



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61F 2/00 (2006.01)
A61M 25/00 (2006.01)
A61M 5/178 (2006.01)
A01N 37/10 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007133649/15, 02.02.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.02.2006(30) Конвенционный приоритет:
08.02.2005 US 11/053,130

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2009

(45) Опубликовано: 20.09.2010 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 2004/0092890 A1, 13.05.2004. US 6723350
B2, 20.04.2004. MARCEL C. WEIJMER
«Superior antimicrobial activity of trisodium
citrate over heparin for catheter locking». Nephrol
Dial Transplant, №17, 2002, pp.2189-2195.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 10.09.2007(86) Заявка РСТ:
US 2006/003971 (02.02.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/086250 (17.08.2006)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ЭШ Стефен (US),
СТЕЧКО Януш (US),
СВЭНСОН Гэри Л. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЭШ ЭКСЕС ТЕКНОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(54) РАСТВОР ЗАМКА КАТЕТЕРА, СОДЕРЖАЩИЙ ЦИТРАТ И ПАРАБЕН

(57) Реферат:

Изобретение относится к водному раствору замка катетера, который содержит цитрат, фотооксидант метиленовый синий и диспергированный или растворенный в нем парабен. Изобретение относится также к набору для замыкания катетера и инфузионному устройству, содержащим водный раствор замка катетера, а также к

способу предотвращения или замедления закупорки или инфицирования постоянного катетера. Раствор замка катетера, имеющий плотность, подходящую для удерживания раствора в катетере в период замыкания, позволяет устранить инфекцию и снизить вероятность ее появления при ношении катетера. 4 н. и 24 з.п. ф-лы, 6 табл., 1 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61F 2/00 (2006.01)
A61M 25/00 (2006.01)
A61M 5/178 (2006.01)
A01N 37/10 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2007133649/15, 02.02.2006**
(24) Effective date for property rights:
02.02.2006
(30) Priority:
08.02.2005 US 11/053,130
(43) Application published: **20.03.2009**
(45) Date of publication: **20.09.2010 Bull. 26**
(85) Commencement of national phase: **10.09.2007**
(86) PCT application:
US 2006/003971 (02.02.2006)
(87) PCT publication:
WO 2006/086250 (17.08.2006)
Mail address:
**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):
**EhSh Stefen (US),
STeChKO Janush (US),
SVEhNSON Gehri L. (US)**
(73) Proprietor(s):
EhSh EhKSES TEKNOLODZhI, INK. (US)

(54) CATHETER LOCK SOLUTION CONTAINING CITRATE AND PARABEN

(57) Abstract:
FIELD: medicine.
SUBSTANCE: invention refers to an aqueous catheter lock solution which contains citrate, photochemical oxidant methylene blue and dispersed or dissolved paraben. The invention refers also to a catheter locking kit and an infusion device containing the aqueous catheter lock solution, and

also to a method of prevention or delay of blocking or contamination of a permanent catheter.
EFFECT: catheter lock solution of density appropriate to be held in the catheter while locked, allows eliminating infection and cutting its probability while carrying a catheter.
28 cl, 6 tbl, 1 dwg, 9 ex

RU 2 399 375 C2

RU 2 399 375 C2

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение в целом относится к катетерам и способам предотвращения закупорки и инфицирования катетеров, например сосудистых катетеров и других полостных катетеров. В частности, но не исключительно, настоящее изобретение
5 относится к вливанию раствора замка в постоянный катетер, например постоянный сосудистый катетер, для замедления закупорки и инфицирования животного, имеющего постоянный катетер.

Из источников известно, что катетеры все чаще применяются для лечения
10 пациентов, нуждающихся в разнообразных медицинских процедурах. Катетеры обеспечивают многочисленные преимущества для пациентов, например катетеры обеспечивают облегченный доступ к сосудистой системе пациентов без многократных инъекций для вливания жидкостей, например, лекарств, питательных веществ,
15 электролитов или жидкостей, используемых в химиотерапии, или для периодического отбора крови. При гипералиментации катетеры обычно применяют для вливания больших объемов жидкостей. В химиотерапии катетеры применяют для вливания лекарств с периодичностью от ежедневной до еженедельной. При гемодиализе, как правило, применяют двухпросветные катетеры, обычно три раза в неделю, чтобы
20 выводить кровь из системы кровообращения пациента для очистки и возвращать очищенную кровь обратно пациенту. Один просвет позволяет выводить кровь, тогда как другой просвет позволяет возвращать кровь.

Катетеры применяют также для выполнения других функций и переноса жидкостей
25 внутрь из других полостей организма, кроме упомянутых выше вен. Например, катетеры вводят в артерии для измерения артериального давления или взятия артериальной крови для анализа на содержания газов, характеризующих функционирование легких; катетеры ставят в брюшину (пространство, окруженное перитонеальной мембраной и внешнее относительно органов брюшной полости) для
30 выполнения перитонеального диализа и вывода жидкостей и токсинов из пациента; и другие катетеры помещают в жидкость вокруг нервной системы (спинномозговую жидкость) для взятия данной жидкости или введения лекарств и в подкожное пространство для введения различных лекарств или жидкостей. Упомянутые катетеры также имеют тенденцию к инфицированию и созданию других проблем, решаемых
35 настоящим изобретением.

Катетеры могут быть для острых случаев, или временные, для кратковременного использования, или постоянные для длительного лечения. Катетеры, применяемые для доступа к кровотоку пациента, обычно вводят в центральные вены
40 (например, полые вены) из положений на периферических венах. Другой альтернативой является введение двухпросветного центрального венозного постоянного диализного катетера (CVDC) через внутреннюю яремную вену. Надлежащий гемодиализ требует вывода и возврата 250-400 мл крови в минуту.

Катетеры, в частности, внутривенные катетеры имеют недостатки. Применение как
45 временных, так и постоянных CVDC связано с некоторыми осложнениями, которые могут потребовать съема катетера, замены катетера и/или назначения терапии разных видов. Катетеры могут закупориваться тромбами и даже, если рассматривать крайний случай ухода, катетеры могут повышать риск инфекции пациента.

При рассмотрении, в первую очередь, проблемы инфекции следует уделять особое
50 внимание размещению и применению постоянного катетера, чтобы не допустить инфицирование пациента в месте доступа или внутри сосудистой системы. Инородные поверхности катетеров могут создавать ровные поверхности, на которых могут

развиваться бактерии и на которых лейкоциты не способны окружать или «фагоцитировать» бактерии. Одним из путей, по которому катетер, в частности, постоянный катетер типа CVDC может вызвать инфекцию, является миграция бактерий вокруг катетера через защитные слои кожи. Для устранения данной проблемы постоянный CVDC обычно содержит дакроновую (DACRON) манжету, прикрепленную к катетеру и помещенную под кожу, которая стимулирует врастание фиброзной ткани, закрепляет катетер в заданном месте и не допускает миграции бактерий вокруг катетера. Большинство постоянных CVDC, используемых в настоящее время в США, снабжены одинарными подкожными дакроновыми (Dacron®) манжетами, помещаемыми в туннель, в 1-4 см под местом выхода на коже. На двухпросветных катетерах, таких как катетеры Ash Split Cath™ и Bard Hickman®, имеется одна манжета на катетере. На однопросветных катетерах, таких как катетеры Tesio®, имеется одна дакроновая манжета на каждом катетере. Снабженные манжетами туннелированные CVDC характеризуются меньшей частотой инфекций в месте выхода и катетер-ассоциированных инфекций кровотока (CRBSI) по сравнению с безманжетными катетерами, однако случаи таких инфекций все же имеют место. Полагают, что в настоящее время в США единственным постоянным CVDC, который не имеет подкожной дакроновой манжеты, является катетер Schon™. В этом катетере подкожный пластиковый зажим соединяет два катетера Tesio. Данный зажим закрепляет катетер на месте и, несомненно, не допускает миграции бактерий по катетеру подобно дакроновой манжете. Постоянные CVDC обычно изготавливают из материала одного из трех типов: силикона, полиуретана или производных полиуретана.

Для постоянных CVDC наиболее общей причиной катетер-ассоциированных инфекций является контаминация стыковочной втулки, и преобладает эндопросветный маршрут контаминации. Катетеры, в частности внутривенные катетеры, часто доступны для шприцов или открыты (без колпачков) и непосредственно подсоединены к внутривенным линиям, создавая ситуацию, при которой сравнительно высока вероятность микробной инфекции. Определяющим фактором частоты инфекций является частота, с которой открывают катетерную втулку, и главным профилактическим этапом является тщательная дезинфекция втулки и предотвращение контаминации втулки. Поскольку эндопросветная контаминация является главной причиной CRBSI при использовании постоянного CVDC, то определяющие факторы инфицирования связаны, в основном, с процедурами и обращением с катетером.

Несколько исследований указывают, что частота инфекций кровотока при использовании постоянного CVDC составляет 1,1-2,2 на 1000 дней катетеризации. Одно исследование выявило, что частота катетерной бактериемии составляет 2,2-3,8 эпизодов бактериемии на 1000 дней катетеризации, причем данная частота ниже для катетеров, установленных хирургическими методами, чем радиологическими. Другое исследование новых туннелированных катетеров показало, что 19% катетеров становятся инфицированными в среднем через 62 дня после установки, что говорит о частоте 3 инфекции за 1000 дней. Это означает, что каждому пациенту угрожает приблизительно 10% вероятность развития инфекции кровотока в течение каждого месяца. При этом отсутствуют свидетельства того, что частота CRBSI возрастает с продолжительностью использования постоянного CVDC. Фактически, практический опыт и различные исследования показали, что частота CRBSI является одной и той же в течение многих месяцев применения. Испытания указывают, что риск CRBSI

является одним и тем же для каждого периода времени, в течение которого пациент носит катетер. С течением времени вероятность инфекции пациента возрастает просто потому, что увеличивается время существования риска инфекции. Чем дольше пациент носит постоянный CVDC, тем выше вероятность того, что случится инфекция, но лишь за счет увеличения времени существования постоянного риска воздействия источника заражения.

