



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I739485 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：109120929

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 19 日

(51)Int. Cl. : A61K33/06 (2006.01)

A61P7/04 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/19 美國

62/888572

(71)申請人：喜樂醫療器材股份有限公司 (中華民國) JOY MEDICAL DEVICES CORPORATION  
(TW)

高雄市路竹區路科二路 63 號 1 樓

(72)發明人：朱 建平 JU, CHIEN-PING (US) ; 陳 瑾惠 LIN, JIIN-HUEY CHERN (US)

(74)代理人：陳展俊

(56)參考文獻：

Muehrcke DD, et al. "Calcium phosphate cements to control bleeding in osteoporotic sternums" Ann Thorac Surg 2007;84(1):259-261  
 Scarano A, et al. "Application of calcium sulfate in surgical-orthodontic treatment of impacted teeth: a new procedure to control hemostasis" J Oral Maxillofac Surg 2010;68(5):964-968

衛署醫器製字第 003889 號許可證，2012/12/25 發證

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 14 頁

(54)名稱

止血方法

(57)摘要

提供一固體鈣化合物於一止血劑製造中的的用途，該止血劑用於降低患者於手術處理期間及/或之後來自手術位點的出血，其中該固體鈣化合物係選自磷酸鈣、硫酸鈣、碳酸鈣、氧化鈣、氫氧化鈣、羥基磷灰石及其等之組合。

Use of a solid calcium compound in the fabrication of a hemostatic agent for reducing bleeding from a surgical site during and/or after a surgical treatment in a patient is provided, wherein the solid calcium compound is selected from the group consisting of calcium phosphate, calcium sulfate, calcium carbonate, calcium oxide, calcium hydroxide, hydroxyapatite, and a combination thereof.



I739485

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 止血方法

【英文發明名稱】 HEMOSTATIC METHOD

## 【中文】

提供一固體鈣化合物於一止血劑製造中的的用途，該止血劑用於降低患者於手術處理期間及/或之後來自手術位點的出血，其中該固體鈣化合物係選自磷酸鈣、硫酸鈣、碳酸鈣、氧化鈣、氫氧化鈣、羥基磷灰石及其等之組合。

## 【英文】

Use of a solid calcium compound in the fabrication of a hemostatic agent for reducing bleeding from a surgical site during and/or after a surgical treatment in a patient is provided, wherein the solid calcium compound is selected from the group consisting of calcium phosphate, calcium sulfate, calcium carbonate, calcium oxide, calcium hydroxide, hydroxyapatite, and a combination thereof.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 止血方法

【英文發明名稱】 HEMOSTATIC METHOD

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種合成的止血劑，以及特別地關於一種用於降低骨出血的合成止血劑。

### 【先前技術】

【0002】 骨組織為最常移植的組織之一，僅次於血液。整形、心胸、神經及頷面的寬廣範圍的手術步驟需要切割或切除骨，以於骨組織本身進行操作或獲得接近其他器官的通道。如同任何活體組織，骨於切割或破折時出血。為了降低手術後併發症的風險，於手術期間需要管控骨出血。未受控的持續出血會模糊手術區域、延長手術時間、增加生理併發症的風險，以及暴露患者於與血液輸注相關的額外問題。例如，對於進行選擇性冠狀動脈繞道搭橋手術的患者，異體的血液輸注已顯示加倍的感染風險(*Rogers et al., 2009*)。

【0003】 造血元件被含括於血管通道的蜂窩狀網絡內且可為大量出血的來源。電灼術，其有用於軟組織止血，主要功能為崩陷及密封血管。為了有效控制骨出血，必須產生足夠的熱以創造會物理性阻斷血管的凝結物。然而，對於相鄰骨的熱損傷將是如此巨大，以致於任何的止血益處都將被所造成的骨壞死抵銷。

【0004】 骨蠟，蜂蠟系摻混物，黏住骨而阻斷血管，提供立即的骨止血。雖然不昂貴且易於使用，但骨蠟具有數種成為問題的副作用。一旦施用至骨，骨

(2021年5月修正)

蠟無限期地保留於該位點。已知骨蠟干擾骨癒合、誘發慢性炎症反應以及增加感染率(*Chun et al., 1988; Finn et al., 1992; Johnson and Fromm, 1981; Nelson et al., 1990; Sawan et al., 2010*)。

