

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5209159号
(P5209159)

(45) 発行日 平成25年6月12日 (2013.6.12)

(24) 登録日 平成25年3月1日 (2013.3.1)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 L 2/16 (2006.01)	A 6 1 L 2/16 Z
A 6 1 L 2/18 (2006.01)	A 6 1 L 2/18
A 6 1 L 33/00 (2006.01)	A 6 1 L 33/00 Z

請求項の数 5 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2001-501275 (P2001-501275)	(73) 特許権者	506192652
(86) (22) 出願日	平成12年6月2日 (2000.6.2)		ボストン サイエンティフィック サイム ド、インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2003-501152 (P2003-501152A)		BOSTON SCIENTIFIC S CIMED, INC.
(43) 公表日	平成15年1月14日 (2003.1.14)		アメリカ合衆国 55311-1566
(86) 国際出願番号	PCT/US2000/015286		ミネソタ州 メープル グローブ ワン シメッド プレイス (番地なし)
(87) 国際公開番号	W02000/074743	(74) 代理人	100092093
(87) 国際公開日	平成12年12月14日 (2000.12.14)		弁理士 辻居 幸一
審査請求日	平成19年6月1日 (2007.6.1)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	60/137,654		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成11年6月4日 (1999.6.4)	(74) 代理人	100084663
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 箱田 篤
(31) 優先権主張番号	60/165,394		
(32) 優先日	平成11年11月12日 (1999.11.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗感染性装置およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 固体棒でありかつ医療装置の管腔中に滑らかに挿入可能な長い本体、および(ii) 長い本体中に放出可能的に含有された元素性ヨウ素を含む抗感染性酸化促進物質を含み、かつポリビニルピロリドンを含まない、抗感染性酸化促進物質放出メンバー。

【請求項 2】

固体棒が、液体通過が可能ないように配置された棒の外側表面上に少なくとも1つのチャネルをさらに含む、請求項1の抗感染性酸化促進物質放出メンバー。

【請求項 3】

固体棒である長い本体の外径が医療装置管腔の内径より90%から5%小さい、請求項1の抗感染性酸化促進物質放出メンバー。

【請求項 4】

固体棒である長い本体の外径が医療装置管腔の内径より20%小さい、請求項1の抗感染性酸化促進物質放出メンバー。

【請求項 5】

固体棒である長い本体がポリマー材で形成され、そして元素性ヨウ素がポリマー性の長い本体中に拡散し得る、請求項1の抗感染性酸化促進物質放出メンバー。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、抗感染性活性を医療装置に提供しおよび/または保持せしめる方法装置に関する。特に元素性ヨウ素などの抗感染性酸化促進物質 (oxidant)をつくる組成物のインシトウ提示による抗感染性活性を移行するための方法および装置に関する。これにより、尿管、静脈などの管腔に存する医療装置のポリマー基剤に酸化促進物質の移行が可能になり、該装置ついて埋め込み関連の感染の予防および治療をもたらし、および/または装置自体の非感染状態を保持する。

【 0 0 0 2 】

(参考文献)

米国特許:

- 4278548 Bettinger et al.等 (1981) 逆浸透性体における生物成長の調節 10
 4312833 Clough et al.等 (1982) 親水性コンタクトレンズの滅菌
 4476108 Kessler et al.(1984) 殺菌方法
 4576817 Montgomery and Pellico (1986) 酵素性包帯およびパッド
 4937072 Kessler et al. (1990) インシトウ殺孢子性消毒剤
 5227161 Kessler (1993) ペルオキシダーゼ、ヨウ化物、界面活性剤を含有する組成物による表皮の病原菌を除去または殺す方法
 5232914 Fellman (1993) 固体の保存安定性の殺菌剤、予ヨウ素組成物
 5370815 Kessler (1994) 粘性表皮清浄殺菌剤
 5419902 Kessler (1995) 病原菌の不活性化方法
 5462713 Schiltzer et al. (1995) コンタクトレンズ用の二重レドックス系 20
 5607681 Galley et al. (1997) 抗微生物組成物
 5629024 Kessler et al. (1997) ヨウ素を基にした殺菌組成物をつくる方法
 5772971 Murphy et al. (1998) ヨウ素を基にした微生物清浄系

【 0 0 0 3 】

その他の文献:

- Barabas, E.S. and Brittain, H.G. (1998) 薬剤の成分および賦形剤の分析的プロファイルにおけるプロピドン - ヨウ素(ed., Brittain, H.G.)Vol.25, AP, San Diego, pp. 341-462
 Birnbaum, L.M., Hopp, D.D. and Mertens, B.F. (1982) マウスでの球面拘縮におけるヨウ素放出シリコン埋め込み体の役割 *Plastic & Reconstructive Surgery* 69 (6):956-959
 Caufield, P.W. and Wannemuehler, Y.M. (1982) ヨウ素およびフッ化ナトリウムに対する、単独および併用の、種々の pH での *Streptococcus mutans* 6715 のインビトロ感受性 *Antimicrob. Agents Chemother.* 22 (1) :115-9 30
 Conn, H. and Langer, R. (1981) 親水性コンタクトレンズのヨウ素殺菌 *Ann. Ophthalmol.* 13 (3):361-4
 Gordon, J. (1993) 開催挨拶、閉会挨拶、その記載 - *Second Asian Pacific Congress on Antisepsis* (Hong Kong) in *Postgrad Med J* 69 (suppl. 3), S1-S134
 Gristina, A.G. (1987) 生物材料を主とする感染: 組織集成に対する微生物接着 *Science* 237:1588-1595
 Gupta, K., Scholes, D. and Stamm, W.E. (1999) 女性における急性単純膀胱炎を起こす尿路病原菌における抗微生物耐性の増加 *JAMA* 281 (8) : 736-738 Houang, E.T., Gilmore, O.J., Reid, C. and Shaw, E.J. (1976) ポピドン - ヨウ素に対する細菌耐性の欠如 *J. Clin. Pathol.* 29 (8) :752-5 40
 Jansen, B. et al. (1992) 細菌増殖を防ぐためのヨウ素付加による中位静脈カテーテルのインビトロ効果 *J. Antimicrobial Chemotherapy* 30: 135-139
 Kristinsson, K.G. et al. (1991) ヨウ素添加ポリビニルピロリドンで被覆されたポリマーの抗微生物活性 *J. Biomaterials Applications* 5:173-184
 LeVeen, H.H. et al. (1993) ポピドン - ヨウ素についての神話および自己滅菌プラスチックの開発 *Gynecology & Obstetrics* 176: 183-190
 MacLellan, D.G. (1997) Foreword; Ermini, M. (1997) 最新のポピドン - ヨウ素に関する 50

る研究：要旨を提示：下記も参照 - Third Asian Pacific Congress on Antisepsis (S
idney) in Dermatology 195 (suppl. 2), S 1-S120 (and 15 abstracts S121-S159)

Morain, W.D. and Vistnes, L.M. (1977) ヨウ素化シリコン - 抗菌性アロプラスチック
材 Plastic & Reconstructive Surgery 59 (2) :216-22

Rodeheaver, G., Turnbull, V., Edgerton, M.T., Kurtz, L. and Edlich, R.F. (1976)

新しい皮膚損傷清浄剤の薬力学的研究 Amer. J. Surg 132 (1) :67-74 Shikani, A.H. et

al. (1996) ヒト免疫不全ウイルスのポリマー - ヨウ素不活性化 J. Amer. College of
Surgeons 183: 195-200

Tyagi, M. and Singh, H. (1997) 尿管バルーンカテーテルの提供と抗菌検査 Biomed
ical Sciences Instrumentation 33: 240-45

Zhang, X., L. Whitbourne, R. and Richmond, R.D. (1997) 医療装置の埋め込みのための抗感
染性被覆 Medical Plastics and Biomaterials, November/December Issue, pp. 16-24

【 0 0 0 4 】

(発明の背景)

体内に埋め込まれた医療装置は重篤な病院感染の糸口になる。埋め込まれた医療装置 (例
えば、静脈、動脈、神経系人工装具、創傷排液管、尿路「フォレー」カテーテル、腹膜
カテーテル、および他の管腔留置装置) は、埋め込み中に病原菌の侵入を防ぐべく滅菌さ
れ、注意深く包装されてはいても、挿入操作中またその後リスクを引き起こす。挿入中に
細菌は皮膚から拾い集められ、挿入場所に運ばれ、そこで細菌の増殖が起こる。尿路およ
び静脈カテーテルの場合、特に長期にわたって使われる場合には、カテーテルの外壁に沿
って細菌が成長するという大きな脅威がある。このことは、慢性尿路感染症 (CUTI)
または静脈および動脈カテーテルの場合は敗血症、カテーテルにより起きた感染に起因す
る溶血性塞栓、および特に高齢者での生命に関わる合併症に至る。この問題を避けるため
の方法は、抗生物質で埋め込み部位を洗浄すること、種々の抗生物質軟膏剤または抗生物
質をしみ込ませたスポンジを、感染が最も起こりやすい外側開口部近くに適用すること、
埋め込まれた装置を抗生物質または重金属としての銀、または抗生物質との併用で被覆し
たポリマー基剤をしみ込ませること、または患者を抗生物質で全身的処置することを含む
。種々の体腔へのカテーテルおよび管腔留置装置の埋め込みに関係した感染を防ぐ前述の
試みにもかかわらず、感染の予防および治療に関するこれらの方法は、満足できるもので
はない。

【 0 0 0 5 】

例えば、抗生物質の長期使用および誤用は、しばしば抗生物質耐性株の選択が起こる結
果となる。したがって、一般的に抗生物質による全身的治療は不適切に勧められ、またC
UTIなどを防ぐには無効である。抗生物質による全身的治療の二次的副作用が、多くの
患者に深刻なリスクを引き起こす。さらに、多くの埋め込み部位において、その部位周辺
の線維性組織の形成が埋め込み装置の内腔への血液供給を低下せしめ、そのため埋め込み
装置と皮膜内皮壁との間の決定的に重要な空間の、抗生物質による全身的治療を妨げる。
尿路カテーテル (フォレー・カテーテルなど) の場合、尿管内に被覆物として注入した抗
生物質は、導尿中に尿路に沿った尿の漏れによりカテーテル外に洗い出されたり、あるい
は尿路の限定された部位で増殖する細菌を効果的に殺すのに十分な濃度レベルに達する前
に分解される。

【 0 0 0 6 】

体腔へのカテーテル挿入によって起こる感染を防ぎ処置する、より良い方法の開発、こ
とに抗生物質耐性の微生物の選択問題を回避する方法および装置の開発は、差し迫って必
要であることが前述の問題からよく理解できる。この問題が特に重大であるのは、カテ
ーテルおよび他の管腔留置装置が尿路、動脈または静脈のような体腔に挿入された際、埋め
込まれた装置の壁にバイオフィームがすばやく形成されるからである。そうすると宿主自
身の持つ食菌の防御システムによる攻撃をまぬがれ、また抗生物質の全身的処置をまぬが
れ、細菌が増殖する (Gristina, A. G., Science 237: 1588-1595 (1987) ; Zhang, X. et
al., Medical Plastics and Biomaterials, Nov. 1997, PP. 16-24)。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

遊離の元素性ヨウ素は抗感染症薬として魅力的である。細菌の生存に必須のタンパク質中のスルフヒドリル基、および他の官能基を攻撃する酸化活性に対する抵抗力を発達させた微生物は知られていない (Second Asian Pacific Congress on Antisepsis in Postgrad. Med. J. 69 (suppl. 3), 1993: S1-S134; Third Asian Pacific Congress on Antisepsis in Dermatology 195 (suppl. 2), 1997: S1-S120)。溶液中の数百万分の一 (ppm) が細菌およびビールスを殺すのに十分な濃度である (LeVeen et al. (1993) Gynecology & Obstetrics 176: 183-190; Barabas, E. S. and Brittain, H. G. (1998) in Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients (ed., Brittain, H. G.) Vol. 25, AP, San Diego, pp. 341-462)。他方、水、空気、および脂質への高い拡散性、およびその酸化剤としての反応性のために、元素性ヨウ素は臨床の場では扱い難い。

10

【 0 0 0 8 】

ポビドン - ヨウ素のような組成物によって例示される、溶液中でのヨウ素の安定化方法は、当業者にはよく知られている。この組成物はカテーテルに抗感染性を付与することに不満足のまま試みられてきた。ポビドン - ヨウ素は被覆物としての装置を除いて洗い、それ故、それに続く装置の埋め込みによって起こる感染の発生率を著しく減らすには、特に複雑な生理的媒体にあっては、不十分な持続性を呈す。Jansenら (J. Antimicrobial Chemotherapy 30: 135-139(1992)) および Kristinssonら (J. Biomaterials Applications 5: 173-184(1991)) は、ポリビニールピロリドン (PVP) と複合したヨウ素で管腔を前もって充填することにより、カテーテルに抗感染性活性を付与することを考えた。それらは水性緩衝溶液中で弱い抗感染活性を示したが、この戦略は複雑な媒体中では不十分であることが明らかとなった。Jansenは、この方法によってもたらされる活性は、持続しても血清中で3時間未満であることを報告した。実際にJansenは、カテーテル管腔に配送されるヨウ素の抗感染性活性を高める試みとして、無機のヨウ素とヨウ素化合物の濃厚混合物であるルゴール液を、PVPで被覆したカテーテルの管腔に前もって充填することを考えた。下記の如く、またここに記載の発明を説明する実施例8のとおり、反応を防ぐため元素性ヨウ素を隔離するようデザインした、PVPの如きヨードホール複合試薬の使用は、カテーテルへの抗感染性活性の付与を促進するよりもむしろ不利に働く。このことは、ヨウ素との結合においてヨードホールはヨウ素と競合し、カテーテルのポリマー基剤からヨウ素の放出する速度を減少せしめ、その結果ヨウ素がカテーテルに抗感染性活性を付与する効果を好転させるので、評価することができる。

20

30

【 0 0 0 9 】

ポビドン - ヨウ素は、全ヨウ素含量が10,000ppmとして市販用に処方されていて、そのうち殺菌効果に必要な形の遊離ヨウ素はわずか1ppmほどであるが、患者には高レベルでヨウ素と接触させる。水溶液中結合型でヨウ素を閉じ込めるために使われる結合剤のPVPは、創傷治癒を妨げる点で問題がある (LeVeen et al. (1993) Gynecology & Obstetrics 176: 183-190)。埋め込まれた装置上のポビドン - ヨウ素被覆の維持が短命なこと、PVPのような結合剤が創傷治癒を悪化させるという事実、およびポビドン - ヨウ素中の遊離型ヨウ素が、効果的な殺菌に必要な遊離ヨウ素レベルの必須レベル以下ないし2ppmであるという事実は、カテーテルおよび他の留置埋め込み装置 (創傷排液管など) に抗感染剤としてヨウ素を提供するもっとよい方法が必要であることを指摘している。

40

【 0 0 1 0 】

Morain および Vistnes (Plastic & Reconstructive Surgery 59: 216-222(1977)) は、結晶性ヨウ素を溶かした95%エタノール溶液にディスクを浸してシリコンディスクにヨウ素をしみ込ませることを考え、そのディスクの抗感染性活性を調べた。ヨウ素をしみ込ませたディスク標品に抗感染性活性が現れることを示し得たが、使った組成物中のポリメチルビニールシロキサンのビニール基にヨウ素が付加して、「まったく新しい一連の物理化学的性質となった物質」に恐らく変わったと思われる事態のため、ヨウ素の使用は「禁忌」であると、彼らは結論した。結晶性ヨウ素およびアルコール溶液を使って埋め込み装置にしみ込ませる方法は、臨床の場に非現実的であることが明白である。アルコールと

50

の組み合わせでヨウ素の結晶は、もし組織に直接接触させれば、重篤な化学的やけどを起こす。信頼できる方法で結晶性ヨウ素の投与をコントロールすることは難しく、また結晶性ヨウ素とアルコールの混合物を扱うのは厄介である。このように、この技術でしみ込ませた抗感染性埋め込み装置を作成する上で実際的な障害は、ヨウ素の取り扱いと放出における重大な運搬上の問題を提起する。

