

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580028877.0

[51] Int. Cl.

A01N 25/04 (2006.01)

A01N 25/34 (2006.01)

[43] 公开日 2007年8月1日

[11] 公开号 CN 101010003A

[22] 申请日 2005.8.1

[21] 申请号 200580028877.0

[30] 优先权

[32] 2004.7.30 [33] US [31] 60/592,687

[86] 国际申请 PCT/US2005/027261 2005.8.1

[87] 国际公布 WO2006/026026 英 2006.3.9

[85] 进入国家阶段日期 2007.2.27

[71] 申请人 艾克里麦德公司

地址 美国俄勒冈

[72] 发明人 B·M·考兰迪什 B·L·吉宾斯

K·A·康奈尔

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 王旭

权利要求书2页 说明书64页 附图9页

[54] 发明名称

抗微生物的银组合物

[57] 摘要

本发明包括用于包含银纳米颗粒的抗微生物银组合物的方法和组合物。本发明还包括用于制备银纳米颗粒的组合物，其包含至少一种稳定剂、一种或多种银化合物，至少一种还原剂和溶剂。在一个方面，所述稳定剂包括表面活性剂或聚合物。所述聚合物可以包括聚合物诸如聚丙烯酰胺，聚氨酯，和聚酰胺。在一个方面，所述银化合物包括包含银阳离子和阴离子的盐。所述阴离子可以包括糖精盐衍生物，长链脂肪酸，和烷基二羧酸盐(酯)。本发明的方法包括用银纳米颗粒组合物处理装置，所述装置包括，但不限于这样的装置如伤口护理材料，导管，患者护理装置和胶原蛋白基质。本发明还包括用本文所述的抗微生物装置治疗人和动物。

1. 一种组合物，其包含溶剂，银纳米颗粒，和稳定剂。
2. 权利要求 1 的组合物，其中所述溶剂是水性或非水性的。
3. 权利要求 2 的组合物，其中所述水性溶剂是水。
4. 权利要求 2 的组合物，其中所述溶剂是二氯甲烷，氯仿，其它脂族和芳香族氯化溶剂，环己烷，二乙醚，乙酸乙酯及其混合物。
5. 权利要求 1 的组合物，其中所述稳定剂是聚合物，表面活性剂或二者。
6. 权利要求 5 的组合物，其中所述聚合物是均聚物共聚物，合成的或天然衍生的，丙烯酰胺及其衍生物，甲基丙烯酰胺及其衍生物，聚酰胺，聚氨酯，没有特定主链但在侧链中具有氨基甲酸乙酯段或叔胺基团的聚合物，其它性质主要为极性的聚合物或具有衍生自极性共单体的部分的共聚物，甲基丙烯酰胺，取代的丙烯酰胺，取代的甲基丙烯酰胺，丙烯酸，甲基丙烯酸，羟乙基甲基丙烯酸酯，丙烯腈，2-丙烯酰胺-2-甲基丙烷磺酸及其盐(钠、钾、铵)，2-乙基吡咯烷酮，2-乙基噁唑啉，乙酸乙烯酯，马来酞。
7. 权利要求 5 的组合物，其中所述表面活性剂是阴离子性的，非离子性的，或两性表面活性剂。
8. 一种制备银纳米颗粒的方法，其包括，
 - a)以不特定顺序添加稳定剂溶液的水溶液，阴离子供体溶液，和可溶性银盐溶液，和
 - b)添加叔二胺溶液。
9. 权利要求 8 的方法，其还包括，c) 加热最终溶液以增强反应。
10. 权利要求 8 的方法，其中所述稳定剂溶液包括表面活性剂，聚合物或二者。
11. 权利要求 10 的方法，其中所述聚合物聚合物是均聚物共聚物，合成的或天然衍生的，丙烯酰胺聚合物及其衍生物，甲基丙烯酰胺及其衍生物，聚酰胺，聚氨酯，没有特定主链但在侧链中具有氨基甲酸乙酯段或叔胺基团的聚合物，性质主要为极性的其它聚合物或具有源自极性共单体的部分的共聚物，甲基丙烯酰胺，取代的丙烯酰胺，取代的甲基丙烯酰胺，丙烯

酸, 甲基丙烯酸, 羟乙基甲基丙烯酸酯, 丙烯腈, 2-丙烯酰胺-2-甲基丙烷磺酸及其盐(钠、钾、铵), 2-乙基吡咯烷酮, 2-乙基噁唑啉, 乙酸乙烯酯, 马来酞。

12. 权利要求 8 的方法, 其还包括在制品表面原位形成纳米颗粒。

13. 权利要求 12 的方法, 其中所述制品是纺或无纺纤维制品。

14. 权利要求 12 的方法, 其中所述制品是医用装置, 聚合物, 纤维, 金属, 玻璃, 陶瓷, 织物或其组合。

15. 权利要求 8 的方法, 其还包括, 将所述纳米颗粒萃取入非水性溶液。

16. 一种用银纳米颗粒处理表面的方法, 其包括,

a) 将表面与包含银纳米颗粒的溶液接触足够的时间以便有效量的纳米颗粒结合到所述表面上, 和

b) 将所述溶液从表面上漂洗掉。

17. 权利要求 16 的方法, 其中将所述接触和漂洗步骤重复多次以提高粘附到所述表面上的纳米颗粒的数目。

18. 权利要求 16 的方法, 其中所述接触的表面是医用装置, 聚合物, 纤维, 金属, 玻璃, 陶瓷, 织物或其组合。

19. 权利要求 16 的方法, 其还包括

c) 将具有纳米颗粒粘附于其上的表面与过氧化氢水溶液相接触足够长的时间, 和

d) 将过氧化氢溶液从所述表面上漂洗下来。

20. 权利要求 19 的方法, 其中接触的表面是医用装置, 聚合物, 纤维, 金属, 玻璃, 陶瓷, 织物或其组合。

抗微生物的银组合物

相关申请

本申请要求提交于 2004 年 7 月 30 日的美国临时专利申请号 60/592,687，将其全部内容并入本文。

发明领域

本发明涉及包含银纳米颗粒的抗微生物组合物，它们的制备，将所述组合物用于表面的应用和制备装置的方法。

发明背景

银的广谱抗微生物的活性来自于银离子与在细菌、病毒、酵母、真菌和原生动细胞中常见的多种亲水性基团的不可逆地结合的能力。与细胞成分的结合破坏了正常的繁殖和生长周期，导致了细胞的死亡。利用其有效的活性，在过去的数十年里，已经将银及其化合物掺合在多种伤口护理产品诸如敷料、水凝胶、水状胶体、乳膏剂、凝胶、洗剂、导管、缝线和绷带中。

在抗微生物产品中的银的优选的形式是其化合物或盐，因为金属的元素形式本身不具备治疗有效的微动作用。所述化合物或盐与水性介质接触后离子化以产生对于抗微生物作用有用的银离子。大多数银化合物也是光敏感性或热敏感性的，这使它们在稳定商业产品中的应用受到挑战。或者通过真空溅射方法或通过电镀术银金属作为薄膜沉积在抗微生物导管和伤口敷料上以形成抗微生物表面。认为含银金属的产品的机制是包括在其表面上形成的氧化银。在与流体接触后，氧化银在水中微溶，释放治疗有效量的银离子。因为沉积的银具有小的表面积，其释放相对少的离子，并因此仅能提供有限的抗微生物活性并且有效的长期缓慢释放相对较难。对于经过了诸如导管插入术和疼痛处理方法的患者的长期护理，要求缓慢释

放活性。在某种程度上，这种困难可以通过增加产品中的银负载而克服，但是这种方法导致了对哺乳动物细胞的增加的细胞毒性危险并经常会导致接触所述产品的区域的染色。另外，这样的装置的制备也是昂贵的，因为其包括真空溅射，这是一种需要专门的设备的操作。

从具有银金属的表面提高银离子的释放而不增加负载的一个解决方案是增加每单位质量基础上可获得的银的表面积。当颗粒大小达到纳米范围时，这样的方法将容许表面积的非常大的增加。最近，一些发明人要求了以干的纳米颗粒形式存在的银的产生，其中大小达到了纳米级别。所述银纳米颗粒容许每单位质量的非常大的表面，因为每单位体积（或质量）的表面积与其直径成反比例。大的表面积容许表面氧化物层，其又在接触水后增加了银离子的释放。不幸的是，已知以干燥状态存在的作为粉末形式的非常微细的纯金属颗粒在暴露于空气后有着火的危险。空气暴露由于大量放热的非常快速的氧化作用而点燃了所述颗粒。

用于银颗粒的其它方法基于在真空下的纯金属的热蒸发。所述方法是能量密集型的，需要昂贵的设备，要求高保养费用并且产生的颗粒需要某种形式的表面的钝化以减少着火和爆炸的危险。另外的步骤诸如钝化增加了费用并可对抗微生物活性造成不利影响，从而可能要求更大量的银负载才能获得最低的抑制水平。干燥方法对于操作人员具有爆炸的危险，因为关于银纳米颗粒在不同的环境中具有的作用知道的很少。此外，以干燥形式产生的银纳米颗粒以需要再分散的凝聚体的形式存在，这是能量密集型方法并且很少是完全有效的。

简而言之，在已知方法中所用的干燥方法还是湿法都不能提供用于提供银纳米颗粒组合物的简单、廉价和无危险的方法，所述银纳米颗粒组合物用于容易地使多种表面抗微生物。

因此，需要包含银纳米颗粒的抗微生物组合物，其可以通过可放大进行大量制备和利用相对无危险的化学品的方法进行制备。此外，如果抗微生物纳米颗粒以可以结合到组合物或不管装置的形状和轮廓而直接应用到表面的形式存在，它们的应用增加。这样的形式是容易分散或被用作装置的浸液的流体。此外，这样的抗微生物组合物使用它们处理的表面具有抗微生物作用，包括难以达到表面，诸如医用装置的那些，并且不浪费任

何银。

发明概述

本发明包括抗微生物组合物并包括制备及使用这些组合物的方法，所述微生物组合物包含在流体环境中形成的稳定的银纳米颗粒。本发明的银纳米颗粒的组合物通常在 0.1 到 100 nm 的范围内，其中约 50 nm 是纳米颗粒分布的最大部分。

本发明的组合物还可以用水性或非水性溶剂进行制备。本发明的非水性组合物具有良好的保存期限并且可以用于使对湿气敏感的制品抗微生物。非水性组合物可以基于用于某些热转移流体的溶剂，所述溶剂具有从室温到超过 300°C 的沸点。通常认识到在非水性介质中，尤其是在高浓度产生银纳米颗粒是困难的。非水性银纳米颗粒组合物可以通过将纳米颗粒从水性组合物中提取到非水相中进行制备。用于本文时，非水性意味着通常在大的组成范围内不能与水混溶的有机介质，如本领域那些技术人员通常所理解的。在非水性组合物中的银的含量的量可以通过在水性组合物的制备中选择需要的银的量，随后提取水性组合物来进行调整。

认为抗微生物应用在装置上的有效性取决于与装置相关的银的量和形式。可以，例如通过连续多次的处理或持续将被处理的目标浸入单一组合物中直到获得需要的负载的量来实现在装置的表面上的不同的量的银负载。通常，所述组合物不是粘性的，这使均匀涂布许多预成型的制品因此使它们抗微生物易于操作。通常，由于固有的浓度梯度，诸如热蒸发或等离子沉积法的技术不适合于将银均匀沉积在具有大的纵横比(长度比上直径)的薄内径管内部。本发明的组合物不会面临这样的困难，因为所述纳米颗粒组合物由于它们的低粘性和低表面张力可以渗透并沉积银。

可以使用本文的方法和组合物抗微生物的医用装置包括，但不限于导管（静脉，泌尿，Foley 或疼痛处理的导管或其变体），斯滕特固定模，腹塞(abdominal plug)，进食管，棉纱布，纤维性伤口敷料(由藻酸盐、CMC 或其混合物，交联的或非交联的纤维素制备的薄片和绳索)，泡沫材料，胶原蛋白或蛋白质基质，止血材料，粘性薄膜，接触透镜，透镜盒，绷带，缝线，疝气网眼，基于网眼的伤口覆盖物，造口术和其它伤口产品，水凝

胶, 乳膏剂, 洗剂, 凝胶, (基于水或基于油的), 乳剂, 脂质体, 微球体, 软膏剂, 粘合剂, 多孔无机支持物诸如二氧化钛和在 US 4,906,466 中所述的那些, 脱乙酰壳多糖和壳多糖粉末, 基于金属的整形外科植入物, 金属螺丝钉和板, 合成的织物, 尼龙织物或其与其它织物制成材料(丝、人造纤维、羊毛、聚酯、丙烯酸类、乙酸盐)的掺合物, 并且本发明意欲用银纳米颗粒浸渍的织物。可以用本发明的纳米颗粒组合物处理由聚硅氧烷, 聚氨酯, 聚酰胺, 丙烯酸酯, 陶瓷和其它热塑材料制成的其它装置, 包括牙齿和兽医产品和非医学装置。

本发明还意欲可以制备自液体组合物的用于不同聚合性或金属表面的各种涂布组合物。这些涂布组合物可以通过溶剂损失硬化或通过热或辐射暴露而熟化。本发明的另一个方面包括这样的组合物, 所述组合物包含本文教导的组合物和类似于在 US 5,049,139 和 US 6,248,342 中公开的其它的其它活性剂和抗菌剂诸如玻璃和沸石, 将其全部内容并入本文作为参考。

教导了用本发明的组合物处理装置的不同方法。一种方法包括制备组合物, 使组合物和装置表面接触足够的时间并漂洗掉装置的过量组合物, 干燥所述装置。在不背离本发明范围的前提下, 对公开的方法作出一些修改是可能的。

还可以用非水性银组合物处理装置。通常, 包含藻酸盐或作为纤维或泡沫纤维存在的 CMC 的装置不适合使用水性组合物进行处理因为它们在与水接触后就不能使用了。相反, 这样的装置可以方便地用非水性银组合物通过浸渍方法或将组合物喷雾在基底上而进行处理。在正常条件下通过蒸发或通过真空去除溶剂后, 装置的表面具有银纳米颗粒的沉积并且变得抗微生物。非水性组合物还可以用于处理用其它聚合物制备的医用装置, 只要非水性溶剂不是所述聚合物的溶剂或不会扩散到所述装置中导致胶凝作用, 溶胀作用或使它们不适合于它们意欲应用的损害。

可以通过掺合在抗微生物银组合物中容易地制备以乳膏剂, 洗剂, 软膏剂, 凝胶, 香波, 调节剂, 增湿剂, 或止汗剂形式存在的医用或化妆用的无定形制剂。制剂诸如乳膏剂, 洗剂, 凝胶, 香波, 调节剂和乳剂, 止汗剂是本领域那些技术人员已知的。

银纳米颗粒可以在表面，诸如医用装置的表面上原位形成。例如，方法包括提供其中装置被浸入的包含银化合物的微细分散颗粒的混悬液，并用还原剂处理所述组合物达规定的时间，或直到所有的银化合物被还原为银纳米颗粒，所述银纳米颗粒主要是单分散性的从而使它们可以紧密附着于装置的表面。通过本文的方法使装置抗微生物的一个方面是抗微生物活性在通过常规方法诸如蒸汽灭菌，ETO，电子束和 γ 辐射的灭菌过程中不会受到不利的影响。

本发明的纳米颗粒组合物可以用在其它组合物中，在所述其它组合物中，抗微生物环境是需要的或其中微生物生长的减少或气味的减少是有用的。例如，所述银纳米颗粒组合物可以被加入涂料，化妆品，或加在伤口敷料中来控制伤口流出物的气味，加入牙齿组合物中，加入用在肠或血管外科手术的产品中，加入口腔卫生产品，浴室产品，纺织产品，涂层，天然或合成聚合物粘合剂中，涂料产品，聚合物薄膜，纸，皮革，橡胶和塑料制品中。还可以使未加工的和加工的制品诸如纱线或布匹抗微生物。

包含银纳米颗粒的本发明意欲的组合物其它应用是催化石蜡的氧化，催化过氧化氢的还原，作为抛光浆液，从表面释放静电荷，增加液体的热导率，增加电导率，制备射频或类似辐射屏蔽物，和用于表面增加的拉曼光谱学的分析化学技术。

本发明的组合物通过相对直接的方法进行制备，基于水和溶剂，具有长的保存期限(几乎一年)并且可以以大体积制备，因此所述产生过程是可放大的。所述组合物的组分是相对无危险的，并且可以从被处理的表面洗下来以留下抗微生物银纳米颗粒。所述组合物可以任选地是清澈的、非粘性的并且可以在室温贮存较长时间，不需要特殊的贮存条件，当暴露于光时抗变色，是热稳定性的，对于酸和碱相当稳定，并耐受热循环和常规的离心。

以水性或非水性制剂存在的本发明的组合物可以包括不同量的银，在本文称为银负载。可以通过在配制组合物的过程中确定所用的银化合物的量来获得在组合物中的银含量的不同量。可以通过多种方法调整组合物的银含量。可以在开始选择需要的银化合物的量或稀释具有已知量的银纳米颗粒的组合物。加入的稀释剂可以包括水并可以或不包含其它的成分

诸如表面活性剂或其它的可混溶溶剂。银含量可以通过本领域技术人员已知的方式去除溶剂以浓缩组合物来增加。事实上，可以从组合物中去除大部分溶剂并再稀释以使组合物回到原来的体积，而不会导致银纳米颗粒团聚。

本发明的组合物可以包括银纳米颗粒和其它的银化合物。制备本发明的银纳米颗粒的银化合物可以包括任何类型的阴离子，包括无机或有机阴离子。这些阴离子可以有机的，包括但不限于在与其共同提交的共同待审的，题为 *Antimicrobial Devices and compositios* 的申请诸如亚氨基有机阴离子，糖精和糖精盐。

本发明的纳米颗粒通过组合溶剂，可以是聚合物和/或表面活性剂的稳定剂，银化合物和还原剂进行制备，所述溶剂可以是水或水和已知混溶性有机溶剂，通常是少于 35% v/v 的乙醇的混合物。可以使用能够防止颗粒的团聚的表面活性剂，诸如阴离子，非离子或两性表面活性剂，但是优选来自聚山梨酯家族的那些。已知的水混溶性有机溶剂包括低级直链(C₁-C₆)或支链醇，丙酮，四氢呋喃，甲酰胺，二甲基甲酰胺，乙酰胺和其它类似溶剂。被认为在溶液中引发纳米颗粒形成的还原剂包括单体或聚合性有机化学化合物，其包含具有取代或非取代的氮原子的一个或多个给电子基团，包括，但不限于三乙醇胺和 N,N,N',N'四甲基乙二胺(TEMED)。

所述水性银纳米颗粒组合物可以用聚合物稳定。所述聚合物可以是均聚物或共聚物并可以是合成的或天然的，通常是水溶性的。通过以抑制颗粒团聚和生长的方式，由于存在聚合物链的位阻现象来实现稳定作用。在聚合物稳定的组合物中，通常可以或不使用表面活性剂。具有一定极性和水溶性的聚合物通常适合于用在本发明的组合物中。聚合物的非限制性的实例是在主链或侧链中包括酰胺或取代的酰胺，伯氮(primary nitrogen)，仲氮(secondary nitrogen)或叔氮(tertiary nitrogen)和氨基甲酸乙酯部分的那些。

通常，制备本发明的组合物的方法的实例包括将表面活性剂或稳定聚合物的其中之一与银化合物，四亚甲基乙二胺(TEMED)和水混合，所述银化合物是化合物诸如可以在溶液中被离子化为银阳离子和阴离子。加热该混合物以起始银纳米颗粒的形成，这通过黄色和在 UV/VIS 光谱中的特征

性吸收峰的测量来指示。银纳米颗粒可以在任何温度，从零下到室温到非常高的温度形成。将认识到可以使用温度和时间之间的平衡来控制银纳米颗粒形成过程。通常可以加热混合物来加速纳米颗粒形成的速度。

处理的表面呈现琥珀色，随着更多的银纳米颗粒沉积强度也在增加。本发明的一个方面包括通过应用过氧化氢溶液到银纳米颗粒处理的表面产生处理表面的颜色更白的表面外观，洗去溶液和干燥所述表面。

抗微生物银组合物不仅应用在给医用装置赋予抗微生物性质，还可以用于减少产品中的导致气味的细菌，所述产品包括，但不限于，针织品诸如童裤，短袜，内衣，游泳衣产品，打猎和旅游用具，滑雪服产品，用于多种运动项目的运动衣产品，出于消毒目的，其可以用于家庭或消费产品诸如浴室或厨房产品，增湿器的滤器，淋浴帘幕，切肉板，水槽海绵，浴室海绵和浮石。还可以将本发明的组合物用于处理泡沫或多孔性的基质，其可以被加入不可引用的水中进行消毒。在建筑工业中，为了控制家庭中的霉菌和霉，在建造过程中可以用本发明的抗微生物银组合物对木制结构进行喷雾。

本发明还意欲抗微生物的放射性银(例如 $^{110m}\text{Ag}^+$)组合物和它们的制备方法以及它们在可以用作示踪剂的制品中的应用。本发明的抗微生物银组合物还可以是用于生产适合于材料科学和冶金应用的干燥银纳米-银粉末的原材料。

附图简述

图 1 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的按照本发明的水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图。

图 2 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的按照本发明的非水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图，其中所述溶剂包括氯仿。

图 3 显示按照本发明的水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性电子透射显微照片。

图 4 显示按照本发明的水性抗微生物银纳米颗粒组合物的颗粒大小分布。

图 5 显示按照本发明的非水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性电子透射显微照片，其中所述溶剂包括氯仿。

图 6 显示按照本发明的非水性抗微生物银纳米颗粒组合物的颗粒大小分布，其中所述溶剂包括氯仿。

图 7 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的按照本发明的水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图，其中，如在图中所指示，水性抗微生物银纳米颗粒组合物新鲜制备(4 小时)或在于约 25°C 贮存约 11 个月后进行分析。

图 8 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的从钠盐制备的按照本发明的各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图。

图 9 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的制备自各种钠盐的按照本发明的各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图，其中各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物包括指定的阴离子。

图 10 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的制备自各种钠盐的按照本发明的各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图，其中各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物包括在指定浓度(g/L)的吐温 20(CAS No. 9005-64-5; C₅₈H₁₁₄O₂₆; 或者已知为聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐单月桂酸酯)。

图 11 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的按照本发明的各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图，其中各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物制备自包含 0.1M 的固定浓度的硝酸银和如指定浓度的糖精钠的溶液。

图 12 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的按照本发明的各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图，其中各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物制备自包含指定浓度的硝酸银的溶液。

图 13 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的按照本发明的各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图，其中各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物制备自包含以指定体积添加的 TEMED (CAS No. 110-18-9; C₆H₁₆N₂;或者已知为 N,N,N',N'-四亚甲基乙二胺)的溶液。

图 14 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的按照本发明的各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图，其中各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物通过从以指定体积包含硝酸银的添加的溶液中反向添加进行制备。

图 15 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的按照本发明的非水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图，其中所述溶剂包括氯仿并且如图中所指示，非水性抗微生物银纳米颗粒组合物新鲜制备(4 小时)或在于约 25°C 贮存约 3 个月后进行分析。

图 16 显示测量从包含按照本发明的抗微生物银纳米颗粒组合物的尼龙表面释放非放射性(“正常”)和放射性银的代表性实验。

图 17 显示在包含按照本发明的抗微生物银纳米颗粒组合物的尼龙管样品上测试相对生物薄膜形成的代表性结果。

图 18 显示通过 UV-可见光分光镜分析获得的按照本发明的水性抗微生物银纳米颗粒组合物的代表性光谱图，其中各种水性抗微生物银纳米颗粒组合物从包含指定的各种表面活性剂的溶液中进行制备。

发明详述

本发明包括包含银纳米颗粒的组合物和制备和使用这些组合物的方法。所述包含银纳米颗粒的组合物可以包括水溶液或非水性溶液。组合物的纳米颗粒通常是大小均一的，通常是球形的，并可以在原位发挥功能或进行制备。使用所述组合物的方法包括，但不限于给表面、组合物和材料提供抗微生物性质，给组合物和材料提供气味控制，和用在生产和其它应用中。本发明的一个方面是提供在延长时期内抗微生物的医用装置和提供用于涂布或处理医用装置和材料使它们抗微生物的方法，和给表面提供一定范围的量的银。

本发明的组合物由相对无危险的化学品进行制备。它们的操作和安全风险在文献中充分记载。在制备用于电泳的聚丙烯酰胺凝胶中使用 TEMED 是被广泛接受的。在有正确防范措施的情况下，认为由专业人员操作和使用它是安全的。本发明的包含银纳米颗粒的组合物是基于水的并通过湿法进行制备。不像产生干银纳米-粉末的热蒸发和其它基于真空的方法，湿法产生银纳米颗粒，但是所述纳米颗粒留在溶液中。甚至在使用过的组合物中(在医用和非医用装置的抗微生物处理中使用后的那些)，所述银纳米颗粒也不象干粉末那样具有粉尘污染危害。干粉对健康具有潜在的危险并且目前对它们爆炸的危险了解得还不是很清楚。

本发明的组合物包括这样的银纳米颗粒，其直径的平均大小 ≤ 50 nm的，通常是球形的并具有相对较窄的颗粒大小分布。尽管大多数颗粒是球形的，其它类型的形状也可以形成并在本发明的组合物中存在。

