

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7669490号
(P7669490)

(45)発行日 令和7年4月28日(2025.4.28)

(24)登録日 令和7年4月18日(2025.4.18)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 F 13/00 (2024.01)

A 6 1 F 13/00

3 0 1 M

A 6 1 F 13/00

T

請求項の数 12 (全14頁)

(21)出願番号	特願2023-533886(P2023-533886)	(73)特許権者	506076617
(86)(22)出願日	令和3年12月3日(2021.12.3)		ポリメディクス イノベーション ゲーエムベーパー
(65)公表番号	特表2023-551572(P2023-551572 A)		PolyMedics Innovations GmbH
(43)公表日	令和5年12月8日(2023.12.8)		ドイツ連邦共和国 73230 キルヒハイム・ウンター・テック アム ヘーゲレスベーク 1
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/084215		Am Hegelesberg 1, 73230 Kirchheim unter Teck, Germany
(87)国際公開番号	WO2022/117840		
(87)国際公開日	令和4年6月9日(2022.6.9)		
審査請求日	令和6年2月14日(2024.2.14)	(74)代理人	100114890
(31)優先権主張番号	102020215295.0		弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
(32)優先日	令和2年12月3日(2020.12.3)	(74)代理人	100098501
(33)優先権主張国・地域又は機関	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 創傷面治療用の吸収性被覆膜

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

創傷面治療用の、または癒着予防用の被覆膜（10）であって、前記被覆膜（10）は、吸収性ポリマー材料を含む担体層（12）と、

前記担体層（12）の前記ポリマー材料に少なくとも部分的に埋め込まれた状態を保って配置されている、平均粒径Iが80 μm～500 μmであるコラーゲン粒子（14）とを有し、

前記担体層（12）が、

・ラクチドモノマー、トリメチレンカーボネートモノマー、グリコリドモノマー、ε-カプロラクトンモノマーおよび／もしくは1，4-ジオキサソ-2-オンモノマーをベースとするコポリマーもしくはポリヒドロキシブチレート（PHB）

または

・前記ポリマーの混合物

を含む、

被覆膜（10）。

【請求項2】

前記コラーゲン粒子（14）が、100 μm～250 μmの範囲の平均粒径Iを有する、請求項1記載の被覆膜（10）。

【請求項3】

前記被覆膜（10）が、0.4～80重量%のコラーゲン粒子（14）を有する、請求

項 1 または 2 記載の被覆膜 (10)。

【請求項 4】

前記コラーゲン粒子 (14) の少なくとも一部が、各コラーゲン粒子 (14) を包囲する前記担体層 (12) の表面領域から突出しているか、または前記担体層 (12) から離れて延在してコラーゲン極 (16) を形成している、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項記載の被覆膜 (10)。

【請求項 5】

前記被覆膜 (10) の使用準備が整った状態で、前記コラーゲン極 (16) は、前記担体層 (12) の公称厚さ d の 10% を超える積み上げ高さ h を有する、請求項 4 記載の被覆膜 (10)。

【請求項 6】

前記担体層 (12) が、両側に 1 つのコラーゲン極 (16) を有する、請求項 4 または 5 記載の被覆膜 (10)。

【請求項 7】

前記コラーゲン粒子 (14) が、I 型および／または III 型のネイティブなコラーゲンから製造されている、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の被覆膜 (10)。

【請求項 8】

前記担体層 (12) が、ラクチド 65～87 重量%と、トリメチレンカーボネート 5～20 重量%と、 ϵ -カプロラクトン 5～20 重量%とから構成されるターポリマーを含む、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項記載の被覆膜 (10)。

【請求項 9】

前記ターポリマー中に、前記ラクチドモノマー、前記トリメチレンカーボネートモノマーおよび前記 ϵ -カプロラクトンモノマーが 87/8/5～70/20/10 重量%の範囲で存在する、請求項 8 記載の被覆膜 (10)。

【請求項 10】

前記担体層 (12) が、 $50\mu\text{m} \sim 3,000\mu\text{m}$ の公称厚さ d を有する、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項記載の被覆膜 (10)。

【請求項 11】

請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項記載の被覆膜 (10) の製造方法 (100) であって、

- ・ 提供され、有利には乾燥されたネイティブなコラーゲン (200) を粉砕 (102) して、平均粒径が $80\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ であるコラーゲン粒子 (14) を得るステップ；
- ・ 吸収性ポリマー (208) と適切な溶媒 (210) とから構成されるポリマー溶液 (206) を調製 (106) するステップ；
- ・ a) 前記コラーゲン粒子 (14) を前記ポリマー溶液 (206) 中に懸濁 (108) させ、こうして得られた、前記コラーゲン粒子 (14) を中に懸濁させた状態で含むコラーゲン懸濁液 (212) を面状の担体 (216) に施与 (104) するステップ；

または

- b) 面状の担体 (216) に前記ポリマー溶液 (204) を施与 (104) するが、ただし、前記施与 (104) を、前記担体 (216) に前記コラーゲン粒子 (16) を予め散布 (114) した後に行うか、または前記施与 (104) の後に、前記コラーゲン粒子 (14) を含む前記ポリマー溶液 (206) を散布 (114) するステップ；および
- ・ 乾燥によって前記溶媒 (210) を除去 (112) するステップ

を含み、

その際、ラクチドモノマー、トリメチレンカーボネートモノマー、グリコリドモノマー、 ϵ -カプロラクトンモノマーおよび／もしくは 1,4-ジオキサン-2-オンモノマーをベースとするコポリマーもしくはポリヒドロキシブチレート (PHB) または前記ポリマーの混合物を使用する、

