



(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 I566790 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：101131649

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 31 日

(51)Int. Cl. : A61L2/18 (2006.01)

A61M39/16 (2006.01)

A61L101/36 (2006.01)

(30)優先權：2011/08/31 美國

13/222,221

(71)申請人：有機醫療事業公司 (美國) ORGANIC MEDICAL VENTURES, L. L. C. (US)
美國

(72)發明人：米爾斯 史坦利 MILLS, STANLEY L. (US)；米爾斯 賈桂琳 MILLS, JACQUELINE L. (US)；莫若 羅伯特 MAURER, ROBERT D. (US)；雷賓 蓋瑞 RAYBURN, GARY L. (US)；寇泉斯 馬文 CUCHENS, MARVIN A. (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 4489097

US 5688516

審查人員：郭立民

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：6 共 50 頁

(54)名稱

皮膚穿透靜脈接觸鎖定溶液

TRANSDERMAL VENOUS ACCESS LOCKING SOLUTIONS

(57)摘要

本發明揭示微生物生長抑制溶液及使用該微生物生長抑制溶液於沖洗及包覆醫學裝置之方法。在選擇性實施態樣中，該微生物生長抑制溶液包括螯合劑與 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑例如正辛酸之組合。本發明亦揭示使用這些微生物生長抑制溶液以包覆醫學裝置及抑制導管感染之方法。

Microbial growth inhibiting solutions and methods of employing the microbial growth inhibiting solutions in flushing and coating medical devices are disclosed. In alternative embodiments, the microbial growth inhibiting solutions include combinations of a chelating agent with a C₄-C₉ carboxylate antimicrobial agent, for example, such as n-octanoic acid. Methods of using these microbial growth inhibiting solutions for coating a medical device and for inhibiting catheter infection are also disclosed.

指定代表圖：

符號簡單說明：

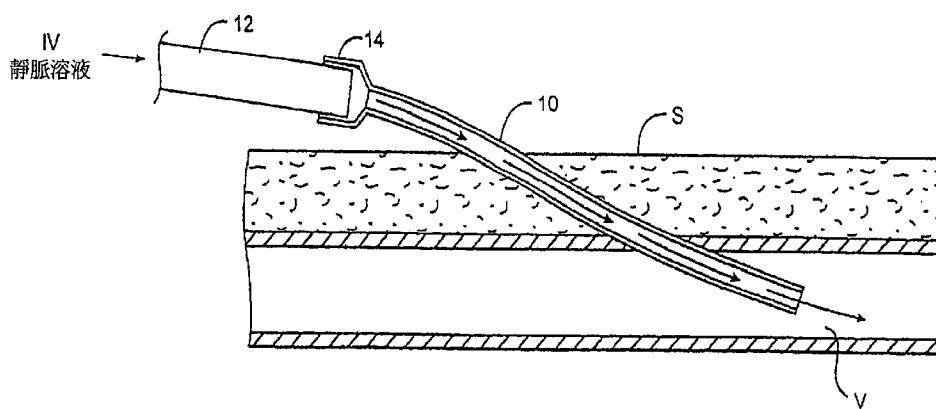


圖 1A

S	…	皮膚
V	…	靜脈
10	…	靜脈導管
12	…	IV 管線管
14	…	近端接頭
16	…	末端
23	…	連接管線
LS	…	鎖定溶液

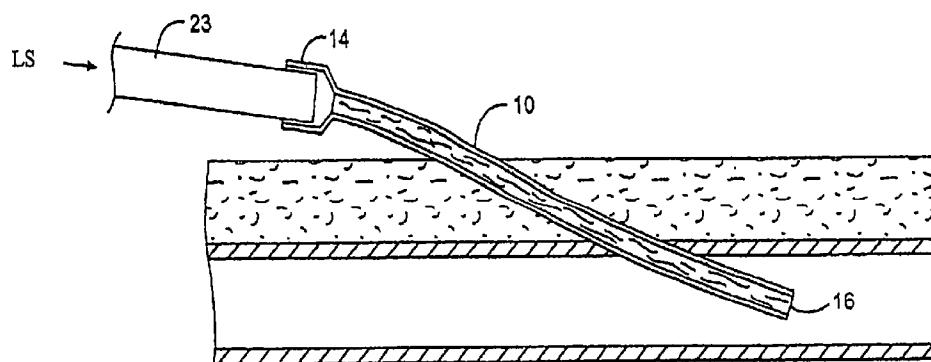


圖 1B

公告本

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101131649

A61L 2/18 (2006.01)

※申請日：101 年 08 月 31 日

※IPC 分類： A61M 39/16 (2006.01)

A61L 101/36 (2006.01)

一、發明名稱：（中文／英文）

皮膚穿透靜脈接觸鎖定溶液

Transdermal venous access locking solutions

二、中文發明摘要：

本發明揭示微生物生長抑制溶液及使用該微生物生長抑制溶液於沖洗及包覆醫學裝置之方法。在選擇性實施態樣中，該微生物生長抑制溶液包括螯合劑與 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑例如正辛酸之組合。本發明亦揭示使用這些微生物生長抑制溶液以包覆醫學裝置及抑制導管感染之方法。

三、英文發明摘要：

Microbial growth inhibiting solutions and methods of employing the microbial growth inhibiting solutions in flushing and coating medical devices are disclosed. In alternative embodiments, the microbial growth inhibiting solutions include combinations of a chelating agent with a C₄-C₉ carboxylate antimicrobial agent, for example, such as n-octanoic acid. Methods of using these microbial growth inhibiting solutions for coating a medical device and for inhibiting catheter infection are also disclosed.

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明：

S : 皮膚

V : 靜脈

10 : 靜脈導管

12 : IV 管線管

14 : 近端接頭

16 : 末端

23 : 連接管線

LS : 鎖定溶液

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學
式：無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於皮膚穿透留置醫學裝置（諸如導管）之領域，以及用於沖洗、鎖定及包覆該等醫學裝置之微生物生長抑制溶液之領域。更特別地，本發明之領域關於微生物生長抑制溶液。本發明亦關於可用於維持導管暢通及預防感染之微生物生長抑制溶液。本發明之揭示內容亦關於使用本發明之微生物生長抑制溶液以處理及維持皮膚穿透血管接觸導管之方法。

【先前技術】

皮膚穿透醫學裝置（包括血管導管）已成為處理住院或慢性病患者之必要裝置。不幸的是，血管導管是醫院獲得性敗毒症之主要來源。因此，源自皮膚穿透醫學裝置諸如血管導管之益處通常被感染性併發症抵銷。中央靜脈導管（“CVC”）之管腔的栓塞性阻塞係另一種併發症，該併發症通常將導致導管移除。

為了減少血栓形成導致之問題，現在的做法通常是在連續使用之間「鎖定」血管內接觸導管。鎖定通常涉及先以鹽水沖洗導管以移除血液、藥物、細胞殘渣及該導管管腔中之其他物質。在沖洗該導管之後，接著注射鎖定溶液（通常是肝素）以取代鹽水並充滿管腔。該肝素鎖定溶液排出管腔中之血液，同時主動抑制該管腔內之凝血及血栓形成。為了防止感染，多種抗微生物物質被用於與該鎖定

溶液組合以在抑制血栓形成之同時抑制感染。然而，抗微生物物質目前所面臨及持續出現之抗藥性的問題以及抗微生物劑之過度使用（因此增加抗藥性發生之風險）皆日益令人擔憂。

表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 及金黃葡萄球菌 (*S. aureus*) 造成 75% 之 CVC 相關性感染。假絲酵母屬 (*Candida*) 造成另外 10% 至 15% 之該等感染。研究發現使用抗葡萄球菌抗生素以預防該等感染減少 CVC 相關性細菌感染，但卻帶來較高之真菌（假絲酵母屬）感染之發生率。由葡萄球菌及假絲酵母屬產生之纖維性醣外被物質有助於該等微生物附著及黏附至導管表面。該等微生物性生物膜層係由主成分為多醣之纖維性醣外被物質構成。由感染部位之醣外被所提供之保護性外殼有效防止該等感染被清除及處理。因此，需要能有效減少或清除通常與導管（微生物）定殖及感染有關之感染性微生物的醣外被之微生物生長抑制溶液。

皮膚穿透血管導管會被纖維蛋白鞘包覆，該纖維蛋白鞘接著覆蓋導管之內部及外部表面。此纖維蛋白鞘提供葡萄球菌及假絲酵母屬這些微生物增加之附著至導管表面之能力。和這些特定微生物不同的是，革蘭氏陰性桿菌並不黏附至纖維蛋白及纖維粘連蛋白。因此阻止纖維蛋白形成之組成物將特別被用於防止葡萄球菌、假絲酵母屬及該類似微生物於皮膚穿透導管部位之定殖。

乙二胺四乙酸（“EDTA”）係用於採血管中之抗凝血

劑。其亦被認為是一種鈣螯合劑。EDTA 亦被認為具有抗細菌及抗葡萄球菌作用（單獨或組合）（Harper & Epis (1987) *Microbios.* 51:107; Said et al. (1987) *J. Med. Microbiol.* 24:267; Root et al. (1988) *Antimicrob. Agents Chemother.* 32:1627）。雖然該些研究人員發現 EDTA 具有殺菌效應，但沒有人提出針對消除裝置相關性感染之微生物醣外被的療法或建議。

乙二醇四乙酸（“EGTA”）係另一種公認之螯合劑。此劑不會被描述為作為抗微生物劑。三乙烯四胺二鹽酸鹽（三乙撐四胺 2HCl）（“TTH”）係公認之螯合劑，其與銅螯合。TTH 及其他螯合劑（包括二仲乙三胺五乙酸（“DTPA”））同樣不被認為具有抗微生物作用。

雖然糖肽抗生素（萬古黴素及壁黴素(teicoplanin)）於試管內及組織中能有效抑制葡萄球菌，但它們無法有效對抗包埋於生物膜層（像是醣外被）中附著之葡萄球菌。利用該等劑沖洗雖然可快速殺死該等微生物，但是在經治療之病患體內快速出現耐受性及抗藥性菌株之風險使其無法應用於大部分之病例。

美國專利第 5,362,754 號（發明人 Raad）（此案簡稱為“Raad I”）描述用於導管之組成物，該組成物包括四環素抗生素（諸如二甲胺四環素(minocycline)）及 EDTA。Raad I 揭示使用 10-100 mg/ml 之 EDTA 與 0.001-100 mg/ml 之二甲胺四環素之組合，更佳之組合為 20-60 mg/ml 之 EDTA 與 2-9 mg/ml 之二甲胺四環素。美國專利

第 5,688,516 號（發明人亦為 Raad）（簡稱為“Raad II”）中之實施例 10 揭示二甲胺四環素與 EDTA 之組成物（其包含低於 3 mg/ml EDTA）無法控制所有微生物生長。Raad II 另揭示：「這些試驗亦顯示，當使用 10:1 比例之二甲胺四環素與 EDTA（10% EDTA）時，其顯著增進抗白色念珠菌（*Candida albicans*）之抑制性活性。」

美國專利第 4,343,788 及 4,479,795 號（發明人 R.V. Mustacich）描述用於併入導管內之包含羧酸酯抗微生物劑之聚合物組成物。美國專利第 4,392,848 號（發明人 D.S. Lucas）說明用於併入導管內之聚合物組成物，該導管可被羧酸酯抗微生物劑穿透。美國專利第 4,489,097 號（發明人 R.L. Stone）（簡稱為“Stone”）說明靜脈溶液，其包含羧酸酯抗微生物劑，較佳地正己酸及正辛酸及彼等之醫藥上可接受之水溶性鹽。Stone 揭示使用該等羧酸酯抗微生物劑以滅菌靜脈溶液並維持該等靜脈溶液在操作期間之無菌性。如所述之投予 Stone 溶液至靜脈導管以「鎖定」該導管於靜止（無流動）狀態將導致該通路快速阻塞，因為血液回流進入該裝置內且該所述之組成物缺乏抗凝血性質。

