



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 19 319 T2** 2008.01.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 414 370 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 19 319.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/20022**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 744 588.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/007845**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.06.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.01.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.05.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **04.04.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61F 2/02** (2006.01)
A61K 38/39 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
908464 17.07.2001 US

(73) Patentinhaber:
**Baxter Healthcare S.A., Zürich, CH; Baxter
International Inc., Deerfield, Ill., US**

(74) Vertreter:
**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:
**QIAN, Zhen, Fremont, CA 94555, US; OSAWA,
Edward A., San Francisco, CA 94112, US; REICH,
Cary J., Los Gatos, CA 95030, US**

(54) Bezeichnung: **TROCKENE HÄMOSTATISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN UND VERFAHREN ZU IHRER HER-
STELLUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG****1. Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich allgemein auf Collagen und Collagen-abgeleitete Zusammensetzungen und Verfahren zu deren Herstellung. Insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung einer trockenen vernetzten Gelatine oder eines anderen Collagens oder einer Collagen-abgeleiteten Zusammensetzung, die Wasser bei einer erhöhten Rate absorbieren kann.

[0002] Fusion Medical Technologies, Inc., Veräußerer der vorliegenden Anmeldung, stellt eine hämostatische Zusammensetzung unter dem Handelsnamen FloSeal® her. Das FloSeal®-Produkt ist in einer Verpackung erhältlich, die zwei Spritzen umfaßt. Die erste Spritze ist mit Körnchen von vernetzter Rindergelatine gefüllt, die mit einer Pufferlösung vorhydratisiert sind. Das Gelatinehydrogel enthält etwa 85 Gew.-% Wasser und liegt in Form eines fließfähigen Hydrogels vor. Direkt vor der Verwendung in dem Operationssaal wird Thrombin in wässriger Kochsalzlösung mit dem Gelatinehydrogel gemischt. Das Thrombin wird in Kochsalzlösung vorbereitet und in eine zweite Spritze aufgezogen, und die Spritzen werden miteinander verbunden, was das Mischen von Thrombin und der Gelatine ermöglicht.

[0003] Es ist festgestellt worden, daß das resultierende Gemisch der Gelatinehydrogelkörnchen und Thrombin ein stark wirksamer hämostatischer Versiegler ist, wenn er auf eine blutende Stelle aufgebracht wird. Typischerweise wird der Versiegler durch die Spritze, in der er gemischt worden ist, auf die blutende Stelle aufgebracht. Blut wird durch das resultierende Bett aus Hydrogelkörnchen perkoliert, und das Thrombin reagiert mit Fibrinogen im Blut unter Bildung eines Fibringerinnsels um die Gelatine herum, wodurch die blutende Stelle versiegelt wird.

[0004] Obwohl es stark wirksam ist, weist das vorliegende FloSeal®-Produkt eine begrenzte Haltbarkeit auf. Es wird angenommen, daß die Stabilität der Gelatine durch die Hydrolyse des verpackten Hydrogels verringert wird. Um den möglichen hydrolytischen Abbau zu begrenzen, wird das FloSeal®-Produkt normalerweise in einer temperaturgeschützten Verpackung versendet.

[0005] Aus diesen Gründen wäre es wünschenswert, verbesserte hämostatische Versiegelungszusammensetzungen des Typs bereitzustellen, die ein Collagen, Gelatine oder anderes Collagen-abgeleitetes Hydrogel mit einer Thrombin-enthaltenden wässrigen Lösung kombinieren. Insbesondere wäre es wünschenswert, diese Zusammensetzungen in einer Form bereitzustellen, die gegen den hydrolytischen Abbau resistent ist, und die daher eine längere Haltbarkeit aufweisen würde. Es wäre besonders wünschenswert, verbesserte Zusammensetzungen mit sowohl vergleichbarer hämostatischer Aktivität für das vorliegende FloSeal®-Produkt als auch längeren Haltbarkeiten bereitzustellen. Diese Zusammensetzungen wären sehr nützlich, wenn sie für die anschließende Verwendung schnell rehydratisiert werden könnten, typischerweise so, daß sie durch eine Spritze ausgestoßen werden können. Zumindest einige dieser Gegenstände werden durch die hierin nachstehend beschriebenen Erfindungen erfüllt.

2. Beschreibung des Standes der Technik

[0006] Das FloSeal®-Produkt, erhältlich von Fusion Medical Technologies, Inc., wird in Hood et al., Efficacy of Topical Hemostat FloSeal™ in Vascular Surgery beschrieben, eine Zusammenfassung, belegt durch Fusion Medical Technologies, Inc., die im September 1999 veröffentlicht wurde. Patente, die das FloSeal®-Produkt abdecken, umfassen US-Patente Nr. 6,063,061 und 6,066,325. Ein Doppelspritzensystem, geeignet zum Mischen und Abgeben eines Collagens, einer Gelatine oder einer anderen Collagen-abgeleiteten Komponente und einer Thrombinkomponente des FloSeal™-Produkts, wird in US-Patent Nr. 5,908,054 beschrieben.

KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt verbesserte hämostatische Versiegelungszusammensetzungen, Verfahren zur Herstellung dieser verbesserten Zusammensetzungen und Kits, die die verbesserten Zusammensetzungen umfassen, bereit. Die Verfahren und Zusammensetzungen werden für die Bereitstellung von Hämostase an blutenden Stellen besonders nützlich sein, einschließlich chirurgischen blutenden Stellen, traumatischen blutenden Stellen und dergleichen. Eine exemplarische Verwendung der Zusammensetzungen kann die Versiegelung des Gewebesystems über einer Blutgefäßpenetration, die für die Gefäßkatheterung erzeugt

wurde, sein.

