

(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2004-523267

(P2004-523267A)

(43) 公表日 平成16年8月5日(2004.8.5)

(51) Int.Cl.⁷

A61L 29/00
A61L 15/44
A61L 17/00
A61L 27/00
A61L 31/00

F 1

A 6 1 L 29/00
A 6 1 L 29/00
A 6 1 L 17/00
A 6 1 L 27/00
A 6 1 L 31/00

テーマコード(参考)

B 4 C 0 8 1
H 4 C 1 6 7
E
B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-552605 (P2002-552605)
(86) (22) 出願日 平成13年12月21日 (2001.12.21)
(85) 翻訳文提出日 平成15年6月20日 (2003.6.20)
(86) 國際出願番号 PCT/US2001/049205
(87) 國際公開番号 WO2002/051464
(87) 國際公開日 平成14年7月4日 (2002.7.4)
(31) 優先権主張番号 09/746,670
(32) 優先日 平成12年12月22日 (2000.12.22)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 501306715
ザ ト拉斯ティース オブ コロンビア
ユニバーシティ イン ザ シティ オブ
ニューヨーク
アメリカ合衆国, 10027 ニューヨー
ク州, ニューヨーク, 116ス ニューヨー
ト アンド ブロードウェイ
(74) 代理人 100091096
弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人 100118773
弁理士 藤田 節
(74) 代理人 100122389
弁理士 新井 栄一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌性医用装置

(57) 【要約】

本発明は、1つ以上の溶媒と、クロルヘキシジン遊離塩基と水溶性クロルヘキシジン塩の約1:1～約1:5、好ましくは約1:1の重量/重量比の組み合せ、からなる溶液で処理した医用装置に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

基本的に1つ以上の溶媒と、クロルヘキシジン遊離塩基と水溶性クロルヘキシジン塩との混合物、で構成される溶液であって、該溶液中のクロルヘキシジン遊離塩基と該水溶性クロルヘキシジン塩の重量/重量比が1:1~1:5である溶液で、有効となる時間、高分子医用物品を処理することにより製造された抗菌性医用物品。

【請求項 2】

前記比が1:1である、請求項1に記載の抗菌性医用物品。

【請求項 3】

前記溶媒が、水、アルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の抗菌性医用物品。 10

【請求項 4】

前記溶媒が、テトラヒドロフラン10~30パーセント(容量/容量)とエタノール70~90パーセント(容量/容量)の混合物である、請求項3に記載の抗菌性医用物品。

【請求項 5】

前記溶媒が、テトラヒドロフラン20パーセント(容量/容量)とエタノール80パーセント(容量/容量)の混合物である、請求項3に記載の抗菌性医用物品。

【請求項 6】

前記溶媒が、テトラヒドロフラン75~95パーセント(容量/容量)とメタノール5~25パーセント(容量/容量)の混合物である、請求項3に記載の抗菌性医用物品。 20

【請求項 7】

前記溶媒が、テトラヒドロフラン約85パーセント(容量/容量)とエタノール約15パーセント(容量/容量)の混合物である、請求項6に記載の抗菌性医用物品。

【請求項 8】

前記物品が親水性高分子医用物品である、請求項1に記載の抗菌性医用物品。

【請求項 9】

前記物品がカテーテルである、請求項8に記載の抗菌性医用物品。

【請求項 10】

前記カテーテルが、基本的に1つ以上の溶媒と、クロルヘキシジン遊離塩基と水溶性クロルヘキシジン塩との混合物、で構成される溶液で有効となる時間処理された管腔を有している、請求項9に記載のカテーテル。 30

【請求項 11】

前記水溶性クロルヘキシジン塩が二酢酸クロルヘキシジンである、請求項8に記載の医用物品。

【請求項 12】

前記水溶性クロルヘキシジン塩が二酢酸クロルヘキシジンである、請求項9に記載のカテーテル。

【請求項 13】

前記水溶性クロルヘキシジン塩が二酢酸クロルヘキシジンである、請求項10に記載のカテーテル。 40

【請求項 14】

前記物品が疎水性高分子医用物品である、請求項1に記載の抗菌性医用物品。

【請求項 15】

前記物品が発泡ポリテトラフルオロエチレンである、請求項14に記載の抗菌性医用物品。

【請求項 16】

前記物品がポリテトラフルオロエチレンソフトティッシュパッチである、請求項14に記載の抗菌性医用物品。

【請求項 17】

基本的に

- (1) 1つ以上の溶媒;
- (2) クロルヘキシジン遊離塩基と水溶性クロルヘキシジン塩との混合物; および
- (3) (i) 濃度0.1~5パーセントの有機酸; (ii) 濃度0.1~5パーセントの抗炎症薬; または (iii) 濃度0.5~10パーセントのヒドロゲル; のうちの1つ以上;

から構成される溶液であって、該溶液中のクロルヘキシジン遊離塩基と該水溶性クロルヘキシジン塩の重量/重量比が1:1~1:5である溶液で、有効となる時間、高分子医用物品を処理することにより製造された抗菌性医用物品。

【請求項18】

前記溶液中の有機酸の濃度が0.1~2パーセントである、請求項17に記載の抗菌性医用物品。 10

【請求項19】

前記抗炎症薬の濃度が0.1~1パーセントである、請求項17に記載の抗菌性医用物品。

【請求項20】

前記溶液中のヒドロゲルの濃度が1~5パーセントである、請求項17に記載の抗菌性医用物品。

【請求項21】

医用物品の製造方法であって、

- (i) 該医用物品を、基本的に(a)水、試薬用アルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、およびこれらの混合物からなる群から選択される溶媒; および(b)クロルヘキシジン遊離塩基と水溶性クロルヘキシジン塩との混合物; で構成される溶液であって、該溶液中のクロルヘキシジン遊離塩基と水溶性クロルヘキシジン塩との重量/重量比が1:1~1:5である溶液の中に入れる段階;
- (ii) 該医用物品を上記溶液の中に有効となる時間浸漬して該医用物品を膨潤させる段階;
- (iii) 該医用物品を該溶液から取り出す段階; および
- (iv) 該医用物品を乾燥させる段階;

を有する上記方法。

【請求項22】

管腔を有するカテーテルの製造方法であって、

- (i) 該カテーテルの該管腔を、基本的に(a)水、試薬用アルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、およびこれらの混合物からなる群から選択される溶媒; および(b)クロルヘキシジン遊離塩基と水溶性クロルヘキシジン塩との混合物; で構成される溶液であって、該溶液中のクロルヘキシジン遊離塩基と該水溶性クロルヘキシジン塩との重量/重量比が1:1~1:5である溶液に暴露する段階;
- (ii) 該カテーテルの該管腔を上記溶液で有効となる時間満たして該カテーテルの該管腔を膨潤させる段階;
- (iii) 該溶液を該カテーテルの該管腔から取り出す段階; および
- (iv) 該カテーテルを乾燥させる段階;

を有する上記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、クロルヘキシジン遊離塩基と水溶性クロルヘキシジン塩との組み合せを含んでいる溶液で処理した医用装置(医療用機器)に関し、その組み合せが、該装置によるクロルヘキシジンの取り込みを促進する比にあることを特徴とし、その結果抗菌効果が改善される。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

医用装置が患者と接触する場合はいつも感染のリスクがある。即ち、汚染された診察用手袋、舌圧子、あるいは聴診器は、感染を伝染する可能性があると考えられる。体の組織および体液と深く接触状態にあるのみならず、病原体に侵入の入口を与える例えば静脈内カテーテル、動脈グラフト、鞘内もしくは大脳内シャントおよびプロテーゼ装置のような侵襲性医用装置に対しては、感染のリスクは劇的に増加する。

【0003】

カテーテル関連の感染、特に血流感染は、罹患率の増加(10~20パーセント)、入院の長期化(平均で7日間だけ)、および医療費の増加(1回の入院当たり約\$6,000)となっている。National Nosocomial Infection Surveillance System[国家院内感染調査制度]による1988~1990年における集中治療室の調査によると、カテーテル関連の血流感染の率は1,000カテーテル・日当たり2.1~30.2の範囲であった。中心静脈カテーテルに関連する感染は、その挿入部位からの病原体の経皮的移動から生じ最終的にはそのカテーテル先端部でのコロニー形成に至ると報告されている。加えて、管腔内コロニー形成は、カテーテル関連血流感染の一因である汚染ハブ[hub]および注入剤から起るとされている。カテーテルが行なわれている時間が長くなると、カテーテルの管腔内もしくは外表面でのコロニー形成に対する感受性が大きくなる。カテーテルの短期間の使用でさえも、その挿入部位の汚染により感染が起ると報告されている。

【0004】

医用装置の中に抗感染薬を組み込んで感染のリスクを低減する多数の方法が開発されている。そのような装置は、その装置が使用に供されている期間、抗感染薬の有効なレベルを維持していることが望ましい。持続放出は、抗感染薬を長い期間に亘って放出する機構が必要であることと、十分な量の抗感染薬を組み込むとその装置の表面特性に悪影響を及ぼすという点で、実際に行うには問題があるものである。効果的な抗菌剤保護を組み込む時に遭遇するこの難しさは、薬物耐性病原体が出てくることで大きくなる。

【0005】

これらの問題に対する1つの可能性のある解決策が、異なるパターンの生物学的利用能を有する、比較的低濃度の個々の抗感染薬を必要とする、抗感染薬の相乗的な組み合せを用いることである。例えば、WO 97/25085は、クロルヘキシジンとトリクロサンの相乗的な組み合せを含んでいる医用装置に関するものである。米国特許第5,616,338号および同5,019,096号は、銀塩、ビグアニド(例えばクロルヘキシジン)、および、マトリックスを形成して該銀塩とビグアニドの持続放出を提供する高分子成分、を含んでいる感染抵抗性医用装置に関するものである。

【0006】

米国特許第5,165,952および同5,451,424号は、クロルヘキシジンが医用物品上にコーティングされ且つその医用物品の中全体に分配されている医用物品に関するものである。クロルヘキシジンが全体に分配されている場合は、引っ張り強度などの装置のある種の特性に悪影響を与え、そしてポリウレタンのようなプラスティックを伸展するのに必要とされる高い温度はクロルヘキシジンを損なう可能性がある。

【0007】

米国特許第5,089,205号は、分配または浸漬方法による、手袋などの医用装置中へのクロルヘキシジン遊離塩基またはその塩の内の1つ、の組み込みに関するものである。

【0008】

クロルヘキシジンは広範囲に効く抗菌剤であり、数十年間、耐性の細菌を生むリスクが最低限である殺菌剤として使われてきた。カテーテルに含浸させるのに、酢酸クロルヘキシジンなどの比較的溶解し易いクロルヘキシジン塩を用いた場合は、その放出は望ましくないことに急速であった。酢酸クロルヘキシジンなどのクロルヘキシジン塩を含浸された医用装置の抗菌有効期間は短命である。クロルヘキシジン遊離塩基は水あるいはアルコール中には溶解せず、また溶媒系への溶解度が低いため十分な量を含浸させることができない。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

本発明は、上記文献とは対照的に、比較的低レベルのクロルヘキシジンを用いながらも、医用装置中へのクロルヘキシジンの取り込みの増大、医用装置中でのクロルヘキシジンの保持率の増大および医用装置からのクロルヘキシジンの放出の長時間化により、改善された抗菌効果をもたらす、特定の比のクロルヘキシジン遊離塩基と水溶性クロルヘキシジン塩との組み合せを含んでいる溶液で処理された医用物品を開示する。

【 0 0 1 0 】

発明の概要

本発明は、1つ以上の溶媒と、クロルヘキシジン遊離塩基と水溶性クロルヘキシジン塩との、約1:1～約1:5の重量/重量比にある、好ましくはクロルヘキシジン遊離塩基対クロルヘキシジン塩の比が約1:1である組み合せ、とからなる溶液で処理された医用装置に関する。本発明はさらに、医用装置を、全体またはその一部を、1つ以上の溶媒、および、上記したクロルヘキシジン遊離塩基とクロルヘキシジン塩との組み合せ、からなる溶液に暴露することによる、医用装置の製造方法に関する。

10

【 0 0 1 1 】

本発明は、少なくともその一部は：クロルヘキシジン遊離塩基と水溶性クロルヘキシジン塩との組み合せで処理された装置は、比較的低レベルのクロルヘキシジンを用いながらも；また、いくつかの非限定的実施形態では、クロルヘキシジン以外の試剤がない状態で；その医用装置中へのクロルヘキシジンの取り込みの増大、その医用装置中でのクロルヘキシジンの保持の増大、およびクロルヘキシジンの放出の長時間化により；改善された抗菌効果を呈するという発見に基づくものである。特に、これまでに、トリクロサンをクロルヘキシジン遊離塩基と組み合せて用いた場合は特に有用であることが見出されているが、トリクロサンを用いることなく本発明により、好適な抗菌特性を有する医用物品が製造されることがさらに見出された。従って、特定の実施形態では、本発明による医用物品は、感染を予防または阻止し、同時に、クロルヘキシジン以外の抗菌剤によるアレルギー過敏の人に対する望ましくない薬害反応を避けるという利点をもたらす。

20

【 0 0 1 2 】

発明の詳細な説明

本発明は、1つ以上の溶媒と、クロルヘキシジン遊離塩基（「CHX」）と水溶性クロルヘキシジン塩との組み合せとからなる溶液で処理された医用物品を提供し、またさらにその装置を、全体またはその一部を、該溶液に暴露することによる、医用装置の製造方法を提供する。

30

【 0 0 1 3 】

特定の理論に拘束あるいは制限されるものではないが、CHXと水溶性クロルヘキシジン塩との組み合せは、溶解性の複合体を形成するものと考えられる。これにより、クロルヘキシジン以外の試剤のない中比較的低レベルのクロルヘキシジンを用いながらも医用装置中へのクロルヘキシジンの取り込みの増大、医用装置中でのクロルヘキシジンの保持の増大、および医用装置からのクロルヘキシジンの放出の増大された持続が説明できる。

