



(21)申請案號：098145931

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 30 日

(51)Int. Cl. : C08F220/38 (2006.01)

C08F220/56 (2006.01)

B01J13/00 (2006.01)

(71)申請人：私立中原大學(中華民國) CHUNG-YUAN CHRISTIAN UNIVERSITY (TW)

桃園縣中壢市中北路 200 號

(72)發明人：張雍 CHANG, YUNG (TW)；陳文逸 CHEN, WEN I (TW)

(74)代理人：吳家業

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：12 共 37 頁

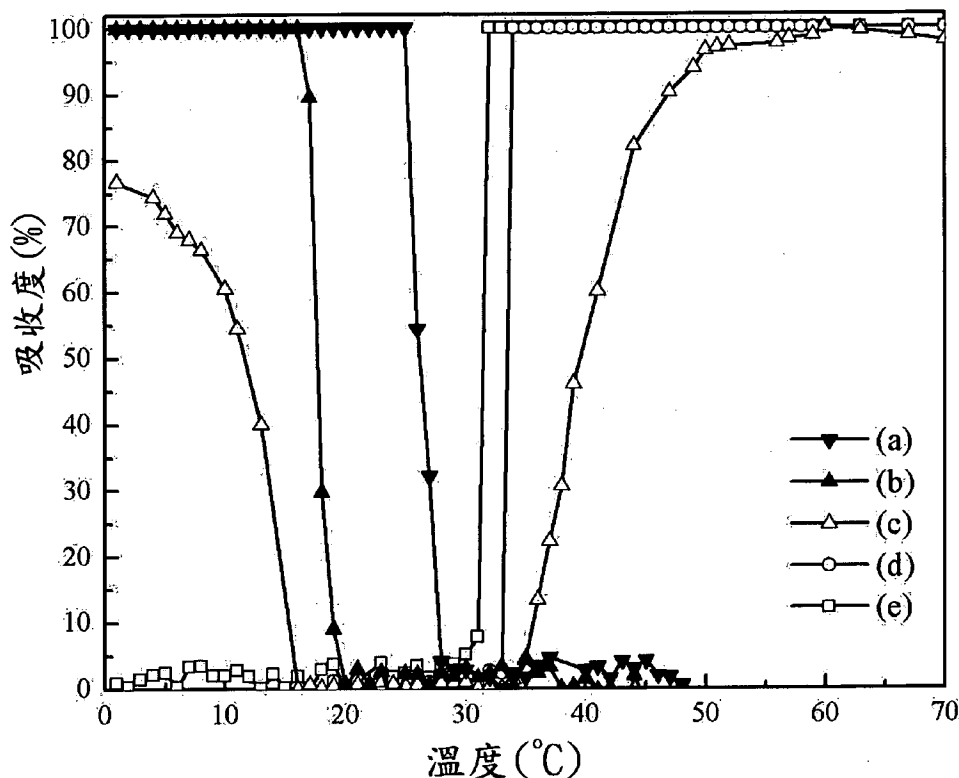
(54)名稱

抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物

ANTIBIOFOULING NONIONIC-ZWITTERIONIC COPOLYMER

(57)摘要

本發明揭示了一種抗生物結垢非離子型-兩性離子型無規排列共聚物(random copolymer)。上述之無規排列共聚物具有下臨界溶液溫度(Lower Critical Solution Temperature;LCST)與/或上臨界溶液溫度(Upper Critical Solution Temperature;UCST)，可藉由改變共聚物中非離子型單體與兩性離子型單體相對含量，以改變下臨界溶液溫度與/或上臨界溶液溫度(LCST/UCST)。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種抗生物結垢共聚物，特別是關於抗生物結垢非離子型-兩性離子型無規排列共聚物。

【先前技術】

近年來，兩性離子型高分子因具有抗血漿蛋白質吸附官能基[例如：磷酸酯甜菜鹼(phosphobetaine)、硫代甜菜鹼(sulfobetaine)、羧基甜菜鹼(carboxylbetaine)]，成為新一代極具潛力之血液相容性材料的選擇。其中，聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯[poly(sulfobetaine methacrylate)；polySBMA]合成方式容易，吸引眾多研究人員投入。聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯(polySBMA)係以丙烯酸酯(methacrylate)為主鏈，以及類似牛磺酸甜菜鹼(taurine betaine)之懸掛基團(pendant group)。

另外，熱感應型非離子型高分子，在水環境中、特定溫度下，會進行親水-疏水性性質轉換，此溫度稱為下臨界溶液溫度[lower critical solution temperature (LCST)]。其中，聚異丙基丙烯醯胺[poly(N-isopropylacrylamide)；polyNIPAAm]係最廣為使用之熱感應型高分子。然而，非離子型高分子與兩性離子型高分子於水溶液中性質不同。一般來說，兩性離子型高分子具有上臨界溶液溫度[upper critical solution temperature (UCST)]，例如：聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯(polySBMA)，而上臨界溶液溫度會隨著兩性離子

型高分子濃度增加而提高。

近期研究揭示熱感應型單體與兩性離子型單體所聚合形成之雙嵌段(diblock)共聚物具有微胞材料特性。並且，上述之雙嵌段共聚物可同時具有上臨界溶液溫度與下臨界溶液溫度。但是，這些研究中未討論將其應用於生化領域或生醫材料之可行性。

事實上，上述之雙嵌段共聚物應用於生醫材料上具有潛在之風險。上述之雙嵌段共聚物包含 UCST 嵌段(兩性離子)與 LCST 嵌段(熱感應)。當雙嵌段共聚物於水溶液中形成微胞後，改變水溶液溫度，微胞之內部嵌段與外部嵌段即可輕易轉換。然而，LCST 嵌段(熱感應)(例如：聚異丙基丙烯醯胺；polyNIPAAm)具有高蛋白質、細胞、細菌吸附力。當環境溫度改變導致微胞外部轉為 LCST 嵌段時，微胞表面對生物分子的強烈吸附情形快速地發生，造成不可逆的聚集或阻塞現象。因此，使用雙嵌段共聚物於血液相容材料上相當危險。

由於上述熱感應型單體與兩性離子型單體所聚合形成之嵌段式共聚物於生醫材料應用上可能造成不可逆聚集與或阻塞現象，因此，仍有必要開發新的適合於生化領域應用之共聚物。

【發明內容】

鑒於上述之發明背景中，為了符合產業上之要求，本發明提供一種新的具有熱感應性與抗生物結垢之共聚物以及水膠。

根據上述目的，本發明提供一種抗生物結垢非離子型-

兩性離子型無規排列共聚物，係以非離子型單體與兩性離子型單體聚合而成。

根據上述目的，本發明提供一種抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠無規排列共聚物，係以非離子型單體、兩性離子型單體與交聯劑聚合而成。

本發明更揭示上述之共聚物與水膠具有下臨界溶液溫度與/或上臨界溶液溫度。此外，上述之共聚物與水膠可作為抗生物結垢塗佈材料、可控制細胞吸附/脫附基質之塗層材料、抑制細胞生長之塗佈層材料或藥物載體材料。

【實施方式】

本發明在此揭示一種抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物。為了能徹底地瞭解本發明，將在下列的描述中提出詳盡的步驟及其組成。顯然地，本發明的施行並未限定於該領域之技藝者所熟習的特殊細節。另一方面，眾所周知的組成或步驟並未描述於細節中，以避免造成本發明不必要之限制。本發明的較佳實施例會詳細描述如下，然而除了這些詳細描述之外，本發明還可以廣泛地施行在其他的實施例中，且本發明的範圍不受限定，其以之後的專利範圍為準。

本發明之第一實施例揭露一種抗生物結垢非離子型-兩性離子型無規排列共聚物(random copolymer，學理上亦稱為 statistical copolymer)，可由一非離子型單體與一兩性離子型單體進行一般習知的自由基聚合反應或原子轉移自由基聚合反應聚合而成。

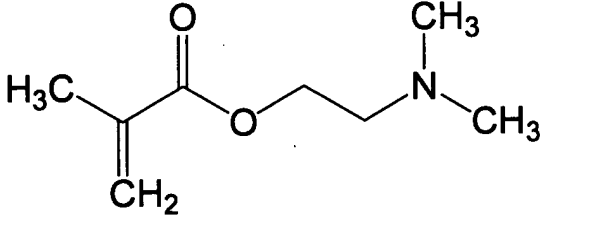
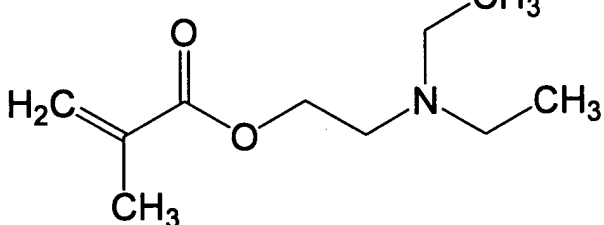
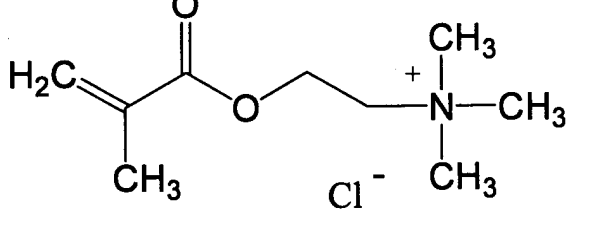
其中上述非離子型單體可包含下列族群中之一者或其

