

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-515324

(P2015-515324A)

(43) 公表日 平成27年5月28日 (2015. 5. 28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 17/06 (2006.01)	A 6 1 B 17/06 3 2 0	4 C 0 5 8
A 6 1 L 17/00 (2006.01)	A 6 1 L 17/00	4 C 0 8 1
A 6 1 L 2/07 (2006.01)	A 6 1 L 2/07	4 C 1 6 0
A 6 1 L 2/20 (2006.01)	A 6 1 L 2/20 1 0 4	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2015-504746 (P2015-504746)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月5日 (2013. 4. 5)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年12月1日 (2014. 12. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/035401
 (87) 国際公開番号 W02013/152271
 (87) 国際公開日 平成25年10月10日 (2013. 10. 10)
 (31) 優先権主張番号 61/621, 337
 (32) 優先日 平成24年4月6日 (2012. 4. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 512080321
 エシコン・インコーポレイテッド
 Ethicon, Inc.
 アメリカ合衆国、08876 ニュージャ
 ーシー州、サマービル、ユーエス・ルート
 22、ビー・オー・ボックス 151
 P. O. Box 151, U. S.
 Route 22, Somerville,
 NJ 08876, United
 States of America
 (74) 代理人 100088605
 弁理士 加藤 公延
 (74) 代理人 100130384
 弁理士 大島 孝文

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改善された貯蔵寿命を有するパッケージ化抗菌性医療機器及びその調製方法

(57) 【要約】

パッケージ化抗菌性縫合糸。このパッケージ化抗菌性縫合糸は、それぞれが一对の抗菌性材料リザーバを有する複数のパッチを含む抗菌剤の源を有する内側パッケージと、内側パッケージの中に配置され、1つ又は2つ以上の表面を含む少なくとも1つの縫合糸と、内部に上記の内側パッケージが配置され、内面を有する外側パッケージと、を有し、少なくとも1つの縫合糸と、内側パッケージと、外側パッケージの内面は、有効な量の抗菌剤を抗菌剤源から少なくとも1つの縫合糸と内側パッケージに移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらされ、それによって少なくとも1つの縫合糸と内側パッケージ上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する。パッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法も提供されている。

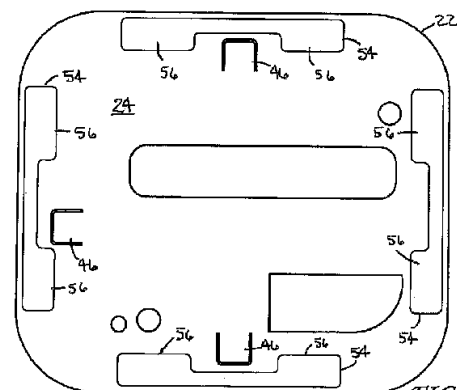


FIG. 3

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

パッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法であって、

抗菌剤の源を有する内側パッケージを提供する工程であって、前記抗菌剤の源は、それぞれが一对の抗菌性材料リザーバを有する複数のパッチを含む、内側パッケージを提供する工程と、

1つ又は2つ以上の表面を含む少なくとも1つの縫合糸を前記内側パッケージ内に配置する工程と、

前記内側パッケージを内面を有する外側パッケージで覆う工程と、

前記少なくとも1つの縫合糸と、前記内側パッケージと、前記外側パッケージの前記内面とを、有効な量の前記抗菌剤を前記抗菌剤源から前記少なくとも1つの縫合糸と前記内側パッケージに移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらし、それによって前記少なくとも1つの縫合糸と前記内側パッケージ上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する工程と、を含む、パッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

10

【請求項 2】

前記内側パッケージが、封じ込め区画と外側カバーとを含み、前記外側カバーが吸着性材料でコーティングされた1つの表面を有する、請求項 1 に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

【請求項 3】

前記複数のパッチが、前記外側カバーの内面の外周に配置されている、請求項 1 に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

20

【請求項 4】

吸着性または吸収性材料を提供する工程を更に含む、請求項 1 に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

【請求項 5】

前記吸着性または吸収性材料が、基材を吸着性材料でコーティングすることにより形成される、請求項 4 に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

【請求項 6】

前記内側パッケージ内に配置された前記縫合糸が、実質的に抗菌剤を有さない、請求項 1 に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

30

【請求項 7】

前記内側パッケージ内に配置された前記縫合糸が、抗菌剤でコーティングされる、請求項 1 に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

【請求項 8】

前記抗菌剤が、ハロゲン化ヒドロキシエーテル、アシルオキシジフェニルエーテル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

【請求項 9】

前記抗菌剤の源から前記縫合糸及び前記内側パッケージに移動される前記有効な量の前記抗菌剤が、エチレンオキシド滅菌プロセス中に移動される、請求項 1 に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

40

【請求項 10】

前記縫合糸と、前記内側パッケージと、前記外側パッケージの前記内面を、有効な量の前記抗菌剤を移動させるのに十分な条件にさらす前記工程が、

前記内側パッケージと前記縫合糸とを内側に有する前記外側パッケージを滅菌ユニット内に配置する工程と、

前記滅菌ユニットを第1の温度まで加熱する工程と、

前記滅菌ユニット内の前記圧力を第1の圧力値に調節する工程と、

蒸気を前記滅菌ユニット内に注入して、前記外側パッケージの前記内面と、前記内側パッケージと、前記縫合糸とを第1の期間水蒸気に曝す工程と、

50

前記滅菌ユニット内の前記圧力を第2の圧力値に調節する工程と、
化学滅菌剤を前記滅菌ユニット内に導入する工程と、
前記化学滅菌剤を第2の期間前記滅菌ユニット内に保持し、十分な量の微生物を生育不能にする工程と、

前記縫合糸から残留水分と化学滅菌剤を除去する工程と、

前記パッケージ化抗菌性縫合糸を望ましい水分レベルまで乾燥する工程と、を含む、請求項1に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

【請求項11】

化学滅菌剤を導入する前記工程が、エチレンオキシドガスを前記滅菌ユニットの中に導入することを含む、請求項10に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

10

【請求項12】

パッケージ化抗菌性縫合糸であって、

それぞれが一对の抗菌性材料リザーバを有する複数のパッチを含む抗菌剤の源を有する内側パッケージと、

1つ又は2つ以上の表面を有し、前記内側パッケージ内に配置された少なくとも1つの縫合糸と、

内面を有し、内部に前記内側パッケージが配置されている外側パッケージと、を含み、

前記少なくとも1つの縫合糸と、前記内側パッケージと、前記外側パッケージの前記内面とが、有効な量の前記抗菌剤を前記抗菌剤源から前記少なくとも1つの縫合糸と前記内側パッケージに移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらされ、それによって前記少なくとも1つの縫合糸と前記内側パッケージ上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する、パッケージ化抗菌性縫合糸。

20

【請求項13】

前記内側パッケージが、封じ込め区画と外側カバーを含む、請求項12に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸。

【請求項14】

前記複数のパッチが、前記外側カバーの内面の外周に配置されている、請求項13に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸。

【請求項15】

吸着性または吸収性材料のコーティングを更に含む、請求項1に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸。

30

【請求項16】

前記抗菌剤が、ハロゲン化ヒドロキシエーテル、アシルオキシジフェニルエーテル、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項12に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸。

【請求項17】

パッケージ化医療機器であって、

それぞれが一对の抗菌性材料リザーバを有する複数のパッチを含む抗菌剤の源を有する内側パッケージと、

1つ又は2つ以上の表面を含み、前記内側パッケージ内に配置された医療機器と、

40

内面を有し、内部に前記内側パッケージが配置されている外側パッケージと、を含み、

前記医療機器と、前記内側パッケージと、前記外側パッケージの前記内面とが、有効な量の前記抗菌剤を前記抗菌剤源から前記医療機器と前記内側パッケージに移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらされ、それによって前記医療機器と前記内側パッケージ上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する、パッケージ化医療機器。

