

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6329084号  
(P6329084)

(45) 発行日 平成30年5月23日 (2018.5.23)

(24) 登録日 平成30年4月27日 (2018.4.27)

(51) Int. Cl.			F I		
A 6 1 L	15/58	(2006.01)	A 6 1 L	15/58	1 0 0
A 6 1 L	15/28	(2006.01)	A 6 1 L	15/28	1 0 0
A 6 1 L	15/34	(2006.01)	A 6 1 L	15/34	1 0 0
A 6 1 L	15/08	(2006.01)	A 6 1 L	15/08	
A 6 1 L	15/32	(2006.01)	A 6 1 L	15/32	1 0 0

請求項の数 55 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-555745 (P2014-555745)	(73) 特許権者	514197751
(86) (22) 出願日	平成25年2月1日 (2013.2.1)		エクシード テクノロジーズ, インコーポ
(65) 公表番号	特表2015-506256 (P2015-506256A)		レーテッド
(43) 公表日	平成27年3月2日 (2015.3.2)		Xcede Technologies,
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/024322		Inc.
(87) 国際公開番号	W02013/116633		アメリカ合衆国 ミネソタ州 55901
(87) 国際公開日	平成25年8月8日 (2013.8.8)		、ロチェスター、エヌダブリュー フォー
審査請求日	平成28年1月29日 (2016.1.29)		ティーンズ ストリート 1815
(31) 優先権主張番号	13/644, 889		1815 14th St. NW, Ro
(32) 優先日	平成24年10月4日 (2012.10.4)		chester, Minnesota 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)		5901 U. S. A
(31) 優先権主張番号	13/644, 907	(74) 代理人	100102842
(32) 優先日	平成24年10月4日 (2012.10.4)		弁理士 葛和 清司
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織パッチならびに関連するシステム、キットおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水活性化ポリマー接着剤、セルロース誘導体、油および金属含有種のうちの少なくとも1つを含むプライマ領域と、

前記プライマ領域の少なくとも一部の上に配置されたフィブリンを含む無補強固体マトリックスと、

を具備し、

ここで、前記無補強固体マトリックス内の前記フィブリンが、25 の尿素の6 M水溶液に前記無補強固体マトリックスを浸漬させた後、前記無補強固体マトリックスが少なくとも約2時間の期間にわたってその構造的完全性を保持するような程度まで、架橋し、  
組織表面に適用されるように構成されるパッチ。

【請求項 2】

樹脂を含むプライマ領域と、

前記プライマ領域の少なくとも一部の上に配置された、フィブリンを含む無補強固体マトリックスと、

を具備し、

ここで、前記無補強固体マトリックス内の前記フィブリンが、25 の尿素の6 M水溶液に前記無補強固体マトリックスを浸漬させた後、前記無補強固体マトリックスが少なくとも約2時間の期間にわたってその構造的完全性を保持するような程度まで、架橋し、  
滅菌されており、組織表面に適用されるように構成されるパッチ。

## 【請求項 3】

金属酸化物、半金属酸化物および/または亜鉛含有組成物を含むプライマ領域と、前記プライマ領域の少なくとも一部の上に配置された、フィブリンを含む無補強固体マトリックスと、を具備し、

ここで、前記無補強固体マトリックス内の前記フィブリンが、25 の尿素の6 M水溶液に前記無補強固体マトリックスを浸漬させた後、前記無補強固体マトリックスが少なくとも約2時間の期間にわたってその構造的完全性を保持するような程度まで、架橋し、組織表面に適用されるように構成されるパッチ。

## 【請求項 4】

ロジンを含むプライマ領域と、前記プライマ領域の少なくとも一部の上に配置されたフィブリンを含む無補強固体マトリックスと、を具備し、

ここで、前記無補強固体マトリックス内の前記フィブリンが、25 の尿素の6 M水溶液に前記無補強固体マトリックスを浸漬させた後、前記無補強固体マトリックスが少なくとも約2時間の期間にわたってその構造的完全性を保持するような程度まで、架橋し、組織表面に適用されるように構成されるパッチ。

## 【請求項 5】

前記プライマ領域が水活性化ポリマー接着剤を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 6】

前記無補強固体マトリックスが、真破断応力として測定した場合に、少なくとも約175 kPaの引張強度を有する、請求項1～5のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 7】

前記無補強固体マトリックス内の前記フィブリンが、25 の尿素の8 M水溶液に前記無補強固体マトリックスを浸漬させた後、前記無補強固体マトリックスが少なくとも約2時間の期間にわたってその構造的完全性を保持するような程度まで、架橋する、請求項1～6のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 8】

前記無補強固体マトリックスが、30 kGyの強度でのガンマ線を用いる滅菌後に、ヤング率が約10 GPa以下である、請求項1～7のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 9】

前記水活性化ポリマー接着剤が共重合体を含む、請求項5に記載のパッチ。

## 【請求項 10】

前記水活性化ポリマー接着剤がビニル基を含む、請求項5に記載のパッチ。

## 【請求項 11】

前記ビニル基を含む前記水活性化ポリマー接着剤が、ビニルエーテルおよび無水マレイン酸の共重合体を含む、請求項10に記載のパッチ。

## 【請求項 12】

前記ビニルエーテルがアルキルビニルエーテルを含む、請求項11に記載のパッチ。

## 【請求項 13】

前記アルキルビニルエーテルのアルキル基が1炭素から18炭素を含む、請求項12に記載のパッチ。

## 【請求項 14】

前記アルキルビニルエーテルがメチルビニルエーテルを含む、請求項13に記載のパッチ。

## 【請求項 15】

前記ビニルエーテルがジビニルエーテルを含む、請求項14に記載のパッチ。

## 【請求項 16】

10

20

30

40

50

ビニル基を含む前記水活性化ポリマー接着剤がポリビニルピロリドンを含む、請求項 10 に記載のпатチ。

【請求項 17】

ビニル基を含む前記水活性化ポリマー接着剤が、ビニルアセテートおよびポリビニルピロリドンの共重合体を含む、請求項 10 に記載のпатチ。

【請求項 18】

前記水活性化ポリマー接着剤が、ポリアルケニルエーテルおよび/またはジビニルアルコールで架橋したアクリル酸の 1 種または複数種のポリマーを含む、請求項 9 に記載のпатチ。

【請求項 19】

前記水活性化ポリマー接着剤が、約 5 w t % から約 50 w t % の量で前記プライマ内に存在する、請求項 5 に記載のпатチ。

【請求項 20】

前記プライマ領域がセルロース誘導体を含む、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載のпатチ。

【請求項 21】

前記セルロース誘導体がカルボキシアルキルセルロースである、請求項 20 に記載のпатチ。

【請求項 22】

前記プライマ領域が油を含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載のпатチ。

【請求項 23】

前記油が、鉱油、オイゲノール、はっか油、種油およびオリーブ油のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 22 に記載のпатチ。

【請求項 24】

前記プライマ領域が、金属含有種および/または半金属含有種を含む、請求項 1 ~ 23 に記載のпатチ。

【請求項 25】

前記プライマ領域が金属含有種を含む、請求項 24 に記載のпатチ。

【請求項 26】

前記金属含有種が金属酸化物である、請求項 25 に記載のпатチ。

【請求項 27】

前記金属酸化物が酸化亜鉛を含む、請求項 26 に記載のпатチ。

【請求項 28】

前記プライマ領域が半金属含有種を含む、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載のпатチ。

【請求項 29】

前記半金属含有種が半金属酸化物である、請求項 28 に記載のпатチ。

【請求項 30】

前記半金属酸化物が酸化ケイ素を含む、請求項 29 に記載のпатチ。

【請求項 31】

前記マトリックス内の前記フィブリンの濃度と前記マトリックス内のフィブリノーゲンの濃度との合計が、1 リットルの前記マトリックス当たり少なくとも約 10 グラムである、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載のпатチ。

【請求項 32】

前記マトリックス内の前記フィブリンの濃度と前記マトリックス内のフィブリノーゲンの濃度との合計が、1 リットルの前記マトリックス当たり少なくとも約 100 グラムである、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載のпатチ。

【請求項 33】

前記マトリックス内のフィブリンの濃度が、1 リットルの前記マトリックス当たり少なくとも約 10 グラムである、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載のпатチ。

10

20

30

40

50

## 【請求項 3 4】

アスペクト比が少なくとも約 5 : 1 である、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 3 5】

平均厚さが、約 5 0 0 ミクロン ~ 約 1 c m の間である、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 3 6】

少なくとも 1 つの断面寸法が少なくとも約 1 c m である、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 3 7】

前記無補強固体マトリックスが、3 0 k G y の強度でのガンマ線を用いる滅菌後に、ヤング率が約 1 G P a 以下である、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 3 8】

前記マトリックスにおけるフィブリンの量と前記マトリックスにおけるフィブリノーゲンの量との比が、重量で少なくとも約 2 : 1 である、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 3 9】

前記マトリックスにおけるフィブリンの量と前記マトリックスにおけるフィブリノーゲンの量との比が、重量で少なくとも約 1 0 0 : 1 である、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 4 0】

前記プライマ領域の上にかつ / または中にトロンピンを含む、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 4 1】

前記プライマ領域および / または前記無補強固体マトリックスの上にかつ / または中に、薬理活性組成物、成長因子および / または別の生物活性組成物を含む、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 4 2】

前記プライマ領域および / または前記無補強固体マトリックスの上にかつ / または中に抗菌剤を含む、請求項 4 1 に記載のパッチ。

## 【請求項 4 3】

前記プライマ領域が、組織と共有化学結合を形成しないように構成される、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載のパッチ。

## 【請求項 4 4】

請求項 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の組織接着パッチを含む、動物またはヒト対象の治療材であって、

前記対象の組織に、前記組織接着パッチを適用して、出血を阻止し、前記組織を補強し、前記組織内の空隙を少なくとも部分的に充填し、かつ / または前記組織内の漏れを少なくとも部分的に封止するために用いられる、

前記治療材。

## 【請求項 4 5】

フィブリンおよび / またはフィブリノーゲンを含む無補強固体マトリックスであって、滅菌されかつ組織表面に適用されるように構成された無補強固体マトリックスと、

水活性化ポリマー接着剤、セルロース誘導體、油および金属含有種のうちの少なくとも 1 つを含むプライマ組成物と、

を具備するキット。

## 【請求項 4 6】

前記無補強固体マトリックスが、1 リットルの無補強固体マトリックス当り少なくとも約 1 0 グラムの濃度でフィブリンを含む、請求項 4 5 に記載のキット。

## 【請求項 4 7】

10

20

30

40

50

前記無補強固体マトリックスが、真破断応力として測定した場合に、少なくとも約 175 kPa の引張強度を有する、請求項 45 または 46 に記載のキット。

【請求項 48】

前記無補強固体マトリックスが、真破断応力として測定した場合に、約 175 kPa ~ 約 650 kPa の引張強度を有する、請求項 45 または 46 に記載のキット。

【請求項 49】

前記プライマ組成物が水活性化ポリマー接着剤を含む、請求項 45 ~ 48 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 50】

前記水活性化ポリマー接着剤が、ポリアルケニルエーテルおよび/またはジビニルアルコールで架橋したアクリル酸の 1 種または複数種のポリマーを含む、請求項 49 に記載のキット。

10

【請求項 51】

前記水活性化ポリマー接着剤が、ポリアルケニルエーテルで架橋したアクリル酸の 1 種または複数種のポリマーを含む、請求項 49 に記載のキット。

【請求項 52】

前記水活性化ポリマー接着剤が、ジビニルアルコールで架橋したアクリル酸の 1 種または複数種のポリマーを含む、請求項 49 に記載のキット。

【請求項 53】

前記無補強固体マトリックスが、30 kGy の強度でのガンマ線を用いる滅菌後に、ヤング率が約 10 GPa 以下である、請求項 45 ~ 52 のいずれか一項に記載のキット。

20

【請求項 54】

前記無補強固体マトリックスがフィブリンを含み、前記無補強固体マトリックス内の前記フィブリンが、25 の尿素の 6 M 水溶液に前記無補強固体マトリックスを浸漬させた後、前記無補強固体マトリックスが少なくとも約 2 時間の期間にわたってその構造的完全性を保持するような程度まで、架橋する、請求項 45 ~ 53 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 55】

前記無補強固体マトリックスがフィブリンを含み、前記無補強固体マトリックス内の前記フィブリンが、25 の尿素の 8 M 水溶液に前記無補強固体マトリックスを浸漬させた後、前記無補強固体マトリックスが少なくとも約 2 時間の期間にわたってその構造的完全性を保持するような程度まで、架橋する、請求項 45 ~ 54 のいずれか一項に記載のキット。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、米国特許法第 119 条 (e) に基づいて、すべての目的で全体として参照により本明細書に組み込まれる、2012 年 2 月 3 日に提出された「Tissue Patches and Associated Systems and Methods」と題する、米国仮特許出願第 61/594,898 号明細書に対する優先権を主張する。本出願はまた、各々が全体として参照により本明細書に組み込まれる、「Systems and Kits for the Fabrication of Tissue Patches」と題し 2012 年 10 月 4 日に提出された米国特許出願第 13/644,868 号明細書、「Tissue Patch」と題し 2012 年 10 月 4 日に提出された米国特許出願第 13/644,889 号明細書、「Systems and Methods for the Fabrication of Tissue Patches」と題し 2012 年 10 月 4 日に提出された米国特許出願第 13/644,907 号明細書に対してもまた、一部継続出願として優先権を主張する。

40

【0002】

50

組織パッチならびに関連するシステムおよび方法が概して記載されている。

【背景技術】

【0003】

止血剤および組織シーラントは、通常、過度の血液喪失を防止し外科的修復中に組織を再建するために使用される。フィブリン接着剤が、1990年代にFDAによって承認され、局所止血を与え、いくつかの臨床用途において好適なシーラント特性を提供し、組織接合 (approximation) を促進するために使用することができる。フィブリン接着剤は、凝固カスケードの最終段階によく似ている。トロンビンが存在すると、フィブリノーゲンがフィブリンに転化する。トロンビンはまた、フィブリン鎖の重合および/または架橋を促進して長いフィブリンストランドを形成することにより、血塊を安定させる第XIII因子を活性化する。このプロセスは、通常、カルシウムイオンが存在する場合に発生する。それは、凝固カスケードの残りから独立して進行し、この経路の他の部分に欠陥がある場合もある程度の止血を提供する。凝血塊重合の何時間か以内に、繊維芽細胞の増殖および肉芽組織の形成が続く。シーラントによってもたらされるフィブリン塊は、生理学的に分解する。フィブリンシーラントを、プールドナーまたは単一源ドナーから製造することができる。

10

【0004】

フィブリン接着剤製品の組成はさまざまであるが、それらの製品は、一般に、フィブリノーゲン、トロンビン、第XIII因子およびカルシウム (通常、塩化カルシウム) を含む2バイアルシステムを含む。フィブリン接着剤製品は、一般に、フィブリノーゲンおよび第XIII因子を含む第1成分 (2部品エポキシキットの「樹脂」部分に類似する) と、CaCl<sub>2</sub> 溶液にトロンビンを含む第2成分 (エポキシキットの「触媒」成分に類似する) とを含む。それらの成分を、たとえば乾燥した組織層の上に2バレルシリンジを使用して、修復部位に逐次または同時に適用することができる。重合の前に、フィブリンシーラントは、湿潤面に付着するように設計される流動性の噴霧可能な「粘着性」液体として作用する。フィブリンシーラントは、トロンビンおよびカルシウムを添加することによってインサイチュで重合すると、組織または材料を所望の形態で保持するように意図された半剛性の止血塊になる。調合はおよそ15分間かかり、成分が混合されると、製品は、トロンビンが分解するまで4時間使用することができる。それらの制限内で使用されると、組織シーラントは、臨床医に、出血の治療のために貴重かつ多用途のツールを提供する。

20

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、現時点で入手可能な組織シーラントは、一般に、湿潤または「出血」用途では十分に機能しない。現時点で市販されている組織シーラントおよび止血剤は、一般に、時間がかかり過ぎるか、非常に扱いにくい、最適な接着特性がないか、または縫合し動脈の血液喪失を防止するのに必要な引張強度がない。さらに、多くの現時点で入手可能なシーラントは、多くの臨床的な創閉鎖要求に対処する機械的強度を有していない。したがって、これらの欠点の各々に対処する組織パッチが望ましい。

