



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101258196 B

(45) 授权公告日 2011.12.21

(21) 申请号 200680031454.9

C09D 189/00 (2006.01)

(22) 申请日 2006.06.27

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/694,902 2005.06.29 US

US 6808557 B2, 2004.10.26, 说明书第4栏第10行至第13栏第33行。

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.02.28

刘尔. 基于荧光猝灭效应的光纤葡萄糖生物传感器的研究. 《全国优秀博硕士学位论文文库》. 2004, 第22页。

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/024863 2006.06.27

审查员 任卫华

(87) PCT申请的公布数据

W02007/005388 EN 2007.01.11

(73) 专利权人 阿拉巴马大学

地址 美国阿拉巴马州

(72) 发明人 R·D·罗杰斯 D·T·戴利

M·B·特纳 S·K·斯皮尔

J·D·霍尔布瑞

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

11285

代理人 唐铁军 钟守期

(51) Int. Cl.

C08L 1/00 (2006.01)

C09D 101/00 (2006.01)

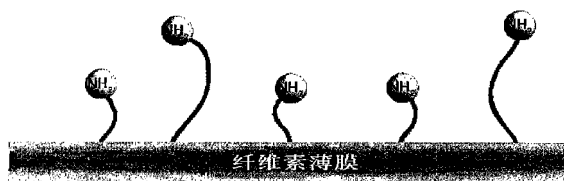
权利要求书 5 页 说明书 41 页 附图 4 页

(54) 发明名称

作为固态支持基体的离子液体再生纤维素复合材料

(57) 摘要

公开了包含再生纤维素、第一活性物质、第二活性物质和一种连接体的复合材料。还公开了包括使用离子液体的制备该复合材料的方法。也公开了由所公开复合材料制备的制品。



1. 一种纤维素 / 活性物质复合材料,包括一种再生纤维素基体、一种均匀地分布在再生纤维素基体中的第一活性物质、一种连接体以及一种第二活性物质,其中所述连接体与第一活性物质和第二活性物质连接,其中所述再生纤维素基体从一种离子液体中并在所述第一活性物质的存在下再生,并且,其中所述第一活性物质为聚醚胺或聚合胺,所述聚合胺选自聚乙烯胺、聚赖氨酸和聚亚烷基胺,并且,其中制造该再生纤维素的原料纤维素与该再生纤维素的分子量之差小于该原料纤维素的 10%。

2. 权利要求 1 的复合材料,其中所述再生纤维素与原料纤维素相比取代基的增加量小于 5 数量%,并且其中所述再生纤维素含有少于 5 重量%的被包埋的离子液体降解产物。

3. 权利要求 1 的复合材料,其中再生纤维素与第一活性物质的重量比为 1000 : 1 至 1 : 2。

4. 权利要求 1 的复合材料,其中所述连接体在连接至第一活性物质和第二活性物质之前包含至少两个亲电官能团。

5. 权利要求 1 的复合材料,其中所述连接体在连接至第一活性物质和第二活性物质之前包含一个二酯。

6. 权利要求 1 的复合材料,其中所述连接体在连接至第一活性物质和第二活性物质之前包含一个二醛。

7. 权利要求 1 的复合材料,其中所述连接体在连接至第一活性物质和第二活性物质之前包含戊二醛。

8. 权利要求 1 的复合材料,其中所述连接体在连接至第一活性物质和第二活性物质之前包含至少一个亲核官能团和至少一个亲电官能团。

9. 权利要求 1 的复合材料,其中再生纤维素与第二活性物质的重量比为 1000 : 1 至 1 : 2。

10. 权利要求 1 的复合材料,其中所述第二活性物质包含一个亲核官能团。

11. 权利要求 1 的复合材料,其中所述第二活性物质包含一个亲电官能团。

12. 权利要求 1 的复合材料,其中所述第二活性物质包括微生物 细胞、除草剂、杀虫剂、杀菌剂、对动物或昆虫的驱避剂、植物生长调节剂、肥料、调味或香味组合物、催化剂、光敏剂、指示剂、染料、UV 吸附剂或这些物质的混合物。

13. 权利要求 1 的复合材料,其中所述第二活性物质包括抗菌剂。

14. 权利要求 1 的复合材料,其中所述第二活性物质包括抗病毒剂。

15. 权利要求 1 的复合材料,其中所述第二活性物质包括生物分子。

16. 权利要求 1 的复合材料,其中所述第二活性物质包括肽、蛋白质、酶或抗体。

17. 权利要求 1 的复合材料,其中所述第二活性物质包括核酸、适体或核酶。

18. 一种制备纤维素 / 活性物质复合材料的方法,包括:

a. 提供一种包含再生纤维素基体和第一活性物质的组合物,其中所述第一活性物质均匀地分布在所述再生纤维素基体中;

b. 使所述第一活性物质与一种连接体接触以将所述连接体与所述第一活性物质连接;以及

c. 使一种第二活性物质与所述连接体接触以将所述连接体与所述第二活性物质连接,从而提供纤维素 / 活性物质复合材料,

其中所述再生纤维素基体从一种离子液体中并在所述第一活性物质的存在下再生,并且,其中所述第一活性物质为聚醚胺或聚合胺,所述聚合胺选自聚乙烯胺、聚赖氨酸和聚亚烷基胺,并且,其中制造该再生纤维素的原料纤维素与该再生纤维素的分子量之差小于该原料纤维素的 10%。

19. 权利要求 18 的方法,其中在将第二活性物质与连接体接触之前使连接体与第一活性物质接触。

20. 权利要求 18 的方法,其中在提供再生纤维素组合物之前使连接体与第一活性物质接触。

21. 权利要求 18 的方法,其中在使第一活性物质与连接体接触之前使连接体与第二活性物质接触。

22. 权利要求 18 的方法,其中在提供再生纤维素组合物之前使连接体与第一活性物质接触并然后与第二活性物质接触。

23. 权利要求 18 的方法,其中提供包含再生纤维素基体和第一活性物质的组合物的过程包括:

d. 提供一种包含原料纤维素、第一活性物质和一种亲水性离子液体的组合物,其中所述原料纤维素溶解在离子液体中并且其中所述离子液体含有少于 5 重量%的水和含氮碱,并且不含有机溶剂;以及

e. 将步骤 (a) 中的组合物与一种对纤维素而言的液体再生流体混合,其中所述再生流体可与所述离子液体混溶,并且其中所述第一活性物质在所述再生流体中的溶解量少于 5 重量%,

从而提供一种包括再生纤维素基体和一种离子液体相的组合物。

24. 权利要求 18 的方法,其中所述再生纤维素与原料纤维素相比取代基的增加量小于 5 数量%,并且其中所述再生纤维素含有少于 5 重量%的被包埋的离子液体降解产物。

25. 权利要求 23 的方法,其中所述混合步骤通过将步骤 (a) 的组合物经由一个模具挤出至所述再生流体中而实施。

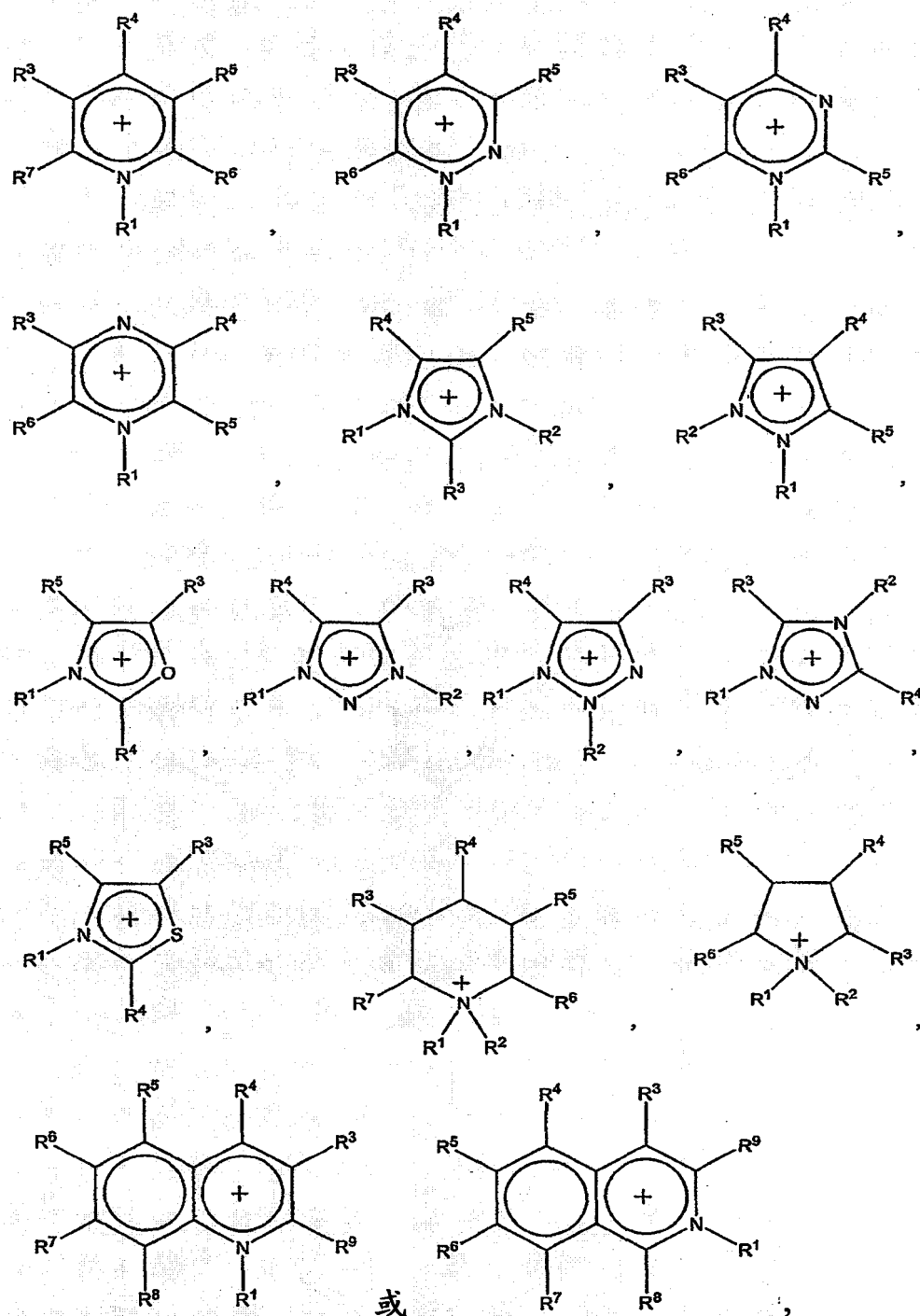
26. 权利要求 23 的方法,还包括收集再生纤维素基体。

27. 权利要求 18 的方法,其中所述原料纤维素包括纤维状纤维素、木浆、棉绒、棉花或纸。

28. 权利要求 18 的方法,其中所述离子液体在低于 150℃ 的温度下熔融。

29. 权利要求 18 的方法,其中所述离子液体在 -44℃ 至 120℃ 的温度下熔融。

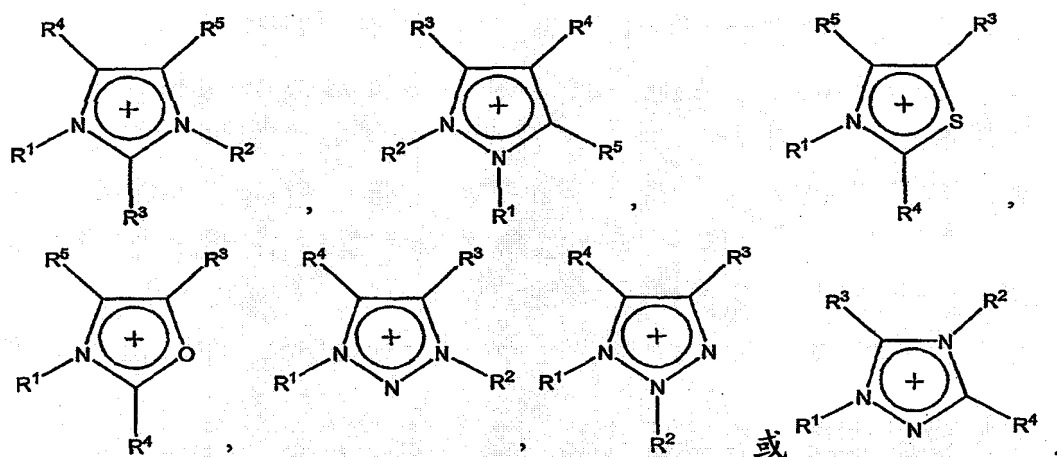
30. 权利要求 18 的方法,其中所述离子液体包含一种或多种阳离子和一种或多种阴离子,并且其中所述一种或多种阳离子包括一种或多种具有下式结构的化合物



其中 R¹ 和 R² 独立地为 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基烷基, 并且

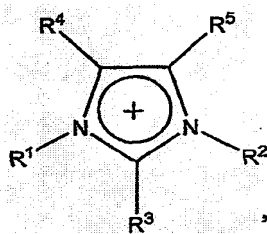
R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基烷基或 C₁-C₆ 烷氧基; 并且所述一种或多种阴离子包括卤素、高氯酸根、拟卤素或 C₁-C₆ 羧酸根中的一种或多种。

31. 权利要求 18 的方法, 其中离子液体包含一种或多种阳离子和一种或多种阴离子, 并且其中所述一种或多种阳离子包括一种或多 种具有下式结构的化合物:



其中 R^1 和 R^2 独立地为 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基烷基, 并且 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基烷基或 C_1-C_6 烷氧基; 并且所述一种或多种阴离子包括卤素或拟卤素中的一种或多种。

32. 权利要求 31 的方法, 其中所述一种或多种阳离子包括一种具有下式结构的咪唑鎓离子:



其中 R^1 和 R^2 为 C_1-C_6 烷基。

33. 权利要求 32 的方法, 其中 R^1 或 R^2 为甲基。

34. 权利要求 32 的方法, 其中 R^1 为 C_1-C_4 烷基并且 R^2 为甲基。

35. 权利要求 34 的方法, 其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H。

36. 权利要求 18 的方法, 其中所述离子液体包含一种或多种阳离子和一种或多种阴离子, 并且所述一种或多种阴离子包括卤素、高氯酸根、拟卤素或 C_1-C_6 羧酸根中的一种或多种。

37. 权利要求 36 的方法, 其中所述一种或多种阴离子为氯。

38. 权利要求 23 的方法, 其中所述再生流体可与水互溶。

39. 权利要求 23 的方法, 其中所述再生流体为水、一种醇或一种酮。

40. 权利要求 23 的方法, 其中所述再生流体为水。

41. 权利要求 23 的方法, 其中所述原料纤维素初始以占步骤 (d) 的组合物的 10 至 25 重量%的量存在于步骤 (d) 的组合物中。

42. 权利要求 18 的方法, 其中所述连接体包含至少两个亲电官能团。

43. 权利要求 18 的方法, 其中所述连接体包含一个二酯。

44. 权利要求 18 的方法, 其中所述连接体包含一个二醛。

45. 权利要求 18 的方法, 其中所述连接体包含戊二醛。

46. 权利要求 18 的方法, 其中所述连接体包含至少一个亲核官能团和至少一个亲电官

能团。

47. 权利要求 18 的方法,其中所述第二活性物质包含一个亲核官能团。

48. 权利要求 18 的方法,其中所述第二活性物质包含一个亲电官能团。

49. 权利要求 18 的方法,其中所述第二活性物质包括微生物细胞、除草剂、杀虫剂、杀菌剂、对动物或昆虫的驱避剂、植物生长调节剂、肥料、调味或香味组合物、催化剂、光敏剂、指示剂、染料、UV 吸附剂或这些物质的混合物。

50. 权利要求 18 的方法,其中所述第二活性物质包括抗菌剂。

51. 权利要求 18 的方法,其中所述第二活性物质包括抗病毒剂。

52. 权利要求 18 的方法,其中所述第二活性物质包括生物分子。

53. 权利要求 18 的方法,其中所述第二活性物质包括肽、蛋白质、酶或抗体。

54. 权利要求 18 的方法,其中所述第二活性物质包括核酸、适体或核酶。

55. 权利要求 23 的方法,其中所述第一活性物质在溶解或分散于所述亲水性离子液体中之前用疏水性离子液体包覆,并且其中所述疏水性离子液体不与所述再生流体混溶。

56. 一种包含权利要求 1 的组合物的制品。

57. 权利要求 56 的制品,其中所述制品包括纸。

58. 权利要求 56 的制品,其中所述制品包括织物。

59. 权利要求 56 的制品,其中所述制品包括防护性服装。

60. 权利要求 56 的制品,其中所述服装包括手术服、手套、面具或绷带。

作为固态支持基体的离子液体再生纤维素复合材料

[0001] 本申请要求享受 2005 年 6 月 29 日提交的美国临时申请 No. 60/694, 902 的优先权, 该临时申请全文以引用的方式纳入本申请。

技术领域

[0002] 本申请公开的主题总体上涉及纤维素复合材料和使用离子液体制备这种复合材料的方法。还公开了使用本申请所述的纤维素复合材料的方法。

背景技术

[0003] 包埋材料 (entrapped material) 是指在环境中其自由移动 (例如离解、溶解或扩散) 的能力受到一定限制的物质。包埋材料的一些实例为被包封在微胶囊中的生物活性剂、被包覆在基体上的反应活性剂、共价连接在小珠上的酶, 或者缠结于凝胶或纤维基体中的大分子。包埋材料具有多种用途, 例如用作控释体系、结构修饰剂以及传感剂或反应物, 因此包埋材料和其制备方法是一个重要的研究领域。

[0004] 一般而言, 包埋材料制成膜、涂料或胶囊形式。现有的制造这些材料的方法包括乳液聚合、界面聚合、溶解、乳化、胶凝、喷雾干燥、真空涂覆以及多孔颗粒上的吸附。这些方法中所用的常规材料包括聚合物、水胶体、糖、蜡、脂肪、金属和金属氧化物。

[0005] 考虑到包埋液体材料的控释特性, 众所周知其可用于膜、涂料、胶囊等。例如, 控释材料已被用于制备印艺材料、药物、食品和农药制剂。在农业中, 控释技术提高了除草剂、杀虫剂、杀真菌剂、杀细菌剂和肥料的效力。非农业用途包括包封的染料、墨水、药物、调味剂和芳香剂。

[0006] 控释材料最常见的形式是被包覆的液滴或微胶囊, 被包覆的固体——包括多孔的和无孔的颗粒, 以及被包覆的固体颗粒聚集体。在某些情况下, 需要一种水溶性包封薄膜, 该水溶性包封薄膜在胶囊与水接触时释放出被包封的材料。还设计有当胶囊被外力破坏时或被降解时释放出包埋材料的其他包封形式。另一些包封形式具有多孔的性质, 并且通过孔径扩散作用以缓慢的速度将包埋材料释放到周围的介质中。

[0007] 对于其它材料, 通过将其溶解在与一种表面活性剂混合的有机溶剂中, 将其制成浓缩乳剂或油性制剂。在固体形式中, 杀虫剂被制成可湿性粉剂, 在该可湿性粉剂中杀虫剂被吸附在被精细粉碎的矿物质上或者粉尘形式或颗粒形式的硅藻土上。

[0008] 酶和蛋白质已成为常见的用于包埋的材料。例如, 酶在固体载体上的包埋已作为一种用于将蛋白质稳定化和催化剂从反应体系中的分离以及回收的简单方法被深入研究 (Gemeiner, 在 Enzyme Engineering 中, Gemeiner 编, Ellis Horwood Series in Biochemistry and Biotechnology, Ellis Horwood Limited: West Sussex, 英国, 1992, 第 158-179 页; Mulder, Basic Principles of Membrane Technology, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1991)。将酶包埋在固态载体上能够提高其对 pH 和温度的稳定性并帮助酶与反应混合物分离, 也可形成应用于传感器的酶电极。

[0009] 有四种主要的用于将酶和其他蛋白质固定化的方法: 吸附、共价结合、包埋和

膜封闭。常用于这些目的的材料包括二氧化硅、聚苯胺、聚丙烯酸酯类、几丁质和纤维素 (Gemeiner, 在 *Enzyme Engineering* 中, Gemeiner 编, Ellis Horwood Series in Biochemistry and Biotechnology, Ellis Horwood Limited, West Sussex, 英国, 1992, 第 158-179 页; Krajewska, *Enz Microb Technol* 2004, 35:126-139)。酶在凝胶或纤维中的包埋一般用于涉及低分子量的底物和产物的方法中。在藻酸钙中进行包埋也用于微生物细胞、动物细胞和植物细胞的固定化。

[0010] 对于蛋白质和其他生物分子的包埋, 使用亲水的并且可湿的纤维素是有益的, 因为与疏水性材料相比其可帮助形成一种相容的环境 (Tiller 等人, *Biotechnol Appl Biochem* 1999, 30:155-162; Sakai, *J Membr Sci* 1994, 96:91-130)。此外, 纤维素坚固, 在生理条件下无化学活性, 并且无毒, 这些特点都对蛋白质的存活很重要并且有益于工业处理。一种酶固定化的方法使用多糖活化, 其中纤维素小珠在碱性环境下与溴化氰反应。然后所生成的中间体与可溶性酶共价偶联。也可通过形成一种酶和乙酸钠纤维素在二氯甲烷中的乳状液, 然后再挤出纤维, 从而将酶包埋在乙酸钠纤维素纤维中。

[0011] 在其他实例中, 可通过纤维素的溶解和再生而将材料包埋。然而, 包括铜铵法和黄原酸酯法的常规的纤维素溶解方法, 通常麻烦或昂贵并且需要使用非常规的溶剂, 这些溶剂一般具有高离子强度并且在相对严苛的环境下使用。(Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 第四版 1993, 第 5 卷, 第 476-563 页。) 所述溶剂包括二硫化碳、N-甲基吗啉-N-氧化物 (NMMNO)、N, N-二甲基乙酰胺和氯化锂的混合物 (DMAC/LiCl)、二甲基咪唑啉酮/LiCl、浓无机盐水溶液 (例如 $\text{ZnCl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Ca}(\text{SCN})_2/\text{H}_2\text{O}$)、浓无机酸 (例如 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$) 或熔融的水合盐 (例如 $\text{LiClO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaSCN/KSCN/LiSCN}/\text{H}_2\text{O}$)。这些纤维素溶解方法使纤维素聚合物骨架断裂, 得到每个分子中平均含有约 500 至约 600 个葡萄糖单元的再生产物, 而不是原始的较大数值: 每个分子中含有约 1500 个或更多个葡萄糖单元。此外, 这些方法, 例如用于形成人造丝的方法, 通过形成黄原酸酯中间体而进行, 并且易于留下一些剩余的衍生 (连接了取代基) 葡萄糖残基, 如在含有黄原酸酯基团的纤维素中一样。

[0012] 美国专利 No. 5, 792, 399 公开了用纤维素的 N-甲基吗啉-N-氧化物 (NMMNO) 溶液制备含有聚乙烯亚胺 (PEI) 的再生纤维素。该专利公开了应在溶解前使用纤维素酶进行预处理以降低纤维素的分子量。此外, 其还公开了 NMMNO 在溶解过程所用的温度下分解生成作为降解产物的 N-甲基吗啉, 所述 N-甲基吗啉可从纤维素溶液中蒸汽蒸馏掉。据说 PEI 的存在可降低 NMMNO 的分解。

