

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4699987号
(P4699987)

(45) 発行日 平成23年6月15日 (2011.6.15)

(24) 登録日 平成23年3月11日 (2011.3.11)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 M 25/00 (2006.01)

A 6 1 M 25/00 4 6 4

A 6 1 B 19/02 (2006.01)

A 6 1 B 19/02 5 0 5

請求項の数 8 (全 40 頁)

(21) 出願番号 特願2006-501531 (P2006-501531)
 (86) (22) 出願日 平成16年2月26日 (2004.2.26)
 (65) 公表番号 特表2006-519039 (P2006-519039A)
 (43) 公表日 平成18年8月24日 (2006.8.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/DK2004/000129
 (87) 国際公開番号 W02004/075944
 (87) 国際公開日 平成16年9月10日 (2004.9.10)
 審査請求日 平成19年2月8日 (2007.2.8)
 (31) 優先権主張番号 PA200300296
 (32) 優先日 平成15年2月26日 (2003.2.26)
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)
 (31) 優先権主張番号 PA200300298
 (32) 優先日 平成15年2月26日 (2003.2.26)
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)

(73) 特許権者 500085884
 コロブラスト アクティーゼルスカブ
 デンマーク国ハムルベック、ホルテダム、
 1
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100134784
 弁理士 中村 和美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 過酸化水素を含むコーティングを有する医療器具の製造用アセンブリー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カテーテル要素の少なくとも一部を覆う親水性コーティングを有する少なくとも1つのカテーテル要素 (1 , 2)、前記親水性コーティングを膨潤するための少なくとも1つの液体膨潤性媒体、及び包装手段 (3) を含む、カテーテルアセンブリーであって、

前記包装手段 (3) の第1のコンパートメント (4) は、前記カテーテル要素 (1 , 2) 及び第2のコンパートメント (5) を保持するように改造され、

前記液体膨潤性媒体の一部としての過酸化水素の水溶液によって特徴付けられ、そして前記過酸化水素の水溶液を収容するように改造される前記包装手段 (3) の第2のコンパートメント (5) によって特徴付けられ、前記水溶液はキレート剤である安定剤を更に含む、カテーテルアセンブリー。

【請求項 2】

前記キレート剤が、ジエチレントリアミン五酢酸 (D E T A P A C)、デフェロキサミン及びジエチレントリアミン五 (メチレンホスホン酸) (D E T A P M P) から成る群より選ばれる、請求項 1 記載のカテーテルアセンブリー。

【請求項 3】

前記包装手段 (3) の第1のコンパートメント (4) が前記カテーテル要素 (1 , 2) を保持するように改造され、かつ前記包装手段 (3) の第2のコンパートメント (5) が前記液体膨潤性媒体及び前記過酸化水素の少なくとも一部を収容するように改造されている、請求項 1 又は 2 記載のカテーテルアセンブリー。

【請求項 4】

前記包装手段(3)の第1のコンパートメント(4)が前記液体膨潤性媒体の少なくとも一部を収容し、かつ前記液体膨潤性媒体の別の部分が過酸化水素の水溶液である、請求項3記載のカテーテルアセンブリー。

【請求項 5】

前記包装手段(3)の第1のコンパートメント(4)が前記カテーテル要素(1, 2)を保持するように改造され、かつ前記包装手段(3)の第2のコンパートメント(5)が、過酸化水素の水溶液である液体膨潤性媒体の全量を収容するように改造される、請求項3記載のカテーテルアセンブリー。

【請求項 6】

前記液体膨潤性媒体及び前記過酸化水素が、安定剤、緩衝剤及び浸透圧上昇剤から選ばれる1以上の成分を更に含む水溶液を形成する、請求項3記載のカテーテルアセンブリー。

【請求項 7】

前記過酸化水素の水溶液が
0.01~5.0% (w/w) の過酸化水素、
25~1200mg/Lの1つ以上の安定剤、
0~25mMの1つ以上の緩衝剤、及び
0~300mMの浸透圧上昇剤
を含み、2.0~8.5の範囲のpHを有する、請求項6記載のカテーテルアセンブリー。

【請求項 8】

前記親水性コーティングが、架橋したポリビニルピロリドンを含み、第1のコンパートメント(4)が前記カテーテル要素(1, 2)を収容し、第2のコンパートメント(5)が前記液体膨潤性媒体を収容し、前記液体膨潤性媒体が以下の組成：

0.1~3.0% (w/w) の過酸化水素、
25~1200mg/Lの1つ以上の安定剤、
0~10mMの1つ以上の緩衝剤、
0~300mMの浸透圧上昇剤、
0~2000mg/Lの他の成分、及び
残りの純水

を有し、2.0~8.5の範囲のpHを有する、請求項1~7のいずれか1項記載のカテーテルアセンブリー。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、医療器具の表面の少なくとも一部の上に、多孔性ポリマー組成物（例えば親水性コーティング）を有する医療器具を提供するのに有用なアセンブリーに関し、ここで該コーティングは、液体例えば液体膨潤性媒体（これは過酸化水素を含む）を含む。

【0002】

本発明はまた、かかる医療器具、過酸化水素を含む具体的な膨潤性媒体、およびアセンブリーと医療器具の医学的使用に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

多くの医学的応用において、医療器具の少なくとも一部を構成するポリマー組成物（例えば親水性コーティング、ヒドロゲル、足場剤（scaffold）、接着剤など）は、人体と密接に接触することを目的とする。医療器具は、ヒトの空洞をカバーまたは充填するように導入することを目的とする。空洞または開口部の例は、天然に存在する空洞、例えば尿道、口、耳、鼻、目、直腸であるか、またはこれは、手術や計画した作用の結果としての人

10

20

30

40

50

工的開口部、例えば動脈、静脈、リンパ節の穴または開口部、または消化管の開口部、例えば人口肛門形成術、回腸フისტル形成術、ウロストミー（urostomy）、または予測できない作用により生じる開口部もしくは空洞がある。該医療器具またはポリマー組成物はまた、四肢（足、指、つま先、脇の下）の間の設置、または接着剤の介入の結果として人体への物理的付着に使用される。

【0004】

医療器具のポリマー組成物は、柔らかく曲げやすくなるように、かつ滑る部分との摩擦を低下させるように作製することができる。例えばこれは、医療器具、例えば血管、消化管および尿路系のようなヒトの空洞への導入のためのカテーテルを、親水性コーティングで被覆することが知られている。コーティングが水溶液または水で膨潤すると、医療器具の表面はすべりやすくなり、組織への傷害を最小にして痛み無しで空洞に導入するのに非常に適している。

【0005】

該種類の器具（例えば親水性コーティングを有するカテーテル）がヒトの空洞に導入される場合、正常なヒト防御バリアが貫通され、微生物（すなわちウイルス、細菌、真菌、カビ、バクテリオファージ、または組織様もしくは複数の組織化された細胞のような小細胞）が導入されることがある。毎日日常的に間欠尿道カテーテル法を行っているヒトは、症候性尿路感染症（UTI）の問題を有することが知られている。同様に、ヒトの組織と密接に接触する多くの他の医療器具は、微生物感染症を引き起こすことがある。

【0006】

過酸化水素は抗菌作用を有することが知られている。これは容易に分解することが知られている。還元された遷移金属イオン（例えば鉄(II)および銅(I)）との反応により、過酸化水素はフェントン（Fenton）反応により分解して、高反応性のヒドロキシルラジカルを生成する。フェントン反応からのヒドロキシルラジカルは、過酸化水素を破壊して、過酸化水素を含む製品の寿命を低下させることは別に、コーティングシステムの種々の成分との反応により、ポリマーコーティング特に親水性コーティングを損傷する可能性がある。遷移金属イオンによる水の汚染は、例えばスチールタンクまたはガラス中での水の保存により発生する。例えばイオン交換により精製された水でも、微量の遷移金属イオンが存在することがある。すなわち、過酸化水素を含む液体を含むポリマーコーティングは、一般に長期保存には適さないと考えられている。

【0007】

米国特許第5,130,124号は、過酸化水素の安定化された膜形成性抗菌性組成物を開示する。

米国特許第5,951,458号は、血管への酸化剤の適用、例えばバルーンカテーテルを介する過酸化水素の供給により、再狭窄を抑制する方法を開示する。すなわちこのUS特許は、親水性コーティング中に存在する場合の過酸化水素の安定性の問題を解決していない。

【発明の開示】

【0008】

発明の要約

本発明は、過酸化水素（ H_2O_2 ）の有利な性質を利用し、同時に過酸化水素の不安定性から生じる有害な作用を避ける手段を含む。

【0009】

本発明の第1の態様は、(i) 多孔性ポリマー組成物のコーティングを有する少なくとも1つの医療器具要素（該コーティングは、該要素の少なくとも一部をカバーする）、(ii) 該ポリマー組成物の孔を占有するための少なくとも1つの液体、(iii) 過酸化水素源、および(iv) 包装手段（packing means）を含むアセンブリーであって、該包装手段は、少なくとも2つの分かれたコンパートメントに、該医療器具要素、該液体、および該過酸化水素源を保持するように改変されている、前記アセンブリーに関する。

【0010】

本発明の第2の態様は

0.1～3.0% (w/w) の過酸化水素、
25～1200mg/Lの1つ以上の安定剤、
0～10mMの1つ以上の緩衝剤、
0～300mMの浸透圧上昇剤、
0～2000mg/Lの他の成分、および
残りの純水

からなり、pHが2.0～8.5の範囲である、抗菌性液体膨潤性媒体に関する。

【0011】

本発明の第3の態様は、その少なくとも一部の上に多孔性ポリマー組成物のコーティングを有する医療器具であって、該コーティングは、過酸化水素と過酸化水素を安定化する物質とを含む液体を含む、前記医療器具に関する。

10

【0012】

本発明の第4の態様は、第1の工程で、上で定義したアセンブリーから医療器具が製造され、第2の工程で、これが該医療器具の必要な哺乳動物の体の部分に接触される、微生物感染症の治療、緩和、または予防法に関する。

【0013】

本発明の第5の態様は、上で定義した医療器具が、該医療器具の必要な哺乳動物の体の部分に接触される、微生物感染症の治療、緩和、または予防法に関する。

【0014】

本発明の第6の態様は、(i) 多孔性ポリマー組成物のコーティングを有する少なくとも1つの医療器具要素（該コーティングは、該要素の少なくとも一部をカバーし、該コーティングの中に、過酸化水素を含む液体が存在する）と、(ii) 該医療器具要素を保持するように改造した包装手段とを含むアセンブリーに関する。

20

【0015】

発明の詳細な説明

アセンブリー

過酸化水素がポリマーコーティング、特に親水性コーティング中に存在する時の過酸化水素の安定性についての上記問題を考慮して、本発明は、その器具のコーティングが明確な量の過酸化水素を含有する医療器具を、その使用直前に作製するのに有用なアセンブリーを提供する。

30

【0016】

すなわち本発明は、医療器具の表面の少なくとも一部の上に、多孔性ポリマー組成物のコーティング（例えば親水性コーティング）を有する医療器具を得るための手段（すなわちアセンブリー）を提供することにより、上記問題に対する解答を提供し、ここで該コーティングは、液体例えば液体膨潤性媒体（これは過酸化水素を含む）を含む。

【0017】

本明細書の実施例から明らかなように、かかる医療器具は、使用による微生物感染症（例えば尿路感染症）の発症の抑制についての利点を効率的に提供する。さらに上記安定性問題が低減される。

【0018】

40

さらに詳しくは本発明は、(i) 多孔性ポリマー組成物のコーティングを有する少なくとも1つの医療器具要素（該コーティングは、該要素の少なくとも一部をカバーする）、(ii) 該ポリマー組成物の孔を占有するための少なくとも1つの液体、(iii) 過酸化水素源、および(iv) 包装手段を含むアセンブリーを提供し、該包装手段は、少なくとも2つの分かれたコンパートメントに、該医療器具要素、該液体、および該過酸化水素源を保持するように改造されている。好適な実施態様において包装手段は、該医療器具、該液体、および該過酸化水素源を接触させるようにさらに改造される。

【0019】

医療器具

用語「医療器具」は、かなり広い意味で理解すべきである。医療器具の適当な例（装置

50

を含む)は、カテーテル(例えば尿カテーテル)、内視鏡、喉頭鏡、供給用チューブ、排液用チューブ、ガイドワイヤー、コンドーム、ユリシ-ツ(urisheaths)、バリアコーティング(例えばグラブ、ステントおよび他のインプラント)、体外血液路、膜(例えば、透析、血液フィルター用)、循環補助器具、創傷ケア用包帯、および人工肛門バッグである。最も関連するのは、カテーテル、喉頭鏡、供給用チューブ、排液用チューブ、ガイドワイヤー、およびステントと他のインプラントである。本発明の範囲において特に関連する医療器具は、カテーテル、例えば尿カテーテルである。

【0020】

いくつかの医療器具は、1つ以上の医療器具要素から作製され、これは組み立てられ再構成されると、すぐ使用できる医療器具となる。「医療器具要素」および「カテーテル要素」への言及は、かかる医療器具またはカテーテル(すなわち、接合された医療器具またはカテーテル)、または「すぐ使用できる」医療器具またはカテーテルの一部を意味する。

