

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6576335号
(P6576335)

(45) 発行日 令和1年9月18日(2019.9.18)

(24) 登録日 令和1年8月30日(2019.8.30)

(51) Int.Cl.

F I

B O 1 J 20/26 (2006.01)

C O 8 J 7/04 (2006.01)

C O 8 F 20/56 (2006.01)

C O 8 F 20/36 (2006.01)

B O 1 J 20/30 (2006.01)

B O 1 J 20/26 H

C O 8 J 7/04 U

C O 8 F 20/56

C O 8 F 20/36

B O 1 J 20/30

請求項の数 10 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-519770 (P2016-519770)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月25日 (2014.9.25)
 (65) 公表番号 特表2016-533259 (P2016-533259A)
 (43) 公表日 平成28年10月27日 (2016.10.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/057388
 (87) 国際公開番号 W02015/050767
 (87) 国際公開日 平成27年4月9日 (2015.4.9)
 審査請求日 平成29年6月27日 (2017.6.27)
 (31) 優先権主張番号 61/886,177
 (32) 優先日 平成25年10月3日 (2013.10.3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

前置審査

(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 100110803
 弁理士 赤澤 太朗
 (74) 代理人 100135909
 弁理士 野村 和歌子
 (74) 代理人 100133042
 弁理士 佃 誠玄
 (74) 代理人 100171701
 弁理士 浅村 敬一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結合能力が向上したリガンド官能化基材

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 多孔質基材と、

(b) 前記多孔質基材上に担持され、(1) 少なくとも1つの一価のエチレン性不飽和基、(2) 酸性基、グアニジノ以外の塩基性基、及びこれらの塩から選択される少なくとも1つの一価のリガンド官能基、及び(3) 9~16個の連結された原子の鎖によって少なくとも1つの前記エチレン性不飽和基と少なくとも1つの前記リガンド官能基とを連結するように、前記一価の基に直接結合されている多価スパーサ基、からなる少なくとも1つのモノマーの共重合単位を含むポリマーと、
 を含む、生体材料捕捉用物品であって、

前記グアニジノが、式： $R''^2N-C(=NR'')NH-$ （式中、 R'' は各々独立して、水素、ヒドロカルビル、ヘテロヒドロカルビル、又はこれらの組み合わせである）で表される基であり、

前記多価スパーサ基は、少なくとも1つの水素結合供与体と、少なくとも1つの水素結合受容体とを含む水素結合部分を含む、生体材料捕捉用物品。

【請求項 2】

前記一価のエチレン性不飽和基は、エテニル、1-アルキルエテニル、及びこれらの組み合わせから選択される、請求項 1 に記載の物品。

【請求項 3】

前記一価のリガンド官能基は、カルボキシ、ホスホノ、ホスファト、スルホノ、スルフ

アト、ボロナト、第三級アミノ、第四級アミノ、及びこれらの組み合わせから選択される、請求項 1 又は 2 に記載の物品。

【請求項 4】

前記多価スパーサ基は、連結されたヘテロ原子含有炭化水素基である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の物品。

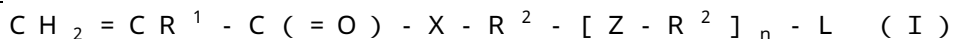
【請求項 5】

前記多価スパーサ基は、カルボニルイミノ、チオカルボニルイミノ、イミノカルボニルイミノ、イミノチオカルボニルイミノ、オキシカルボニルイミノ、オキシチオカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つの水素結合部分を含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の物品。

10

【請求項 6】

前記モノマーは、以下の一般式によって示される種類のうちの 1 つである、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の物品。



(式中、

R^1 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、及びこれらの組み合わせから選択され；

各 R^2 は、ヒドロカルビレン、ヘテロヒドロカルビレン、及びこれらの組み合わせから独立して選択され；

X は、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{NR}^3-$ (式中、 R^3 は、水素、ヒドロカルビル、ヘテロヒドロカルビル、及びこれらの組み合わせから選択される。) であり；

20

Z は、少なくとも 1 つの水素結合供与体、少なくとも 1 つの水素結合受容体、又はこれらの組み合わせを含むヘテロヒドロカルビレンであり；

n は 0 又は 1 の整数であり；

L は、酸性基、グアニジノ以外の塩基性基、及びこれらの塩から選択される少なくとも 1 つの一価のリガンド官能基を含むヘテロ原子含有基である。)

【請求項 7】

前記ポリマーは、前記多孔質基材にグラフト化される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 8】

30

(a) 多孔質ポリマー膜と、

(b) 前記多孔質ポリマー膜にグラフト化され、(1) 末端一価エチレン性不飽和基、(2) 酸性基、グアニジド以外の塩基性基、及びこれらの塩から選択される少なくとも 1 つの末端一価リガンド官能基、及び(3) 少なくとも 1 つの水素結合部分を含み、9 ～ 16 個の連結された原子の鎖によって、前記末端一価エチレン性不飽和基と前記末端一価リガンド官能基の各々とを連結するように、前記末端一価基に直接結合されている多価スパーサ基、からなる少なくとも 1 つのモノマーの共重合単位を含むポリマーと、
を含み、

前記グアニジノが、式： $\text{R}''^2 \text{N} - \text{C} (= \text{NR}'') \text{NH} -$ (式中、 R'' は各々独立して、水素、ヒドロカルビル、ヘテロヒドロカルビル、又はこれらの組み合わせである) で表される基であり、

40

前記水素結合部分が、少なくとも 1 つの水素結合供与体と、少なくとも 1 つの水素結合受容体とを含む、生体材料捕捉用物品。

【請求項 9】

前記物品は、少なくとも 1 つのフィルター要素を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 10】

(a) 少なくとも 1 つの請求項 9 に記載の物品を提供する工程と、

(b) 標的生体材料を含有する生物学的溶液を、前記標的生体材料の結合をもたらすのに十分な時間にわたって移動させて前記フィルター要素の上流表面上に衝突させる工程と

50

、
を含む、標的生体材料の捕捉又は除去のためのプロセス。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

[関連出願の相互参照]

本出願は、2013年10月3日に提出された、米国仮出願第61/886177号の優先権を主張し、その内容は本明細書に参考として組み込まれる。

【0002】

[発明の分野]

本発明は、リガンド官能化基材を含む物品に関し、他の態様では、その物品の調製及び使用プロセスに関する。

【0003】

[背景]

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、及び核酸などの生細胞の構成成分又は生成物を含む）などの標的生体材料の検出、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、治療用途及び生物医学的研究に重要である。

【0004】

ポリマー材料は、様々な標的生体材料の分離及び精製に広く用いられている。このような分離及び精製方法は、イオン性基の存在、標的生体材料のサイズ、疎水性相互作用、親和性相互作用、共有結合の形成などを含む多くの結合因子又は機構のいずれかに基づき得る。

【0005】

特に使い捨て形式である膜系技術は、生物製剤及びワクチン製造プロセスにおいてますます重要になってきている。膜は、受動式のサイズによる分離（例えば、ウイルス除去用途）、及びより近年においては、活性濾過（例えば、精製プロセスの後期段階における若干量のコンタミネントの除去）に使用されている。

【0006】

官能化膜（官能性ポリマー担持膜など）は、典型的には、生体材料の結合能力が比較的低いことがあるが、一般的に大規模の精製での使用に限られている。したがって、官能化膜ではなく、多孔質ビーズによるクロマトグラフィ樹脂（イオン交換体又は他の相互リガンド官能基を担持する）は、「捕捉及び溶離」型のタンパク質精製プロセスにおいて標準的に使用されている。

【0007】

[概要]

したがって、生体材料の結合能力が比較的高いリガンド官能化基材（特に、リガンド官能化膜）が必要とされていることが認識される。それに伴って、比較的単純且つ費用効果があり、及び/又は効率の良い（例えば、比較的入手が簡単な開始物質及び/又は比較的
加工工程が少ないなど）リガンド官能化プロセスが必要とされている。

【0008】

簡潔に言うと、1つの態様では、本発明は生体材料捕捉に使用され得る物品を提供する。物品は、

（a）多孔質基材と、

（b）多孔質基材上に担持され、（1）少なくとも1つの一価のエチレン性不飽和基、（2）酸性基、グアニジノ以外の塩基性基、及びこれらの塩から選択される少なくとも1つの一価のリガンド官能基、及び（3）少なくとも6個の連結された原子の鎖によって少なくとも1つのエチレン性不飽和基と少なくとも1つのリガンド官能基とを連結するように、一価の基に直接結合されている多価スパーサ基、からなる少なくとも1つのモノマー

10

20

30

40

50

の共重合単位を含むポリマーと、を含む。

【0009】

好ましくは、多孔質基材は、多孔質膜（より好ましくは、多孔質ポリマー膜）である。リガンド官能基は、好ましくは、カルボキシ、ホスホノ、ホスファト、スルホノ、スルファト、ボロナト、第三級アミノ、第四級アミノ、及びこれらの組み合わせから選択される。多価スペーサ基は、好ましくは、少なくとも1つの水素結合部分を含む。

【0010】

比較的結合能力が高いリガンド官能化基材は、モノマーの重合性基とリガンド官能基との間に多核スペーサ基を有する特定のモノマーを使用して調製され得る。モノマーは、少なくとも6個の連結された原子の連結鎖によって少なくとも1つのリガンド官能基が少なく
10
少なくとも1つのエチレン性不飽和基と分離されるか又は離間される、リガンド官能性のエチレン性不飽和化合物を含む。フリーラジカル重合される場合、かかるモノマーは、少なくとも6個の連結された原子の連結鎖によって、生じたポリマー鎖又はポリマー骨格から分離又は離間されるリガンド官能基を担持するポリマーを提供する。

【0011】

驚くべきことに、かかるポリマーのリガンド官能基は、標的生体材料との相互作用において特に有効であり得る。このポリマーを担持する（好ましくは、グラフト化ポリマーを担持する）多孔質基材は、短い連結鎖によってリガンド官能基とエチレン性不飽和基が分離されるモノマーを由来とするポリマーを担持する多孔質基材よりも生体材料の結合能力が予想外に高いことを示し得る。驚くべきことに、結合能力は、モノマーの連結鎖中に少
20
なくとも1つの水素結合部分を含むことで更に向上し得る。

【0012】

かかるリガンド官能化基材は、フリーラジカル重合技術及び容易に入手可能な開始物質から誘導可能なモノマーを用いることで比較的簡単に調製され得る。リガンド官能化基材は、ウイルス及び他の微生物、タンパク質、細胞、エンドトキシン、酸性炭水化物、核酸などの比較的中性又は帯電している生体材料の捕捉、結合、又は精製などの様々な異なる用途のために使用され得る。

【0013】

したがって、少なくともいくつかの実施形態では、上述のリガンド官能化基材を含む本発明の物品は、生体材料結合能力が比較的高いリガンド官能化基材（特に、リガンド官能化膜）における前掲の要望を満たし得る。加えて、少なくともいくつかの実施形態では、本発明の物品の調製プロセスは、それに伴って、比較的単純且つ費用効果があり、及び/又は効率の良い（例えば、比較的入手が簡単な開始物質及び/又は比較的加工工程が少ないなど）リガンド官能化プロセスにおける要望を満たし得る。

【0014】

別の態様では、本発明は、本発明の物品を調製するプロセスを提供する。そのプロセスは、

（a）多孔質基材を提供する工程と、

（b）（1）少なくとも1つの一価のエチレン性不飽和基、（2）酸性基、グアニジノ以外の塩基性基、及びこれらの塩から選択される少なくとも1つの一価のリガンド官能基
40
、及び（3）少なくとも6個の連結された原子の鎖によって少なくとも1つのエチレン性不飽和基と少なくとも1つのリガンド官能基とを連結するように、一価の基に直接結合されている多価スペーサ基、からなる少なくとも1つのモノマーの共重合単位を含むポリマーを多孔質基材に提供する工程と、を含む。

【0015】

更に別の態様では、本発明は、標的生体材料を捕捉するか、又は除去するプロセスも提供する。プロセスは、

（a）少なくとも1つのフィルター要素を含む、本発明の少なくとも1つの物品を提供する工程と、

（b）標的生体材料を含有する生物学的溶液を、標的生体材料の結合をもたらすのに十
50

分な時間にわたって移動させてフィルター要素の上流表面上に衝突させる工程と、を含む。

【 0 0 1 6 】

更なる態様では、本発明は (a) 少なくとも 1 つの一価のエチレン性不飽和基、 (b) リン含有酸性基、ホウ素含有酸性基、及びこれらの塩から選択される少なくとも 1 つの一価のリガンド官能基、及び (c) 少なくとも 6 個の連結された原子の鎖によって少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基と少なくとも 1 つのリガンド官能基とを連結するように、一価の基に直接結合されている多価スペーサ基、からなるフリーラジカル重合性化合物又はモノマーを更に提供する。好ましい化合物又はモノマーとしては、式 (V) で示され得るものが挙げられ、これは以下の式 (I) の L を L ' で置き換えることで得ることができ、

10

ヘテロ原子含有基は、リン含有酸性基 (好ましくは、ホスホノ又はホスファト)、ホウ素含有酸性基 (好ましくは、ボロナト)、及びこれらの塩から選択される少なくとも 1 つの一価のリガンド官能基を含む。

【 0 0 1 7 】

[詳細な説明]

以下の詳細な説明では、様々な組の数値範囲 (例えば、特定の部分における炭素原子の数、特定の成分の量などの) が記載され、各組内では、範囲の任意の下限を範囲の任意の上限と対にすることができる。また、このような数値範囲は、範囲内に含まれる全ての数を含むことを意味する (例えば 1 ~ 5 は、1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5 などを含む)。

20

【 0 0 1 8 】

本明細書で使用するとき、用語「及び/又は」は、列挙した要素のうちの 1 つ若しくは全て、又は列挙した要素のうちの任意の 2 つ以上の組み合わせを意味する。

【 0 0 1 9 】

「好ましい」及び「好ましくは」という語は、特定の状況下で、特定の効果をもたらす本発明の実施形態を指す。しかしながら、同一又は異なる状況下において、他の実施形態が好ましい場合もある。更に、1 つ以上の好ましい実施形態の詳細説明は、他の実施形態が有用でないことを示すものではなく、本発明の範囲から他の実施形態を排除することを意図するものでもない。

【 0 0 2 0 】

「含む」という用語及びこの変化形は、明細書及び特許請求の範囲においてこれらの用語が用いられる箇所において限定的な意味を有するものではない。

30

【 0 0 2 1 】

本明細書において用いられる「a (1 つの)」、「an」、「the」、「少なくとも 1 つの」及び「1 つ又は複数の」は、互換可能に使用される。

【 0 0 2 2 】

上記発明の概要の項は、全ての実施形態又は本発明の全ての実施を説明しようとするものではない。以下の発明を実施するための形態は、例示的实施形態をより具体的に記載する。発明を実施するための形態全体にわたって、複数の実施例の一覧を通して指針が提供され、それら実施例は様々な組み合わせで用いられ得る。いずれの場合にも、記載した一覧は、代表的な群としてのみ機能するものであり、排他的な一覧であると解釈されるべきではない。

