



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107661536 B

(45)授权公告日 2020.07.10

(21)申请号 201711138471.9

A61L 24/00(2006.01)

(22)申请日 2017.11.16

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107661536 A

CN 1364729 A,2002.08.21,  
CN 1775673 A,2006.05.24,  
US 2009/0186071 A1,2009.07.23,  
CN 102259886 A,2011.11.30,  
CN 102205143 A,2011.10.05,

(43)申请公布日 2018.02.06

(73)专利权人 山西大学  
地址 030006 山西省太原市小店区坞城路  
92号

审查员 赵莉

(72)发明人 吉向飞 贾慧 王垚瑶 张子瑛

(74)专利代理机构 山西五维专利事务所(有限  
公司) 14105

代理人 张福增

(51)Int.Cl.

A61L 24/08(2006.01)

A61L 24/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图1页

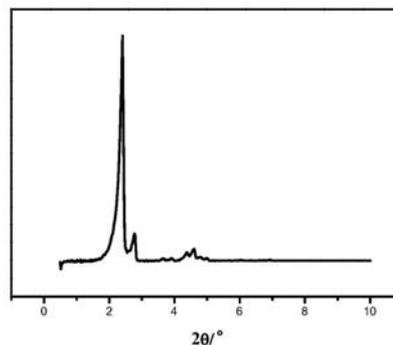
(54)发明名称

一种含分子筛的多级孔复合止血剂及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明提供一种含分子筛的多级孔复合止血剂及其制备方法和应用。止血剂制备步骤包括:在50℃下用水杨酸和蒸馏水做溶剂溶解壳聚糖;搅拌下加入Ca-MCM-48介孔分子筛、田菁粉及硅酸水溶液制成浆液,通过喷雾造粒将其制成微球,在550℃下焙烧6h,得到粒径为80~200微米的多级孔复合微球。本技术与现有技术相比,其最显著特点是Ca-MCM-48介孔分子筛有大且规整的孔道,释放出的Ca<sup>2+</sup>可以促进血液凝结,与壳聚糖复合解决了分子筛在止血中大量放热的缺点;通过田菁粉的造孔作用,使比表面更大;喷雾造粒解决了粉末在止血过程中残留对伤口的危害,利于清理创面。该止血剂的制备方法简单易操作,生物相容性好,无副作用,适于在创伤止血中应用,特别在创伤急救速效止血中应用。

相对强度



1. 一种含分子筛的多级孔复合止血剂,其特征组分为Ca-MCM-48介孔分子筛和壳聚糖,以止血剂重量为基准,Ca-MCM-48介孔分子筛的含量为55wt%~90wt%,其余为壳聚糖;

所述的Ca-MCM-48介孔分子筛,通过包括如下步骤的方法制备得到:按照SiO<sub>2</sub>:NaOH:Ca(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>O:十六烷基三甲基溴化铵(CTAB):十二烷基苯磺酸钠(LAS)的摩尔比1:0.1~0.23:0.005~0.1:100~200:0.18~0.38:0.008~0.12依次置于容器中,水浴45~50℃搅拌均匀,在60~90℃温度下水热晶化5~50h后,用乙酸调节pH至10.5~12,再继续晶化10~60h,最后将水热晶化产物进行洗涤、干燥及在500~600℃下焙烧3~12h即可。

2. 根据权利要求1所述的多级孔复合止血剂,其特征组分为所述的Ca-MCM-48介孔分子筛的含量为60wt%~85wt%。

3. 根据权利要求1所述的多级孔复合止血剂,其特征组分为所述的壳聚糖的脱乙酰度为80%~90%。

4. 根据权利要求1所述的含分子筛的多级孔复合止血剂的制备方法,其特征组分为包括如下步骤:将壳聚糖加入到水杨酸水溶液中,在40~60℃下强烈搅拌2~6h,溶解、过滤,得到壳聚糖溶液;在搅拌状态下向壳聚糖溶液中依次加入Ca-MCM-48介孔分子筛、田菁粉和硅酸水溶液制成浆液;将该浆液喷雾造粒制备成微球,于500~600℃下焙烧6~10h,得到含Ca-MCM-48分子筛的多级孔复合止血剂;