方法。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

前記コラーゲン粒子（１４）を、最大２分間の攪拌により前記ポリマー溶液（２０６）中に分散させる、請求項１記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、創傷面治療用の吸収性被覆膜に関する。

【０００２】

このような被覆膜は、例えば欧州特許出願公開第１１８１９４１号明細書から知られており、Polymedics GmbH（ドイツ）からSupraThel（登録商標）という名称で販売されている。この被覆膜は、創傷接触材として、例えば熱傷時の皮膚代替材料として、またはさらにはいわゆるデコルマン、すなわち剥皮創の治療用に、医療現場で確立されている。

【０００３】

米国特許第８，９５１，５９８号明細書には、コラーゲンナノ粒子をドーブしたポリ乳酸またはポリグリコール酸の生分解性ポリマー担体層を備えた被覆膜が開示されている。ポリマー担体層は、例えばナノスケールのコラーゲン粒子を１０～４０重量％含む乳酸・グリコール酸コポリマー（PLGA）を有することができる。

【０００４】

冒頭で述べた被覆膜は、確かに、開放創傷面の処置に際して鎮痛効果や抗感染効果をもたらし、またこれと同時に良好な機械的特性で以て、肉芽組織のほぼ支障のない形成を可能にする。しかし、被覆膜の止血効果はかなり限定的であり、被覆膜は、血性のあるいは滲出液で濡れた創傷面ではゆっくりとした液体の吸着および吸収能しか示さない。腹腔内の手術後に術後癒着が頻繁に発生することは、临床上知られている。このような組織の癒着は、慢性的な痛みの再発や不妊症、また場合によっては小腸の機械的閉塞（＝イレウス）を引き起こすこともある。顕微鏡的に小さな腹膜組織病変でも、血液と一緒になると癒着を起こし得ることが知られている。この点で、術後の治癒の促進を支援し、このような癒着に対抗する補助的な予防措置が有効である。したがって、上記の被覆膜は、そのゆっくりとした液体の吸着および吸収能ゆえ、癒着予防を目的とした腹腔内適用にも限られた範囲でしか適さない。

【０００５】

したがって、本発明の課題は、止血性の改善を示すとともに、さらに広範囲の適用を可能にする被覆膜を規定することである。本発明の課題はさらに、該被覆膜の製造方法を規定することである。

【０００６】

被覆膜に関するこれらの課題は、本発明によれば、請求項１に示された特徴を有する被覆膜によって解決される。本発明による製造方法は、請求項１３に示される。本発明の好ましい発展形態は、従属請求項および明細書に示されている。

【０００７】

本発明によれば、被覆膜は、粒径が８０μmを超えるコラーゲン粒子を有し、このコラーゲン粒子は、担体層のポリマー材料中に、少なくとも部分的に埋め込まれた状態を保って配置されている。線維性コラーゲン、すなわち二次構造または三次構造がインタクトであるコラーゲンの既知の膨潤能により、被覆膜への水の結合を促進し、被覆膜の単位面積当たりの水結合容量を増加させることができる。本願において、線維性コラーゲン、あるいは構造的にインタクトであるコラーゲンとは、SDS-PAGE試験においてαおよびβバンドが検出可能なコラーゲンを意味する。

【０００８】

また、コラーゲン粒子が担体層のポリマー材料 — 該材料自体が吸水性である — に固定されていることにより、さらに、担体層のポリマー材料自体により吸水を促進することができる。このため、創傷面に被覆膜を適用した際に、余分な血漿および／または創傷滲出液をより迅速かつ効果的に創傷面から除去することができる。コラーゲン粒子の膨潤

10

20

30

40

50

は、被覆膜の厚さを — 少なくとも局所的に — 増加させるため、被覆膜と該被覆膜が施与される創傷組織との間の距離を、少なくとも局所的に限定的に増加させることができる。

【0009】

さらに、創傷面上に存在する血液または創傷滲出液の迅速な接触を、コラーゲン粒子によって可能にすることができる。コラーゲンが創傷に接触すると、フォン・ヴィレブランド因子（vWF）のコラーゲンへの結合、ならびに血小板の血小板膜の対応する受容体への結合、および血小板の接着が促進されることは知られている。血小板顆粒の枯渇（脱顆粒）を増大させることができ、血漿の血液凝固（二次止血）を誘発あるいは増大させることができる。これは、加速された効果的な止血に有利であり、ナノスケールのコラーゲン粒子を使用した場合には生じない。コラーゲンの生物学的利用能が特に高いため、被覆膜の止血性を改善することができるとともに、さらに創傷面の血管新生、ひいては創傷治癒を促進することができる。

【0010】

被覆膜を適切に柔軟に変形可能な設計とすることで、これを、三次元的な被覆が困難な腹腔内表面や、関節領域などの皮膚の創傷面にも容易に適合させることができる。

【0011】

コラーゲン粒子は、好ましくは、 $80\mu\text{m}$ ～ $500\mu\text{m}$ の範囲、特に好ましくは $100\mu\text{m}$ ～ $250\mu\text{m}$ の範囲、非常に特に好ましくは $100\mu\text{m}$ ～ $150\mu\text{m}$ の範囲の粒径を有する。実際に驚くべきことに、約 $500\mu\text{m}$ の平均粒径を超えると、その場でのコラーゲンの止血効果が減少し、担体層におけるコラーゲンの固定が、被覆膜の取扱いおよび適用時に作用する機械力に対してもはや十分に安定でなくなることが判明した。これは、担体層からのコラーゲン粒子の望ましくない脱離につながる可能性がある。粒径が $100\mu\text{m}$ ～ $150\mu\text{m}$ であれば、特に信頼性の高い止血を達成することができる。

