

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-508720

(P2006-508720A)

(43) 公表日 平成18年3月16日(2006.3.16)

| | | | | | |
|------------------------------|------------------|---------------|--|---|-------------|
| (51) Int. Cl. | | F I | | | テーマコード (参考) |
| A 6 1 L 31/00 | (2006.01) | A 6 1 L 31/00 | | Z | 2 H 0 0 6 |
| A 6 1 L 27/00 | (2006.01) | A 6 1 L 27/00 | | C | 4 C 0 8 1 |
| A 6 1 L 29/00 | (2006.01) | A 6 1 L 27/00 | | D | |
| G O 2 C 7/04 | (2006.01) | A 6 1 L 29/00 | | Z | |
| | | G O 2 C 7/04 | | | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) | | | | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|-------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2004-556275 (P2004-556275) | (71) 出願人 | 597011463 |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年12月2日 (2003.12.2) | | ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成17年8月3日 (2005.8.3) | | スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2003/013598 | | ユトラーセ 3 5 |
| (87) 国際公開番号 | W02004/050132 | (74) 代理人 | 100078662 |
| (87) 国際公開日 | 平成16年6月17日 (2004.6.17) | | 弁理士 津国 肇 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/430,635 | (74) 代理人 | 100075225 |
| (32) 優先日 | 平成14年12月3日 (2002.12.3) | | 弁理士 篠田 文雄 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | (72) 発明者 | カーネイ、フィオナ・パトリシア |
| | | | アメリカ合衆国、ジョージア 3 0 3 2 9 |
| | | | 、アトランタ、ウィロー・レイク・ドライ |
| | | | ブ 1 4 1 8 |
| 最終頁に続く | | | |

(54) 【発明の名称】 抗菌性コーティングをその上に有する医用デバイス

(57) 【要約】

本発明は、1以上の抗菌性ペプチドを含有する抗菌性L b Lコーティングを含む医用デバイス、好ましくはコンタクトレンズを提供する。本発明の抗菌性コーティングは、医用デバイスに、増大した表面親水性及び、低い細胞毒性を伴う比較的高い抗菌活性を付与することができる。本発明の抗菌性コーティングは、コンタクトレンズの所望のバルク特性、例えば酸素透過性、イオン透過性及び光学特性に最小の悪影響を及ぼす。本発明の抗菌性コーティングは、長時間装用のコンタクトレンズにおいて特別な用途を見出すことができる。さらに、本発明は、その上に抗菌性L b Lコーティングを有する医用デバイス、好ましくはコンタクトレンズの製造方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

コア材料及びコア材料に共有結合していない抗菌性 L b L コーティングを含む医用デバイスであって、抗菌性 L b L コーティングが、

(a) 高分子電解質 L b L コーティング及び 1 以上の抗菌性ペプチドのペプチド層

(ここで、高分子電解質 L b L コーティングが、

(i) 第一のポリイオン材料の少なくとも 1 の層、又は

(ii) 第一のポリイオン材料の少なくとも 1 の層及び第一のポリイオン材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン材料の少なくとも 1 の層からなり、

前記第一及び第二のポリイオン材料が、互いに独立に、反応部位を提供する官能基を有し、かつ 1 以上の抗菌性ペプチドのペプチド層が、反応部位を介して L b L コーティングに共有結合している)、又は

(b) 正に荷電したポリイオン材料と 1 以上の抗菌性ペプチドとを含む混合物の 1 のカチオン層及び負に荷電したポリイオン材料の 1 のアニオン層からなる、少なくとも 1 の二重層、

を含む、医用デバイス。

【請求項 2】

前記 1 以上の抗菌性ペプチドが、セクロピン A メリチンハイブリッド、インドリシジン、ラクトフェリシン、デフェンシン 1、バクテネシン (ウシ)、マゲイニン 2、ムタシン 1 1 4 0、それらの機能的に等価な又はより優れた類縁体及びそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 1 記載の医用デバイス。

【請求項 3】

前記 1 以上の抗菌性ペプチドが、セクロピン A メリチンハイブリッド及びインドリシジンからなる群より選択される、請求項 1 記載の医用デバイス。

【請求項 4】

医用デバイスが、高分子電解質 L b L コーティング及び 1 以上の抗菌性ペプチドのペプチド層を含み、

高分子電解質 L b L コーティングが、

(i) 第一のポリイオン材料の少なくとも 1 の層、又は

(ii) 第一のポリイオン材料の少なくとも 1 の層及び第一のポリイオン材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン材料の少なくとも 1 の層からなり、

前記第一及び第二のポリイオン材料が、互いに独立に、反応部位を提供する官能基を有し、かつ 1 以上の抗菌性ペプチドのペプチド層が、反応部位を介して L b L コーティングに共有結合している、

請求項 2 記載の医用デバイス。

【請求項 5】

第一及び第二のポリイオン材料の一方がポリアニオン材料であり、他方がポリカチオン材料であり、ポリアニオン材料が、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリ (チオフェン - 3 - 酢酸)、ポリ (4 - スチレンスルホン酸)、P A M A M デンドリマー、P A A m - c o - P A A、P V P - c o - P A A、ヒアルロン酸、グリコサミノグリカン、フコイダン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルデキストラン、アルギネート、ペクチン、ゲラン、カルボキシアルキルキチン、カルボキシメチルキトサン、硫酸化多糖、それらの誘導体及びそれらの混合物からなる群より選択され、ポリカチオン材料が、ポリ (塩酸アリルアミン)、ポリ (エチレンジアミン)、ポリ (ビニルベンジルトリメチルアミン)、ポリアニリン、ポリピロール、ポリ (ピリジニウムアセチレン)、ポリクォート、ポリアミノアミド、ポリ - リシン、アルブミン又はコラーゲン、アミノアルキル化多糖、それらの誘導体及びそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 4 記載の医用デバイス。

【請求項 6】

医用デバイスが、コンタクトレンズである、請求項 5 記載の医用デバイス。

【請求項 7】

コンタクトレンズが、ヒドロゲルコンタクトレンズである、請求項 6 記載のコンタクトレンズ。

【請求項 8】

医用デバイスが、正に荷電したポリイオン材料と 1 以上の抗菌性ペプチドとを含む混合物の 1 のカチオン層及び負に荷電したポリイオン材料の 1 のアニオン層からなる、少なくとも 1 の二重層を含む、請求項 2 記載の医用デバイス。

【請求項 9】

負に荷電したポリイオン材料が、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリ(チオフェン-3-酢酸)、ポリ(4-スチレンスルホン酸)、PAMAM デンドリマー、PAAm-co-PAA、PVP-co-PAA、ヒアルロン酸、グリコサミノグリカン、フコイダン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルデキストラン、アルギネート、ペクチン、ゲラン、カルボキシアルキルキチン、カルボキシメチルキトサン、硫酸化多糖、それらの誘導体及びそれらの混合物からなる群より選択され、正に荷電したポリイオン材料が、ポリ(塩酸アリルアミン)、ポリ(エチレンイミン)、ポリ(ビニルベンジルトリメチルアミン)、ポリアニリン、ポリピロール、ポリ(ピリジニウムアセチレン)、ポリクォート、ポリアミノアミド、ポリ-L-リシン、アルブミン又はコラーゲン、アミノアルキル化多糖、それらの誘導体及びそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 8 記載の医用デバイス。

【請求項 10】

医用デバイスが、コンタクトレンズである、請求項 9 記載の医用デバイス。

【請求項 11】

コンタクトレンズが、ヒドロゲルコンタクトレンズである、請求項 10 記載のコンタクトレンズ。

【請求項 12】

抗菌性 LbL コーティングを有する医用デバイスの製造方法であって、

(a) LbL コーティングを医用デバイスの表面に適用する工程

(ここで、LbL コーティングが、医用デバイスに共有結合しておらず、かつ、

(i) 医用デバイスの表面に共有結合していない第一のポリイオン材料の少なくとも 1 の層、又は

(ii) 医用デバイスの表面に共有結合していない第一のポリイオン材料の少なくとも 1 の層及び第一のポリイオン材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン材料の少なくとも 1 の層からなり、

前記第一及び第二のポリイオン材料が、互いに独立に、反応部位を提供する官能基を有する)；及び

(b) 1 以上の抗菌性ペプチドの層を、前記反応部位を介して LbL コーティングに共有結合させる工程、を含む、製造方法。

【請求項 13】

適用工程が、浸漬コーティング工程のみ、吹き付けコーティング工程のみ、又はそれらの組み合わせにより行われる、請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

ポリカチオン材料と少なくとも 1 の抗菌性ペプチドとを含む混合物の正に荷電した 1 の層及びポリアニオン材料の負に荷電した 1 の層を、医用デバイス上に交互に適用して、抗菌性 LbL コーティングを形成する工程を含む、抗菌性 LbL コーティングを有する医用デバイスの製造方法。

【請求項 15】

適用工程が、浸漬コーティング工程のみ、吹き付けコーティング工程のみ、又はそれらの組み合わせにより行われる、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

医用デバイスに共有結合している 1 以上の抗菌性ペプチドの層を含む医用デバイスであって、前記 1 以上の抗菌性ペプチドが、セクロピン A メリチンハイブリッド、インドリシジン、ラクtofフェリシン、デフェンシン 1、バクテネシン（ウシ）、マゲイニン 2、ムタシン 1140、それらの機能的に等価な又はより優れた類縁体及びそれらの混合物からなる群より選択される、医用デバイス。

【請求項 17】

前記 1 以上の抗菌性ペプチドが、セクロピン A メリチンハイブリッド及びインドリシジンからなる群より選択される、請求項 16 記載の医用デバイス。

【請求項 18】

医用デバイスが、コンタクトレンズである、請求項 16 記載の医用デバイス。

10

【請求項 19】

抗菌性 LbL コーティングの医用デバイス上への形成方法であって、医用デバイスの表面を官能基化して反応性部位を提供し、次いで前記反応性部位を介して医用デバイス上に、少なくとも 1 の抗菌性ペプチドの層を共有結合させる工程を含み、前記 1 以上の抗菌性ペプチドが、セクロピン A メリチンハイブリッド、インドリシジン、ラクtofフェリシン、デフェンシン 1、バクテネシン（ウシ）、マゲイニン 2、ムタシン 1140、それらの機能的に等価な又はより優れた類縁体及びそれらの混合物からなる群より選択される、形成方法。

【請求項 20】

前記 1 以上の抗菌性ペプチドが、セクロピン A メリチンハイブリッド及びインドリシジンからなる群より選択される、請求項 19 記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般に、抗菌性コーティングをその上に有する医用デバイスに関する。特に、本発明は、医用デバイスに共有結合しておらず、かつ 1 以上の抗菌性ペプチドを含む抗菌性 LbL コーティングを有する医用デバイス、又は医用デバイスに共有結合している 1 以上の抗菌性ペプチドの層を有する医用デバイスに関する。さらに、本発明は、抗菌性コーティングを有する医用デバイスの製造方法を提供する。

【背景技術】

30

【0002】

コンタクトレンズは、装着、保存及び取り扱い中に、しばしば、1 種以上の微生物に曝される。コンタクトレンズは、微生物が付着し、その後増殖してコロニーを形成することができる面を提供しうる。コンタクトレンズへの微生物付着及びコロニー化は、微生物が増殖し、眼の表面に長期間保持されることを可能とし、それにより、レンズが使用される眼の健康に対して、感染又は他の有害な作用を及ぼすおそれがある。したがって、コンタクトレンズへの微生物付着及びコロニー化の危険性を最小限にし、かつ / 又はなくすための多様な努力を払うことが望ましい。

