I738714

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I738714 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：106104537 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 02 月 10 日

(51)Int. Cl.： ***A61M39/08 (2006.01)*** ***A61L2/18 (2006.01)***
A61L29/08 (2006.01) *A61M25/00 (2006.01)*
A61L101/34 (2006.01) *A61L101/36 (2006.01)*

(30)優先權：2016/02/12 美國 62/294,478

(71)申請人：美商醫藥成分公司 (美國) MEDICAL COMPONENTS, INC. (US)
美國

(72)發明人：巴布 彼庫馬 BABU, PREMKUMAR (US)；布羅札斯基 班傑明 R BROZANSKI, BENJAMIN R. (US)；帕加諾 麗莎 PAGANO, LISA (US)；班尼特 傑佛瑞 S BENNETT, JEFFREY S. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW	200520746A	US	6679870B1
US	2005/0215978A1	US	2010/0318040A1

審查人員：陳建宏

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：3 共 35 頁

(54)名稱

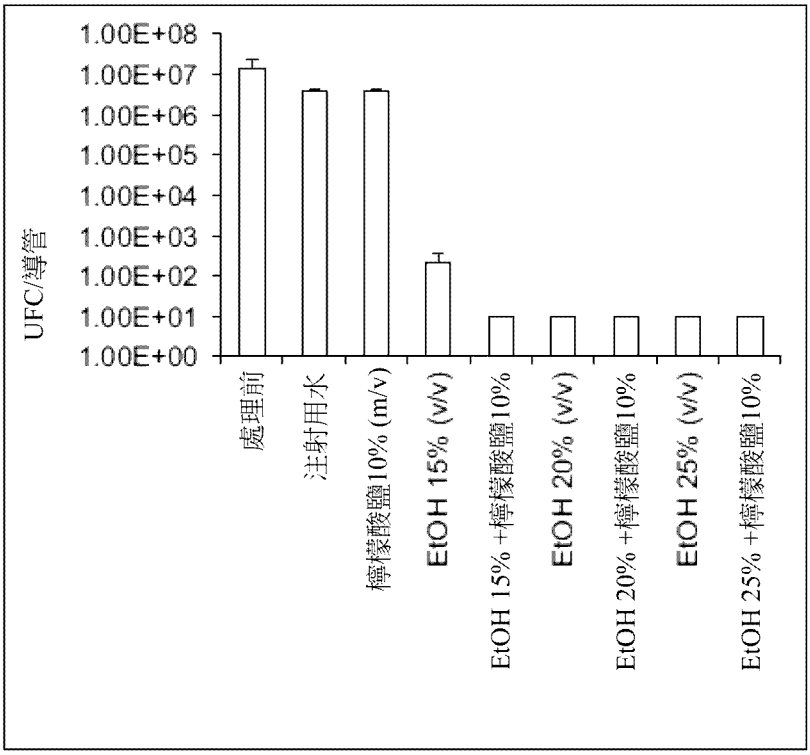
導管封存溶液及使用其處理生物膜之方法

(57)摘要

本發明之各種實施例係關於導管封存溶液及利用檸檬酸三鈉及乙醇(且特定而言作為抗凝血劑組分及/或抗菌劑組分之 4.0 重量/體積%至 15.0 重量/體積%之檸檬酸三鈉及作為抗菌劑組分之 15.0 體積/體積%至 25.0 體積/體積%之乙醇)的導管封存療法。使用該導管封存溶液及導管封存療法可減少醫藥程序期間之治療失敗，該等醫藥程序可利用導管藉由至少顯著地降低與血流感染、導管系統故障、栓塞形成、患者不適及患者疾病相關聯之風險來提供治療。此等益處可部分歸因於含該檸檬酸三鈉及乙醇之溶液的協同抗菌作用，在乙醇濃度最小的情況下產生有效導管封存溶液。

Various embodiments relate to catheter locking solutions and catheter locking therapies with use of trisodium citrate and ethyl alcohol, and in particular 4.0 to 15.0 weight/volume % trisodium citrate as an anticoagulant component and/or an antibacterial component and 15.0 to 25.0 volume/volume % ethyl alcohol as an antibacterial component. Use of the catheter locking solution and catheter locking therapy can reduce treatment failure during medical procedures that may employ catheters to supply treatment by at least significantly reducing the risks associated with bloodstream infections, catheter system malfunction, emboli formation, patient discomfort, and patient illness. These benefits can be partially due to the synergistic antibacterial effects of the trisodium citrate and ethyl alcohol in solution, generating an effective catheter locking solution with minimal concentrations of ethyl alcohol.

指定代表圖：



10 UFC，檢測極限

【圖1】

公告本

I738714

【發明摘要】

【中文發明名稱】

導管封存溶液及使用其處理生物膜之方法

【英文發明名稱】

CATHETER LOCKING SOLUTION AND METHOD OF TREATING FOR BIOFILM USING THE SAME

【中文】

本發明之各種實施例係關於導管封存溶液及利用檸檬酸三鈉及乙醇(且特定而言作為抗凝血劑組分及/或抗菌劑組分之4.0重量/體積%至15.0重量/體積%之檸檬酸三鈉及作為抗菌劑組分之15.0體積/體積%至25.0體積/體積%之乙醇)的導管封存療法。使用該導管封存溶液及導管封存療法可減少醫藥程序期間之治療失敗，該等醫藥程序可利用導管藉由至少顯著地降低與血流感染、導管系統故障、栓塞形成、患者不適及患者疾病相關聯之風險來提供治療。此等益處可部分歸因於含該檸檬酸三鈉及乙醇之溶液的協同抗菌作用，在乙醇濃度最小的情況下產生有效導管封存溶液。

【英文】

Various embodiments relate to catheter locking solutions and catheter locking therapies with use of trisodium citrate and ethyl alcohol, and in particular 4.0 to 15.0 weight/volume % trisodium citrate as an anticoagulant component and/or an antibacterial component and 15.0 to 25.0 volume/volume % ethyl alcohol as an antibacterial component. Use of the catheter locking solution and catheter locking therapy can reduce treatment failure during medical procedures that may

employ catheters to supply treatment by at least significantly reducing the risks associated with bloodstream infections, catheter system malfunction, emboli formation, patient discomfort, and patient illness. These benefits can be partially due to the synergistic antibacterial effects of the trisodium citrate and ethyl alcohol in solution, generating an effective catheter locking solution with minimal concentrations of ethyl alcohol.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

導管封存溶液及使用其處理生物膜之方法

【英文發明名稱】

CATHETER LOCKING SOLUTION AND METHOD OF TREATING FOR BIOFILM USING THE SAME

【技術領域】

當前所揭示之本發明之實施例係關於導管封存溶液及利用檸檬酸三鈉及乙醇(且特定而言作為抗凝血劑組分及/或抗菌劑組分之4.0重量/體積%至15.0重量/體積%之檸檬酸三鈉及作為抗菌劑組分之15.0體積/體積%至25.0體積/體積%之乙醇)的導管封存療法。

【先前技術】

導管為可插入至患者之身體中以用於提供各種治療之管形物體。血管內導管為用以經由身體之脈管提供治療之導管的常見形式。此類治療可包括血液透析、血管內冷卻、血管內超音波等。然而，導管插入術及導管插入術隨後之治療可與許多風險相關聯。舉例而言，可出現因導管中、導管上及/或導管周圍之病原菌生長及/或真菌生長所致之生物膜產生。生物膜產生可導致血凝塊形成以及血流感染。導管中、導管上及/或導管周圍亦可出現血栓形成及/或栓塞形成。舉例而言，血凝塊形成可由歸因於導管插入方法之內皮創傷及炎症引發。另一風險可來自固體自用於導管系統內之溶液的沈澱。生物膜產生、血凝塊形成及/或固體之沈澱可導致導管故障，例如導管阻塞。此外，此等狀況中之任一者可進一步導致對患者的潛在健康危險。

用於減少與導管插入術及導管插入術隨後之治療相關聯之風險的常見方法可為導管封存療法，其中可將導管封存溶液(例如，抗菌劑及/或抗凝血劑溶液)引入至導管之內腔中。導管封存溶液及導管封存療法可用於降低出現以上提及狀況中之任一者之傾向及/或緩解其影響。一般而言，在使用階段之間將導管封存溶液引入至導管系統中以減少細菌形成及血栓形成，且因此緩和生物膜產生及導管故障。習知的導管封存溶液可包括用於減少菌血症之抗菌劑及用於減少導管故障之任何可能性的抗凝血劑。

