



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103957949 B

(45)授权公告日 2017.07.18

(21)申请号 201280057533.2

专利权人 巴克斯特保健股份有限公司

(22)申请日 2012.10.10

(72)发明人 汉斯 克里斯蒂安·海德里希
J·赫芬戈夫 K·戈尔纳

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103957949 A

(74)专利代理机构 上海市华诚律师事务所
31210

(43)申请公布日 2014.07.30

代理人 丁黎华

(30)优先权数据

61/545,909 2011.10.11 US

(51)Int.Cl.

A61L 24/04(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.05.22

A61L 26/00(2006.01)

A61L 24/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/070061 2012.10.10

(56)对比文件

US 2002032463 A1,2002.03.14,

US 6312725 B1,2001.11.06,

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/053759 EN 2013.04.18

审查员 邹鑫

(73)专利权人 巴克斯特国际公司

地址 美国伊利诺伊州

权利要求书1页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

止血组合物

(57)摘要

本发明公开了一种止血组合物,其包含:a)
适用于止血的呈颗粒形式的生物相容性聚合物,
和b)一种包含反应基团的亲水性聚合组分。

1. 止血组合物,其包含:

a) 适用于止血的呈颗粒形式的生物相容性聚合物,和

b) 一种包含亲电性反应基团的亲水性聚合组分,

其中,所述适用于止血的呈颗粒形式的生物相容性聚合物是交联蛋白、交联多糖、交联非生物学聚合物、或它们的混合物,

所述亲水性聚合组分是亲水性交联剂,

所述生物相容性聚合物和所述亲水性聚合组分呈混合干燥形式存在,

其中,亲水性聚合物的交联剂是聚环氧烷聚合物,

所述止血组合物将第二种或更多种具有亲核反应基团的亲水性聚合组分排除在外。

2. 如权利要求1所述的止血组合物,其特征在于,所述适用于止血的生物相容性聚合物包含选自下组的蛋白质:明胶、胶原蛋白、白蛋白、血红蛋白、纤维蛋白原、纤维蛋白、酪蛋白、纤连蛋白、弹性蛋白、角蛋白、和层粘连蛋白;及它们的衍生物和组合。

3. 如权利要求1或2所述的止血组合物,其特征在于,所述包含亲电性反应基团的亲水性聚合组分是PEG。

4. 如权利要求3所述的止血组合物,其特征在于,所述包含亲电性反应基团的亲水性聚合组分是多亲电性PEG。

5. 如权利要求3所述的止血组合物,其特征在于,所述包含亲电性反应基团的亲水性聚合组分是季戊四醇聚(乙二醇)醚戊二酸四琥珀酰亚胺酯。

6. 如权利要求1或2所述的止血组合物,其特征在于,所述包含亲电性反应基团的亲水性聚合组分是包含两种以上选自下组的反应基团的PEG:琥珀酰亚胺酯($-\text{CON}(\text{COCH}_2)_2$)、醛($-\text{CHO}$)和异氰酸酯($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$)。

7. 如权利要求6所述的止血组合物,其特征在于,所述包含亲电性反应基团的亲水性聚合组分是包含两种以上选自下组的反应基团的PEG:琥珀酰亚胺酯($-\text{CON}(\text{COCH}_2)_2$)。

8. 如权利要求1或2所述的止血组合物,其特征在于,所述生物相容性聚合物是交联明胶,所述亲水性聚合组分是季戊四醇聚(乙二醇)醚戊二酸四琥珀酰亚胺酯。

9. 如权利要求1或2所述的止血组合物,其特征在于,所述止血组合物呈干燥形式被提供在给药容器中。

10. 如权利要求9所述的止血组合物,其特征在于,其中所述给药容器是注射器。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的止血组合物在制备处理选自下组的损伤的药物中的用途:伤口、出血、受损组织、出血组织和/或骨缺损。

12. 试剂盒,其包括呈干燥形式的如权利要求1至10中任一项所述的止血组合物和用于重构所述止血组合物的稀释剂。

止血组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及止血组合物及该组合物的生产方法。

背景技术

[0002] 由例如W098/008550A或者W02003/007845A可知包含生物相容的、生物可降解的、干燥稳定的粒状材料的呈干燥储存稳定形式的止血组合物。这些产品已经成功地应用于止血领域。Floseal[®]是一种强力和多用途的止血剂,其由可在含凝血酶的溶液中溶胀从而形成可流动软膏的粒状明胶基质组成。

[0003] 因为这种产品要应用于人类,有必要为最终产品及其组分的质量、贮存稳定性和无菌程度提供最高安全标准。另一方面,其生产和处理应该尽可能便利和有效。

[0004] 另一方面,人们已经发现,在止血减损(impaired hemostasis)的情况下(例如在肝素化后)上述用于伤口愈合的止血组合物不能诱导止血。因此,需要提供一种止血性能提高的材料和组合物。而且,当所述组合物施用于伤口时,施用于组织的组合物还需要有很强的粘附性。还需要提供在施用于伤口之后具有适当的溶胀性能的材料。