【 0 0 1 1 】

Birnbaumら(Plastic & Reconstructive Surgery 69: 956-959 (1982))は、抗感染性活性を持たないシリコン製埋め込み装置を埋め込んだ比較対照動物のそれに匹敵する線維症、コラーゲン沈着、および炎症は認めるが、炎症によると考えられる球状の拘縮の防止を研究中、埋め込み装置の内腔にポビドン - ヨウ素溶液を注入することにより、シリコン製乳房埋め込み装置に抗感染性活性を付与することを考えた。Birnbaumらは、彼らの組成物では「ヨウ素の効果が規定された期間に限られ、その後は阻害活性がすべて失われる」と考えた。彼らは、「...活性の存続する期間を過ぎてから到達する細菌は阻害されないであろう。そして線維症および後期の癒痕性拘縮が結果として起こるのであろう...」と結論し、こうしてシリコンポリマー製埋め込み装置に遊離ヨウ素を配送することの効用から学んだ。

【 0 0 1 2 】

LeVeenおよびLeVeen (US Pat. No. 5156164) は、スポンジを構成するポリウレタンのポリマーにルゴール液中にできる遊離ヨウ素の水溶液をしみ込ませることにより、避妊用スポンジに殺菌活性を付与することを請求した。ごく最近、Shikani および Domb (US Pat. No. 5695458; 5762638) は、有機ポリマーを含む有機溶媒に元素性ヨウ素を溶解して作った種々の厚さの、ヨウ素をしみ込ませたポリマー被覆物の製造を記載している。当有機ポリマーは、液に浸し乾燥して、血液を扱う収集袋、チューブ、カテーテル、および同様のものを含む医療装置上に層をなし被覆される。この技術は、ヨウ素をしみ込ませたポリマーの多重層化すること、有機溶媒に溶かしたヨウ素を持たないポリマーの付加的な層の間隔を取ること、および制御して抗感染性活性を提供するため、ポリマー基剤から遊離ヨウ素の放出速度を遅らせたり、調整したりする行程に変化をつけることを含む。同様にTyagi および Singh (Biomedical Sciences Instrumentation 33: 240-45 (1997))は、ラテックス製フォレー尿路バルーン・カテーテルに抗感染性活性を付与することを考えて、元素性ヨウ素とラテックスの混合物を含むトルエン溶液にラテックス製バルーンの外部表面を浸して乾燥し、このように処理したカテーテルを使用前に低温でポリエチレンの袋中に保存した。ポリウレタン方法もラテックス方法も、ベッドサイドまたは手術室で既存のカテーテルまたは埋め込み装置に抗感染性活性をその場で配送するには、どちらもなじまない。臨床の場で埋め込み装置に抗感染性活性を付与するにあたり、有機溶媒、乾燥時間、および多段階の浸漬行程を必要とすることは、これらの方法を非現実的にさせている。

【 0 0 1 3 】

LeVeen および LeVeen、Shikani および Domb、ならびに Tyagi および Singh が考えたようなポリマー基剤内に元素性ヨウ素を捕捉する後者の技術は、一般に、溶媒系に溶けた遊離の元素性ヨウ素から始まって、技術上困難のないプロセスであるポリマー基剤内にそれを捕捉することに依っている。Shikani および Domb、ならびに Tyagi および Singhの考案による技術で使われた、層形成と乾燥行程は、なお値段が高く時間を必要とする。加えて、遊離の元素性ヨウ素から始まる方法はどれも、埋め込み装置のポリマー基剤内に捕捉したヨウ素の長寿命をいかに保証するかの問題には迫っていない。一度装置が構成されヨウ素で満たされると、初期の保存場所から自由に分散するヨウ素の内在的性質の故に、ヨウ素は空気中に拡散し始めることは、当業者には理解できる。さらに、遊離ヨウ素の高い反応性がこれらの方法にとっては短所である。例えば、ヨウ素は反応し、装置と接触する種々の還元性化合物に出合って、装置から消失する。装置内に捕捉したヨウ素を奪う化合物は、ガス状、液体、または装置を収蔵する包材を含む固体の形であってよい。これらの制限に加えて、Shikani および Domb、ならびに Tyagi および Singh が考えた技術では、ヨウ素を溶かした有機溶媒を用いて互いに上に種々のポリマー層の積層は

10

20

30

40

50

、強くて一定の粘着性接合の形成に互いに適合し、さらに濡れた際および処置を行なう生理学的部位に供された際に膨張したり変形しないポリマーに限られる。これは、ひとたび体内に置かれると、膨張したり形が歪んだりする傾向のある医療装置に使われる、多くの医療用品質のポリマーがもつ性質に反している。膨張し歪むポリマーは、Shikani および Domb が考えた技術には受け入れられない。何故なら後者の現象は、埋め込み装置のヨウ素で被覆した層間の粘着性接合の開裂をきたし、また装置から出る遊離ヨウ素の放出速度の制御を失う結果となる。

【 0 0 1 4 】

したがって、このような医療装置からの感染リスクを軽減する技術の必要性はいまなお存している。

【 0 0 1 5 】

(発明の要旨)

本発明は、抗感染性活性を医療装置に提供しおよび/または保持せしめる方法に関する。概要的には、医療装置を抗感染性酸化促進物質に接触せしめ、抗感染性酸化促進物質を医療装置の壁に移行することを含む。用語「抗感染性活性」は、感染に対する活性または非感染状態の保持のいずれかを意味すると理解されるべきものである。用語「患者内で」は、口腔や腔腔などの自然体の管腔に設置された装置および外科的切開により体内に設置された装置を意味すると理解されるべきものである。さらに、「患者」はヒトおよび動物を含むと理解されるべきものである。別の実施態様は、医療装置を、抗感染性酸化促進物質を生成する水溶液に接触せしめること、および十分な量の抗感染性酸化促進物質を医療装置中に移行して医療装置に抗感染性活性を提供することを含む。本発明は壁を有する抗感染性医療装置も提供する。この装置は患者体内に少なくとも該装置の部分が導入できるように設計されて、この壁が抗感染性酸化促進物質と接触する。本発明の別の態様は、酸化促進物質放出メンバーに関する。このメンバーは、放出され得る抗感染性酸化促進物質を含有し、医療装置のそばに位置するように配置されるものである。本発明において有用な現在好ましい医療装置は、静脈、動脈、尿管のカテーテルを含み、一般的に、その中で伸張する管腔を有し、カテーテル管腔とで液体通過できるシャフト上のバルーンを選択的に有する長いカテーテルシャフトを含む。

【 0 0 1 6 】

医療装置の抗感染性酸化促進物質との接触は種々の適当な方法で行い得る。一つの実施態様において、医療装置を、抗感染性酸化促進物質を生成する組成物に接触せしめる。例えば、組成物を装置の管腔中にまたは装置のバルーン内部中に配送できる。装置を組成物内に少なくとも部分的に浸すことができる。組成物の医療装置への配送は、医療装置管腔に挿入された管状配送メンバーを用いるか、医療装置の側腕アダプター中や末端部口などに組成物源を接着せしめることによる。別の実施態様において、酸化促進物質の医療装置の壁への移行を、放出可能的に含有された抗感染性酸化促進物質を有する酸化促進物質放出メンバーから行う。酸化促進物質放出メンバーは好ましくはポリマーからなり、ポリマーへ酸化促進物質の拡散がある。酸化促進物質放出メンバーへの酸化促進物質の供給は、種々の適当な方法でなし得る。例えば、酸化促進物質放出メンバーを、酸化促進物質を生成する組成物に接触せしめると、酸化促進物質がそのポリマー壁に拡散する。あるいは、酸化促進物質放出メンバーを酸化促進物質生成化合物の固相拡散を有するポリマーから作ることができる。そこでは、酸化促進物質生成化合物に接触せしめる水などの成分を必要とし、所望のときに酸化促進物質をつくり得る。酸化促進物質放出メンバーの現在好ましい材料は、ポリエチレンなどの疎水性ポリマーであるが、種々の適当な材料も、使用する酸化促進物質の種類、濃度、医療装置に応じて用い得る。現在好ましい実施態様において、酸化促進物質放出メンバーは、医療装置管腔中に滑り込むように配置され長い本体を有する。あるいは、酸化促進物質放出メンバーを、医療装置の少なくともセクションの周りに位置するように配置し得る。酸化促進物質放出メンバーは種々の適当な形態を有し、例えば、棒状や管状などである。ひとつの実施態様において、酸化促進物質放出メンバーは少なくとも1つのチャンネルを外側表面に持つ棒である。この棒は中を液体通過できるよう

10

20

30

40

50

に配置されている。液体を管腔部に安全に直接注入できないような型のカテーテルにおいては、酸化促進物質放出メンバーのカテーテル管腔への挿入が、医療装置の抗感染性酸化促進物質への接触の好ましい方法である。あるいは、尿管などのカテーテルにおいて、酸化促進物質生成組成物をカテーテル管腔中に典型的に導入できる。

【 0 0 1 7 】

医療装置を抗感染性酸化促進物質に接触せしめた後少し時間をおいて、例えば、酸化促進物質生成組成物または酸化促進物質充填棒を装置の管腔部に導入すると、酸化促進物質を医療装置の壁に十分移行でき、その組成物または棒を除去して、抗感染性酸化促進物質の医療装置への意図した充填をなし得る。その後、酸化促進物質は医療装置の外壁に拡散して抗感染性活性を与える。現在好ましい実施態様において、抗感染性酸化促進物質の単回接触で医療装置に抗感染性活性を所望の期間提供できる。これは複数回の接触を必要とする従来法と異なる。医療装置の抗感染性酸化促進物質との接触は典型的には約1分から30分であり、酸化促進物質が医療装置に移行する。医療装置管腔中に導入されるか、または酸化促進物質放出メンバーに接触された酸化促進物質生成組成物は、十分な量の抗感染性酸化促進物質を生成して医療装置の壁に移行せしめる。移行量は約2から300 ppm、好ましくは2から約10 ppmである。酸化促進物質生成組成は、用いた酸化促進物質に依存して、約0.1から約300 ppm、好ましくは2から約10 ppmの抗感染性酸化促進物質を生じる。

10

【 0 0 1 8 】

抗感染性酸化促進物質は、その酸化活性によって殺細菌性および殺ウイルス性の活性を有する。適当な抗感染性酸化促進物質には、元素性ヨウ素（遊離ヨウ素とも称す）、次亜ハロゲン酸塩、ハロアミン、チオシアン、次亜チオシアン酸塩がある。抗感染性酸化促進物質の酸化促進物質生成組成物による製造は、酸化促進物質生成成分の酸化、還元、加水分解による。

20

【 0 0 1 9 】

元素性ヨウ素の場合、酸化促進物質生成組成物中の酸化促進物質生成成分は、酸化または還元されるヨウ素含有塩であり、元素性ヨウ素を生成する。ヨウ素含有塩を元素性ヨウ素に酸化または還元するのに、プロトン源を必要とする。本発明の使用に適するヨウ素含有塩は、酸化で元素性ヨウ素となるヨウ化塩および酸化で元素性ヨウ素となるヨウ素酸塩である。適当なヨウ化塩には、アルカリおよびアルカリ土類金属のすべてのヨウ素塩があり、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化カルシウム、ヨウ化バリウムである。適当なヨウ素酸塩には、アルカリ金属のヨウ素酸塩があり、例えば、ヨウ素酸ナトリウム、ヨウ素酸カリウム、五酸化ヨウ素である。ヨウ素酸塩の場合、ヨウ素酸塩は、ヨウ素源とヨウ化塩を元素性ヨウ素に酸化する酸化剤との両方として作用し得る。

30

【 0 0 2 0 】

本発明の化学的性質上の利点は、ヨウ素が親水相および疎水相に自由に拡散し、この性質でヨウ素が管腔埋め込み装置の外部表面への出口のための望む場所に移動する。そこでは、抗感染性活性が管腔装置の埋め込みに関連する感染を予防または治療するのに必要である。酸化促進物質生成組成物は、適当なプロトン源を、元素性ヨウ素の生成に要する前駆物質とともに含み、元素性ヨウ素の迅速な形成を確保し、ついで医療装置または酸化促進物質放出メンバーによる元素性ヨウ素の迅速な取り込みが起きる。酸化促進物質生成組成物は、少なくとも約0.1 ppmの元素性ヨウ素、好ましくは約2 ppmから約300 ppmの元素性ヨウ素、最も好ましくは約5 ppmから約10 ppmの元素性ヨウ素を処置ごとに生じて、約2 ppmから約300 ppmの元素性ヨウ素が処置ごとに、または約2 µgの元素性ヨウ素が日ごとに、好ましくは約1500 µgを越えない元素性ヨウ素が日ごとに、医療装置から患者に拡散して、医療装置に抗感染性活性を提供する。

40

【 0 0 2 1 】

抗感染性酸化促進物質として次亜ハロゲン酸塩の場合、酸化促進物質生成成分は、次亜ハロゲン酸塩をつくるために酸化剤で酸化されたハロゲン化物含有化合物を含む。同様に、抗感染性酸化促進物質としてのチオシアンまたは次亜シアン酸塩をチオシアン化物の酸

50

化で製造し得る。

【0022】

酸化ヨウ素塩、過酸、基質オキシドレダクターゼなどの種々の酸化剤を用いて、酸化促進物質生成成分を酸化できる。適当な酸化ヨウ素塩には、アルカリ金属のヨウ素酸塩があり、例えば、ヨウ素酸ナトリウム、ヨウ素酸カリウム、ヨウ素酸カルシウム、五酸化ヨウ素である。適当な過酸には、過ホウ酸および有機過酸がある。

【0023】

種々の適当な還元剤を用いて酸化促進物質生成成分を還元する。例えば、酸化促進物質生成成分がヨウ素酸塩であると、アスコルビン酸塩、チオール類、有機アルデヒドなどのヨウ素酸塩酸化可能基質が還元等価物を提供して、ヨウ素酸塩を元素性ヨウ素に還元する。

10

【0024】

種々の適当なプロトン生成物質を使用でき、水との接触で自動的に酸産物に分解する無水物および酸産物の形成を触媒する基質に作用する酵素がある。現在好ましい実施態様において、プロトン生成物質は、五酸化ヨウ素、有機または無機の酸、グルコオキシダーゼなどの酵素オキシダーゼ、コハク酸無水物、マレイン酸無水物、サクシニルマレイン酸無水物、酢酸無水物などの無水物よりなる群から選ぶ。

【0025】

元素性ヨウ素、抗感染性酸化促進物質について最初に説明したが、本明細書で述べる種々の実施態様が別の抗感染性酸化促進物質の使用を含むと理解すべきである。すなわち、例えば、前駆反応体から所望に応じて形成され得る別の酸化促進物質には、次亜塩素酸塩 (OCl^-)、次亜ヨウ素酸塩 (OI^-)、次亜臭素酸塩 (OBr^-) などの次亜ハロゲン酸塩；クロルアミン、ヨードアミン、ブロムアミンなどの、タウリンの次亜塩素酸塩への導入により形成されたタウリンクロルアミンなどの第一級および第二級アミンと次亜ハロゲン塩との反応により形成された酸化産物であるハロアミン；チオシアン ($(\text{SCN})_2$)；次亜チオシアン酸塩 (OSCN^-) がある。

