



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118613239 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 06

(21) 申请号 202380018300.X

(22) 申请日 2023.01.25

(30) 优先权数据

290122 2022.01.25 IL

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2023/050083 2023.01.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/144818 EN 2023.08.03

(71) 申请人 雷德助莱斯有限公司

地址 以色列

(72) 发明人 阿隆·库什尼尔

(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 张珊珊 陈九洲

(51) Int.Cl.

A61J 1/00 (2023.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61M 1/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61K 35/14 (2015.01)

A61P 7/04 (2006.01)

权利要求书3页 说明书11页 附图1页

(54) 发明名称

用于制备凝血块的凝血模具、试剂盒和方法

(57) 摘要

本公开内容提供了用于制备具有期望形状和体积的凝血块的方法、凝血模具和试剂盒。所述凝血块是由从对象抽取的全血制备的。将所述全血与特定量且具有特定特性的凝血引发剂(即凝血剂或抗凝血剂)混合以获得具有最佳参数例如稳定性、湿度、均质性(即凝块的质地在其任何部分基本上相似)等的凝血块。这尤其通过选择一种凝血引发剂的粒径来获得,例如从而获得在血液中更快的溶解和/或者在血液仍是液体形式时获得该颗粒在血液中混悬的改进。产生本发明的期望凝血块的另一参数是待与所述全血混合的凝血引发剂物质的选定量。通过控制这些参数,获得了可用于治疗人体,例如用于治疗皮肤病变、内部损伤(例如肛瘘、造口腔、肌腱受损等)的最佳凝血块。

1. 用于制备用于治疗对象的凝血块的方法,其包括:
将一定量的全血与葡萄糖酸钙粉末和高岭土粉末混合;以及
使得所述全血凝固以形成所述凝血块;
所述方法的特征还在于以下中的至少一者:(i)所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50为50 μ 至200 μ , (ii)其中所述混合包括将0.6mg至3.1mg高岭土粉末与每1ml全血混合, (iii)其中所述混合包括将2.5mg至8.1mg葡萄糖酸钙粉末与每1ml全血混合,或者(iv)所述高岭土粉末的粒径分布D50小于25 μ 。
2. 权利要求1所述的方法,其中所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D70为50 μ 至200 μ 。
3. 权利要求1或2所述的方法,其中所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D90为50 μ 至200 μ 。
4. 权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50为约125 μ 。
5. 权利要求1至4中任一项所述的方法,其包括从所述对象抽取所述全血。
6. 权利要求1至5中任一项所述的方法,其包括在进行所述混合之前向所述一定量的全血中引入含抗凝剂的液体。
7. 权利要求6所述的方法,其中所述引入包括对于每1ml全血引入0.04ml至0.095ml含抗凝剂的液体。
8. 权利要求7所述的方法,其中所述引入包括对于每1ml全血引入约0.07ml含抗凝剂的液体。
9. 权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述混合在凝血模具内进行。
10. 权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述混合包括将0.6mg至3.1mg高岭土粉末与每1ml全血混合。
11. 权利要求10所述的方法,其中所述混合包括将约1.75mg高岭土粉末与每1ml全血混合。
12. 权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述混合包括将2.5mg至8.1mg葡萄糖酸钙粉末与每1ml全血混合。
13. 权利要求12所述的方法,其中所述混合包括将约5.3mg葡萄糖酸钙粉末与每1ml全血混合。
14. 权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述高岭土粉末的粒径分布D99小于50 μ 。
15. 权利要求1至14中任一项所述的方法,其中所述高岭土粉末的粒径分布D80小于25 μ 。
16. 权利要求1至15中任一项所述的方法,其中所述高岭土粉末的粒径分布D45小于3 μ 。
17. 凝血模具,其包含:
凝血空间,其由向上升起的壁包围的基座所限定并被配置为容纳选定量的全血;
所述凝血空间包含葡萄糖酸钙粉末和高岭土粉末;
其中所述凝血模具的特征在于以下中的至少一者:(i)所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50为50 μ 至200 μ , (ii)其中对于所述选定量的全血中的每1ml,所述高岭土粉末的量为0.6mg至3.1mg, (iii)其中对于所述选定量的全血中的每1ml,所述葡萄糖酸钙的量为2.5mg至8.1mg,或者(iv)所述高岭土粉末的粒径分布D50小于10 μ 。

