



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101605838 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 25

(21) 申请号 200780039444. 4

(22) 申请日 2007. 10. 03

(30) 优先权数据

06020780. 0 2006. 10. 03 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 04. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2007/054018 2007. 10. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02008/041187 EN 2008. 04. 10

(73) 专利权人 国家科研中心

地址 法国巴黎

专利权人 居里研究所

(72) 发明人 V·塞梅泰 N·凯伯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 陈季壮

(51) Int. Cl.

C08G 77/12 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1583834 A, 2005. 02. 23,

US 6596346 B2, 2003. 07. 22,

US 6596346 B2, 2003. 07. 22,

CN 1478805 A, 2004. 03. 03,

CN 1727378 A, 2006. 02. 01,

US 6372874 B1, 2002. 04. 16,

审查员 叶坤

权利要求书3页 说明书30页 附图2页

(54) 发明名称

含 Si-H 基的表面的处理方法

(57) 摘要

本发明涉及处理带有 Si-H 基的基材或其表面以赋予它物理和 / 或生化表面改性性能的方法, 其中该方法至少包括由将所述基材或其表面至少与聚合物一起暴露在液体介质内构成的步骤, 所述聚合物含有 : 至少三个能够通过与 Si-H 基反应并进一步产生共价键而附着所述基材或所述表面的反应性部位, 和至少能够赋予所述基材或其所述表面所述改性性能的分子或其部分, 所述步骤在有效促进所述聚合物对所述基材或其表面共价接枝的条件下进行并且所述聚合物的分子量大于 1000g/mol。

1. 处理带有 Si-H 基的基材或其表面以赋予它物理和 / 或生化表面改性性能的方法, 其中该方法至少包括由将所述基材或其表面至少与统计共聚物一起暴露在液体介质内构成的步骤, 所述共聚物含有:

- 至少三个能够通过 Si-H 基反应并进一步产生共价键而附着所述基材或所述表面的反应性部位, 所述反应性部位为烯羟基, 和

- 至少能够赋予所述基材或其所述表面所述改性性能的一个所述分子或其部分, 所述共聚物含有至少类型 A 的单体单元和至少类型 B 的单体单元, 该类型 A 的单体单元至少包括反应性部位, 该类型 B 的单体单元至少包括能够赋予所述改性性能的一个所述分子或其部分, 所述步骤在有效促进所述共聚物对所述基材或其表面共价接枝的条件下进行并且所述共聚物的分子量大于 10000g/mol,

其中该共聚物包含选自以下的聚合链骨架: 聚乙烯, 聚丙烯酰胺, 聚丙烯酸酯, 聚乙烯衍生物, 多元醇, 聚乙基苄基, 聚胺, 聚甲基丙烯酸酯, 聚醚, 聚酯, 聚酰胺, 聚氨酯, 聚(乙烯-交替-琥珀酰亚胺), 多糖衍生物, 聚脲, 聚苯胺, 聚吡咯, 聚噻吩和本身含有季铵基的聚二烯丙基二甲基铵,

其中所述物理和 / 或生化表面改性性能是由于性能改进剂基团存在于所述共聚物内而被赋予的, 所述性能改进剂基团选自单糖, 分子量小于 5000g/mol 的水溶性聚合物的两性离子结构部分或聚合物链; 聚氧化乙烯; 聚乙二醇; 氨基-封端的聚乙二醇; 聚丙二醇; 聚氧化丙烯; 聚丙二醇双(2-氨基-丙基醚); 多元醇; 多糖; 聚乙基吡啶; 聚酸; 聚丙烯酰胺, 氟化基团, C₁-C₁₀ 烷基, 聚肌氨酸, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚苯胺, 聚吡咯, 聚噻吩, 氨基青霉烷酸, 季铵基, 季磷鎓基, 胍鎓基, 咪唑鎓基和铈基, 并且

其中该改性性能选自: 亲水性; 改进的疏水性, 细胞毒素性能; 细胞粘附性; 改进的生物相容性; 导电性和赋予所述表面能够固定生物分子的反应性。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中该共聚物的分子量大于 20000g/mol。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中该共聚物的分子量在 20000 和 2000000g/mol 之间。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其中该共聚物的分子量在 30000 和 700000g/mol 之间。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其中该共聚物的分子量在 50000 和 500000g/mol 之间。

6. 根据权利要求 1 的方法, 其中能够与该基材或其表面附着的反应性部位是乙烯基或乙炔基。

7. 根据权利要求 1 的方法, 其中改进的生物相容性是蛋白质排斥性或粘附性。

8. 根据权利要求 1 的方法, 其中该改性性能是亲水性。

9. 根据权利要求 1 的方法, 其中该改性性能是细胞毒素性能。

10. 根据权利要求 1 的方法, 其中该改性性能是反应性。

11. 根据权利要求 1 的方法, 其中该改性性能是抗菌、杀菌性、杀病毒和 / 或杀真菌性。

12. 根据权利要求 1 的方法, 其中该共聚物包含聚乙烯吡咯烷酮, 聚苯乙烯, 在苯基上任选被 C₁-C₄ 烷基取代, 聚乙烯醇或聚烯丙醇, 聚亚乙基亚胺或聚烯丙胺, 聚甲基丙烯酸甲酯, 聚甲基丙烯酸酰胺, 聚乙二醇, 聚(DL-丙交酯), 右旋糖苷、纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素。

13. 根据权利要求 1 的方法, 其中该共聚物包含是甲基纤维素的聚合链骨架。

14. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述性能改进剂基团选自单糖, 分子量小于 1000g/

mol 的水溶性聚合物的两性离子结构部分或聚合物链 ; 聚乙烯醇 ; 聚丙烯酸 ; 聚 N- 异丙基丙烯酰胺和聚烯丙胺。

15. 根据权利要求 1 的方法, 其中它后面是固化步骤。

16. 根据权利要求 1 的方法, 其中液体介质是水介质。

17. 根据权利要求 1 的方法, 其中带有 Si-H 基的基材或其表面是硅酮基材或氢封端的硅基材。

18. 共聚物, 它含有至少类型 A 的单体单元和至少类型 B 的单体单元, 该类型 A 的单体单元至少包括能够通过与 Si-H 基反应并进一步产生共价键而与带有 Si-H 基的基材或所述表面附着的反应性部位, 所述反应性部位为烯羟基, 该类型 B 的单体单元至少包括能够赋予所述基材或其所述表面物理和 / 或生化改性性能的分子或其部分, 所述共聚物的分子量大于 10000g/mol,

其中该共聚物包含选自以下的聚合链骨架 : 聚乙烯, 聚丙烯酰胺, 聚丙烯酸酯, 聚乙烯衍生物, 多元醇, 聚乙烯基苄基, 聚胺, 聚甲基丙烯酸酯, 聚醚, 聚酯, 聚酰胺, 聚氨酯, 聚 (乙烯 - 交替 - 琥珀酰亚胺), 多糖衍生物, 聚脲, 聚苯胺, 聚吡咯, 聚噻吩和本身含有季铵基的聚二烯丙基二甲基铵,

其中所述物理和 / 或生化表面改性性能是由于性能改进剂基团存在于所述共聚物内而被赋予的, 所述性能改进剂基团选自单糖, 分子量小于 5000g/mol 的水溶性聚合物的两性离子结构部分或聚合物链 ; 聚氧化乙烯 ; 聚乙二醇 ; 氨基 - 封端的聚乙二醇 ; 聚丙二醇 ; 聚氧化丙烯 ; 聚丙二醇双 (2- 氨基 - 丙基醚) ; 多元醇 ; 多糖 ; 聚乙烯基吡啶 ; 聚酸 ; 聚丙烯酰胺, 氟化基团, C₁-C₁₀ 烷基, 聚肌氨酸, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚苯胺, 聚吡咯, 聚噻吩, 氨基青霉烷酸, 季铵基, 季磷鎓基, 胍鎓基, 咪唑鎓基和铈基, 并且

其中该改性性能选自 : 亲水性 ; 改进的疏水性, 细胞毒素性能 ; 细胞粘附性 ; 改进的生物相容性 ; 导电性和赋予所述表面能够固定生物分子的反应性。

19. 处理带有 Si-H 基的基材或其表面的组合物, 其中它包含在液体介质中的根据权利要求 18 的共聚物。

20. 通过根据权利要求 1 的方法获得的带有 Si-H 基的基材, 它已经在它的表面上提供了改进的物理和 / 或生化性能。

21. 根据权利要求 20 的基材, 其中它是氢封端的硅基材。

22. 根据权利要求 20 的基材, 其中它是光学制品。

23. 根据权利要求 20 的基材, 其中它是生物医学植入物。

24. 根据权利要求 20 的基材, 其中它是生物传感器。

25. 根据权利要求 20 的基材, 其中该基材是选自固定模、分流器、导液管或透镜的生物医学材料。

26. 根据权利要求 20 的基材, 其中赋予它以下性能 : 亲水性, 细胞毒素性能, 反应性, 或改进的生物相容性。

27. 根据权利要求 20 的基材, 其中赋予它抗菌性。

28. 根据权利要求 20 的基材, 其中赋予它抗菌性, 并且其中类型 B 的单体含有季铵并且每单位面积的活性抗菌素部位的密度为 10^{14} - $10^{16}/\text{cm}^2$ 。

29. 包括根据权利要求 20 的基材的医疗器械, 其中所述基材是硅酮基材。

30. 根据权利要求 18 的共聚物的制备方法,其中使包含至少两个反应性部位的起始均聚物至少与以下物质反应:

- 通过与至少一个反应性部位反应产生共聚物的反应试剂,该共聚物含有能够通过 Si-H 基反应并进一步产生共价键而与带有 Si-H 基的基材或其表面附着的反应性部位,所述反应性部位为烯羟基,和 / 或

- 通过与至少一个反应性部位反应产生共聚物的另一种反应试剂,该共聚物能够赋予所述基材或其表面改进的物理和 / 或生化性能,

其中该共聚物包含选自以下的聚合链骨架:聚乙烯,聚丙烯酰胺,聚丙烯酸酯,聚乙烯衍生物,多元醇,聚乙基苄基,聚胺,聚甲基丙烯酸酯,聚醚,聚酯,聚酰胺,聚氨酯,聚(乙烯-交替-琥珀酰亚胺),多糖衍生物,聚脲,聚苯胺,聚吡咯,聚噻吩和本身含有季铵基的聚二烯丙基二甲基铵,

其中所述物理和 / 或生化表面改性性能是由于性能改进剂基团存在于所述共聚物内而被赋予的,所述性能改进剂基团选自单糖,分子量小于 5000g/mol 的水溶性聚合物的两性离子结构部分或聚合物链;聚氧化乙烯;聚乙二醇;氨基-封端的聚乙二醇;聚丙二醇;聚氧化丙烯;聚丙二醇双(2-氨基-丙基醚);多元醇;多糖;聚乙基吡啶;聚酸;聚丙烯酰胺,氟化基团, C₁-C₁₀ 烷基,聚肌氨酸,聚乙烯吡咯烷酮,聚苯胺,聚吡咯,聚噻吩,氨基青霉烷酸,季铵基,季磷鎓基,胍鎓基,咪唑鎓基和铈基,并且

其中该改性性能选自:亲水性;改进的疏水性,细胞毒素性能;细胞粘附性;改进的生物相容性;导电性和赋予所述表面能够固定生物分子的反应性。

含 Si-H 基的表面的处理方法

[0001] 本发明涉及用聚合物官能化带有 Si-H 基的表面的方法。

[0002] 硅酮聚合物具有许多使得它们成为生物医学和施药应用的优异材料的属性。例如,硅酮聚合物已经用作眼睛和血液接触生物材料。然而,它们在这些应用中的使用和它们将来作为生物材料的演变多少受它们极高的表面疏水性约束,这导致从周围生物环境吸附大量蛋白质,引起血栓形成和病原体如细菌的粘附。

[0003] 此外,聚硅氧烷为获得具有可控表面性能(可湿润性、导电性...)的轮廓分明表面的表面改性已经在表面化学和微技术如微流体技术中获得相当大的兴趣。然而,在任何预先处理的情况下,硅酮通常不具有待使用的合适性能。

[0004] 沿用已久的是,硅酮聚合物可以经改性而赋予它们各种性能例如亲水性性质以使得它们与先前引用的用途,例如透镜相容。例如,可以通过浸渍或浸泡大批量处理所述硅酮聚合物以得到所述亲水性性质。然而,广泛地认可的是,这些性能主要显示在其表面上是非常更加合乎需要的。

[0005] 因此,已经开发了一些途径将有机官能团导入在硅酮表面上,包括使用 UV/ 臭氧程序来产生自由基和使用等离子体/ O_2 的氧化以产生醇和氧化物质。备选方法利用各种分子的等离子聚合来产生用于后续改性的功能化表面。然而,这些方法要求一些合成步骤,并不总可再现,通常导致不完全的表面覆盖度并且不能在工业中执行。

[0006] 此外,已经开发了包括通过共价键经由一个或多个间隔基与硅酮聚合物接枝的技术,但是所述方法大多数时间不容易执行,特别是就要求至少两个步骤而言,即将间隔基接枝到基材上的第一个步骤和将生物活性分子接枝到所述间隔基的末端官能团上的第二个步骤。

[0007] 最后从 H.Chen 等人的 "Generic Bioaffinity Silicone Surfaces", Bioconjugates Chem. 2006, 17, 21-28 获知制备硅酮的改性表面以改进生物相容性。在一步简单程序期间经由带有一个烯烃基的小分子间的氢甲硅烷化反应和从所述表面的 Si-H 键反应将所述硅酮表面官能化。

[0008] 还从 H.Chen 等人的 "Immobilization of heparin on a silicone surface through a heterobifunctional PEG Spacer", Biomaterials 26 (2005) 7418-7424 获知经由杂双官能化聚乙二醇间隔基使肝素固定在硅酮表面上。

[0009] H.Chen 等人的 "Protein repellent silicone surfaces by covalent immobilization of poly(ethylene oxide)", Biomaterials 26 (2005) 2391-2399 报道了在聚甲基羟基硅氧烷存在下通过酸催化的平衡将 Si-H 基引入在表面上之后通过铂催化的氢甲硅烷化来连接聚(氧化乙烯)(PEO)的方法。

[0010] 专利申请 WO 2005/111116 (指定发明人与在前引用的文章的作者相同)报道了改性硅酮材料以致它们生物相容的一般方法。

[0011] 然而,这些方法存在缺陷,所述缺陷是阻止该方法工业化的主要障碍。它们实际上要求涉及例如惰性气体和/或有机溶剂的精细的化学作用。此外,这些方法要求硅酮表面的系统性预处理以用 Si-H 基将它官能化以及要求使用催化剂。最后,这些方法通常导致所

考虑的官能分子对表面的不完全覆盖并且所得的涂层还通常是非持久的。

[0012] 由此可见,仍需要简单、廉价且可广泛使用的方法,它以高密度将所需改性性能提供在硅酮聚合物表面上。

[0013] 此外,自由地具有能够赋予硅酮聚合物表面宽范围的改性性能的一般方法是合乎需要的,所述改性性能可以例如挑选:亲水性性质;改进的疏水性性质,细胞毒素性能例如抗菌、杀菌性、杀病毒和/或杀真菌性能;细胞粘附性能;改进的生物相容性例如蛋白质排斥性或粘附性能;导电性能和赋予所述表面能够固定生物分子的反应性能。