任意組合：N-烷基丙烯醯胺(N-alkylacrylamide)、N,N-二烷基丙酸胺 (N,N-dialkylacrylamide)、雙丙酮丙酸胺 (diacetone acrylamide)、N-丙烯醯吡咯烷 (N-acryloylpyrrolidine)、醋酸乙烯(vinyl acetate)、苯乙烯(styrene)、乙烯咪唑啉(N-vinylimidazoline)、羥烷基纖維素(hydroxy alkyl celluloses)、聚噁唑烷酮(polyoxazolidones)、聚乙烯甲基醚(polyvinyl methyl ethers)、聚環氧乙烷(polyethylene oxide)、聚甲基丙烯酸(polymethacrylic acid)、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯 [dimethylaminoethyl methacrylate(DMAEMA)] 以及其衍生物。

其中上述之兩性離子型單體包含兩性離子官能基，而上述之兩性離子官能基包含下列族群中之一者或其任意組合：磷酸酯甜菜鹼(phosphobetaine)、硫代甜菜鹼(sufobetaine)、羧基甜菜鹼(carboxylbetaine) 以及其衍生物。

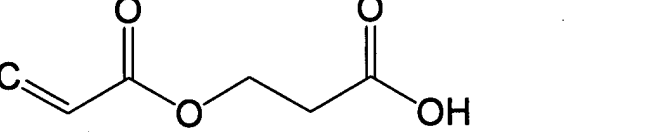
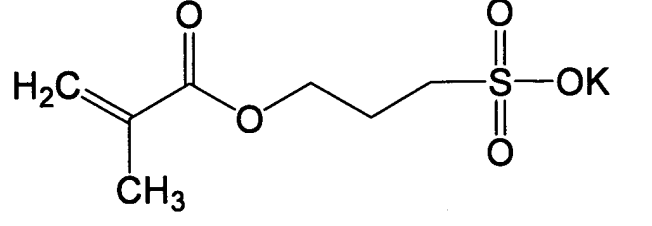
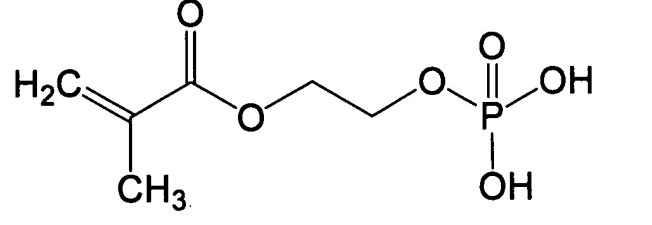
於一範例中，上述之兩性離子型單體係為一混合電荷型單體 (mix-charged monomers)，其包含混合兩種電性相反的化合物，且該混合電荷型單體整體而言係為電中性。部分帶正電荷化合物如表一所示：

表一：

| | |
|--|--|
| 2-(二甲胺基)乙基甲基丙烯酸酯 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate |  |
| 2-(二乙胺基)乙基甲基丙烯酸酯 2-(diethylamino)ethyl methacrylate |  |
| 2-甲基丙烯醯氧乙基三甲基氯化 銨 [2-(methacryloyloxy)ethyl]trimethylam monium chloride |  |

部分帶負電荷化合物如表二所示：

表二：

| | |
|--|--|
| 2-羧乙基丙烯酸 2-carboxyethyl acrylate |  |
| 3-磺酸丙基甲基丙烯酸鉀 3-sulfopropyl methacrylate potassium salt |  |
| 乙二醇甲基丙烯酸鉀 ethylene glycol methacrylate phosphate |  |

於另一範例中，上述之非離子型單體與兩性離子型單體可皆為丙烯類單體。

範例一

製備硫代甜菜鹼丙烯酸酯與異丙基丙烯醯胺共聚物 [poly(SBMA-co-NIPAAm)]

取不同重量比例的異丙基丙烯醯胺(NIPAAm)與硫代甜菜鹼丙烯酸酯(SBMA)，總重為 8 wt%，溶於 10.2 ml 去離子水中，並同時通入氮氣以去除殘餘氧氣。加入 8.0 mg 起始劑(Ammonium peroxodisulfate; APS) 與 8.0 mg (0.011 mL)促進劑(TEMED)，使聚合反應開始，並於 23°C 氮氣環境下反應 6 hr。於 4°C 冷卻 3 hr 後，緩緩加入丙酮。接著，將產物溶於去離子水中，使聚合物沈澱析出，去除雜質。最後，將產物至於 23°C 烘箱中乾燥，獲得白色粉末。

表三、硫代甜菜鹼丙烯酸酯(SBMA)與異丙基丙烯醯胺(NIPAAm)無規排列共聚物之基本資料表。

| 樣品代碼 | 單體之反應比例 (wt%) ^a | | 共聚物成分(mol%) ^b | | 臨界溶液溫度(°C) ^c | |
|---------|----------------------------|-----------------|--------------------------|----------------------|-------------------------|---------------|
| | 硫代甜菜鹼丙烯酸酯(SBMA) | 異丙基丙烯醯胺(NIPAAm) | 聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯(polySBMA) | 聚異丙基丙烯醯胺(polyNIPAAm) | 上臨界溶液溫度(UCST) | 下臨界溶液溫度(LCST) |
| S100-N0 | 100 | 0 | 100.0 | 0.0 | 27 | - |
| S70-N30 | 70 | 30 | 45.3 | 54.7 | 18 | - |
| S50-N50 | 50 | 50 | 29.0 | 71.0 | 15 | 41 |
| S30-N70 | 30 | 70 | 15.0 | 85.0 | - | 37 |
| S0-N100 | 0 | 100 | 0.0 | 100.0 | - | 32 |

^a 硫代甜菜鹼丙烯酸酯(SBMA)單體與異丙基丙烯醯胺(NIPAAm)單體之反應重量比，且總重為 0.8 g。

^b 硫代甜菜鹼丙烯酸酯與異丙基丙烯醯胺共聚物[poly(SBMA-co-NIPAAm)]之組成比例係由 ¹H NMR 所鑑定，聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯 (polySBMA) 之(CH₃)₂N⁺ 氫原子共振位置 $\delta=3.2$ ppm，聚異丙基丙烯醯胺(polyNIPAAm)異丙基之甲基氫原子共振位置 $\delta=1.14$ ppm。

^c 下臨界溶液溫度與上臨界溶液溫度係由 230nm 紫外可見光譜定出。

如第二圖所示，聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯(polySBMA)僅具有上臨界溶液溫度[第二圖線(a)]，而聚異丙基丙烯醯胺(polyNIPAAm)僅具有下臨界溶液溫度[第二圖線(e)]。當硫代甜菜鹼丙烯酸酯(SBMA)與異丙基丙烯醯胺(NIPAAm)反應比例(wt%)接近 1:1 時，共聚物同時具有上臨界溶液溫度與下臨界溶液溫度[第二圖線(c)]。隨著非離子型單體比例增加，共聚物之臨界溶液溫度改變。

比較第二圖中線(a)與線(b)，可知當非離子型單體與兩性離子型單體反應比例(wt%)大於 0 小於 1 時，隨著非離子型單體比例增加，上臨界溶液溫度改變。

比較第二圖中線(d)與線(e)，可知當非離子型單體與兩性離子型單體反應比例(wt%)大於 1 時，隨著非離子型單體比例增加，下臨界溶液溫度改變。

上述之共聚物之詳細資料可參見
“Dual-Thermoresponsive Phase Behavior of Blood Compatible Zwitterionic Copolymers Containing Nonionic

Poly(N-isopropyl acrylamide)” *Biomacromolecules* 2009, 10, 2092 – 2100, by Yung Chang et al.。

如第 1A 圖、第 1B 圖所示，當共聚物濃度 5 wt% 時，S50-N50 於溫度為 15°C 至 41°C 之間係為一共聚物水溶液，但是當溫度小於 15°C 或大於 41°C 時，共聚物不溶解水溶液中[線(c)]。也就是說，當環境溫度大於共聚物的上臨界溶液溫度，且低於下臨界溶液溫度時，共聚物可溶於水中；相對地，如果環境溫度超過這個範圍，則共聚物沈澱析出，其原因係由分子間與分子內的靜電作用力作用，造成共聚物具有上臨界溶液溫度與下臨界溶液溫度。

上述之共聚物係為血液相容性材料，具有抗蛋白質、抗細菌、抗細胞吸附特性如第四圖所示，在 37°C 環境下，表面塗佈 S30-N70、S50-N50、S70-N30 或聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯(polySBMA)之材料對人類血纖蛋白原與人類血漿蛋白具有強烈抗非特定吸附性質。然而表面塗佈疏水性官能基(CH₃-SAMs)或聚異丙基丙烯醯胺(polyNIPAAm)之材料，具有高蛋白質吸附力。

上述吸附實驗之詳細資料可參見“Dual-Thermoresponsive Phase Behavior of Blood Compatible Zwitterionic Copolymers Containing Nonionic Poly(N-isopropyl acrylamide)” *Biomacromolecules* 2009, 10, 2092 – 2100, by Yung Chang et al.。另外，某些共聚物特性與實驗數據的詳細資料亦揭露於上述文獻中。

上述之共聚物可作為抗生物結垢塗佈材料；或是，作為控制細胞吸附/脫附基質之塗層材料，以快速分離培養細胞與基質；或是，作為抑制細胞生長、細胞保存之塗佈層材

料。

另外，具有上臨界溶液溫度之共聚物可作為高分子藥物共聚(polymer-drug conjugate)之載體材料。當溫度低於載體材料的上臨界溶液溫度(UCST)，載體材料係為凝膠態，且藥物可嵌入於載體材料兩性離子鏈段聚集(zwitterionic segment association)。當要使用時，溫度高於上臨界溶液溫度時，兩性離子鏈段聚集分散，使藥物釋放。

