(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
2009 年2 月12 日 (12.02.2009)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/018764 A1

(51) 国际专利分类号:
A61L 15/16 (2006.01) *C08B 30/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2008/071849

(22) 国际申请日: 2008 年8 月1 日 (01.08.2008)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200710141944.0
2007 年8 月9 日 (09.08.2007) CN

(71) 申请人及
(72) 发明人: 纪欣(JI, Xin) [CN/CN]; 中国上海市长宁水城路883弄2号楼404室, Shanghai 200335 (CN)。

(74) 代理人: 上海东亚专利商标代理有限公司(SHANGHAI EAST ASIA PATNET & TRADEMARK AGENCY CO., LTD); 中国上海市静安长乐路672弄33号A座4层董梅, Shanghai 200040 (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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,

[见续页]

WO 2009/018764 A1

(54) Title: AN ABSORBABLE MODIFIED STARCH HEMOSTATIC MATERIAL AND PERPARATION THEREOF

(54) 发明名称: 变性淀粉可吸收性止血材料及其制备方法

(57) Abstract: An absorbable modified starch hemostatic material and preparation thereof, wherein the hemostatic material is etherified starch, or a mixture of one or more etherified starches, crosslinked starches. The modified starch has a molecular weight of 15,000 - 10,000,000, a particle size of 10 - 1000μm, and a water absorption rate of 1 - 100. The biocompatible hemostatic material can directly effect on the wound with blood, concentrate the blood quickly to congulate blood; moreover, the gelatiniform mixture formed with blood has high viscosity, which can plug damaged tissue and blood vessel. The biocompatible hemostatic material is easy to swell in the water and easy to be washed so that the residue can be reduced; it is stable, not easy to decompose, and has long shelf life and storage advantage. The biocompatible hemostatic material can also be used as absorbable surgical antisticking material, promoting tissue healing material, surgical sealant and wound no-joint tissue adhesive.

(57) 摘要:

一种变性淀粉可吸收性止血材料及其制备方法，所述的止血材料为醚化变性淀粉，或醚化、交联复合变性淀粉中的一种或二种或二种以上的组合物，分子量为 15,000～10,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm，吸水倍率为 1～100 倍。优点是：生物相容性止血材料直接用于有血创面，迅速浓缩血液，引发血液凝固；同时，与血液形成的胶状混合物有高度的粘性，可以起到封堵破损组织及血管的作用。该生物相容性止血材料易于溶胀于水，易于冲洗，可减少在体内的残留；稳定、不易分解、保质期长、便于储存。该生物相容性止血材料还可用作可吸收性外科防粘连材料、促进组织愈合材料、外科密封剂及伤口免缝组织胶。

KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明：

— 关于申请人有权要求在先申请的优先权（细则4.17(iii)）

本国际公布：

— 包括国际检索报告。

变性淀粉可吸收性止血材料及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种变性淀粉可吸收性止血材料及其制备方法，尤其是一种直接喷洒于人、哺乳动物等的有血创面用于止血，且能为人体所吸收的变性淀粉止血材料，所述的变性淀粉可吸收性止血材料具有生物相容性，还可进一步作为外科防粘连材料、促进组织愈合材料、外科密封剂、伤口免缝组织胶中的一种。

背景技术

外科手术及外伤通常都会造成有血创面，造成大量血液流失，需要及时采用止血手段，以下提供几种常用的外科可吸收性止血材料。

1、可吸收性明胶海绵及胶原蛋白海绵

明胶海绵来源于动物组织的提取物，它的主要成分为动物胶原。它的亲水性和多孔结构可迅速吸收血液中的水分而浓缩血液，从而达到止血的目的。但是，明胶是来源于动物的胶原提取物，含异种蛋白，易引起过敏反应，临床上可引起病人发热等症状；同时，人体对明胶海绵的吸收较慢，一般为 4 周左右，因此会增加伤口的感染率。

胶原蛋白海绵亦来源于动物的胶原提取物。除可以通过吸收血液中的水分而浓缩血液外，还可以通过激活内源性凝血机制而促凝。

同明胶海绵一样，胶原蛋白海绵的原料来源于动物，为异种蛋白；且人体对它吸收慢，临床上表现为病人过敏反应和伤口易感染的并发症，故临床使用受到很大局限。

2、氧化纤维素（Oxidized Cellulose）、氧化再生纤维素（Oxidized regenerated cellulose）止血纱布

氧化纤维素是纤维素衍生物的一种。其止血机制是通过材料吸水的特性而浓缩血液，启动凝血机制；同时，酸性羧基与血红蛋白 Fe 结合，使血液产生酸性正铁血红素，形成棕色胶块，封闭毛细血管末端而止血。氧化再生纤维素与氧化纤维素的止血机制相同。

氧化纤维素为人工合成。 正常的人体因缺乏代谢氧化纤维素的酶而对该类产品吸收速度相对较慢，一般为 3～6 周。临床上可引起局部的感染及影响局部组织愈合。由 Nagamatsu 的实验结果提示氧化纤维素的酸性可能引起神经纤维变性，应避免对外围神经直接使用大量氧化纤维素。氧化纤维素有很强的吸水性，在骨腔及颅骨内由于吸收血液，体积膨胀可产生神经压迫症状，临床应用也受到限制。

3、纤维蛋白胶（Fibrin glue）

纤维蛋白胶是由纤维蛋白原、凝血酶、抑肽酶和氯化钙组成。止血作用主要是凝血酶激活纤维蛋白原复制机体的凝血第三阶段。近年临床应用较为广泛的是纤维蛋白封闭剂，是纤维蛋白原结合凝血酶的喷雾装置。使用前需一名护士在手术台下将纤维蛋白原和凝血酶分别溶解，约耗时数分钟，遇难以溶解产品，还要水浴加热，溶解完后还要组装喷雾装置。费时费力，在突发的紧急外科情况下不能及时的使用。另因纤维蛋白胶中的凝血酶来源于人体或动物，则因为其来源有限、成本高而受到限制；而来源于人、牛或猪体内的纤维蛋白，由于是异体/种蛋白，从而易导致的过敏反应以及动物源性感染疾病的发生。并且，纤维蛋白胶应用在湿润组织创面时的粘附性较弱，不能对活动性出血进行有效的控制。

4、天然生物多聚糖类产品

近年来，天然生物多聚糖类产品发展迅速，受到关注。目前用于止血的天然生物多聚糖类产品是植物多聚糖和壳聚糖。它们的生物相容性好，无毒、无刺激，不易引起机体的过敏反应，同时不会引起感染动物源性疾病。

（1）壳聚糖/甲壳素类产品

壳聚糖/甲壳素的产品代表性的是高膨溶壳聚糖海绵，是以天然海洋生物提取物壳聚糖为原料，采用先进的生物工程技术制作而成。壳聚糖有较好的吸水性，可以引发并加速启动自身的凝血机制而促凝，因此可以成为外用的止血剂。但是，由于人体内缺乏将其迅速有效降解的酶，尚无法在外科手术中使用。目前，国内外尚未见将其作为 III 类的止血材料用于临床外科术中止血的报道。专利申请号 200480023477.6（国际申请号 PCT/US2004/019043）提供了一种止血材料，为微孔多糖微球沉积到壳聚糖上形成，两者均具有亲水性和可生物降解性，且具有相似的生物相容性和止血机理，结合后产生了比壳聚糖本身更为优秀的止血材料。但这种方法由于受制于壳聚糖为纤维、泡芙、无纺织物等形态，故无法实现在体内及体腔深部的使用。

（2）微孔多聚糖－Arista™

2002 年，美国的 Medafor 公司研发的一种称为 Arista™ 的可吸收性止血材料（美国专利 US6060461），其有效成分是微孔多聚糖，包括葡聚糖。该微孔(Microporous Polysaccharide Hemospheres，MPH)多聚糖是从纯化的天然植物淀粉中提取制备的、粉状、具有生物相容性的颗粒，不含有任何动物源或人源性的成份，因此可以避免过敏风险。MPH 颗粒具有亲水性分子滤网的作用，通过聚集血液中的固体成分，如血小板、红细胞、白蛋白、凝血酶和纤维蛋白原等血浆蛋白，在颗粒周围形成一种胶状混合物，从而加速了自然凝血过程。MPH 通过让血液缩水来产生快速和有力的血凝块。大大缩短手术中用于止血的时间。由于可以被人体内的淀粉酶分解代谢，术后 7-14 天即完全分解，不会在手术区遗留引起并发症。Arista™可吸收性止血材料由淀粉与表氯醇反应制得，带有羟基的表氯醇与淀粉分子作用生成乙基丙三醇，可以使淀粉分子交联成三维网状结构。

Arista™止血材料可以说是现今行之有效的止血粉剂之一，但是它本身仍然存在着一些问题。首先，从应用面上，这种止血材料主要还是局限于皮肤或软组

织创面的止血，对体腔深部的组织器官进行止血特别是内窥镜下的止血（如胃镜、肠镜及腹腔镜等微创手术时）尚缺乏有效的手段；第二，从制备方法上，表氯醇为无色油状液体，有刺激性的像醚和氯仿的气味，有毒性和麻醉性，因此对环保不利，生产成本亦较高；第三，从止血效果上，它的吸水性不够强，吸水倍数低，且吸水的速度较慢，特别对活动性出血止血效果欠佳。第四，它的粘度低，吸水后形成的凝胶粘性差，因此与血作用后形成的凝血块与组织的粘附性差，不能对破损的组织、血管产生有效的粘性封堵，因而影响止血的效果。