【0005】由水可溶環氧烷共聚物(AOC)製成的產品，如 Ostene® (Baxter International, Inc.)，已報導提供立即的止血，但保留於該位點僅數日。於動物模型的研究顯示 AOC 系產品不增加感染率或干擾骨癒合(*Sawan et al., 2010; Wellisz et al., 2006*)。

【0006】來自骨的出血亦可利用軟組織止血劑予以控制，其可助於身體天然凝血機制的活化且在數日至數月內被吸收。軟組織止血劑的實例包括明膠、凝血酶、氧化再生纖維素(ORC)、膠原蛋白、血小板富集血漿(PRP)及纖維蛋白封閉劑。所有該等軟組織止血劑具有其個別的優點及缺點。例如，明膠產品，若殘留於傷口，可能成為感染及膿腫形成的病灶(*Lindstrom, 1956*)。明膠系藥劑已被報導延遲骨癒合(*Schonauer et al., 2004*)。凝血酶作用快速且容易使用。然而，已知牛凝血酶引發免疫反應(*Achneck et al., 2010*)。

【0007】ORC 產品的低 pH 顯示具有抗微生物功效。然而，酸度可能引起周圍組織的炎症且干擾癒合(*Tomizawa, 2005*)。ORC 於大鼠研究中亦已顯示促進異物反應及降低骨修復(*Ibarrola et al., 1985*)。衍生自牛真皮的微纖維膠原蛋白產品，雖然在重建性脊柱手術中顯示有期望於其對於促進凝血的能力(*Block, 2005*)，但已發現會有關聯於感染及延遲骨癒合。*Barbolt* 等人(2001)已發現炎症及切除後長達 90 日的殘餘物質。

【0008】由人凝血酶及纖維蛋白原所製成的纖維蛋白密封劑，於手術時組合使用。纖維蛋白密封劑最常使用於軟組織止血劑及常使用作為其他止血材料的佐劑。PRP 係衍生自患者本身的血液，藉由離心機，自纖維蛋白及血漿分離紅血球細胞。血漿，其形成膠，係施用於需要止血處。此技術依賴於據說存在於 PRP

(2021年5月修正)

之引發早期傷口癒合的生長因子。然而 PRP 於骨止血之真實益處目前尚未證實 (Griffin et al., 2009)，且該技術已顯示為顯著昂貴的骨止血替代法。

**【發明內容】**

**【0009】** 本發明之目的係提供於患者的手術處理期間及/或之後用以降低出血的方法，包含於該患者之由該手術處理所造成的傷口閉合之前將止血組成物施用至手術位點，以致於降低來自於手術位點的出血，其中該止血組成物包含選自磷酸鈣、硫酸鈣、碳酸鈣、氧化鈣、氫氧化鈣、羥基磷灰石及其等之組合所成群組之固體鈣化合物。

**【0010】** 本發明之另一目的係提供於患者的手術處理期間及/或之後用以降低來自手術位點的出血之止血劑製造中的固體鈣化合物的新用途，其中該固體鈣化合物係選自磷酸鈣、硫酸鈣、碳酸鈣、氧化鈣、氫氧化鈣、羥基磷灰石及其等之組合所成群組。

**【0011】** 本發明之又一目的係提供於患者的手術處理期間及/或之後用以降低來自手術位點的出血的止血組成物，其中該止血組成物包含選自磷酸鈣、硫酸鈣、碳酸鈣、氧化鈣、氫氧化鈣、羥基磷灰石及其等之組合所成群組之固體鈣化合物。

**【0012】** 較佳地，止血組成物進一步包含磷源、硫源或磷源與硫源。

**【0013】** 較佳地，固體鈣化合物具有多孔性結構，且孔隙率為約30 vol%至約90 vol%，以及更佳的約60 vol%至約80 vol%。

**【0014】** 較佳地，固體鈣化合物係呈多孔性顆粒形式，且具有顆粒尺寸約0.1 mm至約2.5 mm，以及更佳的約0.5 mm至約1.5 mm。

(2021年5月修正)

【0015】 較佳地，多孔性結構的孔具有孔尺寸於範圍約30  $\mu\text{m}$ 至約300  $\mu\text{m}$ ，更佳的約50  $\mu\text{m}$ 至約250  $\mu\text{m}$ 。

