

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6491647号  
(P6491647)

(45) 発行日 平成31年3月27日 (2019. 3. 27)

(24) 登録日 平成31年3月8日 (2019. 3. 8)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 L</b>	<b>15/28</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 L</b>	<b>15/28</b>	<b>1 0 0</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/06</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/06</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/36</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/36</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/24</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/24</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>17/02</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>17/02</b>	

請求項の数 11 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2016-518431 (P2016-518431)  
 (86) (22) 出願日 平成26年10月23日 (2014. 10. 23)  
 (65) 公表番号 特表2016-533775 (P2016-533775A)  
 (43) 公表日 平成28年11月4日 (2016. 11. 4)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/062041  
 (87) 国際公開番号 W02015/061612  
 (87) 国際公開日 平成27年4月30日 (2015. 4. 30)  
 審査請求日 平成29年4月25日 (2017. 4. 25)  
 (31) 優先権主張番号 14/319, 901  
 (32) 優先日 平成26年6月30日 (2014. 6. 30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 14/061, 993  
 (32) 優先日 平成25年10月24日 (2013. 10. 24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504101304  
 メドトロニック・ゾーメド・インコーポレ  
 ーテッド  
 アメリカ合衆国フロリダ州32216-0  
 980, ジャクソンヴィル, ノース, サウ  
 スポイント・ドライブ 6743  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100075270  
 弁理士 小林 泰  
 (74) 代理人 100101373  
 弁理士 竹内 茂雄  
 (74) 代理人 100118902  
 弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キトサンペースト創傷手当て材

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リン酸塩含有溶液中に水溶性キトサンの塩又はその誘導体を含む創傷を治療するためのペースト組成物であって、室温では不透明なペーストであり、総ペースト重量に基づき少なくとも5重量%の水溶性キトサンの塩又はその誘導体を含有し、少なくとも4のpH、1Pa・sから15Pa・sの粘度、及び少なくとも1日間の滞留時間、を有しているペースト組成物。

【請求項 2】

前記水溶性キトサンの塩又はその誘導体は、塩化物塩、クエン酸塩、硝酸塩、乳酸塩、リン酸塩、又はグルタミン酸塩から得られる、請求項1に記載のペースト組成物。

【請求項 3】

前記水溶性キトサンの塩又はその誘導体は総ペースト重量の少なくとも10重量%である、請求項1又は2に記載のペースト組成物。

【請求項 4】

前記水溶性キトサンの塩又はその誘導体は総ペースト重量の20重量%までである、請求項1乃至3の何れか1項に記載のペースト組成物。

【請求項 5】

前記水溶性キトサンの塩又はその誘導体は5kDaから2000kDaの数平均分子量を有しており、総ペースト重量の15重量%から18重量%である、請求項1乃至4の何れか1項に記載のペースト組成物。

10

20

## 【請求項 6】

前記リン酸塩含有溶液は 9 から 12 の pH を有するリン酸緩衝生理食塩水である、請求項 1 乃至 5 の何れか 1 項に記載のペースト組成物。

## 【請求項 7】

前記リン酸塩含有溶液はグリセロールリン酸を含む、請求項 1 乃至 6 の何れか 1 項に記載のペースト組成物。

## 【請求項 8】

潤滑剤又は湿潤剤を更に含み、前記潤滑剤又は前記湿潤剤は総ペースト重量の 1 重量 % から 10 重量 % である、請求項 1 乃至 7 の何れか 1 項に記載のペースト組成物。

## 【請求項 9】

前記ペーストはすぐに使用できる組成物として包装されている、請求項 1 乃至 8 の何れか 1 項に記載のペースト組成物。

## 【請求項 10】

前記ペーストは 1 又はそれより小さい細胞毒性評点を有する無細胞毒性である、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 項に記載のペースト組成物。

## 【請求項 11】

創傷を治療するためのキットであって、  
請求項 1 乃至 10 の何れか 1 項に記載のペースト組成物を収容している滅菌包装体と、  
創傷を治療するための前記ペースト及び前記キットの使用について記述している印刷された説明書と、を含むキット。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

[0001] (関連出願の相互参照)

本願は、2013 年 10 月 24 日に「キトサンステント材ペースト (CHITOSAN STENTING PASTE)」の名称で出願されている米国特許出願第 14/061,993 号及び 2014 年 6 月 30 日に「キトサンペースト創傷手当材 (CHITOSAN PASTE WOUND DRESSING)」の名称で出願されている米国特許出願第 14/319,901 号からの優先権を主張するものであり、また本願と同日に出願されている「キトサンステント材ペースト」という名称の国際特許出願第 (弁理士整理番号 C04881W001) 号に関係しており、それら各々の開示をここに参考文献として援用する。

## 【0002】

[0002] この発明は多糖類を基材とする創傷手当材に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

[0003] 創傷は皮膚への傷であり、例えば、単純な擦過傷、火傷、切り傷、又は外科的創傷の様な目的を持った切開である。創傷手当材の様な局所的創傷治療を創傷へ適用して微小有機体に対するバリアを提供したり外的環境から創傷を保護したりすることがある。一部の創傷手当材は更に創傷の治癒機序を支援又は促進する。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0004】

【特許文献 1】 米国特許出願第 14/061,993 号

【特許文献 2】 米国特許出願第 14/319,901 号

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

[0004] 生体分解性材料を含んでいる創傷手当材なら、創傷面からの創傷手当材除去に関連付けられる外傷を低減することができるので望ましい。更に創傷手当材は創傷治

10

20

30

40

50

癒への能動的療法効果を有しているのが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0006】

[0005]本発明は、1つの態様では、創傷を治療するための方法において、創傷へ、リン酸塩含有溶液中に溶解させた水溶性キトサン又はその誘導体を備えているペースト組成物を塗布する段階であって、組成物は、室温ではペーストであり、少なくとも4のpH、約1Pa・sから約15Pa・sの粘度、及び少なくとも1日間の滞留時間、を有している、ペースト組成物を塗布する段階、を備えている方法を提供している。

【0007】

[0006]本発明は、別の態様では、リン酸塩含有溶液中に溶解させた水溶性キトサン又はその誘導体を備えているペースト組成物の、創傷を治療するための使用において、組成物は、室温ではペーストであり、少なくとも4のpH、約1Pa・sから約15Pa・sの粘度、及び少なくとも1日間の滞留時間、を有している、ペースト組成物の使用を提供している。

【0008】

[0007]本発明は、別の態様では、創傷を治療するためのキットにおいて、リン酸塩含有溶液中に溶解させた水溶性キトサン又はその誘導体を備えるペースト組成物であって、室温ではペーストであり、少なくとも4のpH、約1Pa・sから約15Pa・sの粘度、及び少なくとも1日間の滞留時間、を有しているペースト組成物、を収容している滅菌包装体と、ペースト及びキットの、創傷を治療するための使用を説明する取扱説明書と、を備えているキットを提供している。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】[0008]開示されているペーストの創傷への塗布を示している斜視図である。

【図2】[0009]開示されているペーストを計量分配する場合に使用するためのシリンジを示している斜視図である。

【図3】[0009]開示されているペーストを計量分配する場合に使用するための曲げることのできる先端を示している斜視図である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

[0010]図面の様々な図の中の同様の符号は同様の要素を指し示す。図面中の要素は縮尺合わせされていない。

[0011]次の詳細な説明は、一部の特定の実施形態を説明しており、制限を課す意味に取られてはならない。本明細書の中の全ての重さ、量、及び比は、別途特に指摘されていない限り重量によるものである。以下に示されている用語の意味は次の通りである。

【0011】

[0012]「接着」という用語は、身体構造又は人工器官材料が組織へ一体に粘着すること、組織が組織へ一体に粘着し長期間密接に接触した状態にあること、又は身体構造、人工器官材料、又は組織同士を通常は開放空間を跨いで互いに接続する組織の形成、を指す。

【0012】

[0013]「抗微生物性の」という用語が物質に関して使用されている場合、それは、当該物質が、例えば、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、緑膿菌、又は大腸菌の様な、細菌を殺すことができる、又はその成長を有意に抑制又は制御することができる、という意味である。

【0013】

[0014]「生体適合性の」という用語が物質に関して使用されている場合、それは、当該物質が身体への有意な有害効果又は悪影響をもたらさないという意味である。

[0015]「生体分解性の」という用語が物質に関して使用されている場合、それは、当該物質が生体内で分解又は侵食してより小さい化学的又は物理的な種を形成するという意味である。その様な分解プロセスは、酵素的、化学的、又は物理的であってもよい。