所述的Ca-MCM-48介孔分子筛中Ca<sup>2+</sup>的含量是MCM-48分子筛干基总重量的3wt%~13wt%;所述的田菁粉含量为Ca-MCM-48介孔分子筛和壳聚糖干基总重量的2wt%~20wt%;所述的硅酸水溶液的浓度为3wt%~13wt%,其含量为Ca-MCM-48介孔分子筛和壳聚糖组分总重量的6wt%~38wt%。

5. 根据权利要求4所述的多级孔复合止血剂的制备方法,其特征组分为所述的Ca-MCM-48介孔分子筛中Ca<sup>2+</sup>是MCM-48分子筛干基总重量的5wt%~10wt%。

6. 根据权利要求4所述的多级孔复合止血剂的制备方法,其特征组分为所述的水杨酸水溶液的浓度为10wt%~40wt%。

7. 根据权利要求4所述的多级孔复合止血剂的制备方法,其特征组分为所述的田菁粉含量为Ca-MCM-48介孔分子筛和壳聚糖干基总重量的5wt%~20wt%。

8. 根据权利要求4所述的多级孔复合止血剂的制备方法,其特征组分为所述的硅酸水溶液的含量为Ca-MCM-48介孔分子筛和壳聚糖组分总重量的10wt%~30wt%。

9. 根据权利要求4所述的多级孔复合止血剂的制备方法,其特征组分为所述的喷雾造粒条件是:采用离心式喷雾造粒干燥机,喷雾频率:50~200Hz,进料泵转速:10~50rpm。

## 一种含分子筛的多级孔复合止血剂及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及止血材料,具体属于一种含Ca-MCM-48分子筛的多级孔复合止血剂及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 创伤失血是外伤及战伤伤员的致命因素,因此速效止血是创伤急救需解决的首要问题。目前实质性脏器创面出血和难以控制的创伤出血救治仍然是外科领域和目前急救面临的难题。近年来,国内外研究人员对快速止血的材料进行了大量研究,主要有粉末类(胶原粉末和马铃薯淀粉),氧化再生纤维素、壳聚糖、多孔海绵(明胶海绵、胶原海绵)、纤维蛋白及多孔材料等。明胶和胶原止血功能均依赖于足量的血小板和凝血因子,当没有足够的止血因子时其效果会大大降低;马铃薯淀粉不十分依赖于血小板和凝血因子,但在吸收血液中水分后会放出大量的热,导致伤口灼伤使患者伤情进一步恶化;血纤维蛋白胶原来自血液,可能会导致病毒感染并且成本较高;壳聚糖是通过吸附红细胞形成血凝块达到凝血效果的,这个过程通常较慢,需要几分钟时间,对于出血流量较大的情况,止血效果不理想。

[0003] 分子筛因其具有分子尺度的微孔结构和较大的比表面积,因此有超强的吸附水分子的能力。当脱水的分子筛接触血液时,可快速吸附血液中的水分但不吸附较大的红细胞、血小板等其他血液成分,从而使血液浓缩,促进血液凝结。但分子筛最大不足之处是其在止血的同时可能会放出大量的热,使局部升温最高可达100℃,导致组织、神经的灼伤。目前快速止血材料的关键问题是如何在提高止血效果的同时减少放热,以及止血后创面难以清理等问题。

[0004] 中国专利(CN 101703519 A)公开了一种钙离子改性提高外用沸石止血剂止血效果的方法,是将5A沸石、4A沸石、3A沸石及合成丝光沸石等为原料,通过中药粉碎机粉碎成1微米到1毫米颗粒,后将其与钙离子溶液混合,60~120℃下反应3~6h,水洗至无钙离子,60~200℃干燥的高效止血剂,最佳止血时间为2min左右。

[0005] 中国专利(CN 101104080)公开了一种高交换Ca-A型沸石止血敷料的制备方法,所述止血敷料包含4A沸石、木质素、粘结剂、任选分子筛活化粉以及Ca<sup>2+</sup>溶液,前四种物质经过混合、成型、后处理后再用含Ca<sup>2+</sup>溶液进行反复交换,最后洗涤、干燥、300~800℃活化焙烧得沸石止血敷料,最佳止血时间为1~2min。

