

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-520132

(P2015-520132A)

(43) 公表日 平成27年7月16日 (2015.7.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
AO 1 N 25/00 (2006.01)	AO 1 N 25/00 1 O 2	4 H O 1 1
AO 1 N 25/34 (2006.01)	AO 1 N 25/34 Z	4 J O 3 8
AO 1 N 59/20 (2006.01)	AO 1 N 59/20 Z	4 K O 3 1
AO 1 P 3/00 (2006.01)	AO 1 P 3/00	
CO 9 D 201/00 (2006.01)	CO 9 D 201/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-507313 (P2015-507313)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年12月8日 (2014.12.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2013/050207
 (87) 国際公開番号 W02013/159216
 (87) 国際公開日 平成25年10月31日 (2013.10.31)
 (31) 優先権主張番号 61/637, 538
 (32) 優先日 平成24年4月24日 (2012.4.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/703, 916
 (32) 優先日 平成24年9月21日 (2012.9.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514268648
 エレウス テクノロジーズ インコーポレ
 イテッド
 カナダ国 エム6 ビー 2 ビー6 オンタ
 リオ, トロント, パシフィック アベニュー
 169
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚、被覆表面、及びその製造方法

(57) 【要約】

抗微生物表面を有する基材。露出した金属、例えば銅又は銅合金を有する表面のテクスチャが抗微生物特性に寄与する。表面のキャビティ又はくぼみを有機ポリマーで被覆又は部分被覆することができ、ポリマーは抗微生物剤を含有することができる。被覆表面を調製する方法及び使用が記載されている。

【選択図】 図 1 6

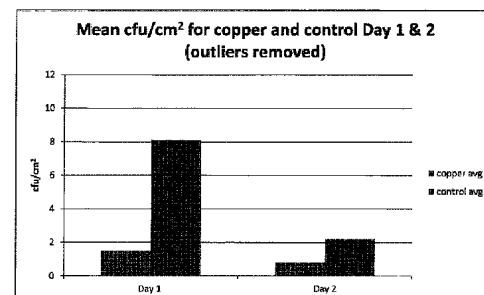


Figure 16

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗微生物表面を備えた基材を提供する方法であって、表面キャビティを有する外側溶射金属コートを備えた基材を機械的に摩耗させて、キャビティの深さを低減し、キャビティの中間にある領域において露出した金属表面を生成するステップを含み、金属コートは場合によってその上に形成されたポリマーフィルムを有する、前記方法。

【請求項 2】

外側溶射金属コートの表面が表面粗さ(R_a^1)を有し、摩耗することによって生成された表面が表面粗さ(R_a^2)を有し、 $R_a^2 < R_a^1$ である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

$R_a^1 > 2R_a^2$ である、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

R_a^1 が少なくとも $4\mu\text{m}$ である、請求項2に記載の方法。

【請求項 5】

R_a^1 が $4\mu\text{m}$ から $30\mu\text{m}$ の間である、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

R_a^2 が $10\mu\text{m}$ 以下である、請求項2に記載の方法。

【請求項 7】

R_a^2 が $6\mu\text{m}$ 以下である、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

$(R_a^1 - 2) > R_a^2$ である、請求項5、6又は7に記載の方法。

【請求項 9】

外側溶射金属コートの表面が R_v^1 を有し、摩耗することによって生成された表面が R_v^2 を有し、 $R_v^2 < R_v^1$ である、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

$R_v^2/R_v^1 = 0.8$ である、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

$R_v^2/R_v^1 = 0.5$ である、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

$R_v^2/R_v^1 = 0.2$ である、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

$R_v^2 = 40\mu\text{m}$ である、請求項9から12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

$R_v^2 = 25\mu\text{m}$ である、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

金属が、銅、銅の合金、銀及びその合金、亜鉛、スズ、ステンレス鋼、並びにそれらの任意の組合せからなる群から選択される金属を含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

コートを摩耗するステップの後に、表面コートを研磨するステップをさらに含む、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

摩耗するステップが抗微生物表面を調製する最終ステップである、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

研磨するステップが抗微生物表面を調製する最終ステップである、請求項16に記載の方法。

【請求項 19】

表面キャビティを有する外側溶射金属コートを備えた基材を用意するステップをさらに含む、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

表面キャビティを有する外側溶射金属コートを備えた基材を用意するステップが、基材を溶融金属粒子で溶射して、コートを形成し、場合によっては塗布するステップを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

溶射金属コートを有する基材を用意するステップが、

a) 所定範囲内の平均温度、所定範囲内の平均速度を有する溶融金属粒子のジェットの供給源を用意するステップと、

b) 前記溶融金属粒子のジェットを基材の表面に方向付け、それによって金属コートを基材表面に被着させるステップとを含み、前記供給源は基材から所定の距離を置き、前記平均速度及び前記平均温度は、溶融小滴が基材の表面を被覆するので溶融金属粒子の温度が金属の融点に非常に近くなるように所与の金属について選択される、請求項20に記載の方法。

10

【請求項 22】

溶融金属粒子のジェットがワイヤーク溶射ガンで供給される、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

表面キャビティを有する金属コートが約100から約500 μm の間の厚さを有する、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

基材が有機基材である、請求項1から23のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 25】

有機基材が木材、木材とポリマーの複合体、及びポリマー基材から選択される、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

金属コートがその上に形成されたポリマーフィルムを有する、請求項1から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

摩耗ステップより前に、有機ポリマーフィルムを金属コート上に形成するステップをさらに含む、請求項1から25のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 28】

有機ポリマーフィルムを形成するステップが、フィルムを3～20 μm の厚さに形成するステップを含む、請求項27に記載の方法。

【請求項 29】

有機ポリマーフィルムを形成するステップが、溶射金属コートにポリマー分子を含有する溶液又はプレポリマー混合物を塗布するステップを含む、請求項27又は28に記載の方法。

【請求項 30】

有機ポリマーフィルムを形成するステップが、溶液を塗布し、溶射金属コートのキャビティの壁にフィルムコートを形成するステップを含む、請求項29に記載の方法。

40

【請求項 31】

摩耗するステップが、フィルム被覆金属を機械的に摩耗させて、下にある金属を露出させ、露出させた金属とポリマーフィルムで壁が被覆されているキャビティとを含む表面を作製するステップを含む、請求項26から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

溶液が液体溶液である、請求項29に記載の方法。

【請求項 33】

フィルムを形成するステップが、コートにプレポリマー混合物を塗布し、プレポリマー成分を硬化させるステップを含む、請求項27から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

50

ポリマー分子を含有する溶液又はブレポリマー混合物が1つ以上の殺生物剤をさらに含む、請求項28から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

1つ以上の殺生物剤が、銀イオン、銅イオン、鉄イオン、亜鉛イオン、ビスマスイオン、金イオン、アルミニウムイオン、銀、銅、亜鉛、金属酸化物などの重金属及び酸化物のナノ粒子、酸化マグネシウムの塩素又は臭素付加物などの金属酸化物-ハロゲン付加物、第四級アンモニウム化合物、例えば2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、クロルヘキシジン、トリクロサン、ヒドロキシアパタイト、ゲンタマイシン、セファロチン、カルベニシリン、アモキシシリン、セファマンドール、トブラマイシン、バンコマイシン、第四級アンモニウム塩、例えばN,N-ドデシル、メチル-ポリエチレンイミンなどの抗ウイルス剤、抗菌ペプチド、チャノキ油、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、イソブチルパラベン、イソプロピルパラベン、ベンジルパラベン、及びそれらの塩などのパラベン、アリルアミン、エキノカンディン、ポリエン抗菌薬、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール及びベンゾイミダゾールなどのアゾール、イソチアゾリノン、イミダゾリウム、ケイ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、硫黄、グレープフルーツ種子抽出物、レモンマートル、オリーブ葉抽出物、パチュリ、シトロネラ油、オレンジ油、パウダルコ及びニーム油からなる群から選択される、請求項34に記載の方法。

10

【請求項36】

ポリマーフィルムが、アクリル皮膜、エポキシ皮膜、シリコン皮膜、アルキド皮膜、ウレタン皮膜及びポリフッ化ビニル皮膜からなる群から選択される、請求項26から35のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項37】

フィルムを形成するステップが1つ以上の殺生物剤をフィルムに組み込むステップを含む、請求項27に記載の方法。

【請求項38】

1つ以上の殺生物剤が、銀イオン、銅イオン、鉄イオン、亜鉛イオン、ビスマスイオン、金イオン、アルミニウムイオン、銀、銅、亜鉛、金属酸化物などの重金属及び酸化物のナノ粒子、酸化マグネシウムの塩素又は臭素付加物などの金属酸化物-ハロゲン付加物、第四級アンモニウム化合物、例えば2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、クロルヘキシジン、トリクロサン、ヒドロキシアパタイト、ゲンタマイシン、セファロチン、カルベニシリン、アモキシシリン、セファマンドール、トブラマイシン、バンコマイシン、第四級アンモニウム塩、例えばN,N-ドデシル、メチル-ポリエチレンイミンなどの抗ウイルス剤、抗菌ペプチド、チャノキ油、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、イソブチルパラベン、イソプロピルパラベン、ベンジルパラベン、及びそれらの塩などのパラベン、アリルアミン、エキノカンディン、ポリエン抗菌薬、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール及びベンゾイミダゾールなどのアゾール、イソチアゾリノン、イミダゾリウム、ケイ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、硫黄、グレープフルーツ種子抽出物、レモンマートル、オリーブ葉抽出物、パチュリ、シトロネラ油、オレンジ油、パウダルコ及びニーム油からなる群から選択される、請求項37に記載の方法。

30

40

【請求項39】

表面キャピティを有する外側溶射金属コートの表面粗さ(R_a^1)が銅を含み、摩耗するステップによって低減されて、 $R_a^2 < R_a^1$ であるような粗さ(R_a^2)を有する表面が作製され、低減は、 R_a^2 が、表面に曝露させたグラム陰性菌においてPBS緩衝液の存在下に膨潤を2時間誘導する範囲にあるような粗さを維持するのに十分小さい、請求項1に記載の方法。

【請求項40】

グラム陰性菌が大腸菌である、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記曝露が、前記細菌を増殖条件下で増殖させるステップを含み、細菌がコートと同じ

50

組成を有する金属薄板上で前記膨潤なしに増殖する、請求項39又は40に記載の方法。

【請求項 4 2】

表面に曝露させた前記膨潤細菌が、金属薄板に曝露させた細菌のサイズの少なくとも2倍に膨潤する、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 3】

金属薄板が約0.54 μm の表面粗さ(R_a^m)を有する、請求項39から42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

請求項1から43のいずれか一項に記載の方法によって作製された抗微生物表面を含む物品。

10

【請求項 4 5】

抗微生物表面を有する物品であって、露出したキャビティを有する露出した金属表面を備えた金属コートが覆っている基材を含み、表面が1.0から10 μm の間の表面粗さ(R_a)を有する、物品。

【請求項 4 6】

金属コートが基材上に直接形成され、基材に直接固定される、請求項45に記載の物品。

【請求項 4 7】

金属コートが溶射金属コートである、請求項45又は46に記載の物品。

【請求項 4 8】

露出した金属表面が、前記キャビティの中間にある摩耗した金属部分を含む、請求項47に記載の物品。

20

【請求項 4 9】

抗微生物表面を有する物品であって、溶射金属コートが覆っている基材を含み、表面は露出したキャビティを有し、金属の一部分は外に向かって露出し、キャビティの壁は有機ポリマーフィルムで被覆されている物品。

【請求項 5 0】

表面が10 μm 以下の表面粗さ(R_a)を有する、請求項49に記載の物品。

【請求項 5 1】

R_a が0.2から6 μm の間である、請求項50に記載の物品。

【請求項 5 2】

表面の R_v が40 μm である、請求項45から51のいずれか一項に記載の物品。

30

【請求項 5 3】

R_v 20 μm である、請求項52に記載の物品。

【請求項 5 4】

金属が、銅、銅合金、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される金属を含む、請求項45から53のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 5 5】

金属コートが100から500 μm の間の厚さを有する、請求項45から54のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 5 6】

