

(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2012-525930

(P2012-525930A)

(43) 公表日 平成24年10月25日(2012.10.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 15/16 (2006.01)	A 6 1 L 15/01	4 C 0 8 1
A 6 1 B 17/12 (2006.01)	A 6 1 B 17/12	4 C 1 6 0
A 6 1 L 15/44 (2006.01)	A 6 1 L 15/03	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2012-509911 (P2012-509911)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月4日 (2010.5.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年12月27日 (2011.12.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/033596
 (87) 国際公開番号 W02010/129587
 (87) 国際公開日 平成22年11月11日 (2010.11.11)
 (31) 優先権主張番号 61/215, 377
 (32) 優先日 平成21年5月4日 (2009.5.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/277, 117
 (32) 優先日 平成21年9月18日 (2009.9.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/310, 075
 (32) 優先日 平成22年3月3日 (2010.3.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511227152
 オレゴン・バイオメディカル・エンジニア
 リング・インスティテュート・インコーポ
 レイテッド
 Oregon Biomedical E
 ngineering Institut
 e, Inc.
 アメリカ合衆国97225オレゴン州ポー
 トランド、スウィート505、サウスウエ
 スト・バーンズ・ロード9755番
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 出血コントロール機器および方法

(57) 【要約】

本発明は、複数の小さい液体膨張性アーティクルを含む組成物および出血している創傷に適用して止血を引き起こすその使用に関する。

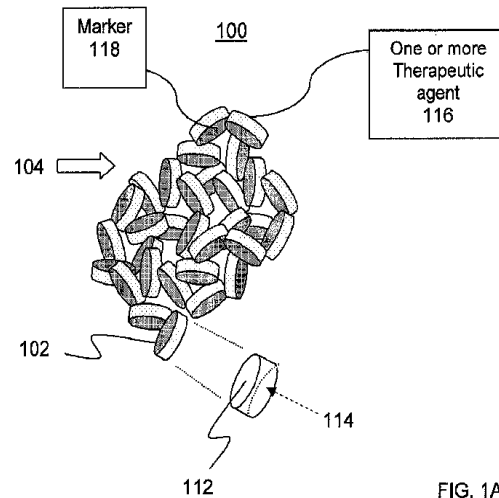


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数の液体膨張性アーティクルを含む止血組成物であって、
複数の液体膨張性アーティクルに含まれる個々の液体膨張性アーティクルが、 5 mm^3 以上の体積を有し；および
複数の液体膨張性アーティクルが、液体に接触すると膨張して、膨張したアーティクルになることができる；止血組成物。

【請求項 2】

1 種以上の治療薬をさらに含む、請求項 1 に記載の止血組成物。

【請求項 3】

液体膨張性アーティクルが、圧縮スポンジを含む、請求項 1 に記載の止血組成物

【請求項 4】

液体膨張性アーティクルが、セルロースを含む、請求項 1 に記載の止血組成物。

【請求項 5】

1 種以上の治療薬が、止血剤を含む、請求項 2 に記載の止血組成物。

【請求項 6】

1 種以上の治療薬が、キトサンを含む、請求項 2 に記載の止血組成物。

【請求項 7】

複数の液体膨張性アーティクルに含まれる個々の液体膨張性アーティクルが、マーカーを含む、請求項 1 に記載の止血組成物。

【請求項 8】

マーカーが、放射線不透過性である、請求項 7 に記載の止血組成物。

【請求項 9】

液体膨張性アーティクルが、液体に浸した後、30 秒以内にその最大膨張容量の 90% 以上に膨張することができる、請求項 1 に記載の止血組成物。

【請求項 10】

膨張したアーティクルに対する液体膨張性アーティクルの体積比が、少なくとも 4 倍である、請求項 1 に記載の止血組成物。

【請求項 11】

アプリケーションおよび請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の止血組成物を含む機器。

【請求項 12】

アプリケーションが、出力端を含み、止血組成物が、容器内に位置する請求項 11 に記載の機器。

【請求項 13】

容器が管である、請求項 12 に記載の機器。

【請求項 14】

出力端を通して管から止血組成物を押し出すための、管内に位置するピストンをさらに含む、請求項 13 に記載の機器。

【請求項 15】

出力端に結合するバルブをさらに含む、請求項 12 に記載の機器。

【請求項 16】

複数の液体膨張性アーティクルを出血している創傷に適用することを含む、該創傷を有する個体を治療する方法であって、

個々の液体膨張性アーティクルが、 5 mm^3 以上の体積を有し；および

複数の膨張性アーティクルが、創傷中の血液に曝されると膨張して、複数の膨張したアーティクルになり、集合的に止血を引き起こす；方法。

【請求項 17】

複数の液体膨張性アーティクルが、アプリケーションで創傷に適用される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

創傷が、腔に通じる入り口開口を有する腔であって、血液が表面を通過して腔内に流れる該表面によって境界される容積をもつ腔によって画定される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

複数の液体膨張性アーティクルが、膨張し、創腔の少なくとも一部によって定義される形状に適合する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

吸収材を複液体膨張性アーティクルにすること；および液体膨張性アーティクルを合わせて複数の液体膨張性アーティクルにすることを含む、医療機器を製造する方法。

【請求項 21】

吸収剤を複液体膨張性アーティクルにすることが、吸収材を圧縮することを含む、請求項 20 に記載の方法。

10

【請求項 22】

液体膨張性アーティクルにする前、最中または後に、吸収材に治療薬を適用することをさらに含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

複数の液体膨張性アーティクルをアプリケーションに装填することをさらに含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 24】

(a) 腔に通じる入り口開口を有する腔であって、血液が表面を通過して腔内に流れる該表面によって境界される容積をもつ腔によって画定される創傷がある身体を有する生物；

20

(b) およびそれぞれ出発体積および出発体積より大きい第 2 体積を有する複数の膨張性アーティクルであって、該入り口開口を通過して腔内にデリバリー可能な、該腔内の液体に曝されて第 2 体積に膨張する出発体積を有し、腔内で第 2 体積に膨張して集団で止血を引き起こす複数の膨張性アーティクル；の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2009年5月4日出願の米国仮出願第61/215,377号、2009年9月18日出願の米国仮出願第61/277,117号および2010年3月3日出願の米国仮出願第61/310,075号の利点を請求するものであり、それらの内容は、全体として参照することにより本発明に援用される。

30

連邦支援の研究または開発

本発明は、アメリカ合衆国特殊作戦軍 (United States Special Operations Command) とのさまざまな契約にしたがって、アメリカ合衆国政府補助により行われた。アメリカ合衆国は、本発明に権利を有する。

技術分野

本発明の実施態様は、出血をコントロールし、創傷を治療する方法、組成物および機器に関する。

【背景技術】

40

【0002】

回避可能な戦場での死の主な原因は、非圧縮性の腔内出血である。兵器および簡易爆発物からの発射物は、非圧縮性の腔内出血の部位への可視性が低いか、または可視性が無い小さい射入口傷を作り出すことが多い。いくつかの創傷包帯技術が、重篤な外部傷害からの進行性の出血をコントロールするために市販されているが、これらの機器は、入り口の狭い創傷に対しては、特に無効であり、兵士の生存は、出血部分への迅速な接近および緊急外科手術を迅速に行うことに完全に従属している。