40

【 0 0 2 3 】

[定義]

本特許出願で使用するとき：

「ボロナト」は、式 - B (O H) ₂ の一価の基を意味し；

「カルボニルイミノ」は、式 - (C O) N R - の二価の基又は部分を意味し、式中、R は水素、アルキル (例えば、1 ~ 約 4 個の炭素原子を有するアルキル基から選択される)、又はアリール (好ましくは、水素である) であり；

「カルボキシ」は、式 - C O O H の一価の基を意味し；

50

「連結された原子」は、鎖中の原子（鎖置換基の原子ではない）を意味し；

「連結されたヘテロ原子」とは、（例えば、炭素 - ヘテロ原子 - 炭素鎖又は炭素 - ヘテロ原子 - ヘテロ原子 - 炭素鎖を形成するように）炭素鎖中で1つ以上の炭素原子と置換される炭素以外の原子（例えば、酸素、窒素、又は硫黄）を意味し；

「エチレン性不飽和」は、式 - $CY = CH_2$ （式中、Yは、水素、アルキル、シクロアルキル、又はアリールである）の基を意味し；

「グアニジノ」は、式 $R' - N - C(=NR') - NH -$ の一価の基を意味し、式中、 R' は、各々独立して、水素、ヒドロカルビル、ヘテロヒドロカルビル、又はこれらの組み合わせであり、任意の2つ以上の R' 基は、所望により任意に結合して環構造を形成することが可能であり（好ましくは、 R' は、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はこれらの組み合わせであり；より好ましくは、 R' は、各々独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、又はこれらの組み合わせである）；

「ヘテロ原子」は、炭素又は水素以外の原子を意味し；

「水素結合受容体」は、孤立電子対を有する酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子を意味し；

「水素結合供与体」は、酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子と共有結合する水素原子からなる部分を意味し；

「水素結合部分」は、少なくとも1つの水素結合供与体と少なくとも1つの水素結合受容体を含む部分を意味し；

「ヒドロキシ」は、式 - OH の一価の基を意味し；

「イミノカルボニルイミノ」は、式 - $N(R) - C(O) - N(R) -$ の二価の基又は部分を意味し、式中、Rは各々独立して、水素、アルキル（例えば、1～約4個の炭素原子を有するアルキル基から選択される）、又はアリール（好ましくは、少なくとも1つのRは水素であり；より好ましくは、どちらも水素である）であり；

「イミノチオカルボニルイミノ」は、式 - $N(R) - C(S) - N(R) -$ の二価の基又は部分を意味し、式中、Rは各々独立して、水素、アルキル（例えば、1～約4個の炭素原子を有するアルキル基から選択される）、又はアリール（好ましくは、少なくとも1つのRは水素であり；より好ましくは、どちらも水素である）であり；

「イソシアナート」は、式 - $N = C = O$ の一価の基を意味し；

「オキシカルボニルイミノ」は、式 - $O - C(O) - N(R) -$ の二価の基又は部分を意味し、式中、Rは各々独立して、水素、アルキル（例えば、1～約4個の炭素原子を有するアルキル基から選択される）、又はアリール（好ましくは、水素）であり；

「オキシチオカルボニルイミノ」は、式 - $O - C(S) - N(R) -$ の二価の基又は部分を意味し、式中、Rは各々独立して、水素、アルキル（例えば、1～約4個の炭素原子を有するアルキル基から選択される）、又はアリール（好ましくは、水素）であり；

「ホスファト」は、式 - $OP(O)_3H_2$ の一価の基を意味し；

「ホスホノ」は、式 - PO_3H_2 の一価の基を意味し；

「第四級アミノ」は、式 NR'_3^+ の一価の基を意味し、式中、 R' は、各々独立して、ヒドロカルビル、ヘテロヒドロカルビル、又はこれらの組み合わせであり、任意の2つ以上の R' 基は、所望により互いに結合して環構造を形成することが可能であり（好ましくは、 R' は、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はこれらの組み合わせであり；より好ましくは、 R' は、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、又はこれらの組み合わせである）；

「スルファト」は、式 - OSO_3H の一価の基を意味し；

「スルホノ」は、式 - SO_3H の一価の基を意味し；

「第三級アミノ」は、式 - NR'_2 の一価の基を意味し、式中、 R' は、各々独立して、ヒドロカルビル、ヘテロヒドロカルビル、又はこれらの組み合わせであり、任意の2つ以上の R' 基は、所望により互いに結合して環構造を形成することが可能であり（好ましく

10

20

30

40

50

は、R' は、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はこれらの組み合わせであり；より好ましくは、R' は、各々独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、又はこれらの組み合わせである）；及び

「チオカルボニルイミノ」は、式 - (CS)NR - の二価の基又は部分を意味し、式中、R は水素、アルキル（例えば、1 ~ 約 4 個の炭素原子を有するアルキル基から選択される）、又はアリール（好ましくは、水素である）である。

【0024】

〔モノマー〕

本発明の物品を調製するのに使用するのに好適なモノマーとしては、(a) 少なくとも 1 つの一価のエチレン性不飽和基、(b) 酸性基、グアニジノ以外の塩基性基、及びこれらの塩から選択される少なくとも 1 つの一価のリガンド官能基、及び(c) 少なくとも 6 個の連結された原子の鎖によって少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基と少なくとも 1 つのリガンド官能基とを連結するように、一価の基に直接結合されている多価スぺーサ基、からなるものが挙げられる。好ましくは、モノマーは、グアニジノ部分以外の部分のみを含有する。モノマーは、中性状態であり得るが、いくつかの pH 条件のもとで陰性に帯電（酸性の場合）するか、又は陽性に帯電（塩基性の場合）していてもよい。モノマーは、リガンド官能基が塩形態である場合（例えば、リガンド官能基が第四級アンモニウム又は N - アルキルピリジニウムを含む場合）、永続的に帯電され得る。

【0025】

モノマーの一価のエチレン性不飽和基（上記で定義される通り）は、式 - CY = CH₂ で表すことができ、式中、Y は水素、アルキル、シクロアルキル、又はアリールである。好ましいエチレン性不飽和基としては、エテニル、1 - アルキルエテニル、及びこれらの組み合わせ（つまり、Y は、好ましくは水素又はアルキルであり；より好ましくは、Y は、水素又は C₁ ~ C₄ アルキルであり；最も好ましくは、Y は、水素又はメチルである）が挙げられる。モノマーは、単一のエチレン性不飽和基又は複数のエチレン性不飽和基（例えば、2 個、又は 3 個、又は最大で 6 個）含むことができ、これは本質的に同じであるか、又は異なっていてよい（好ましくは、同じである）。モノマーは、好ましくはエチレン性不飽和基を 1 つのみ有する。

【0026】

モノマーの一価のリガンド官能基は、酸性基、グアニジノ以外の塩基性基、及びこれらの塩から選択され得る。好適なリガンド官能基としては、少なくともある程度の酸性又は塩基性を示すもの（比較的薄いものから比較的濃いものまでの範囲であり得る）が挙げられる。かかるリガンド官能基としては、イオン交換型又は金属キレート型のリガンドとして一般的に用いられるものが挙げられる。

【0027】

有用なリガンド官能基としては、ヘテロヒドロカルビル基及び他のヘテロ原子含有基が挙げられる。例えば、有用な酸性又は塩基性リガンド官能基は、酸素、窒素、硫黄、リン、ホウ素など、及びこれらの組み合わせから選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含み得る。有用な酸性基の塩としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム又はカリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム又はカルシウム）、アンモニウム、及びテトラアルキルアンモニウムイオンなど、及びこれらの組み合わせから選択される対イオンを有するものが挙げられる。有用な塩基性の塩としては、ハロゲン化物（例えば、塩化物又は臭化物）、カルボン酸塩、硝酸塩、リン酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硫酸メチル、及び水酸化イオンなど、及びこれらの組み合わせから選択される対イオンを有するものが挙げられる。

【0028】

モノマーは、単一のリガンド官能基又は複数のリガンド官能基（例えば、2 個、又は 3 個、又は最大で 6 個）含むことができ、これは本質的に同じであるか、又は異なっていてよい（好ましくは、同じである）。リガンド官能基は、好ましくは、カルボキシ、ホスホノ、ホスファート、スルホノ、スルファート、ボロナト、第三級アミノ、第四級アミノ、及び

10

20

30

40

50

これらの組み合わせから選択される。より好ましいリガンド官能基としては、カルボキシ、ホスホノ、スルホノ、第三級アミノ、第四級アミノ、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0029】

モノマーの多価スペーサ基は、少なくとも6個の連結された原子の鎖によって少なくとも1つのエチレン性不飽和基と少なくとも1つのリガンド官能基とを連結するように一価の基に直接結合され得る。つまりは、鎖は、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個、35個、又はそれ以上（例えば、最大で40個又は50個など）の連結された原子を含み得る。鎖は、好ましくは、少なくとも7個（より好ましくは、少なくとも8個、最も好ましくは、少なくとも9個、10個、11個、又は12個）の連結された原子を含んでよく、及び/又は約30個以下の連結された原子（より好ましくは、約25個以下、更により好ましくは約20個以下、最も好ましくは約16個以下）を含む。

10

【0030】

理論に束縛されるものではないが、鎖の長さは、ポリマー骨格によって、螺旋構造又は部分螺旋構造（モノマー重合によって形成される）をとるのに役立ち得る。鎖が比較的短い（例えば、約6個未満の連結された原子）場合、帯電したリガンド官能基間のイオン反発によって、ポリマー骨格はランダムコイル型構造となり得る。鎖の長さが増加するにつれて、螺旋構造をとる可能性が高まり、約8～14個の連結された原子の鎖長で最大となり得る。基材-グラフト化ポリマーの螺旋構造によって、標的生体材料との相互作用におけるリガンド官能基の提供が促進され得る。

20

【0031】

好ましい多価スペーサ基は、少なくとも1つの水素結合部分を含み、これは、少なくとも1つの水素結合供与体及び少なくとも1つの水素結合受容体（上述するように、これらは両方ともヘテロ原子を含有している）を含む部分として上記で定義される。つまりは、好ましい多価スペーサ基としては、ヘテロ原子含有炭化水素基（より好ましくは、連結されたヘテロ原子含有炭化水素基）が挙げられる。より好ましいスペーサ基は、少なくとも2つの水素結合部分を含むか、又は少なくとも1つの水素結合部分と水素結合部分とは異なる（一部分ではない）少なくとも1つの水素結合受容体を含む。

30

【0032】

好ましい水素結合部分としては、少なくとも2つの水素結合供与体（例えば、イミノ、チオ、又はヒドロキシなどの供与体）、少なくとも2つの水素結合受容体（例えば、カルボニル、カルボニルオキシ、又はエーテル酸素の形態の受容体）、又はその両方を含むものが挙げられる。例えば、イミノカルボニルイミノ部分（カルボニル上に2つの孤立電子対がある形態で、2つのN-H供与体及び少なくとも2つの受容体を有する）は、単一のイミノカルボニル部分よりも好ましいことがある。好ましいスペーサ基としては、少なくとも1つのイミノカルボニルイミノ部分（より好ましくは、少なくとも1つのカルボニルオキシなどの受容体と組み合わせる）、少なくとも2つのイミノカルボニル部分、及びこれらの組み合わせを含むものが挙げられる。

40

【0033】

水素結合部分の水素結合供与体及び水素結合受容体は、互いに隣接（直接結合）していてもよく、又は隣接していなくてもよい（好ましくは、約4個以下の連結された原子の鎖によって隣接するか又は分離され、より好ましくは、隣接する）。水素結合供与体及び/又は水素結合受容体のヘテロ原子は、スペーサ基の連結された原子の鎖中に位置され得るか、あるいは、鎖置換基中に位置され得る。

【0034】

水素結合供与体は、水素結合受容体としても機能し得るが（供与体のヘテロ原子の孤立電子対によって）、水素結合部分は、好ましくは異なる供与体部分と受容体部分を含む。

50

これによって、分子内（モノマー内）での水素結合形成が促進され得る。理論に束縛されるものではないが、ポリマー分子中の隣接するモノマー繰り返し単位間におけるこのような分子内水素結合は、多価スペーサ基を少なくともある程度強化することに役立つことができ、これによって、標的生体材料の相互作用においてリガンド官能基の提供が促進され得る。

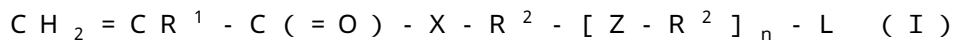
【0035】

より好ましい水素結合部分としては、カルボニルイミノ、チオカルボニルイミノ、イミノカルボニルイミノ、イミノチオカルボニルイミノ、オキシカルボニルイミノ、オキシチオカルボニルイミノなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。より好ましい水素結合部分としては、カルボニルイミノ、イミノカルボニルイミノ、オキシカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせ（最も好ましくは、カルボニルイミノ、イミノカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせ）が挙げられる。好ましい多価スペーサ基としては、二価、三価、又は四価（より好ましくは、二価又は三価、最も好ましくは、二価）のものが挙げられる。

10

【0036】

有用なモノマーの種類としては、以下の一般式によって表されるものが挙げられる：



（式中、

R^1 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、及びこれらの組み合わせから選択され；

R^2 は、各々独立して、ヒドロカルビレン、ヘテロヒドロカルビレン、及びこれらの組み合わせから選択され；

20

X は、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{NR}^3-$ （式中、 R^3 は、水素、ヒドロカルビル、ヘテロヒドロカルビル、及びこれらの組み合わせから選択される。）であり；

Z は、少なくとも1つの水素結合供与体、少なくとも1つの水素結合受容体、又はこれらの組み合わせを含むヘテロヒドロカルビレンであり；

n は0～1の整数であり；

L は、酸性基、グアニジノ以外の塩基性基、及びこれらの塩から選択される少なくとも1つの一価のリガンド官能基を含むヘテロ原子含有基である。）

【0037】

好ましくは、 R^1 は、水素又はアルキル（より好ましくは、水素又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり；最も好ましくは、水素又はメチルである）であり； R^2 は、各々独立して、ヒドロカルビレン（より好ましくは、各々独立してアルキレン）であり；X は、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{NR}^3-$ （式中、 R^3 は水素である。）であり；Z は、カルボニル、カルボニルイミノ、カルボニルオキシ、エーテル酸素、チオカルボニルイミノ、イミノカルボニルイミノ、イミノチオカルボニルイミノ、オキシカルボニルイミノ、オキシチオカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせから選択される（より好ましくは、カルボニル、カルボニルイミノ、カルボニルオキシ、エーテル酸素、イミノカルボニルイミノ、オキシカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせから選択され；更により好ましくは、カルボニルイミノ、カルボニルオキシ、エーテル酸素、イミノカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせから選択され；最も好ましくは、カルボニルイミノ、イミノカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせから選択される）少なくとも1つの部分を含むヘテロヒドロカルビレンであり；n は整数1であり；及び/又は、L は、カルボキシ、ホスホノ、ホスファート、スルホノ、スルファート、ボロナト、第三級アミノ、第四級アミノ、及びこれらの組み合わせから選択される（より好ましくは、カルボキシ、ホスホノ、スルホノ、第三級アミノ、第四級アミノ、及びこれらの組み合わせから選択される）、少なくとも1つのリガンド官能基を含むヘテロ原子含有基である。

