

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6394916号
(P6394916)

(45) 発行日 平成30年9月26日 (2018.9.26)

(24) 登録日 平成30年9月7日 (2018.9.7)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 L	26/00	(2006.01)	A 6 1 L 26/00
A 6 1 K	9/19	(2006.01)	A 6 1 K 9/19
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P 7/04
A 6 1 K	47/42	(2017.01)	A 6 1 K 47/42

請求項の数 18 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-516467 (P2015-516467)
 (86) (22) 出願日 平成25年6月12日 (2013.6.12)
 (65) 公表番号 特表2015-519152 (P2015-519152A)
 (43) 公表日 平成27年7月9日 (2015.7.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/DK2013/050191
 (87) 国際公開番号 W02013/185776
 (87) 国際公開日 平成25年12月19日 (2013.12.19)
 審査請求日 平成28年5月31日 (2016.5.31)
 (31) 優先権主張番号 PA201270319
 (32) 優先日 平成24年6月12日 (2012.6.12)
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)
 (31) 優先権主張番号 61/658,586
 (32) 優先日 平成24年6月12日 (2012.6.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510339094
 フェロサン メディカル デバイシーズ
 エイ/エス
 デンマーク国 ディーケー-2860 ソ
 ボルグ, シドマルケン 5
 (74) 代理人 100091683
 弁理士 ▲吉▼川 俊雄
 (74) 代理人 100179316
 弁理士 市川 寛奈
 (72) 発明者 ラーセン, クリステイアン
 デンマーク国 ディーケー-3500 ヴ
 アルローゼ, ハレスコフ, スコヴダレン
 8
 審査官 天野 貴子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乾燥止血組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の工程：

a . 粉末状の架橋した生体適合性重合体、1種または複数の糖アルコール、および水性媒体を用意する工程、
 b . 該生体適合性重合体、該1種または複数の糖アルコール、および該水性媒体を混合してペーストとする工程、および
 c . 該ペーストを凍結乾燥させる工程、
 を逐次含む、止血および創傷治癒に用いられる乾燥組成物の調製方法であって、
 該乾燥組成物は、10% w / w ~ 60% w / w の一種または複数の糖アルコールを含む、
 方法。

【請求項 2】

前記ペーストは、乾燥前に、3% w / w ~ 20% w / w の1種または複数の糖アルコールを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記生体適合性重合体はゼラチンである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ゼラチンは架橋ゼラチンスポンジから得られる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ペーストは、凍結乾燥前に、以下：

- a . 5 % w / w ~ 2 0 % w / w の 1 種または複数の糖アルコール、
 b . 1 5 % w / w ~ 2 5 % w / w の生体適合性重合体、および
 c . 6 0 % w / w ~ 8 0 % w / w の水、
 を含む、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記乾燥組成物は、5 % w / w 未満の水を含む、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記 1 種または複数の糖アルコールは、グリコール、グリセロール、エリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、マルチトール、ラクチトール、およびポリグリシトールからなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 8】

前記 1 種または複数の糖アルコールは、グリコール、エリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、マルチトール、ラクチトール、およびポリグリシトールからなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 1 種または複数の糖アルコールは、マンニトールおよび前記組成物の任意選択からなる 1 種または複数の追加の糖アルコールである、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 10】

前記乾燥組成物はさらに、止血、あるいは創傷、骨、腱、および/または組織の治癒を刺激する 1 種または複数の生理活性作用剤を含む、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記生理活性作用剤はトロンピンである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記水性媒体は、水、生理食塩水、塩化カルシウム溶液、および緩衝化水性媒体からなる群より選択される、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 13】

前記方法は、前記乾燥組成物を外側包装材料に入れるさらなる工程を含む、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記方法は、前記乾燥組成物を滅菌するさらなる工程を含む、請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記ペーストは、流動性止血組成物を分配するのに用いられるシリンジまたは他の既知のアプリケーションに充填される、請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 16】

前記乾燥組成物は、20 % w / w ~ 50 % w / w の 1 種または複数の糖アルコールを含む、請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

以下：

- a . 請求項 1 から 16 のいずれか 1 項に記載の方法により得られる乾燥組成物、および
 b . 水性媒体を該乾燥組成物に添加する工程
 によってペーストを調製する工程を含む、止血および創傷治癒に用いられる乾燥組成物を再構築させる方法。

50

【請求項 18】

前記乾燥組成物は、シリンジに存在する、請求項 17 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、止血および/または創傷治癒に用いるのに適した、水性媒体の添加で自然にペーストを形成する乾燥組成物、およびその乾燥組成物の調製法に関する。本発明はさらに、その組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

コラーゲンおよびゼラチンなどのタンパク質系止血材料は、外科処置用に、固形スポンジ状でおよび固めていないまたは詰めていない粉として市販されている。この固めていないまたは詰めていない粉を流体（生理食塩水またはトロンビンなど）と混合すると、混合条件および材料の相対比に応じてペーストまたはスラリーを形成させることができ、形成物は、びまん性出血の場合、特に、でこぼこした表面または手の届きにくい領域でそうなっている場合に用いる止血組成物として有用である。

【0003】

従来の止血ペーストは、使用時に、固めていない粉と液体を機械的に振盪混合して、均一な組成物とすることにより、調製する。粉と流体の混合は、ビーカーなどの容器中で行うことができる。そのような混合では、粉をそれが最初に入っていた容器からビーカーに移し、粉の入ったビーカーに流体を加え、それから混合物を混練してペーストを形成する必要がある。そのようにしてペーストを形成して初めて、ペーストを送達手段またはアプリケーション（例えばシリンジ）に入れて、創傷に塗布することができる。

【0004】

国際公開第 03 / 055531 号（特許文献 1）は、粉状の止血剤（ゼラチン粉末など）を一定量含有する容器に関する。適切な量の液体を添加したら、蓋を閉じて容器を震盪攪拌することで、容器内での機械的混合が行われる。次いで、得られるパテ様止血ペーストを容器から取り出して患者に塗布することで、止血を促進することができる。

【0005】

あるいは、1本目のシリンジ（シリンジ I）に固めていないゼラチン粉末を、2本目のシリンジ（シリンジ II）に液体を、予め入れておく試みがなされている。ペーストを作るときが来たら、ルアーロックを介してシリンジ I と II を連結して、シリンジ II の溶液をシリンジ I に押し込む。シリンジ I と II の間で溶液と粉末を何度か行き来させようと努めることで、均質なペーストが形成されるかもしれないが、形成されないかもしれない。手術状況では、シリンジに入った粉末および液体を十分に混合することができず、最適な粉末：液体比になっている止血ペーストが得られない場合が多い。たとえ、そのような混合方法でペーストを上手く形成できるとしても、ペーストを形成するのに必要な時間および物理的労力は、望ましくないばかりか、許容できないことさえあり得る。また、そのような混合方法は、ペーストの最終密度に影響を及ぼす可能性があり（混合しすぎるとペーストの密度が落ちる可能性がある）、そのため、混合の都度ペーストにばらつきがあり一貫性がない。

【0006】

Floseal Haemostatic Matrix (Baxter) は、止血ゼラチンペーストを作成するキットである。このゼラチンペーストは、最初にトロンビン溶液を作り、次いでゼラチンマトリクス・トロンビン溶液の混合物を、つないだ 2 つのシリンジの間で、合計で少なくとも 20 回行き来させることにより、作成される。次いで、このペーストをシリンジから直接患者に塗布して、止血を促進することができる。

【0007】

同様に、Surgiflo (登録商標) Haemostatic Matrix (Ethicon) は、トロンビンを含む止血ゼラチンペーストを作成するキットである。この

10

20

30

40

50

ペーストは、ゼラチンマトリクス・トロンピン溶液の混合物を、つないだ2つのシリンジの間で、合計で少なくとも6回行き来させることにより、作成される。

【0008】

米国特許出願公開第2005/0284809号(特許文献2)は、流動性止血ペーストを形成させるために必要な機械力および時間が少なくなるように、水性液体をより吸収しやすくした止血ペーストを調製する方法に関する。米国特許出願公開第2005/0284809号のペーストは、圧縮した止血粉末粒子から調製されるものであり、そしてペーストを調製するために、ペーストを、つないだシリンジの間で、合計で少なくとも5回行き来させなければならない。

【0009】

国際公開第2011/151400号(特許文献3)は、凝固誘導剤(トロンピンなど)および生体適合性重合体(ゼラチンなど)を含む乾燥止血組成物を作るプロセスに関する。凝固誘導剤と生体適合性重合体を混合してペーストを形成し、このペーストを凍結乾燥させる。得られる乾燥組成物を、先に述べたとおり、希釈剤とともに、つないだ2つのシリンジの間で、合計で少なくとも20回行き来させることにより、この組成物を再構築する。

【0010】

このような混合手順および操作は、時間がかかるとともに止血ペーストの滅菌を損なう可能性がある。そのような望ましくない混合上の必要事項を省いた止血組成物を提供することができたら望ましいだろう。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】国際公開第03/055531号

【特許文献2】米国特許出願公開第2005/0284809号

【特許文献3】国際公開第2011/151400号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、適切な量の水性媒体が添加されると、止血手当に使用するのに適した実質的に均質なペーストを形成する、乾燥組成物に関する。このペーストは、液体が添加されると自然に形成される、すなわちこのペーストを形成するのに機械攪拌は不要である。

【0013】

本発明はさらに、本乾燥組成物の調製法に関し、本方法は以下の工程を含む：

- a. 粉末状の生体適合性重合体、1種または複数のポリオール、および水性媒体を用意する工程、
- b. 生体適合性重合体、1種または複数のポリオール、および水性媒体を混合してペーストとする工程、および
- c. ペーストを乾燥させる工程。

【0014】

生体適合性重合体は、好ましくは、止血および/または創傷治癒に使用するのに適している。

【0015】

本乾燥組成物から形成されたペーストの使用も同様に、本発明に包含される。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】水の相図。この相図は、圧温度平面において、固体、液体、および気体の3つの相の平衡または相境界を線で示す。

【図2】実施例6の各種ポリオール含有ゼラチンペーストを凍結乾燥させたものが再構築されるときに時間の平均±標準偏差。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0017】

定義

「生理活性作用剤」は、*in vivo*または*in vitro*で実証可能なある薬理作用（たいていは有益なものである）を提供する任意の作用剤、薬物、化合物、組成物、または混合物である。すなわち、ある作用剤がヒトまたは動物の身体で細胞組織と相互作用するまたは細胞組織に影響を及ぼすならば、それは生理活性であるとみなされる。本明細書中使用される場合、この用語はさらに、個体において局所的または全身的な作用をもたらす任意の生理学的または薬理的活性物質を含む。生理活性作用剤は、タンパク質（酵素など）であってもよい。生理活性作用剤のさらなる例として、オリゴ糖、多糖、随意にグリコシル化されたペプチド、随意にグリコシル化されたポリペプチド、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、脂質、脂肪酸、脂肪酸エステル、および二次代謝産物それぞれを含む、またはそれぞれのみからなる作用剤が挙げられるが、それらに限定されない。生理活性作用剤は、個体（ヒトまたは他の任意の動物など）の治療に関連して、予防、治療のいずれかとして用いることができる。

10

【0018】

「生体適合性」は、ある材料が持つ、宿主にどのような望ましくない局所的作用も全身作用も及ぼすことなく、その材料の目的とする機能を発揮する能力を示す。

【0019】

「生物学的に吸収可能な」は、本文脈において、そのような粉末を形成する材料が、身体内で分解されて、血流中へ輸送することができる大きさのより小さな分子になることができることを記載するのに用いる用語である。この分解および吸収により、この粉末材料は、徐々に、塗布部位から取り除かれていく。例えば、ゼラチンは、組織のタンパク質分解酵素により分解されて、吸収可能な小さい分子となることができ、これにより、ゼラチンは、組織に塗布された場合は約4～6週間の内に吸収され、出血面および粘膜に塗布された場合は3～5日の内に吸収されるのが、典型的である。

20

【0020】

「ゲル」は、固形の、ゼリー様材料であり、柔らかく弱いものから固く強いものまで幅広い性質を持つことができる。ゲルは、実質的に希薄な架橋系であると定義され、定常状態では流動性を示さない。重量で見ると、ゲルはほとんど液体であるが、それでもゲルは液体に含まれる三次元の架橋ネットワークのおかげで固体のように振る舞う。ゲルに構造（硬度）を持たせるとともに、粘性（粘着すること）の一因となっているのは流体内の架橋である。このように、ゲルは、固体が連続相となり液体が不連続相となった液体含有固体に、分子が分散したものである。ゲルは、ペーストでもスラリーでもない。

