

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種超低生物分子黏附的磺基甜菜鹼和羧基甜菜鹼材料(sulfobetaine and carboxybetaine materials)、塗有磺基甜菜鹼和羧基甜菜鹼材料之表面的製備方法、以及具有超低生物分子黏附表面的裝置。

【先前技術】

抗蛋白質吸附表面(surface resistance to protein adsorption)在許多應用上非常重要，例如可應用在船體塗層、植入生物體內材料、生物醫學診斷及生物感測器、生物分離和藥物傳遞上。舉例而言，船舶的生物污垢物會引起包括因增加拖拽而導致推進燃料的損失及船舶速度和里程能力的降低等問題。許多親水性表面可以減少蛋白質吸附。然而，這些表面常不足以防止不希望有的細胞、細菌或其他微生物的黏附。即使表面上存在少量的蛋白質於也可以導致不需要的污垢黏附和增殖。例如，為了表現出好的血液相容性，纖維蛋白原的吸附要低於 $5-10 \text{ ng/cm}^2$ ，以抑制血小板黏附，而這些應用需要超低生物分子黏附表面。無污染材料能使塗有該材料的表面無法吸附非特異性蛋白。抗蛋白質吸附和抗細胞/微生物黏附的表面或材料對於發展環保、防污或無污染之船舶用油漆、具有優越相容性之生物材料、以及具有高特異性之生物感測器的發展是非常重要的。

傳統上，應用於船舶的最佳防污塗料是三丁基錫 (TBT)類油漆。隨著對TBT在特別是例如沿海河口和碼頭低水位交換區之非目標海洋生物效應上的環境關注之增加，TBT防污塗料已被包括

美國在內的很多國家限制使用。當前市場上的不含TBT之防污漆是以例如銅顆粒或氧化亞銅之無錫生物殺傷劑為主要成分。因為這些油漆會將銅濾出到水中，而這些生物殺傷劑對海洋環境有害，因而它們的應用受到高度限制。無毒去污(fouling-release)的矽氧烷和氟化塗料在這種情況下發展起來。然而，這些塗料僅對高速移動的船舶有效。然而污垢大多容易地在靜態的結構、或在接近陸地的大海中緩慢移動之船舶上產生，因而這些塗料的應用極受限制。目前仍需要環保無污染的塗料，使海洋微生物無法黏附在其上。

各種聚合物已在生物醫學領域用作生物相容材料。然而，只有少數備選物認為是“無污染材料”或“超低生物分子黏附材料”。聚乙烯乙二醇(PEG)類材料是一般最大量使用的無污染材料。PEG或寡聚乙烯乙二醇(OEG)改性表面對抗非特異性蛋白吸附性已經得到廣泛地研究。認為空間排斥效應(steric exclusion effect)是PEG聚合物抗蛋白質吸附的一個原因。對OEG自組裝單層(self-assembled monolayers, SAMs)的研究顯示，若表面要具有抗蛋白質吸附的能力，則其需要具有適宜的OEG鏈表面密度，並且圍繞著OEG鏈緊密結合的水層主要負責強的水合斥力。然而，PEG或OEG基團可以相對快速地自氧化，特別是存在氧和過渡金屬離子的情況下，而大多數生物化學相關的溶液含有過渡金屬離子。此外，接枝PEG刷狀(brush)聚合物在室溫下顯示出抗蛋白質性，但是在35°C以上失去它們對蛋白質的排斥特性。因此，尋找除PEG之外的其他無污材料是非常有意義。

磷酸膽鹼(PC)類聚合物或表面已經顯示可以減少蛋白質吸

附。它們被視為是仿生防污材料，因為它們含有可在細胞膜外層發現的磷酸膽鹼首基。與磷酸膽鹼類材料有關的大部分工作集中在磷酸膽鹼基團位於側鏈的甲基丙烯醯氧基乙基磷酸膽鹼(MPC)類共聚物上，例如甲基丙烯醯氧基乙基磷酸膽鹼和甲基丙烯酸正丁酯(BMA)的共聚物。商業上，MPC類共聚物已經應用在隱形眼鏡。另一種方法是在金上形成磷酸膽鹼-封端的自組裝單層。已經報導的甲基-封端的自組裝單層，對纖維蛋白原的吸附占單層的18%低。磷酸膽鹼類材料的水合作用也被認為是其阻礙蛋白質吸附的原因。然而，磷酸酯基團對水解反應敏感，並且例如2-甲基丙烯醯氧基乙基磷酸膽鹼之磷酸膽鹼單體對濕度敏感，因而不便於合成和處理。因此我們希望發展除了磷酸膽鹼外的新型材料，以使用於需要長期材料穩定性的應用方面。

與磷酸膽鹼類聚合物類似，磺基甜菜鹼聚合物屬於聚甜菜鹼聚合物，其中陽離子和陰離子基團均在相同的單體殘基上。與MPC相比，磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯(SBMA)較容易合成和處理。然而，磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯聚合物的抗污能力被認為比磷酸膽鹼聚合物低。因為先前大多數對磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯聚合物的研究集中於它們與其他疏水性單體的共聚物上，以便將磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯連接到基材上或提供機械強度，而將磺基甜菜鹼作為無污染材料或生物相容材料的潛能低估了。

由於段間聚胺酯(segmented polyurethanes, SPU) 的優異機械性能，因此使其成為一種廣泛使用的生物材料，特別是使用於心血管裝置。一系列研究報告顯示藉由表面接枝、聚摻合(polymer blending)、或互穿網狀結構聚合物(interpenetrating polymer

networks, IPNs), 可以改進段間聚胺酯與MPC類聚合物的生物相容性。Ishihara及其同事進行了MPC /段間聚胺酯薄膜的廣泛研究, 與原先的段間聚胺酯相比, 該MPC /段間聚胺酯薄膜可以形成穩定的交聯網路結構, 而有效地減少血小板的黏附。請參閱Morimoto, K. 等人, Biomaterials 23:4881-87, 2002; Morimoto, K. 等人, Biomaterials 25:5353-61, 2004。因為MPC單體對濕度靈敏, 因此希望能發展出MPC/段間聚胺酯薄膜以外的具有超低生物分子黏附特性之新型段間聚胺酯類材料。

因此有對超低生物分子黏附材料的需求。超低生物分子黏附材料可用於製備超低生物分子黏附表面, 作為船體、植入式生物材料、生物醫學診斷感測器和藥物傳遞的塗層。本發明的目標將在下面闡述。

【發明內容】

本發明提供一種超低生物分子黏附的磺基甜菜鹼和羧基甜菜鹼材料; 超低生物分子黏附表面與製備塗有超低生物分子黏附磺基甜菜鹼和羧基甜菜鹼的表面之方法; 以及具有超低生物分子黏附表面的裝置。

一方面, 本發明提供一種表面塗有磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼材料的基材。該基材表面上形成有一層磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼材料。該表面沒有大於約 1 nm^2 的缺陷, 並且纖維蛋白原的吸附係低於約 30 ng/cm^2 。在一個實施例中, 表面的纖維蛋白原吸附係低於約 10 ng/cm^2 。在一個實施例中, 表面的纖維蛋白原吸附係低於約 5 ng/cm^2 。在一個實施例中, 表面的纖維蛋白原吸附係低於約 0.3 ng/cm^2 。

在一個實施例中，磺基甜菜鹼材料是聚磺基甜菜鹼。磺基甜菜鹼材料可以由一種或多種選自磺基甜菜鹼丙烯酸酯、磺基甜菜鹼丙烯醯胺、磺基甜菜鹼乙烯基化合物、磺基甜菜鹼環氧化物、及其混合物的單體來製備。

在一個實施例中，羧基甜菜鹼材料是聚羧基甜菜鹼。羧基甜菜鹼材料可以由一種或多種選自羧基甜菜鹼丙烯酸酯、羧基甜菜鹼丙烯醯胺、羧基甜菜鹼乙烯基化合物、羧基甜菜鹼環氧化物、及其混合物的單體來製備。

在一個實施例中，磺基甜菜鹼材料是包括聚磺基甜菜鹼的二嵌段共聚物。在一個實施例中，該二嵌段共聚物包括聚環氧丙烷。

在一個實施例中，磺基甜菜鹼材料是一種互穿網狀結構聚合物。在一個實施例中，羧基甜菜鹼材料是一種互穿網狀結構聚合物。該互穿網狀結構聚合物可包括選自聚氨酯、矽氧烷、聚酯、聚乙烯和聚醯胺所成組群的聚合物。

在一個實施例中，磺基甜菜鹼材料是包括至少一種聚磺基甜菜鹼或聚羧基甜菜鹼的聚摻物(polymer blend)。

在另一個方面，本發明提供一種表面塗有磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼聚合物的基材，而該聚合物係連接到與該表面共價耦合的單層上。在一個實施例中，磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼聚合物係以共價鍵連接到單層。在一個實施例中，單層是自組裝單層。在一個實施例，聚合物是聚磺基甜菜鹼。在另一個實施例中，聚合物是聚羧基甜菜鹼。在一個實施例中，基材的表面包括磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼聚合物，而該磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼聚合物係以共價鍵連接到在該表面上形成單層之固定式化合物上。

在另一方面，本發明提供一種交聯的聚合物水凝膠。在一個實施例中，水凝膠是交聯的聚磺基甜菜鹼水凝膠。在另一個實施例中，水凝膠是交聯的聚羧基甜菜鹼水凝膠。

再一方面，本發明提供一種超低生物分子黏附表面的製備方法。在一個實施例中，該方法包括(a)在基材表面上形成自由基引發劑封端的單層；和(b)在自由基引發劑封端的單層上聚合一單體，其中該單體是磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼。該單體可以選自磺基甜菜鹼丙烯酸酯、磺基甜菜鹼丙烯醯胺、磺基甜菜鹼乙烯基化合物、磺基甜菜鹼環氧化物、及其混合物所成組群，或可以選自羧基甜菜鹼丙烯酸酯、羧基甜菜鹼丙烯醯胺、羧基甜菜鹼乙烯基化合物、羧基甜菜鹼環氧化物、及其混合物所成組群。在一個實施例中，該單層是自組裝單層。

在一個實施例中，該方法包括(a)在基材表面上形成羥基封端的單層；(b)將該羥基封端的單層轉化為自由基引發劑封端的單層；和(c)在自由基引發劑單層上聚合一單體。該單體可以是如上所述的磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼，而該單層可以是自組裝單層。

在另一個實施例中，該方法包括(a)在基材表面形成烷基封端的單層；(b)用第一種二嵌段共聚物處理該烷基封端的單層；和(c)用第二種二嵌段共聚物處理該烷基封端的單層。在一個實施例中，第一種二嵌段共聚物包括[疏水性單體]_i-嵌段-[親水性單體]_m共聚物。在一個實施例中，第一種二嵌段共聚物包括[環氧丙烷]_i-嵌段-[磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯]_m共聚物。在一個實施例中，第二種二嵌段共聚物包括[疏水性單體]_i-嵌段-[親水性單體]_n共聚物。在一個實施例中，第二種二嵌段共聚物包括[環氧丙烷]_i-嵌段-[磺基甜菜

鹼甲基丙烯酸酯] $_n$ 共聚物。對這些聚合物而言， l 是10至30的整數， m 是10至100的整數， n 是10至50的整數，且 m 大於 n 。

同時，本發明提供製備低生物分子黏附表面用的新嵌段共聚物。

在其他方面，本發明提供具有超低生物分子黏附表面的裝置和材料。該裝置和材料的表面包括磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼材料的單層，其中該表面沒有大於約 1 nm^2 的缺陷，且其中該表面對纖維蛋白原的吸附係低於約 30 ng/cm^2 。代表性的裝置和材料包括可植入性材料、隱形眼鏡、活體內感測器、船體、組織支架、可植入性醫藥器材、薄膜、非病毒基因送遞載體、顆粒和油漆。在一個實施例中，本發明提供一船體，該船體塗有包含具有超低生物分子黏附表面之顆粒的油漆，其中該表面包括一層磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼材料，其中該表面沒有大於約 1 nm^2 的缺陷，且其中該表面的纖維蛋白原吸附係低於約 30 ng/cm^2 。

【實施方式】

本發明提供超低生物分子黏附表面；製備超低生物分子黏附表面用的材料；低生物分子黏附表面的製備方法；以及使用超低生物分子黏附表面的方法。該超低生物分子黏附表面包含磺基甜菜鹼和羧基甜菜鹼材料。

本發明提供超低生物分子黏附表面。本文使用的術語“超低生物分子黏附表面”係指抗蛋白質吸附的表面。抗蛋白質吸附的超低生物分子黏附表面也同時會抗細胞黏附、抗細菌和其他微生物黏附、與抗生物膜形成。

本發明的超低生物分子黏附表面是以一種或多種材料處理而

使該表面超低污。用於處理表面以提供超低生物分子黏附表面的適合材料包括兩性離子材料。兩性離子材料是電中性材料，其典型地包括等量的正電荷和負電荷。用於製備本發明超低生物分子黏附表面的代表性兩性離子材料包括磺基甜菜鹼材料(硫酸根負電荷和銨基正電荷)和羧基甜菜鹼材料(羧基負電荷和銨基正電荷)。

一方面，本發明提供一種表面塗有磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼材料的基材。該基材表面上具有單層的磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼材料。該表面被至少一層完全單層(full monolayer)的磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼材料所覆蓋。該單層可為自組裝單層。

本發明表面的優點為磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼材料的密度控制良好。表面塗料的密度控制良好是本發明表面的特徵。若塗料的密度控制良好，則可賦予表面低生物分子黏附的特性。本文使用的術語“密度控制良好”係指表面塗有至少一層完全單層的塗料分子，並且實質上沒有缺陷(亦即，沒有一個缺陷是大於約 1 nm^2)。

本文使用的術語“缺陷”定義為沒有被無污染塗層材料(例如無污染基團)覆蓋的表面區域。一般說來，當表面材料層的缺陷尺寸與表面的抗蛋白質吸附能力有關時，缺陷尺寸越小，則抗蛋白質吸附能力越強。本發明密度控制良好之代表性超低生物分子黏附表面包括其表面中沒有一個缺陷大於約 1 nm^2 (亦即，每一個缺陷均低於約 1 nm^2)。

本發明的超低生物分子黏附表面包含密度控制良好的磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼塗料。本發明的表面具有抗蛋白質吸附性。抗蛋白質吸附性的一種測量方式是測量本發明超低生物分子黏附表

面上每一單位面積所吸附的纖維蛋白原重量。本發明表面的纖維蛋白原吸附係低於約 30 ng/cm^2 。在一個實施例中，表面的纖維蛋白原吸附係低於約 10 ng/cm^2 。在一個實施例中，表面的纖維蛋白原吸附係低於約 5 ng/cm^2 。在一個實施例中，表面的纖維蛋白原吸附係低於約 0.3 ng/cm^2 。

本發明代表性超低生物分子黏附表面的纖維蛋白原吸附係低於約 30 ng/cm^2 。在一個實施例中，在塗有磺基甜菜鹼材料的表面上，其對纖維蛋白原的吸附係低於約 30 ng/cm^2 。在另一個實施例中，在塗有磺基甜菜鹼材料的表面上，其對纖維蛋白原的吸附係低於約 10 ng/cm^2 。在另一個實施例中，在塗有磺基甜菜鹼材料的表面上，其對纖維蛋白原的吸附係低於約 5 ng/cm^2 。在另一個實施例中，在塗有磺基甜菜鹼材料的表面上，其對纖維蛋白原的吸附係低於約 0.3 ng/cm^2 。在一個實施例中，在塗有羧基甜菜鹼材料的表面上，其對纖維蛋白原的吸附係低於約 30 ng/cm^2 。在另一個實施例中，在塗有羧基甜菜鹼材料的表面上，其對纖維蛋白原的吸附係低於約 10 ng/cm^2 。在另一個實施例中，在塗有羧基甜菜鹼材料的表面上，其對纖維蛋白原的吸附係低於約 5 ng/cm^2 。在另一個實施例中，在塗有羧基甜菜鹼材料的表面上，其對纖維蛋白原的吸附係低於約 0.3 ng/cm^2 。

在一個實施例中，該磺基甜菜鹼材料是聚磺基甜菜鹼。磺基甜菜鹼材料可以由一種或多種選自磺基甜菜鹼丙烯酸酯、磺基甜菜鹼丙烯醯胺、磺基甜菜鹼乙烯基化合物、磺基甜菜鹼環氧化物、及其混合物所成組群的單體來製備。

在一個實施例中，該羧基甜菜鹼材料是聚羧基甜菜鹼。羧基甜

菜鹼材料可以由一種或多種選自羧基甜菜鹼丙烯酸酯、羧基甜菜鹼丙烯酸醯胺、羧基甜菜鹼乙烯基化合物、羧基甜菜鹼環氧化物、及其混合物所成組群的單體來製備。

在一個實施例中，該磺基甜菜鹼材料是包括聚磺基甜菜鹼的二嵌段共聚物。在一個實施例中，該二嵌段共聚物包括聚環氧丙烷。

在一個實施例中，該磺基甜菜鹼材料是一種互穿網狀結構聚合物。在一個實施例中，該羧基甜菜鹼材料是一種互穿網狀結構聚合物。該互穿網狀結構聚合物可以包括選自聚氨酯、矽氧烷、聚酯、聚乙烯、和聚醯胺所成組群的聚合物。

在一個實施例中，該磺基甜菜鹼材料是包括至少一種聚磺基甜菜鹼或聚羧基甜菜鹼的聚摻物(polymer blend)。

使用本文所描述的材料和方法可以提供多種超低生物分子黏附的表面。可以賦予超低污的代表性表面包括金屬和金屬氧化物表面、陶瓷表面、合成和天然聚合物表面、玻璃表面、玻璃纖維表面、矽/矽石表面、和以碳為主之材料表面。代表性天然聚合物表面包括膠原、纖維蛋白和其他適合於組織工程技術使用的碳水化合物表面。以碳為主之代表性材料表面包括碳纖維、奈米管和中空的球(bulky ball)表面。

另一個方面，本發明提供製備超低生物分子黏附表面用的材料。適合的材料包括兩性離子材料，當其施用於表面時(例如以共價鍵耦合於表面或物理吸附於表面)，會使該表面具有抗蛋白質吸附性。

本文使用的術語“聚摻物”係指兩種或多種在結構或構造上具有不同特性的聚合物鏈的密切混合。兩種或多種聚合物係經物

理混合而形成聚摻物。

代表性兩性離子材料包括由兩性離子單體衍生的聚合物。本發明使用的適合材料包括磺基甜菜鹼聚合物和羧基甜菜鹼聚合物。磺基甜菜鹼聚合物包括磺基甜菜鹼單元，並且可由聚合適宜的反應性磺基甜菜鹼單體而生成。羧基甜菜鹼聚合物包括羧基甜菜鹼單元，並且可由聚合適宜的反應性羧基甜菜鹼單體而生成。

本發明的表面係塗有磺基甜菜鹼和羧基甜菜鹼聚合物材料。

磺基甜菜鹼聚合物

磺基甜菜鹼聚合物係藉由原子轉移自由基聚合反應(atom transfer radical polymerization, ATRP)而接枝到引發劑封端的疏水層上。該基材表面塗有引發劑封端的疏水層。然後磺基甜菜鹼單體在該單層上進行聚合反應而在該基材表面上形成磺基甜菜鹼聚合物塗層。係藉由該單層末端的自由基引發劑來引發原子轉移自由基聚合反應。

在一個實施例中，磺基甜菜鹼聚合物係藉由原子轉移自由基聚合反應而接枝到引發劑封端的自組裝單層上。該基材表面塗有自由基引發劑封端的自組裝單層。然後磺基甜菜鹼單體在該自組裝單層上進行聚合反應而在該基材表面上形成磺基甜菜鹼聚合物塗層。係藉由該自組裝單層末端的自由基引發劑來引發原子轉移自由基聚合反應。

自由基封端的自組裝單層可藉由一步(one-step)或兩步(two-step)方法來形成。在一步方法中，經由共價鍵結或非共價鍵結而將自由基引發劑封端的分子連接到表面上而形成引發劑封端的自組裝單層。在兩步方法中，經由共價鍵結或非共價鍵結而將

官能基團封端的分子連接到表面上而形成官能基團封端的自組裝單層。隨後利用化學反應而將該官能基團封端的自組裝單層轉變為引發劑封端的自組裝單層。利用固定式引發劑在表面上進行磺基甜菜鹼單體的聚合反應而在表面上形成磺基甜菜鹼聚合物層。代表性引發劑封端的自組裝單層和羥基封端的自組裝單層的合成將於實施例1中說明，並請參見第一圖。將代表性磺基甜菜鹼聚合物接枝到引發劑覆蓋的表面，將於實施例2中說明，並請參閱第二圖。

在控制良好的引發劑形成之後且利用活性聚合技術(living polymerization techniques)自基材表面生長聚合物鏈之後，即可獲得超低生物分子黏附的表面。儘管代表性的方法描述為特定組分，但是可以理解本發明的基材表面可以是各種表面，官能基團封端的自組裝單層可以是任何適合於轉換成自由基引發劑目的之官能基團，而表面上之引發劑封端的自組裝單層可以是各種自由基引發劑，且本發明的塗料可包括各種磺基甜菜鹼聚合物。

用於本發明的表面包括塗金基材表面和玻璃表面。一般可以理解其他表面也可用於本發明的方法而作為本發明的表面。

兩種方法可用於將原子轉移自由基聚合反應之引發劑固定到基材表面上，如第一圖所示。一種方法是製備硫醇封端的引發劑，然後使硫醇連接到基材表面上而形成引發劑封端的自組裝單層。另一個方法是使巰基醇連接到基材表面上而形成羥基封端的自組裝單層，然後引發劑基團係藉由烷基鹵與羥基的反應而接枝到該表面上。在自由基引發劑封端的自組裝單層表面上之磺基甜菜鹼單體，N-(3-磺丙基)-N-(甲基丙烯醯氧基乙基)-N,N-二甲基銨甜菜

鹼(SBMA)，可在室溫下進行聚合反應，而反應介質可以是水或其他極性溶劑，並且磺基甜菜鹼聚合物產品的分子量是可予以控制。

藉由原子轉移自由基聚合反應來聚合SBMA之後，蛋白質吸附大幅降至0.02 nm以下(0.1% ML或0.3 ng/cm²的纖維蛋白原吸附)(請參見第五A圖)。也可利用表面電漿共振技術(surface plasmon resonance, SPR)來測量溶菌酶和牛血清蛋白(BSA)的吸附，並發現其吸附程度類似於纖維蛋白原的吸附。利用上述方法，可獲得以控制良好的聚(SBMA)刷來覆蓋的超低生物分子黏附之表面。聚(SBMA)接枝的基材是穩定的，而其可由在室溫下將實施例製備的塗有聚(SBMA)之表面置於空氣中或浸漬於水中超過一個月而仍不失去該基材超低污特性的事實，獲得證實。

引發劑自組裝單層的量對後續的表面聚合反應和蛋白質吸附是重要的。表面上未鍵合的引發劑量影響纖維蛋白原的吸附(第六圖)。以合適溶劑處理引發劑自組裝單層是獲得超低生物分子黏附表面的必需步驟。在實施例中，自組裝單層係藉由在小心清潔表面之後，於室溫下將塗金基材浸泡於純硫醇的乙醇溶液中而製得。表面上未鍵合的引發劑之百分比與引發劑溶液濃度成正比。就製備大多數的自組裝單層而論，如果引發劑自組裝單層僅用純乙醇洗滌，會發現大量的未鍵合硫醇分子。因為對硫醇分子1而言，THF係比乙醇更好的溶劑(參見第一圖)，所以如果引發劑自組裝單層在以乙醇潤洗之後，再以THF潤洗，這些未鍵合硫醇分子就可以完全除去。原子力顯微鏡(AFM)圖像顯示除了金基材的缺陷和區域以外，金上的引發劑自組裝單層表面並無特徵，其表示在金表面的均勻單層上沒有未鍵合硫醇分子(第七圖)。

