



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112972755 A

(43) 申请公布日 2021.06.18

(21) 申请号 202110322473.3

A61L 26/00 (2006.01)

(22) 申请日 2021.03.25

(71) 申请人 哈尔滨瀚邦医疗科技有限公司

地址 150000 黑龙江省哈尔滨市松北区祥  
安北大街2066号

(72) 发明人 余美伦 赵丽 朱佳伟 秦香芹  
范宝祥 宫佳欣 孟庆雪 耿东涛  
李常禄 傅文上 白莹莹 东立国  
吴艺婕

(74) 专利代理机构 北京超凡宏宇专利代理事务  
所(特殊普通合伙) 11463

代理人 王焕

(51) Int.Cl.

A61L 24/10 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

一种基于猪源纤维蛋白原和凝血酶的生物  
止血材料的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种基于猪源纤维蛋白原和凝血酶的生物止血材料的制备方法,涉及止血材料技术领域。所述方法包括:(a)分别配制纤维蛋白原溶液和凝血酶溶液;(b)将所述纤维蛋白原溶液和所述凝血酶溶液分别制成纤维蛋白粉和凝血酶粉;以及(c)将所述纤维蛋白原粉和凝血酶粉与氯化钙混合均匀。本发明提供了简单高效的止血材料的制备方法,所制备得到的止血材料每克止血粉含有纤维蛋白原80mg,凝血酶400IU,以止血粉为基础制备的止血贴每平方厘米含有纤维蛋白原8mg,凝血酶40IU;上述止血材料能快速形成稳定胶体,不易断裂,能够起到有效的止血防护效果。

1. 一种基于猪源纤维蛋白原和凝血酶的生物止血材料的制备方法,其特征在于,所述方法包括:

(a) 分别配制纤维蛋白原溶液和凝血酶溶液;其中所述纤维蛋白原溶液以每1000g溶液计,含14~18g纤维蛋白原,3~5g 20%人血白蛋白溶液,1.0~1.4g醋酸钠,2.5~3.5g甘氨酸、0.7~1.1g枸橼酸钠、0.3~0.5g聚山梨酯80、1.0~1.4g盐酸精氨酸、0.3-0.9g氯化钠、1~3g海藻糖,64~96g甘露醇;

所述凝血酶溶液以每1000g溶液计,含70000~90000IU凝血酶,3~5g20%人血白蛋白溶液,2~3g甘氨酸,3~9g氯化钠,74~107g甘露醇;

(b) 将所述纤维蛋白原溶液和所述凝血酶溶液分别制成纤维蛋白原粉和凝血酶粉;以及,

(c) 将所述纤维蛋白原粉和所述凝血酶粉与氯化钙混合均匀。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述纤维蛋白原溶液中蛋白含量为14-18mg/g;所述凝血酶的效价为70-90IU/mL。

3. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,所述纤维蛋白原粉和凝血酶粉与氯化钙的混合质量比为(0.8-1):(0.8-1):(0.003-0.005)。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述步骤(a)还包括:将所述纤维蛋白原溶液的pH调节至6.7~7.2之间;将所述凝血酶溶液的pH调节至6.3~6.8之间。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,在所述纤维蛋白原溶液中还包含颜色标记底物;优选地,所述颜色标记底物为VB2;

更优选地,以每1000g纤维蛋白原溶液计,所述VB2的添加量为0.10~0.15g。

6. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述方法还包括将含颜色标记底物的所述纤维蛋白原粉、所述凝血酶粉与氯化钙混合形成的混合粉末与猪源胶原蛋白一起制成止血贴;

优选地,用有机溶剂将所述混合粉末调成膏状后,摊在经预冻的所述猪源胶原蛋白上。

7. 根据权利要求1或4所述的制备方法,其特征在于,所述方法中,步骤(b)中,采用冷冻干燥或低温喷雾干燥制备粉末。

8. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,所述冷冻干燥包括于-50℃~-55℃下前箱预冻4~5小时,后箱调节为-60~-65℃,一次升华时间为20~26小时,一次升华终点温度为10℃~16℃,二次干燥时间为5~7小时,二次干燥终点温度为31℃~39℃;