[0014] 此外,仍需要找到能够在简单条件下,并且例如在非有机溶剂,例如水中进行的新方法。

[0015] 仍需要按对硅基材类似的方式改性表面。所述硅基材名义上广泛地用于微电子领域和制造生物传感器并且改变硅基材表面的原始性能的新方法被持续开发。还熟知使用在氢封端硅基材上的 Si-H 基的反应性将大量分子接枝在它上,例如有机分子,特别是通过使所述基材与不饱和键或重氮基反应,即通过氢甲硅烷基化(对于综述,参见 Buriak JM., " Organometallic chemistry on silicon and germanium surfaces ", Chemical Reviews, 2002, 102)。

[0016] 此外,已经报道了在硅表面上接枝聚合物的一些尝试,例如在 S. Martwiset 等人 Langmuir, 2006, 22, 8192-6 或 Ma H 等人 Langmuir, 2006, 22, 3751-6。然而,就起始硅表面是氧化硅而言,接枝技术不使用氢甲硅烷基化。

[0017] 本发明涉及处理带有 Si-H 基的基材或其表面以赋予它物理和/或生化表面改性性能的方法,其中该方法至少包括由将所述基材或其表面至少与聚合物一起暴露在液体介质内构成的步骤,所述聚合物含有:

[0018] - 至少三个能够通过 Si-H 基反应并进一步产生共价键而附着所述基材或所述表面的反应性部位,和

[0019] - 至少能够赋予所述基材或其所述表面所述改性性能分子或其部分,所述步骤在有效促进所述聚合物对所述基材或其表面共价接枝的条件下进行并且所述聚合物的分子量大于 1000g/mol。

[0020] 本发明尤其涉及处理带有 Si-H 基的基材或其表面以赋予它物理和/或生化表面改性性能的方法,其中该方法至少包括由将所述基材或其表面至少与共聚物一起暴露在液体介质内构成的步骤,所述共聚物含有至少类型 A 的单体单元和至少类型 B 的单体单元,该类型 A 的单体单元至少包括能够通过共价键附着所述基材或所述表面的反应性部位,该类型 B 的单体单元至少包括能够赋予所述基材或其所述表面所述改性性能分子,所述步骤在有效促进所述共聚物对所述基材或其表面共价接枝的条件下进行并且所述共聚物的分子量大于 1000g/mol。

[0021] 在本发明范围内还包括一种聚合物,它含有:

[0022] - 至少三个能够通过 Si-H 基反应并进一步产生共价键而与带有 Si-H 基的基材或所述表面附着的反应性部位,和

[0023] - 至少能够赋予所述基材或其所述表面物理和/或生化改性性能分子或其部分,所述聚合物的分子量大于 1000g/mol。

[0024] 所述聚合物可以有利地是共聚物。因此,根据另一个方面,本发明还涵盖共聚物,

它含有至少类型 A 的单体单元和至少类型 B 的单体单元,该类型 A 的单体单元至少包括能够通过 Si-H 基反应并进一步产生共价键而与带有 Si-H 基的基材或所述表面附着的反应性部位,该类型 B 的单体单元至少包括能够赋予所述基材或其所述表面物理和 / 或生化改性的分子或其部分,所述共聚物的分子量大于 1000g/mol。

[0025] 根据另一个方面,本发明此外涉及处理带有 Si-H 基的基材或其表面的组合物,其中它包含在液体介质中的根据本发明的聚合物或共聚物。

[0026] 本发明还涉及可通过根据本发明的方法获得的带有 Si-H 基的基材,它已经在它的表面上提供了改进的物理和 / 或生化性能。

[0027] 根据另一个方面,本发明涉及所述基材在下面所列的各种领域中的用途和根据本发明的共聚物的制备方法,其中使包含至少两个反应性部位的起始均聚物至少与以下物质反应:

[0028] - 通过与至少一个反应性部位反应产生共聚物的反应试剂,该共聚物含有能够通过 Si-H 基反应并进一步产生共价键而与带有 Si-H 基的基材或其表面附着的反应性部位,和 / 或

[0029] - 通过与至少一个反应性部位反应产生共聚物的另一种反应试剂,该共聚物能够赋予所述基材或其表面改进的物理和 / 或生化性能。

[0030] 出人意料地,发明人已经发现根据本发明所包括的聚合物和共聚物允许简单的程序来处理在其表面上带有 Si-H 基的任何基材。此外,它适合于溶解在待用的溶液中。

[0031] 此外,发明人已经发现,根据本发明所包括的聚合物和共聚物可以沉积在各种带有 Si-H 基的基材上,并且更具体地说只要所述基材在其表面上含有足够量的 Si-H 基。在所述带有 Si-H 基的基材当中,可以列举硅酮和氢封端的硅基材。

[0032] 本文所使用的术语“单体”是指通常含有碳作为它的主要组分,具有较低分子量,并且具有简单结构的分子或化合物,该简单结构能够通过与其本身或与其它相似的分子或化合物组合而会聚在聚合链中。

[0033] 本文所使用的术语“单体单元”是指聚合物的结构单元,它是从唯一的单体开始而形成的。

[0034] 本文所使用的术语“共聚物”定义为由一种以上的单体组成的聚合物。

[0035] 本文所使用的表述“统计共聚物”或“无规共聚物”可互换地定义为由多于一种单体组成的共聚物,并且其中,不同的单体单元无规分布在聚合链中。

[0036] 本文所使用的表述“线性共聚物”定义为没有支链的共聚物。

[0037] 本文所使用的表述“嵌段共聚物”定义为其中一类单体彼此邻接并且均聚物片段,并且不同均聚物片段连接在一起的共聚物。

[0038] 术语“氢封端的硅基材”是指在其表面上带有 Si-H 基的硅基材。

[0039] 术语“改进的物理和 / 或生化性能”是指不同于待处理表面的原始性能的任何物理和 / 或生化性能。已经被处理并且显示“改进的物理和 / 或生化性能”的表面延伸到带有反应性基团的表面,该反应性基团能够与任何生物分子上的任何反应性基团反应以致生物分子变得经由该聚合物与该表面共价连接。

[0040] 本文所使用的术语“生物相容”是指可用于生物环境尤其是动物受试者(包括人)的能力。生物相容性可以经由各种性能达到,这些性能取决于应用范围。例如,材料可

以通过改进的蛋白质排斥性,改进的粘附性能或引入使该材料与其在所述生物环境中的应用相容的任何生物学性能,例如抗血栓形成性能而被赋予生物相容或可以显示改进的生物相容性。

[0041] 本文所使用的术语“生物分子”涵盖已知在生物学体系中发现的任何分子并且包括氨基酸、肽、蛋白质、核酸(包括DNA和RNA)、糖、多糖、生长因子和糖蛋白。生物分子包括天然产生的生物分子以及已经使用本领域技术人员已知的技术改性的生物分子。

[0042] 术语“有效条件”是指进行由一般参数,即pH值、温度、溶剂、持续时间等限定的化学反应的一般条件,它们属于本领域技术人员的标准技能。

[0043] 术语“足够量的Si-H基”是指,当对给定基材进行本发明方法时,允许通过已知方法测量该表面已经在给定的预定性能或性质方面得到显著改进的足够量的Si-H基。

[0044] 术语“能够附着的反应性部位”是指适合于与Si-H基产生共价键的化学官能团。

[0045] 术语“能够赋予所述改性性能”是指赋予所述给定性能的能力,所述性能可以按宏观和/或微观尺度通过已知方法测量。

[0046] 为了简化,在本发明框架中,术语“细胞毒素”(它用来确定基材的改性性能)应该认为不但包括杀菌或抗菌性能,而且包括杀病毒、杀真菌性能或一般而言,任何生物活性物质,它是任何期望被消除的活细胞的细胞毒素。此外,术语“防粘剂性能”涵盖为蛋白质、细菌、病毒、细胞等赋予排斥性的性能。

[0047] 图1和2举例说明了本发明。

[0048] 图1代表用带有正电荷并因此赋予杀菌性能的统计共聚物官能化硅酮基材的一般程序。

[0049] 图2代表用实施例1中合成的统计共聚物官能化硅酮基材的特定程序。

[0050] 带有Si-H基的基材

[0051] 带有Si-H基的基材的主要代表性类别是硅酮基材和氢封端的硅基材。

[0052] 硅酮基材

[0053] 在本发明框架中,技术上称为聚有机硅氧烷或聚硅氧烷基材的所有类型的硅酮可以通过根据本发明的方法处理,只要所述硅酮基材在其表面上含有足够量的Si-H基。

[0054] 事实上,归因于硅酮的生产过程,它们总是自然地在它们的表面上带有从所述生产过程残留的Si-H基。如此后将揭露的那样,归因于使用显示大于1000g/mol的分子量的聚合物的本发明方法,待处理的表面不必带有大量Si-H基,这与在本领域中已知改性硅酮基材表面的方法相反。

[0055] 硅酮限定宽类别的合成聚合物,它们含有其上通常经由Si-C键而连接了有机侧基的-Si-O-骨架。换句话说,硅酮的化学通式为

[0056] $[R_1R_2SiO]_n$

[0057] 其中 R_1 和 R_2 各自彼此独立地选自H、 (C_1-C_{30}) 烷基、 (C_2-C_{30}) 炔基和芳基,其中后四种基团是未取代的或取代有一个或多个例如独立地选自以下的基团:卤素原子、-OH、-NH₂、-NH (C_1-C_{30}) 烷基、-N (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基、-O (C_1-C_6) 烷基和卤素取代的 (C_1-C_6) 烷基。

[0058] 术语硅酮还涵盖其中所述有机侧基用来将两个或更多个-Si-O-骨架连接在一起

的聚合物。

[0059] 通过改变 $-\text{Si}-\text{O}-$ 链长度,可以合成具有各种性能和组成的有机侧基和交联性硅酮。

[0060] 更尤其是针对本发明的硅酮是可固化硅酮,和例如下文揭露的两种等级的弹性体和树脂。换句话说,两种等级的流体和乳液硅酮更优选从本发明范围排除。

[0061] 硅酮弹性体或橡胶由带有羟基、乙烯基或其它反应性侧链的线性聚合物制成。它们可以按各种方法交联而产生高度弹性、或多或少开孔的结构。

[0062] 硅酮橡胶的成分是长链聚硅氧烷和各种填料例如热解(煅制)氧化硅、白垩、石英、云母和高岭土,它们给予弹性体良好的机械性能(弹性、吸收性、撕裂强度)。通过硫化或固化(其中使链交联的方法)赋予橡胶柔韧性。不同的橡胶根据硫化类型(交联剂、温度)和所采用的基础聚合物粘度分类并且广泛地区分为室温硫化和高温硫化类型。那两种弹性体涵盖在本发明中所使用的硅酮或聚有机硅氧烷的意义内。

[0063] 硅酮橡胶的组分仍可能必须互相交联(硫化或固化)。存在三种不同类型的交联反应:

[0064] • 过氧化物(-引发的)固化(其中聚合物含有乙烯基基团)。

[0065] • 铂催化的加成固化(其中聚合物含有乙烯基基团并且交联剂含有 $\text{Si}-\text{H}$ 基)。

[0066] • 锡催化的缩合固化(在 α , ω -二羟基聚二甲基硅氧烷和硅酸酯间)

[0067] 它们都可以在执行根据本发明的处理方法之前进行并且一些可以与聚合物的任选的固化步骤同时地进行,从而赋予表面改进的性能,如此后所揭露的那样。

[0068] 除了必要的反应试剂和反应条件以外,加成固化和缩合固化还要求适合的催化剂。对于加成,需要铂催化剂,并且对于缩合固化体系,需要锡催化剂。相反,过氧化物引发的固化不要求催化剂。

[0069] 硅酮树脂是高度支化的、3-D 骨架聚合物,它们由无规顺序的,主要是三官能化的单元构成。作为一类产物,硅酮树脂涵盖具有多种多样结构的较低分子反应性树脂至高分子材料。然而,它们都是高度交联的。

[0070] 交联一般在高温下进行长时间,在此期间产生临时性热塑性相。硅酮树脂和它们的低分子前体是硅酮砖石保护剂的基础,例如用于建筑物正面的硅酮树脂乳胶漆的粘结剂。

[0071] 本发明方法优选适用于的一类特定的硅酮由显示以下化学通式的聚二甲基硅氧烷或 PDMS 构成:

[0072] $-\text{[SiO(CH}_3)_2\text{]}_n-$

[0073] 就本发明框架中更优选针对的与橡胶类似的弹性固体或半固体而言, n 更优选在 1 和 20000 之间。

[0074] 实际上,当 n 非常低时,所制造的聚合物可以是稀可浇注液体,它优选从本发明框架中使用的 PDMS 的范围中排除。

[0075] 可以通过根据本发明的方法处理的所有硅酮可以经由常规方法制造。

[0076] 根据本发明的方法有利地对可固化硅酮进行。实际上,经处理的基材有利地保持持久或耐久形式;换句话说,经处理的基材保持它们的表面。就是说,本发明方法优选致力于基材,它们在处理之后保持基本上固定的表面,即排除非刚性经处理基材。

[0077] 然而,本发明方法可以对固化或未固化硅酮进行。实际上,根据本发明一个特定的实施方案,该方法可以对未固化的硅酮基材进行。在这种情况下,待处理的基材不一定呈刚性形式或不一定是固体,只要它提供确定的表面。因此,基材在处理之前可以包含在容器中以使它保持具有确定表面的形式。待处理的基材可以例如是或多或少可变形的糊剂。

[0078] 这一实施方案可以具有特别的兴趣来减少表面改性硅酮的制造中的步骤数目。实施方案的范围在实施例 3 中进行了充分说明,其中改变一些条件来获得固化、未固化或部分固化的准备通过本发明方法处理的硅酮基材。

[0079] 在可以通过根据本发明的方法处理的商品化硅酮基材当中,可以列举以下:i) 由 Dow Chemicals 销售的 SYLGARD[®] 184,它作为由液体组分(即基料和固化剂)组成的两组份试剂盒提供,ii) 得自 Nusil 的生物医学等级硅酮 NUSIL[®] MED 4750。

[0080] 还应指出,所有形式的硅酮表面可以通过本发明方法处理。具体来说,硅酮表面可以取颗粒的形式,例如在胶体溶液上。

[0081] 硅基材

[0082] 可以根据本发明方法处理的硅基材是带有 Si-H 基的那些。事实上,氢封端的硅表面是其天然氧化物(SiO₂)薄膜例如通过浸渍到氟氢酸水溶液中而被除去并且氢原子留在其上的硅基材。该表面的所述制备方法是为本领域技术人员熟知的。

[0083] 包含部分氢封端的硅表面的任何种类的复合材料也理解为适合于通过根据本发明的方法处理。

[0084] 实施例 11 举例说明了应用于硅基材的根据本发明的方法。

[0085] 改性的性能

[0086] 考虑到带有 Si-H 基的基材的物理和/或生化性能的宽范围,根据本发明的方法允许它的表面改性。

[0087] 换句话说,为了使带有 Si-H 基的基材可用于更宽范围的技术应用,根据本发明的方法允许赋予所述基材或其表面以下所有当中的性能:亲水性性质;改进的疏水性性质,细胞毒素性能例如抗菌、杀菌性、杀病毒和/或杀真菌性能;细胞粘附性能;改进的生物相容性例如蛋白质排斥性或粘附性能;导电性能和赋予所述表面能够固定生物分子的反应性能。