20

【0026】

本発明の方法は、改善された抗感染性活性を医療装置に提供する。これは溶液中で迅速に形成され抗感染性酸化促進物質によるものであって、そして十分な量で調整可能な所望の濃度の酸化促進物質が医療装置の管壁または充填棒に存在し、ポリマー壁を経て移行する。新たな遊離ヨウ素の化学的形成をもたらす能力、およびこの化学物を用いて感染の治療および予防のための特異的な部位に管腔内で元素性ヨウ素を位置し移行せしめる能力は、大きい利点である。なぜなら、尿管、静脈、動脈のカテーテルなどの存在管腔埋め込み装置、損傷ドレン、他の内在管腔装置についてのこの技術の使用で、製造の装置に抗感染性を与えるのが製造者の費用や再手段なしにできるからである。さらに、この技術によって、医師や本技術使用者が感染の予防や治療に対して患者の必要な処置の頻度に適合できる。このように、本技術は、臨床の場においてその適用に大きい柔軟性を与える。本発明のこのようなまたは他の利点は、下記の詳細な説明および添付の図面から明確となる。

30

【0027】

本発明はさらに、患者身体に用いるための医療装置を消毒する方法を提供する。この医療装置は壁を有す。最後に、本発明は、患者身体に用いるように設計された医療装置の表面上での微生物の増殖を制御する方法を提供する。この医療装置は壁を有す。これらの2つの方法は、医療装置をその使用状態で抗感染性酸化促進物質に曝し酸化促進物質を装置の壁に接触せしめることを含む。この様に、医療装置の消毒における抗感染性酸化促進物質の使用は本発明の追加の実施態様であり、上記の医療装置の患者身体への適用である。

40

【0028】

(図面の簡単な説明)

図1は、緩衝クエン酸溶液 (50 mM) のpHを変えることによる、前駆物としてヨウ素酸カリウムおよびナトリウムを用いての遊離元素性ヨウ素の形成に対する作用を示す。ヨウ素形成についての最適pHは約4.5である。

50

【 0 0 2 9 】

図 2 は、本発明の抗感染性活性を提供する方法、すなわちヨウ素生成組成物についてのインシトゥ化学的抗感染性充填法（以下「I C A T」）を用いての、種々の濃度のヨウ素で前充填された塩化ポリビニル（P V C）チューブから放出されたヨウ素の回収と、酸化促進物質生成組成物（「I C A T 液」）におけるカテーテルの浸漬時間を示す。長さ 5 c m の P V C チューブ（外径 5 . 5 m m、内径 3 . 0 m m）に、部分 A および B からつくられたヨウ素生成組成物を入れた。無機ヨウ素酸ナトリウムの最終濃度はそれぞれ、2 . 5 m M（黒丸）、1 2 . 5 m M（黒四角）、5 0 m M（x）であった。Carbopol C971 P N F の最終濃度を 0 . 2 5 % とし、ヨウ素酸塩を 1 2 . 5 m M 一定に保った。ヨウ素生成組成物の p H は 4 . 6 であった。

10

【 0 0 3 0 】

図 3 は、図 2 と同じ P V C チュービング中への I C A T の充填後の内部管腔から遊離ヨウ素の対応取り込みを示す。ヨウ化ナトリウムの最終濃度は 2 5 m M、ヨウ素酸塩濃度は 1 2 . 5 m M の一定であり、Carbopol C971 P N F は 0 . 2 5 % であり、最終 p H は 4 . 6 であった。図 3 に示す濃度は、図 3 に表示する時間でカテーテルの内部管腔に存在する遊離ヨウ素の実際の濃度の 1 / 1 0 0 である。

【 0 0 3 1 】

図 4 は、I C A T 法を用いて遊離元素性ヨウ素を前充填された疎水性ポリエチレン（P E）タブ（長さ×幅×厚さ、8 . 5 × 0 . 5 × 0 . 0 5）から遊離溶液（1 0 m M の K I 1 0 m l）への遊離元素性ヨウ素の速度論的移行を示す。グラフ上の各点は、P E タブが設置された浸漬液中に回収された遊離ヨウ素のレベルを示す。

20

【 0 0 3 2 】

図 5 は、I C A T ヨウ素生成組成物で 2 0 分間前充填されたシリコンカテーテルの外壁からの遊離ヨウ素の放出を示す。上方の線は、下方の線より 2 倍の直径を有するカテーテル外壁からの遊離ヨウ素の放出を示す（カテーテル中に前充填された全 I C A T 液量を各線の右に表示する）。

【 0 0 3 3 】

図 6 は、ヨウ化カリウム 1 0 m l 中に浸したシリコンカテーテルの外壁からの遊離ヨウ素の放出を示す。内部管腔に配送された I C A T 組成物のヨウ化ナトリウムの濃度を、低濃度 1 . 6 m M から高濃度 2 5 m M に変えて浸漬時間の関数として表した。濃度は、ヨウ素酸塩ナトリウムが 1 2 . 5 m M、Carbopol C971 P N F が 0 . 2 5 % の一定に保持した。

30

【 0 0 3 4 】

図 7 は、前充填時間（管腔中の I C T A 存続時間）のシリコンカテーテルからの遊離ヨウ素に対する作用を示す。これらの実験において、5 セグメントのシリコンカテーテル（管腔容量、0 : 5 m l）に I C A T ヨウ素生成組成物を充填せしめ、最終濃度はヨウ化ナトリウムが 2 5 m M、Carbopol C971 P N F が 0 . 2 5 % の一定に保持した。その後、I C A T 溶液を蒸留水でカテーテルから流し出し、カテーテルをガラス棒で再度栓をし、1 0 m M ヨウ化カリウム 1 0 m l に浸し、浸漬 4 時間後のカテーテル壁から外部液への遊離ヨウ素の放出を調べた。

40

【 0 0 3 5 】

図 8 は、ヨウ素生成組成物での I C A T 処置後に 1 0 m M ヨウ化カリウム 1 0 m l に浸したシリコンカテーテル壁からの遊離ヨウ素の放出を示す。ただし、組成物の部分 B の Carbopol を、最終 p H 4 . 2 に調節した 2 5 m M クエン酸カリウムで置き換えた。ヨウ素生成組成物中のヨウ化カリウムは 6 . 3 から 5 0 m M である。ヨウ素酸ナトリウム濃度を 1 2 . 5 m M の一定に保った。また、図 8 は、遊離ヨウ素の対応放出率に対する、I C A T ヨウ素生成組成物に代える 1 0 % ポビジオン-ヨウ素（P V P - I）を充填されたシリコンカテーテルについての浸漬時間を示す。

【 0 0 3 6 】

図 9 は、M c C o m b ネオナタールカテーテルの外壁からの遊離ヨウ素の放出を示す。

50

これはカテーテルが最初に接触する I C A T ヨウ素生成溶液中のヨウ化カリウムの濃度を変えることにより影響を受ける。I C A T を用いて M c C o m b カテーテル (Model NNCR 3, Phoenix Biomedical Corp, Valley Forge, PA) のポリマー基剤中への一時的ヨウ素充填の効率を調べるために、図 9 に表示したヨウ化カリウムの種々の濃度 (部分 A および B を混合した後の最終濃度) で溶液をつくった。一方、最終濃度はヨウ化ナトリウムが 2 5 m M、ヨウ素酸塩ナトリウムが 1 2 . 5 m M、Carbopol C971 P N F が 0 . 2 5 % の一定に保持した。溶液を緩衝 p H 4 . 2 とした。カテーテルを種々のヨウ化カリウム濃度の I C A T 液に浸し、2 0 分間インキュベートした。その後、カテーテルを蒸留水ですすぎ、栓つきポリカルボネートチューブ内の 1 0 m M ヨウ化カリウム液 1 0 m l に移した。時間を変えて、カテーテルに取り込まれた前充填ヨウ素の放出を測定した。この測定において、カテーテルの受け器をナイロン栓で蓋をし、カテーテル外側からのヨウ素の放出のみを調べた。

10

【 0 0 3 7 】

図 1 0 は、種々の濃度のヨウ化カリウムでつくられた I C A T ヨウ素生成組成物で前処理した M c C o m b の外壁からの遊離ヨウ素の放出率 (および「フック」作用 - 参照、実施例 9) を示す。ヨウ素の最大回収は約 3 0 m M ヨウ化カリウムの周辺にあり、約 3 0 p p m の遊離ヨウ素を、ポリマー基剤から I C A T ヨウ素生成組成物のないカテーテルを浸した約 4 0 分後に回収した。

【 0 0 3 8 】

図 1 1 は、フォレー尿管カテーテルの膨張可能バルーン中に I C A T ヨウ素生成組成物を入れるることについての模式図である。Luer ロックシリンジ (表示せず) をカテーテルの末端バルブの入口につける。シリンジの圧縮が、バルーンと連結のフォレーカテーテルの壁中につくられた内部カニューレ管腔を通して I C A T 溶液を表し、I C A T 溶液がバルーン中に入りそれを膨らます。カテーテル面に垂直的な白い矢印は、カテーテル壁を通りその外側表面への遊離ヨウ素の放出を示す。これは抗感染性活性を I C A T 充填カテーテルに付与している。

20

【 0 0 3 9 】

図 1 1 a は、線 1 1 a - 1 1 a での図 1 1 の横断面を示す。

図 1 1 b は、カテーテルの管腔における酸化促進物質放出メンバーを有するカテーテルの横断面を示す。

30

【 0 0 4 0 】

図 1 2 は、本発明の特性を具体化する管状配送メンバーの立面図である。

図 1 2 a は、線 1 2 a - 1 2 a での図 1 2 の管状配送メンバーの横断面を示す。

【 0 0 4 1 】

図 1 3 は、本発明の特性を具体化する酸化促進物質放出メンバーの立面図である。

図 1 3 a は、線 1 3 a - 1 3 a での図 1 3 の酸化促進物質放出メンバーの横断面を示す。

【 0 0 4 2 】

図 1 4 は、酸化促進物質放出メンバーの別の実施態様についての横断面を示し、酸化促進物質放出メンバーの外表面に大溝を有す。

40

【 0 0 4 3 】

図 1 5 は、フォレーカテーテルの外部バルーン壁からの発生期ヨウ素の速度論的放出を示す。カテーテルはシリコン (実線) およびラテックス (破線) でつくられ、I C A T ヨウ素生成組成物で膨らまされている。I C A T 溶液を固定濃度のヨウ素酸塩 (1 2 . 5 m M) およびクエン酸カリウム (2 5 m M) で作り、ヨウ化カリウムを 3 0 m M (黒丸) または 1 5 m M (白丸) に調整した。I G F - 1 により形成された発生期ヨウ素のフォレーカテーテルへの移行を始めるために、5 m の「部分 A」I C A T (蒸留水中でつくられた 3 0 または 6 0 m M のヨウ化カリウム、表示のとおり) を 5 m l の「部分 B」I C A T (5 0 m M クエン酸カリウム、p H 4 . 2、蒸留水中の 2 5 m M のヨウ素酸塩中でつくられた) と前混合した。この混合物をすぐに 1 0 m l Luer ロックシリンジに移し、フォレー

50

カテーテルのLuerロック型接続器またはバルブに通すとカテーテルのバルーンが膨らむ。膨らんだバルーンをガラスジャー中の10mMヨウ化カリウム100mlに沈めた。ジャー中には磁気混合棒を入れて、均質の混合およびバルーンの外壁とサンプル溶液との接触を容易にした。表示の数字は、表示の時間での膨張バルーンを入れた溶液中の回収遊離ヨウ素を示す。

【0044】

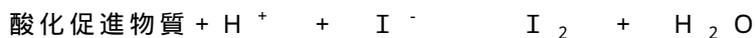
図16は、ラテックス尿管カテーテルのICAT充填バルーンの、ICAT組成物中の含有PVP濃度に対する放出率を示す。

【0045】

(発明の詳細な説明)

装置および組成物化学についての説明

現在好ましい実施態様において、抗感染性酸化促進物質は元素性ヨウ素である。前駆の無機ヨウ化物からの遊離元素性ヨウ素の新しい生成は、所望の遊離ヨウ素をつくる基を提供し、必要に応じて、ヨウ素の管腔カテーテル埋め込み装置への一時的提示および移行を可能とする。その製造のための方法および組成を変えることは先行技術に記載されている(米国特許4278548, 4312833, 4476108, 5232914, 5607681, 5648075, 5849241)。これらの方法は共通して、無機ヨウ化物、酸化促進物質、プロトン源、溶媒としての水を提示しており、併せて、酸化による遊離元素性ヨウ素の形成し、ヨウ化物のヨウ素への転換を提示している。この転換は下記式で示し得る：



【0046】

用いた酸化促進物質によって、他の反応副産物が生じることがある(グルコースオキシダーゼの場合のグルコネート、ここでは、グルコン酸形成において生じたプロトンおよび分子酸素の消費で生じた過酸化水素がヨウ素形成に付随して水に変る)。本発明において、無機ヨウ化物から始まる新たな遊離元素性ヨウ素の形成についての厳密な方法は、過剰のヨウ素が迅速に生成し、十分な量で埋め込み装置または充填棒の管腔壁に配置される限り、あまり重要でない。装置ではポリマー壁を通しての移行が確保される。本発明の他の重要な要素は、埋め込み装置に抗感染性活性を付与するために要する適当な部位での埋め込み装置内での化学物質の存在のための装置であり、処置の所望部位への遊離要素の適当な拡散を確保するために管腔空間の性質の開発である。

【0047】

抗感染性遊離ヨウ素を一時的に充填する埋め込み装置の原理が、親水性および疎水性のポリマー中に自由に拡散し、埋め込み装置の外壁に分散する遊離ヨウ素の性質を作る。ここでは、埋め込み装置の外壁と装置の表面に形成されたバイオフィームとの間に感染がおきるのを、抗感染性活性が予防的に防止する。同様に、感染が存在する埋め込み体腔に生じると、遊離ヨウ素がその部位に配送できる。それには、この技術を用いて、埋め込み装置の壁を通して新たにつくられたヨウ素が、埋め込み装置の周辺での感染部位へ移動することによる。殺細菌作用を得るためには、装置から放出された遊離ヨウ素レベルが、処置される体液中で、2ppm以上で約300ppmを越えないレベルに好ましくは達しなければならない。300ppmを越えるレベルは、必要でなく、体液から遊離ヨウ素の結晶化を起こすことがあり、処置部位での望ましくない濃度をもたらす。

【0048】

使用における医療装置の消毒方法および医療装置表面での微生物生長の制御方法

本発明はさらに、患者身体に使用のための医療装置を消毒する方法を提供する。この医療装置は壁を有す。最後に、本発明は、患者身体に使用するように設計された医療装置の表面上での微生物の生育を制御する方法を提供する。この医療装置は壁を有す。これらの2つの方法は、医療装置をその使用状態で抗感染性酸化促進物質に曝し酸化促進物質を装置の壁に接触せしめることを含む。さらに、両方法は下記請求項2から24の特異的な特性を具体化できる。

【0049】

10

20

30

40

50

具体的には、使用における医療装置の消毒方法および医療装置表面での微生物生長の制御方法は、管腔を有する医療装置を含む。その輪郭壁を抗感染性酸化促進物質に接触せしめ得る。さらに、問題の装置は、管腔輪郭シャフトを有するカテーテルおよび内部でシャフト管腔に液体通過できるバルーンを含む。除去可能酸化促進物質生成組成物を管状配送メンバーを経て管腔に配送できる。このメンバーは医療装置の管腔に挿入できる。この方法は、最終工程として医療装置の管腔からの酸化促進物質の除去を含む。組成物に粘度増加水和ゲルを加えると、そこからの徐出を阻害する。

【 0 0 5 0 】

本方法によって医療装置に接触する抗感染性酸化促進物質は元素性ヨウ素を含み得る。これはヨウ化物含有溶液とヨウ素酸塩含有溶液との組み合わせによりつくられた元素性ヨウ素生成組成物の形態で、医療装置の管腔に配送し得る。酸化促進物質生成組成物は同様に元素性ヨウ素を作り得て、選択的にオキシドリダクターゼなどの酵素を含み得る。使用の医療装置を、プロトン生成基質またはヨウ化物酸化剤を含有する液体に接触せしめ得る。酸化促進物質生成組成物はヨウ素酸塩を含み得る。これは元素性ヨウ素に還元され得る。酸化促進物質放出メンバーは、棒などの滑らかに挿入できる長い本体を構成し、酸化促進物質生成組成物またはヨウ化物、ヨウ素酸塩、プロトン源を含む元素性ヨウ素生成組成物に接触せしめ医療装置の管腔中に挿入し得る。挿入メンバーは管腔中に位置して、管腔中に配送された酸化促進物質生成組成物の量が還元される。メンバーは抗感染性酸化促進物質、例えば、その中で放出され得る元素要素を含有し得る。抗感染性酸化促進物質放出メンバーの長い体は、元素性ヨウ素の拡散が可能となるポリマー材で形成され得る。メンバーが棒であると、固く、液体流動のための少なくとも1つの外部チャネルをさらに含む。長い体の外径は、医療装置の管腔の内径より約90から約5%小さく、好ましくは約20%小さい。

