

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6820921号
(P6820921)

(45) 発行日 令和3年1月27日 (2021.1.27)

(24) 登録日 令和3年1月7日 (2021.1.7)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/65 (2006.01)	A 6 1 K 31/65	
A 6 1 M 1/00 (2006.01)	A 6 1 M 1/00	1 6 O
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00	
A 6 1 J 15/00 (2006.01)	A 6 1 J 15/00	Z
請求項の数 34 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-522975 (P2018-522975)	(73) 特許権者	500039463
(86) (22) 出願日	平成28年11月4日 (2016.11.4)		ボード オブ リージェンツ, ザ ユニバ ーシティ オブ テキサス システム
(65) 公表番号	特表2018-538255 (P2018-538255A)		BOARD OF REGENTS, TH E UNIVERSITY OF TEX AS SYSTEM
(43) 公表日	平成30年12月27日 (2018.12.27)		アメリカ合衆国 7 8 7 0 1 テキサス州 , オースティン, ウェスト 7 番 ストリ ート 2 1 0
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/060571		2 1 0 West 7 th Street Austin, Texas 7 8 7 0 1
(87) 国際公開番号	W02017/079589		U. S. A.
(87) 国際公開日	平成29年5月11日 (2017.5.11)	(74) 代理人	100102978
審査請求日	令和1年10月23日 (2019.10.23)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	62/251, 481		
(32) 優先日	平成27年11月5日 (2015.11.5)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 安定性を増強させた抗菌溶液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) $C_1 \sim 4$ アルコール；

(ii) EDTA；および

(iii) トリメトプリムまたはテトラサイクリン系抗生物質である抗生物質

を含む、薬学的に許容される抗菌溶液であって、

pHが約6～8であり、薬学的に許容される賦形剤または希釈剤を含む、

該溶液。

【請求項 2】

抗生物質がトリメトプリムである、請求項1記載の溶液。

10

【請求項 3】

抗生物質がミノサイクリンである、請求項1記載の溶液。

【請求項 4】

 $C_1 \sim 4$ アルコールがエタノール、イソプロパノール、メタノール、またはブタノールである、請求項1～3のいずれか一項記載の溶液。

【請求項 5】

 $C_1 \sim 4$ アルコールが溶液中に約10～40%の濃度で存在する、請求項1～4のいずれか一項記載の溶液。

【請求項 6】

 $C_1 \sim 4$ アルコールがエタノールである、請求項5記載の溶液。

20

【請求項 7】

約1～5%のEDTAを含む、請求項1～6のいずれか一項記載の溶液。

【請求項 8】

EDTAがEDTA遊離酸、EDTA 2Na、EDTA 3Na、EDTA 4Na、EDTA 2K、EDTA 2Li、EDTA 2NH₄、EDTA 3K、Ba(II)-EDTA、Ca(II)-EDTA、Co(II)-EDTA、Cu(II)-EDTA、Dy(III)-EDTA、Eu(II I)-EDTA、Fe(III)-EDTA、In(III)-EDTA、La(III)-EDTA、EDTA-OH、またはメチル-EDTAである、請求項7記載の溶液。

【請求項 9】

約0.05～0.2%の抗生物質を含む、請求項1記載の溶液。

【請求項 10】

10

約0.1%のミノサイクリン、約3%のEDTA、および約25%のエタノールを含む、請求項1記載の溶液。

【請求項 11】

EDTAが酸性EDTAであり、溶液が塩基をさらに含む、請求項1～10のいずれか一項記載の溶液。

【請求項 12】

酸性EDTAがEDTA遊離酸、EDTA 2Na、EDTA 2K、EDTA二アンモニウム、またはEDTAの二酸である、請求項11記載の溶液。

【請求項 13】

塩基が水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、アミンまたは尿素である、請求項11～12のいずれか一項記載の溶液。

20

【請求項 14】

EDTAが塩基性EDTAであり、溶液が酸をさらに含む、請求項1～10のいずれか一項記載の溶液。

【請求項 15】

塩基性EDTAがEDTA 4Na、EDTA 4K、またはEDTA四アンモニウムである、請求項14記載の溶液。

【請求項 16】

酸性EDTAと塩基性EDTAの双方を含む、請求項1～10のいずれか一項記載の溶液。

【請求項 17】

30

薬学的に許容される生理食塩水希釈剤を含む、請求項1～16のいずれか一項記載の溶液。

【請求項 18】

pHが約6.5～7.5である、請求項1～17のいずれか一項記載の溶液。

【請求項 19】

pHが約7～7.4である、請求項18記載の溶液。

【請求項 20】

ポリエチレングリコールをさらに含む、請求項1～18のいずれか一項記載の溶液。

【請求項 21】

4価形態のEDTAの分率が約0.1～約0.000001である、請求項1～20のいずれか一項記載の溶液。

40

【請求項 22】

4価形態のEDTAの分率が約0.05～約0.000005である、請求項21記載の溶液。

【請求項 23】

4価形態のEDTAの分率が約0.01～約0.00001である、請求項21または22記載の溶液。

【請求項 24】

薬理学的に有効な量の請求項1～23のいずれか一項記載の溶液の単位用量を含む、シリンジ。

【請求項 25】

薬理学的に有効な量の請求項1～23のいずれか一項記載の溶液の単位用量を含む、バイ

50

アル。

【請求項 26】

請求項1～23のいずれか一項記載の溶液を含む、または該溶液からなる、医療装置ロック溶液。

【請求項 27】

(i) 第一の容器に入ったトリメトプリムまたはテトラサイクリン系抗生物質である抗生物質；

(ii) 第二の容器に入った、EDTAおよびアルコールを含有する、pHが約6～8の溶液；

(iii) 該抗生物質と該溶液を混合するための好適なコネクタ；ならびに

(iv) 該混合された溶液をカテーテルに与えるための好適なシリンジまたは容器を含む、キット。

10

【請求項 28】

1つまたは複数のラベルまたは取り外し可能なエクステンションラインタグがカテーテルに付着されている、請求項27記載のキット。

【請求項 29】

混合された溶液が請求項1～20のいずれか一項記載の溶液である、請求項27記載のキット。

【請求項 30】

抗生物質が凍結乾燥されている、請求項27～29のいずれか一項記載のキット。

【請求項 31】

20

抗生物質が凍結乾燥抗生物質であり、第一の容器および第二の容器が各々バイアルまたはシリンジである、請求項27記載のキット。

【請求項 32】

請求項1～23のいずれか一項記載の溶液である、対象におけるカテーテルのフラッシュまたはロックにおいて使用するための溶液。

【請求項 33】

カテーテルが血管内カテーテル、導尿カテーテル、脳カテーテル、腎瘻チューブ、またはドレーン管もしくはドレナージカテーテルである、請求項32記載の溶液。

【請求項 34】

対象がヒトである、請求項32または33記載の溶液。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる、2015年11月5日に出願された米国特許仮出願第62/251,481号の恩典を主張する。

【0002】

1. 発明の分野

本発明は概して分子生物学および医学の分野に関する。より具体的には、本発明は例えば抗菌カテーテルロック溶液などの抗菌組成物に関係する。

【背景技術】

40

【0003】

2. 関連技術の説明

カテーテルなどの医療機器の微生物汚染は重大な臨床的問題を提示し続けている。血管カテーテルなどの医療機器によって医療の質は改善されてきた。しかし、バイオフィルムに囲まれた微生物のコロニー形成から生じる感染症は、そういった医療機器や他の留置用医療機器および／または人工器官の使用に関連した最も頻度の高い合併症である。事実、感染症は留置中心静脈カテーテル（CVC）に関連する最も重篤な合併症である（Maki et al., 1998）。米国だけでも年間200,000件を超えるカテーテル由来血流感染（CRBSI）が起きていると見積もられている（Kluger et al., 1999）。表皮ブドウ球菌（Staphylococcus epidermidis）、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）およびカンジダ（Candida

50

）種はCRBSIを引き起こす主要な微生物である（Maki et al., 1998 ; Raad et al., 2002）。

【0004】

カテーテルには細菌のコロニー形成のリスクがあるが、カテーテルロック溶液を使用することによってカテーテルの継続した使用が可能になる。そして多くの臨床的状況において患者からカテーテルを抜去することには往々にして問題がある。抗菌カテーテルロック溶液は、血流感染の状況において菌に侵された血管カテーテルの復旧（salvage）を与えることができる。血流感染の状況における血管カテーテルの抜去または交換は多くの重症の病気の患者にとって良くない選択肢である。それは血管の刺激または破裂、および出血のリスクを伴う。がん患者などの潜在的な血液凝固異常を有する患者において出血のリスクは特に重大である。心タンポナーデのリスクもあり、置換用カテーテルの先端位置の確認のための放射線学的画像法に関連するコストもかかる。抗菌カテーテルロック溶液は、カテーテルが血流感染の状況における血流病原体の源となるのを防ぐ重要な機能も担い得る。

10

【0005】

それでもなお、長期型シリコンカテーテルにおける血流感染をもたらす微生物の移動の主な源となっているのはルーメン内におけるコロニー形成である（Raad et al., 1993）。医療機器または留置用医療機器への細菌の侵入を減らすことについての進歩はあるが、医療機器における細菌のコロニー形成から生じる感染症はなおも続いている。改良型抗菌カテーテルロック溶液などの、新しい、そして改良型の抗菌溶液が明らかに必要とされている。

20

【発明の概要】

【0006】

本発明はある局面において、改善された安定性および貯蔵性を示す改良型抗菌組成物（例えば改良型カテーテルロック溶液）を提供することによって先行技術における限界を克服する。本発明は、幾つかの抗菌組成物では溶液の抗菌成分の望ましくない沈殿が生じる可能性があり、そのため該溶液の有用性が制限される、という見解に一部基づいている。本明細書ではある局面において、溶液中の成分の沈殿の減少および改善された安定性を示す改良型抗菌溶液が提供される。

