



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 136 319** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 L 27/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94044342/14, 20.12.1994
(30) Приоритет: 23.12.1993 US 08/173,325
(46) Дата публикации: 10.09.1999
(56) Ссылки: US 2517772, 08.08.50. EP 0256906,
24.02.88. US 5134229, 28.07.92.
(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул.Ильинка 5/2, Союзпатент,
патентному поверенному Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
Джонсон энд Джонсон Медикал, Инк. (US)
(72) Изобретатель: Реджинальд Л.Стилуэлл (US),
Илэйн Дж.Уитмор (US), Лоуэлл
Дж.Сэйферстейн (US)
(73) Патентообладатель:
Джонсон энд Джонсон Медикал, Инк. (US)

(54) БИОАБСОРБИРУЕМОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБ ЕГО
ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:
Изобретение относится к медицине, а именно к гемостатическому биоабсорбируемому хирургическому средству. Ткань из окисленной целлюлозы нейтрализована раствором соли кальция слабой органической кислоты, не содержащей хлорид - ионов, с содержанием кальция 0,5 - 4,0%. Нейтрализуют примерно 50 - 80% карбоксильных групп, а остальное количество нейтрализуется раствором соли натрия и калия, после чего промывают материал для удаления избытка соли. Модифицированное кальцием окисленное целлюлозное гемостатическое средство обеспечивает более быструю остановку кровотечения, чем

немодифицированная или модифицированная натрием или калием окисленная целлюлоза. Весовой процент кальция в модифицированной окисленной целлюлозе должен быть в диапазоне примерно от 0,5 до 4, чтобы усиливать гемостатические свойства и при этом не наносить чрезмерного ущерба биоабсорбируемости. Во втором варианте окисленное целлюлозное гемостатическое средство модифицируют кальцием и натрием или калием. Второй вариант можно использовать для доставки материалов, чувствительных к кислотам. 3 с. и 6 з.п.ф-лы, 2 табл.

RU 2 136 319 C1

RU 2 136 319 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 136 319** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **A 61 L 27/00**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94044342/14, 20.12.1994
 (30) Priority: 23.12.1993 US 08/173,325
 (46) Date of publication: 10.09.1999
 (98) Mail address:
 103735, Moskva, ul. Il'inka 5/2, Sojuzpatent,
 patentnomu poverennomu Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
 Dzhonson ehnd Dzhonson Medikal, Ink. (US)
 (72) Inventor: Redzhinal'd L. Stiluehll (US),
 Ilehjn Dzh.Uitmor (US), Louehll
 Dzh.Sehjferstejn (US)
 (73) Proprietor:
 Dzhonson ehnd Dzhonson Medikal, Ink. (US)

(54) **BIOLOGICALLY ABSORBABLE SURGICAL HEMOSTATIC AND METHOD OF PREPARATION THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: surgical technics. SUBSTANCE: oxidized-cellulose cloth is neutralized with chloride ion- free solution of weak organic acid calcium salt (0.5-4.0% Ca); about 50 to 80% of carboxyl groups are thus neutralized. The rest of carboxyl groups are then neutralized with sodium or potassium salt and excess salt is washed away. Resultant calcium-modified oxidized-cellulose hemostatic is more effective in stopping

bleeding than unmodified or sodium or potassium-modified oxidized cellulose. Weight percentage of calcium should be within the range of 0.5 to 4 to prevent excessive loss in biological adsorbability. According to another embodiment of invention, oxidized-cellulose hemostatic is modified with calcium and sodium or potassium to be used when applying acid-sensitive materials. EFFECT: increased hemostatic efficiency. 9 cl, 2 tbl, 11 ex

RU 2 136 319 C1

RU 2 136 319 C1

Изобретение относится к способу получения биологически рассасывающегося гемостатического средства путем обработки окисленной целлюлозы кальцием или комбинацией кальция и натрия или калия.