[0008] Die Zusammensetzungen umfassen ein trockenes vernetztes Gelatinepulver, das für die schnelle Rehydratation hergestellt wurde. Das Gelatinepulver umfaßt bevorzugt relativ große Teilchen, ebenso bezeichnet als Fragmente oder Untereinheiten, wie in US-Patent Nr. 6,063,061 und 6,066,325 beschrieben. Eine bevorzugte Teilchengröße wird in dem Bereich von 150 µm bis 750 µm liegen, aber Teilchengrößen außerhalb dieses bevorzugten Bereiches können unter vielen Umständen Verwendung finden. Die trockenen Zusammensetzungen werden ebenso eine signifikante „Gleichgewichtsquellung“ zeigen, wenn sie einem wässrigen Rehydrationsmedium ausgesetzt werden. Bevorzugt wird die Quellung in dem Bereich von 400 % bis 1000 % liegen, aber kann außerhalb dieses Bereiches liegen, wie in den oben zitierten Patenten dargestellt. Die „Gleichgewichtsquellung“ kann durch Subtrahieren des Trockengewichts des Gelatinehydrogelpulvers von seinem Gewicht, wenn es vollständig hydratisiert und daher vollständig gequollen ist, bestimmt werden. Die Differenz wird dann durch das Trockengewicht geteilt und mit 100 multipliziert, um das Ausmaß der Quellung zu erhalten. Das Trockengewicht sollte nach dem Aussetzen des Materials einer erhöhten Temperatur für eine Zeit, die ausreichend ist, um im wesentlichen die gesamte restliche Feuchtigkeit zu entfernen, beispielsweise zwei Stunden bei 120 °C, gemessen werden. Die Gleichgewichtshydratation des Materials kann durch Eintauchen des Trockenmaterials in ein geeignetes Rehydrationsmedium, wie wässrige Kochsalzlösung, für einen Zeitraum, der ausreichend ist, damit der Wassergehalt konstant wird, typischerweise von 18 bis 24 Stunden, bei Raumtemperatur erreicht werden.

[0009] Die trockenen vernetzten Gelatinepulver der vorliegenden Erfindung werden normalerweise etwas Restfeuchte aufweisen, aber werden ausreichend trocken sein, daß sie die gewünschte Stabilität und verlängerte Haltbarkeit erreichen. Typischerweise werden die trockenen Zusammensetzungen einen Feuchtigkeitsgehalt unter 20 Gew.-% oder weniger, bevorzugt einen Feuchtigkeitsgehalt in dem Bereich von 5 Gew.-% bis 15 Gew.-%, aufweisen. Um die Trockenheit zu halten, werden die Zusammensetzungen typischerweise in einer Weise verpackt, die geeignet ist, um das Eindringen von Feuchtigkeit zu verhindern, wie ausführlich in Verbindung mit den Kits der vorliegenden Erfindung beschrieben.

[0010] In einem speziellen Aspekt der vorliegenden Erfindung werden Zusammensetzungen vernetzte Gelatinepulver mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 20 Gew.-% oder weniger umfassen, wobei das Pulver in Gegenwart eines Rehydrationsmittels vernetzt wurde, so daß das Pulver eine wäßrige Rehydrationsrate aufweist, die mindestens 5 % höher ist als die Rehydrationsrate eines ähnlichen Pulvers, das ohne das Rehydrationsmittel hergestellt wurde. Die „Rehydrationsrate“ bedeutet definitionsgemäß hierin die Menge einer wäßrigen Lösung, typischerweise 0,9 Gew.-% Kochsalzlösung, die durch ein Gramm des Pulvers (Trockengewichtsbasis) innerhalb von dreißig Sekunden absorbiert wird, ausgedrückt als g/g. Spezielle Techniken zum Messen dieser Rate werden hierin nachstehend in dem experimentellen Abschnitt beschrieben. Bevorzugte Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden eine Rehydrationsrate von mindestens 3 g/g, bevorzugt mindestens 3,5 g/g und oftmals 3,75 g/g oder höher aufweisen. Die Rehydrationsraten von ähnlichen Pulvern, die ohne die Rehydrationsmittels hergestellt wurden, liegen typischerweise unter drei, und die prozentuale Erhöhung der Rehydrationsrate wird normalerweise mindestens 5 %, bevorzugt mindestens 10 % und stärker bevorzugt mindestens 25 % oder höher sein.

[0011] Die trockenen vernetzten Gelatinepulver der vorliegenden Erfindung mit verbesserten Rehydrationsraten werden bevorzugt durch Herstellen der Pulver in Gegenwart von bestimmten Rehydrationsmitteln erhalten. Diese Rehydrationsmittel werden während der Herstellung der Pulver vorliegen, aber werden normalerweise aus den Endprodukten entfernt. Beispielsweise werden die Rehydrationsmittel, die bei etwa 20 % des Gesamtfeststoffgehalts vorliegen, typischerweise auf unter 1 Gew.-% in dem Endprodukt, oftmals unter 0,5 Gew.-% verringert. Exemplarische Rehydrationsmittel umfassen Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt mit einem Molekulargewicht von etwa 1000; Polyvinylpyrrolidon (PVP), bevorzugt mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 50.000 und Dextran, typischerweise mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 40.000. Es ist bevorzugt, mindestens zwei dieser Rehydrationsmittel einzusetzen, wenn die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, und stärker bevorzugt alle drei einzusetzen.

[0012] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung umfassen daher das Bereitstellen einer wäßrigen Lösung einer nicht-vernetzten Gelatine, kombiniert mit einem Rehydrationsmittel. Die nicht-vernetzte Gelatine wird typischerweise in einer wäßrigen Lösung bei 5 Gew.-% bis 15 Gew.-% vorliegen und die Rehydrationsmittel werden typischerweise von 5 Gew.-% bis 30 Gew.-% vorliegen, bezogen auf das Gewicht der Gelatine in der wäßrigen Lösung. Bevorzugt umfaßt das Rehydrationsmittel PEG bei 2,5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Gelatine, PVP bei 1,25 Gew.-% bis 20 Gew.-% und Dextran bei 1,25 Gew.-% bis 20 Gew.-%.

[0013] Die nicht-vernetzte Gelatine wird zusammen mit dem Rehydrationsmittel dann in einer Weise vernetzt, die geeignet ist, das Hydrogel zu bilden. Beispielsweise können polymere Moleküle unter Verwendung von bi- oder polyfunktionellen Vernetzungsmitteln vernetzt werden, die kovalent an zwei oder mehr Polymermolekülketten gebunden sind. Exemplarische bifunktionelle Vernetzungsmittel umfassen Aldehyde, Epoxide, Succinimide, Carbodiimide, Maleimide, Azide, Carbonate, Isocyanate, Divinylsulfon, Alkohole, Amine, Imidate, Anhydride, Halogenide, Silane, Diazoacetat, Aziridine und dergleichen. Alternativ kann die Vernetzung unter Verwendung von Oxidationsmitteln und anderen Mitteln, wie Periodaten, erreicht werden, die Seitenketten oder Komponenten an dem Polymer aktivieren, so daß sie mit anderen Seitenketten oder Komponenten unter Bildung der Vernetzungsbindungen reagieren können. Ein weiteres Vernetzungsverfahren umfaßt die Bestrahlung der Polymere mit beispielsweise gamma-Strahlung, um die Polymerketten zu aktivieren, damit die Vernetzungsreaktionen möglich sind. Dehydrothermale Vernetzungsverfahren können ebenso geeignet sein. Bevorzugte Verfahren zum Vernetzen von Gelatinemolekülen werden nachstehend beschrieben.