【0007】

下記の実施例において示されるように、抗生物質を含む抗菌溶液中にEDTAおよびアルコールの双方が含まれると、溶液から望ましくない（例えばEDTAおよび／または抗生物質の）沈殿が生じ、該抗菌溶液の抗菌特性が低下し得ることが本発明者らによって認められた。さらに、例えば沈殿物がカテーテルのルーメンを詰まらせるおそれ、または塞栓を形成するおそれがあり、この沈殿物がカテーテルロック溶液またはフラッシュ溶液において望ましくない結果を生み出す可能性がある。

30

【0008】

単純に抗菌溶液中のEDTA濃度を下げることによってEDTAの沈殿の減少を期待できる可能性がある；しかし、EDTA濃度を下げると結果的に生じる抗菌組成物の抗菌特性も低下してしまい得る。ある局面において本発明は、EDTAおよびアルコール（例えばエタノール）の双方を含む抗菌溶液をpH約6～8に調整した場合に、長時間にわたって（例えばミノサイクリンなどの抗生物質との混合後少なくとも約24時間、少なくとも約48時間、または少なくとも72時間）EDTAの望ましくない沈殿をほとんどまたは全く示さない組成物が生じるという予測外の発見に一部基づく。本発明者らの知るところでは、先行技術においてはこの問題や解決策についての説明はない。

40

【0009】

下記の実施例において示されるように、米国特許第7601731号において説明されるミノサイクリン／EDTA／エタノール（M/EDTA/エタノール）の3種の組み合わせを使用すると、この3種組み合わせ（M/EDTA/エタノール）ロック溶液の調製後24時間以内に沈殿物が形成し始めることを本発明者らは認めた。臨床的使用においては、ある状況で、例えばカテー

50

テルのルーメンが薬物投与、水分補給、栄養補給または診断のために使われているときに、全ての調製ロック溶液を直ちに使うのは不可能である、または望ましくない。ある場合においては、ロック溶液の混合について訓練された個人の対応可否には限りがある可能性があり、保存の必要が生じる。さらに、ミノサイクリンのコストのため、未使用のロック溶液を捨ててしまうよりは限られた期間保存するのが経済的に好ましい可能性がある。以下の実施例において示されるように、抗菌溶液は、調製したロック溶液の使用前少なくとも約72時間の安定した保存を可能にすることが認められる。例えば、第4の成分を加えてpHを約6~8の範囲に調整し、M/EDTA/エタノールを含む安定型（例えば少なくとも72時間安定の）ロック溶液を調製することができる。幾つかの安定型第4成分/抗生物質/EDTA/エタノールロック溶液について説明される。安定型ロック溶液を用いた抗菌ロック療法を介して感染カテーテルの復旧を行うためのキットの設計も提供される。ある態様において抗菌溶液またはカテーテルロック溶液は以下を含有し得る：

- (i) アルコール+抗菌剤+酸性EDTA（例えばEDTA二ナトリウム）+pHを6~8に調整するのに十分な塩基（例えば水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム）；
- (ii) アルコール+抗菌剤+塩基性EDTA（例えばEDTA四ナトリウム）+pHを6~8に中和するのに十分な酸（例えば塩酸もしくは酢酸）；または
- (iii) アルコール+抗菌剤+酸性EDTA（例えばEDTA二ナトリウム）+pH6~8を得るために応じた比率での塩基性EDTA（例えばEDTA四ナトリウム）。ある態様においては、酸性および塩基性のEDTAの混合物がEDTA三ナトリウムとして時に販売されており、比率に依存してpHは6.5~7.5となり得て、抗菌溶液またはカテーテルロック溶液において使用することができる。

【0010】

本発明のある局面は、(i) $C_1 \sim 4$ アルコール；(ii) EDTA；および(iii) 抗生物質、を含み、pHが約6~8であり、薬学的に許容される賦形剤または希釈剤を含む、薬学的に許容される抗菌溶液に関連する。ある態様において抗生物質はトリメトプリムまたはミノサイクリンである。ある態様において $C_1 \sim 4$ アルコールはエタノール、イソプロパノール、メタノール、またはブタノールである。ある態様において $C_1 \sim 4$ アルコールはエタノールである。 $C_1 \sim 4$ アルコールは溶液中に約10~40%の濃度で存在し得る。ある態様において $C_1 \sim 4$ アルコールは溶液中に約10~30%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、またはそこから導き出せる任意の範囲の濃度で存在する。 $C_1 \sim 4$ アルコールはエタノールであり得る。ある態様において溶液は約1~5%、1.5~5%、1~3.5%、1~3%、または約3%のEDTAを含む。溶液は約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5または5%のEDTA、またはそこから導き出せる任意の範囲のEDTAを含み得る。ある態様においてEDTAはEDTA遊離酸、EDTA 2Na、EDTA 3Na、EDTA 4Na、EDTA 2K、EDTA 2Li、EDTA 2NH₄、EDTA 3K、Ba(II)-EDTA、Ca(II)-EDTA、Co(II)-EDTA、Cu(II)-EDTA、Dy(III)-EDTA、Eu(III)-EDTA、Fe(III)-EDTA、In(III)-EDTA、La(III)-EDTA、EDTA-OH、またはメチル-EDTAである。溶液は約0.05~0.2%の抗生物質を含み得る。ある態様において溶液は約0.1%のミノサイクリン、約3%のEDTA、および約25%のエタノールを含む。ある態様においてEDTAは酸性EDTAであり、溶液はさらに塩基を含む。ある態様において酸性EDTAはEDTA遊離酸、EDTA 2Na、EDTA 2K、EDTA二アンモニウム、またはEDTAの二酸である。ある態様において塩基は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、アミン、または尿素である。ある態様においてEDTAは塩基性EDTAであり、溶液は酸をさらに含む。ある態様において塩基性EDTAはEDTA 4Na、EDTA 4K、またはEDTA四アンモニウムである。酸は塩酸または酢酸であってよい。ある態様において溶液は酸性EDTAと塩基性EDTAの双方を含む。酸性EDTAはEDTA遊離酸、EDTA 2Na、EDTA二カリウム、またはEDTA二アンモニウムであってよく；塩基性EDTAはEDTA 4Na、EDTA四カリウム（EDTA 4K）、またはEDTA四アンモニウムである。溶液は薬学的に許容される生理食塩水希釈剤または薬学的に許容される希釈剤を含み得る。溶液のpHは約6.5~7.5、または約7~7.4、または6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、またはそこから導き出せる任意の範囲である。溶液はポリエチレングリコールをさらに含み得る。ある態様において溶液はカテーテルロック溶液とさらに定義付けられる。ある態様に

において4価形態におけるEDTAの分率は約0.1～約0.000001、好ましくは約0.05～約0.000005、またはより好ましくは約0.01～約0.00001、またはそこから導き出せる任意の範囲（例えば約0.0042～0.000018、約0.001～0.0001、約0.0025～0.000025、約0.0025～0.000075等）にある。

【0011】

本発明の別の局面は、上記に説明されるような、薬理的に有効な量の本発明の溶液（例えば、本明細書において説明されるような抗菌溶液またはカテーテルロック溶液）の単位用量を含むシリンジに関連する。

【0012】

本発明のなおも別の局面は、上記に説明されるような、薬理的に有効な量の本発明の溶液（例えば、本明細書において説明されるような抗菌溶液またはカテーテルロック溶液）の単位用量を含むバイアルに関連する。

10

【0013】

本発明の別の局面は、上記に説明されるような、本発明の溶液（例えば、本明細書において説明されるような抗菌溶液またはカテーテルロック溶液）を含む、または該溶液からなる、医療装置ロック溶液に関連する。

【0014】

本発明のなおも別の局面は、(i) 第一の容器に入った抗生物質；(ii) 第二の容器に入った、EDTAおよびアルコールを含有する、pH約6～8の溶液；(iii) 該抗生物質と該溶液を混合するための好適なコネクター；ならびに(iv) 混合溶液をカテーテルに与えるための好適なシリンジまたは容器、を含むキットに関連する。ある態様においては、カテーテルに1つまたは複数のラベルまたは取り外し可能なエクステンションラインタグが付着されている。タグは、片面に接着剤を含み、（例えばタグのおよそ中央部分に）任意でミシン目を有する、対称な剥離式タグであってよい。混合溶液は本発明の溶液（例えば抗菌溶液またはカテーテルロック溶液）であってよい。抗生物質は凍結乾燥されていることが可能である。ある態様においてアルコールはエタノールである。ある態様において第一の容器はバイアルまたはシリンジであり、第二の容器はバイアルまたはシリンジである。ある態様において抗生物質は凍結乾燥抗生物質であり、第一の容器および第二の容器はそれぞれバイアルまたはシリンジである。

20

【0015】

本発明のなおも別の局面は、本発明の溶液を投与する段階を含む、対象におけるカテーテルをフラッシュまたはロックする方法に関連する。カテーテルは血管内カテーテル、導尿カテーテル、脳カテーテル、腎瘻チューブ、またはドレーン管もしくはドレナージカテーテルであり得る。ある態様において対象はヒトである。

30

【0016】

本発明の別の局面は、本発明の溶液（例えば上記または本明細書において説明されるような抗菌溶液）である、対象におけるカテーテルのフラッシュまたはロックにおいて使用するための溶液に関連する。カテーテルは血管内カテーテル、導尿カテーテル、脳カテーテル、腎瘻チューブ、またはドレーン管もしくはドレナージカテーテルであり得る。ある態様において対象はヒトである。

