

(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2009-523890

(P2009-523890A)

(43) 公表日 平成21年6月25日(2009.6.25)

|                                     |                |             |
|-------------------------------------|----------------|-------------|
| (51) Int.Cl.                        | F I            | テーマコード (参考) |
| <b>C O 8 L 75/04 (2006.01)</b>      | C O 8 L 75/04  | 4 C O 8 1   |
| <b>C O 8 L 101/14 (2006.01)</b>     | C O 8 L 101/14 | 4 J O O 2   |
| <b>C O 8 K 5/19 (2006.01)</b>       | C O 8 K 5/19   | 4 J O 3 8   |
| <b>C O 9 D 175/04 (2006.01)</b>     | C O 9 D 175/04 |             |
| <b>C O 9 D 201/02 (2006.01)</b>     | C O 9 D 201/02 |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く |                |             |

|               |                              |          |                        |
|---------------|------------------------------|----------|------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2008-551311 (P2008-551311) | (71) 出願人 | 500314485              |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年1月16日 (2007.1.16)       |          | ハイドロマー インコーポレイテッド      |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成20年9月18日 (2008.9.18)       |          | アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O    |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2007/001026            |          | 8 8 7 6 ブランチバーグ インダストリ |
| (87) 国際公開番号   | W02007/084452                |          | アル パークウェイ 3 5          |
| (87) 国際公開日    | 平成19年7月26日 (2007.7.26)       | (74) 代理人 | 100082005              |
| (31) 優先権主張番号  | 11/334, 049                  |          | 弁理士 熊倉 禎男              |
| (32) 優先日      | 平成18年1月18日 (2006.1.18)       | (74) 代理人 | 100084009              |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          | 弁理士 小川 信夫              |
|               |                              | (74) 代理人 | 100084663              |
|               |                              |          | 弁理士 箱田 篤               |
|               |                              | (74) 代理人 | 100093300              |
|               |                              |          | 弁理士 浅井 賢治              |
|               |                              | (74) 代理人 | 100114007              |
|               |                              |          | 弁理士 平山 孝二              |
| 最終頁に続く        |                              |          |                        |

(54) 【発明の名称】 微生物付着防止用の非浸出性表面活性フィルム組成物

## (57) 【要約】

表面活性で非浸出性の抗菌性フィルム形成性組成物およびその好ましくは医療装置表面への適用方法を提供する。該組成物は、抑制領域を形成することのない、長期持続性の抗菌性能を有する耐久性コーティングを形成する。必要に応じて、上記フィルムは、親水性であり得る。一定の化学反応性を有する特定の長鎖分子を、ポリマーマトリックスに共有結合させている。これらの長鎖分子は、水性環境中に浸出することなく、長期の抗菌性能を維持する。上記組成物のポリマーマトリックスは、選定した長鎖第四級アンモニウム化合物のアミン、チオール、カルボキシル、アルデヒドまたはヒドロキシル活性基に共有結合する官能基を含有する。ポリマーマトリックスとの共有結合の形成時に、上記長鎖化合物は、固定されるようになるが、依然として抗菌性能を維持している。これらの長鎖化合物は、延長された期間に亘って水性環境中に浸出せず、微生物に対する抗菌性能を維持している。上記コーティングは、医療装置表面のような種々の表面上での細菌コロニー形成を防止するのに有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物であって、ポリマーマトリックス、担体溶媒および該担体溶媒を蒸発させ、前記組成物を乾燥または硬化させるときに前記マトリックスと化学結合を形成することのできる官能基を含む少なくとも 1 種の長鎖化合物を含み、前記官能基が、アミン、チオール、カルボキシル、アルデヒド、ヒドロキシルおよびこれらの組合せからなる群から選ばれ、前記少なくとも 1 種の長鎖化合物が、前記組成物を乾燥または硬化させるときに非浸出性であり、前記の硬化組成物の表面上に時間とともに沈着した有機堆積物中に且つ該堆積物を越えて突出するのに十分な長さを有し、そして、微生物の細胞壁に浸透し、前記の硬化組成物の表面上での微生物コロニー形成を阻止し得ることを特徴とする、前記組成物。

10

## 【請求項 2】

ビニルアルコール、N-ビニルピロリドン、N-ビニラクトム、アクリルアミド、アミド、スチレンスルホン酸、ビニルブチラールとN-ビニルピロリドンとの組合せ、ヒドロキシエチルメタクリレート、アクリル酸、ビニルメチルエーテル、ビニルピリジリウムハライド、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、硝酸セルロース、澱粉、ゼラチン、アルブミン、カゼイン、ゴム、アルギネート、ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、エチレングリコール(メタ)アクリレート(例えば、トリエチレングリコール(メタ)アクリレート)および(メタ)アクリルアミド)、N-アルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N-メチル(メタ)アクリルアミドおよびN-ヘキシル(メタ)アクリルアミド)、N,N-ジアルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N,N-ジメチル(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N,N-ジプロピル(メタ)アクリルアミド)、ポリ-N-メチロール(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N-ヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN-ヒドロキシアルキル(メタ)アクリルアミドポリマー、およびポリ-N,N-ジヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN,N-ジヒドロキシアルキル(メタ)アクリルアミドポリマー、エーテルポリオール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、およびポリ(ビニルエーテル)、アルキルビニルスルホン、アルキルビニルスルホン-アクリレート、またはこれらの組合せから誘導された親水性の有機モノマー、オリゴマー、プレポリマー、ポリマーまたはコポリマーをさらに含む、請求項 1 記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

20

30

## 【請求項 3】

前記ポリマーマトリックスが、前記コーティング組成物を乾燥または硬化させるときに、直接または架橋剤を介して、前記長鎖化合物の官能基と化学結合を形成することのできる少なくとも 1 個の官能基を含む少なくとも 1 種のポリウレタンプレポリマーを含む、請求項 2 記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

## 【請求項 4】

前記長鎖化合物が、アニオン性、カチオン性およびノニオン性界面活性剤からなる群から選ばれるタイプの界面活性剤である、請求項 3 記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

40

## 【請求項 5】

前記界面活性剤が、カチオン性界面活性剤である、請求項 4 記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

## 【請求項 6】

前記カチオン性界面活性剤が、第四級アンモニウム化合物である、請求項 5 記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

## 【請求項 7】

前記第四級アンモニウム化合物が、アルキルヒドロキシエチルジメチルアンモニウムクロライド；ポリクオタニウム<sup>11</sup>；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルメタクリレー

50

トとの第四級化コポリマー；ポリクオタニウム16；ポリクオタニウム44；ビニルピロリドンと第四級化ビニルイミダゾールとの組合せ；ポリクオタニウム-55；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルとの第四級化コポリマー；N,N-ジメチル-N-ドデシル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)アンモニウムベタイン；N-アルキル酸アミドプロピル-N,N-ジメチル-N-(3-スルホプロピル)-アンモニウムベタイン；長鎖アルキル基を有する3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-アルキル-ジメチルアンモニウムクロライド；および、これらの組合せからなる群から選ばれる、請求項6記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

【請求項8】

前記フィルム形成性組成物が、少なくとも2種の界面活性剤の組合せをさらに含む、請求項3記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

10

【請求項9】

前記界面活性剤が、前記硬化コーティングの表面から少なくとも約1.5nm突出している、請求項3記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

【請求項10】

前記界面活性剤が、前記硬化コーティングの表面から少なくとも約3.0nm突出している、請求項9記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

【請求項11】

前記界面活性剤が、前記硬化コーティングの表面から少なくとも約6.0nm突出している、請求項10記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

【請求項12】

前記有機堆積物が、微生物死細胞、タンパク質蓄積物およびこれらの組合せからなる群から選ばれる、請求項2記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

20

【請求項13】

前記親水性の水溶性有機モノマー、オリゴマー、プレポリマー、ポリマーまたはコポリマーが、各々を水または水溶液で湿らせた場合に、無コーティング表面と比較して少なくとも約70%の摩擦低下を有する前記硬化組成物を与えるのに十分な量で存在する、請求項2記載の硬化可能な抗菌フィルム形成性組成物。

【請求項14】

前記摩擦低下が、少なくとも約80%である、請求項13記載の抗菌フィルム形成性組成物。

30

【請求項15】

前記摩擦低下が、少なくとも約90%である、請求項14記載の抗菌フィルム形成性組成物。

【請求項16】

前記摩擦低下が、少なくとも約95%である、請求項15記載の抗菌フィルム形成性組成物。

【請求項17】

抗菌性コーティングを装置の少なくとも1表面上に含み、前記抗菌性コーティングが、下記：

40

ポリウレタン成分を含むポリマーマトリックス；および、

前記ポリウレタン成分に化学的に結合させた少なくとも1種の長鎖界面活性剤；を含み、前記界面活性剤が、前記抗菌剤コーティングの表面から突出し、且つヒトまたは動物の体内に導入した結果として前記抗菌コーティングの表面に時間とともに沈着した有機堆積物中に突入するのに十分な長さを有し；そして、

前記界面活性剤が、非浸出性であり、微生物の細胞壁に浸透し且つ前記抗菌性コーティングの表面上での微生物コロニー形成を阻止し得ることを特徴とするヒトまたは動物の体内への導入用医療装置。

【請求項18】

ビニルアルコール、N-ビニルピロリドン、N-ビニルラクタム、アクリルアミド、アミド、スチレンスルホン酸、ビニルブチラールとN-ビニルピロリドンとの組合せ、ヒドロキシ

50

エチルメタクリレート、アクリル酸、ビニルメチルエーテル、ビニルピリジリウムハライド、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、硝酸セルロース、澱粉、ゼラチン、アルブミン、カゼイン、ゴム、アルギネート、ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、エチレングリコール(メタ)アクリレート(例えば、トリエチレングリコール(メタ)アクリレート)および(メタ)アクリルアミド)、N-アルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N-メチル(メタ)アクリルアミドおよびN-ヘキシル(メタ)アクリルアミド)、N,N-ジアルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N,N-ジメチル(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N,N-ジプロピル(メタ)アクリルアミド)、ポリ-N-メチロール(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N-ヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN-ヒドロキシアルキル(メタ)アクリルアミドポリマー、およびポリ-N,N-ジヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN,N-ジヒドロキシアルキル(メタ)アクリルアミドポリマー、エーテルポリオール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシドおよびポリ(ビニルエーテル)、アルキルビニルスルホン、アルキルビニルスルホン-アクリレート、またはこれらの組合せから誘導された親水性の有機モノマー、オリゴマー、プレポリマー、ポリマーまたはコポリマーを含む親水性成分をさらに含む、請求項 17 記載の医療装置。

10

【請求項 19】

前記界面活性剤が、アニオン性、カチオン性およびノニオン性界面活性剤からなる群から選ばれるタイプである、請求項 18 記載の医療装置。

20

【請求項 20】

前記界面活性剤が、カチオン性界面活性剤である、請求項 19 記載の医療装置。

【請求項 21】

前記カチオン性界面活性剤が、第四級アンモニウム化合物である、請求項 20 記載の医療装置。

【請求項 22】

前記第四級アンモニウム化合物が、アルキルヒドロキシエチルジメチルアンモニウムクロライド；ポリクオタニウム11；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルメタクリレートとの第四級化コポリマー；ポリクオタニウム16；ポリクオタニウム44；ビニルピロリドンと第四級化ビニルイミダゾールとの組合せ；ポリクオタニウム-55；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルとの第四級化コポリマー；N,N-ジメチル-N-ドデシル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)アンモニウムベタイン；N-アルキル酸アミドプロピル-N,N-ジメチル-N-(3-スルホプロピル)-アンモニウムベタイン；長鎖アルキル基を有する3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-アルキル-ジメチルアンモニウムクロライド；および、これらの組合せからなる群から選ばれる、請求項 21 記載の医療装置。

30

【請求項 23】

前記抗菌コーティングが、少なくとも2種の界面活性剤の組合せをさらに含む、請求項 18 記載の医療装置。

【請求項 24】

前記界面活性剤が、前記抗菌性コーティングの表面から少なくとも約1.5nm突出している、請求項 18 記載の医療装置。

40

【請求項 25】

前記界面活性剤が、前記抗菌性コーティングの表面から少なくとも約3.0nm突出している、請求項 24 記載の医療装置。

【請求項 26】

前記界面活性剤が、前記抗菌性コーティングの表面から少なくとも約6.0nm突出している、請求項 25 記載の医療装置。

【請求項 27】

前記有機堆積物が、微生物死細胞、タンパク質蓄積物およびこれらの組合せからなる群から選ばれる、請求項 18 記載の医療装置。

50

## 【請求項 28】

前記親水性成分が、各々を水または水溶液で湿らせた場合に、無コーティング表面と比較して少なくとも80%の摩擦低下を有する前記コーティングを与えるのに十分な量で存在する、請求項 18 記載の医療装置。

## 【請求項 29】

前記摩擦低下が、少なくとも約90%である、請求項 28 記載の医療装置。

## 【請求項 30】

前記摩擦低下が、少なくとも約95%である、請求項 29 記載の医療装置。

## 【請求項 31】

前記親水性成分が、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルキルポリオール、アルコキシポリオール、多糖類、ポリグルコサミド、ポリグルコサミンおよびこれらの組合せからなる群から選ばれる親水性のポリマー、コポリマーまたはブレポリマーを含む、請求項 18 記載の医療装置。

## 【請求項 32】

下記を含む、硬化可能な抗菌性コーティング組成物：

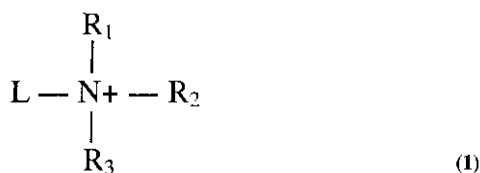
(a) 前記組成物の質量基準で約0.01%～約20%の量で存在する少なくとも1種のポリウレタンブレポリマー；

(b) 前記組成物の質量基準で約99.89%～約75%の量で存在する、前記ポリウレタンブレポリマーを少なくとも部分的に溶解し得る少なくとも1種の担体溶媒；

(c) 前記組成物の質量基準で約0.01%～約40%の量で存在する、ビニルアルコール、N-ビニルピロリドン、N-ビニルラクタム、アクリルアミド、アミド、スチレンスルホン酸、ビニルブチラールとN-ビニルピロリドンとの組合せ、ヒドロキシエチルメタクリレート、アクリル酸、ビニルメチルエーテル、ビニルピリジリウムハライド、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、硝酸セルロース、澱粉、ゼラチン、アルブミン、カゼイン、ゴム、アルギネート、ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、エチレングリコール(メタ)アクリレート(例えば、トリエチレングリコール(メタ)アクリレート)および(メタ)アクリルアミド)、N-アルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N-メチル(メタ)アクリルアミドおよびN-ヘキシル(メタ)アクリルアミド)、N,N-ジアルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N,N-ジメチル(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N,N-ジプロピル(メタ)アクリルアミド)、ポリ-N-メチロール(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N-ヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN-ヒドロキシアリル(メタ)アクリルアミドポリマー、およびポリ-N,N-ジヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN,N-ジヒドロキシアリル(メタ)アクリルアミドポリマー、エーテルポリオール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシドおよびポリ(ビニルエーテル)、アルキルビニルスルホン、アルキルビニルスルホン-アクリレートまたはこれらの組合せから誘導された親水性の有機モノマー、オリゴマー、ブレポリマー、ポリマーまたはコポリマーを含む親水性成分；および、

