



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년07월20일

(11) 등록번호 10-2135484

(24) 등록일자 2020년07월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 24/04 (2006.01) A61L 15/22 (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7012285

(22) 출원일자(국제) 2012년10월10일

심사청구일자 2017년08월24일

(85) 번역문제출일자 2014년05월07일

(65) 공개번호 10-2014-0074990

(43) 공개일자 2014년06월18일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/070057

(87) 국제공개번호 WO 2013/053755

국제공개일자 2013년04월18일

(30) 우선권주장

61/545,926 2011년10월11일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US06312725 B1

(73) 특허권자

백스터 인터내셔널 인코포레이티드

미국 일리노이주 60015 디어필드 원 백스터 파크웨이

백스터 헬쓰케어 에스에이

스위스 8152 글라트파르크 (오프피콘) 투르가우
에르슈트라쎄 130

(72) 발명자

굴레 하인쯔

오스트리아 아-2301 그로쓰 엔제르스도르프 암 홀
쾰플라츠 20

회평호프 요리스

오스트리아 아-1110 비엔나 구글가쎄 8/2/38

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장수길, 김영

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 지혈 조성물

(57) 요약

본 발명은 a) 지혈에 사용하기 적합한 입상 형태의 생체적합성 중합체, 및 b) 반응성 기를 포함하는 하나의 친수성 중합체 성분을 포함하는 지혈 조성물을 개시하고 있다.

(72) 발명자

고에슬 안드레아스

오스트리아 아-1180 비엔나 피터 요르단 스트라쎈
117-119/2/8

고르나 카타르지나

오스트리아 아-1020 비엔나 세바스티안-크나이프-
가쎈 10/34

명세서

청구범위

청구항 1

a) 지혈에 사용하기 위한 입상 형태의 가교된 젤라틴, 및
b) 친전자 반응성 기를 갖는 하나의 친수성 중합체 가교제를 포함하고,
가교된 젤라틴과 친수성 중합체 가교제가, 바인더를 갖는 페이스트 형태로 존재하고,
상기 친수성 중합체 가교제의 반응성 기가 지혈 조성물과 아직 반응되지 않고 물에 의해 가수분해되지 않은 것인, 지혈 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 친전자 반응성 기를 갖는 친수성 중합체 가교제가 다중-친전자 폴리알킬렌 옥사이드 중합체, 다중-친전자 PEG, 또는 펜타에리트리톨폴리(에틸렌글리콜)에테르 테트라숙신이미딜 글루타레이트인 지혈 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 친전자 반응성 기를 갖는 친수성 중합체 가교제가 숙신이미딜에스테르 ($-\text{CON}(\text{COCH}_2)_2$), 알데히드 ($-\text{CHO}$) 및 이소시아네이트 ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$)로부터 선택되는 2개 이상의 반응성 기를 포함하는 PEG인 지혈 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 바인더가 글리세롤, DMSO, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜 및 폴록사머; 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 물질을 함유하거나, 또는 그 물질인 지혈 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 바인더가 5% 미만, 2% 미만, 또는 1% 미만의 수분 함량 (%v/v)을 갖는 지혈 조성물.

청구항 6

상처, 출혈, 손상된 조직, 출혈 조직 및/또는 골 결손으로 구성된 군으로부터 선택되는 상해의 치료를 위한, 제1항 또는 제2항에 따른 지혈 조성물.

청구항 7

a) 제1항 또는 제2항에 따른 지혈 조성물; 및
b) 사용을 위한 지시

를 포함하는 상처, 출혈, 손상된 조직 및/또는 출혈 조직으로 구성된 군으로부터 선택되는 상해의 치료를 위한 키트.

청구항 8

지혈에 사용하기 위한 가교된 젤라틴 및 친전자 반응성 기를 갖는 하나의 친수성 중합체 가교제를 바인더와 함께 혼합, 또는 블렌딩하는 단계를 포함하고, 상기 친수성 중합체 가교제의 반응성 기가 지혈 조성물과 아직 반응되지 않고 물에 의해 가수분해되지 않은 것인, 제1항 또는 제2항에 따른 지혈 조성물의 제조 방법.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 지혈 조성물 및 이러한 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 생체적합성의 생분해성 건조 안정한 과립 물질을 포함하는 건조 보관-안정성 형태의 지혈 조성물은 예를 들어 W098/008550A 또는 W02003/007845A에 공지되어 있다. 이러한 제품은 지혈을 위하여 당 기술분야에서 성공적으로 이용되어 왔다. 플로실(Floseal)[®]은 트롬빈-함유 용액 중에 팽윤되어 유동성 페이스트를 형성하는 과립 젤라틴 매트릭스로 구성된 강력한 다용도 지혈제의 예이다.

[0003] 이러한 제품은 인간에 적용되어야 하기 때문에, 최종 제품 및 그의 성분의 품질을 위한 최고의 안전 기준, 보관-안정성 및 무균성을 제공하는 것이 필요하다. 다른 한편, 제조 및 취급은 가능한 한 편리하고 효율적으로 행해져야 한다.

[0004] 다른 한편, 상처 치유를 위한 이전의 지혈 조성물은 지혈이 약화된 상태 (예를 들어, 헤파린처리 후)에서 지혈을 유도하지 못하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 지혈이 개선된 물질 및 조성물을 제공하는 것이 요망된다. 또한, 조성물을 상처에 적용할 때 조직에 적용되는 조성물의 강한 부착성이 필요하다. 또한, 상처에 적용 후에 적절한 팽윤 거동을 가진 물질을 제공하는 것이 요망된다.