[0088] 根据本发明的第一个实施方案,处理方法主要致力于赋予带有 Si-H 基的基材或其表面亲水性性质。在这种情况下,经处理的基材可以应用于光学制品的制造,尤其是硅酮基材的透镜和氢封端硅基材的生物传感器的制造。

[0089] 根据本发明的第二个实施方案,处理方法主要致力于赋予带有 Si-H 基的基材或其表面改进的亲水性性质。在这种情况下,经处理的基材可以应用于硅酮基材的构造材料和氢封端硅基材的生物传感器的制造。

[0090] 根据本发明的第三个实施方案,处理方法主要致力于赋予带有 Si-H 基的基材或其表面抗菌性能。换句话说,所述方法阻止生物薄膜的形成和菌落的发育。

[0091] 具体来说,当该方法致力于赋予硅酮基材杀菌性能时,它可以应用于医学(临床医院和个人护理),以及家庭和工业(例如食品工业)环境。

[0092] 根据本发明第四个实施方案,处理方法主要致力于赋予带有 Si-H 基的基材或其

表面改进的生物相容性例如蛋白质排斥性或粘附性能。在这种情况下,经处理的基材可以应用于硅酮基材的生物医学植入物和氢封端硅基材的生物传感器的制造。

[0093] 根据本发明的第五个实施方案,处理方法主要致力于赋予带有 Si-H 基的基材或其表面导电性能。在这种情况下,经处理的基材可以应用于硅酮基材的卫生器材和氢封端硅基材的电子器件的制造。

[0094] 根据本发明的第六个实施方案,处理方法主要致力于赋予带有 Si-H 基的基材或其表面反应性性能,该反应性性能使所述表面能够使生物分子固定。在这种情况下,经处理的硅酮可以应用于生物传感器的制造、生物诊断、生物亲合性和相关应用或生物医学材料例如固定模、分流器、导液管或硅酮基材的透镜(例如提供有显示例如抗血栓形成或抗污性能的涂层)和氢封端硅基材的生物传感器的制造。

[0095] 聚合物

[0096] 根据本发明的聚合物可以是任何种类的聚合物和例如均聚物或共聚物。

[0097] 能够与带有 Si-H 基的基材或其表面附着的反应性部位优选是烯烃基团,最优选乙烯基,或乙炔基团。

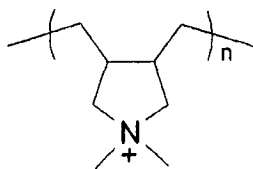
[0098] 根据本发明的一个实施方案,聚合物包含至少三个含烯烃基团,最优选乙烯基,或乙炔基团的单体单元。所述烯烃或乙炔基团可以本征地存在于单体单元中或来自在获得根据本发明的聚合物之前,期间或之后的官能化。

[0099] 所述聚合物的分子量大于 1000g/mol,优选大于 3000g/mol,更优选大于 5000g/mol。在一个优选的实施方案中,取决于聚合物的性质,所述分子量可以在 10000 和 8000000g/mol 之间,更优选在 20000 和 2000000g/mol 之间,尤其是在 30000 和 700000g/mol 之间,例如在 50000 和 500000g/mol 之间。

[0100] 聚合链骨架

[0101] 根据本发明的聚合物和例如均聚物或共聚物可以包含选自以下的聚合链骨架:聚乙烯,聚丙烯酰胺,聚丙烯酸酯,聚乙烯衍生物例如聚乙烯吡咯烷酮,聚苯乙烯,在苯基上任选被(C₁-C₄)烷基取代,多元醇例如聚乙烯醇或聚烯丙醇,聚乙烯基苄基,聚胺例如聚亚乙基亚胺或聚烯丙胺,聚甲基丙烯酸酯例如聚甲基丙烯酸甲酯,聚甲基丙烯酰胺,聚醚例如聚乙二醇,聚酯例如聚(DL-丙交酯),聚酰胺,聚氨酯,聚(乙烯-交替-琥珀酰亚胺),多糖衍生物例如右旋糖苷、纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素,聚脲,聚苯胺,聚吡咯,聚噻吩和本身含有季铵基的并且可以由以下通式表示的聚(二烯丙基二甲基铵):

[0102]



[0103] 所述各种聚合链骨架的一些在下文以流程 P1-P7 举例说明。

[0104] 均聚物

[0105] 在本发明的其中聚合物是均聚物的实施方案中,每种单体带有至少能够通过共价键与基材表面附着的反应性部位和至少能够赋予该基材表面物理和/或生化性能分子或其部分。它们在下文称作“混合单体”。

[0106] 一些单体在下文段落“共聚物”中进行了描述,它们是“混合单体”,它们可以聚合而形成根据本发明的均聚物。

[0107] 所述均聚物通过本领域技术人员已知的方法合成。

[0108] 共聚物

[0109] 根据本发明的共聚物含有至少类型A的单体和至少类型B的单体,如以下所述。所述共聚物可以适于作为“硅酮表面-性能改进剂共聚物”。

[0110] 共聚物可以是任何类型的共聚物,即,尤其是嵌段共聚物或统计共聚物,但是有利地是统计共聚物。因此,以下描述更尤其致力于统计共聚物,以致除非另有说明,术语“共聚物”是指统计共聚物。

[0111] 包含在统计共聚物中的两种类型A和B的单体单元间的比例可以连续地调节来优化基材或所述基材的表面的所需性能。

[0112] 类型A和B的单体单元可商购或可通过现有的单体单元的简单衍生获得。

[0113] 考虑到基材或其表面的所需性能,可以根据共聚物的所要求的效果改变共聚物的每种单体的选择。

[0114] 每种单体单元可以按非特异性顺序沿着统计共聚物链分布并且类型A的单体单元占单体单元总量的百分率可以在0.1%-50%,优选1%-10%之间,而类型B的单体占单体单元总量的百分率可以在50%-99.9%,优选90%-99%之间。

[0115] 共聚物可以含有类型A的各种单体单元,该单体单元具有不同类型的能够通过共价键与硅酮基材或所述基材的表面附着的反应性部位。

[0116] 共聚物还可以含有类型B的各种单体单元,该单体单元能够赋予硅酮聚合物表面各种性能。

[0117] 因此,共聚物可以例如是AB类型或AA'B类型或ABB'类型的共聚物,其中A'是A类型的单体的变种,B'是B类型的单体的变种。

[0118] 共聚物优选是线性共聚物。但是根据本发明的另一方面,共聚物可以在进行根据本发明的处理方法之后交联,以改进接枝层的稳定性和耐用性。然而,明显的是,交联点的数目不能超过可能影响所要求的效果或嫁接亲和力的数目。

[0119] 根据本发明的一个优选的实施方案,共聚物的交联与固化步骤同时地发生,如下文“处理方法”段落中揭露的那样。

[0120] 根据本发明的一个优选的方面,类型A或类型B的任何单体可以含有改进在液体介质内的溶解性的化学基团。具体来说,根据下文详述的一个最优选的实施方案,出于用户友好原因使用水溶性共聚物可能是有利的。在此具体情况下,A或B类型的任一或两种单体可以包括亲水基或水溶性链。

[0121] 根据本发明的一个实施方案,类型A的单体单元的反应性部位和/或类型B的单体单元的赋予各种性能的分子可以彼此独立地形成链骨架的一部分。

[0122] 根据本发明的另一个实施方案,类型A的单体单元的反应性部位和/或类型B的单体单元的赋予各种性能的分子可以彼此独立地经由侧向链与涉及的单体连接。

[0123] 一方面形成类型B的单体单元的侧向链并且另一方面形成类型A的单体的侧向链的侧向链可以具有各种结构。

[0124] 这两种此前列举的实施方案的组合也形成本发明的一部分。

[0125] 类型 B 的单体

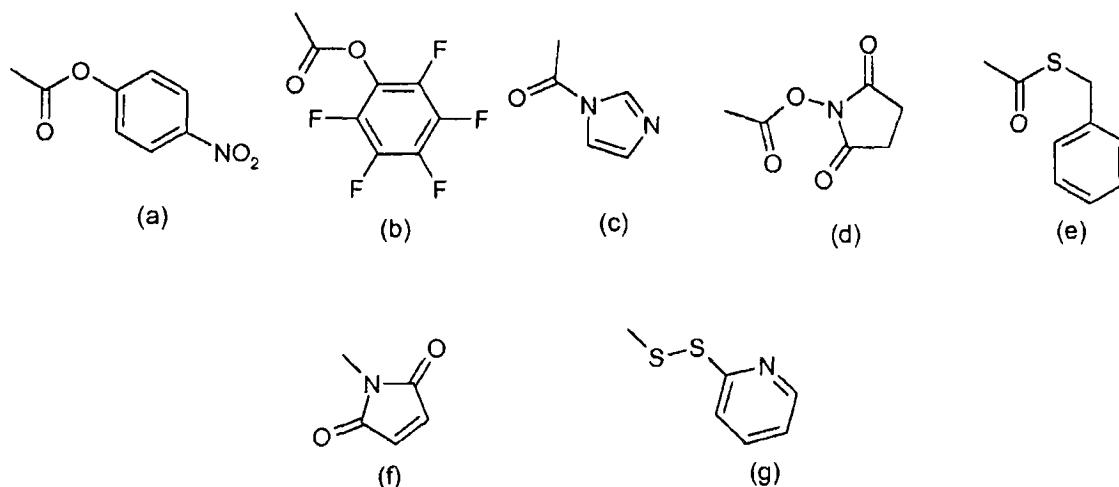
[0126] 如上所述, 类型 B 的单体单元的赋予各种性能分子或其部分可以是侧向链或主链的一部分。为了简化, 所述化学基团在本发明框架中称作“性能改进剂基团”。

[0127] 所述性能改进剂基团也涵盖所述性能改进剂基团的前体。实际上, 表面的官能化可以在赋予基材表面改性性能的最终生物分子的结合之前发生。在这种情况下, 带有反应性官能团的生物分子与该前体反应而形成共价连接基。例如, 当前体是活化羧酸时, 生物分子的反应性官能团可以是亲核基团, 例如硫醇、醇或胺基。

[0128] 一般地, 所述前体形成用于肽合成的活性化基团, 例如碳酰亚胺、酸酐、活化酯或叠氮化物。

[0129] 在本发明的一个实施方案中, 所述前体选自:

[0130]



[0131] 类型 B 的含性能改进剂基团的单体的主链的实例

[0132] 在赋予抗菌性能的类型 B 的单体当中, 可以列举以下: 聚(二烯丙基二甲基铵)..., 在赋予亲水性能的类型 B 的单体当中, 可以列举以下: 多糖衍生物、聚乙烯吡咯烷酮, 在赋予防粘性能的类型 B 的单体当中, 可以列举以下: 聚乙烯吡咯烷酮, 在赋予导电性能的类型 B 的单体当中, 可以列举以下: 聚苯胺和聚吡咯。

[0133] 单体 B 的含性能改进剂基团的侧向链的实例

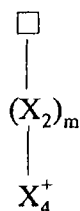
[0134] 类型 B 的单体单元的侧向链根据其赋予硅酮基材或所述基材的表面所需性能的能力选择。

[0135] 大多数时间, 一种化学基团对性能改进负责。换句话说, 所述化学基团在共聚物内的大量存在按宏观和 / 或微观尺度赋予硅酮基材预期的改性性能。

[0136] 在可以形成共聚物的一部分的侧向链当中, 可以列举以下侧向链:

[0137] - 赋予改进的亲水性性能, 即例如含有以下物质的侧向链: 单糖, 分子量小于 5000g/mol, 更特别是小于 1000g/mol 的水溶性聚合物的两性离子 (甜菜碱和胆碱磷酸衍生物) 结构部分或聚合物链; 聚氧化乙烯 (PEO); 聚乙二醇 (PEG); 氨基-封端的聚乙二醇 (PEG-NH₂); 聚丙二醇 (PPG); 聚氧化丙烯 (PPO); 聚丙二醇双 (2-氨基-丙基醚) (PPG-NH₂); 多元醇, 例如聚乙烯醇; 多糖 (例如右旋糖苷纤维素) 和相关化合物; 聚 (乙烯基吡啶); 聚酸, 例如聚 (丙烯酸); 聚丙烯酰胺例如聚 (N-异丙基丙烯酰胺) (polyNIPAM) 和聚丙烯胺 (PAM),

- [0138] - 赋予改进的疏水性能,即例如含有氟化基团, (C_1-C_{10}) 烷基的侧向链,
- [0139] - 经由蛋白质排斥性赋予改进的生物相容性能,即例如含有聚乙二醇 (PEG)、聚肌氨酸、聚乙烯吡咯烷酮的侧向链,
- [0140] - 赋予导电性能,即例如含有聚苯胺、聚吡咯、聚噻吩的侧向链,
- [0141] - 赋予改进的抗吸附性,即例如含有聚乙二醇 (PEG) 的侧向链,
- [0142] - 赋予抗菌素、杀菌、杀病毒性能的可以含有氨基青霉烷酸的侧向链,该氨基青霉烷酸已知与细胞膜相互作用,
- [0143] - 赋予杀菌性能的可以含有带正电基团例如季铵基、季磷鎓基、胍鎓基,咪唑鎓基和铈 (sulfonium) 基的侧向链,
- [0144] - 赋予杀病毒性能的可以含有季铵基 (特别是对于细菌病毒)、季磷鎓基和胍鎓基,咪唑鎓基和铈基的侧向链,
- [0145] - 赋予杀真菌性能的可以含有季铵基、季磷鎓基、胍鎓基,咪唑鎓基和铈基的侧向链。
- [0146] 当选择类型 B 的单体单元以便赋予所述共聚物一定的从介质提取微生物而不杀死它们的能力时,仅此前列举的具有不太高毒性的单体是适宜的。
- [0147] 因此,含有具有至少一个,优选两个,更优选三个短烷基链,例如 C_1-C_6 , 尤其是 C_1 的季铵基的单体尤其有利于达到预期的细胞粘附。
- [0148] 三甲基铵基是更尤其优选的。
- [0149] 由此可见,性能改进剂基团可以有利地选自单糖,分子量小于 5000g/mol ,更特别是小于 1000g/mol 的水溶性聚合物的两性离子 (甜菜碱和胆碱磷酸衍生物) 结构部分或聚合物链;聚氧化乙烯 (PEO);聚乙二醇 (PEG);氨基-封端的聚乙二醇 (PEG- NH_2);聚丙二醇 (PPG);聚氧化丙烯 (PPO);聚丙二醇双 (2-氨基-丙基醚) (PPG- NH_2);多元醇,例如聚乙烯醇;多糖苷类 (polysaccharides) (例如右旋糖苷纤维素) 和相关化合物;聚 (乙烯基吡啶);聚酸,例如聚 (丙烯酸);聚丙烯酰胺例如聚 (N-异丙基丙烯酰胺) (polyNIPAM) 和聚烯丙胺 (PAM),氟化基团, (C_1-C_{10}) 烷基,聚肌氨酸,聚乙烯吡咯烷酮,聚苯胺,聚吡咯,聚噻吩,氨基青霉烷酸,季铵基,季磷鎓基,胍鎓基,咪唑鎓基和铈基。
- [0150] 术语“氟化基团”是指至少含氟原子的 (C_1-C_6) 烷基。所述氟化基团还可以是全氟 (C_1-C_6) 烷基。
- [0151] 类型 B 的赋予细胞毒素性能的单体单元的侧向链可以由以下通式表示:
- [0152]