[0014] Exemplarische Verfahren zur Herstellung vernetzter Gelatinen sind folgendermaßen. Gelatine wird in einer wäßrigen Lösung unter Bildung eines nicht-vernetzten Hydrogels erhalten und suspendiert, typischerweise mit einem Feststoffgehalt von 1 bis 70 Gew.-%, normalerweise von 3 bis 10 Gew.-%. Die Gelatine wird vernetzt, typischerweise indem sie entweder Glutaraldehyd (z. B. 0,01 bis 0,05 Gew.-% über Nacht bei 0 °C bis 15 °C in wäßrigem Puffer), Natriumperodat (z. B. 0,05 M, gehalten bei 0 °C bis 15 °C für 48 Stunden) oder 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid („EDC“) (z. B. 0,5 bis 1,5 Gew.-% über Nacht bei Raumtemperatur) ausgesetzt oder indem sie etwa 0,3 bis 3 Megarad gamma- oder Elektronenstrahlung ausgesetzt wird. Alternativ können Gelatineteilchen in einem Alkohol, bevorzugt Methylalkohol oder Ethylalkohol, bei einem Feststoffgehalt von 1 Gew.-% bis 70 Gew.-%, normalerweise 3 Gew.-% bis 10 Gew.-% suspendiert werden und vernetzt werden, indem sie einem Vernetzungsmittel, typischerweise Glutaraldehyd (z. B. 0,01 bis 0,1 Gew.-% über Nacht bei Raumtemperatur), ausgesetzt werden. In dem Fall von Aldehyden sollte der pH von etwa 6 bis 11, bevorzugt von 7 bis 10 gehalten werden. Wenn die Vernetzung mit Glutaraldehyd erfolgt, werden die Vernetzungen über Schiff-Basen gebildet, die durch die anschließende Reduktion stabilisiert werden können, beispielsweise durch die Behandlung mit Natriumtetrahydridoborat. Nach der Vernetzung können die resultierenden Körnchen in Wasser gewaschen und gegebenenfalls in einem Alkohol gespült und getrocknet werden. Die resultierenden trockenen Pulver können dann in die Applikatoren der vorliegenden Erfindung geladen werden, wie hierin nachstehend ausführlicher beschrieben.

[0015] Nach der Vernetzung werden mindestens 50 Gew.-% des Rehydrationsmittels aus dem resultierenden Hydrogel entfernt. Normalerweise wird das Rehydrationsmittel durch Filtrierung des Hydrogels, gefolgt von Waschen des resultierenden Filterkuchens, entfernt. Diese Filtrations-/Waschschritte können ein oder mehrere weitere Male wiederholt werden, um das Produkt auf einen gewünschten Gehalt zu reinigen, und mindestens 50 Gew.-% des Rehydrationsmittels zu entfernen, bevorzugt mindestens 90 Gew.-% des Rehydrationsmittels, das ursprünglich vorlag, zu entfernen.

[0016] Nach der Filtration wird die Gelatine getrocknet, typischerweise durch Trocknen des Endfilterkuchens, der hergestellt wurde. Der getrocknete Filterkuchen kann dann zerbrochen oder zerkleinert werden, um das vernetzte Pulver mit einer Teilchengröße in den oben dargestellten gewünschten Bereichen herzustellen.

[0017] Kits gemäß der vorliegenden Erfindung werden einen ersten Behälter umfassen, der das trockene vernetzte Gelatinepulver der vorliegenden Erfindung enthält, wie oben beschrieben. Die Kits werden ferner einen zweiten Behälter umfassen, der ein wäßriges Rehydrationsmedium enthält, typischerweise eine Kochsalzlösung oder andere wäßrige Lösung, umfassend Thrombin, das mit der Gelatine gemischt werden soll, wenn die Gelatine rehydratisiert wird. Die Behälter können in jeder Form vorliegen, aber werden bevorzugt in Form von Spritzen vorliegen, die das Mischen der trockenen Gelatine mit dem Rehydrationsmedium ermöglichen.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0018] [Fig. 1](#) veranschaulicht ein Kit, das gemäß den Prinzipien der vorliegenden Erfindung konstruiert ist.

BESCHREIBUNG DER SPEZIELLEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0019] Die folgenden Beispiele werden zur Illustration dargestellt.

Beispiel 1: Herstellung von Gelatinepulver

[0020] Streifen von Rinderlederhaut wurden in einer Natriumhydroxidlösung mit einer Konzentration von 1 M

bis 2 M für 1 h bei Raumtemperatur suspendiert, mit Phosphorsäure neutralisiert und gespült. Die behandelten Streifen wurden dann in deionisiertem Wasser resuspendiert, auf pH 7 bis 8 eingestellt und auf 70 °C erhitzt. Ein Homogenisator wurde verwendet, um die Größe der Streifen weiter zu verringern. Nach 1 h bei 70 °C war die Lederhaut größtenteils zu Gelatine solubilisiert. Die Menge an Lederhaut wurde so gewählt, daß der Feststoffgehalt der resultierenden Gelatinelösung ungefähr 3 bis 10 Gew.-%, typischerweise 7 bis 10 Gew.-% betrug. Die Lösung wurde als dünne Schichten auf Teflon®-beschichtete Metallschalen gegossen, getrocknet und zerkleinert, wodurch Gelatinepulver gebildet wurde.

Beispiel 2: Herstellung von „modifiziertem Gelatinepulver“

[0021] Rehydrationsmittel (Tabelle 1) wurden in 500 ml 50-°C-warmem deionisiertem Wasser gelöst und dann wurde ein Teil des Rinder-abgeleiteten Gelatinepulvers, hergestellt wie in Beispiel 1, zu der Lösung zugegeben. Die Endkonzentration der Gelatine in der Lösung wurde so gewählt, daß sie ungefähr 8 Gew.-% (Masse-gelatinepulverbasis) betrug, und die Gesamtmenge der Rehydrationsmittel in der Lösung wurde wie in den Beispielen 9 bis 44 (Tabellen 1 und 2) gewählt. Nachdem sich die Gelatine gelöst hat, wurde die Lösung in Teflon®-beschichtete Metallschalen gegossen und getrocknet. Die getrocknete Gelatineschicht wurde zerkleinert, wodurch „modifiziertes Gelatinepulver“ gebildet wurde.

