

(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
2023年9月14日 (14.09.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/169028 A1

(51) 国际专利分类号:
A61L 24/00 (2006.01) *C08F 220/58* (2006.01)
A61L 24/06 (2006.01) *C08F 2/48* (2006.01)
A61L 24/08 (2006.01) *C08F 299/00* (2006.01)
C08F 251/00 (2006.01) *C08G 81/00* (2006.01)
C08F 222/20 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/138355

(22) 国际申请日: 2022年12月12日 (12.12.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210221842.4 2022年3月9日 (09.03.2022) CN

(71) 申请人: 南方科技大学(SOUTHERN UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国

广东省深圳市南山区桃源街道学苑大道1088号, Guangdong 518055 (CN)。

(72) 发明人: 吴德成(WU, Decheng); 中国广东省深圳市南山区桃源街道学苑大道1088号, Guangdong 518055 (CN)。 潘正(PAN, Zheng); 中国广东省深圳市南山区桃源街道学苑大道1088号, Guangdong 518055 (CN)。 张冲(ZHANG, Chong); 中国广东省深圳市南山区桃源街道学苑大道1088号, Guangdong 518055 (CN)。

(74) 代理人: 深圳鼎合诚知识产权代理有限公司(DHC IP ATTORNEYS); 中国广东省深圳市福田区福田街道岗厦社区金田路3038号现代商务大厦702A, Guangdong 518048 (CN)。

(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,

(54) Title: HEMOSTATIC SPONGE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种止血海绵及其制备方法



图 3

AA Hemostatic sponge

(57) Abstract: The present invention relates to the field of medicine. Specifically provided are a hemostatic sponge and a preparation method therefor. Components for preparing the hemostatic sponge comprise, by mass, 3-30 parts of a double bond-containing compound, 1-10 parts of chitosan, and 0.1-15 parts of a photoinitiator. Compared with existing commercial products, the hemostatic sponge of the present invention has a higher water absorption percentage and water absorption rate, and can quickly swell after absorbing water. When applied to a wound for hemostasis, the hemostatic sponge can quickly block the wound and achieve a hemostatic effect.



WO 2023/169028 A1

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, 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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(57) 摘要: 本发明涉及医学领域, 具体提供一种止血海绵及其制备方法, 按质量计, 用于制备所述止血海绵的组分包含: 3~30份含有双键的化合物、1~10份壳聚糖、0.1~15份光引发剂。本发明的止血海绵较现有商品具有更高的吸水率和吸水速率, 且吸水后可快速膨胀。应用于伤口止血时可以迅速封堵伤口止血。

一种止血海绵及其制备方法

技术领域

本发明涉及医学领域，具体涉及一种止血海绵及其制备方法。

背景技术

在战场和意外事故中会发生人体组织的破损和大出血，及时的现场紧急救治会大大提高患者的存活率。目前常见的止血材料包括止血绷带、止血粉、止血凝胶、可膨胀的止血海绵等。对于止血绷带，不能适应不规则形状的伤口，不能封堵深层次伤口的止血；止血粉和止血凝胶在应对大出血伤口时，因为血流的冲刷难以附着在伤口表面，这限制了其应用。而可膨胀型止血海绵，因为可以迅速膨胀并封堵伤口，成为了处置突发状况下深伤口出血的极佳选择。感染可严重影响伤口的愈合。因此研发一种既可快速止血又抗菌的可膨胀止血海绵在现场紧急救治中具有重要的意义。但目前的止血海绵膨胀性差，压缩强度低，且制备方法复杂，受制于成孔机理，可选择材料有限。

发明内容

根据第一方面，在一实施例中，提供一种止血海绵，按质量计，用于制备所述止血海绵的组分包含：3~30份含有双键的化合物、1~10份壳聚糖、0.1~15份光引发剂。

根据第二方面，在一实施例中，提供第一方面所述止血海绵的制备方法，包括：
前体液制备步骤，包括按配方量将各组分混合，溶于溶剂中，制得前体液；
减压处理步骤，包括对所述前体液进行减压处理，得到膨胀的前体液；
光照步骤，包括对所述膨胀的前体液进行光照，得到成型的海绵；
浸泡步骤，包括将所述成型的海绵浸泡于盐溶液中，得到浸泡后的海绵；
冻干步骤，包括对所述浸泡后的海绵进行冻干，制得所述止血海绵。

依据上述实施例的一种止血海绵及其制备方法，本发明的止血海绵原料简单，且所有原料都具有很高的生物相容性。

在一实施例中，本发明的止血海绵较现有商品具有更高的吸水率和吸水速率，且吸水后可快速膨胀。应用于伤口止血时可以迅速封堵伤口止血。

在一实施例中，本发明的止血海绵中的壳聚糖可以吸附红细胞，引发内源性凝血，减少伤口止血时间。

在一实施例中，本发明的止血海绵具有较高的强度，满足按压止血的要求。

附图说明

图 1 为实施例 1 所制备海绵压缩后的吸水膨胀示意图。

图 2 为对实施例 1 所制备海绵进行 10 次 80%应变循环压缩的应力-应变图。

图 3 为实施例 1 所制备海绵的大鼠股动脉止血效果图。

图 4 为实施例 2 所制备海绵的外形图。

图 5 为实施例 2 所制备海绵吸附红细胞的 SEM 图。

具体实施方式

下面通过具体实施方式结合附图对本发明作进一步详细说明。其中不同实施方式中类似元件采用了相关联的类似的元件标号。在以下的实施方式中，很多细节描述是为了使得本申请能被更好的理解。然而，本领域技术人员可以毫不费力的认识到，其中部分特征在不同情况下是可以省略的，或者可以由其他元件、材料、方法所替代。在某些情况下，本申请相关的一些操作并没有在说明书中显示或者描述，这是为了避免本申请的核心部分被过多的描述所淹没，而对于本领域技术人员而言，详细描述这些相关操作并不是必要的，他们根据说明书中的描述以及本领域的一般技术知识即可完整了解相关操作。

另外，说明书中所描述的特点、操作或者特征可以以任意适当的方式结合形成各种实施方式。同时，方法描述中的各步骤或者动作也可以按照本领域技术人员所能显而易见的方式进行顺序调换或调整。因此，说明书和附图中的各种顺序只是为了清楚描述某一个实施例，并不意味着是必须的顺序，除非另有说明其中某个顺序是必须遵循的。

本文中为部件所编序号本身，例如“第一”、“第二”等，仅用于区分所描述的对象，不具有任何顺序或技术含义。而本申请所说“连接”、“联接”；如无特别说明，均包括直接和间接连接（联接）。

本文中，“PEG”与“聚乙二醇”可互换使用。

根据第一方面，在一实施例中，提供一种止血海绵，按质量计，用于制备所述止血海绵的组分包含：3~30 份含有双键的化合物、1~10 份壳聚糖、0.1~15 份光引发剂。

含有双键的化合物在光照后交联形成化学网络，维持海绵的形状，使海绵在真空度恢复为大气压后仍然可以维持完整的多孔结构。壳聚糖浸泡盐溶液生成物理网

络。光引发剂用于引发具有双键的化合物交联，形成化学网络，维持海绵形状。

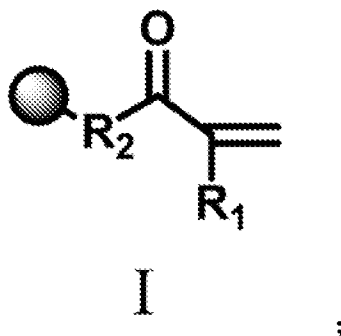
在一实施例中，含有双键的化合物的质量份包括但不限于 3 份、4 份、5 份、6 份、7 份、8 份、9 份、10 份、11 份、12 份、13 份、14 份、15 份、16 份、17 份、18 份、19 份、20 份、21 份、22 份、23 份、24 份、25 份、26 份、27 份、28 份、29 份、30 份等等。

在一实施例中，壳聚糖的质量份包括但不限于 1 份、2 份、3 份、4 份、5 份、6 份、7 份、8 份、9 份、10 份等等。

在一实施例中，光引发剂的质量份包括但不限于 0.1 份、0.2 份、0.3 份、0.4 份、0.5 份、0.6 份、0.7 份、0.8 份、0.9 份、1 份、2 份、3 份、4 份、5 份、6 份、7 份、8 份、9 份、10 份、11 份、12 份、13 份、14 份、15 份等等。

