

【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 1 部門第 2 区分

【発行日】平成29年2月2日(2017.2.2)

【公表番号】特表2015-500059(P2015-500059A)

【公表日】平成27年1月5日(2015.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-001

【出願番号】特願2014-544830(P2014-544830)

【国際特許分類】

A 6 1 L 15/64 (2006.01)

【F I】

A 6 1 L 15/04

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年12月15日(2016.12.15)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a) 生体吸収性足場材と、
- b) 凍結乾燥トロンビン粉末と、
- c) 凍結乾燥フィブリノゲン粉末と、
- d) 溶融性バインダー粉末と、を含み、

該トロンビン粉末及びフィブリノゲン粉末が、該生体吸収性足場材に配され、該溶融性バインダー粉末が、該トロンビン粉末及びフィブリノゲン粉末を該生体吸収性足場材に結合する、止血用パッド。

【請求項 2】

前記溶融性バインダーが、前記凍結乾燥トロンビン粉末及び／又は前記凍結乾燥フィブリノゲンを完全に包入することではなく、該溶融性バインダーは、融点が約 25℃乃至約 100℃の親水性、生体適合性、かつ生体吸収性の材料である、請求項 1 に記載の止血用パッド。

【請求項 3】

前記溶融性バインダーが、平均分子量約 2.49×10^{-21} 乃至約 3.32×10^{-20} g (約 1500 乃至約 20,000 ダルトン) のポリエチレングリコールポリマーを含む、請求項 2 に記載の止血用パッド。

【請求項 4】

前記溶融性バインダーが、実質的に、平均分子量約 4.15×10^{-21} 乃至約 1.33×10^{-20} g (約 2500 乃至約 8000 ダルトン)、より好ましくは約 4.15×10^{-21} 乃至約 6.64×10^{-21} g (約 2500 乃至約 4000 ダルトン) のポリエチレングリコールポリマーで構成される、請求項 2 に記載の止血用パッド。

【請求項 5】

前記バインダー粉末用の前記ポリエチレングリコールポリマーの平均分子量が約 4.98×10^{-21} g (約 3000 ダルトン) である、請求項 4 に記載の止血用パッド。

【請求項 6】

前記バインダー粒子が約 45 マイクロメートルの数平均粒径を有する、請求項 3 に記載の止血用パッド。

【請求項 7】

前記止血用パッド上の前記トロンビン粉末、フィブリノゲン粉末及びポリエチレングリコール粉末の総重量に対して、該凍結乾燥トロンビン粉末の重量分率が約10～15%であり、該凍結乾燥フィブリノゲン粉末の重量分率が約55～85%であり、該ポリエチレングリコールの重量分率が2～20%である、請求項3に記載の止血用パッド。

【請求項8】

前記生体吸収性足場材が、織られた又は不織の合成又は天然の生体吸収性材料或いはそれらの組み合わせである、請求項3に記載の止血用パッド。

【請求項9】

前記生体吸収性足場材が、編まれた酸化再生セルロースの層へニードルパンチされたポリグラクチン910不織繊維層を含む二層材料であり、前記粉末が該ポリグラクチン910不織繊維層にのみ配される、請求項3に記載の止血用パッド。

【請求項10】

前記凍結乾燥トロンビン粉末及び凍結乾燥フィブリノゲン粉末が、前記止血用パッドの温度を前記ポリエチレングリコールポリマーの前記融点より高い温度に上げることによって、前記生体吸収性足場材に結合される、請求項3に記載の止血用パッド。

【請求項11】

前記止血用パッドが、貼付時に測定して、該止血用パッドの 6.45 cm^2 （1平方インチ）当たり約200～600IUのトロンビンを含有し、貼付時に測定して、該止血用パッドの 6.45 cm^2 （1平方インチ）当たり約20～80mgの量でフィブリノゲンを含有し、かつ前記ポリエチレングリコールが、該止血用パッドの 6.45 cm^2 （1平方インチ）当たり約6～25mgの量存在する、請求項3に記載の止血用パッド。

【請求項12】

更にCMC粉末を含む、請求項3に記載の止血用パッド。

【請求項13】

前記CMC粉末が、約20マイクロメートルの数平均粒径を有し、該CMC粉末が、前記止血用パッドの 6.45 cm^2 （1平方インチ）当たり約15～20mgの量存在する、請求項12に記載の止血用パッド。

