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

特許第4782338号
(P4782338)

(45)発行日　平成23年9月28日(2011.9.28)　(24)登録日　平成23年7月15日(2011.7.15)

(51)Int.Cl.		F I		
B05D 7/24	(2006.01)	B05D	7/24	301T
C08F 2/50	(2006.01)	B05D	7/24	303E
C09D 5/00	(2006.01)	C08F	2/50	
C09D 173/00	(2006.01)	C09D	5/00	Z
		C09D	173/00	

請求項の数 5　(全 31 頁)

(21)出願番号　特願2001-524742(P2001-524742)
(86)(22)出願日　平成11年9月22日(1999.9.22)
(65)公表番号　特表2003-509211(P2003-509211A)
(43)公表日　平成15年3月11日(2003.3.11)
(86)国際出願番号　PCT/US1999/021247
(87)国際公開番号　WO2001/021326
(87)国際公開日　平成13年3月29日(2001.3.29)
審査請求日　平成17年10月25日(2005.10.25)

前置審査

(73)特許権者　506112683
サーモディクス，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，ミネソタ　５５３４４，エデン　プレイリー，ウエスト　セブンティーフォース　ストリート　９９２４
(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　100093665
弁理士　蛯谷　厚志
(74)代理人　100102990
弁理士　小林　良博

最終頁に続く

(54)【発明の名称】開始剤基を有する水溶性コーティング剤およびコーティング方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ポリマー層を支持体表面上に形成させる方法であって、

ａ）支持体表面を用意し、

ｂ）２個またはそれ以上の光反応性種および１個またはそれ以上の負荷電基を含むコーティング剤を該支持体表面に施用し、しかも該コーティング剤は

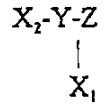
負荷電基を含む１個またはそれ以上の置換基および２個またはそれ以上の光反応性種が直接的または間接的のいずれかにて付着されている非ポリマーコア分子であって、それらの光反応性種は別個の光反応性基として与えられている該非ポリマーコア分子から選択され、しかもそれらの光反応性種は、支持体表面の存在下で活性化される時に該コーティング剤を該表面に付着させるように適応されている少なくとも１個の第１光反応性種およびフリーラジカル重合性基の存在下で活性化される時にこれらの基の重合を開始させるように適応されている少なくとも１個の第２光反応性種を含み、しかも第２光反応性種はかかるフリーラジカル重合性基の不存在下で潜反応性状態に復帰するように適応されており、

ｃ）該コーティング剤を該表面に第１光反応性種により光化学的に付着させかつ第２光反応性種が支持体表面に未結合のままにありそしてそれらの潜反応性状態に復帰するようにするのに適した条件下で、該支持体表面上の該剤を照射し、

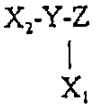
ｄ）フリーラジカル重合性基を有する複数の分子を供給し、そして

ｅ）該支持体表面上において該重合性基の重合を開始させるために該コーティング剤の該復帰第２光反応性種を活性化するのに適した条件下で、重合性基を有する該分子を該支

持体表面上の該コーティング剤の存在下で照射することを含む上記方法であり；
コーティング剤が、式
【化１】



〔ここで、
X_1は、第１光反応性種を含み、
X_2は、第２光反応性種を含み、
Ｙは、非ポリマーコア分子を含み、そして
Ｚは、少なくとも１個の荷電基を含む〕の化合物を含み；
前記Ｘ１およびＸ２の光反応性種が独立的に、アセトフェノン、ベンゾフェノン、アントロンおよびアントロン様複素環並びにそれらの置換誘導体の群から選択されるアリールケトンであり、非ポリマーコア分子Ｙがベンゼン環であり、且つ、光反応性種が、独立的に、式
－Ｏ－（CH_2）$_n$－〔ここで、ｎは少なくとも１に等しい整数である〕、または式
－（C_2H_4O）$_m$－C_2H_4O－〔ここで、ｍは少なくとも１に等しい整数である〕
を含むスペーサー基を介し、非ポリマーコア分子Ｙに結合されたものである方法。
【請求項２】
式
【化２】



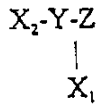
〔ここで、
X_1は、第１光反応性基を含み、
X_2は、第２光反応性基を含み、
Ｙは、非ポリマーコア分子を含み、そして
Ｚは、少なくとも１個の荷電基を含む〕の化合物を含むコーティング剤であって；
前記Ｘ１およびＸ２の光反応性種が独立的に、アセトフェノン、ベンゾフェノン、アントロンおよびアントロン様複素環並びにそれらの置換誘導体の群から選択されるアリールケトンであり、非ポリマーコア分子Ｙがベンゼン環であり、且つ、光反応性種が、独立的に、式
－Ｏ－（CH_2）$_n$－〔ここで、ｎは少なくとも１に等しい整数である〕、または式
－（C_2H_4O）$_m$－C_2H_4O－〔ここで、ｍは少なくとも１に等しい整数である〕
を含むスペーサー基を介し、非ポリマーコア分子Ｙに結合されたものであるコーティング剤。
【請求項３】
コーティング系であって、
ａ）２個またはそれ以上の光反応性種および１個またはそれ以上の負荷電基を含むコーティング剤であって、

負荷電基を含む１個またはそれ以上の置換基および２個またはそれ以上の光反応性種が直接的または間接的のいずれかにて付着されている非ポリマーコア分子であって、それらの光反応性種は別個の光反応性基として与えられている該非ポリマーコア分子から選択され、しかもそれらの光反応性種は、支持体表面の存在下で活性化される時に該コーティング剤を該表面に付着させるように適応されている少なくとも１個の第１光反応性種およびフリーラジカル重合性基の存在下で活性化される時にこれらの基の重合を開始させるように適応されている少なくとも１個の第２光反応性種を含み、しかも第２光反応性種はかかるフリーラジカル重合性基の不存在下で潜反応性状態に復帰するように適応されている該コーティング剤、および

ｂ）フリーラジカル重合性基を有する複数の分子を含むコーティング系であり；

前記コーティング剤が、式

【化３】



〔ここで、

X_1は、第１光反応性基を含み、

X_2は、第２光反応性基を含み、

Ｙは、非ポリマーコア分子を含み、そして

Ｚは、少なくとも１個の荷電基を含む〕の化合物を含むコーティング剤であって；

前記Ｘ１およびＸ２の光反応性種が独立的に、アセトフェノン、ベンゾフェノンアントロンおよびアントロン様複素環並びにそれらの置換誘導体の群から選択されるアリールケトンであり、非ポリマーコア分子Ｙがベンゼン環であり、且つ、光反応性種が、独立的に、式

－Ｏ－（CH_2）$_n$－〔ここで、ｎは少なくとも１に等しい整数である〕、または式

－（C_2H_4O）$_m$－C_2H_4O－〔ここで、ｍは少なくとも１に等しい整数である〕

を含むスペーサー基を介し、非ポリマーコア分子Ｙに結合されたコーティング剤であるコーティング系。

【請求項４】

支持体表面をコーティング剤でコーティングして潜反応性基を与える方法であって、

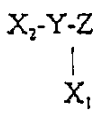
ａ）支持体表面を用意し、

ｂ）２個またはそれ以上の光反応性種および１個またはそれ以上の負荷電基を含むコーティング剤を該支持体表面に施用し、しかも該コーティング剤は

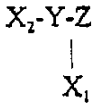
負荷電基を含む１個またはそれ以上の置換基および２個またはそれ以上の光反応性種が直接的または間接的のいずれかにて付着されている非ポリマーコア分子であって、それらの光反応性種は別個の光反応性基として与えられている該非ポリマーコア分子から選択され、しかもそれらの光反応性種は、支持体表面の存在下で活性化される時に該コーティング剤を該表面に付着させるように適応されている少なくとも１個の第１光反応性種およびフリーラジカル重合性基の存在下で活性化される時にこれらの基の重合を開始させるように適応されている少なくとも１個の第２光反応性種を含み、しかも第２光反応性種はかかるフリーラジカル重合性基の不存在下で潜反応性状態に復帰するように適応されており、そして

ｃ）該コーティング剤を該表面に第１光反応性種により光化学的に付着させかつ第２光反応性種が支持体表面に未結合のままにありそしてそれらの潜反応性状態に復帰するようにするのに適した条件下で、該支持体表面上の該剤を照射することを含む上記方法であり；

前記コーティング剤が、式
【化４】



〔ここで、
X_1は、第１光反応性基を含み、
X_2は、第２光反応性基を含み、
Ｙは、非ポリマーコア分子を含み、そして
Ｚは、少なくとも１個の荷電基を含む〕の化合物を含むコーティング剤であって；
前記Ｘ１およびＸ２の光反応性種が独立的に、アセトフェノン、ベンゾフェノンアントロンおよびアントロン様複素環並びにそれらの置換誘導体の群から選択されるアリールケトンであり、非ポリマーコア分子Ｙがベンゼン環であり、且つ、光反応性種が、独立的に、式
－Ｏ－（CH_2）$_n$－〔ここで、ｎは少なくとも１に等しい整数である〕、または式
－（C_2H_4O）$_m$－C_2H_4O－〔ここで、ｍは少なくとも１に等しい整数である〕
を含むスペーサー基を介し、非ポリマーコア分子Ｙに結合されたコーティング剤である方法。
【請求項５】
コーティング剤により支持体表面に付着されたポリマー層を含む被膜を有する支持体表面であって、該コーティング剤は２個またはそれ以上の光反応性種の残基および１個またはそれ以上の負荷電基を含み、しかも該コーティング剤は
負荷電基を含む１個またはそれ以上の置換基および２個またはそれ以上の光反応性種の残基が直接的または間接的のいずれかにて付着されている非ポリマーコア分子であって、それらの光反応性種は別個の光反応性基として与えられていた該非ポリマーコア分子から選択され、しかもそれらの光反応性種は、支持体表面の存在下で活性化される時に該コーティング剤を該表面に付着させるように適応されている少なくとも１個の第１光反応性種およびフリーラジカル重合性基の存在下で活性化される時にこれらの基の重合を開始させるように適応されている少なくとも１個の第２光反応性種、およびフリーラジカル重合性基を有する複数の分子を含んでいたものであり、しかも第２光反応性種はかかるフリーラジカル重合性基の不存在下で潜反応性状態に復帰するように適応されていた上記支持体表面であり；
前記コーティング剤が、式
【化５】



〔ここで、
X_1は、第１光反応性基を含み、
X_2は、第２光反応性基を含み、
Ｙは、非ポリマーコア分子を含み、そして
Ｚは、少なくとも１個の荷電基を含む〕の化合物を含むコーティング剤であって；

前記Ｘ１およびＸ２の光反応性種が独立的に、アセトフェノン、ベンゾフェノンアントロンおよびアントロン様複素環並びにそれらの置換誘導体の群から選択されるアリールケトンであり、非ポリマーコア分子Ｙがベンゼン環であり、且つ、光反応性種が、独立的に、式

－Ｏ－（CH_2）$_n$－〔ここで、ｎは少なくとも１に等しい整数である〕、または式

－（C_2H_4O）$_m$－C_2H_4O－〔ここで、ｍは少なくとも１に等しい整数である〕

を含むスペーサー基を介し、非ポリマーコア分子Ｙに結合されたコーティング剤である支持体表面。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

技術分野

本発明は、工業的におよび医学的に重要な基体の表面性質の化学的および／または物理的変性に関する。別の観点において、本発明は、親水性、滑性、耐久性、および厚さの均一性等の所望特性を表面に与えるような目的のための、表面性質の変性に関する。この観点において、本発明は、化学的誘導体化および光開始重合等の表面変性技法に関する。

発明の背景

所望の化学的および／または物理的特性を達成するための表面の化学的変性は、以前に記載されている。たとえば、米国特許第４，７２２，９０６号、第４，９７３，４９３号、第４，９７９，９５９号、第５，００２，５８２号および第５，５１２，３２９号（これらの各々はここにおいて記載された発明の譲受人により共通的に所有され、そして各々の開示は参照によりここに合体される）は、様々な基体への生体分子および合成ポリマー等の試薬の共有結合カップリングを達成するべき潜反応性基の使用による表面変性に関する。好ましい潜反応性基は、典型的には、光化学的反応性官能基（「光反応性基」）と記載されている。適切なエネルギー源に暴露される時、光反応性基は、不活性状態（すなわち、基底状態）から適切な物質との共有結合を形成することの可能な反応性中間体への変換を受ける。

【０００２】

かかる潜反応性基は、たとえば、最初に標的分子を誘導体化し（たとえば、熱化学的に）、次いで誘導体化標的分子を表面に光化学的に付着させるように用いられ得る。かかる逐次手法は多くの状況において適合するが、しかし最初に誘導体化することが固有的に困難である標的分子と共にまたは生物学的活性の損失をもたらすことになる条件下で用いられる場合特に、速度、多面性、および使用の容易性等の属性を欠き得る。

