(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-523026
(P2024-523026A)
(43)公表日　令和6年6月25日(2024.6.25)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｌ	*15/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｌ	15/20	１００	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		４Ｃ０８１
Ａ６１Ｋ	*38/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/06		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｌ	*15/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｌ	15/26	１００	
Ａ６１Ｌ	*15/42*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｌ	15/42	３１０	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全84頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-577266(P2023-577266)
(86)(22)出願日　令和4年6月14日(2022.6.14)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月5日(2024.2.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/066234
(87)国際公開番号　WO2022/263475
(87)国際公開日　令和4年12月22日(2022.12.22)
(31)優先権主張番号　2108465.2
(32)優先日　令和3年6月14日(2021.6.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,
最終頁に続く

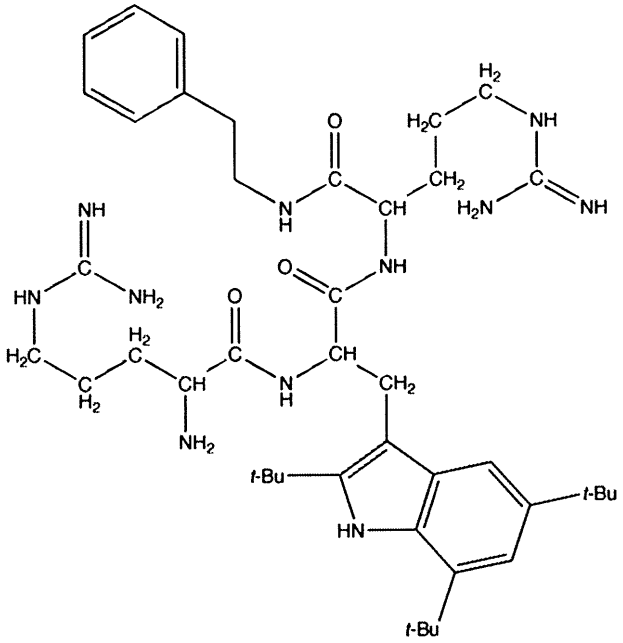
(71)出願人　518176345
アミコート エイエス
ノルウェー ９０１９ トロムソ スィー ケフースヴェーゲン ２３
(74)代理人　110000040
弁理士法人池内アンドパートナーズ
(72)発明者　シュピーゲルベルク、アンドレアス
スイス、８８１０ ホルゲン、ベルクシュトラーセ ２３
(72)発明者　ステンセン、ウェンチ
ノルウェー、９１０２ クヴァロイスレッタ、スモルブロムストヴェーゲン ３６
(72)発明者　スヴェンセン、ジョン シガード
ノルウェー、９１０２ クヴァロイスレッタ、スモルブロムストヴェーゲン ３６
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ポリウレタンを含む抗菌性物品

(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタンを含む抗菌性物品を提供する。
ＡＡ－ＡＡ－ＡＡ－Ｘ－Ｙ　（Ｉ）
また、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタンを提供する。
また、本発明は、少なくとも一つの有機溶媒、熱可塑性ポリウレタンおよび式（Ｉ）の化合物を含む組成物、そのような組成物を用いて製造されたコーティングを提供する。
また、本発明は、式（Ｉ）の化合物で含侵させたポリウレタンを製造する方法、式（Ｉ）の化合物で含侵させたポリウレタンを包含する医療用デバイス、および式（Ｉ）の化合物で含侵させたポリウレタンの医薬用途を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ポリウレタンを含む抗菌性物品であって、
前記ポリウレタンは、式（Ｉ）の化合物を含侵させた抗菌性物品。
ＡＡ－ＡＡ－ＡＡ－Ｘ－Ｙ　（Ｉ）
［式中、
順序を問わないが、前記ＡＡ（アミノ酸）部分の２つは、カチオン性アミノ酸であり、前記ＡＡ（アミノ酸）部分の１つは、１４～２７の非水素原子を有する親油性Ｒ基を有するアミノ酸であり、
Ｘは、Ｎ原子であり、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択されるヘテロ原子が最大２つまで組み込まれていてもよい分岐または非分岐の$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキル基またはアリール基で置換されていてもよく、
Ｙは、$Ｒ_{1}－Ｒ_{2}－Ｒ_{3}$、$Ｒ_{1}－Ｒ_{2}－Ｒ_{2}－Ｒ_{3}$、$Ｒ_{2}－Ｒ_{2}－Ｒ_{1}－Ｒ_{3}$、$Ｒ_{1}－Ｒ_{3}$および$Ｒ_{4}$からなる群から選択され、
式中、
$Ｒ_{1}$は、Ｃ、Ｏ、ＳまたはＮであり、
$Ｒ_{2}$は、Ｃであり、
$Ｒ_{1}$および$Ｒ_{2}$のそれぞれは、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキル基で置換されていてもよく、または置換されていなくてもよく、
$Ｒ_{3}$は、５または６の非水素原子をそれぞれが含む１～３の環状基を含む基であり、前記環状基のうちの２以上が縮合していてもよく、前記環状基のうちの１以上は置換されていてもよく、$Ｒ_{3}$には、最大１５の非水素原子が組み込まれており、
$Ｒ_{4}$は、２～２０の非水素原子を有する、直鎖、分岐、または環状の脂肪族部分である。］
【請求項２】
前記化合物は、ペプチドである、請求項１の抗菌性物品。
【請求項３】
前記カチオン性アミノ酸が、アルギニンおよび／またはリシンである請求項１または２に記載の抗菌性物品。
【請求項４】
前記親油性Ｒ基を有するアミノ酸が、トリブチルトリプトファン（Ｔｂｔ）またはＰｈｅ（４－（２－ナフチル））、Ｐｈｅ（４－（１－ナフチル））、Ｂｉｐ（４－ｎ－Ｂｕ）、Ｂｉｐ（４－Ｐｈ）またはＢｉｐ（４－Ｔ－Ｂｕ）から選択されるビフェニルアラニン誘導体；Ｂｉｐ（４－（２－ナフチル））から選択される、請求項１～３のいずれか一つに記載の抗菌性物品。
【請求項５】
前記化合物が、式（ＩＩ）の化合物である請求項１～４のいずれか一つに記載の抗菌性物品。
$ＡＡ_{1}－ＡＡ_{2}－ＡＡ_{1}－Ｘ－Ｙ$　（ＩＩ）
［式中、
$ＡＡ_{1}$は、カチオン性アミノ酸であり、
$ＡＡ_{2}$は、１４～２７の非水素原子を有する親油性Ｒ基を有するアミノ酸であり、
ＸおよびＹは、請求項１に定義された通りである。］
【請求項６】
前記化合物が、下記の構造式を有する、請求項１～５のいずれか一つに記載の抗菌性物品。

【化５】



【請求項７】
前記ポリウレタンが、熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）である、請求項１～６のいずれか一つに記載の抗菌性物品。
【請求項８】
前記ポリウレタンが、発泡体の形態ではない、請求項１～７のいずれか一つに記載の抗菌性物品。
【請求項９】
前記化合物を含侵させた前記ポリウレタンが、前記物品上のコーティングの形態である、請求項１～８のいずれか一つに記載の抗菌性物品。
【請求項１０】
前記抗菌性物品が、医療用デバイスである、請求項１～９のいずれか一つに記載の抗菌性物品。
【請求項１１】
前記抗菌性物品が、創傷ドレッシング材である、請求項１～１０のいずれか一つに記載の抗菌性物品。
【請求項１２】
前記抗菌性物品が、留置医療用デバイスである、請求項１～１０のいずれか一つに記載の抗菌性物品。
【請求項１３】
前記抗菌性物品が、カテーテルである、請求項１～１０または１２のいずれか一つに記載の抗菌性物品。
【請求項１４】
請求項１～６のいずれか一つに記載の化合物を含侵させたポリウレタン。
【請求項１５】
前記含侵させたポリウレタンまたは前記化合物は、先行する請求項に定義されている、請求項１４の含侵させたポリウレタン。
【請求項１６】
発泡体の形態ではなく、先行する請求項のいずれか一つに定義されている化合物を含侵させたポリウレタンの製造方法であって、
前記方法は、
（ｉ）溶媒が有機溶媒である、先行する請求項のいずれか一つに定義されている化合物の

溶液を、前記ポリウレタンに適用させる工程、
（ｉｉ）前記溶液を適用させたポリウレタンを乾燥させ、それにより、先行する請求項のいずれか一つに定義されている化合物を含侵させたポリウレタンを製造する工程
を含む方法。
【請求項１７】
前記ポリウレタンが、請求項１６の方法により製造された、先行する請求項のいずれか一つに定義されている化合物を含侵させたポリウレタン。
【請求項１８】
前記ポリウレタンが、発泡体の形態ではなく、
前記化合物を、前記ポリウレタンの表面からの総深さの一部のみにわたって前記ポリウレタンに含侵させた、
先行する請求項のいずれか一つに定義されている化合物を含侵させたポリウレタン。
【請求項１９】
少なくとも一つの有機溶媒、熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）および先行する請求項のいずれか一つに定義されている化合物を含む組成物であって、
前記ＴＰＵおよび前記化合物が、前記少なくとも一つの有機溶媒中にそれぞれ溶解している組成物。
【請求項２０】
前記有機溶媒が、極性非プロトン性溶媒である請求項１９に記載の組成物。
【請求項２１】
前記有機溶媒が、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、アセトンまたは酢酸エチルである、請求項１９または２０に記載の組成物。
【請求項２２】
前記有機溶媒が、ＴＨＦである、請求項１９～２０のいずれか一つに記載の組成物。
【請求項２３】
請求項１９に記載の組成物の製造方法であって、
前記方法が、
（ｉ）熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）を有機溶媒に溶解させる工程、
（ｉｉ）溶媒中に、先行する請求項に定義された化合物を溶解させる工程、
（ｉｉｉ）（ｉ）で得た前記有機溶媒中に溶解させたＴＰＵを、（ｉｉ）で得た前記溶媒中に溶解させた前記化合物とを混合し、それにより前記組成物を製造する工程
を含む
製造方法。
【請求項２４】
（ｉｉ）の前記溶媒が、有機溶媒である、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
（ｉ）および／または（ｉｉ）の前記溶媒が、請求項２１または２２に定義されたものである請求項２３または２４に記載の方法。
【請求項２６】
（ｉ）の前記溶媒が、（ｉｉ）の前記溶媒と同じである請求項２３～２５のいずれか一つに記載の方法。
【請求項２７】
（ｉ）の前記溶媒が、工程（ｉｉ）の前記溶媒と異なる請求項２３～２５のいずれか一つに記載の方法。
【請求項２８】
（ｉ）有機溶媒中に熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）を含む第一溶液を準備する工程、
（ｉｉ）式（Ｉ）の化合物を含む第二溶液を準備する工程であって、前記第二溶液は、前記第一溶液と混和性である工程、および
（ｉｉｉ）前記第一溶液と前記第二溶液を混合する工程
を含む、

請求項１９に記載の方法。
【請求項２９】
前記有機溶媒が、請求項２０～２２のいずれか一つに定義されている請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記第二溶液が、式（Ｉ）の化合物と有機溶媒とを含む請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記有機溶媒が、請求項２０～２２のいずれか一つに定義されている請求項２８～３０のいずれか一つに記載の方法。
【請求項３２】
微生物汚染の影響をうけやすい物品または表面のためのコーティングを製造する方法であって、前記方法は、
（ｉ）前記物品または表面に、請求項１９～２２のいずれか一つの組成物を適用する工程、
（ｉｉ）前記適用された組成物から前記溶媒を蒸発除去する工程
を含む方法。
【請求項３３】
先行する請求項のいずれか一つに定義した式（Ｉ）の化合物を含侵させた熱可塑性ポリウレタンを含む、微生物汚染の影響をうけやすい物品または表面のためのコーティング。
【請求項３４】
前記コーティングが、請求項１９～２２のいずれか一つの組成物を、前記物品または表面に適用し、前記適用された組成物から前記溶媒を蒸発除去することにより製造された、請求項３３に記載のコーティング。
【請求項３５】
先行する請求項のいずれか一つに定義した化合物を含侵させた熱可塑性ポリウレタンを含む抗菌性コーティングを有する物品または表面を製造する方法であって、
前記方法は、
（ｉ）請求項１９～２２のいずれか一つの組成物を準備する工程、および
（ｉｉ）前記組成物を、前記物品もしくは表面、または前記物品もしくは表面の少なくとも一部に適用する工程を含む
方法。
【請求項３６】
前記適用が、前記物品または前記表面を前記組成物中に浸漬させること、または、
前記組成物を前記物品または表面上に塗布することである、請求項３５の方法。
【請求項３７】
請求項１９～２２のいずれか一つのコーティング組成物または、請求項３３もしくは３４のコーティングで、コーティングされるか、または少なくとも部分的にコーティングされた、微生物汚染の影響をうけやすい物品。
【請求項３８】
微生物汚染またはコロニー形成の影響をうけやすい物品または表面を、コーティングまたは少なくとも部分的にコーティングするための、請求項１９～２２のいずれか一つの組成物の使用。
【請求項３９】
前記物品が、医療用デバイスである、請求項３３もしくは３４のコーティング、または請求項３５もしくは３６の方法、または請求項３７の物品、または請求項３８の使用。
【請求項４０】
前記含侵されたポリウレタンが、先行する請求項のいずれか一つの特徴を有する、請求項１～１３のいずれか一つの抗菌性物品。
【請求項４１】

前記ポリウレタンは、前記ポリウレタンが水を吸収することを可能にするポリオール由来部分を含む、
請求項１～１３もしくは４０のいずれか一つの抗菌性物品、
請求項１４、１５、１７、１８もしくは４０のいずれか一つの含侵されたポリウレタン、
請求項３３、３４または３９のいずれか一つのコーティング、または
請求項３７の物品。
【請求項４２】
前記ポリオールが、ポリエーテルポリオールである、
請求項４１の抗菌性物品、請求項４１の含侵されたポリウレタン、請求項４１のコーティング、または請求項４１の物品。
【請求項４３】
前記ポリウレタンが、ポリエーテルポリオールと脂肪族ジイソシアネートとの反応により製造される、
請求項１～１３もしくは４０～４２のいずれか一つの抗菌性物品、
請求項１４、１５、１７、１８、４１もしくは４２のいずれか一つの含侵されたポリウレタン、
請求項３３、３４、３９もしくは４１のいずれか一つのコーティング、または
請求項３７、４１もしくは４２の物品。
【請求項４４】
使用において、前記ポリウレタンから前記式（Ｉ）の化合物の徐放性放出が存在する、
請求項１～１３もしくは４０～４３のいずれか一つの抗菌性物品、
請求項１４、１５、１７、１８、もしくは４１～４３のいずれか一つの含侵されたポリウレタン、
請求項３３、３４、３９もしくは４１～４３のいずれか一つのコーティング、または
請求項３７もしくは４１～４３のいずれか一つの物品。
【請求項４５】
療法に使用するための、先行する請求項のいずれか一つに記載の含侵されたポリウレタン。
【請求項４６】
療法において使用するための、請求項１～６のいずれか一つに記載の化合物であって、
前記化合物が、対象に、前記化合物を含侵させたポリウレタンを含む抗菌性物品の形態で、投与される
療法において使用するための、化合物。
【請求項４７】
前記療法が、対象における感染の治療または予防である、請求項４５の使用のための含侵されたポリウレタンまたは請求項４６の使用のための化合物。
【請求項４８】
請求項１～６のいずれか一つに記載の化合物の治療的に有効な量を、それを必要とする対象に適用する工程を含む、感染を治療または予防する方法であって、
前記化合物が、前記化合物を含侵させたポリウレタンを含む抗菌性物品の形態で前記対象に投与される、方法。
【請求項４９】
療法における使用のための、好ましくは感染の治療または予防における使用のための、抗菌性物品または薬剤の製造における、請求項１～６のいずれか一つに記載の化合物を含侵させたポリウレタンの使用。
【請求項５０】
前記感染が細菌感染である、請求項４７の使用のための含侵されたポリウレタン、請求項４７の使用のための化合物、請求項４８の方法、または請求項４９の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
本発明は、一般に、抗菌性物品、例えば、創傷ドレッシング材及び微生物汚染に感受性を有し得る他の物品の分野に関する。より詳細には、本発明は、特定の抗菌性化合物を含む抗菌性物品に関する。このような物品は、創傷治療や感染制御の分野のような医療用途を有する。本発明はまた、特定の抗菌性化合物を含む抗菌性コーティングおよびコーティング組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
皮膚は、外部環境からの保護バリアとして、例えば細菌による感染から保護するなど、重要な役割を果たしている。皮膚の完全性が維持されることが重要であり、例えば創傷の存在によって皮膚の完全性が損なわれた場合、その完全性を回復させるために皮膚が効果的に治癒することが重要である。
【０００３】
創傷治癒プロセス中に創傷を保護し、創傷治癒を促進するために、創傷ドレッシング材などが一般的に創傷に適用される。創傷治癒過程においては、創傷滲出液を吸収し、創傷内の適切な水分レベルを維持できる創傷ドレッシング材が重要である。適切なレベルの水分は、創傷治癒過程における再上皮化および組織のリモデリングにとって重要である。
【０００４】
創傷ドレッシング材には様々な種類があるが、多くの場合（例えば滲出性創傷のケア）、創傷治癒に役立つ湿潤創傷環境を維持できる創傷ドレッシング材が重要である。ポリウレタンドレッシング材は、この点でしばしば使用される創傷ドレッシング材の一例である。ポリウレタンベースのドレッシング材（例えば、ポリウレタン発泡体ドレッシング材）は、典型的には創傷滲出液を吸収し、創傷における適切な湿潤レベルを維持することができる。
【０００５】
しかし、創傷治療の分野における大きな問題は、創傷ドレッシング材を適用したにもかかわらず、ブドウ球菌などの細菌によって創傷がしばしば感染してしまうことである。創傷治癒は典型的には、感染の結果として損なわれ、痛み、腫れ、発赤の増加や、より重篤な場合には吐き気、悪寒、発熱などの症状がしばしば見られる。創傷（または創傷床）自体が感染することに加え、創傷ドレッシング材自体が微生物（典型的には細菌）でコロニー形成されることもしばしばある。これは、創傷とその周囲に「細菌豊富な」環境をもたらし、治癒プロセスを損なうので、もちろん望ましくない。他の医療用デバイスのような他の物品も、微生物に汚染されやすい。
【０００６】
細菌による創傷感染に対抗するため、抗菌剤を含む様々な市販の創傷ドレッシング材が発売されている。一例として、重金属である銀（Ａｇ）を含浸させたポリウレタン発泡体ドレッシング材が開発され、市販されている。銀イオン（$Ａｇ^{+}$）はＤＮＡ、アミノ酸、スルフヒドリル基を持つ化合物など多くの生体分子と反応することができ、細胞毒性作用を引き起こすことができる。銀を含浸させた市販のポリウレタン発泡体創傷ドレッシング材の一例として、Ｏｐｔｉｆｏａｍ（登録商標） Ｇｅｎｔｌｅ ＡＧ＋ （Ｍｅｄｌｉｎｅ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ Ｉｎｃ．， ＵＳＡ）がある。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
しかし、銀を含浸させたドレッシング材は、いくつかの創傷感染症には有用であるが、銀のような重金属を抗菌剤として使用することには、ある種の欠点がある。例えば、銀は元素であるため生分解性がなく、銀（重金属）の蓄積は環境の観点から望ましくないことはよく知られている。銀を含浸させたドレッシング材の使用は、例えばそのようなドレッシング材が廃棄される場所において、銀（Ａｇ）の望ましくない環境蓄積につながる可能性がある。さらに、銀による治療に耐性を示す細菌感染症が報告されているため、銀を含

浸させたドレッシング材はそのような感染症に対して抗菌的に有効ではない。

【０００８】

従って、当該技術分野で必要とされているのは、他の創傷ドレッシング材（または微生物に汚染されやすい他の物品）の望ましい特徴を有し、良好な抗菌活性を有する化合物をさらに備える、代替的な、好ましくは有利なものである、創傷ドレッシング材（および微生物に汚染されやすい他の物品）である。このようなドレッシング材（または他の物品）は、例えば創傷における感染（症）（例えば細菌感染（症））を制御（または予防）するのに有用であり、抗菌化合物の存在により、好ましくはそれ自体（すなわち、ドレッシング材または物品自体）を無菌（または「自己無菌」）に保つ。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

本発明者らは、このような代替創傷ドレッシング材および他の抗菌性物品を有利に提供した。例えば、本発明者らは、ある種の短いカチオン性抗菌ペプチドを含有するポリウレタン創傷ドレッシング材を開発したが、このペプチドは、ポリウレタンドレッシング材から溶出し、細菌の増殖を阻害する優れた能力を有する。理論に束縛されることを望むものではないが、そのようなドレッシング材は、銀を含侵させたポリウレタン発泡体ドレッシング材よりも多くの利点を有すると考えられる。例えば、（ｉ）カチオン性抗菌ペプチドは生分解性であるため、銀を含浸させたドレッシング材に関連する環境への懸念が無い、（ｉｉ）カチオン性抗菌ペプチドに対する細菌耐性は非常にまれである（このようなペプチドの標的である脂質膜にラジカル変化が生じて細胞毒性効果を妨げる可能性が低いため）。本発明者らはまた、このような短いカチオン性抗菌ペプチドを備えるポリウレタンコーティングを有利に提供した。このようなコーティングは、細菌汚染に曝される（または曝されやすい）物品（または表面）のコーティングに有用である（例えば、カテーテルなどの医療用デバイス）。

【００１０】

従って、一つの態様において、本発明は、ポリウレタンを含む抗菌性物品であって、前記ポリウレタンは、式（Ｉ）の化合物を含侵させた抗菌性物品を提供する。

ＡＡ－ＡＡ－ＡＡ－Ｘ－Ｙ　　（Ｉ）

式中、

順序を問わないが、前記ＡＡ（アミノ酸）部分の２つは、カチオン性アミノ酸、好ましくはリシンまたはアルギニンであるが、ヒスチジンまたはｐＨ７．０で正電荷を持つ、任意の、遺伝子にコードされていないアミノ酸もしくは修飾されたアミノ酸であってもよく、前記ＡＡ（アミノ酸）部分の１つは、大きな親油性Ｒ基を有するアミノ酸であり、前記Ｒ基は、１４～２７の非水素原子を有し、好ましくは２またはそれ以上、例えば２または３の、縮合または連結してもよい環状基を含み、これらの環状基は、典型的には５または６の非水素原子、好ましくは６の非水素原子を含み（縮合環の場合、当然ながら、これらの非水素原子は共有されていてもよい）、

Ｘは、Ｎ原子であり、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択されるヘテロ原子が最大２つまで組み込まれていてもよい分岐または非分岐のC_1～C_{10}アルキル基またはアリール基、例えばメチル、エチル、またはフェニルで置換されていてもよいが、好ましくは置換されておらず、

Ｙは、$R_1-R_2-R_3$、$R_1-R_2-R_2-R_3$、$R_2-R_2-R_1-R_3$、R_1-R_3およびR_4からなる群から選択され、

式中、

R_1は、Ｃ、Ｏ、ＳまたはＮ、好ましくはＣであり、

R_2は、Ｃであり、

R_1およびR_2のそれぞれは、C_1～C_4アルキル基で置換されていてもよく、置換されていなくてもよく、好ましくは、Ｙは、$-R_1-R_2-R_3$（R_1はＣであることが好ましい）であり、この基は置換されていないことが好ましく、Ｙが$-R_1-R_2-R_2-R_3$または$R_2-R_2-R_1-R_3$である場合は、R_1およびR_2の１つ以上が置換されていること

が好ましく、
　R_3は、５または６の非水素原子（好ましくはすべてがＣ原子であるが、Ｎ、Ｏ、またはＳも含んでいてもよい）をそれぞれが含む１～３の環状基を含む基であり、該環状基のうちの２以上が縮合していてもよく、該環状基のうちの１以上が置換されていてもよく、これらの置換は、通常は含まないが極性基を含んでいてもよく、好適な置換基としては、ハロゲン、好ましくは臭素またはフッ素、およびC_1～C_4アルキル基が挙げられ、R_3には、最大１５、好ましくは５～１２の非水素原子が組み込まれ、最も好ましくはR_3はフェニル基であり、
　R_4は、２～２０の非水素原子を有する脂肪族部分であり、好ましくはこれらの非水素原子は炭素原子であるが、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子が組み込まれていてもよく、好ましくは、R_4は、３～１０、最も好ましくは３～６の非水素原子を含み、上記脂肪族部分は、直鎖、分岐、または環状であってもよい。R_4基が環状基を含む場合、これはＸの窒素原子に直接結合していることが好ましい。
【図面の簡単な説明】
【００１１】
【図１】図１は、マウス皮膚感染モデルにおける黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）ＦＤＡ４８６に対する化合物２を用いた１日局所治療の効果を示すグラフである。Ｙ軸にコロニー形成単位（ＣＦＵ）の数を示し、Ｘ軸にマウスに適用した局所治療の種類を示す。化合物２は、本明細書ではＡＭＣ－１０９とも呼ばれる。
【図２】図２は、マウス皮膚感染モデルにおける化膿レンサ球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓ）に対する化合物２を用いた１日局所治療の効果を示すグラフである。Ｙ軸にコロニー形成単位（ＣＦＵ）の数を示し、Ｘ軸にマウスに適用した局所治療の種類を示す。化合物２は、本明細書ではＡＭＣ－１０９とも呼ばれる。
【図３】図３は、マウス皮膚感染モデルにおける黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＦＤＡ４８６に対する１日局所治療の効果を示すグラフである。各マウスは午前９時、正午１２時、午後３時に処置された。皮膚生検は午後６時に採取した。中央値を示す。
【図４】図４は、マウス皮膚感染モデルにおける化膿レンサ球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓ）ＣＳ３０１に対する１日局所治療の効果を示すグラフである。各マウスは午前７時、午前１０時、午後１時に処置された。皮膚生検は午後４時に採取した。中央値を示す。
【図５】図５は、マウス皮膚感染モデルにおける黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＦＤＡ４８６に対する１日局所治療の効果を示すグラフである。各マウスは午前９時、正午１２時、午後３時に処置された。皮膚生検は午後６時に採取した。中央値を示す。
【図６Ａ】図６は、ＡＭＣ－１０９を含浸させた乾燥ＰＵ発泡体ドレッシング（Ａ）、ＡＭＣ－１０９を含浸させた湿潤ドレッシング（Ｂ）、およびＡＭＣ－１０９を含浸させない対照ドレッシング（Ｃ）周辺の阻害ゾーンを示す。
【図６Ｂ】図６は、ＡＭＣ－１０９を含浸させた乾燥ＰＵ発泡体ドレッシング（Ａ）、ＡＭＣ－１０９を含浸させた湿潤ドレッシング（Ｂ）、およびＡＭＣ－１０９を含浸させない対照ドレッシング（Ｃ）周辺の阻害ゾーンを示す。
【図６Ｃ】図６は、ＡＭＣ－１０９を含浸させた乾燥ＰＵ発泡体ドレッシング（Ａ）、ＡＭＣ－１０９を含浸させた湿潤ドレッシング（Ｂ）、およびＡＭＣ－１０９を含浸させない対照ドレッシング（Ｃ）周辺の阻害ゾーンを示す。
【図７】図７は、ＡＭＣ－１０９を含浸させたテコフレックス塗膜（またはコーティング）を乾燥後、および裏面から剥がした状態を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１２】
　好ましい化合物には、直鎖または分岐のR_4基、特に、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチルおよびそれらの異性体、ヘキシルおよびそれらの異性体などを含む直鎖または分岐のアルキル基が組み込まれており、プロピル、イソプロピル、ブチル、およびイソブチルが特に好ましい。

【００１３】
いくつかの実施形態では、R_4は、６～１６の非水素原子を有する脂肪族部分（好ましくはアルキル基）であり、好ましくはこれらの非水素原子は炭素原子であるが、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子が組み込まれていてもよく、上記脂肪族部分は、直鎖、分岐、または環状であってもよい。
【００１４】
いくつかの実施形態では、R_4は、イソプロピル基である。
【００１５】
環状基を含むR_4基のうちで好ましいのは、R_4がシクロヘキシルまたはシクロペンチルである分子である。
【００１６】
カチオン性アミノ酸を提供することができる、好適な、遺伝子にコードされていないアミノ酸および修飾されたアミノ酸としては、ホモリシン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノピメリン酸、ジアミノプロピオン酸、およびホモアルギニンなどの、リシン、アルギニン、およびヒスチジンの類縁体、ならびに、トリメチルリシンおよびトリメチルオルニチン、４－アミノピペリジン－４－カルボン酸、４－アミノ－１－カルバミミドイルピペリジン－４－カルボン酸、および４－グアニジノフェニルアラニンが挙げられる。
【００１７】
上記ＡＡの大きな親油性Ｒ基は、Ｏ、Ｎ、またはＳなどのヘテロ原子を含んでいてもよく、典型的にはヘテロ原子は１個以下であり、好ましくは窒素である。このＲ基は、２以下の極性基を有することが好ましく、より好ましくは０または１の極性基を有し、最も好ましくは極性基を有さない。
【００１８】
好ましくはペプチドである上記化合物は、下記の式（ＩＩ）の化合物であることが好ましい。

$AA_1-AA_2-AA_1-X-Y$　　（ＩＩ）

式中、
AA_1は、カチオン性アミノ酸、好ましくはリシンまたはアルギニンであるが、ヒスチジン、または、ｐＨ７．０で正電荷を持つ、任意の、遺伝子にコードされていないアミノ酸もしくは修飾されたアミノ酸であってもよく、
AA_2は、大きな親油性Ｒ基を有するアミノ酸であり、該Ｒ基は、１４～２７の非水素原子を有し、好ましくは、２以上、例えば２または３の、縮合または連結していてもよい環状基を含み、これらの環状基は、典型的に、５または６の非水素原子、好ましくは６の非水素原子を含み、
ＸおよびＹは、上記で定義した通りである。
【００１９】
さらに好ましい化合物としては、下記の式（ＩＩＩ）および（ＩＶ）の化合物が挙げられる。

$AA_2-AA_1-AA_1-X-Y$　　（ＩＩＩ）

$AA_1-AA_1-AA_2-X-Y$　　（ＩＶ）

式中、AA_1、AA_2、Ｘ、およびＹは、上記で定義した通りである。式（ＩＩ）の分子がより好ましい。
【００２０】
上記化合物の中で、ある特定の化合物が特に好ましい。特に、本明細書において便宜上AA_2と呼ぶ、大きな親油性Ｒ基を有するアミノ酸が、トリブチルトリプトファン（Ｔｂｔ）、またはＰｈｅ（４－（２－ナフチル））［本明細書中、Ｂｉｐ（４－（２－ナフチル）ともいう］、Ｐｈｅ（４－（１－ナフチル））［本明細書中、Ｂｉｐ（４－（１－ナフチル）ともいう］、Ｂｉｐ（４－ｎ－Ｂｕ）、Ｂｉｐ（４－Ｐｈ）もしくはＢｉｐ（４－Ｔ－Ｂｕ）などのビフェニルアラニン誘導体である化合物が好ましく、Ｐｈｅ（４－（２－ナフチル）およびＴｂｔが最も好ましい。幾つかの好ましい実施形態では、大きな親

油性Ｒ基を有するアミノ酸は、トリブチルトリプトファン（Ｔｂｔ）である。

【００２１】

別の好ましい化合物群は、Ｙが上記で定義した－$Ｒ_1$－$Ｒ_2$－$Ｒ_3$である化合物であって、好ましくは$Ｒ_1$および$Ｒ_2$が非置換、最も好ましくは$Ｒ_1$および$Ｒ_2$の両方が炭素原子である化合物である。

