

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/717

A61P 41/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02104173.3

[43] 公开日 2002 年 9 月 25 日

[11] 公开号 CN 1370539A

[22] 申请日 2002.3.15 [21] 申请号 02104173.3

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街 159 号

共同申请人 吉林大学第一医院

[72] 发明人 景遐斌 李有柱 陈学思 孙宏斌

梁奇志 刘国辉 杨立新

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 预防腹腔术后粘连的隔离剂的制备方法

[57] 摘要

一种预防腹腔术后粘连的隔离剂的制备方法, 隔离剂由两部分组成, 第一组份为能够形成凝胶的高分子羧甲基纤维素钠的水溶液, 羧甲基纤维素的羧甲基取代度在 0.5 ~ 1.2; 制备水溶液时在搅拌下逐步加入固体羧甲基纤维素钠, 加完后加热至轻微沸腾, 质量浓度 0.5 ~ 5%; 第二组份为 FeCl_3 、 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 和 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 等多价金属阳离子盐的水溶液, 质量浓度为 1 ~ 40%; 按三价离子和羧酸根的摩尔比为 10% ~ 0.1% 的比例在羧甲基纤维素钠溶液中加入三价离子盐溶液, 搅拌均匀。本发明的隔离剂涂覆到需隔离部位后逐步凝胶化, 达到预防粘连目的, 并最终被机体吸收。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1、一种预防腹腔术后粘连的隔离剂的制备方法，隔离剂由两部分组成，第一组份为能够形成凝胶的高分子羧甲基纤维素钠的水溶液，羧甲基纤维素的羧甲基取代度在 0.5~1.2；制备水溶液时在搅拌下逐步加入固体羧甲基纤维素钠，加完后加热至轻微沸腾，质量浓度 0.5~5%；

第二组份为多价金属阳离子盐的水溶液，质量浓度为 1~40%；

按三价离子和羧酸根的摩尔比为 10%~0.1%的比例在羧甲基纤维素钠溶液中加入三价离子盐溶液，搅拌均匀。

2、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述羧甲基纤维素钠为药品级羧甲基纤维素，羧甲基取代度在 0.8~1.0。

3、如权利要求 1 或 2 所述的制备方法，其特征在于，所述羧甲基纤维素钠水溶液的质量浓度为 1~3%。

4、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述第二组份多价金属阳离子盐的水溶液的质量浓度为 5~15%。

5、如权利要求 1 或 4 所述的制备方法，其特征在于，所述第二组份多价金属阳离子盐为三氯化铁或硫酸铁的三价铁盐。

6、如权利要求 1 或 4 所述的制备方法，其特征在于，所述第二组份多价金属阳离子盐为硝酸铝、硫酸铝或三氯化铝的三价铝盐。

7、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述三价离子和羧酸根的摩尔比为 5~0.5%。

8、如权利要求 1 或 7 所述的制备方法，其特征在于，所述三价离子和羧酸根的摩尔比为 3~1%。

说明书

预防腹腔术后粘连的隔离剂的制备方法

技术领域：本发明涉及一种用于减少和防止腹腔术后粘连的隔离剂的制备方法。

技术背景：外科手术中组织和器官间的粘连是临床上经常出现的病症。其原因是在手术之后相关部位纤维蛋白原的释放增加，纤维蛋白溶解酶的数量减少。两者之间平衡关系的破坏，导致纤维蛋白的沉积、凝固、机化，形成永久性纤维性粘连。研究表明，组织和器官间的粘连与机械性损伤、组织缺血、外源性物质的植入以及局部炎症有关。因而为了减少和防止术后粘连，要采取相应措施，如减少组织损伤，防止组织缺血，减少组织炎症，使用适当药物提高纤维蛋白溶解酶原激活剂的活性(Plasminogen Activator Activity, PAA)，促进纤维蛋白的消化溶解，抑制纤维细胞增殖等。另一种方法是采用物理隔离层，即在可能发生粘连的两个组织或器官之间放置一层薄膜或织物，阻断它们之间可能形成的纤维性连接。如中国专利（申请号）97114981：“防止手术后粘连的生物可溶解的氧化纤维素复合材料”是在纤维素织物表面涂敷一层氧化纤维素，构成复合薄膜，用这种薄膜作为物理阻隔层，防止手术后伤口附近组织或器官之间的粘连。这种方法在临床上对组织或器官间界面形状比较简单的病例，有一定的效果。但对形状很复杂的界面，隔离手术操作很困难。所使用的材料，不能在伤口愈合后完全被肌体吸收或降解，残留在人体中或二次手术取出，都会给病人带来痛苦，带来新的粘连危险。