【０００３】

潜反応性基はまた、結合剤としての光活性化性ヘテロ二官能性分子、たとえば光反応性基を一つの端または部分に有すると共に別の端または部分に熱化学的付着基を持ったものを製造するために用いられ得る（たとえば、上記に記載された`５８２特許およびＲｅｉｎｅｒ等の米国特許第４，３０９，４５３号参照）。かかる結合剤は、適当な化学線への暴露時に表面を反応性にするように、非反応性化合物を表面に付着させまたは比較的不活性な表面を下塗りするのいずれかのために用いられ得る。

【０００４】

米国特許第５，４１４，０７５号（本発明の譲受人により共通的に所有され、そして参照によりここに合体される）は、表面に光活性化性基を与えるように表面を下塗りするための、結合剤の使用を記載する。この特許は、支持体を下塗りするためにまたは支持体への標的分子との同時施用のために有用な拘束多官能性試薬を記載する。`０７５特許に記載されたものを含めて、上記に記載されたもの等の試薬は、一般に疎水性である。その結果、それらは水性系において比較的低い溶解性を有し、それにより親水性適用においてそれらの有用性をしばしば制限する。

【０００５】

やはりここにおいて記載された発明の譲受人により共通的に所有されている（そして参照によりここに合体される）米国特許第５，７１４，３６０号は、二官能性またはより高官

能性の光活性化性荷電化合物を含む化学結合剤を記載する。該結合剤は、改善水溶解性を与えるように使用条件下で荷電される少なくとも１個の基および該剤が水性系において結合剤として用いられるのを可能にするように２個またはそれ以上の光活性化性基を与える。好ましい具体的態様において、荷電基は、有機酸の塩（スルホネート、ホスホネートおよびカルボキシレート基等の）、オニウム化合物（第４級アンモニウム、スルホニウムおよびホスホニウム基等の）およびプロトン化アミン、並びにそれらの組合わせを含むが、しかしそれらに限定されない。光反応性基は、１個またはそれ以上の、ベンゾフェノン等のアリールケトンの基により与えられ得る。

【０００６】

別個の主題に関して、ポリマーを支持体表面に付着させる共通の方法は、表面への予備形成ポリマーの付着、および表面へのポリマーのグラフト化を含む。たとえば、Tazuke等は、増感剤（たとえば、ベンゾフェノン）およびベースポリマー上にグラフトされるべき選定ポリマーを含有する反応溶液でベースポリマー（たとえば、ポリプロピレン）を処理することを含むグラフト化技法の使用による、ポリマー表面の変性を論じる。Modification of Polymers, ACS Symposium Series 121 American Chemical Society, １９８０におけるｐｐ．２１７～２４１のTazuke等「光グラフト化によるポリマー表面の新規変性」。

【０００７】

別の主題に関して、重合を開始させるためのポリマー光増感剤が記載されている。たとえば、Kroschwitz編, Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering,１９９０におけるｐｐ．９４０～９５７のC.H.Bamford「ラジカル重合」参照。「光増感開始：ポリマーの光増感剤および光開始剤」という題目のサブセクションにおいて、著者は、ポリマーの光増感剤および光開始剤が記載されていると述べる。これらのうちの多くのものは、ベンゾフェノンを基剤としたポリマーたとえばポリ（ｐ－ジビニルベンゾフェノン）（ＤＶＢＰ）である。かかる硬質ポリマーは、励起ベンゾフェノンによる主鎖からの水素引抜きは比較的ありそうにないので、効果的増感剤であると報告される。更に、米国特許第４，３１５，９９８号（Neckers）は、光酸化、光二量体化および光付加環化反応等の光増感化学反応の不均質触媒作用における使用用のポリマー結合光増感性触媒を記載する。該ポリマー結合光増感性触媒は、水および普通有機溶媒中に不溶であり、そしてそれ故反応媒質および反応生成物から単なる濾過により容易に分離され得る。

【０００８】

出願人の知っている限りでは、当該技術は、物品の表面から光重合を開始させるために物品の表面にそれら自体付着される非ポリマーコーティング剤の製造または使用を教示せず、また該剤を含む商業用製品も存在しない。また、被膜の厚さ、滑性および安定性等の表面性質を制御的態様にて変性するために用いられ得る試薬または方法も一般的に存在しない。対照的に、改善水溶解性および改善使用多面性を有するコーティング剤に対するニーズが残存している。最後におよび現在までの開発にもかかわらず、支持体表面からポリマーを成長させるべく光重合の開始を改善するために用いられ得る試薬および方法に対するニーズが残存している。

発明の概要

本発明は、コーティング剤を用いて支持体表面上にポリマー層を形成させる方法、並びに支持体表面を該コーティング剤それ自体で下塗りする方法を提供する。本発明はまた、かかる方法により形成されたポリマー層でコーティングされた表面、並びに該剤それ自体でコーティングされた下塗りされた支持体表面を提供する。下塗りされたコーティング剤は、今度は、ポリマー層を支持体表面に共有結合的にまたは非共有結合的に付着させるべき「結合」剤として働き得る。更に、本発明は、ここにおいて記載されているような、コーティング剤および重合性基を含むコーティング系、並びに一群の新規コーティング剤を提供する。

【０００９】

一つの観点において、本発明は、ポリマー層を支持体表面上に形成させる方法であって、

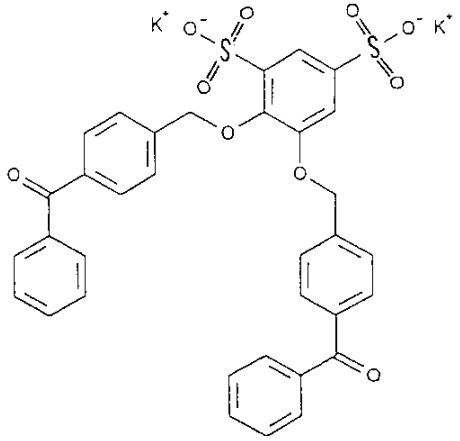
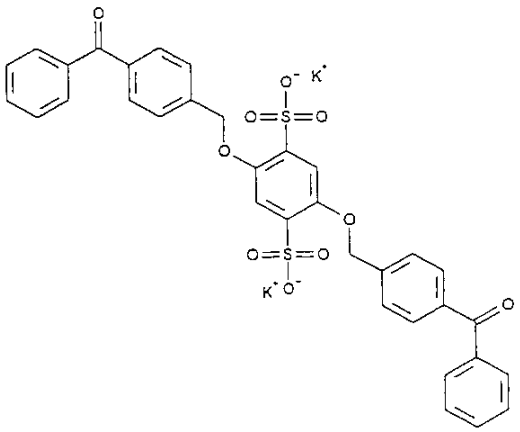
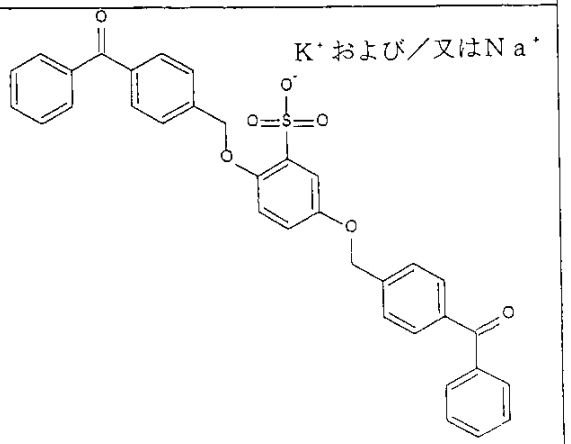
ａ）支持体表面を用意し、
ｂ）２個またはそれ以上の光反応性種および１個またはそれ以上の負荷電基を含むコーティング剤を該支持体表面に施用し、しかも該コーティング剤は
ｉ）負荷電基を含む１個またはそれ以上の置換基が直接的または間接的のいずれかにて付着されている共役環状ジケトンであって、該ジケトンの各ケトン基は、フリーラジカルを与えるために活性化されることの可能な光反応性部として働くように適応されている該共役環状ジケトン、および
ｉｉ）負荷電基を含む１個またはそれ以上の置換基および２個またはそれ以上の光反応性種が直接的または間接的のいずれかにて付着されている非ポリマーコア分子であって、それらの光反応性種は別個の光反応性基として与えられている該非ポリマーコア分子から選択され、しかもそれらの光反応性種は、支持体表面の存在下で活性化される時に該コーティング剤を該表面に付着させるように適応されている少なくとも１個の第１光反応性種およびフリーラジカル重合性基の存在下で活性化される時にこれらの基の重合を開始させるように適応されている少なくとも１個の第２光反応性種を含み、しかも第２光反応性種はかかるフリーラジカル重合性基の不存在下で潜反応性状態に復帰するように適応されており、
ｃ）該コーティング剤を該表面に第１光反応性種により光化学的に付着させかつ第２光反応性種が支持体表面に未結合のままにありそしてそれらの潜反応性状態に復帰するようにするのに適した条件下で、該支持体表面上の該剤を照射し、
ｄ）フリーラジカル重合性基を有する複数の分子を供給し、そして
ｅ）該支持体表面上において該重合性基の重合を開始させるために該コーティング剤の該復帰第２光反応性種を活性化するのに適した条件下で、重合性基を有する該分子を該支持体表面上の該コーティング剤の存在下で照射する
ことを含む上記方法を提供する。

【００１０】
本発明による方法は、コーティング過程の改善制御を与え、また以前の方法の欠陥（たとえば、低試薬溶解性、および支持体表面に対する貯蔵履歴、温度および湿度等の因子の影響）の多くを減じまたは回避する。本発明はまた、表面上の重合性基と依然溶液中にある重合性基の間において等の競合重合反応の発生を減じるために用いられ得、しかしてこのことは表面上における増大的収量をもたらすことに通じる。

【００１１】
コーティング剤を表面に光化学的に付着させるための照射、並びに重合性基を有する分子の供給、および重合を開始させるために光反応性基（たとえば、復帰基）を活性化させるための照射を含めて、本方法の様々な工程は、いかなる適当な態様にてもたとえば同時におよび／または逐次的に遂行され得る。本記載を考えると、当業者はまた、当該過程を所望に応じて同時または逐次的のいずれかにて遂行するように反応条件が最適にされ得る態様を認識するであろう。

【００１２】
本コーティング剤の第１および第２光反応性種は、独立的に、同一または異なり得る。その代わりに、光反応性種は、熱活性化性基（たとえば、アジド基）の形態にて与えられ得る。ここにおいて用いられる光反応性種は、適切な波長の光での照射時に水素引抜きを経て共有結合を形成するように活性化されることの可能な基である。かかる光反応性種は、好ましくは、水素を引き抜くことができない場合不活性すなわち「潜反応性」状態に復帰することが可能でもある。かくして、適当な波長の光での照射時に、第１光反応性種は、表面から水素を引き抜くことにより支持体表面に共有結合するものである。一方、第２光反応性種は、未反応のままでありそしてその後潜反応性状態に復帰するものである。それにより第２光反応性種は、重合を開始させるために利用可能なままにある。第１および第２光反応性種が異なる場合、それらは、好ましい具体的態様において、特定の波長の光が第１光反応性種を活性化するがしかし第２のものを活性化しないおよびその逆であるように、異なる波長の光により活性化可能であり得る。