CRBSI у пациентов на диализе обычно ассоциирована со слабыми симптомами и проходит после антибиотикотерапии. Однако у некоторых пациентов признаки инфекции являются более серьезными и включают в себя все симптомы общей воспалительной реакции («SIRS») (тахикардия, тахипноэ, аномальная температура и число лейкоцитов), а также гипотензию. Таких пациентов часто следует госпитализировать и вводить им внутривенно антибиотики. Несмотря на такое лечение, пациенты часто продолжают тяжело болеть, пока не будет извлечен инфицированный катетер. Исследования показали, что CRBSI у пациентов на гемодиализе чаще всего вызывается стафилококками, такими как *S. Epidermidis*. Однако сообщается, что среди пациентов на гемодиализе доля CRBSI, вызванных *S. Aureus*, выше, чем в других обследуемых группах пациентов, и значительное число инфекций вызывается грамотрицательными микроорганизмами.

Сообщалось, что смертность в результате CRBSI среди пациентов отделений интенсивной терапии (ICU) составляла 3-25%. В последние годы сообщалось, что приблизительно 60000 из 300000 пациентов на диализе в США носят постоянный CVDC. Предполагая среднюю частоту случаев CRBSI только один на 21000 дней катетеризации с повышенным риском, следует ожидать, что приблизительно 120 из данных пациентов будут обнаруживать CRBSI ежедневно. При самой низкой, по сообщениям, смертности 3%, 3-4 пациента с ESRD (терминальной почечной недостаточностью) умирают от CRBSI ежедневно. При самой высокой, по сообщениям, смертности 25%, 30 пациентов с ESRD умирают от CRBSI ежедневно. Кроме того, сообщалось, что стоимость, связанная с уходом при одной вспышке CRBSI у госпитализированных пациентов, составляла от 3700 до 29000 долларов США. Затраты могут быть выше для пациентов с CRBSI, связанной с постоянным CVDC, учитывая высокую стоимость извлечения и замены постоянного CVDC. Принимая во внимание тяжелые последствия CRBSI, острый характер заболевания пациента, который, вероятно, получил бактериемию, и частый выбор решения об извлечении катетера, предполагая, что он является причиной, существует настоятельная потребность в альтернативных средствах борьбы с инфицированием катетера.

Возвращаясь к проблеме закупорки катетера, образование внутрисосудистого тромба может существенно ослабить поток через катетер и к этому же может привести образование тромба непосредственно снаружи наконечника катетера. Ослабление потока может приводить к извлечению катетера или введению лекарств, например tPA, для рассасывания таких тромбов. Для предотвращения образования сгустков в катетерах в кровеносных сосудах между использованиями CVDC, катетеры обычно заполняли раствором замка, который содержит концентрированный раствор широко используемого антикоагулянта, гепарина (обычно до 10000 единиц гепарина на просвет катетера). Раствор гепаринового замка вводят в каждый просвет непосредственно после каждого применения и обычно оставляют в катетере до следующего обращения к катетеру. Тогда раствор гепаринового замка удаляют из катетера перед следующим применением, так как, вливая такое количество гепарина в

кровоток пациента, рискуют вызвать слишком сильное кровотечение. Во время процедуры замыкания катетера введенный объем раствора предпочтительно равен внутреннему объему катетера. Однако даже когда вводят точно такой объем, приблизительно 1/3 объема введенного антикоагулянта обычно уходит через конец катетера и вызывает некоторую общую антикоагуляцию у пациента через несколько часов после процедуры диализа.

Даже при использовании раствора гепаринового замка катетер может оказаться закупоренным между использованиями вследствие коагуляции крови в катетере. Кровь может оказаться в катетере из-за того, что, например, первоначально в просвет катетера влили недостаточный объем гепарина, гепарин диффундировал или ушел из просвета, или во время замыкания катетера в полости задержалось остаточное количество крови. Это часто приводит к образованию тромба с сопутствующим ослаблением потока через просвет. Закупоренные катетеры часто необходимо извлекать и/или заменять.

Кроме того, сообщалось, что осадки тромбина и фибрина на катетерах могут служить очагом микробной колонизации внутрисосудистых устройств и что поэтому тромбоз катетера может быть одним из факторов, ассоциированных с инфицированием катетеров длительного использования. Следовательно, применение антикоагулянтов или тромболитических средств может выполнять функцию предотвращения катетер-ассоциированных инфекций кровотока. Однако недавние исследования *in vitro* привели к предположению, что в присутствии гепарина возможно также ускорение развития коагулазо-отрицательных стафилококков на катетерах. Кроме того, обычное применение гепарина для поддержания открытого состояния катетера, даже при таких малых дозах, как 250-500 единиц в сутки, вызывало у некоторых пациентов с антителами к гепарину возникновение гепариновой тромбоцитопении, обусловленной гепарином (синдром НГТ). Данный опасный синдром может приводить к тяжелым и неожиданным тромбоэмболическим и геморрагическим осложнениям.

Гепариновые растворы не обладают никакими доказанными собственными антисептическими свойствами для предотвращения инфекции после контаминации втулки катетера. Отсутствие антисептических свойств у 5000 Ед/мл гепаринового замка подтверждено исследованием, выполненным компанией ВЕС Laboratories, Inc. в соответствии со стандартным протоколом испытаний USP (Фармакопеи США) на антимикробную эффективность. «Антисептический» в настоящем описании означает «имеющий отношение к предотвращению инфекции путем угнетения развития возбудителей инфекции», согласно определению в медицинском словаре Стедмана. Гепарин, фактически, может способствовать развитию бактерий внутри «био пленочного» слоя белка на поверхностях катетера (протамин оказывает противоположное действие). «Биопленочные» белки на поверхностях катетера могут защищать бактерии от антибиотиков и лейкоцитов. Кроме того, гепарин вызывает потерю тромбоцитов и, что парадоксально, может вызывать закупоривание у некоторых пациентов (синдром «белых тромбов»).

Для получения раствора замка катетера, который устойчив к закупориванию и микробной инфекции, предлагалось включение антибиотиков в растворы гепариновых замков или профилактическое системное введение антибиотиков пациентам посредством CVDC. Однако, из-за частых случаев госпитализации и получения антибиотиков для лечения кровотока и инфекций при сосудистом доступе, пациенты на гемодиализе подвергаются высокому риску инфицирования лекарственно-

устойчивыми бактериями. Быстрое увеличение ванкомицин-устойчивых энтерококков (VKE) в США объяснялось использованием антимикробных препаратов, особенно эмпирически назначаемого ванкомицина. Ванкомицин широко используют для пациентов на диализе для эмпирической терапии симптомов инфекции кровотока, поскольку он допускает назначение один раз в неделю и эффективен против двух широко распространенных патогенных микроорганизмов, коагулазоотрицательных стафилококков и *Staphylococcus Aureus* (золотистого стафилококка). Однако чем больше применяют ванкомицин, тем выше риск порождения ванкомицин-устойчивого стафилококка, и если он является причиной сепсиса, то тогда нет эффективных лекарств для лечения таких пациентов. Поэтому профилактическое применение ванкомицина и других антибиотиков для предотвращения инфицирования катетеров не поощряется, и существует настоятельная потребность в альтернативном средстве для борьбы с инфицированием катетера.

В настоящее время инвестируются значительные средства на поиск таких альтернатив гепарину для замков катетеров, которые не обладают вышеописанными недостатками, и таких составов для катетеров, которые обладают антимикробными свойствами без включения антител. Например, автор настоящего изобретения недавно предложил растворы замков катетеров, содержащие антимикробные концентрации цитрата. Цитрат обеспечивает эффективные противokoагулирующие свойства при использовании в растворе замка катетера, и в высокой концентрации (т.е. приблизительно 47% по массе) цитрат обеспечивает также эффективные антимикробные свойства. Один из недостатков такого раствора состоит в том, что высокий удельный вес концентрированного цитратного раствора вызывает его «уход» из катетера с течением времени. Кроме того, существует вероятность серьезных побочных эффектов, если высококонцентрированный цитрат вливается в кровоток пациента. Указанные проблемы можно ослабить уменьшением концентрации цитрата в растворе, и, как показано, даже низкие концентрации цитрата, по меньшей мере, эквивалентны гепарину с точки зрения поддержания открытого состояния катетера; однако снижение концентрации цитрата приводит к ослаблению антимикробного действия.