[0006] 中国专利(CN 101028284 B)公开了一种外用沸石抗菌止血剂及其制备工艺,将5A沸石加工成0.50mm~0.75mm的颗粒,然后将其制成钠型沸石,再通过离子交换法加载上适量的银锌离子,制成含银锌离子的沸石,干燥脱水后与适量的藻酸盐材料混合,经辐射灭菌即可,最佳止血时间为15min左右。

[0007] 中国专利(CN 102205143 A)公开了一种海绵状分子筛壳聚糖复合快速止血材料制备方法,分子筛与壳聚糖的质量比为1:1~1:3,是将Ca<sup>2+</sup>和Ag<sup>+</sup>离子共同交换的FAU、LTA、VPI-5或ALPO-5类型分子筛材料分散于壳聚糖的乙酸溶液中,再经搅拌、注模塑形、冷冻干燥和真空干燥后制成海绵状分子筛壳聚糖,最佳止血时间为25s。

[0008] 以上专利中使用沸石均为微孔材料,与介孔分子筛相比,微孔沸石材料的比表面积和孔容较小,因而吸附性能相对较差,而且上述文献没有检测放热情况对伤口的影响。

[0009] 中国专利(CN 102772820 B)公开了一种烷基改性壳聚糖/介孔二氧化硅复合快速止血粉及制备方法。该止血粉对兔全血和肝素血止血体外凝结时间为10s。但是该粉剂中硅颗粒进入脉管和组织器官会引起严重的全身毒性,残留的微量二甲基亚砷的生物安全性隐患也不容忽视。

[0010] 中国专利(CN 100345597C)公开了一种新型介孔分子筛止血材料的制备方法,利用结构导向剂自组装,通过典型的溶胶-凝胶过程制备获得,其主要成分为二氧化硅及其它氧化物,该材料可制成创可贴、输液贴等;最佳止血时间为12s;其缺点在于在止血过程中会产生大量热对伤口造成灼烧导致伤口恢复较慢。

[0011] 中国专利(CN 104491910 A)公开了一种用于止血的介孔分子筛的制备方法,该方法是将十二胺加到水和无水乙醇的混合液中进行搅拌,再加入正硅酸乙酯;先后置于去离子和无水乙醇中洗涤、烘干得到白色粉体;将白色粉体加入到硝酸钙和磷酸二氢铵混合液中,调节PH值;抽滤,得到的白色物质,先后置于去离子和无水乙醇中洗涤、烘干、煅烧得到用于止血的介孔分子筛,最佳止血时间为70s左右;但该方法合成过程复杂、成本高,并且未检测放热情况对伤口的影响。

## 发明内容

[0012] 本发明的目的在于提供一种能快速止血、且对皮肤组织无损伤、止血后创面易清理的含分子筛的多级孔复合止血剂及其制备方法和应用。

[0013] 本发明提供的一种含分子筛的多级孔复合止血剂,其组分包括Ca-MCM-48介孔分子筛和壳聚糖,以止血剂重量为基准,Ca-MCM-48介孔分子筛的含量为55wt%~90wt%,其余为壳聚糖;

[0014] 所述的Ca-MCM-48介孔分子筛,通过包括如下步骤的方法制备得到:按照SiO<sub>2</sub>:NaOH:Ca(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>O:十六烷基三甲基溴化铵(CTAB):十二烷基苯磺酸钠(LAS)的摩尔比1:0.1~0.23:0.005~0.1:100~200:0.18~0.38:0.008~0.12依次置于容器中,水浴45~50℃搅拌均匀,在60~90℃温度下水热晶化5~50h后,用乙酸调节PH至10.5~12,再继续晶化10~60h,最后将水热晶化产物进行洗涤、干燥及在500~600℃下焙烧3~12h即可。

