(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 19 日 (19.12.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/255874 A1

(51) 国际专利分类号:
A61L 24/04 (2006.01) *C08G 63/664* (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01) *A61L 15/26* (2006.01)
C08G 18/73 (2006.01) *A61L 15/44* (2006.01)
C08G 18/42 (2006.01) *A61L 15/62* (2006.01)
C08G 18/32 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/099345

(22) 国际申请日: 2024 年 6 月 14 日 (14.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310707970.4 2023年6月14日 (14.06.2023) CN

(71) 申请人:浦易（上海）生物技术股份有限公司 (PUYI (SHANGHAI) BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区李时珍路396号2206室, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人:滕金伟(TENG, Jinwei); 中国上海市浦东新区李时珍路396号2206室, Shanghai 201203 (CN)。栾瀚森 (LUAN, Hansen); 中国上海市浦东新区李时珍路396号2206室, Shanghai 201203 (CN)。常舰 (CHANG, Jian); 中国上海市浦东新区李时珍路396号2206室, Shanghai 201203 (CN)。谢建 (XIE, Jian); 中国上海市浦东新区李时珍路396号2206室, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人:上海智信专利代理有限公司(SHANGHAI ZHI XIN PATENT AGENT LTD.); 中国上海市浦东新区斜土路1223号之俊大厦7楼703、705室, Shanghai 200032 (CN)。

(54) **Title:** DRUG-LOADED HEMOSTATIC COTTON, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND DRUG SUSTAINED-RELEASE SYSTEM

(54) 发明名称: 载药止血棉、载药止血棉的制备方法及药物缓释系统

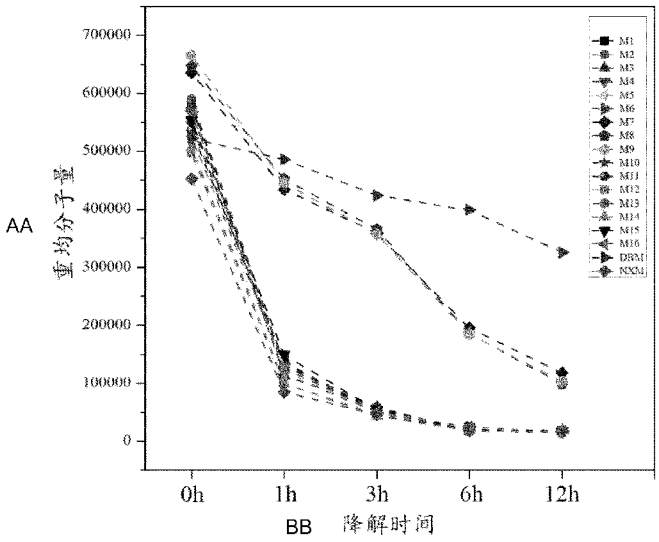


图 1

AA Weight average molecular weight
BB Degradation time

(57) **Abstract:** Provided in the present invention are drug-loaded hemostatic cotton, and a preparation method therefor and a drug sustained-release system. The drug-loaded hemostatic cotton comprises a porous sponge and a drug loading layer, wherein the porous sponge has a compression strength of greater than 3 Kpa and a resilience rate of greater than 80%, and the porous sponge has a hemostatic effect by means of compressing capillaries. In addition, the porous sponge can also absorb and store exuded blood, thereby allowing for platelet aggregation in blood. Therefore, a drug-loaded hemostatic cotton having a good hemostatic effect, a short degradation time,

WO 2024/255874 A1

[见续页]

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:
— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

good mechanical properties, a good safety and low costs is obtained.

(57) 摘要: 本发明提供了一种载药止血棉、载药止血棉的制备方法以及药物缓释系统，所述载药止血棉包括：多孔海绵以及载药层；所述多孔海绵的压缩强度大于3Kpa、回弹率大于80%，所述多孔海绵通过压迫毛细血管起到止血作用，同时，所述多孔海绵还能够吸纳储存渗出的血液，使血液中的血小板聚集。如此，得到了止血效果佳、降解时间短、力学性能好、安全性佳、成本低的载药止血棉。

载药止血棉、载药止血棉的制备方法及药物缓释系统

技术领域

本发明涉及医疗器械技术领域，特别涉及一种载药止血棉、载药止血棉的制备方法及其应用。

背景技术

外科手术中的出血是常见的临床症状，耳鼻喉科手术是最常见的医疗外科手术之一，以耳鼻喉科手术为例，这些出血部位位置深、空间狭小，且周边遍布有大量的毛细血管，术后难以缝扎。在临床上，通过纱布和膨胀海绵等方式压迫止血能够有效降低出血量，加快伤口愈合。但在抽取过程中造成二次伤害，引起继发性感染，更关键的是会让患者感到痛苦不堪，甚至导致虚脱、休克等情况。因此，针对于术后如何有效快速的止血成为诸多学者的研究热点。

止血棉是目前效果较好的快速止血的方式。然而，载药止血棉因压迫强度低、回弹率不佳等问题，不能很好的对狭窄腔道进行适形性的压迫止血，也不能够同时满足储血防止血液渗漏的问题，同时，降解速率不好控制，不能够即完成压迫止血，又实现有效降解。并且，市面上并没有载药的止血棉，不能够在压迫止血的同时实现给药。这些问题，亟需技术人员开发新的产品以解决现有问题。

目前，止血棉的制备方法是先制备聚氨酯聚合物，并将得到的聚氨酯聚合物溶于二氧六环与壳聚糖水溶液共混后经冷冻干燥得到。另一种方法也是预先制备聚氨酯聚合物，通过配置聚氨酯溶液与发泡剂混合后经冷冻干燥和灭菌处理得到止血海绵。然而，这些方法形成的止血棉存在以下问题：1）容易存在副反应、化学残留高，从而影响止血棉临床的安全性。2）通过这些方法得到的止血棉降解缓慢且降解时间不可控，降解时间均大于 3 天，当止血棉置入目标位置后不能及时降解，使得止血棉在止血部位滞留的时间长，该过程中堵塞止血部位处的狭窄腔道被完全堵塞，延长患者的痛苦时间。尽管发生了部分降解，但因为降解较慢，也不利于腔道的清洗。在通常情况下，止血的过程在 48 小时内即可完成，若止血棉长时间停留体内，也不利于创面的愈合。3）该方法得到的止血棉的力学性能弱，压迫止血的效果差，防粘连的效果差。4）该止血棉不具备抗菌消炎作用，进而减缓伤口愈合。5）该方法的成本高。

因此开发一种使得止血棉的止血效果佳、临床安全性高、降解时间短、力学性能好、能够实现药物缓释，且成本低的止血棉，是亟待解决的问题。

发明内容

本发明的目的在于提供一种载药止血棉的制备方法、载药止血棉以及药物缓释系统，以解决止血棉止血效果不佳、临床安全性差、降解时间长、力学性能差、不能缓慢释放药物、成本高的技术问题。

为解决上述技术问题，本发明提供一种载药止血棉，所述载药止血棉用于耳、鼻、喉腔

体中，所述载药止血棉包括：多孔海绵以及载药层；所述多孔海绵的孔隙率大于 80%，所述多孔海绵的粘度大于 0.4dL/g，所述多孔海绵的玻璃化转变温度-50~-20℃，以使得所述多孔海绵的压缩强度大于 3Kpa、回弹率大于 80%，所述多孔海绵通过压迫毛细血管起到止血作用，同时，所述多孔海绵还能够吸纳储存渗出的血液，使血液中的血小板聚集；所述载药层设置于所述多孔海绵的外层、中层或者内层中的至少一层，所述载药层包含药物。

可选的，所述载药止血棉的吸水率大于 500%；所述多孔海绵的分子链中 PEG 链的含量为 30%~70%，进而使得所述载药止血棉的吸水时间小于 10 分钟。

可选的，所述载药止血棉的降解时间为 3h 至 24h；前三天的药物释放率大于 60%；前两天的药物释放率大于 40%，其释放速率为 20%~40%每天。

可选的，所述多孔海绵的材质为聚氨酯、明胶、壳聚糖、透明质酸钠、胶原蛋白中的至少一种。

可选的，所述药物包括抗炎类药物、抗菌类药物、止痛类药物、止血类药物或者抗过敏药物中的至少一种；所述抗炎类药物优选包括糖皮质激素类药物；所述糖皮质激素类药物包括优选糠酸莫米松、布地奈德或者丙酸氟替卡松中的至少一种；所述抗过敏药优选包括依巴斯汀、氯雷他定、阿伐斯汀。

可选的，当所述载药止血棉用于鼻腔中时，每片载药止血棉中，所述药物的载药量在 100ug~1000ug/g；优选的，可以是 200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、800、900、1000ug/g。

本发明还提供一种载药止血棉的制备方法，用于制备如上所述的载药止血棉，所述载药止血棉的制备方法包括：

S1：在无水无氧环境中，以聚乙二醇为引发剂，环酯类单体在催化剂的作用下发生开环反应合成聚酯类预聚物，所述聚乙二醇的平均分子量为 800-1500；

S2：二异氰酸酯化合物与多元醇类化合物混合，在一定温度下反应后经分离提纯制备异氰酸基封端的三嵌段化合物，所述多元醇类化合物与二异氰酸酯化合物的摩尔比为 1：4~1：10；

S3：将 S2 制备的异氰酸基封端的三嵌段化合物溶于有机溶剂与 S1 制备的聚酯类预聚物按一定投料比反应，采用不良性溶剂进行沉降，沉降后，无需水沉、醇泡处理，干燥至恒重得到聚氨酯聚合物；

其中，步骤 S4 为 S4-1：将 S3 制备的聚氨酯以及药物用有机溶剂溶解后置于模具中，经冷冻、干燥、灭菌处理后得到载药止血棉；

或者，步骤 S4 为 S4-2：将 S3 制备的聚氨酯聚合物用二氧六环溶解后置于模具中，经冻干后得到不含药的空白海绵；将药物在分散在不良溶剂中制成悬浮液，在搅拌下将所述空白海绵放入悬浮液中，搅拌后捞出干燥，使得药物被吸附于所述聚氨酯海绵的孔隙中，以形成载药止血棉；

或者，步骤 S4 为为 S4-3：将 S3 制备的聚氨酯聚合物用二氧六环溶解后置于模具中，经冻干得到不含药的空白海绵；将药物在良溶剂中溶解形成药物溶液，用不良溶剂稀释所述药

物溶液得到药物混合液，将药物混合液通过喷涂、滴加、注射或者蘸取等方式加入至空白海绵中，之后干燥使得药物析出并固定于所述聚氨酯海绵的孔隙中，以形成载药止血棉。

可选的，所述 S4 为 S4-1 时，所述 S4 步骤包括：

S41：将 S3 制备的聚氨酯聚合物和药物用二氧六环溶解后置于模具中，经冷冻得到第一载药层，所述第一载药层的厚度小于所述模具内的高度；

S42：将 S3 制备的聚氨酯聚合物用二氧六环溶解后置于所述模具中，经冷冻得到聚氨酯层，所述聚氨酯层叠加于所述第一载药层上，所述第一载药层与所述聚氨酯层的厚度之和小于所述模具内的高度；