В свете вышеописанных проблем сохраняется потребность в новых достижениях в области растворов замков катетеров. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение данной потребности и предлагает широкий спектр выгод и преимуществ.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте изобретение относится к водному раствору замка катетера, содержащему цитрат и диспергированный или растворенный в нем парабен. Цитрат и парабен предпочтительно имеют концентрации, эффективно устраняющие инфекцию и снижающие вероятность последующих инфекций. В альтернативных вариантах изобретения парабен представляет собой метилпарабен, пропилпарабен, комбинацию метилпарабена и пропилпарабена или любое вещество из метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена и бутилпарабена, или их смесь. Когда в настоящем описании используется термин «бутил», он служит для обозначения любого из четырех изомерных моновалентных радикалов C_4H_9 , получаемых из бутана. Цитрат может быть предпочтительно представлен в форме дигидрата тринатрийцитрата или другой цитратной соли. Относительную плотность раствора подбирают в некоторых вариантах осуществления так, чтобы обеспечить ее сходность с относительной плотностью крови пациента и, тем самым, оптимизировать промежуток времени, в

течение которого раствор остается в катетере. Раствор в других вариантах осуществления также содержит загуститель и/или дополнительные фармацевтически приемлемые вещества. В одном особенно предпочтительном варианте осуществления предлагается раствор замка катетера, который содержит цитрат, парабен и фотооксидант, обладающий антимикробным действием. Один из фотооксидантов, который, как показано авторами изобретения, обладает превосходными антимикробными свойствами, представляет собой метиленовый синий.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается способ лечения пациентов, носящих постоянный сосудистый катетер. В одном из вариантов осуществления способ предусматривает этапы, заключающиеся в том, что выбирают пациента, носящего постоянный катетер, который имеет сквозной просвет; и вливают водный раствор замка катетера в просвет, при этом раствор содержит цитрат и диспергированный или растворенный в нем парабен. Изобретение, в частности, полезно при лечении пациентов, инфицированных или подвергающихся значительному риску инфекции, связанной с присутствием катетера.

В еще одном варианте изобретения предлагается инфузионное устройство для вливания раствора замка в просвет катетера. Устройство содержит шприц и фармацевтически приемлемый раствор замка, содержащийся в шприце. Раствор замка содержит цитрат и диспергированный или растворенный в нем парабен. В предпочтительном варианте осуществления шприц, содержащий раствор замка, стерилизован.

В соответствии с изобретением предлагается также способ лечения животных, носящих хирургически имплантированный катетер. Способ включает вливание в катетер фармацевтически приемлемого раствора замка, содержащего бактерицидный компонент, который состоит, по существу, из цитрата и парабена. В предпочтительном варианте осуществления бактерицидный компонент не содержит антибиотика.

В еще одном варианте изобретения предлагаются устройства, способы и композиции, относящиеся к предварительной обработке катетера или другого медицинского имплантата перед использованием. В одном варианте осуществления катетер вымачивают в растворе, содержащем парабен, в течение периода времени и, тем самым, пропитывают парабеном для обеспечения катетера, отличающегося резистентностью к инфицированию. Такие вымачивающие растворы предпочтительно содержат парабен в высокой концентрации. Вследствие наличия пределов растворимости парабенов в воде высокие концентрации парабенов предпочтительно можно обеспечивать растворением парабена в спирте или водно-спиртовой смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается набор замка катетера пациента. Набор включает контейнер, содержащий раствор замка катетера, содержащий цитрат и диспергированный или растворенный в нем парабен; и инструкции, записанные на носителе, по вливанию раствора в просвет постоянного катетера.

Другие задачи, признаки, аспекты, варианты, преимущества и выгоды очевидны из описания и прилагаемых чертежей.

Хотя фактический предмет предлагаемого в настоящей заявке изобретения можно определить только ссылкой на формулу изобретения, прилагаемую к настоящему описанию, некоторые формы и признаки, которые характеризуют описанные здесь предпочтительные варианты осуществления, кратко описаны ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖА

Чертеж - вид в перспективе одного из вариантов осуществления катетера и шприца для вливания раствора замка в катетер для применения в соответствии с настоящим изобретением.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В целях содействия пониманию принципов изобретения ниже приведены ссылки на описанные здесь варианты осуществления, и для их описания применяются конкретные формулировки. Тем не менее, следует понимать, что вышеуказанное не предполагает никаких ограничений объема изобретения. Предполагается возможность любых изменений и дополнительных модификаций описанных жидкостей, способов, устройств или наборов и любые дополнительные применения принципов изобретения, представленных в настоящем описании, которые обычно становятся очевидными специалисту в данной области, к которой относится изобретение.

В соответствии с изобретением раствор замка катетера применяется для придания противokoагулирующих и антибактериальных свойств имплантированному катетеру, когда раствор замка находится в катетере между использованиями. Для целей настоящего описания термин «раствор замка» означает раствор, который инъецируют или иначе вливают в просвет катетера с намерением обеспечить возможность оставаться в просвете, по меньшей мере, части раствора замка, пока не возникнет желание или необходимость повторного доступа к данному конкретному просвету, обычно для дополнительного лечения, т.е. вливания или взятия жидкости.

Желательно, чтобы, по меньшей мере, часть раствора замка оставалась в просвете искомое количество времени, продолжительностью от приблизительно 1 часа до 3 или 4 суток или дольше. Однако раствор замка часто ежедневно заменяют во время периодического ухода и поддержки стерильности постоянного катетера. Применение раствора замка в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает особые преимущества пациентам с катетерами благодаря подавлению катетер-ассоциированных инфекций и предотвращению закупорки катетера.

Катетер, применяемый в связи с настоящим изобретением, обычно может быть для острых случаев (временным) или постоянным (долговременным) катетером, хирургически имплантированным в животное. Катетер обычно вводят в вену или артерию. Катетер обычно используют через изменяющиеся промежутки для введения жидкостей, питательных веществ и лекарственных средств в организм. Катетер можно также применять для взятия жидкостей организма, например крови, для гемодиализной очистки. Когда катетер не используют, он остается на своем месте, обычно во внутрисосудистом положении, пока не выполнят последующую процедуру.

Катетеры, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя известные и широко применяемые катетеры и легко доступны из множества коммерческих источников. Катетеры могут быть разными по конфигурации и размеру. Один тип катетера, широко применяемого в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой туннелированный катетер, который содержит манжету для врастания ткани для закрепления катетера. Примеры катетеров, которые можно применять, включают в себя, но без ограничения перечисленным, ASH SPLIT CATH и DUOSPLIT компаний Ash Access Technology, Inc. (Lafayette, Indiana) и Medcomp (Harleysville, Pennsylvania); катетеры Tesio компании Medcomp; PERM CATH компании Quinton Instrument Company (Seattle, Washington); и HICKMAN и VAS CATH компании Bard, Inc. (Salt Lake City, Utah).

Катетеры, содержащие полностью подкожные порты, также полезны в связи с настоящим изобретением; примеры включают в себя LIFESITE компании Vasca (Topsfield, Maine); и DIALOCK компании Biolink, Inc. (Boston, Massachusetts). Катетеры изготавливаются для функционирования в течение нескольких месяцев. Например, катетеры TESIО могут продолжать работать до четырех лет при соответствующих профилактических мерах. Однако в реальной практике до появления настоящего изобретения катетеры показывали ограниченную долговечность из-за закупорки и/или инфекции. Катетеры часто требовалось извлекать и/или заменять в случае закупорки и/или инфекции.

На чертеже изображен один пример катетера 10 для применения в соответствии с настоящим изобретением. Катетер 10 представляет собой двухпросветный катетер и содержит внешнюю оболочку 12, содержащую манжету 38 и первый и второй просветы 14 и 16 соответственно. Просветы 14 и 16 продолжаются от дистального наконечника 18 через оболочку 12 и выходят из оболочки 12 в месте соединения 36. Каждый из просветов 14 и 16 содержит разъемные зажимы 20 и 22 соответственно. Каждый из просветов 14 и 16 заканчивается резьбовыми концами 24 и 26, которые можно на резьбе соединять с защитными концевыми колпачками 28 и 30 соответственно. Жидкости, содержащие раствор замка, можно вливать или извлекать из каждого просвета 14 и 16 созданием люэровского соединения между шприцом 34 и концами 24 и 26 катетера 10. Альтернативно, жидкости можно вливать или извлекать из каждого просвета вставкой иглы (не показанной) сквозь защитные концевые колпачки 28 и/или 30 после того, как защитные концевые колпачки 28 и/или 30 стерилизованы очисткой последовательно, например, бетадином и спиртом. В еще одном альтернативном варианте один или оба защитных концевых колпачка 28 и 30 можно снимать и резьбовые концы 24 и 26 можно на резьбе присоединять посредством соединителя (не показанного) к линиям (не показанным) для вливания или извлечения жидкостей. По окончании искомого процедурного сеанса просветы обычно промывают изотоническим раствором, после чего раствор замка вводят в каждую полость и новые стерильные защитные концевые колпачки устанавливаются на концы 24 и 26 катетера. Все процедуры выполняют с использованием стандартных стерильных методик, широко известных специалистам в данной области. Катетеры для применения в соответствии с настоящим изобретением можно изготавливать из множества разнообразных материалов, включая, например, силикон, полиуретан, поливинил, силоксан или силиконовый эластомер.

В одном варианте настоящего изобретения предлагается раствор замка катетера, содержащий цитрат и диспергированный или растворенный в нем парабен. Обычный специалист в данной области легко поймет, что термин «парабен» служит для обозначения сложного алкилового эфира п-гидроксибензойной кислоты. В одном варианте осуществления парабен выбран из метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена и смеси двух или более указанных парабенов. В другом варианте осуществления парабен представляет собой метилпарабен, пропилпарабен или их смесь. Цитрат в одном предпочтительном варианте осуществления присутствует в форме цитратной соли, например дигидрата тринатрийцитрата.