[0005] 본 발명의 목적은, 이러한 문제점을 극복하고 개선된 부착 성질을 가진 적절한 지혈 조성물 및 이러한 지혈 조성물의 제조 방법을 제공하는 데 있다. 조성물은 또한 편리하고 유용한 방식으로 제공되어야 한다. 제품은 바람직하게는 "사용 준비된" 지혈 조성물을 편리하게 제공할 수 있는 제품 형식으로 제공되어야 하고, 이것은 시간을 소모하는 재구성 단계를 포함하지 않으면서도 상해에 직접 적용될 수 있다.

발명의 내용

[0006] 발명의 요약

[0007] 따라서, 본 발명은

[0008] a) 지혈에 사용하기 적합한 입상 형태의 생체적합성 중합체, 및

[0009] b) 반응성 기를 포함하는 하나의 친수성 중합체 성분

[0010] 을 포함하는 지혈 조성물을 제공한다.

[0011] 하나의 친수성 중합체 성분과 입상 형태의 생체적합성 중합체의 조합은 개선된 지혈 성질을 갖고 개선된 조직 부착성을 갖는 조성물을 제공한다. 이것은 구체적으로, 예를 들어 지혈이 약화된 상태 (예를 들어, 헤파린처리 후)에서, 지혈의 유도를 실패한 상처 치료를 위해 적절하다. 본 발명에 따른 조성물은 지혈을 개선시킨다. 더욱이, 본 발명에 따른 조성물은 상처에 적용될 때 조직에 강력한 부착성을 나타낸다.

[0012] 출혈 조직과 접촉 시에, 친수성 중합체 성분과 혈액 단백질의 가교 반응은 밀봉 및 지혈 성질을 가진 겔의 형성을 유도한다. 또한 조직 표면 단백질에 가교가 일어나고, 생체적합성 중합체 물질의 성질에 따라 생체적합성 중합체 물질에 가교가 일어날 수도 있다. 후자의 반응은 상처가 난 조직 표면에 대한 조성물 물질의 개선된 부착성에 기여한다.

[0013] 추가의 측면은 상해 부위에 지혈 조성물을 투여하는 것을 포함하는 상해의 치료 방법에 관한 것이다.

[0014] 또한, 본 명세서에 개시된 것과 같은 지혈 조성물 및 그의 사용 지시를 포함하는, 상해의 치료를 위한 키트가 제공된다.

[0015] 본 발명은 또한, 조성물을 의료 용도에서 쉽게 즉시 쓸 수 있도록 편리한 방식으로 본 발명에 따른 지혈 조성물을 제조하는 방법을 언급한다. 본 발명은 추가로, 본 발명의 방법에 의해 제조된 지혈 조성물을 표적 부위에 전달하는 것을 포함하는, 환자의 신체에 있는 표적 부위에 지혈 조성물을 전달하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 본 지혈 조성물을 함유하는 본 발명에 따른 방법에 의해 수득되는 완성된 최종 용

기에 관한 것이다. 또한 본 발명은 본 발명의 방법에 의해 제조된 지혈 조성물을 제약상 허용되는 바인더와 접촉시키는 것을 포함하는 사용 준비된 지혈 조성물의 제공 방법 뿐만 아니라 완성된 최종 용기 및 조성물을 적용하기 위한 다른 수단 (예를 들어, 바인더용 용기)을 포함한 키트에 관한 것이다. 본 발명에 따른 조성물은 수술 출혈 부위, 외상 출혈 부위 등을 포함하여 출혈 부위에 지혈을 제공하기 위해 특히 유용하다. 조성물의 일례의 용도는 혈관 카테터삽입을 위해 만든 혈관 침투 위의 조직 관을 밀봉하는 것일 수도 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 본 발명은 하기 실시예 및 도면에서 더 설명되지만, 이것이 본 발명을 제한하지 않는다.

도 1은 간 천공 병변 모델에서 적용 후 5분에 11 중량%의 NHS-PEG 및 바인더로서의 폴리에틸렌 글리콜 (MW=200)과 혼합된 가교된 젤라틴 (실시예 1)을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 지혈 조성물의 개선을 제공한다. 본 발명에 따른 지혈 조성물은 지혈에 사용하기 적합한 입상 형태의 생체적합성 중합체, 예를 들어 생체적합성 중합체 (예, 젤라틴, 피브린, 키토산, 피브로넥틴, 콜라겐, 특히 젤라틴)의 과립을 함유한다 ("지혈 생체적합성 중합체 성분" 또는 "지혈 중합체"). 지혈을 위한 이 생체적합성 중합체에 반응성 기를 포함하는 하나의 친수성 중합체 성분을 혼합한다. 본 발명에 따르면, 조성물이 입상 작용 위치, 예를 들어 상처 위에 놓여질 때까지 중합체 성분의 반응성 기는 그들의 반응성을 유지하였다.

[0018] 지혈에 사용하기 적합한 입상 형태의 생체적합성 중합체는 공간적 등방성 또는 비-등방성 형태를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 생체적합성 중합체는 과립, 입자 또는 섬유일 수도 있고; 불연속 구조로, 예를 들어 분말 형태로 존재할 수도 있다.