【請求項18】

前記内側パッケージが、封じ込め区画と外側カバーとを含む、請求項17に記載のパッケージ化医療機器。

【請求項19】

前記複数のパッチが、前記外側カバーの内面の外周に配置されている、請求項18に記載

50

載のパッケージ化医療機器。

【請求項 20】

前記抗菌剤が、ハロゲン化ヒドロキシエーテル、アシルオキシジフェニルエーテル、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 17 に記載のパッケージ化医療機器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗菌性医療機器及び抗菌性パッケージ化医療機器並びにその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

毎年、米国で患者が受ける外科手術は膨大な数に上る。最新のデータが示すところによると、年間約 2 千 7 百万回の手術が行われている。術後又は手術部位感染（「SSI」）は、全事例のうちの約 2 ～ 3 % に生じている。これは毎年で 6 7 5, 0 0 0 件の SSI に相当する。

【0003】

SSI の発生は多くの場合、手術において使用される埋込み型医療器具にコロニーを形成し得る細菌に関連するものである。外科手技の間、周囲大気中の細菌が手術部位に侵入し、医療器具に付着することがある。特に、細菌は、埋込み型医療器具を周囲組織への経路として使用することによって拡散し得る。医療器具へのこのようなバクテリアコロニー化は、患者の感染及び外傷につながる可能性がある。したがって、SSI は、患者の治療費を著しく増大させることがある。

【0004】

内部に塗布又は含浸された抗菌剤を含む埋込み型医療器具が、当該技術分野において開示及び／又は例示されてきた。そのような器具の例が、欧州特許出願第 EP 0 7 6 1 2 4 3 号に開示されている。この出願にて例示されている実際の器具には、フレンチパーキュフレックスカテーテルが含まれている。これらのカテーテルは、2, 4, 4' -トリクロロ-2-ヒドロキシジフェニルエーテル（チバガイギー社のイルガサン（DP 3 0 0））及び他の添加剤を含有する塗装浴中でディップコーティングされたものである。これらのカテーテルは次いで、エチレンオキシドで滅菌され、30 日間にわたって保管された。そのような溶液でコーティングされたカテーテルは抗菌特性を呈した。すなわち、これらのカテーテルは、コーティングされた後の 30 日間にわたり、増殖培地に置かれ微生物の攻撃を受けたときに阻止帯を生じた。この滅菌されコーティングされたカテーテルが、いかなる温度にて保管されたのかは、この出願からは明らかではない。

【0005】

ほとんどの埋込み型医療器具は、製造され、滅菌され、外科手技での使用のために開封されるまでパッケージに収容される。手術の間、医療器具を収容した開封済みパッケージ、中に収容されたパッケージ構成要素、及び医療器具は手術室の大気にさらされ、ここで空気中の細菌が取り込まれ得る。パッケージ及び／又はその中に収容されるパッケージ構成要素に抗菌特性を与えることにより、パッケージが開封された後の、パッケージ及び構成要素へのバクテリアコロニー化が実質的に防止される。抗菌パッケージ及び／又はパッケージ構成要素は、医療器具自体に抗菌特性を与えることと相まって、抗菌された医療器具の周りにおける抗菌環境を実質的に確かなものにする。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

一態様において、パッケージ化抗菌性縫合糸が本明細書で開示される。このパッケージ化抗菌性縫合糸は、それぞれが一对の抗菌性材料リザーバを有する複数のパッチを含む、抗菌剤の源を有する内側パッケージと、内側パッケージの中に配置され、1 つ又は 2 つ以

10

20

30

40

50

上の表面を含む少なくとも1つの縫合糸と、内部に上記の内側パッケージが配置され、内面を有する外側パッケージと、を有し、上記少なくとも1つの縫合糸と、内側パッケージと、外側パッケージの内面は、有効な量の抗菌剤を抗菌剤源から上記少なくとも1つの縫合糸と内側パッケージに移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらされ、それによって少なくとも1つの縫合糸と内側パッケージ上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する。

【0007】

一実施形態において、抗菌剤は、ハロゲン化ヒドロキシエーテル、アシルオキシジフェニルエーテル、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0008】

別の実施形態において、抗菌剤源から縫合糸及び内側パッケージに移動される有効な量の抗菌剤が、エチレンオキシド滅菌処理中に移動される。

【0009】

更に別の実施形態において、縫合糸、内側パッケージ、及び外側パッケージの内側表面を、有効な量の抗菌剤を移動させるのに十分な条件にさらす工程は、内側パッケージと縫合糸とを内側に有する外側パッケージを滅菌ユニット内に配置する工程と、滅菌ユニットを第1の温度まで加熱する工程と、滅菌ユニット内の圧力を第1の圧力値に調節する工程と、蒸気を滅菌ユニット内に注入して、外側パッケージの内面と、内側パッケージと、縫合糸とを第1の期間水に曝す工程と、滅菌ユニット内の圧力を第2の圧力値に調節する工程と、化学滅菌剤を滅菌ユニット内に導入する工程と、化学滅菌剤を第2の期間滅菌ユニット内に保持し、十分な量の微生物を生育不能にする工程と、縫合糸から残留水分と化学滅菌剤を除去する工程と、パッケージ化抗菌性縫合糸を所望の水分レベルまで乾燥させる工程と、を含む。

【0010】

更に別の実施形態において、内側パッケージは、外部カバーを有する封じ込め区画を含む。

【0011】

本発明は、また、パッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法に関する。本方法は、抗菌剤の源を有する内側パッケージを提供する工程であって、抗菌剤の源は、それぞれが一对の抗菌性材料リザーバを有する複数のパッチを含む、内側パッケージを提供する工程と、1つ又は2つ以上の表面を含む少なくとも1つの縫合糸を内側パッケージ内に配置する工程と、内側パッケージを内面を有する外側パッケージで覆う工程と、少なくとも1つの縫合糸と、内側パッケージと、外側パッケージの内面とを、有効な量の抗菌剤を抗菌剤源から少なくとも1つの縫合糸と内側パッケージに移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらし、それによって少なくとも1つの縫合糸と内側パッケージ上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する工程と、を含む。

【図面の簡単な説明】

【0012】

本発明は、図面を参照して以下に続く説明において更に明らかとなり、図面は、本発明の様々な実施形態を非限定的な例として説明するものである。

【図1】本実施形態に係る、パッケージ化抗菌性医療機器の1つの形態の平面図であり、封じ込め区画を示すために外部パッケージは完全に外されている。

【図2】図1の封じ込め区画の平面図であり、基板部材を完全に露出させるために封じ込め区画の外部カバーは外されている。

【図3】封じ込め区画の外部カバーの下側の平面図であり、外部カバーの周辺に配置された複数の抗菌剤リザーバを示す。

【図4】図1のパッケージ化抗菌性医療機器の封じ込め区画の底面図である。

【図5】図1のパッケージ化抗菌性医療機器の平面図であり、封じ込め区画の一部を示すために外部パッケージは部分的に外されている。

【発明を実施するための形態】

【0013】

ここで図1～5を参照するが、全体を通じて、同様の参照符号が同様の要素を示すために使用されている。

【0014】

パッケージ化抗菌性医療機器

ここで図1～5を参照すると、パッケージ化抗菌性医療機器10の1つの実施形態が示されている。パッケージ化抗菌性医療機器10は、抗菌剤の源を有する内側パッケージ11を備える。医療機器14は、針16及び1つ又は2つ以上の表面20を有する縫合糸18であってもよく、内側パッケージ11の中に配置されている。一実施形態において、内側パッケージ11は、封じ込め区画12と外部カバー22とを備える。