用於導管維護之預防劑應同時抑制 / 消除富含多醣之醣外被的形成並消滅葡萄球菌及真菌。鑑於上述情況，需要經改良之組成物、套組及方法以用於沖洗、鎖定及消毒導管。該等組成物應具有對抗廣譜性微生物之抗微生物活性，較佳地包括真菌、革蘭氏陽性細菌及革蘭氏陰性細

菌，且較佳地有效對抗浮游性（自由懸浮）微生物及包埋於生物膜中之黏附性微生物。該等組成物應不利抗藥性微生物之出現、相對不貴、無毒性、相容於導管材料、若不小心注入全身系統仍安全、易於實施、需要極少或不需溶液且可用於大部分或所有類型之植入導管，包括血液透析及血液過濾導管、靜脈導管、腹膜透析導管、導尿管、化學治療導管及該類似物。稍後所述之本發明之實施態樣至少符合某些該等目標。

【發明內容】

本發明之實施態樣提供獨特且有效之微生物生長抑制溶液（例如鎖定溶液），其包含有效量之羧酸酯抗微生物劑（諸如 C₄-C₉ 羧酸酯抗微生物劑或抗真菌劑）及螯合劑。在一較佳之實施態樣中，該螯合劑係 EDTA 且該 C₄-C₉ 羧酸酯抗微生物劑係正辛酸。在其他實施態樣中，該微生物生長抑制溶液包含 C₄-C₉ 羧酸酯抗微生物劑及除了 EDTA 以外之螯合劑。較佳之組合包括 C₄-C₉ 羧酸酯抗微生物劑及鈣螯合劑諸如 EGTA。可與本發明組合使用之螯合劑包括但不限於 EDTA、EGTA、DTPA、二巯基琥珀酸（“DMSA”）、去鐵胺、二巯基丙醇、三仲乙基四胺二鹽酸鹽、檸檬酸鋅、鉻與檸檬酸鹽之組合、青黴胺、羥乙磷酸鹽及彼等之醫藥上可接受之鹽。較佳之螯合劑包括該些與二價金屬陽離子諸如鈣、鎂、錳、鐵及鋅螯合者。

本發明意外發現 C₄-C₉ 羧酸酯抗微生物劑與以大約 2

mg/mL 、 1 mg/mL 或更低之量存在之螯合劑組合可有效抑制導管中之微生物或真菌生長。在此處所述之任何實施態樣中，該微生物生長抑制溶液可包括螯合劑與 $\text{C}_4\text{-C}_9$ 羥酸酯抗微生物劑之組合，其中該螯合劑之濃度係以自約 0.01 至約 2 mg/mL 之量存在於該溶液中，且該抗微生物劑之濃度係以自約 0.05 mg/ml 至約 5 mg/ml 之量存在於該溶液中。在較佳之實施態樣中，該組合包括大約 0.5 mg/ml 之螯合劑及大約 1.15 mg/ml 之 $\text{C}_4\text{-C}_9$ 羥酸酯抗微生物劑。

當正辛酸係首選之抗微生物劑時，其可自正辛酸之小瓶被重構至適當濃度，然後以此處所述之方式組合以提供具有如微生物生長抑制溶液之領域中的一般技藝人士所熟知之方法所欲之正辛酸濃度之溶液。該載劑溶液（舉例來說）可包含 pH 調整至 5.2 或更低之鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、葡萄糖液、林格氏（Ringer's）液或水。

在一實施態樣中，該微生物生長抑制溶液包括醫藥上可接受之載劑溶液，諸如 pH 調整至 5.2 或更低之水、林格氏液或鹽水。該微生物生長抑制溶液可具有約 6.0 或低於 6.0 之作用 pH，通常介於約 3.5 至約 5.8 ，或最佳地介於約 3.5 至約 5.2 之 pH 範圍。在此酸性 pH 範圍之內，適當濃度之呈游離酸形式之羧酸酯化合物快速且有效地殺滅多種細菌及真菌。

在一實施態樣中，該螯合劑提供有效之醣外被抑制活性。此外，該等組成物之 $\text{C}_4\text{-C}_9$ 羥酸酯抗微生物劑（諸如高濃度之正辛酸）較佳地具有殺真菌效應及穿透富含多醣

之醣外被生物膜層之獨特能力。該 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之組合可有益地提供抗凝血劑、醣外被抑制、抗細菌及抗真菌劑以預防血栓形成、微生物附著及裝置相關性感染。正辛酸與 EDTA 之組合係優先適用於套組之該組合中之一例。除了 EDTA 以外，所欲之螯合劑包括 EGTA 及 DTPA。

在另一實施態樣中，本發明提供在各種治療應用中使用包含螯合劑與 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑之微生物生長抑制溶液之方法。其中一種治療應用係用於預防導管感染。將被用於實施該等方法之組成物實例包含正辛酸與螯合劑。EDTA 係被考慮用於該等方法中之螯合劑實例，然而其他螯合劑亦被認為有用。

在維持導管暢通性之用途方面，該微生物生長抑制溶液有效地與醫學裝置諸如中央靜脈導管、週邊靜脈導管、動脈導管、許旺蓋茲（Swant-Ganz）導管、血液透析導管、臍帶導管、經皮非隧道矽導管、袖口隧道中央靜脈導管以及皮下中央靜脈埠一起使用。

本發明之實施態樣亦提供經任何前述之微生物生長抑制溶液包覆之醫學裝置（諸如導管）。在一較佳之實施態樣中，該微生物生長抑制溶液包含 EDTA 及正辛酸。當該螯合劑不是 EDTA 時，在一實例中之微生物生長抑制溶液包括 EGTA 與抗微生物劑諸如正辛酸之組合。可利用本發明之溶液製備及包覆之特定示範性醫學裝置係提供於上列。

本發明之實施態樣亦提供用於製備經此處所述之組成物包覆之醫學裝置之方法。在一實施態樣中，方法包含使該醫學裝置暴露於包括螯合劑與 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑之組合之微生物生長抑制溶液足夠量之時間，以提供包覆於該裝置之經暴露之表面上。當該微生物生長抑制溶液係呈液體形式時，可允許其在該裝置表面上乾燥以形成膜。

在上述方法之較佳實施態樣中，該裝置首先係經界面活性劑處理，然後才使該裝置暴露於該微生物生長抑制溶液。該等界面活性劑舉例來說包括三月桂基甲基氯化銨及氯化烷基二甲基苄基銨。

在另一態樣中，本發明提供導管沖洗溶液。最佳地，該導管沖洗溶液包含醣外被抑制濃度之螯合劑及有效量之 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑於醫藥上可接受之載劑溶液（例如 pH 經調整至 5.2 或更低之鹽水）中。

在該溶液之一較佳實施態樣中，該螯合劑係 EGTA 且該 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑係正辛酸。該導管沖洗溶液之另一實施態樣包括約 0.5 mg/mL 之 EDTA 及約 1.15 mg/ml 之正辛酸。舉例來說，載劑溶液係 pH 調整至 5.2 或更低之鹽水、水或林格氏（Ringer's）液。該導管沖洗溶液可有益地被用於抑制富含多醣之醣外被之形成。因此，特徵為該形成之感染可被有效消除。

本發明之另一態樣提供製備抗生物膜醫學裝置之方法。在一實施態樣中，該方法包含使裝置暴露於此處所述之微生物生長抑制溶液。任何不同種類之導管可根據採用

該領域之一般技藝人士所熟知之包覆技術所述之方法處理或包覆。

雖然該方法可被用於包覆希望抑制該處之醣外被形成之幾乎任何表面，本發明特別設想使用該方法以製備抗微生物生物膜之導管裝置。舉例來說，可根據本發明之實施態樣製備及處理之導管包括中央靜脈導管及三腔導管。可預期的是，該方法將提供抗富含多醣之醣外被形成（諸如葡萄球菌之典型特徵）之裝置。

在該所述方法之較佳態樣中，抗生物膜醫學裝置係利用螯合劑與 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑之微生物生長抑制溶液製備。該溶液之實例包含正辛酸與 EDTA 之組合或除了 EDTA 以外之螯合劑與 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑之組合。上述之 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之各種濃度範圍亦被考慮為可用於包覆醫學裝置之組成物中。

在一態樣中，該方法包含於生物相容性附著包覆載劑溶液中製備該所欲組合之微生物生長抑制溶液。接著使受到關注之醫學裝置之表面暴露於該微生物生長抑制溶液一段足夠時間以允許該溶液在該裝置之表面上形成膜或包覆。此可藉由例如使該裝置浸泡於該溶液中完成。最佳地，將被包覆之裝置係導管。該處理提供抗生物膜之導管。

本發明之實施態樣亦提供抑制導管埠形成富含糖蛋白之醣外被之方法。在一實施態樣中之方法包含定期用微生物生長抑制溶液沖洗導管，該溶液包含醣外被抑制濃度之

螯合劑及 C₄-C₉ 羧酸酯抗微生物劑於醫藥上可接受之載劑溶液。

該所述方法可被用於抑制幾乎任何隧道或非隧道導管之感染。以導管維持配方之部分而言，該導管最佳地係經包含 C₄-C₉ 羧酸酯抗微生物劑及螯合劑於醫藥上可接受之載劑溶液中之組成物沖洗。該所述之配方係重複一周一次、每 4 天一次、每 2 天一次、每天一次（約每 24 小時）、每天二次、每 4 小時或根據病患需求視需要重複。

在又一態樣中，本發明之實施態樣提供用於消除微生物醣外被形成之方法，特別是導管腔中富含多醣（葡萄球菌）之醣外被形成。該方法在一實施態樣中包含製備微生物生長抑制溶液以提供沖洗組成物，及用有效抑制微生物生長之該沖洗組成物之量沖洗該導管，該微生物生長抑制溶液包含螯合劑（例如 EDTA、EGTA 或二者）與 C₄-C₉ 羧酸酯抗微生物劑（例如正丁酸、正戊酸、正己酸、正庚酸、正辛酸或正壬酸及/或彼等之醫藥上可接受之鹽）之組合於載劑溶液。

最佳地，該導管將利用大約 3 mL 體積之該所述正丁酸及 EDTA 溶液沖洗，該溶液包含大約 0.5 mg/mL 之 EDTA 及大約 1.15 mg/ml 之正丁酸。該導管可利用大約 2 至 3 mL 之該正丁酸及 EDTA 溶液定期沖洗，例如每周一次、每 4 天一次、每 2 天一次、每天一次、每天二次、每 4 小時一次或視病患需要時沖洗。該導管沖洗配方可於每次要使用或更換該導管時再沖洗一次。在該方法之較佳態

樣中，該導管係利用此處所述之溶液每 4 小時沖洗一次。

此處所述之組成物較佳地在儲存於冷藏溫度之後仍維持作為導管沖洗劑之治療有效性。然而，在使用於動物或病患之前應使該正辛酸及 EDTA 溶液回復至室溫。

本發明之其他態樣提供套組。在一實施態樣中，該套組包含盛裝一體積之該前述溶液之一者之容器（諸如針筒）及接受該溶液之植入式導管管腔，該前述溶液之一者包含 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑及螯合劑。該套組可另包含盛裝該容器之包裝，像是盒、盤、管、套、袋或該類似物。在該容器中之溶液體積通常介於 1 mL 至 20 mL，較佳地自 2 mL 至 10 mL，通常大約 2 mL 至 4 mL。可任意選擇地，該容器通常包含針筒，或能直接將該溶液導入該留置導管之裝置。