30

【0021】

「止血」は、出血の減少または停止を引き起こすプロセスである。止血は、血液が身体または血管の外側に存在すると起こり、出血および失血を止めるための身体の本能的な反応である。止血の間、3つの段階が短時間で立て続けに起こる。血管が収縮することで、失われる血液を減らそうとする血管攣縮が第一の反応である。第二段階では、血小板の栓が形成され、血小板は互にくっついて、血管壁の破損を覆う一時的なシールを形成する。第三の最終段階は、凝固または凝血と呼ばれる。凝固は、血小板の栓を、「分子糊」として作用するフィブリン系で補強する。

40

【0022】

本発明による「止血剤」は、生物学的に吸収可能な材料である。適切な生物学的に吸収可能な材料の例として、ゼラチン、コラーゲン、キチン、キトサン、アルギン酸化合物、セルロース、ポリグリコール酸、ポリ酢酸、およびそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

【0023】

「国際単位（IU）」。薬理学において、国際単位とは、生物活性または作用に基づき、物質の量を測定する単位である。国際単位は、IU、UI、またはIEと略記される。

50

国際単位は、ビタミン、ホルモン、ある種の医薬、ワクチン、血液製剤、および同様な生物活性物質を定量するのに用いられる。

【0024】

本発明による「ペースト」は、練り歯磨きのように、展性のあるパテ様堅牢度を有する。ペーストは、粉碎固体/粉末状固体と液体を混合した粘りのある流体混合物である。ペーストは、十分に大きな負荷または応力がかかるまでは固体のように振る舞うが、かかった時点で、流体のように流れる物質である、すなわちペーストは流動性がある。ペーストは、典型的には、母体をなす流体に顆粒状材料が含まれている懸濁液からなる。個々の粒子は、浜辺の砂のように互いに密集しあって、無秩序なガラス状または無定形構造を形成し、ペーストにそれら粒子の持つ固体様特性を与えている。ペーストの非常に珍しい性質のいくつかは、この「互いに密集している」ことでもたらされている；これにより、ペーストは脆い物質の性質を示すようになる。ペーストは、ゲル/ゼリーではない。「スラリー」は、粉末/粉碎固体と液体（通常は水）を混合した流体混合物である。スラリーは、いろいろな点で、粘りのある流体のように振る舞い、重力に従って流れ、粘性がそれほど高くなければポンプでくみ上げることができる。スラリーは、希釈ペーストと見なすことができる、すなわち、スラリーは一般に、ペーストよりも多くの水含有する。

10

【0025】

「パーセンテージ」。特に記載が無い限り、パーセンテージはw/wである。

【0026】

「自然に」。「自然に」という用語は、内在する力または原因により生じる現象を記載するのに用いられ、この現象は、外部の作用剤または刺激と無関係であり、短期間のうちに、すなわち好ましくは約30秒たたないうちに、より好ましくは約20秒たたないうちに、さらにより好ましくは約10秒たたないうちに、または約5秒たたないうちに起こるものである。

20

【0027】

本発明の詳細な説明

本発明は、適切な量の水性媒体が添加されると、止血手当に使用するのに適した実質的に均質なペーストを形成する、乾燥組成物に関する。このペーストは、液体成分が添加されると自然に形成される、すなわちこのペーストを形成するのに機械攪拌は不要である。

【0028】

乾燥組成物は、以下の工程を逐次含む方法により調製することができる：

- a. 粉末状の生体適合性重合体、1種または複数のポリオール、および水性媒体を用意する工程、
- b. 生体適合性重合体、1種または複数のポリオール、および水性媒体を混合してペーストとする工程、および
- c. ペーストを乾燥させる工程。

30

【0029】

本発明はさらに、乾燥組成物に水性媒体を添加することで調製された、止血および/または創傷治癒手当に使用するのに適したペースト、ならびに止血および/または創傷治癒を促進するためのそのペーストの使用に関する。

40

【0030】

本発明の利点は多数あるが、以下を挙げることができる：

- ・ペーストを調製するのにかかる時間が短くなり、例えば出血をより早く止めることができる。
- ・作業工程が少なくなるので、調製中にペーストの滅菌が損なわれる危険性が低下する。
- ・ペースト調製が単純になるので、調製中に間違いを起こす危険性が低下する。
- ・最適な堅牢度のペーストが毎回得られる。
- ・溶液中では不安定な生理活性作用剤を乾燥前のペーストに添加することができ、したがって、そのような作用剤を本発明の乾燥組成物中に存在させることができる。例えば、トロンビンを乾燥前のペーストに添加することができ、そうすることで、時間がかかり間違

50

いを起こしやすいトロンピン希釈工程を回避することができる。

【0031】

上記の要因は全て、患者の安全性の向上をもたらす。

【0032】

生体適合性重合体

本発明は、粉末状の生体適合性作用剤に関連し、この作用剤を用いてペーストを作る。次いで、ペーストを乾燥させて、止血および創傷治癒手当に使用するのに適した乾燥組成物を得る。

【0033】

本発明の生体適合性重合体は、生物学的重合体であっても非生物学的重合体であってもよい。適切な生物学的重合体として、タンパク質、例えばゼラチン、溶解性コラーゲン、アルブミン、ヘモグロビン、カゼイン、フィブリノーゲン、フィブリン、フィブロネクチン、エラスチン、ケラチン、およびラミニン；あるいはそれらの誘導体または組み合わせが挙げられる。特に好適であるのは、ゼラチンまたは溶解性の非繊維状コラーゲン、より好ましくはゼラチンの使用である。他にも適した生物学的重合体として、多糖類、例えばグリコサミノグリカン、デンプン誘導体、キシラン、セルロース誘導体、ヘミセルロース誘導体、アガロース、アルギン酸化合物、およびキトサン；あるいはそれらの誘導体または組み合わせが挙げられる。適切な非生物学的重合体は、2つの機構、すなわち(1)重合体主鎖の解体または(2)水溶性をもたらす、側鎖の分解、のいずれかにより分解可能であるように選択されるだろう。非生物学的重合体の例として、合成物、例えばポリアク
20
リレート、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリビニル樹脂、ポリラクチド・グリコリド、ポリカプロラクトン、およびポリオキシエチレン；あるいはそれらの誘導体または組み合わせが挙げられる。異なる種類の重合体の組み合わせも可能である。

【0034】

本発明のペーストは、1種類の生体適合性重合体を含んでもよいし、2種以上の生体適合性重合体の混合物を含んでもよい。

【0035】

1つの実施形態において、生体適合性重合体は、生物学的に吸収可能である。適切な生物学的に吸収可能な材料の例として、ゼラチン、コラーゲン、キチン、キトサン、アルギン酸化合物、セルロース、酸化セルロース、ポリグリコール酸、ポリ酢酸、およびそれら
30
の組み合わせが挙げられる。当然ながら、それらの様々な形、例えば直鎖または架橋した形、塩、エステルなどの形も、本発明では考慮に入れている。

【0036】

本発明の好適な実施形態において、生物学的に吸収可能な材料はゼラチンである。ゼラチンの生物学的吸収性は高いので、ゼラチンが好適である。そのうえさらに、ゼラチンは、生体適合性が高く、これは、血流に入った場合または動物(ヒトなど)の組織と長期間接触した場合に、ヒトなどに対し無毒であることを意味する。

【0037】

ゼラチンは、典型的には、ブタ原料に由来するが、他の動物原料(ウシまたは魚原料など)に由来するものでもよい。ゼラチンは、合成されたもの、すなわち遺伝子組換え手段
40
により作られたものでもよい。

【0038】

好適な実施形態において、重合体は架橋している。

【0039】

当業者に既知の任意の適切な架橋法を用いることができ、そのような架橋法として化学的架橋法および物理的架橋法の両方が挙げられる。

【0040】

本発明の1つの実施形態において、重合体は、乾燥加熱などの物理的手段により、架橋されている。乾燥加熱処理は、通常、100 ~ 250、例えば、約110 ~ 約200
50
などの温度で行われる。詳細には、この温度は、110 ~ 160の範囲、例えば、

110～140 の範囲、または120～180 の範囲、または130～170 の範囲、または130～160 の範囲、または120～150 の範囲が可能である。架橋を行う時間は、当業者により最適化することができ、通常は、約10分間～約12時間、例えば約1時間～約10時間など、例えば約2時間～約10時間、例えば約4時間～約8時間など、例えば約5時間～約7時間、例えば約6時間などの期間である。

【0041】

適切な化学架橋剤の例として、アルデヒド（詳細にはグルタルアルデヒドおよびホルムアルデヒド）、アシルアジド、カルボジイミド、ジイソシアン酸ヘキサメチレン、ポリエーテルオキシド、1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル、タンニン酸、アルドース糖（例えばD-フルクトース）、ゲニピン、および色素を利用した光酸化が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な化合物として、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、ジチオビス(プロパン酸ジヒドラジド)(DTP)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(EDAC)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0042】

生体適合性重合体は、ゼラチンまたはコラーゲンが架橋したスポンジ、詳細にはゼラチンが架橋したスポンジ（市販のスポンゴスタン（登録商標）スポンジおよびSurgiFoam（登録商標）スポンジなど）から得ることができる。架橋したスポンジを、当該分野で既知の方法（高性能ミキサーでの回転床、押出、顆粒化、および処理、または粉碎（例えば、ハンマーミルまたは遠心ミルの使用による）など）により微粒子化して、粉末状の架橋生体適合性重合体を得る。

20

【0043】

Ethicon製のスポンゴスタン（登録商標）/SurgiFoam（登録商標）は、ゼラチン系の架橋した吸収性止血スポンジである。このスポンジは、>35gの血液/gを吸収し、4～6週間の内に、ヒトの体内に完全に吸収される。

【0044】

架橋した粉末粒子は、1つの実施形態において、大きさが約1000ミクロン未満、すなわち、1×1mmのふるいを通過できるようになっている。

【0045】

1つの実施形態において、本発明のペーストは、約10%～約60%の生体適合性重合体、例えば約10%～約50%の生体適合性重合体、例えば約10%～約40%の生体適合性重合体など、例えば約10%～約30%の生体適合性重合体、例えば約12%～約25%の生体適合性重合体など、例えば約14%～約25%の生体適合性重合体、例えば約15%～約25%の生体適合性重合体など、例えば約16%～約20%の生体適合性重合体、例えば約17%～約20%の生体適合性重合体など、例えば約18%～約20%の生体適合性重合体を含む。

30

【0046】

1つの実施形態において、本発明のペーストは、10%超の生体適合性重合体、例えば15%超の生体適合性重合体など、例えば16%超の生体適合性重合体、例えば17%超の生体適合性重合体など、例えば18%超の生体適合性重合体、例えば19%超の生体適合性重合体など、例えば20%超の生体適合性重合体を含む。

40

【0047】

1つの実施形態において、本発明のペーストは、40%未満の生体適合性重合体、例えば30%未満の生体適合性重合体など、例えば25%未満の生体適合性重合体、例えば20%未満の生体適合性重合体などを含む。

【0048】

好適な実施形態において、本発明のペーストは、約10%～約30%の生体適合性重合体、より好ましくは約15%～約25%の生体適合性重合体、例えば約20%の生体適合性重合体などを含む。

【0049】

50

乾燥後、組成物は、約40%～80%の生体適合性重合体、例えば約45%～80%の生体適合性重合体など、例えば約50%～80%の生体適合性重合体、例えば約55%～80%の生体適合性重合体などを含む。

【0050】

1つの実施形態において、組成物は、乾燥後、約40%～80%の生体適合性重合体、例えば約45%～75%の生体適合性重合体など、例えば約50%～70%の生体適合性重合体を含む。

【0051】

1つの実施形態において、本発明の乾燥組成物は、約30%超の生体適合性重合体、例えば約40%超の生体適合性重合体など、例えば約45%超の生体適合性重合体、例えば約50%超の生体適合性重合体など、例えば約55%超の生体適合性重合体、例えば約60%超の生体適合性重合体など、例えば約65%超の生体適合性重合体、例えば約70%超の生体適合性重合体など、例えば約75%超の生体適合性重合体、例えば約80%超の生体適合性重合体などを含む。

10

【0052】

1つの実施形態において、本発明の乾燥組成物は、約80%未満の生体適合性重合体、例えば約70%未満の生体適合性重合体など、例えば約65%未満の生体適合性重合体、例えば約60%未満の生体適合性重合体など、例えば約55%未満の生体適合性重合体、例えば約50%未満の生体適合性重合体などを含む。

【0053】

水性媒体

本発明の水性媒体は、当業者に既知の止血用途に適したペーストを調製するのに適していればどんな水性媒体でもよく、例えば水、生理食塩水、塩化カルシウム溶液、または緩衝化水性媒体が可能である。水は、WFI（輸液用水）であってもよい。ヒトまたは動物を対象として用いる予定の場合には再構築されたペースト生成物が等張性になるように、水性媒体を選択することが重要である。

