

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-153975

(P2017-153975A)

(43) 公開日 平成29年9月7日(2017.9.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 24/04 (2006.01)	A 6 1 L 24/04 1 0 0	4 C 0 7 6
A 6 1 L 24/10 (2006.01)	A 6 1 L 24/10	4 C 0 8 1
A 6 1 L 24/08 (2006.01)	A 6 1 L 24/08	4 J 0 0 2
A 6 1 L 24/00 (2006.01)	A 6 1 L 24/00 3 1 0	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 L 24/04 2 0 0	

審査請求 有 請求項の数 1 〇 L 外国語出願 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-87065 (P2017-87065)
(22) 出願日 平成29年4月26日 (2017.4.26)
(62) 分割の表示 特願2014-535045 (P2014-535045)
の分割
原出願日 平成24年10月10日 (2012.10.10)
(31) 優先権主張番号 61/545,939
(32) 優先日 平成23年10月11日 (2011.10.11)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591013229
バクスター・インターナショナル・インコーポレイテッド
BAXTER INTERNATIONAL
L INCORPORATED
アメリカ合衆国 60015 イリノイ州
、ディアフィールド、ワン・バクスター・
パークウェイ (番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 止血組成物

(57) 【要約】

【課題】止血組成物を提供すること。

【解決手段】本発明は、止血組成物を開示し、この止血組成物は、a)止血に使用するのに適した微粒子形態での生体適合性ポリマーと、b)反応基を含む1つの親水性ポリマー構成要素とを含む。微粒子形態での生体適合性ポリマーと1つの親水性ポリマー構成要素との組み合わせは、改善された止血特性および改善された組織接着を有する組成物を提供する。これは、止血の誘導が失敗した(例えば、損なわれた止血を有する状態(例えば、ヘパリン化後)の)創傷処置に特に適している。本発明に従う組成物は、止血を改善する。さらに、本発明に従う組成物は、創傷に適用される場合、組織への強い接着を示す。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

本願明細書に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、止血組成物およびそのような組成物を作製するためのプロセスに関する。

【背景技術】

【0002】

生体適合性で生分解性の乾燥した安定な粒状材料を含む、乾燥した保存安定性形態での止血組成物は、例えば、特許文献1または特許文献2から公知である。これらの生成物は、止血の技術分野において、好結果に適用されてきた。Floseal（登録商標）は、トロンビン含有溶液中で膨潤して流動性ペーストを形成する粒状ゼラチンマトリックスからなる、強力で用途の広い止血剤の例である。

10

【0003】

そのような生成物はヒトに適用されなければならないので、最終生成物およびそれらの構成要素の品質、保存安定性および滅菌性について最も高い安全基準を提供することが必要である。他方、製造および取り扱いは、できるだけ都合よく効率的に行われるべきである。

【0004】

20

他方、以前の止血組成物は、損なわれた止血を有する状態（例えば、ヘパリン化後）において、止血を誘導することに失敗したことが見出されている。従って、改善された止血を有する材料および組成物を提供することが所望される。さらに、組成物が創傷に適用される場合、組織に適用された組成物の強い接着が必要とされる。創傷への適用後、適切な膨潤挙動を有する材料を提供することも所望される。

【0005】

そのような問題を克服すること、ならびに改善された接着特性を有する適切な止血組成物およびそのような止血組成物を作製する方法を提供することが本発明の目的である。組成物はまた、都合よく使用可能な態様で提供されるべきである。生成物は、好ましくは、「すぐに使用できる」止血組成物の都合のよい供給を可能にする生成物フォーマットで提供されるべきであり、それは、時間のかかる再構成ステップを含むことなく、損傷に直接適用され得る。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第98/008550号

【特許文献2】国際公開第2003/007845号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

40

従って、本発明は、止血組成物を提供し、この止血組成物は、

- a) 止血に使用するのに適した微粒子形態での生体適合性ポリマーと、
 - b) 反応基を含む1つの親水性ポリマー構成要素と
- を含む。

【0008】

微粒子形態での生体適合性ポリマーと1つの親水性ポリマー構成要素との組み合わせは、改善された止血特性および改善された組織接着を有する組成物を提供する。これは、止血の誘導が失敗した（例えば、損なわれた止血を有する状態（例えば、ヘパリン化後）の）創傷処置に特に適している。本発明に従う組成物は、止血を改善する。さらに、本発明に従う組成物は、創傷に適用される場合、組織への強い接着を示す。

50

【 0 0 0 9 】

出血している組織との接触の際、血液タンパク質との親水性ポリマー構成要素の架橋反応により、密封および止血特性を有するゲルの形成がもたらされる。架橋は、組織表面のタンパク質に対しても起こり、生体適合性ポリマー材料の性質に依存して、生体適合性ポリマー材料に対しても起こり得る。後者の反応は、創傷した組織表面に対する組成物材料の改善された接着に寄与する。

