



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) 319026

C 08 F 20/10, A 61 L 27/00

(13) B1

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19976154	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	1997.12.30	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	1997.12.30	(30)	Prioritet	1997.01.03, DE, 19700076 1997.01.03, DE, 19700077 1997.06.03, DE, 19723131 1997.06.03, DE, 19723132
(41)	Alm.tilgj	1998.07.06			
(45)	Meddelt	2005.06.06			
(73)	Innehaver	Therapol SA , 18, rue Camille Desmoulins, F-92300 Levallois Perret, FR			
(72)	Oppfinner	Frank Hill, Schlesienstrasse 23, D-40822 Mettmann, DE Peter Ottersbach, Zum Beuel 14, D-51570 Windeck, DE Graciella Djavid, 85, rue Saint Dominique, F-75007 Paris, FR Marcel Jozefowicz, 65, 2nd Avenue, F-60260 Lamorlaye, FR Véronique Migonney, 19, rue des Callais, F-95600 Eaubonne, FR Jean-Pierre Vairon, 7, rue Alfred Momblot, F-92340 Bonzy-la-Reine, FR			
(74)	Fullmektig	Onsagers AS , Postboks 6963 St Olavs Plass, 0130 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Polymerer og produkter med bakteriofobe og eventuelt celle-proliferasjonsinhiberende egenskaper og fremgangsmåte for fremstilling derav			
(56)	Anførte publikasjoner	US-5278200			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen angår vannuløselige, bakteriofobe og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende polymerer, som er oppnåelige ved radikalisk konsentrasjon av (a) minst en monomer med den generelle formel R-(A)_a, hvor R betyr en alifatisk umettet organisk rest med valensen $\underline{a}$; A betegner en karboksylsyregruppe -COOH, svovelsyregruppe -OSO₂OH, sulfonsyregruppe -SO₃H, fosforsyregruppe -OPO(OH)₂, fosfonsyregruppe -PO(OH)₂, fosforsyringgruppe -OP(OH)₂, fenoliske hydroksylgrupper eller et salt av de nevnte grupper; og $\underline{a}$ står for 1, 2 eller 3; med det forhold at når monomeren med formel I har en karboksylsyregruppe -COOH eller en karboksylatgruppe, enten denne monomer minst inneholder en ytterligere rest A med en annen betydning enn den nevnt for A eller minst en ytterligere monomer med formel I, hvor A har en annen betydning enn den nevnt for A; og (b) minst en andre alifatisk umettet monomer. Oppfinnelsen angår også anvendelsen av polymerer for fremstilling av bakteriofobe og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende produkter, produktene i seg selv samt polymerene, så fremt de er nye, og deres fremstilling.

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte til fremstilling av bakteriofobe og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende overflater under anvendelse av bestemte, tildels nye vannuløselige polymerer. Oppfinnelsen angår videre de nye, som bakteriofobe og eventuelt samtidig celleproliferasjonsinhiberende materialer anvendbare polymerer som sådan, samt en fremgangsmåte til deres fremstilling. Til slutt angår oppfinnelsen produkter, som fremstilles under anvendelse av bakteriofobe og eventuelt celleprofilasjonsinhiberende nye eller kjente materialer samt fremstillingsfremgangsmåtene.

Ved alle medisinske undersøkelser, behandlinger og inngrep, hvor gjenstander, apparater, eller hjelpemidler kommer i direkte kontakt med levende vev og/eller kroppsvæsker, kan bakteriell kontaminasjon føre til betydelige vanskeligheter angående risiko for pasienten. Dette skjer ved kort kontakt akkurat slik som ved middels lang eller langvarige applikasjoner av implantater, katetere, proteser og andre medisintekniske anvendelser. Således er det kjent fra P.A. Goldmann, G.B. Pier, Clin. Microbiol. Rev. 6 (1993), 176 flg., at ved infeksjoner ved operative inngrep kan oppstå betydelige og kostnadsintensive komplikasjoner. Av de samme grunner skal kateter etter applikasjonstider på 2-6 dager byttes ut.

Også på området av næringsmiddel- og drikkevareindustri er kolonisering og utbredelse av bakterier på overflater av rørledninger, beholdere eller forpakninger i stor grad uønsket. Det danner seg ofte slimsjikt, som i ekstrem grad øker mikrobepopulasjonen, som på en ufordelaktig måte innvirker på vann-, drikkevann- og næringsmiddelkvaliteter og til og med til fordervelse av varer samt til helsemessig beskadigelse av forbrukeren.

På alle levnetsområder hvor hygiene er av betydning, skal bakterier unngås. Dette gjelder tekstiler for direkte kroppskontakt, særlig for intimområder og for helse- og alderspleie. Dessuten skal bakterier holdes borte fra møbel- og apparatoverflater på helsestasjoner, særlig på området intensivpleie og småbarnpleie, på sykehus, særlig på rom for medisinske inngrep og på isolasjonsstasjoner for kritiske infeksjonstilfeller, samt på toaletter.

For øyeblikket blir apparater samt overflater av møbler og tekstiler behandlet mot bakterier hvis nødvendig eller også for sikkerhets skyld med kjemikalier eller deres løsninger samt med blandinger, som virker som desinfeksjons-

middel på en mer eller mindre omfattende måte og massivt antimikrobielt. Slike kjemiske midler virker uspesifikt, er ofte selv toksiske eller irriterende og danner helsemessig betenkelige nedbrytningsprodukter. Ofte vises også uforenligheter hos tilsvarende sensible personer.

5

En ytterligere fremgangsmåte mot bakterieutbredelse på overflater tilveiebringer innarbeidelsen av antimikrobielt virkende substanser i overflatesjikt, som f.eks. av sølvsalter ifølge WO 92/18098. Også innarbeidelsen av kvaternære ammoniumsalter i lakkholdige sjiktag er kjent fra WO 94/13748.

10

Slike kompositter viser seg likevel som mindre bestandige overfor vandige løsninger eller kroppsvæsker. Det skjer en utvasking, hvor konsentrasjonen av antimikrobielle virkestoffer reduseres med applikasjonstiden og virkningen senkes. Utover dette kommer i tilfelle av medisinsk anvendelse av slike formuleringer virkestoffandeler i det fysiologiske kretsløp, som på grunn av toksikologiske betenkeligheter og potensielle bivirkninger i høy grad er uønsket.

15

20

På et annet teknisk område er det også kjent fra US-PS 5 278 200 polymerer, som inneholder karboksylat- og sulfonatgrupper i ett av naturlig heparin sammenlignbare forhold. Disse polymerer har antikoagulerende egenskaper overfor trombocytter i blod.

25

Videre forsøkes det på mange måter å immobilisere antimikrobielt virkende substanser på polymerer og/eller funksjonaliserte overflater, fortrinnsvis ved koherente bindinger (T. Ouchi, Y. Ohya, Prog. Polym. Sci., 20 (1995), 211 flg.). Herved fører den kjemiske bindingen til et substrat sammenlignet med de frie virkestoffer til en reduksjon av den baktericide virkning. Ved medisinske anvendelser viser slike overflater seg ofte å være uforenlige med det fysiologiske system.