【0016】 較佳地，孔包含互聯的孔。

【0017】 較佳地，手術位點包含骨的空腔或骨的切口，以及該出血為骨出血，其中止血組成物施用至手術位點包含將使該骨的空腔或骨的切口接觸該止血組成物。

【0018】 較佳地，骨髓被該骨的空腔或骨的切口所暴露。

【0019】 較佳地，手術處理係胸骨閉合處理，以及該手術位點包含手術所造成的胸骨的空腔。

【0020】 較佳地，磷源包含磷酸鹽，以及該硫源包含硫酸鹽。

【0021】 較佳地，固體鈣化合物為磷酸鈣、硫酸鈣、或其等之混合物，以及更佳地該固體鈣化合物為磷酸鈣。

【0022】 較佳地，磷酸鈣包含磷酸四鈣(TTCP)、磷酸二鈣(DCP)、磷酸三鈣、磷酸單鈣、羥基磷灰石、或其等之混合物。

【0023】 較佳地，磷酸鈣化合物包含羥基磷灰石、磷酸四鈣以及磷酸二鈣。

【0024】 較佳地，固體鈣化合物為磷酸鈣及硫酸鈣之混合物。

【0025】 較佳地，硫酸鈣為硫酸鈣半水合物(CSH)、硫酸鈣二水合物(CSD)、無水硫酸鈣，或其等之混合物。更佳地，硫酸鈣為硫酸鈣半水合物(CSH)、硫酸鈣二水合物(CSD)或其等之混合物。

【圖式簡單說明】 無

**【實施方式】**

**【0026】** 本發明包括(但不限於)下列態樣：

- (1) 於手術處理期間及之後用以降低出血的止血劑，其中該止血劑包含鈣源；其中該止血劑係呈多孔性形式且具有孔隙率約40至90 vol%，較佳60至80 vol%。
- (2) (1)之該止血劑的組成物，含有至少10 at%的無機鈣離子。
- (3) (2)之鈣離子存在呈無機、生物可相容的鈣化合物，包含選自磷酸鈣、硫酸鈣、碳酸鈣、氧化鈣及氫氧化鈣所成群組之至少一種。
- (4) (2)之該止血劑的組成物，進一步包含磷源及或硫源。
- (5) (1)之該多孔性形式為多孔性顆粒形式。
- (6) (5)之該多孔性顆粒形式的顆粒具有尺寸約0.1- 2.5 mm，以及較佳的約0.5-1.5 mm。
- (7) (6)之該顆粒的孔具有孔尺寸於範圍約30至300  $\mu\text{m}$ ，以及較佳的50至250  $\mu\text{m}$ ，且較佳的為互聯的。
- (8) (1)之該出血為骨出血。
- (9) (8)之該骨為胸骨。
- (10) 一種用於胸骨閉合手術的止血處理，包含於手術性已開放胸骨的閉合之前將止血劑插入至骨的空腔；其中該止血劑為含有至少10%無機鈣離子的合成的、無機劑；其中該鈣離子存在於呈包含磷酸鈣、硫酸鈣、碳酸鈣、氧化鈣以及氧化鈣所成群組之至少一種的無機、生物可相容的任何形式的鈣化合物



(2021年5月修正)

中；其中該止血劑係呈多孔性形式且具有孔隙率約40至90 vol%，較佳為60至80 vol%。

**【0027】** 於手術期間及之後用以降低骨出血之本發明止血裝置及方法的優勢為

(1) 不同於現存的有機和動物/人體組織來源的止血裝置都具有上述各自的潛在問題，本發明的止血劑是100%無機且完全是合成的劑。

(2) 本發明裝置係經設計於骨手術期間及之後以促進止血而無潛在的有機的，特別是人類或動物組織相關的，安全風險。為此目的，本發明裝置的組成物係經設計含有至少10 at%的無機鈣離子。產品中的鈣離子可存在於無機的、生物可相容的任何形式的鈣化合物中如磷酸鈣、硫酸鈣、氧化鈣、氫氧化鈣等。

(3) 為增強止血功效，止血劑可進一步包含磷離子及/或硫離子。

(4) 為最小化侵入性傳遞的目的，止血劑係經設計為具有顆粒形式。顆粒係經設計為具有尺寸約0.1- 2.5 mm，以及較佳為約0.5-1.5 mm。

(5) 為了最大化止血劑的暴露且同時避免傳遞期間多孔性結構的崩解，止血劑的顆粒係經設計為具有高度多孔性形式，及具有約40-90 vol%以及較佳的約50-80 vol%孔隙率的水準。