現有溶液及療法之一個缺陷為其無法有效地減少導致導管故障之趨勢。另一缺陷為其不可能有效地減少導致導管故障之趨勢同時亦減少可導致患者不適及患者疾病之影響。此外，許多現有導管封存溶液無法在不對導管系統產生不良影響之情況下預防導管故障。舉例而言，現有溶液可依賴於抗生素藥劑以產生抗菌作用。這可導致抗微生物劑耐藥性增加，其對患者可為不利的，尤其對於長期參與使用該導管系統之患者。其他溶液可經由使用對患者產生有毒環境從而導致不適、疾病及其他併發症之藥劑來產生抗菌及/或抗凝血作用。此外，許多溶液對導管系統有害，使得材料降解且充當用於縮短該導管系統之組成部件之使用壽命的催化劑。

一般而言，現有導管封存溶液已迫使醫師選擇導管封存療法，該導管封存療法為一種所要作用有利於另一種所要作用之折衷。舉例而言，現有導管封存溶液可由對於抗菌功能較好抑或對於抗凝血功能較好之組分組成，其中此類組分之組合無法呈現任何類型之緩和折衷之協同作用。作為另一實例，其他現有導管封存溶液可呈現良好抗菌作用，但對患者引起不適或具有對導管不利之影響。

當前所揭示之本發明之實施例針對克服以上確認問題中之一或多

者。

【發明內容】

所揭示之導管封存溶液可包括4.0重量/體積%(「w/v%」)至15.0重量/體積%之檸檬酸三鈉。檸檬酸三鈉可用作導管封存溶液之抗凝血劑組分及/或抗菌組分。導管封存溶液可進一步包括15.0 v/v%至25.0 v/v%之乙醇。乙醇可用作導管封存溶液之抗菌組分。一些實施例可包括包含含有4.0 w/v%至15.0 w/v%之檸檬酸三鈉及15.0 v/v%至25.0 v/v%之乙醇之水性溶液的導管封存溶液(「TCEA溶液」)。範圍內之其他比率可包括10.0 w/v%之檸檬酸三鈉及20.0 v/v%之乙醇，該比率可產生相對較溫和的抗微生物封存溶液。作為另一實例，10.0 w/v%檸檬酸三鈉及25.0 v/v%乙醇可用於產生相對較強的抗微生物作用封存溶液。

預期當前所揭示之本發明與導管系統一起使用，該導管系統可為留置導管系統或「永久性」導管系統。典型的導管系統可包括具有頂端(具有形成於其中之內腔)之管形軸、集線器連接器、回流腔室、抓握部分及針。可使用更多或更少件導管系統。舉例而言，當前所揭示之本發明可與主要由管形軸組成之導管系統一起使用。作為另一實例，導管系統可包括其他組件，諸如過濾器、氣囊等。雖然當前所揭示之本發明在本文中可被描述為與導管系統一起使用，但其當然不限於此類用途。導管封存溶液及導管封存療法可用於期望產生不含或大體上不含生物膜生長及/或血液凝固之環境之任何情形。舉例而言，使用方法可包括藉由將包括檸檬酸三鈉及乙醇之溶液引入至靶向環境且維持檸檬酸三鈉及乙醇溶液與靶向環境之間的接觸從而達到預防生物膜產生及根除在靶向環境中已產生之生物膜中之至少一者來處理生物膜的方法。

導管封存溶液之實施例可用於減少在可利用導管提供治療之醫藥程序期間的治療失敗。此可經由使用導管封存溶液之本發明實施例中的任一者及/或導管封存療法之本發明實施例中的任一者來實現。因此，導管封存溶液及/或導管封存療法可用於預防生物膜之產生及/或完全根除導管系統內已產生之生物膜。舉例而言，初始活體外測試展示單獨以10.0 w/v%濃度之檸檬酸三鈉對細菌存活不具有作用。以15.0 v/v%濃度之乙醇將細菌細胞自1.00 E+07減少至1.00 E+02且並未裂解所有細菌細胞。單獨的檸檬酸三鈉不抑制細菌細胞或提供充足藥劑來裂解細菌細胞。然而，以15.0 v/v%濃度之乙醇與以10.0 w/v%濃度之檸檬酸三鈉之組合引起細菌細胞之完整裂解(在檢測之臨限值下)。此外，相同或類似劑量可藉由在血液中使檸檬酸鹽離子螯合鈣離子以中斷血液凝固來抑制或預防凝血。

在一些實施例中，當導管未用於提供治療時及/或當導管未插入至患者之身體中時，可將導管封存溶液引入至導管之內腔中。舉例而言，可在用於血液透析之導管系統的透析階段之間使用導管封存溶液。可在導管未使用及/或未插入至患者中之持續時間內將導管封存溶液留下以駐留在內腔內(亦即，停留在內腔內)。在一些實施例中，可將導管封存溶液留下以駐留於內腔中持續預定之時間段，無論導管將不使用及/或保持在患者體外多長時間。

使用至少包含TCEA溶液之導管封存溶液可幾乎根除或完全根除內腔內存在之生物膜。此溶液亦可預防生物膜產生。此外，可在由導管封存溶液引起之導管材料的極少材料降解至無材料降解的情況下使用此溶液。可產生呈現對導管有益之pH之具有至少某一TCEA溶液之導管封存溶液，因此進一步限制對導管材料之不利影響。此外，TCEA溶液可藉由不引起血

漿蛋白質沈澱、不引起患者不適、顯著減少導管故障及具有與不包括使用三硝酸甘油酯(「GTN」)之導管封存療法一起使用之能力而對導管系統及/或患者產生其他益處。如以下將詳細解釋，導管封存溶液及導管封存療法之各種實施例可預防或至少顯著降低與血流感染、導管系統故障、栓塞形成、患者不適及患者疾病相關聯之風險。此外，至少具有某一TCEA溶液之導管封存溶液可提供檸檬酸三鈉組分作為抗凝血劑及/或抗菌劑，而所揭示範圍內之用於產生TCEA之檸檬酸三鈉可產生強化乙醇之抗微生物作用的意外結果。

當前所揭示之本發明之其他實施例可與其他導管封存劑及導管封存療法結合使用。此等可包括(但不限於)溶栓劑、肝素溶液、鹽水溶液、鹽酸溶液、其他螯合劑、其他醇、其他生物膜瓦解劑、沖洗技術、正壓技術、纖維蛋白溶解療法等。應注意，使用諸如肝素之其他導管封存溶液劑(例如)可刺激生物膜對導管表面之黏著性，且因此當將TCEA溶液與其他導管封存溶液劑結合使用時應注意。肝素之其他副作用可包括出血增加、皮膚皮疹、頭痛、發冷症狀及胃部不適。若患者在較長時間段(例如持續數月或更長之持續時間)內經受肝素，則較不常見的副作用可為骨強度減輕。在懷孕之患者使用期間，此等副作用可能加劇。肝素之罕見副作用為被稱作肝素誘導之血小板減少症(「HIT」)的病況。HIT有時被不正確地稱為「肝素過敏」。HIT為具有產生較低血小板數之自身免疫過程。其發生於少數患者中(約3%至5%之經受肝素治療之患者)，但其具有極嚴重之症狀，包括凝固惡化及新凝塊產生，此可導致中風、心臟病發作、深層靜脈栓塞及死亡。

雖然藉由本文提供之技術溶液使得此等潛在的優點成為可能，但該

等優點不需要實現。可實施本發明之導管封存溶液及導管封存溶液療法以實現技術優勢，無論此等潛在優勢是否已單獨地或以組合形式找到或實現。

本發明之其他特徵、態樣、目標、優勢及可能的應用將自以下結合附圖及所附申請專利範圍描述之例示性實施例及實例之研究而變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

本發明之以上及其他目標、態樣、特徵、優勢及可能的應用將自結合以下圖式呈現之以下其更特定之描述而更加顯而易見，其中：

圖1為描繪與含檸檬酸三鈉及乙醇之溶液之抗菌協同作用相關的測試結果之曲線圖，且特定而言為菌株之菌落形成單位隨具有各種濃度之檸檬酸三鈉及乙醇之溶液而變化的曲線圖。

圖2為建立用於確定例示性導管封存溶液是否可根除活細菌且預防生物膜再生之例示性實驗。

圖3A至圖3D展示十二個例示性調配溶液在例示性加速老化研究期間之穩定性結果，其中圖3A展示pH之變化，圖3B展示RI之變化，圖3C展示密度之變化，且圖3D展示重量損失。

