

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年6月26日(2014.6.26)

【公表番号】特表2013-527217(P2013-527217A)

【公表日】平成25年6月27日(2013.6.27)

【年通号数】公開・登録公報2013-034

【出願番号】特願2013-512892(P2013-512892)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/46	(2006.01)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	38/48	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	38/17	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/54
A 6 1 K	9/16
A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	37/475
A 6 1 P	7/04
A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	37/12

【手続補正書】

【提出日】平成26年5月8日(2014.5.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

乾燥した安定な止血用組成物を作製するためのプロセスであって、前記プロセスは：

a ) 止血に使用するのに適した生体適合性ポリマーの乾燥した粒状調製物を提供するステップと、

b ) 前記乾燥した粒状調製物中の顆粒を、凝固誘発剤の調製物でコーティングし、それに

よって凝固誘発剤でコーティングされたポリマー顆粒を得るステップと、

c ) 前記凝固誘発剤でコーティングされたポリマー顆粒を、最終容器に充填するステップと、

d ) 前記最終容器を仕上げて、乾燥した安定な止血用組成物として前記凝固誘発剤でコーティングされたポリマー顆粒を含有する、保存可能な薬学的デバイスにするステップとを包含する、プロセス。

【請求項 2】

ステップ b が、流動床プロセスによって実施される、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記凝固誘発剤の調製物が、トロンビン溶液であり、好ましくは賦形剤、特にアルブミン、マンニトールまたはその混合物をさらに含有するトロンビン溶液である、請求項 1 または 2 に記載のプロセス。

【請求項 4】

ステップ d ) が、エチレンオキシド滅菌ステップを含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 5】

前記トロンビン調製物が、トロンビンを好ましくは 10 ~ 10 , 000 I.U. 、より好ましくは 50 ~ 5 , 000 I.U. 、特に 100 ~ 1 , 000 I.U. / ml の範囲で含有する溶液である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 6】

前記トロンビン調製物が、NaCl および CaCl<sub>2</sub> をさらに含む溶液である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 7】

ステップ b ) が、Wurster コーティングプロセスとして行われる、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 8】

前記 Wurster コーティングプロセスが、プロセスガスとして窒素を使用し、好ましくは 0.1 mm ~ 1.2 mm のノズル、特に 0.4 mm ~ 1.0 mm のノズルを適用して実施される、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 9】

前記最終容器として、シリンジが使用される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 10】

前記シリンジが、前記乾燥した安定な止血用組成物を再構成するための薬学的に受容可能な希釈剤を含む希釈剤シリンジと一緒に仕上げられたシリンジである、請求項 9 に記載のプロセス。

【請求項 11】

前記トロンビンの成分が、ヒトトロンビン、特に組換えヒトトロンビンを含む、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 12】

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、ゼラチン、可溶性コラーゲン、アルブミン、ヘモグロビン、フィブリノゲン、フィブリン、カゼイン、フィブロネクチン、エラスチン、ケラチンおよびラミニン、またはその誘導体もしくは組合せからなる群より選択されるタンパク質を含有する、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 13】

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、グリコサミノグリカン、デンプン誘導体、セルロース誘導体、ヘミセルロース誘導体、キシラン、アガロース、アルギネットおよびキトサン、またはその誘導体もしくは組合せからなる群より選択される多糖を含有する、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載のプロセス。

**【請求項 14】**

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、ポリアクリレート、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( *p o l y c a p r o l a c t o n e* )およびポリオキシエチレン( *p o l y o x y e t h l e n e* )、ならびにその誘導体および組合せからなる群より選択されるポリマーを含有する、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載のプロセス。

**【請求項 15】**

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、架橋多糖、架橋タンパク質もしくは架橋された非生物学的ポリマー、またはその混合物を含有する、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載のプロセス。

**【請求項 16】**

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、粒状材料である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載のプロセス。

**【請求項 17】**

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、架橋ゼラチンである、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載のプロセス。

**【請求項 18】**

前記最終容器が、滅菌放射線に曝露されるときに前記ポリマーの修飾を阻害するのに有效な量の安定剤、好ましくはアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸の他の塩または抗酸化剤をさらに含有する、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載のプロセス。

**【請求項 19】**

請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載のプロセスによって生成された止血用組成物であって、前記止血用組成物は、患者の身体の標的部位に送達されることを特徴とする、止血用組成物。

**【請求項 20】**

前記止血用組成物は、薬学的に受容可能な希釈剤とさらに接触させられてヒドロゲル形態の止血用組成物を与えることを特徴とする、請求項 19 に記載の組成物。

**【請求項 21】**

請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載のプロセスによって得られる、仕上げられた最終容器。

**【請求項 22】**

すぐに使用できる止血用組成物を提供するための方法であって、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載のプロセスによって生成された止血用組成物を、薬学的に受容可能な希釈剤と接触させるステップを包含する、方法。

**【請求項 23】**

請求項 21 に記載の仕上げられた容器と、薬学的に受容可能な希釈剤を含む容器とを含む、止血用組成物を投与するためのキット。

**【請求項 24】**

止血に使用するのに適した、生体適合性ポリマーの、トロンビンでコーティングされた顆粒。

**【請求項 25】**

前記ポリマーがゼラチンである、請求項 24 に記載の顆粒。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