【請求項14】

止血用パッドを製造する方法であって、

（a）凍結乾燥トロンビン粉末、凍結乾燥フィブリノゲン粉末及びポリエチレングリコール粉末の非水懸濁液を形成する工程と、

（b）生体再吸収性材料製の足場に該懸濁液をコーティングする工程と、

（c）該足場が該トロンビン粉末、該フィブリノゲン粉末、及び該ポリエチレングリコール粉末の一部を担持する状態で液体を蒸発させる工程と、

（d）該足場を該ポリエチレングリコール粉末の融点を超える温度に加熱する工程と、

（e）該足場を該ポリエチレングリコールの該融点より低い温度に冷却して該止血用パッドを形成する工程と、を含む方法。

【請求項15】

前記工程（d）及び（e）の結果、前記ポリエチレングリコールが溶融し、かつ該ポリエチレングリコールが固化して前記凍結乾燥トロンビン粉末及び前記凍結乾燥フィブリノゲン粉末を前記足場に結合させる、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記バインダー粉末が、約 2.49×10^{-21} 乃至約 $3.32 \times 10^{-20}\text{ g}$ （約1500乃至約20,000ダルトン）、より好ましくは約 4.15×10^{-21} 乃至約 $6.64 \times 10^{-21}\text{ g}$ （約2500乃至約4000ダルトン）の平均分子量を有するポリエチレングリコール粉末で実質的に構成され、前記生体吸収性足場材が、織られた又は不織の合成又は天然の生体吸収性材料或いはそれらの組み合わせであり、また該ポリエチレングリコール粉末が約45マイクロメートルの数平均粒径を有する、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

前記生体吸収性足場材が、編まれた酸化再生セルロースの層へニードルパンチされたポリグラクチン 910 不織繊維層を含む二層材料であり、前記粉末が該ポリグラクチン 910 不織繊維層にのみ配される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

前記非水懸濁液が HFE-7000 を含有し、かつ前記足場に該懸濁液を コーティング する工程が、該足場を該懸濁液に浸漬するか、若しくは該足場に該懸濁液を吹きつけることにより実施される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 19】

前記懸濁液が、CMC 粉末粒子を更に含有する、請求項 14 に記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

一実施形態において、本発明は、(a)凍結乾燥トロンビン粉末、凍結乾燥フィブリノゲン粉末及びポリエチレングリコール粉末の非水性液中の懸濁液を形成する工程と、(b)生体再吸収性材料製の足場に懸濁液を コーティング する工程と、(c)足場がトロンビン粉末、フィブリノゲン粉末、及びポリエチレングリコール粉末の一部を担持する状態で液体を蒸発させる工程と、(d)足場を、トロンビン及びフィブリノゲンがかなりの程度変性する温度以下でポリエチレングリコールの融点を超える温度に加熱する工程と、(e)足場を周囲温度に冷却して止血用パッドを形成する工程と、を含む、止血用パッドを製造する方法を対象とする。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0020

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0020】

一実施形態において、本発明は、凍結乾燥タンパク質の生体吸収性足場材に対するより強い接着を得、かつ結果としてもたらされる止血用パッドの湿潤性／接着性を改善するために、溶融性 PEG を、オプションとして CMC の存在下で、使用することによって、溶融後再凝固した PEG が、近接する粒子又は粉末及び足場繊維を結合するが、粉末／粒子を完全には コーティング 又は包入せず、外科的環境で湿気がこれらの生物学的薬剤に接近して、容易に活性化させることができるようにする。その結果、組織接着及び封止機能が、改善されると共に、破碎性低減のための低コストの解決策がもたらされる。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0026

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0026】

本発明の実験的試験で用いた生体吸収性足場材上に凍結乾燥トロンビン及びフィブリノゲンを含む止血用パッドは、強化型生物製剤含有止血用パッドと称し、ORC 裏当て層中にニードルパンチされたポリグラクチン 910 (PG910) 繊維の複合材マトリックスで構成されている。マトリックスの PG910 側には、乾燥した未反応状態のヒトフィブリノゲン及びヒトトロンビンの粉末が コーティング されている。強化型生物製剤含有止血用パッドを出血部位に貼付すると、タンパク質は、容易に（数秒以内に）水和されて、フィブリノゲンのフィブリンへの転換が起きる結果、フィブリン凝塊が形成される。組織表面上のフィブリン形成は、止血及び組織への接着を促進する。ここで重要なことは、