10

【0021】

医療器具および医療器具要素は、多様な種類の基材、例えばプラスチック、金属、ガラス、セラミックスなどから形成することができる。医療器具のプラスチック材料の一般的な例は、ポリマー(例えばポリウレタンおよびこれらのコポリマー)、またはポリエーテルブロックアミド、例えばペバックス(Pebax)(登録商標)または他のポリマー材料(ポリ塩化ビニル、ポリアミド、シリコーン、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマー(SEBS)、スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマー(SIS)、スチレン-エチレン/プロピレン-スチレンブロックコポリマー(SEPS)、エチレン-酢酸ビニルコポリマー(EVA)、ポリエチレン(PE)、メタロセン-触媒ポリエチレン、およびエチレンとプロピレンのコポリマー、またはその混合物)である。本発明の関連の大きい材料は、ポリウレタンとこれらのコポリマーである。

20

【0022】

本発明において医療器具は、その表面の少なくとも一部の上(すなわち、基材の表面の少なくとも一部の上)に、多孔性ポリマー組成物のコーティング(例えば、親水性コーティング)を有する。ある実施態様において多孔性ポリマー組成物のコーティング(例えば親水性コーティング)は、基質ポリマーの全(外部)表面に適用され、他のある実施態様では、表面の一部にのみ適用される。最も関連する実施態様において、コーティングは、医療器具の表面の少なくとも一部(好ましくは全表面)に適用され、これは正しく使用すると、医療器具が企図されるヒトの体の部分と直接接触する。

30

【0023】

本明細書において、ポリマー組成物は、(i)ポリマー組成物のコーティングは、毛細管力(例えば、スポンジにより示されるもの)により、液体媒体を保持するのに適した孔スペースを有する、または(ii)ポリマー組成物のコーティングは、例えば膨潤性ポリマーネットワーク内に実質的な量の水を保持できる膨潤性親水性ポリマーから公知のように、親水性の結果として多孔性でもよいという意味において「多孔性」である。ある例においてポリマー組成物の「多孔性」は、2つの上記「現象」の組合せの結果でもよい。

【0024】

特に関係するポリマー組成物は、医療器具(例えばカテーテル)の表面の少なくとも一部の上に親水性コーティングを形成する実質的な量(すなわち、少なくとも50%(w/w))の膨潤性親水性ポリマーを含む。ある応用においてポリマー組成物(例えば、ポリビニルピロリドンのような親水性ポリマー)は、架橋していることが有利である。

40

【0025】

かかる膨潤性親水性ポリマーの一般的な例は、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ(メタ)アクリル酸、ポリ(メタ)アクリル酸アミド、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、キトサン、多糖類;または2つ以上のモノマー(N-ビニルピロリドン、ビニルアルコール、(メタ)アクリル酸、(メタ)アクリル酸アミド、(メタ)アクリル酸エステル(例えば

50

メタクリル酸ヒドロキシエチル)、無水マレイン酸、マレイミド、メチルビニルエーテル、アルキルビニルエーテル、および他の不飽和化合物)の任意のホモポリマーもしくはコポリマーである。さらに親水性ポリマーは、これらのホモポリマーまたはコポリマーの任意の混合物である。不飽和ビニル性二重結合を含む他の放射線硬化性親水性ポリマーもまた、コーティングのために適切に使用することができる。かかるポリマーは、ジメチルアミノエチルメタクリレートのようなアクリル酸物質に、N-ビニルピロリドン、メタクリル酸、メタクリル酸エステル、メチルビニルエーテルなどを共重合してブレポリマーにすることにより作製される。かかるブレポリマーは一般的に表面まで被覆され、最終的に放射線で硬化される。コーティングの親水性ポリマーはさらに、上記種類のポリマーにアクリル酸性のモノマーを加えることにより作製される。ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンは、かかる親水性コーティングに特に有用である。

10

【0026】

最も好ましくはコーティングの親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドンまたはこれらのコポリマー(例えば、ポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー)よりなる群から選択される。これらの種類のポリマーはさらに、放射線により架橋される。純粋なポリビニルピロリドン(ポリ(N-ビニル-2-ピロリドン);PVP)を使用する時は、それぞれがコーティングに種々の特性を与える種々の鎖の長さが選択される。かかるポリビニルピロリドンポリマーは、数平均分子量が100,000を超える。例えば、分子量1,200,000を有するPVP K-90を選択することができるが、他の分子量を有する他の種類のPVPも使用される。

【0027】

20

ある関係する実施態様において基質ポリマーはポリウレタンであり、親水性ポリマーはポリビニルピロリドンである。

【0028】

親水性コーティングを作製する時に、例えば親水性ポリマーの架橋を促進するように、または基質表面へのポリマーの結合を改良するように、1つ以上の添加剤が含有されてもよい。かかる添加剤は当該分野で公知であり、UV開始剤、例えばW098/58990号に記載のものがある。適当なUV重合開始剤の例は、エサキュア(Esacure)(登録商標)KIP150である。親水性コーティングはさらに、可塑剤、例えばクエン酸アセチルトリエチル、ジメチルスルホン、炭酸エチレン、二酢酸グリセロール、三酢酸グリセロール、ヘキサメチルスホラミド、イソホロン、サリチル酸メチル、N-アセチルモルホリン、炭酸プロピレン、キノリン、スルホラン、クエン酸トリエチル、およびリン酸トリエチルを含む。

30

【0029】

親水性コーティングは、ポリマー溶液を親水性コーティングが必要な医療器具もしくは医療器具要素またはその一部の上に、浸漬、噴霧またはブラシかけにより適用される。あるいは同時押し出し形成によりコーティング層を形成してもよい。

【0030】

医療器具要素上のポリビニルピロリドンコーティングは、N-メチルピロリドン、ポリビニルピロリドンまたはこれらのコポリマー(N-ビニルピロリドンとポリ(メタ)アクリル酸、アクリルアミド、ビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルメチルエステル、ポリビニルメチルエーテル-無水マレイン酸、カルボキシメチルセルロース、またはヒドロキシエチルセルロース)を含有する溶液を、随時UV光開始剤(例えばエサキュア(Esacure)(登録商標)KIP150)およびエタノールに溶解した可塑剤を使用して適用することにより形成される。

40

【0031】

親水性コーティング(特に基質ポリマーと親水性コーティングの組合せの一部)の適用前に、プライマーコーティングは、多孔性ポリマー組成物(例えば親水性コーティング)を生成するポリマー組成物の適用の前に適用することが有利である。ある実施態様において、プライマーコーティングは、ポリマー溶液の希薄溶液から作成される。

【0032】

ポリマー組成物のコーティングが、毛細管力により液体媒体を収容するのに適した多孔

50

性スペースを有する「スポンジ様」構造である別の実施態様において、コーティングは、医療器具の基材を「スポンジ様」構造を生成する材料と同時押し出すことにより、または医療器具の基材を、後に硬化により膨張させて多孔性コーティングを生成する「スポンジ様」構造になる材料（またはその溶液）中に浸漬することにより、作製される。

【0033】

液体（液体膨潤性媒体）

アセンブリーの一部である液体は、液体と過酸化水素が多孔性ポリマー組成物の孔を充填するような使用において、多孔性ポリマー組成物と接触される。ある実施態様において液体の一部またはすべてはまず多孔性ポリマー組成物と接触される。親水性ポリマー（例えば、架橋したPVPのような架橋親水性ポリマー）について、液体（すなわち液体膨潤性媒体）は、接触により親水性ポリマーを膨潤させて、膨潤した親水性コーティングを生成する。

10

【0034】

アセンブリーは、1つ以上の液体（例えば、液体膨潤性媒体）を含有してもよく、2つ以上が含まれる場合、かかる液体は好ましくは混合物である。

【0035】

多くの実施態様において1つ以上の液体は、水（アクア）および水溶液（例えば、過酸化水素水溶液）から選択される。水溶液は一般に、少なくとも90% (w/w)、例えば少なくとも95% (w/w)、または少なくとも97% (w/w) の水を含む。

【0036】

20

過酸化水素源

過酸化水素源は一般に、液体過酸化水素源（すなわち過酸化水素の水溶液）および固体過酸化水素源（すなわち、加熱または水への暴露により過酸化水素を放出する固体化合物）から選択される。液体過酸化水素源は好ましくは、過酸化水素の分解を低減または排除するために安定化される（後述）。

【0037】

固体過酸化水素源の例は、例えば化合物中で結合した過酸化水素（例えばポリビニルピロリドン（PVP）中で結合した過酸化水素の固体化合物）、および、例えば水と反応して過酸化水素を生成する可能性のある化合物、例えば過ホウ素酸（例えば過ホウ素酸ナトリウム）、過炭酸塩（例えば過炭酸ナトリウム）、過リン酸塩（例えば過リン酸ナトリウム）、過硫酸塩（例えば過硫酸カリウム）、過モノ硫酸塩、過二硫酸塩、尿素過酸化物などである。

30

【0038】

本明細書において過酸化水素源は、1つ以上の供給源の分子種、および液体過酸化水素源と組合せた固体供給源でもよいことを理解されたい。

【0039】

過酸化水素コーティング組成物とヒト組織細胞との生体適合性を得るために、使用前の液体中の過酸化水素の濃度は、作製したおよびすぐ使用できる医療器具（例えばカテーテル）の液体（例えば膨潤性媒体）中で測定する時、低レベルに、例えば0.01~5.0%、例えば0.1~3.0%、例えば0.2~2.0%、例えば1%に維持すべきである。濃度は、すべての液体を液体または固体過酸化水素源に接触した時に得られるものに対応する。

40

【0040】

過酸化水素は、体内で急速に分解されて水と酸素になることがよく知られた物質である。すなわち過酸化水素は、低濃度で投与されると人体に害を与えない。しかし、医学用途に適した条件下では過酸化水素はかなり容易に分解するという事実は、多孔性ポリマー組成物のコーティング（例えば親水性コーティング）を有する医療器具（例えば尿カテーテル）が、過酸化水素を含有する液体膨潤性媒体と接触して保存される時、安定性の問題を引き起こす。製造後の医療器具が比較的長い保存寿命（例えば、数ヶ月~1年またはそれ以上）を有するべきものである場合、この問題は、特に解決すべきである（実施例参照）。

50

【0041】

包装手段

上記の安定性問題を考慮すると、本発明のアセンブリーはまた、(iv) (i) 該医療器具要素、(ii) 該液体、および(iii) 該過酸化水素源を、少なくとも2つの分かれたコンパートメントに収容する包装手段を含み、すなわち、包装手段が一定の構成である時、3つの項目(i)～(iii)すべてが直接互いに接触することではなく、すなわち3つの項目(i)～(iii)は「少なくとも2つの『分かれた』コンパートメント」中にある。

【0042】

包装手段中の2つの分かれたコンパートメントは、(i) 第1のコンパートメントが第2のコンパートメントに隣接するように；(ii) 第2のコンパートメントが第1のコンパートメント内にあるように、およびその逆；(iii) 第1のコンパートメントと第2のコンパートメントが、包装手段の第3のコンパートメント内でゆるく配置されたバッグ、アンプル、カプセルなどにより構成されるように、配置される。他の可能な配置も企図されることを当業者は理解するであろう。

10

【0043】

包装手段のある実施態様において該第2のコンパートメントは、密封手段が除去された時に、過酸化水素源を第1のコンパートメントに放出するように改変された密封手段を有する。

【0044】

用語「包装手段」は、他の物体、液体などを閉じこめて、該物体、液体などを包装手段の外部から遮断するようにした構造物を意味する。

20

【0045】

包装手段は、ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)、ニフッ化ポリビニリデン(PVDF)、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、ゴム(例えば、合成カウチーク-エチレン-プロピレン-ジエン-モノマー(EPDM)、FKMフルオロエラストマー)、およびかかるポリマーやゴムで被覆された紙がある。過酸化水素の保存に適したプラスチックやゴムは、耐腐食性であり、過酸化水素を分解してはならない。過酸化水素を含有するコンパートメントの内表面もまた、チタンやプラチナのような不活性金属で被覆してもよい。ポリエチレンは過酸化水素との反応が遅いため、過酸化水素源と接触するコンパートメントの内張りのために、本発明の最も好ましい材料である。

30

【0046】

過酸化水素または過酸化水素の溶液を含むコンパートメントを構成する包装手段の一部は、過酸化水素の安定性への有害な作用を避けるように気体不浸透性(および、また不透明性)を得るために、多層材料からなる実施態様である。この多層材料は、ポリエチレンテレフタレート(PET)/アルミニウム/ポリエチレン(PE)からなる3層の箔でもよく、ここでポリエチレンは、過酸化水素または過酸化水素含有膨潤性媒体と直接接触するコンパートメントの内層である。

【0047】

本明細書において、用語「気体不浸透性」はアセンブリーの推奨寿命(これは最大5年、一般的には約36ヶ月またはそれ以上である)を超える期間、液体膨潤性媒体の蒸発による拡散に対して十分に気密である任意の材料を意味する。

40

【0048】

包装手段は好ましくは、該医療器具要素、該液体、および該過酸化水素源の間の接触を確立できるようにさらに改造される。

【0049】

アセンブリーを使用すると、(i) 該医療器具要素、(ii) 該液体、および(iii) 該過酸化水素源は、医療器具要素のコーティングを提供する目的のために、過酸化水素を含む液体と接触されるように、1つまたは両方(またはすべて)のコンパートメントが開かれる。上で概説したようにコンパートメントが開くことは、1つまたは両方(またはすべて)のコンパートメントを突き出すこと、密封を破ること、キャップをねじることなど(後述

50

）を伴う。

【0050】

好適な変更態様において、成分は包装手段内ですなわち包装手段がまだ成分を包んでいる時に、互いに接触される。こうして、医療器具のコーティングの湿潤化は無菌条件下で行うことができる。