【課題を解決するための手段】

40

【0006】

組織パッチならびに関連するシステムおよび方法が提供される。本発明の主題は、場合によっては、相互に関連する製品、特定の問題に対する代替解決法、ならびに/または1つもしくは複数のシステムおよび/もしくは物品の複数の異なる使用を含む。

【0007】

一態様では、パッチが提供される。パッチは、ある実施形態では、樹脂を含むプライマ領域と、プライマ領域の少なくとも一部の上に配置された、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含む固体マトリックスとを備え、パッチは、滅菌されており、組織表面に適用されるように構成されている。

【0008】

50

パッチは、いくつかの実施形態では、金属酸化物、半金属酸化物および/または亜鉛含有組成物を含むプライマ領域と、プライマ領域の少なくとも一部の上に配置された、フィブリンを含む固体マトリックスとを備え、パッチは、組織表面に適用されるように構成されている。

【0009】

ある実施形態では、パッチは、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンから形成された無補強固体マトリックスを備え、無補強固体マトリックスは、30 kGyの強度のガンマ線を用いる滅菌後に、ヤング率が約10 GPa以下であり、パッチは、滅菌されており、組織表面に適用されるように構成されている。

【0010】

パッチは、いくつかの実施形態では、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンから形成された無補強固体マトリックスを備え、無補強固体マトリックス内のフィブリンは、25%の尿素の8M水溶液に無補強固体マトリックスを浸漬させた後、無補強固体マトリックスが少なくとも約2時間の期間にわたってその構造的完全性を保持するような程度まで、架橋し、パッチは、滅菌されており、組織表面に適用されるように構成されている。

【0011】

いくつかの実施形態では、パッチは、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンから形成された無補強固体マトリックスを備え、無補強固体マトリックス内のフィブリンは、25%の尿素の6M水溶液に無補強固体マトリックスを浸漬させた後、無補強固体マトリックスが少なくとも約2時間の期間にわたってその構造的完全性を保持するような程度まで、架橋し、パッチは、滅菌されており、組織表面に適用されるように構成されている。

【0012】

ある実施形態では、パッチは、ロジンを含むプライマ領域と、プライマ領域の少なくとも一部の上に配置された固体マトリックスとを備え、パッチは、組織表面に適用されるように構成されている。

【0013】

パッチは、ある実施形態では、水活性化(water-activated)ポリマー接着剤、セルロース誘導體、油および金属含有種のうちの少なくとも1つを含むプライマ領域と、プライマ領域の少なくとも一部の上に配置された固体マトリックスとを備え、パッチは、組織表面に適用されるように構成されている。

【0014】

別の態様では、キットが提供される。ある実施形態では、キットは、対象からある量の血液または血液成分を受け入れるように構成されたシリンジと、上記量の血液または血液成分の液体成分の少なくとも一部から、上記量の血液または血液成分内のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンの少なくとも一部を分離するように構成されたフィルタと、フィブリノーゲンのフィブリンへの重合を活性化することができる硬化剤とを備える。

【0015】

いくつかの実施形態では、キットは、複数の細孔を備えるフィルタと、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含む液体含有組成物と、トロンピンを含む硬化剤とを備える。

【0016】

キットは、ある実施形態では、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含む固体マトリックスであって、滅菌されかつ組織表面に適用されるように構成された固体マトリックスと、水活性化ポリマー接着剤、セルロース誘導體、油および金属含有種のうちの少なくとも1つを含むプライマ組成物とを備える。

【0017】

別の態様では、組織パッチを製造するシステムが提供される。本システムは、ある実施形態では、対象からある量の血液または血液成分を含み、かつフィブリノーゲンのフィブリンへの重合を活性化することができる硬化剤を含むように構成されたシリンジを備える。本システムはまた、ある実施形態では、上記量の血液または血液成分の液体成分の少

10

20

30

40

50

なくとも一部から、上記量の血液または血液成分内のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンの少なくとも一部を分離するように構成されたフィルタも備え、フィルタは、シリンジ内に含まれ、かつ/またはシリンジの排出ポートに取り付けられている。

【0018】

別の態様では、組織接着パッチを作製する方法が提供される。ある実施形態では、本方法は、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含む液体含有組成物に圧縮力を加えるステップと、組成物の液体成分の少なくとも一部をフィルタに通して、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンの少なくとも一部が液体成分の少なくとも一部から分離されるようにするステップと、フィブリノーゲンを重合させてフィブリンを形成し、かつ/またはフィブリンを架橋させて架橋フィブリンを含む固体マトリックスを形成するステップとを含み、組織接着パッチは、固体マトリックスを含むかまたは固体マトリックスから形成される。

10

【0019】

一組の実施形態では、本方法は、チャンバ内でフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含む液体含有組成物に圧縮力を加えるステップと、フィブリノーゲンを重合させてフィブリンを形成し、かつ/またはフィブリンを架橋させて架橋フィブリンを含む固体マトリックスを形成するステップとを含み、組織接着パッチは、固体マトリックスを含むかまたは固体マトリックスから形成される。

【0020】

本発明の他の利点および新規の特徴は、添付の図とともに考慮する時に本発明のさまざまな非限定的実施形態の以下の詳細な説明から明らかとなる。本明細書および参照によって組み込まれる文献が、矛盾するおよび/または一貫しない開示を含む場合、本明細書が優先するものとする。

20

【0021】

概略的でありかつ正確な縮尺で描かれるように意図されていない添付の図を参照して、本発明の非限定的実施形態を例として説明する。図において、図示される各同一のまたは略同一の構成要素は、通常、単一の数字で表されている。明確にするために、すべての図においてすべての構成要素に標識が付されているとは限らず、当業者が本発明を理解することができるために図示することが必要でない場合、本発明の各実施形態のすべての構成要素が示されているとは限らない。

30

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1A - 1C】一組の実施形態による、組織パッチを製造するシステムの概略断面図である。

【図2A】ある実施形態による、組織パッチの概略斜視図である。

【図2B】いくつかの実施形態による、組織パッチの概略断面図である。

【図2C】ある実施形態による、組織パッチの概略図である。

【図2D】ある実施形態による、複数の表面にコーティングされたプライマ領域を含む組織パッチの概略図である。

【図3A】一組の実施形態に関連して使用される、例示的なフィルタディスクの概略図である。

40

【図3B】種々の組織パッチおよびシーラントに対する粘着強度の例示的なプロットである。

【図4A - 4F】ある実施形態による、組織パッチの機械的特性を示す応力 - ひずみ曲線の例示的なプロットである。

【発明を実施するための形態】

【0023】

組織パッチならびに関連するシステムおよび方法を提供する。ある実施形態は、複雑な製作または滅菌機器を使用することなく組織パッチを迅速にかつ頑強に作製することができる発明性のあるシステムおよび方法に関する。たとえば、いくつかの実施形態では、組

50



織パッチは、（たとえば、シリンジまたは他のチャンバ内の）2つの面の間にフィブリノーゲン（および/またはフィブリン）を含む液体含有組成物に圧縮力を加えることによって作製される。圧縮力が液体含有組成物に加えらるる容積内またはその近くにフィルタを配置することができ、それにより、望ましくない物質（たとえば、何らかの液体成分（たとえば水）、血球等）がフィルタを通過する一方で、望ましい成分（たとえばフィブリンおよび/またはフィブリノーゲン）がフィルタによって保持されて、パッチを形成する。このように、液体含有組成物に圧縮力が加えられるに従い、フィブリン（および/またはフィブリノーゲン）の濃度を、場合によって実質的に増大させることができる。さらに、いくつかの実施形態では、フィブリノーゲンおよび/またはフィブリンの少なくとも一部は、圧縮力を加える前、加える間および/または加えた後に化学反応する可能性がある（たとえば、フィブリノーゲンは重合してフィブリンを形成する可能性があり、かつ/またはフィブリンは架橋する可能性がある）。（たとえば、液体成分（たとえば水）、血球等の非フィブリン成分および/または非フィブリノーゲン成分の少なくとも一部を除去することにより）圧縮力を加えることによる反応および濃縮により、比較的容易に扱うことができ、かつ出血創等、湿潤部位に優れた構造的補強を提供することができる、高密度の機械的に頑強なパッチを形成することができる。ある実施形態では、追加の利点、経済性、利便性および/または安全性が、パッチを形成するために圧縮力が加えられる液体含有組成物として自己全血を使用することによって得られる。

#### 【0024】

さらに、組織にパッチを適用する発明性のあるシステムおよび方法について記載する。たとえば、ある実施形態では、本明細書に記載する組織パッチは、パッチを下にある組織と一体化するのを可能にしながら、（場合によっては、大きい外部圧力またはいかなる外部圧力も加える必要なく）パッチの有効な固定化を達成するプライマ領域（たとえば、プライマ領域は、使用中および適用の前にパッチに形成される）を含む。ある実施形態では、プライマ領域は、ロジン（松脂）等の天然由来樹脂、酸化亜鉛等の亜鉛含有材料、および/または金属酸化物および/または半金属酸化物を含む。ある実施形態では、トロンピン（たとえば、トロンピン溶液、トロンピン粉末、または他のあらゆる好適な形態のトロンピン）をプライマ領域にわたって施して、パッチが組織に付着する能力をさらに向上させることができる。

#### 【0025】

図1Aおよび図1Bは、一組の実施形態による、組織パッチを形成するシステムおよび方法を概説する例示的な概略図である。図1Aおよび図1Bにおいて、シリンジ100はチャンバ110を備えている。フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含む液体含有組成物（たとえば、血液もしくは非血液フィブリンおよび/またはフィブリノーゲン懸濁液）を、チャンバ110内に移送しかつ/または提供することができる。液体含有組成物内のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンは、チャンバ110内で反応して（たとえば重合および/または架橋して）、機械的に安定した組織パッチ材料を形成することができる。フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンの化学反応を、ある実施形態では、たとえば、チャンバ110内にトロンピンおよび/またはカルシウム含有化合物（たとえばCaCl<sub>2</sub>）等の硬化剤を含めることにより、開始することができる。

#### 【0026】

ある実施形態では、フィルタを、チャンバの排出端にまたはその近くに設けることができる。たとえば、図1Aでは、フィルタ116は、（チャンバ110の中または外側において）チャンバ110の出口114にまたはその近くに設けられている。フィルタ116を、組織パッチを形成するのに有用な成分（たとえば、フィブリンおよび/もしくはフィブリノーゲンならびに/または他の有用な物質）の通過を阻止しまたは本質的に防止し、それにより有用な成分をフィルタにまたはフィルタの近くにかつチャンバ内に保持するように構成することができる。さらに、フィルタ116を、（後述する）圧縮力を加えている間に、組織パッチを形成するのに有用でない液体含有組成物の成分（たとえば、液体成分（たとえば水）、血球または他の同様の成分）の少なくとも一部が、フィルタを通過して

10

20

30

40

50

チャンバから出るのを可能にするように構成することができる。チャンバ 110 およびフィルタ 116 は、後により詳細に説明するように、種々の形状とすることができ、かつ種々の材料から作製することができる。

#### 【0027】

いくつかの実施形態では、たとえば可動壁 112 を出口 114 に向かって作動させることにより、チャンバ 110 内の液体含有組成物に圧縮力を加えることによって、組織パッチを形成することができる。図 1A において、たとえば、液体含有組成物によって占有される容積 118 は、壁 112 がまだ出口 114 に向かって作動されていないため、比較的大きい。一方、図 1B では、壁 112 を出口 114 に向かって移動させることによってチャンバ 110 に圧縮力が加えられており、それにより、液体含有組成物（たとえば、液体成分（たとえば水）、血球等）の少なくとも一部を、フィルタ 116 を通してチャンバ 110 から出し、チャンバ 110 内の液体含有組成物の体積 118 を低減し、液体含有組成物内のフィブリン、フィブリノーゲンおよび/または他のパッチ形成成分を濃縮する。

#### 【0028】

壁 112 を、あらゆる好適な機構を用いて作動させることができる。たとえば、ある実施形態では、壁 112 を、ストッパ 119 に手で力を加えることによって作動させることができる。他の実施形態では、壁 112 を、引金機構を用いて作動させることができる。

#### 【0029】

1つの動作モードについて例示するために、特定の一組の実施形態では、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲン（および/または他の成分）を含む液体含有組成物が、水等の他の成分とともにチャンバ 110 に提供される。たとえば、フィブリン溶液または血液をチャンバ 110 に提供することができる。チャンバ 110 は、フィブリノーゲンのフィブリンへの重合および/またはフィブリンの架橋を開始することができる、トロンビン等の開始剤を含むことができる。ある実施形態では、フィブリノーゲンおよび/またはフィブリンの重合および/または架橋は、フィルタ 116 によって保持されるのに十分大きいフィブリン分子を生成することができる。壁 112 を出口 114 に向かって作動させることができ、それにより、液体（たとえば水）および/または他の望ましくない成分（たとえば、存在する場合は血球、ならびに/または他の非フィブリンおよび/もしくは非フィブリノーゲン成分）の少なくとも一部が、フィルタ 116 を通って出口 114 から移送され、一方で、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンの少なくとも一部は、フィルタによって保持されて、壁 112 とフィルタ 116 との間に比較的高濃度の物質のマトリックスを形成する。ある実施形態では、後にさらに記載するように、マトリックス材料を凝固させて組織パッチを形成することができる。

#### 【0030】

チャンバは、ある実施形態では、可動壁がチャンバの容積を閾値未満に低減するのを防止するように構成された止め具を備えることができる。たとえば、図 1A および図 1B において、チャンバ 110 は止め具 120 を含む。止め具 120 を、壁 112 が、液体含有組成物の体積を図 1B に示す量未満に低減しないように制限するように構成することができる。止め具 120 を、壁 112 がフィルタ 116 と接触するのを制限するように構成することも可能である。チャンバ 110 および止め具 120 をこのように構成することにより、圧縮力を液体含有組成物に過度な程度または不十分な程度で加えるリスクを低減またはなくすことができ、それにより、パッチの最終的な厚さを制御するのに役立つことができる。

#### 【0031】

ある実施形態では、フィルタ 116 をチャンバ 110 内に配置するのではなく、チャンバの外側に配置することができる。たとえば、図 1C は、フィルタ 116 がシリンジ 100 の出口 114 に流体接続されている一組の実施形態の概略断面図である。特定の一組の実施形態では、シリンジ 100 は、ルアー-ロック出口ポートを備えた標準シリンジを含むことができ、フィルタ 116 は、標準シリンジディスクフィルタカートリッジを備える

10

20

30

40

50

ことができる。フィルタ116はまた、いくつかの実施形態では、通過する成分（たとえば、水、血球等）がシステムの外に移送されるのを可能にするように構成することができる。出口ポート130を含むことも可能である。

#### 【0032】

ある実施形態では、液体含有組成物内のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンの少なくとも一部は、チャンバ110内で化学反応する（たとえば重合および/または架橋する）ことができる。フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンの化学反応は、圧縮力を加える前、加える間および/または加えた後に発生する可能性がある。ある実施形態では、圧縮力を加える前、加える間および/または加えた後に、チャンバ110内のフィブリノーゲンの少なくとも一部を重合させて、フィブリンを形成することができる。いくつかの実施形態では、圧縮力を加える前、加える間および/または加えた後に、チャンバ110内のフィブリンの少なくとも一部をさらに重合および/または架橋させることができる。フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンの化学反応を、ある実施形態では、後により詳細に考察するように、トロンピンおよび/またはカルシウム含有化合物（たとえば $CaCl_2$ ）等の硬化剤を介して開始することができる。

10

#### 【0033】

いくつかの実施形態では（たとえば、トロンピン等の大量の硬化剤が存在する実施形態では）、圧縮力が加えられている時間の少なくとも一部の間、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンの化学反応の少なくとも一部が発生する可能性がある。同時に圧縮力を加えフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンが反応することにより、ある実施形態では、圧縮力を加えている間に、液体含有組成物が好適な粘度を維持するのを確実にすることができる。たとえば、圧縮力を加える前に、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンが大幅に（たとえば完全に）重合および/または架橋した場合、粘性の重合化/ゲル化液体含有組成物の流れに対する抵抗が高いため、圧縮力を加えることが困難である。同時に圧縮力を加え反応することにより、（たとえば、比較的短い分子がチャンバの外側に移送される可能性がある前に、フィブリノーゲンおよび/またはフィブリンを重合および/または架橋させて比較的大きい分子を形成することにより）フィブリノーゲンおよび/またはフィブリンは大幅にチャンバの外側に移送されないことも確実にすることができる。フィブリノーゲンおよび/またはフィブリンのチャンバの外側への移送を阻止することにより、最終的なパッチ内のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンの比較的高い濃度を達成することができる。