【 0 0 5 1 】

選択的に元素性ヨウ素を構成する抗感染性酸化促進物質の約2ppmから300ppmが、医療装置の外表面から患者に移行し得る。酸化促進物質の医療装置壁への移行は拡散によって生じ、選択的に1から約30分間かかる。医療装置壁における元素性ヨウ素などの抗感染性酸化促進物質の結合は、例えば、ヨウ素結合剤を装置からなくすることで阻止し得る。この結合剤は下記のいずれかであり得る。シリコン油、鉱物油、カデキソマー、ポリビニルピロリドン。実際のところ、その存在は、少なくとも約2ppmの抗感染性酸化促進物質が医療装置表面に移行される時間を増加する。選択的に、抗感染性酸化促進物質は元素性ヨウ素であり、結合剤ポリビニルピロリドンが組成物の単位量当り約1%から10%であると、少なくとも約2ppmの元素性ヨウ素の医療装置表面に移行される時間が増加する。

【 0 0 5 2 】

患者に与えられる医療装置の消毒をなすには、医療装置を抗感染性酸化促進物質生成溶液に少なくとも1回接触せしめると、酸化促進物質の装置壁への移行が起きる。特に好ましい実施態様において、溶液は水性であり、生成酸化促進物質は元素性ヨウ素である。水性溶液は少なくとも0.1ppmの元素性ヨウ素、選択的には約2ppmから約10ppmのヨウ素を生じる。好ましくは、約2ppmから約300ppmの元素性ヨウ素を移行する。一日に移行する全量は1000μgを越えるべきでない。

【 0 0 5 3 】

遊離元素性ヨウ素抗感染性活性の埋め込み装置への配送

埋め込み装置の管腔空間への化学物質の配送のために3つの一般的技術を開発した。第1は、遊離ヨウ素の埋め込み装置への配送のための手段として、埋め込み装置中につくられた「ブラインド」管腔(体液との連絡のない末端が閉じた管腔)またはバルーンカニューレ入口の使用である。この型の配送運搬体の例は、フォレーカテーテルなどのカテーテル中につくられた膨張可能バルーンの使用を必要とする。膀胱基部でのバルーンの膨張による尿管中の挿入装置の保持のためである。この設計において、隔壁遮断のある膨張可能バルーンにつながるカテーテル中に分離の管腔を設計し、バルーンを末端で挿入し尿管が

10

20

30

40

50

ら膀胱に収縮したバルーンが入り込むと、無菌水をバルーンの拡張時に元から注入する。このような装置は、接続子や支持物に使用されたカテーテル装置、容器の壁に対するカテーテルに普通であり、当業者によく知られている。本発明においてバルーンを膨らますのに用いる管腔およびバルーンの内部受容器を、ヨウ素生成化学物を配送するための場所として使用できる。それには、バルーンの膨張剤として無菌水の代わりに適当なヨウ素生成組成物（下記参照）を使用する。

【0054】

カテーテルへの抗感染性ヨウ素の付与および充填の回数は所望に応じて行うことができ、管腔を通じてバルーン受容器に注入した液体をヨウ素生成組成物の新鮮な液と入れかえる。この受容器およびバルーンに通じる管腔中に生成したヨウ素は、埋め込み装置の壁に容易に拡散し、装置の外壁に放散し、装置に抗感染性を与える。充填溶液中に新たにつくられた遊離ヨウ素の充填が可能である同様のカニューレ充填口およびバルーンを、静脈および動脈のカテーテルにつくって抗感染性を付与できる。

10

【0055】

図11は、尿管カテーテル10を表示する。このカテーテルは、近位末端11、遠位末端12、シャフトの遠位部の膨張可能バルーンを持つカテーテルシャフト11を有する。バルーンは、カテーテルシャフト11中で伸張している膨張管腔と液体通過できる内部を有する。カテーテルシャフトはまた、カテーテルの近位末端口からカテーテルの遠位末端口へ伸びている中央排出管腔16を有する。これは、使用に際し、体液用の廃物容器と典型的に接続する。バルブすなわち接続体18がカテーテルの近位末端にあり、膨張管腔15がバルブ18でカテーテルの近位末端口17とつながっている。図11aは、線11a-11aでの図11に示すカテーテルの横断面を示す。上記したように、酸化促進物質生成組成物を膨張管腔15、中央管腔16、バルーン14の内部に導入する。図11bは、本発明方法にしたがって、カテーテル10の中央管腔16中に配置された酸化促進物質放出メンバーを表す。酸化促進物質放出メンバーを膨張管腔15中に導入することもできる。

20

【0056】

液体組成物を医療装置の中央管腔中で耐用できる場合、新たにつくられた遊離ヨウ素を中央排出口から遠位口の中央管腔に直接配送できる。ひとつの実施態様において、図12に示す管状配送メンバー20は、本体21および液体を装置管腔に配送できる管腔22を含み、組成物の配送に使用する。図12aは、線12a-12aでの図12に示す管状配送メンバー22の横断面を示す。管状配送メンバー20は、好ましくは狭い内径を有し、所望の長さで切断し得る柔らかいチューブであり、ヨウ素生成組成物を充填するシリンジ（表示せず）上でのLuerロックに固着している。チューブ20は典型的にはカテーテルの管腔16中にカテーテルの排出部を経て挿入でき、管腔中にできるだけチューブを滑り込ませ、チューブの末端に位置し、充填組成物中に形成した遊離ヨウ素をカテーテル中の所望の適用点で配送する。シリンジ内容物の管腔への除去とともに、閉末端管腔において、シリンジから注入された液体が拡散チップから出口排出部へ逆流する。これは最小抵抗性経路であるからである。こうして、遊離ヨウ素を、カテーテル管腔16中に挿入された管状配送メンバー20の充填チップから、カテーテルの所望の領域上の排出部へ、配送できる。遊離ヨウ素生成溶液の拡散後数分以下の短い時間において、管状配送メンバー20をはずし、充填組成物を残し、管腔カテーテルから体液のある管腔の天然排泄により流出さす。あるいは、組成物の流出は、化学的組成物中に形成した遊離ヨウ素のカテーテル壁への移送後に、管状配送メンバー20をカテーテルの管腔に再挿入すること、等張の洗液を注入するかシリンジ・プランジャーで吸い上げることにより、選択に応じて行い得る。

30

40

【0057】

遊離の元素性ヨウ素を存在のカテーテルまたは管腔埋め込み装置中に充填せしめるための第3の実施態様は、抗感染性酸化促進物質を含有する酸化促進物質放出メンバーをカテーテル管腔に挿入することを含む。現在好ましい実施態様において、酸化促進物質放出メンバーは、固体の柔軟な棒であり、その挿入されるべき管腔装置の長さおよび直径に対し

50

てつくられ、ヨウ素生成組成物中に少なくとも部分的に浸し得るものであり、棒が装置に挿入される直前に遊離元素性ヨウ素を形成する。

【0058】

図13は、本発明の特性を具体化する酸化促進物質放出メンバー30を示す。これは、医療装置管腔に滑らかに入るようにつくられた本体31を有する。図12および13に示す実施態様において、配送および放出メンバー20/30は装置管腔中に容易に挿入できる先細りの遠位末端を有する。しかし、様々の適当な変形を使用でき、例えば、先細りのない遠位末端がある。図13aは、線13a-13aでの図13に示す酸化促進物質放出メンバー30の横断面を示す。図14は、大溝32が本体31の外表面に設けられた酸化促進物質放出メンバーについての別の実施態様を示す。溝は典型的には、本体31の軸に縦にそって設けられ、ヨウ素の埋め込み装置の壁への移行の際に棒によって、液体が管腔挿入により流れ、挿入から排出するのを可能とする。棒は、栓として働き、ヨウ素抗感染性活性の埋め込み装置の壁への移行の際に、その装置の管腔内壁に対してきちんと固定する。

10

【0059】

この第3実施態様は、抗感染性ヨウ素活性を静脈や動脈のカテーテルなどの埋め込み装置の壁に移行せしめる。そこでは、ヨウ素生成液体組成物の血液中への直接の注入は許容されない。pHの不適合性、ヨウ素生成組成物の成分と血液成分との副反応の可能性、組成物液の血流への直接の配送により誘発される血栓融解反応の可能性のためである。固体棒は遊離ヨウ素の固相輸送体として働く。静脈カテーテルの場合、例えば、棒はカテーテルから血液を除き、除去に際しても管腔空間に残留液を残さない。棒をつくるのに適した材料は、限定でないが、ポリエチレンなどの疎水性ポリマー、テフロン、シリコン、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリウレタンおよび/またはポリカルボネートである。重要な性質は、固体ポリマーが棒を浸すヨウ素生成組成物から新たにつくられた遊離ヨウ素を受容でき、埋め込み管腔への棒の挿入またはそこからの棒の除去において、棒にとり込まれた遊離ヨウ素が棒から埋め込み装置の壁に再平衡し逆拡散し得ることである。ここで抗感染性活性が埋め込み装置に付与される。

20

【0060】

棒の設計においてその長さおよび形状にかなりの許容範囲があると理解されるべきであるが、好ましくは、挿入棒は十分小さい直径を有するものであり、管腔内の意図した位置に完全な長さで容易に挿入し難いような管腔内壁に対して固く接合または密着しすぎないで、埋め込み装置の管腔に円滑に挿入できる。この制限からして、また、棒は十分な固さと柔軟性を有し、もって管腔の壁にひっかかることなしに押し込み得る。あるいは、遊離ヨウ素を保持するための受容器が実際的な容量を有し、ヨウ素の埋め込み装置の壁への十分な移行が可能であることも望まれる。実際の適用において、棒は管腔空間の約5%以下でも、また約90%以上をしめることもない。好ましい直径は、埋め込み装置の内径の約80%である。さらに、好ましい実施態様において、棒の末端は丸くあるべきで、それにより棒が装置の管腔壁にそって当ることなく滑らかに挿入できる。

30

【0061】

挿入のために設計され、埋め込み装置の中央管腔中に直接的に新たな生成ヨウ素組成物を充填せしめる管状配送メンバーの場合、最も好ましくは、充填管腔の直径は、抗感染性ヨウ素を受ける埋め込み管腔に比して小さくあるべきである。挿入棒の場合のように、好ましくは、管状配送メンバーは充填末端が丸くあるべきで、それにより挿入されたときに医療装置の管腔内壁に管状配送メンバーがひっかかるのを防ぐ。棒が装置の管腔壁にそって当ることなく滑らかに挿入できる。同様にメンバーは十分な固さと柔軟性を有する必要がある、もって容易に挿入されて、医療装置の所望の場所に充填チップを滑りこませる。

40

【0062】

新たな遊離元素性ヨウ素抗感染性活性を生成するのに使用する組成物

上記したように遊離元素性ヨウ素をつくるのにいくつかの組成物があるが、好ましい実施態様において、十分な無機ヨウ化物を酸化促進物質およびプロトン源とともに使用して

50

、300ppmを越える遊離の元素性ヨウ素を製造し得る。この方法において、新たにつくられたヨウ素は埋め込み管腔の内壁または充填挿入棒に速やかに移動して、ヨウ素が埋め込み装置に移行する効率を改善または促進する。ある適用において、水和ゲルを組成物中に含めると、最終組成物の粘度が増して、組成物を既存の装置の管腔中に配置するのに使用した充填カニューレの除去とともに、装置から容易に流出しなくなる。

【0063】

種々の酸化促進物質があり、例えば、過ホウ酸塩、過オキシ酸、酵素オキシドレダクターゼ（例えば、グルコースオキシダーゼ、ジアミンオキシダーゼ、ガラクトーゼオキシダーゼなど）とペルオキシダーゼ（例えば、ホースラジッシュペルオキシダーゼ、ラクトペルオキシダーゼなど）の併用があり、元素性ヨウ素の新たな生成に作用するのに無機のヨウ化アルカリ塩に併せて使用できるものであるが、好ましい実施態様においては、遊離ヨウ素を新たにつくるための組成物を2成分溶液から作り得る。この液では、酸化促進物質と無機ヨウ化物を、別々にしておいて、後に2溶液を混合する。プロトンまたはプロトン生成源（例えば、グルコースオキシダーゼ）を2液の1つに、好ましくは酸化剤とともに含める。プロトン生成源としてグルコースオキシダーゼなどの酵素を用いた場合、反応の活性化のための基質（例えば、グルコース）が、別の溶液で提供されるか、装置の挿入される体液中に存在しなければならない。次いで、新たな遊離ヨウ素の形成が数秒後には起こり、好ましくは約1時間を越えることなしに埋め込み装置に抗感染性活性を付与する。所望の終了点は、約2ppm以上で約300ppmを越えない遊離ヨウ素の提示がなされた時点である。このレベルは、迅速にまたは長い時間で形成され、埋め込み装置またはその周辺の組織に増殖しつつある微生物を殺すのに十分である。

10

20

【0064】

好ましい新たな遊離ヨウ素組成物は、部分Aと部分Bからつくり、その例を下記する。

【0065】

部分A

約0.1mMから約50mMまでのヨウ素のアルカリ塩を無菌水中に作る。好ましい塩はヨウ化カリウムである。

【0066】

部分B

約0.1mMから約50mMまでのヨウ素酸塩を無菌水中に作る。好ましくはヨウ素酸ナトリウムまたはヨウ素酸カリウムであり、好ましくは、20mMである。約0.05から1%のB.F. Goodrich Carbopol C971、C974またはPolycarbopol中で、必要に応じて稀塩基または稀酸で調整してpHを約3.5から約6.0、好ましくは4.5とする。carbopol組成物はプロトン源および粘性剤として働く。

30

【0067】

使用の直前に、部分AおよびBを容量で1:1に混合し、次いで、上記したように、既存の装置の管腔部に直接入れるか、装置の管腔に棒を挿入する前に新たに形成された遊離ヨウ素の充填のための挿入棒のあるチューブまたは受容器中に入れる。そこで抗感染性活性が付与される。後者の場合、挿入棒はヨウ素生成溶液に接触した後に、挿入棒の固相へのヨウ素の移行の指標として紫から赤を示す。次いで、挿入棒を溶液から出して、埋め込み装置の内管腔に挿入すると、充填の遊離ヨウ素が埋め込み装置に移行する。

40

【0068】

組成物の部分B中の粘性剤の除去が望ましい場合（例えば、既存の静脈カテーテルに使用のために）、carbopolに代えて、クエン酸またはアルカリリン酸塩の緩衝液を、1mMから50mMまで、好ましくは約10mM用いて、pHを約3.5から約6.0、好ましくは4.5とする。pHドナーの選択は、緩衝系が静注したときに毒性でなく、また身体の上皮組織に接触したときに刺激性でない限り、重要でない。

【0069】

挿入棒に前充填せしめる適当な時間および遊離ヨウ素が埋め込み装置に移行するための適当な時間は、場合場合により異なり、充填される装置の本質によって相違する。しかし

50

、一般的には、この過程は約1分以上で約30分以内が臨床的見地から実際的である。充填組成物は埋め込み体中に残留するか、挿入棒が埋め込み管腔中に残るように設計され、次いで必要なのは、埋め込み体の感染を予防または治療する処置の頻度に関する時期を調べることである。この感染は埋め込み体を用いる体腔中への埋め込み体の挿入およびそこでの滞留に関連している。