## 【 0 0 1 4 】

[0016]「キトサン」という用語は、ランダムに分散した - ( 1 - 4 ) - 結合 D - グルコサミン ( 脱アセチル化 ) 及び随意的な N - アセチル - D - グルコサミン ( アセチル化 ) のモノマー単位を含有する多糖類ポリマーを指し、キトサン誘導体であって当該ポリマーの 1 つ又はそれ以上のヒドロキシル基又はアミン基が誘導体の溶解度又は粘膜接着の特性を改変するように修飾されているキトサン誘導体を含む。

## 【 0 0 1 5 】

[0017]「共形の」という用語が組織又は他の身体構造へ塗布されるペーストに関して使用されている場合、それは、ペーストがそれを塗布された面積を覆って実質的に連続する層を形成することができるという意味である。

10

## 【 0 0 1 6 】

[0018]「止血材」という用語は血流を停止させる装置又は材料を意味する。

[0019]「不透明な」という用語が材料に関して使用されている場合、それは、普通の頭上にある照明が約 4 mm 厚の材料層を透過されないことを意味する。

## 【 0 0 1 7 】

[0020]「浸透圧重量モル濃度」という用語は、凝固点降下オスモメーターを使用して測定される、溶媒 1 キログラム当たりの溶質のオスモル数を意味する。

[0021]「ペースト」という用語が物質に関して使用されている場合、それは、当該物質が見るからに均質、無孔、不透明な材料であって、例えば歯磨きペーストと同様の柔らかで延ばしたり広げたりできる粘稠度を有している材料であることを意味する。不透明ゲルはペーストであるとされる。自由に流動する乾燥した固体粒子の集合体、延ばせない固形物、多孔質スポンジ、透明ゲル、液体、又は噴霧可能な組成物は、ペーストではないということになる。

20

## 【 0 0 1 8 】

[0022]「保護的な」という用語が組織又は他の身体構造へ塗布されるペーストに関して使用されている場合、それは、当該ペーストが、負傷した、炎症のある、又は外科的に修復された組織面を、例えば、炎症応答の変調、食菌作用、粘膜リモデリング、繊毛再生 ( *reciliation* )、又は他の全面的又は部分的な正常機能復元、の様な 1 つ又はそれ以上の治癒機序を通じて正常な状態へ戻すのを支援することができるという意味である。

30

## 【 0 0 1 9 】

[0023]「滞留時間」という用語が創傷へ塗布されるペーストに関して使用されている場合、それは、巨視的観察下にペースト又はその一部が生体内でその場に留まっている時間的期間を意味する。

## 【 0 0 2 0 】

[0024]「室温」という用語は 20 - 25 の温度を意味する。

[0025]「薄い」という用語が組織又は他の身体構造の上の保護的な層に関して使用されている場合、それは、約 2 ミリメートル未満の平均厚さを有しているという意味である。

## 【 0 0 2 1 】

[0026]「組織接着性の」という用語が物質に関して使用されている場合、それは、当該物質が組織へ接着しようとするという意味である。

40

[0027]「張度」という用語が外的物質に対する細胞の応答に関して使用されている場合、それは、所与の膜を横断して浸透力を働かせる容量を有する溶質濃度の総和を指す。細胞膜を横断することのできない溶質が浸透力を働かせる。細胞膜に関しては物質の溶質濃度に依存して張度は「高張性」、「低張性」、又は「等張性」と呼称されることもある。

「高張性」は細胞膜の外により高い溶質濃度を有する物質を指す。そういうものとして、当該物質が細胞膜に接触したとき、細胞内の水は細胞から外へ出て行き細胞膜の外の溶質濃度を平衡させる傾向を有することになる。「低張性」は細胞膜の外により低い溶質濃度を有する物質を指す。そういうものとして、細胞の外からの水は細胞の中へ入ってゆき、細胞内部の溶質濃度の平衡を図ろうとして腫脹を引き起こす。「等張性」は物質の溶質濃度

50

が物質が接触することになる細胞と同じであることを指す。そういうものとして、それは細胞と生理学的一体にあると考えられ、故に水の純流動は無い。

【 0 0 2 2 】

[0028]「粘度」という用語が物質に関して使用されている場合、それは、当該物質が応力に曝されたときに流動しようとする傾向にどこまで抗うかの程度である。粘度は、特定の応力を物質へ掛ける円錐平板粘度計を用いて測定することができ、結果としての応力変形又は抵抗は A S T M F 2 1 0 3 - 1 1 ( 第 5 部 ) に従って測定される。粘度の単位はパスカル・秒 ( P a . s . ) として報告される。開示されているペーストについて、粘度の値はペーストを滅菌した後に確定され報告されている。

【 0 0 2 3 】

[0029]「創傷」という用語は、皮膚の開口であって、それを通して、皮膚組織、皮下組織、又はより深い組織 ( 例えば、皮下脂肪、筋肉、骨、又は他の組織 ) が露出してしまう開口、つまりは外部創傷、を意味する。創傷は様々な仕方で起こり得る ( 例えば、長期寝たきりに因る床ずれ、外傷によって生じる創傷、切り傷、潰瘍、火傷、外科的切開、など ) 。

【 0 0 2 4 】

[0030]開示されている創傷手当て材又は方法は、リン酸塩含有溶液中に溶解させた高濃度の水溶性キトサン ( 例えばキトサン塩 ) を含むキトサンペーストであって、少なくとも 4 の p H を有しているキトサンペーストを含んでいる。開示されているペーストは、塗布されたときに視認し易くなるオフホワイト乃至は黄色がかった着色を有しているのが望ましい。開示されているペーストは、更に、すぐに使用できる状態をした保存安定性のある注入可能又は押し出し可能な形態で提供されていて、調製が不要であるか又は最小限の調製しか必要としないのが望ましい。ペーストは望ましことに架橋結合剤を含んでいないので長期間保存でき、塗布前に更に水和段階、混合段階、又は他の同様の調製段階を必要としないのが望ましい。

【 0 0 2 5 】

[0031]開示されているペーストは、生体適合性、生体分解性であり、殺菌及び止血の性質を有しているのが望ましい。開示されているペーストは、創傷浸出液の実質量を創傷部位の不当な乾燥無しに吸収する局所的な創傷手当て材として使用することができるのが望ましい。ペーストは、更に、創傷部位にて抗微生物活性又は創傷治癒機能又はその両方を提供するのが望ましい。

【 0 0 2 6 】

[0032]開示されているペーストは、神経外科手術、腹部手術、心臓血管手術、胸部手術、頭部及び頸部手術、骨盤手術、皮膚、皮下組織の処置など、を含む各種外科処置で創傷手当て材として使用することができる。ペーストは、更に、潰瘍、火傷、切り傷、などの治療にも有用である。図 1 は、プランジャ 1 0 4、バレル 1 0 6、及び先端 1 0 8、を具備した計量分配シリンジ 1 0 0 を示している。患者の脚 1 1 6 は外部創傷 1 1 8 を呈しており、外部創傷は開示されているペースト 1 2 0 の層又は塊を充填されているところである。ペースト 1 2 0 は治癒が起こっている間その場に留まらせることができる。

【 0 0 2 7 】

[0033]図 2 は、外科医の右手 2 0 2 に保持されている、開示されているペーストのための計量分配シリンジ 2 0 0 を示している。プランジャ 2 0 4 がシリンジバレル 2 0 6 の中へ押し下げられてゆくと、開示されているペーストは一直線の先端 2 0 8 及び曲げることのできる先端 2 1 0 を通して計量分配され、その際、先端 2 1 0 を不透明な塊 2 2 0 として出てゆく。図 3 は、患者の解剖学的構造の諸部分に到達するのが難しいアクセスを容易にするように曲げることのできる先端 2 1 0 に形成され得る様々な曲げ位置 ( 仮想 ) を示している。

【 0 0 2 8 】

[0034]開示されているペーストは薄い膜又は他の共形被覆として塗布されてもよく、その場合、層は比較的薄く、空気又は付近の他の気体に曝され、層全体に亘って実質的に均