[0022] Alternativ wurden Streifen von Rinderlederhaut in einer Natriumhydroxidlösung mit Konzentration von 1 M bis 2 M für 1 h bei Raumtemperatur suspendiert, mit Phosphorsäure neutralisiert und gespült. Die behandelten Streifen wurden dann in deionisiertem Wasser resuspendiert, auf pH 7 bis 8 eingestellt und auf 70 °C erhitzt. Ein Homogenisator wurde verwendet, um die Größe der Streifen weiter zu verringern. Nach 1 h bei 70 °C war die Lederhaut größtenteils zu Gelatine solubilisiert. Die Menge an Lederhaut wurde so gewählt, daß der Feststoffgehalt der resultierenden Gelatinelösung ungefähr 3 bis 10 Gew.-%, typischerweise 7 bis 10 Gew.-%, betrug. Die Mengen an Rehydrationsmittel wurden wie in den Beispielen 9 bis 44 (Tabellen 1 und 2) gewählt, und wurden dann zu der Gelatinelösung zugegeben, entweder in fester Form oder gelöst in einem kleinen Volumen an Wasser. Die Lösung wurde zu dünnen Schichten auf Teflon®-beschichtete Metallschalen gegossen, getrocknet und zerkleinert, wodurch „modifiziertes Gelatinepulver“ gebildet wurde. Die Beispiele von mehreren Formulierungen für modifizierte Gelatine sind in den Tabellen 1 und 2 angegeben.

Beispiel 3: Herstellung von vernetztem Gelatinepulver aus „modifiziertem Gelatinepulver“

[0023] 600 ml 0,2 M Phosphatpuffer (pH $9,2 \pm 0,2$) wurden auf eine Temperatur unter 12 °C abgekühlt. 0,32 ml Glutaraldehyd (25 %) wurden zu der Pufferlösung zugegeben und dann wurden 20 g modifiziertes Gelatinepulver zugegeben, was zu einer Glutaraldehydkonzentration von 4000 ppm führte (Glutaraldehyd zu modifizierter Gelatine, Schüttgewichtsbasis). Die Gelatine wurde in der Glutaraldehydlösung mit einem Rühranker suspendiert. Der pH von jeder der Suspensionen wurde auf einen Bereich von $9,2 \pm 0,2$ eingestellt und dann bei einer Temperatur von 9 bis 12 °C und pH von $9,2 \pm 0,2$ über 19 Stunden gehalten.

[0024] Die Suspension wurde filtriert und der Filterkuchen wurde mit deionisiertem Wasser durch vollständiges Abdecken des Filterkuchens mit deionisiertem Wasser dreimal gewaschen und dann konnte das Vakuum das Spülwasser durch den Kuchen ziehen. Der Filterkuchen wurde in dem Trichter während jeder Spülung belassen.

[0025] 0,2 g NaBH_4 wurden in 600 ml 25 mM Phosphatpuffer, pH $7,4 \pm 0,2$, in einem Becherglas gelöst. Der obige Filterkuchen wurde in der NaBH_4 -Lösung bei Raumtemperatur (etwa 22 °C) für 3 Stunden suspendiert, dann filtriert, um die Flüssigkeit zu entfernen.

[0026] Der Filterkuchen wurde dann in 600 ml Pufferlösung bei Raumtemperatur (etwa 22 °C) für 30 Minuten suspendiert und nochmals filtriert. Der Puffer bestand aus Natriumphosphat (zweiwertigem wasserfreiem und einwertigem Monohydrat) und Natriumascorbat. Das obige Verfahren wurde zweimal wiederholt, um sicherzustellen, daß das entsprechende Verhältnis von Salzen zu Gelatine vorlag, um die gewünschte Pufferzusammensetzung bei der Rekonstitution zu bilden. Der Filterkuchen wurde getrocknet, dann mit einem Waring-Blender zerkleinert, was zu einem „vernetzten Gelatinepulver“ führte.

[0027] Dieses Verfahren wurde ebenso verwendet, um vernetztes Gelatinepulver aus unmodifiziertem Gelatinepulver herzustellen; das heißt, Gelatine, zu der keine Rehydrationsmittel während der Herstellung zugegeben wurden.

Beispiel 4: Herstellung von bestrahltem Produkt aus vernetztem Gelatinepulver

[0028] Etwa 800 mg (Schüttgewicht) des vernetzten Gelatinepulvers, hergestellt wie in Beispiel 2, wurden in jede der mehreren 5-cm³-Spritzen gegeben. Die Spritzen, die das Pulver enthielten, wurden mit gamma-Strahlung bei Umgebungstemperatur sterilisiert.

Beispiel 5: Verwendung des Produktes als ein Hämostatikum

[0029] Eine Spritze des Produktes, enthaltend ungefähr 0,8 g bestrahltes vernetztes Gelatinepulver, wurde aus modifiziertem Gelatinepulver vorbereitet. Das modifizierte Gelatinepulver wurde wie in Beispiel 2 hergestellt. Die modifizierte Gelatine wurde weiter vernetzt und wie in den Beispielen 3 und 4 bestrahlt. Das Produkt wurde mit 4 ml einer Kochsalzlösung, enthaltend etwa 1000 Einheiten von Rinderthrombin pro Milliliter, gemischt. Das Mischen wurde mittels Vor- und Zurückleiten zwischen zwei Spritzen erreicht, die mit einem Doppelbuchsen-Durchgangs-Luer-Konnektor (female-female straight-through Luer connector) verbunden waren. Das Pulver in der Spritze wurde hydratisiert, wenn es mit der Thrombinlösung gemischt wurde, was Hydrogelkörnchen bildete.

[0030] Eine quadratische Läsion, ungefähr 1 cm × 1 cm × 0,2 cm tief, wurde auf der Leber eines auf dem Bauernhof aufgezogenen Schweins erzeugt. Das Schwein wurde der Gerinnungshemmung mit Heparin unterzogen, so daß seine aktivierte Gerinnungszeit (ACT) das drei- bis fünffache seines Grundwertes war, und die Läsion blutete frei vor der Behandlung. Nach etwa 30 Sekunden ab Beginn des Mischens wurden ungefähr 2 ml des hydratisierten Pulvers aus der Spritze auf die Läsion gespritzt und dort unter Kompression für zwei Minuten gehalten. Nachdem die Kompression entfernt wurde, wurde die behandelte Läsion hinsichtlich des Blutens bei 3 min, 10 min und 50 min nach der Aufbringung beobachtet. Es wurde aus der behandelten Läsion bei der 3minütigen und 10minütigen Beobachtung keine Blutung beobachtet. Nach der 10minütigen Beobachtung wurde die behandelte Läsion mit Kochsalzlösung ausgespült. Während überschüssiges Material entfernt wurde, wurde keine Rezidivblutung beobachtet. Bei 50 min nach der Aufbringung wurde die Läsion erneut beobachtet und es wurde keine Blutung gesehen.