[0005] 本发明的目的在于克服这些问题,并提供一种适当的粘附性能改善的止血组合物,以及提供制造这种止血组合物的方法。所述组合物以便捷和适于使用的方式提供。该产品将优选被提供为如下产品形式:能够方便地提供“即用型”止血组合物,其能够被直接地施用于损伤处而不涉及任何耗时的重构(reconstitution)步骤。

发明内容

[0006] 因此,本发明提供了一种止血组合物,其包含:a)适用于止血的呈颗粒形式的生物相容性聚合物,和b)一种包含反应基团的亲水性聚合组分。

[0007] 呈颗粒形式的生物相容性聚合物和一种亲水性聚合组分的组合提供了一种止血性能改善的和组织粘附性能改善的止血组合物。当诱导止血失败、例如在止血减损(impaired hemostasis)的情况下(例如在肝素化后),该止血组合物特别适用于伤口处理。根据本发明所述的组合物能够改善止血。进一步地,当应用于伤口时,根据本发明所述的组合物表现出很强的组织粘附性。

[0008] 在和出血组织接触后,亲水性聚合成分和血液蛋白之间的交联反应可导致具有密封和止血性能的凝胶的形成。组织蛋白表面也会发生交联,并且取决于生物相容性聚合材料的性质,生物相容性聚合材料也会发生交联。后一反应有助于改善组合物材料对伤口组织表面的粘附性。

[0009] 本发明的另一方面涉及处理损伤的方法,所述方法包括将止血组合物给药于损伤位点。

[0010] 本发明还提供一种处理损伤的试剂盒,所述试剂盒包含此处公开的止血组合物和使用说明。

[0011] 本发明也涉及制造根据本发明的止血组合物的方法,使得组合物以便利的方式很

容易地用于医疗用途。本发明进一步涉及将止血组合物释放至病人身上靶位点的方法,所述方法包括将根据本发明方法制造的止血组合物释放至靶位点。根据另一方面,本发明涉及一种通过根据本发明的方法获得的终产品容器,其包含本发明所述的止血组合物。本发明同样涉及一种提供即用型止血组合物的方法,所述方法包括将根据本发明所述方法生产的止血组合物与药学上可接受的稀释剂相接触。本发明还涉及一种包含终产品容器的试剂盒和其他施用组合物的工具(例如稀释剂容器)。根据本发明的组合物对于出血位点的止血是特别有用的,所述出血位点包括外科出血位点、创伤出血位点等。组合物的示例性用途是用于密封在为血管导管插入术所产生的血管渗透之上的组织管道(tissue tract)。

具体实施方式

[0012] 本发明提供了一种改进的止血组合物。根据本发明的止血组合物包含呈颗粒形式的生物相容性聚合物,例如适用于止血的生物相容性聚合物(例如明胶、纤维蛋白、壳聚糖、纤连蛋白、胶原蛋白,特别是明胶(“止血生物相容性聚合物组分”或“止血聚合物”))的颗粒。将一种包含反应基团的亲水性聚合组分与该用于止血的生物相容性聚合物混合。根据本发明,聚合物组分的反应基团保持其反应性直到该组合物被置于临床应用位点,例如,置于伤口上。

[0013] 本发明的适用于止血的呈颗粒形式的生物相容性聚合物可以包括在二维各向同性的或者非各向同性的形式。例如,在根据本发明的生物相容性聚合物可以是颗粒、微粒或者纤维状;并且可以以不连续的结构、例如呈粉末形式存在。

[0014] 根据一种优选的实施方式,所述生物相容性聚合物是可吸收液体的。例如,一旦与液体例如水溶液或悬浮液(尤其是缓冲液或者血液)相接触,该聚合物就吸收液体,并且将取决于水化程度而显示出一定程度的溶胀。材料优选可吸收大约200wt%至大约2000wt%、尤其优选大约400wt%至大约1300wt%的水或者缓冲水溶液,对应于亚单位的单个颗粒的直径或宽度的名义提高范围是例如大约50%至大约500%、通常是大约50%至大约250%。例如,如果(干燥)颗粒具有优选0.01mm至1.5mm、尤其优选0.05mm至1mm的粒度范围,完全水化的组合物(例如在给药于伤口后或者在与缓冲水溶液接触后)可以具有0.05mm至3mm、尤其优选0.25mm至1.5mm的粒度范围。

[0015] 取决于使用意图,本发明优选的生物相容性聚合物的平衡溶胀将在例如400%至1300%、优选500%至1100%的范围内。该平衡溶胀可以例如(对于交联聚合物)通过改变交联程度而被控制,反过来可以通过改变交联条件比如交联方法、交联剂的暴露时间、交联剂的浓度、交联温度等而实现交联程度改变。在不同的应用中,具有不同平衡溶胀值的材料表现不同。例如,采用溶胀值在700%至950%范围内的交联明胶材料最容易实现抑制肝脏去皮模型(liver divot model)出血的能力。对于股动脉插入,范围在500%至600%之间的较低的平衡溶胀值更加成功。因此,控制交联和平衡溶胀的能力容许本发明的组合物为多种用途进行优化。除了平衡溶胀之外,在释放至靶位点之前立即控制材料的水合也是重要的。水合和平衡溶胀当然是密切相关的。0%水合的材料是不溶胀的。100%水合的材料将是其处于平衡水分含量。在0%和100%之间的水合将对应于在最小与最大含量之间的溶胀。