20

30

#### 【0034】

図1A～図1Cのチャンバ110はシリンジの一部であるが、本発明はそのように限定されないことが理解されるべきである。シリンジの使用は、場合によっては、シリンジが容易に入手可能であり、安価であり、滅菌が比較的容易であるため、有利であり得る。当然ながら、他の実施形態では、他のタイプのチャンバを使用して、本明細書に記載する組織パッチを形成することができる。ある実施形態では、チャンバは、たとえばチャンバの壁を移動させることによってその容積を低減することができるように構成されている。ある実施形態では、可動壁、および組織パッチを形成するのに有用でない物質が移送される出口を含むチャンバは、少なくとも部分的に密閉される。いくつかの実施形態では、図1Aおよび図1Bにおいてシリンジチャンバ内に示すように、チャンバを、製造されるパッチの厚さを制御するように、止め具を含むように構成することができる。チャンバの可動壁（またはチャンバの他のあらゆる壁、もしくはフィルタ）を、場合によっては、望ましい表面形状を有する組織パッチを生成するような形状とすることができる。ある実施形態では、チャンバは、変形可能なバッグを備え、フィルタを、液体含有組成物が移送される出口にまたはその近くに配置することができる。当業者は、本開示を考慮して、本明細書に記載する組織パッチを製造するために使用することができる種々の他の好適なチャンバ構成を想定することができる。

40

#### 【0035】

本発明で使用するのに適しているチャンバは、あらゆる所望のサイズとすることができる

50

、あらゆる好適な形状を有することができる。ある実施形態では、チャンバを、圧縮ステップの適用の前に、少なくとも約1ミリリットル、少なくとも約10ミリリットル、少なくとも約100ミリリットル、少なくとも約1リットルまたはそれより多く（および/または、ある実施形態では、10リットル未満もしくは1リットル未満）を含むように構成することができる。チャンバの断面形状は、実質的に円形、楕円形、多角形（たとえば、三角形、四角形（たとえば矩形または実質的に正方形）等の形態等、あらゆる数の辺を含む）、不規則な形状または他のあらゆる好適な形状であり得る。

#### 【0036】

さらに、フィルタ116は、種々の形態をとることができる。たとえば、ある実施形態では、フィルタは膜ディスクを含む。膜ディスクは、たとえば複数の細孔を含むことができる。複数の細孔を、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを少なくとも1つの非フィブリンおよび非フィブリノーゲン成分（たとえば、液体（たとえば水）、血球等）から分離するように構成しかつ寸法を決めることができる。（組織パッチが形成される液体含有組成物が、対象の血液サンプル等の血液を含むいくつかの実施形態を含む）一組の実施形態では、フィルタを、血漿成分（たとえば、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含む可能性がある、血液中の血漿成分）を少なくとも1つの非血漿成分（たとえば、血球および/または他の成分）から分離するように構成することができる。

#### 【0037】

フィルタ116内の細孔は、ある実施形態では、バルクフィルタ材料を通して（たとえば多孔質スポンジに見ることができる曲がりくねった通路とは対照的に）実質的に直線状の通路を含むことができる。言い換えれば、フィルタ内の細孔のうちの1つまたは複数、フィルタの一方の側から他方の側まで、実質的に穴の全長に沿って実質的に一定の断面形状であるように構成することができる。たとえば、一組の実施形態では、フィルタ116は、トラックエッチ膜を含む。フィルタ内の細孔は、あらゆる好適な断面形状（たとえば、実質的に円形、実質的に楕円形、実質的に正方形、三角形、不規則）を有することができる。

#### 【0038】

フィルタ内の細孔は、所望の分離（すなわち、所望のレベルの液体除去、および固体を形成する組織パッチの保持）を達成することができるあらゆる好適なサイズとすることも可能である。ある実施形態では、フィルタの細孔の少なくとも約50%、少なくとも約75%、または少なくとも約90%が、約100マイクロメートル~約10ミリメートルの間、または約100マイクロメートル~約5ミリメートルの間、または約250マイクロメートル~1.5ミリメートルの間の最大断面寸法を有する。いくつかの実施形態では、フィルタ内の細孔の平均細孔サイズは、約100マイクロメートル~約10ミリメートルの間、約100マイクロメートル~約5ミリメートルの間、または約250マイクロメートル~1.5ミリメートルの間である。

#### 【0039】

ある実施形態では、フィルタの細孔の総容積の少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約90%、少なくとも約95%または少なくとも約99%が、約100マイクロメートル~約10ミリメートルの間、または約100マイクロメートル~約5ミリメートルの間、または約250マイクロメートル~1.5ミリメートルの間の最大断面寸法の細孔から構成されている。本明細書で用いる細孔の容積は、細孔によって画定される音声空間の容積に対応する。たとえば、円筒状細孔を備えるフィルタでは、あらゆる所与の細孔の容積は、細孔によって画定される円筒の容積を計算することによって求められる。個々の細孔の容積を、個々の細孔が細孔をふさぐ物質で充填される前および後に、液体にフィルタを浸漬し押しのけられる液体の体積を測定することによって求めることができる。細孔の総容積を、細孔のすべてをふさぎ、ふさがれたフィルタを流体に浸漬し押しのけられる流体の体積を測定し、この測定された体積を、フィルタが細孔のすべてがふさがっていない状態で流体に浸漬された時に押しのけられた流体の体積と比較することによって、計算することができる。約Xと約Yとの間の最大断面寸法である細孔から構成された

10

20

30

40

50

細孔容積の割合を計算する公式、約Xと約Yとの間の最大断面寸法である細孔のすべての容積を合計し、この合計をフィルタにおける細孔の総容積で割り、100%を掛ける。

【0040】

細孔を、あらゆる好適な密度であるように配置することができる。ある実施形態では、フィルタ内の細孔の密度は、たとえば、1平方インチ当りの細孔が約10~1000の間、50~500の間または100~200の間であり得る。

【0041】

フィルタ116のすべてまたは一部を、種々の好適な材料から形成することができる。たとえば、ある実施形態では、フィルタ116は、アルミニウム、鋼（たとえば、外科用ステンレス鋼等のステンレス鋼）、チタン等の金属を含む。ある実施形態では、フィルタ116は1種または複数種のポリマーを含む。フィルタ116は、いくつかの実施形態では、1種または複数種のセラミック（炭化物セラミック、ホウ化物セラミック等）を含むことができる。フィルタ116はまた、混合物（たとえば、合金または複合物）または2種以上のこれらの材料を含むことも可能である。ある実施形態では、フィルタが製作される材料を、パッチを製造するために使用される圧縮力を加える間にその機械的完全性を維持するように選択することができる。

【0042】

図3Aは、ある実施形態における、本発明に関連して使用することができる例示的なディスクフィルタの例示的な概略図である。図3Aでは、フィルタ116は、バルク材料304に形成された複数の細孔302を有している。

【0043】

本明細書に記載する組織パッチを形成するために、種々の液体媒体が好適である可能性がある。ある実施形態では、パッチを形成するために使用される液体含有組成物はフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含み、それらに対して、組織パッチを形成するように圧縮力を与えかつ/または反応させることができる。たとえば、液体含有組成物は、場合によっては、全血および/または全血の血漿成分を含むことができる。いくつかの実施形態では、液体含有組成物は、血液のフィブリンおよび/もしくはフィブリノーゲンまたはフィブリンおよび/もしくはフィブリノーゲン含有分画等、血液成分を含むことができる。ある実施形態では、液体含有組成物は、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンの懸濁液（たとえば、水性または非水性）を含むことができる。1つの特定の例として、いくつかの実施形態では、液体含有組成物は、液体（たとえば、水、塩水または他のあらゆる好適な液体）に凍結乾燥したフィブリノーゲンを添加してフィブリノーゲン懸濁液を形成することによって形成されるフィブリノーゲンの懸濁液を含むことができる。

【0044】

ある実施形態では、チャンバ（たとえば、シリンジ内のチャンバまたは他のあらゆる好適なチャンバ）に供給される液体含有組成物は、自己血を含む。たとえば、ある実施形態では、液体含有組成物は、対象から取り出された血液サンプルの少なくとも一部を含む。血液サンプルを、（たとえば、直接、または血液の1つまたは複数の成分を血液の残りの部分から分離した後に）チャンバに移送することができ、チャンバで血液サンプルに圧縮力を与えることができる。サンプル内のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを、組織パッチを形成するように反応させることができる。ある実施形態では、組織パッチを、血液サンプルが取り出された対象と同じ対象に適用することができる。

【0045】

任意選択的に、液体含有組成物は、凝固因子、防腐剤および/または補助的薬剤（たとえば、抗生物質、麻酔薬等）等の他の成分を（たとえば、自然にまたは補助を介して）含むことができる。たとえば、全血のサンプルが液体含有組成物として使用される場合、サンプルは、固有に、血液サンプルに自然に存在する凝固因子を含む可能性がある。いくつかの実施形態では、液体含有組成物として血液サンプルを使用する前に、血液サンプルに防腐剤を添加することができる。液体含有組成物として血液が使用されるある実施形態では、血液を、化学的補助なしに対象からチャンバに本質的に直接移送することができる。

いくつかの実施形態では、液体含有組成物は、後により詳細に考察するものを含む1つまたは複数の抗菌剤および/または他の薬剤を（たとえば自然にまたは補助を介して）含むことができる。

【0046】

ある実施形態では、液体含有組成物内のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンが関与する重合、架橋および/または他の反応を開始するために、硬化剤を使用することができる。いくつかの実施形態では、硬化剤は、液体含有組成物を添加する前にチャンバ内に予め装填される。チャンバに硬化剤を事前に装填することに加えてまたはその代りに、液体含有組成物に硬化剤を直接添加することも可能である。種々の硬化剤を採用することができる。たとえば、いくつかの実施形態では、硬化剤はトロンピンを含む。硬化剤は、他の硬化剤成分の代りにまたはそれに加えて、カルシウム含有化合物（たとえば、カルシウムイオンを含有する化合物）を含むことができる。例示的なカルシウムイオン含有化合物としては、塩化カルシウム（ $\text{CaCl}_2$ ）等のカルシウム塩が挙げられる。ある実施形態では、フィブリノーゲンおよび/またはフィブリンは、圧縮力が加えられる前に硬化剤（たとえばトロンピン、 $\text{CaCl}_2$ 等）に晒されると、少なくとも部分的に重合および/または架橋し得る。

【0047】

いくつかの実施形態では、圧縮力が液体含有組成物に加えられ、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンはフィルタに保持され、それにより、比較的高濃度のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンが高濃度パッチ内に存在することになる。図1A~図1Cでは、たとえば、液体含有組成物に、手でストッパ119を作動させることにより（たとえば、水または他の非パッチ液を、フィルタ116を通して放出するのに十分高いレベルの力を採用することにより）圧縮力を与えることができる。ある実施形態では、圧縮力が加えられた後、固体マトリックスにおけるフィブリンの濃度とマトリックス内のフィブリノーゲンの濃度との合計は、固体マトリックスの1リットル当たり少なくとも約10グラム、少なくとも約25グラム、少なくとも約50グラム、少なくとも約100グラム、または約10グラム~約150グラムの間である。いくつかの実施形態では、圧縮力が加えられた後、固体マトリックスにおけるフィブリンの濃度は、マトリックスの1リットル当たり少なくとも約10グラム、少なくとも約25グラム、少なくとも約50グラム、少なくとも約100グラム、または約10グラム~約150グラムの間である。

【0048】

組織パッチ内のフィブリンの濃度を、ある実施形態では、圧縮力を加える前にかつ/または加える間（場合によっては、加えた後）液体含有組成物内のフィブリノーゲンを大幅に重合させることにより増大させることができる。ある実施形態では、液体含有組成物内のフィブリノーゲンの比較的大部分を、組織パッチにおけるフィブリンのフィブリノーゲンに対する比が相対的に高いようにフィブリンを形成するように反応させることができる。たとえば、いくつかの実施形態では、フィブリノーゲンの重合は、マトリックスにおけるフィブリンのマトリックスにおけるフィブリノーゲンの量に対する比が、重量で少なくとも約2:1、少なくとも約5:1、少なくとも約10:1または少なくとも約100:1となるまで続く。

【0049】

いくつかの実施形態では、固体マトリックスは、比較的高度に架橋したフィブリンを含むことができる。高度に架橋したフィブリンを、たとえば、圧縮力が加えられる液体媒体内に架橋剤（たとえば、トロンピン、第XIII因子、カルシウム含有化合物等）を含めることによって、達成することができる。ある実施形態では、架橋の程度を、液体媒体内に存在する架橋剤の量を調整することによって制御することができる。

【0050】

当業者は、ファブリン含有媒体が8モル（すなわち8M）尿素の水溶液に浸漬され25の温度で維持される1つの例示的なスクリーニング試験を用いることによって、所与のフィブリン含有媒体内の架橋の量を求めることができる。こうした条件下で、高度に架橋

10

20

30

40

50

したフィブリンを含有するサンプルは、溶解するのに比較的長時間かかる可能性があり、一方で、軽度に架橋したフィブリン（またはまったく架橋していないフィブリン）を含有するサンプルを、比較的迅速に溶解させることができる。ある実施形態では、25 の尿素の8 M水溶液に組織パッチのフィブリン含有部分を浸漬させた時、フィブリン含有部分は、少なくとも約2時間、少なくとも約8時間、少なくとも約24時間、少なくとも約48時間、少なくとも約72時間、少なくとも約1週間または少なくとも約1か月（および/または最大約1年間もしくはそれより長い）期間にわたって、その構造的完全性を維持する（すなわち、解離するのはその部分の50 wt %未満である）。ある実施形態では、25 の尿素の6 M水溶液に組織パッチのフィブリン含有部分を浸漬させた時、フィブリン含有部分は、少なくとも約2時間、少なくとも約8時間、少なくとも約24時間、少なくとも約48時間、少なくとも約72時間、少なくとも約1週間または少なくとも約1か月（および/または最大約1年間、もしくはそれより長い）期間にわたって、その構造的完全性を維持する（すなわち、解離するのはその部分の50 wt %未満である）。

10

**【0051】**

当然ながら、本明細書に記載する組織パッチを、より実質的でない程度まで架橋するフィブリンを含むように、場合によっては架橋しないフィブリンを含むように設計することも可能である。ある実施形態では、パッチが形成される条件を、たとえば、圧縮力が加えられる液体媒体に対して適切な量の架橋剤を添加することにより、最終パッチが所望の程度の架橋を含むように選択することができる。

**【0052】**

ある実施形態では、組織パッチは、比較的高い引張強度を示すことができる。いかなる特定の理論によっても束縛されることを望まないが、高い引張強度は、最終パッチにおける架橋したフィブリンの濃度が比較的高いことによってもたらされる可能性がある。

20

**【0053】**

圧縮力が液体含有組成物に加えられた後、固体マトリックスを形成することができる。固体マトリックスは、重合および/または架橋したフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含むことができ、たとえば、組織接着パッチとして使用することができる。図2Aは、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含む固体マトリックス210を含む例示的なパッチ200の概略斜視図である。固体マトリックス210を、上述したシステムおよび方法を用いて製作することができる。図2Aに示すように、固体マトリックス210は、実質的に円形断面形状である円筒状ディスクの形態である。他の実施形態では、固体マトリックス（または組織パッチ全体）は、たとえば実質的に楕円形、多角形（たとえば、三角形、四角形（たとえば矩形または実質的に正方形）等の形態等、あらゆる数の辺を含む）、不規則な形状または他のあらゆる好適な形状等、他の断面形状を有することができる。固体マトリックスおよび/または組織パッチの断面形状は、ある実施形態ではそれが形成されるチャンバの断面形状に対応することができる。他の実施形態では、固体マトリックスを、それが形成されるチャンバの断面とは異なる形状を呈するように切断するかまたは他の方法で成形することができる。

30

**【0054】**

ある実施形態では、固体マトリックスを無補強とすることができる。概して、無補強固体マトリックス材料は、固体マトリックス材料の体積内に補強構造（たとえば、メッシュまたは他の補強構造）を使用することなく、形状を容器の外側で実質的に保持することができる材料である。こうした材料を、自己支持形材料と呼ぶことも可能である。