[0013] 可提供溶解的纤维素的其他方法通过形成一种拟保持连接在纤维素上的取代基而实现, 例如形成纤维素酯例如乙酸酯和丁酸酯的情况下, 或者在将羧甲基、甲基、乙基、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -羟烷基 (羟乙基或羟丙基) 或类似基团加入纤维素聚合物的情况下。这类衍生物 (取代基) 的形成也通常导致纤维素聚合度的降低, 从而使形成的产物与用于其制备的纤维素相比每个分子中含有较少的葡萄糖单元。

[0014] 基于此背景, 很多形成包埋材料的过程都具有多种问题, 例如乳化中所用的有机溶剂和可湿性粉剂形成的粉尘对环境的污染, 以及去除不想要的副产物所产生的成本。并且, 在这类组合物中使用纤维素通常伴有多种缺点, 最主要的是需要进行大量的化学活化和官能化以将生物分子连接在表面上 (Klemm 等人, *Comprehensive Cellulose Chemistry*, Wiley VCH:Chichester, 1998; 第 2 卷; Chesney 等人, *Green Chem* 2000, 2:57-62;

Stöllner等人, Anal Biochem 2001, 304:157-165)。涉及纤维素溶解的方法可能会遭遇纤维素骨架断裂、对不常见溶剂和附加步骤的需求以及不希望的纤维素衍生化。此外,为使这些制剂具有长期残留有效性,可能需要远高于常规应用中所使用的包埋材料的量,该增加的量可能影响环境或导致安全问题。

[0015] 由于制备这类包埋材料可能在技术上较为困难并且对环境有害,因此非常需要能够减少或简化包埋过程的方法。还需要能够有效地代替浓缩乳剂、界面聚合粉剂或可湿性粉剂且使用安全的优良制剂。并且,对于经过长时期仍保持高度有效性的制剂,非常需要能够使用纤维素材料的方法和制剂。本申请公开了符合这些以及其他要求的组合物和方法。

发明内容

[0016] 根据所公开的材料、化合物、组合物、制品、设备和方法的目的,如本申请中所具体体现和宽泛描述的一样,所公开的主题一方面涉及化合物和组合物以及制备和使用这类化合物和组合物的方法。另一方面,所公开的主题涉及纤维素/活性物质复合材料。还公开了包括使用离子液体的用于制造所公开的复合材料的方法。在再一个方面,所公开的主题涉及由所公开的复合材料制备的制品。

[0017] 其他优点一部分在以下描述中给出,一部分通过以下描述变得显而易见,或者可在对以下所描述的方面的实践中获知。以下所述的优点可通过所附权利要求特别指出的元素和结合来实现和获得。应理解前述一般描述和以下具体描述仅是示例性和解释性的而非限制性的。

附图说明

[0018] 附图被纳入本说明书中并构成本说明书的一部分,其示例说明了以下所述的几个方面。

[0019] 图 1 是具有伸出的伯胺的纤维素-聚胺薄膜的图示。

[0020] 图 2 是对 B(上)和离子液体(IL)再生纤维素(下)的 XPS 谱图中的 N1s 峰的一对 Peakfit 分析图。每个图中的蓝色峰代表每个薄膜表面上的 NO_x(或咪唑鎓)基团,红色峰代表 NH₃ 基团,绿色峰代表 NH₂ 基团。

[0021] 图 3 是纤维素复合材料的一组 SEM 图像。图 A:纤维素-聚赖氨酸氢溴酸盐;B:纤维素-BSA;C:纤维素-JEFFAMINE® D-230;D:纤维素-JEFFAMINE® T-403;E:纤维素-JEFFAMINE® D-2000;F:纤维素-JEFFAMINE® T-5000;G:纤维素-PEI(直链);Ha:纤维素-PEI(支链),平滑部分;Hb:纤维素-PEI(支链),粗糙(textured)部分。

[0022] 图 4 是市售的 Novozym 435(左)和 B-固定化的脂肪酶小珠(右)的一对显微镜图像。两张照片中的刻度(scale)均等于 300 μm。

[0023] 图 5 是带有伸出的伯胺和包埋的酶(显示为漆酶)的纤维素-聚胺小珠的图示。

具体实施方式

[0024] 本申请中所述的材料、化合物、组合物、制品、设备和方法可通过参照以下对所公开主题的具体方面的详细描述和其中所包括的实施例以及附图而更容易地理解。

[0025] 在公开和描述本发明的材料、化合物、组合物、制品、设备和方法之前,应理解以下

所述的方面不限于具体的合成方法或具体试剂,因为其当然是可以改变的。还应理解本申请所使用的术语只是为了描述具体方面而不欲作为限制。

[0026] 并且,在本说明书中引用了多份出版物。这些出版物全文所公开的内容以引用的方式纳入本申请,以更充分地描述所公开的主题所涉及领域的现有技术。对于进行引用的句子中所论述、包含在参考文献中的内容,也逐一地明确地以引用的方式纳入本申请。

[0027] 一般定义

[0028] 在本说明书和其后的权利要求中引用了一些术语,这些术语应定义为具有以下含义:

[0029] 本说明书中和本说明书的权利要求中,词语“包括”意指包括但不限于,不意图排除例如其他添加剂、组分、整数或步骤。

[0030] 在本说明书和所附的权利要求中使用的单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数形式的被指物,除非上下文另有指明。因此,例如提及“一种组合物”包括两种或多种该组合物的混合物,提及“一种试剂”包括两种或多种该试剂的混合物,提及“该组分”包括两种或多种该组分的混合物,等等。

[0031] “任选”或“任选地”意指其后所述的事件或情形可以存在或可不存在,并且该描述包括该事件或情形存在的情况以及该事件或情形不存在的情况。例如,“L 是一种任选的连接体”意指 L 可以存在于或可不存在于该复合材料中,并且该描述包括 L 存在的复合材料(例如将第一种活性物质连接至第二种活性物质)和 L 不存在的、其中第一种活性物质和第二种活性物质直接相连的复合材料。

[0032] 本申请中,范围可表示为从“约”一个具体数值,并且/或者到“约”另一个具体数值。当表示这样一个范围时,另一方面包括从该具体数值并且/或者到另一具体数值。类似地,当通过使用先行词“约”将数值表示为近似值时,应理解为具体数值构成另外一个方面。还应理解的是每个范围的端值无论是与另一端值之间有关还是独立于另一端值,都是有意义的。还应理解的是本申请中公开了多个数值,并且每个数值除了其本身以外,“约”该数值也被本申请公开。例如,如果公开了数值“10”,则也公开了“约 10”。还应理解的是当一个数值被公开时,“小于或等于”该数值、“大于或等于该数值”以及数值间可能的范围也被公开,这可由本领域技术人员适当地理解。例如,如果公开了数值“10”,则“小于或等于 10”以及“大于或等于 10”也被公开。还应理解的是在本申请中,数值以多种不同的形式给出,该数值可代表末端值和起始值以及数值点的任意组合的范围。例如,如果一个具体数值点“10”和一个具体数值点“15”被公开,应理解为大于、大于或等于、小于、小于或等于以及等于 10 和 15 以及 10 至 15 被认为公开。还应理解两个具体单元之间的每个单元也被公开。例如,如果公开了 10 和 15,则 11、12、13 和 14 也被公开。

[0033] 说明书和其权利要求中所提到的组合物中一种具体元素或组分的重量份指该重量份所表示的元素或组分与该组合物中的任何其他元素或组分或者制品之间的重量关系。因此,在一种含有 2 重量份的组分 X 和 5 重量份的组分 Y 的化合物中,X 和 Y 以重量比 2 : 5 存在,并且无论该化合物中是否含有其他组分均以此比例存在。

[0034] 除非有相反的明确表述,一种组分的重量百分比(重量%)基于包含该组分的制剂或组合物的总重。

[0035] “包埋”表示对一个分子的自由移动的永久或暂时限制。该术语并不意味着移动限

制的一种特定方式或方法,例如,一个被包埋的分子可以是化学连接或束缚在一个小珠上、物理包封或缠结在一种基体中、通过离子或静电吸引到一个颗粒上、通过氢键键合包埋或者通过磁力被限制在其自由移动范围内。并且,这些术语也不意味着一个特定程度的移动限制。例如,一种被包埋的化合物可以在其移动范围或扩散能力上只受轻微的限制,或者也可在移动能力上受到显著的限制。本申请中使用的包埋与包封、连接、结合、粘着、吸附、吸收、固定化、限制、在其中分布、嵌入和缠结同义。

[0036] 化学定义

[0037] 本申请中使用的术语“取代”拟包括有机化合物所有允许的取代基。在一个较宽泛的方面,允许的取代基包括有机化合物的无环的和环状的、有支链的和无支链的、碳环的和杂环的以及芳香的和非芳香性的取代基。示例性的取代基包括例如以下所述取代基。对于合适的有机化合物,允许的取代基可以是一个或多个、相同的或不同的。为了本公开内容的目的,杂原子例如氮原子可以具有氢取代基和/或本申请所述的有机化合物的可满足该杂原子化合价的任何允许的取代基。本公开内容不欲以任何方式受有机化合物的允许取代基的限制。并且,术语“取代”和“用……取代”包括以下隐含条件,即该取代符合被取代原子和取代基的允许化合价,并且该取代获得一种稳定的化合物,例如一种不会自发通过重排、环化、消去等而发生转变的化合物。

[0038] 本申请中使用“A¹”、“A²”、“A³”和“A⁴”作为一般符号代表各种具体取代基。这些符号可以是任何取代基,并不限于本申请所公开的取代基,并且当它们在一种情况下被定义为某些取代基时,在另一种情况下它们可被定义为某些其他取代基。

[0039] 本申请所用的术语“烷基”是具有1至24个碳原子的有支链的或无支链的饱和烃基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基等。烷基基团也可以是被取代的或未被取代的。烷基基团可用一个或多个以下基团取代,所述基团包括但不限于烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤素、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、硫-氧基团、磺酰基、砜、亚砜或硫醇,如下所述。

[0040] 在本说明书中,“烷基”一般用于指代未被取代的烷基基团和被取代的烷基基团;但是,本申请中也通过确定烷基上的具体取代基具体提及被取代的烷基基团。例如,术语“卤代烷基”具体指代一种被一个或多个卤素例如氟、氯、溴或碘取代的烷基。术语“烷氧基烷基”具体指代一种用一个或多个烷氧基取代的烷基,如下所述。术语“烷基氨基”具体指代一种用一个或多个氨基取代的烷基,如下所述,等等。当“烷基”用于一种情况中并且一个具体术语例如“烷基醇”用于另一种情况中时,并不意味着术语“烷基”不指代具体术语例如“烷基醇”等。

[0041] 这种作法也适用于本申请所述的其他基团。即,当术语例如“环烷基”指代未被取代的和被取代的环烷基部分时,被取代的部分还可在本说明书中具体指明;例如,一个具体的被取代的环烷基可被称为例如一个“烷基环烷基”。类似地,一个取代的烷氧基可被具体称为例如一个“卤代烷氧基”,一个具体的被取代的烯基可被称为例如一个“烯基醇”,等等。同样,使用一般术语例如“环烷基”和具体术语例如“烷基环烷基”并不意味着该一般术语不包括该具体术语。

[0042] 本申请中使用的术语“烷氧基”是一个通过单个末端醚键连接的烷基;即,一个“烷

氧基”基团可定义为 $-OA^1$ ，其中 A^1 为上述定义的烷基。

[0043] 本申请中使用的术语烷氧基烷基是一个含有一个烷氧基取代基的烷基，并且可被定义为 $-A^1-O-A^2$ ，其中 A^1 和 A^2 为烷基。

[0044] 本申请中使用的术语“烯基”是一个具有 2 至 24 个碳原子并且结构式中含有至少一个碳碳双键的烃基。不对称结构例如 $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$ 应包括 E 异构体和 Z 异构体。这可以在其中存在不对称烯烃的本申请的结构式中推定，或者可由双键符号 $C=C$ 明确显示出来。烯基基团可被一个或多个以下基团取代，所述基团包括但不限于烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤素、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、硫-氧基团、磺酰基、砜、亚砜或硫醇，如下所述。

[0045] 本申请中使用的术语“炔基”是一个具有 2 至 24 个碳原子并且结构式中含有至少一个碳碳三键的烃基。所述炔基可被一个或多个以下基团取代，所述基团包括但不限于烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤素、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、硫-氧基团、磺酰基、砜、亚砜或硫醇，如下所述。

[0046] 本申请中使用的术语“芳基”为一个含有任何碳基芳族基团的基团，所述碳基芳族基团包括但不限于苯、萘、苯基、联苯基、苯氧基苯等。术语“芳基”还包括“杂芳基”，杂芳基定义为一个含有一个在芳族基团环中包括至少一个杂原子的芳族基团的基团。杂原子的实例包括但不限于氮、氧、硫和磷。同样，术语“非杂芳基”也包括于术语“芳基”中，其定义了一个含有不包括杂原子的芳族基团的基团。所述芳基可被取代或不被取代。所述芳基可被一个或多个下述基团取代，所述基团包括但不限于烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤素、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、硫-氧基团、磺酰基、砜、亚砜或硫醇，如本申请所述。术语“联芳基”是芳基的一种特殊类型，其包括在芳基的定义中。联芳基指两个通过一个稠合环结构连接在一起的芳基，例如在萘中；或者两个通过一个或多个碳碳键连接的芳基，例如在联苯基中。

[0047] 本申请中使用的术语“环烷基”是一种由至少三个碳原子组成的非芳香碳基环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。术语“杂环烷基”指其中至少一个环碳原子被一个杂原子代替的如上定义的环境基，所述杂原子例如但不限于氮、氧、硫或磷。所述环烷基和杂环烷基可被取代或不被取代。所述环烷基和杂环烷基可被一个或多个下述基团取代，所述基团包括但不限于烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤素、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、硫-氧基团、磺酰基、砜、亚砜或硫醇，如本申请所述。

[0048] 本申请中使用的术语“环烯基”是一种由至少三个碳原子组成并含有至少一个双键即 $C=C$ 的非芳香碳基环。环烯基的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基等。术语“杂环烯基”是定义如上的环烯基的一种类型，并被包括在术语“环烯基”的含义中，其中至少一个环碳原子被一个杂原子代替，所述杂原子例如但不限于氮、氧、硫或磷。所述环烯基和杂环烯基可被取代或可不被取代。所述环烯基和杂环烯基可被一个或多个以下基团取代，所述基团包括但不限于烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤素、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、硫-氧基团、磺酰基、砜、亚砜或硫醇，如本申请所述。

[0049] 本申请中使用的术语“环状基团”指芳基、非芳基（即环烷基、杂环烷基、环烯基和

杂环烯基)或二者。所述环状基团具有一个或多个可被取代或可不被取代的环体系。一个环状基团可含有一个或多个芳基、一个或多个非芳基,或者含有一个或多个芳基与一个或多个非芳基。

[0050] 本申请中使用的术语“醛”用式 $-C(O)H$ 表示。本申请中的“C(O)”是 $C=O$ 的一种缩写形式。

[0051] 本申请中使用的术语“胺”或“氨基”用式 $NA^1A^2A^3$ 表示,其中 A^1 、 A^2 和 A^3 可独立地为上述的氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0052] 本申请中使用的术语“羧酸”用式 $-C(O)OH$ 表示。本申请中使用的“羧酸盐”用式 $-C(O)O^-$ 代表。

[0053] 本申请中使用的术语“酯”用式 $-OC(O)A^1$ 或 $-C(O)OA^1$ 表示,其中 A^1 可为上述的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0054] 本申请中使用的术语“醚”用式 A^1OA^2 表示,其中 A^1 和 A^2 可独立地为上述的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0055] 本申请中使用的术语“酮”用式 $A^1C(O)A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可独立地为上述的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0056] 本申请中使用的术语“卤代”指卤素氟、氯、溴和碘。

[0057] 本申请中使用的术语“羟基”用式 $-OH$ 表示。

[0058] 本申请中使用的术语“硝基”用式 $-NO_2$ 表示。

[0059] 本申请中使用的术语“甲硅烷基”用式 $-SiA^1A^2A^3$ 表示,其中 A^1 、 A^2 和 A^3 可独立地为上述的氢、烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0060] 本申请中使用的术语“硫-氧基团”用式 $-S(O)A^1$ 、 $-S(O)_2A^1$ 、 $-OS(O)_2A^1$ 或 $-OS(O)_2OA^1$ 表示,其中 A^1 可为上述的氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。本说明书中,“S(O)”是 $S=O$ 的缩写形式。

[0061] 本申请中使用的术语“磺酰基”指用式 $-S(O)_2A^1$ 表示的硫-氧基团,其中 A^1 可为上述的氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0062] 本申请中使用的术语“磺酰基氨基”或“氨基磺酰”用式 $-S(O)_2NH-$ 表示。

[0063] 本申请中使用的术语“砷”用式 $A^1S(O)_2A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可独立地为上述的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0064] 本申请中使用的术语“亚砷”用式 $A^1S(O)A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可独立地为上述的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0065] 本申请中使用的术语“硫醇”用式 $-SH$ 表示。

[0066] 本申请中使用的“ R^1 ”、“ R^2 ”、“ R^3 ”、“ R^n ”可独立地具有以上列出的一个或多个基团,其中 n 为一个整数。例如,如果 R^1 为一个直链烷基,则该烷基的其中一个氢原子可任选被一个羟基、一个烷氧基、一个烷基、一个卤代等代替。根据所选择的基团,第一个基团可被包含在第二个基团中;或者,第一个基团可侧连(pendant)(即连接)在第二个基团上。例如,短语“一个包括一个氨基的烷基”表示氨基可被包含在该烷基的骨架中。或者,该氨基可连接在该烷基的骨架上。所选基团的性质将决定第一个基团是否被包含在或连接在第二个基

团上。

[0067] 除非相反地说明,带有仅表示为实线而非楔形或虚线的化学键的结构式考虑到每种可能的异构体,例如每种对映异构体和非对映体,以及异构体的混合物,例如一种外消旋的或 *racemic* 混合物。

[0068] 现详细给出所公开的材料、化合物、组合物、制品和方法的具体方面,其实例在所附的实施例和附图中加以说明。

[0069] 材料和组合物

[0070] 本申请中公开的某些材料、化合物、组合物和组分可商购获得或使用本领域技术人员通常已知的方法容易地合成。例如,在制备本发明所公开的化合物和组合物时使用的原料和试剂可由市售供应商例如 Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N. J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.) 或 Sigma (St. Louis, Mo.) 处获得;或者按文献中所述步骤通过本领域技术人员已知的方法进行制备,所述文献例如 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 1-17 卷 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 1-5 卷及增补本 (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, 1-40 卷 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 第 4 版); 及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

[0071] 并且,本发明公开了可用于所公开方法和组合物、可与所公开方法和组合物结合使用、可用于制备所公开方法和组合物或由所公开方法和组合物制得的材料、化合物、组合物及组分。本发明公开了这些材料以及其它材料,并且应当理解的是:在公开这些材料的组合、子集、相互作用以及组等时,尽管可能不明确地具体提及这些化合物中的每一个不同的个体、组合及排列,但每一个都是本发明所具体考虑和描述的。例如,如果公开了一种组合物并且论述了可对该组合物中的多个组分进行的多种改变,则每种可能的组合及排列都是具体考虑的,除非明确指出不予考虑。因此,如果公开了一组组分 A、B 和 C 及一组组分 D、E 和 F 以及一个组合物实例 A-D,则即使没有单独引述每一个组合,每一个组合也是被单个及共同考虑的。因此,在此实例中,组合 A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E 及 C-F 的每一个都被具体考虑并且应认为由 A、B 和 C; D、E 和 F; 及示例性组合 A-D 的公开而公开。同样地,上述组合的任意子集或结合也被具体考虑和公开。因此,例如,子组 A-E、B-F 和 C-E 也被具体考虑并且应认为由 A、B 和 C; D、E 和 F; 及示例性组合 A-D 的公开而公开。该概念适用于本公开内容的所有方面,包括但不限于制备和使用所公开组合物的方法中的步骤。因此,如果具有多个可实施的附加步骤,应该理解为,每个所述附加步骤均可与本发明所公开方法的任何具体方面或方面的组合一起实施,并且每个所述组合都被具体考虑并且应认为被公开。

[0072] 一方面,本申请公开了一种纤维素/活性物质复合材料,它含有一种再生纤维素基体、基本均匀分布于该再生纤维素基体中的第一活性物质、一种连接体以及第二活性物质。在所公开的复合材料中,所述连接体可键合于第一活性物质和第二活性物质上,从而将它们连接起来。这样,第二活性物质可附着或连接于再生纤维素上。这种复合材料可具有广泛的用途,如本申请所述。例如,根据具体的活性物质,所公开的复合材料可用于防护性服装、绷带、纸以及需要或希望使用官能化纤维素的任何其他应用中。

[0073] 再生纤维素

[0074] 所公开复合材料的再生纤维素组分可通过以下所述方法制备。一般而言,所述再生纤维素可通过将一种原料纤维素溶解在一种离子液体中并然后向该溶液中加入一种液态非溶剂(即一种基本不溶解该原料纤维素但可与该离子液体混溶的液体)而制备。该原料纤维素可以是任何纤维素材料。适合的原料纤维素的实例包括但不限于纤维状纤维素、木浆、纸、棉绒、棉花等,包括其混合物。这产生再生纤维素,所述再生纤维素在很多情况下具有与用于制备它们的原料纤维素基本相同的分子量。“基本相同的分子量”的意思是原料纤维素与再生纤维素之间的分子量之差小于原料纤维素分子量的约 25%、20%、15%、10%、5%、1%或为 0%。此外,所述再生纤维素与原料纤维素相比取代基的量可以基本不增加。“取代基的量基本不增加”的意思是再生纤维素上的取代基数量(例如存在于纤维素上的羟基被酯化或烷基化后的官能度)——通常称为取代度或“D. S.”——小于、等于或以 0.1、0.5、1、5、10、15、20、25、30 或 35% 的量大于原料纤维素的取代基数量。并且,所公开复合材料的再生纤维素组分可基本不含有被包埋的离子液体降解产物。“基本不含有被包埋的离子液体降解产物”的意思是所述再生纤维素可含有小于其重量的约 25%、小于约 20%、小于约 15%、小于约 10%、小于约 5%、小于约 3%、小于约 2%、小于约 1%、小于约 0.5% 或约 0% 的被包埋的离子液体降解产物。

[0075] 第一活性物质

[0076] 所公开纤维素 / 活性物质复合材料的第一活性物质组分可基本均匀地分布在再生纤维素基体中。“基本均匀”的意思是在至少一立方英寸体积的再生纤维素中进行平均;在微观尺度上,可以存在其中分布有第一活性物质的体积,以及其他一些没有第一活性物质分布的再生纤维素体积。将第一活性物质基本均匀地分布或包埋于再生纤维素基体中的适合方法在本申请中描述。还考虑到,一种以上的本申请所述第一活性物质可用于所公开的复合材料和方法。