[0019] 바람직한 실시양태에 따르면, 생체적합성 중합체는 액체 흡수성이다. 예를 들어, 액체, 예를 들어 수 용액 또는 현탁액 (특히 완충액 또는 혈액)과의 접촉 시에, 중합체는 액체를 흡수하고 수화 정도에 의존하여 팽윤도를 나타낼 것이다. 물질은 바람직하게는 약 200 중량% 내지 약 2000 중량%, 특히 약 400 중량% 내지 약 1300 중량% 물 또는 수성 완충액을 흡수하고, 이것은 예를 들어 대략 50% 내지 대략 500%, 일반적으로 대략 50% 내지 대략 250%의 범위로 소단위의 개개 입자의 직경 또는 폭의 명목 증가에 상응한다. 예를 들면, (건조) 과립 입자가 0.01 mm 내지 1.5 mm, 특히 0.05 mm 내지 1 mm의 바람직한 크기 범위를 갖는다면, 완전히 수화된 조성물 (예를 들어, 상처 위에 투여 후 또는 수성 완충 용액과의 접촉 후)은 0.05 mm 내지 3 mm, 특히 0.25 mm 내지 1.5 mm의 크기 범위를 가질 수도 있다.

[0020] 본 발명의 바람직한 생체적합성 중합체의 평형상태 팽윤은 그의 의도된 용도에 의존하여 일반적으로 예를 들어 400% 내지 1300%, 바람직하게는 500% 내지 1100%의 범위일 수도 있다. 이러한 평형상태 팽윤은 예를 들어 (가교된 중합체의 경우) 가교 정도를 변화시킴으로써 조절될 수도 있고, 이것은 다시 가교 조건, 예컨대 가교 방법의 유형, 가교제의 노출 지속시간, 가교제의 농도, 가교 온도 등을 변화시킴으로써 달성된다. 상이한 평형상태 팽윤 값을 가진 물질은 상이한 적용에서 상이하게 작용한다. 예를 들어, 간 디봇(divot) 모델에서 출혈을 억제하는 능력은 700% 내지 950% 범위로 팽윤되는 가교된 젤라틴 물질에서 가장 쉽게 달성되었다. 대퇴부 동맥 플러그의 경우에는, 500% 내지 600% 범위의 더 낮은 평형상태 팽윤 값이 더욱 성공적이었다. 따라서, 가교 및 평형상태 팽윤을 조절하는 능력은 본 발명의 조성물이 다양한 용도를 위해 최적화되는 것을 가능하게 한다. 평형상태 팽윤에 추가로, 표적 부위로의 전달 직전에 물질의 수화를 조절하는 것이 또한 중요하다. 물론 수화 및 평형상태 팽윤은 긴밀하게 연결된다. 수화 0%의 물질은 비-팽윤될 것이다. 수화 100%의 물질은 그의 평형상태 물 함량일 것이다. 0% 내지 100%의 수화는 최소 량과 최대 량 사이의 팽윤에 상응할 것이다.

[0021] 본 발명의 바람직한 실시양태에 따르면, 생체적합성 중합체 및 친수성 중합체 성분이 페이스트 형태로, 바람직하게는 바인더와 함께 존재하고, 상기 중합체 성분의 반응성은 유지된다.

[0022] 본 발명의 지혈에 사용하기 적합한 입상 형태의 생체적합성 중합체는 생물학적 및 비-생물학적 중합체로부터 형성될 수도 있다. 적절한 생물학적 중합체는 단백질, 다당류, 생물학적 중합체, 비-생물학적 중합체; 및 그의 유도체 및 조합물을 함유할 수도 있다. 적절한 단백질은 젤라틴, 콜라겐, 알부민, 헤모글로빈, 피브리노겐, 피브린, 카제인, 피브로넥틴, 엘라스틴, 케라틴 및 라미닌; 및 그의 유도체 및 조합물을 포함한다. 젤라틴 또는 가용성 비-원섬유 콜라겐, 보다 바람직하게는 젤라틴의 사용이 특히 바람직하고, 일례의 젤라틴 제제를 이하에 기재한다. 다른 적절한 생물학적 중합체는 다당류, 예컨대 글리코사미노글리칸, 전분, 셀룰로스, 텍스트란, 헤미셀룰로스, 크실란, 아가로스, 알기네이트 및 키토산; 및 그의 유도체 및 조합물을 포함한다. 적절한 비-생물

학적 중합체는 2개 메카니즘, 즉 (1) 중합체 골격의 파괴 또는 (2) 수성 가용성이 얻어지는 측쇄의 분해 중의 어느 하나에 의해 분해가능하도록 선택될 것이다. 지혈에 사용하기 적합한 일례의 비-생물학적 생체적합성 중합체는 합성물질, 예컨대 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리메타크릴아미드, 폴리에틸렌이민, 폴리비닐 수지, 폴리락티드-글리콜리드, 폴리카프로락톤 및 폴리옥시에틸렌; 및 그의 유도체 및 조합물을 포함한다. 또한, 상이한 종류의 중합체의 조합이 가능하다 (예, 단백질과 다당류, 단백질과 비-생물학적 히드로겔-형성 중합체, 등).

[0023] "그의 유도체"는 어떠한 화학적 변형 중합체, 예컨대 가교된 중합체를 포함한다.

[0024] 구체적으로 친수성 중합체 성분이 투여 시에 (예를 들어, 상처 환경에서) 아미노-기와 반응하는 반응성 기를 갖는다면, 바람직한 지혈 중합체는 친핵 기, 예컨대 아미노-기를 포함한다.

[0025] 본 발명의 바람직한 실시양태에 따르면, 생체적합성 중합체는 젤라틴, 콜라겐, 알부민, 피브리노겐, 피브린 및 그의 유도체 (상기 정의된 것과 같음)로 구성된 군으로부터 선택되고; 특히 바람직하게는 중합체는 젤라틴 또는 콜라겐이고; 특히 바람직하게는 가교된 젤라틴이다.