類似地，具有下臨界溶液溫度之共聚物亦可作為作為高分子藥物共聚(polymer-drug conjugate)之載體材料。當溫度高於下臨界溶液溫度(LCST)，載體材料係為凝膠態，且藥物可嵌入於載體材料之非離子鏈段聚集(nonionic segment association)。當溫度低於下臨界溶液溫度時，要使用時，非離子鏈段聚集分散，使藥物釋放。

本發明之第二實施例揭露一種抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠。上述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠係為無規排列共聚物，可由非離子型單體、兩性離子型單體與交聯劑，進行一般習知之自由基聚合反應或原子轉移自由基聚合反應聚合而成。

上述之非離子型單體與兩性離子型單體的選擇如第一實施例所示。

此外，上述之非離子型單體與兩性離子型單體可皆為丙烯類單體。上述之交聯劑包含至少兩個烯基團(alkene groups)。

範例二

製備硫代甜菜鹼丙烯酸酯與異丙基丙烯醯胺水膠共聚物

[poly(SBMA-co-NIPAAm) hydrogels]

參考表 4，對硫代甜菜鹼丙烯酸酯(20, 50, 70 與 100 wt %)、異丙基丙烯醯胺與交聯劑(BIS)進行化學自由基反應，可得到硫代甜菜鹼丙烯酸酯與異丙基丙烯醯胺水膠共聚物 Poly(NIPAAm-co-SBMA)。其反應步驟如下：首先，將硫代甜菜鹼丙烯酸酯、異丙基丙烯醯胺與交聯劑(BIS)溶於水中。接著，添加起始劑，起始劑的雙碳鍵被自由基反應打斷產生自由基，促使聚合反應進行。

表四、水膠之聚合反應條件表

| 水膠 | 反應溶液組成 (wt%) | | | | | | 重量平均 膨脹率 (w/w) |
|-------|-------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|----------------|----------|----------------------|
| | 異丙基丙烯 醯胺 (NIPAAm) | 硫代甜 菜鹼丙 烯酸酯 (SBMA) | 交聯劑 (BIS) | 起始劑 (APS) | 促進劑 (TEMED) | 去離 子水 | |
| S#0 | 20 | 0 | 1.6 | 0.2 | 0.2 | 78 | 3.8 |
| S#20 | 16 | 4 | 1.6 | 0.2 | 0.2 | 78 | 3.2 |
| S#50 | 10 | 10 | 1.6 | 0.2 | 0.2 | 78 | 3.0 |
| S#70 | 4 | 16 | 1.6 | 0.2 | 0.2 | 78 | 2.7 |
| S#100 | 0 | 20 | 1.6 | 0.2 | 0.2 | 78 | 2.1 |

第六圖揭示，於 37°C 環境下，水膠對人類蛋白質吸附力與接觸角關係圖。當水膠包含 20 wt % 以上硫代甜菜鹼丙烯酸酯(SBMA)時，人類蛋白質(HSA, fibrinogen and gamma globulin)吸附情形明顯下降。

第七圖顯示水膠於不同水溶液鹽度下之重量平均膨脹度。當鹽度大於或等於 0.1 M 時，上述之水膠之重量平均膨脹度大於單純以聚異丙基丙烯醯胺(polyNIPAAm)組成水

膠。此外，當水溶液鹽度大於或等於 0.1 M 時，非離子型單體與兩性離子型單體反應重量比例為 0 至 1 時，隨著鹽度增加，重量平均膨脹度增加。

第八圖為放大倍率 1,000X 之掃描式電子顯微鏡圖。共聚物水膠與聚異丙基丙烯醯胺(polyNIPAAm)水膠分別於 37°C 下與富含血小板血漿溶液(由人類全血製備)接觸 120 分鐘。與 polyNIPAAm 比較，共聚物水膠明顯抑制血小板吸附情形。明顯地，血小板遍佈在 polyNIPAAm 水膠上，說明 polyNIPAAm 對血小板的強烈吸附力；當使用 S#20 共聚物時，仍有微量血小板吸附於共聚物表面上；當共聚物之硫代甜菜鹼丙烯酸酯(SBMA)含量大於 31 mol % 時，具有較佳的抗血小板吸附力；當使用 S#50 與 S#70 共聚物水膠時，幾乎沒有血小板沾黏現象。

另外，於 37°C 環境將纖維母細胞(HS 68)於聚苯乙烯組織培養皿(TCPS)，共聚物水膠(S#20, S#50, and S#70)與聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯(polySBMA)水膠(S#100)表面培養 3 天，並以具有數位相機(NIKON CCD)之顯微鏡觀察。第九圖為放大倍率 100 倍之顯微鏡觀察圖，將水膠表面與聚苯乙烯表面比較，纖維母細胞大量吸附分散於整個聚苯乙烯表面上並形成合流狀結構層(confluent-like layer)。

第十圖顯示於 37°C 環境使用表 4 中 5 種水膠與 TCPS plate 表面培養纖維母細胞 1 至 8 天，其細胞數目與時間關係圖。當共聚物之硫代甜菜鹼丙烯酸酯(SBMA)含量大於 31 mol % 時，即使進行細胞培養 8 天，依然沒有觀察到細胞生長之情況。另外，當溫度小於 25°C，異丙基丙烯醯胺(polyNIPAAm)鏈段聚集消失，水膠表面轉為親水性，可脫

附細胞（參考第六圖 S#20、S#50）。很有趣的現象是，當溫度由 37°C 改變為 25°C，添加硫代甜菜鹼丙烯酸酯 (SBMA) 於異丙基丙烯醯胺 (polyNIPAAm) 水膠（如 S#20），增加了細胞生長表面之水合作用，並加快了細胞脫附速度。於 37°C 環境下，值得注意的是添加硫代甜菜鹼丙烯酸酯 (SBMA) 於共聚物中，明顯抑制細胞生長與沾黏。基於上述之結果，抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，可作為控制細胞吸附/脫附基質之塗層材料，以快速分離培養細胞與基質。

如第十一圖、第十二圖所示，以革蘭氏陽性葡萄球菌 (Gram-positive *S. epidermidis*) 與革蘭氏陰性菌種 (Gram-negative *E. coli*) 兩種菌種，於 37°C 環境下進行長時間 24 h 培養實驗，探討表 4 中 5 種水膠共聚物表面之細菌吸附性，並以 24 格聚苯乙烯組織培養皿 (TCPS) 作為對照組，染劑使用 Live/Dead BacLight™，再以螢光顯微鏡觀察分析。聚苯乙烯組織培養皿 (TCPS) 表面菌種數目最多，可能原因是革蘭氏陽性葡萄球菌細胞膜外具有蛋白質，而疏水性的聚苯乙烯 (TCPS) 具有強烈蛋白質吸附性，推測 TCPS 可能是先吸附蛋白質後，接續吸引更多革蘭氏陽性葡萄球菌。在外觀上，革蘭氏陽性葡萄球菌與革蘭氏陰性菌種之培養實驗外觀不相同。革蘭氏陽性葡萄球菌呈現薄膜狀，而革蘭氏陰性菌種呈現網狀結構。實驗結果顯示，硫代甜菜鹼丙烯酸酯與異丙基丙烯醯胺水膠共聚物 [poly(NIPAAm-co-SBMA)] 與聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯 (polySBMA) 水膠表面之細菌數目較少，而聚苯乙烯組織培養皿 (TCPS) 與聚異丙基丙烯醯胺 (polyNIPAAm) 表面之細

菌數目較多。

第六圖與第八至十二圖之詳細實驗步驟與數據可參考
“Stimuli-Responsive and Tunable-Bioadhesive Hydrogels of
Nonionic Poly(N-isopropyl acrylamide) Containing
Zwitterionic Polysulfobetaine ” Yung Chang, 目前尚在投
稿中。

上述之水膠共聚物可作為抗生物結垢塗佈材料；或是，
作為控制細胞吸附/脫附基質之塗層材料，以快速分離培養
細胞與基質；或是，作為抑制細胞生長、細胞保存之塗佈
層材料。

另外，具有上臨界溶液溫度之水膠共聚物可作為高分子
藥物共聚(polymer-drug conjugate)之載體材料。當溫度低於
載體材料的上臨界溶液溫度(UCST)，載體材料係為凝膠
態，且藥物可嵌入於載體材料兩性離子鏈段聚集
(zwitterionic segment association)。當要使用時，溫度高於
上臨界溶液溫度時，兩性離子鏈段聚集分散，使藥物釋放。

此外，具有下臨界溶液溫度之水膠共聚物亦可作為作為
高分子藥物共聚(polymer-drug conjugate)之載體材料。當
溫度高於下臨界溶液溫度(LCST)，載體材料係為凝膠態，
且藥物可嵌入於載體材料之非離子鏈段聚集(nonionic
segment association)。當溫度低於下臨界溶液溫度時，要使
用時，非離子鏈段聚集分散，使藥物釋放。

顯然地，依照上面實施例中的描述，本發明可能有許
多的修正與差異。因此需要在其附加的權利要求項之範圍
內加以理解，除了上述詳細的描述外，本發明還可以廣泛
地在其他的實施例中施行。上述僅為本發明之較佳實施例

而已，並非用以限定本發明之申請專利範圍；凡其它未脫離本發明所揭示之精神下所完成的等效改變或修飾，均應包含在下述申請專利範圍內。

【圖式簡單說明】

第一圖顯示 S50-N50 共聚物在不同溫度下於水溶液中溶解與不溶解特性模型示意圖。

第二圖係根據本發明之第一實施例，5 wt% 之共聚物溶液 (a)S100-N0、(b)S70-N30、(c)S50-N50、(d)S30-N70 與 (e)S0-N100 溫度與吸收度關係圖。

第三圖顯示聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯(polySBMA)之上臨界溶液溫度、S50-N50 共聚物之上臨界溶液溫度與下臨界溶液溫度以及聚異丙基丙烯醯胺(polyNIPAAm)之下臨界溶液溫度。