30

40

【0038】

かかるモノマーは、既知の合成方法によるか、又は既知の合成方法に類するものによって調製され得る。例えば、アミノ基含有カルボン酸、アミノ基含有スルホン酸、又はアミノ基含有ホスホン酸は、アミノ基と反応する少なくとも1つの基を含むエチレン性不飽和

50

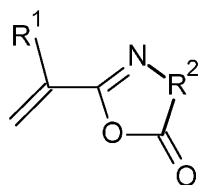
化合物と反応し得る。同様に、ヒドロキシ基も含有するリガンド官能基含有化合物は、所望により触媒の存在下、ヒドロキシ基と反応する少なくとも1つの基を含むエチレン性不飽和化合物と反応し得る。好ましいモノマーは、(メタ)アクリロイル官能性である。(本明細書で使用されるとき、用語「(メタ)アクリロイル官能性」は、アクリロイル官能性、及び/又はメタクリロイル官能性を指し；同様に、用語「(メタ)アクリレート」は、アクリレート及び/又はメタクリレートを指す)。

【0039】

有用なモノマーの代表例としては、一般式(II)のアルケニルアズラクトン：

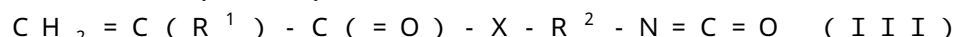
【0040】

【化1】

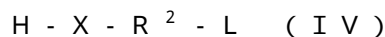


(II)

又は、一般式(III)のエチレン性不飽和イソシアネート：



と、一般式(IV)のリガンド官能基含有化合物：



との反応によって生成する一般式(I)のモノマーから誘導されるものが挙げられる(式中、式(II)、(III)、及び/又は(IV)中の R^1 、 X 、 R^2 、及び L は、式(I)において上記で定義される通りである)。式(I)の有用なアルケニルアズラクトンの代表例としては、4,4-ジメチル-2-ビニル-4H-オキサゾール-5-オン(ビニルジメチルアズラクトン：VDM)、2-イソプロペニル-4H-オキサゾール-5-オン、4,4-ジメチル-2-イソプロペニル-4H-オキサゾール-5-オン、2-ビニル-4,5-ジヒドロ-[1,3]オキサジン-6-オン、4,4-ジメチル-2-ビニル-4,5-ジヒドロ-[1,3]オキサジン-6-オン、4,5-ジメチル-2-ビニル-4,5-ジヒドロ-[1,3]オキサジン-6-オンなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。一般式(III)のエチレン性不飽和イソシアネートの代表例としては、2-イソシアナートエチル(メタ)アクリレート(IEM又はIEA)、3-イソシアナートプロピル(メタ)アクリレート、4-イソシアナートシクロヘキシル(メタ)アクリレートなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0041】

一般式(IV)の有用なリガンド官能基含有化合物の代表例としては、アミノ基含有カルボン酸、アミノ基含有スルホン酸、アミノ基含有ボロン酸、アミノ基含有ホスホン酸及びこれらの組み合わせが挙げられる。有用なアミノカルボン酸としては、グリシン、アラニン、バリン、プロリン、セリン、フェニルアラニン、ヒスチジン、トリプトファン、アスパラギン、グルタミン、N-ベンジルグリシン、N-フェニルグリシン、サルコシン、などのL-アミノ酸(L-、D-、又はDL-アミノ酸)；L-アラニン、L-ホモロイシン、L-ホモグルタミン、L-ホモフェニルアラニンなどのL-アミノ酸；L-アミノブチル酸、6-アミノヘキサン酸、11-アミノウンデカン酸、ペプチド類(ジグリシン、トリグリシン、テトラグリシン、並びに、異なるアミノ酸の混合物を含有する他のペプチド類)などの他のL-アミノ酸；及びこれらの組み合わせが挙げられる。有用なアミノスルホン酸としては、アミノメタンスルホン酸、2-アミノエタンスルホン酸(タウリン)、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸、6-アミノ-1-ヘキサンスルホン酸など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。有用なアミノボロン酸としては、m-アミノフェニルボロン酸、p-アミノフェニルボロン酸など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。有用なアミノホスホン酸としては、1-アミノエチルホスホン酸、2-アミノエチルホ

10

20

30

40

50

スホン酸、3-アミノプロピルホスホン酸など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。1つを超えるリガンド官能基を含有する式(IV)の有用な化合物としては、アスパラギン酸、グルタミン酸、 α -アミノアジピン酸、イミノ二酢酸、N,N'-ビス(カルボキシメチル)リシン、システイン酸、N-ホスホノメチルグリシンなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0042】

一般式(IV)の他の有用なリガンド官能基含有化合物の代表例としては、ヒドロキシ基及び酸性基を含む化合物が挙げられる。特定例としては、グリコール酸、乳酸、6-ヒドロキシヘキサン酸、クエン酸、2-ヒドロキシエチルスルホン酸、2-ヒドロキシエチルホスホン酸など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0043】

一般式(IV)の更に他の有用なリガンド官能基含有化合物の代表例としては、少なくとも1つのアミノ基又はヒドロキシ基、及び第三級又は第四級アミノ基などの少なくとも1つの塩基性基を含む化合物が挙げられる。特定例としては、2-(ジメチルアミノ)エチルアミン、3-(ジエチルアミノ)プロピルアミン、6-(ジメチルアミノ)ヘキシルアミン、2-アミノエチルトリメチルアンモニウムクロリド、3-アミノプロピルトリメチルアンモニウムクロリド、2-(ジメチルアミノ)エタノール、3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノール、6-(ジメチルアミノ)-1-ヘキサノール、1-(2-アミノエチル)ピロリジン、2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エタノール、ヒスタミン、2-アミノメチルピリジン、4-アミノメチルピリジン、4-アミノエチルピリジンなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0044】

上述の一般式(IV)のリガンド官能基含有化合物の多くは、市販されている。更に他の一般式(IV)の有用なリガンド官能基含有化合物は、一般的な合成手順によって調製され得る。例えば、様々なジアミン又はアミノアルコールは、1当量の環状無水物と反応して、カルボキシル基とアミノ基又はヒドロキシ基とを含むリガンド官能基含有化合物の中間体を生成し得る。

【0045】

有用なモノマーは、一般式(IV)のリガンド官能基含有化合物と、エチレン性不飽和アシルハライド(例えば、(メタ)アクリロイルクロリド)との反応によって調製され得る。更には、有用なモノマーは、ヒドロキシ-又はアミン-含有(メタ)アクリレート又は(メタ)アクリルアミドモノマーと環状無水物との反応によって、カルボキシル基含有モノマーを生成することで調製され得る。

30

【0046】

好ましいモノマーとしては、アルケニルアズラクトンとアミノカルボン酸との反応によって調製されるモノマー、アルケニルアズラクトンとアミノスルホン酸との反応によって調製されるモノマー、アルケニルアズラクトンと、第一級アミノ基及び第三級アミノ基又は第四級アミノ基を含むリガンド官能基含有化合物との反応によって調製されるモノマー、エチレン性不飽和イソシアネートとアミノカルボン酸との反応によって調製されるモノマー、エチレン性不飽和イソシアネートとアミノスルホン酸との反応によって調製されるモノマー、エチレン性不飽和イソシアネートと、第一級又は第二級アミノ基と第三級アミノ基又は第四級アミノ基を含むリガンド官能基含有化合物との反応によって調製されるモノマー、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0047】

本発明の物品の調製において、上述のモノマーは、概して(及び好ましくは)単独重合され得る。しかしながら、当業者は、特定の用途において所望の結合能力の種類及び程度が得られるという条件のもと、結合能力を調整し、及び/又は特別な性質を得るために、モノマーは他のモノマーと共重合することが可能であることを認識するであろう(以下、「コモノマー」と呼ばれ;例えば、より短いスペーサ基を有するコモノマー又は他の種類のリガンドを含むコモノマー、更にはリガンドを含まないコモノマー)。

50

【 0 0 4 8 】

例えば、モノマーは、多孔質基材にある程度の親水性を付与するために、少なくとも1つのアルケニル基（好ましくは、（メタ）アクリロイル基）及び親水性基（ポリ（オキシアルキレン）基など）を含む1つ以上の親水性コモノマーと所望により共重合され得る。好適な親水性コモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート、ポリエチレングリコールモノ（メタ）アクリレート、2 - ヒドロキシエチルアクリルアミド、N - ビニルピロリドンなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 0 4 9 】

所望により、モノマーは、少なくとも2つのフリーラジカル重合性基を含有する1つ以上の（メタ）アクリロイルコモノマーと共重合され得る。かかる多官能性（メタ）アクリロイルコモノマー（多官能性（メタ）アクリレート及び（メタ）アクリルアミドなど）は、概して比較的少量でのみ（例えば、モノマー及びコモノマーの総重量に対して、約0.1 ~ 約5重量%）重合性モノマーのブレンドに組み込まれ、生じるコポリマーにある程度の分枝及び/又は比較的軽度の光重合を付与し得る。特定の用途においては多量に使用され得るが、多量に使用することで、標的生体材料における結合能力が減少し得ることを理解すべきである。

【 0 0 5 0 】

有用な多官能性（メタ）アクリロイルコモノマーとしては、ジ（メタ）アクリレート、トリ（メタ）アクリレート、テトラ（メタ）アクリレート、多官能性（メタ）アクリルアミドなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。かかる多官能性（メタ）アクリロイルコモノマーとしては、エチレングリコールジ（メタ）アクリレート、1, 6 - ヘキサンジオールジ（メタ）アクリレート、ポリ（エチレングリコール）ジ（メタ）アクリレート、ポリブタジエンジ（メタ）アクリレート、ポリウレタンジ（メタ）アクリレート、プロボキシル化グリセリントリ（メタ）アクリレート、メチレンビスアクリルアミド、エチレンビスアクリルアミド、ヘキサメチレンビスアクリルアミド、ジアクリロイルピペラジンなど、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 0 5 1 】

[物品の調製及び使用]

モノマーの重合は、既知の技術を使用して実行され得る。例えば、重合は、熱開始剤又は光開始剤（好ましくは、光開始剤）を用いて開始され得る。本質的に任意の従来のフリーラジカル開始剤を使用して、開始ラジカルを発生させることができる。好適な熱開始剤の例としては、ベンゾイルペルオキシド、ジベンゾイルペルオキシド、ジラウリルペルオキシド、シクロヘキサニルペルオキシド、メチルエチルケトンペルオキシド、ヒドロペルオキシド（例えば、tert - ブチルヒドロペルオキシド及びクメンヒドロペルオキシド）、ジシクロヘキサニルペルオキシジカルボネート、t - ブチルペルベンゾエート、2, 2, - アゾ - ビス（イソブチロニトリル）などのペルオキシド、及びこれらの組み合わせが挙げられる。市販の熱開始剤の例としては、VAZO（商標）67（2, 2' - アゾ - ビス（2 - メチルブチロニトリル））、VAZO（商標）64（2, 2' - アゾ - ビス（イソブチロニトリル））、及びVAZO（商標）52（2, 2' - アゾ - ビス（2, 2 - ジメチルバレロニトリル））などのVAZOの商品名で、DuPont Specialty Chemical（Wilmington, Delaware）から入手可能な開始剤、並びにLucidol（商標）70（ベンゾイルペルオキシド）の商品名でElf Atochem North America（Philadelphia, PA）から入手可能な開始剤が挙げられる。

【 0 0 5 2 】

有用な光開始剤としては、ベンゾインメチルエーテル及びベンゾインイソプロピルエーテルなどのベンゾインエーテル；Irgacure（商標）651光開始剤（Ciba Specialty Chemicals）として入手可能な2, 2 - ジメトキシアセトフェノン、Esacure（商標）KB - 1光開始剤（Sartomer Co. ; We

10

20

30

40

50

st Chester, PA)として入手可能な2,2-ジメトキシ-2-フェニル-1-フェニルエタノン;Irgacure(商標)2959(Ciba Specialty Chemicals)として入手可能な1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-プロパン-1-オン;などの置換型アセトフェノン;2-メチル-2-ヒドロキシプロピオフェノンなどの置換型-ケトール;2-ナフタレン-スルホニルクロリドなどの芳香族スルホニルクロリド;1-フェニル-1,2-プロパンジオン-2-(O-エトキシ-カルボニル)オキシムなどの光活性オキシムなど;及びこれらの組み合わせが挙げられる。これらの中で特に好ましいのは、置換アセトフェノン(特に、1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-プロパン-1-オン(Irgacure(商標)2959)、その水溶性に起因する)である。特に有用な重合性光開始剤は、その調製に関する記載が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,506,279号(Babura)の実施例1に記載の通りに本質的に調製することができる、2-ビニル-4,4-ジメチルアズラクトン及びIrgacure(商標)2959の1:1付加物である。

10

【0053】

他の有用な光開始剤としては、ベンゾフェノン、4-(3-スルホプロピルオキシ)ベンゾフェノンナトリウム塩、ミヒラーケトン、ベンジル、アントラキノ、5,12-ナフタセンキノ、アセアントラセンキノ、ベンズ(A)アントラセン-7,12-ジオン、1,4-クリセンキノ、6,13-ペンタセンキノ、5,7,12,14-ペンタセンテトロン、9-フルオレノン、アントロン、キサントン、チオキサントン、2-(3-スルホプロピルオキシ)チオキサンテン-9-オン、アクリドン、ジベンゾスベロン、アセトフェノン、クロモンなどの水素引き抜型(II型)光開始剤、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0054】

開始剤は、モノマーのフリーラジカル重合を開始させるのに有効な量で用いることができる。かかる量は、例えば、開始剤の種類及び用いられる重合条件に依存して変動する。開始剤は、一般的に、総モノマー100部に対して、約0.01重量部~約5重量部の量でを使用することができる。

【0055】

重合溶媒は、本質的にモノマー(及び、使用される場合にはコモノマー)を溶解(又は、エマルジョン又は懸濁液の重合の際には、分散又は懸濁)し得る本質的に任意の溶媒であり得る。多くの実施形態では、溶媒は、水又は水/水混和性有機溶媒混合物であってよい。水の有機溶媒に対する比は、モノマーの溶解度に依存して広く変動し得る。いくつかのモノマーを使用する場合、水の有機溶媒に対する比は、典型的には1:1(体積/体積)を超え得る(好ましくは、5:1を超える、より好ましくは、7:1を超える)。他のモノマーを使用する場合、より高い比率の有機溶媒(最大100パーセントまで)が好ましい場合がある(特に、いくつかのアルコールを用いる場合)。

30

【0056】

任意のこのような水混和性有機溶媒は、好ましくは、重合を遅らせる基を有さない。いくつかの実施形態では、水混和性溶媒は、1~4個の炭素原子を有する低級アルコール、2~6個の炭素原子を有する低級グリコール、及び3~6個の炭素原子と1~2個のエーテル結合とを有する低級グリコールエーテルなどのプロトン基含有有機液体であってよい。いくつかの実施形態では、ポリ(エチレングリコール)などの高級グリコールを使用してもよい。特定例としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブチルアルコール、エチレングリコール、メトキシエタノール、エトキシエタノール、プロポキシエタノール、ブトキシエタノール、メチルカルビトール、エチルカルビトールなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0057】