10

20

30

40

50

一な厚さをしている。開示されているペーストは、少なくとも創傷内の健康又は治癒可能な組織を覆うのに十分な程度まで塗布されるのが望ましい。場合に依っては、ペーストを創傷の内部に適用するのが望ましく単に創傷内の露出している組織の上だけとしないのが望ましいであろう。創傷手当て材は、望ましくは治療部位にて組織（例えば軟骨又は骨）へ接着し自然な分解又は灌注又は加水分解によって開始される分解が起こるまでは剥離又は他の破壊に耐える保護的なペーストの役目を果たするのが望ましい。創傷手当て材は必要なだけ頻繁に塗布し直されてもよい。滞留時間又は治療時間は、例えば、少なくとも1日間、少なくとも3日間、少なくとも5日間、少なくとも7日間、少なくとも15日間から、約3週間に及んで、約4週間に及んで、約45日間に及んで、又は約60日間に及んでいてもよい。開示されているペーストは、単独で使用されてもよいし創傷覆い材と併用されていてもよく、創傷覆い材には、包帯、綿ガーゼ、吸収パッド、など、が含まれよう。

10

#### 【0029】

[0035]創傷手当て材を塗布することは、細菌の再コロニー形成又は再感染を有意に低減又は予防することができ、治癒を改善することができるであろう。保護的なペーストは、限定するわけではないが、細菌付着抑制、抗感染特質、局所的免疫変調、組織保護、疼痛又は出血の低減又は排除、炎症低減、重要な解剖学的構造への付着物低減、など、を含む様々な療法的利点を提供することができよう。これらの利点は、a)細菌を殺す、b)細菌コロニー形成を抑制する、c)組織への細菌付着を抑制する、d)組織の病的状態又は膿瘍形成を低減する、e)疾患再発を低減又は予防する（例えば、特に細菌毒素及び細胞外多糖類マトリックス（即ちバイオフィルム）毒素に関係付けられる慢性的な炎症を低減する）、f)湿った傷口を保全して血小板凝集を促進させることによる又は乾いた傷口を閉じて余計な粗面形成を起こさせないことによるなどで治癒中の皮膚を被覆及び保護する、g)止血、及びh)（単数又は複数の）療法剤を治療部位へ送達する、を含む様々な機構のおかげでもたらされる。

20

#### 【0030】

[0036]開示されているペーストは、最初は固体である成分（例えば水溶性キトサン）をリン酸塩含有溶液（例えばリン酸緩衝生理食塩水（PBS））中に混合又は溶解させることによって調製することができる。ペーストは、室温（例えば約20 から約25 ）で個体成分が可溶化して形成される。

#### 【0031】

[0037]水溶性キトサン、好ましくはキトサン塩を、ペーストを形成するのに使用することができる。例えば、高濃度のキトサン塩をリン酸塩含有溶液（例えば、PBS、グリセロールリン酸二ナトリウム塩水和物又はその何れかの組合せ）に混合してすぐに使用できる状態をしたペーストを提供するようにしてもよい。高いキトサン塩濃度は、結果であるペーストの浸透圧重量モル濃度及び不透明度の両方に寄与する。理論によって縛る意図はないが、リン酸塩及びキトサンは、ペーストを形成するのを手助けするようにイオン反応を介して反応するようにしていてもよい。キトサンは、所望キトサン量全部を開示されているペースト中に溶解させることができるように十分に水溶性であるのが望ましい。とはいえ、キトサンの一部が開示されているペースト中に分散されているのであってもよい。選定されているキトサンは、少なくとも約3重量%、少なくとも約5重量%、少なくとも約8重量%、少なくとも約10重量%、少なくとも約15%、少なくとも約18%、又は少なくとも約20重量%、の水溶解度を有しているのが好ましい。例示としてのキトサン濃度は、総ペースト重量の、約3重量%から約20重量%まで、約5重量%から約20重量%まで、約8重量%から約18重量%まで、約10重量%から約18重量%まで、又は約15重量%から約18重量%まで、であってよい。ペースト中に使用されている高いキトサン濃度は、望ましい粘度と受容され得るシリンジ送達力をもたらす。所望粘度は、25 、剪断速度  $221 \text{ s}^{-1}$  で試験して、約  $1 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  から約  $15 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  の範囲である。この剪断速度は、物質がルアーロック（登録商標）コネクタを有する標準的な30 mlのBD（商標）シリンジを通して1 ml / 秒の速度で計量分配される際に経験することになる大凡平均剪断速度に相関する。

30

40

50

## 【 0 0 3 2 】

[0038]例示としての非修飾の水溶性キトサン及びそれらの塩（塩化物塩、クエン酸塩、硝酸塩、乳酸塩、リン酸塩、及びグルタミン酸塩の塩類を含む）は、米国特許出願公開第US 2009 / 0291911 A1号に記載されている供給源を含む様々な商業的供給源から手に入れることができる。

## 【 0 0 3 3 】

[0039]キトサンは、更に、キチン（ポリ - N - アセチル - D - グルコサミン）の脱アセチル化によって窒素原子のアセチル基を加水分解によって排除するようにして合成されていてもよい。結果としてのポリマーは、複数の反復単位（例えば、約30から約3000の反復単位、約60から約600の反復単位、又は選定されている末端使用にとって望ましいとされる他の量）を有していて、そのうちの幾つか又は全てが脱アセチル化されたアミノ基を含んでおり（例えば、総反復単位の約30%から約100%又は約60%から約95%）、残りの反復単位（仮にあったとして）はアセチル化されたアミノ基を含んでいる。ポリマーはカチオン性であり、グルコサミンモノマーから構成されていると見なされ得る。

## 【 0 0 3 4 】

[0040]キトサンは、様々な数平均分子量を有していてもよく、例えば、約5 kDaから約2000 kDa、約10 kDaから約500 kDa、又は約10 kDaから約100 kDa、であってもよい。キトサンは、例えば、約30 kDaより小さいか又は約30 kDaの数平均分子量を有する超低分子量材料、約30 kDaから約400 kDaの数平均分子量を有する低分子量材料、約200 kDaから約500 kDaの数平均分子量を有する中分子量材料、又は約500 kDaより大きい数平均分子量を有する高分子量材料、であってもよい。低分子量キトサンが好適である。開示されている分子量はペーストの滅菌前の重量である。キトサンはリン酸塩溶液との混合前には乾燥した粒子の形態をしているのが望ましく、例えば、その平均粒径が約1 mm未満、約100 µm未満、約1 µmから約80 µm、又は1 µm未満の自由に流動する顆粒である。

## 【 0 0 3 5 】

[0041]キトサン誘導体を採用することもでき、例えば、1つ又はそれ以上のヒドロキシル基又はアミノ基が誘導体の溶解度又は組織接着の特性を改変することを目的に修飾されたキトサン誘導体が採用されてもよい。例示としての誘導体は、チオール化キトサン、及びアセチル化、アルキル化、又はスルホン化キトサンの様な非チオール化キトサン誘導体（例えば、O - アルキルエーテル、O - アシルエステル、カチオン化トリメチルキトサン、及びポリエチレングリコールで修飾されたキトサン）を含む。キトサン誘導体は各種供給源から手に入れることができる。例えば、チオール化キトサンは、ThioMatrix Forschungs Beratungs GmbH及びMucobiomer Biotechnologische Forschungs - und Entwicklungen GmbHから手に入れられてもよいし、又はキトサンと適したチオール化反応物質との反応によって調製されてもよく、例えば、公開されているPCT出願第WO 03 / 020771 A1号に記載されている様に、又はロルド他、「経口による制御された薬物送達のためのプラットフォームとしての粘膜接着性チオール化キトサン：合成及び試験管内評価」、ヨーロピアンジャーナル・オブ・ファーマシューティクス・アンド・バイオファーマシューティクス、第57巻、115 - 121頁（2004年）（Roldo et al., Mucoadhesive thiolated chitosans as platforms for oral controlled drug delivery: synthesis and in vitro evaluation, European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceutics, 57, 115 - 121, (2004)）、クローランド他、「新しい現場ゲル化性チオール化キトサンコンジュゲートの粘弾性的性質」、ドラッグデベロップメント・アンド・インダストリアルファーマシー、第31巻、885 - 893頁（2005年）（Krauland et al., Viscoelastic

