

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-500116

(P2010-500116A)

(43) 公表日 平成22年1月7日(2010.1.7)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)  
**A 6 1 L 33/00 (2006.01)** A 6 1 L 33/00 C 4 C 0 8 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2009-523851 (P2009-523851)	(71) 出願人	509039895
(86) (22) 出願日	平成19年8月10日 (2007. 8. 10)		ペイロード システムズ, インコーポレ
(85) 翻訳文提出日	平成21年4月3日 (2009. 4. 3)		イテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/017753		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(87) 国際公開番号	W02008/021212		142, ケンブリッジ, サード スト
(87) 国際公開日	平成20年2月21日 (2008. 2. 21)		リート 247
(31) 優先権主張番号	60/837, 399	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成18年8月11日 (2006. 8. 11)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高速で膨潤して圧力を加える止血デバイス

## (57) 【要約】

本発明は、創傷を処置するためのデバイスおよび方法を提供する。このデバイスは、血液のような流体を吸収し得るポリマー粒子を備え得る。本発明のデバイスが流体に曝露されると、流体がデバイスに入り、そして、ポリマー粒子を膨潤させ得る。本発明のデバイスはまた、創傷腔に対して圧力を加え、流体の流れを停止もしくは制限し得る。いくつかの実施形態では、デバイスは、デバイス全体にわたる流体の吸収を促進するために、芯材要素および/または複数のコンパートメントのような構成要素を備え得る。1以上のデバイスが、創傷腔内に直接配置されても、格納構造内に配置された後、創傷腔内に配置されてもよい。

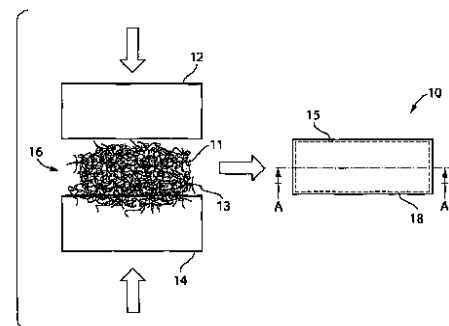


Fig. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

創傷を処置するための止血デバイスであって、以下：

内部と外部とを有する少なくとも 1 つのエンクロージャを形成する、少なくとも 1 つの有孔膜；

該エンクロージャの該内部に収容される複数の吸収性ポリマー粒子であって、該ポリマー粒子は、集合してポリマー塊を形成し、そして、流体の存在下で膨潤するように構成される、ポリマー粒子；および

該エンクロージャ内に収容される複数の芯材要素であって、該芯材要素は、該ポリマー塊の内側領域内に流体を輸送し得る、芯材要素を備える、デバイス。

10

## 【請求項 2】

前記少なくとも 1 つの有孔膜が、第 1 の膜と第 2 の膜とを備え、該第 1 の膜および該第 2 の膜は、前記エンクロージャを形成するように互いに密封される、請求項 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 3】

前記有孔膜が微小孔膜である、請求項 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 4】

前記ポリマー粒子がポリアクリレートを含む、請求項 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 5】

前記ポリマー粒子がナトリウムポリアクリレートを含む、請求項 1 に記載のデバイス。

20

## 【請求項 6】

前記ポリマー粒子がポリアニオン性ビーズを含む、請求項 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 7】

前記芯材要素が芯材繊維を含む、請求項 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 8】

前記芯材繊維が、各々、10～150 ミクロンの範囲の直径を有する、請求項 7 に記載のデバイス。

## 【請求項 9】

前記芯材要素が親水性物質を含む、請求項 1 に記載のデバイス。

30

## 【請求項 10】

前記有孔膜が弾性物質から形成される、請求項 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 11】

前記有孔膜が、ナイロン、Lycra、ポリエチレンテレフタレートおよび/またはポリプロピレンから形成される、請求項 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 12】

前記有孔膜が、0.15 mm～1.0 mm の平均孔サイズを有する孔を備える、請求項 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 13】

前記有孔膜が、0.2 mm～0.5 mm の平均孔サイズを有する孔を備える、請求項 1 に記載のデバイス。

40

## 【請求項 14】

前記ポリマー粒子が、前記有孔膜の内面に接着される、請求項 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 15】

前記ポリマー粒子が、界面活性剤および/または水溶性接着剤を用いて、前記有孔膜の前記内面に接着される、請求項 14 に記載のデバイス。

## 【請求項 16】

前記ポリマー粒子が、前記エンクロージャ内に位置する物質の細片に接着される、請求項 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 17】

50

前記ポリマー粒子が、界面活性剤および/または水溶性接着剤を用いて、前記エンクロージャ内に位置する物質の細片に接着される、請求項 16 に記載のデバイス。

【請求項 18】

創傷腔内に直接挿入されるように構成され、かつサイズ決めされた、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 19】

前記流体が血液を含む、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 20】

創傷を治療するための止血デバイスであって、以下：

内部と外部とを有する少なくとも 1 つのエンクロージャを画定する、少なくとも 1 つの有孔膜；および

該少なくとも 1 つのエンクロージャの該内部に収容される複数の止血ユニットを備え、

該止血ユニットの各々は、集合してポリマー塊を形成し、そして、流体の存在下で膨潤するように構成される、複数のポリマー粒子を含む、デバイス。

【請求項 21】

前記止血ユニットの各々がさらに、前記ポリマー塊の内側領域内に流体を輸送し得る芯材要素を備える、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 22】

第 1 の有孔膜と第 2 の有孔膜とを備える、請求項 20 に記載のデバイスであって、該第 1 の有孔膜および該第 2 の有孔膜は、複数のコンパートメントを形成するように互いに密封され、該コンパートメントの各々が止血ユニットを含む、デバイス。

【請求項 23】

前記止血ユニットの各々がさらに、ポリマー粒子を含む第 2 のエンクロージャを画定する少なくとも 1 つの有孔膜を備える、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 24】

前記少なくとも 1 つの有孔膜が微小孔膜である、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 25】

前記ポリマー粒子がポリアクリレートを含む、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 26】

前記ポリマー粒子がナトリウムポリアクリレートを含む、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 27】

前記ポリマー粒子がポリアニオン性ビーズを含む、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 28】

前記芯材要素が芯材繊維を含む、請求項 21 に記載のデバイス。

【請求項 29】

前記芯材繊維が、各々、10～150ミクロンの範囲の直径を有する、請求項 28 に記載のデバイス。

【請求項 30】

前記芯材要素が親水性物質から形成される、請求項 21 に記載のデバイス。

【請求項 31】

前記有孔膜が弾性物質から形成される、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 32】

前記有孔膜が、ナイロン、L y c r a、ポリエチレンテレフタレートおよび/またはポリプロピレンから形成される、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 33】

前記有孔膜が、0.15mm～1.0mmの平均孔サイズを有する孔を備える、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 34】

前記有孔膜が、0.2mm～0.5mmの平均孔サイズを有する孔を備える、請求項 20

10

20

30

40

50

に記載のデバイス。

【請求項 35】

前記ポリマー粒子が、前記膜の内面に接着される、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 36】

前記ポリマー粒子が、界面活性剤および / または水溶性接着剤を用いて、前記膜の前記内面に接着される、請求項 35 に記載のデバイス。

【請求項 37】

前記ポリマー粒子が、前記エンクロージャ内に位置する物質の細片に接着される、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 38】

前記ポリマー粒子が、界面活性剤および / または水溶性接着剤を用いて、前記物質の細片に接着される、請求項 37 に記載のデバイス。

【請求項 39】

創傷腔内に直接挿入されるように構成され、かつサイズ決めされた、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 40】

前記流体が血液を含む、請求項 20 に記載のデバイス。

【請求項 41】

創傷を治療する方法であって、以下：

1 以上の有孔膜により形成される少なくとも 1 つのエンクロージャ内に複数のポリマー粒子を収容する止血デバイスを形成する工程であって、該ポリマー粒子は、集合してポリマー塊を形成し、流体の存在下で膨潤するように構成され、該止血デバイスはさらに、該エンクロージャ内に収容される複数の芯材要素を含み、該芯材要素は、該ポリマー塊の内側領域内に流体を輸送し得る、工程；および

該止血デバイスを創傷腔内に挿入する工程を包含する、方法。

【請求項 42】

前記デバイスが、創傷腔内に直接挿入される、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記デバイスが、さらなるデバイスと共に創傷腔内に挿入される、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 44】

前記流体が血液を含む、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 45】

前記複数の吸収性ポリマー粒子の少なくとも一部分が、前記複数の芯材要素の少なくとも一部分に接着される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 46】

前記複数のポリマー粒子の少なくとも一部分が、前記芯材要素に接着される、請求項 21 に記載のデバイス。

【請求項 47】

前記複数のポリマー粒子の少なくとも一部分が、前記芯材要素の少なくとも一部分に接着される、請求項 41 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

連邦政府により支援を受けた研究に関する陳述

本発明は、契約番号 W 8 1 X W H - 0 5 - C - 0 0 4 4 の下、米国政府の支援を受けてなされ、U . S . A r m y I n s t i t u t e o f S u r g i c a l R e s e a r c h による監督を受けた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

【0002】

10

20

30

40

50

## 発明の分野

本発明は、出血（基部に近い四肢における大量かつ高圧の出血を含む）を生じる損傷の処置のためのデバイスおよび方法に関する。

### 【背景技術】

#### 【0003】

## 発明の背景

戦場における不慮の死の10%までは、兵士が、その基部に近い四肢に負った創傷に起因して出血死するせいであり、戦場では、しばしば、圧迫帯のような標準的な救急法を適用することが可能ではないことが知られる。例えば、しばしば、大腿動脈に対する損傷を処置するための唯一の方法は、その動脈の位置を特定し、その動脈を締め付けることである。戦場の状況においては、このような作業を行うことは常に可能であるわけでもない、このような作業を行うことが簡単であるわけでもない。兵士はしばしば、寒く、雨が降っており、かつ暗い環境において作戦行動を行うが、このことが、この医学的な仕事をかなりより困難にしている。大動脈への損傷は、生命を脅かす出血を防止するために、迅速に処置されなければならない。

10

#### 【0004】

平均的な大きさの成人男性の血液量は、およそ6リットルである。この血液量の約20%を失うと、血圧の維持を保証するための流体の補充なしでは、死に至る可能性がある。流体の補充を行えば、総循環流体容量が約6リットルのままである限り、良好な健康状態の人間が、輸血することなしに血液量の50%までを失うことが可能となる。しかし、このタイプのインターベンションは、現場ではしばしば可能ではない。

20

#### 【0005】

これらの死の多くは、即時の処置のための一時的な手段として、現場で適用するのに適切なデバイスおよび技術の開発を通じて防止され得る。これは、かなりの注目を得、そして、引き続いてかなりの注目を受けている問題である。Castaneda et al.（非特許文献1）は、一回のインターベンションによる放射線医学の診療の後に、手での圧迫の代替として使用されることが意図される、ブタゼラチンスポンジの安全性および有効性を評価した。その「Quick Seal」システムは、ワイヤを通じて血管外スポンジを送達する。このシステムは利点を提供するようであったが、このようなアプローチは、戦場での使用には見込みがない。というのも、このようなアプローチは、手術室の環境と、小さく清潔な創傷とを必要とするからである。