【 0 0 1 4 】

特に断らない限り、本明細書中で用いられる用語の定義は以下のとおりである。

40

【 0 0 1 5 】

水溶性クロルヘキシジン塩は20℃で水100mL当り少なくとも約2.0グラムの溶解度を有する。水溶性クロルヘキシジン塩の例としては、二酢酸クロルヘキシジン（本明細書中では酢酸クロルヘキシジン、または「CHA」とも呼ばれる）およびジグルコン酸クロルヘキシジン（または「CHG」）が挙げられ、CHAが好ましい。

【 0 0 1 6 】

用語「医用物品」および「医用装置」は本明細書中では互換的に使われる。本発明に従い処理され得る医用物品は、医用高分子から作製されるか、および／またはそれでコートされるか、あるいはそれで処理されたものを意味し（従って、「高分子医用物品」といってもよい）、限定するものではないが、導尿カテーテルおよび血管カテーテル（例えば、末

50

梢血管カテーテルおよび中心血管カテーテル)などのカテーテル、創傷排膿管、動脈グラフト、ソフトティッシュパッチ(例:ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)ソフトティッシュパッチ)、手袋、コンドーム、シャント、ステント、気管カテーテル、創傷ドレッシング、縫合糸、ガイドワイヤーおよびプロテーゼ装置(例:心臓弁およびLVAD)が挙げられる。本発明に従い処理され得る医用物品には発泡PTFE(「e-PTFE」)からつくられるソフトティッシュパッチが含まれ、これはW.L. GoreからGore-Texの商標で市販されている。本発明に従い処理され得る高分子医用物品には生分解性ポリマーも含まれ、例えばポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PGA)およびポリカプロラクトン(PCL)があり、好ましいのはPCLである。本発明に従い製造され得る血管カテーテルとしては、限定するものではないが、単一または複数管腔中心静脈カテーテル、末梢挿入中心静脈カテーテル、緊急注入用カテーテル、経皮的シース導入システムおよびサーモダイリューションカテーテルが挙げられ、そのような血管カテーテルのハブおよびポートも含まれる。本発明はさらに、米国特許第5,616,338号および同5,019,096号(Fox, Jr. et al.による)ならびに米国特許第5,772,640号(Modak et al.による)に従って製造された医用物品に適応させることもできる。10

【0017】

用語「親水性高分子医用物品」は親水性ポリマーから作製された医用物品である。本明細書中で用いる場合、「親水性ポリマー」は、水分吸収率が0.6重量%より大きい、また、好ましい実施形態では、2重量%より小さい(測定方法は、ASTM Designation D570-81に記載されており、蒸留水に24時間浸漬して測定する)高分子を意味し、それらには、限定するものではないが、医用ポリウレタン(例えは:Baker, 1987, Controlled Release of Biologically Active Agents, John Wiley and Sons, pp. 175-177およびLelah and Cooper, 1986, Polyurethanes in Medicine, CRC Press, Inc., Fla. pp. 57-67に記載されているエーテル型ポリウレタンおよびエステル型ポリウレタン; Tecoflex(商標)93Aのような実質的に脂肪族骨格からなるポリウレタン; Tecothane(商標)のような実質的に芳香族骨格からなるポリウレタン; およびPellethane(商標)、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、天然ゴムラテックス、および、木綿ガーゼおよび絹縫合材料などのガーゼまたは水吸収性ファブリック、がある。20

【0018】

用語「疎水性高分子医用物品」は疎水性ポリマーから作製された医用物品である。本明細書中で用いる場合、「疎水性ポリマー」とは、水分吸収が0.6% (w/w)より小さいポリマーを意味し、それらには、限定するものではないが、シリコーンポリマー、例えは医用シリコーン(例:Silastic Type A)または医用エラストマー(例:Baker, 1987, Controlled Release of Biologically Active Agents, John Wiley and Sons, pp. 156-162に記載されているもの)、Dacron、PTFE(「Teflon」とも)、発泡PTFE、ポリ塩化ビニル(PVC)、酢酸セルロース、ポリカーボネート、ならびにシリコーン・ポリウレタン共重合体(例:PTUE 203およびPTUE 205ポリウレタン・シリコーン相互貫入ポリマー)などのコポリマーがある。30

【0019】

用語「処理」、「処理された」、「処理する」などは、本明細書中で用いる場合、コートする、含浸する、あるいは医用物品を抗感染薬でコートするおよび含浸することを意味する。医用物品は、処理溶液に有効となる時間それらを暴露することにより「処理」され、この場合「有効となる時間」とは、その物品に抗感染薬の抗感染特性を導入するのに十分である時間である。医用物品は浸す、浸漬する、あるいはその他の方法で表面をコートすることができる。用語「浸す」は、「浸漬する」に比較して処理液に相対的に短い時間暴露することを意味し、好ましくは15分より短い時間である。40

【0020】

本明細書中で使われているパーセントは、その旨示されている場合(例:容量/容量または「v/v」)を除いて重量/容量(w/v)を意味する。

【0021】

1020304050

用語「CFU」はコロニー形成単位を意味する。

【0022】

用語「約」は、変動が20パーセント以内であることを意味する。

【0023】

本発明は、1つ以上の溶媒と、CHXと水溶性クロルヘキシジン塩との、約1:1～1:5、好ましくは約1:1の重量/重量比の組み合せとからなる溶液で処理された医用物品を提供するものである。そのような物品としては、上記した医用ポリマーから作製されたおよび/または医用ポリマーでコートされたあるいはそのような医用ポリマーで処理された親水性高分子医用物品ならびに疎水性高分子医用物品が挙げられる。加えて、本発明は、米国特許第5,616,338および第5,019,096号(Fox, Jr. et alによる)および米国特許第5,772,640号(Modak et al.による)に従って製造される医用物品に応用することもできる。そのような1つ以上の溶媒は、水、試薬アルコール、水酸化アンモニウム、メチルアルコール、テトラヒドロフラン(「THF」)、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、およびこれらの混合物からなる群から選択してよい。

10

【0024】

特定の非限定的実施形態では、本処理溶液は、CHX対CHAが約1:1～約1:5、好ましくは約1:1の重量/重量比にあるCHX-CHAを含んでいる。

【0025】

本発明はさらに、非限定的実施形態において、医用装置の全体またはその一部を、1つ以上の溶媒と、クロルヘキシジン遊離塩基と酢酸クロルヘキシジンとの相乗的な組み合せにより形成される複合体とからなる溶液で処理することによる、医用装置の製造方法を提供する。

20

【0026】

非限定的実施形態において、(i)医用物品を、(a)水、試薬アルコール、水酸化アンモニウム、メチルアルコール、THF、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、およびこれらの混合物、からなる群から選択される溶媒、および(b)CHXと水溶性クロルヘキシジン塩(好ましくはCHA)との好ましくは約1:1～約1:5の重量/重量比の混合物、からなる溶液に入れる段階；(ii)該医用物品を該溶液に有効となる時間浸漬して該医用物品を膨潤させて前記抗感染薬を組み込む段階；(iii)該医用物品を該溶液から取り出す段階；(iv)該医用物品を乾燥する段階；により、医用物品が溶液で処理される。

30

【0027】

本発明に従い製造される医用物品は外表面、内表面、あるいはその両方が処理される。例えば、限定するものではないが、該医用物品が管腔を有するカテーテルである場合、カテーテルの内(即ち、管腔)表面および/または外表面を本発明に従い一緒にまたは別々に処理してよい。解放端を有するカテーテルは本処理溶液に内表面および外表面が暴露されるように処理溶液中に入れることでよい。あるいは、処理溶液の中に入れる前にカテーテルの両端を密封して外表面だけが本処理溶液に暴露されるようにしてよい。あるいは、本溶液を管腔に圧入、吸入あるいは通過させ且つ/または充満させる場合は内表面だけが本処理溶液に暴露され、本処理溶液中にカテーテルを沈めなくてもよい。

40

【0028】

特定の非限定的実施形態では、(i)カテーテルの管腔を、(a)水、アルコール、水酸化アンモニウム、メチルアルコール、THF、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、およびこれらの混合物、からなる群から選択される溶媒、および(b)CHXと水溶性クロルヘキシジン塩(好ましくはCHA)との好ましくは約1:1～約1:5のモル比にある混合物、からなる溶液に入れる段階；(ii)該管腔の中に該溶液を圧入、吸入、または通過させることにより有効となる時間該カテーテルの管腔を該溶液で満たして該カテーテルの管腔を取り囲む材料を膨潤させそしてクロルヘキシジンを組み込む段階；(iii)該カテーテルの管腔から該溶液を除去する段階；(iv)該カテーテルを乾燥させる段階；により、管腔を有するカテーテルが溶液で処理される。

【0029】

50

上述の方法では、処理溶液への医用物品（またはその一部）の暴露期間は好ましくは、限定するものではないが、10秒～1時間である。カテーテルの管腔の暴露時間は好ましくは、限定するものではないが、10秒～2分である。該医用物品の望ましくない劣化が起らぬ場合は、もっと長い暴露時間を採用してもよい。

【0030】

本処理溶液は場合によってはさらに：(i)約0.1～約5パーセント、好ましくは約0.1～約2パーセントの濃度にある有機酸；(ii)約0.1～約5パーセント、好ましくは約0.1～約1パーセントの濃度の抗炎症薬；(iii)約0.5～約10パーセント、好ましくは約1～約5パーセントの濃度のヒドロゲル；および／または約0.1～約6パーセント、好ましくは約0.1～約4パーセントの濃度のポリマー；を含んでいてよい。

10

【実施例】

【0031】

特に断らない限り、以下の実施例で議論される実験を行うのには次に掲げる方法を用いた。

【0032】

溶液による医用物品の処理方法：医用物品全体、またはその一部を、溶媒システム中にCH A単独、CHX単独またはCHX-CHAの組み合せをいろいろな量で含有している溶液に暴露することにより医用物品は処理された。医用物品を本溶液中に100秒間浸漬したのち該物品を該溶液から取り出すことにより医用物品またはその一部の暴露を行った。カテーテルのような、内部管腔を有する物品に対しては、本溶液を該管腔の中に圧入し100秒間保持したのち除去した。

20

【0033】

抗菌剤取り込み量の測定方法：処理された高分子医用物品の中への抗菌剤の取り込み量は、アルコール中に抽出したのち分光光度法により測定した。

【0034】

カテーテル管腔内の長期抗菌効果の測定方法：処理溶液に暴露されたカテーテル管腔の抗菌効果の期間を測定するのには、以下の連續灌流モデルを用いて7日間カテーテルを灌流した。カテーテルの管腔末端部を閉ループ中にある蠕動ポンプに連結し、このループ中では生理食塩水中10%(v/v)トリプチケースダイズプロス1.5Lが、それぞれのカテーテル管腔を通って流量83 ml/hrで7日間それを再循環させることで常時灌流した。8日目の日にカテーテルを外し、細菌付着の評価に使った。

30

【0035】

カテーテル管腔への細菌付着の評価方法：上記で説明したようにカテーテルを7日間灌流したのち、各カテーテルの管腔末端部を 10^8 CFU/mlの培養した細菌または酵母で満たした。エンテロバクターエロゲネス菌(*E. aerogenes*)、シュードモナスエルギノーサ菌(*P. aeruginosa*)およびカンジダアルビカン菌(*C. albicans*)への暴露の場合には、 10^6 CFU/mlを含有している培養物を用いた。カテーテルの末端部を熱シールし、このカテーテルを37の回転シェーカー[orbital shaker]で24時間インキュベートした。24時間後、閉じ込められた培養物(lock culture)を管腔から回収し、剤を不活化する培地を用いて順次希釈の後二次培養した。カテーテル全体の外側表面はアルコールスワブでその外側表面を拭くことにより消毒した。その後、管腔はトリプチケースダイズプロス20 mlでフラッシングして非付着細菌を除去した。カテーテルの本体は2cmのセグメント[区分]に分け、これをさらに2mmのサブセグメント[小区分]にカットした。このサブセグメントを、剤を不活化する培地4.0 ml中に入れ、60 KHzのAstrasan Sonicator (Model 9T) を用いて4 のウォーターバス中で超音波処理した。このあと、このエキス0.5 mlをトリプチケースダイズ寒天プレート上で次に二次培養し、そして37 で24時間インキュベートした。その後コロニー数を測定した。

40

【0036】

PTFEソフトティッシュパッチディスクへの細菌付着の評価方法：ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)ディスクを、ウシ(成体)血清50%(v/v)およびトリプチケースダイズプロス

50

50%(v/v)を含有する培地3.0 ml中に浸漬して攪拌した。培地を1、2、および4日目の日に変えた。4日目の日に、細菌 10^5 CFU/mlをこの培地に加えた。5日目の日に、ディスクを取り出し、すすぎ洗いしそして抗菌剤不活化寒天上にロールした。このプレートを次に37で24時間インキュベートした。このあとコロニー数を測定した。

【0037】

阻止ゾーンの測定方法：特定量の細菌をトリプチケースダイズ寒天プレート上に接種することにより阻止ゾーンを測定した。次に、特定量の医用物品3ユニットをそのプレート上に置いた。このプレートを37で24時間インキュベートした。この時の阻止ゾーンを次に1日目として測定した。2日目およびそれ以降の日の阻止ゾーンを測定するのには、上記医用物品のユニットを同じようにして調製された寒天の新鮮なプレート上に移し、37で24時間インキュベートしそしてコロニーなしのゾーンを測定した。 10

【0038】

実施例1：ポリウレタン中心静脈カテーテル

親水性高分子医用物品である全く同じポリウレタン中心静脈カテーテルを三つのカテーテルのグループに分け、そして別々に：(i)抗菌剤を含有していない；(ii)CHAのみを含有している；または(iii)本発明に従いCHXとCHAの組み合せ（「CHX-CHA」）を含有している；溶液で処理した。特に、カテーテルの管腔表面は以下の溶液の1つで別々に処理した：

(1) 抗菌剤を含有していない、試薬アルコール80%(v/v)とTHF 20%(v/v)の溶媒系；
 (2) CHA 2.4%を含有している、試薬アルコール80%(v/v)とTHF 20%(v/v)の溶媒系；
 (3) CHX 1.2%およびCHA 1.2%を含有している、試薬アルコール80%(v/v)とTHF 20%(v/v)の溶媒系。 20

