

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4837215号
(P4837215)

(45) 発行日 平成23年12月14日 (2011.12.14)

(24) 登録日 平成23年10月7日 (2011.10.7)

(51) Int. Cl.	F I		
GO 1 N 33/545 (2006.01)	GO 1 N 33/545		
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00	U	
A 6 1 L 29/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00	Z	
A 6 1 L 33/00 (2006.01)	A 6 1 L 33/00	B	
A 6 1 M 1/16 (2006.01)	A 6 1 M 1/16	5 1 3	
請求項の数 14 (全 9 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2001-538492 (P2001-538492)	(73) 特許権者	507387790
(86) (22) 出願日	平成12年11月14日 (2000.11.14)		イエナフィン ゲーエムペーハー
(65) 公表番号	特表2003-515110 (P2003-515110A)		ドイツ国 デー-07745 イエナ ウ
(43) 公表日	平成15年4月22日 (2003.4.22)		インザーラール シュトラッセ 2
(86) 国際出願番号	PCT/EP2000/011253	(74) 代理人	100100158
(87) 国際公開番号	W02001/036613		弁理士 鮫島 睦
(87) 国際公開日	平成13年5月25日 (2001.5.25)	(74) 代理人	100068526
審査請求日	平成19年10月31日 (2007.10.31)		弁理士 田村 恭生
(31) 優先権主張番号	199 55 341.6	(74) 代理人	100103115
(32) 優先日	平成11年11月17日 (1999.11.17)		弁理士 北原 康廣
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(72) 発明者	ゲッツ・ノヴァク
			ドイツ連邦共和国デー-99097エルフ
			ルト、キルヒホーフヴェーク7番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液適合性ポリマー表面

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリマー表面および該ポリマー表面に固定化されたリンカー-作用物質-コンジュゲートを含む血液適合性表面であって、
 該ポリマー表面がポリアルキルメタクリレート表面であり、
 該リンカーが、水素ブリッジ結合を形成し得る構造要素としてヒドロキシル基を有するポリアルキレングリコールであり、
 該作用物質としてポリオルガノシロキサンがリンカーに結合した血液適合性表面。

【請求項 2】

作用物質としてジメチルポリシロキサンを使用する請求項 1 記載の表面。

10

【請求項 3】

別のリンカー-作用物質-コンジュゲートを固定するための付加的な自由な配位部位を含む請求項 1 または 2 記載の表面。

【請求項 4】

付加的なリンカー-作用物質-コンジュゲートが表面の作用物質に血液適合性と共に生活性を付与する請求項 1 から 3 いずれかに記載の表面。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 いずれかに記載の血液適合性表面を有するプラスチック製品。

【請求項 6】

請求項 1 から 4 いずれかに記載の血液適合性表面を有する医療用装置または器具。

20

【請求項 7】

試験容器、血液チューブ、カテーテル、透析器または構成部品の形態である請求項 6 記載の装置または器具。

【請求項 8】

請求項 1 から 4 いずれかに記載の血液適合性表面を有するステント(stent)材料または移植材料。

【請求項 9】

ポリマー表面をリンカー-作用物質-コンジュゲートと接触させることを含む請求項 1 から 4 いずれかに記載の血液適合性表面の製造方法。

【請求項 10】

リンカー-作用物質-コンジュゲートの溶液中でポリマー表面をインキュベートすることを含む請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

リンカー-作用物質-コンジュゲートの濃度を、得られる血液適合性表面が自由な配位部位を有するように調整する請求項 9 または 10 記載の方法。

【請求項 12】

表面の被覆中または被覆後に、被覆密度を高めるために、付加的に外部からエネルギーを供給する請求項 9 または 10 記載の方法。

【請求項 13】

エネルギーの供給を高圧下での加熱または γ -線照射によっておこない請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

請求項 1 から 4 いずれかに記載の血液適合性表面を有する材料の使用であって、ヒトの体外でのヒト血液の貯蔵、輸送または検査における該材料の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(背景技術)

