(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5711127号
(P5711127)

(45)発行日　平成27年4月30日(2015.4.30)　(24)登録日　平成27年3月13日(2015.3.13)

(51)Int.Cl.　F I
C08J 7/12 (2006.01)　C08J 7/12 CEPZ
C08J 7/12 CEWZ

請求項の数 14　(全 34 頁)

(21)出願番号　特願2011-527991 (P2011-527991)
(86)(22)出願日　平成21年9月18日(2009.9.18)
(65)公表番号　特表2012-503085 (P2012-503085A)
(43)公表日　平成24年2月2日(2012.2.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/057465
(87)国際公開番号　WO2010/033794
(87)国際公開日　平成22年3月25日(2010.3.25)
審査請求日　平成24年9月11日(2012.9.11)
(31)優先権主張番号　61/098,337
(32)優先日　平成20年9月19日(2008.9.19)
(33)優先権主張国　米国(US)

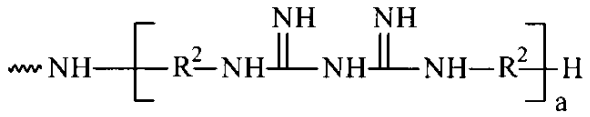
(73)特許権者　505005049
スリーエム　イノベイティブ　プロパティズ　カンパニー
アメリカ合衆国，ミネソタ州　５５１３３－３４２７，セント　ポール，ポスト　オフィス　ボックス　３３４２７，スリーエム　センター
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100128495
弁理士　出野　知

最終頁に続く

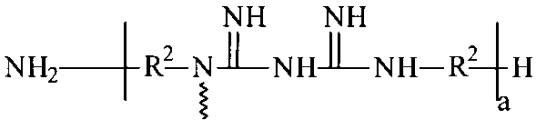
(54)【発明の名称】リガンドグラフト官能化基材

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
基材と、前記基材の表面から伸長するグラフトされたビグアニドリガンド基とを含み、グラフトされたイオン性基又は親水性基を更に含む、生体サンプルからの生体物質の選択的な結合及び除去に使用される物品。
【請求項２】
前記ビグアニドリガンド基が、以下の式のうちの１つ以上である、請求項１に記載の物品：

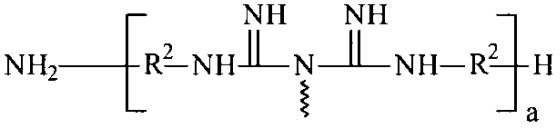
【化１】



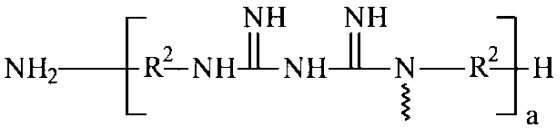
ＩＩＩ，又は



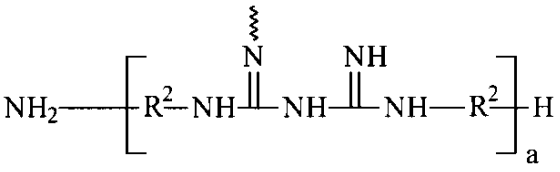
ＩＶ，又は



Ｖ，又は



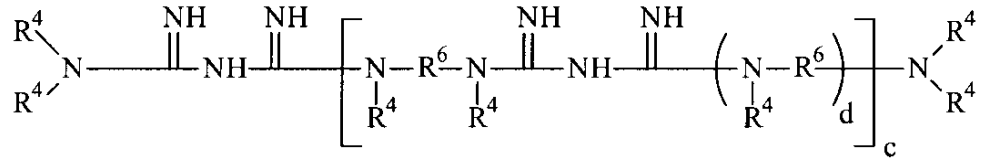
ＶＩ，又は



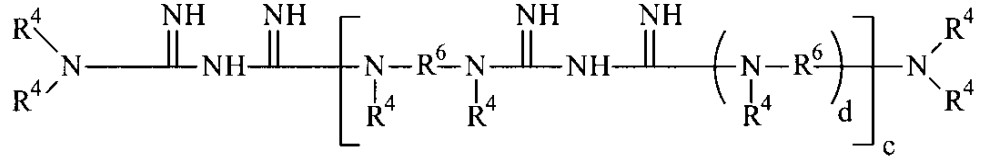
ＶＩＩ，

式中、
Ｒ^{2}は、アリーレン又はアルキレンであり、ａは、少なくとも１である。
【請求項３】
前記基材の表面上にグラフトされた四級アンモニウム基を更に備える、請求項１に記載の物品。
【請求項４】
前記基材が、多孔質基材である、請求項１に記載の物品。
【請求項５】
前記基材が、熱可塑性ポリマーである、請求項１に記載の物品。
【請求項６】
前記熱可塑性ポリマーが、ポリオレフィン、ポリ（イソプレン）、ポリ（ブタジエン）、フッ素化ポリマー、塩素化ポリマー、ポリアミド、ポリイミド、ポリエーテル、ポリ（エーテルスルホン）、ポリ（スルホン）、ポリ（ビニルアセテート）、ビニルアセテートのコポリマー、ポリ（ホスファゼン）、ポリ（ビニルエステル）、ポリ（ビニルエーテル）、ポリ（ビニルアルコール）、及びポリ（カーボネート）から選択される、請求項１に記載の物品。
【請求項７】
ａ）前記基材の表面から伸長するグラフトされた求電子性官能基を有する置換基材と、
ｂ）リガンド化合物：

【化２】



式中、
それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ、アルキル又はアリールであり、
それぞれのＲ^{6}は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、
ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、
ｄは、ゼロ又は１であるが、但し、ｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、との反応生成物を含む、請求項１に記載の物品。
【請求項８】
前記グラフトされた求電子性官能基が、（ｉ）エポキシ基又は開環エポキシ連結基、（ｉｉ）アズラクトン基又は開環アズラクトン連結基、又は（ｉｉｉ）イソシアナト基から選択される、請求項７に記載の物品。
【請求項９】
前記基材が、多孔質膜、多孔質不織布ウェブ、又は多孔質繊維を含む、請求項７に記載の物品。
【請求項１０】
請求項１に記載の物品を調製する方法であって、
１）熱可塑性ポリマー基材を提供する工程と、
２）求電子性官能基を基材の表面にグラフト化して、前記基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされた求電子性官能基を有する基材を作製する工程と、
３）前記グラフトされた求電子性官能基とリガンド化合物：
【化３】



式中、
それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ、アルキル又はアリールであり、
それぞれのＲ^{6}は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、
ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、
ｄは、ゼロ又は１であるが、但し、ｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、とを反応させて、
前記基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされたリガンド基を有する基材を作製する工程と、
４）イオン性基又は親水性基を前記基材の表面にグラフトして、前記基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされたイオン性基又は親水性基を有する基材を作製する工程と

を含む方法。

【請求項１１】

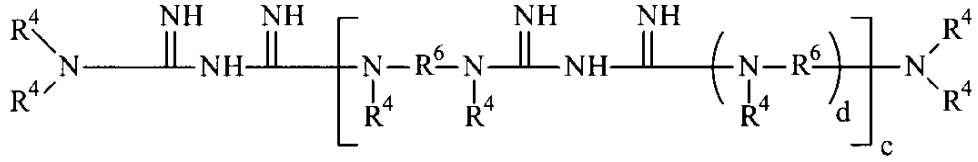
請求項１に記載の物品を調製する方法であって、

１）熱可塑性ポリマー基材を提供する工程と、

２）電離放射線により、官能基を基材の表面にグラフト化して、前記基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされた求電子性官能基を有する基材を作製する工程と、

３）前記グラフトされた官能基とリガンド化合物：

【化４】



式中、

それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ、アルキル又はアリールであり、

それぞれのＲ^{6}は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、

ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、

ｄは、ゼロ又は１であるが、但し、ｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、とを反応させて、

前記基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされたリガンド基を有する基材を作製する工程と、

４）イオン性基又は親水性基を前記基材の表面にグラフトして、前記基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされたイオン性基又は親水性基を有する基材を作製する工程と

を含む方法。

【請求項１２】

前記基材の表面上にグラフトされた四級アンモニウム基を更に備える、請求項１１に記載の方法。

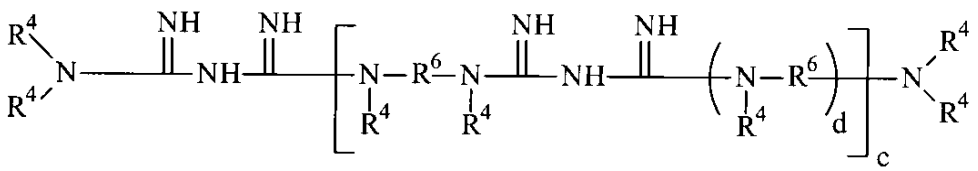
【請求項１３】

前記基材の表面上にグラフトされた親水性ポリ（アルキレンオキシド）基を更に備える、請求項１１に記載の方法。

【請求項１４】

格子間及び外表面を有する多孔質熱可塑性ベース基材と、前記多孔質ベース基材の表面から伸長する電離放射線グラフトされたリガンド基と、を備える請求項１に記載の物品であって、前記グラフトされたリガンド基が、グラフトされた求電子性官能基と、リガンド化合物：

【化５】



式中、
それぞれのR^4は、独立してH、アルキル又はアリールであり、
それぞれのR^6は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、
ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、
ｄは、ゼロ又は１であるが、但し、ｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、との反応生成物を含み、前記物品がグラフトされたイオン性基又は親水性基を更に備える、請求項１に記載の物品。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、３Ｍ Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｕ．Ｓ．ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの名義の国際特許出願として出願され、２００８年９月１９日出願の米国仮出願第６１／０９８，３３７号に対する優先権を主張する。
【０００２】
本開示は、リガンド官能化基材、及びその調製方法に関する。この官能化基材は、生体サンプル由来のウイルスなどの生体物質と選択的に結合し、除去するのに有用である。
【背景技術】
【０００３】
ウイルス及び生体高分子（例えば、タンパク質、炭水化物、脂質、及び核酸のような生細胞の構成成分又は生成物を含む）などの標的生体物質の検出、定量化、単離及び精製は、長年にわたって研究者の課題であり続けている。検出及び定量化は、診断にとって、例えば、様々な生理学的条件（例えば疾患）の指標として重要である。生体高分子の単離及び精製は、治療及び生理学的研究に重要である。化学反応に触媒作用を及ぼすことが可能なタンパク質の特殊な部類である、酵素のような生体高分子も、産業的に有用であり、酵素は単離、精製されて、甘味料、抗生物質、及び様々な有機化合物、例えばエタノール、酢酸、リジン、アスパラギン酸、及び生物学上有用な生成物（例えば抗体及びステロイド）の製造のために利用されている。
【０００４】
インビボにおける天然の状態では、これらの生体高分子の構造及び対応する生物学的活性は、一般にｐＨ及びイオン強度のかなり狭い範囲内に維持される。したがって、あらゆる分離及び精製操作は、得られる処理された生体高分子が効能を有するために、このような要因を考慮しなければならない。
【０００５】
クロマトグラフ分離及び精製操作は、気体又は液体であることができる移動相と固定相との間の溶質の交換に基づき、生体生成物混合物に対して行うことができる。固定相を有するそれぞれの溶質の様々な結合相互作用のため、溶液混合物の様々な溶質の分離が達成され、それ程強く相互に作用しない溶質と比較して、移動相の解離又は置換作用を受けたとき、より強い結合相互作用の滞留時間は一般により長くなり、このような方法で、分離及び精製が達成できる。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
大部分の現在の捕捉又は精製クロマトグラフィーは、従来のカラム技術によって行われる。この技術を使用した処理能力が低いので、これらの技術には、さらなる精製において大きな支障をきたす。これらの問題を軽減する試みには、クロマトグラフィーカラムの直径を大きくすることが挙げられるが、これも、効果的かつ再現的にカラムを充填することが困難であるため、課題が残る。より大きいカラム直径も、問題となるチャネリングの発生を増やす。また、従来のクロマトグラフカラムでは、特定の水準を超える所望の生成物のブレークスルーが検出されると、吸収操作が中断される。これによって、吸着培地の動的又は有効容量が、全体的又は静的な容量より大幅に低くなる。有効性が低下すると経済

的に困難な結果となり、クロマトグラフィー樹脂のコストは高くなる。

【０００７】

高分子樹脂は、様々な標的化合物の分離及び精製に広く用いられる。例えば、高分子樹脂を用いて、イオン性基の存在、標的化合物の大きさ、疎水性相互作用、特定の受容体リガンド親和性相互作用、若しくは共有結合の形成、又は上述の相互作用の組み合わせに基づいて、標的化合物を精製又は分離することができる。当該技術分野では、ウイルスに対する親和性が強化されて、生体サンプルからウイルスを効率的に除去することができる高分子基材が必要とされている。当該技術分野では、拡散及び結合における限界を克服し、高い処理量かつより小さな圧力低下で操作されることができるリガンド官能化膜が更に必要とされている。

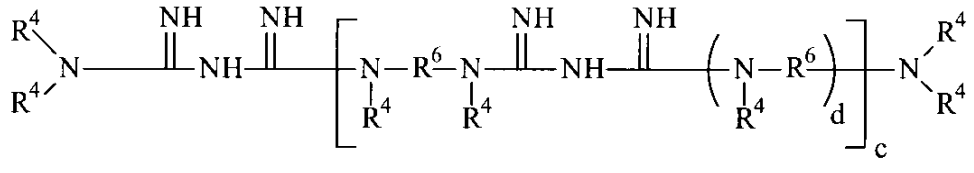
【課題を解決するための手段】

【０００８】

本発明は、リガンド官能化基材、好ましくは多孔質基材、及びその製造方法に関する。より具体的には、この官能化基材は、ウイルスなどの帯電生体物質に結合するための、必要な特異的結合能を有するグラフトされたリガンド基を提供するように改質されたベース基材、好ましくは多孔質ベース基材を含む。リガンド官能化基材は、基材と式Ｉ又はＩＩのリガンド化合物とのグラフトされた反応生成物として説明される：