S43：将 S3 制备的聚氨酯聚合物和药物用二氧六环溶解后置于模具中，经冷冻得到第二载药层，所述第二载药层叠加于所述聚氨酯层上，经干燥得到载药止血棉，以使得所述载药止血棉依次包括所述第一载药层、聚氨酯层、第二载药层；

其中，在所述 S41 或所述 S43 步骤中，将 S3 制备的聚氨酯聚合物、药物以及致孔剂溶解后置于模具中；或者，在所述 S42 步骤 中，将 S3 制备的聚氨酯聚合物、致孔剂溶解后置于模具中。

可选的，所述致孔剂为无机盐；或者，所述致孔剂包括磷酸铵、磷酸氢铵、碳酸氢铵中的一种或多种；

或者，所述制备方法还包括 S5 步骤：在所述止血棉中加入引湿剂；

或者，在所述 S1 步骤中，聚乙二醇与环酯类单体的质量比为 1:1-1:2；

或者，所述 S2 步骤中，所述二异氰酸酯化合物为六亚甲基二异氰酸酯，1,4-丁二醇与六亚甲基二异氰酸酯的摩尔比为 1:4～1:10；

或者，在 S3 步骤中，S1 得到的聚酯类预聚物与 S2 得到的 HBH 的摩尔比为 1:1.0～1:1.5；

或者，所述 S3 步骤中，所述有机溶剂包括二甲亚砜、二甲基甲酰胺、二氧六环、氯仿中的至少一种；所述不良溶剂包括正己烷、乙醚、正戊烷、石油醚、环己烷中的至少一种；

或者，在所述 S1 步骤中，所述聚乙二醇的平均分子量为 900~1100；

或者，在所述步骤 S4 中，还包括，将 S3 制备的聚氨酯聚合物、药物、致孔剂以及降解酶一起溶解后置于模具中；或者，将所述 S4 得到的载药止血棉蘸取降解酶的液体后植入到目标位置。

本发明还提供一种药物缓释系统，所述药物缓释系统包括如上所述的载药止血棉。

在本发明提供的一种载药止血棉、载药止血棉的制备方法以及药物缓释系统。所述载药止血棉包括：多孔海绵以及载药层；所述多孔海绵的孔隙率大于 80%，所述多孔海绵的粘度大于 0.4dL/g，所述多孔海绵的玻璃化转变温度-50~-20℃，以使得所述多孔海绵的压缩强度大于 3Kpa、回弹率大于 80%，所述多孔海绵通过压迫毛细血管起到止血作用，同时，所述多孔海绵还能够吸纳储存渗出的血液，使血液中的血小板聚集。如此，得到了止血效果佳、降解时间短、力学性能好、安全性佳、成本低的载药止血棉。所述载药止血棉的制备方法，通过特定试剂选择、特定的试剂量的选择、特定的步骤设计等方法，得到了降解时间短、力学性能好、安全性佳、成本低、产品稳定性高、产率高、操作简单、具有普适性、易于规模化生

产的载药止血棉。同时，通过不同的加药方式，形成了不同载药机理的、不同的释放速率的、不同性能的载药止血棉。

附图说明

本领域的普通技术人员将会理解，提供的附图用于更好地理解本发明，而不对本发明的范围构成任何限定。其中：

图 1 为本实施例 1-16、对比例 1-2 中样品的数均分子量随降解时间变化关系图。

图 2 为本实施例 1-16、对比例 1-2 中的样品压缩至 50%处压缩强度随降解时间变化关系图。

图 3 为本实施例 1 的样品在磷酸缓冲盐溶液（PBS 溶液）中初始形貌状态。

图 4 为本实施例 1 的样品在磷酸缓冲盐溶液（PBS 溶液）中降解 24h 后的形貌状态。

图 5 为本实施例 1-16、对比例 1-2 中样品在不同时间段下的药物的累计释放率。

具体实施方式

为使本发明的目的、优点和特征更加清楚，以下结合附图和具体实施例对本发明作进一步详细说明。需说明的是，附图均采用非常简化的形式且未按比例绘制，仅用以方便、明晰地辅助说明本发明实施例的目的。

如在本说明书中所使用的，单数形式“一”、“一个”以及“该”包括复数对象，除非内容另外明确指出外。如在本说明书中所使用的，术语“或”通常是以包括“和/或”的含义而进行使用的，除非内容另外明确指出外。另外，在下文的描述中，给出了大量具体的细节以便提供对本发明更为彻底的理解。然而，对于本领域技术人员而言显而易见的是，本发明可以无需一个或多个这些细节而得以实施。应该指出，以下详细说明都是例示性的，旨在对本申请提供进一步的说明。除非另有指明，本文使用的所有技术和科学术语具有与本申请所属技术领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

术语“可降解”表示在一定条件下，材料可以降解为低分子量物质并失去原有性能。

术语“目标位置”是指需要止血的部位的腔道。

术语“降解”即表示“降解行为”，所述降解行为包括降解速率、降解过程中产物的生成、形态以及力学性能的变化等。为了便于描述可降解的降解程度，在本文中，将所述降解的终点定义为受力破碎、压缩应力低于原来的 50%、以及分子量低于原来的 30%。

在本发明提供的一种载药止血棉、载药止血棉的制备方法以及药物缓释系统。所述载药止血棉包括：多孔海绵以及载药层；所述多孔海绵的孔隙率大于 80%，所述多孔海绵的粘度大于 0.4dL/g，所述多孔海绵的玻璃化转变温度-50~-20℃，以使得所述多孔海绵的压缩强度大于 3Kpa、回弹率大于 80%，所述多孔海绵通过压迫毛细血管起到止血作用，同时，所述多孔海绵还能够吸纳储存渗出的血液，使血液中的血小板聚集。如此，得到了止血效果佳、降解时间短、力学性能好、安全性佳、成本低的载药止血棉。

在本发明实施例提供的一种载药止血棉的制备方法中，包括：S1：在无水无氧环境中，以聚乙二醇为引发剂，环酯类单体在催化剂的作用下发生开环反应合成聚酯类预聚物，所述聚乙二醇的平均分子量为 800-1500。S2：二异氰酸酯化合物与多元醇类化合物混合，在一定温度下反应后经分离提纯制备异氰酸基封端的三嵌段化合物，所述二异氰酸酯化合物与多元醇类化合物的摩尔比为 1：4~6。S3：将 S2 制备的异氰酸基封端的三嵌段化合物溶于有机溶剂与 S1 制备的聚酯类预聚物按一定投料比反应，采用不良性溶剂进行沉降，沉降后，不进行水沉、醇泡处理，后经纯化、干燥得到聚氨酯聚合物。S4：将 S3 制备的聚氨酯聚合物以及药物用二氧六环溶解后置于模具中，冷冻、干燥、灭菌处理后得到载药止血棉。或者，S4 步骤还可以是：将 S3 制备的聚氨酯聚合物和药物用二氧六环溶解后置于模具中，冷冻、干燥、灭菌处理后得到聚氨酯海绵；或将药物在不良溶剂中制成悬浮液，在搅拌下将所述不含药的空白海绵放入悬浮液中，搅拌后捞出干燥，使得药物被吸附于所述聚氨酯海绵的孔隙中，以形成止血棉。或者，S4 步骤还可以是：将 S3 制备的聚氨酯聚合物用二氧六环溶解后置于模具中，冷冻、干燥、灭菌处理后得到聚氨酯海绵；将药物在良溶剂中溶解形成药物溶液，用不良溶剂稀释所述药物溶液得到药物混合液，将药物混合液通过喷涂、滴加、注射或者蘸取等方式加入至聚氨酯海绵中，后干燥使得药物被吸附于所述聚氨酯海绵的孔隙中，以形成载药止血棉。如此，通过特定试剂选择、特定的试剂量的选择、特定的步骤设计等方法，得到了降解时间短、力学性能好、安全性佳、成本低、产品稳定性高、产率高、操作简单、具有普适性、易于规模化生产的载药止血棉。同时，通过不同的加药方式，形成了不同载药机理的、不同的释放速率的、不同性能的载药止血棉。

本发明实施例提供一种载药止血棉，所述载药止血棉用于耳、鼻、喉腔体中，所述载药止血棉包括：多孔海绵以及载药层。

所述多孔海绵的孔隙率大于 80%，所述多孔海绵的粘度大于 0.4dL/g，所述多孔海绵的玻璃化转变温度-50~-20℃，以使得所述多孔海绵的压缩强度大于 3Kpa、回弹率大于 80%，所述多孔海绵通过压迫毛细血管起到止血作用，同时，所述多孔海绵还能够吸纳储存渗出的血液，使血液中的血小板聚集。如此，可以保证载药止血棉能够在狭窄的腔道中进行适形性的压迫止血，保证载药止血棉具有一定压强以及回弹性能时，载药止血棉具有支撑性能同时还能够具有一定的空间，用于吸纳血液，防止血液渗漏。优选的，所述多孔海绵的孔隙率大于 90%，例如、90%、95%、99%等。所述多孔海绵的粘度大于 0.6dL/g，更优的大于 0.7dL/g，例如是 0.7、0.8、0.9dL/g。所述多孔海绵的玻璃化转变温度-50~-20℃，例如，-50、-40、-35、-25、-20℃。优选的，所述载药止血棉的压缩强度可以是 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18kpa，优选大于 10kpa。优选的，回弹率可以是 80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99kpa，优选大于 95%，其力学性能优异，且适形性良好。

所述载药层设置于所述多孔海绵的外层、中层或者内层中的至少一层。需理解，所述外层，即表示载药层包覆于多孔海绵外部。所述中层表示，载药层即不在多孔海绵的外部、也不在多孔海绵的最内部。所述内层表示，载药层在多孔外面的中间部位。当载药层位于中层

或者外层时，多孔海绵降解或者水解时，载药层的药物可以通过渗透进入腔道之中。所述载药层设置于多孔海绵的外层、中层或者内层时，所述载药层均匀分布于整个多孔海绵中。如此，可以使得载药止血棉在压迫止血的同时实现定向给药。

优选的，所述载药层中的药物的颗粒被包埋于多孔海绵中；或者，所述载药层中的药物的颗粒被容纳于多孔海绵的孔隙中。所述包埋，表示药物存在于多孔海绵的骨架之中，所述容纳，表示药物存在骨架之外的孔隙中。

所述载药止血棉的吸水率大于500%，例如是600%，700%，800%，900%，优选大于1000%，更优的大于1500%。如此使得载药止血棉具有更好的吸收液体（例如血液、体液等）或者储存液体的功能。

所述多孔海绵的分子链中PEG（聚乙二醇）链的含量为30%~70%，进而使得所述载药止血棉的吸水时间小于10分钟。PEG链具有亲水性，使得载药止血棉的亲水性能佳，吸水时间少。优选的，所述载药止血棉的吸水时间小于5分钟。所述载药止血棉的孔隙率高，吸水率高，进而为降解提供了有利的条件。其中，所述吸水时间表示，将载药止血棉放置于37℃±1℃（模拟人体温度）水面上，直至载药止血棉完全浸没于水中所需的时间。吸水率表示完全浸没后增加的质量与初始质量之比。

