



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

226679
(11) (B1)

{51} Int. Cl.³
B 32 B 5/24
A 61 L 15/04

{22} Přihlášeno 31 12 81
{21} (PV 10 055-81)

{40} Zveřejněno 26 08 83

{45} Vydáno 15 05 86

{75}

Autor vynálezu

MOŽÍŠEK MAXMILIÁN RNDr. CSc., OLOMOUČ, PROVAZNÍKOVÁ
DANUŠE RNDr. CSc., ČERNÝ PAVEL RNDr., BAŘINKA LADISLAV doc.
MUDr. DrSc., BRNO

(54) Lokálně hemostatický neadhezivní obvazový materiál

1

Vynález se týká lokálně hemostaticky neadhezivního obvazového materiálu určeného k zástavě kapilárního krvácení při povrchových poraněních a pro chirurgické aplikace. Krvácení na větších pochách je poměrně častým a dosti závažným problémem a v krajních případech může znamenat i ohrožení života postiženého. Mimo podstatnou lokálně hemostatickou funkci může mít obvazový materiál podle vynálezu, současně také antiseptické a lokálně anestetické vlastnosti. Jeho snížená propustnost při zachování dostatečné prodyšnosti brání přístupu infekce z okolního prostředí. Struktura hemostatického obvazového materiálu zabezpečuje jeho neadhezivní vlastnosti ke tkáním a fibrinovému trombu. Tato vlastnost se uplatní zvláště u tamponů vyplňujících tělní dutiny a větší rány.

Po splnění funkce lze neadhezivní hemostatický obvazový materiál snadno sejmut z rány. Stejně je tomu také u tamponů. Lokálně hemostatický neadhezivní obvazový materiál, podle vynálezu, je sterilizovatelný ionizujícím zářením v dávce 25 kGy. Jeho povrchová úprava je zdravotně nezávadná, nedráždívá pro tkáň organismu a snadno vstřebatelná.

Podle současných představ, nastává hemostáza následkem řetězové autokatalytické re-

2

akce aktivovaných enzymů, které způsobují koagulaci fibrinogenu přítomného v krevní plasmě. Fibrinogen syntetizovaný v játrech je proteolytickým enzymem — trombinem převáděn na fibrinový monomer, který v další fázi polymerací a síťováním vytváří nerozpustný fibrin jako zábranu kapilárního krvácení. Rozpad síťové struktury a depolymerace fibrinu, označované jako fibrinolýza představují inverzní proces ke koagulaci.

Vliv polymerů na kinetiku a mechanismus srážení krve byl podrobně studován v souvislosti s nežádoucí trombogenní polymerní implantátů. V této souvislosti bylo zjištěno, že chemická a fyzikální struktura povrchu polymerů může rozdílným způsobem ovlivnit rychlost koagulace krve in vivo. Pro vývoj lokálních hemostatik je významné zjištění, že některé přírodní, polosyntetické a syntetické polymery s četnými polárními funkčními skupinami, mající tendenci ke tvorbě koloidního gelu při styku s krví její koagulaci zpravidla urychlují. O mechanismu uvedeného koagulačního účinku hydrofilních koloidů není nic bližšího známo, lze však předpokládat souvislost s agregací krevních částic. Mezi hemostaticky aktivní přírodní polymery můžeme zařadit některé polysacharidy a proteiny. Polosyntetickými lokálními hemostatiky je oxidovaná celulóza

— karboxycelulóza, karboxymethylcelulóza a karboxypropylcelulóza.