【０００９】

【化１】



Ｉ

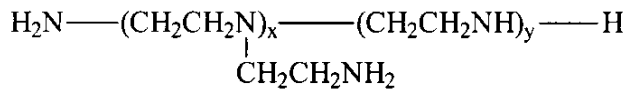
【００１０】

式中、それぞれのR^4は、独立してH、アルキル又はアリールであり、それぞれのR^6は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、ｄは、ゼロ又は１であるが、但しｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、

又は

【００１１】

【化２】



ＩＩ

【００１２】

式中、ｘは、ゼロであってよく、ｙは、少なくとも１であり、ｘ＋ｙは、２～２０００である。

【００１３】

リガンド官能化基材の製造方法が提供される。方法は、熱可塑性又は多糖類ポリマーであってよい基材、好ましくは多孔質基材を提供する工程と；求電子性官能基を基材の表面にグラフトさせて、それらの表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされた求電子性官能基を生成する工程と；グラフトされた求電子性基と、式Ｉ及び／又はＩＩのリガンド

化合物とを反応させて、基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされたリガンド基を有する基材を作製する工程と、を含んでよい。

【００１４】

幾つかの実施形態では、基材ポリマーは、グラフト化化合物が結合する表面官能基を有する。グラフト化化合物は、基材ポリマーの表面官能基と反応する第１の官能基と、リガンド化合物のアミン（又はイミン）と反応する第２の求電子性官能基とを有する。例えば、多糖類基材は、グラフト化化合物との付加、縮合又は置換反応により、グラフト化化合物と反応して、その後リガンド化合物と反応するためのグラフトされた反応性求電子性官能基を提供することができる、ヒドロキシル基を有する。

【００１５】

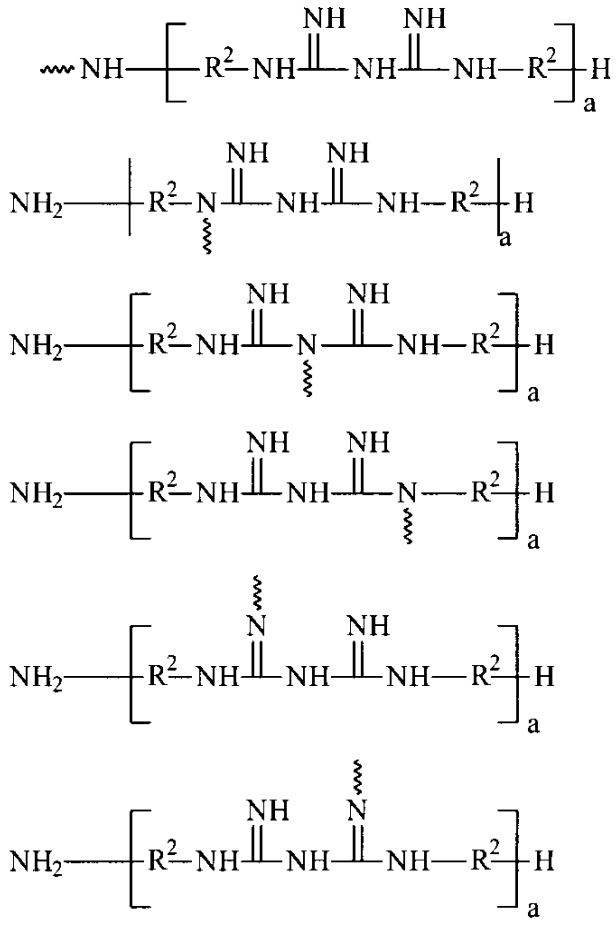
他の実施形態では、基材ポリマーは、このような表面官能基を有さず、あるいはポリプロピレン等のポリマーは、プラズマ放電に曝露されて、グラフト化化合物との反応に用いることができる表面ヒドロキシル基を提供することができる。あるいは、ポリプロピレン等のポリマーは、電離放射線開始グラフト化のためのエチレン性不飽和基を有するエチレン性不飽和グラフト化モノマーでグラフトされてよく、ポリマー表面及びその後リガンド化合物と反応するための第２の反応性求電子性官能基にフリーラジカルを提供してよい。

【００１６】

格子間及び外表面を有する基材、好ましくは多孔質基材と、それらの表面から伸長するグラフトされたビグアニドリガンド基であって、式Ｉのリガンド化合物から誘導され、式ＩＩＩ～ＶＩＩＩ（式中、R^2及びａは、既に定義された通りである）の１つ以上に相当するグラフトされたビグアニドリガンド基とを備える物品が提供される。例として、ビグアニド化合物のみを示す。類似の結合が、ビスビグアニド及びポリ（ビグアニド）化合物と形成される。

【００１７】

【化３】



ＩＩＩ、又は

ＩＶ、又は

Ｖ、又は

ＶＩ、又は

ＶＩＩ、又は

ＶＩＩＩ。

【００１８】

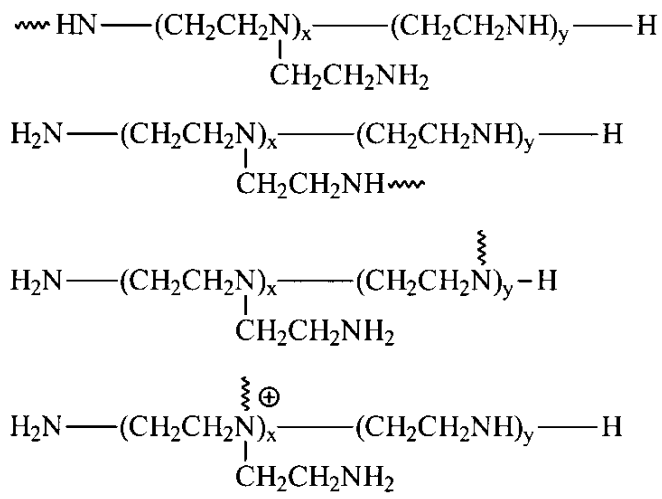
式Ｉのビグアニド、ビスビグアニド及びポリ（ビグアニド）化合物の調製は、当該技術分野において既知である。多くのビグアニドの合成について記載しているＦ．Ｈ．Ｓ．Ｃｕｒｄ ａｎｄ Ｆ．Ｌ．Ｒｏｓｅ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９４６，７２９～７３７、Ｏ’Ｍａｌｌｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｐｐｌ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．１０３：１５８，２００７及びＥａｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｐｏｌｙｍｅｒ，３８：３９７３，１９９７を参照してよい。ビスビグアニドの合成は、Ｆ．Ｌ．Ｒｏｓｅ ａｎｄ Ｇ．Ｓｗａｉｎ，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９５６，４４２２～４４２５で論じられている。アミン及びジシアノアミンを有するビグアニドの調製により、式Ｉの化合物を含む生成物の複雑な化合物が生成されることが理解される。具体的には、ビグアニドは、末端又はペンダントシアノ基を有してよい。

【００１９】

あるいは、格子間及び外表面を有する基材、好ましくは多孔質基材と、それらの表面から伸長するグラフトされたリガンド基であって、式ＩＩのリガンド化合物から誘導され、式ＩＸ～ＸＩＩ（式中、ｘ及びｙは、既に定義された通りである）の１つ以上に相当するグラフトされたリガンド基とを備える物品が提供される。

【００２０】

【化４】



ＩＸ、又は

Ｘ、又は

ＸＩ、又は

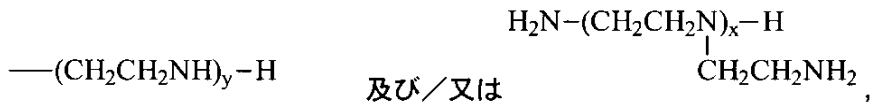
ＸＩＩ。

【００２１】

あるいは、式ＩＩのリガンド化合物に関して、グラフトされたリガンド基は、以下の式の繰り返し単位を有すると表されてよく：

【００２２】

【化５】



及び／又は

【００２３】

式中、ｘ及びｙは、それぞれ、ゼロ又は非ゼロの値であってよく、ｘ及び／又はｙは、少なくとも２である。示した繰り返し単位は、上記のように、１つ以上の窒素原子を介して基材の表面にグラフトされてよい。ポリアルキレンイミンの調製により、直鎖及び分岐ポリマーの両方を含み、かつ上記単位のランダム、ブロック若しくは交互コポリマー、又はより複雑な分岐混合物であってよい生成物の複雑な混合物が生成することが理解される。

【００２４】

上式ＩＩＩ～ＸＩＩに関して、「～」は、リガンド基とベース基材の表面との間に介在する共有結合又は有機連結基を表す。連結基は、グラフト化モノマー又はグラフト化化合物の残基を表す。物品は、基材の表面から伸長するグラフトされたイオン性又は親水性基を更に含んでよい。

【００２５】

本発明のこれら及びその他の特徴及び利点は、以下の開示される実施態様の詳細な説明及び添付の請求項を検討すれば明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【００２６】

本開示の物品及び方法では、リガンド－官能化物品は、グラフト化による基材の官能化、並びにその後の、グラフト－官能化基材と式Ｉ及びＩＩのリガンド化合物及び所望によりイオン性若しくは親水性化合物、若しくはイオン性又は親水性グラフト化モノマーとの

反応のプロセスにより提供される。表面修飾前のベース基材と比較して、リガンド官能化基材は、典型的には、宿主細胞タンパク質、ＤＮＡ、ＲＮＡ及びウイルス等の帯電生体物質に対する強化された結合選択性を有する。このような生体物質に対する結合選択性により、抗体などの正電荷物質はリガンド官能基に結合していないため、通過することが可能である。リガンド官能化基材により、標的生体物質とリガンド基との間のイオン性相互作用により標的生体物質を選択的に捕捉又は結合することが可能になり、一方、リガンド基と特異的結合相互作用しない他の物質は通過する。

【００２７】

リガンド官能化基材は、（１）ベース基材、及び（２）（ａ）ベース基材の表面から伸長するグラフトされた反応性求電子性官能基と（ｂ）式Ｉ又はＩＩの１つ以上のリガンド化合物との反応生成物が挙げられるが、これらに限定されない多数の成分を含む。反応生成物は、式ＩＩＩ～ＸＩＩの１つ以上に相当する。好ましくは、ベース基材は、格子間及び外表面を有する多孔質ベース基材である。基材は、熱可塑性ポリマー又は多糖類ポリマーであってよい。

【００２８】

１つの実施形態では、基材は、多糖類を含む。用語「多糖類」は、グリコシド結合により結合された、１分子当たり多くの（数百又は数千の）単糖類単位から構成される化合物を含む。その分子量は、通常、約５，０００超であり、最高数百万ダルトンに及ぶ場合もある。それらは、通常、例えば、デンプン、グリコーゲン、セルロース、アラビアゴム、寒天、及びキチン等の、天然に存在するポリマーである。多糖類は、１つ以上の反応性ヒドロキシル基を有するべきである。それは、直鎖又は分岐であってよい。本発明の目的に対して最も有用な多糖は、セルロースである。

【００２９】

多糖類は、好ましくは全く保護されておらず、そのヒドロキシル基を全て遊離状態で保有する。例えば、アシル化又はアミノアシル化により、ヒドロキシル基を一部封鎖することも可能である。しかし、多糖類のヒドロキシ基を広範囲にわたって封鎖することは望ましくない、その理由は、ヒドロキシ基の封鎖により多糖類の親水性が失われて、生体物質と適切に化学的適合性相互作用ができなくなるためである。多糖類の疎水性が高くなりすぎた場合、タンパク質等の分子との負の相互作用により、起こり得る非特異的結合及び変性現象が導かれる。また、多糖類のヒドロキシ基の遮蔽が広範囲に及び過ぎた場合、ポリマーの反応性が著しく低下する。これら理由の全てにより、実質的に全てのヒドロキシ基が遊離状態で保持されることが好ましい。多糖類は、本明細書に記載される反応性官能基により化学的に活性化される。

【００３０】

セルロースは、好ましい多糖類である。「セルロース」とは、木材パルプ、綿、麻、ラミー、又はレーヨン等の再生形等の、便利かつ市販の形態のセルロースのいずれをも意味することを意図する。セルロースの好適な形態の選択は重要ではない。セルロースは、ベータ１，４結合しているグルコース単位からなる天然に存在する多糖類である。天然の状態では、隣接するセルロース鎖は、広範囲に及び水素結合して、微晶質領域を形成する。これらの領域には、水素結合の少ない非晶質領域が散在している。限定酸加水分解により、主に非晶質領域が失われ、いわゆる微結晶セルロースが得られる。本発明で有用なセルロースは、天然の状態のセルロース又は微晶質状態のいずれかである。また、綿リンターに由来するセルロースは、木材パルプに由来するセルロースよりも好ましい場合がある、これは木材パルプがリグニンを含有するためである。

【００３１】

多糖類材料にリガンド基を結合させるための化学反応は、通常、結晶質領域では難航するが、非晶質領域ではより容易に起こる。例えば、官能基のセルロースへの置換は、その構造を崩壊させる作用を有する。完了するまで実施された場合、セルロースマトリクスは破壊され、最終的には、水溶性ポリマーが形成される。この現象の典型的な例は、先行技術のヒドロキシエチルセルロース及びセルロースゴムであり、これらは、水に溶解した後