在纳米颗粒形成后，根据存在的纳米颗粒的浓度，所述银纳米颗粒赋予特征性黄色到黄琥珀色。当通过 UV-VIS 光谱学检查时，所述组合物产生具有波长最大值在约 420-425 nm 的特征性光谱(图 1)。按照纳米颗粒的物理性质，颜色是由于与大小为 5-10nm 的球形银纳米颗粒相关的等离子体振子共振带。甚至在银的起始浓度增加后，420-425 nm 的峰值保持不变。这显示在组合物中获得的平均颗粒大小与银纳米颗粒的起始浓度相对独立。随着纳米颗粒大小的增加，吸收峰倾向于红移到更高的波长。所用的稳定剂的类型也可以影响波长的最大值和平均颗粒大小和分布。与由聚山梨酯 20 稳定的组合物相比，在由聚丙烯酰胺稳定的组合物的情形中，在 445 nm 的波长最大值显示稍稍更大的平均纳米颗粒大小。本发明的组合物在 UV-VIS 光谱学下仅显示单峰。

使用下面的公式，在单位质量的基础上，可以计算本发明的银纳米颗粒的实例的可获得的表面积。

$$\text{表面积} = 6 / [\text{密度} \times \text{颗粒直径}]$$

对于 15nm 直径的颗粒而言，每单位克可获得的表面积是每 cm^2/gm 3.81×10^5 。可以容易地确定本发明的其它纳米颗粒的表面积。

本发明意欲非水性组合物。所谓非水性意味着组合物的溶剂组分是非水性的，如在有机溶剂中，不能与水混溶的那些诸如氯化烷，羧酸的酯(乙酸乙酯，乙酸丁酯)，乙二醇的酯，聚丙二醇，甲苯，二甲苯，低级烯烃，并且该列举不是穷尽性的，其通常在性质上是非极性的，尽管可以存在少量的水。甚至当溶剂与水不可混溶时，它们将在水中具有一定程度的有限的溶解度，并且类似地，水在有机溶剂中具有有限的溶解度。通常，在有机溶剂中溶解的水将少于 5% v/v。非水性溶剂可以是纯的或可以是二元的或是多组分的混合物。例如，溶剂可以是纯的氯仿或其可以是氯仿和乙酸乙酯的混合物(二元的混合物)或其可以是氯仿，乙酸乙酯和甲苯的混合物(三重或多组分的混合物)。此外，溶剂可以是极性(质子惰性的或质子的)或非极性的。它们在其中不能使用水性银组合物的应用中是有用的。非水

性组合物可以基于用于某些热转移流体的溶剂，所述溶剂的沸点范围从室温到超过 300° C。

非水性组合物的实例包括氯仿作为溶剂。图 2 显示具有最大峰值~430-435 nm 的这样的组合物的 UV-VIS 光谱，与水性组合物相比，光谱发生了轻微的红移。在所有的其它方面，所述光谱与水性组合物的光谱相同。吸收峰的小量红移(< 5 nm)以前曾经在公开的文献中报道过(Wang et.al., *Langmuir*, Vol. 14, pp 602 (1998))。然而，这不是归因于银纳米颗粒的增加的平均大小，而更可能是可导致等离子体振子共振带移向右侧的溶剂极性变化的结果。此外，仅仅因为将银纳米颗粒从水相提取到非水性相的提取操作，颗粒大小的自发变化也是不可能的。

银纳米颗粒的 TEM 显微照片显示在图 3 中。在本发明的组合物中的大多数银纳米颗粒通常接近于球形的，尽管偶尔可以存在一些平面。使用聚山梨酯 20，糖精银和 TEMED 在水性介质中制备显示的银纳米颗粒。通过在 TEM 图像中测量至少 100 个颗粒的直径，获得银纳米颗粒的大小分布的估计值。银纳米颗粒在水性介质中相应颗粒大小分布显示在图 4 中并显示~ 15 nm 的平均大小。图 5 显示来自非水性组合物的银纳米颗粒的 TEM 图像。所述纳米颗粒首先在水性介质中进行制备，并接着被提取到非水性溶剂，氯仿中。在标准的铜栅上干燥数滴包含银纳米颗粒的氯仿溶液。在本发明的组合物中的大多数的银纳米颗粒通常接近于球形。图 6 显示在非水性介质中的银纳米颗粒的大小分布，其平均大小约为 11-12 nm，其中所有的颗粒小于 25 nm。在非水性组合物中的银纳米颗粒的平均大小相当接近于在水性介质中的银纳米颗粒的平均大小。当注意到在非水性介质中的银纳米颗粒是从水溶液中提取时，这种事实并不令人惊奇。

为了在商业上可行，本发明的抗微生物组合物必须展示适当的保存期。图 7 比较了新制备的以及将组合物在环境温度 (25° C)下熟化将近一年以后的水性组合物的 UV-VIS 光谱。在二者之间几乎没有差别，提示颗粒大小和颗粒大小分布没有变化。该数据清楚地表明本发明的水性组合物具有极佳的保存期。

长期的保存期并不仅仅限于本发明的水性组合物，还延伸到非水性组

合物。通过 UV-VIS 光谱学将非水性组合物在氯仿中测试超过 3 个月，没有发现光谱形状或峰波长的变化。

除了使得医用和非医用制品抗微生物的用途之外，水性和非水性银纳米颗粒组合物都可以用来将抗微生物特性赋予基于流体的组合物。流体组合物的非限制性实例包括粘合剂，家用喷雾，消毒溶液或组合物诸如在 US 4,915,955 中公开的那些，并且将其全部内容并入本文作为参考，户内和户外木制产品的涂布组合物，和个人润滑剂。

本发明的组合物可以包括广泛范围量的银。在组合物中不同量的银可以仅通过在生产过程使用所需量的银化合物来实现。例如，当用包含更大量银纳米颗粒的组合物处理未经处理的制品时可以合理的预期更大量的银纳米颗粒沉积，并且反之亦然。或者，通过使用具有较少量银的银组合物进行二级处理可以实现银处理表面上增量的银负载。使用具有特定银量的组合物，可以多次喷雾或浸渍制品以实现在制品上的更高的银负载。每次连续的浸渍或喷雾都将引起银负载的逐渐增多直到达到所需的水平。本发明的抗微生物银组合物通常为非粘性的或者具有低度的粘性并且允许表面的均匀涂布或接触，特定的表面微米大小特征，并使得它们抗微生物。

本发明的银纳米颗粒由微溶于水的银化合物形成，所述银化合物是用多种无机和有机阴离子形成的。然而，甚至可以将高度溶于水的化合物用在本发明的实践中。具有亚氨基有机阴离子的银化合物是有用的，尽管许多实例以糖精银给出，本发明包括将在本文公布的方法中形成纳米颗粒的任何银化合物。具有亚氨基有机阴离子的银化合物是提交于 2005 年 8 月 1 日的，PCT/US2005, _____，题为 Antimicrobial Devices and compositions 的另一个共同待审的专利的主题，将其全部内容结合在本文作为参考，并且其教导的所有的化合物包括在本发明中。可以适当地使用具有糖精衍生物的银化合物。还可以使用通过使可溶性银盐与具有活性亚甲基基团的化合物反应制备的其它的银化合物，例如乙酰丙酮化物及衍生物。

在本发明的一个实施方案中，抗微生物化合物包括这样的银化合物，其表示为： $M^+X_{(n)}$ ，其中 M 是银，n 是 1 或更多，X 选自 A，B 或 C，其中 R_1 和 R_2 是 -P 或 -WP；

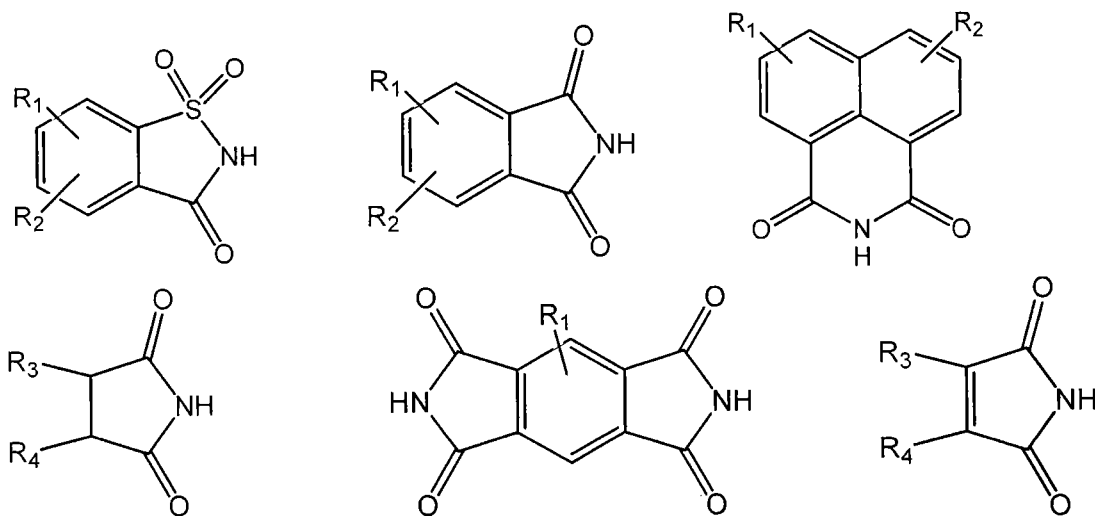
并且 W 是 1-27 个碳原子的支链烷基链, 1-27 个碳原子的直链烷基链, 包含 2-20 个碳原子的单醚和包含 2-20 个碳原子的聚醚的接头;

和

P 是氢, 卤素原子, 卤烷基, 酰胺, 硫酸盐(酯), 磷酸盐(酯), 季铵, 羟基, 羟甲基, 膦酸盐(酯), 氨基, 羧基, 羧甲基, 羰基, 乙酰基, 琥珀酰亚胺酯, 异硫氰酸盐, 异氰酸盐(酯), 碘乙酰胺, 顺丁烯二酰亚胺, 磺酰卤, 亚磷酰胺, 烷基亚胺酯, 芳基亚胺酯, 酰基卤 (acide halide), 取代的胍, 取代的羟基胺, 碳二亚胺, 氰基, 硝基, 氟甲基, 硝基苯基, 磺酰胺, 烯炔或炔基; 和

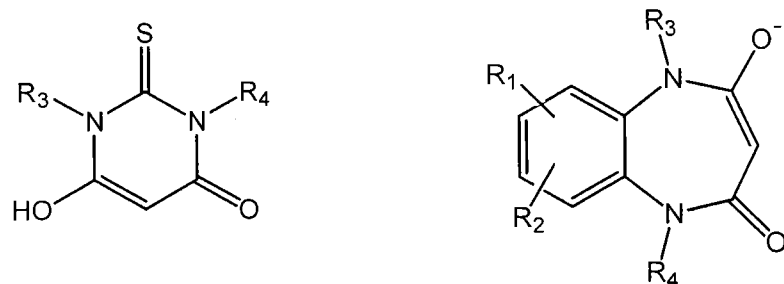
R_3 和 R_4 是氢, 任选地在芳基或取代的芳基基团终止的具有 C_1-C_8 碳原子的直链烷基, 具有 C_1-C_8 碳原子的支链烷基, 苯基, 取代的苯基, 苄基, 取代的苄基和氟甲基; 和

A 是下列之一:



和

B 是下列之一:



R_1 和 R_2 是如上所述的 -P 和 -WP, 和

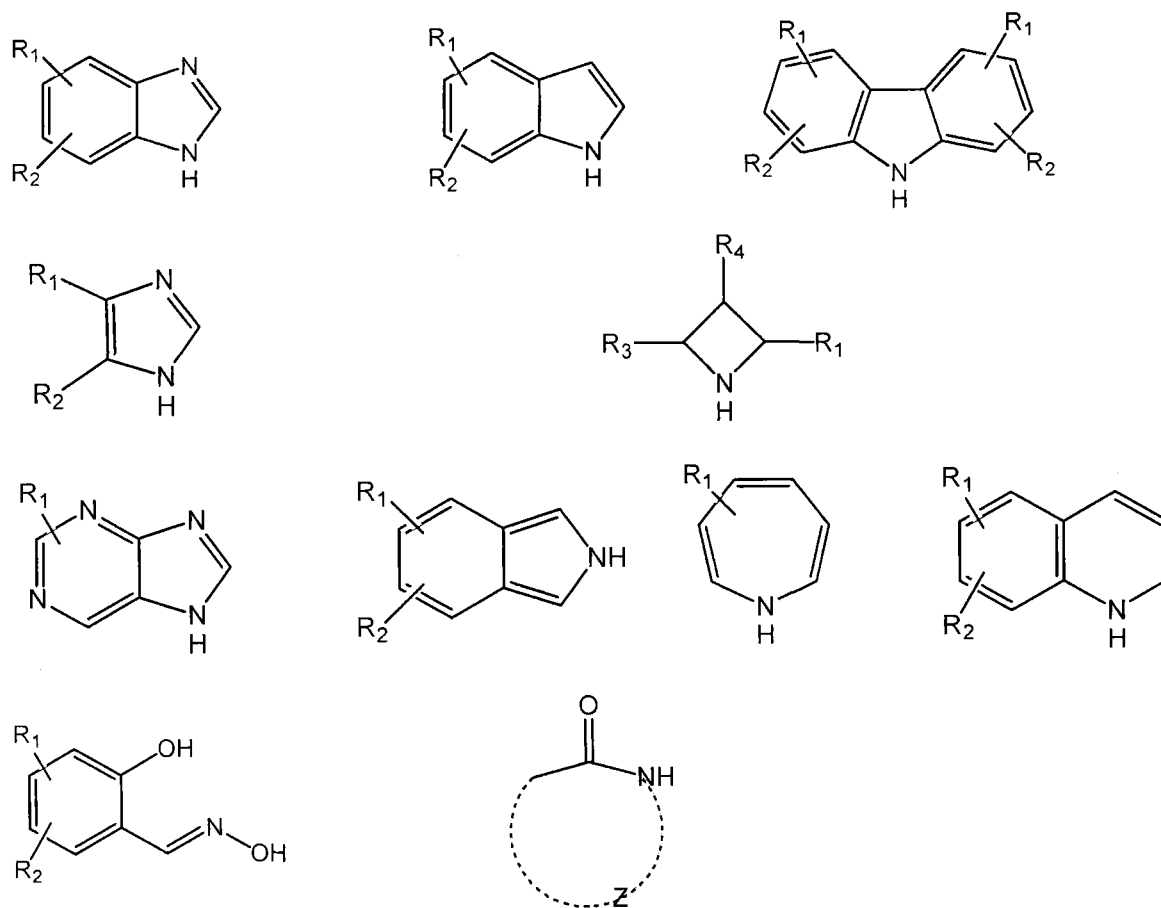
W 是如上所述的接头, R_3 和 R_4 如上所述。

C=二十二碳烷酸盐(酯)或二(2-乙基己基)磺基琥珀酸盐(酯)。

本发明的另一个实施方案包括银的复合物

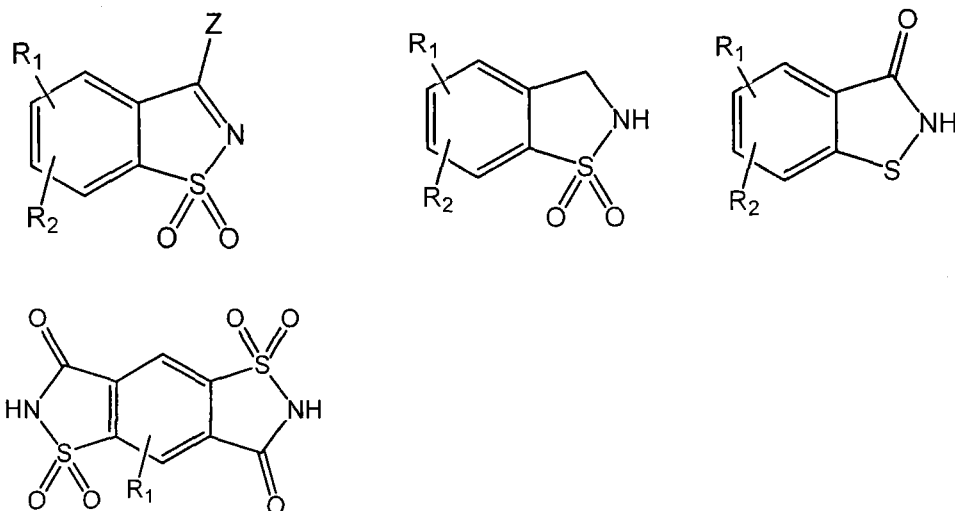


其中 M 是银, n 是 1 或更多; Y 是下列:



其中 R_1 和 R_2 选自由 -P 和 -WP 组成的组; 如上所述, 并且 W 是如上所述的接头。 R_3 和 R_4 如上所述并且 Z 是 C6 或 C8 烷基。

本发明的另一个实施方案包括下列, 其中 $M^+[Y']_n$, 其中 M 是银, N 是 1 或更多, Y' 是下列:


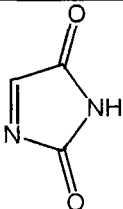
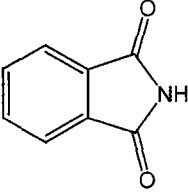
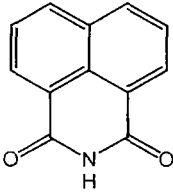


其中 R_1 和 R_2 选自由 -P 和 -WP 组成的组；如上所述，并且 W 是如上所述的接头。 R_3 和 R_4 如上所述，Z 是氨基，烷氨基，氯，或 HNX，其中在 HNX 中的 X 包括芳基，羟基，氨基， NHC_6H_5 ，或 NHCONH_2 。

形成本发明的银化合物的其它配体包括在表 1 中显示的下列：

表 1

ID	名称	结构	ID	名称	结构
1.01	1,1-二氧化-1,2-二氢-1 λ^6 -苯并[α]异噻唑-3-酮		1.06	嘧啶-2,4,6-三酮	
1.02	吡咯并[3,4-f]异吲哚-1,3,5,7-四酮		1.07	2-硫代-二氢-嘧啶-4,6-二酮	
1.03	氮丙啶		1.08	吡咯-2,5-二酮	

1.04	氮杂环丁烷		1.09	咪唑-2,4-二酮	
1.05	异吲哚-1,3-二酮		1.10	苯并[de]异喹啉-1,3-二酮	

所述纳米颗粒可以由单一银化合物或银化合物的混合物制成。例如，混合物可以包括具有高和低水溶解度的银化合物。另外二元混合物可以包括 0 到 100%范围的微溶于水的银化合物。例如，当制备银纳米颗粒时，可以将糖精钠加到仅仅与硝酸银反应所需的 80%的量，随后加入 TEMED 等。所以在混合物中，硝酸银（可溶性盐）和糖精银（微弱可溶性盐）一起存在。类似地，能够以任何所需的比例称出硝酸银和丙酸银的粉末形式(0% 硝酸银到 100%)。

本发明的组合物包含可以是水或水和已知可混溶有机溶剂的混合物的溶剂，可以是聚合物和/或表面活性剂的稳定剂，银化合物和还原剂。所述溶剂是水或混合物。如果所述溶剂是其中水含量可以在 55% v/v 和 95% v/v 之间范围的混合物，那么所述混合物可以是任何水混溶性有机溶剂，包括低级直链(C₁-C₆)或分枝的醇，丙酮，四氢呋喃，甲酰胺，二甲基甲酰胺，乙酰胺和其它类似溶剂。如果所用的稳定剂是表面活性剂，可以使用包括，但不限于聚山梨酯或吐温的表面活性剂。可以使用任何合适的表面活性剂。被认为引发溶液中银纳米颗粒形成的还原剂包括，但不限于，叔胺，仲胺和伯胺，叔二胺，仲二胺和伯二胺，具有伯胺、仲胺和叔胺部分的均聚物或共聚物。胺化合物可以是脂族的或芳香族的。同样地，也可以使用脂族和芳香族的伯和取代酰胺和聚合酰胺类似物。还可以使用芳香酰胺诸如称作 DEET 的二乙基甲苯甲酰胺。其它还原剂为三乙醇胺和 N,N,N',N' 四甲基乙二胺 (TEMED)。还可以将在侧链或在主链中具有 TEMED 部分或其它胺的聚合化合物用作还原剂。

稳定剂可以是聚合物，而除了所述聚合物外，可以或可以不使用表面活性剂。所述聚合物可以是均聚物或共聚物并且可以是合成性或天然来源的。适于在组合物中用作稳定剂的聚合物或共聚物的非限制性实例包括由丙烯酰胺及其衍生物，甲基丙烯酰胺及其衍生物，聚酰胺，聚氨酯形成的聚合物，没有特定主链但在侧链中具有氨基甲酸乙酯段或叔胺基基团的聚合物，性质主要为极性的其它聚合物或具有源自极性共单体的部分的共聚物。实例包括，但不限于，丙烯酰胺，甲基丙烯酰胺，取代的丙烯酰胺（即 $-\text{CONH}_2$ 被 $\text{CON}(\text{R}_1)_2$ 所取代，取代的甲基丙烯酰胺，丙烯酸，甲基丙烯酸，羟乙基甲基丙烯酸酯，丙烯腈，2-丙烯酰胺-2-甲基丙烷磺酸及其盐(钠、钾、氨)，2-乙基吡咯烷酮，2-乙基噁唑啉，乙酸乙烯酯，马来酐及其它。尽管不希望被任何具体理论所束缚，认为稳定性是由于存在聚合物链的位阻现象而实现的，其存在的方式使颗粒团聚和生长被抑制。

本发明的纳米颗粒组合物在低以及高 pH 都是相当稳定的。可以被加入抗微生物银组合物中的酸是有机酸包括聚合物类似物诸如聚丙烯酸，乙酸，柠檬酸和类似的酸，可是添加 $> 10\%$ 的硝酸将通过溶解银纳米颗粒而破坏所述组合物。在低于 10% 的浓度的硝酸也会随时间流逝而破坏组合物。加入 $10\% \text{ v/v}$ 的氨水溶液不会对银纳米颗粒组合物造成影响(即，没有观察到颜色变化)。

可以通过开始在制备纳米颗粒中选择银化合物的起始量或在制备纳米颗粒后稀释组合物来调整组合物的作为纳米颗粒的银含量。使用低浓度的银盐获得的银纳米颗粒组合物的光密度可能甚至达不到 2.0 。然而，用浓缩的银盐溶液制备的组合物的光密度可能是非常高的，对于低于 2 的吸收阅读值要求非常高的稀释度(> 100 倍)。正如硝酸可以通过溶解而破坏银纳米颗粒组合物一样，加入某些水混溶性溶剂导致纳米颗粒团聚并沉淀出来。银含量可以通过以本领域技术人员已知的方式去除溶剂以浓缩组合物来增加。事实上，可以从组合物中去除大部分溶剂并再稀释以使组合物回到原来的状态，而不会导致明显的银纳米颗粒团聚。

本发明的组合物包括银纳米颗粒并还可以包括微溶的银化合物。在制备纳米颗粒的过程中，可以在原位形成银盐，其在反应阶段不能被转化为银纳米颗粒。本发明还涵盖这样的银组合物，其中银可以或可以不作为未

反应的微量的盐的形式存在。

本发明的抗微生物银组合物的另一个实施方案是非水性抗微生物银组合物。本领域技术人员已经认识到在非水性介质中生产稳定的银纳米颗粒是困难的(Zeiri 和 Efrima, *J. Phys. Chem.*, Vol. 96, pp5908-5917 (1992))。本发明的非水性银纳米颗粒组合物可以通过将纳米颗粒从水性组合物中提取到非水性相中进行制备。尽管已经制备了包含银的非水性溶液, 研究未显示它们的抗微生物功效。所谓非水性, 我们意味着在水和不可混溶性溶剂的大比率范围内, 通常不与水混溶的有机介质。在制备本发明的组合物中所用的优选的非水性溶剂是二氯甲烷, 氯仿和其它脂族和芳香族氯化溶剂, 环己烷, 二乙醚, 乙酸乙酯及其混合物。在非水性组合物中的银含量的量可以通过在制备水性组合物中选择适当的银的量, 随后提取水性组合物, 如果需要进一步适当稀释来进行调整。

本发明的一个主要实施方案是包含表面活性剂、银化合物优选地盐(其可以在溶液中离子化为银阳离子和阴离子), TEMED 和水的混合物。这些组合物是本发明的抗微生物银组合物的母体组合物。接着, 将母体组合物进行某些处理以将它们转化为本发明的抗微生物组合物。例如, 可以将母体组合物进行加热以起始银纳米颗粒的形成, 这通过黄色来指示。加热可以通过与电加热元件直接或间接接触, 通过 IR 灯, 通过微波能量, 通过声能或通过使用其它的电磁辐射来实现。母体组合物还可以通过暴露于强烈的光能(UV 灯, 频闪放电管, 水银蒸汽灯, 卤素灯, 激光束等)被转化为抗微生物银纳米颗粒组合物。可以将母体组合物用于形成银纳米颗粒组合物, 其中所述纳米颗粒可以采取不同的形状和形式。它们还可以在制备玻璃珠, 塑料表面的银涂布的反光涂料中用在无电镀膜法应用中以提高标志物在夜晚的光反射, 以及将它们用在其它应用中。可以制备在性质上是水性的母体组合物并将其在低于室温的温度贮存, 随后进行使用, 不会有性能上的任何损失。

