

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6095675号  
(P6095675)

(45) 発行日 平成29年3月15日 (2017.3.15)

(24) 登録日 平成29年2月24日 (2017.2.24)

(51) Int. Cl. F I  
A 6 1 L 27/26 (2006.01) A 6 1 L 27/26

請求項の数 20 (全 23 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2014-539116 (P2014-539116)                  (86) (22) 出願日 平成24年10月29日 (2012.10.29)                  (65) 公表番号 特表2014-532481 (P2014-532481A)                  (43) 公表日 平成26年12月8日 (2014.12.8)                  (86) 国際出願番号 PCT/US2012/062437                  (87) 国際公開番号 W02013/063580                  (87) 国際公開日 平成25年5月2日 (2013.5.2)                  審査請求日 平成27年10月15日 (2015.10.15)                  (31) 優先権主張番号 61/553,032                  (32) 優先日 平成23年10月28日 (2011.10.28)                  (33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(73) 特許権者 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)</p>
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨止血のための非水性組成物、およびそれらを使用し、製造するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨止血剤として使用するための生体適合性組成物であって、前記組成物は、以下：  
 分子量 (Mw) が 9 8 0 0 Mw ~ 1 6 3 0 0 Mw の範囲内である第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー  
液体である 第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、および  
 ランダムアルキレンオキシドコポリマー  
 を含み、

前記生体適合性組成物は、非水性形態で存在する、生体適合性組成物。

10

【請求項 2】

前記第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーが、トリプロピレンブロックコポリマーである、請求項 1 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 3】

前記第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーの分子量 (Mw) が 9 8 0 0 Mw ~ 1 4 6 0 0 Mw の範囲内である、請求項 1 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 4】

前記第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーが、6 0 % ~ 8 0 % の範囲内の割合のポリエチレンオキシドを含む、請求項 1 に記載の生体適合性組

20

成物。

【請求項 5】

前記第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーが、20% ~ 40% の範囲内の割合のポリプロピレンオキsidを含む、請求項 1 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 6】

前記第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーが、202 個のエチレンオキsid単位と、56 個のプロピレンオキsid単位とを含む、請求項 1 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 7】

前記第 1 および第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の45 重量% ~ 80 重量% の範囲内で存在し、

前記ランダムアルキレンオキsidコポリマーは、前記組成物の20 重量% ~ 55 重量% の範囲内で存在する、請求項 1 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 8】

セラミック粒子をさらに含み、

前記第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の40 重量% ~ 80 重量% の範囲内で存在し、

前記ランダムアルキレンオキsidコポリマーは、前記組成物の20 重量% ~ 50 重量% の範囲内で存在し、

前記セラミック粒子は、前記組成物の5 重量% ~ 20 重量% の範囲内で存在する、請求項 1 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 9】

前記セラミック粒子は、Si 置換セラミック粒子およびSr 置換セラミック粒子からなる群から選択されるメンバーを含む、請求項 8 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 10】

前記セラミック粒子は、粒径が150 μm 未満である、請求項 8 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 11】

前記第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の40 重量% ~ 70 重量% の範囲内で存在し、

前記ランダムアルキレンオキsidコポリマーは、前記組成物の5 重量% ~ 40 重量% の範囲内で存在し、

前記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の5 重量% ~ 30 重量% の範囲内で存在する、請求項 1 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 12】

前記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、4 個のエチレンオキsid単位と、16 個のプロピレンオキsid単位とを含む、請求項 11 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 13】

セラミック粒子をさらに含み、

前記第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の44.4 重量% で存在し、

前記ランダムアルキレンオキsidコポリマーは、前記組成物の22.2 重量% で存在し、

前記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の22.2 重量% で存在し、

前記セラミック粒子は、前記組成物の11.2 重量% で存在する、請求項 1 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の 57.1 重量% で存在し、

前記ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、前記組成物の 14.3 重量% で存在し、

前記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の 28.6 重量% で存在する、請求項 1 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 15】

前記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、4 個のエチレンオキシド単位と、32 個のプロピレンオキシド単位とを含む、請求項 14 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 16】

前記第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の 50 重量% で存在し、

前記ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、前記組成物の 25 重量% で存在し、

前記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の 25 重量% で存在する、請求項 1 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 17】

前記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、4 個のエチレンオキシド単位と、32 個のプロピレンオキシド単位とを含む、請求項 16 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 18】