20

【0054】

本発明の水性媒体は、1つの実施形態において、生理食塩水である。

【0055】

本発明の水性媒体は、1つの実施形態において、塩化カルシウム溶液である。

30

【0056】

他の実施形態において、水性媒体は水である。

【0057】

水性媒体は、止血ペーストに用いるのに適した緩衝化水性媒体であってもよい。当業者に既知の任意の適切な緩衝剤、例えば以下からなる群より選択される1種または複数の緩衝剤を用いることができる：クエン酸ナトリウム；クエン酸、クエン酸ナトリウム；酢酸、酢酸ナトリウム； K_2HPO_4 、 KH_2PO_4 ； Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 ；CHES；ホウ砂、水酸化ナトリウム；TAPS；ピシン；トリス；トリシン；TAPSO；HEPES；TES；MOPS；PIPES；カコジル酸塩；SSC；MES、または他のもの。緩衝化水性媒体のpHは、ヒト用止血ペーストを作るのに適していなければならない、当業者が決めることができる。

40

【0058】

水性媒体の量は、適切な堅牢度の止血ペーストが形成されるように、生体適合性重合体の量に対して注意深く調整しなければならない。

【0059】

本発明のペーストは、乾燥前に、約50%～約90%の水、例えば約55%～約85%の水など、例えば約60%～約80%の水、例えば約70%の水などを含む。

【0060】

好ましくは、本発明のペーストは、乾燥前に、約60%～約80%、より好ましくは約70%～約75%の水を含む。

50

【0061】

乾燥後、乾燥組成物は、約5%未満の水、例えば約3%未満の水など、好ましくは約2%未満の水、より好ましくは約1.5%未満の水、さらにより好ましくは約1%未満の水、さらにはそれ未満の水を含む。したがって、1つの実施形態において、乾燥組成物は、約0.1~約5%の水、例えば約0.1%~約2%の水などを含む。

【0062】

1つの実施形態において、乾燥組成物の残留含水量は、約0.5%以下である。そのように低い残留含水量は、例えば工業用凍結乾燥装置を用いることで可能である。

【0063】

乾燥後の組成物の残留含水量が低いことは、乾燥組成物で微生物が増殖する危険性を低下させるので望ましい。そのうえさらに、水性条件下では不安定な生理活性作用剤（例えばトロンピンなど）を組成物が含む場合には、残留含水量が低いことは、必須である。トロンピンが本発明の組成物中に存在する場合、乾燥組成物の残留含水量は、好ましくは水約3%未満、より好ましくは水約2%未満である。

10

【0064】

ポリオール

本発明に従って、乾燥前の組成物に1種または複数のポリオールが添加される。1種または複数のポリオールは、水性媒体である液体（水など）を添加すると、どのような種類の機械混合または攪拌も用いることなく、自然に再構築されて止血目的に最適な堅牢度のペーストを形成する、乾燥組成物を得る上で役割を果たす。

20

【0065】

本明細書中で定義されるとおりのポリオールとは、複数のヒドロキシル官能基を有する化合物である。本明細書中で定義されるとおりのポリオールとして、糖類（単糖類、二糖類、および多糖類）および糖アルコールならびにそれらの誘導体が挙げられる。

【0066】

単糖類として、グルコース、フルクトース、ガラクトース、キシロース、およびリボースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0067】

二糖類として、スクロース（ショ糖）、ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハロース、およびセロピオースが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0068】

多糖類として、デンプン、グリコーゲン、セルロース、およびキチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0069】

糖アルコールは、ポリアルコールとしても知られているが、炭水化物が水素化されたものであり、炭水化物のカルボニル基（アルデヒドまたはケトン、還元糖）が還元されて第一級または第二級ヒドロキシル基になっている（すなわちアルコールである）。糖アルコールが一般式 $H(CH_2OH)_n + H$ を有するのに対し、糖類は、 $H(CH_2OH)_nCHO$ を有する。本発明の方法に用いることができるいくつかの一般的な糖アルコールとして、グリコール（2炭素）、グリセロール（3炭素）、エリスリトール（4炭素）、トレイトール（4炭素）、アラビトール（5炭素）、キシリトール（5炭素）、リビトール（5炭素）、マンニトール（6炭素）、ソルビトール（6炭素）、ズルシトール（6炭素）、フシトール（6炭素）、イジトール（6炭素）、イノシトール（6炭素；環状糖アルコール）、ボレミトール（7炭素）、イソマルト（12炭素）、マルチトール（12炭素）、ラクチトール（12炭素）、ポリグリシトールが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0070】

1つの実施形態において、組成物は単一種のポリオールを含む。

【0071】

本発明の1つの実施形態において、組成物は、1種より多いポリオール、例えば2種、3種、4種、5種、6種、またはそれより多種の異なるポリオールを含む。

50

【 0 0 7 2 】

本発明の1つの実施形態において、組成物は、2種のポリオール、例えば、マンニトールとグリセロール、またはトレハロースとグリコールを含む。

【 0 0 7 3 】

本発明の1つの実施形態において、組成物は、1種または複数の糖アルコール、例えば以下からなる群より選択される1種または複数の糖アルコールを含む：グリコール、グリセロール、エリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、マルチトール、ラクチトール、およびポリグリシトール。

【 0 0 7 4 】

1つの実施形態において、組成物は、1種または複数の糖アルコールおよび1種または複数の糖類、例えば1種の糖アルコールおよび1種の糖などを含む。

【 0 0 7 5 】

1つの実施形態において、組成物は、1種の糖アルコールおよび任意選択で1種または複数の追加のポリオールを含み、追加のポリオールは糖アルコールでも糖でもよい。

【 0 0 7 6 】

1つの実施形態において、組成物は唯一のポリオールとして糖を含むことはない。

【 0 0 7 7 】

本発明の1つの実施形態において、組成物はマンニトールを含む。

【 0 0 7 8 】

本発明の1つの実施形態において、組成物はソルビトールを含む。

【 0 0 7 9 】

本発明の1つの実施形態において、組成物はグリセロールを含む。

【 0 0 8 0 】

本発明の1つの実施形態において、組成物はトレハロースを含む。

【 0 0 8 1 】

本発明の1つの実施形態において、組成物はグリコール（プロピレングリコールなど）を含む。

【 0 0 8 2 】

本発明の1つの実施形態において、組成物はキシリトールを含む。

【 0 0 8 3 】

本発明の1つの実施形態において、組成物はマルチトールを含む。

【 0 0 8 4 】

本発明の1つの実施形態において、組成物はソルビトールを含む。

【 0 0 8 5 】

1つの実施形態において、本発明によるペーストは、乾燥前に、約1%～約40%の1種または複数のポリオール、例えば約1%～約30%の1種または複数のポリオール、例えば約1%～約25%の1種または複数のポリオールなど、例えば約1%～約20%の1種または複数のポリオール、例えば約1%～約15%の1種または複数のポリオールなど、例えば約1%～約14%の1種または複数のポリオールなど、例えば約1%～約13%の1種または複数のポリオール、例えば約1%～約12%の1種または複数のポリオールなど、例えば約1%～約11%の1種または複数のポリオール、例えば約1%～約10%の1種または複数のポリオールなどを含む。

【 0 0 8 6 】

1つの実施形態において、本発明によるペーストは、乾燥前に、約2%～約40%の1種または複数のポリオール、例えば約2%～約30%の1種または複数のポリオール、例えば約2%～約25%の1種または複数のポリオールなど、例えば約2%～約20%の1種または複数のポリオール、例えば約2%～約18%の1種または複数のポリオールなど、例えば約2%～約17%の1種または複数のポリオール、例えば約2%～約16%の1種または複数のポリオールなど、例えば約2%～約15%の1種または複数のポリオール

10

20

30

40

50

、例えば約2%～約14%の1種または複数のポリオールなど、例えば約2%～約13%の1種または複数のポリオール、例えば約2%～約12%の1種または複数のポリオールなど、例えば約2%～約11%の1種または複数のポリオール、例えば約2%～約10%の1種または複数のポリオールなどを含む。

【0087】

1つの実施形態において、本発明によるペーストは、乾燥前に、約3%～約40%の1種または複数のポリオール、例えば約3%～約30%の1種または複数のポリオール、例えば約3%～約25%の1種または複数のポリオールなど、例えば約3%～約20%の1種または複数のポリオール、例えば約3%～約18%の1種または複数のポリオールなど、例えば約3%～約17%の1種または複数のポリオール、例えば約3%～約16%の1種または複数のポリオールなど、例えば約3%～約15%の1種または複数のポリオール、例えば約3%～約14%の1種または複数のポリオールなど、例えば約3%～約13%の1種または複数のポリオール、例えば約3%～約12%の1種または複数のポリオールなど、例えば約3%～約11%の1種または複数のポリオール、例えば約3%～約10%の1種または複数のポリオールなどを含む。

10

【0088】

1つの実施形態において、本発明によるペーストは、乾燥前に、約5%超の1種または複数のポリオールを含み、したがって、1つの実施形態において、本発明によるペーストは、乾燥前に、約5%～約40%の1種または複数のポリオール、例えば約5%～約30%の1種または複数のポリオール、例えば約5%～約25%の1種または複数のポリオールなど、例えば約5%～約20%の1種または複数のポリオール、例えば約5%～約18%の1種または複数のポリオールなど、例えば約5%～約17%の1種または複数のポリオール、例えば約5%～約16%の1種または複数のポリオールなど、例えば約5%～約15%の1種または複数のポリオール、例えば約5%～約14%の1種または複数のポリオールなど、例えば約5%～約13%の1種または複数のポリオール、例えば約5%～約12%の1種または複数のポリオールなど、例えば約5%～約11%の1種または複数のポリオール、例えば約5%～約10%の1種または複数のポリオールなどを含む。

20

【0089】

1つの実施形態において、本発明によるペーストは、乾燥前に、約6%～約40%の1種または複数のポリオール、例えば約6%～約30%の1種または複数のポリオール、例えば約6%～約25%の1種または複数のポリオールなど、例えば約6%～約20%の1種または複数のポリオール、例えば約6%～約18%の1種または複数のポリオールなど、例えば約6%～約17%の1種または複数のポリオール、例えば約6%～約16%の1種または複数のポリオールなど、例えば約6%～約15%の1種または複数のポリオール、例えば約6%～約14%の1種または複数のポリオールなど、例えば約6%～約13%の1種または複数のポリオール、例えば約6%～約12%の1種または複数のポリオールなど、例えば約6%～約11%の1種または複数のポリオール、例えば約6%～約10%の1種または複数のポリオールなどを含む。

30

【0090】

1つの実施形態において、本発明によるペーストは、乾燥前に、約10%～約40%の1種または複数のポリオール、例えば約10%～約30%の1種または複数のポリオール、例えば約10%～約25%の1種または複数のポリオールなど、例えば約10%～約20%の1種または複数のポリオール、例えば約10%～約18%の1種または複数のポリオールなど、例えば約10%～約17%の1種または複数のポリオール、例えば約10%～約16%の1種または複数のポリオールなど、例えば約10%～約15%の1種または複数のポリオールを含む。

40

【0091】

1つの実施形態において、本発明によるペーストは、乾燥前に、約1%超の1種または複数のポリオール、例えば約2%超の1種または複数のポリオールなど、例えば約3%超の1種または複数のポリオール、例えば約4%超の1種または複数のポリオールなど、例

50

えば約5%超の1種または複数のポリオール、例えば約6%超の1種または複数のポリオールなど、例えば約7%超の1種または複数のポリオール、例えば約8%超の1種または複数のポリオールなど、例えば約9%超の1種または複数のポリオール、例えば約10%超の1種または複数のポリオールなどを含む。

【0092】

1つの実施形態において、本発明によるペーストは、乾燥前に、約20%未満の1種または複数のポリオール、例えば約18%未満の1種または複数のポリオールなど、例えば約17%未満の1種または複数のポリオール、例えば約16%未満の1種または複数のポリオールなど、例えば約15%未満の1種または複数のポリオール、例えば約14%未満の1種または複数のポリオールなど、例えば約13%未満の1種または複数のポリオール、例えば約12%未満の1種または複数のポリオールなど、例えば約11%未満の1種または複数のポリオール、例えば約10%未満の1種または複数のポリオールなどを含む。

10

【0093】

乾燥後、乾燥組成物は、約10%～約60%の1種または複数のポリオール、例えば約20%～約50%の1種または複数のポリオールなど、例えば約20%～約50%、例えば約20%～約45%の1種または複数のポリオールなど、例えば約20%～約40%、例えば約20%～約35%の1種または複数のポリオールなど、例えば約20%～約30%の1種または複数のポリオールを含む。