Beispiel 6: Bestimmung der Rehydrationsrate eines Pulvers

[0031] Die „Rehydrationsrate“ eines Pulvers wurde folgendermaßen gemessen. Das Pulver, gepackt in eine 5-cm³-Spritze, wurde mit einer Spritze, enthaltend ein Volumen an wäßriger Lösung, mittels Führen zwischen den zwei Spritzen, die mit einem Luer-Verbindungselement verbunden sind, für 30 Sekunden gemischt. Das Volumen der wäßrigen Lösung wurde so gewählt, daß es im Überschuß zu dem, was erwartungsgemäß in 30 Sekunden absorbiert werden könnte, vorlag. Typischerweise wurden 0,8 g (Schüttgewicht) Pulver mit 3 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung gemischt. Das resultierende Gemisch wurde dann direkt filtriert, wodurch jegliche nicht absorbierte Flüssigkeit entfernt wurde. Das nasse filtrierte Material wurde gewogen, dann in einem 120-°C-Ofen für zwei Stunden getrocknet und erneut gewogen. Diese Messung ergab die Gesamtmenge an Wasser, die aus dem nassen Material entfernt wurde, und das Gewicht des trockenen Pulvers. Die Menge an Wasser, die durch das Pulver absorbiert worden ist, wurde dann, nachdem eine kleine Korrektur in bezug auf die Restfeuchte, die in dem ursprünglichen Pulver vorlag, vorgenommen wurde, berechnet. Die „Rehydrationsrate“ wurde als die Masse an Kochsalzlösung angegeben, die pro Gramm Trockengewicht an Pulver in dem 30-Sekunden-Intervall absorbiert wurde.

[0032] Bei der nachstehenden Berechnung wurden die Fraktionsfeststoffe des Massepulvers („S“) unabhängig durch Trocknen des Massepulvers bei 120 °C für 2 h und Wegen des Pulvers vor und nach dem Trocknen gemessen. Der Wert von S wird durch folgendes angegeben:

$$S = \frac{\text{Gewicht nach Trocknung bei 120 °C, 2 h}}{\text{Gewicht vor Trocknung}}$$

[0033] Rehydrationsratenberechnung:

- A: anfängliches Gewicht der Schale und des Filterpapiers
- B: Gewicht der Schale, des Filterpapiers und des hydratisierten Pulvers
- C: Gewicht der Schale, des Filterpapiers und der Probe nach der Trocknung im Ofen
- S: Feststofffraktion der Pulvermasse, die ursprünglich in der Spritze vorlag
- M: Gramm an Kochsalzlösung, absorbiert pro Gramm Pulver (Trockengewicht) während des Mischens („Absorptionsrate“)

$$M = \frac{(B-A)-(C-A)/S}{(C-A)}$$

Beispiel 7: Bestimmung der Rehydrationsrate und physikalischen Eigenschaften für mehrere Chargen an Pulverprodukt

[0034] Die Tabellen 1 und 2 zeigen die Ergebnisse der Rehydrationsratenmessungen, durchgeführt an einer bis mehreren Chargen an Pulverprodukt (Beispiele 9 bis 23). Diese wurden unter Verwendung der Verfahren hergestellt, wie für die Beispiele 1, 2, 3 und 4. Außer in den Beispielen 9 und 17 wurden diese aus modifizierten Gelatinen hergestellt, die mit verschiedenen Anteilen von Gelatine und den folgenden Rehydrationsmitteln hergestellt wurden: Polyethylenglycol (PEG), mittleres Molekulargewicht 1000; Polyvinylpyrrolidon (PVP), „k-30“-Bezeichnung, entspricht einem mittleren Molekulargewicht von etwa 50.000; und Dextran, mittleres Molekulargewicht 40.000.

[0035] Es geht hervor, daß die Verwendung von mehreren unterschiedlichen Kombinationen von Gelatine und Rehydrationsmitteln zu einem Pulverprodukt führen kann, daß mehr wäßrige Kochsalzlösung in 30 Sekunden pro Gramm Pulver als das Pulverprodukt aus Gelatine absorbiert, zu dem keine Rehydrationsmittel zugegeben worden sind. Es ging ebenso hervor, daß die Kombination von Gelatine, PEG, PVP und Dextran bei einem Schüttgewichtsverhältnis von 80:10:5:5 in der modifizierten Gelatine (Beispiel 10) ein Pulverprodukt erzeugt, das etwa 33 % mehr Kochsalzlösung pro Gramm in 30 Sekunden als das Pulverprodukt aus der unmodifizierten Gelatine absorbiert.

[0036] Tabelle 1 gibt ebenso Werte für andere physikalische Eigenschaften, die für die Pulverproduktchargen bestimmt wurden. Der „prozentuale Feststoffgehalt“ wurde durch Wiegen des Pulvers vor und nach dem Trocknen bei 120 °C für zwei Stunden, um die Restfeuchte zu vertreiben, bestimmt. Die „DSC-Peaktemperatur“ bezieht sich auf die Temperatur, bei der sich ein Peak in einem Thermogramm einer Differentialscanningkalorimetrie-Messung, durchgeführt von 1 bis 70 °C, zeigt. Die „Gleichgewichtsquellung“ wurde durch Suspendieren des Pulvers in einem Überschuß an Kochsalzlösung für mindestens 18 h bei Raumtemperatur bestimmt. Das hydratisierte Pulver wurde gewogen, um sein „Gleichgewichtsnaßgewicht“ zu bestimmen, und bei 120 °C für zwei Stunden getrocknet und erneut gewogen, um sein „Trockengewicht“ zu bestimmen. Die Gleichgewichtsquellung wird als

$$\text{Gleichgewichtsquellung (\%)} = 100 \% \times \frac{\text{Gleichgewichtsnaßgewicht} - \text{Trockengewicht}}{\text{Trockengewicht}}$$

angegeben.

[0037] Werte für die „mittlere Teilchengröße“ wurden durch Lichtstreuung in einem Coulter-LS-Teilchengrößenanalysator gemessen.

[0038] Aus den in Tabelle 1 dargestellten Daten geht hervor, daß die entsprechende Verwendung von Rehydrationsmitteln die Rehydrationsrate des Pulverproduktes ohne signifikante Veränderung anderer physikalischer Eigenschaften verändern kann.

