



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113491788 B

(45) 授权公告日 2023.07.04

(21) 申请号 202010200741.X

(22) 申请日 2020.03.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113491788 A

(43) 申请公布日 2021.10.12

(73) 专利权人 山东威高宏瑞医学科技有限公司
地址 264200 山东省威海市经济技术开发
区崮山镇龙安路70号

(72) 发明人 杜武华 林栋青 赵素霞 黄显峰
尹翠竹 刁盈盈 邓文平 邱新林
李鹏娥 王贵齐

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限
公司 11227
专利代理师 潘颖

(51) Int.Cl.

A61L 26/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2013029030 A1, 2013.01.31

US 2017232141 A1, 2017.08.17

审查员 王丹丹

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

用于消化道创面的组合物以及消化道创面
凝胶

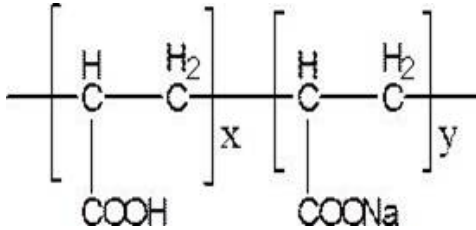
(57) 摘要

本发明涉及医学制剂领域,特别涉及用于消
化道创面的组合物以及消化道创面凝胶。本发明
提供的创面凝胶能够迅速吸收创面表面的水分、
血液、渗出物等液体,形成凝胶保护层;能够减少
创面出血、穿孔风险;能够覆盖创面,防止幽门螺
旋杆菌等病原微生物与创面接触,有效防止感染
的发生,减少抗生素的应用;能够应用于消化道
黏膜创面,有效抗击胃酸、胃蛋白酶及其他攻击
因子对创面的攻击和侵蚀。

1. 用于制备消化道创面凝胶的组合物的应用,其特征在于,以重量份计,所述组合物包括如下组分:

| | |
|------|-----------|
| 黏胶基质 | 5~40 重量份 |
| 增稠剂 | 20~80 重量份 |
| 交联剂 | 2~20 重量份 |
| 吸湿剂 | 5~20 重量份 |

所述黏胶基质为部分中和聚丙烯酸钠,其结构式如式I所示:



式I

式I中X与Y的摩尔比为1:4~4:1,聚合度为2000~70000;

所述吸湿剂为聚乙二醇,所述聚乙二醇的相对分子量为1000~20000;

所述增稠剂包括生物相容性淀粉、透明质酸、海藻酸钠及其衍生化合物、聚氧化乙烯及其衍生化合物、泊洛沙姆、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、西黄蓍胶、卡波姆、壳聚糖及其衍生化合物、聚乙烯醇及其衍生化合物中的一种或两者以上的混合物;

所述交联剂包含氢氧化铝、甘羟铝、氯化铝、十二水硫酸钾铝、L-肌肽锌、铝碳酸镁、氢氧化铝镁、铝碳酸镁、磷酸铝、硫糖铝、氯贝酸铝、尿囊素铝中的一种或几种;

所述组合物按照以下方法制备:

步骤1、将黏胶基质、增稠剂、交联剂和吸湿剂于60~200℃加热搅拌混合均匀;

步骤2、冷却后经过40~200目筛,分装。

2. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,式I中X与Y的摩尔比为4:1、1:4、3:7、2:3、13:7、1:3、1:1或3:1。

3. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,所述聚乙二醇的相对分子量为1000、20000、15000、8000、6000、4000、10000或2000。

4. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,所述生物相容性淀粉包括醚化淀粉、酯化淀粉、交联淀粉、接枝淀粉中的一种或两者以上的混合物。

5. 消化道创面凝胶,其特征在于,包括如权利要求1至4任一项所述的组合物以及药学上可接受的辅料。

用于消化道创面的组合物以及消化道创面凝胶

技术领域

[0001] 本发明涉及医学制剂领域,特别涉及用于消化道创面的组合物以及消化道创面凝胶。

背景技术

[0002] 消化道微创手术后,伤口、创面通常会直接暴露在消化道表面,受到细菌、胃酸、消化酶等有害物质的刺激,便会增加愈合难度。近年来,为了促进创面的快速愈合,各种创面敷料应运而生,根据其材料的不同可分为传统敷料、生物敷料、人工合成敷料和生长因子敷料等。这些创面敷料均是利用不同材料的特性创造创面低氧环境,促进毛细血管的生成以及坏死组织和毒素的清除,强化生长因子与靶细胞的相互作用,避免新生上皮组织和敷料粘连,进而减轻患者痛苦。因此,创面敷料不仅可以缩短创面愈合时间,减少资源的浪费,而且可以大大降低医疗工作量,满足患者要求。

