salt solution)来消化藻类细胞，并用荧光素二乙酸酯(Sigma Chemicals F-7378)染色。荧光素二乙酸酯(FDA)是一种能穿透细胞膜的非极性酯。一旦进入细胞内，FDA就会被酯酶(存在于活细胞中的酶)水解产生荧光素(荧光素在活细胞壁内聚集并在紫外
30 线下发荧光)。用装有白灯和紫外灯的显微镜来确定活的和死的藻类细胞的数量。结果示于图4。过滤器1、2和3中观察到的平均去除分别为99.11%(2.05log)、98.74%(1.90log)和98.74%(1.90log)。过滤器1、2和3的三次去活测定的平均去除

分别为11% (0.05%)、12% (0.06log) and 22%(0.11log)。然而，基于单独测量，三个过滤器的总去活范围为5% (0.02log)–46%(0.27log)，平均为15% (0.07log)。很明显，季铵有机硅烷涂敷的沸石能有效地减少水性液体中的藻类的存活数。

6.4 原生寄生虫

5 *Cryptosporidium parvum* 卵囊得自Arizona大学(Tucson, Arizona)的Sterling Parasitology实验室，用于测定有传染性的卵囊的去除和去活作用。通过依靠浓缩样品的血细胞计数器计数来测定*Cryptosporidium parvum*卵囊的去除，然而，有传染性的卵囊的数量是通过传染灶测试法使用细胞培养技术用最可能数目测试 (FDM-MPN) 来测定的(Slifko等人,Applied Environmental Microbiology, 10 65:3936- 3941 (1999)。结果示于图5。

所有三个过滤器的有传染性的*C.parvum*卵囊的累计去除/去活平均为97.9% (1.68log)。各个过滤器1、2和3的去除/去活性能分别为95.4% (1.34 log)、99.3% (2.15 log)和98.9% (1.96 log)。卵囊的去除(仅包括去除) 平均为71.3% (0.54 log)，过滤器1、2和3的单独去除分别为75.9% (0.62 log)、65.5% (0.46 log)和72.4% 15 (0.56) 。该研究表明季铵有机硅烷涂敷的沸石能有效地减少水性液体中的原生寄生虫的存活数。

