



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233015

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 02 07 82
(21) (PV 5069-82)

(51) Int. Cl.³
A 61 M 1/03

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 08 86

(75)
Autor vynálezu

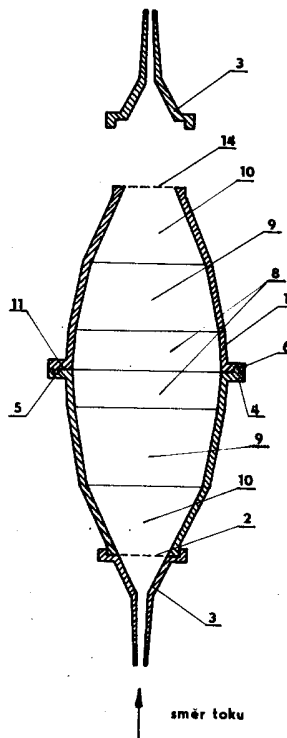
TLUSTÁKOVÁ MARIE prom. chem. CSc., HORÁK JIŘÍ MUDr. CSc., PRAHA,
KULÍŠEK JIŘÍ, ZÁSMUKY, VAVROUCH JOSEF ing., LIBICE nad Cidlinou,
KÁLAL JAROSLAV prof. ing. DrSc., PRAHA

(54) Hemoperfúzní kolona

Vynález se týká hemoperfúzní kolony. Hemoperfúzní kolona zhotovená z biokompatibilního materiálu, vnitřně hladká, jejíž plášť sestává ze dvou identických polovin spojených svařem. Kolona je naplněna sorbentem umístěným mezi přepážkami z porézního materiálu a opatřena připojovacími koncovkami, jejíž podstata spočívá v tom, že obě poloviny pláště jsou tvořeny třemi vzájemně na sebe navazujícími komolekuželovými částmi, jejichž vnitřní povrch je s výhodou žebrovaný a opěrné přepážky mají odlišnou porozitu.

Hemoperfúzní kolona podle vynálezu je dále vyznačena tím, že vnitřní úhel první středové komolekuželové části pláště kolony je 6° až 20°, druhé komolekuželové části 15° až 35° a třetí koncové komolekuželové části 30° až 65°.

Hemoperfúzní kolona se používá ve vnitřním lékařství k odstranění řady toxických látek z lidského organismu, a to při léčení akutních medikamentózních otrav, otrav houbami apod.



Obr. 1

Vynález se týká homoperfúzní kolony. Ve vnitřním lékařství je řada situací, při nichž je nutné odstranit z organismu řadu toxických látek, ať už exo- či endogenního původu. Velmi jednoduchou a účinnou metodou pro tyto účely je hemoperfúze, při níž prochází krev pacienta kolonou naplněnou vhodně zvoleným sorbentem. Krev musí protékat kolonou poměrně rychle, neboť při malém průtoku může v koloně docházet k srážení krve. Srážení krve v koloně mohou rovněž způsobit stagnantní, tzv. hluché prostory. Při překročení optimální rychlosti krve může naopak dojít k poškození krevních elementů. Stejný účinek mají turbulence v koloně způsobené ostrými hranami či prudkou změnou směru toku krve.

Kolony používané v současné době ve světě jsou plněny převážně povrchově upraveným aktivním uhlím, jejich tvary jsou však odlišné. Kolony mohou mít tvar válce GB patent 1 471 939, v němž je aktivní uhlí fixováno na folii, či válce, do něhož je aktivní uhlí vkládáno ve speciálním obalu GB patent 1 580 546, což jsou zcela zvláštní případy přípravy kolon.