Výsledkem působení lokálních hemostatik je, urychlené vytvoření fibrinového povlaku jako difusní zábrany krvácení. Funkce lokálních hemostatik v reakcích aktivace koagulačních faktorů není dosud zcela objasněna. Podle dřívějších představ se předpokládala kontaktní aktivace vnějšího systému srážení krve v přítomnosti povrchu polymeru vhodných vlastností. Styk krve s cizími povrchy stačí, jak známo, k iniciaci mechanismu srážení krve, přičemž je třeba uvažovat vliv fyzikálních vlastností povrchu a přímého chemického působení. Z hlediska fyzikálních vlastností, lze za nejpodstatnější považovat, jeho hydrofilnost v důsledku přítomnosti vodíkových vazeb a selektivní sorpční schopnost proteinů krevní plasmy. Proteiny jsou schopné měnit hydrofilnost povrchu svými hydrofobními funkčními skupinami. Chemické působení je podmíněno strukturálním složením koagulačních faktorů z aminokyselin různého druhu. Chování v procesu adsorpce určuje rozložení polárních a nepolárních funkčních skupin, přičemž hydrofilní skupiny regulují interakce proteinů. Stykem krve s povrchem látky nastává konkurenční adsorpce proteinů včetně důležitého Hagemanova koagulačního faktoru. Po adsorpci se tento faktor orientuje tak, že odhaluje hydrofilní funkční skupiny, na něž se váže faktor XI a vzniká enzymaticky aktivní forma obou z nich.

V počáteční fázi koagulace se podle novějších názorů uplatňuje vliv adsorbovaných krevních proteinů na adhesivitu, případně agregaci trombocytů. Předností adsorpce fibrinogenu a — globulinu zvětšuje adhesivitu trombocytů a tím zasahuje do počáteční fáze koagulačního mechanismu. Adhese trombocytů je následována jejich kontrakcí za uvolňování účinných látek, jmenovitě adenosindifosfátu (ADP). Tento podporuje agregaci trombocytů, takže reakce probíhá autokatalyticky a vyúsťuje posléze v tvorbě fibrinové sraženiny.

Cílem výzkumu v oblasti trombogenity polymerních materiálů, je podstatně zpomalení aktivace koagulačního procesu v kontaktu s jejich povrchem. Zcela protikladné požadavky se uplatňují v případě výzkumu a vývoje kontaktních lokálních hemostatik. Jejich povrch musí zvyšovat adhesivitu a urychlovat agregaci trombocytů v počáteční fázi koagulačního procesu. V této souvislosti se jeví jako významná velikost účinného povrchu polymerního hemostatika, tedy v podstatě geometrický tvar a velikost částic.

Mezi kontaktní lokální hemostatika patří některé polysacharidy a proteiny. Do první z uvedených skupin, lze zařadit z přírodních polymerů škrob a jeho deriváty, kyselinu alginovou a její soli, případně pektiny. Z karboxymethylcelulózy karboxypropylcesahem 10 až 24 % karboxylových skupin, karboxymethylcelulózu a karboxypropylce-

lulózu střední mol. substituce 0,5 až 1,5. Obvyklou aplikační formou těchto hemostatik je prášek různé velikosti částic, vlákna, tkané a netkané textilie. Hemostatický účinek uvedených polysacharidů se výrazně zmenšuje přítomností absorbované vody.

Jejich společnou vlastností je botnání v prostředí krve nebo krevní plasmy a přechod do gelovitěho tvaru. Hemostatika na bázi celulózy jsou v době několika dnů až týdnů vstřebatelná tkáněmi bez nežádoucích účinků na organismus.

Druhou významnou skupinou lokálních hemostatik jsou některé přírodní a modifikované proteiny. Fibrinová pěna získávaná frakcionací lidské plasmy se kombinuje s trombinem, za účelem zvýšení hemostatické aktivity. Pro praktické aplikace jsou důležitá hemostatika odvozená od kolagenu. Nejdříve byly známy pěnivé materiály získávané lyofilisací, později byla zahájena výroba mikrokrystalického kolagenu ve formě prášku nebo vláken. Jak bylo zjištěno, vstřebávají se modifikované kolageny v organismu bez vedlejších reakcí.

Ze syntetických polymerů je hemostatický účinek znám u α -kryanakrylátů a solí polyakrylové kyseliny. Tyto druhy se však zatím v širším měřítku v praxi neuplatnily.

Pro klinickou potřebu významná účinnost lokálních hemostatik byla hodnocena v řadě srovnávacích experimentů in vivo, příkladně podle změn doby krvácivosti metodikou Lee-White.

Výsledky testování však jsou do značné míry subjektivní, a proto dosti rozdílné. Podle převládajících názorů je za nejúčinnější hemostatikum pro lokální použití pokládán mikrokrystalický kolagen.

