

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7679591号
(P7679591)

(45)発行日 令和7年5月20日(2025.5.20)

(24)登録日 令和7年5月12日(2025.5.12)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 L 15/42 (2006.01)	A 6 1 L 15/42 3 1 0
A 6 1 L 15/26 (2006.01)	A 6 1 L 15/26 1 0 0
A 6 1 L 15/44 (2006.01)	A 6 1 L 15/44 1 0 0

請求項の数 22 (全17頁)

(21)出願番号	特願2022-549477(P2022-549477)	(73)特許権者	512080321
(86)(22)出願日	令和3年2月3日(2021.2.3)		エシコン・インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2023-513940(P2023-513940 A)		Ethicon, Inc.
(43)公表日	令和5年4月4日(2023.4.4)		アメリカ合衆国、08869 ニュージ
(86)国際出願番号	PCT/IB2021/050863		ャーギー州、ラリタン、ルート 202
(87)国際公開番号	WO2021/165775	(74)代理人	、1000
(87)国際公開日	令和3年8月26日(2021.8.26)		100130384
審査請求日	令和6年1月25日(2024.1.25)		弁理士 大島 孝文
(31)優先権主張番号	16/793,104	(72)発明者	ベルバ・サイ
(32)優先日	令和2年2月18日(2020.2.18)		アメリカ合衆国、08876 ニュージ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ャーギー州、サマービル、ユーエス・ル
			ート・22、ピー・オー・ボックス 1
			51
		(72)発明者	ゾウ・ジャングオ・ジャック
			アメリカ合衆国、08876 ニュージ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 勾配密度を有するメルトブロードレッシング

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

多孔度勾配プロフィールを有するメルトブロー多層基材であって、上部主要対向面と、前記上部主要対向面よりも低い開放気孔率を有する下部主要対向面と、を有する、メルトブロー多層基材と、前記上部主要対向面に適用されるコーティング層であって、共反応性のヒドロゲル形成材料、1種以上の血漿系の止血剤、及びそれらの組合せからなる群から選択される密閉剤のコーティング層と、を備える、創傷ドレッシング。

【請求項2】

前記メルトブロー多層基材が、ポリマー材料の層の多層一体化複合体であって、各層が、隣接層に対して下降する密度及び上昇する多孔性を有する、請求項1に記載の創傷ドレッシング。

【請求項3】

前記メルトブロー多層基材が、4～14個の離散層及び一体化層から本質的になる、請求項2に記載の創傷ドレッシング。

【請求項4】

各離散層及び各一体化層が、約0.05～0.2mmの厚さである、請求項3に記載の創傷ドレッシング。

【請求項5】

前記メルトブロー多層基材が、0.01～0.5mmの範囲の細孔径を有する細孔を全体として有する、請求項1に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 6】

前記細孔の大部分が、 $0.1 \sim 0.3$ mmの範囲の細孔直径を有する、請求項 5 に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 7】

前記メルトブロー多層基材の総開放気孔率が、 $30 \sim 90$ %の範囲である、請求項 1 に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 8】

前記メルトブロー多層基材の下部 3 分の 1 が、約 30 %の開放気孔率を有し、中部 3 分の 1 が、約 80 %の開放気孔率を有し、前記上部主要対向面までの前記メルトブロー多層基材の上部 3 分の 1 が、約 85 %の開放気孔率を有する、請求項 1 に記載の創傷ドレッシング。

10

【請求項 9】

前記コーティング層が、前記メルトブロー多層基材の厚さの 90 %を超える深さまで浸透し、前記メルトブロー多層基材の全体の多孔度が、 60 %を超える、請求項 1 に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 10】

前記コーティング層が、前記メルトブロー多層基材の前記厚さの 95 %を超える深さまで浸透する、請求項 9 に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 11】

前記コーティング層が、前記メルトブロー多層基材の前記厚さの少なくとも 97 %の深さまで浸透する、請求項 9 に記載の創傷ドレッシング。

20

【請求項 12】

前記メルトブロー多層基材の全体の多孔度が、 65 %を超える、請求項 9 に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 13】

前記メルトブロー多層基材の全体の多孔度が、 70 %を超える、請求項 11 に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 14】

少なくとも 0.50 N/mmの平均剛性を有する、請求項 7 に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 15】

約 0.53 N/mmの平均剛性を有する、請求項 13 に記載の創傷ドレッシング。

30

【請求項 16】

前記ポリマー材料が、ポリグリコール酸 (PGA)、ポリ乳酸 - グリコール酸共重合体 (PLGA)、ポリ乳酸 (PLA)、ポリジオキサノン (PDS)、ポリカプロラクトン、カプロラクトン / グリコリドポリエステル、及びそれらの組合せからなる群から選択される生分解性ポリマーから選択されている、請求項 2 に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 17】

前記ポリマー材料が、グリコリドと、イプシロン - カプロラクトン (モノクリル)、ポリグラクチン 910 (バイクリル)、又はそれらの組合せとのコポリマーである、請求項 2 に記載の創傷ドレッシング。

40

【請求項 18】

前記ヒドロゲル形成材料が、各々、2 つ以上の求電子性又は求核性官能基を含む少なくとも 2 つの異なる多機能性ポリマー又はポリマー前駆体である、請求項 1 に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 19】

前記ヒドロゲル形成材料のうち少なくとも 1 つが、第 2 のヒドロゲル形成材料上の求電子性官能基と反応して共有結合を形成する、2 つ以上の求核性官能基を有する、請求項 18 に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 20】

前記止血剤が、プロトロンビン、トロンビン、フィブリン、フィブロネクチン、第 X /

50

X a 因子（因子）、第 V I I / V I I a 因子、第 I X / I X a 因子、第 X I / X I a 因子、第 X I I / X I I a 因子、組織因子、フォン・ヴィレブランド因子、エラスチン、アルブミン、血小板表面糖タンパク質、バソプレシン及びアナログからなるバソプレシン群、エピネフリン、セレクチン、プラスミノゲン・アクチベータ・インヒビタ、血小板活性化剤、合成ペプチド、並びに止血活性を有するそれらの任意の組合せから選択されている、請求項 1 に記載の創傷ドレッシング。

【請求項 2 1】

マイクロファイバをメルトブローしてウェブ状シートとすることと、前記ウェブ状シートを積層することと、積層した前記ウェブ状シートを結合することと、を含む、請求項 1 に記載の創傷ドレッシングを調製するための方法。

10

【請求項 2 2】

損傷した組織表面を密閉する方法における使用のための、請求項 1 に記載の創傷ドレッシングであって、前記方法は、前記組織表面へ前記創傷ドレッシングを適用することを含む、創傷ドレッシング。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