40

【0017】

本発明に関して、様々なEDTAキレート剤分子を使用できる。ある態様において組成物は付加的なキレート剤分子を含み得る。EDTAキレート剤は例えばEDTA遊離酸、EDTA2Na、EDTA3Na、EDTA4Na、EDTA2K、EDTA2Li、EDTA2NH₄、EDTA3K、Ba(II)-EDTA、Ca(II)-EDTA、Co(I)-EDTA、Cu(II)-EDTA、Dy(III)-EDTA、Eu(III)-EDTA、Fe(III)-EDTA、In(III)-EDTA、La(III)-EDTA、CyDTA、DHEG、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）、DTPA-OH、EDDA、EDDP、EDDPO、EDTA-OH、EDTPO、EGTA、HBED、HDTA、HIDA、IDA、メチル-EDTA、NTA、NTP、NTP O、O-Bistren、TTHA、EGTA、DMSA、デフェロキサミン、ジメルカプロール、クエン酸亜鉛、ピスマスとクエン酸の組み合わせ、ペニシラミン、サクシマーまたはエチドロン酸であることが可能である。バリウム、カルシウム、セリウム、コバルト、銅、鉄、マグネシウ

50

ム、マンガン、ニッケル、ストロンチウム、または亜鉛と結合するキレート剤は、本発明の様々な態様に含まれ得ることが企図される。

【0018】

EDTA三ナトリウムは他の塩類のように一般的に入手可能ではなく、そのpHは9.5である（例えば、Dissolvine NA3-36 AkzoNobel Industrial Chemicals Amersfoort, Netherlands; CAS 150-38-9）。EDTA三ナトリウムは時には混合比率に依存したpHを有し得る、EDTA二ナトリウムとEDTA四ナトリウムの混合物として販売されている。しかしこれは単一のEDTA塩ではない。細胞培養用途の幾つかのEDTA三ナトリウムは、ジエチルピロカーボネート（DEPC）で処理され、それによりpHが8までに下げられる（Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX; Millipore, Billerica, MA）。DEPCで調整されたEDTA三ナトリウムは純粋なEDTAの単一塩形態ではなく、添加物を含むために、ヒトにおける血液接触については広範囲にわたる安全性試験を行うことが必要となる。EDTAは四酸である。溶液においては、溶液pHに依存して分率の異なるアニオンが共存する。pH 6～8では高い分率を占めるのは2価および3価であるが、4価も低い分率で存在する。Harris（2010）は20℃および0.1モル濃度において、pH 8で4価のEDTAの分率は約0.0042であり、pH 6で4価のEDTAの分率は約0.00018（ 1.8×10^{-5} ）であると報告している。望ましい最終pHを有するEDTA溶液は異なる価数を有する塩類を混合することによって、または酸もしくは塩基を加えて望ましい範囲までにpHを調整することによって調製できる；どのように完成されても、溶液中の4価EDTAの分率は（他の形態のEDTA、即ち1価、2価および3価形態のEDTAと比べて）好ましくは約0.1～約0.000001、より好ましくは約0.05～約0.000005、およびさらにより好ましくは約0.01～約0.00001、またはそこから導き出せる任意の範囲（例えば約0.0042～0.000018、約0.001～0.0001等）にあることが可能である。

【0019】

本明細書において使用されるような「 $C_1 \sim 4$ アルコール」は、1～4個の炭素有する短鎖アルコールを指す。ある態様において $C_1 \sim 4$ アルコールはメタノール、エタノール、ブタノール（n-ブタノール）、イソプロパノール、n-プロパノール、2-ブタノール、tert-ブタノールまたはイソブタノールである。ある態様において $C_1 \sim 4$ アルコール（例えばエタノール）は本発明の抗菌溶液中に約30%未満、より好ましくは約28%未満の濃度で存在する。ある態様において $C_1 \sim 4$ アルコール（例えばエタノール）は本発明の抗菌溶液中に約1～30%、2.5～25%、5～25%、5～15%、10～15%、5～10%の濃度で、または約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、25%、またはそこから導き出せる任意の範囲の濃度で存在する。

【0020】

本発明に関しては様々な抗生物質を使用できる。ある態様において抗生物質はトリメトプリムおよび／またはミノサイクリンである。様々な態様において、1つまたは複数の付加的な抗菌剤（例えばアルコール、EDTA、ならびにトリメトプリムおよび／またはミノサイクリンを、任意で1つまたは複数の抗菌剤と組み合わせて）を本発明の抗菌溶液または抗菌組成物中に含み得る。例えば、アミノグリコシド系抗生物質、βラクタム系抗生物質、キノロン系抗菌薬またはフルオロキノロン系、マクロライド系、スルホンアミド、スルファメトキサゾール、テトラサイクリン系、ストレプトグラミン系、オキサゾリジノン（例えばリネゾリド）、クリンダマイシン、リンコマイシン系、リファマイシン、グリコペプチド、ポリミキシン、リポペプチド系抗生物質、および薬理学的に許容されるナトリウム塩、薬理学的に許容されるカルシウム塩、薬理学的に許容されるカリウム塩、脂質製剤、上記の誘導体および／または類似体などの、1つまたは複数の抗生物質を本発明の抗菌溶液（例えばカテーテルロック溶液）中に含み得る。抗生物質は例えばアモキシシリン、アンピシリン、ベンザチンペニシリンG、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、ピペラシリン、またはチカルシリン等といった、ペニシリン系抗生物質の一員であってよい。セファロスポリン系の例はセフチオフル、セフチオフルナトリウム、セファゾリン、セファクロル、セフチブテン、セフチゾキシム、セフォペラゾン、セフロキシム、セフプロジル、セフトジジム、セフォタキシム、セファドロキシル、セファレキシム、セ

ファマンドール、セフェピム、セフジニル、セフトリアキソン、セフィキシム、セフボドキシムプロキシチル、セファピリン、セフォキシチン、セフォテタン等を含む。 β ラクタマーゼ阻害薬の例はクラブラン酸、スルバクタム、またはタゾバクタムを含む。抗生物質は例えばエリスロマイシン、アジスロマイシン、またはクラリスロマイシンなどのマクロライドでよい。使用できるキノロン系およびフルオロキノロン系の例はナリジクス酸、シノキサシン、トロバフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、グレパフロキサシン、トロバフロキサシン、スパルフロキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン、モキシフロキサシンおよびガチフロキサシンを含む。使用できるスルホンアミド系の例はマフェニド、スルフィソキサゾール、スルファメトキサゾール、およびスルファジアジンを含む。ストレプトグラミンクラスの抗菌薬は、キヌプリスチン、ダルホプリスチンまたは2つのストレプトグラミンの組み合わせが例として挙げられる。リファマイシンクラスの薬剤は典型的にDNA依存性RNAポリメラーゼを阻害し、それによりRNA合成を抑制し、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) およびマイコバクテリウム (*Mycobacterium*) 種を含む、ほとんどのグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する非常に広いスペクトルの活性を有する。典型的なリファマイシンはリファンピシンである。他の抗菌薬はバンコマイシン、テイコプラニンおよびその誘導体などのグリコペプチドである。なおも他の抗菌薬はコリスチンに代表されるポリミキシンである。これらに加えて、プリスチナマイシン、クロラムフェニコール、トリメトプリム、フシジン酸、メトロニダゾール、バシトラシン、スペクチノマイシン、ニトロフラントイン、ダブトマイシンまたは他のリポペプチド系、オリタバンシン、ダルババンシン、ラモプラニン、ケトライド等といった、幾つかの他の抗菌薬を本明細書において説明される組成物の調製において使用することができる。

【0021】

ある態様において本発明の抗菌溶液（例えばカテーテルロック溶液）はチゲサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、もしくはデメクロサイクリンなどのテトラサイクリン系抗生物質の一員、および／またはアンヒドロテトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、もしくはエピオキシテトラサイクリンなどの類似体を含み得る。ある態様においては、本明細書にて説明されるような様々な抗菌溶液またはカテーテルロック溶液においてミノサイクリンの誘導体をミノサイクリンに置き換えられることが予期される。ある態様においては、本明細書において説明されるような抗菌溶液またはカテーテルロック溶液は、1つまたは複数の付加的な抗ウイルス薬および／または抗真菌薬を含み得る。

【0022】

本発明の他の態様においては、抗菌剤は防腐剤である。当技術分野においては幾つかの防腐剤が公知であり、タウリンアミド誘導体、フェノール、第4級アンモニウム界面活性剤、塩素含有薬剤、キナルジニウム、ラクトン、色素、チオセミカルバゾン、キノン、カルバメート、尿素、サリチルアミド、カルバニリド、グアニド、アミジン、イミダゾリン二酸化物、酢酸、安息香酸、ソルビン酸、プロピオン酸、ホウ酸、デヒドロ酢酸、亜硫酸、バニリン酸、パラヒドロキシ安息香酸エステル、イソプロパノール、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、2-プロモ-2-ニトロプロパン-1,3-ジオール、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、次亜塩素酸カルシウム、次亜塩素酸カリウム、次亜塩素酸ナトリウム、ヨウ素（様々な溶媒中における）、ポビドンヨード、ヘキサメチレンテトラミン、ノキシチオリン、1-(3-クロロアリル)-3,5,7-トリアゾ1-アゾニアアダマンタンクロリド、タウロリジン、タウルルタム、N(5-ニトロ-2-フルフリリデン)-1-アミノ-ヒダントイン、5-ニトロ-2-フルアルデヒドセミカルバゾン、3,4,4'-トリクロロカルバニリド、3,4',5-三臭化サリチルアニリド、3-トリフルオロメチル-4,4'-ジクロロカルバニリド、8-ヒドロキシキノリン、1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸、1,4-ジヒドロ-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸、過酸化水素、過酢酸、フェノール、オキシクロロセンナトリウム、パラクロロメタキシレノール、2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェノール、チモール、クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、スルファジアジン銀、または硝酸銀が