Материалы на основе окисленной целлюлозы являются биорассасывающимися и абсорбционными материалами, которые в течение долгого времени использовались в медицине. И целлюлозу, встречающуюся в природе, и регенерированную целлюлозу можно окислить. Для удобства и краткости и те, и другие мы обозначаем термином "Окисленная целлюлоза". Interceed^{*} /TC7/ абсорбируемый адгезионный барьер, Surgicel^{*} абсорбируемое гемостатическое средство и Surgicel Nu-Knit^{*} абсорбируемое гемостатическое средство и /все от Jonson & Jonson Medical, Inc., Arlington, TX/ являются тремя примерами таких материалов. Однако все эти материалы кислотные. pH водной фазы 1 г Interceed барьера, суспендированного в 100 мл очищенной воды составляет около 4,1. pH на поверхности полностью насыщенного водяного куска материала равен примерно 1,7. Такие вещества, как тромбин, аналог активатора пламиногена ткани (t-PAA) и другие, высоко чувствительные к кислотам, сразу инактивируются на таких матрицах, мешая их использованию для доставки этих веществ к месту операции. С другой стороны, если такие вещества должны доставляться на материалах на основе окисленной целлюлозы, то эти материалы нужно сначала нейтрализовать. Таким образом, в предыдущих исследованиях усилия по модификации окисленной целлюлозы с целью улучшения ее свойств обычно фокусировали на нейтрализации материала.

Doub и др. в патенте США N 2517772 описали пропитку нейтрализованных окисленных целлюлозных продуктов тромбином. Они раскрыли способ нейтрализации окисленной целлюлозной ткани водным раствором бикарбоната натрия /пример 2/ или водным раствором ацетата кальция /пример 1/. Пример 2 патента Doub и др. раскрывает нейтрализацию окисленной целлюлозной марки водным раствором сильно основного бикарбоната натрия с последующей пропиткой нейтрализованного материала тромбином. Затем пропитанную тромбином марлю замораживают и сушат в замороженном состоянии, обеспечивая высоко гемостатический хирургический перевязочный материал.

Дольберг и др., Фарм.Ж (Киев) 1971, 26/2/, 53-56, изучали гемостатические свойства окисленной целлюлозы и комбинированных материалов с различными фармацевтическими соединениями. Они сообщают, натриевые и калиевые соли окисленной целлюлозы можно использовать в медицине, и что соль калия имеет преимущества над кислой формой, так как является нейтральной и совместимой со многими фармацевтическими веществами.

Varinka и др. в описании патента Великобритании 1593513, опубликованного 15 июля 1981, раскрывают способ окисления целлюлозы смесью азотной кислоты и стабилизированного ("pneumatized") нитрата натрия. Затем материал стабилизируется водоспиртовым раствором карбамида или его

N,N-дизамещенных алкильных или ацильных производных. В заключение окисленную целлюлозу переводят в ее кальциевую, натриевую или аммониевую соль путем многократного чередования абсорбции и удаления центрифугированием раствора эквимольной смеси хлоридов и ацетатов кальция, натрия и аммония.

Saterstein и др. в патенте США 5134229 раскрывают способ получения устойчивости при хранении окисленной целлюлозы путем воздействия кислотного окисленного целлюлозного материала с водным или спиртовым раствором слабо основной соли слабой кислоты для увеличения pH целлюлозного материала до 5-8. Эту соль слабой кислоты преимущественно выбирают из ацетата натрия, ацетата калия, цитрата натрия, формата натрия, цитрата калия, формата калия, динатрийфосфата, дикалийфосфата или их смесей. Повторяя способ Doub и др., они нашли, что в результате нейтрализации окисленной целлюлозной ткани в водных растворах бикарбоната натрия получают ткань, которая частично превратилась в гель, изменила первоначальный размер и очень слабая с малой степенью целостности /little integrity/. Прочность при растяжении этой ткани очень низкая для практического ее применения, например, в качестве гемостатического средства. Они обнаружили, что полная нейтрализация окисленной целлюлозной ткани ацетатом кальция в соответствии с описанием примера 1 патента Doub и др. обеспечивает ткань, которая имеет подходящую целостность, но вызывает раздражение кожи млекопитающих и других клеток тела в точках контакта. Кроме того, на месте применения ткани образуется большая белесая масса, предположительно, ткань гранулемы. По-видимому, такая ткань пытается инкапсулировать соль кальция окисленного целлюлозного материала.