(d) 前記組成物の質量基準で約0.01%～約5%の量で存在し、下記の式を有する少なくとも1種の第四級アンモニウム化合物：

## 【化 1】



(式中、Lは、前記担体溶媒の蒸発による前記コーティング組成物の硬化時に前記ポリウレタンブレポリマーと化学結合を形成することのできる少なくとも1個の官能基を含み、

10

20

30

40

50

さらに、前記少なくとも 1 種の第四級アンモニウム化合物を、前記硬化コーティング組成物の表面に時間とともに沈着した有機堆積物中に且つ該堆積物を越えて突出することのできる十分な長さを有する炭化水素基を示し、ここで前記官能基は、前記ポリウレタンプレポリマーと直接、または前記担体溶媒の蒸発時に前記第四級アンモニウム化合物を前記ポリウレタンプレポリマーにより架橋させ得る架橋剤と反応させることができ；そして、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ の少なくとも 1 つは、微生物の細胞壁に浸透し、該微生物を殺生することのできる炭化水素基を示す)。

【請求項 3 3】

前記ポリウレタンプレポリマーが、反応性イソシアネート、ブロックイソシアネート、チオイソシアネート、カルボキシル、アミノ、ビニルおよびこれらの組合せからなる群から選ばれる少なくとも 1 個の官能基を含有する、請求項 3 2 記載のコーティング組成物。

10

【請求項 3 4】

前記少なくとも 1 種の官能基が、反応性イソシアネート、ブロックイソシアネートおよびチオイソシアネートからなる群から選ばれる、請求項 3 3 記載のコーティング組成物。

【請求項 3 5】

ポリエステル、ポリアルキド、無水マレイン酸ポリマー、無水マレイン酸コポリマー、ポリオール、ポリアミン、ポリアミド、ポリアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリグルコサミド、ポリグルコサミン、ポリビニルピロリドン、これらのコポリマーおよびこれらの組合せからなる群から選ばれる変性用ポリマーをさらに含む、請求項 3 2 記載のコーティング組成物。

20

【請求項 3 6】

前記親水性のポリマー、コポリマーまたはプレポリマーが、前記担体溶媒に代って、前記組成物の質量基準で約 0.2% ~ 約 15% の量で存在する、請求項 3 2 記載のコーティング組成物。

【請求項 3 7】

前記親水性のポリマー、コポリマーまたはプレポリマーが、N-ポリビニルピロリドンである、請求項 3 6 記載のコーティング組成物。

【請求項 3 8】

アジリジン、カルボジイミド、メラミン、多官能性アルコール、多官能性アルデヒド、多官能性アミン、多官能性イソシアネートおよびこれらの組合せからなる群から選ばれる架橋剤をさらに含む、請求項 3 2 記載のコーティング組成物。

30

【請求項 3 9】

前記架橋剤が、前記担体溶媒に代って、前記組成物の質量基準で約 0.001% ~ 約 5% の量で存在する、請求項 3 8 記載のコーティング組成物。

【請求項 4 0】

反応増進用触媒をさらに含む、請求項 3 2 記載のコーティング組成物。

【請求項 4 1】

前記触媒が、スズ有機化合物、コバルト有機化合物、トリエチルアミンおよびこれらの組合せからなる群から選ばれる、請求項 4 0 記載のコーティング組成物。

40

【請求項 4 2】

前記担体溶媒が、水、メチルエチルケトン、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、プロピレングリコールメチルエーテル、プロピレングリコールメチルエーテルアセテート、ジアセトンアルコール、エーテル、エステル、芳香族炭化水素、塩素化炭化水素、線状炭化水素およびこれらの組合せからなる群から選ばれる、請求項 3 2 記載のコーティング組成物。

【請求項 4 3】

L が、実質数の正荷電窒素原子が前記硬化組成物の表面上に使用中に蓄積し得る死滅微生物または堆積物上に残存するのを可能にするに十分な長さを有する、請求項 3 2 記載の

50

コーティング組成物。

【請求項 4 4】

前記少なくとも 1 種の第四級アンモニウム化合物が、アルキルヒドロキシエチルジメチルアンモニウムクロライド；ポリクオタニウム 11；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルメタクリレートとの第四級化コポリマー；ポリクオタニウム 16；ポリクオタニウム 44；ビニルピロリドンと第四級化ビニルイミダゾールとの組合せ；ポリクオタニウム-55；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルとの第四級化コポリマー；N,N-ジメチル-N-ドデシル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)アンモニウムベタイン；N-アルキル酸アミドプロピル-N,N-ジメチル-N-(3-スルホプロピル)-アンモニウムベタイン；長鎖アルキル基を有する 3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-アルキル-ジメチルアンモニウムクロライド；およびこれらの組合せからなる群から選ばれる、請求項 3 2 記載のコーティング組成物。

10

【請求項 4 5】

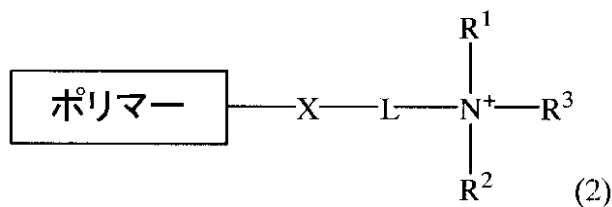
抗菌剤化合物、殺生剤、抗生剤、薬物、ビタミン、殺真菌剤、静真菌剤、殺ウイルス剤、殺菌剤、殺精子剤、治療薬、ヘパリン、植物抽出物およびこれらの組合せからなる群から選ばれる、前記硬化コーティング組成物から浸出する或いは架橋剤と結合させることを意図するさらなる成分をさらに含む、請求項 3 2 記載のコーティング組成物。

【請求項 4 6】

下記の式を有することを特徴とする、抗菌性化合物に共有結合させた固形ポリマーマトリックスを含む非浸出性抗菌固形表面コーティング；

20

【化 2】



(式中、前記ポリマーマトリックスは、硬化ポリウレタンを含み；

Xは、-O-、-S-、-CO-、-COO-、-NH-CO-または-NH-を示し；

30

Lは、Nを、前記コーティング表面に蓄積し得るタンパク質堆積物に等しくまたは該堆積物を越えて延長させるに十分な鎖長を有する、連鎖延長性の多官能性リンカーを示し；

Nは、窒素またはリンを示し；そして、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、個々に、炭素鎖を示し、少なくとも 1 つの R 基は、微生物細胞壁に浸透し且つ該細胞壁を破壊して前記細胞死をもたらすのに十分な長さを有する)。

【請求項 4 7】

少なくとも 1 種のポリウレタンプレポリマーを含むポリマーマトリックス；

担体溶媒；

前記担体溶媒を蒸発させて前記組成物を乾燥または硬化させるときに、前記ポリウレタンプレポリマーと化学結合を形成することのできる官能基を含む少なくとも 1 種の長鎖カチオン性界面活性剤化合物、ここで前記官能基は、アミン、チオール、カルボキシル、アルデヒド、ヒドロキシルおよびこれらの組合せからなる群から選ばれ；および、

40

ビニルアルコール、N-ビニルピロリドン、N-ビニルラクタム、アクリルアミド、アミド、スチレンスルホン酸、ビニルブチラールとN-ビニルピロリドンとの組合せ、ヒドロキシエチルメタクリレート、アクリル酸、ビニルメチルエーテル、ビニルビリジリウムハライド、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、硝酸セルロース、澱粉、ゼラチン、アルブミン、カゼイン、ゴム、アルギネート、ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、エチレングリコール(メタ)アクリレート(例

50

えば、トリエチレングリコール(メタ)アクリレート)および(メタ)アクリルアミド)、N-アルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N-メチル(メタ)アクリルアミドおよびN-ヘキシル(メタ)アクリルアミド)、N,N-ジアルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N,N-ジメチル(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N,N-ジプロピル(メタ)アクリルアミド)、ポリ-N-メチロール(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N-ヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN-ヒドロキシアルキル(メタ)アクリルアミドポリマー、およびポリ-N,N-ジヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN,N-ジヒドロキシアルキル(メタ)アクリルアミドポリマー、エーテルポリオール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシドおよびポリ(ビニルエーテル)、アルキルビニルスルホン、アルキルビニルスルホン-アクリレート、またはそれらの組合せから誘導された少なくとも1種の親水性の有機モノマー、オリゴマー、プレポリマー、ポリマーまたはコポリマー；

を含み；そして、前記長鎖カチオン性界面活性剤化合物が、前記組成物を乾燥または硬化させるときに非浸出性であり、前記硬化組成物の表面上に時間とともに蓄積した有機堆積物中に且つ該堆積物を越えて突出するのに十分な長さを有し；前記硬化組成物が、前記少なくとも1種の長鎖カチオン性界面活性剤化合物を含まない同様なコーティングと比較して、前記硬化コーティングと接触する血液の低下した血液凝固を示すことを特徴とする硬化可能なコーティング組成物。

【請求項48】

前記少なくとも1種のポリウレタンプレポリマーが、前記コーティング組成物を乾燥または硬化させるときに、前記長鎖化合物の官能基と直接または架橋剤を介して共有結合を形成することのできる少なくとも1個の官能基を含む、請求項47記載の硬化可能なコーティング組成物。

【請求項49】

前記カチオン性界面活性剤が、第四級アンモニウム化合物である、請求項47記載の硬化可能なコーティング組成物。

【請求項50】

前記第四級アンモニウム化合物が、アルキルヒドロキシエチルジメチルアンモニウムクロライド；ポリクオタニウム11；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルメタクリレートとの第四級化コポリマー；ポリクオタニウム16；ポリクオタニウム44；ビニルピロリドンと第四級化ビニルイミダゾールとの組合せ；ポリクオタニウム-55；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルとの第四級化コポリマー；N,N-ジメチル-N-ドデシル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)アンモニウムベタイン；N-アルキル酸アミドプロピル-N,N-ジメチル-N-(3-スルホプロピル)-アンモニウムベタイン；長鎖アルキル基を有する3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-アルキル-ジメチルアンモニウムクロライド；およびこれらの組合せからなる群から選ばれる、請求項49記載の硬化可能なコーティング組成物。

【請求項51】

前記界面活性剤が、前記硬化コーティングの表面から少なくとも約1.5nm突出している、請求項47記載の硬化可能なコーティング組成物。

【請求項52】

前記界面活性剤が、前記硬化コーティングの表面から少なくとも約3.0nm突出している、請求項51記載の硬化可能なコーティング組成物。

【請求項53】

前記界面活性剤が、前記硬化コーティングの表面から少なくとも約6.0nm突出している、請求項52記載の硬化可能なコーティング組成物。

【請求項54】

前記有機堆積物が、微生物死細胞、タンパク質蓄積およびこれらの組合せからなる群から選ばれる、請求項47記載の硬化可能なコーティング組成物。

【請求項55】

前記少なくとも1種の親水性の水溶性有機モノマー、オリゴマー、プレポリマー、ポリマーまたはコポリマーが、各々を水または水溶液で湿らせた場合に、無コーティング表



面と比較して約70%の摩擦低下を有する上記硬化組成物を与えるのに十分な量である、請求項47記載の硬化可能なコーティング組成物。

【請求項56】

前記摩擦低下が、少なくとも約80%である、請求項55記載の硬化可能なコーティング組成物。

【請求項57】

前記摩擦低下が、少なくとも約90%である、請求項56記載の硬化可能なコーティング組成物。

【請求項58】

前記摩擦低下が、少なくとも約95%である、請求項57記載の硬化可能なコーティング組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、表面活性で非浸出性の抗菌フィルム形成性組成物、および表面にこれらの組成物を適用して非浸出性で抗菌性を有する表面を得る方法に関する。本発明の組成物は、抑制領域を形成することなく、長期持続性の抗菌効能を有する耐久性コーティングを形成する。また、本発明に従う組成物は、血液凝固に関して低下傾向を示す耐久性の非浸出性コーティングにも関する。

【0002】

(背景技術)

微生物は、水および適切な温度条件の存在下に、急激な速度で増殖し繁殖し得る。有利な温度および湿度条件下では、微生物(例えば、細菌)集団は、20分毎に倍増し得るものと推定される。危険なレベルの病原菌からの種々の方法による防御は、我々の日常生活においては必須ごとである。水洗いまたは石鹸と水による洗浄による感染予防は、皮膚上の微生物の量を低下させる一般的な方法である。また、病原菌を殺生するための多様な水溶性および生体利用性を有する多くの抗菌剤または物質が、広範囲の濃度および用途においても使用されている。そのような剤または物質の例としては、殺生剤、保存剤、抗菌剤および抗生剤がある。そのような剤の作用形態は、様々であり得る。

微生物の増殖および繁殖を制御する1つの方法は、制御量の抗菌剤を用意し、この抗菌剤を、常に、その周辺において殺菌するのに利用可能にしておくことである。抗菌剤は、下にある基体の保護のため或いは長時間に亘って微生物の攻撃から保護する必要のある環境中に漸次放出するための殺菌を確実にするような特定の放出メカニズムを有するある種の媒体中に埋込むかまたはカプセル化し得る。生物学的試験方法の見地からは、抗菌剤は、抗菌剤が埋込まれまたはカプセル化されている媒体の周りに、抗菌剤の濃度および有効性の強度に応じて変化する殺菌領域または区域を形成する。一定の量が絶えず浸出して、生物体が生息し得ない領域をもたらすようにする。溶出量は、最低抑制濃度(Minimum Inhibiting Concentration (MIC))よりも高くなければならない。通常、約95%の殺菌潜在力を使用して抗菌剤のMIC値を確保する。MIC値は、一般的には、種々の抗菌剤間の有効性強度を比較するために測定する。得られる微生物増殖のない領域は、“抑制領域”として知られている。

【0003】

抗菌剤機能を説明するのに使用する他の用語としては、静菌性(bacteriostatic)、静真菌性(fungistatic)および生物静力性(biostatic)がある。これらの定義は、多くの場合、殺細菌性(bactericidal)、殺真菌性(fungicidal)および殺生性(biocidal)なる用語と重複している。しかしながら、一般的には、殺(-cidal)なる用語が完全に根絶または排除することを意味するのに対し、静(-static)なる用語は、その量をまさに不十分な状態に保つことを意味する。従って、静とは、新たに発生する生物体を実質的に等しい量の生物体を殺生する薬剤を称する。上述したようなMIC値に関しては、その値は、約50%の殺生強度

10

20

30

40

50

であろう。しかしながら、静菌および殺菌成分としての活性化学化合物の作用形態は、依然として同じであるとみなされている。米国特許第2,510,428号は、2,3ジフェニルインドールについて0.1ppm~5%の範囲の静菌および殺菌濃度を開示しており、抗菌性能に関しては濃度勾配に依存している。GB 871228号は、クロロフェノール類を含有するスチレン/アシロニトリルの押出加工によって形成させた静菌性プラスチックを開示している。GB 871228号は、抗菌性能は、繰返しの洗浄後、さらに数年の使用後も維持されると説明している。クロロフェノール類がプラスチック表面に移動して生物静力活性をもたらしている。しかしながら、このことは、プラスチック表面の周りに抑制領域を形成し、クロロフェノールを時間とともに次第に減損する。