含まれる。

【0023】

ある態様において抗菌溶液または抗菌組成物は塩基性試薬および／または色素を含み得る。塩基性試薬はグアニジウム化合物、ピグアニド、ピピリジン、フェノキシド防腐薬、アルキルオキシド、アリールオキシド、チオール、ハロゲン化合物、脂肪族アミン、または芳香族アミンであってよい。ある特定の局面において塩基性試薬はグアニジウム化合物である。グアニジウム化合物の非限定的な例は、クロルヘキシジン、アレキシジン、ヘキサミジンを含む。他の特定の態様において塩基性試薬はピピリジンである。ピピリジンの一例はオクテニジンである。なおも他の局面において塩基性試薬はフェノキシド防腐薬である。

10

【0024】

色素はトリアリルメタン色素、モノアゾ染料、ジアゾ染料、インジゴイド染料、キサントレン色素、アントラキノロン色素、キノリン染料、FD&C色素であり得る。トリアリルメタン色素の非限定的な例はゲンチアナバイオレット、クリスタルバイオレット、エチルバイオレット、またはブリリアントグリーンを含む。典型的なモノアゾ染料はFD&C黄色5号またはFD&C黄色6号を含む。FD&C色素の他の非限定的な例は青色1号または緑色3号を含む。ジアゾ染料の非限定的な一例はD&C赤色17号である。インジゴイド染料の例はFD&C青色2号である。キサントレン色素の例はFD&C赤色3号；アントラキノロン色素の例はD&C緑色6号；およびキノリン染料の例はD&C黄色1号である。

【0025】

ある態様において抗菌溶液は1つまたは複数の防腐薬を含有し得る。例えば、防腐薬はフェノキシド防腐薬（例えばクロホクトール、クロロキシレノールまたはトリクロサン）、ゲンジン（gendine）、ゲンレノール（genlenol）、ゲンロサン（genlosan）、またはゲンホクトール（genfoctol）であってよい。

20

【0026】

本明細書において説明される抗菌組成物および方法は、例えばカテーテル、ドレーン管、気管内チューブ、腎瘻チューブ、脳室内カテーテルまたはシャント、胆管ステント、矯正装置、人工弁、医療用インプラント、歯科用品または歯科インプラント、心臓補助装置、代用血管、気管切開関連デバイス、脳室開窓術関連デバイス、または髄腔内デバイスなどの医療装置の表面から微生物因子（例えば細菌）を減らすために使用できる。ある局面においてカテーテルは中心静脈カテーテル、末梢静脈カテーテル、動脈カテーテル、スワン・ガンツカテーテル、血液透析カテーテル、導尿カテーテル、腹膜カテーテル、臍帯カテーテル、経皮的非トンネル型シリコンカテーテル、カフ付きトンネル型中心静脈カテーテルまたは中心静脈皮下ポートなどの留置カテーテルである。ある態様において医療装置は気管内チューブ、血管カテーテル、導尿カテーテル、腎瘻チューブ、胆管ステント、腹膜カテーテル、硬膜外カテーテル、中枢神経系用カテーテル、頭蓋内カテーテル、髄腔内カテーテル、硬膜外カテーテル、矯正装置、人工弁、または医療用インプラントである。カテーテルは例えば中心静脈カテーテル、動脈ライン、肺動脈カテーテル、および末梢静脈カテーテル、動脈内カテーテル、または静脈（i.v.）チューブなどの血管カテーテルであってよい。

30

【0027】

ある態様において、本発明の薬学的組成物またはカテーテルロック溶液は薬学的に許容される賦形剤を含み得る。「薬学的に許容される」および「薬理学的に許容される」という語句は、必要に応じて例えばヒトなどの動物に投与された際に有害なアレルギー反応または他の有害反応を生じない分子化合物および組成物を指す。本発明の抗菌溶液（例えばカテーテルロック溶液）および付加的な活性成分を含有する薬学的組成物の調製については、参照により本明細書に組み入れられるRemington:The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams and Wilkins, 2005によって例示されるように、本開示に照らして当業者に知られるところとなる。さらに、動物（例えばヒト）への投与について、調製物は典型的にFDA生物学的基準規制当局（Office of Biological Standard

40

50

s)により求められる無菌性、発熱性、一般的安全性および純度についての基準に合致すべきであることが理解される。ある態様において抗菌溶液またはカテーテルロック溶液は、放棄することなくその全体を参照により組み入れられる米国特許第7601731号、5362754号、および5688516号において説明されるような1つまたは複数の成分を含み得る。ある態様において本発明の抗菌組成物またはカテーテルロック溶液は、1つまたは複数の付加的な抗ウイルス薬または抗真菌薬を含み得る。

【0028】

医療装置における微生物の減少／除菌以外に、パイプ、パイプライン（例えば油または水のパイプライン）、製氷機等といった、微生物が増殖し得る他の表面の除菌においても本発明のフラッシュ溶液は有用である。油および水のパイプラインなどの液体パイプラインはしばしば、これらのパイプラインの内部表面にコロニー形成する微生物によって産生される内腔のバイオフィルムによって閉塞させられる。これらの態様においては、より高い濃度のアルコール（例えば1～80%またはそれ以上）を使用できる。ある態様において本発明の抗菌組成物は口腔衛生のために、例えばマウスウォッシュとして、または局所（皮膚）消毒のために使用できる。ある態様において、本明細書にて説明されるような抗菌溶液は表面を浄化もしくは消毒するために使用できる、または、ワイプに含ませることができる。

【0029】

ある局面においては、感染症状を発症している患者におけるカテーテルの復旧においてエラーを減らし得るキットの設計が提供される。これは菌血症を発症している患者における血管カテーテルの復旧を含み得る。これは特に、あるルーメンを使用したまま維持することが必要な一方、他のルーメンを所要の消毒期間ロックすることができる、マルチルーメンカテーテルにおいて問題となる。ロックされたルーメンの消毒後、ルーメンを交替させて、消毒されたルーメンが注入に使用され、前に注入に使用されていたルーメンがロックされるようにすることができる。5つまたはそれ以上のルーメンについて、どのルーメンが処理され、どのルーメンが使用されたものか把握するのが紛らわしくなる可能性がある。この問題を克服するために、乾燥型（粉末または凍結乾燥された）ミノサイクリンおよびpH調整済みのEDTA-エタノールが液体として供給される、使用準備の整ったキットは、ロック療法が開始された時間を示す、事前に印刷するか臨床医によって記入することができる取り外し可能なエクステンションラインタグを含み得、タグは該ルーメンがどれだけの時間ロックされたまま維持されるべきかを示すことができ、それにより該ルーメンが消毒できる前にロック療法を不用意に終了してしまわないようにする。またロック療法完了のタグも含むことができる。日付を記入する空欄およびタグの色分けを用いることができる。その中央部分にミシン目を有する、片面に接着剤のついた、対称な剥離式タグをこの目的のために使用できる。ある態様において、これらのタグは、ミシン目がエクステンションライン（またはルアー）と接し、軸方向に平行であるように、そして接着面がそれ自体にかぶさるように折りたたむことができる。ある態様において、タグがミシン目において容易に裂け、廃棄するまたは患者記録に保存することができるように、ミシン目に垂直の方向に引っ張ることによって、タグを取り外すまたは交換することができる。

【0030】

本明細書において「抗菌剤」は、細菌、真菌類、ウイルスおよび他の病原体に対する抗菌特性を有する作用物質として定義付けられ、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬および防腐剤を含む。

【0031】

本明細書において使用されるように、「抗真菌薬」という語は、当該化合物と接触した真菌類に対する殺真菌性効果または静真菌性効果のいずれかを有する化合物として定義付けられる。本明細書において使用されるように「殺真菌性」という語は、真菌類を死滅させる作用を有することを意味すると定義付けられる。本明細書において使用されるように「静真菌性」という語は、真菌類の増殖に対する阻害作用を有することを意味すると定義付けられる。

【0032】

本明細書において使用されるように、「抗菌薬」という語は、当該化合物と接触した細菌に対する殺菌性効果または静菌性効果のいずれかを有する化合物として定義付けられる。本明細書において使用されるように、「殺菌性」という語は、細菌を死滅させる作用を有することを意味すると定義付けられる。本明細書において使用されるように、「静菌性」という語は、細菌の増殖に対する阻害作用を有することを意味すると定義付けられる。

【0033】

本明細書において使用されるように、「抗ウイルス薬」という語は、当該化合物と接触した際にウイルス性因子を殺すかウイルスの複製を止めるかのいずれかが可能な化合物として定義付けられる。

10

【0034】

本開示の目的のために、「有効量」または「治療的有效量」という語句は、表面上の組成物と接触した微生物に対する殺菌的效果または静菌的效果を誘導するのに十分な用量として定義付けられる。

【0035】

本明細書において使用されるように、「接触する」「接触された」および「接触している」、または「曝露された」および「曝露」という語は、本発明において開示される抗菌組成物のいずれかが、微生物の増殖を低減または除菌すべき医療装置の表面または任意の他の表面と接触する過程、または直接並置される過程を説明するために使用される。