【００２２】

さらに好ましい化合物群は、－Ｘ－Ｙが一緒になって－ＮＨＣ$Ｈ_2$Ｃ$Ｈ_2$Ｐｈ基である化合物である。

【００２３】

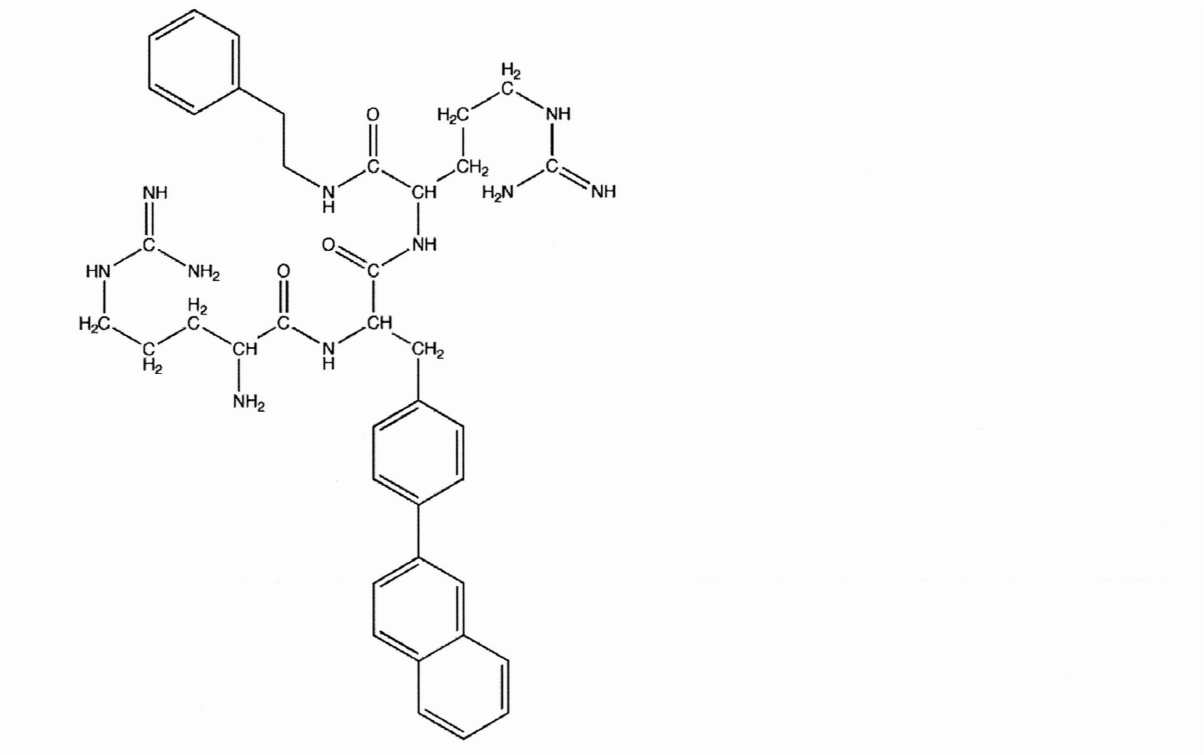
上記化合物は、すべてのエナンチオマー形態、すなわち、Ｄ－アミノ酸およびＬ－アミノ酸の両方、ならびに、アミノ酸Ｒ基およびＣ末端キャッピング基「－Ｘ－Ｙ」内のキラル中心に起因するエナンチオマーを含む。「アミノ酸」という用語にはαアミノ酸だけでなくβアミノ酸およびγアミノ酸も含まれ、すべてＡＡ単位と考えられるＮ－置換グリシン類も同様である。本発明の分子は、ベータペプチドおよびデプシペプチドを含む。

【００２４】

最も好ましい化合物は、以下のものである。

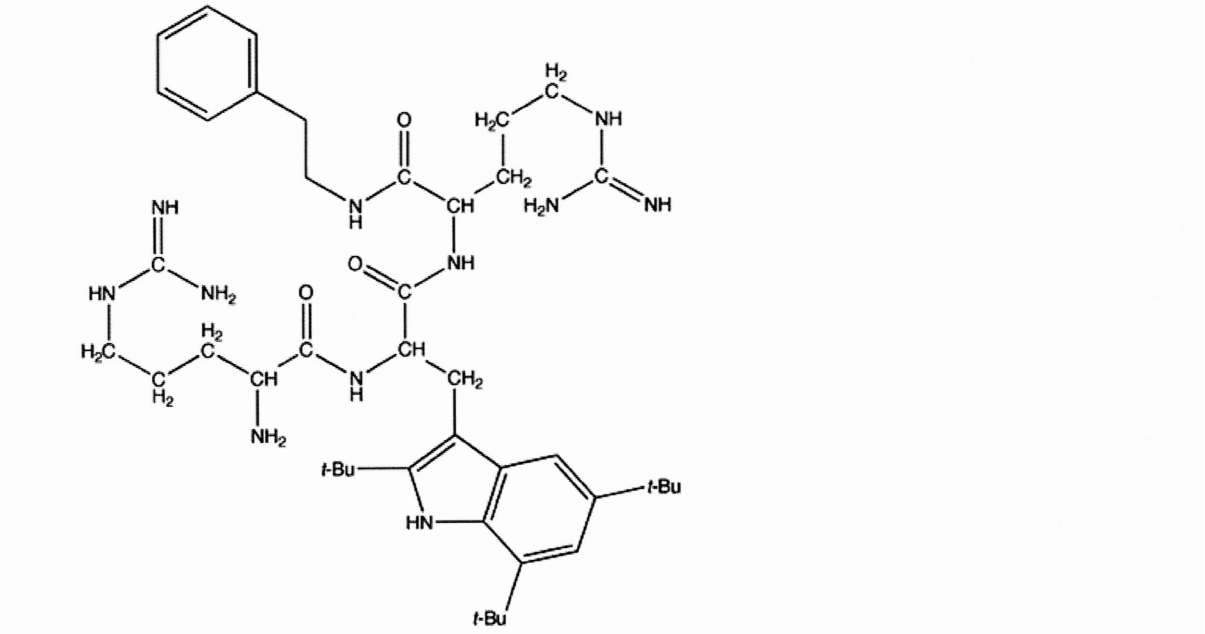
【００２５】

【化１】



【００２６】

【化２】



【００２７】

ｔ－Ｂｕは、第３級ブチル基を表す。アミノ酸２，５，７－トリス－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｌ－トリプトファンを組み込んだこの２つ目の化合物は、本発明で使用される最も好ましい化合物である（本明細書中、ＡＭＣ－１０９ともいう）。Ａｒｇの代わりに他のカチオン性残基、特にＬｙｓを組み込んだ、この化合物の類縁体も非常に好ましい。上記で定義したような代替のＣ末端キャッピング基を組み込んだ類縁体も非常に好ましい。

【００２８】

更に好ましい化合物群は、ＸＹが一緒になって、－ＮＨＣＨ（CH_3）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_5CH_3$、－ＮＨ（CH_2）$_3CH_3$、－ＮＨ（CH_2）$_2CH_3$、－ＮＨCH_2ＣＨ（CH_3）$_2$、ＮＨシクロヘキシルおよびＮＨシクロペンチルからなる群から選択される化合物であり、特に好ましいのは、－Ｘ－Ｙが基ＮＨＣＨ（CH_3）$_2$またはＮＨ（CH_2）$_5CH_3$である化合物である。特に好ましい化合物群は、－Ｘ－Ｙが一緒になってＮＨＣＨ（CH_3）$_2$である化合物である。

【００２９】

好ましい化合物は、AA_1がアルギニンであり、AA_2がトリブチルトリプトファンであり、－Ｘ－Ｙが一緒になってＮＨＣＨ（CH_3）$_2$である化合物である。

【００３０】

本発明で使用される化合物はペプチドであることが好ましい。

【００３１】

上記式（Ｉ）～（ＩＶ）の化合物は、ペプチド模倣体であってもよく、本明細書中に記載および定義されるペプチドのペプチド模倣体もまた、本発明に従って使用される化合物を表す。ペプチド模倣体とは、典型的には、そのペプチド等価体の極性、三次元的な大きさ、および機能性（生物活性）を保持しているが、ペプチド結合が、しばしばより安定した結合に、置き換えられていることを特徴とするものである。「安定した」とは、加水分解酵素による酵素分解に対して、より抵抗性があるという意味である。一般に、アミド結合に置き換わる結合（アミド結合サロゲート）は、当該アミド結合の多くの特性、例えばコンフォメーション、立体容積、静電特性、水素結合の可能性などを維持している。「Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ」、Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ、Ｌａｒｓｅｎ、Ｌｉｌｊｅｆｏｒｓ、およびＭａｄｓｅｎ（編）、１９９６年、Ｈｏｒｗｏｏｄ Ａｃａｄ． Ｐｕｂ発行の第１４章に、ペプチド模倣体の設計と合成のための技術の一般的な議論が提示されている。本件の場合は、分子が酵素の特定の活性部位ではなく膜と反応しているため、親和性および効力または基質機能（ｓｕｂｓｔｒａｔｅ ｆｕｎ

ｃｔｉｏｎ）を正確に模倣することに関して記載された問題のいくつかは関係なく、所与のペプチド構造または必要とされる官能基のモチーフに基づいてペプチド模倣体を容易に調製することができる。好適なアミド結合サロゲートとしては、以下の基が挙げられる：Ｎ－アルキル化（Ｓｃｈｍｉｄｔ，Ｒ．ら、「Ｉｎｔ．　Ｊ．　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｒｅｓ．」、１９９５年、第４６巻、４７頁）、レトロインバースアミド（Ｃｈｏｒｅｖ，ＭおよびＧｏｏｄｍａｎ，Ｍ．、「Ａｃｃ．　Ｃｈｅｍ．　Ｒｅｓ．」、１９９３年、第２６巻、２６６頁）、チオアミド（Ｓｈｅｒｍａｎ　Ｄ．Ｂ．およびＳｐａｔｏｌａ，Ａ．Ｆ．、「Ｊ．　Ａｍ．　Ｃｈｅｍ．　Ｓｏｃ．」、１９９０年、第１１２巻、４３３頁）、チオエステル、ホスホネート、ケトメチレン（Ｈｏｆｆｍａｎ，Ｒ．Ｖ．およびＫｉｍ，Ｈ．Ｏ．、「Ｊ．　Ｏｒｇ．　Ｃｈｅｍ．」、１９９５年、第６０巻、５１０７頁）、ヒドロキシメチレン、フルオロビニル（Ａｌｌｍｅｎｄｉｎｇｅｒ，Ｔ．ら、「Ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．」、１９９０年、第３１巻、７２９７頁）、ビニル、メチレンアミノ（Ｓａｓａｋｉ，ＹおよびＡｂｅ，Ｊ．、「Ｃｈｅｍ．　Ｐｈａｒｍ．　Ｂｕｌｌ．」、１９９７年、第４５巻、１３頁）、メチレンチオ（Ｓｐａｔｏｌａ，Ａ．Ｆ．、「Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．」、１９９３年、第１３号、１９頁）、アルカン（Ｌａｖｉｅｌｌｅ，Ｓ．ら、「Ｉｎｔ．　Ｊ．　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｒｅｓ．」、１９９３年、第４２号、２７０頁）、およびスルホンアミド（Ｌｕｉｓｉ，Ｇ．ら、「Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．」、１９９３年、第３４巻、２３９１頁）。

【００３２】

本発明のペプチド模倣化合物は、典型的には、大きさおよび機能がアミノ酸（ＡＡ単位）とほぼ同等の３つの同定可能なサブユニットを有する。したがって、「アミノ酸」という用語は、本明細書において、あるペプチド模倣化合物の同等のサブユニットをいうために便宜的に用いられる場合がある。また、ペプチド模倣体は、アミノ酸のＲ基と同等の基を有していてもよく、好適なＲ基とＮ末端修飾基およびＣ末端修飾基とについての本明細書中の記述は、変更すべきところは変更して、ペプチド模倣化合物にも準用される。

【００３３】

上記で参照した教科書に述べられているように、ペプチド模倣体は、アミド結合の置き換えだけでなく、より大きな構造部分がジペプチド模倣構造またはトリペプチド模倣構造に置き換えられることを含む場合があり、この場合、アゾール由来の模倣体などの、ペプチド結合を含む模倣部分が、ジペプチドへと置き換わるものとして用いられ得る。しかしながら、上述のようにアミド結合が置き換えられたペプチド模倣体ひいてはペプチド模倣体骨格が好ましい。

【００３４】

好適なペプチド模倣体としては、アミド結合を還元剤、例えば、ボランまたは水素化リチウムアルミニウムなどの水素化物試薬で処理することによってメチレンアミンに還元した還元ペプチドが挙げられる。このような還元は、分子の全体のカチオン性を高めるという追加の利点を有する。

【００３５】

他のペプチド模倣体としては、例えば、アミド官能化ポリグリシンの段階的合成によって形成されたペプトイドが挙げられる。いくつかのペプチド模倣体骨格は、パーメチル化されたペプチドなどの、それらのペプチド前駆体から容易に得ることができ、好適な方法が、Ｏｓｔｒｅｓｈ，Ｊ．Ｍ．らにより、「Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ」（１９９４年）、第９１巻、１１１３８－１１１４２頁に記載されている。強塩基性条件は、Ｏ－メチル化よりもＮ－メチル化に有利であり、ペプチド結合内の窒素原子の一部または全部とＮ末端窒素とがメチル化されることになる。

【００３６】

好ましいペプチド模倣体骨格としては、ポリエステル類、ポリアミン類、およびそれらの誘導体、ならびに置換アルカン類および置換アルケン類が挙げられる。ペプチド模倣体は、本明細書で述べるように修飾されていてもよいＮ末端およびＣ末端を有することが好

ましい。

【００３７】

本発明に従って使用される化合物（例えば、ペプチド）は、抗菌活性（典型的には、抗細菌活性）を示し、特に、膜に直接影響を与えるメカニズムによって細胞傷害効果を発揮するものであり、膜作用性抗菌剤と呼ぶことができる。これらの化合物は、溶菌性を有しており、細胞膜を不安定化し、あるいは穿孔さえする。このことは、標的細胞のタンパク質成分、例えば細胞表面受容体に作用または相互作用する薬剤に比べて、明瞭な治療上の優位性をもたらす。突然変異によって標的タンパク質が新しい形態となり、抗生物質耐性を獲得することはあるが、脂質膜の急激な変化が起こって細胞傷害効果を防ぐようになる可能性は、はるかに低い。溶菌効果は、非常に急速な細胞死を引き起こすため、細菌をそれらが増殖する機会を得る前に死滅させるという利点を有する。その上、上記分子は、標的微生物を死滅または損傷させる他の有用な特性、例えばタンパク質合成阻害能力を有していることもあり、したがって、多標的活性を有し得る。抗菌活性は、適切な方法により容易に決定することができ、当業者はそのような方法、例えば本明細書の実施例部分に説明した方法に詳しい。

【００３８】

本発明において使用する化合物は、任意の好都合な方法で合成することができる。一般に、存在する反応性基（例えば、アミノ基、チオール基、および／またはカルボキシル基）は、合成期間の全体にわたって保護される。したがって、合成の最終工程は、保護された本発明の誘導体の脱保護である。

【００３９】

ペプチドを構築する際は、原則的にＣ末端またはＮ末端のどちらからでも開始することができるが、Ｃ末端から開始する手順の方が好ましい。

【００４０】

ペプチド合成の方法は当該技術分野においてよく知られているが、本発明では、固相支持体上で合成を行うことが特に好都合であり得、そのような支持体は当該技術分野においてよく知られている。

【００４１】

アミノ酸の保護基は幅広い選択肢が知られており、好適なアミン保護基としては、カルボベンゾキシ（Ｚとも表す）、ｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃとも表す）、４－メトキシ－２，３，６－トリメチルベンゼンスルホニル（Ｍｔｒ）、および９－フルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃとも表す）を挙げることができる。ペプチドをＣ末端から構築する場合、付加された新しい残基それぞれのα－アミノ基上にアミン保護基が存在することになり、次のカップリング工程の前に選択的に除去する必要があることが理解されるであろう。

【００４２】

例えば採用し得るカルボキシル保護基としては、ベンジル（Ｂｚｌ）基、ｐ－ニトロベンジル（ＯＮｂ）基、ペンタクロロフェニル（ＯＰＣｌＰ）基、ペンタフルオロフェニル（ＯＰｆｐ）基、またはｔ－ブチル（ＯｔＢｕ）基などの易切断型（ｒｅａｄｉｌｙ　ｃｌｅａｖｅｄ）エステル基、および、固体支持体上のカップリング基、例えばポリスチレンに結合したメチル基が挙げられる。

【００４３】

チオール保護基としては、ｐ－メトキシベンジル（Ｍｏｂ）、トリチル（Ｔｒｔ）、およびアセトアミドメチル（Ａｃｍ）が挙げられる。

【００４４】

アミン保護基やカルボキシル保護基を除去するための手順はさまざまなものが存在している。しかしながら、これらは採用する合成戦略に合致したものでなければならない。側鎖保護基は、次のカップリング工程の前に一時的なα－アミノ保護基を除去するために用いられる条件に対して安定でなければならない。

【００４５】

Ｂｏｃなどのアミン保護基およびｔＢｕなどのカルボキシル保護基は、例えばトリフルオロ酢酸を用いた酸処理によって同時に除去することができる。Ｔｒｔなどのチオール保護基は、ヨウ素などの酸化剤を用いて選択的に除去することができる。

【００４６】

ある実施形態において、本発明に従い用いられるための化合物（例えば、ペプチド）は、カプセル化（例えば、ナノカプセル化またはマイクロカプセル化）される。化合物のカプセル化は、第二の材料（マトリックスまたはシェルと呼ばれ得る）内に化合物を包み、カプセル（例えば、ナノカプセル）を形成することと考えられる。当業者であれば、化合物のカプセル化（例えば、ペプチドのカプセル化）（例えば、ナノカプセル化）の方法や材料に詳しい。

【００４７】

上記のように、一つの態様において、本発明に従う抗菌性物品は、式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタンを含む。従って、この観点において、ポリウレタンは、式（Ｉ）の化合物が含侵させられる基質（または材料）と考えることができる。

【００４８】

誤解を避けるために言及すると、含侵には、前記ポリウレタンと式（Ｉ）の化合物との間の共有結合を含まない。むしろ、含侵は、前記ポリウレタンと式（Ｉ）の化合物との間の非共有結合的な、放出可能な、結合である。したがって、前記化合物は、前記ポリウレタンと放出可能に結合していると考えることができる。

【００４９】

従って、式（Ｉ）の化合物は、それを含侵させた前記ポリウレタン（またはポリウレタン基質）から放出（または浸出もしくは拡散）可能である（例えば、水分と接触した際、例えば、創傷部において）。このことは、本発明の文脈においては、式（Ｉ）の化合物が抗菌活性を有することから重要であり、例えば、創傷の感染（症）を予防または治療するために、使用時に（例えば、創傷部と接触した際）、前記化合物は前記物品の前記ポリウレタンから抗菌活性が必要な部位へ放出可能であることが望ましい。

【００５０】

好ましくは、使用時に、前記ポリウレタン（またはポリウレタン基質）から式（Ｉ）の化合物が制御放出（すなわち、持続放出）される。例えば、治療上有効な量の化合物が、少なくとも２、３、４または５日間放出され得る。幾つかの実施形態において、前記化合物（好ましくは治療上有効な量の化合物）が、少なくとも６時間、１２時間、１日、２日、３日、４日、５日、１０日、１２日、１５日、１８日、２０日、２５日または３０日の間、徐放性放出されうる。幾つかの実施形態において、前記化合物（好ましくは治療上有効な量の化合物）が、１～５日、１～１０日、１～１５日、１～１８日、１～２０日、１～２５日または１～３０日の間、徐放性放出されうる。幾つかの実施形態において、前記化合物（好ましくは治療上有効な量の化合物）が、２～５日、２～１０日、２～１５日、２～１８日、２～２０日、２～２５日または２～３０日の間、徐放性放出されうる。幾つかの実施形態において、前記化合物（好ましくは治療上有効な量の化合物）が、５～１０日、５～１５日、５～１８日、５～２０日、５～２５日または５～３０日の間、徐放性放出されうる。

【００５１】

治療上有効な量は、標的細菌に対する前記化合物の最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）を超える、化合物の濃度の局所環境になるまで運搬を生じるであろう。

【００５２】

上記したように、使用時に、好ましくは、前記ポリウレタン（またはポリウレタン基質）から式（Ｉ）の化合物の徐放性放出が存在する。従って、好ましくは、本発明に従う抗菌性物品（例えば、医療用デバイス）または本発明に従うコーティングの場合、使用時（例えば、水または水蒸気または水溶液または体液と接触時）、前記ポリウレタン（またはポリウレタン基質）から式（Ｉ）の化合物の徐放性放出が存在する。例えば、本発明に従う医療用デバイスの場合、使用時（例えば、対象においてインビボで用いるとき、または

対象（例えば、対象の創傷）と接触させるとき、または対象中へ移植するとき）、前記ポリウレタン（またはポリウレタン基質）から式（Ｉ）の化合物の徐放性放出が存在するのが好ましい。

【００５３】

含侵された化合物が前記ポリウレタンから放出される能力は、いずれか適切な方法により容易に決定することができ、当業者であれば、そのような方法に精通している。例えば、本発明に従う化合物を含侵させた抗菌性物品（または抗菌性コーティング）を、細菌（例えば、ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）属の細菌）を接種した寒天プレートと接触させることができ、適切な培養時間（例えば、３７℃で１６時間）の後、抗菌性物品の周囲に「発育阻止帯（ｚｏｎｅ　ｏｆ　ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ）」（すなわち、細菌増殖がないかまたは細菌増殖が抑制されたゾーン）がないか、プレートを検査することができる。「発育阻止帯」があれば（例えば、抗菌化合物を含侵させていないコントロール物品またはコーティングでの試験と比較して）、化合物が前記ポリウレタンから放出可能であることを示している。本明細書の実施例部分に、例示の方法を説明している。例えば本明細書の実施例部分に説明した「抽出」試験も、前記ポリウレタンから含侵された化合物が放出される能力を評価するのに用いることが可能である。

【００５４】

適切な物性を有するポリウレタンを、本発明に従い用いることができる。典型的には、もちろん、前記ポリウレタンが、本明細書の他の箇所で議論するように、式（Ｉ）の化合物（それが含侵されている）を放出可能な物性であるべきである。

【００５５】

別の見方をすれば、式（Ｉ）の化合物は、前記ポリウレタン（ポリウレタン基質）を通して分散（または少なくとも部分的に通して分散）（放出可能に分散）されると考えられる。

【００５６】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、前記ポリウレタン（ポリウレタン基質）を通して、均質に分散（均質かつ放出可能に分散）されてもよい。

【００５７】

ポリウレタン（便宜的にＰＵとも呼ばれることがある）は、１分子当たり２個以上の反応性水酸基（－ＯＨ）を有するアルコール（例えば、ジオール、トリオールまたは他のポリオール）と、１分子当たり２個以上の反応性イソシアネート基（－ＮＣＯ）を有するイソシアネート（例えば、ジ－またはトリ－イソシアネートまたはその他のポリイソシアネート）との反応によって形成されるポリマーである。このようなアルコールとイソシアネートとの反応は、骨格にウレタン結合を生じる。典型的には、ポリウレタンポリマーは、ジ－またはトリ－イソシアネートと、ポリオール（例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）またはポリテトラヒドロフランのようなジオール）との反応により形成される。好ましいポリオールは、ジオールである。好ましいイソシアネートは、ジイソシアネートである。場合によっては、ポリウレタンは、１以上の鎖延長剤をさらに含んでもよい（すなわち、１以上の鎖延長剤をＰＵの製造において用いてもよい）。

【００５８】

多くの種類のポリウレタンが当該分野で知られており、当業者であれば、これらおよびポリウレタンの製造方法に精通している。特に、ポリウレタンを含む抗菌性物品（例えば、創傷ドレッシング材）は、当該技術分野でよく知られており、当業者はこのような物品及びその製造方法に精通している。

【００５９】

幾つかの実施形態において、前記ポリウレタンは、ポリエーテルポリウレタン、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）ベースのポリウレタンである。従って、幾つかの実施形態において、前記ポリウレタンは、ポリエーテルアルコール（ポリエーテルポリオール、好ましくはポリエーテルジオール））とイソシアネートとの反応、例えば、ＰＥＧとイソシアネート（好ましくはジイソシアネート）との反応、またはポリテトラヒドロフラ

ンとイソシアネート（好ましくはジイソシアネート）との反応により、形成されたポリウレタンである。

【００６０】

幾つかの実施形態において、前記ポリウレタンは、ＰＥＧ－類似体ベースのポリウレタンである。一例として、幾つかの実施形態において、前記ポリウレタンは、ポリテトラヒドロフラン（ＰＴＨＦ）ベースのポリウレタンである。ポリテトラヒドロフランは、ポリ（テトラメチレンオキシド）またはポリ（テトラメチレンエーテル）グリコールまたはポリテトラメチレンエーテルグリコール（ＰＴＭＥＧ）とも呼ばれうる。

【００６１】

典型的かつ好ましくは、本発明に従い、前記ＰＵ（例えば、熱可塑性ポリウレタン；ＴＰＵ）は、水（または他の水溶液または体液等）を吸収することができるものである。あるいは、幾つかの実施形態において、前記ＰＵは、水（または他の水溶液または体液等）を取り込むことができるか、または、水（または他の水溶液または体液等）と接触した際に膨潤することができる。

【００６２】

典型的には、そして好ましくは本発明に従って、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）の（または前記ＰＵ内の）ポリオール－（好ましくはジオール－）誘導部分（またはモノマー）または部位）は、ＰＵが水（または他の水溶液または体液等）を吸収することを可能にするものである。あるいは、幾つかの実施形態において、前記ＰＵのポリオール－（好ましくはジオール－）誘導部分（またはモノマーもしくは部位）は、水（または他の水溶液または体液等）を取り込むことが可能か、または、水（または他の水溶液または体液等）と接触した際に膨潤することができる。

【００６３】

従って、幾つかの実施形態において、前記ＰＵ（例えば、ＴＰＵ）は、前記ＰＵが水（または他の水溶液または体液等）を吸収（または取り込む）ことを可能にする、ポリオール－（好ましくはジオール－）誘導部分（またはモノマーもしくは部分）を含む。そのようなポリオール－（好ましくはジオール－）誘導部分（またはモノマーもしくは部位）は、親水性であると考えられる。前記ＰＵが水（または他の水溶液または体液等）を吸収（または取り込む）ことを可能にするポリオール－（好ましくはジオール－）誘導部分は、時には、「ソフトドメイン」と考えられることがある。用語「ソフトドメイン」は、ＰＵがまた有することがありうる「ハードドメイン」と対比するために用いられる。用語「ハードドメイン」は、典型的には、ＰＵのイソシアネート誘導部分（またはドメインもしくは部分）に関して用いられる。ソフトドメインとハードドメインは、それぞれ、ソフトセグメントおよびハードセグメントと呼ばれることもある。

【００６４】

理論に束縛されることを望むものではないが、ＰＵ（ＰＵ基質）に水が浸透すると、水により接近されたＰＵの部分中に含侵させられた（またはその中に分散された、もしくはその中に取り込まれた）本発明に従う式（Ｉ）の化合物は、溶解し、放出されうる。

【００６５】

典型的かつ好ましくは、本発明に従うポリオールは、高分子ポリオール（例えば、高分子ジオール）である。従って、幾つかの好ましい実施形態において、前記ＰＵ（例えば、ＴＰＵ）は、高分子ポリオール－（好ましくは高分子ジオール－）誘導部分（またはモノマーもしくは部分）を含む。あるいは、幾つかの好ましい実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、高分子ポリオール（好ましくは高分子ジオール）とイソシアネート（好ましくはジイソシアネート）の反応により形成され（または合成され、または製造されまたは得られ）る（または形成されている、または合成されている、または製造されている、得られている）。任意に、鎖延長剤も含んでもよい。すなわち、反応は、さらに鎖延長剤を含んでもよい。

【００６６】

幾つかの実施形態において、ポリエーテルポリオール（好ましくはポリエーテルジオー

ル）が好ましい。従って、幾つかの好ましい実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、ポリエーテルポリオール－（好ましくはジオール－）誘導部分（またはモノマーまたは部分）を含む。あるいは、幾つかの好ましい実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、ポリエーテルポリオール（好ましくはポリエーテルジオール）とイソシアネート（好ましくはジイソシアネート）の反応により形成され（または合成され、または製造されまたは得られ）る（または形成されている、または合成されている、または製造されている、得られている）。任意に、鎖延長剤も含んでもよい。すなわち、反応は、さらに鎖延長剤を含んでもよい。

【００６７】

理論に束縛されることを望むものではないが、ポリエーテルポリオール（好ましくはポリエーテルジオール）を用いて形成されたＰＵは、それらが親水性であり、ＰＵが水を吸収することが可能であるため、本発明の文脈において特に有用であると考えられる。これは、酸素原子の存在によるものと考えられる。

【００６８】

幾つかの実施形態において、ポリエーテルポリオール（好ましくはポリエーテルジオール）に由来する（またはベースにした）ソフトドメインを含むＰＵが好ましい。

【００６９】

幾つかの好ましい実施形態において、本発明に従うポリエーテルポリオールは、式（Ｖ）のポリエーテルポリオール（より詳細にはポリエーテルジオール）である：

【００７０】

【化３】



（Ｖ）

【００７１】

［式中、「ｎ」は、２、３または４（好ましくは２または４）であり；
R_1およびR_2のそれぞれは、独立して、ＨまたはC_1～C_6アルキルからなる群から選択され（好ましくはR_1およびR_2のそれぞれはＨである）；
「ｍ」は少なくとも２である。

【００７２】

幾つかの実施形態において、「ｍ」は、２～５００、例えば２～２５０、２～１００、２～５０、２～１０、５～５００、５～２５０、５～１００、５～５０、５～１０、１０～５００、１０～２５０、１０～１００または１０～５０である。幾つかの実施形態において、「ｍ」は、約５～７５、５～５０、５～４０、５～３０または５～２０である。幾つかの実施形態において、「ｍ」は、約１０～７５、１０～５０、１０～４０、１０～３０または１０～２０である。幾つかの実施形態において、「ｍ」は、約１５～７５、１５～５０、１５～４０、１５～３０または１５～２０である。幾つかの実施形態において、「ｍ」は、約２０～７５、２０～５０、２０～４０、２０～３０である。幾つかの実施形態において、「ｍ」は、約５～１５０または約５～１４０または約６～１５０または約６～１４０である。幾つかの実施形態において、「ｍ」は、約１５～４０である。

【００７３】

幾つかの好ましい実施形態において、「ｎ」は２である。

【００７４】

幾つかの好ましい実施形態において、「ｎ」は４である。

【００７５】

幾つかの好ましい実施形態において、「ｎ」は２または４であり、R_1およびR_2のそれぞれはＨである。

【００７６】

「ｎ」が２または４である幾つかの好ましい実施形態において、「ｍ」は、上記の数の

範囲のうちの一つである。

【００７７】

幾つかの好ましい実施形態において、「ｎ」が２または４であり、R_1およびR_2のそれぞれは、Ｈであり、「ｍ」は、上記の数の範囲のうちの一つである。

【００７８】

幾つかの実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、式（Ｖ）のポリエーテルポリオールとイソシアネート（好ましくはジイソシアネート）の反応により、形成され（または合成され、または製造され）る（または形成されている、または合成されている、または製造されている）。

【００７９】

あるいは、幾つかの実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、式（ＶＩ）のポリエーテルポリオール－（好ましくはジオール－）誘導部分（またはモノマーまたは部分またはドメイン）を含む：

【００８０】

【化４】



（ＶＩ）

【００８１】

式中、R_1、R_2、「ｎ」および「ｍ」のそれぞれは、式（Ｖ）に関連して上記したとおりである。

【００８２】

あるいは、幾つかの実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、式（ＶＩ）のモノマー（または部分）を含む。

【００８３】

幾つかの実施形態において、本発明に従うポリオール（例えば、ポリ（テトラメチレンエーテル）グリコールまたは式（Ｖ）に従う他のポリオール）は、約５００から約１０，０００の分子量を有してもよい。

【００８４】

幾つかの実施形態において、前記ＰＵは、ポリアルキレングリコール（例えば上記式（Ｖ）の一般式を有するポリアルキレングリコール）と２つ以上の反応性イソシアネート基を有するイソシアネート（好ましくはジイソシアネート）の反応により、形成される（形成されている）。任意に、鎖延長剤も含んでもよい。

【００８５】

幾つかの実施形態において，イソシアネート（好ましくはジイソシアネート）は脂肪族イソシアネート（好ましくは脂肪族ジイソシアネート）である。例えば、前記脂肪族ジイソシアネートは、脂肪族水素化４，４’－メチレンジフェニルジイソシアネートであってもよい。脂肪族水素化４，４’－メチレンジフェニルジイソシアネートはまた、ジシクロヘキシルメタンジイソシアネートまたはＨＭＤＩと呼ばれることもある。

【００８６】

幾つかの他の実施形態において、前記イソシアネート（好ましくはジイソシアネート）は、芳香族イソシアネート（好ましくは芳香族ジイソシアネート）である。例えば、前記芳香族ジイソシアネートは、芳香族４，４’－メチレンジフェニルジイソシアネートであってもよい。

【００８７】

好ましい実施形態において、前記イソシアネートは、脂肪族イソシアネート（好ましくは脂肪族ジイソシアネート）である。

【００８８】

従って、幾つかの好ましい実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、ポリオー

ル（好ましくはポリエーテルポリオール、例えばポリエーテルジオール、例えば前記式（Ｖ）に従う）と、脂肪族イソシアネート（好ましくは脂肪族ジイソシアネート）の反応により形成され（または合成され）る（または形成されている、または合成されている）。任意に、鎖延長剤も含んでもよい（例えば、１，４－ブタンジオール）である。

【００８９】

特定の他の形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、ポリオール（好ましくはポリエーテルポリオール、例えばポリエーテルジオール、例えば上記式（Ｖ）に従う）と芳香族イソシアネート（好ましくは芳香族ジイソシアネート）の反応により、形成され（または合成され）る（または形成されている、または合成されている）。任意に、鎖延長剤も含まれてもよい（例えば、１，４－ブタンジオール）。

【００９０】

幾つかの実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、ポリ（テトラメチレンエーテル）グリコールと脂肪族イソシアネート（好ましくは脂肪族ジイソシアネート）の反応により、形成され（または合成され）る（または形成されている、または合成されている）。幾つかの実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、ポリ（テトラメチレンエーテル）グリコール（例えば、上記式（Ｖ）に従う）とジシクロヘキシルメタンジイソシアネートの反応により、形成され（または合成され）る（または形成されている、または合成されている）。任意に、鎖延長剤を含んでもよい（例えば、１，４－ブタンジオール）、すなわち、反応は更に鎖延長剤を含んでもよい。