【0003】

出血している創傷を治療する主要な方法は、包帯で圧力をかけて血餅の形成を促進することによって血液の流れを止めることである。現在の創傷包帯は、ゴワゴワして固すぎて

50

腔創の狭い空間にフィットしないことが多いか、あるいは、もし十分に柔軟であるならば、迅速で効果的な止血を引き起こすようには、でこぼこした組織の形状に適切に適合しない。

【0004】

非圧縮性創傷のための現在の創傷包帯の欠陥に対処するために顆粒および粉末の止血製品が用いられているが、これらの製品はまた、重大な欠点も有している。粉末、粒子または顆粒の形状の止血剤は、塞栓の形成において許容できないリスクをもたらし、厳しい環境(たとえば、風が吹いたり、暗闇の中など)において配備するのは困難であり、洗浄または創傷部位からの移動の影響を受けやすく、最終的なケアの場所において創傷部位から回収するのが困難である。さらに、顆粒および粉末の止血製品は、器具、手袋および組織にくっついて、でこぼこした創傷腔への適切な貫通を妨げる高い帯電状態になる可能性がある。取り扱いが困難である。また、風の強い環境では、粉末または顆粒は、創傷に入れるのが非常に困難であり、それどころか介護者の眼に吹き戻される可能性がある。粉末または顆粒の止血剤は、それらを重篤な高圧出血によって生じる混乱した液体に十分に持ちこたえられなくする物理的凝集の欠如も示す。したがって、これらの顆粒および粉末の止血剤は、効果的に止血に寄与する前に単純に洗い流されうる。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、非圧縮性の出血性傷害を治療するための、より効果的な方法が必要である。

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

概要

第1の態様において、本発明は、液体に接触して膨張することができる複数の液体膨張性アーティクル(liquid expandable articles)を含む止血組成物に関する。

【0007】

第2の態様において、本発明は、アプリケーションとともに第1の態様による組成物を含む医療機器に関する。アプリケーションは、第1の態様による組成物の補完、取り扱いおよび配備を促進する。

30

【0008】

第3の態様において、本発明は、出血している創傷腔内に第1の態様による組成物を導入することによって迅速な止血反応を達成する方法および出血をコントロールする方法に関する。

【0009】

第4の態様において、本発明は、本発明の第1の態様による組成物を製造する方法を提供する。

【0010】

第5の態様において、本発明は、本発明の第2の態様による医療機器を製造する方法を提供する。

40

【0011】

本発明はまた、腔に通じる入り口開口を有する腔であって、血液が表面を通過して腔内に流れる該表面によって境界される容積をもつ腔によって画定される創傷がある身体を有する生物；およびそれぞれ出発体積および出発体積より大きい第2体積を有する複数の膨張性アーティクルであって、該入り口開口を通過して腔内にデリバリー可能な、該腔内の液体に曝されて第2体積に膨張する出発体積を有し、腔内で第2体積に膨張して集団で止血を引き起こす複数の膨張性アーティクル；の組み合わせに関する。

【0012】

本発明の実施態様は、以下の詳細な記載および添付の図面によって容易に理解されるであろう。本発明は、例示的实施態様によって記載され、添付の図面によって説明されるが

50

、それらに限定されるものではない。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本発明の第1の態様による止血組成物の実施態様を説明する。

【図2】本発明の第1の態様による止血組成物のさらなる実施態様を説明する。

【図3】本発明の第1の態様による止血組成物のさらなる実施態様を説明する。

【図4】本発明の第2の態様による機器を説明する。

【図5】本発明の第2の態様による機器の実施態様を説明する。

【図6】本発明の第2の態様による機器のさらなる実施態様を説明する。

【図7】本発明の第1の態様による組成物による創傷の治療を説明する。

10

【図8】本発明の第1の態様による実施態様の止血組成物を用いる出血している創傷を治療する方法を説明する。

【図9】本発明の第1の態様による組成物の製造を説明する。

【図10】本発明の第2の態様による機器の製造を説明する。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の実施態様の詳細な記載

以下の詳細な記載において、全体を通して同じ部品は同じ参照番号によって表されるところの図面を詳細に参照すると、本発明が実施されうる実施態様の説明が示される。他の実施態様がい用いられてもよく、本発明の範囲から逸脱することなく、構造的または論理上の変化を行うことができる。したがって、以下の詳細な記載は、限定とみなされるべきではなく、本発明の実施態様の範囲は、請求の範囲およびその等価物によって定義される。

20

【0015】

本発明の実施態様を理解する助けとなる様式で、さまざまな操作が多数の個別のステップとして順に記載されるが、記載の順序は、これらの操作が順序従属性であるという意味を含むものであると解釈されるべきではない。

【0016】

記載は、1つ以上の同じあるいは相違する実施態様をそれぞれ意味する語句「実施態様において」または「実施態様(複数形)において」を用いてもよい。さらに、本発明の実施態様に関して用いられる、用語「を含む」、「を含有する」、「を有する」などは、同意義である。さらに、本発明のさまざまな実施態様を適当な様式で組み合わせてもよい。

30

【0017】

本発明のさまざまな実施態様において、止血組成物および機器ならびにそのような組成物および機器の製造方法が提供される。さらに、さまざまな実施態様は、出血性傷害の治療方法を包含する。

【0018】

以下の記載において、他に特記されない限り、用語「液体膨張性」は、液体に接触すると膨張する材料または物質を意味することを意図する。

【0019】

第1の態様において、本発明は、液体に接触すると膨張することができる複数の液体膨張性アーティクルを含む止血組成物に関する。図1Aは、本発明の実施態様による止血組成物の選択された態様を説明する。図のように、組成物100は、一緒になって複数の液体膨張性アーティクル104を形成する液体膨張性アーティクル102を含む。

40

【0020】

図1Bは、液体108に接触するとどのように各液体膨張性アーティクル102が膨張したアーティクル106に膨張することができるかを描く。複数の液体膨張性アーティクル104は、液体108に接触すると複数の膨張したアーティクル110に膨張することができるということになる。さまざまな実施態様において、液体108は、体液などの水性溶液であってよい。液体108は血液であってよい。

【0021】

50

本発明のさまざまな実施態様によれば、組成物100は、互いに機械的に分離されてもよく、したがって、互いに独立して移動してもよい、複数の液体膨張性アーティクル104を含む。本発明を特定の理論に限定することなく、この性質は、液体膨張性アーティクル102が、狭い創傷開口を通過し、不定形の創傷の裂け目、間隙および亀裂内に広がるのを可能にする。

【0022】

本発明の実施態様によれば、複数の液体膨張性アーティクル104は、少なくとも3個の液体膨張性アーティクル102を含んでもよい。もう1つの実施態様において、複数の液体膨張性アーティクル104は、少なくとも10個の液体膨張性アーティクル102を含む。さらにもう1つの実施態様において、複数の液体膨張性アーティクル104は、少なくとも50個の液体膨張性アーティクル102を含む。さらにもう1つの実施態様において、複数の液体膨張性アーティクル104は、少なくとも100個の液体膨張性アーティクル102を含む。