干燥后进行粉碎;优选地,以气流粉碎机进行粉碎,气流粉碎机的空气压力调节为0.7~0.8MPa;粉碎后的粒径为25-50μm。

9. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,所述低温喷雾干燥的进风温度为40℃~45℃,出风温度为30℃~32℃,喷干粉末的粒径为50-75μm。

10. 根据权利要求1-9任一项所述的制备方法制备得到的生物止血材料。

## 一种基于猪源纤维蛋白原和凝血酶的生物止血材料的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及止血材料技术领域,尤其是涉及一种基于猪源纤维蛋白原和凝血酶的生物止血材料的制备方法。

### 背景技术

[0002] 纤维蛋白粘合剂是一种外科用止血剂,主要成分为纤维蛋白原和凝血酶,对渗血和细小静脉性出血有独到的止血功效,除此之外,还具有组织封闭、促进创伤愈合等作用,自1972年欧盟批准上市以来,一直在全球外科领域广泛使用。猪源纤维蛋白粘合剂是近年新兴的一种止血材料,采用猪血液作为原料,提取其中的活性成分,以冻干粉针剂的形式应用于外科止血领域,可有效替代人源或牛源纤维蛋白粘合剂,同时没有牛易得的人畜共患病及人类传染病,得到广泛应用。

[0003] 纤维蛋白粘合剂在应用时需要先将纤维蛋白原和凝血酶冻干粉剂分别溶解,然后在使用时采用特殊器具将二种溶液混合并马上喷涂于患部,于30秒内起到完全止血的作用,虽然粘合剂的止血效果显著,但使用过程繁琐,不易推广。

[0004] 鉴于此,特提出本发明。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种基于猪源纤维蛋白原和凝血酶的生物止血材料及其制备方法。本发明旨在解决现有技术中猪源止血材料使用过程繁琐(需将纤维蛋白原和凝血酶分别溶解后使用)的问题,提供一种简单高效的止血材料的制备方法,所制备得到的止血材料每克含有纤维蛋白原80mg,凝血酶800IU,能快速形成稳定胶体,不易断裂,能够起到有效的止血防护效果。

[0006] 本发明提供的技术方案如下:

[0007] 在一个方面,本发明提供了一种基于猪源纤维蛋白原和凝血酶的生物止血材料的制备方法,所述方法包括:

[0008] (a) 分别配制纤维蛋白原溶液和凝血酶溶液;其中所述纤维蛋白原溶液以每1000g溶液计,含14~18g纤维蛋白原,3~5g 20%人血白蛋白溶液,1.0~1.4g醋酸钠,2.5~3.5g甘氨酸、0.7~1.1g枸橼酸钠、0.3~0.5g聚山梨酯80、1.0~1.4g盐酸精氨酸、0.3-0.9g氯化钠、1~3g海藻糖,64~96g甘露醇;

[0009] 所述凝血酶溶液以每1000g溶液计,含70000~90000IU凝血酶,3~5g 20%人血白蛋白溶液,2~3g甘氨酸,3~9g氯化钠,74~107g甘露醇;

[0010] (b) 将所述纤维蛋白原溶液和所述凝血酶溶液分别制成纤维蛋白原粉和凝血酶粉;以及

[0011] (c) 将所述纤维蛋白原粉和所述凝血酶粉与氯化钙混合均匀。

[0012] 20%人血白蛋白溶液是指人血白蛋白浓度为20%的溶液,为商业途径购买。

[0013] 在一个具体的实施方案中,本发明首先在猪血浆中提取纤维蛋白原和凝血酶。在一个优选的实施方案中,本发明采用之前申请的专利技术(CN101371921B)中的提取方法进行纤维蛋白原原液和凝血酶原液的制备和提取。

[0014] 具体地,纤维蛋白原的制备方法为:猪全血每1mL加入抗凝剂柠檬酸钠3.8mg,3500r/min低温2~5℃离心30分钟,分离血浆,0.2μm微孔滤膜除菌过滤得滤液;溶液降温至-2℃时,加入预冷至-20℃乙醇至终浓度为8%,低温沉淀,得蛋白沉淀物(本发明中加入的纤维蛋白原的量按加入的蛋白沉淀的量进行换算)。