、一般的に用いられている接着剤及び結合剤となる。

【００３２】

多糖類分子中のそれぞれの糖単位は、３つ以上の反応性ヒドロキシ基を有してよい。ヒドロキシル基の全て又は一部を、リガンド基で置換することができる。しかし、このような反応の生成物は、３以上の置換度を有し、イオン交換物質の場合、ポリマーを変性させてよい。全てが水に溶解するよりも置換の水準が低い場合でさえも、このような多糖類誘導体は、クロマトグラフィー担体として好適でなくなる恐れがある。したがって、多糖類の置換は、非晶質領域の反応性の高い中心に限定されることが望ましく、糖類ポリマーの乾燥重量１グラム当たり約１ｍＥＱの水準を超えて実施されることは稀である。この置換水準では、多糖類構造の天然構造は僅かに修飾されるのみであり、低密度不均一交換部位は、大きな生体分子により容易に接近可能である。

【００３３】

したがって、本発明の分子担体の最終構造は、リガンド基を有するこのような鎖に沿った多数の部位において共有結合によりグラフト修飾された多糖類鎖を含む。

【００３４】

基材は、フィルム又はシートなどの任意の形状であってよい。好ましくは、基材（例えば、多糖類基材）は、多孔質であり、多孔質膜、多孔質不織布ウェブ、及び多孔質繊維が挙げられるが、これらに限定されない。基材は、溶媒からの鋳込成形、湿式堆積繊維、又は乾式堆積繊維を含む多数の方法により作製することができる。

【００３５】

別の実施形態では、基材は、任意の好適な熱可塑性ポリマー材料から形成されてよい。好適なポリマー材料としては、ポリオレフィン、ポリ（イソプレン）、ポリ（ブタジエン）、フッ素化ポリマー、塩素化ポリマー、ポリアミド、ポリイミド、ポリエーテル、ポリ（エーテルスルホン）、ポリ（スルホン）、ポリ（ビニルアセテート）、ビニルアセテートのコポリマー（例えばポリ（エチレン）－コ－ポリ（ビニルアルコール））、ポリ（ホスファゼン）、ポリ（ビニルエステル）、ポリ（ビニルエーテル）、ポリ（ビニルアルコール）、及びポリ（カーボネート）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３６】

幾つかの実施形態では、熱可塑性ポリマーは、プラズマ放電等により処理されて、基材の表面に好適な官能基が設けられた表面であってよい。表面処理により、ヒドロキシル基等の官能基が得られ、グラフト化化合物を用いてグラフト化され、その後のリガンド化合物との反応が可能になる。このような有用なプラズマ処理の１つが、米国特許第７，１２５，６０３号（Ｄａｖｉｄら）に記載されている。

【００３７】

好適なポリオレフィンとしては、ポリ（エチレン）、ポリ（プロピレン）、ポリ（１－ブテン）、エチレンとプロピレンのコポリマー、αオレフィンコポリマー（例えば１－ブテン、１－ヘキセン、１－オクテン、及び１－デセンとエチレン又はプロピレンのコポリマー）、ポリ（エチレン－コ－１－ブテン）及びポリ（エチレン－コ－１－ブテン－コ－１－ヘキセン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３８】

好適なフッ素化ポリマーとしては、ポリ（フッ化ビニル）、ポリ（フッ化ビニリデン）、フッ化ビニリデンの共重合体（ポリ（フッ化ビニリデン－コ－ヘキサフルオロプロピレン）など）、及びクロロトリフルオロエチレンの共重合体（例えばポリ（エチレン－コ－クロロトリフルオロエチレン））が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３９】

好適なポリアミドとしては、ポリ（イミノアジポイルイミノヘキサメチレン）、ポリ（イミノアジポイルイミノデカメチレン）、及びポリカプロラクタムが挙げられるが、これらに限定されない。好適なポリイミドとしては、ポリ（ピロメリトイミド）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４０】

好適なポリ（エーテルスルホン）としては、ポリ（ジフェニルエーテルスルホン）及びポリ（ジフェニルスルホン－コ－ジフェニレンオキシドスルホン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４１】

好適な酢酸ビニルのコポリマーとしては、ポリ（エチレン－コ－酢酸ビニル）及び酢酸基の少なくとも一部が加水分解されて様々なポリ（ビニルアルコール）を生成するコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４２】

好ましい基材は、熱誘導相分離（ＴＩＰＳ）膜等の、親水性微小多孔質膜である多孔質基材である。ＴＩＰＳ膜は、多くの場合、熱可塑性材料と、熱可塑性材料の融点を超える第２の材料との溶液を形成することにより調製される。冷却すると、熱可塑性材料は結晶化し、第２の材料から相分離する。結晶化した材料は、多くの場合、伸長される第２の材料は、所望により伸長前又は後のいずれかに除去される。多孔質膜は、米国特許第４，５２９，２５６号（Ｓｈｉｐｍａｎ）、同第４，７２６，９８９号（Ｍｒｏｚｉｎｓｋｉ）、同第４，８６７，８８１号（Ｋｉｎｚｅｒ）、同第５，１２０，５９４号（Ｍｒｏｚｉｎｓｋｉ）、同第５，２６０，３６０号（Ｍｒｏｚｉｎｓｋｉ）、及び同第５，９６２，５４４号（Ｗａｌｌｅｒ，Ｊｒ．）に更に開示されている。幾つかの代表的なＴＩＰＳ膜は、ポリ（フッ化ビニリデン）（ＰＶＤＦ）、ポリ（エチレン）又はポリ（プロピレン）などのポリオレフィン、エチレン－ビニルアルコールコポリマーなどのビニル含有ポリマー又はコポリマー、ブタジエン含有ポリマー又はコポリマー、及びアクリレート含有ポリマー又はコポリマーを含む。幾つかの用途では、ＰＶＤＦを含むＴＩＰＳ膜が、特に望ましい。ＰＶＤＦを含むＴＩＰＳ膜は、更に、米国特許第７，３３８，６９２号（Ｓｍｉｔｈら）に記載される。

【００４３】

ベース基材は、フィルム又はシートなどの任意の形状であってよい。好ましくはベース基材は、多孔質である。好適な多孔質ベース基材としては、多孔質膜、多孔質不織布ウェブ及び多孔質繊維が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４４】

多くの実施形態では、ベース基材は、サイズ排除分離の最小化、拡散束縛の最小化、並びに表面積及び標的分子の結合に基づく分離の最大化のために、典型的には約０．２マイクロメートル超の平均孔径を有する。ウイルスの結合に使用されるとき、孔径は、一般に０．１～１０マイクロメートル、好ましくは０．５～３マイクロメートル、最も好ましくは０．８～２マイクロメートルの範囲にある。他の標的分子の結合効率は、異なる最適範囲を与えてよい。

【００４５】

熱可塑性であろうと多糖類であろうと、官能化基材は、ａ）少なくとも１つのリガンド基と、ｂ）所望により１つ以上の親水性基及び／又はイオン性基とを含む、ベース基材の表面に結合しているグラフトされた基を有する。

【００４６】

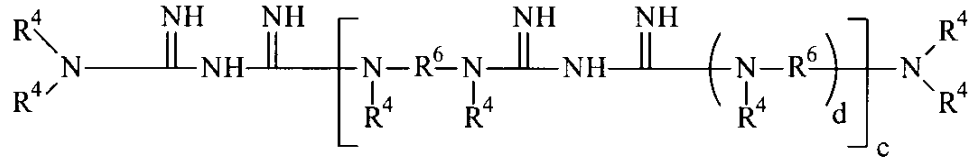
表面上に反応性基を有する基材は、リガンド化合物と更に反応して、基材の表面（１つ又は複数）にグラフトされたリガンド基を提供する。

【００４７】

別の実施形態では、リガンド化合物は、式：

【００４８】

【化６】

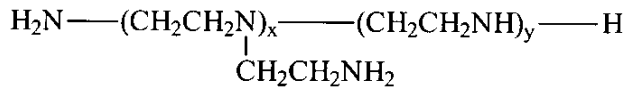


Ｉ

【００４９】
式中、それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ、アルキル又はアリールであり、それぞれのＲ^{6}は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、ｃは、ゼロ又は１～５００の整数、好ましくは少なくとも５、より好ましくは５～５００であってよく、ｄは、ゼロ又は１であるが、但しｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、

又は

【００５０】
【化７】



ＩＩ

【００５１】
式中、ｘ及びｙは、少なくとも１であり、ｘ＋ｙは、２～２０００である、である。基材の表面にグラフトされたとき、グラフトされたリガンド基は、式ＩＩＩ～ＸＩＩ（上記）により表すことができる。

【００５２】
上記リガンド官能化基材は、プロセス工程の組み合わせを使用して調製されてよい。幾つかの実施形態では、方法は、熱可塑性又は多糖類ポリマーであってよい基材、好ましくは多孔質基材を提供する工程と、グラフト化化合物又はグラフト化モノマーを用いて、求電子性官能基を基材の表面にグラフトし、基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされた求電子性官能基を有する基材を作製する工程と、グラフトされた求電子性官能基と式Ｉ又はＩＩのリガンド化合物とを反応させて、式ＩＩＩ～ＸＩＩに記載されているような基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされたリガンド基を有する基材を作製する工程と、を含む。

【００５３】
１つの実施形態では、方法は、１）格子間表面及び外表面を有する多糖類基材、好ましくは多孔質ベース基材を提供する工程と、２）多糖類基材のヒドロキシル基と反応する第１の官能基及び第２の官能基を有するグラフト化化合物と接触させることにより、多糖類ベース基材をグラフトして、グラフトされた第２の官能基を有する表面修飾多糖類基材を作製する工程であって、その第２のグラフトされた官能基が、求電子性官能基、又は求電子性官能基に変換されることのできる基である工程と、３）その後、グラフトされた求電子性官能基を有する表面修飾多糖類基材と、式Ｉ及び／又はＩＩのリガンド化合物とを接触させる工程と、を含む。

【００５４】
１つの実施形態では、工程２のグラフト化化合物は、リガンド化合物のアミン（又はイミン）基と反応する第２の求電子性官能基を有する。第２の実施形態では、グラフト化化

合物は、リガンド化合物のアミン基と反応する求電子性官能基に変換されることができる官能基を有する。例えば、多糖類基材は、先ずアリルグリシジルエーテルと反応することができ、ここで、エポキシ基は、多糖類ポリマーのヒドロキシ基と反応する。しかし、得られたグラフトされたアリル基は、リガンド化合物のアミン基と反応しないが、Ｎ－ブロモスクシンイミド又は臭素水と反応して、求電子性でありかつ式Ｉ及びＩＩのリガンド化合物のアミン（又はイミン）基と（求核置換により）反応する末端ブロモ基を作製することができる。

【００５５】

１つの実施形態では、グラフト化化合物は、共有結合の形成とともに、多糖類のヒドロキシ基と反応できる基を有する。化学基は、水溶液中で多糖類が分解又は脱重合し始めるまでの温度、例えば、０℃～１２０℃でヒドロキシ基と反応して、ヒドロキシ基と共有結合を形成することができる。水は、多糖類のヒドロキシ基に対して遥かに過剰に存在するため、例えば、イソシアナト基等の、水と自発的に反応する化学基は、あまり好ましくない。

【００５６】

グラフト化化合物のヒドロキシ反応性基は、ペプチド化学から既知である活性化カルボキシ基、又はアルキルハライド又はエポキシド基等のＯ－アルキル化剤であってよい。Ｏ－アルキル化コモノマーの代表例は、アクリル及びメタクリル酸無水物、アクリロイル又はメタクリロイルＮ－ヒドロキシスクシンイミド、アルキル基が一般に２～６個の炭素原子を含むアクリル又はメタクリル酸のΩ－ハロ－アルキルエステル、アリルハライド、クロロメチルスチレン、クロロアセトキシアリルエーテル、及びグリシジル基を有する化合物である。後者は、グリシジルアルコールと、それぞれ不飽和アルコール又は不飽和カルボン酸との間に形成されるエーテル又はエステルである。グリシジルアルコールは、α、β－不飽和カルボン酸、好ましくはアクリル酸若しくはメタクリル酸でエステル化される、又はオレフィン性若しくはアセチレン性不飽和アルコールでエーテル化される、３～１８個の炭素原子を有する脂肪族及び脂環式アルコール並びにエーテルアルコールである。典型的な化合物は、グリシジルアクリレート及びメタクリレート、４，５－エポキシ－ペンチルアクリレート、４－（２，３－エポキシ－プロピル）－Ｎ－ブチル－メタクリレート、９，１０－エポキシ－ステアリルアクリレート、４－（２，３－エポキシプロピル）－シクロヘキシルメチルアクリレート、エチレングリコール－モノグリシジルエーテルアクリレート、及びアリルグリシジルエーテルである。

【００５７】

多糖類基材の表面のグラフトに用いることができる他の有用なグラフト化化合物としては、塩化シアヌル、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、米国特許第７，４０２，６７８号（Ｂｅｎｓｏｎら）に記載されている末端アシルスルホンアミド基を有する多官能性化合物、米国特許出願公開第２００５／０１４２２９６Ａ号（Ｌａｋｓｈｍｉら）に記載されているハロホスホニトリル化合物、米国特許出願公開第２００７／００６５４９０号（Ｓｃｈａｂｅｒｇら）に記載されているトリアジン化合物、米国特許第７，３６１，７６７号及び同第７，１６９，９３３号（Ｂｅｎｓｏｎら）に記載されているＮ－スルホニルジカルボキシミド化合物が挙げられる。