30

#### 【0006】

Koreny et al.（非特許文献2）により行われた動脈穿刺閉鎖デバイス（APCD）の有効性に関する別の研究は、冠動脈造影および経皮血管インターベンションのような処置後の治癒の進行を加速することが意図されるデバイスの多くは、あまり有効ではなく、そして、いくつかの場合には、逆の作用を有することを示した。この研究は、分析したAPCDが有効であるという十分とはいえない証拠のみを示したこと、そして、これらのAPCDが現実には、血腫および偽動脈瘤の危険性を高め得るという懸念に対する理由付けが存在すること、を結論付けた。

40

#### 【0007】

特許文献1は、膨潤可能なポリマーを含む止血デバイスの例を開示する。しかし、この特許出願公開により記載されるデバイスは、血液の凝塊およびゲル化が、ポリマーによる血液の吸収を阻害すること、そして、デバイスの最大の膨潤を妨害することを防止するには、理想的に好都合ではないようである。

### 【先行技術文献】

### 【特許文献】

#### 【0008】

【特許文献1】米国特許出願公開第2004/0013715号明細書

### 【非特許文献】

#### 【0009】

50

【非特許文献1】Castaneda, F., Swischuk, J. L., Smouse, H. B., Brady, T., "Gelatin Sponge Closure Device Versus Manual Compression After Peripheral Arterial Catheterization Procedures," J. Vasc. Interv. Radiol., Vol. 14, No. 12, December 2003

【非特許文献2】Koreny, M., Riedmuller, E., Nikfardjam, M., Siostrzonek, P., Mullner, M., "Arterial Puncture Closing Devices Compared With Standard Manual Compression After Cardiac Catheterization," JAMA, Vol. 291, No. 3, January 2004

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

出血を制御するためのこれらおよび他の従来止血物質および方法は、特定の状況において、そして、特定の条件下では潜在的に有用であるが、改良された止血デバイスおよびその使用方法に対する需要が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

20

発明の要旨

本発明は、創傷を処置するための止血デバイスであって、内部と外部とを有する少なくとも1つのエンクロージャを形成する少なくとも1つの有孔膜；このエンクロージャの内部に收容される複数の吸収性ポリマー粒子であって、集合してポリマー塊を形成し、そして、流体の存在下で膨潤するように構成された、ポリマー粒子；および、エンクロージャ内に收容される複数の芯材要素であって、ポリマー塊の内側領域内に流体を輸送し得る、芯材要素を備える、デバイスに関する。

【0012】

本発明はまた、創傷を処置するための止血デバイスであって、内部と外部とを有する少なくとも1つのエンクロージャを画定する少なくとも1つの有孔膜；および、少なくとも1つのエンクロージャの内部に收容される複数の止血ユニット、を備えるデバイスに関し、ここで、止血ユニットの各々は、集合してポリマー塊を形成し、流体の存在下で膨潤するように構成された複数のポリマー粒子を含む。

30

【0013】

本発明はまた、創傷を処置するための方法を提供し、この方法は、1以上の有孔膜により形成される少なくとも1つのエンクロージャ内に複数のポリマー粒子を收容する止血デバイスを形成する工程であって、このポリマー粒子は、集合してポリマー塊を形成し、流体の存在下で膨潤するように構成され、この止血デバイスはさらに、エンクロージャ内に收容される複数の芯材要素を含み、この芯材要素は、ポリマー塊の内側領域内に流体を輸送することができる、工程；および、この止血デバイスを創傷腔内に挿入する工程、を包

40

【0014】

本発明はまた、創傷を処置するための方法であって、本明細書中に記載されるあらゆる本発明のデバイスを創傷腔内に挿入する工程を包含する、方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0015】

添付の図面は、概略的なものであり、そして、等尺で描かれることは意図されない。図面において、種々の図面に示される同一であるか、もしくは、実質的に同様の構成要素の各々は、代表的には、単一の数字または表記により表される。明瞭にする目的で、全ての図面において全ての構成要素が標識されるわけではないし、本発明の各実施形態の全ての

50

構成要素が示されるわけでもなく、このような図示は、必ずしも、当業者が本発明を理解することを可能にしない。

【図 1】図 1 は、本発明の一実施形態に従う止血デバイスおよびその組み立て法を示す。

【図 1 A】図 1 A は、図 1 の止血デバイスの断面図を示す。

【図 2】図 2 は、本発明の別の実施形態に従う止血デバイスおよびその組み立て法を示す。

【図 2 A】図 2 A は、図 2 の止血デバイスの断面図を示す。

【図 3】図 3 は、流体を吸収した際に膨潤する止血デバイスの一実施形態を示す。

【図 4】図 4 A ~ B は、本発明の特定の実施形態に従う、複数の膨潤可能な止血ユニットを含む止血デバイスを示す。

【図 5】図 5 は、本発明の一実施形態に従う、0.9%食塩水溶液中の超吸収性ポリマーの自由膨潤吸収速度論を示すグラフである。

【図 6】図 6 は、本発明の一実施形態に従う、15 mmHg に等価な圧力下における、0.9%食塩水溶液中の超吸収性ポリマーの吸収速度論を示すグラフである。

【図 7】図 7 は、本発明の一実施形態に従う、60 mmHg に等価な圧力下における、0.9%食塩水溶液中の超吸収性ポリマーの吸収速度論を示すグラフである。

【図 8】図 8 は、実施例 2 に記載される試験処置法の間に測定した、平均動脈圧 (MAP) を示すグラフである。

【図 9】図 9 は、実施例 3 における (a) 止血物質群および (b) コントロール群についての、本発明の止血デバイスを用いて処置された創傷を有する動物の生存率と死亡時間とを示すグラフである。

【図 10】図 10 は、実施例 3 において行った実験期間中に測定した、(a) 止血物質群および (b) コントロール群についての、平均動脈圧の平均を示すグラフである。

【図 11】図 11 は、実施例 3 における (a) 止血物質群および (b) コントロール群についての、(i) 処置前および (ii) 処置後の、体重および時間について基準化した血液損失量を示すグラフである。

【図 12】図 12 は、実施例 3 における (a) 止血物質群および (b) コントロール群についての、処置後の血液損失量を示すグラフである。

【図 13】図 13 は、実施例 4 において行った実験期間中に測定した、(a) 止血物質群および (b) コントロール群についての、平均動脈圧の平均を示すグラフである。

【図 14】図 14 は、実施例 4 における (a) 止血物質群および (b) コントロール群についての、(i) 処置前および (ii) 処置後の、体重および時間について基準化した血液損失量を示すグラフである。

【図 15】図 15 は、実施例 4 における (a) 止血物質群および (b) コントロール群についての、処置後の血液損失量を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0016】

発明の詳細な説明

一般に、止血デバイスと、このデバイスを用いて流体（例えば、血液）を吸収するための方法が本明細書中に開示される。いくつかの場合、本発明の止血デバイスは、流体を吸収して、デバイスを膨潤させるために超吸収性ポリマーを利用する。デバイスは、膨潤すると、腔壁に及ぼす圧力を用いて、腔内へおよび腔からの流体の流れを実質的に減少もしくは停止させ得る。特定の実施形態では、本発明は、創傷内もしくは創傷上に配置されたときに、血液の損失を停止もしくは実質的に減少させるために、創傷腔の内面に十分な圧力を加え得る止血デバイスを提供する。いくつかの場合、デバイスはまた、例えば、流体を吸収することによって、血液の凝塊を促進し得る。

【0017】

特定の実施形態の止血デバイスおよび方法は、かなりの傷害があり、創傷腔が実質的に不規則な形状であるような、戦闘により負った創傷および外傷性の創傷の処置のために特に有益であり得る。本発明の特定の実施形態のデバイスおよび方法は、圧迫帯が使用でき

10

20

30

40

50

ない基部に近い四肢および体幹における創傷を処置する機会を提供し得る。本発明の特定の実施形態はまた、創傷の処置に利用可能な時間を延長して、処置のために適切な施設へと犠牲者を運搬するための十分な時間を与えるための、欠くことのできない救急時の応急手当て用デバイスとして機能するように使用され得る。本発明のデバイスの特定の実施形態は、あらゆる形状の創傷に適合し得、そして、サイズが調節可能であり得る。

#### 【0018】

いくつかの実施形態では、本発明のデバイスは、有益なことに、創傷に対して、そして／または創傷内に、自主的に、すなわち、手での圧迫なしに、制御された圧力を加える能力を有し、本発明の実施形態を、圧迫できない腹部の創傷のような、特定の圧迫できない創傷の処置において有用なものとしている。本発明の特定のデバイスの別の利点は、血液の凝固または凝塊を促進する能力である。いくつかの実施形態では、本発明のデバイスはまた、外傷性骨盤損傷の処置において有用であり得る。例示的な実施形態では、本発明のデバイスは、恥骨切開を介した骨盤内での腹膜後アプローチによって導入され得る。止血物質は、このような実施形態において、有効な填塞のためには、開腹パッドよりも良好な代替策となり得る可能性がある。

10

#### 【0019】

本発明の特定の実施形態のデバイスの1つの基本的機能は、飛んでくる榴散弾または射撃によって戦場において、そして、あらゆる種類の外傷性の事故において負わされ得る創傷のような、高圧の出血を呈する創傷において、血液の吸収および／または圧力の行使のためのデバイス（例えば、プラグ）として機能することである。これらの創傷は、基部に近い四肢において傷つけられた場合、非常に不規則な形状であり得、かつ、処置上の問題を呈し得る。例えば、本発明の特定の実施形態について、関心のある特定の領域は、しばしば圧迫帯を用いて処置され得ず、結果として、高い割合で瀉血による死を引き起こす、鼠径部の損傷に関連する。本発明の特定の実施形態のデバイスおよび方法は、本発明の特定のデバイスによって、創傷腔壁に対し、そして、損傷を受けた血管に対して直接的に圧力を加えることによって、重篤な出血を迅速に処置することを可能にし得る。加えられる圧力は、重篤な出血の状況において、血流を駆動することとバランスを保つに十分であり得る。圧力下にある間、本発明の特定の実施形態のデバイスは、創傷腔内に密封を形成し得、血流がその腔を通過するのを妨げ、そして、創傷を効果的に塞ぐ。他の実施形態では、血液の凝塊を促進する因子、ならびに、任意の他の医学的な因子が含まれ得る。このようなデバイスは、周囲の領域への血流を遮断することなく、必要とされる領域にのみ圧力を加えるというさらなる利点を有し得る。

20

30

#### 【0020】

いくつかの実施形態では、本発明のデバイスは、膜のようなエンクロージャ（例えば、弾性であっても非弾性であってもよい）内に收容される、複数の超吸収性ポリマー粒子を含む。このような実施形態では、流体は、膜を通過してポリマー粒子と接触し得、そして、これらのポリマー粒子は、流体を吸収すると膨潤して、デバイスを幾何学的に変化させ、そして、サイズを大きくさせる。図3は、例示的な実施形態を示し、この図では、デバイスは、流体の非存在下では、実質的に平らであり得、そして、流体の存在下では、流体を吸収すると、膨潤し、膨らんだ形状をとり得る。この膨潤の結果として、止血デバイスは、膨潤した状態となり、それによって、創傷腔に圧力を加えるために使用され得る。