[0026] 본 발명의 바람직한 실시양태에 따르면, 지혈에 사용하기 적합한 생체적합성 중합체는 가교된 단백질, 가교된 다당류, 가교된 생물학적 중합체, 가교된 비-생물학적 중합체; 또는 그의 혼합물을 함유한다.

[0027] 비-가교된 중합체는 재구성을 위해, 예를 들어 지혈 중합체의 적절한 히드로겔 기본체를 형성하기 위해 적절한 어떠한 방식으로 가교될 수도 있다. 예를 들어, 2개 또는 2개 초과 중합체 분자 사슬에 공유결합 부착되는 이- 또는 다-관능성 가교제를 사용하여 중합체 분자가 가교될 수도 있다. 일례의 이관능성 가교제는 알데히드, 에폭시드, 숙신이미드, 카르보다이미드, 말레이미드, 아지드, 카르보네이트, 이소시아네이트, 디비닐 술폰, 알콜, 아민, 이미테이트, 안히드라이드, 할라이드, 실란, 디아조아세테이트, 아지리딘 등을 포함한다. 대안적으로, 산화제 및 가교 결합을 형성하기 위하여 다른 측쇄 또는 잔기와 반응할 수 있도록 중합체 상의 측쇄 또는 잔기를 활성화시키는 기타 시약, 예컨대 페리오데이트를 사용함으로써 가교가 달성될 수도 있다. 추가의 가교 방법은 가교 반응이 가능하도록 중합체 쇄를 활성화시키기 위하여 중합체를 복사선, 예컨대 감마 복사선에 노출시키는 것을 포함한다. 탈수열(dehydrothermal) 가교 방법이 또한 적절할 수도 있다. 젤라틴 분자를 가교하기 위해 바람직한 방법을 이하에 기재한다.

[0028] 생체적합성 지혈 중합체는 - 일단 상처에 적용되면 - 혈액 유동에 대한 차폐물을 형성할 수 있는 효율적인 매트릭스를 형성한다. 구체적으로, 생체적합성 중합체의 팽윤 성질은 이것을 출혈 및 재출혈 과정에 대해 효과적인 기계적 차폐물로 만들 수 있다.

[0029] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 지혈 조성물이 과립 제제로서 제공되거나 사용된다. 바람직한 실시양태에 따르면, 지혈에 사용하기 적합한 생체적합성 중합체 입상물은 가교된 단백질, 가교된 다당류, 또는 가교된 비-생물학적 중합체; 또는 그의 혼합물을 함유한다.

[0030] 상기 언급된 바와 같이, 지혈에 사용하기 적합한 생체적합성 중합체는 바람직하게는 과립 물질이다. 이러한 과립 물질이 유체 (즉, 바인더)에 노출될 때 빠르게 팽윤될 수 있고, 이러한 팽윤 상태에서 출혈 부위에 적용될 수 있는 유동성 페이스트에 기여할 수 있다. 생체적합성 중합체, 예를 들어 젤라틴은 필름으로서 제공될 수도 있고, 이어서 분쇄되어 과립 물질을 형성할 수 있다. 이러한 과립 물질에 함유된 대부분의 입자 (예를 들어, 90% w/w 초과)는 바람직하게는 10 내지 1,000 μm , 특히 50 내지 700 μm 의 입자 크기를 갖는다.

[0031] 바람직한 실시양태에 따르면, 지혈에 사용하기 적합한 입상 형태의 생체적합성 중합체는 가교된 젤라틴이다. 적절한 희석제와 접촉된다면 빠르게 재-수화하도록 건조 가교된 젤라틴 분말을 제조할 수 있다. 젤라틴 과립은, 특히 젤라틴 분말의 형태에서, 바람직하게는 비교적 큰 입자를 포함하고, WO 98/08550 A 및 WO 2003/007845 A에 기재된 것과 같이 단편 또는 소-단위로서 또한 언급된다. 바람직한 (중간) 입자 크기는 10 내지 1,000 μm , 바람직하게는 50 내지 700 μm 의 범위일 것이지만, 이 바람직한 범위 밖의 입자 크기가 많은 상황에서 사용될 수도 있다. 건조 조성물은 또한 액체, 예를 들어 체액에 노출될 때 유의한 "평형상태 팽윤"을 나타낼 것이다. 바람직하게는, 팽윤은 400% 내지 1000%의 범위일 것이다. "평형상태 팽윤"은, 완전히 수화되고 이에 따라 완전히 팽윤될 때의 그의 중량으로부터 젤라틴 히드로겔 분말의 건조 중량을 뺀으로써 측정될 수 있다. 이어서, 차를 건조 중량으로 나누고 100을 곱하여 팽윤 도수를 수득한다. 물질을 실질적으로 모든 잔류 수분을 제거하기에 충분한 시간 동안 승온에, 예를 들어 2시간 동안 120 $^{\circ}\text{C}$ 에 노출시킨 후에 건조 중량을 측정해야 한다. 건조 물질을 적절한 희석제, 예컨대 수성 염수에 물 함량이 일정해지기에 충분한 시간 동안, 전형적으로 실온에서 18 내지 24시간 동안 침지시킴으로써 물질의 평형상태 수화를 달성할 수 있다.