【００５８】

幾つかの実施形態では、多糖類基材は、四級アンモニウム基等のグラフトされたイオン性基を更に含む。このような基は、多糖類基材をエピクロロヒドリン及び塩基と接触させ、三級アミン、又は二級アミンと反応させ、続いてアルキル化することによりグラフトすることができる。あるいは、四級アンモニウム基は、グリシジルトリメチルアンモニウムクロリドとの反応により、基材の表面にグラフトすることができる。幾つかの実施形態では、多糖類基材は、ポリ（エチレンオキシド）基等の、グラフトされた親水性基を更に含み、これは、ポリ（エチレンオキシド）一酸又は二酸等の化合物と基材との反応によりグラフトされてよい。

【００５９】

多糖類のヒドロキシル基等の官能基を有さない他のポリマーは、電離放射線グラフト化技術を用いて有利に官能化される。この実施形態では、ポリプロピレン又はポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ）等の熱可塑性ポリマーは、先ずグラフト化モノマーでグラフトされ、次に式Ｉ又はＩＩのリガンド化合物と反応する。グラフト化モノマーは、エチレン性不飽和基を有し、これは、基材の存在下で電離放射線に曝露されたとき、基材の表面にラジカル開始共有結合を導く。結果として、基材は、グラフト化モノマーで官能化される。

【００６０】

官能化基材は、グラフトされた種である、ベース基材の表面に結合するグラフト化モノマーを有する。グラフト化モノマーの多孔質ベース基材の表面へのグラフトにより、式Ｉ及びＩＩのリガンド化合物のアミン（又はイミン）基と反応する官能基が結合する。このアミン基は、一級アミン等のリガンド化合物の末端に存在することができ、又は二級アミン、若しくは分岐部分の一級アミン等としてリガンド化合物の内部に存在することができる。グラフト化モノマーは、（ａ）フリーラジカル重合性基と、（ｂ）その上に少なくとも１つの更なる第２の官能基の両方を有する。グラフト化モノマーの更なる第２の官能基は、求電子性基、又は求電子性基に変換されることができる別の官能基であってよい。

【００６１】

フリーラジカル重合性基は典型的に、（メタ）アクリロイル基又はビニル基のようなエチレン性不飽和基である。フリーラジカル重合性基は、典型的には、電子ビーム又は他の電離放射線に曝露されたとき、多孔質ベース基材の表面と反応できる。即ち、電子ビームの存在下における、グラフト化モノマーのフリーラジカル重合性基と多孔質ベース基材の表面との反応により、多孔質ベース基材に結合するグラフトされた種が形成される。１つ以上のグラフト化モノマーは、多孔質ベース基材の格子間及び外表面にグラフトされてよい。

【００６２】

フリーラジカル重合性基を有することに加えて、好適なグラフト化モノマーは、リガンド化合物のアミン基と反応する、又は更に活性化されてアリル基等のリガンド化合物のアミン基と反応することができる、エポキシ基、アズラクトン基、イソシアナト基、ハロ基等の更なる官能基を有する。即ち、フリーラジカル重合性基の関与する反応によりグラフト化モノマーを多孔質ベース基材に結合させた後、生成したグラフトされた種の更なる官能基をリガンド化合物と更に反応させることができる。

【００６３】

加えて、任意のグラフト化モノマーは、イオン性基、第２のエチレン性不飽和基、アルキレンオキシド基、又は疎水性基等の、特定の分析物に対する更なる反応性、又は結合特異性を提供する（又は他の分析物の結合を抑制する）ために用いられる官能基を有してよい。これらの例では、追加の官能基は、官能化基材に、特定の種類の化合物に対する親和性などの所望の表面特性を付与できる。グラフトされた種がイオン性基を含む場合、官能化基材は、多くの場合、反対電荷を有する化合物に対して親和性を有することになる。即ち、負に帯電した基を有する化合物は、カチオン基を含むグラフトされた種を有する官能化基材に引き付けられることができ、正に帯電した基を有する化合物は、アニオン基を含むグラフトされた種を有する官能化基材に引き付けられることができる。更に、グラフトされた種は、グラフトされた種で表面修飾する前に、疎水性表面を有する多孔質ベース基材を含む官能化基材に親水性表面を付与できる。即ち、アルキレンオキシド基を含むグラフトされた種は、生成した官能化基材に親水性の特徴を付与できる。

【００６４】

幾つかのグラフト化モノマーは、ａ）基材の表面にグラフトする第１のエチレン性不飽和基及びｂ）エポキシ基である更なる官能基を有する。この部類内の好適なグラフト化モノマーとしては、グリシジル（メタ）アクリレートが挙げられるが、これらに限定されない。このグラフト化モノマーの部類は、更なる反応に利用することができる少なくとも１個のエポキシ基を有する官能化基材を提供することができる。エポキシ基は、リガンド化合物と反応することができ、これにより、エポキシ環が開環し、多孔質ベース基材にリガ

ンド化合物を結合させる機能を有する連結基が形成される。エポキシ基の開環によって形成された連結基は、エポキシがリガンド化合物の一級アミノ基と反応するとき、－Ｃ（ＯＨ）ＨＣＨ$_2$ＮＨ－基を含む場合が多い。エポキシ基は、別の求核性化合物等の他の反応物質と反応し、ベース基材に所望の表面特性（例えば、特定の化合物又は異なる反応性を有する官能基に対する結合特異性）を付与できる。

【００６５】

他のグラフト化モノマーは、（ａ）エチレン性不飽和基であるフリーラジカル重合性基及び（ｂ）アズラクトン基又はアズラクトン基の前駆体である更なる官能基を有する。好適なグラフト化モノマーとしては、２－ビニル－４，４－ジメチルアズラクトン及びＮ－アクリロイル－２－メチルアラニン等のビニルアズラクトンが挙げられるが、これらに限定されない。このグラフト化モノマーの部類は、リガンド化合物と更に反応するために利用可能な、少なくとも１つのアズラクトン基（又はアズラクトン基の前駆体）を有する官能化基材を提供できる。多孔質ベース基材に望ましい表面特性（例えば、特定の化合物又は異なる反応性を有する官能基に対する結合特異性）を付与するために、アズラクトン基は、別のモノマーのような他の反応物質と又は求核性化合物と反応できる。アズラクトン基とリガンド化合物との反応は、例えば、アズラクトン環が開環し、求核性化合物を多孔質ベース基材に結合させる機能を有する連結基の形成をもたらす。アズラクトン基の開環により形成される連結基は、基ＣＨ$_2$＝ＣＨ－（ＣＯ）ＮＨＣ（Ｒ^3）$_2$（ＣＯ）－（式中、Ｒ^{3}は、メチル等のアルキルである）を含むことが多い。

【００６６】

幾つかの実施形態では、アズラクトン基は、アリルアミン等の一官能性アミンと反応することができ、ここで、アミン基は、アズラクトン基と開環反応により反応し、以下の基ＣＨ$_2$＝ＣＨ－（ＣＯ）ＮＨＣ（Ｒ^3）$_2$（ＣＯ）ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$を含む連結を形成することができる。次いで、グラフトされたアリル基は、式Ｉ及びＩＩのリガンド化合物と更に反応するための求電子性官能基に変換されてよい。例えば、末端アリル基は、Ｎ－ブロモスクシンイミド等の好適な臭素化剤により臭素化されて、末端求電子性臭素を提供し、これは、次いで式Ｉ及びＩＩのリガンド化合物の求核性窒素原子と反応して、式ＩＩＩ～ＸＩＩのペンダントリガンド基を生成してよい。

【００６７】

幾つかの実施形態では、アズラクトン基は、２個の一級アミノ基を有するジアミン又は３個の一級アミノ基を有するトリアミンなどの多官能アミンと反応することができる。アミノ基の１つは、アズラクトン基との開環反応により反応でき、求核化合物とベース基材の間に－（ＣＯ）ＮＨＣ　Ｒ^3$_2$（ＣＯ）－基を含有する連結を形成することができる。第２のアミノ基、又は第２及び第３のアミノ基は、官能化基材に親水性特性を付与できる。幾つかの例では、多官能性アミンは、ポリアルキレングリコールジアミン又はポリアルキレングリコールトリアミンであり、アズラクトン基との反応は、ポリアルキレングリコール基（即ち、ポリアルキレンオキシド基）を有するグラフトされた種の結合をもたらす。ポリアルキレングリコール基並びに任意の末端一級アミノ基は、親水性の特徴を官能化基材に付与する傾向がある。

【００６８】

他のグラフト化モノマーは、（ａ）エチレン性不飽和基であるフリーラジカル重合性基及び（ｂ）イソシアネート基である追加の官能基を有する。好適なグラフト化モノマーとしては、２－イソシアナトエチルメタクリレート及び２イソシアナトエチルアクリレートなどのイソシアナトアルキル（メタ）アクリレートが挙げられるが、これらに限定されない。このグラフト化モノマーの部類は、更なる反応に利用することができる少なくとも１個のイソシアナト基を有する官能化基材を提供できる。イソシアナト基は、リガンド化合物などの他の反応物質と又は求核化合物と反応し、多孔質ベース基材に所望の表面特性（例えば、特定の化合物又は異なる反応性を有する官能基に対する親和性）を付与することができる。イソシアナト基とリガンド化合物のアミン基との反応により、尿素結合を形成することができる。

【００６９】
更に他の任意のグラフト化モノマーは、（ａ）エチレン性不飽和基であるフリーラジカル重合性基及び（ｂ）更なるイオン性官能基を有する。イオン基は、正電荷、負電荷、又はそれらの組み合わせを有することができる。幾つかの好適なイオンモノマーの場合、イオン性基は、ｐＨ条件により中性又は帯電されていてよい。このモノマーの部類は、典型的には、１つ以上の逆帯電した化合物に対する望ましい表面結合特異性を付与するために、又は１つ以上の同様に帯電した化合物に対する親和性を低下させるために用いられる。
【００７０】
幾つかの代表的な負電荷を有するイオン性グラフト化モノマーとしては、Ｎ－アクリルアミドメタンスルホン酸、２－アクリルアミドエタンスルホン酸、２－アクリルアミド－２－メチル－１－プロパンスルホン酸、及び２－メタクリルアミド－２－メチル－１－プロパンスルホン酸が挙げられるが、これらに限定されない。これらの酸性モノマーの塩も使用することができる。塩に対する対イオンは、例えば、アンモニウムイオン、カリウムイオン、リチウムイオン、又はナトリウムイオンであってよい。
【００７１】
負電荷を有する他の好適なイオングラフト化モノマーとしては、ビニルスルホン酸及び４－スチレンスルホン酸などのスルホン酸；（メタ）アクリルアミドアルキルホスホン酸（例えば、２－アクリルアミドエチルホスホン酸及び３－メタクリルアミドプロピルホスホン酸）などの（メタ）アクリルアミドホスホン酸；アクリル酸及びメタクリル酸；並びに２－カルボキシエチルアクリレート、２－カルボキシエチルメタクリレート、３－カルボキシプロピルアクリレート、及び３－カルボキシプロピルメタクリレートなどのカルボキシアルキル（メタ）アクリレートが挙げられる。更に他の好適な酸性モノマーとしては、本明細書に参照として組み込まれる米国特許第４，１５７，４１８号（Ｈｅｉｌｍａｎｎ）に記載されるもののような（メタ）アクリロイルアミノ酸が挙げられる。代表的な（メタ）アクリロイルアミノ酸としては、Ｎ－アクリロイルグリシン、Ｎ－アクリロイルアスパラギン酸、Ｎ－アクリロイル－β－アラニン、及び２－アクリルアミドグリコール酸が挙げられるが、これらに限定されない。これらの酸モノマーの任意の塩も用いることができる。
【００７２】
正電荷を与えることのできる幾つかの代表的なイオン性グラフト化モノマーは、アミノ（メタ）アクリレート又はアミノ（メタ）アクリルアミドあるいはそれらの四級アンモニウム塩である。第四級アンモニウム塩の対イオンは、多くの場合、ハロゲン化物、硫酸塩、リン酸塩、及び硝酸塩等である。代表的なアミノ（メタ）アクリレートとしては、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノアルキル（メタ）アクリレート、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルメタクリレート、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルアクリレート、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノエチルメタクリレート、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノエチルアクリレート、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロピルメタクリレート、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロピルアクリレート、Ｎ－ｔ－ブチルアミノプロピルメタクリレート、Ｎ－ｔ－ブチルアミノプロピルアクリレートなどが挙げられる。代表的なアミノ（メタ）アクリルアミドとしては、Ｎ－（３－アミノプロピル）メタクリルアミド、Ｎ－（３－アミノプロピル）アクリルアミド、Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］メタクリルアミド、Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド、Ｎ－（３－イミダゾリルプロピル）アクリルアミド、Ｎ－（２－イミダゾリルエチル）メタクリルアミド、Ｎ－（１，１－ジメチル－３－イミダゾリルプロピル）メタクリルアミド、Ｎ－（１，１－ジメチル－３－イミダゾリルプロピル）アクリルアミド、Ｎ－（３－ベンゾイミダゾリルプロピル）アクリルアミド、及びＮ－（３－ベンゾイミダゾリルプロピル）メタクリルアミドが挙げられるが、これらに限定されない。
【００７３】
イオン性モノマーの例示的な四級塩としては、（メタ）アクリルアミドアルキルトリメチルアンモニウム塩（例えば、３－メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロライド及び３－アクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロライド）及び（メ

タ）アクリルオキシアルキルトリメチルアンモニウム塩（例えば、２－アクリルオキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド、２－メタクリルオキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド、３－メタクリルオキシ－２－ヒドロキシプロピルトリメチルアンモニウムクロライド、３－アクリルオキシ－２－ヒドロキシプロピルトリメチルアンモニウムクロライド、及び２－アクリルオキシエチルトリメチルアンモニウムメチルサルフェート）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７４】

