(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116725879 A
(43)申请公布日 2023.09.12

(21)申请号 202211679400.0

(22)申请日 2018.08.30

(30)优先权数据
62/551,806 2017.08.30 US
62/551,813 2017.08.30 US
62/644,604 2018.03.19 US

(62)分案原申请数据
201880062373.8 2018.08.30

(71)申请人 诺比奥有限公司
地址 以色列佩塔提科瓦

(72)发明人 内森·扎尔特斯曼
埃尔文·I·魏斯

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 王玮玮 郑霞

(51)Int.Cl.
A61K 6/80(2020.01)
A01N 25/02(2006.01)
A01N 25/10(2006.01)
A01N 25/26(2006.01)
A01N 33/02(2006.01)
A01N 33/04(2006.01)
A01N 33/12(2006.01)
A01P 1/00(2006.01)
A41D 13/00(2006.01)
A41D 31/30(2019.01)
A43B 1/00(2006.01)
C01B 33/18(2006.01)
C01B 33/12(2006.01)
B65D 81/28(2006.01)
A61K 6/69(2020.01)
A61K 6/54(2020.01)
A61K 8/25(2006.01)
A61K 8/41(2006.01)
A61K 8/02(2006.01)
A61Q 11/00(2006.01)
A61L 31/16(2006.01)

权利要求书6页 说明书49页 附图24页

(54)发明名称

抗微生物颗粒及其使用方法

(57)摘要

本申请涉及抗微生物颗粒及其使用方法。本发明涉及抗微生物活性颗粒、组合物及其用于抑制表面或装置上的细菌生长的用途。本发明还公开了制备这样的抗微生物活性颗粒的方法。

CN 116725879 A

1.一种医学装置,包括含有嵌入多个颗粒的液体基质或固体基质的组合物,其中所述颗粒包含:

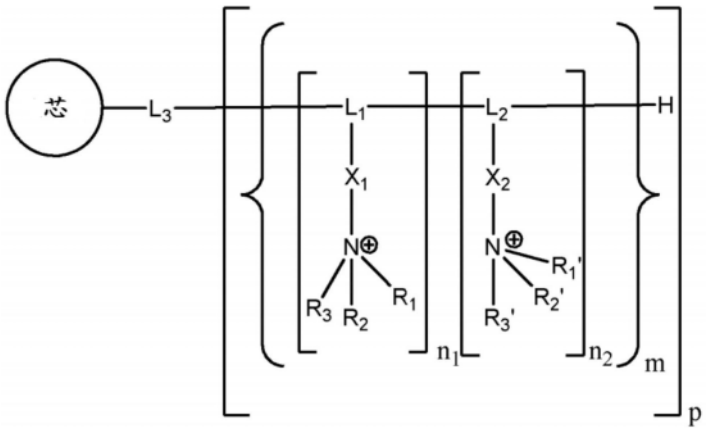
(i)包含二氧化硅或磁铁矿的无机芯;以及

(ii)化学地结合至所述芯的聚合物或低聚物抗微生物活性单元,所述聚合物或低聚物抗微生物活性单元直接或经由第三连接体间接结合至所述芯;

其中所述聚合物或低聚物抗微生物活性单元包括包含抗微生物活性基团的多于一种单体单元;

其中每个抗微生物活性单元的所述抗微生物活性基团的数目在2-200之间;并且

所述颗粒由以下结构(1)表示:



(1)

其中

所述芯是无机材料;

L_1是键或第一连接体;

L_2是第二连接体;

L_3是键或第三连接体;

R_1和R_1'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合;

R_2和R_2'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合;

R_3和R_3'各自独立地是无、氢、烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、烯基或炔基;其中如果R_3或R_3'是无,则氮不带电荷;

X_1和X_2各自独立地是键、亚烷基、亚烯基或亚炔基;

p定义每一平方纳米(nm^2)的芯表面的抗微生物活性单元的表面密度,其中密度为所述颗粒的每一平方纳米(nm^2)的所述芯表面的在0.01-30个之间的抗微生物活性基团;

n_1各自独立地是在0至200之间的整数;

n_2各自独立地是在0至200之间的整数;

其中$n_1+n_2 \geq 2$;

m是在1至200之间的整数,并且重复单元是相同的或不同的;

所述第一连接体、所述第二连接体和所述第三连接体独立地是任选地被一个或更多个官能团取代的C_1至C_{18}亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚芳基或共轭亚烷基,所述官能团包括磷酸酯、膦酸酯、硅氧烷、硅烷、醚、缩醛、酰胺、胺、酸酐、酯或芳香族环;并且

所述烷基是未被取代的或被卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、氰基、硝基、CO_2H、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和/或硫代烷基取代；

其中所述医学装置选自由以下组成的组：人造心脏瓣膜、子宫内装置、导管、支架、胰岛素泵、起搏器、灵敏高度表端部、内窥镜、结肠镜、胃镜、十二指肠镜、支气管镜、膀胱镜、ENT(耳、鼻和喉)镜、腹腔镜、喉镜、内窥镜的零件和配件、泵、牙科器具、正畸矫治器、牙齿对准器、托架、牙科附件、托架辅助装置、束紧带、销、托架槽帽、义齿、局部义齿、牙周探针、牙周芯片、膜或牙齿之间的间隔件、护口器、夜用护板、用于治疗或预防睡眠呼吸暂停的口腔装置以及用于体育活动的护齿器。

2.一种包装组合物，所述包装组合物包含嵌入多个颗粒的液体基质或固体基质，其中所述颗粒包含：

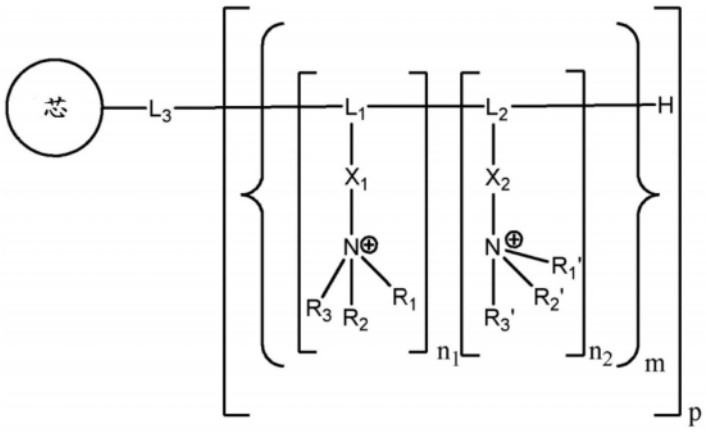
(i)包含二氧化硅或磁铁矿的无机芯；以及

(ii)化学地结合至所述芯的聚合物或低聚物抗微生物活性单元，所述聚合物或低聚物抗微生物活性单元直接或经由第三连接体间接结合至所述芯；

其中所述聚合物或低聚物抗微生物活性单元包括包含抗微生物活性基团的多于一种单体单元；

其中每个抗微生物活性单元的所述抗微生物活性基团的数目在2-200之间；并且

所述颗粒由以下结构(1)表示：



(1)

其中：

所述芯是无机材料；

L_1是键或第一连接体；

L_2是第二连接体；

L_3是键或第三连接体；

R_1和R_1'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

R_2和R_2'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

R_3和R_3'各自独立地是无、氢、烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、烯基或炔基；其中如果R_3或R_3'是无，则氮不带电荷；

X_1和X_2各自独立地是键、亚烷基、亚烯基或亚炔基；

p定义每一平方纳米(nm^2)的芯表面的抗微生物活性单元的表面密度，其中密度为所述

颗粒的每一平方纳米(nm^2)的所述芯表面的在0.01-30个之间的抗微生物活性基团；

n_1各自独立地是在0至200之间的整数；

n_2各自独立地是在0至200之间的整数；

其中$n_1+n_2 \geq 2$；

m是在1至200之间的整数，并且重复单元是相同的或不同的；

所述第一连接体、所述第二连接体和所述第三连接体独立地是任选地被一个或更多个官能团取代的C_1至C_{18}亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚芳基或共轭亚烷基，所述官能团包括磷酸酯、膦酸酯、硅氧烷、硅烷、醚、缩醛、酰胺、胺、酸酐、酯或芳香族环；并且

所述烷基是未被取代的或被卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、氰基、硝基、CO_2H、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和/或硫代烷基取代；

其中所述包装组合物用于包装选自由以下组成的组的材料：食品、饮料、药物成分、实验室装置、医学装置、操作前外科手术设备、操作前设备、化妆品以及工业和医学中使用的灭菌设备/灭菌材料。

3.一种衣服，所述衣服包含颗粒，所述颗粒包含：

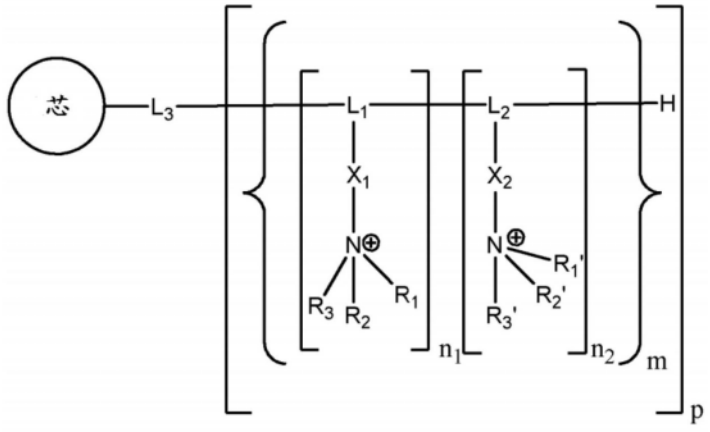
(i)包含二氧化硅或磁铁矿的无机芯；以及

(ii)化学地结合至所述芯的聚合物或低聚物抗微生物活性单元，所述聚合物或低聚物抗微生物活性单元直接或经由第三连接体间接结合至所述芯；

其中所述聚合物或低聚物抗微生物活性单元包括包含抗微生物活性基团的多于一种单体单元；

其中每个抗微生物活性单元的所述抗微生物活性基团的数目在2-200之间；并且

所述颗粒由以下结构(1)表示：



(1)

其中：

所述芯是无机材料；

L_1是键或第一连接体；

L_2是第二连接体；

L_3是键或第三连接体；

R_1和R_1'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

R_2和R_2'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

R_3和R_3'各自独立地是无、氢、烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、烯基或炔基;其中如果R_3或R_3'是无,则氮不带电荷;

X_1和X_2各自独立地是键、亚烷基、亚烯基或亚炔基;

p定义每一平方纳米(nm^2)的芯表面的抗微生物活性单元的表面密度,其中密度为所述颗粒的每一平方纳米(nm^2)的所述芯表面的在0.01-30个之间的抗微生物活性基团;

n_1各自独立地是在0至200之间的整数;

n_2各自独立地是在0至200之间的整数;

其中$n_1+n_2 \geq 2$;

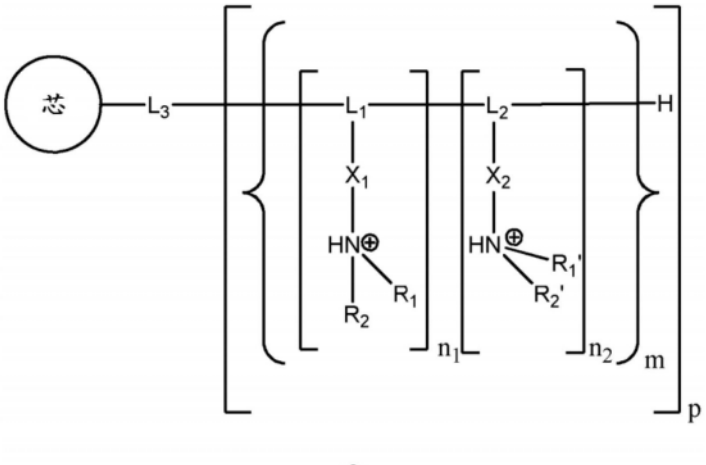
m是在1至200之间的整数,并且重复单元是相同的或不同的;

所述第一连接体、所述第二连接体和所述第三连接体独立地是任选地被一个或更多个官能团取代的C_1至C_{18}亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚芳基或共轭亚烷基,所述官能团包括磷酸酯、膦酸酯、硅氧烷、硅烷、醚、缩醛、酰胺、胺、酸酐、酯或芳香族环;并且

所述烷基是未被取代的或被卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、氰基、硝基、CO_2H、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和/或硫代烷基取代。

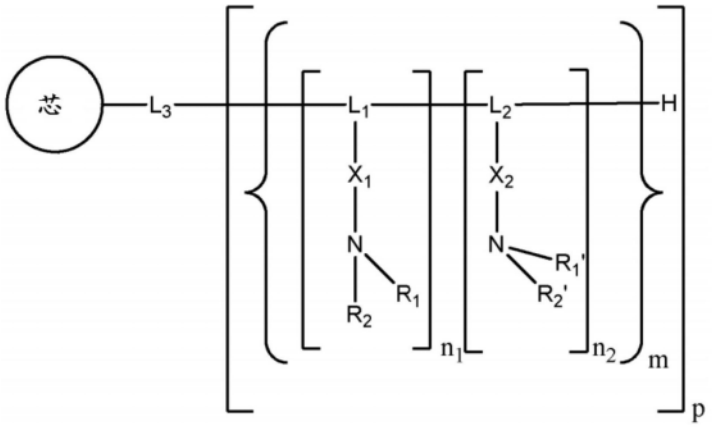
4.如权利要求3所述的衣服,其中所述衣服包括运动鞋、用于运动的衣服或用于户外活动的衣服。

5.如权利要求1-4中任一项所述的医学装置、包装组合物或衣服,其中所述颗粒由以下结构(2)表示:



(2)。

6.如权利要求1-4中任一项所述的医学装置、包装组合物或衣服,其中所述颗粒由以下结构(3)表示:



(3)

7.如权利要求1-4中任一项所述的医学装置、包装组合物或衣服，其中R_1和R_1'是萜类或C_4-C_8烷基。

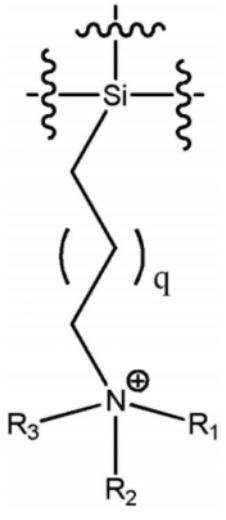
8.如权利要求1-4中任一项所述的医学装置、包装组合物或衣服，其中R_2和R_2'是C_1-C_4烷基。

9.如权利要求1-4中任一项所述的医学装置、包装组合物或衣服，其中R_3和R_3'是无，并且R_1和R_1'是萜类或C_4-C_8烷基。

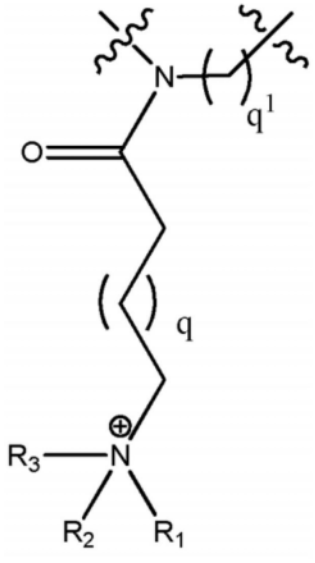
10.如权利要求1-4中任一项所述的医学装置、包装组合物或衣服，其中R_3和R_3'独立地选自烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、烯基或炔基，并且R_1和R_1'是萜类或C_4-C_8烷基。

11.如权利要求1-4中任一项所述的医学装置、包装组合物或衣服，其中所述二氧化硅(SiO_2)呈选自由以下组成的组的形式：笼状聚倍半硅氧烷、无定形二氧化硅、致密二氧化硅、气凝胶二氧化硅、多孔二氧化硅、介孔二氧化硅和热解二氧化硅。

12.如权利要求1-4中任一项所述的医学装置、包装组合物或衣服，其中所述单体单元由式(IA)或式(IB)的结构表示：



(IA)



(IB)

其中

q和q^1独立地是在0和16之间的整数；

R_1和R_2独立地是直链或支链的烷基、萜类、环烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基或其任何组合；并且

R_3是不存在、直链或支链的烷基、萜类、环烷基、芳基、杂芳基、共轭烷基、烯基或炔基。

抗微生物颗粒及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为2018年08月30日,申请号为201880062373.8,发明名称为“抗微生物颗粒及其使用方法”的申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及抗微生物活性颗粒、组合物及其用于抑制表面或装置上的细菌生长的用途。本发明还公开了制备这样的抗微生物活性颗粒的方法。

[0003] 发明背景

[0004] 一个个体的皮肤、胃肠道和口腔中细菌的压倒性的多样性被充分证明,在解剖学上和动力学上证明了复杂的生态系统,其中多种微生物的生物膜(poly-microbial biofilm)是标准。

[0005] 在生物体的内部和外部的组织上形成的生物膜是感染性疾病的主要原因。例如,在口腔中,牙的硬组织或软组织上形成的生物膜是龋齿和牙周病的主要原因(Sbordone L.,Bortolaia C.,Clin Oral Investig2003;7:181-8)。细菌生物膜在天然表面和人造表面上形成。

[0006] 近年来,接触生物体的人造表面备受特别关注,因为这些表面缺乏上皮脱落,这是对抗生物膜的主要自然机制,因此生物膜积累正在成为可以导致危及生命的并发症的医学问题的主要来源。两个主要因素影响表面对积累细菌的易感性:表面粗糙度和表面自由能,它们是所使用的材料的性质。表面粗糙度对细菌的粘附比表面自由能具有更大的影响。在该上下文中,人造修复材料通常比天然表面具有更高的表面粗糙度,并且因此更易于细菌积累。因此,开发减少生物膜形成的新材料是关键主题。

[0007] 开发具有抗生物膜性质的材料的最终目标是改善健康并且减少疾病发生。现有的医学装置中没有一个能够保证立即且全面消除生物膜或防止继发性感染。

[0008] 例如,为了维持口腔防御,在以下步骤之后寻求具有以下抗生物膜性质的牙科材料:(1)抑制微生物的初始结合,(2)防止生物膜生长,(3)影响生物膜中的微生物代谢,(4)灭杀生物膜细菌,以及(5)分离生物膜(Busscher HJ,Rinastiti M,Siswomihardjo W,van der Mei HC.,J Dent Res,2010;89:657-65;Marsh PD.JDent,2010;38)。

[0009] 基于树脂的牙科复合材料是由疏水性树脂基质和不太疏水性的填料颗粒组成的复杂的牙科材料,这意味着基于树脂的牙科复合材料表面从未是均匀的界面,而是产生基质丰富且填料贫乏的区域以及基质贫乏且填料丰富的区域的界面(Ionescu A,Wutscher E,Brambilla E,Schneider-Feyrer S,Giessibl FJ,Hahnel S.;Eur J Oral Sci 2012;120:458-65)。

[0010] 复合材料上的生物膜可以引起表面劣化。抛光以及基于树脂的复合材料的组成的差异可以对基于树脂的复合材料表面上的生物膜形成具有影响(Ono M.等人,Dent Mater J,2007;26:613-22)。由抛光驱动的树脂复合材料的表面降解导致增加的粗糙度、显微硬度的变化以及在体外暴露于生物膜后的填料颗粒暴露。此外,复合材料上的生物膜可以引起表面劣化。

[0011] 对于抗微生物活性材料仍然存在需求，并且具有多种多样的抗微生物活性材料将是有利的，该抗微生物活性材料是成本有效的、无毒的并且易于应用到受污染的表面和装置，尤其是在牙科产品中。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明提供了抗微生物活性官能化颗粒，其可以被涂覆在表面上、嵌入基质中或嵌入原材料中以形成展示广谱抗微生物活性的组合物。本发明的组合物优选地被配制用于在粘膜表面、皮肤表面、牙齿表面和/或伤口(慢性和急性)上局部施用。抗微生物颗粒防止生物膜在表面和装置上的形成，并且处理、破坏或灭杀生物膜或其中的细菌。此外，本发明提供了用于制备抗微生物活性颗粒的通用且成本有效的方法。

[0014] 本发明基于以下令人惊讶的发现：包含无机惰性芯或有机惰性芯以及低聚物或聚合物抗微生物活性基团的颗粒当应用到表面和装置或并入表面和装置中时示出广谱的抗微生物活性，低聚物或聚合物抗微生物活性基团以每10平方纳米至少一个抗微生物活性基团的表面密度直接或经由连接体化学地结合至芯，这样的微生物的生长可以以其他方式自然地发生在该表面和装置上。因此，这样的抗微生物活性防止生物膜形成，并且可以处理、破坏和/或灭杀生物膜或其中的细菌。在一些实施方案中，颗粒通常包含惰性芯和抗微生物活性基团，该惰性芯可以由如本文所描述的有机聚合物材料或无机材料制成。

[0015] 在一些实施方案中，本发明提供了抗微生物活性颗粒，抗微生物活性颗粒包含：

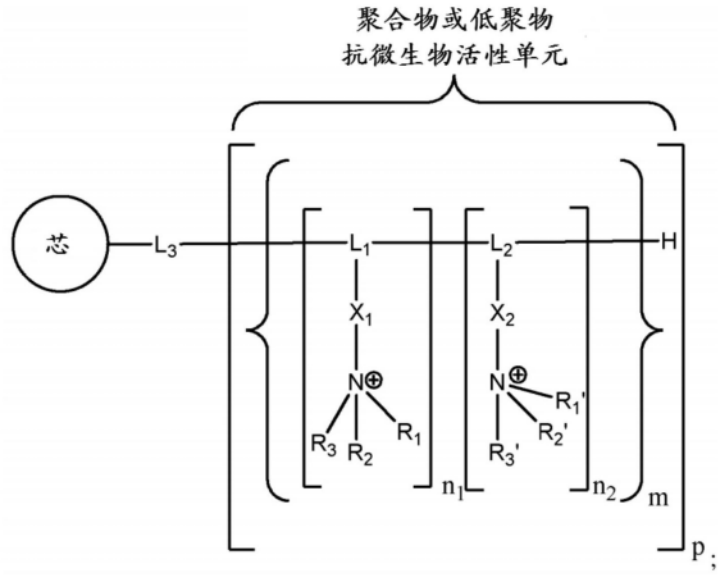
[0016] (i)无机芯或有机芯；以及

[0017] (ii)化学地结合至所述芯的聚合物或低聚物抗微生物活性单元，该聚合物或低聚物抗微生物活性单元直接或间接(经由第三连接体)结合至所述芯；

[0018] 其中聚合物或低聚物抗微生物活性单元包括包含抗微生物活性基团的多于一种单体单元；并且

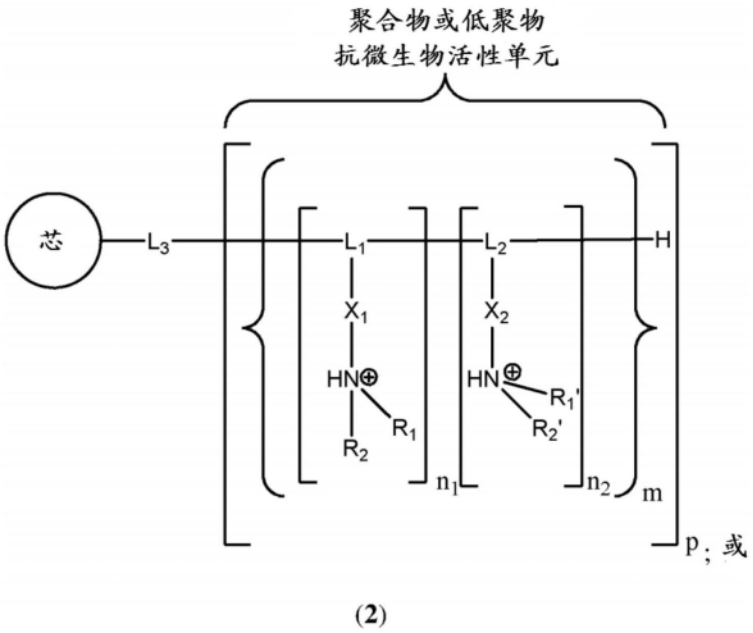
[0019] 其中每个抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在2-200之间。

[0020] 在另一种实施方案中，颗粒由结构(1)-(3)表示：


聚合物或低聚物
抗微生物活性单元
芯
L3
L1
L2
H
X1
X2
N⊕
R3
R2
R1
R1'
R2'
R3'
n1
n2
m
p;

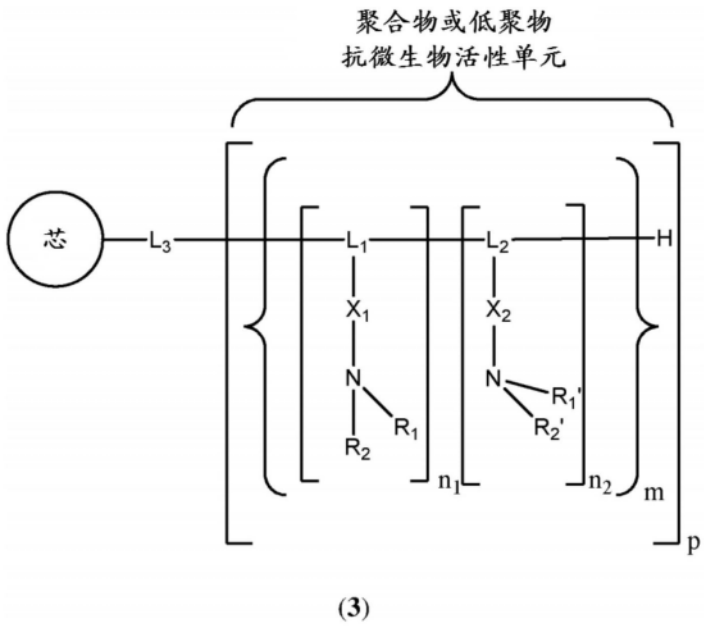
(1)

[0021]


聚合物或低聚物
抗微生物活性单元
芯
L3
L1
L2
H
X1
X2
HN⊕
R1
R2
R1'
R2'
n1
n2
m
p; 或

(2)

[0022]



(3)

[0023] 其中

[0024] 所述芯是有机聚合物或无机材料；

[0025] L_1是键或第一连接体；

[0026] L_2是第二连接体；

[0027] L_3是键或第三连接体；

[0028] R_1和R_1'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

[0029] R_2和R_2'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

[0030] R_3和R_3'各自独立地是不存在、氢、烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；其中如果R_3或R_3'是不存在，则氮不带电荷；

[0031] X_1和X_2各自独立地是键、亚烷基、亚烯基或亚炔基；

[0032] p定义每一平方纳米(nm^2)的芯表面的抗微生物活性单元的表面密度，其中所述密度为所述颗粒的每一平方纳米(nm^2)的芯表面的在0.01-30个之间的抗微生物活性基团；

[0033] n_1各自独立地是在0至200之间的整数；

[0034] n_2各自独立地是在0至200之间的整数；

[0035] 其中$n_1+n_2 \geq 2$；

[0036] m是在1至200之间的整数，并且重复单元是相同的或不同的。

[0037] 在一种实施方案中，本发明提供了一种组合物，组合物包含嵌入多个本发明的颗粒的液体基质或固体基质，其中颗粒通过共价或非共价的相互作用嵌入基质中。

[0038] 在一种实施方案中，本发明提供了包含本发明的颗粒的原材料，用于制备医学装置诸如支架或导管，特别是由聚合物材料制成的导管，其中颗粒通过共价或非共价的相互作用嵌入原材料中。

[0039] 在一种实施方案中，本发明提供了包含本发明的颗粒的药物组合物。

[0040] 在一种实施方案中，本发明涉及包装组合物，包装组合物包含嵌入有本发明的颗粒的热塑性聚合物和/或水凝胶。在另一种实施方案中，热塑性聚合物和/或水凝胶嵌入有本发明的两种或更多种不同颗粒的混合物。在另一种实施方案中，包装组合物用于食品、饮料、药物成分、医学装置、操作前外科手术设备、操作前设备、化妆品和灭菌设备/灭菌材料

的包装。

[0041] 在一种实施方案中，本发明提供了用于抑制或防止生物膜形成或生长的方法，该方法包括将抗微生物颗粒、颗粒的组合或包含其的组合物应用到易感的或受感染的表面或医学装置。

[0042] 在另一种实施方案中，本发明提供了用于抑制或防止生物膜形成或生长的本发明的医学装置。

[0043] 在一种实施方案中，本发明提供了用于处理、破坏或灭杀生物膜或其中的细菌的方法，该方法包括将抗微生物颗粒、颗粒的组合或包含其的组合物应用到易感的或受感染的表面或医学装置。

[0044] 在一些实施方案中，本发明的抗细菌组合物影响至少约99％的接触细菌、优选地至少约99.99％的接触细菌的湮灭。

[0045] 还令人惊讶地发现，本发明的颗粒随时间保持高抗微生物性质，而没有浸出并且不改变主体基质的性质。

[0046] 本发明的颗粒展示出增强的抗细菌活性，这源自给定的颗粒的表面上紧密堆积的抗细菌基团的存在。

[0047] 在一种实施方案中，本发明提供了包含热塑性聚合物和嵌入其中的本发明的颗粒的包装组合物。在另一种实施方案中，包装组合物包含本发明的两种或更多种不同颗粒的混合物。在另一种实施方案中，包装用于食品、饮料、药物成分、医学装置、操作前外科手术设备、操作前设备、化妆品和灭菌设备/灭菌材料的包装。

[0048] 在一种实施方案中，本发明提供了包含嵌入其中的本发明的颗粒的医学装置。在另一种实施方案中，医学装置包含本发明的两种或更多种不同颗粒的混合物。在另一种实施方案中，医学装置包括支架或导管。

[0049] 还令人惊讶地发现，本发明的颗粒随时间保持高抗微生物性质，而没有浸出并且不改变主体基质的性质。

[0050] 本申请提供了以下内容：

[0051] 1)一种颗粒，包含：

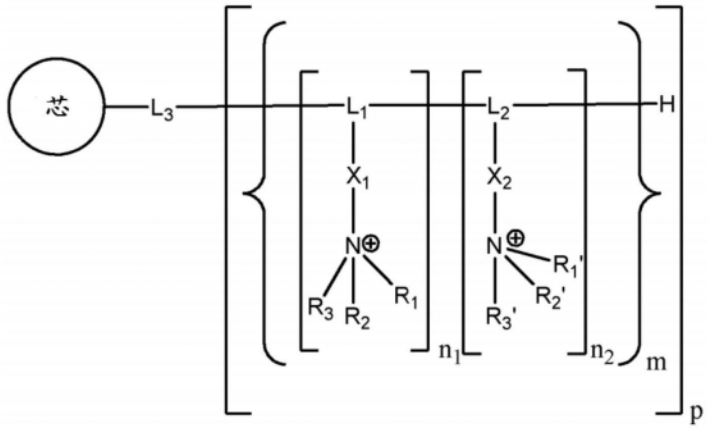
[0052] (i)无机芯或有机芯；以及

[0053] (ii)化学地结合至所述芯的聚合物或低聚物抗微生物活性单元，所述聚合物或低聚物抗微生物活性单元直接或经由第三连接体间接结合至所述芯；

[0054] 其中所述聚合物或低聚物抗微生物活性单元包括包含抗微生物活性基团的多于一种单体单元；并且

[0055] 其中每个抗微生物活性单元的所述抗微生物活性基团的数目在2-200之间。

[0056] 2)如1)所述的颗粒，由以下结构(1)表示：

[0057] 

(1)

[0058] 其中

[0059] 所述芯是有机聚合物或无机材料；

[0060] L_1是键或第一连接体；

[0061] L_2是第二连接体；

[0062] L_3是键或第三连接体；

[0063] R_1和R_1'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

[0064] R_2和R_2'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

[0065] R_3和R_3'各自独立地是不存在、氢、烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、烯基或炔基；其中如果R_3或R_3'是无，则氮不带电荷；

[0066] X_1和X_2各自独立地是键、亚烷基、亚烯基或亚炔基；

[0067] p定义每一平方纳米(nm^2)的芯表面的抗微生物活性单元的表面密度，其中密度为所述颗粒的每一平方纳米(nm^2)的所述芯表面的在0.01-30个之间的抗微生物活性基团；

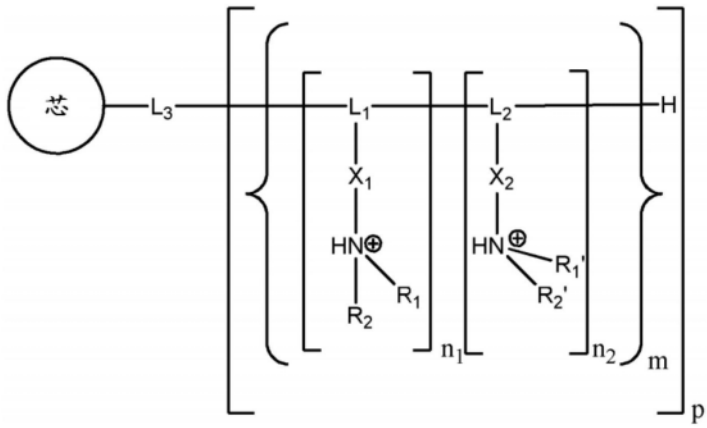
[0068] n_1各自独立地是在0至200之间的整数；

[0069] n_2各自独立地是在0至200之间的整数；

[0070] 其中$n_1+n_2 \geq 2$；

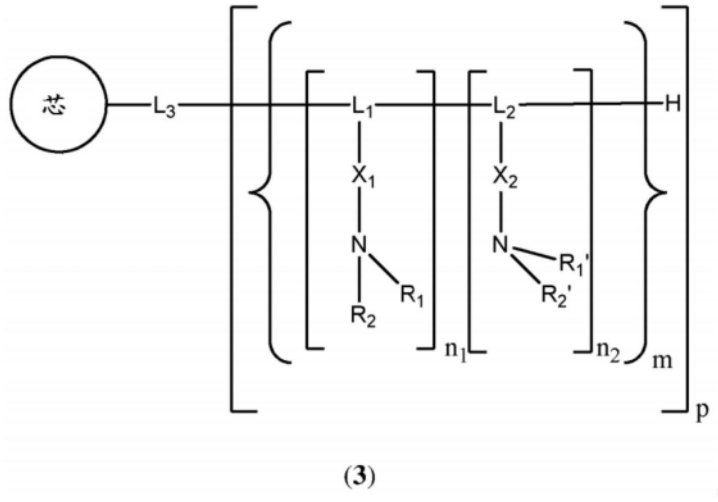
[0071] m是在1至200之间的整数，并且重复单元是相同的或不同的。

[0072] 3)如2)所述的颗粒，其中所述颗粒由以下结构(2)表示：

[0073] 