組織への貼付前にはタンパク質が未反応状態に保たれることである。製造又は保存時の水の接触によるフィブリノゲンのフィブリンへの早すぎる転換（事前活性化）は、性能及び安定性にマイナスの影響を及ぼすことが起こり得る。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0033

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0033】

生物製剤含有止血用パッドの生体成分は、好ましくはヒトフィブリノゲン及びヒトトロンビン製剤原料の凍結乾燥形のものである。生物製剤含有止血用パッドの生体成分は、好ましくはヒトフィブリノゲン及びヒトトロンビン製剤原料の凍結乾燥形のものである。実験で使用した生物製剤含有止血用パッドの組成は、以下に示すデータから明らかであろう。以下に記載するような有効粉末の量に加えて、本発明の生物製剤含有止血用パッドは、任意の形態として、本文中に後述するように、種々の量のPEG3000及びCMCをコーティングした。フィブリノゲン含有パッドの生体成分は、好ましくは、ヒトフィブリノゲン及びヒトトロンビンの凍結乾燥形のものである。これらの生体成分は、それぞれ、生物学的活性成分、フィブリノゲン及びトロンビン、及びその他の添加剤を含有する。フィブリノゲン含有パッドに適用されるヒトフィブリノゲン及びヒトトロンビンの組成は、フィブリノゲン2乃至20mg/cm²及びトロンビン1～150IU/cm²である。生物製剤含有止血用パッドの足場又はマトリックス成分の組成は、ORC（裏当て層として）の約5～30mg/cm²、PG910（担体層として）の5～30mg/cm²であった、また総マトリックスは約10～60mg/cm²の重量を有した。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0036

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0036】

その後、その洗浄した多層布地を10.2×10.2cm（4×4"）の片に切断した。1.70gの比活性度（クラウス法による）が0.3g/gのBAC-2（Omrix Biopharmaceuticals, Inc. 社）、0.30gのトロンビン含有粉末（やはりOmrix Biopharmaceuticals, Inc. 社より）、オプションとしての0.40gのポリエチレングリコール（PEG）、及びオプションとしての0.30gのカルボキシメチルセルロース（CMC）粉末を約14mLの非水液体のハイドロフルオロエーテルHFE-7000とよく混合した。布地を入れるために、10.2×10.2センチメートル（4×4インチ）よりわずかに大きな溜付きのトレーにスラリーを注いだ。次に、粉末を布地に十分に付着させるため、布地をスラリー中で浸漬コーティング（dip-coat）した。その結果得られた多層止血用パッドを少なくとも15分間空気乾燥した。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0037

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0037】

次に、PEGを含有する試料を、オプションとしてCMCも含有するいくつかの試料と共に、PEGの融点を超える温度で熱処理した。試料は、65～70℃の温度設定を有する標準的な真空オーブンに約15分間入れて加熱した。このようにして、生体吸収性足場材上にコーティングされた凍結乾燥トロンビン及びフィブリノゲン粒子、及びオプション

としてのCMC粒子は、PEG融点を超える温度に加熱することによって足場材に融着される。その後、試料を室温まで放冷した。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0058

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0058】

下記のようにして、取り扱いの後の粉末重量損に関する破砕性試験を行った。生物製剤含有止血用パッドの試料に、現在採用されている中における極端に厳しい取り扱い慣行を課した。10.2×10.2cm(4×4")の生物製剤含有止血用パッドの重量をまず記録した。次に、止血用パッドをコーティング面側を下にしてベンチトップの約7.6cm(3")上方に片手で保持した。パッドを外科ばさみを用いて大まかに5.1×10.2cm(2×4")の2つの片に切断した。手で支えられていない試料片は、ベンチトップの外科用ドレープ上に自由に落下させた。その後、5.1×10.2cm(2×4")の2つの各試料片をベンチトップ上の外科用ドレープの30.5cm(12")上方に保持し、両方共それぞれ3回落下させた。2つの試料片をてんびん秤で計量し、物質収支により元の10.2×10.2cm(4×4")の試料からの粉末重量損失を計算した。使用した試料は、種々異なるPEG含有量を持ち、CMCは無含有であった。結果を表3に示す。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0062

