



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

235470

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

A 61 K 9/02
A 61 L 15/04

(22) Přihlášeno 19 10 82
(21) (PV 7401-82)

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 15 11 86

(75)
Autor vynálezu

MOŽIŠEK MAXMILIAN RNDr. CSc., POKORNÝ JIŘÍ RNDr. PhMr., OLOMOUČ,
ČERNÝ PAVEL RNDr., BRNO

(54) Hemostatické hemoroidální čípky

Předmět vynálezu patří do oblasti zdravotnictví a týká se hemostatických hemoroidálních čípků, tavitelných při tělesné teplotě. Čípky jsou vytvořeny ze směsi hydrofobního čípkového základu, zvoleného ze skupiny triglyceridů vyšších mastných kyselin C₁₂ až C₁₈, případně hydrofilního čípkového základu, například na bázi polymerů nebo kopolymerů etylénoxidu nebo propylénoxidu, povrchově upravených částic nebo krátkých vláken místního hemostatika v množství 5 až 40 % celkové hmotnosti čípků, přísady bakteriostatika, případně také s adstringentními účinky, použitého v množství 4 až 20 % celkové hmotnosti čípků a místního anestetika v množství 0,05 až 0,5 % celkové hmotnosti.

Složení směsi odpovídá po farmakologické stránce obecným požadavkům na antihemoroidální čípky a je plně vyhovující také z hlediska technologie jejich hromadné výroby. Čípky podle vynálezu jsou určeny především k podpůrné léčbě krvácivých stavů při vnitřních hemoroidech a pooperačních komplikacích.

Vynález se vztahuje na hemostatické hemoroidální čípky, které jsou zdravotně a bakteriologicky nezávadné, tavitelné při tělesné teplotě, vykazují antiseptický a místně anestetický účinek, a jsou zhotoveny ze směsi obsahující hydrofobní nebo hydrofilní čípkový základ, disperzi povrchově upravených částic místního hemostatika například karboxycelulózy, dále přísadu antiseptika, případně bakteriostatika, jako zásaditého gallenu vizmutitého nebo sorbanu draselného a místního anestetika, například cinchocainu nebo procainu.

Při obtížích vyvolaných především vnitřními hemoroidy dochází k častému krvácení a zánětům. Jako léčebný po stup při krvácejících hemoridech přichází v úvahu především chirurgický zásah. Použití farmakologických preparátů představuje léčení podpůrné. Čípky běžně vyráběné pro uvedený účel obsahují protizánětlivá léčiva, místní anestetika, případně látky s nepřímým hemostatickým účinkem, působící cévní kontrakci. Kontaktní místní hemostatika, ve formě čípků kombinovaného složení s již na bázi karboxycelulózy, směsí kyseliny alginové s alkalickými alginany, případně kolagenu se v této aplikaci zatím neprosadila.

Tato skutečnost je zřejmě v souvislosti s nevhodným tvarem místních hemostatik, které jsou zpravidla k dispozici jako plošné útvary nebo trojrozměrný pěnovitý materiál. Jejich fyzikálně-mechanické vlastnosti nevyhovují požadavkům snadného zavádění, zabezpečení kontaktu s krvácejícím povrchem, protizánětlivé a místně anestetické funkce. Vyřešení vícefunkčních místních hemostatických čípků schopných hromadné výroby by bylo nesporným přínosem pro léčbu hemoroidů.

Předpokladem dosažení úspěšného výsledku v praktických aplikacích je splnění celé řady požadavků na jednotlivé komponenty směsi. Použité čípkové základy musí být fyziologicky indiferentní, místně nedráždivé, chemicky a mikrobiologicky stabilní. Jejich vlastnosti nesmí doznat změny v důsledku míchání, formování čípků, přísadou léčiv a v průběhu skladování. V zájmu vyloučení sedimentace dispergovaných částic přísad je zapotřebí, aby tavenina měla při zpracovatelské teplotě značnou viskozitu. Dalším významným hlediskem je malý rozsah plasticity čípkových základů a dostatečná objemová kontrakce, usnadňující vyjímání čípků z formy po vychladnutí.