制备生物银组合物的方法

可以将不同的方法用于制备本发明的抗微生物银组合物。一种方法包括下列步骤:

- (i) 制备表面活性剂(和/或聚合物), 糖精钠(或适合的阴离子)和可溶性银盐溶液的水溶液,
- (ii) 在搅拌下, 将钠盐溶液加入表面活性剂溶液,
- (iii) 另外加入可溶性银盐溶液以导致微溶性银盐的沉淀,
- (iv) 加入叔二胺(TEMED)和,
- (v) 使得到的溶液的温度增加并在一定时间内维持这样的增加。

在另一个实施方案中, 在步骤(v)中温度增加了一定时间后, 溶液温度回到室温。如果需要, 溶液温度还可以降低到除了室温之外的温度。所述温度可以高于或低于室温。在上述实施方案中, 微溶性银盐不能立即形成澄清的沉淀物, 但是这不应该被视为对本发明实践的限制。上述方法的变化包括将钠盐溶液和可溶性银盐溶液的添加顺序反过来。另一个变化包括用步骤(i)中的水溶性聚合物溶液取代表面活性剂, 其它的步骤保持不变。

在使用聚丙烯酰胺作为本发明的一种组合物的稳定剂的一个实施方案中, 如下进行制备。

- (a) 制备理想浓度的聚合物溶液,
- (b) 在混合下, 连续加入适合的阴离子诸如糖精盐的适当量的碱土金属溶液, 可溶性银盐溶液和还原剂和,
- (vi) 使温度增加并在一定时间内维持这样的温度增加。

任选地, 所述溶液可以不加热, 但是在室温在环境光线下放置 24 小时到 7 天的时间来完成银纳米颗粒的形成。可以通过本领域普通技术人员已知的方法增加温度。或者可以应用光能源形成银纳米颗粒。

在制备本发明的非水性银组合物中, 一种方法包括

- (a) 制备具有需要银含量的水性银纳米颗粒组合物,
- (b) 将其体积减少以浓缩水性组合物,
- (c) 用非水性溶剂或溶剂混合物提取所述浓缩物, 和
- (d) 回收包含所述提取的银纳米颗粒的非水性溶剂或溶剂混合物。

上述的步骤(b)是任选的, 尤其是如果水性组合物的银含量明显很高。同样地, 可以任选地多次进行步骤(c), 每次使用非水性介质的新鲜部分。在进行本发明的该方法时, 温度可以是室温。

在本发明的非水性银组合物的制备中，可以任选地将化合物加入非水性溶剂中，所述化合物可以是在其分子结构中具有至少一个双键的液体或固体。例如，可以以多到非水性溶剂的 25% 的量加入这样的化合物作为提取辅助物以提高提取效率。

在制备非水性银组合物的一个实施方案中，包含双键的化合物还可以在水性银组合物的制备中充当稳定剂。可以加入油酸盐取代表面活性剂。在第二种情形中，可以形成山梨酸银(在表面活性剂存在时)，接着使用 TEMED 将所述盐转化成纳米颗粒。所述山梨酸阴离子具有两个双键并且基本原理是该有机阴离子可以容易地转化为非水性相。这样的化合物，例如，可以是油酸盐、山梨酸盐、延胡索酸盐或肉桂酸盐。上面列出的化合物决不应被视为限制性的。得到的水性银组合物提取物更容易用非水性溶剂提取，将银纳米颗粒以更大的效率转移到非水性介质中并帮助维持在非水性环境中的稳定性。

制备非水性银组合物的方法的改进是从水性银组合物中将银纳米颗粒提取到非水性溶液中，接着加入双键化合物以增加所述组合物的稳定性。可以加入不超过该化合物 25 重量%的非水性溶剂。双键化合物的非限制性实例是油酸、山梨酸、肉桂酸和它们的衍生物。还可以使用聚合物化合物诸如在提取非水性介质中具有一定溶解度的聚乙炔，聚 1,2-亚乙烯和它们的衍生物。

可以将其它的化合物加入所述组合物中。例如，在非水性组合物的一些应用中，可以加入具有硫醇的长烷基链以在硅和类似半导体表面辅助金属纳米颗粒层的形成。

方法条件的影响

存在各种参数可能影响所述组合物的性质和性能，诸如具有不同阴离子的银化合物，银盐，稳定剂和还原剂的浓度影响。可以将产生银纳米颗粒的确定方法用于在各种底物上的纳米颗粒沉积。

具有不同阴离子的银盐

本发明的抗微生物组合物的制备相当方便。它们方便地从多种原位形

成自相应钠盐的银盐起始进行制备。但是,在不偏离本发明范围的前提下,如果可以获得,还可以直接以干燥形式使用银盐。所用的盐可以包括有机或无机阴离子。接着,在表面活性剂、聚山梨酯 20 和 TEMED 存在的情况下,通过在较短时间内,在微波中加热得到的混合物将所述盐还原成银纳米颗粒。制备聚山梨酯 20 (~ 76 gm/L),硝酸银(0.1M)和钠盐(0.125M)的贮存溶液,并以对于吐温® 20,钠盐溶液,硝酸银溶液和 TEMED 的 1.2/4.0/3.0/1.2 体积比使用。通过在 1 cm 光程长度的比色杯中用水稀释混合物(25 μ l 在 3mL 水中)在 Beckmann DU-20 分光光度计上测量银纳米颗粒组合物的 UV/VIS 光谱。将去离子水用作参照。

表 1 列出了在原位制备相应的银盐中使用的钠盐。在测试的 15 种盐中,仅有约一半不能形成澄清和稳定的黄棕色银纳米颗粒溶液(图 8)。氯化银(来自氯化钠)给出红色或鲜色沉淀物,其立即沉淀在试管底部。此外,具有下列阴离子的银盐没有产生稳定的纳米颗粒溶液:硼酸盐、酒石酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐和十二烷基硫酸盐,尽管它们的光谱指示~ 420 nm 的峰,显示形成了~ 10 nm 的银纳米颗粒(图 9)。在产生具有较差稳定性溶液的银盐中,有一半是有机阴离子并且另外一半是无机阴离子的,提示不能形成稳定的纳米颗粒溶液与它们的有机或无机性质不相关。尽管使用阴离子硼酸盐、酒石酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐和十二烷基硫酸盐的银盐可能不是最佳的,本发明涵盖它们在制备抗微生物组合物中的应用。

表 1: 在制备银纳米颗粒组合物中所用的具有各种有机&无机阴离子的钠盐

钠盐类型	盐阴离子类型	是否有沉淀物或碎片形成	NP 溶液外观
氯化物	无机的	是	红色,鲜色混悬液,团聚
硼酸盐	无机的	是	深绿色/灰色混悬液,团聚
碳酸盐	无机的	是	绿色/灰色混悬液,团聚

钠盐类型	盐阴离子类型	是否有沉淀物或碎片形成	NP 溶液外观
硫酸盐	无机的	无, 银沉积在试管上	棕色/黄色澄清
磷酸盐	无机的	是	灰色澄清, 团聚
丁磺氨	有机的	无	棕色/黄色 澄清
草酸盐	有机的	无, 银沉积在试管上	棕色/黄色 澄清
EDTA Di - 盐	有机的	无	棕色 澄清
酒石酸盐	有机的	是, 一些银沉积	绿色/灰色 混悬液, 团聚
乙酸盐	有机的	无, 银沉积在试管上	棕色/黄色 澄清
柠檬酸盐	有机的	是	浅绿色/米色混悬液, 团聚
丙酸盐	有机的	无, 银沉积在试管上	棕色 澄清
琥珀酸二辛酯磺酸盐	有机的	无, 没有银沉积在试管上	棕色 澄清
十二烷基硫酸盐	有机的	是	灰色/绿色混悬液, 团聚
油酸盐	有机的	无, 没有银沉积在试管上	棕色 澄清

注意: 将沉淀物或碎片滤去或离心以防止在 UV/VIS 光谱测量中形成干扰

另一个重要观察是容易形成银纳米颗粒的原位形成的盐没有显示任何沉淀物或碎片的形成。未产生沉淀物或碎片的实施方案包括包含下列步骤的方法,

- (i) 制备表面活性剂的水溶液, 糖精钠 (或适合的阴离子)的水溶液和银盐溶液,
- (ii) 在搅拌下, 将钠盐溶液和叔二胺(TEMED) 加入表面活性剂溶液,
- (iii) 另外加入可溶性银盐溶液和,
- (iv) 暂时使得到的溶液温度增加, 接着将温度回到室温。

因此, 将硝酸银作为溶液中最后一种成分加到前面的成分中的方法是本发明的一个优选的实施方案。分别对于吐温® 20, 钠盐溶液, 硝酸银溶液和 TEMED 的 1.2/4.0/3.0/1.2 的起始试剂的优选的体积比是制备纳米颗

粒组合物的一个优选实施方案的重要组件。

看起来，使用油酸钠制备的纳米颗粒溶液是最佳的。在试管壁上没有任何碎片或任何金属银沉积。因为公布的研究已经报道了油酸盐对银纳米颗粒的有益效果(Wang et.al., Langmuir, Vol. 14, pp 602 (1998)), 这在某种程度上可预期的。油酸盐稳定的纳米颗粒溶液倾向于是非常稳定的。油酸盐的稳定效果对于银与油酸盐双键的 π 电子的相互作用是有利的。

图 8 和 9 显示吸收值(标准化到 $OD = 1$)对比各种有机的和无机的阴离子的波长的绘图。对于无机阴离子的 λ_{max} 是 415 nm (图 8 和表 2)并且它们的半最大全宽度(FWHM)在类似的量级，尽管硫酸盐阴离子显示更紧密的光谱。有趣的是，硼酸盐和碳酸盐阴离子射出与硫酸盐类似的光谱，但是纳米颗粒溶液非常不稳定。这显示，在所述条件下，用这两种阴离子形成~ 10 nm 小尺寸和窄分布的纳米颗粒，但是在那些溶液中的离子环境不能阻止它们的团聚。

作为对比，制备自各种有机阴离子的银纳米颗粒溶液或多或少显示更大的稳定性，和指示纳米颗粒的安全存在的特征性黄棕色。在它们的光谱最大值中仅观察到微小不同，但是在它们的光谱中却观察到广泛变化(图 9)。例如具有 EDTA 阴离子的溶液显示在 390 nm 的峰 OD，和相对尖锐的光谱。另一方面，基于酒石酸盐的溶液，尽管具有在 415 nm 的峰事实上显示特别平的光谱。这样的光谱指示非常宽的银颗粒分布。

在表 2 中，我们列出了观察到峰 OD 的波长和来自在图中显示的溶液的光谱数据的 FWHM 值。象无机阴离子一样，关于有机阴离子我们观察到约 415-425 nm 的 λ_{max} 。我们观察到在这么多不同的阴离子中的相同 λ_{max} 的事实显示银纳米颗粒形成的机制与存在的阴离子类型关联很小。但是，团聚表现提示形成的银纳米颗粒的稳定性在很大程度上取决于阴离子的类型。在不被任何理论束缚的前提下，发明人假设，如果在热力学上是有利的，阴离子与银纳米颗粒的相互作用产生稳定的溶液。

在相同的表中，列出了对于每个光谱的 FWHM。数字是对光谱宽度的测量。FWHM 数字越小，越显示光谱的锐度。至今为止，包括我们已经检查过的公开的文献，观察到对于 EDTA 阴离子的 53 nm 的 FWHM 值是最小的。91nm 的油酸盐 FWHM 值相当接近于在公开的论文中报道的

88 nm 的值，在所述公开的论文中，广泛研究了制备自硝酸银的包含油酸盐的银纳米颗粒溶液。但是区分本研究的一个要素是我们的 FWHM 值对于制备自银盐的溶液而言，其浓度高于以前测试的那些的 10-100 倍。我们观察到类似 FWHM 的事实实际意味着在我们的溶液中没有纳米颗粒的团聚发生，甚至当使用这样的高银浓度时。在某种程度上，这指出了所用的表面活性剂和还原剂组合的独特性。

表 2: 通过使用不同阴离子制备的银纳米颗粒组合物的 UV-VIS 光谱的 λ_{\max} &FWHM 值

盐阴离子	阴离子 类型	λ_{\max} (nm)	FWHM (nm) (半宽值)
氯化物	无机的	ND ⁺	ND
硼酸盐	无机的	415	90
碳酸盐	无机的	415	92
硫酸盐	无机的	415	65
磷酸盐	无机的	ND	ND
丁磺氨	有机的	415	92
草酸盐	有机的	415	70
EDTA Di - 盐	有机的	400	53
酒石酸盐	有机的	415	ND
乙酸盐	有机的	415	67
柠檬酸盐	有机的	ND	ND
丙酸盐	有机的	420	72
琥珀酸二辛酯磺 酸盐	有机的	425	66
十二烷基硫酸盐	有机的	ND	ND
油酸盐	有机的	420	91

+ = 未确定

过程参数

研究了不同的稳定剂的量，反应物比率，还原剂的浓度和试剂加入的顺序对纳米颗粒溶液的质量的影响。

在去离子水中制备糖精钠，硝酸银和吐温® 20 或聚山梨酯 20 的贮存溶液。使用接受的还原剂。我们使用两种方法制备银纳米颗粒。在方法 A 中，在存在表面活性剂的情况下通过反应硝酸银和糖精钠首先形成糖精银混悬液。向所述混悬液中，加入 TEMED 并在微波烘箱中暂时加热得到的混浊的混合物以完成纳米颗粒的形成。方法 B 由在带盖的瓶中混合表面活性剂 吐温 20, 糖精钠和 TEMED 以形成澄清溶液组成。最后加入硝酸银溶液并在微波烘箱中加热瓶中的内容物以产生纳米颗粒。在所有的实验中,对于介质沉淀微波加热的时间是 10 秒(Oven Make: Quasar Instant Matic Cooking, 1500W)。

通过代表性地 Beckman DU-20 分光光度计于 400 到 500 nm 范围上记录 UV-VIS 光谱来表征纳米颗粒溶液。对于光谱扫描，将纳米颗粒溶液用水(25 μ l 于 3 mL 水中)稀释并转移到 1 cm 光程长度的塑料比色杯中。将去离子水用作参考。UV/VIS 光谱的记录是快速，方便和容易的方式来确定银纳米颗粒的形成。其利用可见范围(390 - 500 nm) 银纳米颗粒 (< 50 nm 大小)的强烈吸收。强烈吸收是纳米大小银颗粒的离子体振子共振带的结果。尽管如此这种光谱证据只是银纳米颗粒的间接证据。

在我们研究的第一部分，我们采用方法 A 研究吐温 20 浓度、硝酸银对糖精钠的摩尔比、硝酸银浓度和 TEMED 浓度对纳米颗粒形成的作用。表 3 到表 6 显示实验细节。除非另外声明，表面活性剂，糖精钠，硝酸银溶液和 TEMED 体积比为 10:10:10:1。

表 3:吐温 20 表面活性剂浓度的变化

实施 例编 号	吐温 20 (g/L)	NaSac ⁺ 溶液 (M)	硝酸银 溶液 (M)	TEMED (ml)	形成了沉淀 或碎片?	溶液外观
1	16.5	0.125	0.1	0.3	是	深棕色, 无 Ag 沉

						积物
2	11.0	0.125	0.1	0.3	是	深棕色, 无 Ag 沉积物
3	5.5	0.125	0.1	0.3	是	深棕色, 无 Ag 沉积物
4	0	0.125	0.1	0.3	是	灰绿色
5	0	0.0625	0.05	0.3	是	灰绿色
6	0	0.03125	0.025	0.3	是	灰绿色

+ = 糖精钠

表 4: 糖精钠浓度的变化

实施 例编 号	吐温 20 (g/L)	NaSac 溶液 (M)	硝酸银 溶液 (M)	TEME D (ml)	形成了沉淀 或碎片?	溶液外观
1	16.5	0.125	0.1	0.3	是	深棕色, 无 Ag 沉积物
2	16.5	0.110	0.1	0.3	是	深棕色
3	16.5	0.105	0.1	0.3	是	深棕色
4	16.5	0.102	0.1	0.3	是	深棕色
5	16.5	0.100	0.1	0.3	是	深棕色
6	16.5	0.075	0.1	0.3	是	深棕色
7	16.5	0.050	0.1	0.3	是	深棕色
8	16.5	0.025	0.1	0.3	是	深棕色

表 5: 硝酸银浓度的变化

实施 例编 号	吐温 20 浓度 (g/L)	NaSac 溶液 (M)	硝酸银 溶液 (M)	TEME D (ml)	是否有沉 淀物或碎 片形成?	溶液外观
1	16.5	0.1250	0.1	0.3	是	深棕色, 没有银沉积
2	16.5	0.0625	0.05	0.3	很少有碎 片	棕色/黄色, 银沉积

3	16.5	0.0312 5	0.025	0.3	无	棕色/黄色
---	------	-------------	-------	-----	---	-------

表 6: TEMED 量的变化*

实施 例号	吐温 20 浓 度 (g/L)	NaSac 溶 液 (M)	硝 酸 银 溶 液(M)	TEME D (ml)	是否有沉淀 物或碎片形 成	溶液外观
1	16.5	0.125	0.1	0.6	是	深棕色 (紫色)
2	16.5	0.125	0.1	0.9	是	深棕色 (紫色)
3	16.5	0.125	0.1	1.2	很少有碎片	深棕色 (紫色)

* = 有利于 TEMED 的体积比增加，而不导致其它反应物量的变化

吐温 20 浓度的影响

当吐温 20 浓度在~ 5.5 gm/L 和 16.5 gm/L 之间变化时，我们观察到纳米颗粒溶液的颜色和稠度极少变化。所有的都显示黄棕色。在溶液中观察到的白色沉淀物是未溶解的糖精银。没有观察到由于纳米颗粒的团聚产生的碎片，其通常是黑色的。

图 10 显示具有不同量的吐温 20 的纳米颗粒溶液的标准的 UV-VIS 光谱。没有测量不具有吐温 20 的溶液的光谱。所有的光谱几乎都是相同的，指示所有的三种纳米颗粒溶液事实上是相同的。光谱波长的最大值是大约 415 nm。可以推断半最大全宽值(FWHM)~ 90 的值（通过推断维持对称的介于 350-400 nm 之间的曲线）并且与公开的文献保持一致。值得注意的是，没有观察到纳米颗粒的团聚，尽管所用的银盐浓度比在公开报道中所用的浓度高 10-100 倍。这是显著的并且在某种程度上是未预期到的，因为以前的研究者已经报道了对于在超过 0.01M 的银浓度，甚至在使用表面活性剂后，它们不能获得稳定的纳米颗粒溶液。

显而易见的是，甚至用~ 0.2% w/v 的低吐温 20 浓度也获得了具有 0.1M 银浓度的稳定的银纳米颗粒溶液。数据强调制备方法的有效性。然而，在溶液中不存在吐温 20 的情况下，所述纳米颗粒团聚以形成灰绿色的沉淀物。无论起始的银浓度如何，这是确实的。所有的不具有吐温 20 的溶液

都不能形成特征性的黄棕色。

吐温 20 的浓度还在更高的方面，即 33 gm/L, 49.5 gm/L 和 66 gm/L 变化，伴随相匹配增加的 TEMED 浓度。尽管我们持续从溶液颜色和从反应混合物中沉淀的一些碎片的观察看见纳米颗粒形成，具有更高吐温 20 的溶液的光谱特征基本保持相似(数据未显示)，再次证实了方法的有效性。该数据显示从升高表面活性剂含量到 16.5 gm/L 的标称值以上的方面来看，该方法不具有任何优势。然而，在不偏离本发明的范围的前提下，仍旧可以应用更高浓度的表面活性剂吐温 20 或其它稳定剂。

糖精钠浓度的影响

将硝酸银浓度保持在 0.1M，糖精钠浓度改变以维持在介于 0.025M 和 1.25 之间的糖精盐与硝酸盐比率从而测试改变糖精盐浓度的效果(表 4)。尽管，在不偏离本发明的范围的前提下，可以使用优选地多达 5 倍于优选的浓度的糖精盐或其它阴离子的盐的更高的非限制性比率。还可以使用除了指定比率之外的比率。在所有的情形中，不管比率是 >1 还是 <1，获得了黄棕色的银纳米颗粒溶液，其中所述碎片主要由未溶解的糖精银组成。光谱实际上是相同的(见，图 11)，指示纳米颗粒大小和分布具有 5 -10 nm 的平均大小。

硝酸银的浓度的影响

保持所有的其它条件，包括不改变糖精盐与硝酸盐的摩尔比率，但是改变硝酸银浓度没有影响银纳米颗粒光谱(图 12)。数据再一次显示纳米颗粒大小和大小分布基本上保持不变。溶液的外观也保持相同，即黄棕色，很少具有或根本不具有碎片(表 5)。这些结果给出了根据具体的产品，应用硝酸银浓度来改变液体组合物中的最终银纳米颗粒计量的基础。

TEMED 浓度的作用

在上述实验中，TEMED 比硝酸银溶液的体积比是 1: 10。在本文，比率在 2:10 到 4:10 之间改变，并且期望在形成的纳米颗粒溶液中的任何变化(表 6)。可见的是，所述溶液保持相似，但是当我们增加 TEMED 浓度

时，也观察到在瓶壁上的紫色。

所述银纳米颗粒的特征（大小和分布）没有改变，因为光谱是相同的（图 13）。

试剂添加顺序的影响

从过程观点来看，了解试剂添加的顺序是否影响最终结果是重要的。例如，在制备过程中，在最后的步骤中添加最昂贵的成分是优选的。如果出于任何原因，在所述过程中的以前的步骤由于设备故障或操作员失误而必须报废，可以延缓最后一步。在这样的情形中，可以通过不浪费昂贵的试剂而节约经费。

在上述所有的试验中，我们采取了方法 A，其中首先形成糖精银。在方法 B 中，我们最后加入硝酸银，并且以不同的量。所有的得到的纳米颗粒溶液显示极少的碎片或根本没有碎片，提示没有团聚。没有观察到未溶解的糖精盐沉淀物。测试管的壁也显示没有金属银的沉积，提示形成的纳米颗粒仍旧在溶液中。在进行的 4 次测试中，其中我们使用 3:4 比率（在图 14 中的 0.75 ml）的硝酸银和糖精盐溶液的那一次给出了在量上最佳的溶液。

图 14 显示通过反向添加制备的四份溶液的光谱。在每种情形中，波长最大值是 415 nm 并且在 400 到 500 nm 的范围的光谱的形状匹配。对于一份溶液，测量低于 400 nm，多达 350 nm 的 OD 以观察在最大值周围是否具有对称性。图表确实显示光谱是对称的，并且这种观察与公开的报道一致。

与现有技术中包含银纳米颗粒的组合物比较，本发明的组合物包括几乎 4 到 15 倍或在某些情形中甚至更高的浓度的银纳米颗粒，所述浓度基于如通过 UV-VIS 分光光度计所测量的 OD 值。这种更高的银浓度给本发明的组合物这样的额外的优势，即其赋予与组合物接触的表面更高的银负载的能力，这明显将本发明与现有技术区分开来。

在过程参数研究中，在进行的大量测试中，在反应容器和偶尔在被处理的装置中存在沉淀物或碎片。然而，这不应该被视为本发明的限制。在组合物中存在的沉淀物完全是由于形成的较差溶解性的银盐。通过调节可

溶性银盐的起始浓度或通过适当的稀释，作为沉淀留下来的微溶性盐沉淀物可以被减少或消除。

银纳米颗粒溶液的稳定性

从过程观点来看，另一个重要的参数是作为时间的函数的银纳米颗粒溶液的稳定性。证实至少数周的稳定性是相当重要的。对于稳定性的一种间接测量方法是在可容易地随时间监测的 UV-VIS 光谱中没有变化。在图 7 中，呈现新鲜制备的基于糖精盐的水性银纳米颗粒组合物和 11 个月时期后的相同组合物的其中之一的 UV/VIS 光谱。在这次过程中，将相同的瓶子贮存在室温(22°C-25°C)。我们观察到在新鲜制备的溶液和甚至在贮存了接近一年的溶液之间的光谱之间没有变化。该数据支持这样的发现，即所述银纳米颗粒溶液具有优良的室温稳定性。类似地，尽管在光谱中存在微小的标称改变，我们观察到在 4°C 超过 3 个月的基于氯仿的非水性银纳米颗粒组合物的相当好的稳定性(图 15)。曲线的总的形状并没有改变太多，显示颗粒大小和分布没有改变。

成分和组合范围

包含银纳米颗粒的抗微生物银组合物可以衍生自这样的银化合物，其当具有理想的阴离子的可溶的银盐诸如硝酸银和钠盐混合时，通过在水溶液中通过阴离子交换原位形成。例如，为了形成巴比妥酸银，交换将在硝酸银和巴比妥酸钠之间发生。银化合物可以原位形成或可以作为最终银化合物进行提供。作为粉末或晶体商购的银化合物可以在本发明的纳米颗粒组合物的制备中取代原位形成的银化合物。在本发明的进行中，作为单一化合物或混合物的银化合物包括，但不限于丁磺氨，碳酸烷基酯，乙酰丙酮化物，乙酸盐，抗坏血酸盐，巴比妥酸盐，苯甲酸盐，酒石酸氢盐，二(2-乙基己基)磺基丁二酸盐，硼酸盐，溴化物，碳酸盐，氯化物，柠檬酸盐，叶酸盐，延胡索酸盐，葡萄糖酸盐，卤化物，乙内酰脲，取代的乙内酰脲，碘酸盐，碘化物，乳酸盐，月桂酸盐，草酸盐，氧化物，棕榈酸盐，过硼酸盐，苯酚磺酸盐，磷酸盐，丙酸盐，糖精和衍生物，水杨酸盐，山梨酸盐，硬脂酸盐，琥珀酸盐，磺胺嘧啶，硫酸盐，硫化物，磺酸盐和酒