10

【0015】

図示の通り、内面24には、複数のパッチ54が設けられ得る。1つの形態において、各パッチは、リザーバとして機能し得る材料から形成された、一对の抗菌性材料リザーバ56を有する。1つの形態において、抗菌剤リザーバ56は、医療グレードペーパー、若しくは、透湿性ポリマーフィルム、又はマトリクス構造を有する布地などの多孔質材料から形成され得る。好適なポリマー材料は、ポリエチレン、ポリプロピレン又はそれらの混合物などのポリオレフィン又はポリオレフィン混合物を含み得る。1つの形態において、透湿性材料は、デラウェア州ウィルミントンのE. I. du Pont de Nemours and Company製の、高密度ポリエチレン繊維製TYVEK（登録商標）不織布材料を含む。有利なことに、抗菌材料は、パッチ54から医療機器14及びパッケージの内面に移動し得る。1つの形態において、複数のパッチ54は、外部カバー22の内面24の外周に配置される。

20

【0016】

任意に、外部カバー22は、吸着剤でコーティングされ得る1つの表面を有してもよい。1つの実施形態では、吸着性材料は、経時的に抗菌剤の一部を吸着するのに有効である。内側表面52を有する外側パッケージ50は、内部に配置されたとき内側パッケージ11を密封するために設けられる。

【0017】

パッケージ化抗菌性医療機器10の封じ込め区画12は、基板部材26と、チャンネルカバー部材28と、を含む。基板部材26は、上側部と、下側部と、外周30と、を含む。図示されるように、外側カバー22は、医療機器14を少なくとも部分的に封入するように、チャンネルカバー部材28の上でかつ外周30の内側に配置されてもよい。基板部材26は、丸コーナーを有する実質的に平坦で実質的に正方形の部材であってよい。パッケージ化縫合糸の場合、パッケージ化抗菌性医療機器10の基板部材26は丸コーナーを有する実質的に正方形であることが望ましいが、楕円形、丸コーナーを有する多角形、矩形など、及びそれらの組み合わせ、並びにそれらの等価物であってよい。チャンネルカバー28は、上側部と、下側部と、外周縁部32と、を含む。

30

【0018】

本発明のパッケージ入り抗菌医療器具10は、以下の方式で組み立てられてもよい。リベット34が用いられる場合、リベット34がリベット受穴36と一致し、また、位置決めピンが用いられる場合、位置決めピンが対応する開口部と一致するように、基板部材26がチャンネルカバー部材28と位置合わせされる。また、巻き付けピン38が用いられている場合、巻き付けピン38が、対応する開口部40と位置合わせされる。次いで、リベットが用いられる場合、リベットが、対応する穴の中に挿入されて貫通し、かつ、位置決めピンが用いられる場合、位置決めピンが、対応する穴に挿入されて貫通するように、チャンネルカバー部材28が次いで基板部材26に装着される。リベット34が用いられる場合、リベット34の端部は、チャンネルカバー部材28が基板部材26にしっかりと貼り付けられるように、加熱、超音波処理などの従来技術を用いて広げられ得る。この実施形態において、封じ込め区画12がこのように形成されると、チャンネル34が形成され、チャンネル34は創傷縫合糸18を有利に収容することができる。

40

50

【0019】

1つの実施形態において、外側カバー22は、外側カバー22を外周30内の基板部材26に固定し、医療機器14を少なくとも部分的に囲むために、タブ受容部材44内に配置される複数のタブ46を具備し得る。

【0020】

封じ込め区画及びその封じ込め区画で形成されたパッケージの構造及び幾何学的形状に関する更なる詳細が、米国特許第6,047,815号、同第6,135,272号、及び同第6,915,623号により完全に記載されており、各特許の内容は、それらが開示するすべての内容に関して、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0021】

封じ込め区画12は、従来の成形可能材料から製造され得る。ポリエチレン及びポリプロピレンなどのポリオレフィン材料、他の熱可塑性材料、ナイロンなどのポリエステル材料、並びにそれらの等価物を使用することが特に好ましい。一実施形態において、本発明の封じ込め区画12は射出成形され得るが、これらは、他の従来のプロセス及び熱成形を含む等価なプロセスによっても形成され得る。所望により、パッケージは、後に組み立てられる個々の組立体又は構成要素として製造されてもよい。

【0022】

本明細書で説明する医療機器は、一般に、単繊維及び多繊維縫合糸、ヘルニア修復用メッシュなどの外科用メッシュ、ヘルニアプラグ、ブラキーシードスペーサ、縫合クリップ、縫合糸アンカー、粘着防止用メッシュ及びフィルム、並びに縫合糸ノットクリップが挙げられるがこれらに限定されない、埋込み型の医療機器及びインプラントである。また、吸収性及び非吸収性の埋込み型医療器具も含まれる。

【0023】

吸収性ポリマーは、生理学的条件に曝露されると、経時的に分解し、体に吸収されるポリマーとして本明細書では定義される。吸収性医療機器は典型的には、グリコリド、ラクチド、グリコリドのコポリマー、又はポリジオキサノン、ポリカプロラクトン、酸化再生セルロース及びこれらの等価物などのポリマーの混合物が挙げられるがこれらに限定されない、一般的に既知の従来の吸収性ポリマーから形成される。好ましくは、これらのポリマーとしては、約70%超の重合化グリコリド、約70%超の重合化ラクチド、重合化1,4-ジオキサネ-2-オン、約70%超のポリペプチド、グリコリドとラクチドとのコポリマー、約70%超のセルロース及びセルロース誘導体からなる群から選択されるポリマー材料が挙げられる。好ましくは、吸収性医療機器は、ポリジオキサノン、ポリグレカプロン、又はグリコリド／ラクチドコポリマーから製造される。吸収性医療器具の例には、単繊維及び多繊維縫合糸が含まれる。多繊維縫合糸には、複数の繊維が編み上げ構造に形成された縫合糸が含まれる。非吸収性医療器具の例には、単繊維及び多繊維縫合糸、ヘルニア修復用メッシュなどの外科用メッシュ、ヘルニアプラグ及びブラキーシードスペーサが挙げられ、これらはポリマーであっても非ポリマーであってもよい。非吸収性医療機器は、全体的に又は部分的に、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ナイロン等のポリアミド、Teflon（登録商標）材料などの塩素化及び／又はフッ素化炭化水素、あるいはDacron（登録商標）合成ポリエステルなどのポリエステルなどが挙げられるが、これらに限定されないポリマー材料、又は絹、コラーゲン、ステンレス鋼、チタン、塩化コバルト合金、ニチノール等が挙げられるが、これらに限定されない非ポリマー材料から製造され得る。好ましくは、非吸収性医療機器は、ナイロン又はポリプロピレンから製造される。

【0024】

1つの実施形態では、本明細書に開示されるパッケージ内にパッケージ化され得る縫合糸及び針には、従来の外科用縫合針、従来の生体吸収性及び非吸収性縫合糸、並びにこれらの等価物が含まれる。本発明のパッケージは、小径の縫合糸をパッケージングするのに有用であり、従来、小径の縫合糸は、そのような縫合糸をパッケージから引き出す際に取出し又は引っ掛かりの問題があるがために、トレーパッケージにパッケージングすること

10

20

30

40

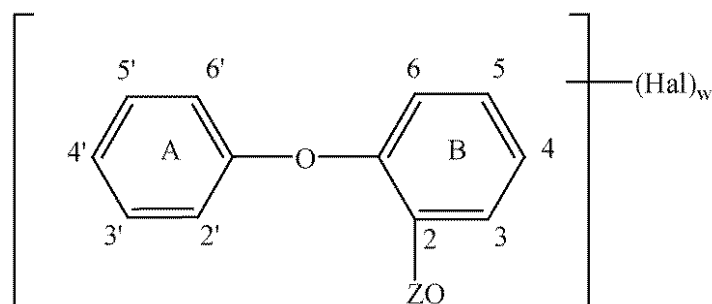
50

が困難であった。

【0025】

好適な抗菌剤は、ハロゲン化ヒドロキシエーテル、アシルオキシジフェニルエーテル、又はそれらの組み合わせから選択されてもよいが、これらに限定されるものではない。特に、米国特許第3,629,477号に記載されており、以下の式で表わされるように、抗菌剤は、ハロゲン化2-ヒドロキシジフェニルエーテル及び／又はハロゲン化2-アシルオキシジフェニルエーテルであってもよい。

