

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5191736号
(P5191736)

(45) 発行日 平成25年5月8日(2013.5.8)

(24) 登録日 平成25年2月8日(2013.2.8)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 L 24/00 (2006.01)

A 6 1 L 25/00

A

請求項の数 12 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2007-537971 (P2007-537971)
 (86) (22) 出願日 平成17年10月17日(2005.10.17)
 (65) 公表番号 特表2008-516735 (P2008-516735A)
 (43) 公表日 平成20年5月22日(2008.5.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/037403
 (87) 国際公開番号 W02006/044879
 (87) 国際公開日 平成18年4月27日(2006.4.27)
 審査請求日 平成20年10月17日(2008.10.17)
 (31) 優先権主張番号 60/620,539
 (32) 優先日 平成16年10月20日(2004.10.20)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/696,258
 (32) 優先日 平成17年7月1日(2005.7.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 591286579
 エシコン・インコーポレイテッド
 ETHICON, INCORPORATED
 アメリカ合衆国、ニュージャージー州、サ
 マービル、ユー・エス・ルート 22
 (73) 特許権者 507130646
 オムリックス・バイオフィーマシューティ
 カル・インコーポレイテッド
 ベルギー国、ビー-1640 ローデーサ
 ン-ジュネーズ、200、ショゼ・ド・ワ
 ーテルロー
 (74) 代理人 100088605
 弁理士 加藤 公延

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸収性止血材

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

止血材において、

生体適合性、水溶性、または水膨潤性のポリマーを含む吸収性フォームと、

カルボン酸部分を含有する酸化セルロースを含む吸収性繊維またはメリヤス生地と、

トロンビン、およびフィブリノーゲンと、

を含み、

前記吸収性繊維またはメリヤス生地は、前記吸収性フォームが直接的または間接的に取
 り付けられる裏地を提供し、前記トロンビン、およびフィブリノーゲンは、前記吸収性フ
 ォームの中、および/または、表面上に分散されていて、前記吸収性フォームが、前記吸
 収性繊維またはメリヤス生地中に存在する酸部分から前記トロンビンおよびフィブリノー
 ゲンを遮蔽する、止血材。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の止血材において、

前記フォームは、多糖類、アルブミン、キチン、カルボキシメチルキチン、ヒアルロン
 酸、ヒアルロン酸の塩、アルギン酸塩、アルギン酸、アルギン酸プロピレングリコール、
 グリコーゲン、デキストラン、硫酸デキストラン、カードラン(curdlan)、ペクチン(pect
 in)、プルラン(pullulan)、キサン(xanthan)、コンドロイチン(chondroitin)、コンドロ
 イチン硫酸(chondroitin sulfates)、カルボキシメチルデキストラン(carboxymethyl dex
 tran)、カルボキシメチルキトサン(carboxymethyl chitosan)、キトサン、ヘパリン、ヘ

10

20

パリン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、カラゲナン(carageenans)、キトサン、デンプン、アミロース(amylose)、アミロペクチン(amylopectin)、ポリ-N-グルコサミン、ポリマンヌロン酸、ポリグルクロン酸、ポリグルロン酸(polygluronic acid)、および、上記の物質のいずれかの誘導体、から成る群から選ばれた1種以上のポリマーを含有している、止血材。

【請求項3】

請求項2に記載の止血材において、

前記フォームは、メチルセルロース、アルキルヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、硫酸セルロース、カルボキシメチルセルロースの塩、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、から成る群から選ばれた多糖類を含有している、止血材。

10

【請求項4】

請求項3に記載の止血材において、

前記吸収性織布またはメリヤス生地は、酸化された再生セルロースを含有している、止血材。

【請求項5】

請求項3に記載の止血材において、

前記吸収性織布またはメリヤス生地は、酸化された再生セルロースを含有する吸収性メリヤス生地である、止血材。

【請求項6】

20

請求項1に記載の止血材において、

前記フォームは、カルボキシメチルセルロースおよびアルブミンを含有しており、

前記吸収性織布またはメリヤス生地は、酸化された再生セルロースを含有しており、

前記トロンピンおよび前記フィブリノーゲンは、前記フォームの中に組み込まれているか、または前記フォーム上に吹き付けられている、止血材。

【請求項7】

請求項6に記載の止血材において、

[カルボキシメチルセルロース]対[前記アルブミン]の重量比は、重量で1:8~8:1の範囲である、止血材。

【請求項8】

30

請求項6に記載の止血材において、

前記止血材おけるトロンピン活性度は、 $20 \sim 500 \text{ IU/cm}^2$ の範囲であり、かつ、フィブリノーゲン活性度は、 $2 \sim 15 \text{ mg/cm}^2$ の範囲である、止血材。

