ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

238016
(11) (B1)

(51) Int. Cl.[4]
A 61 K 6/00
A 61 L 15/04//
A 61 K 9/02

/22/ Přihlášeno 21 05 82
/21/ PV 3748-82

(40) Zveřejněno 14 03 85

(45) Vydáno 15 10 87

(75)
Autor vynálezu
MOŘÍŠEK MAXMILIÁN RNDr. CSc., OLOMOUC, ČERNÝ PAVEL RNDr.,
SMÉKAL MIROSLAV MUDr., PŘIKRYL IVAN MUDr., BRNO

(54) Hemostatické vstřebatelné zubní čípky

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle vynálezu jsou zdravotně nezávadné, sterilizovatelné ionizujícím zářením, tvarovatelné účinkem tlaku a/nebo tělesné teploty a jsou zhotovené ve formě mechanicky pevné mikroporézní struktury, obsahující práškovité nebo vláknité lokální hemostatikum a hemostatickou adhezivní přísadu. Hemostatikem je především karboxycelulóza, která může být zbavena vodorozpustného nízkomolekulárního podílu snížené hemostatické účinnosti nebo může být ve formě mikrokrystalického prášku sníženého průměrného polymeračního stupně. Karboxycelulóza obsahuje 12 až 24 % karboxylových skupin, které jsou buď volné, nebo alespoň částečně převedené na soli. Hemostatikem může být i mikrokrystalický kolagen. Adhezivní přísadou jsou přírodní, polosyntetické nebo syntetické hydrofilní polymery, zejména hydroxyetylcelulóza nebo metylhydroxyetylcelulóza. Čípky mají tvar rotačního paraboloidu, na jehož povrchu jsou vytvořeny drážky, usnadňující uchycení čípku.

Vynález se týká hemostatických vstřebatelných zubních čípků pro stomatologickou chirurgii, které jsou zdravotně nezávadné, sterilizovatelné ionizačním zářením a tvarovatelné působením tlaku a tělesné teploty.

Ve stomatologické praxi se denně vyskytují případy krvácení po extrakci zubů. Mimo celkové terapie je velmi často nutné přistoupit k terapii místní a zasáhnout přímo v krvácejícím zubním alveolu.

Pro další průběh léčení je důležité především rychlé zastavení krvácení a vytvoření krevního koagula, které vyplní extrakční rámu. Přípravek pro tento účel by měl mít výraznou hemostatickou účinnost, značnou sorpční schopnost, mechanickou pevnost a tvarovou stálost umožňující kompresi krvácejícího povrchu.

Dále by měl vykazovat tvarovatelnost působením mírného tlaku nebo tlaku a tělesné teploty. Materiál musí být sterilní, zdravotně nezávadný, nedráždivý, vstřebatelný bez nežádoucích reakcí, podle potřeby také s antiseptickými vlastnostmi.

Hemostáza je výsledkem řady navazujících enzymatických reakcí, vedoucích ke koagulaci fibrinogenu krevní plazmy. Polymerace na fibrin zvyšuje viskozitu prostředí a zesíťování vláknité fibrinové struktury má za následek růst elasticity trombu.

Funkce lokálních hemostatik v procesech odstupňované aktivace koagulačních faktorů není dosud zcela vyjasněna. V souvislosti s výzkumem trombogenity se zjistilo, že některé makromolekulární hydrofilní koloidy urychlují koagulaci krve.

V počátku procesu se zřejmě uplatňuje selektivní adsorpce proteinů krevní plazmy, které zvyšují adhezivitu a rychlost agregace trombocytů. S ohledem na uvedený mechanismus lze předpokládat, že jako hemostatika účinkují látky, které na podkladě adsorpce proteinů zvyšují adhezivitu a urychlují agregaci trombocytů.

V této souvislosti je nepochybně významná velikost účinného povrchu hemostatika. Lokální hemostatika vstřebatelná tkáněmi jsou pro klinické účely velmi výhodná, protože se mohou ponechat in situ v organismu.

Mezi lokálně působící hemostatika patří některé přírodní polymery a jejich deriváty. Známým lokálním hemostatikem je karboxycelulóza, přesněji kopolymer anhydroglukózy a anhydroglukuronové kyseliny, obsahující 12 až 24 % karboxylových skupin.