40

**【0055】**

いくつかの実施形態では、固体マトリックスおよび/またはパッチは、シートまたはフィルム形態であり得る。たとえば、固体マトリックスおよび/またはパッチは、（たとえば検査時、パッチの最大断面寸法の最小厚さに対する比として測定される）アスペクト比が、少なくとも約5:1、少なくとも約10:1、約5:1~約100:1の間、または約5:1~約50:1の間であり得る。ある実施形態では、固体マトリックスおよび/またはパッチは、平均厚さが約500ミクロン~約1cmの間である。構成要素の平均厚

50

さを、典型的な数の位置でパッチの厚さを測定し結果の数を平均することによって求めることができる。ある実施形態では、固体マトリックスおよび/または組織パッチは、少なくとも1つの断面寸法が少なくとも約1 cm、少なくとも約10 cm、少なくとも約50 cmまたはそれより大きい。1つの特定の例として、固体マトリックスは、厚さが約500ミクロン~約1 cmの間であり、厚さに対して直交する最大断面径が少なくとも約1 cm、少なくとも約10 cm、少なくとも約50 cmまたはそれより大きいディスク(たとえば、実質的に円筒状のディスク)を含む。

#### 【0056】

ある実施形態では、パッチ200は任意選択的なプライマ領域を含むことができる。たとえば、図2Aにおいて、固体マトリックス210の下に配置されたプライマ領域212 10。パッチを、ある実施形態では、プライマ領域が組織に接触するように組織に適用するように構成することができる。図2Aに示すように、プライマ領域212および固体マトリックス210は直接接している。この構成を、たとえば、固体マトリックスにプライマ材料を直接施すことによって達成することができる。しかしながら、本発明はそのように限定されず、他の実施形態では、固体マトリックス210とプライマ領域212との間に1つまたは複数の他の材料を配置することができる。

#### 【0057】

プライマ領域212を、種々の方法を介して固体マトリックス210に施すかまたは他の方法で関連付けることができる。たとえば、プライマ領域212を、固体マトリックス210またはその上に重なる構成要素に噴霧し、はけ塗りし、または他の方法で施すこと 20  
ができる。ある実施形態では、プライマ領域212を、(たとえば、噴霧、はけ塗りを介して、または他のあらゆる好適な方法により)使用時に組織表面に適用されるパッチの側に施すことができ、その後、プライマ領域にわたって固体マトリックス210を施すことができる。ある実施形態では、たとえば固体マトリックスのプライマを最初に施した側とは反対側に、プライマの第2部分を施すことができる。1つの特定の例として、組織部位に固体マトリックス210を適用した後、固体マトリックスおよび下にあるプライマに対して追加のプライマを施すことができる。

#### 【0058】

プライマ領域212を、固体マトリックス210が組織表面で固定される程度を増強するように構成することができる。ある実施形態では、プライマ領域を、組織との共有化学 30  
結合を形成しないように選択するかまたは構成することができる。ある実施形態では、プライマ領域を、ファンデルワールス力を介して組織と相互作用するように選択または構成することができる。たとえば、プライマ領域は、物理吸着(粘着性分散と呼ぶ場合もある)を介して組織と相互作用することができる。好適である可能性があるプライマの例としては、限定されないが、天然樹脂もしくは合成樹脂、亜鉛含有材料(たとえば、酸化亜鉛、塩化亜鉛、酢酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛および/またはクエン酸亜鉛)、金属酸化物(たとえば、酸化亜鉛懸濁液等、金属酸化物の懸濁液)、半金属酸化物(たとえば、酸化ケイ素懸濁液等、半金属酸化物の懸濁液)等が挙げられる。こうした接着剤は、一部には、組織にパッチを有効に固定する一方で、組織損傷をもたらす可能性がある強力な(または 40  
永久的な)結合を形成しないため、有利であり得る。

#### 【0059】

場合によっては、プライマ領域は、(たとえば、パッチをそれが適用される組織に係留させることにより)パッチを固定し、組織からのフィブリノーゲンおよび/またはフィブリンがパッチの固体マトリックス内のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンと一体化する間に支持を提供するように構成される。たとえば、組織内のフィブリノーゲンおよび/またはフィブリンは、組織からプライマを通してパッチの固体マトリックス内に移行することができ、パッチの固体マトリックスにおいて、フィブリノーゲンおよび/またはフィブリンは、固体媒体内のフィブリノーゲンおよび/またはフィブリンと重合および/または架橋することができる。対象の組織内のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンがパッチ内のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンと一体化することにより、組織 50



と組織パッチとの間により頑強な界面および/または一体化領域を形成することができ、それにより、組織修復を促進することができる。

【0060】

ある実施形態では、プライマは、水活性化ポリマー接着剤を含む。当業者は、水を加えることにより粘着性になる乾燥した接着性ポリマー材料である、水活性化ポリマー接着剤に精通している。水活性化ポリマー接着剤を、接着剤を粘着性にするために使用する直前に水を加えることにより、または適用部位における水に頼ることにより使用することができる。ある実施形態では、水活性化接着剤は、ゴム、樹脂またはゲルを含む。

【0061】

水活性化ポリマー接着剤は、ある実施形態ではビニル基を含むことができる。ある実施形態では、水活性化ポリマー接着剤は共重合体を含む。たとえば、共重合体は、ビニルエーテルおよび無水マレイン酸の共重合体であり得る。ある実施形態では、ビニルエーテルはアルキルビニルエーテルを含むことができ、それにより水活性化ポリマー接着剤は、アルキルビニルエーテルおよび無水マレイン酸の共重合体を含む。アルキルビニルエーテルにおけるアルキル基は、1炭素から18炭素を含むアルキル基を含むことができる。こうしたアルキルビニルエーテルの例としては、メチルビニルエーテル、エチルビニルエーテル、プロピルビニルエーテルおよびイソブチルビニルエーテルが挙げられる。ある実施形態では、共重合体におけるビニルエーテルはジビニルエーテルであり得る。ある用途に対して好ましい可能性がある、ある実施形態では、水活性化ポリマー接着剤は、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸の共重合体を含む。たとえば、プライマはGantrez MS-95を含むことができる。

【0062】

いくつかの実施形態では、ビニル基を含む水活性化ポリマー接着剤は、ポリビニルピロリドンを含む。たとえば、水活性化ポリマー接着剤は、Kollidon（登録商標）を含むことができる。ビニル基を含む水活性化ポリマー接着剤は、いくつかの実施形態では、ビニルアセテートおよびポリビニルピロリドンの共重合体を含むことができる。たとえば、水活性化ポリマー接着剤は、ある実施形態では、Plasdone（登録商標）S-630を含むことができる。

【0063】

いくつかの実施形態では、水活性化ポリマー接着剤は、ポリアルケニルエーテルおよび/またはジビニルアルコールと架橋したアクリル酸の1種または複数種のポリマーを含む。たとえば、水活性化ポリマー接着剤はCarbopol（登録商標）ポリマーを含むことができる。

【0064】

ある実施形態では、水活性化ポリマー接着剤（上述した水活性化ポリマー接着剤のうちの1つまたは複数を含むことができる）は、約5wt%から約50wt%、約20wt%から約40wt%、約25wt%から約35wt%、または約30wt%から約32wt%の量でプライマ内に存在する。たとえば、ある実施形態では、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸の共重合体は、約5wt%から約50wt%、約20wt%から約40wt%、約25wt%から約35wt%または約30wt%から約32wt%の量でプライマ内に存在する。水活性化ポリマー接着剤を、ある実施形態では、生体接着剤および徐放性マトリックスの両方として使用することができる。

【0065】

プライマは、いくつかの実施形態では、セルロース誘導体を含む。セルロース誘導体は、アルキル基、アリアル基、ヘテロアルキル基、ヘテロアリアル基、ヘテロシクリル基、カルボニル基、ハロ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、スルホ基、シアノ基、アルコール基およびそれらの組合せ等を含む、1種または複数種の官能基で置換されたセルロース系ポリマーを含むことができる。いくつかの実施形態では、セルロース誘導体は、カルボキシアルキルセルロースである。好適なセルロース誘導体の例としては、限定されないが、カルボキシメチルセルロース（CMC）、メチルカルボキシメチルセルロース（MCMC）

10

20

30

40

50

、ヒドロキシエチルカルボキシメチルセルロース（HECMC）、ヒドロキシエチルメチルカルボキシメチルセルロース（HEMCMC）、スルホエチルカルボキシメチルセルロース（SECMC）、ヒドロキシエチルヒドロキシプロピルセルロース（HEHPC）、ヒドロキシエチルエチルセルロース（HEEC）、ヒドロキシエチルスルホエチルセルロース（HESEC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（HEMC）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（HEMC）、メチルセルロース（MC）またはこれらの組合せが挙げられる。ある実施形態では、セルロース誘導体は、約1wt%から約40wt%、約10wt%から約30wt%、約25wt%から約25wt%、約20wt%から約25wt%、または約21wt%から約23wt%の量でプライマに存在する。ある実施形態では、プライマ領域に含まれるセルロース誘導体の量を、プライマの粘度を制御するように調整することができる。

10

## 【0066】

いくつかの実施形態では、プライマは油を含む。ある実施形態では、油は、鎖長が約10炭素～約40炭素の間または約15炭素～約30炭素の間である、炭化水素を含むことができる。好適な油の例としては、限定されないが、鉱油、ワセリン（たとえば、Vaseline（登録商標））、オルゲノール、はっか油、種油、オリーブ油またはこれらの組合せが挙げられる。ある実施形態では、油成分は、約3wt%から約70wt%、約30wt%から約60wt%、約40wt%から約50wt%、または約44wt%から約48wt%の量でプライマ内に存在する。ある実施形態では、鉱油、オルゲノール、はっか油、種油およびオリーブ油は、これらの油の組合せが、約1wt%から約50wt%、約15wt%から約35wt%、約20wt%から約30wt%、約22wt%から約28wt%または約23wt%から約25wt%の量で存在するように、プライマ内に存在している。ある実施形態では、鉱油は、約1wt%から約50wt%、約15wt%から約35wt%、約20wt%から約30wt%、約22wt%から約28wt%、または約23wt%から約25wt%の量でプライマ内に存在することができる。ある実施形態では、プライマはワセリン（たとえば白色ワセリン）を含む。いくつかの実施形態では、ワセリンは、約3wt%から約70wt%、約10wt%から約30wt%、約25wt%から約25wt%、約20wt%から約25wt%または約21wt%から約23wt%の量でプライマに存在する。

20

30

## 【0067】

プライマにおける油は、種々の理由で有用であり得る。第1に、油は、湿潤剤および水分制御の両方を提供する軟化剤として作用することができる。第2に、油は、プライマと固体マトリックス（たとえば図2Aのマトリックス210）との間に「可塑化」源を提供することができる炭化水素源を提供することができる。場合によっては、プライマは界面活性剤を含むことができる。プライマは、水溶性かつ水膨張性材料とともに、ドレッシングと創傷部位との接触面において均一な広がりを実現する湿潤剤を含む、注意深く選択された試薬リストであることが留意されるべきである。

## 【0068】

プライマは、任意選択的に、金属、金属酸化物、半金属酸化物、有機金属化合物等を含む、金属含有種および/または半金属含有種を含むことができる。いくつかの実施形態では、プライマは、酸化ケイ素（たとえばシリカ）または酸化アルミニウム（たとえばアルミナ）等の半金属酸化物を含む。ある実施形態では、半金属酸化物は、約0.1wt%から約1wt%または約0.4wt%から約0.6wt%の量でプライマ内に存在する。いくつかの実施形態では、酸化ケイ素は、約0.1wt%から約1wt%または約0.4wt%から約0.6wt%の量でプライマ内に存在する。いくつかの実施形態では、プライマは、酸化亜鉛等の金属酸化物を含む。ある実施形態では、金属酸化物は、約0.01wt%から約0.2wt%または約0.05wt%から約0.15wt%の量でプライマ内に存在する。いくつかの実施形態では、酸化亜鉛は、約0.01wt%から約0.2wt%または約0.05wt%から約0.15wt%の量でプライマ内に存在する。

40

50

## 【 0 0 6 9 】

プライマは、いくつかの実施形態では上述した成分の組合せを含むことができる。たとえば、ある実施形態では、プライマは、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸の共重合体（たとえば G a n t r e z M S - 9 5 ）、セルロース誘導体（たとえばカルボキシメチルセルロース）、油（たとえば鉱油）、ワセリン（たとえば白色ワセリン）、半金属酸化物（たとえばシリカ）および金属酸化物（たとえば酸化亜鉛）のうちの少なくとも2つの組合せを含む。これらの成分は、上で概説した重量パーセントのうちのいずれかで存在し得る。成分がこのように組み合わせられると、ポリメチルビニルエーテル/無水マレイン酸共重合体は、ワセリンの時間依存分散剤としての役割を果たすことができる。ワセリンは不水溶性であり、創傷部位に長時間接触する懸念要因となり得る可能性がある。しかしながら、ワセリンの分解を、ポリビニルメチルエーテル-無水マレイン酸共重合体の分散剤特性によって達成することができる。いかなる特定の理論にも束縛されることを望まないが、単独で不水溶性であるワセリンは、共重合体の分散剤特性によって経時的に分解されると考えられる。

10

## 【 0 0 7 0 】

一組の実施形態では、プライマは、（たとえば、任意選択的に油と組み合わせる）比較的大量の酸化亜鉛を含む懸濁液を含む。本発明の文脈において、（たとえば、ペーストおよびクリーム等の亜鉛含有材料（たとえば酸化亜鉛）の懸濁液を含む）亜鉛を含むプライマは、組織表面に組織パッチを固定するのに特に有用であり得ることが分かった。ある実施形態では、プライマは、（亜鉛含有成分の代りにまたはそれに加えて）オイゲノール、または鉱油、V a s e l i n e（登録商標）、はっか油、種油もしくはオリーブ油等の他の油を含むことができる。オイゲノールは、当業者には既知であり、アリル鎖置換グアヤコール（2-メトキシフェノール）である。オイゲノールは、一般に、透明または淡黄色の油性液体として現れる。オイゲノールは、たとえばクローブ油由来であり得る。クローブのほかに、オイゲノールを、桂皮および他の芳香性香辛料から抽出することも可能である。一般に、オイゲノールは、わずかに水に溶け、有機溶媒にとける。オイゲノールを使用して、たとえば、歯科用途において暫間充填用の酸化亜鉛オイゲノールペーストを作製することができる。

20

## 【 0 0 7 1 】

ある実施形態では、プライマ領域は、約50wt%から約70wt%の量で亜鉛含有化合物（たとえば酸化亜鉛）を含む。ある実施形態では、プライマ領域は、約5wt%から約15wt%の量、または約8wt%から約12wt%の量で油化合物（たとえばオイゲノール）を含む。

30

## 【 0 0 7 2 】

いかなる特定の理論によっても束縛されることを望まないが、任意選択的にオイゲノールを含む亜鉛含有材料（たとえば酸化亜鉛）は、パッチが適所に「貼り付けられる」係留部位を形成する。パッチ内の亜鉛ならびにフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンは相互作用して、（たとえば、パッチの引張強度および弾性を増大させることにより）パッチおよびプライマの組合せに有益な強度および弾性特性を与えると考えられる。オイゲノールが採用される例では、酸化亜鉛がオイゲノールと反応して亜鉛ユージオールを形成することができると考えられる。プライマ領域に酸化亜鉛およびオイゲノールが採用されるある実施形態では、酸化亜鉛およびオイゲノールが組織および/または血液内の水に晒されると、亜鉛ユージオールの加水分解が発生する可能性がある。加水分解反応により、オイゲノールおよび水酸化亜鉛をもたらすことができる。酸化亜鉛等の亜鉛含有材料の存在は、後により詳細に考察するように、望ましい抗菌剤特性も与えることができる。

40

## 【 0 0 7 3 】

ある実施形態では、酸化亜鉛は過度に存在し、それにより、オイゲノールの実質的にすべてが反応し、過度な酸化亜鉛が亜鉛ユージオールマトリックス内に埋め込まれる。結合した酸化亜鉛ユージオールは、ペースト材料の強度を上昇させる可能性がある。酸化亜鉛オイゲノールペーストは、酸化亜鉛ユージオールマトリックスに埋め込まれた酸化亜鉛の

50

粒を含むことができる。多くの場合、別個の亜鉛ユージノール単位が、ファンデルワールス力および/または粒子結合によって合わせて保持される。いくつかのこうした場合、酸化亜鉛オイゲノールペーストは、機械的に脆弱である。しかしながら、弱い相互作用は、組織部位の上または中に配置された時の本明細書に記載する組織パッチを固定するのに十分であり得る。多くの実施形態では、酸化亜鉛オイゲノールは弾性ペーストを形成する。ペーストの弾性により、ペーストを創傷部位または組織の上もしくは中の他の不規則な形状の空間内に適合させることができる。