【請求項9】

請求項2に記載の止血材において、

前記フォームは、ヒアルロン酸、またはヒアルロン酸の塩を含み、

トロンピン、およびフィブリノーゲンが、前記フォームの中に組み込まれている、止血材。

【請求項10】

請求項1から9のいずれか1項に記載の止血材において、

前記止血材は、殺菌されている、止血材。

40

【請求項11】

止血材において、

請求項10に記載の止血材が、電子線殺菌によって、 $4 \sim 25 \text{ kGy}$ の吸収線量で 10^{-6} の殺菌確証レベルまで殺菌されている、止血材。

【請求項12】

請求項1に記載の止血材において、

前記フォームは、

前記吸収性織布またはメリヤス生地に隣接し、フィブリノーゲン粉末を含む第1のフォームと、

50

トロンビン粉末を含む第２のフォームと、
を含む、止血材。

【発明の詳細な説明】

【開示の内容】

【０００１】

本出願は、出願日２００４年１０月２０日の米国仮出願番号第60/620539号、および出願日２００５年７月１日の米国仮出願番号第60/696258号に基づく優先権を主張する。

【０００２】

〔発明の分野〕

本発明は、止血材(hemostat)に関する。

10

【０００３】

〔発明の背景〕

外科的処置において、出血の制御の他に、空気および様々な体液を密封することは、失血を最小限に抑え、組織および器官構造体を密封し、手術後の合併症を減少させ、かつ、手術室における手術時間を短縮するために、極めて重要であり、不可欠である。

【０００４】

止血特性、組織密封特性および組織癒着特性が改善された手当て用品を提供する努力において、治療薬であって、トロンビン、フィブリンおよびフィブリノーゲンを包含するが、それらに限定されない治療薬は、ゼラチンベースのキャリア、多糖類ベースのキャリア、グリコール酸ベースまたは乳酸ベースのキャリア、および、コラーゲンマトリックスを包含する、手当て用品のキャリアまたは基体と組み合わされてきた。そのような手当て用品の例は、米国特許第6,762,336号、米国特許第6,733,774号、および特許協力条約刊行物の国際公開番号W O 2004/064878A1号明細書に開示されている。

20

【０００５】

カルボン酸部分を含有するように酸化されたセルロース（以下、カルボン酸 - 酸化セルロースという）は、生分解性(biodegradability)と、殺菌特性、組織密封特性、組織修復特性、薬物放出特性および止血特性を有するため、該セルロースは、神経手術、腹部手術、心臓血管手術、胸部手術、頭頸部手術、骨盤手術、ならびに、皮膚および皮下組織の処置を包含する様々な外科的処置における局所的手当て用品(topical dressing)として利用することが望ましい。

30

【０００６】

しかし、カルボン酸 - 酸化セルロースが、トロンビンおよびフィブリノーゲンと組み合わされて利用される場合、該セルロース中に存在することのある酸部分は、トロンビンおよびフィブリノーゲンの活性度を変性する。したがって、トロンビンおよびフィブリノーゲンをそのような酸部分から遮蔽して、それらトロンビンおよびフィブリノーゲンの止血活性度(hemostatic activities)を維持することが望ましい。

【０００７】

〔発明の概要〕

本発明は、吸収性フォーム(absorbable foam)と、吸収性織布またはメリヤス生地(absorbable woven or knitted fabric)と、トロンビンと、フィブリノーゲンとを含む止血材

40

【０００８】

〔発明の詳細な記述〕

本明細書に記述される止血材は、該止血材が止血を必要とする創傷に使用されたとき、効果的な止血を提供し維持する。本明細書で用いられる「効果的な止血(effective hemostasis)」は、止血の当業者によって認識される有効時間以内で、毛細血管出血、静脈出血もしくは小動脈出血を制御し、および/または軽減する能力である。「効果的な止血」が更に示すものは、政府の規制基準、等によって与えられている場合がある。