【實施方式】

以下描述屬於當前預期進行本發明之實施例。此描述不被視為限制性意義，而僅出於描述本發明之一般原理及特徵之目的而進行。本發明之範疇應參考申請專利範圍判定。

預期經由注射用水(「WFI」)使用導管封存溶液，且因此導管封存溶液可為水性溶液。進一步預期約75%之溶液以包括水。所揭示之導管封存

溶液之實施例可包括含檸檬酸三鈉之水性溶液。導管封存溶液之其他實施例可包括含乙醇之水性溶液。一些實施例可包括含檸檬酸三鈉及乙醇之水性溶液。一例示性實施例在本文中被稱為「TCEA溶液」，其可包括包含具有範圍介於4.0重量/體積%(「w/v%」)至15.0重量/體積%內之濃度的檸檬酸三鈉及具有範圍介於15.0體積/體積%(v/v%」)至25.0體積/體積%內之濃度的乙醇之水性溶液。檸檬酸三鈉之濃度以每總體積溶液之檸檬酸三鈉之重量量測。乙醇之濃度以每總體積溶液之乙醇之體積量測。在各種實施例內，檸檬酸三鈉組分可用作抗凝血劑及/或抗菌劑。此外，乙醇組分可用作抗菌劑。當在本發明內提及抗菌作用時，應理解，此作用亦涵蓋抗微生物作用、抗生素作用、抗真菌作用及防腐作用。

參見圖1，發現具有含有濃度範圍介於4.0 w/v%至15.0 w/v%內之檸檬酸三鈉之水性溶液之導管封存溶液具有微小的抗菌作用。具有含有濃度範圍介於15.0 v/v%至25.0 v/v%內之乙醇之水性溶液之導管封存溶液亦具有微小的抗菌作用。然而，至少包含TCEA溶液之導管封存溶液具有顯著抗菌作用且可幾乎根除或完全根除在預定時間段內與TCEA溶液維持接觸的環境內之生物膜。應注意，檸檬酸三鈉組分可用作抗凝血劑及/或抗菌劑。此外，在本發明之範圍內使用檸檬酸三鈉來產生TCEA可產生強化乙醇之抗微生物作用的意外結果。

圖1中之曲線展示測試資料之結果，該測試資料揭露檸檬酸三鈉及乙醇在形成TCEA溶液時之協同抗菌作用。舉例而言，對包含10.0 w/v%濃度之檸檬酸三鈉及15.0 v/v%、20.0 v/v%及25.0 v/v%濃度之乙醇(亦即，乙醇或EtOH)的TCEA溶液之抗生物膜特性進行初始分析測試。以以下方式進行測試。

測試溶液

乙醇15%、20%及25% (v/v) + 檸檬酸三鈉10% (w/v)

對照組：乙醇15%、20%及25%

檸檬酸三鈉10%

注射用水

測試之材料為片段，各為1公分長之無菌導管Chronoflex (「導管片段」)。所使用的菌株為金黃色葡萄球菌CIP 65.25 (耐二甲氧苯青黴素)。

研究設計

生物膜形成於充氣微醱酵器中，其中導管片段固定至該微醱酵器之內部可卸除式玻璃載片上。將來自凍結原料之菌株培養於胰蛋白酶解酪蛋白大豆培養液(「TSB」)中。使用10^8個細胞之接種物來接種含有導管片段之微醱酵器。使用每小時54毫升(「mL/h」)之TSB的連續流及具有在0.3巴下之壓縮無菌空氣之恆定通氣來獲得連續流通過培養條件。在培育24小時之後，導管片段自培育箱移除且自其對應的微醱酵器裝置分離。接著將各導管片段在1 mL之鹽水中謹慎地沖洗。

為測定在經受測試溶液或使之與測試溶液接觸之前(亦即，處理之前)形成至導管片段上之生物膜內之活細胞的數目，藉由音波處理及渦流將生物膜(各病毒株一式三份)再懸浮於TSB中。對所得懸浮液進行連續稀釋且塗覆至適當瓊脂板上，以在攝氏37度(「℃」)下隔夜培育之後測定活細胞之數目。

同時，將待測試之導管片段放入含有1 mL不同封存溶液之試管中：(i) 15%、20%及25% (vol/vol)之乙醇；(ii) 10% (vol/vol)之檸檬酸三鈉；(iii)乙醇/檸檬酸三鈉混合溶液(15%至10%、20%至10%、25%至10%

(vol/vol))，其中乙醇濃度為15%、20%及25%，且檸檬酸三鈉濃度為10%；及(iv)作為對照之注射用水。對於每一個生物體，將實驗重複三次，且在各處理分析期間，在37℃下將導管片段暴露於不同溶液持續24小時。隨後，將導管片段移除，用鹽水沖洗一次，且測定附著活微生物之數目，如上文所描述。在圖1中，活細胞之數目表示為菌落形成單位(「CFU」)，且細菌數表示為十進位對數log10。(注意：圖1將CFU表示為UFC，UFC為菌落形成單位(unité formant colonie)之首字母縮寫且為與CFU相同之量測單位)。實驗條件中之檢測極限為每KT片段10 CFU，因此檢測之臨限值為每KT片段10 CFU。KT為在測試期間使用之導管樣本，且其長度可在3公分至5公分之範圍內。KT可為已被切割(通常1公尺長)且被置放於微醱酵器裝置中以使得在導管之表面處形成生物膜之導管的標本。在生物膜形成且被置放成與待測試之導管封存溶液接觸之後，獲得仍存在於導管之表面處之細菌活細胞之量測數目。檢測之極限為每導管標本10個菌落形成單位。

結果

表I

	平均	標準差
處理之前	1.30 E+07	9.72E+06
注射用水	3.64 E+06	3.80E+05
檸檬酸鹽10% (m/v)	3.64 E+06	3.80E+05
EtOH 15% (v/v)	2.12 E+02	1.46E+02
EtOH 15% +檸檬酸鹽10%	1.00 E+01	
EtOH 20% (v/v)	1.00 E+01	
EtOH 20% +檸檬酸鹽10%	1.00 E+01	
EtOH 25% (v/v)	1.00 E+01	
EtOH 25% +檸檬酸鹽10%	1.00 E+01	

注意：乙醇表示為EtOH；檸檬酸三鈉表示為檸檬酸鹽(citrate或cit)。

自表I及圖1中呈現之資料明確，單獨以10.0 w/v%濃度之檸檬酸三鈉對細菌存活不具有作用。此外，單獨以15 v/v%濃度之EtOH並未裂解所有細菌細胞。然而，以15 v/v%、20 v/v%及25 v/v%濃度之EtOH與10 w/v%濃度之檸檬酸三鈉混合引起完全裂解細菌細胞。注意，檢測之臨限值為每KT片段10 CFU，因此在此檢測之臨限值下遵守細菌細胞之完全裂解。來自初始測試之結果表明在20 v/v%與25 v/v%之活體外EtOH之間不存在顯著差異。然而，在實際臨床實踐中，由於洩漏、蒸發等，較高濃度之EtOH可產生逐漸變大之抗微生物作用。舉例而言，相比於使用15 vv%之EtOH，使用20 v/v%及25 v/v%之EtOH已在裂解細菌中產生顯著更大作用。在裂解細菌時單獨使用20 v/v%之EtOH與25 v/v%之EtOH之間似乎無顯著差異。

在預定時間段內維持與導管封存溶液(其可包括TCEA溶液)接觸之環境可被稱為靶向環境。靶向環境可在導管系統之至少一部分內，例如，在導管系統之內腔內。表I展示幾乎所有已產生於導管之內腔內之病原菌及/或真菌可在與TCEA溶液接觸之後被殺滅，從而幾乎根除或完全根除包含細菌及/或真菌之生物膜。與單獨使用肝素或單獨使用低至高濃度之檸檬酸三鈉之現有導管封存溶液及療法相反，導管封存溶液具有抗凝血及抗微生物作用兩者。較高濃度之檸檬酸三鈉可具有抗微生物作用，但與本發明之導管封存溶液相比可對患者具有較大副作用。