基材が有機基材である、請求項45から55のいずれか一項に記載の物品。

40

【請求項 5 7】

有機基材が木材、木材とポリマーの複合体、及びポリマー基材から選択される、請求項56に記載の物品。

【請求項 5 8】

金属コートのキャビティの壁に形成された有機ポリマーフィルムをさらに含む、請求項45から57のいずれか一項に記載の物品。

【請求項 5 9】

有機ポリマーフィルムが3～20 μm の厚さを有する、請求項58に記載の物品。

【請求項 6 0】

50

ポリマーフィルムに組み込まれている1つ以上の殺生物剤をさらに含む、請求項58又は59に記載の物品。

【請求項61】

1つ以上の殺生物剤が、銀イオン、銅イオン、鉄イオン、亜鉛イオン、ビスマスイオン、金イオン、アルミニウムイオン、銀、銅、亜鉛、金属酸化物などの重金属及び酸化物のナノ粒子、酸化マグネシウムの塩素又は臭素付加物などの金属酸化物-ハロゲン付加物、第四級アンモニウム化合物、例えば2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、クロルヘキシジン、トリクロサン、ヒドロキシアパタイト、ゲンタマイシン、セファロチン、カルベニシリン、アモキシシリン、セファマンドール、トブラマイシン、バンコマイシン、第四級アンモニウム塩、例えばN,N'-ドデシル、メチル-ポリエチレンイミンなどの抗ウイルス剤、抗菌ペプチド、チャノキ油、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、イソブチルパラベン、イソプロピルパラベン、ベンジルパラベン、及びそれらの塩などのパラベン、アリルアミン、エキノカンディン、ポリエン抗菌薬、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール及びベンゾイミダゾールなどのアゾール、イソチアゾリノン、イミダゾリウム、ケイ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、硫黄、グレープフルーツ種子抽出物、レモンマートル、オリーブ葉抽出物、パチュリ、シトロネラ油、オレンジ油、パウダルコ及びニーム油からなる群から選択される、請求項60に記載の物品。

10

【請求項62】

ポリマーフィルムが、アクリル皮膜、エポキシ皮膜、シリコン皮膜、アルキド皮膜、ウレタン皮膜及びポリフッ化ビニル皮膜からなる群から選択される、請求項58から61のいずれか一項に記載の物品。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗微生物特性を有する皮膜を備えた基材を製造する方法、及びその方法で作製された物品に関する。

【背景技術】

【0002】

病院、食品加工施設、及びレストランにおける表面の細菌汚染は、しばしば生命にかかわる多くの微生物感染の根本的原因である。米国疾病管理予防センター及び食品医薬品局の推定によれば、サルモネラ・エンテリカ(*Salmonella enterica*)やカンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)などの腸管病原体による感染の結果人口の約10分の1が病気になる。別の食品媒介腸内病原体リステリア・モノシトゲネス(*Listeria monocytogenes*)は、女性や新生児などのハイリスク個体、弱まった免疫系を有する個体及び高齢者の約30%において致命的である。長期間の入院により、生命にかかわる偽膜性大腸炎の主要原因であるクロストリジウム・ディフィシレ(*Clostridium difficile*)の孢子形成性の抗生物質抵抗性株に院内感染する可能性が高まる。この問題は、アルコール系消毒薬及び他の消毒薬に対して抵抗性を示す耐熱性孢子の形成によって悪化する。したがって、環境及び施設に由来する病原体からの長期保護を可能にする物質で表面を被覆することに大いに

30

40

【0003】

有機体では様々な代謝過程及び生殖過程に低濃度の金属補因子が必要とされるが、高濃度の銅などのイオンは殺生物性である(1)。したがって、銅系合金による表面の被覆によって、細菌汚染を阻止する、無毒で費用効果が高く環境に優しい方法を実現することができる。米国環境保護庁(EPA)は、280個を超える銅系製品の疾患を引き起こす細菌に対する抗微生物有効性が、濃度60%以上の銅を含有する合金では2時間以内に平均殺生物有効性が約99%であることを認めた(2)。2008年2月29日に、EPAは5個の銅含有合金製品を登録した。登録により、米国銅開発協会(CDA)が、これらの製品を、銅はラベルに従って使用すると「2時間以内に細菌の99.9%を死滅させる」と主張して市場に出すことが可能になる。こ

50

これらの製品は、ドアの取っ手、調理台、手すり、I.V.(点滴)棒、並びに商業、居住、及び医療の現場で見られる他の物体など様々な物品に作製することができる板状で販売される。

【0004】

銅含有合金を病棟に取り入れることによって、細菌汚染がステンレス鋼又はポリマー表面に比べて大幅に低減される可能性がある。銅が細菌の強力な接触致死を媒介する方法は状況及び種に依存している。銅イオンがファーパー及びフェントンの媒介反応により極めて反応性の高い遊離ラジカルを発生させることは十分に確立している(1)。超微細構造及び分子生物学実験によって、細菌の原形質膜が銅の存在下で損なわれ、細胞内成分の放出が生じることが実証された(1、3)。多くの場合、ゲノム及び染色体外DNAも分解される(1、3)。これらの活性が、電子供与体/受容体として働く銅イオンを用いた遊離ラジカル最終生成物によって媒介されるかどうかはまだ明らかにされていない。銅の殺生物活性も、細胞生存に必要とされるタンパク質の生物活性に及ぼす高金属イオン濃度の毒性効果による可能性がある。

10

【0005】

溶射法は、基材を摩耗、熱又は腐食から保護する被覆応用で知られている。溶射法では、アーク又は燃焼のエネルギーを利用して、材料を溶融して基材の方へ推進する。衝撃によって、溶融粒子は広がり、凝固して、皮膜を形成する(4)。溶射法の決定的に重要な特徴は、基材に対する熱負荷が比較的 low、銅合金皮膜を木材、工業処理された中質繊維板(MDF)又はポリマー基材などの感熱性表面に塗布する機会が生み出されることである。この技術によって、表面の細菌汚染を効果的に低減する費用効果の高い迅速な方法がもたらされる。美しい外観に加えて、銅系合金は機械的特性及び耐食性を向上させ、被覆された材料/基材の寿命を伸ばした。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許出願公開第2011/0171396号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2012/0070609号明細書

【非特許文献】

【0007】

30

【非特許文献1】Grass, G., Rensing C., and Solioz M. Metallic copper as an antimicrobial surface. *Applied and Environmental Microbiology* 2011; 77: 1541-1547

【非特許文献2】Rai S., et al. Evaluation of the antimicrobial properties of copper surfaces in an outpatient infectious disease practice. 2012. *The Society for Healthcare Epidemiology of America*. 33(2); 200-201.

【非特許文献3】Espirito Santo, C. et al. Contribution of copper ion resistance to survival of *Escherichia coli* on metallic copper surfaces. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008; 74:977-986

【非特許文献4】Herman H. and Sulit R. 1993. V. 6, *Welding, Brazing, and Soldering*.

40

【非特許文献5】Bissons F., Lamontagne M., Moreau C., Pouliot L., Blain J., and Nadeau F., *Ensemble In-flight Particle Diagnostics under Thermal Spray Conditions*, Thermal Spray 2001: New Surfaces for a New Millennium, C.C. Berndt, K.A. Khor, and E.F. Lugscheider, Ed., May 28-30, 2001 (Singapore), ASM International, 2001, p 705-714.

【非特許文献6】"Structure of Wood." Research Note FPL-04, Forest Products Laboratory, US Department of Agriculture, March 1980.

【非特許文献7】Anselme K., Davidson P., Popa AM., Giazzone M., Liley M., and Ploux L. 2010. The interaction of cells and bacteria with surfaces structured at the nanometre scale. *Acta Biomater.* 10; 3824-3846.

50

【非特許文献 8】Pratt L.A. and Kolter R. Genetic analysis of *Escherichia coli* biofilm formation: roles of flagella, motility, chemotaxis and type I pili. 1998. *Molecular Microbiology*. 30(2):285-93.

【非特許文献 9】Flemming H.C and Wingender J. 2010. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*. 8(9):623-633.

【非特許文献 10】Mitik-Dineva N., Wang J., Truong VK., Stoddart P., Malherbe F., Crawford RJ., and Ivanova EP. 2009. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* Attachment Patterns on Glass Surfaces with Nanoscale Roughness. *Current Microbiology*. 58: 268-273.

【非特許文献 11】Warnes, SL. Biocidal efficacy of copper alloys against pathogenic enterococci involves degradation of genomic and plasmid DNAs. *Applied and Environmental Microbiology* 2010; 5390-5401. 10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

一態様において、本発明は抗微生物表面を備えた基材を提供する方法である。

【0009】

基材は金属コートを有し、その金属コートは予め存在していてもよく、又は本方法の一部として基材表面に組み込まれてもよい。金属コートは溶射金属コートであり、金属自体が抗微生物特性を有するものとすることができる。 20

【0010】

この手法は、ゴミ及び他の小粒子を時間をかけて集める傾向があるトポグラフィーを有する表面をもたらし銅のような抗微生物特性を有する金属から製造される場合でさえ、このような溶射コートに伴う問題を改善する働きをする。

【0011】

今回、溶射金属表面を物理的摩耗のように処理して、日常の使用にふさわしく滑らかであり、例えば銅合金金属薄板部品がそれで知られるようになった抗微生物表面を有する表面を作製することは実効可能であることが立証された。

【0012】

本発明は、抗微生物表面を備えた基材を提供する方法であって、 30
(i) 表面キャビティを有する外側溶射金属コートを備えた基材を用意するステップと、
(ii) コートを機械的に摩耗させて、前記キャビティの深さを低減するステップと
を含む方法を包含する。

【0013】

表面のきめ又は粗さは、基準長さにおける表面高さ(又は深さ)の平均線からの絶対平均偏差「 R_a 」と定義することができる。外側溶射金属コートの表面が初期粗さ R_a^1 を有する場合、機械的に摩耗させて、 R_a^2 を有する表面を作製する。ただし、 $R_a^2 < R_a^1$ である。好ましくは、 $R_a^1 > 2R_a^2$ である。

【0014】

R_a^1 は典型的には少なくとも $4\mu m$ 、通常 $4\mu m$ から $30\mu m$ の間である。 40

【0015】

摩耗表面は、好ましくは粗さ R_a^2 が $6\mu m$ 以下であり、 $(R_a^1 - 2) > R_a^2$ である。

【0016】

表面の輪郭曲線の谷深さ R_v を摩耗によって低減することも好ましく、例えば外側溶射金属コートの表面は R_v^1 を有し、摩耗によって作製された表面は R_v^2 を有し、 $R_v^2 < R_v^1$ である。 R_v^2/R_v^1 0.8又は0.7又は0.6又は0.5又は0.4又は0.3又は0.2であることが特に好ましい。

【0017】

R_v^2 の値は $40\mu m$ 以下であることが好ましく、 $35\mu m$ 、 $30\mu m$ 、 $25\mu m$ 、又はさらには $20\mu m$ であることがより好ましい。 50

【0018】

適切な金属は、青銅、黄銅、それらの組合せなどの銅及びその合金である。

【0019】

コートを、摩耗ステップの後に研磨することができる。摩耗ステップ、又は研磨ステップが適用される場合はそれも、本方法の最終ステップであることが好ましい。

【0020】

別の態様において、本発明の方法は、摩耗ステップの前に有機ポリマーフィルムを金属コート上に形成するステップを含むことができる。

【0021】

ポリマーフィルムを金属コート、金属層などの上に「形成する」ことは、プレポリマー混合物又はポリマー溶液を、金属上でのフィルム形成をもたらす条件下で金属に直接塗布することを意味する。フィルムが金属上に形成され、介在層なしに金属に直接付着又は結合する。

【0022】

フィルムは厚さ3～約20 μm に形成されることが好ましい。他の厚さ、例えば3から25 μm の間、3から15 μm の間、3から10 μm の間、3から8 μm の間、4から25 μm の間、4から20 μm の間、4から15 μm の間、4から10 μm の間、5から20 μm の間、5から15 μm の間、5から10 μm の間、又は約3、4、5、6、7、8、9、若しくは10 μm 以上も可能である。

【0023】

有機ポリマーフィルムを形成することは、溶射金属コートにポリマー分子を含有する溶液又はプレポリマー混合物などを塗布するステップを含み得る。好ましい態様において、溶液は液体溶液であり、溶媒を除去又は蒸発させる。

【0024】

有機ポリマーフィルムを形成することは、典型的には溶液を塗布し、溶射金属コートのキャビティの壁にフィルムコートを形成するステップを含む。

【0025】

有機ポリマーフィルムを塗布した場合に、本方法は、フィルムで被覆された金属を機械的に摩耗させて、下にある金属を露出させ、露出させた金属とポリマーフィルムで壁が被覆されているキャビティとを含む表面を作製するステップを含む。