[0077] 一般而言,第一活性物质可以是任何可分布在再生纤维素基体中并且可与一种连接体相偶联(例如连接或附着)的物质,其实例描述于本申请中。第一活性物质与连接体的偶联可通过任何的可在该第一活性物质和该连接体之间形成一个键的反应来实现。例如,该第一活性物质可以具有一个或多个能与该连接体上的一个或多个亲核官能团反应成键的亲电官能团。或者,所述第一活性物质可具有一个或多个可与该连接体上的一个或多个亲电官能团反应成键的亲核官能团。“亲核官能团”的意思是任何含有或能够含有一个富电子原子的部分;本申请公开了亲核官能团的实例。“亲电官能团”的意思是任何的含有或能够含有一个缺电子原子的部分;本申请也公开了亲电官能团的实例。本申请公开了第一活性物质、第二活性物质以及连接体和将它们相连接的方法的具体实例。

[0078] 亲核官能团

[0079] 在一个具体的实例中,第一活性物质可以是一种含有一个或多个亲核官能团的聚合物,所述亲核官能团可与连接体上的一个亲电基团反应成键。应理解,当一个亲核官能团与一个亲电官能团反应后,所述亲核官能团可能不再具有亲核性。从这个意义上来说,在某些实例中,所公开的复合材料在第一活性物质上可不具有亲核官能团;即亲核官能团已与连接体上的亲电官能团结合,并且不再具有亲核性或不具有和以前一样的亲核性。然而,在此公开内容中,指称各个官能团成键前的状态。例如,在本申请所公开的一种复合材料中,

可以说第一活性物质具有一个胺,并且连接体具有一个醛;即使在所公开的复合材料中,该第一活性物质的胺官能团由于与该连接体的醛官能团成键形成一个亚胺而不存在。这种作法用于通篇中提及活性物质和连接体时。

[0080] 可存在于第一活性物质上的亲核官能团的实例包括但不限于胺、酰胺和羟基基团。在某些方面,第一活性物质上可存在一个或多个不同的亲核基团。

[0081] 聚合胺 (polymeric amine)

[0082] 在一个具体的实例中,第一活性物质可以是一种聚合胺(即一种包括一个或多个胺基团的聚合物)。在这种情况下,胺充当可与连接体上的一个亲电部分反应的亲核官能团(例如分别与醛或酯反应形成一个亚胺或酰胺键)。

[0083] 在另一个实例中,所述聚合胺可为一种基于氨基酸的聚合物。本申请使用的“氨基酸”意为形成多肽的二十种常见氨基酸。此外,它还包括均天然存在的不太常见的成分,例如但不限于甲酰甲硫氨酸和硒代胱氨酸、常见氨基酸的类似物以及氨基酸或氨基酸官能团的模拟物。本申请论述了这些物质和其他分子的非限制性实例。

[0084] 适合的基于氨基酸的聚合物为“肽”,肽为一类由化学连接的氨基酸组成的化合物。一般而言,氨基酸通过酰胺键(CONH)化学连接在一起;但氨基酸可通过本领域已知的其他化学键连接在一起。例如,氨基酸可通过胺键相连。本申请中使用的“肽”包括氨基酸的低聚物以及较小的和较大的肽(例如蛋白质)。

[0085] 应理解有许多适用作所述第一活性物质的基于氨基酸的聚合物。例如,有许多具有与常见氨基酸不同的官能取代基的D-氨基酸或L-氨基酸。天然存在的肽的反向立体异构体以及肽类似物的立体异构体也是适合的。此外,可将第一活性物质制成与肽类似,但不通过天然的肽键相连接。例如,氨基酸或氨基酸类似物的键可包括 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (顺式和反式)、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 以及 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 。这些结构和其他结构可见于Spatola, Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins, B. Weinstein 编, Marcel Dekker, NY, 第267页, 1983; Spatola, Vega Data, Peptide Backbone Modifications 第1卷第3期, 1983(综述); Morley, Trends PharmSci 1980, 463-68; Hudson等人, Int J Pept Prot Res 1979, 14: 177-185($-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); Spatola等人, Life Sci 1986, 38: 1243-1249($-\text{CH}_2\text{S}-$); Hann, J Chem Soc Perkin Trans I 1982, 307-314($-\text{CH}=\text{CH}-$, 顺式和反式); Almquist等人, J Med Chem 1980, 23: 1392-1398($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$); Jennings-White等人, Tetrahedron Lett 1982, 23: 2533($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$); Szelke等人, 欧洲申请号 EP 45665 CA($-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$); Holladay等人, Tetrahedron Lett 1983, 24: 4401-4404($-\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2-$); 以及 Hruby, Life Sci 1982, 31: 189-199($-\text{CH}_2\text{S}-$); 至少就它们关于氨基酸类似物的教导的部分而言,将它们逐一以引用的方式纳入本申请。应理解肽类似物可在相连接的胺和酸官能团之间具有一个以上的原子,例如 β -氨基丙酸、 γ -氨基丁酸等。这些类似物也被考虑在术语聚合胺和肽的含义之内。

[0086] 此外,所公开的第一活性物质可为肽的一种衍生物或变体。肽的变体和衍生物是本领域技术人员所公知的,并且可涉及氨基酸序列的改变。例如,氨基酸序列的改变通常属于以下三类中的一类或多类:取代、插入和缺失变体。插入包括氨基和/或羧基末端融合以及序列内插入单个或多个氨基酸残基。缺失的特征在于从蛋白质序列中除去一个或多个氨

基酸残基。取代、缺失、插入或其任何组合可互相结合以获得一个最终结构。

[0087] 并且,一种合适的第一活性物质可为一种含有某种翻译后衍生化的肽。例如,N末端胺的乙酰化或C末端羧基的酰胺化。还可以使用连接到其他分子(例如结合物(conjugate))上的肽和蛋白质。例如,碳水化合物(例如糖蛋白)可连接到蛋白质或肽上。这样的肽和蛋白质的衍生物、变体和类似物被考虑在术语聚合胺、基于氨基酸的聚合物以及肽的含义中,并且均适用作第一活性物质。

[0088] 适用作第一活性物质的基于氨基酸的聚合物的一些具体实例包括但不限于聚赖氨酸、蛋白质(例如酶)和肽,包括其混合物。一些具体实例包括但不限于乳糖酶、卤代胺、淀粉酶、蜂胶、乳清蛋白、二氧氯(dioxychlor)、乳铁蛋白和蜜蜂花。

[0089] 用于制备这样的基于氨基酸的聚合物、肽和蛋白质的方法是公知的。一种方法是通过蛋白质化学方法将两个或多个肽或多肽连接在一起。例如,可使用现有的实验室设备运用Fmoc(9-芴基甲氧基羰基)或Boc(叔丁氧基羰基)化学方法化学合成肽或多肽。(Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA)。本领域技术人员可容易地认识到所公开第一活性物质相应的肽或多肽可通过标准化学反应合成。例如,可以合成肽或多肽并且不从其合成树脂上切下,同时可以合成肽或蛋白质的其他片段并随后从树脂上切下,从而暴露出一个在另一个片段上功能性封闭(functionally blocked)的末端基团。通过肽缩合反应,这两个片段可通过在它们各自的羧基端基和氨基端基处形成的肽键共价连接,以形成一种抗体或其片段。(Grant, Synthetic Peptides: A User Guide. W. H. Freeman and Co., NY, 1992; Bodansky 和 Trost 编 Principles of Peptide Synthesis. Springer-Yerlag Inc., NY, 1993; 至少就涉及肽合成的材料部分而言,将这些文献以引用的方式纳入本申请中)。或者,第一活性物质肽或多肽可独立地在体内合成。

[0090] 一旦被分离出来,如果需要,独立的肽或多肽可连接起来,以通过简单的肽缩合反应形成肽或其片段。例如,克隆或合成的肽片段的酶促连接反应可以使得相对较短的肽片段相互连接产生较大的肽片段、多肽或完整的蛋白质域(Abrahmsen 等人, Biochemistry 1991, 30:4151; 至少就其关于肽和蛋白质合成的教导而言,将其以引用的方式纳入本申请)。或者,可以使用合成肽的天然化学连接反应,由较短的肽片段通过合成构造较大的肽或多肽。(参见例如 Dawson 等人, Science 1994, 266:776-9; Baggiolini 等人, FEBS Lett 1992, 307:97-101; Clark-Lewis 等人, J Biol Chem 1994, 269:16075; Clark-Lewis 等人, Biochemistry 1991, 30:3128; Rajarathnam 等人, Biochemistry 1994, 33:6623-6630; 至少就其关于肽和蛋白质合成的教导而言,将其全部以引用的方式纳入本申请)。或者,未被保护的肽片段可被化学连接,连接的位置处由化学连接反应而产生的在肽片段之间形成的键是非天然(非肽类)键(Schnolzer 等人, Science 1992, 256:221; 至少就其关于肽和蛋白质合成的教导而言,将其以引用的方式纳入本申请)。此方法已用于合成蛋白域的类似物以及大量具有完全生物活性的相对较纯的蛋白质(deLisle Milton 等人, Techniques in Protein Chemistry IV. Academic Press, NY, 第 257-67 页, 1992; 至少就其关于肽和蛋白质合成的教导而言,将其以引用的方式纳入本申请)。市售的基于氨基酸的聚合物、肽和蛋白质也适用作本申请所公开复合材料中的第一活性物质。此外,从各种体系和物质中分离出的基于氨基酸的聚合物也可使用。

[0091] 聚合胺的其他适合的实例为含有一个或多个胺官能团的基于烯烃的聚合物。很多

这种聚胺可商购获得或可通过本领域已知的方法制备。可用作所公开的纤维素 / 活性物质复合材料中的第一活性物质的聚胺的适合实例包括但不限于聚乙烯胺和聚亚烷基胺, 例如聚乙烯胺。

[0092] 聚合胺的其他实例为通过一种二胺单体与一种二酸或二酯单体缩合而制备的聚酰胺。这样的聚酰胺在本领域中公知并可商购获得。或者, 聚酰胺可通过一种含有一个胺和一个酸或酯官能团的单体的自缩合而制备, 或者通过一种环状酰胺 (即内酰胺) 例如己内酰胺的开环反应而制备。尼龙是这种聚酰胺的常见实例。

[0093] 适合的聚合胺的另一种实例是聚醚胺。聚醚胺含有连接到聚醚骨架末端的伯氨基。所述聚醚骨架一般基于 1,2- 环氧丙烷 (PO)、环氧乙烷 (EO) 或混合的 EO/PO。一方面, 所述聚醚胺可为聚氧烷撑胺。这样的聚醚胺可从 Huntsman Performance Products (Salt Lake City, UT) 商购得到, 名为 **JEFFAMINE®**。JEFFAMINE 可具有单胺、二胺和三胺, 并且可具有范围最高达 5,000 的多种分子量。

[0094] 其他的含有亲核官能团的聚合物

[0095] 在含有一种亲核官能团的第一活性物质的另一个合适的实例中, 所述第一活性物质可为一种聚合醇 (即一种含有一个或多个羟基的聚合物)。所述羟基可与连接体上的亲电基团反应成键 (例如与卤素、醛或酯反应)。一种适合的聚合醇是聚乙烯醇, 其可商购获得或可通过聚乙酸乙烯酯的水解而制备。

[0096] 亲电官能团

[0097] 在所公开纤维素 / 活性物质复合材料的另一方面, 所述第一活性物质可为一种含有一个或多个亲电官能团的聚合物, 所述亲电官能团可与连接体上的亲核基团反应成键。适合的可使用的亲电官能团的实例包括但不限于酯、醛、酐和卤素基团。应考虑到该第一活性物质上可存在一个或多个不同的亲电基团。

[0098] 在含有一个亲电官能团的第一活性物质的一个实例中, 所述第一活性物质可为一种聚酯或一种聚酸 (即一种分别含有一个或多个酯或酸基团的聚合物)。聚酯和聚酸是公知的, 并且可商购获得或通过本领域已知的方法获得。聚酯的适合的实例包括但不限于聚亚烷基对苯二酸酯。聚酸的适合的实例包括的不限于聚 (甲基) 丙烯酸酯和聚马来酸, 包括其混合物和共聚物。

[0099] 第二活性物质

[0100] 所公开的纤维素 / 活性物质复合材料还含有第二活性物质。所述第二活性物质可通过一种连接体与第一活性物质连接。或者, 所述第二活性物质可直接与第一活性物质连接。这样, 所公开的复合材料具有通过第一活性物质连接或附着于再生纤维素基体上的第二活性物质, 所述第一活性物质分布于再生纤维素中。

[0101] 如以上针对第一活性物质所述, 第二活性物质可为任何的能够与连接体连接 (例如键合或附着) 的化合物, 所述第二活性物质在本申请中进行说明。第二活性物质与连接体的连接可通过任何的能够在第二活性物质和连接体之间成键的反应来完成。例如, 第二活性物质可具有一个或多个能与连接体上的一个或多个亲核官能团反应成键的亲电官能团。或者, 第二活性物质可具有一个或多个可与连接体上的一个或多个亲电官能团反应成键的亲核官能团。第一活性物质 (和第二活性物质) 和连接体以及将它们连接起来的方法的具体实例在本申请中公开。

[0102] 具有亲核官能团的第二活性物质可为任何的以上针对第一活性物质所述的化合物。例如,第二活性物质可为聚合胺、基于氨基酸的聚合物、肽、蛋白质、聚酰胺、聚合醇等,包括其混合物。这样的分子含有能与连接体上的亲电基团反应的亲核性的胺或醇基团。或者,第二活性物质可含有以上针对第一活性物质所述的亲电基团。例如,第二活性物质可含有可与连接体上的亲核基团反应的酯或醛或卤素。因此,本申请所公开的任一种第一活性物质都适合用作第二活性物质。并且,在某些情况下,第二活性物质是与第一活性物质相同的化合物。在其他情况下,第二活性物质和第一活性物质是不同的化合物。

[0103] 此外,第二活性物质可以是任何的具体特性或性质是与复合材料连接(即通过第一活性物质和连接体)所需要的物质。在很多——尽管不是全部——情况下,第二活性物质可具有某些需要的生物或化学性质,这些性质在所公开的复合材料中是显然的,在所述复合材料中第二活性物质与包埋在再生纤维素基体中的第一活性物质连接。不欲受理论的限制,现认为由于第二活性物质与第一活性物质通过连接体连接,因此其离开再生纤维素基体一定距离。这可以使第二活性物质更自由地移动,从而提高其与其他物质相互作用的能力。

[0104] 在某些具体实例中,如果需要纤维素/活性物质复合材料具有抗菌性质,则可以使用抗菌的第二活性物质。在另一个实例中,如果需要纤维素/活性物质复合材料具有抗病毒性质,则可以使用抗病毒的第二活性物质。也可以使用不同类型的(例如两种或多种)第二活性物质以将多种性质赋予所公开的复合材料。所述情况的一个实例是一种抗菌的和一种抗病毒的第二活性物质存在于所公开的复合材料中。并且,考虑到第一活性物质也可具有对第二活性物质的性质进行补充的所需性质(例如生物性质或化学性质)。

[0105] 适合的第二活性物质的一些实例包括但不限于抗菌剂、抗病毒剂、除草剂、杀虫剂、杀菌剂、微生物细胞、对动物或昆虫的驱避剂、植物生长调节剂、肥料、调味或香味组合物(odor composition)、催化剂、光敏剂、指示剂、染料以及UV吸附剂,或其混合物。

[0106] 在一个具体的实例中,所述第二活性物质可为一种抗菌剂。抗菌剂的合适的实例包括但不限于醋氨苯砒(Acedapsone);醋胺磺氨苯砒钠(Acetosulfone Sodium);阿来霉素(Alamecin);己联双辛胍(Alexidine);美西林(Amdinocillin);匹美西林(Amdinocillin Pivoxil);阿米环素(Amicycline);氨氟哌酸(Amifloxacin);氨氟哌酸甲磺酸盐(Amifloxacin Mesylate);阿米卡星(Amikacin);硫酸阿米卡星(Amikacin Sulfate);对氨基水杨酸(Aminosalicylic acid);对氨基水杨酸钠(Aminosalicylate sodium);阿莫西林(Amoxicillin);安福霉素(Amphomycin);氨苄西林(Ampicillin);氨苄青霉素钠(Ampicillin Sodium);阿帕西林钠(Apalcillin Sodium);阿布拉霉素(Apramycin);门冬托星(Aspartocin);硫酸阿司米星(Astromicin Sulfate);卑霉素(Avilamycin);阿佛帕星(Avoparcin);阿奇霉素(Azithromycin);阿洛西林(Azlocillin);阿洛西林钠(Azlocillin Sodium);盐酸卡巴西林(Bacampicillin Hydrochloride);杆菌肽(Bacitracin);杆菌肽亚甲基二水杨酸酯(Bacitracin Methylene Disalicylate);杆菌肽锌(Bacitracin Zinc);班贝霉素(Bambermycins);苯酰胺水杨酸钙(Benzoylpas Calcium);去氧红霉素(Berythromycin);硫酸倍他霉素(Betamicin Sulfate);比阿培南(Biapenem);皮尼拉霉素(Biniramycin);盐酸苯柳胺酯(Biphenamine Hydrochloride);硫酸镁双硫氧吡啶(Bispyrithione Magsulfex);氨羟丁

卡钠霉素 (Butikacin) ; 硫酸丁胺菌素 (Butirosin Sulfate) ; 硫酸卷曲霉素 (Capreomycin Sulfate) ; 卡巴多司 (Carbadox) 、 羧苄基青霉素双钠盐 (Carbenicillin Disodium) ; 卡茆西林钠 (Carbenicillin Indanyl sodium) ; 羧苄苯青霉素钠 (Carbenicillin Phenyl Sodium) ; 羧苄西林钾 (Carbenicillin Potassium) ; 卡卢莫南钠 (Carumonam Sodium) ; 头孢克洛 (Cefaclor) ; 头孢羟氨苄 (Cefadroxil) ; 头孢羟唑 (Cefamandole) ; 头孢孟多甲酯钠 (Cefamandole Nafate) ; 头孢孟多酯钠 (Cefamandole Sodium) ; 头孢哌罗 (Cefaparole) ; 头孢曲秦 (Cefatrizine) ; 头孢氟唑钠 (Cefazaflur Sodium) ; 头孢唑啉 (Cefazolin) ; 头孢唑啉钠 (Cefazolin Sodium) ; 头孢拉宗 (Cefbuperazone) ; 头孢地尼 (Cefdinir) ; 头孢平 (Cefepime) ; 盐酸头孢平 (Cefepime Hydrochloride) ; 头孢替考 (Cefetecol) ; 头孢克肟 (Cefixime) ; 盐酸头孢甲肟 (Cefmenoxime Hydrochloride) ; 头孢美唑 (Cefmetazole) ; 头孢美唑钠 (Cefmetazole Sodium) ; 头孢尼西单钠 (Cefonicid Monosodium) ; 头孢尼西钠 (Cefonicid Sodium) ; 头孢哌酮钠 (Cefoperazone Sodium) ; 头孢雷特 (Ceforanide) ; 头孢氨噻肟钠 (Cefotaxime Sodium) ; 头孢双硫唑甲氧 (Cefotetan) ; 头孢替坦二钠 (Cefotetan Disodium) ; 盐酸头孢替安 (Cefotiam Hydrochloride) ; 头孢西丁 (Cefoxitin) ; 头孢西丁钠 (Cefoxitin Sodium) ; 头孢咪唑 (Cefpimizole) ; 头孢咪唑钠 (Cefpimizole Sodium) ; 头孢匹胺 (Cefpiramide) ; 头孢匹胺钠 (Cefpiramide Sodium) ; 硫酸头孢匹罗 (Cefpirome Sulfate) ; 头孢泊肟酯 (Cefpodoxime Proxetil) ; 头孢罗齐 (Cefprozil) ; 头孢沙定 (Cefroxadine) ; 头孢磺啉钠 (Cefsulodin Sodium) ; 头孢他啶 (Ceftazidime) ; 头孢布坦 (Ceftibuten) ; 头孢唑肟钠 (Ceftizoxime Sodium) ; 头孢曲松钠 (Ceftriaxone Sodium) ; 头孢氨苄肟 (Cefuroxime) ; 头孢呋辛酯 (Cefuroxime Axetil) ; 头孢呋辛匹赛酯 (Cefuroxime Pivoxetil) ; 头孢呋辛钠 (Cefuroxime Sodium) ; 头孢乙氧钠 (Cephacetrile Sodium) ; 头孢氨苄 (Cephalexin) ; 盐酸头孢氨苄 (Cephalexin Hydrochloride) ; 头孢甘氨酸 (Cephaloglycin) ; 头孢噻啉 (Cephaloridine) ; 头孢噻吩钠 (Cephalothin Sodium) ; 头孢吡硫钠 (Cephapirin Sodium) ; 头孢拉定 (Cephradine) ; 盐酸四环素 (Cetocycline Hydrochloride) ; 去硝乙酰氯霉素 (Cetophenicol) ; 氯霉素 (Chloramphenicol) ; 无味氯霉素 (Chloramphenicol Palmitate) ; 氯霉素泛酸盐复盐 (Chloramphenicol Pantothenate Complex) ; 琥珀氯霉素 (Chloramphenicol Sodium Succinate) ; 氨基苯磷酸氯己定 (Chlorhexidine Phosphanilate) ; 氯二甲酚 (Chloroxylenol) ; 二硫酸金霉素 (Chlortetracycline Bisulfate) ; 盐酸金霉素 (Chlortetracycline Hydrochloride) ; 西诺沙星 (Cinoxacin) ; 环丙沙星 (Ciprofloxacin) ; 盐酸环丙沙星 (Ciprofloxacin Hydrochloride) ; 西罗里霉素 (Cirolemycin) ; 克拉霉素 (Clarithromycin) ; 盐酸克林沙星 (Clinafloxacin Hydrochloride) ; 克林霉素 (Clindamycin) ; 盐酸克林霉素 (Clindamycin Hydrochloride) ; 盐酸氯林可霉素棕榈酸酯 (Clindamycin Palmitate Hydrochloride) ; 氯林可霉素磷酸酯 (Clindamycin Phosphate) ; 氯法齐明 (Clofazimine) ; 苄星邻氯青霉素 (Cloxacillin Benzathine) ; 氯唑西林钠 (Cloxacillin Sodium) ; 氯羟喹啉 (Cloxyquin) ; 多粘菌素 E 甲磺酸钠 (Colistimethate Sodium) ; 硫酸多粘菌素 E (Colistin Sulfate) ; 库马霉素 (Coumermycin) ; 库马霉素钠 (Coumermycin Sodium) ; 环青霉素 (Cyclacillin) ; 环丝氨酸 (Cycloserine) ; 达福普汀 (Dalfopristin) ; 氨苯砒 (Dapsone) ; 达帕托霉素 (Daptomycin) ;