Vyznačuje se vstřebatelností v tkáních organismu bez vedlejších účinků a aplikuje se buď ve formě tkaniny, pleteniny, vláken nebo prášku, anebo v kombinaci s pomocnými látkami, jak bude dále uvedeno,

Výchozí surovinou je nejčastěji bavlna a regenerovaná vláknitá celulóza. Karboxycelulóza připravená selektivní oxidací primárních alkoholických skupin vyžaduje skladování při snížené teplotě z důvodu termooxidační degradace a poklesu mechanické pevnosti. Její hemostatický účinek se snižuje po navlhčení vodou nebo vodnými roztoky.

Z éterů celulózy byl zjištěn hemostatický účinek u karboxymethylcelulózy a karboxypropylcelulózy. Volné karboxylové skupiny jsou příčinou nerozpustnosti obou těchto éterů celulózy ve vodě. Při styku s krví dochází pouze k bobtnání za přechodu do gelovitého stavu.

Další známou skupinou lokálních hemostatik jsou proteiny. Vstřebatelná fibrinová pěna, získaná frakcionací lidské plazmy, se obvykle kombinuje s trombinem, aby se zvýšil její hemostatický účinek.

Pro praktické aplikace jsou významná lokální hemostatika odvozená od kolagenu. Vstřebatelné pěnovité kolagenové materiály se získávají lyofilizací hydrogelu. Také u nich se doporu-

čuje přísada trombinu, nejlépe až před aplikací. Mikrofibrilární kolagen se připravuje působením zředěných kyselin na kolagen různého původu.

Fibrily se mechanicky dělí na fragmenty nepatrné velikosti, aniž by přitom došlo ke změnám molekulární struktury. Kolagen zlepšeného hemostatického účinku lze získat esterfikací a zesítěním reakcí s dialdehydy.

Nepřímý hemostatický účinek alfa-kyanakrylátů spočívá v polymeraci těchto monomerů při jejich styku s tkání, vytvořením povlaku působícího jako mechanická zábrana krvácení.

Také soli polyakrylové kyseliny byly doporučeny jako lokální hemostatika. Celulózová vlákna, impregnovaná roztokem vápenaté soli kyseliny akrylové, získávají následnou polymerací hemostatické vlastnosti.

Modifikovaná lokální hemostatika využívají pomocné látky, především pojiva a změkčovadla; USP č. 2,914 444 a 3,122 479 popisují kompozitní hemostatické materiály vyrobené na bázi volné karboxymethylcelulózy, karboxypropylcelulózy a karboxycelulózy.

Pro účely změkčení se doporučuje přísada glycerolu, propylenglykolu, sorbitu, polyetylen glykolu a jako aplikační formy se uvádějí povlaky, lehčené vrstvy, vlákna, prášky, tyčinky, gely a pasty.

Také je již známé použití karboxycelulózy, přesněji kopolymeru anhydroglukózy a anhydrogelukuronové kyseliny ve formě tkaniny, vláken nebo prášku v kombinaci s pojivem. Například karboxycelulózová tkanina je obalena pojivovou směsí obsahující práškovou nebo/a vlákennou karboxycelulózu, anebo jsou ojednocená karboxycelulózová vlákna rozmístěna v pojivu rozpustném ve vodě a z takto vytvořené směsi je zhotoven plošný nebo trojrozměrný útvar, který se ve své tloušťce sestává z jedné nebo několika vrstev lišících se pojivem nebo/a přísadami.

Také je známo použití karboxycelulózových vláken nebo/a prášku při výrobě hemostatické hmoty, jejíž forma provedení je dána účelem použití, zejména kostní tmel obsahující vedle karboxycelulózy pojivo a změkčovadlo.

Jak již bylo uvedeno, mezi aplikační formy lokálních hemostatik patří práškovité látky, vlákna, pleteniny nebo tkaniny a pojené útvary plošné nebo trojrozměrné. Pro značnou část aplikací v klinické praxi, sledujících dosažení hemostázy ve větších plochách, uvedené materiály svými utižnými vlastnostmi dobře vyhovují.

Zcela odlišné podmínky však nastanou, když se aplikují v tělních dutinách, jak je tomu například ve stomatologické chirurgii. Pro tyto účely je nutno většinou z plošného hemostatika oddělit část postačující svým rozměrem pro velikost dutiny a upravit ji na potřebný tvar.