在另一實施態樣中，該套組包含容器（諸如分區針筒），該容器包含多個區室。舉例來說，該容器可具有三個區室，其中一個區室包含 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑像是正辛酸，該第二區室包含螯合劑像是 EDTA，且該第三區室包含稀釋劑像是 pH 調整至 5.2 或更低之鹽水、林格氏液或水。包括經調整以接受至少二個區室之載具之套組構成該套組之又一實施態樣。在這些實施態樣中，該螯合劑將與該 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑一起被包括於該容器之一區室內。該第二區室將包含稀釋劑，諸如該些於上描述者。在一實施態樣中，該螯合劑及抗微生物劑一起以乾燥粉末形式被包括於該裝置之第一區室。該乾燥成份將較佳

地與該第二區室之稀釋劑組合以提供適合使用之溶液。

在這些不同的實施態樣中，該套組較佳地包括螯合劑。在特定實施態樣中，該螯合劑係 EDTA 且該 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑係舉例來說正辛酸。

在本發明之另一態樣中，本發明提供消毒經植入之導管之方法，該方法包括導入包含 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑及螯合劑於醫藥上可接受之載劑溶液之溶液至導管管腔，其中該導管之至少一部分係具有足夠孔洞性以允許該溶液自管腔向外擴散至該導管之外部表面且進入該導管周圍之組織或血流以抑制感染。該經植入之導管可為皮下或經皮留置導管。

抑制或預防該經植入之導管之感染的能力可被增進，藉由使用其中至少一部分之導管本體係具有足夠孔洞性以允許該抗微生物鎖定溶液穿透該導管本體且較佳地向外通過（即滲透、滲出、滲漏、擴散）至該導管周圍之組織區域的導管。雖然使用該等多孔性或部分多孔性導管體可受益於許多抗微生物鎖定溶液，像是該些於美國專利第 4,186,745 、 4,767,400 、 4,968,306 、 5,077,281 、 5,913,856 、 6,949,087 及 7,004,923 號及美國專利公開號 2006/0074388 及 2006/0253101 所揭示者，其特別受益於本發明之酸。將了解的是，C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑具有使彼等能輕易穿透經過許多孔性材料之分子量及其他性質。用於建構該導管本體之示範性多孔性材料包括矽膠、膨脹 PTFE（例如 GORE-TEX® 、醫學膜）、TEFLON®

膜、天然、再生或半合成之纖維素材料諸如醋酸纖維素、二醋酸纖維素、銅銨薄膜及該類似物。該等材料可被製成管狀導管本體或作為分開之成份被納入該導管本體。

此處描述之微生物生長抑制溶液被預期可有效預防金黃葡萄球菌、表皮葡萄球菌及真菌黏附及定殖於導管表面，且能同時有效地治療及消除該等感染性有機體已經形成之醣外被形成。

可考慮在只要適當時，本發明之任何實施態樣可與本發明之一或多個其他實施態樣組合，即使該等實施態樣係於本發明之不同態樣或實施態樣下描述。其他特徵及優點係說明於此，且將可自以下之詳細說明及圖式中顯見。

[本發明之詳細說明]

本發明之一或多個實施態樣之細節係於以下隨附之說明中闡述。雖然任何與此處所描述之方法及材料類似或相等者均可被用於實施或測試本發明，該等方法及材料係於此描述。本發明之其他特徵、目的及優點將可自詳細說明中顯見。在本說明書中，單數形式亦包括多數形式，除非上下文中另外清楚地指示。除非另行定義，此處所使用之所有技術及科學用語具有本發明所屬領域之一般技藝人士所通常瞭解之相同意義。若有不同意義，以本說明書為主。

以下用語具有下列意義除非另行說明。

此處所使用之用語「生物膜」係指富含多醣之醣外被，其通常伴隨微生物表面定殖。

此處所使用之「抗生素膜」裝置或表面係指一種將防止該產生富含多醣之醣外被材料之有機體黏附或生長之表面或裝置。該等有機體包括但不限於金黃葡萄球菌及表皮葡萄球菌。

此處所使用之用語「醣外被抑制濃度」係指有效降解、溶解或以其他方式抑制富含多醣之醣外被之濃度。舉例來說，該富含多醣之醣外被係金黃葡萄球菌及表皮葡萄球菌之已建立之葡萄球菌感染之特徵。

此處所使用之用語「經植入」、「真皮下」、「皮下」及「留置」係用於同義地表示放置醫學裝置（例如導管）。該等經植入之導管通常將具有至少部分開放於身體體腔之末端。最常見地，該等導管將為靜脈導管，其中該末端係經植入或連接於血管--通常為靜脈，但有時為動脈。示範性血管內導管包括血液透析及血液過濾導管以及靜脈導管。靜脈導管可被用於廣泛目的，包括流體輸注及藥物遞送。連接於血管以外之導管包括開放於腹腔之腹膜透析導管，及開放於膀胱之導尿管。

該等於此處描述之醫學裝置（諸如導管）可為經皮植入或皮下植入。所謂「經皮植入」係指該導管之末端係連接或植入於目標身體體腔，且該導管之近端係位於該病患體外。該導管之中間部分因此將通過或穿過該病患之皮膚，

且該導管之近側端通常將具有接頭，以允許輸注管、針頭、溶液袋及該類似物之選擇性連接。最常見地，該近側連接接頭將具有 luer 接頭。所謂「皮下植入」係指該整個導管被埋入皮膚層以下，沒有穿過皮膚層之導管部分。該等皮下植入之導管通常在彼等之近端與完全植入之接頭連接。該接頭允許經由針頭或其他穿刺元件經皮接觸。

本發明之實施態樣提供 C₄-C₉ 羧酸酯抗微生物劑與螯合劑之組合的微生物生長抑制溶液。該等微生物生長抑制溶液被預期可特別有用地預防該「生物膜」或富含多醣之醣外被之形成，其通常伴隨微生物表面定殖。特別是，該微生物生長抑制溶液被預期可最有效地分解葡萄球菌醣外被及抑制彼之形成。此特色使得本發明之微生物生長抑制溶液特別可用於治療其中富含多醣之醣外被已經形成或可能形成之葡萄球菌感染，亦可用於預防及治療葡萄球菌屬及假絲酵母屬之感染。

本發明之實施態樣亦提供預防葡萄球菌或真菌定殖之經處理或包覆之醫學裝置（諸如導管）。提供於該等裝置上之包覆或膜包含 C₄-C₉ 羧酸酯抗微生物劑（諸如正辛酸）及螯合劑。該等微生物生長抑制溶液之特別較佳之成分組合包括正辛酸及 EDTA。其他較佳之組合包含醣外被抑制濃度或量之 C₄-C₉ 羧酸酯抗微生物劑及除了 EDTA 以外之螯合劑。包覆該等劑之組合的裝置亦被認為有用。

使用於此處所述之任何微生物生長抑制溶液及方法中之 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑可包括非芳香性水溶性 C₄-C₉ 烷基、烯基或炔基有機酸或彼等之混合物，或任何彼等之水溶性醫藥上可接受之鹽。該等鹽包括例如鈉鹽、鉀鹽及銨鹽。鈉鹽及鉀鹽係較佳。

雖然不同的羧酸酯化合物展現不同程度之抗微生物活性（每莫耳），具有式 R-COOH（其中 R=C₃-C₈ 正烷基）之水溶性劑及彼等之醫藥上可接受之鹽或彼等之組合展現優異之抗微生物活性。正己酸及正辛酸及彼等之醫藥上可接受之水溶性鹽係較佳，其中以正辛酸更為優異。該等物質在彼等之游離酸形式時在酸性 pH 範圍中以低溶液濃度快速殺滅實質上所有重要革蘭氏陽性、革蘭氏陰性病原體及假絲酵母屬。

該 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑之殺微生物活性係直接與溶液中存在彼等之個別游離酸相關。溶液中之游離羧酸濃度與羧酸酯鹽（陰離子）形式不同，其隨著該溶液 pH 變化。可使用羧酸鹽，只要該溶液 pH 允許游離酸以最小致死濃度（“MLC”）存在。因此，所使用之酸或酸鹽之量在某種程度上將隨該使用 pH 而異。將於給定 pH 提供 MLC 之給定酸鹽或酸之量將視該酸之 pK_a 而定。當然，知道該特定酸之 pK_a 及 MLC 和該使用 pH，即可自下式輕易計算出應使用之任何 C₄-C₉ 酸或酸鹽之量：

$$pK_a = pH + \log([HC_x]/[C_{x-}])$$

其中 [HC_x] 係鏈長 x 之游離酸之濃度且 [C_{x-}] 係彼之陰

離子之濃度。

在一實施態樣中，該抗微生物劑係以介於該微生物生長抑制溶液中約 0.05 mg/ml 至約 5 mg/ml 之量存在。更特別地，該抗微生物劑之量可為約 0.05 mg/mL、0.1 mg/mL、0.25 mg/mL、0.5 mg/mL、0.75 mg/mL、1 mg/mL、1.25 mg/mL、1.5 mg/mL、1.25 mg/mL、2 mg/mL、2.25 mg/mL、2.5 mg/mL、2.75 mg/mL、3 mg/mL、3.25 mg/mL、3.5 mg/mL、3.75 mg/mL、4 mg/mL、4.25 mg/mL、4.5 mg/mL、4.75 mg/mL、5 mg/mL 及該類似量。應了解的是，此處列舉之抗微生物劑之任兩個量可另外代表該抗微生物劑之治療性較佳範圍之終點。舉例來說，0.5 mg/mL 及 1.5 mg/mL 之量可代表該抗微生物劑之個別量及該抗微生物劑於溶液中自約 0.5 mg/mL 至約 1.5 mg/mL 之較佳範圍。

● 融合劑及緩衝液

除了 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑以外，此處所述之微生物生長抑制溶液及方法亦包括一或多種融合劑。此處所述之任何微生物生長抑制溶液及方法亦可包括一或多種適當緩衝液。可被用於本發明之各種實施態樣之適當融合劑及緩衝液之非限制性實例可分別選自表 1 及 2。表 1 所列之任何融合劑之醫藥上可接受之鹽類（例如乙二胺四乙酸鈣二鈉鹽）亦可被使用。

表 1 融合劑

去鐵胺
二氨基丙醇
EDTA
EGTA
DTPA
DMSA
青黴胺
二氨基琥珀酸

表 2 緩衝劑

乙酸鹽-乙酸
檸檬酸鹽-檸檬酸
磷酸鹽-磷酸
酒石酸鹽-酒石酸
蘋果酸鹽-蘋果酸
反丁烯二酸鹽-反丁烯二酸
丙二酸鹽-丙二酸
巴比妥酸鹽-巴比妥酸

在某些較佳之實施態樣中，該 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑係與 EDTA 組合。可用之 EDTA 包括乙二胺四乙酸二鈉鈣及乙二胺四乙酸鈉調製劑。較佳之形式係 EDTA 鈉。

在選擇性實施態樣中，該 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑係與除 EDTA 以外之融合劑組合。由於投予過多鎖定溶液或投予該鎖定溶液過快將產生鈣錯合而導致可能造成心室性心律不整及猝死之低鈣血症，使用高濃度之該融合劑將非為所欲。

該領域之技藝人士將了解前述表列僅用來作為示例之

用。其他螯合劑及緩衝劑亦被預期可有效地與 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑組合使用。該等經調製為包覆劑之組合將較佳地另外包括像是陽離子界面活性劑之物質（例如三十二烷基甲基氯化銨或氯化烷基二甲基苄基銨），該物質將促進該溶液之附著或膜形成特性。作為沖洗液或其他醫學用途之溶液時，該等成分將被懸浮於 pH 調整至 5.2 或更低之載劑溶液中，像是無菌鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、葡萄糖液、林格氏液、蒸餾水或任何其他生理上可接受之溶液。

