

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4782977号
(P4782977)

(45) 発行日 平成23年9月28日 (2011.9.28)

(24) 登録日 平成23年7月15日 (2011.7.15)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 L 2/16	(2006.01)	A 6 1 L 2/16	A
A 6 1 L 15/16	(2006.01)	A 6 1 L 15/01	
A 6 1 L 31/00	(2006.01)	A 6 1 L 31/00	Z

請求項の数 13 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2002-545713 (P2002-545713)	(73) 特許権者	509146126 コンバテック・テクノロジーズ・インコーポレイテッド CONVATEC TECHNOLOGIES INC アメリカ合衆国89169-6754ネバダ州 ラスベガス、スウィート250、ワード・ヒューズ・パークウェイ3993番
(86) (22) 出願日	平成13年11月29日 (2001.11.29)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
(65) 公表番号	特表2004-514505 (P2004-514505A)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(43) 公表日	平成16年5月20日 (2004.5.20)	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/044773		
(87) 国際公開番号	W02002/043743		
(87) 国際公開日	平成14年6月6日 (2002.6.6)		
審査請求日	平成16年5月18日 (2004.5.18)		
審判番号	不服2008-21079 (P2008-21079/J1)		
審判請求日	平成20年8月18日 (2008.8.18)		
(31) 優先権主張番号	60/250,182		
(32) 優先日	平成12年11月29日 (2000.11.29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光安定させた抗菌材料

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記ポリマーからなる抗菌活性を有する光安定化された材料を製造する方法であって、
a) 有機溶剤と、該光安定化材料中に所定の銀化合物濃度を供給するのに十分量の硝酸銀、塩化銀、硫酸銀、乳酸銀、臭化銀、酢酸銀および/またはこれら塩の混合物からなる群から選ばれる銀供給源とからなる溶液を調製し；

b) 該溶液にポリサッカリドもしくは変性ポリサッカリド、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリアクリレート、ポリアクリルアミド、コラーゲンもしくはゼラチンまたはこれらの混合物から選ばれるポリマーを、該ポリマーに所定の銀化合物濃度を含浸させるのに十分な時間をかけてさらし；さらに

c) 該工程 b) の間または後に、上記銀化合物とポリマーの結合を容易にするアンモニウム塩、チオ硫酸塩、塩化物および過酸化物からなる群から選ばれる作用物質の1種以上に該ポリマーをさらす

工程から成ることを特徴とする上記材料の製造法。

【請求項2】

材料を医療器具に用いる請求項1に記載の製造法。

【請求項3】

材料を創傷包帯に用いる請求項1に記載の製造法。

【請求項4】

材料を造瘻器具に用いる請求項1に記載の製造法。

【請求項 5】

該 1 以上の作用物質が、金属ハライドである請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 6】

該 1 以上の作用物質が、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、硫酸アンモニウムおよび / またはこれら塩の混合物から選ばれるアンモニウム塩である請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 7】

該ポリマーが、カルボキシメチルセルロースもしくはアルギネートまたはこれらの混合物から選ばれるポリサッカリドである請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 8】

該有機溶剤が、工業用メタノール変性アルコール、変性エタノール、メタノール、アセトン、イソプロピルアルコールおよびエタノールからなる群から選ばれる請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 9】

所定の銀化合物濃度が 0 . 1 ~ 2 0 重量%である請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 10】

所定の銀化合物濃度が 1 ~ 2 0 重量%である請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 11】

該ポリマーに所定の銀化合物濃度を含浸させるのに十分な時間が 1 ~ 1 2 0 分間である請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 12】

該ポリマーに所定の銀化合物濃度を含浸させるのに十分な時間が 1 ~ 6 0 分間である請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 13】

該工程 c) において、ポリマーを作用物質に 5 ~ 3 0 分間さらず請求項 1 に記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、光安定させた抗菌材料および創傷包帯や医療器具に用いる抗菌ポリマーの製造法に関する。

【0002】

(背景技術)

感染は、創傷に付随する一つの問題である。感染は、創傷治癒を遅らせ、患者に対して外傷性であり、かつ処置の費用と時間を重大にも増大する可能性がある。従って、創傷から生じる感染あるいは創傷包帯や他の医療器具の使用に伴う創傷を予防したり、処置することが共に必要である。かかる器具にあって危険状態の高い具体例としては、プロテーゼ器具、インプラント、または急性もしくは慢性滲出創傷上に用いる創傷包帯が挙げられる。上記の必要は、局所抗菌剤の使用によってなし遂げられうる。