淀粉是一种葡聚糖，一般不溶于水，常温下不吸水或难以吸水，天然淀粉在60℃以上的热水中会吸水膨胀而变成具有粘性的半透明胶体溶液。原淀粉经加工处理分子发生异构，获得了新的化学物理特性，成为变性淀粉。淀粉根据来源分成包括薯类淀粉、玉米淀粉等，含直链淀粉和支链淀粉，颗粒大小为1～100μm，平均直径在15～30μm。

天然的原淀粉呈粉末状，因颗粒小、颗粒轻，喷洒在出血创面上时常漂浮在出血的血液表面，遇到血液常发生变性淀粉自身聚结，不易渗透到出血部位，特别是对于活动性出血，很难达到止血的目的。

发明内容

本发明所要解决的技术问题在于提供一种变性淀粉可吸收性止血材料，直接作用于有血创面，包括对体表、体内及体腔内的组织器官的止血，止血迅速，能为人体吸收，且具有粘性封堵作用。

本发明所要解决的又一技术问题是：提供一种变性淀粉可吸收性止血材料还用作生物相容性防止术后组织粘连材料、促进组织愈合材料、外科密封剂和伤口免缝组织胶。

本发明所要解决的再一技术问题是：通过选择淀粉的不同变性方法和工艺，以达上述目的。

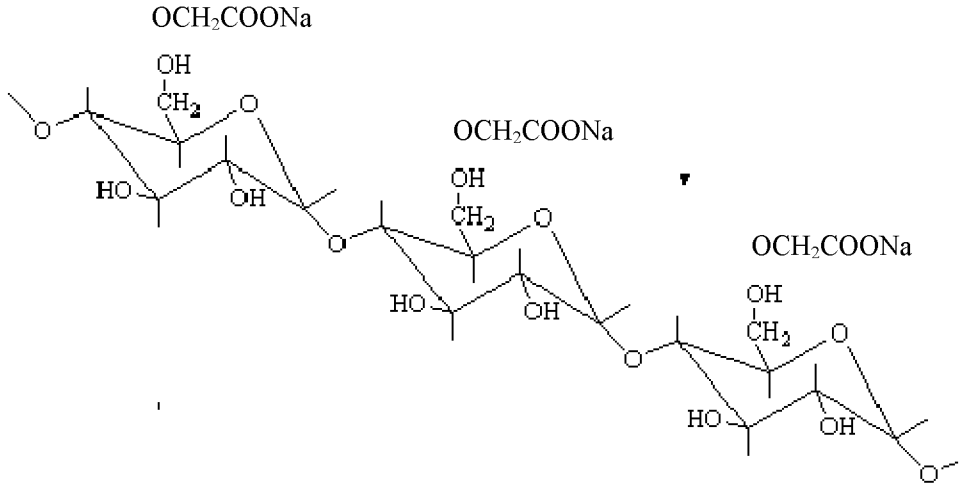
本发明解决上述技术问题采取的技术方案是：一种变性淀粉可吸收性止血材料，其中，所述的止血材料为醚化变性淀粉，或醚化和交联、醚化和酯化的复合变性淀粉，分子量为 15,000～2,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm，37℃，6.67％淀粉溶液粘度为 30～557.9mPa·s，常温下变性淀粉吸水饱和时的粘性功为 60～100g·mm。

所述变性淀粉颗粒粒径优选 30～500μm，且粒径在 30～500μm 的淀粉颗粒占总淀粉颗粒量不低于 95％。

所述变性淀粉颗粒粒径进一步优选 50～250μm。

在保证易于体内吸收的前提下，本发明的上述颗粒粒径范围的变性淀粉颗粒作用于出血创面时，渗透快，吸水速度提高，明显地提高了止血效果，特别是在活动性出血时。

所述的变性淀粉包括羧甲基淀粉，为线性结构聚合物，结构式如下：



根据国家变性淀粉分类，所述的羧甲基淀粉为醚化变性淀粉。

所述的变性淀粉包括羟乙基淀粉，为线性结构聚合物。

所述的羟乙基淀粉为醚化变性淀粉。

羧甲基淀粉和羟乙基淀粉均为临床上广泛使用的血浆代用品，生物相容性好，安全性强。并且本发明的止血材料可以拓宽到其他血浆代用品，利用其普遍

所知的性质制成安全可靠的止血材料。

所述的变性淀粉止血材料为止血球或止血粉。

本发明提供一种所述的变性淀粉可吸收性止血材料的制备方法，其中，所述的变性淀粉由醚化变性淀粉原料、或醚化和交联、醚化和酯化的复合变性淀粉原料经凝聚、制丸、筛分制得，分子量为 15,000～2,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm，37℃，6.67％淀粉溶液粘度为 30～557.9mPa·s，常温下变性淀粉吸水饱和时的粘性功为 60～100g·mm。

所述的凝聚、制丸是将变性淀粉原料置于沸腾机内，加入蒸馏水，在 40～50℃下，制成颗粒。为物理过程，具体工艺为：原料在容器中呈环形流化状态，受到经过净化后的加热空气预热和混合，将蒸馏水雾化喷入，使若干粒子聚积成含蒸馏水的团粒，由于热空气对物料不断干燥，使团粒中的水份蒸发，凝固，此过程不断重复，形成理想的、均匀的球状颗粒。

将所述的颗粒制成膜状或层状附着在纤维织物上。

本发明的变性淀粉的止血方式可以有多种，对于颗粒呈粉末状，可直接洒于有血创面，而对于制成汽雾状喷洒于有血创面，或制成膜状或层状产品附着在纤维织物，作为如创可贴的内表面，直接压在有血创面上止血。

本发明提供一种所述的变性淀粉可吸收性止血材料的用途，用于人、哺乳动物、鸟类、爬行动物有血创面的止血。

本发明进一步用于人体体表、体内组织器官及体腔内组织或器官有血创面、或用于外科手术、创伤急救、喉镜、内窥镜、腔镜下的止血。

所述的醚化变性淀粉止血材料还包括阳离子淀粉。

所述的醚化、交联复合变性淀粉止血材料包括交联羧甲基淀粉。

本发明再提供一种变性淀粉生物相容性止血材料，其中，所述的止血材料为醚化变性淀粉，或醚化、交联复合变性淀粉，或醚化、交联、酯化的复合变性淀粉中的一种或二种或二种以上的组合物，分子量为 15,000～10,000,000，颗粒

粒径为 10～1000μm，变性淀粉止血材料的吸水倍率为 1～100 倍。

所谓的可吸收性止血材料，即为生物相容性的可被机体组织所吸收的止血材料。在本发明中，具体的就是当该变性淀粉可吸收性止血材料与有血创面接触后，将被有血创面组织细胞中的酶包括淀粉酶和糖酶发生降解作用，转化成小分子的化合物，如单糖，为机体所吸收。

可吸收性止血材料是生物相容性止血材料的一种，经消毒后在人体的手术创面上使用，中国药监局将之归类为 III 类的医疗器械。通常认为生物相容性是指材料与组织之间的局部相容，即材料不引起局部组织反应。生物相容性止血材料，是指所用于有血创面的止血材料对机体不引起局部组织反应，包括无毒性、无粘膜刺激、无遗传毒性、无过敏或其它免疫反应、无破坏血细胞作用等。在本发明中，主要研究的是人或其它的哺乳动物。

所述变性淀粉生物相容性止血材料的颗粒粒径优选 30～500μm，且粒径在 30～500μm 的淀粉颗粒占总淀粉颗粒量不低于 95%。进一步优选 50～500μm。

所述的醚化变性淀粉至少包括羧甲基淀粉、羟乙基淀粉、阳离子淀粉中的一种。

羧甲基淀粉和羟乙基淀粉均为临床上广泛使用的血浆代用品，生物相容性好，安全性强。并且本发明的止血材料可以拓宽到其他血浆代用品，利用其普遍所知的性质制成安全可靠的止血材料。

变性淀粉中的阳离子淀粉作为止血材料，除了利用其吸水性作用外，由于其表面带有的正电荷，用来吸引带负电的红细胞，与其相互作用，从而更加速了凝血的过程；另一方面，带正电的变性淀粉在与血液接触后能紧紧地贴附于组织，封闭伤口，从而快速止血。阳离子淀粉可以单独用作止血材料，也可以与其他变性淀粉混合作止血材料使用。

所述的醚化、交联复合变性淀粉包括交联羧甲基淀粉。

所述的变性淀粉生物相容性止血材料可以包含两种或以上变性淀粉，根据对

止血材料理化性质的要求，其两种变性淀粉的重量百分比可以为 99：1～1：99。

具体可以包括：95：5，90：10，85：15，80：20，75：25，70：30，65：35，60：40，55：45，50：50。

变性淀粉生物相容性止血材料产品，包括变性淀粉止血粉末、变性淀粉止血颗粒、变性淀粉止血球、变性淀粉止血气雾剂和汽雾剂。

所述的变性淀粉生物相容性止血材料由变性淀粉原料，或醚化、交联的复合变性淀粉原料经凝聚、制丸、筛分制得，分子量为 15,000～10,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm。

针对上述变性淀粉生物相容性止血材料产品的使用方法，将所述的变性淀粉颗粒制成膜状或层状附着在纤维织物上。

针对上述的变性淀粉可吸收性止血材料的用途，用于人、哺乳动物、鸟类、爬行动物有血创面止血的止血材料。

具体的，用于人体体表、组织器官及体腔内组织或器官止血的止血材料，或用于外科手术、创伤、急救、内窥镜下，包括鼻镜、喉镜、胃镜、肠镜，腹腔镜及胸腔镜下止血的止血材料。

实验证明，除止血用途外，本发明的变性淀粉生物相容性止血材料还具有防止术后组织粘连和促进创伤组织愈合的作用，利用这一特性，还可将本发明的变性淀粉止血材料作为外科术后的生物相容性防粘连材料、促进组织愈合材料使用。此外，利用本发明的变性淀粉在吸水后的高粘性的特点，将本发明的变性淀粉止血材料作为生物相容性外科密封剂和伤口免缝组织胶，对在手术、外伤、急救等治疗中均具有重大意义。