石酸盐。制备本发明的组合物的方法的另一个特征是将可溶性银盐原位转化为较低溶解性的银盐。在本发明的制备方法中形成较低溶解性糖精银中，保持过量的碱金属碱土金属糖精盐。糖精盐的摩尔过量范围在 1 和 5 的比率之间，其中优选的比率在 1.05 和 2.0 之间，最优选的比率在 1.1 和 1.5 之间。阴离子交换金属盐必须具有这样的阳离子，其在电负标上高于银。可获得的金属阳离子的非限制性实例是钠、钾、钙、锂，其中钠和钾是最优选的。可溶性银盐的非限制性实例是硝酸银，柠檬酸银，乙酸银，其中硝酸银是最优选的。可以应用任何可溶性的银盐，只要其在尤其是制备药物产品中不产生生物相容性或毒性问题。

本发明的抗微生物组合物的一个重要特征是可以制备成分浓度的组合物跨宽范围，而不会遇到相容性或配制问题。纳米颗粒组合物的银含量可以在 0.0001%到 10%，0.1%到 2%，0.1 到 5 %的范围之间任意变化。当制备具有高银含量诸如 > 5%的纳米颗粒组合物时，如果没有维持表面活性剂或稳定剂的足够的量，银可以作为薄片(团聚状态)沉淀出来。其象这样的存在并没有影响抗微生物性质，可以通过过滤去除，产生深琥珀色的银纳米颗粒组合物。

稳定剂在维持本发明的纳米颗粒组合物中是有用的，并且可以是表面活性剂或聚合物。所述表面活性剂可以是任何类型的一阴离子的、阳离子的，非离子的或两性的。大量表面活性剂是可商购的。用在抗微生物银组合物中的稳定剂的非限制性实例是阴离子的，非离子的和两性的表面活性剂。在每种类型的表面活性剂下，可商购不同类别的化合物。在聚合物中，可以应用聚丙烯酰胺和衍生物(具有丙烯酰胺部分的均聚物和共聚物，丙烯酰胺在氮原子上具有一个或两个取代基)，甲基丙烯酰胺聚合物和衍生物(具有甲基丙烯酰胺部分的均聚物和共聚物，甲基丙烯酰胺在氮原子上具有一个或两个取代基)，聚酰胺和衍生物，聚氨酯和衍生物，聚胺和衍生物。用作稳定剂的优选的表面活性剂是非离子的，已知为聚山梨酯或吐温 NN，其中 NN 是等于 20, 40, 60 和 80 的整数。

与银含量相关的在组合物中的表面活性剂或稳定剂浓度可以在 0.1 和 500 的重量比率之间变化，但是总的稳定剂浓度不应该超过组合物重量的 40%。聚山梨酯类型的表面活性剂浓度的值的比率通常在组合物中低于 5%

w/v。然而，当使用聚合物稳定剂时，优选的值也可以高于 5% w/v。更高量的稳定剂容易稳定具有更高量的银负载的银组合物。

在大部分关于包含银纳米颗粒的组合物的制备的公开的研究中，认识到需要还原剂。已经应用了无机的还原剂，但是由于它们的强还原能力，银纳米颗粒的形成没有以受控制的形式进行，因此产生大尺寸的颗粒和通常宽的大小分布。当被用作还原剂时，不是所有的有机基质必须产生小的均一大小的银纳米颗粒。用在本发明的抗微生物银组合物的制备中的还原剂的举例性而决不是限制性的实例是叔、仲和伯胺；叔、仲和伯二胺；具有伯胺、仲胺和叔胺部分的均聚物或共聚物。胺化合物可以是脂族的或芳香族的。还可以使用芳香酰胺诸如二乙基甲苯甲酰胺，通常已知为 DEET。优选的还原剂是叔胺或二胺。优选的还原剂是三乙醇胺和 N,N,N',N'四甲基乙二胺(TEMED)，其中 TEMED 是最优选的。在侧链或在主链中具有 TEMED 部分的聚合性化合物也可以被用作还原剂。也与银相关的在组合物中的还原剂的量可以在 0.1 和 500 的重量比率之间变化，其中优选的比率在 2 和 50 之间，最优选的比率在 4 和 20 之间。所述还原剂可以以纯的或以稀释的形式加入。本发明涵盖这些变化形式。

对于抗微生物银组合物的溶剂基质的非限制性实例是水或基于水的溶液，其中水至少是主要成分。可以单独或作为与水的多成分混合物应用其它的混溶性溶剂诸如低级醇(C₆ 或更少)，低级二醇(C₆ 或更少)，THF, DMSO, DMF 等。非水性溶剂或其混合物的非限制性实例是氯仿，二氯甲烷，丙酮，甲基乙基酮，环己烷，乙酸乙酯，二乙醚，低级醇(C₄ 或更少)，低级二醇(C₄ 或更少)，THF, DMSO 和 DMF。可以将多种在 1990 年的空气洁净法案中定义的非 HAPS 的溶剂用在本发明的非水性银组合物的制备中。

抗微生物医用和非医用装置

本发明的一个实施方案包括医用装置，所述医用装置通过使用包含使所述装置的表面与纳米颗粒组合物接触的方法而抗微生物。医用装置，包括，但不限于，导管（静脉，泌尿，Foley 或处理疼痛的导管或其变体），斯滕特固定模，腹塞，棉纱布，纤维性伤口敷料(由藻酸盐、CMC 或其混

合物, 交联的或非交联的纤维素制备的薄片和绳索), 胶原蛋白或蛋白质基质, 止血材料, 粘性薄膜, 接触透镜, 透镜盒, 绷带, 缝线, 疝气网眼, 基于网眼的伤口覆盖物, 造口术和其它伤口产品, 乳腺植入物, 水凝胶, 乳膏剂, 洗剂, 凝胶, (基于水或基于油的), 乳剂, 脂质体, 软膏剂, 粘合剂, 多孔无机支持物诸如二氧化钛和 US 4,906,466 中所述的那些, 所述 US 4,906,46 全部内容被并入本文作为参考, 脱乙酰壳多糖或壳多糖粉末, 基于金属的整形外科植入物, 金属螺丝钉和板等。本发明意欲用银纳米颗粒浸渍的合成的织物, 基于尼龙或其与其它织物制成材料(丝、人造纤维、羊毛、竹、聚酯、丙烯酸类、乙酸盐)的掺合物的那些。本发明意欲在医用装置工业中使用并用银纳米颗粒浸渍的由聚硅氧烷, 聚氨酯, 聚酰胺, 丙烯酸酯, 陶瓷等制成的医用装置包括牙齿和兽医产品和非医学装置。本发明还包括用于不同聚合物或金属表面的各种涂层组合物, 其可以制备自液体组合物。这样的涂层组合物可以通过溶剂损失硬化或通过热或辐射暴露而凝固。本发明的另一个方面是本发明的抗微生物液体组合物和其它抗菌剂诸如玻璃和沸石的掺合物, 类似于在 US 6,248,342 和 US5,049,139 中公开的那些, 将其全部内容并入本文作为参考。

本发明的抗微生物医用和非医用装置可以通过用不同的方法以本发明的抗微生物银组合物处理所述装置进行制备。本发明的一个公开的方法包括下列步骤: 以液体形式制备所述组合物, 使所述组合物和装置表面接触足够长的时间以容许纳米颗粒的聚集, 接着漂洗掉过量的所述组合物并干燥所述装置。公开的方法的改进可以包括首先干燥材料的表面, 接着漂洗表面以去除过量组合物。接触的方法可以是将所述装置浸渍在所述组合物, 或将所述组合物喷雾在所述装置上或涂布聚合物溶液和所述组合物的掺合物。公开的方法的变化可以应用于将不同的银负载沉积在管的表面上。例如, 开始, 可以在管的整个长度上应用一种水平的银负载。接着, 如果需要, 可以在所述管的 $2/3^{\text{rd}}$ 的长度上进行第二次应用, 并最终可以仅处理所述管的 $1/3^{\text{rd}}$ 部分, 产生了具有三种水平的银负载的管。使用这种方法, 可以获得银负载的任何特定沉积模式。还可以在平面材料上进行类似的方法, 在整个区域上产生不同的银负载模式。具有三种水平的银负载的本发明的一个实施方案可以是浴室产品诸如淋浴帘幕。在这样的产品中,

可以在下面的部分负载以最高水平的银，中间的部分负载以中等水平的银，上面的部分负载以最少水平的银。这样的基于银的帘幕将防止帘幕上的霉菌和霉的形成。

上述公开的方法的另一种改进包括用试剂预先处理装置表面，所述试剂提高银纳米颗粒与所述表面的粘附或催化表面通过还原吸附在表面上的银盐胺复合物而形成银纳米颗粒的步骤。例如，可以使用 γ -氨基丙基三乙氧基甲硅烷或类似类型的胶粘改进剂，优选地极性化合物。在另一种情况下，表面可以通过用氯化锡的水溶液处理，用水漂洗，干燥并随后用水性银纳米颗粒组合物处理，洗涤和干燥以在表面上完成银沉积而被预先处理。还可以使用其它的试剂诸如金、铂、钯、铜化合物取代氯化锡。

上述公开的本发明方法的一个重要特征是将非常少水平的银负载均匀沉积在表面上。所述表面可以包括平面区域，或属于球体、圆柱体（实心或中空的）并可以具有纳米大小的特征或微米大小的特征。本发明意欲的表面银负载水平范围从 0.1 ug/cm^2 到 100 ug/cm^2 ，其中 0.5 ug/cm^2 到 50 ug/cm^2 是优选的范围， 5 ug/cm^2 到 30 ug/cm^2 是最优选的范围。

制备抗微生物医用装置诸如亲水性泡沫、薄片敷料、织物、纱布的方法包括下列步骤：将所述敷料浸入抗微生物水性组合物中，排出过量液体或将其吸去，接着在足以有效破坏银纳米颗粒的稳定的时期内，将其再次浸入第二非水性液体诸如乙醇、异丙醇或 THF 中，由此将它们永久性沉积在基底上，将过量液体吸去并最终干燥所述基底装置。方法的改进可以包括加入抗微生物银纳米颗粒组合物到开始的成分的混合物中来制备装置(例如，基于聚氨酯的泡沫)。

一种方法可以包括在需要的表面上形成预先混合的组合物(未过温度增加的组合物)的液体层或薄膜，接着使用快速导致液体薄膜或层温度增加的已知方式来在纳米颗粒不可逆粘附的表面的临近起始银纳米颗粒的形成，从而产生抗微生物表面。快速增加温度的方式可以包括声波辐射，微波辐射和 IR 辐射或其它的电磁辐射。还可以通过类似烘箱的环境的方式提供热能。

使医用装置特别是可以经受更高温度(而不会失去尺寸完整性)的那些抗微生物的另一种公开的方法包括下列步骤:制备预先混合的组合物,加热

医用装置到均一的温度，用预先混合的组合物喷雾或浸渍所述装置以起始在粘附所述装置表面的液体薄膜中的银化合物快速还原为不可逆附着的银纳米颗粒。如果所述装置被浸渍，那么其可以从水浴中移去以干燥液体薄膜，并且用水或其它溶剂清洁漂洗过的装置表面。如果加温的装置被喷雾，那么液体将从其表面蒸发。可以用水或类似溶剂漂洗表面。所述漂洗溶液可以是纯水或可以包括其它的添加剂诸如表面活性剂，酸或复合试剂。

可能需要对使某些疏水性聚合物抗微生物的本发明的方法进行改进。例如，聚硅氧烷聚合物表面可能不容易通过浸入水性银组合物而抗微生物。一个公开的实施方案包括包含下列步骤的方法：将聚硅氧烷聚合物浸没在溶胀试剂(其也可与水混溶)中以有效地用溶胀剂填充孔，将溶胀的聚硅氧烷聚合物基底迅速转移并将其在具体的时期内浸没在本发明的水性银组合物中以导致溶剂在孔中的交换。结果，将来自水性组合物的银纳米颗粒转移到所述孔中，由此使聚硅氧烷聚合物表面抗微生物。

还可以用非水性银组合物处理本发明的医用装置或非医用装置。通常包含藻酸盐或 CMC 作为纤维或泡沫纤维的装置不适合于使用水性组合物进行处理，因为它们在与富含水的组合物接触后就不能使用了。作为代替，这样的装置可以方便地通过浸渍方法或将所述组合物喷雾在基底上而用非水性银组合物进行处理。在通过在正常条件下蒸发或通过真空去除溶剂后，所述装置的表面用银纳米颗粒浸渍，并抗微生物。还可以将非水性组合物用于处理由其它聚合物制备的医用装置，只要非水性溶剂对于该聚合物不是溶剂或没有扩散到所述装置中并导致溶胀。还可以将非水性银纳米颗粒组合物用在这样的情况下，其中溶胀不是有害的。例如，可以通过在短时间内将 PTFE 薄膜浸入银纳米颗粒的氯仿溶液中而使它们抗微生物。还可以将这些溶液进行喷雾以产生浅黄色的 PTFE。

本发明的另一个区别特征是在医用装置的表面原位形成银纳米颗粒的方法。例如，一个公开的实施方案包括产生抗微生物表面的方法，所述方法包含下列步骤：给表面涂层提供包含银化合物的微细分散的颗粒，并用还原剂处理涂布的表面达一定时间，或直到所有的银化合物被还原为在大小上主要是单分散性的银纳米颗粒。可以以这样的方法使用的银化合物

的优选的但不是限制性的实例是糖精银。优选的还原剂是尤其在室温进行还原的 TEMED。尽管是非限制性的，对于该方法室温是优选的，但是可以使用更高的温度而不背离本发明。可以在聚合物涂层中或在多孔基质诸如陶瓷、粘土、沸石、氧化铝、硅石、硅酸盐中，用细分的银化合物和糖精盐，特别是通过用 TEMED 或类似地列出的胺化合物还原而原位形成银纳米颗粒组合物。

使用使装置表面抗微生物的本发明的制备方法可以取决于处理条件而产生不同量的银负载。然而，商业方法需要银负载符合规格 (specification)。在其中银负载可以超过规格上限的情况中，产品批次可能被丢弃，而导致相当大的花费。在这些情形中，理想的是可以再次处理产品批次以使银负载在规格范围内。再次处理用过量银纳米颗粒浸渍的装置表面的本发明的一个公开方法包括下列步骤：

- (a) 制备 0.5%到 15%硝酸的溶液，
- (b) 通过将所述表面浸渍在所述溶液中，在一定时间内用所述硝酸溶液处理所述装置表面，
- (c) 用去离子水彻底漂洗装置表面并进行干燥。

该方法可以以小部分选择性地去除浸渍的银并还可以用于完全将银从所述装置表面脱去或清洁生产设备。该方法还可以用于将银从处理的表面脱去以产生具有银纳米颗粒的形成图案的表面。

本发明的另一个实施方案公开了用于改变沉积了银以改善它们的审美外观的抗微生物医用和非医用装置的琥珀色或黄棕色颜色的方法。本发明方法的另一个特征是其可以导致具有银纳米颗粒的表面的琥珀色的均匀的色彩失去，而不导致银的损失。甚至在非常难以到达的情况下，一些预先形成的微米大小的目标的典型的表面可以容易地进行处理，因为过氧化物溶液可以容易地渗透并润湿大部分表面。本发明方法包括下列步骤，

- (i) 制备适当浓度的过氧化氢水溶液，
- (ii) 在一定时期内，处理包含银纳米颗粒的琥珀色表面，
- (iii) 用去离子水彻底漂洗去处理溶液并干燥所述表面。

在处理溶液中的过氧化氢浓度可以从低到 3 重量%改变到 30 重量%。用处理溶液接触表面的时间将由溶液中的过氧化物浓度所决定。例如琥珀

色颜色失去的速率在低的过氧化物浓度上更慢，反之亦然。接触的延续时间还取决于产品的具体情况。如果需要使包含银的产品从不包含银的产品中区分开来，可以终止过氧化物处理从而将微弱的黄色留在表面。除了将水作为过氧化物溶液的溶剂之外，可以加入小量的可与水混溶的溶剂(但是是不与过氧化物反应的那些)。

可以与或不与惰性载体诸如氮气一起提供作为蒸汽的过氧化氢从而导致与待处理的表面接触，而不背离本发明的范围。本发明还意欲在对包含银纳米颗粒的表面进行过氧化物处理中使用室温以上和以下的温度。还可以应用其它的方法诸如应用超声波能量来增加由过氧化物处理所导致的颜色失去。本发明包括通过适当遮蔽，通过过氧化氢蒸汽或水溶液形成的具有银纳米颗粒的具有图案的表面。

其可以用于产生泡沫或多孔基质，所述泡沫或多孔基质可以通过简单加入到不适合饮用的水中对其进行消毒。这样的产品对于露营者而言比目前的基于碘的产品更具吸引力，因为具有痕量的银的水没有味道。在建筑工业中，为了在家庭中控制霉菌和霉，在建筑过程中，可以用本发明的抗微生物银组合物对木质结构进行喷雾。

本发明还意欲抗微生物放射性银(^{110m}Ag) 组合物和制备它们的方法。在这些组合物的应用中，所述抗微生物的性质可以是伴随性质。这些组合物可以用于制备包含 ^{110m}Ag 纳米颗粒的放射性示踪剂。这些组合物的一种可能应用是制备具有粘附于它们的小量的 ^{110m}Ag 纳米颗粒的标记物。这些标记物可以容易地通过喷墨打印方法将极小的溶液液滴溅射到标记物表面上来进行制备。接着，可以在产品具有的保存期限等价于 ^{110m}Ag 的半衰期的情况中，使用这些这些标记物。因为放射性 ^{110m}Ag 的量这样小以至于实际上它们对于消费者或产品不存在有害的危险。它们还可以在安全应用例如在鉴定中用作示踪剂。

一个实施方案包括制备抗微生物的放射性 ^{110m}Ag 纳米颗粒组合物的方法，其包括下列步骤：

- (i) 制备稳定剂溶液，
- (ii) 连续将其加入到钠或适合的金属糖精盐溶液， ^{110m}Ag 硝酸盐溶液，还原剂溶液中和

- (iii) 导致温度增加以起始原位形成的微溶性糖精银还原以形成银纳米颗粒。

任选地，可以在较短时期内增加温度或可以在规定的时期内维持温度的增加。

从固体表面的释放银的机制

纳米颗粒组合物的一方面是它们在固体表面上以非常小的纳米颗粒的形式有效沉积银的能力，所述纳米颗粒非常有力地粘附到表面上。不仅发生银纳米颗粒的沉积，简单的处理将不会使颗粒从表面上移走。它们甚至不能通过超声波处理轻易除去，在实践上提示银结合到表面上的不可逆转。不过，如果进行化学处理，颗粒溶解。

尽管元素银在表面上的存在通常将使得该表面至少是抑菌的，它并不一定使得其杀菌。即使它可以这样，维持这种作用将是极其困难的。提高银的负载可以增强持续的释放，但它也提高了最终用途中的细菌毒性的危险。本发明的抗微生物银组合物具有赋予表面抗微生物特性的能力，其可以长期维持所述活性而不会对哺乳动物细胞具有细胞毒性。这种能力是超越现有技术之上的主要进步。图 16 显示每天从用所述抗微生物银组合物处理的尼龙表面上释放的银（作为离子）的量。有长期维持的抗微生物活性，因为在用所述组合物处理之后发生在表面上的唯一变化是银纳米颗粒的浸渍。由于活性归因于银离子，显而易见银离子的唯一来源是银纳米颗粒。结果表明在长时间里持续释放了有效量的银离子。还通过使用浸渍以放射性银纳米颗粒的尼龙管实施的试验确认了结果。在类似银负载上的放射性银的释放特性(图 16)与早先观察的释放特性是相当的。

因为公认的是带来抗微生物作用的是银离子(Ag^+) 而非 Ag^0 ，认为抗微生物银离子的来源是留在表面上的银纳米颗粒。已公开的工作指出纳米颗粒表面的催化性氧化作用，其引发离子性银释放入溶液中 (Kapoor, Langmuir, Vol. 14, pp 1021-1025, 1998)。其他的已经指出在还原步骤中形成的具有正电荷的银纳米集簇(Ershov 和 Hengelein, J. Phys. Chem. B, Vol. 102, pp10663-10666, 1998)。不管精确的机制如何，这些结果毫无疑问地显示离子性银的持续释放。理论评估显示以观察到的从表面上的银输出速率，完

全耗尽银将花费超过 150 天，这是非凡的。

其它应用

本发明的抗微生物银组合物还能够作为生产干银纳米粉末的原材料，所述纳米粉末适于材料科学和冶金学应用。这些水性或非水性的组合物，可以在高温环境中雾化以产生干银纳米粉末。可以大规模生产本发明的组合物，并且因为它们制备自相对便宜的化学品，商业方法可以是非常可行的并且能够与银纳米粉末的其它干燥方法相竞争。本发明的组合物在生产干银纳米粉末中的另一个好处是~ 10 nm 的纳米颗粒平均大小是小的并且大小分布是相对紧凑的- 能够提供与通过干燥方法生产的具有宽泛大小分布的银纳米粉末具有竞争性的边缘的两种因素。

包含本发明组合物的银纳米颗粒的其它应用是在烯烃氧化的催化，烯烃化合物的分离，作为抛光浆液，从表面上消散静电，提高液体热导率，提高电导率之中，在射频或类似辐射屏蔽物的制备中，在表面增加的拉曼光谱学的分析化学技术中。

微生物学测试

通过利用金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538 细菌进行的标准的抑菌圈测定确证用抗微生物银组合物制成的装置样品的抗微生物活性。从样品上切下 ~ 5-7 mm 大小的圆片并置于接种了细菌的 Mueller Hinton 琼脂 (MHA) 平板上并于 37°C 温育过夜。释放银离子的圆片在它们周围显示澄清的环圈。分别将未经处理的样品和 Silvasorb 充当阴性和阳性对照。在表 7 和 8 中给出来自抑制圈测定中的结果。由于装置样品包括银纳米颗粒并且不包括银盐，ZOI 测定可能并不是抗微生物活性的最适筛选测定。所以，我们经常采用细菌侵袭试验以评估微生物学活性和持续释放特性。在 8 小时的细菌侵袭测定中，将导管样品片浸在试管中的培养基中并接种细菌。将试管于 37°C 温育 8 小时，其后稀释等份的培养基并铺在 MHA 平板上并计数生长 24 小时 5s 后的细菌集落数目以测定杀伤速率。

非常容易地制备具有稍微不同组分的液体组合物（见描述性实施例）

并用来用银纳米颗粒浸渍多种基底，包括棉纱，尼龙纤维和接触透镜和水凝胶片。所有样品包括无定形滑石粉，显示抑制环和持续释放抗金黄色葡萄球菌的抗微生物活性（表 7）。

表 7: 利用金黄色葡萄球菌的 ZOI 测定
(抑制圈+圆片直径/圆片直径)

实施例	基底	ZOI 数据	实施例	基底	ZOI 数据
A1	棉纱布	9.5/7.0	A11	棉纱布	4.0/1.0
A2	棉纱布	9.0/6.5	A12	棉纱布	3.0/1.0
A3	接触透镜	8.0/6.5	A13	接触透镜	11.0/7.0
A4	硅导管	4.5/4.0	A15	尼龙导管	3.0/1.0
A5	水凝胶	16.0/8.5	A16	尼龙导管	7.0/1.0
A6	接触透镜	9.0/6.5	B9	凝胶润滑剂	6.0/5.0
B1	亲水性聚合物	8.5/6.0	B10	藻酸盐珠	7.0/3.0
B2	Hyd. Poly w/ 铜	10.0/5.0	A18	乳腺植入物 膜	8.0/6.0
B4	滑石粉	7.5/7.0	A7	尼龙纤维	4.0/1.0
A9	导管 w/ hyd. Poly.涂层	6.0/4.5	B15	聚丙烯纺物	9.0/7.0
A10	接触透镜	10.0/6.0			

在包含银纳米颗粒的制品中，由表 8 中的结果显然抗微生物活性还持续 4 天。对于一些基底来说，如纤维，导管和透镜，通过细菌侵袭试验来测试抗微生物活性。在这种试验中，用已知的细菌量侵袭基底，同时浸入介质中 24h。随后将培养基适当地稀释并铺于 MHA 平板上以评估存活的细菌量。继续侵袭直到基底耗尽有效量的银。细菌侵袭试验结果（表 9）显示银离子释放自包埋在基底表面中的纳米颗粒，其发生在 11 次侵袭即 11 天中。相反地，类似的商业产品 (Bardex & Lubrisil I.C. 导管) 只持续 3 天。