在一实施例中，按质量计，用于制备所述止血海绵的组分包含：3~20 份含有双键的化合物、1~10 份壳聚糖、0.7~15 份光引发剂。

在一实施例中，所述含有双键的化合物包含如下通式 I 所示化合物：



R_1 为氢 (-H) 或甲基 (-CH₃)；

R_2 为氧 (-O-) 或亚氨基 (-NH-)；

R_2 所连接的 “” 表示主链。主链是有支链（侧链）结构的高分子链中链节数最多的链。

在一实施例中，所述含有双键的化合物包含如下通式 II~通式 IX 所示化合物中的至少一种：

式 VIII 所示的氢 (-H) 和式 IX 所示的 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ，其中若 R_2 为亚氨基 (-NH-)，则式 VII 可以为双键功能化的氨基酸；

若式 VIII 中 R_2 若为亚氨基，则式 VIII 为 *N*-（甲基）丙烯酰基甘氨酸；若式 IX 中 R_2 为亚氨基，则式 IX 为（甲基）丙烯酰基谷氨酸。

在一实施例中，式 III 所示含有双键的聚乙二醇（PEG）包括但不限于聚乙二醇双丙烯酸酯（式 III， $m=2$ ）、八臂聚乙二醇丙烯酸酯（式 III， $m=8$ ）、四臂聚乙二醇丙烯酸酯（式 III， $m=4$ ）中的至少一种。

在一实施例中，式 VII 中， R_3 包括但不限于氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SH}$ 。

在一实施例中，所述壳聚糖为水溶性壳聚糖。可溶于水的壳聚糖均适用于本发明。

在一实施例中，所述壳聚糖的分子量约为 5~20kDa（千道尔顿），包括但不限于 5kDa、6kDa、7kDa、8kDa、9kDa、10kDa、11kDa、12kDa、13kDa、14kDa、15kDa、16kDa、17kDa、18kDa、19kDa、20kDa。

在一实施例中，所述光引发剂包括但不限于 651 光引发剂（又名苯偶酰双甲醚、*a*, *a*-二甲氧基-*a*-苯基苯乙酮，简称 DMPA，CAS 号：24650-42-8）、1173 光引发剂（2-羟基-2-甲基-1-苯基-1-丙酮，简称 HMPP，CAS 号：7473-98-5）、2959 光引发剂（2-羟基-2-甲基-1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-1-丙酮，CAS 号：106797-53-9）、TPO（2,4,6-三甲基苯甲酰基-二苯基氧化膦，CAS 号：75980-60-8）、 α -酮戊二酸（2-氧代戊二酸，CAS 号：328-50-7）、LAP（苯基-2,4,6-三甲基苯甲酰基亚磷酸锂，CAS 号：85073-19-4）等等中的至少一种。

在一实施例中，用于制备所述止血海绵的组分还包含盐。

在一实施例中，用于制备所述止血海绵的组分还包含含有所述盐的水溶液。

在一实施例中，所述盐包括但不限于 NaCl 、 CaCl_2 、 KCl 、 NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 、 Na_2CO_3 、 Na_2SO_4 、 Na_2HPO_4 、 K_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 Na_3Cit 、 Na_3PO_4 中的至少一种。

在一实施例中，所述盐溶液可以为饱和的水溶液。

在一实施例中，所述盐溶液中盐的浓度可以为 15wt%~40wt%。

在一实施例中，所述盐溶液可以为 PBS 缓冲液。

根据第二方面，在一实施例中，提供第一方面所述止血海绵的制备方法，包括：前体液制备步骤，包括按配方量将各组分混合，溶于溶剂中，制得前体液；

减压处理步骤，包括对所述前体液进行减压处理，得到膨胀的前体液；

光照步骤，包括对所述膨胀的前体液进行光照，得到成型的海绵；

浸泡步骤，包括将所述成型的海绵浸泡于盐溶液中，得到浸泡后的海绵；

冻干步骤，包括对所述浸泡后的海绵进行冻干，制得所述止血海绵。

在一实施例中，前体液制备步骤中，所述溶剂为水。

在一实施例中，前体液制备步骤中，溶剂的质量为壳聚糖质量的 1~100 倍，优选为 10~100 倍。

在一实施例中，溶剂质量可以是含有双键的化合物单体质量的 5 倍及以上，使得光照后物料可以定型并在真空度恢复大气压后维持形状。

在一实施例中，前体液制备步骤中，溶剂的质量为壳聚糖质量的 10~100 倍，如果溶剂的用量太高，则无法产生较好的气泡；如果溶剂的用量太低，则会造成壳聚糖无法溶解。光引发剂用量没有具体要求。

在一实施例中，前体液制备步骤中，将所述前体液搅拌至产生均匀的气泡，然后进入减压处理步骤。

在一实施例中，减压处理步骤中，装有所述前体液的容器中的真空度为 20~100mbar。真空度包括但不限于 20mbar、30mbar、40mbar、50mbar、60mbar、70mbar、80mbar、90mbar、100mbar 等等。

在一实施例中，光照步骤中，光照时使用的光的波长为 200~450nm。波长包括但不限于 200nm、210nm、220nm、230nm、240nm、250nm、260nm、270nm、280nm、290nm、300nm、310nm、320nm、330nm、340nm、350nm、360nm、370nm、380nm、390nm、400nm、410nm、420nm、430nm、440nm、450nm 等等。

在一实施例中，光照步骤中，光照时间为 1~100min。光照时间包括但不限于 1min、2min、3min、4min、5min、6min、7min、8min、9min、10min、20min、30min、40min、50min、60min、70min、80min、90min、100min 等等。

在一实施例中，浸泡步骤中，所述盐溶液包括但不限于 NaCl 水溶液、CaCl₂ 水溶液、KCl 水溶液、NaH₂PO₄ 水溶液、KH₂PO₄ 水溶液、Na₂CO₃ 水溶液、Na₂SO₄ 水溶液、Na₂HPO₄ 水溶液、K₂HPO₄ 水溶液、Na₃Cit（柠檬酸钠）水溶液、Na₃PO₄ 水溶液、PBS 缓冲液中的至少一种。浸泡盐溶液让壳聚糖生成物理网络，提高海绵的强度和形状恢复性能。如果不浸泡，海绵易碎，吸水慢。

在一实施例中，浸泡步骤中，盐溶液浸泡时间为 1~200min。浸泡时间包括但不

限于 1min、2min、3min、4min、5min、6min、7min、8min、9min、10min、20min、30min、40min、50min、60min、70min、80min、90min、100min、110min、120min、130min、140min、150min、160min、170min、180min、190min、200min 等等。

在一实施例中，浸泡步骤中，盐溶液浸泡结束后，使用水浸泡，然后进入冻干步骤。

在一实施例中，浸泡步骤中，在盐浸泡结束后，从盐溶液中取出海绵，静置 1~100h，然后使用水浸泡。静置时间包括但不限于 1h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、20h、30h、40h、50h、60h、70h、80h、90h、100h 等等。静置过程中，海绵上的盐溶液被沥干。

在一实施例中，浸泡步骤中，水浸泡的时间为 1~100h。浸泡时间包括但不限于 1h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、20h、30h、40h、50h、60h、70h、80h、90h、100h 等等。

在一实施例中，本发明提供了一种快速吸血、高膨胀的止血海绵体系的制备方法及其应用。该止血海绵由一种具有双键的化合物和壳聚糖制备而成。具体合成步骤是通过控制真空度的简单方法制造多孔结构，采用光引发双键化合物交联生成化学网络维持海绵形状，通过在盐溶液中浸泡，诱导壳聚糖形成物理交联网络，从而赋予海绵优异的形状恢复能力。在发挥止血作用时，压缩后的海绵能够迅速吸收大量血液，并发生体积膨胀；在恢复原始形状后封堵住出血伤口，避免自身被血流冲走，实现对出血伤口的有效封堵。该止血海绵具有很好的生物相容性，可以根据需要制作成不同形状和尺寸以适用于不同的伤口。

在一实施例中，本发明提供一种采用抽真空的方法制备的具有多孔结构的高溶胀止血海绵体系及其应用。

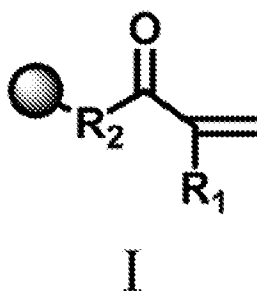
在一实施例中，本发明的目的是提供一种由简单的方法制得的具有高溶胀性的止血海绵体系及其应用，该止血海绵具有溶胀率高、吸血迅速、强度高、形状记忆和性能可调节等特点。