20

【0036】

本明細書において使用されるように、「1つの(a)」または「1つの(an)」は1つまたは複数を意味し得る。本明細書の請求項において使用されるように、「～を含む」という言葉と関連して使用された場合、「1つの(a)」または「1つの(an)」という言葉は1つまたは1つより多くを意味し得る。本明細書において使用されるように、「別の」は少なくとも第二の、またはそれより多くのを意味し得る。

【0037】

請求項における「または」という語は、本開示は代替物のみと「および／または」とを指す定義を支持するが、代替物のみを指す、または代替物が互いに排除し合うことが明らかに示されない限り、「および／または」を意味するように使われる。本明細書において使用されるように、「別の」は少なくとも第二のまたはそれより多くのを意味し得る。

30

【0038】

本出願を通して、「約」という語は、値を決定するために使用される装置、方法についての誤差の固有のばらつき、または試験対象間に存在するばらつきを、ある値が含むことを示すために使用される。

【0039】

[本発明1001]

(i) $C_{1\sim4}$ アルコール；

(ii) EDTA；および

(iii) 抗生物質

を含む、薬学的に許容される抗菌溶液であって、

40

pHが約6～8であり、薬学的に許容される賦形剤または希釈剤を含む、該溶液。

[本発明1002]

抗生物質がトリメトプリムである、本発明1001の溶液。

[本発明1003]

抗生物質がミノサイクリンである、本発明1001の溶液。

[本発明1004]

$C_{1\sim4}$ アルコールがエタノール、イソプロパノール、メタノール、またはブタノールである、本発明1001～1003のいずれかの溶液。

[本発明1005]

50

- C₁～₄アルコールがエタノールである、本発明1004の溶液。
- [本発明1006]
- C₁～₄アルコールが溶液中に約10～40%の濃度で存在する、本発明1001～1005のいずれかの溶液。
- [本発明1007]
- C₁～₄アルコールが溶液中に約10～30%の濃度で存在する、本発明1006の溶液。
- [本発明1008]
- C₁～₄アルコールが溶液中に約25%の濃度で存在する、本発明1007の溶液。
- [本発明1009]
- C₁～₄アルコールがエタノールである、本発明1006～1008のいずれかの溶液。
- [本発明1010]
- 約1～5%のEDTAを含む、本発明1001～1009のいずれかの溶液。
- [本発明1011]
- 約1.5～5%のEDTAを含む、本発明1010の溶液。
- [本発明1012]
- 約1～3.5%のEDTAを含む、本発明1011の溶液。
- [本発明1013]
- 約1～3%のEDTAを含む、本発明1012の溶液。
- [本発明1014]
- 約3%のEDTAを含む、本発明1013の溶液。
- [本発明1015]
- EDTAがEDTA遊離酸、EDTA 2Na、EDTA 3Na、EDTA 4Na、EDTA 2K、EDTA 2Li、EDTA 2NH₄、EDTA 3K、Ba(II)-EDTA、Ca(II)-EDTA、Co(II)-EDTA、Cu(II)-EDTA、Dy(III)-EDTA、Eu(II I)-EDTA、Fe(III)-EDTA、In(III)-EDTA、La(III)-EDTA、EDTA-OH、またはメチル-EDTAである、本発明1010～1014のいずれかの溶液。
- [本発明1016]
- 約0.05～0.2%の抗生物質を含む、本発明1001の溶液。
- [本発明1017]
- 約0.1%のミノサイクリン、約3%のEDTA、および約25%のエタノールを含む、本発明1001の溶液。
- [本発明1018]
- EDTAが酸性EDTAであり、溶液が塩基をさらに含む、本発明1001～1017のいずれかの溶液。
- [本発明1019]
- 酸性EDTAがEDTA遊離酸、EDTA 2Na、EDTA 2K、EDTA二アンモニウム、またはEDTAの二酸である、本発明1018の溶液。
- [本発明1020]
- 塩基が水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、アミンまたは尿素である、本発明1018～1019のいずれかの溶液。
- [本発明1021]
- EDTAが塩基性EDTAであり、溶液が酸をさらに含む、本発明1001～1017のいずれかの溶液。
- [本発明1022]
- 塩基性EDTAがEDTA 4Na、EDTA 4K、またはEDTA四アンモニウムである、本発明1018の溶液。
- [本発明1023]
- 酸が塩酸または酢酸である、本発明1018～1019のいずれかの溶液。
- [本発明1024]
- 酸性EDTAと塩基性EDTAの双方を含む、本発明1001～1017のいずれかの溶液。
- [本発明1025]

10

20

30

40

50

酸性EDTAがEDTA遊離酸、EDTA 2Na、EDTA二カリウム、またはEDTA二アンモニウムであり；塩基性EDTAがEDTA 4Na、EDTA四カリウム（EDTA 4K）、またはEDTA四アンモニウムである、本発明1024の溶液。

[本発明1026]

薬学的に許容される生理食塩水希釈剤を含む、本発明1001～1025のいずれかの溶液。

[本発明1027]

pHが約6.5～7.5である、本発明1001～1026のいずれかの溶液。

[本発明1028]

pHが約7～7.4である、本発明1027の溶液。

[本発明1029]

ポリエチレングリコールをさらに含む、本発明1001～1027のいずれかの溶液。

[本発明1030]

カテーテルロック溶液としてさらに定義付けられる、本発明1001～1029のいずれかの溶液。

[本発明1031]

4価形態のEDTAの分率が約0.1～約0.000001、好ましくは約0.05～約0.000005、またはより好ましくは約0.01～約0.00001である、本発明1001～1030のいずれかの溶液。

[本発明1032]

薬理学的に有効な量の本発明1001～1031のいずれかの溶液の単位用量を含む、シリンジ。

[本発明1033]

薬理学的に有効な量の本発明1001～1031のいずれかの溶液の単位用量を含む、バイアル。

[本発明1034]

本発明1001～1029または1031のいずれかの溶液を含む、または該溶液からなる、医療装置ロック溶液。

[本発明1035]

(i) 第一の容器に入った抗生物質；
(ii) 第二の容器に入った、EDTAおよびアルコールを含有する、pHが約6～8の溶液；
(iii) 該抗生物質と該溶液を混合するための好適なコネクター；ならびに
(iv) 該混合された溶液をカテーテルに与えるための好適なシリンジまたは容器を含む、キット。

[本発明1036]

1つまたは複数のラベルまたは取り外し可能なエクステンションラインタグがカテーテルに付着されている、本発明1035のキット。

[本発明1037]

タグが、片面に接着剤を含み、タグのおよそ中央部分にミシン目を有する、対称な剥離式タグである、本発明1036のキット。

[本発明1038]

混合された溶液が本発明1001～1030のいずれかの溶液である、本発明1035のキット。

[本発明1039]

抗生物質が凍結乾燥されている、本発明1035～1038のいずれかのキット。

[本発明1040]

アルコールがエタノールである、本発明1035のキット。

[本発明1041]

第一の容器がバイアルまたはシリンジであり、第二の容器がバイアルまたはシリンジである、本発明1035～1040のいずれかのキット。

[本発明1042]

抗生物質が凍結乾燥抗生物質であり、第一の容器および第二の容器が各々バイアルまたはシリンジである、本発明1035のキット。

10

20

30

40

50

[本発明1043]

本発明1001～1031のいずれかの溶液を投与する段階を含む、対象におけるカテーテルをフラッシュまたはロックする方法。

[本発明1044]

カテーテルが血管内カテーテル、導尿カテーテル、脳カテーテル、腎瘻チューブ、またはドレーン管もしくはドレナージカテーテルである、本発明1043の方法。

[本発明1045]

対象がヒトである、本発明1044の方法。

[本発明1046]

本発明1001～1031のいずれかの溶液である、対象におけるカテーテルのフラッシュまたはロックにおいて使用するための溶液。

10

[本発明1047]

カテーテルが血管内カテーテル、導尿カテーテル、脳カテーテル、腎瘻チューブ、またはドレーン管もしくはドレナージカテーテルである、本発明1046の溶液。

[本発明1048]

対象がヒトである、本発明1044の使用。

本発明の他の目的、特徴および利点は以下の詳細な説明から明らかになる。しかし、詳細な説明および特定の実施例は本発明の好ましい態様を示すもので、例示のために与えられるに過ぎず、よって当業者には本発明の精神および範囲内における様々な変化および改変が詳細な説明から明らかとなることが理解されるべきである。

20

【発明を実施するための形態】**【0040】**例示的な態様の説明

本発明は様々な局面において、改良型抗菌カテーテルロック溶液などの、改良型抗菌溶液を提供する。ある態様において抗菌カテーテルロック溶液はpH約6～8に調整され、抗生物質、キレート剤、およびアルコールを含有する。ある態様において抗生物質はミノサイクリンおよび／またはトリメトプリムであり、キレート剤はEDTAであり、アルコールはエタノールである。例えば、抗菌溶液またはカテーテルロック溶液は約3%のEDTA、約25%のエタノール、および約0.1%のミノサイクリンを含有し得る。ある態様において抗菌溶液またはカテーテルロック溶液はヒト患者においてバイオフィルムに対する効能を示し得、有毒な副作用がほとんどまたは全くなく、抗凝血特性を示し得る。