Modifikovaná lokální hemostatika využívají ke zlepšení některých užitečných vlastností pomocných látek, především pojiv a změkčovadel. US pat. 2 914 444 a US pat. 3 122 479 popisují kompozitivní hemostatické materiály vyrobené na bázi volné karboxymethylcelulózy, karboxypropylcelulózy, esteru kyseliny sírové s celulózu nebo celulózy oxidované působením kyslíčnicku dusičitého. Pro účely změkčení tuhého materiálu je doporučena přísada glycerinu, polyethylénglykolu nebo sorbitu. Jako aplikační formy jsou uváděny povlaky, lehčené vrstvy, vlákna, prášek, tyčinky, gely a pasty.

US patent 2 772 999 a US patent 2 473 000 se týkají vstřebatelných hemostatických ob vazů zhotovených z ply impregnované volnou karboxymethylcelulózu nebo karboxypropylcelulózu. Dále jsou popsány hemostatické pasty obsahující opět uvedené účinné složky společně s pomocnými látkami, příkladně s glycerinem, alifatickými glykoly, polyglykoly a jistým podílem vody.

Mezi nevýhody, existujících hemostatik je u textilních forem, například oxidované celulózy, nedostatečná pevnost za vlhka. Tato vlastnost je dále zvýrazněna u plošných lo-

kálních hemostatik na bázi kolagenu. U mnohých existujících hemostatik je ve srovnání s navrhovaným řešením značně menší velikost kontaktního povrchu a tudíž i nižší účinnost. Obvazový materiál s hemostatickou úpravou některými přísadami, například železitými solemi, má značnou adhezi k povrchu rány a jejich odstraňování je obtížné a bolestivé.

Zmíněné nevýhody si klade za cíl odstranit nebo podstatně zmírnit řešení, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že použitý tkaninový nebo úpletový materiál je na svém celém oboustranném povrchu opatřen povlakem lokálního hemostatika, kterým je vodorozpustná nízkomolekulární oxidovaná celulóza s obsahem 10–24 % karboxylových skupin, které jsou ve formě volné kyseliny nebo jsou z 10 až 100 % převedeny na sůl alhořčíku nebo vápníku, přičemž povlak lokálního nebo alkalických zemin, například hořčíku nebo vápníku, přičemž povlak lokálního hemostatika činí 1 až 20 % hmotnosti obvazového materiálu.

Povlak lokálního hemostatika může obsahovat přísadu změkčovadla, například sorbitolu nebo polyetylénglykolu v množství 5 až 40 % vztaženo na hmotnost hemostatika.

Povlak lokálního hemostatika může obsahovat éter celulózy, například hydroxyetylcelulózy, nebo metylhydroxyetylcelulózy o stupni substituce 1,0 až 1,5 v množství 5 až 25 % vztaženo na hmotnost hemostatika.

Povlak lokálního hemostatika může obsahovat přísadu antiseptika ze skupiny kvartérních amoniových solí nebo thymolu v množství 0,1 až 1,0 % vztaženo na hmotnost antiseptika.

Povlak lokálního hemostatika může obsahovat přísadu lokálního anestetika, například cinchocainu v množství 0,05 až 0,5 % vztaženo na hmotnost lokálního hemostatika.

Vodorozpustná nízkomolekulární frakce představuje obvykle 20 až 40 % hmotnosti oxidované celulózy připravené selektivní oxidací bavlněné gázy nebo bavlněného lintu. Hemostatická aktivita odděleného a vysušeného vodorozpustného podílu byla hodnocena metodikou trombelastografie a klinickými zkouškami in vivo. Byla prokázána dostatečná účinnost v povrchovém kapilárním krvácení a velmi snadná vstřebatelnost nízkomolekulární oxidované celulózy tkáněmi.

Rychlá vstřebatelnost je v přímé souvislosti s rozpustností v tělních tekutinách. Distribuce molekulových hmotností vodorozpustné frakce oxidované celulózy byla proměřena využitím gelové permeační chromatografie. Získané distribuční křivky jsou poměrně široké a mají jedno výrazné maximum. Střední polymerační stupeň nízkomolekulární vodorozpustné oxidované celulózy, získané extrakcí ze suroviny různého původu a doby skladování mají rozdílné hodnoty v rozsahu 10 až 40.