#### 【0074】

本発明の文脈において、樹脂を含むプライマが、組織表面に組織ペーストを固定するのに特に有用であり得ることも分かった。いくつかの実施形態では、プライマは、一般式  $C_x H_y O_z$  の化合物を含み、ここで  $x$  は 10 から 40、15 から 25 または 18 から 22 のいずれかの整数であり、 $y$  は 20 から 45 または 28 から 36 のいずれかの整数であり、かつ/または  $z$  は 1 から 5、1 から 3 または 1 から 2 のいずれかの整数である。ある実施形態では、化合物は、1 つまたは複数のヘテロ原子を含む 1 つまたは複数の部分を含むことができる。いくつかの実施形態では、樹脂は、少なくとも 1 つの芳香環を含み、いくつかの実施形態では、少なくとも 2 または少なくとも 3 の縮合環を含む。樹脂は、ある実施形態では、任意選択的に少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含む、少なくとも 1 つのカルボン酸基を含む。ある実施形態では、プライマは、たとえばアビエチン酸、プリカト酸および/またはピマール酸等、1 つまたは複数の樹脂酸を含む。

#### 【0075】

特に有利なある実施形態では、プライマ領域は、天然由来樹脂、たとえば、ロジン等、樹木から得られるものを含む。パッチが組織部位に適用された後にパッチに実質的にいかなる圧縮力が加えられない場合であっても、パッチの非常に有効な固定および下にある組織との統合を可能にするため、ロジンの使用が特に有利であることが予想外に分かった。

#### 【0076】

プライマに採用することができる樹脂またはゴムの他の例としては、限定されないが、キトサン、アルギン酸ナトリウム、カラヤガム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、グアーガムおよびペクチンが挙げられる。

#### 【0077】

非共有結合プライマについて主に記載したが、本発明は、こうしたプライマの使用に限定されず、他の場合では、組織に共有結合するプライマを採用することができることが理解されるべきである。

#### 【0078】

上述したように、ある実施形態では、本明細書に記載する組織パッチは、比較的高い引張強度を有することができる。いくつかの実施形態では、パッチは、引張強度が、真破断応力として測定した場合に、少なくとも約 175 kPa、少なくとも約 250 kPa、少なくとも約 500 kPa、少なくとも約 600 kPa または約 175 kPa ~ 約 650 kPa の間である。ある実施形態では、組織パッチの固体マトリックス部分（たとえば、図 2A の 210）は、引張強度が、真破断応力として測定した場合に、少なくとも約 175 kPa、少なくとも約 250 kPa、少なくとも約 500 kPa、少なくとも約 600 kPa または約 175 kPa ~ 約 650 kPa の間であり得る。いくつかの実施形態では、固体マトリックス部分（たとえば、図 2A の 210）およびプライマ部分（たとえば、図 2A の 212）の組合せは、引張強度が、真破断応力として測定した場合に、少なくとも約 175 kPa、少なくとも約 250 kPa、少なくとも約 500 kPa、少なくとも約 600 kPa または約 175 kPa ~ 約 650 kPa の間であり得る。

#### 【0079】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載する組織パッチを滅菌することができる。たとえば、組織パッチを、ガンマ線を用いて滅菌することができる。ある実施形態では、組織パッチの固体マトリックス成分は、滅菌後のその強度および/または可撓性を維持することができる。たとえば、いくつかの実施形態では、固体マトリックス材料（たとえば、

10

20

30

40

50

図2A～図2Dの材料210)は、30kGyの強度でのガンマ線を用いる滅菌後、ヤング率が約10GPa以下、約1GPa以下または約100kPa以下である。いくつかの実施形態では、マトリックス材料は、30kGyの強度でのガンマ線を用いる滅菌後、ヤング率が約1kPaから約10GPa、約1kPaから約1GPaまたは約1kPaから約100kPaである。

#### 【0080】

ある実施形態では、パッチが下にある組織に付着する程度を向上させるように、パッチにトロンピンを含めるかまたは添加することができる。いかなる特定の理論によっても束縛されることを望まないが、パッチの上または中にトロンピンを含めることにより、出血している対象からのフィブリンがパッチ内のフィブリンと架橋する「血塊反応」を加速することができると考えられる。トロンピンを添加することにより、血塊反応を、分単位の期間(たとえば、トロンピンの添加のない場合に最大10分)ではなく秒単位の期間(たとえば、数秒またはそれより高速)で発生するように加速させることができる。

10

#### 【0081】

いくつかの実施形態では、トロンピンを、プライマ領域212内に含め、プライマ領域212の表面に施し、かつ/または固体マトリックス210の表面に施すことができる。トロンピンを、たとえば、プライマ領域材料と混合して、それがプライマ領域内に分散されるようにすることができる。ある実施形態では、トロンピンを、局所用溶液の形態で固体マトリックスおよび/またはプライマ領域の外面に施すことができる。任意選択的に、局所用溶液は、トロンピン濃度が約1マイクロモルから約10ミリモルである。ある実施形態では、固体マトリックスの外面に粉末の形態で(たとえば、凍結乾燥トロンピンとして)施すことができる。トロンピンは、外面に施されると、ある実施形態では、パッチのバルク内に(たとえば、固体マトリックス210および/またはプライマ領域212のバルク内に)拡散するかまたは他の方法で移送され得る。パッチのバルクに移送されたトロンピンは、血塊反応に関係して、血塊反応がパッチの表面およびパッチのバルク内の両方で発生するようにすることができる。

20

#### 【0082】

いくつかの実施形態では、薬理活性組成物、成長因子または他の生物活性組成物を、パッチの1つまたは複数の領域(たとえば、固体マトリックス210および/またはプライマ領域212)の表面に施しかつ/またはその領域のバルク内に含めることができる。ある実施形態では、1つまたは複数の薬理活性組成物を、本明細書に記載した組織パッチ内にかつ/またはその表面に含めることができる。いくつかのこうした実施形態では、組織パッチは、薬理活性組成物のための送達機構として作用することができる。本明細書に記載する組織パッチと関連して使用することができる例示的な薬理活性組成物としては、限定されないが、鎮痛剤、抗菌剤(たとえば、抗生物質、抗真菌剤および/または抗ウイルス剤)、ホルモン、インスリン、ビタミン等が挙げられる。ある実施形態では、薬理活性組成物は、小分子(すなわち、分子量が約2000g/モル未満、場合によっては約1000g/モル未満または約500g/モル未満の分子)を含む。例示的な小分子としては、たとえば、核酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチド核酸、ペプチド模倣薬、炭水化物、脂質または他の有機(炭素含有)もしくは無機分子が挙げられる。ある実施形態では、薬理活性組成物は、アメリカ食品医薬品局(United States Food and Drug Administration)(F.D.A.)によって発行された「Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence and Evaluations」(「Orange Book」)から選択される。

30

40

#### 【0083】

ある実施形態では、抗菌剤を、パッチの1つまたは複数の領域の表面に適用しかつ/またはその領域のバルク内に含めることができる。抗菌剤または他の薬剤の使用は、種々の理由で有利であり得る。たとえば、ある組織シーラントの使用に関する増大する懸念は、組織シーラントが、組織シーラント内またはその表面の下に細菌を取り込むかまたは含み

50

、細菌が成長することができる環境を生成する可能性がある、ということである。組織パッチの1つまたは複数の表面または体積内に抗菌剤を含めることにより、組織パッチが適用される部位の上または周囲における細菌の成長と戦うのに役立つことができる。

#### 【0084】

組織パッチ内に種々の抗菌剤を組み込むことができる。抗菌剤は、殺菌性、殺ウイルス性、殺カビ性および/またはそれらのあらゆる組合せであり得る。ある実施形態では、酸化亜鉛等の亜鉛含有材料を、抗菌剤として使用することができる。本明細書に記載する組織パッチと関連して使用することができる好適な抗菌剤の例としては、限定されないが、金属含有化合物(たとえば、亜鉛含有化合物、銀含有化合物(たとえば、硝酸銀、スルファジジン銀、銀フォーム、flamacerium、Acticoat 7、Aquacel-Ag、Silvercelおよび/または銀含有羊膜)、金含有化合物、銅含有化合物、錫含有化合物、クロム含有化合物等)、有機抗菌化合物(たとえば、テトラサイクリン抗菌剤、リファンピン、ミノサイクリン等の有機抗菌剤)、抗菌ペプチド(たとえば、デフェンシン(defnsin)、ヒストンH1.2、セクロヒンB、遺伝子組換え殺菌性/透過性増強タンパク質(rBPI)および/またはceragenin)、キトサン、局所抗菌剤(たとえば、酢酸マフェニド、バシトラシン、ムピロシン、Neosporin(登録商標)、ポリミキシンB、ニトロフラゾンおよび/またはナイスタチン)、ヨード系化合物(たとえば、ポビドンヨード、カデキソマーヨード、リポソームヨードおよび/またはRepithel(登録商標)および/またはIncide<sup>TM</sup>)等が挙げられる。本明細書に記載する組織パッチに添加することができる他の薬剤としては、

10

20

#### 【0085】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載する組織パッチ内にかつ/またはその表面に、1つまたは複数の成長因子を含めることができる。こうした成長因子は、止血、組織治癒または他の生物学的プロセスに寄与することができる。たとえば、ある実施形態では、血小板由来成長因子(PDGF)を、組織パッチ内にかつ/またはその表面に(たとえば、プライマ領域212内にもしくはその上に、固体マトリックス210内にもしくはその上に、または両方に)含めることができ、それにより、創傷治癒を促進することができる。本明細書に記載する組織パッチ内にまたはその表面に含めることができる成長因子の他の例としては、限定されないが、以下の群のうちの1つまたは複数からの成長因子を含む。すなわち、アドレノデュリン(AM)、アンジオポエチン(Ang)、自己分泌型細胞運動刺激因子、骨形成タンパク質(BMP)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、上皮成長因子(EGF)、エリスロポエチン(EPO)、線維芽細胞成長因子(FGF)、グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、増殖分化因子-9(GDF9)、肝細胞増殖因子(HGF)、肝細胞がん由来増殖因子(HDGF)、インスリン様成長因子(IGF)、遊走刺激因子、ミオスタチン(GDF-8)、神経成長因子(NGF)および他の神経栄養因子、トロンボポエチン(TPO)、トランスフォーミング増殖因子アルファ(TGF- )、トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGF- )、腫瘍壊死因子-アルファ(TNF- )、血管内皮増殖因子(VEGF)、胎盤増殖因子(PLGF)等である。

30

40

#### 【0086】

ある実施形態では、パッチに裏打ち層を施すことができる。裏打ち層は、固体マトリックス層を破壊することなくパッチを扱うのを可能にすることができる。裏打ち層を、たとえば、パッチが形成された後、パッチが形成されるチャンバから取り除く前、または取り除いた後に、パッチに施すことができる。パッチが組織に適用された後、望ましい場合は、パッチから裏打ち層を除去して、固定されたパッチを残すことができる。図2Bにおいて、パッチ200は、任意選択的な裏打ち層214を含む。裏打ち層214を、あらゆる

50

好適な材料から形成することができる。ある実施形態では、裏打ち層 214 が形成される材料を、固体マトリックス 210 を変形させるかまたは他の方法で破壊することなく、裏打ち層を固体マトリックス 210 から取り除くことができるように選択することができる。裏打ち層は、たとえば、ポリマーフィルム（たとえば、ポリウレタン、シリコン等を含む）、布系フィルムまたは他のあらゆる好適な材料を含むことができる。

#### 【0087】

ある実施形態では、組織パッチを、以下のように組み立てて使用することができる。シリンジ等の容器内でフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含有する溶液に圧縮力を加えることにより、固体マトリックスを形成することができる。ある実施形態では、パッチをシリンジから取り除くことができ、任意選択的に、パッチに裏打ち層を施すことができる。パッチの最上部に、たとえば約 1 ミリメートルの厚さで、プライマ領域（たとえば、酸化亜鉛ペーストを含む）を配置することができる。その後、プライマ領域にわたってトロンピン局所用溶液を施すことができる。

10

#### 【0088】

図 2C は、3 層組織パッチのアセンブリを示す概略図である。本明細書の別の場所に記載したように、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含有液体媒体に圧縮力を加えることにより、固体マトリックス 210 を形成することができる。固体マトリックスの上にプライマ領域 212 を施すことができ、その後、プライマ領域 212 の上にトロンピン層 216 を施すことができる。図 2C には任意選択的な裏打ち層 214 を示さないが、ある実施形態では、3 層組織パッチは、たとえば、固体マトリックス 210 の、プライマ領域 212 が配置される側とは反対側に施される、裏打ち層を含むことも可能である。別個のトロンピン層が採用される実施形態では、パッチを、トロンピン層が組織と接触するように組織に適用されるように構成することができる。

20

#### 【0089】

ある実施形態では、プライマ材料を、固体マトリックスの複数の面に施すことができる。たとえば、図 2D において、プライマ領域 212A および 212B は、固体マトリックス 210 の両側に配置されている。このように配置されると、パッチを使用して 2 つの面を接合することができ、第 1 面はプライマ領域 212A に付着し、第 2 面はプライマ領域 212B に付着する。任意選択的に、プライマ領域 212A に、プライマ領域 212B に、またはプライマ領域 212A および 212B の両方に、トロンピンをコーティングすることができる。たとえば、プライマが両側に施されたパッチを使用して、皮膚、胸膜腔、骨組織表面の間の空間、および体内の他のこうした空隙の 2 つの面を接合することができる。

30

#### 【0090】

ある実施形態では、プライマの第 2 層を、創傷部位に組織パッチを配置する前ではなく、インサイチュで施すことができる。たとえば、ある実施形態では、一方の側にのみプライマコーティングを有する組織パッチが、組織部位に適用される。あるこうした実施形態では、組織パッチが適切に配置された後、組織と接触していない組織パッチの第 2 部分にわたって、プライマの第 2 層が施される。組織パッチの第 2 部分にプライマを施した後、組織パッチの第 2 部分の上に、追加の組織を配置することができる。組織パッチをこのように適用することは、第 1 組織表面の上に第 2 組織表面を位置決めするのに役立つことができる。

40

#### 【0091】

組織部位に適用されると、対象からの血液は、自然に凝固プロセスを開始することができる。プライマ領域は、組織が出血している時であっても、パッチを組織の上で適所に保持する接着係留材料を提供することができる。パッチの上および/または中のトロンピンが、血塊作用を加速することができ、それにより、パッチからのフィブリンが対象からのフィブリンに架橋する時間が短縮される。このように、組織パッチは、シーラントとして、かつ組織部位に対してトロンピンを放出および/または送達する媒体として作用する。

#### 【0092】

50

本明細書に概説する手続きの1つの利点は、それら手続きを使用して、フィブリン含有組織パッチを迅速にかつ容易に製造することができる、ということである。ある実施形態では、たとえば、液体含有組成物および開始剤（たとえばトロンビン）を、短時間で（たとえば、場合によっては30秒間程度で）混合することができる。圧縮力を加えるステップを、分単位で（場合によっては、30秒間以下の程度で）完了することができる。ある実施形態では、圧縮力を加えることが完了するとすぐに、フィルタの上またはその近くの高濃度フィブリンおよび/またはフィブリノーゲン材料を取り外し使用することができる。したがって、ある実施形態では、パッチ製作プロセス全体を、何分か程度で（場合によっては、1分未満で）完了することができる。たとえば、パッチを製作するために自己血が使用されるいくつかの実施形態では、血液サンプルの採取が終了する時点からパッチを適用する用意ができる時点までパッチを製作するのにかかる時間は、約5分未満または約1分未満であり得る。

10

#### 【0093】

本明細書に記載する組織パッチを容易に製造することができることにより、パッチが使用される方法に柔軟性を与えることができる。本明細書に記載するパッチを、ある実施形態では、製造して、使用部位に直接適用することができる。たとえば、いくつかの実施形態では、血液サンプルを対象から採取して、血液サンプルが採取された部位においてパッチ製作システム（たとえばシリンジ100等）に加えることができる。組織パッチを製造し、製作システムから取り外し、血液サンプルが採取された対象に適用することができる。当然ながら、他の実施形態では、パッチを、後に適用するために、製造の後に包装することができる。たとえば、パッチを、パッチ製造の部位から遠い部位から（たとえば、血液または血漿輸血センターから）調達された液体含有組成物（たとえば、血液サンプルまたはフィブリン溶液）を使用して製作することができる。液体含有組成物を使用して、パッチ製造位置から離れた位置で対象に適用するために、後に滅菌され包装される（任意選択的に、何日間、何週間、何か月間またはそれより長く保管される）パッチを製造することができる。