【0070】

ヨウ素生成組成物の部分BにおいてCarbopolの代わりに他の水和ゲルを使用できる。例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロメチルセルロース、ヒドロプロピルセルロース、ポリエチレングリコールなどがある。水和ゲルの主な目的は、いっそうの粘度を与えて、抗感染性活性で処置される医療装置の管腔内での所在位置からヨウ素生成組成物が迅速に流出するのを防ぐためである。同様に、酸化促進物質の選択は、酸化促進物質が水性組成物中で安定で、商業的な実用性のための十分な保存性を部分Bに与える限り、重要でない。この点について、ヨウ素酸塩などの無機酸化促進物質は好ましい。この塩が組成物液中で数ヶ月も安定であり、上記の条件でヨウ化物をヨウ素に転換する酸化活性の損失がないからである。

10

【0071】

このように、本発明は、安定な2成分組成物の提供において実質的な柔軟性がある。この組成物は、カテーテルの管腔内壁または他の埋め込み装置に配送されたときに、その装置に抗感染性活性を付与する。なお、装置は、シリコン、ポリウレタン、塩化ポリビニル、ポリエチレン、および医療装置に通常用いられる医学グレードのポリマーからつくられる。この抗感染性活性の付与は、遊離元素性ヨウ素の、埋め込み装置の壁中またはそれを通しての移行によりなされ、該装置の外側表面に濃度2ppm以上のヨウ素を提示し、これは、かかる処置の対象となる装置の外壁またはその周辺の微生物を殺すのに十分である。

20

【0072】

さらに、本発明は、抗感染性活性を埋め込み装置に与えるのに柔軟性を有しており、本発明で処置される埋め込み装置の壁またはその周辺で遊離元素性ヨウ素のインシトゥ新形成を可能にする。既存の技術と異なり、本発明によると、結合剤やヨードフォアが処置される埋め込み装置の壁の被覆のために必要でなく、さらにこのような処理は禁忌である。遊離ヨウ素の付与および埋め込み装置からの除去は、下記の実施例に示すように、本発明における前駆の無機ヨウ化物の利用濃度を選択することで容易に制御できる。このヨウ化物は酸化剤およびプロトン源との併用で、埋め込み装置への抗感染性活性の付与を確実にする。本発明は、尿管カテーテルなどの現存カテーテル装置、静脈および動脈検定系、排出チューブ、埋め込み固体装置などの処置に使用できる。埋め込み装置に付与された迅速な自己滅菌性活性が望ましいことに、体腔に埋め込みの際またはその後起こり得る感染を低下せしめる。

30

【0073】

実施例

実施例1 - 無機ヨウ化物およびヨウ素酸塩から生じた元素性ヨウ素の新たな形成に対するpHの影響

40

図1は、前駆物質としてヨウ化カリウムとヨウ化ナトリウムを用いて、遊離元素性ヨウ素形成率に対するクエン酸緩衝溶液(50mM)のpHを変えた場合の影響を示す。ヨウ素は、試験反応混合物のアリコート、蒸留水で作った保存10mMヨウ化カリウム液に移して、形成された3価ヨウ化物複合体として、UV-265ダブルビーム Shimadzu分光器で350nmで測定し、計量した。検量線を、同じ保存ヨウ化カリウム溶液で溶解させた結晶性ヨウ素を用いて作製した。クエン酸緩衝溶液は、上記のように既知のpHに調整し、標準的なpHメーターで滴定および測定によって決定した。クエン酸緩衝溶液のアリコート、2%のヨウ化カリウムと10%ヨウ化ナトリウムの混合物(ディスクに対する重量比)で浸漬したシリコンディスクと混合した。インキュベーションの時間を変化させた後、試験溶液のアリコート、上記のように元素性ヨウ素の形成について分析し、pH

50

プロファイル構築した。これは遊離のプロトン濃度に対するヨウ素形成率を示す。ヨウ素形成についての至適 pH は、インキュベーション時間にかかわらず、約 4.5 であった。試料について、反応開始後の約 10 分から 24 時間まで、ヨウ素形成を追跡した。図 1 は、ヨウ素形成開始の約 4 時間後の蓄積した遊離ヨウ素についての代表的な pH プロファイルである。

【0074】

実施例 2 - I C A T によるポリビニルクロリド (P V C) 充填カテーテルのチューブのヨウ素の排出

図 2 は、種々の濃度のヨウ素で前充填された P V C チューブから放出のヨウ素の回収を示す。インシトウ化学的抗感染性充填技術法 (I C A T) を用いて、液体中のカテーテルの浸漬時間に対するヨウ素生成組成物について行った。5 cm の長さの P V C チューブ (外径 5.5 mm ; 内径 3.0 mm) を A および B 部分から形成するヨウ素生成組成物によって前充填した。無機ヨウ化ナトリウムの終濃度は、2.5 mM (黒丸) から、12.5 mM (黒四角) から 50 mM (x 印) の範囲である。カルボポール (Carbopol) C 9 7 1 P N F の終濃度を 0.25 % とし、ヨウ素酸ナトリウムを 12.5 mM で一定に保った。ヨウ素生成組成物の pH は 4.6 であった。P V C チューブ内部管腔の前充填直後に、末端をガラス・ロッドでキャップし (全 I C A T 充填容積、0.353 ml)、このカテーテルチューブを蒸留水で洗浄し、外側表面からのヨウ素生成組成物の痕跡を完全に除去した。次いで、各々を、水で調製した 10 mM K I (10 ml) に浸漬し、後者の溶液中への遊離ヨウ素の排出 (3 価ヨウ化物複合体として) を、図 2 で示した時点で U V - 2 6 5 Shimadzu ダブルビーム分光計によって 350 nm で追跡した。遊離ヨウ素濃度の定量は、検量線を構築し、外部液で測定したミリ吸収を同ヨウ化カリウム溶液で溶解した結晶性ヨウ素の既知の量を用いて ppm に変換することによって行った。カテーテルを封止する場合に使用したエンド・キャップの有効性の確認を、同じチューブを染料 [トルイジン・ブルー (toluidine blue)] で充填して、カテーテルを浸漬する外部液体中にそれが漏れていないことを確かめることによって行った。全ての実験は室温で行った (~ 21 - 23) 。

【0075】

この結果によると、充填したカテーテル・セグメントからの遊離ヨウ素の放出について、I C A T 最初の充填後約 10 ~ 12 時間の初期遅延期、そしてその後の遊離ヨウ素レベルが時間に対してほぼ直線的に増加する期間があり、約 3 日後に排出速度が緩慢となる。ヨウ素放出割合は、使用した最も低い充填用量 (例えば、2.5 mM ヨウ化ナトリウム) を除き、時間経過にわたって徐々に増加しつづけた。後者の場合、遊離ヨウ素は I C A T による充填開始後の約 55 ~ 60 時間でピークとなった。2.5 mM 以上の I C A T ヨウ化ナトリウムの充填用量については、10 ml の外部液体容積中の遊離ヨウ素のピークレベルが、最初の 24 時間以内に約 2 ppm の微生物殺菌目標に達した。外部液容量に依存して、カテーテルチューブから排出するヨウ素が外部溶液に接触するようになり、微生物殺菌性ヨウ素の十分なレベル以上のレベルが達成され、外部壁および局部環境の潜在的な抗感染性活性を示すことがわかる。

【0076】

実施例 3 - I C A T 充填 P V C チューブのカテーテル壁中への遊離ヨウ素の取込みおよび移動

図 3 は、実施例 2 と同一の試験法を用いて、同一の P V C チューブ中への、I C A T 充填により形成される対応する遊離ヨウ素の取り込みを示す。これらの実験においては、I C A T 充填を、終濃度 2.5 mM のヨウ化ナトリウム、12.5 mM で一定に保ったヨウ素酸ナトリウム、0.25 % Carbopol C 9 7 1 P N F を用い、最終 pH を 4.6 で固定して実施した。P V C カテーテルチューブの末端をキャップし、キャップしたチューブを蒸留水ですすいだ後、チューブを再び 10 mM の K I (10 ml) に入れた。しかし、ヨウ素の排出を追跡するよりはむしろ、図 3 に示した各点で I C A T 液のアリコート (10 μ l) を、内部管腔から取出し、後者の液体中の遊離ヨウ素レベルを、10 mM ヨウ化カリ

10

20

30

40

50

ウム溶液で100倍希釈した後に測定した。即ち、図3で示される濃度は、カテーテルの内部管腔で形成される遊離ヨウ素の実際の濃度の1/100を示す。

【0077】

図3の結果によると、ICAT充填の数分以内に遊離ヨウ素濃度は、ヨウ素溶解度（溶解度の上限、 $\sim 320 \text{ ppm}$ ）に関して遊離ヨウ素の飽和レベルに迅速に達し、その後、ヨウ素濃度は次の数時間にわたって急速に低下し、カテーテルのICAT充填開始後、約40～50時間程度で低下速度が緩慢になる。内部管腔にICAT充填後、約40時間に小さい谷があり、ICAT充填55～60時間後の範囲でヨウ素のピーク排出に到達することは、PVCチューブにおけるカテーテル壁面を通過するヨウ素の移動時間が15～20時間であることを示唆する。また、これは、図3に示されているPVCカテーテルの壁面からの遊離ヨウ素の排出における初期遅延期と一致している。遅延期を除いて、図2および3は、カテーテルの内部壁から外部壁への相互移動過程で予期されるように、内部管腔の貯蔵部からの遊離ヨウ素のクリアランスとPVCカテーテルの外壁からの排出との間に反比例の関係を示す。さらに、ヨウ素レベルにおいて、ICAT充填直後に見られるヨウ素の高い内部レベルとそれに続く急激な低下は、カテーテルの内部壁上でのヨウ素結晶化とカテーテルのPVC壁中へのヨウ素の取込みと一致している。

【0078】

実施例4 - 固相充填プラットフォームから水溶液への遊離ヨウ素の移動

図4は、ICAT法を用いて、遊離元素性ヨウ素で充填の前製造の疎水性ポリエチレン（PE）タブ（寸法 $8.5 \times 0.5 \times 0.05 \text{ cm}$ [長さ×幅×厚さ]）から遊離溶液（10 mM KI、10 ml）への遊離元素性ヨウ素の速度論的移動を示す。これらの実験では、PEタブは、まず室温で30分間ICAT（ヨウ化ナトリウムの終濃度、25 mM；ヨウ素酸ナトリウム、12.5 mM；Carbopol C971 PNF, 0.25%）に曝露した。その間に、PEタブはその表面上に濃縮するヨウ素の結晶粒子の形成、それに続く固体状態からのPEタブへのヨウ素の拡散に従って深紫色を呈色した。次いで、PEタブを、ICATヨウ素充填溶液から取出し、蒸留水ですすぎ、PEタブ表面に付着した残存ヨウ素溶液を完全に除去し、次いで、水で調製した10 mM ヨウ化カリウム（10 ml）に入れ、遊離ヨウ素の放出を追跡した。図4に示したグラフ上の各点は、PEタブをおいた浸漬液体中で回収した遊離ヨウ素のレベルを示す（実施例1に記載のように350 nmで測定した）。2 ppmを超える遊離ヨウ素の微生物殺菌レベルは、溶液中PEタブ浸漬の約20分間以内で固相移動プラットフォームによって達成された。その後、遊離ヨウ素は、約60時間にわたって浸漬液体中で蓄積し、ついで遊離ヨウ素のレベルは、総液体容積10 ml中、約8 ppmの一定に達した。

【0079】

これらの結果は、固相挿入物（例えば、PEタブ）から水溶液への遊離ヨウ素の固相移動に関する能性を確認するものであった。PEタブが内在装置の管腔内に構築され挿入されること、一連のヨウ素の移動が固相挿入物から内部管腔液体（もしくは、フリーフローの泌尿系カテーテルにおいてはエア相）に、埋め込み装置の壁に進行し、ついで装置の外部壁に排出することがわかる。これは、実施例2と3および5～8に示した結果を裏付けている。

【0080】

実施例5 - ICATヨウ素生成組成物の前充填容積の、シリコンカテーテルからのヨウ素排出に対する影響

図5は、ICATヨウ素生成組成物で20分間前充填したシリコンカテーテルの外壁から排出する遊離ヨウ素の放出を示す。全長5 cmの全てがシリコンカテーテルを準備し、これに12.5 mMヨウ素酸塩ナトリウム、0.25% Carbopol C971 PNF, pH 4.6で調製した終濃度が25 mMヨウ化ナトリウムICAT溶液を充填し、末端をガラス・ロッドでキャップし、カテーテルの外部壁上に残存する混在ICAT溶液の全てをすすぎ流した。室温で20分間のインキュベーション後、カテーテル内部に残留するICAT液体を蒸留水ですすぎ流し、カテーテルの両端を、ガラス・ロッドで再び封止し、次

10

20

30

40

50

いでカテーテルを、蒸留水で調製した10 mMヨウ化カリウム(10 ml)に浸漬した。その後、遊離ヨウ素濃度を、図2と同じように浸漬時間の関数として追跡した。上方の曲線は、下方の曲線(カテーテル中で前充填したICAT液体の総容積を、各曲線の右側に示した)のものの2倍の直径を有するカテーテルを用いて、カテーテルの外壁から排出するヨウ素の結果を示す。

【0081】

この結果は、前充填したシリコンカテーテルからの遊離ヨウ素の急速な排出が、2 ppmの微生物殺菌レベルを有し、ICATヨウ素生成組成物にカテーテルを開始20分間曝露の後、約40分間以内の浸漬中の両カテーテルについて得られることを示す。遊離ヨウ素のピークレベル(10 mlの液体容積)は、浸漬の約3時間目に起こり、次の約24時間にわたって遊離ヨウ素の回収において漸進的に低下した。

10

【0082】

実施例6 - ICATヨウ素充填用量と浸漬時間の関数としてのシリコンカテーテルからの遊離ヨウ素の排出

図6は、シリコンカテーテルの外壁からの遊離ヨウ素の排出を示すものであり、このカテーテルは5 cmの長さで切断し、1.6 mMの低濃度から25 mMの高濃度のヨウ化ナトリウム濃度を変えて用いる以外は実施例2と同様にキャップした。ヨウ化ナトリウムおよびCarbopol C971 PNFの濃度は、12.5 mMおよび0.25%で各々一定に保持する。実施例2に示したように、カテーテル中の内部管腔にICATヨウ素生成組成物を充填した後、カテーテル各々をガラス・ロッドで封止し、10 mMヨウ化カリウム(10 ml)に浸漬し、浸漬時間の関数として外壁から排出する遊離ヨウ素を追跡できるようにした。

20

【0083】

ヨウ素排出の速度は、PVCカテーテルに比してシリコンカテーテル中ではより速く(参照、図2)、追跡中の液体にカテーテルを浸漬した後、約4時間内にピークレベルに達する。また、~6.5 mMを超えるヨウ化ナトリウム(参照、図6)を含むICATを用いて充填したカテーテルについては浸漬24時間以上にわたって遊離ヨウ素の放出が連続的に上昇した。さらに、使用したヨウ化ナトリウムの最も低い濃度の以外において、10 mlの液体容積で約2 ppmの微生物殺菌閾値レベルが、おおよそ1時間以内の浸漬で達成された。この結果は、ICAT組成物に含まれるヨウ化ナトリウムの充填用量と試験した全濃度範囲にわたりカテーテルから排出する遊離ヨウ素との間の直線的比例関係を示す。