【0039】

この溶液を管腔の中に圧入し、該溶液を該管腔の中に100秒間保持することにより溶液をカテーテルの管腔表面に暴露した。その後、この溶液を排出し、カテーテルの管腔末端部を開ループ中にある蠕動ポンプに連結し、そしてこのループにおいては、上述の連続灌流法に従い、生理食塩水中10%トリプチケースダイズプロス1.5 Lを各カテーテル管腔の中を流量83 ml/hrで7日間再循環することにより該プロスを常時灌流した。8日目の日にカテーテルを外し、この管腔に細菌が付着する能力を次のようにして検査した。

【0040】

前記カテーテルの三つのグループのそれぞれの管腔末端部を表皮ブドウ球菌[S. epidermidis]の 8×10^8 CFU/ml培地で別々に満たした。カテーテルの末端を熱シールし、このカテーテルを回転シェーカー中37で24時間インキュベートした。24時間後、閉じ込めた培地を管腔から回収し、そして剤不活化培地を用いて順次希釈のうち二次培養した。カテーテル全体の外側表面は、外側表面をアルコールスワブで拭くことにより消毒した。その後、管腔をトリプチケースダイズプロス20 mlでフラッシングして非付着細菌を除去した。カテーテルの本体を2 cmのセグメントに分割し、これをさらに2 mmのサブセグメントにカットした。このサブセグメントを剤不活化培地4.0 ml中に入れ、60 KHzのAstrasan Sonicator (Model 9T)を用いて4のウォーターバス中で超音波処理した。その後、このエキス0.5 mlをトリプチケースダイズ寒天プレート上で次に二次培養し、37で24時間インキュベートした。こうしたあとコロニー数を測定した。結果を以下の表1に示す。 30 40

【0041】

表1

【表1】

溶液	表皮ブドウ球菌の 細菌付着 (CFU/cm ²)
試薬アルコール 80% (v/v) + THF 20% (v/v)	2.2 x 10 ⁴
試薬アルコール 80% (v/v) + THF 20% (v/v) 中 CHA 2.4%	3 x 10 ²
試薬アルコール 80% (v/v) + THF 20% (v/v) 中 CHX 1.2% + CHA 1.2%	2

【0042】

20

カテーテルの管腔表面は前述の方法に従って検査し、各種微生物の付着の評価も行った。カテーテルの管腔表面を以下の溶液で別々に処理した：

- (1) 抗菌剤を含有していない、試薬アルコール80%(v/v)とTHF 20%(v/v)の溶媒系；
- (2) CHX 1.2%およびCHA 1.2%を含有している、試薬アルコール80%(v/v)とTHF 20%(v/v)の溶媒系。

【0043】

管腔表面を上記それぞれの溶液に100秒間暴露した。その後、その溶液を排出し、そして管腔を上述の連続式灌流法に従って灌流した。

【0044】

8日目の日、カテーテルを取り外し、微生物付着に対する感受性を評価した。各グループのカテーテルの管腔末端部を以下の量の細菌（黄色ブドウ球菌[S. aureus]、緑膿菌[P. aeruginosa]、および腸内細菌[Enterobacter]）または酵母菌[C. albicans]で別々に満たした：

- (1) 黄色ブドウ球菌の 8×10^8 CFU/ml 培地；
- (2) 緑膿菌の 8×10^6 CFU/ml 培地；
- (3) 腸内細菌の 8×10^8 CFU/ml 培地；および
- (4) 酵母菌の 8×10^6 CFU/ml 培地。

【0045】

カテーテル管腔への微生物付着を評価するため、前述のようにして管腔の4つの小グループを作製した。カテーテルの末端部を熱シールし、インキュベートし、二次培養し、外部消毒を行い、フラッシングし、分割し、不活化培地中に入れそして上述の方法に従って超音波処理した。その後、このエキス0.5 mlを二次培養し、インキュベートしそして検査を行ってコロニー数を測定した。結果を以下の表2に示す。

30

40

【0046】

表2

【表2】

溶液	黄色ブドウ球菌の付着 (CFU/cm)	緑膿菌 の付着 (CFU/cm)	腸内細菌 の付着 (CFU/cm)	酵母菌 の付着 (CFU/cm)
試薬アルコール 80% (v/v) + THF 20% (v/v)	1.3×10^4	$>10^5$	$>10^5$	1.7×10^4
試薬アルコール 80% (v/v) + THF 20% (v/v) 中 CHX 1.2% + CHA 1.2%	3	9	2	26

【0047】

表1の結果は、CHXとCHAの混合物を含有している溶液でポリウレタン製中心静脈カテーテル管腔を処理することの本発明の相乗的抗菌効果を示している。表2は、CHXとCHAとで処理された物品は、抗菌剤なしで処理された物品よりも管腔付着を相当減らすことにより微生物の色々な種類にわたって効果が増大することを示している。

10

20

20

【0048】

さらなる検討において、全く同一であるポリウレタン中心静脈カテーテルの三つのグループの管腔表面を次の三つの溶液の1つで別々に処理した：

- (1) CHA 2%を含有している、エタノール80% (v/v)とTHF 20% (v/v)の溶媒系；
- (2) CHX 0.625%およびCHA 1.375%を含有している、エタノール80% (v/v)プラスTHF 20% (v/v)の溶媒系；および
- (3) CHX 1%およびCHA 1%を含有している、エタノール80% (v/v)プラスTHF 20% (v/v)の溶媒系。

【0049】

この溶液を管腔の中に圧入し、100秒間保持した。

30

【0050】

カテーテル中へのクロルヘキシジンの取り込みの量はアルコールで抽出したあと分光光度法により測定した。

【0051】

抗菌剤保持率および抗菌効果を測定するために、カテーテルを6日間1日当たり1.500 Lの生理食塩水で灌流した。処理されたカテーテルは次に灌流のあと1日目および6日目の日に検査して抗菌剤の保持率を測定した。灌流のあとカテーテル中のクロルヘキシジンは、アルコールで抽出を行ったあと分光光度法を用いて測定した。抗菌活性を6日目の日に、表皮ブドウ球菌のCFU/cmを数えることにより測定した。表3は、この処理されたカテーテルの取り込み、抗菌剤保持および抗菌活性の結果を示すものである。

40

【0052】

表3

【表3】

溶液	取り込み ($\mu\text{g}/\text{cm}$)	薬剤の保持 ($\mu\text{g}/\text{cm}$)		抗菌活性 (CFU/cm) 表皮ブドウ球菌 6日後
		1日後	6日後	
エタノール 80% (v/v) + THF 20% (v/v) 中 CHA 2%	44	34	8	10^2
エタノール 80% (v/v) + THF 20% (v/v) 中 CHX 0.625% + CHA 1.375%	70	43	22	0
エタノール 80% (v/v) + THF 20% (v/v) 中 CHX 1% + CHA 1%	80	45	26	0

10

20

30

40

【0053】

これらの結果は、CHXとCHAの混合物を含有する溶液でポリウレタン中心静脈カテーテル管腔を処理することの本発明の相乗的な抗菌効果を示している。

【0054】

実施例2：導尿カテーテル

全く同じ親水性導尿カテーテルを二つのグループに分け、このカテーテル全体（すなわち、カテーテルの外表面および管腔表面）を、以下を含有する溶液で処理した：

- (1) THF 85% (v/v)とメタノール 15% (v/v)の溶媒系中 CHA 4%；または
- (2) THF 85% (v/v)とメタノール 15% (v/v)の溶媒系中 CHX 2% プラス CHA 2%。

【0055】

各グループのカテーテルをそれぞれの溶液中に30分間～1時間浸漬した。その後、カテーテルを溶液から取り出した。

【0056】

クロルヘキシジンの取り込み量を、アルコールで抽出したあと分光光度法により測定した。結果を次の表4に示す。

【0057】

このカテーテルの2つのグループを緑膿菌および酵母菌の培地に別々に暴露してこの医用物品の抗菌効果を検討した。トリプチケースダイズ寒天プレートを、 10^8 CFU/mlの緑膿菌および酵母菌0.3 mlでそれぞれ接種した。その後、0.5 cm長の導尿カテーテルを、各プレート上に1つのプレート当たり3ユニット置いた。プレートを次に37℃で24時間インキュベートした。24時間後、阻止ゾーンを1日目の値として測定した。2日目～6日目の間の阻止ゾーンの測定は、前記ユニットを、同様にして調製した新鮮な寒天プレートに移した後この工程を繰り返すことで行った。得られた結果を表4に示す。

【0058】

表4

【表4】

溶液	取り込み量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	抗菌効果 (阻止ゾーン(mm))						抗菌効果 (阻止ゾーン(mm))					
		綠膿菌 日後						酵母菌 日後					
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
THF 85%(v/v) + メタノール15%(v/v) 中 CHA 4%	123	15	11	10	9	0	0	11	9	0	0	0	0
THF 85%(v/v) + メタノール15%(v/v) 中 CHX 2% + CHA 2%	380	16	13	11	10	10	10	12	11	11	10	9	6

【0059】

20

これらの結果は、導尿カテーテルを、CHXおよびCHAの混合物を含む溶液で処理することの本発明の相乗的な抗菌効果を示している。

【0060】

実施例3：PTFEソフトティッシュパッチ

疎水性の高分子医用物品であるPTFEソフトティッシュパッチから切り取ったディスクを、CHAだけを含有している溶液および、本発明に従うCHX-CHA複合体を含有している溶液、で処理した。1 mmの厚みを有するディスクのグループを、以下の溶液の内の1つで1時間処理した：

- (1) THF 70%(v/v)とメタノール30%(v/v)の溶媒系中CHA 0.4%；または
- (2) THF 70%(v/v)とメタノール30%(v/v)の溶媒系中CHX 0.2%とCHA 0.2%。

30

【0061】

このPTFEディスク中へのクロルヘキシジンの取り込み量は、アルコールで抽出した後分光光度法により測定した。その結果を次の表5に示す。

【0062】

この2つのディスクグループを培養した綠膿菌および表皮ブドウ球菌に暴露してその抗菌効果を検討した。トリプチケースダイズ寒天プレートを 10^8 CFU/mlの綠膿菌および酵母菌0.3 mlで、それぞれ接種した。そのあと、直径0.5 cmのディスクを、各プレート上に1つのプレート当たり3ユニット置いた。このプレートを次に37℃で24時間インキュベートした。24時間後、阻止ゾーンを1日目の値として測定した。2日目～6日目の日については、上記ディスクを、同様にして調製された新鮮な寒天プレートに移したあと上記工程を繰り返した。測定された阻止ゾーンを表5に示す。

40

【0063】

表5

【表5】

溶液	取り込み量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	抗菌効果 (阻止ゾーン (mm))							
		緑膿菌 日後				表皮ブドウ球菌 日後			
		1	2	3	4	1	2	3	4
THF 70% (v/v) + メタノール30% (v/v) 中 CHA 0.4%	450	8	5	0	0	12	10	9	9
THF 70% (v/v) + メタノール30% (v/v) 中CHX 0.2%+CHA 0.2%	840	12	8	8	7	15	13	12	11

【 0 0 6 4 】

これらの結果は、PTFEソフトティッシュパッチを、CHXとCHAの混合物を含む溶液で処理することによる本発明の相乗的な効果を示している。 20

【 0 0 6 5 】

次にCHAのみ、CHXのみ、またはCHAとCHXの混合物で処理したPTFEソフトティッシュパッチディスク上への細菌付着を検討した。2 mm厚のディスクを4つのグループに分け、以下の溶液の内の1つで別々に処理した：

- (1) 抗菌剤なしのTHF 70% (v/v)とメタノール30% (v/v)の溶媒系；
- (2) THF 70% (v/v)とメタノール30% (v/v)の溶媒系中CHA 0.4%；
- (3) THF 70% (v/v)とメタノール30% (v/v)の溶媒系中CHX 0.4%；および
- (4) THF 70% (v/v)とメタノール30% (v/v)の溶媒系中CHX 0.2%とCHA 0.2%。

【 0 0 6 6 】

このPTFEへの細菌付着の測定は、それぞれの処理グループのパッチからつくった直径1 cmのディスク3つを、ウシ(成牛)血清50% (v/v)とトリプチケースダイズプロス50% (v/v)からなる培地3.0 ml中に浸漬し、攪拌した。この培地は1日目、2日目および4日目の日に取り換えた。4日目の日、 10^5 CFU/mlの黄色ブドウ球菌をこの培地に加えた。培地中での攪拌から5日目の日、ディスクを取り出し、すすぎ洗いしそして抗菌剤不活化寒天のプレート上にロールした。このプレートを次に37℃で24時間インキュベートした。その後、コロニー数を測定し、そしてディスクの中に存在する抗菌剤の量を、ディスクから抗菌剤をアルコールで抽出し、その後分光光度測定を行うことで測定した。得られた結果を表6に示す。 30

【 0 0 6 7 】

表 6

【表 6】

10

30

40

溶液	薬剤レベル (μ g/ディスク)	黄色ブドウ球菌の 細菌付着 (CFU/cm) 5日後の日
THF 70% (v/v) + メタノール30% (v/v)	0	$>10^5$
THF 70% (v/v) + メタノール30% (v/v) 中 CHA 0.4%	264	8×10^2
THF 70% (v/v) + メタノール30% (v/v) 中 CHX 0.4%	361	1×10^2
THF 70% (v/v) + メタノール30% (v/v) 中 CHA 0.2% + CHX 0.2%	360	60

【0068】

これらの結果は、PTFEソフトティッシュパッチを、CHXとCHAの混合物を含む溶液で処理することの本発明の相乗的な効果を示している。

【0069】

実施例4：ポリウレタン中心静脈カテーテル

本発明に従うCHXとCHAの組み合せ（「CHX-CHA」）を含有している溶液で処理されたポリウレタン中心静脈カテーテルの抗菌剤保持特性のさらなる検討において、全く同じカテーテルの外表面を、(i)CHAと銀スルファジアジン（「AgSD」）、および(ii)CHX-CHAとAgSD、で処理した。詳細には、カテーテルの端部を密封し、そしてこの封鎖されたカテーテルを、以下の溶液の1つの中に5秒間浸すことによりカテーテルの外表面への含浸を行った：

- (1) CHA 3.5% + AgSD 0.75% + 93A 3% + 60D 1% ;
- (2) CHA 2% + CHX 1.5% + AgSD 0.75% + 93A 3% + 60D 1% ; および
- (3) CHA 2% + CHX 1.5% + AgSD 0.75% + 93A 2.5% + 60D 2%.