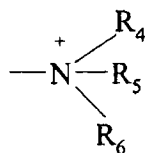


- [0153] 其中:
- [0154] $\square$ 是指与单体 B 的连接
- [0155] m 是 0 或 1,
- [0156] X_2 代表胺,酰胺,酯或酮官能团,低聚乙二醇,亚芳基, (C_1-C_6) 烷基亚芳基,或可以被胺、酰胺或酮官能团中任一间断的 (C_1-C_8) 亚烷基,和

[0157] X_4^+ 代表：

[0158] - 以下通式的三烷基铵：

[0159]

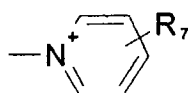


[0160] 其中：

[0161] R_4 、 R_5 和 R_6 独立地代表 (C_1-C_{12}) 烷基、羟基 (C_1-C_{12}) 烷基或氟代 (C_1-C_{12}) 烷基，

[0162] - 以下通式的 (C_1-C_4) 烷基吡啶鎓基：

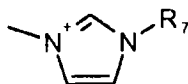
[0163]



[0164] 其中 R_7 代表 (C_1-C_4) 烷基，

[0165] - 以下通式的 (C_1-C_4) 烷基咪唑鎓基：

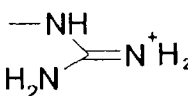
[0166]



[0167] 其中 R_7 如上所述，

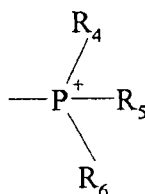
[0168] - 以下通式的胍鎓基：

[0169]



[0170] - 以下通式的三烷基磷鎓：

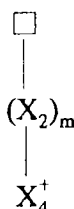
[0171]



[0172] 其中 R_4 、 R_5 和 R_6 例如上面所限定，

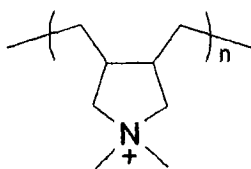
[0173] 或者：

[0174]



[0175] 代表含 5- 或 6- 元饱和环的单体单元，该饱和环含季铵。这一替代方案的实例用从以下通式的均聚物聚（二烯丙基二甲基铵）开始而制造的统计共聚物代表：

[0176]



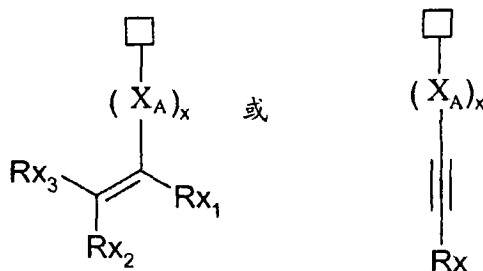
[0177] 类型 A 的单体

[0178] 如上所述,类型 A 的单体单元的反应性部位可以是侧向链的一部分。

[0179] 单体 A 的侧向链

[0180] 类型 A 的单体单元的侧向链可以由以下通式表示：

[0181]



[0182] 其中：

[0183] □是指与单体 A 的连接，

[0184] x 是指 0 或 6，

[0185] R_x 、 R_{x1} 、 R_{x2} 和 R_{x3} 独立地指氢原子或 (C_1-C_2) 烷基， R_{x1} 和 R_{x2} 可以形成 5- 或 6- 元环例如亚环己基， X_A 是指亚芳基， (C_1-C_8) 亚烷基， (C_1-C_6) 烷基亚芳基，其中所述基团可以被 (C_1-C_4) 烷基、卤素原子、 $-OR_1$ 或 $-NR_1R_2$ 基团中任一取代，和 / 或所述 (C_1-C_8) 亚烷基和 / 或 (C_1-C_6) 烷基亚芳基可以被胺、酰胺或酮官能团中任一间断，所述基团 X_A 任选地通过碳原子替换或通过取代含有至少一个此前列出的性能改进剂基团，和

[0186] R_1 和 R_2 独立地指 (C_1-C_4) 烷基或氢原子。

[0187] 除非另有说明,本文所使用的术语“ (C_1-C_6) 烷基”是指含 1-6 个碳原子的直链或支化链烃基和它们的环状衍生物。包括在这一术语范围内的是这些结构部分如甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、叔丁基甲基、环丙基、正丙基、戊基、环戊基、正己基、环己基、环己基甲基、2- 乙基丁基等。

[0188] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。溴和氯是本发明框架中优选的卤素原子。

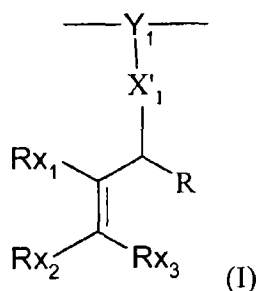
[0189] 本文所使用的术语“亚芳基”是指选自亚苯基、亚联苯基、亚萘基、亚二氢萘基、亚四氢萘基、亚茚基和亚茚满基的二价基。

[0190] 上面列举的均聚物聚(二烯丙基二甲基铵)当以可商购的形式时在它的骨架上含有聚合步骤留下的一些乙烯基。因此,它能够直接地与硅酮基材反应,而不必任何在前的转换。本征包含在商业产品中的所述乙烯基(即使少量地存在)足以使该共聚物能够与硅酮基材附着并且提供所需性能。实施例 3 举例说明了这种特别的共聚物应用。所述共聚物在所述实施例 3 中称作共聚物 4。

[0191] 类型 A 的单体单元的实例

[0192] 类型 A 的单体单元在共聚物内可以由以下通式 (I) 的化合物代表：

[0193]



[0194] 其中：

[0195] X'_1 代表 $-\text{[O(CH}_2\text{)}_p\text{]}_q-$ 基团，其中 p 在 2-4 之间变化， q 在 1-6 之间变化，亚芳基， $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 亚烷基亚芳基或 $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ 亚烷基，任选地，所述亚烷基中的碳原子之一被氮原子（优选是季铵），季磷鎓， $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基吡啶鎓， $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基咪唑鎓或胍鎓基替代，

[0196] R 是氢原子或 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 亚烷基，

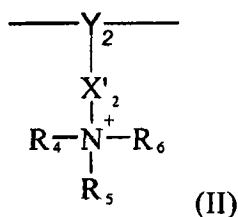
[0197] Rx_1 、 Rx_2 和 Rx_3 独立地指氢原子或 $(\text{C}_1\text{--C}_2)$ 烷基， Rx_1 和 Rx_2 可以形成 5- 或 6- 元环例如亚环己基，和

[0198] Y_1 是聚合链骨架的一部分并且可以有利地是任选被甲基取代的的乙烯，丙烯酰胺，乙烯亚胺，甲基丙烯酸甲酯或丙二醇。

[0199] 类型 B 的单体单元的实例

[0200] 类型 B 的单体单元在共聚物内可以由以下通式 (II) 的化合物代表：

[0201]



[0202] 其中： R_4 、 R_5 和 R_6 独立地代表 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基、羟基 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基或氟代 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基，

[0203] X'_2 代表 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 亚烷基、低聚乙二醇或亚芳基，

[0204] Y_2 是聚合链骨架的一部分并且可以有利地是任选被甲基取代的的乙烯，丙烯酰胺，乙烯亚胺，甲基丙烯酸甲酯或丙二醇。

[0205] 当单体包含季铵时，平衡离子 X_3 可以是卤素、甲磺酸根、甲苯磺酸根、磺酸根、磷酸根、磷酸氢根、磷酸二氢铵、硫酸根或硝酸根。

[0206] 共聚物的优选的实施方案

[0207] 本发明更尤其涉及同时含有杀菌性和 / 或杀真菌物质和乙烯基的统计共聚物，该物质优选是带正电的基团，该乙烯基旨在与硅酮表面共价附着。

[0208] 该带正电的基团有利地是季铵基团、季磷鎓基团和 / 或胍鎓基团。

[0209] 本发明还更尤其是涉及同时含有性能改进剂基团和乙烯基的统计共聚物，该性能改进剂基团赋予改进的亲水性性能，优选是多糖衍生物（例如羟乙基纤维素、甲基纤维素），该乙烯基旨在与硅酮表面共价附着。

[0210] 该共聚物经由乙烯基与表面 Si-H 键的偶合而与该表面共价附着，而季铵基团和多糖衍生物（例如羟乙基纤维素、甲基纤维素）分别提供为细胞毒素或细胞粘附活性必要的正电荷和预期的亲水性性质。

[0211] 包含上述通式 (I) 的单体单元和通式 (II) 的单体单元的所述特定统计共聚物的使用提供许多优点。沉积方法实际上极其简单：用这种特定统计共聚物将硅酮表面改性包括在水中的一步反应，接着干燥步骤。水实际上可以是液体介质，只要统计共聚物包含足够量的季铵基团，它们使所述共聚物可溶于水。这种特征是本发明优于处理硅酮表面的已知方法的另一个优点，所述已知的方法一般在有机溶剂中进行并且是环境不友好的。

[0212] 共聚物合成

[0213] 根据本发明的统计共聚物是通过使用为本领域技术人员熟知的操作法使单体共聚合成的。

[0214] 根据本发明的一个优选的实施方案，起始聚合物是均聚物。

[0215] 本发明进一步涉及根据本发明的表面-性能改进剂共聚物的制备方法，其中使包含至少两个反应性部位的起始均聚物至少与以下物质反应：

[0216] - 通过与至少一个反应性部位反应产生共聚物的反应试剂，该共聚物含有能够通过共价键而与带有 Si-H 基的基材或其表面附着的反应性部位，和 / 或

[0217] - 通过与至少一个反应性部位反应产生共聚物的另一种反应试剂，该共聚物能够赋予带有 Si-H 基的基材或其表面改进的性能。

[0218] 两个反应可以相同时间进行或依次，即按中立的顺序在两个步骤中进行。

[0219] 可以存在于起始均聚物上的在下面方案 P2-P7 中举例说明了的反应性部位可以选自卤素原子，活化羧酸例如酸酐，酰卤例如酰氯，活化酯，例如 N-羟基琥珀酰亚胺酯和醇，胺例如脂族或芳族胺。

[0220] 这些起始均聚物是为本领域技术人员熟知或可商购的。

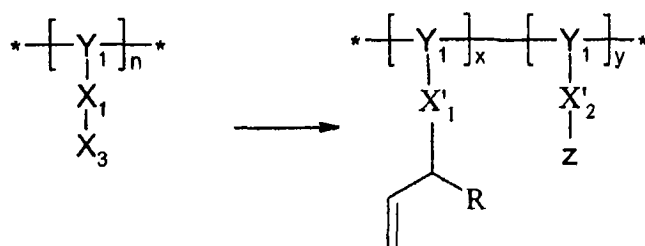
[0221] 根据本发明的另一个优选的实施方案，根据本发明的制备方法按两个步骤进行，第一个步骤仅产生一类单体单元，即类型 A 或类型 B 的单体单元并使起始单体单元的一部分未反应，第二个步骤由在第一个步骤之后未反应的单体单元产生另一类型的单体单元，而在前一个步骤中转化的单体单元在该第二步期间保持不变。

[0222] 或者，根据本发明的统计共聚物可以经由从两种不同单体开始的聚合制造。所述替代方案在下面报道的方案 P8 中进行了举例说明。

[0223] 所述统计共聚物之一的合成在此后的实施例中进行了举例说明。

[0224] 此外，以下方案 P1 举例说明了从均聚物开始获得根据本发明的统计共聚物的一般程序，即包含类型 A 的单体单元和类型 B 的单体单元的统计共聚物，该类型 A 的单体单元含有乙烯基，该类型 B 的单体单元包含性能改进剂基团，尤其如上面所列。

[0225]



[0226] 方案 P1

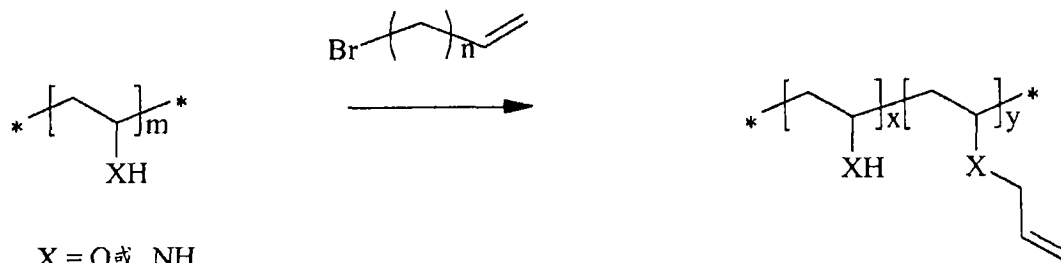
[0227] 在所述方案 P1 中， Y_1 、 X'_1 和 R 如上面所限定， X_3 代表上述反应性部位， Z 代表性能改进剂基团，尤其如上列， X_1 具有与 X'_1 相同的意义。在一个实施方案中， Y_1 可以包含性

能改进剂基团。

[0228] 带有含例如季铵盐或多糖衍生物以及乙烯基结构部分的侧向链的统计共聚物从各种聚合物或单体开始的其它制备方法实例在下面方案 P2- 方案 P8 中给出。

[0229] 方案 P8 和 P9 举例说明了根据本发明的共聚物从两种相异单体开始的制造。

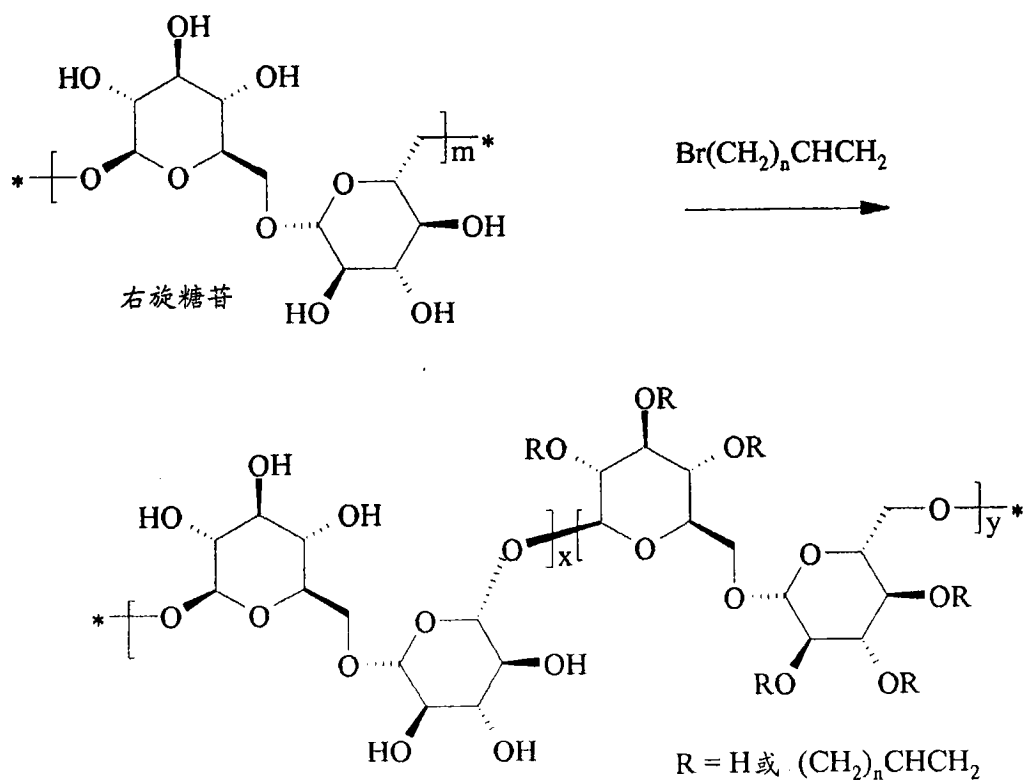
[0230]