(2)。

[0074] 4)如2)所述的颗粒，其中所述颗粒由以下结构(3)表示：

[0075] 

(3)。

[0076] 5)如2)所述的颗粒,其中R_1和R_1'是萜类或C_4-C_8烷基。

[0077] 6)如5)所述的颗粒,其中R_2和R_2'是C_1-C_4烷基。

[0078] 7)如6)所述的颗粒,其中所述芯是有机聚合物芯,R_3和R_3'是不存在,并且R_1和R_1'是萜类或C_4-C_8烷基。

[0079] 8)如7)所述的颗粒,其中所述芯是有机聚合物芯,R_3和R_3'是烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、共轭烷基、烯基或炔基,并且R_1和R_1'是萜类。

[0080] 9)如1)-8)中任一项所述的颗粒,其中所述有机聚合物芯是

[0081] (a)至少一种脂肪族聚合物,所述脂肪族聚合物选自由以下组成的组:聚乙烯亚胺(PEI)、聚乙烯胺(PVA)、聚(烯丙基胺)(PAA)、聚(氨基乙基丙烯酸酯)、具有悬挂的烷基-氨基基团的多肽和壳聚糖;以及

[0082] (b)至少一种芳香族聚合物,所述芳香族聚合物选自由氨基甲基化苯乙烯聚合物、芳香族聚酯组成的组;

[0083] 其中所述低聚物或聚合物抗微生物活性基团被直接或通过连接体附接至所述有机芯。

[0084] 10)如9)所述的颗粒,其中所述聚合物芯用交联剂交联。

[0085] 11)如10)所述的颗粒,其中交联度为从约1%至约20%。

[0086] 12)如6)所述的颗粒,其中所述芯是无机芯,R_3和R_3'是不存在,并且R_1和R_1'是萜类或C_4-C_8烷基。

[0087] 13)如5)所述的颗粒,其中所述芯是无机芯,R_3和R_3'独立地选自烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、烯基或炔基,并且R_1和R_1'是萜类或C_4-C_8烷基。

[0088] 14)如1)-6)和12)-13)中任一项所述的颗粒,其中所述无机芯选自二氧化硅、硅酸盐(SiO_4^{4-})的玻璃或陶瓷、表面活化的金属、金属、沸石和金属氧化物。

[0089] 15)如1)-6)和12)-14)中任一项所述的颗粒,其中所述无机芯包含:

[0090] (a)二氧化硅(SiO_2),所述二氧化硅(SiO_2)呈选自由以下组成的组的形式:无定形二氧化硅、致密二氧化硅、气凝胶二氧化硅、多孔二氧化硅、介孔二氧化硅和热解二氧化硅;

[0091] (b)硅酸盐(SiO_4^{4-})的玻璃或陶瓷,所述硅酸盐(SiO_4^{4-})的玻璃或陶瓷选自由以下组成的组:铝硅酸盐、硼硅酸盐、硅酸钡、硼硅酸钡和硼硅酸锶;

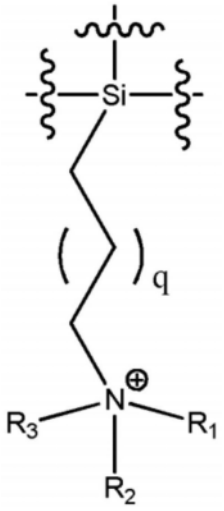
[0092] (c)表面活化的金属,所述表面活化的金属选自由以下组成的组:银、金、铂、钯、

铜、锌和铁；

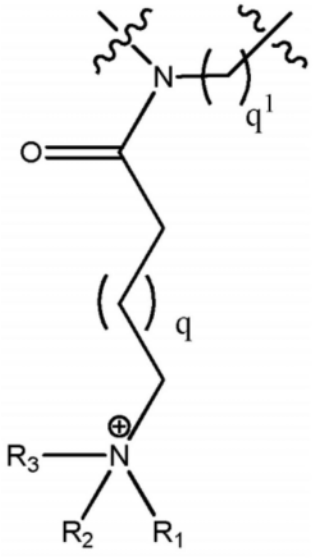
[0093] (d)金属氧化物，所述金属氧化物选自由以下组成的组：二氧化锆、二氧化钛、二氧化钒、氧化锌、氧化铜和磁铁矿；或

[0094] (e)人造沸石或天然沸石。

[0095] 16)如1)所述的颗粒，其中所述单体单元由式(IA)或式(IB)的结构表示：

[0096] 

(IA)

[0097] 

(IB)

[0098] 其中

[0099] Q^1、Q^2和Q^3独立地选自由以下组成的组：甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、氢、磺酸酯和卤化物，其中Q^1、Q^2和Q^3中的至少一种选自乙氧基、甲氧基、磺酸酯和卤化物；

[0100] q和q^1独立地是在0和16之间的整数；

[0101] R_1和R_2独立地是直链或支链的烷基、萜类、环烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基或其任何组合；并且

[0102] R_3是不存在、直链或支链的烷基、萜类、环烷基、芳基、杂芳基、共轭烷基、烯基或炔基。

[0103] 17)一种组合物,包含嵌入多个根据1)-16)中任一项所述的颗粒的液体基质或固体基质,其中所述颗粒通过共价或非共价的相互作用嵌入所述液体基质或所述固体基质中。

[0104] 18)如17)所述的组合物,其中所述液体基质或所述固体基质是包括水凝胶、热塑性聚合物或其任何组合的聚合物基质。

[0105] 19)一种包装组合物,包含如17)或18)所述的组合物。

[0106] 20)如19)所述的包装组合物,用于食品、饮料、药物成分、实验室装置、医学装置、操作前外科手术设备、操作前设备、化妆品以及工业和医学中使用的灭菌设备/灭菌材料的包装。

[0107] 21)如18)所述的组合物,其中所述热塑性聚合物选自由以下组成的组:聚氯乙烯(PVC)、聚氨酯、聚乙烯、聚丙烯、有机硅、环氧树脂、复合材料和丙烯酸聚合物。

[0108] 22)如18)所述的组合物,其中所述水凝胶是海藻酸盐或泊洛沙姆。

[0109] 23)如18)所述的组合物,其中所述颗粒以每平方微米在约0.1个至约100个颗粒之间的表面浓度均匀地分布在所述液体基质或所述固体基质的外表面上。

[0110] 24)如17)-18)和21)-23)中任一项所述的组合物,其中所述组合物是乳膏、软膏、糊剂、敷料和凝胶。

[0111] 25)一种用于抑制或防止生物膜形成的方法,包括将根据17)-18)和21)-24)中任一项所述的组合物应用到易感的或受感染的表面或医学装置。

[0112] 26)如25)所述的方法,其中所述方法用于抑制或防止口中的生物膜形成,并且所述组合物被配制为牙膏、漱口水、牙签、牙线、卫生处理后的敷料或凝胶、粘膜粘合膏牙刷,并且被应用于口腔硬组织和软组织以及人造表面。

[0113] 27)如25)所述的方法,其中所述方法用于抑制或防止口腔中的生物膜形成,并且所述组合物被配制为牙科粘合剂、用于填充牙齿、龋齿的基于牙科修复复合材料的材料、用于在根管治疗中填充根管空间的牙科修复牙髓填充材料、用于临时和最终牙齿修复或牙齿替换的牙科修复材料、牙科嵌体、牙科高嵌体、牙冠、局部义齿、全口义齿、牙科植入物、牙科植入物基牙以及用于将牙冠桥、高嵌体、局部义齿和正畸矫治器永久地粘结到牙釉质和牙本质上的粘结剂。

[0114] 28)一种用于处理、破坏或灭杀生物膜或其中的细菌的方法,包括将根据17)-18)和21)-24)中任一项所述的组合物应用到易感的或受感染的表面。

[0115] 附图简述

[0116] 被视为本发明的主题被特别地指出并且在说明书的结论部分中被明确地要求保护。然而,当与附图一起阅读时,通过参考以下详细描述,本发明(关于组织和操作方法两者)与其目的、特征和优点一起可以被最好地理解,在附图中:

[0117] 图1A-1B描绘了本发明的抗微生物活性颗粒的示意性图示。图1A:颗粒的总体方案;和图1B:单体单元的详细方案。

[0118] 图2A-2C描绘了三烷氧基硅烷连接体分子的自聚合,经由图2A:附接至芯的自聚合的连接体;图2B:在附接至芯之前的自聚合的连接体;以及图2C:硅烷基团的聚合(模式B)相对于简单硅烷化(模式A)的比较。圆圈表示芯。

[0119] 图3描绘了用于制备根据本发明的颗粒的代表性方案,其中抗微生物活性基团是

包含至少一个萜类部分的叔胺或季铵基团，并且抗微生物单元具有一种单体单元(单体骨架，如图1B中所呈现的)；圆圈代表有机芯或无机芯；并且R^1-Y-R^1是C_1-C_4烷基，并且Y是离去基团诸如卤素或磺酸酯。

[0120] 图4描绘了用于制备本发明的颗粒的代表性方案，该颗粒具有经由氨基官能连接体的带有芯(由圆圈表示)的肉桂基基团，其中抗微生物单元具有一种单体单元(单体骨架，如图1B中所呈现的)。叔胺向季铵基团的转化是任选的，并且涉及叔胺与基团R^1-Y的反应，其中R^1是C_1-C_4烷基，并且Y是离去基团诸如卤素或磺酸酯。

[0121] 图5A-5C：描绘了用于制备季铵盐(QAS)官能化颗粒的三种途径的代表性方案，其中抗微生物单元具有一种单体单元(单体骨架，如图1B中所呈现的)；圆圈代表有机芯或无机芯。A)通过还原胺化获得叔胺，随后是烷基化反应；B)通过逐步烷基化反应；以及C)通过使利用离去基团(例如，Cl或其他卤素)官能化的连接体与叔胺反应。R^1和R^2代表C_1-C_4烷基诸如甲基、乙基、丙基或异丙基。R^1和R^2可以是不同基团或相同基团。Y代表任何离去基团，例如Cl、Br或I或者磺酸酯(例如，甲磺酰基、甲苯磺酰基)。

[0122] 图6描绘了用于制备本发明的颗粒的固体载体(solid support)方法和溶液方法的方案，其中抗微生物单元具有一种单体单元(单体骨架，如图1B中所呈现的)。圆圈代表有机芯或无机芯。Q^1、Q^2和Q^3独立地选自由以下组成的组：乙氧基、甲氧基、甲基、乙基、氢、磺酸酯和卤化物，其中Q^1、Q^2和Q^3中的至少一个是选自乙氧基、甲氧基、磺酸酯(例如，甲磺酰基、甲苯磺酰基)和卤化物的离去基团。为了清楚起见，该方案呈现了以下情况：其中Q^1、Q^2和Q^3代表离开基团；Q^4代表抗微生物基团；W选自由NH_2、卤化物、磺酸酯和羟基组成的组；并且n是在1和16之间的整数。

[0123] 图7描绘了用于通过固体载体方法和溶液方法两者制备具有利用12-(三乙氧基甲硅烷基)-十二烷-1-胺连接体官能化的芯颗粒(表示为圆圈)的二肉桂基基团的代表性方案，其中抗微生物部分具有一种单体单元(单体骨架，如图1B中所呈现的)。n是1至16的整数。

[0124] 图8描绘了用于通过固体载体方法制备根据本发明的颗粒的代表性方案，其中抗微生物单元具有低聚物或聚合物骨架(多于一种单体单元)。圆圈代表芯。起始材料是在表面上用羟基基团封端的芯；Q^{101}、Q^{102}和Q^{103}独立地是烷氧基、烷基或芳基；LG是Cl、Br、I、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯；Hal是Cl、Br或I；q、q^1、q^2和q^3独立地是在0-16之间的整数；R^1和R^2各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、共轭烷基、烯基或其任何组合；并且R3是无、氢、烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合。

[0125] 图9描绘了用于以溶液方法制备根据本发明的颗粒的代表性方案，其中抗微生物单元具有多于一种单体单元(即具有低聚物或聚合物骨架)。圆圈代表芯。起始材料是在表面上用羟基基团封端的芯；Q^{101}、Q^{102}和Q^{103}独立地是烷氧基、烷基或芳基；LG是Cl、Br、I、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯；Hal是Cl、Br或I；q、q^1、q^2和q^3独立地是在0-16之间的整数；R^1和R^2各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、共轭烷基、烯基或其任何组合；并且R^3是无、氢、烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合。

[0126] 图10描绘了用于以固体载体方法制备根据本发明的基于二氧化硅的抗微生物颗粒的方案，该颗粒包含二甲基乙基铵作为抗微生物活性基团，其中抗微生物单元具有多于一种单体单元(即具有低聚物或聚合物骨架)。

[0127] 图11描绘了用于以溶液方法制备根据本发明的基于二氧化硅的抗微生物颗粒的方案，该颗粒包含二甲基乙基铵作为抗微生物活性基团，其中抗微生物单元具有多于一种单体单元(即具有低聚物或聚合物骨架)。

[0128] 图12描绘了这样的方案，该方案示出确定抗微生物基团在芯(通过圆圈表示)上的负载浓度的方法。

[0129] 图13描绘了具有抗细菌纳米颗粒的包含粪肠球菌抑制石蜡的垫。

[0130] 图14描绘了载玻片上的颗粒保留，载玻片具有：可商购的牙膏(对照)；具有SiO_2颗粒的牙膏(对照)；以及含有具有带有两个肉桂基基团的叔胺的SiO_2颗粒的牙膏。

[0131] 图15描绘了在包含0％wt.、0.25％wt.、0.5％wt.、1％wt.和2％wt.具有带有两个肉桂基基团的叔胺的SiO_2颗粒的牙膏的存在下的金黄色葡萄球菌生长。

[0132] 图16描绘了单独地(对照)、在聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA，对照)上、在掺有2％具有带有两个肉桂基基团的叔胺的SiO_2颗粒(Si-Cial)的聚甲基丙烯酸甲酯上以及在掺有2％具有季铵的SiO_2颗粒(QSi)的聚甲基丙烯酸甲酯上的粪肠球菌生长。(QSi：用每$nm^2$170个二甲基辛基铵基团(结构1；$(n_1+n_2)\times m\times p=170$)官能化的二氧化硅颗粒)。

[0133] 图17描绘了单独地(对照)、在骨粘结剂(对照)上、在掺有2％具有带有两个肉桂基基团的叔胺的SiO_2颗粒(Si-Cial)的骨粘结剂上以及在掺有2％具有季铵的SiO_2颗粒(QSi：用每$nm^2$170个二甲基辛基铵基团(结构1；$(n_1+n_2)\times m\times p=170$)官能化的二氧化硅颗粒)的骨粘结剂上的金黄色葡萄球菌生长。

[0134] 图18描绘了单独地(对照)以及在装饰有具有带有两个柠檬醛基团的叔胺的1％SiO_2、2％SiO_2和5％SiO_2颗粒(SiO_2-柠檬醛)的树脂珠上的金黄色葡萄球菌生长。

[0135] 图19呈现了活性基团的链长度对季铵官能化颗粒的抗细菌活性的影响。“SNP”是指用二甲基辛基铵季铵基团官能化的基于二氧化硅的芯，其中每个抗微生物活性单元的单体单元的数目在1至3之间(在图中被称为n＝1至3)，并且抗微生物活性基团的数目为每一平方纳米(nm^2)的芯表面174个(结构1；$(n_1+n_2)\times m\times p=174$)。

[0136] 将理解的是，为了简单且清楚地阐明，在附图中示出的元件不一定按比例绘制。例如，为了清楚，元件中的某些的尺寸可以相对于其他元件被放大。此外，在认为合适的情况下，参考数字可以在附图中被重复以指示对应的或类似的元件。

[0137] 发明详述

[0138] 在以下详细描述中，大量具体的细节被阐述以便提供对本发明的完全的理解。然而，本领域技术人员将理解，本发明可以在没有这些具体细节的情况下被实践。在其他情况下，熟知的方法、程序和组分未被详细地描述，以便不使本发明模糊。

[0139] 颗粒

[0140] 本发明提供了抗微生物活性官能化颗粒，以及展示广谱的抗微生物活性的包含其的组合物。

[0141] 在一些实施方案中，本发明提供了抗微生物活性颗粒，抗微生物活性颗粒包含：

[0142] (i)无机芯或有机芯；以及

[0143] (ii)化学地结合至所述芯的聚合物或低聚物抗微生物活性单元，该聚合物或低聚物抗微生物活性单元直接或间接(经由第三连接体)结合至所述芯；

[0144] 其中聚合物或低聚物抗微生物活性单元包括包含抗微生物活性基团的多于一种

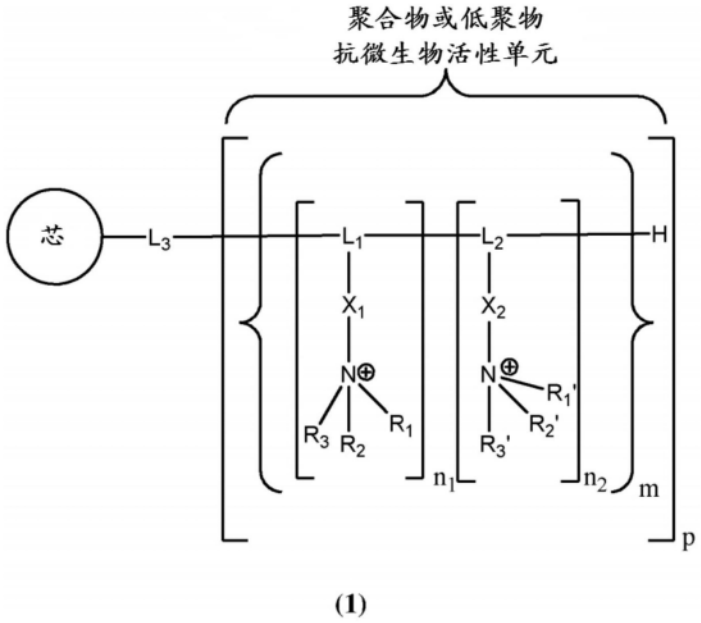
单体单元;并且

[0145] 其中每个抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在2-200之间。

[0146] 在另一种实施方案中,单体单元经由第二连接体或第一连接体或其组合彼此连接。在另一种实施方案中,每种单体单元包含抗微生物活性基团。在另一种实施方案中,低聚物/聚合物抗微生物活性单元包含至少两个抗微生物活性基团。在另一种实施方案中,图1A和图1B示意性地图示出本发明的抗微生物活性颗粒。

[0147] 在另一种实施方案中,本发明提供了由结构(1)表示的颗粒:

[0148]



(1)

[0149] 其中

[0150] 所述芯是有机聚合物或无机材料;

[0151] L_1是键或第一连接体;

[0152] L_2是第二连接体;

[0153] L_3是键或第三连接体;

[0154] R_1和R_1'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合;

[0155] R_2和R_2'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合;

[0156] R_3和R_3'各自独立地是不存在、氢、烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合;其中如果R_3或R_3'是不存在,则氮不带电荷;

[0157] X_1和X_2各自独立地是键、亚烷基、亚烯基或亚炔基;

[0158] p定义每一平方纳米(nm^2)的芯表面的抗微生物活性单元的表面密度,其中所述密度为所述颗粒的每一平方纳米(nm^2)的芯表面的在0.01-30个之间的抗微生物活性基团;

[0159] n_1各自独立地是在0至200之间的整数;

[0160] n_2各自独立地是在0至200之间的整数;

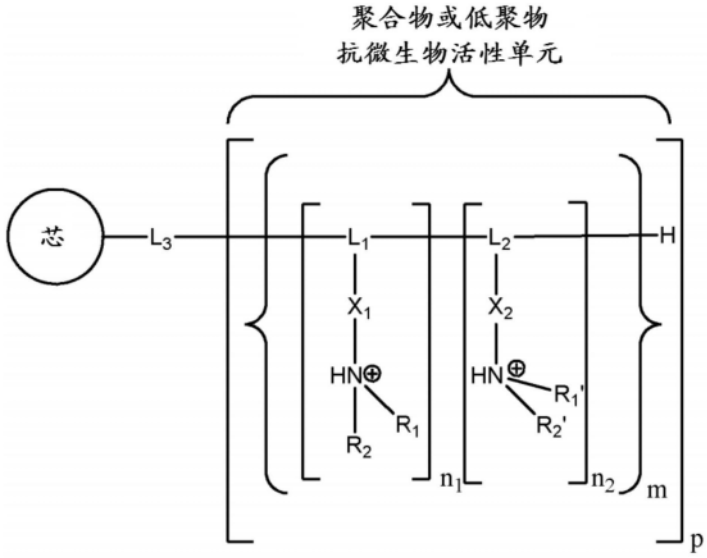
[0161] 其中$n_1+n_2 \geq 2$;

[0162] m是在1至200之间的整数,并且重复单元是相同的或不同的。

[0163] 在另一种实施方案中,R_1、R_2、R_3中的至少一个和/或R_1'、R_2'、R_3'中的至少一个在结构1中是疏水性的。

[0164] 在另一种实施方案中,本发明提供了由结构(2)表示的颗粒:

[0165]



(2)

[0166] 其中，

[0167] 所述芯是有机聚合物或无机材料；

[0168] L_1是键或第一连接体；

[0169] L_2是第二连接体；

[0170] L_3是键或第三连接体；

[0171] R_1和R_1'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

[0172] R_2和R_2'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

[0173] X_1和X_2各自独立地是键、亚烷基、亚烯基或亚炔基；

[0174] p定义每一平方纳米(nm^2)的芯表面的抗微生物活性单元的表面密度，其中所述密度为所述颗粒的每一平方纳米(nm^2)的芯表面的在0.01-30个之间的抗微生物活性基团；

[0175] n_1各自独立地是在0至200之间的整数；

[0176] n_2各自独立地是在0至200之间的整数；

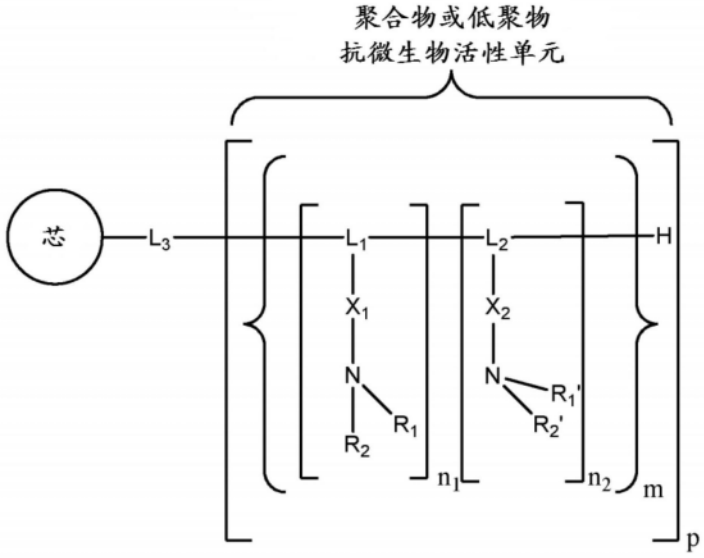
[0177] 其中$n_1+n_2 \geq 2$；

[0178] m是在1至200之间的整数，并且重复单元是相同的或不同的。

[0179] 在另一种实施方案中，R_1、R_2中的至少一个和/或R_1'、R_2'中的至少一个在结构2中是疏水性的。

[0180] 在另一种实施方案中，本发明提供了由结构(3)表示的颗粒：

[0181]



(3)

[0182] 其中

[0183] 所述芯是有机聚合物或无机材料；

[0184] L_1是键或第一连接体；

[0185] L_2是第二连接体；

[0186] L_3是键或第三连接体；

[0187] R_1和R_1'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

[0188] R_2和R_2'各自独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

[0189] X_1和X_2各自独立地是键、亚烷基、亚烯基或亚炔基；

[0190] p定义每一平方纳米(nm^2)的芯表面的抗微生物活性单元的表面密度，其中所述密度为所述颗粒的每一平方纳米(nm^2)的芯表面的在0.01-30个之间的抗微生物活性基团；

[0191] n_1各自独立地是在0至200之间的整数；

[0192] n_2各自独立地是在0至200之间的整数；

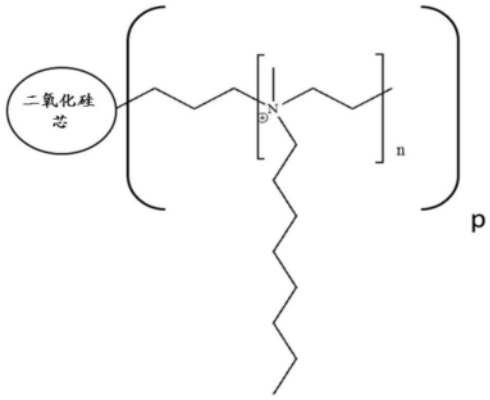
[0193] 其中$n_1+n_2 \geq 2$；

[0194] m是在1至200之间的整数，并且重复单元是相同的或不同的。

[0195] 在另一种实施方案中，R_1、R_2中的至少一个和/或R_1'、R_2'中的至少一个在结构3中是疏水性的。

[0196] 在另一种实施方案中，氢可以存在于或可以不存在于聚合物或低聚物抗微生物活性单元末端侧处的结构1-3中。

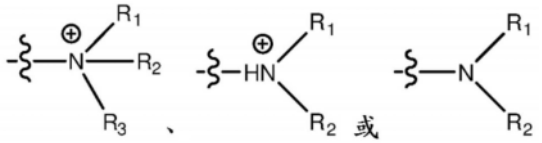
[0197] 在另一种实施方案中，抗微生物颗粒由以下结构呈现：

[0198] 

，

[0199] 其中n＝2-200；并且p定义每一平方纳米(nm^2)的芯表面的低聚物/聚合物抗微生物活性单元的表面密度，其中所述密度为所述颗粒的每一平方纳米(nm^2)的芯表面的在0.01-30个之间的抗微生物活性单元；在另一种实施方案中，n＝2-3。在另一种实施方案中，n＝3-20。在另一种实施方案中，n＝20-50。在另一种实施方案中，n＝50-100。在另一种实施方案中，n＝100-200。

[0200] 在另一种实施方案中，术语“抗微生物活性基团”和术语“单体抗微生物活性基团”指的是相同的基团，并且包含质子化的叔胺、叔胺或季铵，如通过下式所表示的：

[0201] 

[0202] 其中：

[0203] R_1是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

[0204] R_2是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合；

[0205] R_3是无、氢、烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、共轭烷基、烯基、炔基或其任何组合；其中如果R_3是无，则氮不带电荷。

[0206] 在另一种实施方案中，R_1、R_2或R_3中的至少一个是疏水性的。

[0207] 本发明的抗微生物活性基团以每10平方纳米的芯表面至少一个抗微生物活性基团的表面密度被化学地结合至所述芯。在另一种实施方案中，每1平方纳米的芯表面至少1个抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-400个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-300个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.01-300个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-250个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-200个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-150个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-100个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-50个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-20个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-17个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-15个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-10个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在0.001-4个之间的抗微生物基团。在另一种实施方

案中，每平方纳米的芯表面在0.001-1个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在50-400个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在100-400个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在50-100个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在100-150个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在150-200个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在200-250个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在250-300个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在1-4个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在1-6个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在1-20个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在1-10个之间的抗微生物基团。在另一种实施方案中，每平方纳米的芯表面在1-15个之间的抗微生物基团。

[0208] 在一些实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在2-200之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在2-150之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在2-100之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在2-50之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在2-30之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在2-20之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在2-10之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在50-100之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在100-150之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的抗微生物活性基团的数目在150-200之间。

[0209] 在一些实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的单体单元的数目在2-200之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的单体单元的数目在2-150之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的单体单元的数目在2-100之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的单体单元的数目在2-50之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的单体单元的数目在2-30之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的单体单元的数目在2-20之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的单体单元的数目在2-10之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的单体单元的数目在50-100之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的单体单元的数目在100-150之间。在另一种实施方案中，每个低聚物或聚合物抗微生物活性单元的单体单元的数目在150-200之间。

[0210] 在另一种实施方案中，结构(1)至(3)的颗粒具有无机芯。在另一种实施方案中，结构(1)至(3)的颗粒具有有机芯。在另一种实施方案中，有机芯是聚合物有机芯。在另一种实施方案中，所述芯是惰性的。在一种实施方案中，由结构(1)-(3)表示的本发明的颗粒包含$-^{+}N(R_1)(R_2)(R_3)$、$-^{+}NH(R_1)(R_2)$、$-N(R_1)(R_2)$-、$^{+}N(R_1')(R_2')(R_3')$、$-^{+}NH(R_1')(R_2')$或$-N(R_1')(R_2')$的抗微生物活性基团。在一种实施方案中，R_1和/或R_1'、R_2和/或R_2'以及R_3和/或R_3'是

相同的或不同的，并且独立地是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、共轭烷基、烯基、炔基或其任何组合。在另一种实施方案中，R_1、R_2和R_3独立地是烷基。在另一种实施方案中，R_1和/或R_1'、R_2和/或R_2'以及R_3和/或R_3'独立地是萜类。在另一种实施方案中，R_1和/或R_1'、R_2和/或R_2'以及R_3和/或R_3'独立地是环烷基。在另一种实施方案中，R_1和/或R_1'、R_2和/或R_2'以及R_3和/或R_3'独立地是芳基。在另一种实施方案中，R_1和/或R_1'、R_2和/或R_2'以及R_3和/或R_3'独立地是杂环。在另一种实施方案中，R_1和/或R_1'、R_2和/或R_2'以及R_3和/或R_3'独立地是共轭烷基。在另一种实施方案中，R_1和/或R_1'、R_2和/或R_2'以及R_3和/或R_3'独立地是烯基。在另一种实施方案中，R_1和/或R_1'、R_2和/或R_2'以及R_3和/或R_3'独立地是炔基。在另一种实施方案中，R_3是无。在另一种实施方案中，R_3和/或R_3'是氢。在另一种实施方案中，R_1和/或R_1'、R_2和/或R_2'以及R_3和/或R_3'中的至少一个是疏水性的烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、共轭烷基、烯基、炔基或其任何组合。每种代表本发明的单独的实施方案。

[0211] 在另一种实施方案中，R_1和R_1'是相同的。在另一种实施方案中，R_2和R_2'是相同的。在另一种实施方案中，R_3和R_3'是相同的。在另一种实施方案中，R_1和R_1'是不同的。在另一种实施方案中，R_2和R_2'是不同的。在另一种实施方案中，R_3和R_3'是不同的。

[0212] 如本文中所使用的，术语“烷基”或“亚烷基”指的是除非另外指定包含多达约24个碳的直链或支链的烷基基团。在一种实施方案中，烷基包括C_1-C_3碳。在一种实施方案中，烷基包括C_1-C_4碳。在一种实施方案中，烷基包括C_1-C_5碳。在另一种实施方案中，烷基包括C_1-C_6碳。在另一种实施方案中，烷基包括C_1-C_8碳。在另一种实施方案中，烷基包括C_1-C_{10}碳。在另一种实施方案中，烷基包括C_1-C_{12}碳。在另一种实施方案中，烷基包括C_4-C_8碳。在另一种实施方案中，烷基包括C_4-C_{10}碳。在另一种实施方案中，烷基包括C_4-C_{18}碳。在另一种实施方案中，烷基包括C_4-C_{24}碳。在另一种实施方案中，烷基包括C_1-C_{18}碳。在另一种实施方案中，烷基包括C_2-C_{18}碳。在另一种实施方案中，支链的烷基是被1-5个碳的烷基侧链取代的烷基。在一种实施方案中，烷基基团可以是未被取代的。在另一种实施方案中，烷基基团可以被卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、氰基、硝基、CO_2H、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和/或硫代烷基取代。在另一种实施方案中，疏水性烷基指的是具有至少四个碳的烷基。在另一种实施方案中，疏水性烷基指的是C_4-C_{24}烷基。在另一种实施方案中，疏水性烷基指的是C_4-C_8烷基。在另一种实施方案中，疏水性烷基指的是C_4烷基。在另一种实施方案中，疏水性烷基指的是C_5烷基。在另一种实施方案中，疏水性烷基指的是C_6烷基。在另一种实施方案中，疏水性烷基指的是C_7烷基。在另一种实施方案中，疏水性烷基指的是C_8烷基。

[0213] “共轭烷基”指的是如上文所定义的具有交替的单键和双键或三建的烷基。在另一种实施方案中，疏水性共轭烷基指的是具有至少四个碳的共轭烷基。在另一种实施方案中，疏水性共轭烷基指的是具有C_4-C_8烷基的共轭烷基。

[0214] 如本文中所使用的，术语“芳基”指的是直接地键合到另一个基团并且可以是被取代的或未被取代的任何芳香族环。芳基基团可以是唯一的取代基，或者芳基基团可以是较大取代基的组成部分，较大取代基诸如芳基烷基、芳基氨基、芳基酰胺基等。示例性的芳基基团包括但不限于苯基、甲苯基、二甲苯基、呋喃基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、苯基甲基、苯基乙基、苯基氨基、苯基酰胺基等。取代基包括但不限于：F、Cl、Br、I、C_1-C_5直链或支链的烷基、C_1-C_5

直链或支链的卤代烷基、C_1-C_5直链或支链的烷氧基、C_1-C_5直链或支链的卤代烷氧基、CF_3、CN、NO_2、-CH_2CN、NH_2、NH-烷基、N(烷基)$_2$、羟基、-OC(O)CF_3、-OCH_2Ph、-NHCO-烷基、COOH、-C(O)Ph、C(O)O-烷基、C(O)H或-C(O)NH_2。在另一种实施方案中，疏水性芳基指的是具有至少六个碳的芳基。

[0215] 术语“烯基”或“亚烯基”指的是包含至少两个碳原子和至少一个双键的物质。在一种实施方案中，烯基具有2-7个碳原子。在另一种实施方案中，烯基具有2-12个碳原子。在另一种实施方案中，烯基具有2-10个碳原子。在另一种实施方案中，烯基具有3-6个碳原子。在另一种实施方案中，烯基具有2-4个碳原子。在另一种实施方案中，烯基具有4-8个碳原子。在另一种实施方案中，疏水性烯基指的是具有至少四个碳的烯基。在另一种实施方案中，疏水性烯基指的是C_4-C_8烯基。