外科密封剂是指用于肺脏、肝脏、脑部、胃肠道及心血管外科手术后防止气体或液体的泄漏的生物材料。手术后发生液体和气体的泄漏是术后常见的并发症，而以本发明的变性淀粉作为外科密封剂应用在手术缝合及留管处周围的组织，可以形成机械的屏障“堵塞”伤口，减少或防止气体或液体的渗漏。当组织

愈合后，密封剂逐渐被机体代谢吸收。

针对上述的变性淀粉生物相容性止血材料的使用方法，用于人体体表、组织器官及体腔内组织或器官，包括皮肤、皮下软组织、肌肉组织、骨组织、脑组织、神经组织、肝、肾、脾等脏器组织，或用于外科手术后的防粘连材料、促进组织愈合材料、外科密封剂、伤口免缝组织胶中的一种或一种以上的组合。

本发明所述的变性淀粉生物相容性止血材料为通过将原淀粉经变性制成醚化淀粉，或醚化和交联的复合变性淀粉，该变性方法包括一次或多次化学变性、酶处理变性、天然变性中的一种、或一种方法的多次变性、或至少两种方法的复合变性等方法获得。

变性淀粉的变性机理是：淀粉分子链被切断、重排或引入其它化学基团以改变其结构而获得的，经过变性的淀粉比原来淀粉具有更优良的性能。

本发明的一种变性淀粉可吸收性止血材料，其用作止血材料的机理包括：该变性淀粉为经变性而可在水中溶解或溶胀形成粘性胶或粘性液的变性淀粉。

机理还包括：所述的变性淀粉为经变性而带有亲水基团的变性淀粉。

吸水性的、吸水后成高粘性的变性淀粉作用到出血的伤口时，可以迅速吸取血液中的水分、浓缩血液；同时，与血液、血浆形成的胶性混合物粘附于出血伤口处，机械封堵破损的血管及伤口，达到止血目的。

在上述变性方法中，化学变性为经化学试剂至少一次化学变性，包括酯化、醚化、交联变性。

通过淀粉葡萄糖单元的官能团与化学试剂反应，例如通过羧基化改性、羟基化改性，使淀粉带有亲水基团，通过双官能团或多官能团的试剂则可使原淀粉大分子之间形成交联体，或者，通过接枝获得大分子的亲水基团，从而增加淀粉的吸水特性并且提高粘度。变性淀粉的粘度与原淀粉的种类、取代度以及交联或接枝上的功能基团等因素有关。

变性淀粉的吸水性及吸水后的粘性使与遇血液接触后形成的“淀粉-凝血混

合物”有高粘性，或形成的凝血混合物与组织蛋白质的功能基团发生作用，使“淀粉-凝血混合物”粘附于破损的伤口组织上达到止血和封闭的作用。

本发明的变性淀粉生物相容性止血材料可以应用在外科手术或因外伤造成的骨组织损伤的止血，特别是骨松质部位的止血。在部分病人如小儿、老人、骨质疏松病人的开胸、开颅手术中，胸骨、颅骨断面的出血难以控制，临床上多用骨蜡（BONEWAX）在胸骨、颅骨的断面上加以处理，但骨蜡不易吸收，易引起骨不连、感染等并发症。

本发明的变性淀粉生物相容性止血材料可以替代骨蜡，利用其吸水作用和粘性好、成型好等特点，起到对骨折或因手术形成的骨断面的止血和机械封闭、封堵，术后，可很快代谢、降解，避免了使用骨蜡引起骨不连、感染的并发症的医学问题。

本发明作为可吸收性防止术后组织粘连的材料的作用机理是：可以通过减少局部出血、渗出，并使伤口或创面与邻近组织器官如腹膜等形成机械隔离，从而达到防止创伤的组织或器官与周围的其他组织或器官发生粘连的目的。

本发明作为促进组织愈合材料的作用机理是：通过采取适当的操作方法、施加合适的用量，对于皮肤、皮下软组织、肌肉组织、骨组织、脑组织、神经组织、肝、肾、脾等脏器损伤组织可有促进愈合的作用。如施予在大面积烧伤病人的创面可以作为皮肤组织细胞生长的“支架”促进皮肤组织愈合生长；在施予因外伤、骨肿瘤切除术等原因造成的骨缺损处可作为骨细胞生长、爬行的“支架”，帮助骨组织愈合生长；在施予因脑外伤、脑肿瘤切除等原因造成的脑组织缺损处可作为脑组织细胞生长、爬行的“支架”，帮助脑组织细胞生长。

本发明作为生物相容的外科密封剂的作用机理是：可以在伤口或创面表面形成一层保护胶体或膜，封闭因手术、外伤等原因造成的血液、组织液、淋巴液、脑脊液、胆汁、胃液、肠液的渗出，从而防止淋巴瘘、胆瘘、胸膜瘘、肠瘘、脑脊液瘘、血管瘘等发生。

本发明作为生物相容的伤口免缝组织胶的作用机理是：可以对损伤的神经组织、肌肉组织、骨组织、皮肤、皮下组织、脏器等进行粘合、修复、修补，也可以将其与他医用材料粘结在需要修补的组织、器官及其创面上。

本发明所述变性淀粉止血材料在止血中减少了伤口出血、渗血，组织液渗出并保持创面或伤口的相对湿润或干燥，因此抑制了细菌生长及炎症反应，有助于对伤口进行局部消炎，减少病人的疼痛。此外，为加强抗炎效果，在制作变性淀粉止血粉时，可在材料中加入已知的抗生素或其它消炎剂，制成体表用、体内用的消炎止血复合材料使用。

为了进一步增强变性淀粉在创面、组织等方面直接使用的安全性，可以对本发明的变性淀粉材料包装后进行消毒，消毒方法包括但不限于γ射线辐照消毒、环氧乙烷消毒、臭氧消毒。

本发明与现有止血材料的区别在于：

相对于美国专利US6060461-多微孔多聚糖，也是一种生物相容的止血材料，可由淀粉经表氯醇交联形成，可为体内吸收。其机理是：由于该止血材料表面或内部具有微孔，通过微孔起到分子筛的作用，孔的大小可以决定允许水分子等小分子进入颗粒内部，而红细胞、血小板、纤维蛋白等大分子物质则阻隔在颗粒的表面，从而促进凝血。

该专利中的多微孔多聚糖是经由一种特殊的工艺制成的，在该专利中并未公开，对于普通的变性淀粉，包括交联变性淀粉，多数情况下是不具有这种多微孔结构的。在本发明中不需要利用变性淀粉的多微孔作分子筛的特性达到止血目的，本发明通过原淀粉的变性，使其带有亲水基团，直接与水分子发生水合作用，从而达到浓缩血液、促进凝血的效果，而非与变性淀粉表面有无微孔相关。

另外，本发明通过选择或改变取代度、选择支链淀粉与直链淀粉的含量比例、以及改变官能基团等手段提高淀粉吸水性及在吸水后的粘度，使变性淀粉与血液接触后形成淀粉-血液混合物的“粘性胶体”，粘附于组织上，机械性地封堵了血

管破口及伤口，这是US6060461专利中多微孔多聚糖所未提及的特性，也是本发明优于传统止血材料的一大特点。将变性淀粉制成止血粉末、止血颗粒与淀粉表面是否具有微孔结构并无关系，止血材料的止血效果与制成它们的变性淀粉的特性有关。

本发明的有益效果是：

本发明的可吸收性变性淀粉，直接作用于有血创面，可以直接喷洒或制成膜状外敷于有血创面，立即止血，吸水倍率是现有止血材料 Arista™的数倍，并且吸水的速度亦明显提高。此外，本发明的变性淀粉与同类产品比较具有更大的粘度和更强的粘性，止血的同时还能进一步起到封堵破损组织及血管的作用，因而明显提高了止血效果。此外，选用的羧甲基淀粉及羟乙基淀粉原料为国内外医疗界广泛使用的血浆代用品，安全性高、生物相容性好，因此，产品有可靠的安全性和临床推广价值。

本发明的又一优点是：由于本发明的变性淀粉材料易于溶胀或溶解于水，在达到止血目的后可以对创面用生理盐水等液体进行冲洗，未参与止血作用的变性淀粉止血材料可以轻易的被水冲掉、经吸引器吸走或用辅料擦去，减少在体内的残留，利于快速代谢和吸收，减少异物反应，利于伤口愈合。在战伤、自救、急救处理后进行清创处理时，可以轻易清除止血剂，即使残留有少量变性淀粉止血材料也可为机体所吸收，避免因撕开纱布、绷带而给病人、伤员造成的痛苦。

变性淀粉止血材料还具有稳定、不易分解、保质期长、便于储存、耐高压、低压、耐高温（可达60℃以上）、耐低温（可达-40° C 以下）、不易改变理化特性等的特点，可以作为军队、消防人员、急救车、家庭，特别适用作为在寒冷、炎热地区和沙漠、南极、北极、高山、太空、水下等极端条件下的止血材料。