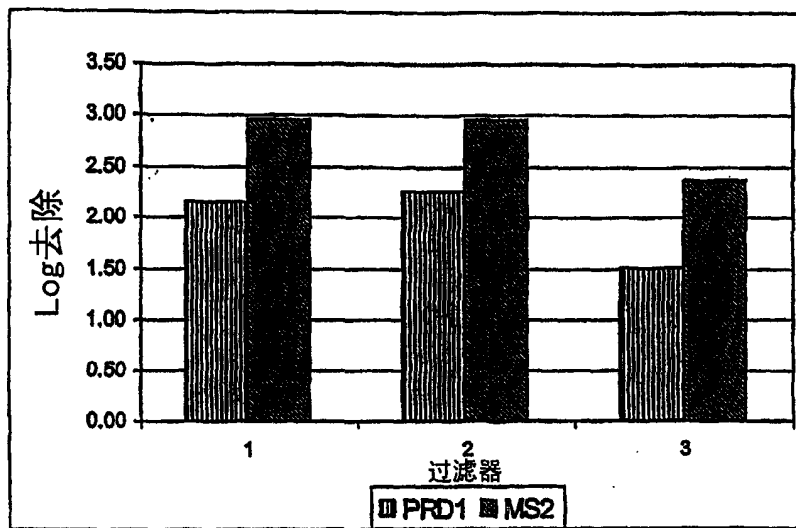
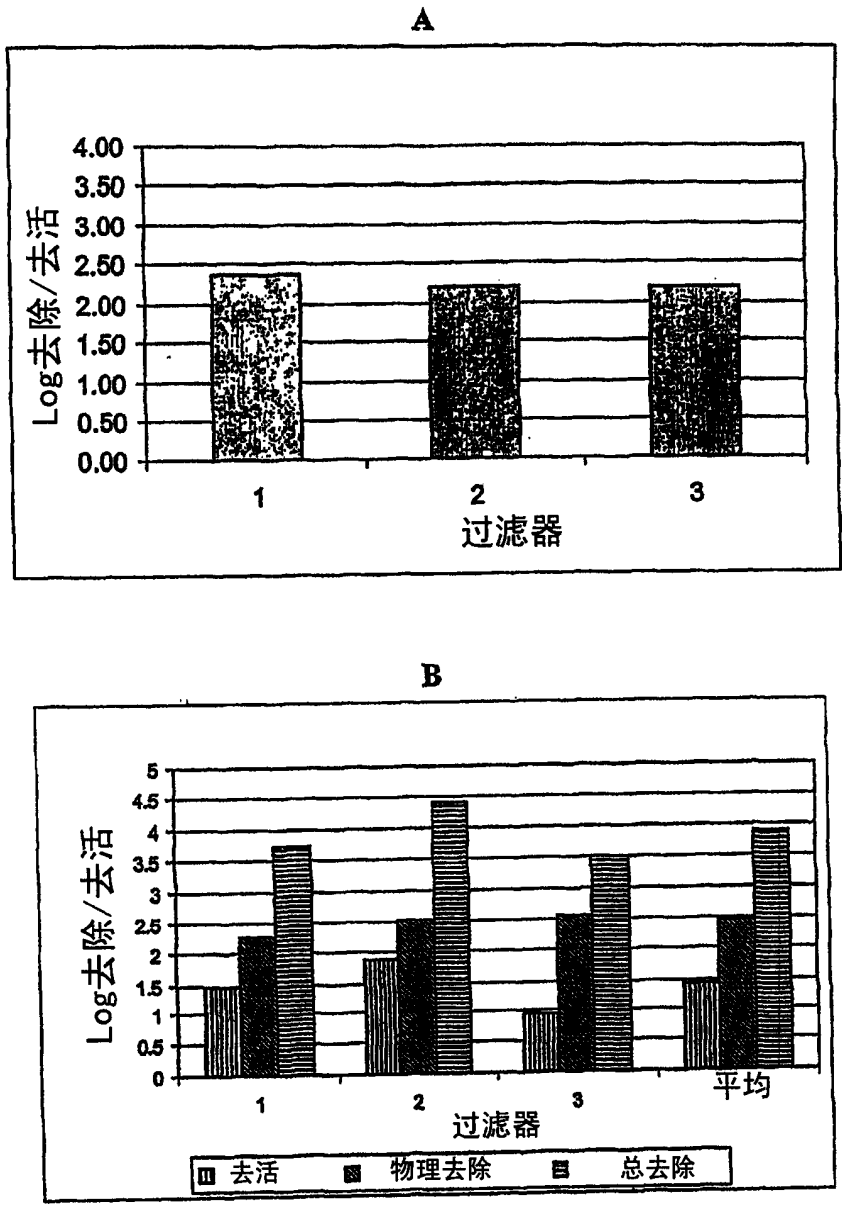