去甲金霉素 (Demeclocycline); 盐酸去甲金霉素 (DemeclocyclineHydrochloride); 去甲环素 (Demecycline); 地奴真菌素 (Denofungin); 双氢藜芦啉 (Diaveridine); 双氯青霉素 (Dicloxacillin); 双氯青霉素钠 (Dicloxacillin Sodium); 硫酸双氢链霉素 (DihydrostreptomycinSulfate); 双硫氧吡啶 (Dipyrrithione); 地红霉素 (Dirithromycin); 多西环素 (Doxycycline); 强力霉素钙 (Doxycycline Calcium); 多西环素磷酸复合物 (Doxycycline Fosfatex); 盐酸多西环素 (DoxycyclineHyclate); 氧呋喹酸钠 (Droxacin Sodium); 依诺沙星 (Enoxacin); 依匹西林 (Epicillin); 盐酸表四环素 (EpitettracyclineHydrochloride); 红霉素 (Erythromycin); 红霉素阿西曲酯 (Erythromycin Acistrate); 依托红霉素 (Erythromycin Estolate); 琥乙红霉素 (Erythromycin Ethylsuccinate); 葡庚糖酸红霉素 (Erythromycin Gluceptate); 乳糖酸红霉素 (ErythromycinLactobionate); 红霉素丙酸酯 (Erythromycin Propionate); 红霉素硬脂酸酯 (Erythromycin Stearate); 盐酸乙胺丁醇 (EthambutolHydrochloride); 乙硫烟胺 (Ethionamide); 氟罗沙星 (Fleroxacin); 氟氯青霉素 (Floxacin); 3- 氟丙氨酸 (Fludalanine); 氟喹酸 (Flumequine); 磷霉素 (Fosfomycin); 磷霉素氨丁三醇 (FosfomycinTromethamine); 呋莫克西林 (Fumoxicillin); 氯化呋噻咪唑 (Furazolium Chloride); 呋噻咪唑酒石酸酯 (Furazolium Tartrate); 夫西地酸钠 (Fusidate Sodium); 夫西地酸 (Fusidic Acid); 硫酸庆大霉素 (Gentamicin Sulfate); 格洛莫南 (Gloximonam); 短杆菌肽 (Gramicidin); 氯丙炔碘 (Haloprogin); 海他西林 (Hetacillin); 海他西林钾 (Hetacillin Potassium); 海克西定 (Hexedine); 依巴氟沙星 (Ibafloxacin); 亚胺培南 (Imipenem); 异康唑 (Isoconazole); 异帕米星 (Isepamicin); 异烟肼 - 利福平 - 吡嗪酰胺 (Isoniazid); 吉他霉素 (Josamycin); 硫酸卡那霉素 (Kanamycin Sulfate); 吉他霉素 (Kitasamycin); 左旋呋吗唑酮 (Levofuraltadone); 苯氧丙基青霉素钾 (Levopropylcillin Potassium); 来西索霉素 (Lexithromycin); 林可霉素 (Lincomycin); 盐酸林可霉素 (Lincomycin Hydrochloride); 洛美沙星 (Lomefloxacin); 盐酸洛美沙星 (LomefloxacinHydrochloride); 洛美沙星甲磺酸酯 (Lomefloxacin Mesylate); 氯拉卡比 (Loracarbef); 磺胺米隆 (Mafenide); 氯甲烯土霉素 (Meclocycline); 氯甲烯土霉素磺基水杨酸酯 (MeclocyclineSulfosalicylate); 巨霉素磷酸二氢钾 (Megalomicin PotassiumPhosphate); 甲喹氧 (Mequidox); 美罗培南 (Meropenem); 美他环素 (Methacycline); 盐酸甲烯土霉素 (Methacycline Hydrochloride); 乌洛托品 (Methenamine); 马尿酸乌洛托品 (Methenamine Hippurate); 扁桃乌托 (Methenamine Mandelate); 甲氧苯青霉素钠 (MethicillinSodium); 美替普林 (Metioprim); 盐酸甲硝唑 (MetronidazoleHydrochloride); 甲硝唑磷酸酯 (Metronidazole Phosphate); 美洛西林 (Mezlocillin); 美洛西林钠 (Mezlocillin Sodium); 米诺环素 (Minocycline); 盐酸米诺环素 (Minocycline Hydrochloride); 盐酸米林可霉素 (Mirincamycin Hydrochloride); 莫能菌素 (Monensin); 莫能菌素钠 (Monensin Sodium); 萘夫西林钠 (Nafcillin Sodium); 萘啶酮酸钠 (Nalidixate Sodium); 萘啶酸 (Nalidixic Acid); Natainycin; 妥布霉素 (Nebamycin); 妥布霉素棕榈酸酯 (NeomycinPalmitate); 硫酸妥布霉素 (Neomycin Sulfate); 妥布霉素十一烯酸酯 (Neomycin Undecylenate); 硫酸奈替米星 (Netilmicin Sulfate); 中性霉素 (Neutramycin); Nifuiradene; 硝呋氨氧脘 (Nifuraldezzone); 硝呋拉

太 (Nifuratel); 呋喃氮酮 (Nifuratrone); 硝呋羟乙咪酮 (Nifurdazil); 硝呋甲咪酮 (Nifurimide); 硝呋吡醇 (Niflupirinol); 呋喃喹胺醇 (Nifurquinazol); 硝呋噻唑 (Nifurthiazole); 硝基四环素 (Nitrocline); 呋喃妥因 (Nitrofurantoin); 二硝苯甲酰胺 (Nitromide); 诺氟沙星 (Norfloxacin); 新生霉素钠 (Novobiocin Sodium); 氧氟沙星 (Ofloxacin); Onnetoprim; 苯唑西林钠 (Oxacillin Sodium); 肟莫南 (Oximonam); 肟莫南钠 (Oximonam Sodium); 奥索利酸 (Oxolinic Acid); 土霉素 (Oxytetracycline); 土霉素钙 (Oxytetracycline Calcium); 盐酸土霉素 (Oxytetracycline Hydrochloride); 泡迪霉素 (Paldimycin); 对氯酚 (Parachlorophenol); 帕罗霉素 (Paulomycin); 培氟沙星 (Pefloxacin); 培氟沙星甲磺酸酯 (Pefloxacin Mesylate); 青霉素 (Penamocillin); 苄星青霉素 G (Penicillin G Benzathine); 青霉素钾 (Penicillin G Potassium); 普鲁卡因青霉素 (Penicillin G Procaine); 青霉素钠 (Penicillin G Sodium); 青霉素 V (Penicillin V); 苄星青霉素 V (Penicillin V Benzathine); 哈胺青霉素 V (Penicillin V Hydrabamine); 青霉素 V 钾 (Penicillin V Potassium); 戊胺唑酮钠 (Pentizidone Sodium); 氨基水杨酸苯基酯 (Phenylaminosalicylate); 哌拉西林钠 (Piperacillin Sodium); 吡苄西林 (Pirbenicillin Sodium); 磺苯吡酮青霉素钠 (Piridicillin Sodium); 盐酸皮里霉素 (Pirlimycin Hydrochloride); 盐酸匹氨青霉素 (Pivampicillin Hydrochloride); 羟萘匹西林 (Pivampicillin Pamoate); 丙苯酸匹氨青霉素 (Pivampicillin Probenate); 硫酸多粘菌素 B (Polymyxin B Sulfate); 普福霉素 (Porfirimycin); 普匹卡星 (Propikacin); 吡嗪酰胺 (Pyrazinamide); 硫氧吡啶锌 (Pyrrithione Zinc); 醋酸异克菌定 (Quindecamine Acetate); 奎奴普丁 (Quinupristin); 消旋甲砒霉素 (Racephenicol); 雷冒拉丁 (Ramoplanin); 雷尼霉素 (Ranimycin); 雷洛霉素 (Relomycin); 瑞波罗霉素 (Repromycin); 利福布丁 (Rifabutin); 利福美坦 (Rifametanin); 利福克昔 (Rifamexil); 利福安 (Rifamide); 利福平 (Rifampin); 利福喷丁 (Rifapentine); 利福西胺 (Rifaximin); 氢吡四环素 (Rolitetracycline); 硝酸罗列环素 (Rolitetracycline Nitrate); 蔷薇霉素 (Rosaramicin); 蔷薇霉素丁酸酯 (Rosaramicin Butyrate); 蔷薇霉素丙酸酯 (Rosaramicin Propionate); 磷酸蔷薇霉素钠 (Rosaramicin Sodium Phosphate); 蔷薇霉素硬脂酸酯 (Rosaramicin Stearate); 罗索沙星 (Rosoxacin); 罗克沙星 (Roxarsone); 罗红霉素 (Roxithromycin); 去甲去氧四环素 (Sancycline); 山费培南钠 (Sanfetrinem Sodium); 酚咪青霉素 (Sarmoxicillin); 沙匹西林 (Sarpicillin); 吸水真菌素 (Scopafungin); 西索米星 (Sisomicin); 硫酸西索米星 (Sisomicin Sulfate); 司帕沙星 (Sparfloxacin); 盐酸大观霉素 (Spectinomycin Hydrochloride); 螺旋霉素 (Spiramycin); 盐酸司他霉素 (Stallimycin Hydrochloride); 斯堡霉素 (Steffimycin); 硫酸链霉素 (Streptomycin Sulfate); 链霉素异烟肼 (Streptonicozid); 磺胺苯 (Sulfabenz); 磺胺苯酰胺 (Sulfabenzamide); 磺胺醋酰 (Sulfacetamide); 磺胺醋酰钠 (Sulfacetamide Sodium); 磺胺西汀 (Sulfacycline); 磺胺嘧啶 (Sulfadiazine); 磺胺嘧啶钠 (Sulfadiazine Sodium); 磺胺多辛 (Sulfadoxine); 磺胺甲氧吡嗪 (Sulfalene); 磺胺甲基嘧啶 (Sulfamerazine); 磺胺对甲氧嘧啶 (Sulfameter); 磺胺二甲嘧啶 (Sulfamethazine); 磺胺甲二唑 (Sulfamethizole); 磺胺甲噁唑 (Sulfamethoxazole); 磺胺间甲氧嘧啶 (Sulfamonomethoxine); 磺胺二甲噁唑

(Sulfamoxole);对氨基苯磺酸锌(Sulfanilate Zinc);乙酰磺胺硝苯(Sulfanitran);柳氮磺吡啶(Sulfasalazine);磺胺甲异噻唑(Sulfasomizole);磺胺噻唑(Sulfathiazole);磺胺吡唑(Sulfazamet);磺胺异噻唑(Sulfisoxazole);磺胺乙酰异噻唑(Sulfisoxazole Acetyl);Sulfisboxazole Diolamine;磺粘菌素(Sulfomyxin);硫培南(Sulopenem);舒他西林(Sultamricillin);磺苄西林钠(SuncillinSodium);氨苄青霉素酞酯盐酸盐(Talampicillin Hydrochloride);太古霉素(Teicoplanin);盐酸替马氟沙星(TemafloxacinHydrochloride);替莫西林(Temocillin);四环素(Tetracycline);盐酸四环素(Tetracycline Hydrochloride);四环素磷酸复盐(Tetracycline Phosphate Complex);四氧普林(Tetroxoprim);甲砒霉素(Thiamphenicol);Thiphencillin Potassium;羧噻吩青年宫霉素甲苯酯钠(Ticarcillin Cresyl Sodium);替卡西林钠(TicarcillinDisodium);替卡西林单钠(Ticarillin Monosodium);替克拉酮(Ticlatone);氯化乔多(Tiodonium Chloride);妥布霉素(Tobramycin);硫酸妥布霉素(Tobramycin Sulfate);托氟沙星(Tosufloxacin);甲氧苄啶(Trimethoprim);硫酸甲氧苄啶(Trimethoprim Sulfate);三磺嘧啶(Trisulfapyrimidines);醋竹桃霉素(Troleandomycin);硫酸托派霉素(Trospectomycin Sulfate);短杆菌素(Tyrothricin);万古霉素(Vancomycin);盐酸万古霉素(Vancomycin Hydrochloride);威里霉素(Virguniamycin);拉来霉素(Zorbamycin)。

[0107] 在另一个具体实例中,所述第二活性物质可为一种抗病毒剂。抗病毒剂的适合实例包括但不限于乙酰吗喃(Acemannan);阿昔洛韦(Acyclovir);无环鸟苷钠(Acyclovir Sodium);阿德福韦(Adefovir);阿洛夫定(Alovudine);阿韦舒托(Alvircept Sudotox);盐酸金刚胺(Amantadine Hydrochloride);珠囊壳素(Aranotin);阿立酮(Arildone);阿的维定甲磺酸酯(Atevirdine Mesylate);阿夫立定(Avridine);西多福韦(Cidofovir);西潘茶碱(Cipamfylline);盐酸阿糖胞苷(Cytarabine Hydrochloride);地拉韦定甲磺酸酯(Delavirdine Mesylate);地昔洛韦(Desciclovir);地达诺新(Didanosine);二噁沙利(Disoxaril);乙去氧尿啶(Edoxudine);氨韦拉登(Enviradene);韦罗酐(Enviroxime);法昔洛韦(Famciclovir);抑感灵(Famotone Hydrochloride);非西他滨(Fiacitabine);非阿尿苷(Fialuridine);膦利酯(Fosarilate);膦甲酸钠(FoscarnetSodium);膦乙酸钠(Fosfonet Sodium);更昔洛韦(Ganciclovir);更昔洛韦钠(Ganciclovir Sodium);碘苷(Idoxuridine);凯托沙(Kethoxal);拉米夫定(Lamivudine);洛布卡韦(Lobucavir);盐酸甲氧苯异噻(Memotone Hydrochloride);甲吡噻脞(Methisazone);奈韦拉平(Nevirapine);喷昔洛维(Penciclovir);吡罗达韦(Pirodavidine);利巴韦林(Ribavirin);盐酸金刚乙胺(Rimantadine Hydrochloride);甲磺酸沙喹那韦(Saquinavir Mesylate);盐酸索金刚胺(SomantadineHydrochloride);索利夫定(Sorivudine);匍枝青霉素(Stabolon);司他夫定(Stavudine);盐酸乙胺苄酮(Tilorone Hydrochloride);三氟尿苷(Trifluridine);盐酸伐昔洛韦(ValacyclovirHydrochloride);阿糖腺苷(Vidarabine);磷酸阿糖腺苷(VidarabinePhosphate);磷酸阿糖腺苷钠(Vidarabine Sodium Phosphate);韦罗酐(Viroxime);扎西胞苷(Zalcitabine);齐多夫定(Zidovudine);净韦酐(Zinviroxime)。

[0108] 在另一些具体实例中,所述第二活性物质可为一种化学特异性或生物特异性中和

剂。例如,能与诸如神经毒气或过氧化物自由基的化学试剂反应、能将其清除并且 / 或者能将其中和的试剂是适合的。这种中和剂的一个实例是多金属氧酸盐、过氧化物歧化酶、抗坏血酸和谷胱甘肽。也可以使用能够使生物制剂(例如炭疽)失活的试剂。

[0109] 在其他实例中,所述第二活性物质可为一种生物分子。生物分子的实例包括但不限于小分子(例如配体、药物、脂质、碳水化合物、甾族化合物、激素、维生素等)、核酸(例如寡核苷酸、DNA、RNA、引物、探针、核酶等)、肽、蛋白质、酶(例如激酶、磷酸酶、甲基化剂、蛋白酶、转录酶、核酸内切酶、连接酶等),或者抗体和 / 或其片段。本申请中使用的“小分子”意指一种组合物(composition),该组合物具有小于约 5kD 的分子量,例如小于约 4kD 的分子量。小分子可为核酸类(例如 DNA、RNA)、肽类、多肽类、拟肽类(peptidomimetic)、碳水化合物类、脂质类、因子类、辅因子类、激素类、维生素类、甾族化合物类、微量元素类、医疗用药类或者其他有机(含碳)或无机分子。

[0110] 一种其中第二活性物质为抗体的纤维素 / 活性物质复合材料可用作例如用于分离特异性抗原的过滤器。因此,在一种情况下,所述第二活性物质可含有一种抗体或其片段。本申请中术语“抗体”以广义使用,并且包括多克隆抗体和单克隆抗体。除完整免疫球蛋白分子之外,术语“抗体”还包括免疫球蛋白分子的片段和免疫球蛋白分子的多聚体(例如双抗体、三抗体以及双特异性抗体和三特异性抗体,如本领域所已知;参见例如 Hudson and Kortt, J Immunol Methods 1999, 231:177-189)、含有一种抗体或抗体片段的融合蛋白、单链抗体,以及人类形式的免疫球蛋白分子或人源化形式的免疫球蛋白分子或其片段;其中所述融合蛋白通过标准分子生物学方法制备。

[0111] 可用于本发明所公开的复合材料的抗体可由市售来源购得,例如 Chemicon International(Temecula, CA)。抗体还可以运用公知的方法生成(参见 Harlow 和 Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, ColdSpring Harbor Publications, 纽约, 1988)。本领域技术人员可理解,全长的抗原或其片段均可用于产生适用于本发明所公开复合材料的抗体。一种用于产生合适抗体的多肽可以由天然来源部分纯化或完全纯化而获得的,或者可使用重组 DNA 技术而制备。例如,对于为肽或多肽的抗原,一种编码抗原的 cDNA 或其片段可在原核细胞(例如细菌)或真核细胞(例如酵母细胞、昆虫细胞或哺乳动物细胞)中表达,之后重组蛋白质可被纯化,并用于生产与目标抗原特异性结合的单克隆抗体或多克隆抗体制剂。

[0112] 本领域技术人员可了解如何选择一种用于生产与合适抗原特异性结合的单克隆抗体或多克隆抗体的抗原肽。用于生产本发明所公开结合物和方法的抗体的抗原肽选自蛋白质的亲水的非螺旋区域。PredictProtein Server(<http://www.embl-heidelberg.de/predictprotein/subunitdef.html>) 或一种类似的程序可用于选择抗原肽以生成本发明所公开结合物和方法的抗体。在一个实例中,可选择一种具有约十五个氨基酸的肽,并且肽-抗体组合可由市售来源例如 Ana Spec, Inc. (San Jose, CA) 获得。本领域技术人员可理解,两套或多套单克隆抗体或多克隆抗体的生成使得获得一种具有预期用途所需的特异性和亲和性的抗体的可能性最大化。可通过已知方法(例如但不限于, ELISA 和 / 或免疫细胞化学)测试抗体的所需活性。对于关于抗体生成和测试的其他指导,参见例如 Harlow 和 Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1988, 至少就制备抗体的方法而言该文献以引用的方式纳入本申

请。

[0113] 在其他方面,第二活性物质可为基于核酸的化合物。因此,本申请中使用的“核酸”意为一种由例如核苷酸、核苷酸类似物或核苷酸替代物组成的分子。这些核酸和其他分子的非限制性实例在本申请中有所论述。核酸可为双链的或单链的。核酸也包括寡核苷酸。本申请中可使用任何可与所述连接体结合从而结合第一活性物质和再生纤维素的核酸分子。

[0114] 术语“核苷酸”指一种含有碱部分、糖部分和磷酸酯部分的分子。核苷酸可通过其磷酸酯部分和糖部分之间形成核苷酸间键而相互连接。核苷酸的碱部分可为腺嘌呤-9-基(A)、胞嘧啶-1-基(C)、鸟嘌呤-9-基(G)、尿嘧啶-1-基(U)和胸腺嘧啶-1-基(T)。核苷酸的糖部分为核糖或脱氧核糖。核苷酸的磷酸酯部分为五价磷酸酯。核苷酸的一个非限制性实例为3'-AMP(3'-腺苷一磷酸)或5'-GMP(5'-鸟苷一磷酸)。本申请使用的“核苷酸类似物”为一种在碱部分、糖部分或磷酸酯部分具有一些种类的修饰的核苷酸。对核苷酸的修饰是本领域中公知的,并且可包括例如5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羟甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤和2-氨基腺嘌呤以及在糖部分和磷酸酯部分的修饰。本申请中使用的“核苷酸替代物”为具有与核苷酸相似的功能特性但不含有磷酸酯部分的分子,例如肽核酸(PNA)。核苷酸替代物为能够以沃森-克里克或Hoogsteen方式识别核酸、但通过非磷酸酯部分相互连接的分子。核苷酸替代物当与合适的目标核酸相互作用时能够符合双螺旋型结构。

[0115] 还可以将其他类型的分子连接到核苷酸或核苷酸类似物上以形成结合物。结合物可化学连接到核苷酸或核苷酸类似物上。这样的结合物包括但不限于脂质部分,例如胆固醇部分(Letsinger等人,Proc Natl Acad Sci USA 1989,86:6553-6;至少就关于核酸结合物的教导而言,将其以引用的方式纳入本申请)。本申请中使用的术语核酸包括核酸的这种结合物、类似物和变体。

[0116] 核酸——例如本申请中所描述的核酸——可使用标准化学合成方法制得或者可使用酶促方法或任何其他已知方法制得。这样的方法可选自从标准酶消化继之以核苷酸片段分离(参见例如,Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第3版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,2001,第5、6章)到纯合成方法,例如通过使用Milligen或Beckman System 1Plus DNA合成仪(例如Milligen-Bioscience的8700型自动合成仪,Burlington,MA或ABI型380B)的氰乙基亚磷酸酰胺方法。可用于制备寡核苷酸的合成方法也记载于Ikuta等人,Ann Rev Biochem 1984,53:323-56(磷酸三酯和亚磷酸三酯方法)和Narang等人,Methods Enzymol 1980,65:610-20(磷酸三酯法)中。蛋白质核酸分子可运用已知方法制备,所述方法例如在Nielsen等人,Bioconjug Chem 1994,5:3-7中描述的方法。(至少就这些参考文献中关于核酸合成的教导而言,将其逐一以引用的方式纳入本申请)。

[0117] “适体”为可与目标分子相互作用的核酸分子。这些分子也适用作第二活性物质。一般来说,适体为长度约为15-50个碱基、折叠成确定的二级结构和三级结构——例如茎环结构或G-四联体——的小核酸。适体可结合小分子,例如ATP(美国专利No. 5,631,146)和茶碱(美国专利No. 5,580,737);以及大分子,例如逆转录酶(美国专利No. 5,786,462)和凝血酶(美国专利No. 5,543,293)。如何制备和使用适体以结合多种不同目标分子的

代表性实例可见于以下非限制性列举的美国专利中：5,476,766、5,503,978、5,631,146、5,731,424、5,780,228、5,792,613、5,795,721、5,846,713、5,858,660、5,861,254、5,864,026、5,869,641、5,958,691、6,001,988、6,011,020、6,013,443、6,020,130、6,028,186、6,030,776 和 6,051,698，至少就这些参考文献中关于适体的教导而言，将其以引用的方式纳入本申请。