附图说明

图 1 为 66#与 Arista™吸水倍率比较图。

图 2 为 66#与 Arista™吸水速度比较图。

图 3 为 66#与 Arista™吸水饱和率比较图。

图 4 为 66#、88#与 Arista™粘性功比较图。

图 5 为 66#、88#与 Arista™粘度比较图。

图 6 为兔肝出血阳性对照组（Arista™）止血效果图。

图 7 为兔肝出血 66#产品组止血效果图。

图 8 为兔肝出血阴性对照组（原淀粉）止血效果图。

图 9 为 24 小时小鼠腹腔内粘连情况图。

图 10 为 24 小时小鼠腹腔内降解情况图。

图 11 为 66#产品组 12 小时大鼠皮下降解情况图。

图 12 为阳性对照组（Arista™）12 小时大鼠皮下降解情况图。

图 13 为阴性对照组（原淀粉）12 小时大鼠皮下降解情况图。

图 14 为阴性对照组（原淀粉）24 小时大鼠皮下降解情况图。

图 15 为大鼠肠粘连空白对照组粘连效果图。

图 16 为大鼠肠粘连 66#防粘连效果图。

图 17 为大鼠肠粘连透明质酸钠防粘连效果图。

具体实施方式

实施例 1

一种变性淀粉可吸收性止血材料，包括羧甲基淀粉，由原淀粉（马铃薯淀粉）经醚化变性制成羧甲基淀粉，将羧甲基淀粉原料置于沸腾机内在 40～50℃下，加入蒸馏水，经过凝聚、制丸，筛分制成止血材料 66#（生产厂家 Starch Medical Inc. 批号 070717，取代度为 2～4）。该羧甲基淀粉 66#产品的分子量为 15,000～

2,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm，其中，粒径在 30～500μm 的淀粉颗粒占总淀粉颗粒量不低于 95%，进一步优选粒径在 50～250μm，37℃，6.67%淀粉溶液粘度为 557.9mPa·s，常温下变性淀粉吸水饱和时的粘性功为 68.1g·mm。

实施例 2

一种变性淀粉可吸收性止血材料，包括羟乙基淀粉，由原淀粉（马铃薯淀粉）经醚化变性制成羟乙基淀粉，羟乙基淀粉原料置于沸腾机内在 40～50℃下，加入蒸馏水，经过聚合、制丸，筛分制成止血材料 88#（生产厂家 Starch Medical Inc.批号 071122）。该羟乙基淀粉 88#产品的分子量为 15,000～2,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm，其中，粒径在 50～500μm 的淀粉颗粒占总淀粉颗粒量不低于 95%，进一步优选粒径在 50～250μm，37℃，6.67%淀粉溶液粘度为 30.6mPa·s，常温下变性淀粉吸水饱和时的粘性功为 75.2g·mm。

本发明吸水性能采用毛细管法测定装置测得，在酸式滴定管内注水，使酸式滴定管零刻度液面与砂心漏斗滤板下端平齐。以 2.25cm 为半径裁减滤纸，称量，放入砂心漏斗，与滤板完全接触。打开活塞，至滤纸完全吸水。调整酸式滴定管至零刻度，称取 0.1g 粉末，在滤纸上均匀铺开，放入砂心漏斗，从液面开始下降,每 20s，40s，60s 计时，观察液面下降距离，计算样品吸水速度及在单位时间内的吸水饱和情况。

本发明实施例 1 中的羧甲基淀粉 66#与 Arista™（medafor 公司，美国）的吸水性能对照如表 1 所示。

表 1

	Arista™	66#
吸水倍率(ml/g)	7.8	19.0
吸水速度(ml/s)(第一个 20s)	0.011	0.056
吸水速度(ml/s)(第二个 20s)	0.008	0.040
吸水速度(ml/s)(第三个 20s)	0.007	0.030
吸水饱和率(%)(20s)	28.21	58.42
吸水饱和率(%)(40s)	41.03	84.74

吸水饱和率(%)(60s)	50.00	94.74

吸水倍率指 1g 样品所能吸水的最大量。

吸水倍率(ml/g)=吸水量(ml)/样品量(g)。

请参阅图 1 为 66#与 Arista™吸水倍率比较图所示，并由表 1 可见，本发明的羧甲基淀粉 66#相对于 Arista™，其吸水倍率明显提高，约是 Arista™的 3 倍；在吸水 10s 内的最大吸水速度为 Arista™的将近 4 倍。

吸水速度分别为在第一,第二和第三个 20 秒里，吸水的平均速度，V_{20s}＝20 秒内的吸水量(ml)/20(s)。

请参阅图 2 为 66#与 Arista™吸水速度比较图所示，并由表 1 可见，本发明的 66#在分别三个 20 秒内的吸水速度均大于 Arista™，说明 66#比 Arista™吸水更快，更有效。

吸水饱和率指样品在一定时间内的吸水量与其最大吸水能力(即吸水倍率的绝对值)之比，它同样可以从一个侧面反映样品的吸水速度快慢。

请参阅图 3 为 66#与 Arista™吸水饱和率比较图所示，并由表 1 可见，66#在 20 秒，40 秒，60 秒的吸水饱和率均大于 Arista™，表明在相同时间下 66#相比 Arista™更快吸水达到饱和；66#在 20 秒内已达到总吸水倍率的 58%，1 分钟内接近达到总吸水倍率的 95%,其吸水速度比 Arista™更快。

本发明粘性性能的测试方法采用粘性功测试采用质构仪（物性测试仪），由 Stable Micro System 公司生产，产品型号为 TA-XT plus。实验用探头：A/BE（反挤压探头）和 P36R(圆柱型探头)。

测试条件为：常温下，试验前速度：0.5mm/sec；测试速度：1mm/sec；测试后速度 10.0mm/sec；应力：100g；回复距离 5.0mm；接触时间 10.0sec；触发类型：自动－5g。

本发明实施例 1、2 中的羧甲基淀粉 66#，羟乙基淀粉 88#与 Arista™的粘性性能对照如表 2 所示。

表 2

	88#	66#	Arista™
粘性功(g·mm)(25%饱和度)	420.9	15.0	0.7
粘性功(g·mm)(50%饱和度)	307.4	78.9	4.0
粘性功(g·mm)(100%饱和度)	75.2	68.1	17.0

粘性功指的是探头在做返回运动时，会受到一个样品对它的粘结力，而探头要完全脱离实验样品，它就必须做功，这期间所做的功就是粘性功，可以反映粘性剂和探头表面的一个结合强度（牢固程度）。

采用该质构仪测定的粘性性能也有使用粘性功指数来表征，其换算公式为：

粘性功（g·mm）＝ 粘性功指数（g·sec）×测试速度（mm/sec）

在本实施例中，由于测试速度为 1 mm/sec，因此粘性功指数与粘性功的数值是一致的。以 88#变性淀粉为例，其 100％饱和度下的粘性功指数为 75.2g·sec，其粘性功为 75.2 g·mm。

25％饱和度代表样品最大吸水能力 1/4 时的饱和情况。

50％饱和度代表样品最大吸水能力 1/2 时的饱和情况。

100％饱和度代表样品最大吸水能力时的饱和情况。

请参阅图 4 为 66#、88#与 Arista™粘性功比较图所示，并由表 2 可见，Arista™的粘性性能远不及 66#和 88#，88#的粘性功随着饱和度的增加而递减，在饱和度较低的情况下，88#的粘性尤为高，而 66#的粘性功逐渐增加，而且两者的吸水饱和时的粘性功均要较 Arista™显著提高，故在止血过程中，能够更好的起到封堵作用。

本发明粘度性能的测试方法采用粘度计（brookfiled Dv－2），转子 3 号；转速 60 转；变性淀粉溶液浓度 6.67％，温度 37℃。

本发明的羧甲基淀粉 66#与 Arista™的粘度性能对照如表 3 所示。

表 3

	Arista™	66#	88#

粘度(mPa·s)	2	557.9	30. 6

请参阅图 5 为 66#、88#与 Arista™粘度比较图所示，并由表 3 可见，66#、88#粘度明显大于 Arista™。

实施例 3

一种用于止血的生物相容性变性淀粉，包括交联羧甲基淀粉，由原淀粉（马铃薯淀粉）经醚化、交联变性制成交联羧甲基淀粉，交联羧甲基淀粉原料置于沸腾机内在 40～50℃下，加入蒸馏水，经过聚合、制丸，筛分制成交联羧甲基淀粉止血材料 66#+（生产厂家 Starch Medical Inc.批号 071108）。该交联羧甲基淀粉 66#+产品的分子量为 15,000～2,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm，其中，粒径在 50～500μm 的淀粉颗粒占总淀粉颗粒量不低于 95%。

对本发明实施例 1、2、3 中的各变性淀粉及 Arista™止血粉（medafor 公司，美国）进行离心法测定吸水倍率，结果如表 4 所示：

表 4

试样	吸水倍率
66#	19
66#+	23.5
88#	2
Arista™	7.8

吸水倍率指 1g 样品所能吸水的最大量。

吸水倍率(ml/g)=吸水量(ml)/样品量(g)。

由表 4 可见，所制备的羧甲基淀粉 66#和交联羧甲基淀粉 66#+变性淀粉均具有较佳的吸水倍率。

实施例 4

一种用于止血的生物相容性变性淀粉，包括阳离子淀粉，由原淀粉经醚化变性制成阳离子淀粉，阳离子淀粉原料置于沸腾机内在 40～50℃下，加入蒸馏水，经过聚合、制丸，筛分制成阳离子淀粉止血材料。该阳离子淀粉产品的分子量为

15,000～10,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm，其中，粒径在 50～500μm 的淀粉颗粒占总淀粉颗粒量不低于 95%。

实施例 5

一种变性淀粉可吸收性止血材料，包括羧甲基淀粉，由原淀粉（马铃薯淀粉）经醚化变性制成羧甲基淀粉原料（山东聊城阿华制药有限公司），将羧甲基淀粉原料置于沸腾机内在 40～50℃下，加入蒸馏水，经过凝聚、制丸，筛分制成羧甲基淀粉止血材料（生产厂家 Starch Medical Inc.批号 080118）。该羧甲基淀粉止血材料的分子量为 15,000～2,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm，粘度的测试方法采用 NH79 型旋转粘度计，3 号转子,转速 60，37℃，2%淀粉溶液粘度约为 1800cps（mPa·s）。