[0003] 目前的消化道创面敷料无法快速吸水并粘结到消化道创面。现有技术中消化道创面敷料吸水性不足、无法迅速黏附于创面上,或吸潮性太强导致无法有效喷洒至创面上。且目前的消化道创面敷料无法长时间停留在到消化道创面并提供长时间创面保护。由于消化道(食道、胃、肠)不断处于蠕动状态,导致消化道创面敷料会随着消化道蠕动而剥离、脱落、解体,无法提供长时间的创面保护。因此,发明一种能够快速吸水并粘结到消化道创面,形成凝胶保护层,并且黏着力强、能够长时间覆盖在到消化道创面、提供长时间创面保护的创面敷料是本领域技术人员亟需解决的问题。

发明内容

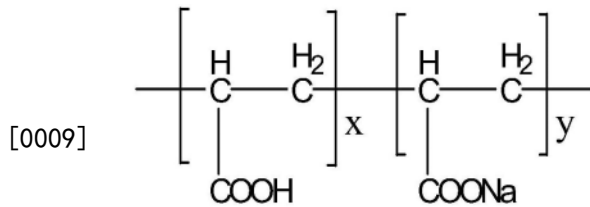
[0004] 有鉴于此,本发明提供一种用于消化道创面的组合物以及消化道创面凝胶。该消化道创面凝胶能够快速吸水并粘结到消化道创面,形成凝胶保护层,并且黏着力强、能够长时间覆盖在到消化道创面、提供长时间创面保护。

[0005] 为了实现上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

[0006] 本发明提供了用于消化道创面的组合物,以重量份计,包括如下组分:

| | | |
|--------|------|-----------|
| | 黏胶基质 | 5~40 重量份 |
| | 增稠剂 | 20~80 重量份 |
| [0007] | 交联剂 | 2~20 重量份 |
| | 吸湿剂 | 5~20 重量份 |

[0008] 所述黏胶基质为部分中和聚丙烯酸钠,其结构式如式I所示:



式 I

[0010] 式I中X与Y的摩尔比为1:4~4:1,聚合度为2000~70000。

[0011] 在本发明的一些具体实施方案中,式I中X与Y的摩尔比为4:1、1:4、3:7、2:3、13:7、1:3、1:1或3:1。

[0012] 在本发明的一些具体实施方案中,所述吸湿剂为聚乙二醇,相对分子量为1000~20000。

[0013] 在本发明的一些具体实施方案中,所述聚乙二醇的相对分子量为1000、20000、15000、8000、6000、4000、10000或2000。

[0014] 在本发明的一些具体实施方案中,所述增稠剂包括生物相容性淀粉、透明质酸、海藻酸钠、聚乙二醇及其衍生化合物、聚氧化乙烯及其衍生化合物、泊洛沙姆、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、西黄蓍胶、卡波姆、壳聚糖及其衍生化合物、聚乙烯醇及其衍生化合物中的一种或两者以上的混合物。

[0015] 在本发明的一些具体实施方案中,所述生物相容性淀粉包括醚化淀粉、酯化淀粉、交联淀粉、接枝淀粉或变性淀粉中的一种或两者以上的混合物。

[0016] 在本发明的一些具体实施方案中,所述交联剂包含氢氧化铝、甘羟铝、氯化铝、十二水硫酸钾铝、L-肌肽锌、铝碳酸镁、氢氧化铝镁、铝碳酸镁、磷酸铝、硫糖铝、氯贝酸铝、尿囊素铝中的一种或几种。

[0017] 本发明还提供了所述的组合物的制备方法,包括如下步骤:

[0018] 步骤1、将黏胶基质、增稠剂、交联剂和吸湿剂于60~200℃加热搅拌混合均匀;