Роль кальция в остановке кровотечения хорошо известна; действительно, Международный Комитет по номенклатуре факторов свертывания крови указал кальция как один из 13 факторов свертывания крови /Фактор IV/. Кальций играет важную роль в превращении протетромбина в тромбин, одной из стадий процесса свертывания крови. Детали способа остановки кровотечения ясны из стандартного медицинского текста, Remington's Pharmaceutical Sciences, под редакцией A. R. Gennaro /Mack, Easton, PA, 1990/. Существуют еще примеры практического применения кальция для облегчения остановки кровотечения. Superstat^{*} абсорбируемое коллагеновое гемостатическое средство содержит ионы кальция для повышения своей гемостатической эффективности. С другой стороны, для предотвращения нечаянного свертывания крови в баллоны для ее хранения добавляют лимонную кислоту с целью изоляции кальция в сыворотке крови.

Несмотря на одобрительную оценку нейтральной окисленной целлюлозы в качестве гемостатического материала и важную роль, которую играет кальций в остановке кровотечения, искомое абсорбируемое модифицированное кальцием гемостатическое средство не было реализовано до настоящего изобретения.

В соответствии с настоящим изобретением способ получения биоабсорбируемого хирургического гемостатического средства включает следующие стадии:

/a/ взаимодействие окисленного целлюлозного материала, который содержит заданную концентрацию карбоновой кислоты, с раствором соли кальция слабой кислоты, не содержащим хлорид-ионов, для нейтрализации примерно от 5,5 до 45% карбоновой кислоты; и

/b/ промывание материала для удаления избытка соли.

В этом описании в приложенной формуле изобретения приведенные проценты являются весовыми процентами, кроме тех случаев, где это указано специально.

Гемостатическое средство, полученное способом настоящего изобретения, является окисленной целлюлозной тканью, включающей от 0,5 до 4% кальция, предпочтительно - от 2,0 до 3,5%. Материал проявляет более высокую гемостатическую активность, чем немодифицированная окисленная целлюлоза или окисленная целлюлоза, нейтрализованная солями натрия или кальция. Гемостатическое средство, концентрация кальция в котором составляет менее 3,5%, не раздражает кожу и другие тела как ткань с более высокой концентрацией.

В другом варианте настоящего изобретения способ получения биоабсорбируемого хирургического гемостатического средства включает следующие стадии:

/a/ взаимодействие окисленного целлюлозного материала, который содержит заданную концентрацию карбоновой кислоты, с раствором соли кальция слабой кислоты и соли натрия или калия слабой кислоты, не содержащим хлорид-ионов, для нейтрализации примерно от 50 до 80% карбоновой кислоты, причем концентрации солей выбраны таким образом, что кальций нейтрализует примерно от 5,5 до 45% карбоновой кислоты, а натрий или калий нейтрализует остальное количество; и

/b/ промывание материала для удаления избытка соли.

Настоящее изобретение обеспечивает хирургическое гемостатическое средство из окисленной целлюлозы, которое демонстрирует более высокую гемостатическую активность, чем кислотная или нейтрализованная окисленная целлюлоза прототипов. Используя существенно меньше кальция, чем в материале прототипов, настоящий способ дает материал, который показывает более быструю биоабсорбцию и лучшую биосовместимость, чем окисленная целлюлоза, нейтрализованная большим количеством кальция.

Способ, которым получают гемостатическое средство настоящего изобретения, похож на способ описанный в патенте США 5134229 ('229), который включен здесь в качестве ссылки. Различия заключаются в количестве и составе основной соли, применяемой для модификации состава гемостатического материала. В одном варианте предпочтительнее обрабатывать материал солью кальция, чем солями натрия и калия, как раскрыто в '229. В другом

варианте состав модифицируют, добавляя комбинацию солей Ca и Na или K. В обоих случаях соли не содержат хлоридов, чтобы избежать образования соляной кислоты, которая может вызывать разложение окисленной целлюлозы с образованием низкомолекулярного полимера, что приводит к потере прочности при растяжении и укорачивает срок годности. Слабая кислота не наносит существенного вреда.

Предпочтительно, чтобы соль кальция была ацетатом кальция, который растворяется в воде и спирте, но подходят также и другие соли, такие, как цитрат, формиат, бутирам и пропионат.

После того, как материал модифицирован, его промывают для удаления избытка соли. Для промывания подходят вода, спирт и другие органические растворители, хорошо известные в практике, а также их смеси. Органические растворители являются предпочтительными, так как, они облегчают последующую сушку материала. Вода является менее предпочтительной, так как материал имеет тенденцию сокращаться при сушке, если его при этом не вытягивают.