所述载药止血棉可降解，所述载药止血棉的降解时间为3h至24h（在兔血中，模拟人体温度，37℃±1℃）；在其释放行为中，前三天的药物释放率大于60%；前两天的药物释放率大于40%，其释放速率为20%~40%每天。优选的，前三天的药物释放率大于80%；前两天的药物释放率大于70%，其释放速率为35%~40%每天。如此，可以使得药物能够在降解时间内实现缓释，且释放速率适中，给药量适中。其中，测试环境为，在兔血中，模拟人体温度，37℃±1℃。

所述多孔海绵的材质为聚氨酯、明胶、壳聚糖、透明质酸钠、胶原蛋白中的至少一种。优选的，所述多孔海绵为聚氨酯。

所述载药层中包含药物，所述药物包括抗炎类药物、抗菌类药物、止痛类药物、止血类药物或者抗过敏药物中的至少一种。所述抗炎类药物包括糖皮质激素类药物；所述糖皮质激素类药物包括糠酸莫米松、布地奈德或者丙酸氟替卡松；所述抗过敏药包括依巴斯汀、氯雷他定、阿伐斯汀。需理解本实施例中，所述药物可以是任何能够设置于载药止血棉上的药物，不限制为本实施例中的药物。

当所述载药止血棉用于鼻腔中时，每片载药止血棉中，所述药物的载药量在100ug~1000ug/g，例如100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000ug/g。如此，可以使得药物能够实现每天安全的释放量。

优选的，每片所述载药止血棉的尺寸为长*宽*厚=80mm*20mm*15mm，可以将所述载药止血棉的尺寸裁剪为长*宽*厚=10cm*1cm*3cm进行使用。优选的，载药层具有第一载药层、第二载药层。多孔海绵为聚氨酯海绵。第一载药层、聚氨酯层、第二载药层沿其厚度方向依次设置。

本发明实施例还提供了一种载药止血棉的制备方法，所述制备方法用于实现上述的载药

止血棉，实现上述载药止血棉的各项参数指标。

S1、**预聚物的制备**：在无水无氧环境中，以聚乙二醇（PEG）为引发剂，环酯类单体在催化剂的作用下发生开环反应合成聚酯类预聚物，其中所述聚乙二醇（PEG）的平均分子量为 800~1500。较佳的，所述聚乙二醇（PEG）的平均分子量为 900~1100。更佳的，所述聚乙二醇（PEG）的平均分子量为 950~1050。无需后处理直接用于步骤 S3，如此简化了该制备方法的步骤，降低了生产成本。所述聚乙二醇（PEG）的平均分子量的选择为特定的选择，当其平均分子量为 800~1500 时，例如选择 900~1100 时，制备的载药止血棉开始降解的时间比现有技术中载药止血棉的降解时间提前约 10 倍，降解速率也由此提升，降解速率大大增加，载药止血棉在目标位置完成止血后可快速实现腔道再通。基于此，因为本实施例中的聚乙二醇（PFG）的降解速率十分迅速，在 S3 合成聚氨酯的步骤中，不能采用水沉、醇泡的步骤，因此能够省去这两个步骤。同时，采用所述聚乙二醇（PEG）合成的聚酯类预聚物制备的载药止血棉，可以将降解时间控制在 36 个小时内，在 6-12 个小时时间内降解速率最快，相比现有技术降解时间不可控，其能够保证在可控的 36 小时内降解。

优选的，所述步骤 S1 中，所述环酯类单体为 DL-丙交酯、L-丙交酯、乙交酯、己内酯、三亚甲基碳酸酯、对二氧环己酮的一种或多种。进一步的，所述环酯类单体为乙交酯、丙交酯和己内酯。优选的，所述步骤 S1 中，聚乙二醇与环酯类单体的质量比为 1:1-1:1.05，进而可以保证聚乙二醇的占比，避免载药止血棉亲水性差的问题，提升了降解速率，具体可参考下文实施例 3 与其他实施例，以及下文降解性能的分析。优选的，所述步骤 S1 中，所述的催化剂为锡类催化剂，催化剂的质量为反应物总质量的 0.01%～0.05%，优选的，所述步骤 S1 中的反应温度为 120℃～140℃；反应时间为 12～36 小时。

S2、**扩链剂的制备**：二异氰酸酯化合物与多元醇类化合物混合，在一定温度下反应后经分离提纯制备异氰酸基封端的三嵌段化合物（HBH），其中，所述二异氰酸酯化合物与多元醇类化合物的摩尔比为 1：4~1：10，进而可以使得多元醇类化合物与二异氰酸酯化合物充分反应形成异氰酸基封端的三嵌段化合物（HBH）。二异氰酸酯化合物可以为六亚甲基二异氰酸酯（HDI）、异佛尔酮二异氰酸酯（IPDI）、甲基环己基二异氰酸酯中的一种或几种。优选的，所述二异氰酸酯化合物优选为六亚甲基二异氰酸酯（HDI），相对与目前市售产品所使用的四亚甲基二异氰酸酯，六亚甲基二异氰酸酯（HDI）的价格低，获取容易，进而降低了载药止血棉的成本，同时，通过 HDI 得到的 HBH 制备的载药止血棉，并没有影响其降解速率、力学性能等。所述多元醇类化合物优选为 1,4-丁二醇（BDO）。异氰酸基封端的三嵌段化合物（HBH）提供了更多的氨基甲酸酯键，其具有致密的氢键，增强了载药止血棉的力学性能。

优选的，所述步骤 S2 中，1,4-丁二醇与六亚甲基二异氰酸酯的摩尔比为 1:4～1:6。优选的，所述步骤 S2 中，所述的反应温度为 70℃～90℃；反应时间为 4～6 小时。优选的，所述步骤 S2 中，所述的分离提纯过程为：将反应后得到的粗产物用大量正己烷洗涤，洗涤过程中不断搅拌至产物完全分散为固体粉末，抽滤，再次用正己烷洗涤，重复 3～6 次，在 40℃～50℃下旋蒸 2～5 小时，得到纯白色固体粉末即为扩链剂。

S3、**聚氨酯的制备**：将 S2 制备的异氰酸基封端的三嵌段化合物（HBH）溶于有机溶剂

与 S1 制备的聚酯类预聚物按一定投料比反应，采用不良性溶剂进行沉降沉降后，不进行水沉、醇泡处理，后经纯化、干燥得到聚氨酯聚合物。优选的，所述 SS 步骤中，所述有机溶剂包括二甲亚砜、二甲基甲酰胺、二氧六环、氯仿中的至少一种；所述不良溶剂包括正己烷、乙醚、正戊烷、石油醚、环己烷中的至少一种。

其中一个实施例可以是，S3 步骤包括，将 S2 制备的异氰酸基封端的三嵌段化合物溶于二甲基亚砜（DMSO），并与 S1 制备的聚酯类预聚物按一定投料比反应，并采用不良溶剂，例如乙醚进行沉降。其中另一个实施例还可以是，S3 步骤包括：将 S1 制备的聚酯类预聚物与 S2 制备的异氰酸基封端的三嵌段化合物的二甲基甲酰胺溶液反应，聚合完成后采用乙醚进行沉降。其中二甲基甲酰胺（DMF）可以是 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基甲酰胺为异氰酸基封端的三嵌段化合物（HBH）的溶剂。采用乙醚进行沉降，是因为乙醚挥发性好、残留少。需理解，S3 制备的聚氨酯聚合物，由于聚乙二醇的特定选择，使得聚氨酯聚合物降解速率快，特定的，S3 步骤中，不采用水溶液进行沉降、醇泡的方式，避免了水对聚氨酯聚合物的影响，维持了载药止血棉降解的稳定性，提高了产率。同时，也减少了水溶液沉降、醇泡的步骤，减少了该生产步骤，进而降低了生产成本。本领域技术人员均理解，在生产步骤中，任何一个步骤的选择、省略都至关重要。所述二甲基亚砜以及 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）溶剂可以为特定选择，其能够直接被乙醚溶解，进而为省去水沉和醇泡的步骤提供条件。此外，在 S1-S2 步骤中，其预先合成聚酯类预聚物与异氰酸基封端的三嵌段化合物（HBH），反应过程可控，避免了副产物的单体残留。对所得到的产物进行有效的后处理过程能够去除合成过程中的小分子单体和重金属残留，有效提高了所述载药止血棉的使用安全性。

优选的，所述步骤 S3 中，所述 HBH 的 DMF 溶液的质量浓度为 0.2～0.5g/g。优选的，所述步骤 S3 中，S1 得到的聚酯类预聚物与 S2 得到的 HBH 的摩尔比为 1:1.0～1:1.5。优选的，所述步骤 S3 中，聚氨酯聚合物的反应温度为 75-90℃，反应时间为 3～6h。优选的，所述步骤 S3 中，纯化过程包括将反应后的混合物用二氧六环稀释至 10%-25%，搅拌下缓慢倒入 5～8 倍的冰乙醚中，然后将析出的白色丝状固体转移至正己烷中浸泡 3 小时以上后用烘箱 40℃干燥 10 小时。

S4：载药止血棉的制备：将 S3 制备的聚氨酯聚合物与药物用有机溶剂溶解后置于模具中，冷冻、干燥、灭菌处理后得到载药止血棉。所述冷冻、干燥的过程是溶液升华的过程，溶液升华之后，能够形成均匀的孔隙以形成微孔固体。所述有机溶剂优选为二氧六环，熔点高沸点低且溶解性好，所述有机溶剂可以同时溶解聚氨酯聚合物以及药物。通过将聚氨酯聚合物与药物共同溶解，经过冷冻、干燥等步骤得到载药止血棉，可以使得药物被包埋于聚氨酯中，在载药止血棉降解过程中，实现药物的缓释。可理解的，所述包埋为物理包埋。相比现有技术，临床上，部分医生使用不含药的载药止血棉蘸取药水，再置入目标位置，但是蘸取的药水的浓度和释放是不可控的，且药水是一次给药，不能实现定量缓释给药。本实施例的载药止血棉，能够实现药物缓释，且药物释放稳定，效果好，不需要医生在手术时临时配药和蘸取药液，可以直接将载药止血棉植入到目标位置，没有蘸取药水的步骤，避免因为步骤繁琐或者蘸取药水过程中衍生出新的安全性问题，也节省了医患的手术时间，提高了手术效率。

本发明实施例的载药止血棉的制备方法，通过特定原材料、溶剂以及特定步骤的选择，得到了降解时间短、力学性能好、可以实现短时间内的压迫止血，无需二次手术取出，可随身体代谢降解后流出，降解产物无毒。所述载药止血棉还能够实现药物缓释，且生产成本低的载药止血棉，使得更为安全、方便。本发明实施例的载药止血棉的制备方法得到的载药止血棉，其降解时间可以缩短至 3 天内，当载药止血棉置入目标位置后，在 48h 内完成止血，之后即可以采用清洗的方式，将目标位置的降解后的载药止血棉碎块冲洗出腔道，进而便于目标位置处的伤口组织的愈合。