本发明提供一种高溶胀的止血海绵体系，主要由具有双键的化合物和壳聚糖制备而成。这种具有双键的化合物和壳聚糖在水中溶解后，通过搅拌产生气泡，具有均匀气泡的前体液倒入容器内，并对该容器抽真空，在真空度稳定后施以光照。通过光照引发双键化合物聚合，形成第一层化学网络；之后，体系中的壳聚糖通过浸泡盐溶液发生物理交联，形成第二层网络。第一层化学网络可以维持海绵的形状，

提高海绵的强度，在血液中可以吸收水分；壳聚糖物理交联网络可提高海绵的形状恢复能力，利用海绵自身的膨胀对伤口进行封堵，并且壳聚糖在血液中可以凝集红细胞，增强血小板的粘附、活化和聚集，促进止血。另外，壳聚糖的正电荷可抑菌，防止伤口感染。

在一实施例中，按质量计，制备止血海绵的原料包括：3~30份含有双键的化合物、1~10份壳聚糖、0.1~15份光引发剂、100份水。

在一实施例中，本发明所用的具有双键的化合物的结构通式为 I，其中 R_1 为氢 (-H) 或甲基 (-CH₃)， R_2 为氧 (-O-) 或亚氨基 (-NH-)。带有双键的化合物具体可为 (甲基) 丙烯酸、(甲基) 丙烯酰胺、双键功能化聚乙二醇 (PEG-AA)、双键修饰的氨基酸、双键功能化的明胶 (Gel-MA)、双键修饰的壳聚糖、双键修饰的海藻酸钠和双键修饰的透明质酸等。



在一些实施例中，双键化合物的结构可以为式 II~IX 中的任意一种，其中 R_1 为氢 (-H) 或甲基 (-CH₃)， R_2 为氧 (-O-) 或亚氨基 (-NH-)。如式 II 为 (甲基) 丙烯酸；式 III 为具有双键的 PEG (PEG-AA)，其中 m 表示 PEG 的臂数，具体可为 2~8；n 表示 PEG 的重复单元数，具体可为 28~112，对应分子量为 2~40kDa；式 IV 为具有双键的透明质酸，其中 n 表示透明质酸的重复单元数，具体可为 25~2500，对应分子量为 10-1000kDa；式 V 为具有双键的明胶 (Gel-MA)；式 VI 为含有双键的壳聚糖，其中 x、y、z 表示壳聚糖每个重复单元的数目，具体可为 62-6200，对应分子量为 10-1000kDa；式 VII 为同时端基带有羧基的双键化合物， R_3 表示侧链基团，可以是任意基团，如式 VIII 所示的氢 (-H) 和式 IX 所示的 -CH₂-COOH，其中若 R_2 为亚氨基 (-NH-)，则式 VII 可以为双键功能化的氨基酸。其中式 VIII 中 R_2 若为亚氨基，则式 VIII 为 N-(甲基) 丙烯酰基甘氨酸；若式 IX 中 R_2 为亚氨基，则式 IX 为 (甲基) 丙烯酰基谷氨酸。

1g/cm³，饱和吸水率为 2000%~50000%，饱和吸水所需时间为 1~300s，80%应变的压缩强度为 30~200kPa。

在一实施例中，本发明制得的止血海绵具有形状恢复性能，干燥状态下压缩可维持形状，吸水后可迅速恢复为压缩前的形状。

在一实施例中，本发明的止血海绵原料简单，且所有原料都具有很高的生物相容性。

在一实施例中，本发明的止血海绵的制备方法简单，制备周期短，且性能可调。

在一实施例中，本发明的止血海绵较现有商品具有更高的吸水率和吸水速率，且吸水后可快速膨胀。应用于伤口止血时可以迅速封堵伤口止血。

在一实施例中，本发明止血海绵中的壳聚糖可以吸附红细胞，引发内源性凝血，减少伤口止血时间。

在一实施例中，本发明止血海绵具有较高的强度，满足按压止血的要求。

以下实施例、对比例中，使用的不含双键的壳聚糖的分子量约为 10kDa，例如，实施例 1 中，质量为 0.05g 的壳聚糖为不含双键的壳聚糖，其他实施例、对比例同理。

实施例 1

称取 0.15g 分子量为 10kDa 的聚乙二醇双丙烯酸酯（式III，m=2），称取 0.01g 光引发剂 2959，称取 0.05g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 50mbar，压力稳定后用 350nm 光照射 30min。成型后取出，浸泡在饱和的 Na₂SO₄ 水溶液中 20min，随后取出静置 12h。静置后的样品置于超纯水中 12h，从超纯水中取出样品，随后放入冷冻干燥机中，在 -50~-45℃、0.05~0.15mbar 环境下冻干得到海绵。后续实施例、对比例如果存在冻干步骤，则冻干条件同本实施例。

吸水性能测试：取高约 10mm、直径约为 13cm、质量约 0.04g 的干燥海绵，称取初始质量 W_0 。将其浸没在超纯水中。每隔一小时取出海绵，擦拭干净表面残存的水后对海绵进行称重，称重 5 次取平均值记为本次称重质量。称重后的海绵浸没在纯水中再次溶胀。连续三次称重，质量不再变化则记为最终质量 W_t 。海绵吸水性能计算公式如下：

$$SR = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100\%$$

SR: 海绵的吸水率;

W_t : 海绵吸水膨胀的最终质量;

W_0 : 海绵吸水前的初始质量。

每组取 5 个样品进行测试, 取平均值记为最终吸水率。按照上述方法测得的海绵吸水率为 5800%。

吸水时间测试: 取高约 10mm、直径约为 13cm、质量约 0.04g 的干燥海绵, 将其压缩得到高度为 2~3mm 的压缩海绵。将海绵放入水中并开始计时, 待海绵完全膨胀后停止, 所用时间记为海绵吸水时间, 如图 1 所示。每组取 5 个样品进行测试, 取平均值记为最终的吸水时间。按照上述方法测得的海绵吸水所用时间为 7.2s。

保水性能测试: 取高约 10mm 的干燥海绵, 称取初始质量 W_0 。将其浸没在超纯水中充分溶胀至饱和。取出后以 500r/min 离心 3min, 称取其质量 W_1 。海绵的保水率计算公式如下:

$$WRV = \frac{W_1 - W_0}{W_0} \times 100\%$$

WRV: 海绵的保水率;

W_1 : 海绵吸水、离心后的质量;

W_0 : 海绵吸水前的初始质量。

每组取 5 个样品进行测试, 取平均值记为最终保水率。按照上述方法测得的海绵保水率为 2200%。

力学性能测试: 取吸水、离心后的海绵, 裁剪出直径与高度比值为 1: (0.33~0.67) 的样品, 用万能试验机以 5mm/min 的速度对其进行 80% 循环压缩, 记录得到的最高压缩强度 δ 。

海绵裁剪后得到压缩样, 每次做 5 组取平均值, 在直径与高度比值为 1: (0.33~0.67) 比值区间内的压缩样品数值可用。

每组取 5 个样品进行测试, 取平均值记为最终强度。按照上述方法测得的海绵强度为 67kPa。图 2 为 10 次循环的应力-应变曲线, 可见, 损耗较小, 表明海绵有很好的强度和形状恢复性能。

孔隙率和密度测量:

取一块干燥后的海绵, 称取初始质量为 W_s ; 将海绵放入容器内并加入一定量的乙醇, 使得乙醇浸没海绵 (使得在海绵充分吸收乙醇后仍然能够浸没海绵), 称

取容器、乙醇、海绵的总质量 W_a ；超声 2min 后取出海绵，称取容器和剩余乙醇的总质量 W_b ；用量筒装此海绵（即前文干燥后的海绵，初始质量为 W_s ），称取总质量为 W_1 ；将海绵放入量筒，使乙醇至原刻度，称取总质量 W_2 。海绵的孔隙率计算公式如下：

$$P = \frac{w_a - w_b - w_s}{(w_a - w_b) - (w_2 - w_1)} \times 100\%。$$

密度计算公式如下：

$$\rho = \frac{\rho_E \times W_s}{(w_a - w_b) - (w_2 - w_1)} \times 100\%；$$

ρ_E ：乙醇的密度，在每次测量时，通过乙醇的质量除以体积得到该次测量所有的乙醇的密度，数值接近 0.79g/cm^3 。

每组取 5 个样品进行测试，取平均值记为最终孔隙率和密度。按照上述方法测得的海绵孔隙率为 89%，密度为 0.031g/cm^3 。

止血时间和失血量的测量：

大鼠股动脉截断止血测试：暴露出大鼠的左右股动脉，使用 6mm 组织取样器/打孔器在股动脉及周围组织制造深度 5mm 的空腔，然后将压缩后的海绵注入其中，用脱脂棉采集流出的血液并观察流血情况，观察血液不流动所需要的时间即为止血时间，采集的血液质量即为失血量，止血效果如图 3 所示。