[0118] 其他核酸分子包括“核酶”，它为能够以分子内或分子间方式催化化学反应的核酸分子。因此核酶为具有催化作用的核酸。有多种不同种类的催化核酸酶类反应或核酸聚合酶类反应的核酶，所述核酶基于天然体系中存在的核酶，例如锤头核酶（例如但不限于以下美国专利：5,334,711、5,426,330、5,616,466、5,633,133、5,646,020、5,652,094、5,712,384、5,770,715、5,856,463、5,861,288、5,891,683、5,891,684、5,985,621、5,989,908、5,998,193、5,998,203、Ludwig 和 Sproat 的 WO 9858058、Ludwig 和 Sproat 的 WO 9858057 以及 Ludwig 和 Sproat 的 WO 9718312）、发夹型核酶（例如但不限于以下美国专利：5,631,115、5,646,031、5,683,902、5,712,384、5,856,188、5,866,701、5,869,339 和 6,022,962）和四膜虫核酶（例如但不限于以下美国专利：5,595,873 和 5,652,107）。还有一些天然体系中不存在的但已被制造用于催化特定的从头反应的核酶（例如但不限于以下美国专利：5,580,967、5,688,670、5,807,718 和 5,910,408）。核酶一般通过对目标底物的识别和结合然后切割而实现核酸底物的切割。这种识别通常大多基于规范碱基对或非规范碱基对的相互作用。这种性质使核酶成为对于核酸的目标特异性切割的特别好的备选物，因为对目标底物的识别基于目标底物序列。如何制造和使用核酶以催化多种不同反应的代表性实例可见于以下非限制性的美国专利：5,646,042、5,693,535、5,731,295、5,811,300、5,837,855、5,869,253、5,877,021、5,877,022、5,972,699、5,972,704、5,989,906 和 6,017,756。至少就这些专利中关于核酶的教导而言，将其以引用的方式纳入本申请。

[0119] 连接体

[0120] 所公开的纤维素/活性物质复合材料的连接体成分可为任何能够与第一活性物质和第二活性物质成键、将它们连接起来的化合物。因此，连接体一般含有至少两个官能团，例如，一个官能团可用于与第一活性物质成键，另一个官能团可用于与第二活性物质成键。一般而言，尽管并不是必须，连接体上的用于与第一活性物质成键的官能团在该连接体的一端，用于与第二活性物质成键的官能团在该连接体的另一端。

[0121] 在一些方面，连接体可含有能够与第一和第二活性物质上的亲电官能团反应成键的亲核官能团。或者，连接体可含有能够与第一和第二活性物质上的亲核官能团反应成键的亲电官能团。此外，连接体可含有能够与第一和第二活性物质上的亲电和亲核官能团反应成键的亲核和亲电官能团。各种情况通过下表进行说明。

[0122]

第一活性物质上的官能团	连接体上的官能团	第二活性物质上的官能团
亲核	亲电和亲电	亲核

亲核	亲电和亲核	亲电
亲电	亲核和亲电	亲核
亲电	亲核和亲核	亲电

[0123] 尽管所公开的第一和第二活性物质可直接与彼此连接,但本申请中所描述的连接体的使用可使得第二活性物质与包埋在再生纤维素中的第一活性物质之间有更大距离(从而更易于自由移动)。所述连接可通过本领域已知的反应方法形成的共价键而实现。当第一和第二活性物质通过连接体连接时,第一活性物质可首先与连接体连接,然后连接体与第二活性物质连接。或者,连接体可首先与第二活性物质连接,然后与第一活性物质连接。

[0124] 连接体可具有不同长度,例如长度为 1 至 20 个原子。例如,连接体长度可为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个原子,其中任何一个所述值如果适当均可成为上限和 / 或下限。如上所述,连接体越长,第二活性物质可具有的移动自由度越大。此外,连接体可以是被取代的或未被取代的。当被取代时,连接体可含有连接至连接体骨架的取代基或嵌于连接体骨架中的取代基。例如,被胺取代的连接体可含有连接在连接体骨架上的胺基团或者连接体骨架中的氮原子。适用作连接体的部分包括但不限于被取代的或未被取代的、有支链的或无支链的烷基、烯基或炔基基团,醚,酯,聚醚,聚酯,聚烯烃,聚胺,杂原子取代的烷基、烯基或炔基基团,环烷基,环烯基,杂环烷基,杂环烯基等,以及它们的衍生物。

[0125] 一方面,连接体可包含 C_1-C_6 支链或直链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或己基。在一个具体的实例中,连接体可包含 $-(CH_2)_n-$,其中 n 为 1 至 5。另一方面,连接体可包含 C_1-C_6 支链或直链烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基或己氧基。

[0126] 另一方面,连接体可包含 C_2-C_6 支链或直链烷基,其中一个或多个碳原子被氧取代(例如醚)或被氨基取代。例如,适合的连接体可包括但不限于甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、甲基氨基甲基、甲基氨基乙基、甲基氨基丙基、甲基氨基丁基、乙基氨基甲基、乙基氨基乙基、乙基氨基丙基、丙基氨基甲基、丙基氨基乙基、甲氧基甲氧基甲基、乙氧基甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、甲氧基甲氧基乙基等,以及它们的衍生物。在一个具体实例中,连接体可包括一个甲氧基甲基(即 $-CH_2-O-CH_2-$)。

[0127] 连接体部分与第一和第二活性物质之间的反应生成将第二活性物质与包埋于再生纤维素基体中的第一活性物质连接的化学键。如前所述,这样的反应可由于连接体与第一和 / 或第二活性物质之间的直接的亲核或亲电相互作用而发生。例如,一种包含亲核官能团的连接体可直接与第一和 / 或第二活性物质上的亲电取代基反应并生成连接连接体与活性物质的键。或者,连接体上的一种亲电取代基可直接与第一和 / 或第二活性物质上的亲核官能团反应并生成连接连接体与活性物质的键。并且,第一和 / 或第二活性物质可通过间接相互作用与连接体共价连接,所述间接相互作用中一种试剂引发、介导或促进连

接体与活性物质之间的反应。例如,连接体与第一和 / 或第二活性物质之间的成键反应可通过使用一种偶联剂(例如碳二亚胺,其被使用在碳二亚胺介导的偶联中)或者酶(例如谷氨酰胺转移酶)而加以辅助。

[0128] 适合的连接体可容易地商购获得和 / 或可由本领域普通技术人员合成。可用于所公开的复合材料中的具体连接体可由本领域普通技术人员根据例如成本、便利性、可获得性、与各种反应条件的相容性、与连接体相互作用的第一和 / 或第二活性物质的类型等因素进行选择。

[0129] 亲电连接体和亲核活性取代基

[0130] 活性物质可与一种能够直接或间接与该活性物质上的亲核取代基反应并形成化学键的连接体偶联。这类能够与亲电连接体反应并成键的亲核取代基的实例包括但不限于具有氨基酸残基——该残基具有亲核的或潜在亲核的胺——的蛋白质、肽或者受体,羧酸酯或羧酸、醇或硫醇官能团(例如半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、组氨酸和赖氨酸)。亲核取代基的其他实例包括但不限于具有亲核的或潜在亲核的胺、羧酸酯、醇或硫醇官能团的碳水化合物、多糖、类脂、饱和与不饱和脂肪酸、鞘脂或胆固醇。这些和其他实例在本申请中进行公开。

[0131] 此外,还考虑到一种活性物质中可存在一种以上类型的亲核取代基,这样,它们可选择性地与连接体反应。例如,一种既具有亲核的胺官能团也具有羧酸酯官能团的肽活性物质可用烷基化试剂处理以将胺官能团封闭并留下羧酸酯基团与连接体反应。相反,通过控制反应条件(例如温度和浓度),反应活性较强的胺基团可选择性地与连接体部分反应,而反应活性较弱的羧酸酯基团大部分未反应。

[0132] 当待与连接体连接的活性物质含有亲核取代基、例如以上列出的亲核取代基时,连接体可含有一种亲电的或潜在亲电的官能团。这样的连接体上的亲电官能团的实例包括但不限于醛、酰基衍生物(例如酰叠氮、酰肼)、酯和活化酯(activated ester)(例如琥珀酰亚胺基酯、磺基琥珀酰亚胺基酯)、酐和混合酐、羧酸和羧酸酯的衍生物、亚胺、异氰酸酯、异硫氰酸酯、磺酰氯、有机卤和马来酰亚胺。这些部分在有机化学领域是公知的。

[0133] 适合的亲电连接体的一些具体实例包括二醛和二酯。适合的二醛的实例包括但不限于戊二醛、乙二醛、甲基乙二醛、二甲基乙二醛、丙二醛、琥珀醛、己二醛、2-羟基己二醛、庚二醛、辛二醛、壬二醛、癸二醛、马来醛、富马醛、1,3-苯二醛、苯二醛、间苯二醛、对苯二醛、1,4-二甲酰基环己烷等。可用于替代二醛的二醛等价物包括 2,5-二烷氧基四氢呋喃、1,4-二醛单缩醛、1,4-二醛二缩醛。二酯的实例包括但不限于草酸二烷基酯(dialkyl oxylate)、富马酸二烷基酯、丙二酸二烷基酯、琥珀酸二烷基酯、己二酸二烷基酯、壬二酸二烷基酯、辛二酸二烷基酯、癸二酸二烷基酯、对苯二酸二烷基酯、间苯二酸二烷基酯、苯二酸二烷基酯等。

[0134] 并且,当连接体反应活性较低时,可将其转化为反应活性较高的连接体。例如,含有羧酸酯或羧酸基团的连接体根据条件可与活性物质上的亲核取代基缓慢反应。然而,这些连接体可通过与适合的醇——例如 4-磺基-2,3,5,6-四氟苯酚、N-羟基琥珀酰亚胺或 N-羟基磺基琥珀酰亚胺——的碳二亚胺偶联反应被转化为反应活性较强的活化酯。这样获得反应活性较强的、水溶性的活化酯连接部分。可用于偶联反应的各种其他活化试剂包括但不限于 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(HDC)、二环己基碳二亚胺(DCC)、

N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DI P)、苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲基氨基)六氟磷酸磷(BOP)、羟基苯并三唑(HOBt)和N-甲基吗啉(NMM),包括其混合物。

[0135] 当活性物质含有胺官能团时(例如本申请公开的聚合胺),它可对带有亲电官能团的连接体特别具有反应活性。这样的含有胺的活性物质可与连接体反应,并根据连接体的官能团生成例如胺、酰胺、甲酰胺、磺酰胺、脲或硫脲键。当活性物质上的亲核官能团含有羧酸酯时,它可与连接体反应,并根据连接体上的官能团生成例如酯、硫酯、碳酸酯或混合酐。当活性物质上的亲核官能团含有醇或硫醇时,它可与连接体的官能团反应并生成例如酯、硫酯、醚、硫化物、二硫化物、碳酸酯或氨基甲酸酯。

[0136] 这些反应的动力学取决于连接体和第一与第二活性物质上的亲核官能团的反应活性和浓度。并且,影响活性物质与胺官能团反应活性的重要因素是胺的种类和碱性。例如,很多蛋白质具有赖氨酸残基,并且多数在N端具有游离胺。脂族胺,例如赖氨酸的氨基,为中等碱性并可与多数亲电连接体反应。然而,pH低于8时脂族胺的游离碱形式的浓度较低;因此,活性物质上的脂族胺与例如异硫氰酸酯或琥珀酰亚胺基酯连接体部分之间反应的动力学强烈依赖性于pH。尽管8.5至9.5的pH对于将带有亲电基团的连接体连接至含有赖氨酸残基的活性物质更有效,但在pH 7至pH8之间也有一定反应活性。相比之下,蛋白质类活性物质的N端氨基通常具有约7的pKa值,因此其有时可通过接近中性pH下的反应被选择性地改性。

[0137] 如上所述,活性物质上的亲核取代基可直接或间接与亲电连接体反应。例如,亲核取代基可与异氰酸酯连接体反应。异氰酸酯连接体可容易地由酰叠氮衍生而成,并且其可与含有胺官能团的活性物质反应形成脲,与含有醇的活性物质反应形成氨基甲酸酯,以及与含有硫醇的活性物质反应形成硫代氨基甲酸酯。

[0138] 异硫氰酸酯连接体可替代异氰酸酯并且具有中等反应活性,但在水中相当稳定。异硫氰酸酯连接体可与含胺、醇或硫醇的细胞表面取代基反应生成硫脲和硫代氨基甲酸酯。

[0139] 琥珀酰亚胺基酯连接体也可与含有胺、羧酸酯、醇或硫醇官能团的活性物质反应。琥珀酰亚胺基酯连接体对胺特别具有反应活性,其中所形成的酰胺键与肽键一样稳定。然而,一些琥珀酰亚胺基酯连接体可能不适于具体的应用,因为它们可能在水溶液中很难溶解。为了克服这一局限,可使用磺基琥珀酰亚胺基酯连接体,该连接体通常比琥珀酰亚胺基酯连接体具有更高水溶性。磺基琥珀酰亚胺基酯连接体通常可通过将含有羧酸的简单连接体溶解在含有N-羟基磺基琥珀酰亚胺和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺的无胺缓冲液中而由该连接体原位制备。并且,4-磺基-2,3,5,6-四氟苯酚(STP)酯连接体可用4-磺基-2,3,5,6-四氟苯酚通过与磺基琥珀酰亚胺基酯连接体相同的方法制备。

[0140] 如上所述,含有羧酸的连接体可被转化为反应活性更高的连接体。例如,含有羧酸的连接体可被转化为活化酯或混合酐,其可被用于对反应活性较低的芳香胺和含醇的活性物质进行改性。

[0141] 含磺酰氯的连接体具有高度的反应活性,但这些试剂在水中不稳定,尤其是在与某些脂族胺反应时所要求的pH较高时。因此,将带有磺酰氯基团的连接体与活性物质上的亲核官能团连接最好在低温下进行。如果活性物质上的亲核官能团是胺,则所形成的磺酰键非常稳定。此外,含有磺酰氯的连接体还可与苯酚(包括酪氨酸)、脂族醇(包括多

糖)、硫醇(例如半胱氨酸)和咪唑(例如组氨酸)反应。

[0142] 含有醛的连接体可与含有胺的亲核取代基反应形成席夫碱。

[0143] 含有机卤的连接体含有与卤素(例如氟、氯、溴或碘)连接的碳原子。这些部分可与含有胺、羧酸酯、醇或硫醇官能团的活性物质反应形成例如胺、酯、醚或硫键。

[0144] 亲核连接体与亲电活性物质

[0145] 在另一个实例中,第一和/或第二活性物质可与能够与该活性物质上的亲电官能团反应并形成化学键的连接体偶联。这样的能够与连接体反应并成键的亲电官能团的实例包括但不限于具有亲电或潜在亲电的原子(例如羰基碳原子,例如酯和活化酯(例如琥珀酰亚胺基酯、磺基琥珀酰亚胺基酯)、醛、酰基衍生物(例如酰叠氮、酰肼)、酐和混合酐或羧酸酯中的碳原子,亚胺、异氰酸酯或异硫氰酸酯中的碳原子,或卤化的碳原子)的蛋白质、肽或者受体。亲电取代基的其他实例包括但不限于具有例如上述的亲电或潜在亲电的碳原子的碳水化合物、多糖、类脂、饱和与不饱和脂肪酸或胆固醇。

[0146] 并且,当亲电官能团反应活性较弱时,其可被转化为反应活性较强的亲电物质。例如,含有羧酸酯或羧酸基团的活性物质根据反应条件可对含有亲核基团的连接体具有不很高的反应活性。然而,这些亲电取代基可通过与适合的醇——例如 4-磺基-2,3,5,6-四氟苯酚或 N-羟基磺基琥珀酰亚胺——的碳二亚胺偶联而被转化为反应活性更强的活化酯。这样得到活性物质上反应活性更强的亲电的活化酯官能团。

[0147] 当连接体待连接至具有例如上述的亲电官能团的活性物质上时,所述连接体一般是亲核性的或潜在亲核性的。适合的亲核连接体的实例包括但不限于胍、胺、醇、羧酸酯和硫醇。这些化合物通常在有机化学领域是公知的。

[0148] 当亲核连接体含有胺官能团时,它可对含有亲电官能团的活性物质具有特别高的反应活性。这样的含胺的连接体可与所述活性物质反应并根据活性物质上的亲电官能团而形成例如酰胺、甲酰胺、氨磺酰、脲或硫脲键。当亲核连接体含有羧酸酯时,它们可与活性物质的亲电官能团反应并形成例如酯、硫酯、碳酸酯或混合酐。当亲核连接体含有醇或硫醇时,它们可与活性物质的亲电官能团反应并根据取代基而形成例如酯、硫酯、醚、硫化物、二硫化物、碳酸酯或氨基甲酸酯。

[0149] 正如以上针对亲核活性物质与亲电连接体的相互作用而讨论的,活性物质上的亲电官能团与亲核连接体反应的动力学取决于连接体和活性物质两者的反应活性和浓度。具有能够直接或间接与活性物质上的亲电基团反应的亲核官能团的适合的连接体包括但不限于二胺、二醇、二硫醇、 $H_2N-(CH_2)_n-NH_2$ (其中 n 为某个整数,例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12)、2-吡啶二硫化物、氨基醇、氨基硫醇、含有醇和硫醇的化合物等。

[0150] 碳二亚胺介导的偶联

[0151] 在另一个实例中,碳二亚胺介导的偶联可用于在连接体和第一和/或第二活性物质之间成键。例如,带有胍或胺基团的连接体可通过使用水溶性碳二亚胺,例如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺,而与具有羧酸酯或羧酸官能团的活性物质偶联。能够通过碳二亚胺介导的偶联连接至含有羧酸酯或羧酸的活性物质的适合的连接体可商购获得。这样的连接体的具体实例包括但不限于水溶性碳二亚胺,例如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺氢氯化物和 1-环己基-3-(2-吗啉代乙基)-碳二亚胺-N-甲基-对甲苯磺酸酯,醇溶性和水溶性的 N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉,以及溶于有机

物的 N, N' - 二环己基碳二亚胺。

[0152] 在涉及碳二亚胺介导的偶联的另一方面, 具有羧酸酯或羧酸基团的连接体可通过使用水溶性碳二亚胺, 例如 1- 乙基 -3-(3- 二甲氨基丙基) 碳二亚胺, 而与具有胺官能团的第一和 / 或第二活性物质偶联。能够通过碳二亚胺介导的偶联连接至含有胺的第一和 / 或第二活性物质的适合的连接体可商购获得。

[0153] 示例性组合

[0154] 在所公开的复合材料的一个实例中, 与连接体结合之前的第一活性物质可具有一个亲核官能团, 与第一和第二活性物质结合之前的连接体可具有至少两个亲电官能团, 并且与连接体结合之前的第二活性物质可具有一个亲核官能团。在所公开的复合材料的另一个实例中, 与连接体结合之前的第一活性物质可具有一个亲核官能团, 与第一和第二活性物质结合之前的连接体可具有一个亲电官能团和一个亲核官能团, 并且与连接体结合之前的第二活性物质可具有一个亲电官能团。在所公开的复合材料的又一个实例中, 与连接体结合之前的第一活性物质可具有一个亲电官能团, 与第一和第二活性物质结合之前的连接体可具有一个亲核官能团和一个亲电官能团, 并且与连接体结合之前的第二活性物质可具有一个亲核官能团。在所公开的复合材料的再一个实例中, 与连接体结合之前的第一活性物质可具有一个亲电官能团, 与第一和第二活性物质结合之前的连接体可具有至少两个亲核官能团, 并且与连接体结合之前的第二活性物质可具有一个亲电官能团。

[0155] 在所公开的复合材料的一个实例中, 与连接体结合之前的第一活性物质可为一种聚合胺, 与第一和第二活性物质结合之前的连接体可为一种二醛或二酯, 并且与连接体结合之前的第二活性物质也可作为一种聚合胺。在所公开的复合材料的另一个实例中, 与连接体结合之前的第一活性物质可为一种聚酰胺、蛋白质或聚亚烷基亚胺, 与第一和第二活性物质结合之前的连接体可为一种二醛或二酯, 并且与连接体结合之前的第二活性物质可为一种蛋白质、核酸、抗菌剂、抗病毒剂或中和剂。在所公开的复合材料的又一个实例中, 与连接体结合之前的第一活性物质可为一种聚合胺、聚亚烷基亚胺、多元醇或蛋白质, 与第一和第二活性物质结合之前的连接体可为一种氨基醛、氨基酯、羟基醛或羟基酯, 并且与连接体结合之前的第二活性物质可为一种蛋白质、抗菌剂、抗病毒剂或中和剂。在所公开的复合材料的再一个实例中, 与连接体结合之前的第一活性物质可为一种聚酯或蛋白质, 与第一和第二活性物质结合之前的连接体可为一种二胺、二醇、二硫醇、氨基醇或氨基硫醇, 并且与连接体结合之前的第二活性物质可为一种聚酯、蛋白质、核酸、抗菌剂、抗病毒剂或中和剂。

[0156] 方法

[0157] 本申请公开了将材料包埋在纤维素基体中的方法, 该方法涉及离子液体 (IL) / 纤维素组合物的溶解和再生。再生纤维素中可含有基本均匀分布于其中的第一活性物质, 该再生纤维素可用一种或多种其他的第二活性物质直接官能化, 或者用一种连接体进行衍生然后再用其他的第二活性物质官能化。所公开的方法的一个优点在于第一和 / 或第二活性物质的连接可在离子液体中进行, 该离子液体可溶解纤维素和活性物质 (例如蛋白质)。其他溶剂体系可使活性物质钝化。这些方法使得能够将活性 (例如生物的或化学的) 加入纤维素制品例如纸和布中。此外, 对于本领域技术人员很明显的是, 所公开的方法和复合材料能够用于制备多种形式的里面或上面包埋了所述物质的复合材料, 这些复合材料包括例如薄膜、小珠、颗粒、薄片、纤维、基材、涂料、胶囊、凝胶等。

[0158] 一方面,本申请公开了制备纤维素/活性物质的方法,包括:提供一种含有再生纤维素基体和第一活性物质的组合物,其中所述第一活性物质基本均匀地分布在再生纤维素基体中;将所述第一活性物质与一种连接体接触,其中所述连接体结合至第一活性物质;以及使第二活性物质与该连接体接触,其中所述连接体连接至第二活性物质,从而提供纤维素-活性物质复合材料。

[0159] 在一些实例中,连接体可在与第二活性物质接触之前与第一活性物质接触。或者,连接体可在与第一活性物质接触之前与第二活性物质接触。此外,连接体可在提供含有再生纤维素基体和第一活性物质的组合物之前与第一活性物质接触。此外,在一个实例中,连接体可同时与第一和第二活性物质接触。

[0160] 所公开的方法使得能够包埋多种材料(即“活性物质”),提供一种其中活性物质基本均匀分布在整个再生纤维素基体中的复合材料。一种将一种物质纳入或包埋进再生纤维素基体的方法在美国专利 No. 6,808,557 中公开,将其全文和其中关于纤维素再生以及物质在再生纤维素中的包埋的教导以引用的方式纳入本申请。

[0161] 在本申请公开的方法中,可将一种或多种第一活性物质包埋在一种再生纤维素基体中。例如,一种或多种第一活性物质可通过分散或溶解在含有溶解的纤维素的亲水离子液体中而被包封或包埋。所述离子液体可基本不含水、有机溶剂和含氮碱。之后将纤维素再生为一种固体基体,可使得第一活性物质分散在再生纤维素基体中。所得材料可含有基本均匀地分布在整个纤维素基体中的第一活性物质。