他の実施形態では、非プロトン性水混和性有機溶媒が使用され得る。かかる溶媒としては、脂肪族エステル(例えば、メトキシエチルアセテート、エトキシエチルアセテート、

50

プロポキシエチルアセテート、ブトキシエチルアセテート、及びトリエチルホスフェート)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトン、及びメチルプロピルケトン)、及びスルホキシド(例えば、ジメチルスルホキシド)が挙げられる。

【0058】

重合溶媒中のモノマー濃度は、モノマーの性質、所望の重合度、モノマーの反応性、及び使用される溶媒などの多くの要因によって変動し得るが、これらに限定されない。典型的には、モノマー濃度は、モノマー及び溶媒の総重量に対して、約0.1重量パーセント(重量%)~約60重量%(好ましくは、約1重量%~約40重量%、より好ましくは約5重量%~約30重量%)の範囲であり得る。

【0059】

水性モノマー混合物は、所望により比較的高濃度の多官能性(架橋)モノマー又はコモノマー(例えば、モノマー及びコモノマーの総重量に対して、約5重量パーセント(%)~約90重量%)と配合され、所望により付加ボロゲンの存在下、非極性かつ非混和性の有機溶媒中に懸濁液又は分散液として重合され、本モノマーを含む架橋された多孔質粒子が生成され得る。かかる方法は周知であり、例えば、米国特許第7,098,253号(Rasmussenら)、同第7,674,835号(Rasmussenら)、同第7,647,836号(Rasmussenら)、及び同第7,683,100号(Rasmussenら)で記載されており、これらの方法の記載は参照として本明細書中に組み込まれる。

【0060】

必要に応じて、重合は、生じたポリマーを担持する多孔質基材を含む物品を形成するように、多孔質基材の存在下で実行され得る。例えば、モノマー、任意のコモノマー、開始剤、及び溶媒を含む含浸又はコーティング溶液を多孔質基材に含浸又はコーティングしてもよい(又は別の方法で沈着させてよい)。多孔質基材は、粒子、繊維、フィルム、ウェブ、膜、スポンジ、又はシートなどの本質的に任意の形態であり得る。好適な多孔質基材は、有機性、無機性、又はこれらの組み合わせ(好ましくは有機性、より好ましくはポリマー性)であり得る。好適な多孔質基材としては、多孔質粒子、多孔質膜、多孔質不織布ウェブ、多孔質織布ウェブ、多孔質スポンジ、多孔質繊維など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。好ましくは多孔質基材としては、多孔質膜(より好ましくは、多孔質ポリマー膜であり、最も好ましくは多孔質ポリアミド膜)、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0061】

例えば、多孔質基材は、任意の好適な熱可塑性ポリマー材料から形成され得る。好適なポリマー材料としては、ポリオレフィン、ポリ(イソブレン)、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)、ポリエステル(例えば、ポリ(乳酸))、ビニルアセテートのコポリマー(ポリ(エチレン)-コ-ポリ(ビニルアルコール)など)、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)、ポリ(カーボネート)など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0062】

いくつかの実施形態では、熱可塑性ポリマーは、プラズマ放電又はプライマーの使用などにより表面処理されて、多孔質基材の表面に好適な官能基が与えられ得る。表面処理は、モノマー溶液によって湿潤性が改善することができるヒドロキシル基などの官能基が提供され得る。かかる有用なプラズマ処理の1つは、米国特許第7,125,603号(Davidら)に記載されている。

【0063】

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とのコポリマー、アルファオレフィンコポリマー(エチレン又はプロピレンと1-ブテン、1-ヘキセン、1-オクテン、及び1-デセンとのコポリマーなど)、ポリ(エチレン-コ-1-ブテン)、及びポリ(エチレン-コ-1-ブ

10

20

30

40

50

テン - コ - 1 - ヘキセン) など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0064】

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)、クロロトリフルオロエチレンの共重合体(ポリ(エチレン - コ - クロロトリフルオロエチレン) など) など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0065】

好適なポリアミドとしては、ポリ(イミノアジポリリイミノヘキサメチレン)、ポリ(イミノアジポリリイミノデカメチレン)、ポリカプロラクタムなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。好適なポリイミドとしては、ポリ(ピロメリットイミド) など、及びこれら

10

【0066】

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)、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) など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0067】

好適なビニルアセテートのコポリマーとしては、ポリ(エチレン - コ - ビニルアセテート)、少なくともいくつかのアセテート基を加水分解して様々なポリ(ビニルアルコール)を生成するこのようなコポリマーなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0068】

好ましい多孔質基材は、熱誘導相分離(TIPS)膜などの微孔質膜である。TIPS膜は、多くの場合、熱可塑性材料とその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得る。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、延伸される。第2の材料は、所望により延伸前又は後のいずれかに除去される。微孔質膜は、更に、米国特許第4,539,256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.)に記載されている。いくつかの代表的なTIPS膜は、ポリ(フッ化ビニリデン)(PVDF)、ポリオレフィン(例えば、ポリ(エチレン)又はポリ(プロピレン))、ビニル含有ポリマー又はコポリマー(例えば、エチレン - ビニルアルコールコポリマー)、及び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。いくつかの用途では、PVDFを含むTIPS膜が特に望ましいことがある。PVDFを含むTIPS膜は、米国特許第7,338,692号(Smithら)に更に記載されている。

20

30

【0069】

多くの実施形態では、多孔質基材は、サイズ排除分離の最小化、拡散束縛の最小化、並びに標的生体材料の結合に基づく表面積及び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し得る。一般的には、孔径は、0.1~10マイクロメートルの範囲内(ウイルス及び/又はタンパク質の結合に使用される場合、好ましくは、0.5~3マイクロメートルであって、最も好ましくは、0.8~2マイクロメートルである)であり得る。他の標的生体材料の結合効率、異なる最適範囲を与え得る。

40

【0070】

代表的な実施形態では、多孔質基材は、米国特許第6,056,529号(Meyeringら)、同第6,267,916号(Meyeringら)、同第6,413,070号(Meyeringら)、同第6,776,940号(Meyeringら)、同第3,876,738号(Marinacchioら)、同第3,928,517号、同第4,707,265号(Knightら)及び同第5,458,782号(Houら)に記載のものなどのナイロン微孔性フィルム又はシートを含み得る。

【0071】

50

他の実施形態では、多孔質基材は不織布ウェブであってよく、不織布ウェブを作製するための周知の方法のいずれかによって製造される不織布ウェブを含んでよい。本明細書で使用する時、用語「不織布ウェブ」とは、布地の構造は個々の繊維又はフィラメントがマット状に無作為に及び／又は一方向に挿入されているものを指す。

【0072】

例えば、繊維状不織布ウェブは、ウエットレイド、カーディング、エアレイド、スパンレース、スパンボンド、若しくはメルトブロー技術、又はこれらの組み合わせにより製造することができる。スパンボンド繊維は、典型的には、押し出される繊維の直径を急激に低減しながら、溶融した熱可塑性ポリマーを微細で通常は円形の複数の紡糸口金の毛管からフィラメントとして押し出すことによって形成される小径繊維である。メルトブロー繊維は、典型的には、溶融した熱可塑性材料を、溶融した糸又はフィラメントとして、微細で通常は円形の複数のダイキャピラリーを通して、高速の、通常は加熱されたガス（例えば空気）流の中に押し出すことによって形成され、ガス流は、溶融した熱可塑性材料のフィラメントを細くしてその直径を縮小させる。その後、高速ガス流によって、メルトブロー繊維を移動させ、収集面上に堆積させて、無作為に分散されたメルトブロー繊維のウェブを形成する。任意の不織布ウェブは、単一の繊維又は熱可塑性ポリマーの種類及び／又は厚さが異なる2つ以上の繊維から作成され得る。

【0073】

有用な不織布ウェブの製造方法の更なる詳細は、Wenteによる「Superfine Thermoplastic Fibers,」48 Indus. Eng. Chem. 1342 (1956) 及びWenteによる「Manufacture of Superfine Organic Fibers,」Naval Research Laboratories Report No. 4364 (1954) で記載されている。

【0074】

重合、洗浄、及び乾燥後、多孔質基材による典型的な総重量増加は、一般的に、約5パーセント(%)～約30%の範囲(好ましくは、約10%～約25%、より好ましくは、約12%～約20%の範囲)であり得る。多孔質基材の存在下におけるモノマーの重合により、ポリマーを担持する多孔質基材を作製することができる。ポリマーは、コーティングの形態であってよく、好ましい実施形態では、ポリマーは多孔質基材の表面にグラフト化(共有結合)され得る。(必要に応じて、重合は個別に実行され、その後、生じたポリマーはコーティング(所望により好適な架橋剤の存在下)されるか、グラフト化されるか、あるいは多孔質基材に適用され得るが、一般的にはあまり好ましくはない。)

【0075】

代表的な方法では、その方法に関する記載が参照により本明細書に組み込まれる、国際特許出願第US2013/042330号(3M Innovative Properties Co.)に記載されている通り、モノマーは、フリーラジカル重合されて、II型光開始剤の存在下で多孔質基材の表面にグラフト化され得る。あるいは、その方法に関する記載が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許仮出願第61/706,288号(Rasmussenら)に記載されている通り、モノマーは、フリーラジカル重合されて、架橋コポリマー層を含む多孔質基材にグラフト化されてよく、このコポリマーは、光開始剤含有モノマー単位を含む。更に、その方法に関する記載が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2012/0252091 A1号(Rasmussenら)に記載されている通り、モノマーは、フリーラジカル重合されて、架橋ポリマープライマー層を含む多孔質基材にグラフト化され得る。更に、別の代表的な方法では、その方法に関する記載が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2011/0100916 A1号(Shannonら)に記載されている通り、モノマーは、フリーラジカル重合されて、多孔質粒子にグラフト化され得る。

【0076】

コーティング及びグラフト化されたポリマー(モノマーのリガンド官能基が存在するた

10

20

30

40

50

めに、リガンド官能性ポリマーである)は、多孔質基材の元の性質を変化させ得る。生じたポリマーを担持する多孔質基材(リガンド官能化多孔質基材)は、元の高孔質基材の多くの利点(例えば、機械的及び熱的安定性、高孔性など)を保持することができるが、ウイルス、タンパク質などの生体材料に対する親和性の強化を示すこともできる。リガンド官能性ポリマーを担持する多孔質基材は、生体サンプルからの標的の生体材料又は生物種(ウイルス及び他の微生物、酸性炭水化物、タンパク質、核酸、エンドトキシン、細菌、細胞、細胞残屑などの比較的中性又は帯電している生体材料を含む)の選択的結合及び除去のためのフィルターとして特に有用であり得る。ポリマーを担持する多孔質基材を含む物品は、ハウジング、ホルダ、アダプタなどの従来の構成要素、及びこれらの組み合わせなどを更に含み得る。

10

【0077】

必要に応じて、生体材料の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化又は層状化した官能化多孔質基材(例えば、官能化多孔質膜)を用いることによって改善することができる。したがって、フィルター要素は、官能化多孔質基材のうちの1つ以上の層を含み得る。フィルター要素の個々の層は、同じであっても異なってもよい。層は、高孔性、グラフト化の度合いなどが変動し得る。フィルター要素は、上流プレフィルター及び/又は下流支持層を更に含んでよい。個々の層は、必要に応じて、平面状であっても又はひだ付きであってもよい。

【0078】

好適なプレフィルター及び支持層材料の例としては、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリアミド、樹脂結合繊維又はバインダー非含有繊維(例えば、ガラス繊維)、他の合成物(織布及び不織布フリース構造物)の任意好適な多孔質膜;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;特別な濾紙(例えば、繊維、セルロース、ポリオレフィン、及びバインダー);ポリマー膜など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0079】

生体材料の捕捉又は濾過用途のために有用な物品としては、上述のフィルター要素のうちの1つ以上を含むフィルターカートリッジ、上述のフィルター要素のうちの1つ以上を含むフィルターアセンブリ、及びフィルターハウジングなどが挙げられる。物品は、(a)上述のフィルター要素のうちの少なくとも1つを含む少なくとも1つの物品を提供する工程と、(b)標的の生体材料を含有する生物学的溶液を、標的の生体材料の結合をもたらすのに十分な時間にわたって移動させてフィルター要素の上流表面上に衝突させる工程と、を含む、標的の生体材料又は生物種を捕捉するか、又は除去する方法を実行するのに使用され得る。

30

【実施例】

【0080】

本発明の目的及び利点を、以下の実施例によって更に例示するが、これらの実施例に記載される特定の材料及びその量、並びに他の条件及び詳細は、本発明を不要に限定するものと解釈すべきではない。これら実施例は単に例示のためのものに過ぎず、添付の「特許請求の範囲」の範囲を限定することを意図するものではない。

【0081】

[材料]

特に断らないかぎり、実施例及び本明細書の残りの部分における部、百分率、及び比率などは全て重量に基づくものである。特に断らないかぎり、全ての化学物質は、Sigma-Aldrich Chemical Company (St. Louis, MO)などの化学製品供給業者から入手したか、又は入手することが可能である。

40

【0082】

VDM - ビニルジメチルアズラクトン、SNPE, Inc (Princeton, NJ)

MBA - メチレンビスアクリルアミド、Sigma-Aldrich (Milwaukee WI)

50

PEG200MA - ポリエチレングリコールモノメタクリレート、分子量 (MW) 約 200、Polysciences (Warrington, PA)

PEG400MA - ポリエチレングリコールモノメタクリレート、分子量約 400、Polysciences (Warrington, PA)

IEM-2 - イソシアナートエチルメタクリレート、Showa Denko KK (Kanagawa, Japan)

S-BP-4 - (3-スルホプロピルオキシ)ベンゾフェノン、ナトリウム塩 (水溶性ベンゾフェノンである)、日本国特許第 47040913 号に記載の通りに本質的に調製される (Teijin Ltd.)