Tím dojde k porušení sterility, a tím i k potřebě resterilizace zůstatku hemostatika. Podobně je třeba postupovat při zhotovení hemosatických tělísek z vláknitého materiálu. Tyto práce navíc znamenají ztrátu času a probíhají za nesterilních podmínek.

Značná propustnost nedovoluje vždy plné využití vlákenného materiálu v doplňující funkci difuzní zábrany v počátečním stádiu hemostázy.

Hemostatika ve tvaru odstřižků a smotků nemají potřebnou tvarovou stálost, soudržnost a mechanickou pevnost. V důsledku toho nevyhovují pro kompresi krvácejícího kostního povrchu a jejich retence v zubním alveolu je minimální, protože po nasycení krví velmi snadno vypadávají.

To vyžaduje překrytí klasickým mulovým tampónem, který je třeba po určité době sejmout. Přitom se často vyjme i použitý lokálně hemostatický materiál.

Uvedené nevýhody odstraňují hemostatické vstřebatelné zubní čípky pro stomatologickou chirurgii, které jsou zdravotně nezávadné, sterilizovatelné ionizačním zářením, tvarovatelné účinkem tlaku nebo současným působením tlaku a tělesné teploty a jejich podstata spočívá podle vynálezu v tom, že jsou zhotoveny z práškovitého nebo vláknitého lokálního hemostatika, jímž je karboxylulóza, to je kopolymer anhydroglukózy a anhydroglukuronové kyseliny, a/nebo mikrokrystalický kolagen, a toto hemostatikum vytváří s hydrofilní a také hemostatickou adhezivní přísadou, například s hydroxyetylcelulózou nebo metylhydroxyetylcelulózou, mechanicky pevnou mikroporézní strukturu s velkou účinnou plochou povrchu a sorpční schopností.

Karboxycelulóza je selektivně oxidovaná celulóza bavlněného původu, zejména gázovina a lintry, popřípadě i regenerovaná celulóza, s obsahem 12 až 24 % karboxylových skupin a je ve formě volné kyseliny nebo její soli, například alkalické, amonné nebo soli alkalických zemin, přičemž je zbavena nízkomolekulárního vodorozpustného podílu o menší hemostatické účinnosti.

Karboxycelulóza může být i v mikrokrystalické formě se sníženou hodnotou průměrného polymeračního stupně. Mikrokrystalický kolagen je modifikovaný esterifikací nebo je chemicky zesíťovaný.

Použije-li se hemostatikum ve formě vláken, potom jejich nejvýhodnější délka je v rozmezí 0,1 až 3 mm. Vzájemné propojení vláken nebo prášku hemostatika v mechanicky pevnou mikroporézní strukturu, mající schopnost sorpce krve a tvarovatelnost působením tlaku při aplikaci, je vytvořeno hydrofilní, hemostatickou adhezivní přísadou, například alkalickými alginany, hydroxyetylcelulózou, metylcelulózou, metylhydroxyetylcelulózou nebo polyvinylpyrrolidonem, anebo směsí hydrofilních termoplastických reakčních produktů etylenoxidu nebo propylenoxidu s vyššími mastnými alkoholy, kyselinami a estery, například oxyetylovaným mastným alkoholem obsahujícím alespoň 90 % hmot. etylenoxidu nebo kopolymerem etylenoxidu s propylenoxidem.

Vícesložková mikroporézní struktura hemostatických vstřebatelných zubních čípků může obsahovat další přísady, jako hydrofilní změkčovadla ze skupiny glykolů nebo polyglykolů, antiseptika nebo lokální anestetika.

Hemostatikum a ostatní přísady jsou buď stejnoměrně rozmístěné v mikroporézní struktuře čípků, anebo jsou tyto vytvořeny nejméně ze dvou spolu soudržných částí nebo vrstev rozdílného materiálového složení.

Hodnocením časného průběhu koagulace krve v kontaktu s karboxycelulózou rozdílného průměrného polymeračního stupně a různé distribuce molekulových hmotností bylo prokázáno, že nízkomolekulární frakce karboxycelulózy zmenšuje její hemostatický účinek.

V zájmu vyloučení uvedeného poklesu bylo proto v případě hemostatických vstřebatelných zubních čípků použito karboxycelulózy zbavené extrakcí nízkomolekulárního rozpustného podílu.