【0003】

抗微生物医用デバイスを開発するために多くの試みがなされてきた。二つの手法が提案されている一つの手法は、コンタクトレンズを成形するためのポリマー組成物に抗菌化合物を配合することである。例えば、Chalkleyらは、Am. J. Ophthalmology 1966, 61: 866-869において、殺菌剤をコンタクトレンズに配合することを開示している。米国特許第 4, 472, 327 号は、重合の前に抗菌剤をモノマーに加え、レンズのポリマー構造中に固定できることを開示している。米国特許第 5, 358, 688 号及び第 5, 536, 861 号は、第四級アンモニウム基含有オルガノシリコンポリマーから抗菌性を有するコンタクトレンズを製造できることを開示している。欧州特許出願 E P 0 6 0 4 3 6 9 は、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート及び第四級アンモニウム基含有モノマーに基づく親水性コポリマーから、付着に対して耐性のある性コンタクトレンズを調製できることを開示している。もう一つの例は、欧州特許出願 E P 0 9 4 7 8 5 6 A 2 に開示されている

40

50

、第四級ホスホニウム基含有ポリマーを含む眼用レンズ材料である。さらなる例は、ポリマー材料及び有効な抗菌成分を含む材料から製造されるコンタクトレンズ及びコンタクトレンズケースを開示する米国特許第5,515,117号である。またさらなる例は、ヒドロゲルとAg、Cu及びZnより選択される少なくとも1種の金属とを含む抗菌セラミックを含む材料で作成されるコンタクトレンズを開示する米国特許第5,213,801号である。抗微生物コンタクトレンズを製造するこの手法にはいくつかの欠点に伴う。第一に、抗菌性を有するポリマー組成物は、コンタクトレンズ、特に長時間装用コンタクトレンズに望まれるすべての特性を有するわけではなく、それがその実用化を妨げている。第二に、抗菌化合物は、コンタクトレンズの表面に付着した微生物と接しないこともあるため、大幅に減少した活性しか示さないおそれがある。

10

【0004】

抗菌性の医用デバイスを製造する他の手法は、滲出性抗菌剤又は共有結合した抗菌剤を含有する抗菌性コーティングを、医用デバイス上に形成することである。滲出性抗菌剤を含有する抗菌性コーティングは、人体の領域で使用される期間にわたって抗菌活性を提供することができない可能性がある。対照的に、共有結合した抗菌剤を含有する抗菌性コーティングは、比較的長い期間にわたって抗菌活性を提供することができる。しかしながら、このようなコーティング中の抗菌化合物は、結合した抗菌化合物又はコーティングそれ自体の加水分解の助けがない限り、非結合状態の対応する抗菌化合物の活性と比べた場合、溶液中では、大幅に減少した活性しか示さないであろう。

【0005】

20

現在、広く多様な抗菌剤がコンタクトレンズのコーティングとしての使用に提案されている（例えば米国特許第5,328,954号を参照）。従来から公知の抗菌性コーティングは、抗生物質、ラクトフェリン、金属キレート化剤、置換及び非置換の多価フェノール、アミノフェノール、アルコール、酸及びアミン誘導体並びに第四級アンモニウム基含有化合物を含む。しかしながら、このような抗菌性コーティングには欠点があり、満足なものとはいえない。抗生物質の過剰使用は、抗生物質に耐性のある微生物の増殖を招きかねない。他のコーティングは、広いスペクトルの抗菌活性を有しないか、眼の毒性又はアレルギー反応を生じさせたり、角膜の健康を保証し、患者に良好な視力及び快適さを提供するために必要なレンズ特性に悪影響を及ぼす可能性がある。

【0006】

30

したがって、高い殺菌力及び広いスペクトルの抗菌活性を低い細胞毒性と合わせて提供することができる抗菌性コーティングが要望されている。また、高い殺菌力、広い抗菌活性スペクトルを有し、装用者の眼の健康及び快適さに対して最小限の悪影響しか及ぼさない抗菌性コーティングを有する新しいコンタクトレンズが要望されている。このようなコンタクトレンズは、快適さ、簡便さ及び安全性を提供することができる連続装用コンタクトレンズとして、増大した安全性を有することができる。

【0007】

さらに、手術及び装置に関連する感染は、一般に、医用デバイスの分野及びヘルスケア産業の分野において、主要な臨床的及び経済的課題の一つとして残されている。毎年、米国において、二百万人の病院患者が院内感染にかかっており、院内感染による年間80,000人の死者のうちの約80%は、デバイス関連である。強力で費用効果が高い医用デバイスの抗菌性コーティングは、感染関連の臨床的課題及びヘルスケアの経済的負担を軽減するための鍵である。

40

【0008】

本発明の一つの目的は、高い抗菌力を低い細胞毒性と合わせて有する抗菌性コーティングを提供することである。

【0009】

本発明のもう一つの目的は、高い抗菌力を低い細胞毒性と合わせて有する抗菌性コーティングを有する医用デバイスを提供することである。

【0010】

50

本発明のさらなる目的は、医用デバイス上に抗菌性コーティングを形成するための費用効果的で効率的な方法を提供することである。

【 0 0 1 1 】

発明の概要

本発明のこれら及び他の目的は、本明細書で記載する本発明の種々の態様によって達成される。

【 0 0 1 2 】

本発明は、ある態様で、医用デバイスに共有結合していない L b L コーティング（ここで、L b L コーティングが、（ i ）第一のポリイオン材料の少なくとも一層、又は（ ii ）医用デバイスの表面に共有結合していない第一のポリイオン材料の少なくとも 1 の層及び第一のポリイオン材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン材料の少なくとも 1 の層からなり、前記第一及び第二のポリイオン材料は、互いに独立に、反応部位を提供する官能基を有する）；及び反応部位を介して L b L コーティングに共有結合している 1 以上の抗菌性ペプチドのペプチド層、を含む、医用デバイスを提供する。

10

【 0 0 1 3 】

本発明は、他の態様で、医用デバイスに共有結合していない抗菌性 L b L コーティングを有する医用デバイスであって、抗菌性コーティングが、（ i ）正に荷電したポリイオン材料と少なくとも 1 の抗菌性ペプチドとを含む混合物の少なくとも 1 のカチオン層；（ ii ）負に荷電したポリイオン材料の少なくとも 1 のアニオン層、を含む、医用デバイスを提供する。

20

【 0 0 1 4 】

本発明は、さらに他の態様で、医用デバイスに共有結合している少なくとも 1 の抗菌性ペプチドの層、を含む、医用デバイスを提供する。

【 0 0 1 5 】

本発明は、さらなる態様で、医用デバイス上に抗菌性 L b L コーティングを形成する方法であって、（ a ）L b L コーティングを医用デバイスの表面に適用する工程（ここで、L b L コーティングが、（ i ）医用デバイスの表面に共有結合していない第一のポリイオン材料の少なくとも 1 の層、又は（ ii ）医用デバイスの表面に共有結合していない第一のポリイオン材料の少なくとも 1 の層及び第一のポリイオン材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン材料の少なくとも 1 の層からなり、前記第一及び第二のポリイオン材料が、互いに独立に、反応部位を提供する官能基を有する）；（ b ）少なくとも 1 の抗菌性ペプチドの層を、前記反応部位を介して L b L コーティングに共有結合させる工程、を含む方法を提供する。

30

【 0 0 1 6 】

本発明は、他のさらなる態様で、医用デバイス上に抗菌性 L b L コーティングを形成する方法を提供する。この方法は、ポリカチオン材料と少なくとも 1 の抗菌性ペプチドとを含む混合物の正に荷電した 1 の層及びポリアニオン材料の負に荷電した 1 の層を、医用デバイス上に交互に適用して、抗菌性 L b L コーティングを形成する工程を含む。

【 0 0 1 7 】

本発明のこれらの態様及び他の態様は、好ましい本実施態様についての以下の説明から明らかとなろう。詳細な説明は、本発明を単に例示するものであって、添付の特許請求の範囲及びその均等物により規定される本発明の範囲を限定するものではない。当業者に明白であるように、開示の新規な概念の精神及び範囲から逸脱することなく、本発明の多くの変形及び改変をなしうるであろう。

40

【 0 0 1 8 】

好ましい実施態様の詳細な説明

特に断りのない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。一般に、本明細書で使用される命名及び実験手法は当該技術で周知であり、一般に使用されている。これらの手法、例えば当該技術及び種々の一般的参考文献で提供されている手法には、

50

従来の方法が使用される。ある用語が単数形で記載されている場合でも、本発明者らは、その用語の複数形をも考慮している。本明細書で使用される命名及び実験手法は、当該技術で周知であり、一般に使用されているものである。本開示を通じて使用される以下の用語は、特に断りのない限り、以下の意味を有するものと理解される。

【0019】

「物品」とは、眼用レンズ、眼用レンズを製造するための型又は眼用レンズ以外の医用デバイスをいう。

【0020】

本明細書で使用する「医用デバイス」とは、それらの操作又は利用の過程で、患者の組織、血液又は他の体液に接触する表面を有するデバイスをいう。医用デバイスの例は、(1)手術で使用するための体外デバイス、例えば、後で患者に戻される血液と接触する血液への酸素供給器、血液ポンプ、血液センサ、血液を運ぶために使用される管等、(2)人又は動物の体内に埋め込まれる人工器官、例えば、血管又は心臓に埋め込まれる代用血管、ステント、ペースメーカーリード線、心臓弁等、(3)一時的に血管内で使用するためのデバイス、例えば、モニタリング又は修復のために、血管又は心臓の中に配置されるカテーテル、ガイド線等、(4)やけどの患者用の人工皮膚等の人工組織、(5)歯磨剤、歯科用成型品、並びに(6)眼用デバイスを含む。好ましい実施態様では、医用デバイスは、眼用デバイス、及び(7)眼用デバイス又は眼用溶液を保存する、ケース又は容器である。

10

【0021】

本明細書で使用する「眼用デバイス」とは、コンタクトレンズ(ハード又はソフト)、眼内レンズ、角膜アンレー、眼の上若しくは周囲又は眼の付近で使用される他の眼用デバイス(例えばステント、緑内障シャント等)をいう。

20

【0022】

本明細書で使用する「生体適合性」とは、眼の環境を有意に損傷することなく、また使用者に有意に不快感を与えることなく、長期間患者の組織、血液又は他の体液と密に接触することのできる、材料又は材料の表面をいう。

【0023】

本発明で使用する「眼に適合性がある」とは、長期間、眼の環境と密に接触しても眼の環境を有意に損傷せず、ユーザに有意に不快感を与えない材料又は材料の表面をいう。したがって、眼に適合性があるコンタクトレンズは、有意な角膜腫脹を生じさせず、瞬きによって、眼の上で十分に動いて、十分な涙液交換を促進し、実質的な量のタンパク質又は脂質を吸着せず、所定の装用期間中、装用者に実質的な不快感を生じさせない。

30

【0024】

本明細書で使用する「眼の環境」とは、視力矯正、薬物送達、外傷治癒、眼の色の变化又は他の眼科用途に使用されるコンタクトレンズと密に接触することがある、眼性流体(例えば、涙液)及び眼組織(例えば、角膜)をいう。

【0025】

「モノマー」とは、重合させることができる、低分子量化合物を意味する。低分子量とは、通常、700ダルトン未満の平均分子量を意味する。

40

【0026】

「マクロマー」とは、さらなる重合が可能な官能基を含有する、中程度の分子量及び高分子量の化合物又はポリマーをいう。中程度の分子量及び高分子量とは、通常、700ダルトンを超える平均分子量をいう。

【0027】

「ポリマー」とは、1種以上のモノマーを重合させることによって形成される物質をいう。

【0028】

本明細書で使用する「表面改質」とは、物品を処理して、その表面特性を変化させることをいう。例えば、コンタクトレンズの表面改質は、非限定的に、モノマー又はマクロマ

50

ーをポリマーにグラフトして、レンズを生体適合性、耐付着性、より親水性、より疎水性にすること、あるいはポリイオン材料（ＬｂＬコーティング）を被着させて、レンズ親水性を増加させるか、又は抗菌性若しくは抗カビ性を付与することを含む。