在一實施態樣中，該螯合劑係以介於該微生物生長抑制溶液中約 0.01 mg/mL 至約 2 mg/mL 之量存在。更特別地，該螯合劑之量可為約 0.01 mg/mL、0.05 mg/mL、0.1 mg/mL、0.15 mg/mL、0.2 mg/mL、0.25 mg/mL、0.3 mg/mL、0.35 mg/mL、0.4 mg/mL、0.45 mg/mL、0.5 mg/mL、0.55 mg/mL、0.6 mg/mL、0.65 mg/mL、0.7 mg/mL、0.75 mg/mL、0.8 mg/mL、0.85 mg/mL、0.9 mg/mL、0.95 mg/mL、1 mg/mL、1.05 mg/mL、1.1 mg/mL、1.15 mg/mL、1.2 mg/mL、1.25 mg/mL、1.3 mg/mL、1.35 mg/mL、1.4 mg/mL、1.45 mg/mL、1.5 mg/mL、1.55 mg/mL、1.6 mg/mL、1.65 mg/mL、1.7 mg/mL、1.75 mg/mL、1.8 mg/mL、1.85 mg/mL、1.9 mg/mL、1.95 mg/mL、2 mg/mL 及該類似量。應了解的是，此處列舉之螯合劑之任兩個量可另外代表該螯合劑之治療性較佳範圍之終點。舉例來說，0.2 mg/mL 及 0.5 mg/mL 之量可代表該螯合劑之個別量及該螯合劑於溶液中

自約 0.2 mg/mL 至約 0.5 mg/mL 之較佳範圍。

沖洗、鎖定及消毒導管之方法

參照圖 1A 及 1B，現在將說明用於鎖定經植入之靜脈導管 10 之本發明之實施態樣之方法。該靜脈導管 10 將經由病患之皮膚 S 被植入至靜脈 V 以用於該病患之輸液。當欲使該病患與該輸液源斷開連接時，必須將該導管鎖定以抑制凝血造成之堵塞及血垢，且較佳地進一步抑制或消除感染之風險。如圖 1A 所示，包含 IV 溶液之管 12 正常將與該導管 10 之近端接頭 14 連接。該 IV 管線 12 將被斷開，並以沖洗溶液沖洗該導管 10。在沖洗完成後，C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之鎖定溶液被導入以充滿該導管 10 之內腔，如圖 1B 所示。通常，足夠體積之鎖定溶液將被導入以完全充滿該經植入之導管 10 之腔，僅極少之多餘溶液自該導管之末端 16 流出。然而，損失多餘溶液至血管或大部份之其他體腔通常不會有問題。該溶液之「柱」接著將佔據內腔，該近端接頭將被封閉，以幫助保留該溶液於原地。C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之鎖定溶液將有效地抑制該末端 16 處之凝結凝血，同時抑制或消除該導管各處之感染。當欲重新連接該病患至該 IV 源時，該溶液將被移除並沖洗該導管腔。

現在參照圖 2A 至 2C，將說明沖洗及鎖定用於血液透析通路之經皮下植入之導管 20。該導管 20 係經植入於標的血管 BV（通常是靜脈）與植入埠 22 之間。在血液透析

期間，血液被抽取通過導管 20、埠 22 及在體外通過用於經皮接觸該埠 22 之針頭 N 及連接管線 23（圖 2A）。選擇性地，該埠及導管可被用於返回該經處理之血液至該病患。

當欲停止血液透析（或血液過濾）治療時，C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之沖洗溶液（「FS」）將經由該針頭 N（通常自與該連接管線 23 相連之針筒）導入以沖洗管腔，如圖 2B 所示。在沖洗完成後，鎖定溶液係自容器諸如針筒 26 注入該管線 23/埠 22 並進入導管 20 之管腔以取代該沖洗溶液及鎖定該導管（圖 2C）。該鎖定溶液將維持鎖定於該導管 20 內。選擇性或額外地，該鎖定溶液可為 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之溶液。

本發明之方法亦可被用於沖洗及鎖定非血管導管，像是腹膜透析導管 30，如圖 3A 至 3C 所示。在腹膜透析治療之後，該用過之透析液係自該導管 30 抽出，如圖 3A 所示。在移除足量之透析液後，該透析導管 30 係以 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之沖洗溶液 FS 沖洗，如圖 3B 所示。在沖洗後，鎖定溶液被導入該腹膜透析導管 30（如圖 3C 所示）以充滿該導管之管腔，如前述之血管導管。選擇性或額外地，該鎖定溶液可為 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之溶液。

現參照圖 4，藉由使用至少部分係自多孔性材料形成之經植入之導管，可增進包含 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之鎖定溶液之用途。當該多孔性導管本體 42 之管

腔 40 係充滿包含 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之溶液時，該溶液將能緩慢地穿透（即滲透）進入該導管本體及向外通過至該導管周圍之組織 T，如圖 4 之箭頭所示。因此，該鎖定溶液之抗微生物性質將不完全侷限於該導管之內腔，但亦將有效地作用於該導管之表面及緊鄰該導管本體周圍之組織區域。特別適合用於該導管本體之材料及多孔性質已於上描述。

現參照圖 5，本發明之套組將包括至少容器 60（諸如針筒）以盛裝一體積之 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之鎖定溶液，及可植入之導管腔以接受該溶液。該體積將通常介於此處前述之範圍內。該套組可另包含包裝 62 以盛裝該容器 60。該包裝可為任何傳統之醫學裝置包裝，包括盒、管、套、盤及袋。此外，該套組可包含使用說明（“IFU”），其解釋用於鎖定及/或消毒經植入之導管之方法，該方法係在連續使用該導管之間自該容器導入溶液至該經植入之導管之管腔之中。

【實施方式】

本發明另由以下實施例說明。應了解的是這些實施例雖然代表本發明之較佳實施態樣，但僅用於示範說明。由上述討論及這些實施例當中，該領域之技藝人士可確知本發明之重要特徵，且在不違背本發明之精神及範圍下可對本發明進行各種改變及修飾以使其適用於各種用途及狀況。

實施例 1 評估微生物生長抑制溶液

下列實驗提供對本發明之經調製之微生物生長抑制溶液之抗微生物/抗真菌測試。

二 甲苯青黴素抗藥性金黃葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) ("MRSA")

金黃葡萄球菌之培養原液在使用前以冷凍培養原液儲存於 -70°C。該細菌測試使用自人血液分離之金黃葡萄球菌。細胞懸浮液係自該冷凍培養原液製備，於大豆胰蛋白酶肉汁 ("TSB") 中培養以產生每毫升大約 1×10^8 集落形成單位 ("CFU") 之 MRSA。該接種液之終濃度係利用培養皿計數證實。

細菌測試 - 在此測試中，9.9 ml 之各測試液係經 100 μ l 之 MRSA 細胞懸浮液接種以產生大約 1×10^6 CFU/ml 之終細胞濃度。此代表該起始 1×10^8 CFU/ml 培養液之 1:100 稀釋液；該初始細胞濃度係根據該接種培養皿計數計算。各測試或對照溶液係經三次重複評估。樣本係於 T=1 小時收集。

採樣經處理之有機體以供生長 - 各樣本係以 PBS (pH 7.0) 連續稀釋並接種二次於大豆胰蛋白酶洋菜膠 ("TSA") 板上。所有板係倒置培養於 37°C 24 小時。剩餘體積之該經處理之樣本：1) 各樣本係經 0.22 μ m 過濾膜過濾，2) 各過濾膜係以 15 ml 之無菌水潤洗。將該過

濾膜直接放在 TSA 板上，於 37°C 不倒置培養 24 小時。

分析 - 各溶液之 CFU/ml 係經對數轉換（以 10 為底）。當板計數為零時，以 0.5 之值取代計數為零之值。此經取代之值係根據該接種之稀釋倍數或過濾體積按比例計算。將三個實驗之結果平均以決定該平均對數密度並計算該相關之標準差。藉由將時間零之平均對數密度減去 24 小時之平均對數密度，計算經鎖定溶液處理之培養物的對數減少。

綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)

綠膿桿菌（代表性革蘭氏陰性細菌）係於培養中生長至經定義之對數生長期。該培養之代表性樣本係經各種載具（溶劑）或鎖定溶液培養/處理一段經定義之時間。該經處理之樣本等分係經接種於洋菜膠板，在足夠生長時間後實施菌落數計算以評估該鎖定溶液殺滅該受到關注之有機體之效力。

細菌菌株及培養溶液 - 欲接受測試之綠膿桿菌之培養原液在使用前係以冷凍培養原液保存於 -70°C 。該細菌測試使用自人血液分離之綠膿桿菌。細胞懸浮液係自該冷凍培養原液製備，於 TSB 中培養以產生每毫升大約 1×10^8 CFU 之綠膿桿菌。供參考而言，0.5 麥氏 (McFarland) 比濁單位通常將反映此大約數量之有機體。該接種液之終濃度係利用培養皿計數證實。

細菌測試 - 在此測試中，9.9 ml 之各測試液係經 100

ul 之綠膿桿菌細胞懸浮液接種以產生大約 1×10^6 CFU/ml 之終細胞濃度。應注意此代表該起始 1×10^8 CFU/ml 培養之 1:100 稀釋。該初始細胞濃度係根據該接種培養皿計數計算。各測試或對照溶液係經三次重複評估。樣本係於 $T=1$ 小時收集。各樣本係以 PBS (pH 7.0) 連續稀釋，並接種三次於 TSA 板上。所有板係倒置培養於 37°C 24 小時。剩餘體積之該經處理之樣本：1) 各樣本係經 0.22 μm 過濾膜過濾，2) 各過濾膜係以 15 ml 之無菌水潤洗。將該過濾膜直接放在 TSA 板上，於 37°C 不倒置培養 24 小時。

分析 - 各溶液之 CFU/ml 係經對數轉換（以 10 為底）。當板計數為零時，以 0.5 之值取代計數為零之值。此經取代之值係根據該接種之稀釋倍數或過濾體積按比例計算。將三個實驗之結果平均以決定該平均對數密度並計算該相關之標準差。藉由將時間零之平均對數密度減去 24 小時之平均對數密度，計算經鎖定溶液處理之培養物的對數減少。

白色念珠菌 (Candida albicans)

白色念珠菌（代表性真菌/酵母菌）係於培養中生長至經定義之對數生長期。該培養之代表性樣本係經各種載具（溶劑）或鎖定溶液培養/處理一段經定義之時間。該經處理之樣本等分係經接種於洋菜膠板，在足夠生長時間後實施菌落數計算以評估該鎖定溶液殺滅該受到關注之有

機體之效力。

白色念珠菌 ATCC 之培養原液在使用前以冷凍培養原液儲存於 -70 °C。該細菌測試使用自人血液分離之白色念珠菌 ATCC 編號 90028。細胞懸浮液係自該冷凍培養原液製備，於 TSB 中培養以產生每毫升大約 1×10^8 CFU 之白色念珠菌。供參考而言，0.5 麥氏 (McFarland) 比濁單位通常將反映此大約數量之有機體。該接種液之終濃度係利用培養皿計數證實。

細菌測試 - 在此測試中，9.9 ml 之各測試液係經 100 μl 之白色念珠菌細胞懸浮液接種以產生大約 1×10^6 CFU/ml 之終細胞濃度。應注意此代表該起始 1×10^8 CFU/ml 培養之 1:100 稀釋。該初始細胞濃度係根據該接種培養皿計數計算。各測試或對照溶液係經三次重複評估。樣本係於 $T=1$ 小時收集。

