

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780033032.X

[51] Int. Cl.

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/38 (2006.01)

A61L 15/18 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009年12月2日

[11] 公开号 CN 101594876A

[22] 申请日 2007.9.6

[21] 申请号 200780033032.X

[30] 优先权

[32] 2006.9.8 [33] US [31] 11/530,339

[86] 国际申请 PCT/US2007/077742 2007.9.6

[87] 国际公布 WO2008/030947 英 2008.3.13

[85] 进入国家阶段日期 2009.3.6

[71] 申请人 霍尼韦尔国际公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·L·贝达德

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 段家荣 韦欣华

权利要求书1页 说明书6页

[54] 发明名称

未活化的钙交换型沸石在止血装置和产品中的用途

[57] 摘要

已知活化的和部分活化的沸石在止血中是有效的。然而，基于对于完全水合、未活化的沸石需要通过除去水以浓缩在血液中某些成分的看法，忽视了完全水合、未活化的沸石的用途达到这一点。现在已经发现，完全水合沸石与完全活化的已脱水的沸石一样快地使血液凝固，而且没有在完全活化的沸石中的潜在有害的放热反应，其可能会引起烧伤。

- 1、促进血液凝固的方法，其包括使血液凝块促进剂与血液接触，所述血液凝块促进剂包含完全水合沸石。
- 2、如权利要求1所述的方法，其中所述完全水合沸石是离子交换的。
- 3、如权利要求2所述的方法，其中所述离子是钙。
- 4、如权利要求1所述的方法，其中所述血液凝块促进剂进一步包含粘合剂，其中所述粘合剂包含粘土、二氧化硅或者氧化铝或其混合物。
- 5、如权利要求1所述的方法，其中所述血液凝块促进剂被包含在多孔的载体中，所述载体选自编织纤维制品、非编织的纤维制品、垫片、海绵和其混合物。
- 6、如权利要求1所述的方法，其中所述完全水合沸石是自由流动粉末形式。
- 7、如权利要求1所述的方法，其中所述完全水合沸石具有10.01至25.0wt%的水。
- 8、如权利要求1所述的方法，其中所述完全水合沸石以在缺少它时的2-12倍的速率促进血液凝固。
- 9、如权利要求1所述的方法，其中所述完全水合沸石在低于10分钟内促进血液凝固。
- 10、如权利要求1所述的方法，其中所述血液凝块促进剂进一步包含抗生素、抗真菌剂、抗微生物剂、消炎剂、止痛剂、抑菌剂、包含银离子的化合物或其混合物。

未活化的钙交换型沸石在止血装置和产品中的用途

发明领域

本发明涉及血液凝固剂/医疗装置和控制动物和人出血的方法。更具体地，本发明涉及具有低的水合热的沸石。

背景技术

血液是一种液体组织，其包括分散在一个液相中的红细胞、白细胞、血小球(*corpuscles*)和血小板。该液相是包括酸、脂类、溶解的电解质和蛋白质的血浆。蛋白质被悬浮在液相中，并且可以通过多种方法(如过滤、离心作用、电泳和免疫化学技术)的任一种从液相中分离出来。一种特定的悬浮在液相中的蛋白质是血纤维蛋白原。当出血发生时，血纤维蛋白原与水 and 凝血酶(一种酶)反应形成血纤维蛋白原，其在血中是不溶的并且聚合形成凝块。

在很多种情形下，动物(包括人)可能受伤。出血经常伴随着这种伤口发生。在一些情况下，伤口和出血较小，没有明显的外部救助下，正常血液凝固功能会阻止流血。不幸地是，在其他情形下，可能发生大量的流血。这些情形通常需要专业化的设备和材料以及经训练的人员来给予适当的救护。如果这种救护不是容易获得，可能发生过量失血。当出血严重时，有的时候设备和经训练人员的即刻可用性(*immediate availability*)仍然不足以及及时制止住流血。而且，严重的伤口可能在非常偏远的地区或者在如在战场上的情况中造成，在那里不能及时获得足够的医药援助。在这些情况下，重要的是使流血停止(甚至是在较不严重的伤口中)足够长的时间以允许受伤的人或动物得到医疗照顾。

在试图解决上述的问题的努力中，开发了在不能得到常规救助或常规救助不是最佳有效的情况下用于控制过度流血的材料。尽管已经显示这些材料是几分成功的，但是它们对于创伤性的伤口来说不够有效，并且往往是昂贵的。此外，这些材料有时在所有情况下是无效的，并且可能难以使用和从伤口除去。另外，或者，它们可能产生不希望的副作用。