Většinou se používá povrchově upravené aktivní uhlí, které je přímo umístěno v koloně z hemokompatibilního materiálu, jímž protéká krev. Tyto kolony v současné době používané jsou dvojího typu. Oba druhy kolon jsou složeny ze dvou identických polovin spojených středovým svarem. Objemy obou kolon se pohybují od 700 do 750 ml. Poměr délky kolon k k maximální šířce je u obou typů kolem 2,5:1. U prvního druhu kolon je plášť složen ze dvou téměř válcových polovin (švédský patent 77 14 336-0) resp. ze dvou komolých kuželů s velmi malým úkosem. Druhý typ kolon má plášť složen rovněž ze dvou polovin, ale ty mají tvar dvou na sebe integrálně navazujících komolekuzelových částí GB patent č. 1 482 071. Obě kolony jsou ukončeny připojovacími koncovkami s minimálním objemem. Prostor koncovek a pláště kolony je v obou případech oddělen sítí, zhotovenými ze speciálně tvarovaných výlisků. První typ kolon má otvory, na něž jsou připojeny koncovky, dosti velké průměr 58 mm, druhý typ kolon je naopak konstruován tak, že tyto otvory, kterými se kolona plní sorbentem, jsou minimální průměr 14 mm. Minimální objem koncovek je pak u prvního typu kolon podmíněn velmi malou výškou koncovek, kdežto u druhého typu je snížení objemu koncovek dosaženo snížením jejího průměru.

Předmětem vynálezu je hemoperfúzní kolona zhotovená z biokompatibilního materiálu vnitřně hladká, jejíž plášť sestává ze dvou identických polovin spojených svarem, naplněná sorbentem umístěným mezi přepážkami z porezního materiálu a opatřena připojovacími koncovkami, jejíž podstata spočívá v tom, že obě poloviny pláště jsou tvořeny třemi vzájemně na sebe navazujícími komolekuzelovými částmi, jejichž vnitřní povrch je s výhodou žebrovaný a opěrné přepážky mají odlišnou porozitu.

Hemoperfúzní kolona podle vynálezu je dále vyznačena tím, že vnitřní úhel první středové komolekuzelové části pláště kolony je 6° až 20°, druhé komolekuzelové části 15° až 35° a třetí koncové komolekuzelové části 30° až 65°.

První část kolony je po obvodu podstavy opatřena obrubou s fixačními otvory a výstupy a obě poloviny pláště jsou spojeny svarem.

Opěrné přepážky mohou mít různou porozitu, přičemž přepážka u vstupní koncovky má porozitu 20 až 500 μ a přepážka u výstupní koncovky je s výhodou tvořena několika vrstvami o různé porozitě a to 2 000 až 80 μ , 100 až 50 μ a 50 až 20 μ .

Vnitřní objem hemoperfúzní kolony podle vynálezu je 820 až 860, případně 350 až 500 ml.

Hemoperfúzní kolona podle vynálezu je naplněna sorbentem. Částice sorbentu jsou potaženy ochrannou vrstvou biokompatibilního polymeru. Biokompatibilní polymer je podle vynálezu methakrylátového či akrylátového typu v množství 0,01 až 20 % hmot.

Hemoperfúzní kolona podle vynálezu je schematicky znázorněna na následujících obrazech, kde na obr. 1 je podélný řez kolonou, na obr. 2 je řez kolonou, která se liší od kolony podle obr. 1 výškou komolekuželových částí, obr. 3 je vodorovný řez kolonou s žebrováním.

Na obr. 1 je zjednodušený řez kolonou podle vynálezu, která sestává z pláště 1, který je přes porézni mřížky 2 a 14 svařen s nálevkovými koncovkami 3. Vnitřní plocha pláště je s výhodou žebrovaná 7. Plášť kolony 1 je tvořen dvěma identickými polovinami 12 a 13 tvořenými třemi vzájemně na sebe navazujícími komolekuželovými částmi 8, 9 a 10. Tyto identické poloviny jsou pomocí středové obruby 4 spojeny svarem 11. Obruba 4 je opatřena střídavě otvory 5 a výstupky 6. Vnitřní objem kolony je kolem 860 ml.

Na obr. 1 šipka S označuje směr proudění krve.