[0016] 根据本发明优选的实施方式,所述生物相容性聚合物和所述亲水性聚合组分呈干燥形式存在,优选呈混合干燥形式。

[0017] 本发明所述的适用于止血的呈颗粒形状的生物相容性聚合物可能由生物学聚合物或非生物学聚合物形成。适合的生物学聚合物可能包括蛋白质、多糖、生物学聚合物、非生物学聚合物、及它们的衍生物和组合。适合的蛋白质包括明胶、胶原蛋白、白蛋白、血红蛋白、纤维蛋白原、纤维蛋白、酪蛋白、纤连蛋白、弹性蛋白、角蛋白、和层粘连蛋白、及它们的衍生物和组合。特别优选的是使用明胶或可溶性非纤维状胶原蛋白，更优选明胶，代表性明胶配方如下文所示。其他适合的生物学聚合物包括多糖，例如糖胺聚糖、淀粉、纤维素、右旋糖酐、半纤维素、木聚糖、琼脂糖、海藻酸盐和几丁聚糖、及它们的衍生物和组合。适合的非生物学聚合物可选择通过以下两种机理进行降解：即(1)打断聚合骨架；或(2)降解支链，导致聚合物溶于水。适用于止血的示例性的非生物相容性聚合物包括合成物，例如聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酰胺、聚乙撑亚胺、聚乙烯树脂、聚交酯-乙交酯、聚己酸丙酯、聚氧化乙烯、及它们的衍生物和组合。也可以是不同类型聚合物的组合(例如蛋白质和多糖的组合、蛋白质和非生物学水凝胶状聚合物的组合等)。优选的止血聚合物包括氨基基团，尤其是如果亲水性聚合组分含有给药(例如，伤口环境中)时可以和氨基基团反应的反应基团的话。

[0018] 术语“衍生物”包括任何经化学修饰的聚合物，例如交联聚合物。

[0019] 优选的止血聚合物包括亲核基团，例如氨基基团，尤其是如果亲水性聚合组分含有给药(例如，伤口环境中)时可以和氨基基团反应的反应基团的话。

[0020] 根据本发明优选的实施方式，所述生物相容性聚合物选自下组：明胶、胶原蛋白、白蛋白、纤维蛋白原、纤维蛋白和它们的衍生物(定义如上所述)；尤其优选的聚合物是明胶或胶原蛋白；尤其优选交联明胶。

[0021] 根据本发明优选的实施方式，适于用于止血的生物相容性聚合物包含交联蛋白、交联多糖、交联生物学聚合物、交联非生物学聚合物、或它们的混合物。

[0022] 非交联聚合物可能以任何适于重构的方式交联，例如，重构成止血聚合物适宜的水凝胶基的方式。例如，可能使用双功能或多功能交联剂来交联聚合分子，所述交联剂共价地连接两种或两种以上的聚合物分子链。示例性的双功能交联剂包括乙醛、环氧化物、琥珀酰亚胺、碳二亚胺、顺丁烯二酰亚胺、叠氮化物、碳酸酯、异氰酸酯、二乙烯基砜、乙醇、胺、酰亚胺(imidate)、酸酐、卤化物、硅烷、重氮基醋酸酯、氮丙啶等。作为另一种选择，交联也可以通过使用氧化剂或其他制剂例如高碘酸盐来实现，这些试剂可活化聚合物的侧链或基团使得它们可以和其他侧链或基团反应以形成交联键。交联的另外一种方法包括将聚合物暴露于辐射例如 γ 辐射，以活化聚合物链从而允许交联反应。脱水热交联(Dehydrothermal crosslinking)方法也是适宜的。优选的用于交联明胶分子的方法如下所述。

[0023] 一旦施用于伤口，生物相容性止血聚合物就形成能够形成血流屏障的有效基质。具体地讲，生物相容性聚合物的溶胀特性能够使其成为有效的抑制出血和再出血过程的机械屏障。

[0024] 在优选的实施方式中，根据本发明的止血组合物作为颗粒制品形式被提供或使用。根据优选的实施方式，适合用于止血的生物相容性聚合物颗粒包含交联蛋白、交联多糖、或交联非生物学聚合物、或它们的混合物。

[0025] 如上所述，适用于止血的生物相容性聚合物优选是颗粒状材料。当暴露于液体(即粘合剂)时，该粒状材料能够迅速地溶胀，并且呈这种溶胀形式能够有助于形成能够涂敷于

出血位点的可流动软膏。生物相容性聚合物例如明胶,可以作为胶片被提供,然后能够被磨碾,从而形成粒状材料。该粒状材料包含的大部分颗粒(例如90%w/w以上)的颗粒尺寸优选为10至1,000 μm ,尤其是50至700 μm 。