[0015] 凝血酶冻干粉的制备方法:在每ml猪全血中加入草酸钠13.4g,离心分离出抗凝猪血浆;按1mL血浆加入硫酸钡0.1g吸附猪凝血酶原,洗涤沉淀;按每1g沉淀用1ml的0.3mg/ml柠檬酸钠溶液洗脱凝血酶原,每毫升加入组织凝血活酶5mg和氯化钙3mg激活,离心去沉淀;每ml加入聚山梨酯-8010mg和磷酸三丁酯3mg;24~28℃搅拌8小时S/D灭活病毒,超滤洗涤纯化,浓缩后得凝血酶溶液。

[0016] 在一个实施方案中,所述纤维蛋白原溶液中蛋白含量为14-18mg/mL;所述凝血酶的效价为70-90IU/mL。

[0017] 在一个实施方案中,所述纤维蛋白原粉和凝血酶粉与氯化钙的混合质量比为(0.8-1):(0.8-1):(0.003-0.005)。所述氯化钙的粉末粒径为50-75μm。

[0018] 在一个实施方案中,所述步骤(a)还包括:将所述纤维蛋白原溶液的pH调节至6.7~7.2之间;将所述凝血酶溶液的pH调节至6.3~6.8之间。

[0019] 在一个具体的实施方案中,使用0.1%醋酸和0.1%氢氧化钠将所述纤维蛋白原溶液的pH调节至6.7-7.2之间。

[0020] 在一个具体的实施方案中,使用0.1%氢氧化钠将所述凝血酶溶液的pH调节至6.7-7.2之间。

[0021] 在一个实施方案中,在所述纤维蛋白原溶液中还包含颜色标记底物;优选地,所述颜色标记底物为VB2;

[0022] 更优选地,以每1000g纤维蛋白原溶液计,所述VB2的添加量为0.10~0.15g。

[0023] 在一个实施方案中,所述方法还包括将含颜色标记底物的所述纤维蛋白原粉、所述凝血酶粉与氯化钙混合形成的混合粉末与猪源胶原蛋白一起制成止血贴;

[0024] 优选地,用有机溶剂将所述混合粉末调成膏状后,摊在经预冻的所述猪源胶原蛋白上。

[0025] 在一个具体的实施方案中,将提取的纤维蛋白原和凝血酶连同辅料分别进行冻干或喷干,而后再将冻干或喷干的产物粉碎后混合形成均匀粉末即为止血粉。

[0026] 在一个实施方案中,制备成止血粉后还包括将所述止血粉进行Co-60辐射灭菌的步骤。优选地,辐射剂量大于20KGy。

[0027] 在一个具体的实施方案中,在纤维蛋白原冻干或喷干时以VB2作为颜色标记底物,制备成黄色粉末并与凝血酶粉末混合后以共同冻干或者涂布的方式固定在如胶原蛋白等基底物质上形成具有一定形状和机械强度的止血贴。

[0028] 在一个实施方案中,所述方法中,采用冷冻干燥或低温喷雾干燥制备粉末。

[0029] 在一个实施方案中,所述冷冻干燥包括于-50℃~-55℃下前箱预冻4~5小时,后箱调节为-60~-65℃,一次升华时间为20~26小时,一次升华终点温度为10℃~16℃,二次

干燥时间为5~7小时,二次干燥终点温度为31℃~39℃;

[0030] 干燥后进行粉碎;优选地,以气流粉碎机进行粉碎,气流粉碎机的空气压力调节为0.7~0.8MPa;粉碎后的粒径为25-50 $\mu\text{m}$ 。

[0031] 在一个具体的实施方案中,将所述纤维蛋白原溶液加入到方盘中,或以一体成型冻干机对纤维蛋白原进行冻干。前箱-55℃预冻5小时,后箱调节为-60℃,一次升华时间为22小时,一次升华终点温度为12℃,二次干燥时间为5小时,二次干燥终点温度为39℃。冻干后将冻干块状物抽出或取出,以气流粉碎机进行粉碎,空气压力调节为0.7MPa,收集粉末,粉末粒径约为25-50 $\mu\text{m}$ ,取出后备用。