【0026】

硬化性ポリマーの場合、本発明は、コートにプレポリマー混合物を塗布し、プレポリマー成分を硬化させるステップを含むことができる。

【0027】

本発明の方法に従って作製された物品の有用性は、1つ以上の殺生物剤をポリマーフィルムの一部として含めることによって高めることができる。

【0028】

ここで、殺生物剤(biocide)又は殺生物剤(biocidal agent)は抗細菌性物質、抗細菌剤、抗微生物性物質又は抗微生物剤などの化学薬剤である。殺生物剤としては、例えば細菌、カビ、真菌、ウイルス、及び細菌孢子又は真菌孢子などであるがこれらに限定されない様々な微生物の増殖を阻害、抑制、防止、根絶、及び/又はなくす分子又はイオンが挙げられる。本発明の文脈におけるこのような殺生物剤の有望な対象は、本発明の抗微生物性皮膜を有する製品の使用方法に依存する。例えば、病院などの臨床の現場で使用するためのテーブルの上面板が、ウイルス性及び/又は細菌性の病原体に対して働く1つ以上の殺生物剤を含んでもよい。

【0029】

したがって、本発明によれば、ポリマー分子を含有する溶液又はプレポリマー混合物は、1つ以上の殺生物剤も含むことができる。

【0030】

殺生物剤の例は、銀イオン、銅イオン、鉄イオン、亜鉛イオン、ビスマスイオン、金イオン、アルミニウムイオン、銀、銅、亜鉛、金属酸化物などの重金属及び酸化物のナノ粒

10

20

30

40

50

子、酸化マグネシウムの塩素又は臭素付加物などの金属酸化物-ハロゲン付加物、第四級アンモニウム化合物、例えば2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、クロルヘキシジン、トリクロサン、ヒドロキシアパタイト、ゲンタマイシン、セファロチン、カルベニシリン、アモキシシリン、セファマンドール、トブラマイシン、バンコマイシン、第四級アンモニウム塩、例えばN,N-ドデシル、メチル-ポリエチレンイミンなどの抗ウイルス剤、抗微生物ペプチド、チャノキ油(tea tree oil)、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、イソブチルパラベン、イソプロピルパラベン、ベンジルパラベン、及びそれらの塩などのパラベン、アリルアミン、エキノカンディン、ポリエン抗菌薬、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール及びベンゾイミダゾールなどのアゾール、イソチアゾリノン、イミダゾリウム、ケイ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、硫黄、グレープフルーツ種子抽出物、レモンマートル、オリーブ葉抽出物、パチュリ、シトロネラ油、オレンジ油、パウダルコ及びニーム油である。

10

【0031】

ポリマーフィルムは、アクリル皮膜、エポキシ皮膜、シリコーン皮膜、アルキド皮膜、ウレタン皮膜、ポリフッ化ビニル皮膜などとすることができる。

【0032】

したがって、本発明は、本発明の方法で得られた製品である、抗微生物表面を含む物品を包含する。物品は、表面キャビティを有する溶射金属コートが覆っている基材を含む。金属の表面部分は露出され、キャビティは外に向かって存在している。キャビティの壁は、有機ポリマーフィルムで場合によっては被覆されている。

20

【0033】

好ましくは、抗微生物表面の粗さ R_a は $6\mu m$ 以下であり、好ましい範囲は2から $4\mu m$ の間である。

【0034】

好ましい態様において、金属で被覆された表面を備えた基材を提供することは、

a) 所定範囲内の平均温度、所定範囲内の平均速度を有する溶融金属粒子のジェットの供給源を用意するステップと、

b) 前記溶融金属粒子のジェットを基材の表面に方向付け、それによって金属コートを基材表面に被着させるステップと

を含み、前記供給源は基材から所定の距離を置き、前記平均速度及び前記平均温度は、溶融小滴が基材の表面を被覆するので溶融金属粒子の温度が金属の融点に非常に近くなるように所与の金属について選択される。

30

【0035】

このような方法において、溶融金属粒子のジェットはワイヤアーク溶射ガンで供給することができる。

【0036】

この態様については、2011年7月14日公開の米国特許出願公開第2011-0171396号(5)に記載されている。この公開の内容はその全体が本明細書に組み込まれる。

【0037】

本発明は、露出してヒトと接触する表面を有し、例えば表面に存在する微生物を低減し、したがって表面と接触するヒトへの微生物の伝搬を低減させることが望ましい物品の生産において特に有用である。このような表面は広範に存在し、例としてドアの取っ手などの建築用金物、家具などである。

40

【0038】

ポリマーが存在する本発明の別の態様において、抗微生物表面の一部として形成されたポリマーは1つ以上の殺生物剤を含む。

【0039】

以下の詳細な説明及び図面を参照して、本発明の機能的及び有利な態様をさらに理解することができる。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 4 0 】

次に、図面を参照しながら、本発明の好ましい実施形態を説明するが、例にすぎない。

【図 1】ワイヤーク溶射ガンの概略断面図である。

【図 2】木材表面を損なうことなく、ワイヤーク溶射により黄銅で被覆された硬材メーブル基材の断面の光学顕微鏡写真を示す図である。

【図 3】(a)かんなをかけたソフトメーブル上及び(b)60グリットの紙やすりで磨かれた同じ試料の背面上の被覆試料を示す図である。

【図 4】含水率8%において塗布された場合における銅皮膜の種々の木材種に対する付着強度を示すグラフである。

【図 5】プルオフ式付着性試験後のMDF試料の凝集力損失の画像を示す図である。

10

【図 6】(a)オーク試料の早材領域における銅皮膜の不均一分布及び(b)オークの細胞構造を示す図である。

【図 7】Cu被覆マホガニー材試料の断面のBSE画像を示す図である。

【図 8】真菌環境(キカイガラタケ属(*Gloeophyllum*))中で60日後の非被覆及び青銅被覆マツの腐朽試験用ピンの写真を示す図である。

【図 9 - 1】6週間の試験後の(a)カビ曝露室中の試料及び(b)MDF被覆試料の写真を示す図である。

【図 9 - 2】図 9 - 1の続きである。

【図 10】キャビティにラッカーが充填(白色斑点)され、紙やすりで磨かれた黄銅皮膜のSEMを示す図である。

20

【図 11】黄銅金属薄板及びリン青銅-MDFの細菌致死率を示す図である。(パネルA)大腸菌(*E. coli*)、グラム陰性細菌。(パネルB)表皮ブドウ球菌(*S. epidermidis*)、グラム陽性細菌。パネルA及びBにおいて、黄銅金属薄板、紙やすりで磨かれていない(青銅)リン青銅-MDF、及び紙やすりで磨かれた(青銅が紙やすりで磨かれている)リン青銅-MDFの間には統計学上の差は認められない。パネルAにおいて、鋼と紙やすりで磨かれた青銅との間には統計学上の差が認められる(p 値=0.027)。パネルBにおいて、鋼と青銅の間には統計学上の差がある(p 値=0.038)。

【図 12】リン青銅-MDF基材の殺生物有効性に対する評価を示す図である。紙やすりで磨かれていないリン-青銅-MDF(A-C)及び紙やすりで磨かれたリン-青銅-MDF(D-F)上で2時間インキュベートした大腸菌の代表的な落射蛍光顕微鏡画像。(A & D、Syto9(登録商標);B & E、ヨウ化プロピジウム;C & F、A & B及びD & Eをそれぞれマージした画像)。

30

【図 13】表面トポグラフィのSEM分析を示す図である。(A及びD)黄銅金属薄板、(B及びE)紙やすりで磨かれていないリン青銅-MDF、(C及びF)紙やすりで磨かれたリン青銅-MDF。(A-C)走査型電子顕微鏡写真。(D-F)パネルA、B及びCにおけるスケールバーはそれぞれ300、200及び200 μ mである。パネルCのスケールバーは図示されていないが、パネルBのスケールバーと同じである。

【図 14】本発明に従って被覆された病院の手術用照明器の取っ手を示す写真である。

【図 15】本発明に従って被覆された病院用車椅子の取っ手を示す写真である。

【図 16】1日目及び2日目に採取された、被覆された肘掛けを有する椅子($n=16$)及び対照($n=16$)について、視覚的に確認された外れ値は除去して計数された平均CFU/cm²を示す棒グラフである。1日目にサンプリングを行った後、市販の過酸化水素ワイプを使用して、肘掛けを清浄しておき、1日目の測定を行ってから約24時間後に、2日目の測定を行った。

40

【図 17】1日目及び2日目の処理及び無処理の椅子の肘掛けにおけるコロニーの中央値を示す棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 1 】

限定されることなく、本明細書に記載されるシステムの大部分は溶射システムを対象とする。必要に応じて、本発明の実施形態が本明細書に開示される。しかし、開示される実施形態は例示するものにすぎず、本発明は、多くの異なる代替の形態で実施することができると理解されたい。

50

【 0 0 4 2 】

図面は一定の縮尺ではなく、いくつかの特徴を誇張又は最小化して、特定の要素の詳細を示すことがあり、関連した要素を削除して、新規態様を不明瞭にするのを防止することがある。したがって、本明細書に開示される特定の構造及び機能の詳細は、限定するものと解釈されるべきでなく、単に特許請求の範囲の基礎として、また当業者に本発明を様々なように使用するように教示するための代表的基礎として解釈されるべきである。限定するためではなく教示するために、例示された実施形態は、溶射システムを対象とする。

【 0 0 4 3 】

本明細書では、「約」という用語は、寸法、速度、温度、又は他の物理的諸特性若しくは特徴の範囲に関連して使用されるとき、平均して寸法の大部分が満たされているが、統計的に寸法がこの範囲を超えて存在することがある実施形態を排除しないように、寸法の範囲の上限及び下限に存在する可能性があるわずかな変動を包含することになっている。例えば、本発明の実施形態において、溶射システムの部品の寸法が記載されているが、これらは限定するものではないことが理解されよう。

【 0 0 4 4 】

本発明の好ましい実施形態において、金属をアーク溶射法により基材上に被着させる。アーク溶射法の機能的な概念図を図1に示し、ワイヤアーク溶射ガンを10で概略的に示す。被覆プロセスにおいて、2本の金属ワイヤ12及び14の間に、高電流がワイヤ間を流れるように大きな電圧を印加させる。

【 0 0 4 5 】

圧縮空気16が溶融材を霧化し、その金属を加速してジェット26が生成する。そのジェット26は基材18と接触して、皮膜20が形成する。ワイヤは、ローラー22を使用して供給され、ワイヤガイド24でガイドされる。ワイヤは金属製であればいずれでもよい。例えば、青銅、銅、アルミニウム、又はステンレス鋼が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 6 】

他の多くの被着方法を使用してもよいことが当業者であればわかる。ワイヤアーク溶射法は対費用効果の高い確固とした方法であり、したがって好ましい実施形態であるが、本発明は、金属層を被着させるためにワイヤアーク溶射法を使用することに限定されないことが理解されよう。フレイム溶射、プラズマ溶射、高速酸素燃料溶射、キネティック又はコールドスプレーなど他のタイプの溶射を、図1のワイヤアーク溶射ガン10の代わりに使用してもよい。

【 0 0 4 7 】

木材などの感熱基材の場合、溶射法は、基材に伝わる熱負荷が比較的低下するように構成されている。こうした状況では、この特徴は、金属皮膜が固体有機基材などの感熱材料、例えば木材又は木材複合体上に溶射されることを可能にするので重要である。木材基材の分解を防止するには、後続の金属ブルーム溶射が最低温度で可能であることが好ましい。ジェット26と基材18の衝突点において、金属粒子は溶融しているはずであるが、やはり金属の融点に近い温度を有する。

【 0 0 4 8 】

したがって、粒子温度を二色高温測定法により光学測定して、溶射金属の融点に応じた最適溶射距離を決定することができる。市場に出回っている飛行粒子温度測定用システムのうち、DPV-2000及びAccurasprayは、TECNAR Automation Ltd.社(St-Bruno, Qc, Canada)製の十分に確立したシステムである(6)。

【 0 0 4 9 】

皮膜を基材の表面に塗布する前に、様々な溶射距離においてセンサーで、微粒子ブルームの中心線に沿って被着している特定の金属について粒子の温度、速度、サイズ及び数などの飛行粒子条件を測定する。飛行中の粒子が周囲空気中で冷却されるので、実質的にすべての粒子は、ある距離を進んだ後凝固することになる。これらの測定値に基づいて、被覆されている基材18の表面からどれぐらいの距離で、粒子の温度がその融点に近いが、まだ凝固せず、依然として溶融相であるかを決定することができる。その結果、特定の金属材

料に対する溶射距離やトーチ入力電力など1組の溶射パラメータが確定される。この1組のパラメータによって、木材基材への損傷を最小限に抑えて、金属皮膜を被着することができる。

【0050】

文献に出ている本発明者らの試験及びデータに基づいて、ステンレス鋼の最適溶射距離は約350～約400mmの範囲で確定された。銅及びその合金の場合、その距離は約270～300mmであった。溶射距離は、溶射ガンのノズル又は先端から基材までの距離と定義される。