[0162] 然后,可将能够与以上公开的第一活性物质反应的连接体加入该材料中,随后加入能够与该连接体连接(例如与之成键)的第二活性物质。或者,可将能够与包埋在再生纤维素基体中的第一活性物质成键的第二活性物质直接加入基体中而无需使用连接体。在另一方面,连接体可结合至第二活性物质,所得的连接体-第二活性物质结合物可被加入分布在再生纤维素基体中的第一活性物质中。

[0163] 在另一个实例中,所公开的方法包括制备在纤维素基体中含有分子材料、纳米材料和宏观(macroscopic)材料的纤维素/活性物质复合材料。例如,公开了通过从含有固体第一活性物质的亲水离子液体溶液中使纤维素基体再生而包封这种第一活性物质的方法,所述固体第一活性物质存在于一种纤维素和所述活性物质均不溶或难溶(即基本不溶)的再生溶液中。

[0164] 在另一实例中,所公开的方法包括制备一种包含纤维素和第一活性物质的复合材料,所述纤维素和第一活性物质溶解或分散于一种亲水离子液体中,并且其中所述离子液体溶液基本不含水、非离子有机溶剂和含氮碱。该组合物可与一种纤维素和第一活性物质均基本不溶于其中的液体非溶剂稀释剂接触,以形成一个液相和一个作为基体包封第一活性物质的再生固体纤维素相,并从而形成一种含有被纤维素包封的第一活性物质的材料。之后可去除剩余的亲水性离子液体。

[0165] IL/纤维素组合物

[0166] 可用于所公开的方法和组合物中的离子液体含有电离的物质(即阳离子和阴离子)并具有通常低于约 150°C 的熔点。在一些情况下,离子液体为含有一种或多种阳离子的有机盐,所述阳离子典型地为铵、咪唑鎓或吡啶鎓离子,但很多其他类型阳离子也是已知的并在本申请中公开。

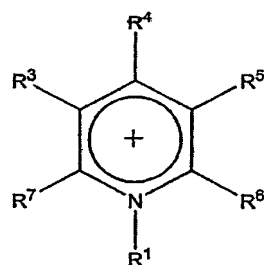
[0167] 离子液体可用于溶解纤维素（参见美国专利 No. 6, 824, 599 和 Swatloski 等人, J Am Chem Soc 2002, 124 :4974-4975）。在美国专利 No. 1, 943, 176 中, Graenacher 首先公开了一种制备纤维素溶液的方法, 该方法通过在液态 N- 烷基吡啶鎓氯化物或 N- 芳基吡啶鎓氯化物盐中将纤维素加热而实现, 该过程尤其在含氮碱例如吡啶的存在下进行。然而, 该发现似乎被当作基本没有实际价值的创新, 因为当时该熔融盐体系一定程度上是未被广为认知的。这一首次研究是在离子液体基本为未知并且离子液体作为一类溶剂的应用和价值还未被认识到的时候进行的。现在, 离子液体是一类被充分研究的液体并被用于在化学、生物化学和分离过程中替代传统的有机溶剂。

[0168] Linko 和其合作者报道了将相对较低分子量的纤维素 (DP = 880) 溶解在 N- 乙基吡啶鎓氯化物 (NEPC) 和二甲基甲酰胺中, 然后冷却至 30℃, 将各种微生物细胞加入该溶液, 然后通过与水混合将纤维素再生为固体形式 (Linko 等人, Enzyme Microb Technol 1979, 1 :26-30)。该研究小组还报道了将酵母细胞包埋在溶解于 NEPC 和二甲基亚砷混合物中的 1% 的纤维素的溶液中, 以及使用溶解在几种有机溶剂中的 7.5 至 15% 的纤维素二乙酸酯或纤维素三乙酸酯进行包埋。(Weckstrom 等人, Food Engineering in Food Processing 中, 第 2 卷, Applied Science Publishers Ltd., 1979, 148-151 页)。

[0169] 本申请中使用的亲水性离子液体溶液可基本不含水、与水互溶或与醇互溶的有机溶剂或者含氮碱, 并且含有溶解的纤维素。考虑到的所述溶液中不含的有机溶剂包括例如二甲基亚砷, 二甲基甲酰胺, 乙酰胺, 六甲基磷酰胺, 水溶性醇、酮或醛例如乙醇、甲醇、1- 丙醇或 2- 丙醇、叔丁醇、丙酮、甲基乙基酮、乙醛、丙醛、乙二醇、丙二醇, C₁-C₄ 烷基和烷氧基乙二醇和丙二醇, 例如 2- 甲氧基乙醇、2- 乙氧基乙醇、2- 丁氧基乙醇、二甘醇等。

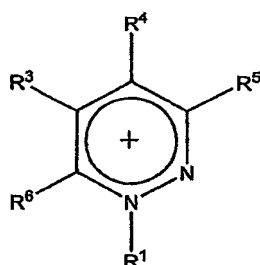
[0170] 亲水性离子液体的阳离子可为环状的并且可为下式所示的结构：

[0171]

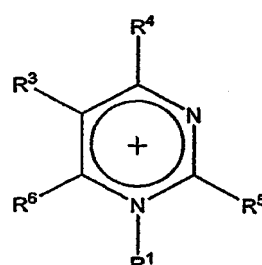


[0172] 吡啶鎓

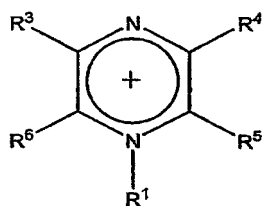
哒嗪鎓



嘧啶鎓

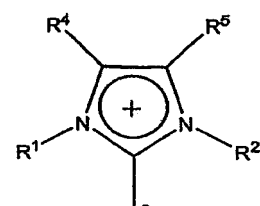


[0173]

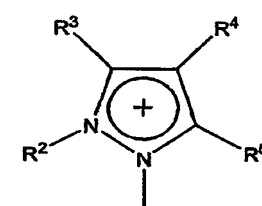


[0174] 吡嗪鎓

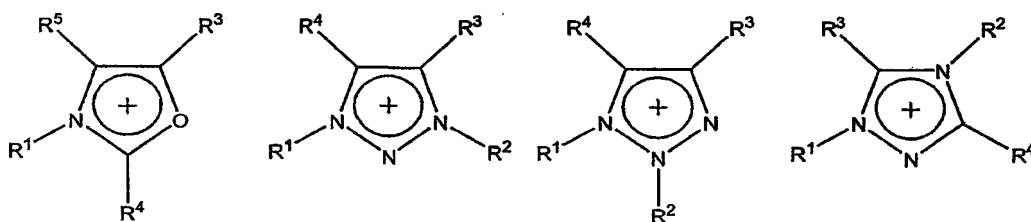
咪唑鎓



吡唑鎓



[0175]

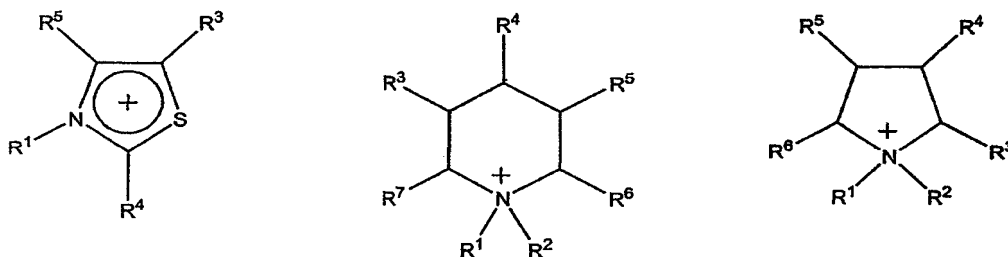


[0176] 噁唑鎓

1,2,3-三唑鎓

1,2,4-三唑鎓

[0177]

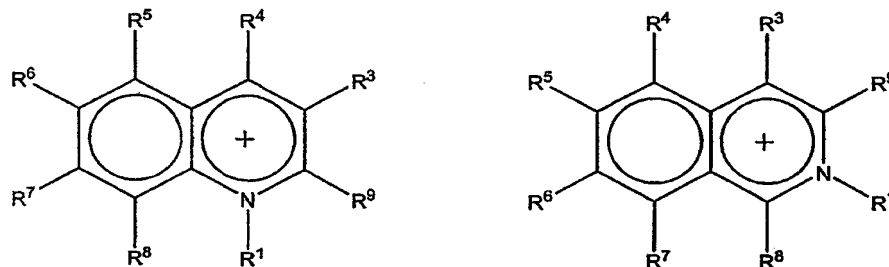


[0178] 噻唑鎓

哌啶鎓

吡咯烷鎓

[0179]



[0180] 喹啉鎓

异喹啉鎓

[0181] 其中 R^1 和 R^2 独立地为 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基烷基, 并且 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ 和 R^9 (R^3-R^9) 当存在时, 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基烷基基团或 C_1-C_6 烷氧基。在其他实例中, R^1 和 R^2 均为 C_1-C_4 烷基, 其中一个为甲基; 并且 R^3-R^9 当存在时为 H。示例性的 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_4 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、戊基、异戊基、己基、2-乙基丁基、2-甲基戊基等。相应的 C_1-C_6 烷氧基含有连接在一个氧原子上的上述 C_1-C_6 烷基, 该氧原子也连接在阳离子环上。烷氧基烷基基团含有一个连接烷基的醚基, 在本申请中含有总数最多为六个的碳原子。应注意到有两种异构体的 1,2,3-三唑。在一些实例中, 阳离子形成中不需要的 R 基团可全部为 H。

[0182] 短语“当存在时”在本申请中通常用于取代基 R 基团, 因为并非所有阳离子都具有所有编号的 R 基团。所有被考虑的阳离子含有至少四个 R 基团, R 基团可为 H, 但 R^2 不需要存在于所有阳离子中。

[0183] 短语“基本不存在”和“基本不含”同义, 例如指存在小于约 5 重量%的水。在一些实例中, 组合物中存在小于约 1%的水。同样的含义也适用于含氮碱的存在。

[0184] 用于所考虑的离子液体阳离子的阴离子为卤素 (氟、氯、溴或碘)、高氯酸根、拟卤素例如硫氰酸根和氰酸根或 C_1-C_6 羧酸根。拟卤素为一价的并具有与卤素类似的性质 (Schrivier 等人, Inorganic Chemistry, W. H. Freeman & Co., 纽约, 1990, 406-407)。拟卤素包括氰 (CN^-)、硫氰酸根 (SCN^-)、氰酸根 (OCN^-)、雷酸根 (CNO^-) 和叠氮 (N_3^-) 阴离子。含有 1-6

个碳原子羧酸根阴离子 (C_1 - C_6 羧酸根) 的实例有甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、己酸根、马来酸根、富马酸根、草酸根、乳酸根、丙酮酸根等。可存在于所公开的组合物中的阴离子的其他示例包括但不限于硫酸根、亚硫酸根、磷酸根、亚磷酸根、硝酸根、亚硝酸根、次氯酸根、氯酸根、高氯酸根、碳酸氢根等, 包括它们的混合物。

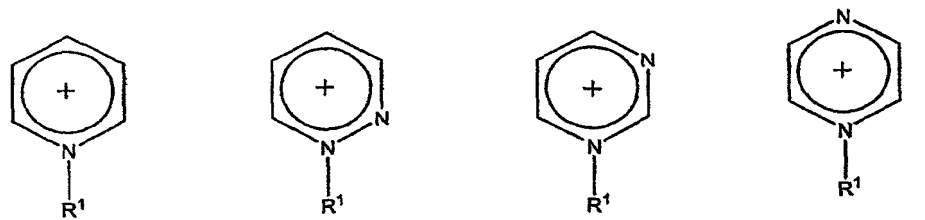
[0185] 所考虑的 - 种用于本申请的离子液体为亲水性的, 并因此与美国专利 No. 5, 827, 602 中所描述的离子液体或 No. 5, 683, 832 中所描述的含有一个或多个与碳原子共价结合的氟原子——例如三氟甲磺酸根或三氟乙酸阴离子中——的离子液体不同。

[0186] 离子液体的一些其他实例包括但不限于以下季铵盐: Bu_4NOH 、 $Bu_4N(H_2PO_4)$ 、 Me_4NOH 、 Me_4NCl 、 Et_4NPF_6 和 Et_4NCl 。

[0187] 所考虑的溶剂也可含有两种或多种所考虑的离子液体的混合物。

[0188] 在一个实例中, 形成阳离子所不需要的所有 R 基团, 即除咪唑鎓、吡唑鎓和三唑鎓阳离子之外的以上所示化合物中的除 R^1 和 R^2 以外的 R 基团都为 H。因此以上所示阳离子可具有以下所示的结构, 其中 R^1 和 R^2 如上所述。

[0189]



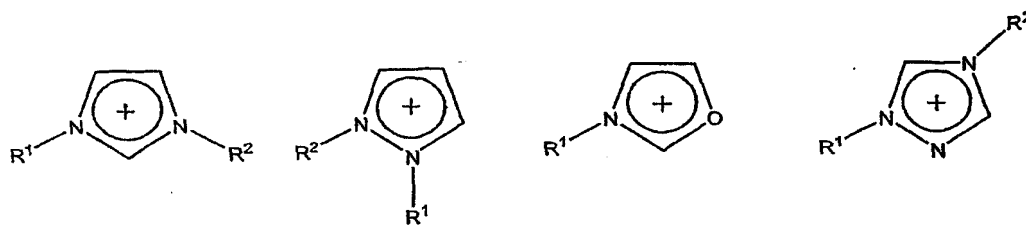
[0190] 吡啶鎓

咪唑鎓

嘧啶鎓

吡嗪鎓

[0191]



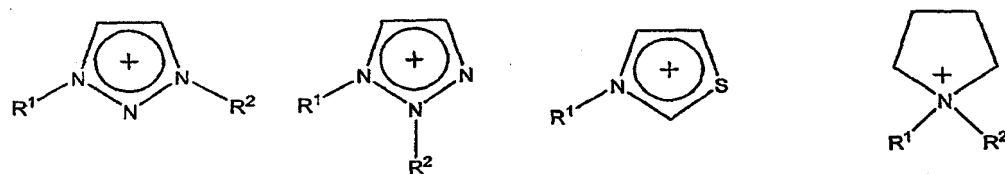
[0192] 咪唑鎓

吡唑鎓

噁唑鎓

1,2,4-三唑鎓

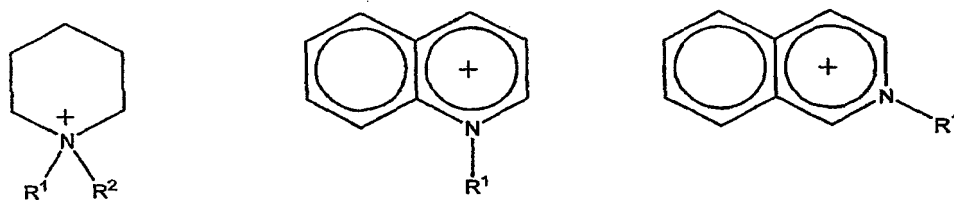
[0193]



[0194] 1,2,3-三唑鎓 噻唑鎓

吡咯烷鎓

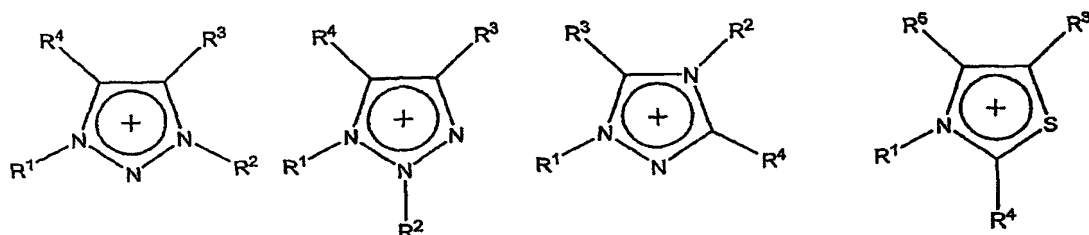
[0195]



[0196] 咪唑鎓 噻咪鎓 异噻咪鎓

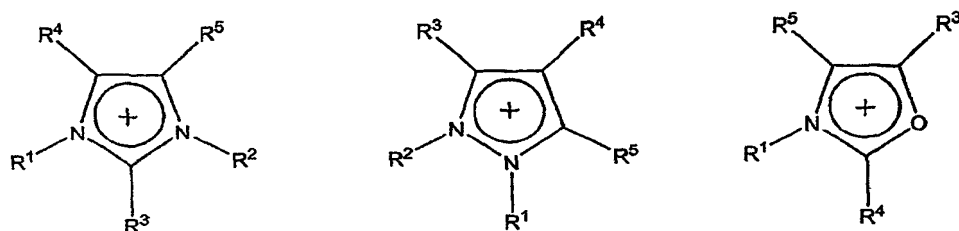
[0197] 含有未与其他环结构稠合的五元单环的阳离子适用于本申请。一种纤维素溶解方法也考虑使用含有这些阳离子的离子液体。该方法包括将纤维素与含有这些五元环阳离子和阴离子的亲水性离子液体在基本不含水的条件下混合形成一种混合物。将该混合物搅拌直至达到溶解。示例性的阳离子如下所示,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 - R^5 当存在时如前所定义。

[0198]



[0199] 1,2,3-三唑鎓 1,2,4-三唑鎓 噻唑鎓

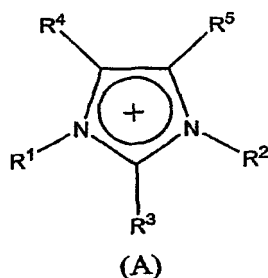
[0200]



[0201] 咪唑鎓 吡唑鎓 噁唑鎓

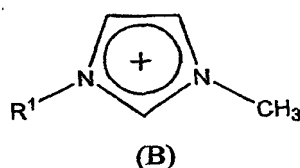
[0202] 在含有未与其他环结构稠合的五元单环的阳离子中,结构为式 A 的咪唑鎓阳离子也是适合的,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 - R^5 如前所定义。

[0203]



[0204] 在另一实例中,可使用 N,N-1,3-二-(C_1 - C_6 烷基) 取代的咪唑鎓离子;即式 A 中的 R^3 - R^5 各自为 H 并且 R^1 和 R^2 独立地各自为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基烷基的咪唑鎓阳离子。在又一实例中,可使用 1-(C_1 - C_6 烷基)-3-(甲基)-咪唑鎓 [C_n -mim, 其中 $n = 1-6$] 阳离子和卤素阴离子。在再一实例中,阳离子由以下式 B 的结构表示,其中式 A 中的 R^3 - R^5 各自为氢 (hydrido) 并且 R^1 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基烷基。

[0205]



[0206] 所公开的离子液体可在约 150℃或低于约 150℃时,例如在约 100℃或低于约 100℃,并且在 -100℃或高于 -100℃时为液态。例如,N- 烷基异喹啉鎓卤化物和 N- 烷基喹啉鎓卤化物盐熔点低于约 150℃。N- 甲基异喹啉鎓氯化物的熔点为 183℃, N- 乙基喹啉鎓碘化物的熔点为 158℃。在其他实例中,所考虑的离子液体在约 120℃或低于约 120℃并且高于约 -44℃的温度时为液态(熔融)。在一些实例中,适合的离子液体可在约 -10℃至约 100℃的温度下为液态(熔融)。

[0207] 纤维素可通过在超声波浴中加热至约 100℃(例如加热至约 80℃)以高浓度溶解在离子液体中而不发生衍生,并且通过使用家用微波炉将样品进行微波加热最有效。使用微波加热器时,亲水性离子液体与纤维素的混合物可被加热到约 100℃至约 150℃。

[0208] 本申请所公开的离子液体可具有非常低的蒸气压并且一般在沸腾前分解。示例性的含有其中 R¹ 和 R² 之一为甲基的 N, N-1,3- 二 -C₁-C₆ 烷基咪唑鎓离子的离子液体的示例性液化温度(即熔点(MP)和玻璃化转变温度(T_g))和分解温度如下表 1 中所示。

[0209] 表 1:

	离子液体	液化温度	分解温度	引用 *
		(°C)	(°C)	
	[C ₂ mim] Cl		285	a
	[C ₃ mim] Cl		282	a
	[C ₄ mim] Cl	41	254	b
	[C ₆ mim] Cl	-69	253	
	[C ₈ mim] Cl	-73	243	
	[C ₂ mim] I		303	a
[0210]	[C ₄ mim] I	-72	265	b
	[C ₄ mim] [PF ₆]	10	349	b
	[C ₂ mim] [PF ₆]	58-60	375	c, a
	[C ₃ mim] [PF ₆]	40	335	a
	[iC ₃ mim] [PF ₆]	102		a
	[C ₆ mim] [PF ₆]	-61	417	d
	[C ₄ mim] [BF ₄]	-81	403, 360	d, e
	[C ₂ mim] [BF ₄]		412	a
	[C ₂ mim] [C ₂ H ₃ O ₂]	45		c
	[C ₂ mim] [C ₂ F ₃ O ₂]	14	约 150	f

[0211] a) Ngo et al., Thermochim Acta 2000, 357 :97.

[0212] b) Fanniri et al., J Phys Chem 1984, 88 :2614.

[0213] c) Wilkes et al., Chem Commun 1992, 965.

[0214] d) Suarez et al., J Chim Phys 1998, 95 :1626.

[0215] e) Holbrey et al., J Chem Soc, Dalton Trans 1999, 2133.

[0216] f) Bonhote et al., Inorg Chem 1996, 35 :1168.