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用する「ＬｂＬコーティング」とは、医用デバイスに共有結合していない、物品上にポリイオン材料の１層ずつの（「ＬｂＬ」）被着により得られるコーティングをいう。あらゆる適切なＬｂＬ高分子電解質の被着技術をＬｂＬコーティングに使用することができる。例えば、Ｗ０９９／３５５２０は、所望の厚さのコーティングが形成されるまで、反対の電荷を有するポリイオン材料に、基材を引き続き浸漬することを含む、ＬｂＬ高分子電解質の被着技術を開示している。

10

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用する、眼用レンズ上の「非対称コーティング」とは、眼用レンズの第一の面と反対側の第二の面とで異なるコーティングをいう。本明細書で使用する「異なるコーティング」とは、異なる表面特性又は機能性を有する２種のコーティングをいう。

【 0 0 3 1 】

用語「二重層」とは、本明細書では広い意味で使用され、第一のポリイオン材料の１の層、及び引き続いて、第一のポリイオン材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン材料の１の層を適用することにより形成されるコーティング構造を包含することを意図している。第一と第二のポリイオン材料の層は、二重層中で互いに絡み合っているともよいと理解されたい。

20

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用する「最内層」とは、医用デバイスの表面に適用される、ＬｂＬコーティングの最初の層をいう。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用する「キャップ層」とは、医用デバイスの表面に適用されるコーティング材料の最後の層をいう。

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用する「ポリクォート（polyquat）」とは、ポリマー第四級アンモニウム基を含有する化合物をいう。

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用する「荷電したポリマー材料」又は「ポリイオン材料」とは、溶液中で複数の荷電基を有する荷電したポリマー又は各々が溶液中で複数の荷電基を有する荷電したポリマーの混合物をいう。荷電したポリマーの例として、高分子電解質、ｐ及びｎ型ドーパの導電性ポリマーが挙げられる。荷電したポリマー材料は、ポリカチオンポリマー材料（正電荷を有する）及びポリアニオンポリマー材料（負電荷を有する）の両方を含む。

30

【 0 0 3 6 】

本明細書で使用する「抗菌剤」とは、この用語が当該技術で知られているように、微生物の増殖を減らす、なくす、又は阻害することができる薬剤をいう。

【 0 0 3 7 】

「摩擦係数の平均値」とは、少なくとも３点の独立した医用デバイスの計測値を平均することによって得られる摩擦係数の値をいう。

40

【 0 0 3 8 】

「平均接触角」とは、少なくとも３点の独立した医用デバイスの計測値を平均することによって得られる接触角（液滴法）をいう。

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用するコーティングされた眼用デバイスに関連しての「増大した表面親水性」又は「増大した親水性」とは、コーティングされた眼用デバイスが、コーティングされていない眼用デバイスに比べて、減少した平均接触角を有することを意味する。

【 0 0 4 0 】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」又は「タンパク質」は、本明細書中で互換的に使

50

用され、 α -アミノ酸と隣接残基のカルボキシ基との間をペプチド結合により互いに結合された直鎖状の一連のアミノ酸残基を意味する。配列は、従来より、アミノ末端からカルボキシ末端へと定められている。構成成分であるアミノ酸は、D-体又はL-体であってもよい。特に断りのない限り、アミノ酸はL-アミノ酸である。構成成分であるすべてのアミノ酸がL-体がある場合、ペプチドはL-対掌体といえる。ペプチド中のすべてのアミノ酸がD-体である場合、そのペプチドはD-対掌体といえる。

【0041】

「アミノ酸」は、その最も広義には、天然由来のアミノ酸及びアミノ酸類縁体を含む非天然由来のアミノ酸を含む。この広義の点から、本明細書におけるアミノ酸への言及は、例えば、天然由来のタンパク新生性 (proteogenic) (L)-アミノ酸、(D)-アミノ酸、アミノ酸類縁体等の化学的に変性されたアミノ酸、ノルロイシン等の天然由来の非タンパク新生性アミノ酸及びアミノ酸の特性として技術分野で知られている性質を有する化学的に合成された化合物を含むことが、当業者には認識されよう。本明細書で使用する用語「タンパク新生性」とは、アミノ酸が、代謝経路を経て、細胞内でタンパク質に組み込まれうることを示す。

10

【0042】

用語「同類置換」は、タンパク質又はペプチドに関連して、分子の活性 (例えば、抗菌活性) を実質的に変えないアミノ酸置換に関して使用される。典型的なアミノ酸の同類置換は、あるアミノ酸を、同様の化学的性質 (例えば、電荷又は疎水性) を有する他のアミノ酸で置換することを含む。以下の6グループは、各々、互いに、典型的な同類置換であるアミノ酸を含有する：1) アラニン (A)、セリン (S)、スレオニン (T)；2) アスパラギン酸 (D)、グルタミン酸 (E)；3) アスパラギン (N)、グルタミン (Q)；4) アルギニン (R)、リシン (K)；5) イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)；及び6) フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、トリプトファン (W)。

20

【0043】

IUPAC-IUB生化学的命名委員会が推奨する、本明細書で記載するアミノ酸基の表示を、表1に列挙する。

【0044】

【表1】

30

表 1

| アミノ酸 | 符号 | | アミノ酸 | 符号 | |
|---------|-----|-----|----------|-----|-----|
| | 3文字 | 1文字 | | 3文字 | 1文字 |
| アラニン | Ala | A | ロイシン | Leu | L |
| アルギニン | Arg | R | リシン | Lys | K |
| アスパラギン | Asn | N | メチオニン | Met | M |
| アスパラギン酸 | Asp | D | フェニルアラニン | Phe | F |
| システイン | Cys | C | プロリン | Pro | P |
| グルタミン | Gln | Q | セリン | Ser | S |
| グルタミン酸 | Glu | E | スレオニン | Thr | T |
| グリシン | Gly | G | トリプトファン | Trp | W |
| ヒスチジン | His | H | チロシン | Tyr | Y |
| イソロイシン | Ile | I | バリン | Val | V |

40

【0045】

50

「MIC」(最小阻害濃度)は、液体媒体中で細菌細胞の増殖を防止するために要する最小濃度である。

【0046】

一般に、本発明は、コア材料及びその上に形成された抗菌性LbLコーティングを有する医用デバイス、好ましくは眼用デバイス、より好ましくはコンタクトレンズ並びにそれらの製造方法に関する。

【0047】

本発明によると、医用デバイスのコア材料は、広く多様なポリマー材料のいずれであってもよい。コア材料の例は、ヒドロゲル、シリコーン含有ヒドロゲル、並びにスチレン及び置換スチレン、エチレン、プロピレン、アクリレート及びメタクリレート、N-ビニルラクタム、アクリルアミド及びメタクリルアミド、アクリロニトリル、アクリル酸及びメタクリル酸のポリマー及びコポリマーを含むが、それらに限定されない。

【0048】

コーティングされるコア材料の好ましいグループは、生体医療用デバイス、例えば、コンタクトレンズ、特に長時間装用のコンタクトレンズの製造に従来から使用されているものであり、それ自体は親水性ではない。このような材料は当業者には公知であり、例えば、ポリシロキサン、ペルフルオロアルキルポリエーテル、フッ素化ポリ(メタ)アクリレート若しくは同等のフッ素化ポリマー(例えば、他の重合可能なカルボン酸から誘導されるポリマー)、ポリアルキル(メタ)アクリレート若しくは同等のアルキルエステルポリマー(他の重合可能なカルボン酸から誘導されるポリマー)又は好ましくは特定のジオキソール(例えば、ペルフルオロ-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソール)と組み合わせたフッ素化ポリオレフィン(例えば、フッ素化エチレン若しくはプロピレン、具体的にはテトラフルオロエチレン)を含むことができる。好適なバルク材料の例は、例えばロトラフィルコンA(Lotrafilcon A)、ネオホコン(Neofacon)、パシホコン(Pasifocon)、テレホコン(Telefocon)、シラホコン(Silafacon)、フルオロシルホコン(Fluorsilfocon)、パフルホコン(Paflufacon)、シラホコン(Silafacon)、エラストフィルコン(Elastofilcon)、フルオロホコン(Fluorofacon)又はテフロンAF(Teflon AF)材料であり、例えば、約63~73モル%のペルフルオロ-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソールと約37~27モル%のテトラフルオロエチレンとのコポリマー又は約80~90モル%のペルフルオロ-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソールと約20~10モル%のテトラフルオロエチレンとのコポリマーである、テフロンAF1600又はテフロンAF2400である。

【0049】

コーティングされる好ましいコア材料の他のグループは、結合又は架橋部分を介して結合される少なくとも1の疎水性セグメントと少なくとも1の親水性セグメントとを含む、両親媒性セグメント化コポリマーである。例は、シリコーンヒドロゲル、例えば、PCT出願W096/31792(Nicolsonら)及びW097/49740(Hirtら)に開示されているものである。

【0050】

コーティングされるコア材料の特に好ましいグループは、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリ(N,N-ジメチルアクリルアミド)、ポリメタクリルアミド、ポリ酢酸ビニル、ポリシロキサン、ペルフルオロアルキルポリエーテル、フッ素化ポリアクリレート若しくはメタクリレート、及び少なくとも1の疎水性セグメント(例えば、ポリシロキサンセグメント若しくはペルフルオロアルキルポリエーテルセグメント若しくは混合ポリシロキサン/ペルフルオロアルキルポリエーテルセグメント)と、少なくとも1の親水性セグメント(例えばポリオキサゾリン、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリアクリルアミド、ポリ(N,N-ジメチルアクリルアミド)、ポリビニルピロリドンポリアクリル酸若しくはポリメタクリル酸セグメント又は2以上の基礎をなす前記モノマーのコポリマー混合物)とを含む、両親媒性セグメント化コポリマーから選択される有機ポリマーを含む。

【 0 0 5 1 】

コーティングされるコア材料は、腎臓透析膜、血液保存バック、ペースメーカーリード線又は人工血管の製造に従来から用いられるあらゆる血液接触材料であってもよい。例えば、その表面を改質することができる材料は、ポリウレタン、ポリジメチルシロキサン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、Dacron(商標)若しくはSilastic(商標)タイプのポリマー又はそれらから製造される複合材料であってもよい。

【 0 0 5 2 】

さらに、コーティングされるコア材料は、適切な反応性基をもたない無機又は金属ベースの材料、例えばセラミック、石英又は金属(例えばケイ素若しくは金)、又は他のポリマー若しくは非ポリマー基材であってもよく、例えば、埋め込み可能な生体医療用途では、セラミックが非常に有用である。また、例えば、バイオセンサ用途では、親水性にコーティングされたベース材料は、コーティングの構造がうまく制御されている場合には、非特異的な結合の影響を弱めるものと期待される。バイオセンサは、金、石英又は他の非ポリマー基材上に、特定の炭水化物コーティングを必要とすることがある。

10

【 0 0 5 3 】

コーティングされるコア材料は、抗菌性コーティングを適用する前に、表面改質に付すことができる。

【 0 0 5 4 】

コーティングされるコア材料の形状は、広い範囲内で変化することができる。例は、粒子、顆粒、カプセル、繊維、チューブ、フィルム又は膜、好ましくは眼用成形品のようなあらゆる種類の成形品であり、例えば、眼内レンズ、人工角膜又は特にコンタクトレンズである。

20

【 0 0 5 5 】

本発明の抗菌性コーティングは、増大した表面親水性及び比較的高い抗菌活性を、低い細胞毒性と合わせてもたらしすることができる。それは、レンズの所望のバルク特性、例えば酸素透過性、イオン透過性及び光学特性に最小限の悪影響しか及ぼさない。本発明の抗菌性コーティングは、長時間装用のコンタクトレンズにおいて特別な用途が見出されるであろう。