10

20

30

40

50

Properties of a New in situ Gelling Thiolated Chitosan Conjugate, Drug Development And Industrial Pharmacy, 31, 885 - 893 (2005)), ベルンコップ・シュニルヒ、「チオマー：粘膜接着性ポリマーの新世代、アドバンスト・ドラッグ・デリバリー・レビュー」、第57巻、1569 - 1582頁、(2005年)(Bernkop-Schnurch, Thiomers: A new generation of mucoadhesive polymers, Advanced Drug Delivery Reviews, 57, 1569 - 1582 (2005)), 及びベルンコップ・シュニルヒ他、「チオマー：粘膜接着性ナノ粒子薬物送達システムの調製及び試験管内評価」、インターナショナルジャーナル・オブ・ファーマシューティクス、第317巻、76 - 81頁(2006年)(Bernkop-Schnurch et al., Thiomers: Preparation and in vitro evaluation of a mucoadhesive nanoparticulate drug delivery system, International journal of Pharmaceutics, 317, 76 - 81 (2006))に記載されている様に、調製されてもよい。

10

#### 【0036】

[0042]ペーストは、ヒト組織に接触するのに適当なpH、例えば、少なくとも4のpH、中性に近いpH、又は10より小さいpH、を有しているのが望ましい。適当なpHを維持するのを助けるように、例えば、酸、塩基、又は緩衝剤が含まれていてもよい。緩衝剤が好適であり、リン酸塩含有緩衝剤が最も好適である。例示としての緩衝剤には、バルビタールナトリウム、グリシンアミド、グリシン、塩化カリウム、リン酸カリウム、フタル酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又はリン酸ナトリウムと、それらの共役酸との混合物(例えばクエン酸ナトリウムとクエン酸との混合物)が挙げられる。

20

#### 【0037】

[0043]例示としてのリン酸塩含有緩衝剤は、リン酸と、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸のカリウム塩又はナトリウム塩、それらの混合物など、から選択されている塩基と、から誘導されている。例示としてのリン酸塩には、第二リン酸ナトリウム及び第一リン酸ナトリウム、第二リン酸カリウム及び第一リン酸カリウム、及びそれらの混合物が挙げられる。開示されている緩衝剤中のリン酸及び塩基又は塩の濃度は所望のpHを実現するように変えられてもよい。

30

#### 【0038】

[0044]例示としてのリン酸塩含有溶液にはPBSの様なリン酸塩含有緩衝液が挙げられる。PBS溶液は、典型的には、1つ又はそれ以上のリン酸塩と1つ又はそれ以上の塩化物塩の組合せを含んでいる。例示としてのリン酸塩には、リン酸二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、又はそれらの組合せ、が挙げられる。例示としての塩化物塩には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、又はそれらの組合せ、が挙げられる。PBS溶液を調製するのに使用される塩を水和物とするのは随意である。例示としての塩の組合せは、リン酸二ナトリウム七水和物( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ )及びリン酸二水素カリウム( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )を、所謂1X PBS溶液中に、約0.01Mリン酸塩、約0.0027M KCl、約0.137M NaCl、の濃度で採用しており、pHは2.5で7.4である。PBS緩衝溶液は、2X、3X、5X、10X、又は何れかの他の適した強度の様な、他の強度に調製されていてもよい。例えば、1X PBS緩衝液について説明されている成分を10倍添加して、約0.1Mリン酸塩、約0.027M KCl、約1.37M NaCl、の濃度をもたらしようにすることによって、約10X PBS緩衝液が調製されてもよい。リン酸塩含有溶液はPBS溶液であるのが好ましく、1Xより大きいPBS溶液であるのがより好ましい。PBS溶液は約9から約12の間のpHを有しているのが好ましく、約11のpHを有する3X溶液がより好ましい。

40

#### 【0039】

50



[0045]リン酸塩は、更に、グリセロール - 3 - リン酸 ( G l y P h o s ) の塩 ( 例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、又はマグネシウム塩 ) として提供されていてもよい。 G l y P h o s の立体異性体型式、好ましくはラセミ、メソ、及び の配合物、又は他の型式又は配合物、も使用することができる。幾つかの実施形態では、リン酸塩は、緩衝剤 ( 例えば P B S ) によって、又は G l y P h o s の塩によって、又はそれら両方によって、提供されている。

#### 【 0 0 4 0 】

[0046]高いキトサン塩濃度が使用されていると、ペーストは相応に高い浸透圧重量モル濃度を有することになり、例えば  $2000\text{ mOsm} / \text{kg}$  を超過することもある。一部の実施形態では、ペーストの浸透圧重量モル濃度は約  $3000\text{ mOsm} / \text{kg}$  にも及ぶことがある。その様な創傷手当て材は脱水創傷環境を提供するには望ましいかもしれない。他の創傷治療では、ペーストはそれが塗布されることになる細胞又は組織と生理学的に適合性のあるということが望ましいこともある。その様な事例では、ペーストはそれが塗布される細胞又は組織に対し等張性又は高張性であると見なされるような浸透圧重量モル濃度を有しているのが望ましい。これらの用途では、ペーストが約  $2000\text{ mOsm} / \text{kg}$  より小さい例えば約  $270\text{ mOsm} / \text{kg}$  から約  $1500\text{ mOsm} / \text{kg}$  の浸透圧重量モル濃度を有し、なおも約  $1\text{ Pa} \cdot \text{s}$  から約  $15\text{ Pa} \cdot \text{s}$  の粘度を保っているのが望ましい。

#### 【 0 0 4 1 】

[0047]所望の粘度又はペースト様粘稠度を有意に改変又は低減すること無しに浸透圧重量モル濃度を維持する又は下げるためには、1つ又はそれ以上の浸透圧重量モル濃度低減剤を随意的に使用することができるということが見いだされた。浸透圧重量モル濃度低減剤は、浸透圧重量モル濃度低減剤の所望量全部を開示されているペースト中に溶解させることができるように十分に水溶性であるのが望ましい。とはいえ、浸透圧重量モル濃度低減剤の一部が開示されているペースト中に分散されているのであってもよい。選定されている浸透圧重量モル濃度低減剤は、少なくとも約1重量%、少なくとも約2重量%、少なくとも約8重量%、少なくとも約10重量%、又は少なくとも約20重量%、の水溶解度を有しているのが好ましい。浸透圧重量モル濃度低減剤は、塩の基 (salt groups) を殆ど又は全く含んでいないのが望ましく、というのもその様な基は開示されているペーストの浸透圧重量モル濃度を減少させるどころかむしろ増加させる可能性があるからである。浸透圧重量モル濃度低減剤の推奨量は、例えば、総ペースト重量の、約1重量%から約20重量%まで、約1重量%から約10重量%まで、又は約2重量%から約8重量%まで、であってもよい。適した浸透圧重量モル濃度低減剤の例には、キトサン以外の多糖類であっても生体適合性があり且つ開示されているペースト中の浸透圧重量モル濃度を低減しはするがキトサンと架橋結合しない多糖類が挙げられる。その様な多糖類の例には、寒天、アルギン酸塩、カラゲナン、セルロース、デキストラン、ガラクトマンナン、グリコーゲン、ヒアルロン酸、及び澱粉、があり、特に塩の基を含むこと無く所望限度まで水溶性であるものが挙げられる。

#### 【 0 0 4 2 】

[0048]好適な多糖類は、ヒドロキシル官能性セルロース又はアルキル修飾型セルロースを含む。例示としてのセルロース材料には、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及びそれらの混合物が挙げられる。理論によって縛る意図はないが、浸透圧重量モル濃度低減剤は、ペーストの浸透圧重量モル濃度を低減し所望のペースト様粘稠度を維持するのに助けとなる「塩スカベンジャー」として働くものと確信している。

#### 【 0 0 4 3 】

[0049]ペーストは、例えば、キトサン ( 及び採用されている場合は浸透圧重量モル濃度低減剤 ) を、総ペースト組成物の約1重量%から約20重量%、約10重量%から約20重量%、又は約10重量%から約15重量%、に相当する組み合わせられた量で含有してい

10

20

30

40

50

てもよい。浸透圧重量モル濃度低減剤が採用されている場合、キトサンと浸透圧重量モル濃度低減剤は、例えば、約 10 : 1 から約 1 : 20、約 5 : 1 から約 1 : 10、又は約 3 : 1 から約 1 : 5、の比で組み合わせられていてもよい。キトサン（及び採用されている場合は浸透圧重量モル濃度低減剤）は、リン酸塩含有溶液中に少なくとも部分的に及び望ましくは完全に溶かされている。