10

【0023】

本発明の実施態様において、各液体膨張性アーティクル102の体積は、 $0.7 \text{ mm}^3 \sim 7000 \text{ m}^3$ である。本発明を特定の理論に限定することなく、この体積範囲にあるアーティクルは、狭い創傷入り口を通過して自由に流れるには十分に小さいにもかかわらず、裂けた、あるいは穿孔された血管への移動を介して塞栓になるのを回避するには十分に大きいので、有利である。この体積範囲にあるアーティクルは、根治手術の場所で見つけて創傷部位から回収するのが容易である。さらに、この体積範囲にある液体膨張性アーティクル102は、高流量の血液の存在下での創傷腔において位置を維持するには十分に大きい膨張したアーティクル106に膨張することができる。さまざまな実施態様において、各液体膨張性アーティクル102の体積は、 1 mm^3 以上であってよい。さまざまな実施態様において、各液体膨張性アーティクル102の体積は、 5 mm^3 以上であってよい。さまざまな実施態様において、各液体膨張性アーティクル102の体積は、 10 mm^3 以上であってよい。さまざまな実施態様において、各液体膨張性アーティクル102の体積は、 50 mm^3 以上であってよい。さまざまな実施態様において、各液体膨張性アーティクル102の体積は、 100 mm^3 以上であってよい。さまざまな実施態様において、複数の液体膨張性アーティクル104は、サイズが混在する液体膨張性アーティクル102を有してよい。

20

【0024】

さまざまな実施態様によれば、膨張したアーティクル106は、液体膨張性アーティクル102よりも大きい体積を有する。さまざまな実施態様において、液体膨張性アーティクル102に対する膨張したアーティクル106の平均体積比は、少なくとも4Xである。他の実施態様において、液体膨張性アーティクル102に対する膨張したアーティクル106の平均体積比は、少なくとも8Xである。他の実施態様において、液体膨張性アーティクル102に対する膨張したアーティクル106の平均体積比は、少なくとも10Xである。他の実施態様において、液体膨張性アーティクル102に対する膨張したアーティクル106の平均体積比は、少なくとも12Xである。

30

【0025】

本発明のさまざまな実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、液体108に浸漬した後30秒で最大膨張容量の80%以上に膨張することができる。他の実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、液体108に浸漬した後10秒で最大膨張容量の80%以上に膨張することができる。他の実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、液体108に浸漬した後5秒で最大膨張容量の80%以上に膨張することができる。

40

【0026】

複数の液体膨張性アーティクル104は、1つ以上の予め決められた形の液体膨張性アーティクル102を含んでもよい。液体膨張性アーティクル102の形は、アーティクルの狭い創傷入り口を通過して自由に流れる能力、そして膨張し、創傷腔を満たし、部分的に満たし、および適合する能力に影響を及ぼす。さらに、形は、膨張したアーティクル106が創傷腔で所望の位置を保つのを補佐する。図1において、液体膨張性アーティクル102は、円柱形として描かれる。それにもかかわらず、液体膨張性アーティクル102の予め決められた形は

50

、他の円形、三角形、長方形、六角形、円錐または八角形の要素を含んでもよい。さまざまな実施態様において、多数の突起を含む予め決められた形(たとえば、星形など)を用いてもよい。他の実施態様において、複数の液体膨張性アーティクル104は、でたらめ、無作為、不定形またはぎざぎざな形の液体膨張性アーティクル102を含んでもよい。さまざまな実施態様において、複数の液体膨張性アーティクル104は、2つ以上の予め決められた形の液体膨張性アーティクル102を含んでもよい。他の実施態様において、複数の液体膨張性アーティクル104は、予め決められた形および/または不定形の混合物を含む液体膨張性アーティクル102を有してもよい。

【0027】

図1Cに示すように、液体膨張性アーティクル102の予め決められた形は、第1の主外面112および第2の主外面114を有するいずれかの形を定義してもよい。さまざまな実施態様において、外面間の平均距離は、0.5mm~20mmであってもよい。本発明のさまざまな実施態様において、第1の主外面112と第2の主外面114との間の平均距離は、1mm~10mmであってもよい。このような実施態様において、第1の主外面112と第2の主外面114との間の平均距離は、2mm~5mmであってもよい。

【0028】

本発明のさまざまな実施態様によれば、液体膨張性アーティクル102は、実質的に円盤または円柱の形であってもよい。このような実施態様において、第1の主外面112と第2の主外面114との間の平均距離は、1mm~20mmであってもよい。第1の主外面112と第2の主外面114との間の平均距離は、5mm~10mmであってもよい。さまざまな実施態様において、組成物100は、同じ平均直径を有する液体膨張性アーティクル102または異なる平均直径を有する混合液体膨張性アーティクル102を含んでもよい。

【0029】

本発明のさまざまな実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、スポンジまたは線維材料などの吸収材を含んでもよいが、これらに限定されるものではない。この態様のさまざまな実施態様において、吸収材は、セルロース、デンプン、キチンまたはキトサンなどの多糖類を含んでもよいが、これらに限定されるものではない。本発明のさまざまな実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、生分解性および/または生体吸収性であってもよい。いくつかの実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、酸化セルロースを含まないかもしれない。さまざまな実施態様において、吸収材は、所望の物理的および機械的特性を有するさまざまなポリビニルアルコール(PVA)ポリマーおよびその誘導体などの合成スポンジを含んでもよいが、これらに限定されるものではない。

【0030】

さまざまな実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、圧縮された材料を含んでもよい。これらの実施態様において、そして本発明を特定の理論に限定することなく、圧縮された材料は、水和すると、その予圧された大きさを想定しようと努力して、迅速に膨張することができる。このような方法で、液体膨張性アーティクル102は、非圧縮状態と比較して、圧縮された状態においては、膨張すると液体108に放出され、外来性ガス、液体または圧力を用いることなく液体膨張性アーティクル102の迅速な膨張を引き起こす、さらなる機械的エネルギーを保存することができる。吸収材は、熱圧縮またはその当業界で公知の他の適当な方法によって圧縮することができる。

【0031】

この態様のさまざまな実施態様において、組成物100はさらに、1つ以上の治療薬116を含む。1つの実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、1種以上の治療薬116を染みこませてもよい。もう1つの実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、1種以上の治療薬116で満たされてもよい。もう1つの実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、1種以上の治療薬116でコーティングされてもよい。さらにもう1つの実施態様において、1種以上の治療薬116は、液体膨張性アーティクル102中に分散してもよい。

【0032】

10

20

30

40

50

1種以上の治療薬116は、鎮痛薬、ステロイド、抗ヒスタミン剤、麻酔薬、殺菌剤、消毒剤、防カビ剤、血管収縮剤、化学療法薬、抗生物質、角質溶解薬、焼灼剤、抗ウイルス薬、上皮成長因子、線維芽細胞成長因子、形質転換成長因子、糖タンパク質、フィブリノーゲン、フィブリン、保湿剤、保存剤、リンホカイン、サイトカイン、悪臭防止材、ビタミンおよび凝固因子から選ばれる。

【0033】

さまざまな実施態様において、1種以上の治療薬116は、止血剤を包含してもよい。たとえば、1種以上の治療薬116は、キトサンまたはキトサンの誘導体を包含してもよい。他の実施態様において、1種以上の治療薬116は、カオリンを包含してもよい。本発明の他の実施態様において、1種以上の治療薬116は、珪藻土、シリカ、粘土、ミネラル、ア
10
タパルジャイト、ベントナイト、ゼオライトおよび生体活性ガラスから選ばれる。

【0034】

さまざまな実施態様によれば、1種以上の治療薬116は、無機塩を包含してもよい。無機塩の例として、亜鉛、銅、マグネシウム、カルシウムおよびニッケルから選ばれる二価イオン、ならびに、CaO、CaCl₂、AgNO₃、Ca(NO₃)₂、Mg(NO₃)₂、Zn(NO₃)₂、NH₄NO₃、AgCl、Ag₂O、酢酸亜鉛、酢酸マグネシウム、クエン酸カルシウム、クエン酸亜鉛、クエン酸マグネシウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、臭化カルシウム、酢酸カルシウムおよびリン酸カルシウムが挙げられるが、これらに限定されるもの
20
ではない。