- [0032] 가교된 젤라틴을 제조하기 위한 일례의 방법은 다음과 같다. 젤라틴을 수득하고 수용액에 현탁시켜, 전형적으로 1 중량% 내지 70 중량%, 일반적으로 3 중량% 내지 10 중량%의 고체 함량을 갖는 비-가교된 히드로겔을 형성한다. 젤라틴은 전형적으로 글루타르알데히드 (예, 0.01% 내지 0.05% w/w, 수성 완충액에서 0 °C 내지 15 °C에서 밤새), 과요오드화나트륨 (예, 0.05 M, 0 °C 내지 15 °C에서 48시간 동안 유지) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 ("EDC") (예, 0.5% 내지 1.5% w/w 실온에서 밤새)에 노출시키거나, 또는 약 0.3 내지 3 메가레드의 감마 또는 전자 빔 복사선에 노출시킴으로써 가교된다. 대안적으로, 젤라틴 입자를 알콜, 바람직하게는 메틸 알콜 또는 에틸 알콜에 1 중량% 내지 70 중량%, 일반적으로 3 중량% 내지 10 중량%의 고체 함량으로 현탁시킬 수 있고, 가교제, 전형적으로 글루타르알데히드 (예, 0.01% 내지 0.1% w/w, 실온에서 밤새)에 노출시킴으로써 가교된다. 알데히드의 경우에, pH를 약 6 내지 11, 바람직하게는 7 내지 10으로 유지시켜야 한다. 글루타르알데히드로의 가교 시에, 이후의 환원에 의해 예를 들어 붕수소화나트륨으로의 처리에 의하여 안정화될 수도 있는 슈프(Schiff) 염기를 통해 가교가 형성된다. 가교 후에, 얻어지는 과립을 물에서 세척할 수도 있고, 임의로 알콜에서 행구고 건조시킨다. 이어서, 얻어지는 건조 분말을 본 명세서에 기재된 것과 같이 최종 용기에 제공할 수도 있다.
- [0033] 바람직하게는, 생체적합성 중합체가 본 발명에 따른 지혈 조성물을 제조하기 위해 건조 과립 형태로 제공된다. 본 발명에 따른 "생체적합성 중합체의 건조 과립 제제"는 예를 들어 WO 98/08550 A로부터 공지된다. 바람직하게는, 중합체는 생체적합성의 생분해성 건조 안정한 과립 물질이다.
- [0034] 본 발명에 따른 건조 중합체는 일반적으로 10 내지 1,000 μm 의 입자 크기로 제공된다. 일반적으로, 중합체 입자는 10 내지 1000 μm , 특히 50 내지 700 μm (중간 크기)의 평균 입자 직경을 갖는다 ("평균 입자 직경"은 레이저 회절분석에 의해 측정된 중간 크기이고; "중간 크기" (또는 질량 중간 입자 직경)는 빈도 분포를 반으로 나눈 입자 직경이고; 주어진 제제의 입자의 50 퍼센트가 더 큰 직경을 갖고, 입자의 50 퍼센트가 더 작은 직경을 갖는다). 더 큰 입자를 적용하는 것은 주로 의료 필요성에 의존하고; 더 작은 평균 입자 직경을 가진 입자는 종종 제조 방법에서 취급하기 더욱 곤란하다. 따라서, 건조 중합체는 과립 형태로 제공된다. 별개 부류의 물질을 구별하기 위하여 용어 분말 및 과립 (또는 입상물)이 때때로 사용되긴 하지만, 여기에서 분말은 과립 물질의 특별한 소-부류로서 정의된다. 특히, 분말은 더욱 미세한 알갱이 크기를 갖고, 따라서 유동 시에 덩어리를 더 형성하는 경향을 갖는 과립 물질을 가리킨다. 과립은 습윤 시를 제외하고는 덩어리를 형성하는 경향이 없는 거친 과립 물질을 포함한다. 본 출원을 위하여, 사용된 입자는 적절한 코팅 기술에 의해 코팅될 수 있는 것이다. 따라서 본 발명에 따른 중합체 과립의 입자 크기는 코팅 기술의 필요에 따라 특정한 코팅 기술에 쉽게 순응되고 최적화될 수 있다.
- [0035] 본 발명에 따른 지혈 조성물의 친수성 중합체 성분 (및 "반응성 친수성 성분" 또는 "친수성 (중합체) 가교제"로 언급됨)은, 일단 지혈 조성물이 환자에게 (즉, 환자의 상처에 또는 지혈 활성이 필요한 환자의 또 다른 부위에) 적용되면 그의 반응성 기와 반응할 수 있는 친수성 가교제이다. 따라서, 중합체 성분의 반응성 기가 환자에게 적용될 때 반응성인 것이 본 발명을 위해 중요하다. 따라서, 일단 상처에 적용되면 반응해야 하는 중합체 성분의 반응성 기가 제조 방법 동안에 유지되도록 본 발명에 따른 지혈 조성물을 제조하는 것이 필요하다.
- [0036] 이것은 다양한 방식으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 일반적인 친수성 중합체 성분은 물과 접촉 후에 가수분해에 민감한 반응성 기를 갖는다. 따라서, 지혈 조성물을 환자에게 투여하기 전에, 특히 제조 동안에 물 또는 수성 액체와의 초기 접촉을 막아야 한다. 그러나, 제조 동안의 친수성 중합체 성분의 처리가 반응성 기의 반응이 억제되는 조건 (예를 들어, 낮은 pH)의 수성 매질 중에서 가능할 수도 있다. 친수성 중합체 성분이 용융될 수 있다면, 용융된 친수성 중합체 성분을 생체중합체의 매트릭스 상에 분무하거나 인쇄할 수 있다. 또한, 친수성 중합체 성분의 건조 형태 (예, 분말)를 지혈에 사용하기 적합한 생체적합성 중합체의 건조 형태와 혼합하는 것이 가능하다. 필요하다면, 지혈 조성물의 영구적인 코팅을 달성하기 위해, 지혈에 사용하기 적합한 생체적합성 중합체에 살포된 친수성 중합체 성분을 용융시키기 위한 온도 상승을 적용할 수 있다. 대안적으로, 이러한 친수성 중합체 성분이 불활성 유기 용매 (친수성 중합체 성분의 반응성 기에 대해 불활성)로 흡수될 수 있고 생체 물질의 매트릭스로 들어갈 수 있다. 이러한 유기 용매의 예는 무수 에탄올, 무수 아세톤 또는 무수 디클로로메탄 (예를 들어, 친수성 중합체 성분, 예컨대 NHS-에스테르 치환된 PEG에 대해 불활성)이다.
- [0037] 용어 "반응성 기를 포함하는 하나의 친수성 중합체 성분"은 친핵 반응성 기를 가진 제2 또는 추가의 친수성 중합체 성분의 존재가 본 발명에 따른 지혈 조성물에서 배제됨을 의미한다.
- [0038] 바람직한 실시양태에서, 친수성 중합체 성분은 단일 친수성 중합체 성분이고, 폴리알킬렌 옥시드 중합체, 바람직하게는 PEG 포함 중합체이다. 이러한 반응성 중합체의 반응성 기는 바람직하게는 친전자 기이다.