【０００９】

幾つかの具体例において、本発明の止血材は、激しい出血または活発な出血の場合、止

50

血を提供し維持するのに有効である。本明細書で用いられる「激しい出血(severe bleeding)」は、比較的多量の血液が比較的速い速度で失われる場合の出血を包含することを意味する。「激しい出血」の例は、動脈穿刺、肝臓切除、鈍的肝外傷、鈍的脾損傷もしくは大動脈瘤に起因する出血、過剰な抗凝固薬療法(over-anticoagulation)を受けている患者からの出血、または、凝固障害(例えば、血友病)を有する患者からの出血を包含するが、それらに限定されない。

【0010】

止血材は一般に、吸収性フォームと強化布とを含む。強化布は、吸収性フォームが裏地(backing)に直接的または間接的に取り付けられることが可能である該裏地であって、トロンビンおよびフィブリノーゲンが該フォームの全体にわたって実質的に均一に分散されている該裏地、および/または、トロンビンおよびフィブリノーゲンが該フォームの表面に配置されている該裏地を提供する。使用者が、該止血材を、創傷の上に、もしくは、創傷の内部に配置して巧みに扱うこと、または、止血、もしくは、組織の密封および癒着を必要とする患者の組織の上に直接配置して巧みに扱うこと、ができるために十分な強度を、強化布は該止血材に提供する。

【0011】

止血材は、トロンビンおよびフィブリノーゲンのための担体(carrier)としての機能を果たすことに加えて、例えば、カルボン酸-酸化セルロースが強化布として使用されている場合、強化布の中に存在する場合のある酸部分からトロンビンおよびフィブリノーゲンを保護する役目をも果たす。

【0012】

吸収性フォームは、生体適合性、水溶性または水膨潤性のポリマー、および、発泡剤/界面活性度剤である場合がある。該フォームを作り上げるのに使用される生体適合性、水溶性または水膨潤性のポリマーは、多糖類を含有することが好ましい。そのような多糖類は、セルロース、アルキルセルロース(例えば、メチルセルロース)、アルキルヒドロキシアルキルセルロース(alkylhydroxyalkyl cellulose)、ヒドロキシアルキルセルロース(hydroxyalkyl cellulose)、硫酸セルロース、カルボキシメチルセルロースの塩、カルボキシメチルセルロース(carboxymethyl cellulose)、および、カルボキシエチルセルロース(carboxyethyl cellulose)を包含するが、それらに限定されない。加えて、アルブミン、キチン、カルボキシメチルキチン、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸の塩、アルギン酸塩、アルギン酸、アルギン酸プロピレングリコール、グリコーゲン、デキストラン、硫酸デキストラン、カードラン(curdlan)、ペクチン(pectin)、プルラン(pullulan)、キサン(xanthan)、コンドロイチン(chondroitin)、コンドロイチン硫酸(chondroitin sulfates)、カルボキシメチルデキストラン(carboxymethyl dextran)、カルボキシメチルキトサン(carboxymethyl chitosan)、キトサン、ヘパリン、ヘパリン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、カラゲナン(carrageenans)、キトサン、デンプン、アミロース(amylose)、アミロペクチン(amylopectin)、ポリ-N-グルコサミン(poly-N-glucosamine)、ポリマンヌロン酸(polymannuronic acid)、ポリグルクロン酸、ポリグルロン酸(polygluronic acid)、および、上記の物質のいずれかの誘導体を利用することができる。生体適合性、水溶性または水膨潤性のポリマーは、カルボキシメチルセルロースのアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩であることがなおいっそう好ましく、カルボキシルメチルセルロースナトリウム(sodium carboxylmethyl cellulose)(CMC-Na)であることが最も好ましい。

【0013】

発泡剤/界面活性度剤は、カチオン界面活性度剤、アニオン界面活性度剤、両性界面活性度剤、両性イオン界面活性度剤もしくは非イオン界面活性度剤、または、天然タンパク質もしくは修飾タンパク質である場合がある。それらは、アルブミン、ラウリル硫酸ナトリウム(sodium lauryl sulfate)、ラウレス硫酸ナトリウム(sodium laureth sulfate)またはラウリル硫酸アンモニアを包含するが、それらに限定されない。好ましい発泡剤/界面活性度剤はアルブミンであり、更に好ましくは、ヒト血清アルブミン(HSA)である