【 0 0 1 0 】

さらなる局面は、損傷を処置する方法に関し、上記方法は、止血組成物を損傷の部位に投与することを含む。

【 0 0 1 1 】

損傷の処置のためのキットも提供され、上記キットは、本明細書中に開示されるような止血組成物と、使用のための指示とを含む。

【 0 0 1 2 】

本発明はまた、組成物が医学的使用のために容易に手近にあることを可能にする都合のよい態様で、本発明に従う止血組成物を生成する方法に関する。本発明は、さらに、止血組成物を患者の身体における標的部位に送達する方法に関し、上記方法は、本発明のプロセスによって生成される止血組成物を標的部位に送達することを含む。別の局面に従って、本発明は、本発明に従うプロセスによって得られる完成した最終容器に関し、この容器は、本止血組成物を含む。本発明はまた、すぐに使用できる止血組成物を提供する方法に関し、上記方法は、本発明のプロセスによって生成される止血組成物を接触させることを含み、ならびに、本発明は、完成した最終容器と、組成物を適用するための他の手段とを含むキットに関する。本発明に従う組成物は、出血部位（外科手術出血部位、外傷性出血部位などが挙げられる）において止血を提供するために特に有用である。組成物の例示的な使用は、血管カテーテル法のために作られた血管への貫入の上の組織路（t r a c t）を密封することであり得る。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目 1)

- a) 止血に使用するのに適した微粒子形態での生体適合性ポリマーと、
 - b) 反応基を含む 1 つの親水性ポリマー構成要素と
- を含む、止血組成物。

(項目 2)

前記生体適合性ポリマーおよび前記親水性ポリマー構成要素は、固体マトリックス中に存在する、項目 1 に記載の止血組成物。

(項目 3)

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーは、タンパク質、多糖類、生物学的ポリマー、非生物学的ポリマー、ならびにそれらの誘導体および組み合わせを含む、請求項 1 または 2 に記載の止血組成物。

(項目 4)

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーは、ゼラチン、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、ならびにそれらの誘導体および組み合わせからなる群から選択されるタンパク質を含む、項目 1 ~ 3 のうちのいずれか一項に記載の止血組成物。

(項目 5)

止血に使用するのに適した前記生体適合性ポリマーは、架橋タンパク質、架橋多糖類、架橋生物学的ポリマー、架橋非生物学的ポリマー、またはそれらの混合物を含む、項目 1 ~ 4 のうちのいずれか一項に記載の止血組成物。

(項目 6)

前記親水性ポリマー構成要素は、ポリアルキレンオキシドポリマー、好ましくは P E G を含むポリマー、より好ましくは多求電子ポリアルキレンオキシドポリマー、特に多求電

10

20

30

40

50

子 PEG、例えば、ペンタエリトリールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラスクシンイミジルグルタレートである、項目 1 ~ 5 のうちのいずれか一項に記載の止血組成物。

(項目 7)

反応基を有する前記親水性ポリマー構成要素は、ポリエチレングリコール(PEG)、好ましくは、スクシンイミジルエステル(-CON(COCH₂)₂)、アルデヒド(-CHO)、およびイソシアネート(-N=C=O)から選択される 2 つまたは 2 つより多い反応基を含む PEG である、項目 1 ~ 6 のうちのいずれか一項に記載の止血組成物。

(項目 8)

前記生体適合性ポリマーは、架橋ゼラチンであり、前記親水性ポリマー構成要素は、ペンタエリトリールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラスクシンイミジルグルタレートである、項目 1 ~ 7 のうちのいずれか一項に記載の止血組成物。

10

(項目 9)

前記固体マトリックスは、コラーゲンである、項目 1 ~ 8 のうちのいずれか一項に記載の止血組成物。

(項目 10)

創傷、出血、損傷を受けた組織、および/または出血している組織からなる群から選択される損傷の処置のための、項目 1 ~ 9 のうちのいずれか一項に記載の止血組成物の使用。

(項目 11)

創傷、出血、損傷を受けた組織、および/または出血している組織からなる群から選択される損傷の処置の方法であって、該方法は、項目 1 ~ 9 のうちのいずれか一項に記載の止血組成物を損傷の部位に投与することを含む、方法。

20

(項目 12)

創傷、出血、損傷を受けた組織、および/または出血している組織からなる群から選択される損傷の処置のためのキットであって、該キットは、

a) 項目 1 ~ 9 のうちのいずれか一項に記載の止血組成物と、

b) 使用のための指示と

を含む、キット。

(項目 13)

項目 1 ~ 9 のうちのいずれか一項に記載の止血組成物を生成する方法であって、該方法は、止血に使用するのに適した生体適合性ポリマーおよび反応基を含む 1 つの親水性ポリマー構成要素を、該ポリマー構成要素の反応性が保持される条件下でマトリックス形成構成要素と混合するステップと、該組成物を乾燥させる、例えば、フリーズドライするステップとを含む、方法。

30

(項目 14)

前記生体適合性ポリマーは、前記マトリックス形成構成要素、特にコラーゲンを含む酸性溶液、および前記親水性ポリマー構成要素、特にペンタエリトリールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラスクシンイミジルグルタレートと混合される、項目 13 に記載の方法。

40

【発明を実施するための形態】

【0013】

発明の特定の実施形態の説明

本発明は、止血組成物における改善を提供する。本発明に従う止血組成物は、微粒子形態での生体適合性ポリマー(例えば、止血に使用するのに適した生体適合性ポリマー(「止血生体適合性ポリマー構成要素」または「止血ポリマー」))の顆粒(例えば、ゼラチン、フィブリン、キトサン、フィブロネクチン、コラーゲン、特にゼラチン)を含む。止血のためにこの生体適合性ポリマーに混合されるのは、反応基を含む 1 つの親水性ポリマー構成要素である。本発明に従って、ポリマー構成要素の反応基は、組成物が、臨床活動の場所に(例えば、創傷上に)もたらされるまで、それらの反応性を保持している。