30

35

I tillegg blir de drepte bakteriene tilbake på antimikrobielt virkende overflater og bygger opp organiske sjikt, som til slutt maskerer fullstendig den baktericide virkningen. Belegningen av overflater med drepte bakterier tilveiebringer en særlig fordelaktig grobunn for ytterligere mikrobielle angrep (A. Kanazawa, T. Ikeda, T. Endo, J. Polym. Sci. A. Polym. Chem. 31 (1993), 1467 flg.).

Ved bestemte medisinske anvendelser er man ikke bare avhengig av de bakteriofobe egenskaper av de anvendte kunststoffer, men også av celleproliferasjonsinhiberende egenskaper. Eksempelvis er cellekolonisering ved
 5 middels lang intrakorporal appliserende kateterer like skadelig som ved langvarig implanterte stenter eller hjerteklaffer. I WO 94/16648 beskrives en fremgangsmåte hvor celledorpsjonen og celleutbredelsen på øyneimplantatlinser, som fører til tørring av linsen, forhindres ved den i det etterfølgende kjemiske modifikasjon av implantatoverflater. Ifølge EP 0 431 213 utrustes
 10 polymerer med celleavvisende egenskaper, hvori polymerens overflater hydrofiliseres med sterke mineralsyrer. Dette fører til en reduksjon av celleadhesjon.

Den etterfølgende kjemiske modifikasjon av overflater av polymere materialer er oftest ikke regelmessig og/eller enhetlig. Det blir ofte ikke
 15 tilbake behandlede flater, som kan danne utgangspunkter for en cellekolonisering av overflater.

Gjenstand for den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte hvor overflater av polymerer på fysiologisk forenlig måte i stor grad er
 20 fri for bakterier og eventuelt samtidig stopper kolonisering via celler, uten at de drepte bakteriene blir tilbake på overflatene. En annen hensikt består i å tilveiebringe nye bakteriofobe og eventuelt samtidig celleproliferasjonsinhiberende polymerer. Ifølge en annen hensikt skal oppfinnelsen
 25 tilveiebringe produkter, som består av bestemte bakteriofobe og eventuelt samtidig celleproliferasjonsinhiberende materialer eller inneholde slike materialer.

Nye bakteriofobe og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende polymerer

En hensikt med den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe en vannuløselig, bakteriofob og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende polymer ifølge krav 1-3, som er kjennetegnet ved at den er oppnåelig ved
 fri-radikalisk kopolymerisasjon av

- 35 (i) en eller flere alifatisk umettede monomerer inneholdende karboksylsyregrupper og/eller karboksylatgrupper, eller de

tilsvarende funksjonaliserte derivater av disse monomerer som komponent I, med

- (ii) en eller flere alifatisk umettede monomerer inneholdende sulfonsyregrupper og/eller sulfonatgrupper, eller de tilsvarende funksjonaliserte derivater av disse monomerer som komponent II, og

(iii) en komponent III som inneholder en ytterligere alifatisk umettet monomer eller flere ytterligere alifatisk umettede monomerer, hvor de tilsvarende funksjonaliserte derivater blir omdannet, om ønskelig, etter kopolymerisasjon og minst på overflaten, til hhv. karboksylsyre- eller karboksylatgrupper eller sulfonsyre- eller sulfonatgrupper, og forholdet av karboksylsyre- og/eller karboksylatgruppene tilstede i polymeren til sulfonsyre- og/eller sulfonatgruppene er 0,4-2.

En videre hensikt med den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe en fremgangsmåte til fremstilling av en vannuløselige, bakteriofob og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende polymer ifølge krav 4-6, som er kjennetegnet ved at den utsettes for

- (i) en eller flere alifatisk umettede monomerer inneholdende karboksylsyre- og/eller karboksylatgrupper eller tilsvarende funksjonaliserte derivater av disse monomerer, som komponent I, til fri-radikal polymerisasjon med
- (ii) en eller flere alifatisk umettede monomerer inneholdende sulfonsyre- og/eller sulfonatgrupper, eller tilsvarende funksjonaliserte derivater av disse monomerer, som komponent II, og
- (iii) en komponent III som omfatter en alifatisk umettet monomer eller flere alifatisk umettede monomerer,

hvor de tilsvarende funksjonaliserte derivater blir omdannet, om ønskelig, etter kopolymerisasjonen og minst på overflaten, til hhv. karboksylsyre- eller karboksylatgrupper eller sulfonsyre- eller sulfonatgrupper, og forholdet av karboksylsyre- og/eller karboksylatgrupper tilstede i polymeren til sulfonsyre- og/eller sulfonatgrupper er 0,4-2.

De anvendte polymerer B ifølge oppfinnelsen kan knapt angripe bakterier; adhesjon av bakterier på overflater undertrykkes således på en fremragende måte. Ved siden av disse bakteriofobe virkninger er de anvendte polymerer ifølge oppfinnelsen også bakteriostatisk, dvs. at celledelingen minst på

overflatene av polymerer av adhererte bakterier sterkt reduseres. Dette betyr at den bakteriofobe virkningen av de oppfinneriske polymerer ikke kan maskeres via veksten av bakterier som allerede er adherert. Reduseringen i adsorpsjon og formeringen av bakterier gjelder f.eks. følgende arter av

5 grampositive og gramnegative stammer: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* og *Enterobacter faecium*.

De spesielle betingelser hvorunder en polymer B er bakteriofob og samtidig celleproliferasjonsinhiberende, skal i det etterfølgende nærmere belyses.

- 10 Overflater av polymer B er ikke bare bakteriofobe og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende, men dessuten på utmerket måte forenlig med vev, blod og andre kroppsvæsker, da ingen antimikrobielle virkestoffer anvendes, som følgelig heller ikke kan komme inn i kroppen.

- 15 Funksjonaliserte derivater av de nevnte grupper er særlig ester-, amid- og nitrilgrupper. De omdannes eventuelt minst ved overflaten (og bare på disse avhenger det av de bakteriofobe og bakteriostatiske samt de celleproliferasjonsinhiberende virkninger) senere til karboksylsyre- eller karboksylatgrupper respektivt sulfonsyre- eller sulfonatgrupper, eksempelvis ved sur eller basisk forsåpning.

- 20 Foretrukne polymerer B inneholder karboksylat- og sulfonatgrupper. I den grad disse grupper ikke innføres ved valg av tilsvarende monomerer, kan de i etterhånd fremstilles minst på overflatene ved nøytralisering av karboksylsyregrupper respektivt sulfonsyregrupper med løsning av en base, som natronlut, eller ved basisk forsåpning av estergrupper.

- 25 For polymeren B ifølge oppfinnelsen kan det også anvendes en karboksylsyre- og/eller karboksylatgruppe og også sulfonsyre- og/eller sulfonatgruppe-inneholdende, alifatisk umettet monomer. Slike bifunksjonelle monomerer fungerer samtidig som komponenter I og II. Alternativt kan respektivt flere karboksylsyre- og/eller karboksylatgrupper eller sulfonsyre og/eller
- 30 sulfonatgruppe-inneholdende, alifatisk umettede monomerer eller tilsvarende funksjonaliserte derivater av disse monomerer anvendes.

Hensiktsmessig er for de oppfinneriske polymerer B summen av andeler av komponent I og komponent II 0,5-30 mol% av polymeren.