Обычно карбоксильные группы включают примерно от 18 до 21 весового % исходной окисленной целлюлозы, и кальций присоединяется и нейтрализует эти карбоксильные группы. Количество соли кальция определяет степень нейтрализации, и предпочтительным является количество, которое нейтрализует от 5,5 до 45% кислотных групп. Кальций повышает гемостатические свойства материала. Однако, если используют очень много кальция, материал вызывает раздражение, предпочтительная концентрация кальция составляет около 2,0 - 3,5 весовых %.

Иногда требуется материал, нейтрализованный в большей степени. Например, если к материалу нужно добавить чувствительные к кислотам компоненты, когда желателен более высокий pH. Например, для материала, предназначенного для использования с тромбином, pH должен быть в диапазоне примерно от 5,0 до 8,0, предпочтительно - 6,5 - 7,0. pH измеряют следующим образом: 1 г образца материала помещают в химический стакан на 150 мл, в который добавляют 100 мл свежekiпяченой и охлажденной очищенной воды. Образец перемешивают и оставляют стоять в течение 5 минут, после чего жидкость декантируют в чистой сухой стакан и измеряют ее pH. Для проведения более глубокой нейтрализации предпочтительно использовать соль натрия или калия, получая материал, не вызывающий раздражения. Подходящие соли включают ацетат натрия, цитрат натрия, формиат натрия, динатрийфосфат, ацетат калия, цитрат калия, формиат калия, дикалийфосфат и их смеси. Предпочтительная концентрация натрия или калия в более полно нейтрализованном материале составляет примерно от 2 до 6%.

Предпочтительным способом получения нейтрализованной окислительной целлюлозы настоящего изобретения является взаимодействие кислотного окислительного целлюлозного материала с раствором соли кальция, количество и молярность которого выбирают таким образом, чтобы обеспечить 5,5-45% нейтрализацию карбоксильных групп.

Для получения более полно нейтрализованного материала используют такие количества и молярности растворов солей натрия и/или калия, которые вместе с солью кальция обеспечивают предпочтительную нейтрализацию около 50-80%. При том, что можно использовать растворы в воде или спирте, предпочтительными являются смеси воды со спиртом.

Когда к материалу добавляют чувствительный к кислотам лекарственный препарат, то обычно для насыщения материала погружают его в солевой раствор этого лекарственного препарата. Подходящие лекарственные препараты включают тромбин, фибриноген и антифибринолитические препараты, такие, как апротинин /Aprotinin/. Тромбин является предпочтительной добавкой для обеспечения повышенных гемостатических свойств. Коммерчески доступными и подходящими являются растворы тромбина 1000 ед/мл солевого раствора.

Примеры. Следующие примеры демонстрируют способы и продукты данного изобретения. Примеры не следует понимать как ограничение области изобретения, а лишь как вклад, завершающий описание изобретения.

Пример 1. Получение модифицированного кальция NU-KNIT*, содержащего 0,5 весового % кальция.

50 г ткани Surgicel Nu-Knit* с 20% содержащем карбоновой кислоты /0,22 моля карбоновой кислоты/ нарезают полосками 30,5 см ширины, сворачивают вокруг пластикового перфорированного стержня и помещают в канистру. В циркуляционную баню модели "Haake model FS" добавляют 1600 мл /1257,6 г/ изопропилового спирта /ИПС/ и 1600 мл /1600 г/ дистиллированной воды. Циркуляционную баню соединяют с канистрой таким образом, чтобы раствор стекал на дно канистры и поднимался по периферийному стержню, просачиваясь через слои обернутой вокруг него ткани.

1,07 г моногидрата ацетата кальция /0,006 моля/ растворяют в смеси 25 мл дистиллированной воды и 25 мл ИПС. Все это сразу добавляют в циркуляционную баню в качестве раствора, циркулирующего вокруг ткани. Концентрация моногидрата ацетата кальция /вес/вес/ в растворе воды и ИПС составляет /1,07/ 2902,25/ • 100 = 0,0368%. Реакцию прекращают через 2 часа циркуляции раствора.