[0216] 术语“炔基”或“亚炔基”指的是包含至少两个碳原子和至少一个三键的物质。在一种实施方案中，炔基具有2-7个碳原子。在另一种实施方案中，炔基具有2-12个碳原子。在另一种实施方案中，炔基具有2-10个碳原子。在另一种实施方案中，炔基具有3-6个碳原子。在另一种实施方案中，炔基具有2-4个碳原子。在另一种实施方案中，炔基具有3-6个碳原子。在另一种实施方案中，炔基具有4-8个碳原子。在另一种实施方案中，疏水性炔基指的是具有至少四个碳的炔基。在另一种实施方案中，疏水性炔基指的是C_4-C_8炔基。

[0217] 在一种实施方案中，术语“烷氧基”指的是如上文所定义的与氧键合的烷基。烷氧基基团的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基和异丙氧基。

[0218] 在一种实施方案中，“环烷基”基团指的是包含碳原子作为环原子的环结构，其可以是饱和的或不饱和的、被取代的或未被取代的。在另一种实施方案中，环烷基是3-12元环。在另一种实施方案中，环烷基是6元环。在另一种实施方案中，环烷基是5-7元环。在另一种实施方案中，环烷基是3-8元环。在另一种实施方案中，环烷基基团可以是未被取代的或被卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、氰基、硝基、CO_2H、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和/或硫代烷基取代。在另一种实施方案中，环烷基环可以被稠合至另一个饱和的或不饱和的环烷基或杂环3-8元环。在另一种实施方案中，环烷基环是饱和的环。在另一种实施方案中，环烷基环是不饱和的环。环烷基基团的非限制性实例包括环己基、环己烯基、环丙基、环丙烯基、环戊基、环戊烯基、环丁基、环丁烯基、环辛基、环辛二烯基(COD)、环辛烯基(COE)等。在另一种实施方案中，疏水性环烷基指的是具有至少六个碳的环烷基。

[0219] 在一种实施方案中，“杂环”基团指的是除了碳原子之外还包含硫、氧、氮或其任何组合作为环的一部分的环结构。在另一种实施方案中，杂环是3-12元环。在另一种实施方案中，杂环是6元环。在另一种实施方案中，杂环是5-7元环。在另一种实施方案中，杂环是3-8元环。在另一种实施方案中，杂环基团可以是未被取代的或被卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、氰基、硝基、CO_2H、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和/或硫代烷基取代。在另一种实施方案中，杂环的环可以被稠合至另一个饱和的或不饱和的环烷基或杂环3-8元环。在另一种实施方案中，杂环的环是饱和的环。在另一种实施方案中，杂环的环是不饱和的环。杂环的环的非限制性实例包括吡啶、哌啶、吗啉、哌嗪、噻吩、吡咯、苯并间二氧杂环戊烯或吲哚。在另一种实施方案中，疏水性杂环基团指的是具有至少六个碳的杂环。

[0220] 在一种实施方案中，结构(1)的R_1、R_2和R_3中的至少一个和/或R_1'、R_2'和R_3'中的至少一个是疏水性的。在一种实施方案中，结构(2)和结构(3)的R_1和R_2中的至少一个和/或R_1'和R_2'中的至少一个是疏水性的。

[0221] 术语“疏水性”指的是具有至少四个碳的烷基、烯基或炔基，或者术语“疏水性”指的是萜类，指的是具有至少六个碳的环烷基、芳基或杂环。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0222] 在一种实施方案中，结构(1)的R_1、R_2和R_3中的至少一个和/或R_1'、R_2'和R_3'中的至少一个是C_4-C_{24}烷基、C_4-C_{24}烯基、C_4-C_{24}炔基或萜类。在一种实施方案中，结构(2)和结构(3)的R_1和R_2中的至少一个和/或R_1'和R_2'中的至少一个是C_4-C_{24}烷基、C_4-C_{24}烯基、C_4-C_{24}炔基或萜类。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0223] 在一种实施方案中，结构(1)的R_1、R_2和R_3中的至少一个和/或R_1'、R_2'和R_3'中的至少一个是C_4-C_8烷基、C_4-C_8烯基、C_4-C_8炔基或萜类。在一种实施方案中，结构(2)和结构(3)的R_1和R_2中的至少一个和/或R_1'和R_2'中的至少一个是C_4-C_8烷基、C_4-C_8烯基、C_4-C_8炔基或萜类。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0224] 在一种实施方案中，结构(1)至(3)的R_1和/或R_1'是萜类。在另一种实施方案中，R_1和/或R_1'是萜类，并且R_2和/或R_2'是C_1-C_4烷基。在另一种实施方案中，所述芯是有机聚合物芯，R_3和/或R_3'是无，并且R_1和/或R_1'是萜类。在另一种实施方案中，所述芯是有机聚合物芯，R_3和/或R_3'是氢，并且R_1和/或R_1'是萜类。在另一种实施方案中，所述芯是无机芯，R_3和/或R_3'是无，并且R_1和/或R_1'是萜类。在另一种实施方案中，所述芯是无机芯，R_3和/或R_3'是氢，并且R_1和/或R_1'是萜类。在另一种实施方案中，所述芯是无机芯，R_3和/或R_3'是C_1-C_{24}烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、共轭C_1-C_{24}烷基、C_1-C_{24}烯基、C_1-C_{24}炔基或其任何组合，并且R_1和/或R_1'是萜类。

[0225] 在一种实施方案中，结构(1)至(3)的“p”定义每1平方纳米的芯表面的抗微生物活性单元的表面密度。在另一种实施方案中，“p”是每1平方纳米的芯表面的在0.01-30个之间的抗微生物活性单元。在另一种实施方案中，“p”是每1平方纳米的芯表面的在0.01-20个之间的抗微生物活性单元。在另一种实施方案中，“p”是每1平方纳米的芯表面的在0.01-10个之间的抗微生物活性单元。在另一种实施方案中，“p”是每1平方纳米的芯表面的在0.01-15个之间的抗微生物活性单元。在另一种实施方案中，“p”是每1平方纳米的芯表面的在0.01-5个之间的抗微生物活性单元。

[0226] 在一种实施方案中，结构(1)至(3)的n_1在0-200之间。在另一种实施方案中，n_1在0-10之间。在另一种实施方案中，n_1在10-20之间。在另一种实施方案中，n_1在20-30之间。在另一种实施方案中，n_1在30-40之间。在另一种实施方案中，n_1在40-50之间。在另一种实施方案中，n_1在50-60之间。在另一种实施方案中，n_1在60-70之间。在另一种实施方案中，n_1在70-80之间。在另一种实施方案中，n_1在80-90之间。在另一种实施方案中，n_1在90-100之间。在另一种实施方案中，n_1在100-110之间。在另一种实施方案中，n_1在110-120之间。在另一种实施方案中，n_1在120-130之间。在另一种实施方案中，n_1在130-140之间。在另一种实施方案中，n_1在140-150之间。在另一种实施方案中，n_1在150-160之间。在另一种实施方案中，n_1在160-170之间。在另一种实施方案中，n_1在170-180之间。在另一种实施方案中，n_1在180-190之间。在另一种实施方案中，n_1在190-200之间。

[0227] 在一种实施方案中，结构(1)至(3)的n_2在0-200之间。在另一种实施方案中，n_2在0-10之间。在另一种实施方案中，n_2在10-20之间。在另一种实施方案中，n_2在20-30之间。在另一种实施方案中，n_2在30-40之间。在另一种实施方案中，n_2在40-50之间。在另一种实施方案中，n_2在50-60之间。在另一种实施方案中，n_2在60-70之间。在另一种实施方案中，n_2在70-80之间。在另一种实施方案中，n_2在80-90之间。在另一种实施方案中，n_2在90-100之间。在另一种实施方案中，n_2在100-110之间。在另一种实施方案中，n_2在110-120之间。在另一种实施方案中，n_2在120-130之间。在另一种实施方案中，n_2在130-140之间。在另一种实施方案中，n_2在140-150之间。在另一种实施方案中，n_2在150-160之间。在另一种实施方案中，n_2在160-170之间。在另一种实施方案中，n_2在170-180之间。在另一种实施方案中，n_2在180-190之间。在另一种实施方案中，n_2在190-200之间。

[0228] 在一种实施方案中，结构(1)至(3)的m在1-200之间。在另一种实施方案中，m在1-10之间。在另一种实施方案中，m在10-20之间。在另一种实施方案中，m在20-30之间。在另一种实施方案中，m在30-40之间。在另一种实施方案中，m在40-50之间。在另一种实施方案中，m在50-60之间。在另一种实施方案中，m在60-70之间。在另一种实施方案中，m在70-80之间。在另一种实施方案中，m在80-90之间。在另一种实施方案中，m在90-100之间。在另一种实施方案中，m在100-110之间。在另一种实施方案中，m在110-120之间。在另一种实施方案中，m在120-130之间。在另一种实施方案中，m在130-140之间。在另一种实施方案中，m在140-150之间。在另一种实施方案中，m在150-160之间。在另一种实施方案中，m在160-170之间。在另一种实施方案中，m在170-180之间。在另一种实施方案中，m在180-190之间。在另一种实施方案中，m在190-200之间。

[0229] 在一种实施方案中，本发明的抗微生物活性基团可以选自：(a)包含至少一个萜类部分的叔胺(即R_3和/或R_3'是无)或叔铵(即R_3和/或R_3'是氢)；(b)包含至少一个萜类部分的季铵基团；(c)包含至少一个具有从4个至24个碳原子的烷基基团的季铵基团；以及(d)包含至少一个具有从4个至24个碳原子的烷基基团的叔胺(即R_3和/或R_3'是无)或叔铵(即R_3和/或R_3'是氢)。每一种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0230] 在一种实施方案中，由结构(1)-(3)表示的本发明的颗粒包含聚合物或低聚物抗微生物活性基团和惰性芯，其中聚合物或低聚物抗微生物活性基团和芯被间接连接。

[0231] 在一些实施方案中，L_1、L_2或L_3各自独立地是相同的或不同的连接体。在一些实施方案中，L_1、L_2和L_3以任何可能的方式彼此连接。在一些实施方案中，L_3是无，并且L_1或L_2被共价地连接至芯。在另一种实施方案中，L_3被共价地连接至芯，并且L_1或L_2被连接至L_3。在另一种实施方案中，“连接体”包括能够连接邻近这样的连接体的至少两个其他化学部分的任何可能的化学部分。在另一种实施方案中，聚合物或低聚物抗微生物活性基团和芯经由第三连接体(L_3)连接至芯。在另一种实施方案中，聚合物或低聚物基团的单体单元包含第一连接体(L_1)和抗微生物基团。在另一种实施方案中，第一连接体(L_1)和/或第二连接体(L_2)是聚合物/低聚物基团的骨架。在一些实施方案中，连接体包含官能团。在另一种实施方案中，连接体包含两个(相同的或不同的)官能团。在另一种实施方案中，官能团包含磷酸酯、膦酸酯、羰基、硅氧烷、硅烷、醚、缩醛、酰胺、胺、酸酐、酯、酮或者用任何前述部分官能化的一个或更多个芳香族环。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0232] 在一些实施方案中，第一连接体、第二连接体或第三连接体(L_1、L_2或L_3)独立地是

C_1至C_{18}亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚芳基或共轭亚烷基。在其他实施方案中，连接体被一个或更多个官能团取代，该官能团包括磷酸酯、膦酸酯、羧基、硅氧烷、硅烷、醚、缩醛、酰胺、胺、酸酐、酯、酮或芳香族环。

[0233] 在其他实施方案中，连接体(L_1、L_2或L_3)是被至少一个羧基部分取代的C_1至C_{18}亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚芳基或共轭亚烷基，其中羧基末端被附接至芯。该连接体可以衍生自被至少一个羧基部分取代并且具有氨基末端的C_1至C_{18}亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚芳基或共轭亚烷基，该氨基末端被改性成抗细菌活性基团[$-^{+}N(R_1)(R_2)(R_3)$、$-^{+}NH(R_1)(R_2)$、$-N(R_1)(R_2)$、$-^{+}N(R_1')(R_2')(R_3')$、$-^{+}NH(R_1')(R_2')$或$-N(R_1')(R_2')$(在结构(1)至(3)中所定义的)]。该连接体可以衍生自天然来源或合成来源的具有在2个和18个碳原子之间的链长度的氨基酸(多肽)，或者所述氨基酸的酰卤。这样的氨基酸的非限制性实例是18-氨基十八烷酸和18-氨基硬脂酸。在另一种实施方案中，连接体(L_1、L_2或L_3)是被至少一个胺或酰胺部分取代的C_1至C_{18}亚烷基。

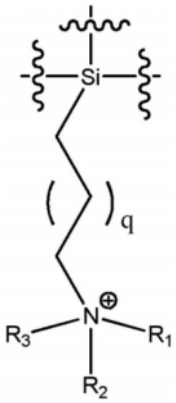
[0234] 在其他实施方案中，连接体(L_1、L_2或L_3)是衍生自二卤代亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚芳基或共轭亚烷基的亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚芳基或共轭亚烷基，其通过将卤素部分替换为将结合至芯的官能团并且替换卤素部分以获得[$-^{+}N(R_1)(R_2)(R_3)$、$-^{+}NH(R_1)(R_2)$、$-N(R_1)(R_2)$、$-^{+}N(R_1')(R_2')(R_3')$、$-^{+}NH(R_1')(R_2')$或$-N(R_1')(R_2')$(在结构(1)至(3)中所定义的)]而分别在每个末端处用芯和抗微生物活性基团官能化。

[0235] 在其他实施方案中，连接体(L_1、L_2或L_3)是衍生自4,4-双酚、二苯甲酸、二苯甲酸卤化物、二苯甲酸磺酸酯、对苯二甲酸、对苯二甲酸卤化物和对苯二甲酸磺酸酯的非限制性实例的亚芳基。该连接体通过其官能团(即羟基、羧基或磺酸酯)分别用芯和抗微生物活性基团官能化。在另一种实施方案中，该连接体在一个末端处被直接附接至芯或经由第三连接体(L3)间接附接至芯，并且在另一个末端处被改性成抗微生物活性基团[$-^{+}N(R_1)(R_2)(R_3)$、$-^{+}NH(R_1)(R_2)$、$-N(R_1)(R_2)$、$-^{+}N(R_1')(R_2')(R_3')$、$-^{+}NH(R_1')(R_2')$或$-N(R_1')(R_2')$(在结构(1)至(3)中所定义的)]。

[0236] 在另一种实施方案中，L_1、L_2、L_3或其任何组合是衍生自和/或选自三烷氧基烷基硅烷、三烷氧基芳基硅烷、三卤代烷基硅烷、三卤代芳基硅烷、3-氨基丙基三乙氧基硅烷(APTES)和N-2-氨基乙基-3-氨基丙基三甲氧基硅烷的非限制性实例的硅氧烷基团或硅烷基团。

[0237] 在另一种实施方案中，第三连接体(L_3)经由其官能团(即羟基、硅氧烷、羧基、酰胺或磺酸酯)分别连接至芯和抗微生物活性基团。在另一种实施方案中，第一连接体(L_1)和/或第二连接体(L_2)在一个末端处被直接附接至芯或经由第三连接体(L3)间接附接至芯，并且在另一个末端处被改性成抗微生物活性基团[$-^{+}N(R_1)(R_2)(R_3)$、$-^{+}NH(R_1)(R_2)$、$-N(R_1)(R_2)$、$-^{+}N(R_1')(R_2')(R_3')$、$-^{+}NH(R_1')(R_2')$或$-N(R_1')(R_2')$(在结构(1)至(3)中所定义的)]。

[0238] 在另一种实施方案中，聚合物/低聚物抗微生物活性单元内的单体单元由式IA的结构表示：

[0239] 

(IA)

[0240] 其中

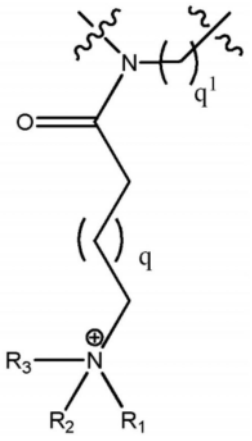
[0241] R_1和R_2独立地是直链或支链的烷基、萜类、环烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基或其任何组合;并且

[0242] R_3是无、直链或支链的烷基、萜类、环烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基或其任何组合;其中如果R_3是无,则氮不带电荷。

[0243] q是在0和16之间的整数;

[0244] 其中所述单体单元被直接或经由第三连接体(L_3)化学地结合至无机芯的表面。

[0245] 在另一种实施方案中,聚合物/低聚物抗微生物活性单元内的单体单元由式IB的结构表示:

[0246] 

(IB)

[0247] 其中

[0248] R_1和R_2独立地是直链或支链的烷基、萜类、环烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基或其任何组合;并且

[0249] R_3是不存在、直链或支链的烷基、萜类、环烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基或其任何组合;其中如果R_3是不存在,则氮不带电荷。

[0250] q和q^1独立地是在0和16之间的整数。

[0251] 其中所述单体单元被直接或经由第三连接体(L_3)化学地结合至无机芯的表面。

[0252] 本发明的颗粒展示出增强的抗细菌活性。不受任何理论或机制所束缚,可以假定这样的活性源自给定的芯的表面上紧密堆积的抗细菌基团的存在,以及堆积在主体基质的

表面上的颗粒的高密度。该密度随着本发明的颗粒中的每个聚合物或低聚物抗微生物活性单元包含增加数目的抗微生物活性基团而增加，并且它产生高局部浓度的活性官能团，这导致抗细菌活性基团的高的有效浓度，并且能够使用相对少量的颗粒来实现有效的细菌湮灭。抗细菌基团的紧密堆积是由于本发明的至少两个主要特征：

[0253] -从每个颗粒表面突出的许多低聚物或聚合物抗微生物活性单元；以及

[0254] -每个这样的低聚物或聚合物单元至少两个抗微生物基团。

[0255] 因此，抗细菌基团覆盖颗粒的大部分可用的表面区域(覆盖表面的宽度尺寸)，而且进一步地-每个颗粒在其表面上具有多于一层抗细菌基团(表面顶部上的高度尺寸)。抗微生物基团的表面密度导致促进抗细菌抑制效果的高的有效浓度。根据本发明的原理，高表面密度指示高抗微生物效率。

[0256] 如本文中所使用的术语“纳米颗粒”指的是具有小于约1,000nm的尺寸的颗粒。如本文中所使用的术语“微粒”指的是具有约1,000nm或更大的尺寸的颗粒。

[0257] 本发明的颗粒的特征在于具有在约5nm至约100,000nm之间的直径，并且因此涵盖纳米颗粒组合物和微粒组合物两者。优选的是在约10nm至约50,000nm之间的颗粒。在其他实施方案中，颗粒的直径大于1,000nm。在其他实施方案中，颗粒的直径大于10,000nm。在其他实施方案中，颗粒的直径在1,000nm和50,000nm之间。在其他实施方案中，颗粒的直径在5nm和250nm之间。在其他实施方案中，颗粒的直径在5nm和500nm之间。在另一种实施方案中，颗粒的直径在5nm和1000nm之间。对于本领域技术人员明显的是，其他粒度范围是适用的，并且被涵盖在本发明的范围内。

[0258] 包含萜类基团的抗微生物活性基团

[0259] 在一种实施方案中，本发明的抗微生物活性基团包含至少一个萜类基团，并且选自：(a)包含至少一个萜类部分的叔胺(R_3和/或R_3’是无)或叔铵(R_3和/或R_3’是H)；以及(b)包含至少一个萜类部分的季铵基团。

[0260] 在一些实施方案中，式(1)至式(3)的抗微生物活性基团选自：(a)叔胺(R_3和/或R_3’是无)或叔铵(R_3和/或R_3’是H)，其中每个叔胺/叔铵的氮原子具有与X_1或X_2的至少一个键和与萜类部分的一个键；(b)叔胺(R_3和/或R_3’是无)或叔铵(R_3和/或R_3’是H)或者所述叔胺的盐，每个叔胺/叔铵的氮原子具有与X_1或X_2的一个键和与萜类部分的两个键，它们可以彼此相同或不同；(c)季铵基团，每个季铵基团的氮原子具有与X_1或X_2的至少一个键和与萜类部分的一个或两个键，它们可以彼此相同或不同；每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0261] 术语“萜类”，也被称为“类异戊二烯”，指的是衍生自五碳异戊二烯单元的一大类天然存在的化合物。

[0262] 在一种实施方案中，至少一个萜类部分是衍生自肉桂醛、肉桂酸、姜黄素、viscidone或肉桂醇的肉桂基基团。在另一种实施方案中，至少一个萜类部分是衍生自樟脑、冰片基卤化物或冰片醇的冰片基基团。在另一种实施方案中，至少一个萜类部分衍生自柠檬醛。在另一种实施方案中，至少一个萜类部分衍生自紫苏醛(Perillaldehyde)。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0263] 肉桂醛是从樟属(genus Cinnamomum)中提取的天然醛。它因其低毒性和其针对多种细菌和真菌的有效性而著称。

[0264] 樟脑被发现于澳洲香樟(camphor laurel)(樟树(Cinnamomum camphora))的木材

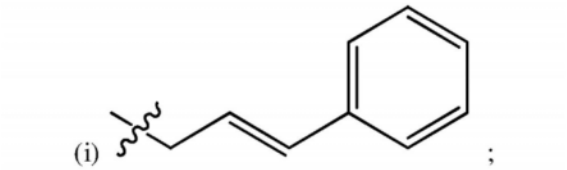
中，并且还被发现于山樟(kapur)树的木材中。它还出现在樟科中的一些其他相关树例如Ocotea usambarensis，以及其他天然来源中。樟脑还可以由松脂的油合成地产生。樟脑可以作为R对映异构体或S对映异构体、对映异构体的混合物和外消旋混合物被发现。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

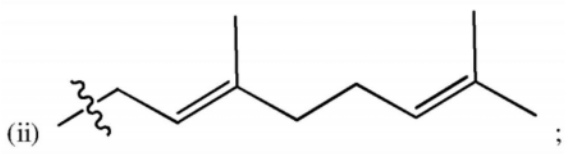
[0265] 柠檬醛或3,7-二甲基-2,6-辛二烯醛或者lemonal是两种非对映异构的萜类的混合物。这两种化合物是双键异构体。E-异构体被称为香叶醛或柠檬醛A。Z-异构体被称为橙花醛或柠檬醛B。已知柠檬醛具有抗细菌活性。

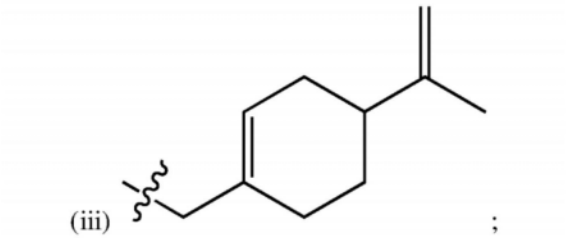
[0266] 紫苏醛，也被称为紫苏醛(perilla aldehyde)，是在一年生草本植物紫苏中，以及在各种各样的其他植物和精油中发现最多的天然萜类。

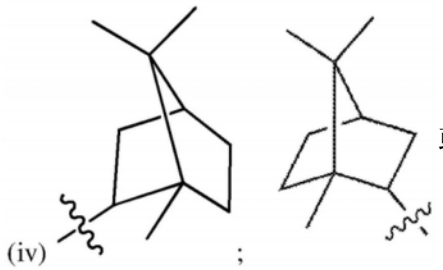
[0267] 萜类的其他实例包括但不限于：发现于姜黄和芥菜种子中的类姜黄素，以及发现于香茅属(柠檬草)和香芹酚中、发现于牛至(Origanum vulgare)(牛至(oregano))、百里香、田字草(pepperwort)、野生佛手柑和Lippia graveolens中的香茅醛。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

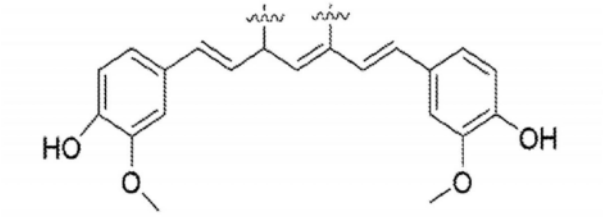
[0268] 根据上文实施方案，抗微生物活性萜类部分选自由以下组成的组：

[0269] 
(i) ;


(ii) ;

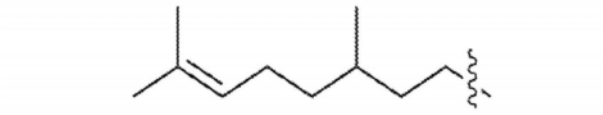

(iii) ;

[0270] 
(iv) ; 或其任何组合；

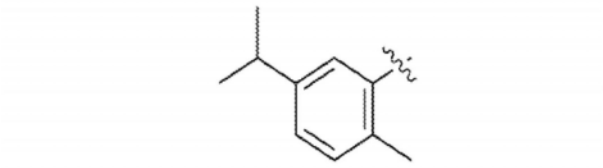


(v) ;

[0271]



(vi) ; 以及

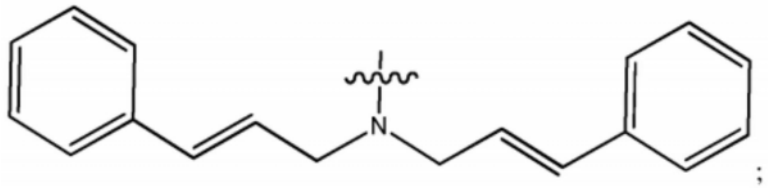


(vii) 。

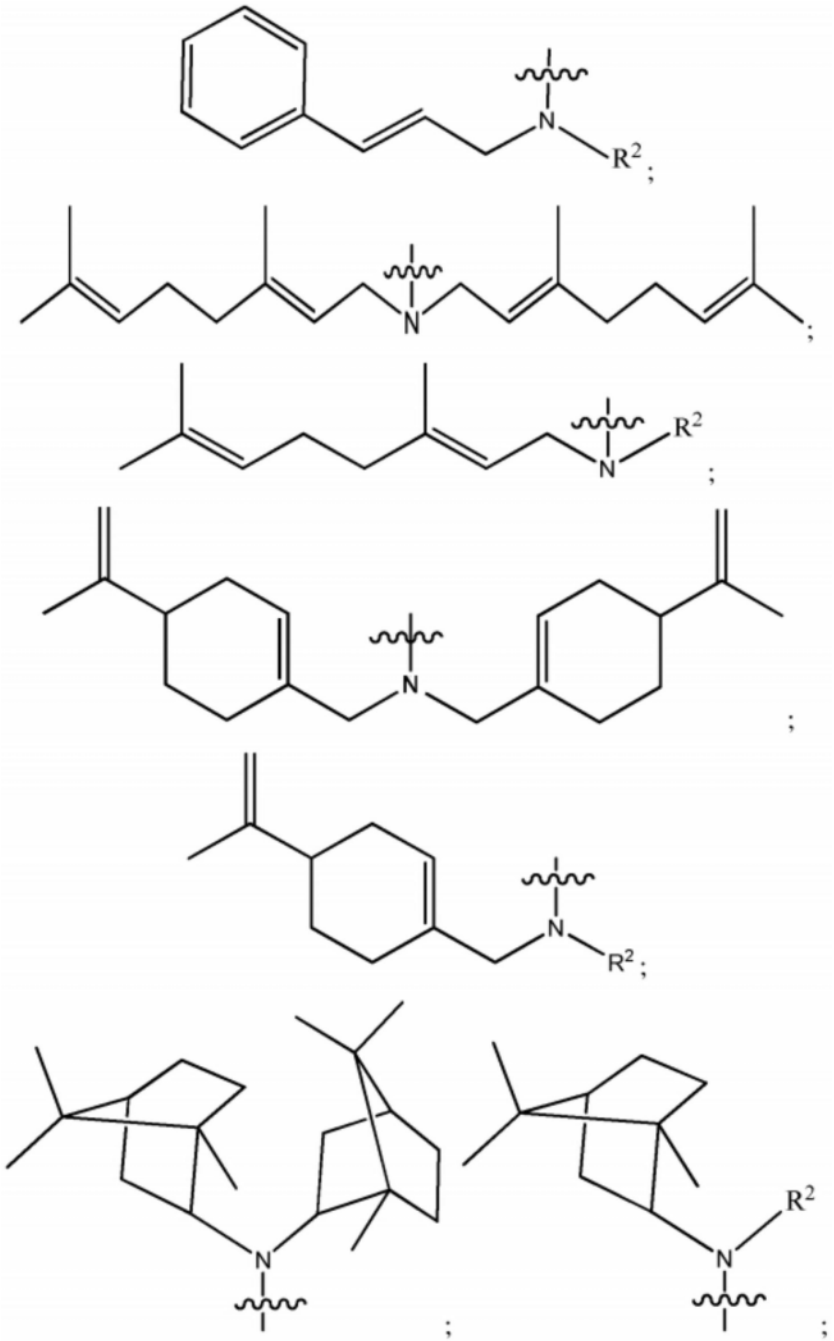
[0272] 每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

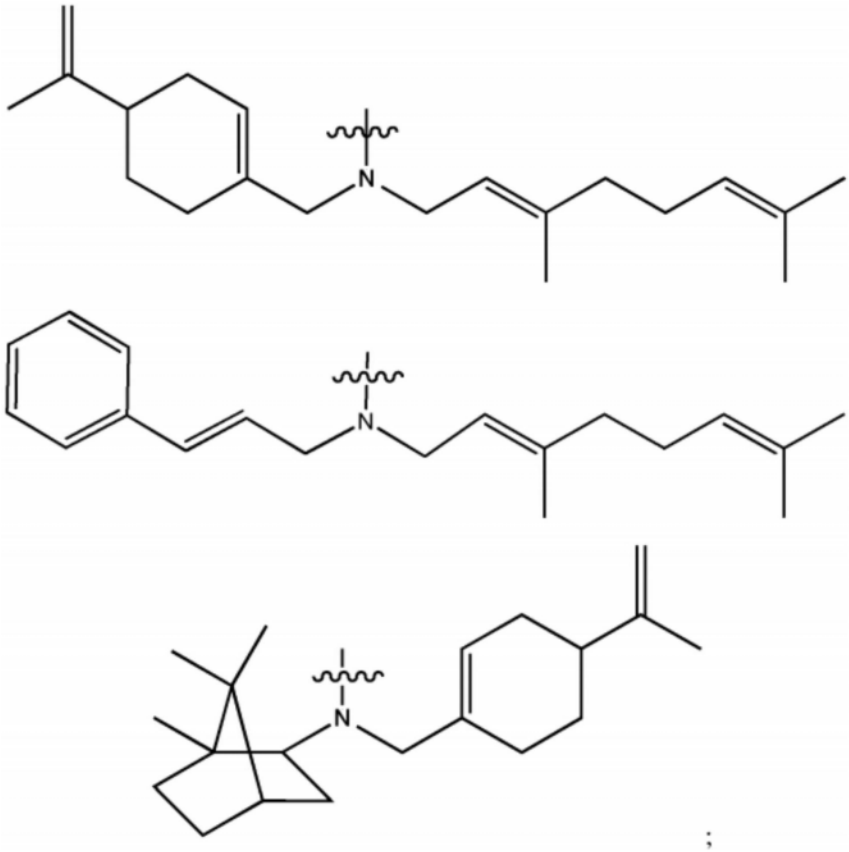
[0273] 根据本发明的原理的官能抗微生物活性叔胺基团或其质子化形式的非限制性实例是：

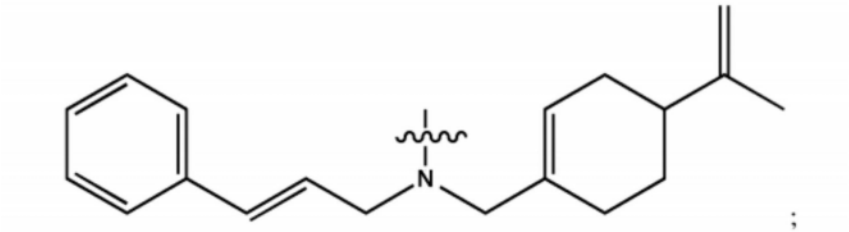
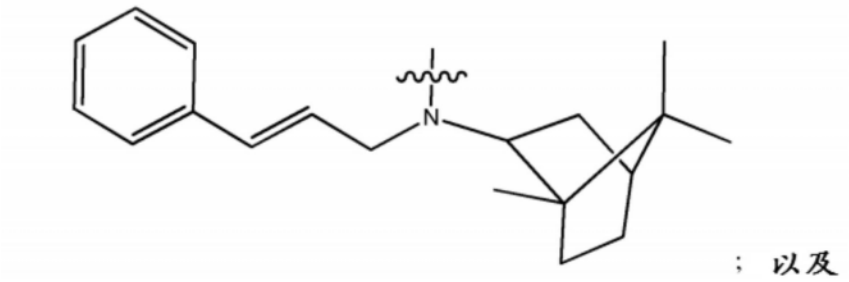
[0274]

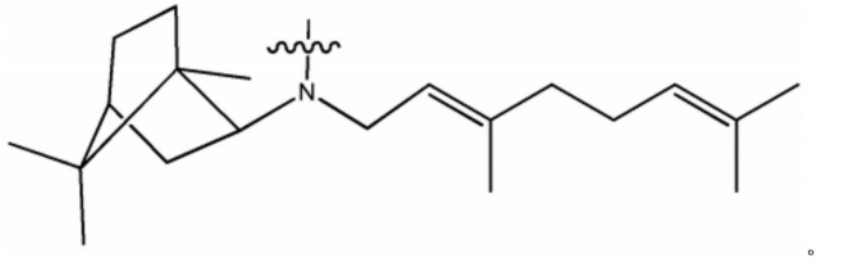


;

[0275] 

[0276] 