Fordelaktig er forholdet av det i den oppfinneriske polymer B inneholdende karboksylsyre- og/eller karboksylatgrupper til sulfonsyre og/eller sulfonatgrupper 0,5-10, fortrinnsvis 0,5-5. Når det nevnte forhold er 0,4-3, fortrinnsvis 0,4-2, viser polymerene B dessuten utpreget celleproliferasjonsinhiberende egenskaper.

Monomerer for polymerer B

Som komponenter I og II for fremstillingen av de oppfinneriske polymerer B egner seg eksempelvis monomerer med de generelle formler I og II,

Formel I : $(C_nH_{2n-q-x})(COOR^I)_x$ (for komponent I)

10 Formel II : $(C_nH_{2n-q-x})(SO_3R^I)_x$ (for komponent II)

som faller innunder formel I og er foretrukne monomerer for fremstillingen av polymerer B. I formlene I og II står

n uavhengig for et helt tall på 2-6;

q uavhengig for 0 eller 2,

15 x uavhengig for 1 eller 2; og

resten er R^I uavhengig -H, en ekvivalent av et metallion, særlig et

alkalimetallion, eller en rest av en alifatisk, cycloalifatisk eller

aralifatisk alkohol, fortrinnsvis en alkanol med 1-6, særlig med 1-4

karbonatomer, en cycloalkanol med 5-12 karbonatomer, en arylalkohol

20 med 7-10 karbonatomer eller en alkanol med oksygen- og respektivt

eller nitrogenatomer i kjeden og opptil 12 karbonatomer.

I den grad gruppen $(COOR^I)_x$ og $(SO_3R^I)_x$ er estergrupper, omdannes de etter polymerisasjonen ved forsåping til karboksylsyre- eller karboksylatgrupper respektivt sulfonsyre- eller sulfonatgrupper.

Den angitte definisjonen betyr tilsvarende resten (C_nH_{2n-q-x}) uavhengig en rettkjedet eller forgrenet enverdig alkenylrest ($q=0$, $x=1$) eller alkadienylrest ($q=2$, $x=1$) eller en rettkjedet eller forgrenet toverdig alkenylenrest ($q=0$, $x=2$) eller alkadienylenrest ($q=2$, $x=2$).

Istedenfor to monomerer med formler I og II kan man på den annen side også anvende bare en bifunksjonell monomer (I + II), som inneholder gruppene $COOR^I$ og SO_3R^I i det samme molekyl.

Som spesialtilfelle av monomerer som egner seg som komponent I, skal de følgende monomerer som faller innunder formelen I med formel III nevnes:

Formel III: $(C_nH_{2n-q-x})(COOR^2)_x$, hvor

$R^2 = -(CH_2-CH_2-O)_d-H$, $-(CH_2-CH(CH_3)-O)_d-H$,
 $-(CH_2-CH_2-CH_2-O)_d-H$ eller $-(CH_2)_d-NH_2-e(R^3)_e$,
 hvor $R^3 = -CH_3$ eller $-C_2H_5$,

$d = 0, 1, 2, 3$ eller 4 og

$e = 0, 1$ eller 2 ,

$n = 2, 3, 4, 5$ eller 6 ,

$q = 0$ eller 2 , og

$x = 1$ eller 2 .

Karbonestergruppene forsåpes etter polymerisasjonen og foreligger da som karboksylsyre eller karboksylatgrupper. De alifatisk umettede monomerer kan både være rettkjedet og forgrenet.

Som spesialtilfelle av monomerer som egner seg som komponent I, skal følgende nevnes som faller innenfor formelen II av monomerer med den generelle formel IV:

Formel IV: $(C_nH_{2n-q-x})(SO_3R^2)_x$,

hvor R^2 , n , q og x har de angitte betydninger.

Sulfonestergrupper forsåpes etter polymerisasjonen og foreligger deretter som sulfonsyre- eller sulfonatgrupper. De alifatisk umettede monomerer kan både være rettkjedet og forgrenet.

Også monomerkomponenter som er avledet fra benzen med den generelle formel V

Formel V: $(C_6H_{6-a-b-c})A_aB_b(OH)_c$

egner seg som komponenter I og II for polymeren B, hvor

A uavhengig betyr en en- eller toverdig rettkjedet eller forgrenet rest med formler $-(C_nH_{2n-l-q-x})(COOR^1)_x$ eller $-(C_nH_{2n-l-q-x})(SO_3R^1)_x$,
 hvor R^1 , n , q , x og l er som tidligere definert;

B betyr uavhengig C_{1-4} -alkyl, $-NH_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$,
 $-OPO(OH)_2$, $-PO(OH)_2$, $-OP(OH)_2$, $-OPO(O^-)OCH_2CH_2N^+(CH_3)_3$,
 $-PO(O^-)OCH_2CH_2N^+(CH_3)_3$, $-OP(O^-)OCH_2CH_2N^+(CH_3)_3$ eller
 eventuelt et salt, særlig et alkalisalt, eller en ester av de nevnte

grupper;

a står for 1, 2 eller 3;

b står for 0, 1, 2 eller 3; og

c står for 0, 1, 2 eller 3;

5 med det forhold at $\underline{a} + \underline{b} + \underline{c} \leq 6$, fortrinnsvis ≤ 4 .

Alt etter betydningen av A er monomerene med formel V egnet som komponent I eller som komponent II.

Som spesialtilfelle av monomeren, som faller innunder den generelle formel V og som egner seg som komponent I, skal nevnes de følgende monomerer med den generelle formel VII:

Formel VI: $(C_6H_{6-a-b-c})C_aD_b(OH)_c$, i betydningen

$C = (C_nH_{2n-q-x-1})(COOR^2)_x$, hvor

$R^2 = -(CH_2-CH_2-O)_d-H$, $-(CH_2-CH(CH_3)-O)_d-H$,
 $-(CH_2-CH_2-CH_2-O)_d-H$ eller $-(CH_2)_d-NH_2-e(R^3)_e$,

15 hvor $R^3 = -CH_3$ eller $-C_2H_5$,

$n = 2, 3, 4, 5$ eller 6 ,

$q = 0$ eller 2 ,

$x = 1$ eller 2 ,

$d = 0, 1, 2, 3$ eller 4 , og

20 $e = 0, 1$ eller 2 ;

$D = -COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-N^+(CH_3)_3$, $-O-PO_3H-$, $-OSO_3H$,
 eller $-O-PO_2$, $-CH_2-CH_2-N^+(CH_3)_3$,

$a = 1, 2$ eller,

$b = 0, 1, 2$ eller 3 , og

25 $c = 0, 1, 2$ eller 3 ;

med det forhold at $\underline{a} + \underline{b} + \underline{c} \leq 6$, fortrinnsvis ≤ 4 .