[0019] 步骤2、冷却后经过40~200目筛,分装。

[0020] 本发明还提供了所述的组合物在制备消化道创面凝胶或药物中的应用。

[0021] 本发明还提供了消化道创面凝胶或药物,包括所述的组合物以及药学上可接受的辅料。

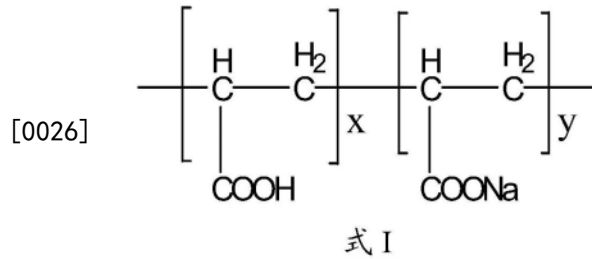
[0022] 本发明提供的创面凝胶能够迅速吸收创面表面的水分、血液、渗出物等液体,形成凝胶保护层,;能够减少创面出血、穿孔风险;能够覆盖创面,防止幽门螺旋杆菌等病原微生物与创面接触,有效防止感染的发生,减少抗生素的应用;能够应用于消化道黏膜创面,有效抗击胃酸、胃蛋白酶及其他攻击因子对创面的攻击和侵蚀

具体实施方式

[0023] 本发明公开了一种用于消化道创面的组合物以及消化道创面凝胶,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0024] 本发明提供了一种消化道创面凝胶,包含:黏胶基质5~40重量份、增稠剂20~80重量份、交联剂2~20重量份、吸湿剂5~20重量份。

[0025] 在一些实施例中,所述黏胶基质为部分中和聚丙烯酸钠,其结构如式I所示:



[0027] 式I中X与Y的比值(摩尔比)为1:4-4:1,聚合度为2000~70000。

[0028] 在一些实施例中,所述增稠剂包含生物相容性淀粉、透明质酸、海藻酸钠、聚乙二醇及衍生化合物、聚氧化乙烯及衍生化合物、泊洛沙姆、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、西黄蓍胶、卡波姆、壳聚糖及衍生化合物、聚乙烯醇及衍生化合物中的一种或几种。

[0029] 在一些实施例中,所述生物相容性淀粉选自醚化淀粉、酯化淀粉、交联淀粉、接枝淀粉、变性淀粉中的一种或几种。

[0030] 在一些实施例中,所述交联剂包含氢氧化铝、甘羟铝、氯化铝、十二水硫酸钾铝、L-肌肽锌、铝碳酸镁、氢氧化铝镁、铝碳酸镁、磷酸铝、硫糖铝、氯贝酸铝、尿囊素铝中的一种或几种。

[0031] 在一些实施例中,所述吸湿剂为聚乙二醇,相对分子量为1000-20000。

[0032] 此外,本发明还提供了所述的一种消化道创面凝胶的制备方法,包含如下步骤:

[0033] 步骤1、将黏胶基质、增稠剂、交联剂和吸湿剂于60~200℃加热搅拌混合均匀;

[0034] 步骤2、冷却后经过40~200目标准筛,灌装封口。

[0035] 本发明还提供了所述的一种消化道创面凝胶的制备方法,所述制备的创面凝胶粒径为40~200目,吸水率为大于自身重量的5倍。

[0036] 本发明提供的消化道创面凝胶通过内窥镜给药于消化道创面。

[0037] 本发明提供的消化道创面凝胶的粒径为40~200目,吸水率为大于自身重量的5倍,能够快速吸水并粘结到消化道创面,形成凝胶保护层,并且黏着力强、能够长时间停留在到消化道创面为创面提供保护,促进创面愈合。

[0038] 本发明提供的用于消化道创面的组合物以及消化道创面凝胶中所用原料及试剂均可由市场购得。

[0039] 下面结合实施例,进一步阐述本发明:

[0040] 实施例1~8

[0041]

| 组别 | 黏胶基质 | 增稠剂 | 交联剂 | | | 吸湿剂 |
|-----|------------|---------|------|---|---|-------------|
| 实施 | 聚丙烯酸钠(X:Y) | 海藻酸钠 | 氢氧化铝 | — | — | 聚乙二醇 |
| 例 1 | 5(80:20) | 20 | 15 | — | — | 5(聚乙二醇1000) |
| 实施 | 聚丙烯酸钠(X:Y) | 羧甲基纤维素钠 | 甘羟铝 | — | — | 聚乙二醇 |