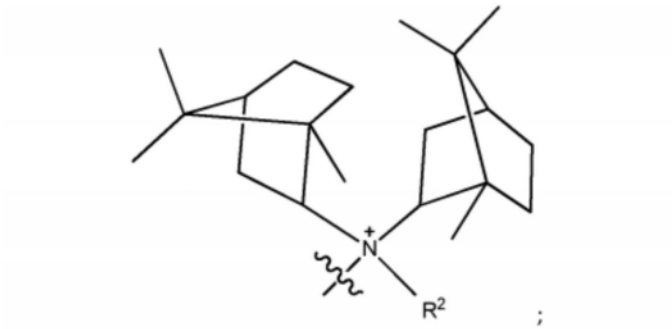
；

；

；以及

[0277] 
。

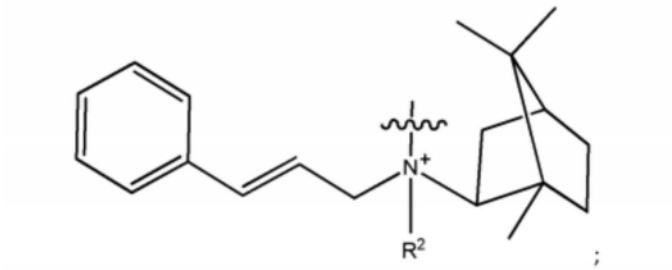
[0278] 其中R^2是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、烯基、炔基或其任何组合。

[0279] 根据本发明的原理的抗微生物活性季铵基团的非限制性实例是：

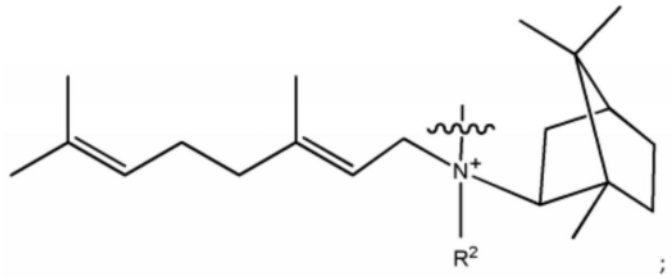
[0280]



;

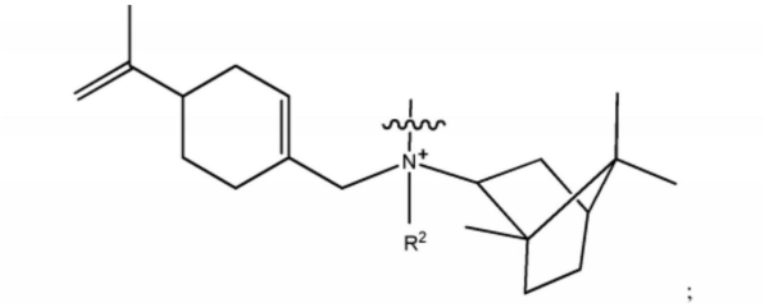


;

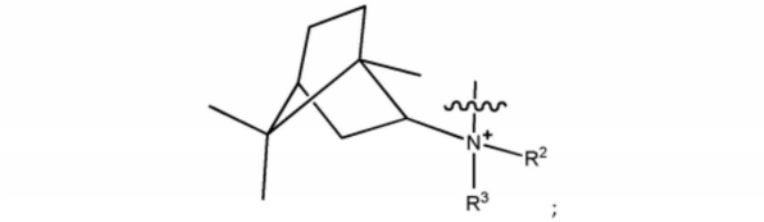


;

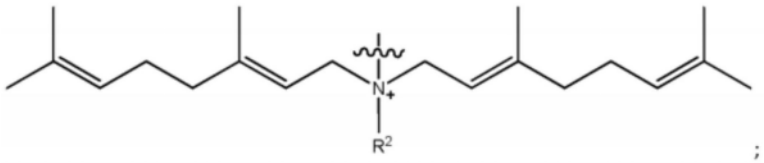
[0281]



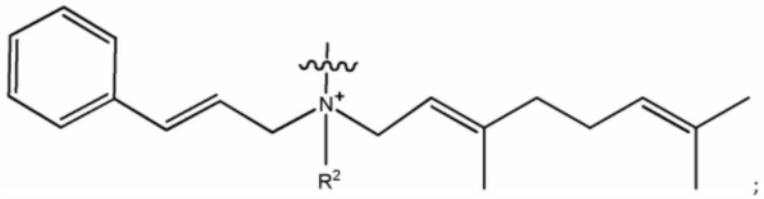
;



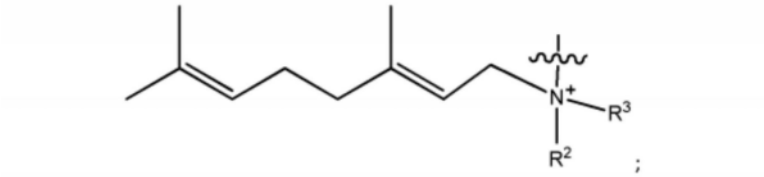
;



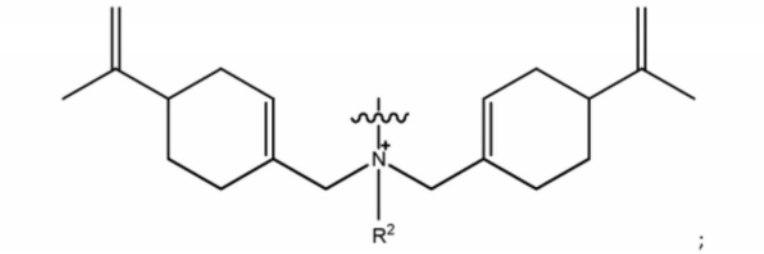
;



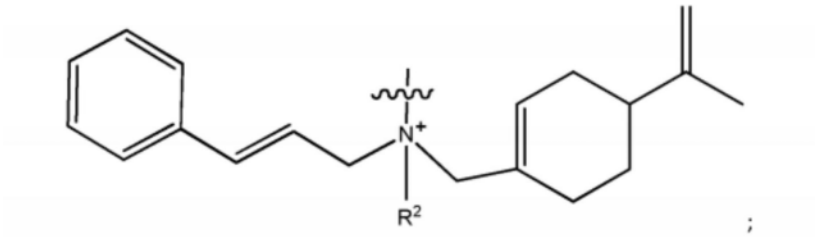
;



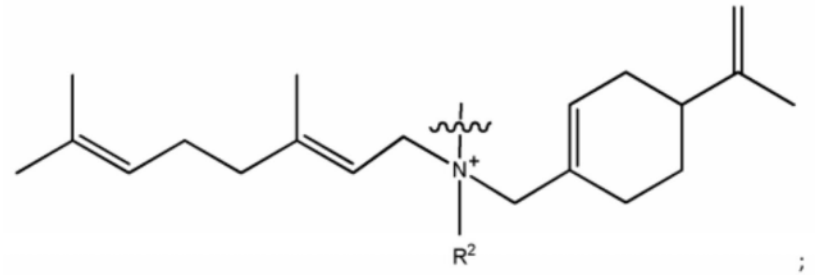
;



;



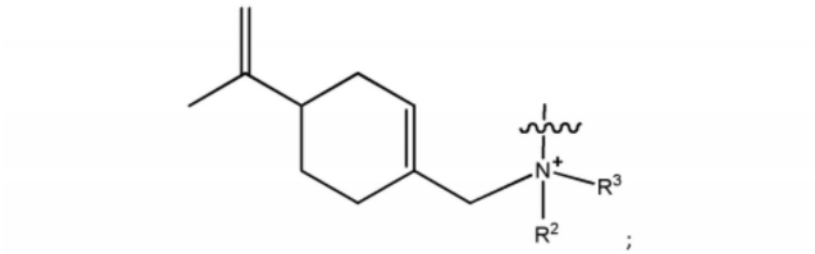
;



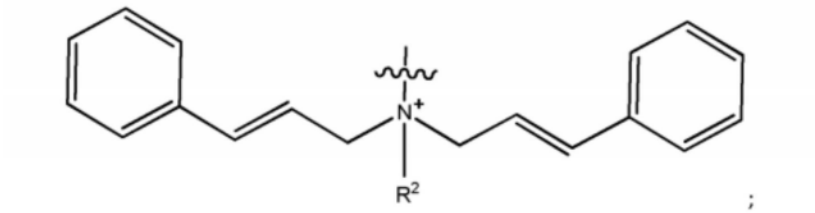
;

;

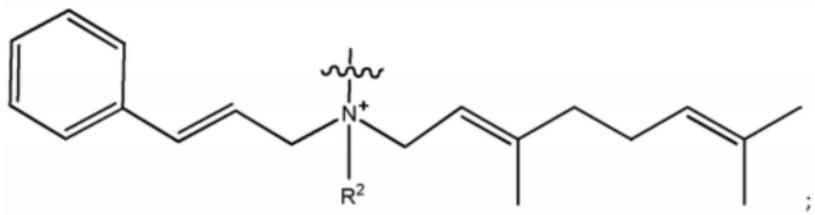
[0282]



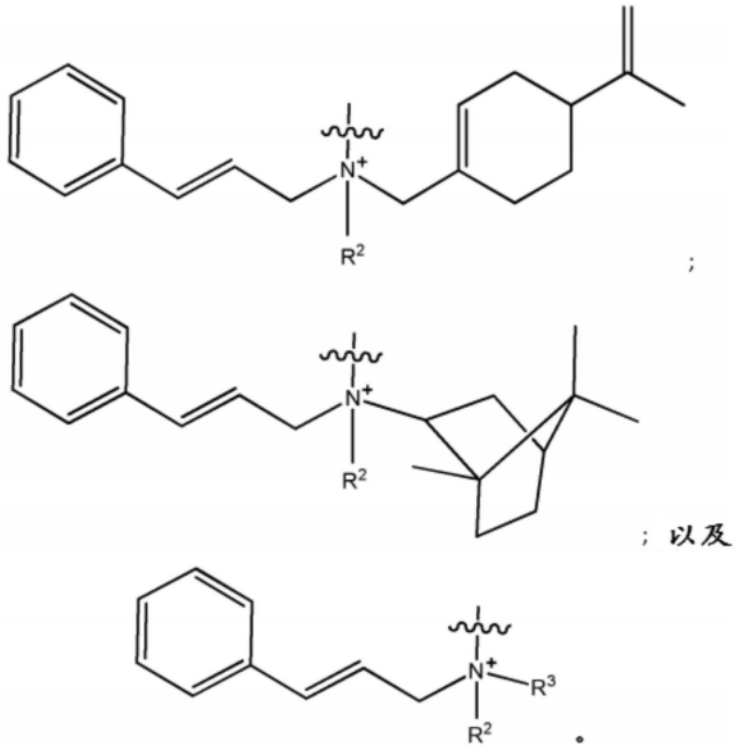
;



;



;

[0283] 

[0284] 其中R^2是烷基、萜类、环烷基、芳基、杂环、共轭烷基、烯基、炔基或其任何组合。

[0285] R_3是无、烷基、萜类部分、环烷基、芳基、杂环、共轭烷基、烯基、炔基或其任何组合；其中如果R_3是无，则氮不带电荷。

[0286] 本发明的抗微生物活性基团可以呈叔胺的形式，或呈质子化的所述叔胺的形式，或者呈季铵盐的形式，如上文所描述的。由于铵基团是带正电荷的，所以它的电荷与阴离子平衡。优选地，在根据本发明的颗粒中，该阴离子是卤化物，例如氟化物、氯化物、溴化物或碘化物，并且氟化物是最优选的。其他可能的阴离子包括但不限于碳酸氢根、硝酸根、磷酸根、乙酸根、富马酸根、琥珀酸根和硫酸根。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0287] 包含一种长烷基基团为抗微生物活性基团。

[0288] 根据另一种实施方案，本发明的抗微生物活性基团[$-^{+}N(R_1)(R_2)(R_3)$、$-^{+}NH(R_1)(R_2)$、$-N(R_1)(R_2)$、$-^{+}N(R_1')(R_2')(R_3')$、$-^{+}NH(R_1')(R_2')$或$-N(R_1')(R_2')$(在结构(1)至(3)中所定义的)]是季铵基团、叔胺或叔铵，每个胺/铵基团的氮原子具有与X_1或X_2的至少一个键、与具有从4个至24个碳原子的烷基基团(R_1和/或R_1')的至少一个键。在另一种实施方案中，每个胺/铵基团的氮原子具有与芯的一个键、与具有从4个至24个碳原子的烷基基团(R_1和/或R_1')的一个键。

[0289] 由于铵基团是带正电荷的，所以它的电荷应该与阴离子平衡。上文所描述的任何反荷离子可以用于抗衡季铵基团。

[0290] 在一些实施方案中，每个季铵或叔铵基团的氮原子具有(i)与X_1或X_2的至少一个键；以及(ii)与具有从4个至24个碳原子的烷基基团的至少一个键。

[0291] 在一些实施方案中，式(1)至式(3)的抗微生物活性基团选自：(a)叔胺(R_3和/或R_3'是无)或叔铵(R_3和/或R_3'是H)，其中每个叔胺/叔铵的氮原子具有与X_1或X_2的至少一个键和与具有从4个至24个碳原子的烷基基团的一个键；(b)叔胺(R_3和/或R_3'是无)或叔铵(R_3和/或R_3'是H)或者所述叔胺的盐，其中每个叔胺/叔铵的氮原子具有与X_1或X_2的一个键和与具

有从4个至24个碳原子的烷基基团的两个键，它们可以彼此相同或不同；(c)季铵基团，其中每个季铵基团的氮原子具有与X_1或X_2的至少一个键和与具有从4个至24个碳原子的烷基基团的一个或两个键，它们可以彼此相同或不同。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0292] 术语“季铵基团”指的是由氮原子与附接至其的四个取代基(不同于氢)组成的原子组。在另一种实施方案中，“季铵基团”指的是由氮原子与四个基团组成的原子组，其中每个基团通过碳原子附接至氮。术语“长烷基基团”或链指的是在季铵基团的氮原子上被取代并且具有在4个和24个之间的碳原子的这样的烷基基团或链。在一些目前优选的实施方案中，烷基基团是具有4个至18个碳原子的烷基基团。在一些目前优选的实施方案中，烷基基团是具有4个至8个碳原子的烷基基团。在一些目前优选的实施方案中，烷基基团是具有4个至10个碳原子的烷基基团。在其他目前优选的实施方案中，烷基基团是具有6个、7个或8个碳原子的烷基基团，其中每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0293] 有机聚合物芯

[0294] 在一些实施方案中，颗粒的芯是有机聚合物芯。在一种实施方案中，有机芯包含至少一种脂肪族聚合物。如在本发明的范围内使用的“脂肪族聚合物”指的是由脂肪族单体制备的聚合物，该脂肪族单体可以被包括(但不限于)芳香族侧基的多种侧基取代。可以包含在根据本发明的颗粒中的脂肪族聚合物包含氮原子(以及其他杂原子)作为聚合物骨架的一部分。在一种实施方案中，颗粒的芯是有机聚合物芯，该有机聚合物芯包括可以被如对于式1的结构所定义的R_1、R_2和/或R_3取代的胺；或者包括被化学地改性成胺并且然后被如对于式1的结构所定义的R_1、R_2和/或R_3取代的亚胺。脂肪族聚合物的非限制性实例是聚苯乙烯(PS)、聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯亚胺(PEI)、聚乙烯胺(PVA)、聚(烯丙基胺)(PAA)、聚(氨基乙基丙烯酸酯)、具有悬挂(pending)的烷基-氨基基团的多肽和壳聚糖。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。在一种目前优选的实施方案中，聚合物是聚乙烯亚胺(PEI)。

[0295] 在另一种实施方案中，有机芯包括选自以下组的至少一种芳香族聚合物：聚苯乙烯、氨基甲基化苯乙烯聚合物、芳香族聚酯，优选地聚对苯二甲酸乙二醇酯和聚乙烯吡啶。

[0296] 聚合物芯可以被直接(即在式(1)-(3)中：L_3是键)或经由连接体连接至低聚物或聚合物抗微生物活性基团。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0297] 在一种实施方案中，有机聚合物芯包括两种或更多种不同有机聚合物的组合。在另一种实施方案中，有机聚合物芯包括共聚物。

[0298] 在一些实施方案中，聚合物/低聚物基团被直接(L_3是键)或经由连接体(L_3)连接至有机聚合物芯。在这些实施方案中，连接体可以选自：

[0299] (a)被至少一个羧基部分取代的C_1至C_{18}亚烷基。该连接体可以衍生自被至少一个羧基部分和至少一个氨基部分取代的亚烷基，其中羧基末端被附接至芯，并且氨基末端被改性成抗细菌活性基团[$-^+N(R_1)(R_2)(R_3)$、$-^+NH(R_1)(R_2)$、$-N(R_1)(R_2)$、$-^+N(R_1')(R_2')(R_3')$、$-^+NH(R_1')(R_2')$或$-N(R_1')(R_2')$(在结构(1)至(3)中所定义的)]。该连接体可以衍生自天然来源或合成来源的具有在2个和18个碳原子之间的链长度的氨基酸，或者所述氨基酸的酰卤。这样的氨基酸的非限制性实例是18-氨基十八烷酸和18-氨基硬脂酸。

[0300] (b)C_1至C_{18}亚烷基。该连接体可以衍生自二卤代亚烷基，该二卤代亚烷基通过将卤素部分替换为将结合至芯的官能团并且替换卤素部分以获得[$-^+N(R_1)(R_2)(R_3)$、$-^+NH(R_1)(R_2)$、$-N(R_1)(R_2)$、$-^+N(R_1')(R_2')(R_3')$、$-^+NH(R_1')(R_2')$或$-N(R_1')(R_2')$(在结构(1)至(3)中

所定义的)]而分别在每个末端处用芯和抗微生物活性基团官能化。

[0301] (c)亚芳基。该连接体可以衍生自4,4-双酚、二苯甲酸、二苯甲酸卤化物、二苯甲酸磺酸酯、对苯二甲酸、对苯二甲酸卤化物和对苯二甲酸磺酸酯。该连接体通过其官能团(即羟基、羧基或磺酸酯)分别用芯和抗微生物活性基团官能化。在另一种实施方案中,该连接体在一个末端处被附接至芯,并且在另一个末端处被改性成抗微生物活性基团[$-^{+}N(R_1)(R_2)(R_3)$、$-^{+}NH(R_1)(R_2)$、$-N(R_1)(R_2)$、$-^{+}N(R_1')(R_2')(R_3')$、$-^{+}NH(R_1')(R_2')$或$-N(R_1')(R_2')$(在结构(1)至(3)中所定义的)]。在另一种实施方案中,连接体包括诸如烷基、烯基、烷基磷酸酯、烷基硅氧烷、羧酸酯、环氧基、酰卤、酸酐或其组合的官能团,其中官能团被附接至芯。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0302] 多种聚合物链可以提供一系列性质,这些性质本身可以是多种聚合物性质的累积,并且甚至可以提供出乎意料的协同性质。此类混合的多胺颗粒的实例包括:脂肪族多胺和芳香族多胺诸如聚乙烯亚胺和聚(4-乙烯基吡啶)经由二卤代烷烃的交联;短的直链和支链的高分子量聚乙烯亚胺的混合物;多胺支架内的多胺的互穿组合物(interpenetrating composition),诸如嵌入交联聚乙烯吡啶颗粒内或者甚至将多胺互穿到低密度非胺支架诸如聚苯乙烯颗粒内的聚乙烯亚胺。换句话说,通过化学交联或物理交联(互穿网络)使用多胺组合以用于形成颗粒的目的可以提供不同性质的结构(诸如相对于另一种类型的细菌,能够更好地灭杀一种细菌)。此类性质在本质上可以是累加的(additive)或协同的。

[0303] 在一种具体实施方案中,有机聚合物芯用交联剂交联。当从约2%至约5%的交联是可优选的时,优选的交联度为从1%至20%。交联可以防止聚合物的展开和形成颗粒的多种聚合物链的分离。

[0304] 如对于有机合成和聚合物科学领域的技术人员可能已知的,交联可以受到本领域本身已知的多种剂和反应的影响。例如,交联可以受到用二卤代烷烃诸如二溴乙烷、二溴环己烷或双溴甲苯烷基化聚合物链的影响。可选择地,可以使用通过还原胺化的交联。在该方法中,具有伯胺的多胺与二酮或与烷烃二醛反应,以形成亚胺交联剂,其然后被进一步氢化成对应的胺。该胺可以进一步反应以形成抗微生物有效的季铵基团。在这样的方法中,代替二卤代烷烃或二醛,可以使用三卤代烷烃或多卤代烷烃或者聚醛或聚酮。

[0305] 可用于制备根据本发明的颗粒的优选的聚合物是具有由30种单体单元、优选地100种单体单元制成的链的聚合物,这些单体单元可以使用少于10%的交联剂进行交联。聚合物越长,提供不溶性颗粒所需要的交联键就越少。支链的聚合物对于交联是优选的,因为需要少量的交联来形成不溶性颗粒。

[0306] 在一些实施方案中,有机聚合物芯中至少约10%的胺基团被衍生成抗微生物活性叔胺/叔铵或季铵基团或其盐,如本文中所描述的。

[0307] 在优选的实施方案中,根据本发明的颗粒具有能够与主体聚合物或与其单体反应的官能团。此类官能团被设计成允许颗粒被化学地结合至主体基质。

[0308] 无机芯

[0309] 在一些实施方案中,本发明的颗粒的芯是包含一种或更多种无机材料的无机芯。无机芯相对于有机聚合物芯具有几个优点:1)在升高的温度更高的稳定性;2)对于多种溶剂和试剂更高的化学稳定性;3)改善的机械强度;4)由于它们的两亲性性质,在基质中的更好的处理品质;以及5)更低的成本。

[0310] 无机芯的另外的优点涉及将官能化颗粒插入聚合物基质中。在其中基质聚合涉及自由基聚合(例如丙烯酸酯树脂)的情况下,无机芯不干扰聚合过程,并且因此不危害最终确定的基底的机械性质,这与倾向于干扰聚合反应的有机聚合物芯相反。

[0311] 在一种实施方案中,无机芯包含二氧化硅、金属、金属氧化物或沸石。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0312] 在一种实施方案中,本发明的颗粒的芯包含二氧化硅(SiO_2)。二氧化硅可以呈本领域已知的任何形式,其非限制性实例包括笼状聚倍半硅氧烷(POSS)、无定形二氧化硅、致密二氧化硅、气凝胶二氧化硅、多孔二氧化硅、介孔二氧化硅和热解二氧化硅。

[0313] 颗粒表面上的活性基团的表面密度对其抗细菌活性具有成比例的影响。这以相同的方式适用于有机颗粒和无机颗粒两者。在另一种实施方案中,本发明的颗粒的芯包含硅酸盐(SiO_4^{4-})的玻璃或陶瓷。硅酸盐的非限制性实例包括铝硅酸盐、硼硅酸盐、硅酸钡、硼硅酸钡和硼硅酸锶。

[0314] 在另一种实施方案中,本发明的颗粒的芯包含表面活化的金属,该表面活化的金属选自以下的组:银、金、铂、钯、铜、锌和铁。

[0315] 在另一种实施方案中,本发明的颗粒的芯包含金属氧化物,该金属氧化物选自以下的组:二氧化锆、二氧化钛、二氧化钒、氧化锌、氧化铜和磁铁矿。

[0316] 无机芯通常具有低孔隙率的固体均匀形态或具有在约1nm至约30nm之间的孔径直径的多孔形态。

[0317] 在另一种实施方案中,本发明的颗粒的芯包含天然沸石或人造沸石。

[0318] 在一种实施方案中,所述芯可以被直接(即在式(1)-(3)中:L_3是键)或经由连接体(L_3)附接至聚合物/低聚物基团。优选地,基于二氧化硅(SiO_2)的无机芯可以通过连接体(L_3)附接至聚合物/低聚物基团,而硅酸盐(SiO_4^{4-})的玻璃或陶瓷、金属或金属氧化物可以被直接(即在式(1)-(3)中:L_3是键)附接至聚合物/低聚物基团。

[0319] 在一些实施方案中,无机芯被直接(即在式(1)-(3)中:L_3是键)附接至低聚物/聚合物基团。在其他实施方案中,无机芯通过连接体附接至低聚物/聚合物基团。在一些实施方案中,连接体选自以下基团:C_1至C_{18}亚烷基;被至少一个硅烷或烷氧基硅烷部分取代的C_1至C_{18}亚烷基;被至少一个磷酸酯部分取代的C_1至C_{18}亚烷基;被至少一个酸酐部分取代的C_1至C_{18}亚烷基;被至少一个羧酸酯部分取代的C_1至C_{18}亚烷基;以及被至少一个缩水甘油基部分取代的C_1至C_{18}亚烷基。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0320] 如上文所描述的颗粒的无机芯通常可以呈选自球形、无定形多边形、浅片状和棒的形式。在一些代表性实施方案中,无机芯是球形的,并且具有在约5nm至约100,000nm之间的直径。在一些代表性实施方案中,无机芯是球形的,并且具有在约1000-100,000nm之间的直径。在一些代表性的实施方案中,无机芯是球形的,并且具有在约100-1000nm之间的直径,以及约1nm至约100nm的孔径。在另一种实施方案中,无机球形芯具有约1nm至约50nm的孔径。在另一种实施方案中,无机球形芯具有约1nm至约30nm的孔径。在另一种实施方案中,无机颗粒呈棒的形式,具有在约5nm至约1,000nm之间的直径和在约10nm至约1,000,000nm之间的长度。在另一种实施方案中,长度在50nm至100,000nm之间。在另一种实施方案中,长度在100nm至250,000nm之间。在另一种实施方案中,长度在200nm至500,000nm之间,并且孔径为约1nm至约50nm。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0321] 颗粒的制备

[0322] 在一些实施方案中，本发明的颗粒根据多种工艺来制备，这取决于芯的性质、抗微生物活性基团/抗微生物活性部分以及连接体的存在或不存在。下文提供了制备方法的一些非限制性实例。

[0323] 颗粒的芯的制备

[0324] 在一些实施方案中，多孔二氧化硅材料通过$SiCl_4$与醇或水的反应，随后使用离心和/或利用气流加热或在真空条件下进行干燥来制备。致密的热解二氧化硅颗粒(热原性的)通过热解$SiCl_4$来制备。

[0325] 在另一种实施方案中，二氧化硅芯材料通过在醇或水溶液的存在下和在碱性(Stober)或酸性催化条件下水解原硅酸四乙酯(TEOS)或原硅酸四甲酯(TMS)来制备。

[0326] 在另一种实施方案中，介孔二氧化硅颗粒通过在低温、优选地在不超过60℃的温度中水解TEOS或TMS，随后通过离心和/或在气流或真空条件下蒸发进行脱水来制备。

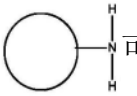
[0327] 在另一种实施方案中，致密的颗粒在被称为煅烧的工艺中利用剧烈加热来制备。典型地，这样的工艺在约250℃的高温发生。

[0328] 芯颗粒的官能化

[0329] (i)用于使用自聚合硅烷连接体制备抗微生物颗粒的方法

[0330] 在一种实施方案中，硅烷连接体以高浓度(≥10％)使用，并且它最初在碱性催化下自聚合(图2A-2C)。连接体的官能化(通常通过胺、NH_2、部分)如下文将描述的进展。

[0331] 图3中表示用于制备根据本发明的具有聚合的硅氧烷连接体的颗粒的代表性方法，其中抗微生物活性基团是包含至少一个萜类部分的叔胺或季铵基团。根据图3，如本文所定义的芯用伯胺官能化。伯胺与醛反应，以最初产生式(A')的亚胺(席夫碱)中间体，该亚胺中间体然后在还原胺化条件下与第二醛反应以产生式(B')的叔胺。RC(=O)H和R'C(=O)H各自代表一种醛，该醛是萜类或衍生自萜类。RC(=O)H和R'C(=O)H可以彼此相同或不同。叔胺向季铵基团的转化是任选的，并且涉及叔胺与基团R^1-Y的反应，其中R^1是C_1-C_4烷基，并且Y是离去基团诸如卤素或磺酸酯。

[0332] 应当理解，基团可以代表以下中的任何一种或更多种：

[0333] 1.直接结合至NH_2的有机芯。

[0334] 2.通过如本文所描述的连接体结合至NH_2的有机芯。

[0335] 3.直接结合至NH_2的无机芯。

[0336] 4.通过如本文所描述的连接体结合至NH_2的无机芯。

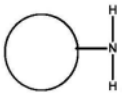
[0337] 5.上文的任一种，其中多于一个NH_2如上文所描述被结合，并且多于一个反应如方案中所呈现(图3-4)。

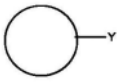
[0338] 例示的反应可以是“一锅合成”，或者它可以包括两个顺序反应，其中分离出在第一步骤中形成的中间体。第一步骤是通过在还原剂(在这种情况下是在$NaBH_4$的存在下的肉桂基)的存在下使胺官能化的芯与萜类部分反应来形成中间体(A')，它是亚胺(席夫碱)。如果需要，可以在此阶段分离亚胺官能化的芯。可选择地，在还原剂的存在下使中间体(A')与萜类部分进一步反应产生包含两个萜类部分的叔胺(B')。为了获得季铵，如图3中所描述进行另外的烷基化步骤。

[0339] 对于肉桂醛，该工艺在图4中被例示，但适用于其他醛。

[0340] 在用于制备抗微生物活性颗粒的工艺中作为中间体的亚胺颗粒是新的，并且代表本发明的单独的实施方案。因此，在一些实施方案中，本发明提供了一种颗粒，该颗粒包含(i)无机芯或有机聚合物芯；以及(ii)化学地结合至芯的亚胺部分，优选地以每10平方纳米至少一个亚胺基团的表面密度，其中亚胺基团包含萜类部分。亚胺部分通常由图3中的式(B')的结构表示。更具体的实施方案是图4中的式(B)的结构。本领域技术人员应当理解，本发明还涵盖包含如本文所描述的其他萜类基团的其他亚胺中间体化合物。

[0341] 在一种实施方案中，图5中呈现了用于制备根据本发明的颗粒的代表性方法，其中抗微生物活性基团是包含一个具有4个至18个碳原子的烷基基团的季铵基团。该方法包括制备季铵盐(QAS)官能化的颗粒的三种途径。A)通过首先利用还原胺化来获得叔胺，随后是烷基化反应；B)通过逐步烷基化反应；以及C)通过使利用离去基团(例如，Cl或其他卤素)官能化的连接体与叔胺反应。R^1和R^2代表C_1-C_3烷基诸如甲基、乙基、丙基或异丙基。R^1和R^2可以是不同基团或相同基团。Y代表任何离去基团，例如Cl、Br或I，或者磺酸酯(例如，甲磺酰基、甲苯磺酰基)。

[0342] 应当理解，基团具有如上文关于图3和图4所描述的任何一种含义。

[0343] 应当理解，基团可以代表以下中的任何一种或更多种：

[0344] 1.直接结合至Y的有机芯。

[0345] 2.通过如本文所描述的连接体结合至Y的有机芯。

[0346] 3.直接结合至Y的无机芯。

[0347] 4.通过如本文所描述的连接体结合至Y的无机芯。

[0348] 在一些实施方案中，自聚合的三烷氧基硅烷连接体的芯官能化通过固体载体方法或溶液方法发生(图3-7)。

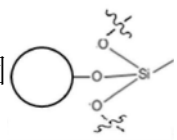
[0349] 用于使用自聚合的硅烷连接体制备抗微生物颗粒的固体载体方法

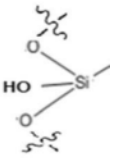
[0350] 官能化颗粒的制备以两个一般步骤进行。首先，允许连接体分子经由离去基团的水解缩合到颗粒表面上(表面官能化)，以给出式(图6，D')的中间体。第二，如(图3-5)中任一个所提到的，连接体分子的官能位点经历进一步的官能化(连接体官能化)，以给出式(E')的官能化颗粒。

[0351] 用于使用自聚合的硅烷连接体制备抗微生物颗粒的溶液方法

[0352] 在用于制备包含自聚合的硅烷连接体的抗微生物颗粒的溶液方法中，连接体首先用抗微生物活性基团官能化，以给出式(图6，F')的中间体。在第二步骤中，允许中间体(F′)沉降到颗粒的固体表面上(表面官能化)，以给出式(图6，E′)的官能化颗粒。

[0353] 对于肉桂醛，该工艺在图7中被例示，但适用于其他醛。

[0354] 应当理解，基团(图6-7)代表自聚合的、固体负载的三烷氧基硅烷连接体分子。

[0355] 应当理解，基团(图6-7)代表未结合至芯的自聚合的三烷氧基硅烷连接体分子。

[0356] ii)用于使用非自聚合的硅烷连接体制备抗微生物颗粒的固体载体方法

[0357] 在一些实施方案中，固体载体方法包括几个阶段。首先，允许连接体分子(几个百分比的稀溶液)经由离去基团的(酸催化的)水解缩合到颗粒表面上(表面官能化)，导致连接体附接至芯(图8，步骤1)。第二，附接的连接体被伸长。在另一种实施方案中，该阶段经由一个或更多个步骤合成地实现。在另一种实施方案中，通过连续添加双官能化烷烃和二氨基烷烃来实现伸长，其中(附接的连接体和二氨基烷烃的)胺攻击双官能化烷烃的亲电中心(图8，步骤2和步骤3)。在另一种实施方案中，此类连续添加任选地重复1-10次。最后，将抗微生物活性基团(通常附接至亚烷基链)接枝到所得到的附接的且伸长的连接体。在另一种实施方案中，当附接的且伸长的连接体上的胺攻击被接枝的抗微生物活性基团的分子的酰卤部分时，接枝完成(图8，步骤4)。

[0358] iii)用于使用非自聚合的硅烷连接体制备抗微生物颗粒的溶液方法

[0359] 用于使用非自聚合的硅烷连接体制备抗微生物颗粒的溶液方法包括几个步骤。第一步骤涉及连接体分子的伸长。在另一种实施方案中，该步骤经由一个或更多个步骤合成地实现。在另一种实施方案中，通过连续添加双官能化烷烃和二氨基烷烃来实现伸长，其中(连接体和二氨基烷烃的)胺攻击双官能化烷烃的亲电中心(图9，步骤1和步骤2)。在另一种实施方案中，此类连续添加任选地重复1-10次。在第二步骤中，将抗微生物活性基团(通常附接至亚烷基链)接枝到所得到的伸长的连接体。在另一种实施方案中，当伸长的连接体上的胺攻击被接枝的抗微生物活性基团的分子的酰卤部分时，接枝完成(图9，步骤3)。最后，伸长的抗微生物活性连接体经由其官能化附接至芯。在该阶段中，允许连接体分子经由离去基团的水解缩合到颗粒表面上(表面官能化)，导致连接体附接至芯(图9，步骤4)。