【化1】



10

【0026】

上式において、各Halは同一の又は異なるハロゲン原子を表わし、Zは水素又はアシル基を表わし、wは1～5の範囲の正の自然数を表わし、また、好ましくは環Aであるが、ベンゼン環の各々はまた、ハロゲン化され得る1種類以上の低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリル基、シアノ基、アミノ基、又は低級アルカノイル基を含んでもよい。好ましくも、ベンゼン環の置換基として、有用な低級アルキル基及び低級アルコキシ基には、それぞれメチル基又はメトキシ基がある。ハロゲン化低級アルキル基、トリフルオロメチル基が好ましい。

20

【0027】

また、上式のハロゲン-オ-ヒドロキシジフェニルエーテルに類似した抗菌活性が、実際に使用する条件下で部分的にあるいは完全に加水分解するそれらのO-アシル誘導体を用いて得られる。酢酸、クロル酢酸、メチル又はジメチルカルバミン酸、安息香酸、クロロ安息香酸、メチルスルホン酸、及びクロロメチルスルホン酸のエーテルが特に好適である。

30

【0028】

上式の範囲に含まれる特に好ましい抗菌剤の1つが、一般にトリクロサン（チバガイギー社によって商標名イルガサンDP300又はイルガケアMPとして製造されている）と呼ばれる2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテルである。トリクロサンは、わずかな芳香族臭／フェノール臭を有する白色の粉末固体である。明らかに、これは、エーテルとフェノールの両方を代表する官能基を有する塩素化芳香族化合物である。

【0029】

トリクロサンは、様々な製品に使用されている広域性抗菌剤であり、一般にSSIに関連した多数の生物に対して効果的である。そのような微生物には、ブドウ球菌属、表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0030】

上述の抗菌剤に加えて、医療器具は所望により、エタノール及びイソプロパノールなどのアルコール類；グルタルアルデヒド及びホルムアルデヒドなどのアルデヒド類；トリクロカルボアニリドなどのアニリド類；クロルヘキシジンなどのビグアニド類；次亜塩素酸ナトリウム、二酸化塩素及び酸性亜塩素酸ナトリウムなどの塩素放出剤；ポビドンヨード及びポロキサマヨードなどのヨード放出剤；硝酸銀、スルファジアジン銀、他の銀剤、銅-8-キノリノラート、及びビスマスチオールなどの金属類；過酸化水素及び過酢酸などの過酸化化合物；フェノール類；塩化ベンザルコニウム、セトリミド及びイオンポリ四

50

級アンモニウム化合物などの四級アンモニウムなどであるがこれらに限定されない殺生物剤、殺菌剤及び／又は消毒剤を有してもよい。この医療器具は、所望により、アモキシシリン、オキサシリン及びピペラシリンなどのペニシリン類；セファゾリン、セファドロキシル、セフォキシチン、セフプロジル、セフォタキシム及びセフジニルなどのセファロスポリン系非経口薬品；アズトレオナムなどのモノバクタム類；クラブラン酸スルバクタムなどのβラクタマーゼ阻害薬；バンコマイシンなどのグリコペプチド；ポリミキシン；ナリジクス酸、シプロキサシン及びレバキンなどのキノロン類；メトロニダゾール；ノボビオシン；アクチノマイシン；リファンピン；ネオマイシン及びゲンタマイシンなどのアミノグリコシド類；ドキシサイクリンなどのテトラサイクリン；クロラムフェニコール；エリスロマイシンなどのマクロライド；クリンダマイシン；スルファジアジンなどのスルホンアミド；トリメトプリム；局所抗菌剤；バシトラシン；グラミシジン；ムピロシン；及び／又はフシジン酸などであるがこれらに限定されない抗菌剤を有してもよい。所望により、この医療器具は、デフェンシン、マゲイニン及びナイシンなどの抗菌ペプチド；溶菌バクテリオファージ；界面活性剤；抗体類、オリゴ糖類及び糖脂質類などの粘着阻害薬；アンチセンスRNAなどのオリゴヌクレオチド類；排出ポンプ阻害薬；ポルフィリン類などの感光染料；増殖因子、インターロイキン、インターフェロン及び合成抗原などの免疫変調成分；並びに／又はEDTA、ヘキサメタリン酸ナトリウム、ラクトフェリン及びトランスフェリンなどのキレート剤を有してもよい。

【0031】

図3に示すように、抗菌剤は、外側カバー22の内面に取り付けられた複数の抗菌剤リザーバ56から医療機器に送達され得る。具体的には、抗菌剤は、後述するように、パッケージ、抗菌剤リザーバ及び医療機器が、時間、温度及び圧力条件にさらされる時、抗菌剤リザーバから医療機器に移動される。例えば、抗菌剤リザーバは、抗菌剤を充填したペーパリザーバ、抗菌剤を充填した多孔質パウチリザーバ、抗菌剤を充填したプラスチックリザーバ、抗菌剤を充填したスポンジ又は発泡体リザーバ、抗菌剤を充填したテープ又はパッチであり得る。上記のように、1つの形態において、複数の抗菌剤リザーバ56は、TYVEK（登録商標）パッチ54のシリーズであり得る。

【0032】

記載されている通り、本明細書で開示されているパッケージ化抗菌性医療機器は、吸着性又は吸収性材料を利用して、吸着性又は吸収性材料を利用しないパッケージ化抗菌性縫合糸よりも貯蔵寿命を改善する。トリクロサン含有縫合糸等の抗菌性医療機器の貯蔵寿命は、正常及び加速保存条件中に経時的に増加するトリクロサン量によって制限されると考えられることが示されている。驚くべきことに、特定の吸着性又は吸収性材料は緩衝剤として機能して、医療機器上でのトリクロサンの増加速度を遅くし得ることが発見された。

【0033】

一実施形態において、吸着性又は吸収性材料は、吸着性又は吸収性材料を内側パッケージ11の一表面の少なくとも一部分にコーティングすることによって提供される。別の実施形態において、吸着性又は吸収性材料は、吸着性又は吸収性基板（不表示）を外側パッケージの中に置くことによって提供される。別の実施形態において、吸着性又は吸収性材料は、吸着性又は吸収性材料で基板をコーティングすることによって形成される。更に別の実施形態において、吸着性又は吸収性材料は、吸着性又は吸収性材料から形成される。更に別の実施形態において、内側パッケージの1つの表面の少なくとも一部分の上に提供される吸着性又は吸収性材料は、外側カバー22の少なくとも1つの表面上に提供される。

【0034】

吸着性又は吸収性特性を有する材料には、ベントナイト、活性炭、活性アルミナ、シリカゲル、ゼオライト、超吸収性ポリマー、湿潤剤、ポリマーコーティング、グラウンドポリマーコーティング、天然産物、非紙基材、及びカオリンを含む粘土が挙げられる。カオリン等の粘土が特に有効であることが証明されている。