セラミック粒子をさらに含み、

前記ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の 50.7 重量% で存在し、

前記ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、前記組成物の 12.7 重量% で存在し、

前記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、前記組成物の 25.4 重量% で存在し、

前記セラミック粒子は、前記組成物の 11.2 重量% で存在する、請求項 1 に記載の生体適合性組成物。

【請求項 19】

患者を処置するための生体適合性組成物であって、

前記生体適合性組成物は、以下：

分子量 (Mw) が 9800 Mw ~ 16300 Mw の範囲内である第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー

液体である第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、および

ランダムアルキレンオキシドコポリマー

を含み、

前記生体適合性組成物は、非水性形態で存在し、かつ前記患者の骨に投与されることを特徴とする、生体適合性組成物。

【請求項 20】

患者の骨の処置に使用するための生体適合性組成物を製造する方法であって、前記方法は、

分子量 (Mw) が 9800 Mw ~ 16300 Mw の範囲内である第 1 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、液体である第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、およびランダムアルキレンオキシドコポリマーを含有する混合物を調製する工程と；

前記混合物を溶融させる工程と；

溶融した前記混合物を固化させる工程と；

10

20

30

40

50

固化した前記混合物を包装する工程とを包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

この出願は、2011年10月28日に提出された米国仮特許出願第61/553,032号(この内容は、参考として本明細書に援用される)の利益を主張する。

【0002】

本発明の実施形態は、一般的に、生体適合性材料に関し、さらに具体的には、生物医学用途で使用するための組成物、およびその製造方法に関する。

10

【背景技術】

【0003】

骨は、体の骨格の一部を形成する、血管に富む生きた臓器である。骨は、骨髄、骨内膜、骨膜、血管、上皮、神経、軟骨および石灰化した骨組織を含む、さまざまな種類の組織を含んでいてもよい。切断された骨または破壊された骨からの出血は、多くの術式で共通に起こる。手術中に骨から過剰に出血すると、術野での術者の視界が妨げられる場合があり、輸血が必要となることがあり、術後の合併症と関連することもある。

【0004】

軟組織では出血を制御するのに焼灼技術を用いるが、骨での出血を制御するには効果がない。したがって、骨での出血は、従来から、出血を減らすため、または止めるために、骨の穴を塞ぐように切断表面に塗りつけることができる骨ワックス、蜜蝋系製品を用いることによって処置されてきた。もっと最近では、Ostene(Ceremed Inc.)およびHemaSorb(Orthocon Inc.)を含む合成骨止血材料が提案されている。

20

【0005】

骨止血材料は、現時点で入手可能であり、この材料を必要とする患者に実際に利益を与えているが、骨止血のための改良された組成物を与える多くの進歩がいまだなされていくだろう。本発明の実施形態は、これらの未解決の需要の少なくとも一部の解決策を与える。

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

現時点で入手可能な骨止血製品に関連する問題または制限を少なくとも一部克服した、生物医学用途で使用するための生体適合性材料を提供することを目的とする。別の目的は、現時点で入手可能な骨止血製品の商業的に受け入れ可能な代替品となる生体適合性材料を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の実施形態は、骨止血剤組成物、およびその使用方法および製造方法を包含する。骨からの出血を制御し、抑制し、または予防するために、本明細書に開示する骨止血剤組成物を、患者の切断された骨または損傷した骨に投与することができる。骨止血で使用するための例示的な組成物としては、出血している骨表面または部位に塗布した後、血流を制御する望ましい効果を与えるように一時的に適所に留まり、その後、数日間の間処置領域から消えるか、または消散することによって、新しい骨が成長する空間を残すような合成ポリマー、再吸収可能なポリマー、または可溶性(例えば、水溶性)ポリマーが挙げられる。ある場合には、骨止血剤組成物は、ペーストまたはペーストに似た形態で与えられてもよい。ある場合には、骨止血剤組成物は、パン生地またはパン生地に似たような形態で与えられてもよい。ある実施形態によれば、骨止血剤組成物は、非常に粘性が高いペーストまたはパン生地に似た非水性形態で与えられてもよい。

40

【0008】

50

例示的な骨止血剤組成物としては、任意の止血性要素および生分解性要素の顆粒、フレーク、粉末、またはこれらの種々の組み合わせを挙げることができ、骨または骨組織のための成形材料 (molding compound) として与えられてもよい。例示的な骨止血剤組成物は、場合により、天然ポリマー要素、例えば、架橋したゼラチン粒子、キトサン粒子またはコラーゲン粒子を単独で、またはセラミック粒子 (例えば、ヒドロキシアパタイト、Si-ヒドロキシアパタイトまたはSr置換二相セラミックの粒子) と組み合わせ、ポリマー組成物またはブレンドに基づく成形可能な展性のある担体中に含まれていてもよい。