【0012】

本発明の好ましい一発展形態によれば、被覆膜は、 $0.4\sim 80$ 重量%、好ましくは $0.5\sim 25$ 重量%のコラーゲン粒子を有する。コラーゲンによって付与される面状材料の止血性の改善は、約 1 重量%のコラーゲンですでに達成されていることに留意すべきである。この点で、面状材料は、特に $0.4\sim 2$ 重量%のコラーゲン粒子を含むことができる。

【0013】

本発明の好ましい一発展形態によれば、コラーゲン粒子の少なくとも一部は、担体層から離れて延在している。したがって、コラーゲン粒子は、担体層の裏面または前面にコラーゲン極を形成している。コラーゲン粒子のサイズのみにより、被覆膜は、コラーゲン極の領域内で、そのようなコラーゲン極がない場合に比べて高い親水性を有する。被覆膜のこのような構造により、コラーゲン粒子の即時の生物学的利用能、ひいては被覆膜の止血効果のさらに迅速な発揮を達成することができる。

【0014】

代替的または追加的に、コラーゲン粒子の少なくとも一部は、各コラーゲン粒子を取り囲むあるいは包囲する担体層の前側または裏側の表面領域から突出することができる。この場合、各コラーゲン粒子は、好ましくは、担体層のポリマー材料に完全に埋め込まれて配置された状態に保たれる。

【0015】

本発明によれば、担体層の前記コラーゲン極は、担体層の公称厚さの 10% を超える、好ましくは 20% を超える積み上げ高さを有する。これにより、被覆膜の曲げ半径が最小限であっても、コラーゲン粒子による創傷の確実な接触を容易に達成することができる。このことは、被覆膜の機能面全体にわたる液体吸収効果および止血効果にとって有利である。このようにして、創傷上での血液や創傷液の望ましくない蓄積の発生や、それに伴う感染リスクをも特に確実に防ぐことができる。

【0016】

本発明によれば、担体層は、コラーゲン繊維から構成されるコラーゲン極を両側に1つ

10

20

30

40

50

有することができる。第一に、これにより、被覆膜を施与すべき創傷面に被覆膜を裏返した状態で適用してしまうリスクが排除される。第二に、担体層の両側に存在するコラーゲン極を、その公称厚さ、被覆膜の単位面積当たりのそのコラーゲン繊維の平均密度、および／またはそのコラーゲン粒子のサイズに関して互いに異なるものとして行うことができる。これにより、1つの同一の被覆膜を異なる創傷管理要件に使用することができ、したがって、その適用範囲をさらに拡大することができる。したがってさらに、被覆膜の一部をめくった際に被覆膜の一部の望ましくない相互接着が生じるのを防ぐことができる。

【0017】

被覆膜の一方の側のコラーゲン極が、例えば100～150 μm の平均粒径を有するコラーゲン粒子を含み、被覆膜の他方の側の極が、250～500 μm の平均粒径を有するコラーゲン粒子を含むことが可能である。これにより、担体層のそれぞれの占有物あるいは極のコラーゲン粒子の膨潤挙動を、ケアすべきそれぞれの創傷領域に応じて適合させることができる。

【0018】

被覆膜のコラーゲン粒子は、特に、I型および／またはIII型のネイティブなコラーゲン、特にウシコラーゲンから製造されていてよい。このようなコラーゲンは、十分な量および高純度で市販されている。

【0019】

本発明によれば、担体層は、特に、ラクチドモノマー、グリコリドモノマー、トリメチレンカーボネートモノマー、 ϵ -カプロラクトンモノマーおよび／もしくは1,4-ジオキサラン-2-オンモノマーをベースとするコポリマーもしくはポリヒドロキシブチレート(PHB)またはこれらのポリマーの混合物を含むことができる。これにより、被覆膜は、完全な加水分解性および酵素分解性を完全に保持しつつ、抗感染性効果および疼痛軽減効果を発揮することができる。

【0020】

本発明によれば、担体層は、コポリマーおよび／またはポリヒドロキシブチレート20重量%～99.6重量%と、粒径>80 μm のコラーゲン粒子0.4重量%～80重量%、好ましくは該コラーゲン粒子0.8重量%～25重量%とを含むことができる。

【0021】

本発明によれば、担体層は、特に、ラクチド65～87重量%と、トリメチレンカーボネート5～20重量%と、 ϵ -カプロラクトン5～20重量%とから構成されるターポリマーを含むことができる。このターポリマー中に、ラクチドモノマー、トリメチレンカーボネートモノマーおよび ϵ -カプロラクトンモノマーは、特に85/10/5～70/20/10重量%の範囲で存在することができる。

【0022】

被覆膜の担体層は、好ましくは、50～3,000 μm 、好ましくは80～500 μm または800～2,500 μm の公称厚さdを有する。

【0023】

上記で説明した被覆膜の本発明による製造方法は、以下のステップを含む：

- ・ 提供され、有利には乾燥されたネイティブなコラーゲンを粉砕して、平均粒径が80 μm を超える、好ましくは100 μm を超えるコラーゲン粒子を得るステップ；
- ・ 吸収性ポリマーと適切な溶媒とから構成されるポリマー溶液を調製するステップ；
- ・ a) コラーゲン粒子をポリマー溶液中に懸濁させ、こうして得られた、コラーゲン粒子を中に懸濁させた状態で含むコラーゲン懸濁液を、面状の担体に施与するステップ；または

b) 面状の担体にポリマー溶液を施与するが、ただし、この施与を、担体にコラーゲン粒子を予め散布した後に行い、かつ／またはこの施与の後に、コラーゲン粒子を含むポリマー溶液を散布するステップ；および

