



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112933240 A

(43) 申请公布日 2021.06.11

(21) 申请号 202011461006.0

A61P 31/04 (2006.01)

(22) 申请日 2020.12.11

A61P 31/10 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 31/12 (2006.01)

16/710,222 2019.12.11 US

A61P 33/00 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

(71) 申请人 香港城市大学

地址 中国香港九龙达之路83号

(72) 发明人 姚希 卢刚

(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司

公司 11283

代理人 刘依云 刘亭亭

(51) Int. Cl.

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/085 (2006.01)

A61K 31/015 (2006.01)

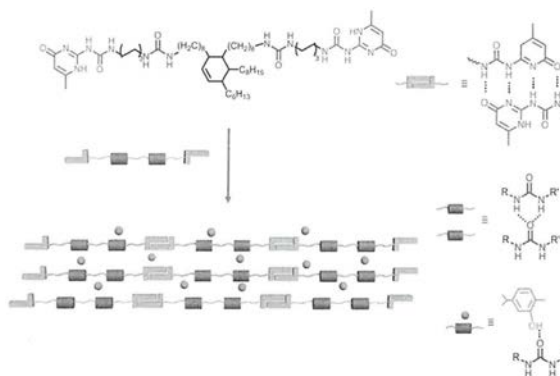
权利要求书5页 说明书15页 附图19页

(54) 发明名称

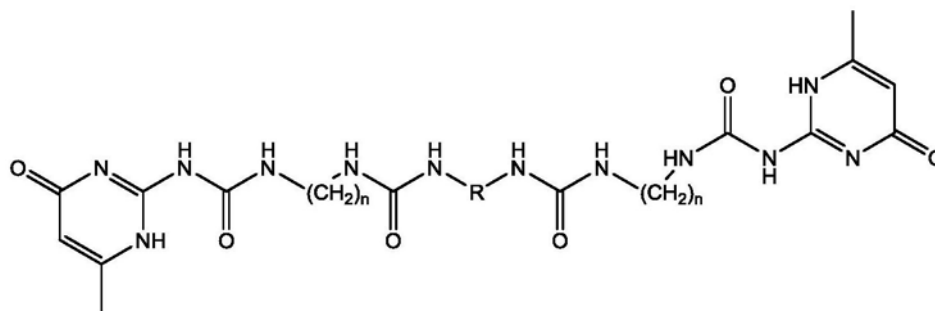
超分子聚合物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种组合物包含一种或多种具有式(I)的结构单体单元。所述组合物中的所述一种或多种单体单元可包封疏水性物质。进一步地,本发明提供制备所述组合物的方法。本发明还提供通过使微生物与所述组合物接触来杀灭所述微生物或控制所述微生物生长的方法。



1. 一种组合物,其包含一种或多种具有式(I)的结构单体单元:



式(I),

其中:

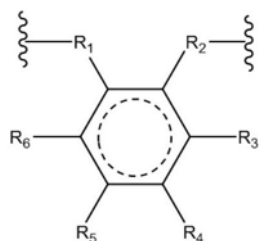
-n是选自1至10的整数;

-R表示取代或未取代的环状基团;且

其中所述一种或多种单体单元包封疏水性物质。

2. 如权利要求1所述的组合物,其中所述环状基团是4、5、6、7或8元芳基或杂芳基。

3. 如权利要求1所述的组合物,其中R具有式(IIa)的结构:



式(IIa)

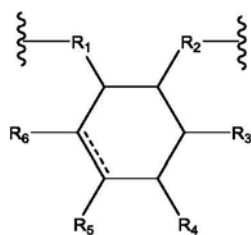
其中:

R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组:(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基;任选包含杂原子的直链或支链烯基;任选包含杂原子的直链或支链炔基;(ii) 任选包含杂原子的环烷基;(iii) 任选包含杂原子的芳基;和(iv) 杂原子;

R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自由以下组成的组:(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基;任选包含杂原子的直链或支链烯基;任选包含杂原子的直链或支链炔基;(ii) 任选包含杂原子的环烷基;(iii) 任选包含杂原子的芳基;(iv) 杂原子;和(v) 氢原子;且

虚线表示在所述环状基团中没有双键、有一个双键、有两个双键或有三个双键。

4. 如权利要求1所述的组合物,其中R具有式(IIb)的结构:



式(IIb)

其中：

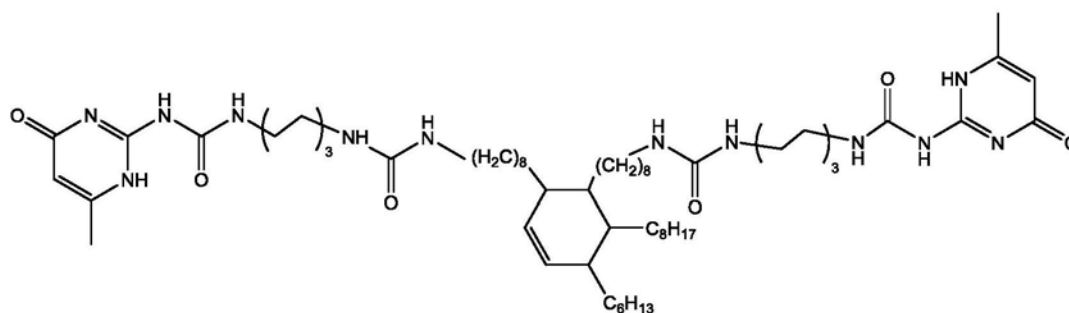
R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组：(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基；和(ii) 任选包含杂原子的环烷基，

R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自由以下组成的组：(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基，(ii) 杂原子，和(iii) 氢原子，且

虚线表示没有双键或有一个双键。

5. 如权利要求4所述的组合物，其中R具有式(IIb)的结构，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是直链或支链烷基，且 R_5 和 R_6 是氢原子。

6. 如权利要求1所述的组合物，其中所述一种或多种单体单元具有式(III)的结构：



式(III)。

7. 如权利要求1所述的组合物，其中所述疏水性物质是液体。

8. 如权利要求1所述的组合物，其中所述疏水性物质包含抗微生物化合物。

9. 如权利要求1所述的组合物，其中所述疏水性物质是精油。

10. 如权利要求1所述的组合物，其中所述疏水性物质包含选自香芹酚、百里酚、丁子香酚、对伞花烃和柠檬烯组成的组的化合物。

11. 如权利要求1所述的组合物，其中所述疏水性物质破坏所述一种或多种单体单元中的键合。

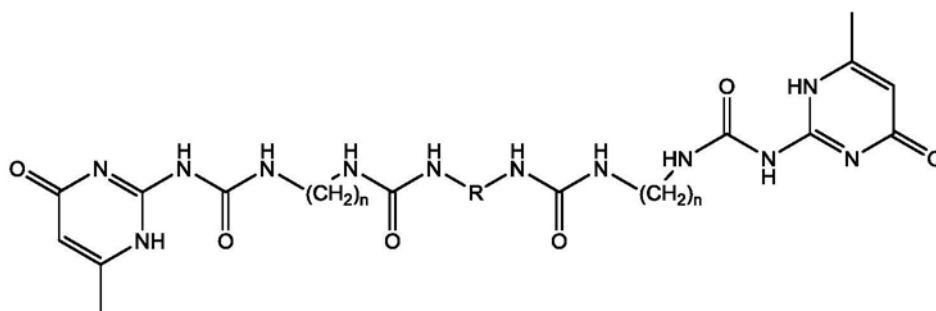
12. 如权利要求1所述的组合物，其中所述组合物是自修复性持续释放抗微生物剂。

13. 如权利要求1所述的组合物，其中所述组合物在25℃下具有至少50MPa的弹性模量且在100℃下具有小于5MPa的弹性模量。

14. 一种杀灭微生物或控制微生物生长的方法，其包括使所述微生物与权利要求1的组合物接触。

15. 一种制备组合物的方法，所述方法包括以下步骤：

(a) 提供一种或多种具有式(I)的结构的单体单元：



式(I),

其中:

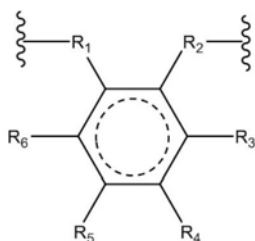
-n是选自1至10的整数;

-R表示取代或未取代的环状基团;

(b) 将所述一种或多种单体单元与疏水性物质混合;以及

(c) 获得所述组合物,其中所述一种或多种单体单元包封所述疏水性物质。

16. 如权利要求15所述的方法,其中式(I)的R具有式(IIa)的结构:



式(IIa)

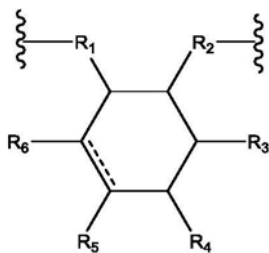
其中:

R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组:(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基;任选包含杂原子的直链或支链烯基;任选包含杂原子的直链或支链炔基;(ii) 任选包含杂原子的环烷基;(iii) 任选包含杂原子的芳基;和(iv) 杂原子;

R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自由以下组成的组:(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基;任选包含杂原子的直链或支链烯基;任选包含杂原子的直链或支链炔基;(ii) 任选包含杂原子的环烷基;(iii) 任选包含杂原子的芳基;(iv) 杂原子;和(v) 氢原子;且

虚线表示在所述环状基团中没有双键、有一个双键、有两个双键或有三个双键。

17. 如权利要求15所述的方法,其中式(I)的R具有式(IIb)的结构:



式(IIb)

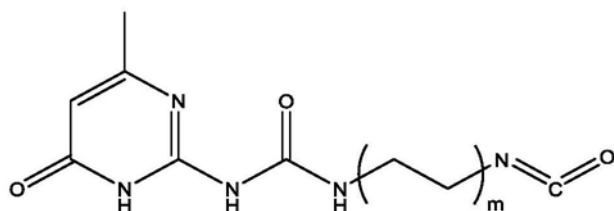
其中:

R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组：(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基；和(ii) 任选包含杂原子的环烷基；

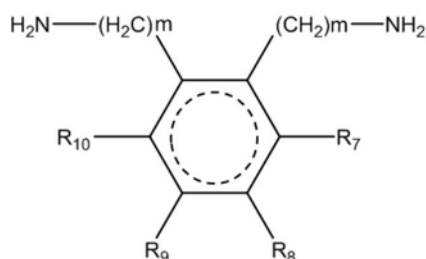
R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自由以下组成的组：(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基；(ii) 杂原子；和(iii) 氢原子；且

虚线表示没有双键或有一个双键。

18. 如权利要求15所述的方法，其中通过使具有式(IVa)的化合物和具有式(IVb)的化合物反应来制备所述步骤(a)中的所述一种或多种单体单元：



式(IVa),



式(IVb),

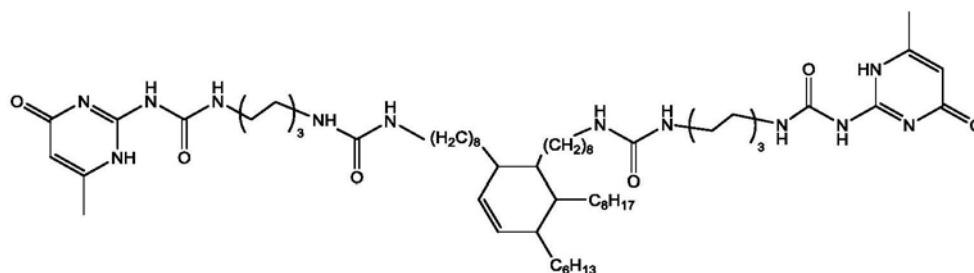
其中：

-m是选自1至10的整数；

- R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 独立地选自由以下组成的组：任选包含杂原子的直链或支链烷基；杂原子；和氢原子；

-虚线表示在式(IVb)的环状基团中没有双键、有一个双键、有两个双键或有三个双键。

19. 如权利要求15所述的方法，其中所述单体单元具有式(III)的结构：



式(III)。

20. 如权利要求15所述的方法，其中所述疏水性物质是液体。

21. 如权利要求15所述的方法，其中所述疏水性物质是精油。

22. 如权利要求15所述的方法，其中所述疏水性物质包含抗微生物化合物。

23. 如权利要求15所述的方法，其中所述疏水性物质包含选自由香芹酚、百里酚、丁子

香酚、对伞花烃和柠檬烯组成的组的化合物。

24. 如权利要求15所述的方法,其中通过在50℃至150℃的温度下将所述一种或多种单体单元溶解在所述疏水性物质中来进行所述步骤(b)。

超分子聚合物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及包含一种或多种包封疏水性物质的单体单元的组合物。特别地,所述单体单元形成自组装聚合物。本发明还涉及制备组合物的方法以及杀灭微生物或控制微生物生长的方法。

背景技术

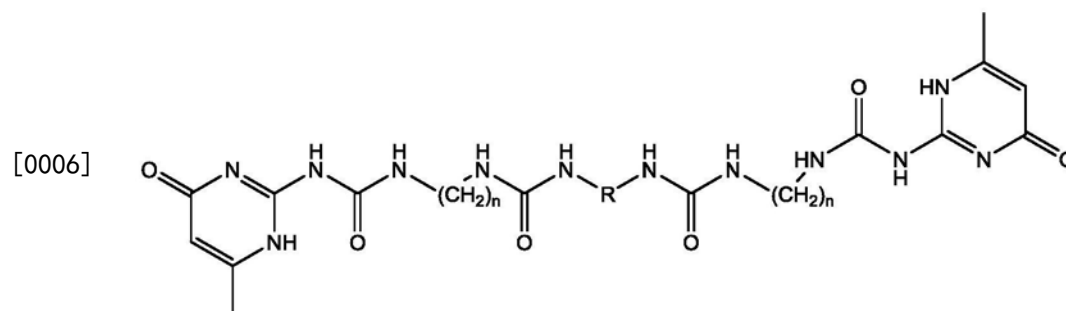
[0002] 能够进行定向及可逆分子间自组装的组合物受到人们的极大关注,并且可能成为抗微生物涂料的有效候选物,因为它们的生物相容性优异,并且具有抗微生物能力。这些组合物可被赋予附加特性,如抗微生物功能。

[0003] 目前,最广泛使用的无机抗细菌物质是银纳米颗粒 (Ag NP) 和氧化锌纳米颗粒 (ZnO NP)。然而,这些物质缺乏选择性,并且可能抑制和杀灭人体中的病原微生物以及正常细胞,这些品质不利于并且限制了广泛的实际应用。这些物质在使用期间也往往不可避免地受损,这会缩短使用寿命并显著增加成本。

[0004] 因此,需要具有有利的品质如强机械特性、抗微生物特性和延长释放特性的自修复性组合物。

发明内容

[0005] 本发明的第一方面涉及包含一种或多种具有式 (I) 的结构单体单元的组合物,且其中所述一种或多种单体单元包封疏水性物质。



[0007] 式 (I),

[0008] 其中:

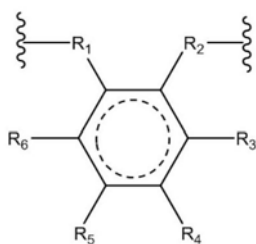
[0009] -n是选自1至10的整数;

[0010] -R表示取代或未取代的环状基团。

[0011] 在一实施方案中,所述环状基团是4、5、6、7或8元芳基或杂芳基。

[0012] 在一个实施方案中,所述环状基团是6元芳基,且R具有式 (IIa) 的结构:

[0013]



[0014] 式 (IIa)

[0015] 其中:

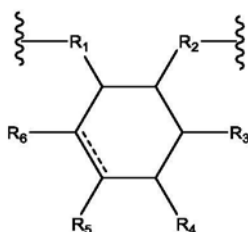
[0016] R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组:(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基;任选包含杂原子的直链或支链烯基;任选包含杂原子的直链或支链炔基;(ii) 任选包含杂原子的环烷基;(iii) 任选包含杂原子的芳基;和(iv) 杂原子;

[0017] R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自由以下组成的组:(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基;任选包含杂原子的直链或支链烯基;任选包含杂原子的直链或支链炔基;(ii) 任选包含杂原子的环烷基;(iii) 任选包含杂原子的芳基;(iv) 杂原子;和(v) 氢原子;且

[0018] 虚线表示在所述环状基团中没有双键、有一个双键、有两个双键或有三个双键。

[0019] 在另一实施方案中,R具有式 (IIb) 的结构:

[0020]



[0021] 式 (IIb)

[0022] 其中:

[0023] R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组:(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基;和(ii) 任选包含杂原子的环烷基;

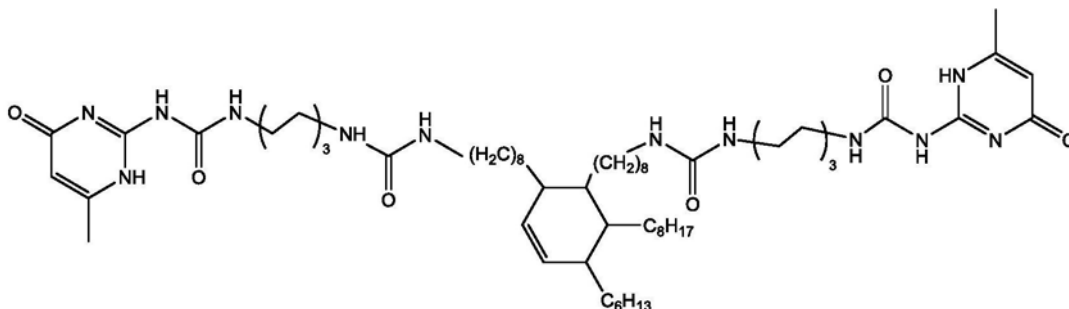
[0024] R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自由以下组成的组:(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基,(ii) 杂原子,和(iii) 氢原子;且

[0025] 虚线表示没有双键或有一个双键。

[0026] 在特定的实施方案中,R具有式 (IIb) 的结构,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 是直链或支链烷基,且 R_5 和 R_6 是氢原子。

[0027] 在进一步的实施方案中,所述单体单元具有式 (III) 的结构:

[0028]



[0029]

式 (III)。

[0030] 在一实施方案中,所述疏水性物质是液体。

[0031] 在一实施方案中,所述疏水性物质包含药物活性成分。优选地,所述疏水性物质包含抗微生物化合物。

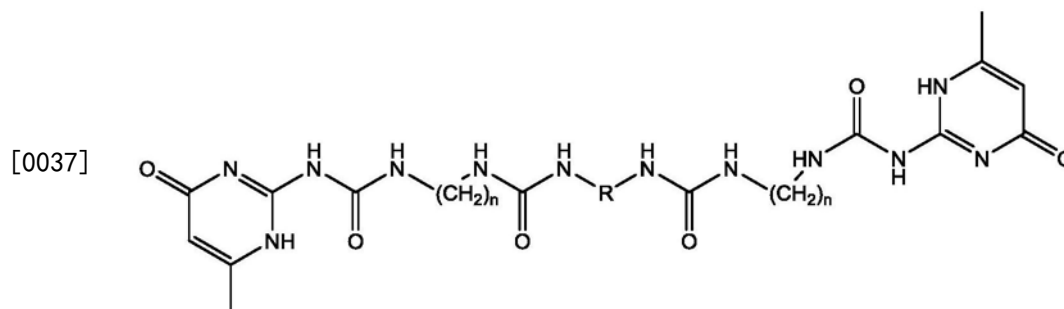
[0032] 在优选的实施方案中,所述疏水性物质是精油。例如,所述疏水性物质包含选自由香芹酚、百里酚、丁子香酚、对伞花烃和柠檬烯组成的组的化合物。

[0033] 在一实施方案中,所述疏水性物质破坏所述一种或多种单体单元中的键合。

[0034] 在另一实施方案中,所述组合物是自修复性持续释放抗微生物剂。

[0035] 优选地,所述组合物在25℃下具有至少50MPa的弹性模量且在100℃下具有小于5MPa的弹性模量。

[0036] 本发明的第二方面涉及制备组合物的方法,所述方法包括以下步骤:(a)提供一种或多种单体单元,所述单体单元具有式(I)的结构:



[0038] 式(I),

[0039] 其中:

[0040] -n是选自1至10的整数;

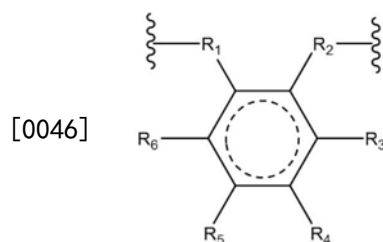
[0041] -R表示取代或未取代的环状基团;

[0042] (b) 将所述一种或多种单体单元与疏水性物质混合,以及

[0043] (c) 获得所述组合物,其中所述一种或多种单体单元包封所述疏水性物质。

[0044] 在示例实施方案中,通过在50℃至150℃的温度下将所述一种或多种单体单元溶解在所述疏水性物质中来进行步骤(b)。

[0045] 在第二方面的一个实施方案中,式(I)的R具有式(IIa)的结构:



[0047] 式(IIa)

[0048] 其中:

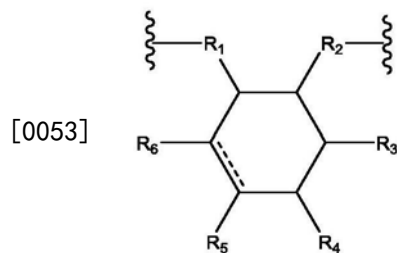
[0049] R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组:(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基;任选包含杂原子的直链或支链烯基;任选包含杂原子的直链或支链炔基;(ii) 任选包含杂原子的环烷基;(iii) 任选包含杂原子的芳基;和(iv) 杂原子;

[0050] R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自由以下组成的组:(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基;任选包含杂原子的直链或支链烯基;任选包含杂原子的直链或支链炔基;(ii) 任选包含

杂原子的环烷基；(iii) 任选包含杂原子的芳基；(iv) 杂原子；和 (v) 氢原子；且

[0051] 虚线表示在所述环状基团中没有双键、有一个双键、有两个双键或有三个双键。

[0052] 在进一步的实施方案中，式 (I) 的 R 具有式 (IIb) 的结构：



[0054] 式 (IIb)

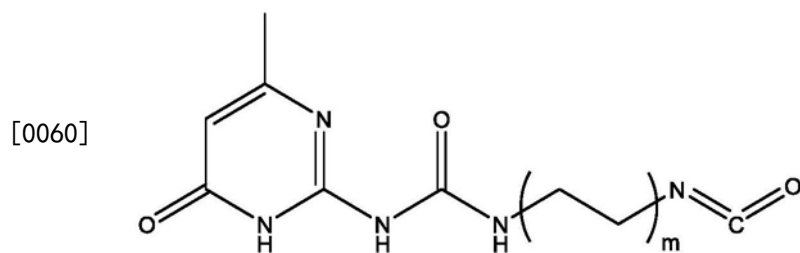
[0055] 其中：

[0056] R_1 和 R_2 独立地选自由以下组成的组：(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基；和 (ii) 任选包含杂原子的环烷基；

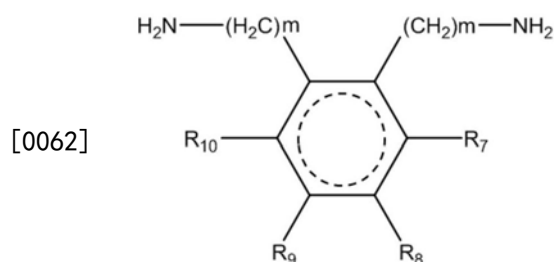
[0057] R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自由以下组成的组：(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基；(ii) 杂原子；和 (iii) 氢原子；且

[0058] 虚线表示没有双键或有一个双键。

[0059] 优选地，通过使具有式 (IVa) 的化合物和具有式 (IVb) 的化合物反应来制备步骤 (a) 中的单体单元：



[0061] 式 (IVa) ，



[0063] 式 (IVb) ，

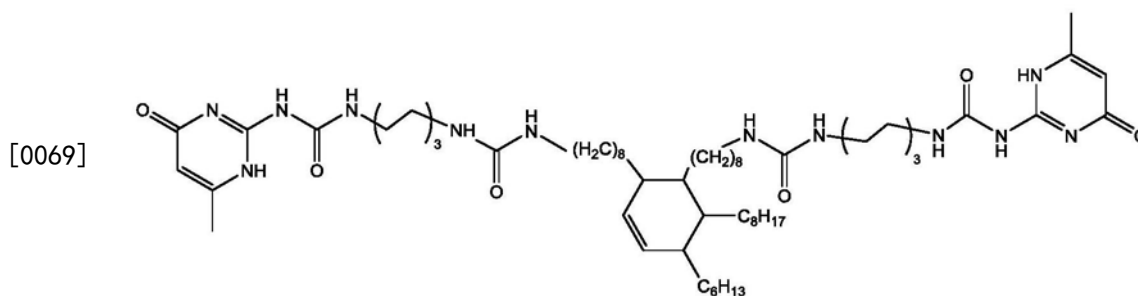
[0064] 其中：

[0065] -m 是选自 1 至 10 的整数；

[0066] R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 独立地选自由以下组成的组：任选包含杂原子的直链或支链烷基；杂原子；和氢原子；且

[0067] -虚线表示在式 (IVb) 的环状基团中没有双键、有一个双键、有两个双键或有三个双键。

[0068] 在另一实施方案中，所述单体单元具有式 (III) 的结构：



[0070] 式 (III)。

[0071] 在一实施方案中,所述疏水性物质是液体。

[0072] 在又一实施方案中,所述疏水性物质是精油。

[0073] 优选地,所述疏水性物质包含抗微生物化合物。例如,杀灭微生物或控制微生物生长的化合物,如但不限于抗细菌化合物或抗真菌化合物。

[0074] 在一实施方案中,所述疏水性物质包含选自由香芹酚、百里酚、丁子香酚、对伞花烃和柠檬烯组成的组的化合物。

[0075] 在第三方面,本发明还涉及杀灭微生物或控制微生物生长的方法,其包括使所述微生物与如上组合物接触。特别地,所述微生物是细菌。

[0076] 本领域技术人员将理解的是,除了具体描述的内容之外,容许对本文描述的发明进行变动和修改。本发明包括所有此类变动和修改。本发明还包括说明书中单独或共同提到或指出的所有步骤和特征,以及所述步骤或特征的任意和所有组合。

[0077] 通过考虑以下详细描述和附图,本发明的其它特征和方面将会变得显而易见。

附图说明

[0078] 图1是根据示例实施方案的组合物的组分的示意图,包括一种或多种具有式 (I) 的结构的单体单元和疏水性物质。

[0079] 图2显示根据示例实施方案对组合物进行纳米压痕测试的压痕曲线。

[0080] 图3显示根据示例实施方案的组合物的动态力学分析。

[0081] 图4A是根据示例实施方案的组合物的原位显微镜照片。

[0082] 图4B是根据示例实施方案的组合物的原位显微镜照片。

[0083] 图4C是根据示例实施方案的组合物的原位显微镜照片。

[0084] 图5是显示根据示例实施方案具有不同修复时间的组合物的拉伸测试的线图。

[0085] 图6是显示根据示例实施方案的组合物在不同时间点的修复效率的条形图。

[0086] 图7A是琼脂板的照片,显示了在革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌存在下组合物的抗微生物测试的结果。

[0087] 图7B是琼脂板的照片,显示了在革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌存在下组合物的抗微生物测试的结果。

[0088] 图7C是琼脂板的照片,显示了在革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌存在下的抗微生物测试的结果。

[0089] 图7D是琼脂板的照片,显示了在革兰氏阴性菌大肠杆菌存在下组合物的抗微生物测试的结果。

[0090] 图7E是琼脂板的照片,显示了在革兰氏阴性菌大肠杆菌存在下组合物的抗微生物测试的结果。

[0091] 图7F是琼脂板的照片,显示了在革兰氏阴性菌大肠杆菌存在下的抗微生物测试的结果。

[0092] 图8A是显示组合物针对革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌的时间依赖性抗微生物活性的线图。

[0093] 图8B是显示组合物针对革兰氏阴性菌大肠杆菌的时间依赖性抗微生物活性的线图。

[0094] 图8C是显示根据示例实施方案的组合物和香芹酚的质量随时间推移变化的散点图。

[0095] 图8D是显示根据示例实施方案在水中随时间推移香芹酚从组合物中累积释放的线图。

[0096] 图9是显示根据示例实施方案的组合物特性的表。

[0097] 图10是显示根据示例实施方案的百里酚中的单体单元的流变学测量中的频率扫描的散点图。

[0098] 图11是显示根据示例实施方案的单体单元的透射率(以%计)的线图。

[0099] 图12A是显示根据示例实施方案的丁香酚(eugenol)中的单体单元的流变学测量中的频率扫描的散点图。

[0100] 图12B是显示根据示例实施方案的柠檬烯(limonene)中的单体单元的流变学测量中的频率扫描的散点图。

[0101] 图13是显示根据示例实施方案的组合物在水中释放60天后对微生物的杀灭效率的条形图。

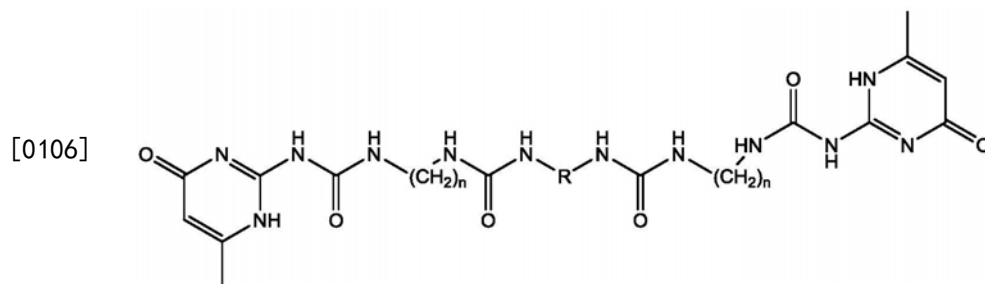
[0102] 图14是显示根据示例实施方案的组合物在不同物料上的剪切应力的条形图。