[0026] 根据一个优选的实施方式,所述适用于止血的呈颗粒形式的生物相容性聚合物是交联明胶。如果与适当的稀释剂相接触,该干燥交联明胶粉末能够被迅速地制备成再水合物(re-hydrate)。明胶颗粒、特别是呈明胶粉形式的明胶颗粒,优选包含相对大的颗粒、也称作碎片或者亚单位的颗粒,如同在W098/08550A和W02003/007845A中描述的那样。优选的(中值)粒度将是10至1,000 μm 的范围、优选50至700 μm ,但在该优选范围之外的粒度可以在许多环境中获得应用。当暴露于液体再水合物介质(=稀释剂,也称作重构介质活再水合介质)时,干燥组合物还将显示出显著的“平衡溶胀”。优选地,所述溶胀值将在400%至1000%的范围内。可以通过由当明胶水凝胶粉末完全水化并且因此完全溶胀时的重量减去明胶水凝胶粉末的干重来确定“平衡溶胀”。该差值然后除以干重、并且乘以100,得到溶胀测量值。应该在将材料暴露于升高的温度持续足以基本上除去所有残留水份的时间例如120 $^{\circ}\text{C}$ 、两个小时测量干重。通过将干燥材料浸没在药学可接受的稀释剂比如盐水中保持足以使含水量变成常数的时间周期、典型地在室温下保持18到24小时,能够实现材料的平衡水合。

[0027] 用于制造交联明胶的示例性方法如下所述。在水溶液中获得并悬浮明胶,以形成非交联水凝胶,典型地,其固体含量为1wt%至70wt%,通常为3wt%至10wt%。典型地,通过暴露于戊二醛(例如在水缓冲液中0.01%至0.05%w/w,0 $^{\circ}\text{C}$ 至15 $^{\circ}\text{C}$ 下过夜)、高碘酸钠(例如0.05M,在0 $^{\circ}\text{C}$ 至15 $^{\circ}\text{C}$ 下48小时)或1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(“EDC”) (例如0.5%至1.5%w/w室温下过夜)、或暴露于0.3至3兆拉德剂量的 γ 放射或电子束放射,使明胶胶连。作为另一种选择,明胶颗粒可以悬浮在醇中,优选在甲醇或乙醇中,其固体含量为1wt%至70wt%,通常为3wt%至10wt%,明胶通过暴露于交联剂典型地如戊二醛(例如0.01%至0.1%w/w,室温下过夜)而交联。在乙醛的例子中,pH值优选保持在大约6至11,优选7至10。当采用戊二醛进行交联时,通过希夫氏碱来形成交联,并通过随后的还原反应例如通过用硼氢化钠处理来稳定。交联之后产生的颗粒在水中被冲洗,并可选地在醇中被漂洗,然后干燥。产生的干燥粉末然后被提供在此处所述的最终容器中。

[0028] 优选地,生物相容性聚合物呈干燥颗粒形式被提供以用于制造根据本发明的止血组合物。根据本发明的“生物相容性聚合物干燥粒状制品”由例如W098/08550A已知。优选地,聚合物是生物相容的、生物可降解的、干燥稳定的粒状材料。

[0029] 根据本发明提供的干燥聚合物通常的颗粒尺寸为10至1,000 μm 。通常,聚合物颗粒具有10-1000 μm 、优选50-700 μm (平均粒径)的平均粒径(“平均粒径”是通过激光衍射法测量的平均粒径;“中值粒度”(或者质量中值粒径)是将频率分布分割一半的粒直径;给定制品百分之五十的颗粒具有较大直径,百分之五十的颗粒具有较小直径)。施用较大的颗粒基本取决于医学需要;具备较小粒径的颗粒在制造过程中经常更难于处理。因此,干燥的聚合物呈颗粒形式被提供。尽管术语“粉(末)”和“粒状(或者粒子)”有时被用于区别不同种类的材料,粉(末)在此被限定为粒状材料的特殊亚类。特别地,粉末是指具有较细粒径、因此当流动时具有更大的形成结块倾向的粒状材料。颗粒包括不会倾向于形成结块的粗团粒材料,除非当湿润时。对于本发明,所使用的颗粒为那些可以采用适当的涂层技术涂覆的颗粒。因此,根据本发明的聚合物颗粒的颗粒尺寸可以通过该技术的要求被容易地调整并优化至适

应特定的涂层工艺。

[0030] 根据本发明的止血组合物的亲水性聚合组分(也称为“反应亲水性组分”或“亲水性(聚合的)交联剂”)为亲水性交联剂,一旦将止血组合物施用于病人(例如,施用于病人的伤口处或者病人身上另一个需要止血活性的地方),该亲水性交联剂就能够与它的反应基团起反应。因此,对于本发明而言,重要的是,当施用于病人时,聚合组分中的反应基团是反应性的。因此,制造根据本发明的止血组合物时,在制造工艺期间必须使得聚合组分中的反应基团被保留,一旦将止血组合物施用于伤口,该反应基团应该发生反应。

[0031] 这可以通过多种方式实现。例如,通常,亲水性聚合组分具有接触水后易于水解的反应基团。因此,在将止血组合物给药于病人之前、尤其在制造期间,必须防止止血组合物与水或水相液体过早的接触。然而,在制造期间,当反应基团的反应被抑制时(例如处于低pH),亲水性聚合组分的处理还可能在水相介质中进行。如果亲水性聚合组分能够被熔化,则能够将熔化后的亲水性聚合组分喷到、或者印刷到生物聚合物的基质上面。也有可能将干燥形式(例如粉末)的亲水性聚合组分与适用于止血的干燥形式的生物相容性聚合物相混合。如有必要,则能够将温度的升高应用于熔化被撒布的适用于止血的生物相容性聚合物的亲水性聚合组分,以便得到止血组合物的持久涂层。作为另一种选择,这些亲水性聚合组分能够被加入到惰性有机溶剂(同亲水性聚合组分的反应基团相比为惰性的)中,并且加到生物材料的基质上。这些有机溶剂的例子有干燥的乙醇、干燥的丙酮或者干燥的二氯甲烷(例如它们对于亲水性聚合组分比如用NHS-酯取代的PEGs是惰性的)。