Čípkové základy jsou podle zdrojů surovin a způsobů přípravy buď přírodní, polosyntetické nebo syntetické, s hydrofobním, případně hydrofilním charakterem. Mezi hydrofobní čípkové základy patří triglyceridy vyšších mastných kyselin C_{12} až C_{18} , převážně však kyseliny laurové. Jsou nerozpustné ve vodě a tají při teplotě 33,5 až 35,5 °C. Jejich tavná teplota se nemění s dobou skladování, rychle tuhnou, mají vyhovující objemovou kontrakci a k interakcím s léčivými prakticky nedochází. Typickými hydrofilními základy čípků jsou polymery a kopolymery etylénoxidu a propylenoxidu o molekulových hmotnostech 1 000 až 2 000.

Nevýhodou polyetylenglykolů jako čípkových základů jsou změny teploty tání, případně měknutí během skladování následkem pokračující polykondenzace a zvýšením molekulové hmotnosti. Kopolymery etylénoxidu a propylenoxidu patří mezi tenzidy s výrazným emulgačním účinkem a jsou dobrými čípkovými základy. Hydrofilní čípkové základy na bázi polymerů etylénoxidu a propylenoxidu jsou však inkompatibilní s některými léčivými, například s kyselinou acetylsalicylovou a fenoly.

Hemostatický účinek karboxycelulózy je na rozdíl od léčiv obsažených v čípcích nezávislý na postupu vstřebávání a přechodu do krevního oběhu. Místní hemostáza je vyvolána kontaktem s povrchem částic karboxycelulózy a probíhá proto velmi rychle. Vliv karboxycelulózy na proces koagulace proteinů krevní plazmy není dosud plně prozkoumán. Podle posledních publikovaných prací urychluje karboxycelulóza významně agregaci krevních buněk, zvláště erytrocytů a vznikem sraženiny zastupující funkci fibrinového trombu vyvolává nepřímou hemostázu. Hemostatický účinek karboxycelulózy a jejich solí značně

klesá po předchozím nabotnutí ve vodě nebo vodných roztocích. Ve skutečnosti však k sekreci tekutin během aplikace v podstatě nedochází, takže hemostáza vyvolaná přítomností karboxycelulózy nemůže být ve větším měřítku ovlivněna. Vstřebávání léčiv má naproti tomu charakter permeace a rezorpce. Její průběh se zpravidla posuzuje podle hladiny léčiva v krvi nebo celkového farmakodynamického projevu. Rychlost rezorpce závisí v prvé řadě na koncentraci léčiva v čípcích. Každé přidání rozpouštědla vede ke snížení osmotického tlaku a zpomalení resorpce.

U tukových základů začíná rezorpce léčiv po roztavení čípků. Přitom má nespornou přednost suspenze pevných částic, nikoli roztok léčiva v čípkovém základu. Rozpustné léčivo se rozorbuje podstatně pomaleji z hydrofilního základu než z hydrofobního. Pro nerozpustné léčivo není mezi oběma předchozími druhy základu z hlediska resorpce podstatného rozdílu. Na postup resorpce má pozitivní vliv přísada emulgátoru, což se vysvětluje snížením povrchového napětí hydrofobního základu a zlepšením smáčivosti.

Léčiva, která se podávají formou čípků mají účinek buď místní nebo celkový. Místní hemostatika jako karboxycelulóza se svým účinkem blíží místním léčivům, avšak s ohledem na odlišnou funkci zaujímají zvláštní postavení. Vývojem hemostatických čípků na bázi disperze částic místního hemostatika, například karboxycelulózy s volnými karboxylovými skupinami nebo z částic až úplně převedenými na soli, dále kombinace kyseliny alginové s alkalickými alfinany, případně modifikovaného kolagenu v čípkovém základu, je třeba najít takové složení účinných a pomocných látek, aby výsledný produkt zaručoval nejen maximální terapeutický efekt, ale byl optimální také z hlediska technologie výroby. Po stránce farmakologické by mělo složení odpovídat obecným požadavkům na antihemoroidální čípky, a proto obsahovat v čípkovém základu nejen disperzi částic místního hemostatika, ale také látky s protizánětlivým, nebo bakteriocidním a místně anestetickým účinkem.