- ・ 乾燥、特に凍結乾燥によって溶媒を除去するステップ。

【0024】

10

20

30

40

50

ポリマー溶液へのコラーゲン粒子の懸濁／分散は、コラーゲン粒子を直接またはせん断力によってさらに損傷させないように、特にさらに粉碎させないように、非常に慎重に行わなければならない。非常に微細に分けられたコラーゲン（ $< 50 \mu\text{m}$ ）は、ポリマー溶液中で非常に急速に分解されてゼラチンとなり、元のらせん形状を持つコラーゲン粒子の線維が破壊されるおそれがある。したがって、生体内のコラーゲンの完全性および望ましい機能を維持するためには、 $80 \mu\text{m}$ を超える粒径を保持することがプロセス工学上必要である。したがって、コラーゲン粒子を、そのサイズおよび構造を維持するような方法で懸濁／分散させなければならない。本発明によれば、これは好ましくは、最大2分間、好ましくは最大1分間攪拌してポリマー溶液中にコラーゲン粒子を分散あるいは懸濁させることによって達成される。

10

【0025】

また、純溶媒中で最大2分間、好ましくは1分間攪拌し、次いでコラーゲン懸濁液をポリマー溶液と慎重に混ぜ合わせるによりコラーゲン粒子を懸濁／分散させることも可能である。

【0026】

乾燥により、被覆膜の担体層が安定化する。担体層の外部に位置するコラーゲン粒子の長手セグメントは、乾燥中または被覆膜が面状の担体から剥離される際に部分的に立つことがある。面状の担体が、例えば完全に平坦な面を有する板、特に板ガラスの形態である場合、乾燥された被覆膜の裏面は、これに相応して平滑であり、すなわち、特にコラーゲン粒子が担体材料の裏面から離れるように延びていない。被覆膜がコラーゲン極を両側に1つ有する場合、面状の担体として、例えば、微細な凹部を有する板ガラスや、あるいはマイクロポラスコーティングを備えた担体を使用することもできる。

20

【0027】

コラーゲン粒子を、担体に、あるいは担体に施与されたポリマー溶液／コラーゲン懸濁液に振りかける場合、これを、重力のみによって行うことも、圧縮ガス／圧縮空気によって強制的に行うこともできる。このようにして、コラーゲン粒子を、ポリマー溶液あるいはコラーゲン懸濁液中に特に確実に固定させることができる。

【0028】

本発明によれば、ネイティブなコラーゲンを粉碎前に乾燥させるか、または粉碎されたコラーゲン粒子を、溶液への懸濁前に有利に乾燥させる。前者の場合、コラーゲンの特に効率的な粉碎を達成することができ、後者の場合、溶液中のコラーゲン粒子の特に効率的な懸濁を達成することができる。

30

【0029】

本発明のさらなる利点は、発明の詳細な説明および図面から明らかである。同様に、上述した特徴およびより詳細に説明される特徴を、本発明によれば、それぞれ個別に使用することも、複数で任意に組み合わせて使用することも可能である。下記の実施例は、決定的な列挙として理解されるものではなく、本発明を説明するための例示的性質を有するものである。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】粒径が $80 \mu\text{m}$ を超えるコラーゲン粒子が固定された担体層を備えた被覆膜の概略的な断面図である。

40

【図2】被覆膜の側面図である。

【図3】図2による被覆膜の上面図であって、コラーゲン粒子が、担体層のポリマー材料に完全に埋め込まれた状態で配置されており、かつコラーゲン粒子が、該コラーゲン粒子をそれぞれ取り囲む担体層の（平坦な）表面領域から突出していることを示す図である。

【図4】摂氏37度の水中で数時間膨潤させた後の、図2による被覆膜を示す図である。

【図5】本発明による被覆膜の本発明による製造方法のブロック図である。

【図6】コラーゲン粒子をポリマー溶液と混合する際に、コラーゲン粒子の望ましくない分解を混合時間に応じて検出するためのSDS-PAGE試験を示す図である。

50

【0031】

図1は、特に腹腔内の癒着予防にも適した創傷面治療用被覆膜10を示す。被覆膜10は、前面および裏面12a, 12bを有する担体層12を備えている。担体層12は、ここでは構造上、ラクチドモノマー、トリメチレンカーボネートモノマー、ε-カプロラクトンモノマーおよび／もしくは1, 4-ジオキササン-2-オンモノマーをベースとするコポリマーもしくはポリヒドロキシブチレート(PHB)またはこれらのポリマーの混合物により形成されている。したがって、担体層12は、生体適合性であり、加水分解によるおよび／または内因性酵素による分解が可能であり、完全に吸収性を示す。