对照实验 1

对新西兰兔肝出血模型止血效果实验的影响

试验目的：

观察 66#产品对新西兰兔肝出血模型的止血效果。

受试药物：

名称：66#产品

动物：新西兰大白兔，第二军医大学动物实验中心提供。

动物合格证号：SCKK（沪）2002-0006

每组动物 5 只，共 15 只，体重 2.0±0.3kg。

试验方法：取新西兰大白兔 15 只，随机分组，每组 5 只，分为 66#产品组（美国 SMI 公司提供）、阳性对照组（Arista™）（medafor 公司，美国）和阴性对照组（原淀粉-市售藕粉）。试验新西兰大白兔用戊巴比妥钠耳缘静脉麻醉（40mg·kg^{-1}）；仰位固定后去毛、消毒、逐层打开腹腔，充分暴露肝脏，在每片肝脏表面用打孔器做直径 1cm，深度 0.3cm 的创面，立即喷洒止血材料止血，压

迫 20 秒，观察各组动物止血效果。阳性对照组和阴性对照材料组分别给予Arista™和原淀粉。试验动物术后自由饮水、饮食。各受试材料组分别于手术后半小时、一天、二天、三天、七天各取 1 只麻醉后，用碘酒对肝脏创面染色，观察止血材料的降解情况。取下肝脏创面组织，用 10%甲醛固定，做组织切片观察止血材料的降解情况。

剂量设置：50mg/创口

给药途径：喷洒给药。

给药次数：1 次/创口

观察指标及观察时间：观察药物喷洒在创面后的止血情况、药物在动物肝脏上的吸收降解情况以及创面恢复情况。观察时间为术后半小时、一天、二天、三天、七天。

试验结果：

1、对止血效果的影响

阳性对照组（Arista™）喷洒止血材料后立刻止血；66#产品组喷洒止血材料后立刻止血；原淀粉喷洒止血材料后在给予一定压力后仍不能止血。（见图 6～8）

2、在体内的降解情况

阳性对照组（Arista™）和 66#样品组半小时后碘酒染色无颜色反应；阴性对照组半小时后碘酒染色有颜色反应，24 小时后无颜色反应。说明 66#和 Arista™术后均无残留，很快被动物机体吸收代谢。

对照实验 2

在小鼠腹腔内降解情况

试验目的：观察 66#产品在小鼠腹腔内粘连情况的及降解情况。

受试药物：

名称：66#产品

动物：ICR 种小鼠，由第二军医大学动物中心提供。

动物合格证号：SCXK（沪）2002－0006

每组动物 10 只，共 30 只，体重 18～23g，雌雄各半

试验方法：66#产品（美国 SMI 公司提供）、阳性对照 Arista™（medafor 公司，美国）和阴性对照原淀粉分别用生理盐水配成 0.1g/ml 的溶液。取 30 只 ICR 小鼠随机分组，分为 66 号产品组，阳性对照组（Arista™）和阴性对照组（原淀粉-市售藕粉）。每只腹腔注射 1ml 对应溶液，24 小时后开腹腔，滴入碘酒，观察颜色变化及腹腔内器官粘连情况。阳性对照组和阴性对照材料组分别给予 Arista™和原淀粉。

剂量设置：1ml/只

给药途径：腹腔注射

给药次数：1 次/只

观察指标及观察时间：24 小时后开腹腔，观察小鼠腹腔内器官粘连情况及降解情况。

试验结果：

1、在体内的粘连情况

24 小时打开腹腔各组小鼠腹腔内器官均无出现粘连情况。（见图 9）

2、在体内的降解情况

24 小时打开腹腔各组小鼠腹腔，经碘酒染色法染色，均无颜色反应。（见图 10）

结论：实验组 66#不引起小鼠腹腔的粘连，24 小时内，注射入小鼠腹腔内的羧甲基淀粉 66#已被小鼠机体代谢吸收。

对照实验 3

在大鼠皮下降解情况

试验目的：观察 66#产品大鼠皮下粘连情况及降解情况。

受试药物：

名称：66#产品（美国 SMI 公司提供）

动物：Sprague-Dawley 大鼠，由第二军医大学动物中心提供。

动物合格证号：SCXK（沪）2002－0006

每组动物 8 只，共 24 只，体重 230±10g，雌雄各半。

试验方法:取 SD 大鼠随机分组,分为 66#产品组,阳性对照组(Arista™)(medafor 公司，美国）和阴性对照组（原淀粉-市售藕粉）。戊巴比妥钠腹腔注射麻醉（30mg/kg），在动物后背和四肢分别切开皮肤，植入受试材料缝合。分别取 4 只大鼠于 12 小时和 24 小时后麻醉打开创口，观察粘连情况，并用碘酒染色法观察止血材料的降解情况，并拍照。阳性对照组和阴性对照材料组分别给予 Arista™和原淀粉。

剂量设置：50mg/创口

给药途径：皮下植入

给药次数：1 次

观察指标及观察时间：12 小时、24 小时后开皮肤，观察粘连情况及降解情况。

试验结果：

1、在体内的降解情况

皮下植入 12 小时后,66#产品组和阳性对照组用碘酒染色法检测,均无显色反应;药物皮下植入 24 小时后，阴性对照组显色反应消失。（见图 11～14）

2、在体内的粘连情况

皮下植入 12 小时后，66#产品组，阳性对照组和阴性对照组均无粘连情况。

对照实验 4

在体外降解情况

试验目的：观察 66#产品体外降解情况。

受试药物：

名称：66#产品

仪器：Screen master 3000 型半自动生化分析仪（意大利 BPC 公司）；DK-80 型电热恒温水槽（上海一恒科技有限公司）

试验方法：阳性材料 Arista™（medafor 公司，美国）、66#产品（美国 SMI 公司提供）和阴性对照（原淀粉-市售藕粉），各称 100mg 放入试管中，加 37U α-淀粉酶和 240U 糖化酶，再加生理盐水至 10ml，37.5℃水浴，分别在各时间点用葡萄糖试剂盒（上海复星长征医学科学有限公司，批号：P070321）测试管中葡萄糖含量。

剂量设置：100mg

观察指标及观察时间：0、12、18、24、48、96h 测葡萄糖含量

试验结果：

在体外降解情况

表 5 受试样品在不同时间体外降解为葡萄糖（mol/L）变化情况

组别	0h	12h	18h	24h	48h	96h
阴性对照组	0	8.6±0.1	22.4±0.4	26.65±0.25	25.25±0.65	42±0.7
阳性对照组	0	19.4±1	24.5±1.7	28.95±0.15	28.2±0.1	28.55±0.15
66#号产品组	0	4.25±0.35	11.4±0.1	11.8±0.2	10.65±0.35	8.95±0.55

结论：实验组 66#的羧甲基淀粉可以被 α-淀粉酶和糖化酶转化代谢成葡萄糖。

对照实验 5

犬股动脉损伤模型的止血观察

试验目的：观察 66#和 88#产品在严重创伤情况下的止血效果，测试不同物理特性的变性淀粉 66#和 88#与 Arista™止血效果比较。

试验动物：试验犬。

每组动物 5 只，共 20 只，体重 20～25kg，雄性。

试验方法：取犬随机分组，分为对照组（纱布按压），66#产品组，88#产品组和 Arista™组。暴露股动脉，用 18 号针头穿刺暴露好的股动脉，见动脉血自穿刺

孔喷出，令其自由喷血 2 秒钟。股动脉损伤模型建立，立即以 1g 的 Arista™、66#和 88#分别喷洒于出血点处，并进行手动按压，对照组以纱布来进行按压。然后分别在按压后 60 秒、90 秒、120 秒及 180 秒观察止血情况，穿刺处停止出血、渗血为止血成功，记录止血成功例数。

表 6 受试动物在不同止血条件下的止血状况

	纱布按压	Arista™	66#	88#
按压 60 秒成功止血例数	0/10	0/10	1/10	4/10
按压 90 秒成功止血例数	0/10	2/10	5/10	8/10
按压 120 秒成功止血例数	0/10	3/10	9/10	10/10
按压 180 秒成功止血例数	2/10	9/10	10/10	10/10

试验结论

66#组、88#组和 Arista™组对犬的股动脉出血的止血较对照组有显著的止血有效性。且 66#组、88#组较 Arista™组对股动脉穿刺口封堵效果更佳，止血时间明显缩短。进一步，粘性大的 88#组较 66#组对股动脉穿刺口封堵效果有提高，止血时间缩短。

对照实验 6

观察羧甲基淀粉 66#对防止大鼠术后肠粘连作用的影响

受试药物：

名称:66#产品(美国 SMI 公司提供)、市售医用透明质酸钠(Sodium Hyaluronate)。

实验动物与分组

SD 雄性大鼠 34 只，体重 200～250g，由第四军医大学实验动物中心提供。随机分为空白对照组，66#组，医用透明质酸钠（SH）组 3 组，每组 11 或 12 只。

大鼠肠粘连模型的制备

各组所有动物禁食不禁水 12h，以 3%戊巴比妥钠溶液按 30mg/kg 体重肌肉注射麻醉。取下腹部正中切口约 2cm，提出盲肠，轻刮盲肠浆膜，直至渗血，再滴无水乙醇于创面上，然后以五齿镊夹住盲肠系膜动脉约 2min，造成暂时局部

缺血。经上述处理后，66#和 SH 组分别以相应药物完全覆盖创面；空白对照组不给予任何药物。用药后回纳盲肠入腹腔原位后以止血钳夹伤相应腹壁，分层以 1-0 号丝线关闭腹腔。术后连续 3 天每天肌注庆大霉素 4U 预防感染。14 天后以同样的麻醉方法开腹检验、取材。