【００９１】

幾つかの実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、ポリ（テトラメチレンエーテル）グリコールと芳香族イソシアネート（好ましくは芳香族ジイソシアネート）の反応により、形成され（または合成され）る（または形成されている、または合成されている）。幾つかの実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、ポリ（テトラメチレンエーテル）グリコール（例えば、上記式（Ｖ）に従う）と芳香族４，４’－メチレンジフェニルジイソシアネートの反応により、形成され（または合成され）る（または形成されている、または合成されている）。任意に、鎖延長剤を含んでもよい（例えば、１，４ブタンジオール）、すなわち、反応は更に鎖延長剤を含んでもよい。

【００９２】

上記の議論から明らかなように、幾つかの実施形態において、ポリエーテルポリオール（すなわち、ポリエーテルポリオールをベースとするＰＵ）は、本発明に従い好ましい。しかし、幾つかの他の実施形態において、ポリエステルポリオール（すなわち、ポリエステルポリオールをベースとするＰＵ）を用いてもよい。従って、幾つかの実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、ポリエステルポリオール－（好ましくはジオール－）誘導部分（またはモノマーまたは部分）を含む。あるいは、幾つかの好ましい実施形態において、前記ＰＵ（例えばＴＰＵ）は、ポリエステルポリオール（好ましくはポリエステルジオール）とイソシアネート（好ましくはジイソシアネート）の反応により、形成され（または合成され、または製造され、または得られ）る（または形成されている、または合成されている、または製造されている、または得られている）。好ましいイソシアネートは、本明細書の他の箇所で説明する。任意に鎖延長剤を含んでもよい、すなわち、反応は鎖延長剤を更に含んでもよい。

【００９３】

上記の議論から明らかなように、ポリウレタンは、鎖延長剤（すなわち、前記イソシアネートおよびポリオール由来部分に加えて）を更に含んでもよい。この分野の当業者は、鎖延長剤に精通している。鎖延長剤は、典型的には、低分子量（または短鎖）ジオールまたはジアミンであり、イソシアネート（例えばジイソシアネート）と反応してポリウレタン分子量を増加させ、ハードセグメント（またはハードドメイン）のブロック長さを増加させる。鎖延長剤は、脂肪族または芳香族であってもよい。当業者は、適切な鎖延長剤に精通しており、前記鎖延長剤は、例えば、１，４ブタンジオール（ＢＤＯ）を含む。

【００９４】

幾つかの実施形態において、前記ポリウレタンは、熱可塑性ポリウレタンである。熱可塑性ポリウレタンは、頭文字をとって、ＴＰＵと呼ぶことがある。幾つかの好ましい実施形態において、前記ＴＰＵは、医薬グレードＴＰＵである。幾つかの実施形態において、前記ＴＰＵは、脂肪族ＴＰＵである。幾つかの実施形態において、前記ＴＰＵは、脂肪族ポリエーテルベースのＴＰＵである。幾つかの実施形態において、前記ＴＰＵは、テコフレックス（Tecoflex）（例えば、テコフレックスＥＧ８０Ａ）（ルーブリゾール・アドバンスト・マテリアルズ・インク（Lubrizol Advanced Materials, Inc.））であるか、または、テコフレックス（例えば、テコフレックスＥＧ８０Ａ）に類似するＴＰＵ（例えば、テコフレックスの特徴の一つ以上を有する）である。幾つかの実施形態において、前記ＴＰＵは、芳香族ＴＰＵである。幾つかの実施形態において、前記ＴＰＵは、芳香族コポリエステルベースのＴＰＵである。幾つかの実施形態において、前記ＴＰＵは、芳香族ポリカプロラクトンコポリエステルベースのＴＰＵである。幾つかの実施形態において、前記ＴＰＵは、パールコート（Pearlcoat）ＤＩＰＰ１１９（ルーブリゾール・アドバンスト・マテリアルズ・インク．）であるか、または、パールコートＤＩＰＰ１１９に類似するＴＰＵ（例えば、パールコートＤＩＰＰ１１９の特徴の一つ以上を有する）である。幾つかの実施形態において、前記ＴＰＵは、芳香族ポリエーテルベースのＴＰＵである。幾つかの実施形態において、前記ＴＰＵは、エスタン（Estane）５８３００（ルーブリゾール・アドバンスト・マテリアルズ・インク．）であるか、または、エスタン５８３００に類似するＴＰＵ（例えば、エスタン５８３００の特徴の一つ以上を有する）である。

【００９５】

幾つかの実施形態において、前記ポリウレタンは、バイアテン（Biatain）（登録商標）製品群（コロプラスト（Coloplast））で使用される種類のポリウレタンであるか、または、ペレタン（Pellethane）（商標）（例えば、ペレタン８０Ａ、ルーブリゾール・アドバンスト・マテリアルズ・インク）であるか、または、そのようなポリウレタンに類似したポリウレタン（例えば、そのようなポリウレタンの特徴の一つ以上を有する）である。

【００９６】

本発明によるポリウレタンは、吸収性、例えば、水蒸気吸収性、例えば、例えば、創傷滲出液のような滲出液を吸収することができる吸湿性であってもよい。

【００９７】

吸収性ポリウレタンは、典型的には、創傷ドレッシング材（例えば、滲出液の吸収が望ましい創傷ドレッシング材）用に好ましい。吸収性ポリウレタンは、創傷の滲出液のような水分と接触すると膨潤することがある。従って、本発明による前記ポリウレタンは、吸湿性であってもよい。本発明による前記ポリウレタンは、親水性であってもよい。

【００９８】

好ましくは、本発明による前記ポリウレタンは、医療グレードポリウレタンである。従って、好ましくは、本発明による前記ポリウレタンは、生体適合性である。

【００９９】

本発明による前記ポリウレタンは、ポリウレタン発泡体の形態であってもよい。従って、幾つかの実施形態において、本発明は、ここで定義した式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタン発泡体を含む抗菌性物品を提供する。

【０１００】

本発明によるポリウレタン発泡体は、連続気泡構造を有する。従って、前記ポリウレタン発泡体は、透過性（または半透過性）または多孔性ポリウレタンと考えてもよい。本発明に従えば、そのようなポリウレタン発泡体は、式（Ｉ）の化合物を含侵させる。そのようなポリウレタン発泡体は、例えば、水蒸気と接触させた際（例えば、滲出創傷のような創傷において）、式（Ｉ）の化合物を（例えば、徐放性放出により）放出することができる。典型的かつ好ましくは、ポリウレタン発泡体はまた、水分、例えば創傷滲出液を吸収することができる。

【０１０１】
当業者は、抗菌性物品に適するポリウレタン発泡体を含むポリウレタン発泡体に精通している。（例えば、ポリウレタン発泡体ドレッシング材）
【０１０２】
適切な物性を有するポリウレタン発泡体は、本発明に従い用いることができる。例えば、いずれの孔径、密度、厚み、水蒸気透過率（ＭＶＴＲ）または吸収容量を有するポリウレタン発泡体を用いてもよい。典型的には、もちろん、前記ポリウレタン発泡体が、ここに説明したように、（含侵させられた）式（Ｉ）の化合物を放出し、水分（例えば、創傷滲出液）を吸収することが可能なような、物性であるべきである。
【０１０３】
幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体における平均（例えば、算術平均）孔径直径は、１０μｍ～１０００μｍ、例えば１０μｍ～９００μｍ、１０μｍ～８００μｍ、１０μｍ～７００μｍ、１０μｍ～６００μｍ、１０μｍ～５００μｍ、１０μｍ～４００μｍ、１０μｍ～３００μｍ、１０μｍ～２００μｍまたは１０μｍ～１００μｍである。幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体における平均（例えば、算術平均）孔径直径は、２０μｍ～１０００μｍ、例えば２０μｍ～９００μｍ、２０μｍ～８００μｍ、２０μｍ～７００μｍ、２０μｍ～６００μｍ、２０μｍ～５００μｍ、２０μｍ～４００μｍ、２０μｍ～３００μｍ、２０μｍ～２００μｍまたは２０μｍ～１００μｍである。幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体の平均（例えば、算術平均）孔径直径は、１００μｍ～１０００μｍ、例えば１００μｍ～９００μｍ、１００μｍ～８００μｍ、１００μｍ～７００μｍ、１００μｍ～６００μｍ、１００μｍ～５００μｍ、１００μｍ～４００μｍ、１００μｍ～３００μｍまたは１００μｍ～２００μｍである。幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体表面の前記孔の平均孔径直径は、内部ポリウレタン発泡体における平均孔径直径より小さい。平均（例えば、算術平均）孔径直径は、適切な手段のいずれかにより得ることができ、当業者は、そのような方法、例えば、電解放射型走査電子顕微鏡法に精通している。
【０１０４】
幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、均一（または比較的均一）な孔径を有する。他の実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、サイズにおいて非均一な孔を有する。前記孔は、均質（または実質的に均質）であるか、または、形態において非均質であってもよい。
【０１０５】
幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、０．０５ｇ／ｃｍ^3～０．５ｇ／ｃｍ^3、０．０５ｇ／ｃｍ^3～０．４ｇ／ｃｍ^3、０．０５ｇ／ｃｍ^3～０．３ｇ／ｃｍ^3、０．０５ｇ／ｃｍ^3～０．２ｇ／ｃｍ^{3}または０．０５ｇ／ｃｍ^3～０．１ｇ／ｃｍ^{3}の密度を有する。幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、０．１ｇ／ｃｍ^3～０．５ｇ／ｃｍ^3、０．１ｇ／ｃｍ^3～０．４ｇ／ｃｍ^3、０．１ｇ／ｃｍ^3～０．３ｇ／ｃｍ^{3}または０．１ｇ／ｃｍ^3～０．２ｇ／ｃｍ^{3}の密度を有する。
【０１０６】
幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、１ｍｍ～２０ｍｍ、１ｍｍ～１０ｍｍ、１ｍｍ～５ｍｍ、１ｍｍ～４ｍｍ、１ｍｍ～３ｍｍ、１ｍｍ～２ｍｍの厚みを有する。幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、２ｍｍ～２０ｍｍ、２ｍｍ～１０ｍｍ、２ｍｍ～５ｍｍ、２ｍｍ～４ｍｍまたは２ｍｍ～３ｍｍの厚みを有する。幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、３ｍｍ～２０ｍｍ、３ｍｍ～１０ｍｍ、３ｍｍ～５ｍｍまたは３ｍｍ～４ｍｍの厚みを有する。幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、４ｍｍ～２０ｍｍ、４ｍｍ～１０ｍｍまたは４ｍｍ～５ｍｍの厚みを有する。幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、５ｍｍ～２０ｍｍまたは５ｍｍ～１０ｍｍの厚みを有する。前記発泡体の厚みは、適切な手段のいずれかにより得ることができる。当業者はそのような方法、例えば、マイクロメーターを用いることによる方法に精通している。

【０１０７】
幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、１００～３０００ｇ／ｍ^2／日、１００～２０００ｇ／ｍ^2／日、１００～１０００ｇ／ｍ^2／日、または１００～５００ｇ／ｍ^2／日の水蒸気透過率（ＭＶＴＲ）を有する。幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、５００～３０００ｇ／ｍ^2／日、または５００～２０００ｇ／ｍ^2／日、または５００～１０００ｇ／ｍ^2／日の水蒸気透過率（ＭＶＴＲ）を有する。ＭＶＴＲは、物質または材料を通過する水蒸気のよく知られた尺度である。ＭＶＴＲは任意の適切な手段によって評価することができ、当業者は適切な方法、例えば恒温恒湿器を使用する方法に精通している。

【０１０８】
幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、０．０５ｇ／ｃｍ^2～５ｇ／ｃｍ^2、０．０５ｇ／ｃｍ^2～２ｇ／ｃｍ^2、０．０５ｇ／ｃｍ^2～１ｇ／ｃｍ^{2}の吸収容量（液体または水蒸気吸収容量、例えば、水吸収容量）を有する。幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、０．５ｇ／ｃｍ^2～５ｇ／ｃｍ^2、０．５ｇ／ｃｍ^2～２ｇ／ｃｍ^2、０．５ｇ／ｃｍ^2～１ｇ／ｃｍ^{2}の吸収容量を有する。幾つかの実施形態において、前記ポリウレタン発泡体は、１ｇ／ｃｍ^2～５ｇ／ｃｍ^{2}または１ｇ／ｃｍ^2～２ｇ／ｃｍ^{2}の吸収容量を有する。吸収容量は、任意の適切な手段によって評価することができ、当業者は適切な方法を熟知している。そのような方法は、例えば、前記ポリウレタン発泡体のサンプルを秤量してその重量（Ｗ１）を記録し、次いで、前記ポリウレタン発泡体の前記サンプルを過剰の脱イオン水中に浸漬し（例えば、３７℃で３０分間）、その後、前記ポリウレタン発泡体のサンプルの重量を再度秤量してその重量（Ｗ２）を記録することによる方法である。ここで、吸収容量（ｇ／ｃｍ^2）＝（Ｗ２－Ｗ１）ｇ／前記ポリウレタン発泡体の初期面積（ｃｍ^2）

【０１０９】
上述したように、当業者は、医療用途の抗菌性物品に適するポリウレタン発泡体（例えば、ポリウレタン発泡体ドレッシング材）を含むポリウレタン発泡体に精通しており、従って、本発明に従って使用するためのポリウレタン発泡体の製造方法にも精通している。

【０１１０】
ポリウレタン発泡体の製造には、発泡剤が典型的に使用される。発泡剤は、ポリマーやプラスチックなど、製造中にある程度の硬化や相転移を起こす材料に、発泡プロセスを介して細胞構造を生成（または導入）することができる物質である。発泡剤（これは「気泡剤」とも呼ばれることがある）は孔（または穴）を形成するため、細胞構造を有するポリウレタン（ポリウレタン発泡体）の製造を容易にすることができる。一例として、ポリウレタン発泡体は、ポリウレタン製造工程中に水（および任意に過剰のイソシアネート）を添加し、水はイソシアネート基と反応し、発泡剤として作用する二酸化炭素を放出して発泡構造を生成し、製造することができる。このような発泡反応は、第三級アミンのようなアミンによって触媒されることができる。界面活性剤（例えばシリコーン界面活性剤）を使用して、ポリウレタン発泡プロセスにおける発泡セルを安定化させることができる。ポリウレタン発泡体を製造するための他の方法も知られており、当業者はこれらに精通しており、任意の適切な手段によって製造された発泡体を本発明に従って使用することができる。

【０１１１】
幾つかの実施形態において、ポリウレタン（ＰＵ）発泡体は、ＰＵの好ましい一形態を示すが、他の実施形態において、前記ポリウレタンはポリウレタン発泡体ではない（すなわち、非発泡ポリウレタンである）。ＰＵ発泡体は、抗菌性物品が創傷ドレッシング材である場合に、好ましい場合がある。

【０１１２】
従って、幾つかの実施形態において、前記ポリウレタンは、ポリウレタン発泡体である。

【０１１３】

他の実施形態において、前記ポリウレタンは、発泡体ではない（すなわち、発泡体の形態ではない）。非発泡体ＰＵは、例えばＰＵ発泡体と比較して、硬いか、または比較的硬いと考えられる。非発泡ＰＵは硬い（または比較的硬い）と考えられるが、それでも可撓性である場合がある。従って、幾つかの実施形態において、前記ＰＵは硬いが可撓性である。

【０１１４】

幾つかの実施形態において、前記ポリウレタンは、ポリウレタンのシート、層、パッチまたはパッド（など）の形態である。従って、幾つかの実施形態において、前記抗菌性物品は、ポリウレタンを含むシート、層、パッチまたはパッドを含む。前記シート、層、パッチまたはパッドは、式（Ｉ）の化合物で含侵されている。

【０１１５】

式（Ｉ）の化合物によるポリウレタン（例えば、ＰＵ発泡体または非発泡体ＰＵ）への含侵は、任意の適切な手段によって達成することができる。

【０１１６】

例えば、ポリウレタンの含侵は、前記ポリウレタンに式（Ｉ）の化合物の溶液を適用し（またはポリウレタンを式（Ｉ）の化合物の溶液でインキュベートまたは浸漬し）、次いで前記ポリウレタンを乾燥させることによって行うことができる。式（Ｉ）の化合物の溶液を適用した後、前記ポリウレタンは（前記溶液を吸収するため）膨潤する可能性がある（または、少なくとも前記ポリウレタンの外側／表面層が膨潤する可能性がある）。適用後（膨潤が生じた場合は膨潤後）、前記ポリウレタンを乾燥させる。式（Ｉ）の化合物の溶液に適した溶媒のいずれを使用してもよい。幾つかの実施形態において、前記溶液は、式（Ｉ）の化合物の水溶液である。例えば、式（Ｉ）の化合物の溶液の溶媒は、水（例えば蒸留水）であってよい。他の実施形態において、溶媒は、有機溶媒であってもよく、または有機溶媒を含んでもよく、例えば、エタノールおよび／またはクロロホルムを含んでもよく、または極性非プロトン性溶媒（例えば、本明細書の他の箇所に記載されるような）を含んでもよい。幾つかの実施形態において、溶媒は、エタノール／クロロホルム混合物（例えば、２：１エタノール：クロロホルム混合物）である。幾つかの実施形態において、溶媒は、極性非プロトン性溶媒（または極性非プロトン性有機溶媒）である。有機溶媒（例えば、クロロホルム：エタノール溶媒または本明細書の他の箇所に記載されるような極性非プロトン性溶媒）は、非発泡ＰＵ材料に関連して特に有用であり得る。

【０１１７】

もちろん、典型的には、式（Ｉ）の化合物の溶液は、治療上有効な（抗菌上有効な）量の化合物が前記ポリウレタンに含浸されるように、前記ポリウレタンに適用（または前記ポリウレタンとインキュベート）されてもよい。場合によっては、式（Ｉ）の化合物の溶液は、少なくとも０．１ｍｇ、少なくとも０．５ｍｇ、少なくとも１ｍｇ、少なくとも２ｍｇ、少なくとも５ｍｇ、少なくとも１０ｍｇまたは少なくとも２０ｍｇの前記化合物が前記ポリウレタンの１ｃｍ^{2}あたり含侵（または適用）されるように、前記ポリウレタンに適用されてもよい。場合によっては、式（Ｉ）の化合物の溶液は、０．１ｍｇ～２０ｍｇ、０．５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ～２０ｍｇ、２ｍｇ～２０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、１０ｍｇ～２０ｍｇ、０．１ｍｇ～１０ｍｇ、０．５ｍｇ～１０ｍｇ、１ｍｇ～１０ｍｇ、２ｍｇ～１０ｍｇ、５ｍｇ～１０ｍｇ、０．１ｍｇ～５ｍｇ、０．５ｍｇ～５ｍｇ、１ｍｇ～５ｍｇ、２ｍｇ～５ｍｇ、０．１ｍｇ～５ｍｇ、０．５ｍｇ～５ｍｇ、１ｍｇ～５ｍｇ、２ｍｇ～５ｍｇ、０．１ｍｇ～２ｍｇ、０．５ｍｇ～２ｍｇ、１ｍｇ～２ｍｇ、０．１ｍｇ～１ｍｇまたは０．５ｍｇ～１ｍｇの前記化合物が前記ポリウレタンの１ｃｍ^{2}あたり含侵（または適用）されるように、前記ポリウレタンに適用されてもよい。場合によっては、式（Ｉ）の化合物の溶液は、０．５ｍｇの前記化合物が前記ポリウレタンの１ｃｍ^{2}あたり含侵（または適用）されるように、前記ポリウレタンに適用されてもよい。

【０１１８】

場合によっては、式（Ｉ）の化合物の溶液は、少なくとも０．０５ｍｇ、少なくとも０．１ｍｇ、少なくとも０．５ｍｇ、少なくとも１ｍｇ、少なくとも２ｍｇ、少なくとも５

ｍｇ、少なくとも１０ｍｇ、少なくとも２０ｍｇ、少なくとも４０ｍｇ、少なくとも５０ｍｇ、少なくとも１００ｍｇ、または少なくとも２００ｍｇの前記化合物が前記ポリウレタンの１ｃｍ^{2}あたり含侵（または適用）されるように、前記ポリウレタンに適用されてもよい。場合によっては、式（Ｉ）の化合物の溶液は、０．０５～２００ｍｇ、０．１ｍｇ～２００ｍｇ、０．５ｍｇ～２００ｍｇ、１ｍｇ～２００ｍｇ、２ｍｇ～２００ｍｇ、５ｍｇ～２００ｍｇ、１０ｍｇ～２００ｍｇ、２０ｍｇ～２００ｍｇ、４０ｍｇ～２００ｍｇ、５０ｍｇ～２００ｍｇ、１００ｍｇ～２００ｍｇ、０．０５～５０ｍｇ、０．１ｍｇ～５０ｍｇ、０．５ｍｇ～５０ｍｇ、１ｍｇ～５０ｍｇ、２ｍｇ～５０ｍｇ、５ｍｇ～５０ｍｇ、１０ｍｇ～５０ｍｇ、２０ｍｇ～５０ｍｇ、０．０５～１０ｍｇ、０．１ｍｇ～１０ｍｇ、０．５ｍｇ～１０ｍｇ、１ｍｇ～１０ｍｇ、２ｍｇ～１０ｍｇまたは５ｍｇ～１０ｍｇの前記化合物が前記ポリウレタンの１ｃｍ^{2}あたり含侵（または適用）されるように、前記ポリウレタンに適用されてもよい。場合によっては、式（Ｉ）の化合物の溶液は、０．５～１０ｍｇ、０．５～５ｍｇ、０．５～２ｍｇ、０．５～１ｍｇ、１～１０ｍｇ、１～５ｍｇまたは１ｍｇ～２ｍｇの前記化合物が前記ポリウレタンの１ｃｍ^{2}あたり含侵（または適用）されるように、前記ポリウレタンに適用されてもよい。

【０１１９】

幾つかの実施形態において、本発明に従うポリウレタンは、上記の量（または濃度）のうちの１つの化合物を含浸される（または担持される、または適用される）。

【０１２０】

幾つかの実施形態において、前記ポリウレタンに適用される式（Ｉ）の化合物の前記溶液（これは、本明細書の他の箇所に記載されるように、ＰＵが膨潤し得るので、便宜的に膨潤剤と呼ばれ得る）は、式（Ｉ）の化合物の濃度が、０．０１％～１０％、０．０５％～１０％、０．１％～１０％、０．２％～１０％、０．２５％～１０％、０．５％～１０％、１％～１０％、２％～１０％または５％～１０％、０．０１％～５％、０．０５％～５％、０．１％～５％、０．２％～５％、０．２５％～５％、０．５％～５％、１％～５％、２％～５％、０．０１％～３％、０．０５％～３％、０．１％～３％、０．２％～３％、０．２５％～３％、０．５％～３％、１％～３％、２％～３％（例えば、重量／体積％）である。幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物（前記膨潤剤）の溶液は、式（Ｉ）の化合物の濃度が、最大０．５％、最大１％、最大２％、最大３％、最大５％、または最大１０％（例えば、重量／体積％）である。幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物（前記膨潤剤）の溶液は、式（Ｉ）の化合物の濃度が、少なくとも０．０１％、少なくとも０．０５％、少なくとも０．１％、少なくとも０．２％、少なくとも０．２５％、少なくとも０．５％、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも３％、または少なくとも５％（例えば、重量／体積％）である。幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物（前記膨潤剤）の溶液は、式（Ｉ）の化合物の化合物の濃度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％または約１０％（例えば、重量／体積％）である。例として、式（Ｉ）の化合物（前記膨潤剤）の溶液は、式（Ｉ）の化合物の濃度が２．８％（ｗ／ｖ）であってもよい。

【０１２１】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物をＰＵ発泡体へ含侵させることは、式（Ｉ）の化合物の溶液（例えば、水溶液、例えば溶媒は水であってもよい）をＰＵ発泡体に適用し（またはＰＵ発泡体をそのような溶液でインキュベートするか、または浸漬させ）、その後、前記ポリウレタンを乾燥させることによって行うことができる。本明細書の他の箇所で論じた含浸方法の好ましい特徴をＰＵ発泡体に適用することができる。

【０１２２】

幾つかの実施形態において，発泡体の形態でないＰＵ（すなわち、ＰＵ発泡体ではないＰＵ）に式（Ｉ）の化合物を含侵させることは、式（Ｉ）の化合物の溶液（典型的には溶媒が有機溶媒の溶液（または２以上の有機溶媒）である、例えば本明細書の他の箇所に記載される溶液）を前記ＰＵに適用し（またはそのような溶液で前記ＰＵをインキュベートするか、または浸漬させ）、その後、前記ポリウレタンを乾燥させることにより行うこと

ができる。そのような実施形態において、前記ＰＵは、前記溶液を適用（または前記溶液でインキュベーション）する際に典型的には膨潤する。本明細書の他の箇所に記載されるように、適用（またはインキュベーション）の時間または膨潤時間の長さは、含浸される前記ＰＵの性質（例えば厚さ）および／または前記ＰＵの含浸が所望される深さに基づいて選択され得る。本明細書の他の箇所で論じた含浸方法の好ましい特徴は、発泡体の形態ではないＰＵに適用することができる。

【０１２３】

ポリウレタンに式（Ｉ）の化合物を含浸させるもう一つの方法は、エレクトロスピニングである。エレクトロスピニングは、ポリマー溶液から繊維（例えばナノ繊維）を作ることができる電気流体力学的現象に支配された、よく知られた電圧駆動プロセスである。エレクトロスピニング法により、本発明に従って含浸されたポリウレタンを得るためには、前記ポリウレタンと式（Ｉ）の化合物を含む溶液（または「紡糸溶液」）を、前記化合物を含浸させたポリウレタン繊維にエレクトロスピニングする。ポリウレタン繊維がエレクトロスピニングによって押し出されるので、式（Ｉ）の化合物は前記ポリウレタン繊維と会合し、その結果、製造されたエレクトロスピニングされたポリウレタン繊維（または繊維製品、またはＰＵ繊維のメッシュ、またはＰＵ繊維のネットワーク、またはＰＵ繊維のマット）に含浸される。エレクトロスピニングは当該技術分野において周知であり、当業者は適切なエレクトロスピニング材料および方法を熟知しているであろう。

【０１２４】

幾つかの実施形態において、本発明に従う前記ポリウレタンは、ポリウレタン繊維のメッシュ（またはＰＵ繊維製品、またはＰＵ繊維のシート、またはＰＵ繊維のネットワーク、またはＰＵ繊維のマット等）である。幾つかのそのような実施形態において、前記ポリウレタン繊維（またはＰＵ繊維のメッシュもしくはマット等）は、エレクトロスピニングによって製造される。幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンは、エレクトロスピニング法（例えば、本明細書の他の箇所で論じるような）によって製造される。

【０１２５】

ポリウレタンに式（Ｉ）の化合物を含侵させる別の方法は、前記ポリウレタンポリマーの製造の間に、反応混合物中に前記化合物を含めること、すなわち、前記化合物を、互いに反応してポリウレタンを形成するアルコールおよびイソシアネートとともに反応混合物中に含有させることである。誤解を避ける目的で、これは、生成した前記ポリウレタンポリマーに式（Ｉ）の化合物が共有結合していることを意味するものではない。むしろ、式（Ｉ）の化合物は、製造された前記ポリウレタンと会合し、従って、製造された前記ポリウレタンに含浸される。場合によっては、式（Ｉ）の化合物が前記ポリウレタンポリマーを製造する際に反応混合物中に含まれる場合、前記化合物はカプセル化された形態（例えば、ナノカプセル化形態またはマイクロカプセル化形態）で含まれることがある。

【０１２６】

式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタンを得る別の方法は、少なくとも一つの有機溶媒（例えば、少なくとも一つの極性非プロトン性溶媒）、熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）および式（Ｉ）の化合物を含む組成物（液体組成物または溶液または製剤）（前記ＴＰＵおよび式（Ｉ）の化合物は、前記少なくとも一つの有機溶媒中に溶解している。）を準備することである。そのような組成物は、都合により、コーティング組成物または塗装組成物とも呼ばれる。そのような組成物は、物品（又は物品の一部）をコーティング（又は塗装）するために使用することができ、その後、前記溶媒が前記組成物から蒸発するとき（物品又はその一部が前記溶液で塗装／コーティングされた後）、前記物品は式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタンを含むコーティング（または層または表面層または塗料）を有する（すなわち、コーティング（または層または表面層または塗料）が残される）。本明細書の他の箇所で議論される含浸方法の好ましい特徴は、適切な場合、塗装（又はコーティング）組成物、塗装（又はコーティング）方法、又は塗装（又はコーティング）組成物で塗装（又はコーティング）された物品に関する本発明の態様又は実施形態に適

用することができる。塗装（又はコーティング）組成物、塗装（又はコーティング）方法、及び塗装（又はコーティング）組成物で塗装（又はコーティング）された物品に関連する好ましい特徴は、本発明の他の態様に関連して本明細書の他の箇所で議論される。本発明による塗装／コーティング方法は、単に本発明の塗装／コーティング組成物で「塗装する」ことによって、広範囲の物品（またはその部分）に抗菌性コーティング（または層）を容易に提供することができるので、特に有利であり得る。

【０１２７】

前記抗菌性物品は、微生物（典型的には細菌）汚染の影響を受けやすい任意の物品であってよい。

【０１２８】

典型的には、前記抗菌性物品は医療用デバイスである。従って、いくつかの実施形態において、前記抗菌性物品は、医療環境における感染（症）（好ましくは、細菌感染（症））の予防又は治療に使用するのに適した物品である。

【０１２９】

好ましい実施形態において、前記抗菌性物品はドレッシング材である。

【０１３０】

好ましい実施形態において、前記抗菌性物品は、創傷ドレッシング材、外科用パッド、傷防止ドレッシング材などである。

【０１３１】

特に好ましい実施形態では、前記抗菌性物品は創傷ドレッシング材である。

【０１３２】

幾つかの実施形態において、前記創傷ドレッシング材は、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンのシート（または層またはパッチまたはパッド）を含む。

【０１３３】

幾つかの実施形態において、前記創傷ドレッシング材は、１つ以上の追加成分を含んでもよい。

【０１３４】

幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンの前記シート（または層またはパッチまたはパッド等）は、他の創傷ドレッシング材成分、例えば、ガーゼ、包帯、二次ドレッシング材などと組み合わせて使用することができる。例えば、幾つかの実施形態において、創傷ドレッシング材は、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンのシート（または層またはパッチまたはパッドなど）と、１つ以上の追加の創傷ドレッシング材成分、例えば、追加の吸収層及び／又は、例えば、創傷ドレッシング材を皮膚に固定するために作用し得る二次層（又は、外側層又はカバー層又は裏打ち層）を含んでもよい。例えば、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンパッチは、前記ポリウレタンパッチを皮膚に固定するために、粘着性の裏打ち層を設けてもよい。

【０１３５】

従って、幾つかの実施形態において、前記創傷ドレッシング材は、多成分創傷ドレッシング材（または多層創傷ドレッシング材）であってもよい。前記創傷ドレッシング材において、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンのシート（または層またはパッチまたはパッド等）は、一成分（または一層）であってもよい。

【０１３６】

幾つかの実施形態において、前記創傷ドレッシング材は、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタン（例えばＰＵ発泡体）のシート（または層またはパッチまたはパッド等）からなる。

【０１３７】

幾つかの実施形態において、前記創傷ドレッシング材は、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタン（例えばＰＵ発泡体）を含むシート（層またはパッチまたはパッドなど）からなる。

【０１３８】

創傷は部分的な厚さの創傷であってもよいし、完全な厚さの創傷であってもよい。創傷は、皮膚の裂傷、擦り傷、裂傷（切り傷）または熱傷（例えば、第１度または第２度の熱傷）であってもよい。創傷は切開創であってもよい。創傷は切除創であってもよい。創傷は手術創であってもよい。

【０１３９】

創傷は急性および慢性であってもよい。急性創傷とは、治癒過程の３つの段階（すなわち炎症期、増殖期、再形成期）を、長引くことなく秩序正しく進行する創傷である。しかし、慢性創傷とは、創傷が治癒の段階の一つで停滞しているために、生化学的な出来事の規則正しい順序が完了していない創傷のことである。別の見方をすれば、慢性創傷とは、少なくとも４０日、好ましくは少なくとも５０日、より好ましくは少なくとも６０日、最も好ましくは少なくとも７０日の間に治癒しなかった創傷である。幾つかの実施形態において、慢性創傷が好ましい。

【０１４０】

幾つかの実施形態において、前記創傷は、滲出創傷（すなわち、創傷滲出液または創傷液を生成する創傷）である。

【０１４１】

処置される創傷は、例えば、外科的切開または外傷、例えば、機械的、熱的、電気的、化学的または放射線による外傷；皮膚潰瘍（例えば、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍または褥瘡）のような自然に形成される病変；水疱（例えば、摩擦水疱または熱水疱または、水疱瘡のような病原体感染によって引き起こされる水疱）；裂肛または口内炎によって引き起こされる、組織の裂傷または脱落であり得る。

【０１４２】

他の実施形態において、前記抗菌性物品は、ドレッシング材ではない。前記抗菌性物品は、別のタイプの医療用デバイスであってもよい。例えば、医療用デバイスには、外科用ファスナー、カテーテル（例えば、尿道カテーテルまたは中心静脈カテーテル）、ライン等、および、股関節インプラントや膝関節インプラントなどの整形外科用（または関節用）インプラント、ならびに、歯科用インプラント、ピン、ステント、心臓リズム装置、脳深部刺激装置、子宮内装置を含むインプラントや人工器官も含まれる。幾つかの実施形態において、「留置（in-dwelling）」医療用デバイスが好ましい。特に好ましいタイプの医療用デバイスの１つは、カテーテル（例えば、尿道カテーテル）である。