[0015] 所述的Ca-MCM-48介孔分子筛的含量优选为60wt%~85wt%。

[0016] 所述的壳聚糖的脱乙酰度为80%~90%。

[0017] 所述含分子筛的多级孔复合止血剂的制备方法,包括如下步骤:将壳聚糖加入到水杨酸水溶液中,在40~60℃下强烈搅拌2~6h,溶解、过滤,得到壳聚糖溶液;在搅拌状态下向壳聚糖溶液中依次加入Ca-MCM-48介孔分子筛、田菁粉和硅酸水溶液制成浆液;将该浆液喷雾造粒制备成微球,于500℃~600℃下焙烧6~10h,得到含Ca-MCM-48分子筛的多级孔复合止血剂;止血剂的平均粒径为80~200微米;

[0018] 所述的Ca-MCM-48介孔分子筛中Ca<sup>2+</sup>的含量是MCM-48分子筛干基总重量的3wt%~13wt%;所述的田菁粉含量为Ca-MCM-48介孔分子筛和壳聚糖干基总重量的2wt%~20wt%;所述的硅酸水溶液的浓度为3wt%~13wt%,其含量为Ca-MCM-48介孔分子筛和壳聚糖组分总重量的6wt%~38wt%。

[0019] 所述的Ca-MCM-48介孔分子筛中Ca<sup>2+</sup>是MCM-48分子筛干基总重量的5wt%~10wt%。

[0020] 所述的水杨酸水溶液的浓度为10wt%~40wt%。

[0021] 所述的田菁粉含量为Ca-MCM-48介孔分子筛和壳聚糖干基总重量的5wt%~20wt%。

[0022] 所述的硅酸水溶液的含量为Ca-MCM-48介孔分子筛和壳聚糖组分总重量的10wt%~30 wt%。

[0023] 所述的喷雾造粒条件是:采用离心式喷雾造粒干燥机,喷雾频率:50~200HZ,进料泵转速:10~50rpm。

[0024] 本发明止血剂适于在创伤止血中应用,特别适于在创伤急救速效止血中应用。

[0025] 本发明止血剂止血效果检测方法:实验采用兔子为对象,每组10只,将实验兔子肚子朝上固定在手术架上,将其麻醉,用剃须刀将其腹部毛发剔去,接着对皮肤进行消毒,用消毒的刀片在其腹部切出3厘米深的刀口,有血流出;使用不同止血材料观察止血效果。

[0026] 本发明止血剂放热情况检测方法:在止血前后用红外测温仪距创口10cm测温,记录放热情况。

[0027] 检测结果表明本发明止血剂最快在8s能成功的快速止血,观察不到放热现象。

[0028] 与现有技术相比,本发明的有益效果:本发明止血剂采用的Ca-MCM-48介孔分子筛有大的表面积和孔容,相比于微孔分子筛其吸水性更好,达到快速止血的效果,同时释放出的Ca<sup>2+</sup>可以促进血液凝结;本发明止血剂引入的壳聚糖解决了分子筛在止血中大量放热的问题;本发明止血剂通过田菁粉的造孔作用,使止血剂有更大的表面积,可加快止血速度;本发明止血剂采用喷雾造粒的方法制备成微球,解决了粉末状止血剂在止血过程中的残留对伤口的危害,且有利于创面清理。

## 附图说明

[0029] 图1 为Ca-MCM-48介孔分子筛的XRD图谱

## 具体实施方式

[0030] 实施例1

[0031] 将2.425g的CTAB(十六烷基三甲基溴化铵)及0.235g LAS(十二烷基苯磺酸钠)溶解在63.6g的蒸馏水中,水浴45℃的条件下搅拌约20min至澄清,加入0.65g的NaOH后搅拌30min,缓慢滴加5g TEOS(正硅酸乙酯),最后加入乙酸钙0.21g,搅拌均匀后,装入反应釜。70℃晶化12h,用乙酸调节PH值至11,继续搅拌24h,过滤、洗涤、烘干后在500℃下焙烧5h,得到样品Ca-MCM-48介孔分子筛(见图1)。

[0032] 将5g脱乙酰度为75%的壳聚糖在水浴50℃的条件下溶于20ml 30%水杨酸溶液中,强烈搅拌3h使其充分溶解,过滤,滤去其不容杂质得到壳聚糖溶液;在搅拌状态下向壳聚糖溶液中加入7.5g上述制备的Ca-MCM-48介孔分子筛;继续加入1.25g田菁粉;继续加入31.25g 硅酸水溶液制成浆液;将该浆液喷雾造粒制备成微球;在550℃下焙烧6h,得到粒径为180 微米的多级孔复合止血剂。用于兔子创面止血时平均凝血时间为10s,几乎无发热现象。