优选的，所述步骤 S4 中，所用聚乙二醇的数均分子量为 4000～20000，质量分数 0.5%～3%，更优的，所述聚乙二醇的数均分子量为 10000~15000，进一步提高应力。优选的，所述步骤 S4 中，聚氨酯聚合物的溶液的质量浓度为 3%～5%。优选的，所述步骤 S4 中，冷冻干燥处理的过程可分为预冻、冷冻、干燥三个步骤，总持续时间为 30～90 小时，温度为 -25℃~20℃。优选的，所述步骤 S4 中，采用的灭菌方式为辐照灭菌和环氧乙烷灭菌。

优选的，所述 S4 步骤包括：S41：将 S3 制备的聚氨酯聚合物和药物用二氧六环溶解后置于模具中，经冷冻得到第一载药层，所述第一载药层的厚度小于所述模具内的高度，进而便于模具内能够容纳下文所述的聚氨酯层以及第二载药层。

S42：将 S3 制备的聚氨酯聚合物用二氧六环溶解后置于所述模具中，经冷冻得到聚氨酯层，所述聚氨酯层叠加于所述第一载药层上，所述第一载药层与所述聚氨酯层的厚度之和小于所述模具内的高度，进而便于模具内能够容纳下文所述的第二载药层。

S43：将 S3 制备的聚氨酯聚合物和药物用二氧六环溶解后置于模具中，经冷冻得到第二载药层，所述第二载药层叠加于所述聚氨酯层上，经干燥得到载药止血棉，以使得所述载药止血棉依次包括所述第一载药层、聚氨酯层、第二载药层。如此设置，可以使得载药止血棉的两个表层具有药物，相比于全部加有药物的载药止血棉，在药物含量相同的情况下，更加便于药物的释放。同时，因为载药止血棉内部不含有药物，避免载药止血棉在完全降解时的药物的爆释。另外，需理解，所述载药止血棉作为植入器械，其载药量需要在指定的药量区间内，因此，在指定的药量区间内，载药止血棉的聚氨酯层不含药，第一载药层、第二载药层含药，其药量浓度增加，药物缓释时释放的药量增加，提高药效。当然，本领域技术人员还可以根据实际的使用情况，设置为单面药物层的载药止血棉，也在本发明的保护范围内。

优选的，所述第一载药层或者第二载药层的厚度与载药止血棉的厚度之比小于 1/3，在药量一定的情况下，进而增加了单层药物的浓度。也避免载药止血棉在降解时药物爆释的情况。优选的，所述第一载药层与第二载药层的厚度比可以是 1:1，所述第一载药层与第二载药层的厚度优选为 1mm，当然，还可以是 2mm 或者 3mm 等。

需理解，所述药物包括抗炎类药物、抗菌类药物、止痛类药物、止血类药物或者抗过敏药中的至少一种。优选的，所述抗炎类药物包括糖皮质激素类药物。所述抗菌类药物包括青霉素类、头孢类、氧氟沙星、环丙沙星、克霉唑、氯霉素等药物。所述止痛类药物包括布洛芬等。优选的，所述糖皮质激素类药物包括糠酸莫米松或者布地奈德。所述抗过敏药物可以鼻部用药，例如盐酸左卡巴斯汀、富马酸酮替芬、丙酸倍氯米宋、糠酸莫米松、布地奈德、

丙酸氟替卡松。所述药物还可以是纤毛激动药与黏液促排药等，例如是桃金娘油。药物还可以是鼻粘膜保护药，例如是复方薄荷油、氯己定鱼肝油滴鼻液等。如此，解决了术后细菌感染引起的发炎问题，加快伤口的愈合，进而可以避免伤口部位发生粘连等问题。作为优选，本实施例采用的糠酸莫米松作为实施例进行验证说明。

所述抗炎类药物、抗菌类药物、止痛类药物、止血类药物或者抗过敏药物的药物含量为聚氨酯聚合物的 0.25~0.30‰(质量比)，进而可以在保证载药的情况下，保证安全的载药比，实现缓释的效果。

优选的，在所述 S41 或所述 S43 步骤中，将 S3 制备的聚氨酯聚合物、药物以及致孔剂一起溶解后置于模具中，所述致孔剂为无机盐；所述无机盐进一步可以是磷酸铵、磷酸氢铵、碳酸氢铵。由于无机盐受热分解为无毒无害的气体，且不残留，例如，碳酸氢铵受热后变为氨气和二氧化碳消失如此，一方面使得载药止血棉在使用过程中不会因为致孔剂的存在而产生有害物质，也不会有有害物质产生和析出，提高了产品的安全性。本领域人员都知道，植入类的医疗器械，首要的要求即植入后产品的安全性，试剂的选择决定了该产品能否上市的关键，本实施例采用无机盐，解决了安全性的问题，且安全性能优异。另一方面，致孔剂的加入提高了载药止血棉的孔隙率，进而提高了载药止血棉的回弹率以及药物缓释性能。需理解，本实施例的载药止血棉还需要能够填塞至狭窄的腔道中。以鼻腔为例，鼻腔中的这些狭窄腔道的毛细血管多，且腔道不规格，增加致孔剂的载药止血棉其回弹率（撤销外力后形变恢复的程度）提升，形变恢复好，塞进鼻腔里能够很好的回弹起来，压迫毛细血管，止血效果好。进一步的，所述致孔剂的含量为聚氨酯聚合物的 3~5%。

优选的，所述制备方法还包括步骤 S5：在所述载药止血棉中加入引湿剂（PEG），进而增加载药止血棉的亲水性能和压缩应力，这样，可以在提高降解速率的同时能够提高载药止血棉的支撑强度。

本实施例还提供一种载药止血棉的制备方法，包括：

S1：在无水无氧环境中，以聚乙二醇为引发剂，环酯类单体在催化剂的作用下发生开环反应合成聚酯类预聚物，所述聚乙二醇的平均分子量为 800-1500；

S2：二异氰酸酯化合物与多元醇类化合物混合，在一定温度下反应后经分离提纯制备异氰酸基封端的三嵌段化合物，所述多元醇类化合物与二异氰酸酯化合物的摩尔比为 1：4~1：10；

S3：将 S1 制备的聚酯类预聚物与 S2 制备的异氰酸基封端的三嵌段化合物的 N,N-二甲基甲酰胺溶液反应，采用乙醚进行沉降，沉降后，不进行水沉、醇泡处理，后经纯化、干燥得到聚氨酯聚合物；

S4：将 S3 制备的聚氨酯聚合物用二氧六环溶解后置于模具中，冷冻、干燥、灭菌处理后得到聚氨酯海绵；将药物在不良溶剂中制成悬浮液，在搅拌下将所述聚氨酯海绵放入悬浮液中，搅拌后捞出干燥，使得药物被吸附于所述聚氨酯海绵的孔隙中，以形成载药止血棉，进而保证载药止血棉中有药物的存在，且便于药物的释放。不良溶剂能够将药物颗粒通过不良溶剂的流动带入到聚氨酯海绵的孔隙中。

较佳的，本实施例还提供另一种载药止血棉的制备方法，所述 S1、S2、S3 如上所述不再赘述，所述 S4 还可以是：将 S3 制备的聚氨酯聚合物用二氧六环溶解后置于模具中，冷冻、干燥、灭菌处理后得到聚氨酯海绵。将药物在良溶剂中溶解形成药物溶液，用不良溶剂稀释所述药物溶液得到药物混合液，将药物混合液通过喷涂、滴加、注射或者蘸取等方式加入至聚氨酯海绵中，之后干燥使得药物析出并被固定于所述聚氨酯海绵的孔隙中，以形成载药止血棉。

优选的，所述良性溶剂为乙腈、甲醇、二氧六环、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺的一种或多种。所述良溶剂优选为乙酸乙酯和丙酮。

优选的，所述不良溶剂为水、正己烷、环己烷的一种或多种。所述不良溶剂优选是环己烷。

优选的，所述良性溶剂可以与不良溶剂互溶，且良性溶剂的沸点低于不良溶剂。若良性溶剂与不良溶剂不互溶则无法形成均一溶液，并且良性溶剂应先挥发，避免良性溶剂浓度会越来越高直至溶解破坏海绵。

优选的，所述药物在良性溶剂中的浓度为 0.5mg/ml-10mg/ml。

优选的，所述混合溶液中，良性溶剂与不良溶剂的比例（体积比或质量比或摩尔比）为 1:4-1:49，稀释倍数为 5-50 倍。良性溶剂与不良溶剂比例若过高会破坏海绵，过低药物会在溶液中析出。

优选的，所述药物的混合溶液的浓度为 0.01mg/ml-2mg/ml。药物的浓度优选远低于其在良性溶剂在的饱和溶解度，否则在刚加入不良溶剂后就会析出形成沉淀。

具体的，将乙酸乙酯中配置成一定浓度，再用环己烷稀释成一定比例获得药溶液。然后就可以通过喷涂或滴液或者浸泡等方式加药。这个关键是药液的配置，这种药液的配置在不破坏聚氨酯海绵前提下，使药物介于析出和不析出的一种平衡状态。

以下通过实施例 1~16 以及对照组 1~2 对本发明实施例的技术方案进行详细阐述。

【实施例 1】

聚氨酯的制备：

所述步骤 S1 中，准确称取 25.0g 聚乙二醇（平均分子量为 1000，Mn=1000）加入至 250mL 真空反应瓶中，在 100℃下用真空油泵抽连续抽真空 2h 除水，除水结束后冷却至 70℃以下，依次加入 12.5g D,L-丙交酯，12.5g ε-己内酯，0.005g 异辛酸亚锡，抽 3 分钟真空，然后升温至 130℃，反应 24h 后无需后处理可直接用于下一步反应。

所述步骤 S2 中，将三口瓶固定于 80℃油浴锅预热，加入 50.4g 六亚甲基二异氰酸酯，在机械搅拌下逐滴滴加 4.5g 1,4-丁二醇，密封反应 4.5h，得到乳白色膏状物。用 400mL 正己烷充分搅拌、洗涤，抽滤，重复 3 次后用旋转蒸发仪在 40℃下干燥 3h，得到纯白色固体粉末（HBH）。

所述步骤 S3 中，将 50g 步骤 S1 所得的聚酯类预聚物加入至三口瓶，然后用 30.00g 的 DMF 溶液溶解 13.84g 步骤 S2 所得的 HBH 并在搅拌下滴加至三口瓶中，80℃下密封反应 3h 后得到透明粘稠液体，加入二氧六环稀释至 20%，趁热缓慢倒入冰乙醚中，在正己烷中浸泡 3h

后用烘箱在 40℃干燥 10h 后得到透明丝状固体为聚氨酯聚合物。

载药止血棉的制备：

所述步骤 S4 中，分别配置 A，B 两液，其中 A 液为含糠酸莫米松的 3.5%聚氨酯聚合物的二氧六环溶液，其中糠酸莫米松含量为聚氨酯聚合物的 0.25‰，加入 3%的碳酸氢铵和 1%的 PEG（Mn=10000）。B 液为 3.5%聚氨酯聚合物的二氧六环溶液，加入 3%的碳酸氢铵和 1%的 PEG（Mn=10000）。在模具中先倒入一层 A 液，0℃下冷冻后倒入 B 液，再冷冻后覆盖一层 A 液。在-20℃下冷冻后转移至冻干机冻干处理。冻干样品辐照灭菌后得到分层冻干载药棉，记作 M1。