2 つの架橋性成分を含有する吸収性止血パッチは、米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 0 4 5 0 4 7 (A 1) 号などの文献に記載されている。かかるパッチ用の架橋性成分は、共反応性化合物の対、又は基材上及び／若しくは標的出血部位組織の対応する共反応性基と共有結合架橋を形成することができる利用可能な単位を有する共反応性化合物でコーティングされた基材であり得る。フィブリン血栓を産生するために止血カスケードを開始、増強、及び／又は支持する血漿由来の生物学的成分もまた、様々な構成及び材料の基材上に適用されている。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0002】

本発明は、密閉するための吸収性止血パッチに関し、より具体的には、下降する密度及び上昇する多孔性で積層し、結合し／絡み合ったウェブ状シートとしてのメルトブロー不織マイクロファイバからなる、経済的に存立可能な弾性層状マトリックス基材に関する。勾配に基づく構成物は、反応性ポリエチレングリコール系化合物（PEG）又は生物学的成分などの架橋性活性分子のコーティング特性を改善するが、一方で積層体は、全て、パッチの全体的な展性／追従性、及び／又は止血有効性を損なうことなく、トロカール展開を可能にするマトリックス構造に独自の分散剛性を導入する。最終結果は、問題のある出血を止めるために切開及び低侵襲外科手技の両方で利用され得る、非常に機能的な止血パッチである。

30

【0003】

本発明は、少なくとも 2 つの主要対向面を有するメルトブロー多層基材と、共反応性ヒドロゲル形成材料、1 種以上の血漿系止血剤、及びそれらの組合せからなる群から選択される密閉剤の主要対向面のうち少なくとも 1 つに適用されるコーティング層と、を備える、創傷ドレッシングであって、メルトブロー基材が、多孔度勾配プロファイルを有する、創傷ドレッシングを対象とする。基材は、好ましくはポリマー材料の層の多層一体化複合体であって、各層が、隣接層に対して下降する密度及び上昇する多孔性を有する。基材は、好ましくは、4 ～ 1 4 個の離散層及び一体化層をから本質的になる。各離散層及び一体化層は、約 0 . 0 5 ～ 0 . 2 mm の厚さであり得る。基材は、好ましくは、全体的に 0 . 1 ～ 0 . 5 mm の範囲の細孔径である細孔を有し、より好ましくは、細孔の大部分は 0 . 0 1 ～ 0 . 3 mm の範囲の細孔径である細孔直径を有する。

40

【0004】

基材の総／全体的開放気孔率は 3 0 ～ 9 0 % の範囲であり得る。一実施形態では、基材の下部 3 分の 1 は、約 3 0 % の開放気孔率を有し、中部 3 分の 1 は、約 8 0 % の開放気孔

50

率を有し、コーティングされた主要面までの基材の上部 3 分の 1 は、約 85 % の開放気孔率を有する。

【0005】

コーティングは、好ましくは、コーティングの少なくとも一部が基材の少なくとも 1 つの主要面上にあり、当該厚さの基材の 90 % を超える深さまで浸透するように適用されるが、基材多孔度全体は 60 % を超える。一実施形態では、コーティングは、95 % の浸透を超える深さまで浸透することができる。別の実施形態では、コーティングは、少なくとも 97 % の深さまで浸透する。基材多孔度全体は、65 % 超、好ましくは 70 % 超であり得る。

【0006】

一実施形態では、基材は、約 0.53 N/mm の平均剛性といった、少なくとも 0.50 N/mm の平均剛性を有する。

【0007】

一実施形態では、ポリマー材料は、ポリグリコール酸 (PGA)、ポリ乳酸-グリコール酸共重合体 (PLGA)、ポリ乳酸 (PLA)、ポリジオキサノン (PDS)、ポリカロラクトン (polycarolactone)、カプロラクトン/グリコリドコポリマー、及びそれらの組合せからなる群から選択されている生分解性ポリマーから選択される。

【0008】

一実施形態では、ポリマー材料は、グリコリドと、イプシロン-カプロラクトン (モノクリル)、ポリグラクチン 910 (バイクリル)、又はそれらの組合せとのコポリマーである。

【0009】

ヒドロゲル形成材料は、各々、2 つ以上の求電子性又は求核性官能基を含む少なくとも 2 つの異なる多機能性ポリマー又はポリマー前駆体であり得る。一実施形態では、ヒドロゲル形成材料のうち少なくとも 1 つは、第 2 のヒドロゲル形成材料上の求電子性官能基と反応して共有結合を形成する、2 つ以上の求核性官能基を有する。

【0010】

止血剤は、プロトロンビン、トロンビン、フィブリン、フィブロネクチン、第 X/Xa 因子 (因子)、第 VII/VIIa 因子、第 IX/IXa 因子、第 XI/XIa 因子、第 XII/XIIa 因子、組織因子、フォン・ヴィレブランド因子、エラスチン、アルブミン、血小板表面糖タンパク質、バソプレシン及びアナログからなるバソプレシン群、エピネフリン、セレクチン、プラスミノゲン・アクチベータ・インヒビタ、血小板活性化剤、合成ペプチド、並びに止血活性を有するそれらの任意の組合せから選択され得る。

【0011】

本発明はまた、ウェブ状シートとしてマイクロファイバをメルトブローすることと、メルトブローシートを積層することと、積層メルトブローシートを結合することと、による、本明細書に記載の創傷ドレッシングを調製するための方法を対象とする。

【0012】

本発明はまた、上記の創傷ドレッシングを、損傷した及び/又は湿った組織表面に適用することによる、組織表面を密閉するための方法を対象とする。

【0013】

本発明は、積層し、下降する密度及び上昇する多孔性で結合/絡み合ったウェブ状シートとしてのメルトブローマイクロファイバからなる生体適合性基材を利用する吸収性止血不織パッチ及び創傷ドレッシングであって、架橋性活性分子をコーティングするのに好適な高い柔軟性、強度、及び多孔度、並びに腹腔鏡使用又はトロカール展開の能力を有する基材を伴い、最終的には、切開及び低侵襲外科手技の両方において問題のある出血に対処するための非常に効果的な止血剤としての機能的使用のための、吸収性止血不織パッチ及び創傷ドレッシングを対象とする。

【図面の簡単な説明】

【0014】

10

20

30

40

50

【図 1】図 1 は、メルトブロー不織シートが下降する密度及び上昇する多孔性で積層している、勾配パッチの分解模式図である。

【図 2】図 2 は、非勾配基材上の集塊化／凝集したコーティングと比較して、マトリックス構造内のより大きな相互浸透コーティングを可能にする、勾配プロファイリング構成物の断面の顕微鏡（30 倍）画像である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明は、コーティングに利用可能な表面積を増加させる表面に高多孔質層を有し、より深いコーティング浸透を可能にする、コーティングに特に適したマトリックスを有利に形成する創傷ドレッシングを提供する。好ましくは、創傷ドレッシングは、最終的には、表面上のフィルム層を凝集又は形成する代わりに、複雑な不織網状体の本体内における個々のメルトブロー繊維をコーティングする手段を提供する。