微生物による自由な表面受入れがあるとすれば、そのような表面への微生物の付着が生じ、これら表面の微生物汚染は結果である。さらなる結果として、多くの用途においては、そのような生物体の表面への付着を阻止することが有益であろう。このことを達成するための幾つかの方法が提案されている。1つの方法は、表面を生物体の生存温度を越える温度に絶えず加熱することであろう。この方法は、必ずしも実用的または経済的ではない。提案されている抗菌表面特性を確立する他の方法は、抗菌剤、消毒剤または抗生剤を、興味ある表面、例えば、セルロース誘導体、合成繊維または医療装置の表面上に固定して、細菌の付着を減らし引続き細菌感染を防止することを含む。表面は、表面コーティング中に抗菌性化合物を内包させるかまたは埋込むことによって製造する。これらの表面は、浸出メカニズムに関与し、抑制領域を創生する。また、興味ある表面上での微生物の付着防止を達成するための活性成分の化学結合(静電、イオンまたは共有)も提案されている。しかしながら、多くの場合、例えば、ペンタクロロフェノールをポリマーマトリックスへ共有結合させる場合、毒物学的副作用が懸念ごとである。多くの他の場合においては、抗菌性能が、異なる分子存在物を合成するために喪失する。

#### 【0004】

活性成分を固定して非浸出性の抗菌特性を付与することについて提案されている他の試みは、米国特許第4,229,838号、第4,613,517号、第4,678,660号、第4,713,402号および第5,451,424号に記載されている抗菌表面活性ポリマーのようなイオン性クウォット(quat = 第四級アンモニウム塩)結合メカニズムを含む。しかしながら、イオン結合は、そのような表面の有効性寿命を劇的に制限する。水性環境においては、比較的短時間で、イオン結合抗菌性成分は洗い落とされるであろう。表面活性ポリマーのさらなる例は、米国特許第5,783,502号、第6,251,967号および第6,497,868号、並びに米国公開出願第2002/0051754号、第2002/0177828号、第2003/0175503号および第2003/117579号において記載されている。これらの参考文献は、活性抗菌剤の浸出性の低減を論じているものの、非浸出性成分に対して長期の有効性を付与する共有結合メカニズムまたは親水性表面特性を開示している。さらに、非浸出性の活性抗菌剤を使用して抗菌性表面を付与することを示唆しているが、抑制領域をもたらすであろう“非浸出性”の定義を含む他の文献も存在する。

また、特定の官能基を有する長鎖抗菌剤を使用する抗菌性表面も提案されている。生物体が自由流動性の水性環境または移動性は低い湿気環境において比較的小さい殺生性分子存在物によって攻撃を受けるような溶液中で利用可能な抗菌剤の製造とは対照的に、示唆されているのは、上記の長鎖抗菌剤が異なる作用形態によって殺生性表面を与えるということである。示唆されている作用形態は、微生物細胞に浸透する長鎖分子成分に関連する。穴開き細胞は死滅し、固定された長鎖は次の細胞を貫通すべき状態にある。しかしながら、長鎖抗菌剤を使用する従来技術の方法は、表面に対する不十分な結合または表面上での死滅微生物体の蓄積による経時的な有効性の有意の低下並びに浸透性成分の浸出または脱離による抑制領域の形成のような欠点を有する。

#### 【0005】

(発明の開示)

本発明の1つの目的は、抑制領域を形成しないまた上記の欠点を有さない長期持続性の抗菌性能を有する耐久性コーティングを形成する組成物を提供することである。

本発明のもう1つの目的は、ポリマーマトリックスと該マトリックスを乾燥または硬化

させるときに化合結合して長期持続性の抗菌性能を有する非浸出性表面を付与する長鎖分子を含む表面活性抗菌フィルム形成性組成物を提供することである。

本発明のもう1つの目的は、基体に対する良好な接着性を有する必要に応じて親水性で且つ潤滑性の有機コーティングである上記の各目的に従うコーティングを提供すること、さらに、血液と接触することを含む用途において、コーティング表面上で血液凝固を誘発させないそのようなコーティングを提供することである。

#### 【0006】

本発明は、微生物、例えば、細菌の付着防止性を有する表面を担体溶媒の乾燥および蒸発時に与える非浸出性の抗菌性コーティング組成物である。また、本発明は、本発明の組成物の製造および使用方法も含む。作用形態は、浸出による抑制領域を形成させることのない、微生物細胞壁貫通メカニズムであると信じている。反応基を有するポリマーマトリックスを特定の抗菌性分子の対応反応基と反応させて、新たな化学的に、例えば、共有的に結合した非浸出性ポリマーマトリックスを形成させ、また、本来の浸出による抗菌潜在力を浸出によらない抗菌潜在力に転換させる。

製造した表面の貫通性成分は、固定されており浸出することはない。貫通性成分は、好ましくは、共有結合させて、これらの貫通性成分が容易な加水分解の対象でないようにする；加水分解は、貫通性成分が放出されて洗い落とされるのを可能にする。MICに関しては、好ましくは、形成される抑制領域は存在せず、MIC値は、50%値よりもはるかに低く、好ましくはゼロに近いが等しい。実験においては、本発明の組成物でコーティングし、硬化させ、微生物に暴露させた表面は、好ましいことに、抑制領域を示さないが、にもか

かわらず、処理表面上で微生物の増殖またはコロニー形成を阻止している。

得られる非浸出性の抗菌性コーティング表面は、必要に応じて、高度に潤滑性となし得る。ポリマーの抗菌剤への共有結合は、エステル、エーテル、チオエステル、チオエーテル、カルバメート、ウレタン、尿素、アミドの官能基によって、或いはラジカル重合のような重合において一般的に使用される結合メカニズムによって、或いは不飽和炭素-炭素結合をより高分子の枝分れ単炭素-炭素結合に転換することによって確立し得る。本発明の微生物付着防止特性を有する基体上のポリマー表面コーティングは、好ましくは、その抗菌特性を喪失することなく、浸出用溶液に対する長期の暴露に耐える。上記コーティング基体は、好ましくは、バイオアッセイにより測定したときに抑制領域を形成していない。適切な担体溶媒としては、水、メチルエチルケトン、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、乳酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、プロピレングリコール-メチルエーテル、プロピレングリコール-メチルエーテルアセテート、アルコール、エーテル、エステル、芳香族、塩素化炭化水素、炭化水素およびこれらの組合せがあり得る。上記組成物は、好ましくは、医療装置、包帯、ヒドロゲル、繊維、紙、布地、金属、ガラス、プラスチック等の表面を処理するのに有用である。

#### 【0007】

1つの局面においては、本発明は、ポリマーマトリックス、担体溶媒、および該担体溶媒を蒸発させ組成物を乾燥または硬化させるときに上記マトリックスと化学結合を形成することのできる官能基を含む少なくとも1種の長鎖化合物を含む硬化可能な抗菌性フィルム形成性組成物に関する。上記官能基は、好ましくは、アミン、チオール、カルボキシル、アルデヒド、ヒドロキシルおよびこれらの組合せからなる群から選ばれる。上記少なくとも1種の長鎖化合物は、上記組成物を乾燥または硬化させるときに非浸出性であり、微生物細胞壁に浸透し、硬化組成物の表面上での微生物のコロニー形成を阻止し得る。また、上記少なくとも1種の長鎖化合物は、上記硬化組成物の表面上に時間とともに沈着した有機堆積物中に突出するに十分な長さを有する。

ポリマーマトリックスは、好ましくは、上記コーティング組成物を乾燥または架橋させるときに、直接または架橋剤を介して、上記長鎖化合物の官能基と化学結合、好ましくは共有結合を形成することのできる少なくとも1個の官能基を含む少なくとも1種のポリウレタンプレポリマーを含む。

上記長鎖化合物は、好ましくは、アニオン性、カチオン性およびノニオン性界面活性剤

からなる群から選ばれるタイプの界面活性剤である。好ましくは、上記フィルム形成性組成物は、少なくとも2種の界面活性剤の組合せを含む。少なくとも2種の界面活性剤の組合せは、異なる鎖長を有する界面活性剤を含み得る。好ましくは、上記界面活性剤は、カチオン性界面活性剤であり、好ましくは、カチオン性界面活性剤は、第四級アンモニウム化合物である。

上記第四級アンモニウム化合物は、好ましくは、アルキルヒドロキシエチルジメチルアンモニウムクロライド；ポリクオタニウム11；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルメタクリレートの第四級化コポリマー；ポリクオタニウム16；ポリクオタニウム44；ビニルピロリドンと第四級化ビニルイミダゾールとの組合せ；ポリクオタニウム-55；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルとの第四級化コポリマー；N,N-ジメチル-N-ドデシル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)アンモニウムベタイン；N-アルキル酸アミドプロピル-N,N-ジメチル-N-(3-スルホプロピル)-アンモニウムベタイン；長鎖アルキル基を有する3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-アルキル-ジメチルアンモニウムクロライド；およびそれらの組合せからなる群から選ばれる。

#### 【0008】

好ましくは、上記界面活性剤は、硬化コーティングの表面から少なくとも約1.5nm(約15)、より好ましくは少なくとも約3.0nm(約30)、最も好ましくは少なくとも約6.0nm(約60)突出している。所望する用途および有機堆積物の厚さによるが、上記界面活性剤は、上記硬化コーティングの表面から離れてまた有機堆積物を越えて突出する距離を調整するように選定し得る。有機堆積物は、微生物死細胞、タンパク質蓄積およびこれらの組合せからなる群から選択し得る。

好ましくは、上記フィルム形成性組成物は、各々を水または水溶液で湿らせた場合に、無コーティング表面と比較して少なくとも約70%の摩擦低下を有する硬化組成物を与えるタイプおよび十分な量の親水性の水溶性有機モノマー、オリゴマー、プレポリマー、ポリマーまたはコポリマーを含む。好ましくは、上記摩擦低下は、少なくとも約80%、より好ましくは少なくとも約90%、最も好ましくは少なくとも約95%である。

もう1つの局面においては、本発明は、組成物の質量基準で約0.01%～約20%の量で存在する少なくとも1種のポリウレタンプレポリマー；組成物の質量基準で約99.89%～約75%の量で存在する、上記ポリウレタンプレポリマーを少なくとも部分的に溶解することのできる少なくとも1種の担体溶媒；および、組成物の質量基準で約0.01%～約10%の量で存在する、アミン、チオール、カルボキシル、アルデヒドおよびヒドロキシルからなる群から選ばれる官能基を有する少なくとも1種の長鎖有機化合物を含む硬化可能な抗菌性コーティング組成物に関し、上記ポリウレタンプレポリマーは、上記担体溶媒を蒸発されるときに上記長鎖有機化合物の官能基と化学結合を形成することのできる少なくとも1種の官能基を含有する。1つの実施態様においては、上記組成物は、上記ポリウレタンプレポリマーと上記長鎖有機化合物の官能基間で直接の化学結合を形成することができる。もう1つの実施態様においては、上記組成物は、上記ポリウレタンプレポリマーと上記長鎖有機化合物の官能基を架橋することのできる架橋剤を含む。好ましくは、化学結合は共有結合である。

上記長鎖有機化合物は、アニオン性、カチオン性およびノニオン性界面活性剤からなる群から選ばれるタイプの界面活性剤であり得る。好ましくは、上記長鎖有機化合物はカチオン性界面活性剤であり、好ましくは、カチオン性界面活性剤は第四級アンモニウム化合物である。好ましくは、第四級アンモニウム化合物は、組成物の質量基準で約0.01%～約5%の量で存在する。

#### 【0009】

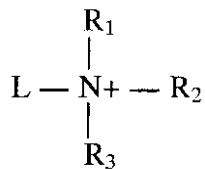
1つの好ましい局面においては、本発明は、組成物の質量基準で約0.01%～約20%の量で存在する少なくとも1種のポリウレタンプレポリマー；組成物の質量基準で約99.89%～約75%の量で存在する、上記ポリウレタンプレポリマーを少なくとも部分的に溶解し得る少なくとも1種の担体溶媒；組成物の質量基準で約0.01%～約40%の量で存在する、ビニルアルコール、N-ビニルピロリドン、N-ビニラクトム、アクリルアミド、アミド、ス

チレンスルホン酸、ビニルブチラールとN-ビニルピロリドンとの組合せ、ヒドロキシエチルメタクリレート、アクリル酸、ビニルメチルエーテル、ビニルピリジリウムハライド、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、硝酸セルロース、澱粉、ゼラチン、アルブミン、カゼイン、ゴム、アルギネート、ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、エチレングリコール(メタ)アクリレート(例えば、トリエチレングリコール(メタ)アクリレート)および(メタ)アクリルアミド)、N-アルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N-メチル(メタ)アクリルアミドおよびN-ヘキシル(メタ)アクリルアミド)、N,N-ジアルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N,N-ジメチル(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N,N-ジプロピル(メタ)アクリルアミド)、ポリ-N-メチロール(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N-ヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN-ヒドロキシアルキル(メタ)アクリルアミドポリマー、およびポリ-N,N-ジヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN,N-ジヒドロキシアルキル(メタ)アクリルアミドポリマー、エーテルポリオール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシドおよびポリ(ビニルエーテル)、アルキルビニルスルホン、アルキルビニルスルホン-アクリレートまたはこれらの組合せから誘導された親水性の有機モノマー、オリゴマー、プレポリマー、ポリマーまたはコポリマーを含む親水性成分；および、組成物の質量基準で約0.01%～約5%の量で存在し、下記の式を有する少なくとも1種の第四級アンモニウム化合物を含む、硬化可能な抗菌性コーティング組成物に関する：

10

20

【化1】



(式中、Lは、上記担体溶媒の蒸発による上記コーティング組成物の硬化時に、前記ポリウレタンプレポリマーと化学結合を形成することのできる少なくとも1個の官能基を含み、且つ上記少なくとも1種の第四級アンモニウム化合物を、上記硬化コーティング組成物の表面に時間とともに沈着した有機堆積物中に且つ該堆積物を越えて突出することのできる十分な長さを有する炭化水素基を示し(上記官能基は、上記ポリウレタンプレポリマーと直接、または上記担体溶媒の蒸発時に上記第四級アンモニウム化合物を上記ポリウレタンプレポリマーにより架橋させ得る架橋剤と反応させることができる)；および、少なくとも1つの $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、微生物の細胞壁に浸透し且つ該微生物を殺生することのできる炭化水素基を示す)。

30

40

【0010】

1つの実施態様においては、Lは、1～約40個の原子の鎖長を有し； $R_1$ および $R_3$ は、個々に、1～約4個の原子の鎖長を有し； $R_2$ は、約12～約23個の原子の鎖長を有する。好ましくは、Lは、約5～30個の原子、より好ましくは約10～25個の原子の鎖長を有する。

1つの実施態様においては、上記ポリウレタンプレポリマーは、反応性イソシアネート、ブロック(blocked)イソシアネート、チオイソシアネート、カルボキシル、アミノ、ビニルおよびこれらの組合せからなる群から選ばれた少なくとも1個の官能基を含有する。好ましくは、上記少なくとも1種の官能基は、反応性イソシアネート、ブロック(blocked)イソシアネートおよびチオイソシアネートからなる群から選ばれる。