[0032] 术语“一种包含反应基团的亲水性聚合组分”是指根据本发明的止血组合物将第二种或更多种具有亲核反应基团的亲水性聚合组分排除在外。

[0033] 在一种优选的实施方式中,亲水性聚合物组分是单一的亲水性聚合物组分,并且是聚环氧烷聚合物,优选包含聚合物的PEG。该反应性聚合物中的反应基团优选是亲电基团。该反应性聚合物中的反应基团优选是亲电基团。

[0034] 反应性亲水性组分可以是多亲电性聚环氧烷聚合物,例如多亲电性的PEG。反应性亲水性组分能够包括两个以上亲电基团,优选PEG包含两个以上选自琥珀酰亚胺酯($-\text{CON}(\text{COCH}_2)_2$)、醛($-\text{CHO}$)和异氰酸酯($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$)的反应基团,例如在W02008/016983A(通过引用将其全部内容并入本文)中公开的组分、以及市场中可以买到的商品名CoSeal®的产品中的组分。

[0035] 根据本发明的亲水性聚合交联剂中优选的亲电基团是可与蛋白质中的氨基、羧基、硫醇基和羟基发生反应的基团、或者它们的混合物。

[0036] 在碳二亚胺异氰酸酯、或THPP(β -[三(羟甲基)膦基]丙酸)存在的条件下,优选的对氨基特异性反应的基团是NHS-酯基、亚氨酯基、醛基、羧基,尤其优选的是季戊四醇聚(乙二醇)醚戊二酸四琥珀酰亚胺酯(=季戊四醇四[1-1'-氧-5'-琥珀酰亚胺戊酸酯-2-聚氧代乙二醇]醚(=NHS-PEG, MW10,000))。

[0037] 优选的对羧基特异性反应的基团是在碳二亚胺存在下的氨基。

[0038] 优选的对硫醇基特异性反应的基团是顺丁烯二酰亚胺或者卤代乙酰基。

[0039] 优选的对羟基特异性反应的基团是异氰酸酯基。

[0040] 在亲水性交联剂上的反应基团可以相同(功能性同型)或者不同(功能性异型)。亲水性聚合组分可能具有两种反应基团(同型双功能的基团或者异型双功能的基团)或更多

种反应基团(同型/异型三功能的基团)。

[0041] 在具体的实施方式中,材料是合成聚合物,优选包含PEG。该聚合物可以是PEG的衍生物,该衍生物包含适合于交联并且粘附至组织的活性侧基。

[0042] 借助这些反应基团,亲水性反应性聚合物具有交联血液蛋白质、以及组织表面蛋白质的能力。与生物材料交联也是可能的。

[0043] 所述多亲电性聚环氧烷可以包括两个以上琥珀酰亚胺基。所述多亲电性聚环氧烷可以包括两个以上马来酰亚胺基团。

[0044] 优选地,所述多亲电性聚环氧烷可以是聚乙二醇或其衍生物。

[0045] 在最优的实施方式中,亲水性聚合组分是季戊四醇聚(乙二醇)醚戊二酸四琥珀酰亚胺酯(=COH102,亦即,季戊四醇四[1-1'-氧代-5'-琥珀酰亚胺戊酸酯-2-聚氧代乙二醇]醚)。

[0046] 该亲水性聚合组分是亲水性交联剂。根据一种优选的实施方式,该交联剂具有超过两个用于交联的反应基团(“臂”),例如具有3个、4个、5个、6个、7个、8个、或更多个具有用于交联的反应基团的臂。例如,NHS-PEG-NHS是根据本发明有效的亲水性交联剂。然而,对于一些实施方式,可以更优选4-臂聚合物(例如4-臂-p-NP-PEG);基于相同的原理,对于那些其中多个反应性交联为有利的实施方式,甚至可以更优选8-臂聚合物(例如8-臂-NHS-PEG)。另外,根据本发明的亲水性交联剂是聚合物,即,由重复结构单元组成的大分子(巨分子),所述结构单元典型地通过共价化学键相连接。根据本发明的亲水性聚合物组分应该具有至少1000Da的分子量(以便适当地用作根据本发明的止血组合物中的交联剂);优选根据本发明的交联聚合物的分子量为至少5000Da、尤其优选至少8000Da。

[0047] 对于一些亲水性交联剂,碱性反应条件的存在(例如在给药位点处)是优选的,或者对于功能特性是必需的(例如对于在给药位点处更快的交联反应而言)。例如,碳酸盐或者碳酸氢盐离子(例如,作为pH7.6以上、优选8.0以上、尤其是8.3以上的缓冲液)可以在给药位点处被额外地提供(例如作为缓冲溶液、或者作为用这样一种缓冲液浸渍的织物或衬垫),从而允许改进根据本发明的止血组合物的性能、或者允许有效地用作止血材料和/或伤口粘附材料。