具体实施方式

[0103] 除另有定义外,本文所用的所有技术术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解相同的含义。

[0104] 如本文所用,“包含”意指包括以下元素,但不排除其它元素。“基本上由……组成”意指所述物质由相应的元素以及通常且不可避免的杂质(如副产物)和通常由相应的制备或用于获得所述物质的方法产生的组分(如痕量的其它组分或溶剂)组成。“由...组成”意指所述物质仅由相应的元素组成,即由相应的元素形成。

[0105] 本发明提供包含一种或多种单体单元的组合物。所述单体单元具有式(I)的结构:



[0107] 式(I),

[0108] n是选自1至10的整数,R表示取代或未取代的环状基团。所述一种或多种单体单元包封疏水性物质。

[0109] n是表示亚甲基桥即-CH₂-基团的数目的整数,并且优选选自1至5,更优选选自1、2、3或4,进一步优选选自2、3或4,并且在本发明的特定实施方案中,n是3。例如,如果n是1,则在相应的位置存在一个亚甲基桥。

[0110] 在本文所用的上下文中,所述一种或多种单体单元可彼此连接以形成限定所述组合物的核心结构或主链的一个或多个网络。术语“连接”涵盖允许形成如本文所述的网络的任何类型的相互作用,并且包括但不限于非共价键合,例如氢键、金属-配体相互作用、 π 相互作用、离子键、范德华相互作用、疏水键、其它可逆的相互作用等,以及共价键合。在一实例中,所述一种或多种单体单元通过保持所述一种或多种单体单元的3D结构的非共价键合经由主体-客体相互作用彼此连接。在本文的一实施方案中,单体单元与相邻的单体单元形成至少一个氢键,从而形成交联的网络。在另一示例实施方案中,所述一种或多种单体单元以线性方式连续地重复以形成网络。在又一实施方案中,所述一种或多种单体单元以分支方式重复以形成网络。

[0111] 如本文所用,术语“单体单元”是重复单元,其重复产生聚合物链。

[0112] 如本文所用,术语“超分子聚合物”是指由经由诸如但不限于氢键合的非共价相互作用保持在一起的单体单元组成的聚合物。

[0113] 如本文所用,术语“环状基团”是指具有一个或多个环的结构(即环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基等)。所述环大小可不同,并且可包括全碳原子(碳环)、无碳原子(无机环状基团)或碳原子和非碳原子(杂环)。环状基团可以是芳族的或非芳族的。

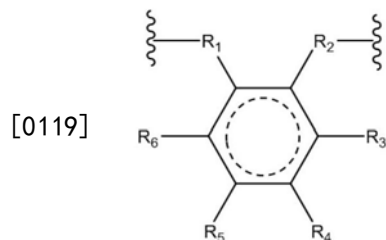
[0114] 如本文所用,术语“取代的”包括在本领域普通技术人员已知的化学价态规则背景下允许的化合物的所有取代基。在一些情况下,取代的通常可以指用如本文所述的取代基置换氢原子。在广义的方面,允许的取代基可包括无环和环状、支链和非支链、碳环和杂环、芳族和非芳族的取代基,和/或可以包括杂原子。

[0115] 如本文所用,术语“疏水性物质”涉及斥水的物质。疏水性物质通常是非极性的。可通过测量水不混溶性和水溶性来确定物质的疏水性。疏水性物质通常与水不混溶,并且不溶于水。物质(特别是固体物质)的疏水性也可通过测量水接触角来确定,即其中液体-蒸汽界面与固体表面相遇。如果固体表面上的水接触角大于90度,则固体表面被认为是疏水的。

[0116] 疏水性物质可以是液体,并且可包括例如油或脂肪。本发明中的疏水性物质可包含诸如但不限于药物活性成分的成分。

[0117] 在示例实施方案中,所述环状基团是4、5、6、7或8元芳基或杂芳基。

[0118] 在一实施方案中,所述环状基团是6元芳基,且R具有式(IIa)的结构:



[0120] 式(IIa)。

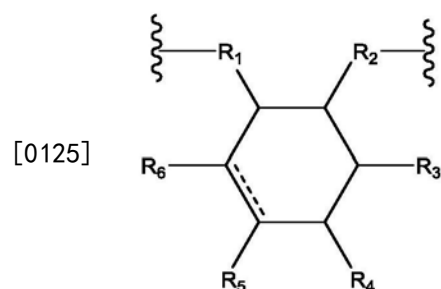
[0121] R₁和R₂独立地选自由以下组成的组:(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基;任选

包含杂原子的直链或支链烯基；任选包含杂原子的直链或支链炔基；(ii) 任选包含杂原子的环烷基；(iii) 任选包含杂原子的芳基；和(iv) 杂原子。

[0122] R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自以下组成的组：(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基；任选包含杂原子的直链或支链烯基；任选包含杂原子的直链或支链炔基；(ii) 任选包含杂原子的环烷基；(iii) 任选包含杂原子的芳基；(iv) 杂原子；和(v) 氢原子。

[0123] 例如，杂原子可选自N、O或S。虚线表示在所述环状基团中没有双键、有一个双键、有两个双键或有三个双键，且波浪线表示R基团与相邻原子之间的键。

[0124] 在优选的实施方案中，R具有式 (IIb) 的结构：



[0126] 式 (IIb)。

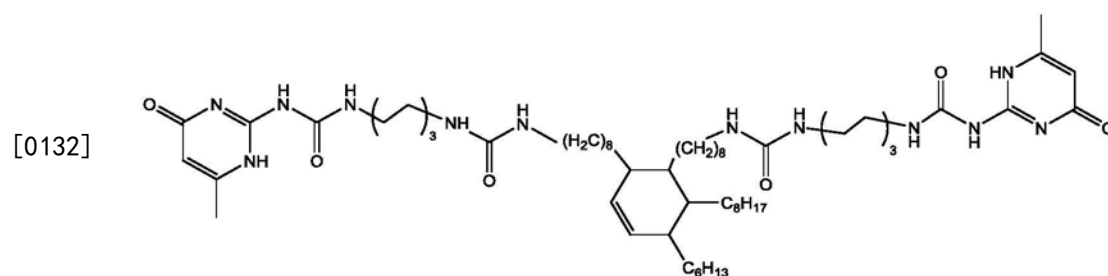
[0127] R_1 和 R_2 独立地选自以下组成的组：(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基；和(ii) 任选包含杂原子的环烷基。优选地， R_1 和 R_2 是直链或支链烷基，进一步优选为 C_5 - C_{10} 烷基。在本发明的特定实施方案中， R_1 和 R_2 是相同的直链 C_8 烷基。

[0128] 在示例实施方案中， R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 可独立地选自以下组成的组：(i) 任选包含杂原子的直链或支链烷基，(ii) 杂原子，和(iii) 氢原子。在优选的实施方案中， R_3 和 R_4 是直链或支链烷基，优选为 C_1 - C_{10} 烷基，更优选为 C_5 - C_{10} 烷基。优选地， R_5 和 R_6 是杂原子或氢原子。

[0129] 在示例实施方案中，式 (IIb) 不具有双键。在替代实施方案中，式 (IIb) 具有双键。

[0130] 在本发明的特定实施方案中，式 (IIb) 具有双键，且 R_1 和 R_2 是相同的未取代的 C_8 烷基， R_3 是未取代的 C_8 烷基， R_4 是未取代的 C_6 烷基，且 R_5 和 R_6 是氢原子。

[0131] 在特定的实施方案中，所述单体单元具有式 (III) 的结构：



[0133] 式 (III)。

[0134] 在优选的实施方案中，所述组合物包含一种或多种具有式 (III) 的结构的重重复单体单元，其形成所述组合物的网络或核心结构。在一个实施方案中，所述单体单元在直链中重复以形成网络。在另一实施方案中，所述单体单元以分支方式重复以形成网络。在特定的实施方案中，所述单体单元由以脲基嘧啶酮 (UPy) 封端的二聚体二胺组成。单体单元可包含一个或多个UPy基序。在一个示例实施方案中，所述一种或多种单体单元在直链中连续地重复，且所述单体单元中的UPy基序交联所述直链以形成网络。优选地，所述单体单元具有两个UPy基序。在替代实施方案中，所述单体单元包含至少三个UPy基序，且其中一种或多种单

体单元重复以形成支链网络。

[0135] 所述一种或多种单体单元通过聚合及分子间交联而连接以形成所述组合物的核心结构,由此所述一种或多种单体单元的交联网络之间的氢键合有利地为所述核心结构提供了高机械强度。本发明人发现,脲基嘧啶酮端帽形成强的四重氢键,其促进了链延伸,特别是直链延伸,并且有利于单体特性,且脲即 NH_2CONH_2 之间的较弱氢键也提供了所述一种或多种单体单元主链之间的分子间交联。本发明人还发现,所述单体单元的脲基嘧啶酮端帽在某些刺激下可缔合及解离,这为组合物有利地提供了受损时的自组装和自修复特性。

[0136] 所述单体单元之间的分子间交联或连接使得组合物具有高机械强度和快速修复特性。疏水性物质被包封在所述一种或多种单体单元中。术语“包封”意指物质或化合物被另一种物质即本文的单体单元包围或部分包围。包封的疏水性物质可与所述一种或多种单体单元反应并形成非共价键,即由所述单体单元稳定携带。

[0137] 在一实施方案中,所述疏水性物质是液体。例如,所述疏水性物质是包含挥发性芳族化合物的疏水性液体。在施加所述组合物后,所述挥发性芳族化合物可释放到周围环境中。

[0138] 在示例实施方案中,所述疏水性物质包含抗微生物化合物。所述抗微生物化合物可包括但不限于抗细菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂或抗寄生虫剂。例如,可将本发明的组合物作为抗微生物涂料施加,用于预防或治疗临床上的皮肤和伤口感染,如由革兰氏阳性菌和/或革兰氏阴性菌引起的感染。

[0139] 在进一步的实施方案中,所述疏水性物质包含药物活性成分,并且所述组合物可用于制备用于各种医疗目的的持续释放剂型。

[0140] 所述疏水性物质可包含非药物成分,例如精油或抗微生物杀虫剂。在又一实施方案中,疏水性物质可包含来源于自然界如植物的化合物。所述化合物可以是自不同的植物提取或合成的生物活性化合物。在优选的实施方案中,所述疏水性物质是精油。优选地,所述疏水性物质包含选自由香芹酚、百里酚、丁子香酚、对伞花烃和柠檬烯组成的组的化合物,或这些化合物中的两种或更多种的混合物。在特定的实施方案中,所述疏水性物质包含香芹酚和百里酚。在进一步优选的实施方案中,所述疏水性物质包含香芹酚。例如,香芹酚具有诸如与水不混溶的特性,其中香芹酚油在水中的饱和浓度为约3mM。在另一实施方案中,所述疏水性物质包含丁子香酚和/或柠檬烯。

[0141] 在特定的实施方案中,包封在所述一种或多种单体单元中的疏水性物质包含精油。精油是包含挥发性化学化合物的浓缩疏水性物质。精油具有芳族结构和不同的官能团,这些不同的官能团与所述一种或多种单体单元表现出不同的化学效果。特别地,本发明人已发现,改变所述组合物中的精油量可改变所述组合物的机械强度,并且所述疏水性物质、特别是精油通过破坏弱氢键交联而影响机械强度。因此,所述疏水性物质破坏所述单体单元中的键合,而同时与所述单体单元形成非共价键。因此,所述组合物中的精油含量可用于控制或调节所述组合物的机械特性,并且促进凝胶样稠度的形成。

[0142] 本发明人通过制备单体单元:精油重量比不同的样品,即单体单元与精油的初始重量比为1:0 ($\text{UP}_1\text{-C}_0$)、单体单元与精油的初始重量比为1:1 ($\text{UP}_1\text{-C}_1$)、单体单元与精油的初始重量比为1:2 ($\text{UP}_1\text{-C}_2$) 和单体单元与精油的初始重量比为1:5 ($\text{UP}_1\text{-C}_5$),来测试改变所述组合物中的精油量的效果。采用机械拉伸-应力测试分析精油量不同的组合物的机械特性。

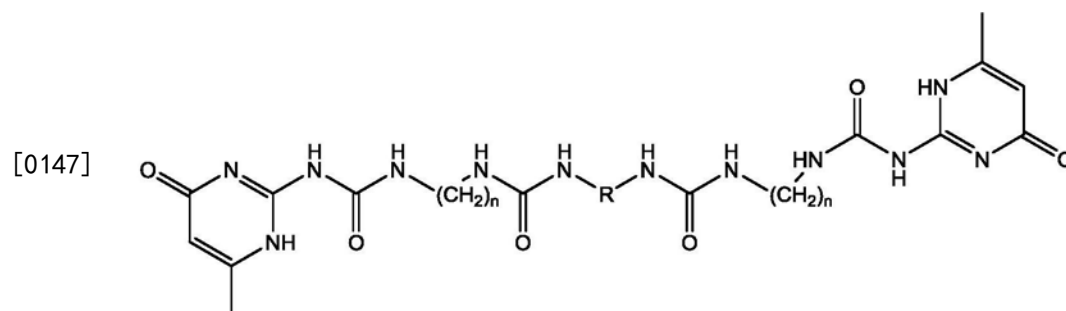
本发明人进行了动态力学分析 (DMA), 并且确定了所述组合物在 25℃ 下的弹性模量在 50MPa 至 500MPa 的范围内。在特定的实施方案中, 所述组合物在 25℃ 下具有至少 50MPa 的弹性模量且在 100℃ 下具有小于 5MPa 的弹性模量。在优选的实施方案中, 所述组合物在 25℃ 下具有 50-150MPa 的弹性模量且在 100℃ 下具有小于 3MPa 的弹性模量。在最优选的实施方案中, 所述组合物在 25℃ 下具有 110MPa 的弹性模量且在 100℃ 下具有 0.6MPa 的弹性模量。另外, 本发明人还测试了组合物在不同物料上的剪切应力, 并确定了所述组合物在玻璃、金属、木材、纸张和塑料上都表现高粘着强度, 例如组合物 UP₁-C₂ (即单体单元与精油的初始重量比为 1:2) 的粘着强度在 0.1MPa 至 12MPa 的范围内, 更具体地, 在玻璃、金属和纸张的表面上强度可在 4MPa 至 12MPa 的范围内。