【0094】

1つの実施形態において、乾燥組成物は、約20%～約60%の1種または複数のポリオール、例えば約20%～約50%の1種または複数のポリオールなど、例えば約20%～約50%、例えば約20%～約45%の1種または複数のポリオールなど、例えば約20%～約40%、例えば約20%～約30%の1種または複数のポリオールなどを含む。

20

【0095】

1つの実施形態において、乾燥組成物は、約25%～約60%の1種または複数のポリオール、例えば約25%～約50%の1種または複数のポリオールなど、例えば約25%～約45%の1種または複数のポリオール、例えば約25%～約40%の1種または複数のポリオールなど、例えば約25%～約35%の1種または複数のポリオール、例えば約25%～約30%の1種または複数のポリオールなどを含む。

【0096】

1つの実施形態において、乾燥組成物は、約27%～約60%の1種または複数のポリオール、例えば約27%～約50%の1種または複数のポリオールなど、例えば約27%～約45%の1種または複数のポリオール、例えば約27%～約40%の1種または複数のポリオールなど、例えば約27%～約35%の1種または複数のポリオール、例えば約27%～約30%の1種または複数のポリオールなどを含む。

30

【0097】

1つの実施形態において、乾燥組成物は、約30%～約60%の1種または複数のポリオール、例えば約30%～約50%の1種または複数のポリオールなど、例えば約30%～約45%の1種または複数のポリオール、例えば約30%～約40%の1種または複数のポリオールなど、例えば約30%～約35%の1種または複数のポリオールを含む。

40

【0098】

1つの実施形態において、乾燥組成物は、生体適合性重合体より少ないポリオールを含む、すなわち、ポリオール：生体適合性重合体の比は、1：1未満、例えば約0.9：1以下など、例えば約0.8：1以下、例えば約0.7：1以下など、例えば約0.6：1以下、例えば約0.5：1以下など、例えば約0.4：1以下など、例えば約0.3：1以下、例えば約0.2：1以下など、例えば約0.1：1以下である。ポリオール：生体適合性重合体の比は、乾燥前のペーストにおけるものと同ーである。

【0099】

1つの実施形態において、ポリオール：生体適合性重合体の比は、約0.1：1～1：1；例えば約0.2：1～1：1など、例えば約0.3：1～1：1、例えば約0.4：

50

1 ~ 1 : 1 などである。

【0100】

好適な実施形態において、ポリオール：生体適合性重合体の比は、約0.2 : 1 ~ 0.8 : 1 ; 例えば約0.2 : 1 ~ 0.7 : 1 など、例えば約0.2 : 1 ~ 0.6 : 1、例えば約0.2 : 1 ~ 0.5 : 1 などである。さらにより好ましくは、ポリオール：生体適合性重合体の比は、約0.3 : 1 ~ 0.8 : 1 ; 例えば約0.3 : 1 ~ 0.7 : 1 など、例えば約0.3 : 1 ~ 0.6 : 1、例えば約0.3 : 1 ~ 0.5 : 1 など、例えば約0.35 : 1 ~ 0.5 : 1、例えば約0.35 : 1 ~ 0.45 : 1 などである。

【0101】

1つの実施形態において、本発明のポリオールは、ポリエチレングリコールではない。

10

【0102】

生理活性作用剤

本発明の1つの実施形態において、乾燥組成物は、1種または複数の生理活性作用剤を含む。生理活性作用剤がその生理活性を保持すること、すなわち生理活性作用剤が乾燥組成物の再構築後のペーストにおいて生理活性であることは、必須である。多くの生理活性作用剤が溶液中で不安定であり、特に酵素および他のタンパク質は、水が存在すると、分解してしまうか、その二次構造を失ってしまう可能性がある。

【0103】

1つの実施形態において、生理活性作用剤は、トロンピンなど、創傷治癒および/または止血を刺激するものである。

20

【0104】

通例では、例えば市販されている止血キット (Fl o s e a l および S u r g i f l o (登録商標) など) を用いて、止血ペーストが必要な時に手術部位で直接、トロンピン溶液をゼラチン粉末に加えて止血ペーストを作る。溶液のトロンピンは非常に不安定でありすぐに自己分解してしまうので、このトロンピン溶液は、ペーストを作る直前に作らなければならない。手術部位でトロンピン溶液を作ることは、時間がかかるとともに、トロンピンの正確な希釈に関して間違いを起こす危険性が関わってくる。

【0105】

本発明は、乾燥前のペーストにトロンピンを添加することを可能にし、それにより、手術部位での時間がかかり間違いを起こしやすいトロンピン希釈工程を必要とせず、適切な水性媒体 (水など) の存在下で再構築されたときに、所望量のトロンピンを含むようになっている、トロンピンを含む乾燥組成物をもたらす。このように、本発明の乾燥組成物にトロンピンを含ませることができるということは、従来の止血ペースト作製法に勝る明らかかな利点となる。

30

【0106】

本発明者は、本発明に従って、再構築されたペーストでトロンピン活性の低下が本質的に測定されないように、トロンピンをペーストに含ませて凍結乾燥により乾燥させることができることを示した。

【0107】

トロンピンは、乾燥前の本発明のペーストに、約100 IU/mlペースト ~ 約500 IU/mlペースト、例えば約150 IU/mlペースト ~ 約450 IU/mlペーストなど、例えば約200 IU/mlペースト ~ 約400 IU/mlペースト、例えば約250 IU/mlペースト ~ 約350 IU/mlペーストなどの範囲の濃度で加えることができる。

40

【0108】

1つの実施形態において、1種または複数の生理活性作用剤としては、例えばトロンピン、またはトロンピンとフィブリノーゲンの組み合わせ、またはトロンピンおよびフィブリノーゲンと第XIII因子の組み合わせ、またはトロンピンおよびフィブリノーゲンおよび第XIII因子とトラネキサム酸の組み合わせが可能である。

【0109】

50

トロンピンとは「トリプシン様」セリンプロテアーゼタンパク質であり、このタンパク質は、ヒトでは、F2遺伝子によりコードされる。凝固カスケードにおいて、プロトロンピン（凝固第ⅠⅠ因子）がタンパク質分解により切断されることで、トロンピンが形成され、最終的に失血を食い止める。トロンピンは、次いで、セリンプロテアーゼとして働くが、セリンプロテアーゼは、多くの他の凝固関連反応を触媒するほかにも、溶解性フィブリノーゲンを不溶性のフィブリン鎖に変換する。血液凝固経路において、トロンピンは、因子XⅠをXⅠaに、VⅠⅠⅠをVⅠⅠⅠaに、VをV aに、およびフィブリノーゲンをフィブリンに変換するように働く。

【0110】

本発明に従って好適な生理活性作用剤は、トロンピンである。1つの実施形態において、このトロンピンは、プロトロンピンとして添加される。

10

【0111】

1つの実施形態において、乾燥組成物は、骨および/または腱の治癒を刺激する1種または複数の生理活性作用剤、例えば、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)、インシュリン様成長因子1(IGF-I)、血小板由来成長因子(PDGF)、血管内皮増殖因子(VEGF)、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)、およびトランスフォーミング成長因子(TGF-)からなる群より選択される1種または複数の成長因子を含む。

【0112】

1つの実施形態において、乾燥組成物は、1種または複数の骨形成タンパク質(BMP)を含む。骨形成タンパク質(BMP)は、TGF-スーパーファミリーのなかのサブグループである。骨形成タンパク質(BMP)は、サイトカインとしておよびメタボロゲンとしても知られる成長因子のグループである。BMPは、最初に、それらが持つ骨および軟骨形成の誘導能力によって発見されたが、今では、形態形成の中心的な信号のグループを構成し、体中の組織構築を指揮すると見なされている。

20

【0113】

1つの実施形態において、乾燥組成物は、1種または複数のマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)を含む。MMPは、亜鉛依存性エンドペプチダーゼである。MMPは、創傷後の治癒過程の間、細胞外基質(ECM)の分解および再成形で非常に重要な役割を担っている。MMP-1、MMP-2、MMP-8、MMP-13、およびMMP-14を含むある種のMMPは、コラーゲン分解酵素活性を有する、すなわち他の多くの酵素と異なり、それらはI型コラーゲン原繊維を分解することができる。

30

【0114】

これらの成長因子は全て、治癒過程の間、異なる役割を果たす。IGF-1は、炎症の第一段階の間コラーゲンおよびプロテオグリカン産生を増加させ、PDGFも、創傷後の初期段階の間存在して、DNA合成および細胞増殖に合わせて他の成長因子の合成を促進する。TGF-の3種のアイソフォーム(TGF-1、TGF-2、TGF-3)は、創傷治癒および瘢痕形成に役割を果たすことが知られている。VEGFは、血管新生を促進すること、ならびに内皮細胞の増殖および移動を誘導することが周知である。

【0115】

1つの実施形態において、本発明の乾燥組成物は、細胞外基質(ECM)のフレークまたは粒子を含む。ECMは、動物組織の細胞外部分であり、通常、様々な重要な機能を行うだけでなく、動物細胞を構造的に支持している。ECMは、組織の機能的再生を促進するので、治癒において非常に有益な効果を有することがわかっている。

40

【0116】

本発明のペーストと組み合わせて用いることができる生物学的作用剤の種類は、莫大である。一般に、本発明の組成物を介して投与できる生物学的作用剤として、制限なく以下を挙げることができる：抗感染薬(抗生物質および抗ウイルス剤など)；鎮痛薬および鎮痛合剤；駆虫剤；抗関節炎薬；抗痙攣薬；抗鬱薬；抗ヒスタミン薬；抗炎症剤；抗偏頭痛製剤；抗悪性腫瘍薬；抗パーキンソン症候群薬；抗精神病薬；解熱薬、鎮痙薬；抗コリン

50

薬；交感神経模倣薬；キサンチン誘導体；カルシウムチャンネル遮断薬および遮断薬（ピンドロールなど）を始めとする心血管系製剤および抗不整脈薬；降圧薬；利尿薬；血管拡張薬（一般的な冠血管用、末梢用、および脳血管用を含む）；中枢神経系刺激薬；ホルモン（エストラジオールなど）および他のステロイド（コルチコステロイドを含む）；免疫抑制剤；筋肉弛緩薬；副交感神経遮断薬；覚醒剤；天然起原のまたは遺伝子改変タンパク質、多糖類、糖タンパク質、またはリポタンパク質；オリゴヌクレオチド、抗体、抗原、コリン作動薬、化学療法薬、放射性作用剤、骨誘導剤、細胞分裂阻害薬、ヘパリン中和剤、凝血原および止血剤、例えば、プロトロンビン、トロンビン、フィブリノーゲン、フィブリン、フィブロネクチン、ヘパリナーゼ、第X/Xa因子、第VII/VIIa因子、第VIII/VIIIa因子、第IX/IXa因子、第XI/XIa因子、第XII/XIIa因子、第XIII/XIIIa因子、組織因子、バトロキソピン、アンクロッド、エカリン、フォン・ビルブランド因子、コラーゲン、エラスチン、アルブミン、ゼラチン、血小板表面糖タンパク質、バソプレッシン、バソプレッシン類似体、エピネフリン、セレクチン、凝血原毒液、プラスミノゲン活性化因子阻害薬、血小板活性化剤、および止血活性を持つ合成ペプチド。

10

【0117】

追加化合物

本発明の乾燥組成物は、以下：DMSO（ジメチルスルホキシド）、2-メチル-2,4-ペンタンジオール（MPD）のうち1種または複数、および/または以下の表に記載される化合物のうち1種または複数、さらにも含むことができる。

20

【0118】

【表 1】

増量剤	緩衝剤	可溶化剤	その他
糖／糖アルコール： マンニトール ラクトース スクロース トレハロース ソルビトール グルコース ラフィノース	クエン酸 クエン酸ナトリウム クエン酸カリウム 酒石酸 リン酸ナトリウム トリス塩基 トリスHCl トリス酢酸 塩化亜鉛 酢酸ナトリウム 酢酸カリウム アルギニン	錯形成剤： エチレンジアミン四 酢酸 (EDTA) α -シクロデキスト リン ヒドロキシプロピル - β -シクロデキス トリン (HP- β - CD)	浸透圧調整剤： 塩化ナトリウム スクロース マンニトール ブドウ糖
アミノ酸： アルギニン グリシン ヒスチジン	pH調節剤： 塩酸 水酸化ナトリウム メグルミン	界面活性剤： ポリソルベート80	抗微生物剤： 塩化ベンザルコニウム ベンジルアルコール フェノール m-クレゾール メチルパラベン エチルパラベン
重合体： デキストラン ポリエチレン グリコール		共溶媒： tert-ブチルア ルコール イソプロピルアルコ ール ジクロロメタン エタノール アセトン グリセロール	崩壊温度修飾剤： デキストラン ヒドロキシエチルデン ブ フィコール ゼラチン