在各种术后粘连中，腹腔术后粘连，特别是肠粘连，是非常常见的。这是因为腹腔中充满小肠，大肠等各种器官，腹膜和肠壁之间，肠壁和肠壁之间的接触面积很大，小肠在腹腔中蜿蜒曲折，排布拥挤，相互粘连机会很高。在腹部手术中，难免要破坏或损伤腹膜和肠壁，肠中的液体和细菌很可能通过创伤部位或通过肠壁进入腹腔，引起炎症。这些因素引起的肠粘连，严重时造成肠梗阻，需要进行二次手术，甚至危及病人的生命。

前面提出的减少和防止术后粘连的方法，基本上不适用于腹腔粘连或肠粘连。原因是肠管外形细长，肠与肠之间，肠壁与腹膜之间接触面很大，小

肠又处于不断的蠕动之中，肠中内容物移动过程中，肠管的外径和形状不断变化。在使用固体隔离膜时，要在很长的一段或几段肠管的外表面上覆盖一层膜是很困难的。由于隔离膜和肠管之间不可能缝合固定，肠管又处在不断蠕动之中，隔离膜容易发生滑移，使本来需要隔离的部位得不到隔离，或者在原来健康无损的部位造成新的创伤。所以，对于肠粘连和腹腔粘连，必须采取适应腹腔和肠管特点的措施。

发明内容：本发明的目的之一，是提供一种防止腹腔术后粘连的隔离剂，该隔离剂适应腹膜与肠管间、肠管与肠管间接触面积很大，接触位置和接触程度不确定的特点，采用溶液和凝胶的形式，容易到达需要隔离的部位，容易覆盖肠管的外表面。

作为在腹腔中使用的材料，应当满足无毒、无害、生物相容、无异物反应等要求。肠粘连形成的时间，大致在一周左右，因而防止粘连的隔离材料在指定部位的停留时间也应与之相当。太短了，起不到防粘连的作用，太长了，虽然不发生肠粘连，但作为异物留在腹腔中，总会引起各种麻烦。所以本发明的目的之二是调整隔离剂在腹腔中的停留时间，使之既起到防止肠粘连的作用，又在肠功能恢复正常后，逐步被人体消化吸收，排出体外。

用于防粘连的物理隔离材料，可以采用溶液，凝胶，薄膜，织物等形式。固体隔离层的优点是它的成分和外形得到有效控制，缺点是不一定能满足手术要求或治疗要求。前已述及，薄膜、织物等的形状和面积有限，很难进入应隔离的部位，很难覆盖希望它覆盖的全部表面。相比之下，溶液容易做到这一点，但溶液容易在腹腔中流动，很难保证它停留在需要隔离的部位。粘胶介于两者之间，比较适合在腹腔内使用。但一般粘度较大，流动性有限，效果也不一定很好。所以本发明的目的之三是取溶液的易于流动，易于到达和充满创伤部位的优点和凝胶不易流失和确保隔离效果的优点，采取手术前现场配制的方法。隔离液注入腹腔时，呈一般溶液性质，很容易操作，到达指定部位后，隔离液发生凝胶化，粘度增加，不易流淌，基本保持在指定的部位。

为了达到以上三个目的，本发明采用羧甲基纤维素钠的水溶液为一个组分，羧甲基纤维素的羧甲基取代度在 0.5~1.2，最好在 0.8~1.0。它应当是食用级以上规格，最好是医用级规格。水溶液用蒸馏水配制，质量浓度在 0.5~5%，

最好在 1~3%。针对羧甲基纤维素溶解的特点，采取在搅拌下逐步加入的方法，以防止聚合物的结块、难溶。为了确保溶解，在固体羧甲基纤维素钠加完后，可以适当加热，直至轻微沸腾。溶液冷却后过滤、装瓶，经高压蒸汽消毒，备用。

本发明所用隔离液的第二组分是使羧甲基纤维素钠发生交联和凝胶化的多价金属离子化合物的水溶液。该多价金属离子化合物在人体中应当没有毒副作用，对羧甲基纤维素钠的凝胶化效果好，可选用 FeCl_3 、 $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ 、 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 和 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 等。它们用常规的方法配制成质量浓度 1~40% 的水溶液，最好是 5~15% 的水溶液。水溶液装瓶后，经高压蒸汽消毒，备用。

本发明所用两组份的混合，在手术前进行。在经过消毒处理的烧杯中加入指定体积的羧甲基纤维素钠溶液，再加入三价离子盐溶液，搅拌均匀，静置待用。两种溶液的体积比，根据各自的浓度决定，使三价离子和羧甲基纤维素中的羧基的摩尔比在 1:10~0.1%，1:5~0.5% 较佳，最好为 1:3~1%。这个比例根据手术部位和具体情况确定。一般来说，大面积隔离时，交联剂用量可少一些，使混合液黏度不致于太高，造成操作不便。小面积局部隔离，交联剂用量可大一些，以便减少流淌。但不能多到使混合液在置入前就产生沉淀。注入的方式可以是直接注射到创伤部位，也可以用消毒纱布蘸取溶液涂复。要避免大块的局部聚集。如发现局部淤积，可适当导流到需要的地方，或用注射器抽出。