當前所揭示之導管封存溶液之有益作用可歸因於乙醇組分能夠穿透生物膜且藉由蛋白質變性殺滅微生物、真菌及其他病原體。應注意，雖然

乙醇可呈現抗生素作用，但乙醇不為抗生素。因此，使用乙醇並不提高抗微生物耐藥性。藉由乙醇殺滅之微生物之實例可包括(但不限於)金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯氏桿菌(Klebsiella pneumoniae)、銅綠假單胞菌及假絲酵母屬等。此外，相同或類似劑量可藉由在血液中使檸檬酸鹽離子螯合鈣離子以中斷血液凝固來預防或至少抑制凝血。

如上文所描述，以此類濃度組合使用檸檬酸三鈉及乙醇以形成TCEA溶液產生幾乎根除或完全根除生物膜及/或至少預防生物膜在靶向環境內之任何顯著形成的未預期結果。舉例而言，熟習此項技術者將不期望乙醇濃度低至25.0 v/v%以呈現有效抗菌作用，使單獨有效抗菌劑以低於25.0 v/v%之乙醇濃度起作用。此外，如以上所示，檸檬酸三鈉與乙醇之各種組合之測試結果不呈現與兩種微小抗菌作用之混合相關聯之非線性關係，且特定而言表明任何組合將產生顯著抗菌作用之任何非線性關係。此外，無已知的微生物學或化學理論表明當以此方式將檸檬酸三鈉與乙醇組合時與抗菌特性相關聯之協同作用。

具有低至或低於25.0 v/v%之乙醇濃度之導管封存溶液亦可對導管較有益。乙醇可使得常用於製造導管之材料(例如，矽酮、聚胺酯、聚乙烯、聚四氟乙烯、碳氮烷等)材料降解。發明人已發現具有至少70 v/v%之乙醇濃度之溶液已對導管材料產生材料降解作用。因此，較低濃度之乙醇自材料降解觀點來看可為較佳的。舉例而言，使用具有乙醇濃度低至或低於25.0 v/v%之導管封存溶液可完全不產生材料降解，或至少不產生材料降解以便減少導管之使用壽命。最小化或甚至預防因導管封存溶液所致之材料降解可維持導管系統之材料完整性及機械完整性，且因此不在導管系統上產生未預期的病毒株。

具有乙醇濃度低至或低於25.0 v/v%之導管封存溶液可進一步有益於導管系統及/或患者，此係因為高於25.0 v/v%之乙醇濃度可易於使得產生血漿蛋白質沈澱，血漿蛋白質沈澱之產生導致增加之導管故障及/或栓塞形成之風險。此外，使用高於25.0 v/v%之乙醇濃度可產生其他副作用，諸如患者不適及疾病(例如，噁心、頭痛、醇味、呼吸窘迫等)。

TCEA溶液可進一步用於產生呈現範圍介於4.0至8.0內之pH水準之導管封存溶液，該pH水準亦可有益於導管系統，因為具有超出此範圍之pH水準之溶液可產生導管材料之材料降解且增加導管系統上之未預期病毒株之風險。此外，超出4.0至8.0之範圍之pH水準可導致引起沈澱，沈澱可產生導管系統之故障及/或對患者之潛在危險。

TCEA溶液可進一步用於在不添加三硝酸甘油酯(「GTN」)的情況下產生導管封存溶液。舉例而言，檸檬酸三鈉部分不溶於乙醇，因此可不必使用GTN來抑制及/或減少具有範圍介於15.0 v/v%至25.0 v/v%內之乙醇濃度之導管封存溶液中的檸檬酸三鈉沈澱形成。因此，可產生導管封存溶液而無檸檬酸三鈉沈澱之風險，其中導管封存溶液具有至多25.0 w/v%之乙醇且不含GTN。換言之，至少包含某一TCEA溶液之導管封存溶液可用作在靶向環境處呈現本文中所描述之益處中之任一者或所有的抗菌劑及/或抗凝血劑，其中該靶向環境不含GTN或至少不含將添加以預防沈澱形成之GTN。不包括GTN之益處可為產生具有較少組分之導管封存溶液。此可針對相同處理效果產生較大經濟價值。此外，一些個體對GTN呈現過敏反應，GTN對導管材料及特性之作用為未知的，且製造GTN可為困難的。

由發明人進行之例示性研究探究了包括10.0 w/v%檸檬酸三鈉及

25.0%乙醇之導管封存溶液之穩定性。此外，已以相同組分比率進行加速老化測試。檸檬酸三鈉在預防導管血栓方面可為高效的(亦即，可為有效抗凝血劑)。在製備導管封存溶液中，發明人已發現較低濃度之檸檬酸三鈉溶液可較溶於乙醇。此外，具有在30.0 w/v%與46.7 w/v%之間的濃度之檸檬酸三鈉溶液可顯著減少細菌細胞生長(亦即，可為有效抗菌劑)，但不可根除細菌。具有為25.0 v/v%之濃度之乙醇溶液可抑制但不可根除成熟生物膜(例如，金黃色葡萄球菌)。具有高於40.0%之濃度之乙醇溶液可抑制細菌生長(亦即，可為有效抗菌劑)。具有高於60.0%之濃度之乙醇溶液可實現活細菌之完全根除。可採用藉由乙醇之快速殺滅細菌率來預防細菌變得形成於導管之表面上，且因此預防生物膜生長。

在研究期間，已測試所揭示之導管封存溶液來確定其是否可根除活細菌且預防生物膜之再生。(*參見*圖2)。已針對金黃色葡萄球菌(耐二甲氧苯青黴素)測試導管封存溶液。僅具有檸檬酸三鈉(10 w/v%)之溶液對細菌存活不具有作用。僅具有EtOH (在15 v/v%下)之溶液未裂解所有細菌細胞。包括與檸檬酸三鈉(在10 w/v%下)混合之EtOH (在15 v/v%下)的混合物之溶液引起完全裂解細菌細胞(在檢測之臨限值下)。

在例示性調配物中，發明人已製備含有10.0 w/v%檸檬酸三鈉、25.0 v/v%乙醇及不同量之檸檬酸的十二種溶液。亦已製備含有10.0 w/v%檸檬酸三鈉(在125毫升之水中溶解25公克之檸檬酸三鈉且pH經調整為5.0至7.0；用水Qs為250毫升)及25.0 v/v%乙醇(將125毫升之乙醇添加至500毫升之VF且用水Qs)之另一溶液作為對照。已貫穿樣本製備以某些間隔量測pH水準及折射率(「RI」)水準，量測之結果呈現於表II中。

表II

溶液製備	濃度mg/mL	乙醇體積(mL)	檸檬酸(g)
1	10	50	0.5
2	10	50	1
3	10	50	1.5
4	10	50	2
5	10	50	2.5
6	10	50	3
7	10	50	3.5
8	10	50	4
9	10	50	4.5
10	10	50	5
11	10	50	5.5
12	10	50	6

已如下進行對上述例示性調配物之穩定性研究之程序。

注射器及小袋製備：

手動填充注射器且扭轉蓋

使用DuraLock -C之當前包裝材料(盒/小袋)

標記盒/小袋

小袋含有5/2.5 mL注射器

每一時間點製備總計25個注射器。每一樣本溶液總計75個注射器。

注射器：1至15：具有紅色Sanxin蓋之Sanxin 3 mL注射器

注射器：16至25：具有Vitalmed藍色蓋之BD 3 mL注射器

每一樣本製備總計15個小袋。

將小袋密封

除菌樣本：

樣本經γ除菌

在盒返回小袋且對樣本檢測任何沈澱之後

將樣本放置於腔室中(條件)：

在40℃/NMT 25% RH下將樣本放置於腔室中

加速老化之時間點為0個月、3個月，及

6個月

在腔室中監測溫度及濕度

T0 = 0個月，T3 = 3個月，T6 = 6個月

參見圖3A至圖3D及表III，揭示十二種例示性調配溶液之結果。如可見，藉由添加檸檬酸三鈉，pH降低，RI增大，且密度增大。來自T0樣本及T3樣本之密度(溶液中之組分之質量濃度的總和)中不存在統計差異。溶液之外觀為透明的(亦即，T0樣本及T3樣本具有與水相同之透明度)。T0樣本之可萃取體積在25次之25次中> 2.5 mL。T3樣本之可抽出的體積在25次之23次中> 2.5 mL。蓋未恰當地密封且鹽形成於蓋之外部上。因此，結果表明10 w/v%之檸檬酸三鈉及25 v/v%乙醇之溶液在三個月之後保持穩定且可溶(加速= 1 yr實時)。