[0231] 多元醇或聚烯丙胺

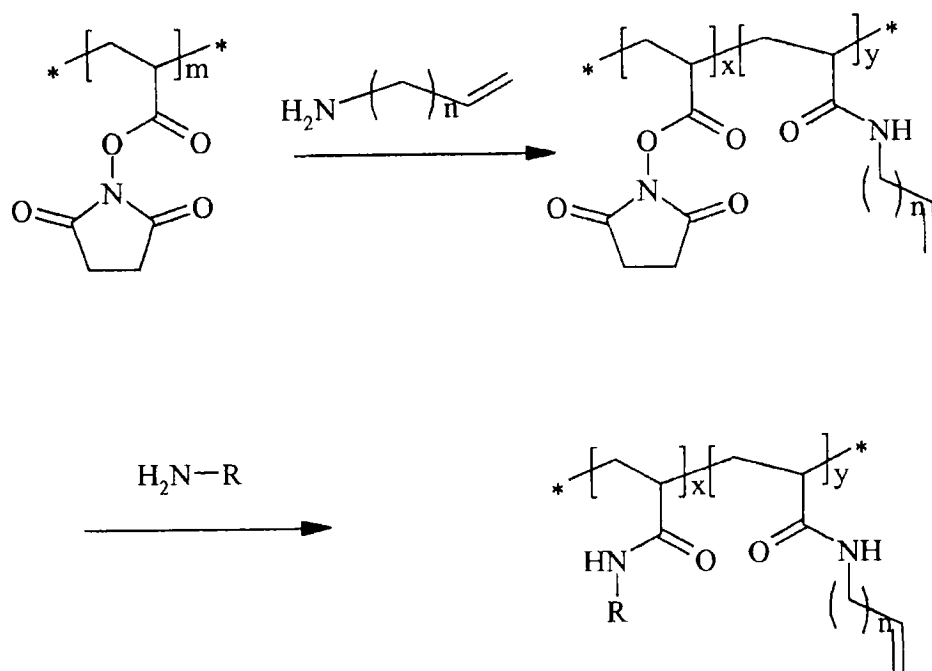
[0232] 方案 P2

[0233]



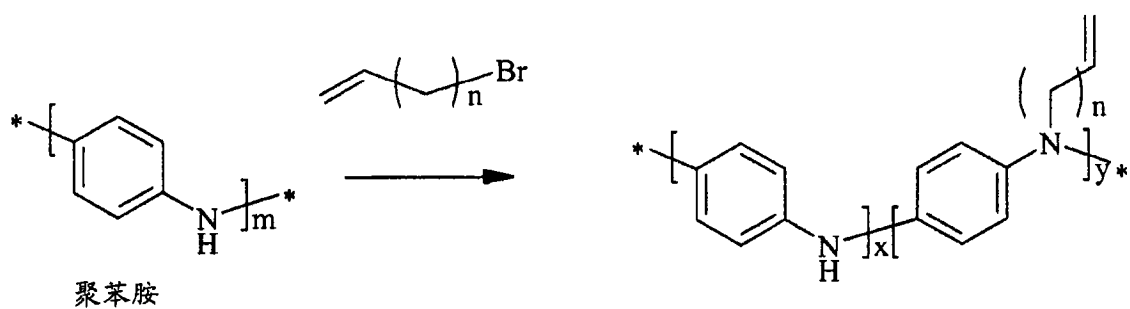
[0234] 方案 P3

[0235]



[0236] 方案 P4

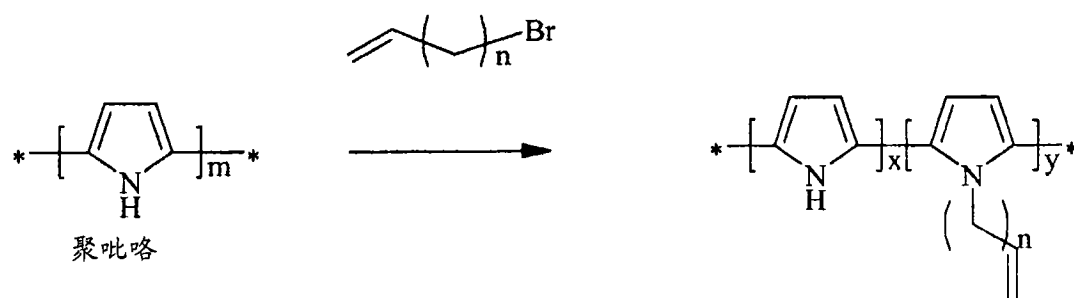
[0237]



聚苯胺

[0238] 方案 P5

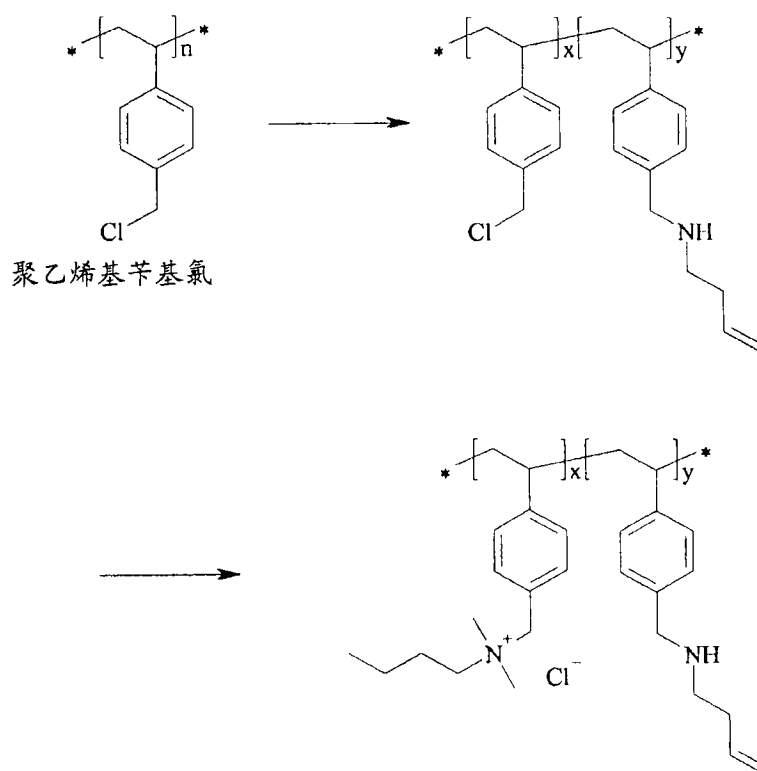
[0239]



聚吡咯

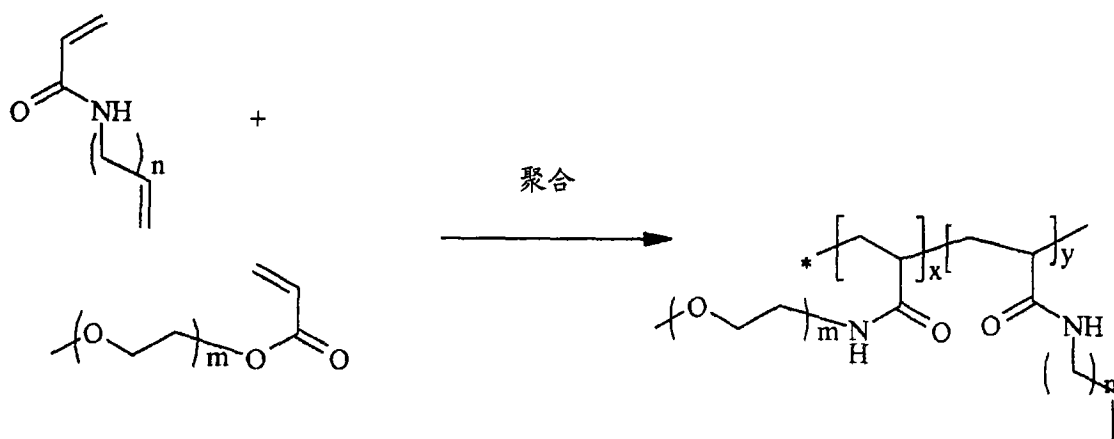
[0240] 方案 P6

[0241]



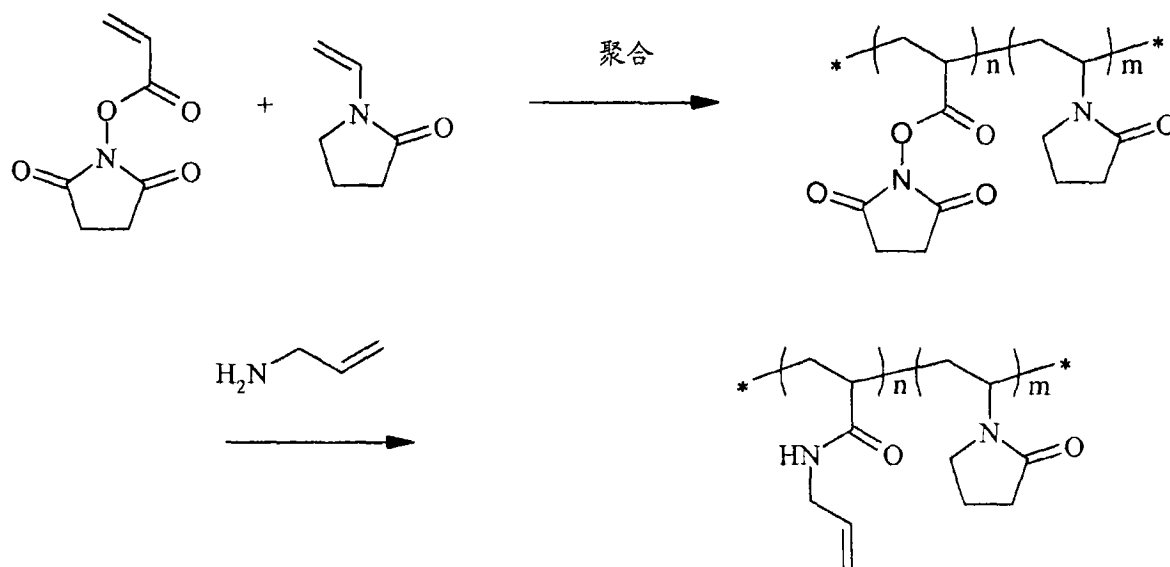
[0242] 方案 P7

[0243]



[0244] 方案 P8

[0245]



[0246] 方案 P9

[0247] 含统计共聚物的组合物

[0248] 本发明还涉及含有效量统计共聚物的组合物。

[0249] 任选存在于该组合物中的溶剂可以是溶解该共聚物的任何一种溶剂。在水溶性共聚物的优选的实施方案中，该组合物可与水混容并且最优选大部分地含有水作为溶剂。也可以使用其它溶剂例如二甲亚砜、二甲基甲酰胺、乙腈、N-甲基吡咯烷酮、2-甲氧基乙基醚、甲醇、异丙醇和乙醇。

[0250] 统计共聚物在所述组合物中的浓度是在处理之后为硅酮基材或所述硅酮基材的表面提供所需性能的任何数量。这种浓度将根据分子结构、所需性能和溶剂改变。通常，统计共聚物在组合物中的重量浓度在水的情况下可以在 0.1 和 1% 之间，在乙醇的情况下可以在 0.1 和 1% 之间。

[0251] 处理方法

[0252] 如上面已经提及的那样，可以对固化或未固化的硅酮进行处理方法。

[0253] 本发明涉及处理硅酮基材或其表面以赋予它物理和 / 或生化表面改性性能，例如此前列举的性能的方法，其特征在于该方法至少包括由将所述基材或其所述表面至少与共聚物一起暴露在液体介质内构成的步骤，所述共聚物含有至少类型 A 的单体单元和至少类型 B 的单体单元，该类型 A 的单体单元至少包括能够通过共价键附着所述基材或所述表面的反应性部位，该类型 B 的单体单元包括至少一个能够赋予所述基材或其所述表面所述改性性能分子，所述步骤在有效促进所述共聚物对所述硅酮基材或其表面共价接枝的条件下进行并且所述共聚物的分子量大于 1000g/mol。

[0254] 优选地，该处理方法至少包括将该硅酮基材浸在其中溶解了该共聚物的液体介质内的步骤，接着蒸发所述液体介质的步骤，任选地通过加热。

[0255] 为了进行根据本发明的处理表面的方法，也可以使用嵌段共聚物，条件是它们在所要求的单体单元的存在方面遵循上面描述的特性。

[0256] 换句话说，在前段“统计共聚物”中类型 A 和类型 B 的单体单元中每一种的全部描述适用于根据本发明的处理方法所使用的任何共聚物。

[0257] 使用上面更特别描述的统计共聚物浸渍硅酮基材的表面而赋予杀菌和 / 或杀真

菌性能或细胞粘附性能的方法也形成本发明的一部分,该统计共聚物在单体 A 中包含烯烃基,更特别是乙烯基,或乙炔基并且在单体 B 中包含季铵基。

[0258] 液体介质有利地是水介质。

[0259] 由将该基材与根据本发明的聚合物或共聚物一起暴露构成的步骤不要求使用催化剂,即使它可能任选地在接枝步骤期间使用。这一方面代表与本领域中已知用来改性表面的方法相比的另一个优点。

[0260] 根据本发明的方法在处理步骤之前可以包括由以下构成的步骤:通过使用例如 i) 以下已经引用的参考文献 Chen H., Zhang Z., Chen Y., Brook M. A., Sheardown H., Biomaterials, 2005, 26, 2391-2399 中描述的程序或 ii) 在富 Si-H 的低聚物例如 DC1107 (Aldrich) 的醇溶液在 70°C 下在 12 小时期间培养硅酮基材来化学活化硅酮基材表面以产生 Si-H 基。

[0261] 然而,尤其在 PDMS 的情况下,它不要求此种预处理,这是根据本发明的方法在简单方面的另一个优点。

[0262] 根据一个优选的实施方案,本发明涉及处理上述含 Si-H 基的基材的表面并且还包括固化步骤的方法。

[0263] 固化步骤产生促进烯烃或乙炔基与表面 Si-H 基,以及它们自己之间的交联的条件。

[0264] 各种条件可以经选择实现根据本发明的聚合物的此种固化。所述条件实际上可以是加热(或干燥)或光化活化或它们的混合。

[0265] 加热可以在 10-200°C,优选 25-150°C,最优选 70-120°C 的温度下进行。

[0266] 所述加热步骤可以有利地在 1 分钟-24 小时,例如 60 分钟-12 小时的期间进行。

[0267] 光化活化可以通过任何已知的方法进行。

[0268] 固化步骤还可以继之以洗涤步骤以除去基材表面上的未共价附着的共聚物。例如,可以在若干水浴内洗涤基材,例如在若干天期间。

[0269] 表面改性的基材

[0270] 本发明进一步涉及可通过根据本发明的方法获得的提供给定性能,例如此前列举的性能的基材。

[0271] 根据一个特定的实施方案,本发明涉及通过合适的化学处理可以赋予以下性能中至少一种的基材:亲水性性质;改进的疏水性性质,细胞毒素性能例如抗菌、杀菌性、杀病毒和/或杀真菌性能;细胞粘附性能;改进的生物相容性例如蛋白质排斥性或粘附性能;导电性能和赋予所述表面能够固定生物分子的反应性能。