40

#### 【0021】

本発明の特定の実施形態の1つの有益な特徴は、このデバイスが、迅速に、創傷上または創傷内に、増量された圧力をもたらすことを可能にする、止血デバイス内の超吸収性ポリマー粒子の向上された膨潤を達成する能力に関する。いくつかの場合、例えば血液を吸収するために、超吸収性ポリマーの膨潤作用を用いるデバイスは、無関係の物体（foreign object）の周囲の血液の凝固特性に起因して、デバイスの表面上で血液の早まったゲル化を受け得る。超吸収性ポリマーの膨潤挙動は、血液の微粒子物含量および凝固特性に起因して、例えば、水中と血中とでは劇的に異なり得、異なる膨潤動力学を生じ得る。例えば、水中では、最終的な膨潤容量に影響する塩分とは無関係に、バッグ内

50



に收容された複数の超吸収性ポリマー粒子を含むポリマー塊は、自由に膨潤し得る。というのも、ポリマー粒子を互いに圧迫するに十分な圧力が確立されるまでは、流路が遮られないからである。しかし、血中では、ポリマー粒子は、ポリマー塊の外側表面上では急速に膨潤する傾向を有するが、血液の凝固物および粒子状成分は、粒子間の流路において塊となり得、そして、外側の層をゲル化させて、血液のさらなる進入を遮断し得、ポリマー塊の内部を乾燥かつ非膨潤性の状態のままにする。すなわち、凝塊または凝固した血液が、デバイスの外側表面上に層を形成し、そして、血液のさらなる吸収を妨げ得、その結果、デバイスの内側部分に位置する超吸収性ポリマー物質の一部分は、血液との接触から妨げられ、したがって、膨潤しない。いくつかの場合、超吸収性ポリマー物質の実質的にかなりの部分が、膨潤することを妨げられ、その結果、創傷に対して適切な圧力を加えるというデバイスの能力が妨げられる。

10

#### 【0022】

任意の特定の理論もしくは作用機構に束縛されないが、本発明の止血デバイスの特定の実施形態は、膨潤する間に、血液の水性成分の急速な吸収を引き起こし、血液の脱水をもたらすものと考えられる。いくつかの実施形態では、このことは、凝塊を促進、加速、または他に向上させ得る。このプロセスの速度は、例えば、最適な膨潤を妨げ得る、早まった凝塊を減少もしくは防止するために調節され得る。

#### 【0023】

したがって、本発明のいくつかの実施形態は、止血デバイスの内側部分への流体（例えば血液流体）の輸送を促進してデバイスの膨潤の向上を達成するために、芯材要素を利用する。いくつかの特定の実施形態では、芯材要素は、創傷内／創傷上への圧力の行使を促進するため、ならびに、血液の凝塊を高めるために使用される。「芯材要素」は、本明細書中で使用される場合、当該分野における通常の意味を与えられ、そして、毛管現象作用により流体を輸送する能力を有する親水性物質を指す。芯材要素は、繊維（または、複数の繊維を含む織り系（yarn）／撚り系（thread））、ビーズ、チューブ、紙などの形態であり得る。一実施形態では、芯材要素は、止血物質内の吸収性ポリマー粒子から形成されるポリマー塊の外側表面（この外側表面が流体と直接接触する）から、内側部分（流体と直接接触しないか、または、最初は直接接触しない）へと輸送する。芯材要素を形成するための適切な親水性物質の例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：ポリエステル、ナイロン、アクリル、セルロース、または、例えば、表面コーティングによって親水性にされる他の天然では親水性でない物質。本明細書中に記載される止血デバイス中に芯材要素を含めることは、超吸収性ポリマー粒子の流体への曝露を増やすことによって、本発明のデバイスによって吸収される流体の速度および量と膨潤の程度とを増加させ得る。

20

30

#### 【0024】

以下により完全に記載するように、本発明の止血デバイスは、種々の構成で構築および配列され得る。いくつかの実施形態では、1以上の止血デバイスが、個別に、そして／または、多止血ユニットデバイスとして一緒に集団にして、創傷腔内へと挿入され得る。例えば、特定の実施形態では、各々が小さな止血デバイスを含む複数の止血ユニットは、膜、バッグもしくは他のエンクロージャのような格納構造内で取り囲まれて、1つのより大きな止血デバイスを形成し得る。他の実施形態では、吸収性ポリマー粒子の隔離されたポリマー塊を含む複数の止血ユニットは、多コンパートメントの止血デバイス内に別個のコンパートメントを含むように、1以上の膜によって取り囲まれ得る。芯材要素の使用と同様に、止血デバイス内の吸収性ポリマー物質の塊全体を、複数の別個のより小さな止血ユニットへと分割することは、早まった凝固および血液の固形物が、流体がデバイスの吸収性ポリマー物質の全てへのアクセスを獲得し得ることを妨げるのを減少させるように機能し得る。特定の実施形態では、芯材要素の使用は、使用中のデバイスによって達成される流体の取り込みおよび膨潤の程度をなおさらに高めるために、止血デバイスの多止血ユニットの構築と組み合され得る。

40

#### 【0025】

50

特定の実施形態では、本発明は、創傷を処置するための止血デバイスであって、内部と外部とを有する有孔膜を備えるエンクロージャと、このエンクロージャの内部に收容される少なくとも1つ、そしてより代表的には複数のポリマー粒子と、を備えるデバイスを提供する。特定の実施形態では、ポリマー粒子および任意の芯材要素は、一緒に会合して (associate) 集合的にポリマー塊を形成し、そして、血液のような流体の存在下で膨潤するように構成される。止血デバイスはさらに、膜エンクロージャの内部に收容される複数の芯材要素 (例えば、芯材繊維、芯材ビーズなど) を含み得、ここで、芯材要素は、ポリマー塊の内側領域へと流体を輸送し得る。一実施形態では、デバイスは、(例えば、以下により詳細に記載されるように、プロピレングリコールのようなポリマーを用いて) 複数のポリマー粒子 (例えば、超吸収性ポリマー粒子) を、複数の芯材繊維と混合し、そして必要に応じて接着させ、そして、この物質を、例えば、ハチの巣様の Lycra ニット (honeycomb Lycra knit) から構築された有孔のバッグのような有孔膜エンクロージャ内に挿入することによって構築される。このデバイスは、大容量でかつ高圧に出血する創傷からの血液を吸収して、膨潤し、そして、出血部位に対し直接的に圧力を加えるように設計され得る。このデバイスはまた、例えば、膨潤したポリマー粒子が粒子間のあらゆる空き空間を満たして血流を効率的に封じる場合、その部位において機械的な密封を形成し得る。

10

#### 【0026】

いくつかの場合、止血デバイスは、大きな外傷性の創傷のために特別に設計される。いくつかの場合、デバイスは、他のタイプの出血している創傷に対処するために設計される。いくつかの場合、デバイスは、創傷腔内に直接挿入され得る。他の実施形態では、デバイスは、創傷上または創傷を覆って配置される包帯内に配置され得る。

20

#### 【0027】

図1および1Aは、止血デバイスの例示的な実施形態を示す。止血デバイス10は、第1の膜12、第2の膜14、および、膜12と14との間に收容される吸収性の物質16を備える。物質16は、超吸収性ポリマー粒子11と、芯材繊維13のような芯材要素とのブレンドを含み得、そしてさらに、他の繊維性の充填剤を含み得る。本明細書中に記載されるように、芯材物質は、デバイスの外側表面15上での血液の凝固を減らし得、これは、早まったゲル化を減少させ、そして、止血デバイス10の外側表面15を通る、吸収性の物質16内への流体 (例えば、血液流体) の輸送を促進し得る。膜12および14は、糊付け、縫合、熱融着、または当業者に公知の任意の他の適切な密封法によって、密封18を形成するように、その外縁に沿って接合され得る。

30

#### 【0028】

図2および2Aは、本発明の別の実施形態を例示し、ここでは、止血デバイス20は、円板様の形状であり、そして、その外縁に沿って接合された第1の膜22と第2の膜24とを備えるが、膜22と24との間に物質26を被包している。物質26は、上述のように、超吸収性ポリマー粒子と芯材繊維とのブレンドを含み得る。膜22と24とは、上述のようにして接合されて、密封28を形成し得る。本発明のデバイスは、特定の用途に適した種々の形状、サイズおよび構成で作製され得ることが理解されるべきである。いくつかの場合、デバイスは、約5mm~約200mmの範囲の寸法 (例えば、長さ、幅) を有し得るが、代表的には、約20mm~100mmの範囲である。デバイスの厚みは、約1mm~約50mmの範囲であり得、代表的には、5mm~約20mmの範囲である。

40

#### 【0029】

単一の止血デバイスまたは複数の止血デバイスが、創傷の処置において、流体の吸収のために利用され得る。いくつかの場合、複数の止血デバイスの使用は、それらのデバイスが、単に個々の止血デバイスを追加もしくは除去することによって、任意のサイズ、形状もしくは構成の創傷に対して容易に調節され得るという点で有益であり得る。さらに、例えば、複数の小さなデバイスを用いると、単一の大きなデバイスを用いるよりも、高い程度の形状の適合性が得られ得る。複数の止血デバイスは、小さなディスペンサー内で運ばれ得、そして、必要に応じて抜き出されて、創傷内へと挿入され得る。あるいは、デバイ

50

スは、密に丸められた構成で詰められ得、したがって、例えば、弾丸による創傷のようなきつい創傷進入部内にさえも丸められた構成で挿入され得る、最初は非常に薄い膨潤性のデバイスを提供し得る。

#### 【0030】

いくつかの実施形態では、本発明のデバイスは、単一の止血デバイス内に複数の止血ユニットを含め、そして、単一の止血ユニット内ではあるが同じ量の吸収性物質を持つ止血デバイスに比して、流体に対して露出される超吸収性ポリマー粒子の合計表面積を増やすことによって、超吸収性ポリマー粒子の高められた膨潤を達成し得る。単一のデバイス内の複数の止血ユニットのこの「コンパートメント化」は、流体のより効率的な吸収を可能にし得る。例えば、このようなデバイスは、内部と外部とを有するエンクロージャ内に形成される少なくとも1つの有孔膜と、このエンクロージャの内部に収容される複数の止血ユニットとを含み得、ここで、各止血ユニットは、集合して流体の存在下で膨潤するように構成されたポリマー塊を形成する複数のポリマー粒子を含む。一部もしくは全ての止血ユニットは、必要に応じて、ユニットのポリマー塊の内部領域へと流体を輸送し得る芯材要素を含み得る。

10

#### 【0031】

一実施形態では、止血デバイスは、複数のコンパートメントを形成するために選択された位置において互いに密封された第1の有孔膜と第2の有孔膜とを含み得、ここで、各コンパートメントは、図4Aに示されるような、止血ユニットを含む。止血デバイス40は、複数の個別の止血ユニット42を含み、この止血ユニット42の各々は、コンパートメントを画定する密封境界48を形成するように、膜44の一部を膜46の一部へと密封することによって形成されている。各止血ユニット42は、上述のように、複数の超吸収性ポリマー粒子を含み得る。止血デバイス40は、例えば、複数の小さな止血デバイスの挿入と同様の作用を有するために必要とされるように折り畳まれ得るか、または、単純に、創傷の開口部を覆って置かれ、次いで、創傷表面の周囲全体との接触を確実にするために押し入れられ、そして、過剰なデバイス物質は、単に創傷から突出した状態にされ得る。いくつかの実施形態では、個々の止血ユニット間の密封境界は、切り取り式のデバイスとして機能するためにミシン目を含み得、デバイスのサイズが、必要に応じて合わされることを可能にする。