表 8: 针对金黄色葡萄球菌的连续转移结果的实例

实施例	基底	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
A6	接 触 透 镜	13.5/6.5	9.0/6.5	7.0/6.5	6.5/6.5	-
B1	Hyd. 聚 合物	13.5/5.5	8.5/6.0	6.0/5.5	-	-
B2	Hyd. 聚 合物 w/ 铜	12.0/5.0	10.0/5.0	8.0/5.0	7.0/5.5	5.5/5.5

医用装置与组织的生物相容性是重要的。利用琼脂糖覆层测定来量化存在于装置中的细菌毒性固有水平。来自琼脂糖覆层测定的结果确证了包含银纳米颗粒的基底是非细胞毒性的并且是非刺激性的。在银纳米颗粒和基底表面之间的关联力度。银处理的尼龙纤维的超声波降解对于抗微生物活性没有影响并且纱布的反复洗涤并不导致活性的丧失。这里总结的结果清楚地表明包银纳米颗粒的液体组合物是稳定的，能够非常容易和便宜地制备并且能够用来使许多装置的表面抗微生物。一般地，本发明包括包含纳米颗粒的组合物。纳米颗粒组合物包含溶剂，银纳米颗粒，和稳定剂。在形成纳米颗粒后，可能有残余的或未反应的还原剂留在组合物中。认为在组合物中形成大量的纳米颗粒。溶液可以是水性或非水性的。水性溶剂包括水，而非水性溶剂包括二氯甲烷，氯仿其它脂肪族和芳香族氯化溶剂，环己烷，二乙醚，乙酸乙酯及其混合物，稳定化试剂，稳定剂，或其它类似的可以相互交换使用的术语，包括聚合物，表面活性剂或二者皆可。聚合物包括均聚物共聚物，合成的或天然衍生的，丙烯酰胺聚合物及其衍生物，甲基丙烯酰胺及其衍生物，聚酰胺，聚氨酯，没有特定主链但在侧链中具有氨基甲酸乙酯段或叔胺基基团的聚合物，性质主要为极性的其它聚合物或具有源自极性共单体的部分的共聚物，甲基丙烯酰胺，取代的丙烯酰胺，取代的甲基丙烯酰胺，丙烯酸，甲基丙烯酸，羟乙基甲基丙烯酸酯，丙烯腈，2-丙烯酰胺-2-甲基丙烷磺酸及其盐(钠、钾、铵)，2-乙基吡咯烷酮，2-

乙烯基噁唑啉，乙酸乙烯酯，马来酐。表面活性剂可以是阴离子性的，非离子性的，或两性表面活性剂。

制备银纳米颗粒的方法包括 a) 以不特定的顺序添加，稳定剂溶液的水性溶液，阴离子供体溶液和可溶性银盐溶液，和 b) 添加叔二胺溶液，和另外 c) 加热最终溶液以增强反应。该方法进一步包括在制品表面上原位形成纳米颗粒。所述制品可以是纺的或无纺的纤维制品。所述制品可以是医用装置，聚合物，纤维，金属，玻璃，陶瓷，织物或其组合。

可以将纳米颗粒萃取入非水性溶液。本发明还包括用银纳米颗粒处理表面的方法，包括，a)将表面与包含银纳米颗粒的溶液接触足够的时间以便有效量的纳米颗粒结合到表面上，和 b)将所述溶液从表面上漂洗掉。可以将接触和漂洗步骤重复多次以提高粘附到表面上的纳米颗粒的数目。接触的表面可以是医用装置或本文所教导的任何其它制品或表面。该方法进一步包括，将具有纳米颗粒附于其上的表面与过氧化氢水溶液接触足够的时期，并将过氧化氢溶液从表面上漂洗掉，其中接触的表面可以是医用装置，聚合物，纤维，金属，玻璃，陶瓷，织物或其组合。

必须注意，本说明书和后附的权利要求中所用的单数形式“一”，“一种”，和“所述”包括复数用法，除非上下文清楚地指定。

特别将本文包括的所有专利，专利申请和参考文献的全部内容并入作为参考。

当然，应当理解，上述只涉及本发明的例示性实施方案并且可以在其中进行多种改进或变化，而不背离本说明书中所给出的本发明的精神和范围。

尽管这里提供了本发明的例示性实施方案，但本发明并不限于这些实施方案。多种改进或变化可以对本领域技术人员作出提示。

通过本文所包含的实施例对本发明作进一步举例说明，所述实施例是为了理解清楚而提供的。例示性实施方案不应当以任何方式被视为对其范围的限制。相反地，要清楚理解的是在说明了本文的描述后，本领域技术人员可以想到采取各种其它的实施方案，改进及其等同方案，而不会背离本发明的精神和/或后附的权利要求的范围。

实施例

抗微生物装置 实施例 A1 – A37

实施例 A1 棉纱布

将二甲基甲酰胺 (5 ml) 在烧杯中于搅拌下加热到~ 60°C。移除搅拌棒后将 2”x2” 棉纱布 (Curity brand, The Kendall Company, Mansfield, MA) 置于 DMF 中以吸收所有溶剂。将硝酸银溶液 (0.3 ml, 0.1M) 移取到纱布上。在一分钟内纱布变黄。5 分钟后, 将烧杯从热盘中移去并冷却到室温。用去离子水彻底地漂洗浅黄色的纱布, 吸干并在烘箱中于 40°C 干燥。

表 9: 来自针对铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas Aeruginosa*) ATCC 9027 的细菌侵袭试验的银的持续释放的实施例(每次侵袭为 24h)

侵袭编号	接种规模 (cfu/ml)	实施例 A15	实施例 A16	实施例 A14	实施例 A13
1	6300	100	100	100	100
2	4600	100	100	100	100
3	8700	100	100	100	100
4	3000	66.67	100	100	100
5	7000	100	0	100	97.14
6	8000	100	0	100	100
7	4000	100	停止的	100	100
8	7000	100		94.14	57.14
9	5000	100		100	100
10	9000	100		100	100
11	4000	100		100	100
12	8000	54.88		0	0
13	6000	0		0	0

生物膜抑制试验

对于内用医用装置如尿路或静脉导管来说, 具有抗微生物表面特征对于使得感染最小化是非常有帮助的。但是, 还要更重要的是这些装置防止生物膜形成的能力。一旦细菌形成了生物膜, 它们就利用其作为屏障, 这使得难以除去它们。抗生素或其它药物是无效的。本发明的抗微生物装置的一种重要区别特征是它们抑制生物膜形成的能力。为了检查抗微生物尼龙管的生物膜抑制特征, 使用基于下列原理的方法。

通过将测试制品浸在测试介质中可以评估生物膜形式，所述测试介质已经接种了侵袭生物。在适当的温育后，通过测定结合到装置表面上的糖类特异性染料的数量来评估生物膜形成。在生物膜形成程度和表面上残余的糖之间有定量的关系。这可以通过首先将染料萃取在合适的溶剂中并且随后在分光光度计上测量 OD 来进行量化。

图 17 总结了在具有~ 600 ppm（基于管重）的银负载（以纳米颗粒的形式）的尼龙管样品上的生物膜测试的结果。银处理的样品强烈地抑制针对大肠杆菌，耐受甲氧西林的金黄色葡萄球菌，铜绿假单胞菌和白色假丝酵母（*candida albicans*）的生物膜形成。比较而言，未处理的装置样品不显示抑制（高 OD 值）。结果清楚地显示本发明的装置抗生物膜形成。

实施例 A2 棉纱布

严格同实施例 A1 对纱布进行处理，除了硝酸银溶液浓度为 1.0M。

实施例 A3 接触透镜

如实施例 A1 中一样将接触透镜 (SEE3, CibaVision Corporation, Duluth, GA)漂洗掉防腐剂溶液并将其浸在热 DMF 溶液中。在轻轻搅拌下，向热 DMF 中逐滴加入硝酸银 (0.3 ml, 1.0M)。5-7 分钟后，冷却烧杯内容物，移除透镜并用去离子水彻底漂洗，在棉纸上吸干并在烘箱中于 40°C 干燥。透镜显现浅黄色。

实施例 A4 导管片段

在搅拌下将 DMF 溶剂(10 ml) 在烧杯中加热到~ 100°C。向热溶剂中加入硝酸银溶液 (0.25ml, 0.02M) 以生成银纳米颗粒，通过黄色所指示(由于离子体振子共振带)。将预清洁的聚硅氧烷导管 (14 Fr, Degania Silicone Ltd, Israel) 片段 ~ 1” 长浸在黄色溶液中 15 分钟。移除导管片段，用去离子水漂洗并干燥。见到低水平的导管片段变色。

实施例 A5 水凝胶片 - 方法 1

在搅拌下向杯中的去离子水 (13.3ml)中加入丙烯酰胺 (1.482 g), 双

丙烯酰胺 (0.018 g)和甘油 (1.5 g) 。分别将异丙醇和瓜耳胶(0.165 g)溶于热(~ 60°C) 去离子水 (10 ml)中并让溶液冷却到室温。将瓜耳胶和丙烯酰胺单体溶液混合。向混合物中加入硝酸银 (1 ml, 0.1M)和糖精钠 (1 ml, 0.125M) 。在抹刀的帮助下, 混合粘性物质。在糖精银沉淀后, 粘性物质变成发白的不透明物。

向包含银盐的物质中, 加入过硫酸铵(0.05 g 溶于 1 ml 水中), 随后加入 TEMED (0.063 ml 于 1 ml 水中)。在添加了 TEMED 后, 该物质开始缓慢变成棕色, 没有立即的聚合作用。8 天后, 粘性物质已经转变成棕色水凝胶片。

实施例 A6 接触透镜

用去离子水漂洗接触透镜 (SEE3 brand, CibaVision Corporation, Duluth, GA) 以洗去防腐剂溶液并且用硝酸银溶液 (0.15 ml, 0.1M)将它浸 10 分钟。排干多余的溶液并加入糖精钠 (0.15 ml, 0.125M)以重新浸渍透镜。由于糖精银的原位形成, 透镜变得不透明。吸出多余的液体和任何松散固体并用去离子水将透镜再漂洗一次。加入混合以水(0.2 ml)的 TEMED (0.1 ml) 以浸没透镜并起始还原。5 分钟后, 液体变成浅黄色。此时, 弃去所有的液体并用水将透镜漂洗几次并在环境条件下干燥过夜。

实施例 A7 尼龙纤维

在室温下将几条尼龙(聚酰胺)制成的纤维 (~ 1 mm 直径)浸于实施例 B6 中制成的银纳米颗粒组合中(总液体体积 10 ml) 72 小时。用 70% 水性 IPA 和水将浸渍的纤维彻底漂洗。还用浸于 IPA 中的棉纸轻擦纤维并在 45°C 下干燥 15 分钟。纤维的浸没部分颜色由浅黄到棕色。

实施例 A8 聚硅氧烷导管片段

用 IPA 清洁 4" 长的 14 Fr 聚硅氧烷导管片段(Degania Ltd, Israel) 并进行干燥。将片段浸在 5 ml 糖精(0.5gm)的 THF 溶液中 1h。移去轴并将其用丙酮快速漂洗一次并浸在硝酸银溶液 (0.5 g 硝酸银, 5 ml 90% 丙酮/水) 中 0.5h。移除轴片段并将其用水彻底漂洗并最终浸在 IPA 中的 30%

TEMED 溶液中。加温溶液以诱导还原并放置过夜。片段变黄提示还原反应已经进行。用水漂洗所述轴并于 125°C 在烘箱中干燥以除去所有微量的 TEMED。

实施例 A9 具有亲水聚合物涂层的导管

将具有亲水聚合物涂层 (2.7% GRAFT-COAT, STS Biopolymers, Henrietta, NY) 的小的导管片段~3”长浸在以实施例 B4 的方式制备的银纳米颗粒溶液中 2h。移去片段并将其用水洗涤，于 45°C 进行干燥。开始几乎不能看到任何颜色但是几天以后在涂层中形成了均匀的棕色。

实施例 A10 接触透镜

在室温下将单一透镜 (SEE3, CibaVision Corporation) 浸在实施例 B7 中制备的 7 ml 贮存溶液中 12-16h。用水漂洗透镜并在室温下进行干燥。透镜被覆以均匀的光亮透明银涂层。

实施例 A11 棉纱布

将大小为大约 3”x3”的棉纱布(Curity brand, The Kendall Company, Mansfield, MA) 连续浸在硝酸银(0.1M)和糖精钠(0.125M) 中，每次浸没后吸干并于 110°C 干燥 10 分钟。将干燥的具有银盐的纱布重新浸在 IPA 中的 30% TEMED 溶液中 72h，用水彻底漂洗，留待浸于水中 24h 以除去微量的溶剂并进行干燥。在浸于 TEMED 中大约 3h 后，纱布变成黄色。在漂洗和水浸步骤中颜色并未滤掉。

实施例 A12 棉纱布

将与实施例 15 中相同的棉纱浸在 PAA-银纳米颗粒溶液 (5 ml) 中 72h，所述溶液是以实施例 B3 的方式制备的。用水彻底漂洗纱布并留作浸于水中 24h 并进行干燥。纱布呈现桔黄色并且在漂洗和水浸步骤中并未滤掉任何颜色。

实施例 A13 接触透镜

如下制备具有包埋的银纳米颗粒的干净的接触透镜。通过将吐温 20 溶于水 (1 ml), 随后添加糖精钠 (1 ml, 0.125 M), 硝酸银 (1 ml, 0.1M)和 TEMED (0.1 ml)来制备包含银纳米颗粒的组合物。熟化一周后用水将溶液 (0.5 ml) 稀释到 2 ml 并将预先清洗的接触透镜浸于其中过夜。用水洗涤镜片, 轻轻吸干并于 75°C 在烘箱中干燥 0.5h。

实施例 A14 聚硅氧烷导管

用异丙醇 (IPA) 洗涤 16 Fr 聚硅氧烷导管片段 (~6" 长) 并进行干燥。将它浸在 THF 中 1h 以引发其壁的溶胀并随后浸在如下制备的 1 周时间的银纳米颗粒溶液中过夜。将吐温 20 (0.025 g) 溶解在糖精钠溶液 (5 ml, 0.125M) 中并向其中加入硝酸银 (5 ml, 0.1M) 和 0.5 ml TEMED。将得到的液体在微波炉中短暂加热 (10s), 引起溶液变成黄棕色。在过夜浸没后, 用水, IPA 并再次用水漂洗导管, 并在烘箱中干燥。

实施例 A15 尼龙导管 - 方法 1

用 IPA 清洁尼龙导管片 ~ 1mm 直径, 15" 长 (IFLOW Corporation, Lake Forest, CA) 并擦干。将导管过夜浸在根据实施例 B7 的方法制备的银纳米颗粒贮存溶液 (90 ml) 中, 用水, IPA 洗涤并擦干, 并进一步于 45°C 在烘箱中干燥。处理后, 导管呈现黄色。

实施例 A16 尼龙导管 - 方法 2

将尼龙导管片段 ~ 4" 长, 但是其它方面类似于实施例 A15 短暂 (1 分钟) 浸于 γ -氨基丙基三乙氧基硅烷的 THF 溶液 (0.1 ml 硅烷/5 ml THF) 中, 移去并风干几分钟。将硅烷涂布的样品浸在新鲜制备的银纳米颗粒贮存溶液 (实施例 B7) 中过夜。用水, IPA 洗涤导管片段并擦干。样品比实施例 A15 的样品呈现更加均匀和强烈的黄色。

实施例 A17 聚硅氧烷导管 - Bard

用 IPA 导管擦揩 ~ 3" 长的导管片段 (Lubrisil brand, BARD Inc. Covington, GA) 并浸泡在通过实施例 A14 的方法制备的银纳米颗粒贮存

溶液中过夜。将片段用水, IPA 漂洗并在烘箱中于 45°C 干燥。它呈现浅黄棕色。

实施例 A18 聚硅氧烷乳腺植入物膜

通过首先根据实施例 A14 中的步骤膨胀它并将它浸在由实施例 B7 的方法制备的银纳米颗粒溶液中过夜而将 3 块 (~ 1"x1") 由聚硅氧烷制成的乳腺植入物膜 (~ 0.5 到 1 mm 厚) 用银纳米颗粒浸渍。用水, IPA 洗涤所述植入物膜块, 并在烘箱中于 75°C 干燥几小时。在处理后的每一块呈现浅黄色。

实施例 A19 尼龙纤维线的细胞毒性

首先通过混合 0.2gm 吐温 20 于 4 ml 水中, 添加 4 ml 糖精钠 (0.125M), 随后添加 4 ml 硝酸银 (0.1M), 之后添加 0.4 ml TEMED 并在微波炉 (1500W 功率) 中加热 10 秒钟, 随后冷却至室温来制备银纳米颗粒溶液。将四条尼龙纤维线 (~ 1mm 直径 & 9" 长) 浸于溶液中过夜。用水漂洗所述线几次并风干。在银纳米颗粒浸渍后, 纤维表面呈现黄棕色。

利用琼脂糖覆层没有观察到对 L929 成纤维细胞的细胞毒性。纤维的银含量为 ~ 800 ppm。

实施例 A20 实施例 A14 的聚硅氧烷导管的细胞毒性

利用琼脂糖覆层没有观察到由于银处理的导管产生的对 L929 成纤维细胞的细胞毒性。估计导管的银含量大于 800 ppm。

实施例 A21: 灭菌方法对于具有银纳米颗粒的基底的作用

在波特兰区的当地设备上将实施例 A14 的聚硅氧烷导管和实施例 A19 的尼龙纤维线进行环氧乙烷(ETO)灭菌。所述样品采用对于大量生产制品诸如医用管和试剂盒是典型的 ETO 剂量。

在灭菌后有肉眼可检测的小变化。两种样品都比最初的颜色变得稍微更暗一些。

实施例 A22 尝试“漂白”包含银纳米颗粒的银纱布的黄色

用 2 ml 的包含银纳米颗粒的每种溶液滴注几块(3”x3”) Curity (Kendall) 棉纱布, 所述溶液根据下列方式制备: 将每份 10ml 的吐温 20 贮存溶液 (concn: 50 gm/L), 糖精钠 (0.125M)和硝酸银 (0.1M)在涡旋混合器上混合并加入 TEMED (1 mL)。将得到的溶液在微波炉中加热 30 秒以生成黄棕色溶液, 将其冷却至室温。

将纱布块吸干并在烘箱中于 45°C 干燥过夜。干燥后一些纱布颜色变为浅棕色。将纱布浸没在 10% 过氧化氢溶液 (25 mL)中。尽管在超过一小时以后棕色更浅, 但在最初的几分钟内没有观察到颜色变化。浸透 24h 后, 纱布块变成白色。将它们吸干并在烘箱中于 45°C 干燥 1 小时并置于实验室光线下持续暴露 36h。除了在少数斑点上轻微变色以外, 纱布看起来没有变化, 这给与我们制备银抗微生物纱布材料的另一种方法。

实施例 A23 通过用非水性银纳米颗粒组合物处理浸渍聚硅氧烷导管

制备类似于实施例 B13 中的水性组合物并在加盖的小瓶中放置超过一周。用 25 mL 去离子水稀释组合物并用 ~ 15 mL 氯仿萃取。将一部分的银纳米颗粒萃取入氯仿层中。将聚硅氧烷 (14Fr, Degania Ltd, Israel)制成的清洁导管主干浸入氯仿层中 0.5h。导管的浸没部分由于溶剂吸收而膨胀。随后移去导管并且不用漂洗在烘箱中于 45°C 干燥 15-20 分钟。处理后, 它呈现弱黄色, 其在 24h 后变成橙色。颜色变化表明银纳米颗粒在导管壁中的存在。在 24h 细菌侵袭试验中发现其抗微生物。

实施例 A24 银处理的 PTFE

将每份 10ml 的吐温 20 (浓度:16.7 gm/L), 糖精钠 (0.125M)和硝酸银 (0.1M)的贮存溶液在涡旋混合器上混合并加入 TEMED (1 mL)。将得到的溶液在微波炉中加热 60 秒以生成黄棕色溶液。将 4” 长的 PTFE 丝线封带包绕在试管周围并且随后将这个试管放置在大的试管中并且将银纳米颗粒溶液倒在两管中以浸没封带 24h 并维持在 55°C。用水将封带彻底漂洗几次并于 55°C 干燥 0.5h。

在银纳米颗粒浸渍后, 封带呈现浅黄色。在 24h 细菌侵袭试验中发现

它抗微生物。

实施例 A25 银处理的 PP

将每份 10ml 的吐温 20 (浓度:16.7 gm/L), 糖精钠(0.125M)和硝酸银(0.1M)的贮存溶液在涡旋混合器上混合并加入 TEMED (1 mL)。将得到的溶液在微波炉中加热 60 秒以生成黄棕色溶液。

如下对 PP 条带进行表面处理以提高水可湿性: 在搅拌下将 4 条聚丙烯条带(3"x 1/4") 浸在 80 mL 9M 硫酸中 40h。此后, 将条带用水漂洗几次并在纸上轻拍干并且随后风干。接下来, 将条带放置在 g-氨基丙基三乙氧基硅烷的 THF 溶液中, 所述溶液是通过向 10 mL THF 中添加硅烷(0.2 mL), 0.1 mL 水和 0.1 mL 三氟化硼合乙醚而制成的。浸没 5 分钟后, 移去条带并短暂风干并且随后置于 55°C 0.5h。

随后将硅烷处理的条带浸于上面制备的银纳米颗粒溶液中 4h, 漂洗, 在纸上吸干并风干。每个条带都呈现浅黄色, 表明银纳米颗粒的浸渍。

实施例 A26 <1 的 Sac/Ag 比率对于 Ag 在尼龙纤维上的沉积的作用

将吐温 20 溶液 (3 mL, 16.7 g/L), 糖精钠 (3 mL, 0.025M)和硝酸银 (3 mL, 0.1M) 涡旋振荡在一起。添加 TEMED (0.1 mL) 并再次涡旋振荡。添加 TEMED 将混合物变得浅黄。将溶液在微波中短暂加热至~ 55°C 并将 4 条干净的尼龙纤维线浸于热溶液中 4h。纤维的浸没部分变成蓝黑色。将纤维彻底清洁并干燥。在 ZOI 测定中发现纤维是抗微生物的。

实施例 A27 银处理的聚砷

将吐温 20 溶液 (2 mL, 16.7 g/L), 糖精钠 (2 mL, 0.125M)和硝酸银 (2 mL, 0.1M) 涡旋振荡在一起。添加 TEMED (0.2 mL) 并再次涡旋振荡。将溶液在微波中短暂加热至~ 70-75°C, 冷却至 55°C 并且随后将七条 6" 的空心聚砷管(< 0.5 mm 直径) 浸于热溶液中 4h。用水漂洗管并进行离心, 将管浸于水中以便从内部清洁它们。白色的聚亚砷管变成黄色并且在 ZOI 测定中被发现是抗微生物的。

实施例 A28 (预示) 通过用实施例 B33 的基于延胡索酸盐的组合物和乙酸处理将银沉积在织物上的方法

通过浸在组合物中几分钟，之后吸干并且随后再次将它们浸在稀释的乙酸中（5 ml 冰乙酸于 100ml 水中）几分钟，来用实施例 B33 中制备的银纳米颗粒组合物处理几块棉纱块（2”x2” 来自 Bulkee II 纱布卷），以便沉淀出用延胡索酸盐稳定化的银纳米颗粒。在纸上吸干并在烘箱中于 55°C 干燥 0.5h 后，获得作为浅黄色材料的带有银的纱布。预计所述纱布是抗微生物的。

实施例 A29 氨水对由 PEBEX® 尼龙管原料制作的导管的作用

将用银纳米颗粒浸渍的导管片段（2 段 2” 长，1mm 外径 0.6 mm 内径，由 PEBEX® 级聚酰胺聚合物的管材制成）浸在试管中的稀释氨水溶液（2 mL 28% 氨水于 8 mL 水中）中以检查银纳米颗粒是否能被溶解掉。16h 后没有观察到颜色变化，提示 ~ 7 % 的氨水对于在表面上浸渍的银纳米颗粒没有影响。

实施例 A30 银处理的 PVC 引流管

将具有 ¼” OD 的几英尺长的聚氯乙烯 (PVC) 管过夜浸在银纳米颗粒溶液中，所述溶液由吐温 20 溶液（160 mL, 16.7 g/L），糖精钠（160 mL, 0.125M）和硝酸银（160 mL, 0.1M）在连续混合并在一起搅拌 15 分钟后制备。添加 TEMED（16 mL）并搅拌。将溶液在微波中加热到 ~ 70-75°C，冷却到 55°C。移去管并在去离子水中骤冷，在流水中漂洗并风干。处理后无色的管变为黄色，并且颜色均一。在细菌侵袭试验中发现它是抗微生物的。

实施例 A31 银处理的 PEBEX® 级尼龙管导管 - 条件对 ppm

本实施例描述了一种检查时间，硝酸银起始浓度和温度对于沉积在由尼龙级的 PEBEX® 类型制成的小径尼龙管材料上的银量的影响的研究。管材模拟用在导管中的一种类型的材料。管材包括 ~ 1 mm OD 和 0.6 mm ID 和 27” 长。