第四圖係根據本發明之第一實施例，於 37°C 緩衝溶液(PBS buffer) 環境下，表面接枝疏水性官能基(CH₃-SAMs)、聚異丙基丙烯醯胺(polyNIPAAm brushes)或聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯 (polySBMA brushes) 以及表面塗佈 S30-N70、S50-N50 或 S70-N50 對 1 mg/mL 之纖維蛋白原與 10%人類血漿吸附度。

第五圖係根據本發明第二實施例，水膠之製備反應途徑示意圖。

第六圖係根據本發明第二實施例，不同成分之水膠於 37°C 環境下，溫度與人類蛋白質吸附度關係圖，以及溫度與接觸角關係圖。

第七圖係根據本發明第二實施例，於不同之鹽度環境下，水膠之重量平均膨脹度。

第八圖係根據本發明第二實施例，掃描式電子顯微鏡圖顯示聚異丙基丙烯醯胺水膠 (polyNIPAAm gel (S#0)、異丙基丙烯醯胺與硫代甜菜鹼丙烯酸酯水膠共聚物 [poly(NIPAAm-co-SBMA) gels, S#20, S#50, S#70] 以及聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯水膠 (polySBMA gel (S#100)) 之血小板吸附程度。

第九圖係根據本發明第二實施例，於聚苯乙烯組織培養皿 (TCPS)，共聚物水膠 (S#20, S#50, and S#70) 與聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯 (polySBMA) 水膠 (S#100) 表面進行 H68 細胞培養吸附實驗結果。

第十圖顯示於聚苯乙烯組織培養皿 (TCPS)、聚異丙基丙烯

醯胺(polyNIPAAm)水膠(S#0)、共聚物水膠(S#20, S#50, and S#70)與聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯(polySBMA)水膠(S#100)對H68細胞進行培養吸附實驗1天、3天、8天後，水膠材料與細胞數關係圖，其中，最初細胞濃度為 10^4 cells/mL。

第十一圖係根據本發明第二實施例，於聚苯乙烯組織培養皿(TCPS)、聚異丙基丙烯醯胺(polyNIPAAm)水膠(S#0)、共聚物水膠(S#20, S#50, and S#70)與聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯(polySBMA)水膠(S#100)表面培養革蘭氏陽性葡萄球菌(Gram-positive *S. epidermidis*)一天後之螢光顯微鏡圖。

第十二圖係根據本發明第二實施例，於聚苯乙烯組織培養皿(TCPS)、聚異丙基丙烯醯胺(polyNIPAAm)水膠(S#0)、共聚物水膠(S#20, S#50, and S#70)與聚硫代甜菜鹼丙烯酸酯(polySBMA)水膠(S#100)表面培養革蘭氏陰性菌種(*E. coli*)一天後之螢光顯微鏡圖。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 98145931

CBF $\frac{22}{78}$ (2006.01)

※ 申請日： 98.12.30

※IPC 分類：

CBF $\frac{22}{56}$ (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物/

B05 $\frac{17}{60}$ (2006.01)

Antibiofouling Nonionic-Zwitterionic Copolymer

二、中文發明摘要：

本發明揭示了一種抗生物結垢非離子型-兩性離子型無規排列共聚物(random copolymer)。上述之無規排列共聚物具有下臨界溶液溫度(Lower Critical Solution Temperature; LCST)與/或上臨界溶液溫度(Upper Critical Solution Temperature; UCST)，可藉由改變共聚物中非離子型單體與兩性離子型單體相對含量，以改變下臨界溶液溫度與/或上臨界溶液溫度(LCST/UCST)。

三、英文發明摘要：

The present invention discloses random antibiofouling nonionic-zwitterionic copolymers. The antibiofouling nonionic-zwitterionic copolymers are with the LCST (Lower Critical Solution Temperature) and/or UCST (Upper Critical Solution Temperature), and by adjusting relative content of the nonionic and zwitterionic monomers, the LCST and/or UCST of copolymers varies.

七、申請專利範圍：

1. 一種抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，該抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物係由一非離子型單體與一兩性離子型單體聚合而成之無規排列共聚物。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，其中上述非離子型單體包含下列族群中之一者或其任意組合：N-烷基丙烯醯胺(N-alkylacrylamide)、N,N-二烷基丙酸胺 (N,N- dialkylacrylamide)、雙丙酮丙酸胺 (diacetone acrylamide)、N- 丙 烯 醯 吡 咯 烷 (N-acryloylpyrrolidine)、醋酸乙烯(vinyl acetate)、苯乙烯(styrene)、乙烯咪唑啉(N-vinylimidazoline)、羥烷基纖維素(hydroxy alkyl celluloses)、聚噁唑烷酮(polyoxazolidones)、聚乙烯甲基醚(polyvinyl methyl ethers)、聚環氧乙烷(polyethylene oxide)、聚甲基丙烯酸(polymethacrylic acid)、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯 [dimethylaminoethyl methacrylate(DMAEMA)] 以及其衍生物。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，其中上述之兩性離子型單體包含兩性離子官能基，該兩性離子官能基包含下列族群中之一者或其任意組合：磷酸酯甜菜鹼(phosphobetaine)、硫代甜菜鹼(sufobetaine)、羧基甜菜鹼(carboxylbetaine) 以及其衍生物。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離

子型共聚物，其中上述之兩性離子型單體係為一混合電荷型單體 (mix-charged monomers)，其包含混合兩種電性相反的化合物，且該混合電荷型單體整體而言係為電中性。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，隨著該非離子型單體含量提高，該共聚物之臨界溶液溫度改變。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，其中上述之非離子型單體與兩性離子型單體皆為丙烯類單體。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，係藉由自由基聚合反應或原子轉移自由基聚合反應聚合而成。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，當該非離子型單體與該兩性離子型單體之反應含量(wt%)比大於 0 且小於 1 時，隨著該非離子型單體含量增加，該共聚物之上臨界溶液溫度(Upper Critical Solution Temperature; UCST)改變。
9. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，當該非離子型單體與該兩性離子型單體含量(wt%)比約為 1 時，該共聚物同時具有上臨界溶液溫度(Upper Critical Solution Temperature; UCST)與下臨界溶液溫度

(Lower Critical Solution Temperature; LCST)。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，當該非離子型單體與該兩性離子型單體含量 (wt%) 比大於 1 時，隨著該非離子型單體含量增加，該抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物之下臨界溶液溫度改變 (Lower Critical Solution Temperature; LCST)。
11. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，係具有抗蛋白質、細胞、細菌吸附之血液相容性材料。
12. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，係具抗生物結垢性之塗佈材料。
13. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，係作為控制細胞吸附/脫附基質之塗層材料，以快速分離培養細胞與基質。
14. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，係抑制細胞生長、細胞保存之塗佈層材料。
15. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，係作為高分子藥物共聚 (polymer-drug conjugate) 之載體材料，當溫度低於該載體材料的上臨界溶液溫度 (UCST)，該載體材料係為凝膠態，且藥物嵌入於該載體材料

之兩性離子鏈段聚集(zwitterionic segment association)。

16. 如申請專利範圍第 1 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型共聚物，係作為高分子藥物共聚(polymer-drug conjugate)之載體材料，當溫度高於該載體材料的下臨界溶液溫度(LCST)，該載體材料係為凝膠態，且藥物嵌入於該載體材料之非離子鏈段聚集(nonionic segment association)。

17. 一種抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，該水膠係由一非離子型單體、一兩性離子型單體與一交聯劑聚合而成之無規排列共聚物。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，其中上述非離子型單體包含下列族群中之一者或其任意組合：N-烷基丙烯醯胺(N-alkylacrylamide)、N,N-二烷基丙酸胺(N,N-dialkylacrylamide)、雙丙酮丙酸胺(diacetone acrylamide)、N-丙烯醯吡咯烷(N-acryloylpyrrolidine)、醋酸乙烯(vinyl acetate)、苯乙烯(styrene)、乙烯咪唑啉(N-vinylimidazoline)、羥烷基纖維素(hydroxy alkyl celluloses)、聚噁唑烷酮(polyoxazolidones)、聚乙烯甲基醚(polyvinyl methyl ethers)、聚環氧乙烷(polyethylene oxide)、聚甲基丙烯酸(polymethacrylic acid)、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯 [dimethylaminoethyl methacrylate(DMAEMA)] 以及其衍生物。

19. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性

離子型水膠，其中上述之兩性離子型單體包含兩性離子官能基，該兩性離子官能基包含下列族群中之一者或其任意組合：磷酸酯甜菜鹼 (phosphobetaine)、硫代甜菜鹼 (sufobetaine)、羧基甜菜鹼 (carboxylbetaine) 以及其衍生物。

20. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，其中上述之兩性離子型單體係為一混合電荷型單體 (mix-charged monomers)，其包含混合兩種電性相反的化合物，且該混合電荷型單體整體而言係為電中性。

21. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，其中上述之非離子型單體、兩性離子型單體與交聯劑皆為丙烯類單體。

22. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，其中上述之交聯劑包含至少二個烯基。

23. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，當該兩性離子型單體與該非離子型單體之反應含量 (wt%) 比大於或等於 0.25 時，該水膠之相對蛋白質吸附力小於或等於 20%。

24. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，在鹽濃度大於或等於 0.1 M 水溶液環境下，該水膠之重量平均膨脹度大於僅以該非離子型單體與該交聯劑聚合之水膠。

