



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

261814
(11) (B1)

[22] Prihlášené 04 03 87
[21] (PV 1443-87.X)

(51) Int. Cl.⁴
G 01 N 33/86
//A 61 K 31/715

[40] Zverejnené 15 07 88

[45] Vydané 15 05 89

(75)

Autor vynálezu

ANTAL MIROSLAV prom. chem. CSc., TOMAN RUDOLF ing. CSc.,
BRATISLAVA

(54) Prípravok na odstraňovanie heparínu z krvi in vitro

1

2

Riešenie sa týka prípravku na odstraňovanie heparínu z krvi in vitro. Podstata prípravku spočíva v tom, že pozostáva z aspoň jedného v krvi nerozpustného derivátu polysacharidu s naviazanými terciárnymi alebo kvartérnymi amínoskupinami s výmennou kapacitou 0,3 až 1,3 mmól.g⁻¹. Prípravok, s výhodou vo forme tablety, obsahuje až 12 hmot. dielov mikrokryštalickej celulózy, vzťahnuté na 1 hmot. diel derivátu polysacharidu. Derivát polysacharidu sú s výhodou deriváty celulózy alebo deriváty škrobu. Derivát polysacharidu pozostáva z častíc o veľkosti 50 až 300 μm, avšak je možné použiť i derivát polysacharidu s menším alebo väčším rozmerom. Prípravok na odstraňovanie heparínu z krvi má použitie v medicíne, najmä hematológii, pri vyšetrovaní pacientov užívajúcich heparín na reálny hemostatický potenciál. Ďalej všade tam, kde sa vyžaduje jednoduchý a rýchly spôsob odstránenia heparínu z krvi in vitro.

Vynález sa týka prípravku na odstraňovanie heparínu z krvi, najmä z krvnej plazmy in vitro.

Heparín sa často aplikuje pacientom trpiacim trombo-embolickými ochoreniami, alebo pri rôznych typoch operácií. Úspešnosť, resp. neúspešnosť liečby heparínom sa overuje komplexnými hemokoagulačnými testami, ako sú Quickov test, parciálny tromboplastínový čas plazmy, rekalcifikačný a trombínový čas plazmy.

Uvedené testy sa robia in vitro a aby sa pomocou nich zistil reálny hemostatický potenciál, musíme aplikovaný heparín z odobratej vzorky krvnej plazmy odstáť. Bežne sa heparín neutralizuje reakciou s protamínom [J. G. Allen a kol.: J. Lab. Clin. Med. 34, 473 (1949); H. A. Perkins a kol.: J. Lab. Clin. Med. 48, 223 (1956)], avšak titrácia je otázna, nakoľko v odobratých vzorkách krvnej plazmy pacientov sa nevie presná hladina heparínu.

To znamená, že prebytok protamínu v plazme zostáva často nedetegovaný, rovnako aj nezneutralizovaný heparín. To spôsobuje, že výsledky hemokoagulačných testov sú značne nepresné. Na túto skutočnosť už upozornil J. S. Wright a kol. [J. Cardiovas. Surg. 5, 244 (1964)].

S cieľom vyhnúť sa hore uvedeným nedostatkom použili Thompson a kol. [J. Lab. Clin. Med. 88, 922 (1976)] kolónovú chromatografiu na odstránenie heparínu a protamínu zo vzoriek krvnej plazmy.

ECTEOLA — celulózu použili na zachytenie až 300 jednotiek heparínu z 1 ml plazmy a na karboxymetyl celulóze sa adsorboval protamín. Použitie iónomeničov pred komplexnými hemokoagulačnými testami plazmy je však práce a časovo veľmi náročné. Zároveň najmenej 1 ml plazmy sa zachytí na stĺpcoch iónomeničov, čo je vážnym nedostatkom pri pediatrických prípadoch, kde možno získať pre testovanie len malé množstvo plazmy. Z tohoto dôvodu je stále veľmi aktuálna príprava takého preparátu, ktorý by umožnil rýchle a jednoduché odstránenie heparínu z vyšetrovanej krvi, resp. krvnej plazmy bez vedľajších negatívnych účinkov pri následných komplexných hemokoagulačných testoch.