[0032] 在一个具体的实施方案中,将所述凝血酶溶液加入到方盘中,或以一体成型冻干机对纤维蛋白原进行冻干。前箱-55℃预冻5小时,后箱调节为-60℃,一次升华时间为24小时,一次升华终点温度为12℃,二次干燥时间为7小时,二次干燥终点温度为32℃。冻干后将冻干块状物抽出或取出,以气流粉碎机进行粉碎,空气压力调节为0.7MPa,收集粉末,粉末粒径约为25-50 $\mu\text{m}$ ,取出后备用。

[0033] 在一个实施方案中,所述低温喷雾干燥的进风温度为40℃~45℃,出风温度为30℃~32℃,喷干粉末的粒径为50-75 $\mu\text{m}$ 。

[0034] 在另一个方面,本发明提供了前述的制备方法制备得到的生物止血材料。本发明的止血材料可以为止血粉或止血贴。

[0035] 有益效果:

[0036] (1) 本发明的制备方法简单高效,使用方便,将纤维蛋白原溶液与凝血酶溶液分别制成粉末后与氯化钙粉末混合制备止血材料(如止血粉),可以直接进行使用。

[0037] (2) 按本发明生产的止血材料(如止血粉)能够在接触血液、水等液体后15s内形成稳定胶体,极大的加快了临床使用进程。本发明生产的止血粉颗粒细度均匀,流动性好,能够适用不同的使用方式,包括但不限于外用喷剂、散剂或临床使用的喷涂设备。

[0038] (3) 本发明对止血粉中纤维蛋白原和凝血酶的含量和比例进行了充分的优化,每克止血粉中含有纤维蛋白原80mg,凝血酶400IU时,止血效果最优。

[0039] (4) 本发明的制备的止血粉所形成的胶体180度反摺20次后不会出现断裂现象,使得该产品在使用时不会因常规的外力作用发生断裂现象,进而有效起到止血防护的作用,同时粘合力大于200g/cm<sup>2</sup>,使得产品喷涂后,直接覆着在伤口表面,不易于脱落,避免局部或全部脱落而影响产品的使用性能,胶体弹性大于8cm,能与伤口更好的切合,与人体组织的接触更加柔韧有度,避免胶体过硬造成伤口不适,有助于更好的发挥产品使用性能。

[0040] (5) 止血贴是在止血粉的基础上进一步制剂加工而得,所得贴剂在性能上与止血粉相似,每平方厘米贴剂中含有纤维蛋白原8mg,含有凝血酶40IU,以胶原蛋白作为贴片的基底能够使其具有一定的延展性、机械形变能力和吸水能力,其吸水能力能够达到自身重量的20倍,同时当止血贴遇水形成胶体后能够有效的贴合伤口性状,也可在使用前用无菌外科剪刀将其修剪成各种形状以方便外科使用,更可以制成便携式贴剂用于急性外伤出血止血,在一定程度上替代外用纱布或其他吸血止血材料。

## 具体实施方式

[0041] 下面将结合实施例对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实

施例是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范

[0042] 实施例1.止血粉的配方筛选

[0043] 1、纤维蛋白原与凝血酶配比筛选

[0044] 纤维蛋白原和凝血酶是本发明止血产品的主要成分,其含量和比例直接影响止血粉的止血效果。以成胶时间和胶体强度作为评判,设定纤维蛋白原浓度最底40mg/g,最高120mg/g,设定凝血酶最底浓度200IU/g,最高浓度800IU/g,响应面设计参数为如下:

[0045] 因子:2;仿行:1;

[0046] 基础次数:14;总试验数:14;

[0047] 基础区组:2;合计区组数:2;

[0048] 两水平因子:全因子;

[0049] 立方点:4;

[0050] 立方体的中心点:3;

[0051] 轴点:4;

[0052] 轴点的中心点:3;

[0053]  $\alpha$ :1.41421。

[0054] 对于纤维蛋白原和凝血酶最佳的比例和含量进行响应面法实验,具体实验数据如下:

[0055]

序列	纤原含量(mg/g)	凝血酶含量(IU/g)	成胶时间(s)	粘合力(g/cm <sup>2</sup> )
1	80.000	400.000	9.58	288.5
2	80.000	117.157	28.47	278.4
3	23.431	400.000	20.33	128.4
4	80.000	400.000	8.57	276.4
5	136.569	400.000	8.33	286.5
6	80.000	400.000	9.22	299.4