Стержень вынимают из канистры и помещают в цилиндр с 800 мл ИПС. Перемешивают содержимое в течение 30 мин, удаляют растворитель, заменяют его свежим изопропиловым спиртом и перемешивают еще 30 минут. Ткань вынимают и сушат на воздухе в лабораторном вытяжном шкафу. Образец ткани анализируют на кальций путем атомной абсорбции и получают содержание кальция 0,45 весового %. Титрование дает содержание карбоновой кислоты в ткани 18,9%, что соответствует степени нейтрализации 5,5%.

Пример 2. Получение модифицированного кальцием SURGICEL*, содержащего около 0,8 весового % кальция.

48,6 г ткани Surgicel* с 20% одержанием

карбоновой кислоты /0,216 моля карбоновой кислоты/ нарезают полосками 10 см ширины, сворачивают вокруг пластикового перфорированного стержня 30,5 см длины и помещают в канистру. Канистру соединяют с циркуляционной баней модели "Haake model FS". В баню добавляют 1850 мл /1454,1 г/ ИПС и 1850 мл /1850 г/ дистиллированной воды. Растворитель циркулирует вокруг ткани в течение нескольких минут.

1,90 г моногидрата ацетата кальция /0,010 моля/ растворяют в смеси 40 мл ИПС и 40 мл дистиллированной воды. Этот раствор добавляют в капельную воронку и медленно добавляют в Haake циркуляционную баню в течение 1/2 часа. Затем раствору дают циркулировать вокруг ткани в течение 2 часов. Концентрация моногидрата ацетата кальция (вес/вес = вес ацетата кальция/вес растворителя) в растворе составляет (1,9/3375,55) • 100 = 0,056%. Через 2 часа

ткань вынимают из канистры и помещают в мерный цилиндр со 100% ИПС. Раствор ИПС перемешивают вокруг ткани в течение 30 мин для удаления воды; затем растворитель заменяют ИПС, перемешивают вокруг ткани еще 30 минут. Ткань развешивают в вытяжном шкафу для просушки на воздухе. Определили, что концентрация кальция, измеренная путем атомной абсорбции, составляет 0,79 весового %. Титрование дает содержание карбоновой кислоты в ткани 18% или 10% степени нейтрализации.

Пример 3. Получение модифицированного кальцием SURGICEL* с 2,3% кальция.

49,4 г ткани Surgicel* с 20% содержанием карбоновой кислоты /0,219 моля карбоновой кислоты/ нарезают полосками 10 см ширины, сворачивают вокруг пластикового сердечника и помещают в канистру. В циркуляционную баню добавляют 1850 мл /1850 г/ дистиллированной воды и 1850 мл /1454,1 г/ ИПС, которые циркулируют вокруг канистры и ткани в течение 5 минут.

5,80 г моногидрата ацетата кальция /0,033 моля/ растворяют в смеси 100 мл изопропилового спирта /100 мл дистиллированной воды. Этот раствор добавляют в капельную воронку и медленно добавляют в циркулирующий растворитель в течение 30 минут. Концентрация моногидрата ацетата кальция (вес/вес) в растворе составляет 0,166% (5,8/3482,7). Этому раствору дают циркулировать вокруг ткани в течение 2 часов; затем ткань вынимают из канистры.

Сердечник помещают в цилиндр на 1 литр, который заполняют 100% ИПС. Этот раствор перемешивают магнитной мешалкой вокруг ткани в течение 30 минут для удаления из ткани воды. Растворитель выливают, заменяют 800 мл свежего ИПС и перемешивают в течение 30 минут. Ткань развешивают в вытяжном шкафу для просушки на воздухе. Анализ ткани на кальций дает содержание кальция 2,3 весовых %. Титрование дает содержание карбоновой кислоты в ткани 14,6% или 27% степень нейтрализации.

Степень нейтрализации показывает весовой процент исходных карбонильных групп, превращенных в соль кальция. Оставшиеся карбоксильные группы не изменяются и, следовательно, существуют как свободные кислоты.

Пример 4 - 8. Получение модифицированного кальцием SURGICEL* и SURGICEL NU-KNIN* имеющих различное процентное содержание кальция.

Следуют процедуре примеров 1 - 3 за исключением того, что концентрацию ацетата кальция варьируют, обеспечивая модифицированный кальцием Nu-Knit* с 0,8, 2,3 и 5,5% содержанием кальция и Surgicel* с 0,5 и 5,5%, содержащем кальция. Используя в качестве модели разрез селезенки свиньи, определяли гемостатические эффективности всех восьми образцов и немодифицированных контрольных образцов. Результаты представлены в табл. 1.