10

20

30

40

50

。

【 0 0 1 4 】

強化布は、吸収性繊維またはメリヤス生地であり、酸化された多糖類、特に、酸化セルロース、および酸化セルロースの中和された誘導体を含有する。例えば、該セルロースは、カルボン酸 - 酸化セルロースまたはアルデヒド - 酸化セルロースである場合がある。更に好ましくは、酸化された再生多糖類(oxidized regenerated polysaccharides)は、限定はされないが酸化された再生セルロースを含み、当該酸化された再生セルロースを使用して、第2の吸収性繊維またはメリヤス生地を作ることができる。再生セルロースは、再生されなかったセルロースと比べてより高い均一度を有するため、再生セルロースは好ましい。再生セルロースと、酸化された再生セルロースの製法に関する詳細な記述は、米国特許第3,364,200号、米国特許第5,180,398号、および米国特許第4,626,253号明細書に開示されている。それら米国特許明細書の各々の内容は、参照されることによって、そっくりそのまま開示されるかのように、本明細書に組み入れられる。

10

【 0 0 1 5 】

強化布として利用することのできる布の例は、インターシード(Interceed)(登録商標)吸収性癒着障壁、サージセル(Surgicel)(登録商標)吸収性止血材、サージセル・ヌ・ニット(Surgicel Nu-Knit)(登録商標)吸収性止血材、および、サージセル(Surgicel)(登録商標)細繊維吸収性止血材(Fibrillar absorbable hemostat)を包含するが、それらに限定されない。それらは、それぞれ、ジョンソン・アンド・ジョンソン・ウound・マネージメント・ワールドワイド社(Johnson & Johnson Wound Management Worldwide)、または、ガイケア・ワールドワイド社(Gynecare Worldwide)から入手できる。それらの会社は、いずれも、ニュージャージー州サマービル、エチコン社(Ethicon, Inc.)の一部門である。

20

【 0 0 1 6 】

本発明において利用される強化布が、意図された用途で利用されるのに必要な物理特性を有するという条件で、該強化布は、織られている(woven)か、または編まれている(knitted)場合がある。そのような布は、例えば、米国特許第4,626,253号、米国特許第5,002,51号、および米国特許第5,007,916号明細書に記述されている。それらの米国特許明細書の内容は、参照されることによって、そっくりそのまま開示されるかのように、本明細書に組み入れられる。好ましい具体例において、強化布は、ブライトレヨン(bright rayon)のヤーンを材料として作られたたて編トリコット生地(warp knitted tricot fabric)であって、その後、カルボキシル部分またはアルデヒド部分を、強化布に生分解性を提供するのに有効な量で含有するように酸化される該たて編トリコット生地である。

30

【 0 0 1 7 】

代わりの具体例において、強化布は、脂肪族のポリエステルポリマー、共重合体、または、それらの混合物で構成された繊維と組み合わせられた酸化多糖類繊維を含有する。

【 0 0 1 8 】

強化布は、酸化された再生セルロースを含有することが好ましく、約0.00015g/平方センチメートル~0.030g/平方センチメートル(約0.001~0.2g/平方インチ)の範囲、好ましくは約0.0015g/平方センチメートル~0.015g/平方センチメートル(約0.01~0.1g/平方インチ)の範囲、最も好ましくは約0.006g/平方センチメートル~0.010g/平方センチメートル(約0.04~0.07g/平方インチ)の範囲の坪量を有することができる。

40

【 0 0 1 9 】

止血材を製造する場合、発泡スラリー(foam slurry)を、例えば、カルボキシルメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)およびヒト血清アルブミン(HSA)から製造し、次いで、このスラリーを、例えば、酸化された再生セルロース布の表面に広げることができる。[水溶性または水膨潤性のポリマー]対[発泡剤]の比は、重量で約1:8~8:1、好ましくは重量で約2:1~1:2の範囲である場合がある。次いで、発泡スラリーを、凍結乾燥、または、高温のオーブンによって乾燥させて、固体フォーム基体(solid

50

foam substrate)を形成する。該フォーム基体は、強度を増大させるための化学架橋剤(例えば、グルタルアルデヒド(glutaraldehyde))で処理するか、または、加熱によって部分的に架橋することができる。該止血材の密度は、約 $5 \sim 20 \text{ mg/cm}^3$ である場合がある。

【0020】

トロンビンおよびフィブリノーゲンは、動物由来、好ましくはヒト由来であってもよく、または、組換え体(recombinant)であってもよい。止血材におけるトロンビン活性度は、約 $20 \sim 500 \text{ IU/cm}^2$ 、好ましくは約 $20 \sim 200 \text{ IU/cm}^2$ 、最も好ましくは約 $50 \sim 200 \text{ IU/cm}^2$ の範囲である場合がある。止血材におけるフィブリノーゲン活性度は、約 $2 \sim 15 \text{ mg/cm}^2$ 、好ましくは約 $3 \sim 10 \text{ mg/cm}^2$ 、最も好ましくは約 $4 \sim 7 \text{ mg/cm}^2$ の範囲である場合がある。