また、上記コーティング組成物は、ポリエステル、ポリアルキド、無水マレイン酸ポリマー、無水マレイン酸コポリマー、ポリオール、ポリアミン、ポリアミド、ポリアクリレート、ポリビニルアルコール、酢酸ポリビニル、ポリグルコサミド、ポリグルコサミン、ポリビニルピロリドン、これらのコポリマーおよびこれらの組合せからなる群から選ばれる変性用ポリマーも含む。

50

好ましくは、上記親水性成分は、N-ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルキルポリオール、アルコキシポリオール、多糖類、ポリグルコサミド、ポリグルコサミンおよびこれらの組合せからなる群から選ばれるポリマー、コポリマーまたはブレポリマーを含む。

好ましくは、上記親水性成分は、担体溶媒に代って、組成物の質量基準で約0.2%～約15%、より好ましくは約1%～約12%の量で存在する。上記親水性のポリマー、コポリマーまたはブレポリマーは、最も好ましくは、ポリビニルピロリドン(PVP)である。好ましくは、PVPは、上記第四級アンモニウム化合物の量と少なくともほぼ等しい量で存在する。

架橋剤を使用する場合、架橋剤は、好ましくは、アジリジン、カルボジイミド、メラミン、置換メラミン、メラミン誘導体、多官能性アルコール、多官能性アルデヒド、多官能性アミン、多官能性イソシアネートおよびこれらの組合せからなる群から選ばれる。上記架橋剤は、好ましくは、上記担体溶媒に代って、組成物の質量基準で、約0.001%～約5%、より好ましくは約0.1%～約2.5%の量で存在する。

#### 【0011】

また、上記コーティング組成物は、反応増進用触媒も含む。好ましい触媒としては、スズ有機化合物、コバルト有機化合物、トリメチルアミン、トリエチルアミンおよびこれらの組合せからなる群から選ばれる触媒がある。好ましい触媒の例としては、ジブチルスズジラウレートおよびコバルトオクトエートがある。

担体溶媒は、水、メチルエチルケトン、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、プロピレングリコール-メチルエーテル、プロピレングリコール-メチルエーテルアセテート、ジアセトンアルコール、エーテル、エステル、芳香族炭化水素、塩素化炭化水素、線状炭化水素およびこれらの組合せからなる群から選られ得る。

上記の式においては、Lは、好ましくは、実質数の正荷電窒素原子が、使用時の上記硬化組成物の表面上に蓄積する死滅微生物(または有機堆積物)上に残存するのを可能にするのに十分な長さを有する。好ましくは、少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約30%、最も好ましくは少なくとも約50%の正荷電窒素原子が、使用時の上記硬化組成物の表面上に蓄積する死滅微生物および堆積物上に残存する。各R基は、第四級アンモニウム化合物全体が微生物細胞壁に浸透して破壊し細胞死を生じさせるのに有効であるように互いに有効であることが好ましいタイプおよび鎖長を有するように選定する。

#### 【0012】

上記の少なくとも1種の第四級アンモニウム化合物は、好ましくは、アルキルヒドロキシエチルジメチルアンモニウムクロライド；ポリクオタニウム11；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルメタクリレートの第四級化コポリマー；ポリクオタニウム16；ポリクオタニウム44；ビニルピロリドンと第四級化ビニルイミダゾールとの組合せ；ポリクオタニウム-55；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルとの第四級化コポリマー；N,N-ジメチル-N-ドデシル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)アンモニウムベタイン；N-アルキル酸アミドプロピル-N,N-ジメチル-N-(3-スルホプロピル)-アンモニウムベタイン；長鎖アルキル基を有する3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-アルキル-ジメチルアンモニウムクロライド；および、これらの組合せからなる群から選ばれる。

好ましくは、上記コーティング組成物は、上記第四級アンモニウム化合物の少なくとも2種の組合せを含有する。1つの好ましい実施態様においては、上記コーティング組成物は、3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-ステアリルジメチルアンモニウムクロライドとアルキルヒドロキシエチルジメチル-R-アンモニウムクロライドとの組合せを含有する。

1つの実施態様においては、上記コーティング組成物は、上記第四級アンモニウム化合物の少なくとも3種の組合せを含有する。そのような実施態様においては、上記組合せは、好ましくは、アルキルヒドロキシエチルジメチルアンモニウムクロライド、3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-ココアルキル-ジメチルアンモニウムクロライドおよび3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-ステアリル-ジメチルアンモニウムクロライドを、例えば、Praepage n HY、Quab 360およびQuab 426の組合せを含む。

10

20

30

40

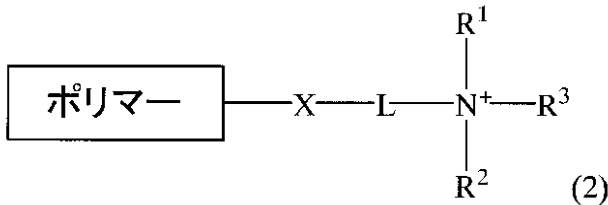
50

また、上記コーティング組成物は、抗菌化合物、殺生剤、抗生剤、薬物、ビタミン、殺真菌剤、静真菌剤、殺ウイルス剤、殺菌剤、殺精子剤、治療薬、植物抽出物およびこれらの組合せからなる群から選ばれた上記硬化コーティング組成物の浸出することを意図するさらなる成分も含み得る。

#### 【0013】

さらにもう1つの局面においては、本発明は、下記の式を有する第四級抗菌性化合物に共有結合させた固形ポリマーマトリックスを含む非浸出性の抗菌性固形表面コーティングに関する：

#### 【化2】



(式中、上記ポリマーマトリックスは、硬化ポリウレタンを含み；

Xは、-O-、-S-、-CO-、-COO-、-NH-CO-または-NH-を示し；

Lは、Nを上記コーティング表面上に蓄積する任意のタンパク質堆積物にほぼ等しくまたは該堆積物を越えて延長させるに十分な鎖長を有する、連鎖延長性の多官能性リンカーを示し；

Nは、窒素またはリンを示し；そして、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、個々に、炭素鎖を示し、少なくとも1つのR基は、微生物細胞壁に浸透し且つ該細胞を破壊して細胞死をもたらすのに十分な長さを有する)。

1つの実施態様においては、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、個々に、1～約4個の原子の鎖長を有する炭化水素基を示し、R<sup>3</sup>は、約12～約23個の原子を有する炭化水素基を示す。

さらにもう1つの局面においては、本発明は、抗菌性コーティングを装置の少なくとも1表面上に含み、上記抗菌性コーティングが、下記：

ポリウレタン成分を含むポリマーマトリックス；および、

上記ポリウレタン成分に化学的に結合させた少なくとも1種の長鎖界面活性剤；

を含み、上記界面活性剤が、上記抗菌性コーティングの表面から突出し、且つヒトまたは動物の体内に導入した結果として上記抗菌性コーティングの表面に時間とともに沈着した有機堆積物中に突入するのに十分な長さを有することを特徴とするヒトまたは動物の体内への導入用医療装置に関する。上記界面活性剤は、非浸出性であり、微生物の細胞壁に浸透し、上記抗菌性コーティングの表面上での微生物コロニー形成を阻止し得る。好ましくは、上記長鎖界面活性剤は、上記ポリウレタン成分に共有結合している。

#### 【0014】

また、上記医療装置は、ビニルアルコール、N-ビニルピロリドン、N-ビニルラクタム、アクリルアミド、アミド、スチレンスルホン酸、ビニルブチラールとN-ビニルピロリドンとの組合せ、ヒドロキシエチルメタクリレート、アクリル酸、ビニルメチルエーテル、ビニルピリジリウムハライド、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、硝酸セルロース、澱粉、ゼラチン、アルブミン、カゼイン、ゴム、アルギネート、ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、エチレングリコール(メタ)アクリレート(例えば、トリエチレングリコール(メタ)アクリレート)および(メタ)アクリルアミド)、N-アルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N-メチル(メタ)アクリルアミドおよびN-ヘキシル(メタ)アクリルアミド)、N,N-ジアルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N,N-ジメチル(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N,N-ジプロピル(メタ)アクリルアミド)、ポリ-N-メチロール(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N-ヒドロキシエチル(メタ)

10

20

30

40

50

アクリルアミドのようなN-ヒドロキシアシル(メタ)アクリルアミドポリマー、およびポリ-N,N-ジヒドロキシアシル(メタ)アクリルアミドのようなN,N-ジヒドロキシアシル(メタ)アクリルアミドポリマー、エーテルポリオール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシドおよびポリ(ビニルエーテル)、アシルビニルスルホン、アシルビニルスルホン-アクリレートまたはこれらの組合せから誘導された親水性の有機モノマー、オリゴマー、プレポリマー、ポリマーまたはコポリマーも含む。

上記医療装置は、好ましくは、N-ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アシルポリオール、アルコキシポリオール、多糖類、ポリグルコサミド、ポリグルコサミンおよびこれらの組合せからなる群から選ばれる親水性のポリマー、コポリマーまたはプレポリマーを含む。

#### 【0015】

好ましくは、上記界面活性剤は、アニオン性、カチオン性およびノニオン性界面活性剤からなる群から選ばれたタイプである。1つの実施態様においては、上記抗菌性コーティングは、少なくとも2種の界面活性剤の組合せを含む。少なくとも2種の界面活性剤の組合せは、異なる鎖長を有する界面活性剤を含み得る。好ましくは、上記界面活性剤は、カチオン性界面活性剤である。好ましくは、カチオン性界面活性剤は、第四級アンモニウム化合物である。

第四級アンモニウム化合物は、アシルヒドロキシアシルジメチルアンモニウムクロライド；ポリクオタニウム11；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルメタクリレートとの第四級化コポリマー；ポリクオタニウム16；ポリクオタニウム44；ビニルピロリドンと第四級化ビニルイミダゾールとの組合せ；ポリクオタニウム55；ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルとの第四級化コポリマー；N,N-ジメチル-N-ドデシル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)アンモニウムベタイン；N-アシル酸アミドプロピル-N,N-ジメチル-N-(3-スルホプロピル)-アンモニウムベタイン；長鎖アシル基を有する3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-アシル-ジメチルアンモニウムクロライド；および、これらの組合せからなる群から選択し得る。

好ましくは、上記界面活性剤は、上記抗菌性コーティングの表面から少なくとも約1.5nm(約15 Å)、より好ましくは少なくとも約3.0nm(約30 Å)、最も好ましくは少なくとも約6.0nm(約60 Å)突出している。

好ましくは、上記抗菌性コーティングは、各々を水または水溶液で湿らせた場合に、無コーティング表面と比較して少なくとも70%の摩擦低下を有するコーティングを与えるタイプおよび十分な量の親水性のポリマー、コポリマーまたはプレポリマーを含む。摩擦低下は、好ましくは少なくとも約80%、より好ましくは少なくとも約90%、最も好ましくは少なくとも約95%である。

本発明のさらなる目的、利点および新規な特性は、1部を下記の説明および実施例において説明し、1部は、当業者であれば、下記を検討する時に明らかになるであろうし、本発明を実施することによって学び得るであろう。本発明の目的および利点は、特許請求の範囲において詳細に示す手段および組合せによって具現化し、達成し得るであろう。

#### 【0016】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明は、組成物の担体溶媒の乾燥および蒸発時に、細菌付着防止表面コーティングを有する表面を与える非浸出性の抗菌性コーティング組成物に関する。また、本発明は、本発明の組成物の製造および適用方法も包含する。

本明細書および特許請求の範囲において使用するとき、下記の用語は、下記で説明する特定の意味および定義を有する：

本明細書において使用するときの用語“化学結合”とは、共有結合およびイオン結合のみならず、本来結合している抗菌剤を浸出可能とした抑制領域を生じる開裂抗菌剤存在物を形成するほどには水との加水分解相互作用によって影響を受け得ない程度の、例えば、ファン・デル・ワールス力および水素結合するような相互作用にも及ぶものと広く解釈すべきことを意味する。

10

20

30

40

50



本明細書において使用するときの用語“抗菌剤”とは、生物学的活性に関与するまたは微生物に対して有効である物質を包含することを意味する。本発明において使用するのに適する抗菌性成分としては、上記コーティング組成物の硬化後に、浸出による抑制領域を形成することなしに機能する抗菌性で非浸出性の耐久性フィルムを与えるアニオン性、カチオン性およびノニオン性界面活性剤があり得る。

本発明に従うコーティング組成物は、好ましくは、選定した長鎖アニオン性、カチオン性およびノニオン性界面活性剤化合物のアミン、チオール、カルボキシル、アルデヒドまたはヒドロキシル活性基と共有結合し得る官能基を含有するポリマーマトリックスを含む。選定した長鎖化合物の長さは、使用中の得られたコーティング上に時間とともに沈着した有機堆積物を通して突出するに十分な長さである。これらの長鎖化合物は、上記コーティング組成物の硬化時に非浸出性となり、微生物の細胞壁に浸透し、細胞の機能的活性を崩壊し、コーティング表面上での微生物コロニー形成を阻止することが可能である。

10

#### 【0017】

上記長鎖抗菌剤は、置換されていないアミン成分、ヒドロキシ成分、アルデヒドのいずれか、或いはアミン成分と共有結合を形成し得る化学成分(例えば、アルデヒド成分、エポキシド成分またはイソシアネート成分のような)またはアミン成分とイオン結合を形成し得る化学成分(例えば、ホスフェート成分、サルフェート成分またはカルボキシレート成分のような)、或いはこれらの成分の単独または組合せての任意の1種以上の任意の可能性ある組合せを含み得る。さらに、本明細書において使用するときの用語“抗菌剤分子”とは、任意の1種以上の単独の抗菌剤分子または種々の抗菌剤の組合せを意味し得る。さらにまた、抗菌剤の置換されていないアミン官能基は、ホスゲンまたはホスゲン誘導体との既知の反応によってより反応性のイソシアネート官能基に変性するための出発官能基として作用し得る。一般に、個々の官能基は、ポリマー主鎖、架橋剤または抗菌剤のいずれかに存在して、ポリマーマトリックス内または抗菌剤成分内で位置を制限されることなくその官能基を補完している。

20

本明細書において使用するときの非浸出性なる用語は、コーティングが本来の抗菌剤成分の量を生物学的に活性である濃度ではもはや放出しないこと、即ち、コーティングが抑制領域に関してもはや殺生性ではないことを意味する。浸出濃度は、水溶液中の実際の有効レベルよりも低く、従って、微生物増殖を制御しない。本発明の組成物でコーティングした試験サンプルを、生物学的試験前の少なくとも28日間、生理食塩水または脱塩水の存在下に広範囲の浸出処理に供した。本発明に従うコーティングは、28日の浸出サイクル後もその有効性を喪失せず、抗菌剤成分が表面に結合していることは確認した。非浸出性抗菌状態は、28日浸出サイクル後に、微生物試験により、a.) 抑制領域が検出されない、そして、b.) 微生物の付着または増殖が、微生物暴露の24時間後および本発明に従う組成物でコーティングした浸出表面の5日間のインキュベーション時間後に明らかでない場合に確認した。

