



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

ОБЩЕОБЩЕСТВЕННАЯ
ПАТЕНТНО-ИНФОРМАЦИОННАЯ
СЛУЖБА (И) 737405

(61) Дополнительное к авт. свид-ву—

(22) Заявлено 17.10.77 (21) 2534952/05

с присоединением заявки № —

(23) Приоритет —

Опубликовано 30.05.80. Бюллетень № 20

Дата опубликования описания 04.06.80

(51) М. Кл.²

С 08 В 15/02
А 61 Л 15/01

(53) УДК 661.728.
.8(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Ладислав Баринка, Иван Блажичек, Павел Черны, Станислав Лангр
и Ян Углир
(ЧССР)

(71) Заявитель

Иностранное предприятие
"Статни Вызкумны Устав Текстилни"
(ЧССР)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КРОВЕОСТАНАВЛИВАЮЩЕГО РАССАСЫВАЮЩЕГОСЯ СРЕДСТВА

1

Изобретение относится к области модификации целлюлозы, в частности к получению производных целлюлозы, обладающих кровеостанавливающими свойствами.

Известен способ получения окисленной целлюлозы, обладающей кровеостанавливающими свойствами, окислением исходного целлюлозного материала жидкими окислителями азота в присутствии азотной кислоты с последующей стабилизацией окисленной целлюлозы гидратом кальция и конечной обработкой продукта [1].

Однако этим способом получают неравномерно окисленный продукт, непригодный к длительному хранению.

Целью изобретения является получение равномерно окисленного, пригодного к длительному хранению кровеостанавливающего средства, рассасывающегося в организме.

Поставленная цель достигается тем, что целлюлозу окисляют 60–70%-ным водным раствором азотной кислоты, содержащим термообработанный при 105–

2

270°C нитрит натрия при соотношении последнего к азотной кислоте 1:20–100 в течение 20–30 ч, окисленную целлюлозу обрабатывают 2–15%-ного водно-спиртовым или водно-ацетоновым раствором эквимолекулярной смеси хлорида и ацетона кальция, натрия или аммония, при содержании спирта или ацетона 25–50%, стабилизируют 5–10%-ным водно-спиртовым раствором карбамида или его N, N'-двузамещенного алкил- или ацил-производного при содержании алифатического спирта C₁–C₄ в растворе 25–75%, затем центрифугируют, промывают водно-ацетоновым раствором при содержании ацетона 25–75% обезвоживают, промывают ацетоном, сушат и подвергают радиационному облучению $2,5 \cdot 10^4$ – $7,5 \cdot 10^4$ Дж·кг⁻¹.

Для повышения эффективности обработки перед облучением полученный продукт можно пропитывать спиртовым или кетонным раствором поливинилпирролидона при содержании поливинилпирролидона 1–5%

и глицерина 1,5%, причем содержание спирта или кетона не менее 90%, или увлажнить 2-3%-ным раствором карбоксиметилцеллюлозы в 15-35% водно-глицериновом растворе, содержащем 0,002%-0,1% хлорида, 3,7-бисметиламинофеноз-10 тия или белок, превращающий фибриноген в фибрин типа тромбина человека и/или смесь диализованных и лиофилизованных протеолитических ферментов трипси-10 на и химотрипсина. Кроме того, при необходимости перевода средства в волокнистую или порошкообразную форму. Перед облучением продукт гомогенизируют с белком, превращающим фибриноген в фибрин 15 типа тромбина человека и переводят в порошок с размером частиц не более чем 50 мк или волокна диаметром частиц 10 мк, длина 50 мк. В качестве исходного целлюлозного материала может быть 20 использована марля, хлопковый линт, хлопчатобумажная ткань.

Пример 1. Для окисления используют гидрофильную хлопчатобумажную марлевую ткань с содержанием более чем 25 99 вес.% α -целлюлозы и весом единицы поверхности около 30 г/м². Марлевую ткань свободно укладывают складками на изготовленную из коррозионностойкой стали несущую раму. На одну раму приходится 100 м марлевой ленты шириной 80 см.