Beispiel 8: Messung von Polyethylenglycol-, Polyvinylpyrrolidon- und Dextrangehalten in modifiziertem Gelatinepulver und in vernetztem Pulver

[0039] Ungefähr 50 mg modifizierte Gelatine oder 250 mg vernetztes bestrahltes Pulverprodukt wurden in 10 ml deionisiertem Wasser suspendiert und für 3 h bei 65 °C erhitzt. Die Proben wurden dann für 15 Minuten bei 2000 U/min zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde durch einen 0,45-µm-Gelman-Acrodisc-Filter filtriert, wobei der erste ml verworfen wurden. Die resultierende Probe wurde dann durch drei unterschiedliche Hochleistungsflüssigchromatographie-Verfahren (HPLC-Verfahren) analysiert, um Polyethylenglycol (PEG), Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Dextran in der Probe zu quantifizieren. Für PEG wurden 100 µl der Probe auf eine Waters-Ultrahydrogel-120-Säule, 7,8 × 300 mm, mit Vorsäule und Vorfilter, unter Verwendung von deionisiertem Wasser als die mobile Phase injiziert. Ein Brechungsindexdetektor wurde verwendet, um den Abfluß zu überwachen. Für PVP wurden 100 µl der Probe auf eine Phenomenex-KingsorbC18-5-µm-Säule, 4,6 × 150 mm, mit Vorsäule und Vorfilter, unter Verwendung eines Gradienten von Methanol und wäßrigem Natriumphosphat als die mobile Phase injiziert. Ein UV-Absorptionsdetektor wurde verwendet, um den Abfluß zu überwachen. Für Dextran wurden 100 µl der Probe auf eine Waters-Ultrahydrogel-Linear-Säule, 7,8 × 300 mm, mit Vorsäule und Vorfilter, unter Verwendung von 0,1 M Natriumphosphat, pH 7 und Acetonitril bei einem 90:10-Ver-

hältnis als die mobile Phase injiziert. Ein Brechungsindexdetektor wurde verwendet, um den Abfluß zu überwachen. Alle Säulen wurden auf 40 °C für die Analysen erhitzt. Die Grenze der Quantifizierung betrug etwa 0,1 Gew.-% (Probe) für PEG und PVP, 0,2 Gew.-% (Probe) für Dextran.

[0040] Modifizierte Gelatine wurde wie für Beispiel 2 hergestellt. Die modifizierte Gelatine wurde hinsichtlich PEG, PVP und Dextran in der oben beschriebenen Weise analysiert. Die Ergebnisse zeigten, daß PEG, PVP und Dextran bei 16 Gew.-%, 8 Gew.-% bzw. 3 Gew.-% (Masse) vorlagen. Die modifizierte Gelatine wurde anschließend der Vernetzung, Natriumtetrahydridoboratbehandlung und Spülung wie für Beispiel 3 unterzogen, um vernetztes modifiziertes Gelatinepulver zu bilden. Wenn dieses Pulver hinsichtlich PEG, PVP und Dextran durch HPLC in der oben beschriebenen Weise analysiert wurde, lag der Gehalt von jedem der drei Rehydrationsmittel unter der Grenze der Quantifizierung.

Beispiel 9: Pulverprodukt ohne Rehydrationsmittel

[0041] Nicht modifizierte Gelatine – das heißt, Gelatine, zu der Verarbeitungshilfsmittel nicht zugegeben wurden – wurde aus Rinderlederhautstreifen wie in Beispiel 1 hergestellt und wie in Beispiel 3 vernetzt. Die vernetzte unmodifizierte Gelatine wurde dann in Spritzen gepackt und wie in Beispiel 4 gamma-bestrahlt. Die physikalischen Eigenschaften des resultierenden Produktes wurden wie in den Beispielen 6 und 7 gemessen und sind in Tabelle 1 angegeben.

Beispiele 10 bis 23: Pulverprodukt mit Rehydrationsmitteln

[0042] Chargen von modifizierter Gelatine wurden wie in Beispiel 2 aus Gelatinepulver oder Lederhautstreifen und aus ein, zwei oder drei Rehydrationsmitteln hergestellt. Tabelle 1 gibt den Anteil an Massegelatine und verwendeten Rehydrationsmitteln an. Die modifizierte Gelatine wurde dann wie in Beispiel 3 vernetzt. Außer in Beispiel 17 waren die verwendeten Rehydrationsmittel aus der folgenden Liste: Polyethylenglycol (PEG) mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 1000; Polyvinylpyrrolidon (PVP), „k-30“-Bezeichnung, mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 50.000; und Dextran mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 40.000. In Beispiel 17 wurde PEG mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 400 verwendet. Die vernetzte modifizierte Gelatine wurde dann in Spritzen gepackt und wie in Beispiel 4 gamma-bestrahlt. Die physikalischen Eigenschaften des resultierenden Pulverproduktes aus jeder dieser Präparate wurden wie in den Beispielen 6 und 7 gemessen und in Tabelle 1 angegeben. Die mit der Formulierung für Beispiel 10 angegebenen Daten sind der Durchschnitt und die Standardabweichung von neun Chargen, hergestellt gemäß dieser Formulierung.

Beispiele 24 bis 44: Pulverprodukt mit verschiedenen Rehydrationsmitteln

[0043] Chargen von modifizierter Gelatine wurden wie in Beispiel 2 aus Gelatinepulver oder Lederhautstreifen und aus einem von mehreren Rehydrationsmitteln hergestellt. Tabelle 2 gibt die Identität und Konzentration des verwendeten Rehydrationsmittels in jeder Charge als das Verhältnis von Gelatineschüttgewicht zu Rehydrationsmittel und als ein Prozentsatz des gesamten löslichen Stoffes an, der verwendet wird, um die modifizierte Gelatine herzustellen. Die modifizierte Gelatine wurde dann wie in Beispiel 3 vernetzt. Die vernetzte modifizierte Gelatine wurde dann in Spritzen gepackt und wie in Beispiel 4 gamma-bestrahlt. Die physikalischen Eigenschaften des resultierenden Pulverproduktes von jedem dieser Präparate wurden wie in den Beispielen 6 und 7 gemessen und in Tabelle 2 angegeben. Die Daten für die Formulierung von Beispiel 9 werden in Tabelle 2 zum Vergleich angegeben.