[0360] 用于使用非自聚合的硅烷制备抗细菌颗粒的工艺还在图10-11中被例示，用于被二甲基乙基铵官能化的二氧化硅，但适用于其他羟基封端的芯、硅烷和抗微生物活性基团。

[0361] 组合物

[0362] 嵌入主体基质或原材料中为颗粒

[0363] 根据另一个方面，本发明提供了一种组合物，该组合物具有嵌入多个如上文所描述的颗粒的液体基质或固体基质，其中颗粒通过共价或非共价的相互作用嵌入基质中。

[0364] 基质优选地是包含水凝胶和/或热塑性聚合物的聚合物基质，该热塑性聚合物选自由以下组成的组：聚氯乙烯(PVC)、聚氨酯、聚乙烯、聚丙烯、有机硅、环氧树脂、复合材料和丙烯酸聚合物诸如聚甲基丙烯酸甲酯或其任何组合。在另一种实施方案中，水凝胶是泊洛沙姆或海藻酸盐。在另一种实施方案中，使用商业泊洛沙姆，或者其通过在聚合物和其他试剂之间的反应来形成。在另一种实施方案中，聚合物是具有反应性端基(诸如在PEG-二缩水甘油醚中的环氧化物)的聚(乙二醇)(PEG)，并且试剂具有多个反应性位点(例如二亚乙基三胺)。

[0365] 可以用作主体的其他类型的物质是陶瓷、聚合物材料和无机固体的复合材料、压

缩成固体物品的植物粉末和颗粒以及有机胶和无机胶。其他物质可以选自金属涂层和其他固体材料、半固体材料或凝胶状材料。

[0366] 在另一种实施方案中，组合物呈选自由乳膏、软膏、糊剂、敷料和凝胶组成的组的形式。

[0367] 用于本发明的另一种聚合物基质是用于牙科、外科手术、外科(chirurgical)或整形外科复合材料中的树脂。在这样的应用中，抗细菌颗粒首先被分散在树脂部分中，或者与填料或任何其他固体成分(如果有的话)同时地添加。在其他实施方案中，树脂是在体内经历聚合的丙烯酸单体或环氧型单体。

[0368] 在一些实施方案中，将官能化的颗粒嵌入聚合物基质中可以通过多种方法来实现。例如，将官能化的微粒嵌入聚丙烯主体基质中通过两种方法来获得：A)挤出技术：将颗粒添加到熔化的聚合物中、优选地进入双锥挤出机(twin-coned extruder)中。B)将聚丙烯在回流条件下在二甲苯、甲苯或其衍生物中加热，以实现聚合物的完全溶解。然后，将抗细菌颗粒分散在如用于聚合物的相同溶剂中，并且混合物使用置顶式搅拌器或均化器被添加到溶解的聚合物。在颗粒完全分散在聚合物内之后，溶液使用常规的蒸馏或蒸发方法蒸发。

[0369] 因此，根据一些实施方案，本发明提供了用于制备组合物的方法，该方法包括将多个颗粒嵌入如上文所描述的基质中或原材料中，其中颗粒被嵌入基质中或原材料中，所述方法包括利用挤出将如上文所描述的颗粒添加到熔化的聚合物基质中或添加到在溶剂中的聚合物溶液的步骤。

[0370] 在一些实施方案中，在例如医学装置(例如支架和导管)的生产期间将颗粒添加到原材料。因此，该医学装置具有抗细菌活性。

[0371] 抗细菌颗粒的嵌入主要是由于机械力。这些颗粒被“锁定”在三维基质中的聚合物链之间，防止它们从复杂的网络中迁移出来。这些颗粒的强疏水性质还在防止颗粒移动到亲水性环境中起作用，诸如在牙科、整形外科或其他医学和牙科应用的情况下。

[0372] 在一些实施方案中，根据本发明的颗粒以每平方微米在约0.1个至约100个颗粒之间的表面浓度均匀地分布在基质的外表面上。在另一种实施方案中，根据本发明的颗粒以每平方微米在约1个至约100个颗粒之间的表面浓度均匀地分布在基质的外表面上。术语“均匀分布”用于表示特征在于每平方微米的颗粒数目的标准偏差不超过每平方微米的平均颗粒数目的分布。均匀分布对于再现性和产品规格是优选的。如果分布不均匀，则产品可能在不同的区域呈现出不同的性质。远离外表面的颗粒分布，即它们的本体浓度，可以类似于外表面上的颗粒分布。作为一般规则，颗粒的总表面优选地占据基质表面的至多约20％、优选地在1％至15％之间、更优选地在1％和5％之间并且最优选地在基质表面的约在1％和3％之间。

[0373] 根据一些实施方案，每平方微米的基质外表面平均具有本发明的至少一个颗粒。

[0374] 聚合物颗粒可以被物理地包裹在基质中、化学结合到基质或两者。在颗粒将被化学地结合至主体的情况下，颗粒具有能够与主体基质(例如，主体聚合物或与其单体)反应的官能团。因此，在一些实施方案中，本发明的颗粒具有能够与主体聚合物或基质反应的官能团。这样的官能团被设计成允许颗粒被化学地结合至主体基质。

[0375] 本发明的聚合物颗粒还可以包括不是抗微生物活性的叔胺、叔铵或季铵基团。然而，存在的抗微生物活性基团越多，聚合物越优选，并且包含根据本发明的有机芯的颗粒的

特征在于每10平方纳米具有至少一个抗微生物活性基团。

[0376] 组合物-其用途

[0377] 在一种实施方案中，本发明涉及包装组合物，包装组合物包含嵌入有本发明的颗粒的热塑性聚合物和/或水凝胶。在另一种实施方案中，热塑性聚合物嵌入有本发明的两种或更多种不同颗粒的混合物。在另一种实施方案中，包装组合物用于食品、饮料、药物成分、医学装置、操作前外科手术设备、操作前设备、化妆品和灭菌设备/灭菌材料的包装。

[0378] 在一种实施方案中，包装组合物包含嵌入有本发明的颗粒的热塑性聚合物和/或水凝胶。在另一种实施方案中，热塑性聚合物是聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯、聚丙烯、有机硅、环氧树脂或丙烯酸聚合物。在另一种实施方案中，热塑性聚合物是聚甲基丙烯酸甲酯或聚氨酯。

[0379] 在另一种实施方案中，包装组合物还包含粘合剂、涂层、润滑剂和崩解剂。在另一种实施方案中，粘合剂的非限制性实例包括糖类、明胶、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚乙二醇(PEG)。在另一种实施方案中，涂层的非限制性实例包括羟丙基甲基纤维素、多糖和明胶。在另一种实施方案中，润滑剂的非限制性实例包括滑石、硬脂酸甘油酯、二氧化硅和硬脂酸镁。在另一种实施方案中，崩解剂的非限制性实例包括交联的聚乙烯吡咯烷酮、交联的羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素钠)和改性的淀粉羟乙酸淀粉钠。

[0380] 在一种实施方案中，包装组合物用于包装药物成分。在另一种实施方案中，药物成分的非限制性实例包括镇痛剂、抗生素、抗凝剂、抗抑郁剂、抗癌剂、抗癫痫药、抗精神病药、抗病毒剂、镇静剂和抗糖尿病药。在另一种实施方案中，镇痛剂的非限制性实例包括对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药(NSAID)、吗啡和羟考酮。在另一种实施方案中，抗生素的非限制性实例包括青霉素、头孢菌素、环丙沙星和红霉素。在另一种实施方案中，抗凝剂的非限制性实例包括华法林、达比加群、阿哌沙班和利伐沙班。在另一种实施方案中，抗抑郁剂的非限制性实例包括舍曲林、氟西汀、西酞普兰和帕罗西汀。在另一种实施方案中，抗癌剂的非限制性实例包括卡培他滨、丝裂霉素、依托泊苷和派姆单抗。在另一种实施方案中，抗癫痫药的非限制性实例包括乙酰唑胺、氯巴占、乙琥胺和拉科酰胺。在另一种实施方案中，抗精神病药的非限制性实例包括利培酮、齐拉西酮、帕利哌酮和鲁拉西酮。在另一种实施方案中，抗病毒剂的非限制性实例包括金刚烷胺、金刚乙胺、奥司他韦和扎那米韦。在另一种实施方案中，镇静剂的非限制性实例包括阿普唑仑、氯拉卓酸、地西泮和艾司唑仑。在另一种实施方案中，抗糖尿病药的非限制性实例包括格列美脲、格列齐特、格列本脲和格列吡嗪。

[0381] 在一种实施方案中，包装组合物用于食品成分的包装。在另一种实施方案中，用本发明的包装材料包装的食品成分的非限制性实例包括新鲜食品、防腐剂、甜味剂、颜色添加剂、调味剂和香料、营养物、乳化剂、粘合剂和增稠剂。在另一种实施方案中，新鲜食品的非限制性实例包括：肉、家禽、鱼、乳制品、水果和蔬菜。在另一种实施方案中，防腐剂的非限制性实例包括抗坏血酸、柠檬酸、苯甲酸钠、丙酸钙和异抗坏血酸钠以及亚硝酸钠。在另一种实施方案中，甜味剂的非限制性实例包括蔗糖(糖)、葡萄糖、果糖、山梨糖醇、甘露醇和玉米糖浆。在另一种实施方案中，颜色添加剂的非限制性实例包括橙B、柑橘红2号、胭脂树提取物、β-胡萝卜素、葡萄皮提取物、胭脂虫提取物或胭脂红和辣椒油树脂。在另一种实施方案中，调味剂和香料的非限制性实例包括谷氨酸一钠、甘氨酸盐、肌苷酸、乙酸异戊酯和柠檬烯以及己酸烯丙酯。在另一种实施方案中，营养物的非限制性实例包括盐酸硫胺素、核黄素

(维生素B_2)、烟酸、烟酰胺、叶酸(folate)或叶酸(folic acid)。在另一种实施方案中,乳化剂的非限制性实例包括大豆卵磷脂、甘油一酯和甘油二酯、蛋黄、聚山梨醇酯和脱水山梨醇单硬脂酸酯。在另一种实施方案中,粘合剂和增稠剂的非限制性实例包括明胶、果胶、瓜尔胶、角叉菜胶、黄原胶和乳清。

[0382] 在一种实施方案中,本发明涉及一种药物组合物,该药物组合物包含本发明的抗微生物颗粒和以下中的至少一种:药物成分、赋形剂和嵌入这样的抗微生物颗粒的液体基质或固体基质。在另一种实施方案中,组合物呈选自由以下组成的组的形式:乳膏、软膏、糊剂、敷料和凝胶,更优选地,其中组合物被配制用于局部应用或局部施用。

[0383] 在一种实施方案中,包含抗微生物颗粒的本发明的组合物用于船舶的涂料,该涂料防止生物膜的生长或者处理、破坏和/或灭杀生物膜或其中的细菌;浴室的涂料;医院和洁净室的涂料;水过滤介质和许多其他。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0384] 医学装置

[0385] 因此,根据本发明的组合物可以在其中需要细菌的去污或生长防止的宽范围的应用中找到用途。在一些实施方案中,本发明提供了包含如上文所描述的组合物或药物组合物的医学装置,该医学装置选自以下非限制性组:组织诸如骨、骨粘结剂和关节的医学人造置换物(整形外科)、外科手术网状物、乳房植入物、透镜(眼科)、血管和支架、人造心脏瓣膜(心脏科)、人造皮肤、植入物(整形手术)、子宫内装置(妇科)、神经外科分流器、导管、支架、输尿管支架、用于皮下植入物的涂层、胰岛素泵、避孕用具、起搏器、用于静脉内输注的管和套管、用于透析的管和套管、外科引流管、导尿管、气管内导管、伤口覆盖物(敷料和粘合绷带)和治疗(例如用于伤口护理的凝胶、软膏、糊剂和乳膏,其减少生物膜和细菌以帮助伤口愈合)材料、缝合线、临时地或永久地插入血管以及泌尿系统中的所有种类的导管、用于脑部应用的分流器、外科手套、用于耳朵检查的吸头(tip)、由医务人员使用的灵敏高度表端部(statoscope end)以及其他元件;牙膏、牙刷、牙签、牙线以及齿间刷和舌刷;洗剂、手消毒剂、用于皮肤病学或在化妆品工业中的软膏和乳膏、用于医学和研究实验室的塑料服(plastic wear)。

[0386] 在一些实施方案中,颗粒或包含其的组合物用于基于牙科和整形外科树脂的粘结剂、密封剂、复合材料、粘合剂和粘结剂;用于牙科和整形外科的金属植入物和线;用于外科手术缝合线;用于导管、金属外科手术工具、非外科手术医学装置。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0387] 在一种实施方案中,本发明还提供了医学装置,该医学装置包括内窥镜(刚性的和柔性的),包括并且不限于结肠镜、胃镜、十二指肠镜、支气管镜、膀胱镜、ENT镜、腹腔镜、喉镜和用于检查或治疗患者身体的内部的类似仪器,包括其任何部件,以及在该程序中使用的与身体组织或体液接触的配件和其他装置;管、泵、容器和连接器(在身体内部或外部使用),通过该管、泵、容器和连接器,流体、空气或气体可以被泵送到患者中或从患者中抽吸出来,并且可以变得被患者污染或从其他患者转移污染物;用于再加工、清洁、运输和储存这样的设备的物品诸如刷子、托盘、盖子、管、连接器、柜子和袋子,并且可以传输或寄居生物污染物。

[0388] 牙科

[0389] 本发明的组合物的一个优选的用途是在牙科学中:牙科粘合剂、牙科修复材料诸

如用于填充蛀牙洞(tooth-decay cavity)的所有类型的基于复合材料的材料、用于在根管治疗中填充根管空间的牙髓填充材料(粘结剂和填料)、用于临时和最终牙齿修复或牙齿替换的材料,包括但不限于镶嵌物、高嵌体、牙冠、局部义齿(固定的或可去除的)、牙科植入物以及为了多种已知目的用于牙科学中的永久和临时的粘结剂,基于牙科和整形外科树脂的粘结剂、密封剂、复合材料、粘合剂和粘结剂,牙科修复复合材料、骨粘结剂,牙膏。

[0390] 在一种实施方案中,本发明还提供了包含牙科器具的医学装置。在一种实施方案中,本发明还提供了包含正畸矫治器的医学装置。牙科器具和正畸矫治器包含本发明的颗粒和复合材料。在一些实施方案中,正畸矫治器包括用于加速牙齿对准的对准器、托架、牙科附件、托架辅助装置、束紧带(ligature tie)、销、托架槽帽、线、螺钉、微型钉、用于托架和附件的粘结剂以及其他正畸矫治器、义齿、局部义齿、牙科植入物、牙周探针、牙周芯片、膜或牙齿之间的间隔件。在一些实施方案中,牙科器具包括用于防止磨牙(tooth grinding)(bruxer、磨牙症)的护口器、夜用护板、用于治疗/预防睡眠呼吸暂停的口腔装置、用于体育活动的护齿器。

[0391] 在一种实施方案中,本发明的组合物是被应用到牙齿表面、牙齿的修复体或包含本发明的颗粒的牙冠的涂膜(varnish)或釉料(glaze)。在另一种实施方案中,涂膜或釉料提供一种保护性的涂层漆;牙齿表面、牙齿的修复体或牙冠的表面上抛光的外观。在另一种实施方案中,涂膜是氟化物涂膜,该氟化物涂膜是高度浓缩形式的氟化物,其作为一种类型的局部氟化物疗法被应用到牙齿的表面。在另一种实施方案中,上釉的目的是密封烧制瓷器的表面中的开孔。牙科釉料包括无色玻璃粉末,其被应用到烧制的牙冠表面,以便产生光滑的表面。未上釉的或修整过的瓷器还可以导致其接触的软组织发炎。

[0392] 在一种特定的实施方案中,本发明的组合物被预期用于施用到口腔中。组合物可以被配制为牙膏,和/或可以被应用于选自由以下组成的组的表面或医学装置:义齿清洁剂,卫生处理后的敷料或凝胶,粘膜粘合膏,牙科粘合剂,用于填充牙齿、龋齿的基于牙科修复复合材料的材料,用于在根管治疗中填充根管空间的牙科修复牙髓填充材料,用于临时和最终牙齿修复或牙齿替换的牙科修复材料,牙科镶嵌物、牙科高嵌体、牙冠、局部义齿、全口义齿、牙科植入物和牙科植入物基牙。

[0393] 抗微生物性质可以保护患者和医务人员免受患者与患者之间或患者与检查者之间的交叉污染。进入手术室的药物和物品的自灭菌包装也是有益的。医学领域之外的应用可以是例如在衣服(例如,用于运动或户外活动;以防止细菌诱导的汗臭)、运动鞋或其中细菌倾向于聚集的鞋的内部、牙刷和任何与人体接触的刷子、宠物笼以及其他兽医用品等。

[0394] 在一种实施方案中,本发明提供了包含本发明的颗粒的原材料,用于制备医学装置诸如支架或导管,特别是由聚合物材料制成的支架,其中颗粒通过共价或非共价的相互作用嵌入原材料中。

[0395] 抑制细菌的方法

[0396] 根据本发明的另一个方面,提供了用于通过使细菌与本发明的颗粒或包含本发明的一个或更多个颗粒的组合物接触来抑制细菌的方法。术语“抑制”用于表示破坏,即湮灭至少99%的细菌、优选地99.9%、最优选地99.99%的细菌;细菌的生长速率的降低;细菌群体的尺寸的降低;细菌生长的防止;对细菌引起不可修复的损伤;这样的细菌的生物膜的破坏;对部分或全部现有的生物膜诱导短期或长期的损伤;防止这样的生物膜的形成;诱导生

物膜管理;或引起任何其他类型的后果,所述后果可以影响这样的群体或生物膜并且对其造成即刻损伤或长期损伤(部分或全部)。

[0397] 术语“生物膜”指的是附接至固体表面的生物物种(细菌)群体。

[0398] 术语“抗微生物”和“抗细菌”在本文中可互换地使用。本发明的季铵和叔胺基团[$-^{+}N(R_1)(R_2)(R_3)$、$-^{+}NH(R_1)(R_2)$、$-N(R_1)(R_2)$、$-^{+}N(R_1')(R_2')(R_3')$、$-^{+}NH(R_1')(R_2')$或$-N(R_1')(R_2')$(在结构(1)至(3)中所定义的)]提供抗微生物活性。季铵的活性在任何pH仍然很强。叔胺具有高的pKa值,因此在几乎所有的pH水平(高达10,但不更高)是活性的。叔胺以及叔铵官能团如果用于与皮肤或粘膜接触或者如果用作药物组合物,不太可能引起不合意的副作用诸如软组织的刺激。

[0399] 在优选的实施方案中,抑制通过使细菌与包含多达5%w/w、更优选地多达1%的根据本发明的颗粒的基质或包含颗粒的组合物接触来实现。

[0400] 在一种实施方案中,本发明提供了用于抑制或防止生物膜形成或生长的方法,该方法包括将抗微生物颗粒、颗粒的组合或包含其的组合物应用到易感的或受感染的表面或医学装置上。

[0401] 在另一种实施方案中,本发明提供了用于抑制或防止生物膜形成或生长的本发明的医学装置。

[0402] 在一种实施方案中,本发明提供了用于抑制细菌生长的方法,该方法包括使细菌与本发明的抗微生物颗粒或颗粒的组合或者包含这样的颗粒的组合物接触的步骤。

[0403] 在一种实施方案中,本发明提供了用于治疗、破坏或灭杀生物膜或其中的细菌的方法,该方法包括将本发明的抗微生物颗粒或颗粒的组合或者包含这样的颗粒的组合物应用到易感的或受感染的表面或医学装置上。

[0404] 在一些实施方案中,本发明的抗细菌组合物影响至少约99%的接触细菌、优选地至少约99.99%的接触细菌的湮灭。

[0405] 还令人惊讶地发现,本发明的颗粒随时间保持高抗微生物性质,而没有浸出并且不改变主体基质的性质。

[0406] 本发明的颗粒展示出增强的抗细菌活性,其源自给定的颗粒的表面上紧密堆积的抗细菌基团的存在。

[0407] 呈现以下非限制性实施例,以便更充分地例证本发明的某些实施方案。然而,它们决不应当被解释为限制本发明的宽范围。在不背离本发明的范围的情况下,本领域技术人员可以容易地设想本文公开的原理的许多变型和修改。

实施例

[0408] 实施例1:无定形SiO_2(二氧化硅)的芯颗粒的制备

[0409] 二氧化硅芯颗粒通过在碱性条件下水解四烷氧基硅酸盐来制备。反应溶液通过混合按重量计9份的乙醇、0.4份的去离子水和0.1份的氨来制备,保持在10-14的范围内的pH。控制粒度和反应速率通过调节反应溶液中水和氨的浓度来实现。将0.5份的原硅酸四乙酯(TEOS)一次性添加到溶液,其中搅拌以1,000RPM持续1小时。反应混合物首先变得不透明,随后是白色固体沉淀物,这指示反应终点和初级颗粒的团聚物形成。颗粒通过离心过滤、用20份的去离子水冲洗和使用冷冻干燥或加热进行干燥来回收。任选地,另外的表面活化可

以通过在通常被称为“食人鱼溶液(piranha solution)”的硫酸/过氧化氢溶液中短暂地冲洗颗粒来进行。该最后步骤将大部分的颗粒表面转化为羟基形式,并且促进有效的表面官能化。

[0410] 实施例2:二氧化硅颗粒的形态表征

[0411] 氮气吸附法被用于通过利用Barrett-Joyner_Halenda(BJH)模型来确定多孔二氧化硅颗粒的形态。将未官能化的介孔二氧化硅颗粒在Milli-Q水中冲洗,干燥,并且然后脱气。孔径通过应用BJH模型从吸附/解吸等温线获得。平均粒径使用动态光散射方法测量。因此,所述颗粒的直径为186nm,并且具有5.0nm的孔径。

[0412] 实施例3:磁铁矿芯颗粒的制备

[0413] 磁铁矿(Fe_3O_4)颗粒通过在利用NH_4OH的碱性条件(pH～12)下从水溶液中的$FeCl_2$(1mol当量)和$FeCl_3$(0.5mol当量)共沉淀出Fe^{2+}和Fe^{3+}离子来制备。在沉淀之后,颗粒在恒定磁场下回收。在官能化之前,将颗粒在Mili-Q水中冲洗,随后真空干燥。所获得的磁铁矿颗粒的表面活化通过在硝酸或硫酸和过氧化氢溶液中短暂冲洗颗粒来进行。最后步骤将大部分的颗粒表面转化为羟基形式,允许芯的进一步官能化。

[0414] 实施例4:无机芯颗粒的表面官能化

[0415] 固体载体方法

[0416] 在固体载体方法中,采用了几个步骤。第一,允许连接体3-氨基丙基三甲氧基硅烷经由甲氧基基团的水解缩合到颗粒表面上(表面官能化),导致连接体附接至二氧化硅芯(图10,步骤1)。第二,通过连续添加1,2-二氯乙烷和1,2-二氨基乙烷伸长所附接的连接体(图10,步骤2和步骤3)。在一些情况下,这样的连续添加被重复几次,这取决于所期望的抗微生物基团的数目。最后,将抗微生物活性基团经由酰基溴部分接枝到所得到的附接的且伸长的连接体(图10,步骤4)。

[0417] 溶液方法

[0418] 在溶液方法中,采用了几个步骤。在第一步骤中,通过连续添加1,2-二氯乙烷和1,2-二氨基乙烷来伸长连接体分子(图11,步骤1和步骤2)。在一些情况下,这样的连续添加被重复几次,这取决于所期望的抗微生物基团的数目。在第二步骤中,将抗微生物活性基团经由酰基溴部分接枝到所得到的附接的且伸长的连接体(图11,步骤3)。最后,伸长的抗微生物活性连接体经由其官能化附接至二氧化硅芯。在该步骤中,允许连接体分子经由甲氧基基团的水解缩合到颗粒表面上(表面官能化),导致连接体附接至芯(图11,步骤4)。

[0419] 二氧化硅颗粒的官能化以两个阶段进行。最初,制备伯胺官能化的二氧化硅颗粒。伯胺通过还原胺化被官能化,以产生包含萜类基团的叔胺,或者可选择地包含一个8个碳的伸长的烷基链的季铵基团。

[0420] 二氧化硅颗粒根据模式A或模式B被官能化,如图2C中所呈现的。官能化的二氧化硅颗粒的优选表面密度根据图2C(模式B)在每1平方纳米2-100个活性基团的范围内。

[0421] 无机芯(例如SiO_2、Fe_3O_4)的预处理对于去除任何残余的有机材料诸如溶剂或其他配体是必不可少的,并且将表面转化为准备经历官能化(硅烷化)的活性羟基基团。预处理包括在环境条件或在升高的温度在过氧化氢在硫酸中的20％至40％溶液中或可选择地在硫酸中的20％至40％的NH_4溶液中将颗粒冲洗持续至少5分钟,优选地在60℃至少持续30分钟。

[0422] 硅烷基团的聚合(图2C,模式B)相对于简单的硅烷化(图2C,模式A)通过将干燥颗粒浸入干燥甲苯(1g至10g的颗粒;50ml甲苯)中来进行。过量的硅烷偶联剂(例如APTES)在催化酸(优选乙酸或盐酸)的存在下以每1g颗粒至少10mmol的比率添加。偶联/聚合在60℃进行持续1h,然后加热至120℃并在回流下搅拌持续至少3h。在反应期间的硅烷偶联剂的浓度、酸、温度和时间确定官能化的模式(模式A相对于模式B)和表面密度的总体程度。

[0423] 实施例5:包含官能化二氧化硅颗粒的基质的抗微生物活性

[0424] 抗微生物测试条件-直接接触测试

[0425] 细菌和测试材料之间的直接接触通过在一组8个孔中的每个测试材料样品上施加10μl的细菌悬浮液来实现。将板在竖直位置处在37℃孵育持续1h。在该孵育期期间,悬浮液的液体蒸发,并且获得细菌的薄层,确保细菌和测试材料之间的直接接触。然后,将板水平地放置,并且将220μl的脑心浸液肉汤添加到每个含有该材料的孔。所有测试使用金黄色葡萄球菌和粪肠球菌作为革兰氏阳性细菌的代表以及使用铜绿假单胞菌(P.aeruginosa)作为革兰氏阴性细菌的代表完成。

[0426] 细菌生长的动力学测量利用温度控制的微孔板分光光度计(VERSAmax,Molecular Devices Corporation,Menlo Oaks Corporate Centre和Menlo Park,CA,USA)完成。将微量滴定板置于分光光度计中,在每次读数之前在37℃涡旋5秒。细菌生长通过每20分钟在650nm的在每个孔中持续24小时的OD变化来评估。

[0427] 样品制备

[0428] 在聚丙烯基质中制备颗粒通过聚丙烯和抗微生物颗粒的热模制来实现。

[0429] 在聚甲基丙烯酸甲酯基质中制备颗粒通过将颗粒以几%wt/wt的浓度嵌入牙科可聚合的甲基丙烯酸甲酯(Unifast Trad,GC America inc.)中来实现。然后,甲基丙烯酸甲酯根据制造商的说明书分别以几g/ml的液体/粉末比率混合在有机硅坩埚中,并且然后允许在抗微生物测试之前在37℃聚合到微量滴定孔的侧壁上持续24小时。

[0430] 实施例6:抗细菌活性基团在芯上的负载程度的确定

[0431] 图12呈现了确定抗微生物基团在芯上的负载浓度的不同方法的方案。

[0432] 方法1-负载到颗粒的表面上的胺的程度。

[0433] 在一个实例中,将具有180nm直径的包含一个抗微生物活性基团每一个低聚物或聚合物抗微生物活性基团的1.0g的干燥的胺官能化二氧化硅颗粒的粉末浸入20ml的干燥甲苯中。然后,添加0.1g(1.9mmol)的芴甲氧基羰基(Fmoc)氯化物。将混合物在连续搅拌下在60℃反应持续12小时。将所得到的颗粒过滤,并且用5ml的N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)冲洗3次,然后用5ml的二乙醚冲洗3次,并且然后真空干燥。Fmoc的脱离通过以下进行:将0.01g的Fmoc标记的颗粒浸入哌啶在NMP中的2ml的按体积计20%的溶液中并且摇动持续30分钟,随后过滤溶剂。再次重复该程序,并且将两种溶液合并(达到总共4ml溶液)。Fmoc在溶液中的浓度使用分光光度计在301nm处的吸光度来确定,并根据比尔定律A=EbC计算,其中A是吸光度,E是摩尔吸收常数($6300cm^{-1}M^{-1}$),b是路径长度(1em)并且C是摩尔浓度。在光谱测定法读数之前,溶液在NMP中以1:100比稀释。

[0434] 结果:A=I.1,因此C=100×(1.7×10^{-4})M=0.017M。因此,N(摩尔)=0.017M×0.004L=$6.98x10^{-5}$摩尔。因此,总负载量为6.98×10^{-5}mol/0.01g=0.007摩尔/克。假设颗粒的完美的球体几何形状,单一颗粒的壳表面积为$102000nm^2$,并且颗粒平均体积为

3050000nm^3。使用阿基米德方法计算的颗粒密度为2.5g/(1×$10^{21}$$nm^3$)，给出7.6×$10^{-16}$g的单一颗粒的质量。因此，官能团的负载量为((7.6×10^{-16}g)×(0.007摩尔/g))/102000nm^2=5.2×10^{-23}摩尔/nm^2，其为每nm^2约31胺/铵。

[0435] 方法2-被两个肉桂基基团取代的叔胺的官能度。将0.001g的用二肉桂基胺官能化的186nm二氧化硅颗粒浸入100ml的无水乙醇中。分光光度法读数在327nm的波长处获得。E(肉桂醛)=25118$cm^{-1}M^{-1}$。所有计算如在方法1中所描述进行。

[0436] 结果:A=1.5，因此总叔胺计数为6.0×10^{-6}摩尔，其为3.0×10^{-3}摩尔/g。

[0437] 因此，官能团负载量为约每$nm^2$13胺/铵。

[0438] 对于包含多于一个抗微生物活性基团每一个低聚物或聚合物抗微生物活性基团的颗粒，也用这两种方法完成类似的计算。表1中呈现了所得到的每平方纳米抗微生物基团的计算数目的实例。

[0439] 两种方法均适用于所有种类的无机芯颗粒和有机芯颗粒，而对于有机颗粒(聚合物颗粒)，Fmoc官能化在交联步骤之后进行。

[0440] 表1:随负载到颗粒表面上的官能团密度变化的本发明的聚甲基丙烯酸甲酯改性的颗粒的抗细菌活性依赖性。所有实验如在实施例4和实施例6中进行。

[0441]

颗粒	每平方纳米的抗微生物基团的数目(单元/nm^2)	铜绿假单胞菌的抑制(以 Log 计)	金黄色葡萄球菌的抑制(以 Log 计)
SiO_2芯 季铵(辛基二甲基铵)官能化	13	4	5
	31	6	6
	174	6	6
SiO_2芯 二肉桂基胺官能化	13	3	3
	31	3	5
	174	5	6
Fe_3O_4芯 季铵(辛基二甲基铵)官能化	13	2	3
	60	3	4
	130	5	5
Fe_3O_4芯	13	0	2
二肉桂基胺官能化	60	3	4
	130	4	5
PEI芯 季铵(辛基二甲基铵)官能化	12	4	5
	120	5	6
	230	5	6
PEI芯 二肉桂基胺官能化	12	3	4
	120	5	5
	230	5	6

[0442]

[0443] 如上表中所示出的，本发明的聚甲基丙烯酸甲酯改性的颗粒对无机芯和有机芯两者显示出抗细菌活性。对于有机芯和无机芯两者以及对于季铵盐和叔胺(萜类)两者，官能团被堆积到颗粒表面上越致密，针对两种测试生物体的抗细菌活性越强。这样的较致密的堆积随着每一个低聚物或聚合物抗微生物活性基团的抗微生物活性基团的数目增加被发现;例如，每一个无机芯中的第一(顶部)条目具有仅一个抗微生物活性基团每一个低聚物

或聚合物抗微生物活性基团的比率，而无机芯的其他条目包含较高的比率，并且那些第一条目具有最低呈现出的抗细菌活性。

[0444] 实施例10：本发明的基于二氧化硅的颗粒的活性

[0445] 在使用陶瓷杵和坩埚的同时，四种类型的基于SiO_2的颗粒以2％wt的浓度被添加到软石蜡，并且被分散直到形成均匀的糊剂。样品根据实施例4制备并且对于具有带有两个肉桂基取代基的叔胺官能团的颗粒被标记为2％二氧化硅-二肉桂基胺；对于具有附接至季氮的一个辛基和两个甲基的颗粒被标记为2％二氧化硅-季铵；对于季铵聚乙烯亚胺被标记为2％QPEI；对于在氮上具有两个亚甲基的叔胺的样品被标记为2％二氧化硅二甲基氨基；以及对于仅石蜡基团的对照被标记为“粪肠球菌”。直接接触测试(DCT)用每一种石蜡样品针对处理过的纱布垫进行。结果(图13)证明了对于排除二甲基氨基变型的所有测试样品的强的细菌生长抑制。具体地，萜类取代到叔胺官能团上的活性是令人惊讶的，这是因为它们的固定化不同于游离萜类的已知的抗微生物活性。

[0446] 实施例11：包含本发明的基于二氧化硅的颗粒的抗细菌牙膏

[0447] 抗细菌牙膏的组成：甘油、水、山梨糖醇、月桂基肌氨酸钠、水合二氧化硅、二氧化钛和抗细菌颗粒。抗细菌颗粒包含在商业牙膏中常用的SiO_2颗粒，其中一些颗粒被共价结合的抗细菌基团改性。抗细菌基团可以是具有两个肉桂基基团的季铵和叔胺或具有带有两个柠檬醛基团的叔胺。下文示出了牙膏制剂的结果，牙膏制剂包含5％wt的具有带有两个肉桂基基团的叔胺的抗细菌SiO_2颗粒。

[0448] 表面保留实验：本文中呈现了用三种牙膏组合物在1分钟期间通过模拟刷牙程序检查到的保留到玻璃表面上的颗粒的结果，三种牙膏组合物：A：可商购的牙膏(对照)；B：如上文所呈现的不具有抗细菌颗粒的牙膏组合物(对照)；以及C：具有保留到载玻片上的抗细菌颗粒的所提出的牙膏。在刷牙之后，用相同量的水以相同的方式冲洗载片。目视地检查保留(图14)。商业牙膏(Colgate® total)和具有非官能化SiO_2颗粒的牙膏制剂(具有如上文所描述的组成)对玻璃表面没有示出可见的保留。本发明的具有5％wt的抗细菌颗粒(具有带有两个肉桂基基团的叔胺的SiO_2)的牙膏制剂对玻璃表面呈现出明显且可见的保留。