[0042]

| | | | | | | |
|-----|-------------|---------|-------|---------|------|-----------------|
| 例 2 | 40 (20: 80) | 80 | 2 | — | — | 20 (聚乙二醇 20000) |
| 实施 | 聚丙烯酸钠 (X:Y) | 聚氧化乙烯 | 氢氧化铝镁 | — | — | 聚乙二醇 |
| 例 3 | 20 (30: 70) | 30 | 20 | — | — | 15 (聚乙二醇 15000) |
| 实施 | 聚丙烯酸钠 (X:Y) | 聚乙烯醇 | 尿素素铝 | — | — | 聚乙二醇 |
| 例 4 | 30 (40: 60) | 50 | 12 | — | — | 8 (聚乙二醇 8000) |
| 实施 | 聚丙烯酸钠 (X:Y) | 海藻酸钠 | 羟乙基淀粉 | 硫糖铝 | — | 聚乙二醇 |
| 例 5 | 20 (65: 35) | 46 | 10 | 10 | — | 14 (聚乙二醇 6000) |
| 实施 | 聚丙烯酸钠 (X:Y) | 透明质酸钠 | 壳聚糖 | 十二水硫酸铝钾 | — | 聚乙二醇 |
| 例 6 | 14 (25: 75) | 28 | 30 | 12 | — | 16 (聚乙二醇 4000) |
| 实施 | 聚丙烯酸钠 (X:Y) | 泊洛沙姆 | 明胶 | L-肌肽锌 | 氟贝酸铝 | 聚乙二醇 |
| 例 7 | 25 (50: 50) | 18 | 50 | 2 | 10 | 10 (聚乙二醇 10000) |
| 实施 | 聚丙烯酸钠 (X:Y) | 聚乙烯吡咯烷酮 | 西黄著胶 | 氯化铝 | 磷酸铝 | 聚乙二醇 |
| 例 8 | 35 (75: 25) | 25 | 25 | 6 | 8 | 12 (聚乙二醇 2000) |

[0043] 制备方法包括如下步骤:

[0044] (1) 将黏胶基质、增稠剂、交联剂和吸湿剂于60~200℃加热混合搅拌均匀、冷却后经过40~200目标准筛,灌装封口。

[0045] 对比例

[0046]

| | | | | | |
|---------------|-------------|-------|-------|----------------|----------------|
| 对比 | 海藻酸钠 | 羟乙基淀粉 | 氯化钙 | — | — |
| 例 1 | 800 | 400 | 10 | — | — |
| 对比 | 聚丙烯酸钠 (X:Y) | 海藻酸钠 | 羟乙基淀粉 | 硫糖铝 | — |
| 例 2 | 20 (65: 35) | 46 | 10 | 10 | — |
| 对比 | 海藻酸钠 | 羟乙基淀粉 | 硫糖铝 | 聚乙二醇 | — |
| 例 3 | 46 | 10 | 10 | 14 (聚乙二醇 6000) | — |
| 对比 | 聚丙烯酸钠 (X:Y) | 海藻酸钠 | 羟乙基淀粉 | 硫糖铝 | 聚乙二醇 |
| 例 4 (直接混合) | 20 (65: 35) | 46 | 10 | 10 | 14 (聚乙二醇 6000) |

[0047]

| | | | | | |
|-----|-------------|------|-------|-----|----------------|
| 对比 | 聚丙烯酸钠 (X:Y) | 海藻酸钠 | 羟乙基淀粉 | 硫糖铝 | 聚乙二醇 |
| 例 5 | 20 (65: 35) | 46 | 10 | 10 | 25 (聚乙二醇 6000) |

[0048] 制备方法:

[0049] (1) 将黏胶基质、增稠剂、交联剂和吸湿剂分别过40~200目标准筛,称量混合搅拌均匀,灌装封口。

[0050] 效果例1消化道创面凝胶形成凝胶时间

[0051] 分别取实施例1、实施例2、实施例3、实施例4、实施例5、实施例6、

[0052] 实施例7、实施例8、对比实施例2和对比实施例4各2.0g均匀分布于装有10g水的平皿中,吸水形成凝胶,记录完全形成凝胶的时间,每个样品重复试验10次,最后计算出样品形成凝胶时间的算术平均值。

[0053] 表1

[0054]

| 样品 | 成凝胶时间 |
|------|--------------------|
| 实施例1 | 瞬时 ^b |
| 实施例2 | 瞬时 ^b |
| 实施例3 | 瞬时 ^b |
| 实施例4 | 瞬时 ^b |
| 实施例5 | 瞬时 ^b |
| 实施例6 | 瞬时 ^b |
| 实施例7 | 瞬时 ^b |
| 实施例8 | 瞬时 ^b |
| 对比例2 | 28min ^a |
| 对比例4 | 26min ^a |