表面聚合反應之後，聚合物的厚度從12 nm到無法以橢圓光度儀(ellipsometry)準確測量的太厚厚度。第八圖顯示在具有不同聚合物厚度的兩個聚合表面上之纖維蛋白原吸附的表面電漿共振波長偏移差值。由存在有未鍵合硫醇的表面所引發之較厚聚合物層會有一些纖維蛋白原吸附(波長偏移0.9 nm)，其相當於6% ML的纖維蛋白原吸附。由不存在有未鍵合硫醇的表面所引發之聚合物層僅會有極低的蛋白質吸附。未鍵合硫醇分子可引發厚聚合物膜的形成。一般相信在兩性離子基團之間經由鏈內部和鏈間之離子接觸所引起的強烈分子間相互作用，導致厚聚合物膜脫水，並因而有蛋白質的吸附。

磺基甜菜鹼聚合物刷生長快速。第八圖顯示聚合物厚度為不同SBMA濃度之聚合時間的函數。反應的SBMA濃度為0.1 M，聚合物膜厚度在反應開始時快速增加，在約8 nm時變平，此時可能反應終止。反應的SBMA濃度為0.3M，厚度在約12 nm時變平(第八圖)。較高濃度的反應會導致表面上形成厚且不均勻的聚合物膜。較長的反應時間甚至可以導致整個溶液的凝膠化，這使得難以用橢圓光度法測量膜厚度。溴化銅/二吡啶(CuBr/BPY)錯合物係用來催化該聚合反應。第八圖亦顯示在聚(SBMA)塗層的表面上由SPR測量的纖維蛋白原吸附。這顯示所有具有聚合物膜厚度為5~12 nm的表面可高度地抗纖維蛋白原的吸附。

用於本發明製備磺基甜菜鹼聚合物的代表性單體包括磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯(SBMA)、磺基甜菜鹼丙烯酸酯、磺基甜菜鹼丙烯醯胺、磺基甜菜鹼乙烯基化合物、磺基甜菜鹼環氧化物、以及其他具有羥基、異氰酸根、氨基或羧基的磺基甜菜鹼化合物。

代表性聚合方法是原子轉移自由基聚合反應、可逆型加成-分裂鏈轉移 (RAFT) 聚合反應、和自由基聚合反應。任何用於聚合反應的習知自由基引發劑皆可用於實現本發明。用於標準熱或光化學自由基聚合反應的代表性引發劑包括過氧化苯甲醯、2,2'-偶氮-雙(2-甲基丙醯腈)、和苯偶姻甲基醚。用於原子轉移自由基聚合反應的代表性引發劑包括烷基鹵，例如溴代異丁醯溴(BIBB)。用於可逆型加成-分裂鏈轉移聚合反應的代表性引發劑(即具有鏈可逆試劑(CTA)的自由基引發劑)包括硫代羰基硫基化合物。

在一個實施例中，含有磺基甜菜鹼部分（例如聚(磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯)）與疏水性部分（例如聚(環氧丙烷)）的定義明確之二嵌段共聚物係吸附於塗有烷基封端的自組裝單層(如甲基(CH₃)-封端的自組裝單層)的表面上。在此實施例中，疏水性聚合物片斷鏈結到疏水性表面，而親水性磺基甜菜鹼部分暴露於溶液中。代表性定義明確之含有磺基甜菜鹼的二嵌段共聚物的合成係於實施例3中說明，並請參見第九圖。

除塗有適合自組裝單層的表面之外，塗有其他疏水材料的表面(或疏水性表面)可用來黏附本發明共聚物。

超低生物分子黏附表面係在二嵌段共聚物吸附於基材表面之後獲得。儘管代表性的方法說明具有特定組分的基材表面，一般可理解本發明的基材表面可是各種表面，表面上CH₃-封端的自組裝單層可以是各種疏水基封端的自組裝單層，本發明的二嵌段共聚物可以由各種變化長度的磺基甜菜鹼類親水性部分和任何變化長度的適合疏水性部分組成，而二嵌段共聚物可以由任何適合的聚合方法製備。

如第九圖所示，二嵌段共聚物的共聚合反應是可逆的氧化還原步驟，經由此步驟，過渡金屬化合物用作為鹵素原子的載體而將單體依序連接至不具官能基的大分子引發劑。在該合成中，具有大分子引發劑(聚(環氧丙烷)-Br)的聚(環氧丙烷)係藉由使單羥基類聚(丙二醇)與2-溴代異丁醯溴反應而製得。對於具有11200分子量的磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯(SBMA)之聚合反應而言，磺基甜菜鹼單體(SBMA)係在環氧丙烷-Br和催化劑CuBr存在下聚合獲得共聚物。聚(環氧丙烷)與聚(SBMA)形成之二嵌段共聚物的結構由¹H核磁共振(NMR)光譜表徵。典型的環氧丙烷₂₀-嵌段-磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯₃₅光譜見第十圖。

將清潔的塗金基材浸泡於HS(CH₂)₈CH₃溶液中而使甲基封端的自組裝單層形成於塗金的玻璃基材上。然後將聚(環氧丙烷)與聚(磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯)形成之二嵌段共聚物溶液流延於基材表面上，隨後用緩衝溶液沖洗，除去吸附不緊的共聚物。該實施例中，將纖維蛋白原用作模型系統，以評估塗有物理吸附共聚物的表面上之蛋白質吸附。蛋白質吸附量係定義為蛋白質吸附前後定義的兩個基線之間的差值。第十一圖顯示典型的共聚物A吸附的SPR感應圖，隨後原位評估纖維蛋白原的吸附。

進行疏水性CH₃-自組裝單層表面對定義明確之二嵌段共聚物聚(環氧丙烷)-嵌段-聚(磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯)的物理吸附。為控制物理吸附共聚物的表面集積密度，合成了三種不同的磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯類嵌段共聚物(係指環氧丙烷₂₀-嵌段-磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯₂₀、環氧丙烷₂₀-嵌段-磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯₃₅、和環氧丙烷₂₀-嵌段-磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯₅₀)。在聚(環氧丙烷)

的鏈長度保持恒定下，聚(磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯)的鏈長度係藉由原子轉移自由基聚合反應在環境溫度下的依序加成之單體來控制。三種聚(環氧丙烷)-嵌段-聚(磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯)共聚物的合成參數和平均分子量概括於表一中。

表一、三種聚(環氧丙烷)(PPO)-嵌段-聚(磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯)(P(SBMA))共聚物的反應條件和平均分子量

樣品	組成 (DP_n^b)	溶劑 (10 ml)	[SBMA] (g)	[PPOBr] (mg)	反應時 間(hr)	$M_{n,GPC}^c$	M_w/M_n^c
A	PO ₂₀ -SBMA ₂₀	甲醇	2.0	358.0	24	6490	1.232
B	PO ₂₀ -SBMA ₃₅	甲醇	2.0	143.2	24	11183	1.255
C	PO ₂₀ -SBMA ₅₀	甲醇	2.0	71.6	24	15114	1.353

a 引發劑的比率: Cu(I)Br : bpy 的比率為 1:1:2。

b DP_n 是聚合度。

c M_n 是平均分子量， M_w/M_n 是製備的共聚物聚合度的分散性 (polydispersities)。

當聚(SBMA)鏈較長時，聚(SBMA)/PPO 的鏈長比率越高，二嵌段共聚物的結構越不對稱。兩步反應路徑(第九圖)提供的 PPO-嵌段-聚(SBMA)共聚物具有控制的分子量(M_n)和多分散性($M_w/M_n=1.2 \sim 1.35$)。低多分散性意指控制極佳的聚合精確度。第十二圖顯示獲得分子量為 6500~15000 的三種聚合物具有低多分散性。在第十二圖中，共聚物 A、B 和 C 共聚物分別表示 PO₂₀-嵌段-SBMA₂₀、PO₂₀-嵌段-SBMA₃₅ 和 PO₂₀-嵌段-SBMA₅₀。可以預期三種 SBMA 類嵌段共聚物具有不同的集積密度和蛋白質吸附行為。共聚物和蛋白質的

吸附量係由SPR獲得。

將0.005至1mg/mL的PPO-嵌段-聚(SBMA)溶液濃度對表面集積密度的影響以及蛋白質的吸附予以測定。從第十三圖可以看出，蛋白質吸附係依共聚物層的化學性質和結構(亦即SBMA表面密度和(SBMA)/PPO比率)而定，而SBMA表面密度和(SBMA)/PPO比率係由(a)PPO-嵌段-聚(SBMA)在溶液中的濃度($C_{\text{PPO-嵌段-聚(SBMA)}}$)和(b)聚(SBMA)的體積分率(volume fraction) [$f_{\text{聚(SBMA)}}$]而定。在低 $C_{\text{PPO-嵌段-聚(SBMA)}}$ (例如 $C_{\text{PPO-嵌段-聚(SBMA)}}$ 低於0.02 mg/mL)下，對較高 $f_{\text{聚(SBMA)}}$ 的PPO-SBMA二嵌段共聚物而言蛋白質吸附會降低，這是由於較高的SBMA表面覆蓋。相反地，在較高 $C_{\text{PPO-嵌段-聚(SBMA)}}$ 下，較低 $f_{\text{聚(SBMA)}}$ 的PPO-嵌段-聚(SBMA)二嵌段共聚物上的蛋白質吸附會迅速降低。對於較低分子量的共聚物A而言，當 $C_{\text{PPO-嵌段-poly(SBMA)}}$ 大於0.03 mg/ml時，蛋白質吸附非常低(3 ng/cm²)。對共聚物C而言，在較寬範圍 $C_{\text{PPO-嵌段-poly(SBMA)}}$ 內，蛋白質吸附保持在較高程度(20.3 ng/cm²)。儘管不想受假設限制，但是一般相信這是因為較大的SBMA片斷在自身之間會產生空隙，因而無法充分地覆蓋表面，而導致蛋白質的吸附。

PPO-嵌段-聚(SBMA)的表面集積密度在表面抗蛋白質吸附能力方面扮演重要角色。第十四圖顯示纖維蛋白原在各種PPO-嵌段-聚(SBMA)塗層($C_{\text{PPO-嵌段-聚(SBMA)}}$ = 1.0 mg/ml)表面吸附的SPR感應圖。纖維蛋白原對塗有共聚物A和B的表面吸附極低，而對塗有共聚物C的表面吸附較高。這應歸於由大分子尺寸的共聚物C形成的表面集積缺陷(surface packing defect)增加。當塗有共聚物C的表面用較小分子量的共聚物A回填時(參見第十五圖)，蛋白質的吸附也

變得極低。該結果表示，較高的纖維蛋白原吸附應歸於較高分子量共聚物吸附會產生較高的表面空缺，而這些空腔可以用較小分子量的共聚物予以回填。

含有SBMA的共聚物，如果表面SBMA密度高，則抗蛋白質吸附性理想。可藉由測量三種不同分子量(14.3 kD~340 kD)和pI(4.8~10.9)的蛋白質(纖維蛋白原、BSA和溶菌酶)在共聚物A上的吸附而可進一步評估抗各種蛋白質吸附的SBMA類共聚物。第十六圖顯示所有三種蛋白質在共聚物A上的吸附低於0.25 nm(約3.7 ng/cm²)。

對於嵌段共聚物，磺基甜菜鹼部分代表性單體包括磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯(SBMA)、磺基甜菜鹼丙烯酸酯、磺基甜菜鹼丙烯醯胺、磺基甜菜鹼乙烯基化合物、磺基甜菜鹼環氧化物、和其他具有羥基、異氰酸根、氨基或羧基之磺基甜菜鹼化合物。任何疏水性聚合物鏈可以用作本發明共聚物的疏水性部分。代表性疏水性部分包括聚環氧丙烷(PPO)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酸酯類、聚丙烯醯胺、聚酯、聚醚、聚氨酯和聚醯胺。

在一個實施例中，聚(SBMA)塗層的製備將於實施例5中說明。該實施例說明聚SBMA的製備，它可以單獨使用或加入標準油漆中以減少生物污染或提高生物相容性。該聚合物係藉由使SBMA和AIBN反應，隨後加入甲基丙烯酸月桂酯而製得。過濾該產品並以99 g/L的濃度分散於二甲苯中。酵素結合免疫吸附測定(ELISA)顯示蛋白質在聚SBMA塗層表面的吸附減少80%以上(結果顯示於第十七圖中)。船舶生物污垢分析顯示聚SBMA塗層明顯地減少海洋微生物的沈澱(參見第十九至第二十一圖)。

以實施例5所述之方法製備的聚SBMA可加入環氧類油漆以減少生物污垢。表二列出代表性配方的組分。

表二、代表性聚(SBMA)塗層配方

組分	用量
聚(SBMA)分散體	20g
環氧樹脂	100g
TiO ₂	20g
Fe ₂ O ₃	3g
碳黑	1g
溶劑	30g
添加劑	1g
交聯劑	50g

聚SBMA分散體是聚SBMA以99 g/L濃度分散在二甲苯中，環氧樹脂是70- 80%的環氧樹脂溶液，而TiO₂、Fe₂O₃和炭黑為顏料。該配方中，添加劑係由有機黏土結構化試劑(organo-clay structuring agent)、矽石觸變劑所組成。交聯劑是聚醯胺，它與環氧樹脂在環境溫度下反應。藉由刷塗或噴塗法，將液態無污染塗料塗在環氧底漆基材上。酵素結合免疫吸附測量顯示纖維蛋白原的吸附明顯減少，且H elegan線蟲的沈積減少50%以上。

互穿網狀結構聚合物

另一個方面，本發明提供塗有互穿網狀結構聚合物(IPN)的超低生物分子黏附表面。本文使用的術語“互穿網狀結構聚合物”

(IPN)係指包括兩種或多種網狀結構的聚合物，該等網狀結構在分子層級上至少部分交錯(Interlace)，但彼此不是以共價鍵鍵結，並且除非化學鍵斷裂否則不能分開。

在一個實施例中，含有磺基甜菜鹼聚合物的互穿網狀結構聚合物係藉由使磺基甜菜鹼單體穿透進第二種材料基質，並使該單體進行聚合反應而獲得。第二種材料可以與該穿透化合物相同或不同。含有磺基甜菜鹼聚合物和段間聚胺酯(SPU)的代表性互穿網狀結構聚合物將於實施例6中說明，並請參見第三圖。

具有抗蛋白質吸附性及高機械強度的互穿網狀結構聚合物係藉由用交聯的磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯(SBMA)聚合物對段間聚胺酯進行改性而製得。SPU係用作基質組分，以增強互穿網狀結構聚合物膜的機械強度，而聚(SBMA)係用以減少互穿網狀結構聚合物膜的蛋白質吸附。如第三圖所示，SPU膜用溶劑蒸發法製備。然後，將SPU膜浸於含有SBMA單體、甲基丙烯酸2-乙基己基酯(EHMA)單體、甘油1,3-diglycerolate二丙烯酸酯(GDGDA)交聯劑和光引發劑的培養溶液中。SBMA係藉由以可見光照射之光聚合反應而進行聚合，以產生互穿網狀結構聚合物膜。

調節培養溶液的總濃度(或培養濃度)以便獲得最佳結果。SBMA單體比例(mol%)定義為SBMA單體莫耳數除以培養溶液中SBMA和EHMA單體的總莫耳數。該實施例中，SBMA單體比率調節在0和100 mol%之間以優化互穿網狀結構聚合物的製備條件，GDGDA固定為 1.0×10^{-2} mol/L。為消除副反應，光引發劑(例如蒾醌(camphorquinone)和4-(N,N-二甲基氨基)苯甲酸乙酯)在黑暗中、氮氣保護下加入培養溶液中。至於光聚合反應，用可見光($\lambda = 400-500$

nm)照射SPU膜形成互穿網狀結構聚合物膜。然後，根據本領域技術人員已知的沿用已久的後處理方法來清潔互穿網狀結構聚合物膜，以除去未反應的單體。互穿網狀結構聚合物膜的化學組成深度剖面係由共焦拉曼顯微鏡確定。在互穿網狀結構聚合物膜上吸附的蛋白質量係藉由酵素結合免疫吸附法(ELISA)來測定。

互穿網狀結構聚合物的製程一般可以分為兩個階段。第一階段與較短的培養時間有關。在該階段中，從培養溶液擴散入SPU基質的聚(SBMA)量主要係由SPU溶脹度控制。第二階段與較長培養時間有關。在該階段中，SPU基質內的聚(SBMA)量係由SPU膜內之SBMA的溶解度來決定。因此，可以預期在互穿網狀結構聚合物的製備上溶劑極性扮演極重要角色，而溶劑極性具有折衷(trade-off)性質。最初在較低極性溶劑中培養，將引起較高的SPU溶脹(或較多的SBMA擴散入基質中或降低蛋白質吸附)。然而長期培養之後，它也將降低SPU膜內的SBMA溶解度(或減少SPU基質內SBMA富集的區域或較高的蛋白質吸附)。培養溶液應該能夠溶脹疏水性SPU並溶解親水性聚(SBMA)，需要一種合適的溶劑極性來獲得功效最佳之互穿網狀結構聚合物膜。

互穿網狀結構聚合物膜上吸附的蛋白質量係依培養條件而定，其中培養條件包括溶劑極性、培養時間、SBMA單體比率和培養濃度。在較高極性混合溶劑中長培養時間製備的互穿網狀結構聚合物具有極低的蛋白質吸附，其表示當SPU膜內之SBMA單元的分佈控制良好時，含有聚(SBMA)的互穿網狀結構聚合物具有高的抗非特異性蛋白吸附性。

在每一製備的互穿網狀結構聚合物膜上的蛋白質吸附係使用聚

苯乙烯(PS)作為參比基材，並利用酵素結合免疫吸附法來進行評估。第二十二圖係各種樣品相對於聚苯乙烯的蛋白質吸附之關係圖。請參見第二十二圖，與PS或未改性的SPU膜相比，互穿網狀結構聚合物膜上的蛋白質吸附明顯減少。在未改性的SPU膜上吸附的人類Fg是PS上的82%。互穿網狀結構聚合物膜上的蛋白質吸附與聚(HEMA)水凝膠相似或甚至比聚(HEMA)水凝膠更低，而互穿網狀結構聚合物膜比聚(HEMA)具有更佳的機械性能。最低蛋白質吸附的互穿網狀結構聚合物膜係藉由20°C下在含有95 vol%甲醇和5 vol%水的溶液中培養SPU膜(TECOFLEX 60)24小時而獲得，溶液中SBMA單體莫耳百分比為70 mol%，而培養濃度為2.0 mol/L。聚(SBMA)水凝膠也用於對比。能夠看出，在聚(SBMA)上吸附的蛋白質僅1.5%，指出聚(SBMA)可以具有高的抗非特異性蛋白吸附性。結果顯示包含聚(SBMA)和SPU的互穿網狀結構聚合物具有低蛋白吸附性的同時，亦可維持其機械強度。

互穿網狀結構聚合物的抗非特異性蛋白吸附能力係強烈地依賴於它們製備使用的溶劑極性。互穿網狀結構聚合物樣品的抗非特異性蛋白吸附性係由SPU溶脹度和SPU膜內SBMA的溶解度之間的平衡來決定。長培養時間後，互穿網狀結構聚合物的抗非特異性蛋白吸附性主要地係由SPU膜內的SBMA溶解度來決定。較佳以較高極性的溶劑製備較低蛋白質吸附的互穿網狀結構聚合物樣品。長培養時間過程中藉由含有高極性SBMA的較高極性溶劑使SPU膜溶脹之後，更多SBMA可以滲透入SPU膜中，形成SPU基質內之SBMA-富集區域。對於較短培養時間，互穿網狀結構聚合物上蛋白質吸附的減少主要由SPU溶脹度來決定。較低極性溶劑使

SPU膜溶脹更多，而容許更多SBMA擴散入膜內，導致最初蛋白質吸附的減少。該實施例中，溶劑極性對製備的互穿網狀結構聚合物膜上蛋白質吸附減少的影響，主要係使用三種類型的培養溶液（極性依序降低）作為研究之用：甲醇大於乙醇/甲醇，後者大於異丙醇/甲醇。

如第二十三A圖所示，在較高極性溶劑(即甲醇)中培養的互穿網狀結構聚合物膜24小時後觀察到相比由較低極性混合溶劑(即乙醇/甲醇和異丙醇/甲醇)製備的膜，前者蛋白質吸附較少。一般相信在較長培養期中，較高極性溶劑環境下更多SBMA單元可以分配入SPU膜中，因為SBMA單體在極性溶劑(甲醇)中溶解更好，導致SPU基質的SBMA-富集區域的形成因而提供更佳的抗蛋白質吸附能力。培養時間足夠久，可達到溶脹SPU膜和培養溶液之間的平衡，而導致SPU膜內的較高SBMA單體分配。因此，若培養時間長，則較佳以更高的極性環境來獲得SPU膜內SBMA-富集區域的形成，以減少蛋白質的吸收。這也解釋了為什麼藉由加入更強極性溶劑(即5 vol%水)製備的互穿網狀結構聚合物膜(IPN-II)可以進一步減少對非特異性蛋白的吸附，如第二十二圖所示。IPN-II較純甲醇中製備之IPN-I及HEMA水凝膠更佳。因為純水不能溶脹SPU膜，所以純水不是製備互穿網狀結構聚合物的良好溶劑。含有95 vol%甲醇和5 vol%水的溶劑顯然是SPU溶脹和SMBA溶解度之間的良好折衷溶劑。

第二十三B圖顯示SPU溶脹對培養時間的變化關係。結果顯示最初較低極性溶劑(例如乙醇/甲醇或異丙醇/甲醇)可溶脹SPU膜更迅速。互穿網狀結構聚合物在製備過程中之溶脹比(%)定義為製備的

互穿網狀結構聚合物膜和未改性SPU膜之間的直徑差值除以未改性SPU膜的直徑。能夠看出，當SPU膜浸入乙醇/甲醇(或異丙醇/甲醇)溶液中2小時後，其可迅速溶脹至最大。SPU膜浸入甲醇溶液中24小時之後也獲得了類似的溶脹度，但是，該溶脹行為係與蛋白質吸附的減少有關。如第二十三A圖所示，與浸泡於甲醇溶液中之SPU膜相比，浸泡於乙醇/甲醇(或異丙醇/甲醇)溶液中之SPU膜在第一個2小時內的蛋白質吸附量減少更快。然而，與在甲醇溶液中製備的樣品相比，乙醇/甲醇(或異丙醇/甲醇)溶液中製備的互穿網狀結構聚合物樣品上之蛋白質吸附量的減少在24小時之後並不明顯。即使較低極性的溶劑(例如異丙醇)可使SPU膜溶脹且可非常快地滲入SPU基質中，但SBMA在SPU膜內之異丙醇富集區域的溶解度並不佳。這無疑地指出，不僅溶脹度對於使更多SBMA滲入SPU膜內重要，而且SPU膜內溶劑的極性對於更多SBMA溶解於SPU基質內同樣扮演重要角色。在長培養時間後，更高極性的溶劑可以最終促使SBMA滲入SPU基質內，但是它們在動力學上使SPU膜溶脹較慢。因此，具有中間極性的合適溶劑是期待作為互穿網狀結構聚合物製備用之培養溶液，以使互穿網狀結構聚合物製程上的動力學和熱力學之間達到平衡。