Podstata prípravku na odstraňovanie heparínu z krvi, najmä z krvnej plazmy in vitro spočíva v tom, že pozostáva z aspoň jedného v krvi nerozpustného derivátu polysacharidu s naviazanými terciárnymi alebo kvartérnymi amínoskupinami s výmennou kapacitou 0,3 až 1,3 mmól . g⁻¹. Prípravok, s výhodou vo forme tablety, obsahuje až 12 hmot. dielov mikrokryštalickej celulózy vztiahnuté na 1 hmot. diel derivátu polysacharidu. Deriváty polysacharidu sú s výhodou deriváty celulózy alebo deriváty škrobu.

Derivát celulózy je vybraný zo skupiny:

dietylamínoetyl celulóza,

dimetylamínoetyl celulóza,
trimetylamóniumetyl celulóza,
dietylamínopropyl celulóza,
trietylamóniumpropyl celulóza,
dimetylamínopropyl celulóza,
trimetylamóniumpropyl celulóza,
dietylamíno-2-hydroxypropyl celulóza,
polyetylénimín celulóza,
trietylamónium-2-hydroxypropyl celulóza,
dimetylamíno-2-hydroxypropyl celulóza,

celulóza sieťovaná zmesou epichlórhydrínu a dietylamínu v alkalickom prostredí,

imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter celulózy,
chlorid dimetylamíno-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter celulózy,
benzyl dimetylamónium-2-hydroxypropyl celulóza.

Derivát škrobu je vybraný zo skupiny:

dietylamínoetyl sieťovaný škrob,
dimetylamínoetyl sieťovaný škrob,
trimetylamóniumetyl sieťovaný škrob,
dietylamínopropyl sieťovaný škrob,
trietylamóniumpropyl sieťovaný škrob,
dimetylamínopropyl sieťovaný škrob,
trimetylamóniumpropyl sieťovaný škrob,
dietylamíno-2-hydroxypropyl sieťovaný škrob,
polyetylénimín sieťovaný škrob,
trietylamónium-2-hydroxypropyl sieťovaný škrob,
dimetylamíno-2-hydroxypropyl sieťovaný škrob,

škrob sieťovaný zmesou epichlórhydrínu a dietylamínu v alkalickom prostredí,

imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter sieťovaného škrobu,
chlorid dimetylamíno-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter sieťovaného škrobu,
benzyl dimetylamónium-2-hydroxypropyl sieťovaný škrob.

Derivát polysacharidu pozostáva z častíc o veľkosti 50 až 300 μm, avšak je možné použiť i derivát polysacharidu s menším alebo väčším rozmerom.

Výhodou navrhovaného prípravku je, že sa získa jednoduchým, ekonomicky výhodným spôsobom a je vhodný na rýchle odstránenie heparínu z vyšetrovanej krvi alebo krvnej plazmy bez vedľajších negatívnych účinkov pri následných hemokoagulačných testoch.

Pr í k l a d 1

Chlorid imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter celulózy (20 g, zrnitosť 50 až 300 μm) s výmennou kapacitou 0,7 mmól . g⁻¹ sa dokonale premieša s mik-

rokryštalickou celulózu pre farmaceutické použitie (60 g, 50 až 300 μm). Získaná zmes s dobrými tokovými vlastnosťami sa tabletuje na tabletky s hmotnosťou 80 mg a pevnosťou 3 až 4 kg. Každá tabletká obsahuje 20 mg chlorid imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ového éteru celulózy a 60 mg mikrokryštalickej celulózy.