将吐温 20 溶液（160 mL, 16.7 g/L），糖精钠（160 mL, 0.125M）和硝酸

银 (160 mL, 0.1M)连续混合并在一起搅拌 15 分钟。加入 TEMED (16 mL) 并搅拌。将溶液在微波中加热到~70-75°C, 冷却到 40-45°C。将大约一打的导管片段置于耐热玻璃盘中并压倒(防止它们浮动)。将冷却的银纳米颗粒溶液倒在盘中导管上面并在给定的时间点上移除一个导管, 彻底清洁并风干。尼龙管随着时间而呈现增强强度的黄色。通过 AAS 对导管样品分析银含量。

在将它倒在导管上之前通过将溶液冷却到该温度而在 55-60°C上重复试验。在表 10 中将银含量(作为 3 部分-导管的底部, 中部和底部的平均数)作为在两个温度上处理时间的函数来制表。

表 10: 尼龙管的银含量 ppm

处理时间 (h)	T ~ 40-45°C	T~ 55-60°C
0.25	51	110
1	122	230
2	130	440
4	179	1017
8	290	1897

实施例 A32: 银浓度对于在尼龙管材料上加载的影响

为了研究浓度的影响, 在制备处理溶液中改变硝酸银的起始浓度。为此实验我们采用放射性的银并使用计数而非 AAS 测定技术来确定银含量。

简言之, 将吐温 20 溶液(13.3 mL, 16.7 g/L), 糖精钠 (1.3 mL, 0.125M) 和 1.3 mL ^{110m}Ag 硝酸银 (以不同浓度), 水(24 mL)连续混合并搅拌在一起 15 分钟。加入 TEMED (0.13 mL) 并搅拌。将溶液在微波中加热到~70-75°C, 冷却到 52°C。向溶液中加入 33 段 2 cm 长的管材并短暂离心以除去气泡并于 52°C 温育 16 小时。将导管彻底漂洗干净并风干。

由测量的量和具体活性, 测定沉积在管上的银的量。结果在下面表 11 中给出。

表 11: 加载在尼龙管样品中的 ^{110m}Ag

样品号	在处理溶液中的 AgNO_3 (g/L)	在管中的 Ag 含量 (ppm) (n=5)
1	0.755	1422
2	0.670	1330
3	0.548	1235
4	0.426	1019
5	0.296	876

实施例 A33 银处理的尼龙管 –硝酸的作用

通过按照实施例 A31 的方法来制备具有~ 920 ppm 银负载的由 PEBEX 制成的导管尼龙管 (1 mm OD)。将 1” 长的琥珀色导管片段浸于 5 ml 稀释硝酸中(由 0.5 mL 技术级的硝酸和 4.5 mL 水制备) 过夜。用去离子水洗涤导管片段两次, 随后用异丙醇洗涤并通过吹风氮气进行干燥。在酸处理后, 导管片段漂白成淡黄色。通过 AAS 的银分析显示 350 ppm 的负载, 表明由原始负载减少了~ 62%。

本实施例提供了一种通过用硝酸处理改变浸渍制品的银纳米颗粒的银负载的方法, 如果实际负载超出了预定目标的话。

在试验中, 我们还观察到由于暴露于硝酸蒸气而导致的基底的变色(表明银的损失)。这一结果为我们提供了一种规范具有银纳米颗粒的表面的方法, 这种方法是通过将它们暴露于硝酸蒸气或具有相似特性的其它酸蒸气之下而进行的。

实施例 A34 银处理的尼龙管 – H_2O_2 的作用

在实施例 A32 的排出实验之后沉积了 ^{110m}Ag 的尼龙管样品在本实施例中用于研究 H_2O_2 从管表面消除琥珀色的作用。就在将样品管浸没于 H_2O_2 中之前, 通过测量放射性来测定以 ppm 表示的银负载。随后于环境

温度下将各个管中的样品浸没在 2 mL 30% H₂O₂ 溶液中 24 hr。在管表面观察到由于氧的气泡形成，经常漂浮管片段。第二天，所有样品的颜色由琥珀色变成无色。再次测量样品的放射活性并且由具体的活性，来计算银负载。下面给出的结果（表 12）表明由于过氧化物处理导致的银损失等同于 24h 盐水浸泡过程中的损失。因此实际上，包含琥珀色银纳米颗粒的表面变成无色，而没有任何银（或抗微生物活性）的损失。

表 12: 在 H₂O₂ 处理之前和之后尼龙管样品的 ^{110m}Ag 含量

样品号	在原始处理溶液中的 AgNO ₃ (g/L)	H ₂ O ₂ 处理之前在管中的 Ag 含量 (ppm) (n=5)	H ₂ O ₂ 处理后在管中的 Ag 含量 (ppm) (n=5)
1	0.755	1181 ± 9	1173 ± 10
2	0.670	1095 ± 3	1088 ± 4
3	0.548	1015 ± 3	1009 ± 4
4	0.426	800 ± 6	795 ± 7
5	0.296	700 ± 5	696 ± 5

实施例 A35: 抗微生物金属植入物

于搅拌下将每份 10 mL 的吐温 20 表面活性剂溶液 (16.7 g/L), 糖精钠 (0.125M), 硝酸银和 20 mL 去离子水混合在烧杯中以生成具有白色颗粒的混悬液。向混悬液中添加 TEMED (1.5 mL) 并短暂混合。将内容物在微波炉中加热一分钟并将热溶液倒在置于玻璃培养皿中的三种金属植入物部分上。盖上培养皿并加热到 70°C 持续 4 小时。将金属部分从溶液中移去，用去离子水漂洗几次，置于带水的烧杯中并超声波处理 15 分钟以去除松散的颗粒。

随后将金属部分风干。表面浸渍了银纳米颗粒的植入物显示持续 3 天的抗假单胞菌的抗微生物活性。相反地，未处理的对照金属部分显示不受控制的细菌生长。

实施例 A36: 抗微生物聚氨酯泡沫

通过混合 25.5 mL 每份的吐温 20 溶液 (5.2 g/L), 糖精钠(0.0125M) 和硝酸银 (0.01M), 之后加入 TEMED (0.255 mL) 并在 48°C 加热混合物 16h 来制备抗微生物银纳米颗粒组合物。将冷却的溶液用于制备泡沫。将来自 Michigan 的 Lindell Manufacturing 的 Supersoft S00-T 泡沫和来自 Rynel Corporation of Maine 的医疗级 (562-6 型) 1” 方块浸没在银纳米颗粒组合物中并轻轻吸干, 在烘箱中于 45°C 干燥 0.5h。在 ZOI 测定中发现泡沫具有抗金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的抗微生物活性。

实施例 A37 抗微生物聚硅氧烷导管主干- 不同灭菌方法的作用

将几段异丙醇清洁的聚硅氧烷导管 (14 Fr, Degania Silicone Ltd., Israel) 主干浸在 THF 中持续 15-30 分钟。通过混合等体积的吐温 20 (50 g/L), 糖精钠 (0.125M) 和硝酸银 (0.1M) 并且随后加入 TEMED (1/10th 各个贮存溶液体积) 单独地制备抗微生物银纳米颗粒组合物。将得到的混合物在微波炉中短暂加热 30 到 45 秒直到溶液变黄。将溶液冷却至室温并且随后将 THF 中溶胀的导管主干置于银纳米颗粒溶液中过夜以便将颗粒沉积在聚硅氧烷导管表面。用水彻底漂洗主干并将其风干。银浸渍之后颜色变成黄棕色至灰棕色。其后通过在 122°C 蒸气灭菌 15 分钟, e-电子束法 (约 30 kGy) 和商业标准 ETO 法将每个具有银纳米颗粒的几个主干进行灭菌。在 7 次用 ~ 5e3 cfu/mL 接种剂量的铜绿假单胞菌菌株进行的细菌侵袭(24h) 过程中发现灭菌过的具有银的导管主干有等同的抗微生物性, 其具有 100% 杀伤率。所研究的灭菌过程没有一个对于导管的抗微生物特性具有副作用。

抗微生物银组合物 实施例 B1 – B34

实施例 B1 亲水性交联聚合物

于搅拌下向在杯子中的去离子水(13.3ml) 中加入丙烯酰胺(1.482 g), 双丙烯酰胺(0.018 g)和甘油(1.5 g)。向混合物加入硝酸银 (1 ml, 0.1M)和

糖精钠 (1 ml, 0.125M)。糖精银沉淀后, 得到的液体变成发白的不透明物。

向包含银盐的物质中, 加入过硫酸铵 (0.05 g 溶于 1 ml 水), 随后加入 TEMED (0.113 ml 于 1 ml 水)。加入 TEMED 后, 所述物质开始缓慢变成棕色, 放置过夜进行聚合以生成红棕色的易碎固体聚合物。

实施例 B2 铜修饰的亲水性交联聚合物

将来自实施例 B1 的一部分固体聚合物 (~ 0.1 g) 和氯化铜溶液 (1 ml, 0.1M) 置入加盖的小瓶中并放置几天。由于氯化铜溶液的水合作用以及纳米颗粒转化成氯化银而使得聚合物的棕色变成蓝色。

实施例 B3 水凝胶片 – 方法 2

如下制备包含银纳米颗粒的聚合物溶液。将丙烯酰胺(0.5 gm)溶于去离子水 (5 ml) 中。在混合下向溶液中加入过硫酸铵 (16 mg) 和 TEMED (0.02 ml) 以形成聚丙烯酰胺 (PAA) 聚合物溶液。在首先用 5 ml 水稀释的 PAA 溶液中, 通过连续添加糖精钠 (1 ml, 0.125M) 和硝酸银 (1 ml, 0.1M) 沉淀糖精银。通过向 PAA 溶液中添加 TEMED (0.05 ml) 来起始通过还原作用实现的银纳米颗粒形成(通过溶液变成红棕色来指示)。如果需要, 加热溶液来起始还原反应。将溶液放置至少 1 天来完成还原作用。

在搅拌下向上面制备的 PAA – 银纳米颗粒溶液中添加丙烯酰胺 (1.482 g), 双丙烯酰胺 (0.018 g) 和甘油(1.5 g)。分别地, 向热(~ 60°C) 去离子水 (10 ml) 中加入异丙醇和瓜尔胶(0.165 g) 以形成溶液, 将其冷却至室温。混合瓜耳胶和 PAA-银纳米颗粒单体溶液。向混合物中添加过氧化氢溶液 (2 ml, 10%), 引起溶液由其最初的红棕色失色。加入引发剂过硫酸铵 (0.05 g) 后不久, 具有银纳米颗粒的单体溶液形成红棕色凝胶。将凝胶转移到培养皿中并放置干燥过夜。

实施例 B4 滑石粉

如下制备包含银纳米颗粒的组合物。将表面活性剂吐温 20(0.05 g) 溶于水(2.5 ml)。向表面活性剂溶液中依次加入糖精钠 (0.25 ml, 0.125M), 硝酸银 (0.25 ml, 0.1M) 和 TEMED (0.1 ml) 。将混合物在微波炉中短暂加热

来起始银盐还原作用并且随后冷却至室温。

分别地, 将滑石粉 (0.5 g), IPA (1 ml)和水 (4 ml) 混合在杯子中以得到均匀的混悬液。向混悬液中添加上面制备的 0.5 ml 银纳米颗粒组合物并在涡旋混合器上混合。通过离心并在烘箱中于 45°C 干燥几小时来回收乳膏色的固体。

实施例 B5 包含银纳米颗粒的水性组合物

将糖精钠 (0.25 ml, 0.125M)和硝酸银(0.25 ml, 0.1M) 加入到试管中的水(1 ml)中。向得到的混悬液中加入吐温 20 表面活性剂 (0.05 g) , 随后加入 TEMED (0.05 ml) 来起始还原反应。几分钟内, 黄色出现, 将其过夜加强。在 400 nm - 550 nm 范围上测量水中稀释溶液 (稀释 1-5 倍) 的吸光度。于 415 nm 观察到最大 OD 值。

实施例 B6 包含银纳米颗粒的水性组合物

严格如实施例 8 中那样制备具有银纳米颗粒的组合物, 除了糖精钠, 硝酸银和 TEMED 的体积加倍。得到的溶液在~ 415 nm 上显示最大 OD 值。

实施例 B7 包含银纳米颗粒的水性贮存溶液

在杯子中, 将吐温 20 (0.5 g) 溶于水 (10 ml)。向其中接连添加糖精钠 (10 ml, 0.125M), 硝酸银 (10 ml, 0.1M)和 TEMED (1 ml)。将液体混合物在微波炉 (Instamatic Cooking brand by Quasar)中于 MEDIUM 的设置上短暂加热(30 秒)。它在加热后由于银纳米颗粒的形成变为黄色。

实施例 B8 聚合物稳定的银纳米颗粒组合物

将丙烯酰胺 (2.96 g) 溶于 25 ml 水中。向该溶液中加入过硫酸铵 (0.1 g)和 TEMED (0.125 ml), 混合以起始聚合作用。10 分钟后, 向粘性聚合物溶液中添加糖精钠 (1.25 ml, 1M)和硝酸银 (1 ml, 1M)。溶液颜色在几分钟内变成橙红色。如果需要, 将溶液在微波炉中加热 30 秒以加速还原反应。OD 值在 440 nm 的波长上达到峰值。

实施例 B9 凝胶润滑剂

如下制备具有银纳米颗粒的凝胶润滑剂(BARD Inc., Covington, GA)。首先,制备纳米颗粒溶液并且随后与凝胶混合。将 CMC 钠盐 (0.05 g, 高粘度等级, Sigma)溶于水 (10 mL)。向 CMC 溶液(1ml)连续添加糖精钠 (1 ml, 0.125M), 硝酸银 (1 ml, 0.1M)和 TEMED (0.1 ml)。溶液变成黄色并呈现微弱的绿色荧光。

在杯子中向凝胶润滑剂(8 g)中加入上面制备的 CMC-AgNP 溶液(0.2 ml)并用玻璃棒混合均匀。具有银纳米颗粒的凝胶呈现浅橙色。

实施例 B10 藻酸盐珠

根据实施例 B3 的方法制备 PAA-银纳米颗粒溶液。将溶液添加到藻酸钠溶液(1 g/50 ml 水)中。将得到的溶液逐滴添加到经搅拌的 2% 氯化钙溶液(400 ml)中以形成包埋了银纳米颗粒的藻酸盐珠。过滤所述珠并用去离子水洗涤一次并湿润保存。所述珠呈现黄色, 带有微弱的绿色荧光。

实施例 B11: 指甲漆组合物

将用于指甲漆应用中的聚合物 Avalure120 (1 ml) 与类似于实施例 A19 的制备中剩余的银纳米颗粒溶液(1ml)混合并铺在干净的玻璃载玻片上并于 45°C 干燥。在玻璃上干燥的膜并不由最初的黄色变化, 即使在超过两个月之后, 这提示在干燥膜中通过分散机制没有形成银纳米颗粒的团聚。

实施例 B12 来自丁磺氨钾的银纳米颗粒组合物

在微量瓶中通过混合吐温 20(0.3 ml, 65 g/L), 丁磺氨钾溶液(1 ml, 0.125 M), TEMED (0.3 mL)和最后添加硝酸银溶液 (0.75 mL, 0.1 M), 在添加每种组分后涡旋振荡来制备包含银纳米颗粒的组合物。将得到的混合物在微波炉中加热 10 秒, 冷却并在 400 - 500 nm 上测量 OD 值。发现波长最大值为 415 nm。

实施例 B13 来自巴比土酸的包含银纳米颗粒的组合物制备

称取巴比土酸(0.368 g) 并添加到 10 mL 去离子水中。将碳酸钠(0.105

g)加入到水中以便将酸转变成它的钠盐，使溶液变澄清。。

加入硝酸银 (1mL, 1M) 溶液以沉淀出作为精细混悬液的巴比妥酸银。向 1 mL 银盐混悬液中，添加 0.3 mL 吐温 20(65 g/L)和 0.3mL TEMED 并将混合物在微波炉中加热 10 秒。出现红橙色表明形成了银纳米颗粒。在 415 nm 上测量到波长最大值。

实施例 B14 来自糖精钠的银纳米颗粒组合物

在烧杯中通过混合吐温 20 (1g)于 20mL 去离子水中，随后添加糖精钠溶液(20 ml, 0.125 mL), 硝酸银溶液(20mL, 0.1M)并且最后添加 TEMED (2.0 mL)来制备包含银纳米颗粒的组合物。在搅拌下，在 15 分钟内将得到的混合物在热盘中加热到 60-70°C。在 45°C 左右，颜色改变成黄色并继续变暗。在烧杯底部观察到一些白色沉淀。在 400 - 500 nm 上测量的 OD 对 1 曲线与类似制备但是是微波加热的溶液的相似。发现波长最大值为 415 nm。加热模式并不改变 OD 曲线。

实施例 B15 来自油酸钠的非水性银纳米颗粒组合物

在试管中通过混合吐温 20(0.3 mL, 65g/L), 油酸钠(1mL, 0.125M), TEMED (0.3 mL)和最后添加硝酸银溶液(0.75 mL, 0.1M)并在微波炉中短暂加热它直到溶液变黄色来制备包含银纳米颗粒的水性组合物。在 415 nm 上观察 OD 最大值。向水性组合物中添加甲苯 (2 到 3 mL)并涡旋振荡以混匀内容物，将其静置 2-3 周，让所有甲苯蒸发。

向试管中的水性组合物添加氯仿(3 mL) 并摇动以便将银纳米颗粒萃取入非水性氯仿层。氯仿层变成琥珀棕色，因为其获得大量的银纳米颗粒。在 300 - 550 nm 上测量稀释后的氯仿层的 OD。在 420 nm 观察到最大值并且曲线的形状与水性组合物的曲线相同(见图 1)。用第二部分的氯仿(3 mL)再次萃取依然富含银纳米颗粒的水性液体以收集更多的银纳米颗粒。将一块具有缎纹样抛光的来自聚丙烯的 1”x1” 的织物浸在第二层氯仿层中并快速移去并置于空气中干燥几分钟。织物颜色从白色变为淡黄/桔黄色。在针对金黄色葡萄球菌的 ZOI 测定中，发现它是抗微生物的。

实施例 B16 来自乙内酰脲的银纳米颗粒组合物

如下制备来自乙内酰脲的包含银纳米颗粒的组合物：首先根据美国专利申请号 2003/0186955 的实施例 2 中公开的方法制备乙内酰脲银。接下来，将乙内酰脲银(0.05g)，去离子水(6.7 mL)，吐温 20 溶液(3 mL, 16.7 g/L) 混合在试管中并加入 TEMED(0.3 mL)涡旋振荡组分，并在微波炉中加热 30 秒以生成黄棕色混合物。在 420 nm 上的混合物的 OD 最大值确证了银纳米颗粒的存在。

实施例 B17 非水性银纳米颗粒组合物

如下制备包含银纳米颗粒的非水性组合物：将油酸钠(3.3 mL, 4g/L)代替吐温 20 用作稳定剂。将它与糖精钠(0.3 mL, 0.125M)在试管中混合。向这种混合物中添加硝酸银(0.3 mL, 0.1M)，随后添加水(6 mL)。最后加入 TEMED (0.17 mL)。将得到的混合物微波处理 20 秒以加热它并起始纳米颗粒形成。只观察到微弱的颜色。在热板上加热现在在烧杯中的内容物以蒸发所有的水。在大多数水蒸发后将烧杯冷却并加入 25 mL 的氯仿以萃取银纳米颗粒。氯仿呈现黄色，指示银纳米颗粒的存在。于~430 nm 上观察到 OD 最大值。

实施例 B18 非水性银纳米颗粒组合物

如下制备包含银纳米颗粒的非水性组合物。首先以类似于实施例 B7 的方式制备包含银纳米颗粒的水性组合物并让其蒸发成粘性棕色物质。向这种物质中添加氯仿 (2-3 mL) 以萃取银纳米颗粒。氯仿层立刻变为黄棕色。OD 最大值为 415 nm 并且 OD 对波长曲线的形状类似于实施例 B15 中的波长曲线形状。将获得的几滴氯仿层铺在玻璃载玻片中。干燥后膜出现闪耀的外观并呈现绿松石色。

实施例 B19 以 CMC 作为稳定剂的水性银纳米颗粒组合物

通过溶解 0.05g 聚合物于水 (10 mL)中来制备 CMC 钠盐溶液。在试管中，混合上面的 CMC 溶液 (1 mL)，糖精钠 (1 mL, 0.125M)和硝酸银 (1 mL, 0.1M)。最后，加入 TEMED (0.1 mL) 并涡旋振荡混合物。在几分钟

内观察到溶液变为黄色，提示纳米颗粒形成。溶液颜色强度随着时间而增强。溶液还呈现绿色荧光。在 438 nm 处观察到 OD 最大值。

实施例 B20: 以 CMC 作为稳定剂的水性银纳米颗粒组合物

在上面的实施例 B19 中，用丁磺氨钾盐溶液代替糖精钠并重复制备。由于溶液中的银纳米颗粒再次观察到黄棕色。没有记录 OD。用丁磺氨钾盐代替糖精钠重复制备。获得的溶液再次呈现黄棕色，提示存在银纳米颗粒。

实施例 B21 以丙二醇藻酸盐作为稳定剂的水性银纳米颗粒组合物

在上面的实施例 B19 中，由丙二醇藻酸盐代替 CMC 钠盐并重复制备。发现 OD 最大值为 440 nm。溶液也呈现绿色荧光但是强度比实施例 B19 中更小。

实施例 B22 利用各种表面活性剂为稳定剂的水性银纳米颗粒组合物

以 ~ 65 g/L 利用 吐温 20, 吐温 80 和聚氧乙烯硬脂酸酯制备表面活性剂贮存溶液。

为了制备包含银纳米颗粒的溶液，混合给定的表面活性剂溶液 (0.3 mL), 丁磺氨钾盐溶液 (1 mL, 0.125M), 硝酸银溶液 (0.75 mL, 0.1M) 并且随后添加 TEMED (0.3 mL)。在微波炉中短暂加热溶液直到溶液变成黄色。对于每种表面活性剂记录 OD 对波长数据(图 18)。尽管看到最大值的小的差异，但全部都在 415-425 nm 的范围，提示一致性的纳米颗粒大小。

实施例 B23 利用三乙醇胺制备的银纳米颗粒组合物

由硝酸银和糖精钠溶液的等摩尔混合物制备糖精银粉末。向吐温 20 溶液(1 mL, 16.7 g/L)中添加糖精银粉末(30-35 mg) 并且随后加入水 (4 mL)。向这种混合物中添加三乙醇胺(0.225 g)，并且在微波中对它短暂加热直到内容物变成黄色。

使用以上组合物制备具有抗微生物特性的各种制品。通过于 55°C 浸泡 2 小时并且漂洗它们来制作尼龙纤维。通过将棉纱布和缎纹布块(2"x2")浸

在以上组合物中一分钟，随后吸干它们并将它们浸在乙醇(10 mL)中 5 分钟，再次吸干它们并于 55°C 干燥 15 分钟来制备它们。

实施例 B24 利用聚乙烯醇(PVA)制备的银纳米颗粒组合物

在去离子水 (0.02-00.03 g/10 mL)中制备 PVA 溶液。将 PVA 溶液(1 mL)，糖精钠 (1 mL, 0.125M)和硝酸银(1 mL, 0.1M) 涡旋振荡在一起。添加 TEMED (0.1 mL) 并再次涡旋振荡。将内容物在微波炉中短暂加热。溶液变成灰棕色，尽管溶液的 OD 最大值为 455 nm。

实施例 B25 利用聚丙烯酰胺(PAA)作为稳定剂的银纳米颗粒组合物

实施与实施例 B24 相同的试验，除了使用聚丙烯酰胺代替 PVA。将 PAA 制成浓缩物并将 0.05 g 的浓缩物加入到 1 mL 水中。组合物的 OD 最大值是 450 nm 并且它的颜色为棕色。

实施例 B26 利用聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 作为稳定剂的银纳米颗粒组合物

在实施例 B24 中，用 PVP 溶液 (0.25 g/10 mL 水)代替 PVP 并重复试验。在加热后得到的组合物变成绿色而非黄色。于 435 nm 观察到 OD 最大值，其中光谱比在使用吐温 20 的情况中更钝，提示广泛的颗粒分布。

实施例 B27 利用山梨酸钾作为稳定剂的银纳米颗粒组合物

制备山梨酸钾溶液(0.1M)。将山梨酸盐溶液(1 mL) 与吐温 20(1 mL, 16.7 g/L)混合，并与硝酸银 (1 mL, 0.1M) 一起涡旋振荡。进一步添加 TEMED (0.05 mL) 并再次涡旋振荡。将试管中的内容物短暂加热直到溶液颜色变成橙黄色。组合物 OD 最大值为 410 nm，在某种程度上小于基于糖精盐的组合物的数字。本实施例显示可以将包含双键的分子(山梨酸银)用作银的来源。

实施例 B28 使用油酸钠 w/o 吐温 20 的银纳米颗粒组合物

在试管中将油酸钠(4-5 mg) 溶于 1 ml 水中。向其中加入糖精钠 (1 mL, 0.105M)和硝酸银 (1 mL, 0.1M) 以给出 chunky 白色沉淀物。向试管

中加入 TEMED (0.2 mL) 并短暂微波处理以加热内容物。加热后颜色变成黄色，提示银纳米颗粒的形成。OD 最大值未被记录。

实施例 B29 包含银-TEMED 复合物的银组合物

将吐温 20 溶液 (1 mL, 16.7 g/L)和硝酸银 (1 mL, 0.01M)混合在试管中。随后加入 TEMED (0.1 mL)在微波炉中短暂加热以便在管壁上将银沉积为金属膜。平坦的水-空气界面而非弯曲界面提示涂布略带紫色的金属膜的玻璃表面的区域变得极难水湿。