Som spesialtilfelle av monomerer som faller innunder den generelle formel V og som egner seg som komponenter II, skal følgende monomerer med den generelle formel VII nevnes:

Formel VII: $(C_6H_{6-a-b-c})E_aD_b(OH)_c$ i betydningen:

$E = (C_nH_{2n-q-x-1})(SO_3R^2)_y$, hvor

$R^2 = -(CH_2-CH_2-O)_d-H$, $-(CH_2-CH(CH_3)-O)_d-H$,
 $-(CH_2-CH_2-CH_2-O)_d-H$ eller $-(CH_2)_d-NH_2-e(R^3)_e$

35 hvor $R^3 = -CH_3$ eller $-C_2H_5$,

$n = 2, 3, 4, 5$ eller 6 ,

$q = 0$ eller 2 ,
 $x = 1$ eller 2 ,
 $d = 0, 1, 2, 3$ eller 4 og
 $e = 0, 1$ eller 2 ;

- 5 $D = -\text{COOH}, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{NH}_2, -\text{N}^+(\text{CH}_3)_3, -\text{PO}_3\text{H}, -\text{OSO}_3\text{H},$
 $-\text{O}-\text{PO}_2^--\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$
 $a = 1, 2$ eller 3 ,
 $b = 0, 1, 2$ eller 3 og
 $c = 0, 1, 2$ eller 3 ;
 10 med det forhold at $a+b+c \leq 6$, fortrinnsvis ≤ 4 .

Også i begge de sistnevnte spesialtilfeller forsåpes estergrupper etter polymerisasjonen og foreligger deretter som i tilsvarende syrer og ionisk nøytraliserte grupper.

15

Av de for fremstillingen av belegningspolymerer egnede monomerer med de generelle formler I til VII, som inneholder en eller flere like eller forskjellige, virkelige eller potensielle (dvs. etter forsåpning virkelige) rester A i molekylet, skal eksempelvis nevnes:

- 20 akrylsyre, natriumakrylat, isobutylakrylat, 2-etylheksylakrylat, 2-hydroksy-etylakrylat, 2-(2'-hydroksyetoksy)etylakrylat, 2-hydroksy-1-metyletylakrylat, 2-N,N-dimetylaminoetylakrylat, metakrylsyre, natriummetakrylat, n-propylmetakrylat, 2-hydroksyetylmetakrylat, 2-(2'-hydroksyetoksy)etylmetakrylat, 2-hydroksy-1-metyletylmetakrylat, 2-N,N-dimetylaminoetylmetakrylat,
 25 maleinsyre, dietylenglykolmetakrylat, trietylenglykoldiakrylat, natriumallylsulat, natriummetallylsulfat, 2-hydroksyetylallylsulfat, vinylsulfonsyre, natriumvinylsulfonat, vinylsulfonsyre-2-hydroksyetyler, vinylbenzen-sulfonsyre, natriumvinyltoluylsulfonat, 4-vinylsalicylsyre, butadien-(1,3)-diol-(1,4)-difosfat, sorbinsyre, koffeinsyre, 4- og 2-vinylfenol, 2-allyl-
 30 hydrokinon, 4-vinylresorcin, karboksylsyre-styrensulfonsyre.

Ytterligere monomerer

Som ytterligere alifatiske umettede monomerer (komponenter III) egner seg for polymeren B fortrinnsvis monomerer, som ikke bærer ioniske grupper. De

35 alifatisk umettede monomerer bidrar i overveiende grad til at polymerene er vannuløselige. Ved orienterende forsøk lar det seg lett fastslå hvilke monomerer som kan anvendes i hvilke mengder som komponent III, slik at

polymerene B er vannuløselige. De anses for å være vannuløselige når de i kontakt med vandige medier ved bestemte bruksområder som fra disse fremstilte respektivt de med disse sjiktlagte produkter også etter måneder ikke er synlig endret. Som monomerer som i prinsippet egner seg som

5 alifatisk umettede monomerer tilhører eksempelvis vinylforbindelser, eksempelvis vinylketoner, som vinyletylketon og vinyl-n-butylketon, vinylester, som vinylacetat og -propionat; allylforbindelser; metakrylforbindelser, som metakrylsyreester, f.eks. metylakrylat, metakrylmetakrylat, n-butylakrylat og 2-etylheksylakrylat; videre akrylnitril

10 og akrylamid; olefiner og diener, som 1-buten, 1-heksen, 1,3-butadien. Isopren og kloropren; umettede halogenhydrokarboner, som vinylklorid og vinylidenklorid; vinylsiloksan, som tris-(trimetylsiloksy)metakrylolylsilan og tris(trimetylsiloksy)akryloylpropylsilan; respektivt deres tilsvarende funksjonaliserte derivater. Når og i den grad karbonester-, nitril- og

15 karbonamidgrupper ikke i det etterfølgende hydrolyseres, gjelder de tilsvarende monomerer som alifatisk umettede monomerer (komponent III).

Fremstilling av bakteriofobe og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende polymerer B

20 Anvendelsen ifølge oppfinnelsen av de oppfinneriske polymerer B samt de oppfinneriske polymerer B kan eksempelvis fremstilles ved hjelp av emulsjonspolymerisasjon ifølge teknikkens stand (Hans-Georg Elias, Makromoleküle, Hüting & Wepf Verlag, Heidelberg, 1981, s. 603 flg.).

25 Videre kan det til fremstilling av de oppfinneriske polymerer B også komponentene I, II og III kopolymeriseres i løsning eller i substans etter kjente fremgangsmåter (Hans-Georg Elias, Makromoleküle, Hüting & Wepf Verlag, Heidelberg, 1981, s. 602 flg.).

30 Til kopolymerisasjon av komponenter I, II og III i løsning kan eksempelvis, alt etter anvendte monomerer, følgende løsemidler anvendes: vann; ketoner, som aceton, metyletylketon, butanon og cykloheksanon; eter, som dietyleter, tetrahydrofuran og dioksan; alkoholer, som metanol, etanol, n- og iso-

35 propanol, n- og iso-butanol og cykloheksanol; sterkt polart løsemiddel, som dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og dimetylformamid; hydrokarboner, som heptan, cycloheksan, benzen og toluen; halogenhydrokarboner, som

diklormetan og triklormetan; ester, som etylacetat, propylacetat og amylacetat; samt nitriler, som acetonitril.

- 5 Som polymerisasjonsinitiatorer lar det seg anvende blant annet azonitriler, alkylperoksider, acylperoksider, hydroperoksider, peroksoketoner, perester og peroksokarbonater, peroksodisulfat, persulfat samt alle vanlige fotoinitiatorer. Polymerisasjonsinitieringen kan skje termisk eller ved elektromagnetisk stråling, som UV-lys eller gamma-stråling.
- 10 Hvis det til fremstilling av bakteriofobe og eventuelt celleproliferasjons-inhiberende polymerer fra monomerer med formel I til VII ikke anvendes karboksylsyre- og/eller karboksylatgruppe-inneholdende eller sulfonsyre- og/eller sulfonatgruppe-inneholdende monomerer, men deres funksjonaliserte derivater, f.eks. en karboksylsyreester istedenfor en karboksylsyre; så må de
- 15 funksjonaliserte derivater etter polymerisasjonen overføres til karboksylsyre- respektivt karboksylatgrupper og respektivt eller sulfonsyre- respektivt sulfonatgrupper. Dette kan i tilfellet av ester skje ved hjelp av sur eller basisk katalysert forsåpning. Derivatiseringen av polymere materialer kan foretas etter generelt kjente fremgangsmåter (Hans Beyer, Lehrbuch der organischen
- 20 Chemie, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 1988, s. 260 flg.).