10

【0021】

トロンビン粉末は、トロンビン溶液を凍結乾燥することによって製造することができる。フィブリノーゲンは、フィブリノーゲンを含有する溶液、例えば、米国特許第6,121,232号明細書、および特許協力条約出願公開番号WO 02/095019号明細書に記述されるような溶液、を凍結乾燥することによって製造することができる。次いで、有機溶媒(例えば、PF5060またはHFE7000~7300シリーズ)に懸濁した、フィブリノーゲンおよびトロンビンの乾燥粉末を、フォームの表面に吹き付ける。代替的に、トロンビンおよびフィブリノーゲンは、フォームを生成する間に、該フォームの中に組み入れることができる。

20

【0022】

代わりの具体例において、止血材は、第1のフォームであって、第1のフォームの上にまたはその中に第1の治療薬(例えば、フィブリノーゲン)が組み入れられている第1のフォームと、第1のフォームから離れた(結合していない)第2のフォームであって、第2のフォームの上に第2の治療薬(例えば、トロンビン)の粉末を有する場合があるか、または第2のフォームの中に第2の治療薬が組み入れられる場合がある第2のフォームとを有することができる。代替的に、止血材は、強化布であって、当該強化布に隣接する第1のフォームと、第1のフォームの反対側にある第2のフォームとを有する強化布を有することができる。トロンビンまたはフィブリノーゲンのいずれかを第1のフォームに組み入れることができるが、フィブリノーゲンが好ましい。トロンビンまたはフィブリノーゲンのいずれかを第2のフォームに組み入れることができるが、トロンビンが好ましい。そのような具体例において、第2のフォームが第1のフォームよりも密度が小さく、その結果、第2のフォームが、創傷部位における血液と接触して凝固過程(clotting process)を引き起こした後、迅速に液化するかまたは溶けるような具合に、第1および第2のフォームを製造するために使用する発泡スラリーを選定する。まず、第2のフォームが出血部位と接触し、次いで、組み合わせられた強化層および第1のフォームは、血餅が血流によって洗い流されないようにする。

30

【0023】

止血材は、凝血促進酵素(procoagulant enzymes)、タンパク質およびペプチドであって、天然に存在するか、組換え体であるか、または合成物質である場合があり、しかも、プロトロンビン、フィブリン、フィブロネクチン、ヘパリナーゼ、ファクターX/Xa、ファクターVII/VIIa、ファクターIX/IXa、ファクターXI/XIa、ファクターXII/XIIa、組織因子、バトロキソビン(batroxobin)、アंकロド(ancrod)、エカリン(ecarin)、フォン・ウィルブランド因子(von Willebrand Factor)、コラーゲン、エラスチン(elastin)、アルブミン、ゼラチン、血小板表面糖タンパク質(platelet surface glycoproteins)、バソプレシン(vasopressin)およびバソプレシン類似体、エピネフリン(epinephrine)、セレクトイン(selectin)、凝血促進性毒(procoagulant venom)、プラスミノゲンアクチベーター(plasminogen activator inhibitor)、血小板活性化剤、止血活性度を有する合成ペプチド、上記のものの誘導体、ならびに、それらのいずれかの組合せ、から成る群から選定することができる、凝血促進酵素、タンパク質およびペプチドを任意的に含

40

50

有することができるが、それらに限定されない。

【 0 0 2 4 】

本明細書に記述される止血材は、主要な創傷閉鎖デバイス(wound closure devices) (例えば、動脈閉鎖デバイス(arterial closure devices)、ステーブルおよび縫合糸)の付属物として使用して、気体、液体または固体の潜在的漏洩を密封するだけでなく、止血をもたらすことができる。例えば、該止血材を利用して、組織からの空気、または、器官および組織からの諸流体を密封することができる。それらの流体は、胆汁、リンパ液、髄液、胃腸液、間質液および尿を包含するが、それらに限定されない。