TABELLE 1

	Charge	Zielschüttgewichtsprozent in modifizierter				Eigenschaften des Pulverprodukts nach der Vernetzung und gamma-Bestrahlung (Rehydrationsmittel größtenteils entfernt)				
		Gelatine (Schüttgewicht)	PEG MW = 1000 D	PVP MW ~ 50.000 D	Dextran MW = 40.000 D	% Feststoffe	DSC- Peaktemp. (°C)	Gleichgewichtswichtung (%)	mittlere Teilchengröße (µm)	Rehydration*
keine Rehydrationsmittel zugegeben										
Beispiel 9	208-32	100	0	0	0	88,6	41,3	551	440	2,85
bevorzugte Zusammensetzung (Vierweg-Gemisch) Ø von 9 Chargen		80	10	5	5	87,6	42,1	595	423	3,79
Beispiel 10	Std.-Abweichung von 9 Chargen					1,0	1,4	43	65	0,15
Dreiweg-Gemische										
Beispiel 11	228-69-1	80	10	10	0	88,1	40,8	667	387	3,51
Beispiel 12	228-69-2	80	10	0	10	88,4	40,6	670	367	3,14
Beispiel 13	228-78	80	0	10	10	86,7	41,1	632	414	3,20
Gelatine-PEG-Gemische										
Beispiel 14	212-39-2	94	6	0	0	86,2	44,4	502	372	2,68
Beispiel 15	228-42-3	89	11	0	0	88,6	42,8	594	428	3,16
Beispiel 16	228-42-1	80	20	0	0	88,9	42,4	575	312	3,47
Beispiel 17	214-62-1	89	11**	0	0	87,1	40,7	599	406	3,11
Gelatine-PVP-Gemische										
Beispiel 18	228-38-3	94	0	6	0	88,2	42,2	567	399	3,26
Beispiel 19	228-38-2	89	0	11	0	88,3	41,0	605	422	3,44
Beispiel 20	228-38-1	80	0	20	0	88,6	42,4	596	401	3,52
Gelatine-Dextran-Gemische										
Beispiel 21	228-35-3	94	0	0	6	88,1	40,5	631	395	3,18
Beispiel 22	228-35-2	89	0	0	11	88,3	41,4	598	345	3,03
Beispiel 23	228-35-1	80	0	0	20	88,5	41,9	624	392	3,01

* Rehydrationsrate, definiert als Gramm Kochsalzlösung, absorbiert pro Gramm Pulverprodukt (Trockengew.) in 30 s

** PEG (MW = 400) verwendet anstelle von MW = 1000

TABELLE 2

	Charge	Rehydrationsmittel			Physikalische Eigenschaften				
		MW oder andere Bezeichnung	Masse-gelatine Gew.: Hilfsmittel	Konz. v. Verarbeitungsmittel in mod. Gelatine (Schütt-gew.-%)	% Feststoffe	DSC-Peaktemp. (°C)	Gleichgewichtslung (%)	mittlere Teilchengröße (µm)	Rehydrationsrate*
Beispiel 9	208-32	keine Rehydrationsmittel			88,6	41,3	551	440	2,85
Beispiel 24	214-11-1	n/a	4	20 %	85,5	43,4	483	653	2,19
Beispiel 25	214-11-2	n/a	8	11 %	86,4	43,4	529	421	2,62
Beispiel 26	214-11-3	n/a	16	6 %	86,5	43,0	543	398	2,35
Beispiel 27	214-44-1	Dextran 148000 D	4	20 %	85,5	nr	634	433	2,62
Beispiel 28	214-44-2	Dextran 148000 D	8	11 %	85,4	nr	607	453	2,57
Beispiel 29	214-44-3	Dextran 148000 D	16	6 %	85,5	nr	603	527	2,33
Beispiel 30	214-44-4	Dextran 148000 D	32	3 %	85,7	nr	531	491	2,37
Beispiel 31	228-35-4	Dextran 40000 D	32	3 %	84,5	41,4	633	380	2,59
Beispiel 32	214-50-1	PVP k-90	4	20 %	85,3	44,0	612	664	2,41
Beispiel 33	214-50-2	PVP k-90	8	11 %	85,6	44,3	538	581	2,71
Beispiel 34	214-50-3	PVP k-90	16	6 %	85,6	44,1	527	593	2,78
Beispiel 35	214-50-4	PVP k-90	32	3 %	86,1	43,0	597	538	2,76
Beispiel 36	214-53-4	PVP k-30	32	3 %	87,3	41,1	580	447	2,72
Beispiel 37	214-59-1	PEG 400	4	20 %	86,7	42,0	595	407	2,18
Beispiel 38	214-66-1	PEG 400	6	14 %	86,5	40,8	603	501	2,63
Beispiel 39	212-39-1	PEG 400	16	6 %	86,2	43,8	513	403	2,11
Beispiel 40	212-39-2	PEG 1000	16	6 %	86,2	44,4	502	372	2,68
Beispiel 41	214-59-3	PEG 8000	4	20 %	87,4	41,5	548	429	2,87
Beispiel 42	214-66-3	PEG 8000	6	14 %	86,9	41,4	581	426	3,80
Beispiel 43	214-62-3	PEG 8000	8	11 %	86,8	42,0	631	511	2,78
Beispiel 44	212-39-3	PEG 8000	16	6 %	86,4	44,6	546	518	2,72

nr = nicht angegeben, * Rehydrationsrate, definiert als Gramm Kochsalzlösung, absorbiert pro Gramm Pulverprodukt (Trockengew.) in 30 s