採樣經處理之有機體以供生長 - 各樣本係以 PBS (pH 7.0) 連續稀釋並接種於 TSA 板上。所有板係接種二次並倒置培養於 37 °C 24 小時。剩餘體積之該經處理之樣本：1) 各樣本係經 0.22 μm 過濾膜過濾，2) 各過濾膜係以 15 ml 之無菌水潤洗。將該過濾膜直接放在 TSA 板上，於 37 °C 不倒置培養 24 小時。

分析 - 各溶液之 CFU/ml 係經對數轉換 (以 10 為底)。當板計數為零時，以 0.5 之值取代計數為零之值。此經取代之值係根據該接種之稀釋倍數或過濾體積按比例計算。將三個實驗之結果平均以決定該平均對數密度並計

算該相關之標準差。藉由將時間零之平均對數密度減去 24 小時之平均對數密度，計算經鎖定溶液處理之培養物的對數減少。表 3 顯示上述試驗 1.0 之結果摘要。

表 3：試驗 1.0 之摘要

溶液	EDTA 二鈉 mg/mL	檸檬酸鹽 緩衝液 mM	辛酸鈉 mg/mL	D5W 1/4NS	白色念珠菌 ATCC #90028 CFU*	MRSA ATCC #700699 CFU*	綠膿桿菌 ATCC #27853 CFU*
1	0.0625	1.5	0.071		TNTC	TNTC	486
2	0.125	3	0.143		TNTC	TNTC	50
3	0.25	6	0.287		TNTC	TNTC	243
4				QS	TNTC	TNTC	TNTC
5	0.5	12	0.575		0	0	1
6	1.0	24	1.15		0	40	0
7		48			TNTC	TNTC	84
陽性 對照					1.8×10^7	1.19×10^8	1.27×10^8

終 pH: 5.0

報告值為三個樣本之平均值

*CFU：集落形成單位

TNTC：太多無法計算

表 4：試驗 2.0 濃度摘要

溶液 終 pH: 4.8	批次編號	EDTA 二鈉 mg/mL	檸檬酸鹽緩衝液 mM	辛酸鈉 mg/mL
1	0906301	0.5	25	0
2	0906302	0.5	25	1.15

表 5：試驗 2.0 之摘要

溶液	金黃葡萄球菌 抗生素敏感性 ATCC #6538 CFU*	表皮葡萄球菌 ATCC #12228 CFU*	糞腸球菌 VRE 抗生素抗藥性 ATCC #700802 CFU*	大腸桿菌 ATCC #8739 CFU*	克雷白氏 肺炎桿菌 ATCC #BAA-1705 CFU*	黏質沙雷氏菌 ATCC #8100 CFU*
1	7.3×10^5	4.5×10^5	1.9×10^6	1.58×10^6	7.0×10^5	3.3×10^6
2	0	0	0	0	13	0
陽性 對照	2.9×10^8	1.2×10^8	2.9×10^8	1.4×10^8	1.1×10^8	2.9×10^8

報告值為三個樣本之平均值

*CFU：集落形成單位

TNTC：太多無法計算

用於金黃葡萄球菌、表皮葡萄球菌、糞腸球菌 VRE、大腸桿菌、克雷白氏肺炎桿菌及黏質沙雷氏菌之試驗方法係類似或相同，僅受測之微生物不同。由試驗 1.0 可清楚得知濃度 0.575 mg/mL 之辛酸鈉及濃度 0.5 mg/mL 之 EDTA 二鈉於 pH 調整至 5.0 之檸檬酸鹽緩衝液可有效減少 7 至 8 對數之主要醫學重要微生物。此外，濃度低至 0.0625 mg/mL 之辛酸鈉及 EDTA 二鈉可有效減少 6 至 7 對數之至少一種醫學重要微生物（例如綠膿桿菌）。整體來說，試驗 1.0 顯示該具有 C₄-C₉ 羥酸酯抗微生物劑與螯合劑之微生物生長抑制溶液在螯合劑濃度為 1 mg/mL 或更低時有協同作用。

如表 4 及 5（試驗 2.0）所示，在檸檬酸鹽緩衝液中之報告濃度之 EDTA 二鈉導致 2 對數減少，但無法完全殺滅該受測之有機體。然而，添加 1.15 mg/mL 之辛酸鈉至

該基底 EDTA 二鈉檸檬酸鹽緩衝液導致該受測有機體之 8 對數減少。

由試驗 1.0 及 2.0 可知，該經評估之螯合劑的有效濃度係遠低於先前報告之濃度，且該濃度可大幅減少與較高劑量有關之突發心臟病死亡之潛在風險。此外，該經評估之微生物生長抑制溶液能以圖 6 所示之組成物使靜脈導管維持於「鎖定」無流動之狀態。

當微生物以預期可於留置靜脈接觸裝置中見到之濃度存在時，結論是該具有本發明之螯合劑濃度之微生物生長抑制溶液能維持該等裝置且有效減少或清除該微生物成為系統性感染之來源。

應了解的是此處所述之本發明之較佳實施態樣之各種改變及修飾將為該領域之技藝人士所顯見。該等改變及修飾可在不背離本發明之主題的精神及範圍下進行且不減少彼之預期優點。因此該等改變及修飾將包含於隨附之權利要求之內容。

【圖式簡單說明】

圖 1A 及 1B 說明本發明之用於鎖定及消毒經皮導管之方法。

圖 2A 至 2C 說明本發明之用於沖洗、鎖定及消毒皮下植入導管之方法。

圖 3A 至 3C 說明本發明之用於沖洗、鎖定及消毒腹膜透析導管之方法。

圖 4 說明本發明之實施態樣，其中抗微生物鎖定溶液滲透進入經植入之導管本體且較佳地進入該導管本體周圍之組織。

圖 5 說明根據本發明之原則建構之套組。

圖 6 顯示辛酸鈉 /EDTA 及肝素之 aPTT 比較。

【主要元件符號說明】

N：針頭

S：皮膚

V：靜脈

BV：血管

FS：沖洗溶液

LS：鎖定溶液

T：組織

IFU：使用說明

10：靜脈導管

12：IV 管線管

14：近端接頭

16：末端

20：經皮下植入之導管

22：植入埠

23：連接管線

26：針筒

30：腹膜透析導管

I566790

40 : 管腔

42 : 多孔性導管本體

60 : 容器

62 : 包裝

七、申請專利範圍：

1. 一種微生物生長抑制溶液，其包含作為抗微生物劑之辛酸或彼之醫藥上可接受之鹽、作為螯合劑之乙二胺四乙酸（EDTA）、及包含檸檬酸鹽之緩衝劑，其中該抗微生物劑係以自約 0.071 mg/mL 至約 1.15 mg/mL 之量存在，該螯合劑係以自約 0.01 mg/mL 至約 2 mg/mL 之量存在且該緩衝劑係以自約 1.5 mM 至約 24 mM 之量存在，且其中該微生物生長抑制溶液具有 pH 5.2 或低於 pH 5.2。
2. 如申請專利範圍第 1 項之微生物生長抑制溶液，其中該螯合劑螯合鈣、鎂、錳、鐵或鋅。
3. 如申請專利範圍第 1 項之微生物生長抑制溶液，其中該螯合劑係以自約 0.1 mg/mL 至約 1 mg/mL 之量存在。
4. 如申請專利範圍第 1 項之微生物生長抑制溶液，其中該螯合劑係以自約 0.25 mg/mL 至約 0.5 mg/mL 之量存在。
5. 如申請專利範圍第 1 項之微生物生長抑制溶液，其另包含醫藥上可接受之載劑溶液。
6. 如申請專利範圍第 5 項之微生物生長抑制溶液，其中該醫藥上可接受之載劑溶液包含 pH 調整至 5.2 或更低之鹽水、林格氏（Ringer's）液或水。
7. 如申請專利範圍第 1 項之微生物生長抑制溶液，其中該螯合劑係以自約 0.0625 mg/mL 至約 1 mg/mL 之量存在。

8. 如申請專利範圍第 1 項之微生物生長抑制溶液，其中該抗微生物劑係辛酸鈉且該螯合劑係乙二胺四乙酸二鈉。

9. 一種消毒經植入之導管的細菌及真菌之方法，該方法包含：

導入如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之微生物生長抑制溶液至導管管腔。

10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該導管之至少一部分係具有足夠孔洞性以允許該微生物生長抑制溶液自管腔向外擴散至該導管之外部表面且進入該導管周圍之組織或血流以抑制感染。

11. 一種包覆醫學裝置之方法，該方法包含：

暴露該醫學裝置於如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之微生物生長抑制溶液足夠量之時間以提供在該裝置之經暴露之表面上之包覆。

12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其另包含在暴露該醫學裝置於該微生物生長抑制溶液之前以界面活性劑處理該醫學裝置。

13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該界面活性劑係選自三月桂基甲基氯化銨、氯化烷基二甲基苄基銨及彼等之組合。

14. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該醫學裝置係選自中央靜脈導管、週邊靜脈導管、動脈導管、許旺蓋茲 (Swant-Ganz) 導管、血液透析導管、臍帶導管、經

皮非隧道矽導管、袖口隧道中央靜脈導管及皮下中央靜脈埠。

15. 一種鎖定及 / 或沖洗經植入之導管之方法，該方法包含：

用如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之微生物生長抑制溶液充滿經植入之開口於體腔之導管的管腔。

16. 一種鎖定及 / 或沖洗經植入之導管之套組，該套組包含：

盛裝一體積之如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之微生物生長抑制溶液之容器；及

接受該微生物生長抑制溶液之植入式導管管腔。

17. 如申請專利範圍第 16 項之套組，其中該容器包含針筒。

18. 一種鎖定及 / 或沖洗經植入之導管之套組，該套組包含：

具有第一區室及第二區室之容器，該第一區室盛裝粉末形式之如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之微生物生長抑制溶液，該第二區室盛裝醫藥上可接受之載劑溶液。

19. 如申請專利範圍第 18 項之套組，其中該容器包含植入式導管管腔。

20. 如申請專利範圍第 18 項之套組，其中該容器包含針筒。

21. 如申請專利範圍第 18 項之套組，其中當與該醫藥上可接受之載劑溶液混合時，該抗微生物劑係以自約

0.05 mg/mL 至約 5 mg/mL 之量存在。

22. 如申請專利範圍第 18 項之套組，其中當與該醫藥上可接受之載劑溶液混合時，該螯合劑係以自約 0.1 mg/mL 至約 1 mg/mL 之量存在。

23. 如申請專利範圍第 18 項之套組，其中當與該醫藥上可接受之載劑溶液混合時，該螯合劑係以自約 0.25 mg/mL 至約 0.5 mg/mL 之量存在。

24. 如申請專利範圍第 18 項之套組，其中該第一區室或該第二區室包含該緩衝劑，該緩衝劑包含檸檬酸鹽，其中當與該醫藥上可接受之載劑溶液混合時，該抗微生物劑係以自約 0.071 mg/mL 至約 1.15 mg/mL 之量存在且該螯合劑係以自約 0.0625 mg/mL 至約 1 mg/mL 之量存在。