10

【0016】

好ましい創傷ドレッシングは、コーティング前の基材全体にわたって蛇行した経路及び高いマトリックスのロフト部を有することを特徴とする、基材層を有する。下降する密度及び上昇する多孔性でメルトブローシートを積層させスタックさせると、マトリックスの機械的完全性を高めるだけでなく、ヒドロゲル反応性成分及び／又は生物学的成分が水和し、反応して、基材と外表面とを一体化した密閉を作製しながら、血液を浸透させることができるという付加的な利点を提供する、複雑な不織網状体が得られる。基材全体にわたる所望の蛇行はまた、より高圧の出血を止めようとする場合にパッチが膨らむことを防止し得る。

20

【0017】

好ましい創傷ドレッシングは、触覚性及び取り扱いの容易さを呈する。メルトブローシートの独自の積層から生じる剛性の増加に起因して、本発明のパッチは、適用された場合、使用中に触覚的な利点を提供し、かつ組織に適合することができる、頑丈、堅牢、かつ弾力性のある構造を有する。

【0018】

好ましい創傷ドレッシングは、マトリックス構築物及び構造における剛性の独自の分布（特に、コーティング後）が、パッチを巻き取り、トロカールを通して展開し、かつ送達の際に、永久変形なしに元の形状へ戻ることを可能にする「形状記憶」を提供するという点で、腹腔鏡的に展開可能である。

30

【0019】

好ましい創傷ドレッシングは、組織への良好な接着を提供する比較的強いパッチである。利用可能なデータに基づいて、反応性成分の基材層へのより高い浸透、及び表面レベルにおける多孔質の性質は、パッチ - 組織界面で効果的な接着性を提供すると思われる。

【0020】

好ましい創傷ドレッシング特性は、特定の特徴、例えば、層の増加に伴う剛性の増加、ドラム速度などのメルトブロー押出プロセス要因の増加、及び多孔度を変化させるための押出ダイ表面と回収ドラムとの間の距離を可能にするように、繊維構造と共に層の数を管理することによって適合させることができる。

40

【0021】

好ましい創傷ドレッシングは、より高密度な裏材によって強化された密着特性を損なうことなく組織が膨張又は移動する場合に組織への高い適合性を可能にする、弾性層と開放多孔質界面との組合せの結果として、高い組織追従性を有する。

【0022】

好ましい創傷ドレッシングは、適合された吸収時間／生体適合性を有し得る。メルトブロー不織マトリックスは、溶融押出及び後結晶化処理中にそれぞれ繊維直径及びポリマー構造を調節することによって特性を適合させる能力を有する、モノクリル（登録商標）などの生体適合性及び吸収性材料を用いて製作することができる（例えば、より小さな繊維直径はより速く吸収する）。

50

【 0 0 2 3 】

一実施形態では、不織系基材は、数百の小さなオリフィスを含有する線形ダイを通して押出することによって、モノクリル（登録商標）などの吸収性及び生体適合性ポリエステル材料から産生される。高温空気の収束流で溶融ポリマーを減衰させて、極めて細い直径の繊維を形成する。高速の空気で繊維を回収ドラムに吹き付け、1枚のメルトブロー不織布のシートを形成する。ドラム速度、及び押出ダイ表面と回収ドラムとの間の距離などのプロセス要因は、不織布マトリックスの結果として生じる細孔サイズ及び密度を支配する、好ましい繊維直径及び配向を得るように選択される。

【 0 0 2 4 】

ドラム幅は、ポリマー押出ダイの長さに依存する一方で、任意であり、メルトブローシートの大規模製造のためにスケールアップすることができる。ドラム速度は、単位面積当たりのパッチ密度に反比例し、層の繊維直径、比表面積、及び多孔度全体と本質的に関連する。ポリマー押出ダイと回収ドラムとの間のギャップを増加させると、ウェブ上の繊維の厚さ及び配向がより良好にランダム化されるため、回収器距離はまた、マトリックス特性にも影響を及ぼす。

【 0 0 2 5 】

本発明は、4 ~ 20 R P Mの範囲の好ましいドラム速度、及び10 ~ 40 インチの範囲の距離を特定した。これらの範囲内の様々な組合せを利用して、下降する密度及び上昇する多孔性を有する層を産生した。回収器ドラム距離は10 ~ 40 インチの範囲で設定され、各層の好ましい設定は、マトリックス構築物の目標多孔度分布を達成するために特定される。

【 0 0 2 6 】

この範囲は、材料特性（例えば、1 . 67固有粘度）が繊維特性へわずかに影響を及ぼし、同様にマトリックス全体の多孔度、密度、及び剛性に影響を及ぼし得る、モノクリル（登録商標）を用いて確立した。しかしながら、この範囲は、材料の詳細に関係なく同じ傾向を示すはずである（例えば、ドラム速度を増加させることにより、モノクリル（登録商標）及びバイクリル（登録商標）の両方のパッチ密度が低下し、少なくとも、決定された範囲は実行可能な開始点である）。メルトブローであり得る目的の他の生分解性ポリマーとしては、P G A、P L G A、P L A、P D S、P C L、及びカプロラクトン/グリコリドコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 7 】

これらの範囲は、機能的な止血剤であることが見出されたマトリックス中の全ての所望の密度及び多孔度を産生するための一組の方法である。しかしながら、メルトブロー押出中に他のプロセス要因（例えば、スクリー速度及び押出温度）を調節することによって、これらの密度及び多孔度特性を達成することができる。

【 0 0 2 8 】

本発明は、0 . 30 ~ 2 . 5 mmの範囲、より好ましくは0 . 6 ~ 1 . 1 mmの範囲、最も好ましくは0 . 9 ~ 1 . 1 mmの範囲の好ましい厚さを特定した。広い範囲を有する厚さよりも重要なことに、勾配及び上部多孔質構造は、全て0 . 5 mm未満の厚さ、最も好ましくは0 . 05 ~ 0 . 2 mmの範囲の厚さである個々のシートを積層することによって産生される。

【 0 0 2 9 】

本発明は、マイクロC T分析に基づいて、細孔の大部分は0 . 1 ~ 0 . 3 mmの範囲である、0 . 01 ~ 0 . 5 mmの範囲の好ましい細孔径分布を特定した。加えて、マイクロC T分析から、本発明は、マトリックスの総開放気孔率が30 ~ 90 %の範囲であることを特定した。総気孔率の広い範囲は、マトリックスの下部3分の1の多孔度がおおよそ30 %であり、中部3分の1が80 %であり、上部3分の1（表面）が85 %である構成物の勾配に基づく積層に起因する。