[0048] 在根据本发明的组合物中的亲水性聚合组分的反应性(如上所述,起交联剂作用)被保留在组合物中。这意味着交联剂的反应基团还没有与止血组合物起反应,并且未被水进行水解(或者至少水解量不显著,不会对本发明组合物的止血功能产生消极后果)。这能够通过将止血聚合物与亲水性交联剂进行组合而实现,所述组合的方式不会导致交联剂中的反应基团与止血聚合物、或者与水发生反应。通常,这包括省略含水环境(或者润湿)、尤其是无酸性条件下(假如交联剂在酸性条件下无反应性)的润湿。这允许得到反应性止血材料。

[0049] 根据本发明一个特别优选的止血组合物,该生物相容性聚合物是交联明胶,并且所述亲水性聚合组分是季戊四醇聚(乙二醇)醚戊二酸四琥珀酰亚胺酯。

[0050] 优选根据本发明的止血组合物中,生物相容性聚合物对于亲水性聚合组分的比率是0.1-50%(w/w)、优选5-40%(w/w)。

[0051] 根据本发明的止血组合物优选作为止血聚合物和亲水性反应组分的干燥组合物、例如作为物理混合物被提供,其中生物相容性聚合物和亲水性聚合组分以干燥形式被提

供,优选以混合干燥形式被提供。根据本发明的术语“混合”包括粉末混合、涂覆、浸渍、混合、结块、共同冻干、由悬浮液弄干、逐个填充或同时填充、共同挤压等。

[0052] 根据本发明的“干燥”止血组合物中的残余水分含量近似相当于类似市售产品比如 Floseal® (Floseal 例如作为干燥产品具有大约 8-12% 的水分) 中的水分含量。通常,根据本发明的干燥组合物中的残余水分含量低于这些产品,优选水分含量低于 10%、更优选低于 5%、更优选低于 2.5%,尤其是低于 1%。根据本发明的止血组合物中的水分含量可能更低,例如 0.1% 或以下。根据本发明的干燥组合物中的水分含量优选为 0.1 至 10%,尤其是 0.5 至 5%。显然,干燥组合物的保存期限越长,该组合物的止血特性经历的风险越低。

[0053] 正如已经声明的那样,所述适用于止血的呈颗粒形式的生物相容性聚合物优选是呈粉末形式的明胶,尤其优选粉末颗粒的中值粒度为 10-1000 μm 、优选 50-750 μm 、更优选 150-700 μm ,尤其优选 150-500 μm 。

[0054] 根据本发明的止血组合物中还可以存在其他组分。根据优选的实施方式,根据本发明的止血组合物可以进一步包含选自下组的物质:抗纤维蛋白溶解剂、促凝剂、血小板活化剂、抗生素、血管收缩剂、色素、生长因子、骨形态发生蛋白质和止痛药。

[0055] 根据本发明的止血组合物进一步包含明胶和多价亲核物质,优选人血清白蛋白、可选地在碱性 pH 值下(例如 pH 8-11,优选 pH 9-10,尤其是 pH 9.5)。该两种组分可以共同施用于损伤处。

[0056] 根据另一个方面,本发明涉及一种根据本发明的止血组合物用于处理选自下组的损伤的用途:伤口、出血、受损组织、出血组织和/或骨缺损。

[0057] 本发明还涉及处理选自下组损伤的方法:伤口、出血、受损组织和/或出血组织,所述方法包括将根据本发明的止血组合物给药到损伤部位。

[0058] 根据另一个方面,本发明提供了一种用于处理选自下组损伤的试剂盒:伤口、出血、受损组织和/或出血组织,所述试剂盒包含:a) 根据本发明的止血组合物;和 b) 使用说明。

[0059] 本发明同样涉及一种制造根据本发明的止血组合物的方法,包括混合适用于止血的生物相容性聚合物和一种包含反应基团的亲水性聚合组分的步骤。

[0060] 优选将呈干燥形式的根据本发明的止血组合物置于给药容器、优选置于注射器、可选地和药学可接受的稀释剂一起提供。

[0061] 使用药学可接受的稀释剂(例如含水的离子溶液),可以将根据本发明的止血组合物重构成“即用型”止血制品。优选地,“即用型”制品以水凝胶形式存在或被提供。呈不同形式的该类产品在本领域是已知的:通常地,各组分作为呈干燥形式的单独实体被提供。在组分进行混合用于给药病人之前,干燥组分通常分别与药学可接受的稀释剂接触。通过单独地将重构的组分混合,进行组分混合。

[0062] 出于稳定性原因,这些产品(以及根据本发明的产品)通常以干燥形式提供,并在使用之前立即形成“即用型”形式(通常呈(水)凝胶、悬浮液或者溶液形式),使加入润湿剂或溶解剂(悬浮液)成为必要。

