



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129196** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)
A61B 7/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2018 04076</p> <p>(22) Дата подання заявки: 16.04.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.10.2018</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.10.2018, Бюл.№ 20</p>	<p>(72) Винахідник(и): Погорєлов Максим Володимирович (UA), Дейнека Володимир Миколайович (UA), Калінкевич Оксана Володимирівна (UA), Калінкевич Олексій Миколайович (UA), Данильченко Сергій Миколайович (UA), Олешко Олександр Миколайович (UA), Любчак Ірина Володимирівна (UA), Скляр Анатолій Миколайович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA), ІНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЇ ФІЗИКИ НАН УКРАЇНИ, вул. Петропавлівська, 58, м. Суми, 40030 (UA)</p>
--	---

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ МІСЦЕВОГО ГЕМОСТАТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ ДЛЯ ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧІ З ПАРЕНХІМАТОЗНИХ ОРГАНІВ

(57) Реферат:

Спосіб отримання місцевого гемостатичного матеріалу для зупинки кровотечі з паренхіматозних органів у формі губки, що включає отримання гелю хітозану з молекулярною масою від 200 до 700 кДа шляхом розчинення хітозану в кислоті. Як кислоту застосовують оцтову або аскорбінову, або молочну, або щавлеву кислоту, а в отриманому гелі, з концентрацією діючої речовини від 1 % до 10 %, розчиняють 5 % транексамову кислоту (вагове співвідношення хітозану та транексамової кислоти 2:1), після чого гель заморожують при температурі -25 °С протягом 24 год. і висушують у камері ліофільної сушарки при температурі +20 °С та атмосферному тиску від 0,1 Па протягом 24 годин.

UA 129196 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до місцевих гемостатичних матеріалів, що дозволяють зупинити кровотечу з пошкоджених паренхіматозних органів, таких як печінка, селезінка, нирки, як під час невідкладної хірургічної допомоги так і для забезпечення надійного гемостазу в умовах планової чи ургентної хірургії, гінекології, урології, травматології, при виконанні відкритих чи ендоскопічних втручань.

Відомий спосіб зупинки кровотечі з паренхіматозних органів "TachoComb"® Nycomed Austria GmbH, (патент США US 6733774 B2), в якому використовують гемостатичний матеріал, що містить колаген з сухожилків коня, ліофілізований фібриноген людини, тромбін з крові бика, апротинін з легенів бика. Зупинка кровотечі здійснюється шляхом аплікації пластини на ранову поверхню. При контакті з кров'ю з пластини вивільнюються тромбін, що перетворює фібриноген у фібрин, апротинін перешкоджає передчасному фібринолізу плазміном. "TachoComb" склеюється з рановою поверхнею і утворює водо- та повітрянонепроникний шар.

Проте використання ксеногенних компонентів в даному гемостатичному матеріалі несе ризик зараження вірусними та пріонними захворюваннями. Білки тваринного походження можуть призвести до алергічної реакції у вигляді ангіоневротичного набряку, кропивниці чи анафілактичного шоку, особливо при повторному застосуванні. Використання пластин "TachoComb" може призвести до загальних проявів у вигляді нудоти, блювання, відчуття здавлювання в грудях, бронхоспазму, артеріальної гіпотензії, тахікардії, гіпертермії. У разі попадання препарату внутрішньосудинно можливий розвиток тромбоемболії, Також можлива місцева реакція у вигляді відчуття печіння у місці застосування. Пластини "TachoComb" мають лише одну робочу поверхню, що ускладнює використання при ранах неправильної форми.

Також відомий спосіб зупинки кровотечі, в якому як кровозупинний матеріал використовують гемостатичну багат шарову пов'язку з хітозаном у формі гелю з молекулярною масою від 200 до 700 кДа, який отриманий шляхом розчинення хітозану в кислоті (Патент України на корисну модель № 105516 від 23.03.2016 р.).

Даний спосіб отримання гемостатичного матеріалу є найбільш близький по технічній суті та очікуваному результату і його вибрано за прототип.

Однак даний спосіб та матеріал, що отриманий за цим способом, може бути використаний лише для зупинки зовнішньої кровотечі з периферичних судин. Тому як хітозан наносять на багат шарову пов'язку, основою якої є марля, целюлоза, колаген, то її неможливо залишити внутрішньочеревинно на пошкодженому органі, це може призвести до формування сполучнотканинної капсули, відторгнення матеріалу чи навіть абсцесу черевної порожнини.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення такого способу отримання місцевого гемостатичного матеріалу, при якому матеріал, отриманий за цим способом, міг би ефективно застосовуватися для зупинки кровотечі з паренхіматозних органів та який можна безпечно залишати у межах черевної порожнини.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб отримання місцевого гемостатичного матеріалу для зупинки кровотечі з паренхіматозних органів, який включає отримання гелю хітозану з молекулярною масою від 200 до 700 кДа шляхом розчинення хітозану в кислоті, згідно з корисною моделлю, як кислоту застосовують оцтову або аскорбінову, або молочну, або щавлеву кислоту, а в отриманому гелі, з концентрація діючої речовини від 1 % до 10 %, розчиняють 5 % транексамову кислоту (вагове співвідношення хітозану та транексамової кислоти 2:1), після чого гель заморожують при температурі - 25° С протягом 24 год., а потім висушують у камері ліофільної сушарки при температурі +20° С та атмосферному тиску від 0,01 атм. протягом 24 годин.