30

【0041】

(例えばカテーテルロック溶液またはカテーテルフラッシュ溶液としての)カテーテルでの使用に加えて、本発明の抗菌組成物または抗菌溶液は、医療装置において適用または使用できる。医療装置は例えば、気管内チューブ、腎瘻チューブ、胆管ステント、矯正装置、弁、人工弁、ドレナージ管、ドレーン管、シャント、ステープル、クリップ、メッシュ、フィルム、血液交換装置、ポート、心血管装置、除細動器、ペースメーカーリード、電線被覆、眼インプラント、耳インプラント、人工内耳、歯科インプラント、刺激装置、ドラッグデリバリーデポ、フィルター、メンブレン、血管アクセスポート、ステント、エンベロープ、バッグ、スリーブ、静脈チューブまたは他のチューブ、バッグ、包帯、パッチ、ファイバー、ピン、代用血管、縫合糸、心血管縫合糸、または埋め込み型プロテーゼであることが可能である。ある態様において医療装置は例えば血管カテーテル、導尿カテーテル、頭蓋内カテーテル、髄腔内カテーテル、腹膜カテーテル、中枢神経系カテーテル、心血管カテーテル、ドレナージカテーテル、浸漬カテーテル、吸引カテーテル、くも膜下腔内カテーテル、神経系カテーテル、刺激カテーテル、または硬膜外カテーテルなどのカテーテルである。カテーテルは例えば中心静脈カテーテル、動脈ライン、肺動脈カテーテル、末梢静脈カテーテル、静脈内カテーテル、または動脈内カテーテルなどの血管カテーテルであり得る。

40

【0042】抗菌剤および微生物

50

本発明の抗菌組成物は様々な微生物を殺すため、破壊するため、または増殖を減らすために使用できる。本発明の組成物および方法によって減らせるまたは除菌できる細菌性および真菌性の微生物の幾つかの非限定的な典型例は、スタフィロコッカス (Staphylococcus) 種 (例えば表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌) ; アスペルギルス (Aspergillus) 種 (例えばアスペルギルス・フラバス (Aspergillus flavus)、アスペルギルス・テレウス (Aspergillus terreus))、エンテロコッカス・フェカーリス (Enterococcus faecalis)、緑膿菌、大腸菌 (Escherichia coli)、フザリウム・オキシスポラム (Fusarium oxysporum) およびカンジダ種 (例えばカンジダ・クルセイ (Candida krusei)、カンジダ・パラプシロシス (Candida parapsilosis)、カンジダ・トロピカリス (Candida tropicalis)、カンジダ・アルビカンス (Candida albicans) およびカンジダ・グラブラタ (Candida glabrata)) を含む。

10

【0043】

キレート剤

本発明のある好ましい態様において、抗菌溶液 (例えばカテーテルロック溶液またはフラッシュ溶液) は $C_1 \sim 4$ アルコールと EDTA などのキレート剤との双方を含む。キレート剤は典型的に、付着される中心の金属イオンに同じ分子中の2つまたはそれ以上の非金属原子が配位結合することによって、金属イオンに結合できる。キレート化の間には典型的に、金属原子を環の一部として複素環が形成される。非金属結合原子を含む分子をキレート剤と呼ぶ。キレート剤は、例えば滴定剤または金属イオンスカベンジャーとしてなどの、様々な化学的適用において使用される。キレート剤はまた、生物学的反応における関与物からイオンを取り除くために使用することもできる。例えば、周知のキレート剤であるエチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸 (EDTA) は、カルシウムイオンなどのイオンを血液からスカベンジできるため、抗凝血剤として作用することができる。EDTA は Ca^{2+} または Fe^{3+} などの金属イオンを捕捉できる。EDTA は例えば微生物の増殖や繁殖にとって重要または必要不可欠となり得る鉄および/または微量元素と結合することによって抗菌剤として作用することもできる。

20

【0044】

ある態様において、EDTA は本発明の抗菌溶液または抗菌組成物 (例えばカテーテルロック溶液) 中に約1~5%、1.5~5%、1~3.5%、1~3%の濃度で、または約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、または5%、またはそこから導き出せる任意の範囲の濃度で存在する。

30

【0045】

本発明の様々な態様において様々な形態の EDTA を使用できる。例えば、EDTA は以下であることが可能である: EDTA 遊離酸 (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸)、EDTA 2Na (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、二ナトリウム塩)、二水和物 EDTA 3Na (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、三ナトリウム塩、三水和物)、EDTA 4Na (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、四ナトリウム塩)、四水和物 EDTA 2K (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、二カリウム塩)、二水和物 EDTA 2Li (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、二リチウム塩)、一水和物 EDTA ($2NH_4$ エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、二アンモニウム塩)、EDTA 3K (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、三カリウム塩)、二水和物 Ba(II)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、バリウムキレート)、Ca(II)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、カルシウムキレート)、Ce(III)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、セリウムキレート)、Co(II)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、コバルトキレート)、Cu(II)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、銅キレート)、Dy(III)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、ジスプロシウムキレート)、Eu(III)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、ユーロピウムキレート)、Fe(III)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、鉄キレート)、In(III)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、インジウムキレート)、La(III)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、ランタンキレート)、Mg(II)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、マグネシウムキレート)、Mn(II)-EDTA (エチレンジアミン-N,N',N'-四酢酸、マンガンキレート)。

40

50

、N'-四酢酸、マンガンキレート）、Ni(II)-EDTA（エチレンジアミン-N,N,N',N'-四酢酸、ニッケルキレート）、Sm(III)-EDTA（エチレンジアミン-N,N,N',N'-四酢酸、サマリウムキレート）、Sr(II)-EDTA（エチレンジアミン-N,N,N',N'-四酢酸、ストロンチウムキレート）、Zn(II)-EDTA（エチレンジアミン-N,N,N',N'-四酢酸、亜鉛キレート）、CyDTA（トランス-1,2-ジアミノシクロヘキサン-N,N,N',N'-四酢酸、一水和物）、EDTA-OH（N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン-N,N',N'-三酢酸）、またはメチル-EDTA（1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸）。ある態様において抗菌溶液または抗菌組成物はさらにDHEG（N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)グリシン）、DTPA-OH（1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパン-N,N,N',N'-四酢酸）、DTPA（1,3-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸）、EDDA（エチレンジアミン-N,N'-二酢酸）、EDDP（エチレンジアミン-N,N'-ジプロピオン酸二塩酸塩）、EDDPO（エチレンジアミン-N,N'-ビス(メチレンホスホン酸)、半水和物）、EDTPO（エチレンジアミン-N,N,N',N'-テトラキス(メチレンホスホン酸)）、EGTA（O,O'-ビス(2-アミノエチル)エチレングリコール-N,N,N',N'-四酢酸）、HBED（N,N-二酢酸HDTA 1,6-ヘキサメチレンジアミン-N,N,N',N'-四酢酸）、HIDA（N-(2-ヒドロキシエチル)イミノ二酢酸）、IDA（イミノ二酢酸）、NTA（ニトリロ三酢酸）、NTP（ニトリロ三プロピオン酸）、NTPO（ニトリロトリス(メチレンホスホン酸)、三ナトリウム塩）、O-Bistren（7,19,30-トリオキサ-1,4,10,13,16,22,27,33-オクタビシクロ[11、11、11]ペントリアコンタンヘキサ臭化水素酸）、TTHA（トリエチレンテトラミン-N,N,N',N',N',N'-六酢酸）、またはEDDS（エチレンジアミン-N,N'-ジコハク酸）を含み得る。

10

【0046】

20

ある態様において本発明の抗菌溶液（例えばカテーテルロック溶液）は1つまたは複数の付加的な抗凝血剤を含み得る。例えば、抗凝血剤はEGTA、EDTA、ヘパリン、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、低分子量ヘパリン、エノキサパリン、クマリンナトリウム、インダンジオン、アニシンジオン、ワルファリン、硫酸プロタミン、抗トロンビンIII、ニトリロ三酢酸、酒石酸カリウムナトリウム、D-酒石酸水素カリウム、L-酒石酸二カリウム塩、L-酒石酸二ナトリウム塩、L-酒石酸一ナトリウム塩、トリス(カルボキシメチル)アミン、ワルファリン、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、インドメタシン、プロスタグランジン、スルフィンピラゾン、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター、クマリン、硫酸プロタミン、抗トロンビンIII、クマジン、プロテインC/プロテインS、ニクマロン、フェンプロクモン、ヒルジン、ヒルログ、またはグリ

30

【0047】

アルコール

本発明の抗菌溶液は好ましくは、殺菌用または消毒用アルコールなどのアルコールを含む。ある態様においてアルコールは例えばエタノール、メタノール、ブタノール、またはイソプロパノールなどのC₁~₄アルコールである。ある態様においてアルコールはシクロヘキサノール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、2-ブロモ-2-ニトロプロパン-1,3-ジオール、またはフェニルエチルアルコールであり得る。ある態様においてアルコールの最終濃度は、本抗菌溶液の調製物中においてアルコールが約5%~80%（v/v）の範囲、より好ましくは約10%~50%の範囲、より好ましくは約15%~40%の範囲、より好ましくは20%~30%の範囲、または5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%もしくは80%（v/v）、またはそこから導き出せる任意の範囲にある。これは、11%、22.5%、26%等といった中間濃度のアルコールの使用を含む。カテーテルロック溶液またはフラッシュ溶液として抗菌溶液または抗菌組成物を使用し得るある態様においては、約30%またはそれ未満、例えば約5、10、12.5、15、17.5、20、22.5、25、27.5%の、30%未満の、または約30%の、またはそこから導き出せる任意の範囲の濃度のアルコールを使用するのが望ましい可能性がある。