Zásadní problém při vývoji hemostatických čípků pro aplikace v hemoroidálním krvácení, připravených z čípkového základu, karboxycelulózy a ostatních přísad spočívá ve způsobu zabezpečení přímého kontaktu povrchu suspendovaných hydrofilních částic hemostatika s krví. Tomu do značné míry brání obsezení povrchu částic hemostatické karboxycelulózy vrstvou čípkového základu, pronikajícího při výrobě také do jejich mikroporézní struktury.

To má za následek snížení hemostatického účinku v důsledku omezení kontaktní plochy hemostatika. V podstatě se stejnými problémy se setkáváme u hemostatických čípků obsahujících částice jiného typu místního hemostatika, například směsi kyseliny alginové a alginany nebo modifikovaného kolagenu. Z uvedených údajů je zřejmé, že předpokladem úspěšného řešení hemostatických hemoroidálních čípků je především výrazné snížení nežádoucího vlivu čípkového základu na účinnost dispergovaných částic místního hemostatika.

Uvedené nedostatky do značné míry odstraňují hemoroidální, zdravotně nezávadné čípky podle vynálezu, jejichž podstata spočívá v tom, že jsou vytvořeny ze směsi obsahující hydrofobní nebo hydrofilní čípkový základ v množství 55 až 90 % celkové hmotnosti čípků, zvolený ze skupiny triglyceridů vyšších mastných kyselin C_{12} až C_{18} , případně hydrofilní čípkový základ, například na bázi polymerů nebo kopolymerů etylénoxidu nebo propylénoxidu, místní hemostatikum s povrchově upravenými částicemi nebo krátkými vlákny v množství 5 až 40 % celkové hmotnosti čípků, bakteriostatickou, případně také adstringentní přísadu v množství 4 až 20 % a místní anestetikum v množství 0,05 až 0,5 % celkové hmotnosti.

Jako místního hemostatika je použito karboxycelulózy s obsahem karboxylů od 12 do 24 %, přičemž karboxylové skupiny jsou buď volné nebo zčásti až úplně převedené na soli ve formě krátkých vláken o délce 50 až 500 μm .

Místním hemostatikem je mikrokryсталická karboxycelulóza sníženého průměrného polymerního stupně s koncentrací karboxylových skupin od 12 do 24 %, které jsou buď volné nebo zčásti až úplně převedené na soli, a to ve formě prášku s částicemi o velikosti až 50 μm .

Jako místního hemostatika je použito směsi kyseliny alginové s alkalickými algináty, a to ve tvaru prášku s velikostí částic do 50 μm nebo krátkých vláken o délce 50 až 500 μm .

Ochrannou povrchovou vrstvu částic nebo vláken místního hemostatika tvoří étery celulózy středního stupně substituce 0,5 až 1,8 a čistoty nejméně 99,5 %, například hydroxyethylcelulózy, metylcelulózy nebo metylhydroxyethylcelulózy, v množství 1 až 25 % hmotnosti čípků.

Jako baktericidní přísada se použije například zásaditý gallan vizmutitý v množství 4 až 20 % celkové hmotnosti čípků a/nebo kombinace metyl a propylesteru kyseliny 4-hydroxybenzeonové, použité v množství 0,02 až 0,2 %, nebo alkyltrimetylamoniumbromid v množství 0,02 až 0,2 % celkové hmotnosti čípků, rovnoměrně dispergované v celém jejich objemu.

Jako místní anestetikum se použije například cinchocainchlorid nebo procain, dávkovaný v množství 0,05 až 0,2 % celkové hmotnosti čípků, rovnoměrně rozptýlený v celém jejich objemu.

Všechny účinné složky, a jako místní hemostatikum, baktericidní přísada a místní anestetikum jsou soustředěny přednostně v povrchové vrstvě čípků.

Hemostatické hemoroidální čípky podle vynálezu jsou výsledkem předchozího výzkumu zahrnujícího hodnocení hemostatické účinnosti různých aplikačních forem karboxycelulózy, způsoby povrchové modifikace částic hemostatika, vývoj směsí potřebných zpracovatelských vlastností, ověření zdravotní a bakteriologické nezávadnosti. Hemostatické působení některých organických látek, především karboxycelulózy je vysvětlováno kontaktní akcí-
vací agregačního procesu krevních částic.