【 0 0 5 6 】

本発明の一態様によれば、本発明の抗菌性コーティングは、医用デバイスに共有結合していないL b Lコーティング(ここで、L b Lコーティングは、(i)第一のポリイオン材料の少なくとも一層、又は(ii)第一のポリイオン材料の少なくとも1の層及び第一のポリイオン材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン材料の少なくとも1の層からなり、前記第一及び第二のポリイオン材料は、互いに独立に、反応部位を提供する官能基を有する)；及び反応部位を介してL b Lコーティングに共有結合している1以上の抗菌性ペプチドのペプチド層、を含む。

30

【 0 0 5 7 】

本発明の他の態様によれば、本発明の抗菌性コーティングは、(i)正に荷電したポリイオン材料と少なくとも1の抗菌性ペプチドを含む混合物の少なくとも1のカチオン層；(ii)負に荷電したポリイオン材料の少なくとも1のアニオン層、を含む。

40

【 0 0 5 8 】

抗菌性ペプチドは、複数の荷電残基(Arg、Lys)の存在、複数のシステイン残基の存在に由来する正味でのカチオン電荷、そしてほとんどの場合における両親媒性構造を形成する能力を含む、一般的な構造的特徴を有する。抗菌性ペプチドは、それらのアミノ酸含有量、構造及び起源に基づいて、いくつかのグループにさらに分けることができる。これらのペプチドのいくつかの分類についてのいくつかのレビューが、近年、出版されている(例えば、Lehrer & Ganz (1966) *Annals N.Y. Acad. Sci.*, 797:228-239; Maloy & Kari (1995) *Biopolymers*, 37: 105-122参照)。

【 0 0 5 9 】

本発明によれば、低い細胞毒性を有しつつ、比較的有效な抗菌活性を有する、あらゆる

50

公知の抗菌性ペプチドが、本発明で利用できる。抗菌性ペプチドは、セクロピンAメリチンハイブリッド、インドリシジン、ラクトフェリシン、デフェンシン1、バクテネシン(ウシ)、マゲイニン2、ムタシン1140、それらの機能的に等価な又はより優れた類縁体及びそれらの混合物からなる群より選択されるものであることができる。抗菌性ペプチドは、そのペプチドのC末端に、-COOH又はNH₂基を有することができる。好ましくは、抗菌性ペプチドは、セクロピンAメリチンハイブリッド又はインドリシジンである。

【0060】

セクロピンAメリチンハイブリッドは、Lys-Trp-Lys-Leu-Phe-Lys-Lys-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-COOH(又はNH₂)のアミノ酸配列を有する。 10

【0061】

セクロピンAは、37残基のペプチドであり、Lys-Trp-Lys-Leu-Phe-Lys-Lys-Ile-Glu-Lys-Val-Gly-Gln-Asn-Ile-Arg-Asp-Gly-Ile-Ile-Lys-Ala-Gly-Pro-Ala-Val-Ala-Val-Val-Gly-Gln-Ala-Thr-Gln-Ile-Ala-Lys-NH₂(又はCOOH)のアミノ酸配列を有する。

【0062】

セクロピンP1は、Ser-Trp-Leu-Ser-Lys-Thr-Ala-Lys-Lys-Leu-Glu-Asn-Ser-Ala-Lys-Lys-Arg-Ile-Ser-Glu-Gly-Ile-Ala-Ile-Ala-Ile-Gln-Gly-Gly-Pro-Argのアミノ酸配列を有する。 20

【0063】

ラクトフェリシン(ウシ)は、Arg-Arg-Trp-Gln-Trp-Arg-Met-Lys-Lys-Leu-Glyのアミノ酸配列を有する。

【0064】

バクテネシン(ウシ)は、ウシ好中球顆粒から単離された環状カチオン性ドデカペプチドである。それは、Arg-Leu-Cys-Arg-Ile-Val-Val-Ile-Arg-Val-Cys-Argのアミノ酸配列を有する。

【0065】

デフェンシン1は、内因性の抗生ペプチド(T. Ganzら、J. Clin. Invest., 76, 1427 (1985), M.E. Selstedら、J. Clin. Invest., 76, 1436 (1985), T. Ganz, M.E. Selsted,及びR.I. Lehrer, Eur. J. Haematol., 44, 1 (1990))であり、Ala-Cys-Tyr-Cys-Arg-Ile-Pro-Ala-Cys-Ile-Ala-Gly-Glu-Arg-Arg-Tyr-Gly-Thr-Cys-Ile-Tyr-Gln-Gly-Arg-Leu-Trp-Ala-Phe-Cys-Cysのアミノ酸配列を有する。 30

【0066】

インドリシジンは、13残基のペプチドアミドであり、Ile-Leu-Pro-Trp-Lys-Trp-Pro-Trp-Trp-Pro-Trp-Arg-Arg-NH₂(又はCOOH)のアミノ酸配列を有する。 40

【0067】

マゲイニン2は溶血性の抗菌性ペプチド(A. Morら、Biochemistry, 30, 8824 (1991))であり、Gly-Ile-Gly-Lys-Phe-Leu-His-Ser-Ala-Lys-Lys-Phe-Gly-Lys-Ala-Phe-Val-Gly-Glu-Ile-Met-Asn-Serのアミノ酸配列を有する。

【0068】

抗菌性ペプチドの「機能的に等価な又はより優れた類縁体」とは、1以上のアミノ酸残基が異なるアミノ酸(同類アミノ酸置換又は他のもの)で置き換えられ、又は欠失され、又は挿入されて、同等の又はより良好な生物活性(例えば、抗菌活性)をもたらした、生 50

来の抗菌性ペプチドの誘導体をいう。機能的に等価な又はより優れた類縁体は、置換類縁体、欠失類縁体又は付加類縁体であることができる。

【0069】

置換類縁体は、1以上のアミノ酸残基が異なるアミノ酸（同類アミノ酸置換又は他のもの）で置き換えられて、同等の又はより良好な生物活性（例えば、抗菌活性）をもたらした、ペプチドである。欠失類縁体は、1以上のアミノ酸残基が欠失されて、同等の又はより良好な生物活性（例えば、抗菌活性）をもたらした、ペプチドである。付加類縁体は、1以上のアミノ酸残基が挿入されて、同等の又はより良好な生物活性（例えば、抗菌活性）をもたらした、ペプチドである。当業者は、置換類縁体を設計し、調製する方法を知っているであろう。例えば、米国特許第5,792,831号及び第5,912,231号は、マゲニン2の置換類縁体及び欠失類縁体を記載している。

10

【0070】

抗菌性ペプチドは、市販品の供給者から得ることができるか、あるいはあらゆる公知の適切な方法に従って、例えば、Applied Biosystems Model430Aペプチド合成機を用いて、合成することができる。他の適切なペプチド合成装置があること、又は本発明のペプチドを製造するために、手動によるペプチド合成を行うことができることは、この技術分野で知られている。自動化された固相ペプチド合成が、例えば、Stewartら、(1984) Solid Phase Peptide Synthesis, Pierce Chemical Company, Rockford, Illinoisに記載されている。

【0071】

抗菌性ペプチドを、適切なバクテリア宿主又は真核生物宿主中で発現させることにより製造することができることが、当業者に公知である。発現に適切な方法は、Sambrookら（Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 第2版、Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (1989)）により、あるいは同様なテキストに記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0072】

本発明で使用するポリイオン材料として、ポリアニオン性ポリマー及びポリカチオン性ポリマーが挙げられる。適切なポリアニオン性ポリマーの例は、例えば、カルボキシ、スルホ、スルファト、ホスホノ若しくはホスファト基又はこれらの混合物を含む合成ポリマー、バイオポリマー又は変性バイオポリマー、あるいはこれらの塩、例えば、生体医学的に許容しうる塩及びコーティングされる物品が眼用デバイスである場合には、特に眼科的に許容しうる塩が挙げられる。

30

【0073】

合成ポリアニオン性ポリマーの例は、直鎖ポリアクリル酸（PAA）、分枝鎖ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸（PMA）、ポリアクリル酸若しくはポリメタクリル酸コポリマー、マレイン酸若しくはフマル酸コポリマー、ポリ（スチレンスルホン酸）（PSS）、ポリアミド酸、ジアミン及びジ-若しくはポリカルボン酸のカルボキシ基を末端に有するポリマー（例えば、Aldrich社のカルボキシ基を末端に有するStarburst（商標）PAMAM dendrimer）、ポリ（2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸）（ポリ-（AMPS））、アルキレンポリホスフェート、アルキレンポリホスホネート、炭水化物ポリホスフェート若しくは炭水化物ポリホスホネート（例えば、テイコ酸）である。分枝鎖ポリアクリル酸の例として、Goodrich社からのCarbophil（登録商標）又はCarbopol（登録商標）タイプが挙げられる。アクリル酸又はメタクリル酸のコポリマーの例として、アクリル酸若しくはメタクリル酸と、ビニルモノマー、例えば、アクリルアミド、N,N-ジメチルアクリルアミド若しくはN-ビニルピロリドンとの共重合生成物が挙げられる。

40

【0074】

ポリアニオン性バイオポリマー又は変性バイオポリマーの例は、ヒアルロン酸、ヘパリン若しくはコンドロイチン硫酸等のグリコサミノグリカン、フコイダン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルデキストラン

50

、アルギネート、ペクチン、ゲラン、カルボキシアルキルキチン、カルボキシメチルキトサン、硫酸化多糖である。

【0075】

好ましいポリアニオン性ポリマーは、直鎖若しくは分枝鎖ポリアクリル酸又はアクリル酸コポリマーである。より好ましいアニオン性ポリマーは、直鎖若しくは分枝鎖ポリアクリル酸である。この文脈での分枝鎖ポリアクリル酸は、適量（少量）のジ - 又はポリビニル化合物の存在下に、アクリル酸を重合させることによって得ることができるポリアクリル酸を意味するものと理解されたい。

【0076】

二重層の一部として適切なポリカチオン性ポリマーは、例えば、合成ポリマー、バイオポリマー又は第一級、第二級若しくは第三級アミノ基又はそれらの適切な塩、好ましくはそれらの眼科的に許容される塩、例えば、それらの塩酸塩等のハロゲン化水素塩を主鎖に又は置換基として含む変性バイオポリマーである。第一級若しくは第二級アミノ基又はそれらの塩を含むポリカチオン性ポリマーが好ましい。

【0077】

合成ポリカチオン性ポリマーの例は、

(i) 場合により変性剤単位を含む、ポリアリルアミン (PAH) ホモ - 又はコポリマー ;

(ii) ポリエチレンイミン (PEI) ;

(iii) 場合により変性剤単位を含む、ポリビニルアミンホモ - 又はコポリマー ;

(iv) ポリ (ビニルベンジル - トリ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアンモニウム塩)、例えば、ポリ (ビニルベンジル - トリ - メチルアンモニウムクロリド) ;

(v) 脂肪族若しくは芳香脂肪族二ハロゲン化物及び脂肪族 N, N, N', N' - テトラ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル - アルキレンジアミンのポリマー、例えば、(a) プロピレン - 1, 3 - ジクロリド若しくはジプロミド又は p - キシリレンジクロリド若しくはジプロミドと (b) N, N, N', N' - テトラメチル - 1, 4 - テトラメチレンジアミンのポリマー ;

(vi) ポリ (ビニルピリシン) 又はポリ (ビニルピリジニウム塩) のホモ - 又はコポリマー ;

(vii) ポリ (N, N - ジアリル - N, N - ジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル - アンモニウムハラ