40

50

【0048】

付加的な作用物質

病原微生物およびウイルスをさらに減らすまたは除去するために、任意の付加的な薬理的に活性な成分もしくは殺菌薬を本発明の溶液に含むことができること、または、本発明の装置のフラッシュもしくは処理のために別々に使用することも企図される。典型的な、薬理的に活性な成分は抗線溶薬、抗血栓薬、および抗炎症剤を含む。抗炎症剤はステロイド、非ステロイド抗炎症剤、およびサリチル酸を含む。アセチルサリチル酸、ジピリダモール、ヘパリン、イブプロフェン、インドメタシン、プロスタグランジン、スルフィンピラゾン、ワルファリン、例えばストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、またはプラスミノゲンアクチベーターなどの血栓溶解酵素を含む抗血栓薬を使用できる。アンモニウム-1-ピロリジンジチオカルバメートなどの錯化剤を使用することもできる。しかし、上記の例は限定を意図するものではない。ある態様において抗菌溶液またはカテーテルロック溶液は、1つまたは複数の付加的な抗凝血剤および／または抗炎症剤を含み得る。

10

【0049】

抗菌溶液またはカテーテルロック溶液などの薬学的組成物は、本明細書において説明されるように、薬学的に許容される担体に溶解または分散させた付加的な作用物質を含有し得る。「薬学的にまたは薬理的に許容される」という語句は、必要に応じて例えばヒトなどの動物に投与された際に有害なアレルギー反応または他の有害反応を生じない分子化合物および組成物を指す。本明細書において説明されるような抗菌溶液またはカテーテルロック溶液は、例えば参照により本明細書に組み入れられるRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams and Wilkins, 2005によって例示される付加的な活性成分を含有し得る。さらに、動物（例えばヒト）への投与については、調製物は典型的にはFDA生物学的基準規制当局により求められる無菌性、発熱性、一般的安全性および純度についての基準に合致すべきであることが理解される。

20

【0050】

包装およびキット

本発明の抗菌溶液またはカテーテルロック溶液またはフラッシュ溶液の、商業的に利用可能なキットの一部としての提供においては、様々な包装技術を使用することができる。キットは任意で、該キットをいかに使うかを明らかにするために入れられる指示票を含む。

30

【0051】

ある態様において抗菌溶液は、抗生物質としてミノサイクリン、キレート剤／抗凝血剤としてEDTA、およびエタノールを含む。しかし、当業者には理解されるように、本開示において説明されるような1つまたは複数の抗生物質、1つまたは複数のキレート剤／抗凝血剤、およびエタノールの任意の他の組み合わせを、同様の仕方で包装することができる。キットは1つまたは2つまたは3つまたはそれ以上の区画を含み得る。キットの成分は別々の区画に入れて、または同じ区画に入れて、提供できる。キットの成分は別々に、または混合して提供できる。混合された成分は、抗生物質、キレート剤／抗凝血剤、またはエタノール、または付加的な成分といった、2つまたはそれ以上の作用物質を含有し得る。

【0052】

40

ある態様においてキットは (i) 第一の容器に入った抗生物質； (ii) 第二の容器に入った、EDTAおよびアルコールを含有するpH約6～8の溶液； (iii) 該抗生物質と該溶液を混合するために好適なコネクター；ならびに (iv) 混合溶液を例えばカテーテルに与えるために好適なシリンジまたは容器、を含む。あるいは、別々の容器の各々のpH、または結果的に生じる混合溶液のpHが約6～8になるように、EDTAとアルコールを別々の容器中に入れてもよい。抗生物質（例えばミノサイクリン）および／またはEDTAは凍結乾燥または乾燥することができる。例えば、3～9 mgのミノサイクリン（乾燥）、10～100 mgのEDTA（粉末）、および約6～8のpHを得るのに十分なpHの3 mlの希釈剤（アルコールまたは生理食塩水または蒸留水）を含むある液体成分。使用準備が整えば、乾燥成分、ミノサイクリン、およびEDTAを、希釈剤と混合することができる。ある態様では、これらの適用において

50

Becton-Dickinsonから入手可能なWET/WET二室容器システムを使用できる。

【0053】

キットの各容器は一般に、抗生物質、EDTA、および／またはアルコールを入れることができるような、または適切に分注できるような、少なくとも1つのバイアル、試験管、フラスコ、ボトル、シリンジまたは他の容器を含む。ある態様において、キットは、混合溶液をカテーテルに与えるのに好適なシリンジまたは容器を含み得る。

【実施例】

【0054】

以下の実施例は本発明の好ましい態様を示すために含まれる。本発明者らによって発見された代表的な技術に従って実施例で開示される技術は、本発明の実施において良好に機能するためのものであり、従って本発明の実施についての好ましい様式を構成すると見なすことができると当業者には理解されるべきである。しかし、開示される特定の態様においては、本開示に照らして多くの変更を行うことができ、本発明の精神および範囲から逸脱せずに類似のまたは同様の結果をなおも得られることを当業者は理解すべきである。

【0055】

実施例1

抗菌溶液において観察された沈殿

25%のエタノールを純粋な単一EDTAナトリウム塩（例えば米国特許第7601731号において説明されるようなもの）と組み合わせると、pHまたは溶解度のいずれかが増えることを本発明者らは認めた。25%のエタノールに3%の純粋なEDTA四ナトリウムを加えると、pHは10.9となる。このpHは血管にとって有害となり得、血栓の形成を誘導する可能性やミノサイクリンを不安定化する可能性がある。

【0056】

本発明者らは、25%のエタノールに3%の純粋なEDTA二ナトリウム溶液を加えるとpHが4.75となることを見出した。本発明者らは数時間内に沈殿物が形成することを認めた。0.1%ミノサイクリンの存在下においては、沈殿物がなおも形成されることが認められた。この沈殿物はカテーテルのルーメンを詰まらせるおそれ、または塞栓を形成するおそれがあるため、カテーテルのロックまたはフラッシュにおいて望ましくない可能性がある。EDTA一ナトリウムは商品として調達することは難しいが、EDTA二ナトリウムより低いpHを生じることが予測される。本発明者らによって、純粋な四酸EDTAは水／エタノールにはほとんど不溶性であり、上記に挙げられた理由で望ましくないこと、加えて、pHが3.1となるため血管には有害であり、ミノサイクリンの不安定化を引き起こすことがさらに認められた。EDTA二ナトリウムは水に可溶性であり、EDTA四ナトリウムより強いカルシウム結合能を有するため、血液に接触する適用において一般に使用されるEDTA塩である。しかし、それでもなおpHが酸性となるため、25%エタノール存在下におけるEDTA二ナトリウムの沈殿問題を克服する必要が依然としてある。

【0057】

25%エタノール／3%EDTA二ナトリウム／0.1%ミノサイクリンについて、沈殿問題を克服するためにpHを5.5より高く調整すると、EDTA濃度を減らす必要も、新しくグラフト化キレート剤化合物を形成する必要もなしに、実質的により長く安定性が維持される（沈殿が最小化される）ことを本発明者らは予測外に見出した。過度に塩基性のpH（pH>8.5）は血栓形成や内皮の健康への害をもたらし得る。ミノサイクリン／EDTA／エタノール系においては、6～8の範囲でのpH調整を使用できる。

【0058】

実施例2

0.1%ミノサイクリン、3%EDTA二ナトリウム、25%エタノールのロック溶液の調製の手順

0.1%ミノサイクリン、3%EDTA二ナトリウム、25%エタノールのカテーテルロック溶液を以下のように作製した：

1. EDTA二ナトリウム粉末660 mgを量り分け、滅菌容器中において11 mLの滅菌水に溶解する。完全に溶解するまでEDTAと滅菌水を振盪する。結果的に生じる濃度は60 mg/mLである

- 。0.22ミクロンのフィルターで空の30 mL滅菌バイアルへ濾過して、濾液量を10 mLとする。
2. 滅菌シリンジを用いて、100 mgのバイアルのミノサイクリンを10 mLの滅菌水で再構成し、2 mL (20 mg) を取り出す。EDTAが入ったバイアルに加える。
3. 滅菌シリンジを用いて、5 mLのアルコールを吸い上げ、EDTAとミノサイクリンの入ったバイアルに加える。
4. 水を加えて総量20 mLとなるまでQSし、1 mL当たりEDTA 30 mg、ミノサイクリン1 mg、およびアルコール25%に相当させる。
5. 各シリンジに1 mLずつ入った19本のシリンジを調製する (3 mL 滅菌シリンジを使用できる)。
6. シリンジにラベルを付け、光から保護して保存する。

10

【0059】

実施例3

4°Cにおける保存についてのpH測定および安定性の観察

実施例1において説明されたように調製したサンプルについて、 4.5 ± 0.1 の一貫したpHが記録された。pH 4.5のミノサイクリン/EDTA/エタノールのシリンジのうち9本を25°Cで保存し、シリンジを取り出して遠心機にかけることで、沈殿物について毎日観察した (Nは沈殿物が全く認められなかったことを示す、Yは沈殿物が認められたことを示す)。

シリンジ番号 ベースライン(0時間) 第1日目(24時間) 第2日目(48時間) 第3日目(72時間)

20

1	N	Y	Y	Y
2	N	Y	Y	Y
3	N	Y	Y	Y
4	N	Y	Y	Y
5	N	Y	Y	Y
6	N	Y	Y	Y
7	N	Y	Y	Y
8	N	Y	Y	Y
9	N	Y	Y	Y

30

0/9 = 0% 9/9 = 100% 9/9 = 100% 9/9 = 100%

25°Cで保存された場合、全て (100%) のサンプルは24時間以内に沈殿した。

【0060】

実施例4

40

4°Cにおける保存についての安定性の観察

pH 4.5のミノサイクリン/EDTA/エタノールのシリンジのうち9本を4°Cで保存し、シリンジを取り出して遠心機にかけ、そして拡大鏡を用いることで、沈殿物について毎日観察した (Nは沈殿物が全く認められなかったことを示す、Yは沈殿物が認められたことを示す)。