【0051】

感熱基材への損傷を低減するために、金属皮膜は被着直後に急速に冷却されることが好ましい。温度は、金属の融点から基材に安全な温度、典型的には約150 未満に下げべきである。この冷却は、例えば溶射領域に向けられた空気ジェットで行うことができる。空気流速は、基材表面から空気ノズルの距離、ノズル直径、被着速度及び金属熱特性を含めていくつかのパラメータに依存することになる。例えば、発明者による計算によって、溶射速度が約54g/分であるとき表面から50mmの距離に配置された直径25mmの空気ジェットでは、空気流は50～250l/分の間ぐらいとすべきであることがわかる。流速が速くなるほど、基材の冷却が有効になる。

10

【0052】

金属は、基材の性質に応じて様々な方式で有機基材に結合する。基材の選択は被覆手順に影響を及ぼす。本発明の好ましい実施形態において、基材は硬材(hardwood)である。微視的観察によって、硬材は樹液を垂直に導く道管と呼ばれる特殊構造を有し、その道管は木口面に孔として見えることがわかる。したがって、硬材は、樹液が仮道管と呼ばれる細胞を通してしか垂直に移動しない無孔軟材(softwood)とは対照的に有孔材と呼ばれる。硬材の孔はサイズがかなり異なり、孔が拡大鏡なしで目に見える種もあれば、目に見えない種もある(7)。

20

【0053】

硬材の表面形態によって、先行技術で必要とされた溝のグリットブラスト処理又は切削のような表面調整をいずれも行わずに、金属皮膜の被着が可能になる[4,5]。硬材メープル基材及び適切な溶射距離を使用すると、ワイヤーク溶射することによって、木材表面を損傷することなく十分に付着した黄銅皮膜を被着させることが可能であった。試料を切断して、研磨された状態にし、皮膜-基材の界面を光学顕微鏡下で撮影した(図2)。界面から、皮膜は基材の木目/粗さに入り込み、良好な付着をもたらすことがわかる。

30

【0054】

本明細書に開示される方法を用いて被覆することができる有機基材のタイプには、マホガニー、オーク、トネリコ(ash)、ハードメープル(hard maple)、カバノキ(birch)又はブナ(beech)など細孔材界面を有する硬材が含まれる。木材の選択は所望の界面量に依存することがある。マホガニー、オーク、トネリコは、最大の機械的結合をもたらすであろう非常に多孔性の表面を有する。ハードメープル、ブナ及び他のより小さい木目の硬材は最小の界面を有する。木材の選択は最終用途に依存することになる。

【0055】

硬材基材の含水率は、良好な機械的結合が確保されるように、業界標準に従ってキルン乾燥により制御されるべきである。

40

【0056】

軟材など(マツ、モミなど)の樹脂含有率の高い木材はいずれも避けるべきである。なぜなら、これら木材の性質は金属層の木材表面への付着性を損なうようになるからである。

【0057】

液滴が基材表面に衝突するときの温度に加えて、本発明者らの研究によって、粒子速度も重要なパラメータであることがわかった。本発明者らのワイヤーク法の研究から、金属粒子の加速は、プロセスパラメータ、主に微細化用ガスの流速及び金属密度に応じて170～200mmの距離まで継続することがわかる。有機基材に対して、より長い溶射距離では、粒子速度を微細化用ガス流速の増加によって又は粒子速度の上昇をもたらす溶射ガンの使

50

用によって調整することができる。

【0058】

後述する様々な研究を実施して、本発明の方法を用いて得られた製品の特性を調査した。これは、その所望の使用に適した被覆基材が得られるようにパラメータを最適化する助けとなり得る。

【実施例】

【0059】

付着性

異なる基材含水率について調査した銅皮膜の付着性について、5つの銅被覆木材種及びMDFを比較した。

10

【0060】

木材表面、特に軟材を60グリットの紙やすりで磨くことにより、銅皮膜の木材への付着性が、おそらく機械的嵌合のための部位を増加させることによって改善され、木材表面に均一な皮膜層が生じることが明らかになった。図3は、銅皮膜の塗布より前にかんなをかけた木材表面を有した被覆試料及び60グリットの紙やすりで磨かれたときの同じ試料の背面を示す。

【0061】

図3でわかるように、被覆木材試料のレジンプリードが認められた。この問題は、例えば金属皮膜を塗布する前に試料をキルン乾燥する又は表面を松脂溶液で洗浄することによって対処することができる。松脂溶液での洗浄は、被覆製品、特にトウヒ材試料におけるレジンプリードを低減することがわかった。

20

【0062】

皮膜の木材試料への付着強度は、20mmのドリリー(Dollies)を使用してASTM D4541に基づくプルオフ式試験によって測定した。図4に、平均含水率約8%で被覆されたとき様々な木材種を使用して得られた結果をまとめる。9回の測定に基づいた平均の計算では、外れ値データを考慮しなかった。

【0063】

銅のMDFへの付着性は特に強いことがわかったが、図4のグラフに示す結果は、MDF層間の凝集力が弱いため、すなわち基材の弱さのため低い。図5でわかるように、銅被覆層はいかなる場合でもMDFの厚い層に結合した。

30

【0064】

一般的に、金属付着性は硬材試料のほうが軟材よりよいことがわかった。マホガニーへの銅皮膜が最もよいことがわかった。これは、マホガニーが散孔材として比較的均一な構造を有し、良好な機械的嵌合がもたらされることによるだろう。また、ソフトメープルはオークより皮膜層が均一であった。図6は、付着性試験後の早材(earlywood)の層剥離、上面上の不均一皮膜層、及びオーク材試料の細胞構造を示す。銅の付着性と木材成分の凝集性は共に、オーク試料の早材部分において低く、これはオークの大きな道管構造(図6(b))が原因である可能性がある。

【0065】

試料の付着性は、含水率22%で状態調節した木材試料に銅皮膜を塗布したとき大幅に低下することがわかった。これは、高温金属の溶射塗布時における過剰水の蒸発及び木材表面における絶縁層の生成による可能性がある。

40

【0066】

SEM分析

マホガニー被覆木材試料の断面をエポキシ樹脂に埋め込み、10ミクロンのダイヤモンドペーストで研磨し、次いで金被覆した。銅は木材より原子質量が高いため、走査型電子顕微鏡(SEM)分析の後方散乱電子(BSE)モードで、皮膜層と木材の間にははっきりしたコントラストがある。試料のBSE画像が様々な倍率で得られた。図7は埋込試料の300倍の画像である。良好な付着であることが大部分の領域で明らかであり、木材層が木材表面近くで破壊している領域はわずかしかない。これは断面の切断時におけるノコギリの効果であり得

50

る。

【 0 0 6 7 】

腐朽試験

銅被覆試料の耐久性能を、AWPA E10-06標準に基づいて2つ(1つは被覆及び1つは非被覆)の試料をピンに入れることによって調査した。異なる3つの菌類:キチリメンタケ(*Gloeophyllum trabeum*)(GT)、ポスチア・プラセンタ(*Postia placenta*)(PP)、カワラタケ(*Trametes versicolor*)をジャガイモデキストロース寒天に接種した。土壌180g、蒸留水50g、及び2つのフィーダーストリップを加えることによって、15本の試験ピンを調製する。次いで、ピンを110℃で50分間滅菌した。各種の菌類をそれぞれ5本のピンに接種し、25℃及び相対湿度70%のインキュベータ中に2週間置いた後に、試験ブロックを加えた。19mmのブロックの銅被覆及び非被覆木材試料を用い、それぞれ5つの試料を調製し、秤量し、オートクレーブ処理し、土壌のピン中の感染フィーダーストリップ上に置いた。ピンを20℃及び相対湿度65%の暗い保管庫中に1か月置いた。図8でわかるように、調製し、キカイガラタケ属(*Gloeophyllum*)菌類を接種した試料を表す反復物である試料番号3は増殖をあまり示さなかった。これは菌類の不活性が原因であった可能性がある。

10

【 0 0 6 8 】

カビ抵抗性試験

銅被覆表面のカビの増殖に対する抵抗性をAWPA E24-06標準試験方法に基づいて評価した。マホガニー、オーク、ソフトメープル、ストロブマツ及びMDFを用い、それぞれ3個の試料(12cm×7cm×2cm)の上面を銅で被覆した。被覆試料を、32℃及び相対湿度95%の調節チャンパー中、カビ4種を接種した湿潤土壌の上方約7cmに吊した:1)アウレオバシジウム・プルランス(*Aureobasidium pullulans*)、2)アスペルギルス・ニガー・ヴァン・ティガン(*Aspergillus niger* v. Tiegh)、3)ペニシリウム・シトリヌム・トム(*Penicillium citrinum* Thom)及び4)アルテルナリア・テヌイッシマ(*Alternaria tenuissima*)群。図9は、露出6週間後の試料を示す。図9(b)は、ほとんど2倍のサイズ(厚さ)まで膨潤しているMDF試料を示しており、非被覆側ではカビの大量増殖が明らかである。しかし、銅被覆表面にはカビが生えていなかった。

20

【 0 0 6 9 】

キャビティがラッカーで充填(白色斑点)された、紙やすりで磨かれた黄銅皮膜のSEMを図10に示す。

30

【 0 0 7 0 】

本明細書に開示される方法は、1つの金属層の被着に限定されない。異なるタイプの金属を連続層として塗布することができる。好ましい実施形態において、基材18の表面に最も近い層は融点が低く、連続層の融点の方が高い。これによって、基材表面は高温では損傷されないこと、外層はより弾力的であることが確実となる。使用することができる金属の例としては、銅及びその合金、例えばニッケル若しくは銀、又はニッケルと銀の両方を含有する合金、青銅、黄銅など、銀及びその合金、亜鉛、スズ、並びにそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。特定の銅合金は銅-ニッケル-銀の銅合金であり、銅約55～約75%、若しくは約60%から70%の間、若しくは約65%から70%の間、又は銅約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%若しくは約71%である。

40

【 0 0 7 1 】

皮膜の厚さは、皮膜の目的(保護用又は装飾用)、被覆物品が配置されることになる環境(屋内、屋外、寒暖など)に応じて約100から約400µmの間とすることができるが、最終皮膜の厚さはこの範囲に限定されないことが理解されるであろう。したがって、可能な厚さは例えば100～350µm、100～300µm、100～250µm、200～350µm、100～300µm、100～250µm、100～200µm、150～350µm、150～300µm、200～500µm、200～450µm、200～400µm、250～600µm、250～500µm、250～500µm、250～450µm、250～400µm、250～350µmなどの範囲とすることができる。平均厚さは、例えば約100、150、200、250、300、350又は400µmとすることができる。

50

【0072】

金属で被覆した後、金属被覆基材の表面を、シーラント又は他の適切な組成物を用いた後処理被覆の場合によってはかけ、金属表面にフィルム形成する。シーラントは、溶射皮膜が受け継いだ孔を塞ぐように働いて、有機基材に対する保護を長期化することができる。シーラントは、フェノール、エポキシ、ウレタン、シリコーン、アルキド、ポリフッ化ビニル又はアクリルなどのポリマーに由来する低粘度ポリマー溶液とすることができるが、これらに限定されない。

【0073】

さらに詳細には、アクリル皮膜が風乾性又は熱硬化性組成物中で使用可能であり、アクリルは比較的成本の高い材料である。エポキシ皮膜は耐摩耗性及び耐化学薬品性が優れている。エポキシ皮膜は比較的高価であり、可使時間の比較的短い熱硬化性又は二液性(触媒により活性化される)組成物中でしか使用可能でない。エポキシ皮膜は過酷な屋内用途に適しているが、急速に分解し、屋外で数か月使用すると黒ずむ恐れがある。

【0074】

シリコーン皮膜は、高温で機能しなければならない皮膜に最高の可能性をもたらす。紫外線吸収化合物を添加して、屋外露出時におけるシリコーンの黒ずみを防止することができる。

【0075】

アルキド皮膜は遅乾性であり、アルキド皮膜を塗布する場合ベーキングが必要とされる。

【0076】

ウレタン皮膜を使用することができるが、屋外露出の退色がウレタン皮膜の問題点である。

【0077】

ポリフッ化ビニルフィルム(Tedlar)は、接着剤を用いてロール圧接によって塗布することができる。Tedlarフィルムは、銅板を屋外用途で保護するのに使用されてきた。

【0078】

ポリマーフィルムを有する表面を引き続いて機械的処理して、ポリマーフィルムの一部分を除去する。これによって、下にある金属が露出して、露出した金属表面が生成する。金属表面のくぼみ又はキャビティ内に形成されたフィルムの一部分は、基材皮膜の一部分としてとどまっている。