【 0 0 3 0 】

これらのポリマーをメルトブローすることで極細繊維を産生する際に独自の利点が得ら

10

20

30

40

50

れるが、対照的に、スパンボンドされたフィラメントは、メルトブロー法の繊細さを有しない。メルトブロー不織布の本発明は、全ての層において1～250マイクロメートルの範囲の直径、好ましくは1～90ミクロンの範囲の直径の微細繊維を特定した。勾配に基づく構築物を考慮すると、より微細な繊維は、概して、表面付近のマトリックスの上部領域にあることが好ましい。これに関して、マトリックスの下部3分の1の最も好ましい繊維直径範囲は10～80マイクロメートルであり、中部3分の1は10～40マイクロメートルであり、上部3分の1（表面）は1～30マイクロメートルであると決定された。

【0031】

メルトブローポリエステル系不織布の各シートは、所望の密度及び多孔度を有するように一旦製造されると、多層の勾配に基づくパッチ概念における基礎的要素として使用される。

10

【0032】

本明細書に記載の勾配設計の1つの利点は、マトリックスを通して流れる任意の物質の複雑な蛇行経路の生成である。これは、コーティング層から最も離れている最も高密度かつ好ましくは水不透過性の層に達する前に、湿った組織表面及び凝血塊と接触して配置されているコーティング層から血液が浸透することが想定される。加えて、このマトリックスは、比較的柔らかく／ふわふわしており、エンドユーザにとって有用で扱いが容易であり得る「クッション様」の高い口フト部を有する。

【0033】

勾配の概念は、本質的に、下降する密度及び上昇する多孔度で構築された層の多層複合体である（図1）。メルトブローポリエステル系不織布シートの各層を回収ドラム上で産生し、工業用送風機下において15分にわたり部分的に結晶化させる。次に、より低い密度及び／又はより高い多孔度のいずれかを有する後続の被覆層を、先行層の上に適用し、部分的に結晶化した先行層と結合させる。

20

【0034】

代替的な実施形態では、個々のメルトブロー層もまた別々に産生し、次いで、熱又は超音波のいずれかの方法を用いてスタック及び結合することができる。

【0035】

一実施形態では、マトリックスは、少なくとも4層の離散層及び14層以下の離散層を有する。ここで、各層は約0.05～0.2mmの厚さであった。マトリックスが構造的完全性を有するように、最小数の層（勾配あり又はなし）が必要であるが、一方で、マトリックス基材が実際の用途には大きくかつ硬くなり過ぎる前に、何枚のメルトブローシートを積層できるかという制限もまた存在する。

30

【0036】

勾配プロファイルを伴わない4層を有する基材は、7層又は14層と比較して劇的に異なるトポグラフィをもたらす。本出願人は、層の数を増やすことによって、コーティングが浸透することができる空隙／空間の深さが増加することを発見した。3Dモデル（表1）の相対分析により、7層及び14層では、表面の細孔又は空隙空間の最大高さがそれぞれ約45％及び200％増加したことが明らかになった。相対表面積及び体積もまた、多層勾配構成物において実質的に増加した。

40

【0037】

【表1】

表1

	最大高さ(マイクロメートル)	表面積(マイクロメートル ²)	体積(マイクロメートル ³)
4層、非勾配	1477	38,041,772	978,473,280
7層、勾配	2146	60,072,320	3,541,309,440
14層、勾配	4417	60,933,412	7,634,171,904
なし対7層(%Δ)	45.29	57.9	261.9
なし対14層(%Δ)	199.1	60.2	680.2
7層対14層(%Δ)	105.8	1.43	115.6

50

【 0 0 3 8 】

勾配プロファイルなしでマトリックス基材をコーティングすると、材料の浸透及び集塊化又は凝集が不十分になったが、一方で、勾配プロファイルを有するマトリックスは、個々の繊維の効果的なコーティング及びマトリックスへの浸透の改善を示した。高度な顕微鏡法及び深さ組成分析は、上昇する多孔性が、表面の上部で凝集する代わりに、より多くの不織繊維を個々に封入する独自の綿密なコーティングをもたらしたことを示した。30倍の倍率での断面の顕微鏡法により、勾配なしのマトリックス上の集塊化／凝集したコーティングと比較して、マトリックス構造中の相互浸透コーティングが可能な勾配構成物が確認された。このコーティングは勾配構成物を伴うマトリックスに42%以上浸透した。画像はまた、勾配に基づく表面への質量依存性コーティングが、マトリックスの高さ及びロフト部をより良好に保存することができることを示唆したが、一方で、同じコーティングは勾配なしでマトリックスを圧縮してもよい。

10

【 0 0 3 9 】

マトリックス特性を更に裏付けるために、マイクロCT画像化及び分析によって多孔度を評価した(表2)。

【 0 0 4 0 】

【表2】

表2. マイクロCT画像化及び分析による多孔度評価。

ID	パッチ条件	多孔度(%)	%変化
1	勾配なし	85	—
2	勾配なしコーティング	62	—
3	勾配	90	5(1と比較)
4	勾配コーティング	72	10(2と比較)

20

【 0 0 4 1 】

より高いバルク材料にもかかわらず、勾配基材は、マトリックス全体にわたって5%高い多孔度をもたらした。コーティング後の勾配パッチは、より高いバルク材料にもかかわらず、マトリックス全体にわたって10%高い多孔度をもたらした。

【 0 0 4 2 】

一実施形態では、不織の勾配に基づくメルトブロー基材からなる止血パッチは、架橋性コーティングと組み合わせられる。例示的なメルトブローマイクロファイバシートは、モノクリル(登録商標)(1.67のI.V.)などの吸収性及び生体適合性ポリエステル材料を用いて作製され、回収ドラム上に積層される。各層は、溶融押出後、空気循環ファン下において好ましくは15分にわたり部分的に結晶化させる。最も好ましい実施形態では、連続層は、十五(15)分間のクールダウン直後に重ねられ、その時点で、以前に部分的結晶化した前者の層は、繊維の点と点の接触領域の両方で結合し、繊維の絡み合いを作り出す。この実施形態では、絡み合った積層構造を再び部分的に結晶化させ、サイクルを繰り返して、表5に記載の最も好ましい勾配に基づくマトリックスを構築する。

30

【 0 0 4 3 】

40

50

【表 3】

表 5. メルトブロー不織シートの連続層

勾配層產生		回収機速度 (rpm)	回収器距離 (インチ)	層 (回転)
1	層 1	4. 2	25	1
2	層 2	8. 3	12	1
3	層 3	8. 3	25	1
4	層 4	11	25	1
5	層 5	13. 7	25	1
6	層 6	16. 6	25	1
7	層 7	18. 6	30	1