10

20

30

【0119】

1つの実施形態において、本発明の乾燥組成物は、1種または複数の抗微生物剤、例えば1種または複数の抗菌剤などを含む。

【0120】

1つの実施形態において、本発明の乾燥組成物は、塩化ベンザルコニウムを含む。

【0121】

1つの実施形態において、本発明の乾燥組成物は、抗微生物剤を含まない。

【0122】

ペーストの作成

本発明の方法に従って、生体適合性重合体および1種または複数のポリオールを、適切な水性媒体と混合してペーストとする。混合は、当業者に既知の任意の適切なやり方で、例えば、内容物を手作業で混合すること、または電動混合装置（ハンドミキサー、キッチンミキサー、または業務用ミキサーなど）を用いることなどにより、行うことができる。

【0123】

ペーストの混合は、一般に、室温（20～25℃）で行うことができる。しかしながら、トロンピンまたは他の酵素がペーストに含まれている場合は、周知のとおりトロンピンは溶液で自己分解しやすいため、トロンピンのタンパク質分解活性を回避または低下させるために、冷却温度で、および／または短時間のうちに、ペーストの混合を行うことが推

40

50

奨される。したがって、トロンピンまたは他の酵素をペーストに含めようとする場合、ペーストの混合は、通常、室温より低い温度、例えば約 2 ～ 約 20 など、例えば約 2 ～ 約 15 、好ましくは約 4 で行われる。

【 0 1 2 4 】

ペースト中でトロンピンの生物活性を保持する他のまたは追加のやり方は、トロンピンが湿潤状態にある時間、すなわち混合時間を、最小限に抑えることである。したがってトロンピンまたは他の酵素をペーストに含めようとする場合、ペーストの混合は、通常、約 5 分間～約 10 時間、例えば約 5 分間～約 5 時間など、例えば約 5 分間～約 2 時間、好ましくは約 5 分間～約 1 時間のうちに行われる。

【 0 1 2 5 】

本出願の発明者は、トロンピン活性の損失を回避するために低温でペースト混合を行うことが必須ではないことを見いだした。なぜなら、ペーストの混合を周辺温度で行っても、トロンピン活性の低下は見られなかったからである。

【 0 1 2 6 】

容器

本発明のペーストの調製および乾燥中の収容には、当業者に既知の任意の適切な容器（バイアル、ジャー、チューブ、トレイ、カートリッジ、またはシリンジなど）を使用することができる。

【 0 1 2 7 】

1 つの実施形態において、ペーストは、1 つの容器で調製され、乾燥のため別の容器に移される。この場合の容器は、バイアル、ジャー、チューブ、トレイ、カートリッジ、およびシリンジから選択することができる。

【 0 1 2 8 】

本発明による「ジャー」とは、口の広く開いたほぼ円柱状の固い容器である。ジャーは、その口に、開閉可能な密閉ユニット/蓋を備えていてもよい。

【 0 1 2 9 】

容器は、任意の適切な材料、例えばガラス、セラミック、プラスチック、または金属（ステンレス鋼など）でできたものが可能である。

【 0 1 3 0 】

適切なプラスチック材料の例として、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、およびポリテトラフルオロエチレン（PTFE）が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 3 1 】

1 つの実施形態において、ペーストは、流動性止血組成物を分配するのに適したシリンジまたは他の既知のアプリケーションに充填され、その中で乾燥される。

【 0 1 3 2 】

本発明の乾燥組成物は、用いた容器の形に応じて、様々な形、状態、および大きさで調製され得る。乾燥組成物は、例えば、プラグ状、ディスク状、ロッド状、チューブ状、円錐シリンダー状、シート状、球状、半球状、錠剤状、ペレット状、顆粒状、またはさらには微粒子もしくは粉末状（粉碎後）になり得る。

【 0 1 3 3 】

止血シート

1 つの実施形態において、乾燥組成物は、シート状である、すなわち、実質的に平坦な組成物である。

【 0 1 3 4 】

シート状の乾燥組成物は、本発明のペーストをある表面に薄く均一に塗り広げ、続いてペーストを乾燥させることにより、実質的に平坦な乾燥シート組成物として得ることができる。シート状の乾燥組成物は、液体と接触すると、自然に再構築されてペーストを形成する。したがって、シート状の乾燥組成物は、従来使用されてきた手術用スポンジの比較的広範囲を覆うことができるという利点と、ペーストの湿潤することでこぼこした表面

10

20

30

40

50

に容易に同化するという利点の両方を有する。

【0135】

シート状の乾燥組成物は、柔らかく柔軟性がある。

【0136】

1つの実施形態において、本発明は、止血および/または創傷治癒に使用するためのシート状の乾燥組成物に関する。

【0137】

1つの実施形態において、シートは、使用前、すなわち創傷に貼付けられる前に、予め濡らされることはない。

【0138】

乾燥シート組成物の高さは、1つの実施形態において、約0.5mm～約10mm、好ましくは約1mm～5mm、より好ましくは約1mm～3mm、例えば約2mmなどである。

【0139】

乾燥シート組成物の寸法（幅および奥行き）は、シートの用途に依存し、当業者により選択することができる。乾燥シート材料は、例えば、長方形、正方形、または円形であってもよい。例えば、乾燥シート組成物は、例えば、約5cm×10cm、2cm×6cm、6cm×8cm、または8cm×12cmの長方形をしていてもよい。

【0140】

1つの実施形態において、乾燥シート組成物は、使用前に所望の形に切断される。

【0141】

ペーストの乾燥

本発明に従って、ペーストを乾燥させて、乾燥組成物とする。ペーストは、当業者に既知の任意の適切な方法で乾燥させることができる。適切な乾燥方法の例として、凍結乾燥および噴霧乾燥が挙げられる。

【0142】

1つの実施形態において、ペーストは、乾燥工程前に凍結される。

【0143】

好適な実施形態において、ペーストは、凍結乾燥される。当業者に既知の任意の適切な凍結乾燥技法および装置を用いることができる。

【0144】

凍結乾燥（低温乾燥とも知られる）は、傷みやすい材料を保存するのに、またはそのような材料の輸送をより簡単にするために用いられる典型的な脱水プロセスである。凍結乾燥は、材料を凍結し、次いで周囲の圧を下げて、材料中の凍結水を固相から気相へ直接昇華させることにより行われる。

【0145】

凍結乾燥機は、基本的に3種に分類される：マニホールド凍結乾燥機、ロータリー凍結乾燥機、およびトレイ型凍結乾燥機である。2つの構成要素が、凍結乾燥機全種類に共通する：乾燥させようとする物質が入った容器内の気体常圧を下げるための真空ポンプ、および-40～-80に冷却した表面に水分を凝結させることで除去する冷却装置である。マニホールド、ロータリー、およびトレイ型の凍結乾燥機は、乾燥した物質が冷却装置と接する方法において異なっている。マニホールド凍結乾燥機では、短い通常は円形をした管を用いて、乾燥生成物が入った複数の容器を冷却装置と連結する。ロータリー凍結乾燥機およびトレイ型凍結乾燥機は、乾燥物質用に単独の大きな貯留容器を有する。

【0146】

ロータリー凍結乾燥機は、通常、ペレット、キューブおよび他の注ぎ込み可能な物質を乾燥させるのに用いられる。ロータリー乾燥機は、円筒形貯留容器を有し、この容器を乾燥中回転させることで、物質をくまなくより均一に乾燥させる。トレイ型凍結乾燥機は、通常、棚のある長方形の貯留容器を有し、生成物（薬学的溶液および組織抽出物など）をトレイ、バイアル、および他の容器などに入れて、その棚に乗せることができる。

10

20

30

40

50

【0147】

マニホールド凍結乾燥機は、通常、研究室環境で、液状物質を小さな容器で乾燥させる場合、および生成物を短時間の内に使用したい場合に用いられる。マニホールド凍結乾燥機は、生成物を含水量5%未満に乾燥させることができる。加熱しない場合、一次乾燥（非結合水の除去）のみを行うことができる。二次乾燥のためにはヒーターを付ける必要があり、これにより、結合水の除去およびさらなる含水量の低下をもたらすことができる。

【0148】

トレイ型凍結乾燥機は、典型的には、マニホールド乾燥機よりも大きくて洗練されている。トレイ型凍結乾燥機は、様々な材料の乾燥に用いられる。トレイ型凍結乾燥機は、長期貯蔵用に最も乾燥した生成物とするのに用いられる。トレイ型凍結乾燥機は、生成物をしかるべき位置で凍結させ、一次（非結合水の除去）および二次（結合水の除去）凍結乾燥の両方を行い、こうして、可能なかぎり最も乾燥した最終生成物とする。トレイ型凍結乾燥機は、生成物をバルクで、またはバイアルもしくは他の容器中で乾燥させることができる。バイアル中で乾燥させる場合、凍結乾燥機には密栓機構が提供され、この機構により栓を定位置に押し込んで、バイアルを密閉してから、バイアルを大気に曝すことができる。これは、ワクチンなどの、長期貯蔵用に用いられる。

【0149】

凍結乾燥可能な生成物の範囲を広げるため、生成物の品質を改善するため、およびより少ない労力でより速く生成物を得るため、改良された凍結乾燥技法が開発中である。

【0150】

1930年代以来、業務用凍結乾燥は、1種類の装置に依存してきた：トレイ型凍結乾燥機である。2005年に、それまでよりも速くかつ労力の少ない集中凍結乾燥法が、バルク材料用に開発された。この凍結乾燥プロセスは、単独容器から自由流動する粉末を作ることができることを証明した。「攪拌式凍結乾燥」AFD技法として知られる、この新規プロセスは、連続動作を用いることで、物質移動を改善し、その結果切断処理時間を改善しながら、乾燥トレイへおよびトレイから下流のサイズ減少装置への移動の必要性も取り除いた。

【0151】

凍結乾燥プロセス全体では4つの段階がある：前処理、凍結、一次乾燥、および二次乾燥である。

【0152】

前処理は、凍結前に行われる生成物のあらゆる処理法を含む。前処理として、生成物の濃縮、配合補正（すなわち、成分を添加して安定性を向上させるおよび/または処理しやすくする）、蒸気圧の高い溶媒の減少、または表面積の増加を挙げることができる。多くの場合、生成物を前処理する決定は、凍結乾燥の理論的知見およびその必要条件に基づいて行われるか、あるいはサイクル時間または生成物の品質に対する考慮から要求される。前処理の方法として、以下が挙げられる：凍結濃縮、溶液相濃縮、生成物外観を保持するための配合、反応性生成物を安定化するための配合、表面積を増加させるための配合、および蒸気圧の高い溶媒の減少。

【0153】

研究室では、凍結は、材料を凍結乾燥フラスコに入れ、そのフラスコを浴（シェルフリーザーと呼ばれる）中で回転させ、浴を機械的冷却、ドライアイスとメタノール、または液体窒素により冷却することで、行われることが多い。大規模では、凍結は、通常、凍結乾燥機械を用いて行われる。この工程では、材料をその三重点、すなわち材料の固相と液相が同時に存在し得る最低温度より冷却することが重要である。これにより、続く工程で、溶解ではなく昇華が起こることを確実にする。結晶が大きいほど、凍結乾燥させやすい。より大きな結晶を作るためには、生成物をゆっくりと凍結させる必要があるが、温度を周期的に上げ下げすることによっても可能である。この周期的プロセスはアニーリングと呼ばれる。他の場合では、材料を素早くその共融点より低温に下げることが目的として、凍結を急速に行ったほうが好ましい。そうすることで、氷晶の形成を回避する。通常は、

10

20

30

40

50

凍結温度は、 $-40 \sim -80$ である。凍結段階は、凍結乾燥プロセス全体において、最も重要である。なぜなら、凍結が正しく行われないと生成物が損なわれる恐れがあるからである。

【0154】

無定形材料は、共融点を持たないが、そのかわり臨界点を有し、一次および二次乾燥の間、生成物が再溶解または崩壊するのを防ぐため、生成物をこの温度より低く維持しなければならない。

【0155】

一次および二次乾燥段階の間、圧は下げられており（数ミリバール以下の領域まで）、水の昇華のため、材料には十分な熱が供給される。必要な熱量は、昇華する分子の昇華潜熱を用いて計算することができる。この最初の乾燥段階では、材料中の水の約95%が昇華される。この段階はゆっくり行ってもよい（工業的には数日かかってもよい）。なぜなら、加熱しすぎると、材料の構造を変化させる可能性がでてくるからである。