Пример 9. "Избыточная" модификация кальцием ORC.

Для получения нейтральной кальцием окисленной целлюлозной ткани повторяют пример 6, патент США N 2517772 /Doub и др./ Эту ткань анализировали на содержание кальция путем атомной абсорбции и обнаружили, что она содержит 6,75% кальция.

Окисленную целлюлозную ткань, изготовленную способом настоящего изобретения, которая содержит 2,77% кальция, как определено способом атомной абсорбции, и ткань, изготовленную способом примера 6, патент Doub и др. и содержащую 6,75% кальция, имплантируют в подкожную ткань крыс и оценивают на абсорбционную способность и переносимость через 14 дней после операции. Модифицированный кальцием ORC данного изобретения вызывает реакцию ткани только в очень слабой степени, наблюдаемую обычно с Surgicel*. Материал полностью абсорбируется у большинства животных и только у нескольких животных обнаружили небольшое количество мягкого гелеобразного материала. Модифицированный кальцием ORC Примера 6 /Doub и др./ закономерно вызывает сильную реакцию в виде большой умеренно твердой, белесой неволокнистой массы, предположительно, ткани гранулемы и образования капсул. Кроме того, имплантаты не полностью абсорбируются через 14 дней.

Анализ примеров, изложенных у Varilka и др. /описание Патента Великобритании 1593513/, показывает что они получили модифицированный кальцием ORC, имеющий свойства, аналогичные материалу Патента Doub и др.

Пример 10. Модификация ORC кальцием по сравнению с модификацией натрием. Определяет гемостатическую эффективность модифицированных кальцием Surgicel* и Nu-Knit* относительно аналогично модифицированных натрием Surgicel и Nu-Knit. Все ткани нейтрализуют аналогичным образом до сравниваемых степеней нейтрализации.

Surgicel и Nu-Knit ткани модифицируют путем обработки ацетатом кальция, нейтрализуя около 30% карбоксильных групп на окисленных целлюлозных тканях. Это дает ткань с содержанием кальция 2,6%. Нейтрализация Surgicel и Nu-Knit ацетатом натрия дает ткань с содержанием натрия 2,9%, что соответствует степени нейтрализации примерно 30%.

Гемостатическую эффективность

определяют используя в качестве модели разрез селезенки свиньи. Табл. 2 показывает результаты гемостатического исследования. Приведенные результаты являются средними значениями из 5 экспериментов по остановке кровотечения.

Тесты указывают, что окисленные целлюлозные ткани, модифицированные и натрием, и кальцием, быстрее останавливают кровотечение, чем соответствующие исходные материалы; однако модифицированные кальцием окисленные целлюлозные ткани действуют быстрее по сравнению с тканями, нейтральными натрием. Это можно приписать роли кальция в остановке кровотечения.

Пример 11. Окисленный целлюлозный материал, модифицированный смесью кальция/натрия.

В котел из смолы, который содержит 170 мл ИПС и 170 мл дистиллированной воды, добавляют 0,984 г гидрата ацетата кальция и 1,52 г тригидрата ацетата натрия. Содержимое перемешивают до тех пор, пока не растворятся обе соли. Каждая из солей присутствует в таком молярном количестве, чтобы нейтрализовать 30% карбоксильных групп на окисленной целлюлозе. 8,4 г материала Surgicel с содержанием карбоновой кислоты 20% добавляют к этому раствору и перемешивают раствор в течение 4 часов. Затем материал вынимают и промывают порциями ИПС по 1650 мл. Сушат ткань на воздухе. pH ткани в дистиллированной воде, измеренный описанным ранее способом, составляет 5,58. Анализ материала на кальций и натрий путем атомной абсорбции дает 2,03% кальция и 2,2% натрия. pH этого материала выше, чем при использовании одного кальция /Аналогичный материал, модифицированный только 30% ацетата кальция от стехиометрического количества, имеет pH в дистиллированной воде 4,1/. В этом примере pH ткани существенно выше, так что она совместима с чувствительными к кислотам лекарственными препаратами и при этом имеет достаточно кальция для усиления гемостатических свойств, но концентрация кальция не превышает указанные выше 3,5%, при которых кальций вызывает раздражение тканей.