10

【 0 0 4 4 】

最終構成物を真空チャンバ内で少なくとも 1 2 時間完全に結晶化させ、続いて、水分のない環境で保存する。

【 0 0 4 5 】

20

最も好ましいマトリックスは 7 層を有し、それぞれ、コーティング浸透深さは、厚さの 9 0 % を超え、より好ましくは 9 5 % を超え、最も好ましくは少なくとも 9 7 % であり、総マトリックス多孔度は、6 0 % を超え、より好ましくは 6 5 % を超え、最も好ましくは約 7 2 % である。最も好ましいパッチは、0 . 5 3 N / mm の平均剛性を有した。

【 0 0 4 6 】

代替的な実施形態では、各メルトブローシート / 層は、別々に產生し、真空チャンバ内で少なくとも 1 2 時間結晶化させることができる。次いで、層をスタックさせ、マトリックスを横切るピンホールサイズの接触点で熱的又は超音波的のいずれかで結合させる。本発明のドレッシングは、共反応性架橋性成分を含有する複数の繊維状副層を有するキャリア層を含む。反応性 P E G S などの架橋性活性物質は、好ましくは、完全機能性止血剤を開発するために、緩衝液及び添加剤を用いて又は用いずに、順次コーティングされる。最上副層では、共反応性及び架橋性成分、並びに / 又は少なくとも 1 つの血漿由来若しくは血漿関連止血剤が提供され、フィブリノーゲンが好ましい。別の実施形態では、止血剤は、各々個々に又は組み合わせて、トロンビン又はフィブリノーゲンであってもよい。

30

【 0 0 4 7 】

例示的な血漿由来 (又は関連) 止血剤としては、タンパク質及びペプチドが挙げられ、したがって薬剤は、プロトロンビン、トロンビン、フィブリン、フィブロンекチン、第 X / X a 因子 (因子)、第 V I I / V I I a 因子、第 I X / I X a 因子、第 X I / X I a 因子、第 X I I / X I I a 因子、組織因子、フォン・ヴィレブランド因子、エラスチン、アルブミン、血小板表面糖タンパク質、バソプレシン及びアナログからなるバソプレシン群、エピネフリン、セレクチン、プラスミノゲン・アクチベータ・インヒビタ、血小板活性化剤、合成ペプチド、並びに止血活性を有するそれらの任意の組合せの組換え形態又は合形成態であり得るので、天然のみに限定されない。

40

【 0 0 4 8 】

キャリア副層は不織材料の形態であり得る。例示的な構成物材料は合成ポリマーである。基材は、D - 乳酸、L - 乳酸、ラクチド (L - 、 D - 、メソ形を含む)、グリコール酸、グリコリド、カプロラクトン、p - ジオキサノン及び炭酸トリメチレン、並びにそれらの混合物又はブレンドからなる群から選択されている、1 つ以上のモノマーの脂肪族ポリエステルポリマー及び / 又はコポリマーから選択される成分からなり得る。

【 0 0 4 9 】

50

基材は、代替的又は追加的に、脂肪族ポリエステルポリマー、コポリマー、又はそれらのブレンドの織物の層からなり得る。脂肪族ポリエステルは、典型的には、ラクチド（L - 及び D - 、メソ形を含む）、グリコール酸、グリコリド、カプロラクトン、p - ジオキサノン（1, 4 - ジオキサン - 2 - オン）、及びトリメチレンカーボネート（1, 3 - ジオキサン - 2 - オン）を含むが、これらに限定されないモノマーの開環重合において合成される。脂肪族ポリエステルは、場合によっては、例としては、D - 乳酸、L - 乳酸、及び/又はグリコール酸の重縮合によって作製することができる。一形態では、織物は、グリコリドとラクチドとのコポリマーを、グリコリド及び残りのラクチドのモル基準で、約 70 ~ 95 % の範囲の量で含む。

【0050】

ドレッシングの多孔質基材は、その表面の少なくとも一部にわたって開口部、すなわち細孔を有する。以下でより詳細に説明するように、多孔質基材を形成するための好適な材料としては、繊維状構造が挙げられるが、これに限定されない。いくつかの実施形態では、細孔は、多孔質基材の厚さ全体にわたって相互接続するように十分な数及びサイズであり得る。

【0051】

多孔質基材の 1 層以上の副層は、少なくとも 0.1 cm の厚さであり得、ある特定の実施形態では、約 0.2 ~ 約 1.5 cm の厚さであり得る。多孔質基材の副層中の細孔のサイズは、約 2 マイクロメートル ~ 約 300 マイクロメートル、実施形態では、約 50 マイクロメートル ~ 約 150 マイクロメートルであり得る。基材の副層の細孔は、基材中に任意の様式で配置されてもよいことが想定される。例えば、細孔はランダム又は均一な様式で構成されてもよい。いくつかの実施形態では、アルギン酸カルシウム又はアルギン酸銅（copper alginate）を使用して細孔を形成し、ハニカム形状の多孔質基材を作製してもよい。更に他の実施形態では、細孔は、多孔質基材に勾配を作り出すように構成されてもよい。勾配は、生理学的流体を吸収し、第 1 の共反応性成分を担持する生理学的流体の移動を第 2 の共反応性成分に対して向ける、多孔質基材の能力を更に高めることができる。

【0052】

一実施形態では、基材は、第 1 の副層上に適用された第 1 の共反応性成分と、そこに適用された第 2 の共反応性成分とを有する。「第 1 の共反応性成分」及び「第 2 の共反応性成分」という用語は、ヒドロゲルなどの架橋分子のネットワークを形成する反応に関与することができるポリマー、機能性ポリマー、高分子、小分子、又は架橋剤を各々意味する。

【0053】

一実施形態では、第 1 及び第 2 の共反応性成分の各々は、多官能性であり、これは、例えば、第 1 の共反応性成分上の求核性官能基が第 2 の共反応性成分上の求電子性官能基と反応して共有結合を形成し得るように、2 つ以上の求電子性又は求核性官能基を含むことを意味する。第 1 又は第 2 の共反応性成分の少なくとも 1 つは、求電子性 - 求核性反応の結果として前駆体が含まさり架橋ポリマー生成物を形成するように、3 つ以上の官能基を含む。このような反応を「架橋反応」と称する。