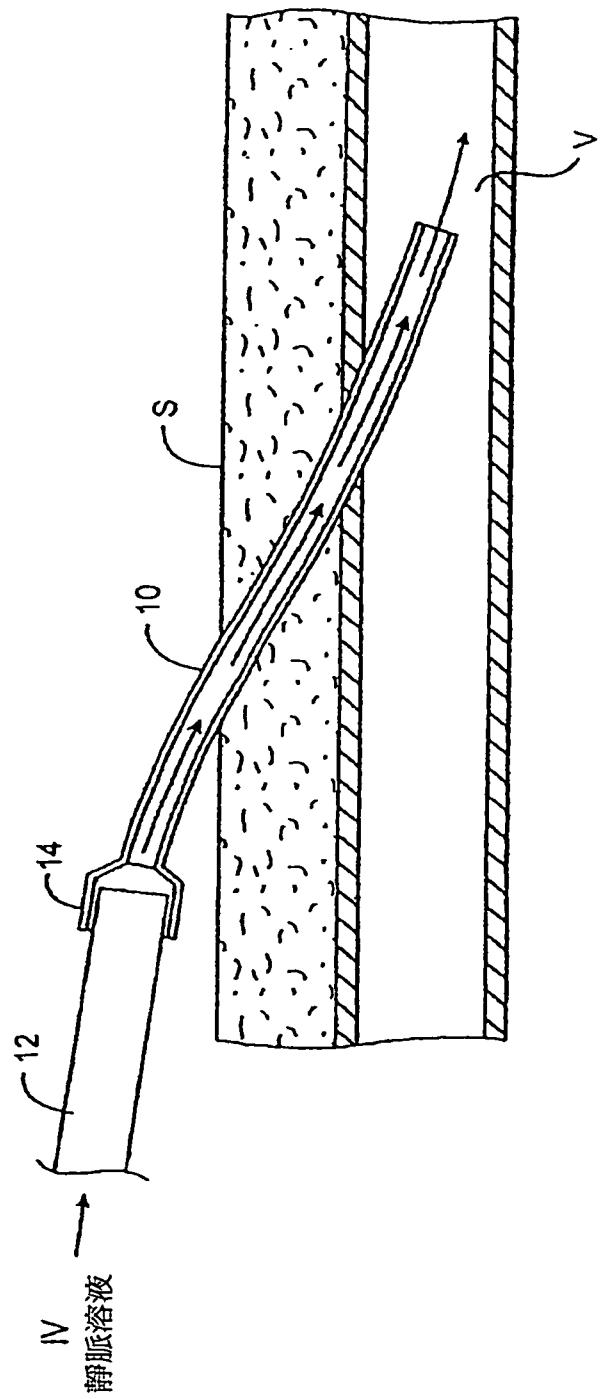


圖 1A

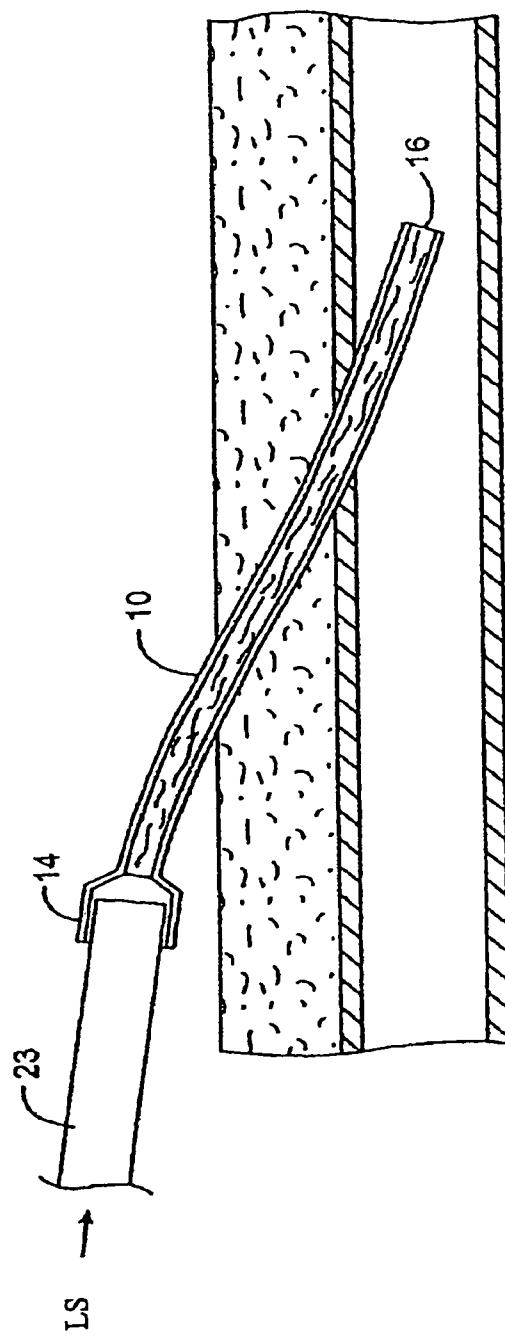


圖 1B

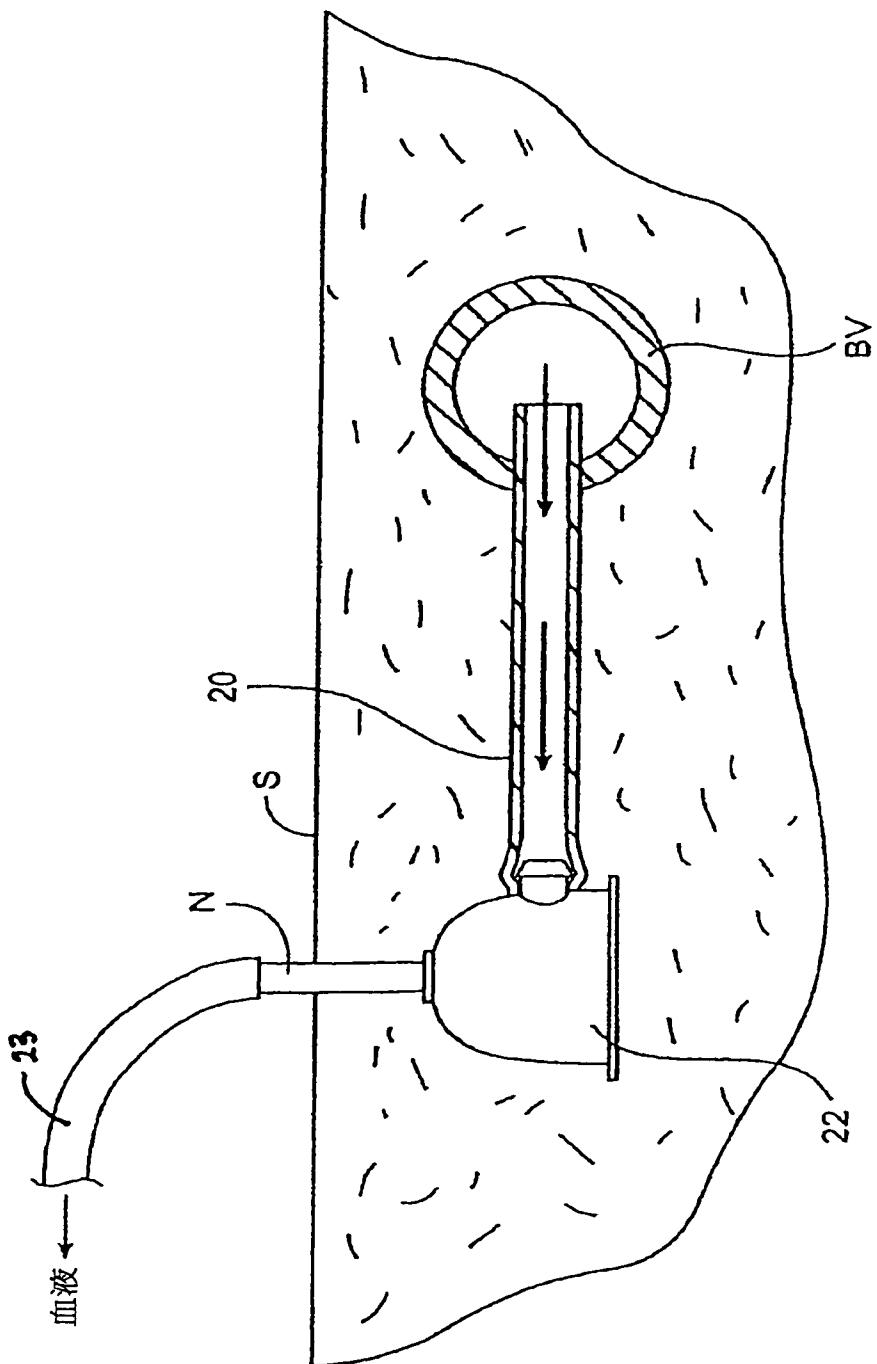


圖 2A

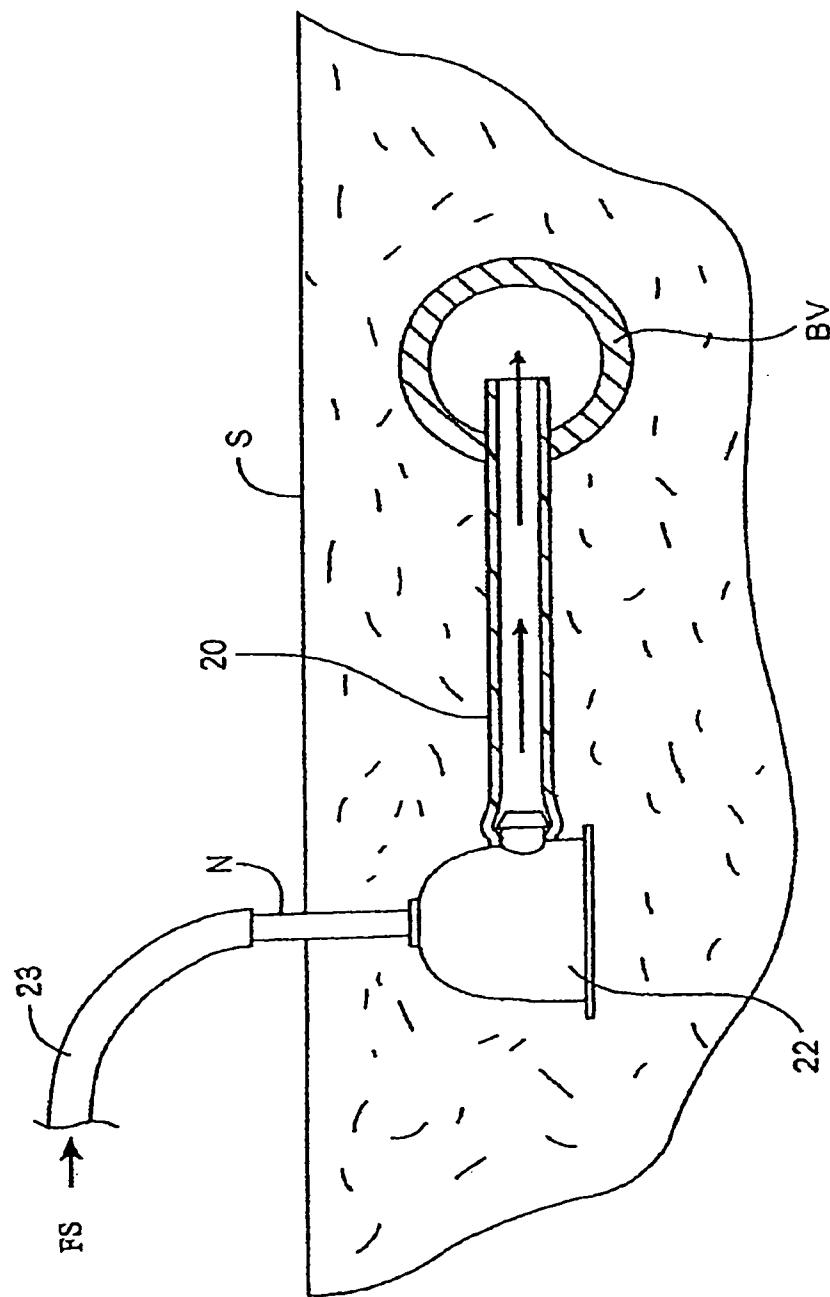