【0070】

処理されたカテーテルを次に *in vitro* 寒天トラクト[tract]モデル（A法）もしくは *in vivo* ラット皮下モデル（B法）により、経時的な抗菌剤保持についての評価を行った。

【0071】

A法：処理されたカテーテルのボディを4 cmのセグメントに分け、15 mlの培養試験管中の寒天0.5 + トリプチケースダイズプロス（「TSB」）0.03 + ウシ（成牛）血清（「BAS」）20% + パルマラット[Parmalat] 0.5%の培養培地12.5 mlの中に埋植した。このカテーテルセグメントを8、26、33、および40日目の日に新鮮な培地に移して *in vivo* 抗菌剤クリアランスをシミュレートした。抗菌剤レベルを8、14、22および50日目の日に測定した。

10

20

30

40

50

【0072】

B法：処理したカテーテルのボディ[本体]を4cmのセグメントに分け、評価用ラットの皮膚の下に埋め込んだ。このカテーテルセグメントを、抗菌剤レベルを測定するために8、14および22日目の日に取り出した。

【0073】

抗菌剤レベルの測定のため、カテーテルのセグメント1cmをジクロルメタン2mlで抽出した。その後、50%試薬アルコール4mlを加えて前記ジクロルメタン層からクロロヘキシジンを分離した。こうして得られたものを251nmの分光光度計で読みとてその濃度を決定した。μg/cmの単位で測定された抗菌剤のレベルを経時的に測定し、A法で評価されたカテーテルについては以下の表7に、B法で評価されたカテーテルについては以下の表8に示す。

【0074】

表7

【表7】

溶液	クロロヘキシジン保持 (μg/cm) <u>A法 (in vitro)</u>				
	0日後	7日後	14日後	22日後	50日後
CHA 3.5% + AgSD 0.75% + 93A 3% + 60D 1%	431	173	123	96	89
CHA 2% + CHX 1.5% + AgSD 0.75% + 93A 3% + 60D 1%	426	256	214	161	113
CHA 2% + CHX 1.5% + AgSD 0.75% + 93A 2.5% + 60D 2%	444	328	257	236	158

10

20

30

【0075】

表8

【表8】

溶液	クロロヘキシジン保持 (μg/cm) <u>B法 (in vivo)</u>			
	0日後	7日後	14日後	22日後
CHA 3.5% + AgSD 0.75% + 93A 3% + 60D 1%	431	145	144	103
CHA 2% + CHX 1.5% + AgSD 0.75% + 93A 3% + 60D 1%	426	301	259	195
CHA 2% + CHX 1.5% + AgSD 0.75% + 93A 2.5% + 60D 2%	444	345	308	263

40

【0076】

50

これらの結果は、CHX-CHAとAgSDで処理したカテーテルの抗菌剤レベルは、どちらの評価方法においても、AgSDとCHA単独との同じような抗菌剤レベルで処理したカテーテルよりも明らかに高い抗菌剤保持率を有していることを示している。さらに、CHX-CHAを含有している処理溶液のポリマー成分を、93A 3% + 60D 1%から93A 2.5% + 60D 2%へ換えることで、この抗菌剤保持率の効果が高まることが観察される。

【0077】

上述の三つのグループのカテーテルの各々の外表面への細菌付着を評価するため、カテーテルを調製した。この三つのグループ各々からのカテーテルを、上述の寒天トラクトモデル（A法）かまたはネズミ皮下モデル（B法）により別々に埋植し、いろいろな時間間隔で黄色ブドウ球菌[*Staphylococcus aureus*]で感染させた。細菌付着を、感染7日後に測定した。A法では、培地を、前に述べたように8、26、33および40日目の日に取り換え、そして14、29および44日目の日に 1×10^7 cfu/mlの黄色ブドウ球菌懸濁液20 μlで感染させた。B法では、各カテーテルセグメントを、21日目の日に 1×10^8 cfu/mlの黄色ブドウ球菌懸濁液25 μlで感染させた。このカテーテルのボディを1 cmの小セグメントに分け、抗菌剤不活化媒体4.0 ml中に入れ、60 KHzのAstrasan Sonicator (Model 9T) により4のウォーターバス中で超音波処理した。その後、このエキス0.5 mlを次にトリプチケースダイズ寒天プレート上で二次培養し、37 で24時間インキュベートした。コロニー数をこのあと測定した。A法およびB法によるコロニー数の結果を、感染させた日で、表9に示す。

【0078】

表9

【表9】

溶液	細菌付着 (cfu/cm ²) (黄色ブドウ球菌)				
	A法 (in vitro)			B法 (in vivo)	
	14日後	21日後	44日後	14日後	21日後
CHA 3.5% + AgSD 0.75% + 93A 3% + 60D 1%	3	11	390	0	10
CHA 2% + CHX 1.5% + AgSD 0.75% + 93A 3% + 60D 1%	0	6	2	0	6
CHA 2% + CHX 1.5% + AgSD 0.75% + 93A 2.5% + 60D 2%	0	7	59	0	9

【0079】

これらの結果は、A法およびB法では、カテーテルの全てのグループは、埋植後21日目の日まで効果があったことを示している。しかしながら、感染後44日目の日では、本発明に従うCHA-CHXとAgSDで処理したカテーテルは、CHXと組み合わせることなく同じようなCHAとAgSDの抗菌剤レベルで処理したカテーテルよりも、顕著に少ないコロニー形成を示した。さらに、CHX-CHAを含有する処理溶液のポリマー成分を、93A 2.5% + 60D 2%から93A 3% + 60D 1%へ換えることによりさらに少ないコロニー形成を生じることが観察される。

【0080】

実施例5：発泡ソフトティッシュパッチ

ソフトティッシュパッチの抗菌剤保持率特性と細菌付着のさらなる検討において、発泡PTFEソフトティッシュパッチから切り取ったディスクを、水酸化アンモニウム（「NH₄OH」）、メチルアルコール（「MetOH」）、およびテトラヒドロフラン（「THF」）を含有する

10

20

30

40

50

溶媒系中の、特定量のCHA、本発明に従うCHX-CHA複合体、炭酸銀（「 Ag_2CO_3 」）、トリクロサン（「TC」）および／またはポリカプロラクトン（「PCL」）、を含有する、以下に掲げる溶液の1つで別々に処理した：

- (1) NH_4OH 20%(v/v) + MetOH 10%(v/v) + THF 70%(v/v) 中CHA 0.4% + Ag_2CO_3 0.2% ;
- (2) NH_4OH 10%(v/v) + MetOH 10%(v/v) + THF 80%(v/v) 中CHA 0.4% + Ag_2CO_3 0.1% + PCL 1%(w/v) ;
- (3) NH_4OH 10%(v/v) + MetOH 10%(v/v) + THF 80%(v/v) 中CHA 0.2% + CHX 0.2% + Ag_2CO_3 0.2% ;
- (4) NH_4OH 10%(v/v) + MetOH 10%(v/v) + THF 80%(v/v) 中CHA 0.2% + CHX 0.2% + Ag_2CO_3 0.1% + PCL 1%(w/v) ;
- (5) NH_4OH 20%(v/v) + MetOH 10%(v/v) + THF 70%(v/v) 中CHA 0.2% + TC 0.2% + Ag_2CO_3 0.2% ;
- (6) NH_4OH 20%(v/v) + MetOH 10%(v/v) + THF 70%(v/v) 中CHA 0.1% + CHX 0.1% + TC 0.2% + Ag_2CO_3 0.2% ;
- (7) NH_4OH 20%(v/v) + MetOH 10%(v/v) + THF 70%(v/v) 中CHA 0.1% + CHX 0.1% + TC 0.2% + Ag_2CO_3 0.1% ;
- (8) NH_4OH 10%(v/v) + MetOH 10%(v/v) + THF 80%(v/v) 中CHA 0.1% + CHX 0.1% + TC 0.2% + Ag_2CO_3 0.1% + PCL 1%(w/v) ;
- (9) NH_4OH 20%(v/v) + MetOH 10%(v/v) + THF 70%(v/v) 中CHA 0.4% + TC 0.2% ; または
- (10) NH_4OH 20%(v/v) + MetOH 10%(v/v) + THF 70%(v/v) 中CHA 0.2% + CHX 0.2% + TC 0.2% 。

【0081】

1 mmの厚みを有するディスクのグループを上記溶液の1つで1時間処理した。抗菌剤の取り込みの量を、アルコールで抽出した後分光光度法により測定した。得られた結果を以下の表10に示す。

【0082】

上記発泡PTFEソフトティッシュパッチへの細菌付着を測定するために、各処理グループから1 mm厚発泡PTFEソフトティッシュリペア[修復用]材料の1 cm^2 ピース[小片]6個を、BAS 50%(v/v) およびTSB 50%(v/v) を含有する培地中に浸漬し、37 でインキュベートそして50 RPMのシェーカーに入れて攪拌した。7日間隔毎に、パッチを取り出し、すすぎ洗いそして、American Type Culture Collectionから入手できる黄色ブドウ球菌ATCC # 10390 10^5 cfuで感染させてある、BAS 50%(v/v) およびTSB 50%(v/v) から構成される新鮮培地中に入れた。24時間の37 におけるインキュベーションおよび50 RPMでのシェーカー振盪毎に、パッチを取り出し、プロット[blot]し、2回すすぎ洗いそして、D/E抗菌剤不活化寒天の表面を横切って押圧して付着微生物の数を半定量的に測定した。100 cfu/ cm^2 より多いパッチをコロニー化されたと見なした。この結果を以下の表10に示す。

【表10】

溶液		$\mu\text{g}\text{クロルヘキシジン}/\text{cm}^2$	$\mu\text{g}\text{TC}/\text{cm}^2$	$\mu\text{g}\text{全抗菌剤}/\text{cm}$	活性の持続時間(日)
	コントロール	0	0	0	0
(1)	NH ₄ OH 20% + MetOH 10% + THF 70% 中 CHA 0.4% + Ag ₂ CO ₃ 0.2%	226	—	226	<7
(2)	NH ₄ OH 20% + MetOH 10% + THF 70% 中 CHA 0.4% + Ag ₂ CO ₃ 0.1% + PCL 1%	373	—	373	<7
(3)	NH ₄ OH 20% + MetOH 10% + THF 70% 中 CHA 0.2% + CHX 0.2% + Ag ₂ CO ₃ 0.2%	307	—	307	>7 <14
(4)	NH ₄ OH 20% + MetOH 10% + THF 70% 中 CHA 0.2% + CHX 0.2% + Ag ₂ CO ₃ 0.1% + PCL 1%	400	—	400	>7 <14
(5)	NH ₄ OH 20% + MetOH 10% + THF 70% 中 CHA 0.2% + TC 0.2% + Ag ₂ CO ₃ 0.2%	74	168	242	>7 <14
(6)	NH ₄ OH 20% + MetOH 10% + THF 70% 中 CHA 0.1% + CHX 0.1% + TC 0.2% + Ag ₂ CO ₃ 0.2%	118	155	273	<7
(7)	NH ₄ OH 20% + MetOH 10% + THF 70% 中 CHA 0.1% + CHX 0.1% + TC 0.2% + Ag ₂ CO ₃ 0.1%	209	244	453	>7 <14
(8)	NH ₄ OH 20% + MetOH 10% + THF 70% 中 CHA 0.1% + CHX 0.1% + TC 0.2% + Ag ₂ CO ₃ 0.1% + PCL 1%	128	140	268	>21
(9)	NH ₄ OH 20% + MetOH 10% + THF 70% 中 CHA 0.4% + TC 0.2%	433	158	591	<7

10

20

30

40

50

(10)	NH ₄ OH 20% + MetOH 10% + THF 70% 中 CHA 0.2% + CHX 0.2% + TC 0.2%	515	215	730	>7 <14
------	---	-----	-----	-----	--------

【 0 0 8 3 】

これらの結果は、発泡PTFEソフトティッシュパッチを、CHXとCHAの混合物で処理することの本発明の相乗的効果を示すものであり、特に、グループ(1)、(2)、および(9)とそれ比較した場合の、グループ(3)、(4)、および(10)のパッチにおけるクロルヘキシジン保持率の顕著な改善および長くなつた効果の持続期間を比較した場合そつである。
10

【 0 0 8 4 】

表10はさらに、グループ(1)と(3)のパッチとそれ比較した場合、グループ(2)と(4)のパッチの処理液中にPCLを用いることでクロルヘキシジンの取り込み量が一層高くなることの利点を示している。PCLはまた、グループ(7)とグループ(8)のパッチを比較した場合明らかのように、全抗菌剤レベルが相対的に低いのにも拘わらず効果の持続期間を14日未満から21日超にと三倍の増加を示しており、効果の持続期間を顕著に長くするという有用性をもたらす。PCLはまた、他の生分解性ポリマーと比較した場合、得られるe-PTFEパッチの可撓性と柔らかさに影響を及ぼさないので、用いると有利である。
20

【 0 0 8 5 】

本明細書中様々な文献を引用したが、これらは参考によりその全部を本明細書に組み入れることとする。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 July 2002 (04.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/051464 A2

(51) International Patent Classification: A61L 27/00 (US). SAMPATH, Lester, A. [US/US]; 7 Lawrence Street, Nyack, NY 10560 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/49205

(22) International Filing Date:
21 December 2001 (21.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/746,670 22 December 2000 (22.12.2000) US(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 09/746,670 (CIP)

Filed on 22 December 2000 (22.12.2000)

(74) Agents: TANG, Henry et al.; Baker Botts LLP, 30 Rockefeller Plaza, New York, NY 10112-0228 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,

AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EH, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KZ, KG, KP, KR, KZ, L, C,

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

MX, MZ, NO, NZ, OM, PII, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,

SI, SK, SL, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,

VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BI, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK [US/US]; 116th Street and Broadway, New York, NY 10027 (US).