18. 权利要求17所述的凝血模具,其中所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D70为50 μ 至200 μ 。

19. 权利要求17或18所述的凝血模具,其中所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D90为50 μ 至200 μ 。

20. 权利要求17至19中任一项所述的凝血模具,其中所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50为约125 μ 。

21. 权利要求17至20中任一项所述的凝血模具,其中所述高岭土粉末的粒径分布D99小于50 μ 。

22. 权利要求17至21中任一项所述的凝血模具,其中所述高岭土粉末的粒径分布D80小于25 μ 。

23. 权利要求17至22中任一项所述的凝血模具,其中所述高岭土粉末的粒径分布D45小于3 μ 。

24. 权利要求17至23中任一项所述的凝血模具,其中旨在容纳在所述凝血模具中的全血包含每1ml全血为0.04ml至0.095ml含抗凝剂的液体。

25. 权利要求17至24中任一项所述的凝血模具,其包含对于所述选定量的全血中的每1ml为0.6mg至3.1mg的高岭土粉末。

26. 权利要求25所述的凝血模具,其包含对于所述选定量的全血中的每1ml为约1.75mg的高岭土粉末。

27. 权利要求17至26中任一项所述的凝血模具,其包含对于所述选定量的全血中的每1ml为2.5mg至8.1mg的葡萄糖酸钙粉末。

28. 权利要求27所述的凝血模具,其包含对于所述选定量的全血中的每1ml为约5.3mg的葡萄糖酸钙粉末。

29. 权利要求17至28中任一项所述的凝血模具,其中所述凝血空间的体积足以容纳13ml至19ml全血。

30. 用于制备凝血块的试剂盒,其包含:

葡萄糖酸钙粉末;

高岭土粉末;

用于将选定量的血液与所述葡萄糖酸钙粉末和所述高岭土粉末混合的凝血模具;

所述葡萄糖酸钙粉末和所述高岭土粉末的特征在于以下中的至少一者: (i) 所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50为50 μ 至200 μ , (ii) 其中对于所述选定量的全血中的每1ml,所述高岭土粉末的量为0.6mg至3.1mg, (iii) 其中对于所述选定量的全血中的每1ml,所述葡萄糖酸钙的量为2.5mg至8.1mg, 或者 (iv) 所述高岭土粉末的粒径分布D50小于10 μ 。

31. 权利要求30所述的试剂盒,其包含用于抽取全血并容纳全血的工具。

32. 权利要求30或31所述的试剂盒,其包含对于所述选定量的全血中的每1ml为0.04ml至0.095ml含抗凝剂的液体。

33. 权利要求30至32中任一项所述的试剂盒,其中所述选定量为13ml至19ml。

34. 权利要求30至33中任一项所述的试剂盒,其中所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D70为50 μ 至200 μ 。

35. 权利要求30至34中任一项所述的试剂盒,其中所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D90

为50 μ 至200 μ 。

36. 权利要求35所述的试剂盒,其中所述葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50为约125 μ 。