[0055] 注:不同小写字母表示在5%水平差异显著。

[0056] 表1结果表明,本发明实施例中获得的全部制剂含有聚乙二醇(相对分子量为1000-20000)的消化道凝胶,能够瞬时吸水形成凝胶,而不含有聚乙二醇的对比实施例2吸水形成凝胶的时间为28min,通过直接混合工艺制备的含有聚乙二醇的对比实施例4吸水形成凝胶的时间为26min。

[0057] 发明人意外的发现,同样含有聚乙二醇的物料,通过不同制备工艺,制备出的样品形成凝胶的时间具有很大的差异。通过本发明的制备工艺制备的消化道创面凝胶制剂能够瞬时吸水形成凝胶,而通过直接混合工艺制备消化道创面凝胶制剂需要很长时间才能形成凝胶。

[0058] 采用IBM spss statistics 23统计处理分析,两组间比较采用塔姆黑妮检验,结果显示实施例与对比例2、对比例4($P < 0.05$)成凝胶时间均有显著差异。

[0059] 效果例2消化道创面凝胶黏着力

[0060] 分别取实施例1、实施例2、实施例3、实施例4、实施例5、实施例6、实施例7、实施例8、对比实施例1和对比实施例3各2.0g均匀分布于装有10g水的平皿中,吸水形成凝胶,按照《中华人民共和国药典》2015年版0952黏着力的测定方法进行测定,每个样品重复试验10次,最后计算出样品黏着力的算术平均值。

[0061] 表2

[0062]

| 样品 | 黏着力(mN) 平均值 |
|------|-------------------|
| 实施例1 | 6280 ^a |
| 实施例2 | 8430 ^a |
| 实施例3 | 7650 ^a |
| 实施例4 | 8160 ^a |
| 实施例5 | 6930 ^a |

| | |
|------|-------------------|
| 实施例6 | 6540 ^a |
| 实施例7 | 7360 ^a |
| 实施例8 | 7520 ^a |
| 对比例1 | 1260 ^b |
| 对比例3 | 1470 ^b |

[0063] 注:不同小写字母表示在5%水平差异显著。

[0064] 表2结果显示,本发明实施例中获得的全部制剂含有聚丙烯酸钠的消化道凝胶,吸水后形成的凝胶具有良好的黏着力,凝胶黏着力为6540~8430mN,明显优于不含有聚丙烯酸钠的消化道凝胶,对比实施例1和对比实施例3的凝胶黏着仅为力为1260mN和1470mN。

[0065] 采用IBM spss statistics 23统计处理分析,采用Kruskal-wallis H(K)检验进行分析,结果显示 $P < 0.05$,说明本研究各组间总体差异有统计学意义,两组间比较采用塔姆黑妮检验,结果显示两组间($P < 0.05$)为差异显著。

[0066] 效果例3喷洒适用性试验

[0067] 按照实施例5的配方及制备方法,分别制备粒径分别为30目、40目、100目、200目、270目的样品。

[0068] 按照对照对比实施例5的制备方法,分别制备粒径分别为40目、100目、200目的样品。

[0069] 使用电子内镜主机(CV-260/CLV-260、奥林巴斯医疗株式会社)和电子胃镜(GIF-Q260J、奥林巴斯医疗株式会社)组成的内窥镜系统,通过粉剂喷洒系统(由气泵、空气过滤器、手柄、输送管组成,WEYY-FJ、山东威高药业股份有限公司),在同样的试验条件下将实施例5(30目、40目、100目、200目、270目),对比实施例5(40目、100目、200目)喷洒于模拟胃解剖模型内,每个样品进行100次试验,试验统计样品在喷洒过程中出现样品堵塞于粉剂喷洒系统的输送洒管内的次数。

[0070] 表3

| | 100次试验中堵塞次数 |
|------------|-------------------|
| 实施例5(30目) | 57 ^c |
| 实施例5(40目) | 2 ^a |
| 实施例5(100目) | 0 ^a |
| 实施例5(200目) | 0 ^a |
| 实施例5(270目) | 46 ^{b,c} |
| 对比例5(40目) | 41 ^{b,c} |
| 对比例5(100目) | 29 ^b |
| 对比例5(200目) | 33 ^b |