20

#### 【0094】

別の態様では、本発明は、本明細書で考察する構成要素のうちの1つまたは複数を含むキットに関する。たとえば、いくつかの実施形態では、キットは、シリンジ（たとえば、図1A～図1Cのシリンジ100）を備えている。キットは、ある実施形態では、血液、血液の血漿成分ならびに/またはフィブリンおよび/もしくはフィブリノーゲンの溶液等、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含む液体含有組成物を含むことができる。いくつかの実施形態では、キットは、フィルタ（たとえば、図1A～図1Cのフィルタ116）を備えている。フィルタを、ある実施形態では、上述したように、血液中（またはフィブリンおよび/もしくはフィブリノーゲンを含む別の液体内）のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを、血液の少なくとも1つの他の成分から（またはフィブリンおよび/もしくはフィブリン含有液の少なくとも1つの他の成分から）分離するように構成することができる。キットは、ある実施形態では、硬化剤を備えることができる。硬化剤は、上述したように、フィブリノーゲンのフィブリンへの重合を活性化することができる、かつ/またはフィブリンの架橋を活性化することができる可能性がある。キットは、いくつかの実施形態では、たとえばプライマ領域212に関連して本明細書で考察したプライマ材料のうちのいずれかを含むプライマを備えることができる。いくつかの実施形態では、キットの1つまたは複数の構成要素（たとえば、シリンジ、フィルタ、硬化剤、プライマおよび/またはキットの他の構成要素）を滅菌することができる。

30

40

#### 【0095】

ある実施形態では、滅菌し、組織表面に適用されるように構成することができる、フィブリンおよび/またはフィブリノーゲンを含む固体マトリックスを含むキットが提供される。キットはまた、プライマ組成物を備えることができる。プライマ組成物は、本明細書の別の場所に記載した成分のいずれかを含むことができる。たとえば、プライマ組成物は、水活性化ポリマー接着剤、セルロース誘導体、油および金属含有種のうちの少なくとも

50



1つを含むことができる。ある実施形態では、キットにおけるプライマ組成物を、使用前にプライマ組成物が固体マトリックスにまた施されていないように、キットの包装において固体マトリックスから分離して維持することができる。

【0096】

本明細書で使用する「キット」は、典型的には、たとえば上述したように、本発明の構成要素のうちの1つまたは複数、および/または本発明に関連する他の構成要素を含むパッケージまたはアセンブリを定義する。本発明のキットは、場合によっては、説明書を含むことができ、それは、当業者が、説明書が本発明の構成要素に関連すると認識するように、本発明の構成要素に関連して提供されるあらゆる形態である。たとえば、説明書は、構成要素の使用、変更、組立、保管または包装に対する説明書を含むことができる。ある実施形態では、説明書は、キットの構成要素に関連して使用するために組成物（たとえば、血液サンプル、フィブリノーゲン溶液等）を希釈し、保存し、管理しかつ/または準備する説明書を含む。場合によっては、説明書は、たとえば、特定の使用に対して、たとえば組織パッチを組み立てるために、構成要素または関連する組成物の使用に対する説明書を含むことも可能である。説明書をこうした説明書を含む好適な伝達手段として当業者が認識可能なあらゆる形態、たとえば、あらゆる方法で提供される、書面によるかまたは発行され、口頭、可聴（たとえば電話による）、デジタル、光、可視（たとえば、ビデオテープ、DVD等）または電子通信（インターネットもしくはウェブベースの通信を含む）の形態で提供することができる。

【0097】

本明細書に記載する組織パッチを、たとえば一般外科手術、血管手術、脊髄手術および眼科手術を含む多種多様の用途で使用するすることができる。組織パッチを、軟組織、骨組織または他のあらゆるタイプの組織を含むあらゆるタイプの組織に適用されるように構成することができる。組織パッチを、出血領域における止血に役立ち、固形臓器からの血流を低減し、縫合穴の封止に役立ち、中空器官からの合流または漏れを封止するのに役立ち、外科処置において（特に縫合が困難であるか不可能である場所で）縫合に役立つかもしくは縫合に取って代わり、組織の一部を横切る（たとえば縫合線を横切る）水密閉鎖をもたらし、（たとえば応力の高い縫合線を含む縫合線を補強する際に）組織を補強し、組織接合を行い、縫合に取って代わり、死腔もしくは組織の他の空隙を充填するために、かつ/または血管修復に（たとえば血管の欠損を封止するために）採用することができる。ある実施形態では、組織パッチを、胃腸内縫合線補強を行うため、（たとえば、外科処置の後に）漿液腫の形成を防止し、（たとえば、乳がんまたは組織が除去される可能性がある他の外科処置の後に）軟組織として使用するために、やけど用包帯としてかつ/または結合された止血/封止および薬剤送達のために採用することができる。

【0098】

いくつかの実施形態では、組織パッチを使用して、脾臓組織を、たとえば出血または他の体液の漏れを阻止もしくは停止し、かつ/または脾臓の空隙を部分的にもしくは完全に充填するように、治療するために使用することができる。ある実施形態では、組織パッチを使用して、肺組織を、たとえば出血もしくは他の体液の漏れを阻止もしくは停止し、肺の空隙を部分的にもしくは完全に充填し、かつ/または肺の内腔からの空気の漏れを阻止もしくは停止するように、治療するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載する組織パッチを使用して、肝臓を、たとえば肝臓からの出血もしくは他の体液の漏れを阻止もしくは停止し、かつ/または肝臓の空隙を部分的にもしくは完全に充填するように、治療するために使用することができる。ある実施形態では、組織パッチを使用して、心臓組織を、たとえば、出血もしくは他の体液の漏れを阻止もしくは停止し、心臓もしくは関連する血管の空隙を部分的にもしくは完全に充填し、かつ/または心臓の内腔からの血液の漏れを阻止または停止するように、治療するために使用することができる。本明細書に記載する組織パッチを使用して、消化管内のまたは近接する組織を、たとえば出血もしくは他の体液の漏れを阻止もしくは停止し、胃腸組織の空隙を部分的にもしくは完全に充填するように、治療するために使用することも可能である。

## 【0099】

本明細書に記載するパッチは、種々の有利な特性を有することができる。たとえば、フィブリンパッチのある実施形態を形成し、適用部位に適用することができる。さらに、製造および適用プロセスは、出血部位における血塊形成のトロンビン誘導を必要としない。また、パッチのいくつかの実施形態のフィブリン濃度は、端部血栓における唯一のフィブリンが、出血部位の表面に形成されたものである、多くの従来のトロンビン組織シーラントを用いて達成されるフィブリン濃度を、大幅に超える。また、上述したように、本明細書に記載する方法のいくつかの実施形態によって形成されたパッチは、比較的高い引張強度を有することができる。さらに、本明細書に記載するパッチのいくつかの実施形態は、湿潤した（たとえば出血している）組織表面に付着することができる。また、本明細書に記載するパッチのある実施形態は、適用部位に存在するフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンと（たとえば、対象の組織内のフィブリンおよび/またはフィブリノーゲンと）化学反応する（たとえば重合および/または架橋する）ことができる。

10

## 【0100】

組織パッチは、生体適合性および/または生分解性であり得る。さらに、パッチを、著しい生物学的機能不全をもたらすいかなる代謝経路にも干渉しないように構成することができる。パッチのある実施形態を形成する滅菌材料および成分の使用により、パッチを使用する結果として、細菌性病因子、ウイルス性病因子または他の感染性病因子が伝達されるリスクを低減するかまたはなくすことができる。

20

## 【0101】

本明細書に記載する組織パッチのある実施形態を、迅速かつ容易に作製することができる。たとえば、多くの実施形態では、組織パッチの製造を、単に、チャンバ（シリンジ等）に液体含有組成物を加え、液体に圧縮力を加え、フィルタからパッチを取り出すことによって達成することができる。このプロセスには、多くの実施形態では、何分か程度またはそれ未満しかかからない。さらに、パッチのある実施形態を作製するために使用される構成要素は、特に滅菌パッケージ内に封入される場合、比較的貯蔵寿命が長い可能性がある。

30

## 【0102】

本明細書に記載する組織パッチを、ある実施形態でヒト対象を治療するために使用することができる。他の実施形態では、本明細書に記載する組織パッチを、ヒト以外の動物対象を治療するために使用することができる。たとえば、場合によっては、本明細書に記載する組織パッチを、獣医学用途で、たとえば馬、犬、猫等に関する用途に使用することができる。

40

## 【0103】

代理人整理番号第D0719.70001US00号で、2012年2月3日に出願され、「Tissue Patches and Associated Systems and Methods」と題する米国仮特許出願第61/594,898号明細書は、すべての目的で全体として参照により本明細書に組み込まれる。代理人整理番号第D0719.70001US01号で、2012年10月4日に出願され、「Systems and Kits for the Fabrication of Tissue Patches」と題する米国特許出願第13/644,868号明細書、代理人整理番号第D0719.70001US02で、2012年10月4日に出願され、「Tissue Patch」と題する米国特許出願第13/644,889号明細書、および代理人整理番号第D0719.70001US03号で、2012年10月4日に出願され、「Systems and Methods for the Fabrication of Tissue Patches」と題する米国特許出願第13/644,907号明細書もまた、すべての目的で全体として参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0104】

以下の実施例は、本発明のある実施形態を例示するように意図されており、本発明の完全な範囲を例証するものではない。

50

## 【実施例】

## 【0105】

## 実施例 1

この実施例は、シリンジ内でフィブリノーゲンを含む液体含有組成物に圧縮力を加えることによって製作される、架橋したフィブリンを含む組織パッチの製造について説明する。この実施例での製作プロセスは、トロンピンを使用するフィブリノーゲンのフィブリンへの急速な転化を利用する。後述するように、表面積の小さいディスク上でフィブリン含有媒体に圧縮力を加えて引張強度の高いパッチ材料を生成することによって、パッチを製作した。

## 【0106】

全血と、精製ウシフィブリノーゲン (Lyophilized Technical Grade Bovine Thrombin, Prod. No. 91-010, BioPharm Laboratories, Bluffdale, Utah) を含む液体含有組成物との両方を用いて、パッチを製作した。作製された各パッチに対して、15 mL の血漿に 300 ユニットのトロンピンを添加することによって、フィブリノーゲンの架橋したフィブリンへの転化を開始した。溶液を 60 秒間放置し、その間、フィブリノーゲンの少なくとも一部を重合させてフィブリンを形成した。200 マイクロリットルの 2 モル濃度  $\text{CaCl}_2$  もまた血漿に添加して、第 XIII 因子のカルシウム依存性によるさらなる架橋を提供した。 $\text{CaCl}_2$  の使用は任意選択的であることが留意されるべきであり、他の実験では、 $\text{CaCl}_2$  の使用なしに十分な架橋が達成された。

## 【0107】

10 ミリリットルシリンジ内に 10 ミリリットルの液体媒体を装填した。フィルタホルダ (Swinnex Filter Holder, 25 mm, Catalog Number SX0002500, EMD Millipore Corporation, Billerica, MA) 内に、剛性ディスクフィルタを配置した。フィルタホルダを、図 1C に示す配置と同様に、シリンジの排出端に取り付けた。図 3A に示すフィルタに類似するディスクフィルタを使用した。1.5 ミリメートル厚さのポリオレフィンディスク内に複数の 0.047 インチ径細孔を形成することによって、ディスクフィルタを製作した。

## 【0108】

装填後、シリンジ内の液体含有組成物に、手で圧縮力を加えた。パッチ材料に圧縮力を加えるために使用される圧力の量は、水を充填した時にシリンジを排気するのに通常必要な量の圧力の量と実質的に同じであった。シリンジに、1000 IU トロンピンを事前装填し、トロンピンは、シリンジ内に実質的に完全な血塊形成を迅速に引き起こした。シリンジ内の液体媒体に圧縮力が加えられると、フィルタは、実質的にすべての非ゼラチン状物質 (たとえば水) が通過するのを可能にしたが、実質的にすべてのゼラチン状部分を保持し濃縮した。

## 【0109】

このプロセスにより、フィルタディスク上におよそ 2 ミリメートルの厚さまで濃縮された 15 ミリメートル径パッチが製造された。ディスクから取り外されると、パッチは、出血部位に適用される用意ができた。ブラシアプリケータを用いて、パッチの上にロジンを塗布した。ロジンは、Stratton, Maine にある Naturalist から取得した。

## 【0110】

いくつかのパッチの粘着特性を、Elvin が記載した方法に従って評価した (Elvin, et al, "Photochemical fabrication of a highly elastic and adhesive surgical tissue sealant," European Cells and Materials, Vol. 20, Suppl. 3, page 71, 2010, ISSN 1473-2262)。簡単に、上述したように製作した接着性樹脂コーティングパッチを、2 片

10

20

30

40

50

のウシ羊膜の間に適用し、各々をP e r s p e xシリンダ( 1 7 6 m m <sup>2</sup> )の端部の上で引き伸ばした。パッチを適用した後、2つの羊膜を( 1 m m / 分のひずみ速度で)引き離すために必要な力を、5 Nロードセルを備えたI n s t r o nメカニカルテストで測定した。図3 Bに示すように、試験した3つの全血パッチに対する平均粘着強度は2 1 8 k P aであった。精製フィブリノーゲンから製作された3つのパッチの平均粘着強度は2 2 7 k P aであった。比較として、市販のフィブリンシーラントT i s s e e l ( B a x t e r B i o S u r g e r y )の粘着強度もまた、5 1 k P aとして測定された。

【 0 1 1 1 】

組織パッチと市販のT i s s e e l製品から製作されたパッチとの引張特性も試験した。パッチサンプルを、上述したE l v i nに記載されているようなI n s t r o nメカニカルテストで分析した。試験パッチは、ゲージ長が8 m mであり断面積が5 m m <sup>2</sup>であった。パッチを、破断するまで5 m m / 分の速度で引っ張った。引張弾性係数を、1 0 0 %ひずみでの割線の傾きの絶対値として応力 - ひずみ曲線から求めた。結果を以下の表1に示す。

【 0 1 1 2 】

【表1】

表1 実施例1によって製造されたパッチの引張試験結果

	全血パッチ	フィブリノーゲンパッチ	Tisseel
破断時公称応力 (kPa)	119.4	132.6	14.3
破断時真応力 (kPa)	629.4	502.7	49.2
破断までの伸び(%)	181.2	147.3	23.2

【 0 1 1 3 】

実施例2

Browdie, D. A., et al., "Tests of Experimental Tissue Adhesive Sealants, Texas Heart Institute Journal, 2007, 34, pp. 313 - 317に概説されている手続きに従って、49.5キログラムのブタに対する実験を介して、パッチを評価した。この検討を、パッチが創傷部位に付着し、漏れを阻止するようにシールを提供し、出血を阻止する(すなわち、止血剤として作用する)ことができるか否かを判断するように設計した。この実施例で試験されたパッチは、実施例1に概説した方法に従って、フィブリンおよびフィブリノーゲンの供給源としてI n t e g r a Group (Brooklyn Park MN)から得られたブタ血漿を用いて作製した。この実施例では、プライマが採用された試験において、プライマは、酸化亜鉛ペーストおよびオイゲノールを含んでいた。酸化亜鉛ペーストを、50wt%から70wt%の酸化亜鉛(Sigma-Aldrich, St Louis, MO, Catalog # 14439-100G)を10wt%オイゲノール(Sigma-Aldrich, St Louis, MO, Catalog # E51791)と混合することによって作製した。増粘剤および水の他の成分もまた添加した。プライマを、粘性ペーストを形成するまで混合した。トロンビンコーティングが使用された試験では、1300Uの濃度のトロンビン(ウシトロンビン、BioPharm Laboratories, LLC, Bluffdale, UT, Product Number 91-010)を含有する局所用溶液を採用した。

【 0 1 1 4 】

まず、ブタの後脚における局所シーラントとしてパッチを評価した。外科用刃を用いて、ブタの右脚に表在静脈に沿って20mmの切開部を形成した。激しい出血が達成されると、1mmプライマを含む25mmパッチを切開部に適用し、30秒間圧力を加えた。30秒間の軽い圧力の後、部位を観察した。30秒間で実質的に完全なシールが達成された。5分間パッチを適用した後、右後脚を、パッチを破壊しようとして激しく扱った。シー