Na agregaci se podle převládajících názorů podílejí zvláště erytrocyty, vytvářející v krátké době s karboxycelulózou kompaktní sraženinu zastupující funkci fibrinového trombu a tím zastavující krvácení. Případná aktivace a urychlení koagulačního procesu krevních proteinů přítomnou karboxycelulózou nemá podle publikovaných prací pro dosažení hemostázy rozhodující význam. Pro relativní hodnocení účinnosti místních hemostatik byla zvolena technika trombelastografie, které byla dána přednost před koagulometrií z důvodu možnosti získání více charakteristických údajů jedním měřením, jmenovitě času do vzniku trombu, hodnoty maximální elasticity a vlivu hemostatika na průběh následné destrukce trombu.

Porovnávacím trombelastografickým měřením byl nejdříve hodnocen vliv hydrofobního a hydrofilního čípkového základu dříve uvedené specifikace na časový průběh vzniku trombu v nativní venózní krvi. V dalším byly zjišťovány změny rychlosti srážení krve způsobené přísadou stejné hmotnosti částic místního hemostatika po nasycení jejich povrchu čípkovými základy. Tímto způsobem bylo prokázáno, že oba druhy čípkových základů výrazně zpomalují vznik trombu a také nasycení povrchu částic hemostatické karboxycelulózy má za následek pokles její účinnosti. Výsledky trombelastografických měření vedou dále k závěru, že některé z éterů celulózy průměrného stupně substituce 0,5 až 1,5, například hydroxyethylcelulóza, metylcelulóza a metylhydroxyethylcelulóza v pevném stavu proces vedoucí ke vzniku trombu v nativní venózní krvi podstatně urychlují. Mechanismus procesu urychlení tvorby trombu s tím také hemostázy v kapilárním venózním krvácení působením některých éterů celulózy v pevném stavu je předmětem dalšího výzkumu.

Obsazení povrchu a zaplnění pórů částic hemostatické karboxycelulózy molekulami éterů celulózy, jako hydroxyetylcelulózy, metylcelulózy a metylhydroxyetylcelulózy středního stupně substituce od 0,5 do 1,5, zabráňuje pronikání čípkového základu do struktury částic hemostatika při pozdější homogenizaci taveniny čípkové směsi. Současně se zlepšují podmínky pro separaci částic hemostatika od čípkového základu, takže částice hemostatika mohou lépe plnit svoji funkci.

Zdravotní nezávadnost směsi pro přípravu hemostatických hemoroidálních čípků je zajištěna použitím antibakteriálních látek a místních anestetik registrovaných v lékopisech, v dávkách ověřených praxí a doporučených pro uvedenou aplikaci. Pokud jde o samotnou hemostatickou karboxycelulózu, je přírodním polymerem, pozměněným selektivní oxidací po chemické stránce zavedením početných karboxylových funkčních skupin, nejčastěji 14 až 16 % a průměrným polymeračním stupněm sníženým na cca 300. Tyto charakteristiky podmiňují nejen rychlý hemostatický efekt, ale také vstřebatelnost karboxycelulózy tkáněmi v době 2 až 3 týdnů bez žádoucích vedlejších reakcí organismu.

Karboxycelulóza plně vstřebatelná tkáněmi je pod nepřesným označením "oxidovaná celulóza" nebo "regenerovaná oxidovaná celulóza" registrovaná v zahraničních lékopisech, jako v British Pharmacopoeia 1973, s. 87 a US Pharmacopoeia XX, 1980, s. 124. V hemoroidálních čípcích podle vynálezu je v co největší míře využito hemostatického účinku karboxycelulózy, který je úměrný jejímu obsahu v čípkové směsi, dokonalosti povrchové úpravy, použitou modifikační přísadou ze skupiny éterů celulózy a do jisté míry také geometrií rozdělení částic hemostatika.

V průběhu aplikace hemoroidálních čípků nedochází ve větším měřítku k vstřebávání karboxycelulózy, která se po splnění hemostatické funkce z organismu po několika hodinách vylučuje. S podílem karboxycelulózy stoupá viskozita taveniny čípkové směsi a její zpracovatelnost se zhoršuje, což má vliv také na produktivitu výrobního procesu. Obsah karboxycelulózy ve směsi lze proto zvyšovat jen do určité meze, přípustné z technologického hlediska. Větší možnosti funkčního zlepšení hemostatických čípků připouští způsoby modifikace částic přísadami aktivujícími hemostázu.