Одновременно в сушильной камере нитрит натрия подвергают термообработке теплым воздухом 4-6 ч при 110°C. Последний еще в нагретом состоянии измельчают до сырой пыли и охлаждают в герметичной камере. Затем добавляют в азотную кислоту 64-66 вес.% концентрации в таком количестве, чтобы 35 получить содержание азотистой кислоты в окисляющем растворе 2,8-3,0 вес.%. Реакция флегматизированного нитрита с азотной кислотой протекает постепенно без выделения газа.

Рамы вместе с марлевой тканью погружают в окисляющий раствор и пускают циркуляционный насос. У призмобразного окислителя (окислительная ванна) благодаря циркуляции теплой воды поддерживают равномерную температуру 20-30°C. Соотношение окисляющего раствора 1:40 - 80 вес.ч. 45 Реакция заканчивается через 24 ч.

После окончания реакции окисляющий раствор переливают в сборник-накопитель, а рамы с окисленным материалом несколько минут интенсивно промывают 55 холодной водой. После этого их извле-

кают из окислителя (окислительной ванны) и помещают в ванну с 5-7 вес.% раствором карбамида в смеси вода-ацетон или вода-этанол или вода-изопропанол, постоянно при соотношении 5 объемов 1:1. Затем окисленный материал снимают с рам и в течение 2-3 мин обрабатывают на центрифуге.

После этого материал освобождают от остаточной кислотности путем впитывания и выделения водного раствора ацетона 28 вес.% концентрации. Впитывание и выделение повторяют 4-6 раз, пока значение pH фильтрата (4,5-5) не изменяется.

Затем следует обезвоживание и сушка с помощью впитывания и выделения ацетона 90 вес.%-ной концентрации, которое повторяют дважды. Обезвоженную оксидцеллюлозу наматывают на перфорированный барабан и высушивают пропусканием воздуха при 38°C. После разрезания на нужные размеры материал герметически запаковывают и облучают дозой 10⁵ Дж.кг⁻¹.

В результате анализа марлевой ткани, полученной по вышеописанному способу, установлены следующие значения:

Содержание карбоксильных групп, %	14-18
Растворимость в п/10 NaOH, %	100
Содержание золы, %	0,22
Содержание связанного азота, %	0,43.

Пример 2. Для окисления применяют хлопковый линт, служащий для 40 подготовки производных целлюлозы, или гладкое вискозное штапельное волокно с титром нити 2 денье.

Подготовку окисляющего раствора проводят, так же, как в примере 1, при этом содержание азотистой кислоты составляет 2,8 вес.%. 45

Реакция протекает в овальном окислителе (окислительной ванне) с нагревательной рубашкой, снабженным включаемым и время от времени двумя мешалками. Соотношение раствора составляет 1:50 - 70 вес.ч. Окислитель выливают в центрифугу, а после отделения кислоты окисленный материал быстро промывают водой и вновь центрифугируют. После стабилизации раствором карбамида и подавления всей кислотности (см. 50 пример 1) материал нейтрализуют.

Нейтрализующий раствор содержит эквимолярную 6%-ную смесь хлорида и ацетата кальция в водном 33 об.%-ном

растворе изопропанола. После впитывания нейтрализующего раствора окисленный материал центрифугируют при комнатной температуре, а фильтрат возвращают в сборник-накопитель. Далее производят впитывание и выделение разбавленного раствора ацетона (28 вес.% ацетона), благодаря чему подавляется вся образовавшаяся при нейтрализации кислотность. Полный цикл (впитывание нейтрализующего раствора, центрифугирование, подавление кислотности) повторяют несколько раз до получения значения pH фильтрата нейтрализующего раствора 6-6,5 (после трех-четырех циклов).

Фильтрат обогащают добавлением 10-20 вес.%-ной пульпы гидроокиси калия на 6-6,5 и возвращают в процесс.

Кальциевая соль оксидцеллолозы не растворима в воде. После многократного промывания впитыванием и выделением воды ее помещают в роли, где в течение 2-6 ч перерабатывают в пастообразную пульпу. После центрифугирования и обезвоживания двукратным впитыванием ацетона с концентрацией минимум 90 вес.% мокрую массу измельчают, просеивают через сито и сушат теплым воздухом в сушильной камере при 38°C.