【0079】

全 R_a が0.2から6 μm の間又は粗さ6.0 μm である仕上げ表面は有機ポリマーフィルム被膜を含もうが含むまいが、機械的処理ステップで作製されることが有利である。好ましい機械的処理は、フィルム被覆金属を、基材に結合している研磨材(エメリー研磨布、研削ディスクなど)又は研磨スラリー、ペースト、懸濁液などで摩耗させるものである。

【0080】

仕上げ表面が0.2、0.3、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8、4.0、4.2、4.4、4.6、4.8、5.0、5.2、5.4、5.6、5.8若しくは6.0 μm の全粗さ R_a を有し、又は終点として選択されたこれらの値のいずれかによって規定されるいずれかの範囲内にあることが可能であり、したがってこのような範囲が、明示されていない場合でさえ本明細書で開示されている。例えば、0.2から4.4の間の R_a の範囲は上記によって開示されていると考えられる。

【0081】

したがって、摩耗ステップも、0.2~10 μm 、0.4~10 μm 、0.2~10 μm 、0.6~10 μm 、0.8~10 μm 、1~10 μm 、1.5~10 μm 、2~10 μm 、3~10 μm 、0.4~8 μm 、0.4~7 μm 、0.4~6 μm 、0.4~8 μm 、0.6~8 μm 、0.6~7 μm 、0.6~6 μm 、1~8 μm 、1~7 μm 、1~6 μm 、1.5~8 μm 、1.5~7 μm 、1.5~6 μm 、2~8 μm 、2~7 μm 、2~6 μm 、2~5 μm 、3~10 μm 、3~9 μm 、3~8 μm 、3~7 μm 、又は3~6 μm の範囲の R_a を有する表面を作製するように実施することができる。

【 0 0 8 2 】

外側溶射金属コートの表面が初期粗さ R_a^1 を有する場合、機械的に摩耗させて、 R_a^2 を有する表面を作製する。ただし、 $R_a^2 < R_a^1$ である。実施形態において、 $R_a^1 > 20R_a^2$ 、 $R_a^1 > 18R_a^2$ 、 $R_a^1 > 16R_a^2$ 、 $R_a^1 > 14R_a^2$ 、 $R_a^1 > 12R_a^2$ 、 $R_a^1 > 10R_a^2$ 、 $R_a^1 > 9R_a^2$ 、 $R_a^1 > 8R_a^2$ 、 $R_a^1 > 7R_a^2$ 、 $R_a^1 > 6R_a^2$ 、 $R_a^1 > 5R_a^2$ 、 $R_a^1 > 4R_a^2$ 、 $R_a^1 > 3R_a^2$ 、 $R_a^1 > 2R_a^2$ が可能である。

【 0 0 8 3 】

摩耗表面は、好ましくは粗さ R_a^2 が $6\mu\text{m}$ 以下であり、 $(R_a^1 - 2) > R_a^2$ である。実施形態において、ある程度までは、例えばおよそ9、10、11、12、13、14、15、又は16以上とすることができ、摩耗より前の表面の粗さ(R_a^1)、及び仕上げ製品の所望の表面粗さに応じて、 $(R_a^1 - 2) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 3) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 4) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 5) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 6) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 7) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 8) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 9) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 10) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 11) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 12) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 13) > R_a^2$ 、 $(R_a^1 - 14) > R_a^2$ である。

【 0 0 8 4 】

表面の輪郭曲線の谷深さ R_v を摩耗によって低減することも好ましく、例えば外側溶射金属コートの表面は R_v^1 を有し、摩耗によって作製された表面は R_v^2 を有し、 $R_v^2 < R_v^1$ である。 R_v^2/R_v^1 0.8又は0.7又は0.6又は0.5又は0.4又は0.3又は0.2又は0.1であることが特に好ましい。

【 0 0 8 5 】

R_v^2 の値は $40\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、 $35\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $25\mu\text{m}$ 、又はさらには $20\mu\text{m}$ であることがより好ましい。

【 0 0 8 6 】

前述のように、1つ以上の殺生物剤が埋め込まれたポリマーフィルムを形成することができる。このような殺生物剤は多数知られている。実施形態において、1つ以上の殺生物剤が、銀イオン、銅イオン、鉄イオン、亜鉛イオン、ビスマスイオン、金イオン、アルミニウムイオン、銀、銅、亜鉛、金属酸化物などの重金属及び酸化物のナノ粒子、酸化マグネシウムの塩素又は臭素付加物などの金属酸化物-ハロゲン付加物、第四級アンモニウム化合物、例えば2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、クロルヘキシジン、トリクロサン、ヒドロキシアパタイト、ゲンタマイシン、セファロチン、カルベニシリン、アモキシシリン、セファマンドール、トブラマイシン、バンコマイシン、第四級アンモニウム塩、例えばN,N-ドデシル、メチル-ポリエチレンイミンなどの抗ウイルス剤、抗微生物ペプチドからなる群から選択される。利用可能な抗微生物剤としては、2012年3月22日公開の米国特許出願公開第2012/0070609号(8)に列挙されるもの：チャノキ油、パラベン、パラベン塩、アリルアミン、エキノキャンディン、ポリエン抗菌薬、アゾール、イソチアゾリノン、イミダゾリウム、ケイ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、硫黄、グレープフルーツ種子抽出物、レモンマートル、オリーブ葉抽出物、パチュリ、シトロネラ油、オレンジ油、パウダルコ及びニーム油が挙げられる。特定のパラベンとしては、メチル、エチル、ブチル、イソブチル、イソプロピル及びベンジルパラベン、並びにそれらの塩が挙げられる。特定のアゾールとしては、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール及びベンゾイミダゾールが挙げられる。

【 0 0 8 7 】

金属で被覆された基材表面は、通常その抗微生物特性で選択される。このような金属としては、銅、銀、亜鉛から選択される金属又は合金が挙げられる。

抗微生物活性

本明細書に開示される被覆表面の実行可能性を確立するために、一連の実験を行った。

【 0 0 8 8 】

材料と方法

銅合金

リン青銅は銅含有量が高い(銅91.7%、スズ7.5%、リン0.8%)ため、被覆材料として選択して、抗微生物特性を確実にした。皮膜を中質繊維板(MDF)上に被着させた。皮膜表面は紙やすりをかけることによって摩耗させて、 R_a を(被着させたままの)初期値の約 $12.85\mu\text{m}$

から紙やすりをかけた後の約 $4.3\mu\text{m}$ に低減させた。輪郭曲線の最大谷深さ(R_v)も初期値の約 $47\mu\text{m}$ から約 $22\mu\text{m}$ に低減させた。機械加工による規則な線条パターンがあり、表面粗さが溶射合金より低い黄銅金属薄板(PMX製造)も、対照のステンレス304L鋼と一緒に試験した。銅合金の分子組成をEDS(Bruker Nano GmbH社製Quantax 70)で決定した。青銅板の組成は銅87%及び亜鉛13%であると判定された。表面トポグラフィ測定は、ダイヤモンド触針式表面形状測定装置(Surfometer 400、Precision Devices(米国ミシガン州ミラン)社)を用いて行った。3D表面画像はすべて、3D-Image Viewer(株式会社電子光学研究所)を使用して異なる角度で撮影された4つのESM画像をマージすることによって得られた。

【0089】

細菌株増殖条件及び生菌/死菌染色

10

接種の準備は、細菌コロニーを無菌LB培地10mlに懸濁し、回転式振盪機上37℃で24時間維持することによって行った。次いで、細菌を新たな無菌LB培地上で対数期になるまで3時間再成長させた。2時間培養を可能にするために、細菌を基材上に添加した。2時間後、試料を無菌PBS10mLで洗浄し、寒天板上に蒔いて37℃で終夜培養した。コロニーを使用して、皮膜上で生存していた細菌細胞を計数した。

【0090】

大腸菌又は表皮ブドウ球菌を室温で2時間インキュベートした。基材をLIVE/DEAD BacLight生存率キット(Invitrogen社)で染色した。SYTO 9緑色蛍光核酸染色剤及びヨウ化プロピジウム(PI)赤色蛍光核酸染色剤を使用して、生存細菌を決定した。SYTO 9を独立して使用すると、細胞膜透過性が2つの色素で共有されていたため、すべての細菌を標識することが可能であった。ヨウ化プロピジウムは細胞膜透過性ではなく、したがって細胞膜が破壊されている細胞しか染色することができず、これは生存不能細胞を示す。共染色剤は、SYTO 9 30 μl 及びヨウ化プロピジウム30 μl を混合し、この溶液を蒸留水で1/200倍に希釈することによって調製した。色素6 μl を、細菌を接種した各基材に注いだ。染色を暗所で15分間維持した。次いで、基材を蒸留水ですすいだ。Zeiss SterEO Discovery. V20を用いて、蛍光細菌を蛍光で可視化した。

20

【0091】

細菌の計数は、倍率120倍において試料1個当たりランダム視野3個以内で個々の蛍光斑点を計数することによって行った。SEM分析によって、蛍光斑点 $9.5\mu\text{m}^2$ が1個の細菌を表すことが明らかになり、これによって各細胞の計数が実行可能になった。大きく不整形な形状の蛍光染色は計数しなかった。各細菌のヨウ化プロピジウム赤色蛍光染色をSYTO 9緑色蛍光染色で除して、致死率を定量化した。

30

【0092】

細菌形態の分析

銅表面に2時間接種した後、PBS緩衝液中4%ホルムアルデヒドを使用して細菌細胞を固定した。固定した状態を回転運動下に4℃で終夜維持した。次いで、試料をPBSで3回洗浄した。次いで、試料を、1%四酸化オスミウムを使用して室温で1時間後固定した。次いで、四酸化オスミウムを0.1M PBS緩衝液で3回5分間洗い落としした。次いで、試料を50%、70%、80%、90%及び100% エタノール中でそれぞれ5分間、10分間、10分間、15分間、及び 2×10 分間脱水した。ヘキサメチルジシラザン(hexamethyldisilazane)シリーズ(HMDS)を3:1、1:1、及び1:3部のエタノール対HMDSで使用して、化学的臨界点乾燥を実現した。各処理を30分間維持し、100 HMDSの2つの変更を15分間使用した。HMDSの最後の変更を放置して、無菌ペトリ皿中で終夜揮発させた。

40

【0093】

SEM観察(Hitachi S2500)のために、次いで試料を金-パラジウムでスパッター被覆した。

【0094】

統計プログラムGraphpad(登録商標) Prismを使用して、結果間の有意差を算出した。クラスカル・ウォリスの検定をダン修正検定(Dunn modification testing)と共に用いて、サンプルの多重比較を行った。

50

【0095】

結果

標準的で実行可能な平板計数法を最初に使用して、すべての表面の殺生物有効性を定量化した。PBS緩衝液中約5000個のグラム陰性大腸菌及びグラム陽性表皮ブドウ球菌を2cm²の表面上に蒔いた。殺生物有効性の定量的評価によって、大腸菌及び表皮ブドウ球菌は、ステンレス鋼への曝露により20%未満しか死滅しなかったのに比べて、黄銅金属薄板への曝露により80%超が死滅したことが明らかになった(データ示さず)。しかし、リン青銅皮膜のいずれの場合にも、LB寒天板に生細胞は観察されなかった。黄銅金属薄板と同様の銅含有量を含むリン青銅皮膜によって、100%の細胞死になることはあり得ないようなので、殺生物活性の定量的評価は、SYTO 9染色剤及びヨウ化プロピジウム染色剤を使用して、落射蛍光顕微鏡により表面上の細菌の直接観察によって行った。得られたデータは、対照のステンレス鋼に2時間曝露させた後に大腸菌と表皮ブドウ球菌の致死率比0.19が認められたことを示した。比べると、大腸菌の致死率比0.66、0.75及び0.81がそれぞれ、黄銅金属薄板及び紙やすりで磨かれていない皮膜表面及び紙やすりで磨かれた皮膜表面について認められた。表皮ブドウ球菌の致死率比0.68、0.85及び0.74が黄銅金属薄板及び紙やすりで磨かれていない皮膜及び紙やすりで磨かれた皮膜で認められた。これは、異なる銅合金表面によるグラム陰性及びグラム陽性細菌に対する殺生物有効性が類似していることを示唆している。致死率において、ステンレス鋼と銅含有合金との間に統計的有意差が認められた(図11)。紙やすりで磨かれていない皮膜及び紙やすりで磨かれた皮膜上の大腸菌の代表的落射蛍光画像を図12に示す。倍率120倍で観察された、損なわれた膜を有する細胞の画