Формула изобретения:

1. Биоабсорбируемое хирургическое гемостатическое средство, содержащее ткань из окисленной целлюлозы, нейтральной раствором соли кальция слабой органической кислоты, не содержащим хлорид-ионов, отличающееся тем, что ткань состоит из частично нейтральной окисленной целлюлозы с содержанием кальция 0,5-4,0%.

2. Хирургическое гемостатическое средство по п.1, отличающееся тем, что дополнительно включает примерно от 2 до 6% натрия или калия.

3. Хирургическое гемостатическое средство по п. 1 или 2, отличающееся тем, что ткань включает примерно от 2 до 3,5% кальция.

4. Хирургическое гемостатическое средство по п.3, отличающееся тем, что ткань имеет pH от 5,0 до 8,0.

5. Хирургическое гемостатическое средство по п.4, отличающееся тем, что ткань имеет pH от 6,5 до 7,0.

6. Хирургическое гемостатическое средство по п. 2 или 5, отличающееся тем, что дополнительно включает гемостатически-эффективное количество тромбина.

7. Способ получения биоабсорбируемого хирургического гемостатического средства, включающий нейтрализацию окисленного целлюлозного материала, содержащего карбоксильные группы, раствором соли кальция слабой органической кислоты, не содержащим хлорид-ионов, отличающийся тем, что используют раствор соли кальция слабой органической кислоты, имеющий молярность, достаточную для нейтрализации примерно от 5,5 до 45% карбоксильных групп, и обеспечивают содержание кальция в материале примерно от 0,5 до 4,0%, после чего промывают материал для удаления избытка соли.

8. Способ получения биоабсорбируемого хирургического гемостатического средства, включающий нейтрализацию окисленного

целлюлозного материала, содержащего карбоксильные группы, раствором соли слабой кислоты, не содержащим хлорид ионов, отличающийся тем, что нейтрализацию примерно 50-80% карбоксильных групп осуществляют раствором соли кальция слабой органической кислоты и раствором соли натрия или калия слабой неорганической кислоты, имеющих молярность, достаточную для нейтрализации примерно от 5 до 45% карбоксильных групп, и обеспечивают содержание кальция в материале примерно от 0,5 до 4,0% и нейтрализацию остального количества карбоксильных групп раствором соли натрия и калия, после чего промывают материал для удаления избытка соли.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что включает дополнительную стадию пропитки высушенного материала гемостатически-эффективным количеством тромбина.

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Гемостатическое исследование Nu - Knit⁺
и модифицированного кальция Nu - Knit⁺

	Nu - Knit ⁺ контроль	Nu - Knit ⁺ с 0,5% Са	Nu - Knit ⁺ с 0,8% Са	Nu - Knit ⁺ с 2,3% Са	Nu - Knit ⁺ с 5,5% Са
Время кровотечения в мин.	9,0	5,0	4,5	3,50	3,25
	7,0	4,5	5,0	3,25	3,00
	5,0	5,0	4,0	3,50	3,25
	6,0	4,5	4,5	4,00	3,50
	6,5	5,0	5,0	4,50	3,00
	8,5	5,5	5,0	3,50	3,00
Среднее	6,6	4,9	4,6	3,7	3,1

Гемостатическое исследование Surgicel⁺
и модифицированного кальция Surgicel⁺

	Surgicel ⁺ контроль	Surgicel ⁺ с 0,5% Са	Surgicel ⁺ с 0,8% Са	Surgicel ⁺ с 2,3% Са	Surgicel ⁺ с 5,5% Са
Время кровотечения в мин.	14,0	12,0	11,0	8,25	6,0
	11,0	11,5	10,5	9,25	8,5
	11,0	12,0	11,5	9,75	5,25
	12,5	10,5	10,0	8,0	6,5
	13,0	11,0	8,5	6,5	6,0
	14,0	10,5	10,0	8,5	7,0
Среднее	12,5	11,25	10,4	8,7	6,2

Таблица 2

Проверяемый материал	Время кровотечения
Surgicel	8,0 мин.
Nu - Knit	5,0 мин.
Кальций - Surgicel	5,5 мин.
Кальций - Nu - Knit	3,3 мин.
Натрий - Surgicel	6,5 мин.
Натрий - Nu - Knit	4,5 мин.

RU 2136319 C1

RU 2136319 C1