50

【0014】

止血に使用するのに適した微粒子形態での生体適合性ポリマーは、次元的に等方性である形態または非等方性である形態を含み得る。例えば、本発明に従う生体適合性ポリマーは、顆粒または繊維であり得、不連続な構造で（例えば、粉末形態で）存在し得る。

【0015】

好ましい実施形態に従って、生体適合性ポリマーは、液体を吸収する。例えば、液体（例えば、水性の溶液または懸濁液（特に、バッファーまたは血液））との接触の際に、ポリマーは液体を吸収し、水和の程度に依存して、ある程度の膨潤を示す。材料は、好ましくは約200重量%～約2000重量%、特に約400重量%～約1300重量%の水または水性バッファーを吸収し、それは、例えば、約50%～約500%、通常、約50%～約250%の範囲におけるサブユニットの個々の粒子の直径または幅の名目上の増大に相当する。例えば、（乾燥）粒状粒子が、0.01mm～1.5mm、特に0.05mm～1mmの好ましいサイズ範囲を有する場合、完全に水和させられた組成物（例えば、創傷上への投与後、または水性バッファー溶液との接触後）は、0.05mm～3mm、特に0.25mm～1.5mmのサイズ範囲を有し得る。

10

【0016】

本発明の好ましい生体適合性ポリマーの平衡膨潤は、その意図される使用に依存して、一般に、例えば、400%～1300%、好ましくは500%～1100%の範囲に及び得る。そのような平衡膨潤は、例えば、架橋の程度を変化させることによって制御され得（架橋ポリマーについて）、そのことは、次に架橋条件（例えば、架橋方法のタイプ、架橋剤（crosslinking agent）の曝露の持続時間、架橋剤の濃度、架橋温度など）を変化させることによって達成される。異なる平衡膨潤値を有する材料は、異なる適用において、異なって機能する。例えば、肝臓ディポットモデルにおける出血を阻害する能力は、700%～950%の範囲における膨潤を有する架橋ゼラチン材料を用いて最も容易に達成された。大腿動脈プラグ（femoral artery plug）については、500%～600%の範囲の、より低い平衡膨潤値がより好結果であった。従って、架橋および平衡膨潤を制御する能力により、本発明の組成物が、多様な使用について最適化されることが可能になる。平衡膨潤の他に、材料の水和を、標的部位に送達する直前に制御することも重要である。水和および平衡膨潤は、もちろん、密接に関係している。0%の水和を有する材料は、非膨潤性である。100%の水和を有する材料は、その平衡含水量の状態である。0%と100%との間の水和は、最低量と最大量との間の膨潤に相当する。

20

30

【0017】

本発明の好ましい実施形態に従って、止血に使用するのに適した微粒子形態での生体適合性ポリマーおよび親水性ポリマー構成要素は、固体マトリックス中に存在する。

【0018】

本発明の止血に使用するのに適した微粒子形態での生体適合性ポリマーは、生物学的ポリマーおよび非生物学的ポリマーから形成され得る。適切な生物学的ポリマーは、タンパク質、多糖類、生物学的ポリマー、非生物学的ポリマー、ならびにそれらの誘導体および組み合わせを含み得る。適切なタンパク質としては、ゼラチン、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、ならびにそれらの誘導体および組み合わせが挙げられる。特に好ましいのは、ゼラチンまたは可溶性の非線維状コラーゲン、より好ましくはゼラチンを使用することであり、例示的なゼラチン製剤は、下に明記される。他の適切な生物学的ポリマーとしては、多糖類（例えば、グリコサミノグリカン、デンプン、セルロース、デキストラン、ヘミセルロース、キシラン、アガロース、アルギネート、およびキトサン）、ならびにそれらの誘導体および組み合わせが挙げられる。適切な非生物学的ポリマーは、2つの機構、すなわち（1）ポリマー骨格の破壊、または（2）水溶性をもたらす側鎖の分解のいずれかによって分解可能であるように選択される。止血に使用するのに適した例示的な非生物学的生体適合性ポリマーとしては、合成物質（例えば、ポリアクリレ

40

50

ート、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリエチレンイミン、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、およびポリオキシエチレン (polyoxyethylene)、ならびにそれらの誘導体および組み合わせが挙げられる。異なる種類のポリマーの組み合わせも可能である (例えば、タンパク質と多糖類、タンパク質と非生物学的ヒドロゲル形成ポリマーなど)。特に、親水性ポリマー構成要素が、(例えば、創傷環境における) 投与の際にアミノ基と反応する反応基を有する場合、好ましい止血ポリマーは、アミノ基を含む。

【0019】

「その誘導体」は、任意の化学的に修飾されたポリマー (例えば、架橋ポリマーなど) を含む。

10

【0020】

特に、親水性ポリマー構成要素が、(例えば、創傷環境における) 投与の際にアミノ基と反応する反応基を有する場合、好ましい止血ポリマーは、求核基 (例えば、アミノ基など) を含む。

【0021】

本発明の好ましい実施形態に従って、生体適合性ポリマーは、ゼラチン、コラーゲン、アルブミン、フィブリノゲン、フィブリン、および (上で規定されるような) それらの誘導体からなる群から選択され、特に好ましいポリマーは、ゼラチンまたはコラーゲンであり、特に好ましいのは、架橋ゼラチンである。

20

【0022】

本発明の好ましい実施形態に従って、止血に使用するのに適した生体適合性ポリマーは、架橋タンパク質、架橋多糖類、架橋生物学的ポリマー、架橋された非生物学的ポリマー、またはそれらの混合物を含む。