[0063] 根据本发明,该止血组合物呈干燥形式被提供在最终容器中。呈干燥形式使得该组分的降解或失活过程能够显著地、适当地降低,以满足储存稳定性。

[0064] 通常,根据本发明的干燥的止血组合物在使用之前通过将干燥组合物和药学可接

受的稀释剂相接触来实现重构(再水合)。该药学可接受的稀释剂可能是根据本发明的试剂盒的一部分(连同止血组合物)。根据本发明的稀释剂可以是任何用于干燥止血组合物的适当的重构介质(“重构溶液”或“再水合介质”),所述稀释剂使得干燥组合物可以适当湿润。优选地,干燥止血组合物重构成水凝胶作为“即用型”形式。

[0065] 适当的稀释剂是药学可接受的含水溶液,例如药用级去离子水(如果在干燥组合物中已经提供了所有离子组分或缓冲组分;“注射用水”)或包含特定离子和/或缓冲物的药用级含水溶液。优选地,该稀释剂包括选自下组的物质:NaCl、CaCl₂和醋酸钠(当然,或者是它们的混合物)。

[0066] 例如,适当的稀释剂包括注射用水,和彼此独立的50-200mM NaCl(优选150mM)、10-80mM CaCl₂(优选40mM)、以及1-50mM醋酸钠(优选20mM)。优选地,稀释剂还可以包括缓冲液或者缓冲系统,以便缓冲重新构成的干燥组合物的pH,优选pH3.0-10.0、更优选pH6.4-7.5、尤其优选pH6.9-7.1。

[0067] 根据优选的实施方式,稀释剂进一步含有凝血酶,优选10-1000I.U.凝血酶/mL、尤其优选250-700I.U.凝血酶/mL。优选地,呈即用型的止血组合物中含有10-100,000国际单位(I.U.)的凝血酶、更优选100-10,000IU、尤其优选500-5,000I.U.的凝血酶。即用型组合物中的凝血酶的浓度优选在10至10,000I.U.的范围内,更优选50至5,000I.U.,尤其优选100至1,000I.U./ml。稀释剂的使用量在即用型组合物中应达到预期的终浓度。凝血酶制品可以含有其它的有用组分,比如离子、缓冲液、赋形剂、稳定剂等。

[0068] 这些含水稀释剂可能进一步包含其他成分,例如赋形剂。“赋形剂”是一种惰性物质,其可以添加到溶液中,例如确保凝血酶在储存期间(或灭菌(例如通过辐射)期间)保留它的化学稳定性和生物学活性,或者出于美学原因例如颜色。优选的赋形剂包括人类白蛋白和醋酸钠。在重构产品中人白蛋白优选的浓度为0.1至100mg/ml,优选1至10mg/ml。优选的醋酸钠的浓度范围为1至10mg/ml,尤其是2至5mg/ml。

[0069] 优选地,凝血酶制品包含人类白蛋白。优选的盐是NaCl和/或CaCl₂、两者以普通的用量和浓度被应用于凝血酶(例如0.5-1.5%NaCl(例如0.9%)和/或20-80mM CaCl₂(例如40mM))。

[0070] 在优选的实施方式中,药学可接受的稀释剂被提供在单独容器中。该容器能够优选是注射器。在注射器中的稀释剂然后能够容易地施用于最终的容器,用于重构根据本发明的干燥的止血组合物。如果最终容器也是注射器,则两个注射器能够在一个包装中一起完成。因此优选在一个注射器中提供根据本发明的干燥止血组合物,该注射器与具有药学可接受的稀释剂的稀释剂注射器一起完成,所述稀释剂用于重构所述干燥的和稳定的止血组合物。

[0071] 根据优选的实施方式,最终容器进一步含有有效量的稳定剂,以便抑制当暴露于灭菌辐射时聚合物的改变,稳定剂优选是抗坏血酸、抗坏血酸钠、抗坏血酸的其它盐、或者抗氧化剂。

[0072] 根据另一个方面,本发明进一步提供一种将根据本发明的止血组合物释放至病人身上靶位点的方法,所述方法包括将根据本发明所述方法制造的止血组合物释放至靶位点。尽管在特定实施方式中,干燥组合物也能够被直接地施用于靶位点(并且可选地必要时在靶位点和药学可接受的稀释剂相接触),但优选在给药于靶位点之前使干燥的止血组合

物与药学可接受的稀释剂相接触,以便得到呈湿形式、尤其是水凝胶形式的止血组合物。

[0073] 本发明还涉及一种根据本发明所述方法获得的完备的最终容器,该最终容器含有呈无菌、储存稳定并且可销售形式的组合组分。该最终容器能够是任何适合于容纳(并储存)药学上可给药的化合物的容器。可以使用注射器、小瓶、试管等;然而,特别优选将根据本发明的止血组合物提供在注射器中。注射器已经是优选的用于止血组合物的给药工具,如同本技术领域公开的那样,还因为在医疗实践中注射器的处理优点。然后可以优选通过特定的注射器上的针头或者通过合适的导管(在重构后)施涂组合物。重构的止血组合物(其优选被重构,以便形成水凝胶)还可以通过多种其它的手段、例如通过刮铲、刷子、喷涂、手工加压、或通过任何其它的常规技术被施涂。通过喷涂手段将重构的止血组合物给药于病人是特别优选的。通常,通过使用注射器或者类似的涂药器来施涂根据本发明的重构的止血组合物,所述涂药器能够通过孔口、开口、针头、试管、或其它途径挤出重构的组合物,从而形成材料的珠粒、层、或类似部分。通过挤压注射器或其它涂药器中的孔口,能够进行组合物的机械解离,所述孔口典型地具有在0.01mm至5.0mm、优选0.5mm至2.5mm范围内的尺寸。然而,优选从具有预期粒度的干燥形式初始地制备出止血组合物(刚一重构、尤其是通过水合就产生所需尺寸的亚单位(例如水凝胶亚单位)),或者在最终的挤压或施涂步骤之前部分地或全部地机械解离成所需的尺寸。显而易见,这些机械的组分需要呈无菌形式(在内部和外部)被提供,以便满足用于人类使用的安全要求。