【0051】

包装手段の多くのデザインが企図され、この目的に適した包装手段の例は、例えばEP09 23398号とW003/092779号、および図1と2に開示される。

【0052】

図1は、2つの分かれたコンパートメント（4と5）を有する包装手段(3)の例を示す。第1のコンパートメント(4)は、その1つ（1）が多孔性ポリマー組成物のコーティングを有する2つのカテーテル要素（1と2）からなるカテーテルを収容する。小袋型の第2のコンパートメント(5)は、第1のコンパートメント(4)内で配置され、液体膨潤性媒体（例えば過酸化水素溶液）を収容する。小袋(5)の出口部分(6)は、カテーテル要素（1と2）に面する。出口部分(6)は、接合(7)の形の破断可能な閉包により閉じられ、小袋(5)上で加圧することにより破断される比較的弱い結合を与える。これは、包装手段(3)を実際に開くことなく、包装手段を押しつぶすことにより行われる。こうしてカテーテル要素(1)の湿潤化（膨潤化）が、無菌条件下で行われる。

【0053】

図2は、2つの分かれたコンパートメント（4と5）を有する包装手段(3)の別の例を示す。第1のコンパートメント(4)は、その1つ（1）が多孔性ポリマー組成物のコーティングを有する2つのカテーテル要素（1と2）からなるカテーテルを収容する。剛性容器型の第2のコンパートメント(5)は、第1のコンパートメント(4)に隣接して配置され、液体膨潤性媒体（例えば過酸化水素溶液）を収容する。剛性容器(5)の末端壁(8)は、第1のコンパートメント(4)の末端壁(9)に面している。例示されるように（図2(b)）、第2のコンパートメント(5)は、末端壁(8)と末端壁(9)に備えられた液体出口開口部と入り口開口部が液体フロー位置になるように、第1のコンパートメント(4)の末端壁(9)に対して回転できるように配置される。第2のコンパートメント(5)の液体膨潤性媒体は、カテーテル要素(1)のコーティングの孔に入ることができる。

【0054】

本発明が適用できる市販品の例は、製品に組み込まれた液体膨潤性媒体を有するアンプル（第2のコンパートメント）を有する尿親水性被覆カテーテルのアセンブリーであり、例えばアストラテック・エービー（Astra Tech AB）が扱う「ロフリック（LoFric）（登録商標）H20」とコロプラスト・エー／エス（Coloplast A/S）が扱う「イージカス（登録商標）セット（EasiCath(TM) Set）」である。これらの製品では、液体膨潤性媒体を有するアンプルは、乾燥した被覆カテーテルから分離されている。使用前にアンプルが破られ、液体膨潤性媒体は親水性コーティング中に吸収される。

【0055】

アセンブリーの種々の実施態様

上で定義したアセンブリーの1つの関連する実施態様においてポリマー組成物は、医療器具要素の表面の少なくとも一部の上に親水性コーティングを形成する親水性ポリマーと、液体膨潤性媒体とを含む。

【0056】

さらなる関連する実施態様において、医療器具要素はカテーテル要素を含む。さらに詳しくは医療器具は、尿カテーテルのようなカテーテルである。好適な実施態様においてカテーテル要素の少なくとも一部は、摩擦を低減し、体の開口部（例えば尿道）に過酸化水素を導入するように改造した親水性コーティングを有する。

【0057】

本発明の最も好適な実施態様においてアセンブリーは、(i) 該カテーテル要素の少なくとも一部をカバーする親水性コーティングを有する少なくとも1つのカテーテル要素、(ii)

10

20

30

40

50

）該親水性コーティングを膨潤させるための少なくとも1つの膨潤性媒体、(iii) 過酸化水素源、および(iv) 包装手段、を含むカテーテルアセンブリーであり、該包装手段は、該カテーテル要素、該膨潤性媒体、および過酸化水素源を、少なくとも2つの分かれたコンパートメントに収容するように改造される。

【0058】

ある実施態様において包装手段は、例えば上記で概説したように、カテーテル要素、膨潤性媒体、および過酸化水素源との間で接触を確立するように改造される。

【0059】

本発明は、主に以下の「カテーテル」実施態様および「親水性コーティング」実施態様に関して記載されるが、記載のガイドラインは本発明の他の実施態様に等しく適用されることを理解されたい。

【0060】

カテーテルアセンブリーのある主要な実施態様において、包装手段の第1のコンパートメントはカテーテル要素を収容するように改造され、包装手段の第2のコンパートメントは過酸化水素源を収容するように改造される。過酸化水素源は、1つ以上の丸剤または粉末として提供される固体であるか、または使用前にカテーテル要素に加えられる液体膨潤性媒体の少なくとも一部として過酸化水素の溶液が提供されてもよい。

【0061】

上記の1つの好適な実施態様は、該包装手段の第1のコンパートメントはカテーテル要素を収容するように改造され、該包装手段の第2のコンパートメントは、液体膨潤性媒体の少なくとも一部と過酸化水素源を収容するように改造されたものである。同じコンパートメント（すなわち第2のコンパートメント）中にある時は、液体膨潤性媒体と過酸化水素源は一般に、過酸化水素水溶液を生成し、すなわち第2のコンパートメントは、液体膨潤性媒体の少なくとも一部中に過酸化水素の溶液を収容する。すなわちこの実施態様において、過酸化水素源は水溶液中の過酸化水素である。

【0062】

上記の変更態様において包装手段の第1のコンパートメントは、液体膨潤性媒体の少なくとも一部を収容し、すなわちカテーテル要素は液体膨潤性媒体とともに少なくとも部分的に膨潤され、一方液体膨潤性媒体の他の部分は過酸化水素と一緒にされる。これは、カテーテル要素があらかじめ膨潤した状態で提供されるという利点を有する。しかしこの変更態様では、過酸化水素含有膨潤性媒体の適当な部分が、親水性コーティングに入ることを確実にすることが重要である。

【0063】

上記変更態様において包装手段の第2のコンパートメントは、液体膨潤性媒体の全量を収容し、すなわちカテーテル要素は実質的に「乾燥」型で第1のコンパートメント中に存在する。

【0064】

すなわちある特に関連する変更態様において、該包装手段の第1のコンパートメントはカテーテル要素を収容するように改造され、該包装手段の第2のコンパートメントは液体膨潤性媒体と過酸化水素の全量を収容するように改造され、すなわち第2のコンパートメントは過酸化水素水溶液を収容する。

【0065】

上記実施態様の選択とは無関係に、アセンブリー中の液体（液体膨潤性媒体）と過酸化水素源の含量は好ましくは、液体（膨潤性媒体）と過酸化水素がポリマー組成物の孔中に存在する（例えば親水性コーティングを膨潤させた）時、液体（膨潤性媒体）の過酸化水素の濃度が0.01～5.0% (w/w)、例えば0.1～3.0% (w/w)、例えば0.2～2.0% (w/w) であるように選択される。包装手段の第2のコンパートメントが全液体膨潤性媒体中に過酸化水素の溶液を収容する実施態様において、上記濃度は、当然水溶液中の濃度に対応する。

【0066】

包装手段の第2のコンパートメントが液体膨潤性媒体の少なくとも一部中に過酸化水素

10

20

30

40

50

の溶液を収容する上記態様において、過酸化水素の濃度が、温度と露光に関して種々の条件下で何ヶ月または何年も保存後に一定レベルで維持されることを、アSEMBリーの製造業者が確実にすることがかなり重要である。すなわち、液体膨潤性媒体の少なくとも一部中の過酸化水素の溶液は、安定剤を含む。

【0067】

さらに詳しくは本発明者らは、液体膨潤性媒体中の過酸化水素の溶液が、安定剤、緩衝剤、および浸透圧上昇剤から選択される1つ以上の成分、特に少なくとも安定剤をさらに含む過酸化水素の水溶液である実施態様が好適であることを見出した。

【0068】

安定剤（最も一般的には、過酸化水素の分解を促進する可能性のある金属イオンに結合するように加えられるキレート剤から選択される）の例は、デフェロキサミン、多糖類、ゼラチン、酢酸塩、クエン酸塩、EDTAと対応する塩、ジエチレントリアミン五酢酸（DETA PAC）と対応する塩、エチレンジアミン四（メチレンホスホン酸）（EDATMP）または対応する塩、ジエチレントリアミン五（メチレンホスホン酸）（DETAPMP）または対応する塩、1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸（HEDP）または対応する塩、グルコン酸塩、オルトリン酸塩、ピロリン酸塩、三リン酸塩、ヘキサメタリン酸塩、フィチン酸塩、ソルビトール、酒石酸塩、ケイ酸塩（例えばコロイドケイ酸塩）、コロイドスズ酸塩、ピロリン酸ナトリウム、および有機ホスホン酸塩である。好適な例は、EDTA、ゼラチン、デフェロキサミン、多糖類、およびジエチレントリアミン五酢酸（DETAPAC）である。本発明のさらに好適な実施態様において、該キレート剤は、DETAPMPまたはデフェロキサミン、ポリヒドロキサム酸（これはデスフェリオキサミンとしても知られている）である。

【0069】

過酸化水素の水溶液中の安定剤の含量は、一般的に0~2000mg/L、より一般的には25~1200mg/Lである。

【0070】

緩衝剤の例は、クエン酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、リン酸塩、安息香酸塩、アミノ酸、ギ酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、スルファニル酸塩、ホウ酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、および同様の物質がある。

【0071】

過酸化水素水溶液中の緩衝剤の含量は、一般的には0~200mM、より一般的には0~50mM、例えば最大50mM、例えば2~50mMである。

【0072】

浸透圧上昇剤の例は、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウムなど）およびアルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウムなど）硝酸塩、アルカリ金属およびアルカリ土類金属硫酸塩、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩化物、グリシン、グリセロールおよび尿素である。浸透圧上昇剤は厳密には必要ではないが、医療器具使用中の快適性の改善に関係することが多い。

【0073】

過酸化水素水溶液中の浸透圧上昇剤の含量は、一般的には0~1000mM、より一般的には0~300mM、例えば最大300mMであり、例えば5~300mMである。

【0074】

過酸化水素の水溶液は、前に明記されていない少量の他の成分を含有してもよいことが企図される。かかる「他の成分」の含量は、一般的には0~2000mg/L、例えば0~500mg/Lである。

【0075】

一般的にこの水溶液は、pH範囲が2.0~8.5、好ましくは3.0~5.0の範囲である。

【0076】

ある実施態様において過酸化水素の水溶液は
0.01~5.0% (w/w) の過酸化水素、

0～2000mg/Lの1つ以上の安定剤、
0～200mMの1つ以上の緩衝剤、及び
0～1000mMの浸透圧上昇剤
を含み、2.0～8.5の範囲のpHを有する。

【0077】

別の実施態様において過酸化水素の水溶液は
0.01～5.0% (w/w) の過酸化水素、
25～1200mg/Lの1つ以上の安定剤、
0～25mMの1つ以上の緩衝剤、及び
0～300mMの浸透圧上昇剤
を含み、2.0～8.5の範囲のpHを有する。

10

【0078】

さらに別の実施態様において過酸化水素の水溶液は
0.1～3.0% (w/w) の過酸化水素、
25～1200mg/Lの1つ以上の安定剤、
0～10mMの1つ以上の緩衝剤、
0～300mMの浸透圧上昇剤、
0～2000mg/Lの他の成分、及び
残りの純水
からなり、2.0～8.5の範囲のpHを有する。

20

【0079】

現在の最も好適な実施態様において過酸化水素の水溶液は
0.3～2% (w/w) の過酸化水素、
25～1200mg/Lの安定剤（好ましくはDETAPMPとデフェロキサミンよりなる群から選択される）
0～300mMの浸透圧上昇剤としての硫酸ナトリウムまたは硝酸ナトリウム、
0～2000mg/Lの他の成分、及び
残りの純水
からなり、2.0～8.5の範囲のpHを有する。

【0080】

pHは一般的に、必要に応じて水酸化ナトリウムおよび硫酸または硝酸で調整される。
上記水溶液は、第2のコンパートメントが全液体膨潤性媒体を収容する実施態様について特に好適である。

30

【0081】

上記膨潤性媒体の観点から本発明はまた、「過酸化水素の水溶液」についての上記実施態様に対応する液体膨潤性媒体を提供し、これは親水性コーティングを膨潤させるのに有用である。特に本発明は

0.01～5.0% (w/w) の過酸化水素、
25～1200mg/Lの1つ以上の安定剤、
0～25mMの1つ以上の緩衝剤、及び
0～300mMの浸透圧上昇剤

40

を含み、2.0～8.5の範囲のpHを有する、抗菌性液体膨潤性媒体を提供する。

【0082】

異なる実施態様においてカテーテルアセンブリーの包装手段は、固体型の少なくとも1つの過酸化水素源を含有する。この実施態様において包装手段の第1のコンパートメントは、好ましくは少なくとも1つの過酸化水素源と少なくとも1つのカテーテル要素とを収容する。さらに詳しくは包装手段の第1のコンパートメントは、カテーテル要素と固体過酸化水素源とを収容するように改造される。好ましくは包装手段の第2のコンパートメントは、液体膨潤性媒体を収容するように改造される。

【0083】

50

固体過酸化水素源は、粉末、1つ以上の丸剤、1つ以上の錠剤、カプセル剤、粒子、または該第1のコンパートメントの内部側面上のコーティングもしくは膜の形でよく、または過酸化水素源はカテーテル要素中に取り込まれ、例えば親水性コーティング中に包埋された塊、コーティング中の層、またはコーティングの上の層として、取り込まれる。使用時に液体膨潤性媒体が添加され、過酸化水素源は該液体膨潤性媒体に溶解されるかまたは液体膨潤性媒体と反応して過酸化水素を放出し、過酸化水素は膨潤して親水性コーティングとなる。