(6) 為有助於血液穿透至各顆粒的內部，顆粒的孔係經設計為具有孔尺寸實質上於30至300  $\mu\text{m}$ 的範圍，較佳為50至250  $\mu\text{m}$ ，且實質上為互聯的。

**【0028】** 就本發明者的知識而言，目前尚無具備所有該等特徵的任何先前技術的止血裝置。

**【0029】** 臨床試驗

(2021年5月修正)

【0030】於中華民國台南市國立成功大學醫院使用本發明的止血劑完成二個複雜的開心手術病例。醫師使用EZECHBONE®顆粒以促進患者的正中胸骨切開術的癒合。醫師意外地發現EZECHBONE®顆粒對於骨髓的出血也具有良好的藥效。第1個病例為49歲女性，其為接受定期血液透析的CKD病例。骨質疏鬆症為其主要問題之一。該病例因為近期的心肌梗塞正進行CABG\*4。使用0.24g EZECHBONE®顆粒。第2個病例為74歲年長男性其受注意為由升主動脈、主動脈弓及近端降主動脈延伸的巨大的主動脈瘤(最大直徑為7.1 cm)。全部的升主動脈及弓已被人工移植物置換。近端降主動脈已植入覆膜的支架移植物，亦即，冷凍大象枝幹支架。此外，右冠狀動脈及左冠狀動脈係經以隱靜脈移植物繞道。無形動脈、左頸動脈及左鎖骨下動脈也經以人工移植物血管重建。術後，二個病例平緩地復原。再者，EZECHBONE®顆粒對其等顯示優異的止血藥效。對於第1個病例，術後第1日，由引流管觀察到僅有80 c.c.血液(大幅地少於HD開心患者的平均量: 200~300 c.c./日)。因此，於術後第2日移除胸管(也短於平均的HD患者)。對於第2個病例，總血液引流為170 c.c. (心包管 110c.c. 及左肋膜胸管: 60 c.c.)。此醫院中，平均的I POD-1引流量 $\geq 800$  c.c.。第2日: 總計170 c.c.，但肋膜胸管: 50c.c.。因此，移除左肋膜胸管。第3日: 心包管 100c.c. 以及醫師將其分至2個不同管。第4日: 第1管為70c.c.，以及第2管為20c.c.。因此移除第2管。第5日: 第1管 $< 70$  c.c.，被移除。所以，由該2個病例經驗，醫師發現EZECHBONE®顆粒不僅促進良好的骨癒合，對於出血亦具有優良的有效性。

【0031】EZECHBONE®顆粒可自地址設於中華民國高雄市路竹區路科二路63號1樓的喜樂醫療器材股份有限公司獲得。EZECHBONE®顆粒具有粒尺寸

第7頁，共 10 頁(發明說明書)

(2021年5月修正)

約0.4-1.2 mm，及孔隙率約70-80 vol%，且為TTCP/DCPA/CSH-衍生的多孔性顆粒，根據美國第8,784,551號專利揭示的方法製備。鈣化合物的多孔性顆粒的製備係使用TTCP/DCP/硫酸鈣(較佳的TTCP/DCPA/CSH；更佳的TTCP/DCPA/CSH/CSD)及孔形成劑的混合粉末，然後將其與 $\text{NH}_4^+$ 溶液混合以形成糊狀物。該糊狀物於模具中硬化成塊體，接著由硬化的塊體清洗出孔形成劑且將該塊體破碎為孔性顆粒，或於該清洗前先破碎該塊體。該多孔性顆粒係由經基磷灰石、硫酸鈣(主要為CSD)、以及不甚顯著的未反應TTCP、DCP及CSH組成。(DCPA: 磷酸二鈣無水物)

## 參考文獻

Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH “, *A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use*”, *Ann Surg* 251:217-28, 2010.

Barbolt TA, Odin M, Leger M, Kangas L, “*Pre-clinical subdural tissue reaction and absorption study of absorbable hemostatic devices*”, *Neurol Res* 23: 537-42, 2001.

Block JE, “*Severe blood loss during spinal reconstructive procedures: the potential usefulness of topical hemostatic agents*”, *Med Hypotheses* 65(3): 617-21, 2005.