培養溶液的總濃度亦可影響SPU膜內SBMA單元的分散。此實施例中，濃度在0.1和3.0 mol/L之間變化，評估不同培養濃度下製備的各種互穿網狀結構聚合物膜對蛋白質的吸附。如第二十四圖所示，觀察到約1.0 mol/L的濃度時蛋白質吸附有效減少。對於更低濃度的培養溶液(低於0.5 mol/L)，由於互穿網狀結構聚合物膜內缺乏SBMA-富集區域形成，觀察到互穿網狀結構聚合物膜有更高

的蛋白質吸附。對於培養在高濃度溶液(大於2.0 mol/L)中的互穿網狀結構聚合物膜，互穿網狀結構聚合物膜對蛋白質吸附的抗性沒有進一步的改進，因為含有高帶電SBMA的高濃縮培養溶液的溶劑行為改變了。如第二十五A圖所示，因為在1.0 mol/L溶液情況下，較少溶劑分子可以用來溶脹SPU膜及促進SBMA滲入SPU膜內，所以與由0.5 mol/L溶液製備的互穿網狀結構聚合物膜相比，由1.0 mol/L總濃度培養溶液製備的互穿網狀結構聚合物膜在第一個2小時內對降低蛋白質的吸附更慢。然而培養24小時後，觀察到1.0 mol/L溶液對降低蛋白質吸附更有效。互穿網狀結構聚合物製備中，比較溶脹比的變化和隨著蛋白質吸附變化的重量增加是重要的。互穿網狀結構聚合物製備過程中重量增加(%)定義為製備的互穿網狀結構聚合物膜和未改性SPU膜之間的乾重差值除以未改性SPU膜的乾重。從第二十五B圖可以看出製備的互穿網狀結構聚合物膜的溶脹比、重量增加和蛋白質吸附的相互關係。結果清楚地顯示，第二十五B圖中溶脹比增加和重量增加對應於第二十五A圖中隨培養時間增長蛋白質吸附的降低。該結果也表示，單體組分實際上擴散入SPU膜，並在互穿網狀結構聚合物膜內形成SBMA-富集區域。

第二十六圖顯示不同SBMA單體比率在20°C培養溶液中對互穿網狀結構聚合物膜上蛋白質吸附的影響，培養時間為24小時，培養濃度為1 mol/L。隨著SBMA單體比率在培養溶液中的增加，蛋白質吸附降低。當莫耳比率SBMA/EHMA為7:3時，蛋白質吸附減少達到最大值。該結果顯示，具有較高SBMA單體比率的培養溶液導致互穿網狀結構聚合物膜內形成更多抗蛋白質吸附的聚

(SBMA)-富集區域。該結果也表明，溶液中包括一些甲基丙烯酸2-乙基己基酯(EHMA)單元可以提高SPU和聚(SBMA)之間的親合性。因此，極佳地控制SBMA對EHMA的莫耳比率對於SPU膜內SBMA-富集區域的分散和具有極低蛋白質吸附的優異互穿網狀結構聚合物結構形成是重要的。

共焦拉曼光譜(confocal Raman spectroscopy)用來表徵互穿網狀結構聚合物膜。典型的光譜示於第二十七圖中，聚(SBMA)中的S-C化學鍵在拉曼偏移 605 cm^{-1} 處觀察到，此項偏移出現在互穿網狀結構聚合物膜表面0和20微米深度，但沒有出現在未改性SPU膜，此即指出聚(SBMA)實際上已滲入SPU膜內。如上所述，蛋白質吸附的減少顯示出時間依賴性行為(第二十三A圖和第二十五A圖)，並且此處有溶脹比和重量增加變化相對蛋白質吸附變化的相互關係(第二十五B圖)。對於1M濃度的小分子SBMA，SBMA物理吸附應相當迅速地發生。這些事實及拉曼光譜顯示，SBMA不是簡單地吸附在SPU膜表面上，而是滲入SPU基質內。

用於製備互穿網狀結構聚合物的磺基甜菜鹼聚合物的代表性單體包括磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯(SBMA)、磺基甜菜鹼丙烯酸酯、磺基甜菜鹼丙烯醯胺、磺基甜菜鹼乙烯基化合物、磺基甜菜鹼環氧化物和其他具有羥基、異氰酸根、氨基或羧基之磺基甜菜鹼。代表性基材包括聚氨酯、矽氧烷、聚酯、聚乙烯、聚醯胺和特氟隆(Teflon)。

羧基甜菜鹼聚合物

除磺基甜菜鹼聚合物之外，羧基甜菜鹼聚合物也用於製備超低生物分子黏附表面。

羧基聚合物係藉由原子轉移自由基聚合反應而接枝到引發劑封端的疏水層上。基材表面塗有引發劑封端的疏水層。然後，磺基甜菜鹼單體在該單層上進行聚合反應而在基材表面上形成磺基甜菜鹼聚合物塗層。原子轉移自由基聚合反應係由單層末端的自由基引發劑所引發。

在一個實施例中，本發明提供一種例如聚(羧基甜菜鹼)(即聚(CBMA))之羧基甜菜鹼聚合物類的塗層材料。一個方法中，具有活性官能基團的羧基甜菜鹼聚合物係藉由表面引發的原子轉移自由基聚合反應而接枝到塗有引發劑的表面上。在另一個方法中，羧基甜菜鹼聚合物類的雙功能仿生材料是羧基甜菜鹼類水凝膠。代表性具有活性官能基團的無污染羧基甜菜鹼聚合物的製備將於實施例7中說明，並請參見第四圖。

兩性離子聚羧基甜菜鹼材料係將聚羧基甜菜鹼聚合物接枝到表面上或藉由製備聚羧基甜菜鹼類水凝膠而製得。塗有聚羧基甜菜鹼的表面或水凝膠具有高抗蛋白質吸附性 or 高抗細胞黏附性。

超低生物分子黏附羧基甜菜鹼表面可藉由活性聚合技術，以控制方式自表面生長聚羧基甜菜鹼聚合物鏈而製得。此實施例中，超低生物分子黏附表面係藉由表面引發的原子轉移自由基聚合反應，將聚羧基甜菜鹼甲基丙烯酸酯(CBMA) 接枝到塗有引發劑的基材表面而製得。溴代異丁酸 ω -巰基十一烷基酯是由溴代異丁醯溴和巰基十一烷基醇反應合成。引發劑係藉由將金基材浸泡於含有溴代異丁酸 ω -巰基十一烷基酯溶液中，以自組裝方式而固定於金基材上。一種CBMA單體，2-羧基-N,N-二甲基-N-(2'-甲基丙烯醯氧基乙基)乙胺內鹽，係藉由使2-(N,N'-二甲基氨基)甲基丙烯酸

乙酯與 β -丙內酯反應而合成。CBMA單體藉由原子轉移自由基聚合反應由自由基引發劑封端的自組裝單層接枝。CuBr和2,2'-二吡啶(BPY)分別用作催化劑和配體。反應係維持在室溫及溫和條件下於甲醇和水混合溶劑中進行。典型的原子轉移自由基聚合反應聚合之後，均勻的羧基甜菜鹼聚合物刷被接枝到表面上。根據橢圓光度法，測定聚合物層厚度約為10~15 nm。

三種不同蛋白質：人類纖維蛋白酶原(340 kD，pI=5.5)，溶菌酶(14 kD，pI=12)，和人類絨毛膜促性腺激素(hCG，37 kD，pI=4.5)在聚(CBMA)接枝表面上的吸附顯示減少到0.3 ng/cm²以下(或波長偏移低於0.02 nm，其值為SPR感測器的檢測極限)，如第二十八圖所示。因此，聚(CBMA)接枝的表面具有高度抗蛋白質吸附性。

用於製備本發明羧基甜菜鹼聚合物的代表性單體包括羧基甜菜鹼甲基丙烯酸酯，如2-羧基-N,N-二甲基-N-(2'-甲基丙烯醯氧基乙基)乙胺內鹽；羧基甜菜鹼丙烯酸酯；羧基甜菜鹼丙烯醯胺；羧基甜菜鹼乙烯基化合物；羧基甜菜鹼環氧化物；和其他具有羥基、異氰酸根、氨基或羧基之羧基甜菜鹼。

羧基甜菜鹼聚合物可藉由包括原子轉移自由基聚合反應、可逆型加成-分裂鏈轉移聚合法和自由基聚合法的聚合方法來製備。可使用任何用於聚合的常規自由基引發劑。

聚(CBMA)或聚(SBMA)可以藉由表面引發的原子轉移自由基聚合反應塗布在玻璃表面上。標準玻璃基材是清潔的基材，然後浸於含有2-溴-2-甲基-N-3-[(三甲氧基甲矽烷基)丙基]-丙醯胺溶液中。基材自浸漬溶液中移出，漂洗和乾燥。SBMA(或CBMA)在固定式引發劑的兩種基材上，存在CuBr和2,2'-二吡啶存在下經過表

面引發的原子轉移自由基聚合反應聚合。實施例9描述並且在第二十九圖中說明了在玻璃載片上藉由表面引發的原子轉移自由基聚合反應製備聚SBMA (或聚CBMA)。

酶結合免疫吸附測定顯示在聚SBMA (或聚CBMA)接枝的表面上蛋白質吸附明顯減少。在聚合物接枝的玻璃樣品上吸附的纖維蛋白原低於在標準玻璃樣品上吸附的4%。在聚SBMA接枝的表面上，用綠藻孢子培養6小時後，發現沒有藻類孢子或藻類黏附。對照的玻璃樣品上覆有綠藻。

另一個方面中，本發明提供交聯的聚合物水凝膠。在一個實施例中，本發明提供交聯的聚(SBMA)水凝膠。在另一個實施例中，本發明提供交聯的聚(CBMA)水凝膠。

交聯的聚(SBMA)水凝膠如實施例4描述製備。透明水凝膠藉由加入SBMA單體到四甘醇二甲基丙烯酸酯(TEGDMA)中隨後由焦亞硫酸鈉和過硫酸銨引發自由基聚合而製備。聚合之後，根據本領域規定程式製備凝膠，除去殘留化學品。如上所的聚(SBMA)水凝膠述具有低蛋白質吸附和低內皮細胞黏附。

交聯的聚(CBMA)水凝膠如實施例8描述製備。透明水凝膠藉由加入CBMA單體到四甘醇二甲基丙烯酸酯(TEGDMA)中隨後由焦亞硫酸鈉和過硫酸銨引發自由基聚合而製備。聚合之後，根據本領域已知的公認的程式製備凝膠，除去殘留化學品。水凝膠衝壓成圓片。樣品在黏連蛋白溶液中培養，和用牛主動脈內皮細胞(BAECs)培養。結果顯示，聚(CBMA)水凝膠本身高度抗細胞黏附，並容易改性以引入用於細胞黏附的蛋白質。

另一方面，本發明提供低生物分子黏附表面的製備方法。在一

個實施例中，該方法包括(a)在基材表面上形成自由基引發劑封端的單層；以及(b)在自由基引發劑封端的單層上使單體進行聚合反應，其中單體是磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼。單體可選自磺基甜菜鹼丙烯酸酯、磺基甜菜鹼丙烯醯胺、磺基甜菜鹼乙烯基化合物，磺基甜菜鹼環氧化物及其混合物所成組群，或可選自羧基甜菜鹼丙烯酸酯、羧基甜菜鹼丙烯醯胺、羧基甜菜鹼乙烯基化合物、羧基甜菜鹼環氧化物及其混合物所成組群。在一個實施例中，該單層是自組裝單層。

在一個實施例中，該方法包括(a)在基材表面上形成羥基封端的單層；(b)將該羥基封端的單層轉化為自由基引發劑封端的單層；以及(c)在自由基引發劑單層上使單體進行聚合反應。單體可是如上所述的磺基甜菜鹼或羧基甜菜鹼，單層可是自組裝單層。

在另一個實施例中，該方法包括(a)在基材表面形成烷基封端的單層；(b)用第一種二嵌段共聚物處理該烷基封端的單層；以及(c)用第二種二嵌段共聚物處理該烷基封端的單層。在一個實施例中，第一種二嵌段共聚物包括[疏水性單體]_l-嵌段-[親水性單體]_m共聚物。在一個實施例中，第一種二嵌段共聚物包括[環氧丙烷]_l-嵌段-[磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯]_m共聚物。在一個實施例中，第二種二嵌段共聚物包括[疏水性單體]_l-嵌段-[親水性單體]_n共聚物。在一個實施例中，第二種二嵌段共聚物包括[環氧丙烷]_l-嵌段-[磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯]_n共聚物。對於這些聚合物，l是10~30的整數，m是10~100的整數，n是10~50的整數，和m大於n。

在製備超低生物分子黏附表面的方法中，表面用提供表面超低污的材料處理，或在表面上形成提供表面超低生物分子黏附表面

的塗層。

一種方法中，提供超低污的表面用材料處理(例如化合物或聚合物)，該材料提供表面超低污。該方法中，表面用一定量材料處理以提供表面超低污。提供表面超低污效果的材料施用於表面，該效果與表面藉由非-共價作用或藉由鍵合作用有關(例如共價的，離子，靜電的，配位化合物形成)。

該方法的一個實施例中，基材表面被洗滌和清潔，然後浸泡入超低污塗層材料溶液中一段時間。然後，將獲得的塗有超低污材料的基材表面予以洗滌並乾燥。該方法可以重複若干次。

該方法的另一個實施例中，基材表面被洗滌和清潔，然後浸泡入烷基硫醇溶液中。然後第一種二嵌段共聚物溶液流延到塗有疏水性材料(例如自組裝單層)的基材表面上，隨後用緩衝溶液沖洗，除去吸附不緊的共聚物。然後第二種二嵌段共聚物溶液流延到塗有第一種二嵌段共聚物的基材表面上，隨後用緩衝溶液沖洗除去吸附不緊的共聚物。

在另一個方法中，提供超低污的表面用一種或多種材料和工藝處理，形成提供表面超低生物分子黏附的表面塗層。該方法中，聚合物塗層係利用活性聚合技術接枝到表面上，控制條件下從表面上生長聚合物鏈提供超低生物分子黏附表面。

基材表面上聚合物材料的接枝可以藉由任何常規的聚合方法，例如原子轉移自由基聚合反應、可逆型加成-分裂鏈轉移聚合反應和自由基聚合反應完成。基材表面上自組裝單層是一種優異表面聚合平臺。其他疏水材料(或疏水性表面)也是適合的。在一個實施例中，聚合物由自由基引發劑封端的自組裝單層接枝。 基材表面

塗有自由基引發劑封端的自組裝單層。然後，單體在自組裝單層上聚合，形成塗在基材表面的超低生物分子黏附聚合物層。原子轉移自由基聚合由自組裝單層末端的自由基引發劑引發。

本文描述的超低生物分子黏附表面和材料可以用於船舶應用，例如船體塗層；生物醫學領域，例如隱形眼鏡；牙齒植入；藥物傳遞；植入材料和活體內感測器塗層。因此，另一方面，本發明提供下列裝置和材料，其包括：

顆粒(例如奈米顆粒)：將表面改性為包括本發明超低生物分子黏附材料，或由本發明方法製備其表面；

含有奈米顆粒的油漆：將表面改性為包括本發明超低生物分子黏附材料，或由本發明方法製備其表面；

塗有含奈米顆粒之油漆的船體：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改性，或由本發明方法製備其表面；

藥物載體：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改性，或由本發明方法製備其表面；

非病毒基因送遞系統：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改性，或由本發明方法製備其表面；

生物感測器：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改性，或由本發明方法製備其表面；

生物製程或生物分離用裝置，例如用於微生物懸浮液、激素分離、蛋白質分級、細胞分離、廢水處理、低聚糖生物反應器、蛋白質超濾及乳品製程的薄膜：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改性，或由本發明方法製備其表面；

可植入感測器：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改

性，或由本發明方法製備其表面；

皮下感測器：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改性，或由本發明方法製備其表面；

植入物，例如乳房填充物，蝸形植入物和牙齒植入物：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改性，或由本發明方法製備其表面；

隱形眼鏡：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改性，或由本發明方法製備其表面；

組織支架：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改性，或由本發明方法製備其表面；

植入性醫療器材，例如人造關節、人造心臟閘心。人造血管、起搏器、左心室輔助醫療裝置(LVAD)、動脈接枝、和移植片固定模：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改性，或由本發明方法製備其表面；以及

醫療裝置，例如耳朵引流管、人工哺乳管、青光眼引流管、腦積水分流器、角膜鏡(keratoprotheses)、神經導管、導尿管、組織黏合劑、傷口敷料、和X射線導向器：以本發明超低生物分子黏附材料將其表面改性，或由本發明方法製備其表面。

下列實施例僅用以說明本發明目的，而非用以限制本發明。

實施例

實施例1

代表性引發劑自組裝單層和羥基封端的自組裝單層：自組裝單層製備和引發劑的固定

SPR玻璃切片或矽片藉由電子束蒸發在真空下用促進黏附的鉻

層(厚度2 nm)和表面細胞質基因組活性金層(48 nm)塗層。自組裝單層製備之前，基材用純乙醇洗滌，在UV光下清潔，並用水和純乙醇洗滌。自組裝單層藉由室溫下小心清潔表面後將金塗層基材浸泡於硫醇的純乙醇溶液中形成。該實施例中，兩種自組裝單層形成於基材上：引發劑溴代異丁酸 ω -巰基十一烷基酯(1)自組裝單層(引發劑自組裝單層或Br-自組裝單層)和11-巰基1-十一醇(2)自組裝單層(OH-自組裝單層)(參見第一圖)。

為製備金表面上的引發劑自組裝單層並比較它們對聚合和蛋白質吸附的影響，試驗了各種濃度的1溶液和清潔方法。即使不列舉，1mM 1的純乙醇溶液用來浸泡基材24小時。基材用純乙醇漂洗，隨後THF漂洗並在氮氣流下乾燥。

為製備羥基-封端的自組裝單層，金基材浸泡於1mM 2的乙醇溶液中24小時，然後，基材用乙醇漂洗並在氮氣流下乾燥。羥基封端的自組裝單層金基材與BIBB在氮氣保護和無水操作下反應(第一圖)。該反應中，塗覆自組裝單層的金基材在25 mL乾燥THF和2.1 mL吡啶(26.5 mmol)中培養，然後輕輕攪拌下滴加3.1 mL BIBB(25 mmol)。白色沈澱很可能是反應初始階段形成的吡啶氫溴酸鹽。反應之後，基材用THF、乙醇和去離子水順序洗滌，並氮氣流下乾燥。

實施例2

將代表性磺基甜菜鹼聚合物接枝至塗有引發劑的表面

SBMA聚合 在乾燥箱中，氮氣保護下將CuBr和具有固定式引發劑的基材置於反應管中。取出用橡膠墊片塞密封的該管。然後使用注射器，將含有SBMA和BPY的脫氣溶液(純水和甲醇以1:1體積

比)在氮氣保護下轉入該管。反應之後，除去基材並用乙醇和水漂洗，樣品保持在水中過夜。通常用磷酸鹽緩衝溶液 (phosphate buffered saline, PBS) 漂洗，其也應用於除去測試前未鍵合的聚合物(參見第二圖)。

SPR和蛋白質吸附 蛋白質吸附採用定制的表面電漿共振 (SPR) 感測器基於波長問號(Interrogation)測定。SPR切片附著於稜鏡基體上，光學接觸使用折射指數匹配液(Cargille)確定。實驗中，具有兩個獨立平行流槽的雙槽流(channel flow)池用於貯存液體樣品。螺形壓縮泵(Ismatec)用於轉移液體樣品到雙流槽池。纖維蛋白原的 1.0 mg /mL PBS (0.15 M, pH7.4)溶液以0.05 mL/分鐘流速流延在表面上。

表面敏感的SPR檢測器用來監測蛋白質-表面間的即時相互作用。該實施例中，波長偏移用來測量表面濃度(單位面積品質)的改變。纖維蛋白原在 $\text{HS}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ 自組裝單層上的吸附量(15 nm波長偏移)作為單層(ML)。由於蛋白質吸附在測量表面上引起的波長偏移藉由在 $\text{HS}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ 自組裝單層上的偏移標準化為%ML。如果在分析表面上蛋白質的吸附量大於在 $\text{HS}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ 自組裝單層上的吸附量，%ML可以大於100%。

X射線光電子能譜(XPS) 金塗層的矽基片用於XPS分析。自組裝單層製備的方法與SPR切片相同。XPS分析使用裝有單色器 $\text{Al K}\alpha$ X射線源的Surface Science Instruments(SSI)S-Probe進行。發射電子的能量用半球形能量分析器在50~150 eV能量範圍內測量。表面上的元素組成由測量(survey)掃描確定。全部資料集中在 55° 表面標準偏離角。結合能(BE)定標由 C1s 譜中設置在285.0 eV的最

大峰值參比。每一批中進行多個樣品分析，平均數值。高解析度的C1s譜使用Shirley背景扣除和系列高斯峰調和。資料分析軟體來自Service Physics, Inc, Inc.。

橢圓光度法 橢圓光度法使用分光鏡橢圓計(Sentech SE-850, GmbH)。樣品製備與XPS實驗相同。在VIS區域內，五個單獨的點以三個不同的入射角(50, 60和70度)測量。相同批的金塗層切片藉由UV-臭氧清潔器清潔20分鐘，用乙醇和Millipore水洗滌，並用氮氣乾燥。裸露金塗層切片用作參比。研究的膜厚度使用Cauchy layer model確定，其採用1.45的折射指數。

旋塞模式原子力顯微鏡(TM-AFM) TM-AFM金基材藉由高真空蒸發器(BOC Edwards Auto306)約 10^{-7} 托下蒸汽沈積金於新劈開雲母(Asheville-Schoonmaher Mica Co.)上而製備。沈積之前，雲母基材由輻射器加熱器預熱到325°C 2小時。蒸發速度為0.1~0.3 nm/s，金膜的預定厚度約200 nm。金塗層基材使用之前在H₂框架下退火1分鐘。全部TM-AFM圖像使用裝有E掃描器的Nanoscope IV (Veeco, CA) AFM獲得。使用共振頻率約270 kHz、力恒定為20~100 N/m和沖頭頂半徑為5~10 nm的Si懸臂(TESP, DI)。

實施例3

代表性含有磺基甜菜鹼的清晰二嵌段共聚物

水溶液中SBMA嵌段共聚的製備 該控制聚合反應藉由原子轉移自由基聚合反應方法獲得(第一圖)。二嵌段共聚物的共聚合是可逆的氧化還原過程，該過程中過渡金屬化合物用作鹵素原子的載體以順序連接單體到單官能的大分子引發劑上。具有大分子引發劑(PPO-Br)的PPO藉由單羥基類聚丙二醇與2-溴代異丁醯溴在四

氮呋喃中反應合成。該產品用鹽水萃取三次純化。11200分子量的SBMA聚合是SBMA(2.0 g, 6.77 mmol)在10 mL甲醇中使用[SBMA]:[PPO-Br]:[CuBr]:[bpy] = 50:1:1:2、20°C、氮氣下聚合。24小時後，獲得的反應溶液通過氧化鋁柱，乙醇沈澱和水中後，再溶解，重複除去殘基催化劑。溶劑蒸發後，共聚物在真空烘箱中室溫下乾燥，獲得白色粉末。

共聚物的表徵 PPO-b-聚(SBMA)二嵌段共聚物結構由¹H核磁共振(NMR)譜表徵，使用Bruker 300 MHz光譜分析儀和D₂O作為溶劑。典型的PO₂₀-b-SBMA₃₅譜見第十圖。結果顯示，獲得純的PPO-b-聚(SBMA)二嵌段共聚物。製備的二嵌段共聚物的分子量和分子量分佈由水凝膠滲透色譜(GPC)確定，使用2個超凝膠1000和超凝膠250柱(分子量範圍為586 Da~885 kDa)自Waters連接到模型VE3580 viscotek差示折光檢測器上。GPC實驗中，流速是0.7 ml/分鐘和柱溫是25°C。洗脫劑是0.1M NaH₂PO₄和0.1M Na₂HPO₄組成的pH 8.0的水溶液。購自Scientific Polymer Products (Ontario, NY)的PEG標準用於校正。三種合成的PPO-b-聚(SBMA)共聚物的典型GPC含水資料見第十二圖。