【0035】

本発明のさまざまな実施態様において、各液体膨張性アーティクル102は、創傷中のアーティクルの位置を同定し、創傷からアーティクルを除去するのを促進するためのマーカ
30
ー118を含んでもよい。このような実施態様では、マーカ-118は、無線自動識別(RFID)タグを含んでもよい。他の実施態様において、マーカ-118は、放射線不透過物質を含んでもよい。たとえば、各液体膨張性アーティクルは、各液体膨張性アーティクル102内に埋め込まれた放射線不透過ビーズ、ボール、球体またはストリップを包含してもよい。他の実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、放射線不透過物質で満たされてもよい。さらにもう1つの実施態様において、各液体膨張性アーティクル102の少なくとも一部は、放射線不透過物質でコーティングされてもよい。

【0036】

図2は、本発明のさらなる実施態様による止血組成物を説明する。説明されるように、組成物100は、複合アーティクル202の形体であってもよく、ここで、複合アーティクル202は、さらに一緒に圧縮された複数の液体膨張性アーティクル104を含む。このような実施態様では、複合アーティクル202は、液体108に接触すると、個々の液体膨張性アーティクル102に迅速に解離することができる。複合アーティクル202は、使用前に保管/保持することができる液体膨張性アーティクル102の数および密度を有利に増加させることができ、液体膨張性アーティクル102および最終的には創傷腔にデリバリーされる膨張したアーティクル106の数の増加を可能する。
30

【0037】

本発明のさらなる実施態様によれば、組成物100は、互いに結合して、創傷からの膨張したアーティクル106の除去を補佐する複数の液体膨張性アーティクル104を含んでもよい。たとえば、図3に説明されるように、組成物100は、糸状のもの302で互いに結合する複数の液体膨張性アーティクル104を含んでもよい。たとえば、液体膨張性アーティクル102は、糸状のもの302を通してよい。他の実施態様において、液体膨張性アーティクル102は、糸状のもの302に取り付けられてもよい。液体膨張性アーティクル102は、糸状のもの302が液体膨張性アーティクル102の膨張を妨げない限りは、糸状のもの302上でいずれかの適当な方向性にアレンジされてもよい。このような実施態様では、液体膨張性アーティクルは、組成物100が狭い創傷開口を通過して、液体膨張性アーティクル102が不定形の創傷の裂け目、間隙および亀裂内に広がるのを可能にする方法で、糸状のもの302上でア
40
レンジされる。
50

【 0 0 3 8 】

患者が根治手術の場所に到着した地点で、糸状のもの302への液体膨張性アーティクル102の付着は、創傷腔からの膨張したアーティクル106の回収を助ける。介護者は、創傷腔から糸状のもの302を引っ張るだけであり、複数の液体膨張したアーティクル110は、同時に除去される。

【 0 0 3 9 】

図4は、本発明の第1の態様による、組成物100のもう1つの実施態様を表す。この態様の実施態様において、複数の液体膨張性アーティクル104は、多孔質の膨張性バッグ402内に位置する。バッグ402は、液体膨張性アーティクル102のデリバリーおよび膨張したアーティクル106の除去を促進するために用いられる。たとえば、組成物100を含むバッグ402は、出血している創傷に適用される。負傷者が野外環境から根治手術の場所に輸送されると、バッグ402およびその中の膨張したアーティクル106は、介護ができるように、創傷腔から簡単に除去することができる。このような実施態様では、バッグ402は、組成物100が狭い創傷開口を通過し、液体膨張性アーティクル102が膨張して膨張性アーティクル106になるのを可能にするのに十分に柔軟で、多孔質で、膨張可能である。

10

【 0 0 4 0 】

第2の態様において、本発明は、第1の態様の組成物およびアプリケーションを含む医療機器に関する。アプリケーションは、第1の態様の組成物の保管、取り扱いおよび適用を容易にする。図5には、本発明による組成物100を含む医療機器500を説明するブロック図を示す。図に示されるように、医療機器500は、アプリケーション502に入れた組成物100を包含する。アプリケーション502は、組成物100の保管、取り扱いおよび/または適用を容易にするために用いられる。

20

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施態様において、医療機器500はさらに、アプリケーション502内に位置する1種以上の治療薬116を包含する。1つの形態において、1種以上の治療薬116は、機器500を通過して分散される。このような実施態様では、1種以上の治療薬116は、組成物100から離れてもよい。

【 0 0 4 2 】

図6は、本発明の実施態様による医療機器500の1つの形体を説明する。図に示されるように、アプリケーション502は、容器602内に位置する出力端604および可動ピストン606を有する容器602を包含する。組成物100は、容器602内に位置する。さまざまな実施態様によれば、容器602は、管であってもよい。

30

【 0 0 4 3 】

1つの形体において、容器602は、プラスチックを含んでもよい。たとえば、容器602は、PEEK、PEKK、ポリエーテルイミド(PEI)、ポリエーテルスルホン(PES)、ポリエーテルイミド(PEI)、ポリイミド(TPI)、FEP、FEP 100、ETFE、ETFE 207、ECTFE、PFAまたはPTFEを含んでもよい。他の実施態様において、容器602は、プラスチックまたはポリマー複合物を含んでもよい。

【 0 0 4 4 】

可動ピストン606は、出力端604を通る、容器602からの複数の液体膨張性アーティクル104の放出を容易にするために用いられる。1つの実施態様において、可動ピストン606は、ハンドル610を有する軸608に結合してもよい。他の実施態様において、可動ピストン606は、バネまたはその他の同様の力を適用する要素に結合してもよい。

40

【 0 0 4 5 】

さまざまな実施態様によれば、医療機器500は、出力端604にて容器602に結合するバルブ612を包含してもよい。バルブ612は、容器602からの液体膨張性アーティクル102の時期尚早の放出を防止するため、ならびに液体膨張性アーティクルの放出前の容器602への液体108の流れを妨げるために用いられる。

【 0 0 4 6 】

この態様のさまざまな実施態様において、医療機器500は、キットに包含されてもよい

50

。典型的なキットは、医療機器500および使用者に組成物100の調製および投与を指示するプロダクトインサートまたはラベルなどの説明書を含む。

【0047】

第3の態様において、本発明は、出血している創傷に本発明の第1の態様の組成物を適用することによって迅速な止血反応および出血コントロールを達成する方法に関する。

【0048】

図7は、本発明の実施態様による、出血性傷害を治療する方法を描くブロック図である。図に示されるように、702にて、組成物100が創傷に適用される。704にて、複数の液体膨張性スポンジ104が止血を引き起こすことができる。たとえば、複数の液体膨張性アーティクル104が創傷腔内にデリバリーされ、腔内の血液に接触し、次いで、に膨張して、創傷腔の少なくとも一部によって定義される形状に適合する膨張したアーティクル106になる。

10

【0049】

組成物100を創傷に適用することは、手で、または医療機器500を用いて、組成物100を適用することを含んでもよい。もし、複合アーティクル202を用いるならば、複数の液体膨張性アーティクル104を創傷に適用する前に、複数の液体膨張性アーティクル104を手動で分離して、液体膨張性アーティクル102に切り離してもよい。さまざまな実施態様において、複合アーティクル202は、液体108に接触すると個々のアーティクルに解離することができる。