合成樹脂は、医療において種々の形態で用いられている。従って、合成樹脂表面と生体の細胞の間の交換作用および合成樹脂表面の生体適合性の改善についての研究は、30年以上前からの集中的研究活動の対象であった。しかし、ポリマーの表面を、血液および血液構成要素がポリマー表面に結び付かないように作るとは、未だに成功していない。これは、合成樹脂表面に付着した後に特に血液凝固などの活性化過程に至る例えば血小板などの極めて活性な血液細胞に関係する。

【0002】

(発明の開示)

(発明が解決しようとする技術的課題)

表面電荷を変化させたり、マイクロドメイン構造を形成したり、あるいは新しいポリマー混合物およびコポリマーを導入することによって、この分野で幾らかの進歩が達成されている。しかし、必要とされる血液および蛋白質に適合した持続的な表面の供給の実現は、未だ達成されていない。この目的を達成するには、公開国際出願WO 98/46648号で知られた相互作用システムに関する発明が役に立ち、この相互作用システムは、例えばバイオタイプな物質を、特別なリンカーによって適合する合成樹脂表面に結合させることを可能にする。その際、リンカーを用いることによってポリマー材料上に固定される血小板および細胞の活性化を阻止するインヒビターを用いることが、上述の血液および蛋白質に適合した境界層を供給するための重要な前提となる。このような材料を合成樹脂表面に塗布することによって、特に蛋白質が、沈積物を形成するのを阻止できる。シリコンポリマーは、ガラスの表面に塗布されることによって、ガラスに高い血液適合性を与えることが知られている。その際用いられるシリコン油を有効な形態で合成樹脂表面に固定する試みは、今のところ失敗に終わっている。

【0003】

10

20

30

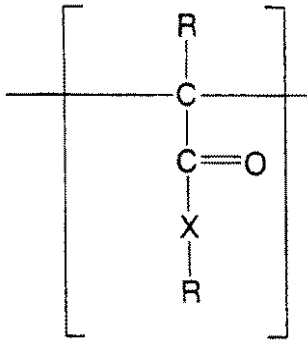
40

50

(その解決方法)

本発明の境界層の形成を可能にする機能的な合成樹脂表面は、公開国際出願WO 98/46648にも述べられている。重合しうる二重結合または重縮合しうる機能基と共に、重合反応に関与しない、ケトンまたはカルボン酸誘導体の形態の更なるカルボニル基を含有する少なくとも1つのモノマータイプが製造に用いられるホモポリマーまたはコポリマーが用いられる。このポリマーは、構造式(A)の構造要素を有するのが好ましい。

【化1】



10

ここで、残基Rは、同じでも異なってもよく、アルキルまたはアリル残基あるいは水素原子を有する。アルキル残基は、直線状または分岐であり、1~20の炭素原子を有するのが好ましい。アリル残基は、6~18の、特に6~12の炭素原子を有するのが好ましい。残基Xは、任意基でO、N、CH₂を表わす。X=Nの場合、Xは、構造式(A)に記した残基に加えて、先の定義とは無関係に定義される更なる残基Rを有する。

20

【0004】

アルキル残基は、直鎖または分岐した、必要なら例えばメチル、エチル、プロピル残基などの置換されたC₁₋₈-アルキル残基であるのが好ましい。必要に応じて存する置換基の例は、たとえばフッ素、塩素、臭素または沃素あるいはヒドロキシル基、C₁₋₆-アルキル残基またはC₁₋₆-アルコキシ残基またはC₁₋₆-アルキルチオール残基を含む。アリル残基は、単環または2環、必要によって置換された1つまたは複数のヘテロ原子を含み得るアリル残基であるのが特に好ましい。このようなアリル残基の例は、フェニル、1-または2-ナフチル、インデニル-またはイソインデニル残基である。ヘテロ原子を含むアリル残基の例は、C₃₋₉-ヘテロアリル残基、酸素、硫黄、窒素原子のうちから選んだヘテロ原子を含む。単環のヘテロアリル残基は、例えばピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、N-メチルイミダゾリル、N-エチルイミダゾリル、ベンゾチアゾリルキナゾリニル、ナフチルピリジニル、キノリニル、イソキノリニルおよびテトラゾリル残基を含む。