实施例 B30 包含山梨酸盐的银组合物-乙醇对于稳定性的影响

通过用水和 66% 水-33% 乙醇混合物 (1: 100 稀释因子)稀释来制备实施例 B27 的银纳米颗粒组合物溶液。记录新鲜溶液以及 5 天后基于水-乙醇的溶液的 UV/VIS 扫描值。在光谱中没有观察到变化，提示银纳米颗粒对乙醇的耐受量。

实施例 B31 在银纳米颗粒组合物的制备中使用不同的胺作为还原剂

将吐温 20 溶液 (1 mL, 16.7 g/L), 糖精钠 (1 mL, 0.125M)和硝酸银 (1 mL, 0.1M) 涡旋振荡在一起。加入不同的胺(0.1 mL)并再次涡旋振荡。如果需要，将内容物在微波炉中短暂加热。记录溶液的 OD 最大值。

测试下列胺: N,N, N'N' 四甲基亚丁基二胺, 乙醇胺, 环己胺, 二丙胺, 三乙醇胺。

其中二丙胺和三乙醇胺成功地给出黄色溶液，提示银纳米颗粒的存在，其于 415 nm 具有相同的溶液 OD 最大值以及实践上相同的曲线谱形。

实施例 B32 使用糖精银粉末形式的银组合物

将糖精银粉末(15-20 mg) 加入到吐温 20 溶液(1 mL, 16.7 g/L)中并且随后加入水 (2 mL) 。向这种混合物中，添加三乙醇胺(0.1 g)并在微波中将它短暂加热直到内容物变成黄色。溶液的 OD 最大值为 420 nm 并且 UV-VIS 谱形与通过原位形成糖精银制成的组合物相同。

通过于 55°C 浸在上面的银纳米颗粒组合物中 2 小时并漂洗它们来制

成尼龙纤维。通过将棉纱布和缎纹布块(2"x2")浸在以上组合物中一分钟,随后吸干它们并将它们浸在乙醇(10 mL)中 5 分钟,再次吸干它们并于 55 °C干燥 15 分钟来制备它们。纤维呈现抗微生物活性。

实施例 B33: 包含延胡索酸盐的银组合物

如下制备延胡索酸钠: 在试管中将 0.116 g 延胡索酸加入到 10 ml 水中。另外, 加入 2 摩尔等量的碳酸钠以形成延胡索酸钠。不用分离延胡索酸钠, 将 1 ml 上面的延胡索酸钠溶液, 吐温 20 溶液 (1 mL, 16.7 g/L)和硝酸银 (1 mL, 0.1M) 连续混合并且随后加入 TEMED (0.1 mL)。将试管内容物在微波中短暂加热以生成黄色溶液, 其 OD 最大值为 420 nm。在没有吐温 20 的情况下, 溶液颜色为紫色, 提示可以形成不同大小的银纳米颗粒。

实施例 B34: 包含银纳米颗粒的凝胶

在杯子中, 称取甘油(5.0 g), 添加羧甲基纤维素(0.5 g) 并手动混合以便用甘油均匀地涂布纤维素颗粒。向杯中添加温热的去离子水 (40 mL) 并混合得到的物质以生成光滑的凝胶。添加由实施例 B23 的制备自三乙醇胺 (0.1 g)的银纳米颗粒组合物并混合均匀以得到黄色凝胶。