30

【0084】

実施例7 - シリコンカテーテルから排出する遊離ヨウ素の回収に対する前充填時間の影響

図7は、図2と同様に調製したシリコンカテーテルからの遊離ヨウ素の排出に対する前充填時間の効果を示す(管腔内のICATの残留時間)。これらの実験において、シリコンカテーテルの5 cmセグメント(管腔容積、0.2 ml)を、記載した時間について、ヨウ化ナトリウム終濃度を25 mMで設定し、12.5 mMヨウ素酸ナトリウム、0.25%でのCaropol C971 PNFによるICATヨウ素生成組成物で充填した。その後、蒸留水を用いてカテーテルからICAT溶液をすすぎ流し、該カテーテルをガラス・ロッドで再びキャップし、次いで10 mMヨウ化カリウム(10 ml)で浸漬し、浸漬後4時間でカテーテルの壁から外部液体中に排出する遊離ヨウ素の放出について追跡した。

40

【0085】

キャップしたカテーテルを浸漬する外部液体内で、前充填時間と遊離ヨウ素の回収とがほぼ直線関係を示す。2 ppm以上の遊離ヨウ素の微生物殺菌レベルは、カテーテルを1 ICATに約5分間曝露以内に達成された。これらの結果は、ICATヨウ素生成組成物への短い曝露であっても、シリコン型埋め込み装置の内在壁にヨウ素仲介抗感染性活性を示すのに充分であることを示した(発明の背景を参照)。

【0086】

50

実施例 8 - I C A T ヨウ素充填用量に対するおよび水和ゲル粘度増強剤の非存在における浸漬時間に対するシリコンカテーテルからのヨウ素排出、および I C A T の代わりに使用した市販ポビドンヨウ素との比較

遊離ヨウ素の排出を、I C A T 組成物を用いる実施例 6 と同様に試験したが、B 部におけるカルボボールを、最終 pH 4 . 2 に調整した 2 5 m M クエン酸カリウム緩衝液で置換する。図 8 は、6 . 3 ~ 5 0 m M に変化させる I C A T 溶液中のヨウ化カリウム濃度の関数としての遊離ヨウ素の排出を示す。各試験におけるヨウ素酸ナトリウムの開始濃度は、1 2 . 5 m M で一定に保った。キャップしたシリコンチューブからヨウ素の量的放出はカルバボールで見られるものと非常に類似しており、I C A T 溶液を用いる内部管腔の充填後の約 4 時間での放出率は最高値を示した。データは、カテーテルの壁から排出するヨウ素レベルを、低い数 p p m から 5 0 p p m 以上 (1 0 m l 懸濁液中) の広範な用量にわたって調整しうることを示す。ここで、最初の 4 時間以内に放出された全遊離ヨウ素は、I C A T 溶液で充填したシリコンチューブの 5 c m セグメントあたり 5 0 0 μ g を超えた。これは、1 0 % ポビドンヨウ素で充填したシリコンカテーテルを用いて、同じ時間で遊離ヨウ素のたった数 μ g の限界放出と明確に対照をなす (参照、図 8 の下方曲線) 。実験データ (参照、図 8) の試験から、処理 1 時間以内に I C A T を用いるカテーテルチューブから排出する遊離ヨウ素の元素レベルは、5 0 倍以上の力価で、1 0 % ポビドンヨウ素を用いて検出した値を超えることがわかる。この間、懸濁液中に回収した遊離ヨウ素濃度は、ヨウ素のシリコンカテーテル壁面への移動の平均としてポビドンヨウ素を用いてかろうじて 0 . 4 p p m に達し、この濃度は約 2 p p m の有効な抗微生物活性に必要な閾値よりもずっと低い。 (参照、Le Veen et al., (1993) Gynecology & Obstetrics 176:183-190) 。これは、同じ実験条件下で、最初に使用した無機ヨウ素最初の組成物によって、充填賦形剤として I C A T を用いて 8 p p m の低さから 2 0 p p m の高さまで濃度範囲を与えた外部液中で測定した遊離のヨウ素レベルと明確に対照をなす (参照、図 8) 。

【 0 0 8 7 】

実施例 9 - McComb Neonatal カテーテルへの抗感染性活性の伝達およびカテーテルへのヨウ素の取込みに影響するヨウ化カリウム濃度を変える効果

I C A T を用いて、neonatal McComb Catheter (Model NNCR3, Phoenix Biomedical Corp, Valley Forge, PA) のポリマー基剤中への一時的にヨウ素を充填する効率を試験するために、溶液を図 9 で示したようなヨウ化カリウムの濃度 (A 部 & B 部と一緒に混合後の終濃度) を変えて調製し、一方でヨウ化ナトリウムの濃度とクエン酸カリウムの終濃度を、各々 1 2 . 5 および 2 5 m M で保持した。この溶液は、p H 4 . 2 に緩衝させた。McComb カテーテルは、水頭症の処置用に設計された排水チューブである。このチューブは、2 . 1 m m の外径および 1 . 0 m m の内径、長さ 3 c m、約 0 . 1 5 m l の液体容積を保持する小さな内部貯蔵部を持ち、全てはプラチナ触媒シリコン基剤ポリマーによって組立てられ、脳内の埋め込み部位で縫合するためのポリエステルパッチによって支持される。内部管腔を通して液体の移動を遮断するために貯蔵部開ポート部内に挿入しうるナイロンプラグとなる。該カテーテルを、室温で新たに調製したヨウ化カリウム濃度を変化させる I C A T 溶液中に浸し、2 0 分間インキュベートした。その後、カテーテルを、蒸留水で迅速にすすぎ流し、キャップしたポリカーボネートチューブ内部に位置する 1 0 m M ヨウ化カリウムの 1 0 m l 溶液に移した。時間を変化させて、カテーテルから集められた前充填したヨウ素の排出を、3 5 0 n m で分光的に 3 価ヨウ化物複合体として測定した。図 9 は、I C A T 溶液で作った利用し得るヨウ化カリウムとポリマー基剤に移って、2 0 分間の前充填後の溶液に放出されるヨウ素の回収との間の用量依存性の関係を示している。この測定において、カテーテルの内部貯蔵部を、ナイロンプラグでキャップし、カテーテルの外側からヨウ素の排出のみを追跡した。カテーテルに前充填したヨウ素のカテーテルの外側からの排出速度は、約 3 0 分間でピークとなった。

【 0 0 8 8 】

図 1 0 は、I C A T 組成物を包含されるヨウ化カリウムの濃度増加と共に、ポリマーの壁中に遊離のヨウ素の充填効率において事実上低下することを示す。ベル型曲線によって

明白である。ヨウ素の回収最高値は約30 mMヨウ化カリウムでピークとなり、ICAT溶液をカテーテルからすすぎ流した40分後、ポリマー基剤からかえってくる約30 ppm(10 mlの液体容積)の遊離ヨウ素を与える。そのベル型曲線は、ヨウ素が自由形態で存在する場合に、充填が最も有効であることを確認した。そのため、ヨウ化物とヨウ素酸塩のモル比は2.5を超えるような、ICAT溶液中で形成された比較的高いヨウ素の濃度では、形成したヨウ素のかなりの部分は、カテーテルの壁にヨウ素を容易に移行させない3価ヨウ化物として複合体化される。この観察から確認されるように、3価ヨウ化物が優勢な成分であるルゴール型溶液にあるような遊離ヨウ素の複合体もしくはヨウ素担体の教示とは異なり、遊離ヨウ素の優勢な発生を最適化することがヨウ素のポリマー性埋め込み装置への移行を最大限にするための正しい技術である。

10

【0089】

微生物殺菌を立証するために、McCombカテーテルを、終濃度25 mMのヨウ化カリウム、12.5 mMヨウ素酸ナトリウムおよび25 mMクエン酸カリウム、pH4.2を含有するICATを用いて20分間、室温で前充填した。次いで、完全に滅菌蒸留水で10回すすぎ、カテーテルの壁に付着しているICATの残存溶液の痕跡を全て除去した。次いで、等張生理食塩水およびBHI培地(pH7)中で懸濁した全容積(0.13 ml)中 *Staphalococcus epidermidis*($\sim 10^4$ CFU)を、カテーテルの内部貯蔵部中に充填し、カテーテルの内部貯蔵部を充填した後の1時間および4時間後に血液寒天プレート上で生存菌を培養した。生理食塩水中で、全ての菌はICAT処置したカテーテルへの培養物の導入後最初の1時間以内で殺菌された。BHI培地で懸濁した培養物は、最初の1時間以内では死滅しなかったが、4時間までには検出し得る菌は、内部貯蔵部から回収されなかったし、この時点で完全な死滅したことを示す。BHI培地において見られた遅延された殺菌は、カテーテルの壁に前充填した多少の遊離ヨウ素を中和する培地中で高い還元性の等価物に最初に帰するように見える。しかし、ICAT処置最初の20分以内のカテーテルの壁に取り込まれたヨウ素の放出維持によって、貯蔵チャンバーの試料採取した4時間の間に完全に殺菌しつづけた。

20

【0090】

実施例10 - 発生期のヨウ素の、ラテックスおよびシリコンのフォレー・カテーテルに組込まれた膨張性バルーンの壁への移動

多くの埋め込み装置が場所中に埋め込みを保持するために膨張するバルーンを使用するので、埋め込みの外側の抗微生物活性を与えるためにバルーンの壁を通過する発生期のヨウ素(ICATによって形成した)が移動する効率を試験した。フォレー・カテーテルを、このタイプの装置を用いる当業者には既知のバルブを通じて膨張させた。この実験では、ICAT溶液を蒸留水に代え、発生期のヨウ素をカテーテルおよびバルーンの壁に移動させた。バルーンへのICATの添加は、蒸留水でバルーンを満たして用いた同じ過程、即ちニードルを用いないLuer-lockシリンジを用いての液体の注入およびバルーンと通じる管状のラインを通して液体を排出することを包含する。図11は、ICATでバルーンを膨張させるカテーテルの設計を示す。カテーテルの平面図およびバルーンの壁に対しての垂直の小さな矢印は、カテーテル外部壁からの発生ヨウ素の側方への排出を示す。このデザインにおいては、カテーテルの壁の側部に超えて出ていく発生期の抗感染性遊離ヨウ素のみが、体液および体組織と接触するようになり、排出するとカテーテルに近接する後者の外側部分を滅菌する。

30

40

【0091】

この実験では、ICATは、バルーンと通じる内部管腔を通じるカテーテルの壁とバルーンの壁、それ自身(図11)を横切って発生ヨウ素の一時的な移行を提供するために用いる。このように、この方法によって尿中に排出するヨウ素は、膀胱内を殺菌するのに役立つ、膀胱炎を治療する医療上の手段として提供される。それは、フォレー・カテーテルが通ることにより尿道管を滅菌するのにも役立つ。これはヨウ素が、バルーンへ液体を通す管腔壁を横切って外側に移動するとき起こり、また膀胱に移動したヨウ素が、排出経路の方向にフォレー・カテーテルの中心管腔に移動する時に起こる。

50

【0092】

図15は、ICATで膨張させたシリコン(点線)およびラテックス(実線)によって作られているフォレー・カテーテルの外部バルーン壁から発生期のヨウ素の速度論的排出を示す。ICAT溶液を、ヨウ素酸塩(12.5mM)とクエン酸ナトリウム(25mM)の固定濃度で配合し、ヨウ化カリウムを30mM(黒符号)もしくは15mM(白符号)のどちらかに調製した。ICATによって形成された発生期のヨウ素のフォレー・カテーテルへの移動を開始するために、ICATの「A部」(下記に示すように蒸留水で調製した30mMもしくは60mMヨウ化カリウム)(5ml)を、ICATの「B部」(50mMクエン酸カリウム、pH4.2を、蒸留水中の25mMヨウ化ナトリウムで調製した)(5ml)を使用前に混合した。この混合物を、直ぐに10mlのLuer-lockシリンジに移し、フォレー・カテーテルのバルブから注射するとICATによるカテーテルバルーンの膨張が生じる。発生ヨウ素は、A部およびB部のICAT溶液と共に混合直後に形成し始め、混合物がフォレー・カテーテルの膨張したバルーン内にある間、次の4時間に渡って形成しつづけた。

10

【0093】

ラテックスカテーテルについては、標準的な16Fr.5ccの肋骨バルーン「定まらない」フォレー・被覆カテーテル[BARDEX(登録商標)、LUBRICATH(登録商標)Foley Catheters, C.R.Bard, Inc. Covington, GA 3014]を用いた。シリコンについては、上記と同じ製造会社から入手した16Fr.5ccシリコンフォレー・カテーテル[BARDEX(登録商標)、All-Silicone Foleo Catheters, C.R. Bard, Inc., Covington, GA 30014]を用いた。各カテーテルは、カテーテル製造元が推奨する容積に従って10ml容積に、蒸留水をICATで置換して、膨張させた。次いで、膨張したバルーンを、ガラスジャー内で10mMヨウ化カリウム(100ml)の下に浸漬し、このガラスジャーには磁性の混合棒も含んでおり、バルーン壁の外側と接触する溶液の試料採取および均一な混合を容易にするのに使用する。カテーテルの残りの部分を、ヨウ化カリウムのヨウ素捕捉溶液への接触をすることから、バルブから流したICAT溶液の取り込みもしくは漏れについての全ての可能性を除く方法で、ガラスジャーの上に滴下した。表示時に、バルーンを浸漬するヨウ化カリウムのヨウ素捕捉溶液のアリコートで、溶液中へ3価ヨウ化物複合体を排出する発生期ヨウ素を測定するために抜き取った。ここでは、ヨウ素が外部溶液と接触して形成する。3価ヨウ化物形成を350nmで分光学的に追跡した。外部捕捉溶液中の遊離ヨウ素の計算を、試験試料の吸光度と標準曲線によって得られた吸光度との比較によって行った。標準曲線による吸光度は保存ヨウ化カリウム溶液に添加したヨウ素の既知濃度を用いて得られる。

20

30

【0094】

ICAT中の遊離ヨウ素の最高値レベルは、バルーン中にICATを充填した後、約4時間で現れた(参照、図15)。その後の発生期ヨウ素の劇的な減少は、これらの測定期間中に捕捉溶液から逃れたヨウ素として、遊離ヨウ素の大気中への損失を反映するものである。このため、大気中への発生期のヨウ素の損失を考慮すると、シリコンカテーテルについて50ppm(100ml液体容積中)およびラテックスカテーテルについて30ppm(100ml液体容積中)を超える遊離ヨウ素の実質的濃度が達成されることは明らかである。さらに、この用量は、保存ICAT溶液中(A部)で形成される無機ヨウ化物濃度によって調節し得る。即ち、このデータは、膀胱の基部でカテーテルを固定装置に使用した膨張したバルーンへのICAT導入によるフォレー・カテーテルの外部壁に移行した発生期のヨウ素用量を調節する可能性を示すものである。純粋な溶液中のわずか数ppmの遊離ヨウ素が部分滅菌をなすために必要である一方、カテーテルの使用におけるこのタイプの柔軟性は、カテーテル壁面との接触する際に、尿および他の体液中に存在する天然の還元性等価物を補う必要がある。このため、臨床的評価および適切な用量によって、バルーンへのICAT移行の回数、および保存組成物のA部およびB部の混合によって活性化されたICAT溶液において形成されるヨウ素の初期濃度の慎重な操作を選択できる。

40

【0095】

50

実施例 11 - 抗殺菌性ヨウ素を血液および全身循環系へ直接提供するのに安全な用量を維持しながら、アクセスラインおよび埋め込みポートで付着および伝播する微生物を殺菌するに十分な用量で、アクセスライン管にヨウ素を配送する方法

ICATを用いる遊離ヨウ素の新たな生成に使用した金物質は身体の天然成分であるので、使用者への安全性に関する顕著な問題は一般的であるとみなされる閾値を上回る範囲を十分に超えない(例えば、この閾値を2倍下回る)ことが保証される。有効な微生物殺菌は、少なくとも0.1 ppmの遊離ヨウ素、好ましくは5~10 ppmでおきる。しかし、血液および体液中の還元物質の存在は、遊離ヨウ素を消費して、それを無機ヨウ素に変換する。このため、測定には、上述の範囲内、もしくはそれ以上で、微生物殺菌および移植アクセスラインもしくは埋め込みポートの滅菌をなす遊離ヨウ素の終濃度に達するためには血液中および体液中の還元物質を補償することが必要である。しかし、1日あたり1000 μg以下の全ヨウ素曝露に対して閾値の1日あたりの上限は、ヒトの健康に対して意味のある害をあたえるものでないと通常考えられている。過剰かつ慢性ヨウ素曝露に関する主な標的は甲状腺であって、甲状腺では過剰な全体のヨウ素曝露によって、慢性曝露と共に高いおよび促進性甲状腺症を含めた甲状腺疾患になることがある。