【0032】

担体層は、公称厚さdを有し、これは、被覆膜10に課される機械的使用要件に応じて、50〜3,000μm、好ましくは80〜500μmまたは1,000〜2,500μmとすることができる。止血の改善あるいは血液および創傷液のより迅速な吸収のために、この担体層12の材料中に、コラーゲン粒子14が少なくとも部分的に埋め込まれた状態を保って配置されている。言い換えれば、コラーゲン粒子14は、担体層12の材料に固定されている。コラーゲン粒子14は、全体として、担体層のポリマー材料に埋め込まれた状態を保って配置されていてよく、図1に従って、少なくとも部分的に担体層12から離れて延在していてもよいし、図4に関連して以下にさらに説明するように、前面から突出していてもよい。コラーゲン粒子14が担体層から離れて延在している場合、これらがまとまって担体層12のコラーゲン極16を形成することができる。被覆膜10の使用準備が整った状態で、コラーゲン極16の積み上げ高さhは、担体層12の公称厚さdの10%を超える、好ましくは20%を超える高さであってよい。

【0033】

コラーゲン粒子14は全て、粉碎されたネイティブなコラーゲン、例えばI型および／またはIII型コラーゲンからなり、特にウシ、マウスあるいはブタ由来であってよい。コラーゲン粒子14は、80μmを超える、好ましくは100μm〜500μm、特に好ましくは100μm〜250μmの粒径Iを有する。

【0034】

コラーゲン極16により、図1に示す実施例では、被覆膜10は、2つの異なる有用面18, 20を有する。被覆膜10の極側の有用面18が創傷面(図示せず)に施与される場合、コラーゲン粒子14による創傷面の直接接触が可能である。これにより、コラーゲンの特に高い生物学的利用能が保証され、創傷面の処置に際するその機能上の利点が早い段階で十分に利用される。これらには、特に、線維性コラーゲンの既知の止血性、血液および創傷滲出液の顕著な吸収能によるその膨潤性、ならびに創傷面の迅速な血管新生および創傷治癒に関するその有利な効果が挙げられる。ここで、コラーゲン粒子14の重量割合が少なくともすでに前述の効果に有利であることが実際に判明した。この点で、被覆膜10は、0.5〜80重量%のコラーゲン粒子14、好ましくは0.8〜25重量%のコラーゲン粒子14を含むことができる。実際に、被覆膜10は折り畳みが可能であり、それぞれの折り畳まれた部分(図示せず)を、例えばそれらの向かい合う裏面12bで重ね合わせることができる。これにより、特に癒着予防において、折り畳まれた被覆膜10のそれぞれ創傷面に接触する単位面積22当たりの流体吸収能が特に大きくなるという利点

【0035】

図面に示されていない一実施形態によれば、被覆膜10が、コラーゲン粒子14のコラーゲン極16を両側に1つ有することもできる。これによって実際に、第一に、被覆膜10が誤って裏返した状態で適用されるのを防ぐことができ、両側に1つのコラーゲン有用面20を提供することができる。それと同時に、これによって、被覆膜を創傷に適用する際に、被覆膜10同士の煩わしい付着を防ぐことができる。担体層12の前面および裏面12a, 12bのコラーゲン極16は、被覆膜10の単位面積22当たりのそのコラーゲン粒子14の平均密度および／またはそのコラーゲン粒子14のサイズ、あるいはその積

10

20

30

40

50

み上げ高さ h の点で互いに異なっていてよいことに留意すべきである。このようにして、異なるコラーゲン有用面18, 20を有する被覆膜10を提供することができ、したがって、創傷面ケアにおける被覆膜10の可能な適用範囲を拡大することができる。

【0036】

図2～図4では、さらなる被覆膜10が、使用準備が整った状態で示されている。この被覆膜は、コラーゲン粒子14が、担体層12のポリマー材料に完全に埋め込まれた状態を保って配置されている点で、図1に関連して上記で説明した実施例と実質的に相違している。言い換えれば、コラーゲン粒子14は、この場合、担体層のポリマー材料によって完全に包囲されているあるいは覆われている。図2は、被覆膜の側面図を示し、この図では、担体層の公称厚さ d がはっきりと見て取れる。

10

【0037】

図3は、使用準備が整った被覆膜10をコラーゲン粒子14の領域において顕微鏡による上面図で示すとともに、 S で示した測定部に沿った高さプロファイルをさらに示す。コラーゲン粒子14は、コラーゲン粒子14を包囲する担体層12の前面12aの表面領域24からポリマー材料と一緒に（局所的に限定して）突出している。ここで、担体層12の表面領域24は、平坦であるかまたは実質的に平坦である。

【0038】

図3に示す被覆膜10を水中に浸漬した後、測定により検査すると、コラーゲン粒子14の領域において、すなわち局所的に限定して、被覆膜のコラーゲンを含まない担体層部分、あるいはコラーゲン粒子14を包囲する担体層12の表面領域と比較して、被覆膜10の膨潤が増大していることが判明した。この点に関して、図4には、37℃で22時間水浴に入れた後の被覆膜10の顕微鏡画像を示す。この高さプロファイル画像によれば、被覆膜10の公称厚さ d （図1参照）は、平均で約250 μm であり、図示のコラーゲン粒子14（図1参照）は、コラーゲン粒子14を取り囲む担体層12の表面領域24（コラーゲンを含まない担体層部分）から約350 μm 突き出ている。

20

【0039】

被覆膜10に接触した水分は、コラーゲン粒子14を覆う担体層のポリマー材料によって拡散し、コラーゲン粒子14に吸収される。このようにして、コラーゲン粒子14は、出血した創傷から水分を引き抜き、ひいては止血を促進させる。コラーゲン粒子14と合成吸収性ポリマー（例えば、ポリラクチド-カプロラクトン-トリメチレンカーボネート）との組み合わせにより、両材料の好ましい特性が組み合わせられる。担体層12の吸収性ポリマー材料は、創傷（例えば熱傷）に直接接触し、酵素による乳酸の放出によって創傷治癒を改善し、鎮痛効果および抗感染効果を発揮することができる。