Obr. 3 schematicky zachycuje vodorovné řezy kolonami s vyznačeným žebrováním. Žeber 7 může být na plášti 1 kolony libovolný počet, ale musí být umístěna tak, aby po sestavení kolony na sebe přesně navazovala.

Materiál pro zhotovení kolony musí být pevný, biokompatibilní, zcela netrombogenní a navíc musí bez jakýchkoliv změn snášet sterilizaci. S výhodou lze použít polypropylen, kopolymery etylen-propylen, polykarbonáty, teflon apod. Pro výrobu kolon, které jsou určeny na jedno použití je z hlediska ekonomického i zpracovatelského nejvhodnější polypropylen nebo kopolymer etylen-propylen. Tyto polymery lze totiž zpracovávat jednak vyfukováním, jednak vstřikováním. Vyfukováním by ale pro účely této výroby mělo tu nevýhodu, že by se velmi těžko dala regulovat síla stěny. Při výrobě kolon injekčním vstřikováním pak ale musí být plášť sestaven do dvou polovin.

Tvar kolony byl volen tak, aby nedocházelo při průchodu krve kolonou k turbulencím a je vhodným kompromisem mezi ideálními a technicko-ekonomickými požadavky na výrobu. Kolona musí být vnitřně hladká, s výhodou opatřená podélným žebrováním, které pomáhá usměrnit tok krve kolonou, zmenšuje možnost vzájemného pohybu zrněk sorbentu vůči sobě a navíc podstatně zvyšuje pevnost pláště kolony.

Plášť kolony je tvořen dvěma stejnými díly, z nichž každý je tvořen třemi komolými kuželi na sebe vzájemně navazujícími. Vnitřní stěna tak může být plynule zaoblena, takže i malé úhly, které by vznikly zalomením, jsou setřeny. Vnitřní úhly kuželů mohou být u první, středové části, 6° až 20°, u druhé části 15° až 35° a u třetí, koncové části 30° až 65°.

Obě poloviny jsou svařeny buď teplem, vysokofrekvenčně či ultrazvukem pomocí obrub a to v nejširším místě, tj. ve středu kolony. Je proto výhodné, aby vnitřní úhel prvního kužele byl co nejmenší, neboť pak je svar umístěn v místě pouze velmi malé změny směru toku krve. Středová obruba je opatřena střídavě výstupky a otvory odpovídající velikosti pro snadné centrování pláště kolony. Na zesílený uží konec pláště jsou pak přivařeny nálevkovité výústky, jejichž vnitřní stěna je plynulým pokračováním vnitřní stěny pláště kolony. Prostor pláště a nálevkovité výústky je oddělen sítkem, které slouží jako opěra sorbentu uvnitř kolony a zabraňuje vniknutí sorbentu do koncovky či až do krevního řečiště pacienta.

Sítka mohou být zhotovena z nerezavějící oceli, ze syntetické tkaniny či výlisku. Pro materiál sítky platí tytéž podmínky použitelnosti jako pro materiál pláště kolony a výústky. Je proto možné s výhodou použít polypropylenovou či polyesterovou tkaninu nebo polyuretan a to buď pro oba otvory stejné hustoty nebo pro vtokový otvor jiné hustoty než pro výtokový. Hustší sítko na výtokovém konci totiž působí jako ochrana před vniknutím trombů, případně vzniklých v koloně, do krevního řečiště pacienta.

Takovouto kolonu nelze ovšem použít obousměrně a musí být proto na plášti kolony vyznačen směr toku krve. Rozměry ok tkaniny se mohou pohybovat od 40. Horní hranice velikosti ok je dána velikostí zrn sorbentu a jeho vlastnostmi.

Zcela dokonalou ochranou nemocného jsou přepážky zhotovené z několika vrstev různé porosity, tzv. vrstvené. Optimální porosity první vrstvy jsou od 2 000 do 80 μ , druhé od 150 do 50 μ a třetí od 80 do 20 μ . Tyto vrstvené přepážky naprosto zabráňují vniknutí i malých krevních sraženin, případně vzniklých v koloně, do krevního řečiště pacienta a při tom nezvyšují podstatnou měrou tlakový spád na koloně.