- [0039] 반응성 친수성 성분은 다중-친전자 폴리알킬렌 옥시드 중합체, 예를 들어 다중-친전자 PEG일 수도 있다. 반응성 친수성 성분은 2개 이상의 친전자 기, 바람직하게는 숙신이미딜에스테르 ($-\text{CON}(\text{COCH}_2)_2$), 알데히드 ($-\text{CHO}$) 및 이소시아네이트 ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$)로부터 선택되는 2개 이상의 반응성 기를 포함하는 PEG, 예를 들어 W02008/016983 A (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 성분 및 상표명 코실(CoSeal)[®]로 통상적으로 입수가능한 것의 성분의 하나를 포함할 수 있다.
- [0040] 본 발명에 따른 친수성 중합체 가교제의 바람직한 친전자 기는 단백질의 아미노-, 카르복시-, 티올- 및 히드록시- 기, 또는 그의 혼합물에 반응성인 기이다.
- [0041] 바람직한 아미노 기-특이적 반응성 기는 카르보디이미드, 이소시아네이트 또는 THPP (베타-[트리스(히드록시메틸)포스포노]프로피온 산)의 존재 하에서 NHS-에스테르 기, 이미도에스테르 기, 알데히드-기, 카르복시-기이고, 펜타에리트리톨폴리(에틸렌글리콜)에테르 테트라숙신이미딜 글루타레이트 (= 펜타에리트리톨 테트라키스[1-1'-옥소-5'-숙신이미딜펜타노에이트-2-폴리-옥소에틸렌글리콜]에테르 (= MW 10,000을 갖는 NHS-PEG))가 특히 바람직하다.
- [0042] 바람직한 카르복시-기 특이적 반응성 기는 카르보디이미드의 존재 하에 아미노-기이다.
- [0043] 바람직한 티올 기-특이적 반응성 기는 말레이미드 또는 할로아세틸이다.
- [0044] 바람직한 히드록시 기-특이적 반응성 기는 이소시아네이트 기이다. 친수성 가교제 상의 반응성 기는 동일 (호모관능성(homofunctional))하거나 또는 상이 (헤테로관능성(heterofunctional))할 수도 있다. 친수성 중합체 성분은 2개의 반응성 기 (호모이관능성 또는 헤테로이관능성) 또는 이를 초과하여 (호모/헤테로-삼관능성 또는 이를 초과하여) 가질 수 있다.
- [0045] 특별한 실시양태에서, 물질은 바람직하게는 PEG를 포함하는 합성 중합체이다. 중합체는 가교 및 조직에의 부착을 위해 적절한 활성 측쇄 기를 포함한 PEG의 유도체일 수 있다.
- [0046] 반응성 기에 의하여 친수성 반응성 중합체가 혈액 단백질 및 또한 조직 표면 단백질을 가교하는 능력을 갖는다. 생체물질로의 가교가 또한 가능하다.
- [0047] 다중-친전자 폴리알킬렌 옥시드는 2개 이상의 숙신이미딜 기를 포함할 수도 있다. 다중-친전자 폴리알킬렌 옥시드는 2개 이상의 말레이미드 기를 포함할 수도 있다.
- [0048] 바람직하게는, 다중-친전자 폴리알킬렌 옥시드는 폴리에틸렌 글리콜 또는 그의 유도체이다.
- [0049] 가장 바람직한 실시양태에서, 친수성 중합체 성분은 펜타에리트리톨폴리(에틸렌글리콜)에테르 테트라숙신이미딜 글루타레이트 (=COH102, 또한 펜타에리트리톨 테트라키스[1-1'-옥소-5'-숙신이미딜펜타노에이트-2-폴리-옥소에틸렌글리콜]에테르)이다.
- [0050] 친수성 중합체 성분은 친수성 가교제이다. 바람직한 실시양태에 따르면, 이러한 가교제는 가교를 위해 2개 초과 반응성 기 ("아암(arm)"), 예를 들어 가교를 위한 반응성 기를 가진 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 그 초과 아암을 갖는다. 예를 들어, NHS-PEG-NHS는 본 발명에 따른 효과적인 친수성 가교제이다. 그러나, 일부 실시양태의 경우, 4-아암 중합체 (예, 4-아암-p-NP-PEG)가 보다 바람직할 수도 있고; 동일한 원리로 하여, 다-반응성 가교가 유리한 실시양태의 경우에는 8-아암 중합체 (예, 8-아암-NHS-PEG)가 심지어 더욱 바람직할 수도 있다. 또한, 본 발명에 따른 친수성 가교제는 중합체, 즉 전형적으로 공유 화학 결합에 의해 연결되는 반복 구조 단위로 구성된 큰 분자 (거대분자)이다. 본 발명에 따른 친수성 중합체 성분은 적어도 1000 Da의 분자량을 가져야 하고 (본 발명에 따른 지혈 조성물에서 가교제로서 적절히 작용하도록); 바람직하게는 본 발명에 따른 가교 중합체는 적어도 5000 Da, 특히 적어도 8000 Da의 분자량을 갖는다.
- [0051] 일부 친수성 가교제의 경우, 기능적 성능을 위해 (예, 투여 부위에서의 더욱 빠른 가교 반응을 위해) 염기성 반응 조건의 존재 (예, 투여 부위에서)가 바람직하거나 필요하다. 예를 들어, 본 발명에 따른 지혈 조성물의 개선된 성능이 가능하도록 또는 지혈 및/또는 상처 부착 물질로서 효율적인 사용이 가능하도록 하기 위하여, 카르보네이트 또는 비카르보네이트 이온 (예, pH 7.6 이상, 바람직하게는 8.0 이상, 특히 8.3 이상의 완충액으로서)이 투여 부위에 추가로 제공될 수도 있다 (예, 완충 용액으로서 또는 이러한 완충액이 침지된 직물 또는 패드로서).
- [0052] 본 발명에 따른 조성물에서 친수성 중합체 성분 (언급된 바와 같이, 가교제로서 작용함)의 반응성이 조성물에서 유지된다. 이것은, 가교제의 반응성 기가 지혈 조성물과 아직 반응되지 않고 물에 의해 가수분해되지 않음 (또