30

#### 【0018】

本発明に従う抗菌コーティングは、乾燥させ硬化させた時に、ターゲット微生物に対して、好ましくは少なくとも約3ヶ月間の長期の有効性を有する非浸出性の抗菌性表面を与える。好ましくは、上記の有効性は、少なくとも約6ヶ月、より好ましくは少なくとも約9ヶ月、最も好ましくは少なくとも約1年維持される。ターゲット微生物としては、大腸菌および/または黄色ブドウ球菌があり得る。

40

本発明の1つの実施態様においては、反応基を有するポリマーマトリックスを特定の抗菌剤分子の反応基対応物と反応させて、本来の抗菌剤を浸出による作用形態を有さない抗菌性の表面活性高ポリマーコーティングに転換することにより、非浸出性ポリマーマトリックス中に新たな共有結合成分を形成させる。もう1つの実施態様においては、共有結合は、架橋剤によって確立し得る。即ち、上記ポリマーの抗菌剤に対する共有結合は、エステル、エーテル、チオエーテル、チオエステル、カルバメート、ウレタン、尿素、アミドの官能基により、或いはラジカル重合のような重合において一般的に使用される結合メ

50

カニズムにより、或いは不飽和炭素-炭素結合をより高分子の枝分れ単炭素-炭素結合に転換することにより、或いは架橋剤の使用によって確立し得る。得られる非浸出性の抗菌性コーティング表面は、必要に応じて高潤滑性にし得る。

また、本発明は、抗菌性ポリマーコーティングを基体表面および相応する医療装置に結合させる方法も提供する。本発明は、ポリマー表面上に固定された抗菌剤を構成する少なくとも1つの抗菌性表面を有する医療装置の製造方法を提供する。本発明の1つの方法は、アミン官能性物質( $\text{RNH}_2$ )を含む抗菌剤分子を転換し、上記アミン官能性物質を、上記アミン官能性物質と化学結合を形成することのできるアルデヒド成分、エポキシド成分、イソシアネート成分、ホスフェート成分、サルフェート成分またはカルボキシレート成分と結合させて、上記2つの物質と一緒に結合させて固定抗菌性または微生物静力性生体分子を医療装置表面(潤滑特性を有するまたは有さない)上に形成させることを含む。

10

#### 【0019】

本発明のもう1つの方法は、ヒドロキシル官能基物質( $\text{ROH}$ )を含む抗菌剤分子を転換し、上記ヒドロキシル官能性物質を、上記ヒドロキシル官能性物質と化学結合を形成することのできるエポキシド成分、イソシアネート成分、ホスフェート成分、サルフェート成分またはカルボキシル成分と結合させて、上記2つの物質を結合させて固定抗菌性非浸出性ポリマーを医療装置表面(潤滑特性を有するまたは有さない)上に形成させることを含む。また、本発明は、そのような変性抗菌性ポリマーを使用して、ポリカーボネート、PVC、ポリウレタン、ガラスおよびセラミック等から製造されたシート材をコーティングすることを含む。得られる表面は、抑制領域の形成なし(浸出なし)で抗菌性であるのみならず、曇り止めまたは霜よけ特性も有する。そのようなコーティングの使用としては、温室、クリーンルーム壁、食品取扱い室の壁、冷凍庫の扉等がある。

20

本発明のもう1つの方法は、反応性抗菌剤を架橋させて、抗菌剤を固定している非浸出性の抗菌性表面コーティングポリマーを形成させることを含む。抗菌剤を固定するのに適し、抗菌性ポリマー表面を形成することのできる架橋剤としては、少なくとも2価のイソシアネート、カルボキシル基、アクリル酸誘導体、アルデヒド基、アルコール基、アジリジンまたはカルボジイミド官能性を有する多官能性分子がある。半架橋組成物材料を、抗菌性高分子材料として或いは抗菌性コーティングとして使用してもよい。半架橋組成物材料は、乾燥および硬化時に完全に架橋する。さらに、そのような架橋材料は、必要に応じて、完全な固定、共有結合または上記の架橋剤による架橋によらないさらなる抗菌剤、抗生剤または薬物を、支援的抗菌剤の意図的および制御された回避(elusion)または治療性能を目的として含有するようにさらに変性し得る。

30

非浸出性の抗菌作用形態に適する抗菌剤の好ましい結合方法は、ポリウレタンプレポリマーから利用し得る遊離のイソシアネート基を、長鎖分子成分を有する特定の抗菌性第四級アンモニウム化合物のアミンまたはヒドロキシル基と反応させることによって共有結合を形成させることである。イオン結合または他の化学相互作用は、本発明の生成物においては、無微生物表面が上述の“非浸出性”の定義に従って検出される場合にのみ有用である。

#### 【0020】

全てではないが、第四級アンモニウム化合物が、非浸出性で且つ非付着性の抗菌性能を同時に維持する所望の特性を有することを見出した。驚くべきことに、下記の式を有する第四級アンモニウム化合物がこれらの要件を満たすことを見出した：

40

#### 【化3】



50

(式中、基R1、R2またはR3の少なくとも1つは、微生物の細胞壁に浸透して細胞を殺生し、硬化組成物の表面上での微生物コロニー形成を阻止するのに十分な長さを有し；R4は、他のR基の少なくとも1つが硬化組成物の表面上に時間とともに沈着した有機堆積物中に突入するような十分な長さを有し；R4上のOH官能基は、上記コーティング組成物のポリマーマトリックスに、上記組成物の乾燥または硬化時に共有結合する)。

好ましくは、R4は、Nが硬化組成物の表面上に時間とともに沈着し得る有機堆積物中にあるかまたは該堆積物中に突出するように十分な長さを有する。さらに、R4基は、R4中の上記反応基に対してアルファ位置において反応増進基を含み得る。水に溶解した反応基を有するこれらの適切な第四級アンモニウム化合物は、上記組成物のポリマーマトリックス中に含ませた残留イソシアネート含有ポリウレタンに共有結合させるのに使用する。

適切な第四級アンモニウム化合物は、次の3つの重要な設計を有する：(a) これらの化合物は、PUプレポリマーの残留イソシアネート基と反応させて、それぞれ、尿素、カルバメートおよびチオカルバメートを形成させることのできる一級アミン、ヒドロキシルまたはチオール基のような官能基を含有する；(b) イソシアネート反応性官能基を有する炭素鎖は、上記第四級化合物があり得るタンパク質堆積中に突出するのを可能にする十分な長さを有する；そして、(c) 上記化合物は、微生物の細胞壁を貫通し得る少なくとも1本のさらなる炭素鎖を含有する。1つの実施態様においては、さらなる炭素鎖は、13個またはそれ以上の炭素原子である。

#### 【0021】

上記少なくとも1種の第四級アンモニウム化合物は、好ましくは、アルキルヒドロキシエチルジメチルアンモニウムクロライド(Praepagen HY)、ポリクオタニウム11、ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルメタクリレートとの第四級化コポリマー、ポリクオタニウム16、ポリクオタニウム44(ビニルピロリドンおよび第四級化ビニルイミダゾール)、ポリクオタニウム55(ビニルピロリドンとジメチルアミノエチルとの第四級化コポリマー)、N,N-ジメチル-N-ドデシル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)アンモニウムベタイン(Ralufon DL-OH)、N-アルキル酸アミドプロピル-N,N-ジメチル-N-(3-スルホプロピル)-アンモニウムベタイン(Ralufon CAS-OH)および長鎖アルキル基を有する3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-アルキル-ジメチルアンモニウムクロライドからなる群から好ましくは選ばれる。好ましい長鎖アルキル基としては、ドデシル(例えば、Quab 342)、ココアルキル(例えば、Quab 360)および/またはステアリル(例えば、Quab 426)がある。

好ましくは、上記コーティング組成物は、上記第四級アンモニウム化合物の少なくとも2種の組合せを含む。好ましい組合せとしては、以下のものがある：(1) Ralufon DL-OHとQuab 360；(2) Praepagen HYとQuab 426；(3) Quab 342とRalufon CAS-OH；および、(4) Praepagen HYとQuab 360。より好ましくは、上記コーティング組成物は、3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-ステアリルジメチルアンモニウムクロライド(Degussa社のQuab 426)とアルキルヒドロキシエチルジメチル-R-アンモニウムクロライド(Clarient社のPreapagen HY)との組合せを含有する。好ましくは、上記四級化合物の組合せは、互いに対して約3：1～約1：3の比率で含ませる。

#### 【0022】

また、好ましくは、上記コーティング組成物は、ビニルアルコール、N-ビニルピロリドン、N-ビニルラクタム、アクリルアミド、アミド、スチレンスルホン酸、ビニルブチラールとN-ビニルピロリドンとの組合せ、ヒドロキシエチルメタクリレート、アクリル酸、ビニルメチルエーテル、ビニルピリジリウムハライド、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、硝酸セルロース、澱粉、ゼラチン、アルブミン、カゼイン、ゴム、アルギネート、ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、エチレングリコール(メタ)アクリレート(例えば、トリエチレングリコール(メタ)アクリレート)および(メタ)アクリルアミド、N-アルキル(メタ)アクリルアミド(例えば、N-メチル(メタ)アクリルアミドおよびN-ヘキシル(メタ)アクリルアミド)、N,N-ジアル

キル(メタ)アクリルアミド(例えば、N,N-ジメチル(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N,N-ジプロピル(メタ)アクリルアミド)、ポリ-N-メチロール(メタ)アクリルアミドおよびポリ-N-ヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN-ヒドロキシアルキル(メタ)アクリルアミドポリマー、およびポリ-N,N-ジヒドロキシエチル(メタ)アクリルアミドのようなN,N-ジヒドロキシアルキル(メタ)アクリルアミドポリマー、エーテルポリオール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、およびポリ(ビニルエーテル)、アルキルビニルスルホン、アルキルビニルスルホン-アクリレート、またはそれらの組合せから誘導された親水性の有機モノマー、オリゴマー、プレポリマー、ポリマーまたはコポリマーを含む。

より好ましくは、上記コーティング組成物は、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルキルポリオール、アルコキシポリオール、多糖類、ポリグルコサミド、ポリグルコサミンおよびこれらの組合せからなる群から選ばれる親水性のポリマー、コポリマーまたはプレポリマーを含む。好ましくは、上記親水性のポリマー、コポリマーまたはプレポリマーは、担体溶媒に代って、組成物の質量基準で約0.1%~約40%、より好ましくは約0.2%~約15%の量で存在する。上記親水性のポリマー、コポリマーまたはプレポリマーは、最も好ましくは、ポリビニルピロリドン(PVP)である。

#### 【0023】

ポリウレタン、第四級アンモニウム化合物および担体溶媒の組合せに関しては、上述したように、上記親水性ポリマーが、予想に反して、抗菌性コーティングの性能を増強していると信じている。ある種の四級化アンモニウム含有コーティングは、硬化コーティングを加水分解し活性化したコーティングに転移するときに適切な活性化を確保するためには、一定量のPVPを必要とすることを見出した。必要とするPVP量は、明白な潤滑性が達成される前の第四級化合物と少なくともおよそ等価の量であり得る。

好ましいPVP濃度は、特段の潤滑性を意図しない場合は、コーティング組成物の約0.1~約5%である。好ましいPVP濃度は、高潤滑性を意図する場合は、コーティング組成物の約2~約12%である。

理論によって拘束するものないが、親水性ポリマーと水の双極性-双極性相互作用が、PVP複合体と一緒に浸透させて四級化アンモニウム複合体を直立位置に配向させるためには必要であると信じている。このことは、硬化組成物の抗菌機能を、抗菌剤化合物を硬化コーティングの表面から突出するように配向させることによって増強しているものと信じている。

1つの実施態様においては、上記コーティング組成物は、上記コーティング組成物および/またはコーティングした表面上で得られるコーティングの性能増強のための少なくとも1種の補助剤も含み得る。

好ましくは、上記補助剤は、界面活性剤または湿潤剤、乳化剤、染料、顔料、着色剤、UV吸収剤、ラジカルスカベンジャー、酸化防止剤、ラジカル開始剤、腐蝕防止剤、蛍光増白剤、反応性またはトレーサー蛍光剤、漂白剤、漂白活性化剤、漂白触媒、非活性化酵素、酵素安定化系、キレート剤、コーティング助剤、金属触媒、金属酸化物触媒、有機金属触媒、フィルム形成促進剤、硬化剤、結合促進剤、流動剤、平滑化剤、消泡剤、潤滑剤、艶消し粒子、流動調整剤、増粘剤、伝導性または非伝導性金属酸化物粒子、磁性粒子、帯電防止剤、pH調節剤、香料、防腐剤、殺生剤、殺虫剤、防汚剤、殺藻剤、殺菌剤、殺菌剤、消毒剤、殺真菌剤、生物作用剤、ビタミン、薬物、治療薬またはこれらの組合せから選ばれる。

1つの実施態様においては、性能増強用の補助剤の濃度は、上記コーティング組成物の質量基準で0.001%~10%、好ましくは0.01%~5%である。

#### 【0024】

1つの実施態様においては、上記コーティング組成物は、0質量%~50質量%の量の有機溶媒と0.5質量%~95質量%、好ましくは1質量%~50質量%の量の水を含有する。

上記コーティング組成物は、金属、金属合金、プラスチック、ガラス、ヒトの皮膚、動物の皮膚または繊維性材料からなる群から選ばれる対象物の表面上にコーティングし

10

20

30

40

50

得る。また、上記対象物は、ヒトまたは動物の体内に導入するための医療装置でもあり得、該装置の少なくとも1表面上に上記コーティング組成物を含む。

上記医療装置は、ステンレススチール、ニッケル、ニッケル-コバルト、チタン、NiTi、タンタル、ニチノール、希土類金属、銀、金、白金、タングステン、これらの組合せ、またはこれらの合金もしくはメッキ物品からなる金属または金属合金から少なくとも部分的に製造し得る。

上記医療装置は、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、シリコーンゴム、ゴムラテックス、ポリエステル-ポリエーテルコポリマー、エチレンメタクリレート、シリコーン、天然および合成ゴム、ナイロン、PEBAX、ポリアミドまたはこれらの組合せから少なくとも部分的に製造し得る。

上記医療装置は、光学ガラス、光学レンズ、偏光ガラス、鏡、光学鏡、プリズム、石英ガラス等のようなガラスから少なくとも部分的に製造し得る。

1つの実施態様においては、上記医療装置は、本発明に従うコーティング組成物により、ディッピング、はけ塗り、流し塗り、スプレー法、棒コーティング、ロールコーティング、電着、静電スプレー法、電気メッキ、真空処理、加圧処理またはこれらの組合せによってコーティングする。

上記医療装置は、チューブ、毛管、ワイヤー、シート、コイル、ロッド、格子または網状ワイヤーの形であり得る。

上記医療装置は、手術用ロッド、整形外科用インプラント、ガイドワイヤー、ガイドワイヤーチューブ、コイル型ガイドチューブ、コイル型カテーテル、使い捨てまたは非使い捨てステント、電極コイル、ニードル、ブレード、ペースメーカーまたは同様な金属医療装置であり得る。

また、医療装置は、錠剤、カプセル剤、チューブ、毛管、シート、繊維、包帯、組織分離材、縫合糸、バルーン、ホイル、カテーテル、透析カテーテル、導尿カテーテル、ガイドチューブ、創傷ドレーン、ステントまたは同様な医療装置であり得る。

#### 【0025】

もう1つの実施態様においては、上記補助剤は、必要に応じて、上記コーティング組成物に化学的に結合および/または物理的に混和するか、或いは対象物の表面上の最終コーティング中に混和する。