【０１４３】

別の態様において、本発明は、ポリウレタン（例えば。ポリウレタン発泡体、または発泡体の形態でないポリウレタン（これは固形ＰＵと考えられる）、または式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタン（例えばＴＰＵ）コーティング）を提供する。本明細書に記載の本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０１４４】

別の態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンを製造する方法を提供する。前記方法は、（ｉ）式（Ｉ）の化合物の溶液を前記ポリウレタンに適用する工程（または、式（Ｉ）の化合物の溶液で前記ポリウレタンをインキュベートする工程）と、（ｉｉ）前記溶液が適用されたポリウレタンを乾燥し、それにより、式（Ｉ）の化合物で含浸されたポリウレタンを製造する工程を含む。工程（ｉ）の適用は、前記ポリウレタンの膨潤につながる可能性がある。従って、工程（ｉｉ）の乾燥は、工程（ｉ）における前記溶液の適用（またはインキュベーション）後に得られる膨潤したポリウレタンの乾燥であってもよい。乾燥は、周囲温度で行われてもよく（すなわち、受動的乾燥）、あるいは代替的に能動的乾燥ステップが行われてもよい。幾つかの実施形態において、乾燥は、約２０℃で行われてもよい（例えば、約１２時間）。本明細書に記載される本発明の他の観点の実施形態は、本発明のこの観点に準用される。例えば、好ましい式（Ｉ）の化合物および溶液中の式（Ｉ）の化合物の好ましい量または濃度は、本明細書の他の箇所に記載される。式（Ｉ）の化合物の溶液に適した溶媒（例えば、水またはエタノール：クロロホルムまたは他の有機溶媒）もまた、本明細書の他の箇所に記載される。

【０１４５】
式（Ｉ）の化合物の溶液を前記ポリウレタンに適用する（または（前記ポリウレタンを膨潤させうる）式（Ｉ）の溶液で前記ポリウレタンをインキュベートする）ことを含む、式（Ｉ）の化合物で含侵されたポリウレタンの製造方法の幾つかの実施形態において、前記溶液は、前記ポリウレタンに、１分～２４時間、１分～１２時間、１分～１０時間、１分～５時間、１分～２時間、１分～１時間、１分～３０分、１分～１０分または１分～５分の間、適用してもよい。幾つかの実施形態において、前記溶液は、前記ポリウレタンに、３分～２４時間、３分～１２時間、３分～１０時間、３分～５時間、３分～２時間、３分～１時間、３分～３０分、３分～１０分、または３分～５分の間、適用してもよい。
【０１４６】
幾つかの実施形態において、前記溶液は、最大３分、最大５分、最大１０分、最大３０分、最大１時間、最大５時間、最大１０時間、最大１２時間または最大２４時間の間、前記ポリウレタンに適用してもよい（または式（Ｉ）の溶液でインキュベートしてもよい）。幾つかの実施形態において、前記溶液は、少なくとも３分、少なくとも５分、少なくとも１０分、少なくとも３０分、少なくとも１時間、少なくとも５時間、少なくとも１０時間、または少なくとも１２時間の間、前記ポリウレタンに適用してもよい。幾つかの実施形態において、前記溶液は、約３分間または約１０時間の間、前記ポリウレタンに適用してもよい。
【０１４７】
式（Ｉ）の化合物の溶液を前記ポリウレタンに適用（または式（Ｉ）の溶液でインキュベート）し、前記ポリウレタンを膨潤させる工程を含む、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンの製造方法の幾つかの実施形態において、前記溶液は、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％または少なくとも９５％の吸収（すなわち、前記ポリウレタンの膨潤）を達成する時間（または膨潤時間）の間、前記ポリウレタンに適用することができる。幾つかの実施形態において、前記溶液は、最大５％、最大１０％、最大１５％、最大２０％、最大３０％、最大４０％、最大５０％、最大６０％、最大７０％、最大８０％、最大９０％、最大９５％または最大１００％の吸収（すなわち、前記ポリウレタンの膨潤）を達成する時間の間、前記ポリウレタンに適用することができる。幾つかの実施形態において、前記溶液は、５％以上１００％以下、１０％以上１００％以下、２０％以上１００％以下、３０％以上１００％以下、４０％以上１００％以下、５０％以上１００％以下、６０％以上１００％以下、７０％以上１００％以下、８０％以上１００％以下、９０％以上１００％以下、５％以上５０％以下、１０％以上５０％以下、２０％以上５０％以下、３０％以上５０％以下、４０％以上５０％以下、５％以上２０％以下、１０％以上２０％以下、または１５％以上２０％以下の吸収（すなわち、前記ポリウレタンの膨潤）を達成する時間の間、前記ポリウレタンに適用することができる。「％吸収率」は、式（Ｉ）の化合物の溶液を適用する前（すなわち膨潤前）の前記ポリウレタンの重量と比較した、式（Ｉ）の化合物溶液の適用後（すなわち、膨潤後）の前記ポリウレタンの重量増加率である。式（Ｉ）の化合物の溶液の適用後（すなわち、膨潤後）の前記ポリウレタンの重量の増加％である。任意に、塗布後（膨潤後）の計量の前に、ポリウレタンの表面に残留する溶液を表面的に乾燥させることができる（例えば、セルロースワイプで）。
【０１４８】
適用時間（膨潤時間）の長さは、含侵される前記ポリウレタンの性質（例えば厚み）および／または前記ポリウレタンの含侵が望まれる深さに基づいて、選択することができる。
【０１４９】
幾つかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタン発泡体の製造方法を提供する。前記方法は、（ｉ）式（Ｉ）の化合物の溶液を前記ポリウレタン発泡体に適用する（または式（Ｉ）の溶液で前記ポリウレタン発泡体をインキュベー

トする）工程、および（ｉｉ）前記溶液が適用された前記ポリウレタン発泡体を乾燥させ、それにより、式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタン発泡体を製造する工程を含む。幾つかのそのような実施形態において、前記溶液は、水溶液（例えば、溶媒は水であってもよい）であってもよいが、他の実施形態において、前記溶媒は、有機溶媒であってもよい。本明細書の他の箇所で論じた含浸方法の好ましい特徴は、含浸ＰＵ発泡体を製造する方法に適用することができる。

【０１５０】

ＰＵ発泡体を含侵させる方法は、典型的には、式（Ｉ）の化合物がＰＵ発泡体にわたって（すなわち、前記ＰＵ発泡体基質にわたって）、均質にまたは均一に（または実質的に均質に、または実質的に均一に）含侵（または分散）された、含侵ＰＵ発泡体を生じる。

【０１５１】

一つの態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物がＰＵ発泡体にわたって（すなわち、前記ＰＵ発泡体基質にわたって）、均質にまたは均一に（または実質的に均質に、または実質的に均一に）含侵（または分散）された、式（Ｉ）の化合物を含浸させたＰＵ発泡体を提供する。

【０１５２】

一つの態様において、本発明は、本発明による含浸ポリウレタン発泡体の製造方法によって製造された、式（Ｉ）の化合物を含浸させたＰＵ発泡体を提供する。

【０１５３】

幾つかの実施形態において、本発明は、本発明に従う含浸ポリウレタン発泡体を製造する方法によって製造された、式（Ｉ）の化合物を含浸させたＰＵ発泡体を含む抗菌性物品（例えば、創傷ドレッシング材）を提供する。

【０１５４】

幾つかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させた発泡体の形態ではないポリウレタン（すなわち、ＰＵ発泡体ではないＰＵ）の製造方法を提供する。前記方法は、（ｉ）式（Ｉ）の化合物の溶液（典型的には、例えば本明細書の他の箇所に記載されるように、溶媒が有機溶媒（または２以上の有機溶媒）である溶液）を前記ＰＵへ適用し（またはそのような溶液で前記ＰＵをインキュベートするか、またはそのような溶液でＰＵを浸し）、（ｉｉ）前記溶液が適用されたＰＵを乾燥させ、それにより、式（Ｉ）の化合物で含侵されたポリウレタンを製造する工程を含む。そのような実施形態において、ＰＵ（またはＰＵの少なくとも外側／表面層）は、前記溶液の適用（またはインキュベーション）により、典型的には膨潤する。本明細書の他の箇所に記載されるように、適用（またはインキュベーション）の時間または膨潤時間の長さは、含浸されるＰＵの性質（例えば、厚み）および／またはＰＵの含浸が所望される深さに基づいて選択され得る。本明細書の他の箇所で論じた含浸方法の好ましい特徴は、発泡体の形態ではない含浸ＰＵを製造する方法に適用することができる。例えば、乾燥は周囲温度で行ってもよいし（すなわち、受動的乾燥）、代わりに能動的乾燥工程を行ってもよい。

【０１５５】

発泡体の形態ではないＰＵ（または少なくともＰＵの外側／表面層）の膨潤および前記ＰＵへの化合物の含侵を達成するために、適切な溶媒（または溶媒の組み合わせ）を式（Ｉ）の化合物の溶液における溶媒として用いることができる。当業者は適切な溶媒を選択することができる。典型的には、前記溶媒は、有機溶媒であり、例えば、アルコール（例えば、エタノール）および／またはクロロホルムを使用してもよい（例えば、アルコールとクロロホルムの混合物、例えば、エタノールとクロロホルムの混合物を使用してもよい）。あるいは、例えば本明細書の他の箇所に記載されるように、極性非プロトン性溶媒を使用してもよい。

【０１５６】

発泡体の形態ではないＰＵを含侵する方法は、典型的には、式（Ｉ）の化合物が前記ＰＵにわたって均質に含侵または分散されていない（すなわち、前記ＰＵ基質にわたって均質に含侵または分散されていない）含侵されたＰＵを生じる。

【０１５７】
理論に束縛されることを望むものではないが、発泡体の形態でないＰＵ（例えば、固体ポリウレタンまたは非発泡ポリウレタン）に含浸させる場合、膨潤の過程で、前記ポリウレタンの外側層（すなわち、前記ＰＵ基質の表面上のポリウレタン、前記ＰＵ基質に最も近いポリウレタン、または前記ＰＵ基質の表面へのポリウレタン）が飽和され、内側層（表面から最も遠い）は部分的にのみ飽和され（または飽和されていない）、濃度勾配が存在する可能性がある。ポリウレタン試料／物品全体の完全な飽和（または含浸）に達する前に膨潤プロセスを停止することにより、表面／外層が所望の濃度の化合物を含むポリウレタン試料／物品を得ることができる。前記ポリウレタンの内側層（すなわち、表面からさらに／最も遠いポリウレタン）は、表面／外側の層よりも少ない化合物を含む（またはペプチドを含まない）。別の言い方をすれば、理論に束縛されることなく言えば、膨潤時間を制御することによって、前記ポリウレタンに前記膨潤剤（および前記化合物）が浸透する程度（または深さ）を制御することができる。従って、膨潤時間を制御することで、ポリウレタンの含浸を制御し、所望であれば、前記ポリウレタンの表面／外面のみの含浸を達成することができる。含浸された部分（または層）の厚みは、化合物の浸出速度および化合物の浸出までの時間を決定することができる。

【０１５８】
従って、幾つかの実施形態において、発泡体の形態ではないＰＵを含侵する方法は、式（Ｉ）の化合物を前記ＰＵの外側層のみ（または前記ＰＵもしくはＰＵ基質の表面層）含侵させ、かつ、前記ＰＵの内側相では、含侵されていない（または含侵される程度が少ない）ＰＵを生じる。従って、幾つかの実施形態において、発泡体の形態でないＰＵに含浸させる方法は、ＰＵの内層と比較して、ＰＵの外層に高濃度の化合物が存在する、ＰＵ中に化合物の濃度勾配が存在する、式（Ｉ）の化合物を含浸させたＰＵを製造することができる。

【０１５９】
従って、幾つかの実施形態において、発泡体の形態ではないＰＵに含浸させる方法は、式（Ｉ）に従う化合物が、含浸されるＰＵ（ＰＵ基質）の全深さ（総深さ）の一部のみにおいて（または前記一部のみを超えて）前記ＰＵに含侵されたＰＵを生じる。あるいは、幾つかの実施形態において、発泡体の形態ではないＰＵに含浸させる方法は、式（Ｉ）に従う化合物が、含浸されるＰＵ（ＰＵ基質）の表面から全深さの一部のみにおいて（または前記一部のみを超えて）前記ＰＵに含侵されたＰＵを生じる。

【０１６０】
幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物を含浸させた基質の全深さ（または前記ＰＵの表面からの全深さ）の部分は、前記ＰＵの全深さの≦９０％、≦８０％、≦７０％、≦６０％、≦５０％、≦４０％、≦３０％、≦２０％、≦１０％、≦５％または≦２％である。好ましくは、前記ＰＵの全深さ（または前記ＰＵ基質の表面からの全深さ）の少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％または少なくとも５０％が、式（Ｉ）の化合物を含侵されている。幾つかの実施形態において、１％以上９０％以下、好ましくは、１％以上９０％以下、２％以上９０％以下、５％以上９０％以下、１０％以上９０％以下、２０％以上９０％以下、３０％以上９０％以下、４０％以上９０％以下、５０％以上９０％以下、１％以上５０％以下、２％以上５０％以下、５％以上５０％以下、１０％以上５０％以下、２０％以上５０％以下、３０％以上５０％以下、４０％以上５０％以下、１％以上２０％以下、２％以上２０％以下、５％以上２０％以下、１０％以上２０％以下、１％以上１０％以下、２％以上１０％以下、５％以上１０％以下、１％以上５％以下、または２％以上５％以下の前記ＰＵの全深さ（または前記ＰＵ基質の表面からの全深さ）のが、式（Ｉ）の化合物で含侵されている。

【０１６１】
幾つかの実施形態において、前記膨潤時間は、含浸されるＰＵの性質（例えば、厚み）および／またはＰＵの含浸が望まれる深さに応じて選択される。幾つかのそのような実施

形態において、（ｉ）含浸される前記ＰＵが薄い（または比較的薄い）場合、および／または前記ＰＵの内側（またはより深い）層（複数の層）の含浸が望まれない場合、短い（またはより短い）膨潤時間を使用することができる。または（ｉｉ）前記ＰＵが厚い（または比較的厚い）、および／または前記ＰＵの内側（またはより深い）層（複数の層）の含浸が望まれる場合には、長い（またはより長い）膨潤時間を使用することができる。適切な膨潤時間は、含浸されたＰＵの所望の特性に応じて当業者によって決定することができる。

【０１６２】

一つの態様および幾つかの実施形態において、本発明は、本発明に従う発泡体の形態ではない含侵されたポリウレタンを製造する方法により製造された、式（Ｉ）の化合物で含侵された発泡体の形態ではないＰＵを提供する。

【０１６３】

一つの態様および幾つかの実施形態において、本発明は、前記ＰＵが式（Ｉ）の化合物を非均一にまたは非均質に含侵させた、式（Ｉ）の化合物を含侵させた発泡体の形態ではないＰＵを提供する。あるいは、いくつかの態様および実施形態において、本発明は、前記化合物が前記ＰＵ（または前記ＰＵ基質）全体に均質に分散していない、式（Ｉ）の化合物を含浸させた発泡体の形態ではないＰＵを提供する。一つの態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含浸させた発泡体の形態ではないＰＵを提供する。ここで、前記ＰＵ（またはＰＵ基質）内には前記化合物の濃度勾配があり、前記ＰＵの内側（または深部）の層（複数の層）と比較して、前記ＰＵの外側の層（複数の層）において濃度が高い。

【０１６４】

一つの態様および幾つかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させた発泡体の形態ではないＰＵを提供する。ここで、前記化合物は、前記ＰＵ（ＰＵ基質）の全深さの一部のみ（または表面からの全深さの一部のみ）において（またはそれを超えて）、前記ＰＵ中に含浸される。好ましい深さについては、本明細書の他の箇所に記載されている。

【０１６５】

幾つかの実施形態において、本発明は、本発明に従う発泡体の形態ではない含侵ポリウレタンを製造する方法により製造された、式（Ｉ）の化合物を含侵させた、発泡体の形態ではないＰＵを含む（またはからなる）抗菌性物品（例えば、医療用デバイス）を提供する。

【０１６６】

幾つかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させた発泡体の形態ではないＰＵ（前記ＰＵは、式（Ｉ）の化合物を非均一にまたは非均質に含侵させてている）を含む（またはからなる）抗菌性物品（例えば、医療用デバイス）を提供する。幾つかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させた発泡体の形態ではないＰＵ（前記化合物は、前記ＰＵ（またはＰＵ基質）にわたって、均質に分散されていない）を含む（またはからなる）抗菌性物品（例えば、医療用デバイス）を提供する。幾つかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させた発泡体の形態ではないＰＵを含む（またはからなる）抗菌性物品（例えば、医療用デバイス）（ここで、前記ＰＵの内側層と比較して、前記ＰＵの外側層（複数の層）において、より高い濃度が見られる。前記ＰＵにおいて前記化合物の濃度勾配が存在する）を提供する。幾つかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させた発泡体の形態ではないＰＵを含む（またはからなる）抗菌性物品（例えば、医療用デバイス）（前記化合物は、前記ＰＵの全深さの一部のみ（または表面からの全深さの一部のみ）において（またはそれを超えて）、前記ＰＵ中に含浸される）を提供する。

【０１６７】

本明細書の他の箇所で説明したように、本発明者らはまた、液体組成物であり、少なくとも１つ（例えば、１または２）の有機溶媒（例えば、少なくとも１の極性非プロトン性溶媒）、熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）および式（Ｉ）の化合物を含み、前記ＴＰＵお

よび式（Ｉ）の化合物は、前記少なくとも１つの有機溶媒中に溶解している、コーティング組成物（または塗装組成物）を提供した。これらの組成物は、所望の物品（例えば、医療用デバイス）またはその一部を「コーティング」または「塗布」するために用いることができる。ここで、その物品は、それ自体、ポリウレタンから形成されていても、いなくてもよい（すなわち、コーティング組成物が適用される前記物品の材料は、必ずしもポリウレタンである必要は無いが、ポリウレタンであってもよい）。一旦溶媒が蒸発すると、物品の表面には、式（Ｉ）の化合物を含浸させた熱可塑性ポリウレタンを含む（又はそれから成る）コーティング（または層または表面層または塗布層）が残る。

【０１６８】

従って、一つの態様において、本発明は、少なくとも１つの有機溶媒、熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）および式（Ｉ）の化合物を含み、前記ＴＰＵおよび式（Ｉ）の化合物は（各々）、少なくとも１つの有機溶媒中（または前記組成物中）に溶解している、組成物（便宜上、塗装またはコーティング組成物、または剤、または溶液と呼ぶことがある）を提供する。

【０１６９】

別の見方をすれば、本発明は、少なくとも１つの有機溶媒、熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）および式（Ｉ）の化合物を含む液体組成物を提供する。

【０１７０】

幾つかの実施形態において、前記有機溶媒は、極性非プロトン性溶媒である。例えば、前記極性非プロトン性溶媒は、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、アセトン、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、Ｎ－メチルピロリドン（ＮＭＰ）、ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド）であってもよい。幾つかの実施形態において、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、アセトンまたは酢酸エチルが好ましい。ＴＨＦおよびＤＣＭが好ましい。ＴＨＦが特に好ましい。幾つかの実施形態において、前記有機溶媒は、アルコール（例えば、エタノール）および／またはクロロホルム（例えば、アルコールおよびクロロホルムの混合物を用いることができる、例えば、エタノールとクロロホルムの混合物）である。幾つかの実施形態において、前記有機溶媒は、ジメチルホルムアミドではない。

【０１７１】

幾つかの実施形態において、前記組成物中に一つのみの溶媒が存在する。前記組成物中に一つのみの溶媒が存在する幾つかの実施形態において、前記溶媒はＴＨＦである。他の実施形態において、２つ以上の異なる溶媒が存在する（例えば、２つの異なる溶媒が存在してもよい）。

【０１７２】

組成物中に２つ以上の異なる溶媒（例えば、２つの異なる溶媒）が存在する実施形態において、前記異なる溶媒は、混和性（相溶性）でなければならない。混和性溶媒の組合せは、容易に選択することができる。

【０１７３】

組成物中に２つ以上の異なる溶媒（例えば、２つの異なる溶媒）が存在する実施形態において、溶媒の組み合せは、上述した溶媒（または溶媒の種類）の組合せ（または混和性組み合わせ）が好ましい。

【０１７４】

幾つかの実施形態において、コーティング組成物（または製剤）の有機溶媒は一種類しかない。他の実施形態において、コーティング組成物中に２以上の異なる溶媒が存在してもよい（例えば、２つの異なる溶媒、例えば、２つの異なる有機溶媒）。２つ以上（例えば２）の異なる溶媒（例えば２以上（例えば２）の異なる有機溶媒）が製剤（または組成物）中に存在する実施形態において、前記異なる溶媒（例えば、異なる有機溶媒）は、混和性でなければならない（すなわち、互いに混和性である）。従って、前記組成物中に２以上（例えば、２）の異なる溶媒（例えば、２以上（例えば、２）の異なる有機溶媒）が存在する幾つかの実施形態において、前記ＴＰＵおよび式（Ｉ）の化合物は、前記２以上

の溶媒の混合物中で溶解性である。混和性溶媒は、互いに「相溶性」であるともいってもよい。本明細書の他の部分の議論から明らかなように、本発明のコーティング組成物を製造するために一緒に混合される前に、前記ＴＰＵおよび式（Ｉ）の化合物が、異なる溶媒中にそれぞれ溶解されるため、場合によっては２以上の異なる溶媒が存在してもよい。他の場合では、前記ＴＰＵと式（Ｉ）の化合物は、本発明のコーティング組成物を製造するために一緒に混合される前に、同じ溶媒にそれぞれ溶解してもよい。

【０１７５】

コーティング組成物において使用するＴＰＵは、少なくとも１つの有機溶媒に溶解性でなければならない。好ましいＴＰＵは、本明細書の他の箇所に記載されており、そのような好ましいＴＰＵは、コーティング組成物に関する本発明の態様および実施形態に準用することができる。例えば、ＴＰＵは、脂肪族ＴＰＵ、芳香族ＴＰＵ、脂肪族ポリエーテル－ベースＴＰＵ、芳香族ポリエーテル－ベースＴＰＵ、または芳香族ポリカプロラクトンコポリエステルベースＴＰＵであってもよい。好ましくは、ＴＰＵは高分子ポリオールベースのＴＰＵ（例えば、本明細書の他の箇所に記載されるように）である。好ましくは、ＴＰＵは医療グレードのＴＰＵである。

【０１７６】

本発明のコーティング組成物中に存在する式（Ｉ）の化合物の量は、前記コーティング組成物が物品（または表面）に適用され、溶媒が蒸発すると、含侵されたＰＵコーティング中に抗菌的に有効な量（典型的には抗菌効果量）の前記化合物を供給するのに十分でなければならない。

【０１７７】

幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物（または溶液）における式（Ｉ）の化合物の濃度または量（例えば、ｗ／ｗ）は、前記ＴＰＵの濃度または量に対して、少なくとも０．０１％、少なくとも０．０５％、少なくとも０．１％、少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％または少なくとも２０％である。幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物における式（Ｉ）の化合物の濃度または量（例えば、ｗ／ｗ）は、前記ＴＰＵの濃度または量に対して、最大１％、最大５％、最大１０％、最大２０％または最大５０％である。幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物における式（Ｉ）の化合物の濃度または量（例えば、ｗ／ｗ）は、前記ＴＰＵの濃度または量に対して、０．０１％～５０％、０．０５％～５０％、０．１％～５０％、１％～５０％、２％～５０％、５％～５０％、１０％～５０％、２０％～５０％、０．０１％～２０％、０．０５％～２０％、０．１％～２０％、１％～２０％、２％～２０％、５％～２０％、０．０１％～１０％、０．０５％～１０％、０．１％～１０％、１％～１０％、２％～１０％、０．０１％～５％、０．０５％～５％、０．１％～５％、１％～５％、２％～５％である。例示的な一実施形態では、本発明のコーティング組成物における式（Ｉ）の化合物の濃度または量（例えば、ｗ／ｗ）は、前記ＴＰＵの濃度または量に対して、５％（または約５％）である。

【０１７８】

幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物（または溶液）におけるＴＰＵに対する式（Ｉ）の物の比（ｗ／ｗ）は、少なくとも１：１０，０００、少なくとも１：２０００、少なくとも１：１０００、少なくとも１：１００、少なくとも１：２０、少なくとも１：１０または少なくとも１：５である。幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物（または溶液）におけるＴＰＵに対する式（Ｉ）の物の比（ｗ／ｗ）は、最大１：１００、最大１：２０、最大１：１０、最大１：５または最大１：２である。幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物（または溶液）におけるＴＰＵに対する式（Ｉ）の物の比（ｗ／ｗ）は、１：１０，０００～１：２、１：２，０００～１：２、１：１，０００～１：２、１：１００～１：２、１：５０～１：２、１：２０～１：２、１：１０～１：２、１：５～１：２、１：１０，０００～１：５、１：２，０００～１：５、１：１，０００～１：５、１：１００～１：５、１：５０～１：５、１：２０～１：５、１：１０，０００～１：１０、１：２，０００～１：１０、１：１，００

０～１：１０、１：１００～１：１０、１：５０～１：１０、１：１０，０００～１：２０、１：２，０００～１：２０、１：１，０００～１：２０、１：１００～１：２０、または１：５０～１：２０の間である。

【０１７９】

幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物（または溶液）における式（Ｉ）の化合物の濃度（例えばｗ／ｖ）は、少なくとも０．２５ｍｇ／ｍｌ、少なくとも０．５ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１．５ｍｇ／ｍｌ、少なくとも２ｍｇ／ｍｌ、少なくとも３ｍｇ／ｍｌ、少なくとも４ｍｇ／ｍｌ、少なくとも５ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１０ｍｇ／ｍｌまたは少なくとも２０ｍｇ／ｍｌである。幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物（または溶液）における式（Ｉ）の化合物の濃度（例えばｗ／ｖ）は、少なくとも１ｍｇ／ｍｌ、少なくとも１．５ｍｇ／ｍｌまたは少なくとも２ｍｇ／ｍｌ（例えば、約１ｍｇ／ｍｌ、約１．５ｍｇ／ｍｌまたは約２ｍｇ／ｍｌ）である。幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物（または溶液）における式（Ｉ）の化合物の濃度（例えばｗ／ｖ）は、０．２５ｍｇ／ｍｌ～５ｍｇ／ｍｌ、０．２５ｍｇ／ｍｌ～１０ｍｇ／ｍｌまたは０．２５ｍｇ／ｍｌ～２０ｍｇ／ｍｌである。幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物（または溶液）における式（Ｉ）の化合物の濃度（例えばｗ／ｖ）は、１ｍｇ／ｍｌ～５ｍｇ／ｍｌ、１ｍｇ／ｍｌ～１０ｍｇ／ｍｌまたは１ｍｇ／ｍｌ～２０ｍｇ／ｍｌである。幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物（または溶液）における式（Ｉ）の化合物の濃度（例えばｗ／ｖ）は、１．５ｍｇ／ｍｌ～５ｍｇ／ｍｌ、１．５ｍｇ／ｍｌ～２ｍｇ／ｍｌまたは１．５ｍｇ／ｍｌ～２０ｍｇ／ｍｌである。幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物（または溶液）における式（Ｉ）の化合物の濃度（例えばｗ／ｖ）は、２ｍｇ／ｍｌ～５ｍｇ／ｍｌ、２ｍｇ／ｍｌ～１０ｍｇ／ｍｌまたは２ｍｇ／ｍｌ～２０ｍｇ／ｍｌである。幾つかの実施形態において、本発明のコーティング組成物（または溶液）における式（Ｉ）の化合物の濃度（例えばｗ／ｖ）は、最大５ｍｇ／ｍｌ、最大１０ｍｇ／ｍｌまたは最大２０ｍｇ／ｍｌである。

【０１８０】

幾つかの実施形態において、本発明による組成物（塗装組成物またはコーティング組成物）は、１以上の放出促進剤を更に含んでもよい。放出促進剤は、本発明に従う組成物で表面（または装置）を塗装することにより製造した、（生じた）ポリウレタンコーティング（またはポリウレタン塗装層）から、式（Ｉ）の化合物の放出を高める（または改善する、または促進する）薬剤である。放出促進剤には、ポリエチレングリコール（例えば、ＰＥＧ４００またはＰＥＧ１０００）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８１】

別の態様において、本発明は、本発明の組成物（コーティング組成物）を製造する方法を提供する。

【０１８２】

一つの態様において、本発明は、組成物（コーティング組成物または塗装組成物または溶液）を製造方法を提供する。前記方法は、

（ｉ）熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）を有機溶媒に溶解させる工程；

（ｉｉ）式（Ｉ）の化合物を溶媒に溶解させる工程；

（ｉｉｉ）（ｉ）で得られた有機溶媒中に溶解したＴＰＵを、（ｉｉ）で得られた溶媒中に溶解した式（Ｉ）の化合物と混合する工程を含み、

これにより、本発明の組成物を製造する。本明細書に記載の本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０１８３】

工程（ｉ）では、ＴＰＵを溶解できる有機溶媒なら何でも使用でき、工程（ｉｉ）では、式（Ｉ）の化合物を溶解できる溶媒なら何でも使用できる。工程（ｉ）および工程（ｉｉ）において使用される溶媒は、互いに混和性（または相溶性）でなければならない。

【０１８４】

幾つかの実施態様において、工程（ｉ）における有機溶媒は、本発明の他の態様に関連して例えば本明細書の他の箇所に記載されるように、極性非プロトン性溶媒である。ＴＨＦおよびＤＣＭが好ましい有機溶媒である。ＴＨＦが特に好ましい。幾つかの実施形態において、工程（ｉ）における有機溶媒は、アルコール（例えば、エタノール）および／またはクロロホルム（例えば、アルコールとクロロホルムの混合物を使用してもよい、例えば、エタノールとクロロホルムの混合物）である。

【０１８５】

好ましい実施形態において、ステップ（ｉｉ）における溶媒は、例えば、本発明の他の態様に関連して本明細書の他の箇所に記載されるように、有機溶媒、好適には極性非プロトン性溶媒（例えばＴＨＦ）である。幾つかの実施形態において、工程（ｉｉ）における溶媒は、アルコール（例えば、エタノール）および／またはクロロホルム（例えば、アルコールとクロロホルムの混合物を使用してもよい、例えば、エタノールとクロロホルムの混合物）である。幾つかの実施形態において、工程（ｉｉ）の溶媒は、クロロホルムである。

【０１８６】

幾つかの実施形態において、工程（ｉ）の溶媒（すなわち、ＴＰＵを溶解するために使用される溶媒）は、工程（ｉｉ）の溶媒（すなわち、式（Ｉ）の化合物を溶解するために使用される溶媒）とは異なる。

【０１８７】

幾つかの実施形態において、工程（ｉ）の有機溶媒（すなわち、ＴＰＵを溶解するために使用される溶媒）は、工程（ｉｉ）の溶媒（すなわち、式（Ｉ）の化合物を溶解するために使用される溶媒）と同じである。幾つかのそのような実施形態において、工程（ｉ）および工程（ｉｉ）で使用される溶媒は、極性非プロトン性溶媒、好ましくはＴＨＦである。

【０１８８】

溶解工程（ｉ）は、ＴＰＵを溶解するために、任意の適切な長さの時間実施してもよい。例えば、溶解工程（ｉ）は、少なくとも１時間、少なくとも２時間、少なくとも５時間、少なくとも１２時間、少なくとも２４時間、少なくとも４８時間、少なくとも７２時間、または少なくとも９２時間の間、行ってもよい。所定のＴＰＵが所定の時間を超えても溶解しなかった場合でも、さらに時間を置けば溶解する可能性がある。ＴＰＵの溶解は、例えば目視検査による手段を含め、任意の適切な手段によって評価することができる（または、評価される）。工程（ｉ）で得られた溶解したＴＰＵは、粘性であってもよいし、流動性（または非粘性）であってもよい。

【０１８９】

溶解工程（ｉｉ）は、前記化合物を溶解させるために、任意の適切な時間行うことができる。例えば、溶解工程（ｉｉ）は、少なくとも１時間、少なくとも２時間、少なくとも５時間、少なくとも１２時間または少なくとも２４時間、行ってもよい。式（Ｉ）の化合物が所定の時間を超えても溶解しなかった場合でも、さらに時間を置けば溶解することがある。前記化合物の溶解は、例えば目視検査による手段を含め、任意の適切な手段によって評価することができる（または、評価される）。

【０１９０】

混合工程（ｉｉｉ）は、任意の適切な手段、例えば、機械的攪拌または振盪によって行うことができる。

【０１９１】

溶解工程（ｉ）および（ｉｉ）ならびに混合工程（ｉｉｉ）は、任意の適切な温度、例えば周囲温度で実施することができる。

【０１９２】

別の態様において、本発明は、本発明のコーティング組成物（または溶液）を製造する方法を提供する。前記方法は、（ｉ）熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）を有機溶媒中に含む第一溶液を準備する工程；（ｉｉ）式（Ｉ）の化合物を含む第二溶液を準備する工程で

あって、前記第二溶液は、前記第一溶液と混和性である工程；（ｉｉｉ）前記第一溶液と第二溶液を混合する工程を含む。本明細書に記載される本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０１９３】