30

【0005】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明の範囲内で適用できる好ましいポリマーは、例えばポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリエチルメタクリレート(PMMA)、ポリアクリルメタクリレート(PEMA)またはポリプロピルメタクリレートなどの好ましくは1~6の炭素を含むアルキル残基を有するポリアルキルメタクリレート(PAMA)である。さらに、ポリビニルアセテート、ポリシクロヘキシルメタクリレートまたはポリフェニルメタクリレートを用いることができる。しかし、本発明の血液に適合した境界層は、ポリメチルメタクリレートを備えるのが好ましい。

40

【0006】

コポリマーあるいは上記ポリマーを任意の混合比で混ぜた、または例えばポリスチロール、ポリアクリルニトリルまたはポリアミデンなどの1つまたは複数の付加ポリマー成分をもつポリマー混合物を用いることもできる。カルボニル基、好ましくは上記構造要素(A)を有するモノマーまたは構造単位の割合は、上記混合物またはコポリマーにおいて少なくとも20%、特に好ましくは少なくとも40%、最も好ましくは少なくとも60%である。

50

【 0 0 0 7 】

適用される表面の形態は、国際出願 W O 98/46648号に述べられているように決して制限されず、例えば平坦な構造、中空体、微小粒子または毛細管などを用いることができる。リンカーと作用物質との共役体の形成を容易化する微細多孔質の合成樹脂表面が、好んで用いられる。勿論、医療への適用では、用いられる合成樹脂の生理学的な適合性に留意されなければならない。

【 0 0 0 8 】

医療に用いられる物品や機器の多くは、上述のポリマーから作られ、それ故ここで説明した境界層を塗布した後、血液に適合した形態に準備されることができる。ここで、該当する製品の多様性は、合成樹脂粒子、血液バルーンシステム、カテーテル材料、透析器および透析膜のほか、代替外科で重要なステント材料や移植材料を含む。人体内および人体外で血液循環に曝される装置と並んで、試料血液と接触する表面または上記試料の更なる処理に用いられる(例えば試料容器や攪拌機の)表面は、塗布されることができる。上記製品や材料は、使用の直前あるいは既に製造直後に、血液に適合した境界層で被覆されうる。

10

【 0 0 0 9 】

活性化阻止体または凝集化阻止体を固定するために用いられる本発明によるリンカーは、同じまたは異なる少なくとも2つの機能基 L 1、L 2 を有する。この機能基の1つ(L 1)は、水素架橋を形成できて、リンカーのポリマー表面への結合を可能にするものでなければならないが、このことは、適合した電子的または空間的構造を有するリンカーの他の下位ユニットが、上記結合の形成に参与することを除外しない。機能基 L 2 は、リンカーと有効物質との結合を作ることが出来るように選ばれる。種々の有効物質をポリマー表面に同時に固定するために、種々の基 L 2 をもつ多くのリンカーを同時に用いることが可能である。しかし、同じあるいは異なる2つまたはより多くの基 L 2 をもつタイプのリンカーを用いる可能性も存在する。同様に、多くの同じまたは異なる基 L 1 をもつリンカーを用いることもできる。L 1 と L 2 を特に酸素原子などのヘテロ原子で中断された分岐した、あるいは直線状のアルキル鎖で繋ぐのが好ましい。

20

【 0 0 1 0 】

構造要素 L 1 は、例えば O H -、S H -、N H -、P H - 結合に存在する極性水素原子であるのが好ましい。用いられるリンカーは、構造要素 L 1 としてヒドロキシル基を有するのが好ましい。この構造要素は、リンカーとしての十分に水溶性の結合に好ましく存在する。L 1 は、リンカーの末端に付加されるのが好ましい。