[0143] 本发明人还意外地发现, 所述疏水性物质为所述组合物提供了持续释放特性。通过计算随时间推移的质量变化 (%), 将所述组合物中的所述疏水性物质、特别是精油与纯精油相比的释放量进行比较, 由此分析所述组合物的持续释放特性。与在 100 天时原始质量减少大约 40% 的纯精油相比, 发现从本发明的组合物中释放的量少得多, 在 100 天时剩下 85-90% 的质量, 表明所述组合物在空气中具有长期稳定性。还研究了精油在水中的释放, 并且精油从所述组合物中的累积释放可持续长达 60 天 (累积释放大约 30% 至 45%), 有利地表明了精油在被包封到本发明的组合物中时具有受控的释放特性。

[0144] 本发明人还发现, 通过进行可修复测试, 所述组合物显示出自修复特性。所述组合物显示出随着修复时间延长, 自修复效率提高, 即在 10 分钟时大约 20% 的修复效率, 在 40 分钟时达到 95% 的修复效率, 并且加热到 70℃ 显著加速了修复过程。相对于原始样品, 所述组合物在 40 分钟时的修复效率为 95.6%, 表明所述组合物具有有益的自修复能力。

[0145] 进行圆片扩散测定以测试所述组合物对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抗微生物活性。与对照样品相比, 包含所述单体单元和精油的组合物在革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌存在下有利地表现出抗细菌能力。所述组合物的杀菌能力也与所述组合物中的精油含量呈正性相关, 即所述组合物中较高的精油重量比达成较强的杀菌能力。因此, 本发明的组合物可以被制成结构稳固的自修复性持续释放抗微生物剂。

[0146] 另一方面, 本发明还涉及制备组合物、特别是如前所述的组合物的方法。所述方法包括以下步骤: (a) 提供一种或多种具有式 (I) 的结构单体单元:



[0148] 式 (I),

[0149] 其中:

[0150] -n 是选自 1 至 10 的整数;

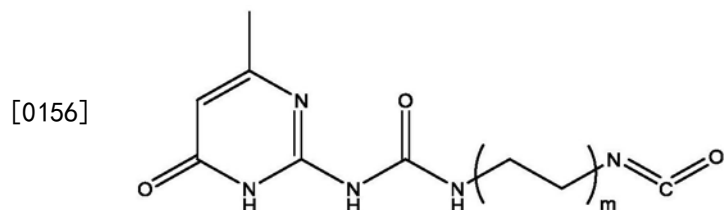
[0151] -R 表示取代或未取代的环状基团;

[0152] (b) 将所述一种或多种单体单元与疏水性物质混合; 以及

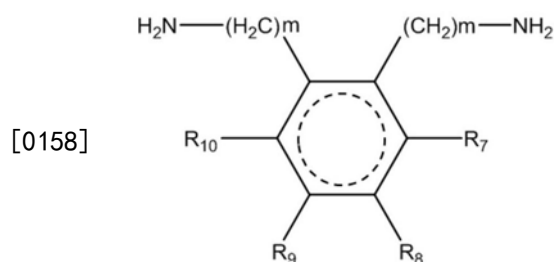
[0153] (c) 获得所述组合物,其中所述一种或多种单体单元包封所述疏水性物质。

[0154] 优选地,通过在50℃至150℃的温度下将所述一种或多种单体单元溶解在所述疏水性物质中来进行步骤(b)。

[0155] 在示例实施方案中,通过使具有式(IVa)的化合物和具有式(IVb)的化合物反应来制备步骤(a)中的一种或多种单体单元:



[0157] 式(IVa),



[0159] 式(IVb),

[0160] 其中:

[0161] -m是选自1至10的整数;

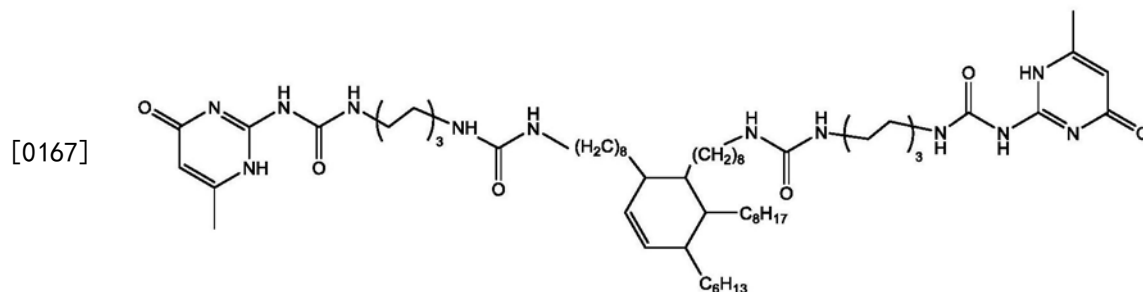
[0162] -R₇、R₈、R₉、R₁₀独立地选自由以下组成的组:任选包含杂原子的直链或支链烷基;杂原子;和氢原子;且

[0163] -虚线表示在式(IVb)的环状基团中没有双键、有一个双键、有两个双键或有三个双键。

[0164] 在优选的实施方案中,m选自1至5,且R₇和R₈是直链或支链烷基,优选为C₁-C₁₀烷基,更优选为C₅-C₁₀烷基。优选地,R₉和R₁₀是杂原子或氢原子。

[0165] 在本发明进一步优选的实施方案中,式(IVb)具有一个双键,且R₇是未取代的C₈烷基,R₈是未取代的C₆烷基,并且R₉和R₁₀是氢原子。

[0166] 在特定的实施方案中,所述单体单元具有式(III)的结构:



[0168] 式(III)。

[0169] 在又一方面,本发明还涉及杀灭微生物或控制微生物生长的方法,其包括使所述微生物与组合物、特别是如前所讨论的组合物接触。

[0170] 将要理解的是,本发明还涉及包含如上所述的组合物的药盒以及所述组合物用于

医疗目的如局部施用的用途。

[0171] 实施例

[0172] 实施例1A

[0173] 组合物的分子设计

[0174] 要求保护的发明一方面涉及包含一种或多种包封疏水性物质的单体单元的组合物。在一个实施方案中,所述单体单元由以脲基嘧啶酮(UPy)封端的二聚体二胺组成。本发明人意外地发现,可通过聚合及分子间交联来构建本发明的组合物,其中分级氢键交联的网络可促进所述组合物具有高机械强度和快速修复特性。

[0175] 据发现脲基嘧啶酮基序形成强四重氢键,其促进了直链延伸,并且可有利地实现单体特性。据发现脲单元之间的弱氢键相互作用提供了单体主链之间的分子间交联。将疏水性物质例如香芹酚引入到所述一种或多种单体单元网络中破坏了弱氢键交联,并且促进了凝胶样组合物的形成。本发明人有益地发现,可控制疏水性物质、特别是此实施例中的香芹酚的含量以调节所述组合物的机械强度。

[0176] 图1示出根据示例实施方案的单体单元。所述单体单元被脲基嘧啶酮二聚体(以L形块显示)封端,所述二聚体在某些刺激下缔合及解离,使得所述组合物在受损时能够自修复以及进行定向和可逆的分子间自组装。脲基嘧啶酮之间的强四重键氢键合由L形块表示,所述一种或多种单体单元中的脲基序之间的弱氢键合相互作用以圆柱形块显示,且疏水性物质分子、特别是在一个实施方案中的香芹酚油分子以球形块显示。箭头示出所述一种或多种单体单元和疏水性物质有利地自组装形成所述组合物。

[0177] 实施例1B

[0178] 材料和方法

[0179] 材料

[0180] 二聚体二胺(Priamine™ 1074)购自CRODA Coatings&Polymers。2-氨基-4-羟基-6-甲基嘧啶99%购自Acros Organics。其它化学物质和溶剂得自Sigma-Aldrich并原样使用。

[0181] 式(I)的单体单元的合成

[0182] 在特定的实施方案中,所述单体单元具有式(III)的结构,即 $(UPy-NCO)_2Priamine$ 。通过使2当量的UPy-NCO和1当量的priamine 1074反应得到 $(UPy-NCO)_2Priamine$ 。向配有回流冷却器的500mL圆底烧瓶中装入priamine™ 1074(1.593g, 3mmol)和DMSO(150mL),然后滴加UPy-NCO(1.758g, 6mmol)。在氮气保护和90℃下反应6小时后,移除溶剂DMSO,并将固体产物用60mL份丙酮洗涤3次。然后通过离心收集 $(UPy-NCO)_2Priamine$,并在60℃和高真空中干燥过夜。

[0183] 本发明的组合物的制备

[0184] 将1当量的 $(UPy-NCO)_2Priamine$ 粉末在80℃下搅拌并溶解在2当量的香芹酚中,并且在室温下蒸发12小时以促进完全的网络形成。根据上述方法制备具有不同重量比的单体单元和疏水性物质的组合物,并且汇总在下表1中。UP表示单体单元 $(UPy-NCO)_2Priamine$,C表示疏水性物质,特别是精油。

[0185]

组合物	重量比 (UP:C)
UP_1-C_0	1:0

UP ₁ -C ₁	1:1
UP ₁ -C ₂	1:2
UP ₁ -C ₅	1:5

[0186] 表1:本发明的组合物的不同样品的重量比实施例1C

[0187] 力学和自修复分析

[0188] 对于机械拉伸-应力和自修复测试,采用的样品尺寸为30mm长×6mm宽×3mm高,标距长度为10mm,且应变率为10mm/min。重复测试至少三次,并记录平均值。动态力学分析(DMA)在TA仪器(Q800 DMA)上进行。对于自修复测试,将聚合物薄膜切成两片,然后放在一起。可在不同条件下对各种样品进行修复测试。修复的样品遵循相同的程序得到拉伸应力-应变曲线。通过使用应用了20mm直径平行板的Malvern Kinexus Lab⁺进行凝胶的流变学测试。用于凝胶的流变学测试的装置中的间隙为1.0mm。从0.01弧度/秒至100弧度/秒进行频率扫描。从20℃至100℃进行温度扫描。

[0189] 图2显示用来测试组合物样品的机械拉伸-应力的纳米压痕测试的结果。对于UP₁-C₀,即包含1:0重量比的单体单元:疏水性物质(特别是香芹酚)的组合物,1.44GPa的杨氏模量反映出非常高的刚度。杨氏模量随着组合物中香芹酚含量的增加而降低。纳米压痕测试的结果说明了这一点,其中组合物UP₁-C₁的弹性模量为420MPa,组合物UP₁-C₂的弹性模量为210MPa,且组合物UP₁-C₅的弹性模量为85MPa。

[0190] 进一步地,参考图3,对于组合物UP₁-C₂,温度依赖性动态力学分析(DMA)的分析显示,弹性模量从室温下的110MPa快速下降到100℃下的0.9MPa,表明所述组合物在室温下表现出高强度,并且在高于60℃的温度下表现出可修复的特性。

[0191] 图4A、图4B、图4C、图5和图6显示了对组合物样品UP₁-C₂进行可修复测试的结果。用剃刀片将样品切成分开的两片,然后与手接触放置。图4A-4C示出UP₁-C₂样品在不同时间点的原位显微镜照片。图4B和图4C分别显示在80℃下在20分钟和40分钟时的样品。结果显示组合物的自修复效率随时间增加。将组合物加热至70℃也显著加速了修复过程,这与流变学和DMA分析相关联,表明组合物的模量在此温度以上时降低。

[0192] 还对测试不同修复时间的组合物进行了拉伸测试,并示于图5和图6中。相对于原始样品,样品在40分钟时的修复效率为96.5%,这可能归因于链运动和动态氢键缔合。

[0193] 图9是显示具有不同量疏水性物质的组合物样品即UP₁-C₀、UP₁-C₁、UP₁-C₂、UP₁-C₅的特性的表。所研究的组合物样品的机械特性包括最大应力、最大应变、杨氏模量-拉伸测试、储能模量G' -0.1弧度/秒、杨氏模量-压痕和玻璃化转变温度(T_g)。

[0194] 图10是显示在百里酚油中组装的单体单元的流变学测量中的频率扫描的散点图。在整个频率范围上,储能模量(G')高于损耗模量(G''),显示出固体样特性。图10还有利地显示了百里酚油作为有效的疏水性物质用于包封在一种或多种单体单元中。

[0195] 图11是线图,其显示具有两种不同量疏水性物质的组合物样品即UP₁-C₀和UP₁-C₂在可见光区显示出高达90%的良好透射率。

[0196] 结果有利地表明,改变组合物中疏水性物质的含量可用于改变或控制组合物的机械强度,并且组合物表现出自修复特性。

[0197] 图12A显示在丁香酚油中组装的单体单元的流变学测量中的频率扫描的散点图,图12B则显示在柠檬烯中组装的单体单元的流变学测量中的频率扫描的散点图。这些结

果都显示了精油能够有效地包封在一种或多种单体单元中,而精油可选自(但不限于)香芹酚、百里酚、丁子香酚、对伞花烃和柠檬烯。

[0198] 图14进一步显示了组合物样品即UP₁-C₂在不同物料上的剪切应力的条形图,组合物样品在玻璃、金属、塑料、纸张、木材上均表现出优异的粘着强度,优于大多数商用粘合剂。因此,本发明的组合物尤其适合用作抗微生物涂料,或用于伤口敷料等用途。

[0199] 实施例1D

[0200] 抗微生物分析

[0201] 圆片扩散测定

[0202] 圆片扩散测定用于测试组合物的抗微生物能力。如果细菌生长受到控制或细菌被杀灭,则圆片周围就会看到被称为抑制区的可见区域。

[0203] 革兰氏阳性金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)和革兰氏阴性大肠杆菌(*E.coli*)溶液被测试,并且被稀释成0.5McFarland浊度标准液。将无菌拭子浸入稀释的细菌溶液中,并在LB琼脂板的整个表面上摩擦。细菌接种后,将具有涂料(10mg不同重量比的样品UP₁-C₀、UP₁-C₂、UP₁-C₅)的圆片放在LB琼脂板的中心。将这些板在37℃下温育24小时,并由Leica相机记录抑制区的照片。

[0204] 图7A-7C分别为UP₁-C₅、UP₁-C₂、UP₁-C₀对革兰氏阳性菌的抗微生物测试的结果。图7D-7F分别为UP₁-C₅、UP₁-C₂、UP₁-C₀对革兰氏阴性菌的抗微生物测试的结果。

[0205] 与对照样品UP₁-C₀(图7C和图7F)相比,包含一种或多种单体单元和疏水性物质(即此实施方案中的精油)的组合物表现出对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抗细菌能力。组合物的杀菌能力也与组合物中的精油含量呈正性相关。当将图7A-7C与图7D-7F进行比较时,与革兰氏阴性菌相比,相同浓度的组合物样品似乎对革兰氏阳性菌的杀菌效果更强。