每组取 5 个样品进行测试，取平均值记为最终止血时间和失血量。按照上述方法测得的止血时间为 101s，失血量为 2.31g。

后续实施例、对比例中性能指标的测试参照本实施例进行。

实施例 2

称取 0.1g 分子量为 10kDa 的含有双键的壳聚糖，称取 0.008g 光引发剂 LAP（化学名：苯基-2,4,6-三甲基苯甲酰基亚磷酸锂，CAS 号：85073-19-4），称取 0.08g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 40mbar，压力稳定后用 270nm 光照射 5min。成型后取出，浸泡在 20wt% 的 Na_3Cit 水溶液（即柠檬酸钠水溶液）中 10min，随后取出静置 5h。静置后的样品置于超纯水中 24h，从超纯水中取出样品，随后在冷冻干燥机中冻干得到海绵（图 4）。测得海绵吸水率为 10000%，吸水所用时间为 5.8s，保水率为 3300%，强度为 52kPa，孔隙率为 87%，密度为 0.055g/cm^3 ，止血时间为 84s，失

血量为 1.92g。图 5 为海绵的红细胞吸附 SEM 图，从图中可以看出所制备的海绵可吸附大量红细胞，能够有效促进凝血进程。

实施例 3

称取 0.2g 的 *N*-丙烯酰基甘氨酸，称取 0.02g 光引发剂 651，称取 0.02g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 80mbar，压力稳定后用 290nm 光照射 60min。成型后取出，浸泡在 40wt% 的 NaCl 水溶液中 50min，随后取出静置 3h。静置后的样品置于超纯水中 30h，从超纯水中取出样品，随后在冷冻干燥机中冻干得到海绵。测得海绵吸水率为 50000%，吸水所用时间为 9.1s，保水率为 10000%，强度为 36kPa，孔隙率为 92%，密度为 0.039g/cm³，止血时间为 79s，失血量为 1.73g。

实施例 4

称取 0.15g 分子量 40kDa 的含有双键的明胶，称取 0.15g 光引发剂 α -酮戊二酸，称取 0.05g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 30mbar，压力稳定后用 450nm 光照射 6min。成型后取出，浸泡在 1×PBS 溶液（即 PBS 缓冲液）中 70min，随后取出静置 10h。静置后的样品置于超纯水中 20h，从超纯水中取出样品，随后在冷冻干燥机中冻干得到海绵。测得海绵吸水率为 25000%，吸水所用时间为 8.9s，保水率为 5100%，强度为 59kPa，孔隙率为 93%，密度为 0.041g/cm³，止血时间为 186s，失血量为 3.21g。

实施例 5

称取 0.18g 分子量 5kDa 的八臂聚乙二醇丙烯酸酯（式 III， $m=8$ ），称取 0.007g 光引发剂 1173，称取 0.01g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 60mbar，压力稳定后用 200nm 光照射 70min。成型后取出，浸泡在 20wt% 的 Na₂CO₃ 水溶液中 2min，随后取出静置 3h。静置后的样品置于超纯水中 15h，从超纯水中取出样品，随后在冷冻干燥机中冻干得到海绵。测得海绵吸水率为 31000%，吸水所用时间为 10.2s，保水率为 7100%，强度为 67kPa，孔隙率为 92%，密度为 0.029g/cm³，止血时间为 134s，失血量为 2.97g。

实施例 6

称取 0.18g 分子量 200kDa 的透明质酸，称取 0.02g 光引发剂 TPO，称取 0.075

g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 30mbar，压力稳定后用 320nm 光照射 10min。成型后取出，浸泡在 15wt%CaCl₂ 水溶液中 6min，随后取出静置 5h。静置后的样品置于超纯水中 40h，从超纯水中取出样品，随后在冷冻干燥机中冻干得到海绵。测得海绵吸水率为 11000%，吸水所用时间为 9.9s，保水率为 2300%，强度为 78kPa，孔隙率为 89%，密度为 0.041g/cm³，止血时间为 156s，失血量为 2.44g。

实施例 7

称取 0.03g 的甲基丙烯酰基谷氨酸，称取 0.02g 光引发剂 1173，称取 0.1g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 30mbar，压力稳定后用 450nm 光照射 100min。成型后取出，浸泡在饱和的 K₂HPO₄ 水溶液中 200min，随后取出静置 20h。静置后的样品置于超纯水中 100h，从超纯水中取出样品，随后在冷冻干燥机中冻干得到海绵。测得海绵吸水率为 1800%，吸水所用时间为 5.1s，保水率为 700%，强度为 88kPa，孔隙率为 87%，密度为 0.055g/cm³，止血时间为 199s，失血量为 2.77g。

实施例 8

称取 0.2g 的分子量 20kDa 的四臂聚乙二醇丙烯酸酯（式III，m=4），称取 0.05g 光引发剂 1173，称取 0.08g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 45mbar，压力稳定后用 340nm 光照射 12min。成型后取出，浸泡在饱和的 NaH₂PO₄ 水溶液中 5min，随后取出静置 12h。静置后的样品置于超纯水中 40h，从超纯水中取出样品，随后在冷冻干燥机中冻干得到海绵。测得海绵吸水率为 6000%，吸水所用时间为 11.7s，保水率为 1500%，强度为 59kPa，孔隙率为 95%，密度为 0.027g/cm³，止血时间为 87s，失血量为 1.92g。

对比例 1

称取 0.15g 分子量为 10kDa 的聚乙二醇双丙烯酸酯（式III，m=2），称取 0.01g 光引发剂 2959，称取 0.05g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。不抽真空（与实施例 1 不同之处在于未在容器中抽真空使海绵气泡扩大），直接用 350nm 光照射 30min。成型后取出，浸泡在饱和的 Na₂SO₄ 水溶液中 20min，随后取出静置 12h。静置后的样品置于超纯水中 12h，从超纯水中取出样品，随后在冷冻干燥机中冻干得到没有弹性不可压缩的样品，本质为冻干后的水凝胶。

测得样品吸水率为 880%，吸水所用时间 3h，保水率为 720%，强度为 840kPa。因为为是冻干的坚硬水凝胶，无法测得孔隙率和密度，且无法用于止血。

对比例 2

称取 0.2g 的 N-丙烯酰基甘氨酸，称取 0.02g 光引发剂 651，称取 0.02g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。不经搅拌（与实施例 3 不同之处在于未经搅拌产生均匀气泡）。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 80mbar，压力稳定后用 290nm 光照射 60min。成型后取出，浸泡在 40wt% 的 NaCl 水溶液中 50min，随后取出静置 3h。静置后的样品置于超纯水中 30h，从超纯水中取出样品，随后在冷冻干燥机中冻干得到海绵。测得海绵吸水率为 1100%，吸水所用时间为 3h，保水率为 970%，强度为 790kPa。因为为是冻干的坚硬水凝胶，无法测得孔隙率和密度，且无法用于止血。

对比例 3

称取 0.03g 的甲基丙烯酰基谷氨酸，称取 0.02g 光引发剂 1173，称取 0.1g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 30mbar，压力稳定后用 450nm 光照射 100min。成型后取出，浸泡在饱和的 K_2HPO_4 水溶液中 200min，随后取出静置 20h。直接在冷冻干燥机中冻干得到海绵（与实施例 7 不同之处在于浸泡盐溶液后未在水中静置，直接冻干）。测得海绵吸水率为 900%，吸水所用时间为 67s，保水率为 600%，强度为 112 kPa，孔隙率为 81%，密度为 $0.075g/cm^3$ 。因为坚硬且膨胀慢，无法用于止血。

对比例 4

称取 0.2g 的分子量 20kDa 的四臂聚乙二醇丙烯酸酯（式 III， $m=4$ ），称取 0.05 g 光引发剂 1173，称取 0.08g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 45mbar，压力稳定后用 340nm 光照射 12min。成型后取出，直接在冷冻干燥机中冻干得到海绵（与实施例 8 不同之处在于未浸泡盐溶液和水，直接冻干）。测得海绵吸水率为 7000%，吸水所用时间为 8.2s，保水率为 700%，强度为 6kPa，孔隙率为 98%，密度为 $0.021g/cm^3$ 。因强度不足，无法用于止血。