【实施例 2】

按照实施例 1 中的方法实现 S1、S2、S3，制得相应的聚合物。

在所述步骤 S4 中，将聚合物溶于二氧六环溶液中的得到 3.5%的溶解液，加入聚合物质量 3%的碳酸氢铵和 1%的 PEG（Mn=10000）获得冻干液，在模具中先倒入一层冻干液，在 0℃冷冻后再覆盖一层冻干液。在-20℃下冷冻后转移至冻干机冻干处理得到不含药的空白海绵。将糠酸莫米松超声分散于环已烷溶液配置浓度为 16ug/ml 的药物溶液，将空白海绵浸入不断搅拌中的药物溶液维持 30 秒，提出后用真空干燥箱干燥至恒重，经辐照灭菌后得到混悬纳吸式载药棉。记作 M2。

【实施例 3】

按照实施例 2 中的方法获得相应的空白海绵。

将糠酸莫米松溶于乙酸乙酯制成 1.5mg/ml 浓度的初始药液，然后用环已烷将其稀释至 125ug/ml。使用移液设备分别在海绵上下表面各滴加 1ml，用真空干燥箱干燥至恒重，经辐照灭菌后得到溶剂析出式载药棉，记作 M3。

【实施例 4】

聚氨酯的制备：

所述步骤 S1 中，准确称取 20.0g 聚乙二醇（Mn=800）加入至 250mL 真空反应瓶中，在 95℃下用真空油泵抽连续抽真空 2.5h 除水，除水结束后冷却至 70℃以下，依次加入 10g 乙交酯，10g ε-己内酯，0.004g 异辛酸亚锡，抽 30 秒真空，然后升温至 135℃，反应 30h 后无需后处理直接用于下一步反应。

扩链剂 HBH 制备方法与实施例 1 相同，此处不再陈述。

所述步骤 S3 中，将 40g 步骤 S1 所得的聚酯类预聚物加入至三口瓶，然后用 30.00g 的 DMF 溶液溶解 14.00g 步骤 S2 所得的 HBH 并在搅拌下滴加至三口瓶中，80℃下密封反应 3.5h 后得到透明粘稠液体，加入二氧六环稀释至 15%，趁热缓慢倒入冰乙醚中，在正己烷中浸泡 3h 后用烘箱在 40℃干燥 10h 后得到透明丝状固体为聚氨酯聚合物。

载药止血棉的制备：

所述步骤 S4 中，分别配置 A，B 两液，其中 A 液为含糠酸莫米松的 4.0%聚氨酯聚合物的二氧六环溶液，其中糠酸莫米松含量为聚氨酯聚合物的 0.30‰，加入 3.5%的碳酸氢铵和 1%的 PEG（Mn=15000）。B 液为 4.0%聚氨酯聚合物的二氧六环溶液，加入 3.5%的碳酸氢铵和

1%的 PEG（Mn=15000）。在模具中先倒入一层 A 液，0℃下冷冻后倒入 B 液，再冷冻后覆盖一层 A 液。在-20℃下冷冻后转移至冻干机冻干处理。冻干样品辐照灭菌后得到分层冻干载药棉，记作 M4。

【实施例 5】

按照实施例 4 中的方法实现 S1、S2、S3，制得相应的聚合物。

在所述步骤 S4 中，将聚合物溶于二氧六环溶液中的得到 4.0%的溶解液，加入聚合物质量 3.5%的碳酸氢铵和 1%的 PEG（Mn=15000）获得冻干液，在模具中先倒入一层冻干液，在 0℃冷冻后再覆盖一层冻干液。在-20℃下冷冻后转移至冻干机冻干处理得到不含药的空白海绵。将糠酸莫米松超声分散于环己烷溶液配置浓度为 20ug/ml 的药物溶液，将空白海绵浸入不断搅拌中的药物溶液维持 45 秒，提出后用真空干燥箱干燥至恒重，经辐照灭菌后得到混悬纳吸式载药棉。记作 M5。

【实施例 6】

按照实施例 5 中的方法获得相应的空白海绵。

将糠酸莫米松溶于乙酸乙酯制成 2.0mg/ml 浓度的初始药液，然后用环己烷将其稀释至 150ug/ml。使用移液设备分别在海绵上下表面各滴加 1ml，用真空干燥箱干燥至恒重，经辐照灭菌后得到溶剂析出式载药棉，记作 M6。

【实施例 7】

聚氨酯的制备：

所述步骤 S1 中，准确称取 15.0g 聚乙二醇（Mn=1000）加入至 250mL 真空反应瓶中，在 95℃下用真空油泵抽连续抽真空 2.0h 除水，除水结束后冷却至 70℃以下，依次加入 15g L-丙交酯，15g ε-己内酯，0.004g 异辛酸亚锡，抽 30 秒真空，然后升温至 130℃，反应 30h 后无需后处理直接用于下一步反应。

扩链剂 HBH 制备方法与实施例 1 相同，此处不再陈述。

所述步骤 S3 中，将 40g 步骤 S1 所得的聚酯类预聚物加入至三口瓶，然后用 30.00g 的 DMF 溶液溶解 14.00g 步骤 S2 所得的 HBH 并在搅拌下滴加至三口瓶中，80℃下密封反应 3.5h 后得到透明粘稠液体，加入二氧六环稀释至 15%，趁热缓慢倒入冰乙醚中，在正己烷中浸泡 3h 后用烘箱在 40℃干燥 10h 后得到透明丝状固体为聚氨酯聚合物。

载药止血棉的制备：

所述步骤 S4 中，分别配置 A，B 两液，其中 A 液为含糠酸莫米松的 4.5%聚氨酯聚合物的二氧六环溶液，其中糠酸莫米松含量为聚氨酯聚合物的 0.30‰，加入 4.0%的碳酸氢铵和 1.5%的 PEG（Mn=20000）。B 液为 4.5%聚氨酯聚合物的二氧六环溶液，加入 4.0%的碳酸氢铵。在模具中先倒入一层 A 液和 1.5%的 PEG（Mn=20000），0℃下冷冻后倒入 B 液，再冷冻后覆盖一层 A 液。在-25℃下冷冻后转移至冻干机冻干处理。冻干样品辐照灭菌后得到可降解载药止血海绵，记作 M3。

【实施例 8】

按照实施例 7 中的方法实现 S1、S2、S3，制得相应的聚合物。

在所述步骤 S4 中，将聚合物溶于二氧六环溶液中的得到 4.5%的溶解液，加入聚合物质量 4.0%的碳酸氢铵和 1%的 PEG（Mn=15000）获得冻干液，在模具中先倒入一层冻干液，在 0℃冷冻后再覆盖一层冻干液。在-20℃下冷冻后转移至冻干机冻干处理得到不含药的空白海绵。将糠酸莫米松超声分散于正己烷溶液配置浓度为 20ug/ml 的药物溶液，将空白海绵浸入不断搅拌中的药物溶液维持 45 秒，提出后用真空干燥箱干燥至恒重，经辐照灭菌后得到混悬纳吸式载药棉。记作 M8。

【实施例 9】

按照实施例 8 中的方法获得相应的空白海绵。

将糠酸莫米松溶于乙酸乙酯制成 1.0mg/ml 浓度的初始药液，然后用环己烷将其稀释至 100ug/ml。使用移液设备分别在海绵上下表面各滴加 1.5ml，用真空干燥箱干燥至恒重，经辐照灭菌后得到溶剂析出式载药棉，记作 M9。

【实施例 10】

聚氨酯的制备：

所述步骤 S1 中，准确称取 25.0g 聚乙二醇（Mn=1500）加入至 250mL 真空反应瓶中，在 95℃下用真空油泵抽连续抽真空 2.0h 除水，除水结束后冷却至 70℃以下，依次加入 12.5g L-丙交酯，12.5g ε-己内酯，0.004g 异辛酸亚锡，抽 30 秒真空，然后升温至 130℃，反应 24h 后无需后处理直接用于下一步反应。

扩链剂 HBH 制备方法与实施例 1 相同，此处不再陈述。

所述步骤 S3 中，将 50g 步骤 S1 所得的聚酯类预聚物加入至三口瓶，然后用 26.00g 的 DMF 溶液溶解 13.00g 步骤 S2 所得的 HBH 并在搅拌下滴加至三口瓶中，85℃下密封反应 2.5h 后得到透明粘稠液体，加入二氧六环稀释至 15%，趁热缓慢倒入冰乙醚中，在正己烷中浸泡 3h 后用烘箱在 40℃干燥 10h 后得到透明丝状固体为聚氨酯聚合物。

载药止血棉的制备：

所述步骤 S4 中，分别配置 A，B 两液，其中 A 液为含糠酸莫米松的 3.5%聚氨酯聚合物的二氧六环溶液，其中糠酸莫米松含量为聚氨酯聚合物的 0.30‰。B 液为 3.5%聚氨酯聚合物的二氧六环溶液。在模具中先倒入一层 A 液，0℃下冷冻后倒入 B 液，再冷冻后覆盖一层 A 液。在-20℃下冷冻后转移至冻干机冻干处理。冻干样品辐照灭菌后得到可降解载药止血海绵，记作 M10。

【实施例 11】

按照实施例 10 中的方法实现 S1、S2、S3，制得相应的聚合物。

在所述步骤 S4 中，将聚合物溶于二氧六环溶液中的得到 3.5%的溶解液，在模具中先倒入一层溶解液，在 0℃冷冻后再覆盖一层溶解液。在-20℃下冷冻后转移至冻干机冻干处理得到不含药的空白海绵。将糠酸莫米松超声分散于正己烷溶液配置浓度为 20ug/ml 的药物溶液，将空白海绵浸入不断搅拌中的药物溶液维持 45 秒，提出后用真空干燥箱干燥至恒重，经辐照灭菌后得到混悬纳吸式载药棉。记作 M11。

【实施例 12】

按照实施例 11 中的方法获得相应的空白海绵。

将糠酸莫米松溶于乙酸乙酯制成 2.0mg/ml 浓度的初始药液，然后用环己烷将其稀释至 100ug/ml。使用移液设备分别在海绵上下表面各滴加 1.5ml，用真空干燥箱干燥至恒重，经辐照灭菌后得到溶剂析出式载药棉，记作 M12。

【实施例 13】

按照实施例 4 中的方法实现 S1、S2 中所述预聚物和扩链剂。

在所述步骤 S3 中，将 50.00g 预聚物加入至三口瓶，用 25.00gDMSO 溶解 13.84gHBH 后滴加进反应瓶，75℃下密封反应 3.5h 后至红外检测 NCO 峰完全消失（2300cm^{-1}）。持续抽真空过夜以除去 DMSO，然后加入二氧六环稀释至 20%，用正己烷沉降后再烘箱中干燥至恒重得到浅黄色固体为聚氨酯聚合物。

按照实施例 1 中步骤 S4 所述方法制备载药止血棉，记做 M13。

【实施例 14】

按照实施例 1 中的方法实现 S1、S2 中所述预聚物和扩链剂。

在所述步骤 S3 中，将 50.00g 预聚物加入至三口瓶，用 25.00gDMSO 溶解 13.84gHBH 后滴加进反应瓶，75℃下密封反应 3.5h 后至红外检测 NCO 峰完全消失（2300cm^{-1}）。持续抽真空过夜以除去 DMSO，然后加入二氧六环稀释至 20%，离心后收集上清液并用正己烷沉降，在烘箱中干燥至恒重得到浅黄色固体为聚氨酯聚合物。