#### 【 0 0 4 4 】

[0050] 開示されているペーストは、上述の水溶性キトサン又は誘導体と、リン酸塩含有液と、使用されている場合には浸透圧重量モル濃度低減剤と、から成る又は本質的に成るものとされ、任意に、各種補助剤の何れか 1 つ又はそれ以上と一緒に成る。例示としての補助剤には、潤滑剤、湿潤剤、療法剤、抗微生物剤、染料、顔料、又は他の着色剤、指示薬、香料又は甘味料、酸化防止剤、消泡剤、チキソトロップ、療法剤の持続放出又は遅延放出のための放出剤改質剤、及び当業者に既知であるはずの他の成分、が挙げられる。

10

#### 【 0 0 4 5 】

[0051] 潤滑剤及び湿潤剤は、ペースト粘稠度を維持するのを助けたりペーストを所望治療部位の中へ又は上へ計量分配するのを支援したりすることのできる特に望ましい補助剤である。望ましくは、ペーストは施術者が手袋をした片手だけを使って適した送達装置（例えばシリンジ）から計量分配できるようになっているのがよい。潤滑剤及び湿潤剤の 1 つの好適な類は 2 つ又はそれ以上のヒドロキシル基を有するヒドロキシ化合物を含み、1, 2 - ジオール基が存在しているのが望ましい。2 - 4 炭素原子を有するヒドロキシ化合物がとりわけ有用な潤滑剤であることが判っている。グリセロールが特に好適である。他の化合物には、エタン - 1, 2 - ジオール、プロパン - 1, 2 - ジオール、ブタン - 1, 3 - ジオール、及びブタン - 1, 4 - ジオール、が含まれる。ヒドロキシ化合物の混合物、特にグリセロールと 1 つ又はそれ以上のジオールとの混合物、を採用することもできる。潤滑剤及び湿潤剤の所望量は、例えば、総ペースト重量の、約 1 重量 % から約 15 重量 %、又は約 2 重量 % から約 12 重量 %、であってもよい。

20

#### 【 0 0 4 6 】

[0052] 例示としての療法剤には、意図される治療部位での使用に適する何れかの材料であって、鎮痛剤、抗コリン剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、ステロイド性又は非ステロイド性抗炎症剤、抗寄生虫剤、抗ウイルス剤、制生剤、化学療法剤、抗新生物剤、サイトカイン、止血剤（例えばトロンビン）、免疫抑制剤、粘液溶解剤、核酸、ペプチド、タンパク質、ステロイド、血管収縮剤、ビタミン、それらの混合物、及び当業者に既知であるはずの他の療法材料、を含む材料が挙げられる。そのような療法剤の有用な一覧は更に例えば米国特許第 7, 959, 943 B2 号（ヒッソンら）に見いだすことができる。

30

#### 【 0 0 4 7 】

[0053] 開示されているペーストは本質的に抗微生物性であって別個の抗微生物剤の添加を必要としないのが望ましい。抗微生物活性はペースト中のキトサンの比率によって影響され得る。所望される場合は別個の抗微生物剤を採用することもできる。そのような抗微生物剤の有用な一覧は例えば米国特許第 7, 959, 943 B2 号に見いだすことができる。

40

#### 【 0 0 4 8 】

[0054] 例示としての染料、顔料、又は他の着色剤には、FD & C 赤色 3 号、FD & C 赤色 20 号、FD & C 黄色 6 号、FD & C 青色 2 号、D & C 緑色 5 号、D & C オレンジ色 4 号、D & C 赤色 8 号、キャラメル、二酸化チタン、ビートパウダー又はベータカロチン、ターメリック、パプリカの様な果物又は野菜着色剤、及び当業者に既知であるはずの他の材料が挙げられる。例示としての指示薬、香料又は甘味料は、アニス油、サクランボ、桂皮油、かんきつ油（例えば、レモン油、ライム油、又はオレンジ油）、ココア、ユーカリ、ハーブ芳香植物（例えば、チョウジ油、セージ油、又はカシヤ油）、乳糖、麦芽糖、メントール、ハッカ油、サッカリン、シクラミン酸ナトリウム、スペアミント油、ソルビトール、スクロース、バニリン、ウインターグリーン油、キシリトール、及びそれらの

50

混合物、を含む。

【0049】

[0055]開示されているペーストは、典型的には、適した密封包装体（例えば、シリンジ、バイアル、又は適した材料で作られている袋、又はその様な包装体と随意的な取扱説明書を包含するキット）に入れられ、滅菌を施されることにことになっており、滅菌をされたうえで、必要であればペースト又はキットの創傷治療での正しい使用を説明している取扱説明書と共に更に包装されることになる。滅菌方法は、不当に変色（例えば茶褐色）させたり、接着強度又は粘度に影響を及ぼしたり、又はそれ以外にペーストの粘稠度に不当に影響を及ぼしたりすることのない方法が望ましい。適した滅菌方法は、蒸気又はイオン化放射（例えば、ガンマ線放射及び電子ビーム（E - ビーム））を含む。E - ビーム滅菌はペースト変色を防ぐ又は制限するように見える。E - ビーム滅菌は、米国特許第 8, 653, 319 B2 号（アメリーら）に記載されている様に低温度で遂行されてもよい。E - ビーム又はガンマ線滅菌は、例えば、約 12 kGy から約 40 kGy の範囲の線量で使用する事ができる。幾つかの実施形態では、開示されているペーストは、滅菌前は透明で滅菌後は不透明になっている。

10

【0050】

[0056]ペーストは、混合、攪拌、水和、又は他の調製を殆ど又は全く必要としないすぐに使用できる状態をした組成物として提供されているのが望ましい。ペーストは、ペーストを注入させる又は押し出させる計量分配器に入って提供されるのが望ましく、例えば、約 5 g から約 100 g の単位用量で包装されていてもよい。ペーストは、接着強度、粘度、及び pH によって決まる十分な保管寿命を有しているのが望ましく、12 月間よりも長く保存できるようになっているのが好適である。幾つかの実施形態では、ペーストは、約 1 Pa・s から約 15 Pa・s の粘度をなお維持しながら、15 月間より長く、18 月間より長く、又は 24 月間に及んで、保存できるようになっている。ペーストが分離されてしまったように見える場合、再混合（例えば組成物に 2 つのシリンジ間を行き来させること）すれば典型的にペーストはより均質な粘稠度へ戻ることになる。但し、ペーストは保存中に分離することのないのが好ましい。ペーストは約 2 から約 60 の範囲の温度で安定しているのが望ましい。加えて、ペーストは、ISTA - 2A 試験中に課される極限温度範囲（例えば約 - 29 から約 60）に曝された後もペーストのまま留まっているのが望ましい。

20

30

【0051】

[0057]開示されているペーストは更に所望の組織接着性を有することができる。換言すると、開示されているペーストは、それが塗布される特定の身体組織又は通り道へ接着又は粘着し、通り道の適度な保持を得るうえで当該通り道を完全に充填しなくてもよくなるのが好ましい。ペーストは、約 5 グラムから約 80 グラム、約 20 グラムから約 50 グラム、又は約 15 グラムから約 30 グラム、の分離力が必要となるような接着強度を有しているのが望ましい。分離力は、引っ張り試験機（例えば MTS（商標）引っ張り試験機）を 1 mm / 秒の分離速度で作動させて使用し、ペーストの試料を間にして約 4.4 ニュートン（1 ポンド）の圧縮力を用いて互いに圧縮されている 2 つのコラーゲン被覆ゴム製半球体を分離させる場合に必要とされる力として測定することができる。ゴム製半球体は、約 5 cm（2 インチ）の直径を有する超軟質ショア 00 の 30 デュロメーター黒ゴムボールを約 2.5 cm（1 インチ）の高さに二等分して作られているのが望ましい。半球体は凸が互いに反対側になる配置関係にしてソーセージケーシングで各半球体を包んだ状態で引っ張り試験機に装着するのが望ましい。約 0.2 ml から約 0.5 ml の開示されているペーストを望ましくは下半球体の中心へ塗布し、半球体同士を指定の圧縮力を用いて一体に圧縮し、当該半球体同士を指定の分離速度で分離するのに必要とされる力を記録する。接着強度値は滅菌済みペーストについて報告されている。ペーストは、塗布された通路又は構造での滞留時間として、灌注有り又は灌注無しに、少なくとも 1 日間、少なくとも 3 日間、少なくとも 5 日間、又は少なくとも 7 日間の滞留時間を有しているのが望ましい。ペーストは自然に又は灌注（例えば生理食塩水溶液）により分解する。