对比例 5

称取 0.2g 的分子量 20kDa 的四臂聚乙二醇丙烯酸酯（式 III， $m=4$ ），称取 0.05 g 光引发剂 1173，称取 0.005g 壳聚糖（与实施例 8 不同之处在于壳聚糖含量低），

将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌无法得到均匀且稳定存在的气泡，无法进行后续操作。

对比例 6

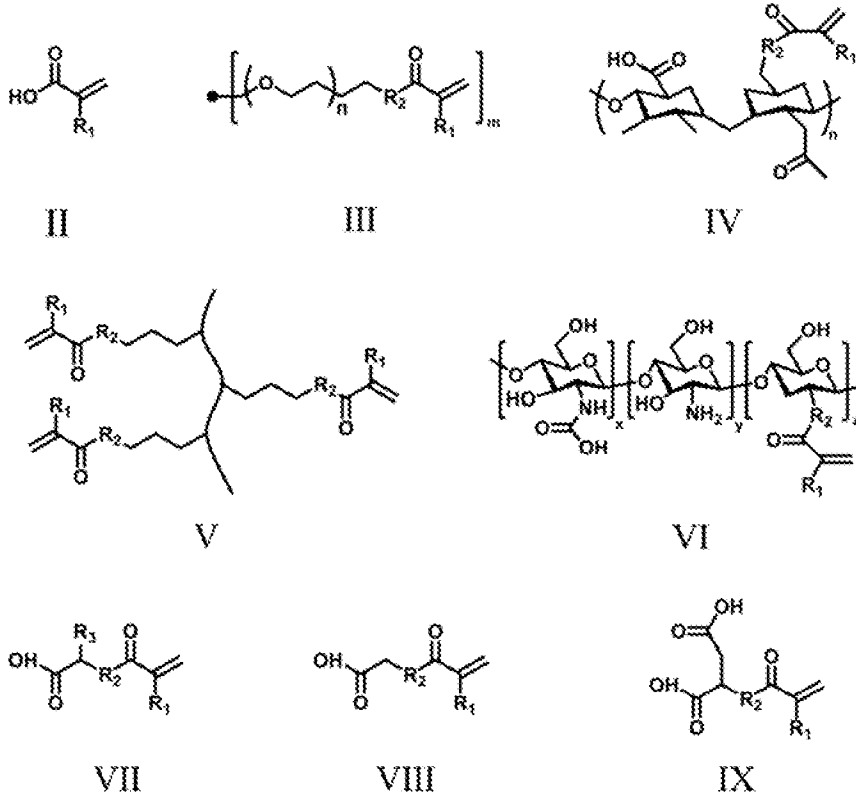
称取 0.01g 分子量 200kDa 的透明质酸（与实施例 6 不同之处在于含有双键的化合物含量低），称取 0.02g 光引发剂 TPO，称取 0.075g 壳聚糖，将所有材料溶于 1g 超纯水。用搅拌器搅拌出均匀的气泡。将所有材料填充于真空容器之中，抽真空到 30mbar，压力稳定后用 320nm 光照射 10min。成型后恢复为大气压，海绵破碎无法维持原有形状，无法进行后续操作。

以上应用了具体个例对本发明进行阐述，只是用于帮助理解本发明，并不用以限制本发明。对于本发明所属技术领域的技术人员，依据本发明的思想，还可以做出若干简单推演、变形或替换。

权利要求

1. 一种止血海绵,其特征在于,按质量计,用于制备所述止血海绵的组分包含:
3~30份 含有双键的化合物、1~10份 壳聚糖、0.1~15份 光引发剂;

所述含有双键的化合物包含如下通式 II~通式 IX 所示化合物中的至少一种:



通式 II~通式 IX 中, R_1 为氢或甲基, R_2 为氧或亚氨基;

式 II 为含有双键的丙烯酸;

式 III 为含有双键的聚乙二醇,其中 m 表示聚乙二醇的臂数,为 2~8 的整数; n 表示聚乙二醇的重复单元数,为 28~112 的整数,对应的式 III 分子量为 2~40 kDa;

式 III 中,“●”表示多臂聚乙二醇丙烯酸酯或多臂聚乙二醇甲基丙烯酸酯中间的碳原子,用于连接多条同样的聚乙二醇丙烯酸酯或聚乙二醇甲基丙烯酸酯链段;

式 III 所示含有双键的聚乙二醇包括聚乙二醇双丙烯酸酯、八臂聚乙二醇丙烯酸酯、四臂聚乙二醇丙烯酸酯中的至少一种;

式 IV 为含有双键的透明质酸,其中 n 表示透明质酸的重复单元数,为 25~2500 的整数,对应的式 IV 分子量为 10~1000 kDa;

式 V 为含有双键的明胶;

式 VI 为含有双键的壳聚糖,其中 x 、 y 、 z 表示壳聚糖每个重复单元的数目,

为 62~6200 的整数，对应的式 VI 分子量为 10~1000 kDa；

式 VII 中，R₃ 选自氢、-CH₃、-OH、-CH₂-COOH、-CH₂CH₃、-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH₂-C₆H₅、-CH₂-C₆H₄-OH 或 -CH₂-SH；

用于制备所述止血海绵的组分还包含含有盐的水溶液，即盐溶液。

2. 如权利要求 1 所述的止血海绵，其特征在于，按质量计，用于制备所述止血海绵的组分包含：3~20 份 含有双键的化合物、1~10 份 壳聚糖、0.7~15 份 光引发剂。

3. 如权利要求 1 所述的止血海绵，其特征在于，所述壳聚糖为水溶性壳聚糖。

4. 如权利要求 1 所述的止血海绵，其特征在于，所述壳聚糖的分子量为 5~20 kDa。

5. 如权利要求 1 所述的止血海绵，其特征在于，所述光引发剂包括 651 光引发剂、1173 光引发剂、2959 光引发剂、TPO、 α -酮戊二酸、LAP 中的至少一种。

6. 如权利要求 1 所述的止血海绵，其特征在于，所述盐包括 NaCl、CaCl₂、KCl、NaH₂PO₄、KH₂PO₄、Na₂CO₃、Na₂SO₄、Na₂HPO₄、K₂HPO₄、Na₃Cit、Na₃PO₄ 中的至少一种。

7. 如权利要求 1 所述的止血海绵，其特征在于，所述盐溶液为饱和的水溶液。

8. 如权利要求 1 所述的止血海绵，其特征在于，所述盐溶液中盐的浓度为 15 wt%~40wt%。

9. 如权利要求 1 所述的止血海绵，其特征在于，所述盐溶液为 PBS 缓冲液。

10. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述止血海绵的制备方法，其特征在于，包括：

前体液制备步骤，包括按配方量将各组分混合，溶于溶剂中，制得前体液；

搅拌步骤，包括对所述前体液进行剧烈搅拌，得到有均匀气泡的前体液；

减压处理步骤，包括对所述前体液进行减压处理，得到膨胀的前体液；

光照步骤，包括对所述膨胀的前体液进行光照，得到成型的海绵；

浸泡步骤，包括将所述成型的海绵浸泡于盐溶液中，得到浸泡后的海绵；

冻干步骤，包括对所述浸泡后的海绵进行冻干，制得所述止血海绵。

11. 如权利要求 10 所述的制备方法，其特征在于，前体液制备步骤中，所述溶剂为水。

12. 如权利要求 10 所述的制备方法，其特征在于，前体液制备步骤中，溶剂的质量为壳聚糖质量的 1~100 倍。

13. 如权利要求 12 所述的制备方法, 其特征在于, 前体液制备步骤中, 溶剂的质量为壳聚糖质量的 10~100 倍。

14. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 前体液制备步骤中, 将所述前体液搅拌至产生均匀的气泡, 然后进入减压处理步骤。

15. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 减压处理步骤中, 装有前体液的容器中的真空度为 20~100mbar。

16. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 光照步骤中, 光照时使用的光的波长为 200~450nm。

17. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 光照步骤中, 光照时间为 1~100min。

18. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 浸泡步骤中, 所述盐溶液包括 NaCl 水溶液、CaCl₂ 水溶液、KCl 水溶液、NaH₂PO₄ 水溶液、KH₂PO₄ 水溶液、Na₂CO₃ 水溶液、Na₂SO₄ 水溶液、Na₂HPO₄ 水溶液、K₂HPO₄ 水溶液、Na₃Cit 水溶液、Na₃PO₄ 水溶液、PBS 缓冲液中的至少一种。

19. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 浸泡步骤中, 所述盐溶液为饱和的水溶液。

20. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 浸泡步骤中, 所述盐溶液中盐的浓度为 15wt%~40wt%。

21. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 浸泡步骤中, 所述盐溶液为 PBS 缓冲液。

22. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 浸泡步骤中, 盐溶液浸泡时间为 1~200min。

23. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 浸泡步骤中, 盐溶液浸泡结束后, 使用水浸泡, 然后进入冻干步骤。

24. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 浸泡步骤中, 在盐浸泡结束后, 从盐溶液中取出海绵, 静置 1~100h, 然后使用水浸泡。

25. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于, 浸泡步骤中, 水浸泡的时间为 1~100h。

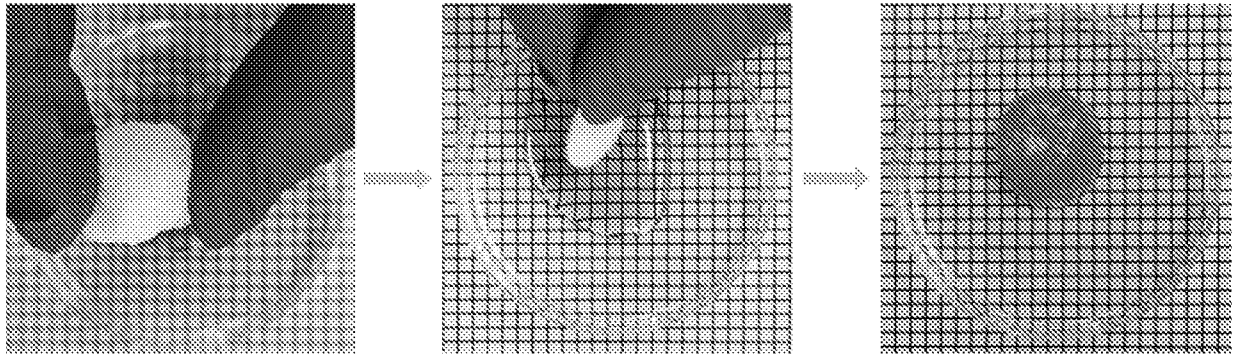


图 1

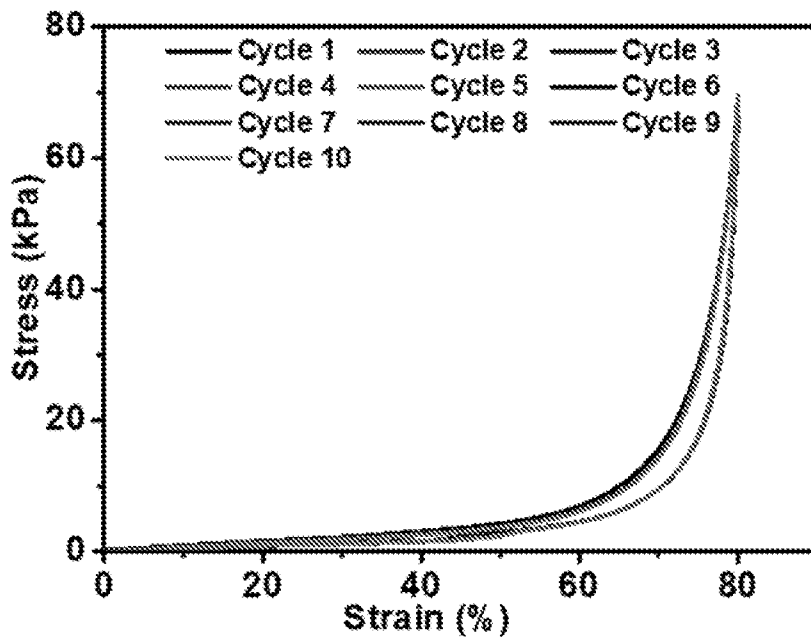


图 2

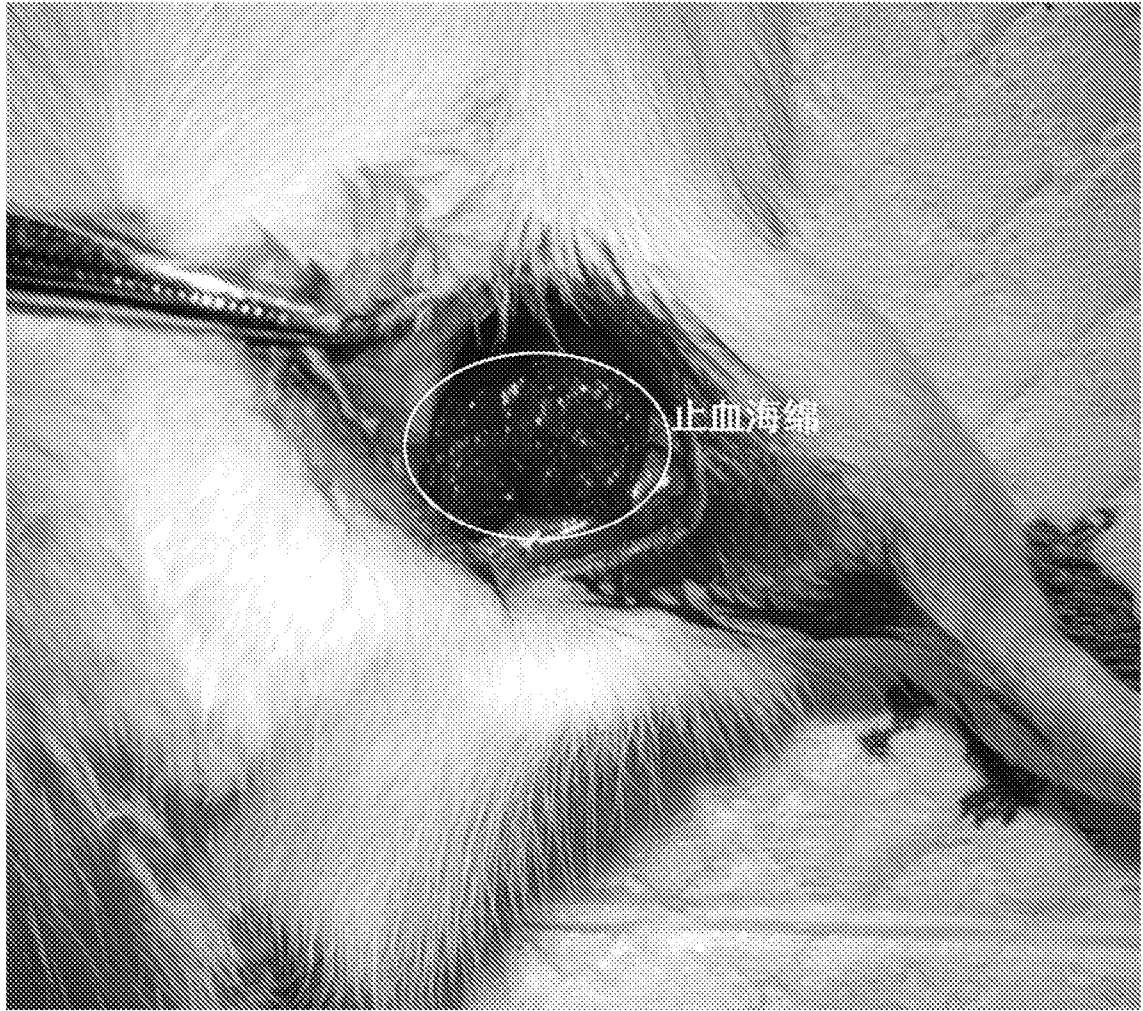


图 3

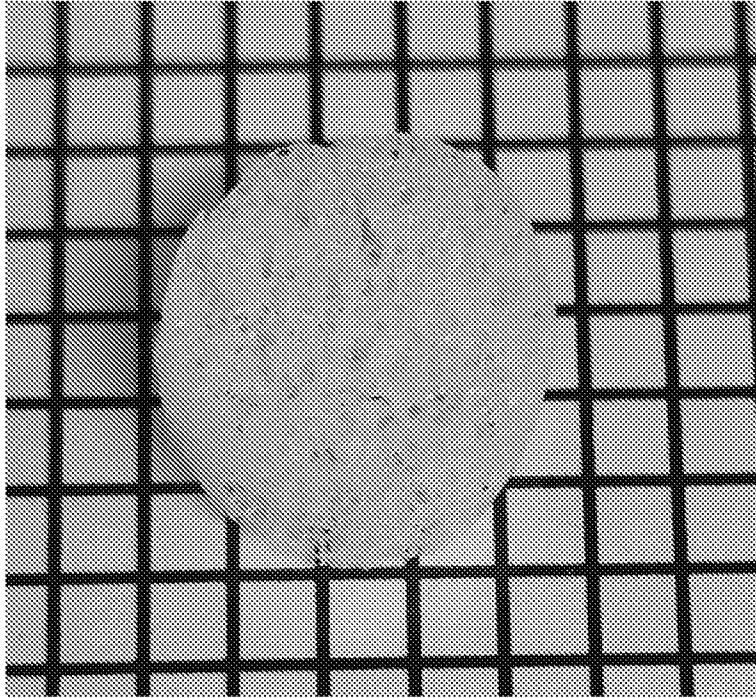


图 4

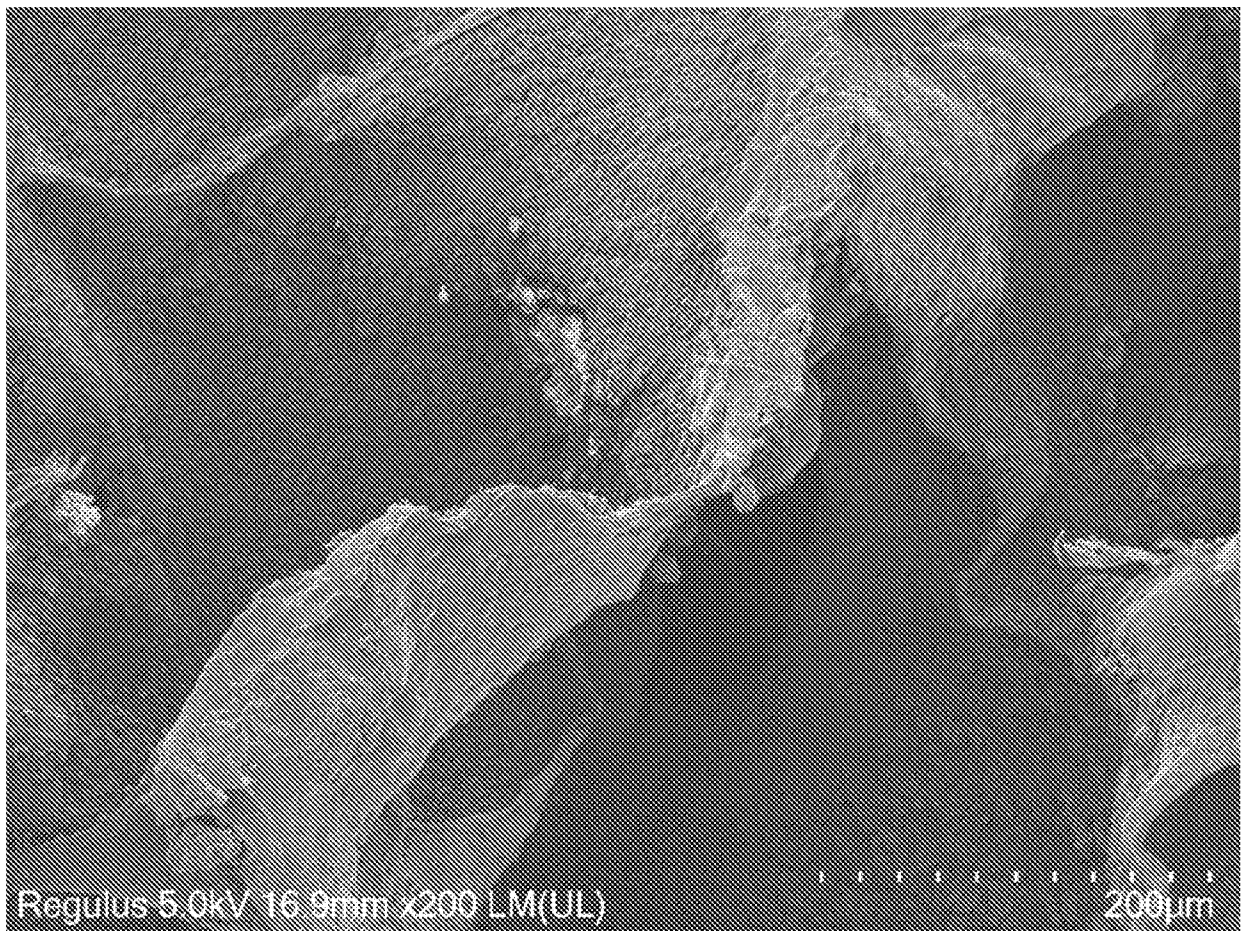


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/138355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61L 24/00(2006.01)i;A61L 24/06(2006.01)i;A61L 24/08(2006.01)i;C08F 251/00(2006.01)i;C08F 222/20(2006.01)i;C08F 220/58(2006.01)i;C08F 2/48(2006.01)i;C08F 299/00(2006.01)i;C08G 81/00(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) A61L(2006.01), C08F(2006.01)		
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) CNABS; CNTXT; CNKI; SIPOABS; EPTXT; BRTXT; USTXT; WOTXT; Elsevier; ISI Web of Science: 丙烯酸, 双键, 透明质酸, 玻尿酸, 聚乙二醇, 明胶, 壳聚糖, 壳多糖, 几丁糖, 几丁质, 氨酸, 光引发剂, 盐, 氯化钠, 钠盐, 钙盐, 镁盐, 止血, 海绵, 多孔, acrylic acid, Acrylat+, double bond, hyaluronic acid, HA, polyethylene glycol, PEG, gelatin, chitosan, ammonia, photoinitiator, salt, sodium chloride, sodium salt, calcium salt, magnesium salt, hemostasis, sponge, porous		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 111116973 A (UNIVERSITY OF CHINESE ACADEMY OF SCIENCES, WENZHOU INSTITUTE, UCAS (WENZHOU INSTITUTE OF BIOMATERIALS AND ENGINEERING)) 08 May 2020 (2020-05-08) description, paragraphs 6-16, and claims 1-19	1-25