는 본 조성물의 지혈 기능에 대해 부정적인 결과를 갖는 적어도 의미있는 양이 아님)을 의미한다. 이것은 가교제의 반응성 기와 지혈 중합체 또는 물과의 반응을 유도하지 않는 방식으로 지혈 중합체를 친수성 가교제와 조합함으로써 달성될 수 있다. 일반적으로, 이것은 수성 조건 (또는 습윤), 특히 (가교제가 산성 조건 하에서 반응성이 아니라면) 산성 조건의 존재 없이 습윤하는 것을 생략하는 것을 포함한다. 이것은 반응성 지혈 물질의 제공을 가능하게 한다.

- [0053] 본 발명의 특히 바람직한 지혈 조성물에 따르면, 생체적합성 중합체는 가교된 젤라틴이고 친수성 중합체 성분은 펜타에리트리톨폴리(에틸렌글리콜)에테르 테트라숙신이미딜 글루타레이트(= NHS-PEG; 코실로부터의 성분 COH102)이다.
- [0054] 본 발명에 따른 지혈 조성물에서 생체적합성 중합체 대 친수성 중합체 성분의 바람직한 비율은 0.1 내지 50% w/w, 바람직하게는 5 내지 40% w/w이다.
- [0055] 본 발명에 따른 지혈 조성물은 바람직하게는 페이스트 형태로 제공되고, 상기 페이스트 형태는 성분들을 위한 바인더의 존재에 기인한 것이다. "바인더"는 수산화성 또는 수용성이거나 다른 방식으로 체액이 침투할 수 있는 물질이며, 페이스트 조성물로의 입상 형태의 생체적합성 중합체와의 조합에 적합하다. 본 발명에 따른 바인더는 친수성 중합체 성분의 장기간 반응성을 유지할 수 있다. 바인더는 바람직하게는 어느 정도의 점성이 있는 액체 또는 점탄성 물질이다.
- [0056] 바람직한 실시양태에 따르면, 바인더는 글리세롤 및 그의 유도체 (예를 들어, 프로필렌글리콜, 글리세롤에톡실레이트), DMSO, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜 및 폴록사머; 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 물질을 함유하거나, 또는 그 물질이다.
- [0057] 본 발명의 그러한 페이스트 형태의 점조도는 특정 수요 및 의도된 용도에 맞춰 조정될 수 있다. 예를 들어, 바인더의 성질 및 양에 따라, 점조도는 도포성 점조도로 조정될 수 있다. 보다 더 성형가능해야하고, 또한 적어도 특정 시간 동안 투여 후 그 형상을 유지해야 한다면, 바인더는 더 점성이 있는 형태로 조정될 수도 있다.
- [0058] 가능한 오랫동안 (특히 보관 동안) 입상 형태의 생체적합성 중합체를 유지하기 위해서는, 수분 함량이 낮은 바인더를 사용하는 것이 바람직하다. 따라서, 바인더가 5% 미만, 바람직하게는 2% 미만, 보다 바람직하게는 1% 미만의 수분 함량 (%v/v)을 갖는 것이 바람직하다.
- [0059] 바람직한 실시양태에서 따르면, 최종 용기는 살균 방사선에 노출될 때 중합체의 변형을 억제하기에 효과적인 양의 안정제, 바람직하게는 아스코르브 산, 아스코르브산나트륨, 아스코르브 산의 기타 염, 또는 항산화제를 더 함유한다.
- [0060] 본 발명에 따른 지혈 조성물은, 바람직하게는 적어도 12개월 동안, 특히 적어도 24개월 동안 보관 안정해진다.
- [0061] 추가의 성분이 본 발명에 따른 지혈 조성물에 존재할 수도 있다. 바람직한 실시양태에 따르면, 본 발명에 따른 지혈 조성물은 항섬유소용해제, 응혈원, 혈소판 활성화제, 항생물질, 혈관수축제, 염료, 성장 인자, 뼈 형성 단백질 및 진통제로 구성된 군으로부터 선택되는 물질을 더 포함할 수도 있다.
- [0062] 본 발명에 따른 지혈 조성물은, 임의로 염기성 pH (예, pH 8 내지 11, 바람직하게는 9 내지 10, 특히 9.5의 pH)에서 젤라틴 및 다가 친핵 물질, 바람직하게는 인간 혈청 알부민의 추가의 조성물을 포함할 수도 있다. 이어서 2개 성분을 상해에 공동-적용할 수도 있다.
- [0063] 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 상처, 출혈, 손상된 조직, 출혈 조직 및/또는 골 결손으로 구성된 군으로부터 선택되는 상해의 치료를 위한 본 발명에 따른 지혈 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0064] 본 발명은 또한, 본 발명에 따른 지혈 조성물을 상해 부위에 투여하는 것을 포함하는, 상처, 출혈, 손상된 조직 및/또는 출혈 조직으로 구성된 군으로부터 선택되는 상해의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0065] 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은
- [0066] a) 본 발명에 따른 지혈 조성물; 및
- [0067] b) 사용을 위한 지시
- [0068] 를 포함하는, 상처, 출혈, 손상된 조직 및/또는 출혈 조직으로 구성된 군으로부터 선택되는 상해의 치료를 위한 키트를 제공한다.
- [0069] 본 발명은 또한, 지혈에 사용하기 적합한 생체적합성 중합체 및 반응성 기를 포함하는 하나의 친수성 중합체 성