30

【 0 0 1 1 】

好ましくは共有結合物質である有効物質をリンカーに結合させることができる機能基(L 2)は、例えばヒドロキシル-またはカルボキシル基あるいはスクシンイミジルスクシネート、スクシンイミジルプロピオナート、ニトロフェニルカーボナート、トリシラート、エポキシド、アルデヒド、イソシアネートまたはマレインイミドである。バイオアクティブな物質への結合のリンカーを変態させあるいは活性化させることができる機能基 L 2 は、例えば35801米国アリゾナ州ハンツビル、スプリングブランシュ2307番に在るシアーウォーター・ポリマー社のカタログに記載されている。

40

【 0 0 1 2 】

例えば、生活性物質としての酵素とは異なり、本発明において血液適合性を得るためには、使用するポリオルガノシロキサンも安定である。ポリオルガノシロキサンは、末端に簡単な官能基を有していてもよいリンカー、例えば、ポリアルキレングリコールとその活性を失うことなく結合することができる。生活性物質とリンカーとの結合後、両方の成分間にエーテル結合またはエステル結合が形成されるのが好ましい。

【 0 0 1 3 】

リンカーとしては、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンイミン、ポリアルキレンアミン、ポリアルキレンスルフィドおよびポリオキサジリンが好ましく、特にポリアルキレングリコールが好ましい。この種の化合物の平均重合度は好ましくは50以下、特に好ましくは30以下であり、下限は一般に10、好ましくは20である。この場合、上記の

50

好ましい重合度はリンカーの構成成分の選択によって変化させることができる。ポリエチレングリコール (PEG) を使用するのが特に好ましい。この場合、L1 および L2 はヒドロキシル基である。上記のリンカーは 1 ~ 50 kDa の分子量を有するのが好ましい。

【0014】

プラスチック表面に対して所望の血液適合性を保証する有効な化合物としては、本発明の範囲内においては、直鎖状または分枝状であってもよいポリオルガノシロキサンが使用される。 $R_3SiO(R_2SiO)_nSiR_3$ で表されるポリ (ジアルキルシロキサン) を使用するのが好ましい。この式において、R は同一もしくは異なっていてもよい基であって、水素原子または炭素原子数が 1 ~ 8、好ましくは 1 ~ 4、特に好ましくは 1 ~ 2 のアルキル基を示す。n は、シロキサンの粘度が 10 ~ 25000、好ましくは 500 ~ 5000 mm²/s になるようにように選択される自然数を示す。既知の良好な生理学的適合性の観点からは、ジメチルポリシロキサン (Dimeticon) を使用するのが特に好ましい。この場合、上記の式において、R は CH₃ を示し、n は好ましくは 1 ~ 50、特に好ましくは 1 ~ 20 の数を示す。

10

【0015】

血小板または細胞の活性化に対する上記インヒビターは上述のリンカーと結合され、次いで、リンカー-作用物質-コンジュゲートとポリマー表面を接触させる。この場合、ジメチルポリシロキサンを添加するのが有利である。この理由は、該化合物のポリエチレングリコール化合物が既に市販されているからであり、このような市販品としては、ヒュルズ社製の製品「MN4221」、「MN4217」、「MN4205」および「MN4211」が例示される。

20

【0016】

活性化抑制物質にリンカーを結合させた後、生成するコンジュゲートをポリマー表面へ結合させる。この結合は、リンカー-作用物質-コンジュゲートに適当なポリマー表面を単に接触させるだけで形成される。この場合、昇温または触媒もしくはその他の反応促進性試薬は不用である。このような結合は、例えば、ポリマー物質をコンジュゲートの好ましくは水溶液中でインキュベートすることによって形成させることができる。溶液中のコンジュゲートの最適濃度は、例えば、使用する成分の溶解度および目的とする表面被覆度等によって左右される。しかしながら、この濃度は、0.1 μg/ml ~ 100 mg/ml、好ましくは、1 ~ 10 mg/ml にする場合が多い。接触処理を数分間おこなった後、所望により生理的食塩水または緩衝溶液を用いてすすぐことによって表面のシリコン処理を完了する。