蛋白質吸附由表面電漿共振 (SPR)感測器測量 基於波長問號和特氟隆雙流槽池的定制SPR生物感測器用來監測塗有共聚物的表面蛋白質吸附。該實施例中，光學玻璃基材用作感測器切片，該基材塗有2 nm促進黏附的鉻層並藉由電子束蒸發在真空下形成的50 nm的表面細胞質基因組活性金層。CH₃-封端的自組裝單層由浸泡UV臭氧清潔的金塗層基材於HS(CH₂)₈CH₃的1.0 mM乙醇溶液中過夜形成。改性切片附著於稜鏡基體上，光學接觸使用折射指

數匹配液(Cargille)確定。對於蛋白質吸附測量，SPR首先用2 mM 磷酸鹽緩衝溶液穩定化。然後PPO-b-聚(SBMA)二嵌段共聚物溶液流入SPR池中20分鐘，隨後用2 mM PBS溶液沖洗15分鐘，除去吸附不緊的共聚物。1.0 mg/mL蛋白質流動20分鐘，隨後用2 mM PBS 溶液沖洗15分鐘。在本研究中，纖維蛋白原用作模型系統以評估用物理吸附共聚物塗層表面上的蛋白質吸附。全部SPR實驗在室溫下(約25°C)和0.05 mL/分鐘流速下進行。蛋白質吸附量定義為蛋白質吸附前後確定的兩個基線之間的差值。第十一圖顯示典型的用於共聚物A吸附的SPR感應圖，隨後在原位評估纖維蛋白原的吸附。

實施例4

代表性磺基甜菜鹼水凝膠

聚(SBMA)水凝膠及其對蛋白質吸附和細胞黏附的抵抗性

[2-(甲基丙烯鹽氧基)乙基]二甲基(3-磺丙基)氫氧化銨(SBMA)(1.0g) 溶解於400微升PBS緩衝液中，與600微升乙烯乙二醇和20微升四(乙烯乙二醇)二丙烯酸酯(TEGDA)混合。然後，50微升15%焦亞硫酸鈉溶液和50微升40%過硫酸銨溶液加入。混勻混合物傾入兩個由特氟隆隔膜分離的已滅菌玻璃載片中。夾具用於玻璃邊緣以確保完美的密封。獲得膜在37°C過夜固化，在衝壓為圓片之前，將該膜充分地浸泡于DI水中24小時，70%乙醇中24小時，和DI水。水凝膠圓片保留在DI水中。

如上所述的聚(SBMA)水凝膠和聚(HEMA)一樣具有低蛋白質吸附並具有低內皮細胞黏附(參見第三十A至第三十D圖)。

實施例5

代表性聚SBMA塗層

將SBMA(1.22 g)和AIBN(0.05 g)溶於甲醇溶劑(50 ml)中，溶液用氮氣沖洗30分鐘。然後，反應混合物在55°C氮氣氛中攪拌1小時。然後，加入溶於100 mL異丙醇的甲基丙烯酸月桂酯(1.75 g)，在氮氣氛中60°C下，將反應混合物持續攪拌5小時。過濾產品並以99 g/L的濃度分散於二甲苯中。酵素結合免疫吸附測定顯示在聚SBMA塗層表面上蛋白質吸附降低90%以上(第十八圖)。船舶生物污垢分析顯示聚SBMA塗層可顯著減少海洋微生物沈澱(參見第十九至第二十一圖)。

聚SBMA類聚合物可以加入環氧基類油漆以減少生物污垢(聚SBMA/環氧塗層)。在代表性配方中，聚SBMA類聚合物分散體是如上所述的聚SBMA類聚合物以99 g/L濃度溶於二甲苯中，而環氧樹脂是70-80%環氧樹脂溶液。TiO₂、Fe₂O₃和炭黑是適合作為顏料，還可以加入有機黏土結構化試劑、矽石觸變劑。交聯劑是聚醯胺，它與環氧樹脂在環境溫度下反應。液態無污染塗層係藉由刷塗或噴塗而塗在環氧底漆基材上。酵素結合免疫吸附測定顯示纖維蛋白原吸附減少90%以上。第十九至第二十一圖顯示極低的石蓴屬遊動孢子沈澱，極低的孢苗生長，和非常弱的孢苗黏附強度。第二十一圖顯示低的juvenile *H. elegans*線蟲沈澱。結果顯示，聚(SBMA)/環氧塗層顯著地減少海洋微生物生物污垢。

實施例6

含有磺基甜菜鹼的代表性互穿網狀結構聚合物的製備和表徵

含有SPU和聚(SBMA)的互穿網狀結構聚合物膜 如第三圖所示，100微米厚的SPU膜藉由溶劑蒸發法製備。SPU溶液首先將5.0

wt% SPU粉末溶於二甲基乙醯胺(DMA)中製備。將溶液澆鑄在玻璃載片之上，該載片加熱至35°C乾燥該膜。在溶劑本體整夜蒸發之後，SPU膜投入60°C水浴24小時，除去痕量DMA，然後在真空箱中乾燥3天。隨後20°C下，將SPU膜浸於含有SBMA單體、EHMA單體、GDGDA交聯劑和光引發劑的培養溶液中24小時。藉由使用極性依序降低的水、甲醇、乙醇或異丙醇的混合溶劑，可變化培養溶液中溶劑極性。

調節培養溶液的總濃度(或培養濃度)為0.1~3.0mol/L。SBMA單體比例(mol%)定義為SBMA單體莫耳數除以培養溶液中SBMA和EHMA單體的總莫耳數。該實施例中，SBMA單體比率在0和100mol%之間調節以優化互穿網狀結構聚合物製備條件，同時GDGDA固定在 1.0×10^{-2} mol/L。為消除副反應，光引發劑(例如 苅醌和4-(N,N-二甲基氨基)苯甲酸乙酯)以 1.0×10^{-2} mol/L在黑暗中、氮氣保護下加入培養溶液中。為了光聚合反應，將SPU膜放置在兩個雲母片之間，用可見光($\lambda = 400-500$ nm)輻射。20°C輻射120分鐘後，在水中將雲母片從互穿網狀結構聚合物膜上移開，未反應單體藉由浸泡乙醇和甲醇交替若干次萃取，並且互穿網狀結構聚合物膜在真空箱中乾燥。互穿網狀結構聚合物膜化學組成深度剖面使用拉曼顯微分光計表徵，它結合了Renishaw inVia Raman Spectroscope和逆轉Leica DMIRBE Microscope。785 nm鐳射用作激發源，並藉由40×物鏡聚焦約1微米的光點於樣品表面上。樣品表面上的散射光通過相同物鏡聚焦。Raleigh散射光通過全息階式篩檢程式切斷。拉曼光穿過65微米開口的入射狹縫和1200 L/mm衍射光柵，並由CCD攝像機測定。對於SPU膜內SBMA單元的分佈深度

剖面，拉曼光譜從膜表面的聚焦平面上獲得並進入膜內超過20微米的增量。

利用酵素結合免疫吸附法評估蛋白質吸附 互穿網狀結構聚合物膜上人類纖維蛋白酶原(Fg)的吸附利用酵素結合免疫吸附法評估，根據下面簡要描述的標準規程。首先，表面積 2 mm^2 的IPN膜置於24井組織培養板的每個井中，每一井用500微升的PBS在室溫下培養。然後，互穿網狀結構聚合物膜浸泡於500微升的 1 mg/ml Fg PBS溶液中。 37°C 培養90分鐘後，膜用500微升的PBS漂洗5次，然後在牛血清蛋白(BSA)中 37°C 培養90分鐘，填塞Fg空著的面積。互穿網狀結構聚合物膜用PBS再次漂洗5次，轉入新板中，在含有 $5.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ 辣根過氧化物酶(HRP)共軛的抗-Fg (US生物)的PBS溶液中 37°C 培養30分鐘。樣品用PBS漂洗5次並轉移入清潔井，隨後加入500微升含有 1 mg/mL 鄰苯二胺(ODP)和 0.03% 過氧化氫色原的 0.1 M 檸檬酸酯-磷酸鹽緩衝溶液(pH 5.0)中。 37°C 培養20分鐘後，誘導酶顯色反應藉由加入500微升 1 M 的 H_2SO_4 到每一井溶液中終止，最後由微板讀數鏡在 490 nm 確定光強度的吸收率。互穿網狀結構聚合物樣品上蛋白質吸附相對聚苯乙烯(PS)板上作為參比而標準化。由於使用的多克隆抗-人類Fg上存在多個結合部位，獲得的蛋白質吸附量可以高於實際量。

實施例7

代表性無污染羧基甜菜鹼塗層

人類血漿纖維蛋白原和雞蛋白溶菌酶係購自Sigma-Aldrich(Milwaukee, WI)。人類血漿黏連蛋白係購自Chemicon International (Temecula, CA)。人類絨毛膜促性腺激素

(hCG)及其單克隆小鼠抗體(異型IgG1)係購自Scripps Laboratories(San Diego, CA)。2-(N,N'-二甲基氨基)甲基丙烯酸乙酯(DMAEM, 98%), β -丙內酯(95%), 銅(I)溴化物(99.999%), 溴代異丁醯溴(98%), 11-巰基1-十一醇(97%), 2,2'-二吡啶(BPY 99%)和四氫呋喃(THF HPLC級別), N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亞胺(EDC)均係購自Sigma-Aldrich(Milwaukee, WI)。磷酸鹽緩衝溶液(0.01 M磷酸鹽, 0.138 M氯化鈉, 0.0027 M氯化鉀, pH 7.4)購自Sigma Chemical Co.。乙醇(絕對200規定的)購自AAPER Alcohol and Chemical Co.。實驗中使用的水使用具有18.0 M Ω cm最低電阻率的Millipore水淨化系統純化。反應和洗滌用THF使用前由鈉乾燥。

CBMA合成 羧基甜菜鹼甲基丙烯酸酯(CBMA)單體, 2-羧基-N,N'-二甲基-N-(2'-甲基丙烯醯氧基乙基)內鹽由反應2-(N,N'-二甲基氨基)甲基丙烯酸乙酯(DMAEM, 98%)與 β -丙內酯(95%)合成。溶於10 mL乾燥丙酮的0.87 g (12 mmol) β -丙內酯滴加入溶於50 mL乾燥丙酮的1.57 g (10 mmol) DMAEM溶液中。反應在15°C、氮氣保護下攪拌約5小時。白色沈澱用50 mL乾燥丙酮和100 mL幹醚洗滌。產品減壓下乾燥, 獲取CBMA單體。聚合之前, 單體保持在2~8°C。產率: 91%。¹H NMR記錄在Bruker AV300光譜分析儀上, 使用重水作為溶劑(第三十一圖)。

SPR感測器上表面引發的聚合 SPR玻璃切片藉由電子束蒸發在真空下用促進黏附的鉻層(厚度2 nm)和表面細胞質基因組活性金層(48 nm)塗層。自組裝單層製備之前, 基材用純乙醇洗滌, 在UV光下清潔, 並用水和純乙醇洗滌。引發劑自組裝單層藉由室溫

下將塗金基材浸泡於1 mM ω -溴代異丁酸巰基十一烷基酯的純乙醇溶液中24小時而形成。聚合之前，基材用純乙醇漂洗，隨後THF漂洗並在氮氣流下乾燥。

乾燥箱中，在氮氣保護下將CuBr和固定式引發劑的基材置於反應管中。取出用橡膠墊片塞密封的該管。然後，CBMA和BPY的脫氣溶液(純水和甲醇以1:1體積比)使用注射器在氮氣保護下轉入該管。反應之後，除去基材並用乙醇和水漂洗，樣品保持在水中過夜。PBS緩衝液漂洗也用於除去測試前未鍵和聚合物。典型的聚合是將基材與7.5 mmol CBMA, 2 mmol BPY和1 mmol CuBr在氮氣保護下在25 ml CH₃OH/ H₂O(1:1體積比)中反應1小時。典型的原子轉移自由基聚合反應聚合之後，均勻的羧基甜菜鹼聚合物刷接枝到SPR感測器的金表面上。聚合物層厚度約10~15 nm，根據橢圓光度法測定。

SPR分析和蛋白質吸附 蛋白質吸附採用定制的表面電漿共振 (SPR)感測器基於波長問號測定。SPR切片附著於稜鏡基體上，光學接觸使用折射指數匹配液(Cargille)確定。實驗中，具有四個獨立的平行流槽的四個-流槽池用於貯存液體樣品。螺形壓縮泵 (Ismatec)用於轉移液體樣品到流動池的四個槽。1.0 mg /mL的纖維蛋白原PBS 溶液以0.05 mL/分鐘流速流延在感測器表面上。SPR 檢測器用來即時監測蛋白質-表面間的相互作用。該研究中，波長偏移用來測量表面濃度(或單位面積品質)的改變。

橢圓光度法 橢圓光度法使用分光鏡橢圓計(Sentech SE-850, GmbH)。樣品製備與XPS實驗相同。在VIS區域內，五個單獨的點以三個不同的入射角(50, 60和70度)測量。相同批的金塗層切片藉

由UV-臭氧清潔器清潔20分鐘，用乙醇和Millipore水洗滌，並用氮氣乾燥。裸塗金切片用作參比。研究的膜厚度使用Cauchy layer model確定，其採用1.45的折射指數。

實施例8

代表性羧基甜菜鹼水凝膠

聚(CBMA)水凝膠及其對蛋白質吸附和細胞黏附的抵抗性

CBMA水凝膠藉由向混合溶液(乙烯乙二醇/乙醇/ H_2O = 3:1:1體積比)中加入2.7 M CBMA單體到四甘醇二甲基丙烯酸酯(TEGDMA)(5.9 mol %)中並藉由焦亞硫酸鈉(1.2 mol %)和過硫酸銨(2.6 mol %)引發的自由基聚合而製備。反應在37°C進行12小時。聚合之後，凝膠浸入大量DI水中三天，每天更換水以除去殘留化學品。然後凝膠用已滅菌的PBS溶液平衡，該溶液每天或兩天更換一次。水凝膠衝壓成直徑5 mm的圓片，使用前將其貯存入已滅菌的緩衝溶液中。

室溫下，水凝膠圓片浸入2 mg/ml NHS的二氧六環中，和2 mg/ml EDC於二氧六環/水(14:1)混合物中1小時。當浸泡入二氧六環/水溶液時，水凝膠圓片收縮。圓片自溶液中移出，浸泡入Millipore水中溶脹它們背部，用Millipore水漂洗，並浸泡在PBS緩衝液中另外30分鐘。樣品在4°C浸入100 μ g/ml黏連蛋白溶液中24小時。

密度 1×10^5 細胞/mL的牛主動脈內皮細胞(BAECs)播種在凝膠表面。荷載細胞的樣品在37°C培養，5%的CO₂潮濕氣氛。觀察培養2小時和3天之間的細胞形態。

實施例9

代表性聚(SBMA)或聚(CBMA)塗層在玻璃表面

標準玻璃基板投入20 wt% NaOH溶液中過夜，DI水洗滌和空氣中晾乾。該清潔的基材浸於含有0.5 g 2-溴-2-甲基-N-3-[(三甲氧基甲矽烷基)丙基]-丙醯胺溶液中。2小時後，基材自浸漬溶液中移出，輕微用乙醇漂洗。基材保持在100°C真空箱中5小時，由無油真空泵抽真空。

乾燥箱中氮氣保護下，將CuBr(143 mg, 1.0 mmol)和固定式引發劑的兩種基材置於50 mL燒瓶中，從乾燥箱移出前燒瓶用橡膠墊片塞密封。然後，SBMA(1.06 g, 3.8 mmol)或CBMA(874 mg, 3.8 mmol)與2,2'-二吡啶(156 mg, 1 mmol)的脫氣溶液(1:1體積比的純水和甲醇，10 ml)使用注射器氮氣保護下轉入該燒瓶中。反應1小時之後，除去基材並用乙醇、PBS緩衝液和水漂洗，樣品保持在水中過夜。使用之前，基材用氮氣流乾燥。

酵素結合免疫吸附測定顯示在聚SBMA (或聚CBMA)接枝的表面上蛋白質吸附明顯降低(參見第十八圖)。在聚合物接枝的玻璃樣品上吸附的纖維蛋白原低於在標準玻璃樣品上4%。綠藻孢子培養6小時，同時對照玻璃樣品上用綠藻塗覆，在聚SBMA接枝的表面上沒有發現藻類孢子或藻類黏附(參見第二十圖)。

對所有熟習此技藝者而言，本發明明顯地可以作出多種修改及變化而不脫離本發明的精神和範圍。因此，本發明包括該些修改及變化，且其皆被包括在下附之申請專利範圍及其均等者中。

【圖式簡單說明】

第一圖是在表面(金)上製備引發劑封端的自組裝單層的兩種方法(一步和兩步方法)的示意圖；

第二圖是本發明藉由表面引發的原子轉移自由基聚合反應，製備塗有代表性聚磺基甜菜鹼材料之表面的方法示意圖；

第三圖是本發明製備互穿網狀結構聚合物(IPN)膜的方法示意圖：(a)段間聚胺酯(SPU)膜係藉由溶劑揮發法在20°C下揮發二甲基乙醯胺(DMA)而製得；(b) 在20°C下，將SPU膜在含有磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯(SBMA)單體、甲基丙烯酸2-羥基乙酯(HEMA)單體、GDGDA交聯劑和光引發劑的甲醇溶液中培養；(c)可見光引發光聚合反應；(d)提供段間聚胺酯/聚(SBMA)的互穿網狀結構聚合物；

第四圖是本發明藉由表面引發的原子轉移自由基聚合反應，製備塗有代表性聚羧基甜菜鹼(CBMA)材料之表面的方法示意圖；

第五A圖和第五B圖是藉由表面電漿共振法測量(波長偏移作為時間的函數)所獲得之纖維蛋白原對本發明代表性表面(塗有聚磺基甜菜鹼的表面)的吸附比較曲線圖：第五A圖說明PBS緩衝液(0.15 M, pH 7.4)中1 mg/mL纖維蛋白原在裸金表面(裸金)上、具有固定的引發劑1(Br-自組裝單層)之金表面上、以及聚(SBMA)接枝之表面(聚合之後，其係藉由將Br-自組裝單層表面浸於含有7.5 mmol SBMA、2 mmol二吡啶(BPY)和1 mmol CuBr的25 ml CH₃OH/H₂O中1小時進行聚合反應而製得，SPR中1 nm的波長偏移相當於0.15 mg/m²的蛋白質吸附)上的吸附；第五B說明PBS緩衝液(0.15 M, pH 7.4)中1 mg/mL纖維蛋白原在本發明代表性表面(聚

磺基甜菜鹼塗層表面) 上的吸附；

第六圖是在本發明代表性表面(聚磺基甜菜鹼塗層表面)上的纖維蛋白原吸附的SPR感應圖，波長偏移作為時間函數，該表面上具有未鍵合引發劑(1)和沒有未鍵合引發劑(2)(兩種基材投入相同的反應器，使該等基材與2.0 mmol SBMA、0.1 mmol BPY和0.05 mmol CuBr在25 mL CH₃OH/H₂O中進行聚合反應17小時)；

第七圖是引發劑1自組裝單層在金基材上的旋塞模式原子力顯微鏡(TM-AFM)圖像(掃描尺寸：1 μ m $\times$ 1 μ m)，該表面是在10 mM 引發劑1溶液中浸24小時後，然後用乙醇和THF洗滌而製得；

第八圖是聚合物膜厚度和本發明代表性表面的纖維蛋白原吸附作為SBMA濃度和聚合時間的函數之比較曲線圖：聚(SBMA)厚度係根據橢圓光度法測定(實心符號表示)，纖維蛋白原吸附係根據表面電漿共振技術測定(空心符號表示)(0.1 M SBMA聚合反應：2.5 mmol SBMA、1 mmol BPY和0.5 mmol CuBr在25 mL CH₃OH/H₂O中進行聚合反應；0.3 M SBMA聚合反應：7.5 mmol SBMA、2 mmol BPY和1 mmol CuBr在25 mL CH₃OH/H₂O中進行聚合反應)，% ML(單層)之纖維蛋白原吸附係CH₃自組裝單層之纖維蛋白原吸附；

第九圖是本發明代表性嵌段共聚物的製備示意圖：(a)單羥基封端的聚氧化丙烯(PPO)與2-溴代異丁醯溴在THF中20°C下反應；和(b) 20°C下藉由原子轉移自由基聚合反應將SBMA與PPO在甲醇中進行嵌段共聚反應；

第十圖是本發明代表性嵌段共聚物PO₂₀-SBMA₃₅二嵌段共聚物的¹H NMR譜圖(D₂O)；

第十一圖是SPR感應圖，說明本發明代表性共聚物 $\text{PO}_{20}\text{-SBMA}_{20}$ (共聚物A)對基材表面的吸附，隨後在原位評估纖維蛋白原的吸附；

第十二圖是本發明三種代表性共聚物的水凝膠滲透色譜曲線(GPC)(以聚乙二醇作為參比物)，PPO-嵌段-聚(SBMA)二嵌段共聚物係藉由原子轉移自由基聚合反應在 20°C 製備：共聚物A， $M_n = 6490$ ， $M_w/M_n = 1.232$ ；共聚物B， $M_n = 11183$ ， $M_w/M_n = 1.255$ ；和共聚物C， $M_n = 15114$ ， $M_w/M_n = 1.353$ ；

第十三圖是 25°C 下在有物理吸附的PPO-嵌段-聚(SBMA)的表面上之纖維蛋白原吸附(SPR測量)作為本發明三種代表性共聚物(共聚物A、B和C)之PPO-b-聚(SBMA)溶液濃度($C_{\text{PPO-b-聚(SBMA)}}$)的函數之關係圖；

第十四圖是 25°C 下塗有本發明代表性共聚物($C_{\text{PPO-b-聚(SBMA)}} = 1.0 \text{ mg/ml}$) (A：共聚物A，B：共聚物B，C：共聚物C，C+A：以共聚物A回填之共聚物C)的表面之纖維蛋白原吸附的SPR感應圖(各共聚物最終SPR波長偏移係標注在括弧內，SPR回應中1 nm波長偏移相當於 15 ng/cm^2 的蛋白質吸附)；

第十五圖是顯示共聚物C在 CH_3 封端的自組裝單層表面上的吸附，並用共聚物A回填，以獲得聚磺基甜菜鹼表面密度增加和抗蛋白質吸附能力增加的示意圖；

第十六圖是說明幾種蛋白質(纖維蛋白原、牛血清清蛋白(BSA)和溶菌酶)在本發明代表性表面(塗有共聚物A之表面)的吸附，各蛋白質最終的波長偏移係標注在括弧內，在SPR回應中1 nm波長偏移相當於 15 ng/cm^2 的蛋白質吸附；

第十七圖是比較位於玻璃上之代表性聚磺基甜菜鹼材料（分別為藉由原子轉移自由基聚合反應而製備的磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯(SBMA ATRP)、本發明代表性聚磺基甜菜鹼水凝膠(SBMA水凝膠)、代表性聚磺基甜菜鹼塗層(SBMA塗層)和對比的環氧底漆塗層）上之蛋白質吸附（由酵素結合免疫吸附法測定）的條形圖；

第十八圖是比較在無塗層的玻璃、環氧底漆塗層(參比物)、塗有由實施例5製備的本發明代表性聚磺基甜菜鹼/環氧樹脂之表面(玻璃)(SBMA/環氧塗層)、和由原子轉移自由基聚合反應製備的聚磺基甜菜鹼塗層(SBMA ATRP)上之石蓴屬孢子沈積物作為時間的函數(1、3和6小時)之條形圖；