40

50

## 【 0 0 5 2 】

[0058]開示されているペーストは、I S O 指針 1 0 9 9 3 - 5、医療装置の生物学的評価 - 第 5 部：試験管内細胞毒性の試験によって測定して 0、1、又は 2 の細胞毒性評点を有する無細胞毒性であるのが望ましい。ペーストは 1 又はそれより小さい細胞毒性評点を有しているのが望ましいであろう。

## 【 0 0 5 3 】

[0059]開示されているペーストは、実質的にコラーゲンを含まないのが望ましい。ペーストは、ヒトでの制約の無い使用のために世界中で販売できるようになる程度にコラーゲンが含まれていない（例えばコラーゲンを一切含有していない）のが望ましい。開示されているペーストは、創傷の組織又は創傷付近の組織を害する可能性のある他の成分を含有していないのが望ましい。

10

## 【 0 0 5 4 】

[0060]開示されているペーストは、多段階治療養生法の一環として使用されていてもよい。例えば、清浄 / 崩壊、殺菌、保護 / 被覆、及び治癒、と大きく分類できる一連の段階が実施されてもよい。清浄 / 崩壊段階は、米国特許第 7, 9 7 6, 8 7 3 B 2 号及び同第 7, 9 7 6, 8 7 5 B 2 号に、及び米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 4 5 7 5 7 A 1 号に記載されている様な溶媒和系を投与することによって実施することができる。殺菌段階は、適した抗微生物剤を治療部位へ塗布することによって実施することができる。これは、例えば、抗微生物剤を溶媒和系中に含ませることによって達成されてもよいし、別途塗布される薬剤として達成されてもよいし、溶媒和系と別途塗布薬剤の両方で達成されてもよい。抗微生物剤は、更に、術後に塗布又は投与されてもよい。保護 / 被覆段階は、こうして治療された組織の少なくとも一部を開示されているペーストで被覆することによって実施することができる。治癒段階は、清浄され、保護され、密封された組織面が、例えば、炎症応答の変調、食菌作用、又は全面的又は部分的な正常機能復元、の様な 1 つ又はそれ以上の治癒機序を通じて、正常状態への復帰を行えるようにすることによって実施することができる。多段階治療養生法は消去段階を含むか又は消去段階が次に続いていてもよく、開示されているペーストは、例えば 5 日間より長い又は約 7 日間から 1 5 日間の所望の時間的期間内に、又は灌注によって、治療部位から消えてゆくように十分に生体分解性である。

20

## 【 実施例 】

30

## 【 0 0 5 5 】

[0061]発明を次の非限定的な実施例に更に例証する。

## 【 実施例 1 】

## 【 0 0 5 6 】

ペースト調合物

[0062] P B S 錠剤を水に溶かし、1 N N a O H を使用して p H を p H 1 1 - 1 2 へ調節して、3 X P B S ( p H 1 1 - 1 2 ) 溶液を調製した。グリセロールを使用する場合には、グリセロールを P B S 溶液に添加して P B S / グリセロール溶液を形成した。P B S 溶液か又は P B S / グリセロール溶液の何れかへ、乾燥成分、つまりは、3 0 - 4 0 0 k D a 分子量キトサン又はグリセロールリン酸二ナトリウム塩水和物の固体の可変量を添加し、室温で混合してペーストを形成した。次いでペーストをガンマ線滅菌した。調合物全てがペーストを形成し、室温ではペーストのまま留まった。表 1 は総液体体積中の成分の割合を示している。表 1 は、各調合物についての滅菌後の浸透圧重量モル濃度、粘度、及び接着度の値も示している。

40

## 【 0 0 5 7 】

【表 1】

調合物	キトサン HCl (%)	グリセロール (%)	BGlyPh (%)	浸透圧重量 モル濃度 (mOsm/kg)	剪断速度 221(1/s) での無菌粘度 (Pa.s.)	平均無菌 接着力 (グラム)
1	13	0.6		2087	1.9	26.6
2	17	0.6		1730	3.2	26.4・37.7
3	17	0.6	6	2882	4.9	38.3

## 【実施例 2】

## 【0058】

【0063】10%グリセロール0.6mlと3X PBS溶液(pH11)5.4mlを10mlシリンジの中で混合した。このPBS/グリセロール溶液へ、グリセロールリン酸、キトサンHCl、及びヒドロキシプロピルセルロース(HPC)の可変量を固体の形態で添加した。シリンジ内の成分全てを室温で完全に混合した後、結果としてのペーストをガンマ線滅菌又はE-ビーム滅菌した。調合物を下の表2に示す。調合物全てが室温ではペーストを形成し、室温ではペーストのまま留まった。表2は総液体体積の割合として報告されている様々な成分の割合を示している。各調合物についての浸透圧重量モル濃度、粘度、及び接着度の値を下の表3に滅菌後の値で示している。

## 【0059】

【表 2】

調合物	キトサン HCl (%)	HPC (%)	グリセロールリン酸 (%)
4	8.5	3	1
5	13	4	2
6	10	3	1
7	10	3	1.5
8	13	2	2

## 【0060】

【表 3】

調合物	浸透圧重量 モル濃度 (mOsm/kg)	剪断速度 221(1/s) での無菌粘度 (Pa.s.) ガンマ線	剪断速度 221(1/s) での無菌粘度 (Pa.s.) E-ビーム	無菌接着力 (グラム) ガンマ線	無菌接着力 (グラム) E-ビーム
4	1492 未満	3	3.2	13.5	40.6
5	1492 以上	1.7	0.4	14.5	45.5
6	525	1.8	2.3	22.8	65.0
7	1492 未満	1.6	1.4	17.4	67.3
8	1492 以上	2.2	3.2	19.8	50.5

## 【実施例 3】

## 【0061】

## 抗微生物性

【0064】表2からの調合物4、調合物5、及び調合物6を評価し、4つの一般的な菌種(黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、大腸菌、及び緑膿菌)に対するそれらの抗微生物活性を抑制域スクリーニング技法を使用して判定した。

## 【0062】

【0065】4種の細菌をミューラ・ヒントン寒天培地上に成長させた。無菌条件下に、各調製物の大凡0.1mlから0.2mlを寒天培地上に直接置いた。寒天培地を35℃で12時間培養した。培養後、培地を細菌成長について観察した。「抑制域」という用語の使用は、調合物の周りの細菌成長が抑制された区域を表す。「静菌」という用語は、細菌が調合物の縁まで成長したがそれ以上の成長は観察されなかったことを表す。換言すると、

10

20

30

40

50

「静菌」という用語は、細菌を殺すことはできそうもないが細菌が成長すること及び増殖することを抑制することはできるということをいう。

【 0 0 6 3 】

[0066]下表 4 に示されている結果は調合物毎の三重反復試験に基づく。

【 0 0 6 4 】

【表 4】

抗微生物性

菌種	抑制域又は静菌		
	調合物 1 4	調合物 1 5	調合物 1 6
黄色ブドウ球菌	抑制域	抑制域	抑制域
表皮ブドウ球菌	抑制域	抑制域	抑制域
大腸菌	抑制域	抑制域	抑制域
緑膿菌	静菌	静菌	静菌

10

【 0 0 6 5 】

[0067]結果は調合物が抗微生物性であり抑制域を現出させたことを示している。

[0068]調合物 6 を、米国薬局方（ U S P ）の抗微生物効力試験を施行するための指針第 < 5 1 > 章及び微生物回収率の妥当性確認第 < 1 2 2 7 > 章に従って評価したところ、一般的な有機体に対する抗微生物効能が治療適用区域に典型的に見られることを確定した。測定された抗微生物性を下の表 5 に示している。