30

【0017】

生成する界面で形成される結合は優れた安定性を有するので、水溶液中においては、pH を 2 ~ 13 の範囲で変動させても溶解しない。この結合は、高いイオン強度を有する塩溶液 (2n グリシン、2n 尿素) を用いる洗浄に対しても耐性を示す。従って、該結合は生理学的条件下において不可逆的に存在することができる。

【0018】

被覆された表面上の結合密度は、リンカー-作用物質-コンジュゲートとの通常の条件下、例えば、室温条件下での接触後においても、著しく高い。この種の前処理プラスチックは、細胞状血液成分、特に血小板の活性化並びにその表面へのフィブリノーゲンやその他の蛋白質の結合を完全に防止する。別の実験によれば次のことが判明した。即ち、外部からのエネルギーを、例えば、オートクレーブ内での熱的処理 (高温と加熱蒸気)、昇圧処理または照射殺菌装置内での線照射処理によって供給する場合には、通常の条件下で達成される場合に比べて、驚くほど高い被覆密度と結合強度が達成される。

40

【0019】

さらに、次のことが判明した。即ち、本発明による表面は、リガンド-作用物質-コンジュゲートで部分的に被覆した場合でも、血液に対して必要な中性表面をゆうする。この場合、リガンドを有する別の作用物質の上記の原理に従う結合が妨げられることはない。従って、通常の条件下で得られる最大の被覆密度に比べて多くても 50% の被覆密度の場合であっても、処理された表面の優れた血液適合性は保証される。最適な結果は、使用するシロキサンの構造に応じて、被覆密度が明らかに低いとき (約 10 ~ 20%) に得られる。

50

非常に低い濃度のコンジュゲート溶液を使用する場合には、例えば、被覆反応の濃度制限によって、被覆密度は限定される。これによって、生体内の全血中での使用に対して重要な生適合性表面が得られる。このような表面は、国際公開公報WO98/46648に開示されている提案および/または別のリンカー-作用物質-コンジュゲートの除去に適用できる。従って、例えば、血液からペジル化された作用物質を取り出すことができる。この場合、曝された表面上での血液の凝固を伴うことはない。付加的な生活性な作用物質または認識物質としては、蛋白質、核酸、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、ホルモン、酵素、抗体、炭水化物、その他の細胞状シグナル物質および問題となる免疫伝達物質等が例示される。

【0020】

本発明による表面は、移植医療においても、使用する材料の適合性を著しく改善することに寄与する。この理由は、該表面の使用によって、組織と血液の界面において有害な反応、例えば、非特異的な炎症反応等が防止されるからである。リンカーと結合した作用物質がバイオミクロ環境を同時に提供するという可能性は、この種の材料の長期間使用に対して全く新しい手がかりをもたらす。

【0021】

長期間の使用に対して特有の血液耐性と蛋白質耐性を示す本発明による表面は、医療製品だけでなく、衣料用の装置や器具に対しても重要である。従って、本発明によれば、この種の装置、例えば、長期用カテーテルの蛋白質化を防止することができる。該蛋白質化はバクテリアに対して理想的な培地を提供するので、付随的な感染を助長する。本発明による境界層は、適当なプラスチック材料を菌または微生物に対して耐性を示すように改良された形態で使用に供することを可能にする。

【0022】

蛋白質含有試料、特に血液試料または循環する全血に対して完全な適合性を示すだけでなく、本発明による改良されたプラスチック表面は、固定化された作用物質の提供並びにリンカーに結合した作用物質もしくは認識構造体の結合および/または除去にも適している。従って、作用物質は、血路中へ直接的に導入でき、また、対応するリンカーと結合した後、血路から除去することができる。本発明による表面は、治療学や診断学の分野だけでなく、食餌療法学のような関連分野、および多様な新しい適応症や応用分野において新規な道を開拓するものである。

【0023】

以下の実施例は、本発明による表面被覆層の有効性を例示的に説明するものである。実施例においては、ポリメチルケタクリレート粒子「モノディスパース」(粒径: 5.9 ~ 6.1 μm ; マイクロパーティクルズ社(ベルリン)製)、市販の透析器「BK 05 シリーズ」(トーレイダストリーズ社(東京)製; OF: 0.5 m^2) および実験室用透析器{表面積: 100 cm^2)を使用した。