37. 权利要求30至36中任一项所述的试剂盒,其中所述高岭土粉末的粒径分布D99小于50 μ 。

38. 权利要求30至37中任一项所述的试剂盒,其中所述高岭土粉末的粒径分布D80小于25 μ 。

39. 权利要求30至38中任一项所述的试剂盒,其中所述高岭土粉末的粒径分布D45小于3 μ 。

40. 权利要求30至39中任一项所述的试剂盒,其包含对于所述选定量的全血中的每1ml为0.6mg至3.1mg的高岭土粉末。

41. 权利要求40所述的试剂盒,其包含对于所述选定量的全血中的每1ml为约1.75mg的高岭土粉末。

42. 权利要求30至41中任一项所述的试剂盒,其包含对于所述选定量的全血中的每1ml为2.5mg至8.1mg的葡萄糖酸钙粉末。

43. 权利要求42所述的试剂盒,其包含对于所述选定量的全血中的每1ml为约5.3mg的葡萄糖酸钙粉末。

44. 权利要求30至43中任一项所述的试剂盒,其包含权利要求17至29中任一项所述的凝血模具,所述高岭土粉末和所述葡萄糖酸钙粉末包含在所述凝血模具内。

用于制备凝血块的凝血模具、试剂盒和方法

技术领域

[0001] 本公开内容属于制备医学治疗剂,特别是制备用于治疗对象的凝血块(coagulated blood mass)的领域。

背景技术

[0002] 以下列出了被认为与目前公开的主题的背景相关的参考文献:

[0003] -US 9,180,142

[0004] -US2020/0281775

[0005] -WO 2019/150355。

[0006] 本文中对上述参考文献的承认不应被推断为意指这些参考文献以任何方式与目前公开的主题的可专利性相关。

发明内容

[0007] 本公开内容提供了用于制备凝血块(即具有期望形状和体积的血凝块(blood clot))的方法、凝血模具和试剂盒。凝血块是由从对象抽取的全血制备的。将全血与特定量且具有特定特性的凝血引发剂(即凝血剂或抗凝血剂)混合,以获得具有最佳参数例如稳定性、湿度、均质性(即凝块的质地在其任何部分基本上相似)等的凝血块。这尤其通过选择一种凝血引发剂的粒径来获得,例如从而获得在血液中更快的溶解和/或者在血液仍是液体形式时获得该颗粒在血液中混悬的改进。产生本发明的期望凝血块的另一参数是待与全血混合的凝血引发剂物质的选定量。通过控制这些参数,获得了可用于治疗人体,例如用于治疗皮肤病变、内部损伤(例如肛瘘、造口腔(stoma cavity)、肌腱受损等)的最佳凝血块。

[0008] 因此,本公开内容的第一方面提供了用于制备用于治疗对象的病变或损伤的凝血块(即体积血凝块)的方法。治疗可在机体的外部部分(例如皮肤病变)上或者在机体的内部部分(例如瘘腔、腹腔等)上进行。所述方法包括:将一定量的全血与葡萄糖酸钙粉末和高岭土粉末混合;以及使得全血凝固以形成凝血块。术语“使得”定义为使维持全血与葡萄糖酸钙粉末和高岭土粉末的混合物的血液混合物维持选定量的时间直至血液固化至某一程度并变为可流动的形式。时间量可以是多于1分钟、2、3、4、5、6、7、8、9、10分钟或甚至多于15分钟直至全血固化成所期望的程度。所述方法的特征还在于以下中的至少一者:(i)葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50为50 μ 至200 μ , (ii)其中所述混合包括将0.6mg至3.1mg高岭土粉末与每1ml全血混合, (iii)其中所述混合包括将2.5mg至8.1mg葡萄糖酸钙粉末与每1ml全血混合,或者(iv)高岭土粉末的粒径分布D50小于20 μ 。

[0009] 粒径分布DX意指粉末中X%的颗粒小于与所述分布相关的标称尺寸。例如,如果粒径分布D50为125 μ ,则50%的颗粒的体积尺寸等于或小于125 μ 。通过仅维持尺寸相对较小的颗粒,所得的凝血块是均质的,即凝血块的体积密实度(volumetric solidity)基本上相等。这是由于具有这样的尺寸的颗粒可混悬在与其混合的全血中的持续时间导致的。较大的颗粒倾向于在血液中下沉并且所得凝血块不是均质的。

[0010] 应注意,关于本公开内容任何方面的所述实施方案的任何组合都是适用的。换言之,本公开内容的任何方面均可由所述实施方案的任何组合限定。

[0011] 在所述方法的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D70为50 μ 至200 μ 。