【0003】

創傷包帯、造瘻器具および他の器具などの医療器具の製造に用いる材料に、抗菌剤を含ませることは公知である。かかる抗菌剤の 1 つは銀で、該銀は塩または他の銀化合物などの種々の形状で用いられ、かつかかる器具の組立てに用いる繊維、ポリマー、織物および接着剤成分の中に使用することができる。銀含有材料の問題は、該材料が概してその非制御変色をひき起こす光に、敏感であることである。

【0004】

このような材料を光安定性とするのに多くの努力がなされているが、親水性、両性および陰イオンポリマーからなる一定材料における銀の光安定化を増大することが、依然として必要である。このことは特に、かかるポリマーが医療器具に用いられる場合に真実である。従って、光安定させた改良銀含有ポリマーおよびその製造法が求められている。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

U . S . 特許 No . 5 7 7 0 2 5 5 に、医療器具の表面に抗菌コーティングを形成する方法が記載されている。記載のコーティングは、銀などの金属イオンを含有する。しかしながら、この方法は周囲大気より高いガス圧および低温を要し、これは不便で高価である。さらにこの方法は、コーティングが医療器具の寸法を部分的に変えるという明確な不利をもたらす。このような医療器具、たとえばインプラントの大きさの変化は、製品の実用性に影響を及ぼす可能性がある。加えて、医療器具、たとえば包帯の表面のコーティングに存在する金属イオンは、製品を毒性にするかもしれない。

【 0 0 0 6 】

U . S . 特許 No . 5 3 2 6 5 6 7 に、医療用途に用いる銀含有組成物の形成法が記載されている。かかる組成物は、ポリエチレングリコールなどのアクリル系ポリエーテルポリマーを含有し、かつ硝酸銀と共にカップリング反応を起こす。しかしながら、この系は溶解状態での使用のみが適切で、溶剤および塩の条件に極めて敏感である。さらに、この系は、創傷包帯の場合に欠くことのできない、滅菌に十分に耐えられる見込みがない。その上に、この系は、繊維質またはヒドロコロイドの創傷包帯に適用してもうまく行かなかった。

10

【 0 0 0 7 】

U . S . 特許 No . 3 4 2 2 1 8 3 に、バンデージなどの部材における紫外線照射したフッ化銀組成物の使用が開示されている。紫外線処理は、銀の活性を増大するとされているが、光安定性の問題は解決されない。さらに、この方法は、創傷と接触するフッ化物化合物の安全性に関して、特に効力を得るのに必要とされる濃度でのフッ化物化合物の使用に問題がある。

20

【 0 0 0 8 】

U . S . 特許 No . 4 6 4 6 7 3 0 に、光安定なポリビニルピロリデン / 銀スルファジアジン (P V P / S S D) ヒドロゲル包帯の開示があり、ここで、ヒドロゲルは、電子ビーム照射を用いて P V P を架橋することによって形成される。報告によれば、光安定化はヒドロゲルにマグネシウム・トリシリケートを加えること、好ましくは過酸化水素および / またはポリアクリル酸を加えることによって付与されるとある。この方法は、電子ビーム照射を行なうのに特殊な装置を要する。さらに、この方法はヒドロゲルを用いるため、他の創傷包帯タイプおよびテクノロジーに適合しないだろう。

30

【 0 0 0 9 】

W O 0 0 / 0 1 9 7 3 に、創傷包帯に用いる安定させた銀含有抗菌組成物が記載されている。銀は、第 1、第 2 または第 3 アミノとの複合体の形状にあり、該複合体は 1 種以上の親水性ポリマーと結合する。しかしながら、その加工方法は、製造できる製品のタイプを制限し、かつ銀の放出速度を部分的に変える。この方法は、ヒドロコロイド製品に対しては良好に適するが、接着剤マトリックスのため、銀の低い利用可能性が欠点である。この系は、いったん配合すれば、水膨潤性 / 可溶性材料への適用に不適である。

【 0 0 1 0 】

U . S . 特許 No . 4 9 0 6 4 6 6 および 5 4 1 3 7 8 8 に、局所使用または創傷ケアに好適で、かつ光不安定性の抑制を示す抗菌組成物が開示されている。この組成物は、粒子形状の生理的に不活性な酸化物合成支持物質 (support material)、たとえば酸化チタンに抗菌銀化合物を沈着させたものである。しかしながら、得られる製品は、金属化合物の金属銀への還元のため、暗くなりやすいことがわかった。さらに、支持体として酸化チタンなどの不溶性粒子の使用は、創傷治癒製品において望ましくなく、何故なら、かかる粒子は異物と考えられ、除去しなければならないからである。