【0083】

10

[試験方法]

官能化基材についての静的リゾチーム能力方法

試験アナライトの溶液中で基材のディスク 1 枚を一晩インキュベートすることで、以下の実施例に記載される通りに調製した官能化基材を、その静的結合能力について分析した。ディスクは、基材のシートから直径 24 mm のディスクを打ち抜くことによって調製した。10 mM の MOPS (4-モルホリノプロパンスルホン酸; Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)) 緩衝液中 (pH 7.5)、約 5.0 mg/mL の濃度の 4.5 mL の鶏卵卵白リゾチームの試験溶液 (Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)) を含む 5 mL の遠心分離管に、各ディスクを載置した。管にふたをし、回転ミキサー (BARNSTEAD/THERMOLYN LABQUAKE (商標) Tube Shaker、VWR International (Eagan, MN) から入手) 上で一晩 (典型的には 14 時間) 転動させた。生じた上清溶液を、280 ナノメートル (nm) で紫外-可視 (UV-VIS) 分光計 (AGILENT (商標) 8453、Agilent Technologies (Santa Clara, CA)) を使用して分析した (バックグラウンド補正は 325 nm で適用した)。出発リゾチーム溶液の吸光度と比較することによって各基材の静的結合能力を求め、結果を 3 回の反復試験の平均として mg/mL (タンパク質結合 (mg) / 膜体積 (mL)) で報告する。

20

【0084】

官能化基材についての静的 BSA 能力方法

試験アナライトの溶液中で基材のディスク 1 枚を一晩インキュベートすることで、以下の実施例に記載される通りに調製した官能化基材を、その静的結合能力について分析した。ディスクは、基材のシートから直径 24 mm のディスクを打ち抜くことによって調製した。25 ミリモルの TRIS (トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)) 緩衝液中 (pH 8.0)、約 3.0 mg/mL の濃度の 4.5 mL の BSA (ウシ血清アルブミン) の試験溶液 (カタログ # A-7906: Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)) を含む 5 mL の遠心分離管に、各ディスクを載置した。管にふたをし、回転ミキサー (BARNSTEAD/THERMOLYN LABQUAKE (商標) Tube Shaker、VWR International (Eagan, MN) から入手) 上で一晩 (典型的には 14 時間) 転動させた。生じた上清溶液を、279 nm で UV-VIS 分光計 (AGILENT (商標) 8453、Agilent Technologies (Santa Clara, CA)) を使用して分析した (バックグラウンド補正は 325 nm で適用した)。出発 BSA 溶液の吸光度と比較することによって各基材の静的結合能力を求め、結果を 3 回の反復試験の平均として mg/mL で報告する。

30

40

【0085】

官能化基材についての静的 IgG 能力方法 (IgG 法 1)

試験アナライトの溶液中で基材のディスク 1 枚を一晩インキュベートすることで、以下の実施例に記載される通りに調製した官能化基材を、その静的結合能力について分析した。ディスクは、基材のシートから直径 24 mm のディスクを打ち抜くことによって調製した。50 mM の HEPES (N-2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-N'-(4-ブタ

50

ンスルホン酸；Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)) 緩衝液中 (pH 7.0)、約 5.5 mg/mL の濃度の 4.5 mL のヒト IgG (Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)) を含む 5 mL の遠心分離管に、各ディスクを載置した。管にふたをし、回転ミキサー (BARNSTEAD/THERMOLYN LABQUAKE (商標) Tube Shaker、VWR International (Eagan, MN) から入手) 上で一晩 (典型的には 14 時間) 転動させた。生じた上清を流し、ディスクを HEPES 緩衝液 (4.5 mL) を使用して回転ミキサーで 30 分間洗浄した。生じた上清を流した後、洗浄手順を繰り返した。再び、生じた上清を流し、溶出緩衝液 (4.5 mL、50 mM HEPES、1 M NaCl、pH 7.0) で置き換えた。回転ミキサーで 30 分間、管を回転させた後、生じた上清を、280 nm で UV-VIS 分光計 (AGILENT (商標) 8453、Agilent Technologies (Santa Clara, CA)) を使用して分析した (バックグラウンド補正は 325 nm で適用した)。上清において測定された IgG 濃度から、各基材の静的結合能力を求め、結果を 3 つの反復試験の平均として mg/mL で報告する。

10

【0086】

官能化基材についての静的 IgG 能力方法 (IgG 法 2)

試験アナライトの溶液中で基材のディスク 1 枚を一晩インキュベートすることで、以下の実施例に記載される通りに調製した官能化基材を、その静的結合能力について分析した。ディスクは、基材のシートから直径 24 mm のディスクを打ち抜くことによって調製した。40 mM NaCl を含む 50 mM の酢酸/酢酸ナトリウム緩衝液 (Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)) 中 (pH 4.5)、約 2.0 mg/mL の濃度の 4.5 mL のヒト IgG (Equitech Bio (Kerrville, TX)) を含む 5 mL の遠心分離管に、各ディスクを載置した。管にふたをし、回転ミキサー (BARNSTEAD/THERMOLYN LABQUAKE (商標) Tube Shaker、VWR International (Eagan, MN) から入手) 上で一晩 (典型的には 14 時間) 転動させた。上清溶液を、280 nm で UV-VIS 分光計 (AGILENT (商標) 8453、Agilent Technologies (Santa Clara, CA)) を使用して分析した (バックグラウンド補正は 325 nm で適用した)。出発 IgG 溶液の吸光度と比較することによって各基材の静的結合能力を求め、結果を 3 つの反復試験の平均として mg/mL で報告する。

20

30

【0087】

グラフト濃度及びリガンド効率

ナイロン膜基材 (ナイロン 66 膜、単一補強層ナイロン 3 領域膜、公称孔径 1.8 μ m、#080ZN (3M Purification, Inc (Meridan, CT) から入手) を、グラフト化される前に、20~25 パーセント (%) の相対湿度 (RH) で、低湿庫 (Sanpia Dry Keeper (Sanplatec Corporation)、VWR International から入手可能) 中で最低 18 時間平衡化した。低湿庫から基材を取り出し、すぐに秤量した後、様々なリガンド官能基含有モノマーにおいて、以下に記載される通り、フリーラジカルグラフト化反応させた。洗浄及び乾燥プロセス (以下に記載する通り) の後、基材を再び、低湿庫で最低 18 時間平衡化させ、低湿庫から取り出し、すぐに再秤量してグラフト化反応中の増加質量の測定値を得た。続けて、その増加質量を用いて、増加質量をモノマーの分子量で割ることで、基材にグラフト化したモノマーのミリモル数を概算した。次に、基材の原質量で割ることでグラフト密度を正規化し、基材のグラム毎のグラフト化されたモノマーのミリモル (mmol/g) として表した。リガンド効率を、リゾチーム静的能力とグラフト密度の比率 (能力 / mmol/g) として表した。

40

【0088】

¹H NMR 分析

以下の各実施例又は表の記入項目に列挙した溶媒中で、核磁気共鳴 (NMR) 分光計 (BRUKER (商標) A500、Bruker Corp. (Billerica, MA

50

から入手)を使用して、プロトン核磁気共鳴 (^1H -NMR) 分析を実施した。 ^1H -NMR データは、以下の略語を使用して示される; s = シングレット; br. s = ブロードシングレット; 2 s = 2 本のシングレット; d = ダブルレット; dd = ダブルダブルレット; t = トリプレット; q = カルテット; p = ペンテット; 及び m = マルチプレット。

【0089】

[モノマー調製法]

リガンド官能基含有モノマーの調製

リガンド官能基含有モノマーの様々な代表例の調製を以下に詳述する。いくつかのモノマーにおける化学構造を提供する。いくつかの場合、スペーサ基原子の計数を示すために、ナンバリングスキームも提供される。

10

【0090】

調製例 1

グリシンの VDM 付加物の調製

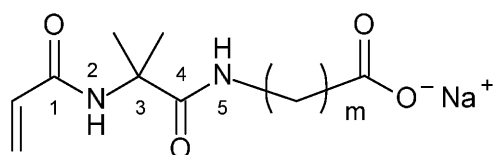
グリシン (1.50 g、0.02 mol) を 100 mL の丸底フラスコに投入した。水酸化ナトリウム溶液 (1 N、20 mL) をフラスコに加えた。生じた混合物を溶解するまで磁気撹拌した後、15 分間撹拌を続けながら氷水浴で冷却した。VDM (2.78 g、2.5 mL、0.02 mol) を、注射器によって冷却した混合物に加えた。生じた混合物を氷浴冷却下で約 30 分撹拌し、次いで 30 分間かけて室温に温めた。 ^1H -NMR (D_2O) 1.38 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 5.63 (d, 1H), 6.0 ~ 6.2 (m, 2H) によって、ナトリウム塩として所望のアクリルアミドモノマーに完全に変換されたことが示された。

20

【0091】

調製例 2 ~ 6

【化 2】



30

調製例 1 (式中、 $m = 1$) のものと本質的に同じ手順によって、付加モノマー (鎖長 = $5 + M$ (m は変数) のスペーサ基を有し、2 つの水素結合供与体を有する) を、以下のアミノ酸から調製した:

調製例 2 - アラニン ($m = 2$; スペーサ原子数 = 7): ^1H -NMR (D_2O)

1.32 (s, 6H), 2.23 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 5.63 (m, 1H), 6.0 ~ 6.2 (m, 2H)

調製例 3 - アミノ酪酸 ($m = 3$; スペーサ原子数 = 8): ^1H -NMR (D_2O)

1.34 (s, 6H), 1.59 (p, 2H), 2.04 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 5.62 (d, 1H), 6.0 ~ 6.2 (m, 2H)

調製例 4 - 6 - アミノカプロン酸 ($m = 5$; スペーサ原子数 = 10): ^1H -NMR (D_2O)

1.14 (m, 2H), 1.34 (s 及び m, 8H), 1.41 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 5.62 (d, 1H), 6.0 ~ 6.2 (m, 2H)

40

調製例 5 - 5 - アミノ吉草酸 ($m = 4$; スペーサ原子数 = 9): ^1H -NMR (D_2O)

1.33 (s 及び m, 10H), 2.04 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 5.63 (d, 1H), 6.0 ~ 6.2 (m, 2H)

調製例 6 - 11 - アミノウンデカン酸 ($m = 9$; スペーサ原子数 = 14): ^1H -NMR (D_3O)

1.26 (br. s, 12H), 1.45 (s 及び m, 8H), 1.55 (m, 2H), 2.12 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 5.66 (d, 1H), 6.15 ~ 6.35 (m, 2H)

50

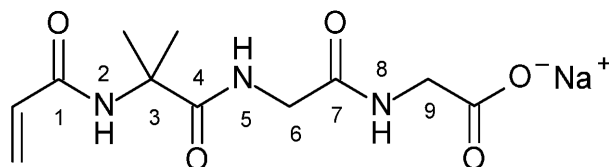
【 0 0 9 2 】

調製例 7 ~ 1 1

調製例 1 のものと本質的に同じ手順によって、付加モノマー（以下の構造及び / 又は以下で提供される代替物で示される番号付けされた鎖長のスペーサ基を有する）を、以下のアミノ酸から調製した：

調製例 7 - ジグリシン（スペーサ原子数 = 9、及び 3 個の水素結合供与体を有する）：
 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$ 1.37 (s, 6H), 3.66 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 5.66 (d, 1H), 6.12 (m, 2H)

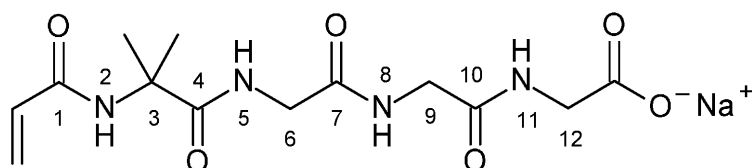
【化 3】



10

調製例 8 - トリグリシン（スペーサ原子数 = 12、及び 4 個の水素結合供与体を有する）：
 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$ 1.37 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 5.66 (d, 1H), 6.11 (m, 2H)

【化 4】



20

調製例 9 - L - フェニルアラニン（スペーサ原子数 = 6、及び 2 個の水素結合供与体を有する）：
 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$ 1.26 (s, 6H), 2.89 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.62 (d, 1H), 6.00 ~ 6.10 (m, 2H), 7.07 ~ 7.20 (m, 5H)

調製例 10 - L - トリプトファン（スペーサ原子数 = 6、及び 2 個の水素結合供与体を有する）：
 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$ 1.12 及び 1.14 (2s, 6H), 3.03 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.93 (m, 2H), 6.90 ~ 7.01 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.48 (d, 1H)

30

調製例 11 - L - ヒスチジン（スペーサ原子数 = 6、及び 2 個の水素結合供与体を有する）：
 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$ 1.23 及び 1.25 (2s, 6H), 2.76 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 4.16 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.00 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.43 (s, 1H)

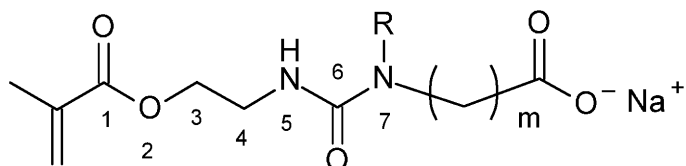
【 0 0 9 3 】

調製例 12 ~ 1 5

アミノ酸の I E M 付加物の調製

VDM を I E M (3.1 g, 0.02 mol) で置き換える以外は、本質的に調製例 1 ~ 4 に記載される手順で、モノマー（鎖長 = 7 + M のスペーサ基を有し、ここで、M は変化する）を調製した：各反応の最後に、使用前の反応混合物から少量の無色の沈殿物を濾過した。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ によって、ナトリウム塩としての所望の付加物の形態を検証した。

40



調製例 20 - L - トリプトファン (スペース原子数 = 8 ; R = H ; 2 個の水素結合供与
体を有する) : $^1\text{H-NMR}$ (D₂O) 1.51 (s, 3H), 2.93 (m, 2H) 50

), 3.10 (m, 2H), 3.67 (br. s, 2H), 4.27 (br. s, 1H), 5.24 (br. s, 1H), 5.73 (br. s, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.37 (m, 1H)

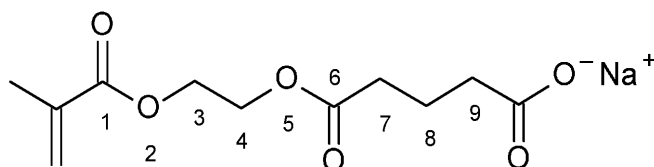
調製例 21 - L - ヒスチジン (スペーサ原子数 = 8; R = H; 2 個の水素結合供与体を有する): ^1H -NMR (D_2O) 1.64 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)

【0095】

調製例 22

グルタル酸のモノメタクリロイルオキシエチルエステルの調製

【化 6】



【0096】

グルタル酸無水物 (3.50 g, 0.03 mol) を 100 mL の丸底フラスコに投入し、ジクロロメタン (50 mL) をフラスコに加えた。無水物が溶解するまで生じた混合物を磁気撹拌した後、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート (3.99 g, 0.03 mol) をフラスコに加えた。生じた混合物を 15 分間撹拌した後、氷水浴で 0 まで冷却した。撹拌混合物に、注射器でトリエチルアミン (3.1 g, 4.3 mL, 0.03 mol) を加えた後、4 - ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.03 mol) も加えた。生じた混合物を氷浴冷却下で 2 時間撹拌し、次いで 30 分間かけて室温に温めた。生じた混合物を、更に 12 時間室温で撹拌した。

【0097】

次に、ロータリーエバポレーターによって、混合物から余分な溶媒を除去した。生じた残渣をジエチルエーテル中に溶解し、生じた溶液から飽和重炭酸ナトリウム相に生成物を抽出 (3 × 50 mL) させた。1 N HCl を加えて、相 (塩基性溶液) の最終 pH を 2 に調整した。生じた酸性水相からジエチルエーテル (3 × 100 mL) に生成物を抽出させた。次に、生じた混和ジエチルエーテル析出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過によって、抽出物から固体を取り出した後、ロータリーエバポレーターによって溶媒を取り出して、無色の液体である生成物を得た。