[0206] 时间依赖性消毒效率

[0207] 将涂有不同量精油(具体地是香芹酚)的UP₁-C₀、UP₁-C₂或UP₁-C₅(每种涂料10mg)的1cm×1cm载玻片浸入24孔板中的1mL金黄色葡萄球菌或大肠杆菌溶液中。每隔三十分钟,通过涡旋对细菌溶液进行混合,取出细菌样品的100μL等分试样,并用于在琼脂板上进行系列稀释。计算形成的菌落的适当数目,并计算溶液中的细菌总量。独立地进行三次实验。

[0208] 图8A通过分析菌落形成单位(CFU)的减少示出样品UP₁-C₂和UP₁-C₅针对金黄色葡萄球菌的时间依赖性抗微生物活性。图8B通过分析CFU的减少示出样品UP₁-C₂和UP₁-C₅针对大肠杆菌的时间依赖性抗微生物活性。结果表明,UP₁-C₂和UP₁-C₅能够在90分钟后将金黄色葡萄球菌和大肠杆菌菌落形成单位减少5个数量级以上,相当于减少效率超过99.999%。

[0209] 这些结果显示本发明的组合物的抗微生物能力优异。

[0210] 实施例1E

[0211] 包封在组合物中的香芹酚在空气中或水下的释放

[0212] 通过失重计算香芹酚即组合物中的疏水性物质在空气中的释放量,并示于图8C中。通过UV-vis扫描分光光度计(Shimadzu 1700)监测香芹酚在水中的释放量,其中可以在275nm测定香芹酚的UV主峰吸收,并示于图8D中。

[0213] 参考图8C,与纯香芹酚相比,发现香芹酚经100天从组合物样品UP₁-C₂和UP₁-C₅中释放的量少得多,表明组合物在空气中具有长期稳定性。

[0214] 还在水中研究了包封到组合物中的香芹酚的释放,如图8D中所示。香芹酚从组合

物样品中的累积释放可持续长达60天,表明香芹酚在被包封到组合物样品中时具有受控或持续释放特性。这可能归因于香芹酚油与一种或多种单体单元之间的强非共价相互作用。因此,本发明的组合物显示出强的延长释放行为,这提供了具有广泛适用性的非常有利的组合物,如在用于各种医疗目的的持续释放剂型的制备中。另外,如图13所示,即使香芹酚已从组合物样品释放60天,该组合物样品仍具有高达99.9%杀灭微生物的效率。以上结果显示本发明的组合物具有控释的抗微生物活性。本发明的组合物能够做到长期抗微生物的效果。

[0215] 本发明提供了包含一种或多种单体单元的多功能组合物,所述单体单元包封有疏水性物质,如精油。已显示所述组合物表现出机械稳固性、快速修复、强粘附性和持续释放抗生素特性。基于超分子聚合及聚合物链交联的网络,分级氢键相互作用可实现高温下的高机械强度和快速修复。具体而言,强四重氢键可实现单体单元的聚合,且弱分子间氢键有助于单体单元的交联和聚集。已显示香芹酚油容易通过破坏分子间弱氢键合而影响组合物的机械强度。因此,可以控制组合物的机械特性和可修复特性,从而有益地提供具有抗微生物特性的高强度、自修复性、延长释放的组合物。