[0056]	7	80.000	682.843	7.68	278.5
	8	80.000	400.000	9.84	284.1
	9	120.000	200.000	21.34	281.0
	10	40.000	200.000	15.34	176.5
	11	80.000	400.000	7.37	292.3
	12	120.000	600.000	6.84	294.5
	13	80.000	400.000	8.03	298.5
	14	40.000	600.000	9.54	178.4

[0057] 经计算,最优比例为纤维蛋白原含量88.427mg/g,凝血酶含量460.915IU/g,经分析当凝血酶的含量低于200IU/g时,成胶时间过长;当纤原(纤维蛋白原)的含量低于40mg/g,胶体强度(粘合力)较差。确定工艺中纤维蛋白原和凝血酶比例为 $80 \pm 10\text{mg}/400 \pm 50\text{IU}$ 。

[0058] 2、海藻糖含量及Co-60辐射剂量对产品质量和安全性的影响

[0059] 海藻糖能够保护蛋白质免受Co-60辐射灭活细菌病毒时的伤害,同时Co-60辐射灭活是固体制剂灭活的重要工艺步骤,因此,海藻糖含量和Co-60辐射剂量直接影响产品质量和安全性。为保障安全性的同时降低海藻糖用量和辐射剂量,设计单因素多水平实验,数据及结果如下:

序 列	海藻糖含量 (mg/g)	辐射剂量 (KGy)	指示病毒 (log10)	成胶时间 (s)
[0060]	1	10	1.47	10.15
	2	20	未检出	13.96
	3	25	未检出	18.77
	4	10	未检出	9.68
[0061]	5	20	未检出	14.01
	6	25	未检出	17.33
	7	10	0.96	10.24
	8	20	未检出	13.38
	9	25	未检出	14.47

[0062] 结果表明,海藻糖含量大于1mg/g时即可有效保证产品免受辐射影响,但辐射剂量低于20KGy不能有效去除病毒,因此本工艺采用1mg/g海藻糖添加量并进行大于20KGy的辐射灭活。

[0063] 实施例2.止血粉制备(冷冻干燥+气流粉碎法)

[0064] 1. 配制纤维蛋白原沉淀复溶液, 溶液中含有0.12%醋酸钠, 0.093%枸橼酸钠, 0.032%氯化钠, 0.3%甘氨酸和0.12%盐酸精氨酸。

[0065] 2. 取纤维蛋白原提取工艺中的醇沉沉淀0.46kg, 用上述溶液22.24kg进行复溶(醇沉沉淀质量的70%-90%为纤维蛋白原的质量)。

[0066] 3. 上述步骤2的溶液中添加白蛋白95.0g, 海藻糖23.6g, 吐温80添加9.5g, 甘露醇1628.8g, 搅拌完全溶解, 用0.1%醋酸和0.1%氢氧化钠调节pH至6.83。

[0067] 4. 上述溶液导入方形金属托盘中, 液面高度为1-2cm, 将方形金属托盘放入冻干机在-55℃预冻5小时。完成后调节冻干机温度12℃, 升温时间为18小时, 保温4小时进行冻干, 完成后调节温度至39℃, 升温时间5小时, 干燥时间2小时。

[0068] 5. 取出托盘, 收集其中的块状物置于气流干燥器中, 调节压力为0.7MPa进行粉碎, 收集粉末约为2281.3g。

[0069] 6. 取提取凝血酶溶液, 用0.32%氯化钠溶液进行稀释, 得效价约为87IU/ml的凝血酶原液13.27kg。

[0070] 7. 加入人血白蛋白53.08g, 甘氨酸39.81g, 甘露醇1191.6g, 搅拌混匀后以0.1%氢氧化钠调节pH至6.4。

[0071] 8. 将上述溶液导入方形托盘中, 液面高度保持在1-2cm, 将方形金属托盘放入冻干机在-55℃预冻5小时。调节冻干机温度为12℃, 升温时间为20小时, 保温4小时, 再次调节温度为32℃, 升温时间5小时, 干燥时间为2小时。