[0012] 为了制备具有适合用于医学治疗的特性的凝血块,首先将葡萄糖酸钙粉末研磨至尺寸为2 μ 。该研磨的颗粒产物通常经历了某种程度的造粒,因此在将粉末用于形成凝血块之前,将葡萄糖酸钙粉末通过120至125 μ 颗粒的筛分器进行筛分。小于120至125 μ 的粒径溶解得快得多,并因此将其用于形成凝血块产生稳定得多且非渗漏性的凝血块。

[0013] 在所述方法的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D90为50 μ 至200 μ 。

[0014] 在所述方法的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D90、D80、D70、D60或D50为约125 μ 。

[0015] 术语“约”应理解为与标称值多至20%的偏差。例如,如果标称值为约125 μ ,则所述值应被认为是100 μ 至150 μ 。

[0016] 在所述方法的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50、D60、D70、D80、D90或D95为50 μ 至200 μ 、60 μ 至190 μ 、70 μ 至180 μ 、80 μ 至170 μ 、90 μ 至160 μ 、100 μ 至150 μ 、110 μ 至140 μ 、或120 μ 至130 μ 。

[0017] 在所述方法的一些实施方案中,高岭土粉末的粒径分布D99小于50 μ 。

[0018] 在所述方法的一些实施方案中,高岭土粉末的粒径分布D99小于50 μ 。

[0019] 通过在凝血块的制备中使用小颗粒的高岭土,高岭土颗粒在所形成的凝血块中混悬更长的持续时间(当至少一些血液为流体可流动形式时),并且不快速下沉至所形成的凝血块的底部,从而产生基本上均质的凝血块。

[0020] 在所述方法的一些实施方案中,高岭土粉末的粒径分布D80小于25 μ 。

[0021] 在所述方法的一些实施方案中,高岭土粉末的粒径分布D90小于3 μ 或为1 μ 至3 μ 。

[0022] 在所述方法的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50、D60、D70、D80、D90或D95小于30 μ 、25 μ 、20 μ 、15 μ 、10 μ 、5 μ 、3 μ 、2 μ 、1 μ 或小于0.1 μ 。

[0023] 在一些实施方案中,所述方法包括从对象抽取所述全血,因此,凝血块是由自体全血制备的。

[0024] 在一些实施方案中,所述方法包括在进行所述混合之前向所述量的全血中引入含抗凝剂的液体。即,在抽取全血之后,添加抗凝剂以防止不期望的血液凝固。

[0025] 在所述方法的一些实施方案中,所述引入包括对于每1ml的全血引入0.04ml至0.095ml含抗凝剂的液体。

[0026] 在所述方法的一些实施方案中,所述引入包括对于每1ml的全血引入约0.07ml含抗凝剂的液体。

[0027] 在所述方法的一些实施方案中,所述混合在凝血模具内进行。凝血模具具有期望的形状,所述期望的形状确定了通过所述方法制备的血凝块的形状。

[0028] 在所述方法的一些实施方案中,所述混合包括将0.6mg至3.1mg高岭土粉末与每1ml全血混合。

[0029] 在所述方法的一些实施方案中,所述混合包括将约1.75mg高岭土粉末与每1ml全血混合。

[0030] 在所述方法的一些实施方案中,所述混合包括将0.8mg至2.9mg、1mg至2.7mg、

1.2mg至2.5mg、1.4mg至2.3mg、1.6mg至2.1mg、或1.8mg至2mg高岭土粉末与每1ml全血混合。

[0031] 在所述方法的一些实施方案中,所述混合包括将2.5mg至8.1mg葡萄糖酸钙粉末与每1ml全血混合。

[0032] 在所述方法的一些实施方案中,所述混合包括将约5.3mg葡萄糖酸钙粉末与每1ml全血混合。

[0033] 在所述方法的一些实施方案中,所述混合包括将2.9mg至7.7mg、3.3mg至7.3mg、3.7mg至6.9mg、4.1mg至6.5mg、4.5mg至6.1mg、或4.9mg至5.7mg葡萄糖酸钙粉末与每1ml全血混合。