[0449] 抗细菌活性实验：所提出的牙膏的抗细菌活性通过将10μl的变异链球菌(～10^6个活细胞)分散在总体积220μl的磷酸盐缓冲盐水(PBS)和所提出的牙膏中来检查。在本实验中，以下面的最终浓度(％wt.)测试具有抗细菌颗粒的牙膏制剂：0、0.25、0.5、1和2。每个样品在96孔板中以8次重复进行。在37℃孵育的同时，细菌生长通过读取650nm处的光密度来监测(图15)。抗细菌活性与颗粒浓度成比例(剂量-依赖效应)。以2％wt.的浓度，不存在在10^6个孵育的活细菌细胞中存活下来的任何单个细菌细胞。

[0450] 实施例12：包含本发明的基于二氧化硅的颗粒的隐形眼镜

[0451] 制备包含抗细菌SiO_2颗粒的隐形眼镜组合物，该抗细菌SiO_2颗粒以2％wt的最终浓度并入聚甲基丙烯酸甲酯中，该抗细菌SiO_2颗粒具有带有两个肉桂基基团的叔胺。聚甲基丙烯酸甲酯的聚合以下面的方法完成：将48g的甲基丙烯酸甲酯单体与1g的过氧化苯甲酰在玻璃烧杯中使用置顶式搅拌器以500rpm混合，直到过氧化物完全溶解。平行地，将50g的甲基丙烯酸甲酯与1g的二羟基乙基对甲苯胺混合，直到完全溶解。向甲基丙烯酸甲酯/二羟基乙基对甲苯胺溶液中添加2g的具有带有两个肉桂基基团的叔胺的SiO_2颗粒，并且使用高剪切均化器以3000rpm分散，直到获得均匀的溶液。然后，将两种溶液混合，并且允许聚合到

96孔板的侧壁上。

[0452] 抗细菌活性实验:直接接触测试(DCT)使用粪肠球菌作为测试细菌,在37℃在24小时期间进行。图16示出,在本发明的实验中,叔胺相比于季铵,当以相同的浓度嵌入聚甲基丙烯酸甲酯中时更具抗细菌活性。

[0453] 实施例13:包含本发明的基于二氧化硅的颗粒的骨粘结剂

[0454] 骨粘结剂在整形外科中用于在手术操作期间固定植入物。骨粘结剂组合物:该骨粘结剂组合物是基于具有引发剂的液体单体甲基丙烯酸甲酯溶液和具有引发剂作为活化剂的固体预聚合的聚甲基丙烯酸甲酯,如上文关于隐形眼镜所示出的。

[0455] 抗细菌活性实验:将本发明的基于二氧化硅的抗细菌颗粒添加到可商购的骨粘结剂的固体部分。已经测试了三种样品的抗细菌活性:(I)具有带有两个肉桂基基团的叔胺的SiO_2颗粒;(II)具有季铵的SiO_2颗粒,其中在与骨粘结剂的液体部分混合之后每个样品中颗粒的总浓度为2%wt;以及(III)在本实验中作为对照的未改性的骨粘结剂。未改性的和用抗细菌颗粒改性的骨粘结剂的样品-被施加到96孔板的侧壁上,并且DCT方案用金黄色葡萄球菌作为测试细菌进行。图17示出,在10^6个细菌细胞中,不存在生长在包含2%wt.的本发明的基于二氧化硅的抗细菌颗粒的骨粘结剂的表面上的任何单个细菌细胞。

[0456] 实施例14:本发明的基于二氧化硅的抗细菌颗粒在水过滤介质中的抗细菌活性

[0457] 将1g的氯甲基-聚苯乙烯珠(Merrifield树脂)分散在50ml的二氯甲烷中。将1g的具有带有两个柠檬醛基团的叔胺的SiO_2颗粒使用高剪切均化器以3000rpm分散在10ml的二氯甲烷中,直到获得均匀的悬浮液。将两种溶液合并,并且在室温搅拌持续72h。随后,具有抗细菌颗粒的改性珠用20ml的DCM冲洗5次,然后用20ml的二乙醚冲洗2次,并且最后在真空下干燥过夜。

[0458] 抗细菌活性实验:抗细菌测试在改性珠的脑心浸液(BHI)悬浮液中进行,以研究对金黄色葡萄球菌细菌的作用。将220μl的具有可变浓度的改性珠的BHI悬浮液倾倒入96孔板的孔中,其中每种浓度8个孔。随后,将10μl的细菌(10^6个活细胞)添加到每个测试孔中,并且吸光度每20分钟在650nm处测量持续24h。在实验期间,具有样品的每个板保持在37℃并且在每次读数之前摇动持续5秒。如图18中所示出的,对于具有1%wt的样品获得部分抗细菌活性,随后对于具有2%wt的样品获得较强的效果,并且5%wt的样品获得完全细菌抑制。

[0459] 实施例15:具有带有2个肉桂基基团的叔胺或具有季铵的本发明的基于二氧化硅的抗细菌颗粒的抗细菌活性

[0460] 表2:用具有带有两个肉桂基基团的叔胺的SiO_2颗粒或用具有季铵基团的SiO_2颗粒改性的聚甲基丙烯酸甲酯的抗细菌活性

[0461]

条目		每平方纳米的官能团的数目	直接接触测试中的变异链球菌减少(log_{10})	直接接触测试中的粪肠球菌减少(log_{10})
1	具有季铵的 SiO_2	0.1-0.4	3	4
2	具有季铵的 SiO_2	6-10	>6	>6
3	具有带有2个肉桂基基团的叔胺的 SiO_2	0.1-0.4	2	4
4	具有带有2个肉桂基基团的叔胺的 SiO_2	6-10	>4	>6

[0462] 表2证明了二氧化硅颗粒上官能团的数目和针对两种选定的细菌的抗细菌活性之间的关系。条目1和条目3具有仅一个抗微生物活性基团每一个低聚物或聚合物抗微生物活性基团的比率,而其他包含更高的比率。此外,示出了季铵官能性和具有两个肉桂基基团的叔胺之间的差异。结论是,(i)官能团的数目与颗粒抑制细菌生长的能力成比例,以及(ii)季铵官能性证明了与具有2个肉桂基基团的叔胺相比抑制细菌生长的最强的效力。

[0463] 实施例18

[0464] 具有不同单体单元数目的颗粒的抗细菌活性

[0465] 在n=1-3的情况下如图19中所看到的官能化的基于二氧化硅芯的纳米颗粒(SNP)以0-2%wt/wt的浓度嵌入可商购的牙科可聚合的甲基丙烯酸甲酯(Unifast Trad,GC America inc)中。根据制造商的说明书,将甲基丙烯酸甲酯分别以2g/ml的液体/粉末比率混合在有机硅坩埚中,并且然后允许在抗微生物测试之前在37℃聚合到微量滴定孔的侧壁上持续24小时。抗细菌测试(直接接触测试,参见实施例5)结果(图19)证明,增加的"n"导致增加的抗细菌活性(粪肠球菌的减少的OD),并且当n=3时实现最有效的抗细菌效果。

[0466] 实施例19

[0467] 包含本发明的基于二氧化硅的纳米颗粒的泊洛沙姆水凝胶组合物

[0468] 水凝胶通过使聚(乙二醇)二缩水甘油醚与二亚乙基三胺反应来制备。在两种反应物混合之后,立即引入2QSi颗粒(图19,n=2)并混合,直到获得均匀的悬浮液。将该共混物倾倒到平坦的模具上,并且留在37℃干燥持续48小时以完成聚合。随后,将聚合物的薄膜浸渍在去离子水中,允许其吸收水分。

[0469] 使用DCT方案(实施例5)来评估具有2QSi的改性水凝胶的抗细菌活性,如表3中所呈现的。

[0470] 表3:包含2QSi颗粒的泊洛沙姆水凝胶复合材料针对粪肠球菌的抗细菌活性

[0471]

组合物	细菌抑制(Log)
基于泊洛沙姆的水凝胶+1.5%2QSi	>7
基于泊洛沙姆的水凝胶+1.0%2QSi	3
基于泊洛沙姆的水凝胶+0.5%2QSi	0.5
基于泊洛沙姆的水凝胶(对照)	0

[0472] 如表中所示出的,抗细菌活性(针对粪肠球菌)随着泊洛沙姆复合材料内的2QSi颗粒浓度增加而增加。

[0473] 实施例20

[0474] 包含本发明的二氧化硅纳米颗粒的海藻酸盐水凝胶组合物

[0475] 2QSi颗粒(图19,n＝2)通过将干燥的海藻酸盐粉末与2QSi颗粒预混合被并入海藻酸盐水凝胶中。随后,添加足够量的水并且混合该化合物,直到形成均匀的糊剂。

[0476] 允许水凝胶在DCT板的侧壁上干燥,并且根据DCT方案(实施例5)评估抗细菌活性,如在表4中所呈现的。

[0477] 表4:包含2QSi颗粒的海藻酸盐水凝胶复合材料针对粪肠球菌的抗细菌活性

[0478]

组合物	细菌抑制(Log)
基于海藻酸盐的水凝胶+2.0%2QSi	>7
基于海藻酸盐的水凝胶+1.0%2QSi	5
基于海藻酸盐的水凝胶(对照)	0

[0479] 如表中所示出的,抗细菌活性(针对粪肠球菌)随着海藻酸盐复合材料内的2QSi颗粒浓度增加而增加。

[0480] 实施例21

[0481] 体内皮下植入物的活性

[0482] 设计:测试皮下植入的以2%w/w并入有机硅植入物中的2QSi-POSS颗粒[＝用甲基辛基铵季铵基团官能化的POSS芯,其中每个抗微生物活性单元的单体单元的数目为2(m＝2;结构1)]的抗细菌活性。将n＝2的具有季铵官能性的POSS颗粒并入有机硅棒中,该有机硅棒被植入小鼠的背部中在脊柱的一侧(右侧),并且没有颗粒的相同的棒被植入脊柱的相对侧(左侧)作为对照。植入物用10μl的10^8/mi粪肠球菌离体接种一次(在植入之前)(组A,n＝10),或以2天间隔原位接种8次(在植入之后1周开始,以允许恢复,组B,n＝4)。在移植之后,将植入物涡旋并冲洗以去除游离(浮游)细菌,并且然后在琼脂板上滚动以通过CFU计数(印记测试(stamp test))评价植入物上的生物膜存在。

[0483] 结果:在组A(离体接种)中,在可用于移植和分析的9/10动物中,与具有明显生长的6个对照(无颗粒)植入物、具有较少生长的2个植入物和不生长的1个植入物相比,包含颗粒的植入物中没有一个关于印记测试具有生物膜(零CFU)。类似地,相对于从对照植入物中回收的1.5×10^3个细菌,在来自测试植入物的涡旋悬浮液中没有检测到松散结合的细菌。在组B(原位接种)中,印记测试示出2只动物在测试植入物和对照植入物两者上均没有生物膜,而在另外2只动物中,相对于在测试植入物上不生长,存在在对照植入物上的广泛生长。结果总结在下表5中:

[0484] 这些结果指示,抗细菌颗粒可以防止生物膜生长,并且显著减少有机硅皮下植入物上的细菌的总数。

[0485] 具体实施方案的前述实施例将如此充分地揭示本发明的一般性质,以致其他人可以通过应用现有的知识,容易地对于多种应用修改和/或调整这样的具体实施方案,而不需要过度实验且不偏离一般概念,并且因此,这样的调整和修改应当并且意图被包含在公开的实施方案的等效物的含义和范围内。应当理解,本文采用的措辞或术语是为了描述而非限制的目的。用于进行多种公开的功能的手段、材料和步骤可以采取多种可选择的形式而不偏离本发明。