イド) ;
(viii) 第四級アクリル酸又はメタクリル酸ジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル - アミノエチルのホモ - 又はコポリマー、例えば、ポリ (2 - ヒドロキシ - 3 - メタクリロイルプロピルトリメチルアンモニウムクロリド) 等のポリ (2 - ヒドロキシ - 3 - メタクリロイルプロピルトリ - $C_1 \sim C_2$ - アルキルアンモニウム塩) ホモポリマー、又は第四級ポリ (メタクリル酸 2 - ジメチルアミノエチル) 若しくは第四級ポリ (ビニルピロリドン - co - メタクリル酸 2 - ジメチルアミノエチル) ;

(ix) ポリクォート ; 又は

(x) ポリアミノアミド (PAMAM)、例えば、直鎖 PAMAM 又はアミノ基を末端に有する Starbust (商標) PAMAM デンドリマー (Aldrich) 等の PAMAM デンドリマーである。

【0078】

上述のポリマーは、特に明確に記されていない場合、各々の場合において、遊離アミン、その適切な塩、例えば、生体医学的に許容される塩又は特に眼科的に許容される塩、並びにあらゆる第四級形態を含む。

【0079】

上記 (i)、(iii)、(vi) 又は (viii) のポリマーに、場合により組み入れられる適切なコモノマーは、例えば、アクリルアミド、メタクリルアミド、 N, N - ジメチルアクリルアミド、 N - ビニルピロリドン等の親水性モノマーである。

【0080】

10

20

30

40

50

本発明の二重層に用いられるポリカチオン性バイオポリマー又は変性バイオポリマーの例は、塩基性ペプチド、タンパク質又は糖タンパク、例えば、ポリ - リシン、アルブミン又はコラーゲン、アミノアルキル化多糖、例えば、キトサン又はアミノデキストランである。

【 0 0 8 1 】

本発明の二重層を形成する特定のポリカチオン性ポリマーは、ポリアリルアミンホモポリマー；上記の式 (II) の変性剤単位を含むポリアリルアミン；ポリビニルアミンホモ - 若しくはコポリマー又はポリエチレンイミンホモポリマー、特に、ポリアリルアミン若しくはポリエチレンイミンホモポリマー、又はポリ (ビニルアミン - c o - アクリルアミド) コポリマーである。

10

【 0 0 8 2 】

前記リストは例示的であることを意図するが、網羅的でないことは明白である。当業者は、本明細書の開示及び教示が与えられると、他の有用な多数のポリマーイオン材料を選択することができるであろう。

【 0 0 8 3 】

ポリイオン材料をコア材料に結合させる前に、複雑で時間を要するコア材料 (医用デバイス) の前処理を必要としないことが、W O 9 9 / 3 5 5 2 0 で見出され、開示されている。医用デバイス、例えばコンタクトレンズのコア材料を、1以上のポリイオン材料を、それぞれが含有する1以上の溶液と接触させるだけで、医用デバイス上にL b Lコーティングを形成して医用デバイスのコア材料の表面特性を改質することができる。L b Lコーティングは、単層又は二重層又は多層であることができる。

20

【 0 0 8 4 】

本発明の抗菌性L b Lコーティングにおける二重層の好ましい数は、約5 ~ 約20の二重層である。20超の二重層が可能であるが、過度の数の二重層を有する一部のL b Lコーティングでは層間剥離が起こりやすいということがわかった。

【 0 0 8 5 】

本発明の抗菌性L b Lコーティングは、少なくとも1のポリイオン材料、好ましくは、互いに反対の電荷を有する2のポリイオン材料から形成することができる。

【 0 0 8 6 】

本発明の抗菌性L b Lコーティングは、好ましくは、P A M A Mデンドリマー、P A A m - c o - P A A、P V P - c o - P A A、グリコサミノグリカン類、フコイダン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルデキストラン、アルギネート、ペクチン、ゲラン、カルボキシアルキルキチン、カルボキシメチルキトサン、硫酸化多糖、糖タンパク質及びアミノアルキル化多糖からなる群より選択される、滑沢なコーティング材料の少なくとも1の層を含む。

30

【 0 0 8 7 】

本発明の抗菌性L b Lコーティングは、好ましくは、抗菌活性を有するポリクォートの少なくとも1の層を含む。

【 0 0 8 8 】

L b Lコーティングの適用は、W O 9 9 / 3 5 5 2 0、並びに米国特許出願公開番号2 0 0 1 - 0 0 4 5 6 7 6 及び公開番号2 0 0 1 - 0 0 4 8 9 7 5 に記載されているような多くの方法で達成することができる。コーティング方法の一実施態様は、浸漬コーティング工程及び浸漬すすぎ工程だけを含む。他のコーティング法の実施態様は、吹き付けコーティング工程及び吹き付けすすぎ工程のみを含む。しかしながら、吹き付け及び浸漬コーティング工程、並びにすすぎ工程の種々の組み合わせを含む、多数の代替方法を当業者は設計することができる。

40

【 0 0 8 9 】

例えば、浸漬コーティングのみの方法は、(a) 医用デバイスを第一のポリイオン材料の第一のコーティング溶液に浸漬する工程；(b) 場合により、医用デバイスを第一のすすぎ溶液に浸漬することによって医用デバイスをすすぎ工程；(c) 医用デバイスを第二

50

のポリイオン材料の第二のコーティング溶液に浸漬して、第一と第二のポリイオン材料の第一の高分子電解質二重層を形成する工程であって、第二のポリイオン材料が第一のポリイオン材料の電荷と反対の電荷を有する工程；（d）場合により、医用デバイスをすすぎ溶液に浸漬することによって医用デバイスをすすぎ工程；及び（e）場合により、工程（a）～（d）を何回か繰り返してさらに高分子電解質の二重層を形成する工程、を含む。より厚いL b Lコーティングは、工程（a）～（d）を好ましくは2～40回繰り返すことにより製造することができる。好ましい二重層の数は、約5～約20の二重層である。20超の二重層が可能であるが、過度の数の二重層を有する一部のL b Lコーティングでは層間剥離が起こりやすいということがわかった。

【0090】

10

コーティング工程及びすすぎ工程それぞれの浸漬時間は、多数の要因に依存して変わらう。好ましくは、ポリイオン性溶液へのコア材料の浸漬は、約1～30分、より好ましくは約2～20分、最も好ましくは約1～5分の時間にわたって起こる。すすぎは、一工程で達成することもできるが、複数のすすぎ工程が非常に効率的である。

【0091】

コーティング法の他の実施態様は、米国特許公開番号2001-0048975号に記載されている一浸漬コーティング法（single dip-coating process）である。このような一浸漬コーティング法は、負に荷電したポリイオン材料及び正に荷電したポリイオン材料を、モル電荷比が約3：1～約100：1になるような量で含有する溶液に、医用デバイスのコア材料を浸漬することを含む。この一浸漬コーティング法を使用することにより、

20

【0092】

コーティング法の他の実施態様は、一連の吹き付けコーティング技術を含む。例えば、吹き付けコーティングのみの方法は、一般に、（a）医用デバイスに第一のポリイオン材料の第一のコーティング溶液を吹き付ける工程；（b）場合により、医用デバイスをすすぎ溶液を吹き付けることによって医用デバイスをすすぎ工程；（c）医用デバイスに第二のポリイオン材料の第二のコーティング溶液を吹き付けて、第一と第二のポリイオン材料の第一の高分子電解質二重層を形成する工程であって、第二のポリイオン材料が第一のポリイオン材料の電荷と反対の電荷を有する工程；（d）場合により、医用デバイスをすすぎ溶液を吹き付けることによって医用デバイスをすすぎ工程；（e）場合により、工程（a）～（d）を何回か繰り返す工程、を含む。より厚いL b Lコーティングは、工程（a）～（d）を好ましくは2～40回繰り返すことにより製造することができる。

30

【0093】

吹き付けコーティングの適用は、空気援用噴霧化分配法、超音波援用噴霧化分配法、圧電援用噴霧化分配法、電気機械的ジェット印刷法、圧電ジェット印刷法、圧電静水圧ジェット印刷法及び熱ジェット印刷法並びに眼用レンズに対する吹き付け装置の分配ヘッドの位置決めを制御し、コーティング液を分配することができるコンピューターシステムからなる群より選択される方法により達成されう。そのような吹き付けコーティング法を使用することにより、非対称コーティングを医用デバイスに適用することができる。例えば、コンタクトレンズの背面を親水性及び／又は滑沢なコーティング材料でコーティングし、コンタクトレンズの前面を抗菌材料でコーティングすることができる。また、装用者に多数の利点を同時に提供するように、機能的なパターンを有するコーティングをコンタクトレンズ上に製造することが可能である。

40

【0094】

本発明によれば、ポリイオン材料溶液を、多様な方法で調製することができる。特に、本発明のポリイオン性溶液は、水又はポリイオン材料を溶解することができるあらゆる他の溶媒に、材料を溶解させることによって、形成することができる。溶媒を使用する場合、溶液中の成分を、水中で安定に保持することができるあらゆる溶媒が適している。例えば、アルコール系の溶媒を使用することができる。適切なアルコールとしては、イソプロピルアルコール、ヘキサノール、エタノール等を挙げることができるが、これらに限定さ

50

れない。当該技術で一般に使用される他の溶媒を、本発明で好適に使用することができることが理解されよう。

【0095】

水に溶解されるか、溶媒に溶解されるかにかかわらず、本発明のポリオン材料の溶液中の濃度は、一般に、使用する具体的な材料、所望のコーティング厚さ及び多数の他の要因に依存して異なることができる。しかしながら、比較的希薄なポリオン材料の水溶液を調合することが一般的であろう。例えば、ポリオン材料濃度は、約0.001重量%～約0.25重量%、約0.005重量%～約0.10重量%又は約0.01重量%～約0.05重量%であることができる。

【0096】

一般に、上述したポリオン性溶液は、溶液を調製するための当該技術で周知の方法によって調製することができる。例えば、一実施態様では、ポリアニオン性溶液は、適量のポリアニオン材料、例えば約90,000の分子量を有するポリアクリル酸を水に溶解させて、一定濃度を有する溶液を形成することによって調製することができる。一実施態様では、得られる溶液は0.001M PAA溶液である。ひとたび溶解すると、塩基性又は酸性の物質を加えることによってポリアニオン性溶液のpHを調節することもできる。上記実施態様では、例えば、適量の1N塩酸(HCl)を加えてpHを2.5に調節することができる。

【0097】

しかしながら、第一のポリオン材料を含むコーティング溶液が医用デバイスの表面上に、本発明の生体適合性LbLコーティングの最内層を形成するために用いられる場合、溶液中の第一の荷電したポリマー材料の濃度は、LbLコーティングの親水性を増大するために十分に高いことが望ましい。好ましくは、LbLコーティングの最内層を形成するための溶液中の荷電したポリマー材料の濃度は、LbLコーティングの次の層を形成するためのコーティング溶液中のコーティング材料の濃度よりも少なくとも3倍高い。より好ましくは、LbLコーティングの最内層を形成するための溶液中の荷電したポリマー材料の濃度は、LbLコーティングの次の層を形成するためのコーティング溶液中のコーティング材料の濃度よりも少なくとも10倍高い。

【0098】

ポリカチオン性溶液もまた、上記のような方法で形成することができる。例えば、一実施態様では、約50,000～約65,000の分子量を有するポリ(塩酸アリルアミン)を水に溶解して0.001M PAH溶液を形成することができる。その後、適量の塩酸を加えることにより、pHを2.5に調節することができる。