【００１３】
理論により縛られる意図はないけれども、本発明のコーティング剤は、第１および第２光反応性種の両方が支持体表面に付着するのを妨げるのに適当な大きさおよび構造を有する傾向にある、と思える。第１光反応性種が支持体表面に付着する場合、今度は、第２光反応性種は、コーティング剤の大きさおよび該剤上の光反応性種の位置の結果として支持体表面に付着するのを妨げられる。
【００１４】
一つの具体的態様において、本発明のコーティング剤は、コア分子を相当する光反応性種に付着させるように働く１個またはそれ以上の随意的スペーサーを更に含み、しかも該スペーサーは、一般式
－Ｏ－（CH_2）$_n$－　および
－（C_2H_4O）$_m$－C_2H_4O－
〔ここで、ｎは１より大きいかまたは等しくかつ約５より小さい数であり、そしてｍは１より大きいかまたは等しくかつ約４より小さい数である〕
を有する基から選択される。
【００１５】
本発明の方法は、コーティング剤として慣用の化合物を用いて遂行され得、しかして該化合物のいくつかは、アントラキノンおよびショウノウキノン誘導体たとえばアントラキノンスルホン酸塩およびショウノウキノンスルホン酸塩のように商業的に入手できる。このタイプの適当な化合物の例は、負荷電基を含む１個またはそれ以上の置換基が直接的または間接的のいずれかにて付着されている共役環状ジケトンであって、該ジケトンの各ケトン基は、フリーラジカルを与えるために活性化されることの可能な光反応性部として働くように適応されている該共役環状ジケトンを含む。しかしながら、特に好ましい具体的態様において、本発明の或るコーティング剤は、単独で新規であると信じられる。一つのかかる具体的態様において、コーティング剤は、負荷電基を含む１個またはそれ以上の置換基および２個またはそれ以上の光反応性種が付着されている環状炭化水素コアであって、それらの光反応性種は別個の光反応性基として与えられている該環状炭化水素コアを含む。
【００１６】
いかなるかかる具体的態様においても、光反応性種は、支持体表面の存在下で活性化される時にコーティング剤を該表面に付着させるように適応されている少なくとも１個の第１光反応性種およびフリーラジカル重合性基の存在下で活性化される時にこれらの基の重合を開始させるように適応されている少なくとも１個の第２光反応性種を含み、しかも第２光反応性種はかかるフリーラジカル重合性基の不存在下で潜反応性状態に復帰するように適応されている。第２光反応性種は、今度は、光開始剤として、特にフリーラジカル重合のための開始剤として働くように適応され得る。荷電基は、該剤が水性反応系において用いられるのを可能にするのに適当な水溶解性を該剤に与える。特に好ましいコーティング剤は、改善された生体適合性および血液適合性を与えるのに適当な負荷電基を含む。
【００１７】
特に好ましい具体的態様において、コーティング剤は、以下に列挙された化合物から選択される：
【００１８】
【表１】

剤	式
4，5－ビス（4－ベンゾイルーフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－1，3－ジスルホル酸ジカリウム塩（DBDS） 化合物Ｉ	
2，5－ビス（4－ベンゾイルーフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－1，4－ジスルホン酸ジカリウム塩（DBHQ） 化合物II	
ヒドロキノンモノスルホン酸誘導体（2，5－ビス（4－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－1－スルホン酸モノカリウムおよび／又はモノナトリウム塩） 化合物III	

【００１９】
本発明のコーティング剤は、特に以前の剤が有効でなかった表面変性反応系において用いられ得るので、広範な適用性を有する。特に、１個またはそれ以上の荷電基（たとえば、スルホン酸、カルボン酸およびリン酸の塩）の存在は、該剤に高められた水溶解性を与える。このことは、今度は、水溶性剤を好む反応系においてコーティング剤が用いられるのを可能にする。それにより本発明のコーティング剤は、コーティング密度および構造安定性等の性質の改善された組合わせをもたらし、しかしてこのことは該剤が広範囲の反応系において用いられるのを可能にする。
【００２０】
更に、光反応性種の存在は、該剤が広く様々な支持体表面に関して用いられるのを可能に

する。コーティング剤は、コーティング剤それ自体で下塗りされた表面を与えるために、支持体表面用コーティング組成物として単独で用いられ得る。この具体的態様において、コーティング剤は、たとえば抗トロンボゲン形成性、滑性、血液適合性、湿潤性／親水性、表面への付着の持続性、生体適合性および細菌付着性等のコーティング剤それ自体の望ましい性質を表面に与える。その代わりに、コーティング剤は、支持体表面上にポリマー層を形成させるために用いられ得る。後者の場合において、コーティング剤は、ポリマー層を支持体表面に共有結合的にまたは非共有結合的に付着させるべき「結合」剤として働く。

【００２１】

別の観点において、本発明は、コーティング系であって、

１）ここにおいて記載されたコーティング剤および

２）重合性基を有する複数の分子

を含むコーティング系を提供する。

好ましい具体的態様において、重合性基を有する分子は、モノマー重合性分子およびマクロマー重合性分子から選択され、しかしてこれらのモノマーまたはマクロマーは、固有的に親水性であるかまたは容易に変性されて（たとえば、加水分解または可溶化により）親水性特性をもたらすかのいずれかである。かかる親水性特性は、分子に水に対する親和性を与えて、分子が加工のために水溶性であるようにする。

【００２２】

本発明は、以前の方法に比べて、重合過程にわたって改善された制御を与えるために用いられ得る。このことは、重合を開始させるべき光開始剤（たとえば、光開始性基）として働くことの可能な光反応性種の使用の結果である。ここにおいて記載されている光開始性基は、溶液にてまたは支持体表面に付着されるべき予備形成ポリマーによるのいずれかにて別個に与えられる代わりに、コーティング剤それ自体により与えられる。本発明の光開始性基は、重合過程に再生的に関与するように適応されている。特に好ましい具体的態様において、光反応性種は、可逆的光分解ホモリシスを受け、それにより支持体表面への付着において消費されない光反応性種が不活性すなわち「潜」状態に復帰するのを可能にするように適応されている。これらの光反応性種は、フリーラジカル重合を開始させるための光開始剤基として働くために、引き続いて活性化され得る。かくして、光開始剤の励起は可逆的であり、そしてこの基はエネルギー源の除去時に基底状態エネルギーレベルに復帰し得る。特に好ましい光開始剤は、水性系において多回数活性化を受けそして従って増大的コーティング効率をもたらす基である。

【００２３】

一つの具体的態様において、コーティング剤は、第１光反応性種の活性化を通じて支持体表面に施用され、それによりコーティング剤が付着された支持体を含む下塗りされた表面をもたらし得る。下塗りされた表面は、重合性基を有する分子の存在下で第２光反応性種を活性化するために照射され得る。第２光反応性種は、分子の重合性基のフリーラジカル重合のための光開始剤として働く。この具体的態様において、コーティング剤は、生じたポリマー層を支持体表面に付着させると共に、ポリマーがコーティング剤層上でその場で成長されるように機能する。

【００２４】

本発明のコーティング剤は、好ましくは、アントラキノンスルホン酸塩、ショウノウキノンスルホン酸、ハイドロキノンモノスルホン酸誘導体、２，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－１，４－ジスルホン酸二カリウム塩および４，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－１，３－ジスルホン酸二カリウム塩の群から選択される。本発明の生じたポリマー層は、厚さの均一性、滑性、血液適合性、湿潤性／親水性、コーティング剤付着の持続性、生体適合性および細菌付着性等の性質の最適組合わせをもたらす。

詳細な説明

本発明は、ポリマー層を支持体表面上に形成させる方法であって、支持体表面を用意し、

２個またはそれ以上の光反応性種および１個またはそれ以上の負荷電基を含むコーティング剤を該支持体表面に施用し、該支持体表面上の該剤を照射して該コーティング剤を該表面に光化学的に付着させ、フリーラジカル重合性基を有する複数の分子を供給し、そして該支持体表面上の重合性基を有する該分子および該コーティング剤を照射して該支持体表面上の重合性基を有する該分子の重合を開始させることを含む上記方法を提供する。

【００２５】

一つの観点において、本発明は、負荷電基を含む１個またはそれ以上の置換基および２個またはそれ以上の光反応性種が直接的または間接的のいずれかにて付着されている非ポリマーコア分子であって、それらの光反応性種は別個の光反応性基として与えられている該非ポリマーコア分子を含むコーティング剤を提供する。本発明によれば、光反応性種は、コーティング剤を表面に付着させるように適応されている１個またはそれ以上の第１光反応性種および光重合を開始させるように適応されている１個またはそれ以上の第２光反応性種を含む。

【００２６】

一つの具体的態様において、コーティング剤は、負荷電基を含む１個またはそれ以上の置換基が直接的または間接的のいずれかにて付着されている共役環状ジケトンであって、該ジケトンの各ケトン基は、フリーラジカルを与えるために活性化されることの可能な光反応性部として働くように適応されている該共役環状ジケトンを含む。好ましくは、共役環状ジケトンは、置換および未置換のベンゾキノン、ショウノウキノン、ナフトキノンおよびアントラキノンから選択されたキノンである。

【００２７】

別の具体的態様において、本発明のコーティング剤は、単独で新規であると信じられ、そして負荷電基を含む１個またはそれ以上の置換基および２個またはそれ以上の光反応性種が直接的または間接的のいずれかにて付着されている非ポリマーコア分子であって、それらの光反応性種は別個の光反応性基として与えられている該非ポリマーコア分子を含む。好ましい具体的態様において、かかるコーティング剤は、４，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－１，３－ジスルホン酸二カリウム塩（ＤＢＤＳ）、２，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－１，４－ジスルホン酸二カリウム塩（ＤＢＨＱ）、ハイドロキノン誘導体、アントラキノン誘導体およびショウノウキノン誘導体の群から選択される。最適には、コーティング剤は、ＤＢＤＳ、ＤＢＨＱおよび２，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－１－スルホン酸一（または二）ナトリウム塩から選択される。

【００２８】

特に好ましいコーティング剤は、４，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－１，３－ジスルホン酸二カリウム塩（ＤＢＤＳ）および２，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－１，４－ジスルホン酸二カリウム塩（ＤＢＨＱ）の群から選択される。

ここにおいて記載されるコーティング剤は、一般に、興味のある支持体表面上に該剤の改善コーティング密度をもたらす低分子量コア分子を与える。更に、光反応性基は、光重合のための開始剤並びに表面への該剤についての付着部位を与える。最後に、荷電基は、水溶解性および血液適合性等の改善性質を与える。かくして、コーティング剤は、広く様々な使用が可能であり、また先行技術において見られる制限の多くを回避する。

【００２９】

本発明の適当なコア分子は、低分子量（たとえば、１００～１０００ＭＷ）を有する非ポリマー基を含む。適当なコア分子は、コーティング密度、構造安定性、製造の容易性、およびコスト等の性質の改善組合わせを与える。更に、コア分子は、水溶性域、生分解性域、疎水性域並びに重合性域が具備され得る。適当なコア分子の例は、ベンゼンおよびその誘導体等の環状炭化水素を含む。

【００３０】

光反応性種はここにおいて定義されており、そして好ましい種は、それらがかかる性質を

保持する条件下で貯蔵されるのに十分に安定である。たとえば、米国特許第５，００２，５８２号（その開示は参照によりここに合体される）参照。電磁スペクトルの様々な部分に応答性である潜反応性基が選ばれ得、しかしてスペクトルの紫外および可視部分に応答性（ここにおいて「光反応性」と称される）のものが特に好ましい。

【００３１】

光反応性種は、活性種の発生を受けるべき特定の適用外部刺激に応答して、たとえば同じまたは異なる分子により与えられるような隣接化学構造への共有結合がもたらされる。光反応性種は、それらの共有結合を貯蔵の条件下で未変化に保つがしかし外部エネルギー源による活性化時に他の分子との共有結合を形成するところの、分子中の原子の基である。

【００３２】

光反応性種は、電磁エネルギーの吸収時に、フリーラジカル特にニトレン、カルベンおよび励起状態のケトン等の活性種を発生する。光反応性種は、電磁スペクトルの様々な部分に応答性であるように選ばれ得、しかしてたとえばスペクトルの紫外および可視部分に応答性である光反応性種が好ましく、そしてここにおいて時折「光化学基」または「光基」と称され得る。

【００３３】

アセトフェノン、ベンゾフェノン、アントラキノン、アントロンおよびアントロン様複素環（すなわち、１０位にＮ、ＯまたはＳを有するもの等のアントロンの複素環式類似体）またはそれらの置換（たとえば、環置換）誘導体等の光反応性アリールケトンにおける光反応性種が好ましい。好ましいアリールケトンの例は、アクリドン、キサントンおよびチオキサントンおよびそれらの環置換誘導体を含めて、アントロンの複素環式誘導体を含む。特に好ましいものは、約３６０ｎｍより大きい励起エネルギーを有するチオキサントンおよびその誘導体である。

【００３４】

かかるケトンの官能基は、ここに記載された活性化／不活性化／再活性化のサイクルを受けることが容易に可能であるので好ましい。ベンゾフェノンは特に好ましい光反応性部であり、何故ならそれは三重項状態への項間交差を受ける励起一重項状態の初期形成を伴う光化学励起が可能であるからである。励起三重項状態は、水素原子の引抜き（たとえば、支持体表面から）により炭素－水素結合に入り、かくしてラジカル対を生じ得る。ラジカル対の引き続く崩壊は、新たな炭素－炭素結合の形成に通じる。反応性結合（たとえば、炭素－水素）が結合のために利用可能でない場合、ベンゾフェノンの紫外線誘発励起は可逆的であり、そしてその分子はエネルギー源の除去時に基底状態エネルギーレベルに戻る。ベンゾフェノンおよびアセトフェノン等の光活性化性アリールケトンは、これらの基が水中において多回数再活性化を受けそして従って増大的コーティング効率をもたらすので特に重要である。