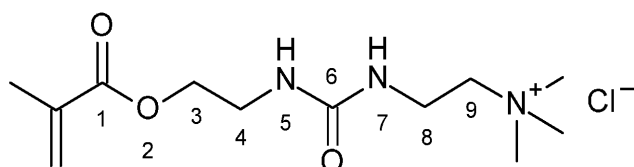
【0098】

^1H -NMR (CDCl_3) 1.93 (t, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 4.34 (m, 4H), 5.59 (m, 1H), 6.12 (m, 1H) によって、所望のモノマー生成物 (上記の構造で示される通り、9 個のスペーサ原子を有するが、水素結合供与体を有さない) に完全に変換されていることが示された。モノマー (3.15 g, 0.013 mol) を 1 N の水酸化ナトリウム (12.9 mL) に溶解して溶液を調製した。

【0099】

調製例 23

【化 7】



10

20

30

40

50

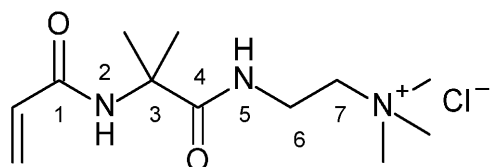
2 - アミノエチルトリメチルアンモニウムクロリド (Sigma Aldrich (St. Louis, MO) : 5.1 g, 0.029 mol) を 100 mL の丸底フラスコに投入し、磁気攪拌によって水酸化ナトリウム溶液 (1 N, 29 mL) に溶解した。生じた溶液を氷水浴で 10 分間冷却した後、IEM (4.51 g, 0.029 mol) を溶液に加えた。2 時間攪拌をつづけた後、少量の無色の沈殿物を濾過した。NMR 分析によって、予想されるメタクリレート付加物 (上記で示される通り、9 個のスペーサ原子、及び 2 個の水素結合供与体を有する) の形態を検証した。 ^1H -NMR (D_2O) 1.80 (s, 3 H), 3.05 (s, 9 H), 3.33 (m, 4 H), 3.50 (m, 2 H), 4.12 (t, 2 H), 5.61 (s, 1 H), 6.01 (s, 1 H)。

10

【0100】

調製例 24

【化 8】



IEM の代わりに、VDM (4.03 g, 0.029 mol) を使用した (上記の構造に示される通り、7 個のスペーサ原子、及び 2 個の水素結合供与体を有するモノマーを形成させる) 以外、調製例 23 の手順を本質的に繰り返した。 ^1H -NMR (D_2O) 1.30 (s, 6 H), 3.01 (s, 9 H), 3.30 (m, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 5.60 (m, 1 H), 6.01 (m, 1 H), 6.13 (m, 1 H)。

20

【0101】

調製例 25 ~ 33

それぞれ VDM 又は IEM を使用して、調製例 1 及び 12 に本質的に記載される手順によって、モノマー (以下の構造及びノ又はあるいは以下で提供されるに示される番号付けされた鎖長を有するスペーサ基を有する) を様々なアミノ酸から調製した。調製例 25、27、29、31、及び 33 は、1 N の水酸化ナトリウムの代わりに 2 N の水酸化ナトリウムを用いた。 ^1H -NMR によって、ナトリウム塩としての所望の付加物の形態を検証した。

30

調製例 25 - L - アスパラギン酸 / VDM (スペーサ原子数 = 6 及び 7 ; 2 個の水素結合供与体を有する) : ^1H -NMR (D_2O) 1.32 & 1.33 (2 s, 6 H), 2.41 (m, 2 H), 4.17 (m, 1 H), 5.56 (d, 1 H), 6.03 (m, 2 H)

調製例 26 - L - アスパラギン酸 / VDM (スペーサ原子数 = 6 ; 4 個の水素結合供与体を有する) : ^1H -NMR (D_2O) 1.31 (2 s, 6 H), 2.51 (m, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 5.56 (d, 1 H), 6.03 (m, 2 H)

調製例 27 - L - グルタミン酸 / VDM (スペーサ原子数 = 6 及び 8 ; 及び 2 個の水素結合供与体を有する) : ^1H -NMR (D_2O) 1.37 & 1.38 (2 s, 6 H), 1.75 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 2.04 (m, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 6.05 (d, 1 H), 6.17 (dd, 1 H)

40

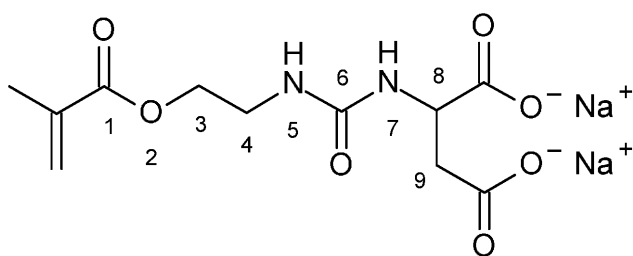
調製例 28 - L - グルタミン酸 / VDM (スペーサ原子数 = 6 ; 4 個の水素結合供与体を有する) : ^1H -NMR (D_2O) 1.31 & 1.33 (2 s, 6 H), 1.73 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 2.08 (m, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 5.58 (d, 1 H), 6.05 (m, 2 H)

調製例 29 - L - アスパラギン酸 / IEM (スペーサ原子数 = 8 及び 9 ; 2 個の水素結合供与体を有する) : ^1H -NMR (D_2O) 1.73 (s, 3 H), 2.26 (dd, 1 H), 2.44 (dd, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 4.03 (t & m,

50

3 H), 5.52 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H)

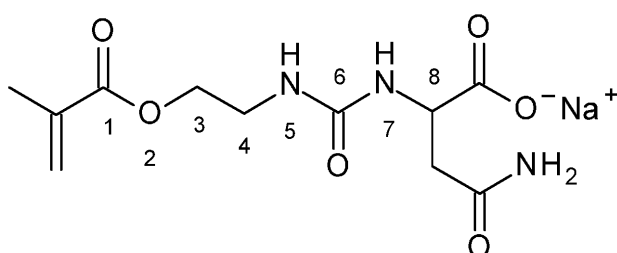
【化 9】



10

調製例 30 - L - アスパラギン酸 / IEM (スペーサ原子数 = 8 ; 4 個の水素結合供与体を有する) : ^1H -NMR (D_2O) 1.73 (s, 3 H), 2.40 (dd, 1 H), 2.54 (dd, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 4.03 (t, 2 H), 4.15 (dd, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 5.94 (s, 1 H)

【化 10】



20

調製例 31 - L - グルタミン酸 / IEM (スペーサ原子数 = 8 及び 10 ; 2 個の水素結合供与体を有する) : ^1H -NMR (D_2O) 1.63 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 3.26 (m, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 4.03 (m, 2 H), 5.51 (s, 1 H), 5.93 (s, 1 H)

調製例 32 - L - グルタミン酸 / IEM (スペーサ原子数 = 8 ; 4 個の水素結合供与体を有する) : ^1H -NMR (D_2O) 1.72 (m, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 2.10 (m, 2 H), 3.27 (m, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 4.04 (t, 2 H), 5.52 (s, 1 H), 5.94 (s, 1 H)

30

調製例 33 - イミノ二酢酸 / IEM (スペーサ原子数 = 8 ; 1 個の水素結合供与体を有する) : ^1H -NMR (D_2O) 1.74 (s, 3 H), 3.29 (t, 2 H), 3.64 (s, 4 H), 4.03 (t, 2 H), 5.53 (s, 1 H), 5.96 (s, 1 H)

【0102】

調製例 34

2 - (ジメチルアミノ)エタノール (1.78 g, 0.02 mol, Alfa Aesar (Ward Hill, MA)) を 25 mL のガラスバイアルに投入した。VDM (2.78 g, 0.02 mol) をバイアルに加えた後、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU ; 2 滴 ; Sigma - Aldrich (St. Louis, MO) から入手可能) を加えた。バイアルに密封し、バイアルの内容物を攪拌して混合した。穏やかに発熱させ、その発熱は、数分間、冷たい水道水を流したバイアルに保持することでもたらされた。バイアルを 1 時間口ッカ上に載置すると、NMR が、予想されるアクリルアミドエステル生成物 (7 個のスペーサ原子を有し、1 個の水素結合供与体を有する) に完全に変換されたことが示された。 ^1H -NMR (D_3O) 1.47 (s, 6 H), 2.26 (s, 6 H), 2.60 (t, 2 H), 4.20 (t, 2 H) 5.63 (dd, 1 H), 6.21 (m, 2 H)。

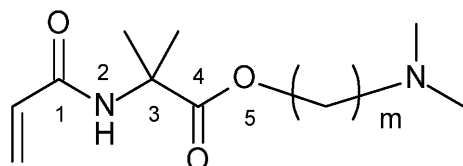
40

【0103】

調製例 35 ~ 37

50

【化 1 1】



調製例 3 4 のものと本質的に同じ手順によって、付加モノマー（鎖長 = 5 + M のスペーサ基を有し、ここで、M は変化し、1 個の水素結合供与体を有する）を、以下のアミノアルコールから調製した：

調製例 3 5 - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロパノール (m = 3 ; スペーサ原子数 = 8) : ^1H - NMR (CD₃OD) 1.46 (s, 6 H), 1.79 (m, 2 H), 2.21 (s, 6 H), 2.35 (m, 2 H), 4.11 (t, 2 H), 5.64 (dd, 1 H), 6.21 (m, 2 H)

調製例 3 6 - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 - ヘキサノール (m = 6 ; スペーサ原子数 = 11) : ^1H - NMR (CD₃OD) 1.33 (m, 4 H), 1.46 (s 及び m, 8 H), 1.61 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 2.29 (m, 2 H), 4.07 (t, 2 H), 5.63 (dd, 1 H), 6.20 (m, 2 H)

調製例 3 7 - 2 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] エタノール (TCI, Ltd. (Tokyo, Japan)) (m = 4 + 1 個のエーテル酸素 (繰り返し単位中) ; スペーサ原子数 = 10) : ^1H - NMR (CD₃OD) 1.47 (s, 6 H), 2.25 (s, 6 H), 2.51 (t, 2 H), 3.57 (t, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 4.21 (m, 2 H), 5.63 (dd, 1 H), 6.20 (m, 2 H)

【0104】

調製例 3 8

調製例 3 4 のモノマー（第三級アミン）（1.71 g, 7.5 mmol）を 100 mL の丸底フラスコ中でジエチルエーテル（25 mL）に溶解した。磁気撹拌した溶液に、注射器で硫酸ジメチル（0.945 g, 0.72 mL, 7.5 mmol）を加えた。無色の沈殿物が、直ちに形成された。生じた混合物を室温で一晩放置した。沈殿物をスパチュラで破碎し、エーテルで濾過し、洗浄し、約 1 時間から予想されるモノマー（7 個のスペーサ原子を有する）である第四級アンモニウム塩が本質的に定量で得られるまで室温で真空下で乾燥させた。 ^1H - NMR (D₂O) 1.38 (s, 6 H), 3.05 (s, 9 H), 3.62 (s 及び m, 5 H), 4.47 (m, 2 H), 5.67 (d, 1 H), 6.10 (m, 2 H)。モノマーを脱イオン水（10 mL）に溶解し、モノマー溶液を調製した。

【0105】

調製例 3 9 ~ 4 1

調製 3 8 のものと本質的に同じ手順によって、以下の第三級アミンモノマーから更に第四級アンモニウム塩モノマーを調製した。これらの実施例では、沈殿物を濾過せずに、ロータリーエバポレーターでジエチルエーテルを除去し、室温で 4 時間、真空下で残渣を乾燥させて、乾燥した残渣を脱イオン水（10 mL）で溶解してモノマー溶液を得た。

調製例 3 9 - 調製例 3 5 のモノマー（スペーサ原子数 = 8）: ^1H - NMR (D₂O) 1.37 (s, 6 H), 2.07 (m, 2 H), 3.00 (s, 9 H), 3.25 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 4.13 (t, 2 H), 5.67 (d, 1 H), 6.12 (m, 2 H)

調製例 4 0 - 調製例 3 6 のモノマー（スペーサ原子数 = 11）: ^1H - NMR (D₂O) 1.27 (m, 4 H), 1.36 (s, 6 H), 1.55 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 2.97 (s, 9 H), 3.17 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 4.03 (t, 2 H), 5.65 (d, 2 H), 6.10 (m, 2 H)

調製例 4 1 - 調製例 3 7 のモノマー（スペーサ原子数 = 10）: ^1H - NMR (D₂O)

) 1.37 (s, 6H), 3.06 (s, 9H), 3.45 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.66 (d, 1H), 6.10 (m, 2H)

【0106】

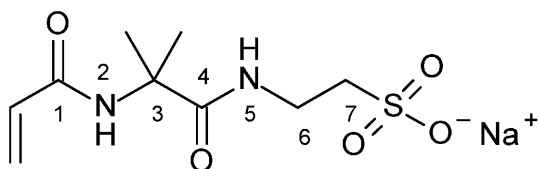
調製例 42 ~ 43

それぞれVDM又はIEMを使用して、調製例 1 及び 12 に本質的に記載される手順によって、モノマーをタウリン(2-アミノエチルスルホン酸)から調製した。¹H-NMRによって、ナトリウム塩としての所望の付加物の形態を検証した。

調製例 42 - タウリン/VDM (スペーサ原子数 = 7、及び 2 個の水素結合供与体を有する): ¹H-NMR (D₂O) 1.35 (s, 6H), 2.94 (t, 2H), 3.45 (t, 2H) 5.64 (m, 1H), 6.10 (m, 2H)

10

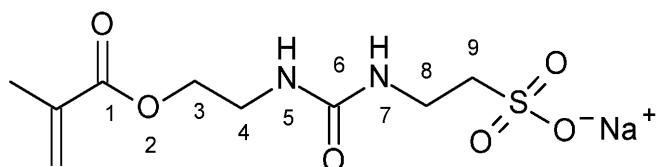
【化 12】



調製例 43 - タウリン/IEM (スペーサ原子数 = 9、及び 2 個の水素結合供与体を有する): ¹H-NMR (D₂O) 1.75 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 5.56 (2, 1H), 5.97 (s, 1H)

20

【化 13】



【0107】

調製例 44

30

本質的に調製例 12 に記載される手順によって、モノマー(8 個のスペーサ原子及び 1 個の水素結合供与体を有する)をIEM及びN-ベンジルグリシン(Sigma-Aldrich (St. Louis, MO))から調製した。¹H-NMR (D₂O) 1.66 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.17 (m, 2H)。

【0108】

調製例 45

2-(ジメチルアミノ)エタノール(1.78 g, 0.02 mol)を100 mLの丸底フラスコに投入した。ジエチルエーテル(20 mL)をフラスコに加え、生じた混合物をアルコールが溶解するまで磁気撹拌した。IEM(3.10 g, 0.02 mol)をフラスコに加え、生じた混合物を室温で3時間撹拌して、予想されるウレタンモノマー生成物(9 個スペーサ原子及び 1 個の水素結合供与体を有する)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 1.86 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.46 (t, 2H), 3.41 (m, 2H), 4.08 (t, 2H) 4.13 (t, 2H), 5.51 (s, 1H), 6.03 (s, 1H)。