表III

T0 pH	T3 pH	%差異
6.45	6.63	2.8
6.02	6.32	4.8
5.84	5.99	2.6
5.75	5.88	2.1
5.61	5.78	3.2
5.44	5.69	4.5
5.37	5.65	5.3
5.29	5.55	4.8
5.27	5.49	4.2
5.13	5.41	5.5
5.06	5.34	5.6
4.89	5.22	6.7

如上文所描述，各種所揭示之導管封存溶液及導管封存療法可用於預防或減少導管故障。導管故障之一種形式為形成導管阻塞。阻塞可在導管插入期間之任何時間及/或在經由導管系統提供治療期間之任何時間出現。舉例而言，插入至患者之身體中之導管軸可變得由血漿及纖維蛋白覆蓋，其中血小板及白血球開始黏附至其上，使得細菌定殖、較多纖維蛋白形成、血液凝固，且接著形成血栓。血栓形成可出現於導管之內腔內、導管之頂端之表面上，及/或導管之頂端之附近內，從而經由阻塞阻塞導致導管故障。當形成於表面上時，阻塞形成之血栓可黏附至導管系統之內部表面及/或外部表面，其中血栓阻塞導管系統內之流動。導管系統內之阻塞可在血液及/或存在的栓塞經由頂端回流至內腔內部時出現，導致流動阻塞。使用包含TCEA之導管封存溶液可藉由抑制血栓形成預防或至少顯著降低血栓型阻塞之風險，如上文所描述。

阻塞亦可由血漿蛋白質沈澱、來自導管封存溶液之組分的固體粒子沈澱、來自與導管系統一起使用之供應治療之組分的固體粒子沈澱及其他沈澱形成機制產生。此等沈澱可以如上文所描述之類似方式導致阻塞。此等沈澱以及血栓形成亦可對患者導致潛在危險，即使未由其形成阻塞。舉例而言，沈澱形成及/或血栓形成可進入血流且導致栓塞。使用包含TCEA之導管封存溶液可預防或至少顯著減少沈澱形成之風險，如上文所描述。

所揭示之為TCEA溶液之每一組分之濃度範圍。由於預期檸檬酸三鈉及乙醇之相對濃度將提供各種所要的作用而揭示範圍。舉例而言，雖然較低濃度之乙醇可通常較有益於減少導管系統上之病毒株，降低沈澱之風險且減少其他副作用，但乙醇在殺滅許多類型之微生物而不使該等生物體上發展出抗微生物劑耐藥性中呈現廣泛作用。因此，可期望接近範圍之頂部(例

如，接近25.0 v/v%)之乙醇濃度以將抗菌作用增至最大，而可期望接近範圍之底部(例如接近15.0 v/v%)之乙醇濃度以將患者不適或導管系統病毒株降至最低。可採用他相對組分濃度以適應患者之病況及導管系統之類型。

作為實例，範圍內之比率可包括10.0 w/v%之檸檬酸三鈉及20.0 v/v%之乙醇，該比率可產生相對較溫和的抗微生物封存溶液。作為另一實例，10.0 w/v%檸檬酸三鈉及25.0 v/v%乙醇可用於產生相對較強的抗微生物作用封存溶液。

導管封存療法可包括與導管封存溶液一起使用以在靶向環境處實現所要作用中之任一者的方法。導管封存療法可包括將導管封存溶液引入內腔內，其中藉由內腔及/或內腔之內部表面限制之容積為靶向環境。在一些實施例中，當導管未用於向患者提供治療時(例如，在用於血液透析之導管系統之透析階段之間)，可將導管封存溶液引入內腔內。導管封存療法可進一步包括沖洗步驟、正壓施加步驟等。

如上文所描述，導管封存溶液之使用不必限制於與導管系統一起使用。舉例而言，使用方法可包括藉由將包括檸檬酸三鈉及乙醇之溶液引入至靶向環境且維持檸檬酸三鈉及乙醇溶液與靶向環境之間的接觸從而達到預防生物膜產生及根除在靶向環境中已產生之生物膜中之至少一者來處理生物膜的方法。

在本發明之例示性實施例中，導管系統可首先藉由一定體積之含水、0.9%氯化鈉之水性溶液或鹽水溶液沖洗以充分移除可存在於導管系統內之殘渣、纖維蛋白、沈澱及其他沈積物(例如，脂質、藥物等)。沖洗流體之量可為約5.0 mL至10 mL，但將通常取決於導管系統及靶向環境之狀況。隨後，可將一定體積之導管封存溶液引入至導管系統中，該導管封

存溶液可限於內腔、限於導管系統之另一部分，或貫穿整個導管系統注入。可使得導管封存溶液在預定時間段內駐留(或停留)於靶向環境處。替代地或另外，可使得導管封存溶液駐留於靶向環境處以維持內腔之開放、頂端之開放及/或導管系統之另一部分的開放。一般而言，此將視靶向環境、導管系統及TCEA溶液之相對組分而定。

一般而言，用於給定導管封存療法之導管封存溶液之體積可為將與靶向環境維持足夠接觸以實現所要結果之量。導管封存溶液之此量可為將確保導管封存溶液與靶向環境之間的充足接觸維持預定時間段之量。舉例而言，導管封存溶液之此量可為將足以填充導管之整個內腔(只要內腔為靶向環境)之量。舉例而言，可使用0.03 mL之導管封存溶液來填充周邊導管之內腔，可使用0.4 mL之導管封存溶液來填充4 French中線導管之內腔等。此外，若整個導管系統(如相對於僅內腔)為靶向環境且導管系統包括額外零件(例如，靜脈入口)，則可包括入口之儲集器及入口之任何其他連接部件之體積。此外，若導管封存溶液能夠自導管系統漏泄，則導管封存療法可包括注射額外導管封存溶液以確保導管封存溶液與靶向環境之間的充足接觸維持所要時間段。舉例而言，若內腔為靶向環境且導管封存溶液能夠自靶向環境漏泄，則可進行超出用以填充內腔之量之額外15%至20%之導管封存溶液的注射。

導管封存溶液駐留或停留於導管系統內之時間段可取決於許多因素。一般而言，時間段將為導管系統未用於提供治療之持續時間。以此方式使用導管封存溶液可被稱為「封存導管」。對於典型的透析階段，階段之間的時間段可為12小時至24小時，且因此導管封存溶液可在此持續時間內停留於導管系統內。

額外沖洗步驟可在封存導管之後及/或在經由導管系統提供治療之前進行。舉例而言，可經由以上類似描述之沖洗技術自導管系統抽吸導管封存溶液。可完成抽吸以「更新」導管封存溶液(亦即，沖洗出導管封存溶液且引入更多相同或不同導管封存溶液)。可進一步進行抽吸以將導管系統準備用於向患者提供治療(例如，提供藥物治療)。若導管封存溶液可被引入至血流中而無對患者產生傷害之風險，則可不進行抽吸(亦即，相對於自導管系統移除而不引入至血流中，導管封存溶液可強制進入患者之血流中)。可在對患者具有最小副作用的情況下進行將TCEA溶液引入至血流中，且因此若期望不進行抽吸，則抽吸可不為導管封存療法之部分。此係因為若釋放至患者之血流中，則包含TCEA溶液之導管封存溶液可不顯著提高患者之毒性之風險。

雖然意欲使靶向環境至少在導管系統之內腔之一部分內，但靶向環境可為導管系統之任何部分(例如，導管軸之外部表面、過濾器部分、氣囊部分、靜脈入口之儲集器等)及/或一定體積之導管系統外部的空間(例如，在患者之身體內且在導管系統之外部)。舉例而言，導管封存溶液可為有毒的，因此相應的導管封存療法可經設計(諸如)以藉由保持在導管系統內(除非自導管系統可控制地沖洗(亦即，抽吸))來防止導管封存溶液進入血流。在一些實施例中，導管封存療法可如此使得導管封存溶液保持位於特定生物膜位點處，該位點可為導管系統內(例如，內腔內，過濾器內等)之位點。在其他實施例中，導管封存溶液可為較低毒性或甚至無毒性的，以使得導管封存療法可經設計以至少允許將少量導管封存溶液引入至血流中(有意或無意)而不對患者造成損傷或傷害。在其他實施例中，導管封存療法可經設計以導致導管封存溶液進入血流以便提供某種形式之治