さらにもう1つの実施態様においては、上記補助剤は、必要に応じて、パラベン、ホルムアルデヒドリリーサー、ハロアルキル、ハロアルキニル、アルキル酸、アリアル酸、イソチアゾリノン、クウォット、酸化亜鉛、亜鉛有機物、ヨウ素、ポビドンヨード、クロロヘキシジン、プロノポール(bronopol)、トリクロサン、クロトリマゾール、ミコナゾール、プロピコナゾール、テブコナゾール、トルナフテート、クリオキノール、コロイド状銀、銀複合体および銀塩、またはこれらの組合せからなる群から選ばれる防腐剤である。

もう1つの実施態様においては、上記補助剤は、必要に応じて、テトラサイクリン、リファマイシン、ラバマイシン、マクロライド、ペニシリン、セファロスポリン、ベータ-ラクタム抗生剤、アミノグリコシド、クロラムフェニコール、スホンアミド、糖ペプチド、キノロン、シプロフロキサシン、フシジン酸、トリメトプリム、メトロニダゾール、クリンダマイシン、ムピロシン、ポリエン、アゾテ(azotes)、フルコナゾール、ベータ-ラクタムインヒビター等のような、抗生剤、防腐剤、殺菌剤からなる群から選ばれる抗菌剤である。

もう1つの実施態様においては、上記補助剤は、必要に応じて、鎮痛剤、抗炎症剤、局所抗搔痒薬、かゆみ止め、非ステロイド類、アセトアミノフェン、エチルサリチル酸エステル、樟脳、ブフェキサマク、イブプロフェン、インドメタシン、ステロイド類(例えば、ヒドロコルチゾン、デソニド、トリアムシノロンアセトニド、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、安息香酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、ハルシノニド、デスオキシメタゾン、アムシノニド、フルオシオニド、フルランドレノリド、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ジ酢酸ジフロラゾン、フ

10

20

30

40

50

ランカルボン酸モメタゾン、フルオロメトロン、ピバル酸クロコルトロン、トリアムシノロンアセトニド、ハルシノニド)、外皮用剤、アントラリンコールタール抽出物、サリチル酸角質溶解剤、尿素、局所麻酔剤(例えば、リドカイン、ベンゾカイン)、抗ニキビ剤(例えば、過酸化ベンゾイル、ビタミンA誘導体)、イボ除去剤(例えば、サリチル酸、乳酸)等、並びに他の同様な薬物およびそのシクロデキストリン複合体からなる群から選ばれる治療薬である。

#### 【0026】

もう1つの実施態様においては、上記補助剤は、必要に応じて、タクソール、パクリタキセル、パクリタキセル誘導体、デキサメタゾンおよび誘導体、ヘパリンおよびその誘導体、アスピリンおよびヒルジン、一酸化窒素薬誘導体、一酸化窒素解除剤、タクロリムス、エベロリムス、サイクロスポリン、シロリムス、アンジオペプチンおよびエノキサプリン等、またはこれらの組合せのような、抗血栓薬または抗血栓剤、或いはステント再狭窄予防薬からなる群から選ばれる薬物である。

もう1つの実施態様においては、上記補助剤は、必要に応じて、ジアトリゾエート、イオタラメート、メトリゾエート、ヨージパミド、トリヨード安息香酸、イオタラム酸、イオパノ酸、トリヨードフェニル酸、ヨードタラム酸、ヨウ素、ヨウ化物、臭素、臭化ペルフルオロオクチル、硫酸バリウムサマリウム、エルビウム、ビスマス塩(オキシ塩および酸化物を含む)、酸化チタン、酸化ジルコニウム、金、白金、銀、タンタル、ニオブ、タングステン、金、チタン、イリジウム、白金またはレニウム、およびこれらの組合せからなる群から選ばれる放射線不透過性化合物である。

金属または金属合金対象物は、アルミニウム、マグネシウム、ベリリウム、鉄、亜鉛、ステンレススチール、ニッケル、ニッケル-コバルト、クロム、チタン、タンタル、希土類金属、銀、金、白金、タングステン、バナジウム、銅、黄銅、青銅等、またはこれらの組合せもしくはこれらのメッキ物品からなる群から選ばれる金属または金属合金から製造し得る。

プラスチック対象物は、透明または不透明ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、シリコーンゴム、ゴムラテックス、ポリエステル-ポリエーテルコポリマー、エチレンメタクリレート、シリコーン、天然および合成ゴム、ナイロン、ポリアミドまたはそれらの組合せからなる群から選ばれるポリマーから製造し得る。

ガラス対象物は、光学ガラス、光学レンズ、偏光ガラス、鏡、光学鏡、プリズム、石英ガラス、セラミック等のようなガラスから少なくとも部分的に製造し得る。

プラスチック対象物としては、フェイスシールド、ヘルメットシールド、スイミングゴーグル、外科医フェイスシールド、食品包装用プラスチックホイル、温室壁、温室屋根、鏡、風除け、水中移動物体、航空機ウィンドウシールド、旅客エアバルーン、手袋、エプロン、スポンジ等があり得る。

ガラス対象物としては、窓ガラス、温室ガラス、ガラスシート、フェイスシールド、光学ガラス、光学レンズ、偏光ガラス、鏡、光学鏡、プリズム、石英ガラス、パラボナアンテナ、自動車ヘッドビームライトガラス、自動車風除け、航空機コントロールライトガラス、滑走路照明等があり得る。

繊維材料は、金属、ガラス、プラスチックまたはセルロースを含み得、また、浮遊微生物汚染を防止するためのフィルターの形の高分子材料(例えば、織布および不織布材料、そのような材料上での注型膜、スパンボンド材料、エレクトロスピンニング材料)、自己浄化プロセスにおける微生物コロニー形成を防止する目的での着衣、テントのような織物を含み得る。

#### 【0027】

本発明の化合物、生成物および組成物は、上述したような好ましい出発材料としての抗菌性ポリマーマトリックスにおけるあらゆる既知の使用のような多くの目的において有用である。好ましい実施態様においては、現在説明している化合物、生成物および組成物は、下記のような用途に適している：

a) 医療装置の表面処理；b) 医療、歯科および獣医処置室における表面処理；c) 家庭において一般的な衛生ケアを必要とする表面の処理；d) 託児所およびデイケア施設における表面処理；e) 消費財の表面処理；f) 食品加工産業、化粧品製造等における表面処理；g) 食品包装材の処理；h) 農業用途、例えば、種子の処理、動物ケア等における表面処理；および、i) 工業製品、薬品、顔料、インク、染料、樹脂、接着剤、繊維、紙、皮、木材、石膏および他の処理を必要とする表面の処理。

本発明は、とりわけ、農業製品、洗浄用組成物、抗菌性スポンジ、抗菌性漂白剤、塗料用の抗菌性充填剤、プラスチックまたはコンクリートを製造するのに、さらに、微生物感染が問題である畜舎のようなコンクリート構造物を処理するのに使用し得る。

本発明の組成物で処理し得る表面および基体としては、限定するものではないが、繊維製品、カーペット、カーペット裏地、室内装飾品、衣類、スポンジ、プラスチック、金属、シリコンの医療装置、ポリウレタン、排液チューブ用のPVC等、透析および導尿カテーテル、胆管チューブおよび胆管ステント、供給用チューブ、医療用ヒドロゲル、局所および経皮担体適用物、局所および体内適用物を含む生分解性ヒドロゲル、包帯、抗菌性曇り止めシート、温室用シート、冷凍庫扉、石造建築物、シリカ、砂、アルミナ、アルミニウム塩化水和物、二酸化チタン、炭酸カルシウム、木材、ガラスビーズ、容器、タイル、床面、カーテン、海産物、テント、リュックサック、屋根吹き材、羽目板、外柵、装飾物、断熱剤、壁張り用材、ごみ容器、アウトドア用品、浄水装置および土壌がある。さらにまた、本発明の組成物で処理し得る物品としては、限定するものではないが、エアフィルターおよびその製造に使用する材料、水槽フィルター、緩衝パッド、室内装飾用の繊維充填物、ガラス繊維ダクトボード、下着および上着衣料、ポリウレタンおよびポリエチレン発泡体、砂袋、防水シート、帆布、ロープ、靴、靴下、タオル、使い捨て拭取り材、メリヤス靴下、女性衛生用品および私的衣類、化粧品、ローション、クリーム、軟膏、殺菌清浄薬、木材防腐剤、プラスチック、接着剤、塗料、パルプ、紙、冷却水および洗濯添加剤および一般的な非食品または食品接触表面がある。他の例としては、衣類における一般的な悪臭防止、抗菌性応急処置設計物、乳腺炎管理のような動物ケアにおける保護用バリア材料、クリーンルーム設計物および食品取扱い室における壁処理がある。

#### 【0028】

また、本発明のコーティングは、細菌戦争に対する防御；戦闘機、積荷および配送用ボックス、包装材料、制服、軍用ダクト等の自己汚染除去のような軍事用途においても適し得る。

さらにまた、表面または繊維材料を本発明の組成物で処理した後、該表面および繊維材料は、必要に応じて、加熱して、担体溶媒の蒸発時の組成物の表面または基体への架橋および結合をさらに完了させ得る。

収穫過程前または後の食用作物(例えば、野菜、果物または穀物のような生鮮食物)の本発明の組成物による処理は、抗菌的保護を食用作物の外表面に与える。そのような保護は、抗菌剤を食品の結合抗菌性コーティングから拡散、移行または浸出させることなく生じ、また、延長された安全で且つ無毒性の抗菌的保護をもたらすものと信じている。該方法は、果物および野菜を、濯ぎサイクルにおいて、通常の洗浄/散水中または後に、或いは湯通し中または後に処理することを含む。処理プラントにおける果物および野菜の十分な洗浄は、初期の微生物除去のために好ましい。当業者であれば承知しているように、機械を先ず使用して、土壌、繁殖中に使用した薬品類、腐敗性細菌および他の外来物質を除去する。また、これらの機械は、生産物を洗浄するのに高速散水も使用する。洗浄後、生食物または他の作物材料は、湯通しのようなさらなる処理において調理する(即ち、食物を、87.8~98.8 (190~210F°)の水に浸漬するかまたは水蒸気に暴露する)。

外科手術前または手術中の本発明の化合物、生成物および組成物による手術用手袋の処理は、コロニー形成および交差汚染を防止し得る。上記の処理手袋は、安全で且つ無毒性の抗菌的保護による延長された抗菌活性を提供すると信じている。手術用手袋は、好ましくは、本発明の組成物に浸すことによって処理する。この方法は、医師が交差感染の低リスクでもって手袋を使用することを可能にする。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 9 】

さらにまた、当業者であれば、本発明の化合物、生成物および組成物の開示に基づき、多くの他の最終用途を実施することも可能であろう。例えば、次の使用、適用および基体も、とりわけ好ましい実施態様において意図する：移植において使用する整形外科用インプラント、皮膚または他の組織(骨、軟質組織)の、微生物汚染を低減するための処理。上記組成物は、当該技術において既知のどのような歯磨き製剤においても、そのような組成物の虫歯対抗特性を歯の抗菌処理によって増強するのに同様に有用である。

上記の抗菌性化合物、生成物、組成物および方法の好ましい実施態様を、下記の実施例において説明する。本発明の他の特徴は以下の実施例から明らかになるであろうが、これらの実施例は、単なる説明目的のためであり、本発明に対しての限定を意図するものではない。

本発明の抗菌性コーティング組成物は、通常の殺生剤溶出性コーティング並びに従来技術の疑義のある静菌性非溶出性組成物を上回る多くの利点を有する。硬化後の本発明の抗菌性コーティング組成物の有利な特性は次のとおりである：得られるコーティングフィルムは、如何なる抗菌剤も浸出させない；抗菌剤は、コーティングポリママトリックスによって固定されている；得られるコーティングフィルムは、微生物に対して長期持続性の有効性を有する；得られるコーティングフィルムは、その非浸出性の作用形態により、副作用または二次的毒性を有さず、このことは、法的承認を必要とする製品においては重要である；そして、得られるコーティングフィルムは、医療、動物医療、食品包装、繊維製品、高分子繊維、家庭、介護、消費財、曇り止め、建築、農業および他の用途における広範囲の用途において必要に応じて潤滑性であり得る。

## 【 0 0 3 0 】

さらなる分子および細胞生物学的インパクト試験も評価した。本発明に従うコーティング組成物は、標準試験方法 ISO 100993、パート5に従う細胞毒性を示さなかった。タンパク質溶液への暴露は、長期非浸出性抗菌性能の低下を示さなかった。これらの知見は、本発明のコーティングを組織接触が含まれる医療領域において使用する場合並びに食品タンパク質または体内タンパク質との接触がある場合に、とりわけ重要である。

血液接触試験は、驚くべきことに、血液を本発明に従って処理した表面と接触させる場合の凝固速度に対する影響を明らかにした。血液は、本発明に従う処理表面と接触させたとき、遅く凝結するか或いはまったく凝結しない傾向を有する。

微生物を含有する胆汁溶液の流速を模擬する動的試験手順により、少なくとも1週間に亘って、本発明に従ってコーティングした表面上には粘液またはバイオフィルム蓄積物が存在しなかったことを発見した。無コーティングサンプルおよび潤滑性コーティングを有する(抗菌性化合物を含まない)サンプルは、この動的試験において1週間以内にバイオフィルム形成を示した。

## 【 0 0 3 1 】

試験浸出手順

本発明に従う組成物を2cm x 2cmポリウレタン試験サンプル上の1面にコーティングし、約10分間風乾し、次いで、約50~90 の昇温下で約30分間オープン乾燥し硬化させた。硬化サンプルを、リン酸緩衝溶液(PBS)中の洗浄に、1日、7日、14日、21日および28日間並びに2ヶ月および3ヶ月間またはそれ以上約23 で供した。各サンプルを、100mlのPBS浸出溶液中に置いた。短時間振盪させた後、上記100ml浸出溶液を、1週間に一度交換した。各時間間隔後に、サンプルを5mlの脱塩水中で3回洗浄し、室温で10分間乾燥させ、その後、微生物試験に供した。

コーティング溶液の調製

従来技術に従うPUおよび任意成分としてのPVPを含有するコーティング溶液を調製した。これらの溶液に、添加前に滴定によって測定した約6%の遊離イソシアネート基を含有する10%のポリウレタンプレポリマーを添加した。

ポリウレタンプレポリマー中に存在するパーセントイソシアネート濃度は、25mlの0.1N



ジブチルアミン溶液(予測量のわずかに過剰)で測定し15分間混合した。過剰量は、プロモフェノールブルー指示薬に対して0.1N HClにより、淡黄色が観察されるまで逆滴定した。

#### 【0032】

##### コーティング溶液の調製および使用

上記遊離イソシアネート含有コーティング溶液を簡単に混合し、その後、第四級アンモニウム化合物(本発明に従う活性基を含有する)の40~90%水溶液を5%~15%添加し、再び簡単に混合した。混合物を反応性についての最初の評価における観察のために放置した。混合物は、約2~4時間以内でゲル化するのが観察され、実際のコーティング過程のための時間を与える遅い反応速度を示していた。