圖 2B

I566790

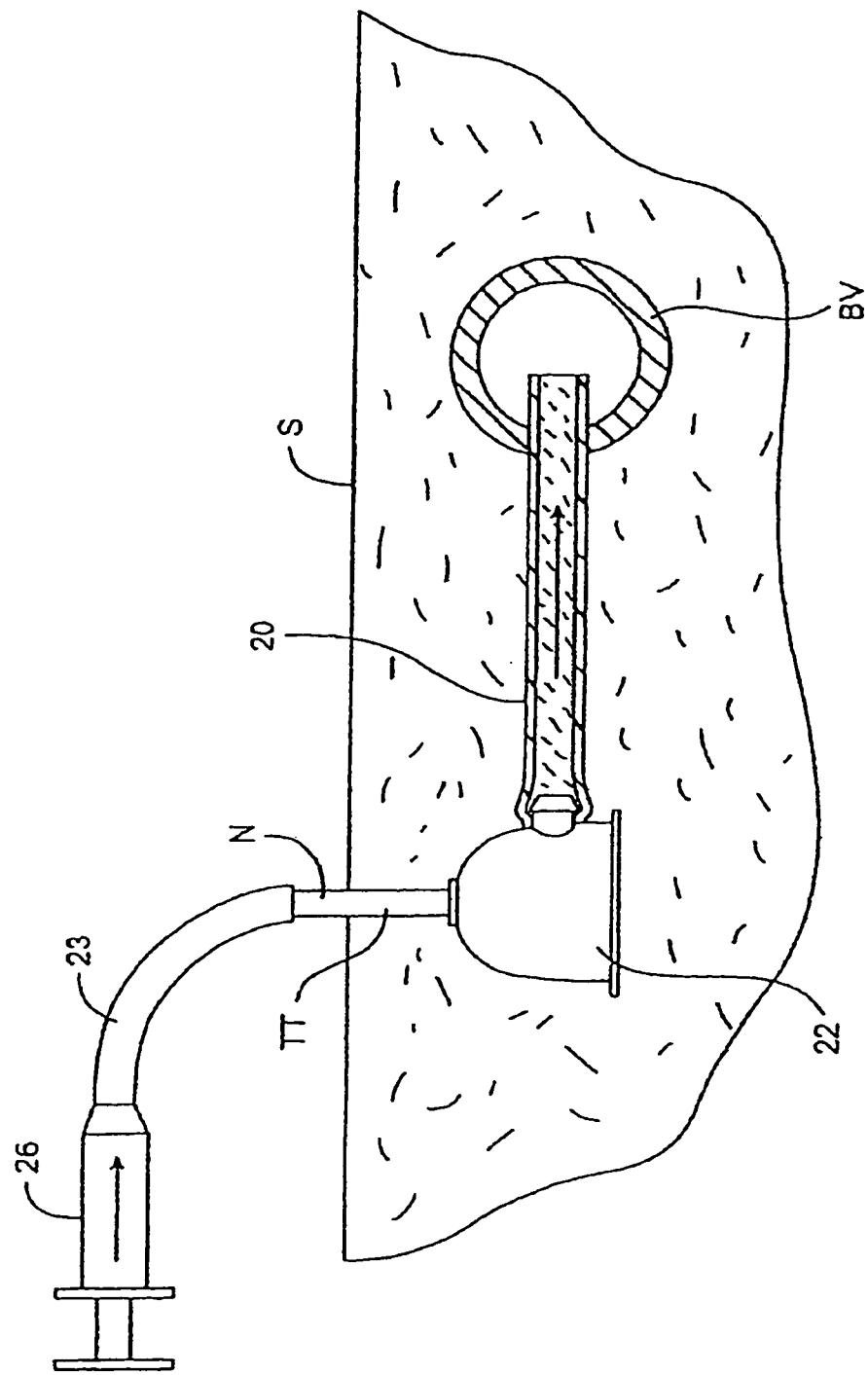


圖 2C

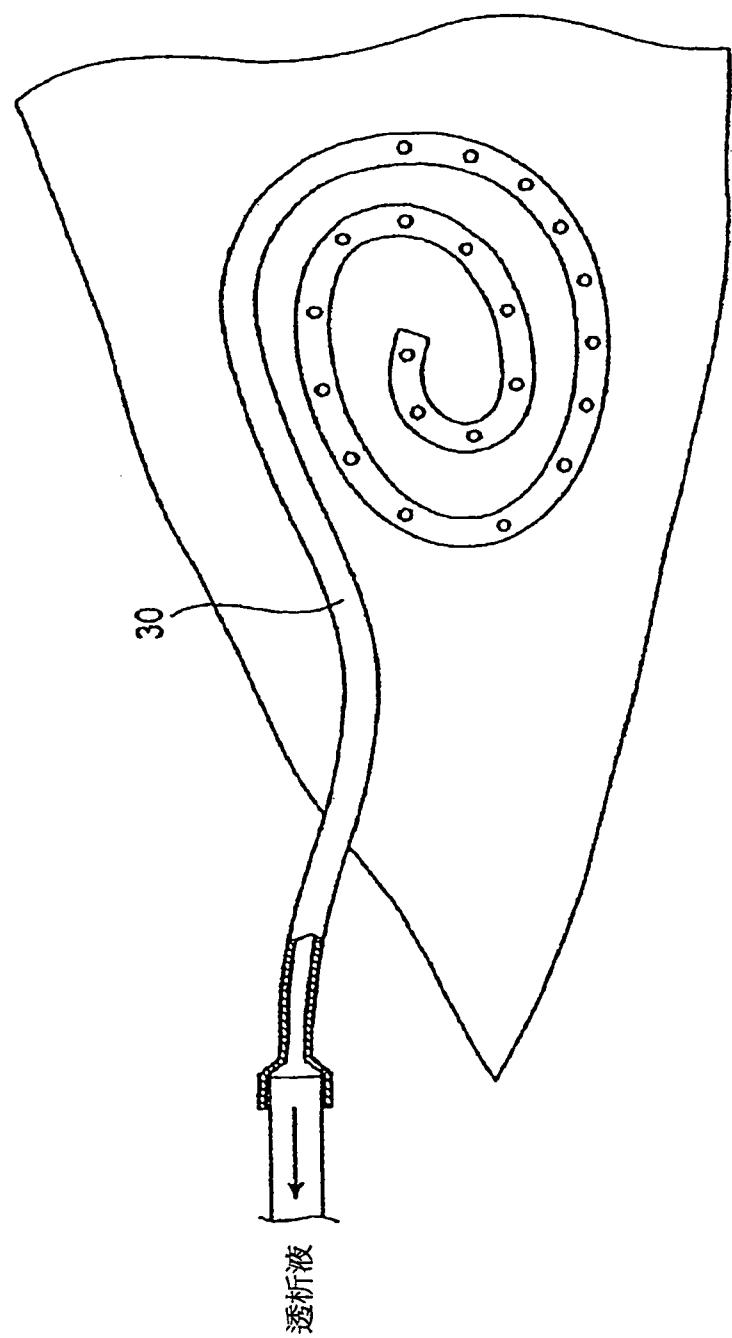


圖 3A

I566790

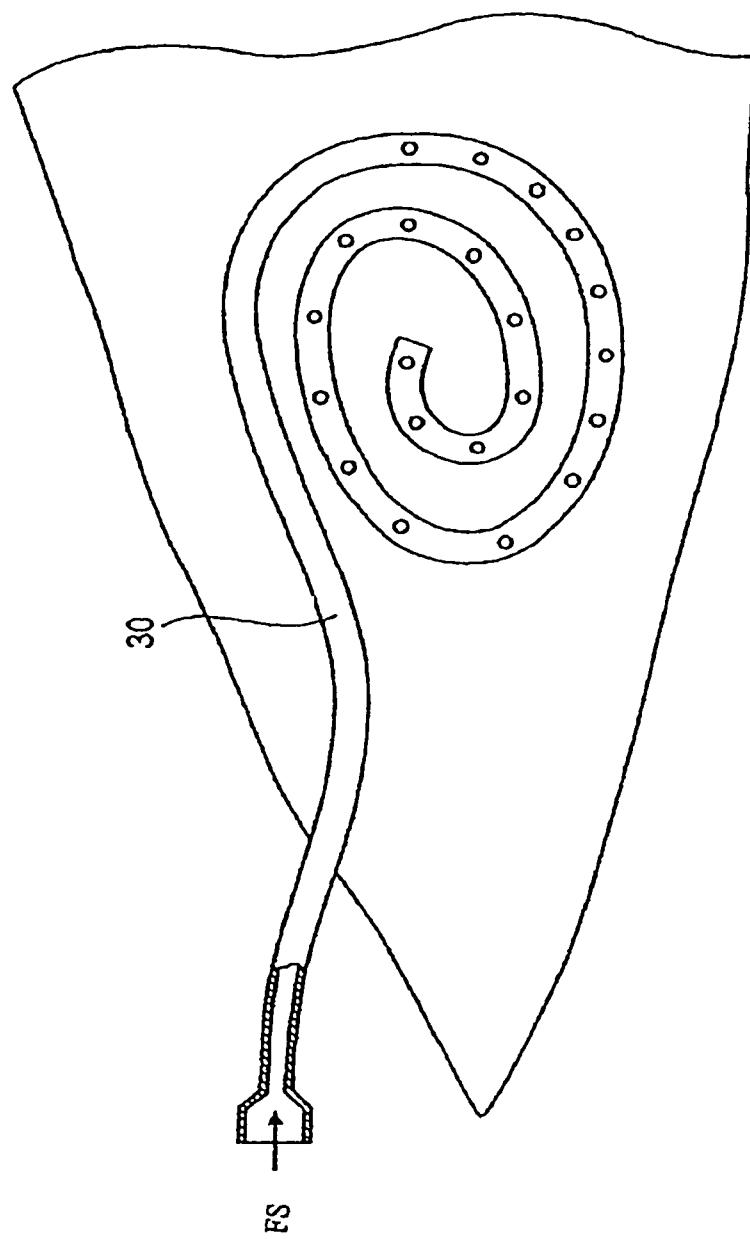


圖 3B

I566790