#### 【0009】

非ランダムコポリマー組成物およびランダムコポリマー組成物に基づく種々の処方物 (限定されないが、ポロキサマー407、疎水特性を有するPluronic (例えば、L-31、L61) およびPluriol V-10を含む) を、他のポリマー要素、例えば、種々の分子量のポリエチレングリコールとともに、骨止血剤または向上した止血特性および骨形成特性を有する骨止血剤のためのポリマー組成物またはブレンドの調製に使用することができる。向上した止血特性を有する骨止血剤組成物は、天然ポリマー要素、例えば、ゼラチンおよびその架橋した誘導体、キトサンまたはコラーゲン、例えば、架橋したゼラチン粒子、キトサン粒子またはコラーゲン粒子も充填材として含んでいてもよい。ある実施形態では、ナノサイズのヒドロキシアパタイト、ケイ素化 (siliconated) ヒドロキシアパタイト二相セラミック、Sr置換二相セラミックなどに基づく無機粒子を骨止血剤のための骨形成性充填材として使用する。

#### 【0010】

例示的な骨止血剤組成物は、展性のあるペーストとして与えられてもよい。例えば、実施形態は、骨に塗布するためのすぐに使える展性のある止血剤を包含する。例示的な骨止血剤組成物は、合成ポリマーマトリックスを、場合により、止血薬剤、抗生物質またはセラミック粒子もしくは粉末と合わせて含んでいてもよい。本明細書に開示する骨止血剤ペースト組成物は、骨止血のためにすぐに使える形態で与えられてもよく、あらかじめ温める、または練るといったいかなる準備も必要としない。例示的な骨止血剤組成物は、合理的に短い溶解時間を示す。本明細書に開示する例示的な骨止血剤組成物は、練る際、あるいは出血しているか、損傷しているか、または他の様式で危険にさらされている骨の部位に塗布する際に取扱い特性が変わらないように処方することができる。

#### 【0011】

本発明の実施形態は、塗布したときに骨の出血を止めるか、または抑制し、灌注に耐え、安定な止血を達成するのに十分な期間、適所に留まる骨止血剤組成物を包含する。例示的な骨止血剤組成物は、制御された正確な塗布を与え、処置部位に一致するように処方される。ある実施形態では、骨止血剤組成物は、パッケージから出して直接すぐに使用してもよく、患者の骨に塗布する前に温めたり練ったりする必要はない。ある場合には、本明細書に開示する骨止血剤組成物は、30日以内に患者の体内に吸収される。例示的な骨止血剤組成物は、正常な骨治癒を可能にし、骨の再生を促進することができる。ある場合には、骨止血剤組成物は、血腫の生成を減らすことができる。その上、例示的な骨止血剤を、手術部位の炎症を減らすために使用可能な抗炎症薬を含む薬物適用の担体として使用することができる。本発明の実施形態は、骨止血のために優れた取扱い特性を有するポリマー処方物を提供する。

#### 【0012】

一態様では、本発明の実施形態は、骨止血剤として使用するための生体適合性組成物を包含する。例示的な組成物は、本明細書に開示する任意の組成物を含む。例えば、骨止血剤組成物は、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーを含んでいてもよい。ある場合には、このようなブロックコポリマーは、分子量 (Mw) が約9800 Mw ~ 約16300 Mwの範囲内であってもよい。本発明の実施形態は、個体または患者を処置する方法も包含し、例えば、骨からの出血を抑制または制御する目的のために本明細書に開示する生体適合性組成物を患者の骨に投与することを含んでいてもよい。その

10

20

30

40

50

上、本発明の実施形態は、個体または患者の骨を処置するためのキットを包含する。ある場合には、キットは、本明細書に開示する生体適合性組成物と、使用のための指示書とを含んでいてもよい。