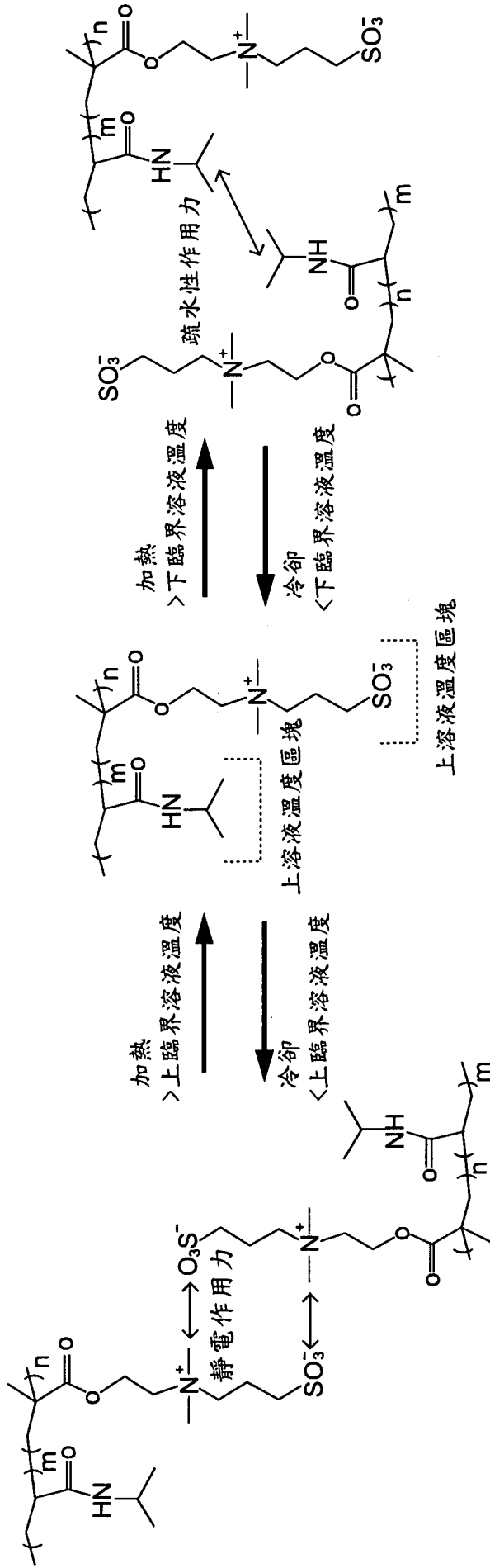
25. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，當該非離子型單體與該兩性離子型單體之反應含量(wt%)比大於 0 且小於 1 時，且環境中鹽含量大於等於 0.1 M 時，含鹽量增加則重量平均膨脹度增加。
26. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，係藉由自由基聚合反應或原子轉移自由基聚合反應聚合而成。
27. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，係具有抗蛋白質與抗細菌吸附之血液相容性材料。
28. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，係作為控制細胞吸附/脫附基質之塗層材料，以快速分離培養細胞與基質。
29. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，係抑制細胞生長、細胞保存之塗佈層材料。
30. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，係作為高分子藥物共聚(polymer-drug conjugate)之載體材料，當溫度低於該載體材料的上臨界溶液溫度(UCST)，該載體材料係為凝膠態，且藥物嵌入於該載體材料之兩性離子鏈段聚集(zwitterionic segment association)。

31. 如申請專利範圍第 17 項所述之抗生物結垢非離子型-兩性離子型水膠，係作為高分子藥物共聚(polymer-drug conjugate)之基質材料，當溫度高於該基質材料的下臨界溶液溫度(LCST)，該基質材料係為凝膠態，且藥物嵌入於該基質材料之非離子鏈段聚集(nonionic segment association)。