【0035】

更に、医療機器は、所望により、その上にコーティングを有してもよく、及び／又は所望により、抗菌剤の源から医療機器に抗菌剤が移動する前に、その上に配置された抗菌剤を有する1つ又は2つ以上の表面を含んでもよい。例えば、抗菌剤を有するコーティング組成物を医療機器の表面に塗布することが有利である。医療機器及び医療機器に塗布することができるコーティングの例は、米国特許第4,201,216号、同第4,027,676号、同第4,105,034号、同第4,126,221号、同第4,185,637号、同第3,839,297号、同第6,260,699号、同第5,230,424号、同第5,555,976号、同第5,868,244号、及び同第5,972,008号に見出すことができ、これらの特許をいずれも本明細書にその全容において援用する。米国特許第4,201,216号において開示されているように、コーティング組成物は、皮膜形成ポリマーと、 C_6 以上の脂肪酸の実質的に水不溶性の塩と、を含んでもよい。別の例として、吸収性医療器具に使用され得る吸収性コーティング組成物は、アルキレン部分が C_6 又は $C_4 \sim C_{12}$ ジオールの混合物から誘導されるポリ(アルキレンオキシシレート)を含んでもよく、これは、米国特許第4,105,034号において開示されているように、溶剤溶液から医療器具に塗布される。コーティング組成物はポリマー又はコポリマーを含んでもよく、そのポリマー又はコポリマーは、結合剤としてラクチド及びグリコリドを含んでもよい。コーティング組成物はまた、潤滑剤としてのステアリン酸カルシウムと、抗菌剤と、を含んでもよい。コーティングは、ディップコーティング、スプレーコーティング、又は懸濁液滴コーティング、又は任意の他のコーティング手段等の溶媒系コーティング技術によって装置に塗布することができる。

10

20

【0036】

吸収性医療器具は感湿性であり、つまり、大気中であるいは体内で水分にさらされると分解する器具である。吸収性ポリマーから作られた医療器具は、手術中の使用に先立って水蒸気に触れた場合、分解し強度を失うことが、当業者には知られている。例えば、生体内での引張り強度を維持する縫合糸の望ましい特性は、縫合糸が使用前の長期間にわたって水分にさらされた場合、急速に失われることになる。したがって、吸収性医療器具に関しては、封止されたパッケージを使用することが望ましい。気密封止されたパッケージは、本明細書において、無菌遮断材とガス遮断材の双方として機能する、すなわち水分及びガスの浸透を防止するか、あるいは実質的に阻止する材料でできたパッケージを意味するべく定義されている。

30

【0037】

図5を再び参照すると、外側パッケージ50の形成に有用な材料には、例えば、ヒートシール性フィルムとも呼ばれる、単層及び多層の従来の金属箔製品を含み得る。これらのタイプのホイル製品が、米国特許第3,815,315号に記載されており、この特許のすべての内容が参照によって本明細書に組み込まれる。利用され得る別のタイプのホイル製品は、当該技術分野で可剥性ホイルと呼ばれるホイルラミネートである。そのような可剥性ホイル及び基板の例が、米国特許第5,623,810号に記載されており、この特許のすべての内容が参照によって本明細書に組み込まれる。所望により、金属ホイルに加えて、あるいは金属ホイルに代えて、通常非金属製のポリマーフィルムが、吸収性医療器具のパッケージを形成するために使用されてもよい。そのようなフィルムはポリマーであり、従来のポリオレフィン、ポリエステル、アクリル、ハロゲン化炭化水素など、これらの組み合わせ及びラミネートを含んでもよい。これらのポリマーフィルムは、水分及び酸素の浸透を実質的に阻止するものであり、例えば、気体の侵入を減少又は低下させるミネラル及び酸化ミネラルコーティングなど、従来のコーティング材でコーティングされてもよい。パッケージは、ポリマーと金属箔との組み合わせ、特に、ポリエステル／アルミニウム箔／エチルアクリル酸積層体等の多層ポリマー／金属箔複合材を含んでもよい。

40

【0038】

非吸収性医療器具は、上述した材料のいずれかにパッケージングされてもよい。更に、多孔質材料、すなわち、医療グレードペーパー、又は水分及び気体に対して透過性のあるポリマーフィルム若しくは布地、すなわち、デラウェア州ウィルミントンのE. I. du

50

Pont de Nemours and Companyによって製造された高密度ポリエチレン繊維製のTYVEK（登録商標）不織布材料など、無菌バリアとして機能する材料で作られたパッケージに吸収性医療機器をパッケージ化することが望ましい。好ましくは、非吸収性医療機器は、抗菌性医療機器が少なくとも6ヶ月間、好ましくは少なくとも1年間、最も好ましくは少なくとも2年間の貯蔵寿命を有することが望ましいとき、密封パッケージ等の吸収性医療機器に使用されるのと同じ包装材にパッケージ化される。

【0039】

表皮ブドウ球菌属の微生物が、器具関連の手術部位感染に関連したすべての細菌のうちで、最も多く見られるものである。黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌は、患者の皮膚に広く存在し、したがって容易に創傷部に導入される。ブドウ球菌に対して有効な抗菌剤は、2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテルである。この化合物が有する、黄色ブドウ球菌に対する最小阻止濃度(MIC)は、好適な増殖培地で測定して、またBhargava, H. ら、the American Journal of Infection Control, June 1996, pages 209~218に記載されているように、0.01 ppmである。特定の抗菌剤及び特定の微生物に対するMICは、増殖培地をその微生物にとって不適切なものにするために、さもなくば、その微生物にとって好適となる増殖培地に存在しなければならない抗菌剤の最小濃度、すなわち、微生物の増殖を阻止するための最小濃度として定義される。語句「バクテリアコロニー化を実質的に阻害するのに有用な量」及び抗菌剤の「有効な量」は、本明細書で使用する時、黄色ブドウ球菌に対する最小阻害濃度以上であると定義される。

【0040】

このMICの実証例が、感受性のディスク拡散法に見出される。特定の抗菌剤を含浸させた濾紙ディスク又は他の物体が、試験微生物を接種した寒天培地に当てられる。抗菌剤が媒体を通じて拡散する場合、また抗菌剤の濃度が最小阻止濃度(MIC)を上回る限りにおいて、感受性微生物は、ある距離にわたってディスクの上又は周りで増殖しない。この距離は阻止帯と呼ばれる。抗菌剤が培地中である拡散速度を有すると仮定すると、抗菌剤を含浸させたディスクの周りに阻止帯が存在することから、さもなくば良好となる増殖培地に抗菌剤が存在することによって生物が阻止されると示唆される。阻止帯の直径はMICに反比例する。

【0041】

抗菌性医療機器を製造する方法

本発明の様々な方法に係る、パッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法が提供される。本方法は、抗菌剤の源を有する内側パッケージを提供する工程であって、抗菌剤の源は、それぞれが一对の抗菌性材料リザーバを有する複数のパッチを含む、内側パッケージを提供する工程と、1つ又は2つ以上の表面を含む少なくとも1つの縫合糸を内側パッケージ内に配置する工程と、内側パッケージを内面を有する外側パッケージで覆う工程と、少なくとも1つの縫合糸と、内側パッケージと、外側パッケージの内面とを、有効な量の抗菌剤を抗菌剤源から少なくとも1つの縫合糸と内側パッケージに移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらし、それによって少なくとも1つの縫合糸と内側パッケージ上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する工程と、を含む。

【0042】

以下でより詳細に説明されているように、縫合糸と、内側パッケージと、外側パッケージの内側表面とを、有効な量の抗菌剤を移動させるのに十分な条件にさらす工程は、内側パッケージと縫合糸とを内側に有する外側パッケージを滅菌ユニット内に配置する工程と、滅菌ユニットを第1の温度まで加熱する工程と、滅菌ユニット内の圧力を第1の圧力値に調節する工程と、蒸気を滅菌ユニット内に注入して、外側パッケージの内面と、内側パッケージと、縫合糸とを第1の期間水に曝す工程と、滅菌ユニット内の圧力を第2の圧力値に調節する工程と、化学滅菌剤を滅菌ユニットに導入する工程と、化学滅菌剤を第2の期間滅菌ユニット内に保持し、十分な量の微生物を生育不能にする工程と、縫合糸から残留水分と化学滅菌剤を除去する工程と、パッケージ化抗菌性縫合糸を所望の水分レベルま