別の態様において、本発明は、組成物（コーティング組成物または塗装組成物または溶液）を製造する方法を提供する。前記方法は、熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）および式（Ｉ）の化合物を有機溶媒に溶解し、任意に得られた溶液を混合することを含む。本明細書に記載された本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０１９４】

別の態様において、本発明は、本発明の組成物を製造する方法によって製造された組成物を提供する。

【０１９５】

別の態様において、本発明は、物品（または物品の少なくとも一部）または表面、例えば、微生物（例えば細菌）汚染またはコロニー形成の影響を受けやすい物品（医療用デバイスなど）または表面をコーティングするための本発明のコーティング組成物の使用を提供する。

【０１９６】

別の態様において、本発明はまた、微生物汚染の影響を受けやすい物品（例えば、医療用デバイス）または表面のための、コーティング（または乾燥コーティングまたはコーティング材料または塗装層）も提供する。ここで前記コーティングは、式（Ｉ）の化合物を含侵させたＴＰＵを含む。好ましくは、そのようなコーティングは、本発明のコーティング組成物を物品または表面に適用し、適用された組成物から前記溶媒を蒸発除去（乾燥除去）し、それにより、コーティング（乾燥コーティング）を生じることにより製造または形成する。蒸発（または乾燥）は、周囲温度で行ってもよいし（すなわち、受動的乾燥）、代わりに能動的蒸発（又は乾燥）工程を行ってもよい。蒸発は、任意の適切な期間（例えば、約２時間、５時間、１２時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日または７日）にわたって（またはそれ以上にわたって）、行ってもよい。本明細書に記載される本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０１９７】

幾つかの実施形態において、前記コーティング（または塗装層）の総質量の少なくとも０．０１％、少なくとも０．０５％、少なくとも０．１％、少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％または少なくとも２０％が、式（Ｉ）の化合物によって提供される。幾つかの実施形態において、前記コーティング（または塗装層）の総質量の最大５％、最大１０％、最大２０％または最大５０％が、式（Ｉ）の化合物によって提供される。幾つかの実施形態において、前記コーティング（または塗装層）の総質量の０．０１％～５０％、０．０５％～５０％、０．１％～５０％、１％～５０％、２％～５０％、５％～５０％、１０％～５０％、２０％～５０％、０．０１％～２０％、０．０５％～２０％、０．１％～２０％、１％～２０％、２％～２０％、５％～２０％、０．０１％～１０％、０．０５％～１０％、０．１％～１０％、１％～１０％、２％～１０％、５％～１０％、０．０１％～５％、０．０５％～５％、０．１％～５％、１％～５％、２％～５％が、式（Ｉ）の化合物によって提供される。

【０１９８】

幾つかの実施形態において、前記コーティング（または乾燥コーティングまたは塗装層）は、厚みが、少なくとも１μｍ、少なくとも５μｍ、少なくとも１０μｍ、少なくとも２０μｍ、少なくとも５０μｍ、少なくとも１００μｍまたは少なくとも５００μｍである。幾つかの実施形態において、前記コーティング（または乾燥コーティングまたは塗装層）は、厚みが最大５μｍ、最大１０μｍ、最大２０μｍ、最大５０μｍ、最大１００μｍ、最大５００μｍまたは最大１０００μｍである。幾つかの実施形態において、前記コーティング（または乾燥コーティングまたは塗装層）は、厚みが約１μｍ～約５μｍ、約１μｍ～約１０μｍ、約１μｍ～約２０μｍ、約１μｍ～約５０μｍ、約１μｍ～約１０

０μｍ、約１μｍ～約５００μｍまたは約１μｍ～約１０００μｍである。幾つかの実施形態において、前記コーティング（または乾燥コーティングまたは塗装層）は、厚みが、約５μｍ～約１０μｍ、約５μｍ～約２０μｍ、約５μｍ～約５０μｍ、約５μｍ～約１００μｍ、約５μｍ～約５００μｍまたは約５μｍ～約１０００μｍである。幾つかの実施形態において、前記コーティング（または乾燥コーティングまたは塗装層）は、厚みが約１０μｍ～約２０μｍ、約１０μｍ～約５０μｍ、約１０μｍ～約１００μｍ、約１０μｍ～約５００μｍまたは約１０μｍ～約１０００μｍである。幾つかの実施形態において、前記コーティング（または乾燥コーティングまたは塗装層）は、厚みが約２０μｍ～約５０μｍ、約２０μｍ～約１００μｍ、約２０μｍ～約５００μｍまたは約２０μｍ～約１０００μｍである。前記厚みは、平均（例えば、算術平均）厚みであってもよい。幾つかの実施形態において、前記コーティングは、均一または実質的に均一（または均質または実質的に均質）な厚みを有してもよい。他の実施形態において、前記コーティングは、非均一（または非均質）な厚みを有していてもよい。

【０１９９】

一つの態様において、本発明は、微生物汚染の影響をうけやすい物品または表面のためのコーティングを製造する方法を提供する。前記方法は、（ｉ）本発明の組成物（またはコーティング組成物または塗装組成物）を前記物品または表面に適用する工程と（ｉｉ）適用された組成物から前記溶媒を蒸発除去（または乾燥除去）する工程を含む。本明細書に記載された本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２００】

別の態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させた熱可塑性ポリウレタンを含む抗菌性コーティングを有する物品（例えば、医療用デバイス）または表面の製造方法を提供する。前記方法は、（ｉ）本発明のコーティング組成物を準備する工程；および（ｉｉ）前記組成物を前記物品もしくは表面または少なくとも一部の物品もしくは表面に適用する工程（例えば、前記物品を前記組成物中へ浸漬させる、または前記組成物を前記物品上に塗布する（例えば、スプレー塗装）ことにより）を含む。典型的には、もちろん、前記コーティング組成物中の溶媒（単独または複数）は、その後、蒸発（または乾燥）除去される。本明細書に記載された本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２０１】

医療用デバイス（例えば、カテーテルまたは明細書中に記載の他の医療用デバイス）は、式（Ｉ）の化合物を含侵させた熱可塑性ポリウレタンの抗菌性コーティングを有する物品が特に好ましい。

【０２０２】

本発明の更なる態様は、本明細書で定義される本発明のコーティング組成物または本明細書で定義される本発明のコーティング（例えば乾燥コーティング）でコーティングされた（部分的にコーティングされたものも含む）、物品（典型的には、微生物汚染を受けやすい物品）、好ましくは医療用デバイスである。本発明の更なる態様は、本明細書で定義される本発明のコーティング組成物でコーティングされた（部分的にコーティングされたものも含む）、物品、好ましくは医療用デバイスである。典型的には、もちろん、コーティング組成物中の溶媒（複数可）は、蒸発（または乾燥）除去しているか、または蒸発（または乾燥）除去されしている。本明細書に記載された本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２０３】

本発明のさらなる態様では、本発明は、物品、好ましくは医療用デバイスに適用されている、本明細書で定義される本発明のコーティング組成物を提供する。

【０２０４】

さらなる態様において、また、幾つかの実施形態において、本発明は、ポリウレタンを含む抗菌性物品（例えば、医療用デバイス）を提供する。ここで前記ポリウレタンは、式（Ｉ）の化合物を含侵させており、式（Ｉ）の化合物で含侵された前記ポリウレタンは、

前記物品上のコーティング（または表面層）の形態である。好ましくは、前記コーティングは、本発明のコーティング組成物（または塗装組成物）の前記物品に適用することにより、形成される（または形成された）（典型的にはもちろん、前記組成物中の溶媒は、蒸発除去されている）。本明細書に記載された本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２０５】

別の態様において、および幾つかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含浸させた熱可塑性ポリウレタンの層（またはコーティング）でコーティング、または少なくとも部分的にコーティングされた抗菌性物品（例えば、医療用デバイス）を提供する。本明細書に記載された本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２０６】

コーティングされた（または塗布された）物品（例えば、医療用デバイス）または表面に関する本発明の実施形態において、コーティング組成物が適用された（または適用されている）前記物品または表面（すなわち、下地の物品または表面）は、いずれの物質（または塗布されることが可能ないずれかの物質）から形成されてもよい。前記コーティング組成物が適用された（または適用されている）物品または表面の物質は、ポリウレタンである必要は無いが、場合によっては、ポリウレタンであってもよい。例えば、幾つかの実施形態において、前記物品または表面は、シリコーンから形成されてもよく、例えば、前記物品は、シリコーンカテーテル（例えば尿道カテーテル）のようなシリコーン医療用デバイスであってもよい。

【０２０７】

別の態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させたＰＵコーティングを提供する。ここで、前記化合物を含侵させた前記ＰＵコーティングは、本発明に従ってＰＵコーティングを製造する方法により製造される。

【０２０８】

幾つかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含浸させたＰＵコーティングを含む抗菌性物品または表面を提供する。ここで、前記化合物を含浸させた前記ＰＵコーティングは、本発明に従ってＰＵコーティングを製造する方法によって製造される。

【０２０９】

別の態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンを製造する方法を提供する。前記方法は、（ｉ）ポリウレタンおよび式（Ｉ）の化合物を含む溶液（または「紡糸溶液」）を準備する工程、および（ｉｉ）前記溶液をエレクトロスピニングに供し、それにより、式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタン繊維を製造する（または押出する）工程を含む。任意に、前記繊維は、シートまたはメッシュまたはマット（またはそのようなもの）に形成され得る。本明細書に記載された本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２１０】

別の態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタンを製造する方法を提供する。前記方法は、（ｉ）（ａ）アルコール分子あたり２個以上の反応性ヒドロキシル基（－ＯＨ）を有するアルコール（例えば、ジオール、トリオールまたは他のポリオール、例えば本明細書の他の箇所に記載されるように、高分子性ポリオール；ジオール（好ましくは高分子性ジオール）が好ましい）、（ｂ）イソシアネート分子当たり２個以上の反応性イソシアネート基（－ＮＣＯ）を有するイソシアネート（例えば、ジ－またはトリ－イソシアネートまたはポリイソシアネート；ジイソシアネートが好ましい）および（ｃ）式（Ｉ）の化合物を含む反応混合物を準備する工程、ならびに（ｉｉ）前記反応混合物を（ａ）の前記アルコールと（ｂ）の前記イソシアネートとが互いに反応してポリウレタンを生成（または形成）する条件に付し、これにより、式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタンを製造する工程を含む。そのような方法において、式（Ｉ）の化合物は、例えば本明細書の他の箇所に記載されるように、カプセル化された形態であってもよい

。

【０２１１】

幾つかの実施形態において、本発明に従う抗菌性物品は、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタン（例えばＰＵ発泡体）を含むシート（または層またはパッチまたはパッドなど）からなる。このような場合、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンの製造方法は、代替的に、本発明に従った抗菌性物品の製造方法と考えることができる。

【０２１２】

幾つかの他の実施形態において、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタン（例えばＰＵ発泡体）は、多成分（例えば多層またはより複雑な）抗菌性物品に存在する。例えば、より複雑な抗菌性物品の１層（または一部）を表すことがある。従って、別の態様において、本発明は、本発明の抗菌性物品を製造する方法を提供する。前記方法は、（ｉ）式（Ｉ）の化合物（例えば、本明細書中に記載されるように製造される）を含浸させたポリウレタン（例えば、ＰＵ発泡体）を準備する工程、および（ｉｉ）前記含浸させたポリウレタンを、多成分（例えば、多層）抗菌性物品に組み込む（または組み合わせる）（例えば、追加の吸収剤層及び／又は外側層（またはカバー層または二次層または裏打ち層または接着性裏打ち層等の裏打ち層）と組み合わせる）工程を含む。本明細書に記載された本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２１３】

さらなる態様は、本発明の方法によって製造された、式（Ｉ）の化合物を含侵させたポリウレタン（例えばＰＵ発泡体、または発泡体の形態ではないＰＵ（固形ＰＵまたは非発泡体ＰＵ）、またはＴＰＵコーティングなどのＰＵコーティング）、またはそのような含浸されたポリウレタンを含む抗菌性物品を提供する。本明細書に記載の本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２１４】

別の態様において（または代替的に）、本発明は、本明細書の他の箇所で定義されるような式（Ｉ）の化合物を含むポリウレタン基質を提供する。本明細書に記載の本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。例えば、前記基質は、本明細書の他の箇所に記載されるように、ドレッシング材または他の医療用デバイスのような抗菌性物品中に含まれてもよい（またはコーティングとして、またはその層上に備えられる）。

【０２１５】

本明細書のさらなる側面は、療法に使用するための本発明の抗菌性物品を提供する。

【０２１６】

「療法」には治療と予防、すなわち治療と予防の両方が含まれる。

【０２１７】

幾つかの実施形態において、本発明は、対象者の感染（症）の治療または予防に使用するための本発明の抗菌性物品を提供する。

【０２１８】

感染（症）は、感染（典型的には細菌感染）しやすい任意の「生理学的」部位または表面における感染（症）であり得る。

【０２１９】

幾つかの好ましい実施形態において、感染は、創傷感染（例えば、本明細書の他の箇所に記載されるように創傷の感染）である。典型的には、感染が創傷感染である場合、抗菌性物品はドレッシング材である（例えば、創傷ドレッシング材）。

【０２２０】

幾つかの実施形態において、前記感染（症）は、医療用デバイス関連感染（症）（例えば、「内在」の医療用デバイス関連感染（症））であってもよい。典型的には、感染（症）が医療用デバイス関連である場合、前記抗菌性物品は医療用デバイスである。従って、幾つかの実施形態において、感染（症）は、医療用デバイスが植え込まれた（または植え込まれている）部位の感染（症）である（「内在の」デバイス）。そのようなデバイスには、例えば、子宮内デバイス、人工器官（例えば、人工関節）、およびカテーテル（例え

ば、中心静脈または尿道カテーテル）が含まれる。幾つかの実施形態において、感染（症）とは、カテーテル化部位における感染（症）である。

【０２２１】

好ましくは、前記感染（症）は細菌感染（症）、例えば、グラム陽性菌（例えば、ブドウ球菌（Staphylococcus）属の細菌または連鎖球菌（Streptococcus））による細菌感染（症）である。幾つかの実施形態において、感染（症）は黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）感染（症）である。幾つかの実施形態において、前記感染（症）は表皮ブドウ球菌（Staphylococcus epidermidis）感染（症）である。幾つかの実施形態において、前記感染（症）は、グラム陰性菌（例えば、Escherichia属の細菌）による感染（症）である。幾つかの実施形態において、感染（症）は大腸菌による感染（症）である。

【０２２２】

本発明のさらなる態様は、細菌増殖、例えば対象の創傷における細菌増殖を阻害するために使用するための、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンを提供する。本明細書に記載された本発明の他の局面の実施形態は、本発明のこの局面に準用される。

【０２２３】

本発明のさらなる態様は、療法に使用するため、好ましくは対象の感染（症）の治療または予防において使用するための式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンを提供する。幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物を含浸させた前記ポリウレタンは、抗菌性物品（例えば、創傷ドレッシング材または他の医療用デバイス）の形態で対象に投与される（または適用される）。本明細書に記載される本発明の他の局面の実施形態は、本発明のこの局面に準用される。

【０２２４】

本発明のさらなる態様は、療法において使用するための式（Ｉ）の化合物、好ましくは対象の感染（症）の治療または予防において使用するための式（Ｉ）の化合物を提供する。ここで、前記化合物は、前記化合物を含浸させたポリウレタンの形態で、またはそのように含侵させたポリウレタンを含む抗菌性物品（例えば、創傷ドレッシング材または他の医療用デバイス）の形態で、対象に投与される（または適用される）。本明細書に記載した本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２２５】

本発明のさらなる態様は、療法に使用するための、好ましくは対象の感染（症）の治療または予防に使用するための式（Ｉ）の化合物の使用を提供する。ここで、前記化合物は、前記化合物を含浸させたポリウレタンコーティングの形態で、またはそのように含侵させたポリウレタンを含む抗菌性物品（例、医療用デバイス）の形態で、対象に投与される（または適用される）。本明細書に記載した本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２２６】

あるいは、本発明は、感染（症）を治療または予防する方法を提供する。前記方法は、それを必要とする対象（例えば、それを必要とする対象の創傷）に、本発明に従う抗菌性物品を適用する（または投与する）ことを含む。本明細書に記載される本発明の他の局面の実施形態は、本発明のこの局面に準用される。

【０２２７】

別の見方をすれば、本発明は、感染（症）を治療または予防する方法を提供する。前記方法は、それを必要とする対象に、式（Ｉ）の化合物を含浸させた治療上有効な量のポリウレタンを適用する（または投与する）ことを含む。幾つかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物を含浸させた前記ポリウレタンは、抗菌性物品（例えば、創傷ドレッシング材または他の医療用デバイス）の形態で対象に投与される（または適用される）。本明細書に記載される本発明の他の局面の実施形態は、本発明のこの局面に準用される。

【０２２８】

あるいは、本発明は、感染（症）を治療または予防する方法を提供する。前記方法は、

それを必要とする対象に、式（Ｉ）の化合物の治療上有効な量を適用する（または投与する）ことを含む。ここで、前記化合物は、前記化合物を含浸させたポリウレタンの形態で、またはそのような含侵ポリウレタンを含む抗菌性物品（例えば、創傷ドレッシング材または他の医療用デバイス）の形態で、対象に投与される（または適用される）。本明細書に記載した本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２２９】

あるいは、本発明は、感染（症）を治療または予防する方法を提供する。前記方法は、それを必要とする対象に、式（Ｉ）の化合物の治療上有効な量を適用する（または投与する）ことを含む。ここで、前記化合物は、前記化合物を含浸させたポリウレタンコーティングの形態で、またはそのような含侵ポリウレタンコーティングを含む抗菌性物品（例えば、医療用デバイス）の形態で、対象に投与（または適用）される。本明細書に記載した本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２３０】

治療上有効な量は、臨床評価に基づいて決定され、容易にモニターされ得る。

【０２３１】

さらに別の見方をすると、本発明は、療法で使用するための抗菌性物品（または医薬品）の製造において、本明細書で定義する式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンの使用を提供する。好ましい療法は、明細書の他の箇所に記載されるように、感染（症）の治療または予防である。本明細書に記載される本発明の他の局面の実施形態は、本発明のこの局面に準用される。

【０２３２】

本発明はまた、物品（例えば、医療用デバイス）又は表面の細菌コロニー形成を阻害（又は防止）するための、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンの使用を提供する。ここで、前記物品又は表面は、前記含浸されたポリウレタンを含む。本明細書に記載される本発明の他の局面の実施形態は、本発明のこの局面に準用される。

【０２３３】

本発明はまた、対象に適用された（または移植された）医療用デバイスの細菌コロニー形成を阻害する（または防止する）のに使用するための、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンを提供する。ここで、前記医療用デバイスは、前記含浸されたポリウレタンを含む。本明細書に記載された本発明の他の局面の実施形態は、本発明のこの局面に準用される。

【０２３４】

本発明はまた、対象に適用された（または移植された）医療用デバイスの細菌コロニー形成を阻害する（または防止する）のに使用するための式（Ｉ）の化合物を提供する。ここで、前記医療用デバイスは、前記化合物を含浸させたポリウレタンを含む。本明細書に記載された本発明の他の局面の実施形態は、本発明のこの局面に準用される。

【０２３５】

本発明はまた、物品（例えば、医療用デバイス）又は表面の細菌コロニー形成を阻害（又は予防）する方法を提供する。前記方法は、前記物品または表面に、式（Ｉ）の化合物を含浸させたポリウレタンを備える工程を含む。本明細書に記載された本発明の他の態様の実施形態は、本発明のこの態様に準用される。

【０２３６】

本明細書で使用される「対象」または「患者」という用語には、任意の哺乳類、例えばヒト、および任意の畜産動物、家畜動物、または実験動物が含まれる。具体例としては、マウス、ラット、ブタ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ウサギ、ウシ、サルなどが挙げられる。しかしながら、好ましくは、前記対象または患者は、ヒトである。従って、本発明に従って治療される対象または患者は、好ましくはヒトである。

【０２３７】

幾つかの実施形態において、対象または患者とは、感染（症）を有する者（例えば、創傷感染（症）または医療用デバイス関連感染（症）を有する者）、または感染（症）を有

する疑いのある者（例えば、創傷感染（症）または医療用デバイス関連感染（症）を有する疑いのある者）、または感染（症）を有する（または感染する）危険性のある人（例えば、創傷感染（症）または医療用デバイス関連感染（症）を有する危険性のある人）である。

【０２３８】

本発明の療法的使用及び方法において、前記抗菌性物品（例えば、創傷ドレッシング材または他の医療用デバイス）は、典型的には、感染（症）予防または治療が必要な対象の身体の一部（例えば、創傷）に適用（または貼付または固定または付着）される。前記抗菌性物品を身体に適用（または固定）するために、任意の適切な手段を使用することができる。

【０２３９】

本発明はまた、本発明の１つ以上の前記抗菌性物品を含むキットを提供する。好ましくは、前記キットは、本明細書に記載される療法方法および使用において使用するためのものである。好ましくは、前記キットは、キット成分の使用説明書を含む。好ましくは、前記キットは、例えば本明細書の他の箇所に記載されるように、感染（症）を治療または予防するためのものであり、任意に、そのような感染（症）を治療するためのキット成分の使用説明書を含む。

【０２４０】

本願全体において用いられる「ａ」および「ａｎ」という用語は、その後で上限が具体的に記載されている場合を除き、言及された構成要素または工程の「少なくとも１つ」、「少なくとも第１の」、「１つ以上」、または「複数」を意味するという意味で用いられている。

【０２４１】

また、本明細書において「含む（comprise）」、「含む（comprises）」、「有する（has）」、もしくは「有する（having）」という用語、または他の同等の用語が用いられる場合、いくつかのより具体的な実施形態においては、これらの用語は、「～からなる（consists of）」もしくは「本質的に～からなる（consists essentially of）」という用語、または他の同等の用語を含んでいる。

【０２４２】

次に、以下の非限定的な実施例および図面を参照して、本発明をさらに説明する。

【０２４３】

図１は、マウス皮膚感染モデルにおける黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）ＦＤＡ４８６に対する化合物２を用いた１日局所治療の効果を示すグラフである。Ｙ軸にコロニー形成単位（ＣＦＵ）の数を示し、Ｘ軸にマウスに適用した局所治療の種類を示す。化合物２は、本明細書ではＡＭＣ－１０９とも呼ばれる。

【０２４４】

図２は、マウス皮膚感染モデルにおける化膿レンサ球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓ）に対する化合物２を用いた１日局所治療の効果を示すグラフである。Ｙ軸にコロニー形成単位（ＣＦＵ）の数を示し、Ｘ軸にマウスに適用した局所治療の種類を示す。化合物２は、本明細書ではＡＭＣ－１０９とも呼ばれる。

【０２４５】

図３は、マウス皮膚感染モデルにおける黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＦＤＡ４８６に対する１日局所治療の効果を示すグラフである。各マウスは午前９時、正午１２時、午後３時に処置された。皮膚生検は午後６時に採取した。中央値を示す。

【０２４６】

図４は、マウス皮膚感染モデルにおける化膿レンサ球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓ）ＣＳ３０１に対する１日局所治療の効果を示すグラフである。各マウスは午前７時、午前１０時、午後１時に処置された。皮膚生検は午後４時に採取した。中央値を示す。

【０２４７】

図５は、マウス皮膚感染モデルにおける黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）ＦＤＡ４８６に対する１日局所治療の効果を示すグラフである。各マウスは午前９時、正午１２時、午後３時に処置された。皮膚生検は午後６時に採取した。中央値を示す。

【０２４８】

図６は、ＡＭＣ－１０９を含浸させた乾燥ＰＵ発泡体ドレッシング（Ａ）、ＡＭＣ－１０９を含浸させた湿潤ドレッシング（Ｂ）、およびＡＭＣ－１０９を含浸させない対照ドレッシング（Ｃ）周辺の阻害ゾーンを示す。

【０２４９】

図７は、ＡＭＣ－１０９を含浸させたテコフレックス塗膜（またはコーティング）を乾燥後、および裏面から剥がした状態を示す。

【０２５０】

実施例

［実施例１］

［ペプチド合成］

［化学薬品］

保護アミノ酸である、Ｂｏｃ－Ｔｒｐ－ＯＨ、Ｂｏｃ－Ａｒｇ－ＯＨ、Ｂｏｃ－４－フェニル－ＰｈｅおよびＡｃ－Ａｒｇ－ＯＨは、バッケム社（Ｂａｃｈｅｍ　ＡＧ）から購入し、Ｂｏｃ－４－ヨードフェニルアラニン、Ｂｏｃ－３，３－ジフェニルアラニンおよびＢｏｃ－（９－アントリル）アラニンは、アルドリッチ社（Ａｌｄｒｉｃｈ）から購入した。ペプチドのＣ末端を形成する、ベンジルアミン、２－フェニルエチルアミン、３－フェニルプロピルアミン、（Ｒ）－２－フェニルプロピルアミン、（Ｓ）－２－フェニルプロピルアミン、Ｎ，Ｎ－メチルベンジルアミン、Ｎ，Ｎ－エチルベンジルアミンおよびＮ，Ｎ－ジベンジルアミンは、Ｎ－エチルベンジルアミンをアクロス社（Ａｃｒｏｓ）から購入した以外は、フルカ社（Ｆｌｕｋａ）から購入した。ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１－ＨＯＢｔ）、クロロトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＰｙＣｌｏＰ）およびＯ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’　テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＨＢＴＵ）は、フルカ社から購入した。４－ｎ－ブチルフェニルボロン酸、４－ｔ－ブチルフェニルボロン酸、４－ビフェニルボロン酸、２－ナフチルボロン酸、トリオルソ－トリルホスフィン、ベンジルブロミドおよび酢酸パラジウムは、アルドリッチ社から購入した。溶媒は、メルク社（Ｍｅｒｃｋ）、リーデル・デ・ハーン社（Ｒｉｅｄｅｌ－ｄｅ　Ｈａｅｎ）、またはアルドリッチ社から購入した。

【０２５１】

［アミノ酸の調製］

Ｂｏｃ－２，５，７－トリ－ｔｅｒｔ－ブチルトリプトファン－ＯＨの調製：トリフルオロ酢酸（１９ｍＬ）中のＨ２Ｎ－Ｔｒｐ－ＯＨ（１．８ｇ、８．８ｍｍｏｌ）とｔ－ＢｕＯＨ（４，７ｇ、６３．４ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃で３時間撹拌する。得られた中褐色半透明溶液の体積をロータリーエバポレータで室温で３０分間減少させた後、６０ｍＬの７％（重量基準）ＮａＨＣＯ３を滴下することによって粉砕する。次いで、得られた灰色／白色の粒状固体を、真空ろ過により回収し、室温で２４時間真空乾燥する。生成物を、水にエタノール４０％を混合した近沸点混合物からの結晶化により単離する。体積は、典型的には、粗生成物１グラム当たり約２０ｍＬである。

【０２５２】

粗生成物からの最初の結晶化により、試料中の他のすべての物質に対して８０～８３％の純度（ＨＰＬＣ）、公知のＴＢＴ類縁体に対して約９４～９５％の純度の単離生成物が生成される。この段階での収率は、６０～６５％の範囲である。

【０２５３】

Ｂｏｃ－４－ヨードフェニルアラニンのベンジル化：Ｂｏｃ－４－ヨードフェニルアラニン（１当量）を９０％メタノール水溶液に溶解させ、炭酸セシウムを加えて弱アルカリ性のｐＨ（リトマス紙で測定）になるまで中和した。溶媒を回転蒸発によって除去し、Ｂ

ｏｃ－４－ヨードフェニルアラニンのセシウム塩に残存する水をトルエンでの共沸蒸留を繰り返してさらに減少させた。得られた乾燥塩をジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）に溶解させ、ベンジルブロミド（１．２当量）を加え、得られた混合物を６～８時間撹拌した。反応終了時にＤＭＦを減圧下で除去し、標題の化合物を含む油を生成する。この油を酢酸エチルに溶解させ、得られた溶液を等体積のクエン酸溶液（３回）、重炭酸ナトリウム溶液、およびブラインで洗浄した。ジクロロメタン：酢酸エチル（９５：５）を溶離液としたフラッシュクロマトグラフィーにより、標題の化合物を淡黄色油として８５％の収率で単離した。ｎ－ヘプタンからの再結晶化により、結晶性ベンジルＢｏｃ－４－ヨードフェニルアラニンを得ることができた。

【０２５４】

鈴木カップリングの一般的な手順：ベンジルＢｏｃ－４－ヨードフェニルアラニン（１当量）、アリールボロン酸（１．５当量）、炭酸ナトリウム（２当量）、酢酸パラジウム（０．０５当量）、およびトリオルソ－トリルホスフィン（０．１当量）を、ジメトキシエタン（ベンジルＢｏｃ－４－ヨードフェニルアラニン１ｍｍｏｌ当たり６ｍｌ）および水（ベンジルＢｏｃ－４－ヨードフェニルアラニン１ｍｍｏｌ当たり１ｍｌ）の脱気混合物に加えた。反応混合物をアルゴン下で保持し、８０℃まで４～６時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をシリカゲルと炭酸ナトリウムのショートパッドでろ過する。ろ過ケーキを酢酸エチルでさらに洗浄した。ろ液を合わせ、溶媒を減圧除去した。酢酸エチルとｎ－ヘキサンの混合物を溶離液として用いたフラッシュクロマトグラフィーにより、生成物を単離した。

【０２５５】

Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（ｎ－Ｂｕ）－ＯＢｎの調製：鈴木カップリングの一般的な手順を用いて、４－ｎ－ブチルフェニルボロン酸から標題の化合物を収率５３％で調製した。Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（ｎ－Ｂｕ）－ＯＢｎは、８０：２０の酢酸エチル：ｎ－ヘキサン溶離液を用いて単離した。

【０２５６】

Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（ｔ－Ｂｕ）－ＯＢｎの調製：鈴木カップリングの一般的な手順を用いて、４－ｔ－ブチルフェニルボロン酸から標題の化合物を収率７９％で調製した。Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（ｔ－Ｂｕ）－ＯＢｎは、８０：２０の酢酸エチル：ｎ－ヘキサン溶離液を用いて単離した。

【０２５７】

Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－Ｐｈ）－ＯＢｎの調製：鈴木カップリングの一般的な手順を用いて、４－ビフェニルボロン酸から標題の化合物を収率６１％で調製した。Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－Ｐｈ）－ＯＢｎは、ｎ－ヘプタンから粗生成物を再結晶することにより単離した。

【０２５８】

Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－（２－ナフチル））－ＯＢｎの調製：鈴木カップリングの一般的な手順を用いて、２－ナフチルボロン酸から標題の化合物を収率６８％で調製した。Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－（２－ナフチル））－ＯＢｎは、ｎ－ヘプタンから粗生成物を再結晶することにより単離した。

【０２５９】

Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－（１－ナフチル））－ＯＢｎの調製：鈴木カップリングの一般的な手順を用いて、２－ナフチルボロン酸から標題の化合物を調製した。Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－（１－ナフチル））－ＯＢｎは、ｎ－ヘプタンから粗生成物を再結晶することにより単離した。

【０２６０】

ベンジルエステルの脱エステル化の一般的な手順：ベンジルエステルをＤＭＦに溶解させ、１０％Ｐｄ炭素を触媒として用いて周囲圧力で２日間水素化する。反応終了後、触媒を濾去し、溶媒を減圧下で除去する。ジエチルエーテルからの再結晶化により、遊離酸を単離する。

【０２６１】

Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－ｎ－Ｂｕ）－ＯＨの調製：脱エステル化の一般的な手順を用いて、Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（ｎ－Ｂｕ）－ＯＢｎから標題の化合物を収率６１％で調製した。

【０２６２】

Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－ｔ－Ｂｕ）－ＯＨの調製：脱エステル化の一般的な手順を用いて、Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（ｔ－Ｂｕ）－ＯＢｎから標題の化合物を収率６５％で調製した。

【０２６３】

Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－Ｐｈ）－ＯＨの調製：脱エステル化の一般的な手順を用いて、Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－ｐｈ）－ＯＢｎから標題の化合物を収率６１％で調製した。

【０２６４】

Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－（２－ナフチル））－ＯＨの調製：脱エステル化の一般的な手順を用いて、Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－（２－ナフチル））－ＯＢｎから標題の化合物を収率６８％で調製した。

【０２６５】

Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－（２－ナフチル））－ＯＨの調製：脱エステル化の一般的な手順を用いて、Ｂｏｃ－Ｂｉｐ（４－（２－ナフチル））－ＯＢｎから標題の化合物を収率６８％で調製した。

【０２６６】

ＨＢＴＵを用いた溶液相ペプチド合成の一般的な手順：以下の一般的な手順に従い、Ｂｏｃ保護戦略を用いた段階的アミノ酸カップリングにより、溶液中でペプチドを調製した。遊離アミノ基を有するＣ末端ペプチド部分（１当量）とＢｏｃ保護アミノ酸（１．０５当量）と１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１－ＨＯＢｔ）（１．８当量）とを、ＤＭＦ（アミノ成分１ｍｍｏｌ当たり２～４ｍｌ）に溶解させた後、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（４．８当量）を添加した。混合物を氷冷し、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＨＢＴＵ）（１．２当量）を加えた。反応混合物を周囲温度で１～２時間振盪した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、クエン酸、重炭酸ナトリウム、およびブラインで洗浄した。溶媒を真空下で除去し、得られたペプチドのＢｏｃ保護基を、９５％ＴＦＡまたは塩化アセチルの無水メタノール溶液を用いて暗所で脱保護した。