ルは実質的に完全に保持された。

【0115】

パッチを、ブタの左表在胸静脈における局所シーラントとしても評価した。外科用刃を用いて、ブタの左表在胸静脈に沿って20mmの切開部を形成した。非常に激しい出血が達成されると、1mmプライマを含む25mmパッチを適用し、30秒間圧力を加えた。30秒間の軽い圧力の後、部位において完全なシールが観察された。5分後、皮膚領域を、パッチを破壊しようとして扱い、パッチは追加の出血なしに保持された。

【0116】

パッチを、脾臓の漏れ組織表面に対するシーラントとしても評価した。脾臓にパンチ穴を形成する8mm生検パンチを用いて、2つの脾臓の漏れ組織表面を生成した。組織を除去して、安定した強度の出血をもたらした。生検パンチの後、1mmプライマを含む25mmパッチを適用した。30秒間、軽い圧迫を保持した。30秒後、激しい出血は続き、2分間圧力を再度加えた。出血は持続し、完全な止血は達成されなかった。しかしながら、同じ生検部位を用いて、1mmプライマおよびトロンビンコーティングを含む2番目の25mmパッチを適用し、2分間軽い圧迫を保持した。2分後、完全な止血が達成された。

10

【0117】

大型ナイフおよびハサミを用いて、脾臓の長軸に対して実質的に直角に切断裂傷を生成するように、ブタに第3脾臓漏れ面を導入した。約4cm<sup>2</sup>の生成された漏れ組織表面領域は、脾臓被膜から3cmを超えて位置していた。1mmプライマ領域を含む事前製作され冷却された25mmパッチを、軽い圧迫で適用し、30秒間保持した。30秒間の圧力の後、わずかな出血が継続し、さらに90秒間圧力を加えた。2分後、完全な止血が達成された。

20

【0118】

激しい出血をもたらす非常に深い切断を形成することにより、第4脾臓漏れ面を生成した。切断のサイズは約25mmであった。1mmプライマ領域およびトロンビンコーティングを含む25mmパッチを適用し、2分間、軽い圧迫を保持した。2分後、完全な止血が達成された。

【0119】

組織パッチを、肝臓の漏れ組織表面に対するシーラントとしても評価した。8mm生検パンチを用いて、漏れ組織表面領域（肝被膜から3cmを超えて位置する約16cm<sup>2</sup>）を生成した。強度の出血が達成された後、1mmプライマおよびトロンビンコーティングを含む25mmパッチを、軽い圧迫で適用し、60秒間保持した。60秒後、完全な止血が達成された。

30

【0120】

パッチを、胸膜腔を充填するシーラントとしても評価した。1つの試験では、標準左開胸切開を行った。切開を、最初に、皮膚、皮下脂肪および筋肉層を通して行った。第5肋骨を識別し、第4肋間腔の肋間筋を切離した。胸膜は切開しなかった。この腔の隔離された胸膜を、およそ1cm切開した。その領域に生理食塩水をあふれさせ、吸入時の泡立ちを観察することによって空気漏れを実証した。その後、胸膜の開口部にパッチを適用した。パッチは、1mmプライマを含む25mmパッチを用いることによって、この試験用に特に作製した。約3mm厚さの長手方向組織パッチウェッジを、25mmパッチの最上部に配置した。パッチを、トロンビン溶液でコーティングした。胸膜腔にパッチを適用した後、2分間、適所で軽い圧迫を保持した。その後、パッチを注意深く除去し、修復部位にわたって洗浄流体を注ぎ、生成された胸膜開口部の封止の成功を実証した。この実験に続いて、左開胸を完了した。

40

【0121】

組織パッチを、肺穿刺を封止するシーラントとしても評価した。最初に遠位先端切除を行い、続いて外科用接着剤を含むパッチを適用した。外科用接着剤を含むパッチを適用するために、出血および空気漏れの存在を確定した。外科用接着剤を含むパッチの適用に続

50

き、生成された病変すべては、空気漏れが停止して止血された。次に、外科用メスを用いて肺の上葉のおよそ中間部分に、刺創を形成した。外科用メスを除去した後、空気漏れが存在して明らかな出血があった。この刺創に、外科用接着剤を含むパッチを適用した。外科用接着剤を含むパッチを、およそ2分間保持した。パッチを注意深く除去した。止血および空気漏れの停止が確定された。

【0122】

パッチを、心房切開を封止するシーラントとしても評価した。この試験では、心膜を長手方向に切開した。左心房を露出させた。左心房の側壁に巾着縫合糸を配置した。巾着縫合板のおよそ中心において、左心房に血管カテーテルを挿入した。縫合糸を、留置血管カテーテルの周囲に結び付けた。血管カテーテルを除去した。血管カテーテルの挿入部位において左心房から出血が確認された。出血部位に、外科用接着剤を含むパッチを適用した。パッチを、およそ2分間適所に保持した。パッチを注意深く除去し、止血が得られた。

10

【0123】

肺シーラントの強度も評価した。肺穿刺および肺尖が閉鎖された60分後、肺を過度に膨張させることによってシールの強度を評価した。肺の過度な膨張の後、両パッチは実質的に完全に保持された。肺組織からパッチを引き離す引離し試験も行った。パッチは肺からはずれない。パッチの遠位の肺組織が裂け始めるまでさらなる力を加えたが、パッチは完全に無傷のままであった。

【0124】

実施例3

20

この実施例は、Gantrez MS-95 (メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸の共重合体)、カルボキシメチルセルロース、鉱油、白色ワセリン、シリカおよび酸化亜鉛を含むプライマ領域を含む組織パッチの動物試験について説明する。

【0125】

フィブリンおよびフィブリノーゲンを含む固体マトリックスにプライマ材料およびトロンピンを塗布することによってパッチを作製した。

【0126】

固体マトリックスを作製するために、15 mLのブタ血漿を20 mLスリップチップシリンジに加えた。マイクロピペットを用いて、シリンジ内に200  $\mu$ Lの2 M  $\text{CaCl}_2$  を移した。その後、200  $\mu$ Lの3000 U/mLのウシトロンピンを、マイクロピペットを用いてシリンジ内に移した。そして、シリンジを迅速に3回ひっくり返した。シリンジを、15分間、37  $^{\circ}$ Cインキュベータ内に配置した。1.5ミリメートル厚さのポリオレフィンディスクに複数の0.047インチ径細孔を形成することによって作製され、かつ図3Aに示すフィルタに類似する、剛性25 mmパッチを作製するフィルタを、フィルタホルダ (Swinnex Filter Holder、25 mm、Catalog Number SX0002500、EMD Millipore Corporation、Billerica、MA) 内に配置した。フィルタホルダを、図1Cに示す配置と同様に、シリンジの排出端に取り付けた。シリンジの中身を、手で圧縮力を加えることによってフィルタ取付具を横切って排気した。最後に、ホルダのねじを緩め、手袋をはめた指を用いて、固体マトリックスをフィルタ取付具から取り外した。結果としての固体マトリックスは、25 mm径であり厚さが1 mmであった。

30

40

【0127】

固体マトリックスが形成された後、固体マトリックスの凹凸側 (すなわち、固体マトリックスの、マトリックスの製作中にフィルタと接触していた側) に、プライマ領域を施した。プライマ領域を、31.4 wt%のGantrez MS-95 (メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸の共重合体) (ISP Specialty Chemicals)、22.0 wt%のカルボキシメチルセルロース (Sigma-Aldrich)、24.0 wt%の鉱油 (Sigma-Aldrich)、22.0 wt%の白色ワセリン (Vaseline (登録商標))、0.5 wt%のシリカ (Sigma-Aldrich) および0.1 wt%の酸化亜鉛 (Sigma-Aldrich) を混合することに

50

よって、プライマ領域を作製した。プライマ領域は、厚さが1 mmであった。

【0128】

プライマ領域を施した後、約3 mm厚さである長手方向組織パッチウェッジを、25 mmパッチの最上部に配置した。そして、パッチを、500 IUウシトロンビン (Bovine Thrombin, Prod. No. 91-010, BioPharm Laboratories, Bluffdale, Utah) でコーティングした。特に、10 mLの滅菌水に、0.33 gの100,000 U/グラムのウシトロンビンを添加した。200マイクロリットル体積を、マイクロチューブに移送し、凍結させ、その後、パッチにトロンビンを添加した。

【0129】

上で概説したように製作されたパッチを、Browdie, D. A., et al., "Tests of Experimental Tissue Adhesive Sealants, Texas Heart Institute Journal, 2007, 34, pp. 313-317に概説されている手続きに従うブタモデル実験において評価した。第1組の試験では、肝臓および脾臓に形成した8 mm生検パンチ内にパッチを挿入した。パッチは、これらの創傷においてうまく出血を止めた。

【0130】

第2組の実験では、胸膜腔を封止するパッチの性能を分析した。標準左開胸切開を行った。切開を、最初に、皮膚、皮下脂肪および筋肉層を通して行った。第5肋骨を識別し、第4肋間腔の肋間筋を切離した。胸膜は切開しなかった。この腔の隔離された胸膜を、およそ1 cm切開した。その領域に生理食塩水をあふれさせ、吸入時の泡立ちを観察することにより空気漏れを実証した。胸膜腔にパッチを適用した後、2分間、適所に軽い圧迫を保持した。その後、パッチを注意深く除去し、修復部位にわたって洗浄流体を注ぎ、生成された胸膜開口部の封止の成功を実証した。空気漏れモデルにおける封止の成功は、分析された領域がわずかにしか出血しておらず、パッチが正圧および負圧下で領域を封止することができたという事実により、漿液腫排液モデルに対して奨励される。

【0131】

上に概説した結果に基づき、これらのパッチを用いる漿膜腫排液の防止が簡単になると期待される。

【0132】

実施例4

この実施例は、組織パッチの架橋を制御する実験について説明する。組織パッチを、架橋のあらゆる所望の量、たとえば、高度に架橋されている、実質的に架橋なし、または中間量の架橋がある、を含むように設計することができる。架橋の制御を、たとえば、フィブリンストランドの間の共有結合を形成する第XIII因子の能力を制御することにより、達成することができる。フィブリン塊は単独で共有結合を有しておらず、一般に、8モル濃度(すなわち8 M)尿素が存在する場合に容易に解離する。第XIII因子が架橋を形成する、高度に架橋した塊は、8 M尿素が存在する場合に解離しない。

【0133】

組織パッチを、15 mLのクエン酸添加ブタ血漿を使用して製作した。第1ケース(ケース1)では、ブタ血漿にいかなる添加物も補充しなかった。第2ケース(ケース2)では、ブタ血漿に200マイクロリットルの2 M  $\text{CaCl}_2$ を補充した。第3ケース(ケース3)では、ブタ血漿に0.7 mLの0.1 M EDTAを補充した。シリンジ内の各サンプルに、200  $\mu\text{L}$ の3000 U/mLウシトロンビンを添加した。サンプルを2~3回ひっくり返し、10分間37 °Cでインキュベートさせた。実施例3に記載した方法を用いて、50 mmフィルタアセンブリの上に凝固血漿を圧縮することによって、パッチを構成した。そして、パッチを1 cm<sup>2</sup>正方形に切断した。

【0134】

第4組の実験(ケース4)では、1951年11月20日に特許権が与えられた、Ferraryらの米国特許第2,576,006号明細書に記載されている例に従って、パッチ

10

20

30

40

50

を作製した。

【0135】

パッチの各々を、25 で3 mLの6 M尿素に露出させた。ケース2パッチは、尿素への7か月の露出の後、完全に無傷のままであった。ケース1パッチは、24時間、完全に無傷のままであったが、14日間で溶解した。ケース3パッチは、2時間後に部分的に溶解し、24時間後に完全に溶解した。(米国特許第2,576,006号明細書に記載されている方法に従って製作された)ケース4パッチは、1時間以内に溶解した。同様の結果が、25 の8 M尿素の水溶液を用いて達成されると考えられる。

【0136】

これらの実験により、本明細書に記載する発明性のある方法によって製作されたパッチを、具体的な用途の必要を満たすように適応させるように望まれる可能性がある、所望の量の架橋を含むように設計することができることが論証された。これらの実験により、米国特許第2,576,006号明細書に記載されている方法によって作製されたパッチが、本明細書に記載するパッチと比較して脆弱であることも論証された。概して、米国特許第2,576,006号明細書に記載されている方法によって作製されたパッチでは、第XIII因子が活性化されないため、実質的に共有結合がない。

【0137】

いかなる特定の理論にも束縛されることを望まないが、第XIII因子は、トロンピンによって第XIIIa因子に活性化されると考えられる。第XIII因子を第XIIIa因子に活性化するには、補助因子としてカルシウムが必要である。第XIII因子は、2つの触媒Aサブユニットおよび2つの担体Bサブユニットのヘテロ四量体として血漿内で循環するトランスグルタミナーゼである。トロンピンがフィブリノーゲンをフィブリンに転化させた時、フィブリンは、すべてのEユニットが1つのDユニットのみと架橋するタンパクの網状構造を形成すると考えられる。カルシウムが存在する場合、担体サブユニットは、触媒サブユニットから解離し、第XIII因子の構造の3次元変化をもたらし、したがって触媒システィン残留物を露出させる。トロンピンによって活性化すると、第XIIIa因子は、フィブリンに作用して、フィブリン分子間に - グルタミル - E - リシルアミド架橋を形成し不溶性の血塊を形成する。

【0138】

実施例5

この実施例は、ヤング率および他の物理特性を確定する組織パッチの機械的試験について説明する。パッチを、以下のように作製した。血漿を取得し、室温にした。15 mLの血漿を20 mLスリップチップシリンジに加えた。200マイクロリットルの2 M  $CaCl_2$  を、マイクロピペットを用いてシリンジに移した。マイクロピペットを用いて、200  $\mu$ Lの3000 U/mLウシトロンピンをシリンジ内に移した。そして、シリンジを迅速に3回ひっくり返した。そして、シリンジを、15分間、37 インキュベータに配置した。次いで、実施例3で記載したように、25 mmパッチを作製するフィルタ取付具をシリンジに取り付け、シリンジの中身全体を、フィルタを横切って排出した。排出後、フィルタ取付具を除去し、手袋をはめた指を用いて、フィルタからパッチを取り外した。外科用メスを用いて、サンプルを、狭い領域が約0.25インチ幅であり厚さが約1 mmである「ドッグボーン」形状に手で切断した。

【0139】

サンプルを、Instronモデル58R4505 Mechanical Test Systemで、50 N(約10ポンド)ロードセルおよび1.0インチ/分のクロスヘッド速度で試験した。ゴムの裏付きの空気圧グリップを、圧力を約20 psiに設定して使用した。つかみグリップ間のゲージ長および間隔を、利用可能なサンプル長に調整する際に変化させた。

【0140】

第1組の試験では、ガンマ線を用いてパッチを滅菌する効果を調査した。パッチを上述したように作製し、滅菌のためにSteris Corporationに送った。各サ

10

20

30

40

50



サンプルを、ホイルポーチで封止し、コバルト線源からのガンマ線を用いて滅菌した。サンプルを、2つの異なる強度、すなわち30 k Gray (すなわち30 k Gy) および50 k Grayで滅菌した。さらに、滅菌していない対照サンプルを試験した。

#### 【0141】

滅菌後、上述したように、サンプルをInstron Mechanical Test Systemで試験した。図4Aは、試験サンプルの応力/ひずみ曲線のプロットを含む。図4A～図4Gにおいて、試験サンプルのヤング率を、以下のように計算した。

#### 【数1】

$$E = \frac{\text{応力-ひずみ曲線の傾き}}{\text{サンプルの断面積}} \quad [1] \quad 10$$

上述したように、この実施例で試験したサンプルのすべての断面寸法は1 mm × 0.25 インチであり、それは、約6.35 mm<sup>2</sup>の断面積になる。したがって、図4Aにおいて、対照サンプルおよび30 k Gy滅菌サンプルは、約35 k Paのヤング率を示し、50 k Gy滅菌サンプルは、約70 k Paのヤング率を示した。対照サンプルは最大強度および伸びを示し、30 k Gy滅菌サンプルは2番目に高い強度および伸びを示した。

#### 【0142】

実験の別個の組では、Ferryらの米国特許第2,576,006号明細書に記載されている手続きに従ってパッチを作製した。30 k Gyおよび50 k Gyでの滅菌後、パッチは試験するには砕けやすく、本質的に非弾性であった。