【００３５】

アジドは、光反応性種の好ましいクラスを構成し、そしてフェニルアジドおよび特に４－フルオロ－３－ニトロフェニルアジド等のアリールアジド（$C_6R_5N_3$）、ベンゾイルアジドおよびｐ－メチルベンゾイルアジド等のアシルアジド（－ＣＯ－N_3）、エチルアジドホルメート、フェニルアジドホルメート等のアジドホルメート（－Ｏ－ＣＯ－N_3）、ベンゼンスルホニルアジド等のスルホニルアジド（－SO_2－N_3）、およびジフェニルホスホリルアジドおよびジエチルホスホリルアジド等のホスホリルアジド（ＲＯ）$_2$ＰＯN_3を基剤とした誘導体を含む。ジアゾ化合物は、光反応性種の別のクラスを構成し、そしてジアゾメタンおよびジフェニルジアゾメタン等のジアゾアルカン（－ＣＨN_2）、ジアゾアセトフェノンおよび１－トリフルオロメチル－１－ジアゾ－２－ペンタノン等のジアゾケトン（－ＣＯ－ＣＨN_2）、ｔ－ブチルジアゾアセテートおよびフェニルジアゾアセテート等のジアゾアセテート（－Ｏ－ＣＯ－ＣＨN_2）、およびｔ－ブチルアルファジアゾアセトアセテート等のベーターケト－アルファ－ジアゾアセテート（－ＣＯ－ＣN_2－ＣＯ－Ｏ－）の誘導体を含む。他の光反応性種は、３－トリフルオロメチル－３－フェニルジアジリン等のジアジリン（－ＣＨN_2）、およびケテンおよびジフェニルケテン等のケ

テン（－ＣＨ＝Ｃ＝Ｏ）を含む。

【００３６】

光反応性種の活性化時に、コーティング剤は、光反応性種の残基を通じての共有結合により互いにおよび／または材料表面に共有結合される。例示的光反応性種および活性化時のそれらの残基は、次のように示される。

光反応性	基	残基官能性
アリールアジド	アミン	Ｒ－ＮＨ－Ｒ′
アシルアジド	アミド	Ｒ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ′
アジドホルメート	カルバメート	Ｒ－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ－Ｒ′
スルホニルアジド	スルホンアミド	$Ｒ－ＳＯ_{2}－ＮＨ－Ｒ′$
ホスホリルアジド	ホスホルアミド	$（ＲＯ）_{2}ＰＯ－ＮＨ－Ｒ′$
ジアゾアルカン	新たなＣ－Ｃ結合	
ジアゾケトン	新たなＣ－Ｃ結合およびケトン	
ジアゾアセテート	新たなＣ－Ｃ結合およびエステル	
ベーターケトー	新たなＣ－Ｃ結合およびベーターケトエステル	
アルファージアゾアセテート		
脂肪族アゾ	新たなＣ－Ｃ結合	
ジアジリン	新たなＣ－Ｃ結合	
ケテン	新たなＣ－Ｃ結合	
光活性化ケトン	新たなＣ－Ｃ結合およびアルコール	

本発明のコーティング剤は、光反応性種が反応してコーティング剤を表面に固定し得る炭素－水素結合を有するいかなる表面にも施用され得る。適当な表面の例は、以下に一層詳細に記載される。

【００３７】

本発明において有用な光開始剤基は、フリーラジカル発生の過程により所望の程度および所望の時間枠内で重合性基の光重合を開始させるために用いられ得るものを含む。光開始剤は、光エネルギーの作用により開始性種を生成させることを担う。フリーラジカルは、分子内光開裂または水素引抜き（たとえば、分子間または分子内）により生成され得る。かくして、本発明によれば、重合は、一般に、光活性化フリーラジカル重合開始剤によりマクロマーまたはモノマーの間で開始される。好ましい光開始剤は、光エネルギーを獲得しそして重合性基を有する分子（たとえば、マクロマー重合性分子またはモノマー重合性分子）の重合を開始させる光感受性分子である。

【００３８】

好ましい光開始剤の例は、上記に列挙された好ましい光反応性種を含む。光開始剤基（すなわち、第２光反応性基）は、コーティング剤を支持体表面に付着させるために用いられる第１光反応性基と同一または異なり得る。一つの具体的態様において、第１および第２光反応性種は、異なる波長の光（たとえば、紫外線対可視光線）により独立的に活性化されるように適応されている。

【００３９】

支持体表面の存在下での光反応性種の活性化時に、第２光反応性基は、光開始剤基として使えるように支持体表面に未結合のままにありそしてそれらの不活性状態に復帰する。理論により縛られる意図はないけれども、未結合のままにいる（そして従って光開始剤として使える）べき光反応性基の能力は、少なくとも部分的には、様々な反応条件（たとえば、照射波長の時間および強度、試薬濃度、等）および／またはコーティング剤それ自体の大きさおよび／または構造により課せられた制限の因子である、と思える。かくして、光開始剤は、適当なエネルギー源により引き続いて活性化されそしてそれにより光重合を開始させるために利用可能なままにある。

【００４０】

本発明におけるフリーラジカル重合の光開始は、光化学的分子内光開裂、水素引抜きおよびレドックス反応を含めて、様々なメカニズムを介して起こり得る。特に好ましい具体的

態様において、光開始は、重合性基からの水素引抜きにより起こる。
分子内光開裂は、カルボニル基と隣接炭素原子の間のホモリチックアルファ開裂反応を含む。このタイプの反応は、一般に、ノリッシュＩ型反応と称される。ノリッシュＩ型反応性を示しかつポリマー開始系において有用な分子の例は、ベンゾインエーテルおよびアセトフェノンの誘導体を含む。たとえば、本発明のコーティング剤が隣接カルボニル基を有するキノン（たとえば、ショウノウキノン）の形態にて与えられる好ましい具体的態様において、光開始は、分子内結合開裂を介して起こる。
【００４１】
第２メカニズムすなわち水素引抜きは、事実上分子内または分子間のいずれかであり得る。このメカニズムを用いる系は、追加的エネルギー移動受容体分子なしでかつ非特異性水素引抜きにより用いられ得る。しかしながら、この系は、より通常的には、エネルギー移動受容体典型的には第３級アミン（アミノアルキル基およびケチル基の両方の形成をもたらすことになる）と共に用いられる。水素引抜き反応性を示しかつポリマー開始系において有用な分子の例は、ベンゾフェノンおよびショウノウキノンの類似体を含む。
【００４２】
第３メカニズムは、光還元可能なまたは光酸化可能な染料を利用する光増感反応を含む。たいていの場合において、光還元可能な染料は、還元体典型的には第３級アミンと共に用いられる。還元体は、染料のラジカルアニオンおよび還元体のラジカルカチオンを生成する誘発三重項を阻む。
本発明のコーティング剤は、いかなる適当な態様にても、たとえば支持体表面へのコーティング剤および化合物（たとえば、重合性基を有する分子）の同時または逐次付着により用いられ得る。好ましい具体的態様において、本発明の方法は、コーティング剤が最初に表面に付着されそしてその後付着された該剤の光開始剤を用いて化合物がその上で重合される逐次工程を含めて、二工程法を含む。逐次手法の一つの利点は、この種の光重合は支持体表面上において薄いポリマー層の発生を可能にすることである。生じたポリマー層は、典型的には、高度に接着性であり、厚さにおいて均一であり、また高度に耐久性である。更に、ポリマー層を形成するために用いられる溶液は、いかなる表面形態のいかなる適当な支持体表面にも施用され得る（たとえば、溶液施用、浸漬、吹付け塗布、ナイフ塗布およびロール塗布により）。生じるポリマー層は、今度は、不規則な表面並びに滑らかで比較的均一な表面を覆うように適応され得る。重合性種はまた、支持体表面に本発明のコーティング剤と同時に、コーティング剤のかかる同時付着および重合性種の重合を可能にするのに適当な反応条件を与えることにより付着され得る。
【００４３】
特に好ましい具体的態様において、光開始は、電磁エネルギーの吸収時に、フリーラジカル特にニトレン、カルベンおよび励起状態のケトン等の活性種を発生させる。この励起光開始剤は、今度は、下塗りされた表面に施用されたところの、光開始剤に近接した利用可能な源たとえば重合性種から水素原子を引き抜く。かくして、この水素引抜きは重合性種内にフリーラジカル部位を発生させ、しかして該部位から重合が進行し得る。
【００４４】
典型的なフリーラジカル重合は、４つの工程を含む。すなわち、開始、伝搬、停止および連鎖移動。開始において、開始剤から誘導されたフリーラジカルは、モノマー分子に付加して活性中心を形成する。他の開始反応は分子の頭部への付加または水素引抜きを含み、そして反応メカニズムはラジカルおよびモノマーの構造に依存する。伝搬すなわち成長反応は、ラジカル種へのモノマー分子の急速付加から成る。伝搬の最も普通のメカニズムは、頭尾型にて起こる。しかしながら、伝搬はまた、頭頭、尾頭および尾尾型にて起こり得る。停止において、ポリマー鎖は、伝搬ラジカルの破壊により成長を止める。通常、ラジカルを破壊する種の不存在下で、鎖停止は、ラジカルの二分子相互作用（たとえば、ラジカルの結合または不均化）により起こる。
【００４５】
ここにおいて用いられる「荷電」基は、一般に、溶液中においてイオン形態にて存在する

すなわち使用の条件（たとえば、ｐＨ）下で電荷を有する基を指す。荷電基は、部分的には化合物に所望の水溶解性を与えるために存在する。加えて、かかる荷電基は、抗トロンボゲン形成性および血液適合性等の望ましい特性の組合わせを与える。

【００４６】

好ましいコーティング剤における荷電基のタイプおよび数は、該剤に少なくとも約０．１ｍｇ／ｍｌ好ましくは少なくとも約０．５ｍｇ／ｍｌ一層好ましくは少なくとも約１ｍｇ／ｍｌの水溶解性（室温および最適ｐＨにおいて）を与えるのに十分である。表面コーティング過程の特質を考えると、少なくとも約０．１ｍｇ／ｍｌのコーティング剤溶解性レベルは、一般に、表面上に標的分子の有用な被膜（たとえば、ポリマー層）を与えるために適切である。

【００４７】

かくして、本願のコーティング剤は、典型的には水中に不溶であると考えられる当該技術における多くのコーティング剤（たとえば、約０．１ｍｇ／ｍｌまたはそれ以下一層しばしば約０．００１ｍｇ／ｍｌまたはそれ以下の範囲の比較可能水溶解性を有する）と対照的であり得る。この理由のために、慣用のコーティング剤は、典型的には、水が不存在であるかまたは小量（たとえば、約５０容量％より少ない）成分として与えられるかのいずれかである溶媒系において与えられそして用いられる。

【００４８】

適当な荷電基の例は、有機酸の塩（たとえば、スルホネート、ホスホネートおよびカルボキシレート基）並びにそれらの組合わせを含む。本発明のコーティング剤を製造する際に用いるための好ましい荷電基は、スルホン酸塩、たとえば対イオンがいかなる適当な正荷電種によってもたとえばカリウムまたはナトリウムイオンとして与えられるSO_3^-の誘導体である。

【００４９】

一つの具体的態様において、本発明のコーティング剤は、非ポリマーコア分子と光反応性種の１個またはそれ以上との間に随意的スペーサーを更に含む。スペーサーは、光反応性種とコア分子の間により大きい距離を与えることが所望される状況において与えられる。たとえば、コア分子と光反応性種の間で生じ得る立体障害を回避するためにスペーサーを与えることが望ましくあり得、かくして光反応性種が支持体表面との共有結合を形成する（第２光反応性種に関して）のをまたは重合のための光開始剤として働く（第１光反応性種に関して）のを阻止する。

【００５０】

一つの具体的態様において、本発明は、ここにおいて記載されたコーティング剤および各々が１個またはそれ以上の重合性基を担持している複数の分子を含む系を意図している。この具体的態様によれば、光開始剤基は、重合性基の重合を開始させるように働き、それによりコーティング剤を介して所望物品の支持体表面に共有結合されるポリマー層を形成させる。ここにおいて用いられる「重合性基」は、一般に、フリーラジカルの発生を介しての一層好ましくは可視または長波長紫外線によって活性化される光開始剤による開始により重合されるように適応されている基を指すものとする。

【００５１】

適当な重合性化合物は、固有的に親水性であるかまたは適切な反応条件（たとえば、ｐＨ）において親水性特性をもたらすように容易に変性されることが可能であるかのいずれかである重合生成物（たとえば、フリーラジカル重合から生じるポリマー層）をもたらすために用いられ得る。更に、かかる化合物の重合性基は、フリーラジカル重合に関与するように適応されているものを含み得る。好ましい化合物は、少なくとも１つのフリーラジカル重合性成分（たとえば、ビニル基）および少なくとも１個の、水に対する高親和性を有する官能基を含む。本発明により意図されているように、水に対する高親和性を有するかかる官能基は、負荷電、正荷電または電気的に中性であり得る。