40

【 0 0 1 1 】

U . S . 特許 No . 4 4 4 6 1 2 4 は、火傷包帯の製造に、アンモニアと化合した S S D を動物組織に含浸させて使用する発明に係る。S S D の組織への含浸は、組織をアンモニア含有 S S D 溶液または懸濁液に浸軟させることによる。アンモニウム溶液は、包帯に含浸できる銀の濃度を増大すると報告されているが、光安定化についての言及はなく、

50

またその見込みもない。さらに、この方法は支持体として動物組織を使用するが、これは創傷での使用には望ましくない。

【0012】

本発明に従って、光安定させた銀含有の、親水性、両性および陰イオンポリマーの新しい製造法を開示する。本発明は、定期的に滅菌できる水膨潤性材料において、有効かつ非毒性の抗菌活性を付与するかかるポリマーの製造の、簡単で費用のかからない方法を記載する。

【0013】

(発明の概要)

本発明は、親水性、両性または陰イオンポリマーの1種以上を含有する材料の製造法に指向され、ここで、該材料は抗菌活性を有する。かかるポリマー含有の材料は好ましくは、医療器具、創傷包帯または造瘻器具に使用される。また本発明には、本明細書記載の方法で製造されるポリマーおよび材料も含まれる。本発明は、水溶性および/または水膨潤性材料に容易に適用できることから、従来技術より有利である。

10

【0014】

本発明方法において、有機溶剤と銀供給源とからなる溶液を調製する。典型例として、銀供給源を初めに水に溶解し、次いで水を有機溶剤と混合して、溶液を形成する。銀の量は、材料中に所定の銀濃度を供給するのに十分でなければならない。適当な銀供給源としては、銀塩、たとえば硝酸銀、塩化銀、硫酸銀、乳酸銀、臭化銀、酢酸銀、炭酸銀、ヨウ化銀、クエン酸銀、ラウリン酸銀、デオキシコール酸銀、サリチル酸銀、パラアミノ安息香酸銀、パラアミノサリチル酸銀、および/またはこれらの混合物が挙げられる。他の適当な銀供給源としては、これらに限定されないが、単純水および/またはアルコール可溶性の銀塩が挙げられる。

20

【0015】

次に、該溶液に上記ポリマーを、所定の銀濃度を含浸させるのに十分な時間をかけてさらす。ポリマーを溶液にさらしている間またはその期間の後に、銀とポリマーの結合を容易にする作用物質の1種以上にポリマーをさらす。適当な作用物質としては、アンモニア、アンモニウム塩、チオ硫酸塩、塩化物および/または過酸化物が挙げられる。1つの好ましい具体例において、作用物質は水性塩化アンモニウムである。

得られる材料は、乾燥に際して実質的に光安定性である。しかしながら、該材料は再水合すると解離して銀を放出する。

30

【0016】

(発明の詳細)

本発明者らは、医療関連材料で用いるポリマーの銀を安定させることが可能であることを見出した。これは、該材料が抗菌活性を示し、しかも光分解または光感受性を受けにくいという利点を付与する。かかる光安定させた医療材料は特に、湿性創傷治癒環境、特に慢性または急性創傷などの滲出が穏やかまたはひどい創傷の場合の環境を作る、創傷包帯での使用に好適である。本明細書記載の方法によって利益を得る他の医療材料としては、造瘻製品、造瘻器具、または潜在的感染性作用物質に露出される他の医療材料が挙げられる。

【0017】

すなわち、本発明は、親水性、両性または陰イオンポリマーの1種以上を含有する材料の製造法を提供し、ここで、該ポリマーは抗菌活性を有する。該ポリマー含有材料は好ましくは、医療器具、創傷包帯または造瘻器具で使用される。本発明方法に特に適合する材料としては、ゲル形成繊維、たとえばAquacel(登録商標)(WO93/12275、WO94/16746、WO99/64079、およびU.S.特許No.5731083)、またはWO00/01425またはPCT/GB01/03147に記載のもの;非連続または多孔皮膚接触層の後または重なって類似のゲル形成繊維を含有する創傷包帯、たとえばVersiva(登録商標)(U.S.特許No.5681579、WO97/07758およびWO00/41661)、DuoDerm(登録商標)(U.S.特許No.4538603)、DuoDerm CGF(登録商標)(U.S.特許No.4551490およ