向一部分凝胶 (10 g)中添加每种 1 g 的柠檬酸和水以提供抗微生物凝胶, 其可以用于甲真菌病的治疗。

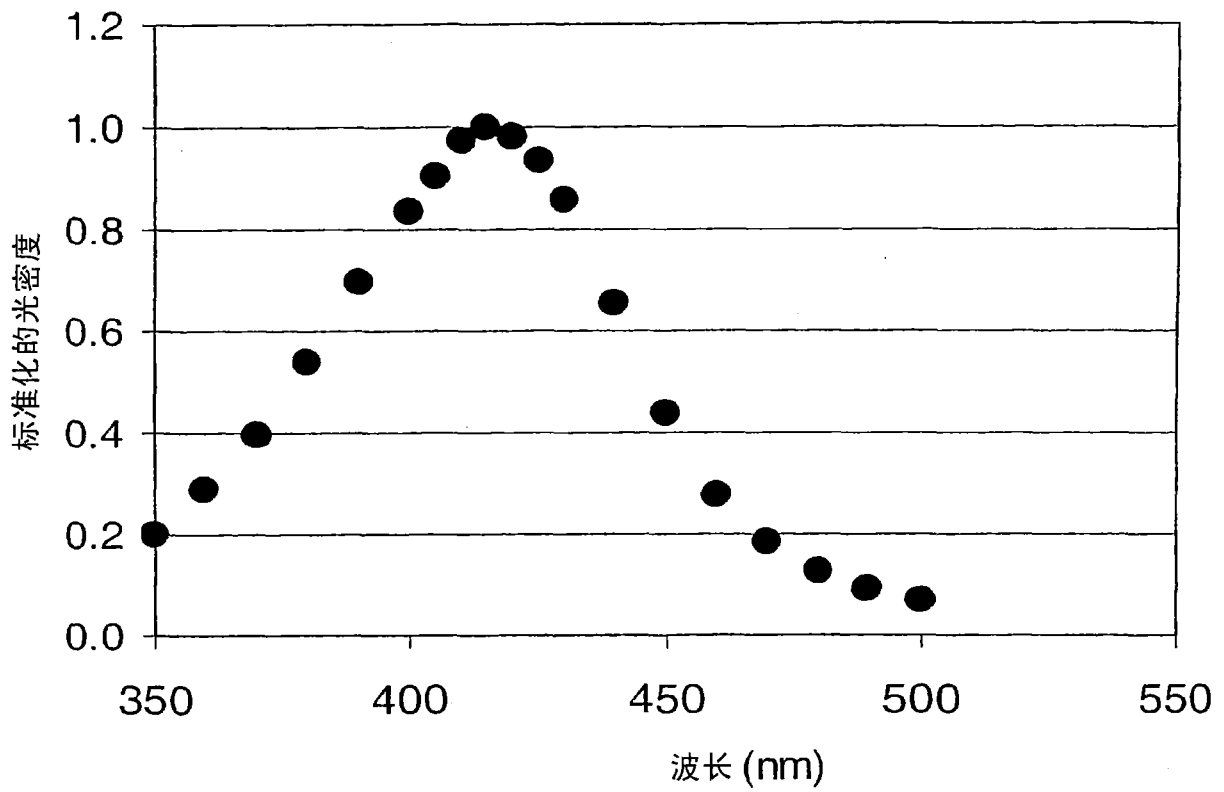


图 1

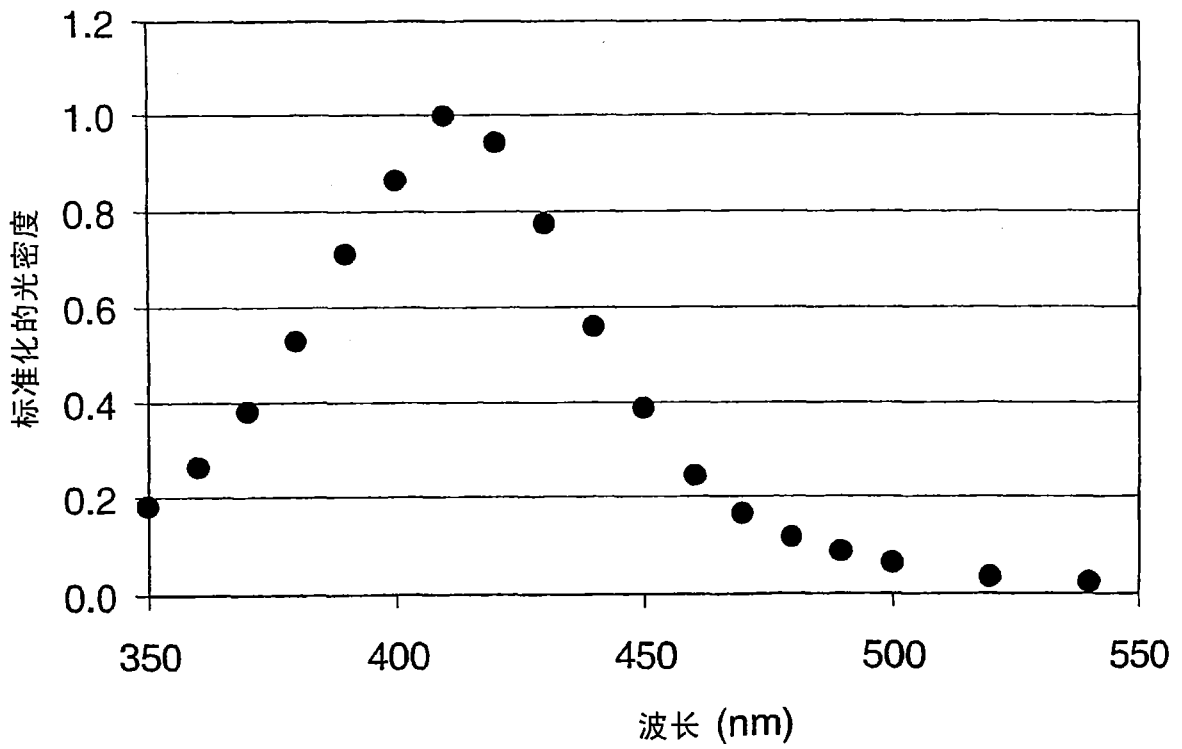


图 2

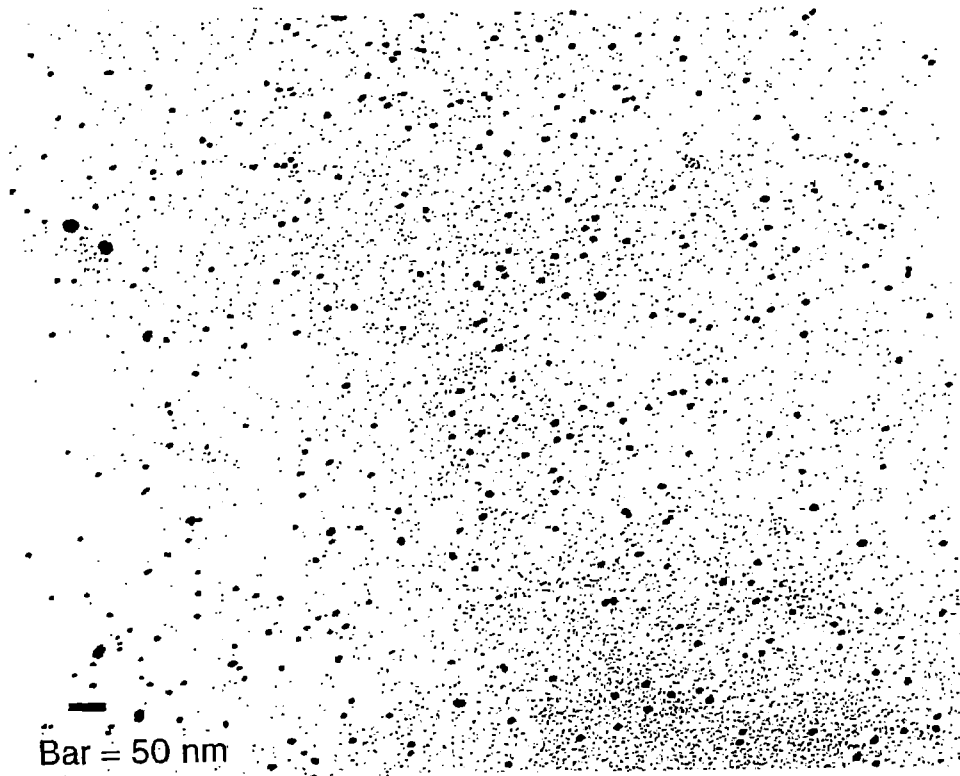


图 3

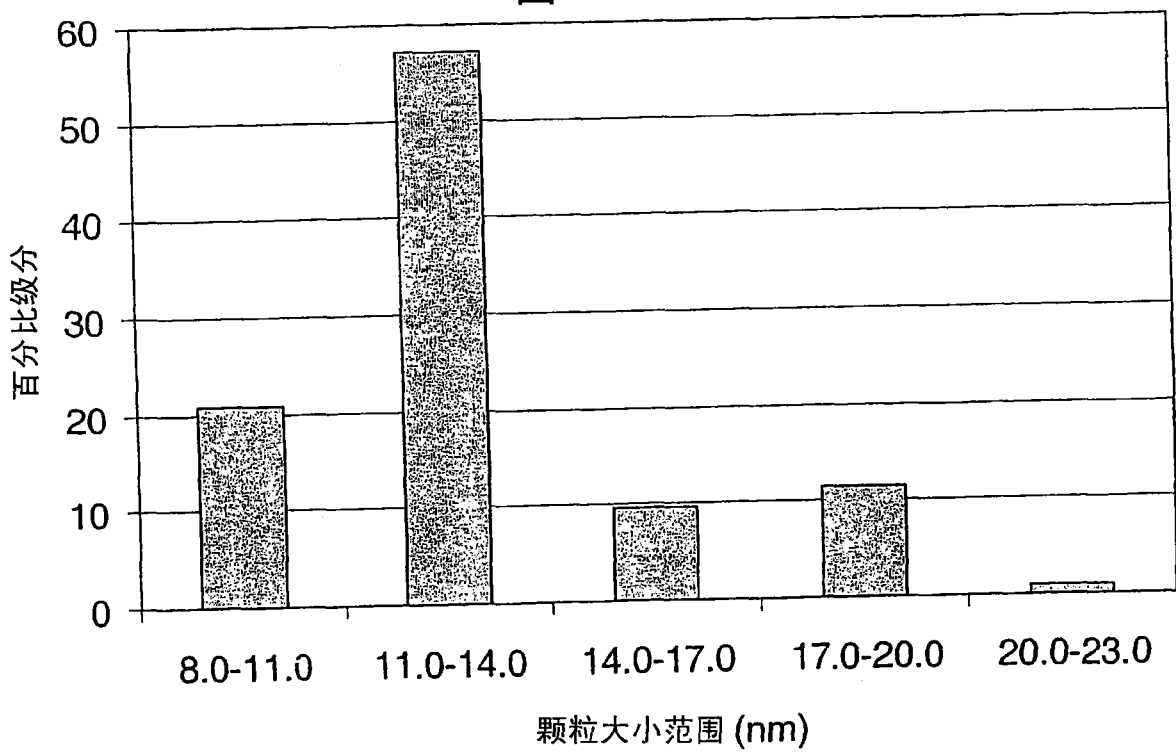


图 4

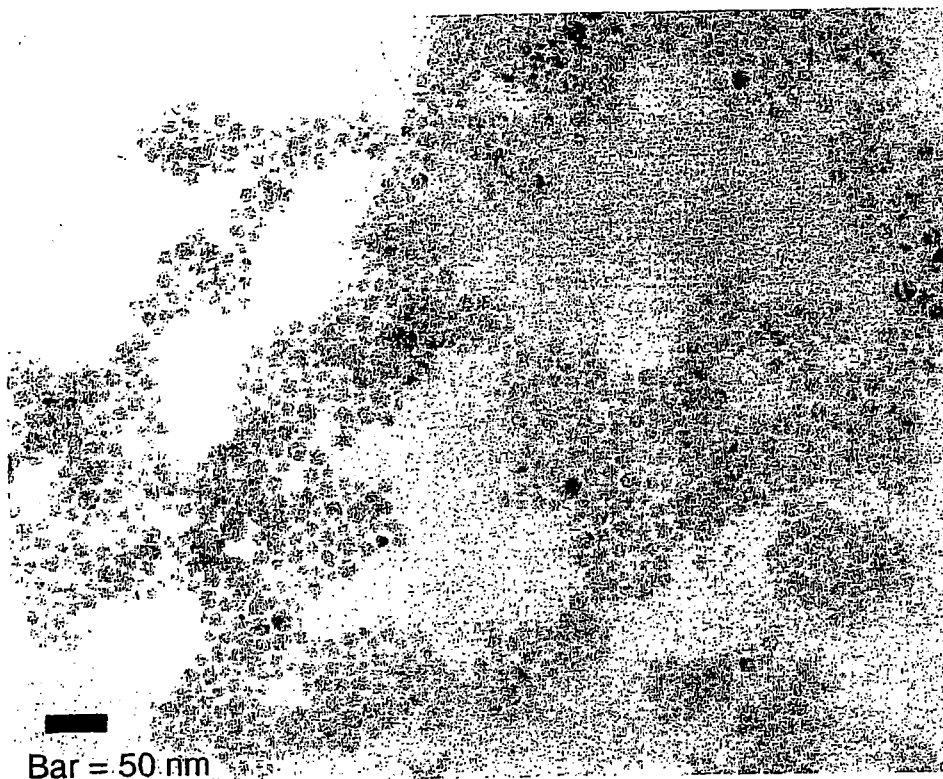


图 5

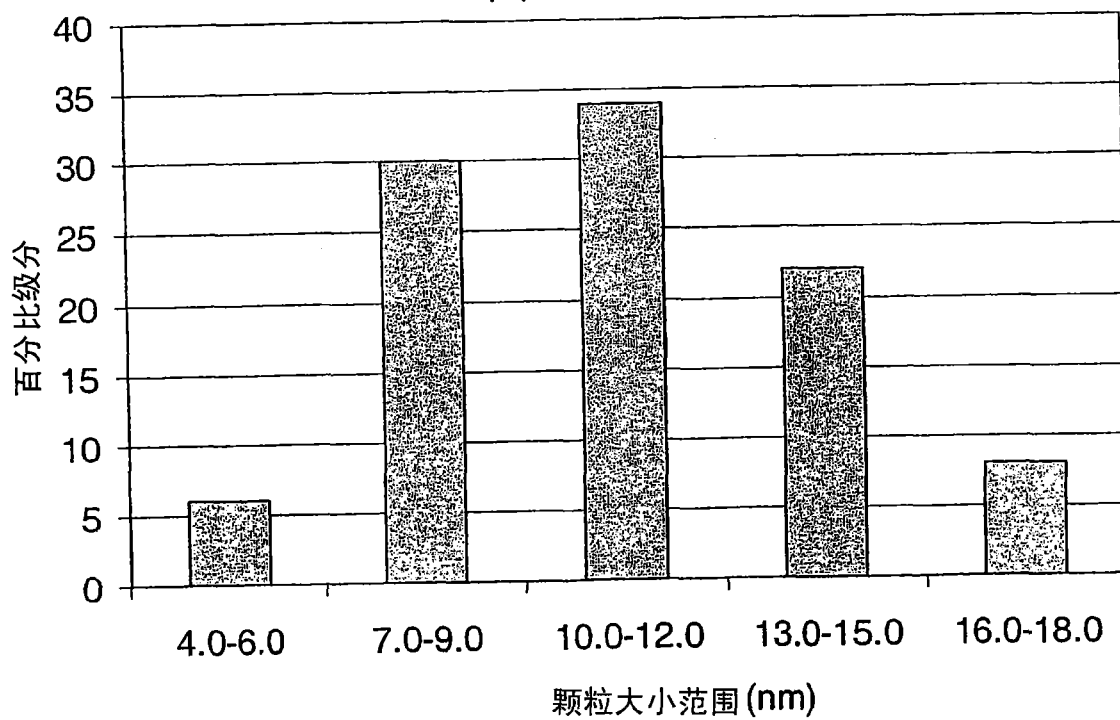


图 6

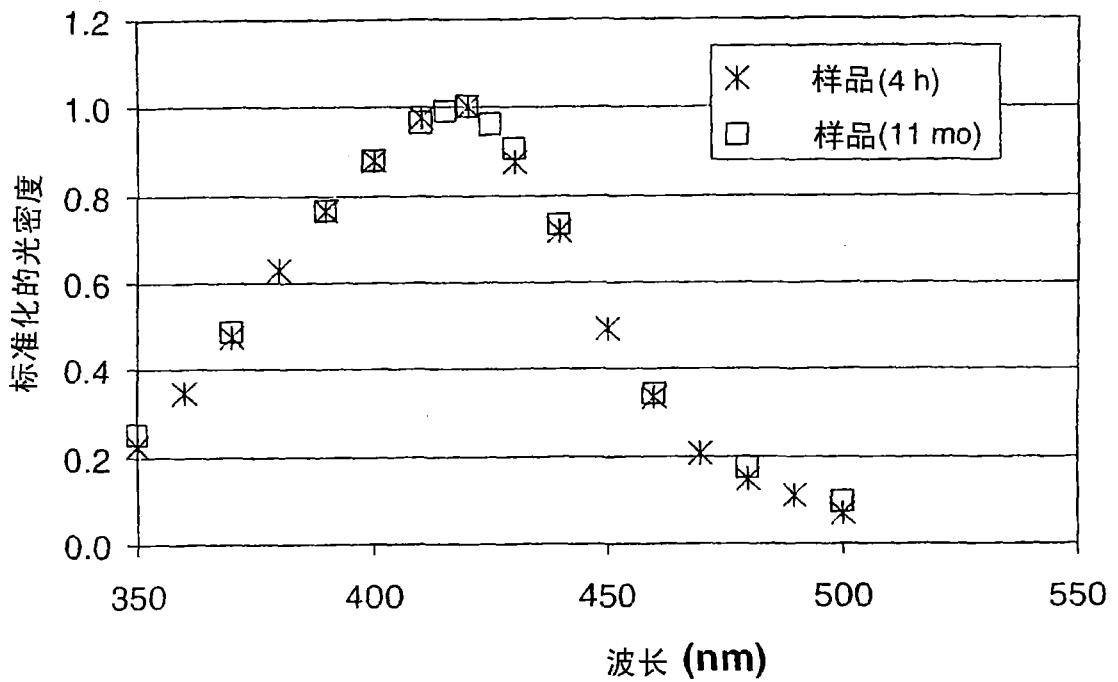


图 7

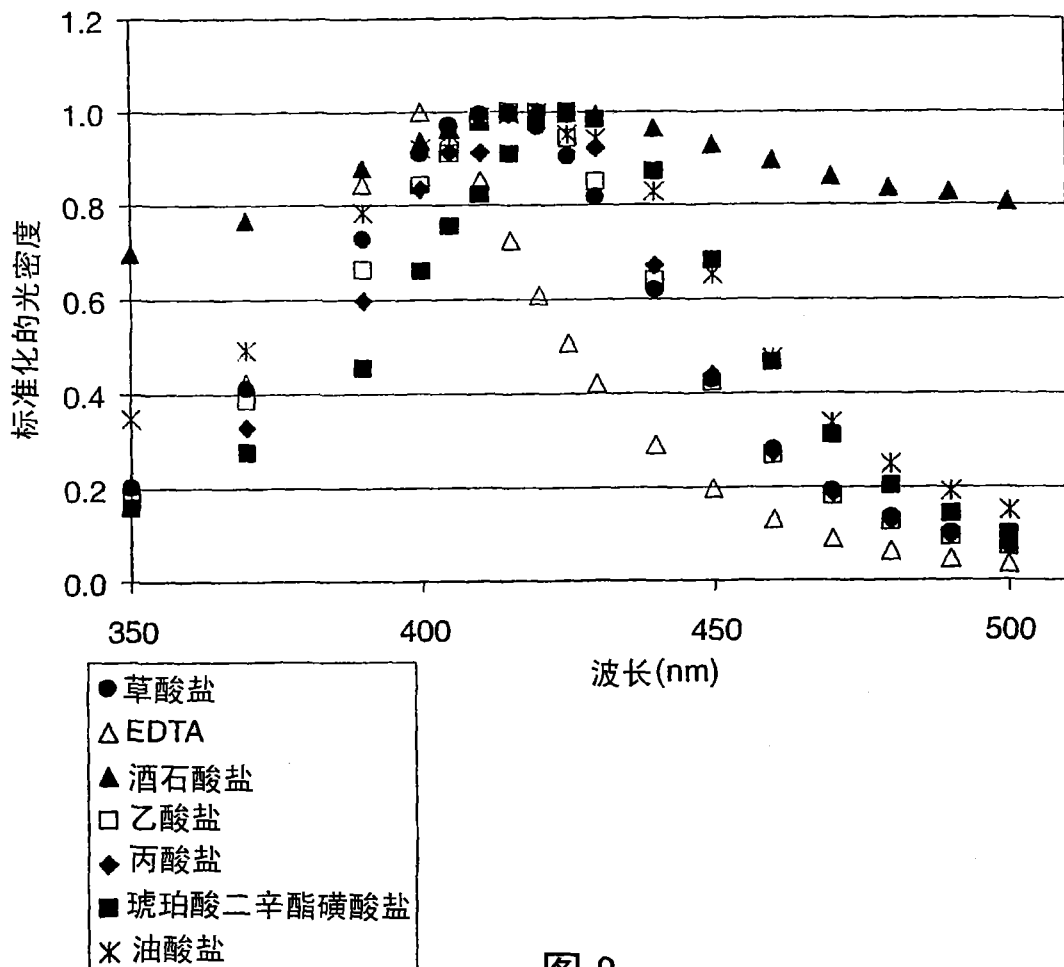


图 8

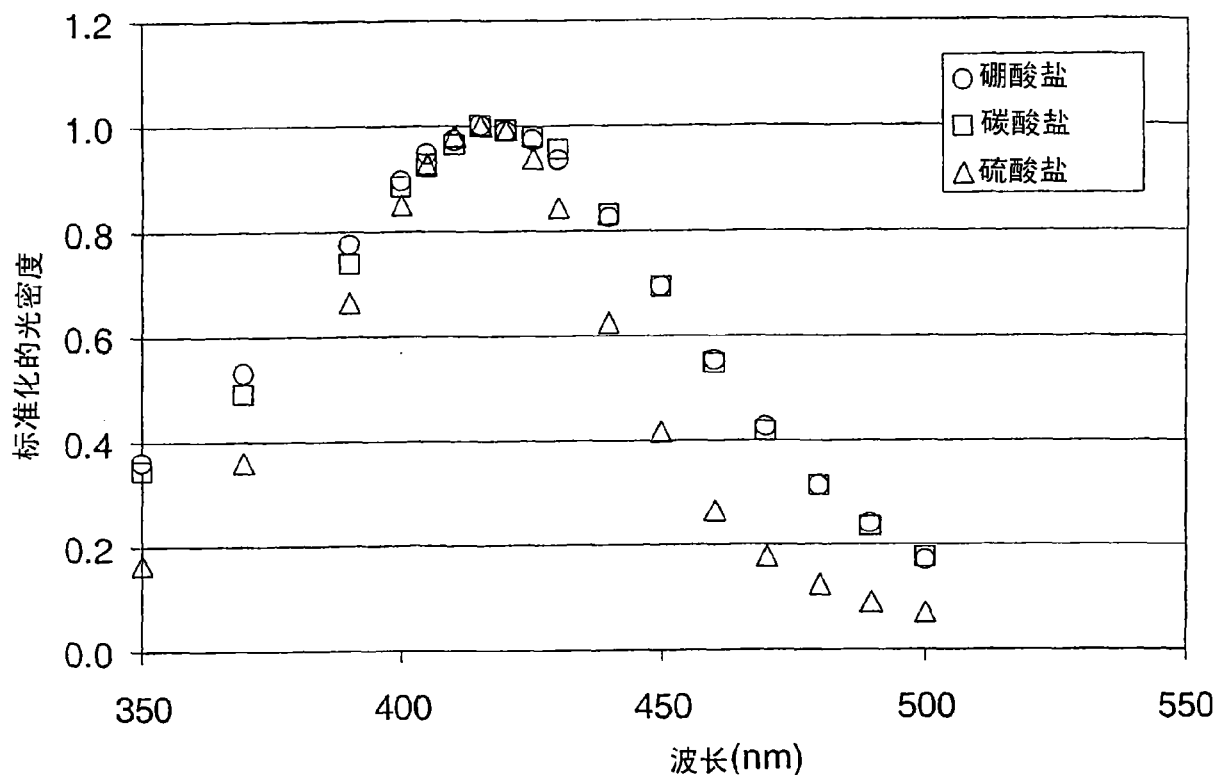


图 9

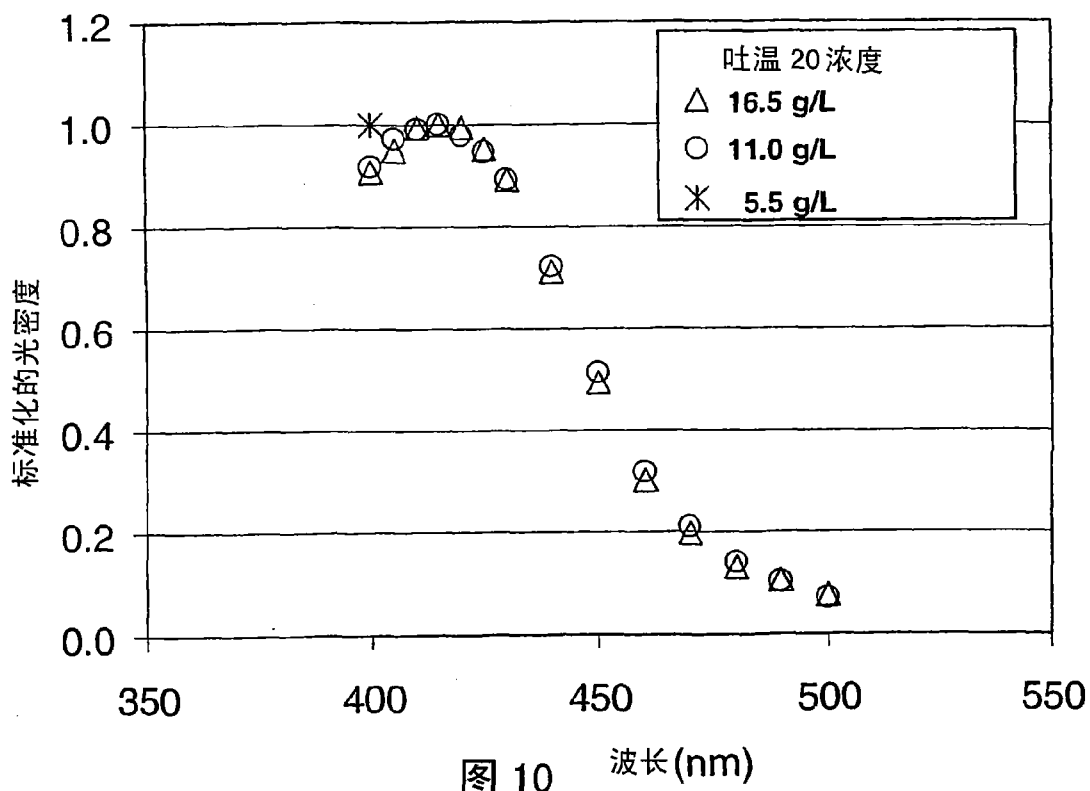


图 10 波长(nm)

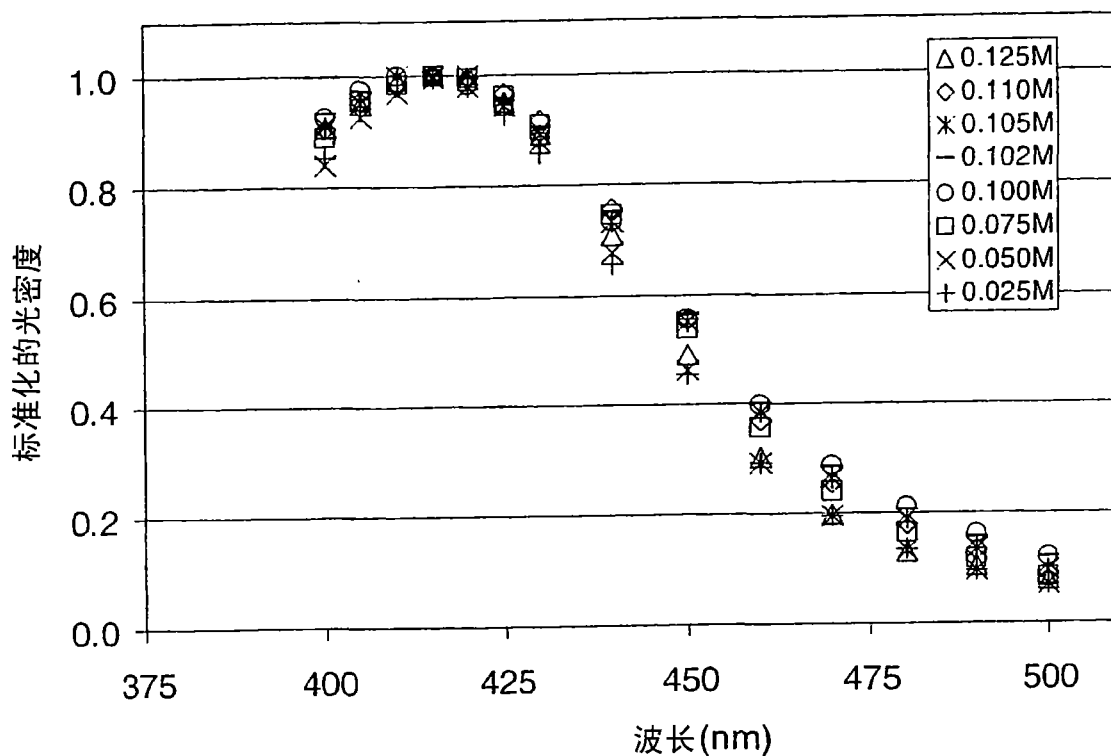


图 11

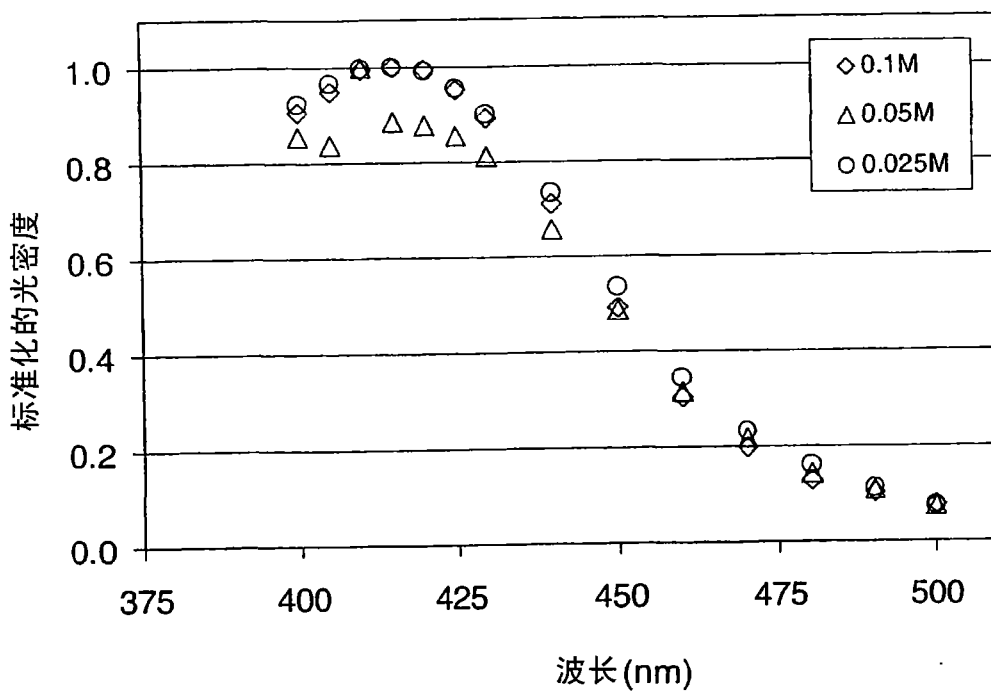


图 12

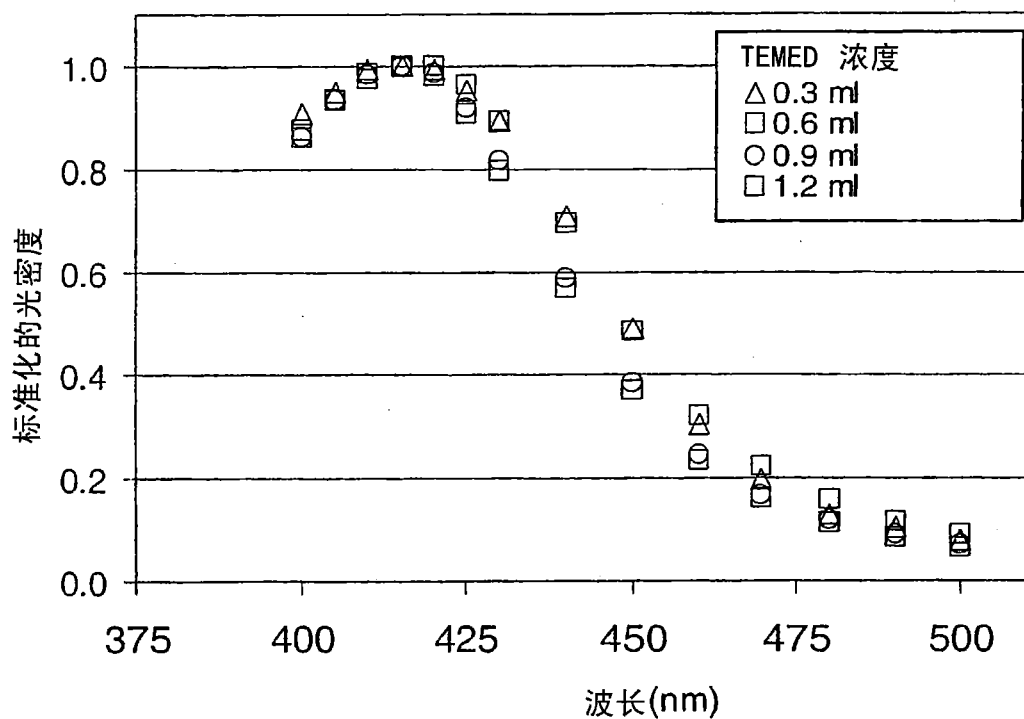


图 13

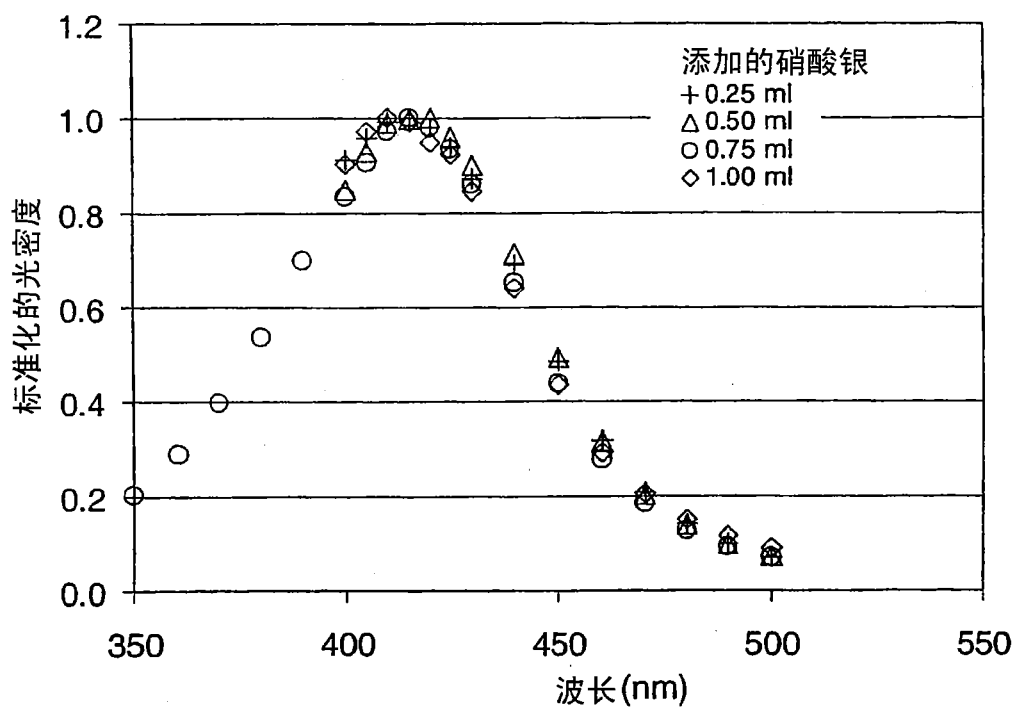


图 14

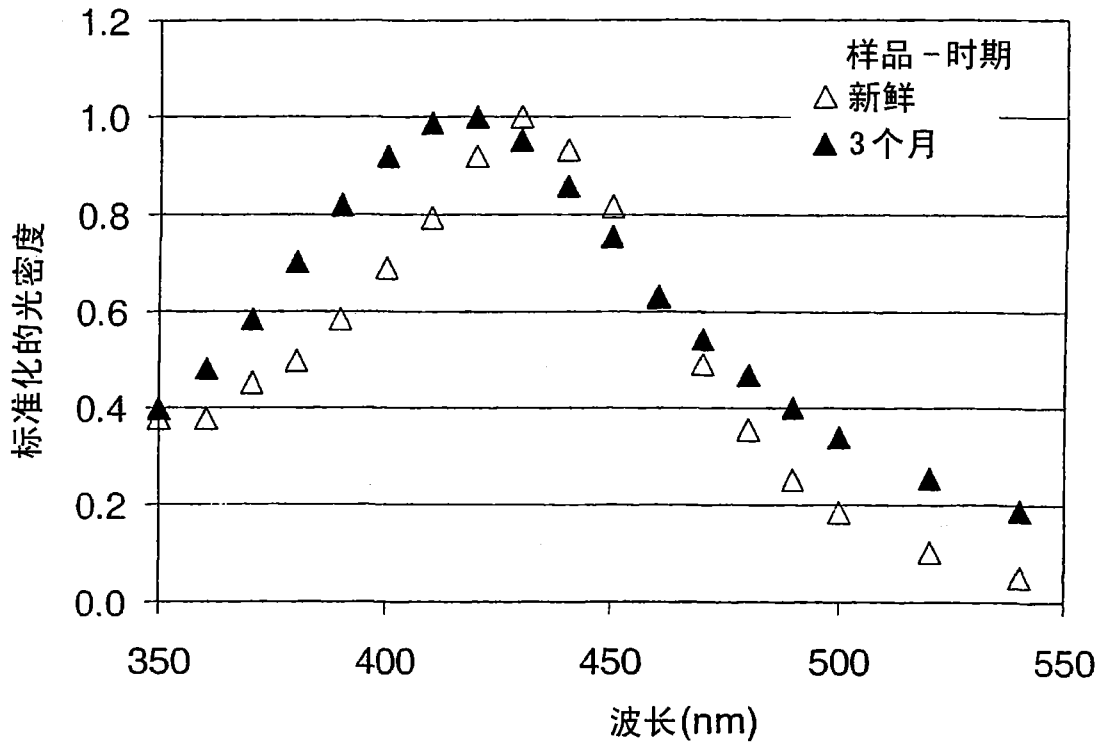


图 15

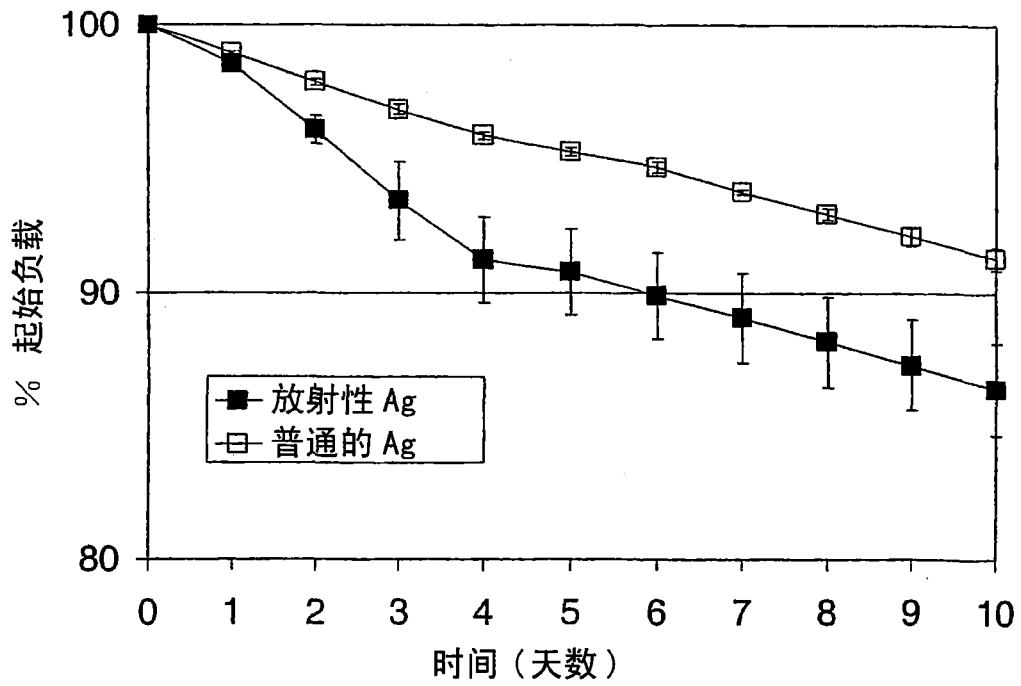


图 16

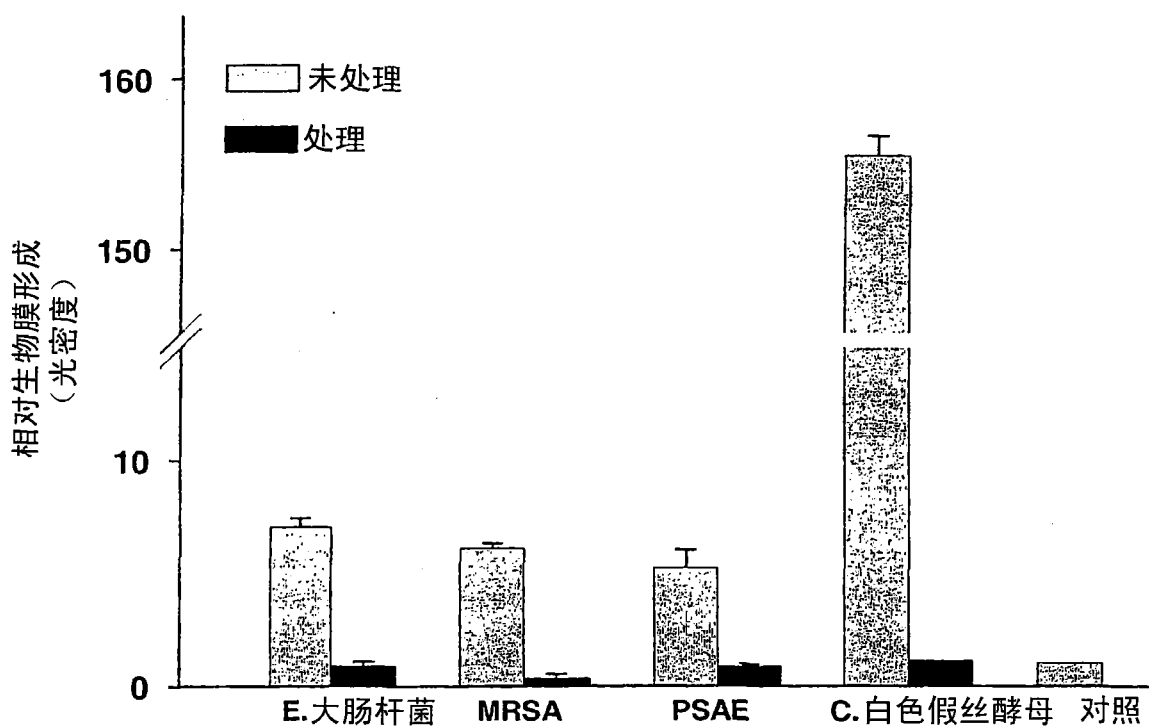


图 17

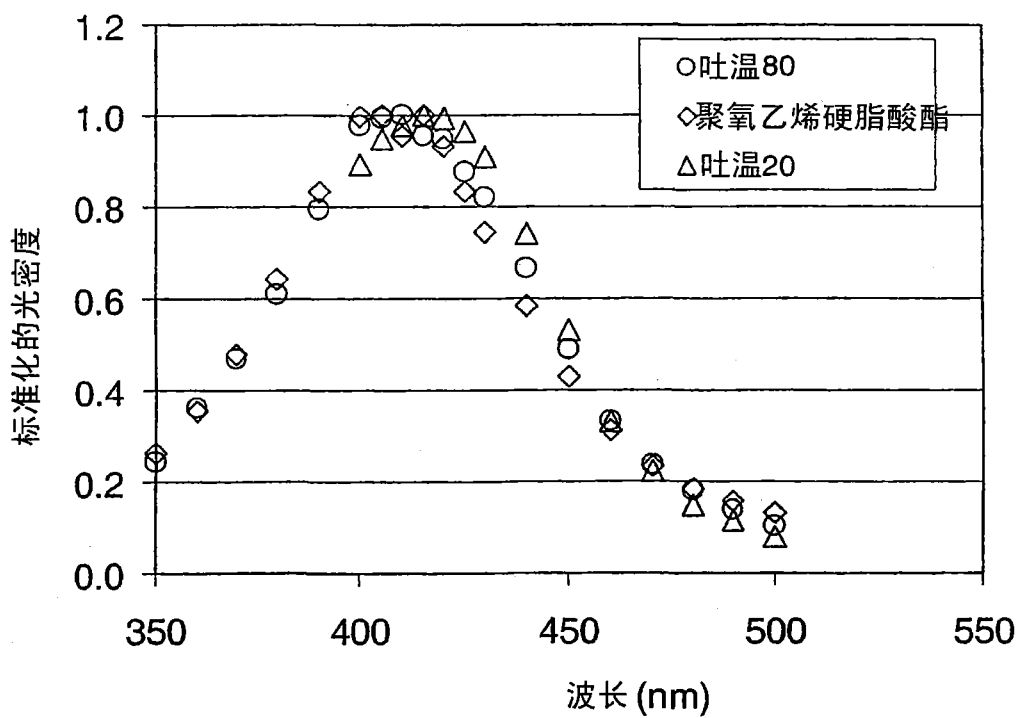


图 18