八、圖式：

、
、
、



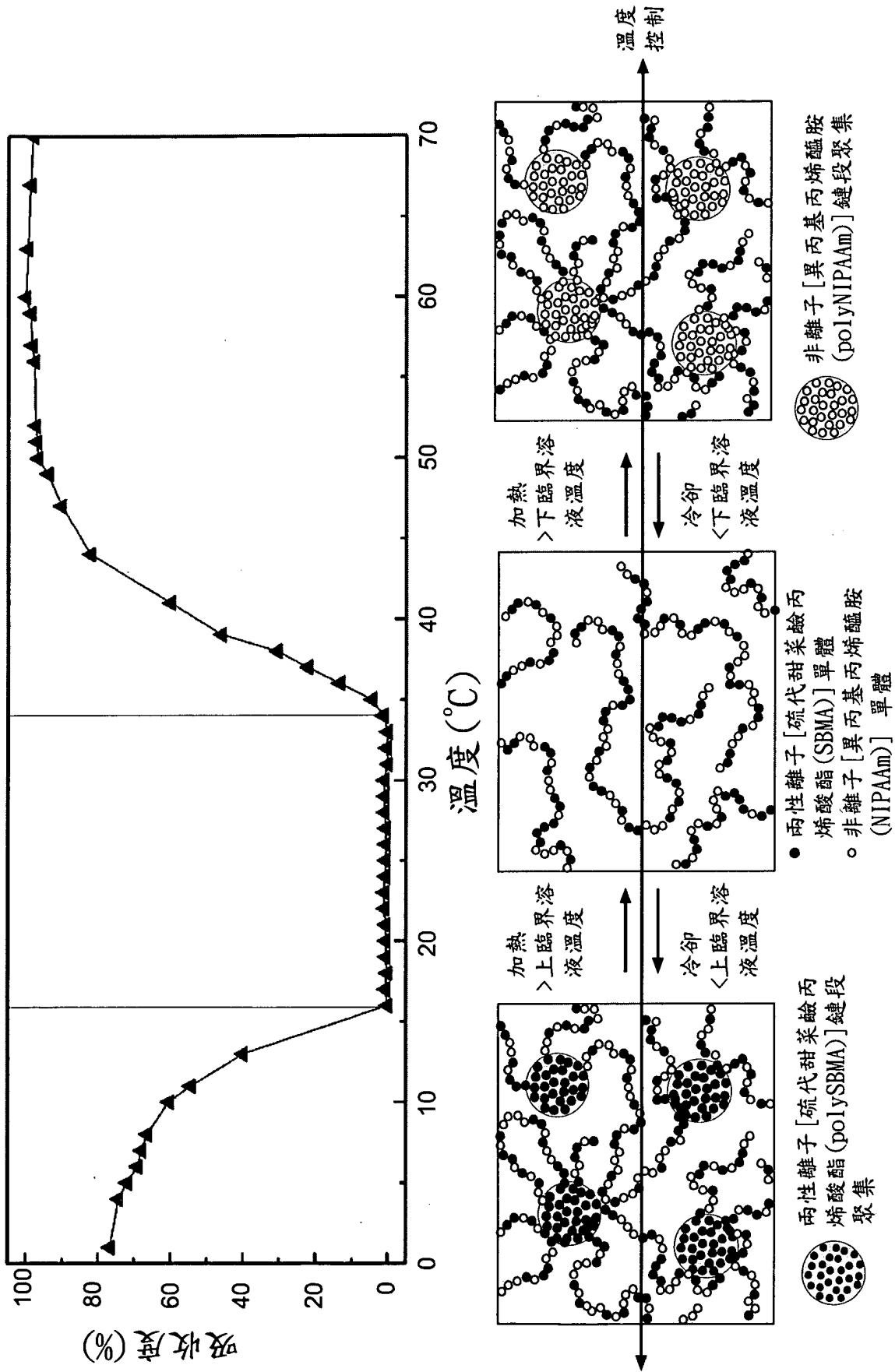


共聚物之非溶解狀態，硫代甜菜鹼丙烯酸酯 (polySBMA) 鏈段聚集

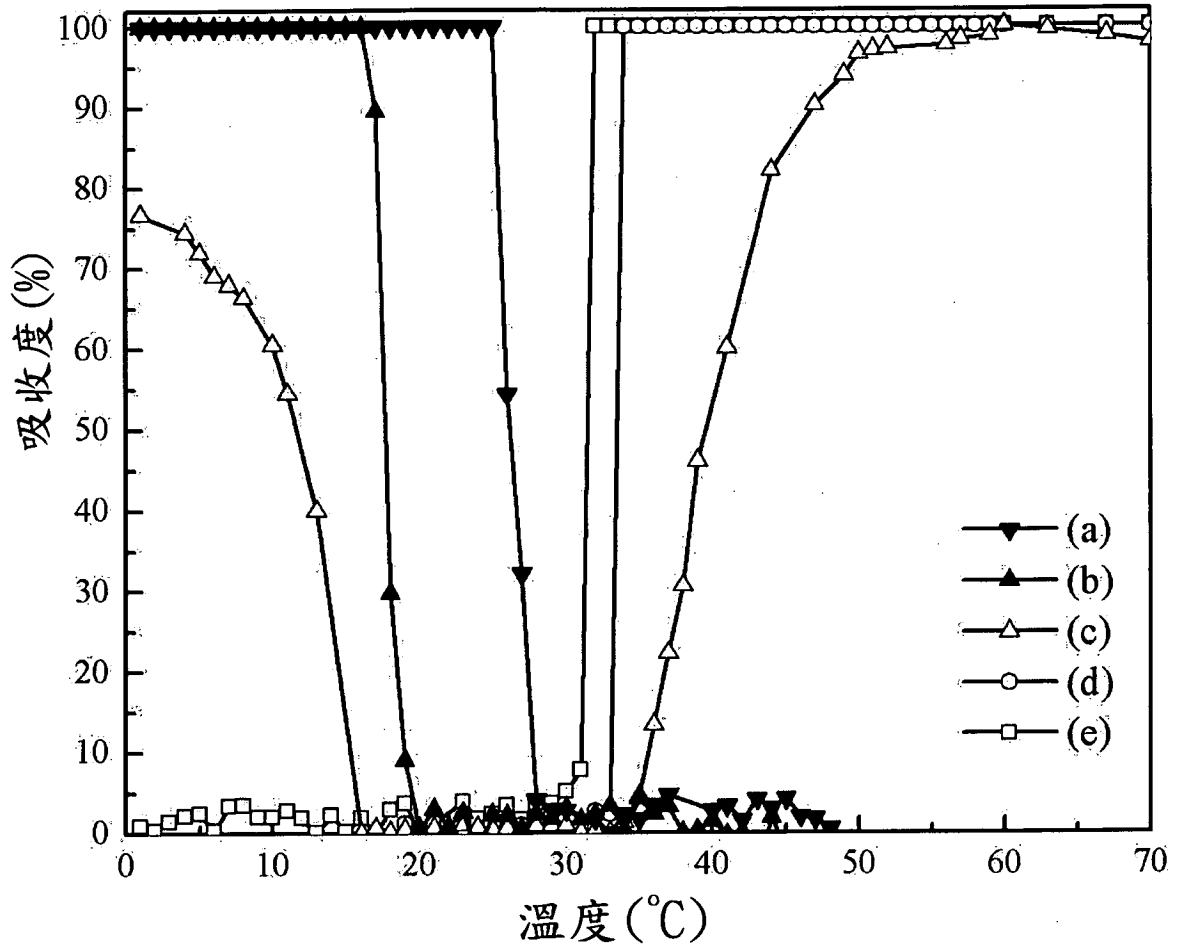
共聚物之溶解狀態

共聚物之非溶解狀態，異丙基丙烯醯胺 (polyNIPAAm) 鏈段聚集

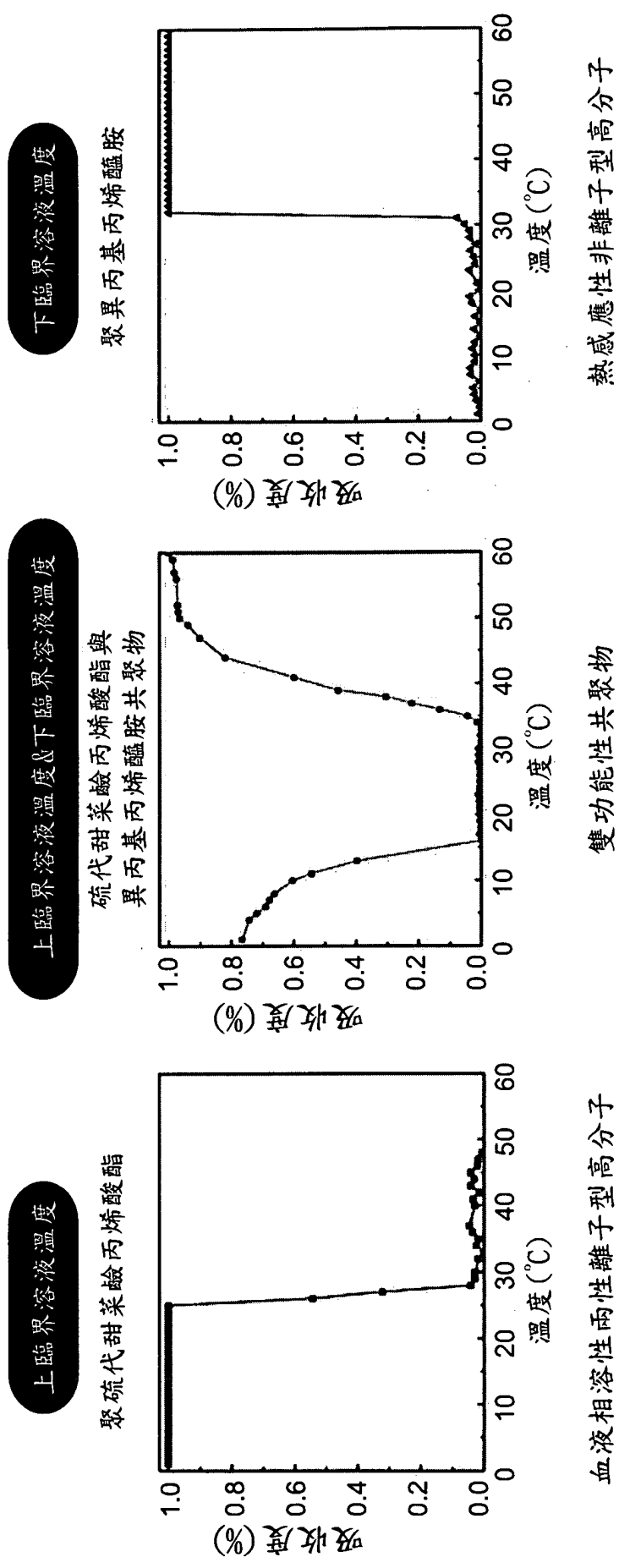
第一A圖



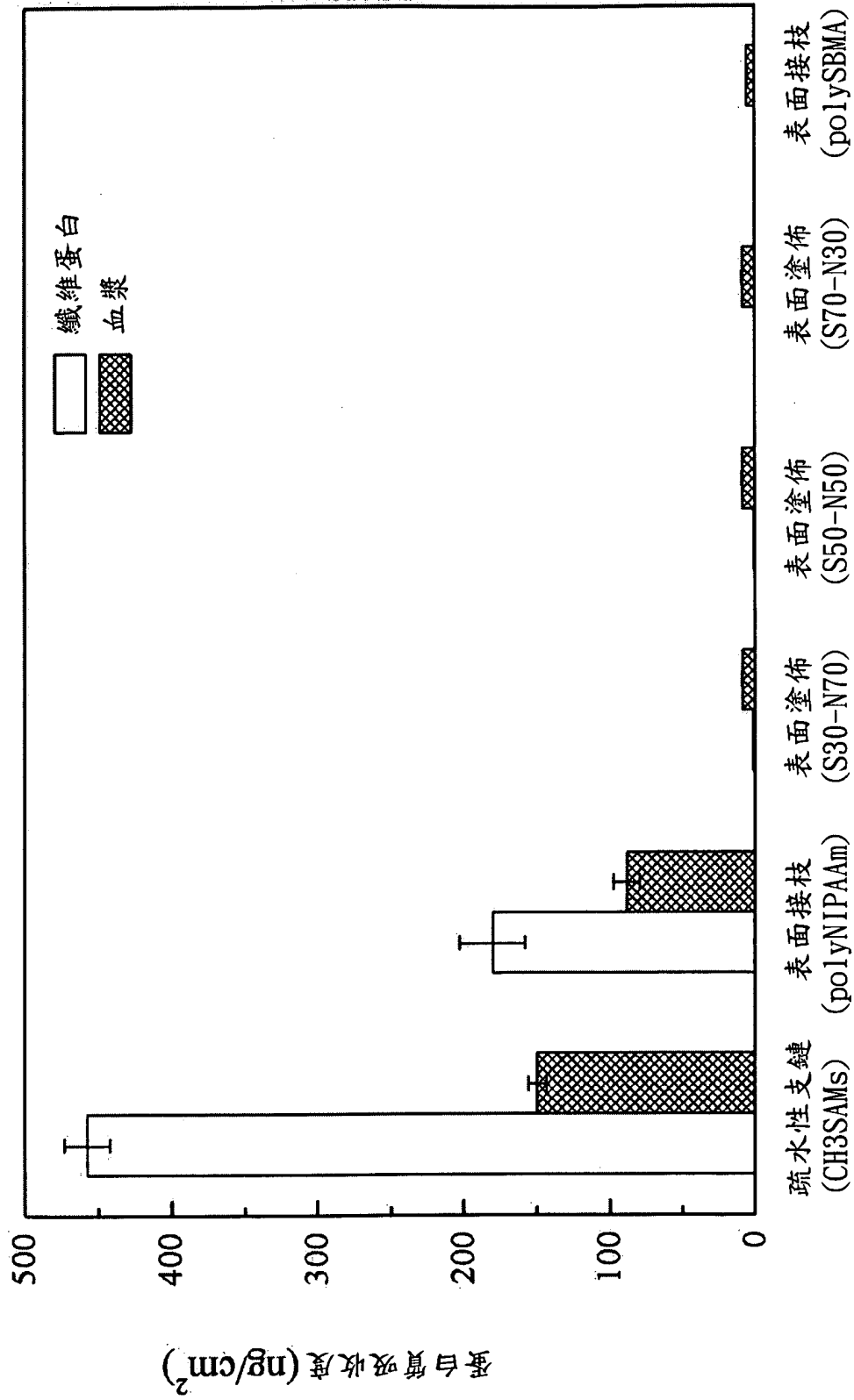
第一B圖



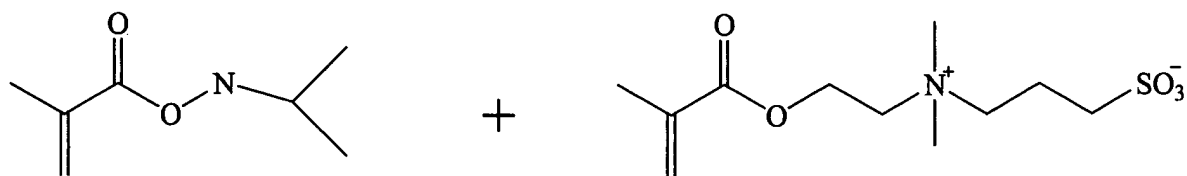
第二圖



第三圖



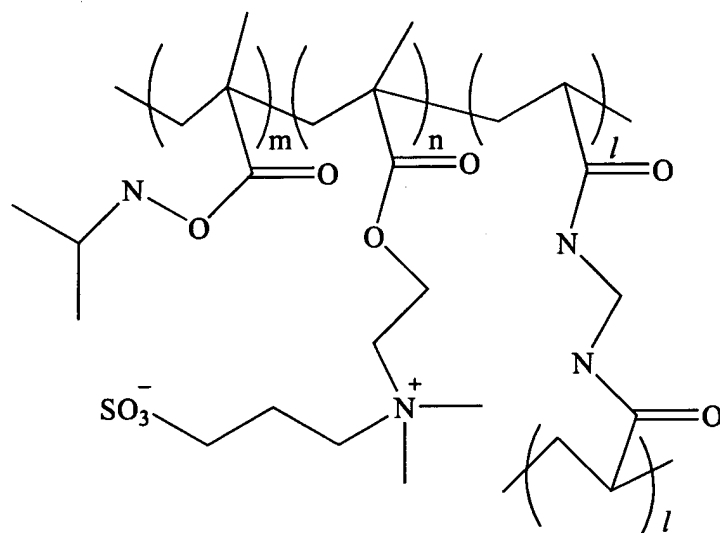
第四圖



異丙基丙烯醯胺單體
(NIPAAm monomer)