[0486] 通过参考随后的权利要求,将更容易地理解本发明的范围和概念。

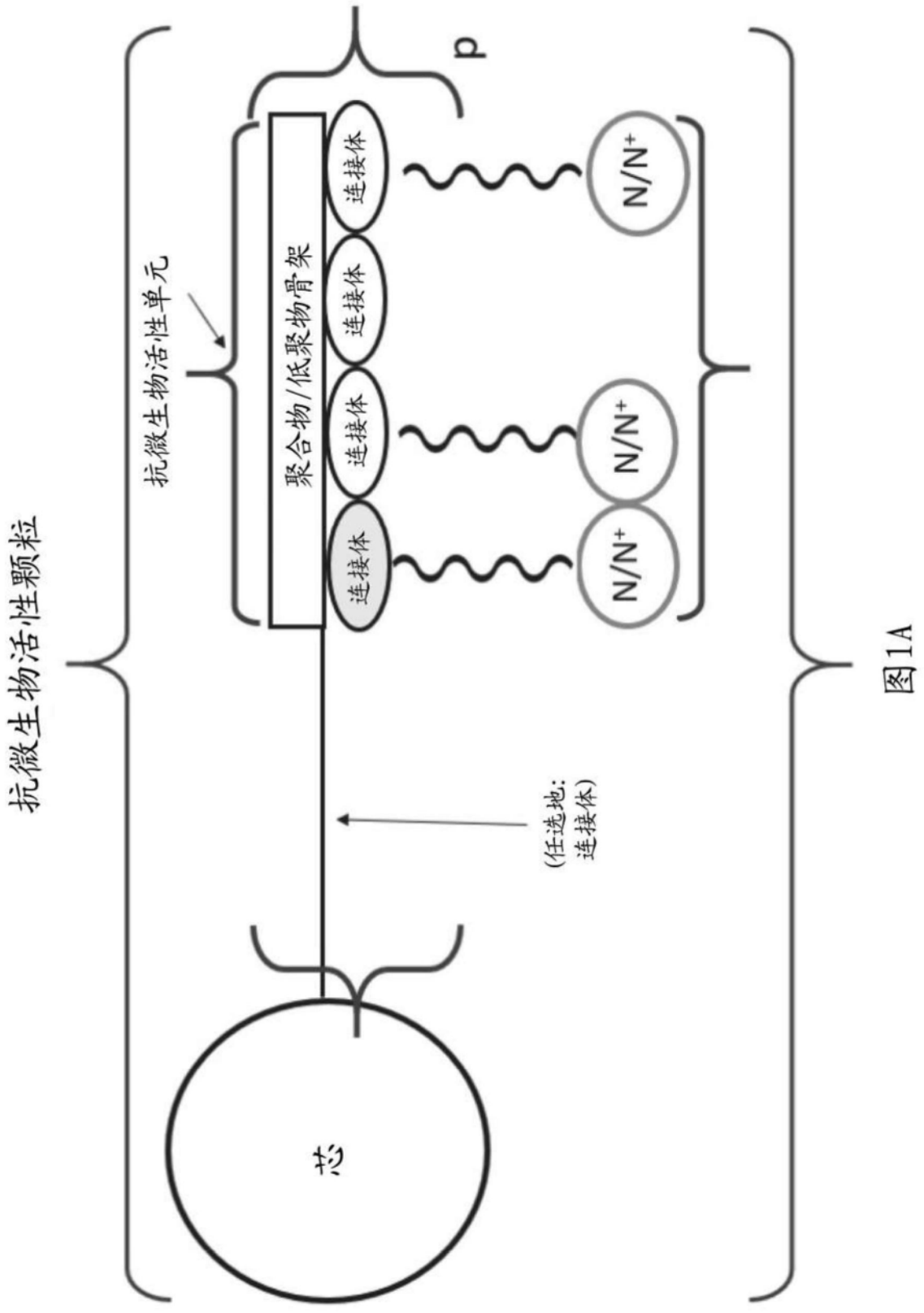


图1A

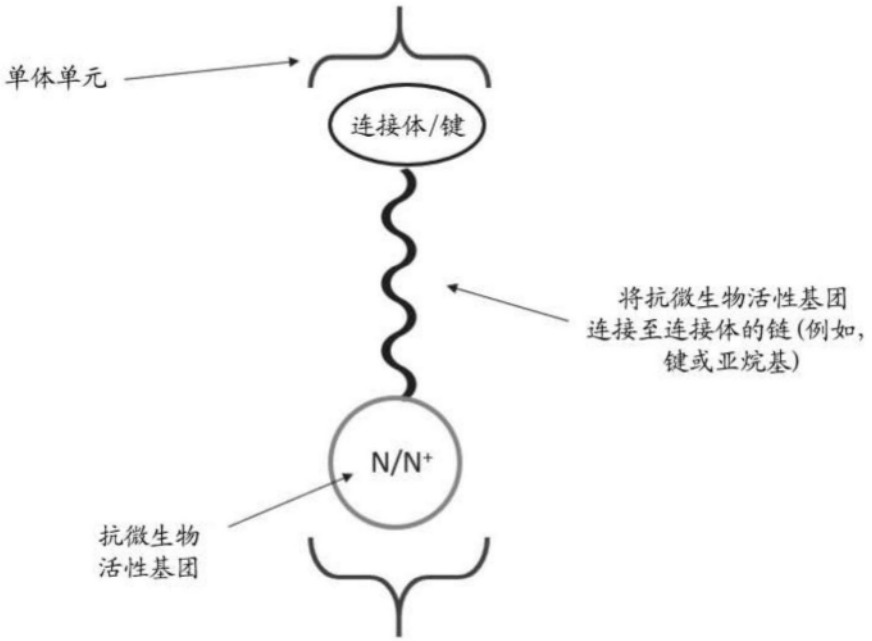

单体单元
连接体/键
将抗微生物活性基团
连接至连接体的链(例如,
键或亚烷基)
N/N+
抗微生物
活性基团

图1B

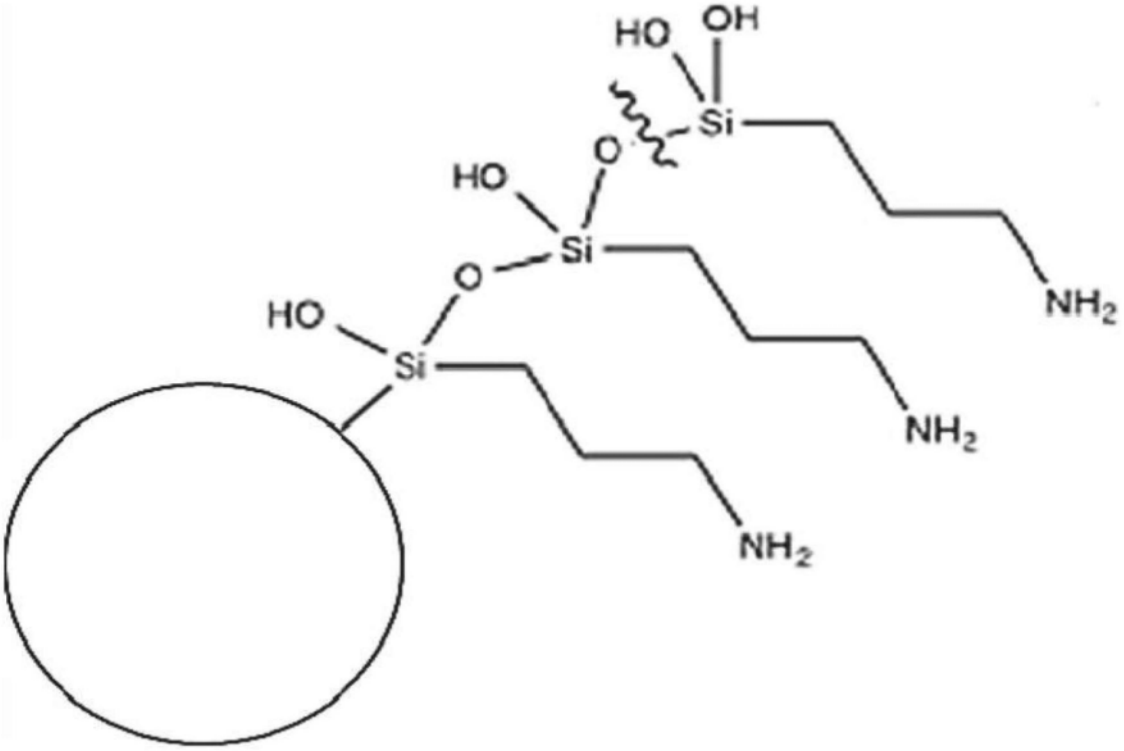

HO
OH
Si
O
HO
Si
O
HO
Si
NH2
NH2
NH2

图2A

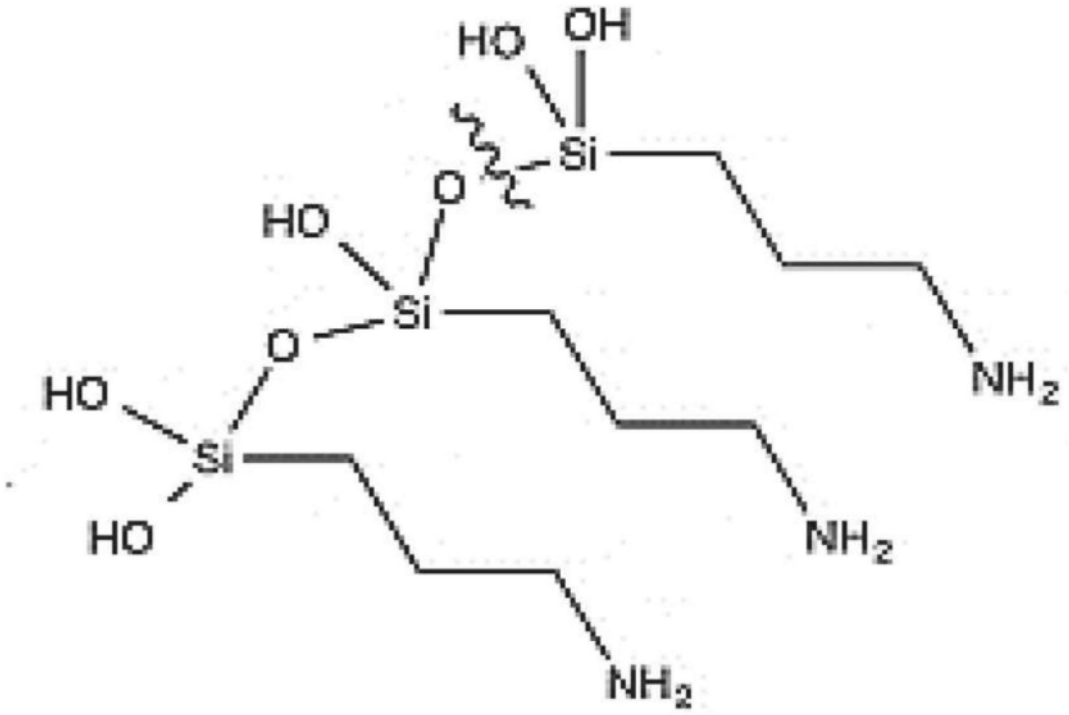

HO
OH
Si
O
HO
Si
O
HO
Si
HO
NH2
NH2
NH2

图2B

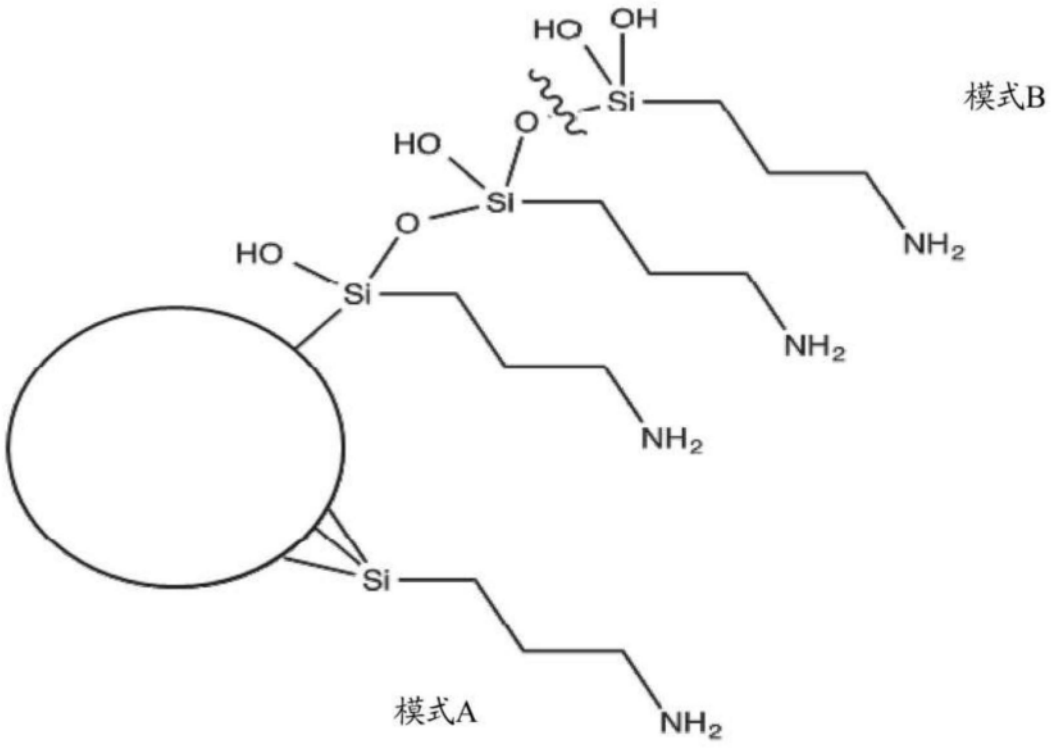

HO
OH
Si
模式B
O
HO
Si
O
HO
Si
NH2
NH2
NH2
Si
模式A
NH2

图2C

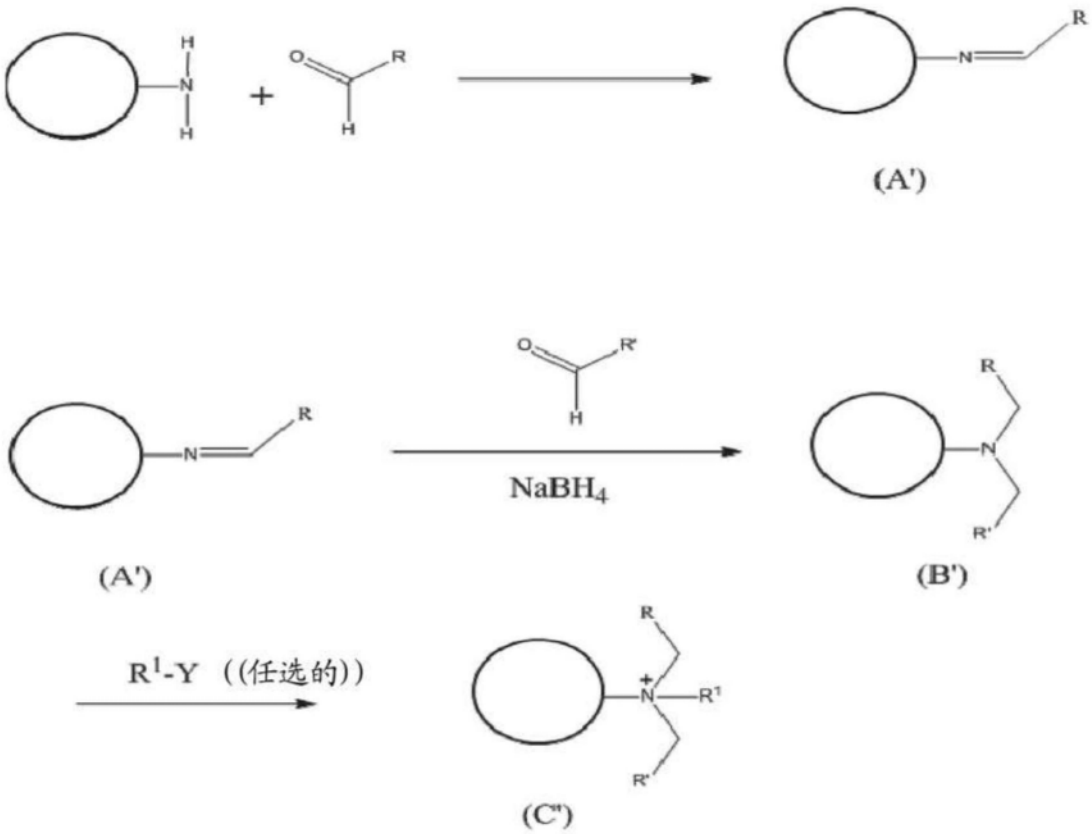


图3

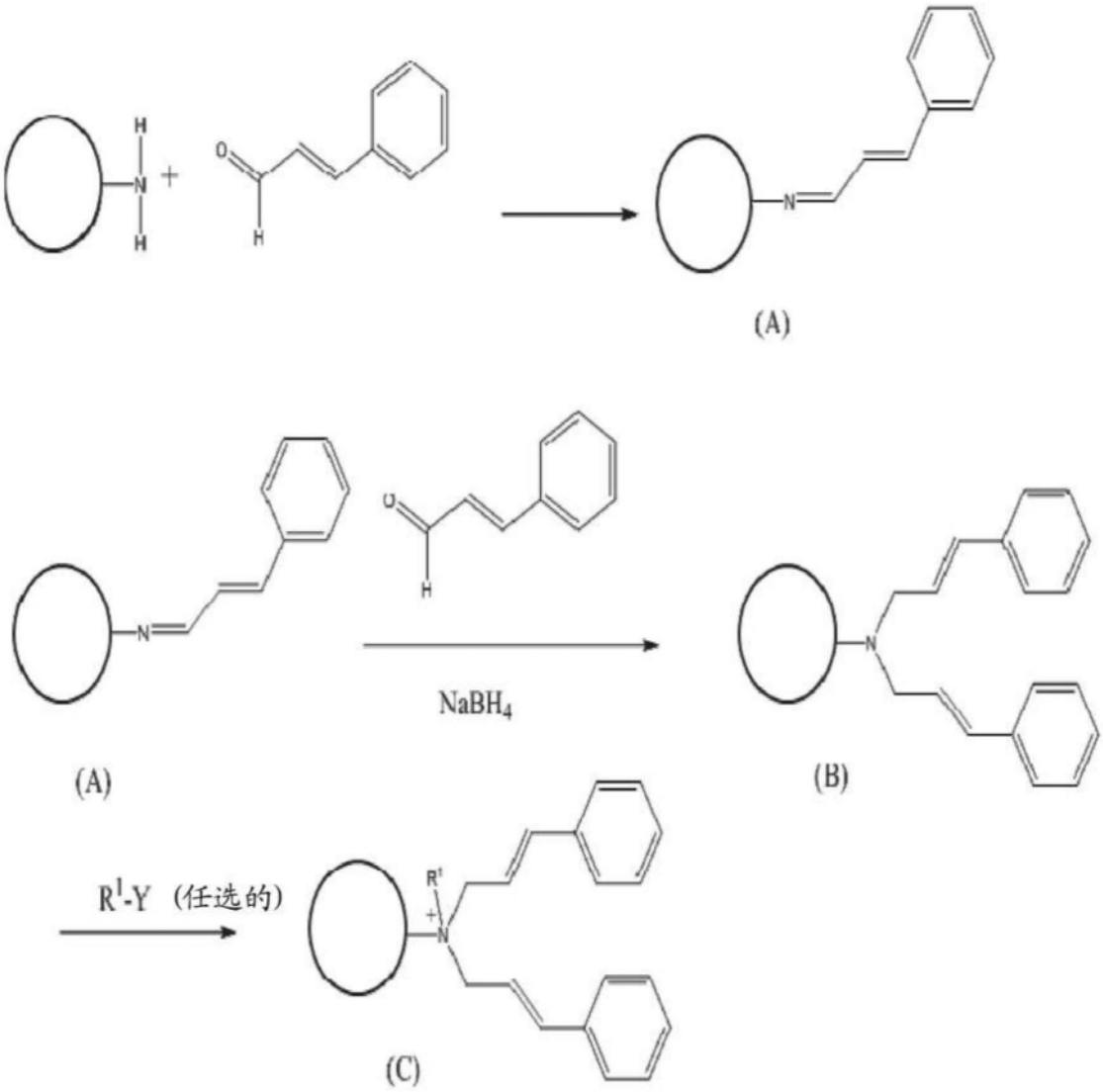


图4

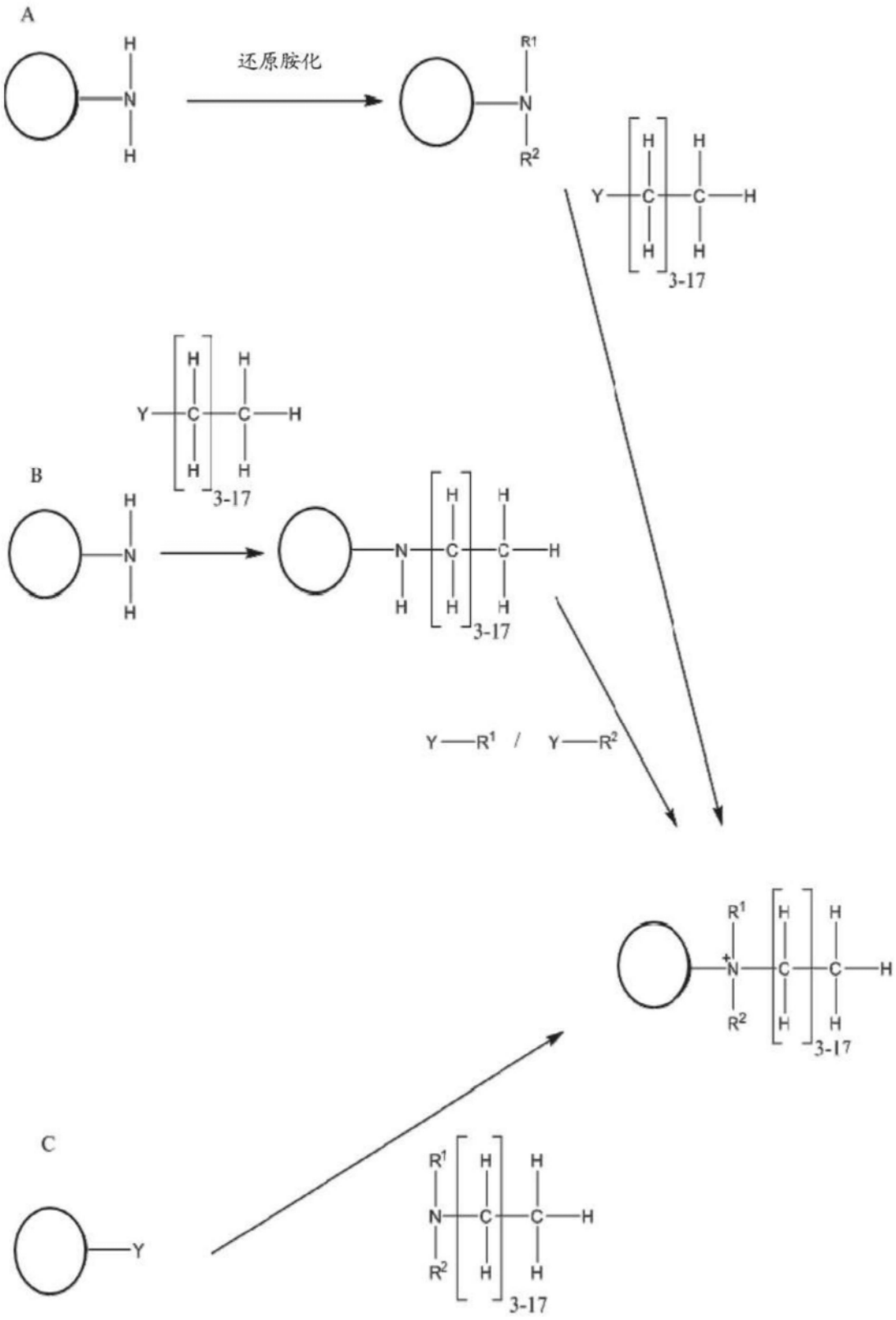


图5

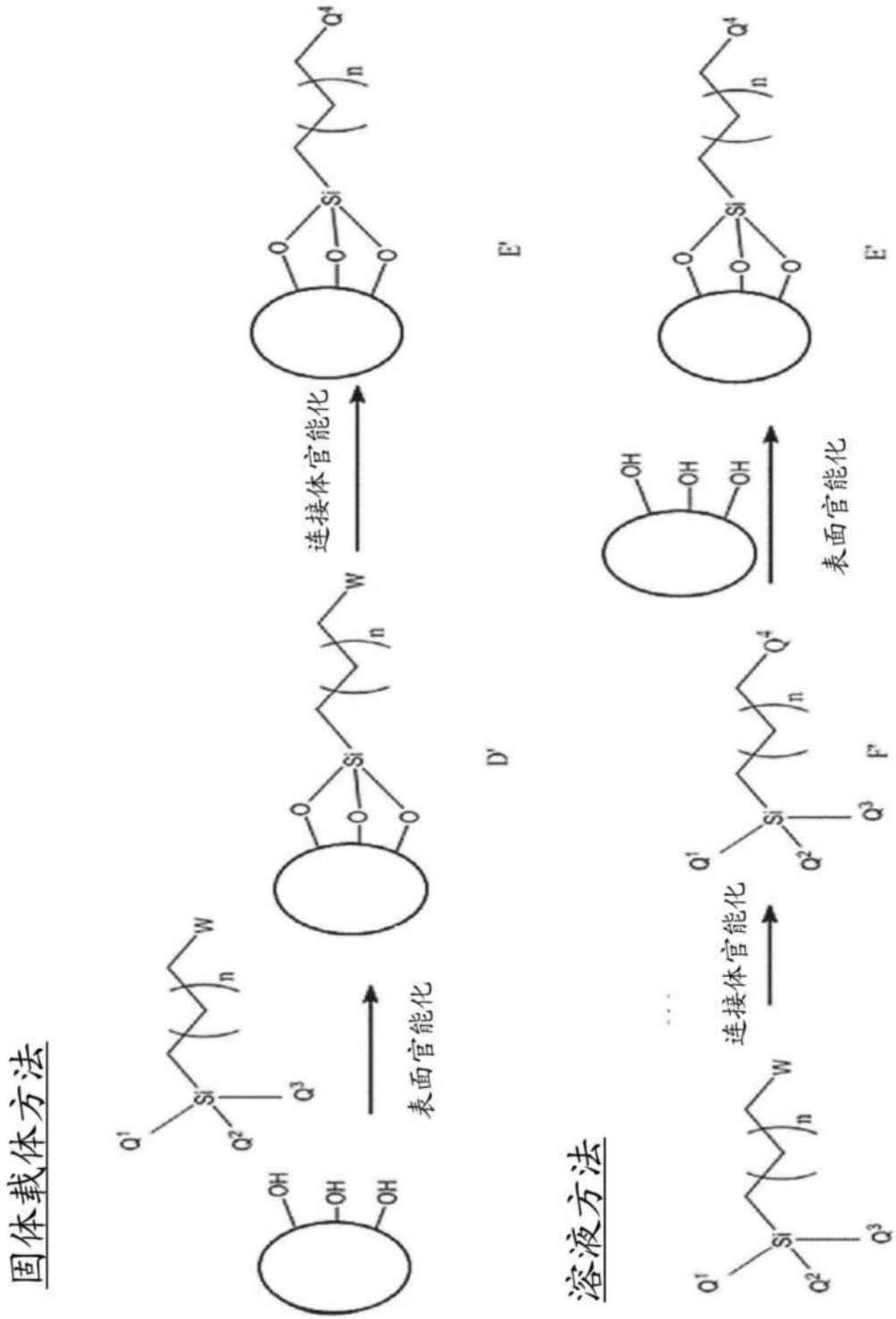


图6

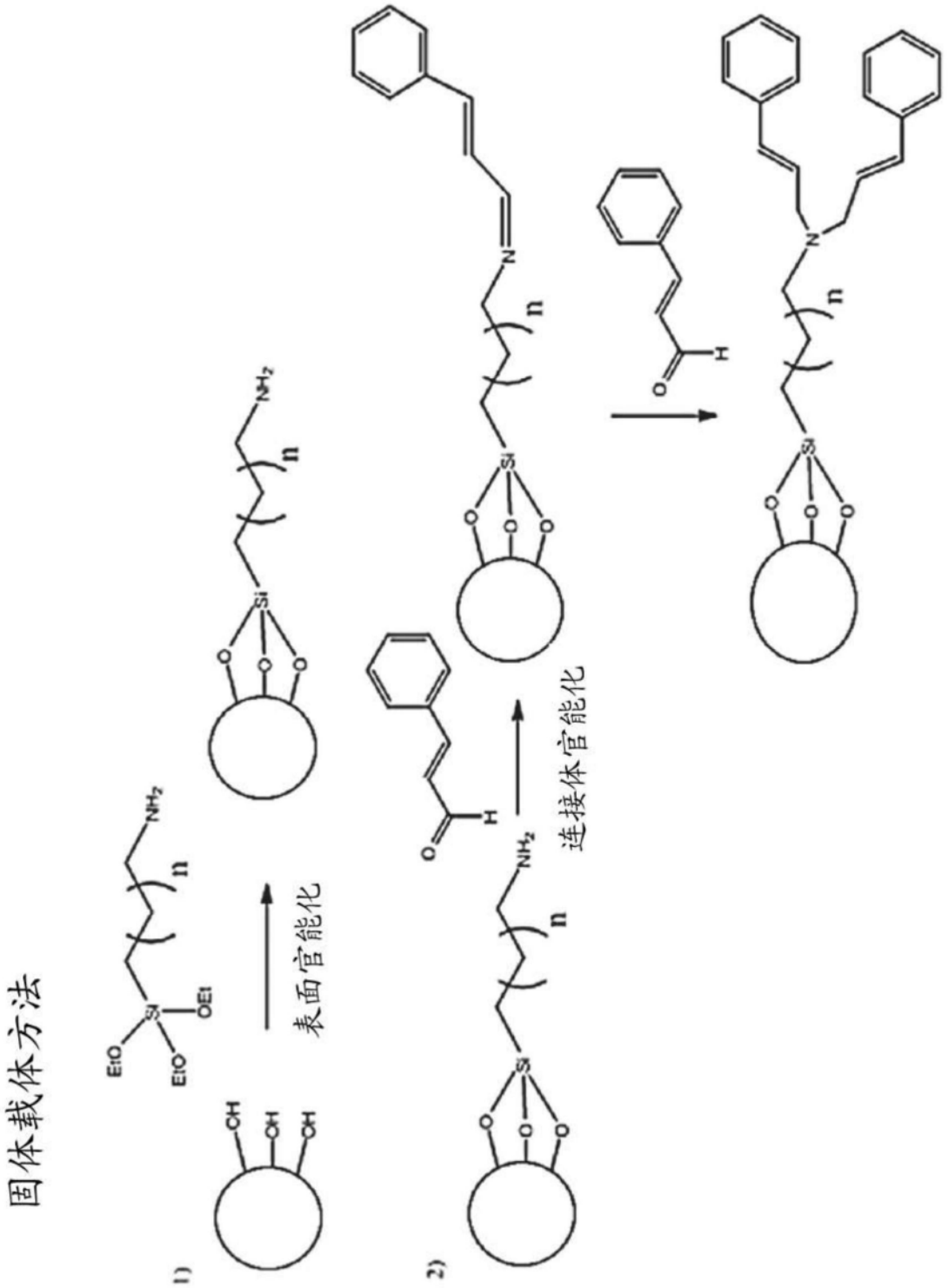


图7

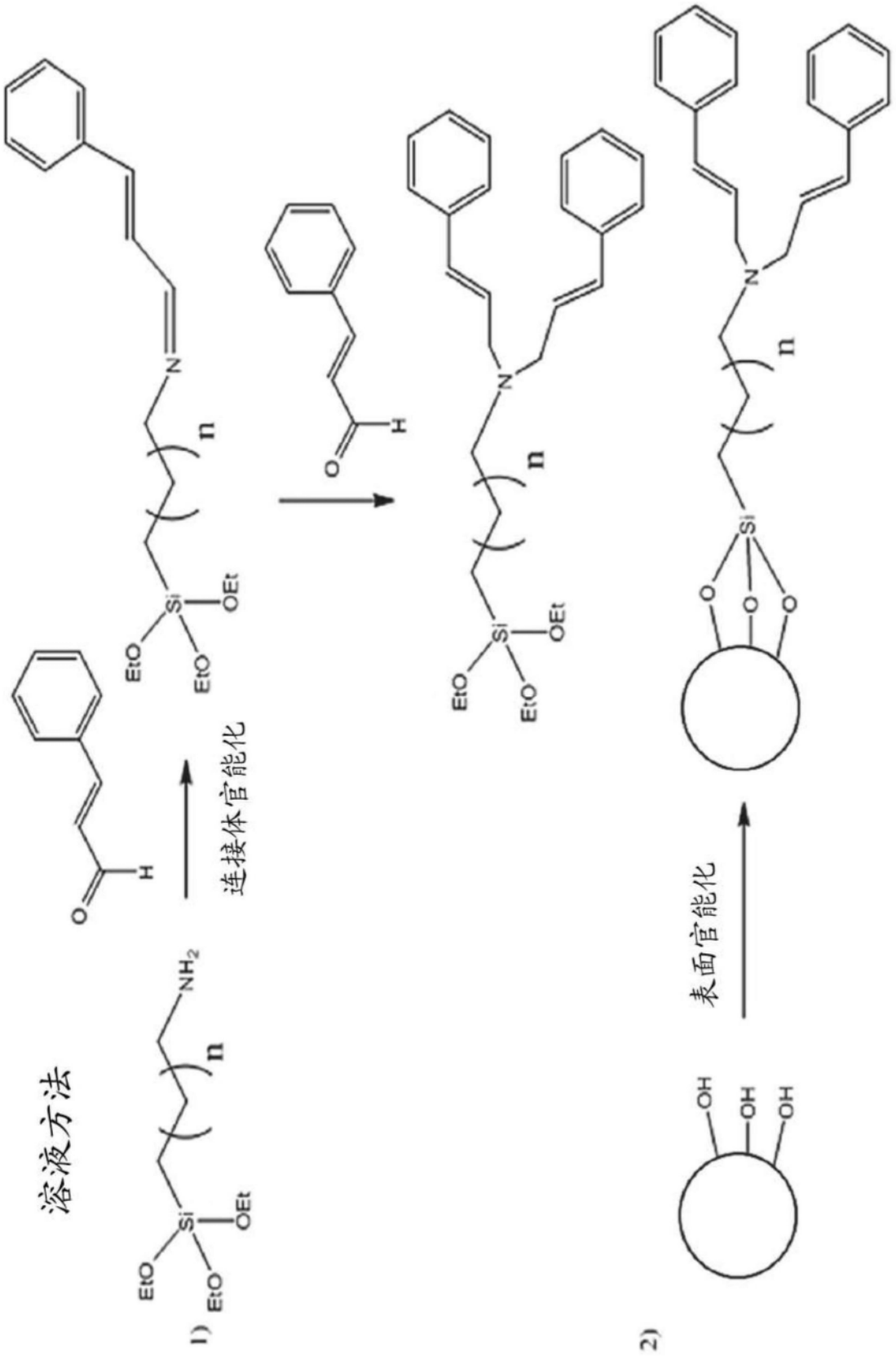


图7-续

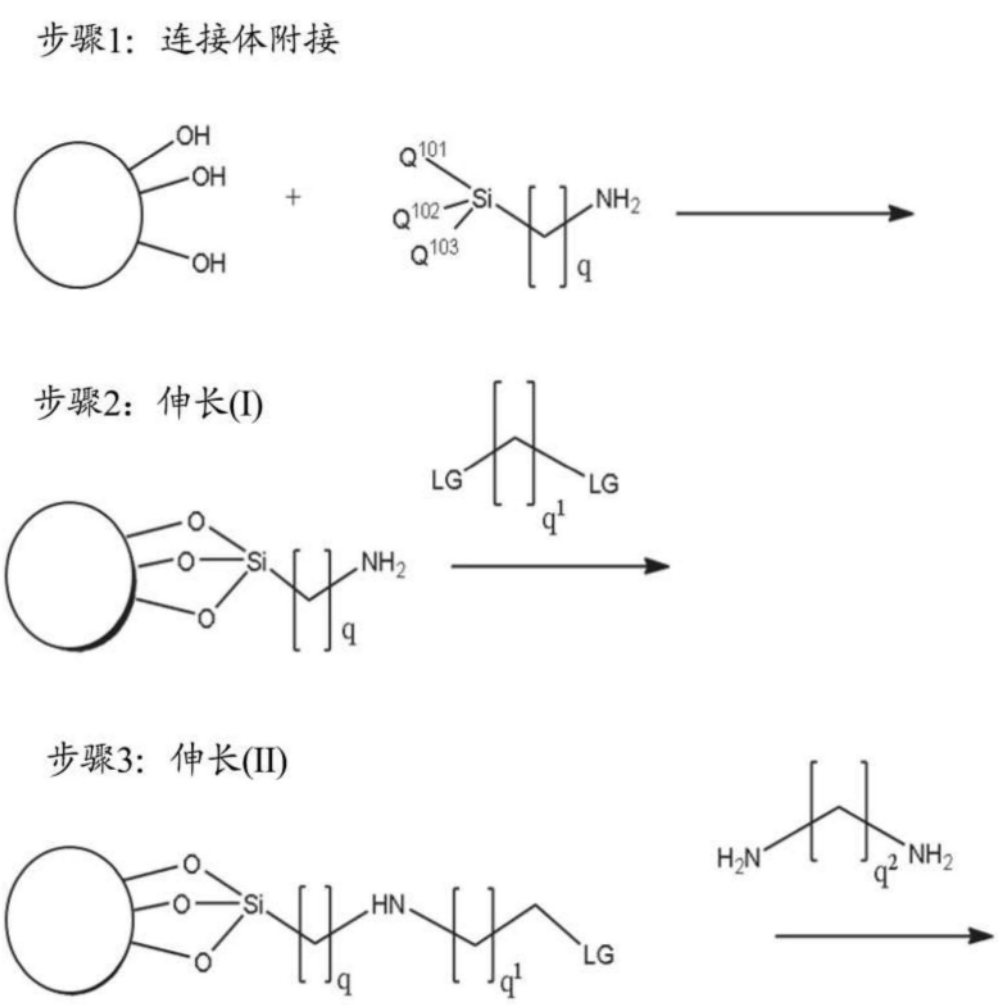

步骤1：连接体附接
OH
OH
OH
+
Q101
Q102
Q103
Si
NH2
q
步骤2：伸长(I)
LG
LG
q1
O
O
O
Si
NH2
q
步骤3：伸长(II)
H2N
NH2
q2
O
O
O
Si
HN
LG
q
q1

图8

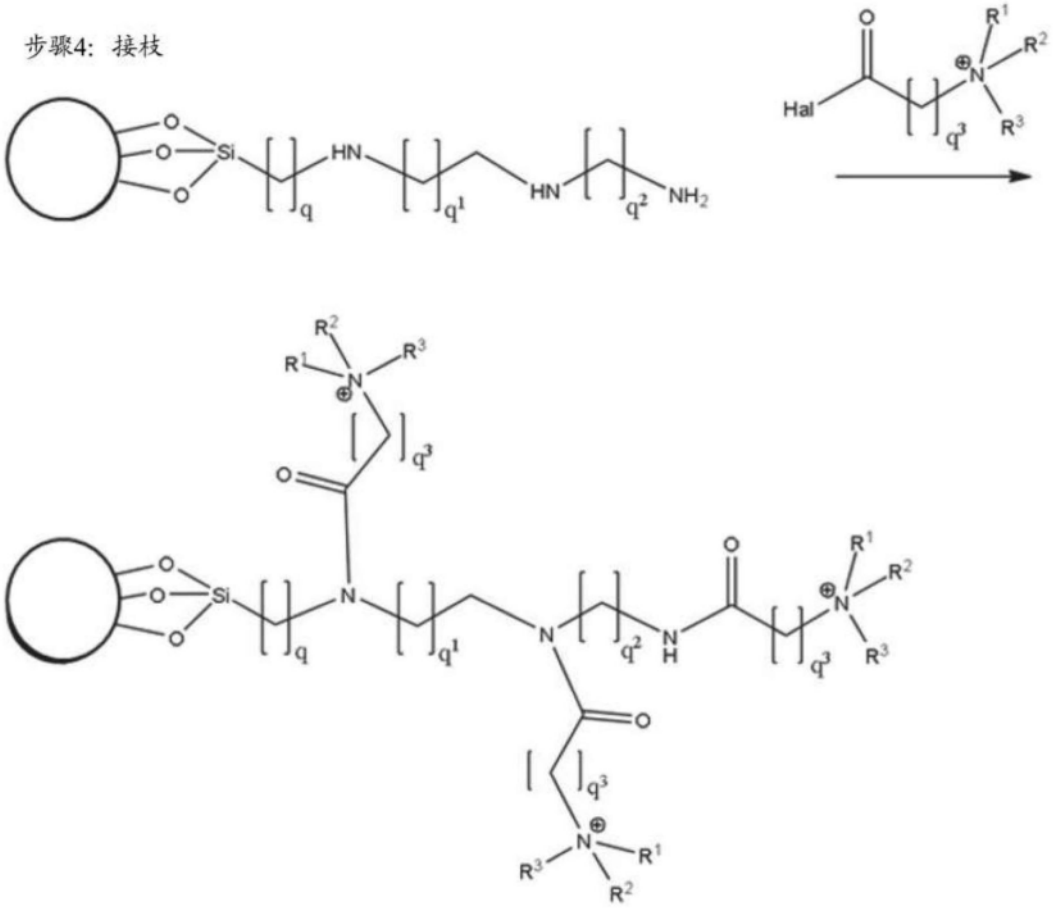
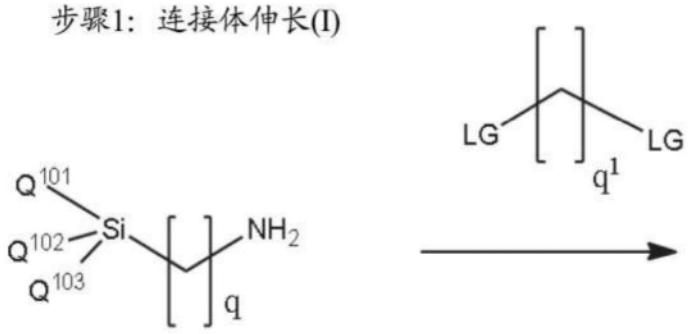


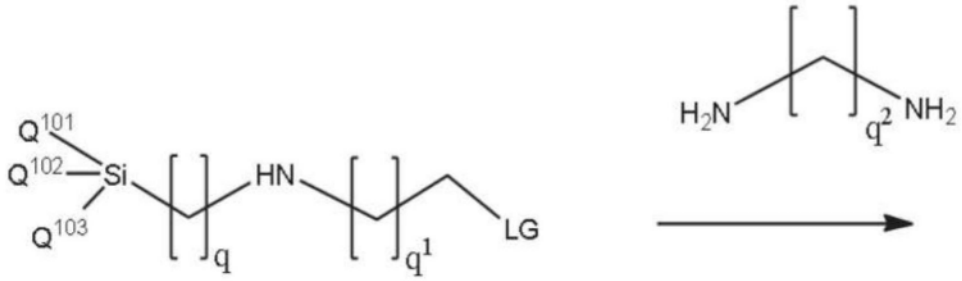
图8-续

溶液方法

步骤1：连接体伸长(I)



步骤2：连接体伸长(II)



步骤3：接枝

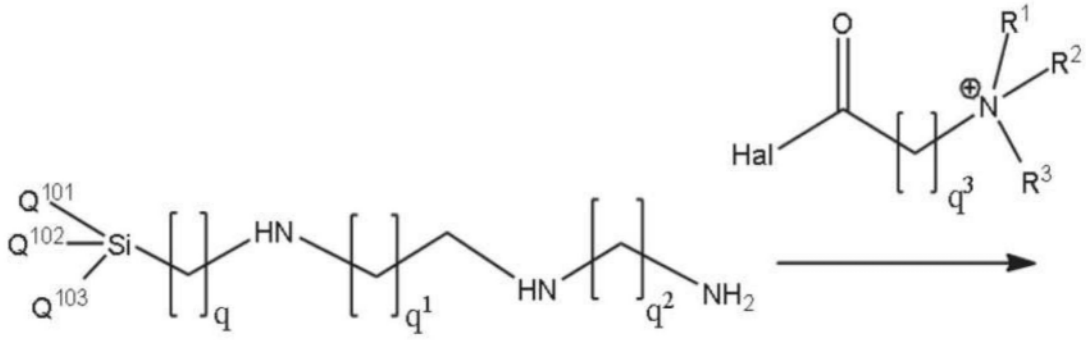


图9

步骤4：颗粒官能化

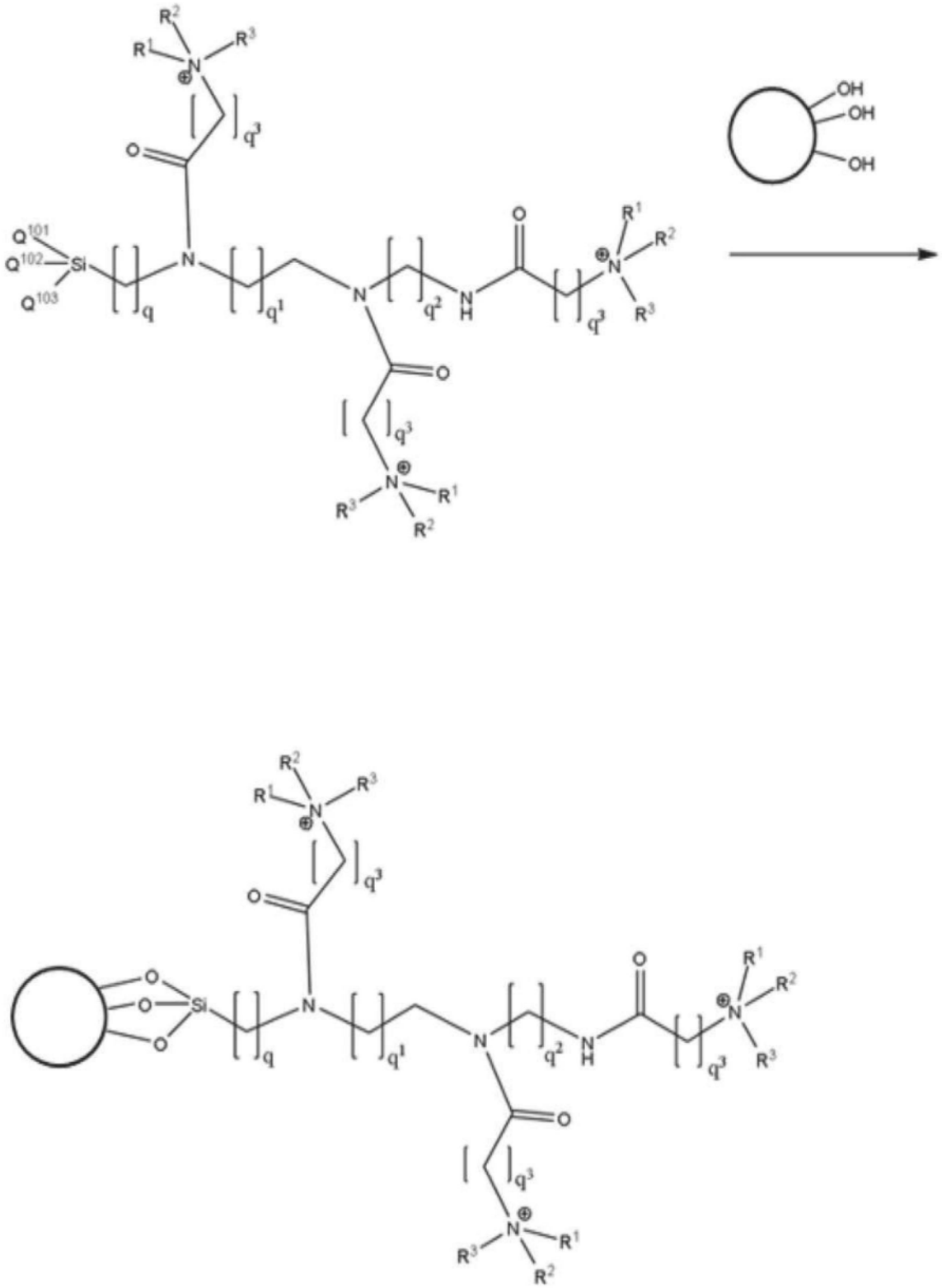
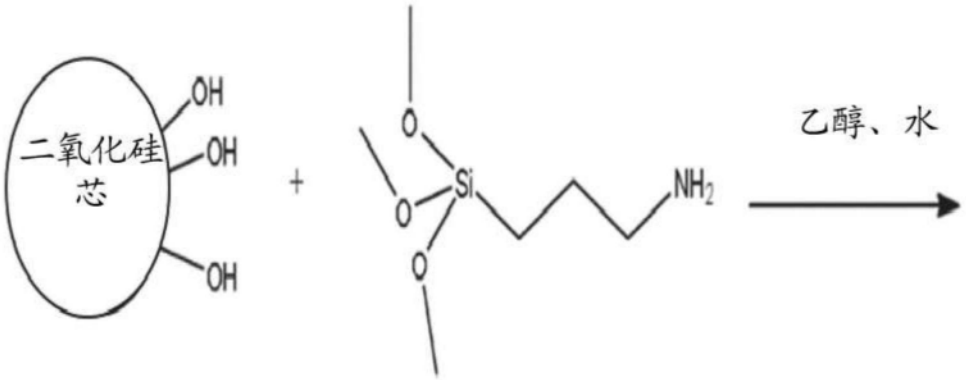


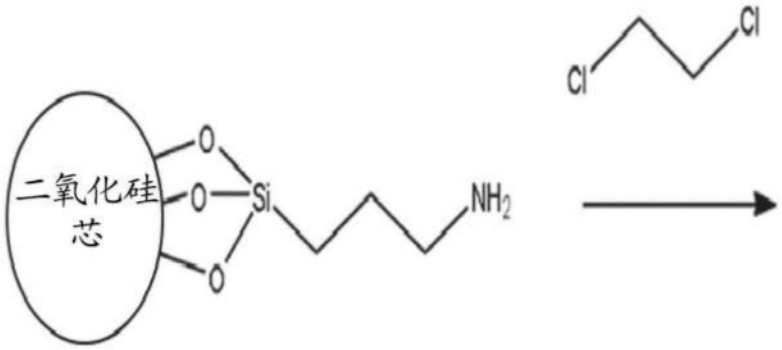
图9-续

固体载体方法

步骤1：连接体附接



步骤2：伸长(I)



步骤3：伸长(II)

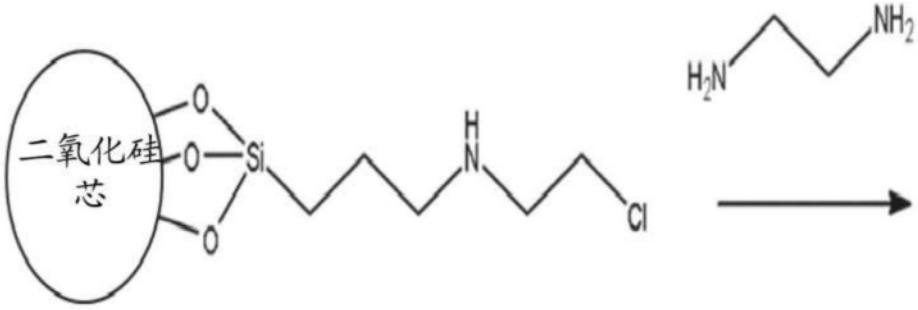


图10

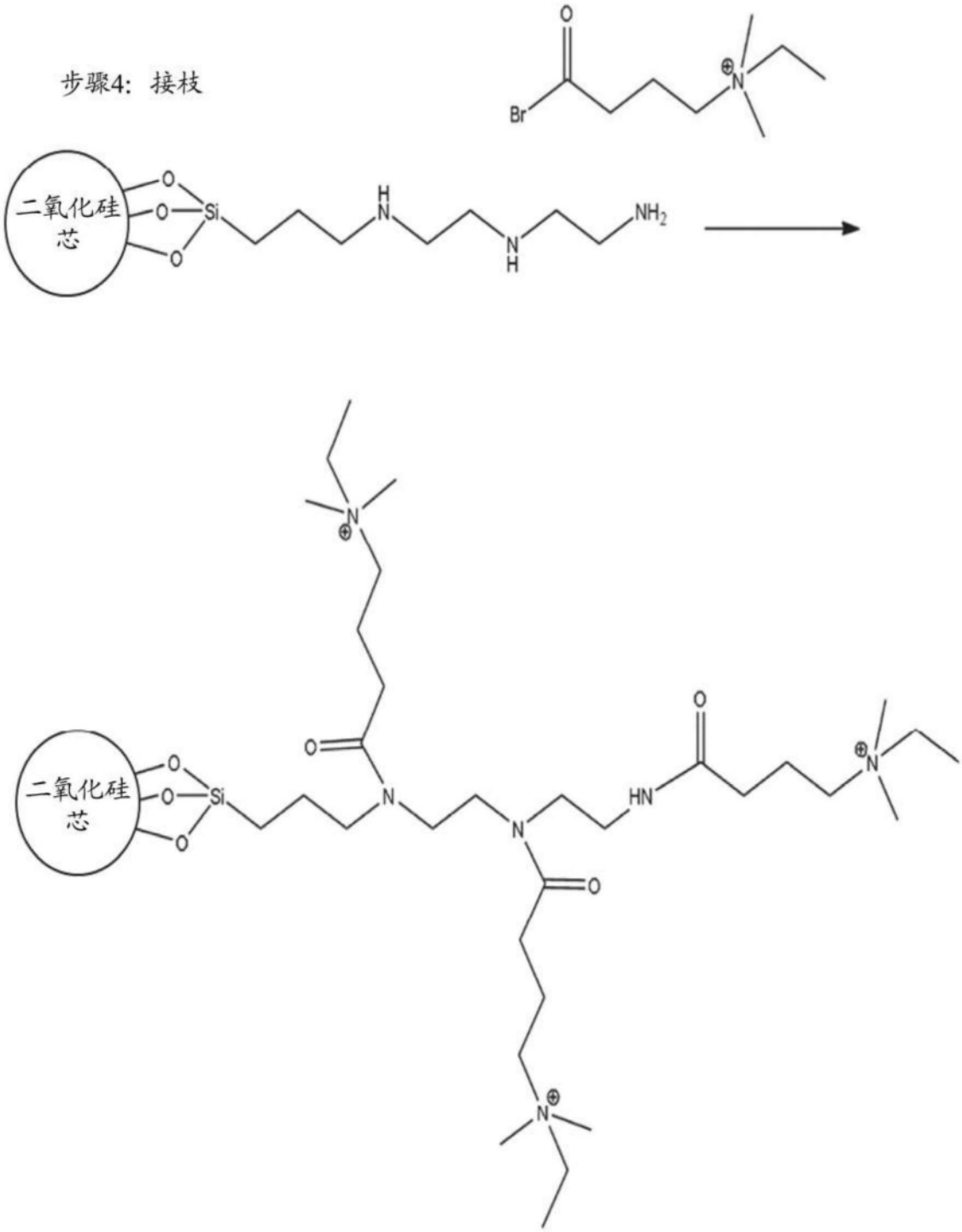
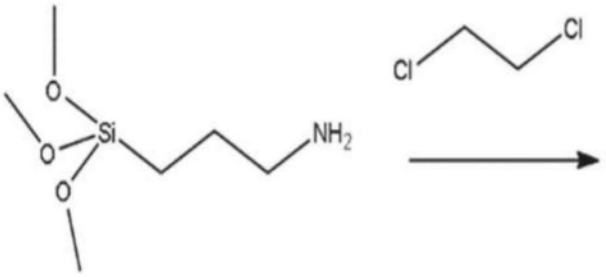


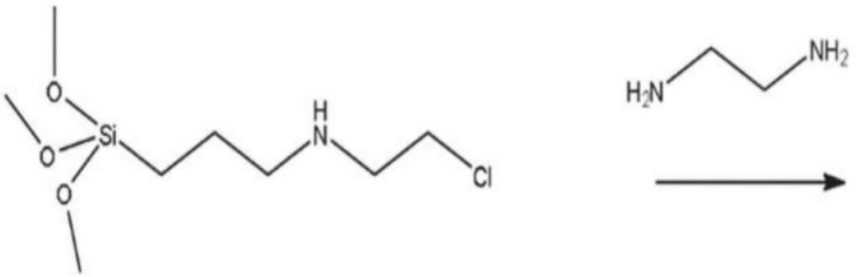
图10-续

溶液方法

步骤1：连接体伸长(I)