20

#### 【0032】

図4Bに示される別の実施形態では、止血デバイス50は、複数の止血ユニット52を備え得、ここで、各止血ユニットは、吸収性ポリマー粒子を収容する内部を有する、エンクロージャを形成する少なくとも1つの有孔膜を備える。止血ユニットは、次に、別の膜または他の有孔物質もしくは網様構造により形成されるエンクロージャの内部に収容され得る。止血デバイス50は、膜エンクロージャ54内に収容される複数の止血ユニット52を備える。流体（例えば、血液）と接触すると、止血デバイス50は、膨潤した構成60をとる。

30

#### 【0033】

いくつかの場合、止血ユニットは、芯材要素を加えることなしに、許容可能な膨潤特性を達成し得る。というのも、（例えば、「コンパートメント化」によって）血液に対して露出されるポリマー粒子の合計表面積を増やすことで、ポリマー全体を湿らせるために必要とされる流体の浸潤する深さを減らすことができるからである。また、流体のより速い吸収が、コンパートメント化によって達成され得る。いくつかの場合、膨潤とその後の圧力の行使とは、多数の小さな止血ユニットの大きい非弾性の幾何学的変化によって達成され得、これらは、一緒に機能すると、その元の容量の30倍～50倍まで膨潤し得る単一のデバイスを生じる。

40

#### 【0034】

いくつかの場合、個々の止血ユニットがさらに本明細書中に記載されるような芯材繊維を備え、芯材繊維の毛管現象作用と、上記のようなコンパートメント化技術により提供される露出表面積の増加との両方の作用を組み合わせることが好ましくあり得ることが理解

50

されるべきである。

【 0 0 3 5 】

任意の特定の理論にも作用機構にも束縛されないが、この「コンパートメント化」設計による物理的な膨潤機能は、3つの段階で生じ得るものと考えられる。最も基本的な段階では、膨潤は、デバイスの外側膜54を通り、かつ、デバイス内に収容される個々の止血物質要素52内への流体の吸収によって駆動されるものと考えられる。このような実施形態では、芯材繊維は必要とされない可能性がある。なぜなら、各止血ユニットにおけるポリマーの容量は、膜54および/または止血ユニットの表面上での流体のゲル化/凝固が起こる前に、完全に吸収および膨潤するために十分に小さくあり得るからである。次の段階では、各止血ユニットは、内部のポリマーによって駆動される最大の膨張状態まで膨潤し、そして、最大の膨潤サイズに達し得、それによって、総体的な止血デバイスの個々に膨潤する要素として機能する。最高の段階では、多数のこれらの個々の止血ユニットは、総体的な止血デバイスの外側膜によって形成されたエンクロージャによって画定される、限られた空間内で互いに相互作用する。最初、各止血ユニットは、自由に拡張し得るが、容量が大きくなるにつれ、互いに対して圧力を加え始める。この段階で、デバイスは、その外の幾何学を通して圧力を加え、かつ移し得る単一のユニットとして機能し始める。このアプローチは、膨潤速度を高めるための潜在的に有意な利点を提供する。ポリマー塊を別個の止血ユニット内に分けることによって、ポリマーは、芯材の充填剤なしで単一の塊内に収容される場合よりも均一に創傷全体に分配される。このことにより、ポリマーのかなり大きな表面積が露出される結果となり、そして、膨潤速度を有意に増加させ得る。このアプローチを用いた場合、個々の止血ユニットの最大膨張状態までの膨潤速度は、特定の幾何学について30秒未満であると測定される。この膨潤は、総体的な止血デバイスの全体で起こるので、総体的な止血デバイス自体は、30秒未満で、例えば、その最大の膨張状態まで膨張し得、潜在的に、毎分600%~1000%の速度で大きくなる能力を与える。さらに、止血ユニット内に、芯材繊維のような芯材要素を加えることはまた、膨潤速度のさらなる増加をもたらし得る。

10

20

【 0 0 3 6 】

本明細書中に記載されるように、複数の止血ユニットが、有孔の容器もしくはエンクロージャ内に収容され得る。いくつかの場合、エンクロージャは、大いに伸縮可能な膜もしくは網様の構造であり得る膜から形成され得、このエンクロージャは、デバイスの全体としての拡張を実質的には制限しないが、単一のデバイス内に止血ユニットを含む。このような膜または網は、任意の適切な材料から作製され得、特定の実施形態では、生体適合性でありかつ大いに弾性のポリマーから形成され得る。このような適切なポリマーは当業者に周知であり、そして市販されている。他の場合では、膜は、実質的に伸縮可能でない膜から形成され得るが、エンクロージャが止血デバイスの全体としての拡張を実質的には制限しないように、エンクロージャに十分過剰な容量を与えるようなサイズにされ得る。

30

【 0 0 3 7 】

止血ユニットは、所望のサイズのエンクロージャもしくは容器に収容され得るような、任意の適切なサイズで作製され得る。例えば、大きな創傷について、個々の止血ユニットのサイズは、膨潤前に少なくとも20mmの直径であり得、そして、複数のこれらの要素を含む膜エンクロージャは、例えば、少なくとも20mm×20mmのサイズの本質的に正方形のエンクロージャであり得る。当然のことながら、当業者に明らかであるように、膜エンクロージャのサイズは、止血ユニットの膨潤の程度と、膜物質の伸縮の最大の程度とを考慮して、特定のサイズの所望の数の止血ユニットに対応するために十分な容量を提供するために選択および変更され得る。同様に、当業者に明らかであるように、処置されるべき創傷のタイプなどに依存して、種々の形状の膜エンクロージャが提供され得る。例えば、小さな創傷について、個々の止血ユニットは、直径5mmであり得、そして、複数のこれらの要素を含む膜は、上記の要因に依存して、少なくとも5mm×5mmであり得る。デバイスは、特定の用途に合わせるために必要とされる任意のサイズもしくは形状を有し得ることが理解されるべきである。

40

50

## 【0038】

本発明の特定のデバイスおよび方法の別の有益な特徴は、流体の三次元的な吸収を提供する能力である。多くの公知の吸収デバイスが、二次元的な幾何学に制限されており、平面的な輸送を生じる一方で、本明細書中に開示される特定のデバイスおよび方法は、デバイスを通る流体の三次元的な流れを提供し得、そして、流体のより効率的な吸収をもたらす。したがって、より効率的な創傷に対する圧力の行使および/または創傷の密封をもたらす。

## 【0039】

本明細書中に記載される特定の止血デバイスの吸収速度は、自由に膨潤する条件において、5分以内（または、いくつかの場合には、5分より長い）でポリマー1グラムあたり少なくとも20～21グラム以上の血液であり得る。これは、自由に膨潤する条件において、血中で、毎分少なくとも400%の平均膨潤速度を表す。自由な膨潤条件において、脱イオン水中で膨潤させた場合、特定のデバイスの代表的な吸収速度は、3分で、ポリマー1グラムあたりせいぜい140グラムの水の膨潤速度を達成し得、これは、毎分450%の平均膨潤比を表す。この比較は、水中ではなく血中で止血デバイスの試験を行うことが好ましいことを示している。実験データは、膨潤挙動が本質的に幾何級数的であるようであり、そして、膨潤の大部分が、流体中にデバイスを浸漬した直後に起こることを示している。また、膨潤が、デバイス内の内圧と外圧との間の平衡に強く依存し得るので、外圧が、膨潤比に対して有意な影響を有する傾向にあることも観察されている。1:1の比で大きな表面積の粒子を含むナトリウムポリアクリレートポリマーと、ポリアニオン性ビーズ（poly-anionic bead）のブレンドについて、ヒトの血液の塩分を模倣する0.9%の塩水における代表的なポリマーの膨潤曲線を図5～7に示す。図5は、0mmHgの圧力において、0.9%塩水における、ナトリウムポリアクリレートポリマーブレンドについての膨潤曲線のグラフである。図6は、15mmHgの圧力において、0.9%塩水における、ナトリウムポリアクリレートポリマーブレンドについての膨潤曲線のグラフである。図7は、60mmHgの圧力において、0.9%塩水における、ナトリウムポリアクリレートポリマーブレンドについての膨潤曲線のグラフである。ポリマーブレンドの成分の比を変えることによって、異なる結果が達成され得る。

## 【0040】

本発明の別の局面は、本明細書中に記載されるような1以上の止血デバイスを用いて創傷を処置するための方法を提供する。このような方法は、創傷の表面内、表面付近、または表面上に1以上の止血デバイスを挿入することを必要とし得る。

## 【0041】

止血デバイスを形成するために本発明において使用され得る超吸収性ポリマーおよびポリマー粒子は、膨潤した際に、創傷に/創傷内にかなりの圧力を加えるか、そして/または、密な密封と、例えば、切開された主動脈からの高圧の出血を停止するに十分有効な圧力とを形成するように、選択および/または設計され得る。ポリマーは、始動および密封の要素として使用され得、そして、いくつかの場合には、好ましくは、超吸収性ヒドロゲルであり得る。これらのポリマー（例えば、ナトリウムポリアクリレートをベースとしたポリマー）は、流体中でその重量の数百倍を吸収し得ることが知られる。

## 【0042】

特定のヒドロゲルの特性および挙動の簡単な説明は以下に提供され、ヒドロゲルは、本明細書中で考察される止血デバイスの特定の実施形態における使用に適切であり得る。リストは、網羅的なものではなく、当業者は、種々の物質の吸収および膨潤の特性に関する入手可能な情報と、慣用的に過ぎない実験およびスクリーニング試験とを用いて、他の適切な吸収性物質を容易に選択もしくは形成し得ることに注意されたい。

## 【0043】

ポリマーゲルは、代表的に、網状組織を形成するように架橋された、長鎖ポリマー分子によって特徴付けられる。この網状組織は、流体を捕捉および保持し得、これが、固体と液体との間のどこかのゲル特性を与え得る。架橋のレベルに依存して、特定のゲルの種々

の特性が、適応させられ得る。例えば、高度に架橋したゲルは、一般に、構造的に強く、そして、圧力下での流体の放出に抵抗する傾向があるが、ゆっくりとした転移時間を示し得る。軽度架橋したゲルは、構造的にはより弱くあり得るが、その相転移の間、より急速に反応し得る。特定の用途のためのゲルの設計において、架橋の度合いは、吸収速度と、構造的強度のレベルとの間で所望の妥協点を達成するように調節され得る。当業者は、このようなゲルにおける架橋の度合いを調節するための方法を認定し得る。

#### 【0044】

本発明において特に有用であり得る粉末形態のゲルの特性は、流体および/または気体の流れをブロックする能力である。粉末形態のゲルは、乾燥状態であるとき、粒子が十分に大きな空間を生じるのに十分なサイズであるという条件で、詰められた粒子間に存在する空間において空気および水の通過を可能にし得る。しかし、この粉末塊が水のような流体媒体と接すると、この粒子は、その塊の表面において流体を吸収し、膨潤し、そして、軟化し始める。このゲルの動きが、幾分、容量の全体的な変化を制限することによって抑制される場合、膨潤する粒子は、粒子間の空の空間を満たし、流路を効率的に塞ぎ得る。