Published
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MODAK, Shanta, M. [US/US]; 184 Howland Avenue, River Edge, NJ 07661

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/051464 A2

(54) Title: ANTIMICROBIAL MEDICAL DEVICES

(57) Abstract: The present disclosure invention relates to medical devices treated with a solution comprising one or more solvents and a combination of chlorhexidine free base and a water-soluble chlorhexidine salt in a weight/weight ratio of between about 1:1 to about 1:5, preferably about 1:1.

WO 02/051464

PCT/US01/49205

ANTIMICROBIAL MEDICAL DEVICES**SPECIFICATION****1.0 INTRODUCTION**

The present invention relates to medical devices treated with a solution comprising a combination of chlorhexidine free base and a water-soluble chlorhexidine salt, in a ratio that facilitates chlorhexidine uptake by the devices and hence improves antimicrobial effectiveness.

2.0 BACKGROUND OF THE INVENTION

Whenever a medical device comes in contact with a patient, a risk of infection is created. Thus, a contaminated examination glove, tongue depressor, or stethoscope could transmit infection. The risk of infection dramatically increases for invasive medical devices, such as intravenous catheters, arterial grafts, intrathecal or intracerebral shunts and prosthetic devices, which not only are, themselves, in intimate contact with body tissues and fluids, but also create a portal of entry for pathogens.

Catheter related infections, especially blood stream infections, are associated with increased morbidity (10 to 20 percent), prolonged hospitalization (by a period having a mean of seven days), and increased medical costs (approximately \$6,000 per hospitalization). According to a survey of intensive care units from 1986 through 1990 by the National Nosocomial Infection Surveillance System, the rate of catheter-related blood stream infections ranged from 2.1 to 30.2 per 1,000 catheter-days. Infections associated with central venous catheters have been reported to result from the transcutaneous migration of the pathogens from the insertion site with the eventual colonization of the catheter tip. In addition, intraluminal colonization has been suggested to result from contaminated hubs and infusates that contribute to catheter related blood stream infections. The longer the duration of catheterization, the greater the susceptibility to either luminal or outer surface colonization of catheters. Even for short term use of catheters, infections have been reported due to contamination of the insertion sites.

WO 02/051464

PCT/US01/49205

A number of methods for reducing the risk of infection have been developed which incorporate anti-infective agents into medical devices. Such devices desirably provide effective levels of anti-infective agent during the period that the device is being used. Sustained release may be problematic to achieve, in that a mechanism for dispensing anti-infective agent over a prolonged period of time may be required, and the incorporation of sufficient amounts of anti-infective agent may adversely affect the surface characteristics of the device. The difficulties encountered in providing effective antimicrobial protection increase with the development of drug-resistant pathogens.

One potential solution to these problems is the use of a synergistic combination of anti-infective agents that requires relatively low concentrations of individual anti-infective agents which may have differing patterns of bioavailability. For example, WO 97/25085 relates to medical devices comprising synergistic combinations of chlorhexidine and triclosan. United States Patent Nos. 5,616,338 and 5,019,096 relate to infection resistant medical devices comprising synergistic combinations of a silver salt, a biguanide (such as chlorhexidine) and a polymeric component that forms a matrix to provide a sustained release of the silver salt and biguanide.

United States Patent Nos. 5,165,952 and 5,451,424 relate to medical articles with chlorhexidine both coated on and bulk distributed throughout the medical articles. When chlorhexidine is bulk distributed it adversely affects certain characteristics of the device such as tensile strength, and the high temperatures needed for extension of plastics such as polyurethane may damage the chlorhexidine.

United States Patent No. 5,089,205 relates to incorporation of chlorhexidine free base or one of its salts in a medical device such as a glove by both a distribution or dipping process.

Chlorhexidine is a broad spectrum antimicrobial agent and has been used as an antiseptic for several decades with minimal risk of developing resistant microbes. When relatively soluble chlorhexidine salts, such as chlorhexidine acetate, were used to impregnate catheters, the release was undesirably rapid. The duration of the antimicrobial efficacy of medical devices impregnated with chlorhexidine salts,

WO 02/051464

PCT/US01/49205

such as chlorhexidine acetate, is short lived. Chlorhexidine free base is not soluble in water or alcohol and cannot be impregnated in sufficient amounts because of low solubility in a solvent system.

In contrast to the present invention, none of the above-cited references
5 teach medical articles treated with a solution comprising a combination of chlorhexidine free base and a water-soluble chlorhexidine salt, at particular ratios, which provide improved antimicrobial effectiveness through an increased uptake of chlorhexidine into the medical device, increased retention of chlorhexidine in the medical device and prolonged release of chlorhexidine from the medical device, while
10 utilizing relatively low levels of chlorhexidine.

3.0 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to medical devices treated with a solution comprising one or more solvents and a combination of chlorhexidine free base and a water-soluble chlorhexidine salt, in a weight/weight ratio of between about 1:1 to
15 about 1:5 (inclusive), preferably about 1:1 of chlorhexidine free base to chlorhexidine salt. The invention further relates to methods of preparing medical devices by exposing them, in whole or in part, to a solution comprising one or more solvents and the above-recited combinations of chlorhexidine free base and chlorhexidine salt.

This invention is based, at least in part, on the discovery that devices
20 treated with combinations of chlorhexidine free base and a water-soluble chlorhexidine salt exhibit improved antimicrobial effectiveness due to increased uptake of chlorhexidine into the medical device, increased retention of chlorhexidine in the medical device, and prolonged release of chlorhexidine while utilizing relatively low levels of chlorhexidine, and, in certain non-limiting embodiments, in
25 the absence of agents other than chlorhexidine. In particular, while it had been previously found that triclosan can be particularly useful when used in conjunction with chlorhexidine free base, it has been further discovered that medical articles having suitable antimicrobial properties may be prepared, according to the present invention, without the use of triclosan. Therefore, in particular embodiments, medical
30 articles according to the present invention offer the advantage of preventing or

WO 02/051464

PCT/US01/49205

inhibiting infection while avoiding undesirable adverse reactions to antimicrobial agents other than chlorhexidine by allergic individuals.

4.0 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides for medical articles treated with a solution comprising one or more solvents and a combination of chlorhexidine free base ("CHX") and a water-soluble chlorhexidine salt, and further provides for methods of preparing medical devices by exposing the device, in whole or in part, to said solution.

While not being bound or limited by any particular theory, it is believed that the combination of CHX and water-soluble chlorhexidine salt forms a soluble complex. This would explain the increased uptake of chlorhexidine into the medical device, increased retention of chlorhexidine in the medical device, and increased sustained release of chlorhexidine from the medical device while utilizing relatively low levels of chlorhexidine in the absence of agents other than chlorhexidine.

10 The following are definitions of terms used herein unless otherwise indicated:

Water soluble chlorhexidine salts have a solubility of at least about 2.0 grams per 100 ml in water at 20°C. Examples of water soluble chlorhexidine salts 20 include chlorhexidine diacetate (also referred to herein as chlorhexidine acetate, or "CHA") and chlorhexidine digluconate (or "CHG") with CHA being preferred.

The terms "medical article" and "medical device" are used interchangeably herein. Medical articles that may be treated according to the invention are either fabricated from and/or coated or treated with biomedical polymer 25 (and hence may be referred to as "polymeric medical articles") and include, but are not limited to, catheters including urinary catheters and vascular catheters (e.g., peripheral and central vascular catheters), wound drainage tubes, arterial grafts, soft tissue patches (such as polytetrafluoroethylene (PTFE) soft tissue patches, gloves, condoms, shunts, stents, tracheal catheters, wound dressings, sutures, guide wires and 30 prosthetic devices (e.g., heart valves and LVADs). Medical articles that may be

WO 02/051464

PCT/US01/49205

treated according to the invention include soft tissue patches made of expanded PTFE ("e-PTFE"), which is commercially available from W.L. Gore under the trade name Gore-Tex. Polymeric medical articles that may be treated according to the invention also include biodegradable polymers (such as polylactic acid (PLA), polyglycolic acid 5 (PGA) and polycaprolactone (PCL)) with PCL being preferred. Vascular catheters which may be prepared according to the present invention include, but are not limited to, single and multiple lumen central venous catheters, peripherally inserted central venous catheters, emergency infusion catheters, percutaneous sheath introducer systems and thermodilution catheters, including the hubs and ports of such vascular 10 catheters. The present invention may be further applied to medical articles that have been prepared according to United States Patent Nos. 5,616,338 and 5,019,096 by Fox, Jr. et al. and United States Patent No. 5,772,640 by Modaff et al.

The term "hydrophilic polymeric medical article" is a medical article fabricated from a hydrophilic polymer. As used herein, "hydrophilic polymer" refers 15 to polymers that have a water absorption greater than 0.6 percent by weight (and, in preferred embodiments, less than 2 percent by weight; as measured by a 24 hour immersion in distilled water, as described in ASTM Designation D570-81) including, but not limited to biomedical polyurethanes (e.g., ether-based polyurethanes and ester-based polyurethanes, as set forth in Baker, 1987, in *Controlled Release of Biologically 20 Active Agents*, John Wiley and Sons, pp. 175-177 and Lelah and Cooper, 1986, *Polyurethanes in Medicine*, CRC Press, Inc., Fla. pp. 57-67; polyurethanes comprising substantially aliphatic backbones such as Tecoflex™ 93A; polyurethanes comprising substantially aromatic backbones such as Tecothane™; and Pellethane™), polylactic acid, polyglycolic acid, natural rubber latex, and gauze or water-absorbent 25 fabric, including cotton gauze and silk suture material.

The term "hydrophobic polymeric medical article" is a medical article fabricated from a hydrophobic polymer. As used herein, "hydrophobic polymer" refers to a polymer that has a water absorption of less than 0.6% (w/w) and includes, but is not limited to, silicone polymers such as biomedical silicones (e.g., Silastic 30 Type A) or elastomers (e.g., as set forth in Baker, 1987, in *Controlled Release of Biologically Active Agents*, John Wiley and Sons, pp. 156-162), Dacron, PTFE (also

WO 02/051464

PCT/US01/49205

"Teflon"), expanded PTFE, polyvinyl chloride (PVC), cellulose acetate, polycarbonate, and copolymers such as silicone-polyurethane copolymers (e.g., PTUE 203 and PTUE 205 polyurethane-silicone interpenetrating polymer).

The terms "treat", "treated", "treating", etc., as used herein, refer to 5 coating, impregnating, or coating and impregnating a medical article with anti-infective agent. Medical articles are "treated" by exposing them, for an effective period of time, to a treatment solution, where an "effective period of time" is that period of time sufficient to introduce anti-infective qualities of the anti-infective agent to the articles. Medical articles may be dipped, soaked, or otherwise have a surface 10 coated. The term "dipped" suggests briefer exposure to the treatment solution relative to "soaking," and preferably is for a period of time less than fifteen minutes.

Percentages recited herein refer to weight/volume (w/v), except as indicated otherwise (e.g., volume/volume or "v/v").

The term "CFU" means colony forming unit.

15 The term "about" indicates a variation within 20 percent.

The present invention provides for medical articles treated with a 20 solution comprising one or more solvents and a combination of CHX and a water-soluble chlorhexidine salt, in a weight/weight ratio of between about 1:1 and 1:5, preferably about 1:1. Such medical articles include hydrophilic polymeric medical articles as well as hydrophobic polymeric medical articles fabricated from and/or 25 coated or treated with such a biomedical polymer. In addition, the present invention may be applied to medical articles that have been prepared according to United States Patent Nos. 5,616,338 and 5,019,096 by Fox, Jr. et al. and United States Patent No. 5,772,640 by Modak et al. Such one or more solvents may be selected from the group 30 consisting of water, reagent alcohol, ammonium hydroxide, methyl alcohol, tetrahydrofuran ("THF"), dimethylsulfoxide, dimethylformamide, N-methyl-2-pyrrolidone, and mixtures thereof.

In a specific non-limiting embodiment, the treatment solution comprises CHX-CHA in a weight/weight ratio between about 1:1 and about 1:5, preferably about 1:1 of CHX to CHA.

WO 02/051464

PCT/US01/49205

The present invention further provides, in a non-limiting embodiment, for methods of preparing medical devices by treating the device, in whole or in part, with a solution comprising one or more solvents and a complex formed by synergistic combinations of chlorhexidine free base and chlorhexidine acetate.

5 In non-limiting embodiments, medical articles may be treated with a solution comprising the steps of (i) placing the medical article in a solution comprising (a) a solvent selected from the group consisting of water, reagent alcohol, ammonium hydroxide, methyl alcohol, THF, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, N-methyl-2-pyrrolidone, and mixtures thereof and (b) a mixture of CHX and a water-

10 soluble chlorhexidine salt, preferably CHA, preferably in a weight/weight ratio of between about 1:1 and about 1:5; (ii) soaking the medical article in the solution for an effective period of time to allow the medical article to swell and to incorporate the anti-infective agents; (iii) removing the medical article from the solution; and (iv) drying the medical article.

15 Medical articles prepared according to the invention may be treated on an external surface, internal surface, or both. For example, and not by way of limitation, where the medical article is a catheter having a lumen, the internal (*i.e.*, luminal) surface and/or external surface of the catheter may be treated together or separately according to the invention. An open-ended catheter may be placed in a

20 treatment solution such that the internal and external surfaces are exposed to the treatment solution. Alternatively, the ends of the catheter may be sealed before being placed in the treatment solution so that only the external surface is exposed to the treatment solution. Alternatively, only the internal surface may be exposed to the treatment solution if the solution is pushed, pulled or allowed to pass through and/or

25 fill the lumen without immersing the catheter in the treatment solution.