[0072] 注:不同小写字母表示在5%水平差异显著。

[0073] 按照实施例5的制备方法,分别制备粒径分别为30目、40目、100目、200目、270目的样品,每个样品进行100次试验,100次试验中堵塞次数的次数分别为57次、2次、0次、0次和46次。

[0074] 充分证明,本发明实施例中获得粒径的40-200目的制剂具有良好的喷洒系统适应性,粒径过大或过小均喷洒系统适应性能不佳。

[0075] 按照对比例5的制备方法,分别制备粒径分别为40目、100目、200目的样品,每个样品进行100次试验,100次试验中堵塞次数的次数分别为41次、29次和33次。

[0076] 通过对比实施例5和对比例5发现,两者的制备工艺相同、物料种类相同,粒径相同仅有聚乙二醇含量不同,依然容易堵塞喷洒系统。充分证明聚乙二醇含量过高影响制剂的喷洒系统适应性。

[0077] 采用IBM spss statistics 23统计处理分析,采用卡方检验,结果显示P

[0078] <0.05 ,说明本研究各组间堵塞次数有统计学意义,存在差异。成对比较结果表明:按照实施例5的制备方法,制备40目、100目、200目的样品分别与对比实施例5(40目)、对比实施例(100目)、对比实施例(200目)堵塞次数存在差异,实施例5(270目)和对比例5(40目)堵塞次数不存在显著差异。

[0079] 效果例4消化道创面凝胶在动物试验中的应用

[0080] 1、试验动物:经检验检疫合格实验动物用猪80头,体重32-36kg。于试验前2天停止喂渣食,喂食含糖流食和清水。

[0081] 2、试验方法:

[0082] 将实验动物用猪80头随机分成4组,每组20头,进行胃的内镜黏膜下剥离手术(ESD)。每头猪进行2处ESD手术,手术后别使用实施例4、实施例5、对比实施例2、对比实施例3喷洒于创面表面。每个样品分别进行40个创面的覆盖保护。

[0083] 2、试验步骤:

[0084] 1)、标记

[0085] 确定手术部位后,使用电切刀在手术部位进行电凝标记。

[0086] 2)、黏膜下注射

[0087] 使用0.9%生理氯化钠溶液+0.002%亚甲蓝溶液于手术部位边缘标记点外侧行多点黏膜下注射,将病灶抬起,与肌层分离。

[0088] 3)、切开

[0089] 使用电切刀沿标记点外侧缘切开黏膜。

[0090] 4)、黏膜下疏松结缔组织剥离

[0091] 使用电切刀将黏膜下层疏松结缔组织进行分离。随着时间延长,黏膜下注射的液体会被逐渐吸收,必要时可反复进行黏膜下注射以便维持黏膜的充分抬举。

[0092] 5)、创面覆盖

[0093] 手术后,对创面可见出血点进行电凝止血处理,再使用喷洒系统(由气泵、空气过滤器、手柄、输送管组成)分别将实施例4、实施例5、对照样品2、对照样品3喷洒于创面表面,每个创面喷洒2.0g样品。

[0094] 4、试验的评价指标

[0095] (1)手术后创面迟发性出血情况(术后第2天、第7天观察);

[0096] (2)手术后创面红肿情况(术后第2天、第7天观察)。

[0097] 表4

| | 迟发性出血 (第2天) | 迟发性出血 (第7天) | 创面红肿 (第2天) | 创面红肿 (第7天) |
|-------------|----------------|----------------|------------------|----------------|
| [0098] 实施例4 | 0 ^b | 0 ^a | 0 ^c | 0 ^a |
| 实施例5 | 0 ^b | 0 ^a | 1 ^{b,c} | 0 ^a |
| 对比例2 | 9 ^a | 2 ^a | 8 ^{a,b} | 3 ^a |
| 对比例3 | 7 ^a | 1 ^a | 9 ^a | 4 ^a |

[0099] 注:不同小写字母表示在5%水平差异显著。

[0100] 表4结果表明,本发明的提供实施例4、实施例5制剂能够减少创面的迟发性出血和创面红肿,提高安全性。

[0101] 在消化道内镜黏膜下剥离手术(ESD)过程中,术后使用对比例2、对比例3覆盖创面,在每组样品40个创面中,术后第2天迟发性出血创面分别为9个和7个,第7天迟发性出血创面分别为2个和1个。术后第2天红肿创面分别为8个和9个,第7天红肿创面分别为3个和4个。