【0096】

表1：代表的な管アクセスラインと埋め込みポート内部管腔容積

【表1】

カテーテル	内径 (cm)	長さ (cm)	体積 (ml)
Hohn 4F Single-Lumen CVC	0.07	34	0.131
Hohn 5F Single-Lumen CVC	0.09	34	0.216
Hohn 7F Dual-Lumen CVC	0.08	36	0.181
Hohn 7F Dual-Lumen CVC	0.1	36	0.283
SLIMPORT® Implant Port	0.13	75	0.995
ROSENBLATT Dual SLIMPORT® Implant Port	0.1	75	0.589
PER-Q-CATH® (Dual-Lumen) PICC	0.03	60	0.042
PER-Q-CATH® (Dual-Lumen) PICC	0.063	60	0.187

表1は血管アクセスライン(参照、中心静脈カテーテル(CVC))および末梢挿入された中心静脈カテーテル(PICC)埋め込みポート(参照、SLIMPORT(登録商標)およびROSENBLATT埋め込み)は、小さな直径を有するように設計されている。基本的な態様は、薬物療法の際の薬剤配送および全身血管系のサンプル採取のために、この装置を血管中に挿入し得ることである。このため、そのような装置の全内部管腔容積が小さく、 $\pi \times r^2 \times L$ として計算でき、この方程式は、シリンダーの容積に対して既知の幾何学的計算を示す(r = 埋め込み管腔の内径の半径、 L = 埋め込み装置の長さ)。この計算を用いると、表1で示した代表的な内部管腔容積が、0.042 ml ~ 約1 mlの範囲であることがわかった。

【0097】

装置の内部管腔へのICAT直接配送で示される全ヨウ素充填量は、装置中に流れ出た量にICAT溶液中の全ヨウ素(遊離ヨウ素、無機ヨウ化物およびヨウ化物の酸化物)の濃度を掛けて、計算し得る。血管アクセスラインの小さな内部管腔サイズ、埋め込みポート、上記計算を基にすると、安全な1日用量の閾値保持量は、遊離ヨウ素の配送の際にい

かなる日での処置あたり1000 μ g以下であり、ヨウ素曝露期間において使用者に意味のある安全上の問題とはならない。このことは、12.5mMヨウ素酸ナトリウム、30mMヨウ化ナトリウム、12.5mMクエン酸ナトリウム(pH4.2)で形成したICATについて見られる。例えば、約20分以内の活性化で200~300ppmまでの遊離ヨウ素を生じる。ICAT混合物の1mlのために、この組成物について全ヨウ素が2697 μ gヨウ素であるので、この溶液を注入前に等張生理食塩水で10倍希釈し、次いで該希釈溶液の1mlを装置管腔に配送すると、埋め込み装置の内部管腔への約20~30ppmの遊離ヨウ素の提供ができ、一方、全身体へのヨウ素曝露は約270 μ g以下である。

【0098】

還元物質を埋め込み物(カテーテル)から取り除くために、埋め込み物にまず等張生理食塩水を流すべきである。このやり方で、埋め込み物の管腔内に存在する微生物またはその外壁に付着した微生物を、埋め込み物中に分散し、その壁から外側表面に分散した遊離ヨウ素で殺菌し得る。該処理は、必要であれば、規則的な間隔で使用して、血管のアクセスラインおよびポートに抗殺菌活性を付与し得る。

【0099】

実施例12 - ICAT抗感染性活性を付与される管腔内の容量占有挿入物による全ヨウ素の身体量の減少

別の方法として、ICAT処置を要する管腔の直径もしくはアクセス管腔の長さからして、1日あたり1000 μ g以上のヨウ素のレベルに使用者を曝露することなしには、管腔占有液体の全容積がICATの安全運搬を行ない得ない場合、管腔の処置は、中央管腔内で管腔を占有している挿入物の挿入によって達成され得る。実施例11に記載するように、表示組成のICAT(10ml)溶液は26968 μ gの全ヨウ素用量を含み、これは1日に摂取されるべき~1000 μ gの上限閾値より25倍以上大きい。挿入物を構築して管腔内の容積を変えて、管腔内処置部位に配送されたICATを有する全液体容積が0.1ml以上で0.5ml以下であることを確保できる。この方法で、中央ライン内で容積占有挿入物の設置において、挿入物と管腔の内壁との末梢空間のみがICAT処置を受け、ヨウ素への全身体曝露は健康上の害とはならない。なぜなら、管腔に配送されたヨウ素量が、使用者への健康に対する重大な障害のレベルである約1348 μ g以上(例えば、ICAT溶液0.5ml)を超えることがないからである。このヨウ素の曝露レベルは、ヨウ素についての身体の必須元素の必要性に適合しており、200~300ppmの範囲で形成した遊離ヨウ素は、装置管腔の表面および内部管腔壁上での微生物を殺菌し、装置の外壁に接種し得る微生物を処置する際に管腔の壁を通るのに充分である。

【0100】

挿入物が管腔内部区分と接触し得るという事実は、装置壁からの抗感染性活性の伝達を排除しない。遊離ヨウ素が装置の疎水性ポリマー基剤内に自由拡散し、管腔壁に対する挿入物の位置からして、直接的なアクセスが可能でない場所を満たす。ある実施態様において、挿入物は、上記に説明し図13-14に示したような酸化促進物質放出メンバーに類似した立体配置をとる。ただ、このものは好ましくはステンレススチールなどのヨウ素不可入性物質を含み、もってICATによって生じた遊離ヨウ素を吸収しないで空間を占める。

【0101】

好ましくは、挿入物は、処置されるべき管腔の完全長を占有し、それが挿入されるべき中心管腔ラインから新たに、挿入物を滑らせるように取巻いたチップを含むべきである。実際の断面図の形状は、挿入によって占有された内部容積と管腔の全容積との差異が約0.5ml以上でないか、または全ヨウ素用量容積が処置あたり1000 μ gを超えないように調整される限り、重要でない。挿入物の物理学的寸法は、下記式によって管腔容積に比例して計算し得る：

配送されたICAT容積 = 全管腔容積 - 挿入物容積。

【0102】

10

20

30

40

50

挿入物の直径は、挿入および除去がし易いように管腔直径の95%以下であって、10%以上であるのが好ましい。管腔直径の10%以下である直径は、一般的には、挿入プローブとして使用するのを調整するために大部分のスペースを占有しない。

【0103】

半径 r 、長さ L を示す周辺管腔に関して、挿入物が管腔管腔の80%を占める場合、管腔に抗感染性を与えるために管腔に配送されたICAT容積は、下記式で計算し得る：

$$\text{配送されたICATの容積} = \pi \times (0.1r)^2 \times L$$

【0104】

ヨウ素に曝露された体全体は、ヨウ素前駆体の濃度に、ICAT組成物中の各前駆体を含むヨウ素の分子画分を掛け、処置管腔に配送されたICATの容積を掛けて、算出し得る。

10

【0105】

実施例13 - ICAT充填尿路カテーテルの外部壁からの遊離ヨウ素排出について、ICAT組成物内の平衡結合剤の存在による調節

バルーンの壁を通しての遊離ヨウ素の排出速度は、医療機器、例えばカテーテルバルーンの少なくとも1つの区分内で液体ICAT組成物内に結合剤を入れることで遅延できる。この方法による遊離ヨウ素の排出速度を調整する原理は、ヨウ素の金属イオン封鎖に対して2つの競合する部位、第1にはバルーンの壁、続くヨウ素が排出するバルーンを浴する外部溶液、第2にはバルーン中に含まれるヨウ素結合剤の設定に基づいている。後者は、バルーン内の遊離および結合ヨウ素の間の平衡条件を確立し、バルーン壁からのヨウ素排出の保存および遅延を確立する。これは、結合剤が化学的電荷を帯びるか、もしくは、膨張したバルーンの壁を新たに通過することから制限された場合、結合剤がバルーン装置をつくるポリマー基剤と混和性でない場合もしくは、該結合剤がバルーン壁を新たに浸透して通過する2つの大きな分子量である場合に排出する。一旦バルーンの壁にヨウ素が行くと、ヨウ素はバルーンを浴する外部溶液へ動き、バルーン中に含有される遊離ヨウ素の正味の損失となるのが、当然考えられる。ICAT組成物中に含まれる結合剤の濃度は、溶液中で形成される遊離ヨウ素の高い比率を封鎖するために増加させて、次いでヨウ素排出速度が量作用の法則および拡散における基本原理を基に遅延し、そこでは、特定部位からの拡散速度がその部位での物質濃度に比例する。バルーン中に含まれた適当なヨウ素結合剤は、結合の際の貯蔵、それによるカテーテル壁を横切るヨウ素排出を遅延を示す方法で、シリコンもしくは無機油、カデクソマー（ヨウ素の炭化水素複合体）、ポリビニルピロリドン（PVP）もしくは、ヨウ素生成組成物中に分散した他の疎水性物質を包含する。

20

30

【0106】

図16は、遊離ヨウ素の形成を開始するために各々で等容積で混合した、60mMヨウ化ナトリウムを含むICAT溶液のA部から製造したPVP（平均分子量、40,000）と25mMヨウ素酸ナトリウムで製造したB部の組成物、25mMクエン酸ナトリウム（pH4.2）の濃度変化の影響を示す。カテーテルバルーン膨張させてLuer-Lockから注入したICAT溶液の最終容量は10mlであった。次いで、バルーンは10mMヨウ化ナトリウム（100ml）、外部溶液中に3価ヨウ化物複合体として捕捉した遊離ヨウ素排出を、遊離ヨウ素排出を捕捉のために使用した同容積の10mMヨウ化ナトリウム溶液で調製したヨウ素標準で350nm分光学的に測定した。各点で、カテーテルをすすぎ流し、新しいヨウ素ナトリウム（100ml）で浸漬し、約24時間で22日間の経過を追跡した。図16に見られるように、ICAT組成物中の1%から10%の高さ（ユニット容積当たりの重量）のPVP濃度を増加によって、バルーン（バルーンを浴する溶液中で遊離ヨウ素の回収によって証明する）の外部壁から遊離ヨウ素の排出速度のピークを扁平にし、ピークの漸進性が右側にシフトするようになる。この態様は、カテーテルバルーンの1回の充填によって時間が長くなる遊離ヨウ素排出の保持速度を保持する利点、長い処理時間にわたる遊離ヨウ素の連続的放出による抗菌性を保持する利点を示す。8~10日目のわたって、PVP強化ICAT溶液中の遊離ヨウ素に対する排出速度が、ヨウ化ナト

40

50

リウム溶液(100ml)当たり、約1~2ppmの間、10日間を超える最終の平衡条件をに達するPVP濃度にかなり低い依存性であった。

【0107】

好ましい態様において、PVPの最終濃度を、新生で遊離ヨウ素を発生するICAT組成物中で約2重量%に調節するが、ICAT溶液の単位容積あたり約1重量%の低さ~約10重量%の高さの範囲にしてもよい。泌尿系バルーンカテーテルの外部壁からの遊離ヨウ素の排出速度を拡張する基本原理の点で使用され得る他のヨウ素結合剤は、貯蔵器外側のバルーンと競合するバルーンの内部の平衡貯蔵器の存在によって遅延した。この態様において、外側のバルーンはバルーンの壁を包含する。そこでは、ヨウ素が一旦この領域を通過して、バルーン内部に保持されたICAT溶液内に含まれた結合剤に結合する可能性がもはや存在しない。別の態様において、結合剤は、バルーンの壁中もしくはバルーン上のコーティングとして与え得る。バルーン内部での結合について説明したが、結合剤を有するICAT組成物は、多様なカテーテルもしくは医療機器コンポーネント、例えばカテーテルシャフトの内部にも提供され得ると理解されるべきである。

10

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、緩衝クエン酸溶液(50mM)のpHを変えることによる、前駆物としてヨウ素酸カリウムおよびナトリウムを用いての遊離元素性ヨウ素の形成に対する作用を示す。

【図2】図2は、本発明の抗感染性活性を提供する方法、すなわちヨウ素生成組成物についてのインシトゥ化学的抗感染性充填法(以下「ICAT」)を用いての、種々の濃度のヨウ素で前充填された塩化ポリビニル(PVC)チューブから放出されたヨウ素の回収と、酸化促進物質集成組成物(「ICAT液」)におけるカテーテルの浸漬時間を示す。

20

【図3】図3は、図2と同じPVCチュービング中へのICATの充填後の内部管腔から遊離ヨウ素の対応取り込みを示す。

【図4】図4は、ICAT法を用いて遊離元素性ヨウ素を前充填された疎水性ポリエチレン(PE)タブ(長さ×幅×厚さ、8.5×0.5×0.05)から遊離溶液(10mMのKI10ml)への遊離元素性ヨウ素の速度論的移行を示す。

【図5】図5は、ICATヨウ素生成組成物で20分間前充填されたシリコンカテーテルの外壁からの遊離ヨウ素の放出を示す。

【図6】図6は、ヨウ化カリウム10ml中に浸したシリコンカテーテルの外壁からの遊離ヨウ素の放出を示す。

30

【図7】図7は、前充填時間(管腔中のICAT存続時間)のシリコンカテーテルからの遊離ヨウ素に対する作用を示す。

【図8】図8は、ヨウ素生成組成物でのICAT処置後に10mMヨウ化カリウム10mlに浸したシリコンカテーテル壁からの遊離ヨウ素の放出を示す。

【図9】図9は、McCombネオナタールカテーテルの外壁からの遊離ヨウ素の放出を示す。

【図10】図10は、種々の濃度のヨウ化カリウムでつくられたICATヨウ素生成組成物で前処理したMcCombの外壁からの遊離ヨウ素の放出率(および「フック」作用 - 参照、実施例9)を示す。

40

【図11a】図11aは、線11a-11aでの図11の横断面を示す。

【図11b】図11bは、カテーテルの管腔における酸化促進物質放出メンバーを有するカテーテルの横断面を示す。

【図12】図12は、本発明の特性を具体化する管状配送メンバーの立面図である。

【図12a】図12aは、線12a-12aでの図12の管状配送メンバーの横断面を示す。

【図13】図13は、本発明の特性を具体化する酸化促進物質放出メンバーの立面図である。

【図13a】図13aは、線13a-13aでの図13の酸化促進物質放出メンバーの横断面を示す。

50

【図14】図14は、酸化促進物質放出メンバーの別の実施態様についての横断面を示し、酸化促進物質放出メンバーの外表面に大溝を有す。

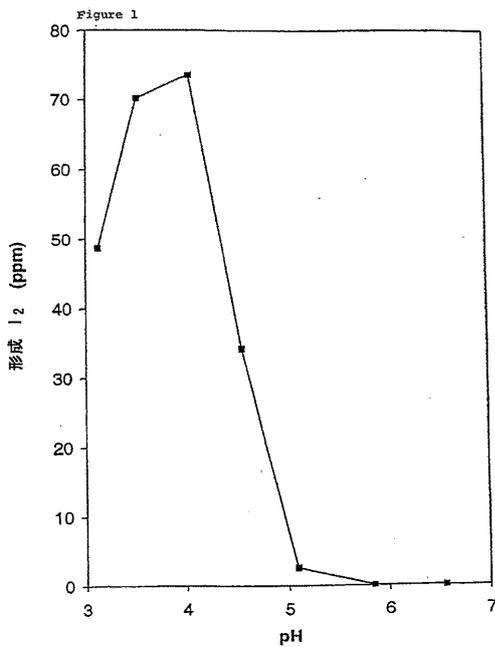
【図15】図15は、 Foleyカテーテルの外部バルーン壁からの発生期ヨウ素の速度論的放出を示す。