【 0 0 2 5 】

本明細書に記述される止血材は、更なる医療用途を有し、様々な臨床機能として使用することができる。それらの臨床機能は、組織の補強および支持(buttreassing) (即ち、胃腸または血管を吻合するための補強および支持)と、近似化(approximation) [即ち、(張力下で) 実行するのが困難である吻合(anastomoses)を連結するための近似化]と、張力の解放とを包含するが、それらに限定されない。該止血材は、上記の事象の全てにおいて、生来の組織回復の過程を更に促進し、かつ、潜在的に改善することができる。この止血材は、多くのタイプの手術において、体内で使用することができる。それらの手術は、心臓血管手術、末梢血管手術、心肺手術、婦人科手術、神経手術および一般手術を包含するが、それらに限定されない。該止血材は更に、医療用具(例えば、メッシュ、クリップおよび膜)を組織に、組織を組織に、または、医療用具を医療用具に取り付けるために使用することができる。

【 0 0 2 6 】

実施例 1

酸化された再生セルロース(ORC)布を有する、カルボキシルメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)/ヒト血清アルブミン(HSA)の凍結乾燥フォーム

ミキシングボウル(mixing bowl)の中に、カルボキシルメチルセルロースナトリウム(CMC-Na) [アクアロン(Aqualon)、カタログ番号7M8SFPH]の2%溶液190 mLと、ヒト血清アルブミン(HSA) [ALBUTEIN(商標), アルファ・セラピューティック社(Alpha Therapeutic Corporation)]の20%溶液10 mLとを添加した。その混合物を、機械的にかき回して泡を立て、発泡スラリー(foamed slurry)を生じさせた。該発泡スラリーを、矩形のフレーム(frame)であって、その底部に、インターシード(Interceed) (登録商標)の商品名でエチコン社(Ethicon, Inc.)から入手できる、カルボン酸-酸化された再生セルロースのメリヤス生地の一部が配置されている該フレームに移した。次いで、該発泡スラリーを、該フレームの全体にわたって端から端まで均一に広げて、約3 mmの厚さにした。次いで、該発泡スラリーを、凍結乾燥させて、溶媒を除去し、このようにして、酸化された再生セルロース布に隣接し、それに取り付けられた、カルボキシルメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)/ヒト血清アルブミン(HSA)の固体フォームを生じさせた。

【 0 0 2 7 】

実施例 2

酸化された再生セルロース(ORC)布を有する、カルボキシルメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)/ヒト血清アルブミン(HSA)の加熱処理フォーム

ミキシングボウルの中に、カルボキシルメチルセルロースナトリウム(CMC-Na) [アクアロン、カタログ番号7M8SFPH]の2%溶液190 mLと、ヒト血清アルブミン(HSA) [ALBUTEIN(商標), アルファ・セラピューティック社]の20%溶液10 mLとを添加した。その混合物を、機械的にかき回して泡を立て、発泡スラリー(foamed slurry)を生じさせた。該発泡スラリーを、矩形フレームであって、その底部に、インターシード(Interceed) (登録商標)の商品名でエチコン社から入手できる、カルボン酸-酸化された再生セルロースのメリヤス生地の一部が配置されている該フレームに移した。次いで、該発泡スラリーを、該フレームの全体にわたって端から端まで均一に広げて、約3 mmの厚さにした。次いで、該発泡スラリーは、65 °Cのオーブンで1時間の間加熱

して溶媒を除去し、このようにして、酸化された再生セルロース布に隣接し、それに取り付けられた、カルボキシルメチルセルロースナトリウム/ヒト血清アルブミンの固体フォームを生じさせた。

【 0 0 2 8 】

実施例 3

活性度凝固因子(active clotting factors)を含有する強化フォーム(Reinforced Foams)

下記のように、実施例 1 および実施例 2 で作った構成体に止血剤を施した。該構成体は、 $7.62\text{ cm} \times 10.16\text{ cm}$ (3 インチ \times 4 インチ) の片に切断した。凍結乾燥トロンビンと、フィブリノーゲンを含有する生物活性成分 2 (Biological Active Component s 2) (B A C - 2) とを、別々にすり潰して粉末にした。そのトロンビン粉末および B A C - 2 粉末は、 $45\text{ }\mu\text{m}$ 篩を通過させた。それら 2 種類の粉末は、秤量して、 6 mg/cm^2 、 7 mg/cm^2 、または、 8 mg/cm^2 、の最終フィブリノーゲン濃度と、 50 IU/cm^2 のトロンビン活性度とを与えた。次いで、それらの粉末は、混合して、フラスコに入れた過フッ素化溶媒(per-fluorinated solvent) H F E 7 0 0 0 に懸濁させた。次いで、その懸濁液は、様々な構成体の上に吹き付け、次いで、窒素の下、室温で 1 時間の間乾燥させた。