【００５２】

適当な重合性化合物は、モノマー重合性分子（たとえば、有機モノマー）およびマクロマ

ー重合性分子（たとえば、有機マクロマー）から選択される。ここにおいて用いられる「マクロマー」は、約２５０ないし約２５，０００好ましくは約１，０００から約５，０００の分子量を有する高分子モノマーを指すものとする。

【００５３】

適当な重合性化合物は、電気的に中性の親水性官能単位たとえばアクリルアミドおよびメタクリルアミド誘導体を含有し得る。電気的に中性の親水性構造単位を含有する適当なモノマーの例は、アクリルアミド、メタクリルアミド、Ｎ－アルキルアクリルアミド（たとえば、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミドまたはメタクリルアミド、Ｎ－ビニルピロリジノン、Ｎ－ビニルアセトアミド、Ｎ－ビニルホルムアミド、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレートまたはメタクリレート、グリセロールモノメタクリレートおよびグリセロールモノアクリレート）を含む。

【００５４】

その代わりに、電気的に中性の親水性官能単位を含有する適当な重合性化合物は、いったん形成された分子のポリマーが容易に変性されて（たとえば、エチレンオキシドの付加により加水分解されて）水に対する高められた親和性を有する生成物をもたらし得る分子を含む。このタイプの適当なモノマーの例は、グリシジルアクリレートまたはメタクリレート（それらのポリマーは、容易に加水分解されて水に対する高親和性を有するグリコール構造をもたらし得るエポキシ基を有する）を含む。

【００５５】

適切なｐＨレベルにおいて負に荷電される適当なモノマー重合性分子の例は、アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、ＡＭＰＳ（アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸）、ビニルリン酸、ビニル安息香酸、等を含む。

その代わりに、適切なｐＨレベルにおいて負に荷電される適当なモノマー重合性分子は、いったん形成された分子のポリマーが容易に変性されて（たとえば、エチレンオキシドの付加を介しての加水分解により）水に対する高められた親和性を有する生成物をもたらし得る分子を含む。このタイプの適当なモノマーの例は、マレイン酸無水物（そのポリマーは、容易に加水分解されてカルボン酸基をもたらし得るまたはアミンと容易に反応されて水に対する高親和性を有するアミド／酸構造をもたらし得る無水物基、および重合化ビニルエステルを有する）を含む。

【００５６】

適切なｐＨレベルにおいて正に荷電される適当なモノマー分子の例は、３－アミノプロピルメタクリルアミド（ＡＰＭＡ）、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（ＭＡＰＴＡＣ）、Ｎ，Ｎ－ジメ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、等を含む。

その代わりに、適当な正荷電モノマー重合性分子は、容易に変性されて（たとえば、エチレンオキシドの付加を介しての加水分解により）水に対する高められた親和性並びに正電荷を有する生成物をもたらし得る分子、たとえばグリシジルメタクリレート（そのポリマー生成物は、アミン（たとえば、エチルアミン）と反応されてヒドロキシアミノ化合物もたらし得る）を含む。ある場合には、これらの物質は、たとえば完全に第４級化されたアンモニウム構造の場合のように、固有の正電荷を有する構造単位を含有する。ある場合には、正荷電構造単位は、或るｐＨ値において特に酸性ｐＨ値において存在する。

【００５７】

別の具体的態様において、本発明の重合性化合物は、マクロマー重合性分子を含む。適当なマクロマーは、上記に説明されたもの等のモノマーから合成され得る。本発明によれば、マクロマーの重合性官能成分（たとえば、ビニル基）は、ポリマー鎖のいずれかの末端にまたはポリマー鎖に沿って１つまたはそれ以上の箇所にランダムまたは非ランダム構造態様にて配置され得る。

【００５８】

１分子当たりのフリーラジカル重合性基の数は、適用に従って変動され得る。たとえば、丁度１個のフリーラジカル重合性単位を有するマクロマーを用いることが好ましくあり得

る。しかしながら、ある場合には、たとえば、１マクロマー当たり１個より多いたとえば２個またはそれ以上の重合性単位を有するマクロマーを用いることが好ましくあり得る。加えて、本発明のマクロマーは、典型的には小さい分子構造においては利用可能でない態様において、水に対する改善親和性をもたらすべき構造的特徴を含有し得る（たとえば、親水性ポリ（エチレングリコール）物質）。

【００５９】

適当なマクロマー重合性化合物の例は、メタクリレート誘導体、モノアクリレート誘導体およびアクリルアミド誘導体を含む。特に好ましいマクロマー重合性化合物は、ポリ（エチレングリコール）モノメタクリレート、メトキシポリ（エチレングリコール）モノメタクリレート、ポリ（エチレングリコール）モノアクリレート、モノメタクリルアミドポリ（アクリルアミド）、ポリ（アクリルアミド－コ－３－メタクリルアミドプロピルアクリルアミド）、ポリ（ビニルアルコール）モノメタクリレート、ポリ（ビニルアルコール）モノアクリレート、ポリ（ビニルアルコール）ジメタクリレート、等を含む。

【００６０】

かかるマクロマーは、たとえば、最初に所望分子量の親水性ポリマーを合成しそして重合性（たとえば、ビニル）官能単位の所望レベルを導入するべきポリマー変性工程を後続させることにより製造され得る。たとえば、アクリルアミドは特定量の３－アミノプロピルメタクリルアミドコモノマーと共重合され得、そして生じたコポリマーは次いでメタクリルアミド官能単位を導入するべきメタクリル酸無水物との反応により変性され得、それにより本発明の目的のために有用なマクロマーが生成される。

【００６１】

所望分子量のポリ（エチレングリコール）は、合成されまたは商業源から購入され得、そして本発明の方法において有用なマクロマーを生成させるために、末端メタクリレートエステル単位を導入するように変性され得る（たとえば、メタクリリルクロライドまたはメタクリル酸無水物との反応により）。ある適用はポリマー鎖の末端にまたは末端近くに配置された重合性単位を有するマクロマーの使用により利益を得り得るのに対して、ある使用は親水性ポリマー鎖主鎖に沿って配置された重合性単位を有することにより利益を得り得る。

【００６２】

かかるモノマーおよびマクロマー重合性分子は、単独でまたはたとえばマクロマーと他のマクロマーとの組合わせ、モノマーと他のモノマーとの組合わせもしくは水に対する所望親和性を有するポリマー生成物をもたらすことの可能な１種もしくはそれ以上の小分子モノマーと組み合わされたマクロマーを含めて、互いに組み合って用いられ得る。更に、上記の重合性化合物は、両性化合物（たとえば、ツビッターイオン）の形態にて与えられ、それにより正および負電荷の両方を与え得る。

【００６３】

ここにおいて記載されたコーティング剤は、いかなる適当な表面をも変性するために用いられ得る。該剤の潜反応性基が好ましいタイプの光反応性基である場合、コーティングされるべき支持体表面は、好ましくは、活性化基との共有結合に適した引抜き可能な水素原子を与える。別の具体的態様において、表面は、表面上に引抜き可能な水素原子をもたらすように変性され得る（たとえば、適当な試薬での前処理により）。

【００６４】

本発明による方法は、ヒドロゲルポリマー、シリコーン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ（ビニルクロライド）、ポリカーボネート、ポリ（メチルメタクリレート）、パリレン、およびガラスまたは他の無機表面を予備処理するために用いられる数多くのオルガノシランのいずれかを含めて、様々な支持体表面に関して用いるのに適合する。光反応性コーティング剤は、いかなる適当な態様にても（たとえば、溶液にてまたは分散体により）表面に施用され、次いで均一照射により光活性化されて、それらが表面に固定され得る。適当なヒドロゲルポリマーの例は、シリコーンヒドロゲル、ヒドロキシエチルメタクリレートポリマーおよびグリセリルメタクリレートポリマーから選択される。

【００６５】
他の適当な表面材料は、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリ（メチル）メタクリレート、ポリアクリロニトリル、ポリ（ビニルアセテート）、ポリ（ビニルアルコール）、塩素含有ポリマー（ポリ（ビニル）クロライド等の）、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリイミド、ポリウレタン、フェノール樹脂、アミノ－エポキシ樹脂、ポリエステル、シリコーン、セルロースを基剤としたプラスチックおよびゴム様プラスチックを含む。一般に、Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Kroschwitz編, John Wiley and Sons,１９９０におけるｐｐ．４６２～４６４の「プラスチックス」（その開示は、参照によりここに合体される）参照。加えて、熱分解カーボンから形成されたもの等の支持体、およびガラス、セラミックまたは金属のシリル化表面は、表面変性のために適合する。

【００６６】
かかる材料は、製作の前、中および／または後のいずれかにて本発明によるポリマー層が与えられることの可能な多数の装置を製作するために用いられ得る。埋没装置は、適当な装置の一つの一般的クラスであり、そして移植片、ステント、カテーテル、弁、人工心臓および心臓補助装置等の脈管装置；関節インプラント、骨折修復装置および人工腱等の整形装置；歯科用のインプラントおよび骨折修復装置等の歯科用装置；レンズおよび緑内障ドレーンシャント等の眼科用装置；および他のカテーテル、合成補てつ物および人工器官を含むがしかしそれらに限定されない。他の適当な生物医学用装置は、透析用のチューブおよび膜、血液酸素供給器用のチューブおよび膜、血液バッグ、縫合糸、膜、細胞培養装置、クロマトグラフィー用支持材、バイオセンサー、等を含む。

【００６７】
本発明によれば、表面変性は、光重合（たとえば、フリーラジカル重合による）を用いて達成され得る。本方法に従って、選定表面は、上記に記載されたコーティング剤と接触される。コーティング剤の施用中および／または後、表面は適切な波長のＵＶ線で照射され、それにより光反応性種を活性化する。かくして、コーティング剤は表面に第１光反応性種により固定され（第２光反応性種は不活性形態に復帰する）、そして次いで過剰のコーティング剤は随意に洗い流されて、コーティング剤の基層で下塗りされた表面が残され得る。

【００６８】
コーティング剤は、いかなる適当な態様にても興味ある表面に施用され得る。たとえば、コーティング剤は、浸漬塗布によりまたは該剤を表面上に散布する（たとえば、吹付け塗布により）ことにより施用され得る。適当な施用方法は、溶液施用、浸漬、吹付け塗布、ナイフ塗布およびロール塗布を含む。特に好ましい具体的態様において、コーティング剤は、吹付け塗布により表面に施用され、何故ならこの施用方法は、支持体表面上におけるコーティング剤の増大的密度をもたらし、それによりグラフト耐久性を改善する。

【００６９】
ここにおいて記載された逐次手法において、重合性化合物を含有する溶液は、下塗りされた表面に施用され得る。該溶液はその場で照射されて光開始剤として働く第２光反応性基を活性化し、かくして水素引抜きを介してフリーラジカル重合を開始させ得る。特に好ましい具体的態様において、光重合は、酸素がフリーラジカル重合を妨害するので、不活性雰囲気中で行われる。脱酸素は、窒素等の不活性ガスを用いて行われ得る。

【００７０】
系が脱酸素されると、表面は、適切な波長のＵＶ線で再び照射され得る。かくして、この第２照射は、フリーラジカル重合の光開始剤として働く第２光反応性基を活性化する。好ましい具体的態様において、照射は光反応性基の励起状態を発生させて、励起分子が利用可能な源たとえば重合性基を有する分子から水素を引き抜くことを可能にする。かかる水素引抜きはフリーラジカル部位を発生させ、しかして該部位から重合が進行し得る。

【００７１】
本発明は、次の非制限的例に関して更に記載される。多くの変更が、記載された具体的態

様において、本発明の範囲から逸脱することなくなされ得る、ということが当業者に明らかであろう。かくして、本発明の範囲は、本願に記載された具体的態様に限定されるべきではなくて、請求項の言葉により記載された具体的態様およびそれらの具体的態様に等価なものによってのみ限定されるべきである。特に断らない限り、百分率はすべて重量による。

例

例１

４，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－１，３－ジスルホン酸二ナトリウム塩（ＤＢＤＳ）（化合物Ｉ）の製造

４，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－１，３－ジスルホン酸二ナトリウム塩（ＤＢＤＳ）を、次のように製造した。ある量（９．０ｇ，０．０２７モル）の４，５－ジヒドロキシ－１，３－ベンゼンジスルホン酸二ナトリウム塩一水和物を、オーバーヘッド撹拌機、ガス送込口および還流凝縮器を備えた２５０ｍｌの三口丸底フラスコに添加した。次いで、ある量（１５ｇ，０．０５４モル）の４－ブロモメチルベンゾフェノン（ＢＭＢＰ）、５４ｍｌのテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）および４２ｍｌの脱イオン水を添加した。フラスコをアルゴン雰囲気下で撹拌しながら加熱して還流させた。アルゴン雰囲気は、全還流時間中維持された。