【0050】

例となる創傷は、外傷性事故、非圧縮性腔内出血の部位に限定されるか、または可視性がない小さい射入口の創傷を引き起こすことが多い兵器または簡易爆発物からの発射体に起因することが多いが、これらに限定されるものではない。このような創傷は、動脈穿孔、静脈穿孔、動脈裂傷および/または静脈裂傷をもたらす。

20

【0051】

各創傷は、特有の大きさおよび/または形状をもちうる。組織損傷の程度は、緊急の介護が提供可能になるまで決定できないことが多い。複数の液体膨張性アーティクル104の使用は、止血を促進するのに必要な単一の膨張性アーティクル(すなわち、単一の膨張性の栓またはペレット)の大きさおよび/または形状を予め定めることなく、幾つかのタイプの創傷の治療を可能にする。

30

【0052】

図8は、図5の医療機器を用いて、生物812において出血性傷害を治療する方法を説明する。図に示すように、医療機器500を用いて、組成物100を創傷802に適用することができる(図8A)。このような実施態様では、複数の液体膨張性アーティクル104が、出力端604を通して容器602から押し出される。例示の実施態様において、創傷802は、開口814および境界810を有する腔804を画定し、少なくとも1つの出血している血管806を包含する。いったん創傷に入ると、液体膨張性アーティクル102は、血液808に接触し、膨張して、膨張したアーティクル106になる。図8Bに示すように、膨張したアーティクル106は、腔804を満たし、止血を引き起こす。

【0053】

第4の態様において、本発明は、本発明の第1の態様による組成物を製造する方法を提供する。図9は、本発明の実施態様による組成物100を製造する方法を一般的に描くものである。902において、吸収材を、一緒になって複数の液体膨張性アーティクルを形成する液体膨張性アーティクルにすることによって、組成物100を製造することができる。

40

【0054】

さまざまな実施態様において、吸収材を複数の液体膨張性アーティクルにすることは、吸収材を液体膨張性材料に圧縮することを包含する。これは、たとえば、当業者には周知の従来の機械的圧縮技術を用いることによって達成される。他の実施態様において、吸収材を液体膨張性材料に圧縮することは、吸収材を凍結乾燥することを含んでもよい。

【0055】

50

吸収材を複数の液体膨張性アーティクルにすることは、吸収材を所望の形状および大きさにすることを包含する。

このような実施態様では、液体膨張性材料は、たとえば、型打ち機およびプレス機を用いて切断されてもよい。吸収材を、所望の形状および大きさに直接鋳型成型してもよい。

【0056】

さまざまな実施態様において、押し出し、ペレット化、ブリケット化、打錠または当業者に周知のその他の方法によって、吸収材が、複数の液体膨張性アーティクルにされてもよい。別法として、吸収材を機械的に粉碎して、分級機によって分離されるべき所望の大きさの範囲の不定形の塊にしてもよい。

【0057】

液体膨張性アーティクルにする前、最中または後に、吸収材を1種以上の治療薬と合わせてもよい。吸収材と1種以上の治療薬を合わせることは、吸収材の上または全体に、1種以上の治療薬を含浸、サフュージング(suffusing)、コーティングまたは分散させることによって行ってもよい。1つの実施態様において、治療薬は、吸収材に噴霧されてもよい。もう1つの実施態様において、吸収材は、治療薬の溶液に浸されてもよい。1種以上の治療薬は、前述のグループから選ばれてもよい。

【0058】

本発明のさらなる実施態様において、液体膨張性アーティクルのそれぞれに、マーカが適用されてもよい。これは、多くの方法で達成される。たとえば、吸収材を液体膨張性アーティクルにする前に、マーカを吸収材に埋め込んでもよい。別法として、形成ステップ中または後に、マーカを液体膨張性アーティクルに埋め込んでもよい。もう1つの実施態様において、液体膨張性アーティクルの形成前、最中、または後に、放射線不透過性材料を吸収材にコーティングするか、または満たしてもよい。このような実施態様では、マーカは、上述のマーカから選ばれてもよい。

【0059】

本発明のさらなる実施態様において、組成物100の複数の液体膨張性アーティクルは、一緒にさらに圧縮されて、複合アーティクル202を形成してもよい。

【0060】

第5の態様において、本発明は、本発明の第2の態様による医療機器を製造する方法を提供する。図10は、本発明の実施態様による医療機器500を製造する方法を描く。1002において、吸収材は、組成物100に形成されてもよい。組成物100が製造されると、アプリケーション502に装填される(ブロック1004)。

【0061】

本発明はまた、腔に通じる入り口開口を有する腔であって、血液が表面を流れて腔内に流れる該表面によって境界される容積をもつ腔によって画定される創傷がある身体を有する生物；およびそれぞれ出発体積および出発体積より大きい第2体積を有する複数の膨張性アーティクルであって、該入り口開口を流れて腔内にデリバリー可能な、該腔内の液体に曝されて第2体積に膨張する出発体積を有し、腔内で第2体積に膨張して集団で止血を引き起こす複数の膨張性アーティクル；の組み合わせに関する。

【0062】

本発明は、血液と接触すると止血を引き起こすように作られており、深い不定形の創傷に適用することができる、複数の小さい液体膨張性アーティクルを含む組成物に関する。複数の液体膨張性アーティクルは、血液と接触すると、一斉に迅速に膨張して、柔軟で、形作られる(shapeable)、適合性の、裂け目を充填する集団性の塊を形成する能力を有する。

【0063】

本発明を限定するものではないが、この塊は、創傷の表面において、穏やかな機械的圧力を発揮し、血液成分と相互作用して、最終的に、創傷腔内での凝塊を阻止する液体の形成を促進する。機械的圧力と強化された凝固の組み合わせは、外部圧迫を適用することなく組成物が出血を抑えるのを可能にする。他の実施態様において、液体膨張性アーティク

10

20

30

40

50

ルは、膨潤メカニズムによる膨張を可能にする。

【0064】

本発明を限定するものではないが、本発明の組成物は、いくつかの理由で有利である。単一の止血アーティクルまたは塊（たとえば、単一の栓、円柱またはシート）を配備することによる機器とは異なって、液体膨張性アーティクルは、液体様の流れの性質をもつのに十分小さい。この性質は、複数の液体膨張性アーティクルが、狭い創傷開口を通して送り込まれ、不定形の創傷の裂け目、間隙および亀裂内に広がるのを可能にする。利用できる栓またはシートは、小腔創傷に入ることを困難にする固定次元を有することによって制限される。一方、液体膨張性アーティクルは、高帯電、塞栓形成のリスク、物理的凝集の欠如および限定的な介護部位に止血材料を設置すること、および外科的に回収することに関連する困難などの顆粒または粉末に伴う性能の欠点を回避するのに十分大きい。