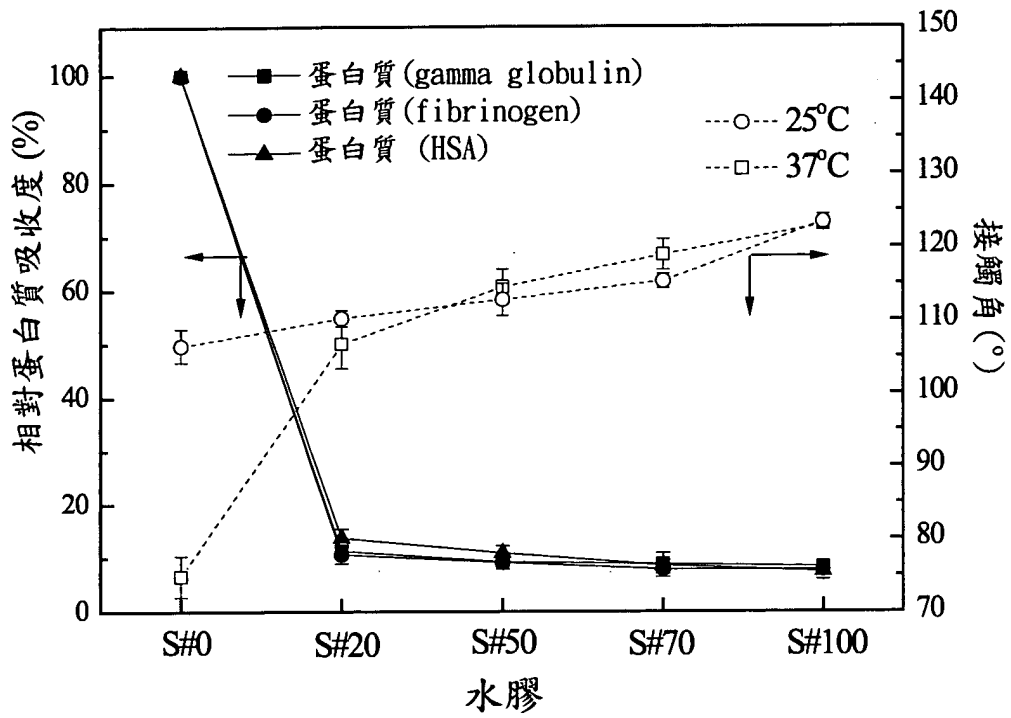
硫代甜菜鹼丙烯酸酯單體
(SBMA monomer)

起始劑 (APS)
促進劑 (TEMED)
交聯劑 (BIS)
去離子水 25°C

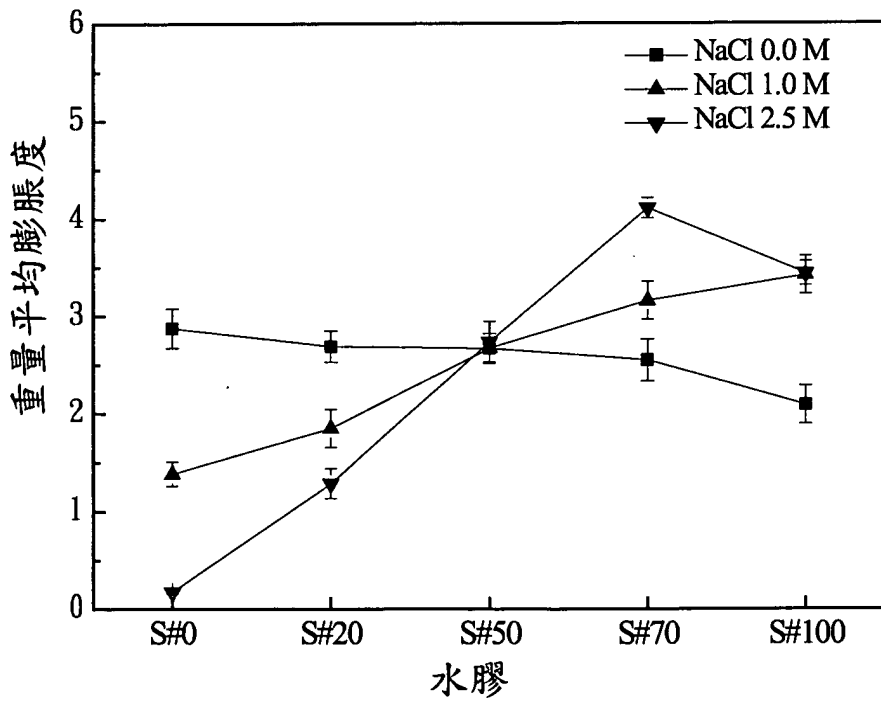


硫代甜菜鹼丙烯酸酯與
異丙基丙烯醯胺水膠共聚物
(polySBMA-co-polyNIPAAm hydrogel)