【００７２】

還流が達成された後、９．０ｍｌ（６Ｎ，０．０５４モル）の水酸化ナトリウム溶液を還流凝縮器を通じて添加した。反応を、還流下で３時間撹拌した。この時間後、ＢＭＢＰの第２部分すなわち３．７６ｇ（０．０１４モル）、および３．６ｍｌ（６Ｎ，０．０２２モル）の水酸化ナトリウムを添加した。反応を、第２ＢＭＢＰ添加後１２時間より多い時間還流下で続行した。

【００７３】

この反応混合物をロータリーエバポレーターにて真空下で４０℃にて蒸発させて、４６ｇの黄色ペーストが得られた。このペーストを、４０℃にて３０分間５０ｍｌのクロロホルム中に３回懸濁させることにより抽出した。固体からのクロロホルムのデカンテーションを助けるために、遠心機が用いられた。固体を最後の抽出後ブフナー漏斗上に集め、そして３０分間空気乾燥した。次いで、この固体を、ロータリーエバポレーターを用いて５０℃の浴温で約１ｍｍの圧力にて３０分間乾燥した。

【００７４】

この乾燥固体２６．８ｇを、６７ｍｌの水および６７ｍｌのメタノールから再結晶した。この乾燥精製生成物は、１０．４ｇ（理論収量は１９．０ｇであった）になり、しかして０．０３６ｍｇ／ｍｌの濃度について２６５ｎｍにおいて１．６２の吸光度を有していた。

例２

２，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－１，４－ジスルホン酸二カリウム塩（ＤＢＨＱ）（化合物ＩＩ）の製造

２，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼン－１，４－ジスルホン酸二ナトリウム塩（ＤＢＨＱ）を、次のように製造した。ある量（１５．０ｇ，０．０４３モル）の２，５－ジヒドロキシ－１，４－ベンゼンジスルホン酸二カリウム塩を、オーバーヘッド撹拌機、ガス送込口および還流凝縮器を備えた５００ｍｌの三口丸底フラスコに添加した。次いで、ある量（２３．７５ｇ，０．０８６モル）のＢＭＢＰ、１０．０ｇ（０．０９４モル）の炭酸ナトリウム、９０ｍｌのメタノールおよび９０ｍｌの脱イオン水を添加した。フラスコをアルゴン雰囲気下で撹拌しながら加熱して還流させた。アルゴン雰囲気は、全還流時間中維持された。反応を、還流下で２時間撹拌した。

【００７５】

ＢＭＢＰの第２部分すなわち６．２５ｇ（０．０２３モル）、および２．６５ｇ（０．０２５モル）の炭酸ナトリウムを添加した。反応を、第２ＢＭＢＰ添加後更に２時間還流下で続行した。

この反応混合物を濾過しそして乾燥して、４３．６ｇの半乾燥固体が得られた。この固体を乾燥して、２６．８ｇの灰色粉末（理論収量は３１ｇであった）が得られた。

【００７６】

例３

２，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼンスルホン酸ナトリウムおよび／またはカリウム塩（化合物ＩＩＩ）の製造

２，５－ビス（４－ベンゾイルフェニルメチレンオキシ）ベンゼンスルホン酸ナトリウムおよび／またはカリウム塩を、次のように製造した。ある量（１．９８ｇ，０．００８７モル）の２，５－ジヒドロキシベンゼンスルホン酸カリウム塩を、オーバーヘッド撹拌機、ガス送込口および還流凝縮器を備えた１００ｍｌの三口丸底フラスコに添加した。次いで、ある量（４．７５ｇ，０．０１７モル）のＢＭＢＰ、２．９ｍｌ（０．０１７モル）の６Ｎ水酸化ナトリウム、１８ｍｌのメタノールおよび１４ｍｌの脱イオン水を添加した。フラスコをアルゴン雰囲気下で撹拌しながら加熱して還流させた。アルゴン雰囲気は、全還流時間中維持された。反応を、還流下で１時間撹拌した。

【００７７】

ＢＭＢＰの第２部分すなわち１．２５ｇ（０．００４５モル）、および１．１ｍｌ（０．００６６モル）の６Ｎ水酸化ナトリウムを添加した。反応を、第２ＢＭＢＰ添加後更に１時間還流下で続行した。

反応の終わりに、２つの液層が存在した。この反応混合物は、２日後に固化していた。この固体を濾過しそして乾燥して、５．９５ｇの薄黄褐色固体（理論収量は５．１ないし５．３ｇであった）が得られた。

【００７８】

例４

シリコーン表面へのＤＢＤＳの溶液施用

シリコーン基体に関してＤＢＤＳを光固定化しそして次いでメトキシＰＥＧ１０００ＭＭＡ（ポリ（エチレングリコール）モノメタクリレート）でグラフトして親水性被膜を生成させることの実行可能性を決定するために、実験を行った。生じた被膜を、親水性および細菌付着性の性質について分析した。

【００７９】

ＤＢＤＳ（化合物Ｉ）下塗りを、次の態様にてシリコーン基体に施用した。アルミニウムキャップ中に入れられたおおよそ２ｍｌの０．５ｍｇ／ｍｌＤＢＤＳ溶液（１００％水）中に、シリコーン基体を置いた。この基体を、ＤＢＤＳ中室温におおよそ５分間定温放置した。

定温放置後、ＤＢＤＳ中の基体を、ドープ処理水銀蒸気ランプを含有するＤｙｍａｘ投光ランプ（型式番号２０００－ＥＣ，コネチカット州トリングトンのDymax Corporation）で照射して、ＤＢＤＳ中に存在する光反応性基を活性化し、それによりＤＢＤＳを基体表面に付着させた。この基体を、基体位置において３３０～３４０ｎｍの波長範囲で１～１．５ｍＷ／ｃｍ^{2}の強度にて１分間照射した。次いで、この基体をすすぎ、そしてポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ１０００）でグラフトする前に蒸留水中に置いた。

【００８０】

ＤＢＤＳの下塗り後、基体を、２０ｍｌ注射器中に入れられた８ｍｌのメトキシＰＥＧ１０００ＭＡ（ポリ（エチレングリコール）モノメタクリレート）中に置いた。次いで、ＰＥＧ１０００溶液および基体を、注射器の底から泡立つ窒素ガスを用いて１０分間脱酸素した。１０分間の窒素でのＰＥＧ溶液のスパージング後、ＥＦＯＳ　ＵＶ灯（Engineered Fiber Optics System，型式番号１００　ＳＳ　Ｐｌｕｓ，ニューヨーク州ウィリアムズヴィルのＥＦＯＳ　Ｕ．Ｓ．Ａ．Ｉｎｃ．）を注射器の上部に置いた。

【００８１】

窒素ガスをＰＥＧ溶液を通じて依然泡立たせながら、該溶液をＥＦＯＳで照射した。該溶液は、ＰＥＧ溶液のレベルにおいて３２０～３９０ｎｍフィルターで４～６ｍＷ／ｃｍ^{2}の強度にて１０分間照射された。

親水性

生じたシリコーン基体の親水性を、次の態様にて接触角を決定することにより測定した。接触角を、動的接触角分析器（ＣＡＨＮ，型式番号ＤＣＡ－３２２）を用いて測定した。湿潤性についての試験は、初期化段階および前進および後退角度が計算される後続３サイクルから成る。各サイクルは、次のプログラムを含む。すなわち、１００ミクロン／ｓｅｃにおける速度設定、タラ釣合い、ＺＤＯＩ（ゼロ浸漬深さ）検出、１０ｍｍ前進、１０ｍｍ後退およびゼロへの戻し。この試験について用いられた試料の大きさは、４．１ｍｍ（幅）×０．１ｍｍ（厚さ）×１３ｍｍ（長さ）であった。各試料は、食塩充填溶液中において試験された。第１表は、ＤＢＤＳ溶液で／ＰＥＧ１０００グラフトでコーティングされたシリコーン基体について完了された接触角試験を要約する。

【００８２】

【表２】

表１：接触角

	接触角 （前進、後退）	ラテックスグローブ こすり後の角度 （前進、後退）
未コート	120,46	-
DBDS／PEGグラフト	55,56	80,51

【００８３】

これらの結果は、前進角度において有意的減少があることを指摘しており、試料が湿潤性であることを実証している。接触角はコーティング基体上におけるラテックス手袋での擦りでもって増大するけれども、依然いくらかの親水性がシリコーン基体上に残存している。

細菌付着性検定

生じたシリコーン基体の細菌付着性検定を、次の態様にて遂行した。緑膿菌の２種の菌株（American Type Culture Collection，ＡＴＣＣ＃２７８５３およびＡＴＣＣ＃１５４４２）を、上記に記載されたように製造されたＤＢＤＳ溶液で／ＰＥＧグラフトでコーティングされた基体について調査した。検定は、コーティング基体対未コーティング基体について遂行された。次の結果（第２表および第３表）に基づくと、未コーティング基体に比べて有意的な細菌の減少がある。９８％減少が未コーティング基体に比べた場合菌株ＡＴＣＣ＃２７８５３について観察され、そして４１％減少が菌株ＡＴＣＣ＃１５４４２について観察された。

【００８４】

【表３】

表２：バクテリア低減－緑膿菌ATCC＃27853付着（ｎ＝10）

	CFU／基材±S.D.	未コートと比較した%低減	Ｐ－値：１つのテール（比較ログ）
未コート	$2.25 \times 10^7 \pm 4.71 \times 10^6$	-	-
PEGグラフトつきDBDS	$3.27 \times 10^5 \pm 2.21 \times 10^5$	98	0.000232

表３：バクテリア低減－緑膿菌ATCC＃15442付着（ｎ＝５）

	CFU／基材±S.D.	%低減	Ｐ－値：１つのテール（比較ログ）
未コート	$6.63 \times 10^6 \pm 1.16 \times 10^6$	-	-
PEGグラフトつきDBDS	$1.08 \times 10^6 \pm 6.36 \times 10^5$	41%	0.05

【００８５】

これらの結果は、ＰＥＧグラフトを有するＤＢＤＳはコーティング基体が緑膿菌に暴露される場合細菌付着性を減じることを指摘している。

例５

シリコーン基体上におけるＤＢＤＳの吹付け塗布

シリコーン基体に関して表面上におけるＤＢＤＳの密度を増大させるべき吹付け方法を用いてＤＢＤＳを光固定しそして次いでメトキシＰＥＧ１０００ＭＭＡ（ポリ（エチレングリコール）モノメタクリレート）でグラフトして親水性被膜を生成させることの実行可能性を決定するために、実験を行った。生じた被膜を、親水性、被膜付着の持続性および細菌付着性について分析した。

【００８６】

シリコーン基体を、電池式回転器（１分当たり１００回転（ＲＰＭ）に設定）上に載せた。次いで、回転器を噴霧器およびＵＶ線源の下に置いた。噴霧器は、水平からおおよそ４５°の角度に置かれかつ取付台の丸みのある縁から４．５ｃｍにあった。

H_2O中の濃度０．５ｍｇ／ｍｌのＤＢＤＳ溶液を、１分当たり４～５ｍｌの一定速度にて基体上に吹き付けた。窒素流を系中に導入することにより、窒素環境が、ＤＢＤＳの施用中ずっと維持された。同時に、基体を、水銀短アークドープ処理電球（独国製）であるOsram ＨＢＯ １００Ｗ／ｃｍ^{2}を含有するＯｒｉｅｌシリーズ Ｑアーク灯（コネチカット州ストラトフォードのOriel Instruments）で照射した。基体は、３３０ｎｍ～３４０ｎｍの波長範囲で２０ｍＷ／ｃｍ^{2}の強度にて３０秒間照射された。ＵＶ電球は、水平から４５°の角度に置かれた。

【００８７】

ＤＢＤＳが基体上に吹き付けられた後、３つのコーティング基体を、２０ｍｌフォルトゥナ注射器中に入れられた８ｍｌの２５％メトキシＰＥＧ１０００（水中ｖ／ｖ）溶液中に置いた。次いで、メトキシＰＥＧ１０００溶液および基体を、注射器の底から泡立つ窒素ガスを用いて１５分間脱酸素した。最後の５分間、ＥＦＯＳ ＵＶ灯（上記に記載されたような）を注射器の上部に置いた。窒素ガスをＰＥＧ溶液を通じて依然泡立たせながら、該溶液をＥＦＯＳで照射した。該溶液は、ＰＥＧ溶液のレベルにおいて３２０～５００ｎｍフィルターで４～６ｍＷ／ｃｍ^{2}の強度にて５分間照射された。