Nízkomolekulární oxidovaná celulóza má podle zkušeností dostatečnou adhezi k povrchu vláken nativní nebo regenerované celulózy. Jak ukazují mikroskopické snímky, vytváří nízkomolekulární oxidovaná celulóza podle použitého množství pravidelné povlaky tloušťky od 0,2 do 2 μm . V případě vláken méně hydrofilních polymerů je třeba adhezivní schopnost nízkomolekulární oxidované celulózy zvýšit přísadou některého elastického filmotvorného éteru celulózy.

Povlak nízkomolekulární vodorozpustné oxidované celulózy na základě provedených zkoušek, splňuje požadavky aktivátoru hemostázy po kontaktu s nativní krví. Jeho účinnost je zhruba úměrná použitému množství hemostatika. S tloušťkou nánosu se poněkud zvyšuje tuhost hemostatického obvazového materiálu. Nízkomolekulární oxidovaná celulóza je zdravotně nezávadná a nepůsobí dráždivě na tkáň. Velmi cenné neadhezivní vlastnosti hemostatického obvazového materiálu podle přihlášky vynálezu lze vysvětlit rozpouštěním povlaku v tělních tekutinách a vznikem viskozní mezivrstvy. Užití vlastnosti obvazového materiálu se nemění působením sterilizační dávky ionizujícího záření.

Mezi další výhody lokálně hemostatického neadhezivního obvazového materiálu, podle vynálezu, patří vysoká hemostatická aktivita vzhledem k velké kontaktní ploše, velice rychlá vstřebatelnost povlaku lokálního hemostatika tkáněmi, neadhezivnost k povrchu rány, fibrinového trombu, který umožňuje snadné a bezbolestné odstranění navrhovaného obvazu nebo tamponu po splnění jejich funkcí. V neposlední řadě i sterilizovatelnost ionizujícím zářením a pokud se použije dalších přísad v kombinaci s navrhovaným obvazovým materiálem, získají se antiseptické nebo lokálně anestetické vlastnosti.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Lokálně hemostatický neadhezivní obvazový materiál, sestávající z tkaniny nebo úpletu na bázi bavlny, regenerované celulózy nebo vláken polymeru, například polyamidu, polyetyléntereftalátu, vyznačený tím, že tkaninový nebo úpletový materiál je na svém celém oboustranném povrchu opatřen povlakem lokálního hemostatika, kterým je vodorozpustná nízkomolekulární oxidovaná celulóza s obsahem 10 až 24 % karboxylových skupin, které jsou přítomny ve formě volné kyseliny nebo jsou z 10 až 100 % převedeny na sůl alkalických kovů, například sodíku nebo draslíku nebo alkalických zemin, například hořčíku nebo vápníku, přičemž povlak lokálního hemostatika činí 1 až 20 % hmotnosti obvazového materiálu.

2. Lokálně hemostatický neadhezivní obvazový materiál podle bodu 1, vyznačený tím, že povlak lokálního hemostatika obsahuje přísadu změkčovadla, například sorbitolu ne-

bo polyetylénglykolu v množství 5 až 40 % vztaženo na hmotnost hemostatika.

3. Lokálně hemostatický neadhezivní obvazový materiál, podle bodu 1, vyznačený tím, že povlak lokálního hemostatika obsahuje éter celulózy, například hydroxyetylcelulózy nebo methylhydroxyetylcelulózy o stupni substituce 1,0 až 1,5 v množství 5 až 25 % vztaženo na hmotnost hemostatika.

4. Lokálně hemostatický neadhezivní obvazový materiál podle bodu 1, vyznačený tím, že obsahuje přísadu antiseptika ze skupiny kvartérních amoniových solí nebo thymolu v množství 0,1 až 1,0 % vztaženo na hmotnost antiseptika.

5. Lokálně hemostatický neadhezivní obvazový materiál, podle bodu 1, vyznačený tím, že obsahuje přísadu lokálního anestetika, například cinchocainu v množství 0,05 až 0,5 % vztaženo na hmotnost lokálního hemostatika.