10

【0065】

本明細書に記載するように、液体膨張性アーティクルのもう1つの利点は、迅速に膨張して膨張したアーティクルになる能力である。これは、膨張したアーティクルが創傷腔を迅速に満たし、外部圧迫を適用することなくほぼ迅速な止血効果を提供するのを可能にする。本発明に関連するさらなる利点として、創傷内での改善された設置、改善された組織並置(tissue apposition)および複雑な創傷の輪郭へのより良い配置が挙げられる。バネ様の特徴に関連する、膨張したアーティクルの柔らかくてしなやかな性質は、局部組織への灌流を危うくしうる過剰な圧力を適用する必要なく、膨張したアーティクルが、創傷腔内で穏やかな外向きの圧力を提供するのを可能にする。膨張したアーティクルは、創傷腔に適合するので、圧力は、すべての出血点に取り組みように多方向に発揮される。組織の表面に対して外向きの圧力を発揮する能力、および周囲の組織の表面に非常に適合する能力は、大流量の動脈出血および障害者の輸送中のゆがみに直面して、膨張したアーティクルが創傷腔内で位置決めを維持するのを助け；出血源における材料の接触および適用を最大にし；そして、創傷腔内での一定で穏やかな、しかし効果的な圧迫を確実にする（有害な圧点を創成することなく）。

20

【0066】

本発明のさらなる利点は、大きさや形状の異なる創傷に適用可能であることである。もし、組成物100の最初の用量が、創傷を満たすには不十分であるならば、使用者は、所望の効果が達成されるまで、単純にさらなる液体膨張性アーティクル102を加えることができる。

30

【0067】

好ましい実施態様の記載のために、本明細書において特定の実施態様が、説明および記載されるが、広範囲の別の実施態様および/または等価の実施態様または同じ目的を達成するように計算された実施が、本発明の範囲から逸脱することなく、示され記載された実施態様と置き換えることは当業者には当然のことである。

【0068】

本願は、本明細書に記載する実施態様のどのような適合または変異も包含することを意図している。したがって、本発明による実施態様が、請求の範囲およびその等価物によってのみ制限されることが明白に意図される。

40

【実施例1】

【0069】

液体膨張性アーティクル膨張の速度および膨張の程度を生理食塩水中で測定した。

材料

組成物1：再生セルローズスポンジブロック(3M、ミネアポリス、MN)(190 mm x 109 mm x 50 mm)を洗浄し、キトサン溶液(1%キトサン、2%酢酸)に浸し、圧縮し、凍結乾燥した。乾燥した圧縮ブロックを、直径9.52 mmの円柱にダイカットした。

組成物2：再生セルローズスポンジブロック(3M、ミネアポリス、MN)(190 mm x 109 mm x 50 mm)を洗浄し、キトサン溶液(1%キトサン、2%酢酸)に浸し、加熱乾燥し、圧縮した。乾燥した圧縮ブロックを、直径9.52 mmの円柱にダイカットした。

50

組成物3：再生セルローススポンジブロック(3M、ミネアポリス、MN)(190 mm x 109 mm x 50 mm)を洗浄し、加熱乾燥し、圧縮した。乾燥した圧縮ブロックを、直径9.52 mmの円柱にダイカットした。

組成物4：再生セルローススポンジブロック(東レ・ファインケミカル、千葉、日本)(190 mm x 109 mm x 50 mm)を洗浄し、キトサン溶液(1%キトサン、2%酢酸)に浸し、加熱乾燥し、圧縮した。乾燥した圧縮ブロックを、直径9.52 mmの円柱にダイカットした。

【0070】

方法

テープで貼った定規を備えた大きい秤量皿を22 mLの生理食塩水で満たした。キャリパーを用いて各サンプルの厚さを測定した。次に、テストサンプルの頂面の中心に27ゲージ針を押し付けて刺した。タイマーをスタートさせ、定規の0 cmマークにサンプルを置く状態で、テストサンプルの付着した針を生理食塩水に入れた。5、20および60秒後の時点で、サンプルアーティクルの長さを測定した。

10

【0071】

結果

時間間隔における厚さ

組成物1

【表1】

	時間 (秒)			
	0	5	20	60
平均 (cm)	0.55	4.46	4.93	5.07
標準偏差	0.10	0.78	0.30	0.17

20

組成物2

【表2】

	時間 (秒)			
	0	5	20	60
平均 (cm)	0.30	4.45	4.66	4.78
標準偏差	0.04	0.36	0.24	0.25

30

組成物3

【表 3】

(n=48)				
時間(秒)				
	0	5	20	60
平均 (cm)	0.28	3.51	4.63	4.89
標準 偏差	0.05	1.31	0.51	0.34

10

組成物4

【表 4】

(n = 66)				
時間 (秒)				
	0	5	20	60
平均 (cm)	0.34	3.8 8	4.1 5	4.2 9
標準偏差	0.05	0.5 8	0.4 3	0.4 0

20

【 0 0 7 2 】

膨張の程度

膨張の程度は、一定の時間間隔における完全膨張に対するパーセンテージとして定義される。詳しくは：

$$\text{膨張の程度} = t_i / t_f$$

30

(ここで、 t_i は、ある時間間隔における厚さであり、 t_f は、最終的厚さである) である。最終的厚さは、生理食塩水の外側で実験の最後に測定される。

組成物1

【表 5】

(n = 16)				
時間				
	0	5	20	60
平均	0.11	0.86	0.96	0.98
全体的標準 偏差	0.02	0.14	0.05	0.02

40

組成物2

【表 6】

(n = 48)				
	時間			
	0	5	20	60
平均	0.06	0.93	0.98	1.00
全体的標準 偏差	0.01	0.06	0.03	0.01

10

組成物3

【表 7】

(n = 48)				
	時間			
	0	5	20	60
Ave	0.11	0.71	0.95	1.00
Std	0.17	0.24	0.06	0.01

20

組成物4

【表 8】

(n = 66)				
	時間 (秒)			
	0	5	20	60
平均	0.08	0.90	0.97	1.00
全体的標準 偏差	0.01	0.10	0.05	0.03

30

【 0 0 7 3 】

膨張因子

膨張因子は、一定の時間間隔における元の厚さの倍数として定義される。詳しくは：

$$\text{膨張因子} = t_i / t_0$$

(ここで、 t_i は、厚さ (cm) であり、 t_0 は、最初の乾燥時の厚さの測定値である)

40

組成物1

【表 9】

(n = 16)				
時間 (秒)				
	0	5	20	60
平均	1.00	8.20	9.23	9.52
全体的標準偏差	0.00	1.37	1.66	1.74

10

組成物2

【表 10】

(n = 48)				
時間 (秒)				
	0	5	20	60
平均	1.00	15.23	16.00	16.40
全体的標準偏差	0.00	1.79	1.79	1.73

20

組成物3

【表 11】

(n=48)				
時間(秒)				
	0	5	20	60
平均 (cm)	1.00	10.98	15.24	16.23
全体的標準偏差	0.00	5.47	5.19	5.51

30

組成物4

40

【表 1 2】

	時間 (秒)			
	0	5	20	60
平均 (cm)	1.00	11.52	12.39	12.82
全体的標準 偏差	0.00	1.79	1.73	1.81

10

【実施例 2】

【0074】

組成物1

致死性のブタ鎖骨下出血モデルにおいて、現在の特殊作戦部隊の重篤出血介護の標準品であるコンバットガーゼ(CG)のコントロールに対して、液体膨張性アーティクルを鋭敏にテストした。

【0075】

材料

組成物1の液体膨張性アーティクルを実施例1に記載のように製造した。液体膨張性アーティクルの円柱の平均厚さは、4.54 mm (標準偏差0.84 mm)であった。使い捨て注射器を変更してアプリケーターを作製した。簡単に述べると、60 mlの注射器の先端を切り取り、ビニールの端部キャップを取り付けた。端部キャップにX型の切れ目を入れて、アーティクルが通過できるようにした。100個の液体膨張性アーティクルを各アプリケーターに装填した。