Anvendelse av polymerene

- 25 En ytterligere gjenstand ved den foreliggende oppfinnelse er anvendelsen av vannuløselige polymerer B ifølge krav 1-3 til en fremgangsmåte til fremstilling av produkter med en bakteriofob og eventuelt celleproliferasjons-inhiberende overflate ifølge krav 7. En ytterligere gjenstand ved den foreliggende oppfinnelse er anvendelsen av vannuløselige polymerer B ifølge krav 1-3 til en fremgangsmåte til fremstilling av produkter med et
- 30 bakteriofobt og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende sjiktlag ifølge krav 8. Dertil hører produkter, som helt eller delvis består av disse polymerer, og produkter av plaststoffer, keramikk eller metaller, som er sjiktlagt med polymerene. Til sjiktlekning egner seg de kjente fremgangsmåter som neddypping, sprøyting, påstrykning, knivbestrykning og spinnbelegning.
- 35 Sjiktlaget med polymerene ifølge oppfinnelsen gjør det mulig å på nytt anvende kjente og gjennomprøvde materialer og produksjonsprosesser. Dette er særlig interessant når virkestoffers mekaniske egenskaper er av større

betydning, eller de eksisterende produksjonsanlegg etter den tidligere fremstillingsfremgangsmåte krever høyere investeringskostnader.

- 5 Videre er det mulig med en fiksering av polymerer via primærsjikt eller mellomsjikt på bifunksjonelle forbindelser og eventuelt standardpolymerer. Slike standardpolymerer er eksempelvis PVC, polystyren, polyuretan, polyakrylater, polymetakrylater, polyestere, polyeter, polyeterblokkamider, polyamider, polykarbonater, polyolefiner, silikoner og polytetrafluoretylen.
- 10 De oppfinnerisk fremstilte produkter med bakteriofobe og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende overflater er fortrinnsvis bestemt for anvendelse på områder av nærings- og nytelsesmiddelteknikk, vannteknikk, bioteknikk, hygieneomsorgen og særlig medisinteknikken. Eksempelvis lar de her beskrevne polymerer seg anvende til fremstilling av produkter, som tekstiler,
- 15 møbler og apparater, rør og slanger, gulv, vegg- og takflater, lagerbeholdere, forpakninger, vindusrammer, telefonrør, toalettseter, dørhåndtak, håndtak og stropper til å holde i på offentlige kommunikasjonsmidler og medisintekniske artikler, som består av polymeren eller av et sjiktlag med disse polymerer plaststoffer, keramikk eller metaller som substrat. Medisintekniske artikler er
- 20 eksempelvis implantater eller hjelpemidler, som drenrør, styringstråder, kanyler, intraokularlinser, kontaktlinser, stenter, lymfekarproteser, leddproteser, knokkelerstatningsmaterialer, vannproteser, tannproteser for den plastiske kirurgien, blodkar, dialysemembraner, suturmateriale, forbindingsstoffer, flisprodukter og operasjonsredskap. En foretrukket anvendelse av
- 25 materialene ifølge oppfinnelsen er til fremstillingen av katetere.

Oppfinneriske produkter

- 30 Til slutt er gjenstand ved den foreliggende oppfinnelse produkter ifølge krav 9-13, som ble fremstilt under anvendelse av vannuløselig, bakteriofobe og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende polymerer ifølge krav 1-8, som tidligere er blitt beskrevet, særlig de nevnte medisintekniske produkter og fortrinnsvis kateter.
- 35 De følgende eksempler skal nærmere belyse oppfinnelsen, men skal ikke begrense deres omfang, som de er definert i patentkravene.

Eksempler

Testfremgangsmåte til bakterieadhesjon

5 Måling av bakterieadhesjonen over scintillasjon

- De ved kopolymerisasjon oppnådde prøver av de respektive oppfinneriske polymerer ble løst i et egnet løsemiddel. Etter helling i en petriskål og fordampning av løsemiddel, neddyppes de oppnådde polymerfolier over et tidsrom på 1 time i 1 ml løsning, som bestod av fosfat-bufret salin (PBS), 0,4 g/l okseserum albumin (BSA) og 20 µg/ml rengjort human fibronektin.
- Deretter blir de så med fibronektin sjiktlagte prøver under kraftig røring i en time ved 37°C tilført de tilsvarende bakteriesuspensjoner, som ved innbygningen av 3H-tymidin er blitt radioaktivt markert. Etter utløp av det nevnte tidsrom blir de overskytende bakterier fjernet, membranene blir tre ganger spylt med 3 ml av en PDS-BSA-løsning, og for bestemmelse av antall adhererte bakterier blir de lagt i et prøvekammer med 20 ml scintillasjons-løsning. Prosentsatsen av adhererte bakterier blir bestemt ved forholdet mellom det som går ut av prøven med antall av de bakterier av opprinnelig medført radioaktivitet. Som referanseprøve brukes en folie som er tilberedt på samme måte, som oppnås ved polymerisasjonen av komponent III av respektive oppfinneriske polymerer. Hemmelsen av bakterieadhesjon blir bestemt som prosentvis kvotient av bakterieadhesjonen av referansefolien til de oppfinneriske polymerer.

25 Måling av bakteriadhesjon av sjiktlagte standardfolier over ATP (statisk)

- Etter en adsorpsjon av mikrobeceller på folier av de respektive oppfinneriske polymerer blir de ikke-adhererte bakterier spylt bort med steril PBS-buffer-løsning. Bakteriene som er adherert på foliene blir bakterieinnholdstoffet adenosintrifosfat (ATP) ekstrahert og bestemt med en handelsvanlig test-kombinasjon i bioluminometrisk test. Antallet av målt lysimpuls er proporsjonal med tallet av adhererte bakterier. Da ATP-innholdet av forskjellige bakteriesterammer er forskjellig, blir i alle tilfelle flere standardfolier anvendt. Som referanseprøver brukes en folie på den samme måte, som blir oppnådd ved polymerisasjon av komponent III av de respektive oppfinneriske polymerer. Hemmelsen av bakterieadhesjon blir bestemt som prosentvis

kvotient av bakterieadhesjon av referansefolien til den av den oppfinneriske polymeren.

Måling av bakterieadhesjon av sjiktlagte standardfolier over ATP

5 (dynamisk)

Bakteriene blir tilført foliene av de respektive oppfinneriske polymerer i en gjærekstrakt-pepton-glukose-næringsløsning og ristet 24 timer ved 37°C. I tilknytning til dette blir plaststykket spylt med springvann, overført i en ny kolbe med næringsløsning og ytterligere ristet i 24 timer ved 37°C. Deretter
 10 blir det siste forløpet nok en gang gjentatt, foliestykket blir spylt med springvann og neddyppet i steril PBS. Av de adhererte bakterier på folien blir celleinnholdsstoffet adenosintrifosfat (ATP) ekstrahert og bestemt med en handelsvanlig testkombinasjon i bioluminometrisk test. Denne verdien er proporsjonal med de adhererte bakterier. Som referanseprøve brukes en folie
 15 som er tilberedt på samme måte, som blir oppnådd ved polymerisasjon av komponent III av de respektive oppfinneriske polymerer. Hemmelsen av bakterieadhesjonen blir bestemt som prosentvis kvotient av bakterieadhesjonen av referansefolien til det av oppfinneriske polymerer.

20 De i de etterfølgende eksempler utførte måleresultater viser, at adhesjon av bakterier av oppfinneriske polymerer uavhengig av bakteriestamme og målemetode er 95-99 %; den er altså nesten fullstendig. Denne virkning blir heller ikke maskert med avdøde mikroorganismer.