療。

其他實施例可包括沖洗、封存、抽吸及/或更新方案。此可包括在指定時間段更新導管封存溶液，其中導管系統已被封存且在延長的時間段內未使用。舉例而言，對於典型透析階段，可在透析階段之後沖洗導管系統，接著封存持續12至24小時之時間段，同時在每8小時之後更新導管封存溶液，並接著再次沖洗以在封存時間段之後將導管系統準備用於與透析相關聯之後續治療。

其他實施例可包括預填充於除菌注射器中之導管封存溶液，其中第一組注射器中之每一注射器包括第一顏色蓋且第二組注射器中之每一注射器包括第二顏色蓋。作為實例，第一顏色可為紅色且第二顏色可為藍色。紅色蓋可用於表示意欲與經指定用於動脈內腔之導管一起使用之注射器。藍色蓋可用於表示意欲與經指定用於靜脈內腔之導管一起使用之注射器。導管封存療法之其他實施例可包括在導管系統中施加正壓以抑制及/或預防血液或其他物質流入至導管系統中。舉例而言，可使用技術以確保在停止提供治療之前在導管系統內呈現正差壓，從而在停止提供治療時將血液流入之風險降至最低。正壓之施加亦可在導管封存療法方案之每一階段之前及/或之後應用。

將測試例示性溶液以使用病原體之若干代表對生物膜且對成熟生物膜分析乙醇25%-檸檬酸鹽(5%至15%)之混合物之抗生物膜特性。在兩個實例中提供用於產生該等結果之測試。

實例I

待測試溶液：

乙醇25% (vol/vol) +檸檬酸三鈉5%至10%及15%

對照組：乙醇25%、檸檬酸三鈉5%、檸檬酸三鈉10%、檸檬酸三鈉15%、鹽水

待測試材料：

無菌導管(Chronoflex™、Carbothane™、矽酮、Tecothane™及Pellethane®)之片段(各1 cm長)。

菌株：

表皮葡萄球菌CIP 68.21

金黃色葡萄球菌CIP 65.25 (耐二甲氧苯青黴素)

綠膿桿菌ATCC 27853

肺炎克雷伯氏桿菌LM21

白色念珠菌SC5314

使菌株生長於潛溶型培養液(LB)及基本培養基(M63B1)中且使真菌物種生長於補充有0.4%葡糖之0.67%酵母氮基礎中(酵母氮基(YNB)，Difco™)。

量測對成熟(24 h大)生物膜之作用

生物膜形成於充氣微醱酵器中，如由Ghigo JM, Nature, 2001年7月26日；412(6845):442-5在「Natural conjugative plasmids induce bacterial biofilm development.」中所描述。此等醱酵器經形成而具有固定至微醱酵器之內部卸除式玻璃載片上之導管片段。將來自凍結原料之菌株培養於M63B1-0.4%麩胺酸鹽(Glu)或YNB-0.4% Glu介質中隔夜。使用10^9個桿菌、10^8個球菌或10^7個白色念珠菌細胞之接種物來接種含有導管片段之微醱酵器。使用100 mL/h之M63B1-0.4%Glu介質(菌株)抑或YNB-0.4%Glu(酵母)之連續流及具有壓縮無菌空氣之恆定通氣(0.3巴)來獲得連

續流通過培養條件。此高輸入之新鮮介質避免顯著的浮游生長。在培育24 h之後，將片段自培育箱移除且自裝置分離。

接著在1 mL之鹽水中謹慎地沖洗每一片段。為測定形成至導管片段上之生物膜內之活細胞的數目，藉由音波處理及渦流將生物膜(各病毒株一式三份)再懸浮於5 ml M63B1基本介質或YNB介質中。對所得懸浮液進行連續稀釋且塗覆至適當瓊脂板上以在37℃下隔夜培育之後測定活細胞之數目[菌落形成單位(CFU)]。細菌數表示為十進位對數(log10)。

實驗條件中之檢測極限為每KT片段1.6 log10 (40 CFU)。同時，將待測試片段放入含有1 mL之不同封存溶液之試管中：(i) 25%之乙醇，(ii) 5%、10%、15%之檸檬酸三鈉，(iii)乙醇/檸檬酸鹽混合溶液(25%至5%、25%至10%、25%至15%)及(iv)作為對照之0.9%氯化鈉。對於每一個生物體，將實驗重複三次，且在每一處理分析期間，在37℃下將導管片段暴露於不同溶液持續4 h、24 h及48 h。隨後，移除導管片段，用鹽水沖洗一次，且測定附著活微生物之數目(CFU)，如上文所描述。

實例II

待測試溶液：

乙醇25% (vol/vol) +檸檬酸三鈉5%至10%及15%

對照組：乙醇25%、檸檬酸三鈉5%、檸檬酸三鈉10%、檸檬酸三鈉15%、鹽水

待測試材料：

無菌導管(Chronoflex™、Carbothane™、矽酮、Tecothane™及Pellethane®)之片段(各1公分長)。

菌株：

表皮葡萄球菌CIP 68.21

金黃色葡萄球菌CIP 65.25 (耐二甲氧苯青黴素)

綠膿桿菌ATCC 27853

肺炎克雷伯氏桿菌LM21

白色念珠菌SC5314

量測對生物膜之作用

溶液：(i) 25%之乙醇，(ii) 5%、10%、15%之檸檬酸三鈉，(iii)乙醇/檸檬酸鹽混合溶液(25%至5%、25%至10%、25%至15%)及(iv)作為對照之0.9%氯化鈉。

將導管片段(1 cm長)引入至24孔板中。

藉由細菌/真菌懸浮液接種對照組及封存溶液以在LB培養液(細菌)或YNB-0.4% Glu(真菌)中得到等效於0.5麥克法蘭(McFarland)標準(1×10^6 CFU/mL之初始密度，1/100稀釋)之渾濁度。

將具有接種物之0.5 ml之封存溶液(或對照組)引入至含有片段之每一孔中。將板置放於90 rpm之搖盪器上且在37℃下培育72 h。每24 h藉由新鮮培養液補充生長介質以支援微生物在裝置中生長。

為測定72 h之後每個導管片段上之細菌負載，將片段轉移至填充有500 μL鹽水之孔且放回搖盪器上1 min以將殘餘生物體自片段表面移除。

接著將片段放入0.5 mL之標準生理鹽水中且超聲處理5 min以破壞任何生物膜。將來自所得溶液之樣本塗覆於LB瓊脂上且培育72 h。每24 h針對活菌落檢測板。檢測之下限為1.6 log10 (40 CFU)。在各別天數一式兩份地測試所有分離株。

熟習此項技術者將顯而易見，按照本發明之以上教示，對所描述之

實例及實施例做出大量修改及變化為可能的。所揭示之實例及實施例僅為出於說明之目的而呈現。其他替代實施例可包括本文揭示之特徵中之一些或全部。因此，意欲涵蓋如可出現於本發明之真實範疇內之所有此類修改及替代實施例，本發明之真實範疇給定為其全部範圍。另外，所揭示之一系列值為揭示之範圍內之每一數值，包括端點。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種水性導管封存溶液，其由以下組成：