#### 【0045】

流体媒体が存在する限り、ゲルは、平衡状態を回復するように膨潤する傾向にあり、このことは、密封が維持されることを確実にし得る。本発明の特定の実施形態では、速く膨潤する超吸収性ポリマーは、水（真水または約0～10%の範囲のナトリウムイオン濃度を持つ水のいずれか）の存在によって活性化される止血デバイスの作出において使用される。このような特性は、ポリマーが血液の水内容物を吸収することによって、血液の存在下で膨潤することを可能にし、一方で、例えば、血中でのかなりの濃度のナトリウムイオンのような他の種の存在を許容する。

#### 【0046】

流体の性質、より具体的には、ナトリウムイオン濃度は、部分的に、吸収の度合いおよび膨潤比を決定する。例えば、ポリマーは、滅菌水もしくは脱イオン水においてその重量の400～500倍を吸収し得るが、水が水道水である場合にはこれは100倍まで、または、水がかなりの含有量のナトリウムイオンを有する場合には50倍以下まで落ち得る。これは、水の吸収が、浸透圧と呼ばれる特性によって駆動されるからであり、この特性は、ポリマーが、周囲の環境に対して差0で平衡状態を維持することを試みることである。平衡状態における浸透圧は、ポリマーの網状組織のゴム様の弾性、ポリマー-ポリマーおよびポリマー-溶媒の親和性、ならびに、ポリマーの網状組織のイオン化の組合せに関連していることが示されている。網状組織のゴム様の弾性は、容量の変化に対する機械的な回復力を提供し得る。ポリマーの、ポリマー自体および溶媒に対する親和性は、浸透圧のこの成分が、ポリマーに流体を吸収させるのかさせないのかを決定し得る。最後に、網状組織のイオン化は、ポリマーのイオン化レベルを、周囲の溶媒のイオン化レベルと釣り合わせることを試みる駆動力を決定し得る。ポリマーの網状組織のイオン化は、ポリマーの挙動を適応させる機会を提供し得る。ポリマーのイオン化を加減することによって、吸収され得る流体のタイプ、および、その吸収される度合いに影響を及ぼす可能性がある。所与のイオン化について、流体がポリマーより高いイオン濃度を含む場合、この成分は、吸収を駆動する傾向はない。他方で、流体が脱イオン水である場合、吸収のための駆動力はより大きくなり、そして、膨潤比も対応して大きくなる。

#### 【0047】

いくつかの実施形態では、ポリマー粒子は、ポリアクリレートを含む。例えば、ナトリウムポリアクリレートベースとした超吸収性ポリマーは、ナトリウムイオンが水に対して持つよりも大きな、ナトリウムイオンに対する親和性を持つポリマー粒子を提供するように改変され得る。例示的な実施形態では、表面のトポロジーが回旋状になったポリアクリレートベースの超吸収性ポリマーが使用される。このポリマーは、種々の適切な形態で市販されている。いくつかの場合、ポリマーは、ナトリウムイオンに対する親和性、および、界面活性剤、湿潤剤もしくは水の吸収を補助する他の因子を有する、Champion Enterprises, Ft. Wayne, INによって供給されるような、市販

10

20

30

40

50

のナトリウムポリアクリレートポリマーとポリアニオン性ビーズ（PAB）とのブレンドであり得る。ブレンドは、用途に合うように適合され得、そして、各成分が、用途に依存して有用であるので、ブレンドの比の範囲は、約0%～100%の間のナトリウムポリアクリレートおよびPAB（例えば、0：100、1：99、2：98、3：97など）であり得る。本発明によれば、1つの適切な比は50：50である、すなわち、ナトリウムポリアクリレートポリマーとPABがほぼ等しい部となる。このようなポリマーブレンドは、血中で機能するための適切な速度および膨潤比の条件を示し得る。いくつかの場合、ナトリウムポリアクリレートポリマーとPABとの特定のブレンドは、血中で代表的に見られるレベルを含む非常に高いナトリウムイオン濃度（例えば、約10%までのナトリウムイオン）を許容し得る。このようなポリマーは、例えば、1ミクロン～1000ミクロンの範囲、または、いくつかの場合には、200ミクロン～400ミクロンの範囲の平均粒子サイズを持つ粉末の形態で提供され得る。平均粒子サイズは、所望のサイズ範囲の外側の粒子を除外するために、所望のサイズ範囲の最小サイズと最大サイズを包含する篩を用いて、ポリマーを構成分子に分けることによって決定され得る。いくつかの場合、ポリマー粒子のサイズは、本発明の止血デバイス内に収容されたときに、ポリマー粒子が自由かつ完全に拡張し得るが、以下により完全に記載されるように、ポリマー粒子を含むエンクロージャの壁を通る血流中に逸脱することが防止され得るように選択される。0.9%塩水中で、本発明において使用されるポリマーの代表的な膨潤動力学曲線を、図5～6に示す。

10

20

**【0048】**

本明細書中で使用される場合、「粒子サイズ」は、粒子（例えば、ポリマー粒子）のあらゆる方向に沿って測定され得る最大の特徴的な寸法（すなわち、粒子の幾何学中心を通過する線の最大の長さ、例えば、直径）を指す。粒子サイズは、本明細書中で使用される場合、例えば、篩による解析を用いて測定もしくは判断され得、この篩による解析では、粒子は、篩内の標準的なサイズの開口を通過させられる。粒子サイズ分布は、減少するサイズの一連の標準的な篩の各々の上に保持された粒子の重量%、および、最小のサイズを通過した粒子の%として報告され得る。すなわち、平均粒子サイズは、粒子の重量分布における50%の点に対応し得る。

**【0049】**

所望される性能および意図される用途に依存して、広範囲の膨潤性ポリマーが本発明のデバイスおよび方法において使用され得ることは、当業者に明らかである。例えば、多糖類、イソプロピルアクリルアミドおよび/またはブチルアクリルアミドもまた、本発明の状況において使用され得る。ナトリウムポリアクリレートポリマーは、長年にわたり、おむつおよび他の吸収性デバイスにおいて使用されてきた。なぜなら、これらは、高膨潤能を持ち、約数秒で膨潤し得、圧力下で流体を効率的に保持し得、そして、一般に、人体に対して有害な反応を示さないからである。

30

**【0050】**

本発明における使用に適切であり得る芯材要素としては以下が挙げられるがこれらに限定されない：ナイロン繊維のような繊維、回旋性の高い芯材PET繊維、ポリプロピレン繊維性充填剤物質、毛管現象作用を介して流体を輸送し得る他の親水性物質など。芯材要素は、親水性であっても、全体もしくは少なくともその表面を親水性にするようにコーティングもしくは他の方法で処理されてもよい。当業者は、本明細書中に提供される教示および指針に基づいて、本発明において使用するための芯材要素を提供するための適切な物質を選択し得る。適切な芯材物質のためのスクリーニング試験は、親水性物質の芯材要素候補と、膨潤性ポリマー物質とを含む、取り囲まれた構造（例えば、エンクロージャを形成する膜）を、流体中に浸漬し、そして、親水性物質がその構造の内側部分まで流体を首尾よく輸送したかどうかを決定するために膨潤した物質を調べることを包含し得る。このことは、例えば、膨潤した構造体を半分に切断して、構造の表面に近い部分と、構造の内部にある部分との間の差を調べることによって達成され得る。

40

**【0051】**

50

本明細書中に記載されるように、芯材繊維およびポリマー粒子は、止血物質デバイスを生成するために一緒に組み合わされ得る。いくつかの場合、デバイスは、複数の芯材繊維と、複数のポリマー粒子とを含み、これらは、相互作用して繊維様構造の形態のポリマー塊を形成する。この相互作用は、共有結合、イオン結合、水素結合、配位結合、静電的相互作用、ファンデルワールス相互作用、他のタイプの結合もしくは相互作用などを含み得る。いくつかの場合、複数の吸収性ポリマー粒子の少なくとも一部分が、複数の芯材要素の少なくとも一部分に結合される。このような結合は、ポリマー粒子が繊維に結合された状態で絡み合った繊維を含む繊維様の構造を生じ得る。芯材繊維とポリマー粒子との間の結合はまた、ポリマー粒子間に十分な空間を提供して、デバイス全体を通じた流体の吸収を促進および／または最大にし得る。

10

#### 【0052】

芯材繊維およびポリマー粒子は、これらのみで、または、接着因子（例えば、プロピレングリコール、接着剤など）、溶剤などのようなさらなる物質の存在下で、組み合わされ得る。当業者は、本明細書中に記載されるような、芯材繊維およびポリマー粒子を含む構造の形成において使用するために適切な物質および方法を同定し得る。例えば、芯材繊維、ポリマー粒子および少なくとも１種の接着因子は、（例えば、ポリマーを被包することによって）構造の吸収特性を減じたり消失したりすることなく、密着した構造が形成され、そして／または、芯材繊維とポリマー粒子との間に十分な結合が生じるように、組み合わされ得る。

20

#### 【0053】

いくつかの実施形態では、芯材繊維が使用され、ここで、この芯材繊維の直径は、好ましくは、約１０～１５０ミクロンの範囲であり得る。芯材繊維およびポリマー粒子の混合は、例えば、ポリマー粒子に対しおよそ１：１０（繊維：ポリマー）の質量比で、プロピレングリコールのような接着因子の存在下でこれらを一緒に混合することによって行われ得る。これは、十分量のアルコール中にプロピレングリコールを溶解させ、ポリマー粒子と混合し、そして、アルコールを蒸発させることによって達成され得る。ポリマー粒子は、少量のプロピレングリコールでコーティングされ、次いで、芯材繊維に加えられ、そして、密閉された容器内で振盪され、その結果、繊維様の構造内にポリマー粒子の均一に分配された雲状物を生じる。本明細書中に記載されるように、繊維様の構造は、ポリマー粒子間の空間を維持し得、これは、芯材繊維の毛管現象作用と組み合わせられた場合に、流体が流れるための領域を増加させ、完全な吸収および膨潤を確実にする。当業者は、ポリマー粒子を繊維に接着させるためのさらなる方法および物質を選択し得る。

30

#### 【0054】

芯材要素に対するポリマー粒子の質量比は、止血デバイス内の全ポリマー塊が膨潤することができるように十分長い時間にわたり芯材の経路が維持されるようなものであり得る。いくつかの実施形態では、ポリマー粒子の質量に対する芯材要素の質量の好ましいブレンド比は、約１：１０～１：２の範囲であり、そして、１０グラムのポリマー粒子に対する３グラムの芯材要素の比が一例である。一実施形態では、ポリマー粒子に対する芯材要素の質量比は、１：３．３である。本発明のデバイスは、有利なことには、芯材要素の質量に対する吸収性物質の質量（例えば、超吸収性ポリマー粒子の質量）を高い比に維持し得る。