で乾燥させる工程と、を含む。1つの実施形態では、化学滅菌剤を導入する工程は、エチレンオキシドガスを滅菌ユニットに導入することを含む。

【0043】

1つの実施形態では、医療機器は、抗菌剤に直接曝露される、すなわち、抗菌剤の源は医療機器を有するパッケージ内に位置する。例えば、パッケージが抗菌剤の源を収容してもよく、パッケージの内側表面に固定された抗菌剤の源を収容してもよく、抗菌剤の源がパッケージ内の1つ又は2つ以上のパッケージング部品又はパッケージ自体と一体化していてもよい。これらの実施形態では、医療機器は、パッケージ内に配置され、最初は抗菌剤を含まなくてもよく、最初はその上に配置された抗菌剤を有する1つ又は2つ以上の表面を含んでもよい。記載されている通り、パッケージ、抗菌剤源及び医療機器は、その後、有効な量の抗菌剤を抗菌剤源から医療機器に移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらされ、それによって、医療機器上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する。

10

【0044】

医療機器が、当初、抗菌剤を有さない場合、抗菌剤は、パッケージ、抗菌剤源、及び医療機器が、抗菌剤の一部を抗菌剤源から医療機器に移動するのに十分な時間、温度及び圧力条件にさらされたとき、抗菌剤源から医療機器に送達される。

【0045】

医療機器が、当初、その上に抗菌剤が配置された1つ又はそれ以上の表面を備えている場合、時間、温度及び圧力条件は、有効な量の抗菌剤が医療機器上に保持され、医療機器及びパッケージの内側表面上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制するように、医療機器上に配置された抗菌剤及び抗菌剤源内の抗菌剤のそれぞれの一部をパッケージの内側表面に移動するのに十分である。この実施形態では、医療機器上における抗菌剤の量又は濃度は、パッケージ化環境において更なる抗菌剤を提供することにより安定化される。

20

【0046】

あるいは、医療機器は、パッケージ内に配置されてもよく、医療機器を有するパッケージは、外部の抗菌剤の源に間接的に曝露される、すなわち、抗菌剤の源は、医療機器を有するパッケージの外部に存在する。具体的には、抗菌剤、及び医療機器を有するパッケージは、有効な量の抗菌剤を抗菌剤源からパッケージ内の医療機器に移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらされ、それによって、医療機器上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する。この実施形態では、パッケージは、気体状の抗菌剤の源がパッケージを通して蒸気として透過又は移動できるように、水分及び気体透過性である多孔質材料又はポリマーフィルム等の滅菌バリアとして機能する材料から製造することができる。例えば、医療機器を有するパッケージは、密閉環境中に配置されてもよく、抗菌剤の源は、密閉環境内に収容されてもよく、又は後で密閉環境に導入されてもよい。抗菌剤の源は、抗菌剤の任意の蒸気形態であってもよい。

30

【0047】

トリクロサンなどの抗菌剤の抗菌剤源から医療機器への移動速度は、パッケージ及び医療機器が加工され、保管され、処理される時間、温度及び圧力条件に実質的に依存する。トリクロサンなどの抗菌剤を効果的に移動する条件として、4時間～8時間に及ぶ期間にわたる、閉鎖環境、大気圧、40℃超の温度が挙げられる。また、上述した条件下で与えられる分圧以上の分圧を抗菌剤に与える圧力と温度の任意の組み合わせが、有効な量又は濃度、すなわち黄色ブドウ球菌の最小発育阻止濃度(MIC)以上の抗菌剤を医療機器に与えるのに十分な期間と共に挙げられる。特に、当業者には知られていることであるが、圧力が減じられる場合、温度は同じ分圧を実現するように低下し得る。あるいは、圧力が減じられ、温度が一定に保たれる場合、効果的な量又は濃度の抗菌剤を医療機器に与えるのに必要な時間が短縮され得る。一般的に、抗菌剤の源中の抗菌剤の量は、少なくとも、下記条件に曝露されたとき、医療機器上に有効な量の抗菌剤を送達するのに必要な量である。

40

【0048】

50

医療機器は典型的には、その上に存在する微生物を実質的に生育不能にするために滅菌される。詳細には、滅菌とは、当技術分野では 10^{-6} の最小無菌性保証レベルを意味するものと理解されている。滅菌処理の例は、いずれもその全容を本明細書に援用するところの米国特許第3,815,315号、同第3,068,864号、同第3,767,362号、同第5,464,580号、同第5,128,101号及び同第5,868,244号に述べられている。具体的には、吸収性医療機器は、放射線及び熱に対する感受性を有するものでもよい。したがって、こうした装置は、例えば酸化エチレンガスなどの従来の滅菌ガス又は薬剤を使用して滅菌することが望ましい場合もある。

【0049】

抗菌剤を抗菌剤源から医療機器へ移動するのに十分な時間、温度及び圧力条件は、エチレンオキシド滅菌プロセス中に存在するので、エチレンオキシド滅菌プロセスについて以下で説明する。しかしながら、抗菌剤を抗菌剤源から医療機器に移動するのに十分な時間、温度及び圧力条件は、単独、又は他のタイプの滅菌プロセスにおいて実現され得るものであり、エチレンオキシド滅菌プロセス、又は一般的な滅菌プロセス全般に限定されない。

【0050】

上で議論したように、吸収性医療器具は、水分に対して感受性を持ち得るものであり、したがって多くの場合、封止されたホイルパッケージなど、気密封止パッケージにパッケージングされる。しかしながら、密封されたホイルパッケージは、滅菌ガスに対しても不透過性である。これを補い、エチレンオキシドガス滅菌処理においてホイルパッケージを利用するため、ガス透過性又は透水性のベントを有するホイルパッケージを使用するプロセスが開発されている（例えば、デラウェア州ウィルミントンのE. I. du Pont de Nemours and Company製のTYVEK（登録商標）不織布材料）。このガス透過性通気口は、パッケージの開放端に取りつけられ、空気、水蒸気及び酸化エチレンをパッケージの内部に通過させるものである。滅菌プロセスの完了後、通気口に隣接してパッケージが密封されることにより、通気口が密封されたパッケージから効果的に隔離されるため、通気口を切り取るかあるいは除去することによりガス不透過性の密封パッケージが形成される。通気口を有する別のタイプの箔パッケージとして、パッケージの端部に隣接して通気口が取り付けられたパウチ型のパッケージがあり、通気口は、パッケージの一方の側に対して封止されて通気された部分を形成する。滅菌処理の完了後、パッケージは通気された部分に隣接して封止され、密封されたパッケージの通気された部分が切断される。

【0051】

1つの実施形態では、抗菌剤の源は、パッケージ内に配置されるか、パッケージの内側表面に取り付けられるか、又はパッケージの1つ又は2つ以上のパッケージング部品若しくはパッケージ自体と一体化される。周縁部の封止と側部の封止がパッケージに形成された後、パッケージ化された医療機器は、通常のエチレンオキシド滅菌ユニットの中に置かれてもよい。パッケージが箔パッケージである場合、抗菌剤の源は、上記抗菌剤の源のいずれであってもよく、抗菌剤の源は、抗菌剤が充填された気体透過性ベントであってもよい。例えば、トリクロサンなどの抗菌剤が、TYVEK（登録商標）ストリップを酢酸エチル及びトリクロサンの溶液でコーティングすることによりTYVEK（登録商標）ガス透過性ベントに充填されてもよく、抗菌剤が充填されたガス透過性ベントは、それを密閉包装材に装着することによりパッケージ内に配置されてもよく、医療機器は、密封包装材の中に配置され、密封包装材の外周は、医療機器を囲んで、ガスがベントを介して密封包装材の内部に進入できるように封止され、抗菌剤が充填されたガス透過性ベントと医療機器とを有する包装材は、有効な量の抗菌剤を抗菌剤を充填したガス透過性ベントから医療機器に移動するのに十分な時間、温度及び圧力条件にさらされ、包装材は、医療機器を囲んでベントを排除するように封止され、ベントは、切り離されて抗菌性医療機器が製造される。