10

【0156】

この段階では、圧は、部分的吸引を行うことで制御される。吸引は、昇華を速めるので、計画的乾燥プロセスとして有用になる。そのうえさらに、低温の冷却装置チャンバおよび/または冷却装置プレートにより、水蒸気が再固化するための表面が提供される。この冷却装置は、材料の凍結を維持するのには何の関係なく；それよりも、水蒸気が真空ポンプに達するのを防ぐものである。水蒸気はポンプ性能を落とす可能性がある。冷却装置温度は、通常 -50 未満である。

20

【0157】

重要なことを強調しておくとして、この領域の圧において、熱は主に伝導または放射により与えられる；空気密度が低いため、対流効果は無視できる。

【0158】

水の蒸気圧は、水蒸気が飽和しているときの圧である。それより圧が高いと、水は凝縮する。水蒸気圧は、水が飽和している任意の気体混合物における水蒸気の部分圧である。水蒸気圧は、凍結乾燥が起こるのに必要な温度および圧を決定する。

【0159】

水の蒸気圧 ($mTorr =$ ミリトル ; $mB =$ ミリバール)

【0160】

30

【表 2】

温度 (°C)	mTorr	MB
0	4 5 7 9	6. 1 0 4
-4	3 2 8 0	4. 3 7 2
-8	2 3 2 6	3. 0 9 7
-12	1 6 3 2	2. 1 7 2
-16	1 1 3 2	1. 5 0 6
-20	9 3 0	1. 0 3 2
-24	5 2 6	0. 6 9 8 5
-28	3 5 1	0. 4 6 6 9
-32	2 3 1	0. 3 0 7 9
-36	1 5 0	0. 2 0 2 0
-40	9 6. 6	0. 1 2 3 8
-44	6 0. 9	0. 0 8 0 9
-48	3 7. 8	0. 0 5 0 2
-52	2 3. 0	0. 0 3 0 0
-56	1 3. 8	0. 0 1 8 3
-60	8. 0	0. 0 1 0 7
-64	4. 6	0. 0 0 6 1
-68	2. 6	0. 0 0 3 4
-72	1. 4	0. 0 0 1 8

10

20

【0161】

二次乾燥段階は、未凍結水分子を除去することを目的とする。なぜなら、氷は一次乾燥段階で除去されているからである。凍結乾燥プロセスのこの部分は、材料の吸着等温式に支配される。この段階では、温度は一次乾燥段階よりも高温に上げられ、0 より高い温度さえ可能であり、上げることで、水分子と凍結材料の間に形成されていた任意の物理化学相互作用を破壊する。脱着を促進するため、通常、この段階でも圧は下げられている（典型的には、マイクロパールの領域）。しかしながら、圧力を上げることが有益な生成物も同様に存在する。

30

【0162】

凍結乾燥プロセスが完了したら、不活性ガス（窒素など）で真空を解除し、それから材料を密閉する。

【0163】

操作の終了時点において凍結乾燥した生成物に含まれる最終残留水量は、一般に、非常に低く、例えば2%程度またはそれ未満である。

【0164】

凍結乾燥プロセスは、ペーストを固い「ケーキ様」組成物に変化させ、この固い「ケーキ様」組成物が、適切な量の水性媒体（水など）の添加で、すぐに使えるペーストを自然に形成する、すなわち、このペーストを形成させるために機械的混合/再構築は必要ない。

40

【0165】

1つの実施形態において、ペーストを凍結乾燥させることで得られる固いケーキ様構造体は、水性媒体の添加前に粉碎される。水性媒体が添加されると、すぐに使えるペーストが自然に形成される。

【0166】

代替実施形態において、本発明の乾燥組成物は、噴霧乾燥により得られる。当業者に既知の任意の噴霧乾燥技法および装置を利用できる。

50

【 0 1 6 7 】

噴霧乾燥は、液体またはスラリーを熱ガスで急速に乾燥させることにより乾燥粉末を生成させる方法である。通常は、空気が熱乾燥媒体となる；しかしながら、液体が可燃性溶媒（エタノールなど）である、または生成物が酸素に敏感である場合は、窒素が用いられる。

【 0 1 6 8 】

噴霧乾燥機は全て、ある種のアトマイザーまたはスプレーノズルを用いて液体またはスラリーを散布して、制御された大きさの滴の霧にする。そのようなもので最も一般的であるのは、ロータリーディスクおよび流体高圧渦巻型ノズルである。あるいは、用途により、二流体または超音波ノズルが用いられる。プロセスの必要に応じて、10～500 μmの大きさの滴を、適切に選択して得ることができる。最も一般的な用途は、直径範囲が100～200 μmである。得られる乾燥粉末は、自由流動するものであることが多い。

10

【 0 1 6 9 】

噴霧乾燥機は、他の乾燥方法と比べて、生成物を非常に速く乾燥させることができる。噴霧乾燥機はまた、溶液またはスラリーを1工程で乾燥粉末に変えるので、利益の最大化およびプロセスの簡素化にとって有利となり得る。

【 0 1 7 0 】

噴霧乾燥により得られる乾燥粉末組成物は、どのような機械的混合もせずに再構築され得る、すなわち、適切な量の液体が添加されると、ペーストが自然に形成される。

【 0 1 7 1 】

外側包装材

1つの実施形態において、乾燥組成物は、例えばシリンジまたは他の収容ユニットに収容された状態で、さらに外側包装材に収容され、それにより、その乾燥製品を使用時まで滅菌に保つことができる。そうすると、使用者は、外側包装を取り去って乾燥組成物を滅菌場に移すことができる。そこで、適切な量の水性媒体を加えることができ、添加されると、すぐに使えるペーストが、機械的な振盪、攪拌、または混合をまったく必要とせずに、数秒以内に自然に形成される。

20

【 0 1 7 2 】

外側包装材は、通常、柔軟性のある半硬質または硬質材料製で、典型的には、プラスチック、アルミニウム箔、および/または積層プラスチックなどの材料からなる。プラスチックは、PET、PETG、PE、LLDPE、CPP、PA、PETP、METPET、タイベックからなる群より選択することができ、任意選択で接着剤（ポリウレタンなど）により接着されている、または同時押出成形されている。

30

【 0 1 7 3 】

1つの実施形態において、外側包装材は、アルミニウム箔製外側包装材である。

【 0 1 7 4 】

外側包装材は、好ましくは、完全な防湿バリアを形成する。

【 0 1 7 5 】

外側包装材は、好ましくは、放射線などによる滅菌処理に耐えることができる。

【 0 1 7 6 】

滅菌

本発明の乾燥組成物は、好ましくは、滅菌されている。当該分野で既知の任意の適切な滅菌技法を利用できる。滅菌は、好ましくは、包装工程後、すなわち乾燥組成物が外側包装材に収容された後に行われる。したがって、好適な実施形態において、滅菌は、最終滅菌である。

40

【 0 1 7 7 】

滅菌は、感染性媒介物（真菌、細菌、ウイルス、プリオン、および孢子型のものなど）を有効に殺傷または除去する任意のプロセスを示す。乾燥組成物の滅菌は、例えば、熱、化学物質、および放射線の使用を通じて達成することができる。加熱滅菌として、オートクレーブ加熱（高温の蒸気を用いる）および乾燥加熱が挙げられる；放射線滅菌として、

50

X線、ガンマ線および線、UV光、ならびに素粒子が挙げられる；化学滅菌として、エチレンオキシドガス、オゾン、塩素漂白剤、グルタルアルデヒド、ホルムアルデヒド、オルトフタルアルデヒド、過酸化水素、および過酢酸の使用が挙げられる。

【0178】

1つの実施形態において、乾燥組成物は、放射線、例えばイオン化放射線により滅菌され、それにより組成物に滅菌がもたらされる。そのような放射線として、電子線（放射線）またはガンマ放射線が挙げられる。放射線レベル、および組成物が照射される時間を始めとする滅菌条件は、滅菌組成物が得られるレベルおよび条件である。滅菌条件は、現在入手可能な固められていない止血粉末の調製に現在採用されているものと同様である。いったん、この開示の恩恵を受けたなら、滅菌組成物を提供するのに必要な照射レベルを当業者は容易に決定できるだろう。

10

【0179】

トロンピンおよび/または他の繊細な生理活性作用剤が乾燥生成物に存在する場合、滅菌は、通常、最終滅菌として、約25 kGy以下の線またはガンマ線照射を用いて行われる。

【0180】

1つの実施形態において、滅菌は、エチレンオキシドを用いて行われる。

【0181】

乾燥加熱による滅菌は、典型的には、乾燥組成物を、100 ~ 250、例えば約110 ~ 約200などの温度に加熱することで行うことができる。詳細には、この温度は、110 ~ 160の範囲、例えば110 ~ 140の範囲、または120 ~ 180の範囲、または130 ~ 170の範囲、または130 ~ 160の範囲、または120 ~ 150の範囲が可能である。

20

【0182】

1つの実施形態において、乾燥組成物は、包装後に滅菌されない。乾燥組成物が無菌製造技法により製造される場合、外側包装材に入れられる時点で生成物は既に滅菌状態にあるので、それ以上滅菌する必要がない。したがって、1つの実施形態において、本発明は、無菌技法により製造された組成物に関する。

【0183】

医療用途

本発明はさらに、乾燥組成物から得られるペーストの、止血および/または創傷治癒を促進するための使用に関する。

30

【0184】

本発明のペーストは、例えば、一連の手術手順の中で出血制御が望まれる場面に用いることができる。ペーストは、でこぼこした表面に同化して、素早く出血を止め、したがって、止血スポンジでは上手く行かない、粗いまたはでこぼこした表面で迅速な止血を提供するのに有用である。

【0185】

止血ペーストは、医療施術者、すなわち医師または看護師が必要とする時点で、手術部位において直接調製される。つまり、ペーストは、極度に緊張の高まった状況下で調製されることが多く、したがって、ペーストの調製プロセスが簡潔であり、できるだけ速く確実に止血でき、かつペーストの調製に間違いがまったく起こらないことが必須である。ペーストの堅牢度が止血ペーストとして使用するのに適していることも重要である。

40

【0186】

本発明のペーストは、現在利用可能なペースト（Flo SealおよびSurgifloなど）よりも優れている。それは、本発明のペーストが、ある量の水性媒体を乾燥組成物に加えると、それだけで、すぐに使える止血ペーストが自然に、すなわち約30秒たたないうちに、好ましくは約20秒たたないうちに、より好ましくは約10秒たたないうちに、さらにより好ましくは約5秒たたないうちに形成され得るという事実による。

【0187】

50

乾燥組成物に加えるべき液体の量は、当業者により調節できる。正しい量の液体が添加される場合、そのようにして形成されたペーストは、常に、最適の堅牢度を有する。従来ペーストにはこれは当てはまらず、ペーストの堅牢度は、混合で加えられた力およびかけた時間に大きく依存する。機械的混合が必要ではないことは、ペーストの調製にかかる時間が短くなり、ひいては患者の安全性が高まることも意味する。これらはどちらも、止血ペーストをより速く患者に使用できること、および簡潔な調製手順が止血ペーストの調製中に起こる間違いの可能性を下げるということによる。

【0188】

トロンピンが乾燥組成物に含まれる場合、本発明は、現在の止血ペースト作製法に関わる、時間がかかり間違いを起こしやすいトロンピンの希釈および添加工程を回避している点で、さらに、従来のペーストに勝る利点を有する。

10

【0189】

1つの実施形態において、本発明は、出血を止める/止血を促進する必要がある個体において、出血部位に、本発明の再構築されたペーストを塗布することにより、出血を止める/止血を促進する方法に関する。

【0190】

本発明のペーストは、任意の種類の手術に用いることができ、そのような手術として、一般手術、心胸郭手術、血管手術、形成手術、小児手術、結腸直腸手術、移植手術、腫瘍手術、外傷手術、内分泌手術、乳房手術、皮膚手術、耳鼻咽喉手術、婦人科手術、口腔および顎顔面手術、歯科手術、整形手術、脳神経手術、眼科手術、足科手術、泌尿器手術が挙げられる。

20

【0191】

1つの実施形態において、本発明は、創傷治癒を促進する必要がある個体において、創傷に、本発明の再構築されたペーストを塗布することにより、創傷治癒を促進する方法に関する。

【0192】

「創傷」は、様々な起こり方（例えば、長期間ベッドに寝ていることによる床ずれおよび外傷に由来する創傷）で生じた様々な特性を持つ、皮膚および/またはその下の（皮下）組織の損傷を広く示す。創傷は、その深さに応じて、4つのグレードのいずれかに分類することができる：i) グレードI：上皮に限られた創傷；ii) グレードII：真皮に到達している創傷；iii) グレードIII：皮下組織に到達している創傷；およびiv) グレードIV（すなわち全厚創傷）：骨がむき出しになった創傷（例えば、大転子または仙骨などの骨圧点）。本発明は、上記創傷のどの種類に対しても行われる本発明のペーストを用いた治療に関する。