**[0033] 实施例2**

[0034] 将3.3g的CTAB(十六烷基三甲基溴化铵)及0.07g LAS(十二烷基苯磺酸钠)溶解在84.7g的蒸馏水中,水浴45℃的条件下搅拌约20min至澄清,加入0.9g的NaOH后搅拌 30min,缓慢滴加5g TEOS,最后加入乙酸钙0.4g,搅拌均匀后,装入反应釜。70℃晶化36 h,用乙酸调节PH值至11,继续搅拌36h,过滤、洗涤、烘干后在500℃下焙烧8h,得到样品Ca-MCM-48介孔分子筛。

[0035] 将5g脱乙酰度为80%的壳聚糖在水浴50℃的条件下溶于20ml 25%水杨酸溶液中,强烈搅拌3h使其充分溶解,过滤,滤去其不容杂质得到壳聚糖溶液;在搅拌状态下向壳聚糖溶液中加入11.7g上述制备的Ca-MCM-48介孔分子筛;继续加入1.67g(10%)田菁粉;继续加入41.75g硅酸水溶液制成浆液;将该浆液喷雾造粒制备成微球;在550℃下焙烧6h,得到粒径为150微米的多级孔复合止血剂。用于兔子创面止血时平均凝血时间为9s,几乎无发热现象。

**[0036] 实施例3**

[0037] 将1.55g的CTAB(十六烷基三甲基溴化铵)及0.4g LAS(十二烷基苯磺酸钠)溶解在42.5g的蒸馏水中,水浴45℃的条件下强烈搅拌约20min至澄清,接着加入0.4g的NaOH 后强烈搅拌30min,最后缓慢滴加5g TEOS(正硅酸乙酯)使其反应1h后,最后加入乙酸钙 0.02g强烈搅拌1h,装釜。60℃晶化12h,用乙酸调节PH值至11,继续搅拌24h,过滤、洗涤、烘干后在500℃下焙烧5h,得到Ca-MCM-48分子筛。

[0038] 将5g脱乙酰度为90%的壳聚糖在水浴50℃的条件下溶于20ml 35%水杨酸溶液中,强烈搅拌3h使其充分溶解,过滤,滤去其不容杂质得到壳聚糖溶液;在搅拌状态下向壳聚糖溶液中加入28.3g上述制备的Ca-MCM-48介孔分子筛;继续加入3.33g田菁粉;继续加入41.63g硅酸水溶液制成浆液;将该浆液喷雾造粒制备成微球;在550℃下焙烧6h,得到粒径为130微米的多级孔复合止血剂。用于兔子创面止血时平均凝血时间为8s,几乎无发热现象。

**[0039] 实施例4**

[0040] 将3.3g的CTAB(十六烷基三甲基溴化铵)及0.07g LAS(十二烷基苯磺酸钠)溶解在84.7g的蒸馏水中,水浴45℃的条件下搅拌约20min至澄清,加入0.9g的NaOH后搅拌 30min,缓慢滴加5g TEOS,最后加入乙酸钙0.4g,搅拌均匀后,装入反应釜。70℃晶化36 h,用乙酸调节PH值至11,继续搅拌36h,过滤、洗涤、烘干后在500℃下焙烧8h,得到样品Ca-MCM-48介孔分子筛。

[0041] 将5g脱乙酰度为80%的壳聚糖在水浴50℃的条件下溶于20ml 30%水杨酸溶液中,强烈搅拌3h使其充分溶解,过滤,滤去其不容杂质得到壳聚糖溶液;在搅拌状态下向壳聚糖溶液中加入11.7g上述制备的Ca-MCM-48介孔分子筛;继续加入3.34g田菁粉;继续加入20.88g硅酸水溶液制成浆液;将该浆液喷雾造粒制备成微球;在550℃下焙烧6h,得到粒径为150微米的多级孔复合止血剂。用于兔子创面止血时平均凝血时间为8s,几乎无发热现象。