Optimální objem kolony může kolísat od 600 ml do 1 000 ml pro dospělé a od 150 do 600 ml pro děti. U syntetických sorbentů s upraveným povrchem je možné objem kolony zvětšit až k horní hranici, u aktivního uhlí by bylo vhodné objem kolony snížit. Jako vhodný kompromis byl zvolen objem kolony asi 860 ml, pro dětské kolony asi 430 ml.

Sorbent je plněn do kolony s izotonickým apyrogenním roztokem chloridu sodného před připojením výtokové koncovky se sítkem. Sorbentem může být aktivní uhlí z kokosových skořápek (Chemviron SA, SC XII) s povrchem upraveným polymerní vrstvou podle AO 206 593, pryskyřice typu styren - divinylbenzenových kopolymerů s různou porozitou (Servachrom XAD-2 a XAD-4, Amberlite XAD-2 a XAD-4), kopolymery akrylonitrilu s divinylbenzenem, kopolymery styrenu s ethylendimethakrylátem (Separon, Spheron). Podmínkou použitelnosti sorbentu je jeho biokompatibilita, sterilizovatelnost a vhodná velikost částic. Pokud sorbent sám hemokompatibilní není, jako aktivní uhlí, lze dosáhnout jeho použitelnosti pro hemoperfúzi potažením jeho povrchu vhodným biokompatibilním polymerem jako poly(2-hydroxyethyl methakrylátem podle čs. s. o. 217 253, acetátem celulózy, celulózu, polyuretanem, želatinou, dextranem, albuminem či jinými, které potlačují sorpci formovaných krevních elementů na povrchu částic sorbentu.

Dalším limitujícím faktorem použitelnosti sorbentů je velikost částic. Ukazuje se, že optimální částice by měly mít velikost 0,3 až 3 mm. Rychlost sorpce je v tomto případě dostatečná, a při tom kolona neklade průchodu krve příliš velký odpor, takže tlakový spád na koloně je minimální.

Naplněná kolona je pak uzavřena horní výtokovou výústkou, opatřena přetlakovou hadičkou, ponořenou do apyrogenního isotonického roztoku a sterilizována 2 hodiny při 120 °C v autoklávu.

Kolony byly použity v řadě klinických pokusů, při nichž nedošlo k žádným závažným komplikacím. Povrch sorbentu, sítky i vnitřní povrch kolony byly po rozebrání použité kolony prosty krevních sraženin či zachycených krevních elementů.

Hemoperfúzní kolona dle vynálezu má řadu předností proti současně známým kolonám používaných ve světě. Krev prochází kolonou za optimálních hemodynamických podmínek, neboť i malé změny úhlů jsou setřeny zaoblením. Středová část kolony, v níž je spojovací svar, je zkosená pouze technicky nutným úhlem. Plnicí otvor kolony je dostatečně velký, což umožňuje velmi pohodlné a dosti rychlé plnění kolony i vlhkým sorbentem, ale není zase natolik velký, aby jej nebylo možno uzavřít plynule pokračující připojovací koncovkou, takže ani při vstupu ani při opouštění kolony nemusí proudící krev prudce měnit směr toku a její rychlost se tudíž mění rovnoměrně. Větší plnicí otvor je naprosto nutný zejména u kolon plněných syntetickými sorbenty, které není možno sypat do kolony v suchém stavu. Velmi výhodná je rovněž rozdílná hustota přepážek. Zejména polyuretanová síťka či vrstvené filtry jsou naprosto dokonalou ochranou nemocného a podstatně lepší než síťka zařazovaná do připojovacích setů.

Vynález je blíže popsán v příkladech provedení, aniž se na ně omezuje.