【0084】

この実施態様の変更態様において固体過酸化水素源は、親水性コーティングの孔に捕捉された分子として、または親水性コーティングを製造するのに使用される固体過酸化水素源として、カテーテル要素のコーティング中に含まれる。その1つの変更態様において固体過酸化水素源は、ポリビニルピロリドン (PVP) と複合体形成した過酸化水素を含む。特に該親水性コーティングの少なくとも一部は、ポリビニルピロリドン (PVP) - 過酸化水素化合物から作製される。

10

【0085】

この実施態様においてポリマー組成物へのポリマー分子の化学的架橋または組立ては過酸化水素の存在下で行われ、過酸化水素が捕捉される。過酸化水素は、遊離型で存在するか、または化学的架橋反応に参加するかもしくは必要な成分の1つと複合化してもよい。例えばポリマー組成物は、過酸化水素と複合体を形成することができるポリマー（例えばPVPまたは関連するポリマー）を含有することができる。まずかかるポリマーと複合化した過酸化水素は、後にマトリックスと架橋して、例えば親水性コーティングを生成する。

20

【0086】

カテーテルアセンブリーのさらに別の実施態様において包装手段は、カテーテル要素を収容するように改造された第1のコンパートメント、液体膨潤性媒体を収容するように改造された第2のコンパートメント、および過酸化水素源を収容するように改造された第3のコンパートメントを含む。

【0087】

その好適な変更態様においてカテーテルアセンブリーは、包装手段が開かれた時、液体膨潤性媒体に過酸化水素源を自動的に放出するように改造された包装手段を含む。これは、過酸化水素を有するコンパートメントと、包装が開かれた時に破壊される箔膜により分離される液体膨潤性媒体を有するコンパートメントとを有することにより得られる。

30

【0088】

好適な実施態様

本発明の最も好適な実施態様において本発明は、(i) 該カテーテル要素の少なくとも一部をカバーする親水性コーティングを有する少なくとも1つのカテーテル要素（該親水性コーティングは架橋したポリビニルピロリドンを含む）、(ii) 該親水性コーティングを膨潤させるための少なくとも1つの液体膨潤性媒体、および(iv) 包装手段を含むカテーテルアセンブリーであり、該包装手段は、該カテーテル要素を収容する第1のコンパートメントと、該液体膨潤性媒体を収容する第2のコンパートメントとを有し、該液体膨潤性媒体は以下の組成：

40

- 0.1 ~ 3.0% (w/w) の過酸化水素、
 - 25 ~ 1200mg/Lの1つ以上の安定剤、
 - 0 ~ 10mMの1つ以上の緩衝剤、
 - 0 ~ 300mMの浸透圧上昇剤、
 - 0 ~ 2000mg/Lの他の成分、及び
 - 残りの純水
- を有し、2.0 ~ 8.5の範囲のpHを有する。

【0089】

さらなるまたは代替抗菌性物質を含むアセンブリー

上記アセンブリーが過酸化水素を有利な抗菌性物質として定義する事実とは無関係に、

50

1つ以上の他の抗菌性物質が、液体（膨潤性媒体）中で過酸化水素とともに、または過酸化水素の代替物として使用されることが企図される。かかるさらなるまたは代替抗菌性物質の例は、スルファジアジン銀、ヒダントイン銀、5,5-ジメチルヒダントイン銀、ポリマーイミダゾリル銀、塩化銀、チオ硫酸ナトリウム銀（SST）、チオサリチル酸銀、銀トリス錯体、ポリビニルピロリドン - ヨウ素（ポビドン - ヨウ素、PVP-I₂）、塩化ベンザルコニウム、プロノポール（Bronopol）（2-プロモ-2-ニトロ-1,3-プロパンジオール）、カトン（Kathon）（5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンと2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの80：20混合物）、サリチル酸フェニル、塩化亜鉛、塩化銅、ヘキサメチレンテトラミン、ジアゾリジニル尿素、マンデル酸、馬尿酸、クロラミンT、クロラミンB、ジグルコン酸クロルヘキシジン、ジヒドロクロリド、およびニトロフラゾンである。本発明の関連する抗菌性物質は、塩化ベンザルコニウム、スルファジアジン銀、ヒダントイン銀、5,5-ジメチルヒダントイン銀、およびポリマーイミダゾリル銀、特に塩化ベンザルコニウムである。

10

【0090】

すなわちアセンブリー（例えばカテーテルアセンブリー）の上記態様と実施態様はまた、1つ以上のかかる抗菌性物質と過酸化水素との組合せにも適している。

【0091】

さらにアセンブリー（例えばカテーテルアセンブリー）の上記態様と実施態様はまた、単独でまたは互いに組合せて、すなわち過酸化水素の存在無しで、必要に応じて変更を加えて、使用されるかかる代替抗菌性物質にも適している。

20

【0092】

アセンブリーの作製

本発明のアセンブリーは、一般的に、多孔性コーティング（特に親水性コーティング）、医療用途の液体、および医療器具の包装手段を有する医療器具の作製のための従来法を単に組合せることにより作製される。

【0093】

すなわち該包装手段の第1のコンパートメントがカテーテル要素を収容するように改変され、該包装手段の第2のコンパートメントが液体膨潤性媒体と過酸化水素源とを収容するように改変されている実施態様において、アセンブリーは、以下の工程を含む方法により作製することができる：関連する成分（本明細書の別の場所を参照）を組合せることによる液体膨潤性媒体の作製；従来法を使用するカテーテル要素の作製；包装手段の第1のコンパートメント内でのカテーテル要素の配置（おそらくコンパートメント壁の接合を含む）；包装手段の第2のコンパートメント内での液体膨潤性媒体の配置（おそらくコンパートメント壁への接合を含む）；およびおそらく、例えば放射線によるアセンブリーの滅菌。

30

【0094】

液体膨潤性媒体の少なくとも一部を含む親水性コーティングを含むアセンブリーについて放射線による滅菌が行われる場合、0.3～10%の親水性ポリマー、例えば本出願人によりEP0935478号（本明細書の実施例1も参照されたい）に開示されるような低分子量親水性ポリマー（分子量1500～50,000）を取り込むことにより、液体膨潤性媒体を修飾することが有利である。有用な親水性ポリマーの例は、PVP C-15（ISP）とPVP K-12（BASF）である。

40

【0095】

包装手段の作製と材料の実際の選択は、当業者に公知である。

【0096】

アセンブリーと医療器具の使用

上で定義したアセンブリーは、カテーテルのようなすぐ使用できる医療器具を作製するのに適切に使用される。第1のコンパートメント、第2のコンパートメント、およびさらなるコンパートメントの内容物が一緒にされ、こうして液体および/または過酸化水素がポリマー組成物の孔に入ることができる。ある実施態様において過酸化水素の水溶液（すな

50

わち過酸化水素含有膨潤性媒体)は、親水性ポリマーのコーティングを膨潤させることが可能である。

【0097】

図1と2に示す包装手段の例について、これは該図面の詳細な説明で記載されるように行われる。

【0098】

すぐ使用できる医療器具の作製後に、医療器具は通常の方法で使用され、すなわちユーザーまたは医療従事者は、医療器具を使用する従来の方法に比較して、特定の手段をとったり逸脱をすべきではない。

【0099】

尿カテーテルの場合、カテーテル(またはカテーテル要素)は尿道または人工的尿道開口部に挿入され、こうして尿道開口部に過酸化水素を導入する(すなわち、ウイルス、細菌、真菌、またはカビのような少なくとも一部の微生物に抑制作用を与える過酸化水素の濃度)。抗菌性作用の一部は、医療器具と尿道との直接の接触により得られ、そして器具が除去された後、尿道へのコーティングの一部および/または液体の沈着により作用が存在する。カテーテル化の間およびその後の作用の一部はまた、コーティングからの過酸化水素の流出によってもよい。

【0100】

全コーティング中に過酸化水素を有することにより、尿道中に存在する細菌は効率的用量/濃度の過酸化水素に暴露され、こうして死滅されるかまたは阻害される。また、全カテーテル要素表面は抗菌性物質を有するため、挿入前のカテーテルの取り扱いによる汚染に関連する感染リスクは、カテーテルの使用前または使用中に低減される。

【0101】

新規医療器具

上記から明らかなように本発明は、すぐ使用できる医療器具を提供するのに有用なアセンブリーを提供する。本発明のアセンブリーから生じる一部の医療器具は新規であると考えられる。

【0102】

すなわち本発明はまた、その表面の少なくとも一部の上に多孔性ポリマー組成物のコーティングを有する医療器具を提供し、ここで該コーティングは、過酸化水素と過酸化水素を安定化する物質とを含む液体を含む。

【0103】

最も一般的には該コーティング中の該液体の過酸化水素の濃度は、0.01~5.0%(w/w)、例えば0.1~3.0%(w/w) 例えば0.2~2.0%(w/w) の範囲である。

【0104】

過酸化水素を安定化する物質の有用な例は、上記で「安定剤」として定義されたものである。この液体はさらに、緩衝剤、浸透圧上昇剤を含み、本明細書で上記したように調整されたpHを有する。

【0105】

ある好適な実施態様において多孔性ポリマー組成物のコーティングは、少なくとも1つの親水性ポリマーの親水性コーティングであり、液体は該親水性ポリマーのための液体膨潤性媒体である。親水性コーティング/ポリマーは好ましくは、上記したように選択される。好ましくは少なくとも1つの親水性ポリマーはポリビニルピロリドンである。さらに好ましくは少なくとも1つの親水性ポリマーは架橋している。

【0106】

親水性コーティング(特に架橋したポリビニルピロリドンコーティング)に適した液体膨潤性媒体の例は、「過酸化水素の水溶液」についての実施態様として上記したものである。例えば液体膨潤性媒体は

0.01~5.0%(w/w) の過酸化水素、
25~1200mg/Lの1つ以上の安定剤、

10

20

30

40

50

0～25mMの1つ以上の緩衝剤、及び
0～300mMの浸透圧上昇剤
を含み、2.0～8.5の範囲のpHを有する。

【0107】

ある特に関連する実施態様において、医療器具は、尿カテーテルのようなカテーテルである。

【0108】

他の態様

本発明はまた、微生物感染症の治療、緩和、または予防の方法を提供し、ここで医療器具は第1の工程で、上記で定義したアセンブリーから作製され、第2の工程で、該医療器具を必要とする哺乳動物（例えばヒト）の体の一部と接触させられる。

10

【0109】

また本発明は、微生物感染症の治療、緩和、または予防方法を提供し、ここで上で定義した医療器具は、該医療器具を必要とする哺乳動物（例えばヒト）の体の一部と接触させられる。

【0110】

特に関係のある微生物感染症は、尿路感染症（UTI）を引き起こすものである。すなわち上記態様に特に関連する医療器具は、カテーテル、特に尿カテーテルであり、ここで尿路感染症の発症率が低下する。この結果は、従来の尿カテーテルの代わりに本発明のアセンブリーおよび尿カテーテルを使用すると、尿、尿道および/または尿道口中の細菌数が減少するために得られる、と考えられる。

20

【0111】

代替態様

過酸化水素を有する液体を含むコーティングを有する医療器具の組立て

本発明者らは、医療器具要素（例えばカテーテル要素）、膨潤性媒体、および過酸化水素源が、少なくとも2つの分かれたコンパートメントに収容される実施態様を好適であるとしているが、(i) 液体が存在し、かつ液体が過酸化水素を含むコーティング（例えば親水性コーティング）を有する医療器具（例えばカテーテル）、および(ii) そのコンパートメントに医療器具を収容するように改造された包装手段とを含むアセンブリーについて、過酸化水素の有利な性質を利用することができることも、企図される。アセンブリーは中程度の（それでもいくつかの用途には充分である）保存寿命しか有さないが、かかる医療器具は、直ちに使用できるという事実のために有用である。

30

【0112】

すなわち本発明者らはまた、(i) 多孔性ポリマー組成物のコーティングを有する少なくとも1つの医療器具要素（ここで、該コーティングは該要素の少なくとも一部をカバーし、かつ該コーティングは、過酸化水素を含む液体をその中に含む）と、(ii) 該医療器具要素を収容するように改造された包装手段とを含むアセンブリーを提供する。好ましくは医療器具要素は、包装手段の1つのコンパートメントに収容される。

【0113】

最も一般的には、該コーティング中の該液体中の過酸化水素の濃度は、0.01～5.0% (w/w)、例えば0.1～3.0% (w/w) 例えば0.2～2.0% (w/w) の範囲である。

40

【0114】

比較的長い保存寿命が好ましいいくつかの用途については、液体中の過酸化水素を安定化させる物質をさらに含むことが好ましい。過酸化水素を安定化させる有用な物質の例は、上で「安定剤」として定義したものである。この液体はさらに、緩衝剤、浸透圧上昇剤を含み、特に上記の可能性と範囲でpHが調整されている。

【0115】

好ましくはポリマー組成物は、少なくとも1つの親水性ポリマーを含む。親水性ポリマーは、例えば医療器具（例えば尿カテーテル）の表面の摩擦を小さくするための親水性コーティングで使用される。

50

【 0 1 1 6 】

放射線による滅菌が好ましい場合、0.3～10%の親水性ポリマー、例えば本出願人によりEP0935478号（本明細書の実施例1も参照されたい）に開示されるような低分子量親水性ポリマー（分子量1500～50,000）を取り込むことにより、液体膨潤性媒体を修飾することが有利である。有用な親水性ポリマーの例は、PVP C-15（ISP）とPVP K-12（BASF）である。