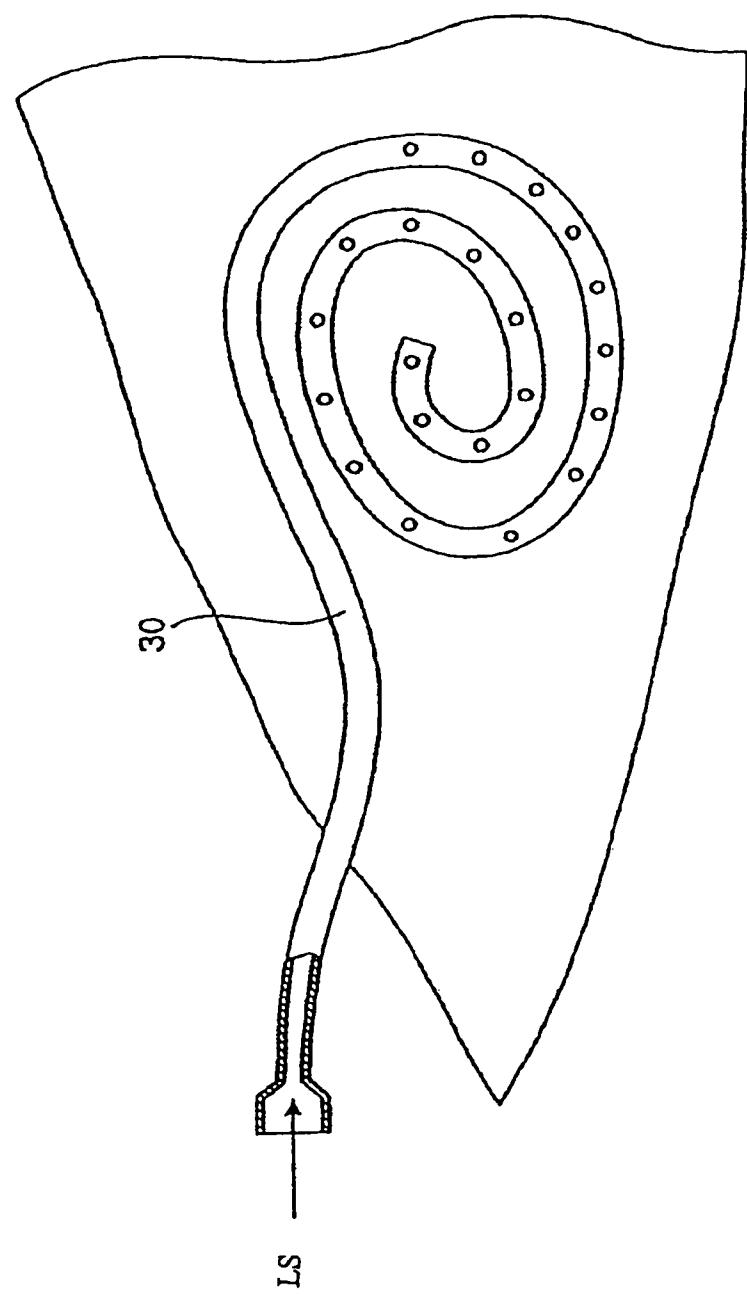


圖 3C

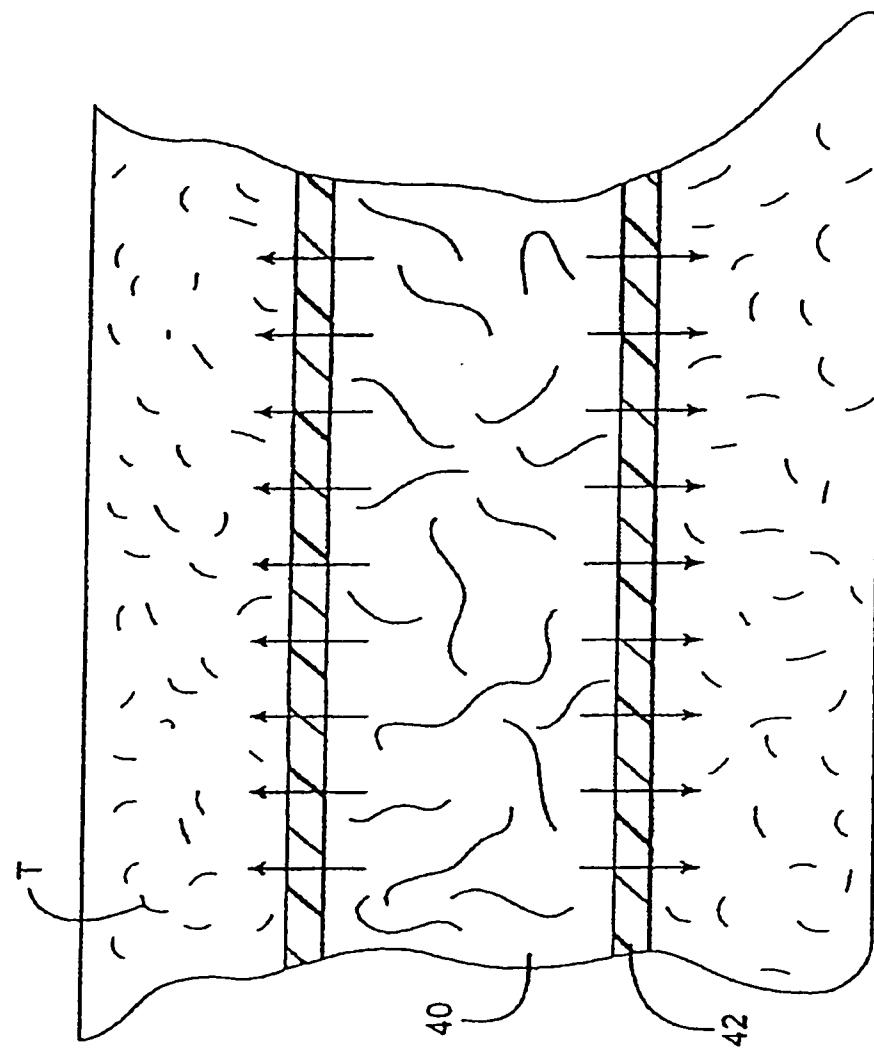


圖4

I566790

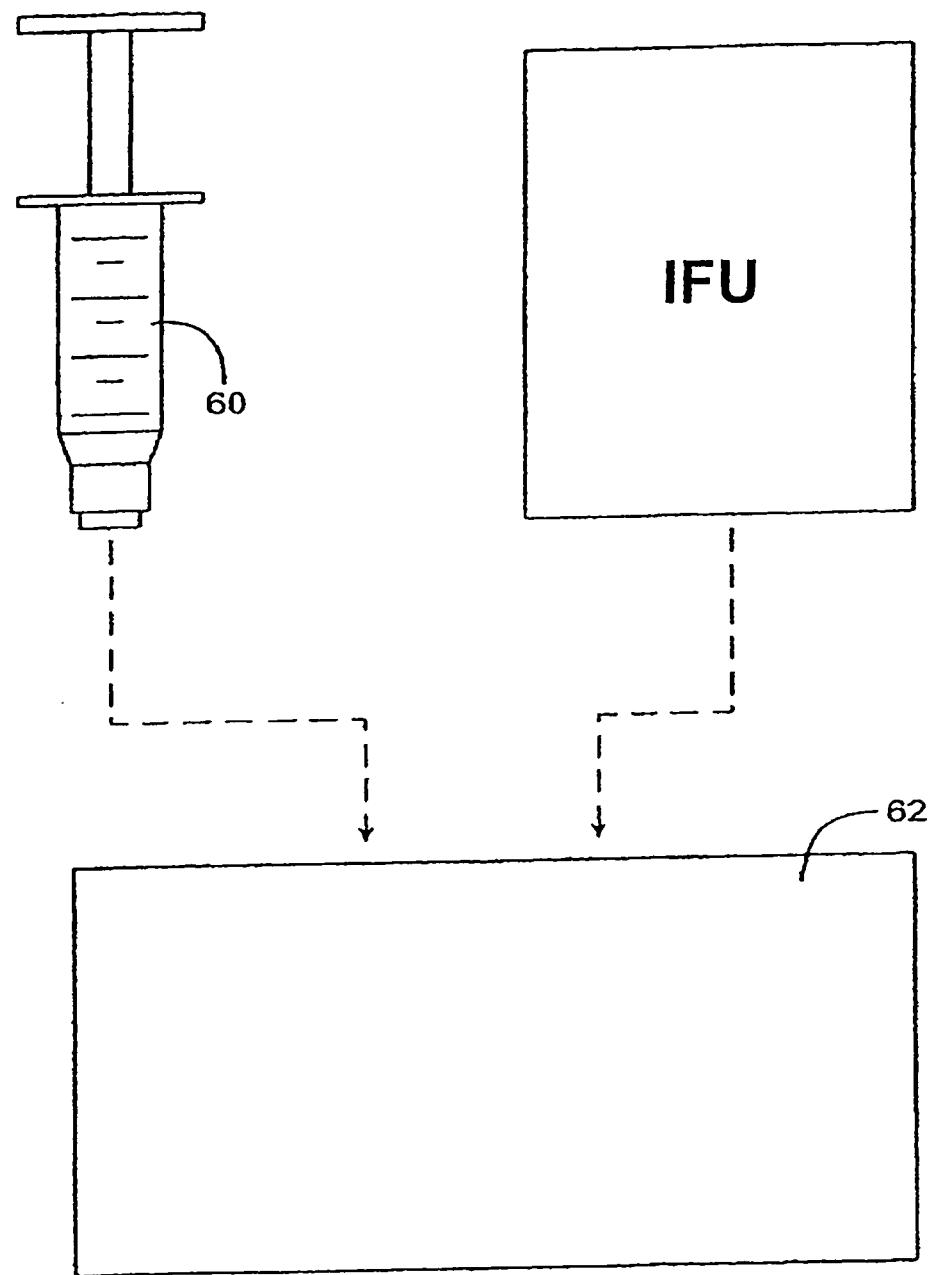


圖 5

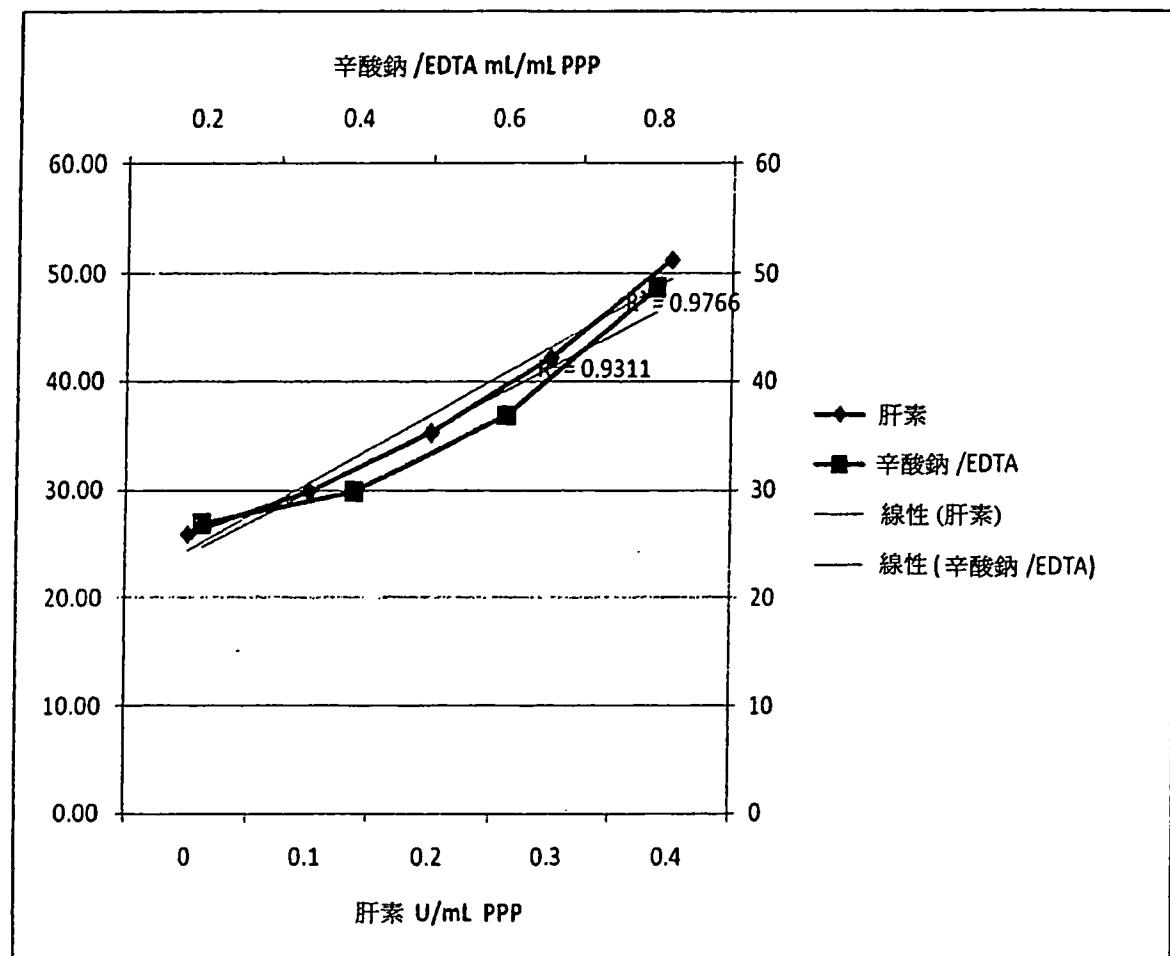


圖 6