以上防止肠粘连的隔离剂的制备和使用方法，在下面的实施例中将进一步说明。但本发明不仅限于这些实施例，熟悉生物医用材料的人可以根据本发明的原理，在材料的品种和制备、使用方法上适当改进和发展。

具体实施方式：

实施例 1：羧甲基纤维素钠/三氯化铁防粘连隔离剂。

取粉末状药品级羧甲基纤维素钠（以下缩写为 CMC，羧甲基取代度为 0.92）2.0g，在搅拌下逐步加入到 100ml 蒸馏水中，约用 10min 加完。加完后继续搅拌 0.5h，缓慢升温至微沸，再自然降温至室温，经 G_2 玻璃砂漏斗过滤后，装入玻璃瓶中， 121°C 蒸汽消毒，备用。

称取块状带结晶水三氯化铁 ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 5.0g，置于烧杯中，加入 50ml 蒸馏水，搅拌至全部溶解，经 G_2 玻璃砂漏斗过滤后，装入玻璃瓶中， 121°C

蒸汽消毒，备用。

取上述 CMC 溶液 100ml，FeCl₃ 溶液 10ml，在烧杯中混合，搅拌均匀，静置备用。

取 Wistar 大鼠 15 只，雌雄不分，体重 200±20g。麻醉下取长 3cm 正中剖腹切口，用刀片剥离回肠浆膜，距回盲部 5cm 处开始，长约 15cm。创口置入上述混合溶液 3ml，然后关腹。术后 7 天杀死大鼠，剖腹观察。结果 15 只大鼠有 4 只轻度粘连，11 只无粘连。

实施例 2：羧甲基纤维素钠/硫酸铁防粘连隔离剂。

称取粉末状硫酸铁(Fe₂(SO₄)₃) 5.0g，置于烧杯中，加入蒸馏水 50ml，搅拌至完全溶解。用 G₂ 玻璃漏斗过滤，装入玻璃瓶中，121℃ 蒸汽消毒，备用。

取实施例 1 中的 CMC 溶液 100ml，加入上述硫酸铁溶液 15ml，在烧杯中混合，搅拌均匀，静置备用。

取 Wistar 大鼠 15 只，雌雄不分，体重 200±20g。麻醉下取长 3cm 正中剖腹切口，用刀片剥离回肠浆膜，距回盲部 5cm 处开始，长约 15cm。创口置入上述混合溶液 3ml，然后关腹。术后 7 天杀死大鼠，剖腹观察。结果 15 只大鼠有 5 只轻度粘连，10 只无粘连。

实施例 3：羧甲基纤维素钠/硝酸铝防粘连隔离剂。

称取粉末状硝酸铝 (Al(NO₃)₃•9H₂O) 5.0g，置于烧杯中，加入蒸馏水 50ml，搅拌至完全溶解。用 G₂ 玻璃漏斗过滤，装入玻璃瓶中，121℃ 蒸汽消毒，备用。

取实施例 1 中的 CMC 溶液 50ml，加入上述硝酸铁溶液 20ml，在烧杯中混合，搅拌均匀，静置备用。

取 Wistar 大鼠 15 只，雌雄不分，体重 200±20g。麻醉下取长 4cm 正中剖腹切口，在距回盲部 5cm 处开始用刀片剥离回肠浆膜，长约 15cm。创口置入上述混合溶液 3ml，然后关腹。术后 7 天杀死大鼠，剖腹观察。结果 15 只大鼠有 6 只轻度粘连，9 只无粘连。

对照例一：空白对照组动物试验。

取 Wistar 大鼠 15 只，雌雄不分，体重 200±20g。麻醉下取长 3cm 正中剖腹切口，用刀片剥离回肠浆膜，距回盲部 5cm 处开始，长约 15cm。创口不作其它处理就关腹。术后 7 天杀死大鼠，剖腹观察。结果 15 只大鼠均有明

显的粘连。

对照例二：非交联对照组动物试验。

取 Wistar 大鼠 15 只，雌雄不分，体重 $200\pm 20\text{g}$ 。麻醉下取长 3cm 正中剖腹切口，用刀片剥离回肠浆膜，距回盲部 5cm 处开始，长约 15cm。创口置入 3%羧甲基纤维素钠 3ml，然后关腹。术后 7 天杀死大鼠，剖腹观察。结果 15 只大鼠有 2 只明显粘连，7 只轻度粘连，6 只无粘连。