【 0 1 1 7 】

ある好適な実施態様において多孔性ポリマー組成物のコーティングは、少なくとも1つの親水性ポリマーのコーティングであり、液体は該親水性ポリマーの液体膨潤性媒体である。親水性コーティング／ポリマーは好ましくは、上で定義したように選択される。好ましくは少なくとも1つの親水性ポリマーはポリビニルピロリドンである。さらに好ましくは少なくとも1つの親水性ポリマーは架橋している。

10

【 0 1 1 8 】

さらに詳しくは本発明は、その表面の少なくとも一部の上に親水性ポリマー（特に架橋ポリビニルピロリドン）の親水性コーティングを有する尿カテーテルに関し、ここで該コーティングは、過酸化水素と過酸化水素を安定化する物質とを含む液体膨潤性媒体を含み、該カテーテルは包装手段のコンパートメントに収容される。

【 0 1 1 9 】

この実施態様において過酸化水素水溶液は一般的に、親水性ポリマーの化学的架橋の直後にポリマー組成物に導入される。さらに一般的にはポリマー組成物のコーティングを有する医療器具は、過酸化水素水溶液中に浸漬することができる。次に過酸化水素溶液は、受動的プロセスによりポリマー組成物中に拡散するか、または加圧することによりコーティング中に入れられる。

20

【 0 1 2 0 】

親水性コーティング、特に架橋ポリビニルピロリドンコーティングに適した液体膨潤性媒体の例は、「過酸化水素の水溶液」についての実施態様として上記したものであるが、好ましくは上記したように0.3～10%の親水性ポリマーの取り込みにより修飾される。例えば液体膨潤性媒体は

0.01～5.0% (w/w) の過酸化水素、
場合により、しかし好ましくは0.3～10%の親水性ポリマー、
0～2000mg/Lの1つ以上の安定剤、
0～200mMの1つ以上の緩衝剤、及び
0～1000mMの浸透圧上昇剤
を含み、2.0～8.5の範囲のpHを有する、

30

【 0 1 2 1 】

または
0.01～5.0% (w/w) の過酸化水素、
場合により、しかし好ましくは0.3～10%の低分子量親水性ポリマー、
25～1200mg/Lの1つ以上の安定剤、
0～25mMの1つ以上の緩衝剤、及び
0～300mMの浸透圧上昇剤
を含み、2.0～8.5の範囲のpHを有する。

40

【 0 1 2 2 】

医療器具は、医療器具、多孔性ポリマー組成物、および過酸化水素を含む液体／液体膨潤性媒体に関する上記説明に従って作製され、適当な包装手段中に充填される。

【 0 1 2 3 】

ある特に関連する実施態様において医療器具は、カテーテル例えば尿カテーテルである。親水性ポリマーで被覆された市販の尿カテーテル（ここで被覆カテーテルは膨潤性媒体と接触している）の例は、コロプラスト・エー／エス（Coloplast A/S）が扱う「スピーヂカス（SpeediCath）（登録商標）」である。

50

【 0 1 2 4 】

上記のさらなる態様は、上記で定義したアセンブリーの医療器具が、該医療器具を必要とする哺乳動物（例えばヒト）の体の部分と接触する、微生物感染症の治療、緩和、または予防方法である。

【実施例】

【 0 1 2 5 】

実施例1 - ポリビニルピロリドンで被覆されたカテーテルの作製

ポリビニルピロリドンの親水性コーティングを有する尿カテーテルは、以下のステップに従って作製することができる：

a) 光開始剤を含む、N-メチルピロリドン（NMP）、エタノールおよびシトロフォル（Citrofol）A1の溶媒／可塑剤混合物に溶解した高分子量のポリビニルピロリドン（PVP）（例えば、プラスドン（Plasdone）K-90）の第1および第2の溶液の調製。溶液は、1～8%（w/w）のPVPを含む。できれば、第1および第2の溶液は同一である。 10

b) ポリウレタン原料カテーテルを第1の溶液に浸し、これを周囲温度で10～120秒間乾燥させる。

c) 得られるカテーテルをPVPの第2の溶液に浸す。

d) カテーテルを高温（例えば70～80℃）でさらに乾燥する。

e) 被覆カテーテルを、200nm～300nmの範囲の波長を有する紫外線に0.5～15分間暴露して、PVPを架橋させる。

f) 架橋した被覆カテーテルを包装手段中に配置し、包装手段を膨潤性媒体で充填する（ここで、膨潤性媒体は、低分子量PVP（プラスドン（Plasdone）C15）と浸透圧上昇剤（NaCl）の水溶液である）。 20

g) 湿潤カテーテルを含む包装手段をイオン化放射線（ γ - または e^- - 放射線）により滅菌する。

【 0 1 2 6 】

実施例2 - 過酸化水素を含むカテーテルの作製

親水性コーティングを有する滅菌カテーテルの作製は以下のステップを含む：

a) 光開始剤を含む、N-メチルピロリドン（NMP）、エタノールおよびシトロフォル（Citrofol）A1の溶媒／可塑剤混合物に溶解した高分子量のポリビニルピロリドン（PVP）（例えば、プラスドン（Plasdone）K-90）の第1および第2の溶液の調製。溶液は、1～8%（w/w）のPVPを含む。できれば、第1および第2の溶液は同一である。 30

b) ポリウレタン原料カテーテルを第1の溶液に浸し、これを周囲温度で10～120秒間乾燥させる。

c) 得られるカテーテルをPVPの第2の溶液に浸す。

d) カテーテルを高温（例えば70～80℃）でさらに乾燥する。

e) 被覆カテーテルを、200nm～300nmの範囲の波長を有する紫外線に0.5～15分間暴露して、PVPを架橋させる。

f1) 架橋した被覆カテーテルを包装に入れ、包装を膨潤性媒体で充填する（ここで、膨潤性媒体は、低分子量PVP（プラスドン（Plasdone）C15）と浸透圧上昇剤（ Na_2SO_4 または NaNO_3 ）および安定剤（DETAPMP）の水溶液である）；および 40

g1) 湿潤カテーテルを含む包装手段をイオン化放射線（ γ - または e^- - 放射線）により滅菌する。

または

f2) 架橋した被覆カテーテルを包装手段の1つのコンパートメントに入れ、膨潤性媒体を第2のコンパートメントに入れる（ここで、膨潤性媒体は、過酸化水素、浸透圧上昇剤（例えば Na_2SO_4 または NaNO_3 ）および安定剤（DETAPMP）の水溶液である）；および

g2) 乾燥状態の被覆カテーテル（コンパートメント1）と過酸化水素溶液（コンパートメント2）とを含む包装手段をイオン化放射線（ γ - または e^- - 放射線）により滅菌する。

【 0 1 2 7 】

実施例3 - カテーテルアセンブリーの作製

図2に示すカテーテルアセンブリーは以下のように作製することができる：

ポリビニルピロリドン（PVP）で被覆した乾燥した尿カテーテル(1)を実施例1に記載のように作製する。カテーテルを、包装手段(3)の第1のコンパートメント(4)に入れ、これを接合して密封する。過酸化水素の水溶液、DETAPMPおよび浸透圧上昇剤（例えば Na_2SO_4 または NaNO_3 ）を含有する液体膨潤性媒体を作製（例えば実施例2に概説したように）し、包装手段(3)の組み込み部分として配置された外部剛性容器(5)により形成される第2のコンパートメントに充填する。図2(b)に示すように、容器(5)は末端壁(8)に対して約90°回転できるように配置して、コンパートメント(4)の剛性の末端壁(9)に面する容器(5)の末端壁(8)にある液体出口および入り口開口部が液体流配置になって、容器(5)中の液体膨潤性媒体の内容物が、被覆カテーテルを収容する第1のコンパートメントに移動できるよう

10

【0128】

変更態様において被覆した尿カテーテルは、液体膨潤性媒体（好ましくは低分子量PVPおよび Na_4SO_4 の水溶液）の一部を第1のコンパートメント(4)に入れてあらかじめ膨潤した後、コンパートメントを接合して密封する。使用時に、容器(5)の内容物を第1のコンパートメント中に流すことにより、2つの膨潤性媒体が一緒にされる。こうして2つの膨潤性媒体は（例えば、使用前に包装を端から端に2～10回軽くたたくことにより）即時に混合し、こうしてコーティングは、過酸化水素を含む膨潤性媒体を、好ましくは30秒以内に吸収する。次にカテーテルがすぐ使用できるようになる。

20

【0129】

実施例4 - 膨潤性媒体中にPEG2000を有する1コンパートメント H_2O_2 カテーテルの保存

親水性コーティングを有するカテーテルのpH、 H_2O_2 の分解、および摩擦に及ぼす保存温度、初期 H_2O_2 濃度、PEG2000の影響を確立するために実験を行った。カテーテルを実施例2に記載のように作製し、膨潤性媒体は、純水、過酸化水素（表1.1参照）、PEG2000（表1.1に記載）から調製し、さらに50mMのクエン酸緩衝液（pH5.5）を含有した。カテーテルと膨潤性媒体を、実施例2に概説するように、単一のコンパートメントと一緒に充填し、60

または80 で1週間保存した。1～3個の未滅菌試料を各測定で使用した。結果を表1.1に示す。

【0130】

30

【表 1】

表1.1

初期 の H ₂ O ₂ %点	保存 温度	6% PEG2000 存在？	摩擦 (N)	保存後 のpH	カテーテルの 外観 (0-5; 0= 完全、5=許容 できない)	膨潤性媒体 の外観 (0-5)	保存後 のH ₂ O ₂ %点	H ₂ O ₂ の 喪失 (%/日)
0.2	60	-	0.06	5.64	0	0	0.20	0.3
0.4	60	-	0.10	5.63	0	0	0.37	1.0
0.8	60	-	0.27	5.63	0	0	0.75	0.9
1.6	60	-	0.53	5.71	0	0	1.41	1.7
1.6	60	有	0.12	5.13	1	0	1.25	3.2
0.2	80	-	1.06	5.63	0	0	0.15	3.5
0.4	80	-	1.15	5.79	0	0	0.29	3.8
0.8	80	-	1.26	5.86	0	0	0.58	4.0
1.6	80	-	1.02	6.28	0	0	1.13	4.2
1.6	80	有	1.68	3.46	3	0	0.02	14.1

【0131】

60 では、PEG2000を添加しない場合、カテーテルの摩擦とH₂O₂の相対的分解が初期H₂O₂濃度とともに上昇した。pHは、おそらく下記のHO[•]産生フェントン（Fenton）反応のために、初期値5.5からわずかしき増加しなかった。

【0132】

【化1】



【0133】

これは、保存中にH₂O₂がカテーテルを攻撃したことを示したが、カテーテルと膨潤性媒体の外観は完全であった（外観スケールでスコア0）。

【0134】

PEG2000を添加すると、保存後のカテーテルの摩擦はPEG2000が無い場合（0.53N）よりはるかに低かった（0.12N）が、同時にpHは5.13に低下し、カテーテルはミルク様で不透明（スコア1）になり、H₂O₂の喪失は3.2%/日であり、これは同じH₂O₂開始濃度（1.6%点）でPEG2000の無い場合（喪失 1.7%/日）のほとんど2倍である。H₂O₂によりPEG2000は酸化されて、pHを低下させPVPと複合化できるカルボン酸になり、不透明のコーティングを形成したようである。

【 0 1 3 5 】

80 では、すべてのカテーテルは1Nより高い摩擦を有し、従ってコーティングは強く損傷された。PEG2000の無い試料は、80 の保存後は60 の保存後よりわずかに高いpHを有した。初期 H_2O_2 濃度に無関係に、PEG2000を含有しない試料の80 で1週間の保存では、25～30%の H_2O_2 が消失した。

【 0 1 3 6 】

6%のPEG2000を添加すると、1週間の保存後にほとんどすべての H_2O_2 が消失し、50mMのクエン酸緩衝液の存在にもかかわらずpHは急激に3.46まで低下した。摩擦はPEG2000の無い試料のように高く、カテーテルは不透明性が強くなった（スコア3）。

【 0 1 3 7 】

これらの観察結果は、PEG2000が存在する時も存在しない時も H_2O_2 がカテーテルを攻撃することを示す。従って同じコンパートメント中に親水性カテーテルと H_2O_2 含有膨潤性媒体を有する包装の長期安定性は低下する。

【 0 1 3 8 】

実施例5 - 膨潤性媒体中にPVP C-15を有する1コンパートメント H_2O_2 カテーテルの保存

特にPEG2000の代わりにPVP C-15の存在下または非存在下で、pH7の緩衝液の無い液体膨潤性媒体中の1%点 H_2O_2 の保存安定性を調べるために、低下要因実験を行った。試料は50kGyで滅菌し、23 で8ヶ月保存した。

【 0 1 3 9 】

滅菌後の0日の H_2O_2 濃度を100%として、線形破壊プロフィールを仮定して分解速度（%/日）を計算した。例えば H_2O_2 濃度が8ヶ月後（約250日）に75%低下したなら、分解速度は $25 / 250 \text{ \% / 日} = 0.1 \text{ \% / 日}$ であった。

【 0 1 4 0 】

結果は、86個の異なる試料から計算した（平均値 ± 平均値の標準偏差）（表5.1）。

【 0 1 4 1 】

【表 2】

表5.1

初期 H_2O_2 %	% PVP C-15	β 滅菌線量 (kGy)	保存温度	1日当たりの H_2O_2 喪失 (%)
1	0	50	23	0.088 ± 0.029
1	6	50	23	0.167 ± 0.048