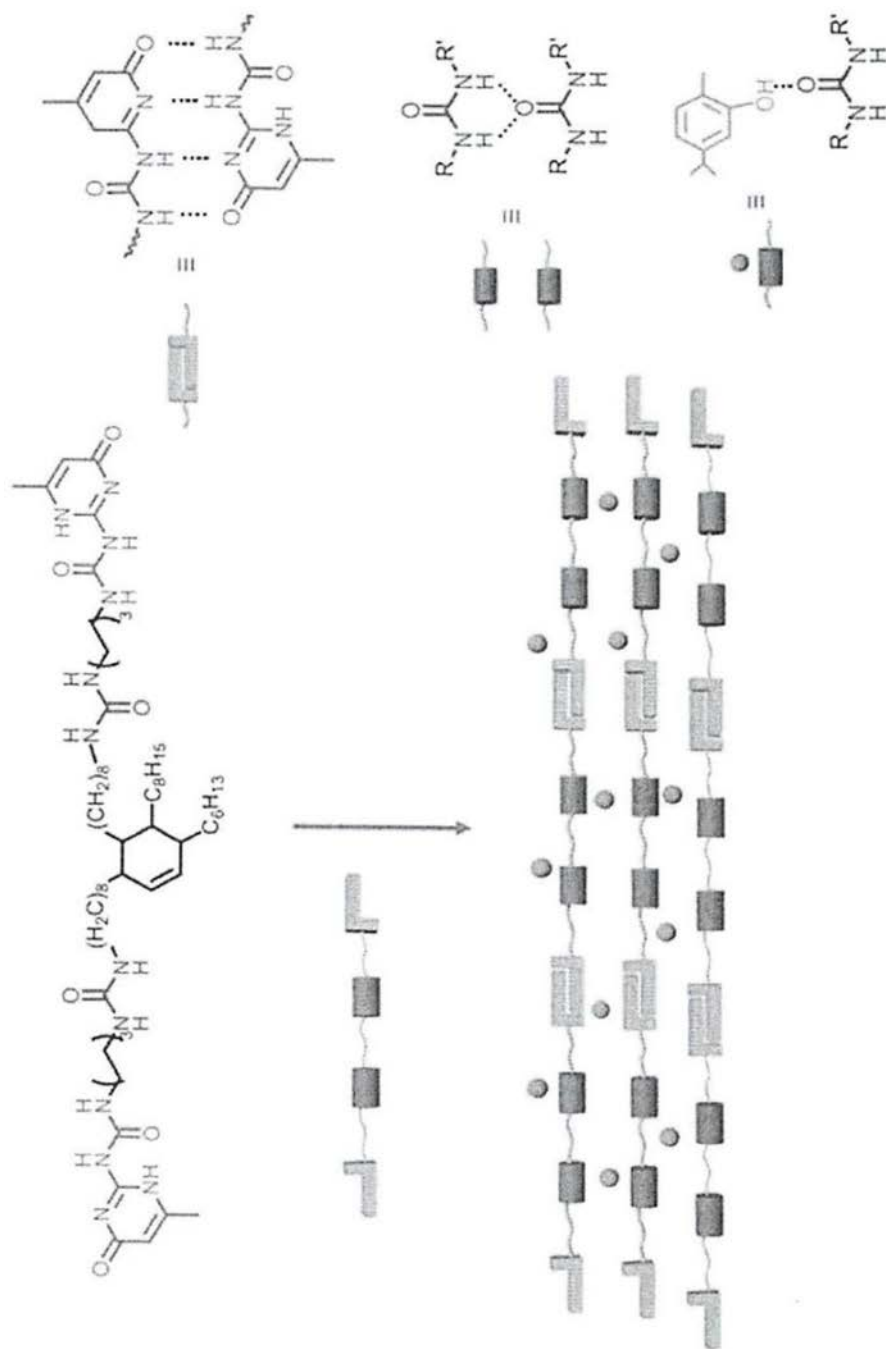


图1

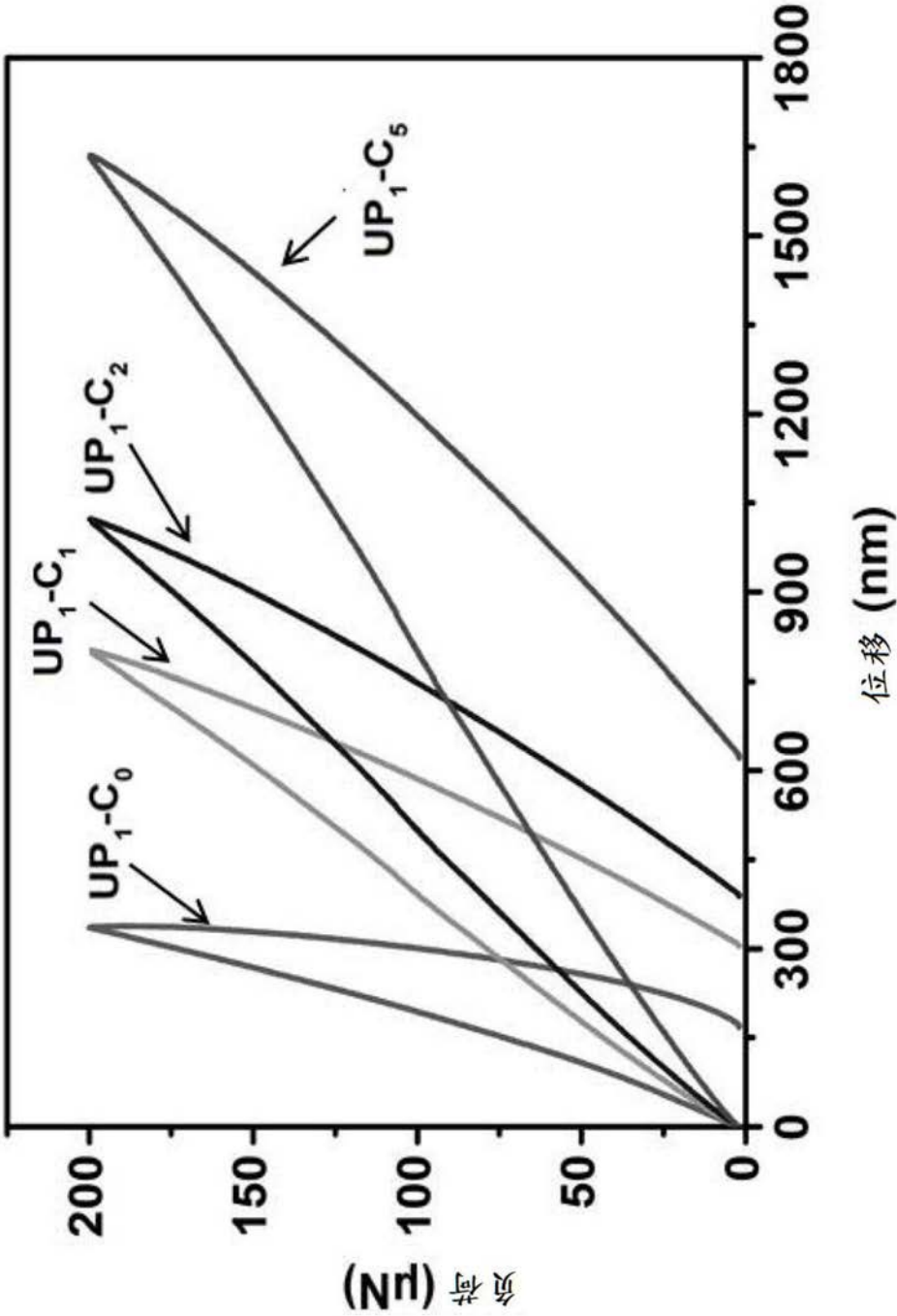


图2

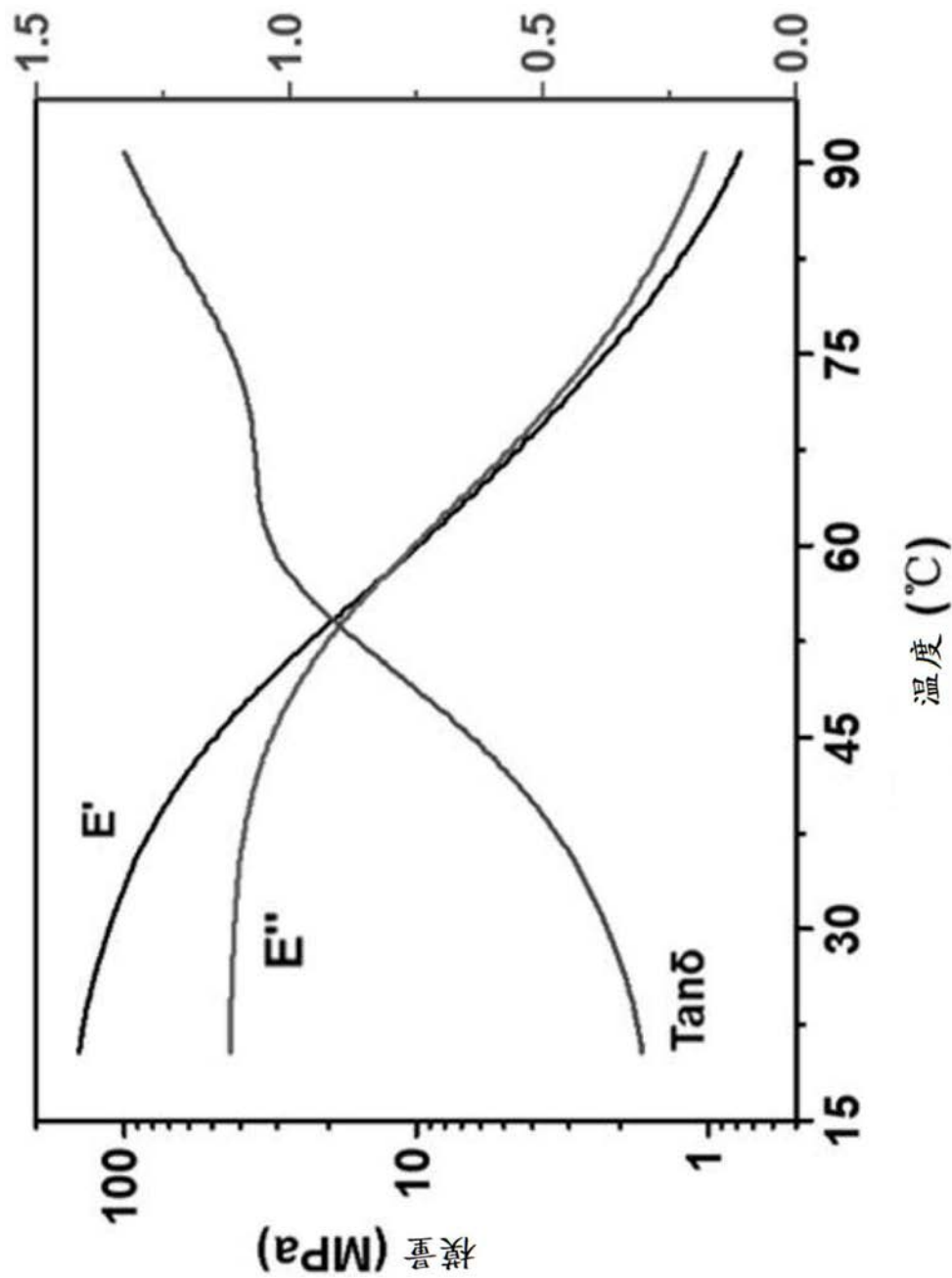


图3

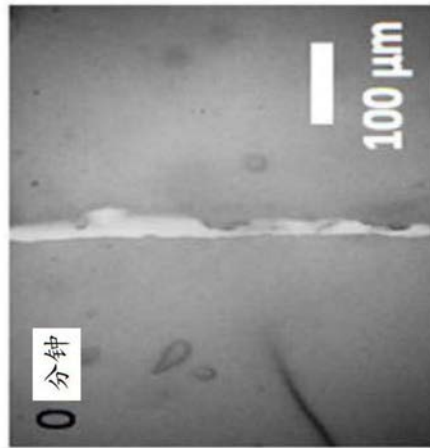


图4A

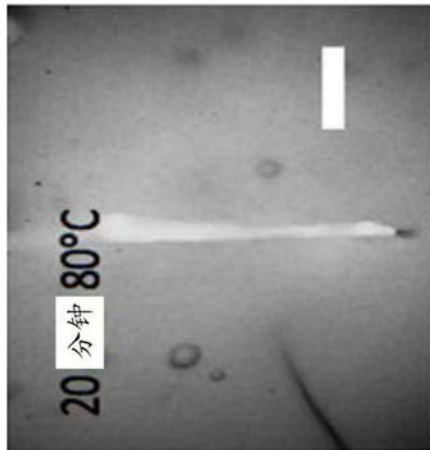


图4B

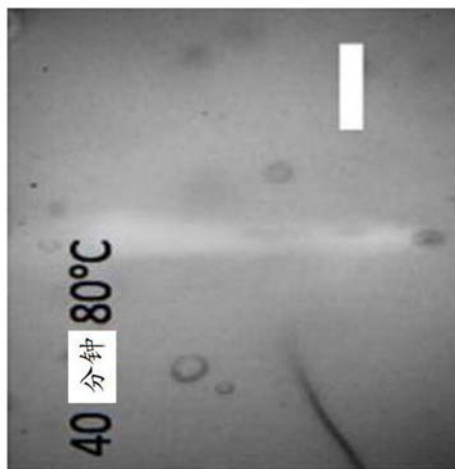


图4C

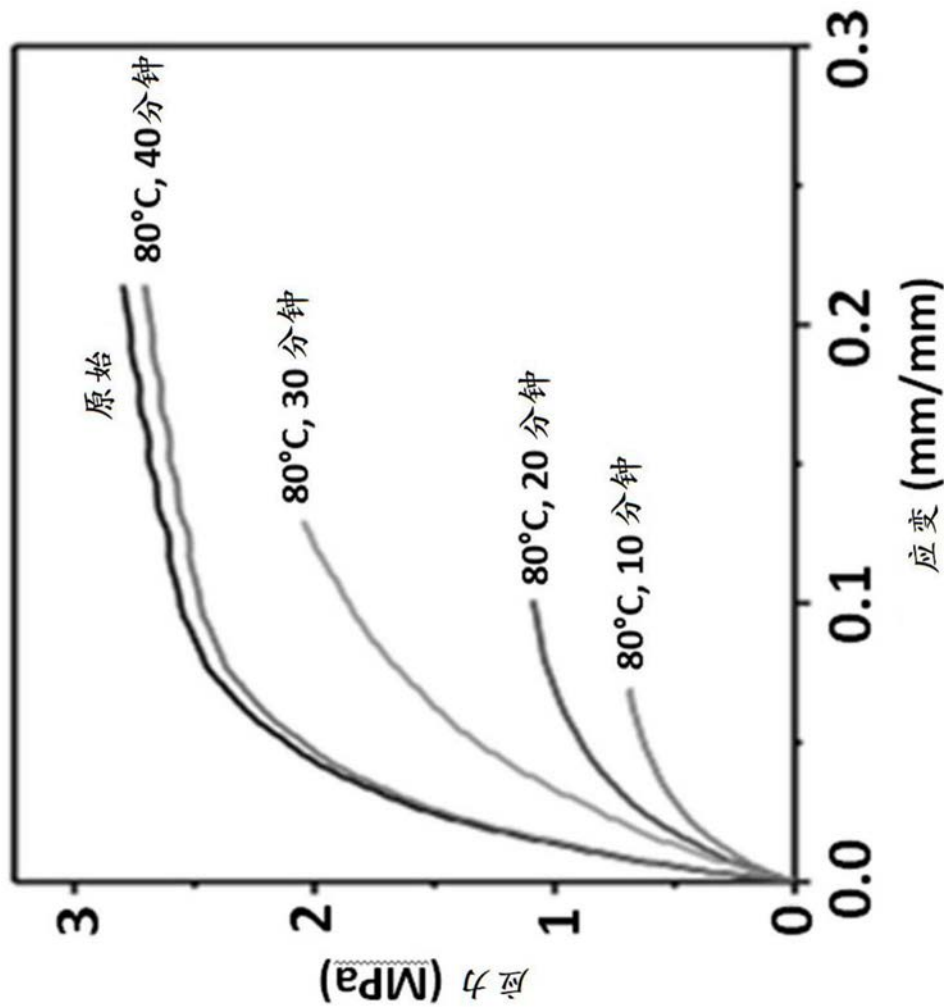


图5

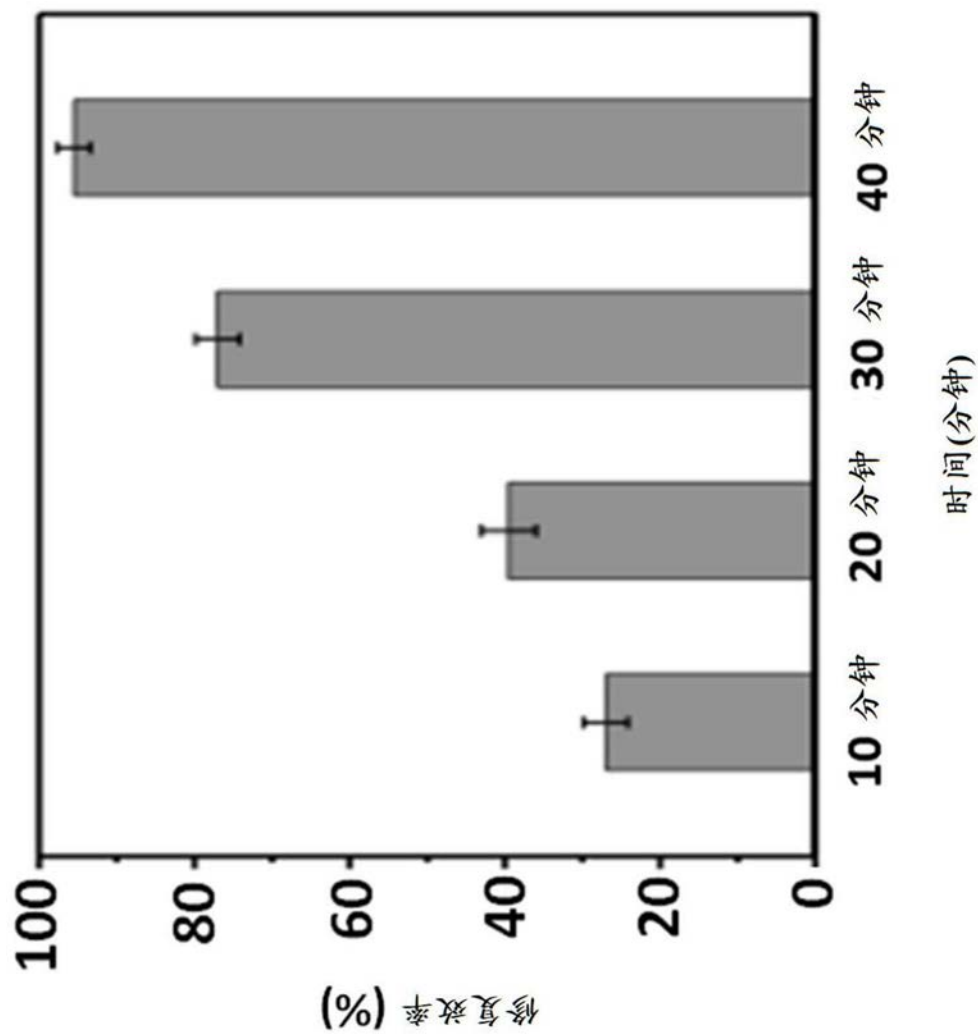


图6

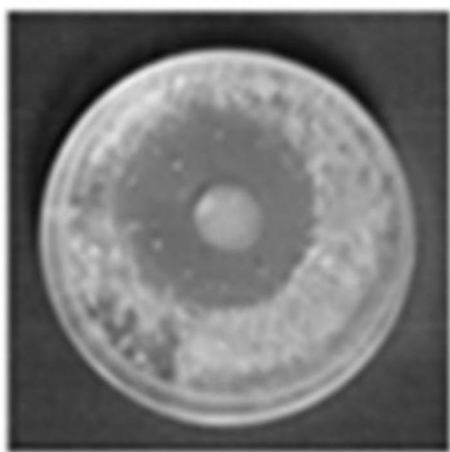


图7A

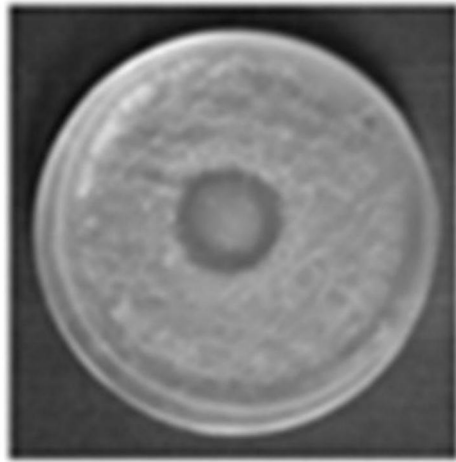


图7B

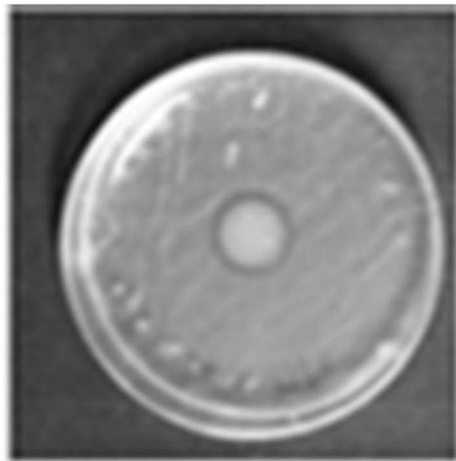


图7C

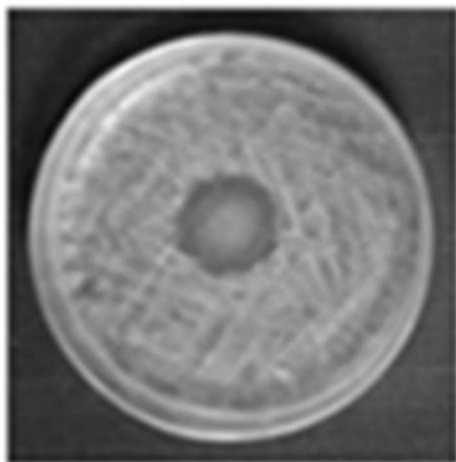


图7D

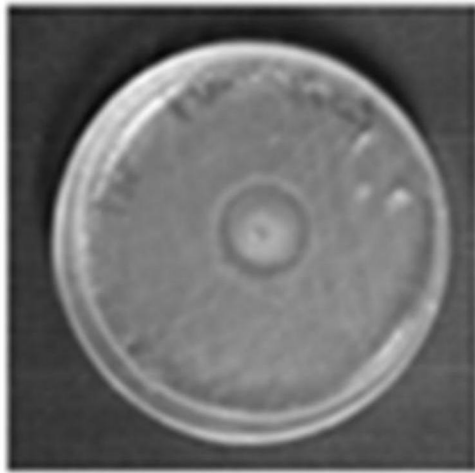