相关测量

1）一般情况　记录术后大鼠的存活情况。

2）肠粘连情况　再次腹腔切口时包含原正中切口在内的、以底朝下的“U”型切口切开腹腔，然后将腹壁组织瓣向上掀起暴露腹腔，观察盲肠末端与腹壁创伤处之间的粘连情况。肠粘连程度参照 Nair 5 级分级标准：0 级，完全无粘连；1 级，内脏间或腹壁间一条粘连带；2 级，内脏间或内脏与腹壁间二条粘连带；3 级，多于二条粘连带，而内脏未直接粘连到腹壁；4 级，内脏直接粘连到腹壁，而不管粘连带多少。

表 7 各组大鼠肠粘连评级结果

	空白对照组	66#	医用透明质酸钠
0 级	0	2	4
1 级	0	7	3
2 级	0	1	3
3 级	3	0	0
4 级	8	2	1
平均分级	3.72	1.42*	1.18*

* 与空白对照组比较 $P<0.05$。

请参阅图 15 为大鼠肠粘连空白对照组粘连效果图，图 16 为大鼠肠粘连 66#防粘连效果图，图 17 为大鼠肠粘连透明质酸钠防粘连效果图所示，由表 7 结果可知，透明质酸钠、羧甲基淀粉 66#均可明显降低大鼠术后肠粘连程度。

对照实验 7

羧甲基淀粉66#对家兔骨愈合的影响

主要试验材料

羧甲基淀粉66#（美国SMI公司提供），Arista止血球（medafor公司，美国），市售骨蜡。

实验动物

成年新西兰兔32只，雌性，2.0～2.5 kg，由第四军医大学实验动物中心提供。每只可钻2个缺损空洞，随机分为空白对照组，66#组，Arista组和骨蜡组4组，每组8只。

实验方法

以3%戊巴比妥钠溶液按30mg/kg体重行耳缘静脉注射麻醉，俯卧固定于手术台上。行头部正中长约4cm的矢状切口，暴露颅骨，完整剥开骨外膜。以直径6mm钻头在颅骨中缝两侧钻出2个圆形缺损孔洞，缺损穿透顶骨全层（顶骨处骨质厚度基本一致），不跨越中缝。缺损处随机分配覆盖66#，Arista或骨蜡中的一种，对照组不应用任何材料。用4-0的可吸收线缝合骨膜和头皮，无菌包扎后放回笼中饲养6周。术后连续3天每天肌注庆大霉素40U预防感染。每天观察动物一般情况。

处死前7天动物耳缘静脉注射钙黄绿素20mg/kg（Calcein，Sigma公司，2%的碳酸氢钠溶解）；处死前1天另一侧耳缘静脉注射四环素30mg/kg（Tetracycline，Sigma公司，双蒸水溶解）。钙黄绿素和四环素沉积在新形成骨基质的矿化前缘，因此可以作为标记检测骨质6d期间的生长范围。

取材和骨愈合评价方法

1、取材　手术6周后，动物经静脉注射过量戊巴比妥处死，取原缺损边缘扩展至少1.5cm范围的颅骨，包括相连的骨膜和硬脑膜。颅骨标本以70%酒精固定。

2、骨愈合评分　对所有缺损处骨质愈合情况进行愈合评分，愈合评分标准：0＝无可见缺损；1＝较少可见缺损；2＝中度可见缺损；3＝广泛可见缺损。

3、病理和免疫组化　固定的颅骨标本石蜡包埋，常规切片，荧光显微镜紫外光下观察照相。钙黄绿素和四环素两种荧光标记物结合在新生骨的骨质与前骨质（未矿化骨质）交界处，呈现线型荧光，因此两条荧光标记线之间的距离表示6天期间矿物质沉积速度，反映了成骨细胞的活性，也就是成骨速度。

$$\text{矿物质沉积速度} = \frac{\text{两次标记荧光线距}(\mu m)}{\text{两次给药间隔天数（d）}}$$

切片脱蜡、脱水、透明，应用Goldner-Mason-Trichrome和丽春红染色，可以不通颜色显示类骨质和矿化骨区域，光学显微镜观察、拍照，应用图象分析软件测量各染色部分面积。

$$\text{类骨质面积率} = \frac{\text{缺损孔类骨质面积}}{\text{缺损孔总面积}}$$

$$\text{矿化骨面积率} = \frac{\text{缺损孔矿化骨面积}}{\text{缺损孔总面积}}$$

$$\text{缺如面积率} = \frac{\text{缺损孔缺如区域面积}}{\text{缺损孔总面积}}$$

统计学处理

数据用SPSS 11.0统计软件处理，各组间数据比较采用ANOVA方差分析。

实验结果

动物术后生存情况

术后 1 只家兔未从麻醉中苏醒，翌日死亡；5 只反应迟缓，不进水进食，最终死亡，时间分布由术后 3～18 天，各个分组均有分布，因此术后家兔死亡没有时间和分组的规律，可以排除感染或药物导致。其余 34 只术后迅速清醒，反应灵敏，行为正常。

骨愈合各项指标测量结果

骨愈合各项指标如表 8 所示。

表 8 各组家兔骨愈合指标结果

	愈合评分	矿物质沉积速度（μm/d）	类骨质面积率(%)	矿化骨面积率(%)	缺如面积率(%)
空白对照组	2.14±0.84	2.02±0.34	12.02±4.32	6.23±2.34	76.21±19.35
66#	1.23±0.45*	3.86±1.19*	35.02±9.85*	28.25±9.35*	43.12±11.87*
Arista	1.44±0.23*	3.62±0.98*	28.02±8.57*	32.23±9.30*	38.34±14.32*
骨蜡	1.86±0.65	2.87±0.84*	22.02±6.32	16.23±6.86*	58.34±17.64

* 与空白对照组比较 $P<0.05$

根据表 8 所示，术后 6 周观察家兔颅骨缺损处愈合评分，66#和 Arista 组均明显低于对照组，而骨蜡组与对照组比较无差异。

矿物质沉积速度、类骨质面积率、矿化骨面积率指标均呈现 66#和 Arista 组明显高于空白对照组；缺如面积率 66#和 Arista 组明显低于空白对照组。

结果提示，66#和 Arista 均有促进家兔颅骨愈合的作用，从绝对数值和统计学比较上两者效果无差异；骨蜡从部分指标上反映，亦有促骨愈合作用，其明确作用有待进一步观察。

权 利 要 求 书

1、一种变性淀粉可吸收性止血材料，其特征在于：所述的止血材料为醚化变性淀粉，或醚化和交联、酯化的复合变性淀粉，分子量为 15,000～2,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm，37℃，6.67％淀粉溶液粘度为 30～557.9mPa·s，常温下变性淀粉吸水饱和时的粘性功为 60～100g·mm。

2、根据权利要求 1 所述的变性淀粉可吸收性止血材料，其特征在于：所述变性淀粉颗粒粒径优选 30～500μm，且粒径在 30～500μm 的淀粉颗粒占总淀粉颗粒量不低于 95％。

3、根据权利要求 2 所述的变性淀粉可吸收性止血材料，其特征在于：所述变性淀粉颗粒粒径进一步优选 50～250μm。

4、根据权利要求 1 或 2 或 3 所述的变性淀粉可吸收性止血材料，其特征在于：所述的醚化变性淀粉包括羧甲基淀粉。

5、根据权利要求 1 或 2 或 3 所述的变性淀粉可吸收性止血材料，其特征在于：所述的醚化变性淀粉包括羟乙基淀粉。

6、根据权利要求 1 所述的变性淀粉可吸收性止血材料，其特征在于：所述的变性淀粉止血材料为止血球或止血粉。

7、针对权利要求 1 所述的变性淀粉可吸收性止血材料的制备方法，其特征在于：所述的变性淀粉由醚化变性淀粉原料、或醚化和交联、酯化的复合变性淀粉原料经凝聚、制丸、筛分制得，分子量为 15,000～2,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm，37℃，6.67％淀粉溶液粘度为 30～557.9mPa·s，常温下变性淀粉吸水饱和时的粘性功为 60～100g·mm。

8、根据权利要求 7 所述的变性淀粉可吸收性止血材料的制备方法，其特征在于：所述的凝聚、制丸是将变性淀粉原料置于沸腾机内，加入蒸馏水，在 40～50℃

下，制成颗粒。

9、根据权利要求 8 所述的变性淀粉可吸收性止血材料的制备方法，其特征在于：将所述的颗粒制成膜状或层状附着在纤维织物上。

10、针对权利要求 1 所述的变性淀粉可吸收性止血材料的用途，用于人、哺乳动物、鸟类、爬行动物有血创面的止血。

11、根据权利要求 10 所述的变性淀粉可吸收性止血材料的用途，用于人体体表、组织器官及体腔内组织或器官的有血创面，或用于外科手术、创伤、急救、内窥镜下，包括鼻镜、喉镜、胃镜、肠镜，腹腔镜及胸腔镜下的止血。

12、根据权利要求 1 或 2 或 3 所述的变性淀粉可吸收性止血材料，其特征在于：所述的醚化变性淀粉还包括阳离子淀粉。

13、根据权利要求 1 或 2 或 3 所述的变性淀粉可吸收性止血材料，其特征在于：所述的醚化、交联复合变性淀粉包括交联羧甲基淀粉。

14、针对权利要求 1 所述的变性淀粉可吸收性止血材料的用途，还用于外科术后防粘连材料、促进组织愈合材料、外科密封剂、伤口免缝组织胶中的一种或一种以上的组合。

15、一种变性淀粉生物相容性止血材料，其特征在于：所述的止血材料为醚化变性淀粉，或醚化、交联复合变性淀粉中的一种或二种或二种以上的组合物，分子量为 15,000～10,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm，吸水倍率为 1～100 倍。