第十九A圖和第十九B圖是比較孢苗在本發明代表性聚磺基甜菜鹼 /環氧樹脂塗層表面上的生長(第十九B圖)和在環氧底漆塗層表面上的生長(第十九A圖)；

第二十A至第二十C圖在將各載片中間部分曝露於噴水口以200 kPa水壓噴水之後，比較附著於玻璃(第二十A圖)、環氧底漆塗層表面(第二十B圖)和本發明代表性聚磺基甜菜鹼/環氧樹脂塗層表面(第二十C圖)的孢苗成長；

第二十一圖是比較於本發明代表性聚磺基甜菜鹼/環氧樹脂塗層表面(SBMA/Epoxy Coating)上和作為參比物之生物膜 (Biofilm) 上之餘留juvenile *H. elegans*線蟲的平均百分比的條形圖，其中各塗層係暴露於100 Pa壁剪應力下四分鐘；

第二十二圖是說明以聚苯乙烯(PS)作為參比物，根據酵素結合免疫吸附法測定各表面對人類纖維蛋白酶原吸附量的比較圖，其中測定的表面分別為SPU(未改性)，其為段間聚胺酯膜；IPN-I，其

係在20°C下藉由將段間聚胺酯膜置於含有70 mol%SBMA單體的甲醇溶液中培養24小時而製得的互穿網狀結構聚合物膜，培養濃度為1.0 mol/L；IPN-II，其係藉由在20°C下將段間聚胺酯膜於含有70 mol%SBMA單體的溶液中培養24小時而製得之互穿網狀結構聚合物膜，而培養濃度為2.0 mol/L，且混合溶劑為95 vol%甲醇和5 vol%水；HEMA水凝膠，其係甲基丙烯酸2-羥基乙酯水凝膠；以及SBMA水凝膠，其係本發明代表性聚(磺基甜菜鹼)水凝膠(磺基甜菜鹼甲基丙烯酸酯)；

第二十三A圖是使用三種不同溶劑，比較在本發明代表性互穿網狀結構聚合物上之相對蛋白質吸附和培養時間的函數曲線圖，其中，三種溶劑分別為甲醇(o)；1/1體積比之混合的乙醇/甲醇(Δ)；和1/1體積比之混合的異丙醇/甲醇($\square$)，而培養濃度為0.5 mol/L，且SBMA單體莫耳百分比為70 mol%，培養溫度為20°C；和第二十三B圖是比較對應互穿網狀結構聚合物膜的段間聚胺酯膜之溶脹比曲線圖；

第二十四圖是說明本發明代表性互穿網狀結構聚合物上之相對蛋白質吸附與培養濃度的函數曲線圖，而培養溶液為70 mol%SBMA單體之甲醇溶液，培養溫度為20°C，且培養進行24小時；

第二十五A圖是比較在本發明代表性互穿網狀結構聚合物上之相對蛋白質吸附與培養時間的函數曲線圖，而培養溶液為70 mol%SBMA單體之甲醇溶液，培養溫度為20°C，且培養濃度為0.5 mol/L或1.0 mol/L；第二十五B圖是比較對應的乾燥互穿網狀結構聚合物膜的溶脹比和重量增加曲線圖；

第二十六圖是說明在本發明代表性互穿網狀結構聚合物上之相對蛋白質吸附與SBMA單體比率(mol%)的函數曲線圖，而培養濃度為1 mol/L，且培養係在20°C下進行24小時；

第二十七圖是比較IPN-I膜表面和自IPN-I膜表面20μm深度處相對於未改性段間聚胺酯膜的拉曼光譜；

第二十八圖是比較以表面電漿共振法測得之本發明代表性表面(聚羧基甜菜鹼塗層表面)對幾種蛋白質(纖維蛋白原，溶菌酶和hCG)吸附的波長偏移與時間函數曲線圖：在PBS (150 mM和pH 7.4)中之1mg/mL纖維蛋白原、1 mg/mL溶菌酶和20μg/mL hCG的吸附；

第二十九圖是製備本發明代表性表面的方法示意圖，其顯示具有引發劑之矽烷化玻璃表面係藉由原子轉移自由基聚合反應使其表面接枝，以提供聚磺基甜菜鹼或聚羧基甜菜鹼塗層表面；

第三十A至第三十D圖是比較內皮細胞黏附到組織培養聚苯乙烯(TCPS)上的圖像(第三十A圖和第三十B圖)以及本發明代表性聚磺基甜菜鹼水凝膠(聚(SBMA)水凝膠)(第三十C圖和第三十D圖)在10%胎兒牛血清(FBS)中的圖形：三十A圖和第三十C圖是1天之後，而三十B圖和第三十D圖是五天之後的圖像；以及

第三十一圖是用於製備本發明聚羧基甜菜鹼材料的羧基甜菜鹼甲基丙烯酸酯(CBMA)單體的化學結構和其¹H-NMR譜圖。

【主要元件符號說明】

無

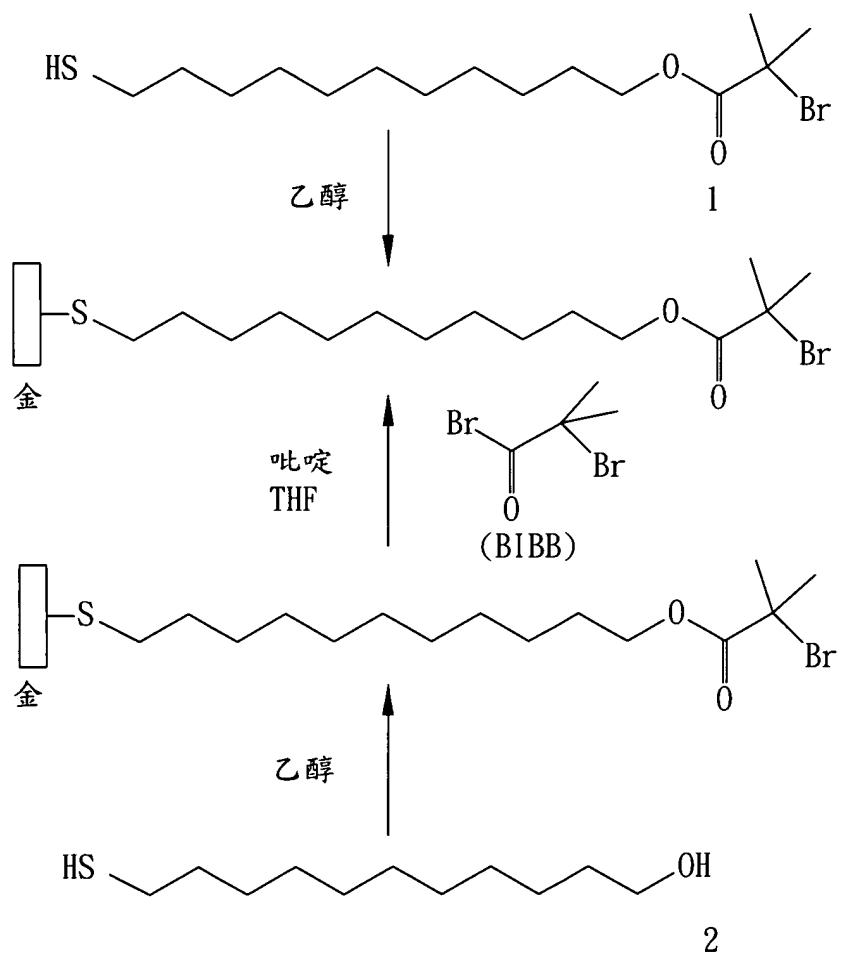
五、中文發明摘要：

本發明提供超低生物分子黏附的磺基甜菜鹼和羧基甜菜鹼材料、超低生物分子黏附表面和塗有磺基甜菜鹼和羧基甜菜鹼材料之表面的製備方法、以及具有超低生物分子黏附表面的裝置。

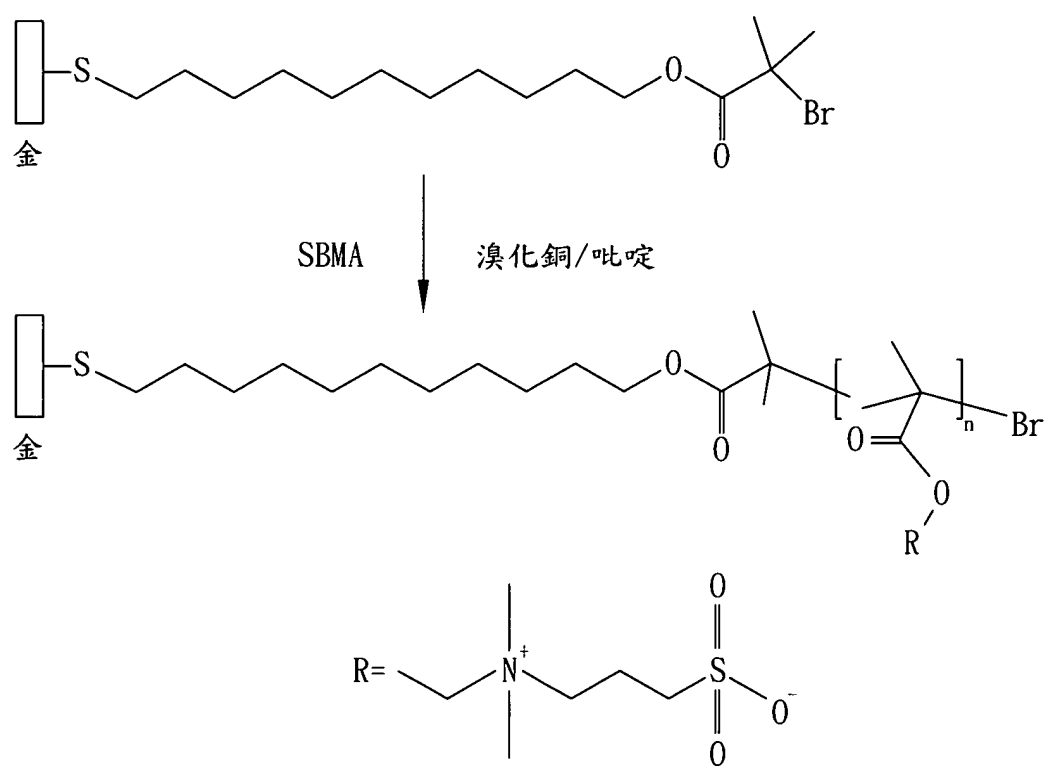
六、英文發明摘要：

Super-low fouling sulfobetaine and carboxylbetaine materials, super-low fouling surfaces and methods of making the surfaces coated with sulfobetaine and carboxylbetaine materials, and devices having the super-low fouling surfaces.

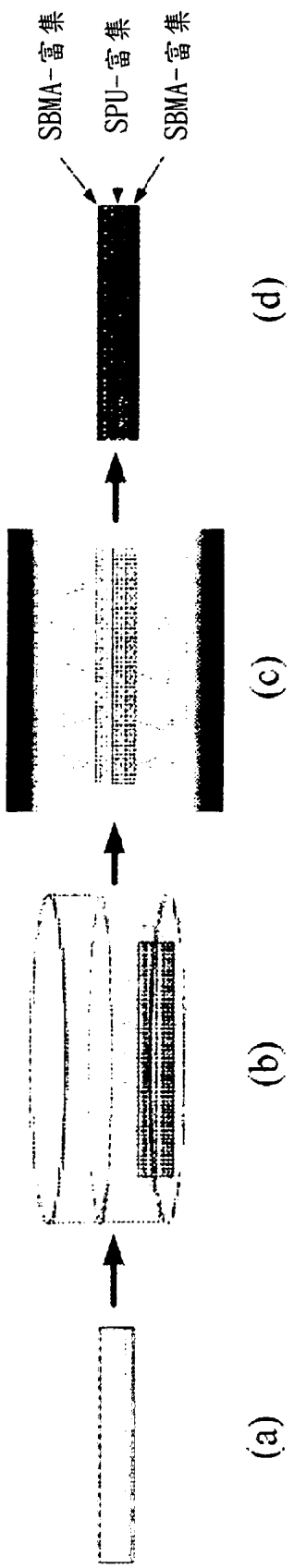
十一、圖式：



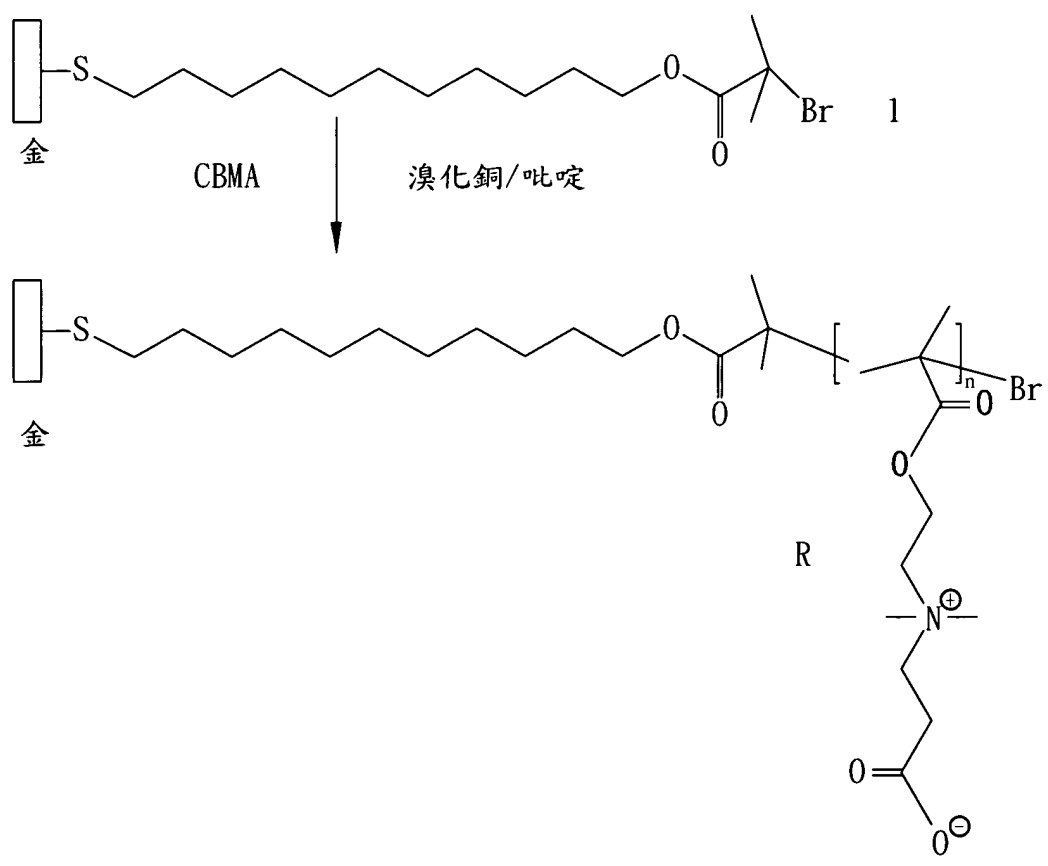
第一圖



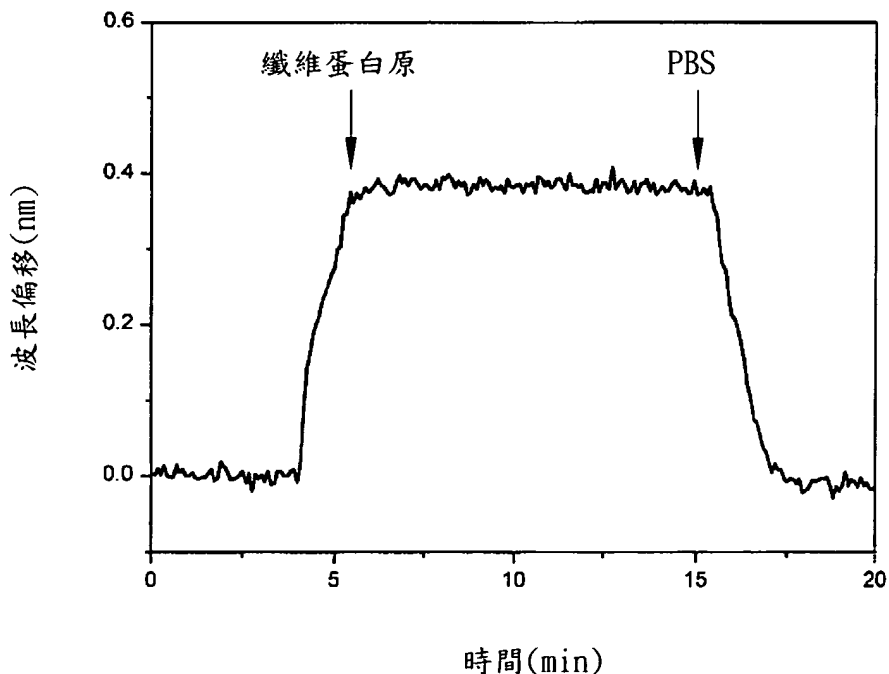
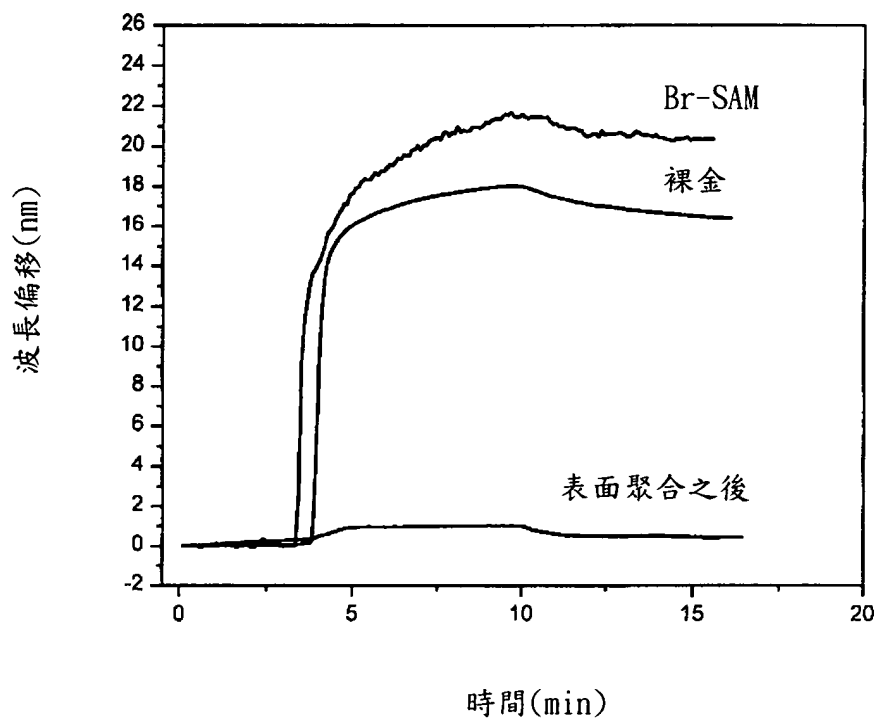
第二圖