按照实施例 12 中所述方法制备载药止血棉，记做 M14。

【实施例 15】

按照实施例 1 中的方法实现 S1、S2 中所述预聚物和扩链剂。

在所述步骤 S3 中，将 50.00g 预聚物加入至三口瓶，用 50.00g 二氧六环溶解 13.84gHBH 后滴加进反应瓶，75℃下密封反应 3 h 后至红外检测 NCO 峰完全消失（2300cm^{-1}）。再次加入二氧六环稀释至 20%，用石油醚沉降后再烘箱中干燥至恒重得到浅黄色固体为聚氨酯聚合物。

按照实施例 12 中所述方法制备载药止血棉，记做 M15。

【实施例 16】

按照实施例 4 中的方法实现 S1、S2 中所述预聚物和扩链剂。

在所述步骤 S3 中，将 50.00g 预聚物加入至三口瓶，用 50.00g 甲苯溶解 13.00gHBH 后滴加进反应瓶，70℃下密封反应 3 h 后至红外检测 NCO 峰完全消失（2300cm^{-1}）。再次加入二氧六环稀释至 25%，用环己烷沉降后再烘箱中干燥至恒重得到浅黄色固体为聚氨酯聚合物。

按照实施例 12 中所述方法制备载药止血棉，记做 M16。

【对照例 1】:

所述步骤 S1 中，准确称取 15.0g 聚乙二醇（Mn=600）加入至 250mL 真空反应瓶中，在 95℃下用真空油泵抽连续抽真空 2.0h 除水，除水结束后冷却至 70℃以下，依次加入 12.5g L-丙交酯，12.5g ε-己内酯，0.004g 异辛酸亚锡，抽 30 秒真空，然后升温至 130℃，反应 24h 后无需后处理直接用于下一步反应。

扩链剂 HBH 制备方法与实施例 1 相同，此处不再陈述。

所述步骤 S3 中，将 40g 步骤 S1 所得的聚酯类预聚物加入至三口瓶，然后用 26.00g 的 DMSO 溶液溶解 10.4g 步骤 S2 所得的 HBH 并在搅拌下滴加至三口瓶中，85℃下密封反应 2.5h 后得到透明粘稠液体，加入二氧六环稀释至 15%，趁热缓慢倒入纯化水中，析出白色条状固体，捞出后拧干水分在冰乙醇中浸泡以进一步去除水分，再次用二氧六环溶解至 15%，在冰乙醚中沉降为丝状固体，干燥至恒重。

载药止血棉的制备：

所述步骤 S4 中，将聚合物溶于二氧六环制备 3.5%的，加入聚合物质量的 0.3‰得到冻干液，在模具中经冷冻干燥后制备载药止血棉。记作 DBM。

【对照例 2】：本对照例提供了市售产品作为参比样品。记作 NXM。

性能测试

孔隙率：将预先称重的载药止血棉浸入已知体积(V1)的水中并用真空泵脱气 5 分钟。水和水浸渍海绵的总体积记录为(V2)，除去浸渍水的海绵，记录水残余体积为(V3)；孔隙率(a)的海绵计算如下:

(a)%= (V1-V3)/(V2-V3) ×100%。

吸水性能间接反映了载药止血棉在用于止血上的效果，吸水性能的具体的测试方法为：将实施例制备的冻干后的载药止血棉样品称重后（记录为干重）轻轻放置于纯化水表面，水能够顺着样品的孔隙向上延展，直至完全浸没顶部，记录下吸水时间；将表面流动水擦除后称重，记录为湿重，根据湿/干重的比值计算样品的吸水率，每个样品平行三次。具体测试结果见表 1。

表 1

样品名称	孔隙率/%	吸水时间/秒	吸水率/%
M1	89.5	126	1824
M2	87.2	139	1862
M3	86.3	125	1851
M4	93.5	124	1824
M5	93.7	125	1862
M6	93.8	132	1851
M7	95.4	166	1958
M8	96.8	175	1945
M9	96.2	178	1936
M10	79.5	254	1756
M11	76.8	265	1785
M12	81.5	287	1794

M13	90.2	128	1923
M14	82.3	122	1849
M15	81.4	132	1876
M16	84.2	116	1899
DBM	78.6	756	1654
NXM	92.6	165	1785

根据表 1，样品的孔隙率随着致孔剂的使用增加而提高。这是由于致孔剂碳酸氢铵在溶剂中占据一定空间，在降温过程中，致孔剂从中分离出来，干燥过程中分解为二氧化碳和氨气排出载药止血棉，形成大量的孔道，提高孔隙率。并且海绵的吸水速率和吸水率与聚乙二醇在整个分子链段的占比以及作为引湿剂的用量呈正比，吸水时间可达到三分钟以内，与市售产品 NXM 相当，优于对比例 DBM，说明在 PEG 的分子量越低，亲水链在整个聚合物链段中的占比就越低，降低了亲水性。

压缩性能：将实施例制备的载药止血棉样品静置于上下两块压缩板中间，缓慢压缩样品至原来高度的 50%，维持 5 分钟后撤销压力，测试样品恢复后的高度，根据压缩前后高度的变化计算回弹率。

表 2

样品名称	压缩强度/kPa	回弹率/%
M1	12.49	96.32
M2	12.58	96.64
M3	12.05	96.18
M4	13.34	97.41
M5	13.25	97.65
M6	13.65	97.62
M7	14.56	98.86
M8	14.32	98.54
M9	14.52	99.12
M10	12.45	94.86
M11	12.23	95.42
M12	12.15	95.16
M13	12.34	97.21
M14	12.17	97.67
M15	12.32	98.12
M16	12.67	96.34

DBM	8.56	93.15
NXM	11.45	98.15

根据表 2，可以发现除对比例 DBM 外，该载药止血棉的压缩强度均处于 10kPa 以上，回弹率均大于 95%，载药止血棉适形性良好。实施例的样品与对比例 NXM 的性能相当，并且随着孔隙率增加，产生更多不同方向的径向支撑力，提高了回弹率，便于载药止血棉挤压卸力后恢复的程度。对比例 DBM 中，压缩强度明显低于其他样品，是因为采用了水沉后醇泡，在后续二氧六环溶解过程中造成一定程度的水解和醇解，导致分子量降低，性能下降。由此可知，本实施例采用的特定聚乙二醇、以及非水沉醇泡的工艺，得到了力学性能良好的载药止血棉。

降解性能：将实施例制备的载药止血棉样品置入磷酸盐缓冲溶液（PBS，pH=7.4），并置于 37.3℃恒温摇床中（该试验模拟人体组织液），每隔 1 小时测试并记录样品的重均分子量（Mw）和压缩至 50%时的应力数值。结果分别如图 1、图 2 所示。实施例所制备的载药止血棉 M1-M12 在 1h 内即开始降解，3h 内即可初步降解，在 3h 时，其重均分子量和压缩强度降低至 60%以下，并且随着降解时间的延长，其数值逐渐降低，最终受水表面张力的影响而趋于稳定。

其中，在实施例 7-9 中，PEG/环酯类单体的比例最小，即 PEG 的占比含量小，因此 PEG 链段的含量较低，其亲水性变差，抑制了水分子与酯键的接触，导致降解速率相对缓慢。说明聚氨酯聚合物结构中 PEG 与聚酯的比例直接影响载药止血棉的降解速率。从图 1 中可以看出，M7-M9 样品的数均分子量均高于其余样品的数均分子量，由此可知，由于其亲水性差，进而导致了其自身的降解速率低。从图 2 中可以看出，M7-M9 样品的压缩强度高于相比其余样品的压缩强度，这进一步验证了，由于 M7-M9 样品发生降解的程度低，发生粉碎的程度低导致。因此，PEG 链段的占比含量也会影响载药止血棉的降解程度。较佳的，PEG 链段占聚酯链段的比值至为 1:1-1:1.25。

如图 3，图 3 为 M1 样品的载药止血棉初始形貌图。在降解 24h 后轻微震荡载药止血棉完全破碎，即得到图 4 的形貌图。如图 4，图 4 为 M1 样品降解 24h 后的形貌图。由图可知，表示载药止血棉已经降解且发生碎裂，表明本实施例的样品表现出与 NXM 相似的降解效果。降解结果表明，实施例制备的载药止血棉的降解速率快，在 3～6 小时内完全降解，可极大地缩短了患者的不适时间。需理解，实施例 1-16 中的载药止血棉与 M1 的类似。

药物释放：将载药止血棉浸入 500ml 的 SDS 溶液（1.0%）中，密封，放入 37℃恒温摇床中，例如每隔一段时间取 1 mL 的 SDS 溶液，并补充 1ml，通过液相色谱测定药物浓度，进而计算出药物释放量。测试结果如图 5 所示。

从释放结果来看，不同的加药方式对药物释放结果有较为明显的变化。例如上下分层加药的方式（M1、M4、M7、M10 样品）药物释放在前两天呈线性趋势，之后释放缓慢并趋于稳定。与分层加药相比，直接冻干加药的方式使海绵整体内外均含有药物，在释放的前期仅通过溶剂扩散作用将最外层的部分药物释放，而后在经历降解之后，释放量迅速提升，发生爆释，在临床应用中容易造成局部组织发生中毒反应。采用在空白海绵上外置加药的方式（混

悬纳吸式和溶剂析出式），可以使药物在前期得到快速释放，有利于消除炎症反应，加快受创部位的恢复。通过分层冻干，使得药物在外表层降解时缓慢释放，进一步提高了载药止血棉的使用安全性；而采用外置加药手段，可以在受创部位前期快速给药，降低炎症反应加快伤口愈合。

上述描述仅是对本发明较佳实施例的描述，并非对本发明范围的任何限定，本发明领域的普通技术人员根据上述揭示内容做的任何变更、修饰，均属于权利要求书的保护范围。

权利要求书

1. 一种载药止血棉，其特征在于，所述载药止血棉用于耳、鼻、喉腔体中，所述载药止血棉包括：多孔海绵以及载药层；

所述多孔海绵的孔隙率大于 80%，所述多孔海绵的粘度大于 0.4dL/g，所述多孔海绵的玻璃化转变温度-50~-20℃，以使得所述多孔海绵的压缩强度大于 3Kpa、回弹率大于 80%，所述多孔海绵通过压迫毛细血管起到止血作用，同时，所述多孔海绵还能够吸纳储存渗出的血液，使血液中的血小板聚集；

所述载药层设置于所述多孔海绵的外层、中层或者内层中的至少一层，所述载药层包含药物。

2. 根据权利要求 1 所述的载药止血棉，其特征在于，所述载药止血棉的吸水率大于 500%；所述多孔海绵的分子链中 PEG 链的含量为 30%~70%，进而使得所述载药止血棉的吸水时间小于 10 分钟。

3. 根据权利要求 2 所述的载药止血棉，所述载药止血棉可降解，所述载药止血棉的降解时间为 3h 至 24h；前三天的药物释放率大于 60%；前两天的药物释放率大于 40%，其释放速率为 20%~40%每天。