【０２６７】

ＰｙＣｌｏＰを用いた溶液相アミド形成。Ｂｏｃ－Ａｒｇ－Ｎ（$CH_2Ph)_2$の合成。乾燥ＤＣＭ（アルミナでろ過後）（２ｍｌ）およびＤＭＦ（１ｍｌ）中のＢｏｃ－Ａｒｇ－ＯＨ（１当量）、ＮＨ（$CH_2Ph)_2$（１．１当量）、およびＰｙＣｌｏＰ（１当量）の溶液。この溶液を氷冷し、撹拌しながらＤＩＰＥＡ（２当量）を加えた。この溶液を室温で１時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルに再溶解させ、クエン酸、重炭酸ナトリウム、およびブラインで洗浄した。溶媒を真空下で除去し、得られたペプチドのＢｏｃ保護基を、９５％ＴＦＡを用いて暗所で脱保護した。

【０２６８】

ペプチドの精製と分析。水とアセトニトリル（共に０．１％ＴＦＡ含有）の混合物を溶離液とするＤｅｌｔａ－Ｐａｋ（ウォーターズ社（Ｗａｔｅｒｓ））C_{18}カラム（１００Å、１５μｍ、２５×１００ｍｍ）での逆相ＨＰＬＣを用いて、ペプチドを精製した。分析用Ｄｅｌｔａ－Ｐａｋ（ウォーターズ社）C_{18}カラム（１００Å、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ）を用いたＲＰ－ＨＰＬＣと、ＶＧ　Ｑｕａｔｔｒｏ四重極質量分析計（ＶＧインスツルメンツ社（ＶＧ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｉｎｃ．）、オールトリンガム（Ａｌｔｒｉｎｇｈａｍ）、英国）での陽イオンエレクトロスプレー質量分析とによって、ペプチドを分析した。

【０２６９】

［実施例２］

＜本明細書において定義されるペプチドのインビトロ活性＞

［材料と方法］

（抗菌剤）

あらかじめ秤量した化合物１および化合物２のバイアルは、リティクス・バイオファーマ社（Ｌｙｔｉｘ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａ　ＡＳ）から供給された。

【０２７０】

【表１】

化合物一般式：$AA_1-AA_2-AA_1-XY$			
	AA_1	AA_2	XY
化合物１	Arg	Phe(4-(2-ナフチル))	$NHCH_2CH_2Ph$
化合物２	Arg	2,5,7-トリ-*tert*-ブチルトリプトファン	$NHCH_2CH_2Ph$

【０２７１】

［細胞分離株］

本研究で使用した細菌分離株は、ＧＲマイクロ社（ＧＲ　Ｍｉｃｒｏ　Ｌｔｄ．）で保管されている世界中のさまざまな供給源からのもので、最小限の継代培養で、未希釈のウマ血清の高タンパク質マトリックス中の高密度懸濁液として、－７０℃で凍結保存されて維持されているものであった。使用した菌種とそれらの特徴を表１に示す。その内訳は、グラム陽性菌５４種、グラム陰性菌３３種、および真菌１０種である。

【０２７２】

［最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）の測定］

ＭＩＣの測定は、臨床・検査標準協会（Ｃｌｉｎｉｃａｌ　ａｎｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｓｔａｎｄａｒｄｓ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）（ＣＬＳＩ、旧ＮＣＣＬＳ）によって公表された下記の抗菌薬感受性試験用微量液体希釈法（ｍｉｃｒｏｂｒｏｔｈ　ｄｉｌｕｔｉｏｎ　ｍｅｔｈｏｄｓ）を用いて行った。

【０２７３】

Ｍ７－Ａ６、Ｖｏｌ．２３、Ｎｏ．２、２００３年１月、「Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Sixth Edition.（好気的に増殖する細菌の希釈抗菌薬感受性試験のための方法；承認標準－第６版）」。

Ｍ１００－Ｓ１５、Ｖｏｌ．２５、Ｎｏ１、２００５年１月、「Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement.（抗菌薬感受性試験のための標準法：第１５版補足情報）」。

Ｍ１１－Ａ６、Ｖｏｌ．２４、Ｎｏ．２、「Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard-Sixth Edition.（嫌気性菌の抗菌薬感受性試験法；承認標準－第６版）」

Ｍ２７－Ａ２、Ｖｏｌ．２２、Ｎｏ．１５、「Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Second Edition.（酵母の液体希釈抗真菌薬感受性試験のための基準方法；承認標準－第２版）」

Ｍ３８－Ａ、Ｖｏｌ．２２、Ｎｏ．１６、「Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard.（糸状菌の液体希釈抗真菌薬感受性試験のための基準方法；承認標準）」

【０２７４】

ＭＩＣの評価は、ＧＲマイクロ社で調製された、抗細菌薬または抗真菌薬が入ったウェットプレートを用いて行った。

【０２７５】

陽イオン調整ミューラー・ヒントンブロス（オキソイド社（Oxoid Ltd.）、ベイジングストーク、英国、および、トレック・ダイアグノスティック・システムズ社（Trek Diagnostic Systems Ltd.）、イースト・グリンステッド、英国）（連鎖球菌属細菌（

Streptococcus spp.）、コリネバクテリウム・ジェイケイウム（Corynebacterium jeikeium）、およびリステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）については、５％ウマ溶血血液を補充）を好気性菌に使用し、約10^5コロニー形成単位（ＣＦＵ）／ｍＬの初期接種量とした。

【０２７６】

ヘモフィルス試験培地（０．５％酵母抽出物含有ミューラー・ヒントンブロス、および、ヘマチンとＮＡＤとをそれぞれ１５ｍｇ／Ｌ含有するヘモフィルス試験培地用サプリメント、すべてオキソイド社、ベイジングストーク、英国から入手）をインフルエンザ菌（Haemophilus influenzae）に使用し、約10^5ＣＦＵ／ｍＬで接種した。

【０２７７】

嫌気性菌株には、サプリメント添加ブルセラブロス（ＳＢＢ）を使用し、接種量は約10^6ＣＦＵ／ｍＬとした。ＳＢＢは、１％ペプトンと、０．５％「Lab-lemco（ラブ－レムコ）」と、１％グルコースと、５μｇ／Ｌのヘミンおよび１μｇ／Ｌのビタミンｋ（どちらもシグマ・アルドリッチ社（Sigma Aldrich Ltd.）から入手）を添加した０．５％塩化ナトリウムとからなるブロスである。

【０２７８】

酵母および糸状菌のＭＩＣは、ＭＯＰＳ緩衝ＲＰＭＩ１６４０培地中で行った（ＭＯＰＳ緩衝液はシグマ・アルドリッチ社から入手し、ＲＰＭＩ１６４０はインビトロジェン社（Invitrogen Ltd.）（ペイズリー、スコットランド）から入手した）。酵母接種量は7.5×10^2～4×10^3ＣＦＵ／ｍＬの範囲、糸状菌接種量は約8×10^3～1×10^5ＣＦＵ／ｍＬとした。

【０２７９】

常法に従って、ミューラー・ヒントンブロスを含有するすべてのプレートを予め調製し、調製日に－７０℃で凍結しておき、使用日に解凍した。真菌、ヘモフィルス属菌、および嫌気性菌のＭＩＣはいずれも、同日に調製したプレートで測定した。

【０２８０】

凍結がペプチドの活性に影響を与えたかどうかを評価するために、一部のＭＩＣ測定を、新しく調製したミューラー・ヒントンブロスを含有するプレートを用いて繰り返した。

【０２８１】

［対照菌株］

以下の対照（参照）菌株を、試験菌株のパネルに含めた。

大腸菌（Escherichia coli）：ＡＴＣＣ２５９２２

黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）：ＡＴＣＣ２９２１３

エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis）：ＡＴＣＣ２９２１２

肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae）：ＡＴＣＣ４９６１９

緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）：ＡＴＣＣ２７８５３

カンジダ・クルーセイ（Candida krusei）：ＡＴＣＣ６２５８

【０２８２】

下記の対照菌株は、試験菌株のパネルに追加して用いたものであり、必要に応じて、対照薬が範囲内であることを確認するために含めた。

インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae）：ＡＴＣＣ４９２４７

カンジダ・パラプシローシス（Candida parapsilosis）：ＡＴＣＣ２２０１９

バクテロイデス・フラギリス（Bacteroides fragilis）：ＡＴＣＣ２５２８５

エガセラ・レンタ（Eggerthella lenta）：ＡＴＣＣ４３０５５

【０２８３】

［結果］

結果を表１にシングルラインリスト表示で示す。また、繰り返し対照菌株の結果を表２に示す。対照菌株の結果は、凍結保存した、または調製したてを用いたミューラー・ヒントンブロスを含有するプレートから得られたデータも含め、非常に再現性が高いことがわ

かる。プレートの凍結は、他の細菌株のＭＩＣにも影響を与えなかった。

【０２８４】

得られたＭＩＣデータは非常に有望なものであり、ペプチドが非常に幅広い活性スペクトルを持つことを示している。

【０２８５】

【表２】

表1: グラム陽性菌、グラム陰性菌、および真菌のパネルに対する２種の抗菌ペプチドおよび対照薬のインビトロ活性のシングルラインリスト

種および特性	化合物１	化合物２
カンジダ・アルビカンス（Candida albicans） ATCC90028 – 参照株	2	8
カンジダ・アルビカンス（Candida albicans） ATCC24433 – 参照株	2	8
カンジダ・トロピカリス（Candida tropicalis ） ATCC750 – 参照株	2	4
カンジダ・パラプシローシス（Candida parapsilosis） ATCC90018 – 参照株	4	16
カンジダ（イッサチェンキア）・クルーセイ（Candida (Issatchenkia) krusei ） ATCC6258 – 参照株	4	4
アスペルギルス・ニガー（Aspergillus niger） – ＧＲマイクロ社（G.R. Micro）コレクション	4	8
トリコフィトン・メンタグロフィテス（Trichophyton mentagrophytes） – ＧＲマイクロ社コレクション	16	8
トリコフィトン・インタージギターレ（Trichophyton interdigitale） – ＧＲマイクロ社コレクション	8	8
イヌ小胞子菌（Microsporum canis） – ＧＲマイクロ社コレクション	8	8
クリプトコックス・ネオフォルマンス（Cryptococcus neoformans） – ＧＲマイクロ社コレクション	4	4
大腸菌（Escherichia coli） ATCC25922 - 抗生物質感受性型株	32	8
大腸菌（Escherichia coli） ATCC32518 - β-ラクタマーゼ陽性型株	32	8
大腸菌（Escherichia coli） - 多剤耐性臨床分離株	32	8
クレブシエラ・アエロゲネス（Klebsiella aerogenes） NCTC11228 - 抗生物質感受性型株	32	16
クレブシエラ・アエロゲネス（Klebsiella aerogenes） - 多剤耐性臨床分離株	64	16
エンテロバクター属細菌（Enterobacter sp） - 抗生物質感受性臨床分離株	32	4
エンテロバクター属細菌（Enterobacter sp） - 多剤耐性臨床分離株	64	16
緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa） ATCC27853 - 抗生物質感受性型株	16	8
緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa） - 多剤耐性臨床分離株	32	4

種および特性	化合物１	化合物２
ステノトロホモナス・マルトフィリア（Stenotrophomonas maltophilia） - 抗生物質感受性臨床分離株	64	8
サルモネラ属細菌（Salmonella sp） - 抗生物質感受性臨床分離株	16	8
サルモネラ属細菌（Salmonella sp） - 多剤耐性臨床分離株	16	8
赤痢菌属細菌（Shigella sp） - 抗生物質感受性臨床分離株	32	8
モルガン菌（Morganella morganii） - 多剤耐性臨床分離株	≥128	16
インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae） - β- ラクタマーゼ陰性臨床分離株	≥128	8
インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae） - β -ラクタマーゼ陽性臨床分離株	≥128	8
インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae） β- ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性臨床分離株	≥128	8
モラクセラ・カタラリス（Moraxella catarrhalis） - β -ラクタマーゼ陽性臨床分離株	4	4
モラクセラ・カタラリス（Moraxella catarrhalis） - フルオロキノロン感受性の低下した臨床分離株	8	8
アシネトバクター・バウマニ（Acinetobacter baumanii） - 抗生物質感受性臨床分離株	64	16
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） ATCC 29213 - 抗生物質感受性対照株	4	2
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） ATCC 25923 - 抗生物質感受性対照株	4	4
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） ATCC 43300 - メチシリン耐性対照株	4	2
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） - メチシリン耐性臨床分離株	4	4
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） - 多剤耐性臨床分離株	8	4
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） - テイコプラニン中等度耐性臨床分離株	4	4
表皮ブドウ球菌（Staphylococcus epidermidis） 抗生物質感受性臨床分離株	16	8
表皮ブドウ球菌（Staphylococcus epidermidis） メチシリン耐性臨床分離株	2	4
溶血性ブドウ球菌（Staphylococcus haemolyticus） - 抗生物質感受性臨床分離株	4	4
腐生ブドウ球菌（Staphylococcus saprophyticus） - 抗生物質感受性臨床分離株	1	1
エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis） - ATCC 29212 抗生物質感受性対照株	4	4
エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis） バンコマイシン感受性臨床分離株	8	8
エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis） バンコマイシン耐性（VanA）臨床分離株	16	8
エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis） バンコマイシン耐性（VanB）臨床分離株	16	16

種および特性	化合物１	化合物２
エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis）　高濃度ゲンタマイシン耐性臨床分離株	16	8
エンテロコッカス・フェシウム（Enterococcus faecium）　バンコマイシン感受性臨床分離株	8	8
エンテロコッカス・フェシウム（Enterococcus faecium）　バンコマイシン耐性（VanA）臨床分離株	16	8
エンテロコッカス・フェシウム（Enterococcus faecium）　バンコマイシン耐性（VanB）臨床分離株	8	4
エンテロコッカス・ガリナルム（Enterococcus gallinarum）　バンコマイシン耐性（VanC）臨床分離株	4	4
肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae）　- ATCC 49619 抗生物質感受性対照株	32	16
肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae）　- ペニシリン感受性臨床分離株	64	32
肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae）　- ペニシリン中等度耐性臨床分離株	32	32
肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae）　- ペニシリン耐性臨床分離株	32	16
肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae）　- 多剤耐性臨床分離株	64	32
化膿レンサ球菌（Streptococcus pyogenes）　- マクロライド（MLS）耐性臨床分離株	32	16
化膿レンサ球菌（Streptococcus pyogenes）　- マクロライド（M型）耐性臨床分離株	32	16
コリネバクテリウム・ジェイケイウム（Corynebacterium jeikeium）　- 抗生物質感受性臨床分離株	32	16
コリネバクテリウム・ジェイケイウム（Corynebacterium jeikeium）　- 多剤耐性臨床分離株	32	8
リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）　- 抗生物質感受性臨床分離株	32	16
MU50 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus）(MRSA) - VISA 型株	4	4
EMRSA3 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus）(MRSA) - SSCmec 型１	4	4
EMRSA16 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus）(MRSA) - SSCmec 型２	4	4
EMRSA1 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus）(MRSA) - SSCmec 型３	8	8
EMRSA15 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus）(MRSA) - SSCmec 型４	4	4
HT2001254 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus）(MRSA) - PVL 陽性	4	4
ストレプトコッカス･アガラクティアエ（Streptococcus agalactiae ）　- 抗生物質感受性臨床分離株	16	8
ストレプトコッカス･アガラクティアエ（Streptococcus agalactiae ）　- マクロライド耐性臨床分離株	32	16
Ｃ群連鎖球菌（Group C Streptococcus）　- 抗生物質感受性臨床分離株	32	16
Ｃ群連鎖球菌（Group C Streptococcus）　- マクロライド耐性臨床分離株	64	32

種および特性	化合物１	化合物２
Ｇ群連鎖球菌（Group G Streptococcus）－抗生物質感受性臨床分離株	32	8
Ｇ群連鎖球菌（Group G Streptococcus）－マクロライド耐性臨床分離株	32	16
ストレプトコッカス・ミティス（Streptococcus mitis）－抗生物質感受性臨床分離株	64	16
ストレプトコッカス・ミティス（Streptococcus mitis）－マクロライド耐性臨床分離株	≧128	32
ストレプトコッカス・コンステラータス（Streptococcus constellatus）－抗生物質感受性臨床分離株	64	32
ストレプトコッカス・コンステラータス（Streptococcus constellatus）－マクロライド耐性臨床分離株	64	32
ストレプトコッカス・オラリス（Streptococcus oralis）－抗生物質感受性臨床分離株	64	32
ストレプトコッカス・オラリス（Streptococcus oralis）－マクロライド耐性臨床分離株	32	32
ストレプトコッカス・ボビス（Streptococcus bovis）－抗生物質感受性臨床分離株	64	32
ストレプトコッカス・ボビス（Streptococcus bovis）－マクロライド耐性臨床分離株	8	8
ストレプトコッカス・サングイス（Streptococcus sanguis）－抗生物質感受性臨床分離株	64	32
ストレプトコッカス・サングイス（Streptococcus sanguis）－マクロライド耐性臨床分離株	32	32
ウェルシュ菌（Clostridium perfringens）－抗生物質感受性臨床分離株	≧128	32
ディフィシル菌（Clostridium difficile）－抗生物質感受性臨床分離株	32	16

【０２８６】

【表３】

表 2: ＡＴＣＣ対照菌株に対する２種の抗菌ペプチドおよび対照薬のインビトロ活性（試験菌株パネルに対して追加したＡＴＣＣ対照菌株を含む）

菌株番号	種および特性	化合物		プレートの種類
		1	2	
GP01	*黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)*）ATCC 29213　抗生物質感受性対照株	8	4	凍結 MHB
GP01	*黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)*）ATCC 29213 抗生物質感受性対照株	4	4	凍結 MHB
GP01	*黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)*）ATCC 29213 抗生物質感受性対照株	4	2	新鮮 MHB
GN01	*大腸菌（Escherichia coli）* ATCC 25922 抗生物質感受性型株	32	8	凍結 MHB
GN01	*大腸菌（Escherichia coli）* ATCC 25922 抗生物質感受性型株	32	8	凍結 MHB
GN01	*大腸菌（Escherichia coli）* ATCC 25922 抗生物質感受性型株	16	8	新鮮 MHB
GN10	*緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)*）ATCC 27853 抗生物質感受性型株	16	8	凍結 MHB
GN10	*緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)*）ATCC 27853 抗生物質感受性型株	32	8	凍結 MHB
GN10	*緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)*）ATCC 27853 抗生物質感受性型株	8	8	新鮮 MHB
GP11	*エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis）* - ATCC 29212 抗生物質感受性対照株	8	8	凍結 MHB
GP11	*エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis）* - ATCC 29212 抗生物質感受性対照株	8	8	凍結 MHB
GP11	*エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis）* - ATCC 29212 抗生物質感受性対照株	4	4	新鮮 MHB
	インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae） - ATCC 47247	32	4	HTM
	カンジダ・パラプシローシス（Candida parapsilosis） ATCC 22019	4	8	RPMI 1640
F05	*カンジダ（イッサチェンキア）・クルーセイ (Candida (Issatchenkia) krusei)* ATCC 6258 参照株	8	8	RPMI 1640
F05	*カンジダ（イッサチェンキア）・クルーセイ (Candida (Issatchenkia) krusei)* ATCC 6258 参照株	8	8	RPMI 1640
	バクテロイデス・フラギリス（Bacteroides fragilis） - ATCC 25285	64	64	SBB
	エガセラ・レンタ (Eggerthella lenta) - ATCC 43055	16	32	SBB

【０２８７】

ＭＨＢ、ミューラー・ヒントンブロス；ＨＴＭ、ヘモフィルス試験培地；ＳＢＢ、サプリメント添加ブルセラブロス

【０２８８】

［実施例３］

［トリプシン分解に対する安定性と抗菌活性］

式$ＡＡ_1－ＡＡ_2－ＡＡ_1ＮＨＣＨ_2ＣＨ_2Ｐｈ$の化合物のトリプシン耐性および抗菌活性を調べた。

【０２８９】

［ペプチドの半減期の測定と計算］

それぞれのペプチドを０．１ＭのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$緩衝液（ｐＨ６．５）に溶解させ、最終的なペプチド濃度を１ｍｇ／ｍｌとした。トリプシン１ｍｇを０．１ＭのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$緩衝液（ｐＨ８．２）５０ｍｌに溶解させてトリプシン溶液を調製した。安定性を測定するために、新しく調製したトリプシン溶液２５０μｌと、ペプチド溶液２５０μｌとを、ロッキングテーブル上で３７℃にて０．１ＭのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$緩衝液（ｐＨ８．６）２ｍｌ中でインキュベートした。様々な時間間隔で０．５ｍｌのアリコートをサンプリングし、１％ＴＦＡを含有する水：アセトニトリル（６０：４０ｖ／ｖ）０．５ｍｌで希釈し、上述したようにＲＰ－ＨＰＬＣで分析した。３７℃で０時間および２０時間後に採取したトリプシン非添加試料を陰性対照とした。本アッセイの最初の５時間の間に採取した試料の２５４ｎｍにおけるピーク面積の積分を用いて、$\tau_{1/2}$を求めた。最初の２４時間に分解が見られなかったペプチドは、安定として分類した。

【０２９０】

［抗菌性アッセイ］

黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）ＡＴＣＣ２５９２３株、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）（ＭＲＳＡ）ＡＴＣＣ３３５９１株、およびメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（Staphylococcus epidermidis）（ＭＲＳＥ）ＡＴＣＣ２７６２６株のＭＩＣ測定は、標準法を用いてＴｏｓｌａｂ　ＡＳにより行った。ウィリアムズ・アンド・ウィルキンズ社（Williams and Wilkins Co.）（ボルティモア）、「Antibiotics in Laboratory Medicine、第４版、（Lorian,V.編）」、７５～７８頁における、Amsterdam,D.著（１９９６年）「Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media（液体培地中の抗菌剤の感受性試験）」。

【０２９１】

【表４】

表３．半減期（$\tau_{1/2}$）として測定したトリプシンに対するＡＡ$_1$－ＡＡ$_2$－ＡＡ$_1$－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｐｈペプチドの安定性およびＭＩＣとして示される抗菌活性

ペプチド	AA_1	AA_2	$\tau_{1/2}$[a] (h)	MIC[b] (μM)		
				黄色ブドウ球菌[c]	MRSA[d]	MRSE[e]
化合物 6[f]	Arg	Trp	7	145	97	81
化合物 5	Arg	Bip(4-Ph)	安定	5	3	3
化合物 4	Lys	2,5,7-トリ-tert-ブチルトリプトファン	安定		3	<2
化合物 3	Arg	Phe(4-(1-ナフチル))	20		3	3
化合物 2	Arg	2,5,7-トリ-tert-ブチルトリプトファン	安定	<3	<3	<3
化合物 1	Arg	Phe(4-(2-ナフチル))	安定	4	<3	<3

【０２９２】

[a]半減期の計算にはコーネル大学の医療用計算機を用いた。
[b]最小発育阻止濃度
[c]黄色ブドウ球菌　ＡＴＣＣ２５９２３株
[d]メチシリン耐性黄色ブドウ球菌　ＡＴＣＣ３３５９１
[e]メチシリン耐性表皮ブドウ球菌　ＡＴＣＣ２７６２６
[f]本発明の化合物の定義の範囲外

【０２９３】

［実施例４］

［化合物２のインビボ活性］

マウスの皮膚を黄色ブドウ球菌または化膿レンサ球菌に感染させ、その後、３時間間隔で合計３回の投与を行った。最後の投与から３時間後、皮膚生検体を採取し、皮膚試料に存在するコロニー形成単位（ＣＦＵ）数を測定した。結果を、マウス１匹当たりのコロニー形成単位数として、図１および図２に示す。

【０２９４】

実験１（図１）では、化合物２を、２％（ｗ／ｗ）の化合物２を含有するクリームまたはゲルの一部として、マウスの皮膚に塗布した。化合物２を含有しない同じクリームまたはゲルを陰性対照（プラセボ）として用いた。化合物２を含有するクリームまたはゲルをマウスの皮膚に塗布すると陰性対照と比較してＣＦＵ数が減少したことが明確にわかり、化合物２が黄色ブドウ球菌に対して抗菌効果を発揮したことを示している。担体、つまりクリームまたはゲルの性質は有意な影響を与えなかった。

【０２９５】

実験２（図２）では、化合物２を２つの異なる濃度で、すなわち１％または２％のゲルとして塗布した。プラセボゲルおよび公知の抗菌薬「バクトロバン（ｂａｃｔｒｏｂａｎ）」を対照として使用した。化合物２を含有するゲルは、プラセボゲルやバクトロバンよりもＣＦＵ数を減少させる効果が高かったことがわかる。また、化合物２を２％含有するゲルは、化合物２を１％しか含有しないゲルよりも効果が高かった。

【０２９６】

［実施例５］

［本発明で使用される化合物の調製とその物性、抗菌特性、および溶血特性］

ペプチド合成－関連情報は実施例１にも記載されている。

［化学薬品］

保護アミノ酸Ｂｏｃ－Ａｒｇ－ＯＨおよびＢｏｃ－４－フェニル－Ｐｈｅは、バッケム社から購入し、Ｂｏｃ－４－ヨードフェニルアラニンは、アルドリッチ社から購入した。ペプチドのＣ末端を形成する、イソプロピルアミン、プロピルアミン、ヘキシルアミン、ブチルアミン、ヘキサデシルアミン、イソブチルアミン、シクロヘキシルアミンおよびシクロペンチルアミンは、フルカ社から購入した。ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１－ＨＯＢｔ）、クロロトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＰｙＣｌｏＰ）およびＯ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＨＢＴＵ）は、フルカ社から購入した。４－ｎ－ブチルフェニルボロン酸、４－ｔ－ブチルフェニルボロン酸、４－ビフェニルボロン酸、２－ナフチルボロン酸、トリオルソ－トリルホスフィン、ベンジルブロミドおよび酢酸パラジウムは、アルドリッチ社から購入した。溶媒は、メルク社、リーデル・デ・ハーン社、またはアルドリッチ社から購入した。

【０２９７】

Ｂｏｃ－Ｐｈｅ（４－４’－ビフェニル）－ＯＢｎの調製：鈴木カップリングの一般的な手順を用いて、４－ビフェニルボロン酸から標題の化合物を収率６１％で調製した。Ｂｏｃ－Ｐｈｅ（４－４’－ビフェニル）－ＯＢｎは、ｎ－ヘプタンから粗生成物を再結晶することにより単離した。

【０２９８】

Ｂｏｃ－Ｐｈｅ（４－（２’－ナフチル））－ＯＢｎの調製：鈴木カップリングの一般

的な手順を用いて、２－ナフチルボロン酸から標題の化合物を収率６８％で調製した。Ｂｏｃ－Ｐｈｅ（４－（２’－ナフチル））－ＯＢｎは、ｎ－ヘプタンから粗生成物を再結晶することにより単離した。

【０２９９】

Ｂｏｃ－Ｐｈｅ（４－４’－ビフェニル）－ＯＨの調製：脱エステル化の一般的な手順を用いて、Ｂｏｃ－Ｐｈｅ（４－４’－ビフェニル）－ＯＢｎから標題の化合物を収率６１％で調製した。

【０３００】

Ｂｏｃ－Ｐｈｅ（４－（２’－ナフチル））－ＯＨの調製：脱エステル化の一般的な手順を用いて、Ｂｏｃ－Ｐｈｅ（４－（２－ナフチル））－ＯＢｎから標題の化合物を収率６８％で調製した。

【０３０１】

ＨＢＴＵを用いた溶液相ペプチド合成の一般的な手順は、実施例１に記載した通りである。

【０３０２】

ＰｙＣｌｏＰを用いた溶液相アミド形成は、実施例１に記載した通りである。

【０３０３】

ペプチドの精製と分析は、実施例１に記載した通りである。

【０３０４】

【表５】

表４

化合物一般式 Arg-AA_2-Arg-X-Y

化合物	AA_2	XY	純度 (HPLC)
7	2,5,7-トリ-*tert*-ブチルトリプトファン	$NHCH(CH_3)_2$	
8	2,5,7-トリ-*tert*-ブチルトリプトファン	$NH(CH_2)_5CH_3$	
9	2,5,7-トリ-*tert*-ブチルトリプトファン	$NH(CH_2)_3CH_3$	87
10	2,5,7-トリ-*tert*-ブチルトリプトファン	$NH(CH_2)_2CH_3$	99
11	2,5,7-トリ-*tert*-ブチルトリプトファン	$NH(CH_2)_{15}CH_3$	80
12	2,5,7-トリ-*tert*-ブチルトリプトファン	$NHCH_2CH(CH_3)_2$	97
13	2,5,7-トリ-*tert*-ブチルトリプトファン	NHシクロヘキシル	95
14	2,5,7-トリ-*tert*-ブチルトリプトファン	NHシクロペンチル	91
15	Phe(4-4′-ビフェニル)	$NHCH(CH_3)_2$	
16	Phe(4-4′-ビフェニル)	$NH(CH_2)_5CH_3$	
17	Phe(4-(2′-ナフチル))	$NHCH(CH_3)_2$	
18	Phe(4-(2′-ナフチル))	$NH(CH_2)_5CH_3$	

【０３０５】

［抗菌性アッセイ］

黄色ブドウ球菌ＡＴＣＣ２５９２３株、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）ＡＴＣＣ３３５９１株およびメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（ＭＲＳＥ）ＡＴＣＣ２７６２６株のＭＩＣ測定は、標準法を用いてＴｏｓｌａｂ　ＡＳにより行った。ウィリアムズ・アンド・ウィルキンズ社（ボルティモア）、「Antibiotics in Laboratory Medicine、第４版、（Lorian,V.編）」、７５～７８頁における、Amsterdam,D.著（１９９６年）「Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media（液体培地中の抗菌剤の感受性試験）」。

【０３０６】
【表６】

表5

本発明で使用される化合物の抗菌特性および毒性特性

化合物	カンジダ・アルビカンス (mg/L)	黄色ブドウ球菌 (mg/L)	MRSA (mg/L)	MRSE (mg/L)	化膿連鎖球菌 (mg/L)	大腸菌 (mg/L)	緑膿菌 (mg/L)	EC50
7	25	<2	<2	<2	<2	7	7	720
8	5	2	2	<1	2	5	5	32
9	10	2	3	<2	2			350
10	10	2	3	<2	2			620
11	>100	5	4	4	6	>100	>100	38
12	10	<2	3	2	2			300
13	10	<2	2	2	<2			55
14	10	<2	>15	<2	2			340

【０３０７】
［実施例６］
［選択した化合物のインビトロブロードパネルスクリーニング］
［材料と方法］
［抗菌剤］
あらかじめ秤量した化合物７および化合物８のバイアルは、リティクス・バイオファーマ社から供給された。
【０３０８】
【表７】

化合物一般式: AA_1-AA_2-AA_1-X-Y			
	AA_1	AA_2	XY
化合物 7	Arg	2,5,7-トリ-*tert*-ブチルトリプトファン	$NHCH(CH_3)_2$
化合物 8	Arg	2,5,7-トリ-*tert*-ブチルトリプトファン	$NH(CH_2)_5CH_3$

【０３０９】
［細菌分離株］
本研究で使用した細菌分離株は、実施例２に記載した通りである。
［最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）の測定］
実施例２に記載したようにＭＩＣを測定した。
【０３１０】
［結果］
結果を表６にシングルラインリスト表示で示す。
【０３１１】
得られたＭＩＣデータは非常に有望なものであり、ペプチドが非常に幅広い活性スペクトルを持つことを示している。
【０３１２】

【表８】

表６：グラム陽性菌、グラム陰性菌、および真菌のパネルに対する２種の抗菌ペプチドのインビトロ活性のシングルラインリスト

種および特性	化合物７ (mg/L)	化合物８ (mg/L)
カンジダ・アルビカンス（Candida albican）s ATCC90028 – 参照株	32	4
カンジダ・アルビカンス（Candida albican）s ATCC24433 – 参照株	64	8
カンジダ・トロピカリス（Candida tropicalis ）ATCC750 – 参照株	4	4
カンジダ・パラプシローシス（Candida parapsilosis）ATCC90018 – 参照株	64	8
カンジダ（イッサチェンキア）・クルーゼイ（Candida (Issatchenkia) krusei ）ATCC6258 – 参照株	8	32
アスペルギルス・ニガー（Aspergillus niger）– ＧＲマイクロ社コレクション	32	4
トリコフィトン・メンタグロフィテス（Trichophyton mentagrophytes）– ＧＲマイクロ社コレクション	8	4
トリコフィトン・インタージギターレ（Trichophyton interdigitale）– ＧＲマイクロ社コレクション	16	4
イヌ小胞子菌（Microsporum canis）– ＧＲマイクロ社コレクション	16	4
クリプトコックス・ネオフォルマンス（Cryptococcus neoformans）– ＧＲマイクロ社コレクション	8	2
大腸菌（Escherichia coli）ATCC25922 - 抗生物質感受性型株	32	4
大腸菌（Escherichia coli）ATCC32518 - β-ラクタマーゼ陽性型株	32	8
大腸菌（Escherichia coli）- 多剤耐性臨床分離株	32	8
クレブシエラ・アエロゲネス（Klebsiella aerogenes）NCTC11228 - 抗生物質感受性型株	64	8
クレブシエラ・アエロゲネス（Klebsiella aerogenes）- 多剤耐性臨床分離株	32	8
エンテロバクター属細菌（Enterobacter sp）- 抗生物質感受性臨床分離株	64	8
エンテロバクター属細菌（Enterobacter sp）- 多剤耐性臨床分離株	≥128	8
緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）ATCC27853 - 抗生物質感受性型株	32	8
緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）- 多剤耐性臨床分離株	8	4
ステノトロホモナス・マルトフィリア（Stenotrophomonas maltophilia）- 抗生物質感受性臨床分離株	32	4