40

50

びEP92999) ; または2種以上の繊維のブレンド、たとえばCarboflex(登録商標)(WO95/19795)が挙げられる。

【0018】

本発明は、カルボキシメチルセルロースを含有する他の材料にも十分適合する。さらに、本発明は、水溶性および/または水膨潤性材料に容易に適用できることから、従来技術より有利である。

【0019】

本発明の場合に好適なポリマーとしては、これらに限定されるものでないが、ポリサッカリドもしくは変性ポリサッカリド、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリアクリレート、ポリアクリルアミド、コラーゲン、ゼラチン、またはこれらの混合物が挙げられる。

10

【0020】

好ましい具体例において、ポリマーはカルボキシメチルセルロース(CMC)、たとえばナトリウムCMCを含有する。1つの具体例において、ポリマーはカルボキシメチルセルロースもしくはアルギネート、またはカルボキシメチルセルロースとアルギネートの混合物であるポリサッカリドであってもよい。他の具体例において、ポリマーは、ナトリウムCMCを有し、かつ創傷包帯に含浸できるゲル形成繊維、たとえばAquacel(登録商標)(NJ、スキルマンのConvaTec)を含有する。

【0021】

本発明方法において、有機溶剤と銀供給源とからなる溶液を調製する。溶液は、得られる製品中に所定の銀濃度を供給するのに十分な量で調製すべきである。次いで該溶剤/銀溶液にポリマーを、該ポリマーに銀を含浸させることができるようにさらす。処理したポリマーを、銀含有材料が光安定性となるように作用物質の1種以上にさらし、さらに、その後材料を再水和すると、銀が解離するようになっている。

20

【0022】

有機溶剤は、いずれの公知の溶剤であってもよい。適当な溶剤の具体例としては、これらに限定されるものでないが、工業用メタノール変性アルコール(IMS、主としてエタノール)、エタノール、メタノール、アセトンおよびイソプロピルアルコールが挙げられる。

銀供給源は、いずれの都合のよい供給源であってもよい。適当な銀供給源の具体例としては、銀塩、たとえば硝酸銀、塩化銀、硫酸銀、乳酸銀、臭化銀、酢酸銀、炭酸銀、ヨウ化銀、クエン酸銀、ラウリン酸銀、デオキシコール酸銀、サリチル酸銀、パラアミノ安息香酸銀、パラアミノサリチル酸銀および/またはこれらの混合物が挙げられる。他の適当な銀供給源としては、これらに限定されるものでないが、単純水および/またはアルコール可溶性の銀塩が挙げられる。

30

【0023】

銀の量は、材料中に所定の銀濃度を供給するのに十分でなければならない。材料中の銀の最終濃度は、たとえば得られる医療包帯の重量の、約0.1~20重量%である。幾つかの具体例において、銀の濃度は0.1~10%、1~10%、10~20%、5~20%、5~10%、または0.1~1%である。

40

【0024】

1つの好ましい具体例において、銀の最終濃度は、包帯の約1~5重量%である。処理溶液中の濃度は、ポリマー1g当り0.001~0.2gが好ましく、より好ましくはポリマー1g当り0.01~0.05gである。銀供給源を最初に、有機溶剤よりもむしろ水に溶解することが最も好ましい場合、適当な量で加えて、最終重量のポリマー中に所定の銀量を与えることが好ましい。

【0025】

本発明において、特に銀の有機溶剤への添加前の銀の初期可溶化を目的として、水を使用することができる。水の量は、銀が溶液中適切に溶解するのに十分でなければならないが、ポリマーの水和を起さない程度にすべきである。過剰量の銀を懸濁液中に存在させて、

50

たとえば予備を形成することができるが、ポリマーへの含浸に有効な量を溶解すべきである。このような量は、過度の実験によらずとも、当業者にとって容易に決定しうるものである。しかしながら、使用する水の量は、水対アルコールが50/50w/wを越えない。

【0026】

材料を溶液にさらす時間の長さは、所定の濃度の銀をポリマーに含浸させるのに十分な期間である。材料を溶液に1~120分間さらすのが好ましい。幾つかの具体例において、インキュベーション時間は、1~60分である。他の具体例において、インキュベーション時間は、15~45分である。さらに他の具体例において、インキュベーション時間は、10~60分、10~45分、15~30分、5~15分または10~20分である。一般に、材料を溶液にさらすのに必要な時間長さは、使用する材料に左右され、かつ当業者によって容易に決定されうる。