30

【0040】

製造方法

本発明による被覆膜10の製造方法100の以下の実施例では、本方法100の個々の方法ステップを示す図5に表すブロック図も参照される。

【0041】

方法100は、以下の方法ステップを有する：

第1のステップ102において、提供され、有利には乾燥されたネイティブなコラーゲン200を粉碎して、粒径が80 μm を超える、好ましくは100 μm を超えるコラーゲン粒子14を得る。

40

【0042】

これらのコラーゲン粒子14を、続く任意のステップ104において、有機溶媒202、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）中に懸濁させて、コラーゲンストック懸濁液204を形成することができる。驚くべきことに、コラーゲン粒子14は、純粋なDMSO中で安定あるいは十分に安定であるため、DMSO中に懸濁されたコラーゲン粒子14は、分解しない。

【0043】

さらなるステップ106において、吸収性ポリマー208と適切な溶媒210とから構

50

成されるポリマー溶液 206 を調製する。

【0044】

ステップ 108 において、コラーゲン粒子 14 またはコラーゲンストック懸濁液 204 に含まれるコラーゲン粒子 14 をポリマー溶液 206 中に懸濁／分散させて、コラーゲン懸濁液 212 を得る。

【0045】

ここで、コラーゲン粒子 14 がそのサイズおよび機能性（すなわち、SDS-PAGE 試験における α および β バンドの検出可能性を有する構造的完全性）を保持するように留意する必要がある。驚くべきことに、コラーゲン粒子 14 は、例えば、D, L-ラクチド-トリメチレンカーボネート-カプロラク톤の統計的ターポリマーの溶液 206 中で安定ではなく、経時的に分解されて粒径 $< 50 \mu\text{m}$ のコラーゲン粒子 14 となり得ることが判明した。この点で、一方では、コラーゲン懸濁液 212 の迅速な処理が指示される。さらに、コラーゲン粒子 14 をポリマー溶液 206 と混合する際に、コラーゲン粒子 14 を直接または剪断によってさらに粉碎あるいは破壊しないために、極めて穏やかな、特に限られた時間での攪拌が指示される。このために、例えば、IKA（登録商標）Werke GmbH & CO. KG 社（ドイツ）製 Ultra Turrax（登録商標）シリーズの分散装置を使用することができる。

【0046】

図 6 は、コラーゲン懸濁液 212 の SDS-PAGE 試験（ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動試験）の結果を、上述の Ultra Turrax（登録商標）スターラを用いた攪拌時間に対して示す。第 1（左側）のレーンでは、タンパク質マーカー PM（タンパク質マーカー：BioRad 社製「Precision Plus Protein Standard」、規定分子量 10 ~ 250 kDa；サンプル体積 10 μl ）を施与した。タンパク質マーカー PM の典型的な参照バンドを示す。第 2 のレーンには、ネイティブなウシコラーゲン（サンプル体積 4 μl ）を含む溶液を施与した。第 7 ~ 第 10 のレーンにはそれぞれ、コラーゲン懸濁液 212 のサンプル（サンプル体積 33 μl ）を、2 $\times$ 15 秒（第 7 のレーン）、2 $\times$ 30 秒（第 8 のレーン）、2 $\times$ 60 秒（第 9 のレーン）、および 2 $\times$ 5 分（第 10 のレーン）の攪拌時間で施与した。

【0047】

Ultra Turrax（登録商標）の混合時間が 2 $\times$ 15 秒である場合（第 7 のレーン）には、コラーゲン粒子 14 に典型的なコラーゲンバンド（ α 、 β および γ 領域）が明確に確認できる。混合時間が 2 $\times$ 30 秒および 2 $\times$ 60 秒である場合には、 γ 領域および β 領域のバンドの強度はすでに次第に減少している。混合時間が 2 $\times$ 5 分である場合には、 γ 領域のバンドはほとんど確認できなくなり、 α 領域および β 領域のバンドは明らかに強度が低下している。したがって、驚くべきことに、 α 、 β および γ 領域の強度の減少は、5 分間の攪拌ですでにコラーゲンの分解を明確に示している。さらに長い攪拌により、コラーゲン懸濁液 212 の α および β バンドも、もはや確認できなくなる（図示せず）。前述の理由から、コラーゲン粒子 14 を、好ましくは 2 分未満、非常に特に好ましくは最大 1 分の時間で各ポリマー溶液 206 中に分散／懸濁させる。

【0048】

こうして得られたコラーゲン懸濁液 212 を、ステップ 110 において、好ましくはブレード 214 で面状の担体 216 に施与する。面状の担体 216 として、特に板ガラスを使用することができる。

【0049】

最後のステップ 112 において、コラーゲン懸濁液 212 を乾燥、特に凍結乾燥させて溶媒 210 を除去する。

【0050】

ステップ 104 および 108 に代えてまたはこれらに加えて、コラーゲン粒子 14 を、溶液 206 あるいはコラーゲンストック懸濁液 212 を面状の担体 216 に施与する前に面状の担体 210 に、または溶液 206／コラーゲン懸濁液 212 を面状の担体 210 に

施与した後に、ステップ 1 1 4 において、溶液 2 0 6 / コラーゲン懸濁液 2 1 2 に施与あるいは散布することができる。後者の場合、コラーゲン粒子 1 4 を少なくとも部分的に溶液 2 0 6 またはコラーゲン懸濁液 2 1 2 に導入するために、圧縮ガスによってあるいは圧縮空気によってこれを実施することができる。