種および特性	化合物 7 (mg/L)	化合物 8 (mg/L)
サルモネラ属細菌（Salmonella sp） - 抗生物質感受性臨床分離株	16	8
サルモネラ属細菌（Salmonella sp） - 多剤耐性臨床分離株	16	8
赤痢菌属細菌（Shigella sp） - 抗生物質感受性臨床分離株	32	4
モルガン菌（Morganella morganii） - 多剤耐性臨床分離株	32	8
インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae） - β- ラクタマーゼ陰性臨床分離株	32	16
インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae） - β -ラクタマーゼ陽性臨床分離株	16	4
インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae） β- ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性臨床分離株	16	8
モラクセラ・カタラリス（Moraxella catarrhalis） - β -ラクタマーゼ陽性臨床分離株	4	16
モラクセラ・カタラリス（Moraxella catarrhalis） - フルオロキノロン感受性の低下した臨床分離株	8	16
アシネトバクター･バウマニ（Acinetobacter baumanii） - 抗生物質感受性臨床分離株	64	16
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） ATCC 29213 - 抗生物質感受性対照株	8	4
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） ATCC 25923 - 抗生物質感受性対照株	8	4
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） ATCC 43300 - メチシリン耐性対照株	8	4
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） - メチシリン耐性臨床分離株	8	4
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） - 多剤耐性臨床分離株	16	4
黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） - テイコプラニン中等度耐性臨床分離株	16	4
表皮ブドウ球菌（Staphylococcus epidermidis） 抗生物質感受性臨床分離株	4	8
表皮ブドウ球菌（Staphylococcus epidermidis） メチシリン耐性臨床分離株	4	2
溶血性ブドウ球菌（Staphylococcus haemolyticus） - 抗生物質感受性臨床分離株	4	4
腐生ブドウ球菌（Staphylococcus saprophyticus） - 抗生物質感受性臨床分離株	2	0.5
エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis） - ATCC 29212 抗生物質感受性対照株	16	4
エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis） バンコマイシン感受性臨床分離株	32	4
エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis） バンコマイシン耐性（VanA）臨床分離株	32	4

種および特性	化合物 7 (mg/L)	化合物 8 (mg/L)
エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis） バンコマイシン耐性（VanB）臨床分離株	≧128	8
エンテロコッカス・フェカーリス（Enterococcus faecalis） 高濃度ゲンタマイシン耐性臨床分離株	64	8
エンテロコッカス・フェシウム（Enterococcus faecium） バンコマイシン感受性臨床分離株	16	4
エンテロコッカス・フェシウム（Enterococcus faecium） バンコマイシン耐性（VanA）臨床分離株	32	4
エンテロコッカス・フェシウム（Enterococcus faecium） バンコマイシン耐性（VanB）臨床分離株	16	4
エンテロコッカス・ガリナルム（Enterococcus gallinarum） バンコマイシン耐性（VanC）臨床分離株	8	4
肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae） - ATCC 49619 抗生物質感受性対照株	32	16
肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae） - ペニシリン感受性臨床分離株	32	8
肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae） - ペニシリン中等度耐性臨床分離株	32	16
肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae） - ペニシリン耐性臨床分離株	32	16
肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae） - 多剤耐性臨床分離株	32	16
化膿レンサ球菌（Streptococcus pyogenes） - マクロライド（MLS）耐性臨床分離株	16	8
化膿レンサ球菌（Streptococcus pyogenes） - マクロライド（M型）耐性臨床分離株	16	8
コリネバクテリウム・ジェイケイウム（Corynebacterium jeikeium） - 抗生物質感受性臨床分離株	8	4
コリネバクテリウム・ジェイケイウム（Corynebacterium jeikeium） - 多剤耐性臨床分離株	8	2
リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes） - 抗生物質感受性臨床分離株	16	8
MU50 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） (MRSA) - VISA 型株	16	4
EMRSA3 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） (MRSA) - SSCmec 型１	8	4
EMRSA16 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） (MRSA) - SSCmec 型２	16	4
EMRSA1 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） (MRSA) - SSCmec 型３	16	4
EMRSA15 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） (MRSA) - SSCmec 型４	8	4
HT2001254 黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus） (MRSA) - PVL 陽性	8	4
ストレプトコッカス･アガラクティアエ（Streptococcus agalactiae ） - 抗生物質感受性臨床分離株	8	8

種および特性	化合物７ (mg/L)	化合物８ (mg/L)
ストレプトコッカス･アガラクティアエ（Streptococcus agalactiae）- マクロライド耐性臨床分離株	16	8
C群連鎖球菌（Group C Streptococcus）- 抗生物質感受性臨床分離株	16	8
C群連鎖球菌（Group C Streptococcus）- マクロライド耐性臨床分離株	32	16
G群連鎖球菌（Group G Streptococcus）- 抗生物質感受性臨床分離株	16	8
G群連鎖球菌（Group G Streptococcus）- マクロライド耐性臨床分離株	16	8
ストレプトコッカス・ミティス（Streptococcus mitis）- 抗生物質感受性臨床分離株	32	16
ストレプトコッカス・ミティス（Streptococcus mitis）- マクロライド耐性臨床分離株	64	16
ストレプトコッカス・コンステラータス（Streptococcus constellatus）- 抗生物質感受性臨床分離株	64	16
ストレプトコッカス・コンステラータス（Streptococcus constellatus）- マクロライド耐性臨床分離株	32	16
ストレプトコッカス・オラリス（Streptococcus oralis）- 抗生物質感受性臨床分離株	64	16
ストレプトコッカス・オラリス（Streptococcus oralis）- マクロライド耐性臨床分離株	64	16
ストレプトコッカス・ボビス（Streptococcus bovis）- 抗生物質感受性臨床分離株	32	8
ストレプトコッカス・ボビス（Streptococcus bovis）- マクロライド耐性臨床分離株	8	2
ストレプトコッカス・サングイス（Streptococcus sanguis）- 抗生物質感受性臨床分離株	32	16
ストレプトコッカス・サングイス（Streptococcus sanguis）- マクロライド耐性臨床分離株	32	16
ウェルシュ菌（Clostridium perfringens）- 抗生物質感受性臨床分離株	≥128	32
ディフィシル菌（Clostridium difficile）- 抗生物質感受性臨床分離株	64	32
アクネ菌（Propionibacterium acnes）- 抗生物質感受性臨床分離株		4
アクネ菌（Propionibacterium acnes）-抗生物質耐性臨床分離株		2

【０３１３】

［実施例７］

［化合物７および化合物８のインビボ活性］

マウスの皮膚を黄色ブドウ球菌または化膿連鎖球菌に感染させ、その後、３時間間隔で合計３回の投与を行った。最後の投与から３時間後、皮膚生検体を採取し、皮膚試料に存在するコロニー形成単位（ＣＦＵ）数を測定した。結果を、マウス１匹当たりのコロニー形成単位数として、図３、図４、および図５に示す。

【０３１４】

実験１（図３）では、化合物７を、２％（ｗ／ｗ）の化合物７を含有するクリームまた

はゲルの一部として、マウスの皮膚に塗布した。化合物７を含有しない同じクリームまたはゲルを陰性対照（プラセボ）として用いた。バクトロバン２％クリームを陽性対照として用いた。化合物７を含有するクリームまたはゲルをマウスの皮膚に塗布すると陰性対照と比較してＣＦＵ数が減少したことが明確にわかり、化合物７が黄色ブドウ球菌に対して抗菌効果を発揮したことを示している。標準臨床治療であるバクトロバン２％クリームの効力は、本投与計画下では有意な影響を与えなかった。担体、つまりクリームまたはゲルの性質は有意な影響を与えなかった。

【０３１５】

実験２（図４）では、化合物７を２つの異なる濃度で、つまり１％または２％のゲルとして塗布した。プラセボゲルおよび公知の抗菌剤「バクトロバン（ムペリシン（ｍｕｐｅｒｉｃｉｎ））」を対照として使用した。化合物７を含有するゲルは、プラセボゲルやバクトロバンよりも、化膿連鎖球菌ＣＳ３０１感染に由来するＣＦＵ数を減少させる効果が高かったことがわかる。また、化合物７を２％含有するゲルは、化合物７を１％しか含有しないゲルよりも効果が高かった。

【０３１６】

実験３（図５）では、マウス皮膚感染モデルにおける黄色ブドウ球菌ＦＤＡ４８６感染に対して、化合物８を２％クリーム製剤中で適用した。プラセボクリーム１種と公知の抗菌剤２種、「フシジン（Ｆｕｃｉｄｉｎ）（フシジン酸）軟膏２％」および「バクトロバン（ムペリシン）クリーム２％」を対照として用いた。化合物８を含有するクリームは、プラセボやフシジンまたはバクトロバンよりも、ＣＦＵ数を減少させる効果が高かったことがわかる。

【０３１７】

［実施例８］

［含侵ポリウレタン発泡体］

［材料と方法］

細菌株：黄色ブドウ球菌ＡＴＣＣ２９２１３

ナイーブまたはＡＭＣ－１０９を含侵したＰＵ－発泡体創傷ドレッシング材（バイアテン、コロプラスト社（Coloplast）製）

【０３１８】

［ＰＵ－発泡体パッチの調製］

市販の吸収性ＰＵ－発泡体創傷ドレッシング材（バイアテン、コロプラスト社製）を鋭利なメスで１ｃｍ角のパッチ（１ｃｍ^2）に切断した。各パッチに２ｍｇ／ｍｌのＡＭＣ－１０９の蒸留水溶液を０．５ｍｌずつ慎重に加え、ＡＭＣ－１０９を含浸させた。その後、パッチを乾燥させ、微生物試験の前に元の形状に戻した。

【０３１９】

［微生物学］

黄色ブドウ球菌を０．５マクファーランドに希釈し、ミューラー・ヒントン寒天プレート上に広げて接種した。

【０３２０】

ＡＭＣ－１０９含浸の殺菌効果が、ドレッシング材を湿らせることによって改善されるかどうかを調べるために、接種したプレートにドレッシング材を適用する前に、１００μｌのＮａＣｌを前記ドレッシング材に添加した。

【０３２１】

ＡＭＣ－１０９を含浸させた湿潤および乾燥したドレッシング材、およびナイーブコントロール（すなわちＡＭＣ－１０９を含浸させないコントロールのドレッシング材）を接種したプレートに置いた。実験はすべて３連で行った。プレートは３７℃で１６時間インキュベートした。その後、ＭＨ－寒天プレートの細菌増殖の抑制を検査し、記録用に写真を撮った。

【０３２２】

［結果］

＊１ｍｇ／ｃｍ^{2}のＡＭＣ－１０９を含浸させた乾燥ＰＵ－発泡体ドレッシング材の周囲に、明瞭な阻害ゾーン（４ｍｍ）が観察された（図６Ａ）。
＊　１ｍｇ／ｃｍ^{2}のＡＭＣ－１０９を含浸させた湿らせたＰＵ－発泡体ドレッシング材の周囲に、明確な抑制領域（２ｍｍ）が観察された（図６Ｂ）。
＊　コントロールのドレッシング材の周囲には、阻害ゾーンは観察されなかった（図６Ｃ）。

【０３２３】

［結論］

ＡＭＣ－１０９（１ｍｇ／ｃｍ^2）を含浸させたＰＵ－発泡体ドレッシング材は、ドレッシング材の下の細菌の増殖を明らかに抑制し、周囲にも抑制ゾーンを形成した。この結果は、ＡＭＣ－１０９が発泡体から下層の寒天に遊離し、細菌を除去することを示している。この効果は、ドレッシング材をあらかじめ湿らせても改善されないことから、乾燥したドレッシング材からＡＭＣ－１０９を放出させるには、インキュベーター内に存在する水蒸気だけで十分であることが示唆された。

【０３２４】

これらの知見は、ＡＭＣ－１０９を含浸させたＰＵ－発泡体ドレッシング材を、ドレッシング材のコロニー形成を制御する方法として使用すること、また、このようなＡＭＣ－１０９ドレッシング材が適用される下層の創傷における感染症の予防または治療のための使用をサポートする。

【０３２５】

［実施例９］

［含侵ポリウレタン（非発泡体）の実施例］

［導入］

実施例８で示したように、抗菌ペプチドＡＭＣ－１０９はポリウレタン発泡体に含浸させることができ、前記ペプチドは前記ポリウレタン発泡体から遊離され、抗菌活性を発揮させることができる。

【０３２６】

以下に述べるように、さらなるポリウレタン含浸研究が行われた。

ペプチドの使用をより経済的にするために（ペプチドは比較的高価である）、特に肉厚の製品において、材料（ポリウレタン）の表層部だけに含浸させることが望ましい場合もある。

【０３２７】

本研究では、膨潤時間を制御することにより、ＡＭＣ－１０９含有膨潤剤（ＡＭＣ－１０９含有溶液）のポリウレタンによる吸収を制御できること、および、短い膨潤時間であっても、ＡＭＣ－１０９を含浸させたポリウレタンの抗菌活性は良好であることが示された。

【０３２８】

［材料と方法］

［含浸ポリウレタンの製造］

使用したポリウレタンは１ｍｍの厚みのペレタン（Ｐｅｌｌｅｔｈａｎｅ）８０Ａシート（ルーブリゾール・アドバンスト・マテリアルズ・インク.米国製）であった。ペレタンは生体適合性芳香族ポリウレタンである。シートは２×１ｃｍのサンプルにカットされた。この研究で使用したペレタンは発泡体ではない。

【０３２９】

０．１８ｇのＡＭＣ－１０９を４ｍｌのエタノールと２ｍｌのクロロホルムに混合した結果、２．８％の溶液が得られた。

【０３３０】

前記ポリウレタンサンプルを、前記膨潤剤（すなわち、ＡＭＣ－１０９を含有する、ＡＭＣ－１０９含有エタノール／クロロホルム）中に２つの異なる時間の間、浸漬させた結果、１０％および１００％の吸収率を達成する目的で、異なる吸収率（すなわち、前記ポ

リウレタンの異なる膨潤度）を生じた。

【０３３１】

浸漬後、サンプルをセルロースワイパーで表面乾燥させ、重量を測定し、２０℃で１２時間乾燥し、袋詰めし、ラベルを貼った。

【０３３２】

「％吸収」は、式（Ｉ）の化合物の溶液を適用した後（すなわち、膨潤後）の前記ポリウレタンの重量増加の％、すなわち、前記膨潤剤の適用前（すなわち、膨潤前）の前記ポリウレタンの重量と比較した前記ポリウレタンの重量増加％である。

【０３３３】

［含侵ポリウレタンの微生物学的試験］

表皮ブドウ球菌（Staphylococcus epidermidis RP62A）の一晩コロニーを、０．８５％ＮａＣｌで０．５マクファーランド（1×10^{8}ＣＦＵ）に希釈した。この細菌溶液をトリプチック・ソイ・ブロス培地（1×10^{5}）でさらに希釈し、１００μｌをポリウレタンサンプルの表面に滴下した。前記ポリウレタンサンプルをスライドグラスに載せ、そのスライドグラスを湿らせたインキュベーションチャンバーに入れ、３７℃で２４時間培養した。

【０３３４】

ＣＦＵ（コロニー形成単位）を測定するために、（上述のように細菌溶液でインキュベーションした後の）前記ポリウレタンサンプルを２ｍｌの０．８５％ＮａＣｌでボルテックスし、連続希釈液（10^{-1}～10^{-6}）を調製した。前記連続希釈液の１００μｌのアリコートを血液寒天プレート上にストリークし、さらに一晩インキュベートしてからＣＦＵをカウントした。実験はすべて２回行った。

【０３３５】

［結果と考察］

【表９】

表Ａ：サンプルＮｏ、膨潤剤中のＡＭＣ－１０９の割合、暴露時間（または浸漬／膨潤時間)、試料の初期重量（３７／２０の合計４枚、４２／２０の合計３枚)、暴露後のサンプルの重量、および吸収率

サンプル No.	膨潤剤 AMC-109 含有量	暴露時間	初期重量 (g)	膨潤後の重量(g)	% 吸収
37/20	2.8%	3分	1.029	1.133	10.1%
42/20	2.8%	10時間	0.731	1.398	91.2%
49/20	コントロール、膨潤を行っていない				

【０３３６】

これらの結果は、ＡＭＣ－１０９を含む膨潤剤がポリウレタンを膨潤させることができること、および異なる暴露時間（膨潤時間）が異なる吸収（膨潤）の程度をもたらすことを示している。

【０３３７】

サンプル３７／２０（すなわち３分間の曝露／膨潤時間）とサンプル４２／２０（すなわち１０時間の曝露／膨潤時間）の両方が、微生物学的アッセイにおいて効率的な抗菌活性を示した。対照試料は、高レベルの細菌表面コロニー形成を示した。

【０３３８】

理論に束縛されることを望むものではないが、膨潤過程では、濃度勾配が存在し、前記ポリウレタンの外層（すなわち、表面に最も近いか、または前記表面上の前記ポリウレタン）は飽和し、内層（表面から最も遠い）は部分的にしか飽和しないと考えられている。ポリウレタンサンプル／物品全体が完全に飽和に達する前に膨潤プロセスを停止させることで、表面／外層が所望の濃度のペプチドを含み、この濃度は、前記膨潤剤のペプチド濃度および飽和時の全吸収によって決定され得るポリウレタンサンプル／物品全体が得られると考えられる。前記ポリウレタンの内層（すなわち、表面からさらに／最も遠いポリウレタン）は、表面／外層よりも少ないペプチドを含むと考えられる。別の言い方をすれば、そしてまた理論に束縛されることなく、膨潤時間を制御することによって、前記ポリウレタンに前記膨潤剤（従って前記ペプチド）が浸透する程度（またはその深さ）を制御することができると考えられる。従って、膨潤時間を制御することにより、ポリウレタンの含浸を制御し、所望により、ポリウレタンの表面／外層のみの含浸を達成することができると考えられる。材料のコスト（例えば、ペプチドのコスト）を考慮すると、ポリウレタンの表面および外層のみに含浸させる（すなわち、前記ポリウレタンの全厚みの一部のみに含浸させる）ことは、ポリウレタン製品全体（すなわち、ポリウレタンサンプルの全厚み）に含浸させることと比較して、コスト上の利点がある。そして、含浸された部分（または層）の厚みは、前記ペプチドの溶出率と前記ペプチドの溶出までの時間を決定することができる。抗菌ペプチドを物品の厚み全体にわたってポリウレタン物品に含浸させることは、すべての意図された用途において必要ではないかもしれない。

【０３３９】

［実施例１０］

本研究の目的は、ＴＰＵ（熱可塑性ポリウレタン）ポリマーがＡＭＣ－１０９溶解に適合する溶媒に溶解できるかどうかを調べることである。その結果、ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）とジクロロメタン（ＤＣＭ）はこの溶解について非常に一般的な溶媒であること、および塗料溶液（すなわち、溶媒に溶解したＡＭＣ－１０９とＴＰＵ）を表面に適用し、塗装面（コーティング）を提供できることがわかった。この研究はまた、ＡＭＣ－１０９が塗料（コーティング）から抽出できること（すなわち、塗料（コーティング）から溶出できること）、およびＡＭＣ１０９／ＴＰＵ塗料（コーティング）が良好な抗コロニー活性を有することも示している。

【０３４０】

［材料と方法］

［サンプル材料］

テコフレックスは、市販の医療グレードのＴＰＵ（Ｌｕｂｒｉｚｏｌ）である。使用したテコフレックスの種類はテコフレックスＥＧ－８０Ａである。パールコートＤＩＰＰ１１９は、市販のＴＰＵ（Ｌｕｂｒｉｚｏｌ）である。エスタン５８３００は、市販のＴＰＵ（Ｌｕｂｒｉｚｏｌ）である。サンプル材料の特性を表Ｃに示す。

【０３４１】

【表１０】

表C. 溶解試験に用いたサンプル

サンプル	説明
エスタン **58300**	主に押出成形と射出成形用に設計された、完全ポリエステルおよびポリエーテルをベースとするTPU製品群
パールコート **Dipp 119**	芳香族ポリカプロラクトンコポリエステルをベースとする熱可塑性ポリウレタン.
テコフレックス	脂肪族ポリエーテルをベースとする熱可塑性ポリウレタン.

【０３４２】

［溶液分離実験］

テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、アセトン、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）、またはエタノール（ＥｔＯＨ）のいずれかを入れたバイアル瓶に、各ＴＰＵ材料のサンプル（０．０１～０．２ｇ）を入れた。溶解性は、周囲温度で４８時間後に目視で評価した。

【０３４３】

［塗装溶液の調製］

選択したＴＰＵサンプル材料をＴＨＦに溶解した。これに関して、テコフレックス（１．０ｇ）をＴＨＦ（テトラヒドロフラン）（４０ｍｌ）に溶解し、またはパールコートＤＩＰＰ１１９（１．０ｇ）をＴＨＦ（２５ｍｌ）に溶解した（表Ｄ）。ＡＭＣ－１０９（５３ｍｇ）もＴＨＦ（４ｍｌ）に溶解した（表Ｄ）。次いで、ＴＨＦに溶解したＡＭＣ－１０９を、ＴＨＦに溶解したＴＰＵ（すなわち、テコフレックスまたはパールコートＤＩＰＰ１１９）と混合した。この混合物は、「塗装溶液」（または「塗料溶液」または「最終塗装溶液」）と呼ばれる。最終塗装溶液中のＡＭＣ－１０９の濃度は、ＴＰＵに対して５％であった。ＴＨＦ中でのＡＭＣ－１０９の溶解には数時間かかる。

【０３４４】

【表１１】

表D. 塗料溶液の調製に用いられる溶媒

サンプル(TPU の型)	**TPU** を溶解させるための溶媒	**AMC-109** を溶解させるための溶媒
エスタン **58300**	THF	THF
パールコート **Dipp 119**	THF	THF
テコフレックス	THF	THF

【０３４５】

［塗装手順］

塗料サンプルは、浅いくぼみをつけたアルミ箔の上に８ｍｌの塗装溶液を配置するか、またはウォッチグラス上に塗装溶液を注ぐことにより調製した。乾燥後（数日）、かなり厚い塗膜を機械的に表面から剥がすことができた。図７は、ＡＭＣ－１０９を含浸させたテコフレックス塗膜（またはコーティング）を、乾燥後、機械的に裏面から剥がした状態

を示している。

【０３４６】

［抽出］

塗膜からサンプルを切り出し、正確に秤量（１００～１５０ｍｇ）し、サンプル中のＡＭＣ－１０９の量を計算した。サンプルをバイアルに入れ、水（２ｍｌ）を加え、バイアルを振った。連続６回の抽出を行った。各抽出ごとに、古い抽出液を脱イオン水（２ｍｌ）で置換した。抽出は１０秒、５分、３０分、３時間、２２時間、４８時間の振とうで行った。各抽出液中のＡＭＣ－１０９の量は、あらかじめ作成した標準曲線を用いて２８０ｎｍのＵＶ分光光度計で測定した。

【０３４７】

［微生物学］

細菌株：

＊　黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）８３２５

［修正ＡＡＴＣＣ－１００法］

黄色ブドウ球菌の一晩コロニーを０．９％ＮａＣｌで０．５マクファーランドに希釈し、菌濃度を１．５×10^8ＣＦＵ／ｍｌとした。この懸濁液をＴＳＢ（トリプチック・ソイ・ブロス）でさらに希釈し、１×10^5ＣＦＵ／ｍｌとした。

【０３４８】

ＴＰＵ材料（すなわちＡＭＣ－１０９を含む塗膜）を約０．４×０．４ｃｍに切断した。その後、材料を２分間ｄH_2Oに浸し、使用前に風乾した。異なるサンプル（材料）に１００μｌの細菌溶液（すなわち１００μｌの１×10^5ＣＦＵ／ｍｌ懸濁液）を接種した。サンプルをスライドグラスに載せ、３７℃の水蒸気チャンバーで２４時間培養した。各試験物質の生物学的複製を２つ作成した。

【０３４９】

インキュベーション後、ＴＰＵ材料を１０００μｌのＮａＣｌ（０．９％）に入れ、４５秒間ボルテックスした後、連続希釈（０～10^{-6}）を行い、１００μｌをプレーティングして、ＣＦＵ計数を行った。

【０３５０】

［結果］

常温で４８時間放置した後のＴＰＵ材料の各溶媒の溶液を表Ｅにまとめた。

【０３５１】

【表１２】

表Ｅ：様々な溶媒中のＴＰＵ材料の溶解

サンプル	THF	DCM	アセトン	EtOAc	EtOH
エスタン 58300	溶解した粘性	膨潤した	溶解せず	溶解せず	溶解せず
パールコート Dipp 119	溶解した流動性の良い	溶解した/膨潤した	溶解した非常に粘性	溶解した/膨潤した	溶解せず
テコフレックス	溶解した非常に粘性	溶解した非常に粘性	溶解せず	溶解せず	溶解せず

【０３５２】

テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）は、ＴＰＵサンプルにとって最も効果的な溶媒のようである。ＡＭＣ－１０９は、非常にゆっくりではあるが、ＴＨＦに溶解する。ジクロロメタ

ン（ＤＣＭ）もＴＰＵサンプルを非常に効果的に溶解した。実験では、ＡＭＣ－１０９はクロロホルムにも容易に溶解することが示された（データは示さず）。

【０３５３】

［塗装］

【０３５４】

【表１３】

表Ｆ：塗装された表面の外観.

サンプル	外観
エスタン 58300	中程度の厚み、柔軟（伸縮性）、軽く不透明で、粒子は見えない
パールコート Dipp 119	薄い、伸縮性あり、軽く不透明、内部に粒子（気泡）がある
テコフレックス	薄い、柔軟、軽く不透明で、粒子は見えない

【０３５５】

［抽出と漏出速度論］

各抽出液中のＡＭＣ－１０９の量は、ＵＶ－分光光度法標準曲線を用いて算出した。データは、元のサンプル中に存在するＡＭＣ－１０９の総量に対して正規化した。正規化したデータを表Ｇにまとめた。

【０３５６】

【表１４】

表Ｇ：サンプル中の全量の％として表された、様々な時点（分）におけるAMC-109の漏出量

時間(分)	パールコート	テコフレックス	エスタン
0.16	6.6	6.9	5.9
5	10.1	0.8	1.0
30	3.6	0.3	0.65
180	1.9	0.24	0.65
1320	0.9	0.4	0.81
2880	0.5	0.42	0.42

【０３５７】

［微生物学的有効性］

［コロニー形成ユニット］

材料（すなわちＡＭＣ－１０９を含む塗膜）を２分間徹底的に洗浄し、容易に抽出可能なＡＭＣ－１０９または表面に直接存在するＡＭＣ－１０９を除去した。ＣＦＵ数はＡＭＣ－１０９含有材料の検出限界以下であった。対照材料（すなわち、ＡＭＣ－１０９を含まない関連ＴＰＵ塗料）と比較すると、ＣＦＵ数は７ｌｏｇ減少した（表Ｈ）。

【０３５８】
【表１５】
表Ｈ：AMC-109 で塗装した選択されたサンプルについてのCFU 値

TPU/ポリマー	AMC-109	コントロール
エスタン 58300	0	5.7 x10^7
テコフレックス	0	8.8 x10^7
パールコート Dipp	0	3.8 x10^7

【０３５９】
［結論］
＊ＴＰＵはいくつかの溶媒中に溶解できる。試験した溶媒の中で、ＴＨＦとジクロロメタンが最も汎用性が高い。
＊溶媒（例えばＴＨＦ）に溶解したＡＭＣ－１０９は、溶媒（例えばＴＨＦ）に溶解したポリマー（ＴＰＵ）に混合することができる。
＊得られた塗装溶液は、複数の表面に適用することができる。
＊塗装面の特性はポリマー（ＴＰＵ）によって異なり、異なるポリマーは異なる用途に適している。
＊塗装面（コーティング）はＡＭＣ－１０９を漏出する（すなわち、ＡＭＣ－１０９は溶出する）。典型的には、まず迅速に、そして少なくとも２日にわたって低濃度で持続する。
＊塗装された表面は強力な抗コロニー性を示す（容易に抽出可能な、あるいは表面に直接存在するＡＭＣ－１０９を除去するために水で２分間洗浄した後でも）。
【０３６０】
この研究は、ＡＭＣ－１０９、ＴＰＵ、および適切な溶媒（例えばＴＨＦ）を含む組成物は、ＡＭＣ－１０９含有塗料（またはＡＭＣ－１０９／ＴＰＵ含有塗料）とも呼ばれ、そのような塗料（コーティング）は、その上での微生物の増殖に抵抗するので、微生物汚染の影響を受けやすい表面の塗料（またはコーティングを提供するのに）として有用であることを示している。
【０３６１】
［研究の拡張］
上述した研究の延長として、テコフレックス－ＡＭＣ－１０９およびパールコートＤｉｐｐ１１９－ＡＭＣ－１０９コーティング／フィルムのサンプルが（異なる期間の間、水中で振動させることにより）ＡＭＣ－１０９の抽出液に付された後であっても、前記サンプルの細菌（黄色ブドウ球菌）によるコロニー形成に抵抗する能力を測定するために、実験を行った（両方とも、ＴＨＦ中に溶解させたＴＰＵを、ＴＨＦに溶解させたＡＭＣ－１０９と混合することにより製造した塗装溶液を用いて行った）。このようなテコフレックス－ＡＭＣ－１０９塗料の抽出後のサンプルは、少なくとも２０時間の間、黄色ブドウ球菌によって非コロニー化されたことが観察された（データは示さず）。また、このようなパールコートＤｉｐｐ１１９－ＡＭＣ－１０９塗料の抽出後のサンプルは、少なくとも３時間の間、黄色ブドウ球菌によって非コロニー化されたことが観察された（データは示さず）。
【０３６２】
［実施例１１］
この研究の目的は、ＴＰＵ（熱可塑性ポリウレタン）を含むＡＭＣ１０９を含有するＴＰＵ（熱可塑性ポリウレタン）塗料を泌尿器用カテーテル（この例では、泌尿器用カテーテルはシリコン製である）に適用できるかどうか、およびこのＡＭＣ１０９／ＴＰＵ塗料が抗菌特性を付与するかどうかを調べることである。

【０３６３】
［材料と方法（塗装溶液の調製と塗装手順）］
［サンプル材料］
テコフレックスＴＰＵは、市販の医療グレードＴＰＵ（Ｌｕｂｒｉｚｏｌ）である。テコフレックスは、脂肪族ポリエーテル－ベースの熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）である。この研究で使用されたテコフレックスの種類はテコフレックスＥＧ－８０Ａである。
【０３６４】
パールコートＤＩＰＰ１１９は市販のＴＰＵ（Ｌｕｂｒｉｚｏｌ）である。パールコートＤＩＰＰ１１９は、芳香族ポリカプロラクトンコポリエステルベースの熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）である。
【０３６５】
［塗装溶液の調製］
テコフレックス（１．０ｇ）をＴＨＦ（テトラヒドロフラン）（４０ｍｌ）に溶解し、またはパールコートＤＩＰＰ１１９（１．０ｇ）をＴＨＦ（２５ｍｌ）に溶解した。ＡＭＣ－１０９（５３ｍｇ）もＴＨＦ（４ｍｌ）に溶解した。次に、ＴＨＦに溶解したＡＭＣ－１０９を、ＴＨＦに溶解したＴＰＵ（すなわち、テコフレックスまたはパールコートＤＩＰＰ１９９）と混合した。この混合物を「最終塗装溶液」と呼ぶ。最終塗装溶液中のＡＭＣ－１０９の濃度はＴＰＵに対して５％であった。ＴＨＦ中でのＡＭＣ－１０９の溶解には数時間かかる。
【０３６６】
［塗装手順］
ＣｏｖｉｄｉｅｎＦｏｌｅｙカテーテル（シリコーン製の尿道カテーテル）の一片を縦に分割し、上記のようなＴＨＦ中のテコフレックスとＡＭＣ－１０９の４４ｍｌの最終塗装溶液、または上記のようなＴＨＦ中のパールコートＤＩＰＰ１１９とＡＭＣ－１０９の２９ｍｌの最終塗装溶液のいずれかに浸漬した。その後、サンプル（すなわち、カテーテルの浸漬片）を乾燥させた。コントロールとして、ＡＭＣ－１０９を含まない溶液で作製した同等のコーティングを作製した。
【０３６７】
［材料と方法（微生物学）］
細菌株：
＊　黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）８３２５
【０３６８】
［修正ＡＡＴＣＣ－１００方法］
黄色ブドウ球菌の一晩コロニーを０．９％ＮａＣｌで０．５マクファーランドに希釈し、菌濃度を１．５×10^8ＣＦＵ／ｍｌとした。この懸濁液をＴＳＢ（トリプチック・ソイ・ブロス）でさらに希釈し、１×10^5ＣＦＵ／ｍｌとした。
【０３６９】
試験材料（すなわち、塗装後に乾燥させたカテーテル）を約１ｃｍの大きさに切断した。異なるサンプルをチューブの中空側（すなわち、内腔側）に５０μｌの細菌溶液（すなわち、１×10^5ＣＦＵ／ｍｌ懸濁液５０μｌ）で接種した。サンプルをスライドグラスに載せ、３７℃の水蒸気チャンバーで２４時間培養した。各試験物質の生物学的複製を３つ作成した。
【０３７０】
インキュベーション後、被験物質を９００μｌのＮａＣｌ（０．９％）に入れ、４５秒間ボルテックスした後、連続希釈（０～10^{-6}）を行い、１００μｌをプレーティングして、ＣＦＵ計数を行った。
【０３７１】
［結果］
［微生物学的有効性］
［コロニー形成単位］