In specific non-limiting embodiments, a catheter having a lumen may be treated with a solution comprising the steps of (i) exposing the lumen of the catheter to a solution comprising (a) a solvent selected from the group consisting of water, alcohol, ammonium hydroxide, methyl alcohol, THF, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, N-methyl-2-pyrrolidone, and mixtures thereof and (b) a mixture of CHX and a water-soluble chlorhexidine salt, preferably CHA, preferably in a molar

WO 02/051464

PCT/US01/49205

ratio of between about 1:1 and about 1:5; (ii) filling the lumen of the catheter with the solution by pushing, pulling, or allowing passage of the solution into the lumen for an effective period of time to allow the material surrounding the lumen of the catheter to swell and to incorporate the chlorhexidine; (iii) removing the solution from the lumen 5 of the catheter; and (iv) drying the catheter.

In the foregoing methods, the duration of exposure of the medical article or portion thereof to the treatment solution may preferably, but not by limitation, be ten seconds to one hour. The duration of exposure of the lumen of a catheter may preferably, but not by limitation, be ten seconds to two minutes. Longer 10 periods of exposure may be used provided that undesirable deterioration of the medical article does not occur.

The treatment solutions may optionally further comprise (i) an organic acid, at a concentration of between about 0.1 and about 5 percent, preferably between about 0.1 and about 2 percent; (ii) an anti-inflammatory agent, at a concentration of 15 between about 0.1 and about 5 percent, preferably between about 0.1 and about 1 percent; (iii) a hydrogel at a concentration of between about 0.5 to about 10 percent, preferably between about 1 and about 5 percent; and/or a polymer at a concentration of between about 0.1 and about 6 percent, preferably between about 0.1 and about 4 percent.

20 5.0 WORKING EXAMPLES

The following methods were used in performing experiments discussed in the following examples, unless indicated otherwise:

25 *Method of Treatment of a Medical Article with Solution.* The medical article was treated by exposing the entire medical article, or a portion thereof, to a solution containing CHA alone, CHX alone or the CHX-CHA combination in various amounts in a solvent system. The medical article, or a portion thereof, was exposed by soaking the article in the solution for 100 seconds before removing the article from the solution. For articles, such as catheters, having an internal lumen, the solution was pushed into the lumen and allowed to remain for 100 seconds before removal.

Method of Determining Drug Uptake. The amount of drug uptake into the treated polymeric medical articles was determined using a spectrophotometric method after extraction in alcohol.

Method of Determining Long Term Antimicrobial Efficacy in Catheter

5 *Lumen.* In order to determine the duration of antimicrobial efficacy in catheter lumens exposed to treatment solutions, catheters were perfused for 7 days using the following continuous perfusion model. The distal lumens of catheters were connected to a peristaltic pump in a closed loop, wherein 1.5 L of 10% (v/v) trypticase soy broth in saline was constantly perfused by recycling it through each catheter lumen at a rate of

10 83 ml/hr for 7 days. On the eighth day the catheters were disconnected and used for evaluation of bacterial adherence.

Method of Evaluating Microbial Adherence to a Catheter Lumen.

15 After perfusion of catheters for 7 days as set forth above, the distal lumens of each catheter were filled with a 10^8 CFU/ml culture of bacteria or yeast. In the case of exposure to *E. aerogenes*, *P. aeruginosa* and *C. albicans*, cultures containing 10^6 CFU/ml were used. The ends of the catheters were heat sealed and the catheters were incubated for 24 hours in an orbital shaker at 37°C. After 24 hours, the lock cultures were collected from the lumen and subcultured after serial dilution using agent inactivating media. The outer surface of the whole catheter was sterilized by wiping

20 the outer surface with an alcohol swab. Thereafter, the lumens were flushed with 20 ml trypticase soy broth to remove non-adherent bacteria. The body of the catheters were subdivided into 2 cm segments, which were further cut into 2 mm subsegments. The subsegments were placed in 4.0 ml agent inactivating media and sonicated in a 4°C water bath using an Astrascan Sonicator (Model 9T) at 60 KHz. Thereafter, 0.5

25 ml of the extract was then subcultured on a trypticase soy agar plate and incubated at 37°C for 24 hours. Colony counts were then determined.

Method of Evaluating Bacterial Adherence to PTFE Soft Tissue Patch

Disks. Polytetrafluoroethylene (PTFE) disks were soaked and agitated in 3.0 ml of media containing 50% (v/v) bovine adult serum and 50% (v/v) trypticase soy broth.

30 The media was changed on days 1, 2 and 4. On the fourth day, 10^5 CFU/ml of bacteria was added to the media. On the fifth day, the disks were removed, rinsed and

WO 02/051464

PCT/US01/49205

rolled on drug inactivating agar. The plates were then incubated for 24 hours at 37°C. Colony counts were determined thereafter.

Method of Determining Zones of Inhibition. Zones of inhibition were measured by seeding a specified amount of bacteria onto a trypticase soy agar plate.

5 Then, three units of a specified amount of medical article were placed on the plate. The plates were incubated at 37°C for 24 hours. The zones of inhibition were then measured for Day 1. To measure the zones of inhibition on Day 2 and subsequent days, the units of medical article were transferred onto a fresh plate of similarly prepared agar, incubated at 37°C for 24 hours and colony-free zones were measured.

10 5.1 EXAMPLE: POLYURETHANE CENTRAL VENOUS CATHETERS

Polyurethane central venous catheters, which are hydrophilic polymeric medical articles, were separated into three otherwise identical groups of catheters and separately treated with a solution that either (i) contained no antimicrobial agents; (ii) contained CHA alone, or (iii) contained a combination of CHX and CHA ("CHX-15 CHA") in accordance with the present invention. In particular, the luminal surfaces of the catheters were separately treated with one of the following solutions:

(1) a solvent system of 80% (v/v) reagent alcohol and 20% (v/v) THF with no antimicrobial agents;

(2) 2.4% CHA in a solvent system of 80% (v/v) reagent alcohol and

20 20% (v/v) THF; and (3) 1.2% CHX and 1.2% CHA in a solvent system of 80% (v/v) reagent alcohol and 20% (v/v) THF.

The solution was exposed to the luminal surface of the catheter by pushing the solution into the lumen and allowing the solution to remain in the lumen for 100 seconds. Thereafter, the solution was removed, and the distal lumens of the 25 catheters were connected to a peristaltic pump in a closed loop, wherein 1.5 L of 10% trypticase soy broth in saline was constantly perfused by recycling it through each catheter lumen at a rate of 83 ml/hr for 7 days, according to the continuous perfusion method discussed above. On the eighth day the catheters were disconnected and the ability of bacteria to adhere to the lumens was tested as follows.

WO 02/051464

PCT/US01/49205

The distal lumens of each of the three groups of catheters were separately filled with 8×10^8 CFU/ml culture of *S. epidermidis*. The ends of the catheters were heat sealed and the catheters were incubated for 24 hours in an orbital shaker at 37°C. After 24 hours, the lock cultures were collected from the lumen and 5 subcultured after serial dilution using agent inactivating media. The outer surface of the whole catheter was sterilized by wiping the outer surface with an alcohol swab. Thereafter, the lumens were flushed with 20 ml trypticase soy broth to remove non-adherent bacteria. The bodies of the catheters were subdivided into 2 cm segments, which were further cut into 2 mm subsegments. The subsegments were placed in 4.0 10 ml agent inactivating media and sonicated in a 4°C water bath using an Astrasan Sonicator (Model 9T) at 60 KHz. Thereafter, 0.5 ml of the extract was then subcultured on a trypticase soy agar plate and incubated at 37°C for 24 hours. Colony counts were then determined and are shown below in Table 1.

TABLE 1

Solution	Bacterial Adherence of <i>S. epidermidis</i> (CFU/cm)
80% (v/v) reagent alcohol + 20% (v/v) THF	2.2×10^4
2.4% CHA in 80% (v/v) reagent alcohol + 20% (v/v) THF	3×10^2
1.2% CHX + 1.2% CHA in 80% (v/v) reagent alcohol + 20% (v/v) THF	2

15

The luminal surfaces of catheters were also tested according to the above described techniques to evaluate the adherence of a wide variety of organisms. The luminal surfaces of catheters were separately treated with the following solutions:

(1) a solvent system of 80% (v/v) reagent alcohol and 20% (v/v) THF 20 with no antimicrobial agents; and

WO 02/051464

PCT/US01/49205

(2) 1.2% CHX and 1.2% CHA in a solvent system of 80% (v/v) reagent alcohol and 20% (v/v) THF.

The luminal surfaces were exposed to the respective solutions for 100 seconds. Thereafter, the solutions were removed, and the lumens were perfused 5 according to the continuous perfusion method discussed above.

On the eighth day, the catheters were disconnected and susceptibility to microbial adherence was evaluated. The distal lumens of each group of catheters were separately filled with the following amounts of bacteria (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, and *Enterobacter*) or yeast (*C. albicans*):

10 (1) 8×10^8 CFU/ml culture of *S. aureus*;
(2) 8×10^6 CFU/ml culture of *P. aeruginosa*;
(3) 8×10^8 CFU/ml culture of *Enterobacter*; and
(4) 8×10^6 CFU/ml culture of *C. albicans*.

15 The four subgroups of lumens were prepared for evaluating microbial adherence to the catheter lumens as described above. The ends of the catheters were heat sealed, incubated, subcultured, externally sterilized, flushed, subdivided, placed in inactivating media and sonicated according to the techniques set forth *supra*. Thereafter, 0.5 ml of the extract was subcultured, incubated and examined to determine the colony counts. The results are shown below in Table 2.

TABLE 2

Solution	Adherence of <i>S. aureus</i> (CFU/cm)	Adherence of <i>P. aeruginosa</i> (CFU/cm)	Adherence of <i>Enterobacter</i> (CFU/cm)	Adherence of <i>C. albicans</i> (CFU/cm)
80% (v/v) reagent alcohol + 20% (v/v) THF	1.3×10^4	$>10^5$	$>10^5$	1.7×10^4
1.2% CHX + 1.2% CHA in 80% (v/v) reagent alcohol + 20% (v/v) THF	3	9	2	26

The results shown in Table 1 demonstrate the synergistic antimicrobial effect of treating a polyurethane central venous catheter lumen with a solution comprising the mixture of CHX and CHA. Table 2 shows that articles treated with CHX and CHA exhibit an increased effectiveness across a wide variety of organisms by decreasing luminal adherence substantially more than articles treated with no antimicrobial agents.

In a further study, the luminal surface of three groups of otherwise identical polyurethane central venous catheters were separately treated with one of the following three solutions:

(1) 2% CHA in a solvent system of 80% (v/v) ethanol and 20% (v/v) THF;

(2) 0.625% CHX and 1.375% CHA in a solvent system of 80% (v/v) ethanol plus 20% (v/v) THF; and (3) 1% CHX and 1% CHA in a solvent system of 80% (v/v) ethanol plus 20% (v/v) THF.

The solution was pushed into the lumen and allowed to remain for 100 seconds.

WO 02/051464

PCT/US01/49205

The amount of uptake of chlorhexidine in the catheters was determined using a spectrophotometric method after extraction with alcohol.

In order to determine the amount of drug retention and antimicrobial efficacy, the catheters were perfused for 6 days with 1.500 L of saline per day. The 5 treated catheters were then studied on Day 1 and Day 6 after perfusion to determine the amount of drug retention. The chlorhexidine in the catheter after perfusion was determined using a spectrophotometric method after extraction with alcohol. The antibacterial activity was measured on Day 6 after perfusion by counting the CFU/cm of *S. epidermidis*. Table 3 shows results of the uptake, drug retention and 10 antibacterial activity of the treated catheters.

TABLE 3

Solution	Uptake ($\mu\text{g}/\text{cm}$)	Retention of Drug ($\mu\text{g}/\text{cm}$)		Antibacterial Activity (CFU/cm) <i>S. epidermidis</i> Day 6
		Day 1	Day 6	
2% CHA in 80% (v/v) Ethanol + 20% (v/v) THF	44	34	8	10^2
0.625% CHX + 1.375% CHA in 80% (v/v) Ethanol + 20% (v/v) THF	70	43	22	0
1% CHX + 1% CHA in 80% (v/v) Ethanol + 20% (v/v) THF	80	45	26	0

These results demonstrate the synergistic antimicrobial effect of 15 treating a polyurethane central venous catheter lumen with a solution comprising a mixture of CHX and CHA.

WO 02/051464

PCT/US01/49205

5.2 EXAMPLE: URINARY CATHETERS

Hydrophilic urinary catheters were separated into two otherwise identical groups, and the whole catheters (*i.e.*, external and luminal surfaces of the catheter) were treated with a solution containing either:

5 (1) 4% CHA in a solvent system of 85% (v/v) THF and 15% (v/v) methanol; or
(2) 2% CHX plus 2% CHA in a solvent system of 85% (v/v) THF and 15% (v/v) methanol.

10 The catheters of each group were soaked in the respective solution for 30 minutes to one hour. Thereafter, the catheters were removed from the solution.

The amount of uptake of chlorhexidine was determined using a spectrophotometric method after extraction with alcohol, which results are shown below in Table 4.

15 The two groups of catheters were separately exposed to cultures of *P. aeruginosa* and *C. albicans* in order to study the antimicrobial efficacy of the medical article. Trypticase soy agar plates were seeded with 0.3 ml of 10^8 CFU/ml of *P. aeruginosa* and *C. albicans*, respectively. Thereafter, a 0.5 cm length of urinary catheter was placed on each plate with three units per plate. The plates were then incubated for 24 hours at 37°C. After 24 hours, the zones of inhibition were measured
20 for Day 1. To measure the zones of inhibition for Day 2 to Day 6, the process was repeated upon transferring the units to fresh agar plates similarly prepared. The results are shown in Table 4.

TABLE 4

Solution	Uptake ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Antimicrobial Efficacy (Zone of Inhibition (mm))						Antimicrobial Efficacy (Zone of Inhibition (mm))					
		<i>P. aeruginosa</i>						<i>C. albicans</i>					
		Day		Day		Day		Day		Day		Day	
4% CHA in 85% (v/v) THF + 15% (v/v) Methanol	123	15	11	10	9	0	0	11	9	0	0	0	0
2% CHX + 2% CHA in 85% (v/v) THF + 15% (v/v) Methanol	380	16	13	11	10	10	10	12	11	11	10	9	6

These results demonstrate the synergistic antimicrobial effect of
5 treating the urinary catheters with a solution comprising a mixture of CHX and CHA.