40

#### 【0055】

膨潤性物質と、必要に応じて、本明細書中に記載されるような芯材繊維とを含むため、または、多ユニットのデバイス内に複数の止血ユニットを含むために使用される膜は、特定の用途に合うように選択され得る。膜は、この膜がポリマー粒子の膨潤を可能にし得、かつ、デバイスが、流体（例えば、血液）を吸収した際にサイズおよび／もしくは形状の変化を受け得るが、また、断裂および／もしくは穿刺に対して抵抗性であり得るように、弾性の物質、または、十分なサイズの非弾性物質を含み得る。例えば、いくつかの場合、膜は、膜内に取り囲まれたポリマー粒子の膨潤に従って伸び得る弾性物質であり得る。このような弾性物質の例としては、例えば、以下が挙げられる：ポリイソブレン、ポリブタ

50



ジエン、ポリジメチルシロキサン、ラテックスゴム、および、ポリウレタンとポリエチレングリコールのコポリマー（*Lycra*）のようなコポリマー物質など。いくつかの場合、膜は、非伸縮性もしくは実質的に非弾性の物質から作製される。このような場合、膜は、次いで、デバイスが、なおサイズおよび／または形状の変化を受け得るように構成およびサイズ決めされ得る。例えば、デバイスは、折り畳まれ得るかもしくは丸められ得る過剰な非弾性物質が存在し、そして、流体を吸収した際に、デバイスが膨潤し、そしてサイズを大きくし得るように提供され得る。適切な非弾性膜物質の例としては、以下が挙げられる：ナイロン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート（*PET*）、ポリカーボネート、アクリル性ポリマー、ポリスチレン、セルロースもしくはセルロースエステル、ポリスルホンなど。特定の実施形態では、膜は、内部を貫通する複数の孔を含む連続したシート形状であり得る。他の実施形態では、膜は、例えば、不織のフェルトもしくはマットの形態、あるいは、編まれたかもしくは織られた生地形状の形態、または、篩の形態で構成された、複数の繊維を含み得る。

10

20

30

40

50

#### 【0056】

本発明における使用に適切な膜はまた、膜を通る流体のより急速な通過を促進するために、膜を通る孔または他の開口を含み得る。広範な種々の平均孔サイズと孔サイズ分布とを有する広範な種々の適切な膜物質が、多数の供給元から市販されており容易に入手可能である。いくつかの場合、膜の孔は、自由な流体の流れを可能にするために十分に大きい一方で、ポリマー、またはポリマーと芯材繊維の混合物とを漏らすことなく収容するために十分小さくあり得る。いくつかの場合、膜は、血液の自由な流れを可能にするために十分大きい孔を有し得る。いくつかの実施形態では、孔サイズは、例えば、ポリマー粒子が物質（例えば、芯材繊維）と混合される場合には、このブレンドと一緒に接着され、それにより、収容されることが可能となるように、ポリマー粒子のサイズよりも大きくあり得る。また、より大きな孔サイズの使用は、膜を通過する少数の粒子の損失をもたらし得る一方で、創傷腔内の血圧勾配は、デバイスから損逸されるあらゆる粒子が創傷腔内もしくは創傷腔付近に留まることを確実にし得る。さらに、このような圧力の非存在下でさえ、血管は、常態では萎み、それによって、粒子が膜から漏れた場合でさえも、その損逸された粒子が循環系に入ることを効率的に防止する。いくつかの場合、膜は、微小孔膜である。いくつかの場合、膜は、約0.15mm～1.0mm、より好ましくは0.2mm～0.5mmの有効平均直径を有する孔を含み得る。膜の孔サイズは、当業者に明らかであるように、例えば、顕微鏡によって、孔径測定デバイス（*porometer device*）によって、粒子保持試験によって、または他の方法で測定され得る。特定の膜物質についての名目上の孔サイズは、代表的には、市販の膜物質の製造業者および供給元により明記される。

#### 【0057】

膜は、単一の連続した片または複数の接合された片から形成され得る。例えば、少なくとも2つの膜が、その内部に膨潤性物質が収容された状態で、その外縁に沿って接合され得る。あるいは、単一の膜が、その内部にポリマー粒子を収容するために、エンクロージャへと折り畳まれ得るか、または他の方法で形成され得る。

#### 【0058】

本発明において膜として使用される物質に所望され得る他の特徴としては、親水性、生体適合性、過度の堅さのない十分な弾性、および、従来の工業的方法を用いて、それ自体もしくは他の膜へと膜を密封する能力が挙げられる。

#### 【0059】

例示的な実施形態では、市販のハチの巣様のニットの *Lycra* 生地が膜として選択され得る。例えば、種々の供給元から入手可能な、*SL-485 Micro Mesh Lycra*（80% ポリエステルおよび20% *Lycra* のブレンドであり、幅の25%、長さの50%の伸縮性を持つ）が膜として選択され得る。他の市販の膜もしくは専用に作製した膜もまた使用され得ることが理解されるべきである。

#### 【0060】

止血デバイス内への血液の排出 (wicking) および / または吸収を可能にする構造を達成するための多数の代替的な設計が可能である。いくつかの実施形態では、単層もしくは多層の超吸収性ポリマーが、界面活性剤または水溶性接着剤を用いて、デバイス内部に位置する物質の細片 (例えば、親水性生地 of 細片) に接着され得る。同様に、別の実施形態では、ポリマーは、界面活性剤または水溶性接着剤を用いて、デバイスを囲む膜の内側表面に接着され得る。このようなアプローチは、流体がポリマーと接触するために移動しなければならない経路の長さを減らしつつ、最大量のポリマーが流体と接触し得るように、デバイスの内部で、可能な限り広いポリマー表面を提供し得る。また、ポリマーをデバイス内の表面へと接着させることは、ポリマーが塊になることを防止し得る。このことは、ポリマー塊内への流体のより効率的な浸潤を可能にし得る。

10

#### 【0061】

上記の本発明のデバイスについての用途のこれらの説明は、網羅的であることは意図されず、本発明の可能な実施形態および使用のいくつかを例示するに過ぎない。本発明の特定の実施形態が、水、海水、または吸収性の物質を膨潤させ得る他の溶剤が、漏れ出す流体の少なくとも一部を形成する状況において、デバイスの圧力範囲内であらゆる漏れを塞ぐ一時的な緊急時に十分に適し得ることは当業者に明らかである。また、有機化合物の存在下で膨潤するポリマーを利用することによって、デバイスは、例えば、漏れ出す流体がガソリンもしくは油である状況において用いられ得ることは、当業者に明らかである。

#### 【0062】

本発明のこれらおよび他の実施形態の機能および利点は、以下の実施例からより完全に理解され得る。以下の実施例は、本発明の特定の実施形態を例示するものであるが、本発明の全範囲を例示するものではない。

20

#### 【実施例】

#### 【0063】

##### 実施例 1 : 止血デバイスの製造

止血デバイスを、以下に記載されるような致死性の鼠頸部損傷モデル (Fatal Groin Injury Model) を用いて、動物において試験した。あらゆる適切な数が使用され得るが、この試験の間には、4つの止血物質を使用した。使用した止血物質は、2つの形態のナトリウムポリアクリレート超吸収性ポリマーの50 - 50ブレンド10グラムを含む、4" x 4" の SL - 485 Micro Mesh Lycra バッグから構成された。一方の形態は、不定形の表面積の大きな粒子 (これは、膨潤の速さと最初に膨潤する容量とを提供する) であり、もう一方の形態は、(Champion Enterprises, Ft. Wayne, IN により供給される) ポリアニオン性ビーズの形態 (これは、構造的な強度と圧力とを提供する) である。このブレンドを、次いで、1グラムのプロピレングリコールの綿毛様充填剤および3.3グラムのポリプロピレンの綿毛様充填剤で処理した。止血デバイスを、各々15グラムに秤量した。

30

#### 【0064】

止血デバイスは、Lycra ニット生地の10cm x 10cm のシート2枚を接着することによって形成したバッグ内に、本明細書中に記載されるようなポリマーおよび繊維のブレンドを囲むことによって製作した。このサイズおよび重さは、試験の目的で選択されたこと、そして、そのサイズ、内容物および比が、あらゆる代替的な用途、試験または創傷のタイプに合うように、スケールアップまたはスケールダウンされ得ることは明らかであるはずである。このデバイスの好ましい実施形態の原型を作る際に使用される代表的な構造および構造プロセスは、プロピレングリコールを用いて繊維に接着された、プロピレン繊維とナトリウムポリアクリレート超吸収性ポリマー粒子のブレンドを形成することを包含する。このポリマーおよび繊維の複合体を、次いで、Lycra バッグ内に挿入し、そして次いでこれを、ラテックススペースの接着剤を用いて互いに密封して、最終的な止血デバイスを形成した。あるいは、バッグは熱融着され得、この場合、熱融着は繊維上で起こるので、生地の伸縮性および他の性能特性は実質的に保持され得る。

40

#### 【0065】

50

## 実施例 2：止血デバイスの生体での (live) 試験

ブタ (46.3 kg) に麻酔をかけ、そして、頸部に装置を取り付け、全ての関連する生命徴候を読み取った。流体を導入するためにポートを挿入した。複雑な鼠径部の損傷を負わせて、制御できない出血を生じさせた。この損傷には、基部に近い大腿部の軟部組織 (皮膚、大腿四頭筋および内転筋) の離断、ならびに、鼠径部靱帯直下の大腿動脈および大腿静脈の完全な分割を含めた。これは、(Alam, H. B., et al., 「Application of a Zeolite Hemostatic Agent Achieves 100% Survival in a Lethal Model of Complex Groin Injury in Swine」, J Trauma, Vol. 56, No. 5, May 2004 (本明細書中に参考として援用される) に記載されるようにして) 鋭利な外科用メスを用いてこれらの構造体を切開することによって達成した。

10

### 【0066】

創傷をつくり、そして、自由に出血を起こさせた。抑制されない出血から3分後に、実施例1において記載したように構築した4つの試験止血デバイスを創傷内に挿入した。一度、止血物質を適所に配置すると、標準的なガーゼ包帯 (67グラム) を用いて創傷に詰め物をした。その後、5分間手で圧迫を加え、その後、圧力を解放して、創傷を観察した。流体の蘇生 (fluid resuscitation) は、最初の創傷の作製から15分後に開始し、そして、ブタに、2リットルの標準的な0.9%の生理食塩水溶液を30分間の期間にわたって静脈内投与により与えた。創傷の時点の後、合計120分間、ブタを監視した。実験全体の間時点で、止血デバイスの膨潤が明らかとなった。実験の終了時には、ブタを安楽死させた。試験の完了時には、膨潤が、ガーゼ包帯を創傷部位の外へと押し出していた。蘇生の間に血圧が上昇した場合でさえも、包帯の上側は乾燥したままであった。試験の終了時にガーゼ包帯を取り除いた後、止血物質を取り出して調べた。止血デバイスを取り除いた際、出血している血管を締め付けてさらなる出血を防止した。

20

### 【0067】

膨潤したポリマー物質の調査により観察したところ、創傷部位から取り除いたデバイスは、デバイス全体で血液を吸収していることが観察された。

### 【0068】

最初の3分間の血液損失量を、血液を回収容器内に吸引させることによって連続的に測定した。試験の残りの間 (3 ~ 120分) の血液損失量を、実験の前後に全ての包帯を秤量し、そして、全血液損失量までの差を加えることによって測定した。血液損失量を表1に示す。