16、根据权利要求 15 所述的变性淀粉生物相容性止血材料，其特征在于：所述变性淀粉颗粒粒径优选 30～500μm，且粒径在 30～500μm 的淀粉颗粒占总淀粉颗粒量不低于 95%。

17、根据权利要求 15 或 16 所述的变性淀粉生物相容性止血材料，其特征在于：所述的醚化变性淀粉至少包括羧甲基淀粉、羟乙基淀粉、阳离子淀粉中的一种。

18、根据权利要求 15 或 16 所述的变性淀粉生物相容性止血材料，其特征在于：所述的醚化、交联复合变性淀粉包括交联羧甲基淀粉。

19、针对权利要求 15 所述的变性淀粉生物相容性止血材料产品，其特征在于：所述的变性淀粉止血材料包括变性淀粉止血粉末、变性淀粉止血颗粒、变性淀粉止血球、变性淀粉止血气雾剂和汽雾剂。

20、根据权利要求 19 所述的变性淀粉生物相容性止血材料产品的制备方法，其特征在于：所述的变性淀粉由醚化变性淀粉原料，或醚化、交联复合变性淀粉原料经凝聚、制丸、筛分制得，分子量为 15,000～10,000,000，颗粒粒径为 10～1000μm。

21、根据权利要求 15 所述的变性淀粉生物相容性止血材料的使用方法，其特征在于：将所述的变性淀粉颗粒制成膜状或层状附着在纤维织物上。

22、针对权利要求 15 所述的变性淀粉生物相容性止血材料的用途，用于人、哺乳动物、鸟类、爬行动物有血创面止血的止血材料。

23、根据权利要求 22 所述的变性淀粉生物相容性止血材料的用途，用于人体体表、组织器官及体腔内组织或器官止血，或用于外科手术、创伤、急救、内窥镜下，包括鼻镜、喉镜、胃镜、肠镜，腹腔镜及胸腔镜下止血的止血材料。

24、针对权利要求 15 所述的变性淀粉生物相容性止血材料的用途，还用作可吸收性外科防粘连材料、促进组织愈合材料、外科密封剂、伤口免缝组织胶中的一种或一种以上的组合。

25、针对权利要求 24 所述用途的变性淀粉生物相容性止血材料的使用方法，用于人体体表、组织器官及体腔内组织或器官，包括皮肤、皮下软组织、肌肉组织、骨组织、脑组织、神经组织、肝、肾、脾脏脏器组织，或用于外科手术后的防粘连材料、促进组织愈合材料、外科密封剂、伤口免缝组织胶中的一种或一种以上的组合。

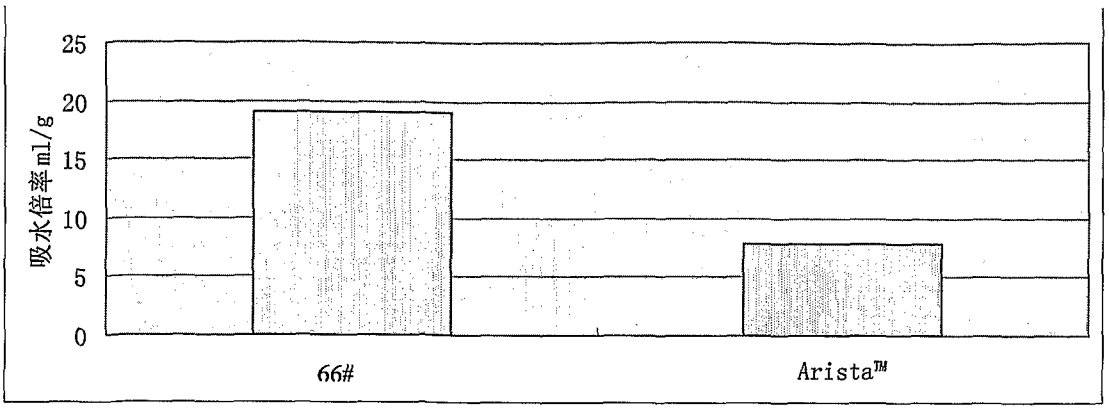

25
20
15
10
5
0
吸水倍率mL/g
66#
Arista™

图 1

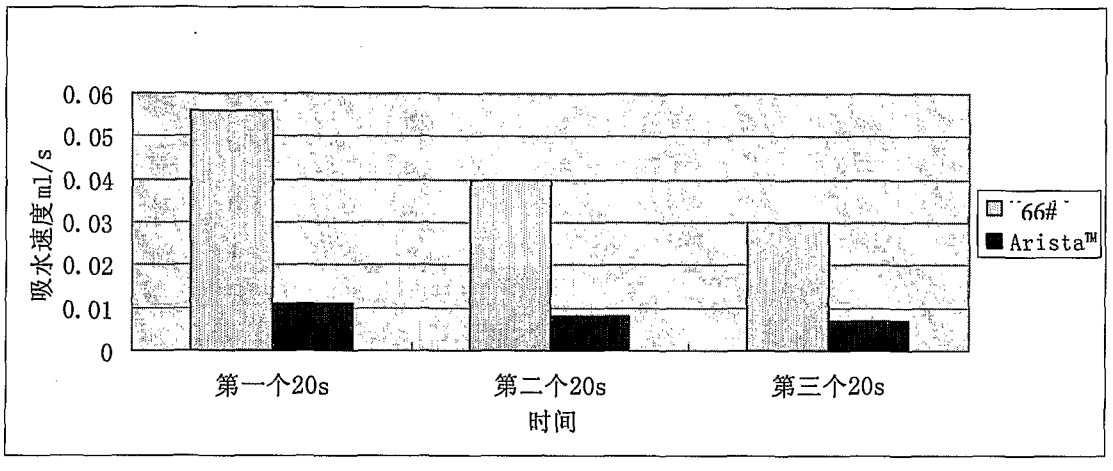

0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0
吸水速度mL/s
66#
Arista™
第一个20s
第二个20s
第三个20s
时间

图 2

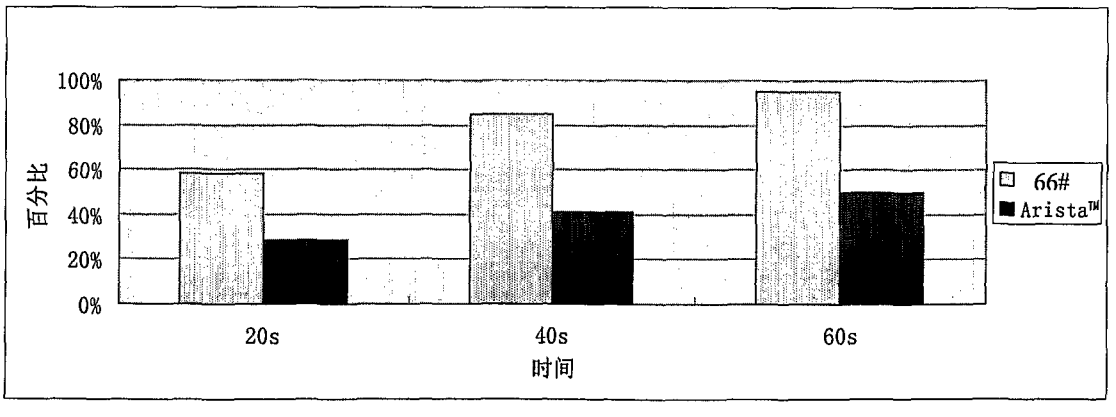

100%
80%
60%
40%
20%
0%
百分比
66#
Arista™
20s
40s
60s
时间

图 3

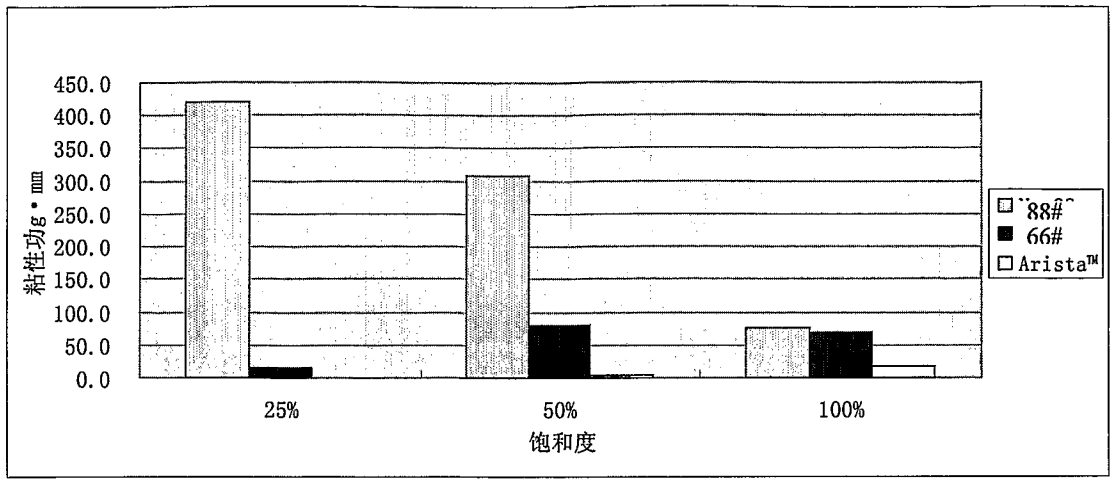

450.0
400.0
350.0
300.0
250.0
200.0
150.0
100.0
50.0
0.0
粘性功g·mm
25%
50%
100%
饱和度
88#
66#
Arista™