25 Målefrengangsmåter til bestemmelse av celleproliferasjon

Fremstilling av cellesuspensjonen

Menneskelige fibroblaster (McCoy's) av ATCC No. CRL 1696 (Rockville, Maryland, USA) blir dyrket i et DMEM-medium (Dulbecco's Modified
 30 Eagles Medium) ved tilsetning av antibiotika, L-glutamin og 10 vol% av en fetal kalveserum ved 37°C under en atmosfære på 5 % CO₂ og 95 % luft. Etter atskillelse av celler fra næringsmediumet blir såvel antallet levende celler med MTT-fargetesten (MTT = 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid) også bestemt som deres totalantall.

Måling av celleinhibering

Prøver av respektive oppfinneriske polymerer blir tilført brønner (fordypninger) av standardmikrotiterplater) og holdes tilbake ved bruk av spesielle PTFE-andeler, som først er blitt sterilisert. Prøver, brønner og

5 PTFE-andeler blir ytterligere sterilisert ved 15-minutters bestråling med ultrafiolett lys. Deretter blir polymerprøvene tilsatt celleduspensjon av kjent konsentrasjon og holdt ved 37°C i en atmosfære av 95 % luft og 5 % CO₂. Etter 8 dager blir cellene vasket med en fosfatbufferløsning, suspendert i 0,05 vekt% trypsin-løsning og 0,02 vekt% EDTA-løsning ved pH 7,4 og talt

10 opp ved bruk av en Coulter-teller.

Som referanseprøve brukes på samme måte den tilberedte prøve, som blir oppnådd ved polymerisasjon av komponent III av de respektive oppfinneriske polymerer. Inhiberingen av celleproliferasjonen blir bestemt som prosentvis

15 kvotient av antallet celler på referanseprøven til de på de oppfinneriske polymerer.

Fremstilling av prøver av de oppfinneriske polymerer

20 Eksempel 1:

I en nitrogenatmosfære blir 218,2 g metakrylsyremetylester, 12,1 g metakrylsyre og 14,8 g natriumstyrensulfat løst i 500 ml dimetylsulfoksid. Løsningen blir oppvarmet ved røring ved 70°C. Deretter blir 2,3 g azobisisobutyronitril løst i 30 ml dimetylsulfoksid-tilført dråpevis i løpet av 2 min. Polymerisa-

25 sjonen blir utført i et tidsrom på 16 timer ved 70°C. Deretter blir det dannede produktet utfelt med et firedobbelt overskudd av isvann, deretter ekstrudert 24 timer i Soxhlet med vann og tørket ved 50°C i vakuum.

En analyse av sammensetningen ved ¹H-NMR gir:

30 Metakrylsyre: 14 mol%

Natriumstyrensulfat: 11 mol%

Metakrylsyremetylester: 75 mol%

Fra disse verdier fås et forhold mellom karboksylatgrupper og sulfonatgrupper på 1,27.

Eksempel 2:

I en nitrogenatmosfære blir 216,3 g metakrylsyremetylester, 13,8 g akrylsyre og 9,9 g natriumstyrensulfat løst i 500 ml dimetylsulfoksid. Løsningen blir oppvarmet ved røring ved 70°C. Deretter blir 2 g azobisisobutylnitril løst i 30 ml dimetylsulfoksid tilført dråpevis i løpet av 2 min. Polymerisasjonen blir utført i et tidsrom på 16 timer ved 70°C. Deretter blir det dannede produktet utfelt med et firedobbelt overskudd av isvann, og deretter ekstrahert 24 timer i Soxhlet med vann og tørket ved 50°C i vakuum.

10 En analyse av sammensetningen ved $^1\text{H-NMR}$ gir:

Akrylsyre: 10 mol%

Natriumstyrensulfat: 9 mol%

Metakrylsyremetylester: 81 mol%

15 Fra disse verdier fås et forhold mellom karboksylatgrupper og sulfonatgrupper på 1, 11.

Eksempel 3:

I en nitrogenatmosfære blir 235 g styren, 6,1 g metakrylsyre og 14,8 g natriumstyrensulfat løst i 500 ml dimetylsulfoksid. Løsningen blir oppvarmet ved røring ved 70°C. Deretter blir 2,3 g azobisisobutyronitril løst i 30 ml dimetylsulfoksid tilført dråpevis i løpet av 2 min. Polymerisasjonen blir utført ved et tidsrom på 16 timer ved 70°C. Deretter blir det dannede produktet utfelt med et firedobbelt overskudd av isvann, og deretter ekstrahert 24 timer i Soxhlet med vann og tørket ved 50°C i vakuum.

25

En analyse av sammensetningen ved $^1\text{H-NMR}$ gir:

Metakrylsyre: 15 mol%

Natriumstyrensulfat: 7 mol%

Styren: 78 mol%

30 Fra disse verdier fås et forhold mellom karboksylatgrupper og sulfonatgrupper på 2,14.

Eksempel 4:

35 I en nitrogenatmosfære blir 227,5 g styren, 8,1 g akrylsyre og 24,7 g natriumstyrensulfat løst i 500 ml dimetylsulfoksid. Løsningen blir oppvarmet ved røring ved 70°C. Deretter blir 2,3 g azobisisobutyronitril løst i 30 ml dimetylsulfoksid tilført dråpevis i løpet av 2 min. Polymerisasjonen blir

utført ved et tidsrom på 20 timer ved 70°C. Deretter blir det dannede produkt utfelt med firedobbelt overskudd av isvann, og deretter ekstrahert 24 timer i Soxhlet med vann og tørket ved 50°C i vakuum.

5 En analyse av sammensetningen ved $^1\text{H-NMR}$ gir:

Akrylsyre: 11 mol%

Natriumstyrensulfonat: 12 mol%

Styren: 77 mol%

10 Fra disse verdier fås et forhold mellom karboksylatgrupper og sulfonatgrupper på 0,9.

Eksempel 5:

I en nitrogenatmosfære blir 310,0 g n-butylmetakrylat, 12,1 g metakrylsyre og 14,8 g natriumstyrensulfonat løst i 500 ml dimetylsulfoksid. Løsningen
15 blir oppvarmet ved røring ved 70°C. Deretter blir 2,3 g azobisisobutyronitril løst i 30 ml dimetylsulfoksid tilført dråpevis i løpet av 2 min.

Polymerisasjonen blir utført ved et tidsrom på 20 timer ved 70°C. Deretter blir det dannede produktet utfelt med firedobbelt overskudd av isvann, og deretter ekstrahert 24 timer i Soxhlet med vann og tørket ved 50°C i vakuum.

20

En analyse av sammensetningen ved $^1\text{H-NMR}$ gir:

Metakrylsyre: 14 mol%

Natriumstyrensulfonat: 9 mol%

n-butylmetakrylat: 77 mol%

25 Fra disse verdier fås et forhold mellom karboksylatgrupper og sulfonatgrupper på 1,6.

Eksempel 6:

I en nitrogenatmosfære blir 306,7 g n-butylmetakrylat, 13,8 g akrylsyre og
30 9,9 g natriumstyrensulfonat løst i 500 ml i metylsulfoksid. Løsningen blir oppvarmet ved røring ved 70°C. Deretter ble 2,3 g azobisisobutyronitril løst i 30 ml dimetylsulfoksid tilført dråpevis i løpet av 2 min. Polymerisasjonen blir utført ved et tidsrom på 16 timer ved 70°C. Deretter blir det dannede produktet utfelt med firedobbelt overskudd av isvann, og deretter ekstrahert
35 24 timer i Soxhlet med vann og tørket ved 50°C i vakuum.