基材の表面に正に帯電した基を提供することができる他のグラフト化モノマーとしては、アルケニルアズラクトンのジアルキルアミノアルキルアミン付加物（例えば、２－（ジエチルアミノ）エチルアミン、（２－アミノエチル）トリメチルアンモニウムクロライド、及びビニルジメチルアズラクトンの３－（ジメチルアミノ）プロピルアミン付加物）並びにジアリルアミンモノマー（例えば、ジアリルアンモニウムクロライド及びジアリルジメチルアンモニウムクロライド）が挙げられる。

【００７５】

本発明の官能化基材は、上記グラフト化モノマーの１種又は上記グラフト化モノマーの２種以上の混合物を用いて調製され、リガンド化合物と更に反応するため及び／又はベース基材の表面特性を変化させるための官能基を提供してよい。上記グラフト化モノマーの２種以上を用いて多孔質ベース基材の表面特性を変化させる場合、モノマーは、単一反応工程（即ち、２種以上のグラフト化モノマーが電子ビームへの曝露時全て存在する）又は逐次反応工程（即ち、第１のグラフト化モノマーは、電子ビームへの最初の曝露時に存在し、第２のグラフト化モノマーは、電子ビームへの２回目の曝露時に存在する）で多孔質ベース基材にグラフトされてよい。

【００７６】

グラフト化モノマーは、基材の表面上で重合して、ペンダント求電子性官能基を有するグラフトされたポリマーを生成することができることが理解される。次いで、これらペンダント求電子性官能基は、式Ｉ及びＩＩのリガンドモノマーと更に反応し、ペンダントリガンド基を有するグラフトされたポリマーを生成することができる。このようなポリマーは、基材～（$M_{リガンド}$）$_m$（式中、$M_{リガンド}$は、ペンダントリガンド基を有する重合したグラフトされたモノマーを表し、ｍは、少なくとも２である）として表すことができる。このようなポリマーは、他の任意のグラフト化モノマーを更に含んでよい。

【００７７】

放射線グラフト化では、方法の１つの実施形態は、１）格子間及び外表面を有する基材、好ましくは多孔質ベース基材を提供する工程と、２）（ａ）少なくとも１つのアクリロイル基及び少なくとも１つの第２の求電子性官能基、又は求電子性官能基に変換されることができる第２の官能基を有する１つ以上のグラフト化モノマーを含む第１の溶液を、多孔質基材に吸収させる工程と、３）表面（１つ又は複数）に結合するグラフトされた求電子性官能基（グラフト化モノマー由来）を有するベース基材を含む第１の官能化基材を形成するために、電離放射線、好ましくは電子線又はガンマ線に、吸収多孔質ベース基材を曝露する工程と、４）グラフトされた求電子性官能基を有する基材を、式Ｉ又はＩＩのリガンド化合物と接触させて、式ＩＩＩ～ＸＩＩに示すような、基材の表面（１つ又は複数）に結合するグラフトされたリガンド基を有する基材を作製する工程と、を含む。

【００７８】

別の実施形態では、吸収工程２は、求電子性官能基を有するグラフト化モノマーを基材に吸収させることを含んでよい。この求電子性官能基は、求電子性官能基、及び求電子性基に変換されることができる第２の非求電子性基を有する化合物で更に官能化されてよい。例えば、ビニルジメチルアズラクトン等のグラフト化モノマーは、基材の表面にグラフトされてよい。これは、言い換えると、アリルアミン等の求電子性化合物と反応することができ、アリルアミンのアリル基は、リガンド化合物と反応しないが、Ｎ－ブロモスクシンイミド又は臭素水との反応によりブロモ基等の求電子性基に変換されることができる。

【００７９】

幾つかの実施形態では、吸収溶液は、基材の表面にグラフトされたイオン性又は親水性基を付与することができる任意のグラフト化モノマーを含んでよい。例えば、任意のグラフト化モノマーは、ポリ（エチレンオキシド）の親水性モノ及びジアクリレートを含んでよい。

【００８０】

別の実施形態では、方法は、１）格子間及び外表面を有する多孔質ベース基材を提供する工程と、２）多孔質ベース基材に第１の溶液を吸収させて、吸収多孔質ベース基材を形成する工程であって、第１の溶液が、（ａ）アクリレート基及び光重合開始剤基を有する少なくとも１つのグラフト化モノマー及び（ｂ）少なくとも１つのアクリレート基と、少なくとも１つの追加のエチレン性不飽和フリーラジカル重合性基を有する１つ以上のモノマー、及び所望によりｃ）少なくとも１つのフリーラジカル重合性基及び求電子性基を有する１つ以上の追加のモノマーを含む工程と、３）多孔質ベース基材の表面に結合するグラフトされた光重合開始剤基を含む第１の官能化基材を形成するために、吸収多孔質ベース基材を、制御された量の電子ビーム照射に曝露する工程と、４）所望により、グラフトされた光重合開始剤基を含む基材に、求電子性基を有するグラフト化モノマーを含む吸収溶液を吸収させる工程と、５）グラフトされた光重合開始剤基を含む多孔質ベース基材を、制御された量の紫外線に曝露して、残りのエチレン性不飽和、フリーラジカル重合性基を重合又は架橋し、求電子性基を有するグラフト化モノマーを組み込む工程と、６）グラフトされた求電子性基を有する基材を、式Ｉ及び／又はＩＩのリガンド化合物と接触させる工程と、を含み、ここで、工程２又は４の少なくとも１つが、求電子性基を有するグラフト化モノマーを含む。

【００８１】

この方法に関する更なる参照は、同一出願人の同時係属出願である米国特許出願公開第２００９／００９８３５９号中に見出すことができ、これは、全文を参照することにより本明細書に援用される。

【００８２】

電離放射線グラフト化法は、基材の表面に電離放射線を照射して、モノマーがグラフトされる表面上にフリーラジカル反応部位を調製することを含む。「電離放射線」とは、ベース基材の表面（１つ又は複数）にフリーラジカル反応部位を形成するのに十分な線量及びエネルギーの放射線を意味する。電離放射線には、ベータ、ガンマ、電子ビーム、Ｘ線及び他の形態の電磁放射線を挙げることができる。場合によっては、コロナ放射線は十分に高いエネルギー放射線であってよい。放射線は、十分に高エネルギーであり、そのため、ベース基材の表面により吸収されると、十分なエネルギーがその支持体に移動して、支持体内の化学結合の開裂を生じ、結果として支持体上にフリーラジカル部位が形成される。

【００８３】

高エネルギー放射線量は、キログレイ（ｋＧｙ）で測定される。線量は、所望のレベルの単一線量で、又は累積すると所望のレベルになる複数線量で、管理されることができる。線量は、放射線源によって累積的に約１ｋＧｙ～約１００ｋＧｙの範囲であってよい。一般的に、電子線の線量は、ガンマ線よりも高い。好ましくは、累積線量は、電子線を用いるとき、放射線障害に対して抵抗性である基材では、３０ｋＧｙを超える。３～７ｋＧｙの範囲の線量は、通常、ガンマ線を用いるとき、全てのポリマーで許容可能である。

【００８４】

市販の供給元の利用が容易であることにより、このグラフト化の方法の場合、電子ビーム及びガンマ線が好ましい。電子ビーム発生器は、Ｅｎｅｒｇｙ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．（Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，ＭＡ）製のＥＳＩ「ＥＬＥＣＴＲＯＣＵＲＥ」ＥＢシステム、及びＰＣＴ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ，ＬＬＣ Ｄａｖｅｎｐｏｒｔ，ＩＡ）製のＢＲＯＡＤＢＥＡＭ ＥＢ ＰＲＯＣＥＳＳＯＲを含む種々の供給源から市販されている。ガンマ照射源は、コバルト－６０高エネルギー源を使用してＭＤＳ Ｎｏｒｄｉｏｎから市販されている。いかなる所定の種類機器及び照射試料位置であろうと

も、放出される線量は、「放射線フィルム照射線量測定装置の使用に関する基準」と題するＡＳＴＭ　Ｅ－１２７５により測定することができる。線源強度及び広がる面積を変化させることにより、種々の線量率を得ることができる。

【００８５】

放射線グラフト化法の更なる詳細は、同一出願人の米国特許出願公開第２００７／０１５４７０３号（Ｗａｌｌｅｒら）に見出すことができ、これは、全文を参照することにより本明細書に援用される。

【００８６】

１つの実施形態では、方法は、グラフトされた官能基と１つ以上のリガンドモノマーとの反応生成物を含む、グラフトされたリガンド官能化表面を有する物品を提供する。リガンド官能化基材の製造方法は、グラフトされた種がリガンド基を含むので、多孔質ベース基材の従来の性質を変化させる。本発明は、ベース基材の多くの利点（例えば、機械的及び熱的安定性、多孔性）を有するが、ウイルスなどの生体物質に対して強化された結合特異性を有するリガンド官能化基材の形成を可能にし、これは所与の官能化基材を形成するために使用されるモノマー及び工程から生じる。本発明は、親水性ポリマーから形成された多孔質ベース基材に関連する既知の問題の多く（湿度により膨張するという問題、加湿のない場合の脆弱性、機械的強度の低さ、並びに耐溶媒性、耐苛性及び／又は耐酸性の低さが挙げられるが、これらに限定されない）を軽減又は解消する。

【００８７】

１つの実施形態では、任意の親水性基を有するグラフト化モノマーを用いて、ＰＶＤＦ基材等の疎水性ベース基材に親水性を付与することができる。これらのグラフト化モノマーは、親水性ポリ（アルキレンオキシド）基を有してよい。

【００８８】

あるいは、任意のグラフト化モノマーは、所望によりイオン性基を含んでよい。これらの場合、グラフト化アクリレート基又は非アクリレート重合性基と、四級アンモニウム基などの親水性基と、を含有してよいモノマーを用いて、親水性が付与される。このようなイオン性基は、好適なｐＨにてイオン性基と同様の電荷を有する生物学的種を避けることにより、官能化基材に対して強化された選択性を更に付与できる。

【００８９】

リガンド官能化多孔質基材は、生物学的サンプルから、内因性又は外来ウイルス等のウイルスを選択的に結合及び除去するための、濾材として特に好適である。リガンドがベース基材に（直接的に又は間接的にのいずれかで）グラフトされているので、リガンド官能化基材は耐久性がある。次に、本開示は、サンプルを本明細書に記載されるようなリガンド官能化基材に接触させることを含む、生体サンプルなどのウイルス含有サンプルからウイルスを除去するための方法を提供する。

【００９０】

溶液が０～約５０ｍＭの塩を含むとき、溶液中に配置された中性ウイルスに対する少なくとも１．０の収率ｌｏｇ減少値（ＬＲＶ）を、好ましくは、溶液が０～約１００ｍＭの塩を含むとき、溶液中に配置された中性ウイルスに対する少なくとも１．０の収率ｌｏｇ減少値（ＬＲＶ）を、より好ましくは、溶液が０～約１５０ｍＭの塩を含むとき溶液中に配置された中性ウイルスに対する少なくとも１．０の収率ｌｏｇ減少値（ＬＲＶ）を得るのに十分な時間にわたって、ウイルス捕捉膜にサンプルを接触させる。溶液は、溶液が０～約５０ｍＭの塩を含むとき、溶液中に配置された中性ウイルスに対する少なくとも５．０の収率ｌｏｇ減少値（ＬＲＶ）を、好ましくは、溶液が０～約１００ｍＭの塩を含むとき、溶液中に配置された中性ウイルスに対する少なくとも５．０の収率ｌｏｇ減少値（ＬＲＶ）を、より好ましくは、溶液が０～約１５０ｍＭの塩を含むとき、溶液中に配置された中性ウイルスに対する少なくとも５．０の収率ｌｏｇ減少値（ＬＲＶ）を得るのに十分な時間にわたって、溶液をウイルス捕捉膜に接触させることが更により好ましい。用語「中性ウイルス」は、約７、又は所望により名目上６～８の等電点（ｐｌ）を有する任意のウイルスを示すために使用される。あるいは、用語「中性付近」を用いてよい。サンプル