图7E

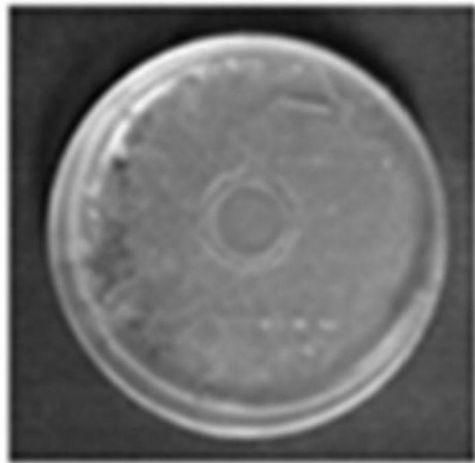


图7F

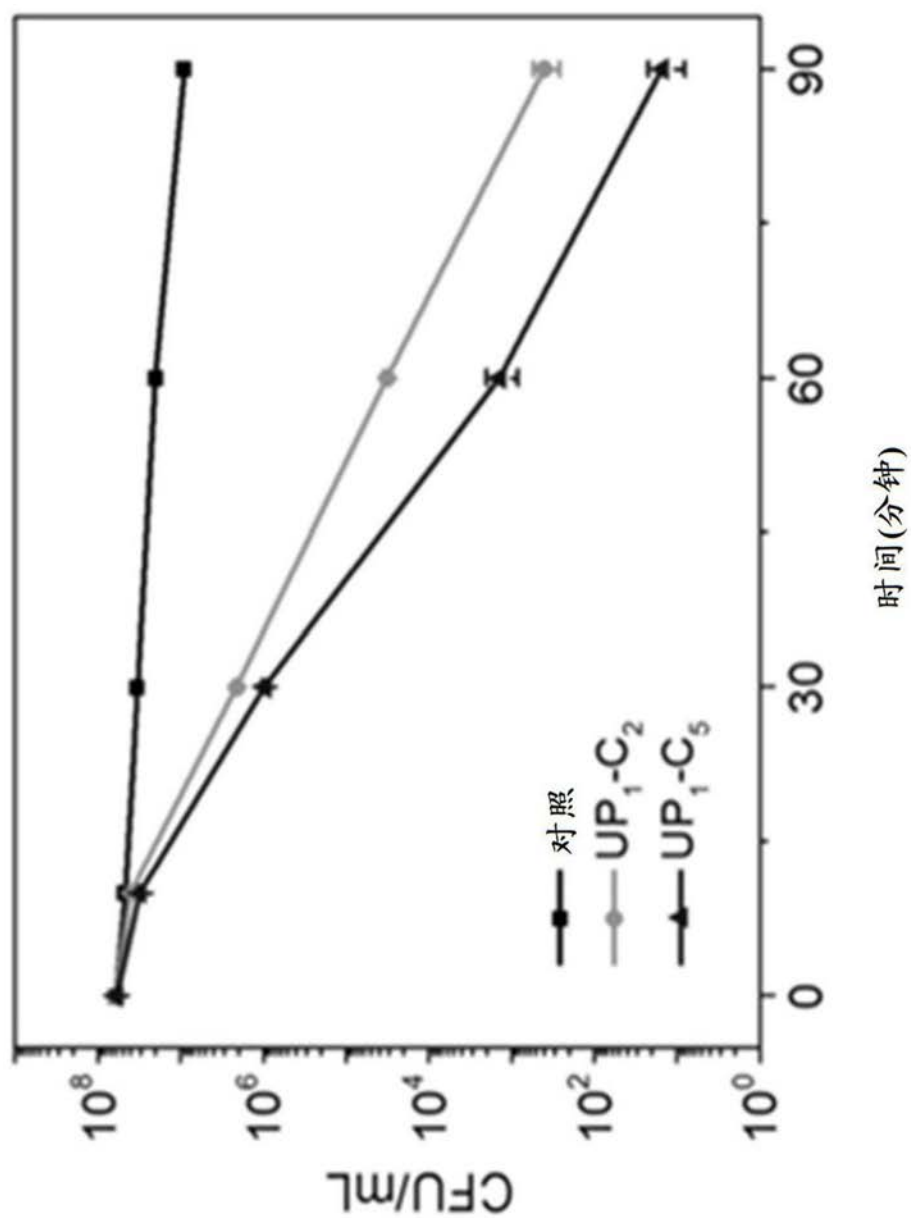


图8A

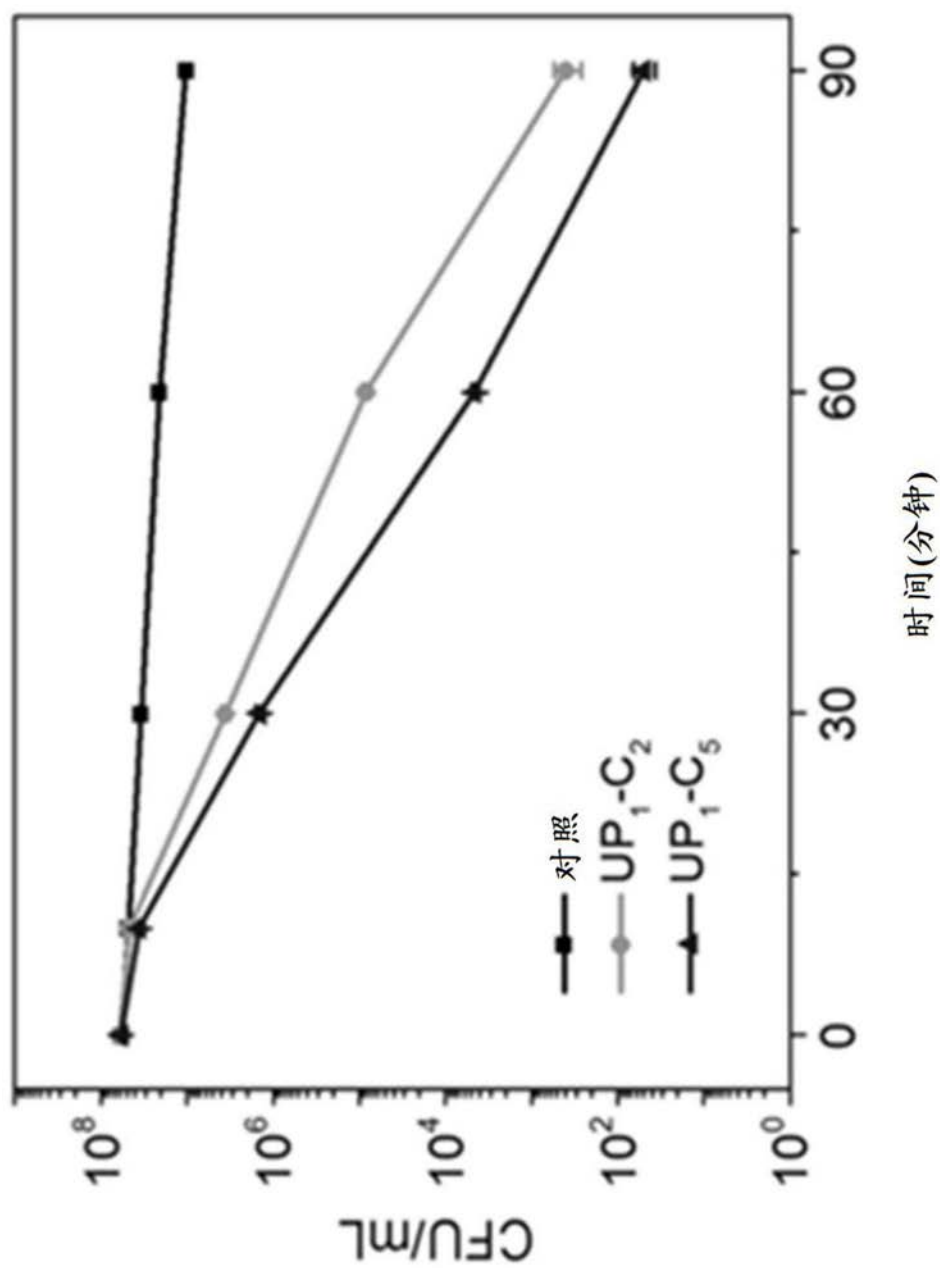


图8B

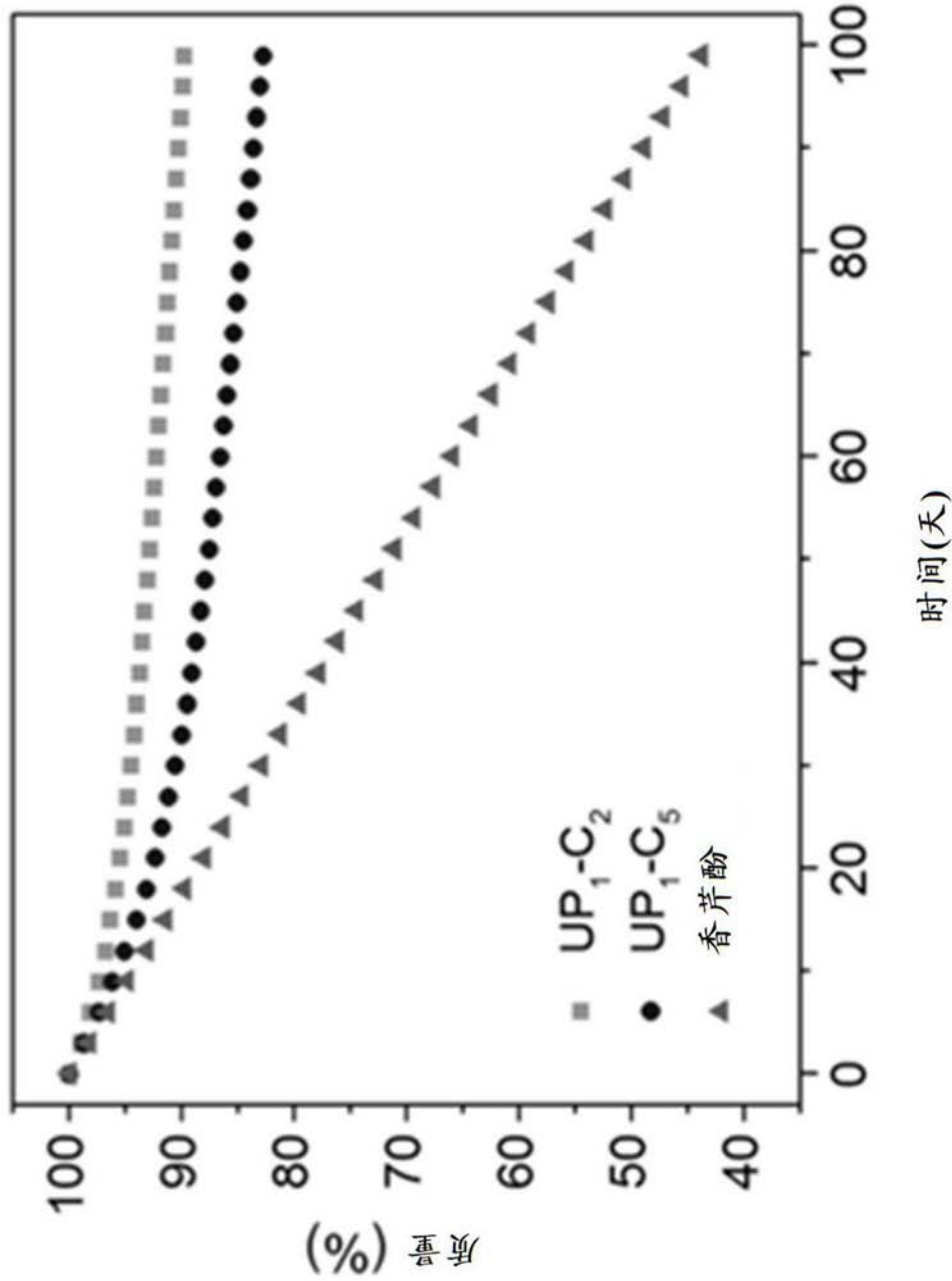


图8C

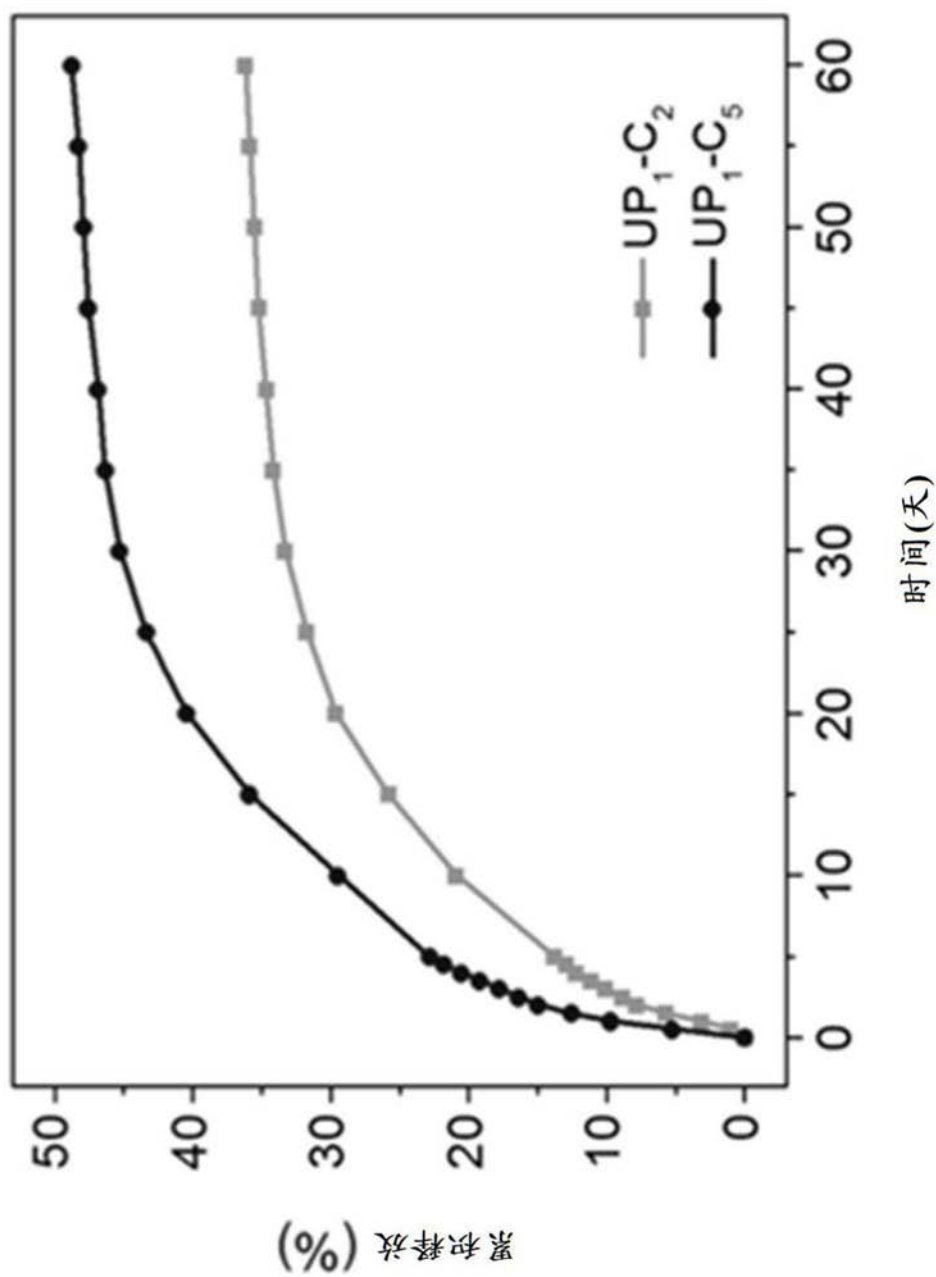


图8D

	最大应力 (MPa)	最大应变 (mm/mm)	杨氏模量- 拉伸测试 (MPa)	储能模量 G'- 0.1 弧度/秒 (MPa)	杨氏模量- 压痕 (MPa)	T _g (°C)
UP ₁ -C ₀	6.80±0.33	0.028±0.003	952.37±27.66	130.67±6.93	1440.76±87.53	90
UP ₁ -C ₁	3.66±0.25	0.10±0.01	99.83±2.77	70.38±2.43	840.55±32.84	82
UP ₁ -C ₂	2.67±0.14	0.22±0.02	42.16±1.32	16.52±0.45	320.32±8.65	60
UP ₁ -C ₅	0.80±0.03	0.45±0.04	7.98±0.23	0.12±0.01	45.26±1.43	9