【0054】

ある特定の実施形態では、第 1 及び第 2 の共反応性成分の各々は、求核性及び求電子性前駆体の両方が架橋反応で使用される限り、求核性基のみ又は求電子性官能基のみのいずれかの官能基の 1 カテゴリーのみを含む。したがって、例えば、第 1 の共反応性成分がアミンなどの求核性官能基を有する場合、第 2 の共反応性成分は、N - ヒドロキシスクシンイミドなどの求電子性官能基を有し得る。一方で、第 1 の共反応性成分がスルホスクシンイミドなどの求電子性官能基を有する場合、第 2 の共反応性成分は、アミン又はチオールなどの求核性官能基を有し得る。したがって、タンパク質、ポリ（アリルアミン）、スチレンスルホン酸、又はアミン末端二機能性若しくは多機能性ポリ（エチレングリコール）（「PEG」）などの機能性ポリマーを使用することができる。

【0055】

第 1 及び第 2 の共反応性成分は、生物学的に不活性かつ水溶性のコアを有し得る。コア

10

20

30

40

50

が水溶性のポリマー領域である場合、使用され得る好ましいポリマーとしては、ポリエーテル、例えば、ポリエチレングリコール（「PEG」）、ポリエチレンオキシド（「PEO」、ポリエチレンオキシド-コ-ポリプロピレンオキシド（「PPO」、コ-ポリエチレンオキシドブロック又はランダムコポリマー、及びポリビニルアルコール（「PVA」）などのポリアルキレンオキシド；ポリ（ビニルピロリジノン）（「PVP」）；ポリ（アミノ酸）；例えばデキストラン、キトサン、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシネチルセルロース（hydroxynethylcellulose）、ヒアルロン酸などのポリ（サッカライド）；アルブミン、コラーゲン、カゼイン、ゼラチンなどのタンパク質が挙げられる。ポリエーテル、より具体的にはポリ（オキシアルキレン）若しくはポリ（エチレングリコール）、又はポリエチレングリコールが、特に有用である。コアが本質的に低分子である場合、様々な親水官能性のいずれかを使用して、第1及び第2の共反応性成分を水溶性にすることができる。例えば、水溶性であるヒドロキシル、アミン、スルホン酸、及びカルボン酸のような官能基を使用して、前駆体を水溶性にしてもよい。加えて、スバル酸（subaric acid）のN-ヒドロキシスクシンイミド（「NHS」）エステルは水に不溶性であるが、スクシンイミド環にスルホン酸基を付加することにより、アミン基に対する反応性に影響を与えることなく、スバル酸のNHSエステルを水溶性にすることができる。

10

【0056】

ある特定の実施形態では、第1及び第2の共反応性成分の両方は、架橋することができる大きな分子であり得る。例えば、実施形態では、前駆体のうち1つは、分子量が約2,000～約20,000ダルトンの多機能性PEGであり得る。この多機能性PEGは、求電子性基を有する実施形態では、約100,000ダルトンの分子量を有するコラーゲンと反応し得る。他の実施形態では、約50,000～約100,000ダルトンの分子量を有するゼラチンを、コラーゲンの代わりに使用してもよい。

20

【0057】

代替的な実施形態では、共反応性成分及び緩衝剤は、パッチ上に提供される。例示的な密閉パッチ/パッドは、PEG-NH₂*HCl及びPEG-NHS、緩衝塩剤、好ましくは吸収性基材上に堆積されたアルカリ緩衝剤（ホウ砂）を含む。

【0058】

第1及び第2の共反応性成分の反応から生じる生体適合性架橋ポリマーが生分解性又は吸収性であることが望ましい場合、第1及び第2の共反応性成分の1つ以上は、官能基間に存在する生分解性結合を有し得る。生分解性結合は、場合によりまた、1つ以上の前駆体の水溶性コアとしても機能し得る。代替的に、又は加えて、第1及び第2の共反応性成分の官能基は、それらの間の反応の生成物が生分解性結合をもたらすように選択され得る。各アプローチでは、得られた生分解性生体適合性架橋ポリマーが、所望の期間内に分解、溶解、又は吸収されるように、生分解性結合が選択され得る。好ましくは、生理学的条件下において非毒性生成物へと分解する生分解性結合が選択される。

30

【0059】

生分解性結合は、キレート、又は化学的若しくは酵素的に加水分解性若しくは吸収性であり得る。例示的な化学的に加水分解可能な生分解性結合としては、グリコリド、d-ラクチド、ラクチド、カプロラクトン、ジオキサノン、及びトリメチレンカーボネートの、ポリマー、コポリマー及びオリゴマーが挙げられる。例示的な酵素的に加水分解可能な生分解性結合としては、メタロプロテイナーゼ及びコラゲナーゼによって切断可能なペプチド性結合が挙げられる。更なる例示的な生分解性結合としては、ポリ（ヒドロキシ酸）、ポリ（オルトカーボネート）、ポリ（無水物）、ポリ（ラクトン）、ポリ（アミノ酸）、ポリ（カーボネート）、ポリ（サッカライド）、及びポリ（ホスホネート）のポリマー並びにコポリマーが挙げられる。実施形態では、生分解性結合は、エステル結合を含有してもよい。いくつかの非限定的な例としては、コハク酸、グルタル酸、プロピオン酸、アジピン酸、又はアミノ酸のエステル、並びにカルボキシメチルエステルが挙げられる。

40

【0060】

50

ある特定の実施形態では、複数のNH₂基で官能化された多腕PEGなどの多機能性求電子性ポリマーは、第1の共反応性成分として使用してもよく、トリリジンなどの多官能性求核性成分は、第2の共反応性成分として使用してもよい。他の実施形態では、複数のNH₂基で官能化された多腕PEGなどの多機能性求電子性ポリマーは、第1の共反応性成分として使用してもよく、コラーゲン及び/又はコラーゲン誘導体などの多官能性求核性ポリマーは、第2の共反応性成分として使用してもよい。複数のNH₂基で官能化された多腕PEGは、例えば、4、6又は8つのアームを有することができ、約5,000～約25,000の分子量を有することができる。好適な第1及び第2の前駆体の多くの他の例は、米国特許第6,152,943号；同第6,165,201号；同第6,179,862号；同第6,514,534号；同第6,566,406号；同第6,605,294号；同第6,673,093号；同第6,703,047号；同第6,818,018号；同第7,009,034号；及び同第7,347,850号に記載され、これらの各々の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0061】

パッチの実施形態では、共反応性成分を個々の層としてマトリックス上に堆積させることができる。あるいは、共反応性成分を混合物として堆積させることができる。層の順序は変化し得るが、好ましい順序の密閉パッチ又はパッドは、マトリックス、次いで緩衝塩の層、保護されたPEG-アミンの層、及びPEG-NH₂の層を有する、PEG-NH₂*HCl（又は任意の他のハロゲン化物）、PEG-NH₂、及び緩衝塩（テトラホウ酸ナトリウム、MES、TRIS、ビス-トリス、重炭酸ナトリウムなど）を含む。更に、アームの数及び材料の分子量は変化し得るが、有効性及び安定性の観点から、4-アーム-10K-NH₂*HCl及び4-アーム-10K-NH₂が好ましいバリエーションである。実施形態を異なるコーティング順序で評価した。性能及び安定性は、噴霧コーティングプロセスを用いるマトリックス上の堆積緩衝液の位置によって大きく影響される。緩衝液を両方のPEGの下に堆積させた場合（すなわち、マトリックスが適用された場合に組織から最も遠く離れている）、性能及び安定性は最適であった。