溶液のｐＨは、ウイルスが負に帯電しているｐＨである。
【００９１】
「耐塩性」として知られている、塩の存在下でのウイルスクリアランスの重要性は、バイオ医薬品製造業で使用される多くのプロセス溶液が、１５～３０ｍＳ／ｃｍの範囲の導電率を有することである。耐塩性は、従来のＱリガンド（ＡＥＴＭＡ、２－アミノエチルトリメチルアンモニウムクロライド）と比較して測定され、標的範囲よりも３～６倍低い導電率では一部のウイルス（例えば、φ　Ｘ１７４）に対する能力が急速に失われ、例えば、ＮａＣｌを０ｍＭから５０ｍＭにすると、ウイルスクリアランスは６　ｌｏｇ減少値（ＬＲＶ）から１　ｌｏｇ減少値（ＬＲＶ）に低下する。φ　Ｘ１７４及びＰＭ２等のウイルスは、７に近いｐｌを有し（φ　Ｘ１７４のｐｌ：６．６；ＰＭ２のｐｌ：７．３；ポリオウイルス型のｐｌ１：７．５（Ｂｒｕｎｈｉｌｄｅ株）、中性又は中性付近である。
【００９２】
多くの実施形態では、基材は、他のタンパク質がリガンド官能化基材から排除又は忌避されるように官能化されることができるが、ウイルス、及び宿主細胞タンパク質、ＤＮＡ等の他の負に帯電している種は、リガンド官能基に結合する。加えて、先述したように、基材は１種以上のイオン性モノマーで直接的に又は間接的にグラフトされてよい。特に、多孔質基材は、その多くが中性ｐＨにて正電荷であるモノクローナル抗体などのタンパク質の静電荷斥力を生じるように、生体サンプル溶液の選択されたｐＨにて正に帯電しているグラフトされたイオン基を含んでよい。
【００９３】
ｍＡｂ結合などのタンパク質結合の防止は、リガンドのｐＫａを上昇させるか、又は充填中にｍＡｂとリガンドとが両方とも正に帯電するように、追加の正電荷官能基をグラフト化し、溶液のｐＨを調整することにより、達成することができる。これは、リガンド及び基材の表面からのｍＡｂの静電荷斥力を生じさせる。対照的に、ウイルスは、通常負に帯電しており、リガンドに結合する。ほとんどの治療用ｍＡｂは、８～１０のｐｌを有する傾向がある。それゆえに、ｍＡｂは中性ｐＨにて正に帯電しており、これは、ｍＡｂが基材の表面に結合するのを防止する。一方、ウイルスは、様々なｐｌを有し、多くは７未満のｐｌを有する。したがって、サンプル溶液のｐＨは、対象のタンパク質（ｍＡｂなど）の等電点よりも低く、かつウイルスの等電点よりも高く維持されるべきである。
【００９４】
本明細書のリガンド及び他のグラフトされた官能基は、上記基準及び結果に基づいて選択される、即ち、耐塩性であり、かつｍＡｂの静電荷斥力を生じさせる高いｐＫａ（例えば、＞１０）を有する。リガンドは多孔質膜上に固定され、ウイルス含有流体は膜を通過するが、ウイルスはリガンドにより捕捉される。
【００９５】
幾つかの実施形態では、結合したウイルスを有するグラフトされた物品は使い捨てである。このような実施形態では、濾材へのウイルスの結合は、好ましくは本質的に不可逆的であるが、それは、結合したウイルスを再生する必要がないためである。それにもかかわらず、溶出溶液のイオン強度を上昇させることにより、ウイルスの結合を無効にすることができる。対照的に、多くのタンパク質結合の例においては、結合現象は必然的に可逆性であるか、又は所望のタンパク質はカラムから溶出できない。
【００９６】
ウイルス捕捉のための基材は、先述のいずれであってもよいが、好ましくは微小多孔性膜である。望ましい膜孔径は、０．１～１０μｍ、好ましくは０．５～０．３μｍ、最も好ましくは０．８～２μｍである。内側の孔構造のために大きな表面積を有する膜が所望され、これは典型的には微細孔径に相当する。しかしながら、孔径が小さ過ぎる場合、膜は、サンプル溶液中に存在する微細粒子で塞がれる傾向がある。
【００９７】
所望される場合、ウイルス結合及び捕捉の効率は、フィルター要素として複数の積層さ

れたリガンド官能化多孔質基材を使用することにより、改善されてよい。それゆえに、本開示は、１つ以上の層の多孔質リガンド官能化基材を含むフィルター要素を提供する。個々の層は、同一であっても又は異なっていてもよく、異なる多孔性及び上記グラフト化モノマーによるグラフト度を有してよい。フィルター要素は、上流プレフィルター及び下流支持層を更に含んでよい。個々のフィルター要素は、所望されるように、平面的であっても又はひだ状であってもよい。

【００９８】

好適なプレフィルター及び支持層の材料の例には、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリアミド、樹脂結合した又は結合剤を有さない繊維（例えば、ガラス繊維）、及び他の合成繊維（織られた又は織られていないフリース構造）；ポリオレフィン、金属、及びセラミックスなどの焼結材料；糸；特殊濾紙（例えば、繊維とセルロースとポリオレフィンと結合剤との混合物）；ポリマー膜：並びに他のもの、の任意の好適な多孔質膜が挙げられる。

【００９９】

別の実施形態では、上記フィルター要素を含むフィルターカートリッジが提供される。更に他の実施形態では、フィルター要素とフィルターハウジングとを含むフィルターアセンブリが提供される。更なる実施形態では、本発明は、ａ）１層以上の、本開示のリガンド官能化ベース基材を含むフィルター要素を提供する工程と、ｂ）ウイルスを含有する生物学的溶液を移動させて、ウイルスを結合させるのに十分な時間、フィルター要素の上流表面に作用させる工程と、を含む、ウイルスの捕捉方法に関する。

【０１００】

本発明を上記で説明し、更に下記に実施例により説明するが、それは、いかなる方法においても発明の範囲に限定を課すと解釈されるものではない。それとは逆に、本明細書を読んだ後、本発明の趣旨及び／又は添付した請求項の範囲から逸脱することなくそれら自身を当業者に示唆できる種々の他の実施形態、修正及びその等価物に対して手段を有してもよいことが明瞭に理解される。

【実施例】

【０１０１】

材料：

M_w約２５，０００のポリエチレンイミンは、Ａｌｐｈａ　Ａｅｓａｒ（Ｗａｒｄ　Ｈｉｌｌ，ＭＡ）から購入した。

【０１０２】

M_w約２５，０００のポリヘキサメチレンビグアニドは、Ａｒｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ（Ｓｏｕｔｈ　Ｐｌａｉｎｆｉｅｌｄ，ＮＪ）から購入した。

【０１０３】

孔径０．４５μｍ、直径２５ｍｍ及び平均厚さ１８０μｍの再生セルロース（ＲＣ）ディスクは、１８４型としてＳａｒｔｏｒｉｕｓ，Ｇｅｒｍａｎｙから購入した。

【０１０４】

ＰＶＤＦフィルム；ＴＩＰＳ（熱誘導相分離）多孔質フィルム、厚さ５ｍｉｌ（０．１ｍｍ）、Ｇｕｒｌｅｙ（空気流）約４．５秒／５０ｃｃ空気、泡立ち点孔径約１．９マイクロメートル、平均孔径１．４μｍ、多孔率７２％、及び水分流動時間約１０秒（１００ｍＬの水、４７ｍｍのＰａｌｌ　Ｇｅｌｍａｎ濾過用漏斗４２３８を用いて、Ｈｇ真空２３において)。米国特許第７，３３８，６９２号（Ｓｍｉｔｈら）を参照してよい。

【０１０５】

「ＶＡＺＰＩＡ」は、米国特許第５，５０６，２７９号（Ｂａｂｕら）の実施例１に従って調製される、２－プロペノイルアミノエタン酸２－（４－（２－ヒドロキシ－２メチルプロパノイル）フェノキシ）エチルエステルを指す。

【０１０６】

「ＰＥＧ　４００ジアクリレート」は、ポリエチレングリコールのジアクリレートエステル、分子量４００、Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．製である。

【０１０７】
膜の試験：
染料アッセイ：
アミンリガンドで誘導体化したＲＣ膜を、負に帯電しているオレンジ染料との反応により、比色分析で相対イオン容量について試験した。Ｔｒｏｐａｅｏｌｉｎ Ｏ（Ａｃｒｏｓ，Ｇｅｅｌ，Ｂｅｌｇｉｕｍ）を、６６％（ｖ／ｖ）エタノールに溶解させて、０．５ｍｇ／ｍＬの濃度にした。ＲＣ膜を２０％エタノールですすぎ、次いで２２℃で４時間Ｔｒｏｐａｅｏｌｉｎ Ｏ溶液中でインキュベートした。次いで、膜を染料溶液から取り出し、２０％エタノールで十分洗浄して、結合していない染料を除去した。ブランクＲＣ膜を対照として用いて、任意の起こり得る非特異的結合の作用を排除した。最後に、染色した膜の色（ａ＊）を、ＣｏｌｏｒＱｕｅｓｔ比色計（ＨｕｎｔｅｒＬａｂ，Ｒｅｓｔｏｎ，ＶＡ）を用いて測定した。

【０１０８】
ウシ血清アルブミンの結合：
ＡＫＴＡクロマトグラフィーシステム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，ＮＹ）に取り付けられた直径２５ｍｍのホルダー内に定置された、直径２５ｍｍのディスクに打ち抜いた膜の６層積層体に試験検体の溶液を通すことにより、タンパク質の結合について膜を分析した。ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）を、５０ｍＭのビストリス緩衝液（ｐＨ ６）に溶解させて、２８０ｎｍの吸光度により測定したときの濃度を０．２ｍｇ／ｍＬにすることにより、供給溶液を調製した。ＢＳＡ供給溶液を、２８０ｎｍの吸光度により完全なブレークスルーが観察されるまで、５ｍＬ／分の流速で、膜吸着器を通して送り出した。標準的クロマトグラフィー技術を使用して、膜の動的結合能力を評価した。

【０１０９】
ウイルス捕捉の決定：
ＰＤＡ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｒｅｐｏｒｔ ４１（ＴＲ４１），Ｖｉｒｕｓ Ｆｉｌｔｒａｔｉｏｎに記載のように、米国食品医薬品局において開発された標準的プロトコルを使用して、ウイルス捕捉を測定した。試験ウイルスは、バクテリオファージφＸ１７４であった。ｐＨ ７．５にて１０ｍＭのＴＲＩＳ－ＨＣｌ緩衝液中に10^{9}～10^{12}ｐｆｕ／ｍＬ（溶菌斑形成単位）を含有する標準原液を、０、５０、及び１５０ｍＭのＮａＣｌ濃度で、調製した。この原液を先述のように膜積層体を通して流した。充填中、５０ｍＬのチャレンジ溶液を、５ｍＬ／分の流速で膜吸着器を通して送り出し、貫流サンプルを１０ｍＬずつ回収した。画分回収器を使用して、流出液を１ｍＬ画分として回収した。膜を通過した１０ｍＬ、２０ｍＬ、３０ｍＬ、４０ｍＬ及び５０ｍＬの総流量に対応する画分を取っておき、これらを幾つかの十進法希釈にかけた。ウイルス原液もまた同様の希釈系列にかけた。次に、希釈した画分を大腸菌溶液中でインキュベートし、トリプチックソイブロスから構成される成長培地とともに寒天プレート上に塗り付けた。反転させたプレートを一晩インキュベートし、溶菌斑の数を計数した。対応する希釈係数及びファージの初期濃度の情報から、ＬＲＶ（即ちウイルス負荷におけるｌｏｇ減少）を評価し、等式（１）を用いて算出した。

【０１１０】
【数１】

$$LRV = \log_{10}\left(\frac{\text{力価}_{\text{チャレンジ}}\,(pfu/mL)}{\text{力価}_{\text{サンプル}}\,(pfu/mL)}\right) \qquad (1)$$

【０１１１】
（実施例１及び２）
Ａ部：グラフトされた求電子性基を有する基材膜の調製：

アミン含有リガンドのＲＣ基膜へのグラフト化を、以下の方法により行った。先ず、セルロース基材上のヒドロキシル基を、２２℃で一晩、アリルグリシジルエーテル（グラフト化化合物として）の３０％水酸化ナトリウム５％溶液中で膜と反応させることにより活性化した。Ｎ－ブロモスクシンイミドの１０ｇ／Ｌ溶液を用いて、２時間臭素化することにより、共有結合したアリル基を求電子性臭素基に変換した。

【０１１２】

Ｂ部：活性化膜上における官能基のグラフト化：

Ａ部で作製した膜上でグラフトされたブロモ基を、求核置換を介してアミンリガンドで置換し、ここでは臭素化膜を２２℃で２日間アミンリガンド溶液と反応させて、高度なアミン置換を確実にした。リガンド溶液は以下の通りであった：ポリエチレンイミン（ＰＥＩ）及びポリヘキサメチレンビグアニド（ＰＨＭＢ）の、１０％（ｗ／ｗ）固形分溶液（ｐＨ　１１）。３種の塩濃度におけるＢＳＡ容量及びΦＸ１７４ＬＲＶクリアランスを表１に示す。

【０１１３】

【表１】

表１：

配位子	ＢＳＡ容量（ｍｇ／ｍＬ）	ΦＸ１７４ＬＲＶ		
		０ｍＭ　ＮａＣｌ	５０ｍＭ　ＮａＣｌ	１５０ｍＭ　ＮａＣｌ
ＰＨＭＢ	８±１	８．８±０．３	８．５±０．９	７．１±０．１
ＰＥＩ	６．１±０．６	８．７±０．３	６．１±０．４	５．８±０．８

[1] 値は、平均±ＳＤとして報告、ｎ＝２

【０１１４】

（実施例３）

ＰＶＤＦ多孔質基材に、Ｓａｒｔｏｍｅｒ　Ｉｎｃ．（Ｅｘｔｏｎ）からＰＡ　ＳＲ－３４４（商標）として入手可能な１０．０重量％のＰＥＧ　４００ジアクリレートモノマー、及び９０．０重量％のメタノールを含有する溶液を吸収させた。次に、被覆された多孔質基材を約１００マイクロメートルの厚さを有するＰＥＴフィルムの２層（第１及び第２の層）の間に「濡れた状態」で置いた。除去可能な第１の層及び除去可能な第２の層を被覆された多孔質基材の相対する面上に任意の過剰な溶液とともにそれぞれ置き、捕捉された空気泡を携帯型ゴムローラーにより絞り出した。この多層構造物をキャリアウエブ上で電子ビームを通して搬送した。多層構造物に、ＥＳＩ　ＣＢ－３００電子ビーム系中で電子ビーム（Ｅ－ビーム）により、電圧３００ｋｅＶで２０ｋＧｙの線量を照射した。照射の２分後、親水性官能化多孔質基材を、第１及び第２のＰＥＴ層から取り外した。この膜を水のトレイ中に漬け、ＤＩ水を３回交換して、未反応モノマー膜を洗浄し、次いで空気乾燥させた。