X	CN 107383290 A (CHENGDU MEDART MEDICAL SCIENTIFIC CO., LTD.) 24 November 2017 (2017-11-24) description, paragraphs 6-16, and claims 1-8	1-25
PX	CN 114470305 A (SOUTHERN UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 13 May 2022 (2022-05-13) claims 1-10, and embodiment 1	1-25
A	CN 109091705 A (LYU YANG et al.) 28 December 2018 (2018-12-28) entire document	1-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 28 February 2023		Date of mailing of the international search report 04 March 2023
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 Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/138355

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 113730640 A (SUZHOU YONGQINQUAN INTELLIGENT EQUIPMENT CO., LTD.) 03 December 2021 (2021-12-03) entire document	1-25
A	CN 104027833 A (WUHAN TEXTILE UNIVERSITY) 10 September 2014 (2014-09-10) entire document	1-25
A	CN 108187130 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 22 June 2018 (2018-06-22) entire document	1-25
A	CN 108495658 A (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 04 September 2018 (2018-09-04) entire document	1-25
A	EP 3103485 A1 (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE et al.) 14 December 2016 (2016-12-14) entire document	1-25
A	US 2013230493 A1 (ALSBERG, E. et al.) 05 September 2013 (2013-09-05) entire document	1-25
A	US 2020179562 A1 (COLLPLANT LTD.) 11 June 2020 (2020-06-11) entire document	1-25
A	WO 2009134414 A2 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY et al.) 05 November 2009 (2009-11-05) entire document	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/138355