【0024】

試験例 1

5%ポリメチルメタクリレート粒子溶液(粒子直径 = 5.9 - 6.1 μm)の50 μl が、PEGジメチルポリシロキサン(MN4205)と、ロール振動機で1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に10分間混合される。その後、1000 gで3分間の短い遠心作用により粒子が沈降し、残った溶液が除去される。その後、粒子は、各々、1 mlのチロード(Tyrode)溶液で吸収されて、短時間攪拌され、沈降後にもう一回チロードで洗浄されて、更に使用するために、チロード溶液に収容される。

【0025】

R-ヒルディン(R-Hirudin)が、試験管内で10 mlの完全血と300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に混合される。この新鮮に分離された人血は、前にPEGジメチルポリシロキサンと混合された沈降粒子と混合される。15、20、30及び40分後に、ロールミキサー内でよくかき混ぜた試料が、血小板測定のために、セルディン2000分析器にかけられて、血小板数が検出される。比較のために、PEGジメチルポリシロキサンで被覆されていな

10

20

30

40

50

い粒子が使用される。被覆されていない粒子を有する懸濁液においては、多数の循環する血小板が結合していることが示される。次に、最初の10分間以内に、試料内の血小板数が急激に減少し、血小板数は、この細胞数の底の後に逆方向の分解事象により再び上昇する。

それにもかかわらず、血液試料内で最大数の血小板がポリマー表面に付着している (> 90%)。それに反して、ジメチルポリシロキサンで被覆された粒子を有する懸濁液では、この血小板数変化が明白でない。全試験時間中、血小板数は出力値の高さで示される。

【0026】

試験例 2

血液が反凝固された点を除いて例1と同じ試験条件で、別の試験が行われた。図1に、対応する結果が示されている。PEGジメチルポリシロキサン被覆のない粒子懸濁液において、血小板は、PEGヒルディン反凝固血液に対する追加後10 - 15分間以内に粒子に殆ど完全に付着する。30分間以内に試料が凝固する。何故なら、PEGヒルディンが粒子と完全に結合するからである。

【0027】

粒子とPEGジメチルポリシロキサンの前処理において、血小板の減少が完全に阻止されるが、この試験においても、よく混合された試料は約40分後に流れる。試料内のヒルディン濃度の測定において、60分間を超える全試験時間中に25 - 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ R-ヒルディンの一定のヒルディン血液濃度が明白であるR-ヒルディンを取扱う試料に反して、PEGヒルディン試料では、PEGヒルディン濃度の連続的な減少が明白であることが分る。30分後にPEGヒルディン濃度は3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に減少し、40分後に試料内にはPEGヒルディンは全く含まれていない。

【0028】

ここに記した試験から、微粒子とPEGジメチルポリシロキサンの前処理により、0.1と1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の間の濃度範囲において血小板の吸着が阻止されることが明らかである。それにもかかわらず、粒子表面に対するヒルディンの結合が妨害されない。PEGヒルディンが微粒子懸濁液に印加されるビトロ試験と比較して、PEGジメチルポリシロキサンの前処理によるPEGヒルディン結合能力の減少は明白でない。更に、PEGジメチルポリシロキサンの前処理の後に付加的にPEGヒルディンを結合した粒子に対するトロンビン結合が維持されるか否かが試験された。この試験例は図2に示されている。トロンビン親和性が殆ど完全に維持されていることが疑いなく示されている。

【0029】

試験例 3

100 cm^2 の表面を有する実験PMMA - 透析器が、ビトロ循環装置を使って1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度のジメチルポリシロキサンで洗浄され、その後、チロード懸濁液で洗浄される。その後、毛管透析器が、PEGヒルディン反凝固の完全血 (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) で再循環モデルに取扱われる。この試験においても、毛管表面に対するPEGヒルディンの結合にもかかわらず、血小板数の減少が成立することが疑いなく示される。PEGヒルディンは大部分、透析器のPMMA表面に結合するけれども、システムを30分間を越えてかなりの圧力上昇を伴わずに再循環し得る。