В одном варианте осуществления раствор замка содержит цитрат и метилпарабен. Количество метилпарабена в растворе ограничено только пределом растворимости метилпарабена в водном растворе цитрата. В примерном цитрат/метилпарабеновом растворе замка катетера концентрация метилпарабена составляет от

приблизительно 0,005 до приблизительно 0,5 процента. В другом варианте осуществления концентрация метилпарабена составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,5 процента. Для целей настоящего описания предполагается, что термин «процент» или символ «%» означает концентрацию, измеренную в граммах на 100 миллилитров окончательного раствора.

В альтернативном варианте осуществления раствор замка содержит цитрат и пропилпарабен. Количество пропилпарабена в растворе ограничено только пределом растворимости пропилпарабена в водном растворе цитрата. В примерном цитрат/пропилпарабеновом растворе замка катетера концентрация пропилпарабена составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,5 процента. В другом варианте осуществления концентрация пропилпарабена составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,2 процента.

В другом предпочтительном варианте осуществления раствор замка содержит цитрат и смесь метилпарабена и пропилпарабена. В примерном цитрат/метилпарабеновом/пропилпарабеновом растворе замка катетера общая концентрация парабенов составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,6 процента. В другом варианте осуществления общая концентрация парабенов составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,3 процента. В еще одном варианте осуществления концентрация метилпарабена составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5 процента, и концентрация пропилпарабена составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,5 процента. В еще одном варианте осуществления концентрация метилпарабена составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,3 процента, и концентрация пропилпарабена составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,3 процента. В конкретном варианте осуществления, который, как установлено, обладал превосходными свойствами, метилпарабен имел концентрацию приблизительно 0,18 процента, и пропилпарабен имел концентрацию приблизительно 0,02 процента в жидкости.

Хотя и не предусмотрено, чтобы настоящее изобретение ограничивалось какой-либо теорией, на основании которой данное изобретение обеспечивает благоприятные результаты, полагают, что цитрат предотвращает коагуляцию путем образования хелатных соединений кальция в смежной крови. Снижение концентрации цитрата ослабляет действие кальция по катализу многочисленных реакций, которые образуют сгустки крови. Цитрат в качестве противокреотического замка катетера предпочтительно присутствует в концентрации, по меньшей мере, настолько высокой, насколько необходимо для существенного снижения концентрации ионов кальция в крови, даже когда раствор замка разбавляется кровью у наконечника катетера. В одном предпочтительном варианте осуществления цитрат натрия присутствует в растворе замка в концентрации от приблизительно 1,5 до приблизительно 47 процентов. В другом варианте осуществления цитрат присутствует в концентрации от приблизительно 1,5 до приблизительно 23 процентов. В еще одном варианте осуществления цитрат присутствует в концентрации от приблизительно 1,5 до приблизительно 15 процентов. В другом варианте осуществления цитрат присутствует в концентрации до приблизительно 20 процентов.

Вышеупомянутые концентрации представлены в «процентах», главным образом, тринатрийцитрата в воде. Если объединяют различные комбинации солей цитрата, такие как тринатрийцитрат с лимонной кислотой, например, для получения некоторого уровня рН, то точнее и полезнее выражать концентрацию цитрата в виде

молярной концентрации, при некотором процентном содержании солей, приходящемся на катионы натрия, водорода или другие катионы. Следовательно, в одном варианте осуществления цитрат присутствует в, по меньшей мере, приблизительно 0,004-молярной, более предпочтительно, от приблизительно 0,01 до

5 приблизительно 1,0-молярной концентрации. В другом варианте осуществления цитрат содержится в приблизительно от 0,1 до приблизительно 0,5-молярной концентрации. В еще одном варианте осуществления цитрат содержится в приблизительно 0,24-молярной концентрации.

10 При концентрации цитрата 7% по массе цитрат обладает сильным противokoагулирующим действием в растворе замка катетера. Однако полагают, что при данной концентрации один цитрат не обеспечит существенного антимикробного свойства. Настоящее изобретение относится к свойству, которое было установлено

15 экспериментально, что смесь цитрата/метилпарабена и пропилпарабена обладает неожиданной и удивительно эффективной антибактериальной активностью при использовании в качестве раствора замка катетера в соответствии с настоящим изобретением. В серии испытаний с несколькими микроорганизмами растворы, содержащие цитрат, метилпарабен и пропилпарабен, диспергированные или

20 растворенные в цитрате, эффективно убивали все виды бактерий в течение 1 суток (а большинство в течение одного часа), тогда как раствор, содержащий гепарин и парабен, раствор, содержащий физиологический раствор и парабен, раствор, содержащий только 7% цитрата и неразбавленный физиологический раствор, слабо или совсем не действует на микроорганизмы.

25 Кроме того, как неожиданно оказалось, сильное антимикробное действие, оказываемое смесью цитрат/парабен, не зависит от уровня pH раствора. В этом отношении установлено (и как показано в нижеприведенном примере), что раствор, содержащий 7% цитрата по массе, 0,18% метилпарабена по массе и 0,02%

30 пропилпарабена по массе, обладает по существу одинаковым антимикробным действием на широкий спектр видов бактерий приблизительно при pH 4,5 и приблизительно при pH 6,2. Дополнительная информация, касающаяся экспериментальной работы с данными растворами, приведена в нижеследующих примерах. В предпочтительном варианте осуществления изобретения уровень pH

35 раствора замка катетера согласно изобретению составляет от приблизительно 4 до приблизительно 8.

В одном предпочтительном варианте осуществления раствор замка катетера согласно изобретению содержит цитрат (представленный, например, в форме

40 дигидрата тринатрийцитрата) в концентрации приблизительно 7% и парабеновый компонент, имеющий концентрацию приблизительно 0,2%. В одном предпочтительном варианте осуществления приблизительно 90% парабенового компонента приходится на метилпарабен, и приблизительно 10% парабенового компонента приходится на пропилпарабен.

45 Проблема, которая должна решаться любым раствором замка катетера, состоит в том, что растворы не остаются постоянно в катетере. Некоторое количество раствора замка катетера уходит через конец катетера во время вливания (часто около 1/3 вводимого объема), когда объем, вводимый в катетер, равен объему просвета

50 катетера. Кроме того, часть, остающаяся в конце катетера, обычно вымывается потоком крови через боковые отверстия катетера (при их наличии). Другой раствор замка медленно диффундирует из корпуса катетера через конец катетера во время, которое длится между процедурами диализа.

В случае концентрированного цитрата начинают также сказываться, например, гравитационные эффекты. Разумеется, понятно, что плотности цитратных растворов увеличиваются по мере того, как в них возрастают концентрации цитрата. Относительная плотность 23% цитрата, например, равна 1,120, что значительно выше относительной плотности крови. Следовательно, когда пациент стоит, сегмент внутреннего участка катетера в полой вене является вертикальным. Сила гравитации вынуждает цитрат при данной концентрации медленно покидать катетер. В лабораторных условиях можно показать, что в некоторых типах катетеров, расположенных вертикально (например, сдвоенных-D-образных катетерах Ash Split Cath), 23% цитратный замок медленно уходит из дистальной части катетера за 3-5 суток в кровь или кровезаменитель (с такой же относительной плотностью). Из других катетеров (например, цилиндрических катетеров Tesio) 23% цитратный замок не уходит со временем.

Исследования *in vitro* показали, что плотность раствора замка важна для определения промежутка времени, в течение которого раствор замка остается в катетере. Относительная плотность крови с гематокритным показателем 32% составляет приблизительно 1,040. Если раствор замка катетера с относительной плотностью, выше данной плотности, вводят в катетер, расположенный вертикально, то раствор замка будет уходить из катетера с медленной скоростью. Увеличение вязкости полимерными веществами, например, PEG (полиэтиленгликолем) замедляет, но не предотвращает истечение раствора замка. Поэтому, в некоторых вариантах осуществления изобретения, концентрацию цитрата в растворе замка подбирают так, чтобы плотность раствора замка была достаточно близкой к плотности крови пациента, чтобы в период замыкания из катетера не уходила недопустимая доля раствора.

Полагают, что только 7% концентрация цитрата натрия (0,24-молярный цитрат) является концентрацией, которая соответствует относительной плотности крови 1,040. Данная концентрация цитрата не оказывает существенного антибактериального действия при нейтральном или кислотном pH; однако антитромботическое действие 0,24-молярного цитрата будет оставаться очень сильным даже при некоторой диффузии из катетера. Данный раствор не только обладает удельным весом, равным или близким к удельному весу крови, что сводит к минимуму или исключает «вытекание» данного раствора из конца катетера, но, как было показано, проявляет неожиданно сильное antimicrobial действие при объединении с парабенами с низкими концентрациями.

Поэтому, в соответствии с одним аспектом изобретения, предлагается раствор замка катетера, содержащий цитрат и парабен, который имеет плотность от приблизительно 1,000 до приблизительно 1,300 г/мл. В другом варианте осуществления раствор замка, содержащий цитрат и парабен, имеет плотность от приблизительно 1,000 до приблизительно 1,080 г/мл. В еще одном варианте осуществления предлагается раствор замка, содержащий цитрат и парабен и имеющий плотность от приблизительно 1,030 до приблизительно 1,050 г/мл. В еще одном варианте осуществления раствор замка согласно изобретению, содержащий цитрат и парабен, имеет плотность от приблизительно 1,035 до приблизительно 1,045 г/мл. Следует понимать, что плотность крови данного пациента может отличаться от плотности крови другого пациента. Следовательно, настоящее изобретение включает также подбор относительной плотности раствора замка катетера в пределах заданного отклонения относительной плотности цельной крови данного пациента

(например, в пределах 0,040 г/мл от относительной плотности крови пациента). Такой подбор плотности находится в сфере компетенции обычных специалистов в данной области с учетом настоящего описания. Точный подбор плотностей дает полезный результат содействия задержанию раствора замка катетера в катетере между 5 процедурами. Когда относительные плотности сравнительно близки, сила гравитации не стремится вынуждать раствор замка катетера вытекать из катетера, когда пациент занимает вертикальное положение. Аналогично, кровь не будет проникать в катетер, когда катетер направлен вверх, как в бедренной вене, когда пациент стоит (что может 10 иметь место с замком катетера, имеющим низкую плотность, например, гепарином).