[0034] 本公开内容的又一个方面提供了凝血模具,其包含由向上升起的壁包围的基座所限定并被配置为容纳选定量的全血的凝血空间。所述凝血空间包含葡萄糖酸钙粉末和高岭土粉末。凝血模具包含以下中的至少一者:(i)葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50为50 μ 至200 μ , (ii)对于所述选定量的全血中的每1ml,高岭土粉末的量为0.6mg至3.1mg, (iii)对于所述选定量的全血中的每1ml,葡萄糖酸钙的量为2.5mg至8.1mg,或者(iv)高岭土粉末的粒径分布D50小于10 μ 。

[0035] 在所述凝血模具的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D70为50 μ 至200 μ 。

[0036] 在所述凝血模具的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D90为500 μ 至200 μ 。

[0037] 在所述凝血模具的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D90、D80、D70、D60或D50为约125 μ 。

[0038] 在所述凝血模具的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50、D60、D70、D80、D90或D95为50 μ 至200 μ 、60 μ 至190 μ 、70 μ 至180 μ 、80 μ 至170 μ 、90 μ 至160 μ 、100 μ 至150 μ 、110 μ 至140 μ 、或120 μ 至130 μ 。

[0039] 在所述凝血模具的一些实施方案中,高岭土粉末的粒径分布D99小于50 μ 。

[0040] 在所述凝血模具的一些实施方案中,高岭土粉末的粒径分布D90小于20 μ 或小于10 μ 。

[0041] 在所述凝血模具的一些实施方案中,高岭土粉末的粒径分布D50小于3 μ 或为1 μ 至3 μ 。

[0042] 在所述凝血模具的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50、D60、D70、D80、D90或D95小于30 μ 、25 μ 、20 μ 、15 μ 、10 μ 、5 μ 、3 μ 、2 μ 、1 μ 或小于0.1 μ 。

[0043] 在所述凝血模具的一些实施方案中,旨在容纳在所述凝血模具中的全血包含每1ml全血为0.04ml至0.095ml含抗凝剂的液体或者在一些实施方案中每1ml全血为约0.07ml含抗凝剂的液体。

[0044] 在一些实施方案中,所述凝血模具包含对于所述选定量的全血中的每1ml为0.6mg至3.1mg的高岭土粉末。

[0045] 在一些实施方案中,所述凝血模具包含对于所述选定量的全血中的每1ml为约1.75mg的高岭土粉末。

[0046] 在一些实施方案中,所述凝血模具包含在每1ml的全血的情况下为0.8mg至2.9mg、1mg至2.7mg、1.2mg至2.5mg、1.4mg至2.3mg、1.6mg至2.1mg、或1.8mg至2mg的高岭土粉末。

[0047] 在一些实施方案中,所述模具包含对于所述选定量的全血中的每1ml为2.5mg至8.1mg的葡萄糖酸钙粉末。

[0048] 在一些实施方案中,所述模具包含对于所述选定量的全血中的每1ml为约5.3mg的葡萄糖酸钙粉末。

[0049] 在一些实施方案中,所述凝血模具包含在每1ml的全血的情况下为2.9mg至7.7mg、3.3mg至7.3mg、3.7mg至6.9mg、4.1mg至6.5mg、4.5mg至6.1mg、或4.9mg至5.7mg的葡萄糖酸钙粉末。

[0050] 在凝血模具的一些实施方案中,凝血空间的体积足以容纳13ml至19ml全血。

[0051] 在凝血模具的一些实施方案中,凝血空间的体积足以容纳约16ml的全血。

[0052] 本公开内容的又一个方面提供了用于制备凝血块的试剂盒,其包含:葡萄糖酸钙粉末、高岭土粉末、以及用于将选定量的血液与葡萄糖酸钙粉末和高岭土粉末混合的凝血模具。葡萄糖酸钙粉末和高岭土粉末的特征在于以下中的至少一者:(i) 葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50为50 μ 至200 μ , (ii) 其中对于所述选定量的全血中的每1ml,所述高岭土粉末的量为0.6mg至3.1mg, (iii) 其中对于所述选定量的全血中的每1ml,所述葡萄糖酸钙的量为2.5mg至8.1mg,或者 (iv) 高岭土粉末的粒径分布D50小于10 μ 。