步骤2：连接体伸长(II)



步骤3：接枝

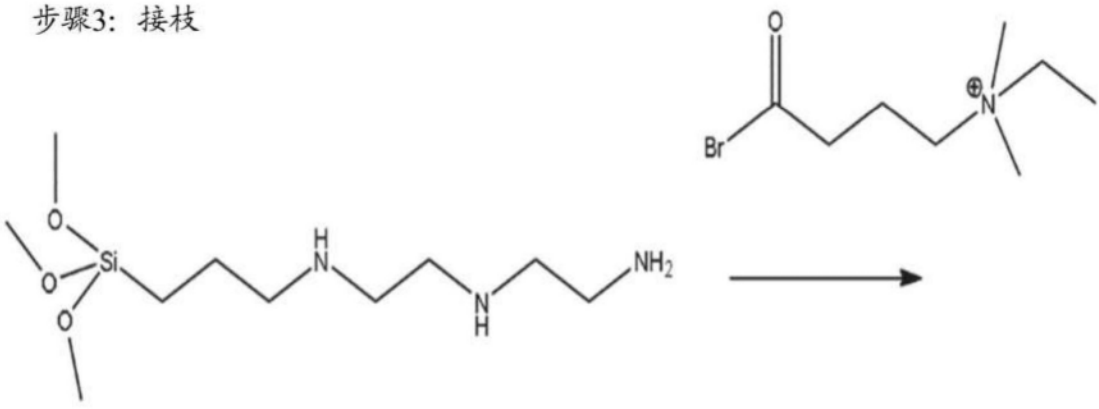


图11

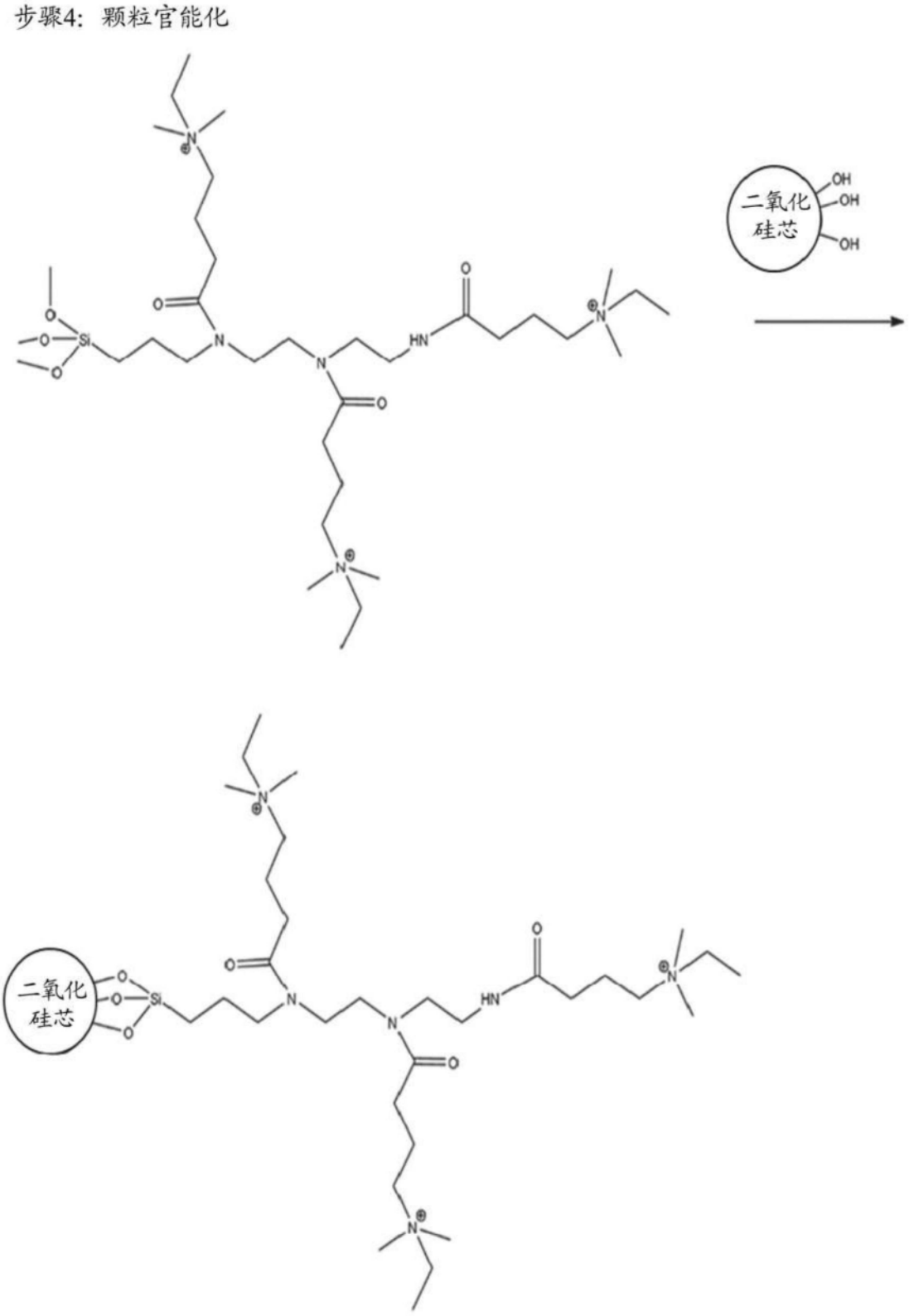


图11-续

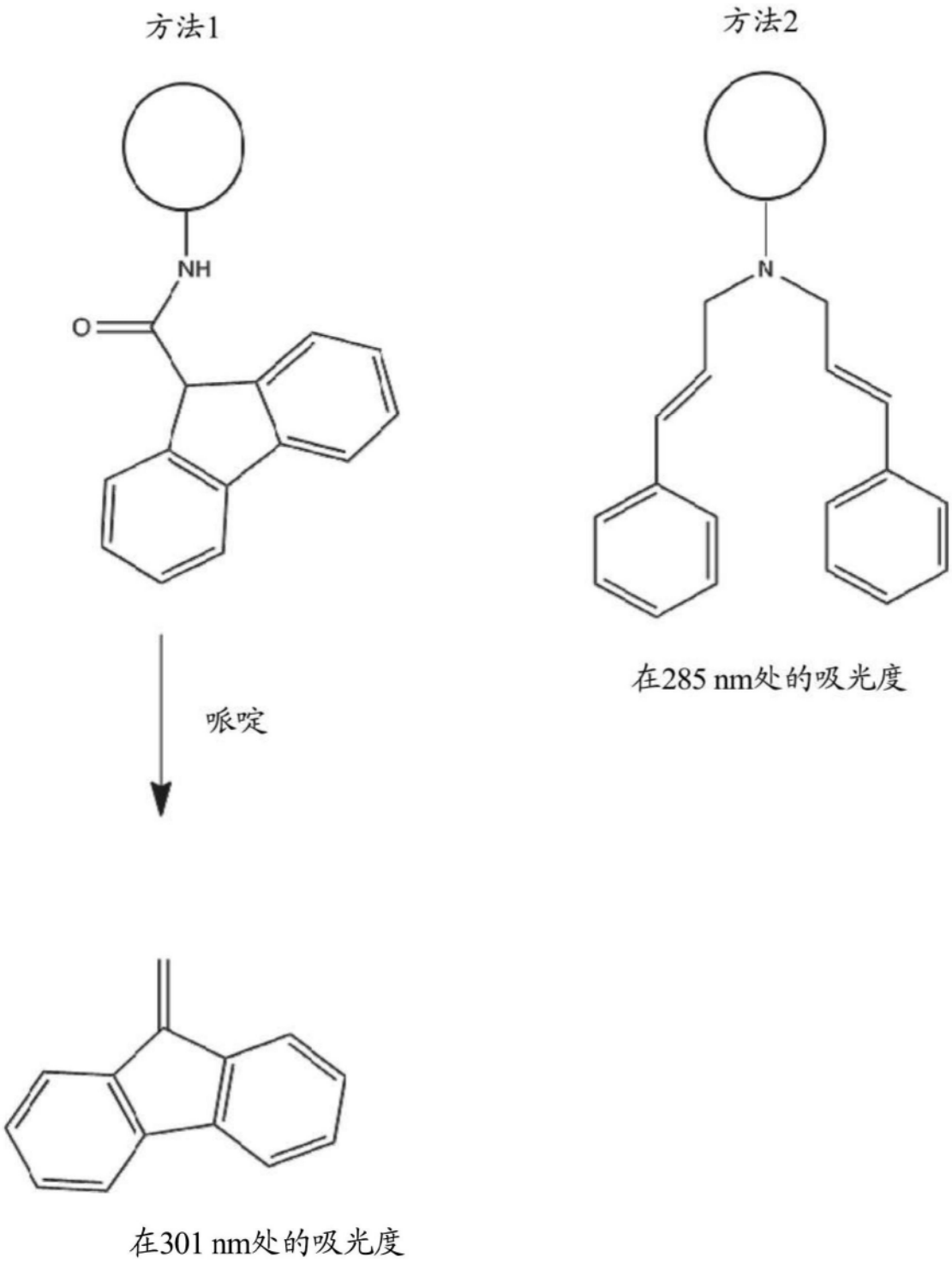


图12

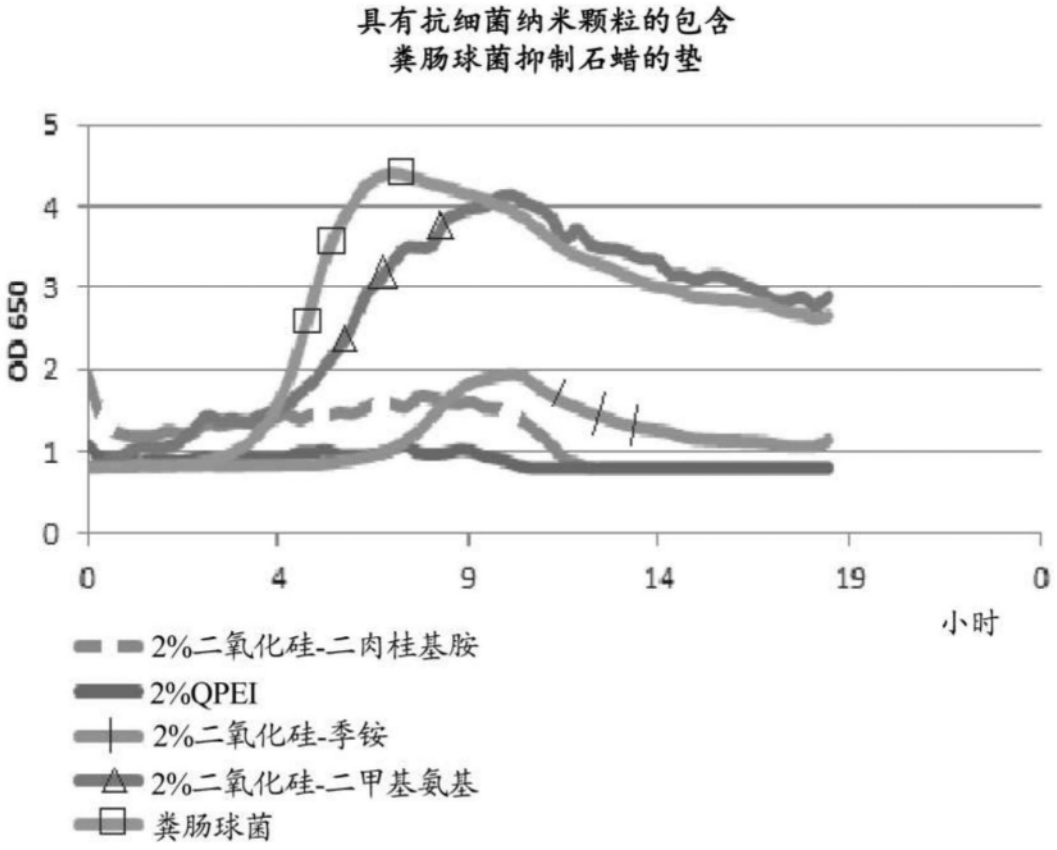

具有抗细菌纳米颗粒的包含
粪肠球菌抑制石蜡的垫
OD 650
5
4
3
2
1
0
0
4
9
14
19
0
小时
2%二氧化硅-二肉桂基胺
2%QPEI
2%二氧化硅-季铵
2%二氧化硅-二甲基氨基
粪肠球菌

图13

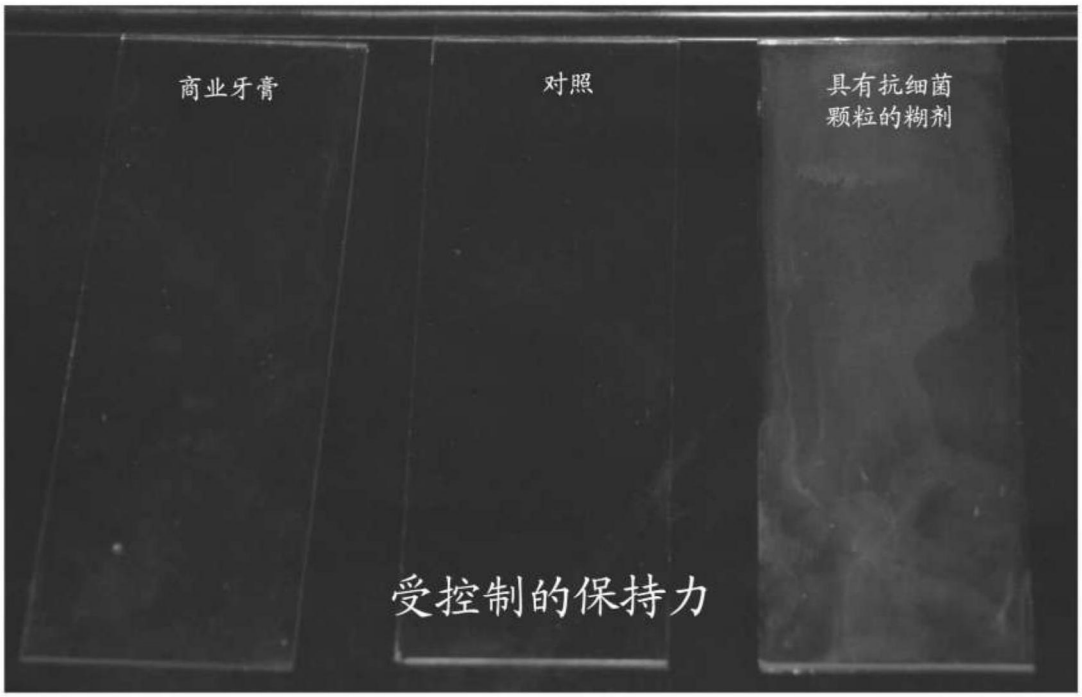

商业牙膏
对照
具有抗细菌
颗粒的糊剂
受控制的保持力

图14

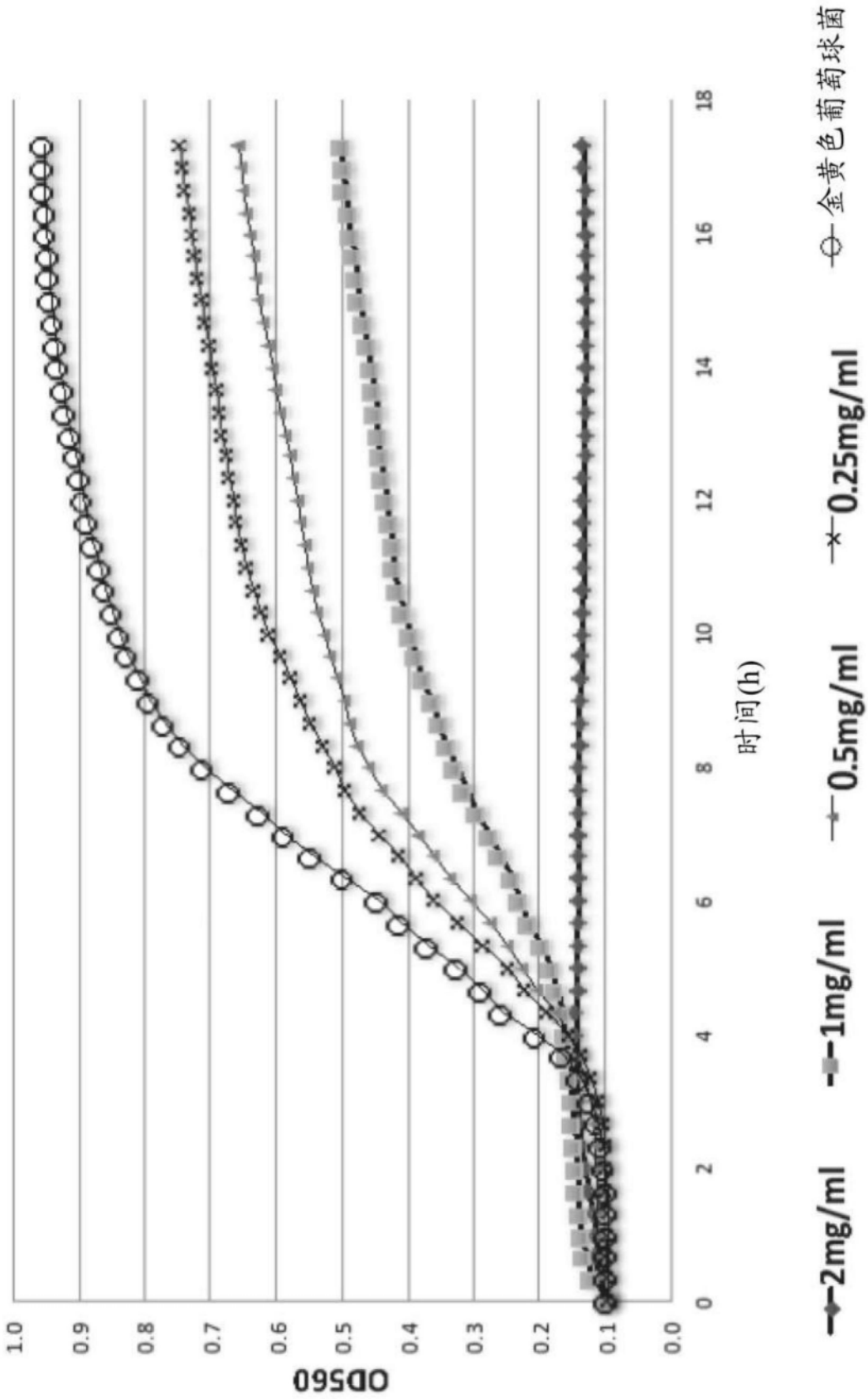

OD560
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
时间(h)
2mg/ml
1mg/ml
0.5mg/ml
0.25mg/ml
金黄色葡萄球菌

图15

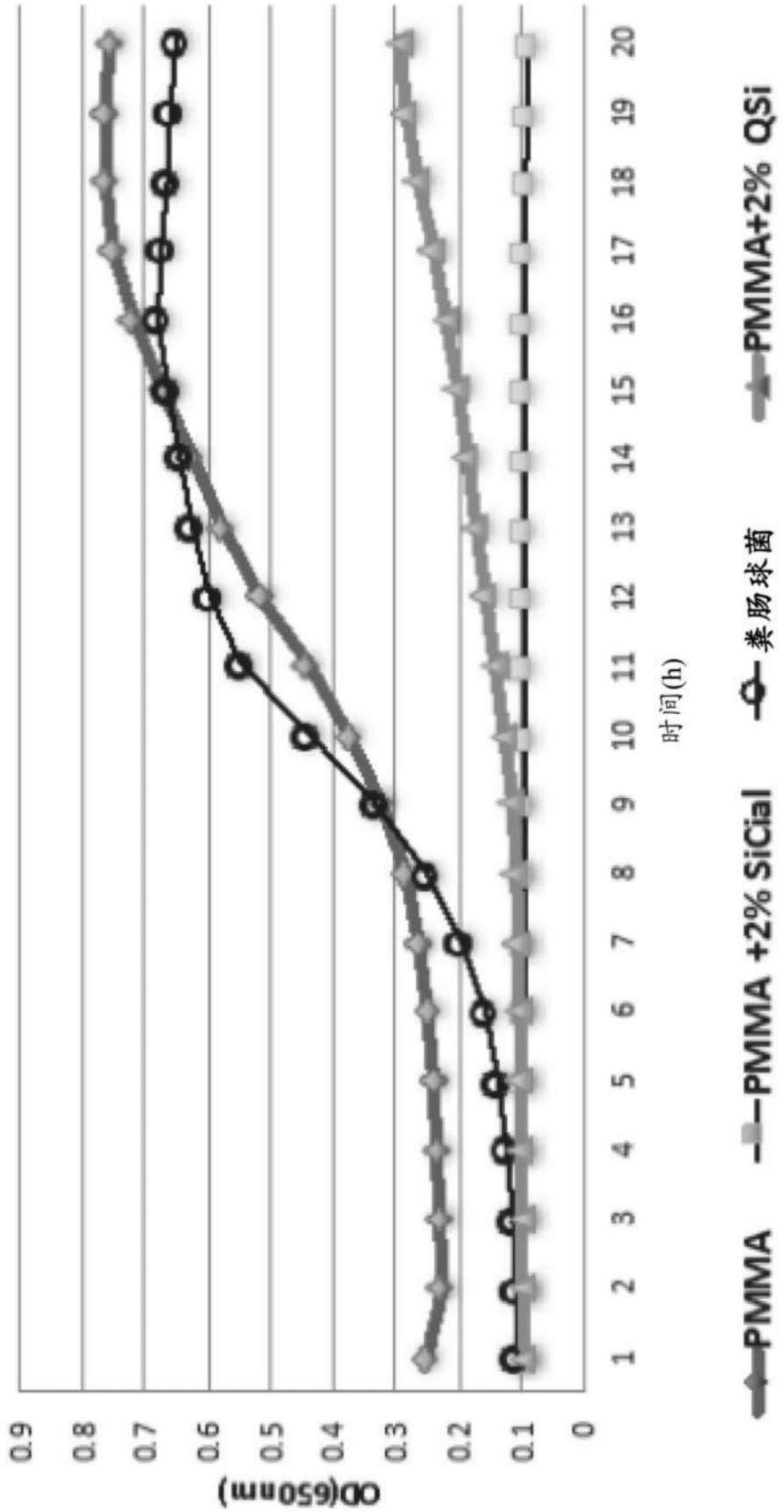

OD(650nm)
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
时间(h)
PMMA
PMMA +2% SiCial
粪肠球菌
PMMA+2% QSi

图16

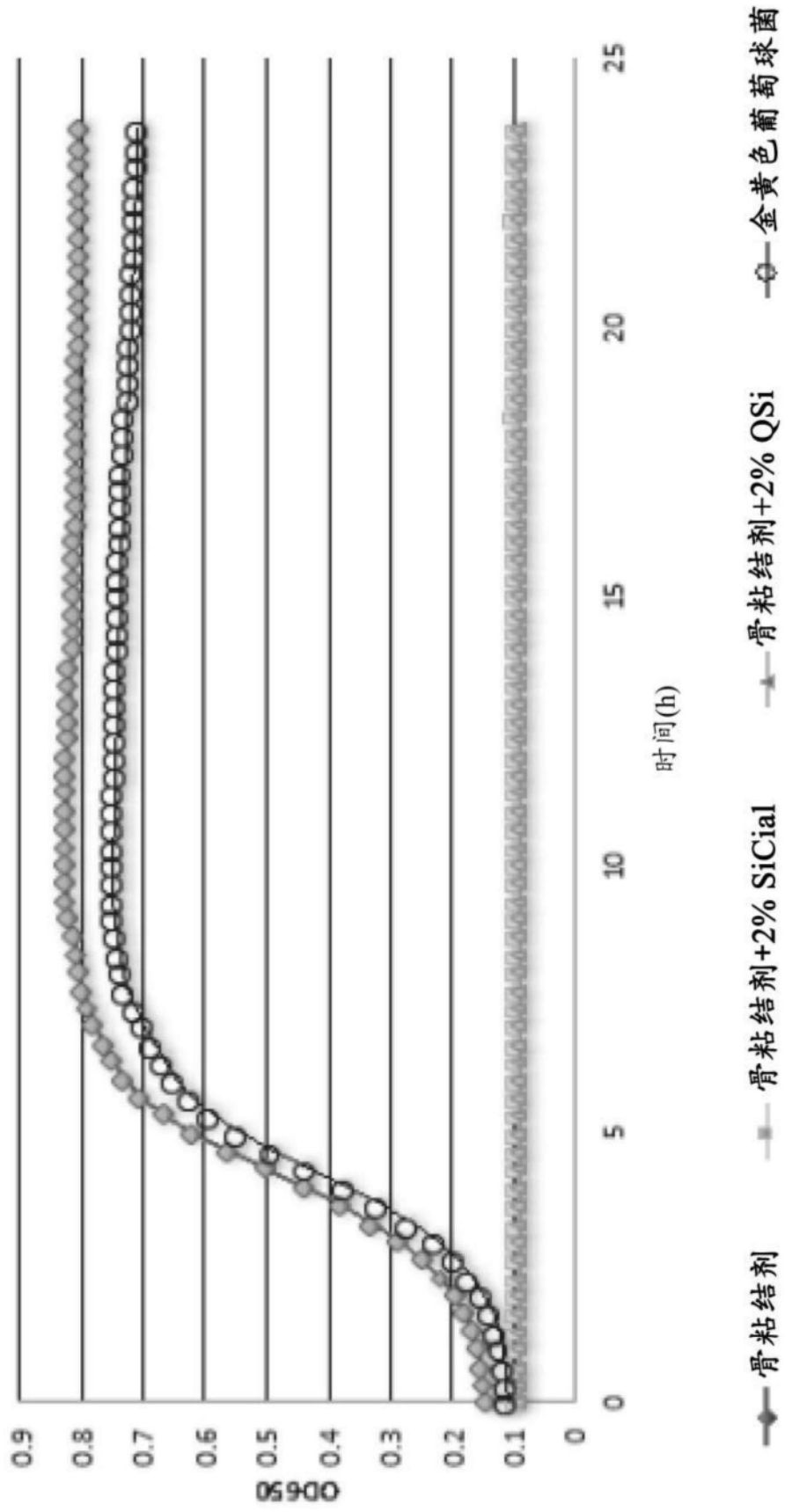

OD650
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
5
10
15
20
25
时间(h)
骨粘结剂
骨粘结剂+2% SiCial
骨粘结剂+2% QSi
金黄色葡萄球菌

图17

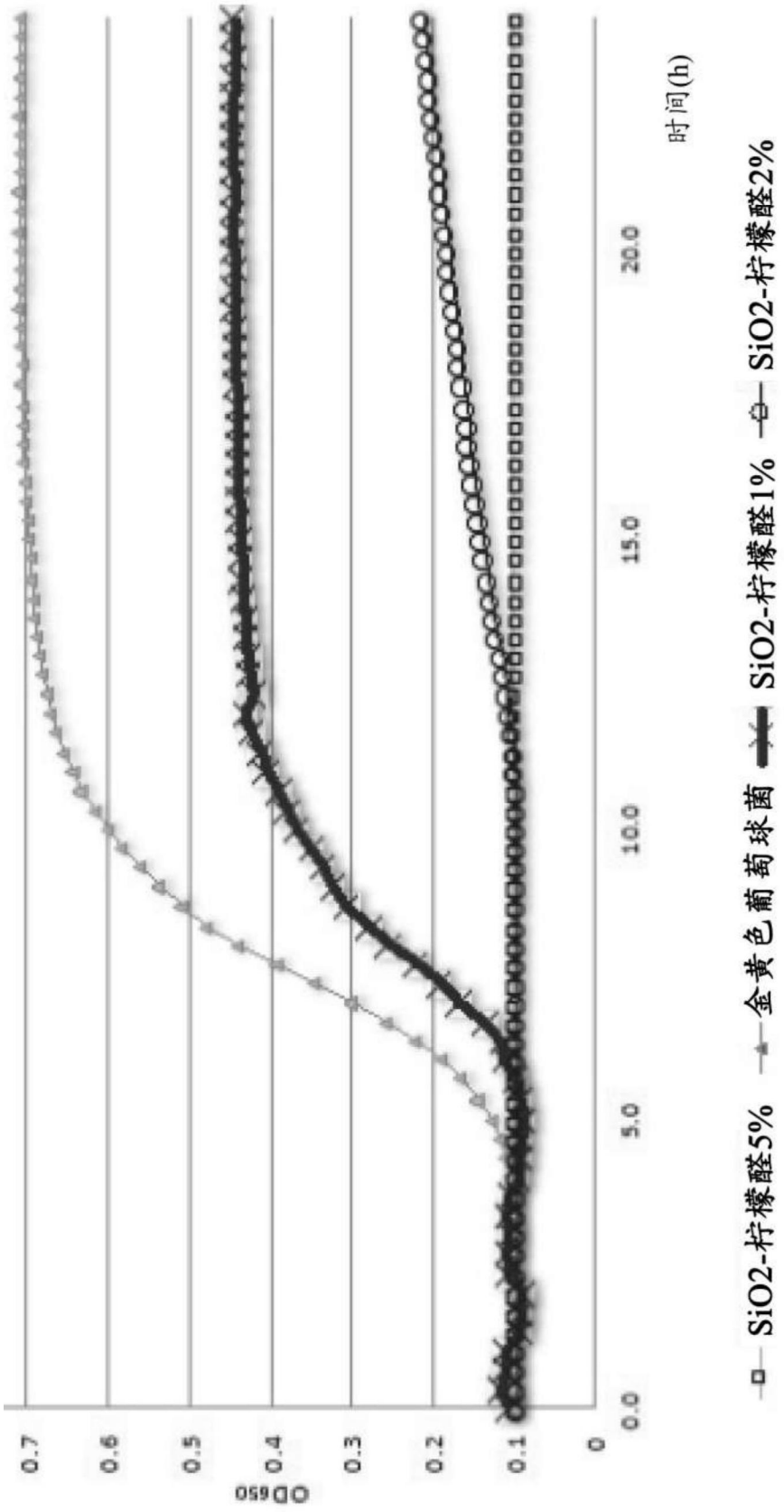

OD650
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
时间(h)
SiO2-柠檬醛5%
金黄色葡萄球菌
SiO2-柠檬醛1%
SiO2-柠檬醛2%

图18

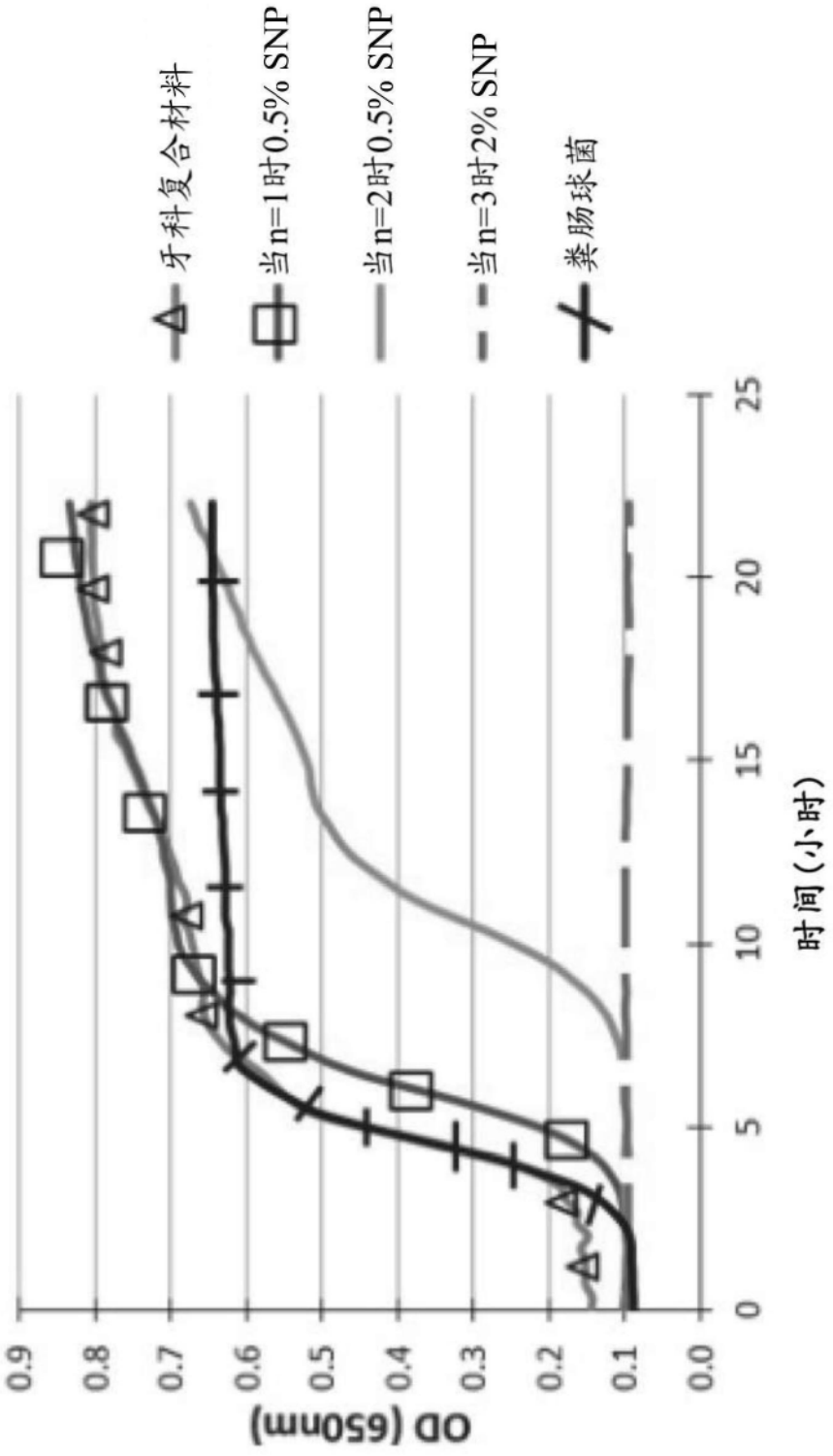

牙科复合材料
当n=1时0.5% SNP
当n=2时0.5% SNP
当n=3时2% SNP
粪肠球菌
OD (650nm)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
0
5
10
15
20
25
时间(小时)

图19