10

【0027】

本発明の場合0~100の温度が適当であるが、周囲温度の使用が好ましい。上述の範囲内で種々の温度を、種々の段階で使用することができる。

【0028】

ポリマーを溶液にさらす期間の間またはその後に、光安定化を容易にする作用物質の1種以上にポリマーをさらす。適当な作用物質としては、アンモニア、アンモニウム塩、チオ硫酸塩、塩化物および/または過酸化物が挙げられる。好ましい作用物質は、アンモニウム塩、たとえば塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、硫酸アンモニウム、および金属ハライド、たとえばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよび亜鉛の塩化物である。作用物質は、必要に応じて上記の塩の混合物を有することができる。1つの好ましい具体例において、処理(treatment)混合物に塩化アンモニウムなどのアンモニウム塩水溶液として作用物質を加えるか、あるいは別々に加える。

20

【0029】

使用する作用物質の量は、製造されるポリマー含有材料の量および溶液の総容量に左右される。作用物質は、処理の総容量の0.01~50%の濃度で存在するのが好ましい。幾つかの具体例において、作用物質の濃度は、処理の総容量の0.01~25%、0.01~10%、0.01~5%、0.1~5%、0.1~25%、0.1~10%、1~25%、1~10%、1~5%、5~25%、10~25%または25~50%である。

30

【0030】

光安定化を容易にする作用物質をいったん適用すれば、別の時間にわたり、たとえば別途5~30分間、あるいは光安定化を起こさせるのに十分な時間にわたって処理を続ける。また、銀を有機溶剤に溶解して銀塩を可溶化し、ポリマーの水和を防止することは、本発明の重要な側面でもある。銀塩を直接溶剤に加え、溶解するまで穏やかに攪拌する。この方法の光安定化工程は、銀-充填/loading)工程の後に行なうか、または銀-充填工程の過程に始めることができる。

【0031】

ここで述べた物品以外に、本発明は医療物品、たとえば創傷包帯や皮膚ケア製品での使用に好適である。

40

本明細書で語句“充填”とは、銀イオンを持つポリマーへのカチオンのイオン交換を意味する。

本発明の目的である語句“光安定性”とは、変色を制御して所望の色とし、かつその後の変化を最小限にすることを意味する。

【0032】

本発明で“結合”の意味は、光安定な化合物の形成を指称する。

得られるポリマー材料は、乾燥に際して実質的に光安定性である。しかしながら、この材料は再水和すと、解離して銀を放出するようになっている。

【0033】

例示的な方法において、ConvaTecから商業上入手可能な創傷包帯Aquacel(商標登録)

50

(たとえば20g)を、たとえば127.5mLのIMS/水(77.5:50v/v)に入れることができる。たとえば、該Aquacel(登録商標)包帯中に所定最終濃度の銀を供給する濃度の硝酸銀と水を用いて、硝酸銀溶液を調製する(IMS/水溶液に10mLを加え、水中0.0316g/mL)。

【0034】

包帯中の銀の最終濃度は、包帯の0.1~20重量%であってよい。これらの濃度は、1~5%が好ましい。包帯をIMS/硝酸銀に、所定時間、たとえば15~45分にわたってさらす。好ましくはこの銀処理の後、IMS/硝酸銀浴に、0.01~50%(好ましくは1~10%)濃度の塩化ナトリウムを加え、別の時間にわたり、たとえば別途5~30分の処理を続ける。

【0035】

1~5重量%の銀を有するAquacel(登録商標)創傷包帯は、光安定性であり、かつ優れた抗菌活性を有することが認められる。さらに、このような銀包帯への光照射に悪影響はない。

本明細書で引用した、特許および特許出願に限らず、これらを含め全ての刊行物および参考文献を、たとえこれら個々の刊行物もしくは参考文献が、十分な記載で参照導入されている旨明確かつ個別に指摘されていようとも、本明細書において参考までにそっくりそのままの状態を導入するものである。

フロントページの続き

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(72)発明者 フィリップ・パウラー

イギリス、ダブリューエイ４・５アールディ、チェシャー、ウォーリントン、アップルトン、ウッドブリッジ・クローズ８番

(72)発明者 エリザベス・ジャック

イギリス、シーエイチ２・３エルキュー、チェスター、フル、シーダー・グローブ９番

(72)発明者 デイブ・パーソンズ

イギリス、エル６０・５アールエヌ、ワイラル、ヘズウォール、ブライアー・ドライブ６番

合議体

審判長 横尾 俊一

審判官 内藤 伸一

審判官 田名部 拓也

(56)参考文献 特表平６ - ５ ０ ６ ６ ９ ４ (J P , A)

米国特許第 ５ ８ ４ ８ ９ ９ ５ (U S , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61L2/16,15/00-31/00