10

20

【0096】

表面トポグラフィーは、それらの基材への微生物の粘着性についてある役割を果たす。皮膜と比べて金属薄板への細菌の付着の差を決定するために、表面トポグラフィーを分析した。R_aの測定によって、表面粗さは、ステンレス鋼、黄銅金属薄板、紙やすりで磨かれていないリン青銅皮膜及び紙やすりで磨かれたリン青銅皮膜でそれぞれ、0.18、0.54、12.85、及び4.3µmであることが明らかになった。R_a値の範囲が大きいことと一致して、走査型電子顕微鏡法によって、紙やすりで磨かれていない(図13b)皮膜及び紙やすりで磨かれた(図13c)皮膜の極めて変化に富んだトポグラフィー像に比べて、黄銅金属薄板の比較的滑らかな線条表面(図13a)が明らかになった。SEM画像の三次元解析によって、黄銅金属薄板(図13d)と紙やすりで磨かれていない皮膜(図13e)との間の様々な程度の表面粗さが強調された。皮膜を紙やすりで磨いて、山を除去し、谷をそのままにしておくことによって粗さが低減した(図13f)。

30

【0097】

リン青銅皮膜から遊離されなかった細菌を、SEMを使用して2時間インキュベートした後の細胞の形態を調べることによってさらに調査した。対照のステンレス鋼上の大腸菌の大部分は、表面が滑らかで棒状であった。同様に、球状の表皮ブドウ球菌の表面は滑らかに見えた。これは、対照のステンレス鋼がグラム陰性及びグラム陽性細菌の形態に大きな影響を与えないことを示した。一方、大腸菌及び表皮ブドウ球菌の表面形態は、黄銅金属薄板に曝露すると若干不整形になった。殺生物活性において、黄銅金属薄板と紙やすりで磨かれていない又は紙やすりで磨かれたリン青銅皮膜との間に有意差はなかった(図11)が、表面粗さの劇的な増加及び皮膜に曝露させた大腸菌のサイズにおいて3~4倍の増大があり、少数の部分集合が溶解した。

40

【0098】

考察

いくつかの研究から、細菌を銅合金(銅>60%)に37℃で2時間曝露させることによって、細菌の約90%を死滅させることになることが示された(1)。殺生物活性と銅含有量の間の反

50

比例関係と一致して、これらの結果は、銅含有量87%の黄銅金属薄板に室温で2時間曝露させると、グラム陰性大腸菌及びグラム陽性表皮ブドウ球菌の80%が死滅したことを示している。銅含有量が91.7%と若干高いリン青銅皮膜に細胞を曝露させると、殺生物有効性は10~15%増大した。予想外なことに、対照のステンレス鋼及び黄銅金属薄板とは対照的に、生存可能な大腸菌も表皮ブドウ球菌も、ガラスビーズの存在下で厳密な洗浄にもかかわらず紙やすりで磨かれた皮膜及び紙やすりで磨かれていない皮膜から遊離されなかった。これは、異なる表面粗さに起因した可能性がある。落射蛍光顕微鏡法による分析によって、黄銅金属薄板及びリン青銅皮膜の殺生物活性は、表面粗さにおける差にもかかわらず類似した殺生物活性を有したことが明らかになった。したがって、黄銅金属薄板とリン青銅皮膜との間の特異な細胞接着は、おそらく表面トポグラフィーの変化を含むいくつかの変数が原因であった。

10

【0099】

細菌の非生物的表面への付着は、ステレオタイプの一連のステップを伴う。第1のステップは、鞭毛運動によって加速されるプロセスである、重力により媒介される非生物的表面との結合を伴う(9)。第2のステップの付着は、細菌の膜構成、線毛(fimbriae/pili)の存在、細菌集塊によるバイオフィルムの形成、及び基材の表面トポグラフィーなどいくつかの要因によって促進される。この第2のステップにおける「可逆的」から「非可逆的」付着への移行は、固体基材と接触をした細菌によるバイオフィルムの形成によって引き起こすことができる(9)。さらに、非生物的表面にわたって起こる遺伝学的に取り扱いやすい大腸菌の集塊によるバイオフィルム生成の分析が鞭毛株で部分的に促進される(10)。しかし、鞭毛をもたない大腸菌DH5 α 及び表皮ブドウ球菌もリン青銅皮膜にしっかりと付着する。さらに、SEMの下で観察された、細菌コロニーで形成される細胞外ポリマーバイオフィルムの主に無定形な像(11)とは対照的に、花弁様構造は、膨潤した大腸菌及び表皮ブドウ球菌の部分集合と密接に接触していた。バイオフィルム塊の増加は細菌の増殖及び浮遊性細菌の連続的動員に依存している。したがって、殺生物レベルの銅の存在はバイオフィルムの増殖に対して抵抗性を示す可能性がある。SEMで検出不可能なバイオフィルムが形成していた可能性があるということを見逃すことはできないが、集められたデータから、バイオフィルムによって媒介された付着が、大腸菌及び表皮ブドウ球菌のリン青銅皮膜への非可逆的付着に対する重要な貢献をした可能性はないことが示される。

20

【0100】

よく理解されていないが、固着細菌がそれらの微小環境のトポグラフィーを感知し、それに応答して、細菌のサイズ、形態及び生理化学的諸特性に応じてそれらの表面付着を促進又は低減するという一連の証拠が増大している。しかし、ナノ構造の表面に関して、矛盾している結果が表面粗さの衝撃及び結合している細菌の数について報告された。Anselmeら⁴が再検討したように、細菌付着において矛盾している結果は、表面の化学、湿潤性及びナノトポグラフィーにおける差の組合せが原因である。基材化学における違いの影響に伴う問題を回避するために、表面粗さの程度が特徴的であるが界面化学において測定可能な差はないスライドガラス上で、様々な細菌の付着性を調査した(12)。それらの研究によって、大腸菌は粗いガラス表面ではなく滑らかなガラス表面に容易に結合することが実証された。しかし、球状の黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)の結合はナノスケールの範囲の表面粗さの変化によってそれほど影響されなかった。 R_a 値180nmのステンレス鋼に結合している大腸菌及び表皮ブドウ球菌の数において、有意差は本明細書では認められなかった。 R_a 値540nmの黄銅金属薄板と結合した細菌は、ステンレス鋼と結合した細菌より約50%多かった。SEM画像によって、黄銅金属薄板に曝露すると両方の細菌種の表面がより粗いようにみえたことが明らかになった。膜形態の変化を黄銅金属薄板のより粗い表面と組み合わせると、黄銅金属薄板上に保持されている細菌の数がステンレス鋼に比べて多くなった可能性がある。

30

40

【0101】

細菌形態における著しい差は、固体金属とリン青銅皮膜の間で認められた。これは、紙やすりで磨かれたリン青銅皮膜及び紙やすりで磨かれていないリン青銅皮膜上に蒔かれた

50

とき損なわれた膜を有し、約3~4倍大きかった大腸菌細胞について特に明らかであった。低張PBS液の存在下における膨潤の高まりは、細菌の細胞壁が銅イオンによって損なわれたことを反映している可能性がある。殺生物表面に曝露してわずか30分後に膨潤が認められた。これは、異常な膜透過性が急速に生じ、水の流入のため浸透ストレスを招くことを示した。還元された銅イオンのハーバー-ワイス反応及びフェントン反応によりヒドロキシル遊離ラジカルが発生することによって、細胞壁が損傷したかどうかは決定されないままである。Espirito Santoらによって大腸菌について実証されたように(3)、得られた遊離ラジカルによって大腸菌ゲノムも急速に分解したという可能性もある。Warnesらが指摘したように(13)、PIは分解したDNAに有効に結合するわけではない。したがって、黄銅金属薄板及びリン青銅皮膜上の大腸菌の部分集合はPIで染色されなかった可能性があり、殺生物有効性の過小評価を招いたと考えられる。さらに、分解したDNAを含む損なわれていない細菌は生存不可能なはずであり、黄銅金属薄板上でインキュベートした大腸菌の生細胞数に影響を及ぼした可能性がある。

【0102】

本研究で使用される基材すべてに曝露することによって、グラム陽性表皮ブドウ球菌のサイズにおいて有意差は認められなかった。Warnesらは、銅含有量60~95%の銅合金に曝露させたときグラム陽性エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)及びエンテロコッカス・フェシウム(*Enterococcus faecium*)のサイズ及び膜形態の変化を認めなかった。殺菌は細胞呼吸の阻害及びROSによるDNA分解に起因した。黄銅金属薄板に2時間曝露させた後に生細胞が検出可能であった表皮ブドウ球菌に関して本明細書に記載する結果とは対照的に、銅合金に1時間曝露させた後に、生存可能なエンテロコッカス・フェカリス及びエンテロコッカス・フェシウム細胞は認められなかった。本発明者らが仮説を立てたように、グラム陽性細胞では、外側細胞壁及び細胞周辺腔が存在しないので、毒性ROSの細胞内浸透が容易になり、細胞膜への影響が最小で細胞死を招くと考えられる。これらの結果は、リン青銅皮膜に曝露させたとき、表皮ブドウ球菌の部分集合が細胞膜を損なうが、これはおそらくグラム陽性細胞の毒性レベルの銅に対する応答における種特異的差を反映していること、又は山と谷のマクロスケール差が、細胞の大部分が認められる谷の範囲内の銅の濃度を上げることによって殺菌を向上させることを示している。膜プレブを含む表皮ブドウ球菌の部分集合も、PBSの存在下にナノフラワーと結合させたことを指摘することは興味深い。これは、損傷を受けた細胞から放出された有機材料が有機リン酸銅結晶の核形成を促進することを示した。

【0103】

被覆表面の例を図14及び15に示す。図14及び15はそれぞれ、医療機器の取っ手及び病院の椅子の被覆表面を示す。

【0104】

予備研究で、椅子のアームを本発明の銅合金(銅60%を含有する洋白)材料で被覆した。椅子の数脚をプラスチックのアームを備えた同数の椅子と一緒に、待合室に配置した。椅子を視覚的に互いに似ているように組み立てた。処置及び無処置の椅子に番号を付け、待合所にランダムに配置した。

【0105】

椅子は、ルーチンのプロトコルに従って、椅子が処置されたか無処置であるか知らない職員によって拭き取りをした。椅子のアームから採取された拭き取り試料を、BD Diagnostics社から入手した中性化ブロス(カタログ番号298318)を使用した寒天に蒔いた、そこでは細菌増殖が銅の存在下に抑制されず、35℃で18~24時間インキュベートし、CFUを計数した。得られた結果のサンプルを図16及び17に示す。処置椅子は無処置のアームと比べて、例えばバチルス(*bacillus*)、緑色連鎖球菌(*viridians group streptococci*)、黄色ブドウ球菌、及びマイクロコッカス・ルテウス(*Micrococcus luteus*)の数を低減させることがわかった。

【0106】

本明細書では、「含む(*comprises*)」、「含む(*comprising*)」、「含む(*includes*)」、

10

20

30

40

50

及び「含む(including)」という用語は、包括的であり、開放型であり、排他的ではないと解釈されるべきである。具体的には、特許請求の範囲を含めて、本明細書で使用されるとき、「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「含む(includes)」及び「含む(including)」という用語、並びにそれらの変形は、指定された特徴、ステップ、又は成分が包含されることを意味する。これらの用語は、他の特徴、ステップ、又は成分の存在を排除するものと解釈されるべきでない。

【 0 1 0 7 】

本明細書に引用されたすべての参考文献及び刊行物の内容は、本明細書にそれらの全体として複製されたように参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 1 0 8 】

本発明の好ましい実施形態についての前述の説明は、本発明の原理を説明するために記載したものであって、本発明を例示した特定の実施形態に限定するものではない。本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲に包含される実施形態及びそれらの均等物のすべてによって定義されることを意図する。

[参考文献]

1. Grass, G., Rensing C., and Solioz M. Metallic copper as an antimicrobial surface. *Applied and Environmental Microbiology* 2011; 77: 1541-1547
2. Rai S., et al. Evaluation of the antimicrobial properties of copper surfaces in an outpatient infectious disease practice. 2012. The Society for Healthcare Epidemiology of America. 33(2); 200-201.
3. Espirito Santo, C. et al. Contribution of copper ion resistance to survival of *Escherichia coli* on metallic copper surfaces. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008; 74:977-986
4. Herman H. and Sulit R. 1993. V. 6, Welding, Brazing, and Soldering.
5. U.S. Patent Publication No. 2011/0171396. Pershin V., Portman T., Mostaghimi J., July 14, 2011.
6. Bissons F., Lamontagne M., Moreau C., Pouliot L., Blain J., and Nadeau F., Ensemble In-flight Particle Diagnostics under Thermal Spray Conditions, Thermal Spray 2001: New Surfaces for a New Millennium, C.C. Berndt, K.A. Khor, and E.F. Lugscheider, Ed., May 28-30, 2001 (Singapore), ASM International, 2001, p 705-714
7. "Structure of Wood." Research Note FPL-04, Forest Products Laboratory, US Department of Agriculture, March 1980.
8. U.S. Patent Publication No. 2012/0070609. Poppe C., Daly M., Ard K., March 2, 2012.
9. Anselme K., Davidson P., Popa AM., Giazzon M., Liley M., and Ploux L. 2010. The interaction of cells and bacteria with surfaces structured at the nanometre scale. *Acta Biomater.* 10; 3824-3846.
10. Pratt L.A. and Kolter R. Genetic analysis of *Escherichia coli* biofilm formation: roles of flagella, motility, chemotaxis and type I pili. 1998. *Molecular Microbiology*. 30(2):285-93.
11. Flemming H.C and Wingender J. 2010. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*. 8(9):623-633.
12. Mitik-Dineva N., Wang J., Truong VK., Stoddart P., Malherbe F., Crawford RJ., and Ivanova EP. 2009. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* Attachment Patterns on Glass Surfaces with Nanoscale Roughness. *Current Microbiology*. 58: 268-273.
13. Warnes, SL. Biocidal efficacy of copper alloys against pathogenic enterococci involves degradation of genomic and plasmid DNAs. *Applied and Environmental Microbiology* 2010; 5390-5401.