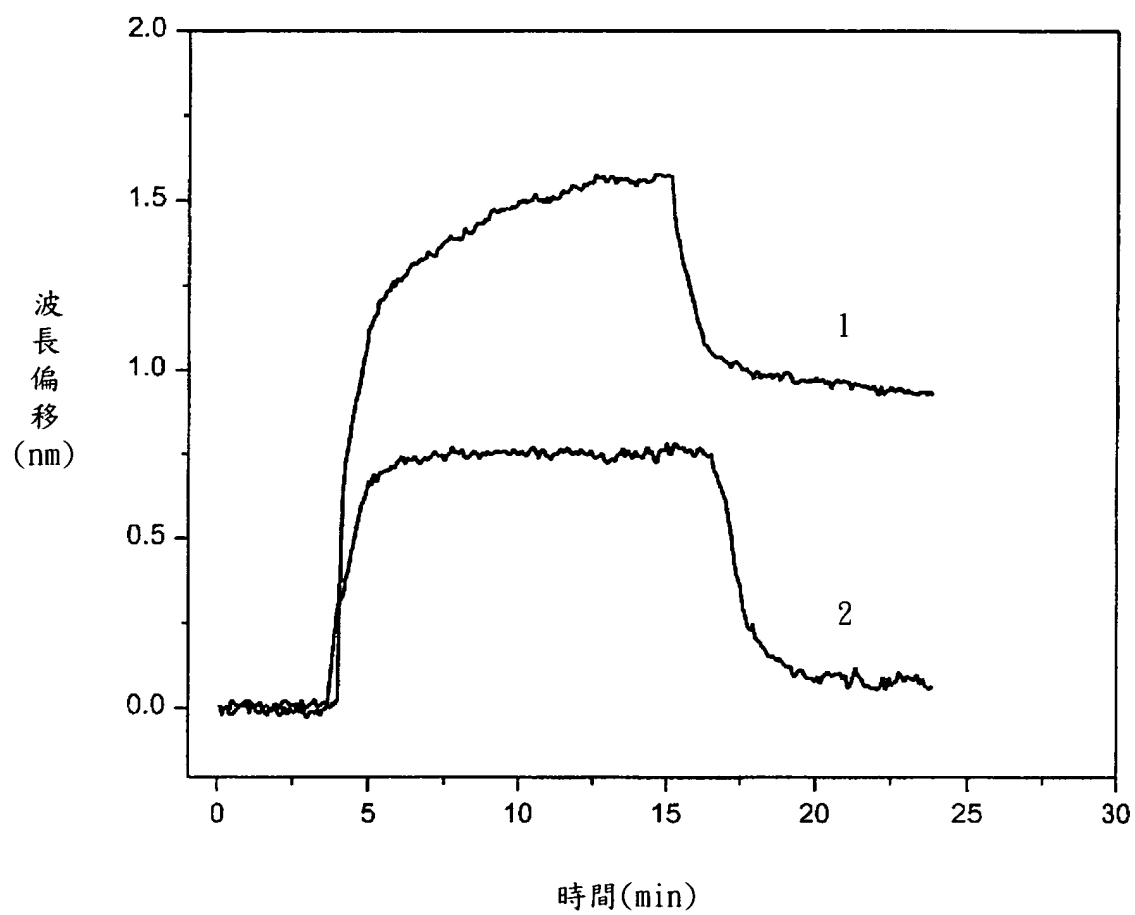
第三圖



第四圖



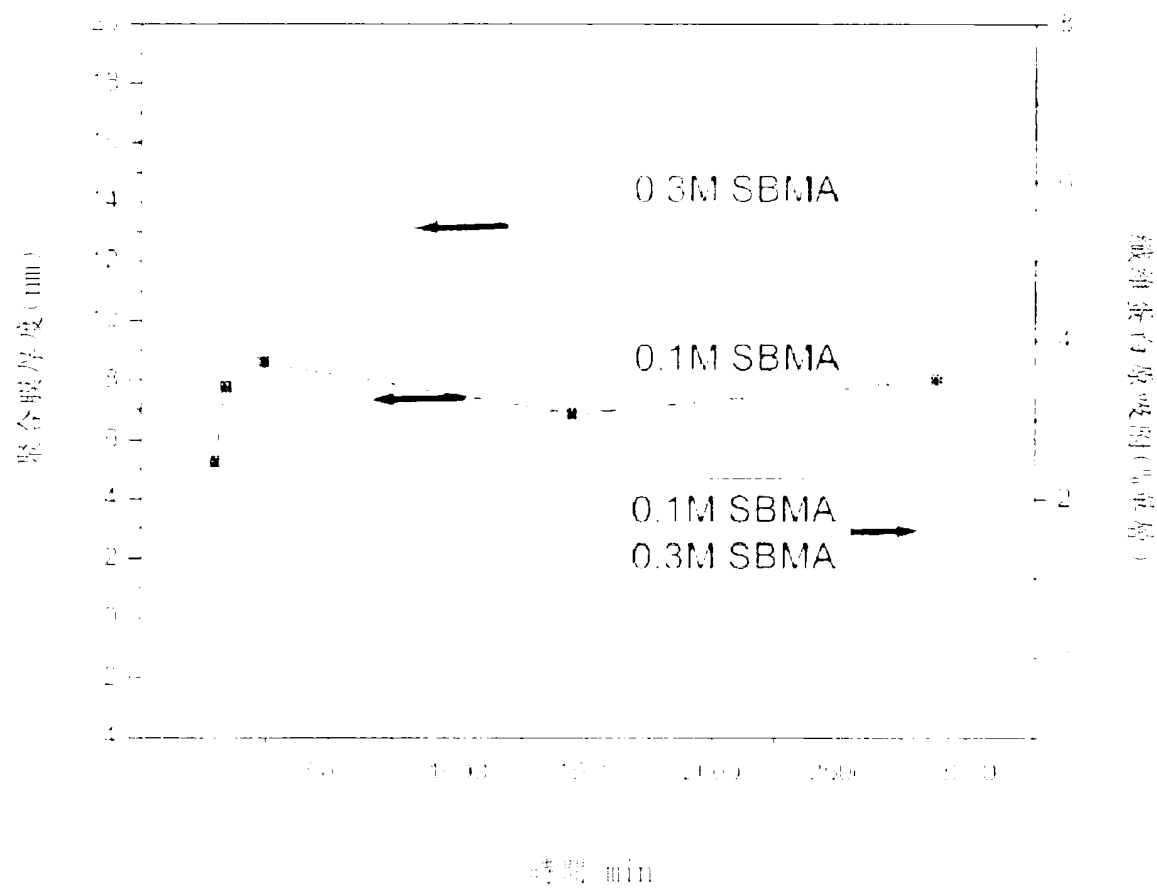
第五圖



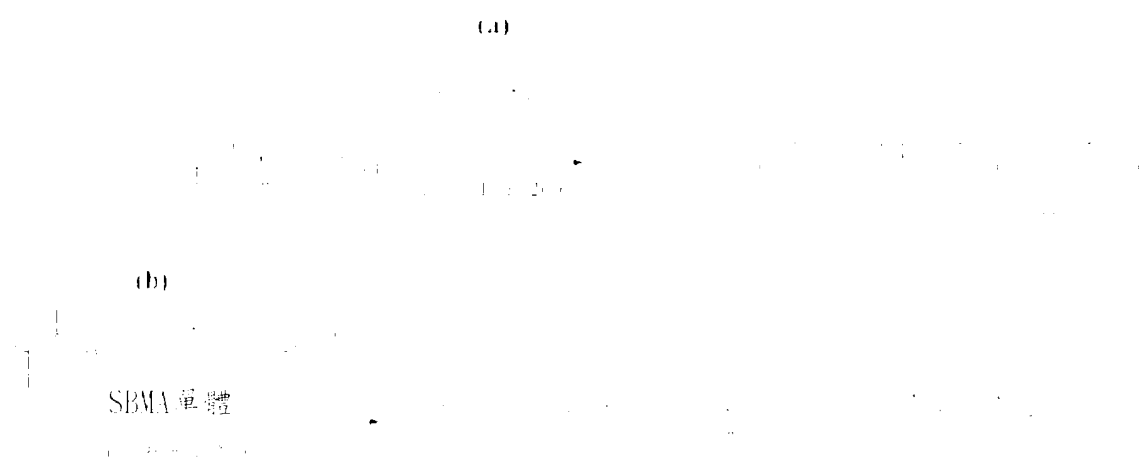
第六圖



第七圖



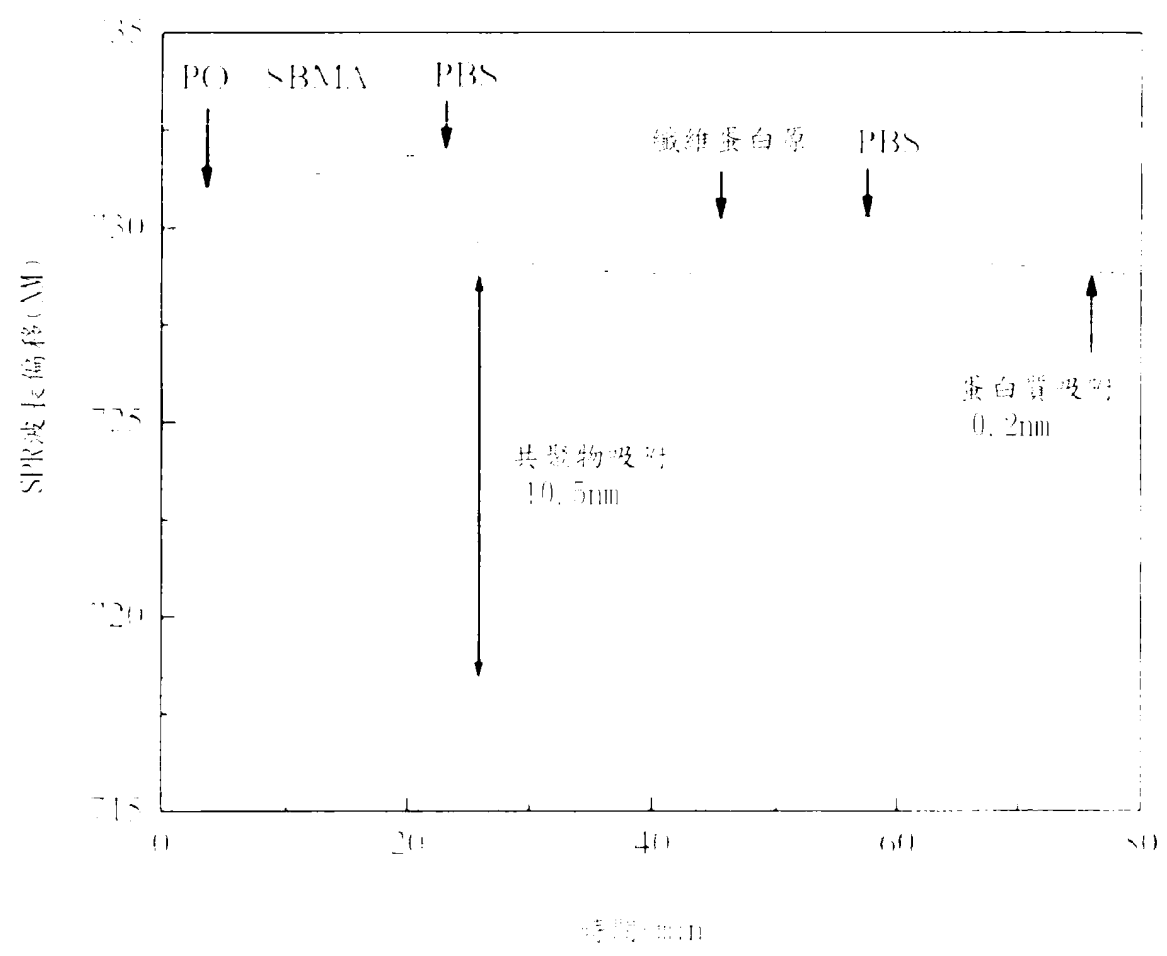
第八圖



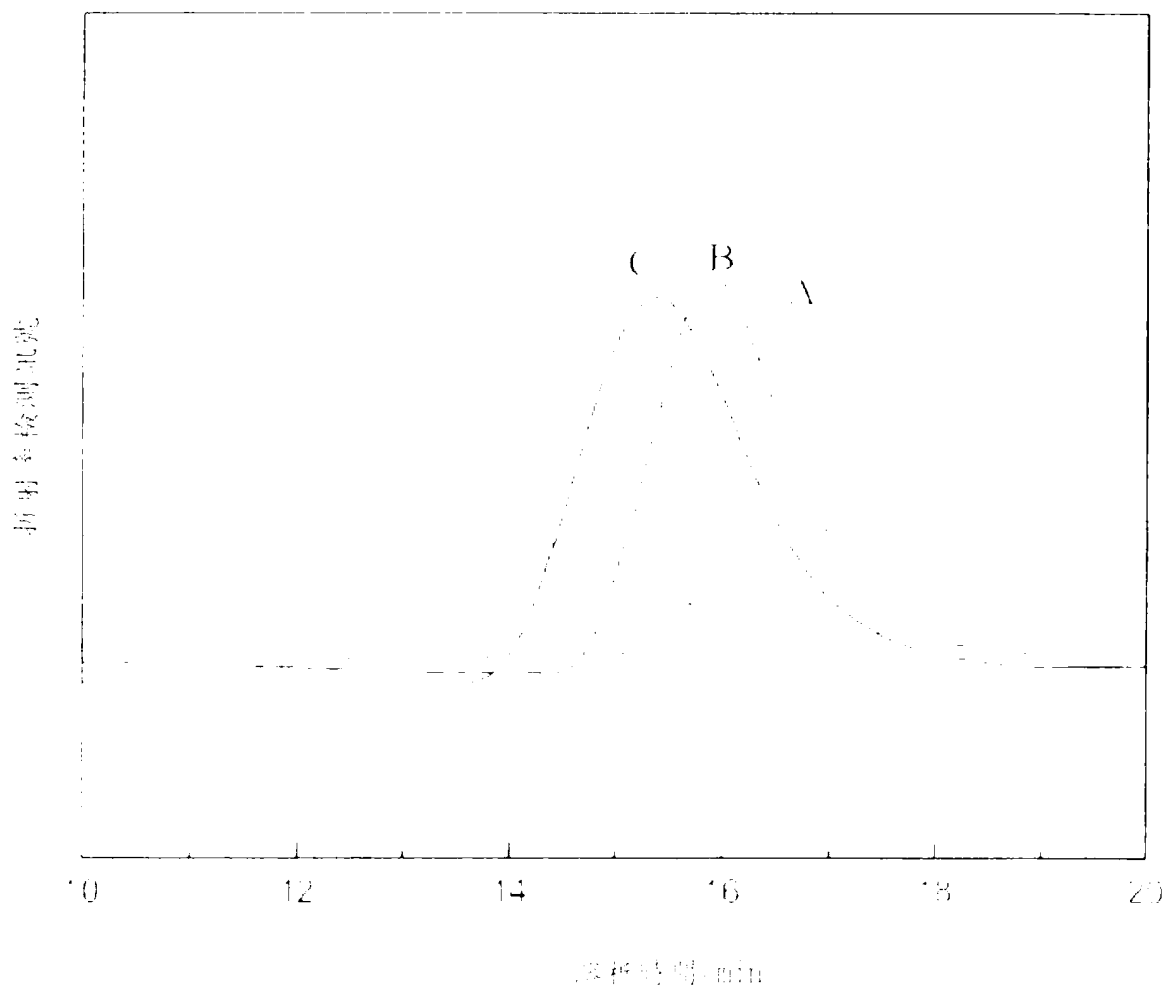
第九圖



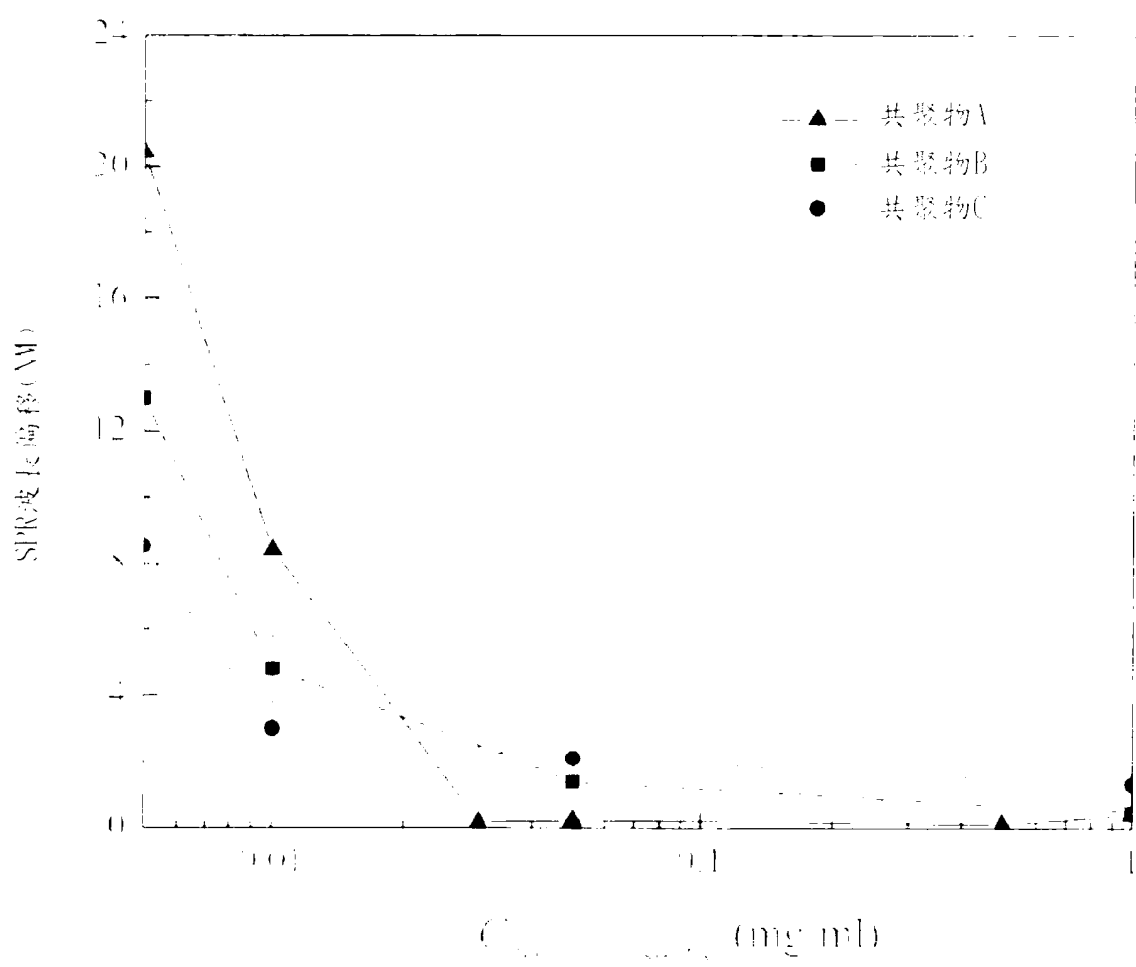
第十圖



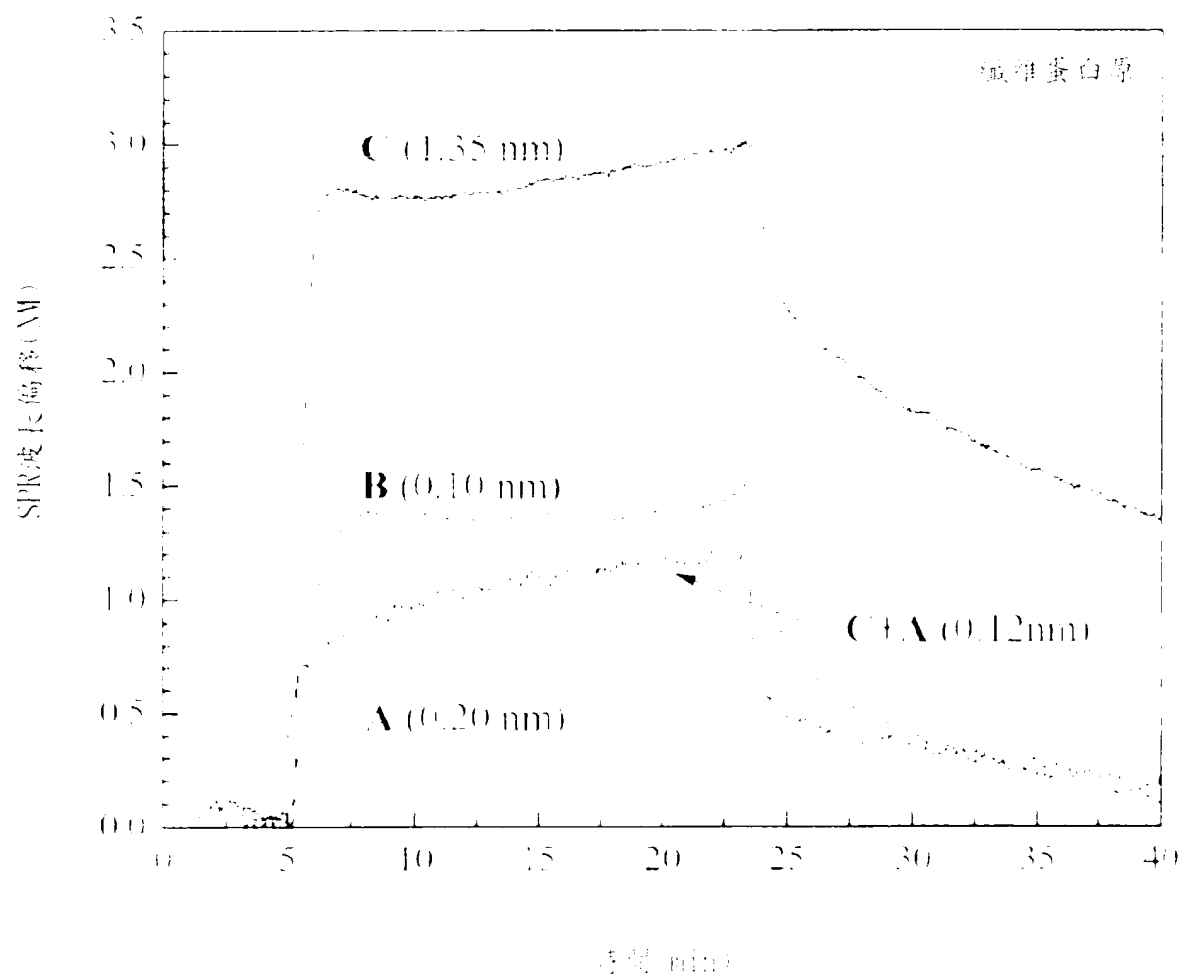
第十一圖



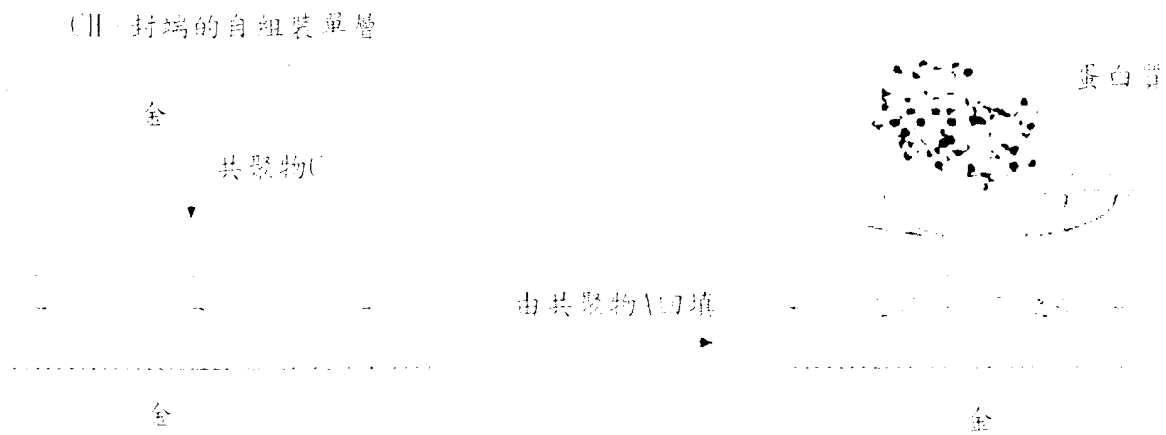
第十二圖



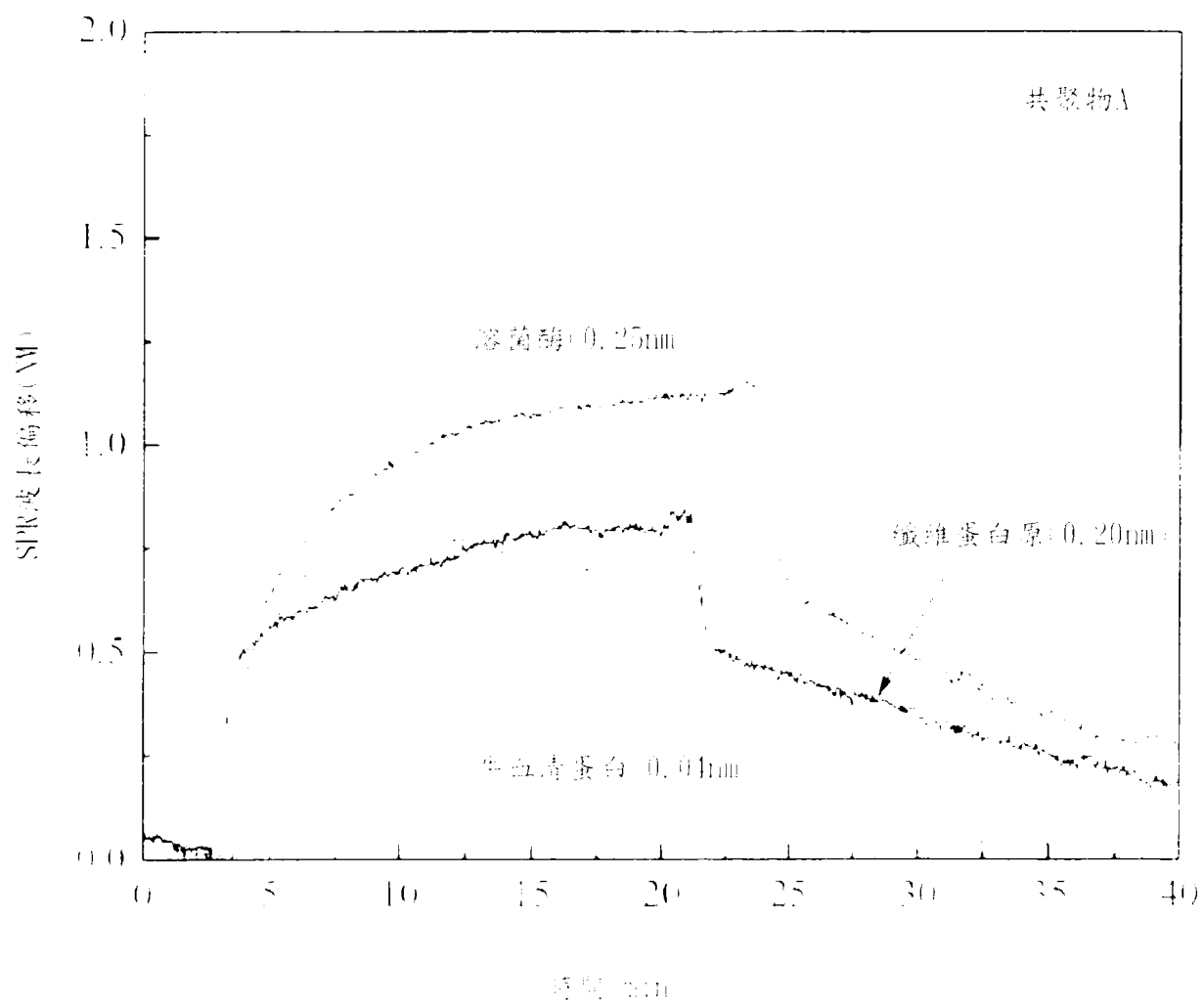
第十三圖



第十四圖

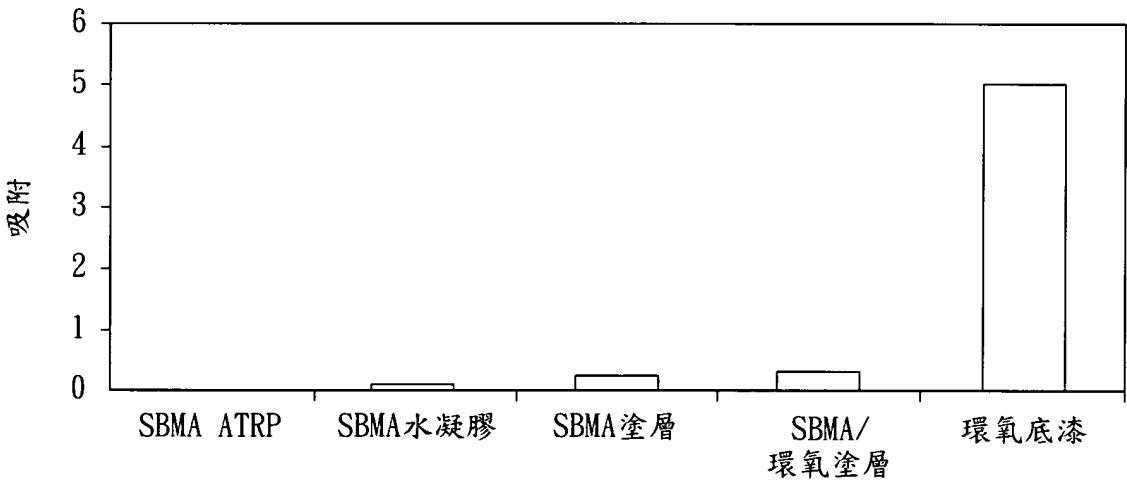


第十五圖

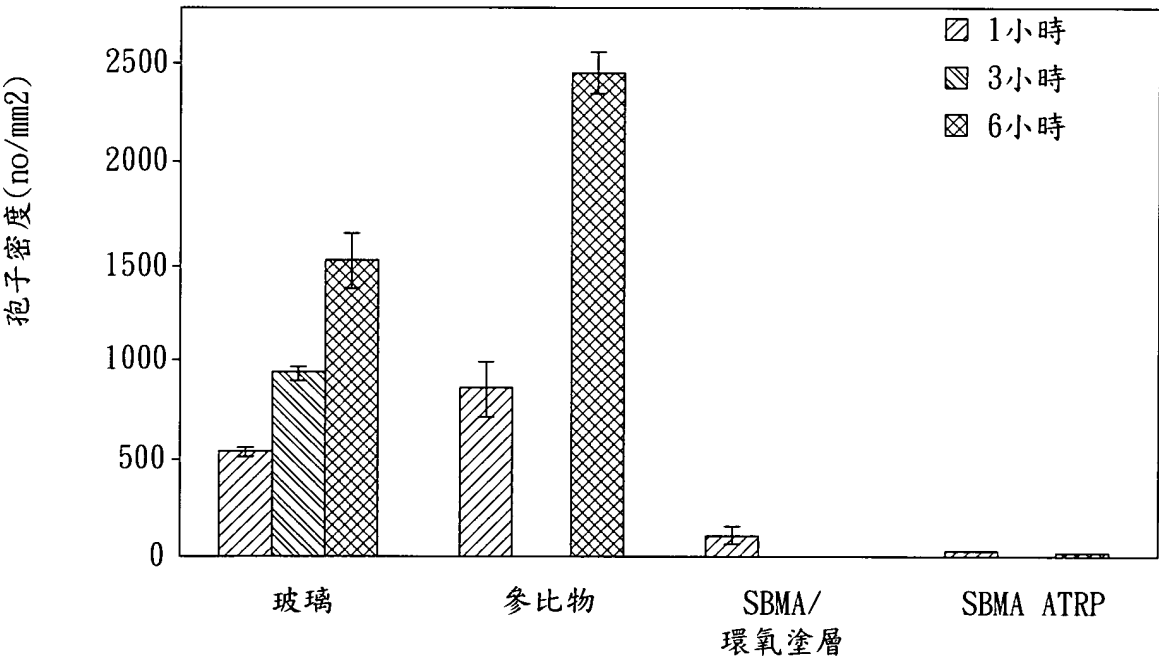


第十六圖

蛋白質吸附



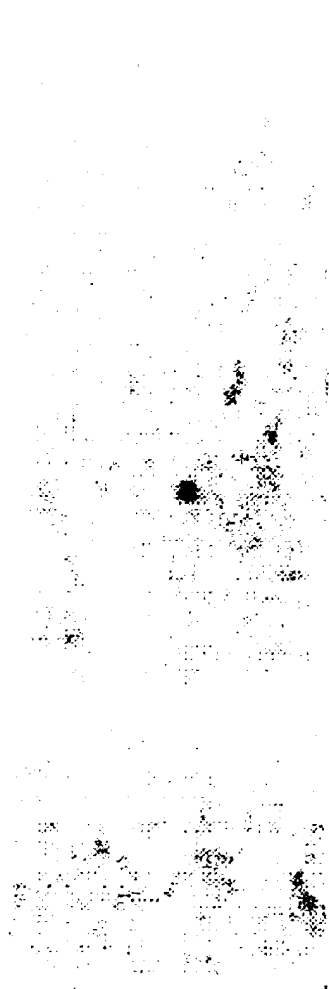
第十七圖



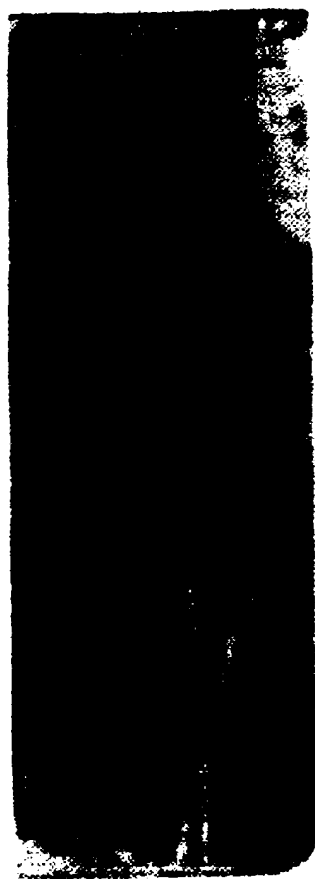
第十八圖



第十九A圖



第十九B圖

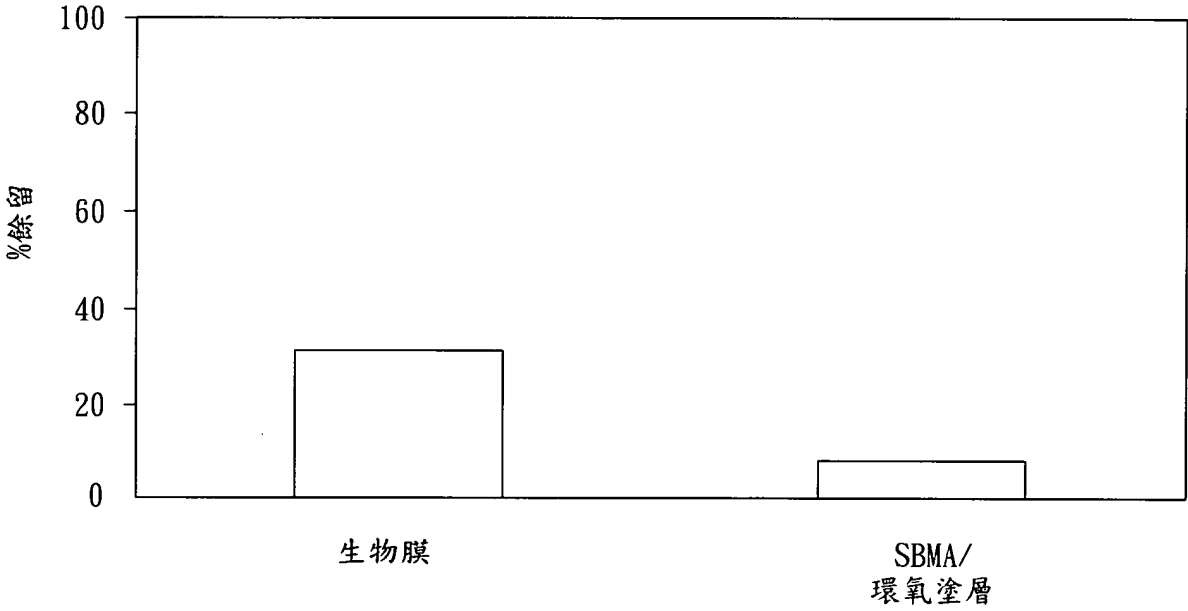


第二十A圖

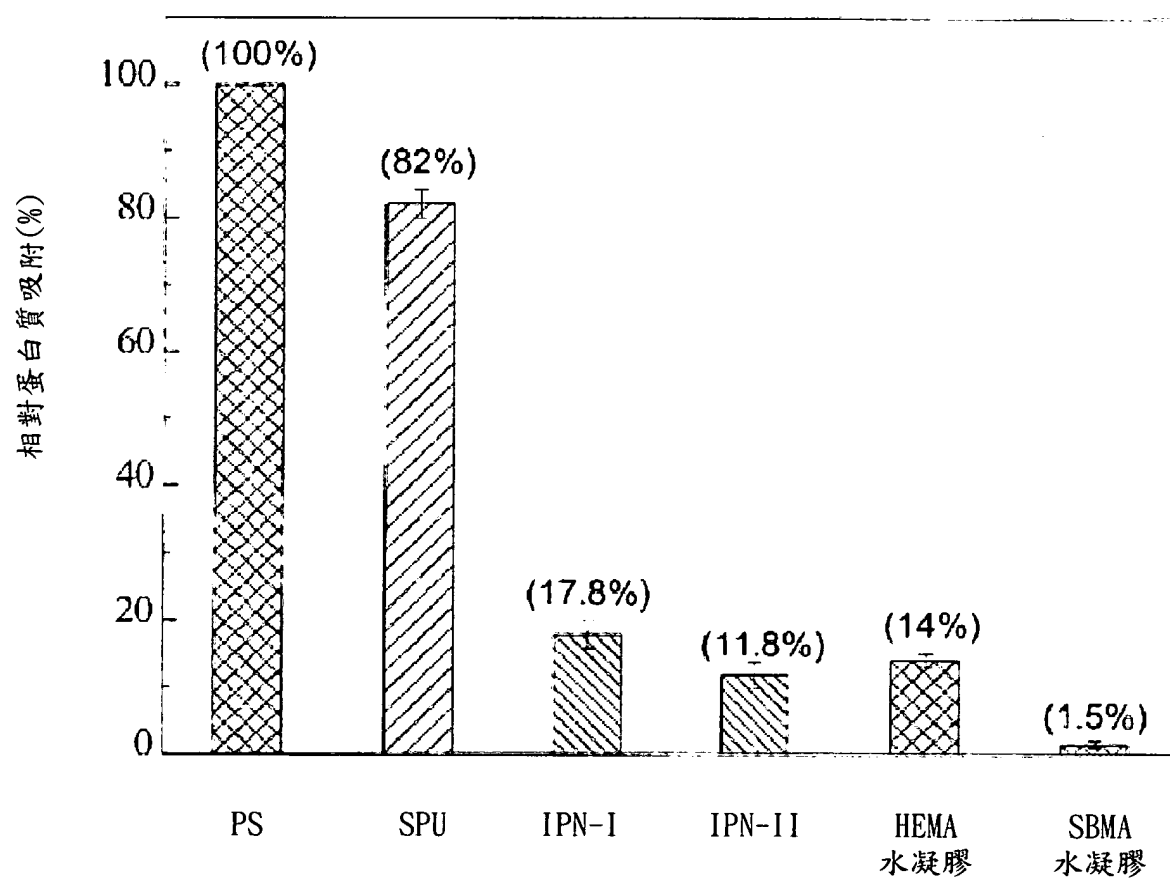


第二十B圖

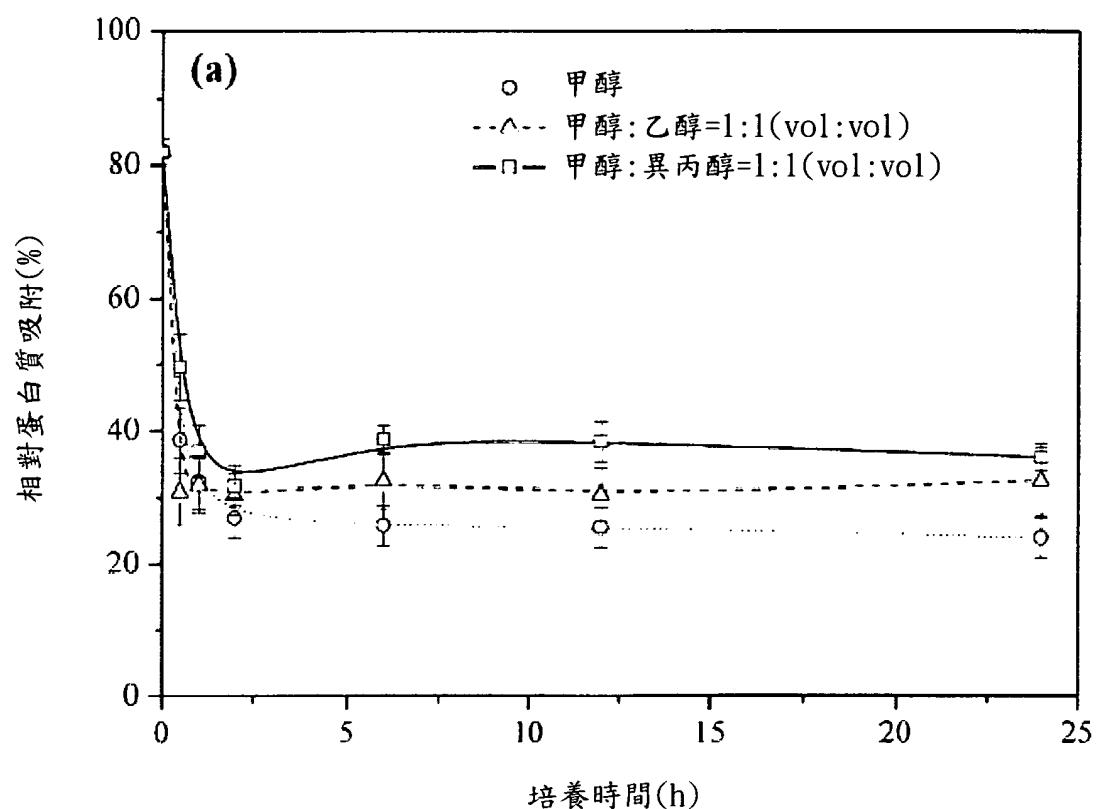
第二十C圖



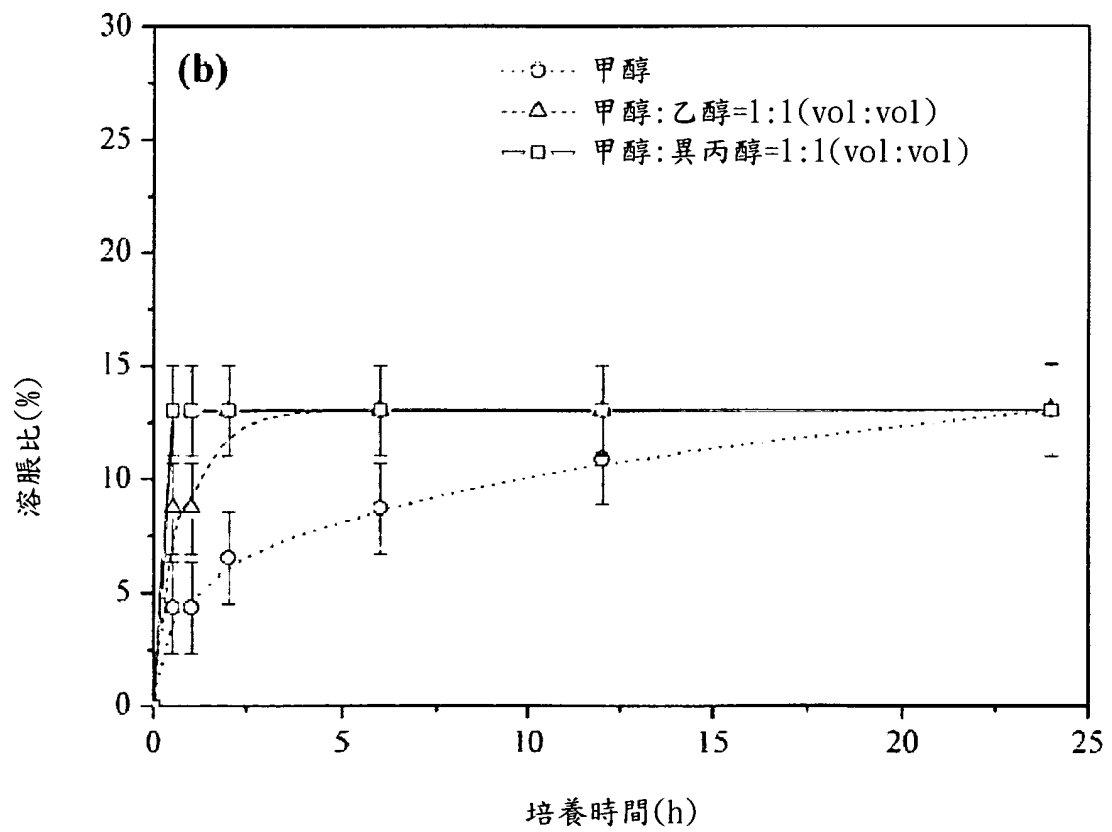
第二十一圖



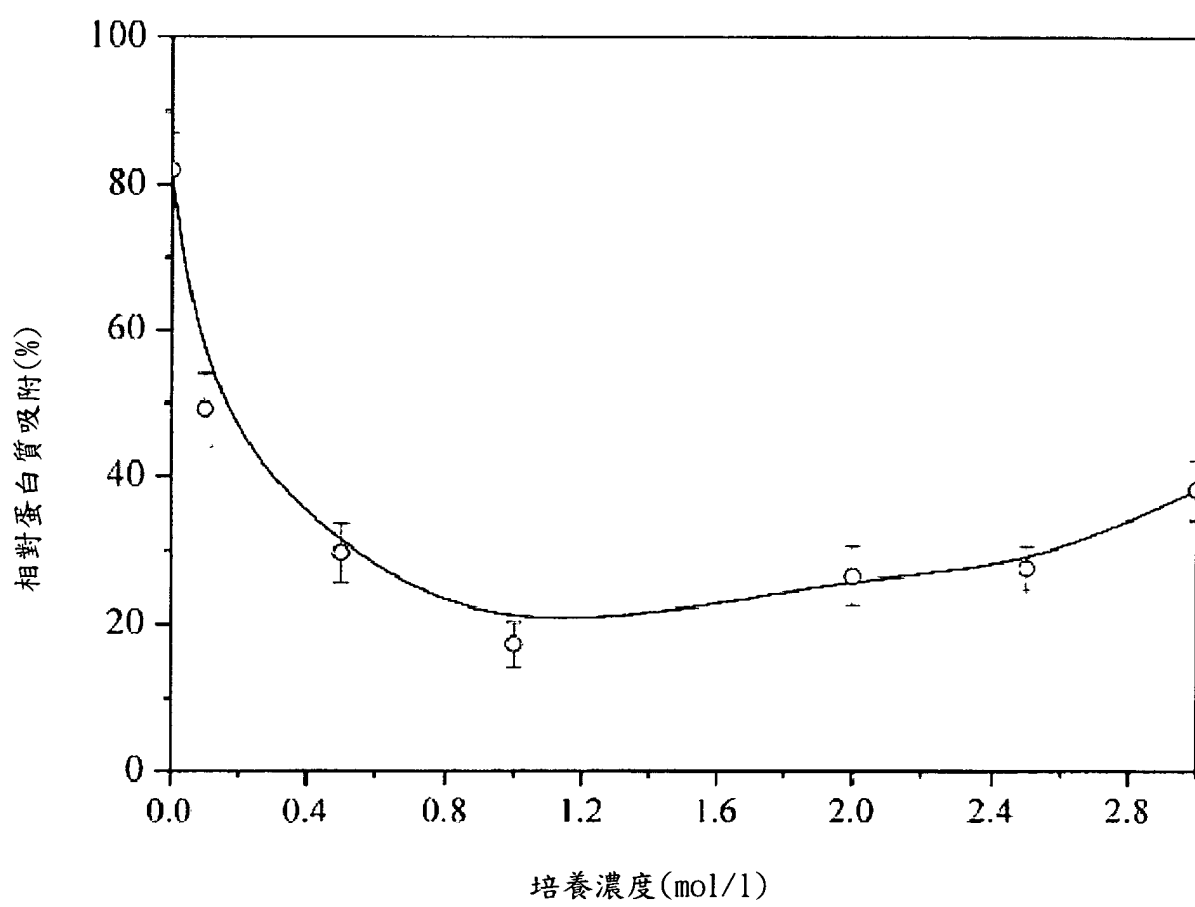
第二十二圖



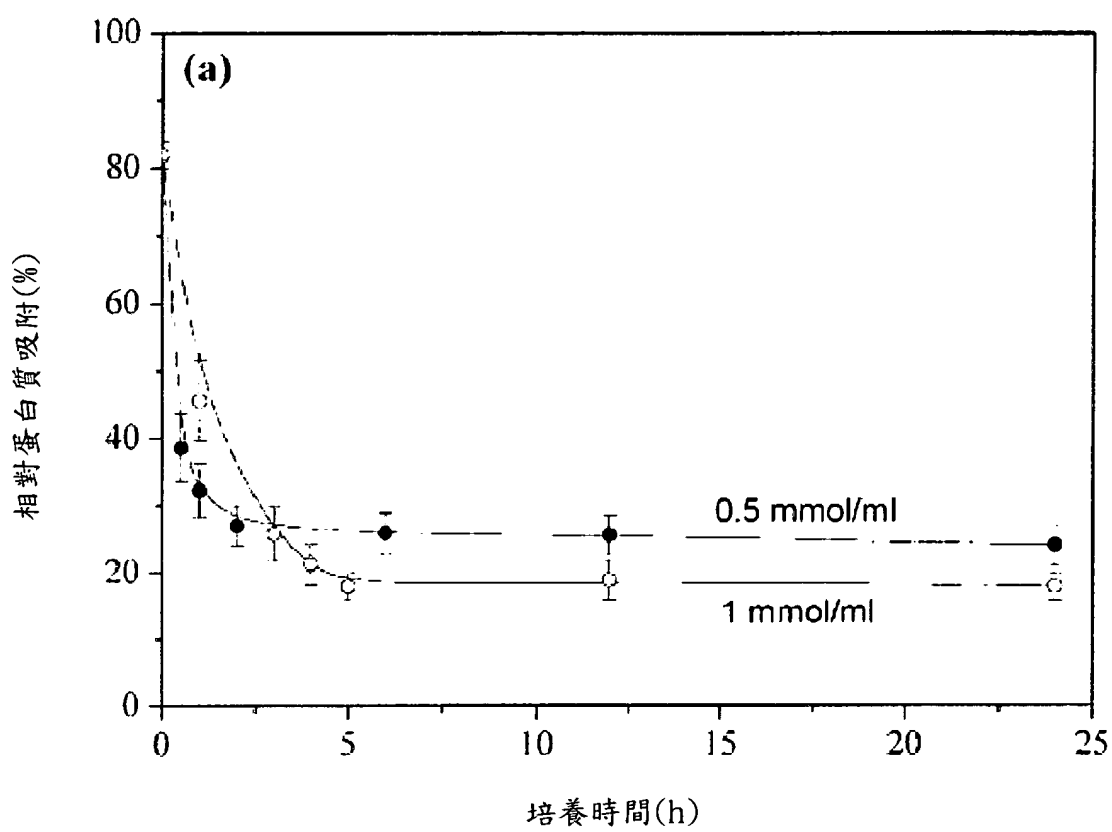
第二十三A圖



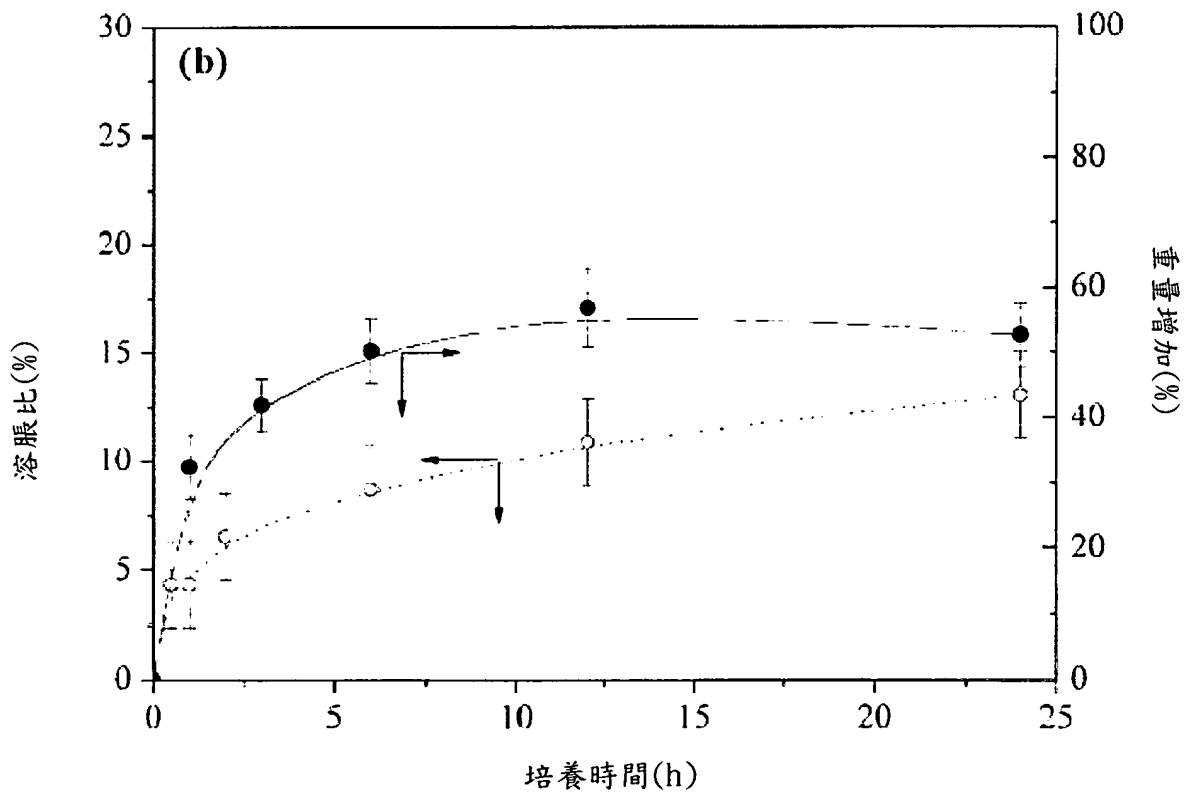
第二十三B圖