【0023】

非架橋ポリマーは、止血ポリマーの適切なヒドロゲルベースを再構成する (例えば、形成する) のに適した任意の態様で架橋され得る。例えば、ポリマー分子は、2つまたは2つより多いポリマー分子鎖に共有結合により結合している二官能性または多官能性架橋剤を用いて架橋され得る。例示的な二官能性架橋剤としては、アルデヒド、エポキシド、スクシンイミド、カルボジイミド、マレイミド、アジド、カーボネート、イソシアネート、ジビニルスルホン、アルコール、アミン、イミデート、無水物、ハロゲン化物、シラン、ジアゾアセテート、アジリジンなどが挙げられる。あるいは、架橋は、ポリマーにおける側鎖または部分を活性化する酸化剤および他の作用物質 (例えば、過ヨウ素酸塩) を用いることによって達成され得、その結果、それらは、他の側鎖または部分と反応して架橋結合を形成し得る。架橋のさらなる方法は、ポリマーを放射線 (例えば、 γ 線) に曝露して、ポリマー鎖を活性化して架橋反応を可能にすることを含む。脱水熱 (dehydrot hermal) 架橋方法も適切であり得る。ゼラチン分子を架橋するための好ましい方法が、下に記載される。

30

【0024】

生体適合性止血ポリマーは、創傷に適用されると、血流に対してバリアを形成し得る効果的なマトリックスを形成する。特に、止血ポリマーの膨潤特性は、止血ポリマーを出血および再出血プロセスに対する有効な機械的バリアにし得る。

40

【0025】

好ましい実施形態において、本発明に従う止血組成物は、粒状調製物として提供されるか、または使用される。好ましい実施形態に従って、止血に使用するのに適した生体適合性ポリマー顆粒は、架橋タンパク質、架橋多糖類、もしくは架橋された非生物学的ポリマー、またはそれらの混合物を含む。

【0026】

上で言及されるように、止血に使用するのに適した生体適合性ポリマーは、好ましくは粒状材料である。この粒状材料は、流体 (すなわち、希釈剤) に曝される場合、迅速に膨潤し得、この膨潤形態において、出血部位に適用され得る流動性ペーストに寄与すること

50

ができる。生体適合性ポリマー（例えば、ゼラチン）は、フィルムとして提供され得、このフィルムは、次に、粉にされて、粒状材料を形成し得る。この粒状材料に含まれる粒子のほとんど（例えば、90% w/wより多く）は、好ましくは100 μm ~ 1,000 μm、特に、50 μm ~ 700 μmの粒径を有する。

【0027】

好ましい実施形態に従って、止血に使用するのに適した微粒子形態での生体適合性ポリマーは、架橋ゼラチンである。乾燥架橋ゼラチン粉末は、薬学的に受容可能な希釈剤と接触させられる場合、迅速に再水和するように調製され得る。特に、ゼラチン粉末の形態でのゼラチン顆粒は、好ましくは、W098/08550AおよびW02003/007845Aに記載されるように、フラグメントまたはサブユニットとも称される比較的大きい粒子を含む。好ましい（メジアン）粒径は、10 μm ~ 1,000 μm、好ましくは50 μm ~ 700 μmの範囲であるが、この好ましい範囲の外の粒径は、多くの状況において使用を見出され得る。乾燥組成物はまた、水性の再水和する媒体（=希釈剤、再構成媒体または再水和媒体とも称される）に曝される場合、顕著な「平衡膨潤」を示す。好ましくは、膨潤は、400% ~ 1000%の範囲である。完全に水和し、従って、完全に膨潤させられた場合のゼラチンヒドロゲル粉末の重量からゼラチンヒドロゲル粉末の乾燥重量を引くことによって、「平衡膨潤」が決定され得る。次に、差異が、乾燥重量で割られ、100をかけられて、膨潤が測定される。乾燥重量は、実質的に全ての残留水分を除去するために十分な時間の間（例えば、120で2時間）、材料を高温に曝露した後に測定されるべきである。材料の水和平衡は、乾燥材料を、含水量が一定になるのに十分な時間の間、代表的に、室温で18時間 ~ 24時間の間、薬学的に受容可能な希釈剤（例えば、食塩水）中に浸漬することによって達成され得る。

【0028】

好ましい実施形態に従って、薬学的に受容可能な希釈剤は、好ましくは10 I.U. トロンピン/ml ~ 1000 I.U. トロンピン/ml、特に、250 I.U. トロンピン/ml ~ 700 I.U. トロンピン/mlのトロンピンをさらに含む。好ましくは、このすぐに使用できる形態における止血組成物は、10国際単位(I.U.) ~ 100,000国際単位(I.U.)のトロンピン、より好ましくは100 I.U. ~ 10,000 I.U.のトロンピン、特に、500 I.U. ~ 5,000 I.U.のトロンピンを含む。すぐに使用できる組成物中のトロンピン濃度は、好ましくは10 I.U. ~ 10,000 I.U.の範囲、より好ましくは50 I.U. ~ 5,000 I.U.の範囲、特に、100 I.U./ml ~ 1,000 I.U./mlの範囲である。希釈剤は、すぐに使用できる組成物において所望の最終濃度を達成する量で使用される。トロンピン調製物は、他の有用な構成要素（例えば、イオン、バッファー、賦形剤、安定剤など）を含み得る。