10

本発明に従う反応基含有抗菌剤および長炭素-炭素鎖を含むコーティング溶液のさらなるサンプルを同様な方法で調製した。最終コーティング溶液は、追加のポリウレタンプレポリマー含有イソシアネートと反応基含有抗菌剤を約15分間混合した直後に塗布した。コーティングは、良好な接着性を有し、水またはPBSの存在下に劣化しなかった。数種のサンプルは、潤滑性を有していた。

驚くべきことに、水の存在にもかかわらず、残留イソシアネートと抗菌剤の一級アミン、ヒドロキシルおよびチオール官能基との拮抗反応による十分な相互作用が存在することを見出した。また、最終組成物は、温度、抗菌剤の反応基および存在し得る触媒相互作用に応じた数時間のポットライフを有することも判明した。該反応性コーティング組成物を種々の基体に適用し、硬化させ、その後、水洗してあり得る過剰の未反応抗菌剤を除去する。洗浄を週単位で新鮮PBSにより数回繰返して完全な除去を確保した。

20

##### 微生物試験

無菌緩衝溶液中の各々 $1 \times 10^6$ 細胞数/mlを有する大腸菌、緑膿菌および黄色ブドウ球菌の細菌懸濁液を、微生物暴露用に調製した。25  $\mu$ lの懸濁液を、ペトリ皿内のサンプル上に滴下し、直ちに寒天プレートで覆った。皿を閉じて密閉し、37℃で24時間インキュベートした。インキュベーション後、細菌のコロニー増殖を、寒天が乾燥するのを回避する密閉皿内で、5日後に計数した。計数したコロニー数を記録し、顕微鏡写真により、総浸出期間の1週間後毎の各々の生物体についてのサンプルおよび対照における微生物増殖の程度を示した。細菌試験は37℃で実施し、24時間ポリウレタンコーティング表面上で増殖させた。MicroBioLogics社によって供給された細菌ペレット(大腸菌についてはATCC # 25922、黄色ブドウ球菌についてはATCC # 29213)を、5mlのLB培地溶液中で培養し、40  $\mu$ lをコーティングポリウレタン表面上にピペット滴下する前に、4時間インキュベートした。結果は、20倍顕微鏡で観察した。

30

#### 【0033】

##### (実施例)

##### 対照

米国特許第4,467,073号、第4,642,267号および第6,054,504号に従う配合物を、さらなるイソシアネート基を含有するさらなるポリウレタンプレポリマーを含むおよび含まない抗菌剤を含有しない対照として使用した。

##### 無コーティングサンプル

40

上記の浸出手順、即ち、初期の0日、7日、14日、21日および28日間の浸出処理後、無コーティングポリウレタンサンプルは、上記の微生物試験に従う生物体大腸菌および黄色ブドウ球菌による有意の細菌過増殖またはコロニー形成を示した。

##### 例 1

本発明を応用する典型的な医療用ベース配合物を、米国特許第4,642,267号の例1に従う出発コーティング溶液を使用し、下記のようにして調製した：

75gのジアセトンアルコールと25gのメチルエチルケトンとの混合物に、4gのポリビニルピロリドン(Kollidon 90; BASF社)と2gの線状ポリウレタン(Estane 5703; B. F. Goodrich社)を添加した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2; Synthetic Surfaces社)と0.25gの第四級アンモニウ

50

ム化合物 3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-ステアрил-ジメチルアンモニウムクロライド (Quab 426)を添加した。得られた溶液を、ポリウレタン樹脂のような基体に適用し、乾燥させた。得られたコーティングは、高耐久性コーティングであり、湿潤させたとき滑らかであり、細菌コロニー形成を阻止することによる抗菌特性を、長期の浸出期間に亘って有効性を低下することなく有していた。抑制領域は、初期浸出中の未反応クウォットの初期のさく裂および放出後は検出できなかった。

#### 【 0 0 3 4 】

##### 例 2

本発明を応用する典型的な曇り止めベース配合物を、米国特許第4,467,073号の例 1 に従う出発コーティング溶液を使用し、下記のようにして調製した：

2.5gのポリビニルピロリドン (PVP-K90)、次いで、1.0gのスルホコハク酸ジオクチルナトリウム界面活性剤と5.0gのTyceI 7351 イソシアネートプレポリマー (Hughson Chemicals社、Lord Corporation社)を、100mlの75%ジアセトンアルコールと25%シクロヘキサンの混合物中に溶解した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー (NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)と0.25gの第四級アンモニウム化合物、3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-ココアルキル-ジメチルアンモニウムクロライド (Quab 360)を添加した。この組成物に従って適用し、22.2 (72F°)で24時間硬化させたコーティングは、透明無色で硬質であり、耐引掻き性であり、0 (32F°)に冷却し、その後、沸騰水のピーカー上に保持したときに曇らなかった。該コーティングは、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリメチルメタクリレートおよび酢酸セルロースプラスチックに対して優れた接着性を有し、細菌コロニー形成を阻止することによる抗菌特性を、長期の浸出期間に亘って有効性を低下することなく有していた。抑制領域は、初期浸出中の未反応クウォットの初期のさく裂および放出後は検出できなかった。

#### 【 0 0 3 5 】

##### 例 3

典型的な医療用ベース配合物を、米国特許第4,642,267号の例 2 に従い、下記のようにして調製した：

47gの水と10gのN-メチルピロリドンに、10gのポリビニルピロリドン (Kollidon 90 ; BASF社)と33gの線状ポリウレタン水性分散液 (Neorez R940 ; Polyvinyl Chemical Industries社)を添加した。得られた粘稠分散液から注型したフィルムは、湿潤させたとき潤滑性であり(摩擦係数0.08)、水を吸収して、熱傷および創傷の包帯として有用な弾力性の透明フィルムを形成した。また、該溶液は、湿潤させたときに強靱で且つ弾力性のある繊維を紡糸するのに使用し得、さらに、機械的に発泡させるかまたはフィルムを添加したアセトンと一緒に注型し真空内で加熱により乾燥させるかのいずれかによって親水性発泡体を製造するのに使用し得る。

#### 【 0 0 3 6 】

##### 例 4

75gのジアセトンアルコールと25gのメチルエチルケトンの混合物に、4gのポリビニルピロリドン (Kollidon 90 ; BASF社)、2gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー (NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を添加した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー (NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)と0.25gのアルキルヒドロキシエチルジメチル R アンモニウムクロライド (R= C12) Preapagen HY (Clariant社)を添加した。得られた溶液を、清浄化ポリウレタンスライドに、一面をコーティングすることによって適用し、風乾し、上述したサンプル調製法に従い硬化し、食塩溶液中室温で0日、1日、7日、14日、21日および28日間浸出処理した。有意の増殖が、浸出7日後および全てのその後の各週後のサンプルにおいて、上記の微生物試験方法の条件下での黄色ブドウ球菌において観察されたが、増殖またはコロニー形成は、全ての浸出期間および大腸菌生物体への暴露後では、それぞれ観察されなかった。従って、上記組成物は、大腸菌に対しては延長された有効性を示していたが、黄色ブドウ球菌に対しては7日間後には失敗していた。

## 【 0 0 3 7 】

例 5 (比較例)

米国特許第6,054,504号の例3に従う非浸出性抗菌剤を含有しない典型的な医療用ベース配合物を下記のようにして調製した：

2モル過剰のジフェニルメタンジイソシアネート(MDI)をリシノール酸ポリオールと反応させることによって調製した2グラムのポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を、35gのメチルエチルケトン、10gのテトラヒドロフラン、10gのN-メチルピロリドン、30gのジアセトンアルコール、3gのポリビニルピロリドン(KOLLIDON 90F ; BASF社)と混合した。清浄化ポリ塩化ビニルスライドを、上記溶液で綿棒を使用してコーティングした。スライドを30分間風乾し、80℃で30分間硬化させた。

10

PVCの代わりにポリウレタン基体を使用し、浸漬によってコーティングした。浸漬コーティングサンプルを、上記のサンプル調製法に従い浸出処理し、大腸菌生物体に暴露させた。全ての場合において、サンプルは、上記の微生物試験方法の条件下において有意の細菌過増殖を示していた。

例 6 (比較例)

もう1つの浸漬コーティングサンプルを、例5において説明したサンプル調製法に従い処理し、上記の方法に従うサンプルの浸出処理後に黄色ブドウ球菌生物体に暴露させた。全ての場合において、サンプルは、上記の微生物試験方法の条件下において有意の細菌過増殖を示した。

20

## 【 0 0 3 8 】

例 7

75gのジアセトンアルコールと25gのメチルエチルケトンとの混合物に、4gのポリビニルピロリドン(Kollidon 90 ; BASF社)、2gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を添加した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)と0.25gの3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-ラウリルジメチルアンモニウムクロライド(Quab 342) (Degussa社)を添加した。得られた溶液を、清浄化ポリウレタンスライドに、一面をコーティングすることによって適用し、風乾し、上記のサンプル調製法に従い硬化させ、室温の食塩溶液中で上記の方法に従い浸出処理した。増殖およびコロニー形成が、それぞれ、浸出7日後および全てのその後の各週後のサンプルにおいて、上記の微生物試験方法の条件下での黄色ブドウ球菌において示し始めた。大腸菌への暴露によっては、増殖またはコロニー形成は、それぞれ、14日間の浸出後に示し始めた。

30

## 【 0 0 3 9 】

例 8 (比較例)

2モル過剰のジフェニルメタンジイソシアネート(MDI)をリシノール酸ポリオールと反応させることによって調製した2グラムのポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を、35gのメチルエチルケトン、10gのテトラヒドロフラン、10gのN-メチルピロリドン、30gのジアセトンアルコール、3gのポリビニルピロリドン(KOLLIDON 90F ; BASF社)を混合した。清浄化ポリウレタンスライドを、上記溶液で1面にコーティングし、風乾し、上記のサンプル調製法に従い硬化させ、室温の食塩水中で上記の方法に従い浸出処理した。浸出処理の各時間後に、サンプルは、上記の微生物試験方法の条件下において有意の細菌過増殖を示していた。

40

## 【 0 0 4 0 】

例 9 (比較例)

75gのジアセトンアルコールと25gのメチルエチルケトンとの混合物に、4gのポリビニルピロリドン(Kollidon 90 ; BASF社)、2gの線状ポリウレタンポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を添加した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesi

50

ve 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)と米国特許第5,954,869号に従う0.25gのシロキサン変性第四級アンモニウム化合物 3-(トリメトキシシリル)プロピルジメチルオクタデシルアンモニウムクロライドを添加した。得られた溶液を、清浄化ポリウレタンスライドに、一面をコーティングすることによって適用し、風乾し、上記のサンプル調製法に従い硬化させ、室温の食塩溶液中で上記の方法に従い浸出処理した。増殖は浸出1日後では観察されなかったが、7日間の浸出後および全てのその後の各週後には、サンプルは、上記の微生物試験方法の条件下において黄色ブドウ球菌による有意の細菌過増殖を示していた。

#### 【 0 0 4 1 】

##### 例 1 0 (比較例)

75gのジアセトンアルコールと25gのメチルエチルケトンとの混合物に、4gのポリビニルピロリドン(Kollidon 90 ; BASF社)と2gの線状ポリウレタンポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を添加した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)と米国特許第5,954,869号に従う0.25gのシロキサン変性第四級アンモニウム化合物 3-(トリメトキシシリル)プロピルジメチルオクタデシルアンモニウムクロライドを添加した。得られた溶液を、清浄化ポリウレタンスライドに、一面をコーティングすることによって適用し、風乾し、上述したサンプル調製法に従い硬化させて、室温の食塩溶液中で上記の方法に従い浸出処理した。有意の増殖が、浸出1日後および全てのその後の各週後のサンプルにおいて、上記の微生物試験方法の条件下において大腸菌により観察された。

#### 【 0 0 4 2 】

##### 例 1 1 (比較例)

75gのジアセトンアルコールと25gのメチルエチルケトンとの混合物に、4gのポリビニルピロリドン(Kollidon 90 ; BASF社)、2gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を添加した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)と0.25gのポリビニルピロリドン変性第四級アンモニウム化合物 Styleze W-20 (ISP社)を添加した。Styleze W-20は、本発明に従う共有結合のための反応基を有していないPVP変性長鎖クワットである。得られた溶液を、清浄化ポリウレタンスライドに、一面をコーティングすることによって適用し、風乾し、上記のサンプル調製法に従い硬化させて、室温の食塩溶液中で上記の方法に従い浸出処理した。有意の増殖が、浸出1日後および全てのその後の各週後のサンプルにおいて、上記の微生物試験方法の条件下において大腸菌および黄色ブドウ球菌により観察された。

#### 【 0 0 4 3 】

##### 例 1 2 (比較例)

75gのジアセトンアルコールと25gのメチルエチルケトンとの混合物に、4gのポリビニルピロリドン(Kollidon 90 ; BASF Corp社)、2gの線状ポリウレタンポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を添加した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)と0.25gのジオレイン酸トリエタノールアミンエステルクワット(Preapagen 4317) (Clariant社)を添加した。Preapagen 4317は、ポリマーマトリックスと共有結合を形成する反応基を鎖上に有さないジ-オレイン長鎖酸トリエタノールエステルクワットである。得られた溶液を、清浄化ポリウレタンスライドに、一面をコーティングすることによって適用し、風乾し、上記のサンプル調製法に従って硬化させて、室温の食塩溶液中で上記の方法に従い浸出処理した。有意の増殖が、浸出1日後および全てのその後の各週後のサンプルにおいて、上記の微生物試験方法の条件下において大腸菌および黄色ブドウ球菌により観察された。

#### 【 0 0 4 4 】

##### 例 1 3

75gのジアセトンアルコールと25gのメチルエチルケトンとの混合物に、4gのポリビニル

ピロリドン(Kollidon 90 ; BASF社)、2gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を添加した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)と0.25gの3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-ココアルキルジメチルアンモニウムクロライド(Quab 360) (Degussa社)を添加した。得られた溶液を、清浄化ポリウレタンスライドに、一面をコーティングすることによって適用し、風乾し、上記のサンプル調製法に従って硬化させて、室温の食塩溶液中で上記の方法に従い浸出処理した。増殖またはコロニー形成が、それぞれ、7日間の浸出後および全てのその後の各週後のサンプルにおいて、上記の微生物試験方法の条件下の黄色ブドウ球菌によって示し始めた。大腸菌への暴露においては、増殖またはコロニー形成は、それぞれ、14日間の浸出後に示し始めた。

10

#### 【 0 0 4 5 】

##### 例 1 4

75gのジアセトンアルコールと25gのメチルエチルケトンとの混合物に、4gのポリビニルピロリドン(Kollidon 90 ; BASF社)、2gの線状ポリウレタンポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を添加した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)と0.25gの3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-ステアリルジメチルアンモニウムクロライド(Quab 426) (Degussa社)を添加した。得られた溶液を、清浄化ポリウレタンスライドに、一面をコーティングすることによって適用し、風乾し、上記のサンプル調製法に従って硬化させて、室温の食塩溶液中で上記の方法に従い浸出処理した。増殖またはコロニー形成は、全ての浸出期間後のサンプルにおいて、上記微生物試験方法の条件下での黄色ブドウ球菌によっては示されなかった。大腸菌への暴露においては、増殖またはコロニー形成は、それぞれ、始まり、14日間の浸出後に示し始めた。