[0074] 本发明的另一个方面涉及一种用于提供即用型止血组合物的方法,其包括将根据本发明所述方法制造的止血组合物和药学可接受的稀释剂相接触。

[0075] 本发明同样涉及一种试剂盒,其包括呈成品形式的根据本发明的干燥的和稳定的止血组合物,以及含有适当稀释剂的容器。试剂盒中的其他组分可以是使用说明、给药工具比如注射器、导管、刷子等(如果组合物还没有提供给药工具的话),或者为用于医疗实践(外科手术)所必需的其它组分比如替换针或导管、额外的小瓶或者别的伤口覆盖手段。优选地,根据本发明的试剂盒包含容纳干燥的和稳定的止血组合物的注射器、以及含有稀释剂的注射器(或者提供用于从另一个稀释剂容器中取出稀释剂)。优选地,这两种注射器以适合彼此的形式被提供,使得稀释剂可以通过另一个入口释放到干燥的止血组合物,而不是通过用于将重构的组合物给药的出口释放到干燥的止血组合物。

[0076] 因此,一种用于提供根据本发明的即用型止血组合物的方法,其中该止血组合物被提供在第一注射器中,用于重构的稀释剂被提供在第二注射器中,第一注射器和第二注射器彼此相互连通,并且所述稀释剂被带进第一注射器来产生可流动形式的止血组合物;并且可选地,在本发明一个优选的实施方式中,将可流动形式的止血组合物返回至第二注射器至少一次。该方法(也称作“涡动(swooshing)”)提供了一种合适的即用型的根据本发明的组合物,其能够容易地并且有效地在短时间内被制造,例如在手术期间紧急情况下制造。通过该方法提供的可流动形式的止血组合物特别适合用于处理选自下组的损伤:伤口、出血、受损组织、出血组织和/或骨缺损。

附图说明

[0077] 结合下述实施例和附图,进一步描述本发明,本发明并不限于这些实施例和附图。

[0078] 图1显示了混合有20wt%中性pH值的盐水溶液水合的NHS-PEG的交联明胶(实施例

1) 在肝脏击打 (punch) 损伤模型中施用5分钟后的图像。

[0079] 实施例

[0080] 实施例1:中性混合物

[0081] 通过将一定量的交联明胶颗粒和20wt%的NHS-PEG相混合,制备混合物。典型地,在50ml试管中,使用直立圆筒混合机将6g明胶颗粒和1.2g NHS-PEG混合至少30分钟,以便得到两种组分均一的混合物。从所得混合物中,称出0.96g置于5ml注射器中。在施用于出血位点之前,在具有雌锁紧接口连接器的5mL注射器中的3.5ml盐水溶液被用于水合粉末组分。

[0082] 通过将两个注射器相互连通,并且将稀释剂转移到填充有明胶的注射器中,实现稀释剂对颗粒组分的水合。为了获得均一的产品,前后推动注射器腔至少21次。水合之后,所获得的产品水合2分钟。使用具有雄锁紧接口的注射器所附带的合适的涂药器尖端,将所得产品施用于出血伤口。

[0083] 实施例2:基本混合物

[0084] 为了获得具备更快反应性的可流动的止血剂,使用3.5ml pH为9.5的基本缓冲液作为稀释剂来水合如实施例1所述的混合物。

[0085] 使所得产品水合2分钟,然后施用到出血伤口。

[0086] 实施例3:酸性混合物

[0087] 为了获得可反应的、可流动的和稳定性延长的止血剂,使用3.5ml用1M HCl将pH调整至1.5的盐水溶液作为稀释剂,来水合如实施例1所述的混合物。

[0088] 使所得产品水合2分钟,然后施用到出血伤口。

[0089] 实施例4:活体研究

[0090] 在击打 (punch) 或活组织检查的肝损伤处,测试实施例1的产品对于肝素化动物(猪)的止血功效。一系列损伤中的每一个都用该产品进行局部处理,该产品可以从注射器经涂药器尖端施用。润湿的纱布被用于帮助测试产品贴附损伤处,启动计时器。30秒后移除盐水润湿的贴附纱布,在测试产品施用30秒、1分钟、2分钟、5分钟和10分钟后评估出血程度。用血液饱和、但没有活动性出血的产品,打分为“0”(零)。在评估5分钟后,用盐水冲洗过量的测试物品使其离开损伤处。所选配方的性能在5分钟时的评估结果见于图1。



图1