【００８８】

親水性

コーティングシリコーン基体の親水性を、次の態様にて接触角を決定することにより測定

した。接触角を、接触角分析器（ＣＡＨＮ，型式番号ＤＣＡ－３２２）を用いて測定した。試験は、初期化段階および前進および後退角度が計算される後続４サイクルから成る。各サイクルは、次のプログラムを含む。すなわち、１００ミクロン／ｓｅｃにおける速度設定、タラ釣合い、２．０mm前進、タラ釣合い、ＺＤＯＩ（ゼロ浸漬深さ）検出、１４mm前進、１４mm後退およびゼロへの戻し。この試験について用いられた試料の大きさは、４．１mm（幅）×０．１mm（厚さ）×１３mm（長さ）であった。各試料は、食塩充填溶液中において試験された。第４表は、ＤＢＤＳ溶液で／ＰＥＧ１０００吹付けグラフトでコーティングされたシリコーン基体について完了された接触角試験を要約する。

【００８９】

耐久性

生じた被膜の耐久性を、次の条件を用いる５回のオートクレーブサイクル後に接触角を試験することにより測定した。すなわち、液体サイクル，０．９％等張食塩溶液で満杯の３／４満たされた密封バイアル中１２１℃にて２０分。耐久性を測定する別の方法は、コーティング基体をラテックス手袋で擦りそして接触角試験またはトルイジンブルー溶液（ウィスコンシン州ミルウォーキーのAldrich）中での染色を後続させることである。下記の第４表は、コーティング直後の基体について、５回のオートクレーブサイクル後におよびラテックス手袋での擦り後に集められたデータを示す。

【００９０】

【表４】

表４：接触角

	当初の角度（前進、後退）平均	５オートクレーブ・サイクル後の角度（前進、後退）平均	ラテックス・グローブこすり後の角度（前進、後退）平均
未コート	80,20	103,29	108,40
DBDS／PEGグラフト	48,23	37,29	42,32

【００９１】

これらの結果は、吹付けＤＢＤＳおよび後続ＰＥＧグラフトが湿潤性を有意的に改善したことを指摘している。ＤＢＤＳ／ＰＥＧグラフト被膜の耐久性はまた、５回のオートクレーブサイクルおよびラテックス手袋での擦り後の接触角に基づいて格別であった。５回のオートクレーブサイクルおよびラテックス手袋での擦り後、トルイジンブルー溶液中で染色されたコーティング試料は、未コーティング対照試料よりはるかに暗くて、被膜が存在したことを指摘した。

【００９２】

細菌付着性検定

生じたシリコーン基体の細菌付着性検定を、次の態様にて遂行した。緑膿菌細菌の２種の菌株（ＡＴＣＣ＃２７８５３およびＡＴＣＣ＃１５４４２）および表皮ブドウ球菌（ＡＴＣＣ＃３５９８４）を、ＤＢＤＳ吹付け／ＰＥＧグラフトでコーティングされた基体について調査した。コーティングおよび未コーティング基体の両方を試験し、そして各々についての結果を比較した。下記の第５～７表は、それらの結果を要約している。

【００９３】

【表５】

表５：バクテリア低減－緑膿菌ATCC＃27853付着（ｎ＝５）

	CFU／基材±S.D.	%低減	Ｐ－値（比較ログ）
未コート	$2.59 \times 10^6 \pm 8.53 \times 10^5$	-	-
PEGグラフトつきDBDS	$7.52 \times 10^4 \pm 5.39 \times 10^4$	98	0.00006

表６：バクテリア低減－緑膿菌ATCC＃15442付着（ｎ＝５）

	CFU／基材±S.D.	%低減	Ｐ－値（比較ログ）
未コート	$2.03 \times 10^6 \pm 8.97 \times 10^5$	-	-
PEGグラフトつきDBDS	$6.66 \times 10^4 \pm 3.76 \times 10^4$	96	0.00005

表７：バクテリア低減－表皮ブドウ球菌ATCC＃35984付着（ｎ＝５）

	CFU／基材±S.D.	%低減	Ｐ－値（１つのテール）
未コート	4.4×10^6	-	-
PEGグラフトつきDBDS	1.87×10^5	96	0.0575

【００９４】
上記の表に示されているように、それらの結果は、各試験において未コーティングシリコーン基体に比べて細菌付着性の少なくとも９６％減少があったことを指摘している。

例６

ヒドロゲルマトリックス上におけるＤＢＤＳ塗布

ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）を基剤とした滑性のヒドロゲルマトリックスに関してコーティング剤としてＤＢＤＳを用いることの有効性を実証するために、試験を遂行した。

【００９５】
処方物についての濃度は、ＤＢＤＳ／PVP_{k90}組合わせで遂行される実験計画（ＤＯＥ）からきた。各実験について、３つの因子すなわちPVP_{k90}濃度（２０～４０ｍｇ／ｍｌ）、ＤＢＤＳ濃度（０．３～０．７ｍｇ／ｍｌ）および％イソプロピルアルコール（１０～４０容量％ＩＰＡ）が変動された。実験から、高PVP_{k90}レベル（４０ｍｇ／ｍｌ）、高ＤＢＤＳ（０．７ｍｇ／ｍｌ）および低％ＩＰＡレベル（１０％）がＤＢＤＳ／PVP_{k90}組合わせについて最も有利な処方であった、ということが決定された。

【００９６】
ＤＢＤＳおよびＰＶＰの溶液を調製し、そしてポリビニルクロライド（ＰＶＣ）製間欠型尿カテーテルの表面に施用した。この溶液は、１０％（容量による）イソプロピルアルコールおよび９０％（容量による）水の溶媒系中において０．７ｍｇ／ｍｌのＤＢＤＳおよび４０ｍｇ／ｍｌのPVP_{k90}を含有していた。

ＰＶＣ製カテーテルの表面は、アルコールが染み込まされた布で拭くことにより清浄にされた。被膜は、１ｃｍ／ｓの速度での浸漬法によりカテーテルに施用された。カテーテルを回転しながら、被膜をDymaxランプ（先に記載されたような）で湿潤ないし乾燥の状態で４分間照射した。

【００９７】
耐久性および滑性

コーティング部品の滑性および靱性を評価するために、６０サイクル試験の最初のおよび最後の５サイクルの両方についての摩擦力を評価した。コーティングカテーテルを、水平

ソリ式摩擦試験方法（下記に記載されるような改良ＡＳＴＭ　Ｄ－１８９４）により評価した。

【００９８】

再生セルロース（Spectra/Por分子多孔膜，ＭＷＣＯ：６～８，０００、平幅５０ｍｍ、部品＃１３２６６５，カリフォルニア州ロサンジェルスのSpectrum Medical Industries, Inc.から入手できる）を水和させ、そして次いで２００グラムのステンレス鋼ソリに巻き付けた。セルロースのシートを、ソリの反対側にしっかりと一緒に留めた。次いで、回転可能な腕を有するソリを、コンピューターインターフェイスを備えた２５０グラムのChatillonディジタルフォースゲージ（ＤＧＧＨＳ，２５０×０．１）に取り付けた。試験表面を、マイクロステッパーモーター制御（Compumotor SX6 Indexer/Drive）を備えた２２．５インチの位置決めレールテーブル上に載せた。

【００９９】

試験されるべき部品を脱イオン水中で水和させ、そして試験表面上に１インチ（すなわち、おおよそ２．５ｃｍ）離して留めた。水和されたセルロースで覆われたソリを、部品の上部に置いた。初期力測定を、５回の押し／引張りサイクルについてソリが５ｃｍ区画を０．５ｃｍ／ｓｅｃにて移動する間行った。次いで、摩耗をシミュレートするために、ソリは、コーティングサンプルについてのサイクルを５ｃｍ／ｓｅｃにて５０回の押し／引っ張りサイクル続行した。次いで、速度を０．５ｃｍ／ｓｅｃに下げ戻し、そして最終力測定を更に５回の押し／引張りサイクルについて行った。

【０１００】

下記の図１に示されているように、それらの結果は、ＤＢＤＳ／PVP_{k90}組合わせが耐久性に関して優れた滑性のヒドロゲルマトリックスをもたらしたことを示している。ＤＢＤＳ処方物について、力のグラム数は６０サイクルのすべてについて比較的一定のままであり、耐久性被膜を指摘している。

例７

コーティング剤の部分トロンボプラスチン時間

支持体表面に付着された場合のコーティング剤の血液適合性を決定するために、実験を行った。

【０１０１】

試薬の血液適合性を決定するのに有用な試験は、部分トロンボプラスチン時間（ＰＴＴ）試験である。ＰＴＴは、凝固の固有の（第ＶＩＩＩ、第ＩＸ、第ＸＩおよび第ＸＩＩ因子）および共通の（フィブリノーゲン、プロトロンビン、第Ｖおよび第Ｘ因子）経路の試験である。血漿およびリン脂質血小板代替品（ウサギ脳セファリン）の混合物をカルシウム再添加し、そしてフィブリンストランドの出現に要する時間を測定する。

【０１０２】

化合物Ｉまたは化合物ＩＩが対照ＰＴＴを延ばす能力を有するかどうかを決定するために、ＰＴＴを試験した。０．８５％ＮａＣｌ中のウサギ脳セファリン（Ｓｉｇｍａ＃ＲＢＣ）の試験管および０．０２Ｍ－$CaCl_2$の試験管を、水浴中で３７℃にもたらした。Dade Ci-trol凝固制御凍結乾燥血漿（Dade International,Inc., 製品番号３４２２４－１０）を、滅菌脱イオン水中で再生した。１０×７５ｍｍのガラス試験管中で、１００μｌの再生血漿および１００μｌのＲＢＣを混合し、そして水浴中で３７℃にて５分間定温放置した。次に、５０μｌの試料（脱イオン水、光架橋性ポリビニルピロリドン（SurModics, Inc.から入手できる，製品番号ＰＶＯ５）または化合物ＩもしくはＩＩ）を添加し、そして混合した。同時にストップウォッチを始動しながら、１００μｌの０．０２Ｍ－$CaCl_2$を添加して凝固カスケードを開始させた。４０秒が経過した後、試験管を軽く振り、フィブリン形成について観察し、そして秒数を記録した。

【０１０３】

すべての試料を、二重反復にて試験した。試薬が溶解される溶媒に依存する適切な対照ＰＴＴが、対照ＰＴＴが延ばされる時間を与える試薬についての平均ＰＴＴから引かれた。各試薬の２つの異なる濃度についてのＰＴＴ実験の結果が、第８表に示されている。スル

ホネート基を何ら有さないポリマーＰＶＯ５は、脱イオン水対照ＰＴＴを延ばさなかった。スルホネート基を含有する化合物ＩおよびＩＩは、試験された両方の濃度においてそれらの対照ＰＴＴをかなり延ばす能力があった。試験された２つの最終濃度の高い方において、化合物ＩＩはその水対照からのＰＴＴを１時間またはそれ以上延ばす能力があり、そして化合物ＩＩは５０％ＩＰＡ対照ＰＴＴを１時間延ばす能力がある。これらの結果は、試薬が凝固カスケードを阻止する能力がありそしてそれ故血液適合性適用にとって有益であり得たことを示している。

【０１０４】

【表６】

表８：スルホネート試薬のPTT

試料	最終濃度 (mg／ml)	溶媒	形成クロット	平均PTT (秒)	PTTコントロールを超えた延長時間 (秒)
DI H_2O コントロール	--	--	あり	53	--
50% IPA コントロール	--	--	あり	78	--
PVO5	0.7	H_2O	あり	53	0
化合物Ｉ	0.7	H_2O	あり	117	64
化合物II	0.7	50% IPA	あり	134	56
化合物Ｉ	1.43	H_2O	なし	＞3600	>3600
化合物II	1.29	50% IPA	あり	3600	3522

【０１０５】

例８

変性スルホネート試薬（化合物ＩおよびＩＩ）での低密度ポリエチレン（ＰＥ）の表面変性および分析

ポリマーポリエチレンをＤＢＤＳ（化合物Ｉ）およびＤＢＨＱ（化合物ＩＩ）の両方で表面変性した。ポリエチレン基体を、平シートとして得そして１／２インチ直径円盤として用いた。コーティング溶液を、次のように調製した。すなわち、ＤＢＤＳ（化合物Ｉ）を純水中に１０ｍｇ／ｍｌにて溶解し、そしてＤＢＨＱ（化合物ＩＩ）を５０％（ｖ／ｖ）イソプロパノール（ＩＰＡ）および５０％（ｖ／ｖ）水中に９ｍｇ／ｍｌにて溶解した。試薬を、手作業浸漬塗布法を用いてポリエチレン基体に施用した。