Подготовленный таким образом продукт облучают дозой $5 \cdot 10^4$ Дж·кг⁻¹ и готовят его смесь в соотношении 100 вес. ч. с 6000-8000 N/N тромбина человека SEVAC совместно с 1-6 вес.ч. лиофилизированных протеолитических ферментов трипсина и хлортрипсина. Смесь в течение короткого времени гомогенизируют, герметически упаковывают и затем облучают $2,5 \cdot 10^4$ Дж·кг⁻¹.

Пример 3. Получают натриевую соль оксидцеллолозы в виде легко растворимой в воде марлевой ткани. Сначала готовят стабилизированную предварительно окисленную целлолозу по описанному в примере 1 способу. Окисляющий раствор содержит при этом 2,7 вес.% азотной кислоты, время реакции 28 ч, температура окисляющего раствора 19-22°C.

Стабилизированную и нейтрализованную марлевую ткань погружают на 30 мин 50 в нейтрализующий раствор при комнатной температуре и время от времени помещивают. Раствор содержит 5 вес.% эквимольную смесь ацетата и хлорида натрия в 28 вес.%-ном водном растворе изопропанола, их соотношение составляет 1:20 вес.ч. Значение pH равно 6,9 в начале реакции и 5,3 в конце. Нейтрализованную оксидцеллолозу центрифугируют

и дважды промывают впитыванием и выделением разбавленного 50 вес.% ацетона. Затем следует свободное обезвоживание концентрированным ацетоном, сушка, упаковка и облучение дозой $5 \cdot 10^4$ Дж·кг⁻¹.

Подготовленная таким способом оксидцеллолоза в виде марлевой ткани имеет следующие аналогические параметры:

Содержание карбоксильных групп, %	14-17
Растворимость в п/10 NaOH, %	100
Содержание золы, %	14,5-15,5
Содержание натрия, %	6,5-7
Содержание связанного азота, %	0,51.

Пример 4. Предварительно окисленную целлолозу или ее соль в виде ткани или трикотажа обогащают, чтобы предотвратить хрупкость и пыление конечного продукта после продолжительного хранения на складе. Из окисленного материала впитыванием и выделением концентрированного ацетона удаляют значительное количество воды. После этого материал обрабатывают впитыванием и выделением импрегнирующего раствора, содержащего 2 вес.% поливинилпирролидона, 5 вес.% глицерина и 0,05 вес.% метиленового синего в ацетоне с минимальной концентрацией 90 вес.% После высушивания при 38°C волокнистая структура становится импрегнированной. При этом степень импрегнирования зависит от степени центрифугирования. Высушенный материал добавляют до необходимых размеров, герметически упаковывают и облучают дозой 10^5 Дж·кг⁻¹. При хранении конечный продукт устойчив, когерентен, эластичен и может быть формован в тампоны любых размеров.

Пример 5. Целлолозу (лучше всего хлопчатобумажную) окисляют при 20-24°C в течение суток в окислительном растворе, содержащем 61% азотной кислоты, термообработанный нитрит натрия при соотношении последнего к азотной кислоте 1:20 промывают водой и стабилизируют 5-7% карбамида в смеси вода-изопропанол 1:1, промывают 28% водно-ацетоновым раствором, промывают 90%-ным ацетоном и сушат при 38°C. Полученный окисленный продукт содержит 10,6% карбоксильных групп.

Пример 6. Полученную окислительную марлю, подготовленную по примеру 1, нейтрализуют эквимолекулярным раствором хлорида и ацетата кальция 6%

в 33% водно-изопропаноловом растворе, промывают водой, обезвоживают 90%-ным ацетоном и сушат при 38°C. Полученный продукт облучают дозой 75 кДж·кг⁻¹ и готовят окисленную марлю и тромбин человека Савак при соотношении 100:6000-8000 N/H с 1-6 смесью диализованных и лиофилизированных протеолитических ферментов, трипсина и химотрипсина, стерилизуют дозой 25 кДж·кг⁻¹.