4重量/體積% (「w/v%」)至10重量/體積%之檸檬酸三鈉；

25體積/體積% (「v/v%」)之乙醇；及

水。

【第2項】

一種水性導管封存溶液，其由以下組成：

10重量/體積% (「w/v%」)之檸檬酸三鈉；

25體積/體積% (「 v/v%」)之乙醇；及

水。

【第3項】

一種水性導管封存溶液，其由以下組成：

4重量/體積% (「w/v%」)之檸檬酸三鈉；

25體積/體積% (「v/v%」)之乙醇；及

水。

【第4項】

一種處理生物膜之方法，該方法包含：

將由4.0重量/體積% (「w/v%」)至10重量/體積%之檸檬酸三鈉、25體積/體積% (「v/v%」)之乙醇及水組成之溶液引入至靶向環境；及，

維持該溶液與該靶向環境之間的接觸從而達到預防生物膜產生及根除在該靶向環境處已產生之生物膜中的至少一者；及

其中該靶向環境不含檸檬酸三鈉沈澱。

【第5項】

如請求項4之方法，其中該維持接觸步驟能夠產生不含血液凝固劑之無菌靶向環境。

【第6項】

如請求項4之方法，其中該溶液呈現範圍介於4.0至8.0內之pH。

【第7項】

如請求項4至6中任一項之方法，其中該靶向環境為導管系統之至少一部分。

【第8項】

如請求項7之方法，其中該維持接觸步驟能夠預防該導管系統內之血栓形成。

【第9項】

如請求項4至6中任一項之方法，其進一步包含在該維持接觸步驟之後抽吸該溶液。

【第10項】

如請求項4至6中任一項之方法，其進一步包含以下中之至少一者：

在該維持接觸步驟之後使得該溶液之至少一部分進入患者之血流；及

在該維持接觸步驟之後迫使該溶液之至少一部分進入該患者之該血流中；及，

其中使該溶液對該血流之該進入不對該患者造成毒性風險。

【第11項】

如請求項7之方法，其進一步包含在引入該溶液之前沖洗該導管系統

之該至少該部分。

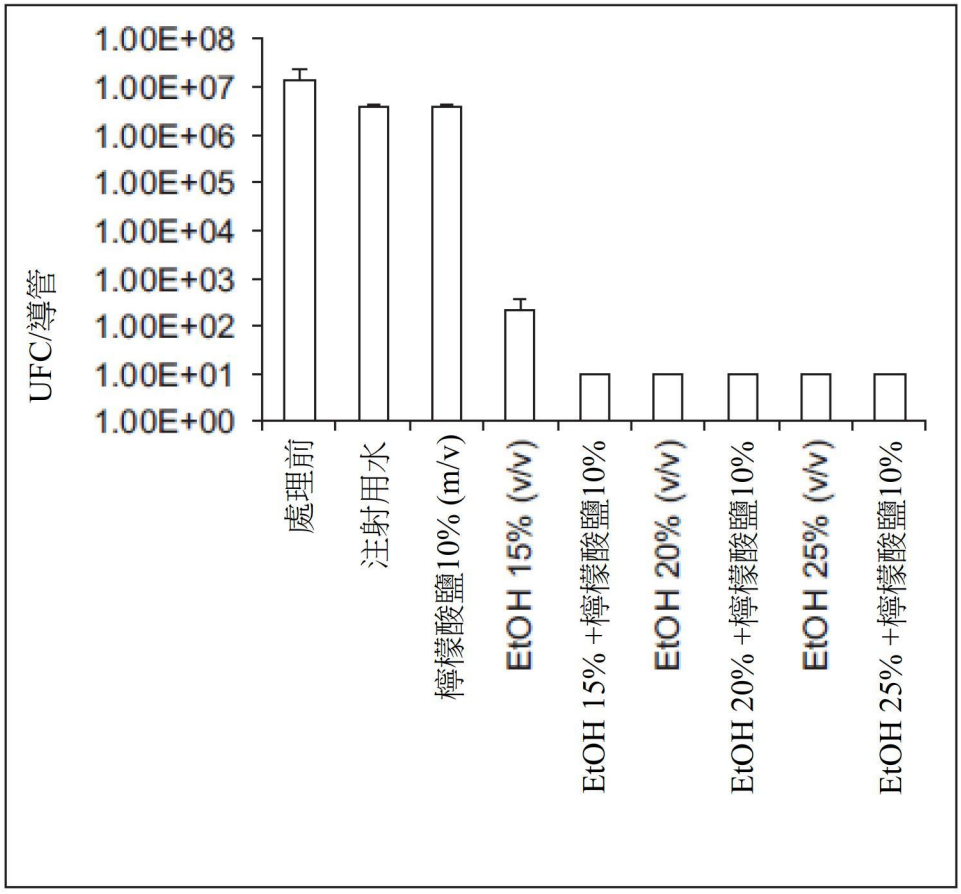
【第12項】

如請求項4至6中任一項之方法，其進一步包含在該維持接觸步驟期間在已過去預定時間段之後更新該溶液。

【第13項】

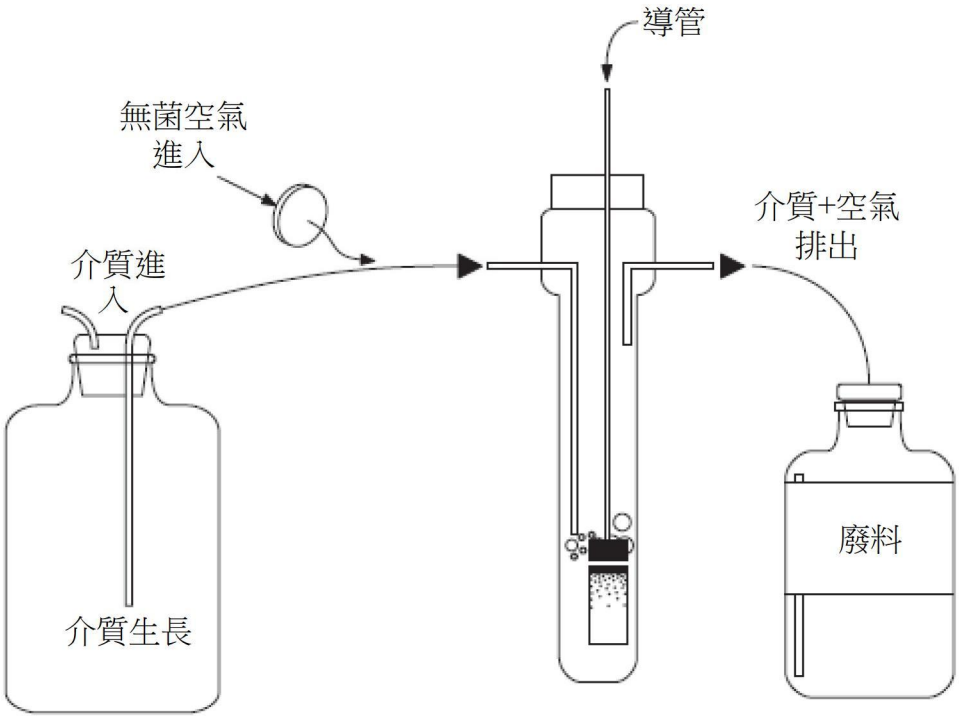
如請求項7之方法，其進一步包含在該引入步驟之前及該維持接觸步驟之後中之至少一者期間在該導管系統之該至少該部分內施加正壓。