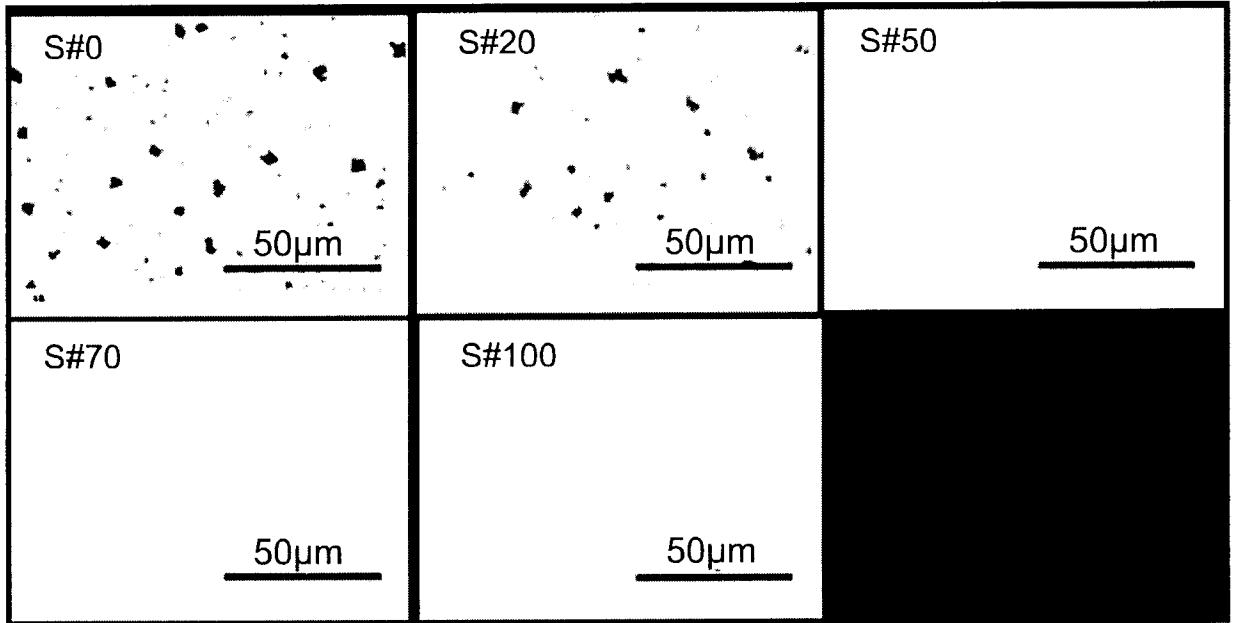
第五圖



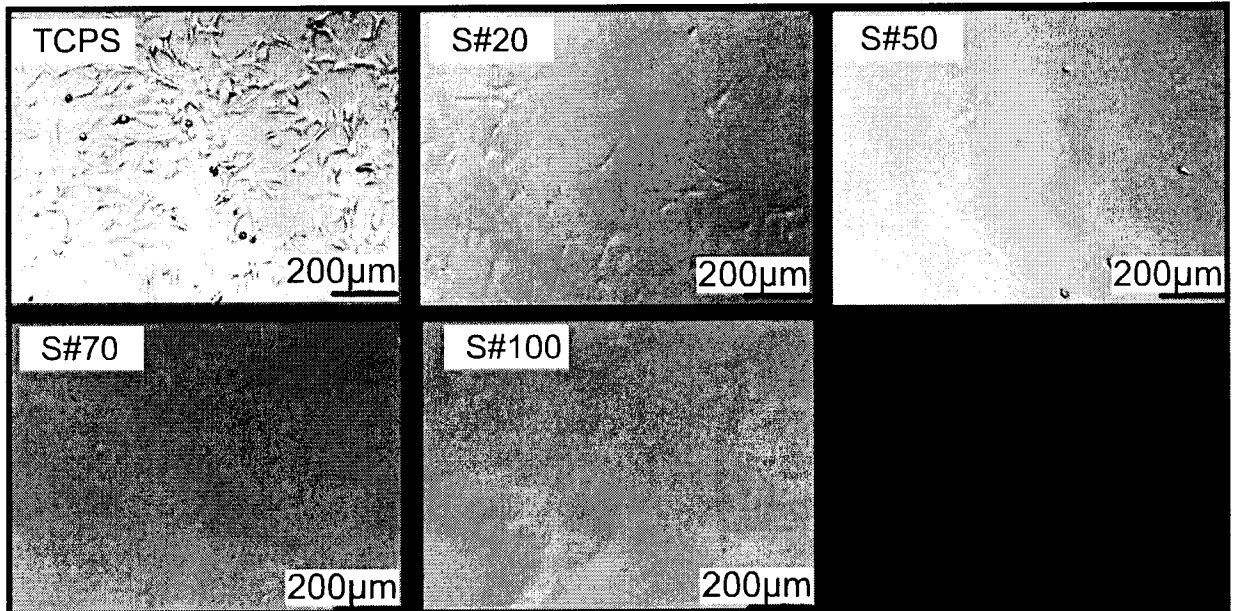
第六圖



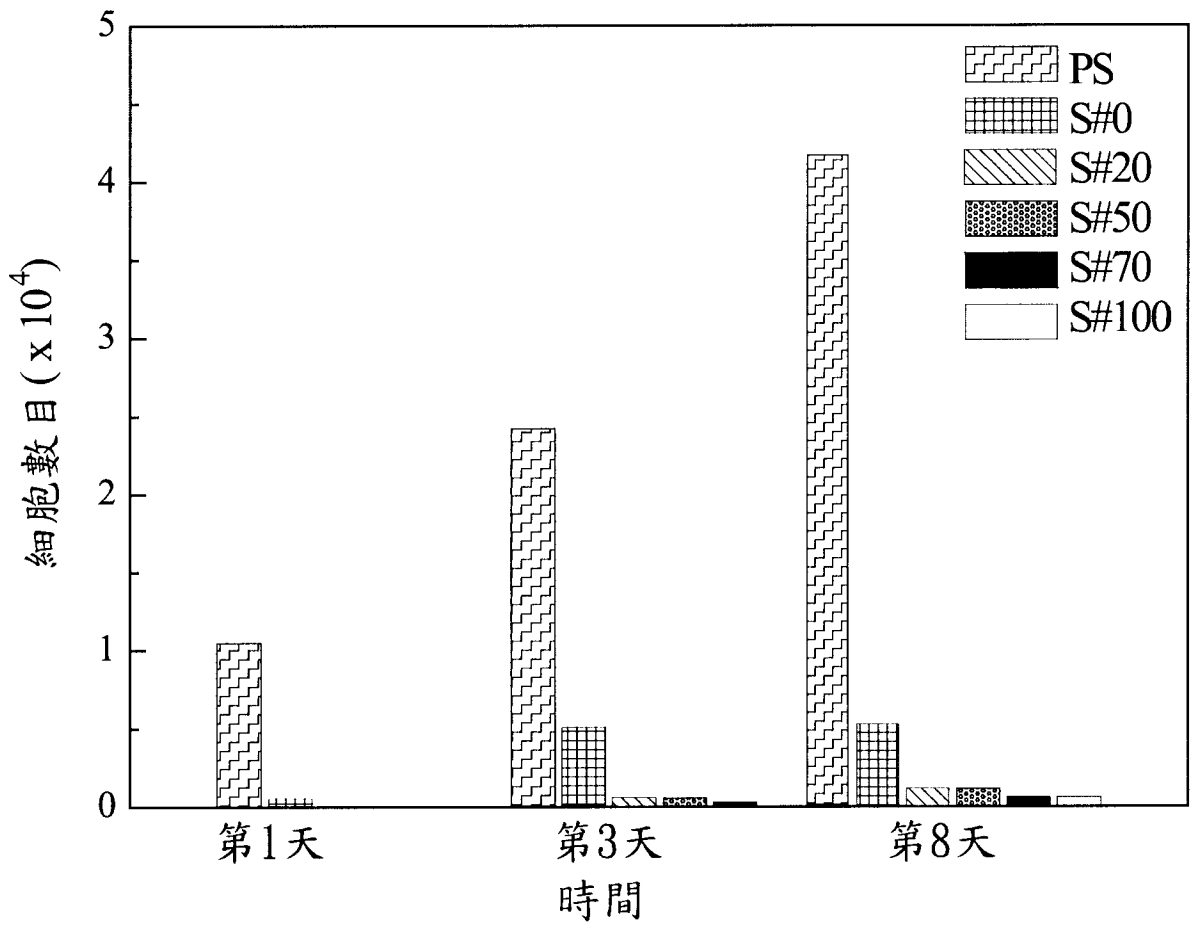
第七圖



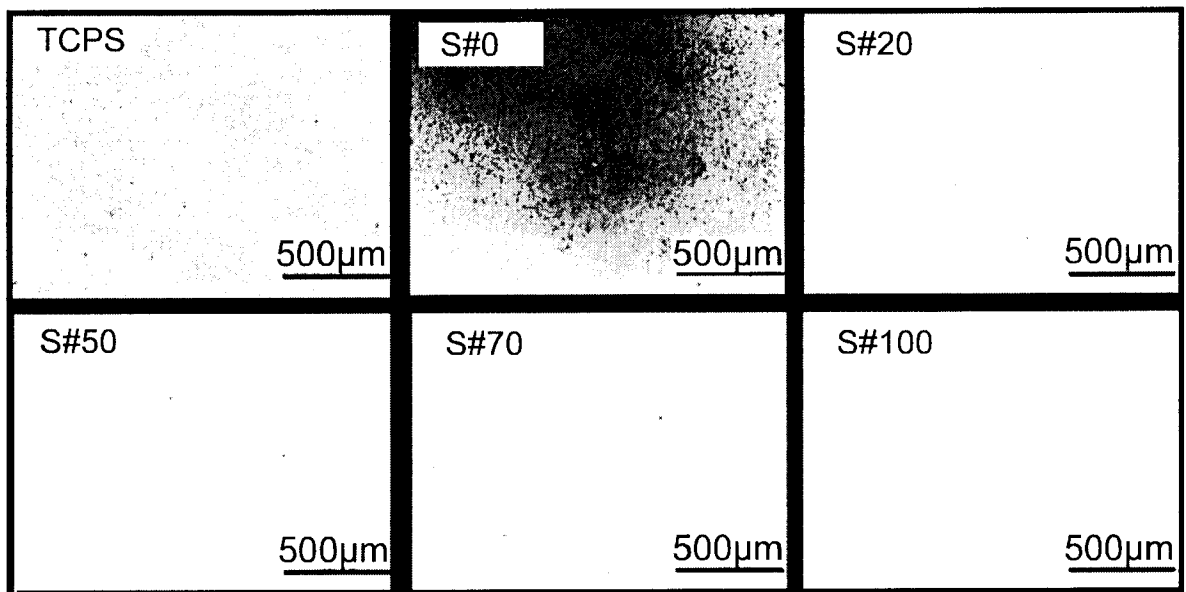
第八圖



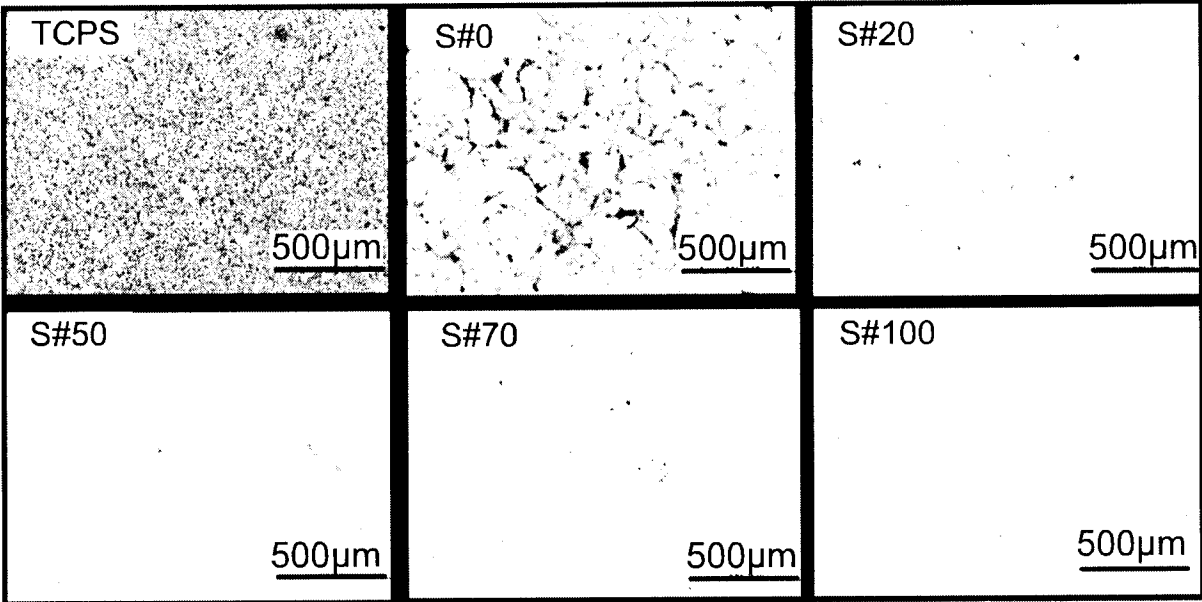
第九圖



第十圖



第十一圖



第十二圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(二)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：