【0052】

別の実施形態では、抗菌剤の源は、医療機器を有するパッケージの外部の滅菌ユニット又は他のユニットに導入されてもよい。例えば、医療機器は、パッケージ内に配置され、医療機器を有するパッケージは、抗菌剤源に曝され、医療機器を有するパッケージ及び抗菌剤源は、有効な量の抗菌剤を抗菌剤源から医療機器に移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらされ、それによって、医療機器上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する。パッケージは、水分及び気体透過性である多孔質材料又はポリマーフィルム等の滅菌バリアとして機能する材料から、又は密封パッケージが得られる材料から製造することができる。

【0053】

サイクルの開始に先立って、滅菌ユニットは約25℃の内部温度まで加熱されてもよい。滅菌ユニットは、給湿及び滅菌サイクルの全体を通じて約22℃～37℃に維持される。次に、滅菌ユニットを真空引きし、約1.8kPa～6.0kPaの減圧が達成される。給湿サイクルにおいて、製品を滅菌するための水蒸気の供給源を提供するために、蒸気が噴射されてもよい。パッケージ化された医療器具は、約60分～90分の期間にわたって、滅菌ユニット内で水蒸気にさらされてもよい。しかしながら、時間は、滅菌される医療器具によって異なり得る。

【0054】

サイクルのうちのこの給湿部分に続いて、滅菌ユニットは、窒素ガスなどの乾性不活性ガスの導入によって、約42kPa～48kPaの圧力へ加圧されてもよい。所望の圧力に達すると、圧力が約95kPaに達するまで、純粋なエチレンオキシドが滅菌ユニットの中に導入され得る。エチレンオキシドは、パッケージ化された医療器具を滅菌するのに効果的な一定期間にわたって維持されてよい。例えば、エチレンオキシドは、縫合糸については約360分～600分にわたって、滅菌ユニット内に維持されてよい。他の医療器具を滅菌するのに必要な時間は、製品のタイプ及びパッケージによって異なり得る。エチレンオキシドは次いで、滅菌ユニットから排気されてもよく、またこのユニットは、残留する水分及びエチレンオキシドを滅菌パッケージ化された医療器具から除去するために、約150分～300分にわたって約0.07kPaの圧力にて減圧下に維持されてもよい。滅菌ユニット内の圧力は、大気圧に戻され得る。

【0055】

プロセスの次の段階は乾燥サイクルである。パッケージ化された医療器具は、残留する水分及び水蒸気をパッケージ化された医療器具から効果的に除去して、事前に選択されたレベルにするのに十分な回数のサイクルにわたって、乾燥窒素及び減圧にさらすことによって乾燥させることができる。これらのサイクルの間、パッケージ化された医療器具は、室温を上回る温度にて、多数回の圧力上昇及び低下を受けてもよい。特に、乾燥室のジャケット温度は、乾燥サイクル全体を通じて、約53℃～57℃の温度に維持されてもよい。しかしながら、縫合糸に対しては約65℃～70℃など、更に高い温度が、また滅菌される医療器具によっては更に高い温度が用いられてもよい。典型的な乾燥サイクルは、窒素で圧力を約100kPaに上昇させる工程と、180分～240分の期間にわたって、約0.07kPaの圧力となるように乾燥室から排気する工程と、約90分にわたって、100kPaの圧力となるように窒素を再び導入し、その窒素を循環させる工程と、約240分～360分の期間にわたって、約0.01kPaの圧力となるように乾燥室から排気し、更に4時間～96時間にわたって0.005kPa以下の圧力を維持する工程と、を含む。通常、約24時間を要する給湿、滅菌、及び乾燥サイクルの終わりに、容器は乾燥窒素ガスで周囲圧力に戻される。事前に選択された水分レベルまでの乾燥が完了すると、パッケージ化された医療器具は、乾燥室から取り出され、湿度調整された保管領域にて保管されてもよい。

【0056】

滅菌プロセスが完了すると、抗菌性医療機器、パッケージ及び／又はパッケージング部品は、抗菌性機器、パッケージ及び／又はパッケージング部品の上又は近くにおけるバクテリアコロニー化を実質的に阻止するのに有効な量の抗菌剤を、その上に有している。

【0057】

上記の通り、トリクロサン含有縫合糸等の抗菌性医療機器の貯蔵寿命は、正常及び加速貯蔵条件中に生じるトリクロサン量の増加によって制限され得ることが示されている。場合によっては、貯蔵寿命は、この現象の影響によって、2年を超えない期間に制限される。本明細書で開示されているパッケージ化抗菌性医療機器は、吸着性又は吸収性材料を利用して、吸着性又は吸収性材料を利用しないパッケージ化抗菌性縫合糸よりも貯蔵寿命を改善する。本明細書で開示されている方法に従って、一実施形態において、パッケージ化抗菌性機器を製造する方法は、吸着性又は吸収性材料を内側パッケージの1つの表面の少なくとも一部分にコーティングする工程を含む。別の実施形態において、吸着性又は吸収性材料は、吸着性又は吸収性基板を外側パッケージの中に配置することによって提供される。更に別の実施形態において、吸着性又は吸収性基板は、吸着性又は吸収性材料で基板をコーティングすることによって形成される。更に別の実施形態において、吸着性又は吸収性基板は、吸着性又は吸収性材料から形成される。更に別の実施形態では、内側パッケージは、吸着性又は吸収性材料でコーティングされた少なくとも1つの表面を有する板紙原料から形成される一般的な封筒を含む。

10

【0058】

吸着性又は吸収性材料には、ベントナイト、活性炭、活性アルミナ、シリカゲル、ゼオライト、超吸収性ポリマー、湿潤剤、ポリマーコーティング、グラウンドポリマーコーティング、天然産物、非紙基材、及びカオリンを含む粘土が挙げられる。カオリン等の粘土が特に有効であることが証明されている。

20

【0059】

1つの実施形態では、パッケージ化抗菌性医療機器の貯蔵寿命を延ばす方法が提供される。この方法は、抗菌剤の源を有する内側パッケージを提供する工程と、経時的に抗菌剤の一部を吸着するのに有効な吸着性又は吸収性材料を提供する工程と、内側パッケージ内に1つ又は2つ以上の表面を含む医療機器を配置する工程と、内側パッケージを内面を有する外側パッケージで覆う工程と、医療機器と、内側パッケージと、外側パッケージの内側表面を、有効な量の抗菌剤を抗菌剤源から医療機器及び内側パッケージに移動させるのに十分な時間、温度及び圧力条件にさらし、それによって、医療機器及び内側パッケージ上でのバクテリアコロニーを実質的に抑制する工程と、を含む。パッケージ化抗菌性医療機器は、上記のように提供される吸着性又は吸収性材料を有さないパッケージ化抗菌性医療機器よりも改善された貯蔵寿命を呈する。

30

【0060】

優先権証明書を含む、本明細書に引用されるすべての特許、試験手順、及び他の文書は、これらの開示が矛盾しないかぎりにおいて、またこうした援用が許容されるすべての法に関して、それらの全容を援用するものである。

【0061】

本明細書に開示される例示的实施形態は具体的に記載されているが、本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく様々な他の変形例が明らかであり、当業者によって容易に作製され得ることが理解されるであろう。したがって、添付の特許請求の範囲の範囲は本明細書に記載されている実施例及び説明に限定することを意図するものではなく、特許請求の範囲は、この開示が関連する分野の当業者に等価物として扱われる全ての特徴を含む、本明細書に存在する特許可能な新規な特徴を全て包含すると解釈すべきである。