En analyse av sammensetningen ved $^1\text{H-NMR}$ gir:

Akrylsyre: 10 mol%

Natriumstyrensulfonat: 8 mol%

n-butylmetakrylat: 82 mol%

5 Fra disse verdier fås et forhold mellom karboksylatgrupper og sulfonatgrupper på 1,3.

Eksempel 7:

I en nitrogenatmosfære blir 220 g styren, 15,6 g akrylsyre og 14,8 g natriumstyrensulfonat løst i 500 ml dimetylsulfoksid. Løsningen blir oppvarmet ved
10 røring ved 70°C. Deretter blir 2,3 g av azobisisobutyronitril løst i 30 ml dimetylsulfoksid tilført dråpevis i løpet av 2 min. Polymerisasjonen blir utført i et tidsrom på 16 timer ved 70°C. Deretter blir det dannede produktet utfelt med firedobbelt overskudd av isvann, og deretter ekstrahert 24 timer i Soxhlet med vann og tørket ved 50°C i vakuum.

15

En analyse av sammensetningen ved $^1\text{H-NMR}$ gir:

Akrylsyre: 19 mol%

Natriumstyrensulfonat: 5 mol%

Styren: 76 mol%

20 Fra disse verdier fås et forhold mellom karboksylatgrupper og sulfonatgrupper på 3,8.

Eksempel 8:

I en nitrogenatmosfære blir 310,6 g n-butylmetakrylat, 10,4 g akrylsyre og
25 14,8 g natriumstyrensulfonat løst i 500 ml dimetylsulfoksid. Løsningen blir oppvarmet ved røring ved 70°C. Deretter blir 2,3 g azobisisobutyronitril løst i 30 ml dimetylsulfoksid tilført dråpevis i løpet av 2 min. Polymerisasjonen blir utført ved et tidsrom på 16 timer ved 70°C. Deretter blir det dannede produkt utfelt med et firedobbelt overskudd av isvann, og deretter ekstrahert
30 24 timer i Soxhlet med vann og tørket ved 50°C i vakuum.

En analyse av sammensetningen ved $^1\text{H-NMR}$ gir:

Akrylsyre: 8 mol%

Natriumstyrensulfonat: 11 mol%

35 n-butylmetakrylat: 81 mol%

Fra disse verdier fås et forhold mellom karboksylatgrupper og sulfonatgrupper på 0,7.

Fremstilling av membraner av de oppfinneriske polymerer.

Eksempel 9:

Det blir fremstilt en 5 % dimetylsulfoksidløsning av en oppfinnerisk polymer. Løsningen blir helt i en petriskål, og fra prøven blir løsemidlet fjernet ved 80°C under forminsket trykk. Deretter blir membranen delt opp i små stykker på 0,5 cm² (for scintillasjonsmålingen) respektivt på 2 cm² (for ATP-målingen) og ekstrahert 24 timer med vann. Før de følgende biologiske undersøkelser blir membranstykkene vasket i en Michaelis-bufferløsning (pH = 7,33) tre ganger og ved 3 timer og oppbevart ved -4°C for videre undersøkelse.

Adhesjonen av bakteriestammene *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* og *Staphylococcus aureus* ble undersøkt på polymerprøver, oppnådd ifølge eksempler 1-8. Målingen av bakterieadhesjonen på disse prøver ved scintillasjonsfremgangsmåten og den statistiske bestemmelsen av ATP ga bakterieadhesjonshemmelse på over 95 %, og den dynamiske bestemmelse av ATP ga bakterieadhesjonshemmelse på over 93 %.

20 Fremstilling av polymerbelegg ved neddypping

Eksempel 10:

Det blir fremstilt en 5 % metyletylketonløsning av en oppfinnerisk polymer. I denne løsning blir en 10 cm x 8 cm x 0,04 cm stor polyamidfolie neddyppet i 10 s. Folien blir tatt ut og tørket 10 timer ved 50°C under forminsket trykk. Deretter blir den sjiktlagte folie delt opp i mindre stykker på 0,5 cm² (for scintillasjonsmålingen) respektivt på 2 cm² (for ATP-målingen) og ekstrahert 24 timer med vann. Før de følgende biologiske undersøkelser blir membranstykkene vasket i en Michaelis-bufferløsning (pH = 7,33) tre ganger og ved tre timer og oppbevart ved -4°C for videre undersøkelse.

Adhesjonen av bakteriestammene *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* og *Staphylococcus aureus* ble undersøkt på polymerprøver, oppnådd ifølge eksempler 1-8. Målingen av bakterieadhesjonen på disse prøver ved scintillasjonsfremgangsmåten og den statistiske bestemmelsen av ATP ga bakterieadhesjonshemmelse på over 99 %, og den dynamiske bestemmelsen av ATP ga bakterieadhesjonshemmelse på over 96 %.

Eksempel 11:

Det blir fremstilt en 5 % acetonløsning av oppfinnerisk polymer. I denne løsning blir en 10 cm x 8 cm x 0,03 cm stor polyetylenfolie, hvis overflater først ble aktivert ved 3 min. bestråling med 172 nm stråling av en Excimer-stråler, og ble neddyppet i 15 s. Folien ble tatt ut og tørket 10 timer ved 50°C under forminsket trykk. Deretter blir den sjiktlagte folien delt opp i stykker på 0,5 cm² (for scintillasjonsmålingen) respektivt på 2 cm² (for ATP-målingen) og ekstrahert 24 timer med vann. Før de følgende biologiske undersøkelser blir membranstykkene vasket i en Michaelis-bufferløsning (pH = 7,33) tre ganger og ved tre timer og oppbevart ved -4°C for videre undersøkelse.

Adhesjonen av bakteriestammene *Staphylococcus epidermides*, *Streptococcus pyogenes* og *Staphylococcus aureus* ble undersøkt på polymerprøvre, oppnådd ifølge eksempler 1-8. Målingen av bakterieadhesjonen på disse prøver ved scintillasjonsfremgangsmåten og den statistiske bestemmelsen av ATP ga bakterieadhesjonshemmelse på over 98 %, og den dynamiske bestemmelsen av ATP ga bakterieadhesjonshemmelse på over 96 %.

Eksempel 12:

Det ble fremstilt en 5 % acetonløsning av oppfinnerisk polymer. I denne løsning blir en 10 cm x 8 cm x 0,04 cm stor polyeterblokkamidfolie neddyppet i 10 s. Folien blir tatt ut og tørket 10 timer ved 50°C under forminsket trykk. Deretter blir det sjiktlagte folie delt opp i stykker på 0,5 cm² (for scintillasjonsmålingen) respektivt på 2 cm² (for ATP-målingen) og ekstrahert 24 timer med vann. Før de følgende biologiske undersøkelser blir membranstykkene vasket i en Michaelis-bufferløsning (pH = 7,33) tre ganger og ved tre timer og oppbevart ved -4°C for videre undersøkelse.