シリンジ番号	ベースライン(0時間)	第1日目 (24時間)	第2日目 (48時間)	第3日目 (72時間)
1	N	Y	Y	Y
2	N	Y	Y	Y
3	N	Y	Y	Y
4	N	Y	Y	Y
5	N	Y	Y	Y
6	N	Y	Y	Y
7	N	Y	Y	Y
8	N	Y	Y	Y
9	N	Y	Y	Y

0/9 = 0% 9/9 = 100% 9/9 = 100% 9/9 = 100%

4℃で保存された場合、全て（100％）のサンプルは24時間以内に沈殿した。

【0061】

実施例5

塩基を用いてpH調整したEDTA二ナトリウムについての手順

塩基を用いてpH調整したEDTA二ナトリウムを含有する溶液を、以下の方法によって調製した：

1. EDTA二ナトリウム粉末300 mgを30 mlバイアルに量り分け、9.3 mLの滅菌水に溶解する。完全に溶解するまでEDTAと滅菌水を振盪する。水を加えて10 mlとなるまでQSする。結果的に生じる濃度は30 mg/mL（3％）である。
2. pHを測定し、加えた量を記録しながら1M NaOHを添加し、pHを再測定する。

【0062】

3% EDTA二ナトリウムの量	加えた1M NaOHの総量	pH
10 ml	0	4.5
	0.5 ml	4.9
	1.0 ml	5.4
	1.5 ml	6.9
	1.7 ml	7.4

【0063】

実施例6

EDTA二ナトリウムを用いてpH調整したEDTA四ナトリウムについての手順

EDTA二ナトリウムを用いてpH調整したEDTA四ナトリウムを含有する溶液を、以下の方法によって調製した：

1. EDTA二ナトリウム粉末300 mgを30 mlバイアルに量り分け、9.3 mLの滅菌水に溶解する。完全に溶解するまでEDTAと滅菌水を振盪する。水を加えて10 mlになるまでQSする。結果的に生じる濃度は30 mg/mL（3％）である。
2. EDTA四ナトリウム粉末300 mgを30 mlバイアルに量り分け、9.3 mLの滅菌水に溶解する。完全に溶解するまでEDTAと滅菌水を振盪する。水を加えて10 mlになるまでQSする。結果的に生じる濃度は30 mg/mL（3％）である。
3. EDTA四ナトリウムのpHを測定し、EDTA二ナトリウムを加え、加えた量と各々の添加の後のpHを記録する。

【0064】

以下の溶液を作製した。

加えた3% EDTA四ナトリウムの総量	加えた3% EDTA二ナトリウムの総量	pH
5 ml	0	10.9
	1 ml	10.2
	2 ml	9.5
	3 ml	9.0
	4 ml	8.8
	5 ml	8.1
	6 ml	7.1

10

【0065】

実施例7

1 M 水酸化ナトリウムを用いたミノサイクリン／EDTA二ナトリウム／エタノールのpH調整の一貫性

20

以下のように、ミノサイクリン／EDTA二ナトリウム／エタノール溶液の、1 M 水酸化ナトリウムを用いたpH調整の一貫性を評価した：

1. EDTA二ナトリウム粉末660 mgを量り分け、滅菌容器中において9.3 mLの滅菌水に溶解する。EDTAと滅菌水を10分間振盪する。粉末は完全に溶解されるが、しばらく時間がかかる。結果的に生じる濃度は60 mg/mLである。
2. EDTA二ナトリウム溶液に1.7 mLの1 M NaOHを加える。
3. 0.22ミクロンのフィルターで空の30 mLの滅菌バイアルへ濾過し、10 mLの量とする。
4. 滅菌シリンジを用いて、100 mgのバイアルのミノサイクリンを10 mLの滅菌水で再構成し、2 mL (20 mg) を取り出す。EDTAの入ったバイアルに加える。
5. 滅菌シリンジを用いて、5 mLのアルコールを吸い上げ、EDTAとミノサイクリンの入ったバイアルに加える。
6. 水を加えて総量20 mLとなるまでQSし、1 mL当たりEDTA 30 mg、ミノサイクリン1 mg、およびアルコール25%に相当させる。
7. 各シリンジに1 mLずつ入った19本のシリンジを調製する（1～3 mL 滅菌シリンジを使用できる）。シリンジにラベルを付け、光から保護する。

30

【0066】

無作為に抽出した7本のシリンジのpHを、pHメーターを使って測定した。以下の結果が認められた。

シリンジ番号	最終溶液のpH
1	7.29
2	7.30
3	7.27
4	7.26
5	7.30
6	7.31
7	7.29
平均pH	7.29
標準偏差	0.02

10

【0067】

実施例8

実施例6において調製されたサンプルの安定性の観察

実施例6において調製されたサンプルからの9本のシリンジを25℃で保存し、シリンジを遠心機にかけ、拡大鏡を用いることで、沈殿の形成について毎日観察した（Nは沈殿物が全く認められなかったことを示す、Yは沈殿物が認められたことを示す）。

20

ベースライン

シリンジ番号	(0時間)	第1日目(24時間)	第2日目(48時間)	第3日目(72時間)
1	N	N	N	N
2	N	N	N	N
3	N	N	N	N
4	N	N	N	N
5	N	N	N	N
6	N	N	N	N
7	N	N	N	N
8	N	N	N	N
9	N	N	N	N
0/9 = 0%		0/9 = 0%	0/9 = 0%	0/9 = 0%

30

【0068】

実施例9

実施例6のとおり調製されたサンプルの4℃および25℃における安定性の観察

実施例6において説明されたサンプル調製を繰り返した。9本のシリンジを25℃、9本のシリンジを4℃で保存した。シリンジを遠心機にかけ、拡大鏡を用いることで、沈殿の形成について毎日観察した（Nは沈殿物が全く認められなかったことを示す、Yは沈殿物が認められたことを示す）。

40

4℃保存	ベースライン			
シリンジ番号	(0時間)	第1日目 (24時間)	第2日目 (48時間)	第3日目 (72時間)
1	N	N	N	N
2	N	N	N	N
3	N	N	N	N
4	N	N	N	N
5	N	N	N	N
6	N	N	N	N
7	N	N	N	N
8	N	N	N	N
9	N	N	N	N
0/9 = 0%0/9 = 0%0/9 = 0%0/9 = 0%				

10

20

25℃保存		ベースライン			
シリンジ番号	(0時間)	第1日目 (24時間)	第2日目 (48時間)	第3日目 (72時間)	
1	N	N	N	N	
2	N	N	N	N	
3	N	N	N	N	
4	N	N	N	N	
5	N	N	N	N	
6	N	N	N	N	
7	N	N	N	N	
8	N	N	N	N	
9	N	N	N	N	
0/9 = 0%		0/9 = 0%	0/9 = 0%	0/9 = 0%	

30

【 0 0 6 9 】

上記に示されるように、ミノサイクリン (1 mg/ml)、3% EDTA、および25%エタノールを含む溶液は、より酸性のpHよりもpH 6~8においてより一層安定して保存できることが認められた。

40

【 0 0 7 0 】

本明細書において開示される、および特許請求される方法の全ては、本開示に照らして、過度な実験なしに行うおよび実施することができる。本発明の組成物および方法は好ましい態様に関して説明されたが、本明細書において説明される該方法、および該方法の段階または段階の連続において、本発明の概念、精神および範囲から逸脱せずに、変形を適用できることが当業者には明らかとなる。より特定のには、化学的にも生理学的にも関連するある作用物質を、本明細書において説明される作用物質と置き換えることができ、それによって同じまたは同様の結果が得られることが明らかとなる。当業者には明らかな、そのような同様の置換物および改変の全ては、添付の特許請求の範囲によって定義付けら

50

れるように、本発明の精神、範囲および概念の範囲内にあると見なされる。

【 0 0 7 1 】

参照

以下の参照は、本明細書において説明されるものを補足する典型的な手順またはその他の詳細を提供する限りにおいて、特定の参照により本明細書に組み入れられる。

U.S. 7,601,731

U.S. 8,541,472

U.S. 5,362,754

U.S. 5,688,516

10

U.S. 6,350,251

WO2012/167368

EP1245247

Harris, DC. EDTA Titrations. Chap 11 in Quantitative Chemical Analysis 8th edition. WH Freeman and Co, NY NY 2010

Kluger *et al.*, In: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Abstracts of the 39th Meeting, 514, 1999.

20

Maki *et al.*, In: Hospital Infections. Bennett J V, Brachman P S, eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa., pp 689-94, 1998.

Raad *et al.*, *J. Infect. Dis.* 168:400-407, 1993.

Raad *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46(2):327-332, 2002.

Raad *et al.*, *Arch. Intern. Med.* 162:871-878, 2002.

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams and Wilkins, 2005

30

Sheretz *et al.*, "In vitro efficacy of minocycline (M)/EDTA (MEDTA) as a catheter lock solution," Shea Merck Healthcare Epidemiology Search Abstracts, 2002.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 L	31/16 (2006.01)	A 6 1 L 31/16

(74)代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ローゼンブラット ジョエル
アメリカ合衆国 1 9 4 6 5 ペンシルベニア州 ポッツタウン ミルストーン レーン 4 1

(72)発明者 ラード イッサム
アメリカ合衆国 7 7 4 5 9 テキサス州 ミズーリ シティ クリアウォーター コート 4 2
0 7

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 米国特許第0 7 6 0 1 7 3 1 (US, B1)
特表2 0 0 6 - 5 2 6 6 6 4 (JP, A)
Journal of Medical Microbiology, 2 0 0 9 年, 58, pp.936-944
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2 0 0 7 年, 51(1), pp.78-83
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2 0 1 3 年, 57(1), pp.586-588

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K
A 6 1 M

A 6 1 J

A 6 1 P

A 6 1 L

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)