还开发了在血液里促进凝块形成的组合物。这样的组合物一般包括沸石和粘合剂。在典型的现有技术的沸石组合物中，水含量估计为 1.54%或更少。水

含量是通过测量在 550°C 加热之前和之后材料的质量来估计。一种解决水合热问题的尝试是提供一种沸石，该沸石已被水合到 1.55wt% 至 10wt% 之间的水含量水平或被干燥到上述范围内的水含量。

据报导，由于当血液与材料接触时放出该材料的大量水合热，活化的沸石止血材料在某些患者中造成了表面烧伤。已经由 Z-Medica 在他们的 US2005/0058721 A1 中描述了一种产品，其包含部分水合沸石，这减少在使用期间发出的热量。在该申请中对凝固增强所讨论的作用机制包括由沸石引起的部分血液脱水并因此凝血酶（clotting enzymes）和辅助因子的浓缩。这种操作前提假定沸石的至少部分活化（脱水）对于止血应用中的有效性是必须的。令人吃惊地，现在已发现甚至没有被部分活化的沸石仍然促进在凝固作用中的明显加速。

发明概述

目前，粘土结合的钙-交换沸石 A（clay-bound calcium-exchanged zeolite）以活化形式作为对出血的止血治疗进行销售。当前的市场对象主要是军用的，同时基本业务是由在阿富汗和伊拉克的战争产生。现在已经发现，当完全水合的钙-交换沸石与部分或全部脱水形式的钙-交换沸石基本上一样有效地加速血液凝固。

发明详述

通过使用活化和完全水合 Ca 交换 A 型沸石对来自多个志愿者的血液的凝固时间和凝块强度进行了血栓弹性描记法（TEG[®]）分析，发现没有沸石的凝固时间[R（分钟），参见下表]为 19.3 和 28.4 分钟之间，然而具有不同量的完全脱水的 CaA 的凝固时间为 0.8-2.2 分钟的范围内。

未活化的CaA			
运转#	沸石	沸石量	R(分钟)
2	未活化的CaA沸石	5 mg	2.9
2	未活化的CaA沸石	10 mg	2.9
2	未活化的CaA沸石	50 mg	3
5	未活化的CaA沸石	5 mg	3.8
5	未活化的CaA沸石	10 mg	3.2
5	未活化的CaA沸石	50 mg	2.8
对照运转			
2			19.3
5			19.4

活化的CaA			
运转#	沸石	沸石量	R(分钟)
5	活化的CaA沸石	10 mg	1.5
5	活化的CaA沸石	10 mg	1.5
5	活化的CaA沸石	25 mg	1.8
6	活化的CaA沸石	5 mg	2.2
6	活化的CaA沸石	10 mg	1.0
6	活化的CaA沸石	30 mg	0.8
6	活化的CaA沸石	5 mg	2.2
6	活化的CaA沸石	10 mg	1.9
6	活化的CaA沸石	30 mg	1.2
对照运转			
3			23.9
3			26.0
5			28.4
6			21.4
6			27.2

对于完全水合沸石的凝固时间是在 2.8 和 3.8 分钟之间。虽然对于完全脱水的沸石该时间稍微更短一点，对于水合沸石的 2.8 到 3.8 分钟的凝固时间显著地被缩短，没有与活化材料有关的放热性。实际上，对于活化的 CaA 测量的更短的凝固时间可能是由于在实验期间血液在这些管瓶中被加热到较高的温度。

下面的方案被用来测试血液样品。

使用的仪器是购自 Haemoscope Corp. of Morton Grove, Illinois 的 TEG[®] 分析仪。这种仪器测量在最初血纤维蛋白形成前的时间、最初血纤维蛋白凝块到达最大强度的动力学和血纤维蛋白凝块的最终强度和稳定性、并因此它完成止血工作的能力—机械地妨碍出血而不允许不适当的血栓形成。

在未活化的样品上：

- i. 从红色有盖试管(red topped tube)中吸移 360uL 到测试杯(cup)中，启动 TEG 测试

在活化的样品上：

i. 首先，从实验室获得要被测试的沸石或其他粉末样品。在开始试验之前应该对它们进行称重，装入瓶中，用烘箱活化(如果需要)并盖上瓶盖。沸石样品以需要被测试的量的两倍被装入瓶中。例如，如果通道 2(channel two)将测试 5 毫克沸石 A 和血液，在用于通道 2 的瓶子内称取的量将是 10 毫克。对于 10mg 的样品，称取 20 毫克，等等。原因参见下面的注释。

ii. 对于一次活化的运行 (one activated run)，一次测试 3 份沸石样品。没有添加剂的未活化血液样品在第一通道中运行。通道 2, 3 和 4 是与沸石接触的血液样品。

iii. 一旦准备好测试，将一个吸移管设定为 720uL 和其它吸移管设定为 360uL。准备 3 个红色有盖的试管(没有添加的化学物的未刻的衬有聚丙烯的试管(plain polypropylene-lined tubes))以吸取血液，并准备 3 个另外的红色有盖的试管以将沸石样品倒在其中。