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111116973	A	08 May 2020	None			
CN	107383290	A	24 November 2017	None			
CN	114470305	A	13 May 2022	None			
CN	109091705	A	28 December 2018	None			
CN	113730640	A	03 December 2021	None			
CN	104027833	A	10 September 2014	None			
CN	108187130	A	22 June 2018	WO	2019052171	A1	21 March 2019
				KR	20200049781	A	08 May 2020
				KR	102469682	B1	21 November 2022
				EP	3681546	A1	22 July 2020
				EP	3681546	A4	16 June 2021
				US	2020206383	A1	02 July 2020
				US	11446409	B2	20 September 2022
				JP	2021500193	A	07 January 2021
				JP	6893074	B2	23 June 2021
CN	108495658	A	04 September 2018	JP	2018527082	A	20 September 2018
				JP	6877409	B2	26 May 2021
				US	2018243465	A1	30 August 2018
				BR	112018004056	A2	02 October 2018
				BR	112018004056	B1	29 June 2021
				JP	2021087867	A	10 June 2021
				CA	2996853	A1	09 March 2017
				EP	3943127	A1	26 January 2022
				NZ	740264	A	29 October 2021
				AU	2016313773	A1	22 March 2018
				AU	2016313773	B2	26 November 2020
				EP	3344299	A1	11 July 2018
				EP	3344299	B1	11 August 2021
				ES	2897772	T3	02 March 2022
				KR	20180048831	A	10 May 2018
				WO	2017037178	A1	09 March 2017
				MX	2018002649	A	20 June 2018
EP	3103485	A1	14 December 2016	EP	3307337	A1	18 April 2018
				WO	2016198238	A1	15 December 2016
US	2013230493	A1	05 September 2013	US	2018064815	A1	08 March 2018
				US	9642914	B2	09 May 2017
				US	2011008443	A1	13 January 2011
				US	8273373	B2	25 September 2012
US	2020179562	A1	11 June 2020	EP	3634512	A1	15 April 2020
				EP	3634512	A4	14 April 2021
				WO	2018225076	A1	13 December 2018
				WO	2018225076	A8	28 February 2019
				AU	2018282131	A1	30 January 2020
				CA	3065481	A1	13 December 2018
				JP	2020522357	A	30 July 2020
WO	2009134414	A2	05 November 2009	US	2009280182	A1	12 November 2009
				WO	2009134414	A3	29 July 2010

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/138355

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61L 24/00(2006.01)i;A61L 24/06(2006.01)i;A61L 24/08(2006.01)i;C08F 251/00(2006.01)i;C08F 222/20(2006.01)i;C08F 220/58(2006.01)i;C08F 2/48(2006.01)i;C08F 299/00(2006.01)i;C08G 81/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61L(2006.01), C08F(2006.01)</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS; CNTXT; CNKI; SIPOABS; EPTXT; BRTXT; USTXT; WOTXT; Elsevier; ISI Web of Science: 丙烯酸, 双键, 透明质酸, 玻尿酸, 聚乙二醇, 明胶, 壳聚糖, 壳多糖, 几丁糖, 几丁质, 氨酸, 光引发剂, 盐, 氯化钠, 钠盐, 钙盐, 镁盐, 止血, 海绵, 多孔, acrylic acid, Acrylat+, double bond, hyaluronic acid, HA, polyethylene glycol, PEG, gelatin, chitosan, ammonium, photoinitiator, salt, sodium chloride, sodium salt, calcium salt, magnesium salt, hemostasis, sponge, porous</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 111116973 A (中国科学院大学温州研究院(温州生物材料与工程研究所)) 2020年5月8日 (2020 - 05 - 08) 说明书第6-16段、权利要求1-19</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107383290 A (成都美益达医疗科技有限公司) 2017年11月24日 (2017 - 11 - 24) 说明书第6-16段、权利要求1-8</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 114470305 A (南方科技大学) 2022年5月13日 (2022 - 05 - 13) 权利要求1-10、实施例1</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 109091705 A (吕洋等) 2018年12月28日 (2018 - 12 - 28) 全文</td> <td>1-25</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113730640 A (苏州永沁泉智能设备有限公司) 2021年12月3日 (2021 - 12 - 03) 全文</td> <td>1-25</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 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</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 111116973 A (中国科学院大学温州研究院(温州生物材料与工程研究所)) 2020年5月8日 (2020 - 05 - 08) 说明书第6-16段、权利要求1-19	1-25	X	CN 107383290 A (成都美益达医疗科技有限公司) 2017年11月24日 (2017 - 11 - 24) 说明书第6-16段、权利要求1-8	1-25	PX	CN 114470305 A (南方科技大学) 2022年5月13日 (2022 - 05 - 13) 权利要求1-10、实施例1	1-25	A	CN 109091705 A (吕洋等) 2018年12月28日 (2018 - 12 - 28) 全文	1-25	A	CN 113730640 A (苏州永沁泉智能设备有限公司) 2021年12月3日 (2021 - 12 - 03) 全文	1-25
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 111116973 A (中国科学院大学温州研究院(温州生物材料与工程研究所)) 2020年5月8日 (2020 - 05 - 08) 说明书第6-16段、权利要求1-19	1-25																		
X	CN 107383290 A (成都美益达医疗科技有限公司) 2017年11月24日 (2017 - 11 - 24) 说明书第6-16段、权利要求1-8	1-25																		
PX	CN 114470305 A (南方科技大学) 2022年5月13日 (2022 - 05 - 13) 权利要求1-10、实施例1	1-25																		
A	CN 109091705 A (吕洋等) 2018年12月28日 (2018 - 12 - 28) 全文	1-25																		
A	CN 113730640 A (苏州永沁泉智能设备有限公司) 2021年12月3日 (2021 - 12 - 03) 全文	1-25																		
国际检索实际完成的日期	2023年2月28日	国际检索报告邮寄日期	2023年3月4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 传真号 (86-10)62019451	授权官员	高欣 电话号码 (+86) 010-62084785																	

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	CN 104027833 A (武汉纺织大学) 2014年9月10日 (2014 - 09 - 10) 全文	1-25
A	CN 108187130 A (浙江大学) 2018年6月22日 (2018 - 06 - 22) 全文	1-25
A	CN 108495658 A (巴克斯特国际公司) 2018年9月4日 (2018 - 09 - 04) 全文	1-25
A	EP 3103485 A1 (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE等) 2016年12月14日 (2016 - 12 - 14) 全文	1-25
A	US 2013230493 A1 (ALSBERG EBEN等) 2013年9月5日 (2013 - 09 - 05) 全文	1-25
A	US 2020179562 A1 (COLLPLANT LTD) 2020年6月11日 (2020 - 06 - 11) 全文	1-25
A	WO 2009134414 A2 (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR等) 2009年11月5日 (2009 - 11 - 05) 全文	1-25

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/138355

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)
CN	111116973	A	2020年5月8日	无			
CN	107383290	A	2017年11月24日	无			
CN	114470305	A	2022年5月13日	无			
CN	109091705	A	2018年12月28日	无			
CN	113730640	A	2021年12月3日	无			
CN	104027833	A	2014年9月10日	无			
CN	108187130	A	2018年6月22日	WO	2019052171	A1	2019年3月21日
				KR	20200049781	A	2020年5月8日
				KR	102469682	B1	2022年11月21日
				EP	3681546	A1	2020年7月22日
				EP	3681546	A4	2021年6月16日
				US	2020206383	A1	2020年7月2日
				US	11446409	B2	2022年9月20日
				JP	2021500193	A	2021年1月7日
				JP	6893074	B2	2021年6月23日
CN	108495658	A	2018年9月4日	JP	2018527082	A	2018年9月20日
				JP	6877409	B2	2021年5月26日
				US	2018243465	A1	2018年8月30日
				BR	112018004056	A2	2018年10月2日
				BR	112018004056	B1	2021年6月29日
				JP	2021087867	A	2021年6月10日
				CA	2996853	A1	2017年3月9日
				EP	3943127	A1	2022年1月26日
				NZ	740264	A	2021年10月29日
				AU	2016313773	A1	2018年3月22日
				AU	2016313773	B2	2020年11月26日
				EP	3344299	A1	2018年7月11日
				EP	3344299	B1	2021年8月11日
				ES	2897772	T3	2022年3月2日
				KR	20180048831	A	2018年5月10日
				WO	2017037178	A1	2017年3月9日
				MX	2018002649	A	2018年6月20日
EP	3103485	A1	2016年12月14日	EP	3307337	A1	2018年4月18日
				WO	2016198238	A1	2016年12月15日
US	2013230493	A1	2013年9月5日	US	2018064815	A1	2018年3月8日
				US	9642914	B2	2017年5月9日
				US	2011008443	A1	2011年1月13日
				US	8273373	B2	2012年9月25日
US	2020179562	A1	2020年6月11日	EP	3634512	A1	2020年4月15日
				EP	3634512	A4	2021年4月14日
				WO	2018225076	A1	2018年12月13日
				WO	2018225076	A8	2019年2月28日
				AU	2018282131	A1	2020年1月30日
				CA	3065481	A1	2018年12月13日
				JP	2020522357	A	2020年7月30日
WO	2009134414	A2	2009年11月5日	US	2009280182	A1	2009年11月12日
				WO	2009134414	A3	2010年7月29日