P ř í k l a d 1

Hemoperfúzní kolona podle obr. 1, zhotovená z polypropylenu s vtokovým sítkem z polypropylenové tkaniny (velikost ok 1 500 μ) a výtokovým z polyuretanu, byla naplněna aktivním uhlím z kokosových skořápek (SC XII) s povrchem upraveným 4 % hmot. poly(2-hydroxyethyl methakrylátu). Hemoperfúze byla prováděna rychlostí 200 ml/min 4 hodiny. Počet trombocytů byl po perfúzi 91,30 $\pm$ 29 % výchozí hodnoty, leukocytů 82,50 $\pm$ 59 % (n = 7). Obdobné výsledky byly dosaženy s aktivním uhlím z kokosových skořápek (Chemviron SC II), jehož povrch byl povlečen 3 % hmot. poly(2-hydroxyethyl methakrylátu).

P ř í k l a d 2

Hemoperfúzní kolona podle obr. 1 (sítka - velikost od 500 μ), naplněná styren-divinylbenzenovým gelem s 0,5 % hmot. poly(2-hydroxyethyl methakrylátu) byla použita ke 4 hodinové plazmaperfúzi. Počet leukocytů klesl na 94,1 $\pm$ 18 % výchozí hodnoty a počet trombocytů na 95,2 $\pm$ 23 % (n = 10).

P ř í k l a d 3

Hemoperfúzní kolona podle obr. 2, zhotovená z polypropylenu se sítky stejné hustoty (velikost ok 250 μ), byla naplněna styren-divinylbenzenovým gelem povlečeným 1 % hmot. poly(2-hydroxyethyl methakrylátu) a použita k hemoperfúzi. Po 4 hodinách byl počet leukocytů 67,6 $\pm$ 25 % výchozí hodnoty a 103,1 $\pm$ 12 % pro trombocyty (n = 10).

P ř í k l a d 4

Hemoperfúzní kolona podle obr. 1 s vrstvenou výstupní přepážkou (velikost ok 350 μ ; 120 μ ; 50 μ), byla naplněna styren-ethylendimethakrylátovým kopolymerem, jehož povrch byl pokryt 2 % hmot. poly(2-hydroxyethyl methakrylátu). Perfúze byla prováděna rychlostí 120 ml/min.. Tlakový spád na koloně byl 42 torr. Počet leukocytů činil na konci 6ti hodinové perfúze 75,1 % výchozí hodnoty a počet trombocytů 92,8 %.

P ř í k l a d 5

Hemoperfúzní kolona podle obr. 2 s obsahem 380 ml byla naplněna styren-divinylbenzenovým kopolymerem povlečeným 5 % hmot. poly(2-hydroxyethyl methakrylátu). V experimentu na zvířeti byly zjištěny úbytky krevních destiček na 61,2 % výchozí hodnoty a 51,7 % u bílých krvinek.

P ř í k l a d 6

Hemoperfúzní kolona podle obr. 1, naplněná kopolymerem akrylonitrilu s divinylbenzenem s povrchovou vrstvou 1,5 % hmot. poly(2-hydroxyethyl methakrylátu), byla použita ke 4 hodinové perfúzi prováděné rychlostí 100 ml/min.. Na konci perfúze byl počet leukocytů 80,1 % výchozí hodnoty a počet trombocytů 78,7 %. Obdobné výsledky byly získány se styren-akrylnitril-divinylbenzenovým kopolymerem a polydivinylbenzenem, povlečenými 2 % hmot. resp. 3 % hmot. poly(2-hydroxyethyl methakrylátu).