【0099】

本発明のいくつかの実施態様では、ポリアニオン材料及びポリカチオン材料を単一の溶液中に含有する溶液を適用することが望ましいことがある。例えば、ポリアニオン性溶液を上記のように形成したのち、同じく上記のように形成されるポリカチオン性溶液と混合することができる。一実施態様では、その後、溶液をゆっくりと混合してコーティング溶液を形成することができる。混合物に加えられる各溶液の量は、所望のモル電荷比に依存する。例えば、10:1(ポリアニオン:ポリカチオン)溶液が望まれる場合は、PAH溶液1部(容量部)をPAA溶液10部に混合することができる。混合ののち、所望ならば溶液をろ過することもできる。

【0100】

コーティングの種々の特性、例えば、厚さを変えるために、ポリコートを含むポリオン材料の分子量を変えることができる。特に、分子量が増えたと、一般にコーティングの厚さは増大する。しかしながら、分子量の増加が大きすぎると、取り扱い難さも増す可能性がある。そのため、本発明の方法で使用されるポリオン材料は通常、約2,000～約150,000の分子量Mnを有する。いくつかの実施態様では、分子量は約5,000～約100,000であり、他の実施態様では、約75,000～約100,000である。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 1 】

ポリイオン性の及び非荷電ポリマー材料に加えて、二重層又はその一部を形成するコーティング溶液はまた、添加剤を含むことができる。本明細書で使用されるように、添加剤としては、一般に、あらゆる化学品又は材料を挙げることができる。例えば、活性剤、例えば抗菌剤及び/又は抗バクテリア剤は、特に生体医療用途に使用されるときに、二重層を形成する溶液に添加することができる。いくつかの抗菌性ポリイオン材料として、ポリ第四級アンモニウム化合物、例えば米国特許第 3, 9 3 1, 3 1 9 号 (Greenら) に記載のもの (例えば、POLYQUAD (登録商標)) が挙げられる。

【 0 1 0 2 】

また、コーティング溶液に加えられる材料の他の例は、眼用レンズに有用なポリイオン材料、例えば放射光吸収特性を有する材料である。そのような材料として、例えば、可視着色剤、虹彩色修飾染料及び紫外 (UV) 光着色染料を挙げることができる。

【 0 1 0 3 】

コーティング溶液に加えられる材料のさらに他の例は、細胞増殖を阻害又は誘起する材料である。細胞増殖阻害剤は、最終的には取り除くことが意図されている、長期間ヒトの組織に曝されるデバイス (例えば、細胞の過剰増殖が望ましくないカテーテル又は眼内レンズ (IOL)) に有用であることができ、一方、細胞増殖誘起性のポリイオン材料は、永久的な埋め込みデバイス (例えば、人工角膜) に有用であることができる。

【 0 1 0 4 】

添加剤がコーティング溶液に加えられる場合、そのような添加剤は、電荷を有することが好ましい。正電荷又は負電荷をもつことにより、添加剤は、同じモル比で溶液中のポリイオン材料と置き換わることができる。例えば、ポリ第四級アンモニウム化合物は、通常、正電荷を有する。それで、これらの化合物は、ポリカチオンが適用されると同様の方法で添加剤が物品のコア材料に適用されるように、本発明の溶液中でポリカチオン性成分と置き換わることができる。

【 0 1 0 5 】

医用デバイスに共有結合していない L b L コーティングと、L b L コーティングの反応性部位を介して L b L コーティングに共有結合した少なくとも 1 の抗菌性ペプチドとを含む医用デバイスは、反応性部位として働く官能基を有する少なくとも 1 のポリイオン材料を用いて、上記のコーティング方法の一つに従って、予備成形医用デバイスに L b L コーティングをまず適用し、次いで、少なくとも 1 の抗菌性ペプチドのペプチド層を、それらの反応性部位のいくつかに共有結合させることにより、製造することができる。

【 0 1 0 6 】

抗菌性ペプチドは、L b L コーティングに共有結合させることができる。これは、直接反応又は、好ましくはカップリング剤を使用する反応であることができる。例えば、直接反応は、カップリング剤を加えずに、L b L コーティング又は抗菌性ペプチド中の基を活性化して、それぞれペプチド又は L b L コーティング上の官能基と反応性にする、反応剤の使用によって達成することができる。例えば、ペプチド上の 1 以上のアミン基は、L b L コーティング中のイソチオシアネート、アシルアジド、N - ヒドロキシコハク酸イミドエステル、塩化スルホニル、アルデヒド、グリオキサールエポキシド、25 カルボネート、ハロゲン化アリール、イミドエステル又はアンヒドリド基と直接反応しうる。

【 0 1 0 7 】

あるいは、カップリング剤を使用してもよい。医用デバイスの L b L コーティングに抗菌性ペプチドを結合するのに有用なカップリング剤としては、非限定的に、N, N' - カルボニルジイミダゾール、カルボジイミド、例えば 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - シクロヘキシル - 3 - (2 - モルホリノエチル) カルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド又はそれらの混合物が挙げられる。カルボジイミドはまた、N - ヒドロキシコハク酸イミド又は N - ヒドロキシスルホコハク酸イミドと共に用いて、アミンと反応してアミドを形成できるエステルを形成することも可能である。

10

20

30

40

50

【0108】

アミノ基はまた、水素化シアノホウ素ナトリウム等の反応剤で還元して、加水分解的に安定なアミン結合を形成することができるシッフ塩基の形成により、LbLコーティングと結合しうる。この目的に有用なカップリング剤としては、非限定的に、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、例えばジチオビス(スクシンイミジルプロピオネート)、3,3'-ジチオビス(スルホスクシンイミジルプロピオネート)、ジスクシンイミジルスベレート、ビス(スルホスクシンイミジル)スベレート、ジスクシンイミジルタータレート等、非限定的にジメチルアジピメートを含むイミドエステル、非限定的に1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼンを含むジフルオロベンゼン誘導体、非限定的にグルタルアルデヒドを含むプロモ官能性アルデヒド及び非限定的に1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルを含むそのエポキシドが挙げられる。当業者は、いくつもの他のカップリング剤が、LbLコーティングに存在する官能基に応じて使用しうることを認識するであろう。

10

【0109】

医用デバイスに共有結合していない、正に荷電したポリイオン材料と少なくとも1の抗菌性ペプチドとを含む混合物の1のカチオン層及び負に荷電したポリイオン材料の少なくとも1のアニオン層を含む、抗菌性LbLコーティングを有する医用デバイスは、正に荷電したポリイオン材料と少なくとも1の抗菌性ペプチドとを含む混合物の1のカチオン層及び負に荷電したポリイオン材料の1のアニオン層を、上記のコーティング方法の一つに従って、予備成形医用デバイスに交互に適用することにより製造することができる。

20

【0110】

あるいは、そのような医用デバイスは、米国特許公開番号2001-0045676の教示に実質的にしたがって、医用デバイスに共有結合していない、正に荷電したポリイオン材料と少なくとも1の抗菌性ペプチドとを含む混合物の1のカチオン層及び負に荷電したポリイオン材料の少なくとも1のアニオン層を含む抗菌性LbLコーティングを、まず、医用デバイスを製造するための型に適用し、次いで、抗菌性コーティングを、その型から製造される医用デバイスに転写グラフトすることによっても製造することができる。

【0111】

本発明のLbLコーティングは、長時間装用のコンタクトレンズにおいて特別な用途が見出される。本発明のLbLコーティングは、レンズの所望のバルク特性、例えば酸素透過性、イオン透過性及び光学特性に最小の悪影響しか及ぼさない。

30

【0112】

本発明はまた、医用デバイスに共有結合している少なくとも1の抗菌性ペプチドの層を有する医用デバイス及びそれを製造する方法に関する。

【0113】

そのような医用デバイスは、予備成形医用デバイスの表面を、まず、官能基化して反応性部位を得て、次いで、抗菌性ペプチドの層を共有結合させることにより製造することができる。医用デバイスの表面改質(又は官能基化)は、当業者に周知である。あらゆる公知の好適な方法が使用できる。

【0114】

例えば、コンタクトレンズの表面改質は、非限定的に、モノマー又はマクロマーをポリマーにグラフト化してレンズを生体適合性にすることを含み、ここで、モノマー又はマクロマーは、官能基、例えばヒドロキシル基、アミン基、アミド基、スルフヒドリル基、-COOR(R及びR'は水素又はC₁~C₈のアルキル基である)、ハライド(クロリド、ブロミド、ヨージド)、塩化アシル、イソチオシアネート、イソシアネート、モノクロロトリアジン、ジクロロトリアジン、モノ-又はジ-ハロゲン置換ピリシン、モノ-又はジ-ハロゲン置換ジアジン、ホスホルアミダイト、マレイミド、アジリシン、ハロゲン化スルホニル、ヒドロキシコハク酸イミドエステル、ヒドロキシルコハク酸イミドエステル、イミドエステル、ヒドラジン、アキシドニトロフェニル基、アジド、3-(2-ピリジルジチオ)プロピオンアミド、グリオキサール、アルデヒド、エポキシ等を含む。

40

50

【0115】

適合する一対の官能基が、公知の反応条件下で、例えば、酸化 - 還元条件、脱水縮合条件、付加条件、置換（又は置き換え）条件、2 + 2シクロ付加条件、ディールス・アルダー反応条件、ROMP（開環メタセシス重合）条件、加硫条件、カチオン架橋条件及びエポキシ硬化条件下で、共有結合又は架橋を形成することができることは、この技術分野で周知である。例えば、アミノ基は、アルデヒドと共有結合的に結合可能であり（アルデヒド基とアミノ基から形成されるシッフ塩基は、さらに還元できる）；ヒドロキシル基とアミノ基は、カルボキシル基と共有結合可能であり；カルボキシル基とスルホ基は、ヒドロキシル基と共有結合可能であり；メルカプト基は、アミノ基と共有結合可能であり；又は炭素 - 炭素二重結合は、他の炭素 - 炭素二重結合と共有結合可能である。

10

【0116】

架橋性基の対の間で形成される共有結合又は架橋の例として、非限定的に、エステル、エーテル、アセタール、ケタール、ビニルエーテル、カーバメート、尿素、アミン、アミド、エナミン、イミン、オキシム、アミジン、イミノエステル、カーボネート、オルソエステル、ホスホネート、ホスフィネート、スルホネート、スルフィネート、スルフィド、スルフェート、ジスルフィド、スルフィンアミド、スルホンアミド、チオエステル、アリール、シラン、シロキサン、ヘテロ環、チオカーボネート、チオカーバメート及びホスホンアミドが挙げられる。

【0117】

他の例は、医用デバイスの表面のアミン化である。コア材料の表面がヒドロキシル基を有する場合、医用デバイスは、不活性溶媒（例えばテトラヒドロフラン）及びトレシルクロリドの浴中に置いてよい。表面上のヒドロキシル基は、次いで、トレシル化される。トレシル化されると、表面はエチレンジアミンの水溶液中でアミン化され、その炭素原子に $-NH-CH_2-CH_2-NH_2$ 基の結合を生じさせる。あるいは、例えば、ヒドロゲルから作製されたコンタクトレンズは、ジアジリジン化合物を含む溶液中に浸漬し、あるいはそれを含む溶液で吹き付けすることができ、引き続き、加熱プロセスを経て、コンタクトレンズの表面に共有結合させて、コンタクトレンズが官能基化される。そのような官能基化されたレンズは、抗菌性ペプチドの層の共有結合に使用することができる。

20

【0118】

前記開示は、当業者が本発明を実施することを可能にするであろう。具体的な実施態様及びその利点を読者がよりよく理解することができるよう、以下の例を参照されたい。

30

【0119】

実施例 1：阻害アッセイによるペプチドのスクリーニング

8 種の市販ペプチド（American Peptides Company Inc. から入手）を、4 種の眼に対して毒性のある細菌株に対する抗菌活性について、以下のようにスクリーニングした。