【0029】

トロンピン（または任意の他の凝固誘導剤、例えば、ベビの毒液、血小板アクチベータ、トロンピン受容体活性化ペプチド、およびフィブリノゲン沈殿剤）は、ヒトにおける使用に適した（すなわち薬学的に受容可能な）任意のトロンピン調製物に由来し得る。トロンピンの適切な供給源としては、ヒトまたはウシの血液、血漿または血清（有害な免疫反応が予測されない場合には、他の動物供給源のトロンピンも適用され得る）、および組換え起源のトロンピン（例えば、ヒト組換えトロンピン）が挙げられ、いくつかの適用について、自己ヒトトロンピンが好ましい場合がある。

【0030】

架橋ゼラチンを生成する例示的な方法は、以下の通りである。ゼラチンが得られ、水性溶液に懸濁されて、代表的に、1重量% ~ 70重量%、通常3重量% ~ 10重量%の固体含有量を有する非架橋ヒドロゲルを形成する。ゼラチンは、代表的に、グルタルアルデヒド（例えば、水性バッファー中0.01% w/w ~ 0.05% w/w、0 ~ 15で一晚）、過ヨウ素酸ナトリウム（例えば、0.05 M、0 ~ 15で48時間保持される）、もしくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（「EDC」）（例えば、0.5% w/w ~ 1.5% w/w、室温で一晩）のいずれかへの曝露に

10

20

30

40

50

よって、または約0.3メガラド～3メガラドの線もしくは電子ビーム放射線への曝露によって架橋される。あるいは、ゼラチン粒子は、1重量%～70重量%、通常、3重量%～10重量%の固体含有量で、アルコール、好ましくはメチルアルコール、またはエチルアルコールに懸濁され得、架橋剤、代表的に、グルタルアルデヒド（例えば、0.01% w/w～0.1% w/w、室温で一晩）への曝露によって架橋され得る。アルデヒドの場合、pHは、約6～約11、好ましくは7～10に保持されるべきである。グルタルアルデヒドを用いて架橋する場合、架橋は、シッフ塩基を介して形成され、シッフ塩基は、その後の還元によって、例えば、水素化ホウ素ナトリウムを用いた処理によって安定化され得る。架橋後、得られた顆粒は、水中で洗浄され得、必要に応じて、アルコール中ですがれ得、乾燥され得る。得られた乾燥粉末は、次に、本明細書中に記載されるように、最終容器中に提供され得る。

10

【0031】

好ましくは、生体適合性ポリマーは、本発明に従う止血組成物を生成するために、乾燥粒状形態で提供される。本発明に従う「生体適合性ポリマーの乾燥粒状調製物」は、例えば、WO98/08550Aから公知である。好ましくは、ポリマーは、生体適合性で生分解性の乾燥した安定な粒状材料である。

【0032】

本発明に従う乾燥ポリマーは、通常、10 μ m～1,000 μ mの粒径で提供される。通常、ポリマー粒子は、10 μ m～1000 μ m、特に50 μ m～700 μ mの平均粒子直径（メジアンサイズ）を有する（「平均粒子直径」は、レーザー回折法によって測定される場合のメジアンサイズであり、「メジアンサイズ」（または質量メジアン粒子直径）は、度数分布を半分に分ける粒子直径であり、所与の調製物の粒子の50%は、より大きい直径を有し、粒子の50%は、より小さい直径を有する）。より大きい粒子を適用することは、主に、医学的な必要性に依存し、より小さい平均粒子直径を有する粒子は、しばしば、生成プロセスにおいて取り扱うことがより難しい。乾燥ポリマーは、従って、粒状形態で提供される。粉末および粒状（または顆粒）という用語は、時々、材料の別個のクラスを区別するために使用されるが、粉末は、粒状材料の特別なサブクラスとして本明細書中で定義される。特に、粉末とは、より細かい粒度を有し、従って、流れる場合に凝集塊を形成する傾向がより高い粒状材料を指す。顆粒は、湿潤の場合を除いて、凝集塊を形成する傾向がない、より粗い粒状材料を含む。本願について、使用される粒子は、適切なコーティング技術によってコーティングされ得るものである。本発明に従うポリマー顆粒の粒径は、従って、特定のコーティング技術の必要性に迫られて、この技術に容易に適合され得、最適化され得る。

20

30

【0033】

本発明に従う止血組成物の親水性ポリマー構成要素（「反応性の親水性構成要素」または「親水性（ポリマー）架橋剤（cross linker）」とも称される）は、止血組成物が患者に（例えば、患者の創傷、または患者が止血活動を必要としている別の場所に）適用されると、その反応基と反応することができる親水性架橋剤である。従って、ポリマー構成要素の反応基が患者に適用される場合、反応性であることは、本発明にとって重要である。従って、創傷に適用されると反応すべきポリマー構成要素の反応基が、製造プロセス中に保持されるように、本発明に従う止血組成物を製造することが必要である。

40

【0034】

これは、種々の手法で行われ得る。例えば、通常のプロ水性ポリマー構成要素は、水との接触後に加水分解を受けやすい反応基を有する。従って、患者への止血組成物の投与前、特に製造中の水または水性液体との早すぎる接触は、防止されなければならない。しかし、製造中の親水性ポリマー構成要素の処理は、反応基の反応が阻害される条件における（例えば、低pHにおける）水性媒体中でも可能であり得る。親水性ポリマー構成要素が溶解させられ得る場合、溶解した親水性ポリマー構成要素は、生体ポリマーのマトリックスの上にスプレーされ得るか、またはプリントされ得る。乾燥形態（例えば、粉末）の親水性ポリマー構成要素を、止血に使用するのに適した乾燥形態の生体適合性ポリマーと混合