P ř í k l a d 7

Hemoperfúzní kolona podle obr. 2, zhotovená z teflonu, s obsahem 150 ml se vstupní přepážkou z polyuretanu a výstupní vrstvenou (300 μ ; 150 μ ; 80 μ) byla naplněna styren-divinylbenzenovou pryskyřicí a použita k experimentu na zvířeti. Počet leukocytů poklesl na 48 % původní hodnoty a počet trombocytů na 22 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

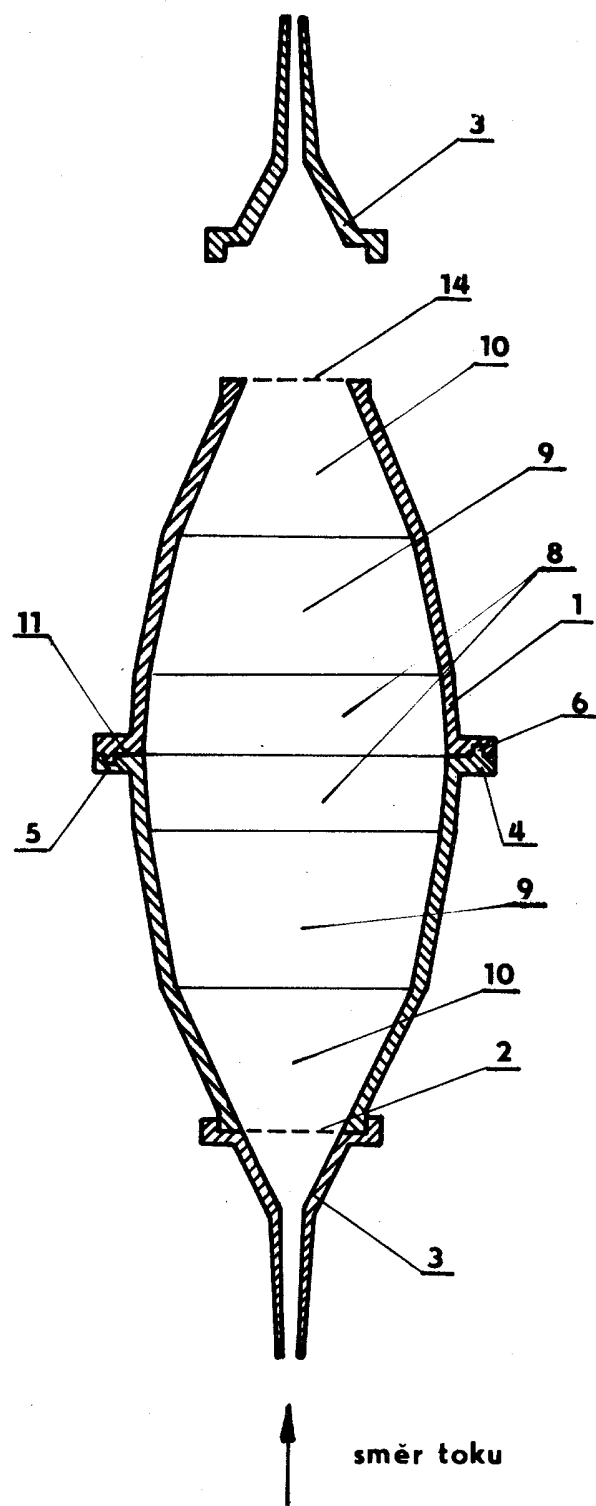
1. Hemoperfúzní kolona zhotovena z biokompatibilního materiálu vnitřně hladká, jejíž plášť sestává ze dvou identických polovin spojených svařem, naplněna sorbentem umístěným mezi přepážkami z porezního materiálu a opatřena připojovacími koncovkami vyznačená tím, že obě poloviny (12, 13) pláště (1) jsou tvořeny třemi vzájemně na sebe navazujícími komolekuželovými částmi (8, 9, 10), jejichž vnitřní povrch je s výhodou žebrovaný a opětné přepážky (2, 14) mají odlišenou porozitu.

2. Hemoperfúzní kolona podle bodu 1 vyznačená tím, že vnitřní úhel první středové komolekuželové části (8) pláště (1) kolony je 6° až 20° , druhé komolekuželové části (9) je 15° až 35° a třetí koncové komolekuželové části (10) je 30° až 65° .