Z výzkumných prací také vyplývá, že vlákna hemostatické karboxycelulózy, opatřená povlakem uvedených hydrofilních koloidů, podstatně lépe odolávají termooxidačnímu stárnutí a po delší dobu zachovávají své vlastnosti.

Tyto přednosti se vztahují i na materiál vytvářející mikroporézní strukturu hemostatických vstřebatelných zubních čípků.

Tvarovou stabilitu čípků při aplikaci a rychlost vstřebávání hemostatické adhezívní přísady lze podle potřeby pozměnit částečným zesíťováním s malými podíly dialdehydů, například s glutaraldehydem nebo u některých typů působením ionizačního záření v dávkách 10 až 100 kGy.

Vícesložkový porézní materiál zubních čípků, tvarovatelný působením tlaku; může mít různé měrné hmotnosti v rozsahu 100 až 800 kg/m^3 a tomu odpovídající velikosti efektivního povrchu, fyzikálně mechanické, sorpční a hemostatické vlastnosti.

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky je možné vytvořit také z vícesložkového materiálu, obsahujícího kromě práškovitého nebo vláknitého hemostatika zdravotně nezávadnou adhezivní přísadu, tavitelnou a měknoucí v okolí teploty 35 °C, která má schopnost vzájemně spojovat částice hemostatika do trojrozměrné mikroporézní struktury požadovaného geometrického tvaru, schopné plastické deformace malým tlakem při aplikaci nebo současným působením tlaku a teploty organismu.

Podíl adhezivní přísady, která nesmí snižovat hemostatickou účinnost a je zvolená ze ze skupiny vstřebatelných hydrofilních polymerů etylenoxidu a propylenoxidu, popřípadě jejich reakčních produktů s vyššími mastnými kyselinami, alkoholy nebo estery, může být v rozsahu 10 až 80 % celkové hmotnosti kombinovaného materiálu hemostatických vstřebatelných zubních čípků. Tím je umožněna jistá variabilita hemostatického účinku a fyzikálně-mechanických vlastností čípků.

Tvar a velikost těchto čípků byly navrženy na základě klinických testů, zaměřených na dosažení co nejlepších funkčních vlastností a zjednodušení manipulace při jejich aplikaci. Tvar čípků odpovídá tvaru zubního alveolu.

Při tvarovatelnosti porézního materiálu lze pro všechny případy použití vystačit se dvěma velikostmi. Čípky podle vynálezu jsou ve všech rozměrech o 10 až 30 % větší než je průměrná velikost alveolu, takže jejich stlačením se dosáhne dokonalého vyplnění alveolu.

Geometrický tvar čípků lze popsat jako rotační paraboloid nebo jako paraboloid, jehož základnu tvoří elipsa s poměrem poloos 1,5 : 1,0 a jehož výška je dvojnásobkem průměru základny nebo delší osy základní elipsy. V části povrchu paraboloidu, blízké základně, jsou na obou protilehlých stranách vytvořeny paralelní drážky, usnadňující uchopení čípku pinzetou.

Výběr vhodných druhů pomocných látek byl proveden na základě výsledků laboratorních testů jejich trombogenity. Mezi zdravotně nezávadné adhezivní přísady hemostatických vstřebatelných zubních čípků s prokázanou, avšak rozdílnou aktivitou v procesu hemostázy patří především některé étery celulózy středních stupňů substituce od 0,5 do 1,8 a čistoty nejméně 99.5 %.

Mimo již uvedenou metylhydroxyetylcelulózu je to metylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, etylhydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a metylhydroxypropylcelulóza; z přírodních polymerů potom kyselina alginová a její alkalické soli. Termoplastickými vlastnostmi se vyznačují polymery a kopolymery etylenoxidu, popřípadě propylenoxidu, oxyetylované vyšší mastné alkoholy, kyseliny a étery.

Výsledky experimentálního výzkumu na zvířatech prokázaly, že čípky podle vynálezu se úplně vstřebávají v době 7 až 14 dnů, přičemž nebyla zjištěna nežádoucí rekce v organismu.

Navržené čípky přinášejí podstatné výhody při aplikaci ve srovnání s dosavadním stavem. Díky jejich tvaru, odpovídajícímu statistickému průměru geometreie dutin po extrakci zubů, a deformační schopnosti vyvinutého porézního vícesložkového hemostatického materiálu se čípky snadno zavádějí a po dobu své funkce jsou dobře fixovány.