50

することも可能である。必要である場合、次に、止血に使用するのに適した生体適合性ポリマーに温度上昇が適用されて、散在させられた親水性ポリマー構成要素を溶解させ、止血組成物の永久的なコーティングを達成し得る。あるいは、これらの親水性ポリマー構成要素は、不活性有機溶媒（親水性ポリマー構成要素の反応基に関して不活性）の中に吸収され得、生体材料のマトリックスの上にもたらされ得る。そのような有機溶媒の例は、乾燥エタノール、乾燥アセトン、または乾燥ジクロロメタンである（それらは、例えば、親水性ポリマー構成要素（例えば、NHS - エステル置換PEG）について不活性である）。

【0035】

用語「反応基を含む1つの親水性ポリマー構成要素」とは、求核反応基を有する第2またはさらなる親水性ポリマー構成要素の存在が、本発明に従う止血組成物において除外されることを意味する。

10

【0036】

好ましい実施形態において、親水性ポリマー構成要素は、単一の親水性ポリマー構成要素であり、ポリアルキレンオキシドポリマー、好ましくはPEGを含むポリマーである。この反応性ポリマーの反応基は、好ましくは、求電子基である。

【0037】

反応性の親水性構成要素は、多求電子（multi-electrophilic）ポリアルキレンオキシドポリマー、例えば、多求電子PEGであり得る。反応性の親水性構成要素は、2つまたは2つより多い求電子基、好ましくは、スクシンイミジルエステル（ $-CON(COCH_2)_2$ ）、アルデヒド（ $-CHO$ ）、およびイソシアネート（ $-N=C=O$ ）から選択される2つまたは2つより多い反応基を含むPEGを含み得る（例えば、WO2008/016983 A（本明細書中でその全体が参考として援用される）に開示される構成要素、および商標Coséal（登録商標）の下での市販のものの構成要素のうちの一つ）。

20

【0038】

本発明に従う親水性ポリマー架橋剤の好ましい求電子基は、タンパク質のアミノ基、カルボキシ基、チオール基、およびヒドロキシ基、またはそれらの混合物に対して反応性のある基である。

【0039】

好ましいアミノ基特異的反応基は、NHS - エステル基、イミドエステル基、アルデヒド基、カルボジイミドの存在下でのカルボキシ基、イソシアネート、またはTHPP（ベータ-[トリス（ヒドロキシメチル）ホスフィノ]プロピオン酸）であり、特に好ましいのは、ペンタエリトリールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラスクシンイミジルグルタレート（=ペンタエリトリールテトラキス[1-1'-オキソ-5'-スクシンイミジルペンタノエート-2-ポリ-オキソエチレングリコール]エーテル（=MW 10,000を有するNHS-PEG）である。

30

【0040】

好ましいカルボキシ基特異的反応基は、カルボジイミドの存在下でのアミノ基である。

【0041】

好ましいチオール基特異的反応基は、マレイミドまたはハロアセチルである。

40

【0042】

好ましいヒドロキシ基特異的反応基は、イソシアネート基である。

【0043】

親水性架橋剤における反応基は、同一であり得る（ホモ官能性）か、または異なり得る（ヘテロ官能性）。親水性ポリマー構成要素は、2つの反応基（ホモ二官能性またはヘテロ二官能性）、またはそれより多くの反応基（ホモ/ヘテロ-三官能性またはそれより多く）を有し得る。

【0044】

特別な実施形態において、材料は、合成ポリマーであり、好ましくは、PEGを含む。

50

ポリマーは、PEGの誘導体であり得、架橋および組織への接着に適した活性側鎖基を含む。

【0045】

反応基によって、親水性で反応性のポリマーは、血液タンパク質、およびまた組織表面タンパク質を架橋する能力を有する。生体材料への架橋も可能である。

【0046】

多求電子ポリアルキレンオキシドは、2つまたは2つより多いスクシンイミジル基を含み得る。多求電子ポリアルキレンオキシドは、2つまたは2つより多いマレイミジル基を含み得る。

【0047】

好ましくは、多求電子ポリアルキレンオキシドは、ポリエチレングリコール、またはその誘導体である。

【0048】

最も好ましい実施形態において、親水性ポリマー構成要素は、ペンタエリトリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラスクシンイミジルグルタレート(=COH102、また、ペンタエリトリトールテトラキス[1-1'-オキソ-5'-スクシンイミジルペンタノエート-2-ポリ-オキソエチレングリコール]エーテル)である。

【0049】

親水性ポリマー構成要素は、親水性架橋剤である。好ましい実施形態に従って、この架橋剤は、架橋のために、2つより多くの反応基(「アーム」)を有し、例えば、架橋のために、反応基を有する3、4、5、6、7、8、またはそれより多くのアームを有する。例えば、NHS-PEG-NHSは、本発明に従う有効な親水性架橋剤である。しかし、いくつかの実施形態について、4-アームポリマー(例えば、4-アーム-p-NP-PEG)は、より好ましい場合があり、同じ原理的説明に基づいて、8-アームポリマー(例えば、8-アーム-NHS-PEG)は、多重反応性架橋が有益である実施形態について、より好ましい場合さえあり得る。さらに、本発明に従う親水性架橋剤は、ポリマー、すなわち、共有化学結合によって代表的に接続される繰り返し構造ユニットから構成される巨大分子(高分子)である。本発明に従う親水性ポリマー構成要素は、(本発明に従う止血組成物中で架橋剤として適切に役立つために)少なくとも1000Daの分子量を有するべきであり、好ましくは、本発明に従う架橋ポリマーは、少なくとも5000Daの分子量、特に、少なくとも8000Daの分子量を有する。