30

【0193】

創傷の治療は、原理上、創傷の治癒をもたらすか、または創傷の治癒の加速をもたらすことができる。治癒の加速は、例えば、創傷治癒促進物質の投与の結果であってもよい。あるいは、創傷治癒は、細菌またはウイルスの感染を防ぐことにより、または創傷治療プロセスの長期化をいずれにしろもたらす可能性があるような感染の危険性を低下させることにより、促進されてもよい。

40

【0194】

1つの実施形態において、本発明は、骨および/または腱および/または組織の治癒を促進する必要がある個体において、損傷した骨、腱、または組織に、本発明の再構築されたペーストを塗布することにより、それらの治癒を促進する方法に関する。

【0195】

本明細書中示される「個体」は、任意の哺乳類が可能であり、そのような哺乳類として、齧歯目の哺乳類（マウスおよびハムスターなど）、およびウサギ目の哺乳類（ウサギなど）が挙げられるが、それらに限定されない。哺乳類は、ネコ科（ネコ）およびイヌ科（イヌ）を含む食肉目に属するものであることが好ましい。哺乳類は、ウシ科（ウシ）およびイノシシ科（ブタ）を含む偶蹄目、またはウマ科（ウマ）を含む奇蹄目に属するもので

50

あることがより好ましい。哺乳類は、霊長目、セボイド目、またはシモイド目（サル）、あるいは真猿亜目（ヒトおよび類人猿）に属するものであることが特に好ましい。特別に好ましい哺乳類は、ヒトである。

【0196】

止血キット

本発明はさらに、本発明の乾燥組成物および乾燥組成物の量に合致した量の水性媒体を含み、水性媒体が添加されると、止血ペーストとして用いるのに適した堅牢度の止血ペーストが自然に、すなわち数秒以内に形成される、止血キットに関する。

【0197】

したがって、1つの実施形態において、本発明は以下を含む止血キットに関する： 10

- a) 本発明の方法により得られた乾燥組成物の入った容器、
- b) 水性媒体の入った容器、および
- c) 任意選択の外側包装材。

【0198】

ペーストを再構築するために用いられる水性媒体は、例えば、水、生理食塩水、CaCl₂溶液、または緩衝化水溶液から選択することができる。

【0199】

1つの実施形態において、乾燥組成物を再構築するために用いられる水性媒体は水である。好ましくは、水性媒体の等張力は、乾燥組成物に水性媒体が添加されると、等張性ペーストが形成されるように選択される。 20

【0200】

1つの実施形態において、乾燥組成物を再構築するために用いられる水性媒体は、生理食塩水である。

【0201】

1つの実施形態において、乾燥組成物は、トロンピンを含む。

【0202】

項目

1. 以下の工程を逐次含む、乾燥止血組成物の調製法：

- a. 粉末状の止血剤、1種または複数のポリオール、および水性媒体を用意する工程、
- b. 止血剤、1種または複数のポリオール、および水性媒体を混合してペーストとする工程、および 30
- c. ペーストを乾燥させる工程。

【0203】

2. 上記止血剤はゼラチンである、項目1に記載の方法。

【0204】

3. 上記止血剤は架橋している、上記の項目のいずれか1つに記載の方法。

【0205】

4. 上記ペーストは、乾燥前に、約2%～約40%の1種または複数のポリオール、例えば約2%～約30%の1種または複数のポリオール、例えば約2%～約25%の1種または複数のポリオールなど、例えば約2%～約20%の1種または複数のポリオール、例えば約2%～約18%の1種または複数のポリオールなど、例えば約2%～約17%の1種または複数のポリオール、例えば約2%～約16%の1種または複数のポリオールなど、例えば約2%～約15%の1種または複数のポリオールを含む、上記の項目のいずれか1つに記載の方法。 40

【0206】

5. 上記ペーストは、乾燥前に、約10%～約60%の止血剤、例えば約10%～約50%の止血剤、例えば約10%～約40%の止血剤など、例えば約10%～約30%の止血剤、例えば約12%～約25%の止血剤など、例えば約14%～約25%の止血剤、例えば約15%～約25%の止血剤など、例えば約16%～約20%の止血剤、例えば約17%～約20%の止血剤など、例えば約18%～約20%の止血剤を含む、上記の項目の 50

いずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 0 7 】

6 . 上記ペーストは、乾燥前に、約 5 0 % ~ 約 9 0 % の水、例えば約 5 5 % ~ 約 8 5 % の水など、例えば約 6 0 % ~ 約 8 0 % の水を含む、上記の項目のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 0 8 】

7 . 上記ペーストは、乾燥前に、以下を含む、上記の項目のいずれか 1 つに記載の方法

a . 約 2 % ~ 約 4 0 % の 1 種または複数のポリオール、

b . 約 1 0 % ~ 約 6 0 % の止血剤、および

c . 約 5 0 % ~ 約 9 0 % の水。

10

【 0 2 0 9 】

8 . 上記ペーストは、乾燥前に、以下を含む、上記の項目のいずれか 1 つに記載の方法

a . 約 5 % ~ 約 2 0 % の 1 種または複数のポリオール、

b . 約 1 5 % ~ 約 2 5 % の止血剤、および

c . 約 6 0 % ~ 約 8 0 % の水。

【 0 2 1 0 】

9 . 乾燥前の上記ペースト、および上記乾燥止血組成物は、ポリオール：止血剤の比が、約 0 . 1 : 1 ~ 1 : 1 ; 例えば約 0 . 3 : 1 ~ 1 : 1 である、上記の項目のいずれか 1

20

【 0 2 1 1 】

1 0 . 乾燥後の上記組成物は、約 5 % 未満の水、好ましくは約 2 % 未満の水、より好ましくは約 1 . 5 % 未満の水、さらにより好ましくは約 1 % 未満の水を含む、上記の項目のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 1 2 】

1 1 . 上記 1 種または複数のポリオールは、糖アルコール、糖類、および / またはそれらの誘導体から選択される、上記の項目のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 1 3 】

1 2 . 上記 1 種または複数の糖アルコールは、グリコール、グリセロール、エリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、イソマルト、マルチトール、ラクチトール、およびポリグリシトールからなる群より選択される、項目 1 1 に記載の方法。

30

【 0 2 1 4 】

1 3 . 上記 1 種または複数の糖アルコールは、マンニトールおよび / またはグリセロールを含む、項目 1 2 に記載の方法。

【 0 2 1 5 】

1 4 . 上記乾燥止血組成物はさらに、止血、あるいは創傷、骨、および / または腱の治療を刺激する 1 種または複数の生理活性作用剤を含む、上記の項目のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【 0 2 1 6 】

1 5 . 上記生理活性作用剤はトロンピンである、項目 1 4 に記載の方法。

【 0 2 1 7 】

1 6 . 上記乾燥は、凍結乾燥である、上記の項目のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 1 8 】

1 7 . 上記ペーストは、凍結されてから乾燥される、上記の項目のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 1 9 】

1 8 . 上記水性媒体は、水、生理食塩水、および緩衝化水性媒体からなる群より選択さ

50

れる、上記の項目のいずれか1つに記載の方法。

【0220】

19. 上記ペーストは、容器、例えば、バイアル、ジャー、チューブ、トレイ、またはシリンジからなる群より選択される容器などの中で乾燥される、上記の項目のいずれか1つに記載の方法。

【0221】

20. 上記方法は、上記乾燥止血組成物を外側包装材に入れるさらなる工程を含む、上記の項目のいずれか1つに記載の方法。

【0222】

21. 上記外側包装材は、アルミニウム箔包装材を含む、項目20に記載の方法。

10

【0223】

22. 上記方法は、上記乾燥止血組成物を滅菌するさらなる工程を含む、上記の項目のいずれか1つに記載の方法。

【0224】

23. 上記乾燥止血組成物は、機械攪拌なしで、約30秒たたないうちに、好ましくは約20秒たたないうちに、より好ましくは約10秒たたないうちに、さらにより好ましくは約5秒たたないうちに、再構築されて止血ペーストを形成する、上記の項目のいずれか1つに記載の方法。

【0225】

24. 止血剤および1種または複数のポリオールを含む、乾燥止血組成物。

20

【0226】

25. 上記止血剤はゼラチンである、項目24に記載の乾燥止血組成物。

【0227】

26. 上記止血剤は架橋している、項目24～25のいずれか1つに記載の乾燥止血組成物。

【0228】

27. 上記組成物は、約10%～約60%の1種または複数のポリオール、例えば約20%～約50%の1種または複数のポリオールなど、例えば約20%～約50%、例えば約20%～約45%の1種または複数のポリオールなどを含む、項目24～26のいずれか1つに記載の乾燥止血組成物。

30

【0229】

28. 上記組成物は、約40%～80%の止血剤、例えば約45%～80%の止血剤など、例えば約50%～80%の止血剤を含む、項目24～27のいずれか1つに記載の乾燥止血組成物。

【0230】

29. 上記組成物は、約5%未満の水、好ましくは約2%未満の水、より好ましくは約1.5%未満の水、さらにより好ましくは約1%未満の水を含む、項目24～28のいずれか1つに記載の乾燥止血組成物。

【0231】

30. 上記組成物は、以下を含む、項目24～29のいずれか1つに記載の乾燥止血組成物：

40

- a. 約10%～約60%の1種または複数のポリオール、
- b. 約40%～約80%の止血剤、および
- c. 約0.1%～約5%の水。

【0232】

31. 上記組成物は、以下を含む、項目24～30のいずれか1つに記載の乾燥止血組成物：

- a. 約20%～約50%の1種または複数のポリオール、
- b. 約50%～約80%の止血剤、および
- c. 約0.1%～約2%の水。

50

【 0 2 3 3 】

32. 上記組成物はさらに、止血、あるいは創傷、骨、および/または腱の治癒を刺激する1種または複数の生理活性作用剤を含む、項目24～31のいずれか1つに記載の乾燥止血組成物。

【 0 2 3 4 】

33. 上記生理活性作用剤はトロンビンである、項目32に記載の乾燥止血組成物。

【 0 2 3 5 】

34. 上記乾燥止血組成物は、機械攪拌なしで、約30秒たたないうちに、好ましくは約20秒たたないうちに、より好ましくは約10秒たたないうちに、さらにより好ましくは約5秒たたないうちに、再構築されて止血ペーストを形成する、項目24～33のいずれか1つに記載の乾燥止血組成物。

10

【 0 2 3 6 】

35. 項目1～23のいずれか1つに記載の方法により得られる乾燥止血組成物に、または項目24～34のいずれか1つに記載の乾燥組成物に水性媒体を添加することを含むプロセスにより調製される止血ペーストであって、このペーストの調製に機械混合は不要である、止血ペースト。

【 0 2 3 7 】

36. 止血、および/あるいは創傷、骨、および/または腱の治癒の促進を必要としている個体に対する、止血、および/あるいは創傷、骨、および/または腱の治癒を促進するための、項目35に記載の止血ペーストの使用。

20

【 0 2 3 8 】

37. 以下を含む、止血キット：

- a. 項目1～23のいずれか1つに記載の方法により得られる乾燥止血組成物、または項目24～34のいずれか1つに記載の乾燥止血組成物、
- b. 容器、
- c. 水性媒体、および
- d. 任意選択の外側包装材。

【実施例1】

【 0 2 3 9 】

マンニトールおよびグリセロールを様々な量で含む止血ペースト

30

材料

ゼラチン粉末 50 g (架橋ゼラチンスポンジを粉碎したもの)

緩衝液 200 ml

ポリオール

50%塩化ベンザルコニウム (BAC)

0.9%生理食塩水

【 0 2 4 0 】

マンニトール x g およびグリセロール y g は、以下の計画どおり：

【 0 2 4 1 】

【表 3】

配合例 (番号)	X : マンニトール (g)	Y : グリセロール (g)
1	20	3
2	5	3
3	12.5	5
4	12.5	5
5	20	5
6	5	7
7	5	5
8	20	7
9	12.5	3
10	12.5	7
11	0	0

10

【0242】

装置

凍結乾燥機 : Leybold-Heraeus、Lyovac GT2またはChrist Alpha 1-4 LSC

ミキサー : Kenwood、Major KM616

20

【0243】

方法

緩衝液 :