10^8 cfu の細菌懸濁液を、pH 7.4 のリン酸緩衝食塩水中で調製した。各々の懸濁液の 1 mL アリコート、ミューラー・ヒントン II 寒天プレート（ビーフエキス 2.0 g、カゼインの酸加水分解物 17.5 g、澱粉 1.5 g、寒天 17.0 g；Becton Dickinson, MD, USA）の表面に均一に分散させた。直径約 5 mm の穴をプレートに作製し、各々のペプチド（10 µg/mL 溶液）の 100 µL アリコートを穴の一つに入れた。細菌が生きていることを確認するために、陽性コントロール（広スペクトルの抗生剤とソロケア (Solocare)）及び陰性コントロール（PBS）も、それぞれのプレートに入れた。次いで、プレートを 35

40

で一晩インキュベートし、阻害ゾーンをモニターした。適切な抗菌活性についてのペプチドのスクリーニングの結果（表 2）は、セクロピンメリチン及びインドリシジンが、のより良好な抗菌剤の候補に見えることを示した。

【0120】

【表 2】

表 2

| 抗微生物剤 (10μg/mL) | 抗微生物活性 | | | |
|----------------------|------------|------------------|------------------------|--------------------------|
| | Staph. epi | Strep. rattus | Ps. aeruginosa 9027 | Ps. aeruginosa GSU #3 |
| 抗生剤(+コントロール) | ++++ | ++++ | +++ | +++ |
| ソロケア(+コントロール) | +++ | ++ | - | - |
| PBS (-コントロール) | - | - | - | - |
| デフェンシン1 (HNP-1) | + | - | - | - |
| インドリシジン | ++ | + | + | + |
| ラクトフェリシン | + | - | - | - |
| セクロピンAメリチン ハイブリッド | ++ | ++ | ++ | ++ |
| バクテネシン(ウシ) | + | + | - | - |
| マゲイニン2 | ++ | - | - | - |
| ニシン | - | - | - | - |
| ムタシン1140 | ++ | ++ | - | - |

10

20

【0121】

ペプチドのMIC値：

American Peptides Company Inc.からの2種のペプチド、セクロピンP1及びセクロピンAメリチンハイブリッドを、シュードモナス・アエルギノーザ(Pseudomonas aeruginosa) GSU #3 (角膜単離物) 及び#9027 (グラム陰性菌)、スタフィロコッカス・オーレウス(Staphylococcus aureus) #6538、並びにスタフィロコッカス・エピデルミディス(Staphylococcus epidermidis) #17917の株に対して試験した。最初の2種の株は、グラム陰性菌である。後の2種は、グラム陽性菌である。これらの菌は、眼で感染を引き起こす、最も一般的な原因物質であるので、選択した。ペプチドは、使用の準備が整うまで、-70℃で維持した。試験したペプチド濃度は、ダルベッコのリン酸緩衝食塩水(PBS)中、20、16、8、4、2及び1 μg/mlであった。

30

【0122】

細菌を収集し、2回洗浄し、O.D. 10⁸ 細胞/mlに調整した。次いで、細胞を段階的に希釈し、約5 × 10⁵ cfu/mlに調整した。細胞を、段階的に減少するペプチド濃度を含有するマイクロタイタープレートに接種した。細菌株の接種材料を、ミューラーヒントンプロス中に懸濁され、各ウエル中の最終容積は、200 μlであった。マイクロタイタープレートを、37℃で24時間インキュベートした。増殖を、マイクロタイタープレートリーダー中で、分光測光法的に光学濃度としてチェックした。O.D. を、ブランク及び増殖ウエルに対して比較して、MICを決定した。

40

上記の4種の株に対するペプチドの最小阻止濃度を、表3に示す。

【0123】

【表 3】

表 3

| ペプチド | <i>P. aeruginosa</i> GSU # 3 | <i>P. aeruginosa</i> #9027 | <i>S. epidermidis</i> #17917 | <i>S. aureus</i> #6538 |
|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| セクロピンAメリチン ハイブリッド | > 20 µg/ml ¹ | 16µg/mL | 16µg/mL | 16µg/mL |
| セクロピンP1 | 20µg/mL | 20µg/mL | > 20 µg/ml ¹⁾ | > 20 µg/ml ¹ |

1)試験した最高濃度

10

【0 1 2 4】

約 40 µg/ml 及び 1000 µg/ml の、より高い濃度でも試験した。すべての菌は、1000 µg/ml で死滅したが、40 µg/ml では、シュードモナスの 2 株が、試験したすべての溶液で死滅しなかった。同じ傾向は、スタフィロコッカスの 2 株についても見られた。

【0 1 2 5】

2 種のアメリカのペプチド、セクロピン P 1 及びセクロピン A メリチンハイブリッドを、さらに、20、10、5 及び 1 µg/ml の濃度で試験した。これらのペプチドに対する MIC 値を、表 4 (24 時間) 及び表 5 (48 時間) に示す。セクロピン A メリチンハイブリッドペプチドは、試験した 4 種の菌すべてに対して、最高の有効性を有していた。

20

【0 1 2 6】

【表 4】

表 4

| | <i>P. aeruginosa</i> GSU #3 に対する濃度 | | | | <i>P. aeruginosa</i> #9027 に対する濃度 | | | | <i>S. epidermidis</i> #17917 に対する濃度 | | | | <i>S. aureus</i> #6538 に対する濃度 | | | |
|----------------------|------------------------------------|----|---|---|-----------------------------------|----|---|---|-------------------------------------|----|---|---|-------------------------------|----|---|---|
| | 20 | 10 | 5 | 1 | 20 | 10 | 5 | 1 | 20 | 10 | 5 | 1 | 20 | 10 | 5 | 1 |
| セクロピンP1 | + | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - |
| セクロピンA メリチンハイブリッド | + | + | + | - | + | + | + | - | + | + | + | + | + | + | + | - |

30

【0 1 2 7】

【表 5】

表 5

| | <i>P. aeruginosa</i> GSU #3 に対する濃度 | | | | <i>P. aeruginosa</i> #9027 に対する濃度 | | | | <i>S. epidermidis</i> #17917 に対する濃度 | | | | <i>S. aureus</i> #6538 に対する濃度 | | | |
|----------------------|------------------------------------|----|---|---|-----------------------------------|----|---|---|-------------------------------------|----|---|---|-------------------------------|----|---|---|
| | 20 | 10 | 5 | 1 | 20 | 10 | 5 | 1 | 20 | 10 | 5 | 1 | 20 | 10 | 5 | 1 |
| セクロピンP1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| セクロピンA メリチンハイブリッド | + | + | + | - | + | + | + | - | + | + | + | - | + | + | + | - |

40

【0 1 2 8】

MIC アッセイにおける最良のペプチド、セクロピン A メリチンハイブリッド及び L - インドリシジンをさらに試験した。アッセイは、10 mM リン酸ナトリウム緩衝液中で行

50

い、試験した濃度は、5、10、25及び50 ppmであり、接種材料のサイズは、 5×10^3 であった。2種のペプチドは、約5 ppのMICを示した。

【0129】

細胞毒性：

セクロピンAメリチンハイブリッドを、5、0.5及び0.05 µg/mlの濃度で、細胞毒性について試験した。セクロピンAメリチンハイブリッドの細胞毒性を、USP溶出試験("Biological Reactivity Tests, In-Vitro: Elution test", The United States Pharmacopeial Convention, Inc.)に従って、評価した。細胞培養物、L929哺乳動物線維芽細胞(ATCC細胞株CCL1、NCTCクローン929)を、6ウエルプレート(個々のウエルは、直径35mmである)中で、ほぼ密集単層に成長させた。セクロピンAメリチンハイブリッド溶液を、血清補足細胞培地で25%試験溶液濃度に希釈した。血清補足細胞培地は、イーグル滅菌最小必須培地(MEM)1000mL、血清100mL、L-グルタミン溶液10mL及び抗生・抗カビ溶液を混合することにより調製した。各培養物につき、セクロピンAメリチンハイブリッド溶液により誘起される形態的变化、細胞密度の減少又は細胞溶解の有無について、トリパンブルーを用いて、48時間後に顕微鏡で調べた。3種の濃度すべてが、MEM溶出及び細胞増殖阻害をパスし、細胞毒性がないと考えられた。

10

【0130】

インドリシジンを、上記のように、USP溶出試験("Biological Reactivity Tests, In-Vitro: Elution test", The United States Pharmacopeial Convention, Inc.)に従って、5、0.5及び0.05 µg/mlの濃度で、細胞毒性について試験した。細胞培養物、L929哺乳動物線維芽細胞(ATCC細胞株CCL1、NCTCクローン929)を、6ウエルプレート(個々のウエルは、直径35mmである)中で、ほぼ密集単層に成長させた。インドリシジン溶液を、血清補足細胞培地で25%試験溶液濃度に希釈した。血清補足細胞培地は、イーグル殺菌最小必須培地(MEM)1000mL、血清100mL、L-グルタミン溶液10mL及び抗生・抗カビ溶液を混合することにより調製した。各培養物は、インドリシジン溶液により誘起される形態的变化、細胞密度の減少、又は細胞溶解の有無について、トリパンブルーを用いて、48時間後に顕微鏡的に調べた。試験濃度のすべてが、MEM溶出をパスし、細胞毒性がないと考えられた。

20

【0131】

マウス臓器培養モデル：

このアッセイでは、マウス臓器培養モデルを用いて、表面を傷つけた眼へのシュードモナス・アエルギノーザの結合を阻害する化合物の能力を評価した。セクロピンAメリチンハイブリッドを、3種の濃度：10、2及び0.5 µg/mlで試験した。

30

【0132】

表面を傷つけたマウス角膜へのシュードモナス・アエルギノーザ(PA)(ATCC #19660)の付着を防止するそれらの能力について、これらの溶液を試験した。これらの試験では、 1×10^7 cfuのPAを、各々の濃度の溶液それぞれと一緒にし、室温で1時間インキュベートした。さらに、コントロールとして、 1×10^7 cfuのPAを、PBS中、室温で1時間インキュベートした。このインキュベーション期間の後、PAを2回洗浄して、ペプチド溶液を除去した。各洗浄工程ごとに、培養物を6,000 rpmで10分間遠心分離し、ペレットをPBS 1.0 mlに再懸濁した。

40

【0133】

マウス角膜を、40倍の倍率で、立体顕微鏡下に、表面を傷つけた。眼の角膜表面には、3本の平行な1mmの傷をつけた。次いで、眼を摘出し、MEM 2 mlを含有する滅菌培養ウエルに入れた。

【0134】

各細菌懸濁液の5.0 µlアリコートをし、その角膜の表面に分配した。眼は、細菌適用後、95% O₂ (5% CO₂) で37℃、1時間、生体外で、通常どおりにインキュベートした。付着細菌を定量するために、走査型電子顕微鏡(SEM)を使用した。

50

【 0 1 3 5 】

ペプチドの有効性を決定するために、2つの独立した同じ実験で、各濃度での細菌数を比較した。PBSコントロールに対して、 $p < 0.05$ は、有意であると考えられた。 $0.5 \mu\text{g}$ でわずかな減少があったが、2及び $10 \mu\text{g}$ においてコントロールとは、付着に有意な差異があった。 $0.5 \mu\text{g}$ で付着した細菌の値は、PBSコントロール及びペプチド溶液について、それぞれ 42.4 及び 32.6 であった。 $2 \mu\text{g}$ では、それは、PBSコントロール及びペプチド溶液について、それぞれ 42.4 及び 15.8 であった。 $10 \mu\text{g}$ では、PBSコントロール及びペプチド溶液について、それぞれ 42.4 及び 5.8 であった。

【 0 1 3 6 】

実施例 2：抗菌性コンタクトレンズコーティング

この例では、フルオロシロキサンヒドロゲル材料、ロトラフィルコンAのソフトコンタクトレンズ上に形成される、抗菌剤としてセクロピンAメリチンハイブリッド又はインドリシジンを含む抗菌性コーティングを説明する。