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0062】

実施例5. フィブリンゲル化試験

試料がフィブリノゲン溶液を凝結させる時間を測定するフィブリンゲル化試験（傾斜管法）を下記のようにして行ったフィブリノゲン（ERL FIB3）を、濃度10mg/mLで200のmMトリス（Tris）緩衝食塩水に溶解させた。本発明の生物製剤含有止血用パッド又は対照の生物製剤含有止血用パッド試料（サイズ1cm²）12×75mmの硼珪酸ガラス管の底に置いた。管内の試料は、コーティング面側を上に向けた。その後、10mg/mLのフィブリノゲン溶液2mLをガラス管中に添加し、カバーをかけた後直ちに37℃水浴中の試験管立て立てた。ガラス管を10秒ごとに手で逆さまにした後、水浴内の試験管立てに戻す操作を行った。ガラス管を逆さまにする都度観察を行い、完全なゲル生成が観察された時、すなわち管中に明らかなバルク状の液体移動が認められなくなった時を観察の終点とした。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0065

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0065】

実施例6. 水進入の研究

下記のようにして水進入の研究を行った。約1cm²サイズの生物製剤含有止血用パッド試料をその有効コーティング面にシリンジにより供給される水滴に曝した。その後、水滴が毛管作用によって試料中に入り込む時間を測定した。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0071

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0071】

(11) 前記止血用パッドが、貼付時に測定して、該止血用パッドの 6.45 cm^2 (1平方インチ) 当たり約200～600 IUのトロンبینを含有し、貼付時に測定して、該止血用パッドの 6.45 cm^2 (1平方インチ) 当たり約20～80 mgの量でフィブリノゲンを含有し、かつ前記ポリエチレングリコールが、該止血用パッドの 6.45 cm^2 (1平方インチ) 当たり約6～25 mgの量存在する、実施態様3に記載の止血用パッド。

(12) 更にCMC粉末を含む、実施態様3に記載の止血用パッド。

(13) 前記CMC粉末が、約20マイクロメートルの数平均粒径を有し、該CMC粉末が、前記止血用パッドの 6.45 cm^2 (1平方インチ) 当たり約15～20 mgの量存在する、実施態様12に記載の止血用パッド。

(14) 止血用パッドを製造する方法であって、

(a) 凍結乾燥トロンبین粉末、凍結乾燥フィブリノゲン粉末及びポリエチレングリコール粉末の非水懸濁液を形成する工程と、

(b) 生体再吸収性材料製の足場に該懸濁液をコーティングする工程と、

(c) 該足場が該トロンبین粉末、該フィブリノゲン粉末、及び該ポリエチレングリコール粉末の一部を担持する状態で液体を蒸発させる工程と、

(d) 該足場を該ポリエチレングリコール粉末の融点を超える温度に加熱する工程と、

(e) 該足場を該ポリエチレングリコールの該融点より低い温度に冷却して該止血用パッドを形成する工程と、を含む方法。

(15) 前記工程(d)及び(e)の結果、前記ポリエチレングリコールが溶融し、かつ該ポリエチレングリコールが固化して前記凍結乾燥トロンبین粉末及び前記凍結乾燥フィブリノゲン粉末を前記足場に結合させる、実施態様14に記載の方法。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0072

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0072】

(16) 前記バインダー粉末が、約 2.49×10^{-21} 乃至約 3.32×10^{-20} g (約1500乃至約20,000ダルトン)、より好ましくは約 4.15×10^{-21} 乃至約 6.64×10^{-21} g (約2500乃至約4000ダルトン)の平均分子量を有するポリエチレングリコール粉末で実質的に構成され、前記生体吸収性足場材が、織られた又は不織の合成又は天然の生体吸収性材料或いはそれらの組み合わせであり、また該ポリエチレングリコール粉末が約45マイクロメートルの数平均粒径を有する、実施態様14に記載の方法。

(17) 前記生体吸収性足場材が、編まれた酸化再生セルロースの層へニードルパンチされたポリグラクチン910不織繊維層を含む二層材料であり、前記粉末が該ポリグラクチン910不織繊維層にのみ配される、実施態様14に記載の方法。

(18) 前記非水懸濁液がHFE-7000を含有し、かつ前記足場に該懸濁液をコーティングする工程が、該足場を該懸濁液に浸漬するか、若しくは該足場に該懸濁液を吹きつけることにより実施される、実施態様14に記載の方法。

(19) 前記懸濁液が、CMC粉末粒子を更に含有する、実施態様14に記載の方法。

(20) 傷部位に止血処置又は組織封止を施す方法であって、該傷部位に実施態様1に記載の止血用パッドを貼付する工程を含む、方法。