Príklad 2

Chlorid imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter celulózy (50 g, 50 až 300 μm), s výmennou kapacitou 1,3 mmól. g^{-1} sa dokonale premieša s mikrokryštalickou celulózu pre farmaceutické použitie (600 g). Tabletovaním sa získajú tabletky s hmotnosťou 65 mg a pevnosťou 3 až 4 kg. Každá tabletká obsahuje 5 mg chlorid imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ového éteru celulózy a 60 mg mikrokryštalickej celulózy.

Príklad 3

Chlorid imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter mikrokryštalickej celulózy (600 g), s výmennou kapacitou 0,3 mmól. g^{-1} sa tabletuje. Tabletovaním sa získajú tabletky s hmotnosťou 120 mg a pevnosťou 4 až 5 kg. Každá tabletká obsahuje 120 mg chlorid imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ového éteru celulózy.

Príklad 4

Postupuje sa ako v príklade 1, s tým rozdielom, že sa ako derivát celulózy použije dietylamínoetyl celulóza.

Príklad 5

Postupuje sa ako v príklade 2, s tým rozdielom, že sa ako derivát celulózy použije trimetylamóniumetyl celulóza.

Príklad 6

Postupuje sa ako v príklade 1, s tým rozdielom, že sa použije zmes dietylamínoetyl celulóza (10 g) a dicitylamínohydroxypropyl celulóza (10 g), s výmennou kapacitou 0,7 mmól. g^{-1} a táto sa dokonale premieša s mikrokryštalickou celulózu pre farmaceutické použitie (60 g, 50 až 300 μm).

Príklad 7

Postupuje sa ako v príklade 2, s tým rozdielom, že sa ako derivát celulózy použije celulóza modifikovaná zmesou epichlórhydrínu a dietylamínu v alkalickom prostredí.

Príklad 8

Postupuje sa ako v príklade 3, s tým rozdielom, že sa ako derivát celulózy použije polyetylénimín celulózy.

Príklad 9

Postupuje sa ako v príklade 1, s tým rozdielom, že sa ako derivát celulózy použije dimetylamínoetyl celulóza.

Príklad 10

Postupuje sa ako v príklade 2, s tým rozdielom, že sa ako derivát celulózy použije trietylamónium-2-hydroxypropyl celulóza.

Príklad 11

Postupuje sa ako v príklade 3, s tým rozdielom, že sa ako derivát celulózy použije trimetylamóniumpropyl celulóza.

Príklad 12

Postupuje sa ako v príklade 1, s tým rozdielom, že sa ako derivát celulózy použije chlorid dimetylamíno-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter celulózy.

Príklad 13

Postupuje sa ako v príklade 3, s tým rozdielom, že sa ako derivát celulózy použije benzyldimetylamónium-2-hydroxypropyl celulóza.

Príklad 14

Postupuje sa ako v príklade 1, s tým rozdielom, že sa použije zmes chlorid imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ového éteru celulózy (10 g) a chlorid imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ového éteru sieťovaného škrobu (10 g), s výmennou kapacitou 0,7 mmól. g^{-1} a táto sa dokonale premieša s mikrokryštalickou celulózu pre farmaceutické použitie (60 g, 50 až 300 μm).

Príklad 15

Postupuje sa ako v príklade 1, s tým rozdielom, že sa použije zmes dietylamínoetyl celulóza (10 g) a dicitylamínohydroxypropyl celulóza (10 g), s výmennou kapacitou 0,7 mmól. g^{-1} a táto sa dokonale premieša s mikrokryštalickou celulózu pre farmaceutické použitie (60 g, 50 až 300 μm).

Príklad 16

Postupuje sa ako v príklade 1, s tým rozdielom, že sa použije zmes trimetylamóniumpropyl sieťovaný škrob (10 g) a dietylamínoetyl sieťovaný škrob (10 g), s výmennou kapacitou 0,7 mmól. g^{-1} a táto sa dokonale premieša s mikrokryštalickou celulózu pre farmaceutické použitie (60 g, 50 až 300 μm).