【０１１５】

親水性ＰＶＤＦ多孔質基材を、１０．０％のビニルジメチルアズラクトン－アリルアミン付加物、２０％のＤＩ水、及び７０％のメタノールを含有する溶液でコーティングした。溶液で満たされた膜を、電圧３００ｋｅＶに設定された４０ｋＧｙの電子線に再度供し、このモノマーもまたＰＶＤＦ基材の表面にグラフトする。２分後、ＰＥＴ挟み込み体を開き、グラフトされたＰＶＤＦ膜を水のトレイに浸漬し、ＤＩ水を３回交換して、未反応モノマーの膜を洗浄し、次いで空気乾燥させた。グラフトされたＰＥＧジアクリレートに加えて、ビニルジメチルアズラクトン－アリルアミン付加物、CH_2＝ＣＨ－（ＣＯ）ＮＨＣ（CH_3）$_2$（ＣＯ）ＮＨ－CH_2－ＣＨ＝CH_2は、基材；即ち、基材－CH_2CH_2－（ＣＯ）ＮＨＣ（CH_3）$_2$（ＣＯ）ＮＨ－CH_2－ＣＨ＝CH_2の表面に直接グラフトされてよく、末端アリル基を、求電子性末端ブロモ基（－$CH_2CH_2CH_2$Ｂｒ

及び／又は－ＣＨ$_2$ＣＨＢｒＣＨ$_3$）に変換し、リガンド化合物とのその後の反応を可能にすると考えられる。グラフト化の際、ジメチルアズラクトン－アリルアミン付加物はまた、重合して、複数のペンダント－（ＣＯ）ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＣＯ）ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$基を有するグラフトされたアクリレートポリマーを作製することができ、これらもまた、末端ブロモ基に変換されてよい。ジメチルアズラクトン－アリルアミン付加物はまた、ＰＥＧジアクリレートからの任意の未反応アクリレート基と重合してよい。

【０１１６】

６インチ×７インチ（１５．２ｃｍ×１７．７ｃｍ）の、アリル官能性ＰＶＤＦ膜のサンプルを、５００ｍＬのポリエチレン製の瓶に入れ、１０グラム／ＬのｍＮ－ブロモスクシンイミドの脱イオン水溶液５００ｍＬで被覆した。瓶を封止し、混合物を室温で一晩静置した。過剰の溶液を捨て、膜を脱イオン水流下で３０分間洗浄した。次いで、瓶に１０重量％のポリエチレンイミン（ＰＥＩ）の脱イオン水溶液を入れ、瓶を封止し、混合物を周囲温度で４日間転倒させながら混転した。過剰の溶液をデカントし、瓶に脱イオン水を入れて、３０分間静置させ、再度デカントした。このプロセスを更に４回繰り返して、誘導体化された膜を十分洗浄し、次いで膜を空気乾燥させた。

【０１１７】

（実施例４）

一般的な手順を用いた以下の実施例は、出願人の同時係属出願である米国特許出願公開第２００９／００９８３５９号に記載されており、これは全文を参照することにより本明細書に援用される。

【０１１８】

ＰＶＤＦ多孔質基材に、Ｓａｒｔｏｍｅｒ　Ｉｎｃ．（Ｅｘｔｏｎ）からＰＡ　ＳＲ－３４４（商標）として入手可能な１０．０重量％のＰＥＧ　４００ジアクリレートモノマー、及び９０．０重量％のメタノールを含有する溶液を吸収させた。次に、被覆された多孔質基材を約１００マイクロメートルの厚さを有するＰＥＴフィルムの２層（第１及び第２の層）の間に「濡れた状態」で置いた。除去可能な第１の層及び除去可能な第２の層を被覆された多孔質基材の相対する面上に任意の過剰な溶液とともにそれぞれ置き、捕捉された空気泡を携帯型ゴムローラーにより絞り出した。この多層構造物をキャリアウエブ上で電子ビームを通して搬送した。多層構造物に、ＥＳＩ　ＣＢ－３００電子ビーム系中で電子ビーム（Ｅ－ビーム）により、電圧３００ｋｅＶで２０ｋＧｙの線量を照射した。照射の２分後、親水性官能化多孔質基材を、第１及び第２のＰＥＴ層から取り外した。膜を水のトレイに浸漬し、ＤＩ水を３回交換して、未反応モノマーの膜を洗浄し、次いで空気乾燥させて、グラフトされた親水性ポリ（エチレンオキシド）基を有する基材を得た。

【０１１９】

１％のＶＡＺＰＩＡ光開始剤及び５％の３－（アクリロイル）－２－ヒドロキシプロピルメタクリレート（Ａｃ－Ｍａｃ）を含む２つの官能性重合性フリーラジカル活性モノマーをメタノール中で組み合わせてコーティング溶液を作製し、同じ手順を用いて工程１の親水性ＰＶＤＦ膜に吸収させた。溶液で満たされた膜を、電圧３００ｋｅＶに設定された４０ｋＧｙの電子線に再度供し、これらのモノマーもまたＰＶＤＦ基材の表面にグラフトする。２分後、ＰＥＴ挟み込み体を開き、次いでグラフトされたＰＶＤＦ膜を空気乾燥させ、洗浄せずに、グラフトされた光開始基及びグラフトされたメタクリレート基を有する膜を作製する。

【０１２０】

より速やかに反応するアクリレートモノマー部分を有するＡｃ－Ｍａｃが、電子線プロセスを用いて、支持表面に優先的にグラフトされる。これは、後にＵＶプロセスで重合させるために、Ａｃ－Ｍａｃのより緩徐なメタクリレート部分のほとんどを遊離させる。光開始剤ＶＡＺＰＩＡも、工程２でグラフトされる。したがって、これらのグラフトされた鎖は、同じ鎖に、フリーラジカル活性部分と光開始部分とを有する。第３の官能化工程では、１０．０％のビニルジメチルアズラクトン－アリルアミン付加物、２０％のＤＩ水、及び７０％のメタノールを含有するコーティング溶液を、工程１及び２のグラフトされた

ＴＩＰＳ　ＰＶＤＦ多孔質膜に吸収させた。＆再度多孔質フィルムを、ＰＥＴフィルム間に「濡れた状態で」挟み、任意の過剰の溶液で閉鎖した、又はローラを用いて捕捉された気泡を除去した。次に、ＵＶＡランプを用いるＱｕａｎｔｕｍ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（Ｑｕａｎｔ　４８）システムを使用して、サンプルに紫外線照射し、１分当たり約１フィート（３０．４ｃｍ）（４フィート（１２１．９ｃｍ）の曝露長、３１ｍＷ／ｃｍ^{2}にて片面）の速度でＵＶプロセッサの下を移動させた。サンプル挟み込み体を反転し、再び同一速度で移動させた。ＵＶ照射後、グラフトされた多孔質膜を挟み込み体から取り出し、トレイの水に浸漬させ、これを清浄な水と３回交換することにより、洗浄した。官能化膜を空気乾燥させた。得られた膜は、基材の表面上にグラフトされ、グラフトされたジメチルアズラクトン－アリルアミン付加物を有する。このようなグラフト化は、グラフトされた光開始剤モノマー、又はグラフトされたＡｃＭａｃモノマーのメタクリレート基から生じるフリーラジカルにより開始されてよい。再び、ジメチルアズラクトン－アリルアミン付加物は、それぞれのアクリレートポリマー単位からペンダント－（ＣＯ）ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＣＯ）ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$基を有するグラフトされたアクリレートポリマーを生成してよい。

【０１２１】

６インチ×７インチ（１５．２ｃｍ×１７．７ｃｍ）の、アリル官能性ＰＶＤＦ膜のサンプルを、実施例３の手順に従ってＰＥＩを用いてグラフトした。

【０１２２】

（実施例５～６）

ＰＶＤＦ多孔質基材に、ＳＲ－３４４（商標）として入手可能な１０．０重量％のＰＥＧ４００ジアクリレートモノマー、及び９０．０重量％のメタノールを含有する溶液を吸収させた。次いで、コーティングされた多孔質基材を、約１００マイクロメートルの厚さの２枚のポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）フィルム（第１の層及び第２の層）の間に「濡れた状態で」置いた。除去可能な第１の層及び除去可能な第２の層を被覆された多孔質基材の相対する面上に任意の過剰な溶液とともにそれぞれ置き、捕捉された空気泡を携帯型ゴムローラーにより絞り出した。この多層構造物をキャリアウエブ上で電子ビームを通して搬送した。多層構造物に、ＥＳＩ　ＣＢ－３００電子ビーム系中で電子ビーム（Ｅ－ビーム）により、電圧３００ｋｅＶで２０ｋＧｙの線量を照射した。照射の２分後、親水性官能化多孔質基材を、第１及び第２のＰＥＴ層から取り外した。この膜を水のトレイ中に漬けて、脱イオン水を２回交換し、未反応モノマーの膜を洗浄し、引き続いて風乾した。

【０１２３】

次いで、得られた親水性膜を、２種の代替手順のそれぞれにより２回目のグラフトをした：

直接膜を再度挟み、２０％のグリシジルメタクリレートのメタノール溶液を吸収させ、電子ビームに通し、加速電圧３００ｋＶで、４０ｋＧｙの線量を受けさせた。グラフトされた膜を除去し、イソプロパノールで２回洗浄し、乾燥させた。

【０１２４】

間接膜を、グローブボックス中のジップロック袋に入れ、４０ｐｐｍ未満の酸素雰囲気下で封止した。封止した袋をグローブボックスから取り出し、電子ビームに通し、電圧３００ｋＶの４０ｋＧｙの線量を受けさせた。封止した袋をグローブボックスに再度入れ、４０ｐｐｍ未満の酸素雰囲気下で開き、膜を取り出し、別の未照射ジップロック袋に入れ、十分な２０％グリシジルメタクリレート（ＧＭＡ）メタノール溶液を吸収させて、膜を湿潤させた。袋を封止して蒸発を防ぎ、吸収した膜を４時間静置し、次いで取り出し、イソプロパノールで２回洗浄し、乾燥させた。

【０１２５】

約６インチ×７インチ（１５．２ｃｍ×１７．７ｃｍ）のオキシラン官能性ＰＶＤＦ膜のサンプルを、１０重量％のＰＥＩ脱イオン水溶液と２４時間反応させることにより、ＰＥＩと反応させ、次いで実施例３で指示したように洗浄し、空気乾燥させた。

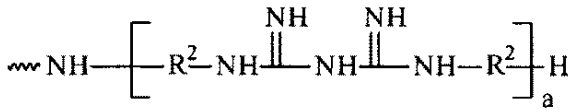
【０１２６】
【表２】

１５０ｍＭのＮａＣｌにおけるΦＸ１７４クリアランス

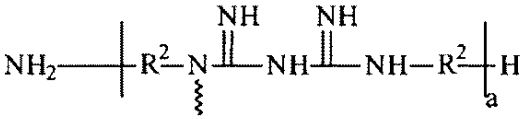
実施例	説明	ΦＸ１７４　ＬＲＶ
3	ＰＥＩ／ＶＤＭアリル	８．０
4	ＰＥＩ／ＶＤＭアリル	８．１
5	ＰＥＩ／ＧＭＡ（間接）	６．３
6	ＰＥＩ／ＧＭＡ（直接）	８．２

５０ｍＬの画分のＬＲＶ結果

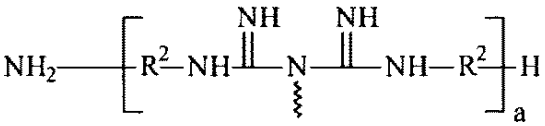
本発明の実施態様の一部を以下の項目１－３７に列記する。
〔１〕
基材と、前記基材の表面から伸長するグラフトされたビグアニドリガンド基とを備える物品。
〔２〕
前記ビグアニドリガンド基が、以下の式のうちの１つ以上である、項目１に記載の物品：
【化１】



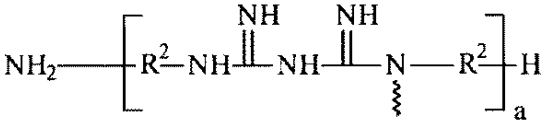
ＩＩＩ，又は



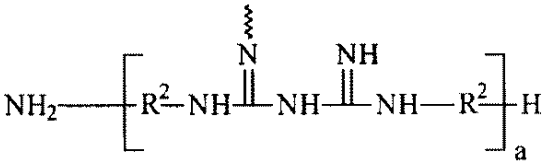
ＩＶ，又は



Ｖ，又は



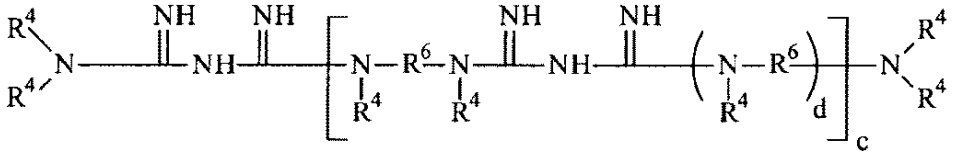
ＶＩ，又は



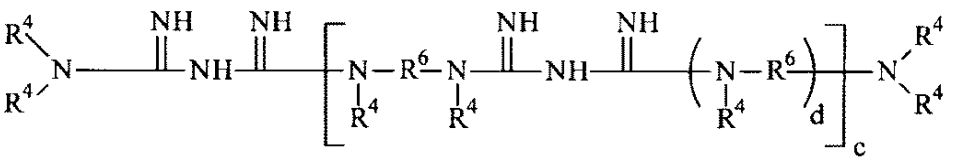
ＶＩＩ，

式中、
Ｒ^{2}は、アリーレン又はアルキレンであり、ａは、少なくとも１である。

〔３〕
前記基材の表面上にグラフトされた四級アンモニウム基を更に備える、項目１に記載の物品。
〔４〕
前記基材が、多孔質基材である、項目１に記載の物品。
〔５〕
前記多孔質基材が、多孔質膜、多孔質不織布ウェブ又は多孔質繊維から選択される、項目４に記載の物品。
〔６〕
前記基材が、熱可塑性ポリマーである、項目１に記載の物品。
〔７〕
ａ）前記基材の表面から伸長するグラフトされた求電子性官能基を有する置換基材と、ｂ）リガンド化合物：
【化２】