【0062】

第1の共反応性成分は、噴霧、はけ塗り、浸漬、注入、ラミネートなどを含むがこれらに限定されない、当業者に周知の任意の好適な方法を用いて多孔質基材に適用され得る。実施形態では、第1の共反応性成分は、止血用ドレッシングを形成することができる任意の濃度、寸法、及び構成で基材上にコーティングとして適用されてもよい。実施形態では、第1の共反応性成分コーティングは、多孔質基材の細孔に浸透してもよい。実施形態では、第1の共反応性成分は、基材の少なくとも片面にラミネートされたフィルムとして多孔質基材に適用されてもよい。

【0063】

同様に、第2の共反応性成分は、噴霧、はけ塗り、浸漬、注入、ラミネートなどを含むがこれらに限定されない、当業者に周知の任意の好適な方法を用いて多孔質基材に適用され得る。更に他の実施形態では、第2の共反応性成分は、溶液中で多孔質基材に適用され、続いて溶媒の蒸発又は凍結乾燥が行われてもよい。実施形態では、第2の共反応性成分は、基材の少なくとも片面上のコーティングとして、又は基材の少なくとも片面上にラミネートされたフィルムとして、多孔質基材に適用されてもよい。

【0064】

使用中、パッチドレッシングは、組織上に直接適用された共反応性成分と共に配向される。実施形態では、第1及び第2の部分は、造影染料、表面テクスチャ、着色又は他の視覚的手がかりを加えることで互いに区別可能であり得る。例えば損傷組織などの組織と接触する際、ドレッシングは生理学的流体を吸い上げ、第1の共反応性成分は流体によって溶解されるであろう。流体がドレッシングに吸い込まれ、ドレッシングを通じて移動すると、この流体は、溶解した第1の共反応性成分を第2の共反応性成分及び緩衝剤へと運ぶであろう。最終的に、第1及び第2の共反応性成分は、反応して生体適合性架橋材料を形成し、それにより、足場が分解するにつれて組織内殖及び再構築を補助する。いくつかの

実施形態では、第 1 及び第 2 の共反応性成分の反応によって生成される生体適合性架橋材料はまた、抗接着特性を有するドレッシングを提供する。

【 0 0 6 5 】

以下の実施例は、例示目的で提供されるにすぎず、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。

【 0 0 6 6 】

実施例：

基材内の血液のパーコレーションの改善は、勾配条件が出血を止めるのに非常に効果的であったエクスピボ出血モデルにおいて例示された。勾配パッチはまた、水和後に高度に適合性となり、組織によく接着した。適格な剥離試験により、フィブリン血栓形成パッチと比較して、実質的により高い組織接着が確認された。

【 0 0 6 7 】

同水準以下の性能を有するパッチをエクスピボ出血モデルにおいて特定した。本出願人らは、層の数が有効性に影響を及ぼしたことを発見した：5 以下の層は密着及び接着不良をもたらし、一方で 14 以上の層は高い接着不良をもたらした；7 層が最も好ましいことが特定された。

【 0 0 6 8 】

この構成物の最終的な独自性は、トロカール展開のマトリックス剛性及び能力に起因する。マトリックス構築物及び構造内の剛性の独自の分布（特に、コーティング後）は、変形することなくパッチを巻き上げ、トロカールを通して展開することを可能にする「形状記憶」を提供する。これを試験するために、2 × 2 インチのパッチを、11 mm トロカール（Endopath（登録商標）XCEL Bladeless Trocar）の先端に巻き上げ、インストロンを介して挿入した後、押し通す力を測定した。

【 0 0 6 9 】

平均剛性、挿入力、及び平均力を、トロカールを通して測定した：勾配ありのパッチ及び勾配なしのパッチは、不織勾配なし基材と比較して、トロカール展開中の平均力が小さく、続いて変形が少なかった。勾配プロファイリング基材は、高い剛性、低い挿入力、及び低い平均力を有した（表 3）。

【 0 0 7 0 】

【表 4】

表 3

試料	パッチ特性	トロカール展開	
	平均剛性 (N/mm)	挿入力 (N)	平均力 (N)
不織非勾配	0.05	5.51	1.83
勾配	0.53	3.24	1.65
勾配なし	0.27	3.74	1.24

【 0 0 7 1 】

勾配パッチはまた、展開後（挿入後のロール開放）に観察され、縁部における最大リフトに基づいて変形について評価された（表 4）。

【 0 0 7 2 】

【表 5】

表 4

試料	トロカール展開（－／＋）	変形（mm）	コメント
フィブリン密閉パッチ	－	N/A	全く展開しなかった
勾配なし	＋＋	20	
勾配	＋＋＋	9	

【 0 0 7 3 】

【表 6】

トロカール展開凡例	
—	ロールは開放されなかった
+	ロール開放が遅延及び／又は完全には開放されず
++	ロールは急速に開放された
+++	ロールは極めて急速に開放された

【0074】

コーティングプロセス例：

2 インチ×4 インチのメルトブロー勾配に基づくマトリックスは、多孔質基材に深く埋め込まれた緩衝液の薄層で、超音波噴霧コーティング（可溶化法）又は浸漬コーティング（不溶性法）のいずれかを行われる。

【0075】

実施例としては、 1.25 mg/cm^2 のホウ酸ナトリウム、 2 mg/cm^2 のビス - トリス、又は 1 mg/cm^2 の重炭酸ナトリウムが挙げられる。

【0076】

次いで、 15 mg/cm^2 の 4 アーム - PEG - アミン - HCl (MW: 10 Kda) を超音波コーティングし、続いて 18 mg/cm^2 の 4 アーム - PEG - SG (MW: 10 Kda) を超音波コーティングする。

【0077】

勾配構成物は、マトリックスの深部へと架橋性活性物質を独自に堆積させることを可能にし、これにより、最終的には非常に効果的な止血剤が得られる。

【0078】

〔実施の態様〕

(1) 少なくとも2つの主要対向面を有するメルトブロー多層基材と、共反応性ヒドロゲル形成材料、1種以上の血漿系止血剤、及びそれらの組合せからなる群から選択される密閉剤の前記主要対向面のうち少なくとも1つに適用されるコーティング層と、を備える、創傷ドレッシングであって、前記メルトブロー基材が、多孔度勾配プロファイルを有する、創傷ドレッシング。