Chun PKC, Virmani R, Mason TE, Johnson F, “*Bone wax granuloma causing saphenous vein thrombosis.*” *Am. Heart J.* 115:1310-1313, 1988.

Finn MD, Schow SR, Scneiderman ED, “*Osseous regeneration in the presence of four common hemostatic agents*”, *J. Oral Maxillofac. Surg.* 50:608-612, 1992.

Griffin XL, Smith CM, Costa ML. “*The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: a systematic review*”, *Injury* 40:158-62, 2009.

Ibarrola JL, Bjorenson JE, Austin BP, Gerstein H, “*Osseous reactions to three hemostatic agents*”, *J Endod* 11:75-83, 1985.

Johnson P, Fromm D, “*Effects of bone wax on bacterial clearance.*” *Surgery* 89:206-209, 1981.

Lindstrom PA, “*Complications from the use of absorbable hemostatic sponges.*” *AMA Arch Surg. Iss.* 73: 133-141, 1956.

Nelson DR, Buxton TB, Luu QN, Rissing JP, “*The promotional effect of bone wax on experimental Staphylococcus aureus osteomyelitis*”, *J Thorac Cardiovasc Surg* 99: 977-80, 1990.

Rogers M, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Nallamothu BK, “*Hospital variation in transfusion and infection after cardiac surgery: a cohort study*”, *BMC Medicine* 7:37doi:10.1186/1741-7015-7-37, 2009.

(2021年5月修正)

*Sawan A, Elhawary Y, Zaghlool AM, Abdel RM, "Controversial role of two different local haemostatic agents on bone healing." Journal of American Science 6(12): 155-163, 2010.*

*Schonauer C, Tessitore E, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A, "The use of local agents: bone wax, gelatin, collagen, oxidized cellulose." Eur Spine J. 13 (suppl 1): S89-S96, 2004.*

*Tomizawa Y, "Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review." J Artif Organs 8:137-42, 2005.*

*Wellisz T, Armstrong JK, Cambridge J, Fisher TC, "Ostene, a new water-soluble bone hemostasis agent." J Craniofac Surg 17: 420-425, 2006.*

【符號說明】無

## 【發明申請專利範圍】

- 【請求項1】 一種固體鈣化合物於止血劑製造中的用途，該止血劑係於患者的手術處理期間及/或之後用以降低來自手術位點的出血，其中，該固體鈣化合物具有多孔性結構，及具有一孔隙率約30 vol%至約90 vol%，及該固體鈣化合物為磷酸鈣、硫酸鈣、及羥基磷灰石之混合物。
- 【請求項2】 如請求項1之用途，其中，該孔隙率約60 vol%至約80 vol%。
- 【請求項3】 如請求項1之用途，其中，該固體鈣化合物係呈多孔性顆粒形式且具有顆粒尺寸約0.1 mm至約2.5 mm。
- 【請求項4】 如請求項3之用途，其中，該顆粒尺寸約0.5 mm至約1.5 mm。
- 【請求項5】 如前述請求項1至4中任一項之用途，其中，該多孔性結構的孔具有範圍介於約30  $\mu\text{m}$ 至約300  $\mu\text{m}$ 的一孔尺寸。
- 【請求項6】 如請求項5之用途，其中，該孔包含互聯的孔。
- 【請求項7】 如請求項1之用途，其中，該手術位點包含骨的空腔或骨的切口，以及該出血為骨出血，其中，該止血劑係用以接觸該骨的空腔或骨的切口以降低該出血。
- 【請求項8】 如請求項7之用途，其中，該骨的空腔或骨的切口使骨髓被暴露。
- 【請求項9】 如請求項1之用途，其中，該手術處理係胸骨閉合處理以及該手術位點包含手術造成的胸骨的空腔。
- 【請求項10】 如請求項1之用途，其中，該磷酸鈣為磷酸四鈣(TTCP)、磷酸二鈣、磷酸三鈣、磷酸單鈣或其等之混合物；以及該硫酸鈣為

(2021年7月修正)

硫酸鈣半水合物(CSH)、硫酸鈣二水合物(CSD)、無水硫酸鈣或其等之混合物。

**【請求項11】**如請求項10之用途，其中，該磷酸鈣為磷酸四鈣(TTCP)、磷酸二鈣或其等之混合物；以及該硫酸鈣為硫酸鈣半水合物(CSH)、硫酸鈣二水合物(CSD)或其等之混合物。