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines im wesentlichen trockenen vernetzten Gelatinepulvers, wobei das Verfahren umfaßt:
das Bereitstellen einer wäßrigen Lösung, umfassend eine nicht-vernetzte Gelatine, kombiniert mit mindestens einem Rehydrationsmittel,
das Vernetzen der Gelatine,
das Entfernen von mindestens 50 % (Gew./Gew.) des Rehydrationsmittels und das Trocknen der vernetzten Gelatine und Mahlen unter Erzeugung eines Pulvers mit einem Feuchtigkeitsgehalt von unterhalb 20 % (Gew./Gew.).
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das Rehydrationsmittel ein, zwei oder drei der Materialien, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Polyethylenglykol (PEG), Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Dextran, umfaßt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei das Rehydrationsmittel in einer Konzentration in dem Bereich von 5 Gew.- bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der in der wäßrigen Lösung vorliegenden Gelatine, vorliegt.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, wobei das Rehydrationsmittel PEG in von 2,5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, PVP in von 1,25 Gew.-% bis 20 Gew.-% und Dextran in von 1,25 Gew.-% bis 20 Gew.-% umfaßt.
5. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Vernetzen das Zugabe eines Vernetzungsmittels zu der Gelatinelösung umfaßt.
6. Verfahren gemäß Anspruch 5, wobei das Vernetzungsmittel Glutaraldehyd umfaßt.
7. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Entfernen von mindestens 50 % des Rehydrationsmittels das Filtern einer Suspension des vernetzten Pulvers in einem Lösungsmittel unter Erzeugung eines Filterkuchens und Waschen des Filterkuchens zur Entfernung des Rehydrationsmittels umfaßt.
8. Verfahren gemäß Anspruch 7, wobei das Waschen des Filterkuchens mindestens 90 % (Gew./Gew.) des Rehydrationsmittels, wie ursprünglich in dem Gelatine vorliegend, entfernt.
9. Verfahren gemäß Anspruch 7 oder 8, wobei das Trocknen das Trocknen des Filterkuchens nach dem Waschen umfaßt, wobei das Verfahren weiter das Trocknen des gemahlene Filterkuchens unter Erzeugung des trockenen gemahlene Gelatinepulvers umfaßt.
10. Zusammensetzung, umfassend vernetztes Gelatinepulver mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 20 % (Gew./Gew.) oder weniger, wobei das Pulver in der Gegenwart eines Rehydrationsmittels vernetzt worden ist, so daß das Pulver eine wäßrige Rehydrationsrate aufweist, welche mindestens 5 % höher als die Rehydrationsrate eines ohne das Rehydrationsmittel hergestellten, ähnlichen Pulvers ist.
11. Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, wobei das Pulver eine Rehydrationsrate aufweist, welche mindestens 10 % höher und gegebenenfalls mindestens 25 % höher als die Rehydrationsrate eines ohne das Rehydrationsmittel hergestellten, ähnlichen Pulvers ist.
12. Zusammensetzung, wie in Anspruch 10 oder 11, wobei das Rehydrationsmittel ein, zwei oder drei der Materialien, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Polyethylenglykol (PEG), Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Dextran, umfaßt.
13. Zusammensetzung, wie in einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei das Pulver eine mittlere Teilchengröße im Bereich von 150 µm bis 750 µm aufweist.
14. Zusammensetzung, wie in einem der Ansprüche 10 bis 13, wobei das Pulver eine Gleichgewichtsquelle in dem Bereich von 400 % bis 1.000 % aufweist.
15. Kit, umfassend:
einen ersten Behälter, der ein vernetztes Gelatinepulver gemäß einem der Ansprüche 12–14 enthält, und
einen zweiten Behälter, der ein wäßriges Rehydrationsmedium enthält.

16. Kit, wie in Anspruch 15, wobei der erste Behälter eine Spritze ist.

17. Kit, wie in Anspruch 16, wobei der zweite Behälter eine Spritze ist.

18. Kit, wie in einem der Ansprüche 15 bis 17, wobei das wäßrige Rehydrationsmedium Thrombin umfaßt.

19. Kit, wie in einem der Ansprüche 15 bis 18, weiter umfassend Instruktionen zur Verwendung des Ausführens eines Verfahrens zum Kombinieren des vernetzten Gelatinepulvers und des Rehydrationsmediums zur Erzeugung eines Thrombin-enthaltenden fragmentierten Gelatinehydrogels und zum Auftragen des Hydrogels auf eine Wundstelle.

20. Kit, wie in einem der Ansprüche 15 bis 19, weiter umfassend eine Verpackung, welche den ersten und zweiten Behälter enthält.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

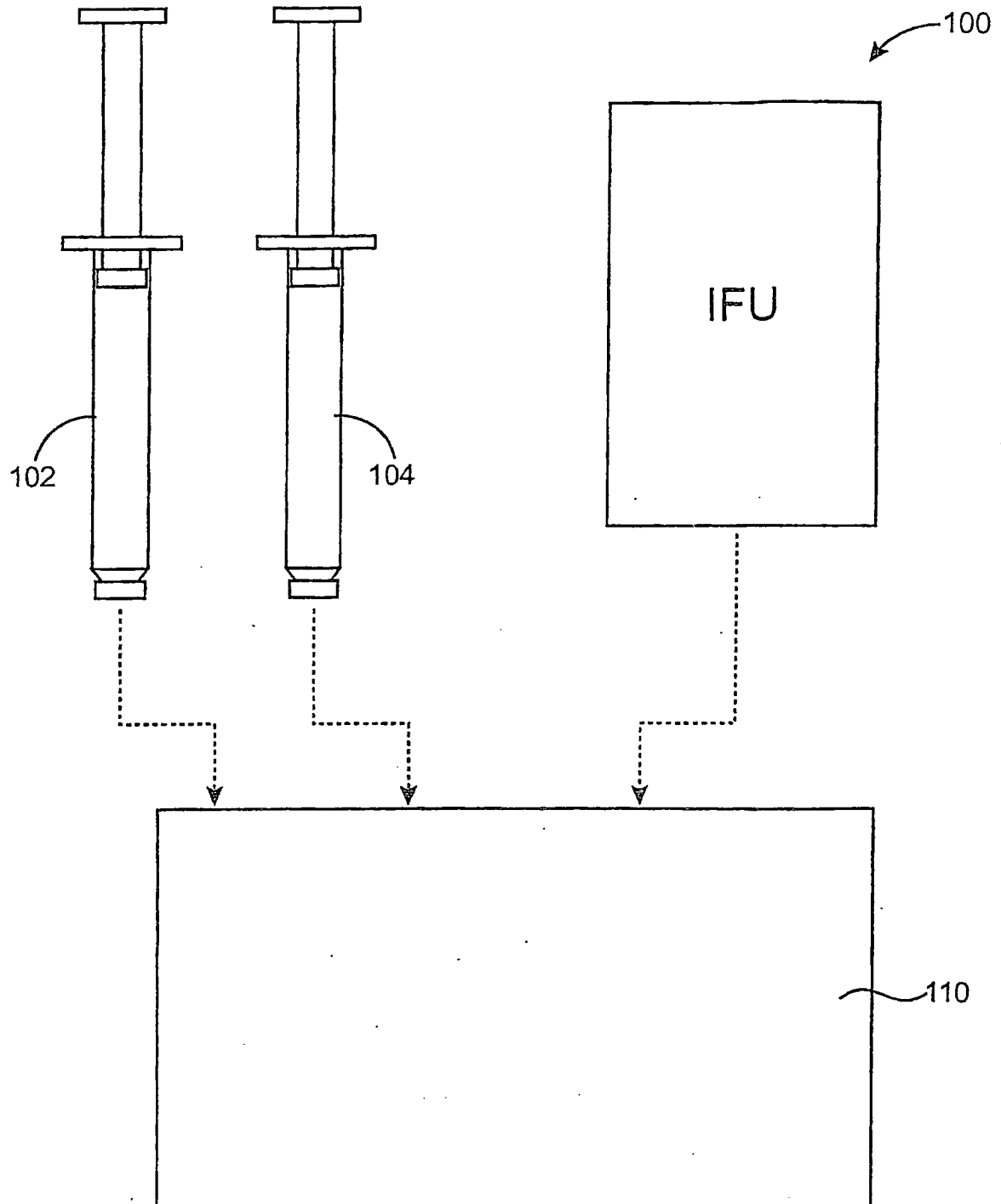


FIG. 1