【 0 1 4 2 】

分解速度は、膨潤性媒体中にPVP C-15が存在しない場合よりPVP C-15が存在する方が高かった。他の保存温度（5、40、60）でも同様の傾向が見られた。

【 0 1 4 3 】

実施例6 - H_2O_2 の安定性に及ぼすキレート剤の影響

過酸化水素の水溶液にキレート剤および/または金属イオンを加え、次に保存した。下表6.1は、最初は1%点の過酸化水素、1g/Lのキレート剤（EDTA、DETAPAC、デフェロキサミン、ゼラチン）またはキレート剤無し、10mg/Lの金属イオン（ Fe^{2+} 、 Cu^{2+} ）、または金属イオン無し、6%のPVP K-12、および10mMのクエン酸（pH7）からなる膨潤性媒体中の親水性コーティングを有する滅菌（50kGy）ポリウレタンカテーテルを40 で24時間保存後に残存する過酸化水素の%点を示す。

【 0 1 4 4 】

【表 3】

表6.1 40℃で24日間保存後に残留する過酸化水素の％点

10mg/L 金属イオン	1000mg/L キレート剤				
	EDTA	DETAPAC	ゼラチン	デフェロキサメン	無し
Cu (2+)	0.37	0.44	0.30	0.31	0.15
Fe (2+)	0.29	0.46	0.25	0.66	0.28
無し	0.59	0.61	0.60	0.68	0.59

10

【0145】

10mg/LのCu²⁺で、キレート剤を加えずに保存後に、過酸化水素の濃度は1％点から0.15％点まで低下した。4つのキレート剤のそれぞれは、過酸化水素の安定性を大きく改善し、保存後に0.30～0.44％点の過酸化水素が残った。

20

【0146】

10mg/LのFe²⁺を加えると、DETAPACとデフェロキサミンは過酸化水素の安定性を改善した。特にデフェロキサミンの作用は非常に大きく、Fe²⁺を添加した時のH₂O₂の安定性は、Fe²⁺を加えない時（保存後に残存する0.68％点のH₂O₂）と同様であった（保存後に残存する0.66％点のH₂O₂）。すなわち、デフェロキサミンはFe²⁺を完全に不活性化した。さらにデフェロキサミンは、金属イオンを加えない時の過酸化水素の基本的な安定性を改善する唯一のキレート剤であった：デフェロキサミンで保存後に0.68％点のH₂O₂が残り、3つの他のキレート剤を加えるかまたはキレート剤を加えない時、わずかに0.59～0.61％点のH₂O₂のみが残った。

【0147】

30

従ってデフェロキサミンと他のキレート剤は、過酸化水素の保存安定性に有益な影響を与えた。

【0148】

実施例7 - 過酸化水素の分解に及ぼす 滅菌の影響

この一連の実験の目的は、過酸化水素の分解に及ぼす増加する線量の 滅菌の影響を調べることであった。さらに、過酸化水素の安定性に及ぼすカテーテルとPVPの役割を調べることであった。

【0149】

過酸化水素 33％ Panreac Ph. Eur, BP, REF. (14.1077.14.10)

クエン酸 1水和物、Riedel-de Haen

プラスドン C-15, ISP

0.02M KMnO₄, Riedel-de Haen

褐色の50mL PE容器

H₂O₂濃度は、KMnO₄を使用して電位差滴定により測定した

チトリノ702 滴定計 (Metrohm)。

40

【0150】

2つの1.0L膨潤性媒体を作製した：蒸留水と1％過酸化水素を含有する溶液と、6％ PVP、10mM クエン酸および1％過酸化水素の溶液。後者の溶液のpH値は、1M NaOHで5.5に調整した。2つの溶液のそれぞれの10.0mLアリコートを取り、50mLの褐色PE容器に入れた。

【0151】

50

試料をリソナショナルラボラトリー（Riso National Laboratory）で照射した。試料を照射前、直後、および60℃で2週間と4週間保存後に測定した（三重測定）。結果を表7.1～7.3に示す。

【 0 1 5 2 】

【表 4】

表7.1. PVP溶液で膨潤したカテーテル（シリーズI）。 H_2O_2 濃度（％点）。平均値（ $n=3$ ）。

放射線 線量	照射後	60℃で1週間	60℃で2週間
0 kGy	1.00	0.97	0.87
25 kGy	0.85	0.79	0.70
50 kGy	0.73	0.58	0.46
75 kGy	0.57	0.37	0.26

10

【 0 1 5 3 】

【表 5】

表7.2. 蒸留水で膨潤したカテーテル（シリーズII）。 H_2O_2 濃度（％点）。平均値（ $n=3$ ）。

放射線 線量	照射後	60℃で1週間	60℃で2週間
0 kGy	1.00	0.98	0.92
25 kGy	0.93	0.91	0.85
50 kGy	0.87	0.81	0.75
75 kGy	0.81	0.74	0.66

20

30

【 0 1 5 4 】

【表 6】

表7. 3. 蒸留水の H_2O_2 液（シリーズIII）。 H_2O_2 濃度（％点）。平均値（ $n=3$ ）。

放射線 線量	照射後	60℃で 1 週間	60℃で 2 週間
0 kGy	1. 00	0. 87	0. 76
25 kGy	0. 95	0. 91	0. 88
50 kGy	0. 92	0. 84	0. 85
75 kGy	0. 89	0. 79	0. 77

10

【 0 1 5 5 】

照射量を増加させると、シリーズIの分解が増加した。シリーズIIとIIIについては照射量の増加と過酸化水素の分解の上昇との相関は明確ではなかったが、高照射量が高分解速度を引き起こす傾向があった。

20

【 0 1 5 6 】

さらに、シリーズIはシリーズIIやIIIより高い分解速度を有することがわかり、蒸留水に溶解したPVPが過酸化水素の分解を上昇させることを意味している。この試験からは、カテーテル自体が過酸化水素の安定性に影響を与えると結論できなかった。

【 0 1 5 7 】

実施例8 - 過酸化水素の分解対安定剤の濃度

この試験の目的は、 H_2O_2 の最も安定な溶液を与える安定剤DETAPMPの濃度を測定することであった。さらなる目的は、pH4の安定剤DETAPMPと10mMクエン酸を含有する H_2O_2 の分解の活性化エネルギーを測定することであった。

【 0 1 5 8 】

30

材料

クエン酸1水和物、Reag. ACS, Reag. ISO

NaOH 4M、Merck

HCl 1M、BHD AnalR Volmetric溶液

NaCl（特に純粋、Ph. Eur, BP, USP）

0.02M KMnO_4 , Riedel de Haen

電位差滴定チトリノ702（Metrohm）

【 0 1 5 9 】

方法

40、50 および60 でのDETAPMPを含有する溶液中の H_2O_2 の分解速度

40

10mMクエン酸、500g/mLの安定剤DETAPMPおよび0.7％のNaClを含有する1Lの膨潤性媒体を作成した。溶液のpH値を、4M NaOHと1M HClでpH4に調整した。

【 0 1 6 0 】

安定剤DETAPMPの線量応答プロフィール

7つの膨潤性媒体を作製した。各膨潤性媒体は、10mM クエン酸、0.7％ NaClおよび安定剤DETAPMP（50, 100, 150, 200, 250, 350, 500 mg/L）を含有した。

【 0 1 6 1 】

各膨潤性媒体の20mLアリコートを取り、各スティックパック（stick-pack）に加えた。充填後、接合してスティックパックを閉じ、リソナショナルラボラトリー（Riso National Laboratory）での照射のために送った。放射線量は2*26kGyであった。

50

【 0 1 6 2 】

「ピール」を有するスティックパックは、PETP（12 μm ）、アルミニウム（9 μm ）、およびポリエチレンピール（ポリエチレン + 10% ポリブチレン）（70 μm ）からなるラミネート物質であった。スティックパックは、13 \times 35mmの打ち抜き部分からなり、接合機で1 \times 3単位で長軸方向に接合した。これを、スティックパックの一端を2 \times 2.2単位で接合し、他方の端を4.0パール、130 および3.5sにより接合した（破断可能な密封）。

【 0 1 6 3 】

結果と考察

試験の結果を表8.1と8.2に示す。

【 0 1 6 4 】

【表 7】

10

表8.1. 異なる温度でDETAPMPを含有する1% H_2O_2 の分解速度

保存温度	速度定数 (k) (%/日)	log k (%/日)
40°C	0.0932	-1.031
50°C	0.1722	-0.764
60°C	0.3691	-0.433

20

【 0 1 6 5 】

40、50 および60 での安定剤DETAPMPのアーレニウスプロット（pH4のDETAPMPと10mMクエン酸）は、 $1/T$ と $\log k$ の間でほとんど直線関係を示し、 H_2O_2 分解の活性化エネルギーが59.6kJ/molであることを明らかにした。59.6kJ/molの活性化エネルギーにより Q_{10} 約2が得られ、これは分解速度が10 毎に2倍上昇したことを意味した。

【 0 1 6 6 】

【表 8】

30

表8.2. 7つの異なる濃度のDETAPMP (mg/ml) についての40°Cで保存後の H_2O_2 濃度 (%)

日数	50	100	150	200	250	350	500
0	0.92	0.91	0.91	0.91	0.90	0.91	0.91
14	0.89	0.89	0.90	0.89	0.89	0.89	0.89
25	0.89	0.88	0.89	0.89	0.89	0.89	0.89

40

【 0 1 6 7 】

表8.2は、安定剤濃度と H_2O_2 分解速度との相関を示す。DETAPMP濃度が約150 ~ 200mg/Lでは H_2O_2 分解の反応速度が低下すると推測した。次に曲線の平坦化があった。しかし、 H_2O_2 の最も小さい分解は250mg/LのDETAPMPで見られた。

【 0 1 6 8 】

実施例9 - 種々の安定剤

50

この試験の目的は、最も安定な過酸化水素溶液を与える安定剤を同定することであった。pH値が過酸化水素の安定性に影響を与えることが文献から公知である。従って我々のシステムで安定性に及ぼすpH値の影響の測定を、この試験に含めた。2つの異なる種類の材料が異なる方法で過酸化水素の分解に影響を与えるかどうかを、包装材料でも調べた。

【 0 1 6 9 】

クエン酸1水和物、Reag. ACS, Reag. ISO
4M NaOH、Merck
1M HCl、BHD AnalR Volumetric溶液
NaCl (特に純粋、Ph. Eur, BP, USP)
0.02M KMnO_4 、Riedel de Haen
pH計、Jenway 4330 伝導度とpH計
電位差滴定チトリノ702 (Metrohm)

10

【 0 1 7 0 】

安定剤の化学名とCAS番号：

DETAPMP - ナトリウム塩 (ジエチレントリアミン五 (メチレンホスホン) 酸のナトリウム塩 ; 22042-96-2)、
EDATMP (エチレンジアミン四 (メチレンホスホン) 酸 ; 1429-50-1)、
HEDP (1-ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸 ; 2809-21-4)、
EDATMPナトリウム塩 (エチレンジアミン四 (メチレンホスホン) 酸のナトリウム塩 ; 15142-96-8)、
DETAPMP (ジエチレントリアミン五 (メチレンホスホン) 酸 ; 15827-60-8)、
アセトアニリド (103-84-4)。

20

【 0 1 7 1 】

異なる安定剤 (1つは安定剤無し) と3つの異なるpH値 (pH 4、5.5および7) を有する24種類の異なる膨潤性媒体を調製した。各膨潤性媒体の容量は1Lであり、過酸化水素の初期濃度は約1% (w/w) であった。さらに、3つの異なるpH値で安定剤DETAPMPと塩化ナトリウムを含有する膨潤性媒体を作製して、塩化ナトリウムの添加の影響を調べた。これらの3つの膨潤性媒体のそれぞれの塩化ナトリウム濃度は0.7% (w/w) であった。塩化ナトリウムは浸透圧上昇剤として使用できるため、試験した。各膨潤性媒体にクエン酸を25mMの濃度まで加えて、試験の期間中初期pH値を維持した。最後に、4M NaOHと1M HClを最終溶液に加えて、溶液のpH値を4.0、5.5および7.0に調整した。

30

【 0 1 7 2 】

各膨潤性媒体の20mLアリコートを取り、各スティックパック (stick-pack) に加えた。異なる2種類のスティックパック材料を使用し、1つは「ピール」有り、1つは「ピール無し」である。充填後、接合してスティックパックを閉じ、リソナショナルラボラトリー (Riso National Laboratory) での照射のために送った。放射線量は2*26kGyであった。

【 0 1 7 3 】

「ピール」を有するスティックパックは、PETP (12 μm)、アルミニウム (9 μm)、およびポリエチレンピール (ポリエチレン + 10% ポリブチレン) (70 μm) からなるラミネート物質であった。「ピール無し」のスティックパックは、PETP (12 μm)、アルミニウム (9 μm)、およびポリエチレンピール (PE) (50 μm) からなるラミネート物質であった。スティックパックは、13 x 35mmの打ち抜き部分からなり、接合機で1 x 3単位で長軸方向に接合した。これを、スティックパックの一端を2 x 2.2単位で接合し、他方の端を4.0 μm 、130 および3.5sにより接合した (破断可能な密封)。

40

【 0 1 7 4 】

23 と40 での安定性試験のためにスティックパックを保存した。放射線照射後、40で2週間と4週間後、および23で8週間と16週間後に試料を取り出した。過酸化水素のpH値と濃度を測定した (二重測定)、表9.1を参照。