[0217] 制备了示例性的 1-烷基-3-甲基-咪唑鎓离子液体, $[C_n\text{-mim}]X$, 其中 $n = 4$ 和 6 , $X = Cl^-$, Br^- , SCN^- , $(PF_6)^-$, $(BF_4)^-$ 。检验了在环境条件下加热至约 100°C 、使用声波处理和微波加热时在这些示例性的离子液体中纤维素(纤维状纤维素, 来自 Aldrich Chemical Co.; Milwaukee, WI) 的溶解情况。通过使用微波加热促进了溶解。可非常迅速地制备纤维素溶液, 并且节约能量且具有相关的经济上的益处。

[0218] 所考虑的纤维素离子液体溶液可含有纤维素的量为溶液的约 5 至约 35 重量%、约 5 至约 25 重量%、约 5 至约 20 重量%、约 5 至约 15 重量%、约 10 至约 35 重量%、约 10 至约 25 重量%、约 15 至约 35 重量%或约 15 至约 25 重量%。在其他实例中, 离子液体可含有的纤维素的量为溶液的约 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34 或 35 重量%, 其中所述数值的任何一个如果合适均可作为上限或下限。此外, 所考虑的纤维素离子液体溶液可含有的纤维素的量为溶液的约 5 至约 35 重量份、约 5 至约 25 重量份、约 5 至约 20 重量份、约 5 至约 15 重量份、约 10 至约 35 重量份、约 10 至约 25 重量份、约 15 至约 35 重量份或约 15 至约 25 重量份。在其他实例中, 离子液体可含有的纤维素的量为溶液的约 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34 或 35 重量份, 其中所述数值的任何一个如果合适均可作为上限或下限。此外, 纤维素在所公开的离子液体中显示出很高的溶解度。获得了高浓度的粘稠的双折射液晶态溶液, 浓度为例如约 10 至约 25 重量%或约 10 至约 25 重量份。

[0219] 考虑将纤维素在基本不含水或含氮碱的熔融亲水性离子液体溶剂中的溶液用于制备带有被包封的活性物质的再生纤维素基体。例如, 这样的液体或溶液含有约 1% 或更少的水或含氮碱。因此, 当制备溶液时, 通过将离子液体和纤维素在不存在水或含氮碱的条件下混合以形成混合物。

[0220] 如上所述, 离子液体含有阳离子和阴离子。如前所述, 在一个实例中, 溶液可含有溶解在亲水性液体中的纤维素, 所述亲水性液体的阳离子含有未与其他环结构耦合的五元单环。该溶液可用于进行进一步的纤维素反应, 例如酰化以形成纤维素乙酸酯或纤维素丁酸酯, 或进行再生。

[0221] 此外, 将离子液体例如 1-丁基-3-甲基咪唑鎓氯化物 ($[C_4\text{mim}]Cl$) 用作纤维素的非衍生溶解和再生的溶剂已有所记载 (PCT 公布文本 No. W003/029329A2; Swatloski 等人, J Am Chem Soc 2002, 124 :4974-4975; Swatloski 等人, "Ionic Liquids for the Dissolution and Regeneration of Cellulose", Molten Salts XIII 中: Proceedings of the International Symposium, Trulove 等人 编, The Electrochemical Society: Pennington, NJ, 2002, 2002-19 卷, 155-164 页, 至少就关于 IL/ 纤维素溶液和再生方法的教导而言将其以引用的方式纳入本申请)。

[0222] 此外, Wu 等人 (Biomacromolecules 2004, 5 :266-268) 公开了 1-烷基-3-烯丙基咪唑鎓氯化物离子液体如何用作纤维素进行均匀衍生时的溶剂, Heinze 等人 (Liebert 和 Heinze, Biomacromolecules 2005, 6 :333-340) 描述了使用烷基氟化铵 / 二甲基亚砜溶剂体系进行类似的纤维素衍生。相比之下, 本申请公开的方法利用离子液体对于纤维素的溶解特性, 以使得能够将大分子例如 Rhus vernificera 漆酶 (E. C. #1. 10. 3. 2) 物理包封在

再生纤维素薄膜中,并且所公开的方法证明了生物分子例如酶与 IL-纤维素环境的相容性(Turner 等人,Biomacromolecules 2004,5:1379-1384;美国专利 No. 6,808,557)。制备了具有酶促活性的膜;然而,观察到所包埋的漆酶与水性环境中的酶相比活性有显著损失。

[0223] 再生

[0224] 在所公开的方法中,纤维素从离子液体中在第一活性物质的存在下再生。适合的第一活性物质的实例在本申请中公开。并且所公开的方法特别适用于包括非水溶性金属萃取剂、非水溶性染料和直径(如果不是接近球形,则为最大尺寸)约 5 微米的磁性(magnetite)颗粒在内的活性物质;所述活性物质可分散于 IL 溶液中,所述分散可为物理分散以形成悬浮液或胶体,或者通过将组分溶解在 IL 溶剂中、然后将复合材料再生。

[0225] 再生后,第一活性物质可基本均匀地分布在再生纤维素基体中。在很多情况下,再生的固体纤维素可具有与制备其的初始纤维素大约相同的分子量,并且一般可具有约 1200 或更大的聚合度(DP)。此外,再生纤维素可基本不具有与初始纤维素相比增加的取代基数和被包埋的离子液体降解产物。

[0226] 溶解和再生过程中可发生少量的纤维素水解。然而,再生后纤维素的重均分子量可为溶解和再生之前的纤维素的约 90%。例如,纤维素的分子量百分比可为约 90%至约 100%、约 92%至约 98%、约 94%至约 96%、约 90%至约 95%、约 95%至约 100%。在其他实例中,纤维素的分子量百分比可为溶解和再生之前的纤维素的约 90、91、92、93、94、95、96、97、98、99 或 100%,其中所述数值的任何一个如果合适均可作为上限或下限。该结果与美国专利 No. 5,792,339 中的结果相反,在该专利中原料纤维素用纤维素酶在 NMMNO 存在的条件下处理以进行溶解。

[0227] 再生纤维素中基本不含的取代基为溶解在 IL 中的纤维素中不存在的取代基。因此,例如,天然纤维素中的羟基可被氧化以形成氧代(带有 C=O 键的取代基)官能团(functionality),例如酮、醛或羧酸,并且天然纤维素可含有大量这类官能团。一方面,本申请中使用的溶解/再生方法不导致形成比初始存在的多几个百分比的这类基团。当使用含有高含量的氧代官能团的氧化纤维素、例如再生氧化纤维素(Regenerated Oxidized Cellulose)U. S. P. (ROC) 作为原料时,再生纤维素在溶解和再生后仍含有与进行这些步骤之前存在的大约等量的官能团(例如 ROC 中约 18%至约 24%羧基)。

[0228] 再生纤维素中可基本不存在的另一类取代基为用于其他纤维素溶解方法中的取代基,例如黄原酸酯基、C₂-C₃2-羟烷基(例如 2-羟乙基和 2-羟丙基)和羧基,例如乙酰基和丁酰基。

[0229] 熔融组合物中的纤维素与第一活性物质的重量比可变化相当大。它取决于例如活性物质种类、活性物质的期望包埋量等因素。例如,考虑约 1000:1 至约 1:2 的纤维素与活性物质重量比。更通常考虑的重量比为约 100:1 至约 1:1、约 75:1 至约 5:1、约 50:1 至约 10:1、约 75:1 至约 25:1、约 100:1 至约 50:1、约 50:1 至约 1:2 以及约 10:1 至约 1:2。在一些实例中,纤维素与活性物质的比例可为约 1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、41:1、42:1、43:1、44:1、45:1、46:1、

47 : 1、48 : 1、49 : 1、50 : 1、51 : 1、52 : 1、53 : 1、54 : 1、55 : 1、56 : 1、57 : 1、58 : 1、59 : 1、60 : 1、61 : 1、62 : 1、63 : 1、64 : 1、65 : 1、66 : 1、67 : 1、68 : 1、69 : 1、70 : 1、71 : 1、72 : 1、73 : 1、74 : 1、75 : 1、76 : 1、77 : 1、/8 : 1、79 : 1、80 : 1、81 : 1、82 : 1、83 : 1、84 : 1、85 : 1、86 : 1、87 : 1、88 : 1、89 : 1、90 : 1、91 : 1、92 : 1、93 : 1、94 : 1、95 : 1、96 : 1、97 : 1、98 : 1、99 : 1 或 100 : 1, 其中所述数值的任何一个如果合适均可作为上限或下限。这些重量比也反映在再生纤维素产品中。此外, 复合材料中再生纤维素与第二活性物质的比例可为以上所述的任何数值。

[0230] 含有氯阴离子的离子液体表现出对于制备其中分布有第一活性物质的再生纤维素基体更高的有效性。然而, 氯阴离子是不必需的, 因为当离子液体中含有硫氰酸根、高氯酸根和溴阴离子时, 也观察到合理的溶解度。对于含有四氟硼酸根或六氟磷酸根阴离子的离子液体, 没有观察到溶解度。

[0231] 在常规实施中, 纤维素溶解在 IL 中形成均匀的或液晶态各向异性的溶液。然后将第一活性物质加入 IL 溶液中, 将其溶解或分散在介质中 (例如纳米颗粒或肉眼可见的小珠)。然后可通过将 IL 溶液与一种非溶剂稀释剂接触进行再生而形成纤维素基体, 使得形成其中带有添加剂的再生纤维素材料 (根据工艺过程而为絮状物、薄膜、膜、纤维或大块材料)。

[0232] 向 IL 溶剂中加入组分的顺序对于再生和包封过程并不重要, 该顺序取决于其他方面的考虑例如各个组分在工艺条件下的稳定性。可首先将纤维素溶解以形成 IL 溶液, 然后将第一活性物质分散, 并再生。或者, 可将第一活性物质分散在 IL 中, 然后溶解纤维素再将纤维素再生。

[0233] 再生流体或非溶剂稀释剂对于活性物质和纤维素而言为非溶剂。即, 再生流体不会溶解大量的纤维素或第一活性物质, 因此这两种成分在再生流体中均基本不溶。例如, 第一活性物质和纤维素在再生流体中的溶解度可以独立地低于约 5 重量% (例如低于约 1%)。离子液体与再生流体可混溶, 并且将 IL 相与再生流体接触导致固体纤维素聚合物的再生, 所述固体纤维素聚合物作为其中包封的活性物质的基体。

[0234] 当考虑通过模具将纤维素与添加剂的离子液体溶液挤出时, 所述挤出过程可通过多种公知的方式完成。例如, 在一些方面, 包括一个或多个溶液可通过其挤出的开口的模具的表面位于再生流体的表面以下。在另一些方面, 溶液经由模具开口经过空气或另一种气体例如氮气或氩气然后与再生流体接触。

[0235] 所述液体非溶剂可与水混溶。示例性的液体非溶剂包括水、醇例如甲醇或乙醇、乙腈、醚例如呋喃或二噁烷, 以及酮例如丙酮。使用水的优点在于该方法避免了使用挥发性有机物 (VOC)。再生过程不需要使用挥发性有机溶剂。可将离子液体干燥或除去液体非溶剂, 并将离子液体在再生后重新使用。

[0236] 本申请所述的概念使得能够加入 IL 可溶的化学物质, 然后使用纤维素和第一活性物质均不溶或微溶于其中的非溶剂稀释剂进行再生。将最初分散于粘稠的 IL 介质中的纳米颗粒和肉眼可见颗粒结合入纤维素基体, 获得在再生纤维素基体中基本均匀的分散, 形成一种纳米分散的复合材料。然后该纳米颗粒第一活性物质可通过适合的连接体连接至第二活性物质。

[0237] 所公开的方法对于形成含有很多固体活性物质——所述活性物质是希望包封

在再生纤维素基体中的——的复合材料、特别是对于不溶于水或其他常规溶剂的活性物质——例如纳米颗粒或肉眼可见材料——的纳入而言是优越的。

[0238] 通过本方法形成的基体能够通过以下方式实现被包封的材料的慢速释放：由外壳向周围介质的扩散，在液体介质例如水中的溶胀，纤维素基体的缓慢的、受控的降解，或活性物质从基体中缓慢溶出。

[0239] 所公开复合材料的最终形态取决于再生过程和该材料的所需应用。例如，对于过滤或分离用途，可制备高表面积的小珠、柱体或絮状物，而对于膜和传感器用途，可制备成薄膜。

[0240] 连接

[0241] 如前所述，包埋在再生纤维素基体中的第一活性物质可与连接体和第二活性物质偶联。将第一活性物质和第二活性物质与连接体偶联的方法在本申请中公开。将第一活性物质和第二活性物质与连接体偶联的其他方法为本领域已知的反应。具体方法取决于具体的第一活性物质、第二活性物质和连接体。通常，包含分布于其中的第一活性物质的再生纤维素基体可用能与第一活性物质成键的连接体处理。或者，连接体和第二活性物质可先进行偶联，然后与包埋在再生纤维素基体中的第一活性物质接触。在另一方面，第一活性物质可与连接体偶联，然后再与纤维素 I L 溶液接触。然后，将纤维素再生后，与连接体偶联的第一活性物质即可基本均匀地分散在再生基体中。

[0242] 用途

[0243] 所述的纤维素 / 活性物质复合材料可具有多种用途。例如，制备再生纤维素 / 聚胺复合薄膜和小珠可获得再生纤维素基体表面上高负载量的伯胺，使得能够与第二活性物质进行直接的一步结合。使用基于 I L 的再生方法时，可制备薄膜和小珠结构并用作蛋白质、核酸、生物分子等的固定化载体。

[0244] 这样的纤维素 / 活性物质复合材料的有用用途包括但不限于膜 / 过滤器，燃料电池，分离设备，电解膜，阻燃剂，杀生物过滤器，传感器，金属萃取剂，酶的载体，金属离子、生物分子和气体分子的过滤、分离和萃取所用的萃取材料，用于膜 / 萃取剂过程的磁性颗粒，用于纤维素涂层材料改性剂，生物活性剂（控释、传感（sensing）、破坏），金属配位剂（传感、控释、萃取剂和用于过滤器的结合剂和分离剂），用于纤维素着色的非水溶性染料，传感和指示剂，光致抗蚀剂，纳入作为光子试剂（photonic agent）或 UV 掩蔽剂的纳米颗粒，用于磁响应小珠的磁性颗粒，过滤和反应床，纳米颗粒催化，粘土和其他阻燃剂材料的分散，酶的载体，负载的聚合物电解质，用于构造纳米多孔材料的成孔支柱 / 支架。

[0245] 在一些具体实例中，所公开的纤维素 / 活性物质复合材料可用于制成制品，例如织物或纸质产品。在一个实例中，可由一种纤维素 / 活性物质复合材料制备织物，所述活性物质包括抗菌剂、抗病毒剂和 / 或中和剂。所得织物可用作防护性服装，例如手术服、手套、面具、绷带等。该织物也可用于制服（例如第一反应人员（first responder）或军人的制服）。复合材料中含有抗菌剂、抗病毒剂、凝结剂的制品可用于制备缝合线。

[0246] 所公开的复合材料还可用作传感材料以探测多种化合物，包括多酚、芳香胺和氨基苯酚，以及用作酶催化转化中的固体载体材料。此外，所公开的复合材料可用于分离过程（例如色谱）和 / 或恒流反应器。

[0247] 实施例

[0248] 以下给出实施例以说明所公开主题的方法和结果。不意图用这些实施例包括本申请所公开主题的所有方面,而是用于说明代表性的方法和结果。不意图使这些实施例排除本发明的对于本领域技术人员而言显而易见的等价方案和变体。

[0249] 已尽量保证数值(例如用量、温度等)的准确性,但应考虑到一些误差和偏差。除非另有说明,份数为重量份,温度用℃表示或为室温,压力为大气压或接近大气压。反应条件有多种变化和组合,例如组分浓度、温度、压力和其他可用于优化由所述方法获得的产物纯度和产率的反应范围和条件。只需要使用合理的和常规的实验来优化这些工艺条件。

[0250] 所使用的所有化学品均为分析纯,购自 Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI),并且除非另有说明均不进行进一步纯化而直接使用。

[0251] 实施例 1:制备官能化的 IL 再生的纤维素薄膜

[0252] 将未经衍生的微晶纤维素 (Aldrich Chemical Co.; Milwaukee, WI) 溶于 IL——氯化 1-丁基-3-甲基咪唑鎓 ([C₄mim]Cl) 中,按上文所述 (PCT 公开号 No. W003/029329A2; Swatloski 等人, J Am Chem Soc 2002, 124:4974-4975; Swatloski 等人, “Ionic Liquids for the Dissolution and Regeneration of Cellulose” Molten Salts XIII 中: Proceedings of the International Symposium, Trulove 等人编, The Electrochemical Society: Pennington, NJ, 2002, 2002-19 卷, 第 155-164 页) 通过使用微波脉冲加热形成 5 重量% (wt. %) 的溶液。在约 120 至 150℃ 完全溶解、形成粘稠的透明溶液后,将混合物冷却至约 60℃,形成过冷液体。然后将第二聚合物(见表 2)以相对于纤维素组分约为 20wt. % 的浓度加入到纤维素溶液中,并将混合物手动均化(以保证完全的相互分散),然后使用涂布棒 (R&D Specialties, Weber, NY) 在玻璃板上流延成薄膜 (1mm 厚)。将薄膜进行再生 (reconstitute),用去离子 (DI) 水将 IL 溶剂从薄膜中浸出。充分再生后,将薄膜置于浴中并浸于 DI 水中至少 24 小时 (h) 以从薄膜中浸出残余的 [C₄mim]Cl。

[0253] 实施例 2:X 射线光电子能谱法 (XPS)

[0254] 通过使用在低于 10⁻⁹ 托的基础压力下工作的 Kratos Analytical Analysis 165 Multitechnique Spectrometer,对经官能化的纤维素薄膜的化学结构的改变进行检测。使用 Al K α 射线光子源 (1486.6 电子伏 (eV)),发射的光电子使用配有以固定分析仪模式运行的 8 个通道倍增器检测器的平均半径为 165mm 的同心半球型分析仪 (cone centric hemispherical analyzer) 进行分析。使用 160eV 的通过能量 (pass energy) 进行全范围扫描 (survey scan),而在 80eV 处进行高分辨率扫描。按如上所述制备样品并在环境条件下于空气中干燥。

[0255] 实施例 3:制备官能化的 IL 再生的纤维素小珠

[0256] 通过使用微波脉冲加热制备约 10wt. % 的微晶纤维素 (4.8g) 的 [C₄mim]Cl (50.0g) 溶液。(PCT 公开号 No. W003/029329A2; Swatloski 等人, J Am Chem Soc 124:4974-4975, 2002; Swatloski 等人, “Ionic Liquids for the Dissolution and Regeneration of Cellulose” Molten Salts XIII 中: Proceedings of the International Symposium, Trulove 等人编, The Electrochemical Society: Pennington, NJ, 2002, 2002-19 卷, 第 155-164 页)。然后将该溶液稍微冷却并加入 1.0g BSA (Sigma; Milwaukee, WI),使用玻璃搅拌棒进行均化以制备其中 BSA:纤维素重量比为 1:5 的混合物。通过使用顶置超高扭矩搅拌器 (Cafra Limited; Warton, Ontario) 以 850rpm 将该溶液分散在快

速搅拌的热 (100℃) 聚丙二醇 (PPG 425) 浴中而制备小珠。将纤维素/[C₄mim]Cl/BSA 混合物缓慢加入到热 PPG 中,分散以形成小珠,并搅拌 30 分钟。搅拌过程中,使 PPG 浴的温度降低到约 40℃,使分散的纤维素/[C₄mim]Cl/BSA 小珠硬化并防止随后聚集。从搅拌器中去除溶液,缓慢加入乙醇以使纤维素复合材料小珠开始再生。将小珠用乙醇洗涤五次,然后用 DI 水洗涤五次,然后使用一系列筛网过滤器进行过滤。收集直径为 0.25-1.00mm 的主要部分并在进行官能化之前保存在 DI 水中。

[0257] 实施例 4:将生物分子与官能化纤维素载体连接

[0258] 将再生的纤维素复合材料从其 DI 水浴中移出并将其加入到 18mL25wt. %戊二醛 (Sigma;Milwaukee, WI) 和 23mL 0.1M 磷酸盐缓冲液 (pH7.0) 的溶液中,并在室温下搅拌 12 小时。所得的亚胺键用 50mLpH7.5 的氰基硼氢化物偶联缓冲液 (Sigma) 在室温下还原 2h。最后,用大量 DI 水和磷酸盐缓冲液洗涤该材料以使其易于进行酶连接。室温下将活化的载体材料置于含有 7.5mg Rhus vernificera 漆酶 (E.C.#1.10.3.2) 或 100.0mg 脂酶 (E.C.#3.1.1.3;L-9518) (均购自 Sigma) 的水溶液中 2h 以进行表面连接。然后将材料用 0.1% Tween20 洗涤,之后用 DI 水洗涤以除去通过静电发生表面结合的酶。将材料储存在 4℃的 DI 水浴中直至使用。

[0259] 实施例 5:漆酶催化的丁香醛连氮氧化反应试验

[0260] 为了确定连接至官能化薄膜表面的漆酶的活性,使用 UV/Vis 光谱法监测丁香醛连氮的比色氧化。切取每种薄膜的样品放入圆盘 (d = 1.60cm, A = 2.01cm²) 并将其浸渍于含有 2.8mL 20mM 磷酸盐缓冲液 (pH7.13) 和 0.054mg 经还原的丁香醛连氮的溶液中。将样品在 27℃温育 180 分钟,然后用 DI 水洗涤。将每个样品逐一地竖直固定在载玻片上以进行 UV/Vis 光谱测量。用 Varian Cary 3C UV- 可见光分光光度计 (Palo Alto, CA) 从 300 至 700nm 扫描样品。使用经氧化的丁香醛连氮的消光系数 (ϵ = 65,000) (Harkin and Obst, Science 1973,180:296-298) 和 1mm 的光程长度 (薄膜厚度) 来计算漆酶的比活度。所有反应均重复三次。

[0261] 实施例 6:脂酶催化的丁酸乙酯与丁醇的酯交换

[0262] 将 0.06M 丁酸乙酯 (0.016mL)、0.12M 正丁醇 (0.022mL) 和作为内标的 0.06M 1,3-二甲氧基苯 (0.016mL) 加入到 2mL 叔丁醇中。向反应溶液中加入 119mg 或 166mg 酶 (分别为 Novozym 435 (经干燥的) 和 B- 固定化脂酶 (湿的)) 并使反应在 40℃和 150rpm 下进行 24h。将每份 50 μ L 的反应溶液用 100 μ L 65 : 35 的 MeOH : 乙酸盐缓冲液 (pH4.5) 稀释并注入配有 150mm $\times$ 4.6mm C-18Jordi 凝胶柱 (Alltech, Deerfield, IL) 的 Shimadzu HPLC (Columbia, MD) 中,使用 65 : 35 的 MeOH : 乙酸盐缓冲液作为洗脱液,流速为 1.0mLmin⁻¹。反应产物丁酸丁酯的生成使用 Shimadzu 差示折光检测器 (RID-10A) 进行检测和监测。所有反应均重复三次 (Lau 等人, Green Chem2004,6:483-487)。

[0263] 结果与讨论

[0264] 这些实施例证明,使用 IL——氯化 1-丁基-3-甲基咪唑鎓 ([C₄mim]Cl) 对纤维素进行的溶解和再生 (PCT 公开号 No. W003/029329A2;Swatloski 等人, J Am Chem Soc 2002,124:4974-4975;Swatloski 等人, "Ionic Liquids for the Dissolution and Regeneration of Cellulose" Molten Salts XIII 中:Proceedings of the International Symposium, Trulove 等人编, The Electrochemical Society:Pennington,

NJ, 2002, 2002-19 卷, 第 155-164 页), 可用于实现一种制备薄膜和小珠形式的纤维素-聚胺复合材料的简单的一步法(表 2)。纳入复合材料中的表面可及的胺基可用作固着点, 以通过常规的戊二醛生物连接方法与酶连接(Illanes 等人, “Immobilization of lactase and invertase on crosslinked chitin.” Bioreactor immobilized enzymes and cells 中, Moo-Young 编, Elsevier Applied Science: 伦敦, 1998, 第 233-249 页), 这提供了一种制备用于生物检测的表面固定化酶和负载的反应介质的简单方法。

[0265] 表 2: 纳入纤维素复合材料薄膜中的聚合物。

[0266]

聚合物	分子量	1° 胺 浓度	水中溶解度	薄膜外观
A-聚赖氨酸氢溴酸盐	约 48,500	约 4.4 mmol g ⁻¹	50 mg mL ⁻¹	透明
B-牛血清白蛋白	约 66,500*	约 0.5 mmol g ⁻¹	40 mg mL ⁻¹	透明
C-JEFFAMINE® D-230	230	8.3 mmol g ⁻¹	>10 %	透明
D-JEFFAMINE® T-403	403	6.0 mmol g ⁻¹	>10 %	透明
E-JEFFAMINE® D 2000	2000	1.0 mmol g ⁻¹	0.1-1 %	透明
F-JEFFAMINE® T-5000	5000	0.5 mmol g ⁻¹	<0.1 %	透明
G-聚乙烯亚胺(直链)	18,250	5.2 mmol g ⁻¹	可溶	透明
H-聚乙烯亚胺(支链)	25,000	0.1 mmol g ⁻¹	可溶	不透明

[0267] * Hirayama, Biochem Biophys Commun 1990, 173:639.