[0272] 所述经处理基材不请求特定的储存条件来保持它们的改性性能。表面处理实际上有利地耐水及其它溶剂至某种限度并且应显示所述改性性能比通过本领域中此前已知的方法获得的改性性能持续更久。

[0273] 在上面揭露的优选的实施方案的框架中,当获得具有杀菌和/或杀真菌性能的硅酮基材时,每单位面积的活性抗菌素部位的密度可以为 10^{14} - $10^{16}/\text{cm}^2$ 。

[0274] 当硅酮基材可用来在没有杀菌活性的情况下促进细胞粘附时,活性部位的密度必须根据所考虑的反应性部位的化学性质加以调节并且更尤其通过考虑它的细胞毒素能力加以调节。这种调节可以通过本领域技术人员进行。

[0275] 例如,当通过显示三甲基胺基作为反应性部位的基材促进细胞粘附时,每单位面积的活性部位的密度一般等于或低于 $10^{14}/\text{cm}^2$ 。

[0276] 则应将硅酮基材视为一种可用于进行离析细菌的分析的探针。这种工具例如是食品工业中所考虑的,其中总是避免它使生产线停止。

[0277] 上面更特别描述的包括单体单元类型 A 中的烯烃基和单体单元类型 B 中的胺基的统计共聚物的沉积条件此后将在实施例中进行举例说明并且然后相对大肠杆菌细菌试验此种表面的相应的抗菌活性。

[0278] 取决于沉积的所述聚合物的质量,沉积的层的厚度可以介于一和数十纳米之间。可以有利地通过椭率测量术在硅晶片上尤其对于硅酮基材测量厚度。所得的层是对溶剂和机械摩擦非常稳固的薄聚合物凝胶。

[0279] 实施例中举例说明的共聚物对大肠杆菌的良好细胞毒素性能的电荷密度(例如,通过荧光素衍生测量)有利地超过 $10^{15}/\text{cm}^2$,更优选超过 $10^{16}/\text{cm}^2$ 并且通常可以介于 10^{14} 和 $10^{16}/\text{cm}^2$ 之间。

[0280] 本发明更尤其涉及具有抗菌素性能的硅酮基材,其特征在于类型 B 的单体含有季铵并且每单位面积的活性抗菌素部位的密度为 10^{14} – $10^{16}/\text{cm}^2$ 。

[0281] 季铵基的密度可以例如通过荧光素衍生法测量。

[0282] 已经在实施例中证实和举例说明,用举例说明的共聚物处理的基材可以在 10 分钟内杀死全部所吸收的大肠杆菌细菌。

[0283] 可以用根据上述方法的浸渍和固化步骤进一步再处理经处理的基材。所述经再处理的基材也属于本发明的范围。

[0284] 经处理的基材的应用

[0285] 本发明还涵盖本发明上述表面改性的基材的用途,该表面改性基材可以通过上述方法获得并在以下实施例中进行了举例说明。

[0286] 本发明硅酮基材对于去污目的的用途可能对许多工业领域是有意义的,例如健康、卫生和农业营养工业。实例是:

[0287] – 使用基材制备医学应用的容器,例如袋子、管子、尤其是一次性用品;

[0288] – 使用基材制备体内或体内器官治疗的医疗设备,例如肾透析盒;

[0289] – 使用基材制备牙科或清洁牙齿的材料或设备;

[0290] – 使用基材制备可植入器件例如骨质或脉管假体或透镜(即导液管);

[0291] – 使用基材为家庭流体,尤其是水和饮料(果汁、乳剂、酒等)或其它流体食品去污;

[0292] – 使用基材为工业流体,例如切削液、润滑剂或石油流体例如轻油、气油或煤油去污。

[0293] 本发明进一步涉及本发明的硅酮基材作为从介质离析细菌的工具的用途。

[0294] 就表面改性的硅表面而言,它们的应用可以从微电子器件的制造至生物传感器的制造。

[0295] 以下实施例将举例说明本发明。

[0296] 实施例

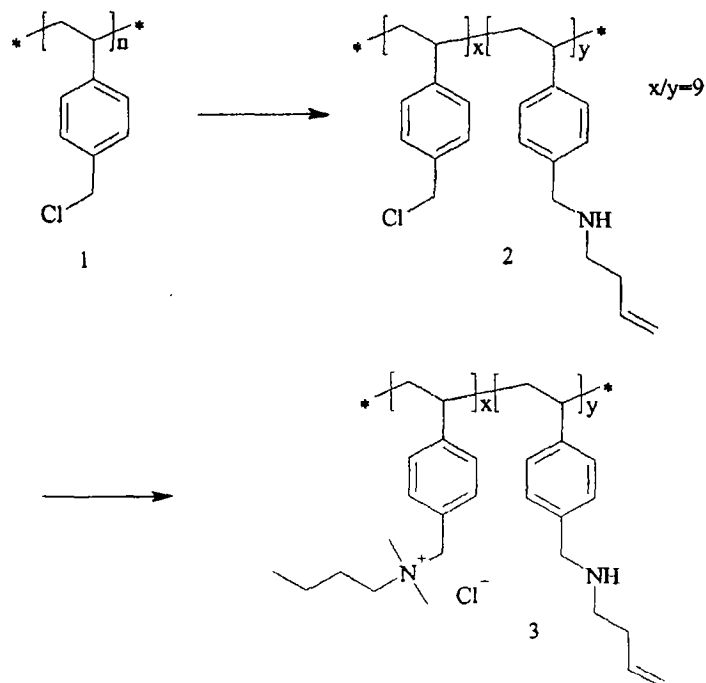
[0297] 一般方法

[0298] 全部化学品从Aldrich(St. Quentin Fallavier, France) 购买。在Bruker Avance 300MHz 上进行NMR实验。使用Nicolet Magna 550 获得IR光谱。用得自Perkin Elmer的lambda 800 光谱分析仪进行UV实验。

[0299] 实施例1:赋予杀菌性能的统计共聚物的合成

[0300] 方案1

[0301]



[0302] 共聚物3的合成

[0303] (参见方案1)

[0304] 通过在室温下搅拌30分钟将起始材料,聚-(乙烯基苄基氯)1(2g, $M_n = 55000$, $I_p = 1.82$)溶于50mL干四氢呋喃。然后按10%化学计量比率添加3,4-丁烯胺(120 μ L, 1.3mmol)并在回流下在50℃下搅拌该混合物24小时。将N,N-二甲基丁胺(8, 2mL, 57.5mmol)添加到在前的溶液中并在1h搅拌之后由于共聚物沉淀而将30mL乙醇添加到该溶液中。允许反应在50℃下搅拌24h。此后浓缩该溶液并将所得的产物2溶于50mL乙醇。然后,将N,N-二甲基丁胺(8, 2mL, 57.5mmol)添加到这一乙醇溶液中以完成该氯基转化成季铵。在50℃下搅拌24h之后,在二乙醚中沉淀共聚物3,在真空下干燥,溶于水并冻干(产率:83%)。

[0305] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 7.02 和 6.47(m; 4H; $\text{CH}=\text{CH}$); 4.16(M; 2H; $-\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{N}^+$); 2.70(m; 8H; CH_3-N^+ et $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$); 1.3-2(m; 3H; $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{Ar}$); 0.9-1.3(m; 4H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0.74(m; 3H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); FTIR-ATR(钻石): $\nu_{\text{O-H(水)}} = 3374\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-H}} = 3023\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 2990-2770\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-C(芳基和丁烯)}} = 1631\text{cm}^{-1}$; $\delta_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 1482-1380\text{cm}^{-1}$; $\delta_{\text{C-H}} = 866-810\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{Ar-Cl(PVBC)}}$ 完全消失 = 1263cm^{-1} ; UV(水): $\lambda_{\text{max}} = 264\text{nm}$ ($\epsilon = 476\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$); $\lambda_{\text{max}} = 219\text{nm}$ ($\epsilon = 6828\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$); $\lambda_{\text{max}} = 187\text{nm}$ ($\epsilon = 54186\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)。

[0306] 共聚物3接受各种溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇和水的使用。

[0307] 实施例2:将共聚物3接枝在硅酮基材(SYLGARD® 184)上以赋予杀菌性能。

[0308] 2.1. 硅酮材料 (SYLGARD® 184) 的制备

[0309] 提供SYLGARD® 184 硅酮弹性体 (基料和固化剂) 为由液体组分组成的两组份试剂盒。通常按 10 : 1 重量比混合基料和固化剂。剧烈搅拌该混合物大约 5-10 分钟。在弱真空下除去混合物夹带的空气;这可能花费 30-60 分钟,取决于在混合期间侵入的空气的量。然后,在 70°C 下固化该混合物 24 小时。

[0310] 2.2. 将聚合物化学接枝到硅酮材料上

[0311] 如下制备样品:将硅酮材料浸在 2g/L 的聚合物水溶液内,接着在 70°C 下蒸发水一整夜。放在该样品上方的聚合物溶液的量对应于 1cm 的高度。然后,在若干水浴内洗涤样品 3 天以除去该表面上未共价附着的聚合物。

[0312] 应指出的是,在接枝步骤期间不必要添加铂催化剂,因为铂已经包含在材料中并且它的催化量足以确保氢甲硅烷基化催化。

[0313] 2.3. 经处理表面的表征

[0314] 用该统计阳离子共聚物改性的表面的 UV 迹线 (透射模式) 显示接枝聚合物的两个特征频带、即以 264nm 为中心的频带 ($D_0 = 0.06$) 和以 219nm 为中心的频带 ($D_0 = 0.87$)。该聚合物的第三个特征频带 (187nm) 由硅酮截止屏蔽。FTIR-ATR (金刚石): $V_{\text{O-H (水)}} = 3374\text{cm}^{-1}$; $V_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 2990-2770\text{cm}^{-1}$; $V_{\text{C}=\text{C (芳基或丁烯)}} = 1631\text{cm}^{-1}$; $\delta_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 1482-1380\text{cm}^{-1}$ 。

[0315] 2.4. 表面电荷密度的测定

[0316] 通过基于荧光复合和 UV-VIS 光谱的比色法测量季铵基的表面密度,该方法由 Tiller 等人 "designing surfaces that kill bacteria on contact", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2001, 98, p. 5981-5985 描述。将 $7 \times 7\text{mm}^2$ 的样品浸于荧光素钠盐的溶液 (1%, 在蒸馏水中) 中保持 10 分钟。由于它们的负电荷,荧光标识物与阳离子部位强烈地结合并且然后可以通过用蒸馏水彻底洗涤除去未反应的分子。然后将改性样品浸在小体积 (2mL) 一价盐的溶液中 (氯化十六烷基三甲基铵, $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{N}^+\text{Cl}^-$, 98%, Fluka, 0.5%, 在蒸馏水中) 交换该结合的荧光素分子,并超声 45min。在添加 0.3mL PBS (pH 值 = 7.2) 之后,在 175 和 600nm 之间测量所得的溶液的吸光率,并计算荧光素的浓度,对于与 $\lambda_{\text{max}} = 501\text{nm}$ 对应的消光系数,取 $77000\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ 的值,在 501nm 获得的吸光率通过从基线扣除进行校正。然后由这一浓度导出阳离子基团的密度:测得的电荷是与能够与荧光素形成离子络合物的季铵基对应的那些。

[0317] 2.5. 荧光纳米颗粒在经处理表面上的粘附

[0318] 将羧酸酯改性聚苯乙烯的胶乳珠子的 1/10 稀释液 (Sigma, L3530, $0.05\mu\text{m}$, 2.5% 固体) 的 $40\mu\text{L}$ 小液滴沉积和铺展在研究表面 (1cm^2) 上。允许该珠子在该基材上沉降 30 分钟。然后,通过用蒸馏水冲洗该基材冲洗掉该溶液中残留的珠子。然后,使用 63x 水浸物镜通过表荧光显微镜分析该表面。吸附的珠子看起来是红色的。

[0319] 2.6. 细菌在经处理表面上的粘附

[0320] 将在蒸馏水 ($3.7 \times 10^8\text{UFC/mL}$) 中的大肠杆菌 (MG1655) 悬浮液的 $40\mu\text{L}$ 固着小液滴沉积和铺展在研究表面 (1cm^2) 上。允许该细菌在该基材上沉降 30min。然后,通过用蒸馏水冲洗该基材冲洗掉该溶液中残留的细菌。然后将浓度为 $3.34 \times 10^{-4}\text{mmol/L}$ 的荧光标识物 (SYTO® 9, 分子探针, L7012) 的 $40\mu\text{L}$ 小液滴沉积和铺展在这些表面上保持 15min。然后,使用装备有用于光学观察的 63x 和 40x 水浸物镜的商业表荧光显微镜 (DMR Leica) 分

析表面。吸附的细菌看起来是绿色点。用彩色 CCD 摄像机 (Micropublisher, Qimaging) 记录图像并用计算机成像系统分析。

[0321] 2.7. 杀菌效率的测定

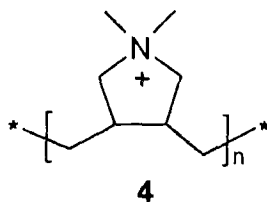
[0322] 将在蒸馏水 ($3.7 \times 10^8 \text{ UFC/mL}$) 中的大肠杆菌悬浮液的 $40 \mu\text{L}$ 固着小液滴沉积和铺展在研究表面 (1cm^2) 上。允许该细菌在该基材上沉降 10min。然后, 通过用蒸馏水冲洗该基材冲洗掉该溶液中残留的细菌, 然后将 $40 \mu\text{L}$ 水的小液滴沉积和铺展在该表面上保持 35min。此后, 从表面除去水, 然后将两种荧光标识物: **SYTO**[®] 9 (分子探针, L7012, $2 \times 10^{-5} \text{ mmol/L}$) 和碘化丙啶 (L7007, 分子探针, $1.2 \times 10^{-4} \text{ mmol/L}$) 的水溶液的混合物的 $40 \mu\text{L}$ 小液滴沉积和铺展在这些面上保持 15 分钟。然后, 使用 $63\times$ 水浸物镜通过表荧光显微镜分析该表面。如果仍可用, 则吸附的细菌看起来为绿色点, 如果在与季铵基接触之后它们的膜已经被破坏, 则看起来为红色 / 橙色点。

[0323] 还观察到, 杀菌性能保持大约一百天。

[0324] 实施例 3: 在赋予杀菌性能的各种共聚物和各种硅酮 (**SYLGARD**[®] 184) 固化程度下对硅酮基材的对比沉积研究

[0325] 3.1. 由 Sigma-Aldrich (Saint-Quentin Fallavier, France) 销售由以下通式表示的可商购聚合物 (聚二甲基二烯丙基铵):

[0326]