Použité pomocné látky splňují požadavky zdravotní nezávadnosti, zajišťují v požadované míře snášenlivost s organismem a mikroporézní struktura čípků zlepšuje přístupnost hemostatika v povrchové vrstvě nebo v celém objemu čípků pro kapilární sorpci a difuzi krve.

Výhody vynálezu lépe vyniknou z popisu příkladů provedení zubních čípků.

P ř í k l a d 1

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky o porézní, avšak kompaktní struktuře potřebné

mechanické pevnosti a tvarovatelnosti jsou vytvořeny z několikakomponentní směsi, jejíž základní součásti je lokálně hemostatická karboxycelulóza obsahující 16 % karboxylových skupin převedených na vápenatou sůl.

Karobxycelulóza je připravena selektivní oxidací bavlněné gázy, zbavena nízkomolekulárního vodorozpustného podílu a přeměněna na vlákninu průměrné délky 1 až 3 mm a použita v množství 80 % celkové hmotnosti směsi.

Adhezivní přísadou je vodorozpustná hydroxyetylcelulóza středního stupně substituce 1,2 a čistoty nejméně 99,5 %, zdravotně nezávadná a vstřebatelná tkáněmi a je použita v množství 18 % celkové hmotnosti.

Solubilizační přísadou je zdravotně nezávadný oxyetylovaný olejan sorbitolu v čistotě podle lékopisu, dávkovaný v množství 2 % celkové hmotnosti směsi.

Adhezivní přísada, kterou je hydroxyetylcelulóza, je po vytvarování čípků převedena do zesíťovaného nerozpustného stavu účinkem ionizačního záření v dávce 25 až 50 kGy. Vakuovou mrazovou sublimací se získá mikroporézní struktura o vysoké sorpční schopnosti, potřebné mechanické pevnosti a tvarovatelnosti. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky se po uzavření do radiačně stabilních obalů sterilizují ionizačním zářením.

P ř í k l a d 2

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky o kompaktní mikroporézní struktuře, potřebné mechanické pevnosti a tvarovatelnosti, s prodlouženou dobou rezistence k tělním tekutinám jsou vytvořeny z vícekomponentní směsi obsahující jako základní funkční součást lokální hemostatikum, kterým je karboxycelulóza obsahující 16 % karboxylových skupin převedených na vápenatou sůl, připravená selektivní oxidací bavlněných lintrů, zbavená vodorozpustného nízkomolekulárního podílu a použitá v množství 80 % celkové hmotnosti směsi.

Adhezivní přísadou je v mikroporézní struktuře zdravotně nezávadná metylhydroxyetylcelulóza středního stupně substituce 1,5 a čistoty nejméně 99,5 %, jejíž podíl činí 11,8 % hmotnosti směsi.

Výslednou tuhost čípků snižuje přísada 8 % zdravotně nezávadného propylenglykolu, působícího jako polární změkčovadlo. Pro účely zesíťování, a tím snížení rozpustnosti v krevní plazmě je přidáno 0,2 glutaraldehydu, který za zvýšené teploty reaguje s hydroxylovými skupinami karboxycelulózy a metylhydroxyetylcelulózy za vzniku příčných chemických vazeb mezi makromolekulami.

Zesíťovaná mikroporézní struktura dodává hemostatickým vstřebatelným zubním čípkům zlepšené fyzikálně-mechanické vlastnosti, snižuje jejich rozpustnost a přispívá k dobré fixaci čípků po dobu jejich hemostatické funkce.

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky, uzavřené do obalů z radiačně stabilního materiálu, se sterilizují ionizačním zářením.

P ř í k l a d 3

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky o potřebné mechanické pevnosti, tvarovatelné při tělesné teplotě, byly vytvořeny ze směsi, jejíž podstatnou funkční složkou je lokální hemostatikum, kterým je práškovitá mikrokrystalická karboxycelulóza sníženého průměrného polymeračního stupně, obsahující 16 % karboxylových skupin ve formě vápenaté soli, přítomná v množství 32 % celkové hmotnosti směsi.

Termoplastickou adhezivní přísadou je kombinace oxyetylovaného vyššího mastného **alkoholu**

s obsahem 90 % etylenoxidu, použitého v množství 40 % celkové hmotnosti a 28 % polyetylenglykolu o průměrné molekulové hmotnosti 1 000. Obě uvedené komponenty jsou zdravotně nezávadné, nedráždivé a vstřebatelné bez nežádoucích reakcí.