В соответствии с другим аспектом изобретения раствор замка катетера может также содержать средство для модификации вязкости, как описано в международной публикации № WO 00/10385, которая полностью включена в настоящее описание 15 посредством ссылки. Присутствие загустителя особенно полезно, например, когда относительная плотность данного раствора замка катетера не идентична плотности крови пациента.

Поэтому в некоторых предпочтительных вариантах осуществления предлагается раствор замка, который содержит цитрат, парабен и одно или несколько средств, 20 которые регулируют вязкость для содействия задержанию замка в катетере в течение искомого количества времени. Широко известно, что изготовленные катетеры имеют разнообразные конфигурации и диаметры просветов. Например, катетеры могут содержать одинарные или двойные просветы. Двойные просветы могут быть объединены смежно один другому или могут быть концентрическими. Просветы 25 могут иметь различные площади и формы поперечных сечений, изменяющиеся от по существу круглых до по существу овальных. Как изложено выше, обычным явлением для большинства растворов замков является то, что часть раствора на дистальном конце просвета диффундирует в кровоток пациента и заменяется в катетере кровью. 30 Скорость диффузии раствора замка из просвета может зависеть не только от плотности раствора замка, но также от формы и площади поперечного сечения конкретного(ых) просвета(ов) и вязкости раствора замка. Раствор замка в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно приготавливают с такими вязкостью и плотностью, чтобы существенная часть раствора замка не 35 диффундировала или не вытекала из полости катетера при нормальных обстоятельствах в течение нескольких суток.

Загустители, которые можно преимущественно выбрать для применения в соответствии с настоящим изобретением, содержат такие фармацевтически 40 приемлемые средства, известные или широко применяемые при лечении животных и людей. Примеры охватывают, но без ограничения перечисленным, декстран, полиэтиленгликоль, глицерин, полигелин и неметаболизируемые сахара, такие как сорбит и маннит, и смеси данных соединений. Загустители, которые повышают вязкость раствора замка, допускают применение более высокой концентрации 45 цитрата, без недопустимого ускорения ухода раствора замка из катетера из-за высокой плотности раствора замка.

Хотя должно быть понятно, что оптимальные вязкость и плотность зависят от формы и размера конкретного просвета, обычный специалист в данной области на 50 основе настоящего описания сможет легко определить искомые плотность и вязкость для конкретного катетера без излишних экспериментов. Понятно, что потребность в загустителях уменьшается или устраняется для раствора замка с относительно низкой концентрацией цитрата и плотностью, полностью соответствующей плотности крови.

Антисептическое действие цитрата, которое ослаблено снижением концентрации цитрата, обеспечивается включением в состав парабена или смеси парабенов в количестве, при котором цитрат и парабен совместно проявляют антисептическое действие.

5 Раствор замка по настоящему изобретению может быть приготовлен с включением множества разнообразных других фармацевтически приемлемых средств. Например, раствор замка может содержать соли, такие как хлорид натрия или другие соли натрия. Раствор замка может также содержать множество других антибактериальных, 10 антимикробных и противоклагулирующих средств. Такие антибактериальные и антимикробные средства широко известны специалистам в данной области и могут включать в себя, без ограничения, гентамицин, ванкомицин и смеси данных средств. Дополнительные противоклагулирующие средства, которые могут быть включены в 15 раствор замка катетера в соответствии с изобретением, включают в себя, например, гепарин, урокиназу, тканевый активатор плазминогена (tPA) и смеси данных средств.

Когда антикоагулянт содержит гепарин, гепарин предпочтительно присутствует в концентрации от приблизительно 100 единиц/мл до приблизительно 10000 единиц/мл.

Под «фармацевтической приемлемостью» понимается, что раствор замка и 20 содержащиеся в нем соли и другие добавки пригодны с точки зрения разумно обоснованной медицинской экспертизы для применения в контакте с тканями людей и низших животных, без излишней токсичности, раздражения, аллергических реакций и т.п., и соответствуют разумному соотношению выгод и риска. Обычно также требуется, чтобы состав был стерилизован для снижения риска инфекции. Например, 25 фармацевтически приемлемые соли широко известны в данной области, и их подробные примеры можно найти в работе S.M. Berge et al., описанной подробно в J. Pharmaceutical Science, 66:1-19, 1977.

Другим примером фармацевтически приемлемого средства, которое можно 30 включать в состав раствора замка, изготовленного или выбранного в соответствии с изобретением, является фотооксидант, например, метиленовый синий. Как используется в настоящем описании, термин «фотооксидант» по определению означает фотооксидант, который обладает антимикробными свойствами, когда присутствует в подходящей концентрации в растворе по изобретению. Применение 35 метиленового синего и других фотооксидантов в растворе замка катетера поясняется в публикации заявки на патент США № 2004/0092890, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что включение фотооксиданта в состав раствора замка катетера вместе с 40 цитратом и парабеном приводит, в результате, к усилению антимикробных свойств. По существу, в соответствии с другим важным аспектом настоящего изобретения, предлагаются растворы замка катетера, которые содержат цитрат, парабен и фотооксидант, растворенные в растворе. В одном предпочтительном варианте осуществления фотооксидант представляет собой метиленовый синий.

45 Альтернативные фотооксиданты, которые могут быть выбраны для применения в соответствии с изобретением, включают в себя, без ограничения, бенгальский розовый, гиперидин, метиленовый фиолетовый, профлавин, рибофлавин, риванол, акрифлавин, толуидиновый синий, трипановый синий, нейтральный красный и их смеси. 50

В одном варианте осуществления изобретения концентрация фотооксиданта в растворе составляет до приблизительно 1500 мг/100 мл. В другом варианте осуществления концентрация фотооксиданта в жидкости составляет от

приблизительно 1 до приблизительно 1500 мг/100 мл. В еще одном варианте осуществления концентрация фотооксиданта в жидкости составляет от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг/100 мл. В еще одном варианте осуществления концентрация фотооксиданта в жидкости составляет от
5 приблизительно 1 до приблизительно 100 мг/100 мл. В дополнительном варианте осуществления концентрация фотооксиданта в жидкости составляет от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг/100 мл. В другом варианте осуществления концентрация фотооксиданта в жидкости составляет приблизительно 10 мг/100 мл.

10 В дополнение к усилению антимикробных свойств раствора замка катетера фотооксидант полезен тем, что придает цвет раствору. Настоящая заявка предполагает также применение других окрашивающих средств в растворах замка катетера, изготовленных или применяемых в соответствии с изобретением.

15 Окрашивающие средства можно применять, например, для обеспечения защитной функции, показывающей наблюдателю, что катетер содержит раствор замка катетера. Например, метиленовый синий при концентрации 10 мг/100 мл имеет темно-синий цвет в шприце и заметный синий цвет в прозрачных внешних сегментах катетера. С течением времени раствор метиленового синего немного окрашивает внутреннюю
20 сторону катетеров, изготовленных из полиуретана или силикона, но введенный раствор замка по-прежнему выделяет сегменты более темным цветом. Поэтому присутствие раствора замка можно заметить. Кроме того, можно воспользоваться системой цветовой координации, в которой применяются разные окрашивающие средства для идентификации, например, различных концентраций цитрата, различных
25 концентраций парабена или смесей, или, возможно, растворов замка, которые содержат другие добавки, например, антикоагулянты или антибиотики.

В дополнение к вышеописанным растворам замка катетера в соответствии с изобретением настоящее изобретение включает также способы подавления инфекций у
30 животных, носящих постоянный сосудистый катетер. Поэтому, в соответствии с одним аспектом изобретения, предлагается способ, который предусматривает этапы, заключающиеся в том, что выбирают пациента, носящего постоянный катетер со сквозным просветом, и вливают водный раствор замка катетера в просвет, при этом раствор содержит цитрат и диспергированный или растворенный в нем парабен. В
35 предпочтительном варианте практической реализации изобретения способ предусматривает вливание раствора замка в объеме, который составляет от приблизительно 80% до приблизительно 120% от внутреннего объема замыкаемого катетера.

40 После того как раствор замка влит в просвет катетера в соответствии с изобретением, ему предпочтительно обеспечена возможность пребывания, пока снова не наступит время доступа к данным конкретным катетеру или просвету. Желательно удалять замок катетера перед началом процедуры диализа или применением катетера для вливания жидкости, особенно, если раствор замка катетера содержит гепарин.

45 В соответствии с другими аспектами изобретения раствор замка катетера, содержащий цитрат и парабен, можно инъецировать в катетеры, используемые для доступа к другим пространствам организма, кроме вен или артерий. Например, катетеры, используемые при перитонеальном диализе, имеют доступ к брюшине
50 (пространству, ограниченному перитонеальной мембраной и органами, внешними относительно брюшной полости). Данные катетеры также работают в условиях бактериальной и грибковой контаминации. После сливания и вливания растворов перитонеального диализата в катетер вливают раствор замка, содержащий цитрат и

парабен. Другие катетеры с риском инфекции включают в себя катетеры в мочевом пузыре, спинномозговой жидкости (вокруг центральной нервной системы) и подкожном пространстве (под кожей).