[0053] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含用于抽取全血并容纳全血的工具。

[0054] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含对于所述选定量的全血中的每1ml为0.04ml至0.095ml含抗凝剂的液体。含抗凝剂的液体可单独包含在试剂盒内或在用于容纳所抽取的全血的工具内。

[0055] 在所述试剂盒的一些实施方案中,所述选定量为13ml至19ml。

[0056] 在所述试剂盒的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D70为50 μ 至200 μ 。

[0057] 在所述试剂盒的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D90为50 μ 至200 μ 。

[0058] 在所述试剂盒的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D90、D80、D70、D60或D50为约125 μ 。

[0059] 在所述试剂盒的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50、D60、D70、D80、D90或D95为50 μ 至200 μ 、60 μ 至190 μ 、70 μ 至180 μ 、80 μ 至170 μ 、90 μ 至160 μ 、100 μ 至150 μ 、110 μ 至140 μ 、或120 μ 至130 μ 。

[0060] 在所述试剂盒的一些实施方案中,高岭土粉末的粒径分布D99小于50 μ 。

[0061] 在所述试剂盒的一些实施方案中,高岭土粉末的粒径分布D80小于10 μ 。

[0062] 在所述试剂盒的一些实施方案中,高岭土粉末的粒径分布D50小于3 μ 或为1 μ 至3 μ 。

[0063] 在所述试剂盒的一些实施方案中,葡萄糖酸钙粉末的粒径分布D50、D60、D70、D80、D90或D95小于30 μ 、25 μ 、20 μ 、15 μ 、10 μ 、5 μ 、3 μ 、2 μ 、1 μ 或小于0.1 μ 。

[0064] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含对于所述选定量的全血中的每1ml为0.6mg至3.1mg的高岭土粉末。

[0065] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含对于所述选定量的全血中的每1ml为约1.75mg的高岭土粉末。

[0066] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含在每1ml的全血的情况下为0.8mg至2.9mg、1mg至2.7mg、1.2mg至2.5mg、1.4mg至2.3mg、1.6mg至2.1mg、或1.8mg至2mg的高岭土粉末。

[0067] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含对于所述选定量的全血中的每1ml为2.5mg至

8.1mg的葡萄糖酸钙粉末。

[0068] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含对于所述选定量的全血中的每1ml为约5.3mg的葡萄糖酸钙粉末。

[0069] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含在每1ml的全血的情况下为2.9mg至7.7mg、3.3mg至7.3mg、3.7mg至6.9mg、4.1mg至6.5mg、4.5mg至6.1mg、或4.9mg至5.7mg的葡萄糖酸钙粉末。

[0070] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含任一上述实施方案的凝血模具或其任意组合。高岭土粉末和葡萄糖酸钙粉末包含在所述凝血模具内。

附图说明

[0071] 为了更好地理解本文中所公开的主题并且为了举例说明如何可在实践中实施该主题,现将参考附图仅通过非限制性实例的方式描述实施方案,其中:

[0072] 图1A至1B是高岭土粉末粒径测试结果的图。图1A示出了在时间零时的结果,并且图1B示出了在时间15分钟时的结果。

具体实施方式

[0073] 以下是在用于形成凝血块的方法中使用的粉末的不同参数的测试的实施例。提供这些测试以举例说明本公开内容的发明的实施方案和实现。

[0074] 葡萄糖酸钙(calcium gluconate,CG)粉末测试

[0075] 成功标准:

[0076] 最佳凝块通过以下定义:

[0077] ●凝血时间-良好的凝血时间为少于6分钟

[0078] ●可视化凝块结构强度-良好的结构强度被定义为当使用者在提取和处理时凝块不破裂

[0079] ●CG残留-可视化评估在凝块底部累积的白色粉末残留物的量-0=无残留物,5=残留物100%覆盖表面

[0080] 方法:

[0081] 每1ml的全血使用标准量的ACD-A抗凝剂和高岭土粉末

[0082] ●2ml ACD-A用于15ml血液=0.133ml ACD-A/1ml血液

[0083] ●28mg的高岭土粉末用于15ml血液=1.87mg高岭土/1ml血液其中测试的不同量的CG-筛分之后的CG粒径为125微米

[0084] ●20mg用于15ml血液=1.33mg CG/1ml血液

[0085] ●50mg用于15ml血液=3.33mg CG/1ml血液

[0086] ●85mg用于15ml血液=5.66mg CG/1ml血液

[0087] ●110mg用于15ml血液=7.33mg CG/1ml血液

[0088] ●140mg用于15ml血液=9.33mg CG/1ml血液

[0089] 记录凝血时间和凝块结构强度。使用5名不同志愿者的血液样品。

[0090] 结果:

[0091] 下表描述了该测试的结果:

[0092] 表1

# 志愿者 / CG	凝血时间	凝块强度	粉末残留
#1/20mg	15	低	0
#1/50mg	6.8	中	0
#1/85mg	4.7	强	0
#1/ 110mg	5	强	2
#1/ 140mg	4.9	强	5
#2/20mg	17	低	0
#2/50mg	6.7	中	0
#2/85mg	4.8	强	0
#2/ 110mg	4.7	强	2
#2/ 140mg	4.8	强	5
#3/20mg	14	低	0
#3/50mg	5.4	中	0
#3/85mg	4.6	强	1
#3/ 110mg	5.2	强	2
#3/ 140mg	4.7	强	5
#4/20mg	12	低	0

[0093]

[0094]

#4/50mg	6	中	0
#4/85mg	4.8	强	0
#4/ 110mg	4.6	强	2
#4/ 140mg	5	强	5
#5/20mg	14.5	低	0
#5/50mg	6.6	中	0
#5/85mg	4.6	强	0
#5/ 110mg	4.9	强	2
#5/ 140mg	5.2	强	5
平均 /20mg	14.5	低	0
平均 /50mg	6.3	中	0
平均 /85mg	4.88	强	0.2
平均 / 110mg	4.7	强	2
平均 / 140mg	4.92	强	5

[0095] 高岭土粉末测试

[0096] 成功标准:

[0097] 最佳凝块通过以下定义:

[0098] 1.凝血时间-良好的凝血时间为少于6分钟

[0099] 2.可视化凝块结构强度-良好的结构强度定义为当使用者在提取和处理时凝块不破裂

[0100] 方法:

[0101] 每1ml的全血使用标准量的ACD-A抗凝剂和葡萄糖酸钙粉末

[0102] ●2ml的ACD-A用于15ml血液=0.133ml ACD-A/1ml血液

[0103] ●85mg CG粉末用于15ml血液=5.66mg CG/1ml血液

[0104] 其中测试的不同量的高岭土-高岭土粒径为1至3微米

[0105] ●5mg用于15ml的血液=1.33mg CG/1ml血液

[0106] ●10mg用于15ml的血液=3.33mg CG/1ml血液

[0107] ●20mg用于15ml的血液=5.66mg CG/1ml血液

[0108] ●30mg用于15ml的血液=7.33mg CG/1ml血液

- [0109] ●40mg用于15ml的血液=9.33mg CG/1ml血液
- [0110] 记录凝血时间和凝块结构强度。使用了5名不同志愿者的血液样品。
- [0111] 结果:
- [0112] 下表描述了该测试的结果:
- [0113] 表2

[0114]

# 志愿者/高岭土	凝血时间	凝块强度
#1/5mg	12	低
#1/10mg	8.2	中
#1/20mg	6.2	强
#1/ 30mg	4.7	强
#1/ 40mg	4.9	强
#2/5mg	14	低
#2/10mg	8.5	中
#2/20mg	5.8	强
#2/ 30mg	5.1	强
#2/ 40mg	5.5	强
#3/5mg	11.5	低
#3/10mg	7.7	中
#3/20mg	5.4	强
#3/ 30mg	5.2	强
#3/ 40mg	4.8	强
#4/5mg	13.4	低
#4/10mg	8.5	中
#4/20mg	6.3	强
#4/ 30mg	4.9	强
#4/ 40mg	5.2	强
#5/5mg	14	低
#5/10mg	7.3	中
#5/20mg	5.4	强