[0327] 能够与表面反应, 因为这种聚合物在其骨架上带有从聚合步骤留下的一些烯烃基 (通过 IR-ATR, 在 1633cm^{-1} 的特征峰显示烯烃基的存在)。

[0328] 本发明实施例证实处理方法允许使用各种固化程度的硅酮基材。

[0329] 此外, 所述实施例还旨在证实, 从与实施例 2.1. 中相同的硅酮材料开始, 改变固化剂 (含 Si-H 键) 和基料之间的比例从 1/10 到 1/1, 导致电荷密度的提高 (条目 1vs2; 条目 4vs5, 表 1)。

[0330] 本发明实施例还研究了采用固化和未固化 PDMS 材料的共聚物 3 的反应性并且证实固化的弹性体显示比未固化弹性体令人惊奇高的电荷密度 (条目 2、3 和 5、6)。然而, 未固化材料的表面处理构成为硅酮工业具有特别利益的程序并且显然构成生物材料, 因为硅酮固化和表面处理可能在单个步骤中进行。使用荧光显微术研究硅酮处理的表面的杀生物性能并且具有生活力的荧光标识物 (**SYTO**[®] 9 和碘化丙啶) 将活细菌染色为绿色点并将非活细菌染色为红色点。所有经处理表面在接触 30min 之后显示抗菌性能, 如下文表 2 所示。

[0331] 由聚合物 4 制备的表面的电荷密度与相同条件下用 3 获得的那些相当。

[0332] 3.2. 结果

[0333] 表 1. 不同接枝的 PDMS 表面 (**SYLGARD**[®] 184) 的电荷密度

[0334]

条目	反应条件	阳离子电荷的密度 (电荷/cm ²) ^b
1	SYLGARD [®] 184 (1/10, C) + 3	4.8×10 ¹⁴
2	SYLGARD [®] 184 (1/1, C) + 3	8.5×10 ¹⁴
3	SYLGARD [®] 184 (1/10, PC) + 3	2.5×10 ¹⁴
4	SYLGARD [®] 184 (1/10, C) + 4	3.1×10 ¹⁴
5	SYLGARD [®] 184 (1/1, C) + 4	1.2×10 ¹⁵
6	SYLGARD [®] 184 (1/10, PC)+ 4	2.0×10 ¹⁴

[0335] ^aSYLGARD[®] 184 硅酮弹性体作为两组份试剂盒（基料和固化剂）提供。如指出的那样按 10 : 1 或 1 : 1 重量比在托架中混合基料和固化剂并固化 (C, 70°C, 24h) 或部分固化 (PC, 100°C, 5min) 而获得固体。表 1 中的所有反应在水中进行。^b 通过荧光素滴定测定阳离子电荷的密度。

[0336] 表 2. 不同接枝的 PDMS 表面的杀菌性能

[0337]

条目	反应条件	大肠杆菌的密度 (电荷/cm ²)	死细菌的%
1	SYLGARD [®] 184 (1/10, C) + 3	1.6×10 ⁶	96.4
2	SYLGARD [®] 184 (1/1, C) + 3	7.4×10 ⁶	99.4
3	SYLGARD [®] 184 (1/10, PC) + 3	1.8×10 ⁶	99.5
4	SYLGARD [®] 184 (1/10, C) + 4	3.6×10 ⁶	99.2
5	SYLGARD [®] 184 (1/1, C) + 4	5.2×10 ⁶	99.9
6	SYLGARD [®] 184 (1/10, PC)+ 4	3.8×10 ⁵	100

[0338] ^aSYLGARD[®] 184 硅酮弹性体作为两组份试剂盒（基料和固化剂）提供。如指出的那样按 10 : 1 或 1 : 1 重量比在托架中混合基料和固化剂并完全固化 (C, 70°C, 24h) 或部分固化 (PC, 100°C, 5min) 而获得固体。

[0339] "ND" 是指没有测定

[0340] 实施例 4: 将共聚物 3 接枝在硅酮基材 (NUSIL[®] MED 4750) 上以赋予杀菌性能。

[0341] 4.1. 硅酮材料 (NUSIL[®] MED 4750) 的制备

[0342] NUSIL[®] MED 4750 硅酮弹性体（基料和固化剂）作为由固体组分组成的两组份试剂盒提供。通常按 1 : 1 重量比混合基料和固化剂。机械混合该两种组分大约 30 分钟。然后, 将该混合物用于表面处理 i) 未固化或 ii) 固化 (120°C, 2 小时)。

[0343] 4.2. 将聚合物 4 化学接枝到硅酮材料 (NUSIL[®] MED 4750) 上

[0344] 应用相同程序并且与上面部分 2.2 中描述的那些相同的备注是有用的。

[0345] 4.3. 经处理表面的表征

[0346] 获得用共聚物 3 改性的 NUSIL[®] MED 4750 硅酮表面的相同特征 UV 迹线 (透射模式) 和 FTIR-ATR 光谱。

[0347] 4.4. 表面电荷密度的测定

[0348] 应用与部分 2.2 相同的程序。

[0349] 4.5. 结果

[0350] 表 3. 不同接枝的 PDMS 表面 (NUSIL[®] MED 4750) 在水中的电荷密度

[0351]

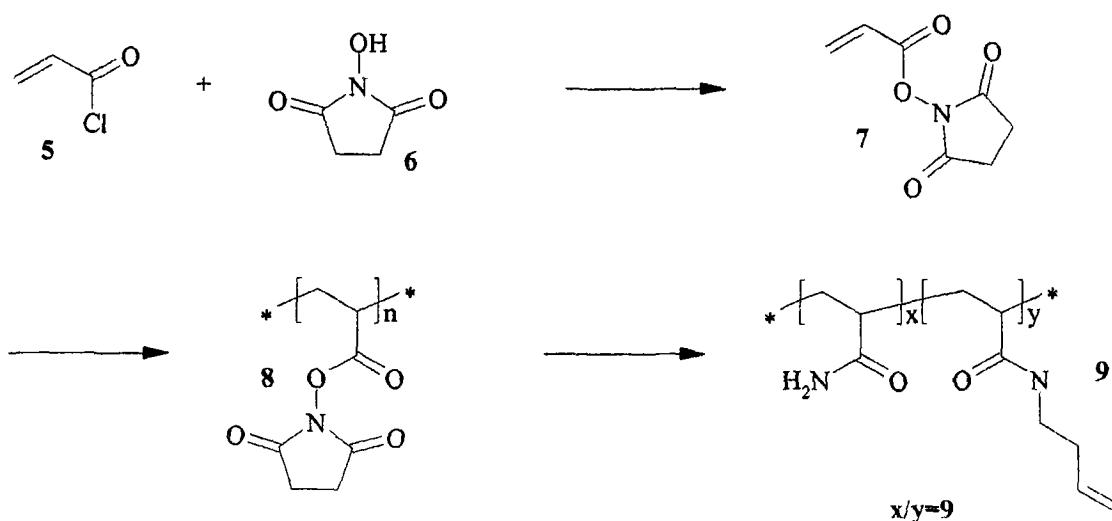
条目	反应条件	阳离子电荷密度 (电荷/cm ²) ^b
1	NUSIL [®] MED 4750 (1/1, C) + 3	1.9×10^{14}
2	NUSIL [®] MED 4750 (1/1, NC) + 3	6.1×10^{14}

[0352] ^aNUSIL[®] MED 4750 硅酮弹性体作为两组份试剂盒 (基料和固化剂) 提供。如指出的那样按 1 : 1 重量比在托架中混合基料和固化剂并在表面处理之前使用, 固化 (C, 120°C, 2h) 或未固化 (NC)。表 1 中的所有反应在水中进行。^b 通过荧光素滴定测定阳离子电荷的密度。

[0353] 实施例 5: 统计共聚物 9 的合成

[0354] 方案 2

[0355]



[0356] 5.1. 共聚物 9 (方案 2) 的合成

[0357] 单体 (N-(丙烯酰氧基)琥珀酰亚胺) (7) 的制备

[0358] 将丙烯酰氯 (3mL, 36.9mmol) 添加到 N-羟基琥珀酰亚胺 (4.25g, 36.9mmol) 和三乙胺 (4.1g, 5.65mL, 1.1 当量) 在 CHCl₃ (30mL, 1.23M) 中在 0°C 下的搅拌溶液中。允许溶液在 0°C 下搅拌 3h, 然后用盐水 (2×30mL) 洗涤, 然后在 MgSO₄ 上干燥, 并从乙酸乙酯 / 己烷 (1 : 1) 的溶液再结晶而获得 4.2g (24.25mmol) 无色晶体, 产率 67%。

[0359] ¹HNMR (300MHz, DMSO) δ /ppm : 6.67 (dd ; 1H ; =CH) ; 6.52 (dd ; 1H ; =CH₂) ; 6.34 (dd ; 1H ; =CH₂) ; 2.84 (s ; 4H ; CH₂CH₂) .

[0360] 聚 [N-(丙烯酰氧基)琥珀酰亚胺] (8) 的合成

[0361] 将N-(丙烯酰氧基)琥珀酰亚胺(1.3g, 7.7mmol)和AIBN(126mg, 0.1当量)在蒸馏甲苯中的混合物在80℃下加热15h。之后,将该溶液冷却至室温。过滤形成的沉淀并用二乙醚洗涤。在真空中干燥提供为白色固体的聚(N-(丙烯酰氧基)琥珀酰亚胺)(0.8g, 4.73mmol)(产率:61%)。

[0362] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ /ppm: 2.80(s; 4H; CH_2CH_2); 3.12(m; 1H; COCHCH_2); 2.06(m; 2H; COCHCH_2)。

[0363] 共聚物9的合成

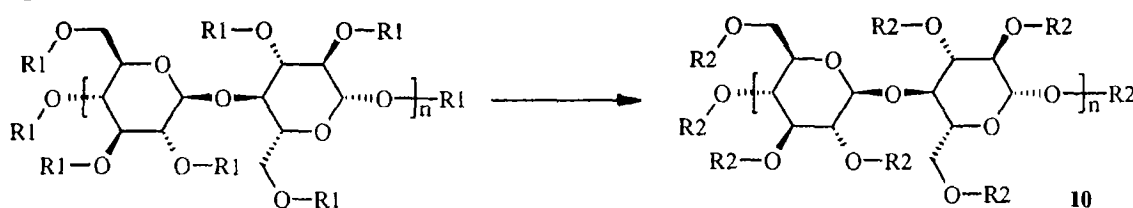
[0364] 将3,4-丁烯胺(22 μL , 236 μmol)添加到400mg聚[N-(丙烯酰氧基)琥珀酰亚胺]在4mL DMF中在室温下的搅拌溶液中。允许在室温下搅拌该反应2h。然后,逐滴将2mL NH_4OH 水溶液(30%, $d = 0.892$)添加到在前的溶液中。允许该溶液搅拌12h。然后,在水(50mL)中稀释该溶液,渗析并冻干而获得共聚丙烯酰胺(产率:55%)。

[0365] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ /ppm: 5.68(m; 1H; $=\text{CH}$); 5.00(m; 2H; $=\text{CH}_2$); 3.12(m; 2H; $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 2.48(m; 2H; $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 2.11(m; 12H; COCHCH_2); 1.52(m; 12H; COCHCH_2)。

[0366] 实施例6:由烯丙基溴改性的羟乙基纤维素的合成和表征

[0367] 方案3

[0368]



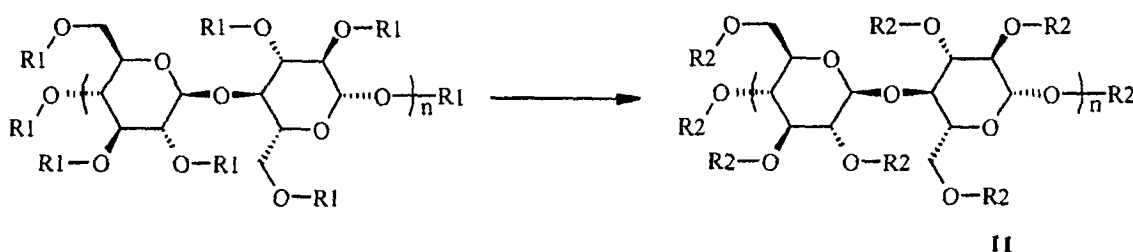
[0369] $\text{R}_1 = -\text{H}, -(\text{CH}_2\text{CH}_2)_x\text{OH}$ $\text{R}_2 = -\text{H}, -(\text{CH}_2\text{CH}_2)_x\text{OH}, -(\text{CH}_2\text{CH}_2)_x\text{OAllyl}$

[0370] 将160mg氢化钠($4 \cdot 10^{-3}\text{mol}$,在矿物油中的60%分散体, Aldrich)添加到羟乙基纤维素(0.3g, $8 \cdot 10^{-4}\text{mol}$, $\text{Mw} = 250000$, Aldrich)在10mL DMSO中的搅拌溶液中。之后,将6.6 μL ($8 \cdot 10^{-5}\text{mol}$)烯丙基溴添加到该溶液中(99%, Aldrich)。在60℃下搅拌15h之后,形成凝胶。然后,在真空下干燥该凝胶,溶于水中并冻干。FTIR-ATR(金刚石): $\nu_{\text{O-H}} = 3393\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 3000-2800\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-C(烯丙基)}} = 1598\text{cm}^{-1}$; $\delta_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 1424\text{cm}^{-1}$ 。

[0371] 实施例7:由烯丙基溴改性的甲基纤维素(共聚物11)的合成和表征

[0372] 方案4

[0373]



$\text{R}_1 = -\text{Me}, -\text{H}$

$\text{R}_2 = -\text{Me}, -\text{H}, -\text{OAllyl}$

[0374] 在0℃下在1h期间使0.3g甲基纤维素(1.64mmol , 粘度8000cPs($\text{Mn} \sim 100000\text{g/mol}$),与环羟基连接的甲基的平均数:1.5-1.9, Alfa Aesar®)溶解在80mL水中。然后,添加74mg(1.85mmol)氢氧化钠NaOH。之后,将在2mL 1,4-二噁烷中的1.52mL(9.25mmol)

烯丙基溴添加到该溶液中。在 45℃ 下搅拌 48h 之后, 渗析最终甲基纤维素溶液并冻干而获得共聚物 11。

[0375] FTIR-ATR: $\nu_{\text{O-H}} = 3430\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CH-CH}_2\text{-CH}_3} = 2750\text{--}3000\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1658\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1054\text{cm}^{-1}$; $\delta_{\text{CH,CH}_2} = 1300\text{--}1500\text{cm}^{-1}$ (强度通常受结晶度影响)。

[0376] NMR $^1\text{H}(\text{D}_2\text{O})$ δ /ppm: 2.9–4.5 (m, O-CH- 和 O-CH₂ 和 O-CH₃ 和 -CH₂-CH = CH₂, 227H); 5.10 (m, -CH₂-CH = CH₂, 2H); 5.80 (m, -CH₂-CH = CH₂, 1H)。