10

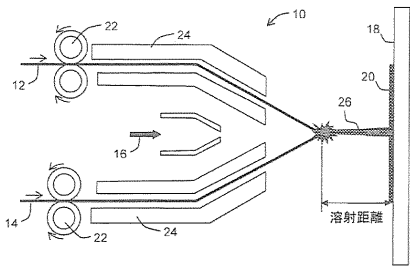
20

30

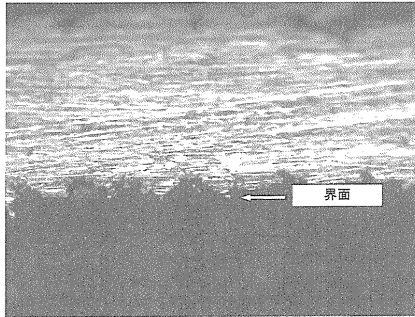
40

50

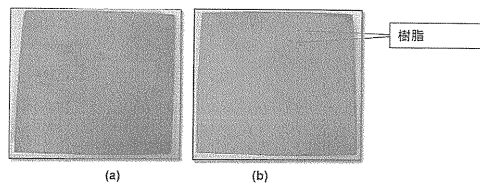
【図 1】



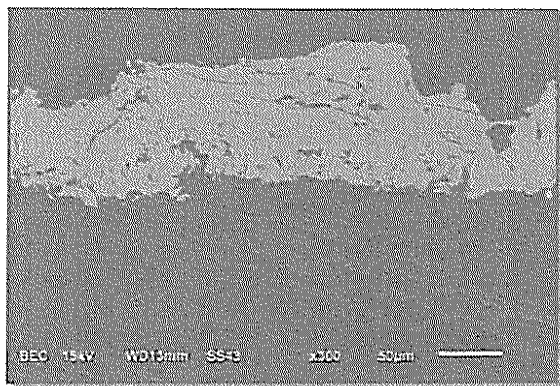
【図 2】



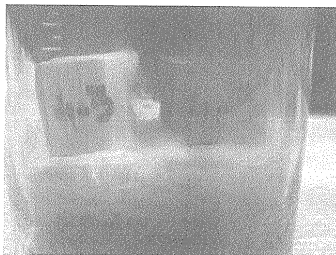
【図 3】



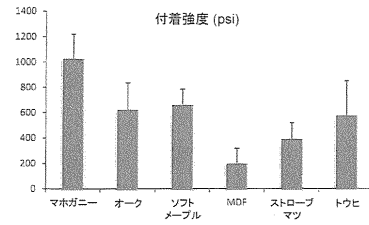
【図 7】



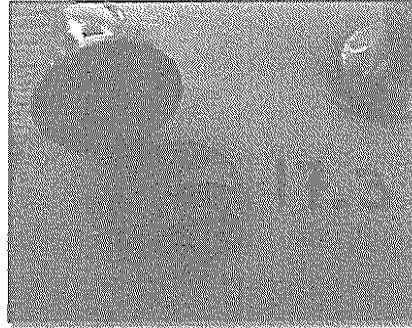
【図 8】



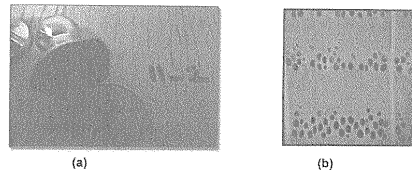
【図 4】



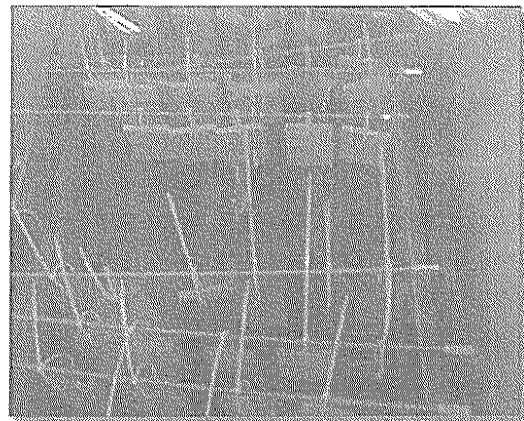
【図 5】



【図 6】



【図 9 - 1】



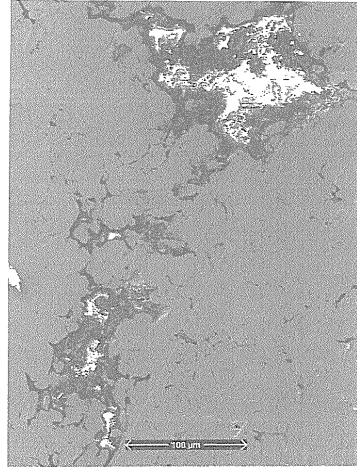
(A)

【図 9 - 2】

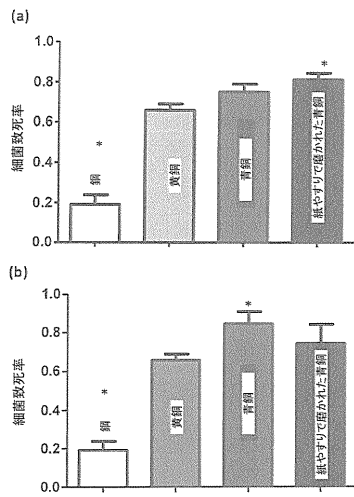


(B)

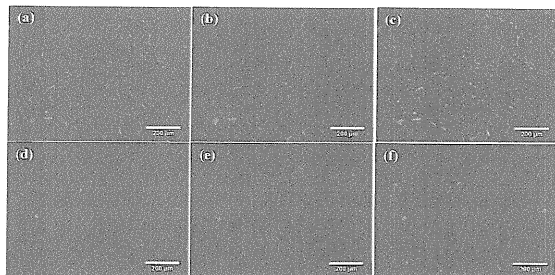
【図 10】



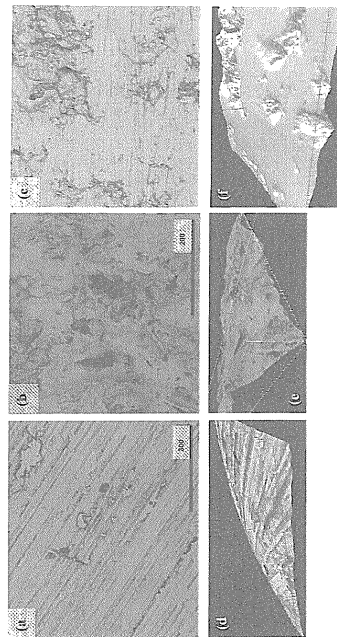
【図 11】



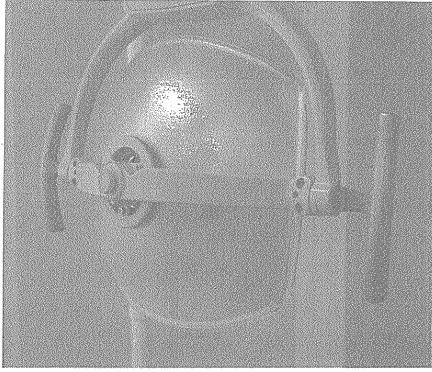
【図 12】



【図 13】



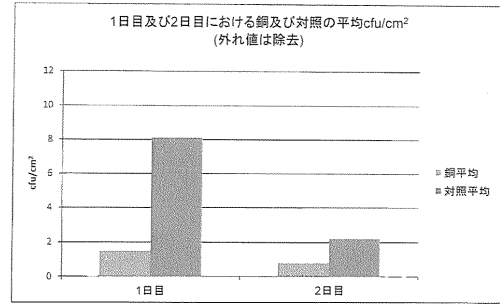
【図 14】



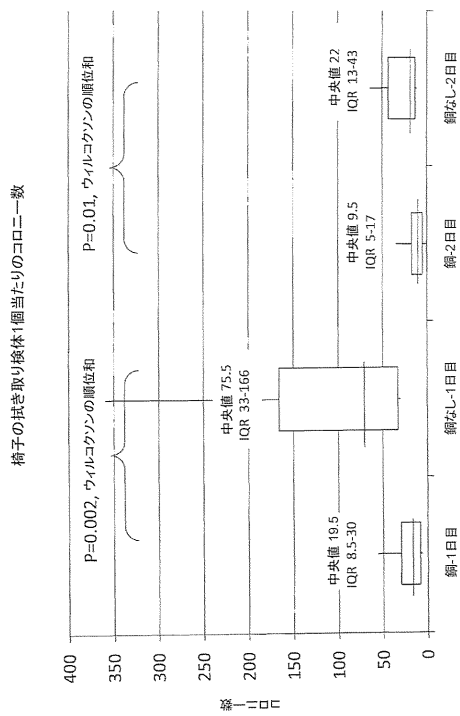
【図 15】



【図 16】



【図 17】



【手続補正書】

【提出日】平成26年12月24日(2014.12.24)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗微生物表面を備えた基材を提供する方法であって、表面キャビティを有する外側溶射金属コートを備えた基材を機械的に摩耗させて、キャビティの深さを低減し、キャビティの中間にある領域において露出し摩耗した金属表面を生成するステップを含み、金属コートは場合によってその上に形成されたポリマーフィルムを有する、前記方法。

【請求項 2】

外側溶射金属コートの表面が表面粗さ(R_a^1)を有し、摩耗することによって生成された表面が表面粗さ(R_a^2)を有し、 $R_a^2 < R_a^1$ である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

$R_a^1 > 2R_a^2$ である、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

R_a^1 が少なくとも4 μm である、請求項2に記載の方法。

【請求項 5】

R_a^1 が4 μm から30 μm の間である、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

R_a^2 が10 μm 以下である、請求項2に記載の方法。

【請求項 7】

R_a^2 が6 μm 以下である、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

$(R_a^1 - 2) > R_a^2$ である、請求項5、6又は7に記載の方法。

【請求項 9】

外側溶射金属コートの表面が R_v^1 を有し、摩耗することによって生成された表面が R_v^2 を有し、 $R_v^2 < R_v^1$ である、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

$R_v^2/R_v^1 \geq 0.8$ である、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

$R_v^2/R_v^1 \geq 0.5$ である、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

$R_v^2/R_v^1 \geq 0.2$ である、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

$R_v^2 \leq 40 \mu\text{m}$ である、請求項9から12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

$R_v^2 \leq 25 \mu\text{m}$ である、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

金属が、銅、銅の合金、銀及びその合金、亜鉛、スズ、ステンレス鋼、並びにそれらの任意の組合せからなる群から選択される金属を含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

コートを摩耗するステップの後に、表面コートを研磨するステップをさらに含む、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

摩耗するステップが抗微生物表面を調製する最終ステップである、請求項1から15のい

ずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

研磨するステップが抗微生物表面を調製する最終ステップである、請求項16に記載の方法。

【請求項 19】

表面キャビティを有する外側溶射金属コートを備えた基材を用意するステップをさらに含む、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

表面キャビティを有する外側溶射金属コートを備えた基材を用意するステップが、基材を熔融金属粒子で溶射して、コートを形成し、場合によっては塗布するステップを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

溶射金属コートを有する基材を用意するステップが、

a) 所定範囲内の平均温度、所定範囲内の平均速度を有する熔融金属粒子のジェットの供給源を用意するステップと、

b) 前記熔融金属粒子のジェットを基材の表面に方向付け、それによって金属コートを基材表面に被着させるステップとを含み、前記供給源は基材から所定の距離を置き、前記平均速度及び前記平均温度は、熔融小滴が基材の表面を被覆するので熔融金属粒子の温度が金属の融点に非常に近くなるように所与の金属について選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