40

【0062】

数値の下限及び数値の上限が本明細書に列記されている場合、任意の下限から任意の上限に及ぶ範囲が考慮される。

【0063】

〔実施の態様〕

(1) パッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法であって、

抗菌剤の源を有する内側パッケージを提供する工程であって、前記抗菌剤の源は、それぞれが一对の抗菌性材料リザーバを有する複数のパッチを含む、内側パッケージを提供す

50

る工程と、

1つ又は2つ以上の表面を含む少なくとも1つの縫合糸を前記内側パッケージ内に配置する工程と、

前記内側パッケージを内面を有する外側パッケージで覆う工程と、

前記少なくとも1つの縫合糸と、前記内側パッケージと、前記外側パッケージの前記内面とを、有効な量の前記抗菌剤を前記抗菌剤源から前記少なくとも1つの縫合糸と前記内側パッケージに移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらし、それによって前記少なくとも1つの縫合糸と前記内側パッケージ上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する工程と、を含む、パッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

(2) 前記内側パッケージが、封じ込め区画と外側カバーとを含み、前記外側カバーが吸着性材料でコーティングされた1つの表面を有する、実施態様1に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

(3) 前記複数のパッチが、前記外側カバーの内面の外周に配置されている、実施態様1に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

(4) 吸着性または吸収性材料を提供する工程を更に含む、実施態様1に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

(5) 前記吸着性または吸収性材料が、基材を吸着性材料でコーティングすることにより形成される、実施態様4に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

【0064】

(6) 前記内側パッケージ内に配置された前記縫合糸が、実質的に抗菌剤を有さない、実施態様1に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

(7) 前記内側パッケージ内に配置された前記縫合糸が、抗菌剤でコーティングされる、実施態様1に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

(8) 前記抗菌剤が、ハロゲン化ヒドロキシエーテル、アシルオキシジフェニルエーテル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施態様1に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

(9) 前記抗菌剤の源から前記縫合糸及び前記内側パッケージに移動される前記有効な量の前記抗菌剤が、エチレンオキシド滅菌プロセス中に移動される、実施態様1に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

(10) 前記縫合糸と、前記内側パッケージと、前記外側パッケージの前記内面を、有効な量の前記抗菌剤を移動させるのに十分な条件にさらす前記工程が、

前記内側パッケージと前記縫合糸とを内側に有する前記外側パッケージを滅菌ユニット内に配置する工程と、

前記滅菌ユニットを第1の温度まで加熱する工程と、

前記滅菌ユニット内の前記圧力を第1の圧力値に調節する工程と、

蒸気を前記滅菌ユニット内に注入して、前記外側パッケージの前記内面と、前記内側パッケージと、前記縫合糸とを第1の期間水蒸気に曝す工程と、

前記滅菌ユニット内の前記圧力を第2の圧力値に調節する工程と、

化学滅菌剤を前記滅菌ユニット内に導入する工程と、

前記化学滅菌剤を第2の期間前記滅菌ユニット内に保持し、十分な量の微生物を生育不能にする工程と、

前記縫合糸から残留水分と化学滅菌剤を除去する工程と、

前記パッケージ化抗菌性縫合糸を望ましい水分レベルまで乾燥する工程と、を含む、実施態様1に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

【0065】

(11) 化学滅菌剤を導入する前記工程が、エチレンオキシドガスを前記滅菌ユニットの中に導入することを含む、実施態様10に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸を製造する方法。

(12) パッケージ化抗菌性縫合糸であって、

それぞれが一对の抗菌性材料リザーバを有する複数のパッチを含む抗菌剤の源を有する

10

20

30

40

50

内側パッケージと、

1つ又は2つ以上の表面を有し、前記内側パッケージ内に配置された少なくとも1つの縫合糸と、

内面を有し、内部に前記内側パッケージが配置されている外側パッケージと、を含み、
前記少なくとも1つの縫合糸と、前記内側パッケージと、前記外側パッケージの前記内面とが、有効な量の前記抗菌剤を前記抗菌剤源から前記少なくとも1つの縫合糸と前記内側パッケージに移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらされ、それによって前記少なくとも1つの縫合糸と前記内側パッケージ上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する、パッケージ化抗菌性縫合糸。

(13) 前記内側パッケージが、封じ込め区画と外側カバーを含む、実施態様12に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸。

(14) 前記複数のパッチが、前記外側カバーの内面の外周に配置されている、実施態様13に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸。

(15) 吸着性または吸収性材料のコーティングを更に含む、実施態様1に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸。

【0066】

(16) 前記抗菌剤が、ハロゲン化ヒドロキシエーテル、アシルオキシジフェニルエーテル、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施態様12に記載のパッケージ化抗菌性縫合糸。

(17) パッケージ化医療機器であって、

それぞれが一对の抗菌性材料リザーバを有する複数のパッチを含む抗菌剤の源を有する内側パッケージと、

1つ又は2つ以上の表面を含み、前記内側パッケージ内に配置された医療機器と、
内面を有し、内部に前記内側パッケージが配置されている外側パッケージと、を含み、
前記医療機器と、前記内側パッケージと、前記外側パッケージの前記内面とが、有効な量の前記抗菌剤を前記抗菌剤源から前記医療機器と前記内側パッケージに移動させるのに十分な時間、温度、及び圧力条件にさらされ、それによって前記医療機器と前記内側パッケージ上でのバクテリアコロニー化を実質的に抑制する、パッケージ化医療機器。

(18) 前記内側パッケージが、封じ込め区画と外側カバーとを含む、実施態様17に記載のパッケージ化医療機器。

(19) 前記複数のパッチが、前記外側カバーの内面の外周に配置されている、実施態様18に記載のパッケージ化医療機器。

(20) 前記抗菌剤が、ハロゲン化ヒドロキシエーテル、アシルオキシジフェニルエーテル、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施態様17に記載のパッケージ化医療機器。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/035401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61B17/06 A61L17/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61B A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/163435 A1 (FISCHER JERRY [US] ET AL) 1 July 2010 (2010-07-01) paragraphs [0039], [0055], [0061], [0063], [0074], [0080], [0084] - [0086] -----	1-20
A	US 2008/171972 A1 (STOPEK JOSHUA B [US]) 17 July 2008 (2008-07-17) paragraph [0029]; figure 3 -----	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2013

Date of mailing of the international search report

12/08/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Angeli, Markus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/035401

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 2010163435	A1	01-07-2010	AU	2010273793 A1		02-02-2012
			CA	2766789 A1		20-01-2011
			CN	102481152 A		30-05-2012
			EP	2448499 A1		09-05-2012
			JP	2012531969 A		13-12-2012
			KR	20120116899 A		23-10-2012
			US	2010163435 A1		01-07-2010
			WO	2011008547 A1		20-01-2011

US 2008171972	A1	17-07-2008	AU	2007307072 A1		17-04-2008
			CA	2662445 A1		17-04-2008
			EP	2079388 A2		22-07-2009
			JP	2010505520 A		25-02-2010
			US	2008171972 A1		17-07-2008
			US	2010036359 A1		11-02-2010
			US	2010116694 A1		13-05-2010
			WO	2008045338 A2		17-04-2008

フロントページの続き

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

(72)発明者 ブリクリル・マイケル・デビッド
アメリカ合衆国、 0 8 6 4 8 ニュージャージー州、 ローレンスビル、 シャーリー・レーン ジー
7

(72)発明者 スカルツォ・ハワード・エル・ジュニア
アメリカ合衆国、 0 7 0 3 3 ニュージャージー州、 ケニルワース、 エヌ・イレブンス・ストリー
ト 1 6

(72)発明者 ギシン・レオン
アメリカ合衆国、 0 7 0 3 9 ニュージャージー州、 リビングストン、 プレントウッド・ドライブ
1 3

Fターム(参考) 4C058 AA12 BB05 BB07 CC05 CC07 DD05 DD06 JJ15 JJ24 JJ26
4C081 AC02 BB06 CA02 CA13 CA15 CA17 CA23 CD02 CD11 CD12
CE01 CG02 CG03 CG04 CG05 DA04 DC03 EA02
4C160 BB27 BB28