Використання способу, що заявляється з усіма суттєвими ознаками, включаючи відмінні, дозволяє виготовити такий матеріал, який може зупинити кровотечі з паренхіматозних органів. Використання ліофільно висушеного хітозану дозволяє швидко сорбувати рідку частину крові, що приводить до концентрації формених елементів крові, зокрема еритроцитів та тромбоцитів, у ділянці розриву судини. У подальшому відбувається адгезія еритроцитів та тромбоцитів на поверхні губки та швидке формування тромбу на місці травми, що приводить до зупинки кровотечі. Транексамова кислота через конкурентне інгібування активатора плазміногену не дозволяє фібринолітичній системі зруйнувати свіжий тромб. Таким чином, заявлюваний спосіб виготовлення місцевого гемостатичного матеріалу дозволяє вирішити поставлену задачу.

Відсутність каркасного матеріалу (пов'язки, нетканих волокон тощо) дозволяє безпечно залишати дану хітозанову губку у черевній порожнині. Дана губка з обох сторін має робочу поверхню що дозволяє інтраопераційно проводити її моделювання та аплікацію залежно від розмірів та форми рани.

Спосіб здійснюється наступним чином.

За основу використовується розчин хітозану зі ступенем деацетилювання 85-92 % у вигляді гелю з концентрацією діючої речовини від 1 до 10 % і молекулярною масою від 200 до 700 кДа. Для розчинення хітозану та створення гелю застосовується оцтова кислота, аскорбінова, молочна чи щавлева кислоти. В отриманому гелі розчиняється 5 % транексамова кислота у ваговому співвідношенні хітозану та транексамової кислоти 2:1, далі заморожується за температури -25°C протягом 24 годин. Заморожені зразки висушуються у камері ліофільної сушарки при температурі $+20^{\circ}\text{C}$ та атмосферному тиску від 0,1 Па. протягом 24 годин. В результаті отримують хітозанову високопористу, помірно еластичну губку.

Приклад конкретного виконання способу.

2 г хітозану з молекулярною масою 300 кДа і ступенем деацетилювання 89 % розчиняють в 100 мл 1 % водного розчину оцтової кислоти. Для цього порошок хітозану вказаної маси додають до 50 мл дистильованої води, перемішують до утворення однорідної суспензії. До утвореної суспензії додають 50 мл 2 % водного розчину оцтової кислоти, перемішують на водяній бані 60°C протягом 1 год. Розчин хітозану залишають при кімнатній температурі на добу без перемішування для дегазації розчину. До 25 мл розчину хітозану додають 5 мл 5 % водного розчину транексамової кислоти (вагове співвідношення хітозану та транексамової кислоти 2:1) та перемішують. Розчин хітозану з транексамовою кислотою заморожують при -25°C 24 год. і ліофільно висушують у вакуумі (0,1 Па) при температурі $+20^{\circ}\text{C}$ протягом 24 год.).

Приклад застосування способу в лабораторних умовах.

Експериментальні дослідження. Були використані 10 кролів породи "Шиншила" вагою 4,5-5 кг.

Наркотизований кролик укладався на спину. Після попереднього гоління шерсті виконували верхньосерединну лапаротомію поширено розсікаючи шкіру, підшкірну клітковину, білу лінію живота та очеревину протягом 2,5-3,0 см. В рану виводили ліву медіальну частку печінки в центральній частині якої тупим шляхом за допомогою кровоспинного затискача Більрота зруйнували паренхіму печінки разом з кровонесними судинами на ділянці $1,0 \times 1,0 \times 1,0$ см. Після появи кровотечі проводили аплікацію хітозанової губки з пальцевим тисненням до повної зупинки кровотечі, що не перевищувала 5 хв. Після закінчення експозиції пов'язку забирали, кровотеча не відновлювалась.

Кровотеча була зупинена в усіх лабораторних тварин. Використання даного матеріалу дозволило провести повну зупинку кровотечі без негативного впливу на оточуючі тканини та відсутності системних проявів.

Матеріал, який отриманий за даним способом, повністю зупиняє кровотечу, зручний у використанні, не впливає на оточуючі тканини, не викликає розвитку системних ускладнень, має незначну собівартість для промислового виробництва та може використовуватись, як у плановій, так і невідкладній хірургії, гінекології, урології, травматології при виконанні відкритих чи ендоскопічних утручаннях.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб отримання місцевого гемостатичного матеріалу для зупинки кровотечі з паренхіматозних органів у формі губки, що включає отримання гелю хітозану з молекулярною масою від 200 до 700 кДа шляхом розчинення хітозану в кислоті, який **відрізняється** тим, що як кислоту застосовують оцтову або аскорбінову, або молочну, або щавлеву кислоту, а в отриманому гелі, з концентрацією діючої речовини від 1 % до 10 %, розчиняють 5 % транексамову кислоту (вагове співвідношення хітозану та транексамової кислоти 2:1), після чого гель заморожують при температурі -25°C протягом 24 год. і висушують у камері ліофільної сушарки при температурі $+20^{\circ}\text{C}$ та атмосферному тиску від 0,1 Па протягом 24 годин.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601