【 0 0 2 9 】

実施例 4

ブタ脾臓の直線状切開モデルによる止血試験

ブタ脾臓に複数箇所の直線状切開 (長さ 1.5 cm および深さ 0.3 cm) を行った。該創傷に 0.9% 生理食塩水溶液を吹き付けた後、実施例 3 からの様々な試験材料を、それらの創傷に当てた。タンポン挿入を 30 秒間適用し、次いで、30 秒間観察した。止血が達成されなかった時、追加のタンポン挿入を適用して、出血を止めた。対照として一片の外科用ガーゼと、[ニコムド・ファルマ有限責任会社 (Nycomed Pharma GmbH) から市販されている] 市販製品のタココンブ (Tachocomb) (登録商標) 外科用パッチとを使用した。表 1 に実験結果を記載する。

【 0 0 3 0 】

【表 1】

ブタ脾臓モデルによる止血試験の結果

試験材料	タンポン挿入 の平均回数	止血までの 平均時間(分:秒)
外科用ガーゼ	21	>12:00
C M C - N a / H S A 凍結乾燥フォーム/インター シード (登録商標) 布裏地、 フィブリノーゲン 6 mg/cm^2 、 トロンビン 50 IU/cm^2	4	2:33
C M C - N a / H S A 凍結乾燥フォーム/インター シード (登録商標) 布裏地、 フィブリノーゲン 8 mg/cm^2 、 トロンビン 50 IU/cm^2	3	2:13
C M C - N a / H S A 加熱処理フォーム/インター シード (登録商標) 布裏地、 フィブリノーゲン 7 mg/cm^2 、 トロンビン 50 IU/cm^2	2	1:03
(フィブリノーゲン 5.5 mg/cm^2 および トロンビン 2.0 IU/cm^2 を有する) タココン ブ (登録商標) 外科用パッチ	7	5:55

【 0 0 3 1 】

実施例 5

トロンビンを含有するカルボキシルメチルセルロースナトリウム (C M C - N a) / ヒ

ト血清アルブミン (HSA) のフォーム

ミキシングボウルの中に、カルボキシルメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) [アクアロン、カタログ番号 7M8SFPH] の 2% 溶液 190 mL と、ヒト血清アルブミン (HSA) [ALBUTEIN (商標), アルファ・セラピューティック社] の 20% 溶液 10 mL とを添加した。その混合物を、機械的にかき回して泡を立て、発泡スラリーを生じさせた。該発泡スラリーの一部分をガラスピーカーに移した。該発泡スラリーの中にトロンビン粉末を包み込んで、 $1,000 \text{ IU} / \text{cm}^3$ の推定活性度を生じさせた。最終の混合物は、高さ 0.5 cm のアルミニウム秤量皿の中で凍結乾燥させて、固体フォームの全体にトロンビンが分散している該固体フォームを形成した。

【0032】

10

実施例 6

フィブリノーゲンを含有するカルボキシルメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) / ヒト血清アルブミン (HSA) のフォーム

ミキシングボウルの中に、カルボキシルメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) [アクアロン、カタログ番号 7M8SFPH] の 2% 溶液 190 mL と、ヒト血清アルブミン (HSA) [ALBUTEIN (商標), アルファ・セラピューティック社] の 20% 溶液 10 mL とを添加した。その混合物を、機械的にかき回して泡を立て、発泡スラリーを生じさせた。該発泡スラリーの一部分をガラスピーカーに移した。該発泡スラリーの中にフィブリノーゲン粉末 5 g を包み込んだ。最終の混合物は、高さ 0.5 cm のアルミニウム秤量皿であって、その底部に酸化された再生セルロース (ORC) 布を有する該秤量皿の中に置いた。次いで、該発泡スラリーを凍結乾燥させて、固体フォームの全体にフィブリノーゲンが分散している該固体フォームを形成した。

20

【0033】

実施例 7

CMC-Na / HSA / トロンビンのフォームと CMC-Na / HSA / フィブリノーゲンのフォームとを用いた止血試験

ブタ肝臓に、激しく出血する創傷を作った。その創傷は、外科用メスを用いて三角形の切り傷を作ることによって作り出した。各々の辺は約 2.54 cm (約 1 インチ) であり、深さは 5 mm であった。その三角形の肝臓組織を取り除いた後、該創傷に、カルボキシルメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) / ヒト血清アルブミン (HSA) / トロンビンのフォーム ($2.54 \text{ cm} \times 2.54 \text{ cm}$ (1 インチ \times 1 インチ)) を迅速に当てた。次いで、該トロンビン・フォームの頂部に、一片の CMC-Na / HSA / フィブリノーゲンのフォームを当て、次いで、手で圧縮した。止血は、2 分間で達成された。