Biologická nezávadnost směsí pro přípravu hemoroidálních čípků byla hodnocena standardními laboratorními testy na 10 vzorcích kultivovaných 14 dnů při teplotě 37 °C. Po vyočkování nebyla zjištěna přítomnost mikroorganismů, přesahující citlivost mikrobiologického testu, takže hemostatické hemoroidální čípky můžeme pokládat za sterilní. Tento výsledek lze přisoudit působení přítomné antibakteriální látky. S ohledem na předchozí výsledky a předpokládaný účel použití nebude potřebné čípky dodatečně sterilizovat. V několika praktických zkouškách byla s úspěchem ověřena zpracovatelnost směsi hydrofobního a hydrofilního základu s účinnými přísadami specifikovanými v předchozím textu a možnost hromadné výroby hemostatických čípků na běžném technologickém zařízení.

Používaný hydrofobní čípkový základ A 1 je vytvořen na bázi triglyceridů vyšších mastných kyselin, převážně kyseliny laurové a kyseliny stearové. Rozpouštění a dispergaci účinných látek v čípkovém základu urychluje přísada emulgátoru Polynol A, který je monoglyceridem kyseliny palmitové a stearové, čištěným destilací.

Charakteristiky hemostatických hemoroidálních čípků s obsahem místního hemostatika jsou zřejmé z následujících příkladů provedení.

P ř í k l a d 1

Hemostatické hemoroidální čípky tavitelné při tělesné teplotě jsou vytvořeny z homogenní směsi obsahující 825 g hydrofobního čípkového základu A 1, 25 g zdravotně nezávadného emulgátoru Polynol A, 100 g vápenaté soli karboxycelulózy obsahující 15 % karboxylových skupin, přítomné ve formě krátkých vláken délky do 200 μ m s povrchovou úpravou vrstvou hydroxyetylcelulózy středního stupně substituce 1,2 a čistoty minimálně 99,5 %, použité v množství 10 g, dále 100 g zásaditého gallanu vizmutitého a 2,5 g cinchocainchloridu.

P ř í k l a d 2

Hemostatické hemoroidální čípky byly připraveny z homogenní směsi tavitelné při tělesné teplotě, sestávající z 900 g hydrofobního čípkového základu A 1, 25 g zdravotně nezávadného emulgátoru Polynol A, dále 60 g vápenaté soli karboxycelulózy s koncentrací karboxylů 15 %, přítomné ve formě vláken délky do 200 μ m a povrchovou úpravou nánosem metylhydroxyetylcelulózy středního stupně substituce 1,2, čistoty minimálně 99,5 %, použité v množství 6 g, dále 60 g zásaditého gallanu vizmutitého a 2,5 g cinchocainchloridu.

P ř í k l a d 3

Hemostatické hemoroidální čípky zhotovené z homogenní směsi tavitelné při tělesné teplotě, obsahující hydrofobní čípkový základ A 1 v množství 950 g, zdravotně nezávadný emulgátor Polynol A v množství 25 g, dále 100 g vápenaté soli mikrokryсталické karboxycelulózy s koncentrací karboxylových skupin 16 % s částicemi rozměru do 50 μ m povrchově upravenými nánosem 10 g metylhydroxyetylcelulózy středního stupně substituce 1,2 a čistoty minimálně 99,5 %, 2,5 g cetyltrimetylamoniumbromidu a 2,5 g cinchocainchloridu.

P ř í k l a d 4

Hemostatické hemoroidální čípky zhotovené ze směsi tavitelné při tělesné teplotě, sestávající z hydrofilního čípkového základu na bázi polyetylénoxidu o mol. hmotnosti cca 1 000 a kopolymeru etylénoxid-propylenoxid v poměru 3:1, přítomného v množství 950 g, dále 60 g mikrokryсталické karboxycelulózy s 16 % volných karboxylových skupin, jejíž částice mají rozměr do 50 μ m a jsou povrchově upraveny nánosem 10 g metylhydroxyetylcelulózy čistoty minimálně 99,5 % a středního stupně substituce 1,2, dále zásaditého gallanu vizmutitého v množství 40 g a konečně 2,5 g cinchocainchloridu.