20

#### 【0143】

別の実験の組では、パッチの機械的特性に対する凍結の硬化を調査した。製作後に、一組のサンプルを、ドライアイスを用いて凍結させ、別の組を室温で維持した。そして、凍結したパッチを解冻し、サンプルの各々を機械的に試験した。解冻時、凍結したパッチの水分が、室温で保管したパッチの水分より低いように見えることが観察された。機械的試験の結果を図4Bに示す。凍結したパッチは、対照と比較するとわずかに伸びが低くより強固であった。パッチを凍結させ解冻することにより、強度が著しく向上するが、かならずしも可撓性は向上しないと判断された。

#### 【0144】

別の実験の組では、パッチの配合にCaCl<sub>2</sub>を含める効果を調べた。一組のパッチを、上で概説した手続きで記載したCaCl<sub>2</sub>を用いて製作し、別の組を、CaCl<sub>2</sub>を含めずに作製した。血漿およびトロンビンの濃度は、保管条件および滅菌(30 k Gy)条件のように、同じであった。図4Cは、試験パッチの応力-ひずみ曲線のプロットを含む。これらの結果から、CaCl<sub>2</sub>を含めることにより、可撓性は向上するが必ずしも強度が向上しないと判断された。

30

#### 【0145】

血漿タイプの影響も調査した。一組のパッチを、ブタ血漿を用いて製作し、別の組のパッチを、ヒト血漿を用いて作製した。ヒト血漿(新鮮な凍結血漿)を、米国赤十字社から調達し、Seroplexを試験し、各パッチを、単一ドナーからの血漿から作製した。ブタ血漿を、4頭の異なるブタから集めた。ブタ血漿にクエン酸ナトリウムを添加して、3.8 wt%のクエン酸ナトリウムを含む混合物を形成した。両血漿タイプを同一に処理して細胞を除去した。図4Dは、これらのパッチの組に対して行われた機械的試験の結果を含む。一組のパッチを4で保管し(図4Dにおいて「+4C」と標識)、別の組のパッチを-20で保管した(図4Dにおいて「-20C」と標識)。これらの結果から、ヒト血漿を用いて作製されたパッチは、少なくとも、ブタ血漿から作製されたパッチと、それを超えないまでも、少なくとも同様に強固であり可撓性があると判断された。

40

#### 【0146】

別の実験の組では、パッチを作製するために使用されたブタ血漿の体積を変化させる効果を調べた。一組のパッチを、20 mLのブタ血漿を用いて作製し、別の組のパッチを、60 mLのブタ血漿を用いて作製した。配合におけるCaCl<sub>2</sub>およびトロンビンの比を

50

同一に維持した（60 mLパッチに対して、600マイクロリットルの2M  $\text{CaCl}_2$  および600マイクロリットルの3000U/mLトロンピン）。これらのパッチに対して行った機械的試験の結果を、図4Eに要約する。これらの結果から、大量の血漿を使用するほど、より強固かつより可撓性のあるパッチが製造される傾向があると判断された。

【0147】

別の試験の組では、パッチを寝かせる効果を調べた。一組のパッチを、4の冷蔵環境で30日間寝かせた。別の組のパッチを、-20で30日間凍結させた。最後の組のパッチを、室温で7日間保管した。機械的試験の結果を図4Fに示す。

【0148】

#### 実施例6

この実施例は、酸化亜鉛含有プライマ層の抗菌性能について説明する。プライマの抗菌作用を、5%ヒツジ血液寒天培地を用いて評価した。第1対の培地を、1000CFU/mLのセレウス菌（*Bacillus cereus*）の臨床分離株でインキュベートした。第2対の培地を、1000CFU/mLの緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）でインキュベートした。各培地に対して、1つの培地を「参照」培地としてそのままにし、酸化亜鉛オイゲノール混合物を含むプライマ材料を第2培地に施した。

【0149】

24時間後、培地に対して細菌計数を行った。24時間成長期間の後、セレウス菌（*Bacillus cereus*）でインキュベートされた「対照」培地は、 $1 \times 10^5$  CFU/mLを超えるまで成長した。プライマが施された、セレウス菌（*Bacillus cereus*）でインキュベートされた培地には、成長が観察されなかった。緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）でインキュベートされた「対照」培地は、 $1 \times 10^3$  CFU/mLまで成長し、プライマが施された、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）でインキュベートされた培地には、実質的に成長が観察されなかった。

【0150】

#### 実施例7

この実施例は、両側にプライマのあるパッチを使用して、2つの組織層を接合させ、滲出物、浸出物、血液またはリンパ流体が蓄積する可能性がある、あり得る空間を閉鎖して、術後経皮創傷ドレナージの必要を低減するか不要にすることについて説明する。ブタモデルにおいて、Z形成術およびU字型皮弁技法を用いて、皮弁を生成した。皮弁を、下にある経皮軟組織を、基部を取り付けたままで鋭利に切開することにより持ち上げた。両側にプライマがあるパッチ（実施例3に記載するパッチおよびプライマ配合を用いる）を切開床に配置し、皮弁を、露出したプライマがコーティングされたパッチ面の上まで下げた。皮膚を、60秒間適所に保持し、組織弁の堅固な付着を即時に実証し、数時間後、後続する評価において確認した。

【0151】

#### 実施例8

この実施例は、組織パッチを使用して骨組織を封止した実験について説明する。ブタ後ひざ関節に対する側方アプローチを行った。関節包を切開し、大腿骨遠位部の滑車切痕から内側に膝蓋骨を折り曲げた。振動する骨鋸を用いて、軟骨および下にある骨を内側滑車および外側滑車両方から除去し、両方の出血している骨欠損にパッチを適用した。結果としてもたらされた腔に、両側にプライマを含む組織パッチを適用した。60秒間、圧力を加え、数時間後持続する止血が即座に実証された。

【0152】

本明細書において、本発明のいくつかの実施形態を説明し例示したが、当業者は、本明細書に記載する機能を行いかつ/または結果および/または利点のうちの1つもしくは複数を取得するために、種々の他の手段および/または構造を容易に構想するものであり、こうした変形および/または変更の各々は、本発明の範囲内にあると考えられる。より広

10

20

30

40

50

くは、当業者は、本明細書に記載するすべてのパラメータ、寸法、材料および構成は例示するものであるように意図されており、実際のパラメータ、寸法、材料および/または構成は、本発明の教示が使用される1つまたは複数の具体的な用途によって決まることを、容易に理解するであろう。当業者は、本明細書に記載する発明の具体的な実施形態に対する多くの均等物を、理解し、または過度の実験を用いることなく確認することができるであろう。したがって、上述した実施形態は、単に例として提示されており、添付の特許請求の範囲およびその均等物の範囲内で、本発明を、具体的に記載され請求項に記載されているものとは他の方法で実施することができることが理解されるべきである。本発明は、本明細書に記載する各個々の特徴、システム、物品、材料、キットおよび/または方法に関する。さらに、2つ以上のこうした特徴、システム、物品、材料、キットおよび/または方法は方法のあらゆる組合せが、こうした特徴、物品、材料、キットおよび/または方法が相互に矛盾していない場合は、本発明の範囲内に含まれる。

10

【0153】

特許請求の範囲において、かつ上記明細書において、「具備する」、「備える」、「含む」、「支持する」、「有する」、「含有する」、「伴う」、「保持する」等の移行句はすべて、非限定的(open-ended)であるように、すなわち、限定されないが～を含む、を意味するように理解されるべきである。「～から構成されている」および「～から本質的に構成されている」という移行句のみが、それぞれ限定的(closed)移行句または「半限定的(semi-closed)」移行句であるものとする。

【図1AB】

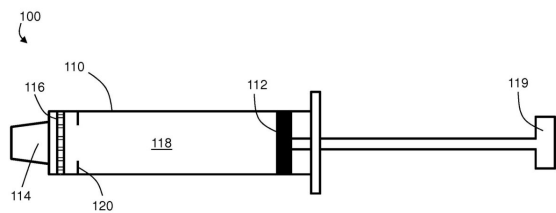


図1A

【図1C】

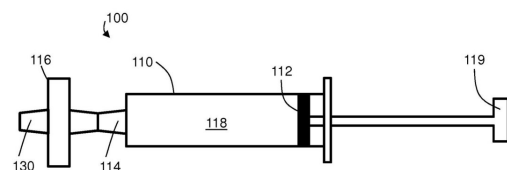


図1C

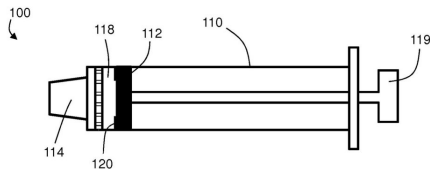

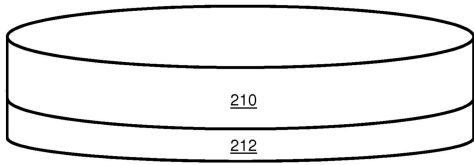



図1B

【 2 A】

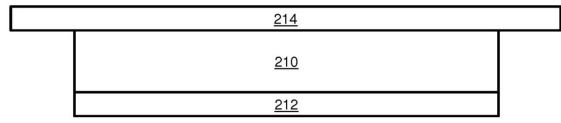
200  
↙




 2A

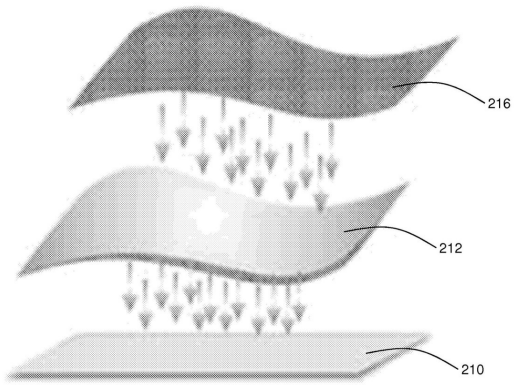
【 2 B】

200  
↙




 2B

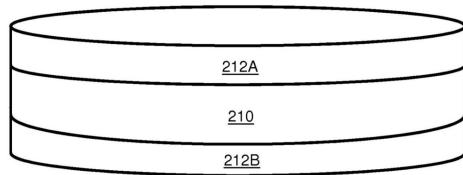
【 2 C】



 2C

【 2 D】

200  
↙



 2D

【 図 3 A 】

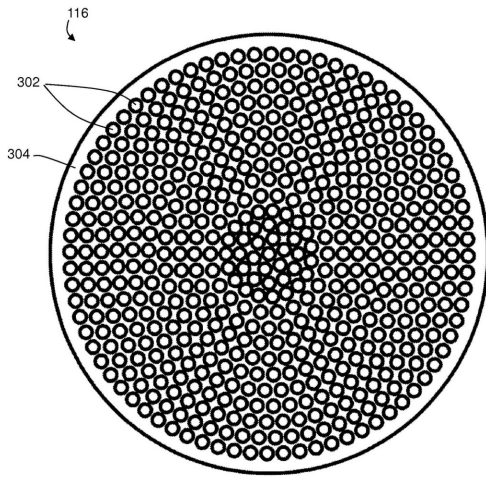


図 3A

【 図 3 B 】

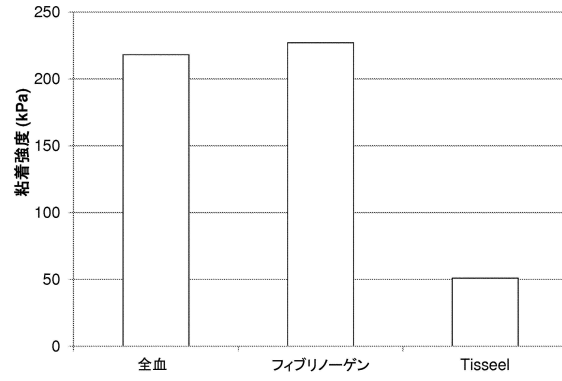


図3B

【 図 4 A B 】

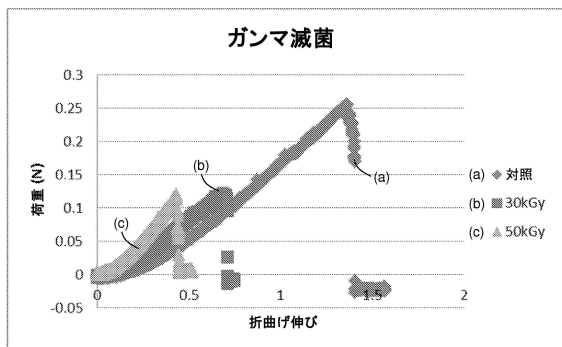


図 4A

【 図 4 C D 】

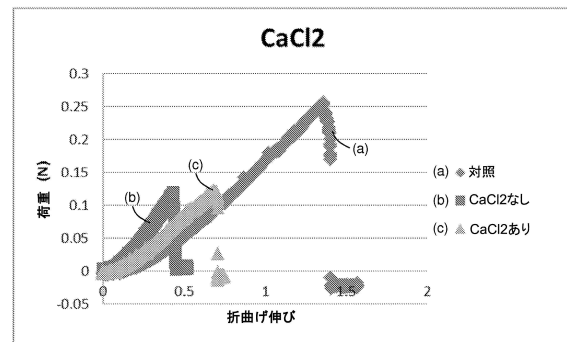


図 4C

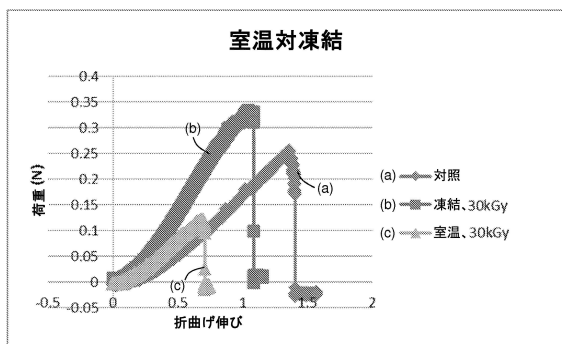


図 4B

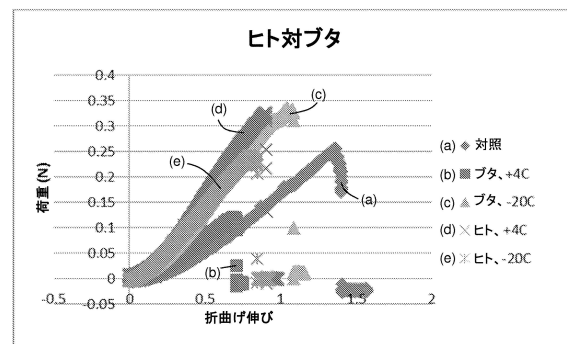


図 4D

【 図 4 E F 】

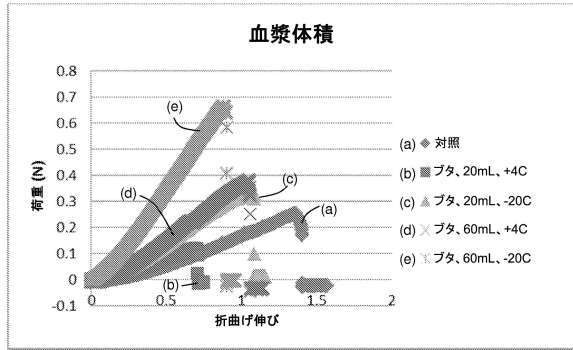


図4E

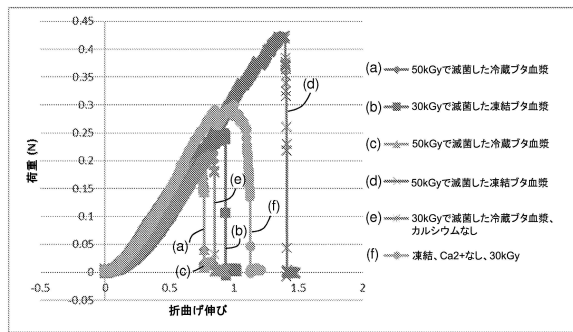


図4F

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		
A 6 1 L 15/24	(2006.01)		A 6 1 L 15/24	1 0 0	
A 6 1 L 15/26	(2006.01)		A 6 1 L 15/26	1 0 0	

(31)優先権主張番号 61/594,898

(32)優先日 平成24年2月3日(2012.2.3)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 13/644,868

(32)優先日 平成24年10月4日(2012.10.4)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 エリクソン, ダニエル, グラント

アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 9 0 2、ロチェスター、ベル オークス レーン エスダブリ  
ュー 1 4 2 3

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特表平10-510183(JP,A)

米国特許第04359047(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2 ,

A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8 ,

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9 ,

A 6 1 L 1 5 / 0 0 - 3 3 / 1 8 ,

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0