30

【0034】

〔実施の態様〕

(1) 止血材において、

吸収性フォームと、

吸収性織布またはメリヤス生地と、

トロンビンと、

フィブリノーゲンと、

を含む、止血材。

40

(2) 実施態様 1 に記載の止血材において、

前記フォームは、多糖類、アルブミン、キチン、カルボキシメチルキチン、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸の塩、アルギン酸塩、アルギン酸、アルギン酸プロピレングリコール、グリコーゲン、デキストラン、硫酸デキストラン、カードラン (curdlan)、ペクチン (pectin)、プルラン (pullulan)、キサン (xanthan)、コンドロイチン (chondroitin)、コンドロイチン硫酸 (chondroitin sulfates)、カルボキシメチルデキストラン (carboxymethyl dextran)、カルボキシメチルキトサン (carboxymethyl chitosan)、キトサン、ヘパリン、ヘパリン硫酸、ヘパラン、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、カラゲナン (carrageenans)、キトサン、デンプン、アミロース (amylose)、アミロペクチン (amylpectin)

50

、ポリ - N - グルコサミン、ポリマンヌロン酸、ポリグルクロン酸、ポリグルロン酸(polygluronic acid)、および、上記の物質のいずれかの誘導体、から成る群から選ばれた 1 種以上のポリマーを含有している、止血材。

(3) 実施態様 2 に記載の止血材において、

前記フォームは、メチルセルロース、アルキルヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、硫酸セルロース、カルボキシメチルセルロースの塩、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、から成る群から選ばれた多糖類を含有している、止血材。

(4) 実施態様 3 に記載の止血材において、

前記吸収性織布またはメリヤス生地は、酸化多糖類を含有している、止血材。

10

(5) 実施態様 4 に記載の止血材において、

前記吸収性織布またはメリヤス生地は、酸化セルロースを含有している、止血材。

【 0 0 3 5 】

(6) 実施態様 5 に記載の止血材において、

前記吸収性織布またはメリヤス生地は、酸化された再生セルロースを含有している、止血材。

(7) 実施態様 5 に記載の止血材において、

前記吸収性織布またはメリヤス生地は、酸化された再生セルロースを含有する吸収性メリヤス生地である、止血材。

(8) 実施態様 1 に記載の止血材において、

20

前記フォームは、カルボキシメチルセルロースおよびアルブミンを含有しており、

前記吸収性織布またはメリヤス生地は、酸化された再生セルロースを含有しており、

前記トロンビンおよび前記フィブリノーゲンは、前記フォームの中に組み込まれているか、または前記フォーム上に吹き付けられている、止血材。

(9) 実施態様 8 に記載の止血材において、

[カルボキシメチルセルロース] 対 [前記アルブミン] の重量比は、重量で約 1 : 8 ~ 8 : 1 の範囲である、止血材。

(1 0) 実施態様 8 に記載の止血材において、

前記止血材にけるトロンビン活性度は、約 2 0 ~ 5 0 0 I U / c m² の範囲であり、かつ、フィブリノーゲン活性度は、約 2 ~ 1 5 m g / c m² の範囲である、止血材。

30

フロントページの続き

- (72)発明者 ツァン・グァンファイ
アメリカ合衆国、08502 ニュージャージー州、ベル・ミード、ミラズ・グローブ・ロード
4
- (72)発明者 マーティンス・ソニア
アメリカ合衆国、07202 ニュージャージー州、エリザベス、アミティー・ストリート 22
2
- (72)発明者 ピーターズ・ロビン
アメリカ合衆国、08807 ニュージャージー州、ブリッジウォーター、カーショール・コート
24

審査官 渡邊 倫子

- (56)参考文献 特開2004-174223(JP,A)
特開2004-160182(JP,A)
特表2002-533164(JP,A)
特開2005-015484(JP,A)
特開2005-169103(JP,A)
特開2005-046601(JP,A)
特表平09-504719(JP,A)
特表2008-516736(JP,A)
特表平10-510183(JP,A)
J Text Inst., Vol.95 No.1/6 (2004) p.341-348

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61L 15/00-33/18
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)