[0072] 9. 取出托盘, 收集其中的块状物置于气流粉碎器中, 调节压力为0.7MPa进行粉碎, 收集粉末约为1297.3g。

[0073] 10. 分别取上述干粉各1000.0g, 加入氯化钙5g, 全部粉末置于四维混合机中完全混合, 得到止血粉成品。

[0074] 实施例3. 止血粉制备(喷雾干燥法)

[0075] 1. 配制纤维蛋白原沉淀复溶液, 溶液中含有0.12%醋酸钠, 0.093%枸橼酸钠, 0.032%氯化钠, 0.3%甘氨酸和0.12%盐酸精氨酸。

[0076] 2. 取纤维蛋白原提取工艺中的醇沉沉淀0.53kg, 用上述溶液26.44kg进行复溶。

[0077] 3. 上述复溶液中添加白蛋白107.5g, 海藻糖26.4g, 吐温80添加10.7g, 甘露醇1833.7g, 搅拌完全溶解, 用0.1%醋酸和0.1%氢氧化钠调节pH至6.91。

[0078] 4. 取提取凝血酶溶液, 用0.32%氯化钠溶液进行稀释, 得效价约为81IU/ml的凝血酶原液20.36kg。

[0079] 5. 加入人血白蛋白81.44g, 甘氨酸61.08g, 甘露醇1828.3g, 搅拌混匀后以0.1%氢氧化钠调节pH至6.6。

[0080] 6. 分别对上述溶液进行低温喷雾干燥, 调节喷雾干燥剂进风温度45℃, 出风温度30℃, 喷雾速度100ml/min分别进行干燥, 分别收集粉末的纤维蛋白原粉末2403.2g, 凝血酶粉末1763.9g。

[0081] 7. 各取上述纤维蛋白原粉末与凝血酶粉末1000.0g, 加入氯化钙5g以四维混合机混合后得止血粉成品。

[0082] 实施例4. 止血贴制备(喷雾干燥法)

[0083] 1. 配制纤维蛋白原沉淀复溶液, 溶液中含有0.12%醋酸钠, 0.093%枸橼酸钠,

0.032%氯化钠,0.3%甘氨酸和0.12%盐酸精氨酸。

[0084] 2.取纤维蛋白原提取工艺中的醇沉淀0.19kg,用上述溶液10.0kg进行复溶。

[0085] 3.上述复溶液中添加白蛋白40.0g,海藻糖10.1g,吐温80添加4.2g,甘露醇689.3g,VB<sub>2</sub>添加1.2g,搅拌完全溶解,用0.1%醋酸和0.1%氢氧化钠调节pH至6.88。(1001.3)

[0086] 4.取提取的凝血酶溶液,用0.32%氯化钠溶液进行稀释,得效价约为83IU/ml的凝血酶原液10.21kg。

[0087] 5.加入人血白蛋白40.9g,甘氨酸30.7g,甘露醇924.9g,搅拌混匀后以0.1%氢氧化钠调节pH至6.7。(1000.5)

[0088] 6.分别对上述溶液进行低温喷雾干燥,调节喷雾干燥剂进风温度45℃,出风温度30℃,喷雾速度100ml/min分别进行干燥,分别收集粉末的纤维蛋白原粉末827.3g,凝血酶粉末816.8g。

[0089] 7.各取上述纤维蛋白原粉末与凝血酶粉末800.0g,加入氯化钙4.0g以四维混合机混合。

[0090] 8.取I型胶原蛋白溶解于6%乙酸溶液中,通入医用二氧化碳,配制成0.5%的胶原蛋白溶液。

[0091] 9.在胶原蛋白溶液中加入N-羟基琥珀酰亚胺交联剂(此处也可用其他交联剂,如戊二醛、紫外线等),常温下交联2小时,转移至2-8℃冷库继续交联24小时。

[0092] 10.取上述交联后的胶原蛋白溶液注入金属模具,置于-50℃预冻6小时,然后将模具置于冻干机中,以终点温度为5℃升温12小时,保温5小时,然后调节温度至22℃升温6小时,保温3小时使胶原蛋白冻干成型。