20

【0076】

方法

公開されている外科研究所(Institute of Surgical Research(ISR))のブタ大腿損傷モデル(Kheirabadi BSら、4009)の変更バージョンを、鎖骨下モデルの基礎とした。この実験では、16匹の交配種のヨークシャー去勢ブタを用いた。鎖骨下動脈および静脈を切断する前に、凝固障害を促進するために脾臓摘出を行った。創傷腔の体積および深さ、CO₂、O₂、平均動脈圧、ヘモグロビン濃度および血管直径を測定し、記録した。主要評価項目として、4分間での止血、60分間での止血および60分間における生存が挙げられる。先入観を最小化するために、マディガン陸軍病院の救急救命部門からの第三者の医者が無作為化した処置グループに適用された。

30

【0077】

外傷を創成するために、動脈、静脈および神経叢が、外科医によって中央部で完全に横切断された。外科医は、創傷の出血部位に対してブラインドであった。30秒間の自由出血の後、医者が処置を適用した。両方の処置グループの平均の処置前30秒血液損失は、700 ccを超えた。医者は、各製品を適用するのに4分間付与された。液体膨張性アーティクルは、外部圧力を適用することなく、創傷の最大容量が満たされるまで、アプリケーターを用いて適用された。CGの包装に記載の指示によって、単一のCG包帯が使用され、カーリックス(Kerlix)で裏打ちされ、外部圧力が適用された。

40

【0078】

結果

【表 1 3】

終点	止血スポンジ	コンバットガーゼ	P 値
4 分間での止血	6/8 (75%)	2/8 (25%)	0.03
60 分間での止血	8/8 (100%)	2/8 (25%)	0.007
60 分間における生存	8/8 (100%)	3/8 (37.5%)	0.026

【実施例 3】

【0079】

10

致死性のブタ鎖骨下出血モデルにおいて、組成物2、3および4の液体膨張性アーティクルを鋭敏にテストした。

材料

組成物1の液体膨張性アーティクルを実施例1に記載のように製造した。組成物2のサンプルの平均厚さは、3.0 mm (標準偏差0.43 mm)であった。組成物3のサンプルの平均厚さは、2.7 mm (標準偏差0.30 mm)であった。組成物4のサンプルの平均厚さは、3.0 mm (標準偏差0.45 mm)であった。

【0080】

使い捨て注射器を変更してアプリケーターを作製した。簡単に述べると、60 mlの注射器の先端を切り取り、ビニールの端部キャップを取り付けた。端部キャップにX型の切れ目を入れて、アーティクルが通過できるようにした。100個の液体膨張性アーティクルを各アプリケーターに装填した。

20

【0081】

方法

公開されている外科研究所(Institute of Surgical Research(ISR))のブタ大腿損傷モデル(Kheirabadi BSら、4009)の変更バージョンを、鎖骨下モデルの基礎とした。この実験では、16匹の交配種のヨークシャー去勢ブタを用いた。鎖骨下動脈および静脈を切断する前に、凝固障害を促進するために脾臓摘出を行った。創傷腔の体積および深さ、CO₂、O₂、平均動脈圧、ヘモグロビン濃度および血管直径を測定し、記録した。主要評価項目として、4分間での止血、60分間での止血および60分間における生存が挙げられる。先入観を最小化するために、マディガン陸軍病院の救急救命部門からの第三者の医者が無作為化した処置グループに適用された。

30

【0082】

外傷を創成するために、動脈、静脈および神経叢が、外科医によって中央部で完全に横切断された。外科医は、創傷の出血部位に対してブラインドであった。30秒間の自由出血の後、医者が処置を適用した。医者は、各製品を適用するのに4分間付与された。液体膨張性アーティクルは、外部圧力を適用することなく、創傷の最大容量が満たされるまで、アプリケーターを用いて適用された

【0083】

結果

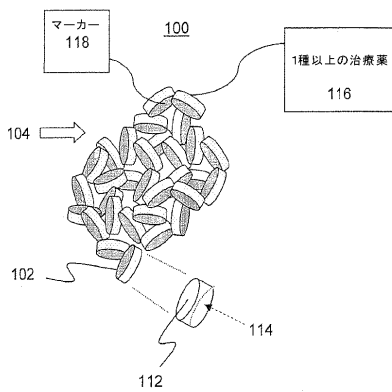
40

【表 1 4】

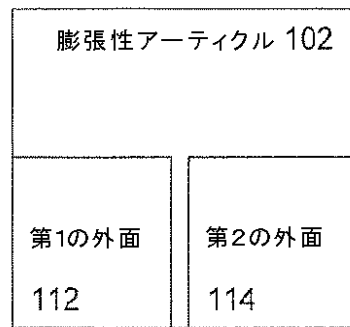
	4分で止血される試験動物の数	60分で止血される試験動物の数	傷害後30秒での平均血液損失(cc)	60分での生存動物の数
組成物 2	8/8	8/8	平均 = 568.491 標準 = 258.39	8/8
組成物 3	6/8	7/8	平均 = 707.798 標準 = 161.7	7/8
組成物 4	7/8	8/8	平均 = 586.7 標準 = 278.3	8/8