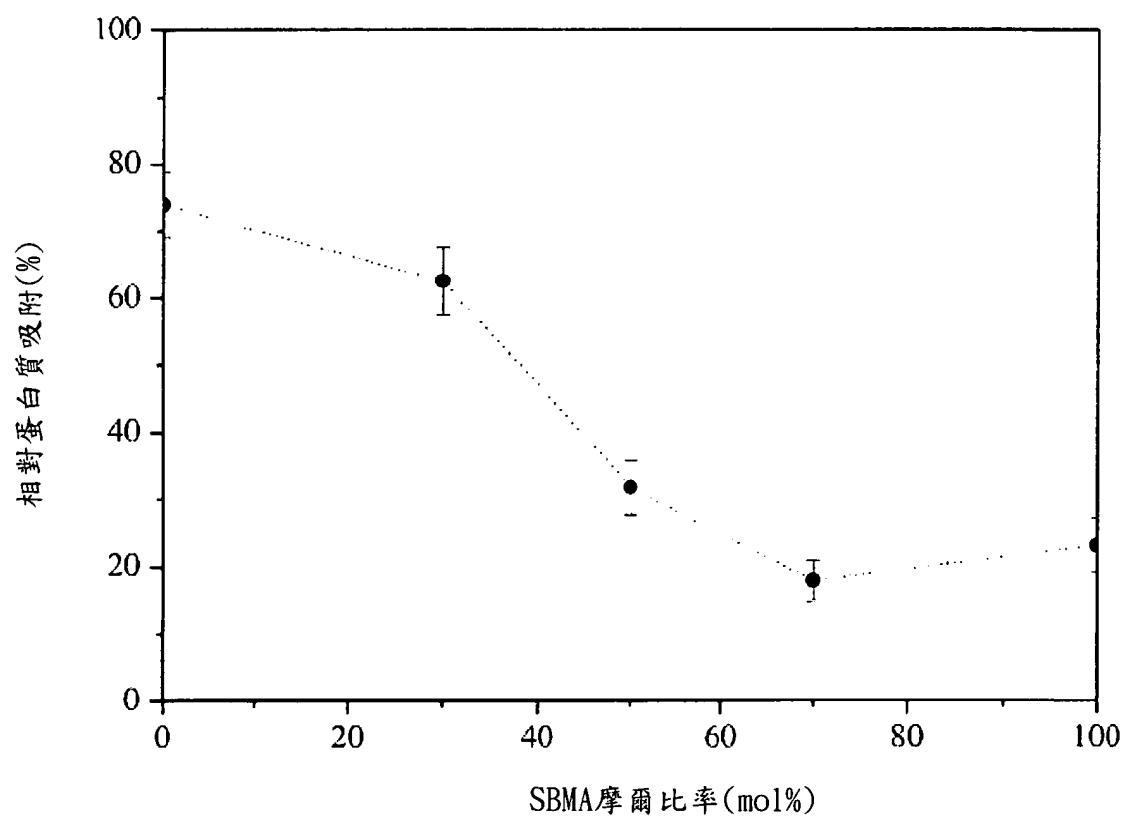
第二十四圖



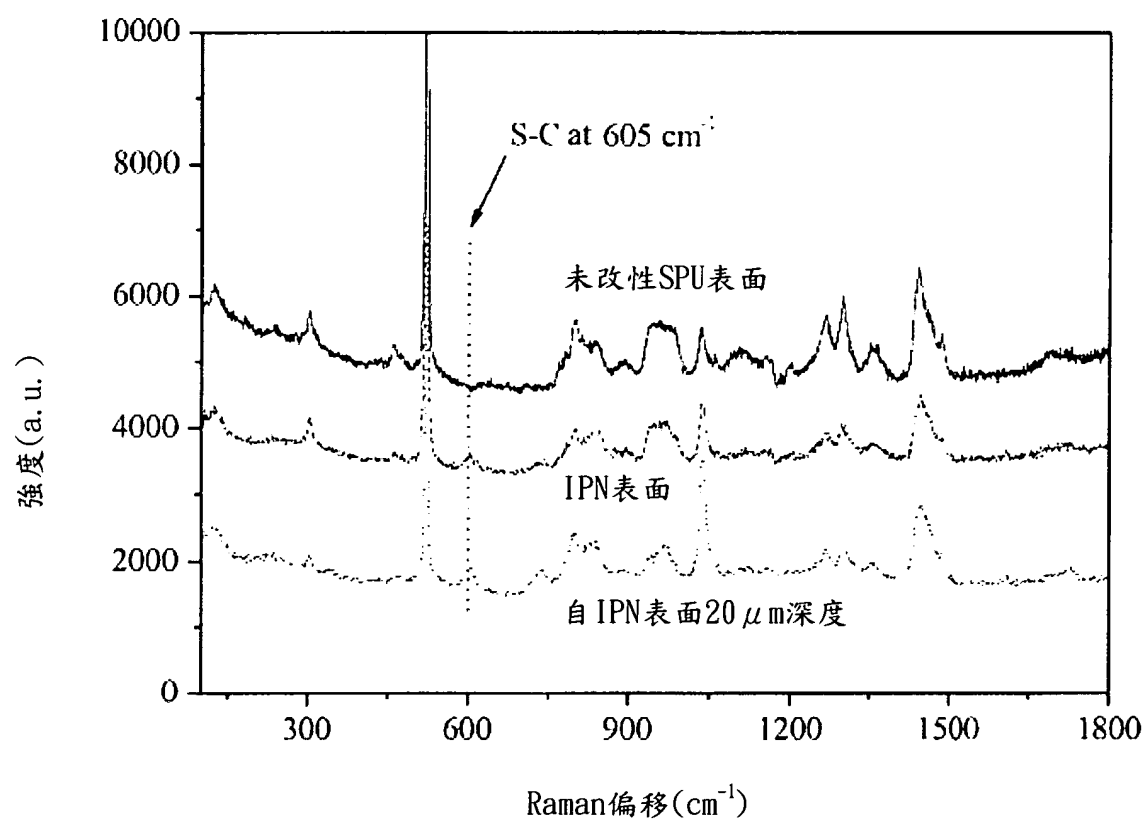
第二十五A圖



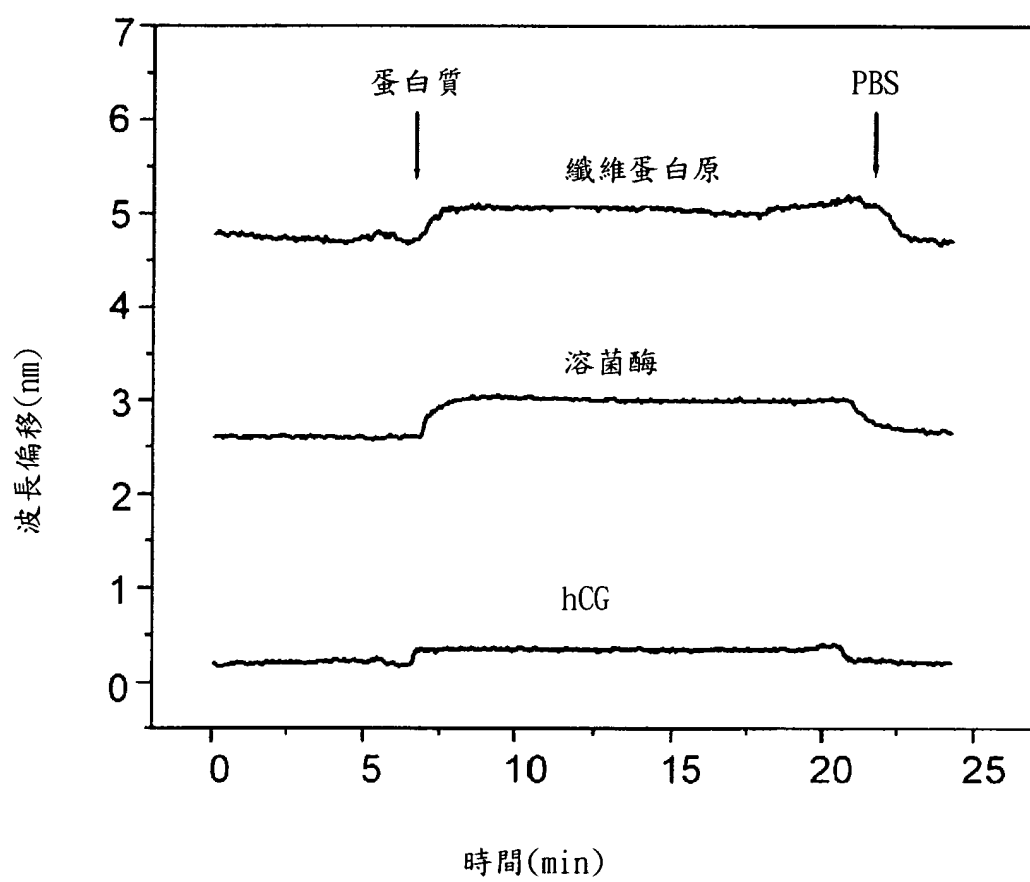
第二十五B圖



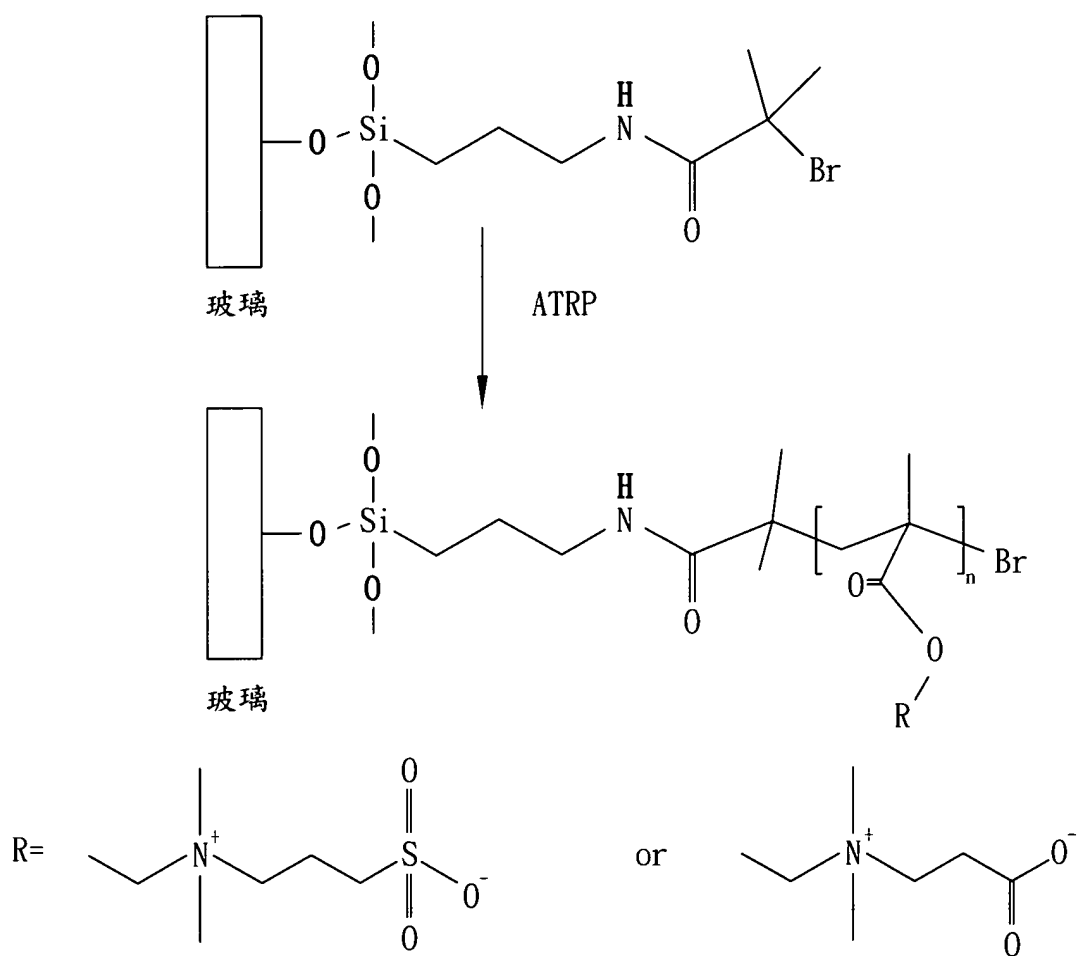
第二十六圖



第二十七圖



第二十八圖



第二十九圖

TIPS

聚-SBMA 水凝胶

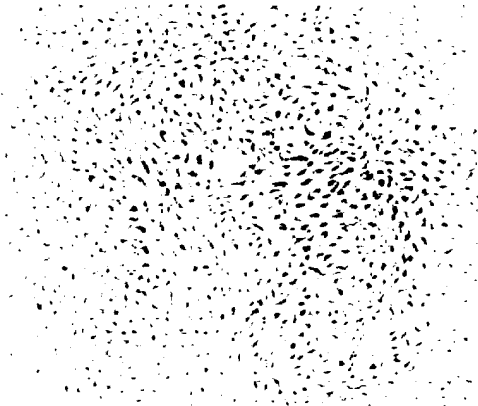
1天以後



第三十A圖

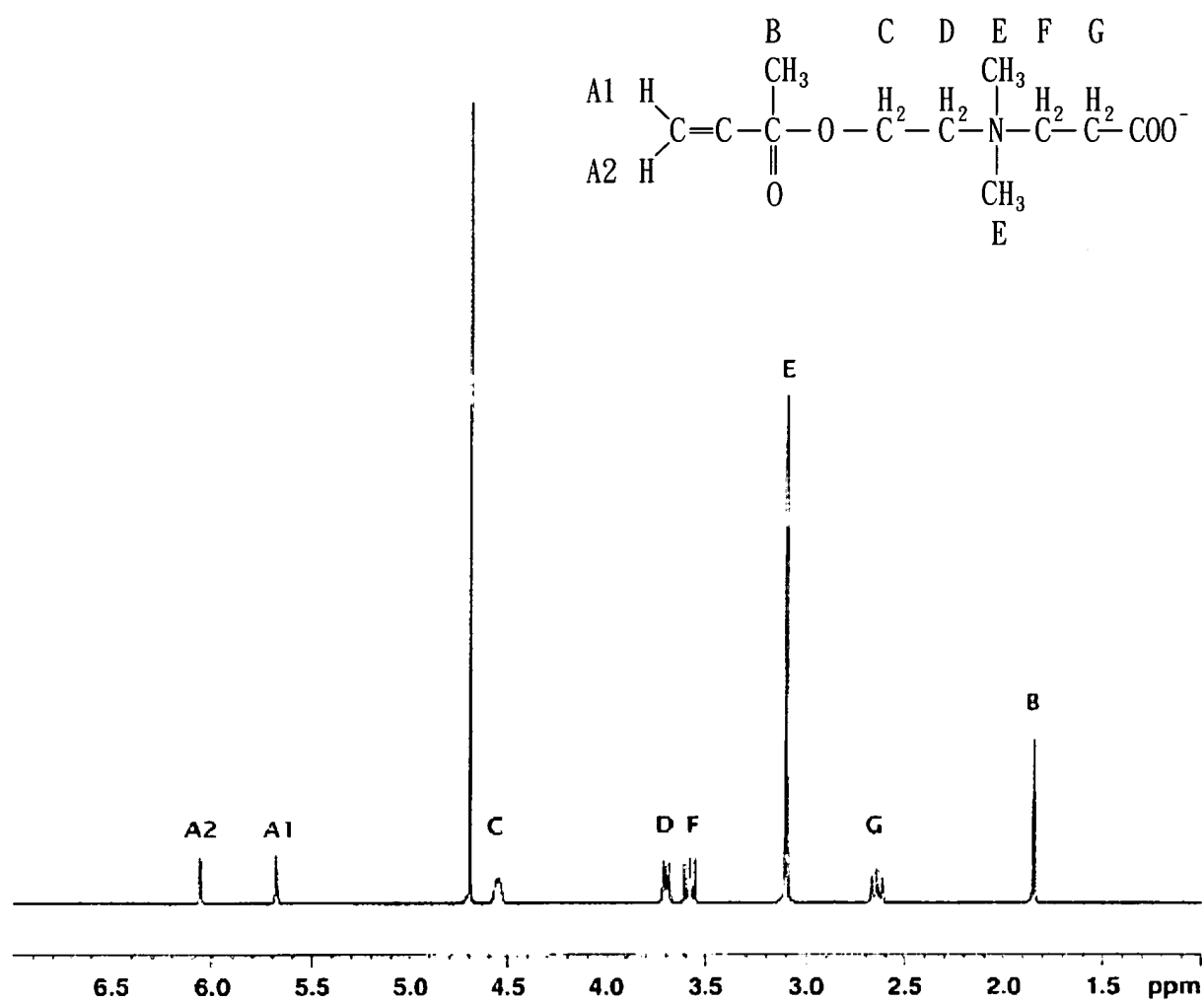
第三十C圖

5天以後



第三十B圖

第三十D圖



第三十一圖

七、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：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

公告本

發明專利說明書

99 年 4 月 9 日修正替換頁

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：95/28045

※ 申請日期：95. 7. 31

※IPC 分類：C09D 5/16 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

超低生物分子黏附的羧基甜菜鹼材料及其製備方法/
SUPER-LOW FOULING CARBOXYBETAINES MATERIALS AND
RELATED METHODS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

張雍/YUNG CHANG

代表人：(中文/英文)

住居所或營業所地址：(中文/英文)

桃園縣蘆竹鄉南福街 117 號 5 樓之 7

5F.-7, No.117, Nanfu St., Lujhu Township, Taoyuan County 338, Taiwan
(R.O.C.)

國 籍：(中文/英文) 中華民國/R.O.C.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 江紹毅/ SHAOYI JIANG