5 Настоящее изобретение включает также предварительную обработку катетера для создания инфекционно резистентного катетера. Поэтому, в соответствии с полезными аспектами изобретения, катетер, выбранный для имплантации пациенту, например, в участок сосудистой системы пациента, можно предварительно обрабатывать раствором, содержащим парабен, для покрытия и пропитывания поверхностей
10 катетера парабеном и обеспечения, тем самым, инфекционно резистентного катетера. Как правило, достаточно вымочить катетер в большом объеме водного раствора парабена, с последующим промыванием в воде или в растворе, имитирующем физиологические условия применения, для удаления невпитанного материала. Однако
15 в предпочтительном варианте осуществления желательно отмачивать катетер при высокой концентрации парабена, которая превосходит пределы растворимости парабена в воде. В одном предпочтительном варианте осуществления парабен растворяют в спирте или в водно-спиртовой смеси и катетер вымачивают в данном растворе. Катетер, предварительно обработанный описанным образом, обладает
20 повышенной стойкостью к инфицированию, при установке в заданное положение, особенно, когда в него заливают раствор, содержащий цитрат, или раствор, содержащий цитрат и парабен.

Предполагается также, что вышеописанным образом можно предварительно обрабатывать широкий спектр других полимерных медицинских устройств. Например,
25 медицинские устройства, которые поддаются покрытию и пропитыванию раствором парабена, содержат неметаллические материалы, такие как термопластические или полимерные материалы. Примерами подобных материалов являются каучук, пластик, полиэтилен, полиуретан, силикон, гортекс (политетрафторэтилен), дакрон
30 (полиэтилентетрафталат), тефлон (политетрафторэтилен), латекс, эластомеры и дакрон, наполненный желатином, коллагеном или альбумином. Устройства, особенно подходящие для нанесения антимикробных комбинаций в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, периферически вводимые центральные венозные катетеры, диализные катетеры, долговременные туннелированные
35 центральные венозные катетеры, периферические венозные катетеры, кратковременные центральные венозные катетеры, артериальные катетеры, катетеры Свана-Ганза для установки в легочную артерию, мочеточниковые катетеры, долговременные мочеточниковые устройства, мочеточниковые устройства скрепления
40 тканей, сосудистые трансплантаты, порты сосудистых катетеров, трубки для дренирования ран, шунты по поводу гидроцефалии, перитонеальные катетеры, капсулы кардиостимуляторов, небольшие или временные заменители суставов, мочеточниковые стенты, сердечные клапаны и т.п.

Поэтому один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ пропитывания неметаллического медицинского имплантата парабеном,
45 содержащий этапы, заключающиеся в том, что создают водный раствор с эффективной концентрацией парабена для подавления развития бактериальных или грибковых микроорганизмов; и наносят раствор, по меньшей мере, на участок
50 медицинского имплантата в условиях, в которых парабен проникает в материал медицинского имплантата. Раствор парабена может иметь широкий спектр концентраций, в зависимости от количества парабена, которое требуется ввести пропиткой в катетер или другое устройство. Кроме того, время, в течение которого

катетер или другое устройство замачивают в растворе, можно изменять для изменения степени пропитки. Обычно желательно замачивать катетер в течение, по меньшей мере, приблизительно одного часа и часто значительно дольше.

5 После того, как пропитанный имплантат извлечен из раствора и, при желании, выдержан для высыхания, имплантат предпочтительно ополаскивают жидкостью для удаления излишка парабена с поверхности упомянутого имплантата. Разумеется
10 понятно, что изобретение можно использовать в некоторых вариантах осуществления для предварительной обработки участка катетера или другого устройства. В случае сосудистого катетера, например, возможно, было бы желательно предварительно обрабатывать только просвет катетера. Это можно осуществлять простым введением
15 раствора для предварительной обработки в просвет катетера, вместо замачивания всего катетера. Альтернативно, можно предварительно обрабатывать только участок катетера, который будет находиться внутри артерии или вены пациента, или предварительно обрабатывать только участок, который располагается под кожей.

В соответствии с другим аспектом изобретение относится к инфузионному устройству для вливания раствора замка в просвет катетера. Инфузионное устройство
20 содержит шприц и фармацевтически приемлемый раствор замка, содержащийся в шприце, причем раствор замка содержит цитрат и диспергированный или растворенный в нем парабен. В предпочтительном варианте осуществления шприц, содержащий раствор замка, стерилизован. Шприц можно эффективно применять для вливания раствора замка катетера в катетер, который содержит прикрепленный к
25 нему порт для введения, посредством присоединения иглы к шприцу и введения иглы в порт. Альтернативно, шприц можно применять посредством открывания колпачка катетера и присоединения шприца непосредственно к катетеру.

В соответствии с другим аспектом изобретения предлагается набор замка катетера. В одном предпочтительном варианте осуществления набор включает контейнер,
30 содержащий раствор замка катетера, причем раствор замка катетера содержит цитрат и диспергированный или растворенный в нем парабен; и инструкции, записанные на носителе, по вливанию раствора в просвет постоянного катетера.

Как должно быть понятно для обычных специалистов в данной области, в одном
35 варианте изобретения описан водный раствор замка катетера, содержащий цитрат и диспергированный или растворенный в нем парабен. Цитрат и парабен предпочтительно имеют концентрации, эффективно устраняющие инфекцию и снижающие вероятность последующих инфекций. Раствор может содержать,
40 например, и без ограничения перечисленным, компонент, выбранный из группы, состоящей из метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена и смесей из любых двух или более упомянутых веществ.

В одном варианте осуществления изобретения раствор содержит метилпарабен. В
45 предпочтительном варианте осуществления, описанном в настоящей заявке, концентрация метилпарабена в растворе составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,5 процента. В другом варианте осуществления раствор содержит пропилпарабен. В предпочтительном варианте осуществления концентрация пропилпарабена в растворе составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,5
50 процента. В еще одном варианте осуществления раствор содержит смесь метилпарабена и пропилпарабена. В предпочтительном варианте осуществления концентрация метилпарабена в растворе составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5 процента, и концентрация пропилпарабена в растворе составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,5 процента. В другом предпочтительном

варианте осуществления, описанном в настоящей заявке, концентрация метилпарабена в растворе составляет приблизительно 0,18% по массе, и концентрация пропилпарабена в растворе составляет приблизительно 0,02% по массе.

5 Концентрация цитрата в растворе предпочтительно, по меньшей мере, не ниже концентрации кальция в крови пациента. В одном предпочтительном варианте осуществления концентрация цитрата в растворе составляет от приблизительно 1,5 до приблизительно 47% по массе. В другом предпочтительном варианте осуществления концентрация цитрата в растворе составляет от приблизительно 1,5 до
10 приблизительно 23% по массе. В еще одном предпочтительном варианте осуществления концентрация цитрата в растворе составляет от приблизительно 1,5 до приблизительно 15% по массе. В еще одном предпочтительном варианте осуществления концентрация цитрата в растворе составляет приблизительно 7% по
15 массе.

15 В одном растворе замка катетера, описанном в настоящей заявке, цитрат имеет концентрацию от приблизительно 1,5 до приблизительно 15 процентов, и парабен имеет концентрацию от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,6 процентов. В другом растворе замка катетера концентрация цитрата в растворе составляет от
20 приблизительно 1,5 до приблизительно 15% по массе, и концентрация парабена в растворе составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,3 процентов. В еще одном растворе замка катетера концентрация цитрата в растворе составляет приблизительно 7% по массе, и концентрация парабена в растворе составляет
25 приблизительно 0,2% по массе.

25 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления цитрат присутствует в растворе в форме цитратной соли. В одном предпочтительном варианте осуществления цитрат присутствует в растворе в форме дигидрата тринатрийцитрата.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, описанных в настоящей
30 заявке, предлагается раствор замка катетера, в котором уровень рН раствора составляет от приблизительно 4 до приблизительно 8. В других предпочтительных вариантах осуществления относительная плотность раствора составляет от
35 приблизительно 1,000 до приблизительно 1,300 г/мл. В еще одном предпочтительном варианте осуществления относительная плотность раствора составляет от
40 приблизительно 1,000 до приблизительно 1,080 г/мл.

В других предпочтительных вариантах осуществления предлагаются растворы замка катетера, которые дополнительно содержат загуститель. Загуститель может, например, представлять собой компонент, выбранный из группы, состоящей из
45 декстрана, полиэтиленгликоля, глицерина, полигелина, неметаболизируемых сахаров, например, сорбита и маннита, и смесей данных соединений.

В еще одном варианте изобретения предлагается раствор замка катетера, который содержит цитрат и диспергированный или растворенный в нем парабен, а также
50 содержит фотооксидант, растворенный в растворе. Фотооксидант может быть, например, и без ограничения перечисленным, компонентом, выбранным из группы, состоящей из метиленового синего, бенгальского розового, гиперицина, метиленового фиолетового, профлавина, рибофлавина, риванола, акрифлавина, толуидинового синего, трипанового синего, нейтрального красного и их смесей. В предпочтительном
55 варианте осуществления изобретения фотооксидант содержит метиленовый синий.