【 0 0 6 6 】

20

【表 5】

## 抗微生物性、U S P

菌種	ATCC 番号	グラム 染色	抗菌-ログリダクション			
			1 時間	24 時間	3 日間	7 日間
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 緑膿菌	9027	陰性	3	4.8	5.3	>5.3
<i>Staphylococcus aureus</i> 黄色ブドウ球菌	25923	陽性	0	2.7	4	>5.0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 表皮ブドウ球菌	12228	陽性	1.2	5.1	5	>5.3
<i>Escherichia coli</i> 大腸菌	25922	陰性	0	1.6	3.9	>5.1
<i>Citrobacter freundii</i> サイトロバクター・フレウンディイ	8090	陰性	N/A	4.7	5	>5.3
<i>Enterobacter aerogenes</i> エンテロバクター・アエロゲネス	13048	陰性	N/A	2	2.3	>5.1
<i>Klebsiella pneumonia</i> クレブシエラ・ニューモニエ	4352	陰性	N/A	4	4	>5.2
<i>Proteus mirabilis</i> プロテウス・ミラビリス	4630	陰性	N/A	2	4	>5.3
<i>Serratia marcescens</i> セラチア・マルセッセンス	13880	陰性	N/A	1.5	2.8	>5.0
<i>Haemophilus influenzae</i> ヘモフィルス・インフルエンザ	53782	陰性	N/A	>4.9	>4.9	>4.9
<i>Moraxella catarrhalis</i> モラクセラ・カタラーリス	8193	陰性	N/A	2.9	4	>5.0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	33591	陽性	N/A	0.6	3.7	>5.1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> スタフィロコッカス・サブロフィ ティクス	15305	陽性	N/A	4.6	4.9	>5.1
<i>Micrococcus luteus</i> ミクロコッカス・ルテウス	49732	陽性	N/A	2.8	4	>5.0
<i>Streptococcus mutans</i> ミュータンスレンサ球菌	25175	陽性	N/A	3.4	4.4	>5.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 肺炎レンサ球菌	10015	陽性	N/A	2.5	3.6	>5.0
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ジフテリア菌	296	陽性	N/A	1.6	>4.5	1.5
<i>Corynebacterium tuberculostrictum</i> コリネバクテリウム・ツベルクロ ステアリカム	35693	陽性	N/A	1.6	>5.1	3.9

## 【実施例 4】

## 【0067】

## 細胞毒性

[0069]調合物 4 及び調合物 6 を E - ビーム滅菌又はガンマ線滅菌し、I S O 指針 1 0 9 9 3 - 5 医療装置の生物学的評価 - 第 5 部：試験管内細胞毒性の試験、に従って潜在的細胞毒性効果について評価した。調合物 4 及び調合物 6 を 3 7 の純水 ( P W ) の中で 2 4 時間抽出した。P W 抽出物を強度が 2 倍の最小必須媒体 ( 2 X M E M ) と 5 0 % の濃度へ混合した。陰性対照 ( 高密度ポリエチレン ) 及び試薬対照 ( 例えば P W ) を同様に調製した。陽性対照 ( 天然ゴムラテックス、カルバミン酸亜鉛促進剤、酸化亜鉛、及び二酸化チタン、を含んでいるラテックス手袋粉無 ) を 3 7 の強度 1 倍の M E M ( 1 X M E M ) の中で 2 4 時間抽出した。L - 9 2 9 マウス繊維芽細胞を有する哺乳類細胞培養単層の三重反復試験に各抽出物 ( 調合物 1 4、調合物 1 6、陽性対照、陰性対照、及び試薬対照 ) を投与し、3 7 で 5 % C O <sub>2</sub> 存在下に 4 8 時間培養した。培養に続いて、それら単層を異常細胞形態学及び細胞変性について顕微鏡 ( 1 0 0 X ) で検査した。

## 【 0 0 6 8 】

【0070】評点を確証するため、トリパンブルー染色液 0.2 ml を、試験試料の入ったウェルに添加した。トリパンブルー分子は大きく、容易には生細胞によって吸収され得ない。死細胞又は危うくなった細胞膜を有するものだけが青い色をした染色液を取り込む。表 6 は評点及び視覚的特性を記載している。

## 【 0 0 6 9 】

## 【表 6】

等級／評点	反応性	全培養物の状態
0	無	離散細胞質内顆粒、細胞溶解無し、細胞成長の減少無し
1	微弱	細胞の 20%以下が丸く緩く結合し細胞内顆粒の無い状態か又は形態学に変化を示す；稀に溶解細胞が存在；ごく軽い成長抑制が観察できる
2	軽	50%以下の細胞が丸く細胞質内顆粒を欠く；拡大的な細胞溶解は無い；50%以下の成長抑制が観察できる
3	中	細胞層の 70%以下が丸形細胞を含むか又は溶解；細胞層は完全に破壊されているわけではないが 50%より多くの成長抑制が観察される
4	重	細胞層の完全に近い破壊又は完全破壊

10

## 【 0 0 7 0 】

【0071】下の表 7 には、調合物 4 及び調合物 6 の E - ビーム滅菌型 ( e ) 又はガンマ線滅菌型 ( g ) のどちらかについての結果が提示されており、下付き文字の e 又は g は滅菌方法を表している。

20

## 【 0 0 7 1 】

## 【表 7】

細胞毒性					
試料	円形化パーセント	細胞質内顆粒無し細胞パーセント	溶解パーセント	等級	反応度
調合物 4 <sub>e</sub>	0	0	0	0	無
調合物 4 <sub>g</sub>	0	0	0	0	無
調合物 6 <sub>e</sub>	10	10	10	1	微弱
調合物 6 <sub>g</sub>	0	0	0	0	無
陰性対照	0	0	0	0	無
試薬対照	0	0	0	0	無
陽性対照	該当せず	該当せず	100	4	重

30

## 【 0 0 7 2 】

【0072】調合物 6<sub>e</sub> は微弱な細胞溶解又は細胞毒性を示したが細胞毒性評点 1 であることから概ね無細胞毒性であると見なされる。調合物 6<sub>g</sub>、調合物 4<sub>e</sub>、及び調合物 4<sub>g</sub> はそれぞれ細胞毒性評点 0 を有する無毒性であることが示された。

## 【 0 0 7 3 】

【0073】本発明を更に例示するために幾つかの追加の非限定的な実施形態を以下に提供する。

## 実施形態 1 .

40

リン酸塩含有溶液中に溶解させた水溶性キトサン又はその誘導体と潤滑剤又は湿潤剤とを備えるペースト組成物を備えている滅菌包装体内ペーストにおいて、組成物は、室温ではペーストであり、少なくとも 4 の pH、約 1 Pa . s . から約 15 Pa . s . の粘度、を有しており、ペーストは手術部位へ接着し少なくとも 1 日間の滞留時間を有している、滅菌包装体内ペースト。

## 【 0 0 7 4 】

## 実施形態 2 .

リン酸塩含有溶液中に溶解させた水溶性キトサン又はその誘導体と潤滑剤又は湿潤剤とを備えるペースト組成物を備えている創傷手当て材において、組成物は、室温ではペーストであり、少なくとも 4 の pH、約 1 Pa . s . から約 15 Pa . s . の粘度、を有して

50



おり、ペーストは手術部位へ接着し少なくとも1日間の滞留時間を有している、創傷手当て材。

【0075】

実施形態3.

水溶性キトサンは塩を備えている、実施形態1又は実施形態2。

実施形態4.

水溶性キトサンは塩酸塩を備えている、実施形態1から実施形態3の何れかの実施形態。

【0076】

実施形態5.

水溶性キトサンは総ペースト重量の約3重量%から約20重量%である、実施形態1から実施形態4の何れかの実施形態。

【0077】

実施形態6.

水溶性キトサンは総ペースト重量の約15重量%から約18重量%である、実施形態1から実施形態5の何れかの実施形態。

【0078】

実施形態7.

リン酸塩含有溶液はリン酸緩衝生理食塩水(PBS)である、実施形態1から実施形態6の何れかの実施形態。

【0079】

実施形態8.

リン酸塩含有溶液は9から12の間のpHを有している、実施形態1から実施形態7の何れかの実施形態。

【0080】

実施形態9.

潤滑剤又は湿潤剤はグリセロールを備えている、実施形態1から実施形態8の何れかの実施形態。

【0081】

実施形態10.

4から7のpHを有している実施形態1から実施形態9の何れかの実施形態。

実施形態11.

滞留時間は少なくとも3日間である、実施形態1から実施形態10の何れかの実施形態。

【0082】

実施形態12.

引っ張り試験機を1mm/秒の分離速度で作動させて使用し、ペーストの試料を間にし約4.4ニュートンの圧縮力を用いて互いに圧縮されている2つのコラーゲン被覆ゴム製半球体を分離させる場合に、約5グラムから約80グラムの間の力が必要になる接着強度を有している実施形態1から実施形態11の何れかの実施形態。

【0083】

実施形態13.

グリセロールリン酸を更に備えている実施形態1から実施形態12の何れかの実施形態。

【0084】

実施形態14.

浸透圧重量モル濃度低減剤を更に備えている実施形態1から実施形態13の何れかの実施形態。

【0085】

実施形態15.