**[0042] 实施例5**

[0043] 将1.55g的CTAB(十六烷基三甲基溴化铵)及0.4g LAS(十二烷基苯磺酸钠)溶解在42.5g的蒸馏水中,水浴45℃的条件下强烈搅拌约20min至澄清,接着加入0.4g的NaOH 后强

烈搅拌30min,最后缓慢滴加5g TEOS(正硅酸乙酯)使其反应1h后,最后加入乙酸钙 0.02g 强烈搅拌1h,装釜.60℃晶化12h,用乙酸调节PH值至11,继续搅拌24h,过滤、洗涤、烘干后在500℃下焙烧5h,得到Ca-MCM-48分子筛。

[0044] 将5g脱乙酰度为75%的壳聚糖在水浴50℃的条件下溶于20ml 15%水杨酸溶液中,强烈搅拌3h使其充分溶解,过滤,滤去其不容杂质得到壳聚糖溶液;在搅拌状态下向壳聚糖溶液中加入11.7g上述制备的Ca-MCM-48介孔分子筛;继续加入3.34g田菁粉;继续加入62.63g 硅酸水溶液制成浆液;将该浆液喷雾造粒制备成微球;在550℃下焙烧6h,得到粒径为160 微米的多级孔复合止血剂。用于兔子创面止血时平均凝血时间为11s,几乎无发热现象。

[0045] 实施例6

[0046] 将2.425g的CTAB(十六烷基三甲基溴化铵)及0.235g LAS(十二烷基苯磺酸钠)溶解在63.6g的蒸馏水中,水浴45℃的条件下搅拌约20min至澄清,加入0.65g的NaOH后搅拌30min,缓慢滴加5g TEOS(正硅酸乙酯),最后加入乙酸钙0.21g,搅拌均匀后,装入反应釜。70℃晶化12h,用乙酸调节PH值至11,继续搅拌24h,过滤、洗涤、烘干后在500℃下焙烧5h,得到样品Ca-MCM-48介孔分子筛。

[0047] 将5g脱乙酰度为80%的壳聚糖在水浴50℃的条件下溶于20ml 30%水杨酸溶液中,强烈搅拌3h使其充分溶解,过滤,滤去其不容杂质得到壳聚糖溶液;在搅拌状态下向壳聚糖溶液中加入11.7g上述制备的Ca-MCM-48介孔分子筛;继续加入3.34g田菁粉;继续加入31.30g硅酸水溶液制成浆液;将该浆液喷雾造粒制备成微球;在550℃下焙烧6h,得到粒径为150微米的多级孔复合止血剂。用于兔子创面止血时均凝血时间为10s,几乎无发热现象。

[0048] 对比例1

[0049] 在切口处撒3厘米厚的脱乙酰度为80%的壳聚糖粉末,平均凝血时间为2.5min,发热情况弱。

[0050] 对比例2

[0051] 在切口处撒3厘米厚的实施例1制备的Ca-MCM-48介孔分子筛粉末,平均凝血时间为12s,发热情况强。

相对强度

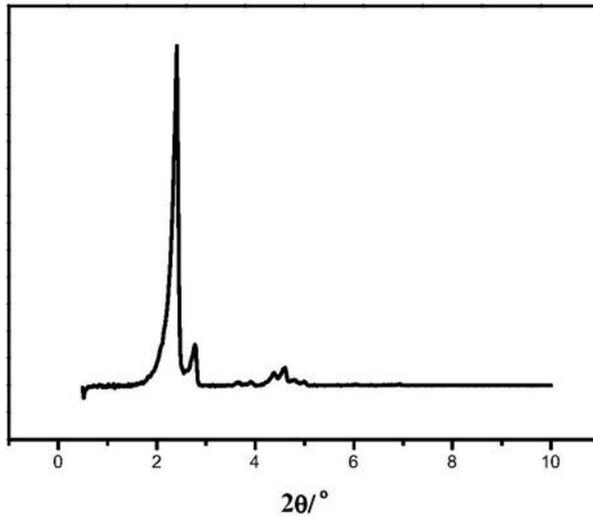


图1