【 0 1 7 5 】

【表 9】

表9. 1. 23℃で2年間保存後の分解した H_2O_2 の計算量。計算は、23℃で最大18週間の分解試験に基づいた。

pH	DETAPMP	DETAPMP +NaCl	DETAPMPの ナトリウム塩	EDATMP
4	5.3%	13.5%	27.5%	22.2%
5.5	17.6%	13.5%	18.0%	30.9%
7	15.3%	12.9%	29.2%	173.3%

pH	HEDP	EDATMPの ナトリウム塩	アセトアニリド	安定剤無し
4	65.4%	18.3%	21.2%	15.7%
5.5	150.0%	14.5%	21.4%	31.7%
7	351.1%	25.8%	20.2%	54.7%

10

20

【0176】

結果より、 H_2O_2 の最も安定な溶液は、pH4で安定剤DETAPMPを含有する溶液で得られることがわかる。一般に、pH4よりpH7で分解が大きい傾向があった。安定剤EDTMPとHEDPは、安定剤の無い H_2O_2 の溶液と比較して、特にpH7で H_2O_2 の分解が実際に上昇することがわかる。

【0177】

さらなる実験（データは示していない）は、2つの異なる包装、すなわち「ピール」対「ピール無し」は、 H_2O_2 の分解に対する影響は差がないことを示した。

30

【0178】

最後に、pH4での分解は、DETAPMP単独よりDETAPMP + NaClについて高いことが証明された。これは、NaClが過酸化水素の分解を上昇させたことを示す。

【0179】

実施例10 - 膨潤性媒体中の緩衝剤の影響

この試験の目的は、過酸化水素の分解速度に及ぼす異なるpH値の緩衝剤（クエン酸）の影響を明らかにし、安定剤DETAPMPの使用が過酸化水素の最も安定な溶液を与えることを証明することであった。

【0180】

40

クエン酸1水和物、Reag. ACS, Reag. ISO

NaOH 4M、Merck

HCl 1M、BHD AnaIR Volmetric溶液

NaCl（特に純粋、Ph. Eur, BP, USP）

0.02M $KMnO_4$, Riedel de Haen

電位差滴定チトリノ702（Metrohm）

【0181】

膨潤性媒体は、約1% (w/w) の過酸化水素；0、10および25mMのクエン酸、および0.7% (w/w) のNaClと安定剤を含有した。4M NaOHと1M HClを用いて溶液のpH値を調整した。安定剤の濃度は、DETAPMP（500mg/L）、EDATMPのナトリウム塩（500mg/L、1000mg/L）、およ

50

びDETAPMPのナトリウム塩（1000mg/L）であった。

【0182】

各膨潤性媒体の10mLアリコートを取り、各スティックパック（stick-pack）（「ピール」有り；実施例7を参照）に加えた。充填後、接合してスティックパックを閉じ、リソナショナルラボラトリー（Riso National Laboratory）での照射のために送った。放射線量は2*26kGyであった。結果を表10.1～10.6に示す。

【0183】

【表10】

10

表10.1. 0mMクエン酸。23℃で2年間保存後の分解した H_2O_2 （％）の計算量。

	pH 4	pH 5.5	pH 7
DETAPMP	8.4	28.0	18.2
DETAPMPの ナトリウム塩	16.8	22.4	26.6
EDATMPのナトリウム塩 -500 mg/L	15.4	18.2	35.0
EDATMPのナトリウム塩 1000 mg/L	15.4	21.0	25.2
安定剤無し	15.4	22.4	60.2

20

【0184】

【表11】

30

表10.2. 10mMクエン酸。23℃で2年間保存後の分解した H_2O_2 （％）の計算量。

	pH 4	pH 5.5	pH 7
DETAPMP	23.8	29.4	19.6
DETAPMPの ナトリウム塩	22.4	26.6	-
EDATMPのナトリウム塩 -500 mg/L	19.6	53.2	86.8
EDATMPのナトリウム塩 1000 mg/L	37.8	30.8	43.4
安定剤無し	47.6	63.0	277.1

40

【0185】

【表 1 2】

表10. 3. 25mMクエン酸。23℃で2年間保存後の分解した H_2O_2 (%) の計算量。

	pH 4	pH 5. 5	pH 7
DETAPMP	25. 2	42. 0	32. 2
DETAPMPの ナトリウム塩	33. 6	30. 8	29. 4
EDATMPのナトリウム塩 -500 mg/L	50. 4	103. 6	137. 1
EDATMPのナトリウム塩 1000 mg/L	50. 4	39. 2	158. 1
安定剤無し	39. 2	74. 2	201. 5

10

20

【 0 1 8 6】

【表 1 3】

表10. 4. pH4。23℃で2年間保存後の分解した H_2O_2 (%) の計算量。

	0 mM クエン酸	10 mM クエン酸	25 mM クエン酸
DETAPMP	8. 4	23. 8	25. 2
DETAPMPの ナトリウム塩	16. 8	22. 4	33. 6
EDATMPのナトリウム塩 -500 mg/L	15. 4	19. 6	50. 4
EDATMPのナトリウム塩 1000 mg/L	15. 4	37. 8	50. 4
安定剤無し	15. 4	47. 6	39. 2

30

40

【 0 1 8 7】

【表 1 4】

表10. 5. pH5. 5。23℃で2年間保存後の分解した H_2O_2 (%) の計算量。

	0 mM クエン酸	10 mM クエン酸	25 mM クエン酸
DETAPMP	28. 0	29. 4	42. 0
DETAPMPの ナトリウム塩	22. 4	26. 6	30. 8
EDATMPのナトリウム塩 -500 mg/L	18. 2	53. 2	103. 6
EDATMPのナトリウム塩 1000 mg/L	21. 0	30. 8	39. 2
安定剤無し	22. 4	63. 0	74. 2

10

20

【 0 1 8 8 】

【表 1 5】

表10. 6. pH7。23℃で2年間保存後の分解した H_2O_2 (%) の計算量。

	0 mM クエン酸	10 mM クエン酸	25 mM クエン酸
DETAPMP	18. 2	19. 6	32. 2
DETAPMPの ナトリウム塩	26. 6	-	29. 4
EDATMPのナトリウム塩 -500 mg/L	35. 0	86. 8	137. 1
EDATMPのナトリウム塩 1000 mg/L	25. 2	43. 4	158. 1
安定剤無し	60. 2	277. 1	201. 5

30

40

【 0 1 8 9 】

pH値を4から5.5と7に上昇させると、ほとんどすべての溶液で分解速度が上昇することがわかる。また、溶液中のクエン酸量の増加と H_2O_2 の分解速度の上昇との間に相関があった。 H_2O_2 の最も安定な溶液は安定剤DETAPMPを含有し、クエン酸は添加されておらず、溶液の初期pHは4であった。安定剤EDATMPのナトリウム塩の量を増加させても、より安定な溶液は得られなかった。 H_2O_2 の安定性の上昇とEDATMPのナトリウム塩濃度の上昇との間に相関は無いようであった。

【 0 1 9 0 】

実施例11 - 過酸化水素の抗微生物力価

50

細菌増殖速度に及ぼす過酸化水素の異なる濃度の影響

データは、7つの異なる細菌株が過酸化水素（範囲0～1％）の存在下または非存在下で増殖する能力を示す。簡単に説明すると、過酸化水素を含むかまたは含まない増殖培地に細菌を接種し、log中期の増殖を600nmの吸光度により測定した。具体的な各細菌株から得られたデータをプールした。データは、3つの独立した実験からの平均であり、各測定は二重測定で行った；表11.1を参照。

【 0 1 9 1 】

【 表 1 6 】

10

表11.1.

過酸化水素%	平均（対照の%）	SD
0（対照）	100.0	—
0.00000256	110.0	8.1
0.0000128	99.8	2.8
0.000064	97.9	6.0
0.000320	96.2	6.7
0.0016	87.3	11.2
0.008	63.0	28.2
0.04	35.6	18.6
0.2	16.0	10.6
1.0	11.7	8.2

20

30

【 0 1 9 2 】

細菌生存率に及ぼす異なる濃度の過酸化水素の影響

データは、7つの異なる細菌株が過酸化水素（範囲0～1％）の存在下または非存在下で生存する能力を示す。細菌を過酸化水素に60分間暴露した。表11.2を参照。

【 0 1 9 3 】

【表 1 7】

表11.2.

過酸化水素%	平均	SD
0 (対照)	100.0	-
0.016	49.8	4.1
0.031	38.1	12.4
0.063	27.8	16.1
0.125	14.5	8.4
0.250	9.1	6.1
0.500	0.2	0.2
1.000	0.0	0.5

10

20

【0194】

細菌生存率に及ぼす1%過酸化水素の経時的影響

データは、7つの異なる細菌株が1%過酸化水素の存在下で生存する能力を示す。生存細菌の数（対照の%）を、0、5、10、および15分後に測定した、表11.3を参照。

【0195】

【表 1 8】

30

表11.3.

暴露時間（分）	平均（対照の%）	SD
0 (対照)	100	-
5	37	31
10	17	18
15	6	7

40

【0196】

実施例12 - 代替抗細菌性物質

一連の抗菌性物質（表12.1を参照）を、尿カテーテル上の親水性コーティング中に膨潤した。カテーテルを25、40、および60℃で約0、3、6および12週間保存した。寒天プレートに、感染したヒトの尿から臨床的に単離した種々の細菌株を接種し、寒天の表面上に被覆カテーテルを加えた。寒天プレートを37℃で18時間インキュベートし、阻害ゾーンの有無を視覚的に試験した。

50

【 0 1 9 7 】

親水性コーティングを有するカテーテル部分を抗菌性物質の溶液で膨潤させ、細菌（臨床分離株、- と + はグラム陽性とグラム陰性を示す）（プロテウス、ミラビリス（*Proteus mirabilis*）（- ）、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）（- ）、大腸菌（*E. coli*）（- ）、プロビデンシア・スツアルチイ（*Providencia Stuartii*）（+ ）、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）（+ ）、エンテロコッカス・フェカリス（*Enterococcus faecalis*）（+ ）およびクレブシエラ（*Klebsiella*）（- ））を接種した寒天プレート上に置いた。

【 0 1 9 8 】

デザインエキスパート（Design Expert）ソフトウェア（バージョン6.0.6）により細かく分けた要因デザイン（ 2^{15-10}_{IV} デザイン）を作成し、これを使用して $2^{15} = 32768$ の可能な組合せの32をスクリーニングした（ここで各化合物は、関連濃度で存在しないかまたは存在する）。各混合物はさらに、50mMクエン酸緩衝液（pH5.5）、160mM NaClおよび6% PEG2000を含有した。すべての試料を50kGyの線量で滅菌した。32の溶液の成分と濃度を表12.1に示す：

10

【 0 1 9 9 】

【表 19】

表12.1

		ヘキサメチ ジアソリ				ジグルコ ン酸クロ		塩化		サリチル							
レンテトラ		ジニル	マンデル		チクラミ	PVP-	ジニ、	ベンザル	プロノボ		酸	過酸化	塩化	塩化銅	塩化銀		
S	ミン	尿素	酸	馬尿酸	ンT	12	20%	コニウム	ール	カントン	フェニル	水素	亜鉛	0	P		
t	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K	L	M	N	O	P		
d	g/L	g/L	g/L	g/L	g/L	g/L	g/L	g/L	g/L	g/L	g/L	g/L	g/L	g/L	mg		
1	0	0	0	0.6	0	0	0.65	1	1	0	0	1	0	1	20	10	
2	0	1	1	0.6	0	0	0	0	1	0.094	0.02	1	0	0	0		
3	0	1	0	0	1	10	0.65	0	1	0	0.02	1	0	0	20		
4	0	1	1	0.6	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	20		
5	1	1	1	0	0	10	0	0	0	0	0	1	0	1	20		
6	0	0	0	0.6	1	0	0.65	1	1	0.094	0.02	0	1	0	0		
7	0	0	1	0.6	0	10	0.65	0	0	0	0.02	1	1	1	0		
8	1	1	0	0.6	1	0	0.65	0	0	0.094	0	1	0	1	0		
9	1	1	1	0	1	10	0	0	0	0.094	0.02	0	1	0	0		
10	0	1	0	0.6	1	10	0	1	0	0	0.02	0	0	1	0		
11	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0.02	1	1	1	0	20	
12	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.094	0.02	1	1	1	20		
13	1	1	1	0.6	1	10	0.65	1	1	0.094	0.02	1	1	1	20		
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
15	0	1	1	0	0	0	0.65	1	0	0.094	0.02	0	0	1	20		
16	1	1	1	0.6	0	10	0.65	1	1	0	0	0	0	0	0		
17	1	0	1	0	1	0	0.65	0	1	0	0.02	0	0	1	0		
18	0	1	0	0.6	0	10	0	1	0	0.094	0	1	1	0	20		
19	1	1	0	0.6	0	0	0.65	0	0	0	0.02	0	1	0	20		
20	0	1	0	0	0	10	0.65	0	1	0.094	0	0	1	1	0		30
21	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0.094	0	0	0	0	20		
22	1	0	1	0.6	0	0	0	1	0	0.094	0	0	1	1	0		
23	1	0	0	0.6	0	10	0	0	1	0.094	0.02	0	0	1	20		
24	0	0	1	0.6	1	10	0.65	0	0	0.094	0	0	0	0	20		
25	1	0	1	0.6	1	0	0	1	0	0	0.02	1	0	0	20		
26	0	1	1	0	1	0	0.65	1	0	0	0	1	1	0	0		
27	1	0	1	0	0	0	0.65	0	1	0.094	0	1	1	0	20		
28	1	0	0	0	0	10	0.65	1	0	0.094	0.02	1	0	0	0		
29	0	0	1	0	0	10	0	1	1	0	0.02	0	1	0	20	40	
30	0	0	1	0	1	10	0	1	1	0.094	0	1	0	1	0		
31	1	0	0	0	1	10	0.65	1	0	0	0	0	1	1	20		
32	1	0	0	0.6	1	10	0	0	1	0	0	1	1	0	0		