【０１０６】

スルホネート試薬でコーティングする前、ポリエチレン表面の疎水性特質を湿潤性にしてスルホネート含有化合物が容易に施用され得るように、ポリエチレンシートを純ＩＰＡ中の５ｍｇ／ｍｌのＰＶＯ５（SurModics,Inc., 上記に記載されたような）の一塗りで予備コーティングした。該シートは垂直に吊り下げられ、ＰＶＯ５溶液中に浸されそして定速度にて取り出された。次に、溶媒がもはや見えなくなるまで（しばしば、１分内）、該シートは風乾された。

【０１０７】

次いで、ＰＶＯ５塗りの基体を、各々がＨｅｒａｅｕｓ　Ｑ４０２Ｚ４電球を装備している２台の食い違い配置のＤｙｍａｘ　ＵＶ硬化用ランプの中間に吊り下げた。ランプの設置距離において、これらの断片は、波長範囲３３０～３４０ｎｍでおおよそ１．５ｍＷ／ｃｍ^{2}を受けた。表面が光に一様に浴されることを確実にするために、基体を２分間の照射中３ｒｐｍにて回転させた。

【０１０８】

ＰＶＯ５下塗りを基体に施用した後、スルホネート試薬の三塗りを同じ態様にて施用した。次いで、これらのコーティングシートを、血小板付着・活性化検定および表面分析について用いられるまで周囲温度にて貯蔵した。

被膜の存在および均一性を確認するべくスルホネート変性ポリエチレンの表面を評価するために、２つの異なる技法すなわち染色およびＥＳＣＡ（化学分析用電子分光法）を用いた。コーティングされた材料を、正荷電可視波長染料であるトルイジンブルーＯで染色した。試料は、染料の溶液（水中０．０２％ｗ／ｖ）中に３０秒間浸され、溶液から取り出されそして脱イオン水ですすがれた。染色された断片を、染色の均一性および強度について目視検査により評価した。

【０１０９】

変性基体の表面化学組成を定量的に調べるために、ＥＳＣＡを用いた。単色ＡｌＸ線を用いる量子２０００ＥＳＣＡシステム（Physical Electronics）で分析した。サーベイスペクトルを集めて、表面中の原子濃度を計算した。

血小板富化血漿からの血小板の付着および活性化

血小板の付着および活性化に対する表面化学の影響を決定するために、表面変性材料を血小板富化血漿（ＰＲＰ）と共に定温放置し、走査電子顕微鏡で観察しそして写真撮影した。血液を３．８％（ｖ／ｖ）クエン酸ナトリウム溶液中に、血液対抗凝固剤の９：１比を用いて、ヒト志願者から新たに採取した。血液を１２００ｒｐｍにて１５分間遠心分離して、血液からＰＲＰを分離した。このＰＲＰを採取し、そして用いられるまで（１時間未満）室温に保った。

【０１１０】

試験試料（１／２インチ円形体）を、１ウェル当たり１個の試料にて、６ウェル平板中に置いた。ＰＲＰ溶液を試料の全表面が覆われるまで試料の上部に添加し、そして試料を揺動することなく室温にて１時間定温放置した。血小板溶液を定量するために、ＰＲＰの試料を採取し、そして１％（ｖ／ｖ）シュウ酸アンモニウムで１：１００に希釈した。毛管を用いて少量の溶液を血球計に移し、そして試料を蓋されたペトリ皿中で３０分間室温にて定温放置して、血小板を沈降させた。

【０１１１】

血小板を位相差顕微鏡下で計数し、そしておおよそ５０～１００×１０^{9}個の血小板／Ｌであると決定された。定温放置後、ＰＲＰを吸引により注意深く取り出し、そして３ｍｌのタイロード緩衝剤（１３８ｍＭのＮａＣｌ、２．９ｍＭのＫＣｌ、１２ｍＭの重炭酸ナトリウム，ｐＨ７．４）を各ウェルに穏やかに添加した。血小板を軌道振とう機にて１５分間わずかに揺動し、溶液を変えそして洗浄を繰り返した。洗浄溶液を吸引し、そして２．０ｍｌのカルノブスキー固定剤（２５ｍｌのホルムアルデヒド、５ｍｌの２５％グルタルアルデヒド、２０ｍｌの、２３％$NaH_2PO_4-H_2O$、７７％$NaHPO_4$無水物の溶液）を各ウェルに添加した。平板をパラフィルムで包み、そしてわずかに揺動しながら一晩室温にて定温放置した。

【０１１２】

固定剤を吸引除去し、そして試料を各回純水で各回１５分間３回洗浄した。次いで、試料を２５、５０、７５および１００％のエタノール系列で各々１５分間脱水した。試料を、取り付けるまで（４日の日数まで）１００％エタノール中に４℃にて保管した。試料を取り付けそしてＰｄ／Ａｕの１００オングストロームスパッター被膜でコーティングし、そしてＪＥＯＬ　８４０走査電子顕微鏡を用いて観察した。写真を試料に沿った異なる域について数倍の倍率にて撮って、各試料の描写写真を得た。血小板を計数し、そして活性化

度および形態により判定した。

【０１１３】

染料結合の結果は、表面変性手法がスルホネート試薬を基体表面上に固定するのに成功であったことを示唆した。化合物ＩＩおよび化合物Ｉでコーティングされた表面は暗青色に染まり、かつ色は均一であった。未コーティングポリエチレンは、染まらなかった。

第９表は、未コーティングおよびスルホネート変性ポリエチレンの表面に関してＥＳＣＡ（化学分析用電子分光法）測定の結果を示す。未コーティング状態のポリエチレンは、１００％炭素（ＥＳＣＡは水素原子を検出できないので）の原子濃度を有するはずである。変性および未変性試料は、化合物ＩおよびＩＩに含有されているスルホネート基に因る変性ポリエチレンの表面上の硫黄を検出することにより、簡単に比較され得た。

【０１１４】

【表７】

表９：PE試料の原子濃度まとめ（原子%）

試料	[C]	[N]	[O]	[Na]	[K]	[S]
未コート コントロール	99.75	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00
化合物Ｉ	67.39	1.64	21.54	0.14	5.74	3.41
化合物II	71.37	0.55	19.16	4.05	1.33	3.49

【０１１５】

未コーティングポリエチレンに関して硫黄は不存在であったのに対して、化合物Ｉおよび化合物ＩＩの両方に関してそれぞれ３．４１および３．４９あった。コーティングが成功であったことの別の指摘は、適切な対イオン（たとえば、ナトリウムまたはカリウム）の存在である。ＥＳＣＡ結果は、化合物Ｉが主としてカリウムを対イオンとして有しそして化合物ＩＩが主としてナトリウムを対イオンとして有することを示している。このことは、どんな対イオンが各試薬について存在するはずであるかということと一致している。

【０１１６】

血小板付着実験についてのＳＥＭ（走査電子顕微鏡）結果は、第１０表および第１１表に示されている。ＳＥＭ写真から、結合血小板の表面密度が推定された。

主たる血小板形態は、ＳＥＭ写真から観察されそして第１１表に要約されている。

【０１１７】

ＰＶ０５コーティング対照以外の最低血小板密度は、化合物ＩＩ変性ＰＥについて見られた。化合物ＩＩは少数の血小板を示し、しかしてそれらの血小板はすべて、いくらかの拡がり偽足を有していたがしかしほとんどまたは全く凝集のものを有していなかった。化合物Ｉは、未コーティング対照に関して見られたものと同様な血小板密度を有していたが、しかし劣った活性化および拡がりを示した。丸くなっていて劣った拡がりを有した血小板はより小さく活性化されていると解釈されたのに対して、実質的な凝集物および拡がりを示した血小板はより大きく活性化されていると解釈された。

【０１１８】

【表８】

表10：変性表面上の平均血小板密度（血小板／cm²）

試薬	PE
化合物Ｉ	2000-3000
化合物II	100-200
PV05	0-10
未コート	2000-2500

表11：変性表面に付着した血小板の形態

Surface	PE
化合物Ｉ	フルカバー、凝集体多し、広がり小
化合物II	少量カバー、凝集体なし、大部分広がり
PV05	散在カバー／カバーなし、凝集体なし、広がりなし
未コート	フルカバー、凝集体多し、広がり大

【０１１９】
まばら＝０～１０個の血小板／ｃｍ^2
軽度＝１０～１００個の血小板／ｃｍ^2
中程度＝１ｃｍ^{2}当たり１００～１０００個の血小板
完全＝１ｃｍ^{2}当たり＞１０００個の血小板
ベータートロンボグロブリン検定
表面変性材料をＰＲＰと共に定温放置し、そして血小板の活性化に因りα－顆粒から放出されたベータートロンボグロブリン（β－ＴＧ）について血漿を検定した。血液を３．８％（ｖ／ｖ）クエン酸ナトリウム中に、血液対抗凝固剤の９：１比を用いて、ヒト志願者から新たに採取した。血液を１２００ｒｐｍにて１５分間遠心分離して、血液からＰＲＰを分離した。このＰＲＰを採取し、そして用いられるまで（１時間未満）室温に保った。試験試料（１／２インチ円形体）を、１ウェル当たり１個の試料にて、６ウェル平板中に置いた。ＰＲＰ溶液を試料の全表面が覆われるまで試料の上部に添加し、そして試料を揺動することなく室温にて１時間定温放置した。初期β－ＴＧレベルについての、血漿の対照試料を、定温放置に先だって採取した。
【０１２０】
試料についての定温放置後、プロスタグランジンＥ$_1$（Ｓｉｇｍａ，製品番号Ｐ５５１５）を各試料に添加し、そして放出されたβ－ＴＧの量について血漿を酵素免疫検定キット（Asserachrom American Bioproduct，製品番号０２５０）で検定した。
化合物Ｉで変性された表面は、未コーティングおよびＰＶ０５対照より低いレベルのβ－ＴＧ放出を一貫して示した。アルファ顆粒からのβ－ＴＧ放出は、血小板活性化について典型的である。それ故、上記の血小板付着・活性化実験と共に、このことは、化合物Ｉのコーティングがインビトロでポリエチレン表面との接触における血小板の活性化を低減したことを指摘している。
【０１２１】

本発明は詳細に記載されたけれども、以上の記載は本発明についての説明であるがしかし限定的であるとは考えられない。数多くの変型および改変が本発明の真の範囲および精神から逸脱することなく遂行され得、しかしてそれらのすべては請求項の範囲内に入ると意図されている。

【図１】

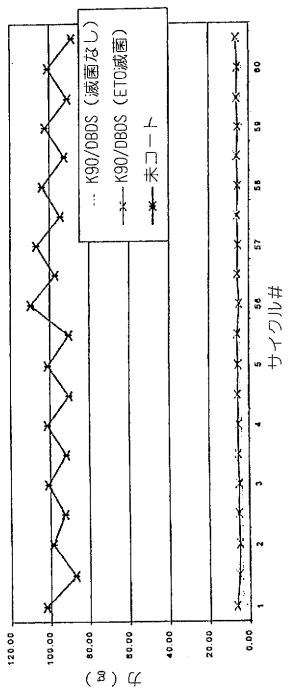


Figure 1.
水平スレッドスタイル摩擦テスト200ｇ再生セルロース内にカバーされたステンレス鋼スレッド

フロントページの続き

(74)代理人 100089901
弁理士 吉井 一男
(72)発明者 スワン, デール ジー.
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５４２６, セント ルイス パーク, パーカー ロード １８５６
(72)発明者 エイモス, リチャード エー.
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５４１８, セント アンソニー, スカイクロフト サークル ３４３７
(72)発明者 エバーソン, テレンス ピー.
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５１２３, イーガン, カントリー コート ５６０
(72)発明者 チャドジック, スティーブン ジェイ.
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５１０２, セント ポール, ヘザー プレイス １１
(72)発明者 チャッパ, ラルフ エー.
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５３７２, プライアー レイク, スール レーン ６２６０
(72)発明者 スタック, ショーン エム.
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５０２４, ファーミントン, フィールドクレスト アベニュ １６９７５
(72)発明者 デュケット, ピーター エイチ.
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５４３９, エディナ, ペイユート ドライブ ６８１３

審査官 佐藤 健史

(56)参考文献 国際公開第９７／０１６５４４（WO, Ａ１）
特表平１１－５０７１０５（ＪＰ, Ａ）
特表平１０－５１１６００（ＪＰ, Ａ）
特開平０２－００９４８０（ＪＰ, Ａ）
特表２００３－５３２４３４（ＪＰ, Ａ）
特表２０００－５００４４０（ＪＰ, Ａ）
特開平０５－３１０９７９（ＪＰ, Ａ）
特許第３９３９７４８（ＪＰ, Ｂ２）
特表２００１－５１８６０４（ＪＰ, Ａ）
特開平１１－２６９２０９（ＪＰ, Ａ）
米国特許第０３９２７０７９（ＵＳ, Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
B05D