图9

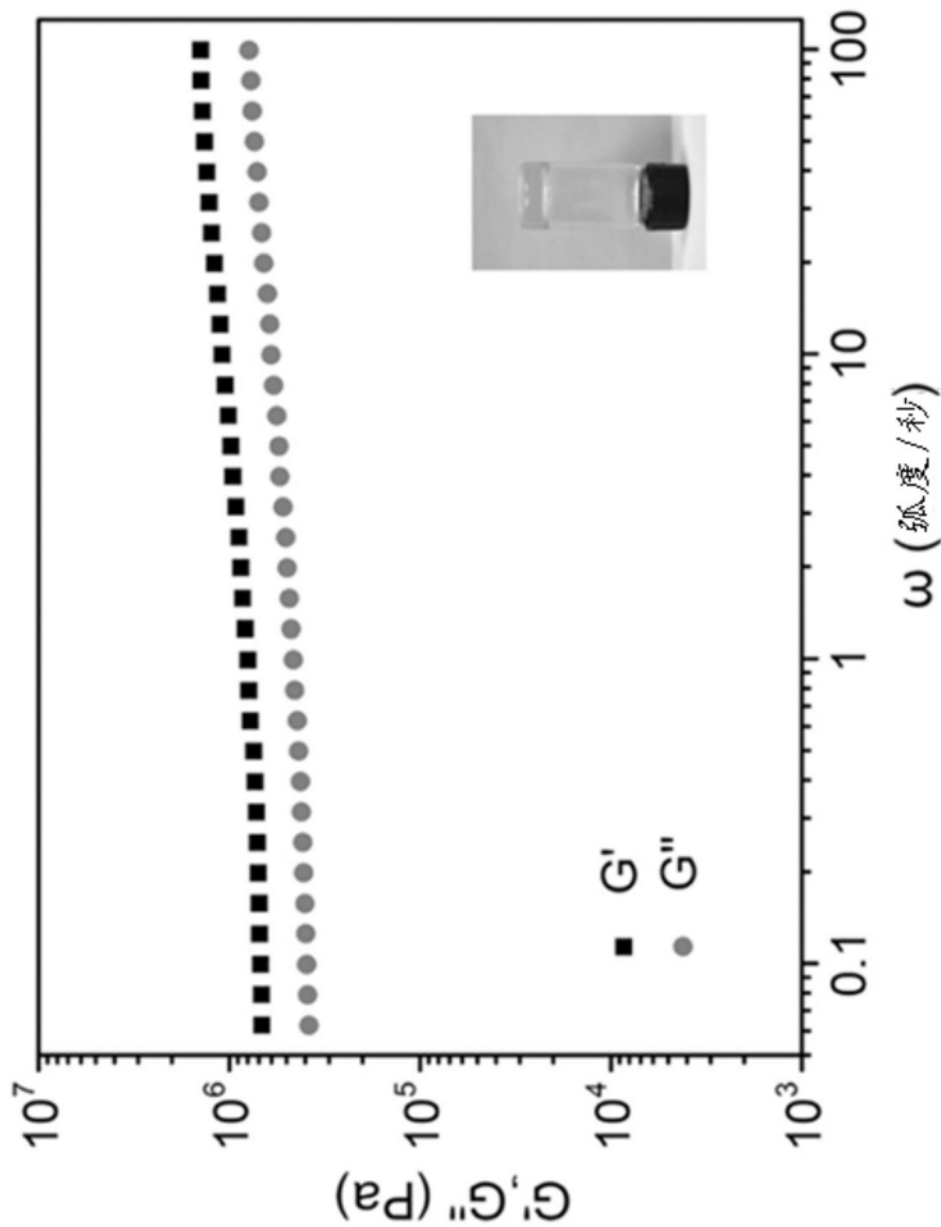


图10

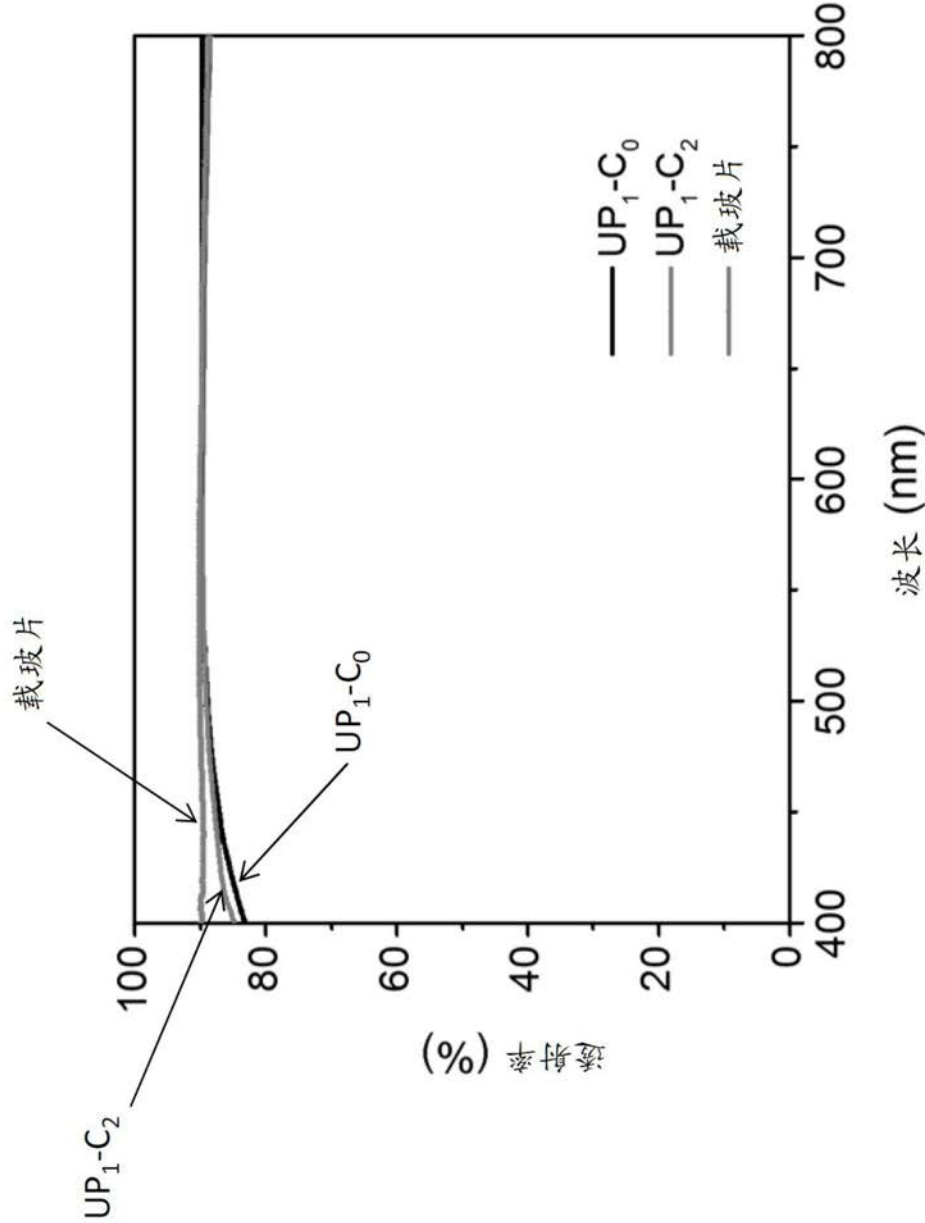


图11

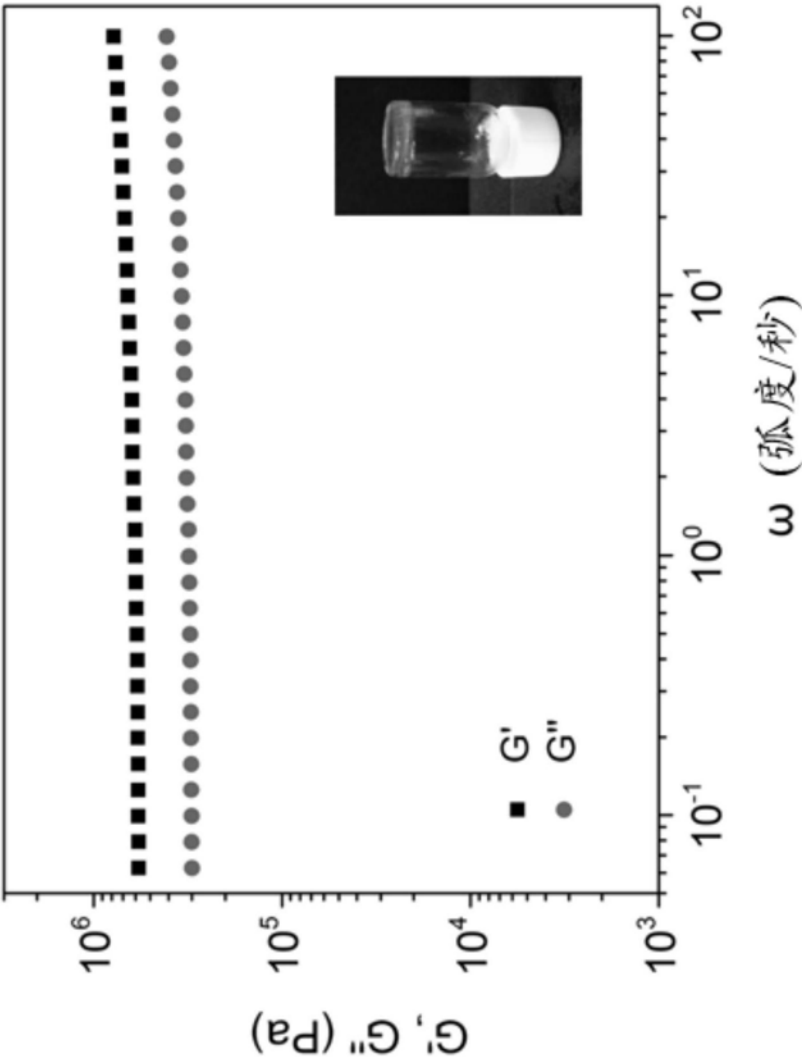


图12A

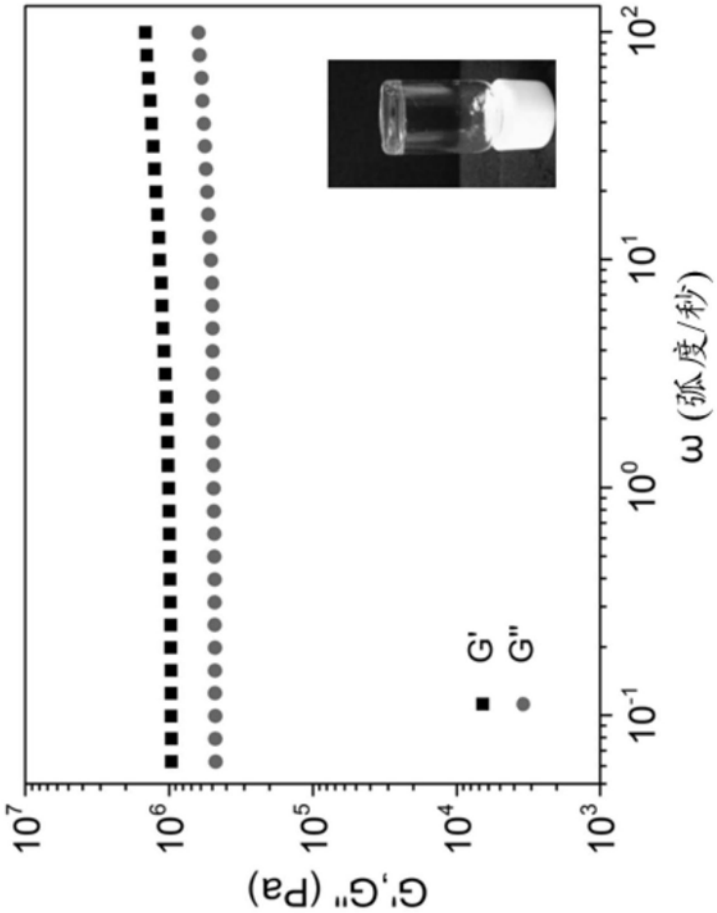


图12B

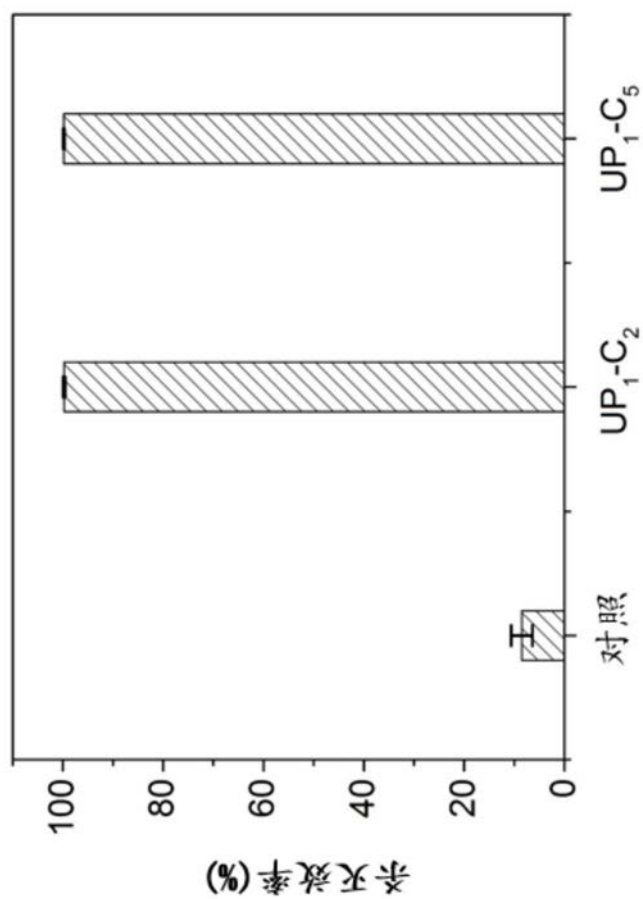


图13

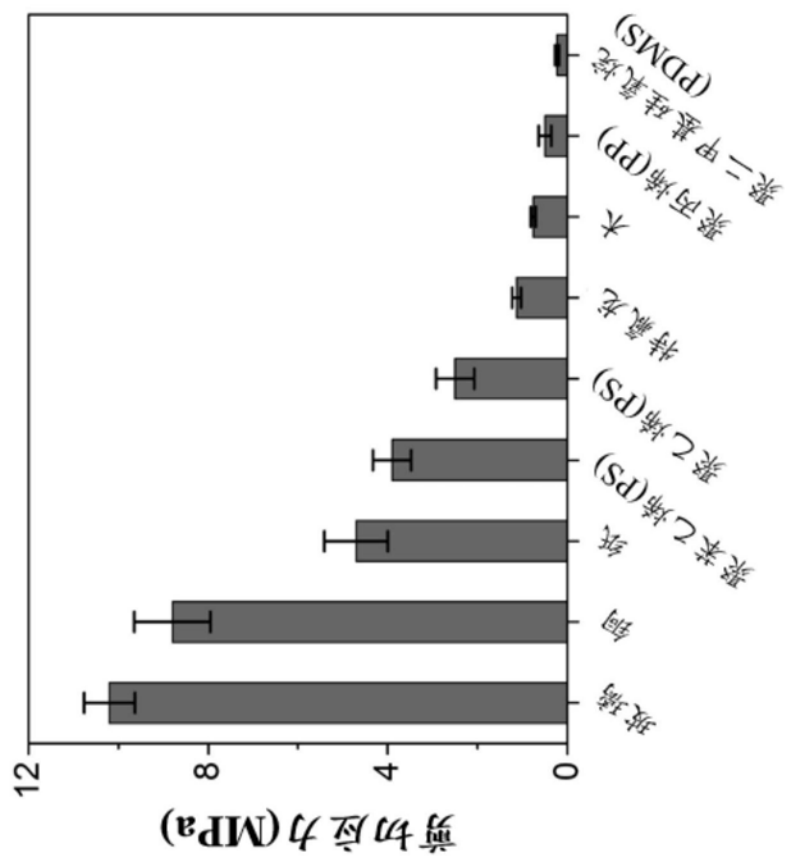


图14