【0050】

いくつかの親水性架橋剤について、(例えば、投与部位における)塩基性反応条件の存在は、(例えば、投与部位におけるより速い架橋反応についての)官能性能のために好ましいか、または必要である。例えば、炭酸イオンまたは炭酸水素イオン(例えば、7.6またはそれより上のpH、好ましくは8.0またはそれより上のpH、特に8.3およびそれより上のpHを有するバッファーとして)は、本発明に従う止血組成物の改善された性能を可能にするため、または止血および/または創傷接着材料としての効率的な使用を可能にするために、投与部位にさらに提供され得る(例えば、バッファー溶液として、またはそのようなバッファーに浸されたファブリックもしくはパッドとして)。

【0051】

本発明に従う組成物における親水性ポリマー構成要素(それは、言及されるように、架橋剤として働く)の反応性は、組成物中で保持される。これは、架橋剤の反応基が止血組成物とまだ反応しておらず、水によって加水分解されていない(または、少なくとも、本組成物の止血機能性に否定的な結果を招く顕著な量ではない)ことを意味する。これは、架橋剤の反応基の、止血ポリマーとの反応または水との反応をもたらさない手法で、止血ポリマーを親水性架橋剤と組み合わせることによって達成され得る。通常、これは、水性条件(または湿潤)、特に、酸性条件の存在なしでの湿潤の省略を含む(架橋剤が、酸性条件下で反応性ではない場合)。これは、反応性止血材料の供給を可能にする。

【0052】

10

20

30

40

50

本発明の特に好ましい止血組成物に従って、生体適合性ポリマーは、架橋ゼラチンであり、親水性ポリマー構成要素は、ペンタエリトリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラスクシンイミジルグルタレートである。

【0053】

本発明に従う止血組成物における生体適合性ポリマー 対 親水性ポリマー構成要素の好ましい比は、0.1% w/w ~ 50% w/w、好ましくは5% w/w ~ 40% w/wである。

【0054】

本止血組成物が固体マトリックス中に提供される場合、固体マトリックスにおける(または固体マトリックスとしての)コラーゲンの使用が特に好ましい。止血組成物が固体形態で提供される実施形態の利点は、そのような固体形態が、機械的手段によって分離可能であり得ることである。このことは、例えば、外科手術中、投与直前または投与中に、使用場所において止血組成物の特定の寸法決め(dimensioning)を可能にする。

10

【0055】

本発明に従う「固体マトリックス」は、生体適合性ポリマーおよび親水性ポリマー構成要素と一緒に、本発明に従う組成物の固体形態を形成し、この固体形態は、強固な態様でその3次元形態を保持し得る。従って、固体マトリックスは、本発明に従う組成物の止血成分のための「マトリックス形成構成要素」としても働く。

【0056】

本発明に従う好ましい固体マトリックスは、液体(例えば、血液、バッファー、または反応性構成要素)がマトリックスに入ることを可能にする多孔性構造および/または繊維状ネットワークを提供する。本発明に従うこれらのマトリックスとしては、製織材料または不織材料が挙げられる。これらは、連続相を示し得るか、または不連続相で存在し得る(例えば、複数層)。好ましくは、本発明に従う固体マトリックスは、透過性マトリックスである。それは、一時的(例えば、生分解性)または永久的なマトリックスとして提供され得る。好ましい実施形態に従って、固体マトリックスは、求核(nucleophilic)基(例えば、アミノ基)を含む。

20

【0057】

本止血組成物は、好ましくは、凍結乾燥形態で提供される。凍結乾燥物(lyophilisate)として、運搬および保存特性は、顕著に改善され、それは、一定の冷却が保証され得ない場所における本発明の使用を可能にする。

30

【0058】

さらなる構成要素が、本発明に従う止血組成物中に存在し得る。好ましい実施形態に従って、本発明に従う止血組成物は、抗線維素溶解剤、プロコアグユラント、血小板アクチベータ、抗生物質、血管収縮薬、色素、成長因子、増殖因子、骨形成タンパク質、および鎮痛剤からなる群から選択される物質をさらに含み得る。

【0059】

別の局面に従って、本発明は、創傷、出血、損傷を受けた組織、出血している組織、および/または骨の欠陥からなる群から選択される損傷の処置のための、本発明に従う止血組成物の使用に関する。

40

【0060】

本発明は、創傷、出血、損傷を受けた組織、および/または出血している組織からなる群から選択される損傷の処置の方法にも関し、上記方法は、本発明に従う止血組成物を損傷の部位に投与することを含む。

【0061】

別の局面に従って、本発明は、創傷、出血、損傷を受けた組織、および/または出血している組織からなる群から選択される損傷の処置のためのキットを提供し、上記キットは、

a) 本発明に従う止血組成物と、

50

b) 使用のための指示と
を含む。

【0062】

本発明は、本発明に従う止血組成物を生成する方法にも関し、上記方法は、止血に使用するのに適した生体適合性ポリマーおよび反応基を含む1つの親水性ポリマー構成要素を、ポリマー構成要素の反応性が保持される結合剤と混合するステップ、好ましくはブレンドするステップと、上記組成物を乾燥させる、例えば、フリーズドライするステップとを含む。