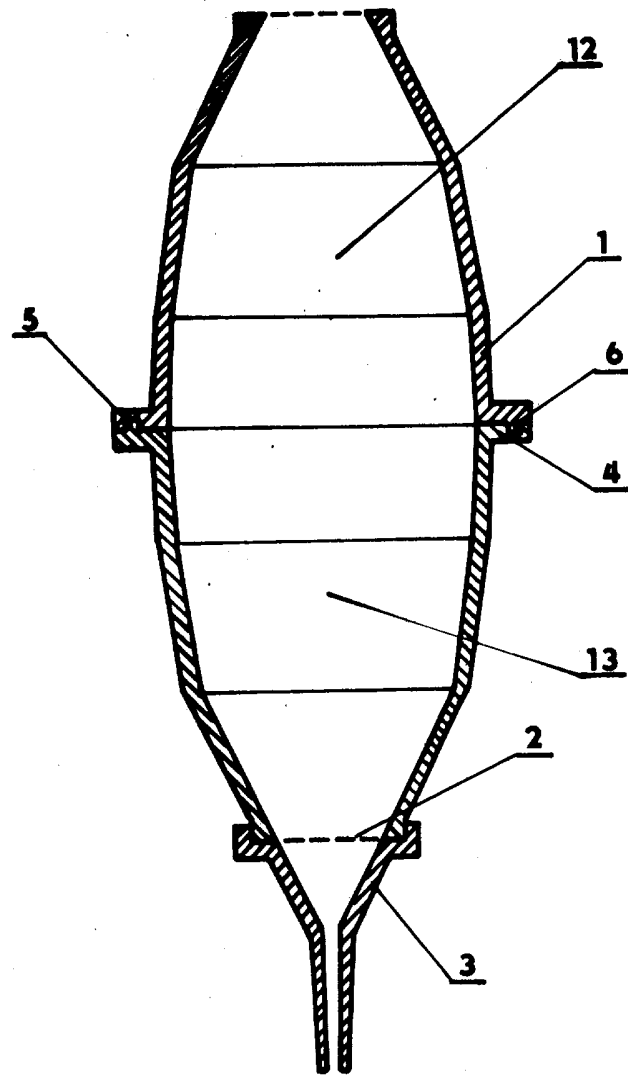
3. Hemoperfúzní kolona podle bodu 1 vyznačená tím, že porozita přepážky (2) je 20 až $1\,500\,\mu$ a porozity vrstev přepážky (14) jsou 2 000 až $80\,\mu$, 150 až $50\,\mu$ a 80 až $20\,\mu$.

3 výkresy

233015

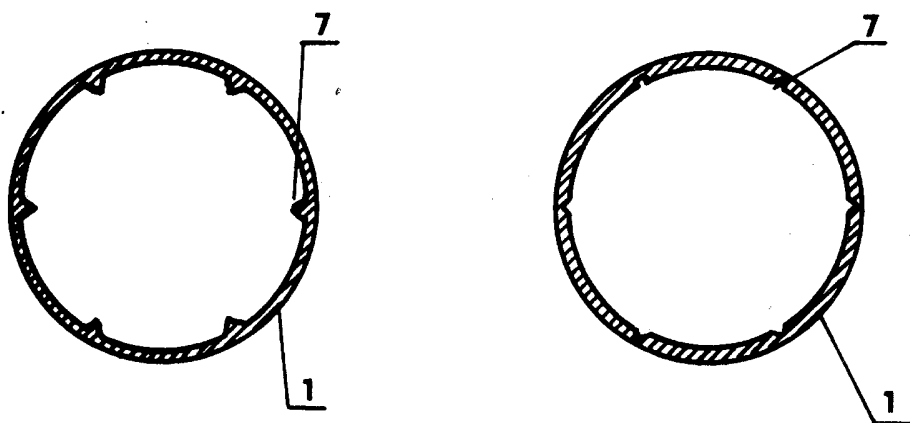


Obr. 1



Obr. 2

233015



Obr. 3