20

#### 【 0 0 4 6 】

##### 例 1 5

抗菌性コーティングを、48.0%のメチルエチルケトン、13.0%のテトラヒドロフラン、12.0%の乳酸エチル、25.0%の乳酸エチル中12%PVP溶液および2gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を混合することによって調製した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)、0.125gの3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル-ステアリルジメチルアンモニウムクロライド(Degussa社からのQuab 426)および0.125gのアルキルヒドロキシエチルジメチル-R-アンモニウムクロライド(R=C12) (Clariant社からのPreapagen HY)を添加した。得られた溶液を、清浄化ポリウレタンスライドに、一面をコーティングすることによって適用し、風乾し、上記のサンプル調製法に従って硬化させて、室温の食塩溶液中で上記の方法に従い浸出処理した。増殖またはコロニー形成は、それぞれ、上記の微生物試験方法の条件下に個々に試験した黄色ブドウ球菌によっては3ヶ月まで、大腸菌によって6.5ヶ月までの全浸出期間後のサンプルにおいて検出されなかった。

30

##### 例 1 6

例 1 5 を、同じ配合および試験サンプル調製法により繰返した。試験した試験生物体は、乳房連鎖球菌(*Streptococcus uberis*)であった。浸出処理は、上記の方法に従う室温の食塩水中であった。増殖またはコロニー形成は、それぞれ、上記の微生物試験条件下における56日間の浸出までのサンプルにおいて検出されなかった。

40

#### 【 0 0 4 7 】

##### 例 1 7 (米国特許第6,054,504号からの比較例)

5グラムの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー(NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)、48.26グラムのメチルエチルケトンおよび0.26グラムのヘキセチジン(Clariant LSM社)の混合物に、13.56グラムのテトラヒドロフラン、12.68グラムの乳酸エチルおよび23.57グラムの乳酸エチル中12% PVP K90溶液(2.82グラムのポリビニル

50

ピロリドン)を添加した。この溶液を混合し、ポリウレタンフィルム上にピペット滴下し、10分間室温で乾燥させ、60～70 のオープン内で45分間硬化させた。その後、これらのサンプルを、グラム陰性細菌の大腸菌並びに2種のグラム陽性細菌、即ち、黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌の細菌増殖に対して試験した。各フィルムを、室温のリン酸緩衝溶液(PBS)中での1日間の浸出処理後に試験した。結果は、3つのタイプの細菌の全てにおいて過剰な細菌増殖を示した。このことは、共有結合抗菌性成分としてのヘキサセチジンの使用は不成功であるという結論に至る。さらに、上記コーティングの浸出処理は、24時間後の失敗により不必要である。

#### 例 1 8

例 1 5 の配合物を、第 2 の設定においてではあるが上記と同じ浸出条件下に延長された時間に亘って試験した。大腸菌、黄色ブドウ球菌および緑膿菌を、試験生物体として使用した。3ヶ月以上間に亘って、コロニー形成は、処理表面上で全ての生物体において検出することができなかったのに対し、対照は増殖を示した。

10

【 0 0 4 8 】

#### 例 1 9

ステンレススチールを、抗菌性コーティングを試験するために、適切なプライマーを適用することによって用意し、80 で10分間硬化させた。その後、80 で12時間硬化させた親水性配合物の第 2 のコーティングを、プライマーの上に付加した。次のようにして調製した本発明の第 3 の抗菌性コーティングを、上記 2 つのコーティング上にコーティングした：5グラムの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー (NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)の化合物に、46.98グラムのメチルエチルケトン、13.20グラムのテトラヒドロフラン、12.34グラムの乳酸エチル、0.935グラムのPraepagen HY(Clariant社)および0.935グラムのQuad 426(Degussa社)を添加した。ステンレススチールコーティングは、少なくとも2週間の抗菌活性を示していた。

20

【 0 0 4 9 】

#### 例 2 0 (非結合性クウォットによる比較例)

抗菌性コーティングを、48.0%のメチルエチルケトン、13.0%のテトラヒドロフラン、12.0%の乳酸エチル、25.0%の乳酸エチル-PVP溶液および2gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー (NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を混合することによって調製した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー (NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)と0.25gのベンズアルコニウムクロライド(CAS # 63449-41-2)を添加した。得られた溶液を、清浄化ポリウレタンスライドに、一面をコーティングすることによって適用し、風乾し、上記のサンプル調製法に従って硬化させて、室温の食塩溶液中で上記の方法に従い浸出処理した。室温のリン酸緩衝溶液中で3日間の浸出処理後、このコーティング溶液は、黄色ブドウ球菌に対して限られた有効性しか示さなかった。GC分析により、3日間の浸出後は、僅かに1～2ppmの濃度のベンズアルコニウムクロライドしか検出できなかったのに対し、1日間の浸出後では300～400ppm、2日間の浸出後では5～10ppmが検出可能であったことが判明した。2日の検出レベルは、このクウォットにおける約7.5ppmのMICレベルと一致している。該コーティングは、約3週間までの間は大腸菌に対して有効性を示すが、それ以降は僅かなコロニー形成を伴う。黄色ブドウ球菌は、3日間までは増殖を示さず、その後は、有意の表面増殖を有していた。

30

40

【 0 0 5 0 】

#### 例 2 1

抗菌性コーティングを、48.0%のメチルエチルケトン、13.0%のテトラヒドロフラン、12.0%の乳酸エチル、25.0%の乳酸エチル-PVP溶液および2gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー (NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)を混合することによって調製した。10gの得られた溶液に、0.5gの線状ポリウレタンポリイソシアネートプレポリマー (NORDOT Adhesive 34D-2 ; Synthetic Surfaces社)、1.0%のPraepagen HY(Clariant社)、および1.0%のQuab 426(Degussa社、CAS # 3001-63-6、CAS # 57-55-6、CAS #

50

7732-18-5)を添加した。得られたコーティング溶液を、清浄化ポリウレタンシートに適用し、室温で15分間風乾し、80℃で1時間硬化させて、試験のどれかを実施する前に、室温でさらに24時間反応せしめた。その後、コーティングポリウレタンをオートクレーブ内に入れた。オートクレーブサイクル条件は、121℃および103.4kPa(15psi)で40分であった。このサイクルを6回繰返した。各オートクレーブサイクル後に、2片のポリウレタンを、コーティングしオートクレーブ処理したシートから切取った。1片のおおよそのサイズは、2.54cm(1インチ)×2.54cm(1インチ)であった。1つの切片は大腸菌を試験するのに、他の切片は黄色ブドウ球菌用に使用した。40μlの細菌サンプルを、コーティングしオートクレーブ処理したポリウレタンの表面上にピペット滴下した。接種ポリウレタンを、増殖について観察する前に、37℃のインキュベーター内に24時間放置した。該コーティングサンプルは、滅菌方法としての6サイクルのオートクレーブ処理を経ても大腸菌および黄色ブドウ球菌に対して依然として有効性を有していた。

10

【0051】

例 2 2

10.8グラムのポリビニルピロリドン/ジメチルアクリル酸(ISP)を48グラムの水に添加し、十分に混合し、pHを0.1NのHClにより約5に調整し、混合物を加熱し、70℃に1時間保った。1.2グラムのクウォットQUAB 426を添加し、混合物を2時間攪拌し、1Nの水酸化ナトリウム溶液によりpH7に調整した。2.5%のこの組成物を、2.5%のTWEEN 20と一緒に、米国特許第4,642,267号の例2に従う架橋剤を含む標準の医療用コーティング配合物中に混和させた。標準の医療用コーティングを製造するために、47gの水と10gのN-メチルピロリドン、10gのポリビニルピロリドン(Kollidon 90; BASF社)、33gの線状ポリウレタン水性分散液(Neorez R940; Polyvinyl Chemical Industries社)および0.1gのアジリジン(CX100)に添加した。サンプルを、2.54cm×5.08cm(1"×2")のポリカーボネート片を上記組成物でコーティングすることによって製造し、100℃で1時間硬化させて、浸出後の長期抗菌性能について試験した。サンプルは、室温の食塩溶液中で上記の方法に従って浸出処理し、大腸菌および黄色ブドウ球菌に暴露させた。細菌増殖または細菌コロニー形成は、少なくとも1週間の浸出後において検出されなかった。

20

【0052】

例 2 3

例15に従ってコーティングしたサンプルを、その細胞毒潜在力について、マウスL929繊維芽細胞を使用することによって試験した。コーティングサンプルを培地中に24時間浸漬し、その後取出す。該培地中の細胞は生存していたのに対して、浸出性殺生剤の対照中は、細胞は、ほぼ100%の壊死を示していた。

30

【0053】

例 2 4

ポリウレタンフィルムを例15に従う配合物でコーティングし、抗凝固について試験した。無コーティングサンプルおよび例3に従うコーティングサンプルを対照として使用した。新鮮クエン酸ヒト全血を、塩化カルシウム(0.02M)を添加することによって再活性化した。50μlの再活性化ヒト血液を、コーティングおよび無コーティングポリウレタン双方の仕上げ面に滴下した。コーティングおよび無コーティングポリウレタンサンプルを、約30°の角度を有する10cmの勾配上に表を上にして置いた。再活性化血液滴の1滴を、勾配の各上の部分に置いた。無コーティング対照上並びに標準の潤滑性コーティングを有するサンプル上においては、血液滴は、下方へ移動せずに、血液滴を置いた地点に留まることによって標示される凝血を生じていた。本発明に従ってコーティングした抗菌性サンプル上に置いた液滴は、重力により下方に移動した。液滴は、連続して下方に流れサンプル底部に10分以内で達した。これらの結果は、本発明に従う非浸出性の抗菌性ポリマーコーティング組成物が、ポリウレタン基体上にコーティングして硬化させたとき、コーティング基体上で凝血を生じさせないことを示している。

40

【0054】

上記のとおり、本発明の好ましい実施態様であると現在信じている事項を開示してきた

50

けれども、当業者であれば、他のおよびさらなる変更および修正を本発明の範囲または精神に逸脱することなく成し得ることは承知していることであろう。



## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT  |   | International application No.<br>PCT/US 07/01026   |
|--|---|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8): B05D 3/00; A61F 2/00 (2007.01)<br>USPC: 427/2.1; 424/423<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>USPC: 427/2.1; 424/423<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>USPC: 523/101,107,113; 424/423,477; 427/2.1,2,3; 428/160; 604/367,368 (text search - see terms below)<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>PubWEST (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); DialogPro (General Research); Google<br>Antimicrobial, antibiotic, film, coat, hydrophilic, polymer, matrix, polyurethane, surfactant, quaternium, ammonium, project, angstrom, organic debris, call, reduce friction, percent, leach, isocyanate, catalyst, pyrrolidone, crosslink  |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |   |  |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| Y  | US 2005/0249791 A1 (HOBBS et al.) 10 November 2005 (10.11.2005), abstract, para [0010], [0011], [0034], [0041]-[0045], [0053]-[0055], [0062], [0064], [0084]-[0086], [0096], [0105]-[0107], [0120] and [0132].                                    | 1-58   |
| Y  | US 2002/0177628 A1 (BATICH et al.) 28 November 2002 (28.11.2002), abstract, para [0021]-[0024], [0035], [0036], [0040], [0044], [0046]-[0050], [0060], [0063], [0064], [0068], [0072]-[0074], [0088], [0095], [0098] and claims 14, 28 and 42-44. | 1-58   |
| Y  | US 2005/0096249 A1 (JONAS et al.) 05 May 2005 (05.05.2005), abstract, para [0034]-[0036] and [0044]-[0051].   | 7, 22, 50  |
| Y  | US 6,203,317 B1 (DAVANATHAN) 20 March 2001 (20.03.2001), col 1, ln 5-17 and col 2, ln 28-55.  | 13-16, 28-30, 55-58  |
| Y  | US 6,716,895 B1 (TERRY) 06 April 2004 (06.04.2004), abstract, col 6, ln 22-59, col 9, ln 1-7, col 11, ln 17-25, col 12, ln 42-50, col 11, ln 6-25, col 12, ln 4-20, col 12, ln 55-65, col 13, ln 21-31 and col 13, ln 46-52.                      | 32-45  |
| Y  | US 2005/0042240 A1 (UTTERBERG et al.) 24 February 2005 (24.02.2005), claims 40 and 41   | 38, 39   |
| Y  | US 2005/0249695 A1 (TILLER et al.) 10 November 2005 (10.11.2005), para [0155], [0208], [0275]   | 1-58   |
| A  | US 2005/0095351 A1 (ZUMERIS et al.) 05 May 2005 (05.05.2005), para [0081].  | 12, 27, 54   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>  |   |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>21 July 2007 (21.07.2007)   |   | Date of mailing of the international search report<br>27 NOV 2007                              |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201  |   | Authorized officer:<br>Lee W. Young<br><br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/01026

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|---|--|-----------------------|
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                         | Relevant to claim No. |
| A   | US 2005/0191270 A1 (GRUENING et al.) 01 September 2005 (01.09.2005), para [0027]-[0031] and [0043]-[0046]. | 32-35                 |
| A   | US 2005/0271743 A1 (BURRELL et al.) 08 December 2005 (08.12.2005), para [0186].                            | 38, 39                |
| A   | US 2004/0109853 A1 (MCDANIEL) 10 June 2004 (10.06.2004), entire document.                                  | 1-58                  |
| A   | US 5,998,200 A (BONAVENTURA et al.) 07 December 1999 (07.12.1999), entire document.                        | 1-58                  |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.                    | F I           | テーマコード (参考) |
|--------------------------------|---------------|-------------|
| <b>C 0 9 D 7/12 (2006.01)</b>  | C 0 9 D 7/12  |             |
| <b>C 0 9 D 5/14 (2006.01)</b>  | C 0 9 D 5/14  |             |
| <b>A 6 1 L 33/00 (2006.01)</b> | A 6 1 L 33/00 | C           |
|                                | A 6 1 L 33/00 | P           |

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

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 クー シン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 1 6 イースト ブランズウィック エグガーズ  
ストリート 5 4

(72)発明者 グルーニク ライナー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 2 0 パスキング リッジ ヴアヒーズ ドライブ  
2 4

(72)発明者 メリット カレン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 4 4 ヒルズボロー オーテン ロード 5 7 4  
アパートメント 2 エイ

(72)発明者 チェン ポール エヌ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 4 4 2 4 カナンデグア ケネディー ストリート 1 4 0

(72)発明者 ファレヴィッチ ヴィタリー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 5 4 パーシパニー ボールドウィン ロード 3  
5 0

F ターム(参考) 4C081 AC06 BA05 CA211 CA212 CE01 CE03

4J002 AB021 AB031 AD021 BC121 BE021 BE041 BG011 BG071 BG072 BJ001  
BJ002 CH021 CK022 DE029 EA019 EA039 EB029 EC057 ED029 EE017  
EE039 EH039 EH159 EL069 EN028 EN047 EN136 ER007 EU017 EU029  
EU187 EV256 EZ008 EZ018 FD147 FD158 FD186 FD312 FD316 GB01  
GH00 HA05 HA07  
4J038 CG101 CG171 CK021 CK031 EA011 GA02 GA05 GA06 GA09 GA13  
MA07 NA05 PB01 PC01 PC02 PC03 PC08 PC10