40

【0109】

調製例 46 (a)

本質的に調製例 45 の手順によって、2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エタノール(2.66 グラム, 0.02 mol)を対応するメタクリレートウレタンモノマー(

50

12個のスペーサ原子及び1個の水素結合供与体を有する)に変換した。 ^1H -NMR(CDCl_3) 1.82(s, 3H), 2.14(s, 6H), 2.39(t, 2H), 3.37(m, 2H), 3.45(t, 2H), 3.53(m, 2H), 4.10(m, 4H), 5.38(br. s, ca. 1H), 5.48(s, 1H), 6.00(s, 1H)。

【0110】

調製例46(b)

調製例46(a)を繰り返した。反応混合物を分液漏斗に注入し、次に、1Nの塩酸溶液(20mL)を注入した。振とうすることで、生じた混合物をしっかりと混合した後、相分離させて、生じた下水相を分離した。NMR分析によって、メタクリレートウレタンモノマー(12個のスペーサ原子及び1個の水素結合供与体を有する)が、塩酸塩として、水相中に析出していることが示された。 ^1H -NMR(D_2O) 1.74(s, 3H), 2.73(s, 6H), 3.18(t, 2H), 3.28(t, 2H), 3.58(m, 2H), 3.67(m, 2H), 4.06(m, 4H), 5.55(s, 1H), 5.95(s, 1H)。

【0111】

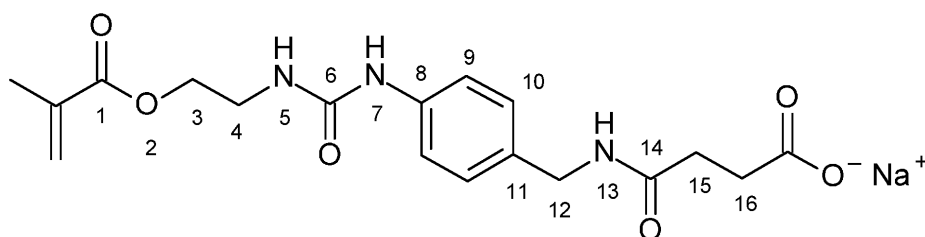
調製例47

調製例46(a)からの反応混合物を氷水浴で15分間冷却した。硫酸ジメチル(2.52グラム, 0.02モル)を、注射器で混合物に加えた。発熱反応させ、油状沈殿物が現れた。生じた混合物を、室温で1時間攪拌し、生じたエーテル上清を流し、生じた残渣を更に30分間ロータリーエバポレーターにかけて、予想される第4級アンモニウム塩モノマー(12個のスペーサ原子及び1個の水素結合供与体を有する)を粘性油として得た。 ^1H -NMR(D_2O) 1.74(s, 3H), 3.00(s, 9H), 3.28(t, 2H), 3.41(m, 2H), 3.56(s, 3H), 3.58(m, 2H), 3.81(m, 2H), 4.06(m, 4H), 5.56(s, 1H), 5.95(s, 1H)。

【0112】

調製例48

【化14】



250mLの丸底フラスコに、エタノール(50mL)及び無水コハク酸(2.00グラム, 0.02mol)を投入した。無水物が溶解するまで、生じた混合物を磁気攪拌した。4-アミノベンジルアミン(2.44グラム, 0.02mol)をフラスコに加えた。生じた混合物を5日間攪拌した。オフホワイト色の固体が沈殿し、沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させた。 ^1H -NMR(D_2O) 2.32(m, 4H), 4.13(s, 2H), 6.93(d, 2H), 7.09(d, 2H)。

【0113】

乾燥した生成物の一部(0.5グラム, 2.25mmol)を2.25グラムの1NのNaOHに溶解し、生じた溶液を磁気攪拌し、15分間、氷水浴で冷却した。IEM(0.35グラム, 2.25mmol)を溶液に加えた。生じた混合物を攪拌し、室温で4.5時間かけて室温まで温めた。生じた少量の無色の沈殿物を濾過した。NMR分析によって、所望のカルボン酸メタクリレートモノマー(上記で示される通り、16個のスペーサ原子、及び3個の水素結合供与体を有する)の純粋な形態を示した。 ^1H -NMR(D_2

O) 1.71 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 3.31 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.13 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.04 (m, 4H)。

【0114】

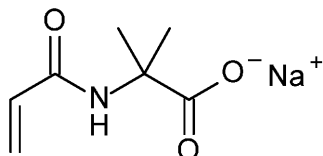
調製比較例 1

アクリル酸ナトリウム (Sigma-Aldrich (St. Louis, MO); 4.70 g, 0.05 mol) を脱イオン水 (50 mL) に溶解して、調製例 1 ~ 8 と本質的に当量濃度であるモノマー (スペーサ原子を有さない) 溶液を調製した。

【0115】

調製比較例 2

【化 15】

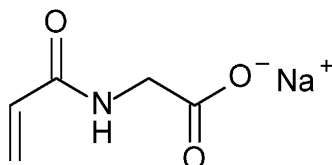


米国特許第 4,157,418 号 (Heilmann) の実施例 7 に本質的にしたがって調製した N-アクリロイル-2-メチルアラニン (7.85 g, 0.05 mol) を水酸化ナトリウム溶液 (1 N, 50 mL) に溶解して、調製例 1 ~ 8 と本質的に当量濃度であるモノマー (3 個のスペーサ原子、及び 1 個の水素結合供与体を有する) 溶液を調製した。

【0116】

調製比較例 3

【化 16】

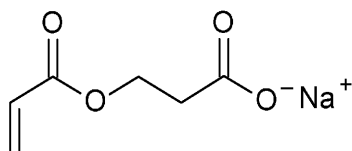


米国特許第 4,157,418 号 (Heilmann) の実施例 1 に本質的にしたがって調製した N-アクリロイルグリシン (6.45 g, 0.05 mol) を水酸化ナトリウム溶液 (1 N, 50 mL) に溶解して、調製例 1 ~ 8 と本質的に当量濃度であるモノマー (3 個のスペーサ原子、及び 1 個の水素結合供与体を有する) 溶液を調製した。

【0117】

調製比較例 4

【化 17】



2-カルボキシエチルアクリレート (Sigma Aldrich (St. Louis, MO); 7.2 g, 0.05 mol) を塩化ナトリウム溶液 (1 N, 50 mL) に溶解して、調製例 1 ~ 8 と本質的に当量濃度であるモノマー (4 個のスペーサ原子を有する) 溶液を調製した。

【0118】

調製比較例 5

メタアクリル酸 (4 . 3 0 g , 0 . 0 5 m o l) を水酸化ナトリウム溶液 (1 N , 5 0 m L) に溶解して、調製例 1 2 ~ 2 2 と本質的に当量濃度であるモノマー (スペーサ原子を有さない) 溶液を調製した。

【 0 1 1 9 】

調製比較例 6

[2 - (メタアクリロイルオキシ) エチル] トリメチルアンモニウムクロリド (S i g m a A l d r i c h (S t . L o u i s , M O) : 1 3 . 8 5 g の 7 5 重量パーセント (%) 水溶液) を脱イオン水 (3 6 m L) で希釈して、調製例 2 3 と本質的に当量モル濃度であるモノマー (4 個のスペーサ原子を有する) 溶液を調製した。

【 0 1 2 0 】

調製比較例 7

調製比較例 6 からの溶液 (3 . 7 5 グラム) を脱イオン水 (1 . 2 5 グラム) で希釈した。

【 0 1 2 1 】

調製比較例 8

[3 - (メタクリロイルアミノ) プロピル] トリメチルアンモニウムクロリド (S i g m a A l d r i c h (S t . L o u i s , M O) , 2 2 . 0 7 g の 5 0 重量パーセント (%) 水溶液) を脱イオン水 (2 7 . 9 g) で希釈して、調製例 2 4 と本質的に当量モル濃度であるモノマー (5 個のスペーサ原子及び 1 個の水素結合供与体を有する) 溶液を調製した。

【 0 1 2 2 】

調製比較例 9

調製比較例 8 からの溶液 (3 . 7 5 グラム) を脱イオン水 (1 . 2 5 グラム) で希釈した。

【 0 1 2 3 】

調製比較例 1 0

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リド (S i g m a A l d r i c h (S t . L o u i s , M O) , 2 . 0 7 g の 7 5 重量パーセント (%) 水溶液) を脱イオン水 (9 . 5 g) で希釈して、調製例 3 8 ~ 4 1 と本質的に当量モル濃度であるモノマー (5 個のスペーサ原子及び 1 個の水素結合供与体を有する) 溶液を調製した。

【 0 1 2 4 】

調製比較例 1 1

ナトリウム塩である 2 - アクリルアミド - 2 - メチル - 1 - プロパンスルホン酸 (S i g m a - A l d r i c h (S t . L o u i s , M O) , 4 1 . 3 4 g の 5 0 重量パーセント (%) 水溶液) を脱イオン水 (7 9 . 3 g) で希釈して、調製例 4 2 及び 4 3 と本質的に当量モル濃度であるモノマー (4 個のスペーサ原子及び 1 個の水素結合供与体を有する) 溶液を調製した。

【 0 1 2 5 】

調製比較例 1 2

米国特許第 4 , 1 5 7 , 4 1 8 号 (H e i l m a n n) の実施例 1 0 に本質的にしたがって調製した N - アクリロイルフェニルアラニン (1 0 . 9 5 g , 0 . 0 5 m o l) を水酸化ナトリウム溶液 (1 N , 5 0 m L) に溶解して、調製例 1 ~ 8 と本質的に当量濃度であるモノマー (3 個のスペーサ原子、及び 1 個の水素結合供与体を有する) 溶液を調製した。

【 0 1 2 6 】

実施例 1 ~ 6、及び比較例 C - 1 ~ C - 4

調製例 1 ~ 4、7 及び 8 並びに調製比較例 1 ~ 4 の各々からのモノマー溶液 (3 . 7 5 g) を、脱イオン水 (1 . 2 5 g) 及び S - B P (0 . 1 g / m L の脱イオン水溶液、2 5 0 μ L) と混合してコーティング溶液を調製した。各コーティング溶液において、ナイロン膜基材 (9 c m \times 1 2 c m ; ナイロン 6 6 膜、単一強化層ナイロン 3 ゾーン膜、公称

10

20

30

40

50

孔径 $1.8\ \mu\text{m}$ 、#080ZN、3M Purification, Inc. (Meridan, CT) から入手) をポリエステルフィルムシート上に置き、約 $4.5\ \text{mL}$ のコーティング溶液を基材の上面にピペットで加えた。コーティング溶液を約 1 分間基材に浸漬させ、次いで、第 2 のポリエステルフィルムシートを基材上に置いた。生じた 3 層のサンドウィッチの上面を $2.28\ \text{kg}$ の円筒状の錘を回転させて、余分な溶液を搾取した。UV スタンド (Classic Manufacturing, Inc. (Oakdale, MN) (18 個のバルブ (SYLVANIA RG2 40W F40/350BL/ECOバルブを基材の上に 10 個、基材の下に 8 個) 備え、 $1.17\ \text{m}$ (46 インチ) の長さ、中心間隔 $5.1\ \text{cm}$ (2 インチ) である) を使用して、15 分間の照射時間でサンドウィッチを照射することで、紫外線 (UV) グラフト化を開始した。ポリエステルシートを除去し、生じた官能化基材を $250\ \text{mL}$ のポリエチレン瓶に入れた。瓶に 0.9 パーセント (%) の生理食塩水を充填し、密封し、30 分間振盪して、任意の残留モノマー又は未グラフトポリマーを洗い流した。生理食塩水を流し、官能化基材を新鮮な生理食塩水で更に 30 分間洗浄し、次いで、脱イオン水で 30 分間洗浄し、乾燥させた。

【0127】

グラフト密度及び静的リゾチーム結合能力に関して、官能化基材を試験し、そこからリガンド効率を算出した。各コーティング溶液に関して、結果を以下の表 1 (a) で報告する。実験の変動による影響を最少化するために、基材の官能化手順はしばしば繰り返され、繰り返し回数 (N) の結果を平均化して報告値を提供した。

【0128】

【表 1】

表 1 (a)

実施例 番号	モノマー	グラフト密度 (mmol/g)	リゾチーム静的能力 (mg/mL)	リガンド効率 ($\text{能力}/\text{mmol/g}$)	N	スペーサ原子の 数
1	調製例 1	0.64	151	237	3	6
2	調製例 2	0.62	176	281	3	7
3	調製例 3	0.49	139	283	3	8
4	調製例 4	0.61	177	291	3	10
5	調製例 7	0.49	141	288	2	9
6	調製例 8	0.44	145	329	2	12
C-1	調製 比較例 1	0.44	40	90	3	0
C-2	調製 比較例 2	0.75	118	159	3	3
C-3	調製 比較例 3	0.81	152	190	3	3
C-4	調製 比較例 4	0.57	102	179	2	4

【0129】

静的 IgG 能力 (IgG 法 1) に関していくつかの官能化基材も試験し、対応するリガンド効率を算出した。結果を表 1 (b) に示す。

【0130】

【表 2】

表1(b)

実施例番号	IgG 静的能力 (mg/mL)	リガンド効率(能力/mmol/g)
1	134	210
2	157	247
3	169	357
4	169	284
C-1	123	148
C-2	126	172
C-3	63	165

10

【0131】

実施例 7 ~ 14、及び比較例 C - 5

調製例 12 ~ 18 及び 22、並びに調製比較例 5 の各々からのモノマー溶液 (3.75 g) を、脱イオン水 (1.25 g) 及び S - B P (0.1 g/mL の脱イオン水溶液、250 µL) と混合してコーティング溶液を調製した。本質的に実施例 1 に記載されている通りに、ナイロン膜基材をコーティングし、グラフト化し、洗浄し、評価した。結果を下
の表 2 に示す。

【0132】

【表 3】

表2

実施例 番号	モノマー	グラフト密度 (mmol/g)	リゾチーム静的能力 (mg/mL)	リガンド効率 (能力/mmol/g)	N	スペーサ原子の 数
7	調製例 12	0.51	119	232	3	8
8	調製例 13	0.50	122	248	2	9
9	調製例 14	0.53	133	250	3	10
10	調製例 15	0.56	126	223	3	12
11	調製例 16	0.55	145	264	2	11
12	調製例 17	0.52	157	302	2	14
13	調製例 18	0.56	120	216	2	8
14	調製例 22	0.59	112	191	2	9
C-5	調製 比較例 5	0.36	36	102	3	0

20

30

【0133】

実施例 15

グルタル酸のポリ(エチレングリコール)(200)モノメチルアクリレートエステル
の調製及びグラフト化

グルタル酸無水物 (3.50 g, 0.03 mol) を 100 mL の丸底フラスコに投入
し、ジクロロメタン (50 mL) をフラスコに加えた。無水物が溶解するまで生じた混合
物を磁気攪拌した後、PEG 200 MA (6.70 g, 0.025 mol) をフラスコに
加えた。生じた混合物を 15 分間攪拌した後、氷水浴で 0 まで冷却した。攪拌混合物に
、注射器でトリエチルアミン (3.1 g, 4.3 mL, 0.03 mol) を加えた後、4
- ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.03 mol) も加えた。生じた混合物を氷
浴冷却下で約 2 時間攪拌し、次いで 30 分間かけて室温に温めた。生じた混合物を、更に
12 時間室温で攪拌した。