[0268] 首先, 使用高 MW 的蛋白质牛血清白蛋白(BSA)作为二级聚合物, 从而形成透明的复合材料薄膜。观察 280nm 处的 UV/Vis 光谱中的特征吸收指纹, 表明蛋白质以被包埋的形式存在于大量纤维素基体中。这表明含有伯胺的赖氨酸残基可能在膜表面存在并且可及, 如图 1 所示。这使得能够简单地进行戊二醛活化和接下来的官能化, 从而制造适用作固定化生物催化反应的固体载体的材料。为此, 使用 X 射线光电子能谱法(XPS)分析这些复合材料的表面, 以确定并量化可用的表面胺官能团的存在(Bora 等人, J Membr Sci 2005, 250: 215-222)。进行通过扫描(pass scan)以确定每个样品的表面原子组成, 并显示出氮的存在量在“天然”纤维素(未经再生)中为 0.0 原子%, 在 IL 再生纤维素中为 0.4 原子%, 在含有 BSA 的 IL 再生纤维素复合材料中为 5.6 原子%。此外, 使用 N1 光谱的 peakfit 分析(图 2)以对两种 IL 再生样品上存在的各种含氮的表面基团的相对浓度进行量化。在 IL 再生纤维素表面的 0.4 原子%氮原子中, NO_x 的相对浓度占 55.8%, 伯胺基团的相对浓度为剩下的 42.1%。这里 NO_x 的存在可简单地归因于形成表面吸附层的残留咪唑鎓。并且, NH₂ 的存在可能是由于来自离子液体阳离子部分的分解物质, 该分解物质可能作为加热时形成的杂质而存在。IL 再生纤维素复合材料的相对表面氮原子组成(5.6 原子%)为 76.1% NH₂ 和 23.9% NO_x。所述纤维素复合材料上的表面伯胺基团的浓度与“纯”IL 再生纤维素相比

的显著增加证明了该材料进行进一步结合的可行性。

[0269] 将 BSA 中的赖氨酸残基用作固着点仅利用了约 6% 的聚合物总重,大量的这些潜在的反应位点被埋在基体本体中无法触及。为了提高酶的连接,并由此提高相对活性,研究了将含有更高浓度伯胺的一系列其他聚合物作为添加剂加入纤维素薄膜中。检测的聚合物(表 2)包括聚赖氨酸氢溴酸盐、一些具有不同分子量和胺浓度的 **JEFFAMINE®** 聚合物(Hunt sman, Salt Lake City, UT) 以及两种不同的聚乙烯亚胺(PEI) 聚合物。然后将所得的聚合物薄膜的胺官能团按如上所述进行活化和官能化。连接生物催化剂后,进行丁香醛连氮的漆酶催化氧化以确定所连接的酶的活性(表 2)。

[0270] 首先通过用生成的复合材料薄膜制备试验条来确定这些材料用作生物检测的载体的适合性。使用透射式 UV/Vis 光谱筛选所制备的材料。这要求薄膜必须是光学透明的,因此,在这一阶段将不透明的所制备实施例(例如纤维素/支链聚乙烯亚胺混合物 H(表 2)) 排除,所述不透明表明两种聚合物组分大部分不相混溶以及聚合物微区的形成。

[0271] 使用戊二醛连接方法将漆酶连接至薄膜上,并使用丁香醛连氮标准氧化检测(Harkin and Obst, Science 1973, 180 :296-298) 测定其活性,结果(表 3) 与天然酶和之前报道的含有被包封漆酶的纤维素薄膜结果进行比较。总体而言,漆酶活性与被包埋的酶的活性相等或比被包埋的酶的活性高。所计算的连接在每种材料上的漆酶的比活度值在 0.030 至 0.189 的范围内,比与 C 连接的漆酶的活性高约 50%。活性的增加可能是由于酶增加的灵活性以及在戊二醛与蛋白质之间形成的稳定的键(Abdulkareem 等人, Process Biotechnol 2002, 37 :1387-1394)。根据从丁香醛连氮检测所得的结果,复合材料 B 和 C 表现为最适合用于此种应用的材料,而含有直链聚乙烯亚胺作为二级聚合物的材料 G 表现最差。这些结果显示在二级聚合物的伯胺浓度与所得漆酶活性之间没有相关性,可反映出一些二级聚合物在 $[C_4mim]Cl$ IL/ 纤维素混合物中较低的溶解度和 / 或均一性。

[0272] 将扫描电子显微术 (SEM) 图像用于研究纤维素复合材料的均一性和流变学(图 3)。图 3A 清楚地显示出整个薄膜中结晶材料的不同区域,证明了聚赖氨酸氢溴酸盐的不溶性导致了表面反应活性的不连续“块”。实际上,在比色漆酶催化检测中,这些“块”变得显著。图 3B-3C 中含有 BSA 的均匀材料以及 **JEFFAMINE®** D-230 分别代表了具有所测得的最高酶促活性的材料。基于这些材料的均一性和高比活度,表明这些材料具有高浓度的表面伯胺基团,这使它们具有更多数目的蛋白质连接位点。图像 3D、E、F 和 Ha-b 证明了这些材料的不均一性,这可能对应于较高分子量的 **JEFFAMINE®** 和 PEI 在 $[C_4mim]Cl$ IL- 纤维素混合物中较低的溶解度。同样,较低的活性看起来与较低水平的酶连接有关,较低水平的酶连接是由于这些聚合物在薄膜中的不均匀分布。

[0273] 表 3 :与 IL- 再生纤维素复合材料薄膜共价连接的 *Rhus vernificera* 漆酶的活性。

[0274]

酶的形式	含 1° 胺 的聚合物	连接体分子	比活度 ($\mu\text{M}/\text{min}/\text{mg}$ 漆酶)	比活度/ mmol NH_2
天然(水溶液)	n/a	n/a	0.298*	-
天然(包埋)	n/a	n/a	0.052*	-
IL覆盖(包埋)	n/a	n/a	0.086*	-
天然(表面连接)	A	戊二醛	0.045 ± 0.052	1.149
天然(表面连接)	B	戊二醛	0.135 ± 0.009	18.07
天然(表面连接)	C	戊二醛	0.188 ± 0.020	0.136
天然(表面连接)	D	戊二醛	0.090 ± 0.027	0.093
天然(表面连接)	E	戊二醛	0.094 ± 0.037	0.633
天然(表面连接)	F	戊二醛	0.086 ± 0.015	1.104
天然(表面连接)	G	戊二醛	0.028 ± 0.009	0.005
天然(表面连接)	H	戊二醛	nd	nd
天然	C	n/a	0.140 ± 0.000	0.099
天然	n/a	n/a	0.073 ± 0.005	-

[0275] 结果来自 Turn et al, Biomacromolecules 2004 ;5 :1379-1384 ;U. S. Pat. No. 6, 808, 557.

[0276] 根据漆酶催化的丁香醛连氮氧化,可以清楚地看出复合材料 B 和 C 可用作固体载体材料。对于它们在实用条件下的适合性,通过与市售的小珠固定化酶比较而进行了评价。我们选择了丁酸乙酯与正丁醇的简单酯交换反应(Lau 等人, Green Chem2004, 6 :483-487) 以将固定在以小珠形式制备的 B 上的 Candida antartica 脂酶 B(CaLB) 与市售的可由 Sigma(Milwaukee, WI) 获得的 Novozym 435(大孔丙烯酸树脂固定的 Candida antarctica 脂酶) 小珠进行比较。直径在 0.25 至 1.0mm 范围内的纤维素复合材料小珠可使用超高扭矩搅拌器容易地制备,并具有与市售产品相当的大小和形状(图 4)。

[0277] 在含有 0.06M 丁酸乙酯、0.12M 正丁醇、0.06M 1,3-二甲氧基苯(作为内标)和 120 至 150mg 固定化脂酶的叔丁醇(5.0mL) 中进行酯交换。将反应混合物在 40℃和 150rpm 的条件下温育 24h,然后用 65 : 35 的 MeOH : 乙酸盐缓冲液(pH4.5) 稀释,以通过使用折射率检测器的反相 HPLC 进行分析。研究结果表明市售的 Novozym 435 催化了 100%的丁酸乙酯的相对转化,而复合材料 B 固定的 CaLB 导致了 87%的相对转化。尽管这里以确定这些材料用于固定化生物转化的适合性的方式比较了这些材料,但应指出市售产品是在进行全面的表征和优化步骤后经精确测量而制造的。这样的优化步骤也可用于本申请所公开的材料。

[0278] 在上述实施例, IL 对纤维素的溶解特性使得能够将大分子例如 Rhus

Vernificera 漆酶 (E. C. #1. 10. 3. 2) 物理包封在再生纤维素薄膜中。这些方法证明了生物分子例如酶与 IL- 纤维素环境的相容性 (Turner 等人, Biomacromolecules 2004, 5 : 1379-1384 ; 美国专利 No. 6, 808, 557)。此外, 尽管按本申请公开的方法制备了具有酶促活性的膜, 但观察到所包埋的漆酶与水溶液环境中的酶相比具有活性损失。

[0279] 这种相对于游离酶的活性损失可归因于当被约束在载体基体内时构象灵活性的降低, 或归因于底物传输进纤维素薄膜和产物传输出纤维素薄膜过程中的扩散限度的降低。为了减轻这些问题并提高活性, 表面固定化而不是本体包封可为一种需要的固定化方法 (Illanes, Elec J Biotechnol 1999, 2 : 1-9)。催化剂与载体材料的物理连接和化学连接均是可能的并且已被充分证明 (Gemeiner, 在 Enzyme Engineering 中, Gemeiner 编, Ellis Horwood Series in Biochemistry and Biotechnology, Ellis Horwood Limited : West Sussex, 英国, 1992, 第 158-179 页 ; Froehner 和 Eriksson, Acta Chem Scand B 1975, 29 : 691)。物理连接通过简单吸附或酶与载体材料表面之间的弱离子相互作用而实现 ; 然而, 这种连接易于逆转并且通常伴随着酶的浸出。另一方面, 通过共价键的化学连接产生通常更稳定、不可逆的连接, 并且由于其稳定性提高, 在本申请中是优选的方法。

[0280] 作为一种提高生物催化剂的亲亲和性和连接键的稳定性的方式, 可使用载体材料上的表面活性基团。本申请一方面描述了一种使用单步的溶解和再生步骤的方法 (PCT 公开号 No. WO 03/029329A2 ; Swatloski 等人, J Am Chem Soc 124 : 4974-4975, 2002 ; Swatloski 等人, "Ionic Liquids for the Dissolution and Regeneration of Cellulose", Molten Salts XIII 中 : Proceedings of the International Symposium, Trulove 等人编, The Electrochemical Society : Pennington, NJ, 2002, 2002-19 卷, 第 155-164 页), 以获得透明薄膜和小珠形式的含有侧基伯胺官能团的纤维素基复合材料, 所述伯胺官能团提供生物连接所需的反应活性表面层。将这样的复合材料用作固定材料的用途已通过使用漆酶催化的氧化反应作为模型体系进行了证明。

[0281] 其他明显的并且是本发明固有的优点对于本领域技术人员是显而易见的。应理解某些特征和亚组合是有用的, 并且可在不必考虑其他特征和亚结合的情况下使用。这也被考虑到并包括在权利要求的范围内。由于可实施本发明的多种可能的实施方案而不偏离本发明的范围, 应认为本申请提出的或显示在附图中的所有内容均应被解释为示例性的而非限制性的。

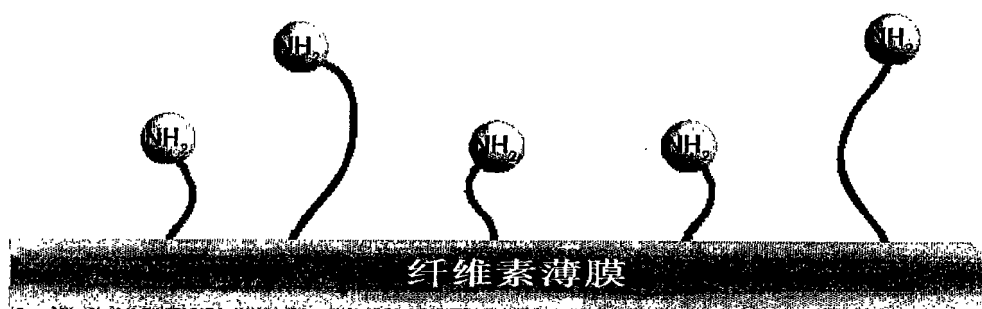


图 1

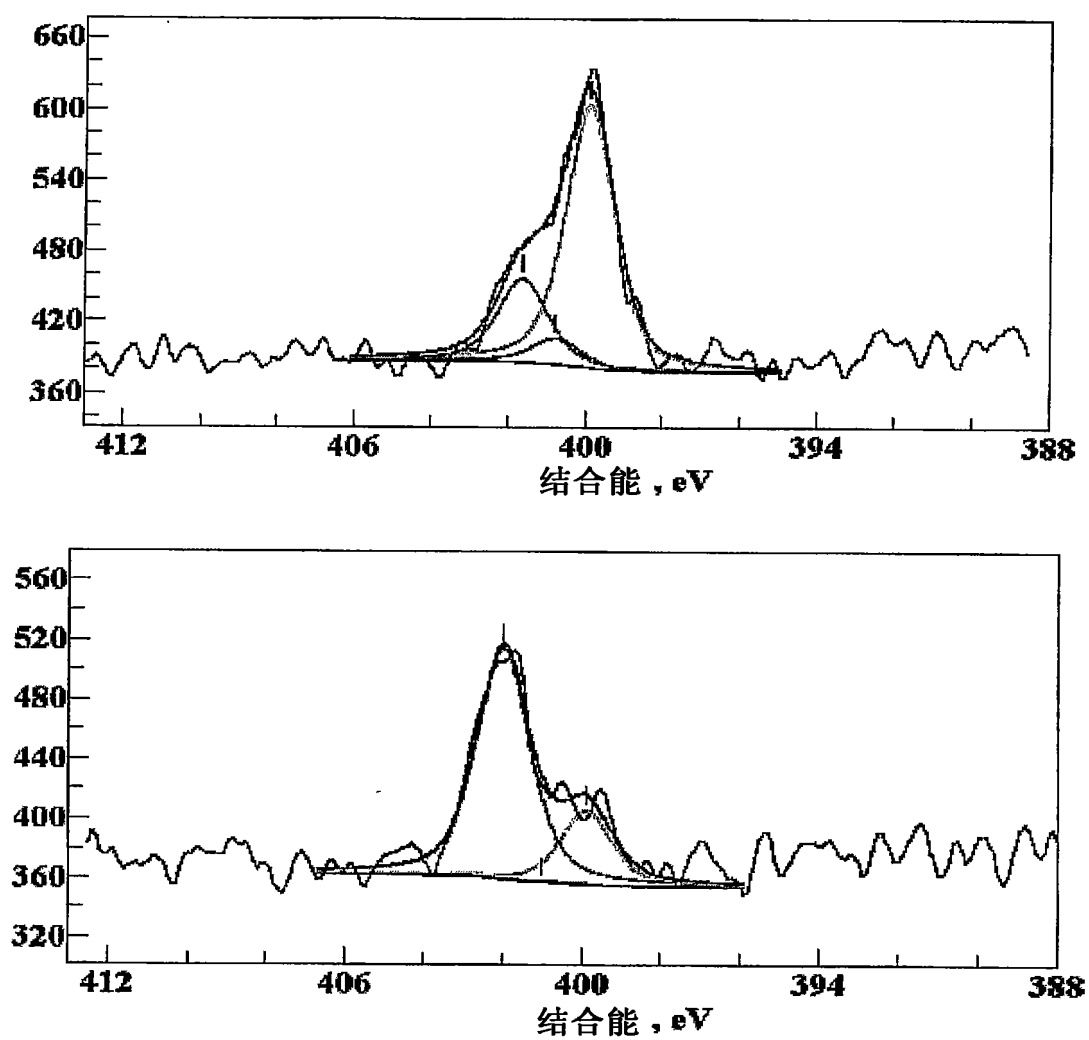


图 2

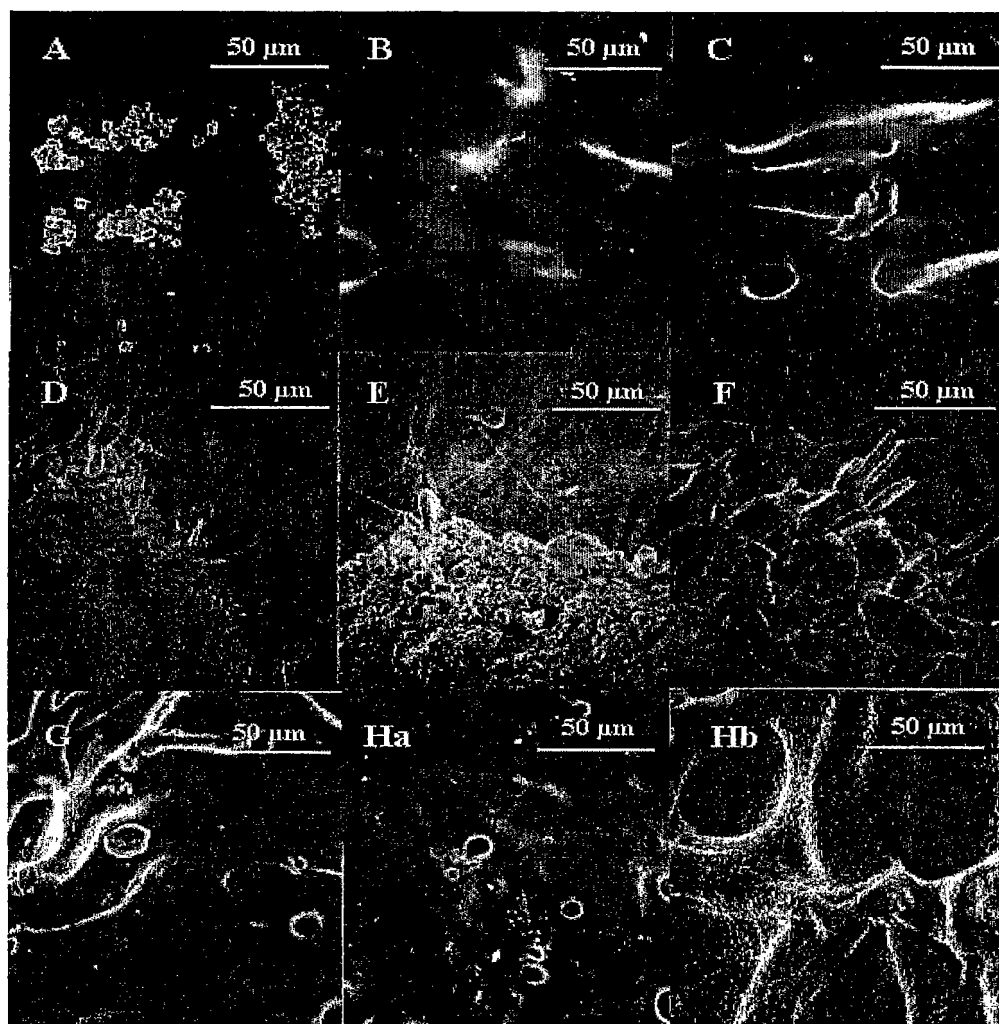


图 3

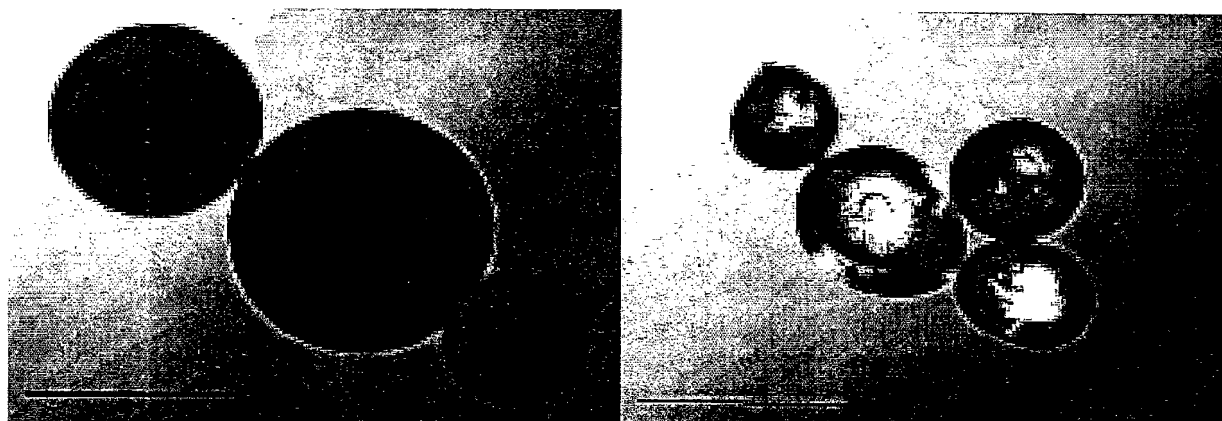


图 4

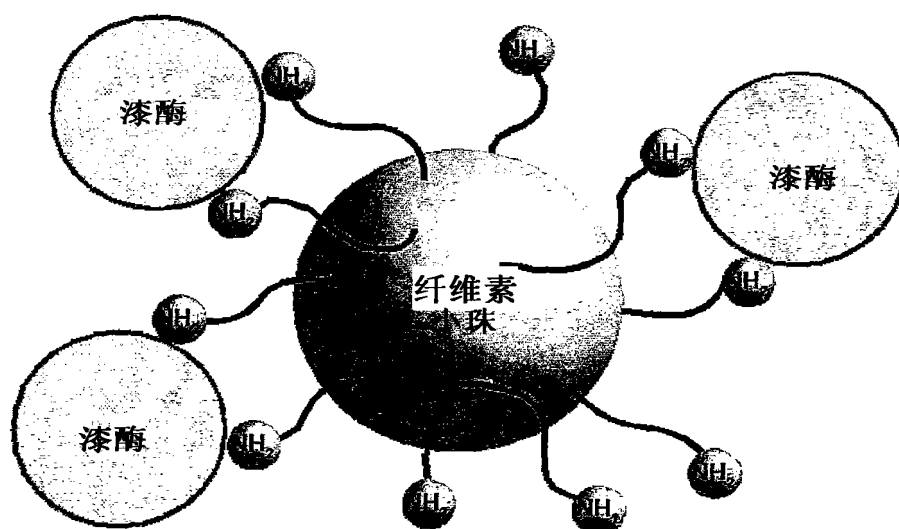


图 5