5.3 EXAMPLE: PTFE SOFT TISSUE PATCHES

Disks cut from PTFE soft tissue patches, which are hydrophobic
10 polymeric medical articles, were treated with a solution that contained CHA alone and
a solution that contained a CHX-CHA complex in accordance with the present
invention. Groups of disks having a 1 mm thickness were treated for one hour with
one of the following solutions:

(1) 0.4% CHA in a solvent system of 70% (v/v) THF and 30% (v/v)
methanol; or
15 (2) 0.2% CHX and 0.2% CHA in a solvent system of 70% (v/v) THF
and 30% (v/v) methanol.

The amount of uptake of chlorhexidine in the PTFE disks was
determined using a spectrophotometric method after extraction with alcohol, and the
results are shown below in Table 5.

WO 02/051464

PCT/US01/49205

The two groups of disks were separately exposed to cultures of *P. aeruginosa* and *S. epidermidis* in order to study their antimicrobial efficacy. Trypticase soy agar plates were seeded with 0.3 ml of 10^8 CFU/ml of *P. aeruginosa* and *C. albicans*, respectively. Thereafter, 0.5 cm diameter disks were placed on each plate with three units per plate. The plates were then incubated for 24 hours at 37°C. After 24 hours, the zones of inhibition were measured for Day 1. The process was repeated upon transferring the disks to fresh agar plates similarly prepared for Day 2 to Day 6. The zones of inhibition are shown in Table 5.

10

Table 5

Solution	Uptake (μ g/cm)	Antimicrobial Efficacy (Zone of Inhibition (mm)) <i>P. aeruginosa</i>				Antimicrobial Efficacy (Zone of Inhibition (mm)) <i>S. epidermidis</i>			
		Day 1	2	3	4	Day 1	2	3	4
0.4% CHA in 70% (v/v) THF + 30% (v/v) Methanol	450	8	5	0	0	12	10	9	9
0.2% CHX + 0.2% CHA in 70% (v/v) THF + 30% (v/v) Methanol	840	12	8	8	7	15	13	12	11

These results demonstrate the synergistic effect of treating PTFE soft tissue patches with a solution comprising a mixture of CHX and CHA.

Bacterial adherence on PTFE soft tissue patch disks treated with CHA alone, CHX alone, or a mixture of CHA and CHX were studied. 2 mm thick disks were separated into four groups and separately treated with one of the following solutions:

- (1) a solvent system of 70% (v/v) THF and 30% (v/v) methanol with no antimicrobial;
- 20 (2) 0.4% CHA in a solvent system of 70% (v/v) THF and 30% (v/v) methanol;

WO 02/051464

PCT/US01/49205

(3) 0.4% CHX in a solvent system of 70% (v/v) THF and 30% (v/v) methanol; and

(4) 0.2% CHX and 0.2% CHA in a solvent system of 70% (v/v) THF and 30% (v/v) methanol.

5 In order to determine the bacterial adherence to the PTFE, three disks of 1 cm diameter from patches in each treatment group were soaked and agitated in 3.0 ml of media containing 50% (v/v) bovine adult serum and 50% (v/v) trypticase soy broth. The media was changed on days 1, 2 and 4. On the fourth day, 10^5 CFU/ml of *S. aureus* was added to the media. On the fifth day after agitation in
10 media, the disks were removed, rinsed and rolled on to plates of drug inactivation agar. The plates were then incubated for 24 hours at 37°C. Thereafter, the colony counts were determined, and the amount of antimicrobial present in the disks was determined by extracting the antimicrobial from the disk with alcohol, followed by spectrophotometric measurement. The results are shown in Table 6.

15

TABLE 6

Solution	Drug levels (μ g/disk)	Bacterial Adherence of <i>S. aureus</i> (CFU/cm) Day 5
70% (v/v) THF + 30% (v/v) methanol	0	$>10^5$
0.4% CHA in 70% (v/v) THF + 30% (v/v) methanol	264	8×10^2
0.4% CHX in 70% (v/v) THF + 30% (v/v) methanol	361	1×10^2
0.2% CHA + 0.2% CHX in 70% (v/v) THF + 30% (v/v) methanol	360	60

These results demonstrate the synergistic effect of treating PTFE soft tissue patches with a solution comprising a mixture of CHX and CHA.

5.4 EXAMPLE: POLYURETHANE CENTRAL VENOUSCATHETERS

In a further study of the drug retention properties of polyurethane central venous catheters treated with a solution containing a combination of CHX and CHA ("CHX-CHA") in accordance with the present invention, the outer surfaces of otherwise identical catheters were treated with (i) CHA and silver sulfadiazine ("AgSD"), and (ii) CHX-CHA and AgSD. In particular, the ends of the catheters were sealed and the outer surfaces of the catheters were impregnated by dipping the closed catheters for 5 seconds in one of the following solutions:

- 10 (1) 3.5% CHA + 0.75% AgSD + 3% 93A + 1% 60D;
- (2) 2% CHA + 1.5% CHX + 0.75% AgSD + 3% 93A + 1% 60D; and
- (3) 2% CHA + 1.5% CHX + 0.75% AgSD + 2.5% 93A + 2% 60D.

The treated catheters were then tested for drug retention at various times using an *in vitro* agar tract model (method A) or an *in vivo* rat subcutaneous model (method B).

Method A: The bodies of the treated catheters were subdivided into 4 cm segments and implanted into 12.5 ml culture medium of 0.5 agar + 0.03 trypticase soy broth ("TSB") + 20% bovine adult serum ("BAS") + 0.5% Parmalat in a 15 ml culture tube. The catheter segments were transferred to fresh medium on day 8, 26, 20 33, and 40 to simulate *in vivo* drug clearance. The drug levels were determined at day 8, 14, 22 and 50.

Method B: The bodies of the treated catheters were subdivided into 4 cm segments and implanted under the skin of the test rats. The catheter segments were removed at day 8, 14 and 22 for determination of drug level.

25 In order to determine the drug level, 1 cm segments of the catheters were extracted with 2 ml dichloromethane. Thereafter, 4 ml of 50% reagent alcohol were added to remove the chlorhexidine from the dichloromethane layer. The results were read spectrophotometrically at 251 nm to determine the concentrations. The drug levels in, measured in $\mu\text{g}/\text{cm}$, were determined over time and are shown for those 30 catheters tested under method A in Table 7 below and for those catheters tested under method B in Table 8 below.

TABLE 7

SOLUTION	CHLORHEXIDINE RETENTION (µg/cm) <u>Method A (in vitro)</u>				
	Day 0	Day 7	Day 14	Day 22	Day 50
3.5 % CHA + 0.75 % AgSD + 3% 93A + 1% 60D	431	173	123	96	89
2% CHA + 1.5% CHX + 0.75% AgSD + 3% 93A + 1% 60D	426	256	214	161	113
2% CHA + 1.5% CHX + 0.75% AgSD + 2.5% 93A + 2% 60D	444	328	257	236	158

5

TABLE 8

SOLUTION	CHLORHEXIDINE RETENTION (µg/cm) <u>Method B (in vivo)</u>			
	Day 0	Day 7	Day 14	Day 22
3.5 % CHA + 0.75% AgSD + 3% 93A + 1% 60D	431	145	144	103
2% CHA + 1.5% CHX + 0.75% AgSD + 3% 93A + 1% 60D	426	301	259	195
2% CHA + 1.5% CHX + 0.75% AgSD + 2.5% 93A + 2% 60D	444	345	308	263

These results demonstrate that the drug levels of catheters treated with CHX-CHA and AgSD have a significantly higher drug retention under either testing method than catheters treated with similar drug levels of CHA alone with AgSD. Further, it is observed that changing the polymer component of the treatment solution containing CHX-CHA from 3% 93A + 1% 60D to 2.5% 93A + 2% 60D enhanced the effectiveness of the drug retention.

Catheters were prepared for evaluating bacterial adherence to the outer surfaces of each of the three groups of catheters described above. Catheters from each of the three groups were separately implanted according to either the agar tract model (method A) or the rat subcutaneous model (method B) described above and infected with *Staphylococcus aureus* at various time intervals. Bacterial adherence was determined 7 days after infection. Under method A, the medium was changed at day 8, 26, 33 and 40, as stated previously, and infected at day 14, 29 and 44 with 20 μ l of a 1×10^7 cfu/ml of *S. aureus* suspension. Under method B, each catheter segment was infected with a 25 μ l of a 1×10^8 cfu/ml of *S. aureus* suspension on day 21. The body of the catheters were subdivided into 1 cm subsegments, placed in a 4.0 ml drug inactivating media, and sonicated in a 4°C water bath using an Astrasan Sonicator (Model 9T) at 60 KHz. Thereafter, 0.5 ml of the extract was then subcultured on a trypticase soy agar plate and incubated at 37°C for 24 hours. Colony counts were then determined. The results of the colony counts under methods A and B are shown in Table 9 by day of infection.

TABLE 9

SOLUTION	BACTERIAL ADHERENCE (cfu/cm) (<i>S. aureus</i>)				
	Method A (<i>in vitro</i>)		Method B (<i>in vivo</i>)		
	Day 14	Day 21	Day 44	Day 14	Day 21
3.5 % CHA + 0.75% AgSD + 3% 93A + 1% 60D	3	11	390	0	10
2% CHA + 1.5% CHX + 0.75% AgSD + 3% 93A + 1% 60D	0	6	2	0	6
2% CHA + 1.5% CHX + 0.75% AgSD + 2.5% 93A + 2% 60D	0	7	59	0	9

These results demonstrate that under methods A and B all of the groups of catheters were effective up to the 21st day post implantation. However, at 44 days post infection the catheters treated with CHA-CHX and AgSD in accordance with the

present invention had significantly lower colonization than the catheters with similar drug levels of CHA and AgSD without combination with CHX. Further, it is observed that changing the polymer component of the treatment solution containing CHX-CHA from 2.5% 93A + 2% 60D to 3% 93A + 1% 60D resulted in even lower 5 colonization.

5.5 EXAMPLE: EXPANDED PTFE SOFT TISSUE PATCHES

In a further study of the drug retention properties and bacterial adherence of soft tissue patches, disks cut from expanded PTFE soft tissue patches were separately treated with one of the following solutions containing the specified 10 amounts of CHA, CHX-CHA complex in accordance with the present invention, silver carbonate ("Ag₂CO₃"), triclosan ("TC") and/or polycaprolactone ("PCL") in a solvent system containing ammonium hydroxide ("NH₄OH"), methyl alcohol ("MetOH"), and tetrahydrofuran ("THF"):

(1) 0.4 % CHA + 0.2 % Ag₂CO₃ in 20 % (v/v) NH₄OH + 10% (v/v) 15 MetOH + 70% (v/v) THF;

(2) 0.4% CHA + 0.1% Ag₂CO₃ + 1% PCL (w/v) in 10% (v/v) NH₄OH + 10% (v/v) MetOH + 80% (v/v) THF;

(3) 0.2 % CHA + 0.2% CHX + 0.2% Ag₂CO₃ in 10% (v/v) NH₄OH + 10% (v/v) MetOH + 80% (v/v) THF;

(4) 0.2 % CHA + 0.2% CHX + 0.1% Ag₂CO₃ +1% (w/v) PCL in 10% 20 (v/v) NH₄OH + 10% (v/v) MetOH + 80% (v/v) THF;

(5) 0.2% CHA + 0.2% TC + 0.2% Ag₂CO₃ in 20% (v/v) NH₄OH + 10% (v/v) MetOH + 70% (v/v) THF;

(6) 0.1% CHA + 0.1% CHX + 0.2% TC +0.2% Ag₂CO₃ in 20% (v/v) 25 NH₄OH + 10% (v/v) MetOH + 70% (v/v) THF;

(7) 0.1% CHA + 0.1% CHX + 0.2% TC +0.1% Ag₂CO₃ in 20% (v/v) NH₄OH + 10% (v/v) MetOH + 70% (v/v) THF;

(8) 0.1% CHA + 0.1% CHX + 0.2% TC +0.1% Ag₂CO₃ + 1% (w/v) PCL in 10% (v/v) NH₄OH + 10% (v/v) MetOH + 80% (v/v) THF;

(9) 0.4% CHA + 0.2% TC in 20% (v/v) NH₄OH + 10% (v/v) MetOH + 70% (v/v) THF; or

(10) 0.2% CHA + 0.2% CHX + 0.2% TC in 20% (v/v) NH₄OH + 10% (v/v) MetOH + 70% (v/v) THF.

5 Groups of disks having a 1 mm thickness were treated for one hour with one of the above solutions. The amount of drug uptake was determined using a spectrophotometric method after extraction with alcohol. The results are shown below in Table 10.

In order to determine the bacterial adherence to the expanded PTFE 10 soft tissue patches, six 1 cm² pieces 1 mm thick expanded PTFE soft tissue repair material from each treatment group were soaked in media containing 50% (v/v) BAS and 50% (v/v) TSB, incubated at 37°C and agitated on a shaker at 50 RPM. At each 7 day interval, the patches were removed, rinsed and placed in fresh media consisting of 50% (v/v) BAS and 50% (v/v) TSB infected with 10⁶ cfu of *Staphylococcus aureus*, 15 which is available from the American Type Culture Collection, ATCC # 10390. After each 24 hour period of incubation at 37°C and shaking at 50 RPM, the patches were removed, blotted, rinsed twice and pushed across the surface of D/E drug inactivating agar to semi quantitatively determine the number of adherent organisms. Patches with greater than 100 cfu/cm² were considered colonized. The results are shown in Table 20 10 below.