熔融金属粒子のジェットがワイヤアーク溶射ガンで供給される、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

表面キャビティを有する金属コートが約100から約500 μm の間の厚さを有する、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

基材が有機基材である、請求項1から23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

有機基材が木材、木材とポリマーの複合体、及びポリマー基材から選択される、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

金属コートがその上に形成されたポリマーフィルムを有する、請求項1から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

摩耗ステップより前に、有機ポリマーフィルムを金属コート上に形成するステップをさらに含む、請求項1から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

有機ポリマーフィルムを形成するステップが、フィルムを3～20 μm の厚さに形成するステップを含む、請求項27に記載の方法。

【請求項 29】

有機ポリマーフィルムを形成するステップが、溶射金属コートにポリマー分子を含有する溶液又はプレポリマー混合物を塗布するステップを含む、請求項27又は28に記載の方法。

【請求項 30】

有機ポリマーフィルムを形成するステップが、溶液を塗布し、溶射金属コートのキャビティの壁にフィルムコートを形成するステップを含む、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

摩耗するステップが、フィルム被覆金属を機械的に摩耗させて、下にある金属を露出させ、露出させた金属とポリマーフィルムで壁が被覆されているキャビティとを含む表面を

作製するステップを含む、請求項26から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

溶液が液体溶液である、請求項29に記載の方法。

【請求項33】

フィルムを形成するステップが、コートにプレポリマー混合物を塗布し、プレポリマー成分を硬化させるステップを含む、請求項27から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

ポリマー分子を含有する溶液又はプレポリマー混合物が1つ以上の殺生物剤をさらに含む、請求項28から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

1つ以上の殺生物剤が、銀イオン、銅イオン、鉄イオン、亜鉛イオン、ビスマスイオン、金イオン、アルミニウムイオン、銀、銅、亜鉛、金属酸化物などの重金属及び酸化物のナノ粒子、酸化マグネシウムの塩素又は臭素付加物などの金属酸化物-ハロゲン付加物、第四級アンモニウム化合物、例えば2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、クロルヘキシジン、トリクロサン、ヒドロキシアパタイト、ゲンタマイシン、セファロチン、カルベニシリン、アモキシシリン、セファマンドール、トブラマイシン、バンコマイシン、第四級アンモニウム塩、例えばN,N-ドデシル、メチル-ポリエチレンイミンなどの抗ウイルス剤、抗菌ペプチド、チャノキ油、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、イソブチルパラベン、イソプロピルパラベン、ベンジルパラベン、及びそれらの塩などのパラベン、アリルアミン、エキノカンディン、ポリエン抗菌薬、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール及びベンゾイミダゾールなどのアゾール、イソチアゾリノン、イミダゾリウム、ケイ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、硫黄、グレープフルーツ種子抽出物、レモンマートル、オリーブ葉抽出物、パチュリ、シトロネラ油、オレンジ油、パウダルコ及びニーム油からなる群から選択される、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

ポリマーフィルムが、アクリル皮膜、エポキシ皮膜、シリコーン皮膜、アルキド皮膜、ウレタン皮膜及びポリフッ化ビニル皮膜からなる群から選択される、請求項26から35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

フィルムを形成するステップが1つ以上の殺生物剤をフィルムに組み込むステップを含む、請求項27に記載の方法。

【請求項38】

1つ以上の殺生物剤が、銀イオン、銅イオン、鉄イオン、亜鉛イオン、ビスマスイオン、金イオン、アルミニウムイオン、銀、銅、亜鉛、金属酸化物などの重金属及び酸化物のナノ粒子、酸化マグネシウムの塩素又は臭素付加物などの金属酸化物-ハロゲン付加物、第四級アンモニウム化合物、例えば2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、クロルヘキシジン、トリクロサン、ヒドロキシアパタイト、ゲンタマイシン、セファロチン、カルベニシリン、アモキシシリン、セファマンドール、トブラマイシン、バンコマイシン、第四級アンモニウム塩、例えばN,N-ドデシル、メチル-ポリエチレンイミンなどの抗ウイルス剤、抗菌ペプチド、チャノキ油、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、イソブチルパラベン、イソプロピルパラベン、ベンジルパラベン、及びそれらの塩などのパラベン、アリルアミン、エキノカンディン、ポリエン抗菌薬、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール及びベンゾイミダゾールなどのアゾール、イソチアゾリノン、イミダゾリウム、ケイ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、硫黄、グレープフルーツ種子抽出物、レモンマートル、オリーブ葉抽出物、パチュリ、シトロネラ油、オレンジ油、パウダルコ及びニーム油からなる群から選択される、請求項37に記載の方法。

【請求項39】

表面キャビティを有する外側溶射金属コートの表面粗さ(R_a)が銅を含み、摩耗するス

テップによって低減されて、 $R_a^2 < R_a^1$ であるような粗さ(R_a^2)を有する表面が作製され、低減は、 R_a^2 が、表面に曝露させたグラム陰性菌においてPBS緩衝液の存在下に膨潤を2時間誘導する範囲にあるような粗さを維持するのに十分小さい、請求項1に記載の方法。

【請求項40】

グラム陰性菌が大腸菌である、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記曝露が、前記細菌を増殖条件下で増殖させるステップを含み、細菌がコートと同じ組成を有する金属薄板上で前記膨潤なしに増殖する、請求項39又は40に記載の方法。

【請求項42】

表面に曝露させた前記膨潤細菌が、金属薄板に曝露させた細菌のサイズの少なくとも2倍に膨潤する、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

金属薄板が約 $0.54\text{ }\mu\text{m}$ の表面粗さ(R_a^m)を有する、請求項39から42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項44】

請求項1から43のいずれか一項に記載の方法によって作製された抗微生物表面を含む物品。

【請求項45】

抗微生物表面を有する物品であって、露出したキャビティを有する露出した金属表面を備えた金属コートが覆っている基材を含み、表面が 1.0 から $10\text{ }\mu\text{m}$ の間の表面粗さ(R_a)を有する、物品。

【請求項46】

金属コートが基材上に直接形成され、基材に直接固定される、請求項45に記載の物品。

【請求項47】

金属コートが溶射金属コートである、請求項45又は46に記載の物品。

【請求項48】

露出した金属表面が、前記キャビティの中間にある摩耗した金属部分を含む、請求項47に記載の物品。

【請求項49】

抗微生物表面を有する物品であって、溶射金属コートが覆っている基材を含み、表面は露出したキャビティを有し、金属の一部分は外に向かって露出し、キャビティの壁は有機ポリマーフィルムで被覆されている物品。

【請求項50】

表面が $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下の表面粗さ(R_a)を有する、請求項49に記載の物品。

【請求項51】

R_a が 0.2 から $6\text{ }\mu\text{m}$ の間である、請求項50に記載の物品。

【請求項52】

表面の R_v が $40\text{ }\mu\text{m}$ である、請求項45から51のいずれか一項に記載の物品。

【請求項53】

R_v $20\text{ }\mu\text{m}$ である、請求項52に記載の物品。

【請求項54】

金属が、銅、銅合金、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される金属を含む、請求項45から53のいずれか一項に記載の物品。

【請求項55】

金属コートが 100 から $500\text{ }\mu\text{m}$ の間の厚さを有する、請求項45から54のいずれか一項に記載の物品。

【請求項56】

基材が有機基材である、請求項45から55のいずれか一項に記載の物品。

【請求項57】

有機基材が木材、木材とポリマーの複合体、及びポリマー基材から選択される、請求項

56に記載の物品。

【請求項58】

金属コートのキャビティの壁に形成された有機ポリマーフィルムをさらに含む、請求項45から57のいずれか一項に記載の物品。

【請求項59】

有機ポリマーフィルムが3～20 μmの厚さを有する、請求項58に記載の物品。

【請求項60】

ポリマーフィルムに組み込まれている1つ以上の殺生物剤をさらに含む、請求項58又は59に記載の物品。

【請求項61】

1つ以上の殺生物剤が、銀イオン、銅イオン、鉄イオン、亜鉛イオン、ビスマスイオン、金イオン、アルミニウムイオン、銀、銅、亜鉛、金属酸化物などの重金属及び酸化物のナノ粒子、酸化マグネシウムの塩素又は臭素付加物などの金属酸化物-ハロゲン付加物、第四級アンモニウム化合物、例えば2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、クロルヘキシジン、トリクロサン、ヒドロキシアパタイト、ゲンタマイシン、セファロチン、カルベニシリン、アモキシシリン、セファマンドール、トブラマイシン、バンコマイシン、第四級アンモニウム塩、例えばN,N-ドデシル、メチル-ポリエチレンイミンなどの抗ウイルス剤、抗菌ペプチド、チャノキ油、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、イソブチルパラベン、イソプロピルパラベン、ベンジルパラベン、及びそれらの塩などのパラベン、アリルアミン、エキノカンディン、ポリエン抗菌薬、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール及びベンゾイミダゾールなどのアゾール、イソチアゾリノン、イミダゾリウム、ケイ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、硫黄、グレープフルーツ種子抽出物、レモンマートル、オリーブ葉抽出物、パチュリ、シトロネラ油、オレンジ油、パウダルコ及びニーム油からなる群から選択される、請求項60に記載の物品。

【請求項62】

ポリマーフィルムが、アクリル皮膜、エポキシ皮膜、シリコーン皮膜、アルキド皮膜、ウレタン皮膜及びポリフッ化ビニル皮膜からなる群から選択される、請求項58から61のいずれか一項に記載の物品。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2013/050207
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C23C 4/18</i> (2006.01) , <i>A01N 59/20</i> (2006.01) , <i>A01P 1/00</i> (2006.01) , <i>A61L 2/232</i> (2006.01) , <i>A61L 2/238</i> (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C23C, A01N, A61L, A01P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Canadian patent database, Epodoc, Scopus, Google. Keywords- antimicrobial, coat*, metal, copper		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/0171396 A1 (Pershim et al.) July 14, 2011 (07-14-2011)	1-62
A	CA 2673302 A1 (Fahland et al.) June 26, 2008 (06-26-2008)	1-62
A	CA 2736881 (Clark et al.) March 18, 2010 (03-18-2010)	1-62
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 June 2013 (14-06-2013)		Date of mailing of the international search report 24 July 2013 (24-07-2013)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer Randall Menard (819) 997-2760

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2013/050207

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US2011171396A1	14 July 2011 (14-07-2011)	None	
CA2673302A1	26 June 2008 (26-06-2008)	AT527391T DE102006060057A1 EP2102381A1 EP2102381B1 US2010040659A1 WO2008074388A1	15 October 2011 (15-10-2011) 26 June 2008 (26-06-2008) 23 September 2009 (23-09-2009) 05 October 2011 (05-10-2011) 18 February 2010 (18-02-2010) 26 June 2008 (26-06-2008)
CA2736881A1	18 March 2010 (18-03-2010)	AU2009291971A1 CN102149834A EP2384372A2 JP2012502189A KR20110053998A MX2011002500A US2010061884A1 WO2010030597A2 WO2010030597A3	18 March 2010 (18-03-2010) 10 August 2011 (10-08-2011) 09 November 2011 (09-11-2011) 26 January 2012 (26-01-2012) 24 May 2011 (24-05-2011) 07 April 2011 (07-04-2011) 11 March 2010 (11-03-2010) 18 March 2010 (18-03-2010) 01 July 2010 (01-07-2010)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)	
C 0 9 D 5/16 (2006.01)	C 0 9 D	5/16		
C 0 9 D 7/12 (2006.01)	C 0 9 D	7/12		
C 2 3 C 4/18 (2006.01)	C 2 3 C	4/18		
C 2 3 C 4/08 (2006.01)	C 2 3 C	4/08		
C 2 3 C 4/12 (2006.01)	C 2 3 C	4/12		

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74) 代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(74) 代理人 100180862

弁理士 花井 秀俊

(72) 発明者 パーシン, バレリアン

カナダ国 エル5 ジー 2 イー 4 オンタリオ, ミシサーガ, ミネオラ ロード イースト 4 9

(72) 発明者 ポートマン, トーマス

カナダ国 エム6 ピー 2 ピー 6 オンタリオ, トロント, パシフィック アベニュー 1 6 9

(72) 発明者 モスタギミ, ジャバド

カナダ国 エル5 エヌ 7 エス 7 オンタリオ, ミシサーガ, ケントチェスター プレイス 1 6 9 8

F ターム(参考) 4H011 AA02 BB18 DA08 DD07

4J038 CD09 CG001 DB001 DD121 DG001 DL031 HA06 HA141 JB01 PC02

PC08

4K031 AA08 AB02 CA02 DA03 FA04 FA08