【図面の簡単な説明】

【図1】 前処理されたPMMA粒子に対する血小板の経時的な被覆作用を示すグラフである。

【図2】 前処理されたPMMA粒子に対するトロンビンの経時的な結合作用を示すグラフである。

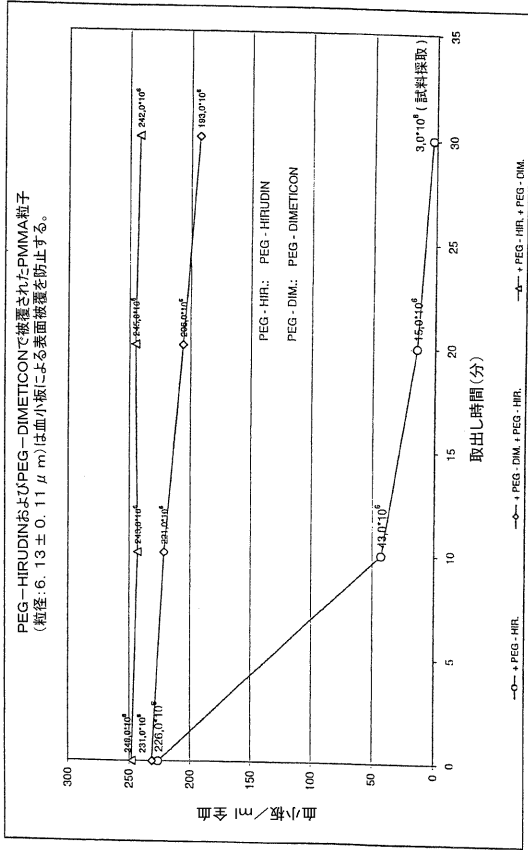
10

20

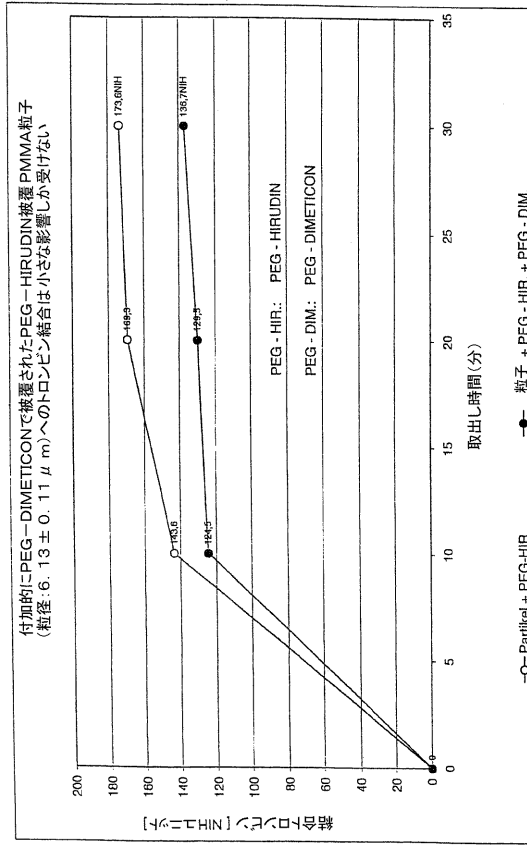
30

40

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 M 5/14 (2006.01) A 6 1 M 5/14 3 6 5

(72)発明者 エルケ・ブツヒャ
ドイツ連邦共和国デー - 9 9 0 9 4エルフルト、アム・キルヒベルク 9 番

審査官 浅野 美奈

(56)参考文献 特開平 0 4 - 3 1 4 4 5 3 (J P , A)
特開平 0 6 - 2 1 2 0 7 8 (J P , A)
国際公開第 9 8 / 0 4 6 6 4 8 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G01N 33/545
A61L 27/00
A61L 29/00
A61L 33/00
A61M 1/16
A61M 5/14