[0115]

#5/ 30mg	5.1	强
#5/ 40mg	5.1	强
平均 /5mg	12.98	低
平均 /10mg	8.04	中
平均 /20mg	5.82	强
平均 / 30mg	5	强
平均 / 40mg	5.1	强

[0116] 高岭土粉末粒径测试[0117] 目标

[0118] 该测试的目标是建立高岭土粉末在水中漂浮足够时间以使得所有体积的血液在同一时间同时凝血的有效阈值。

[0119] 背景

[0120] 当高岭土或其他凝血引发剂(例如玻璃)与因子XI接触时,血液通过外在途径快速凝血。与血液接触时间越长的高岭土颗粒越多,接触的可能性越高。高岭土是黏土矿物,通常由于其重量而下沉到水中。如果高岭土颗粒将能够自由漂浮在液体中,则其将具有较高的凝血作用,实现在所有血容量中立即开始均匀分布的凝血(在血容量上部中与在容量下部中相似)等。该构思是如果高岭土颗粒足够小,则在它们开始下沉之前,它们可在血液中漂浮足够的持续时间以使得引发和加速均质的凝血,实现均质的凝块。

[0121] 成功标准

[0122] ●高岭土颗粒在液体中漂浮15分钟而不下沉

[0123] 方法

[0124] 测试了2种尺寸的颗粒

[0125] ●小于25微米

[0126] ●大于25微米

[0127] 对于每组粒径,将50mg的粉末放置在装有160ml经纯化水的透明玻璃容器内。将两个玻璃容器用转向匙混合5秒。在0和15分钟的时间点目视评估容器的以下参数:

[0128] 1.水的颜色和透明度(从10:白色/不透明至1:澄清/完全透明)

[0129] 2.高岭土粉末在容器底部的累积(从10:无累积至1:完全累积) 结果

[0130] 下表描述了该测试的结果(并且也可见于图1A至1B):

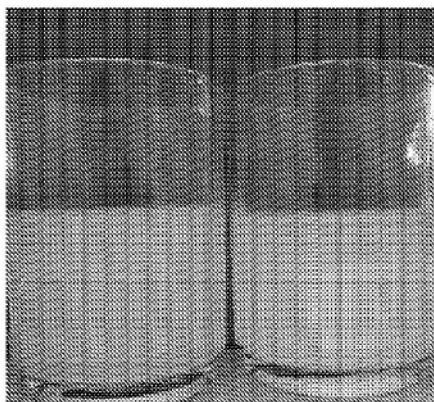
[0131] 表3

[0132]

#	水的颜色&透明度	底部的累积
时间 0 杯<25 微米	10	10
时间 0 杯> 25 微米	10	10
时间 15 分钟 杯<25 微米	10	2
时间 15 分钟 杯<25 微米	10	4

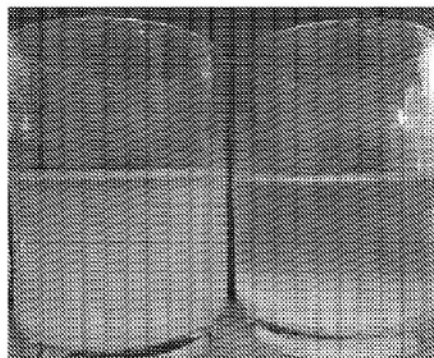
[0133] 结论

[0134] 尺寸小于25微米的高岭土颗粒漂浮在水中,并因此在血液中漂浮15分钟而不下沉,而大于25微米的高岭土颗粒将在15分钟的时间段内下沉。



时间零-左<25微米 右>25微米

图1A



时间15分钟-左<25微米 右>25微米

图1B