【0051】

実施例 1

ステップ 1 0 2 において、0.5 g の乾燥ウシコラーゲン 2 0 0 を粉碎して、粒径 $> 80 \mu\text{m}$ のコラーゲン粒子 1 4 を得る。コラーゲン粒子 1 4 を、その後、ステップ 1 0 4 において有機溶媒 2 0 2 中に分散させて、コラーゲンストック懸濁液 2 0 4 を得る。このために、コラーゲン粒子 1 4 を、例えば 49.5 g のジメチルスルホキシド (DMSO) に入れ、その中で穏やかに 15 秒間分散させる。このようにして、1% コラーゲンストック懸濁液 2 0 4 を得る。

【0052】

続くステップ 1 0 6 において、溶媒 2 0 8 中の、ここでは例示的に D, L-ラクチド-トリメチレンカーボネート-カプロラクトンの統計的ターポリマーの 23% 溶液 2 0 6 を 150 g 提供する。

【0053】

続いて、ステップ 1 0 8 において、合計 50 g の 1% DMSO コラーゲンストック懸濁液 2 0 4 を、D, L-ラクチド-トリメチレンカーボネート-カプロラクトンの統計的ターポリマーの 23% 溶液 150 g と混合してコラーゲン懸濁液 2 1 2 を得て、これを攪拌によりそれぞれ 15 秒間にわたって 2 回均質化する。

【0054】

このコラーゲン懸濁液 2 1 2 を、ステップ 1 1 0 において、ブレードギャップ $250 \mu\text{m}$ のブレード 2 1 4 を用いて、担体 2 1 6、例えば板ガラスにブレード塗布し、次いでステップ 1 1 2 において凍結乾燥させる。これにより、98.6% のラクチド-トリメチレンカーボネート-カプロラクトンターポリマーと 1.4% のウシコラーゲン粒子 1 4 とからなる、約 $120 \mu\text{m}$ の公称厚さ d の被覆膜 1 0 が生じる。

【0055】

実施例 2

DMSO 中の D, L-ラクチド-トリメチレンカーボネート-カプロラクトンの統計的ターポリマーの、100 ml の 23% ポリマー溶液 2 0 6 中に、ステップ 1 0 8 において、粒径 $> 80 \mu\text{m}$ の粉碎されたコラーゲン粒子 1 4 を合計で 1.15 g 加え、穏やかに混ぜ合わせてコラーゲン懸濁液 2 1 2 を得る。

【0056】

このコラーゲン懸濁液 2 1 2 を、次いでステップ 1 1 0 において、ブレードギャップ $500 \mu\text{m}$ のブレード 2 1 4 を用いて面状の担体 2 1 6 にブレード塗布する。最後に、コラーゲン懸濁液 2 1 2 の溶媒 2 1 0 を、コラーゲン懸濁液 2 1 2 の凍結乾燥によって除去する。これにより、95% のラクチド-トリメチレンカーボネート-カプロラクトンの統計的ターポリマーと粒径 $> 80 \mu\text{m}$ の 5% のコラーゲン粒子 1 4 とから構成されるコラーゲン複合膜の形態で、厚さ約 $100 \sim 250 \mu\text{m}$ の被覆膜が生じる。

【0057】

実施例 3

実施例 2 にしたがってポリマー溶液 2 0 6 に、粒径 $> 80 \mu\text{m}$ のコラーゲン粒子 1 4 を代替的に合計で 4.6 g 懸濁させ、それ以外にはさらなる方法ステップを変更せずに、80% の D, L-ラクチド-トリメチレンカーボネート-カプロラクトンの統計的ターポリマーと粒径が $80 \mu\text{m}$ を超える 20% のウシコラーゲン粒子 1 4 とから構成される、厚さ約 $100 \sim 250 \mu\text{m}$ の被覆膜 1 0 を得る。

【0058】

実施例 4:

第 1 のステップ 1 0 2 において、ネイティブなウシコラーゲンを粉碎して、平均粒径 $>$

10

20

30

40

50

80 μm のコラーゲン粒子14を得る。この後に、ステップ104において、0.25 gの乾燥コラーゲン粒子14を49.5 gのDMSOに加え、15秒間穏やかに分散させる。これにより、1%コラーゲンストック懸濁液204を得る。ステップ108において、50 gの1% DMSOコラーゲンストック懸濁液204を、D, L-ラクチド-トリメチレンカーボネート-カプロラクトンの統計的ターポリマーの12.5%溶液150 gと混合し、 2×15 秒間攪拌により均質化する。このようにして得られたコラーゲン懸濁液212を、ブレードギャップ600 μm のブレード214を用いて面状の担体216にブレード塗布する。

【0059】

ステップ112において、コラーゲン懸濁液212を凍結乾燥させて、98.6%のラクチド-トリメチレンカーボネート-カプロラクトンターポリマーと粒径 $> 80 \mu\text{m}$ の1.4%ウシコラーゲン粒子14とから構成される、約180 μm の公称厚さdの被覆膜を得る。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