【發明圖式】

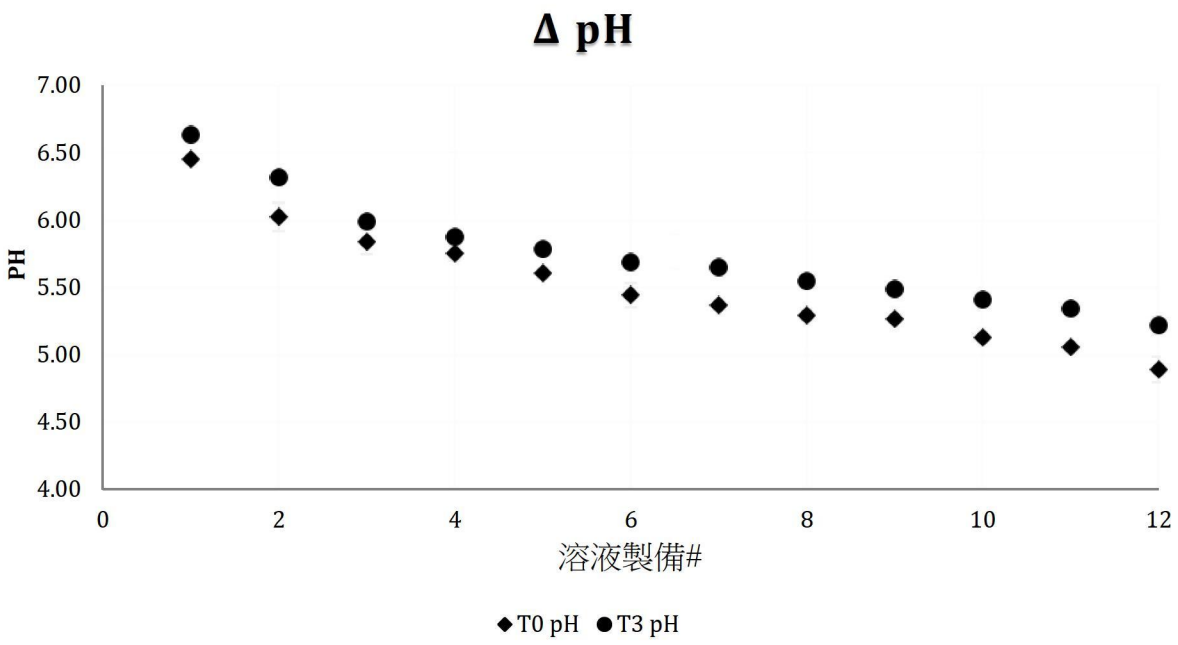


10 UFC，檢測極限

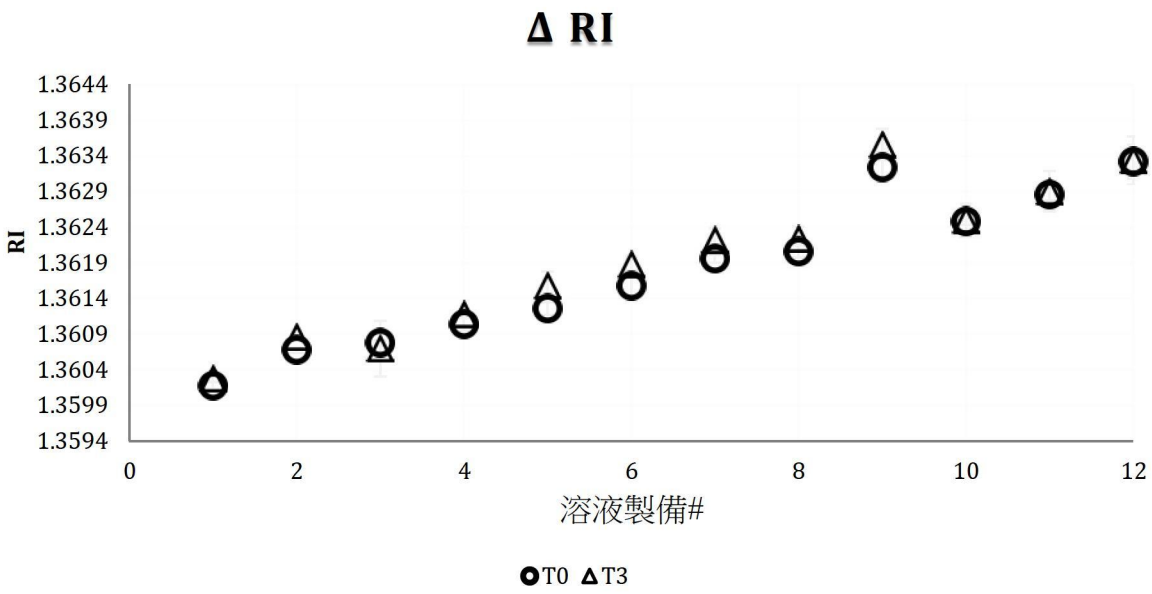
【圖1】



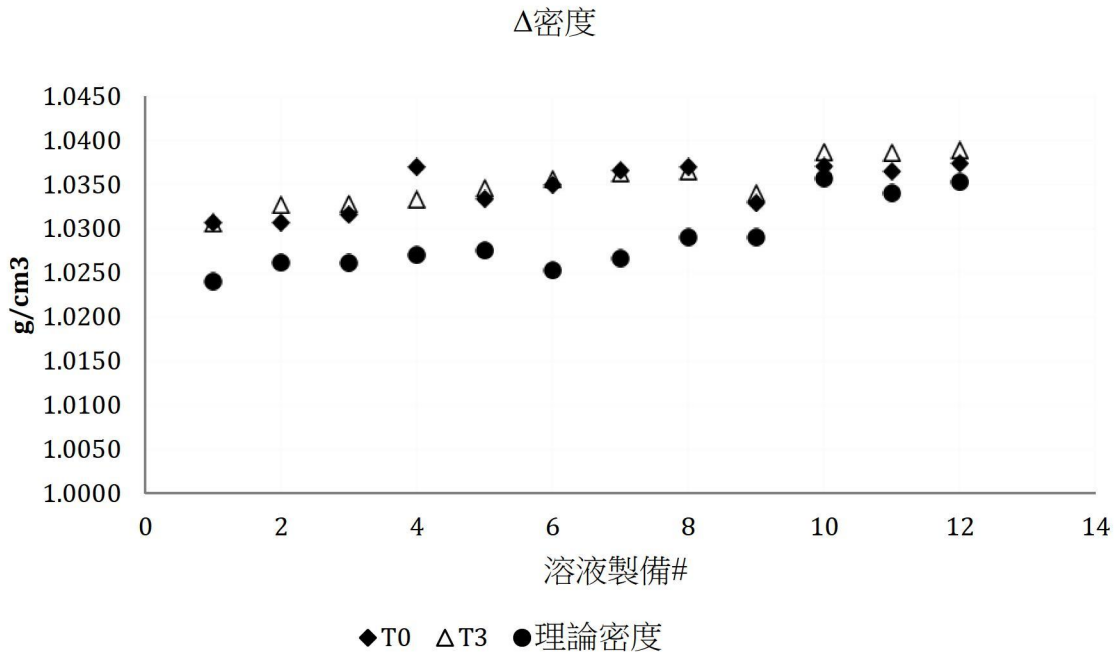
【圖2】



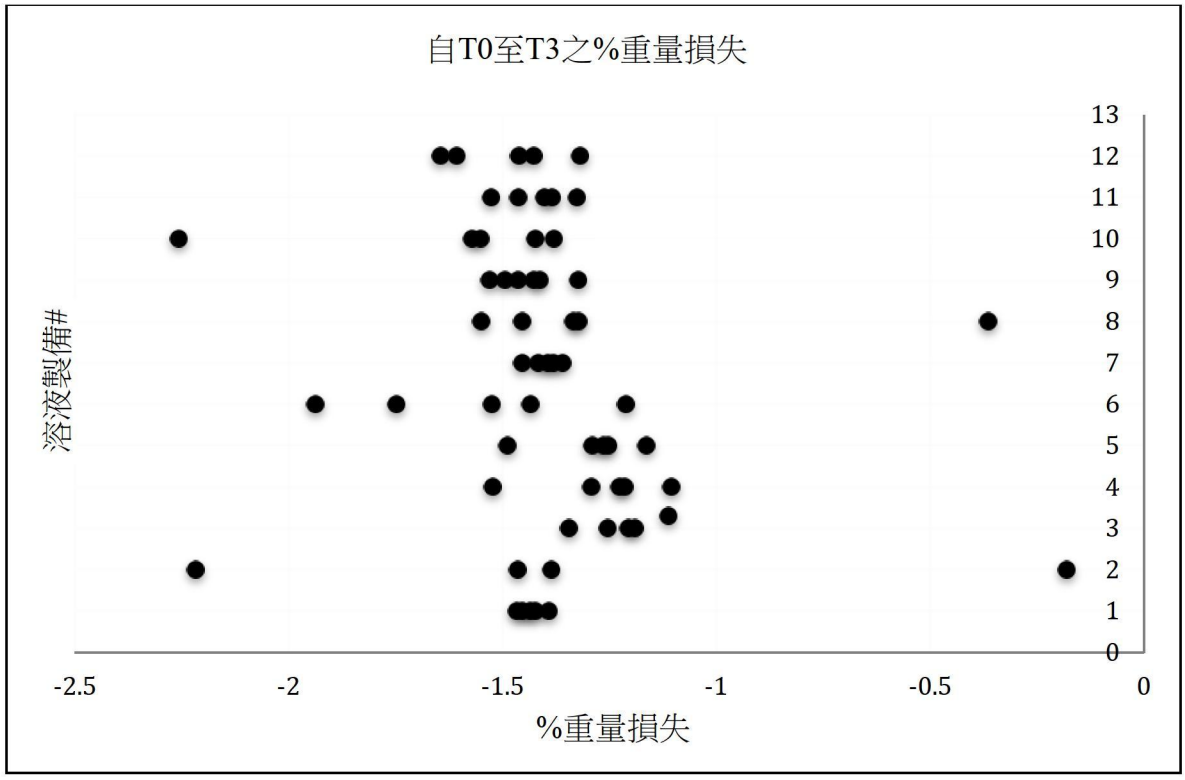
【圖3A】


Δ RI
RI
1.3644
1.3639
1.3634
1.3629
1.3624
1.3619
1.3614
1.3609
1.3604
1.3599
1.3594
0
2
4
6
8
10
12
溶液製備#
T0 T3

【圖3B】


Δ密度
1.0450
1.0400
1.0350
1.0300
1.0250
1.0200
1.0150
1.0100
1.0050
1.0000
g/cm3
0
2
4
6
8
10
12
14
溶液製備#
◆T0 △T3 ●理論密度

【圖3C】



【圖3D】