[0102] 在消化道内镜黏膜下剥离手术(ESD)过程中,术后使用实施例4、实施例5制剂覆盖创面,在每组样品40个创面中,术后第2天迟发性出血创面均为0个,第7天迟发性出血创面均为0个。术后第2天红肿创面分别为0个和1个,第7天红肿创面均为0个。

[0103] 采用IBM spss statistics 23统计处理分析,采用卡方检验,结果显示 $P < 0.05$,说明本研究各组术后第2天间迟发性出血数差异有统计学意义。组间比较结果表明:实施例4、实施例5分别与对比例2、对比例3存在差异,术后第7天迟发性出血创面, $P > 0.05$,四组间不存在差异。术后第2天创面红肿 $P < 0.05$,四组间存在差异,有统计学意义。术后第2天创面红肿情况,实施例4与对比例2、对比例3存在差异,实施例4的处方更有利于创面红肿消除,实施例5与对比例3存在差异,与对比例2不存在差异,聚丙烯酸钠比聚乙二醇更有利于消除创面红肿。

[0104] 术后第7天创面红肿 $P > 0.05$,四组间不存在差异,没有统计学意义。

[0105] 效果例5消化道创面凝胶在动物试验中的应用

[0106] 1、试验动物:经检验检疫合格实验动物用猪80头,体重32-36kg。于试验前2天停止喂渣食,喂食含糖流食和清水。

[0107] 2、试验方法:

[0108] 将实验动物用猪80头随机分成4组,每组20头,进行胃的内镜黏膜下剥离手术(ESD)。每头猪进行2处ESD手术,手术后别使用实施例4、实施例5、对比实施例2、对比实施例3喷洒于创面表面。每个样品分别进行40个创面的覆盖保护。

[0109] 2、试验步骤:

[0110] 1)、标记

[0111] 确定手术部位后,使用电切刀在手术部位进行电凝标记。

[0112] 2)、黏膜下注射

[0113] 使用0.9%生理氯化钠溶液+0.002%亚甲蓝溶液于手术部位边缘标记点外侧行多点黏膜下注射,将病灶抬起,与肌层分离。

[0114] 3)、切开

[0115] 使用电切刀沿标记点外侧缘切开黏膜。

[0116] 4)、黏膜下疏松结缔组织剥离

[0117] 使用电切刀将黏膜下层疏松结缔组织进行分离。随着时间延长,黏膜下注射的液体会被逐渐吸收,必要时可反复进行黏膜下注射以便维持黏膜的充分抬举。

[0118] 5)、创面覆盖

[0119] 手术后,对创面可见出血点进行电凝止血处理,再使用喷洒系统(由气泵、空气过滤器、手柄、输送管组成)分别将实施例4、实施例5、对照样品2、对照样品3喷洒于创面表面,每个创面喷洒2.0g样品。

[0120] 4、试验的评价指标

[0121] 手术后创面愈合情况(术后第4周、8周)。

[0122] 表5

[0123]

| | 术后四周创面愈合率(平均值) | 术后八周创面愈合率(平均值) |
|------|------------------|-------------------|
| 实施例4 | 75% ^a | 100% ^a |
| 实施例5 | 73% ^a | 100% ^a |
| 对比例2 | 47% ^b | 93% ^a |
| 对比例3 | 43% ^b | 94% ^a |

[0124] 注:不同小写字母表示在5%水平差异显著。

[0125] 表5结果表明,本发明的提供实施例4、实施例5制剂能够促进创面的愈合。

[0126] 在消化道内镜黏膜下剥离手术(ESD)过程中,术后使用对比例2、对比例3覆盖创面,在每组样品40个创面中,术后第四周创面愈合率分别为47%和43%,术后第八周创面愈合率分别为93%和94%。

[0127] 在消化道内镜黏膜下剥离手术(ESD)过程中,术后使用实施例4、实施例5制剂覆盖创面,在每组样品40个创面中,术后第四周创面愈合率分别为75%和73%,术后第八周创面愈合率分别均为100%。

[0128] 采用IBM spss statistics 23统计处理分析,采用SNK检验,结果表明:实施例与对照样品存在显著差异($P < 0.05$)。术后八周创面愈合率各组间差异不显著。

[0129] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。