【図16】図16は、ラテックス尿管カテーテルのICAT充填バルーンの、ICAT組成物中の含有PVP濃度に対する放出率を示す。

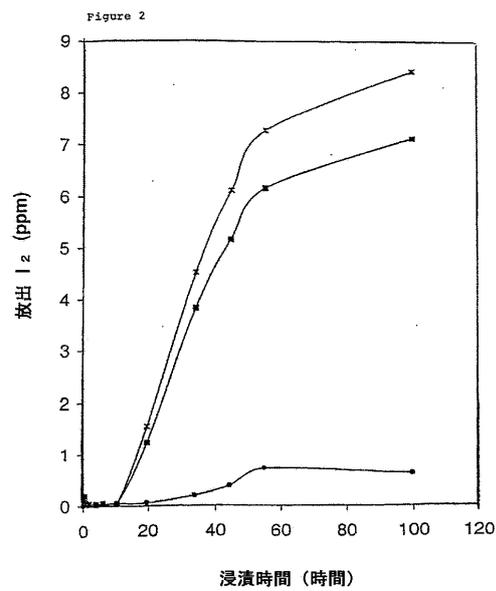
【符号の説明】

10 尿管カテーテル：11 カテーテルシャフト近位末端：12 カテーテルシャフト遠位末端：14 バルーン：15 膨張管腔：16 中央排出管腔：17 近位末端口：18 接続体：20 管状配送メンバー：21 本体：22 管腔：30 酸化促進物質放出メンバー：31 本体：32 大溝

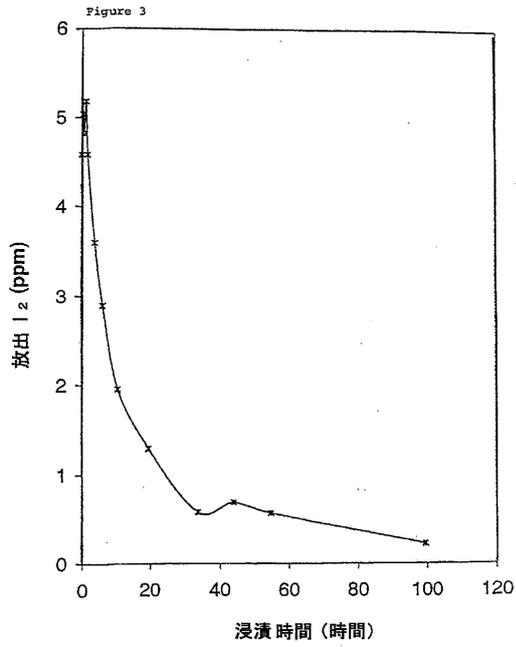
【図1】



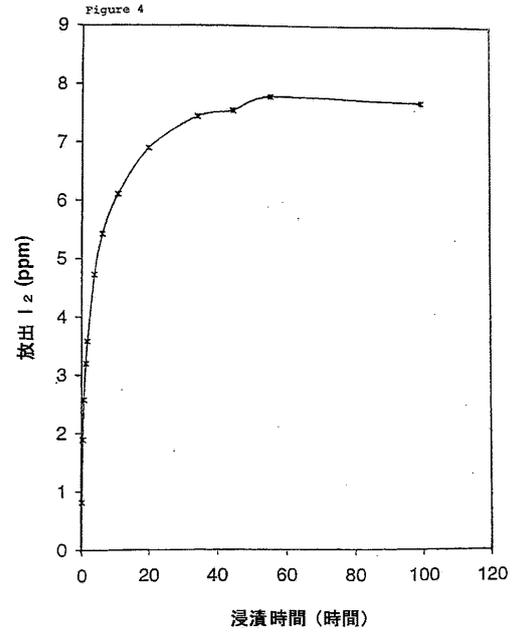
【図2】



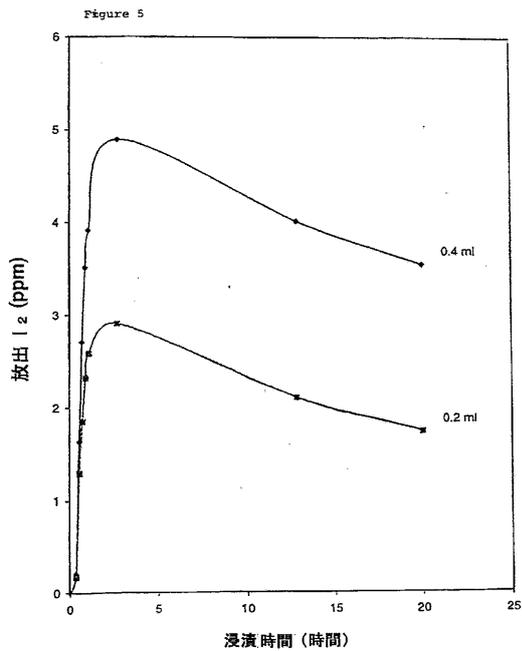
【 図 3 】



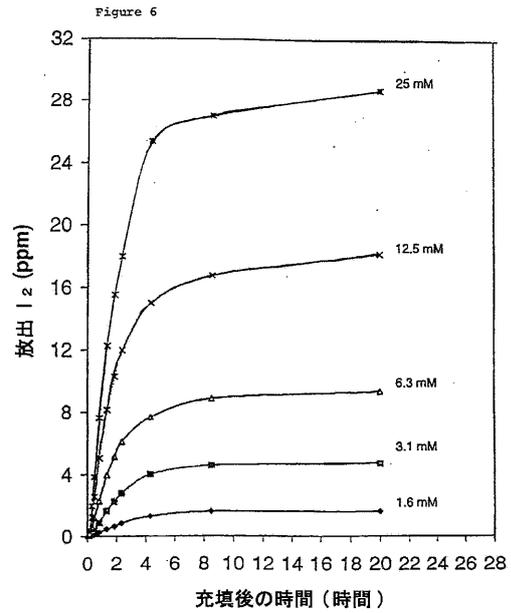
【 図 4 】



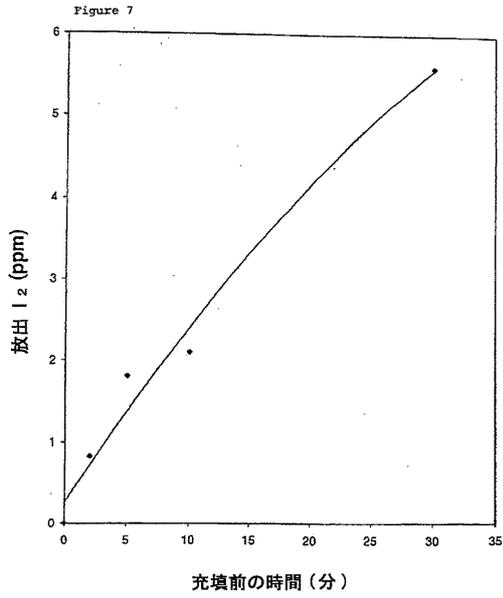
【 図 5 】



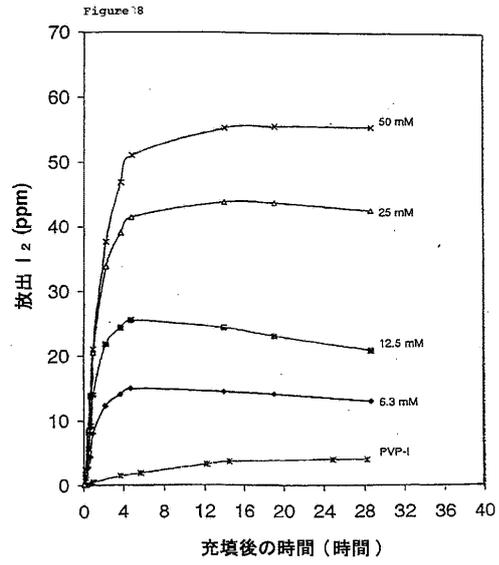
【 図 6 】



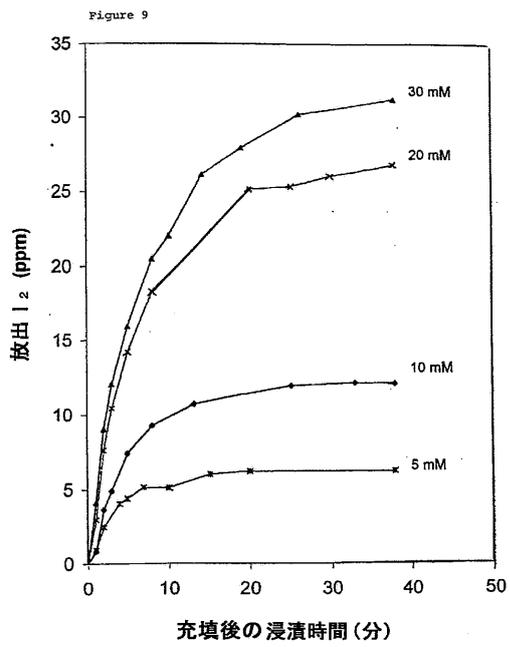
【 図 7 】



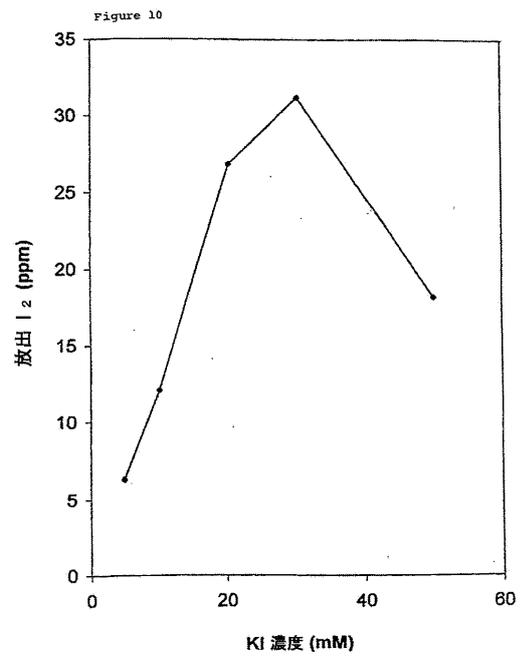
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



【 図 1 1 】

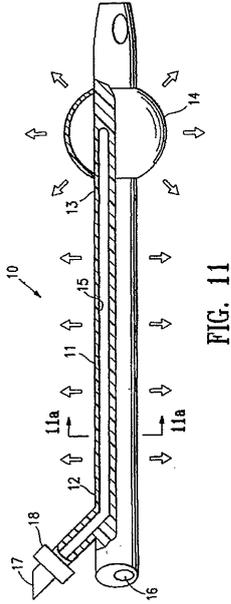


FIG. 11

【 図 1 2 】

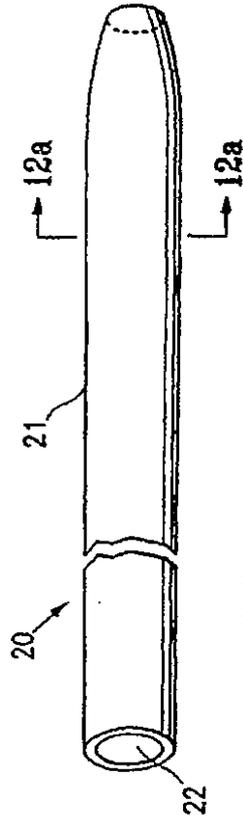


FIG. 12

【 図 1 2 a 】

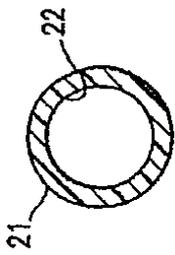


FIG. 12a

【 図 1 3 】

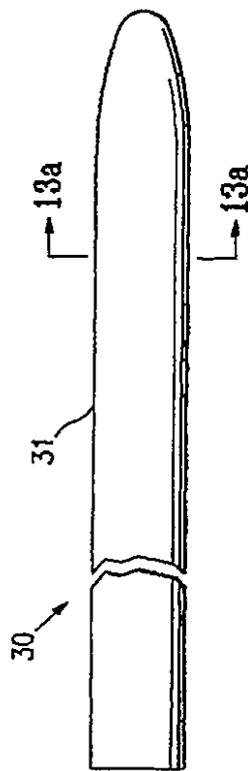


FIG. 13

【図13a】

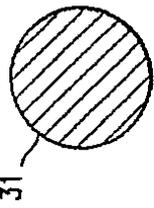


FIG. 13a

【図14】

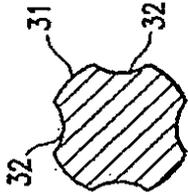
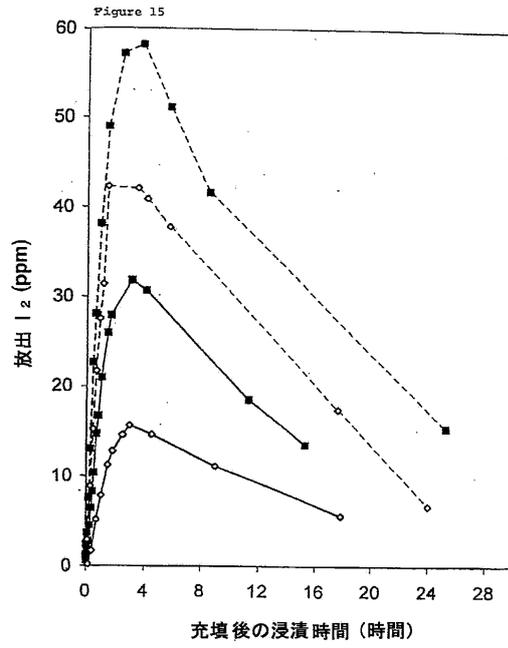
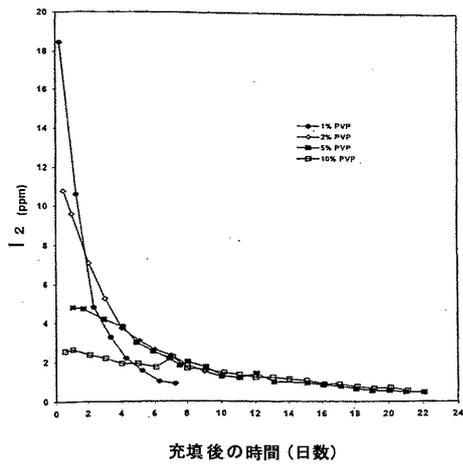


FIG. 14

【図15】



【図16】



【図11b】

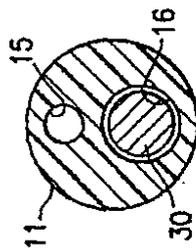


FIG. 11b

【図11a】

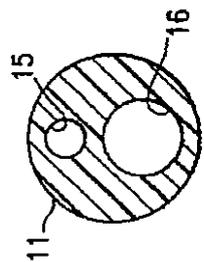


FIG. 11a

フロントページの続き

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 テレンス・アール・グリーン

アメリカ合衆国 9 7 0 3 4 オレゴン、レイク・オスウィーゴ、ベルテ・コート 1 3 8 5 1 番

(72)発明者 ジャック・フェルマン

アメリカ合衆国 9 7 1 2 8 オレゴン州マクミンビル、タングルウッド・サークル 6 5 1 番

審査官 小久保 勝伊

(56)参考文献 国際公開第 9 6 / 0 3 9 2 1 5 (W O , A 1)

特表平 0 5 - 5 0 0 3 5 4 (J P , A)

特表平 0 9 - 5 0 9 8 7 6 (J P , A)

特開平 0 9 - 3 0 8 6 7 6 (J P , A)

特開昭 5 8 - 1 6 7 4 0 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 L 2 / 0 0 - 3 3 / 1 8

A 6 1 M 1 / 0 0 - 9 9 / 0 0

C 0 8 J 7 / 0 0 - 7 / 1 8