Príklad 17

K 0,5 až 2 ml krvnej plazmy v skúmavke (12 x 90 mm) sa pridá tableta a nechá napučať 1 až 3 min. pri 20 °C. Potom sa obsah skúmavky intenzívne zamieša na vibrátore až kým sa tabletová substancia rovnomerne rozloží v plazme a mieša sa ďalej na miešadle 10 min. pri 20 °C. Tabletová substancia s adsorbovaným heparínom sa odstredí na laboratórnej centrifúge (1 200 (, 5 min.) a príslušné alikvóty plazmy sa použijú na hemokoagulačné testy.

Jedna tableta stačí na adsorpciu heparínu do koncentrácie 10 NIHJ/ml. V prípade vyšších koncentrácií heparínu sa použije viacej tabliet.

Vynález má použitie v medicíne, najmä hematológii, pri vyšetrovaní pacientov užívajúcich heparín, na reálny hemostatický potenciál. Ďalej všade tam, kde sa vyžaduje jednoduchý a rýchly spôsob odstránenia heparínu z krvi in vitro.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Prípravok na odstraňovanie heparínu z krvi, najmä z krvnej plazmy in vitro, vyznačujúci sa tým, že pozostáva z aspoň jedného v krvi nerozpustného derivátu polysacharidu s naviazanými terciárnymi alebo kvartérnymi amínoskupinami s výmennou kapacitou 0,3 až 1,3 mmól . g⁻¹.

2. Prípravok, s výhodou vo forme tablety, podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje až 12 hmot. dielov mikrokryštalickej celulózy vztiahnuté na 1 hmot. diel derivátu polysacharidu.

3. Prípravok podľa bodov 1 a 2, vyznačujúci sa tým, že derivát polysacharidu sú s výhodou deriváty celulózy alebo deriváty škrobu.

4. Prípravok, podľa bodov 1 až 3, vyznačujúci sa tým, že derivát celulózy je vybraný zo skupiny:

dietylamínoetyl celulóza,
dimetylamínoetyl celulóza,
trimetylamóniumetyl celulóza,
dietylamínopropyl celulóza,
trietylamóniumpropyl celulóza,
dimetylamínopropyl celulóza,
trimetylamóniumpropyl celulóza,
dietylamíno-2-hydroxypropyl celulóza,
polyetylénimín celulóza,
trietylamónium-2-hydroxypropyl celulóza,
dimetylamíno-2-hydroxypropyl celulóza,

celulóza sieťovaná zmesou epichlórhydrínu a dietylamínu v alkalickom prostredí,

imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter celulózy,

chlorid dimetylamíno-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter celulózy,
benzyldimetylamónium-2-hydroxypropyl celulóza.

5. Prípravok, podľa bodov 1 až 3, vyznačujúci sa tým, že derivát škrobu je vybraný o skupiny:

dietylamínoetyl, sieťovaný škrob,
dimetylamínoetyl sieťovaný škrob,
trimetylamóniumetyl sieťovaný škrob,
dietylamínopropyl sieťovaný škrob,
trietylamóniumpropyl sieťovaný škrob,
dimetylamínopropyl sieťovaný škrob,
trimetylamóniumpropyl sieťovaný škrob,
dietylamíno-2-hydroxypropyl sieťovaný škrob,
polyetylénimín sieťovaný škrob,
trietylamónium-2-hydroxypropyl sieťovaný škrob,
dimetylamíno-2-hydroxypropyl sieťovaný škrob,

škrob sieťovaný zmesou epichlórhydrínu a dietylamínu v alkalickom prostredí,

imidazólio-N,N'-diyl-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter sieťovaného škrobu,
chlorid dimetylamíno-bis-(2-hydroxy-3-propyl)-ový éter sieťovaného škrobu,
benzyldimetylamónium-2-hydroxypropyl sieťovaný škrob.

6. Testovací prípravok, podľa bodov 1 až 5, vyznačujúci sa tým, že derivát polysacharidu pozostáva z častíc o veľkosti 50 až 300 mikrometrov.