32種の混合物の多くは、7種の細菌のいくつかに対して強力な作用を有した（0＝作用なし；3＝優れた作用）、表12.2を参照（抗菌作用の低下により分類した）。

【表 2 0】

表12.2

標準	P. Mrabilis	P. Aeruginosa	E Coli	P. Stuartii	S. Aureus	E Faecalis	Klebsiella	
3	3	3	3	3	3	3	3	
32	3	3	3	3	3	3	3	
29	3	3	3	3	3	3	2	
19	3	3	3	2	2	3	2	10
21	2	3	3	3	3	3	3	
20	2	2	3	2	3	3	3	
10	2	2	2	3	3	3	3	
11	2	2	2	3	2	3	2	
5	2	1	1	1	2	3	2	
13	1	3	1	1	3	3	1	
16	1	3	2	2	2	3	1	
24	1	0	2	0	2	3	3	
6	1	3	1	2	2	3	3	20
14	1	1	1	1	2	3	1	
30	1	0	0	0	2	3	3	
25	1	3	2	2	1	3	2	
18	1	3	2	1	1	3	2	
28	1	2	1	1	1	3	1	
17	1	0	1	1	1	1	1	
23	1	3	1	0	1	3	3	
22	1	3	0	1	0	3	3	
31	1	0	0	0	0	0	0	
7	0	3	2	2	2	3	3	30
2	0	3	1	2	2	3	3	
15	0	0	1	1	2	3	1	
12	0	2	1	0	2	1	1	
9	0	2	1	1	1	3	1	
4	0	1	1	1	0	3	1	
8	0	1	0	1	0	0	1	
1	0	0	0	1	0	0	0	
26	0	0	0	0	0	0	1	
27	0	0	0	0	0	0	0	
合計	35	58	44	44	51	77	59	40

【0 2 0 1】

結果を解析し、結果を確認するためにさらに試験を行うと、この作用は3次のまたはそれ以上の相互作用のようであった。すなわち、3、5、7または他の奇数の化合物の混合物から作用が起こるが、主作用または2の倍数の相互作用からは無いようであった。すなわち化合物の間で大きな相乗作用が存在するようであった。クロルヘキシジンと塩化銀は、160mMの塩化物を有する媒体中にほとんど溶解せず、これらは塩化物の無い媒体中でよく作用するようである。

【0202】

さらなる実験は、過酸化水素（単独）の作用が他の抗菌性物質に比較して迅速であることを示した。これは、数分しかかからない間欠カテーテル法のような応用で有利である。他の実験では過酸化水素は、コーティングからの良好な流出を示したため、治療はコーティングから少し距離のある組織まで延長された。過酸化水素を使用するさらなる利点として、いくつかの微生物が過酸化水素に対して耐性になる可能性は小さいことである。

【0203】

実施例13 - 銀化合物

0.3g/Lのスルファジアジン銀、0.25g/Lのヒダントイン銀、1.175g/Lの5,5-ジメチルヒダントイン銀、および0.25g/Lのポリマーイミダゾリル銀は、pH5.5（50mMクエン酸緩衝液）、pH7（50mMリン酸緩衝液）およびpH8.5（50mM TAPS緩衝液）で中程度～優れた抗菌作用を有した。溶液はさらに、160mM NaClと6% PEG2000を含有し、すべての溶液を50kGyの

10

または放射線照射により滅菌した。放射線照射は一般に、放射線照射より優れた抗菌作用を示し生成物の着色程度が小さいため、放射線照射は好適な滅菌法であった。銀化合物は、過剰の未溶解塩が包装中にある時のみ作用し、すなわちこれらは沈殿物からデカントされると抗菌作用はなかった。ある実験では、銀イオンが還元されて銀元素になるのを防ぐため、0.01%の H_2O_2 を加えた（これは、抗菌活性の喪失とコロイド銀の強い着色を引き起こすため）。

【0204】

各化合物の抗菌作用を、各7つの細菌のそれぞれについて0（効果無し）～3（優れた効果）のスケールでスコアをつけた。抗菌指数は、5/12に7つの細菌のそれぞれのスコアの平方根合計をかけたものとして定義した。すなわち抗菌指数は、0～5.05の有理数であった。

20

【0205】

外観指数は、親水性カテーテル（加重60%）と膨潤性媒体（加重40%）のカテーテルと膨潤性媒体（0～5のスケール；0＝全く許容できない、例えば強い色または大きな沈殿；5＝完全、例えば着色無し、沈殿物無し）を有する単一のコンパートメントに充填されたカテーテルの滅菌後の、主観的許容度の加重平均であった。従って外観指数は0～5の数であった。

【0206】

銀化合物の抗菌指数と外観指数を表13.1に示す。

30

銀化合物の抗菌指数と外観指数は、抗菌指数（5,5-DMH＝5,5-ジメチルヒダントイネート）により順序付けて見られる。

【0207】

【表 2 1】

表13.1

銀化合物	pH	0.01% H_2O_2 添加した？	抗細菌指数	外観指数
イミダゾレート、pH 5.5	5.5	なし	0.8	3.4
5,5-DMH/pH 5.5/ H_2O_2	5.5	あり	1.4	5
5,5-DMH, pH 8.5	8.5	なし	1.7	2.2
5,5-DMH, pH 5.5	5.5	なし	1.8	2.8
ヒダントイネート/5.5/ H_2O_2	5.5	あり	2.3	3.6
イミダゾレート/pH 5.5/ H_2O_2	5.5	あり	2.7	3
ヒダントイネート、pH 5.5	5.5	なし	2.7	4
イミダゾレート、pH 8.5	8.5	なし	2.8	3.2
スルファジアジン、pH 8.5	8.5	なし	2.9	2.8
スルファジアジン、pH 7.0	7	なし	3.1	2.8
スルファジアジン、pH 5.5	5.5	なし	3.1	3.6
ヒダントイネート、pH 8.5	8.5	なし	3.2	2.8
スルファジアジン/pH 5.5/ H_2O_2	5.5	あり	3.2	3
イミダゾレート、pH 7.0	7	なし	3.2	4.2
ヒダントイネート、pH 7.0	7	なし	3.3	3.4
5,5-DMH, pH 7.0	7	なし	3.4	3.4

【0208】

従って沈殿物を有する銀化合物は、160mM NaClを含有する媒体中でも良好な抗菌作用を有し、これは化合物の溶解度を劇的に低下した。塩化物の無い媒体中で、より優れた結果が得られるはずである。

【0209】

実施例14 - 塩化ベンザルコニウム

50mMクエン酸 (pH5.5)、160mM NaClおよび6% PEG2000中の1~5g/L塩化ベンザルコニウムは、イー・フェカリス (*E. faecalis*)、クレブシエラ (*Klebsiella*)、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*)、大腸菌 (*E. coli*)、ピー・スツアルチイ (*P. stuartii*) および緑膿菌 (*P. aeruginosa*) に対して中程度~高い抗菌作用を有したが、ピー・ミラビリス (*P. mirabilis*) には効果が無かった。従って塩化ベンザルコニウムもまた、抗菌カテーテルに使用できる可能性がある。

【図面の簡単な説明】

【0210】

10

20

30

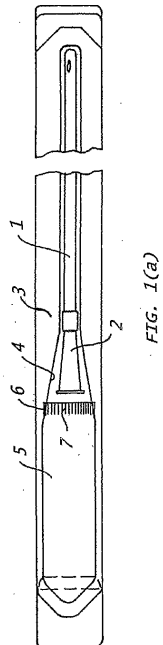
40

50

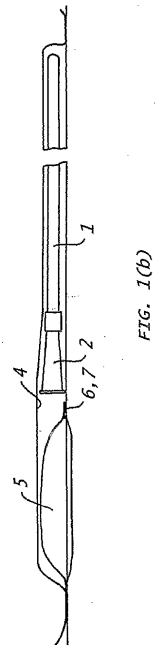
【図 1】 図1は、2つの別個のコンパートメントを有する包装手段の例である。

【図 2】 図2は、2つの別個のコンパートメントを有する包装手段の例である。

【図 1 (a)】



【図 1 (b)】



【図 2 (a) 】

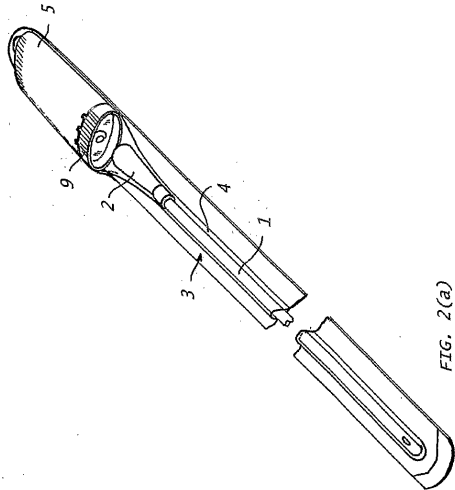


FIG. 2(a)

【図 2 (b) 】

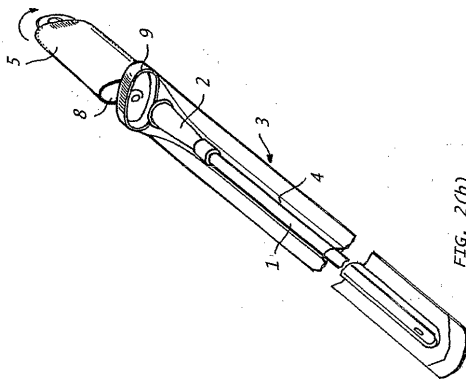


FIG. 2(b)

フロントページの続き

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ニールセン, ボー ルズ

デンマーク国, デーコー - 3 4 5 0 アレレス, バッケバイ 1 7

(72)発明者 クリスティアンセン, セレン

デンマーク国, デーコー - 3 3 9 0 フンゼステズ, トッペン 2 0

(72)発明者 ブルーン, ボー ケールマン

デンマーク国, デーコー - 2 1 0 0 コペンハーゲン エー, 4 . , ビルモエスガーデ 3 2

(72)発明者 シデニウス, マルティン

デンマーク国, デーコー - 2 9 2 0 シャルロットテルンド, 1 . テーホー . , オルズルブバイ
5 9

審査官 一ノ瀬 薫

(56)参考文献 特開昭58-118765(JP, A)

特表2001-511659(JP, A)

国際公開第02/026277(WO, A1)

国際公開第01/43807(WO, A1)

特表2001-500414(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 25/00

A61B 19/02

专利名称(译)	用于制造具有含有过氧化氢的涂层的医疗装置的组件		
公开(公告)号	JP4699987B2	公开(公告)日	2011-06-15
申请号	JP2006501531	申请日	2004-02-26
[标]申请(专利权)人(译)	科洛普拉斯特公司		
申请(专利权)人(译)	康乐保ACTY洛杉矶萝卜		
当前申请(专利权)人(译)	康乐保ACTY洛杉矶萝卜		
[标]发明人	ニールセンポールズ クリスティアンセンセレン ブルーンボーケールマン シデニウスマルティン		
发明人	ニールセン,ポー ルズ クリスティアンセン,セレン ブルーン,ボー ケールマン シデニウス,マルティン		
IPC分类号	A61M25/00 A61B19/02 A61L29/08 A61L29/16		
CPC分类号	A61M25/0017 A61K33/40 A61L29/085 A61L29/16 A61L2300/404 A61M25/002 A61M25/0045 A61M2025/0056		
FI分类号	A61M25/00.464 A61B19/02.505		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 喀米·金加缪拉 西山雅也		
优先权	200300296 2003-02-26 DK 200300298 2003-02-26 DK		
其他公开文献	JP2006519039A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供一种用于制造医疗装置的组件，该医疗装置具有包含过氧化氢的多孔涂层。特别相关的医疗装置，导管（例如，导尿管），内窥镜，喉镜，供给管，引流管，导丝，避孕套，Yurishi - 津市（Urisheaths），障涂层（例如抓，支架和其他植入物），体外血液路径，膜（例如，透析，血液过滤），循环辅助器械，伤口护理敷料和造口袋。涂层特别是由交联的聚乙烯吡咯烷酮制成的亲水涂层。在一个实施方案中，该组件在包装的一个隔室中包含干燥导管元件，在另一个隔室中包含过氧化氢水溶液。溶液可含有稳定剂，例如螯合剂和渗透增加剂。

初期 の H ₂ O ₂ %点	保存 温度	6% PEG2000 存在？	摩擦 (N)	保存後 のpH	カテーテルの 外観 (0-5; 0= 完全、5=許容 できない)	膨潤性媒体 の外観 (0-5)	保存後 のH ₂ O ₂ %点	H ₂ O ₂ の 喪失 (%/日)
0.2	60	-	0.06	5.64	0	0	0.20	0.3
0.4	60	-	0.10	5.63	0	0	0.37	1.0
0.8	60	-	0.27	5.63	0	0	0.75	0.9
1.6	60	-	0.53	5.71	0	0	1.41	1.7
1.6	60	有	0.12	5.13	1	0	1.25	3.2
0.2	80	-	1.06	5.63	0	0	0.15	3.5
0.4	80	-	1.15	5.79	0	0	0.29	3.8
0.8	80	-	1.26	5.86	0	0	0.58	4.0
1.6	80	-	1.02	6.28	0	0	1.13	4.2
1.6	80	有	1.68	3.46	3	0	0.02	14.1