Облучают излучением гамма-изотопа Co-60 или ускоренными электронами.

Пример 7. Стабилизированную предварительно окисленную целлюлозу готовят по примеру 1. Нейтрализуют нейтрализующим раствором 5 эквимолекулярной смеси ацетона и хлорида натрия или аммония в 28%-ном водно-изопропаноловом растворе, промывают

50%-ным водно-ацетоновым или водно-изопропаноловым раствором, подготавливают 0,05%-ного метиленового синего в концентрированном ацетоне, сушат и облучают дозой 75 кДж·кг⁻¹.

Пример 8. Окисленную целлюлозу, подготовленную по примерам 1-3, размалывают на порошок и облучают излучением гамма или ускоренными электронами. Размер частиц не более чем 50 мк, доза 25 кДж·кг⁻¹.

Пример 9. Окисление марли можно проводить в граничных условиях согласно таблице.

Предложенный способ имеет преимущества, которые, в частности, состоят в том, что в процессе не возникают нежелательные окислы азота, оказывающие воздействие на материал. Конечный продукт даже после продолжительного времени хранения не проявляет хрупкости и пыления, устойчиво когерентен и эластичен; не наблюдается нежелательных изменений в цвете. Продолжительное сохранение в силе свойств и материала позволяет использовать его для всевозможных врачебных целей.

Показатели	Примеры				
	1	2	3	4	5
HNO ₃ , %	61	60	65,2	70	70
NaNO ₂ : HNO ₃	1:20	1:106	1:50	1:20	1:100
Содержание группы COOH (O), %	10,6	15,8	14,4	12,2	17,4
Содержание Ca ²⁺ , %	5,65	7,6	6,4	6,3	9,5
Зола, %	8,05	8,1	8,4	7,4	14,5
Растворимость в 0,1 н. NaOH, %	79,35	98,5	84,5	88,0	100

Формула изобретения

1. Способ получения кровеостанавливающего рассасывающегося средства окислением целлюлозы с последующей стабилизацией и конечной обработкой полученного соединения, отличающийся тем, что, с целью получения равномерноокисленного, пригодного к длительному хранению средства, окисление проводят 60-70%-ным водным раствором азотной кислоты, содержащим термообработанный при 105-270°C нитрит натрия при отношении последнего к азотной кис-

лоте 1:20-100, окисленную целлюлозу обрабатывают 2-15%-ным водно-спиртовым или водно-ацетоновым раствором эквимолекулярной смеси хлорида и ацетата калия, натрия или аммония при содержании спирта или ацетона 25-50%, стабилизируют 5-10%-ным водно-спиртовым раствором карбамида или его N,N'-двузамещенного алкил- или ацилпроизводного при содержании алифатического спирта C₁-C₄ в растворе 25-75%, затем центрифугируют, промывают водно-ацетоновым раствором при содержании ацетона 25-75%, обезвоживают ацето-

ном, сушат и подвергают радиационному облучению дозой $25 \cdot 10^4 - 7,5 \cdot 10^4$ Дж/кг

2. Способ по п. 1, отличающийся в том, что перед облучением полученный продукт пропитывают спиртовым или кетонным раствором поливинилпирролидона и глицерина при содержании поливинилпирролидона 1-5% и глицерина 1,5% или увлажняют 2-3%-ным раствором карбоксиметицеллюлозы в 15-35%-ном водном растворе глицерина,

содержащем 0,002-0,1% хлорида, 3,7-бисметиламинифеназотиония или белок, превращающий фибриноген в фибрин типа тромбина человека и/или смесь диализованных и лиофилизированных протеолитических ферментов трипсина и химотрипсина.

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

1. Патент Великобритании № 1351754 кл. С 3 А, опублик. 10.03.73 (прототип).

Составитель Г. Мартинская

Редактор Л. Герасимова Техред Н. Ковалева Корректор Г. Назарова

Заказ 2597/6

Тираж 549

Подписное

ЦНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал НПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4