【0063】

別の局面に従って、本発明は、本発明に従う止血組成物を患者の身体における標的部位に送達する方法も提供し、上記方法は、本発明に従うプロセスによって生成される止血組成物を標的部位に送達することを含む。特定の実施形態において、乾燥組成物はまた、標的部位に直接適用され得る（および必要である場合、必要に応じて、標的部位において薬学的に受容可能な希釈剤と接触させられる）が、湿潤にされた形態、特にヒドロゲル形態で止血組成物を得るために、標的部位に投与する前に乾燥止血組成物を薬学的に受容可能な希釈剤と接触させることが好ましい。

10

【0064】

本発明はまた、本発明に従うプロセスによって得られる完成した最終容器を指す。この完成した容器は、滅菌で保存安定性の売買可能な形態での、組み合わせられた構成要素を含む。最終容器は、薬学的に投与可能な化合物を収容（および保存）するのに適した任意の容器であり得る。

20

【0065】

本発明は、下の実施例において、それらに限定されることなくさらに記載される。

【実施例】

【0066】

実施例1：ウシコラーゲン懸濁液の調製

50gのスライスにしたウシ真皮を、500mlの2M NaOH溶液中に分散させ、25で約90分間攪拌した。真皮をふるい出し、流出H₂Oが約8.0のpHに到達するまで蒸留したH₂Oですすいだ。洗浄した真皮スライスをH₂O中に再懸濁し、HClを用いて、pHを約2.0に調整した。得られた懸濁液を約25で一晩攪拌し、コラーゲン溶液を得た。得られた溶液を5に冷却し、NaOHを用いてpHを中性に調整した。攪拌することなく溶液を18に保つことによって、コラーゲンの沈殿を一晩実施した。得られた沈殿したコラーゲンを濾過によって分離した。得られた材料のコラーゲン濃度を重量測定によって決定した。1%の水性コラーゲン懸濁液を調製したので、必要に応じて、グルタルアルデヒドとの化学的架橋を実施し得、5000ppmのグルタルアルデヒドを12で加える。得られた懸濁液を一晩攪拌した。得られた架橋コラーゲンを濾過し、H₂Oで洗浄した。得られた材料のコラーゲン濃度を、上に記載されるように、重量測定によって決定した。

30

【0067】

実施例2：ゆるいコラーゲンネットワーク中に埋め込まれている架橋ゼラチン粒子の止血性NHS-PEG含浸固体形態の調製。

40

【0068】

1.9mg/cm³のウシコラーゲン（実施例1に従って調製された）および19.8mg/cm³のNHS-PEG（COH102）を含む水性酸性溶液（pH3.0、CH₃COOH）中、69.1mg/cm³の架橋ゼラチン粒子（FlorsealTM、Baxter）を含む25.5mlの懸濁液を調製し、9x7cmのPET-トレーに満たし、凍結乾燥させた。固体コラーゲンマトリックス中にゼラチンおよびNHS-PEGを含む組成物を得た（「ケーキ」）。

【0069】

各「ケーキ」を、乾燥剤を含むサシェと一緒にガス不透過性ポーチの中に置き、ポーチ

50

を密封し、25 kGyで - 滅菌した。

【0070】

実施例3：インビボデータ

麻酔され、ヘパリン化されたブタ(1.5 x ACT)において、肝葉を、2つの垂直な鋭利な刃(各2cm幅)を含む道具で突き刺すことによって穴をあけた。従って、肝葉の十字形の穿孔を得た。実施例2に従う止血固体形態を含むポーチを開け、必要な量の材料を調製物から壊した。外科手術手袋を使って、出血している創傷に材料を詰めた。止血材料を含む創傷を、穿孔の両端から3分間、外科手術手袋を用いて加圧した。この処置によって激しい出血を止めた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 L	24/00	2 6 0
C 0 8 L	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/04	
C 0 8 L	89/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
C 0 8 L	71/02 (2006.01)	C 0 8 L	1/00	
A 6 1 K	47/42 (2017.01)	C 0 8 L	89/00	
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	C 0 8 L	71/02	
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	9/19 (2006.01)	A 6 1 K	47/36	
		A 6 1 K	47/10	
		A 6 1 K	9/19	

(71)出願人 501453189
 パクスター・ヘルス케어・ソシエテ・アノニム
 Baxter Healthcare SA
 スイス国 8152 グラットパーク (オブフィコン), サーガウアーシュトラッセ 130

(74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ハンス クリスティアン ヘドリヒ
 オーストリア国 アー - 1020 ウィーン, エンゲルトシュトラッセ 171/18

(72)発明者 ヨーリス ヘフینگホフ
 オーストリア国 アー - 1110 ウィーン, グーグルガッセ 8/2/38

Fターム(参考) 4C076 AA29 BB31 CC09 CC14 CC19 EE23A EE30A EE41A EE42A EE43A
 EE45A FF01 GG06
 4C081 AC04 BA16 BB01 BB04 CA181 CC04 CD011 CD111 CD121 CD151
 CD161 CD171 DA11 DB02 DC12 EA02 EA11 EA13
 4J002 AB00W AD00W AD01W AD02W AD03W CH02X GB00

【外国語明細書】
2017153975000001.pdf