乾燥した安定な止血用組成物を作製するためのプロセスであって、前記プロセスは：

- a ) 止血に使用するのに適した生体適合性ポリマーの乾燥した粒状調製物を提供するステップと、
- b ) 前記乾燥した粒状調製物中の顆粒を、凝固誘発剤の調製物でコーティングし、それによつて凝固誘発剤でコーティングされたポリマー顆粒を得るステップと、
- c ) 前記凝固誘発剤でコーティングされたポリマー顆粒を、最終容器に充填するステップと、
- d ) 前記最終容器を仕上げて、乾燥した安定な止血用組成物として前記凝固誘発剤でコーティングされたポリマー顆粒を含有する、保存可能な薬学的デバイスにするステップとを包含する、プロセス。

(項目2)

ステップbが、流動床プロセスによって実施される、項目1に記載のプロセス。

(項目3)

前記凝固誘発剤の調製物が、トロンビン溶液であり、好ましくは賦形剤、特にアルブミン、マンニトールまたはその混合物をさらに含有するトロンビン溶液である、項目1または2に記載のプロセス。

(項目4)

ステップd)が、エチレンオキシド滅菌ステップを含む、項目1から3のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目5)

前記トロンビン調製物が、トロンビンを好ましくは10～10,000I.U.、より好ましくは50～5,000I.U.、特に100～1,000I.U./mlの範囲で含有する溶液である、項目1から4のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目6)

前記トロンビン調製物が、NaClおよびCaCl<sub>2</sub>をさらに含む溶液である、項目1から5のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目7)

ステップb)が、Wursterコーティングプロセスとして行われる、項目1から6のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目8)

前記Wursterコーティングプロセスが、プロセスガスとして窒素を使用し、好ましくは0.1mm～1.2mmのノズル、特に0.4mm～1.0mmのノズルを適用して実施される、項目7に記載のプロセス。

(項目9)

前記最終容器として、シリンジが使用される、項目1から7のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目10)

前記シリンジが、前記乾燥した安定な止血用組成物を再構成するための薬学的に受容可能な希釈剤を含む希釈剤シリンジと一緒に仕上げられたシリンジである、項目9に記載のプロセス。

(項目11)

前記トロンビンの成分が、ヒトトロンビン、特に組換えヒトトロンビンを含む、項目1から10のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目12)

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、ゼラチン、可溶性コラーゲン、アルブミン、ヘモグロビン、フィブリノゲン、フィブリン、カゼイン、フィブロネクチン、エラスチン、ケラチンおよびラミニン、またはその誘導体もしくは組合せからなる群より選択されるタンパク質を含有する、項目1から11のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目13)

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、グリコサミノグリカン、デンプン誘導体、セルロース誘導体、ヘミセルロース誘導体、キシラン、アガロース、アルギメントおよびキトサン、またはその誘導体もしくは組合せからなる群より選択される多糖を含有する、項目1から12のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目14)

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、ポリアクリレート、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(policaprolactone)およびポリオキシエチレン(polyoxyethylene)、ならびにその誘導体および組合せからなる群より選択されるポリマーを含有する、項目1から13のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目15)

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、架橋多糖、架橋タンパク質もしくは架橋された非生物学的ポリマー、またはその混合物を含有する、項目1から14のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目16)

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、粒状材料である、項目1から15のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目17)

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーが、架橋ゼラチンである、項目1から16のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目18)

前記最終容器が、滅菌放射線に曝露されるときに前記ポリマーの修飾を阻害するのに有效的な量の安定剤、好ましくはアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸の他の塩または抗酸化剤をさらに含有する、項目1から17のいずれか一項に記載のプロセス。

(項目19)

患者の身体の標的部位に止血用組成物を送達するための方法であって、項目1から18のいずれか一項に記載のプロセスによって生成された止血用組成物を前記標的部位に送達するステップを包含する、方法。

(項目20)

前記止血用組成物を薬学的に受容可能な希釈剤と接触させてヒドロゲル形態の止血用組成物を得るステップをさらに包含する、項目19に記載の方法。

(項目21)

項目1から18のいずれか一項に記載のプロセスによって得られる、仕上げられた最終容器。

(項目22)

すぐに使用できる止血用組成物を提供するための方法であって、項目1から18のいずれか一項に記載のプロセスによって生成された止血用組成物を、薬学的に受容可能な希釈剤と接触させるステップを包含する、方法。

(項目23)

項目21に記載の仕上げられた容器と、薬学的に受容可能な希釈剤を含む容器とを含む、止血用組成物を投与するためのキット。

(項目24)

止血に使用するのに適した、生体適合性ポリマーの、トロンビンでコーティングされた顆粒。

(項目25)

前記ポリマーがゼラチンである、項目24に記載の顆粒。

したがって、本発明は、乾燥した安定な止血用組成物を作製するためのプロセスであつて、

a) 止血に使用するのに適した生体適合性ポリマーの乾燥した粒状調製物を提供するステ

ップと、

- b ) 前記乾燥した粒状調製物中の顆粒を、トロンビン調製物でコーティングし、それによってトロンビンでコーティングされたポリマー顆粒を得るステップと、
- c ) 前記トロンビンでコーティングされたポリマー顆粒を、最終容器に充填するステップと、
- d ) 最終容器を仕上げて、乾燥した安定な止血用組成物として前記トロンビンでコーティングされたポリマー顆粒を含有する、保存可能な薬学的デバイスにするステップとを含むプロセスを提供する。