30

### 【0069】

血圧を、試験期間全体にわたり監視した。平均動脈圧 (MAP) を、式  $(2 * D + S) / 3$  を用いて計算した。この式において、Dは拡張期圧であり、Sは、収縮期圧である。図8は、この実施例に記載した試験処置法の間測定したMAPのグラフを示す。

### 【0070】

止血物質は、蘇生した流体によって血圧が上昇した後でさえも、出血を制御し、そして停止させる優れた能力を示した。試験の全体を通じて、デバイスが腔内部で膨潤し、そして、圧力を加えるというはっきりとした視覚的な証拠が存在した。試験の終了時にデバイスを取り除くと、創傷内のいくつかの血管が、再度、激しく出血し始め、止血物質がその試験部位の出血を首尾よく密封していたことが示された。ブタは、実験の全120分の期間を生き延びた。

40

### 【0071】

【表 1】

表1:血液の損失量および止血物質による血液吸収量のまとめ

	初期重量 (g)	最終重量 (g)	正味の吸収した 血液 (g)	血液損失量 (ml) (1 g ≈ 0.95 ml)	正規化した血 液の損失量 (ml/kg 体重)
初期の血液損失量	-	-	-	812	17.5
標準的なガーゼ	67	110	43	41	-
止血物質#1	15	83	68	65	-
止血物質#2	15	76	61	58	-
止血物質#3	15	134	119	113	-
止血物質#4	15	69	54	51	-
合計吸収量	-	-	-	328	7.1

## 実施例 3 : 止血デバイスの臨床的試験 - 完全な血管離断

実施例 1 に記載したような止血デバイスを、( Alam, H. B., et al., 「 Application of a Zeolite Hemostatic Agent Achieves 100% Survival in a Lethal Model of Complex Groin Injury in Swine », J Trauma, Vol. 56, No. 5, May 2004 (本明細書中に参考として援用される) に記載されるようにして) Alam によって開発された致死性の鼠径部損傷のモデルを用いて、麻酔下で損傷を負わせて、制御できない出血を生じさせた 20 匹のブタにおいて試験した。この損傷には、基部に近い大腿部の軟部組織 (皮膚、大腿四頭筋および内転筋) の離断、ならびに、鼠径部靱帯直下の大腿動脈および大腿静脈の完全な分割を含めた。損傷を負わせた後、動物を無作為に以下の 2 群のうち一方に分けた: (a) 止血物質群および (b) コントロール群。コントロール群は、標準的なガーゼ包帯を用いて処置し、そして、止血物質群は、止血物質と標準的なガーゼ包帯とを用いて処置した。3 分間出血を抑制されないままにし、次いで、この創傷に、コントロール群については標準的なガーゼ包帯、または、止血物質群については止血物質および標準的なガーゼ包帯、のいずれかを詰めた。その後、5 分間、創傷に手で圧迫を加え、その後、圧力を解放して、創傷を観察した。流体の蘇生は、最初の創傷の作製から 15 分後に動かし、そして、各ブタに、約 2 リットル (体重について調整した) の標準的な 0.9 % の生理食塩水溶液を 30 分間の期間にわたって静脈内投与により与えた。創傷の時点の後、合計 120 分間、各ブタを監視した。蘇生および観察の期間の間、必要に応じて、生存を確実にするためにこの戦場において適用され得るあらゆる妥当な手順を適用した。これは、可能な限り戦場の条件を模倣して行った。実験の間、血圧、血液ガスおよび脈拍のような多数の生理学的指標を監視し、後の解釈のために記録した。各実験の終了時に、各ブタを安楽死させた。

## 【0072】

実験の間に測定したデータを調べて、デバイスの有効性における傾向を目立たせた。デバイスの有効性の重要な指標は、コントロール群および止血物質群の両方について測定した生存率であった。図 9 は、(a) 止血物質群および (b) コントロール群の動物の生存率および死亡時間のグラフを示す。n = 9 の動物を含めたコントロール群は、標準的なガーゼ包帯および標準的な蘇生手順を用いて、44 % の生存率を達成した。n = 9 の動物を含めた止血物質群は、止血物質デバイス、標準的な包帯および標準的な蘇生手順を用いることによって、100 % の生存率を達成した。図 10 は、各実験期間の全体にわたって測定した、(a) 止血物質群および (b) コントロール群についての平均動脈圧の平均のグラフを示す。コントロール群についてのデータは、生存している動物についてのみの平均を示しており、任意の時点での平均の計算は、その時点で生存していた動物についてのみなされたことを意味する。生存している動物について、止血物質群は、特に、蘇生の早期段階において、有意により高い平均 MAP を示した。これは、止血物質群における処置後

の出血の減少の結果であり、そして、出血の停止および圧力の保持における止血デバイスの有効性を示したが、これは、止血物質群において達成された全体的に高い生存の数字の一助となっていた。

#### 【0073】

創傷包帯の適用の前後に測定した、基準化した血液損失量（体重および時間）を、図11～12のグラフにまとめる。処置前の血液損失量（0～3分）は、処置前に回収した血液の総質量を、動物の体重で、および、処置前の時間で割ることによって得た。処置後の血液損失量（3～120分）は、処置の開始後に回収した血液の総質量を、動物の体重と、最初の3分間の期間を除いた後の死までの時間で割ることによって得た。この計算は、実験の終了前に死に至り、その結果として、出血が止まった動物を考慮したものであった（Ahuja et al, 「Testing of Modified Zeolite Hemostatic Dressings in a Large Animal Model of Lethal Groin Injury」, Journal of Trauma, Injury, Infection, and Critical Care, December 2006）。処置後の血液損失量における差は、止血物質が、その減少における有意な差をもたらしたことを示した。

10

#### 【0074】

図11は、(a)止血物質群および(b)コントロール群についての、(i)処置前および(ii)処置後の、体重および時間に対して基準化した血液損失量を表すグラフを示す。図12は、(a)止血物質群および(b)コントロール群についての、処置後の血液損失量を表すグラフを示す。処置後の血液損失量は、止血物質群とコントロール群との間の総体的な差がより容易に目に留まり得るように、図12において基準化した。止血物質群は、平均して、処置および蘇生の適用後に、コントロール群において測定された量の1/5の量を出血しており、このデバイスの有効性がはっきりと実証された。

20

#### 【0075】

上述の結果は、本明細書中に記載される膨潤性の止血物質デバイスが、大腿の血管を完全に離断させた致死性の鼠径部損傷のこのブタのモデルにおいて十分に機能することを実証した。このことは、生存数における差（コントロール群について44%であるのに対し、止血物質群について100%）によって、処置後の血液損失量の差（コントロール群について0.34 ml/kgであるのに対し、止血物質群について0.06 ml/kg）によって、そして、止血物質群による蘇生中に達成される有意により高いMAPによって実証された。外熱による加熱のような派生的な副作用は観察されなかった。さらに、創傷部位の乾燥、湿潤、清浄もしくは他の処置が必要とされなかった。

30

#### 【0076】

実施例4：部分的な血管離断の間の止血デバイスの臨床的試験

この実施例において、実施例3に記載したような止血物質デバイスを、ブタにおける致死性の鼠径部損傷の改変モデルを用いて試験した。このモデルは、血管狭窄および虚脱を防ぎ、継続的かつ重篤な出血を確実にするために、大腿動脈の部分的な離断を必要とする。さらに、自由に出血させる時間と、外圧を加える期間とを短くして、処置の時点におけるより高圧の出血をもたらした。こうして、このデバイスは、出血部位と接触したままにするために、十分な圧力を与えることを必要とした。試験プロトコール/手順は、大腿血管の部分的な離断と呼ばれる創傷を除いては、実施例3に記載したものと同様であった。

40

#### 【0077】

図13は、各実験期間の全体にわたって測定した

(a)止血物質群および(b)コントロール群についての平均動脈圧の平均のグラフを示す。止血物質群は、特に、蘇生前の早期回復段階および蘇生の後期段階において、有意により高い平均MAPを示した。これは、出血の停止および圧力の保持における膨潤性止血デバイスの有効性を示したが、これは、試験において達成された全体的に高い生存の一助となっていた。

#### 【0078】

50

図14は、(a)止血物質群および(b)コントロール群についての、(i)処置前(0~1分)および(ii)処置後(1~120分)の、体重および時間に対して基準化した血液損失量を表すグラフを示す。図15は、(a)止血物質群および(b)コントロール群についての、処置後の血液損失量を、差をよりよく示すために基準化して表すグラフを示す。血液損失量の処置前の速度は、実施例3における血液損失量の処置前の速度とよく相関していた。さらに、たとえ処置後の血液損失量の絶対的な速度が遅くなっていたとしても、処置後の血液損失量における相対的な減少もまた、実施例3における処置後の血液損失量とよく相関していた。これらの結果は、膨潤性の止血デバイスが、外圧の適用を減じた部分的離断モデルにおいて出血を効率的に制御し得たことを示す。

【0079】

本発明のいくつかの実施形態が本明細書中に記載および説明されてきたが、当業者は、その機能を行うため、そして/または本明細書中に記載される結果もしくは利点を得るための種々の他の手段および構造に容易に想到し、そして、このような改変、変更および改良の各々が、本発明の範囲内とみなされる。より一般的には、当業者は、本明細書中に記載される全てのパラメータ、寸法、材料および構成が例示的なものであること、そして、実際のパラメータ、寸法、材料および構成は、本発明の教示が使用される特定の用途に依存することを容易に理解する。当業者は、本明細書中に記載される本発明の特定の実施例の多くの等価物を認識するか、または、慣用的に過ぎない実験を用いて確認し得る。したがって、上述の実施形態は、例示として提示されたに過ぎず、添付の特許請求の範囲およびその等価物の範囲内で、本発明が具体的に記載された以外の方法で実施され得ることが理解されるべきである。本発明は、本明細書中に記載される個々の特徴、システム、物質および/または方法の各々に関する。さらに、このような特徴、システム、物質および/または方法が互いに矛盾しないという条件で、2以上のこのような特徴、システム、物質および/または方法の任意の組合せが、本発明の範囲内に包含される。

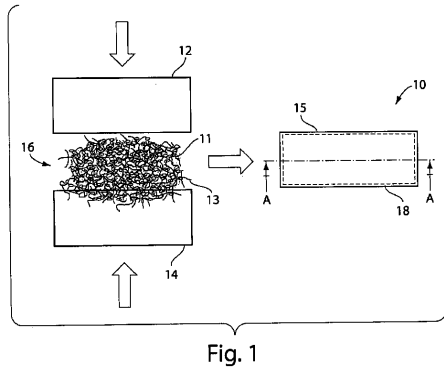
【0080】

特許請求の範囲において(ならびに、上記の明細書において)、「含む(comprising)」、「含む(including)」、「有する(carrying)」、「有する(having)」、「含む(containing)」、「~からなる(composed of)」、「~から作製される(made of)」、「~から形成される(formed of)」、「含む(involving)」などのような、全ての移行句または包含性の句(phrases of inclusion)は、オープンエンド(open-ended)であること、すなわち、「~を含むがこれらに限定されない(including but not limited to)」を意味し、したがって、その後列挙される項目およびその等価物、ならびに、追加の項目を包含するものと解釈される。移行句または包摂句「~からなる(consisting of)」および「本質的に~からなる(consisting essentially of)」のみが、それぞれ、閉ざされた(closed)句または半分閉ざされた(semi-closed)句として解釈されるべきである。不定冠詞「a」および「an」は、明細書および特許請求の範囲において本明細書中で使用される場合、明確にそうでないと示されない限り、「少なくとも1つ」を意味するものと理解されるべきである。