TABLE 10

SOLUTION		μg chlorhexidine/cm ²	μg TC/cm ²	μg Total Drug/cm	Duration of Activity (days)
	Control	0	0	0	0
(1)	0.4 % CHA + 0.2 % Ag ₂ CO ₃ in 20 % NH ₄ OH + 10% MetOH + 70% THF	226	—	226	<7
(2)	0.4% CHA + 0.1% Ag ₂ CO ₃ + 1% PCL in 20% NH ₄ OH + 10% MetOH + 70% THF	373	—	373	<7

(3)	0.2 % CHA + 0.2% CHX + 0.2% Ag_2CO_3 in 20% NH_4OH + 10% MetOH + 70% THF	307	—	307	>7 <14
(4)	0.2 % CHA + 0.2% CHX + 0.1% Ag_2CO_3 + 1% PCL in 20% NH_4OH + 10% MetOH + 70% THF	400	—	400	>7 <14
(5)	0.2% CHA + 0.2% TC + 0.2% Ag_2CO_3 in 20% NH_4OH + 10% MetOH + 70% THF	74	168	242	>7 <14
(6)	0.1% CHA + 0.1% CHX + 0.2% TC + 0.2% Ag_2CO_3 in 20% NH_4OH + 10% MetOH + 70% THF	118	155	273	<7
(7)	0.1% CHA + 0.1% CHX + 0.2% TC + 0.1% Ag_2CO_3 in 20% NH_4OH + 10% MetOH + 70% THF	209	244	453	>7 <14
(8)	0.1% CHA + 0.1% CHX + 0.2% TC + 0.1% Ag_2CO_3 + 1% PCL in 20% NH_4OH + 10% MetOH + 70% THF	128	140	268	>21
(9)	0.4% CHA + 0.2% TC + in 20% NH_4OH + 10% MetOH + 70% THF	433	158	591	<7
(10)	0.2% CHA + 0.2% CHX + 0.2% TC + in 20% NH_4OH + 10% MetOH + 70% THF	515	215	730	>7 <14

These results demonstrate the synergistic effect of treating expanded PTFE soft tissue patches with a mixture of CHX and CHA, particularly when comparing the significant improvement in chlorhexidine retention and increased

WO 02/051464

PCT/US01/49205

duration of efficacy for patches from groups (3), (4), and (10), when compared with groups (1), (2), and (9), respectively.

Table 10 further demonstrates the advantages of higher chlorhexidine uptake using PCL in the treatment solution of the patches of groups (2) and (4) when compared with the patches of groups (1) and (3), respectively. PCL also provides an advantage of significantly increasing duration of efficacy as evidenced by comparing the patches of group (8) with group (7), which demonstrates a three-fold increase in the duration of activity from less than 14 days to greater than 21 days despite lower total drug levels. PCL is also advantageous to use, when compared with other biodegradable polymers, because it does not affect the flexibility and softness of the resulting e-PTFE patch.

Various publications are cited herein, which are hereby incorporated by reference in their entireties.

CLAIMS

1. An antimicrobial medical article prepared by treating a polymeric medical article, for an effective period of time, with a solution consisting essentially of one or more solvents and a mixture of chlorhexidine free base and a water-soluble chlorhexidine salt, wherein the weight/weight ratio of chlorhexidine free base and the water-soluble chlorhexidine salt in the solution is between 1:1 to 1:5.
2. The antimicrobial medical article of claim 1, wherein the ratio is 1:1.
3. The antimicrobial medical article of claim 1, wherein the solvent is selected from the group consisting of water, alcohol, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, N-methyl-2-pyrrolidone, and mixtures thereof.
4. The antimicrobial medical article of claim 3, wherein the solvent is a mixture of between 10 and 30 percent (volume/volume) tetrahydrofuran and 70 and 90 percent (volume/volume) ethanol.
5. The antimicrobial medical article of claim 7, wherein the solvent is a mixture of 20 percent (volume/volume) tetrahydrofuran and 80 percent (volume/volume) ethanol.
6. The antimicrobial medical article of claim 3, wherein the solvent is a mixture of between 75 and 95 percent (volume/volume) tetrahydrofuran and 5 and 25 percent (volume/volume) methanol.
7. The antimicrobial medical article of claim 6, wherein the solvent is a mixture of about 85 percent (volume/volume) tetrahydrofuran and 15 percent (volume/volume) methanol.

WO 02/051464

PCT/US01/49205

8. The antimicrobial medical article of claim 1, wherein the article is a hydrophilic polymeric medical article.

9. The antimicrobial medical article of claim 8, wherein the article
5 is a catheter.

10. The catheter of claim 9, wherein the catheter has a lumen which is treated, for an effective period of time, with the solution consisting essentially of one or more solvents and the mixture of chlorhexidine free base and water-soluble
10 chlorhexidine salt.

11. The medical article of claim 8, wherein the water-soluble chlorhexidine salt is chlorhexidine diacetate.

15 12. The catheter of claim 9, wherein the water-soluble chlorhexidine salt is chlorhexidine diacetate.

13. The catheter of claim 10, wherein the water-soluble chlorhexidine salt is chlorhexidine diacetate.

20 14. The antimicrobial medical article of claim 1, wherein the article is a hydrophobic polymeric medical article.

15. The antimicrobial medical article of claim 14, wherein the
25 article is expanded polytetrafluoroethylene.

16. The antimicrobial medical article of claim 14, wherein the article is a polytetrafluoroethylene soft tissue patch.

17. An antimicrobial medical article prepared by treating a
30 polymeric medical article, for an effective period of time, with a solution consisting essentially of

WO 02/051464

PCT/US01/49205

(1) one or more solvents;
(2) a mixture of chlorhexidine free base and a water-soluble chlorhexidine salt; and
(3) one or more of (i) an organic acid, at a concentration of between 0.1 and 5 percent; (ii) an anti-inflammatory agent, at a concentration of between 0.1 and 5 percent; or (iii) a hydrogel at a concentration of between 0.5 to 10 percent, wherein the weight/weight ratio of chlorhexidine free base and the water-soluble chlorhexidine salt in the solution is between 1:1 to 1:5.

10 18. The antimicrobial medical article of claim 17, wherein the concentration of organic acid in the solution is between 0.1 and 2 percent.

15 19. The antimicrobial medical article of claim 17, wherein the concentration of anti-inflammatory agent is between 0.1 and 1 percent.

20 20. The antimicrobial medical article of claim 17, wherein the concentration of hydrogel in the solution is between 1 and 5 percent.

21. A method of preparing a medical article comprising the steps of
20 (i) placing the medical article in a solution consisting essentially of (a) a solvent selected from the group consisting of water, reagent alcohol, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, N-methyl-2-pyrrolidone, and mixtures thereof; and (b) a mixture of chlorhexidine free base and a water-soluble chlorhexidine salt, wherein the weight/weight ratio of chlorhexidine free base and water-soluble chlorhexidine salt in the solution is between 1:1 to 1:5;
25 (ii) soaking the medical article in the solution for an effective period of time to allow the medical article to swell;
(iii) removing the medical article from the solution; and
(iv) drying the medical article.

30

WO 02/051464

PCT/US01/49205

22. A method of preparing a catheter having a lumen comprising the steps of

- (i) exposing the lumen of the catheter to a solution consisting essentially of (a) a solvent selected from the group consisting of water, reagent alcohol, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, N-methyl-2-pyrrolidone, and mixtures thereof; and (b) a mixture of chlorhexidine free base and a water-soluble chlorhexidine salt, wherein the weight/weight ratio of chlorhexidine free base and water-soluble chlorhexidine salt in the solution is between 1:1 to 1:5;
- 5 (ii) filling the lumen of the catheter with the solution for an effective period of time to allow the lumen of the catheter to swell;
- (iii) removing the solution from the lumen of the catheter; and
- 10 (iv) drying the catheter.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 July 2002 (04.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/051464 A3(51) International Patent Classification⁵: A61L 29/16 (74) Agents: TANG, Henry et al.; Baker Botts L.L.P. 30 Rockefeller Plaza, New York, NY 10112-0228 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/49205

(22) International Filing Date:
21 December 2001 (21.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/746,670 22 December 2000 (22.12.2000) US(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part
(CIP) to earlier application:
US 09/746,670 (CIP)
Filed on 22 December 2000 (22.12.2000)(71) Applicant (for all designated States except US): THE
TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE
CITY OF NEW YORK [US/US]; 116th Street and
Broadway, New York, NY 10027 (US).(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): MODAK, Shanta,
M. [US/US]; 184 Towland Avenue, River Edge, NJ 07661
(US); SAMPATH, Lester, A. [US/US]; 7 Lawrence Street,
Nyack, NY 10560 (US).(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,
GM, IIR, IH, ID, IL, IN, IS, JR, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PI, PT, RO, RU, SD, SB, SG,
SI, SK, SL, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).(88) Date of publication of the international search report:
21 November 2002Published:
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/051464 A3

(54) Title: ANTIMICROBIAL MEDICAL DEVICES

(57) Abstract: The present disclosure invention relates to medical devices treated with a solution comprising one or more solvents and a combination of chlorhexidine free base and a water-soluble chlorhexidine salt in a weight/weight ratio of between about 1:1 to about 1:5, preferably about 1:1.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inter. Application No. PC17US 01/49205
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L29/16		
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) IPC 7 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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 379 271 A (BECTON DICKINSON CO) 25 July 1990 (1990-07-25) page 3, line 46 - line 57; claims; examples	1-22
X	US 5 707 366 A (BYRON M PARKE ET AL) 13 January 1998 (1998-01-13) column 3, line 51 -column 4, line 7; claims; examples	1-22
X	WO 97 25085 A (MODAK SHANTA ;SAMPATH LESTER (US); COLUMBIA UNIVERSITY OF THE CIT) 17 July 1997 (1997-07-17) cited in the application page 36, line 25; claims page 37, line 25; claims	1,2, 8-13,21, 22
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
*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		
*E earlier document but published on or after the international filing date or priority date and in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
*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		
Date of the actual completion of the international search: 31 July 2002		Date of mailing of the international search report: 08/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HT Haarlem Tel. (+31-70) 340-3010, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer ESPINOSA, M

Form PCT/ISA/200 (continued sheet) (1st Ed. 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte rial Application No PCI/US 01/49205
C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	US 5 089 205 A (CHEN FUNG-BOR ET AL) 18 February 1992 (1992-02-18) cited in the application claims 3,7 ----	1-3
A	US 5 019 096 A (MODAK SHANTA M ET AL) 28 May 1991 (1991-05-28) cited in the application claims ----	1-22
A	EP 0 328 421 A (UNIV COLUMBIA) 16 August 1989 (1989-08-16) claims; examples & US 5 019 096 A 28 May 1991 (1991-05-28) cited in the application ----	1-22

From IECASACD10 (version 1.0, 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International Application No PCT/US 01/49205	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 0379271	A 25-07-1990	US 4925668 A AT 96333 T CA 2004367 A1 DE 69004106 D1 DE 69004106 T2 EP 0379271 A2 ES 2062316 T3 IE 893705 L JP 1839947 C JP 2234764 A JP 5053508 B	15-05-1990 15-11-1993 18-07-1990 02-12-1993 21-04-1994 25-07-1990 16-12-1994 18-07-1990 25-04-1994 17-09-1990 10-08-1993	
US 5707366	A 13-01-1998	US 5451424 A US 5165952 A US 5013306 A US 6261271 B1 AT 103497 T CA 2004366 A1 DE 69007631 D1 DE 69007631 T2 EP 0379269 A2 ES 2054229 T3 IE 64997 B1 JP 1993226 C JP 2234767 A JP 5023790 B US 4999210 A	19-09-1995 24-11-1992 07-05-1991 17-07-2001 15-04-1994 18-07-1990 05-05-1994 25-08-1994 25-07-1990 01-08-1994 04-10-1995 22-11-1995 17-09-1990 05-04-1993 12-03-1991	
WO 9725085	A 17-07-1997	US 5772640 A AU 730158 B2 AU 1523597 A CA 2241461 A1 EP 0874655 A1 JP 2000507842 T US 6083208 A WO 9725085 A1 US 6106505 A	30-06-1998 01-03-2001 01-08-1997 17-07-1997 04-11-1998 27-06-2000 04-07-2000 17-07-1997 22-08-2000	
US 5089205	A 18-02-1992	NONE		
US 5019096	A 28-05-1991	AT 88096 T AU 2989589 A AU 636767 B2 AU 7922991 A DE 68905939 D1 DE 68905939 T2 EP 0328421 A2 JP 2017071 A JP 7090039 B US 5133090 A US 5616338 A	15-04-1993 17-08-1989 06-05-1993 03-10-1991 19-05-1993 05-08-1993 16-08-1989 22-01-1990 04-10-1995 28-07-1992 01-04-1997	
EP 0328421	A 16-08-1989	US 5019096 A AT 88096 T AU 2989589 A AU 636767 B2 AU 7922991 A DE 68905939 D1	28-05-1991 15-04-1993 17-08-1989 06-05-1993 03-10-1991 19-05-1993	

Form PCT/ISA/21 (Patent family members) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International Application No PCT/US 01/49205	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0328421	A	DE 68905939 T2 EP 0328421 A2 JP 2017071 A JP 7090039 B US 5133090 A US 5616338 A	05-08-1993 16-08-1989 22-01-1990 04-10-1995 28-07-1992 01-04-1997

Form PCT/SA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
A 6 1 M 25/00 A 6 1 M 25/00 3 0 4
A 6 1 M 25/00 3 0 6
A 6 1 L 15/03

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

(72)発明者 モダック,シャンタ,エム.

アメリカ合衆国 0 7 6 6 1 ニュージャージー州,リバー エッジ,ハウランド アベニュー
1 8 4

(72)発明者 サムパス,レスター,エー.

アメリカ合衆国 1 0 9 6 0 ニューヨーク州,ナイアック,ローレンス ストリート 7

F ターム(参考) 4C081 AA02 AA12 AB17 AC02 AC03 AC08 BA14 BB06 BC01 CA011
CA131 CA171 CA201 CA211 CA231 CA271 CB041 CC01 CD021 CD32
CD33 CE01 CE02 DA01 DA02 DA03 DA04 DB07 DC14 EA02
EA06 EA13
4C167 AA01 BB06 CC08 FF01 GG01 GG04 GG41 HH07 HH08 HH10