ＣＦＵ数は、ＡＭＣ－１０９を含む材料については検出限界以下であった。対照材料と比較すると、ＣＦＵ数は７ｌｏｇ減少した（表Ｂ）。

【０３７２】

【表１６】

表Ｂ：TPU/AMC-109 塗料で塗装したサンプルについての CFU 値

TPU/ポリマー	ＡＭＣ－１０９（すなわち、最終塗装溶液におけるＡＭＣ－１０９あり）	コントロール(すなわち、ＡＭＣ－１０９無し)
テコフレックス	0	8.0×10^7
パールコート Dipp 119	0	4.1×10^7

【０３７３】

［結論］

ＴＨＦに溶解したＡＭＣ－１０９とＴＰＵとからなる塗料は、シリコーン泌尿器用カテーテルへの塗料として適用することに成功した。これは２つの異なるＴＰＵ（テコフレックスとパールコートＤｉｐｐ１１９）で実証された。

【０３７４】

塗装された（すなわちコーティングされた）泌尿器用カテーテルは、優れた抗菌・抗コロニー作用を示した。

【０３７５】

この研究は、ＡＭＣ－１０９、ＴＰＵおよび適切な溶媒（例えばＴＨＦ）を含む組成物は、ＡＭＣ－１０９含有塗料（またはＡＭＣ－１０９／ＴＰＵ含有塗料）とも呼ばれ、そのように塗装（コーティング）された物品は、微生物増殖に抵抗するので、微生物汚染の影響を受けやすい物品（例えば医療用デバイス）の塗装（またはコーティング）に有用であることを示している。

【０３７６】

［実施例１２］

この研究の目的は、ＡＭＣ－１０９含有熱可塑性ポリウレタン（テコフレックス）塗料からの（すなわち、そのような塗料で塗装された表面からの）ＡＭＣ－１０９の放出特性を調べることである。ＡＭＣ－１０９含有熱可塑性ポリウレタン（ＴＰＵ）塗料の抗菌特性も調べた。

【０３７７】

［材料と方法］

［サンプル材料］

テコフレックスＥＧ８０Ａ（ルーブリゾール・アドバンスト・マテリアルズ・インク．）とＡＭＣ－１０９のストック塗装溶液（塗料）は、３０ｍｌのＴＨＦ（テトラヒドロフラン）中の９２０ｍｇのテコフレックスを、１ｍｌのＴＨＦ中の５０ｍｇのＡＭＣ－１０９と混合することにより調製した。このストック塗装溶液を３つに分けた。

＊１０ｍｌのストック・テコフレックスおよびＡＭＣ－１０９塗料（テコフレックスに対してＡＭＣ－１０９は約５％）

＊１０ｍｌのストック・テコフレックスおよびＡＭＣ－１０９塗料＋ＰＥＧ４００（１１２ｍｇ）。

＊１０ｍｌのストック・テコフレックスおよびＡＭＣ－１０９塗料＋ＰＥＧ１０００（１０８ｍｇ）

【０３７８】

上記の３つのケースのうち２つのケースで、放出促進剤となる可能性があるため塗料に添加されたＰＥＧは、平均分子量４００（ＰＥＧ４００）または１０００（ＰＥＧ１０００）のいずれかであった。ＡＭＣ－１０９含有テコフレックス塗料の薄膜は、テコフレックスサンプル（端が約１．５ｃｍにカットされた正方形のシート）を塗料溶液に浸し、クリップにぶら下げて乾燥させることで作成した。誤解を避ける目的で、これらの実験では、テコフレックスは塗料に使用されたＴＰＵであり、テコフレックスは塗料を適用されたサンプル材料でもあった（すなわち、テコフレックスはＡＭＣ－１０９含有テコフレックス塗料で塗装された材料でもあった）。

【０３７９】

［ＡＭＣ－１０９放出実験（抽出実験）］

塗装した各サンプルを３等分し、１．５ｍｌの水を入れたバイアルに入れた。前記バイアルをオービタルシェーカーに置いた。一連の時間間隔（１０分、３時間、２０時間、２日、５日、８日、１４日、１８日）で、水性抽出液を吸い取り、１．５ｍｌの新しい水と交換し、前記バイアルをシェーカーに戻した。各時間間隔で採取した水性抽出物についてＵＶ－Ｖｉｓ法でＡＭＣ－１０９含量を分析した（すなわち、各抽出物中のＡＭＣ－１０９の量は、あらかじめ作成した標準曲線を用いて２８０ｎｍのＵＶ分光光度計で測定した）。

【０３８０】

［微生物学］

細菌株：

＊黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）８３２５

＊大腸菌

【０３８１】

［修正ＡＡＴＣＣ－１００］

黄色ブドウ球菌の一晩コロニーを０．９％ＮａＣｌで０．５マクファーランドまで希釈し、菌濃度を１．５×10^8ＣＦＵ／ｍｌとした。この溶液をさらにＴＳＢ（トリプチック・ソイ・ブロス）で希釈し、１×10^5ＣＦＵ／ｍｌとした。大腸菌についても同様に行った。

【０３８２】

試験材料（すなわち塗装されたサンプル）を約１×１ｃｍの大きさに切断した。異なるサンプル（試験材料）に、５０μｌの細菌懸濁液（１×10^5ＣＦＵ／ｍｌ）を接種した。サンプルは３７℃の水蒸気槽で２４時間培養した。各試験物質の生物学的複製を３つ作成した。

【０３８３】

インキュベーション後、被験物質を９００μｌのＮａＣｌに入れ、４５秒間ボルテックスした後、連続希釈（０～10^{-6}）を行い、１００μｌをプレーティングして、ＣＦＵ計数を行った。

【０３８４】

［結果］

［塗装済みクーポンの作成］

各塗料の種類ごとに（すなわち、上記の箇条書きで示した３種類の塗装溶液ごとに）、３枚１組の塗装サンプルを作製した。従って、ＡＭＣ－１０９含塗料（活性塗料）で塗装した塗装サンプルを３セット（１セットあたり３サンプル）用意した。また、塗料がテコフレックスのみの塗料（すなわち、ＡＭＣ－１０９が含まれていない）である塗装サンプルも１セット（１セットに３サンプル）用意した；これは微生物学実験の対照用であった。塗装サンプルの質量は６８２ｍｇから７７２ｍｇの間、塗料層の質量は６．０９ｍｇから８．８７ｍｇの間であった。各アクティブ塗装サンプルの塗料層質量は、以下の表Ｉにまとめた。塗装層の厚みは１０～２０μｍと計算されているが、層の厚みには著しい不均一性がある可能性が高い。

【０３８５】

［水抽出（放出）］

塗装されたサンプルは、１．５ｍｌの水を含むバイアル中へ抽出された（ここでの水中での抽出とは、サンプルが水に暴露され、ＡＭＣ－１０９が塗装層から放出または抽出されることを意味する）。水の量（１．５ｍｌ）は、「沈む」条件を表すと同時に、水中に放出（または抽出）されたＡＭＣ－１０９の量をＵＶ法で測定できる水の体積となるように選択した（水の体積が大きすぎると、放出／抽出されたＡＭＣ－１０９の測定が困難になる可能性がある）。水１．５ｍｌ中の各抽出液（最初のものを除く）のＡＭＣ－１０９の含有量は１０μｇ以下であり、ＡＭＣ－１０９の塗料への逆流はせいぜいわずかであることが示されている。上記のように、各時点で水抽出液を新鮮な水と交換した。抽出データを表Ｉに示す。

【０３８６】

【表１７】

表I:各時点でのAMC-109含有テコフレックス EG80A塗料から抽出可能なAMC-109の量（mg/時間）（3～10行目）、
抽出されたAMC-109の総量（mg）（11行目、「合計」）、
各サンプルの塗料の質量（mg）（12行目）、
各サンプルの塗料中のAMC-109の計算質量（mg）（13行目）、
各サンプルのAMC-109回収率パーセント（14行目）。
AMC-109の回収率（回収%）は、18日目までに塗料から抽出された（塗料から放出された）塗料中のAMC-109の割合である。
1、2、3の列は、上記「サンプル材料」の1番目の箇条書きにあるAMC-109含有塗料で塗装したサンプルの実験的複製である。
4、5、6の列は、上記「サンプル材料」の2番目の箇条書きにあるAMC-109含有塗料で塗装したサンプルの実験的複製である。
7、8、9の列は、上記「サンプル材料」の3番目の箇条書きにあるAMC-109含有塗料で塗装したサンプルの実験的複製である。

時間(日)	AMC-109			AMC-109 + PEG400			AMC-109 + PEG1000		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0.0067	0.13125	0.12188	0.10313	0.10313	0.11250	0.12188	0.12188	0.12188	0.12188
0.1316	0.00150	0.00150	0.00150	0.00200	0.00250	0.00250	0.00250	0.00250	0.00250
0.965	0.00053	0.00045	0.00045	0.00045	0.00045	0.00045	0.00053	0.00053	0.00053
2	0.00038	0.00038	0.00038	0.00031	0.00038	0.00038	0.00038	0.00031	0.00031
5	0.00021	0.00021	0.00023	0.00019	0.00019	0.00019	0.00019	0.00017	0.00019
8	0.00019	0.00023	0.00019	0.00017	0.00017	0.00017	0.00017	0.00015	0.00015
14	0.00013	0.00014	0.00011	0.00011	0.00014	0.00013	0.00011	0.00010	0.00011
18	0.00013	0.00013	0.00014	0.00011	0.00013	0.00011	0.00009	0.00009	0.00011
合計	0.1035	0.105	0.099	0.0915	0.1005	0.099	0.0975	0.0915	0.096
塗料質量	7.38	7.29	6.09	6.53	7.46	7.94	7.26	7.50	8.87
AMC-109質量	0.3801	0.3754	0.3136	0.3363	0.3842	0.4089	0.3739	0.3863	0.4568
回収(%)	27.2	28.0	31.6	27.2	26.2	24.2	26.1	23.7	21.0

【０３８７】
ＡＭＣ－１０９の抽出量は、サンプリング速度のばらつきを補正するため、抽出量／時間（ｍｇ／時間）に換算した。生データを以下の表Ｊに示す。
【０３８８】

【表１８】

表J： 生データ：各時点での抽出液中のAMC-109含有量（mg/ml）（2～9行目）；
総回収量（mg）（すなわち、抽出されたAMC-109の総量（mg）；10行目）；
%回収率（18日目までに塗料から抽出（放出）された塗料中のAMC-109の割合、11行目）；
抽出可能量（mg／時間）（13～20行目）；
塗料の質量（mg）（23行目）；および
塗料中のAMC-109の計算質量（mg）（24行目）。

	合計時間(日)	デルタ時間(時間)	ﾃｺﾌﾚｯｸｽ + AMC	ﾃｺﾌﾚｯｸｽ + AMC	ﾃｺﾌﾚｯｸｽ + AMC	ﾃｺﾌﾚｯｸｽ + AMC + PEG400	ﾃｺﾌﾚｯｸｽ + AMC + PEG400	ﾃｺﾌﾚｯｸｽ + AMC + PEG400	ﾃｺﾌﾚｯｸｽ + AMC + PEG1000	ﾃｺﾌﾚｯｸｽ + AMC + PEG1000	ﾃｺﾌﾚｯｸｽ + AMC + PEG1000
生データ (mg/ml)	0.0067	0.16	0.014	0.013	0.011	0.011	0.012	0.013	0.013	0.013	0.013
	0.1316	3	0.003	0.003	0.003	0.004	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
	0.965	20	0.007	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.007	0.007	0.007
	2	24	0.006	0.006	0.006	0.005	0.006	0.006	0.006	0.005	0.005
	5	72	0.010	0.010	0.011	0.009	0.009	0.009	0.009	0.008	0.009
	8	72	0.009	0.011	0.009	0.008	0.008	0.008	0.008	0.007	0.007
	14	144	0.012	0.013	0.011	0.011	0.013	0.012	0.011	0.010	0.011
	18	96	0.008	0.008	0.009	0.007	0.008	0.007	0.006	0.006	0.007
回収合計 (mg)			0.1035	0.105	0.099	0.0915	0.1005	0.099	0.0975	0.0915	0.096
回収(%)			27.2	28.0	31.6	27.2	26.2	24.2	26.1	23.7	21.0
抽出可能量 (mg/h)	0.0067		0.13125	0.12188	0.10313	0.10313	0.11250	0.12188	0.12188	0.12188	0.12188
	0.1316		0.00150	0.00150	0.00150	0.00200	0.00250	0.00250	0.00250	0.00250	0.00250
	0.965		0.00053	0.00045	0.00045	0.00045	0.00045	0.00045	0.00053	0.00053	0.00053
	2		0.00038	0.00038	0.00038	0.00031	0.00038	0.00038	0.00038	0.00031	0.00031
	5		0.00021	0.00021	0.00023	0.00019	0.00019	0.00019	0.00019	0.00017	0.00019
	8		0.00019	0.00023	0.00019	0.00017	0.00017	0.00017	0.00017	0.00015	0.00015
	14		0.00013	0.00014	0.00011	0.00011	0.00014	0.00013	0.00011	0.00010	0.00011
	18		0.00013	0.00013	0.00014	0.00011	0.00013	0.00011	0.00009	0.00009	0.00011
抽出体積 (ml)	1.5										
サンプル No.			1	2	3	4	5	6	7	8	9
塗料の質量(mg)			7.38	7.29	6.09	6.53	7.46	7.94	7.26	7.50	8.87
塗料中のAMC-109の質量(mg)			0.3801	0.3754	0.3136	0.3363	0.3842	0.4089	0.3739	0.3863	0.4568

【０３８９】

水性抽出の１８日後、実験を中止し、塗装サンプルを修正ＡＡＴＣＣ－１００法を用いて微生物学的に試験した。この時、塗装サンプルは塗料層中のＡＭＣ－１０９の３０％を失っていた。

【０３９０】

［抗コロニー作用］

１８日間連続水抽出後の抗コロニー効果を、修正ＡＡＴＣＣ－１００法を用いて黄色ブドウ球菌と大腸菌に対して評価した。この方法では、ペイントしたサンプルの表面に直接細菌を植え付け、３７℃で２４時間培養した。インキュベーション終了時のコロニー形成

単位（ＣＦＵ）数を測定することにより、接種菌に対する抗菌効果を測定した。
黄色ブドウ球菌に対する抗コロニー形成効果の結果を、以下の表Ｋに示す。

【０３９１】

【表１９】

表Ｋ：修正 AATCC-100 法により評価された、黄色ブドウ球菌(S.aureus)に対する抗コロニー効果

サンプルタイプ	コロニー形成ユニット
AMC-109	0
AMC-109 + PEG400	0
AMC-109 + PEG1000	0
テコフレックス	7.0×10^{7}
物質のみ	7.1×10^{7}

【０３９２】

表Ｋの結果は、水に少なくとも１８日間暴露した後でも、ＡＭＣ－１０９含有ＴＰＵ塗料で塗装した表面は黄色ブドウ球菌に汚染されないことを示している。

【０３９３】

大腸菌に対する抗コロニー効果の結果を表Ｌに示す。

【０３９４】

【表２０】

表Ｌ：修正 AATCC-100 法により評価された、大腸菌に対する抗コロニー効果

サンプルタイプ	コロニー形成ユニット
AMC-109	0
AMC-109 + PEG400	0、0、8.2×10^{7}*
AMC-109 + PEG1000	0
コントロール	8.4×10^{7}

*試験したサンプルの１つ（3 つの複製サンプルのうちの１つ）の表面の塗装が不完全（不完全コーティング）であったことが原因と思われる異常値。

【０３９５】

表Ｌの結果は、水に少なくとも１８日間暴露した後でも、ＡＭＣ－１０９含有ＴＰＵ塗料で塗装した表面は大腸菌に汚染されないことを示している。

【０３９６】

誤解を避ける目的で、表Ｋと表Ｌの「ＡＭＣ－１０９」サンプルタイプは、上記の「サンプル材料」のセクションの最初の箇条書きで説明したＡＭＣ－１０９含有ＴＰＵ塗料で塗装したサンプルである。
表ＫおよびＬの「ＡＭＣ－１０９＋ＰＥＧ４００」サンプルタイプは、上記の「サンプル材料」のセクションの２番目の箇条書きに記載されているＡＭＣ－１０９含有ＴＰＵ塗料で塗装したサンプルである。
表ＫおよびＬの「ＡＭＣ－１０９＋ＰＥＧ１０００」サンプルタイプは、上記の「サンプル材料」のセクションの３番目の箇条書きに記載されているＡＭＣ－１０９含有ＴＰＵ塗料で塗装されたサンプルである。
表Ｋの「テコフレックス」サンプルタイプは、テコフレックスのみの塗料で塗装したサンプルである（つまり、塗料にＡＭＣ－１０９は含まれていない）。
表Ｋの「物質のみ」サンプルタイプは、未塗装のサンプル（すなわち、未塗装のテコフレックス素材）である。

表Ｌの「コントロール」サンプルタイプは、テコフレックスのみの塗料で塗装したサンプルである（つまり、塗料にＡＭＣ－１０９は含まれていない）。

【０３９７】

［結論］

水抽出実験は、装置が１８日間連続的に水流に付される状況を模倣するように設定された。その結果、平均すると、この間にＡＭＣ－１０９含有量の３０％弱が抽出されることがわかった。抽出された総量のうち、１２～１５％が１０分後に遊離し、残りの部分（８５～８８％）は抽出時間の残りの間、ほぼ一定の割合でゆっくりと遊離する。このデータは、ＡＭＣ－１０９含有ＴＰＵ塗料による塗装は、ほぼ３週間の連続水洗後でも、塗装表面の細菌コロニー形成を十分に阻害できることを示している。

【０３９８】

本研究の主な結果は以下の通りである：

＊　ＡＭＣ－１０９を含むテコフレックスの薄膜は、ディッピング技術を用いて表面に適用することができる。従って、ＡＭＣ－１０９を含むＴＰＵ塗料で材料の表面を塗装し、塗装表面を持つ材料を提供することができる。

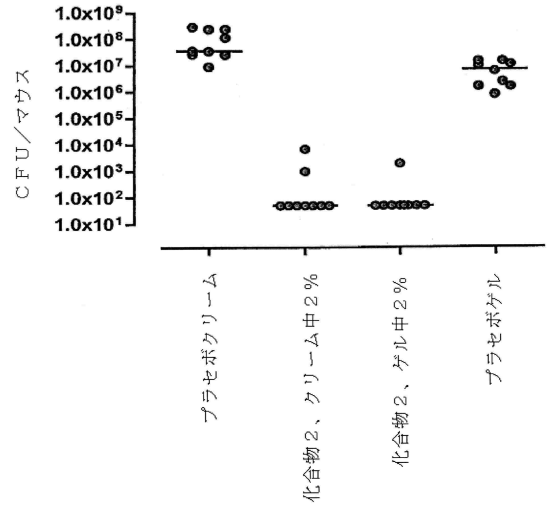
＊　ＡＭＣ－１０９の放出（または抽出）は、最初の１０分間で圧倒的に大きく、少なくとも１８日持続する低いが安定したレベルで平準化する。

＊　ＡＭＣ－１０９を含む薄いＴＰＵフィルム（または塗料）の表面は、少なくとも１８日の間、黄色ブドウ球菌または大腸菌によって汚染されない。

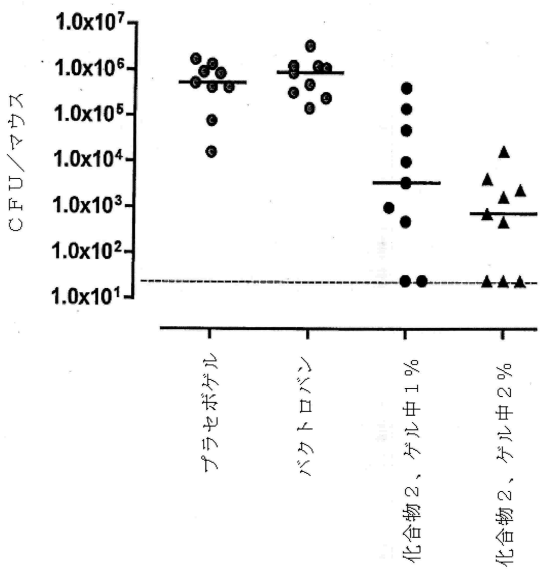
＊質量バランスによると、平均して、１８日以内にテコフレックス塗料層中に存在するＡＭＣ－１０９の３０％弱が材料から漏出し（すなわち、材料から放出または抽出され）、この量の１２～１５％が１０分以内に放出され、残りはほぼ一定の速度でゆっくりと流出することが示唆される。従って、このデータは、時間の経過とともにＡＭＣ－１０９の放徐性放出が存在することを示している。

【図面】

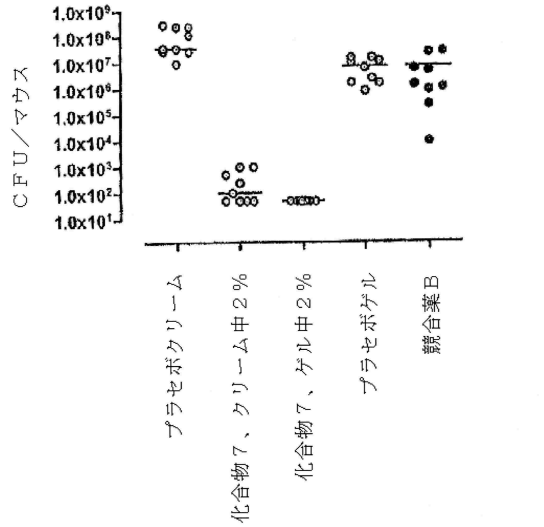
【図１】



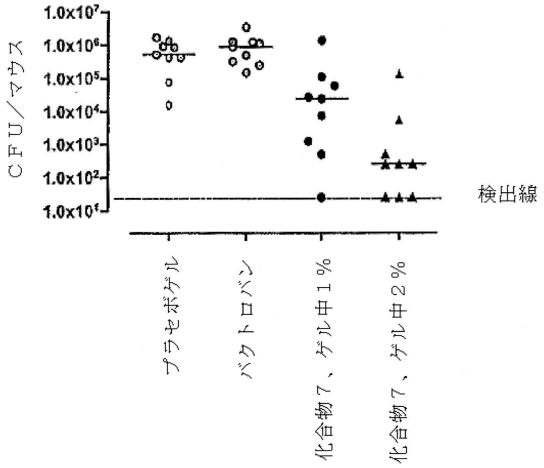
【図２】



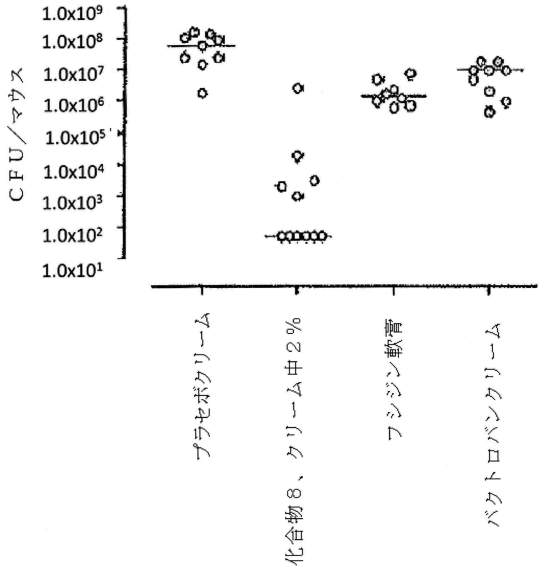
【図３】


CFU／マウス
1.0x10⁹
1.0x10⁸
1.0x10⁷
1.0x10⁶
1.0x10⁵
1.0x10⁴
1.0x10³
1.0x10²
1.0x10¹
プラセボクリーム
化合物７、クリーム中２％
化合物７、ゲル中２％
プラセボゲル
競合薬B

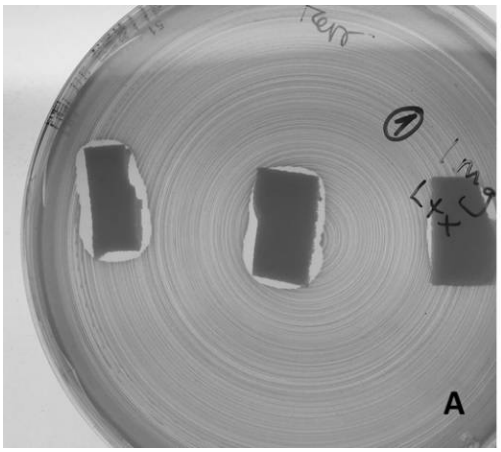
【図４】


CFU／マウス
1.0x10⁷
1.0x10⁶
1.0x10⁵
1.0x10⁴
1.0x10³
1.0x10²
1.0x10¹
検出線
プラセボゲル
バクトロバン
化合物７、ゲル中１％
化合物７、ゲル中２％

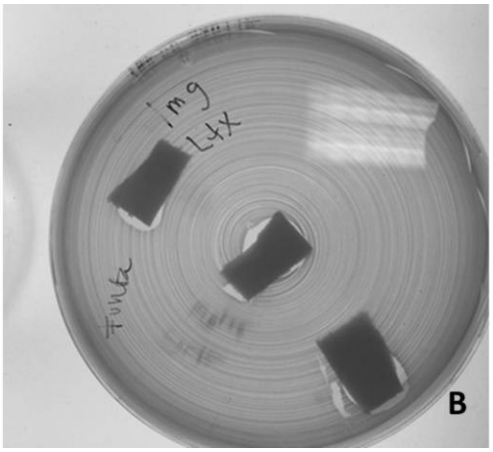
【図５】


CFU／マウス
1.0x10⁹
1.0x10⁸
1.0x10⁷
1.0x10⁶
1.0x10⁵
1.0x10⁴
1.0x10³
1.0x10²
1.0x10¹
プラセボクリーム
化合物８、クリーム中２％
フシジン軟膏
バクトロバンクリーム

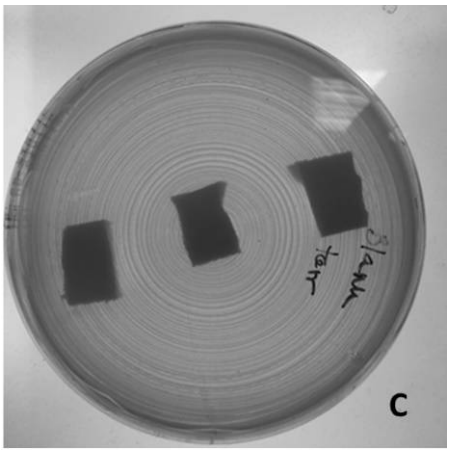
【図６Ａ】


A

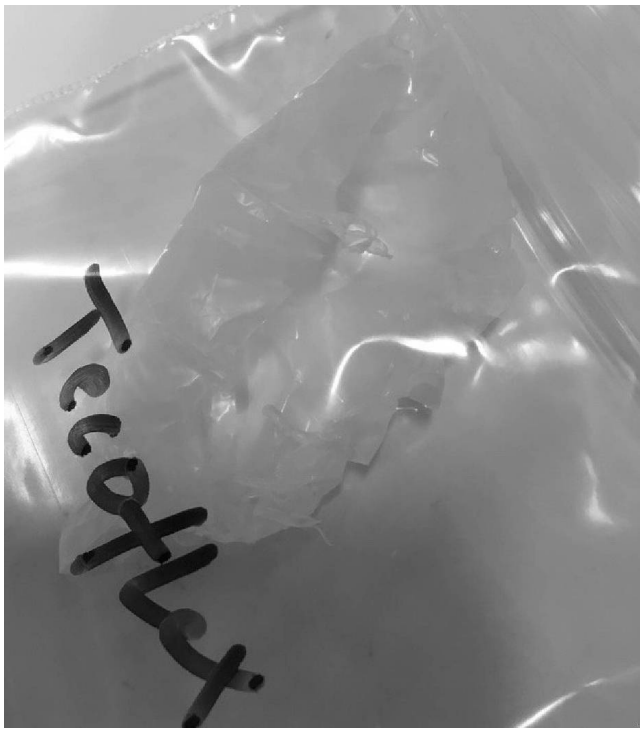
【図６Ｂ】



【図６Ｃ】



【図７】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/066234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A01N43/38 A01N47/44 A01P1/00
ADD.

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)
A01N A01P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/194445 A1 (KUHNER CARLA H [US] ET AL) 16 October 2003 (2003-10-16) paragraph [0052]; example 12	1-50
Y	US 2020/157144 A1 (CHIA BRIAN CHENG SAN [SG]) 21 May 2020 (2020-05-21) claims	1-50
Y	US 2012/156274 A1 (FUGMANN BURKHARD [DE] ET AL) 21 June 2012 (2012-06-21) paragraph [0049]; claims	1-50
Y	US 8 598 114 B2 (STENSEN WENCHE [NO]; HAUG BENGT ERICK [NO] ET AL.) 3 December 2013 (2013-12-03) claims	1-50

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[x] 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

"E" 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	Date of mailing of the international search report
1 September 2022	09/09/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bertrand, Franck

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/066234

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JOHAN ISAKSSON ET AL: "A Synthetic Antimicrobial Peptidomimetic (LTX 109): Stereochemical Impact on Membrane Disruption", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 16, 25 August 2011 (2011-08-25), pages 5786-5795, XP055493594, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200450h the whole document -----	1-50

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/066234

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003194445 A1	16-10-2003	AU 2002367783 A1	10-11-2003
		EP 1480664 A2	01-12-2004
		US 2003194445 A1	16-10-2003
		WO 03091276 A2	06-11-2003
US 2020157144 A1	21-05-2020	CN 111542533 A	14-08-2020
		EP 3661946 A1	10-06-2020
		US 2020157144 A1	21-05-2020
		WO 2019027366 A1	07-02-2019
US 2012156274 A1	21-06-2012	AT 410194 T	15-10-2008
		AU 2005318512 A1	29-06-2006
		BR PI0519194 A2	30-12-2008
		CA 2591072 A1	29-06-2006
		CN 101124001 A	13-02-2008
		DE 102004061406 A1	06-07-2006
		DK 1830896 T3	09-02-2009
		EA 200701183 A1	28-04-2008
		EP 1830896 A1	12-09-2007
		ES 2314746 T3	16-03-2009
		IL 184007 A	30-06-2011
		JP 5201993 B2	05-06-2013
		JP 2008524410 A	10-07-2008
		KR 20080004449 A	09-01-2008
		NZ 555943 A	24-12-2009
		PL 1830896 T3	30-04-2009
		PT 1830896 E	22-12-2008
		US 2010021514 A1	28-01-2010
		US 2012156274 A1	21-06-2012
		WO 2006066752 A1	29-06-2006
		ZA 200704656 B	28-01-2009
US 8598114 B2	03-12-2013	AU 2008339611 A1	02-07-2009
		CA 2709884 A1	02-07-2009
		CN 101970459 A	09-02-2011
		CY 1115239 T1	04-01-2017
		DK 2235041 T3	02-06-2014
		EP 2235041 A2	06-10-2010
		ES 2468250 T3	16-06-2014
		HR P20140466 T1	18-07-2014
		JP 5524858 B2	18-06-2014
		JP 2011507822 A	10-03-2011
		PL 2235041 T3	29-08-2014
		PT 2235041 E	12-06-2014
		RS 53326 B	31-10-2014
		SI 2235041 T1	29-08-2014
		US 2011172145 A1	14-07-2011
		WO 2009081152 A2	02-07-2009

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61L	*15/44*	*(2006.01)*	A61L	15/44	100	
A61L	*31/06*	*(2006.01)*	A61L	31/06		
A61L	*31/12*	*(2006.01)*	A61L	31/12	100	
A61L	*31/16*	*(2006.01)*	A61L	31/16		
A61L	*29/06*	*(2006.01)*	A61L	29/06		
A61L	*29/12*	*(2006.01)*	A61L	29/12	100	
A61L	*29/16*	*(2006.01)*	A61L	29/16		
A61K	*9/70*	*(2006.01)*	A61K	9/70		
A61K	*9/00*	*(2006.01)*	A61K	9/00		
A61K	*47/34*	*(2017.01)*	A61K	47/34		
A61L	*29/08*	*(2006.01)*	A61L	29/08	100	
A61L	*31/10*	*(2006.01)*	A61L	31/10		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

Fターム（参考）
4C076 AA71 AA99 BB31 BB32 CC32 EE22A FF03 GG01
4C081 AA02 AA12 AC06 BA14 BB06 CA211 CB011 CC01 CE01 DA02 DC01 EA06
4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA15 BA23 CA59 MA34 MA63 MA67 NA14 ZA89 ZB35