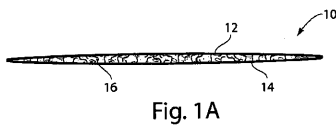
【0081】

本明細書中で引用される全ての参考文献は、特許および出願公開を含めて、本明細書中に参考として援用される。本明細書と、本明細書中で参考として援用されるか、および/もしくは、本明細書中で言及された文献とが、対立する開示、および/もしくは、矛盾する専門用語の使用を含む場合、ならびに/または、これらの援用される/言及される文献が、本明細書中で使用もしくは規定されるものと異なる用語を使用もしくは規定する場合には、本明細書が優先される。

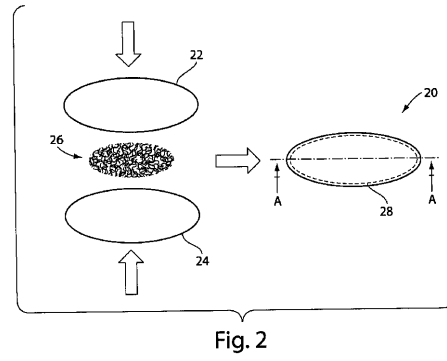
【図 1】



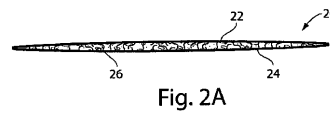
【図 1 A】



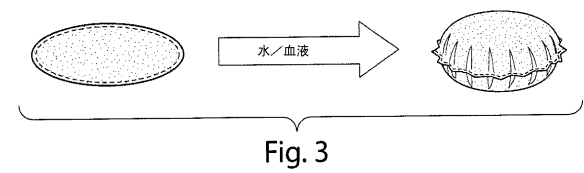
【図 2】



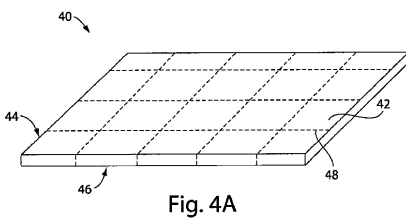
【図 2 A】



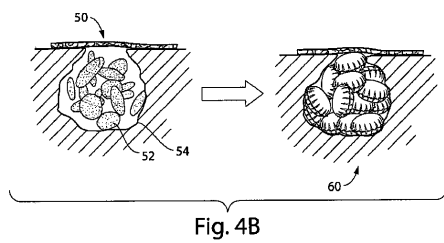
【図 3】



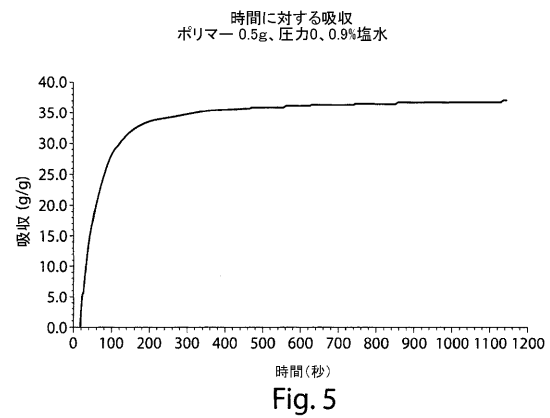
【図 4 A】



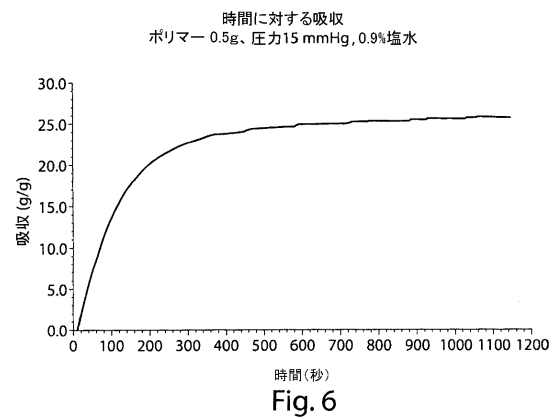
【図 4 B】



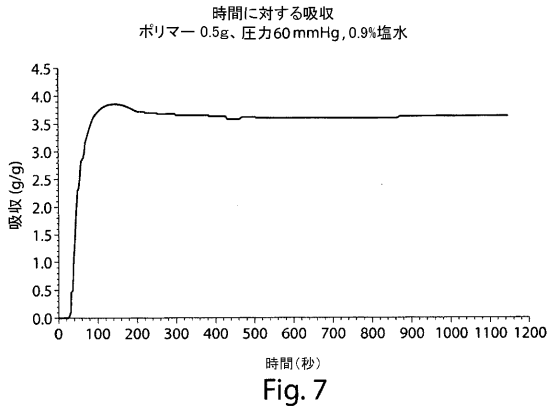
【図 5】



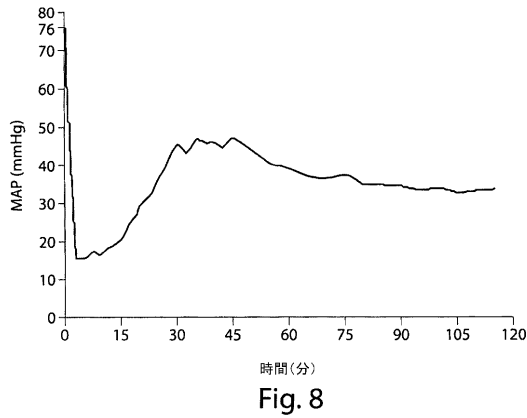
【図 6】



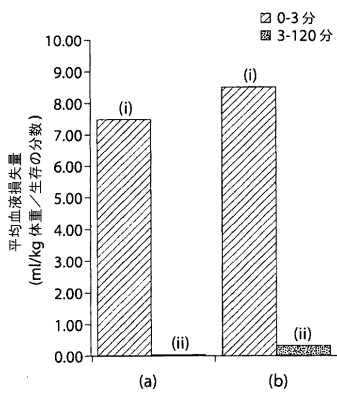
【 図 7 】



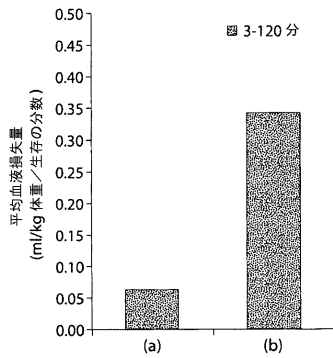
【 図 8 】



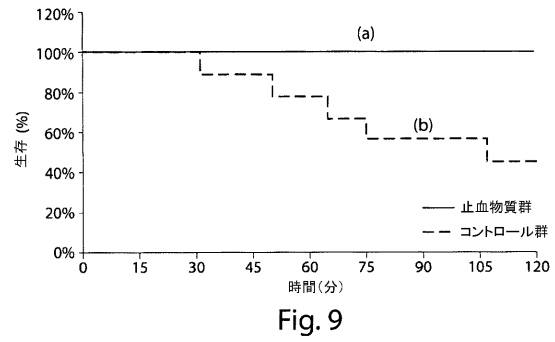
【 図 1 1 】



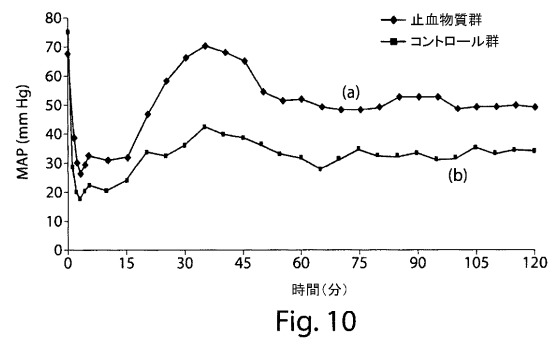
【 図 1 2 】



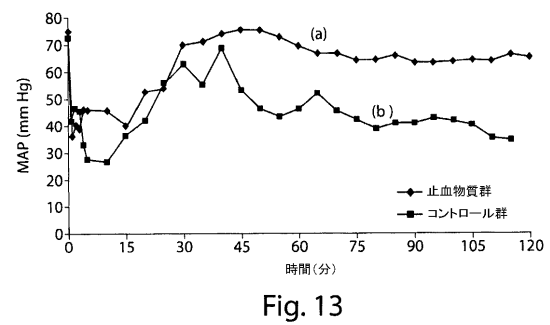
【 図 9 】



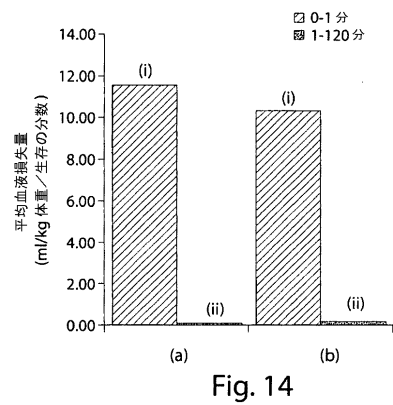
【 図 1 0 】



【 図 1 3 】



【 図 1 4 】





【図 15】

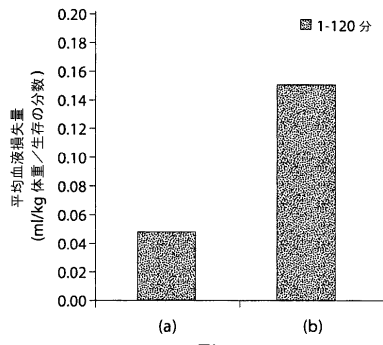


Fig. 15

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/017753
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61L15/24 A61F13/15 A61L15/60 B32B5/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L A61F B32B Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, COMPENDEX		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/013715 A1 (WNEK GARY [US] ET AL) 22 January 2004 (2004-01-22) cited in the application paragraph [0024] paragraph [0077]; figure 12 paragraph [0045]; table 2	1-47
X	US 2004/005350 A1 (LOONEY DWAYNE LEE [US] ET AL) 8 January 2004 (2004-01-08)  claim 1	1,7, 19-21, 28,40-42
A	US 4 957 795 A (RIEDEL JOHN E [US]). 18 September 1990 (1990-09-18) column 3, line 12 - line 18	1-47
A	US 5 998 032 A (HANSEN MICHAEL R [US] ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) the whole document	1-47
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  8 May 2008		Date of mailing of the international search report  20/05/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Kaufmann, Doris

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2007/017753

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004013715	A1	22-01-2004	NONE	
US 2004005350	A1	08-01-2004	NONE	
US 4957795	A	18-09-1990	NONE	
US 5998032	A	07-12-1999	NONE	

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 デ ルイス , ハビアー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02141, ケンブリッジ, キャナル パーク 6,  
アパートメント 510

(72)発明者 セーラ, マルコ

イタリア国 ルッカ, マッサ マシナイア 55060, ヴィア ディ ティグリオ 342  
ア

(72)発明者 サザーランド, ティモシー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ゴア ストリート 92ビ  
ー

(72)発明者 スン, リーピン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01845, ノース アンドーバー, ピーターソン ロ  
ード 35

Fターム(参考) 4C081 AB13 AC03 BA11 CA081 DA11 DB02