Adhesjonen av bakteriestammene *Staphylococcus epidermides*, *Streptococcus pyogenes* og *Staphylococcus aureus* ble undersøkt på polymerprøver, oppnådd ifølge eksempler 1-8, målingen av bakterieadhesjonen på disse prøver ved scintillasjonsfremgangsmåten og den statistiske bestemmelsen av ATP ga bakterieadhesjonshemmelse på over 98 %, og den dynamiske bestemmelsen av ATP ga bakterieadhesjonshemmelse på over 95 %.

Kondisjonering av prøver av de oppfinneriske polymerer

Eksempel 13:

En membran ifølge eksempel 9 og de sjiktlagte folier med de oppfinneriske polymerer ifølge eksempler 10-12 blir sterilisert ved 15 min bestråling med ultrafiolett lys. Deretter blir de således forbehandlede prøver holdt tre ganger og ved tre timer i en 0,15 molar natriumkloridløsning, og deretter vasket tre timer med destillert vann. I det påfølgende rengjøringstrinn blir de lagt tre ganger og ved tre timer i en fosfatbufferløsning med den følgende sammensetning:

	CaCl ₂ · H ₂ O	0,132 g/l
	KCl	0,2 g/l
	KH ₂ PO ₄	0,2 g/l
15	MgCl ₂ · 6H ₂ O	0,1 g/l
	NaCl	8 g/l
	Na ₂ HPO ₄	1,15 g/l

Deretter blir prøvene på nytt bestrålt 15 min med ultrafiolett lys. Disse prøvene blir holdt ca. 16 timer ved 37°C i en DMEM-løsning (Dulbecco's Modified Eagles Medium). Til slutt blir prøvene ytterligere holdt 16 timer i en DMEM-løsning tilsatt antibiotika, L-glutamin og 10 vol% av en føtal kalveserum ved 37°C og ved en atmosfære av 5 % CO₂ og 95 % luft.

De fremstilte oppfinneriske polymerer ifølge eksempler 1, 2 og 5 ble enten bearbeidet til en membran (eksempel 9) eller påført standardpolymerer (eksempler 10-12). Deretter ble det gjennomført en kondisjonering av disse prøver ifølge eksempel 13 og celleproliferasjonen ifølge den beskrevne fremgangsmåten ble bestemt.

Inhiberingen av celleproliferasjonen oversteg for alle prøver 98 %.

PATENTKRAV

1. Vannuløselig, bakteriofob og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende polymer,

karakterisert ved at den er oppnåelig ved fri-radikalisk

5 kopolymerisasjon av

(i) en eller flere alifatisk umettede monomerer inneholdende karboksylsyregrupper og/eller karboksylatgrupper, eller de tilsvarende funksjonaliserte derivater av disse monomerer som komponent I, med

10 (ii) en eller flere alifatisk umettede monomerer inneholdende sulfonsyregrupper og/eller sulfonatgrupper, eller de tilsvarende funksjonaliserte derivater av disse monomerer som komponent II, og

(iii) en komponent III som inneholder en ytterligere alifatisk umettet monomer eller flere ytterligere alifatisk umettede monomerer,

15 hvor de tilsvarende funksjonaliserte derivater blir omdannet, om ønskelig, etter kopolymerisasjon og minst på overflaten, til hhv. karboksylsyre- eller karboksylatgrupper eller sulfonsyre- eller sulfonatgrupper, og forholdet av karboksylsyre- og/eller karboksylatgruppene tilstede i polymeren til sulfonsyre- og/eller sulfonatgruppene er 0,4-2.

20

2. Polymer ifølge krav 1,

karakterisert ved at en bifunksjonell, alifatisk umettet monomer inneholdende karboksylsyre- og/eller karboksylatgrupper og sulfonsyre- og/eller sulfonatgrupper er anvendt som komponent (I + II).

25

3. Polymer ifølge krav 1 og 2,

karakterisert ved at summen av andelene av komponent I og komponent II er 0,5-30 mol% av polymeren.

30

4. Fremgangsmåte til fremstilling av en vannuløselige, bakteriofob og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende polymer ifølge krav 1-3,

karakterisert ved at den omfatter at den utsettes for

(i) en eller flere alifatisk umettede monomerer inneholdende karboksylsyre- og/eller karboksylatgrupper eller tilsvarende

35

funksjonaliserte derivater av disse monomerer, som komponent I, til fri-radikal polymerisasjon med

(ii) en eller flere alifatisk umettede monomerer inneholdende sulfonsyre- og/eller sulfonatgrupper, eller tilsvarende funksjonaliserte derivater av disse monomerer, som komponent II, og

(iii) en komponent III som omfatter en alifatisk umettet monomer eller flere alifatisk umettede monomerer,

hvor de tilsvarende funksjonaliserte derivater blir omdannet, om ønskelig, etter kopolymerisasjonen og minst på overflaten, til hhv. karboksylsyre- eller karboksylatgrupper eller sulfonsyre- eller sulfonatgrupper, og forholdet av karboksylsyre- og/eller karboksylatgrupper tilstede i polymeren til sulfonsyre- og/eller sulfonatgrupper er 0,4-2.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4,

karakterisert ved at en bifunksjonell, alifatisk umettet monomer inneholdende karboksylsyre- og/eller karboksylatgrupper og sulfonsyre- og/eller sulfonatgrupper er anvendt som komponent (I + II).

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4 eller 5,

karakterisert ved at summen av andelene av komponent I og komponent II er 0,5-30 mol% av polymeren.

7. Fremgangsmåte til fremstilling av produkter med en bakteriofob og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende overflate,

karakterisert ved at en polymer ifølge et hvilket som helst krav 1-3 anvendes.

8. Fremgangsmåte til fremstilling av produkter med et bakteriofobt og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende sjiktlag,

karakterisert ved at en polymer ifølge et hvilket som helst krav 1-3 anvendes som belegningsmiddel.

9. Produkt med en bakteriofob og eventuelt celleproliferasjonsinhiberende overflate,

karakterisert ved at produktet omfatter vannuløselig, bakteriofob polymer som inneholder karboksylsyre- og/eller karboksylatgrupper og sulfonsyre- og/eller sulfonatgrupper ifølge et hvilket som helst av krav 1-3.

10. Produkt ifølge krav 9,
karakterisert ved at produktet er valgt fra gruppen bestående av
tekstiler, møbler og instrumenter, gulv, vegg- og takflater, rør, lagrings-
beholdere, forpakninger, vindusrammer og medisintekniske produkter.

5

11. Produkt med et bakteriofobt belegg,
karakterisert ved at produktet omfatter vannuløselig, bakteriofob
polymer som inneholder karboksylsyre- og/eller karboksylatgrupper og
sulfonsyre- og/eller sulfonatgrupper ifølge et hvilket som helst krav 1-3.

10

12. Produkt ifølge krav 11,
karakterisert ved at produktet er valgt fra gruppen bestående av
tekstiler, møbler og instrumenter, gulv, vegg- og takflater, rør og slanger,
lagringsbeholdere, forpakninger, vindusrammer og medisintekniske
produkter av plaststoffer, keramikk eller metaller.

15

13. Produkt ifølge krav 12,
karakterisert ved at de medisintekniske produktene er katetere,
drenrør eller intraokularlinser.