2. 陳輕福/ SHENGFU CHEN

3. 張崢/ ZHENG ZHANG

4. 張雍/ YUNG CHANG

國 籍：(中文/英文)

1. 美國/ US

2、3. 中國大陸/ PRC

4. 中華民國/ ROC

99年5月17日修正替換頁

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☐ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

十、申請專利範圍：

1. 一種具有一表面的基材，其中該表面包括一羧基甜菜鹼材料單層，其中該表面的人類絨毛膜促性腺激素吸附係低於 0.3 ng/cm^2 ，其中，該羧基甜菜鹼材料係由一種或多種選自羧基甜菜鹼丙烯酸酯、羧基甜菜鹼丙烯醯胺、羧基甜菜鹼乙烯基化合物、羧基甜菜鹼環氧化物、及其混合物所成組群的單體所製備。
2. 如申請專利範圍第1項所述之具有一表面的基材，其中，該羧基甜菜鹼材料係聚羧基甜菜鹼。
3. 如申請專利範圍第1項所述之具有一表面的基材，其中，該羧基甜菜鹼材料係一互穿網狀結構聚合物。
4. 一種具有一表面的基材，包括一羧基甜菜鹼聚合物，該聚合物係以共價鍵連接到在該表面上而形成單層之一固定式化合物，其中，該羧基甜菜鹼聚合物係由一種或多種選自羧基甜菜鹼甲基丙烯酸酯、羧基甜菜鹼丙烯酸酯、羧基甜菜鹼丙烯醯胺、羧基甜菜鹼乙烯基化合物、羧基甜菜鹼環氧化物、具有羥基、異氰酸根、氨基或羧基之羧基甜菜鹼、及其混合物所成組群的單體所製備。
5. 一種交聯聚羧基甜菜鹼水凝膠，在由乙烯乙二醇、乙醇及水組成的溶液中加入羧基甜菜鹼到四甘醇二甲基丙烯酸酯(TEGDMA)中隨後由15%焦亞硫酸鈉和40%過硫酸銨引發自由基聚合而製備。
6. 一種具有超低生物分子黏附表面的植入材料，係使用如申請專利範圍第5項所述之交聯聚羧基甜菜鹼水凝膠。
7. 一種超低生物分子黏附表面的製備方法，包括下列步驟：

- (a) 在一基材表面上形成一原子轉移自由基引發劑封端的疏水層；以及
- (b) 把一羧基甜菜鹼材料接枝到塗有該原子轉移自由基引發劑的基材表面而製得，其中該羧基甜菜鹼材料係由一種或多種選自羧基甜菜鹼丙烯酸酯、羧基甜菜鹼丙烯醯胺、羧基甜菜鹼乙烯基化合物、羧基甜菜鹼環氧化物、及其混合物所成組群的單體所製備。