10

【図 1 A】



【図 1 C】



【図 1 B】

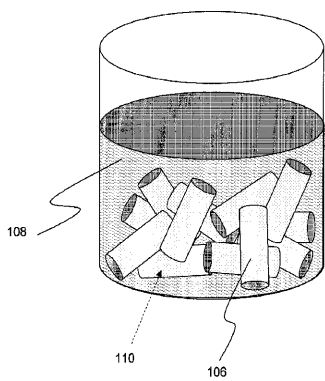


FIG. 1B

【 図 2 A 】

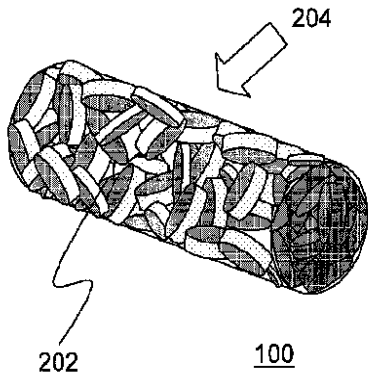


FIG. 2A

【 図 2 B 】

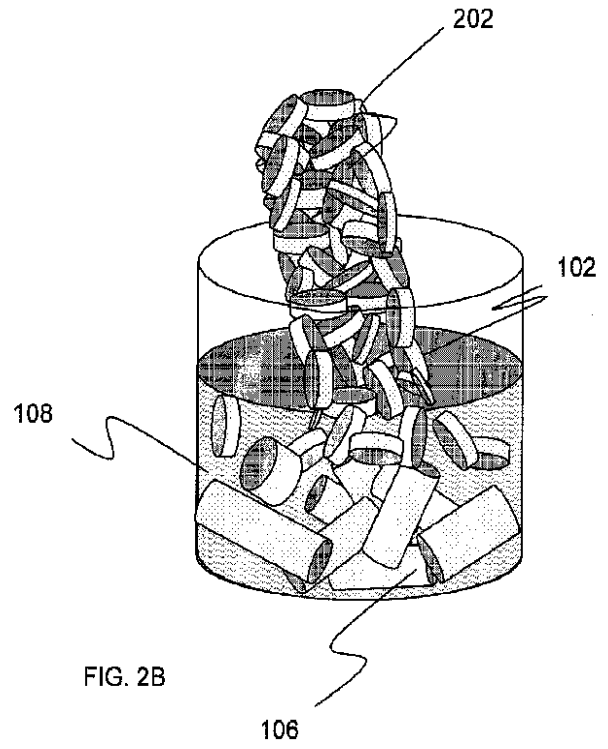


FIG. 2B

【 図 3 】

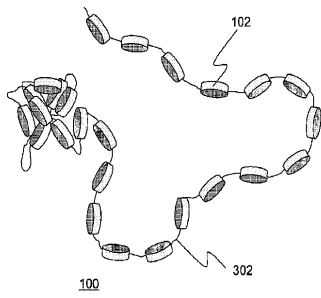
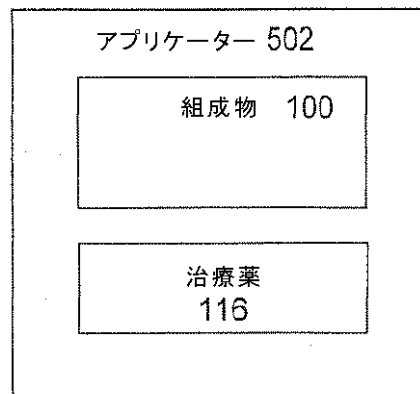


FIG. 3

【 図 5 】

500



【 図 4 】

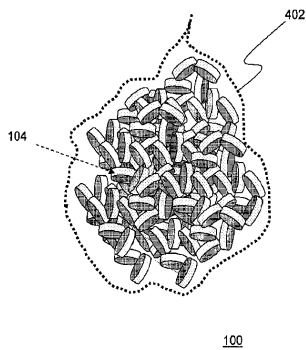


FIG. 4

【 図 6 】

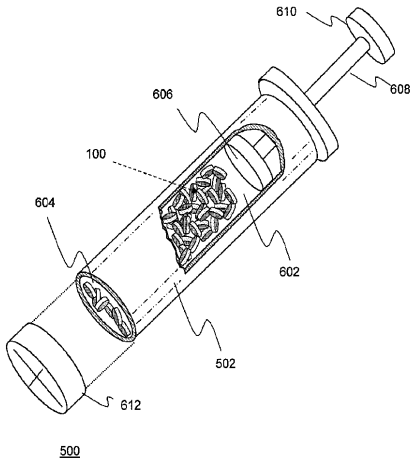


FIG. 6

【 図 8 A 】

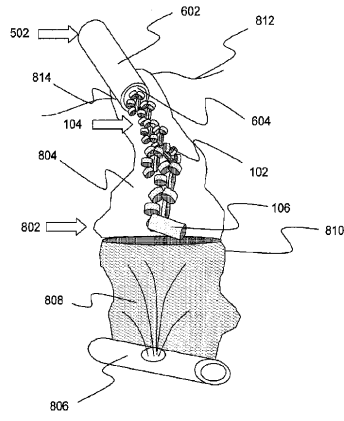
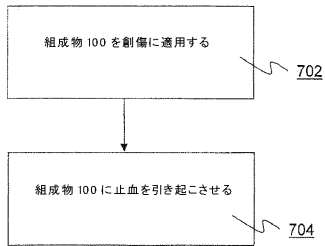


FIG. 8A

【 図 7 】



【 図 8 B 】

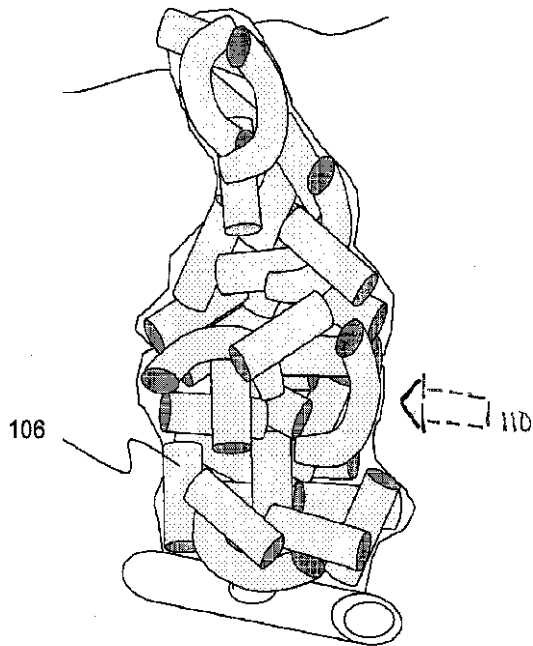
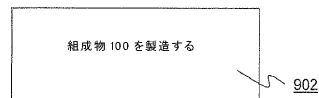
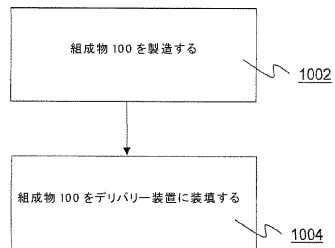


FIG. 8B

【 図 9 】



【 図 10 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2010/033596
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61F 13/531 (2010.01) USPC - 602/47 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61F 13/531; A61K 38/48; A61M 25/00 (2010.01) USPC - 424/94.64, 423; 514/12; 602/47; 604/264, 523 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 practicable, search terms used) Micropatent		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/0071207 A1 (DE LUIS et al) 20 March 2008 (20.03.2008) entire document	1, 2, 4, 5, 8, 10, 16, 18-20, 22, 24
-		
Y		3, 6-8, 11-15, 17, 21, 23
Y	US 2007/0148161 A1 (DELMOTTE) 28 June 2007 (28.06.2007) entire document	3, 6-8, 21
Y	US 6,964,658 B2 (ASHBY et al) 15 November 2005 (15.11.2005) entire document	11-15, 17, 23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 June 2010		Date of mailing of the international search report 01 JUL 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100138900

弁理士 新田 昌宏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100176474

弁理士 秋山 信彦

(72)発明者 ケントン・ダブリュー・グレゴリー

アメリカ合衆国 9 7 2 0 1 オレゴン州ポートランド、サウスウエスト・カウンシル・クレスト・ドライブ 3 7 3 7 番

(72)発明者 ローリン・エル・バラノウスキー

アメリカ合衆国 9 8 9 4 2 ワシントン州シーラ、シーラ・リッジ・ロード 1 0 7 番

(72)発明者 アージュン・カリアンパー

アメリカ合衆国 0 8 8 2 0 ニュージャージー州エジソン、エリソン・アベニュー 1 4 番

(72)発明者 シーアナ・バイン

アメリカ合衆国 0 1 9 5 0 マサチューセッツ州ニューベリーポート、マールボロー・ストリート 4 7 番

(72)発明者 グラント・ブラックウェル

英国ピーエス 3 6 ・ 1 ピーゼット、プリストル、ウィンターボーン・ダウン、ダウン・ロード 7 6 番

(72)発明者 ベンジャミン・マーゴリス

アメリカ合衆国 9 4 0 6 6 カリフォルニア州サン・ブルーノ、サンタ・バーバラ・ピーエル 1 0 0 番

(72)発明者 スティーブン・デル

アメリカ合衆国 9 2 0 0 9 カリフォルニア州カールスバッド、カリエ・ハリスコ 7 9 1 6 番

Fターム(参考) 4C081 AA01 AA02 AA12 AA14 AC10 BA11 BB02 CA051 CD021 CD031

CD091 CD092 CE03 DB03

4C160 DD03 DD54 DD62