[0377] 实施例 8: 由烯丙基溴改性的右旋糖苷 (共聚物 12) 的合成和表征

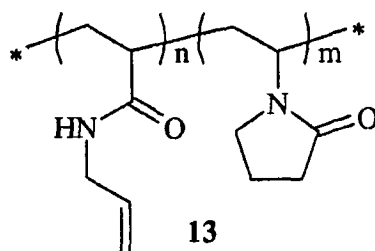
[0378] 将 326mg (8.14mmol) 氢氧化钠 NaOH 添加到右旋糖苷 (0.6g, 3.7mmol, Mw = 2×10^6 g/mol, 得自 Leuconostoc mesenteroides, Sigma-Aldrich 的 DEXTRAN) 在 20mL 水中的搅拌溶液中。然后, 将在 1.85mL 1,4-二噁烷中的 152.5 μ L (1.85mmol) 烯丙基溴添加到该溶液中。在 60℃ 下搅拌 24h 之后, 渗析最终右旋糖苷溶液并冻干而获得共聚物 12。

[0379] FTIR-ATR: $\nu_{\text{O-H}} = 3320\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CH-CH}_2} = 2900\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1636\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-O-C}} = 1000\text{cm}^{-1}$; $\delta_{\text{CH,CH}_2} = 1200\text{--}1450\text{cm}^{-1}$ 。

[0380] NMR $^1\text{H}(\text{D}_2\text{O})$ δ /ppm: 3–3.9 (m, O-CH- 和 O-CH₂, 83H); 3.97 (m, -CH₂-CH = CH₂, 2H); 5.10 (m, -CH₂-CH = CH₂, 2H); 5.76 (m, -CH₂-CH = CH₂, 1H)。

[0381] 实施例 9: 共聚物 13 的合成

[0382]



[0383] 按两个步骤获得共聚物 13:

[0384] 9.1. N-乙烯基吡咯烷酮 (NVP) 和 N-丙烯酰氧基琥珀酰亚胺 (NAS) 的共聚。

[0385] 在装备有磁性搅拌器和氩气入口的三颈圆底烧瓶中进行聚合实验。将 1mL NVP (9.35mmol) 和 176mg NAS (1.04mmol) 溶于 21mL 蒸馏 DMF 中 (总单体浓度: 0.5M)。然后用氩气吹扫溶液 2 小时。使用恒温油浴将温度提升到 60℃, 最后, 将 28.6mg 引发剂 (4,4'-偶氮双(4-氰基戊酸)) 添加到该反应混合物中。允许在氩气氛下搅拌反应物 24 小时。

[0386] 9.2. 3,4-丁烯胺在 NAS 结构部分上的亲核加成

[0387] 在 24 小时搅拌之后, 将 192 μ L (2.08mmol) 3,4-丁烯胺添加到前述溶液中。允许在 60℃ 下在氩气氛下搅拌反应物 24h。然后, 蒸发溶剂并将所获得的固体溶于水。最后渗析水溶液并冻干而获得共聚物 13。

[0388] FTIR-ATR: $\nu_{\text{OH(esu)}} = 3400\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{N-H(酰胺)}} = 3270\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-H, NH, CH}_2, \text{CH}_3} = 3150\text{--}2800\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C, C=O(酰胺)}} = 1640\text{cm}^{-1}$; $\delta_{\text{N-H(酰胺 II forme trans)}} = 1550$ et 1493cm^{-1} 。

[0389] NMR $^1\text{H}(\text{D}_2\text{O})$ δ /ppm: 1.15–2 (m, -CH₂-CH-CO-NH 和 -CH₂-CH-N-CO 和 CH₂-N-CO-CH₂-CH₂-, 10H); 2–2.34 (m, -CH₂-CH-CO-NH 和 CO-NH-CH₂-CH₂ 和 CH₂-N-CO-CH₂-, 6H); 3–4 (-CH₂-CH-N-CO 和 -CO-NH-CH₂-CH₂- 和 -CH₂-CH₂-N-CO, 8H); 4.91 (m, -CH₂-CH = CH₂,

2H) ;5, 64(m, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, 1H).

[0390] GPC(或 SEC). 通过尺寸排阻色谱(SEC)使用 Waters Styragel HR5E 柱、Waters 410 差示折光计和 Waters 486UV 检测器测量分子量和分子量分布。采用所使用的柱,宣称分离的分子量范围是 PS 等同物的 2×10^3 – 4×10^6 。差示折光计的光波长是 930nm。THF 以 1mL/min 用作洗脱剂。对于共聚物 13 : $M_w = 12200\text{g/mol}$, 多分散度 :1.27。

[0391] 实施例 10:不同共聚物在硅酮基材 (SYLGARD® 184 和 NUSIL® MED4750) 上的接枝以赋予亲水性能

[0392] 10.1. 硅酮材料 (SYLGARD® 184) 的制备。

[0393] SYLGARD® 184 硅酮弹性体 (基料和固化剂) 作为由液体组分组成的两组份试剂盒提供。通常按 10 : 1 重量比混合基料和固化剂。剧烈搅拌该混合物大约 5–10 分钟。在弱真空下除去混合物夹带的空气 ;这可能花费 30–60 分钟,取决于在混合期间导入的空气的量。然后,在 70°C 下固化该混合物 24 小时。

[0394] 10.2. 共聚物 9、10、11、12 和 13 到硅酮材料上的化学接枝

[0395] 应用相同程序并且与上面部分 2.2 中描述的那些相同的备注是有用的。

[0396] 10.3. 结果

[0397] 接枝有共聚物 9、10、11、12 和 13 的硅酮表面与未经处理的硅酮相比清楚地显示亲水性表面性能 (参见表 4)。

[0398] 表 4. 不同接枝的 PDMS 表面 (NUSIL® MED 4750 和 SYLGARD® 184) 的水动态接触角 (AA :前进角 ;AR :后退角)

[0399]

条目	反应条件	水动态接触角		
		AA (°)	RA (°)	Hyst (°)
1	NUSIL® MED 4750 (1/1, NC) + 12	58,7	21,1	37,6
2	NUSIL® MED 4750 (1/1, NC) + 11	86,8	27,0	59,9
3	NUSIL® MED 4750 (1/1, NC) + 10	93.3	48	45.3
4	NUSIL® MED 4750 (1/1, NC) + 13	81.8	45.6	36.2
5	NUSIL® MED 4750 (1/1, NC) + 9	104.2	38.9	65.3
6	NUSIL® MED 4750	96,6	89,9	6,7

[0400] 实施例 11 :共聚物 3 在氢封端硅表面上的接枝

[0401] 11.1. 硅晶片的制备

[0402] 在用 10% HF 溶液处理之前培养得自 ACM(Villiers StFrederic, France) 的 Si 晶片 (100 取向, P 掺杂, 电阻率 1–20 $\Omega\text{ cm}$, 厚度 280 $\mu\text{ m}$) 30 分钟以在表面上产生 Si–H。

[0403] 11.2. 共聚物 3 到硅晶片上的化学接枝

[0404] 将 Si 晶片浸于含 2mg/mL 共聚物 3 与一滴 H_2PtCl_6 溶液 (8wt%, 在异丙醇中) 的异丙醇中并在 70°C 培养一整夜。

[0405] 11.3. 表面电荷密度的测定

[0406] 应用与部分 2.2 相同的程序。

[0407] 11.4. 结果

[0408] 接枝有共聚物 3 的硅晶片清楚地显示高的阳离子电荷密度（参见表 5）。

[0409] 表 5. 接枝的硅表面的电荷密度

[0410]

条目	反应条件	阳离子电荷的密度 (电荷/cm ²) ^b
1	Si wafer + 3 + Pt ^c	5×10 ¹⁴

[0411] ^a 在用 10% HF 溶液处理之前培养 Si 晶片以在表面上产生 Si-H 键。^b 通过荧光素滴定测定阳离子电荷的密度。^c 将 Si 晶片浸于含 2mg/mL 3 与 Pt 催化剂的异丙醇中。

[0412] 实施例 12: 细菌在硅酮表面上的附着的评价

[0413] 表荧光显微镜

[0414] 将 1×1×0.1cm³ 的硅酮样品浸于在 LB 生长培养基中的 4mL 大肠杆菌 (MG 1655) 悬浮液中。在 37℃ 下 48 小时培养之后, 在两个无菌水浴 (2×10min) 中洗涤样品。然后, 用 Syto 9[®] 标记附着在该表面上的细菌并使用表荧光显微镜 (水浸物镜 ×40) 观察。为了进行细菌计算, 记录样品表面的不同区的 15 个图像。结果在表 6 中给出。

[0415] 经典试验

[0416] 将 1×1×0.1cm³ 的硅酮样品浸于在 LB 生长培养基中的 4mL 大肠杆菌 (MG 1655) 悬浮液中。在 37℃ 下 48 小时培养之后, 在两个无菌水浴 (2×10min) 中洗涤样品。然后, 通过在 1mL 无菌蒸馏水中浸渍样品 1h 接着涡旋搅动 2min 回收附着的细菌。

[0417] 通过在 LB-Agar 上铺板该悬浮液的十倍稀释进行细菌计算。在 37℃ 下培养 24h 之后, 细菌的数目表示为 CFU/cm² 硅酮表面 (表 6)。

[0418] 表 6. 硅酮表面上的大肠杆菌 (MG1655) 密度

[0419]

样品	通过显微镜测定的细菌密度	通过经典试验测定的细菌密度
NUSIL [®] MED 4750	5.00×10^6	1.12×10^6
NUSIL [®] MED 4750 (1/1, NC) + 11	4.17×10^3	6.61×10^3
NUSIL [®] MED 4750 (1/1, C) + 11	3.48×10^3	/
NUSIL [®] MED 4750 (1/1, NC) + 9	1.84×10^5	/
NUSIL [®] MED 4750 (1/1, NC) + 12	2.58×10^4	/
NUSIL [®] MED 4750 (1/1, NC) + 10	1.56×10^4	/
NUSIL [®] MED 4750 (1/1, NC) + 13	3.33×10^3	/

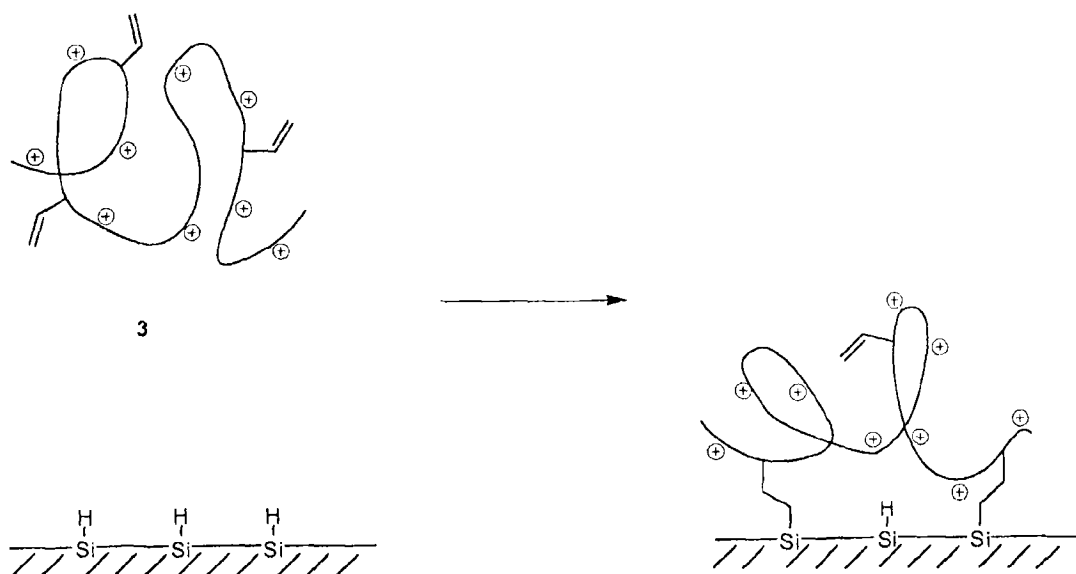


图 1

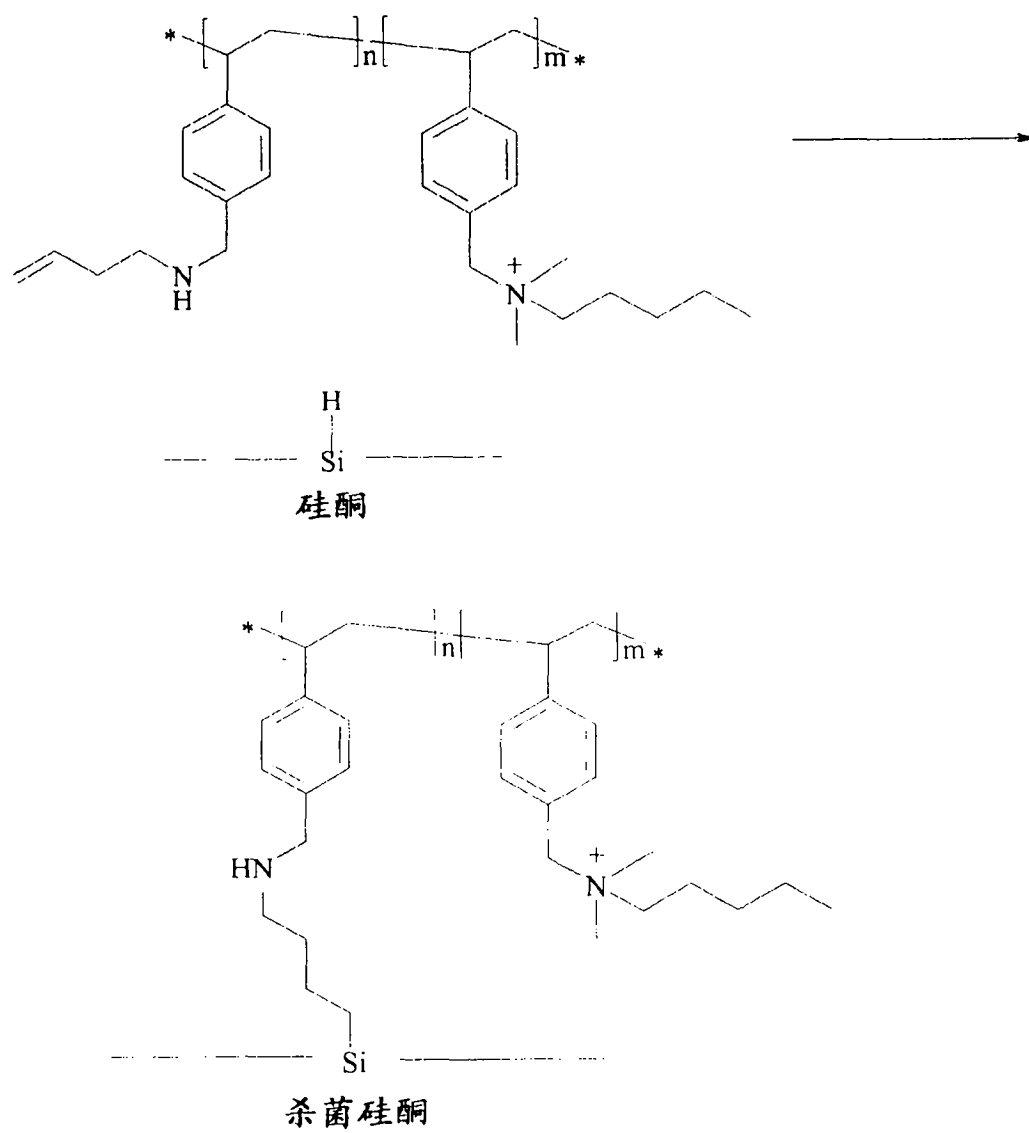


图 2