분을 바인더와 함께 혼합, 바람직하게는 블렌딩하는 단계를 포함하고, 상기 중합체 성분의 반응성은 유지되는, 본 발명에 따른 지혈 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

- [0070] 다른 측면에 따르면, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 지혈 조성물을 환자의 신체에 있는 표적 부위에 전달하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명에 따른 방법에 의해 제조된 지혈 조성물을 표적 부위에 전달하는 것을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 또한 건조 조성물이 표적 부위에 직접 적용 (또한 임의로, 필요하다면 표적 부위에서 희석제와 접촉)될 수 있긴 하지만, 습윤된 형태, 특히 히드로겔 형태의 지혈 조성물을 수득하기 위하여, 표적 부위에 투여 전에 건조 지혈 조성물을 제약상 허용되는 희석제와 접촉시키는 것이 바람직하다.
- [0071] 본 발명은 본 발명에 따른 방법에 의해 수득되는 완성된 최종 용기를 또한 언급한다. 이러한 완성된 용기는 무균, 보관-안정성이고 시판가능한 형태에서 조합된 성분을 함유한다. 최종 용기는 제약상 투여가능한 화합물을 수용 (및 보관)하기 위해 적절한 어떠한 용기일 수 있다.
- [0072] 하기 약어가 사용된다:
- [0073] RT 실온
- [0074] **실시예 1:**
- [0075] 50 ml 시험 튜브에서 4 g의 가교된 젤라틴 입자를 RT에서 적어도 30분 동안 엔드-오버-엔드(end-over-end)-혼합기를 이용하여 1.6 g의 NHS-PEG (= 11 wt%)와 함께 혼합하였다. 양쪽 성분들의 균질한 혼합물을 수득하였다. 바인더로서의 9 g의 폴리에틸렌 글리콜 (MW=200)을 첨가하고, 모든 성분들을 수동으로 혼합하였다. 균질한 페이스트-유사 생성물을 수득하였다.
- [0076] 웅형 루어(male luer)를 가진 5 ml 주사기를 4 ml의 생성물로 충전하였다. 생성물을 주사기로부터 직접 또는 추가의 적용장치 팁을 통해 출혈 상처에 적용되도록 준비하였다.
- [0077] **실시예 2:**
- [0078] 50 ml의 시험관에서 4 g의 가교된 젤라틴 입자를 RT에서 적어도 30분 동안 엔드-오버-엔드-혼합기를 이용하여 1.6 g의 NHS-PEG (= 11 wt%)와 혼합하여, 양쪽 성분들의 균질한 혼합물을 수득하였다. 바인더로서의 9 g의 플루로닉(Pluronic) L-61TM (MW=2000)을 첨가하고, 모든 성분들을 수동으로 혼합하여 균질한 페이스트-유사 생성물을 수득하였다.
- [0079] 웅형 루어를 가진 5 ml 주사기를 4 ml의 페이스트-유사 생성물로 충전하였다. 생성물을 주사기로부터 직접 또는 추가의 적용장치 팁을 통해 출혈 상처에 적용되도록 준비하였다.
- [0080] **실시예 3: 생체내 연구**
- [0081] 천공 또는 생검 간 병변에서 해파린처리 동물 (돼지)에서의 지혈 효능에 대하여 실시예 1 및 2의 제품을 시험하였다. 적용장치 팁을 통해 주사기로부터 적용되는 생성물로 일련의 각각의 병변을 국소 처리하였다. 병변에 시험 생성물이 접합하는 것을 돕기 위해 보습 거즈를 사용하고 타이머를 작동시켰다. 30초 후에 염수 보습된 접합 거즈를 제거하고, 시험 물품을 적용한 후 30초, 1, 2, 5 및 10분에서 출혈 정도를 평가하였다. 혈액으로 포화되지만 활성 출혈이 없는 생성물을 0으로 채점하였다. 염수 용액을 사용하여 5분 평가 후에 병변으로부터 나온 과량의 시험 물품을 세척하였다. 5분 평가에서 선택된 제형의 성능을 도 1에 도시한다.

도면

도면1