(2) 前記基材が、ポリマー材料の層の多層一体化複合体であって、各層が、隣接層に対して下降する密度及び上昇する多孔性を有する、実施態様1に記載の創傷ドレッシング。

(3) 前記基材が、4～14個の離散層及び一体化層から本質的になる、実施態様2に記載の創傷ドレッシング。

(4) 各離散層及び一体化層が、約0.05～0.2mmの厚さである、実施態様3に記載の創傷ドレッシング。

(5) 前記基材が、0.01～0.5mmの範囲の細孔径を全体として有する、実施態様1に記載の創傷ドレッシング。

【0079】

(6) 前記細孔の大部分が、0.1～0.3mmの範囲の細孔直径を有する、実施態様5に記載の創傷ドレッシング。

(7) 前記基材の総開放気孔率が、30～90%の範囲である、実施態様1に記載の創傷ドレッシング。

(8) 前記基材の下部3分の1が、約30%の開放気孔率を有し、中部3分の1が、約80%の開放気孔率を有し、前記コーティングされた主要面までの前記基材の上部3分の1が、約85%の開放気孔率を有する、実施態様1に記載の創傷ドレッシング。

(9) 前記コーティングが、前記基材の少なくとも1つの主要面上にあり、前記厚さの基材の90%を超える深さまで浸透し、前記基材多孔度全体が、60%を超える、実施態様1に記載の創傷ドレッシング。

(10) 前記コーティングが、95%の浸透を超える深さまで浸透する、実施態様9に

10

20

30

40

50

記載の創傷ドレッシング。

【 0 0 8 0 】

(1 1) 前記コーティングが、少なくとも 9 7 % の深さまで浸透する、実施態様 9 に記載の創傷ドレッシング。

(1 2) 前記基材多孔度全体が、6 5 % を超える、実施態様 9 に記載の創傷ドレッシング。

(1 3) 前記基材多孔度全体が、7 0 % を超える、実施態様 1 1 に記載の創傷ドレッシング。

(1 4) 少なくとも 0 . 5 0 N / m m の平均剛性を有する、実施態様 7 に記載の創傷ドレッシング。

10

(1 5) 約 0 . 5 3 N / m m の平均剛性を有する、実施態様 1 3 に記載の創傷ドレッシング。

【 0 0 8 1 】

(1 6) 前記ポリマー材料が、ポリグリコール酸 (P G A)、ポリ乳酸 - グリコール酸共重合体 (P L G A)、ポリ乳酸 (P L A)、ポリジオキサノン (P D S)、ポリカプロラクトン、カプロラクトン / グリコリドポリエステル、及びそれらの組合せからなる群から選択される生分解性ポリマーから選択されている、実施態様 1 に記載の創傷ドレッシング。

(1 7) 前記ポリマー材料が、グリコリドと、イプシロン - カプロラクトン (モノクリル)、ポリグラクチン 9 1 0 (バイクリル)、又はそれらの組合せとのコポリマーである、実施態様 1 に記載の創傷ドレッシング。

20

(1 8) 前記ヒドロゲル形成材料が、各々、2 つ以上の求電子性又は求核性官能基を含む少なくとも 2 つの異なる多機能性ポリマー又はポリマー前駆体である、実施態様 1 に記載の創傷ドレッシング。

(1 9) 前記ヒドロゲル形成材料のうち少なくとも 1 つが、第 2 のヒドロゲル形成材料上の求電子性官能基と反応して共有結合を形成する、2 つ以上の求核性官能基を有する、実施態様 1 8 に記載の創傷ドレッシング。

(2 0) 前記止血剤が、プロトロンビン、トロンビン、フィブリン、フィブロンекチン、第 X / X a 因子 (因子)、第 V I I / V I I a 因子、第 I X / I X a 因子、第 X I / X I a 因子、第 X I I / X I I a 因子、組織因子、フォン・ヴィレブランド因子、エラスチン、アルブミン、血小板表面糖タンパク質、バソプレシン及びアナログからなるバソプレシン群、エピネフリン、セレクチン、プラスミノーゲン・アクチベータ・インヒビタ、血小板活性化剤、合成ペプチド、並びに止血活性を有するそれらの任意の組合せから選択されている、実施態様 1 に記載の創傷ドレッシング。

30

【 0 0 8 2 】

(2 1) ウェブ状シートとしてマイクロファイバをメルトブローすることと、前記メルトブローシートを積層することと、前記積層メルトブローシートを結合することと、を含む、実施態様 1 に記載の創傷ドレッシングを調製するための方法。

(2 2) 損傷した組織表面へ実施態様 1 に記載の創傷ドレッシングを適用することを含む、組織表面を密閉する方法。

40

【図面】
【図 1】

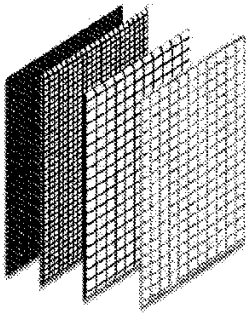
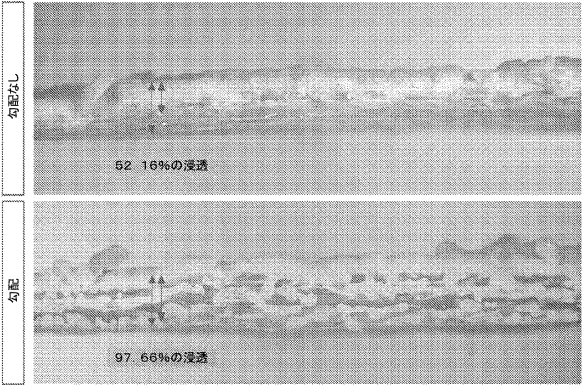


Figure 1.

【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- ヤージー州、サマービル、ユーエス・ルート・２２、ピー・オー・ボックス １５１
- (72)発明者 ブリット・ジョセフ・リチャード・ジュニア
アメリカ合衆国、０８８７６ ニュージャージー州、サマービル、ユーエス・ルート・２２、ピー・オー・ボックス １５１
- (72)発明者 ヤノス・ジェラルド
アメリカ合衆国、０８８７６ ニュージャージー州、サマービル、ユーエス・ルート・２２、ピー・オー・ボックス １５１
- (72)発明者 ケイルマン・ケネス・エム
アメリカ合衆国、０８８７６ ニュージャージー州、サマービル、ユーエス・ルート・２２、ピー・オー・ボックス １５１
- 審査官 星 浩臣
- (56)参考文献 特表２０１３－５０５１０９（ＪＰ，Ａ）
 特表２０１６－５２２７２２（ＪＰ，Ａ）
 特開２０１１－１０１７９７（ＪＰ，Ａ）
 特表２００３－５００５５６（ＪＰ，Ａ）
- (58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
 Ａ６１Ｌ