图 4

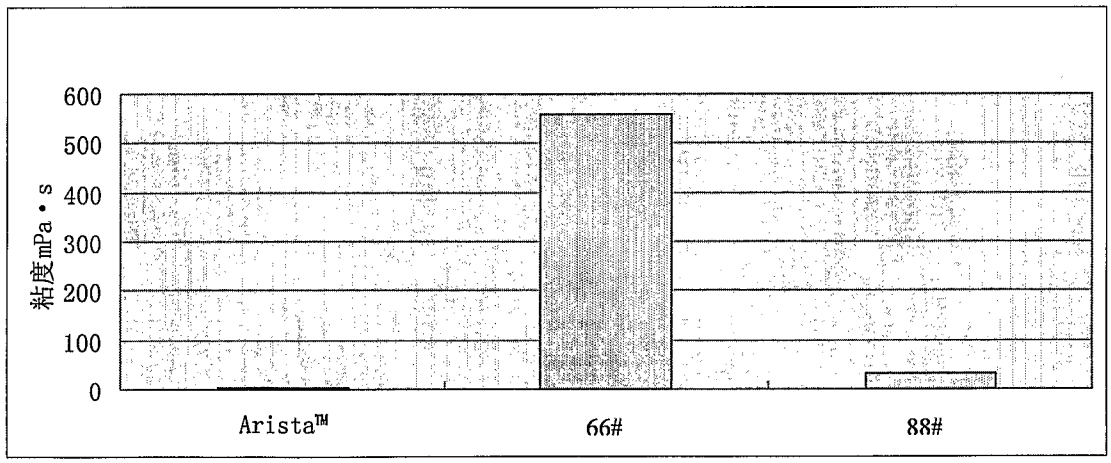

600
500
400
300
200
100
0
粘度mPa·s
Arista™
66#
88#

图 5



图 6



图 7



图 8



图 9



图 10



图 11

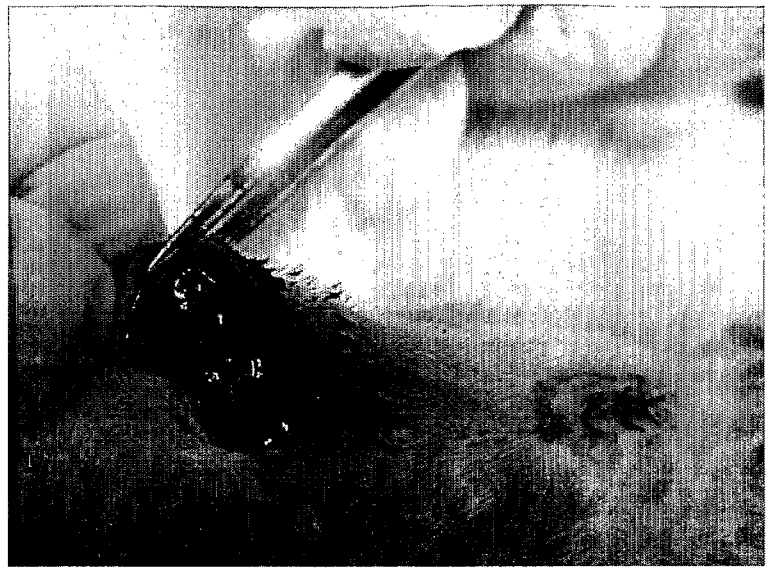


图 12



图 13

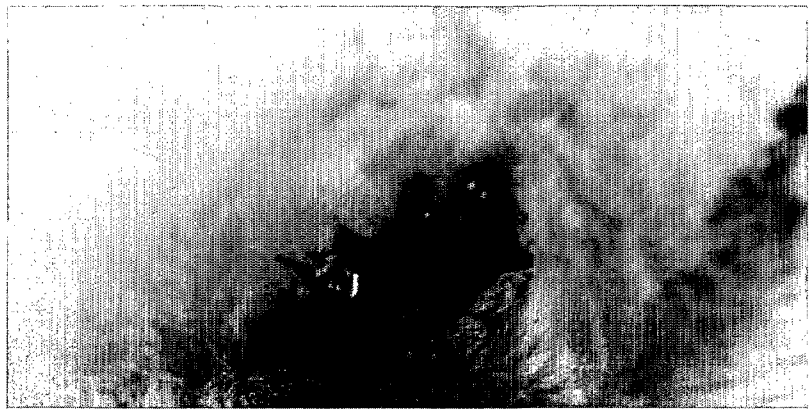


图 14



图 15

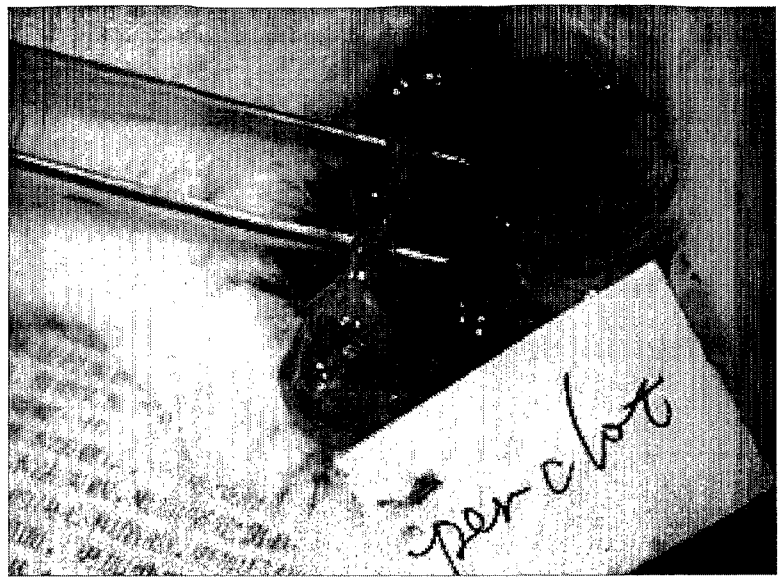


图 16



图 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2008/071849

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See Extra Sheet

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, C08B

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)

WPI,EPODOC,PAJ: starch,amylum,fecula,etherif+,esterif+,denature+,(carboxymethyl w starch),(hydroxyethyl w starch),crosslink+,hemostasi?,stanch+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	The Preparation and Application Development of Chemical Modified Starches (part one) (ZHANG, Changrong et al.) SHANXI CHEMICAL INDUSTRY 1995 No.4, pages 7,12-13	1-6, 12-13, 15-19
X	The Preparation and Application Development of Chemical Modified Starches (part two) (ZHANG, Changrong et al.) SHANXI CHEMICAL INDUSTRY 1996 No.2, pages 1-3,7-8	1-3, 6, 12, 15-17, 19
X	The Preparation and Application of Various Modified Starches (QIN, Rongnian) GUANGXI CHEMICAL INDUSTRY 1994 Vol.23 No.1, pages 23-24,26-28,33-34	1-6, 12-13, 15-19
A	US5853749A(SCIM-N) 29 Dec.1998 (29.12.1998) whole document	1-25

☒ 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

"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
20 Oct.2008(20.10.2008)	**13 Nov. 2008 (13.11.2008)**
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer YANG Jinhui Telephone No. (86-10)62084764

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2008/071849

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1690083A(HAO, Qingyang) 02 Nov.2005(02.11.2005) whole document	1-25
PX	CN101121041A(AMERICAN STARCH THERAPEUTICS INC.) 13 Feb.2008(13.02.2008) whole document	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2008/071849

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US5853749A	29.12.1998	WO9604025A1	15.02.1996
		EP0773801A1	21.05.1997
		EP0773801B1	27.12.2000
		DE69519734E	01.02.2001
		ES2155135T3	01.05.2001
CN1690083A	02.11.2005	CN100408598C	06.08.2008
CN101121041A	13.02.2008	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2008/071849

Continuation of : second sheet A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L15/16 (2006.01) i
C08B30/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2008/071849

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(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, C08B

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）)

CPRS,CNKI: 淀粉，醚化，酯化，变性淀粉，羧甲基淀粉，羟乙基淀粉，交联，止血

WPI,EPODOC,PAJ：starch,amylum,fecula,etherif+,esterif+,denature+,modif+，(carboxymethyl w starch),(hydroxyethyl w starch),crosslink+,hemostasi?,stanch+

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	张长荣等，化学变性淀粉的制备及其应用进展（一），陕西化工，1995 年第 4 期　第 7，12-13 页	1-6，12-13，15-19
X	张长荣等，化学变性淀粉的制备及其应用进展（二），陕西化工，1996 年第 2 期　第 1-3，7-8 页	1-3，6，12，15-17，19
X	秦榕年，各类变性淀粉的制法和应用，广西化工，第 23 卷，1994 年第 1 期　第 23-24，26-28，33-34 页	1-6，12-13，15-19
A	US5853749A(SCIM-N)，29.12 月 1998（29.12.1998）全文	1-25
A	CN1690083A(郝庆阳)，02.11 月 2005（02.11.2005）全文	1-25
PX	CN101121041A(美国淀粉医疗公司)，13.2 月 2008（13.02.2008）全文	1-25

☐ 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

"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

"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
20.10 月 2008（20.10.2008）	**13.11 月 2008 (13.11.2008)**
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号：(86-10)62019451	受权官员 **杨金辉** 电话号码：(86-10) **62084764**

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/071849

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US5853749A	29.12.1998	WO9604025A1	15.02.1996
		EP0773801A1	21.05.1997
		EP0773801B1	27.12.2000
		DE69519734E	01.02.2001
		ES2155135T3	01.05.2001
CN1690083A	02.11.2005	CN100408598C	06.08.2008
CN101121041A	13.02.2008	无	

续：第 2 页 A. 主题的分类

A61L15/16 (2006.01) i

C08B30/00 (2006.01) i