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky termoplastických vlastností jsou sterilizovány v obalu dostatečné radiační stability účinkem ionizačního záření.

P ř í k l a d 4

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle příkladů 1, 2 a 3 se doplní rovnoměrně rozptýlenou přísadou lokálního antiseptika, kterým je /1-karbetoxy/pentadecyltrimetylamoniumbromid a/nebo hexadecyltrimetylamoniumbromid v množství 0,02 až 0,05 % celkové hmotnosti směsi.

P ř í k l a d 5

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle příkladů 1, 2 a 3 jsou vytvořeny z vícekomponentní směsi obsahující navíc přísadu lokálního anestetika, kterým je cinchocain chlorid v množství 0,1 až 0,4 % celkové hmotnosti.

P ř í k l a d 6

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky porézní struktury a potřebné mechanické pevnosti, popřípadě tvarovatelnosti jsou vytvořeny ze směsi obsahující jako hemostatickou složku vláknitý mikrokrystalický kolagen, jehož karboxylové skupiny jsou zčásti převedeny na alkalické soli, použitý v množství 75 % celkové hmotnosti čípků, obsahující dále adhezivní přísadu zdravotně nezávadné hydroxyetylcelulózy středního stupně substituce 1,2 a čistoty minimálně 99,5 %, použité v množství 10 % celkové hmotnosti čípků.

Tuhost mikroporézního materiálu hemostatických zubních čípků je snížena přísadou 15 % zdravotně nezávadného polárního změkčovadla, kterým je polyetylenglykol průměrné molekulové hmotnosti 300.

Mikrovlákna kolagenu a pojiva jsou zesíťována reakcí s 0,2 % glutaraldehydu, kterou vznikají příčné vazby mezi makromolekulami obou uvedených komponent.

Připravené hemostatické zubní čípky se sterilizují působením ionizujícího záření v dávkách 25 kGy v obalu ze zdravotně nezávadného a radiačně stabilního plastu.

P ř í k l a d 7

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky porézní struktury a požadované mechanické pevnosti s možností tvarování při aplikaci jsou vytvořeny ze směsi podle příkladu 6 s tím, že hemostatický mikrovláknitý kolagen je esterifikován metanolem v prostředí 0,1 n kyseliny chlorovodíkové a je dále modifikován zesítěním reakcí s 0,2 % glutaraldehydu ještě před zamícháním do směsi s adhezivem a polárním změkčovadlem.

P ř í k l a d 8

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky porézní struktury a požadovaných mechanických vlastností, poskytující možnost tvarování při aplikaci jsou zhotoveny ze směsi obsahující jako lokální hemostatikum kombinaci vláknité karboxyćelulózy s 16 % karboxylových skupin převedených neutralizací na Ca-sůl a zbavené vodorozpustného nízkomolekulárního podílu, použité v množství 35 % celkové hmotnosti čípků a 35 % mikrokrystalického kolagenu, jehož karboxylové skupiny jsou také přeměněny na Ca-sůl.

Směs tvořící hemostatické zubní čípky obsahuje dále adhezivní přísadu 10 % zdravotně

nezávadné hydroxyetylcelulózy středního stupně substituce 1,2 a čistoty minimálně 99,5 %. Jako polárního změkčovadla je použito 20 % polyetylenglykolu střední molekulové hmotnosti 300 v čistotě požadované lékopisem.

Hemostatické vstřebatelné zubní čípky jsou sterilizovány ionizujícím zářením v obalu z plastického materiálu dostatečné radiační stability.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky, které jsou zdravotně nezávadné, sterilizovatelná ionizujícím zářením, tvarovatelné účinkem tlaku nebo současným působením tlaku a tělesné teploty, vyznačené tím, že jsou zhotoveny z práškovitého nebo vláknitého hemostatika, kterým je karboxycelulóza, to je kopolymer anhydroglukózy a anhydroglukuronové kyseliny, a/nebo mikrokrystalický kolagen, použitých v množství 20 až 90 % celkové hmotnosti čípků, a toto hemostatikum vytváří s hydrofilní, také hemostatickou adhezivní přísadou, například hydroxyetylcelulózou nebo metylhydroxyetylcelulózou, které jsou přítomny v množství 5 až 80 % celkové hmotnosti čípků, mechanicky pevnou mikroporézní strukturu s velkou účinnou plochou povrchu a značnou sorpční schopností.

2. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodu 1, vyznačené tím, že karboxycelulóza je připravena selektivní oxidací celulózy bavlněného původu, zejména gázy nebo lintrů, a obsahuje 12 až 24 % karboxylových skupin, které jsou buď volné, nebo alespoň částečně převedené na soli, například alkalické, amonné nebo alkalických zemin.

3. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 1 a 2, vyznačené tím, že karboxycelulóza je zbavena vodorozpustného nízkomolekulárního podílu snížené hemostatické účinnosti.

4. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodu 1, vyznačené tím, že karboxycelulóza je ve formě mikrokrystlaického prášku sníženého průměrného polymeračního stupně a tato je buď s volným karboxylovými skupinami, nebo alespoň částečně převedenými na soli alkalické, amonné nebo alkalických zemin.

5. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodu 1, vyznačené tím, že mikrokrystalický kolagen je modifikovaný esterifikací nebo chemickým zesítěním, například reakcí s dialdehydy nebo dimetylolovými sloučeninami.

6. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 1 až 5, vyznačené tím, že hemostatická adhezivní přísada, představující 5 až 35 % hmotnosti čípků, je zvolena ze skupiny zdravotně nezávadných přírodních, polosyntetických nebo syntetických hydrofilních polymerů, jako jsou například étery celulózy, hemicelulózy, polyvinylpyrrolidon nebo polyvinylalkohol.

7. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 1 až 5, vyznačené tím, že hemostatická adhezivní přísada, představující 10 až 80 % hmotnosti čípků, je zvolena ze skupiny zdravotně nezávadných hydrofilních polymerů etylenoxidu nebo propylenoxidu nebo jejich reakčních produktů s vyššími mastnými alkoholy, kyselinami nebo estery, například polyetylenglykol s průměrnou molekulovou hmotností 1 000 nebo oxyetylovaný vyšší mastný alkohol s 90 % etylenoxidu nebo jejich směsi, přecházející při tělesné teplotě do plastického stavu.

8. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 1 až 7, vyznačené tím, že mikroporézní struktura je vícesložková a obsahuje přísadu 0,5 až 5,0 % solubilizátoru ze skupiny zdravotně nezávadných neionogenních tenzidů, zejména oxyetylovaný olejan sorbitolu nebo monoglycerid vyšší mastné kyseliny.

9. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 1 až 6, vyznačené tím, že mikroporézní struktura obsahuje přísadu hydrofilního, zdravotně nezávadného změkčovadla ze skupiny glykolů nebo polyglykolů v množství 5 až 25 % celkové hmotnosti.

10. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 1 až 9, vyznačené tím, že mikroporézní struktura obsahuje přísadu antiseptika, lokálního anestetika a/nebo antibiotika.

11. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 1 až 10, vyznačené tím, že adhezivní přísada je v čípku převedena do zesíťovaného stavu reakcí s dialdehydy nebo dimetylolovými sloučeninami.

12. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 1 až 12, vyznačené tím, že adhezivní přísada je v čípku převedena do zesíťovaného stavu absorpcí energie ionizujícího záření.

13. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 1 až 12, vyznačené tím, že mikroporézní struktura je vytvořena alespoň ze dvou souvisejících vrstev nebo oblastí rozdílného obsahu hemostatika, popřípadě ostatních složek.

14. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 1 až 13, vyznačené tím, že mikroporézní struktura čípku má tvar rotačního paraboloidu, jehož výška je větší než průměr základny.

15. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 1 až 13, vyznačené tím, že mikroporézní struktura čípku má tvar paraboloidu, jehož základnou je elipsa a jehož výška je větší než delší osa základové elipsy.

16. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 14 až 16, vyznačené tím, že mikroporézní struktura čípku je ve všech rozměrech o 10 až 30 % větší než průměrná velikost zubního alveolu.

17. Hemostatické vstřebatelné zubní čípky podle bodů 14 až 16, vyznačené tím, že mikroporézní struktura čípku je na protilehlých částech povrchu paraboloidu, a to paralelně s jeho osou, opatřena dvěma drážkami ústícími do základny paraboloidu.