В одном варианте осуществления, описанном в настоящей заявке, концентрация метиленового синего или другого фотооксиданта в растворе составляет до
приблизительно 1500 мг/100 мл. В другом варианте осуществления концентрация

метиленового синего или другого фотооксиданта в жидкости составляет от приблизительно 1 до приблизительно 1500 мг/100 мл. В еще одном варианте осуществления концентрация метиленового синего или другого фотооксиданта в жидкости составляет от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг/100 мл. В еще
5 одном варианте осуществления концентрация метиленового синего или другого фотооксиданта в жидкости составляет от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг/100 мл. В дополнительном варианте осуществления концентрация метиленового синего или другого фотооксиданта в жидкости составляет от приблизительно 1 до
10 приблизительно 50 мг/100 мл. В другом варианте осуществления концентрация метиленового синего или другого фотооксиданта в жидкости составляет приблизительно 10 мг/100 мл.

В соответствии с другим аспектом изобретения предлагается способ лечения пациента, который заключается в том, что: (1) выбирают пациента, носящего
15 постоянный катетер со сквозным просветом; и (2) вливают в просвет водный раствор замка катетера, изготовленный или выбранный в соответствии с настоящим изобретением. В одном варианте практического осуществления способа в соответствии с изобретением катетер выбирают из группы, состоящей из сосудистого
20 катетера и полостного катетера. В предпочтительном варианте осуществления просвет катетера имеет внутренний объем, и упомянутое вливание включает вливание раствора замка в количестве, которое составляет от приблизительно 80% до приблизительно 120% от внутреннего объема.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения предлагается инфузионное
25 устройство для вливания раствора замка в просвет катетера. Устройство содержит шприц и фармацевтически приемлемый раствор замка, содержащийся в шприце. Раствор замка может быть любым из широкого спектра растворов замка, предложенных в соответствии с настоящим изобретением, во всех его разнообразных
30 аспектах и вариантах осуществления, описанных в настоящей заявке. В одном предпочтительном варианте осуществления шприц, содержащий раствор замка, стерилизован.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения предлагается набор для замыкания катетера пациента. Набор включает (1) контейнер, содержащий в нем
35 раствор замка катетера; и (2) инструкции, записанные на носителе, по вливанию раствора в просвет постоянного катетера. Раствор замка является одним из широкого спектра растворов замка, предложенных в соответствии с настоящим изобретением, во всех его разнообразных аспектах и вариантах осуществления, описанных в
40 настоящей заявке. В одном предпочтительном варианте осуществления катетер выбран из группы, состоящей из сосудистого катетера и полостного катетера. В другом предпочтительном варианте осуществления просвет катетера имеет внутренний объем, и инструкции содержат инструкции по вливанию раствора замка в количестве, которое составляет от приблизительно 80% до приблизительно 120% от
45 внутреннего объема.

В соответствии с дополнительным аспектом изобретения предлагается способ лечения животных, носящих хирургически имплантированный катетер. Способ предусматривает вливание в указанный катетер фармацевтически приемлемого
50 раствора замка, содержащего бактерицидный компонент, причем бактерицидный компонент состоит, по существу, из цитрата и парабена. В одном варианте осуществления бактерицидный компонент содержит, по существу, цитрат, парабен и фотооксидант. В другом варианте осуществления бактерицидный компонент не

содержит антибиотика.

Ниже приведено дополнительное описание изобретения со ссылкой на последующие конкретные примеры. Следует понимать, что данные примеры предназначены для иллюстрации и не имеют ограничительного характера.

ПРИМЕР 1

Раствор замка катетера готовили в соответствии с изобретением, включая цитрат в концентрации 7% по массе (присутствующий в виде тринатрийцитрата), метилпарабен в концентрации 0,18% по массе и пропилпарабен в концентрации 0,02% по массе.

Намеченный уровень pH раствора замка катетера составлял 4,5, а фактический уровень pH раствора, измеренный во время испытания, составлял 4,58. Данный раствор приводили в контакт с колониями нескольких видов бактерий путем введения спор бактерий в приготовленный раствор, и бактерии подсчитывали периодически (через 60 минут, 24 часа, 48 часов и 72 часа) для определения числа

колониеобразующих единиц (CFU) на миллилитр. Данные приведены ниже в таблице I:

Тестируемые микроорганизмы	Уровень восстановления (CFU/мл)				
	Время 0	60 мин	24 часа	48 часов	72 часа
<i>S. aureus</i> ATCC 33591	500000	<100	<100	<100	<100
<i>E. coli</i> ATCC 35218	650000	<100	<100	<100	<100
<i>E. coli</i> ATCC 25922	460000	<100	<100	<100	<100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	290000	<100	<100	<100	<100
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	560000	290000	<100	<100	<100
<i>E. faecalis</i> ATCC 376	610000	<100	<100	<100	<100
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	440000	<100	<100	<100	<100

ПРИМЕР 2

Раствор замка катетера готовили в соответствии с изобретением, включая цитрат в концентрации 7% по массе (представленный в виде тринатрийцитрата), метилпарабен в концентрации 0,18% по массе и пропилпарабен в концентрации 0,02% по массе.

Намеченный уровень pH раствора замка катетера составлял 6,2, а фактический уровень pH раствора, измеренный во время испытания, составлял 6,26. Данный раствор приводили в контакт с колониями нескольких видов бактерий путем введения спор бактерий в приготовленный раствор, и бактерии подсчитывали периодически (через 60 минут, 24 часа, 48 часов и 72 часа) для определения числа

колониеобразующих единиц (CFU) на миллилитр. Данные приведены ниже в таблице II:

Тестируемые микроорганизмы	Уровень восстановления (CFU/мл)				
	Время 0	60 мин	24 часа	48 часов	72 часа
<i>S. aureus</i> ATCC 33591	500000	5900	<100	<100	<100
<i>E. coli</i> ATCC 35218	650000	<100	<100	<100	<100
<i>E. coli</i> ATCC 25922	460000	<100	<100	<100	<100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	290000	<100	<100	<100	<100

<i>C. albicans</i> ATCC 10231	560000	300000	<100	<100	<100
<i>E. faecalis</i> ATCC 376	610000	100	<100	<100	<100
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	440000	100	<100	<100	<100

ПРИМЕР 3**Сравнительный пример**

Раствор замка катетера готовили, включая гепарин с консервантами в концентрации 2500 единиц/мл. Раствор замка готовили объединением 1 мл с 5000 единиц/мл гепарина, 1,5 мг/мл метилпарабена и 0,15 мг/мл пропилпарабена и 1 мл 0,9% стерильного физиологического раствора. Данный раствор приводили в контакт с колониями нескольких видов бактерий путем введения спор бактерий в приготовленный раствор, и бактерии подсчитывали периодически (через 60 минут, 24 часа, 48 часов и 72 часа) для определения числа колониобразующих единиц (CFU) на миллилитр. Данные приведены ниже в таблице III:

Таблица III					
Тестируемые микроорганизмы	Уровень восстановления (CFU/мл)				
	Время 0	60 мин	24 часа	48 часов	72 часа
<i>S. aureus</i> ATCC 33591	500000	550000	530000	>3000000	>3000000
<i>E. coli</i> ATCC 35218	650000	610000	45000	196000	106000
<i>E. coli</i> ATCC 25922	460000	420000	130000	166000	116000
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	290000	310000	14800	700	200
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	560000	380000	550000	270000	360000
<i>E. faecalis</i> ATCC 376	610000	640000	60000	1370000	1710000
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	440000	390000	113000	44000	9500

ПРИМЕР 4**Сравнительный пример**

Только физиологический раствор (0,85%) готовили в качестве раствора замка катетера. Физиологический раствор приводили в контакт с колониями нескольких видов бактерий путем введения спор бактерий в приготовленный раствор, и бактерии подсчитывали периодически (через 60 минут, 24 часа, 48 часов и 72 часа) для определения числа колониобразующих единиц (CFU) на миллилитр. Данные приведены ниже в таблице IV:

Таблица IV					
Тестируемые микроорганизмы	Уровень восстановления (CFU/мл)				
	Время 0	60 мин	24 часа	48 часов	72 часа
<i>S. aureus</i> ATCC 33591	500000	820000	>3000000	>3000000	>3000000
<i>E. coli</i> ATCC 35218	650000	620000	>3000000	>3000000	>3000000
<i>E. coli</i> ATCC 25922	460000	780000	>3000000	>3000000	>3000000
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	290000	189000	>3000000	>3000000	>3000000

<i>C. alibicans</i> ATCC 10231	560000	550000	234000	340000	430000
<i>E. faecalis</i> ATCC 376	610000	700000	>3000000	>3000000	>3000000
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	440000	570000	80000	7800	5900

ПРИМЕР 5**Сравнительный пример**

Раствор замка катетера готовили, включая метилпарабен в концентрации 0,09% по массе и пропилпарабен в концентрации 0,01% по массе (в физиологическом растворе без цитрата). Данный раствор приводили в контакт с колониями нескольких видов бактерий путем введения спор бактерий в приготовленный раствор, и бактерии подсчитывали периодически (через 60 минут, 24 часа, 48 часов и 72 часа) для определения числа колониеобразующих единиц (CFU) на миллилитр. На основании периодических визуальных проверок в течение периода 72 часа, только парабеновый раствор замка катетера не показал в ходе наблюдений значительного антибактериального действия на развитие колоний *S. aureus* (ATCC 33591); *E. coli* (ATCC 35218); *E. coli* (ATCC 25922); *P. aeruginosa* (ATCC 27853); *C. alibicans* (ATCC 10231); и *E. faecalis* (ATCC 376). Только парабеновый раствор замка катетера проявил антибактериальное действие на *S. epidermidis* (ATCC 12228), на которые раствор оказывал значительное антибактериальное действие в течение первого 24-часового периода.