iv. 从志愿者中取得血液，并带回到 TEG 分析仪中。丢弃第一个收集的试管以使血液样品的组织因子污染减到最小。在从供体收集的 4-5 分钟的间隔时间之前，使血液样品与沸石材料接触并在 TEG 机器中运行 (Blood samples were contacted with zeolite material and running in TEG machine prior to an elapsed time of 4-5 minutes from donor collection)。

v. 打开瓶 1 把沸石倒进红色的有盖试管中。

vi. 立即将 720uL 血液添加到试管中的沸石。

vii. 颠倒 5 次。

viii. 将 360uL 血液和沸石的混合物吸移到试验杯中。

ix. 开始 TEG 测试。

注释：对于血液和沸石的最初混合使该比例加倍，这是因为一些体积的血液被损失在管瓶壁上，和一些样品吸收血液。使用加倍体积确保了至少 360uL 血液被吸移进入试验杯中。我们所考虑 (looking at) 的沸石与血液比例通常是 5mg/360uL, 10mg/360uL, 和 30mg/360uL。

下面的表格中记载的 R(分钟)，是如通过 TEG 分析仪记录的从试验开始到血液凝块最初形成的时间。该 TEG®分析仪具有以设定速度通过 4°45' 的弧度不断来回振荡的样品杯。每次旋转持续 10 秒钟。将 360uL 的全部血液样品放入杯

中，并将与扭力丝连接的固定的针浸入血液中。当第一血纤维蛋白形成时，它开始粘合杯子和针，导致针在相中与凝块一起振荡。针的运动的加速受凝块发展的动力学影响。只有在血纤维蛋白-血小板接合(bonding)已经把该杯子和针连接在一起之后，这个旋转杯的力矩被传送给被浸入的针。这些血纤维蛋白-血小板结合的强度影响针运动的幅度(magnitude)，使得坚固的凝块(strong clots)在相中随着杯子运动直接移动该针。因此，输出的幅度与形成的凝块的强度直接相关。当凝块收缩或者溶解时，这些结合断裂，杯子运动的传递被减少。针的旋转运动通过机械-电转换器被转变成可以通过计算机监控的电信号。

得到的止血曲线(hemostasis profile)是最先血纤维蛋白线束(first fibrin strand)形成所花时间的测量值、凝块形成的动力学、凝块的强度(以剪切弹性单位 dyn/cm^2 表示)和凝块的溶解。

已经发现完全水合沸石粉末是有效的止血剂，由此消除了对外伤受害者或病人由于由一旦施用到伤口时的水合热量引起的烧伤的额外伤害。这些沸石粉末可以与粘合剂组合，如粘土，氧化铝或者二氧化硅。起血液凝块促进剂(blood clot promoter)的作用的沸石粉末，可以被包含在多孔的载体中，如编织纤维制品、非编织纤维制品、垫片(puffs)、海绵和其混合物。用来制造上述编织或者非编织的纤维制品的纤维可以包括芳族聚酰胺、丙烯酸树脂、纤维素、聚酯、化学改性的纤维素纤维和其混合物。这些沸石粉能作为自由流动粉末进行使用，或者被加入到绷带、纱布或者其它用于处理伤口的成形产品中。据发现，这些血液凝固促进剂将凝固速度提高至 2-12 倍(These blood clotting promoters have been found to increase the speed of clotting by a factor of between 2 and 12)。没有用上述血液凝固促进剂处理的血液在 20 分钟内出现凝固，而本发明的血液凝固促进剂将该时间减少到小于 10 分钟，优选小于 5 分钟。

许多材料可以与沸石混合、并用、或者被加入到沸石中以维持伤口位点的抗菌环境，或者提供对沸石的凝血功能的补充性功能。可以使用的示例性材料包括，但是不局限于，药理学活性组合物，如抗生素、抗真菌剂、抗微生物剂、消炎剂、止痛剂(例如西咪替丁、马来酸氯苯那敏(chlorpheniramine maleate)、盐酸苯海拉明和盐酸异丙嗪)、抑菌剂、包含银离子的化合物，等等。可以被加入以提供额外的止血的功能的其它材料包括抗坏血酸、凝血酸、芦丁和凝血酶。也可以在伤口位置添加具有所需效果的植物药剂(botanical agent)。

虽然本发明已经通过其详细的实施例得到显示和描述,本领域技术人员应当理解的是,可以作出各种各样的变化和用等价物来代替其元素而不偏离本发明的范围。另外,可以进行修改以使特定情况或者材料适合于本发明的教导而不偏离本发明基本范围。因此,企图在于本发明不局限于在上面详述的说明书中公开的特定实施方案,而是本发明将包括所有落入附加权利要求的范围的所有实施方案。