图 1



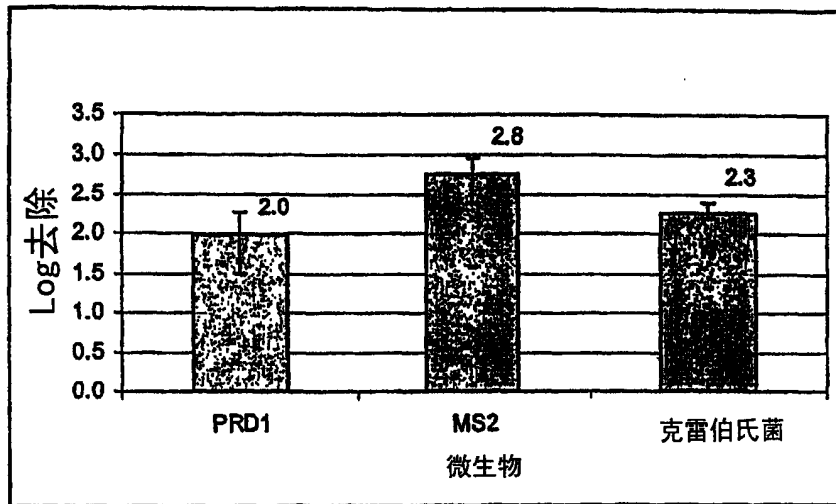


图 3

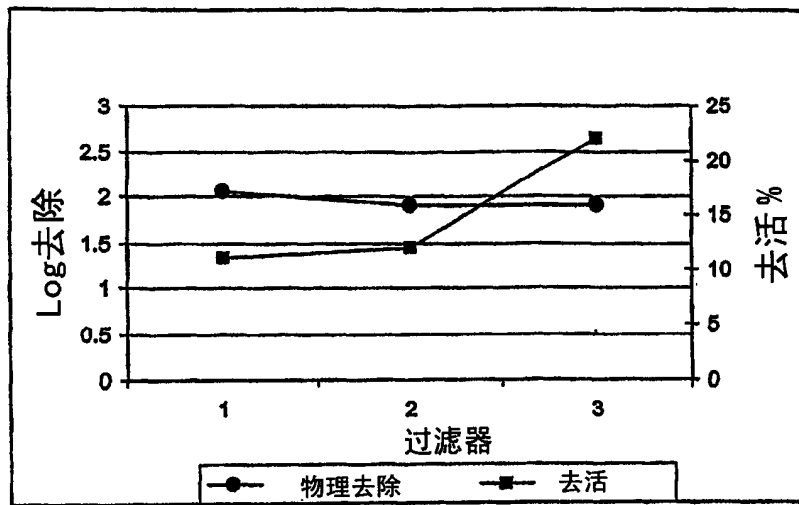


图 4

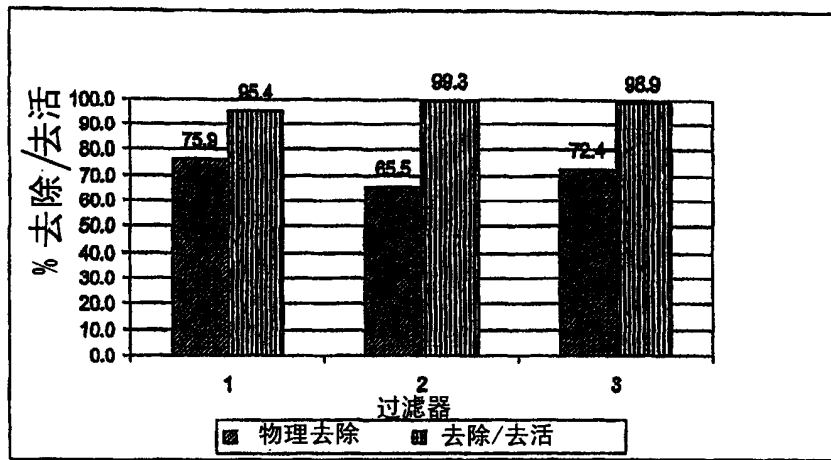


图 5

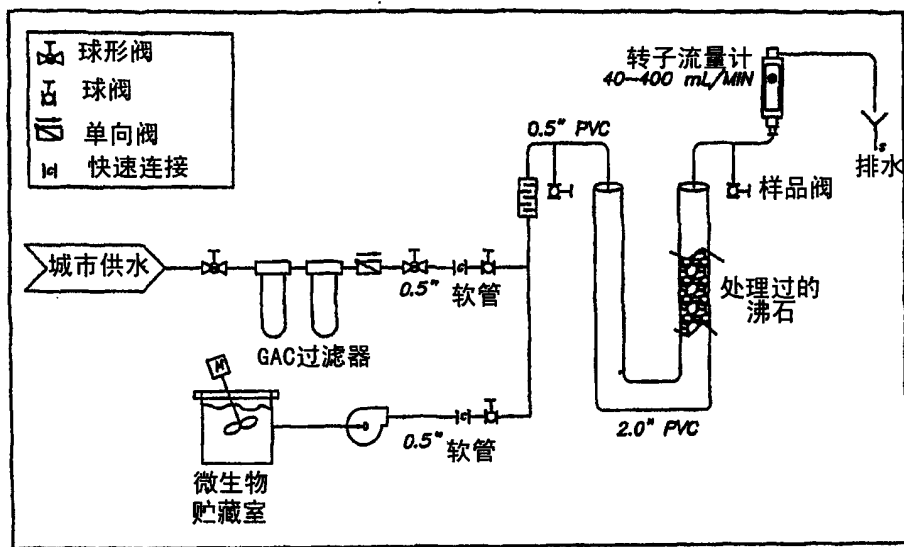


图 6