4. 根据权利要求 1 所述的载药止血棉，其特征在于，所述多孔海绵的材质为聚氨酯、明胶、壳聚糖、透明质酸钠、胶原蛋白中的至少一种。

5. 根据权利要求 1 所述的载药止血棉，其特征在于，所述药物包括抗炎类药物、抗菌类药物、止痛类药物、止血类药物或者抗过敏药物中的至少一种；

所述抗炎类药物优选包括糖皮质激素类药物；所述糖皮质激素类药物优选包括糠酸莫米松、布地奈德或者丙酸氟替卡松中的至少一种；所述抗过敏药优选包括依巴斯汀、氯雷他定、阿伐斯汀。

6. 根据权利要求 5 所述的载药止血棉，其特征在于，当所述载药止血棉用于鼻腔中时，每片载药止血棉中，所述药物的载药量在 100ug~1000ug/g。

7. 一种载药止血棉的制备方法，其特征在于，用于制备如权利要求 1~6 中任一项所述的载药止血棉，所述载药止血棉的制备方法包括：

S1：在无水无氧环境中，以聚乙二醇为引发剂，环酯类单体在催化剂的作用下发生开环反应合成聚酯类预聚物，所述聚乙二醇的平均分子量为 800-1500；

S2：二异氰酸酯化合物与多元醇类化合物混合，在一定温度下反应后经分离提纯制备异氰酸基封端的三嵌段化合物，所述多元醇类化合物与二异氰酸酯化合物的摩尔比为 1：4~1：

10；

S3：将 S2 制备的异氰酸基封端的三嵌段化合物溶于有机溶剂与 S1 制备的聚酯类预聚物按一定投料比反应，采用不良性溶剂进行沉降，沉降后，无需水沉、醇泡处理，干燥至恒重得到聚氨酯聚合物；

其中，步骤 S4 为 S4-1：将 S3 制备的聚氨酯以及药物用有机溶剂溶解后置于模具中，经冷冻、干燥、灭菌处理后得到载药止血棉；

或者，步骤 S4 为 S4-2：将 S3 制备的聚氨酯聚合物用二氧六环溶解后置于模具中，经冻干后得到不含药的空白海绵；将药物在分散在不良溶剂中制成悬浮液，在搅拌下将所述空白海绵放入悬浮液中，搅拌后捞出干燥，使得药物被吸附于所述聚氨酯海绵的孔隙中，以形成载药止血棉；

或者，步骤 S4 为为 S4-3：将 S3 制备的聚氨酯聚合物用二氧六环溶解后置于模具中，经冻干得到不含药的空白海绵；将药物在良溶剂中溶解形成药物溶液，用不良溶剂稀释所述药物溶液得到药物混合液，将药物混合液通过喷涂、滴加、注射或者蘸取等方式加入至空白海绵中，之后干燥使得药物析出并固定于所述聚氨酯海绵的孔隙中，以形成载药止血棉。

8. 根据权利要求 7 所述的载药止血棉的制备方法，其特征在于，所述 S4 为 S4-1 时，所述 S4 步骤包括：

S41：将 S3 制备的聚氨酯聚合物和药物用二氧六环溶解后置于模具中，经冷冻得到第一载药层，所述第一载药层的厚度小于所述模具内的高度；

S42：将 S3 制备的聚氨酯聚合物用二氧六环溶解后置于所述模具中，经冷冻得到聚氨酯层，所述聚氨酯层叠加于所述第一载药层上，所述第一载药层与所述聚氨酯层的厚度之和小于所述模具内的高度；

S43：将 S3 制备的聚氨酯聚合物和药物用二氧六环溶解后置于模具中，经冷冻得到第二载药层，所述第二载药层叠加于所述聚氨酯层上，经干燥得到载药止血棉，以使得所述载药止血棉依次包括所述第一载药层、聚氨酯层、第二载药层；

其中，在所述 S41 或所述 S43 步骤中，将 S3 制备的聚氨酯聚合物、药物以及致孔剂溶解后置于模具中；或者，在所述 S42 步骤 中，将 S3 制备的聚氨酯聚合物、致孔剂溶解后置于模具中。

9. 根据权利要求 8 所述的载药止血棉的制备方法，其特征在于，所述致孔剂为无机盐；或者，所述致孔剂包括磷酸铵、磷酸氢铵、碳酸氢铵中的一种或多种；

或者，所述制备方法还包括 S5 步骤：在所述止血棉中加入引湿剂；

或者，在所述 S1 步骤中，聚乙二醇与环酯类单体的质量比为 1:1-1:2；或者，所述 S2 步骤中，所述二异氰酸酯化合物为六亚甲基二异氰酸酯，1,4-丁二醇与六亚甲基二异氰酸酯的摩尔比为 1:4～1:10；

或者，在 S3 步骤中，S1 得到的聚酯类预聚物与 S2 得到的 HBH 的摩尔比为 1:1.0～1:1.5；或者，所述 S3 步骤中，所述有机溶剂包括二甲亚砜、二甲基甲酰胺、二氧六环、氯仿中的至少一种；所述不良溶剂包括正己烷、乙醚、正戊烷、石油醚、环己烷中的至少一种；

或者，在所述 S1 步骤中，所述聚乙二醇的平均分子量为 900~1100；

或者，在所述步骤 S4 中，还包括，将 S3 制备的聚氨酯聚合物、药物、致孔剂以及降解酶一起溶解后置于模具中；或者，将所述 S4 得到的载药止血棉蘸取降解酶的液体后植入到目标位置。

10. 一种药物缓释系统，其特征在于，所述药物缓释系统包括权利要求 1 所述的载药止血棉。

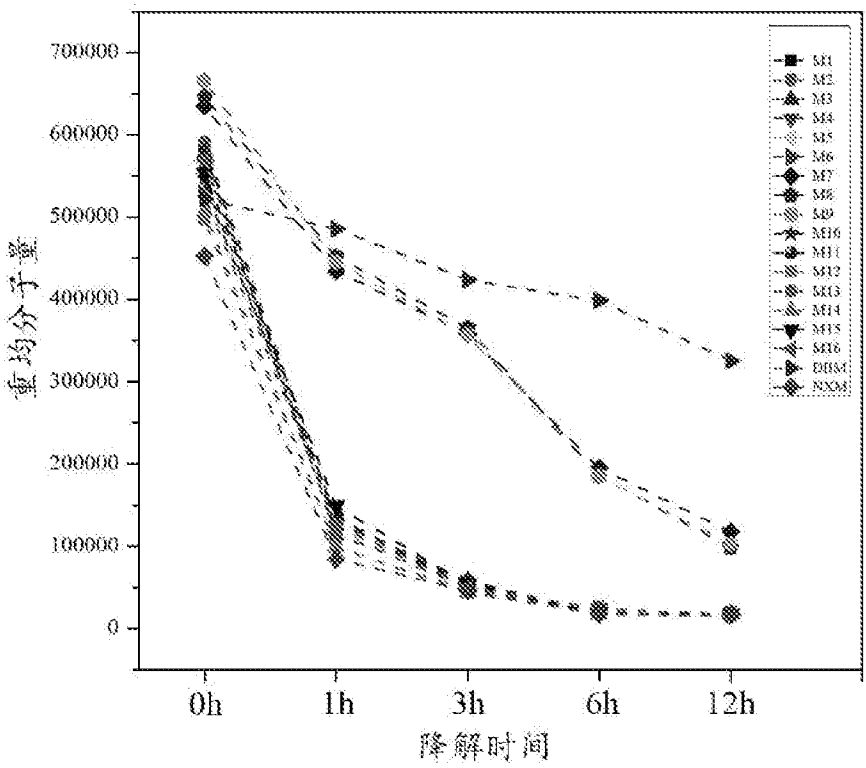

重均分子量
700000
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
0h
1h
3h
6h
12h
降解时间
M1
M2
M3
M4
M5
M6
M7
M8
M9
M10
M11
M12
M13
M14
M15
M16
DBM
NXM

图 1

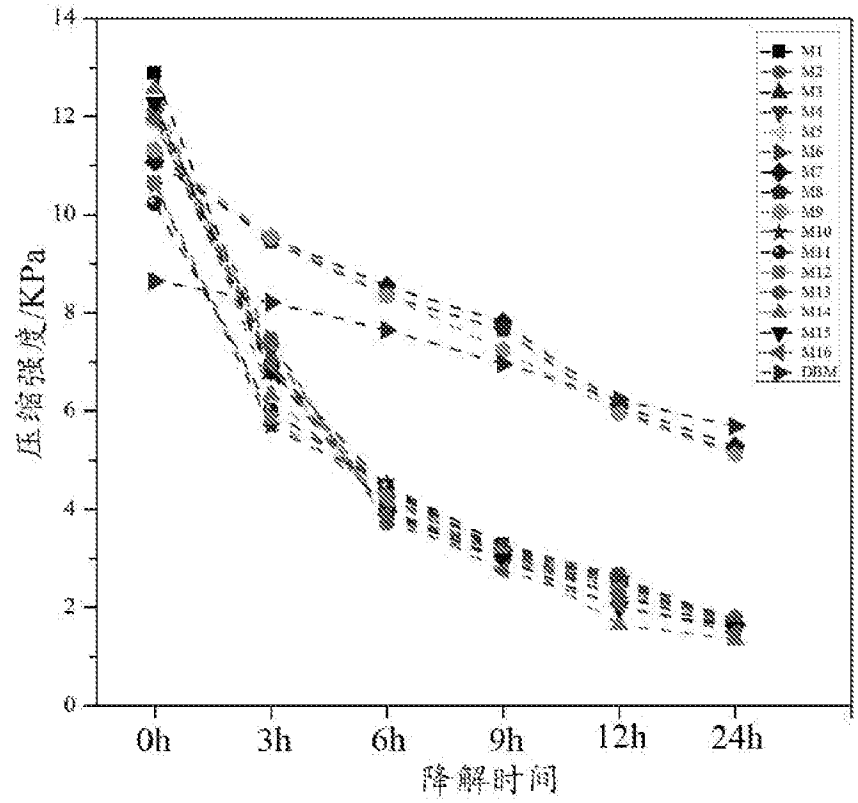

压缩强度/KPa
14
12
10
8
6
4
2
0
0h
3h
6h
9h
12h
24h
降解时间
M1
M2
M3
M4
M5
M6
M7
M8
M9
M10
M11
M12
M13
M14
M15
M16
DBM