ПРИМЕР 6

Готовили два раствора замка катетера в соответствии с изобретением. Первый содержал цитрат в концентрации 7% по массе (в виде тринатрийцитрата), метилпарабен в концентрации 0,18% по массе, пропилпарабен в концентрации 0,02% по массе. Второй содержал такой же цитрат в концентрации 7% по массе (в виде тринатрийцитрата), метилпарабен в концентрации 0,18% по массе, пропилпарабен в концентрации 0,02% по массе, плюс метиленовый синий в концентрации 0,01% по массе. Намеченный уровень pH обоих растворов замка катетера составлял 6,2, и фактический уровень pH растворов, измеренный во время испытания, составлял 6,2. Данные растворы приводили в контакт с колониями бактерий *E. faecalis* путем введения спор бактерий в приготовленный раствор, и бактерии подсчитывали периодически (через 0 минут, 10 мин, 20 мин, 40 мин и 60 мин) для определения числа колониеобразующих единиц (CFU) на миллилитр. Данные приведены ниже в таблице V:

Таблица V					
Микроорганизмы/раствор замка	Уровень восстановления (CFU/мл)				
	Время 0	10 мин	20 мин	40 мин	60 мин
<i>E. faecalis</i> Только парабены	13130000	4500000	16700000	6350000	235000
<i>E. faecalis</i> Парабены плюс метиленовый синий	1300000	64000	<100	<100	<100

ПРИМЕР 7

Готовили два раствора замка катетера в соответствии с изобретением. Первый содержал цитрат в концентрации 7% по массе (в виде тринатрийцитрата), метилпарабен в концентрации 0,045% по массе, пропилпарабен в концентрации 0,005% по массе. Второй содержал такой же цитрат в концентрации 7% по массе (в виде

тринатрийцитрата), метилпарабен в концентрации 0,045% по массе, пропилпарабен в концентрации 0,005% по массе, плюс метиленовый синий в концентрации 0,015% по массе. Намеченный уровень pH обоих растворов замка катетера составлял 6,2, и фактический уровень pH растворов, измеренный во время испытания, составлял 6,2.

Данные растворы приводили в контакт с колониями бактерий *E. faecalis* путем введения спор бактерий в приготовленный раствор, и бактерии подсчитывали периодически (через 0 минут, 1 час, 24 часа, 48 часов и 72 часа) для определения числа колониеобразующих единиц (CFU) на миллилитр. Данные приведены ниже в таблице VI:

Таблица VI					
Микроорганизмы/раствор замка	Уровень восстановления (CFU/мл)				
	Время 0	1 час	24 час	48 час	72 час
<i>E. faecalis</i> Только парабены	26180000	2845000	2800	213	<100
<i>E. faecalis</i> Парабены плюс метиленовый синий	12100000	332	<100	<100	<100

ПРИМЕР 8

Приготовление репрезентативного раствора замка катетера

Способ

Раствор замка катетера готовят в виде стерильной смеси согласно требованиям USP к химикатам в следующих концентрациях: 7% по массе раствора цитрата, 0,18% по массе метилпарабена и 0,02% пропилпарабена. Раствор рассчитан на относительную плотность 1,035-1,045, и уровень pH около 6,2. Раствор цитрата получают при искомом pH (6,2) смешением 428 мл 0,24-М раствора дигидрата тринатрийцитрата (70,58 г/л) и 72 мл 0,24-М раствора безводной лимонной кислоты (46,10 г/л). Окончательный раствор получают добавлением 0,18 г метипарабена и 0,02 г пропилпарабена на 100 мл цитратного раствора в составе обычной партии. Раствор хранят при комнатной температуре.

Затем основную массу раствора перекачивают в асептическую зону наполнения, пропускают через вспомогательный, а затем основной 0,2-микронный стерилизующий фильтр перед протеканием в стерилизованный резервуар буферного типа или высокого давления. Стерилизованный раствор из стерильного резервуара протекает в наполнитель, где транспортируются и наполняются с заданным объемом наполнения светоустойчивые стеклянные флаконы типа 1 (13-мм, 5-мл флакон Kimble типа 1, отделанный/необработанный). Затем наполненные флаконы транспортируются к рабочему месту закупоривания, где во флаконы вставляются пробки (13-мм резиновая пробка 4432/50 компании West). Затем флаконы транспортируются к укупорочной машине, которая накладывает алюминиевые обжимные уплотнения вместе с каждым флаконом (13-мм алюминиевое уплотнение, съемная заглушка). Дополнительные укупорочные, не допускающие незаконное вскрытие (обжимные колпачки) налагаются в зоне закрывания колпачками, снаружи зоны асептической зоны обработки.

Наполненные, закрытые крышками и закрытые колпачками флаконы затем проверяются на содержание видимого инородного материала частиц и других дефектов.

Исходные материалы для изготовления раствора в соответствии с данным вариантом осуществления свободно продаются на рынке.

ПРИМЕР 9**Применение раствора замка катетера в соответствии с изобретением**

По окончании процедуры гемодиализа пациента в каждый просвет катетера заливают раствор замка в объеме, равном объему наполнения просвета катетера. Каждый просвет наполняют до наконечника с использованием метода быстрого болюсного вливания первых 2/3 вводимого объема и медленного вливания (в течение более 10 секунд) последней 1/3 вводимого объема.

Раствор замка катетера удаляют перед каждой процедурой диализа путем присоединения шприца к каждому просвету катетера и выведения на 1 мл большего объема, чем объем просвета катетера (всего около 3 мл), затем шприц отправляют в отходы и промывают катетер 5 мл стерильного изотонического раствора.

Выше изобретение показано и подробно поясняется на чертеже и в описании, однако их следует считать представленными для иллюстрации и, по существу, не ограничивающими, и следует понимать, что показаны и описаны только предпочтительные варианты осуществления и что предполагается охрана прав на все изменения и модификации, которые не выходят за пределы сущности изобретения.

Формула изобретения

1. Водный раствор замка катетера, содержащий цитрат, метиленовый синий и диспергированный или растворенный в нем парабен.

2. Раствор по п.1, в котором раствор содержит компонент, выбранный из группы, состоящей из метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена и смесей любых двух или более указанных компонентов.

3. Раствор по п.1, в котором раствор содержит метилпарабен.

4. Раствор по п.3, в котором концентрация метилпарабена в растворе составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,5%.

5. Раствор по п.1, в котором раствор содержит пропилпарабен.

6. Раствор по п.5, в котором концентрация пропилпарабена в растворе составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,5%.

7. Раствор по п.1, в котором раствор содержит смесь метилпарабена и пропилпарабена.

8. Раствор по п.7, в котором концентрация метилпарабена в растворе составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5%, и концентрация пропилпарабена в растворе составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,5%.

9. Раствор по п.1, в котором концентрация цитрата в растворе, по меньшей мере, не ниже концентрации кальция в крови пациента.

10. Раствор по п.1, в котором концентрация цитрата в растворе составляет от приблизительно 1,5 до приблизительно 47% по массе.

11. Раствор по п.1, в котором концентрация цитрата в растворе составляет от приблизительно 1,5 до приблизительно 23% по массе.

12. Раствор по п.1, в котором цитрат имеет концентрацию от приблизительно 1,5 до приблизительно 15 процентов, и парабен имеет концентрацию от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,6%.

13. Раствор по п.1, в котором цитрат присутствует в растворе в виде дигидрата тринатрийцитрата.

14. Раствор по п.1, в котором уровень pH раствора составляет от приблизительно 4 до приблизительно 8.

15. Раствор по п.1, в котором относительная плотность раствора составляет от

приблизительно 1,000 до приблизительно 1,300 г/мл.

16. Раствор по п.1, дополнительно содержащий загуститель.

17. Раствор по п.16, в котором загуститель содержит компонент, выбранный из группы, состоящей из декстрана, полиэтиленгликоля, глицерина, полигелина, неметаболизируемых сахаров, например, сорбита и маннита, и смесей данных соединений.

18. Раствор по п.1, в котором концентрация метиленового синего в растворе составляет до приблизительно 1500 мг/100 мл.

19. Способ предотвращения или замедления закупорки или инфицирования постоянного катетера, по меньшей мере, с одним просветом, предусматривающий вливание водного раствора замка катетера по любому из пп.1-18 в просвет.

20. Способ по п.19, в котором катетер выбран из группы, состоящей из сосудистого и полостного катетера.

21. Способ по п.19, в котором просвет катетера имеет внутренний объем, при этом способ предусматривает вливание объема раствора замка, который составляет от приблизительно 80% до приблизительно 120% от внутреннего объема просвета.

22. Способ по п.19, в котором катетер находится в пациенте или в животном.

23. Способ по п.22, в котором катетер является хирургически имплантированным катетером.

24. Инфузионное устройство для вливания раствора замка в просвет катетера, при этом указанное устройство содержит шприц и водный раствор замка катетера по любому из пп.1-18.

25. Устройство по п.24, в котором указанный шприц, содержащий раствор замка, стерилизован.

26. Набор для замыкания катетера пациента, включающий контейнер, содержащий в нем раствор замка катетера по любому из пп.1-18; и инструкции, записанные на носителе, по вливанию раствора в просвет постоянного катетера.

27. Набор по п.26, в котором катетер выбран из группы, состоящей из сосудистого катетера и полостного катетера.

28. Набор по п.26, в котором просвет катетера имеет внутренний объем, и инструкции содержат инструкции по вливанию раствора замка в количестве от приблизительно 80% до приблизительно 120% от внутреннего объема.