40

【0134】

ロータリーエバポレーターによって、混合物から余分な溶媒を除去した。生じた残渣を
ジエチルエーテル中に溶解し、生じた溶液から飽和重碳酸ナトリウム相 (3 × 50 mL)
に生成物を抽出させた。1 N HCl を加えて、相 (塩基性溶液) の最終 pH を 2 に調整
した。次に、生じた酸性水相からジエチルエーテル (3 × 100 mL) 相に生成物を抽出

50

した後、生理食塩水で洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥させた。ロータリーエバポレーターによって、ジエチルエーテル粗から余分な溶媒を除去し、無色の液体である生成物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) $1.71, 1.88, 2.24, 2.33, 3.49, 3.63, 4.12, 4.20, 4.28, 5.68, 6.02$ によって、約18個のスペーサ原子を有し、水素結合供与体を有さない所望のカルボン酸に完全に変換されたことが示された。本質的に実施例1に記載される通りに、ナイロン膜基材にモノマーをグラフト化する際、生じた官能化基材は、実施例14と同じリゾチーム結合能力を示した。

【0135】

実施例16～19、及び比較例C-6～C-9

10

コーティング溶液を、以下のようにして調製した。実施例16及び18並びに比較例C-6及びC-8において、調製例23及び24並びに比較例6及び8からの各モノマー溶液(5グラム)を、S-BP(250 μL の0.1g/mL脱イオン水溶液)と混合した。実施例17及び19において、S-BP溶液と混合する前に、各モノマー溶液(3.75グラム)を脱イオン水(1.25g)で希釈した。比較例C-7及びC-9において、S-BP溶液を、コーティング前に対応するモノマー溶液に直接加えた。BSA静的結合能力を測定する以外は、本質的に実施例1に記載されている通りに、ナイロン膜基材をコーティングし、グラフト化し、洗浄し、評価した。結果を表3に示す。

【0136】

【表4】

20

表3

実施例 番号	モノマー	グラフト密度 (mmol/g)	リゾチーム静的能力 (mg/mL)	効率 (能力/mmol/g)	N	スペーサ 原子の 数
16	調製例23	0.62	133	215	1	9
17	調製例23	0.44	96	219	1	9
18	調製例24	0.60	154	258	1	7
19	調製例24	0.42	132	316	1	7
C-6	調製比較例6	0.89	146	164	1	4
C-7	調製比較例7	0.57	94	166	1	4
C-8	調製比較例8	1.03	137	133	1	5
C-9	調製比較例9	0.54	78	143	1	5

30

【0137】

実施例20～23及び比較例C-10

調製例1～4及び調製比較例2からの各モノマー溶液(20g)を、MBA(1.2mLの0.1g/mLメタノール溶液)、PEG400MA(1.6g)、及びS-BP(1.0mLの0.1g/mL脱イオン水溶液)と混合することで、コーティング溶液を調製した。UV照射時間が10分間のみである以外は、本質的に実施例1に記載される通りに、ナイロン膜基材をコーティングし、グラフト化し、洗浄し、評価した。静的リゾチーム及びIgG(IgG法2)結合能力に関して、生じた官能化基材を試験し、結果を表4

40

【0138】

【表 5】

表 4

実施例番号	モノマー	リゾチーム静的能力 (mg/mL)	IgG 静的能力 (mg/mL)
20	調製例 1	215	213
21	調製例 2	276	242
22	調製例 3	309	243
23	調製例 4	354	119
C-10	調製比較例 2	198	130

【0139】

実施例 24 ~ 32

調製例 25 ~ 33 からの各モノマー溶液 (3.75 g) を、脱イオン水 (1.25 g) 及び S-BP (250 μ L の 0.1 g/mL の脱イオン水溶液) と混合してコーティング溶液を調製した。本質的に実施例 1 に記載されている通りに、ナイロン膜基材をコーティングし、グラフト化し、洗浄し、評価した。結果を表 5 (a) に示す。

【0140】

【表 6】

表 5(a)

実施例番号	モノマー	グラフト密度 (mmol/g)	リゾチーム静的能力 (mg/mL)	効率 (能力/mmol/g)	N	スペーサ原子の数
24	調製例 25	0.48	73	151	1	6, 7
25	調製例 26	0.57	89	156	1	6
26	調製例 27	0.58	124	213	1	6, 8
27	調製例 28	0.50	95	189	1	6
28	調製例 29	0.41	58	139	1	8, 9
29	調製例 30	0.42	129	306	1	8
30	調製例 31	0.38	75	199	1	8, 10
31	調製例 32	0.48	139	292	1	8
32	調製例 33	0.43	87	203	1	8

【0141】

静的 IgG 能力 (IgG 法 1) に関して生じた官能化基材も試験し、対応するリガンド効率を算出した。IgG 捕捉能力及び IgG 捕捉効率が比較的高いことを示す結果が、表 5 (b) で示されている。

【0142】

【表 7】

表 5(b)

実施例番号	IgG 静的能力 (mg/mL)	効率 (能力/mmol/g)
24	183	381
25	173	303
26	169	290
27	188	373
28	187	453
29	179	426
30	204	541
31	196	412
32	192	449

【0143】

実施例 33 ~ 36 及び比較例 C - 11

調製例 38 ~ 41 及び調製比較例 10 からの各モノマー溶液 (5.0 g) を、S - B P (250 μ L の 0.1 g/mL の脱イオン水溶液) と混合してコーティング溶液を調製した。本質的に実施例 16 に記載されている通りに、ナイロン膜基材をコーティングし、グラフト化し、洗浄し、評価した。結果を表 6 に示す。

【0144】

【表 8】

表 6

実施例番号	モノマー	BSA 静的能力 (mg/mL)	スペーサ原子の数
33	調製例 38	145	7
34	調製例 39	166	8
35	調製例 40	161	11
36	調製例 41	168	10
C-11	調製比較例 10	121	5

10

【0145】

実施例 37 ~ 38 及び比較例 C - 12

コーティング溶液を、以下のようにして調製した。実施例 37 及び 38 並びに比較例 12 において、調製例 42 及び 43 並びに調製比較例 11 からの各モノマー溶液 (5 グラム) を、S - B P (250 μ L の 0.1 g/mL 脱イオン水溶液) と混合した。本質的に実施例 1 に記載されている通りに、ナイロン膜基材をコーティングし、グラフト化し、洗浄し、評価した。結果を表 7 に示す。

20

【0146】

【表 9】

表 7

実施例番号	モノマー	グラフト密度 (mmol/g)	リゾチーム静的能力 (mg/mL)	効率 (能力/mmol/g)	N	スペーサ原子の数
37	調製例 42	0.41	147	356	1	7
38	調製例 43	0.50	153	303	1	9
C-12	調製比較例 11	1.19	143	120	1	4

30

【0147】

実施例 39

本質的に実施例 1 に記載される通りに、調製例 48 のモノマー溶液を配合し、コーティングし、グラフト化し、洗浄し、評価した。3 回の試験の平均として、本モノマーで官能化して生じた基材は、16 個のスペーサ原子長を有し、1.01 mmol/g のグラフト密度、195 mg/mL のリゾチーム静的能力、及び 193 のリガンド効率を示した。

【0148】

実施例 40

調製例 46 (b) のモノマー溶液 (3.75 g) を脱イオン水 (1.25 g) 及び S - B P (250 μ L の 0.1 g/mL の脱イオン水溶液) と混合した。本質的に実施例 1 に記載されている通りに、ナイロン膜基材をコーティングし、グラフト化し、洗浄し、乾燥させた。T R I S 緩衝液を 10 ミリモルの M O P S (3 - (N - モルホリノ)) プロパンスルホン酸; (Sigma - Aldrich (St. Louis, MO)、pH 7.5) で置換した以外は、上述される通りにして、静的 BSA 能力を測定した。これらの条件下で、グラフト密度は 0.75 mmol/g であって、BSA 能力は、74.9 mg/mL であって、リガンド効率は 159 であった。

40

【0149】

実施例 41 及び比較例 C - 13

50

調製例 9 及び調製比較例 12 の各々からのモノマー溶液 (3 . 7 5 g) を、脱イオン水 (1 . 2 5 g) 及び S - B P (0 . 1 g / m L の脱イオン水溶液、 2 5 0 μ L) と混合してコーティング溶液を調製した。本質的に実施例 1 に記載されている通りに、ナイロン膜基材をコーティングし、グラフト化し、洗浄し、評価した。結果を表 8 に示す。

【 0 1 5 0 】

【表 10】

表 8

実施例番号	モノマー	グラフト密度 (mmol/g)	リゾチーム静的能力 (mg/mL)	リガンド 効率 (能力/mmol/g)	N	スペーサ 原子の 数
41	調製例 9	0.56	113	204	2	6
C-13	調製比較例 12	0.41	58	143	3	3

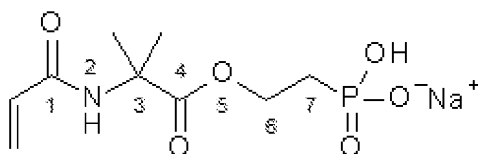
10

【 0 1 5 1 】

実施例 42

ホスホネートモノマーの調製及びグラフト化

【化 18】



20

実施例 42 (a) - 2 - ジメトキシホスホリルエチル - 2 - メチル - 2 - (プロペ - 2 - ノイルアミノ) プロパノエート

10 mL の VDM (1 . 6 3 g , 1 1 . 7 m m o l) の無水塩化メチレン溶液を、ヒドロキシエチルジメチルホスホネート (純度 9 0 パーセント (%) , 2 . 0 0 g , 1 1 . 7 m m o l) 及び 1 滴の 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデ - 7 - セン (DBU , S i g m a - A l d r i c h (S t . L o u i s , M o) から入手可能) で処理した。一晩攪拌した後、生じた混合物を塩化メチレンで希釈し、続けて飽和 5 % NaH_2PO_4 、 H_2O 、及び生理食塩水で洗浄した。生じた有機部分を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。少量 (約 3 m g) の 2 , 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルフェノール (B H T ; S i g m a - A l d r i c h (S t . L o u i s , M O)) を濾過した部分に加え、生じた溶液を減圧下で周囲温度 (約 2 3) のもとで濃縮して 3 . 0 6 g の無色の液体を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 5 0 0 M H z) 6 . 3 5 (b r s , 1 H) , 6 . 2 7 (d d , J = 1 . 4 , 1 7 . 0 H z , 1 H) , 6 . 1 2 (d d , J = 1 0 . 2 , 1 7 . 0 H z , 1 H) , 5 . 6 4 (d d , J = 1 . 4 , 1 0 . 2 H z , 1 H) , 4 . 3 9 (d t , J = 1 3 . 3 , 7 . 3 H z , 2 H) , 3 . 7 7 (d , J = 1 0 . 9 H z , 6 H) , 2 . 1 9 (d t , J = 1 8 . 8 , 7 . 3 H z , 2 H) , 1 . 6 0 (s , 6 H) 。

30

【 0 1 5 2 】

実施例 42 (b) - 2 - [2 - メチル - 2 - (プロペ - 2 - ノイルアミノ) プロパノイル] オキシエチルホスホン酸、ナトリウム塩

40

上述で調製した無色の液体 (3 . 0 6 g , 1 0 . 4 m m o l) を 1 0 m L の無水塩化メチレン中に溶解し、臭化トリメチルシリル (3 . 2 4 g , 2 1 . 2 m m o l) で処理した。生じた溶液を 3 時間攪拌した後、減圧下で周囲温度のもと (約 2 3) 濃縮した。次に、生じた油をメタノールで 2 回濃縮して、2 . 7 7 g の無色のシロップを得た。 ^1H NMR (D_2O , 5 0 0 M H z) 6 . 1 5 (d d , J = 1 0 . 1 , 1 7 . 1 H z , 1 H) , 6 . 0 6 (d d , J = 1 . 4 , 1 7 . 1 H z , 1 H) , 5 . 5 5 (d d , J = 1 . 4 , 1 0 . 1 H z , 1 H) , 4 . 2 5 (d t , J = 1 5 . 1 , 7 . 1 H z , 2 H) , 2 . 0 9 (d t , J = 1 8 . 2 , 7 . 1 H z , 2 H) , 1 . 3 8 (s , 6 H) 。シロップを 1 N の水酸化ナトリウム (1 0 . 4 5 m L) 中に溶解し、上記で示されるモノマーを含み、7

50

個のスペーサ原子及び1個の水素結合供与体を有する、モノマー溶液を調製した。本質的に実施例1記載される通りに、モノマー溶液を配合し、コーティングし、グラフト化し、洗浄し、評価した。本モノマーで官能化した生じた基材は、 0.46 mmol/g のグラフト密度、 179 mg/mL のリゾチーム静的能力、及び391のリガンド効率を示した。

【0153】

本明細書で引用した特許、特許文献、及び刊行物に含まれている引用した説明は、その全体が、それぞれ個別に組み込まれているかのように、参照として組み込まれる。本発明に対する様々な予見できない修正及び変更が、本発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく当業者に明らかとなるであろう。本発明は、本明細書に記載した例示的な実施形態及び実施例によって過度に限定されるものではなく、かかる実施例及び実施形態は、一例として表されているだけであり、本発明の範囲は、以下のように本明細書に記載した請求項によってのみ限定されることを意図するものと理解されるべきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
B 0 1 D 15/00 (2006.01) B 0 1 D 15/00 K

- (72)発明者 ラスムッセン, ジェラルド ケー.
 アメリカ合衆国, ミネソタ州, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
 , スリーエム センター
- (72)発明者 ポートフ, キャサリン エー.
 アメリカ合衆国, ミネソタ州, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
 , スリーエム センター
- (72)発明者 グリースグレーバー, ジョージ ダブリュー.
 アメリカ合衆国, ミネソタ州, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
 , スリーエム センター
- (72)発明者 コラク アタン, セムラ
 アメリカ合衆国, ミネソタ州, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
 , スリーエム センター
- (72)発明者 ハンブル, ジェームズ アイ.
 アメリカ合衆国, ミネソタ州, プリマス, 1 4 番 アベニュー ノース 1 6 7 4 0
- (72)発明者 フィッツシモンズ, ロバート ティー., ジュニア.
 アメリカ合衆国, ミネソタ州, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7
 , スリーエム センター

審査官 辰己 雅夫

- (56)参考文献 特表2 0 1 1 - 5 2 2 0 9 0 (J P , A)
 特表2 0 1 2 - 5 1 8 0 7 3 (J P , A)
 特表2 0 1 5 - 5 1 5 6 3 3 (J P , A)
 Langmuir , 2 0 0 7 年 , Vol.23 , p.7818-7830
 Biotechnol.Prog. , 2 0 0 7 年 , Vol.23 , p.1425-1430

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 B 0 1 J 2 0 / 0 0 - 2 0 / 3 4
 G 0 1 N 3 0 / 8 8