图 2

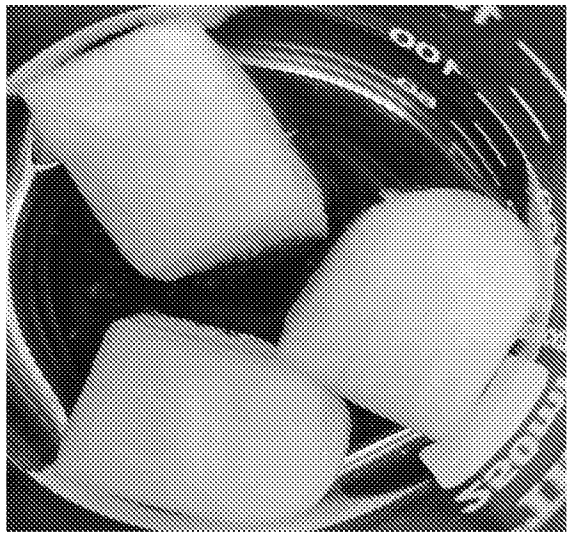


图 3

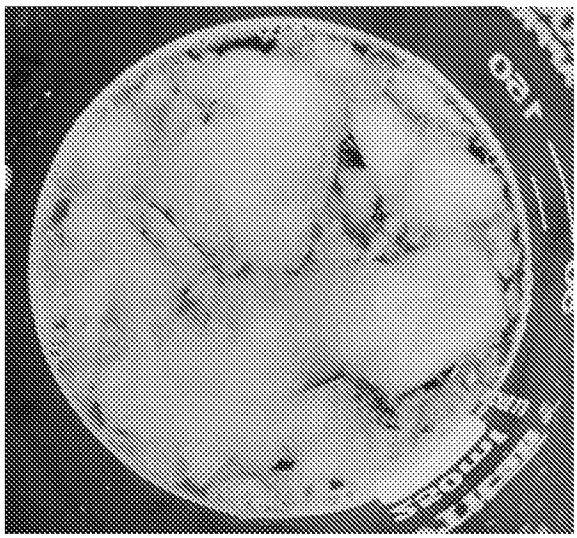


图 4

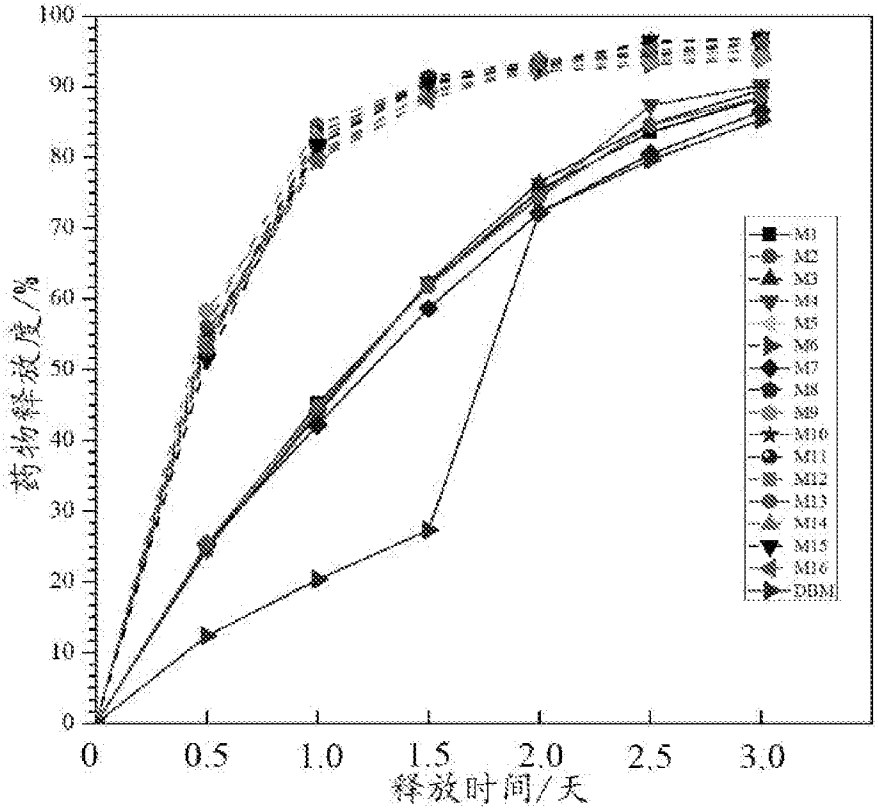

药物释放度/%
释放时间/天
0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
M1
M2
M3
M4
M5
M6
M7
M8
M9
M10
M11
M12
M13
M14
M15
M16
DBM

图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/099345

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 24/04(2006.01)i; A61L 24/00(2006.01)i; C08G18/73(2006.01)i; C08G18/42(2006.01)i; C08G18/32(2006.01)i; C08G63/664(2006.01)i; A61L15/26(2006.01)i; A61L15/44(2006.01)i; A61L15/62(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:A61L,C08G

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNABS, DWPI, CNTXT, ENTXT: 药, 止血, 海绵, 孔隙率, 粘度, 玻璃化温度, 压缩强度, 回弹率, 层, 聚氨酯, 明胶, 壳聚糖, 透明质酸钠, 胶原蛋白, 聚乙二醇, 环酯, 开环, 聚酯, 二异氰酸酯, 多元醇, 预聚物, 嵌段化合物, 缓释, drug, hemostasis, sponge, porosity, viscosity, glass temperature, compression strength, rebound rate, layer?, polyurethane, gelatin, chitosan, sodium hyaluronate, collagen, polyethylene glycol, cyclic ester, open ring, polyester, diisocyanate, polyol, prepolymer, block compound, slow release

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006008419 A1 (POLYGANICS B.V.) 12 January 2006 (2006-01-12) description, paragraphs 70-86, embodiments 2 and 4-10, and paragraphs 152-172	1-10
X	CN 104031287 A (SHANDONG SUCCESS PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 10 September 2014 (2014-09-10) description, paragraphs 8-20	1-10
X	CN 105001393 A (SHANDONG NORMAL UNIVERSITY) 28 October 2015 (2015-10-28) description, paragraphs 10-49	1-10
X	CN 111035796 A (HANGZHOU WELL LEAD MEDICAL CO., LTD.) 21 April 2020 (2020-04-21) claims 1-7	1-10
A	CN 115487343 A (HEFEI BREATH MEDICAL CO., LTD.) 20 December 2022 (2022-12-20) entire document	1-10

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 September 2024	**20 September 2024**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/099345

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 100716658 B1 (WONBIOGEN CO., LTD.) 09 May 2007 (2007-05-09) entire document	1-10
A	US 2017224867 A1 (DATT MEDIPRODUCTS LTD.) 10 August 2017 (2017-08-10) entire document	4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/099345

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2006008419 A1	12 January 2006	ES 2365709 T3	10 October 2011
		ATE 507850 T1	15 May 2011
		DE 602004032514 D1	16 June 2011
		DK 1581268 T3	15 August 2011
		US 9610377 B2	04 April 2017
		JP 2006519633 A	31 August 2006
		JP 5528656 B2	25 June 2014
		US 2021402047 A1	30 December 2021
		US 11911524 B2	27 February 2024
		US 2020069835 A1	05 March 2020
		US 11147898 B2	19 October 2021
		JP 2015006428 A	15 January 2015
		JP 6092167 B2	08 March 2017
		CA 2512896 A1	29 July 2004
		CA 2512896 C	16 October 2012
		WO 2004062704 A1	29 July 2004
		AU 2004204561 A1	29 July 2004
		AU 2004204561 B2	25 November 2010
		JP 2011251150 A	15 December 2011
		US 2015273102 A1	01 October 2015
		US 10507260 B2	17 December 2019
		EP 1581268 A1	05 October 2005
		EP 1581268 B1	04 May 2011
CN 104031287 A	10 September 2014	None	
CN 105001393 A	28 October 2015	None	
CN 111035796 A	21 April 2020	None	
CN 115487343 A	20 December 2022	None	
KR 100716658 B1	09 May 2007	None	
US 2017224867 A1	10 August 2017	US 2019167837 A1	06 June 2019
		US 10293075 B2	21 May 2019

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2024/099345

A. 主题的分类

A61L 24/04(2006.01)i；A61L 24/00(2006.01)i；C08G18/73(2006.01)i；C08G18/42(2006.01)i；C08G18/32(2006.01)i；C08G63/664(2006.01)i；A61L15/26(2006.01)i；A61L15/44(2006.01)i；A61L15/62(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:A61L,C08G

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNKI，CNABS，DWPI，CNTXT，ENTXT：药，止血，海绵，孔隙率，粘度，玻璃化温度，压缩强度，回弹率，层，聚氨酯，明胶，壳聚糖，透明质酸钠，胶原蛋白，聚乙二醇，环酯，开环，聚酯，二异氰酸酯，多元醇，预聚物，嵌段化合物，缓释，drug, hemostasis, sponge, porosity, viscosity, glass temperature, compression strength, rebound rate, layer?, polyurethane, gelatin, chitosan, sodium hyaluronate, collagen, polyethylene glycol, cyclic ester, open ring, polyester, diisocyanate, polyol, prepolymer, block compound, slow release

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	US 2006008419 A1 (POLYGANICS BV) 2006年1月12日 (2006 - 01 - 12) 说明书第70-86段，实施例2，4-10，第152-172段	1-10
X	CN 104031287 A (山东赛克赛斯药业科技有限公司) 2014年9月10日 (2014 - 09 - 10) 说明书第8-20段	1-10
X	CN 105001393 A (山东师范大学) 2015年10月28日 (2015 - 10 - 28) 说明书第10-49段	1-10
X	CN 111035796 A (杭州维力医疗器械有限公司) 2020年4月21日 (2020 - 04 - 21) 权利要求1-7	1-10
A	CN 115487343 A (合肥启灏医疗科技有限公司) 2022年12月20日 (2022 - 12 - 20) 全文	1-10
A	KR 100716658 B1 (WONBIOGEN CO LTD) 2007年5月9日 (2007 - 05 - 09) 全文	1-10

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
“D” 申请人在国际申请中引证的文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2024年9月19日	2024年9月20日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 王暾 电话号码 (+86) 62089179

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2017224867 A1 (DATT MEDIPRODUCTS LTD) 2017年8月10日 (2017 - 08 - 10) 全文	4

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/099345

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2006008419	A1	2006年1月12日	ES	2365709	T3	2011年10月10日
				ATE	507850	T1	2011年5月15日
				DE	602004032514	D1	2011年6月16日
				DK	1581268	T3	2011年8月15日
				US	9610377	B2	2017年4月4日
				JP	2006519633	A	2006年8月31日
				JP	5528656	B2	2014年6月25日
				US	2021402047	A1	2021年12月30日
				US	11911524	B2	2024年2月27日
				US	2020069835	A1	2020年3月5日
				US	11147898	B2	2021年10月19日
				JP	2015006428	A	2015年1月15日
				JP	6092167	B2	2017年3月8日
				CA	2512896	A1	2004年7月29日
				CA	2512896	C	2012年10月16日
				WO	2004062704	A1	2004年7月29日
				AU	2004204561	A1	2004年7月29日
				AU	2004204561	B2	2010年11月25日
				JP	2011251150	A	2011年12月15日
				US	2015273102	A1	2015年10月1日
				US	10507260	B2	2019年12月17日
				EP	1581268	A1	2005年10月5日
				EP	1581268	B1	2011年5月4日
CN	104031287	A	2014年9月10日		无		
CN	105001393	A	2015年10月28日		无		
CN	111035796	A	2020年4月21日		无		
CN	115487343	A	2022年12月20日		无		
KR	100716658	B1	2007年5月9日		无		
US	2017224867	A1	2017年8月10日	US	2019167837	A1	2019年6月6日
				US	10293075	B2	2019年5月21日