P ř í k l a d 5

Hemostatické hemoroidální čípky vytvořené ze směsi hydrofilního čípkového základu, tavitelné při tělesné teplotě, která sestává z polyetylénoxidu molekulové hmotnosti cca 1 000 a kopolymeru etylénoxidpropylenoxid v poměru 3:1, použitých v množství 950 g, dále 60 g práškovité směsi kyseliny alginové a alginanu draselného v poměru 1:1 s velikostí částic do 50 μ m s povlakem hydroxyetylcelulózy čistoty minimálně 99,5 % a středního stupně substituce 1,0 v množství 6 g, metylesteru kyseliny 4-hydroxybenzoové o hmotnosti 2,5 g a 2,5 g cinchocainchloridu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U.

1. Hemostatické hemoroidální čípky, vyznačené tím, že jsou vytvořeny ze směsi obsahující hydrofobní nebo hydrofilní čípkový základ v množství 55 až 90 % celkové hmotnosti čípků, zvolený ze skupiny triglyceridů vyšších mastných kyselin C_{12} až C_{18} , případně hydrofilní čípkový základ, například na bázi polymerů nebo kopolymerů etylénoxidu nebo

propylénoxidu, místní hemostatikum s povrchově upravenými částicemi nebo krátkými vlákny v množství 5 až 40 % celkové hmotnosti čípků, bakteriostatickou, případně také adstringentní přísadu v množství 4 až 20 % a místní anestetikum v množství 0,05 až 0,5 % celkové hmotnosti.

2. Hemostatické hemoroidální čípky podle bodu 1, vyznačené tím, že jako místního hemostatika je použito karboxycelulózy s obsahem karboxylů od 12 do 24 %, přičemž karboxylové skupiny jsou buď volné nebo zčásti až úplně převedené na soli a jsou ve formě krátkých vláken délky 50 až 500 μm .

3. Hemostatické hemoroidální čípky podle bodu 1, vyznačené tím, že místním hemostatikem je mikrokryсталická karboxycelulóza sníženého průměrného polymeračního stupně s koncentrací karboxylových skupin od 12 do 24 %, které jsou buď volné nebo zčásti až úplně převedené na soli, a to ve formě prášku s částicemi o velikosti až 50 μm .

4. Hemostatické hemoroidální čípky podle bodu 1, vyznačené tím, že jako místního hemostatika je použito směsi kyseliny alginové s alkalickými alginany, a to ve tvaru prášku s velikostí částic do 50 μm nebo krátkých vláken o délce 50 až 500 μm .

5. Hemostatické hemoroidální čípky podle bodů 1 až 4, vyznačené tím, že ochrannou povrchovou vrstvu částic nebo vláken místního hemostatika tvoří étery celulózy středního stupně substituce 0,5 až 1,8, a čistoty nejméně 99,5 %, například hydroxyetylcelulóza, metylcelulóza, nebo metylhydroxyetylcelulóza, v množství 1 až 25 % hmotnosti čípků.

6. Hemostatické hemoroidální čípky podle bodů 1 až 5, vyznačené tím, že jako baktericidní a adstringentní přísada se použije například záseditý gellan vizmutitý v množství 4 až 20 % celkové hmotnosti čípků a/nebo kombinace metyl- a propylesteru kyseliny 4-hydroxybenzoové, použité v množství 0,02 až 0,2 %, nebo alkyltrimetylamoniumbromid v množství 0,02 až 0,2 % celkové hmotnosti čípků, rovnoměrně dispergovaných v celém jejich objemu.

7. Hemostatické hemoroidální čípky podle bodů 1 až 6, vyznačené tím, že jako místní anestetikum se použije například cinchoceinchlorid nebo procain, dávkované v množství 0,05 až 0,5 % celkové hmotnosti čípků, rovnoměrně rozptýlené v celém jejich objemu.

8. Hemostatické hemoroidální čípky podle bodů 1 až 7, vyznačené tím, že všechny účinné složky, jako místní hemostatikum, baktericidní přísada a místní anestetikum jsou soustředěny přednostně v povrchové vrstvě čípků.