BAC (50%) 2.0 g ± 0.1 g を青キャップの付いた 250 mL ビンに入れる

BAC に生理食塩水 98.0 g ± 0.5 g を加える

磁気攪拌子で 2 分間混合する - これを BAC 原液とする

グリセロール 123.0 g ± 0.5 g を 2000 mL メスフラスコに入れる

BAC 原液 10 g ± 0.5 g を加える

2000 mL の印まで生理食塩水を加える

フラスコに栓をして、数回上下をひっくり返す

30

磁気攪拌子で 5 ± 1 分間混合する

【0244】

ペースト :

ミキサーで攪拌しながら、緩衝液 200 mL にポリオール x g を溶解させる。溶解したポリオールにゼラチン粉末 50 g を加え、均質なペーストが得られるまで、約 5 分間、混合する。ペーストの混合は、室温 (約 20) で行った。

【0245】

凍結乾燥 :

得られるペーストを、10 mL の使い捨てプラスチックシリンジに充填し (シリンジ 1 本あたり 5.5 mL)、最低でも 4 時間 - 30 下に置く。凍結したペーストを凍結乾燥機に移し、乾燥するまで 15 時間凍結乾燥させる。

40

【0246】

再構築 :

各シリンジに液体 8 mL を加える、すなわち、凍結乾燥プロセス中に組成物から除去された量の水を加えることで、乾燥組成物を再構築させる。機械的な混合または攪拌は一切行わなかった。水を乾燥組成物にただ加えただけであり、ペーストが再形成されるまで組成物には手を触れずに放置した。

【0247】

結果

様々な配合について、再構築にかかる時間、すなわちどのような種類の機械的振盪攪拌

50

もせず、止血目的に適したペーストが自然に形成されるのに必要な時間を調べた。

【0248】

【表4】

配合例 (番号)	X : マンニトール (g)	Y : グリセロール (g)	再構築にかかる時間 (秒) *
1	20	3	4
2	5	3	15
3	12.5	5	8
4	12.5	5	8.5
5	20	5	5
6	5	7	10
7	5	5	20
8	20	7	4
9	12.5	3	5
10	12.5	7	4
11	0	0	55

10

【0249】

* 3つ組で決定

20

【0250】

配合例11は、陰性対照である。配合例11のペーストの堅牢度は、様々な量でマンニトールおよびグリセロールを含有するペーストの堅牢度より明らかに劣っていた。

【0251】

配合例5

配合例5は、5秒で自然に再構築された。配合例5の内容を、ペースト(湿潤下)および乾燥組成物(乾燥下)のそれぞれについて、以下の表に明記する。

【0252】

【表5】

配合例5	湿潤下の成分 (g)	乾燥下の成分 (g)	湿潤下の成分 (%)	乾燥下の成分 (%)
ゼラチン	50.00	50.00	18.18	56.65
マンニトール	20.00	20.00	7.27	22.66
グリセロール (緩衝液中)	12.30	12.30	4.47	13.94
グリセロール (添加分)	5.00	5.00	1.82	5.67
BAC	0.01	0.01	0.00	0.01
NaCl	0.01	0.01	0.00	0.01
H ₂ O	187.68	0.94	68.25	1.06
合計	275.00	88.26	100	100

30

40

【0253】

したがって、配合例5に含まれるグリセロールの合計パーセンテージは、ペーストのときが6.29%、乾燥組成物のときが19.61%であった。

【0254】

合計ポリオール濃度(すなわちマンニトールとグリセロールの合計)は、ペーストのときが13.56%、乾燥後が42.27%であった。

【0255】

50

乾燥組成物でのポリオール：ゼラチン比は、約 0.75 : 1 であった。

【実施例 2】

【0256】

マンニトールおよびグリセロール

実施例 1 に記載の方法に従って、ペーストを作り、乾燥させ、再構築させた。ペーストの内容を以下の表に示す。

【0257】

【表 6】

	湿潤下の成分 (g)	乾燥下の成分 (g)	湿潤下の成分 (%)	乾燥下の成分 (%)
ゼラチン	50.00	50.00	18.52	60.05
マンニトール	20.00	20.00	7.41	24.02
グリセロール (緩衝液中)	12.30	12.30	4.56	14.77
グリセロール (添加分)	0	0	0	0
BAC	0.01	0.01	0.00	0.01
NaCl	0.01	0.01	0.00	0.01
H ₂ O	187.68	0.94	69.51	1.13
合計	270.00	83.26	100	100

10

20

【0258】

上記の表に従って作ったペーストが自然に再構築されるのにかかった時間は、6秒であった。

【0259】

合計ポリオール濃度（すなわちマンニトールとグリセロールの合計）は、ペーストのときが 11.97%、乾燥後が 38.79% であった。

【0260】

乾燥組成物でのポリオール：ゼラチン比は、約 0.65 : 1 であった。

30

【実施例 3】

【0261】

マンニトール

実施例 1 に記載の方法に従って、ペーストを作り、乾燥させ、再構築させたが、ただし実施例 1 の緩衝液の代わりに水を用いた。ペーストの内容を以下の表に示す。

【0262】

【表 7】

	湿潤下の成分 (g)	乾燥下の成分 (g)	湿潤下の成分 (%)	乾燥下の成分 (%)
ゼラチン	50.00	50.00	18.52	70.42
マンニトール	20.00	20.00	7.41	28.17
H ₂ O	200.00	1.00	74.07	1.41
合計	270.00	71.00	100	100

40

【0263】

上記の表に従って作ったペーストが自然に再構築されるのにかかった時間は、7秒であった。

【0264】

この実施例の結果は、止血目的に適した堅牢度のペーストを、ゼラチン、水、および 1

50

種類のポリオール（この場合はマンニトール）のみを含むペーストの凍結乾燥物から得ることができることを示している。

【0265】

乾燥組成物でのポリオール：ゼラチン比は、約0.4：1であった。

【実施例4】

【0266】

トレハロースおよびグリセロール

実施例1に記載の方法に従って、ペーストを作り、乾燥させ、再構築させた。ペーストの内容を以下の表に示す。

【0267】

【表8】

	湿潤下の成分 (g)	乾燥下の成分 (g)	湿潤下の成分 (%)	乾燥下の成分 (%)
ゼラチン	50.00	50.00	18.52	60.05
トレハロース	20.00	20.00	7.41	24.02
グリセロール (緩衝液中)	12.30	12.30	4.56	14.77
グリセロール (添加分)	0	0	0	0
BAC	0.01	0.01	0.00	0.01
NaCl	0.01	0.01	0.00	0.01
H ₂ O	187.68	0.94	69.51	1.13
合計	270.00	83.26	100	100

【0268】

上記の表に従って作ったペーストが自然に再構築されるのにかかった時間は、8秒であった。

【0269】

合計ポリオール濃度（すなわちトレハロースとグリセロールの合計）は、ペーストのときが11.97%、乾燥後が38.79%であった。

【0270】

乾燥組成物でのポリオール：ゼラチン比は、約0.65：1であった。

【実施例5】

【0271】

トロンピン

実施例1の配合例5のペーストに、トロンピンを、2500IU/生成物(8ml)の理論濃度で含ませた。ペーストは、実施例1に記載のとおり、室温(約20)で作り混合した。

【0272】

得られるペーストを、実施例1に記載のとおり、凍結乾燥により乾燥させ、再構築させた。再構築されたペーストでトロンピン活性を測定した。結果を以下の表に示す。

【0273】

【表9】

トロンピン活性—シリンジに入った凍結乾燥組成物 (IU/生成物)		
2519.60	2884.94	2796.71
平均活性：2733.75		

【0274】

再構築されたペーストでトロンビン活性の損失は観測されなかった。

【0275】

これらの結果はさらに、トロンビン活性の損失を回避するためにペーストの混合を低温で行うことは厳密には必要ではないことを示す、というも混合を周辺温度で行ってもトロンビン活性の低下は見られなかったからである。

【実施例6】

【0276】

様々なポリオール

基本的に実施例1に記載のとおり、様々なポリオールを含むペーストを作り、乾燥させ、再構築させたが、ただし実施例1の緩衝液の代わりにBACを含むH₂Oを用いた。ペーストの内容を以下の表に示す。

【0277】

【表10】

	湿潤下の成分 (g)	乾燥下の成分 (g)	湿潤下の成分 (W/W%)	乾燥下の成分 (W/W%)
ゼラチン	50.00	50.00	18.52	70.41
マンニトール	20.00	20.00	7.41	28.17
BAC	0.01	0.01	0.00	0.01
H ₂ O	200	1.00	74.07	1.41
合計	270.01	71.01	100	100

10

20

【0278】

【表11】

	湿潤下の成分 (g)	乾燥下の成分 (g)	湿潤下の成分 (%)	乾燥下の成分 (%)
ゼラチン	50.00	50.00	18.52	70.41
キシリトール	20.00	20.00	7.41	28.17
BAC	0.01	0.01	0.00	0.01
H ₂ O	200	1.00	74.07	1.41
合計	270.01	71.01	100	100

30

【0279】

【表12】

	湿潤下の成分 (g)	乾燥下の成分 (g)	湿潤下の成分 (%)	乾燥下の成分 (%)
ゼラチン	50.00	50.00	18.52	70.41
トレハロース	20.00	20.00	7.41	28.17
BAC	0.01	0.01	0.00	0.01
H ₂ O	200	1.00	74.07	1.41
合計	270.01	71.01	100	100

40

【0280】

【表 1 3】

	湿潤下の成分 (g)	乾燥下の成分 (g)	湿潤下の成分 (%)	乾燥下の成分 (%)
ゼラチン	50.00	50.00	18.52	70.41
マルチトール	20.00	20.00	7.41	28.17
BAC	0.01	0.01	0.00	0.01
H ₂ O	200	1.00	74.07	1.41
合計	270.01	71.01	100	100

【0281】

10

【表 1 4】

	湿潤下の成分 (g)	乾燥下の成分 (g)	湿潤下の成分 (%)	乾燥下の成分 (%)
ゼラチン	50.00	50.00	18.52	70.41
ソルビトール	20.00	20.00	7.41	28.17
BAC	0.01	0.01	0.00	0.01
H ₂ O	200	1.00	74.07	1.41
合計	270.01	71.01	100	100

【0282】

20

乾燥組成物でのポリオール：ゼラチン比は、約0.4：1であった。

【0283】

上記の表に従って作った、各種ポリオールを含むペーストが自然に再構築されるのにかかった時間を以下の表および図2に示す。実験は、各種ポリオールについて5回繰り返した。

【0284】

再構築時間（秒）：

【0285】

【表 1 5】

	マンニトール	キシリトール	トレハロース	マルチトール	ソルビトール
1	7	14	11	14	29
2	9	31	28	14	28
3	9	20	16	23	29
4	10	30	29	16	35
5	9	31	23	22	32
平均	8.8	25.2	21.4	17.8	30.6
標準偏差	1.1	7.8	7.8	4.4	2.9

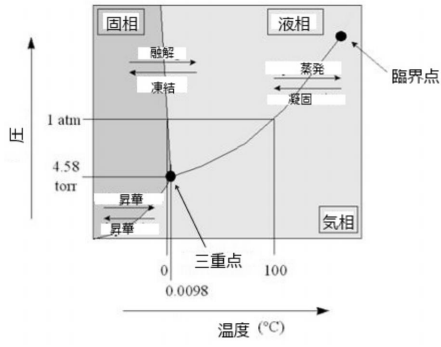
30

【0286】

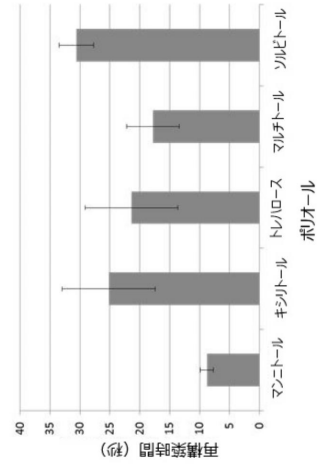
40

この実験は、水を添加すると自然に再構築されるゼラチンペースト凍結乾燥物を作るのに様々な種類のポリオールを使用できることを示す。再構築されたペーストは、止血ペーストとして直接使用するのに適した堅牢度を有する。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I	
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	38/36	(2006.01)	A 6 1 K	38/36

(56) 参考文献 特開 2 0 0 6 - 0 1 5 1 4 4 (J P , A)
特開 2 0 0 5 - 2 3 9 7 1 3 (J P , A)
特表 2 0 0 7 - 5 1 9 4 5 0 (J P , A)
特表 2 0 1 0 - 5 2 1 9 9 4 (J P , A)

(58) 調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

A 6 1 L	2 6 / 0 0
A 6 1 K	9 / 1 9
A 6 1 K	3 8 / 3 6
A 6 1 K	4 7 / 2 6
A 6 1 K	4 7 / 4 2
A 6 1 P	7 / 0 4
A 6 1 P	1 7 / 0 2