【 0 1 3 7 】

コーティング溶液の調製

ポリアクリル酸 (PAA) 溶液

平均分子量約90,000のポリアクリル酸 (PAA) の溶液を、適量のPAAを水に溶解して $[PAA] = 0.001 \text{ M}$ にすることによって調製した。PAA濃度は、PAA中の繰り返し単位に基づいて計算した。ひとたび溶解すると、PAA溶液のpHを所望の値に調節した。

【 0 1 3 8 】

ポリ (塩酸アリルアミン) (PAH) 溶液

平均分子量約60,000のポリ (塩酸アリルアミン) (PAH) の溶液を、適量の材料を水に溶解して 0.001 M PAH溶液を形成することによって調製した。PAH濃度は、PAH中の繰り返し単位に基づいて計算した。ひとたび溶解すると、PAH溶液のpHを所望の値に調節した。

【 0 1 3 9 】

抗菌性LbLコーティングを有するコンタクトレンズの調製

フルオロシロキサンヒドロゲル材料、ロトラフィルコンAのコンタクトレンズを、PAA溶液 (0.001 M 、 $\text{pH} 2.5$) に30分間浸漬し、超純水ですすぎ、さらにPAH溶液 (0.001 M 、 $\text{pH} 7.5$) に5分間浸漬し、超純水で1分間すすいだ。すすぎ工程を間に挟みながら、PAA溶液 (0.001 M 、 $\text{pH} 3.5$) 及びPAH溶液 (0.002 M 、 $\text{pH} 7.5$) に交互に浸漬することにより、さらに3つの二重層を加えた。高分子電解質の二重層4つを有するコンタクトレンズをPAA溶液 (0.001 M 、 $\text{pH} 3.5$) に浸漬し、超純水で1分間すすいだ。合計4.5つの二重層 (PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA) を各々のコンタクトレンズ上に作製した。次いで、レンズを塩水中に封入し、滅菌処理した。

【 0 1 4 0 】

上記のLbLコーティングを有するレンズを、静かに揺動させながら、一晚、EDC / SNHS溶液 ($\text{pH} 9.0$ 並びにセクロピンメリチンハイブリッド又はインドリシジンのいずれかの $100 \mu\text{g/mL}$ 溶液; EDC 10 mg/mL ; 及びスルホ-NHS 22 mg/mL を含む) 中に置いた。次いで、レンズを取り出し、蒸留水中ですすいだ。

【 0 1 4 1 】

ペプチドのレンズ表面への共有結合は、レンズのクーマシーブルー染色により定性的にチェックした。各々のレンズを、 1 mL の $0.2\% \text{ w/v}$ のクーマシーブリリアントブルーR 250中に1時間浸漬した。クーマシー染色は、脱染色溶液 ($5:5:1$; メタノール: Milli-Q水: 酢酸) 中で完結させた。次いで、レンズを個々のケージに入れ、コーティングされていないレンズ (陰性コントロール) がきれいになるまで、 500 mL の脱染色溶液中に置いた。クーマシーブルー染色は、 $2 \mu\text{g}$ のタンパク質 / レンズの検出限界を

10

20

30

40

50

有する。その結果は、相当量のセクロピンAメリチンハイブリッドがレンズ表面に存在することを示した。インドリシジンも検知しうる量で存在したが、セクロピンほど多くはなかった。観察された差異は、セクロピンAメリチンとインドリシジンとの間での、各々のペプチド上で利用可能なリシン基の量の差により説明することができる。セクロピンAメリチンハイブリッドは、Lys - Trp - Lys - Leu - Phe - Lys - Lys - Ile - Gly - Ala - Val - Leu - Lys - Val - Leu - COOHのアミノ酸配列を有する15残基のペプチドである。インドリシジンは、Ile - Leu - Pro - Trp - Lys - Trp - Pro - Trp - Trp - Pro - Trp - Arg - Arg - COOHのアミノ酸配列を有する13残基のペプチドである。セクロピンは、5個のリシンを有し、一方、インドリシジンは1個だけのリシンを有する。

10

【0142】

実施例3：浸漬又は吸着させたが、共有結合させていないレンズにおけるペプチドの抗菌活性

1 mg/ml濃度のセクロピンAメリチンハイブリッド中に浸漬したNewVuesレンズを、未浸漬NewVuesレンズと対比して、PBS中の 1×10^4 / mlのシュードモナス・アエルギノーザ#3中で、振盪しながら、37℃で一晩、試験した。インキュベーション後、レンズを、PBSの150 ml容の3個の一連のカップ中で5回洗浄して、ゆるく結合した細菌を除去した。レンズを各々、10 mlバイアル食塩水に入れ、6分間超音波処理し、渦流撹拌した。アリコート100 μ lを段階的に希釈し、TS寒天上に載せた。プレートを37℃で24～48時間インキュベートし、生菌をカウントした。コントロールレンズである未浸漬NewVuesレンズに比べて、セクロピンAメリチンハイブリッド中に浸漬したNewVuesレンズでは、細菌付着が約90%減少した。

20

【0143】

実施例4：表面に共有結合した抗菌性ペプチドを有するコンタクトレンズの抗菌活性

抗菌性コーティングを有し、インドリシジン及びセクロピンAメリチンハイブリッド（実施例2）で共有結合的にコーティングされたレンズを、コントロールレンズに対して試験した。PBS中の 10^4 cfu/mlのシュードモナス・アエルギノーザ#3の200 C1を、レンズの表面上に置いた。25℃で一晩、インキュベートした。レンズから100 μ lを吸引し、逐次的に希釈し、プレートアウトした。

コントロールレンズに比べて、レンズから回収された細菌は約50%減少した。これは、レンズ表面でのペプチドの抗菌活性を示した。

30

【0144】

具体的な用語、装置及び方法を使用して本発明の種々の実施態様を記載したが、このような記載は例を示すためにすぎない。使用した語は説明のための語であり、限定のための語ではない。請求の範囲に記載する本発明の本質又は範囲を逸脱することなく当業者によって変形及び改変が加えられうるということが理解されよう。さらに、種々の実施態様は、全体的又は部分的に相互に交換可能であるということが理解されるべきである。したがって、請求の範囲の精神及び範囲は、本明細書に含まれる好ましい態様の記載に限定されるべきではない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

onal Application No

EP 03/13598

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L27/34 A61L31/10 G02B1/04 A61L27/54 | | |
|--|--|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L G02B | | |
| 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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 01/56627 A (AM PHARMA B V ;NIEUW AMERONGEN ARIE VAN (NL); T HOF WILLEM VAN (NL) 9 August 2001 (2001-08-09) claims; examples | 1-20 |
| A | WO 02/064183 A (JOHNSON & JOHNSON VISION CARE) 22 August 2002 (2002-08-22) claims; examples 1,2 | 1-20 |
| A | WO 99/35520 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); VOGT JUERGEN (CH);) 15 July 1999 (1999-07-15) claims; examples | 1-20 |
| A | WO 01/92924 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); CHABRECEK PETER (C) 6 December 2001 (2001-12-06) claims; examples | 1-20 |
| -/- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 *Z* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 27 July 2004 | | Date of mailing of the international search report 09/08/2004 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer ESPINOSA, M |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/13598

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 01/57118 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); LALLY JOHN MARTIN) 9 August 2001 (2001-08-09) cited in the application claims; examples | 1-20 |
| A | US 2001/045676 A1 (LALLY JOHN MARTIN ET AL) 29 November 2001 (2001-11-29) cited in the application claims; examples | 1-20 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/13598

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0156627 | A | 09-08-2001 | WO 0156627 A1 | 09-08-2001 |
| WO 02064183 | A | 22-08-2002 | WO 02064183 A1 | 22-08-2002 |
| | | | EP 1357954 A1 | 05-11-2003 |
| WO 9935520 | A | 15-07-1999 | AT 241151 T | 15-06-2003 |
| | | | AU 745472 B2 | 21-03-2002 |
| | | | AU 2278499 A | 26-07-1999 |
| | | | BR 9906836 A | 17-10-2000 |
| | | | CA 2314078 A1 | 15-07-1999 |
| | | | CN 1287620 T | 14-03-2001 |
| | | | DE 69908084 D1 | 26-06-2003 |
| | | | DE 69908084 T2 | 27-11-2003 |
| | | | DK 1046068 T3 | 01-09-2003 |
| | | | WO 9935520 A1 | 15-07-1999 |
| | | | EP 1046068 A1 | 25-10-2000 |
| | | | ES 2200496 T3 | 01-03-2004 |
| | | | HU 0100553 A2 | 28-06-2001 |
| | | | JP 2002501211 T | 15-01-2002 |
| | | | NO 20003486 A | 05-09-2000 |
| | | | PL 341346 A1 | 09-04-2001 |
| | | | TW 403841 B | 01-09-2000 |
| | | | ZA 9900131 A | 09-07-1999 |
| | | | US 2003065051 A1 | 03-04-2003 |
| | | | US 6451871 B1 | 17-09-2002 |
| WO 0192924 | A | 06-12-2001 | AT 266873 T | 15-05-2004 |
| | | | AU 6748801 A | 11-12-2001 |
| | | | BR 0111395 A | 03-06-2003 |
| | | | CA 2408938 A1 | 06-12-2001 |
| | | | CN 1432136 T | 23-07-2003 |
| | | | DE 60103278 D1 | 17-06-2004 |
| | | | WO 0192924 A1 | 06-12-2001 |
| | | | EP 1299753 A1 | 09-04-2003 |
| | | | JP 2003534860 T | 25-11-2003 |
| | | | NO 20025757 A | 16-01-2003 |
| | | | US 2002006493 A1 | 17-01-2002 |
| | | | ZA 200209630 A | 20-10-2003 |
| | | | AU 8982601 A | 04-03-2002 |
| | | | CA 2415871 A1 | 28-02-2002 |
| | | | CZ 20030523 A3 | 14-05-2003 |
| | | | WO 0216974 A2 | 28-02-2002 |
| | | | EP 1315985 A2 | 04-06-2003 |
| | | | JP 2004507580 T | 11-03-2004 |
| | | | NO 20030826 A | 21-02-2003 |
| | | | SK 2152003 A3 | 05-08-2003 |
| | | | US 2004018295 A1 | 29-01-2004 |
| | | | US 2003143335 A1 | 31-07-2003 |
| | | | US 2002086160 A1 | 04-07-2002 |
| WO 0157118 | A | 09-08-2001 | AU 4641401 A | 14-08-2001 |
| | | | WO 0157118 A2 | 09-08-2001 |
| | | | EP 1252222 A2 | 30-10-2002 |
| | | | JP 2003522241 T | 22-07-2003 |
| | | | US 2001048975 A1 | 06-12-2001 |
| US 2001045676 | A1 | 29-11-2001 | US 2004108607 A1 | 10-06-2004 |

フロントページの続き

(81)指定国 EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,I
E,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,D
M,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NI
,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

テフロン

T E F L O N

(72)発明者 ガブリエル，マナル・エム

アメリカ合衆国、ジョージア 3 0 0 6 2、マリエッタ、ホワイトハースト・ドライブ 2 7 7 4

(72)発明者 モリス，キャロル・アン

アメリカ合衆国、ジョージア 3 0 0 9 7、ダルース、プリンス・チャールズ・ドライブ 4 0 6
0

(72)発明者 ラリー，ジョン・マーチン

アメリカ合衆国、ジョージア 3 0 0 4 7、リルバーン、ハートマン・ドライブ 1 5 0 3

F ターム(参考) 2H006 BB06

4C081 AB12 AB17 AB19 AB21 AB31 AC06 AC11 BA02 BA14 BA15
BB04 BB08 CA082 CA232 CA242 CA282 CD022 CD042 CD051 CD082
CD112 CD122 CE01 DC04 EA06