10

20

30

40

50

浸透圧重量モル濃度低減剤はヒドロキシル官能性セルロース又はアルキル修飾型セルロースを備えている、実施形態 14。

【0086】

実施形態 16。

ヒドロキシル官能性セルロース又はアルキル修飾型セルロースは、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、又はヒドロキシエチルセルロースである、実施形態 15。

【0087】

実施形態 17。

浸透圧重量モル濃度は約  $270 \text{ mOsm/kg}$  から約  $2000 \text{ mOsm/kg}$  である、実施形態 14 から実施形態 16 の何れかの実施形態。

【0088】

実施形態 18。

無細胞毒性である実施形態 1 から実施形態 17 の何れかの実施形態。

実施形態 19。

1 又はそれより小さい細胞毒性評点を有している実施形態 18。

【0089】

実施形態 20。

滅菌包装体は電子ビーム滅菌又はガンマ線滅菌されている、実施形態 1 から実施形態 19 の何れかの実施形態。

【0090】

実施形態 21。

滅菌エネルギーは約  $12 \text{ kGy}$  から約  $40 \text{ kGy}$  である、実施形態 20。

実施形態 22。

実施形態 1 から実施形態 21 の何れかの実施形態から形成されている創傷手当て材。

【0091】

本発明の態様

態様 1

創傷を治療するための方法において、

創傷へ、リン酸塩含有溶液中に溶解させた水溶性キトサン又はその誘導体を備えているペースト組成物を塗布する段階であって、前記組成物は、室温ではペーストであり、少なくとも 4 の pH、約  $1 \text{ Pa.s.}$  から約  $15 \text{ Pa.s.}$  の粘度、及び少なくとも 1 日間の滞留時間、を有している、ペースト組成物を塗布する段階、を備えている、  
創傷を治療するための方法。

態様 2

リン酸塩含有溶液中に溶解させた水溶性キトサン又はその誘導体を備えているペースト組成物の、創傷を治療するための使用において、前記組成物は、室温ではペーストであり、少なくとも 4 の pH、約  $1 \text{ Pa.s.}$  から約  $15 \text{ Pa.s.}$  の粘度、及び少なくとも 1 日間の滞留時間、を有している、ペースト組成物の使用。

態様 3

創傷を治療するためのキットにおいて、リン酸塩含有溶液中に水溶性キトサン又はその誘導体を備えるペースト組成物であって、室温ではペーストであり、少なくとも 4 の pH、約  $1 \text{ Pa.s.}$  から約  $15 \text{ Pa.s.}$  の粘度、及び少なくとも 1 日間の滞留時間、を有しているペースト組成物、を収容している滅菌包装体と、前記ペースト及び前記キットの、創傷を治療するための使用を説明する取扱説明書と、を備えているキット。

態様 4

前記水溶性キトサンは塩酸塩を備えている、態様 1 に記載の方法、態様 2 に記載の使用、又は態様 3 に記載のキット。

態様 5

前記水溶性キトサンは総ペースト重量の約 3 重量% から約 20 重量% である、何れかの

10

20

30

40

50

上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

態様 6

前記水溶性キトサンは総ペースト重量の約 15 重量%から約 18 重量%である、何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

態様 7

前記水溶性キトサンは約 5 kDa から約 2000 kDa の数平均分子量を有している、何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

態様 8

前記水溶性キトサンは約 30 kDa から約 400 kDa の数平均分子量を有している、何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

10

態様 9

前記リン酸塩含有溶液はリン酸緩衝生理食塩水である、何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

態様 10

前記リン酸塩含有溶液は 3 X リン酸緩衝生理食塩水である、何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

態様 11

前記リン酸塩含有溶液は 9 から 12 の pH を有している、何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

態様 12

20

前記リン酸塩含有溶液はグリセロールリン酸を備えている、何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

態様 13

潤滑剤又は湿潤剤を更に備えている何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

態様 14

前記潤滑剤又は湿潤剤はグリセロールである、態様 12 に記載の方法、使用、又はキット。

態様 15

前記潤滑剤又は前記湿潤剤は総ペースト重量の約 1 重量%から約 10 重量%である、態様 12 に記載の方法、使用、又はキット。

30

態様 16

前記ペーストは滅菌されている、何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

態様 17

前記滅菌は電子ビーム放射又はガンマ線放射である、態様 15 に記載の方法、使用、又はキット。

態様 18

前記ペーストは、引っ張り試験機を 1 mm / 秒の分離速度で作動させて使用し、前記ペーストの試料を間にして約 4 . 4 ニュートンの圧縮力を用いて互いに圧縮されている 2 つのコラーゲン被覆ゴム製半球体を分離させる場合に、約 5 グラムから約 80 グラムの間が必要になる接着強度を有している、何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

40

態様 19

前記ペーストは 1 又はそれより小さい細胞毒性評点を有する無細胞毒性である、何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

態様 20

すぐに使用できる状態をした組成物として包装されている何れかの上記態様に記載の方法、使用、又はキット。

[0074]本明細書の中で引用されている全ての特許、特許出願、及び文献は、これにより参考文献としてそっくりそのまま援用する。何らかの矛盾がある場合、本開示が、その中

50

の何れの定義をも含め、優先することになる。好適な実施形態を説明することを目的に特定の実施形態をここに図示し説明してきたが、当業者には認識される様に、本発明から逸脱することなく、同じ目的を実現するように計算された広範に様々な代わりの又は同等の実施形を、示され説明されている特定の実施形態の代わりに用いることもできる。この出願はここに論じられている好適な実施形態の何れの改造型又は変型にも及ぶものとする。従って、明白にも、本発明は特許請求の範囲及びその等価物によってのみ限定されるものとする。

【符号の説明】

【 0 0 9 2 】

- |       |             |    |
|-------|-------------|----|
| 1 0 0 | 計量分配シリンジ    | 10 |
| 1 0 4 | プランジャ       |    |
| 1 0 6 | バレル         |    |
| 1 0 8 | 先端          |    |
| 1 1 6 | 患者の脚        |    |
| 1 1 8 | 外部創傷        |    |
| 1 2 0 | ペースト        |    |
| 2 0 0 | 計量分配シリンジ    |    |
| 2 0 2 | 外科医の右手      |    |
| 2 0 4 | プランジャ       |    |
| 2 0 6 | シリンジバレル     | 20 |
| 2 0 8 | 一直線の先端      |    |
| 2 1 0 | 曲げることのできる先端 |    |
| 2 2 0 | 不透明な塊       |    |

【 図 1 】

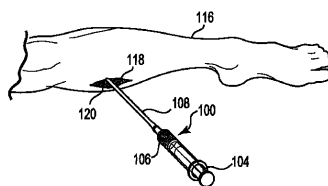


Fig. 1

【 図 2 】

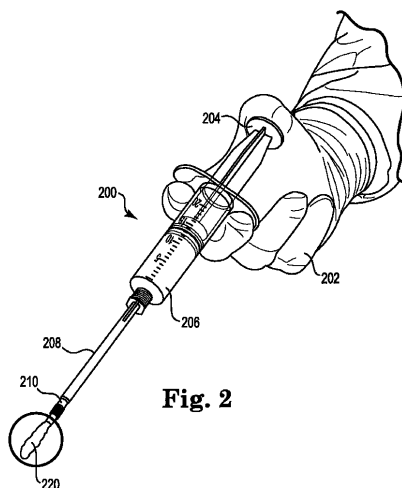


Fig. 2

【 図 3 】

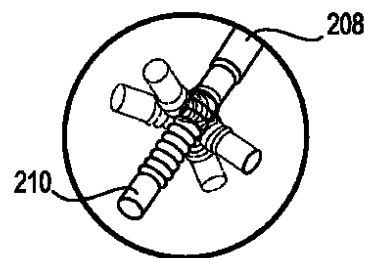


Fig. 3

---

フロントページの続き

(74)代理人 100147511

弁理士 北来 亘

(72)発明者 メディナ, ジェニファー・ゲイツ

アメリカ合衆国フロリダ州 32216-0980, ジャクソンヴィル, ノース, サウスポイント・  
ドライブ 6743

(72)発明者 シャーマン, イーサン・グレン

アメリカ合衆国フロリダ州 32216-0980, ジャクソンヴィル, ノース, サウスポイント・  
ドライブ 6743

審査官 天野 貴子

(56)参考文献 特開 2005-281654 (JP, A)

特開 2006-347883 (JP, A)

特表 2001-513367 (JP, A)

国際公開第 96/013284 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 15/28

A61K 9/06

A61K 47/24

A61K 47/36

A61P 17/02

CAPLUS / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)