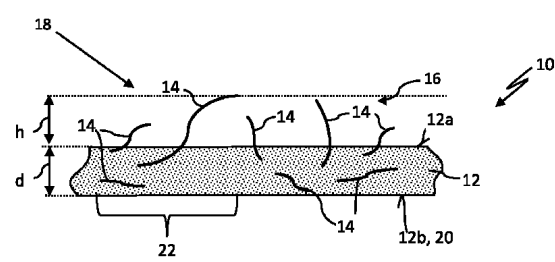


Fig. 1

【図 2】

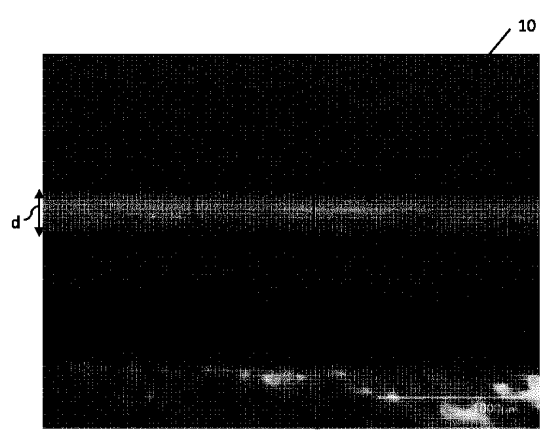


Fig. 2

【図 3】

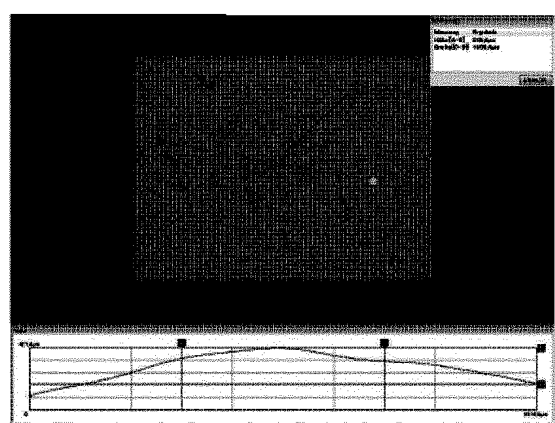


Fig. 3

【図 4】

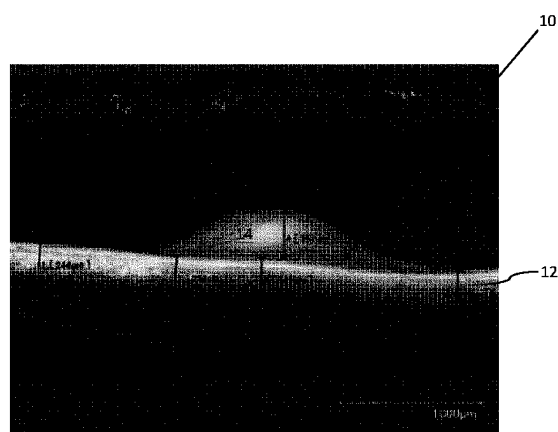


Fig. 4

10

20

30

40

50

【図 5】

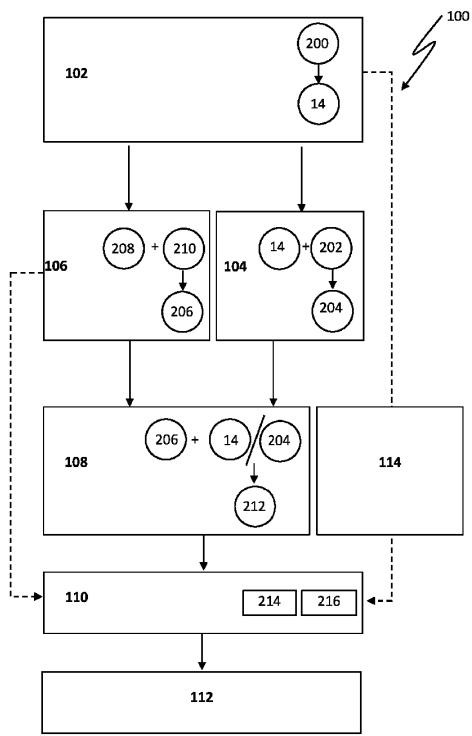
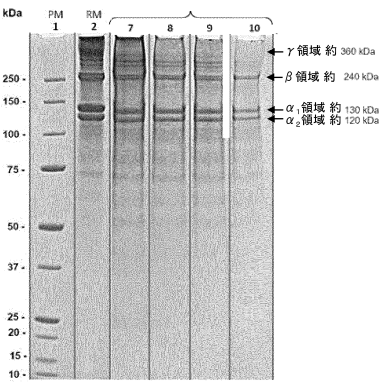


Fig. 5

【図 6】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

弁理士 森田 拓
(74)代理人 100116403
弁理士 前川 純一
(74)代理人 100134315
弁理士 永島 秀郎
(74)代理人 100162880
弁理士 上島 類
(72)発明者 ハインリヒ ブランク
ドイツ連邦共和国 ニュルティンゲン ヴァインベルクシュトラッセ 66
(72)発明者 エアハート ミュラー
ドイツ連邦共和国 シュトゥットガルト ラインベックシュトラッセ 29 ツェー
(72)発明者 スヴェンニャ ライマー
ドイツ連邦共和国 アイヒタール イム ディートナー 17
(72)発明者 クリスティアン ブランク
ドイツ連邦共和国 キルヒハイム ハビヒトヴェーク 38
(72)発明者 ヘルムート ヒアレマン
ドイツ連邦共和国 ゲッピンゲン シューマンシュトラッセ 11
審査官 嘉村 泰光
(56)参考文献 独国特許出願公開第102007000574 (DE, A1)
特表2012-529943 (JP, A)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61F 13/00