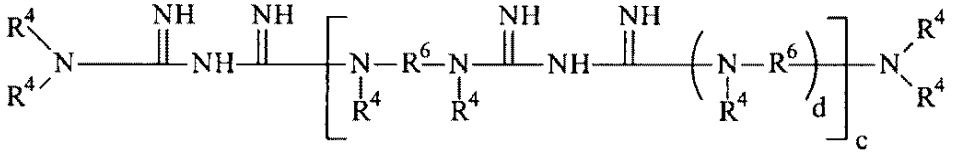


式中、
それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ、アルキル又はアリールであり、
それぞれのＲ^{6}は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、
ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、
ｄは、ゼロ又は１であるが、但し、ｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、との反応生成物を含む物品。
〔８〕
格子間及び外表面を有する多孔質ベース基材と、前記多孔質ベース基材の表面から伸長するグラフトされたリガンド基と、を備える物品であって、前記グラフトされたリガンド基が、グラフトされた求電子性官能基と、リガンド化合物：
【化３】



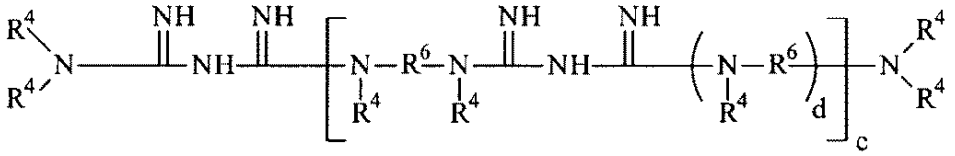
式中、
それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ、アルキル又はアリールであり、
それぞれのＲ^{6}は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、

ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、
ｄは、ゼロ又は１であるが、但し、ｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、との反応生成物を含む物品。
〔９〕
前記グラフトされた求電子性官能基が、（ｉ）エポキシ基又は開環エポキシ連結基、（ｉｉ）アズラクトン基又は開環アズラクトン連結基、又は（ｉｉｉ）イソシアナト基から選択される、項目８に記載の物品。
〔１０〕
グラフトされたイオン性基又は親水性基を更に含む、項目８に記載の物品。
〔１１〕
前記グラフトされたイオン性基が、グラフトされた四級アンモニウム基である、項目１０に記載の物品。
〔１２〕
前記多孔質ベース基材が、微小多孔性である、項目８に記載の物品。
〔１３〕
前記物品が、グラフトされた親水性基を更に備える、項目８に記載の物品。
〔１４〕
前記多孔質ベース基材が、多孔質膜、多孔質不織布ウェブ、又は多孔質繊維を含む、項目８に記載の物品。
〔１５〕
前記グラフトされた種が、（ａ）エポキシ基、イソシアナト基、又はアズラクトン基を含む第１のグラフトされた求電子性官能基と、（ｂ）リガンド化合物：
【化４】



式中、
それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ、アルキル又はアリールであり、
それぞれのＲ^{6}は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、
ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、
ｄは、ゼロ又は１であるが、但し、ｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、との反応生成物を含む、項目８に記載の物品。
〔１６〕
リガンド官能基材を調製する方法であって、
１）熱可塑性ポリマー基材を提供する工程と、
２）官能基を基材の表面にグラフト化して、前記基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされた求電子性官能基を有する基材を作製する工程と、
３）前記グラフトされた求電子性官能基とリガンド化合物：

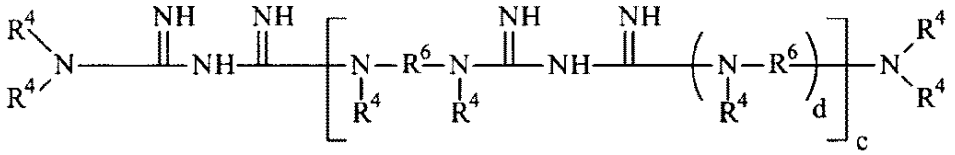
【化５】



式中、
それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ、アルキル又はアリールであり、
それぞれのＲ^{6}は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、
ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、
ｄは、ゼロ又は１であるが、但し、ｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、とを反応させて、
前記基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされたリガンド基を有する基材を作製する工程と、を含む方法。

〔１７〕
リガンド官能基材を調製する方法であって、
１）熱可塑性ポリマー基材を提供する工程と、
２）電離放射線により、官能基を基材の表面にグラフト化して、前記基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされた求電子性官能基を有する基材を作製する工程と、
３）前記グラフトされた官能基とリガンド化合物：

【化６】



式中、
それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ、アルキル又はアリールであり、
それぞれのＲ^{6}は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、
ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、
ｄは、ゼロ又は１であるが、但し、ｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、とを反応させて、
前記基材の表面（１つ又は複数）から伸長するグラフトされたリガンド基を有する基材を作製する工程と、を含む方法。

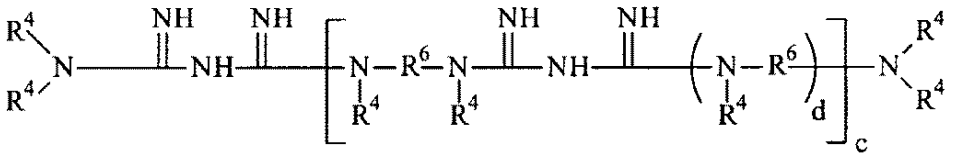
〔１８〕
ａ）多孔質熱可塑性ポリマーベース基材を提供する工程と、
ｂ）前記多孔質熱可塑性ポリマーベース基材に第１の溶液を吸収させて、吸収多孔質ベース基材を形成する工程であって、前記第１の溶液が、（ａ）フリーラジカル重合性基及

び（ｂ）更なる求電子性官能基を有する少なくとも１つのグラフト化モノマーを含む工程と、

ｃ）グラフトされた求電子性官能基を有する第１の官能化基材を形成するために、前記吸収多孔質ベース基材を、制御された量の電子ビーム照射に曝露する工程と、

ｄ）前記グラフトされた求電子性官能基を有する官能化基材を、リガンド化合物：

【化７】



式中、

それぞれのＲ^{4}は、独立してＨ、アルキル又はアリールであり、

それぞれのＲ^{6}は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、

ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、

ｄは、ゼロ又は１であるが、但し、ｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、とを反応させる工程と、を含む、項目１７に記載の方法。

〔１９〕

前記吸収溶液が、（ａ）フリーラジカル重合性基及び（ｂ）イオン性基又は親水性基を有する第２のグラフト化モノマーを更に含む、項目１８に記載の方法。

〔２０〕

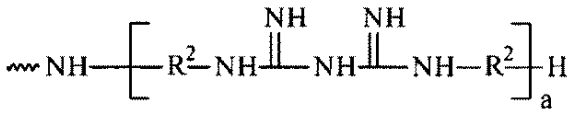
前記第１の官能化基材に第２の溶液を吸収させて、第１の吸収官能化基材を形成する工程であって、前記第２の溶液が、（ａ）フリーラジカル重合性基及び（ｂ）第２の四級アンモニウム基を有する第２のグラフト化モノマーを含む工程と、

多孔質ベース基材の表面に結合したグラフトされた四級アンモニウム基を含む第２の官能化基材を形成するために、第１の吸収官能化基材を、制御された量の電子ビーム照射に曝露する工程と、を更に含む、項目１９に記載の方法。

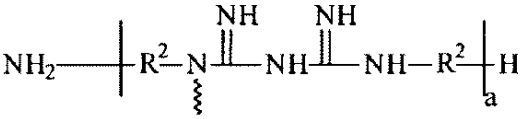
〔２１〕

前記ビグアニドリガンド基が、以下の式のうちの１つ以上である、項目１７に記載の方法：

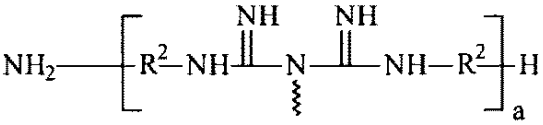
【化８】



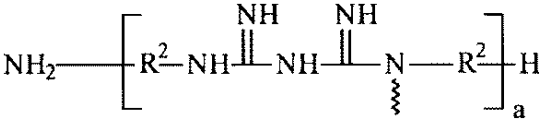
ＩＩＩ，又は



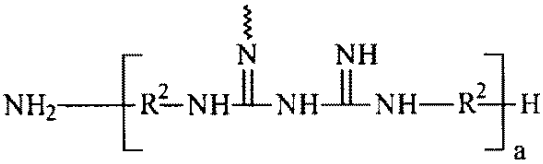
ＩＶ，又は



Ｖ，又は



ＶＩ，又は

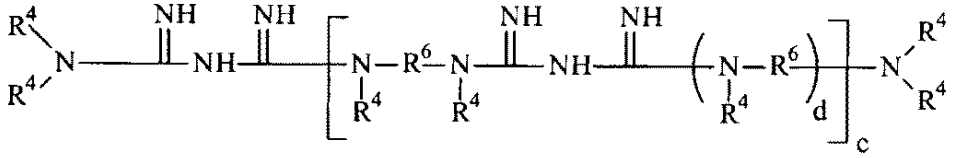


ＶＩＩ，

式中、
Ｒ２は、アリーレン又はアルキレンであり、ａは、少なくとも１である。
〔２２〕
前記基材の表面上にグラフトされた四級アンモニウム基を更に備える、項目１７に記載の方法。
〔２３〕
前記基材が、多孔質基材である、項目１７に記載の方法。
〔２４〕
前記多孔質基材が、多孔質膜、多孔質不織布ウェブ又は多孔質繊維から選択される、項目２３に記載の方法。
〔２５〕
グラフトされた親水性基を更に含む、項目１７に記載の方法。
〔２６〕
前記グラフトされた親水性基が、グラフトされたポリ（アルキレンオキシド）基である、項目２５に記載の方法。
〔２７〕
前記多孔質基材が、微小多孔性基材である、項目２３に記載の方法。
〔２８〕
前記熱可塑性ポリマーが、ポリ（フッ化ビニリデン）を含む、項目１７に記載の方法。
〔２９〕
項目１７に記載の方法により調製される物品。
〔３０〕

格子間及び外表面を有する多孔質熱可塑性ベース基材と、前記多孔質ベース基材の表面から伸長する放射線グラフトされたリガンド基と、を備える物品であって、前記グラフトされたリガンド基が、グラフトされた求電子性官能基と、リガンド化合物：

【化９】



式中、

それぞれのR^4は、独立してH、アルキル又はアリールであり、

それぞれのR^6は、独立してアルキレン又はアリーレンであり、

ｃは、ゼロ又は１～５００の整数であってよく、

ｄは、ゼロ又は１であるが、但し、ｄがゼロであるとき、ｃは、１～５００である、との反応生成物を含む物品。

〔３１〕

前記グラフトされた求電子性官能基が、（ｉ）エポキシ基又は開環エポキシ連結基、（ｉｉ）アズラクトン基又は開環アズラクトン連結基、又は（ｉｉｉ）イソシアナト基から選択される、項目３０に記載の物品。

〔３２〕

前記多孔質ベース基材が、微小多孔性である、項目３０に記載の物品。

〔３３〕

前記物品が、親水性である、項目３０に記載の物品。

〔３４〕

前記多孔質ベース基材が、多孔質膜、多孔質不織布ウェブ、又は多孔質繊維を含む、項目３０に記載の物品。

〔３５〕

前記電離放射線グラフトされた求電子性官能基が、エポキシ基、開環エポキシ基、イソシアナト基、アズラクトン基、又は開環アズラクトン基を含む、項目３０に記載の物品。

〔３６〕

グラフトされたイオン性基又は親水性基を更に含む、項目３０に記載の物品。

〔３７〕

前記熱可塑性ポリマーが、ポリ（フッ化ビニリデン）を含む、項目３０に記載の物品。

フロントページの続き

(74)代理人 100093665
弁理士 蛯谷 厚志
(74)代理人 100146466
弁理士 高橋 正俊
(72)発明者 セシャドリ, カンナン
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５１２５, ウッドベリー, パインハースト ベイ ８７７０
(72)発明者 ラスムッセン, ジェラルド ケー.
アメリカ合衆国, ウィスコンシン ５４０２８, ウッドビル, カウンティ ロード ビー １４６
(72)発明者 ワラー, クリントン ピー. , ジュニア
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５１１０, ホワイト ベアー レイク, バーチ ストリート ２１０１
(72)発明者 ウェイス, ダグラス イー.
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５４２２, ゴールデン バレー, ナッチェズ アベニュ ノース ４００
(72)発明者 へ, イ
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５１１３, ローズビル, カウンティ ロード シー２ ウエスト １１４４

審査官 家城 雅美

(56)参考文献 特表２００４－５３０６５２（ＪＰ, Ａ）
特開平０７－０８２６６５（ＪＰ, Ａ）
特表２００２－５４２８４７（ＪＰ, Ａ）
特開昭６３－０２１９７９（ＪＰ, Ａ）
特開２０１０－０１８９１５（ＪＰ, Ａ）
再公表特許第２００１／０２４７９０（ＪＰ, Ａ１）
特表２００４－５２４０８１（ＪＰ, Ａ）
国際公開第２００７／０２７８５８（WO, Ａ１）
特表２００９－５１０２７０（ＪＰ, Ａ）
特表２００３－５１０３７８（ＪＰ, Ａ）
国際公開第２００７／０７８８７８（WO, Ａ１）
特表２００９－５２２４０４（ＪＰ, Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０８Ｊ ７／００－ ７／０２, ７／１２－７／１８
Ｃ０８Ｊ ９／００－ ９／４２
Ｄ０６Ｍ１３／００－１５／７１５
Ａ６１Ｌ１５／００－３３／１８