[0093] 11.将上述胶原蛋白置于纯水中清洗3次,取出后挤掉水分,再次置于生理盐水中清洗2次,挤掉水分后置于-50℃预冻5小时。

[0094] 12.将步骤7的混合粉末用约450ml无水乙醇调和至膏状,置于-50℃预冷3小时,然后将其平铺至步骤11制备的预冻胶原蛋白上,震荡平铺后将其置于冻干机中进行冷冻干燥。

[0095] 13.调节冻干机温度至15℃,升温时间20小时,保温4小时冻干成型后即为止血贴。

[0096] 实施例5

[0097] 1.配制纤维蛋白原沉淀复溶液,溶液中含有0.10%醋酸钠,0.07%枸橼酸钠,0.03%氯化钠,0.25%甘氨酸和0.10%盐酸精氨酸。

[0098] 2.取纤维蛋白原提取工艺中的醇沉淀0.16kg,用上述溶液7.76kg进行复溶。

[0099] 3.上述复溶液中添加白蛋白24.1g,海藻糖7.9g,吐温80添加2.4g,甘露醇754.8g,搅拌完全溶解,用0.1%醋酸和0.1%氢氧化钠调节pH至6.93。

[0100] 4.取提取凝血酶溶液,用0.32%氯化钠溶液进行稀释,得效价约为81IU/ml的凝血酶原液9.8kg。

[0101] 5.加入人血白蛋白29.5g,甘氨酸19.8g,甘露醇1048.8g,搅拌混匀后以0.1%氢氧化钠调节pH至6.62。

[0102] 6.分别对上述溶液进行低温喷雾干燥,调节喷雾干燥剂进风温度45℃,出风温度30℃,喷雾速度100ml/min分别进行干燥,分别收集粉末的纤维蛋白原粉末869.4g,凝血酶

粉末1028.2g。

[0103] 7.各取上述纤维蛋白原粉末与凝血酶粉末800.0g,加入氯化钙4g以四维混合机混合后得止血粉成品。

[0104] 实施例6

[0105] 1.配制纤维蛋白原沉淀复溶液,溶液中含有0.14%醋酸钠,0.11%枸橼酸钠,0.09%氯化钠,0.35%甘氨酸和0.14%盐酸精氨酸。

[0106] 2.取纤维蛋白原提取工艺中的醇沉淀0.21kg,用上述溶液10.20kg进行复溶。

[0107] 3.上述复溶液中添加白蛋白51.7g,海藻糖31.1g,吐温80添加5.3g,甘露醇661.1g,搅拌完全溶解,用0.1%醋酸和0.1%氢氧化钠调节pH至6.95。

[0108] 4.取提取凝血酶溶液,用0.9%氯化钠溶液进行稀释,得效价约为80IU/ml的凝血酶原液9.4kg。

[0109] 5.加入人血白蛋白51.6g,甘氨酸31.1g,甘露醇762.8g,搅拌混匀后以0.1%氢氧化钠调节pH至6.64。

[0110] 6.分别对上述溶液进行低温喷雾干燥,调节喷雾干燥剂进风温度45℃,出风温度30℃,喷雾速度100ml/min分别进行干燥,分别收集粉末的纤维蛋白原粉末912.0g,凝血酶粉末814.3g。

[0111] 7.各取上述纤维蛋白原粉末与凝血酶粉末800.0g,加入氯化钙4g以四维混合机混合后得止血粉成品。

[0112] 效果例

[0113] 对上述实际实施例生产的止血粉进行检测,其机械能力和附着能力如下表所示:

编号	检项			
	成胶时间 (s)	粘合力 (g/cm <sup>2</sup> )	曲绕性	弹性
实施例 2 样品	7.34	274.2	折叠 20 次以上	拉伸 9cm 以上
实施例 3 样品	6.95	283.3	折叠 20 次以上	拉伸 9cm 以上
[0114] 实施例 5 样品	8.03	278.1	折叠 20 次以上	拉伸 9cm 以上
实施例 6 样品	6.21	307.9	折叠 20 次以上	拉伸 9cm 以上
中试生产批次 1	7.54	284.2	折叠 20 次以上	拉伸 9cm 以上
中试生产批次 2	6.99	291.7	折叠 20 次以上	拉伸 9cm 以上
中试生产批次 3	7.18	288.6	折叠 20 次以上	拉伸 9cm 以上

[0115] 最后应说明的是:以上各实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术

方案的范围。