【 0 0 1 3 】

別の態様では、本発明の実施形態は、骨止血剤として使用するための組成物、およびその製造方法を包含する。ある場合には、生体適合性骨止血剤組成物は、水溶液として提供されてもよい。ある場合には、生体適合性骨止血剤組成物は、非水性溶液として提供されてもよい。例示的な生体適合性骨止血剤組成物は、水を含んでいてもよく、その結果、この組成物は水和されるか、または水性組成物として存在する。ある場合には、組成物は、分子量 (Mw) が約 9800 Mw ~ 約 16300 Mw の範囲内にあるポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーを含む。ある場合には、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、トリブロックコポリマーである。ある場合には、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、分子量 (Mw) が約 9800 Mw ~ 約 14600 Mw の範囲内にある。ある場合には、ブロックコポリマーは、約 60% ~ 約 80% の範囲内の割合のポリエチレンオキsidを含む。ある場合には、ブロックコポリマーは、約 20% ~ 約 40% の範囲内の割合のポリプロピレンオキsidを含む。ある場合には、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、202個のエチレンオキsid単位と、56個のプロピレンオキsid単位とを含む。ある場合には、組成物は、水を含み、水和されている。ある場合には、水は、組成物中に、組成物の約 20重量% ~ 約 45重量% の範囲内で存在し、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、組成物中に、組成物の約 20重量% ~ 約 80重量% の範囲内で存在する。ある実施形態によれば、組成物は、天然ポリマー、例えば、ゼラチン、キトサンまたはコラーゲンを含んでいてもよい。例えば、組成物は、天然ポリマー粒子、例えば、ゼラチン粒子、キトサン粒子またはコラーゲン粒子を含んでいてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、水と、架橋したゼラチン粒子とを含んでいてもよく、水は、組成物の約 44.4重量% で存在し、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、組成物の約 33.3重量% で存在し、架橋したゼラチン粒子は、組成物の約 22.2重量% で存在する。ある場合には、生体適合性組成物は、水と、架橋したゼラチン粒子とを含んでいてもよく、水は、組成物の約 20重量% ~ 約 50重量% の範囲内で存在し、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、組成物の約 20重量% ~ 約 40重量% の範囲内で存在し、架橋したゼラチン粒子は、組成物の約 20重量% ~ 約 40重量% の範囲内で存在する。ある場合には、生体適合性組成物は、エチレングリコールポリマーと、オキサゾリンポリマーとを含んでいてもよい。例えば、オキサゾリンポリマーは、組成物の約 2重量% ~ 約 10重量% の範囲内で存在していてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、水、エチレングリコールポリマー、オキサゾリンポリマーおよび架橋したゼラチン粒子または他の天然ポリマー粒子を含んでいてもよい。例えば、水は、組成物の約 24.4重量% で存在していてもよく、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、組成物の約 26.7重量% で存在していてもよく、エチレングリコールポリマーは、組成物の約 13.3重量% で存在していてもよく、オキサゾリンポリマーは、組成物の約 2.7重量% で存在していてもよく、架橋したゼラチン粒子は、組成物の約 33.3重量% で存在していてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、エチレングリコールポリマー、ランダムアルキレンオキsidコポリマーおよびオキサゾリンポリマーを含んでいてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、水、エチレングリコールポリマー、ランダムアルキレンオキsidコポリマー、オキサゾリンポリマーおよび架橋したゼラチン粒子または他の天然ポリマー粒子、例えば、キトサンまたはコラーゲン粒子を含んでいてもよい。例えば、水は、組成物の約 27重量% で存在していてもよく、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、組成物の約 20重量% で存在していてもよく、エチレングリコールポリマーは、組成物の約 10重量% で存在していてもよく、ランダムアルキレンオキsidコポリマーは、組成物の約 5重量% で存在していてもよく、オキサゾリンポリマーは、組成物の約 3重

10

20

30

40

50

量%で存在していてもよく、架橋したゼラチンまたは他の天然ポリマー粒子は、組成物の約35重量%で存在していてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、エチレングリコールポリマー、ランダムアルキレンオキシドコポリマー、オキサゾリンポリマーおよびセラミック粒子を含んでいてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、水、エチレングリコールポリマー、ランダムアルキレンオキシドコポリマー、オキサゾリンポリマー、架橋したゼラチンまたは他の天然ポリマー粒子およびセラミック粒子を含んでいてもよい。例えば、水は、組成物の約27重量%で存在していてもよく、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、組成物の約20重量%で存在していてもよく、エチレングリコールポリマーは、組成物の約10重量%で存在していてもよく、ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、組成物の約5重量%で存在していてもよく、オキサゾリンポリマーは、組成物の約3重量%で存在していてもよく、架橋したゼラチン粒子または他の天然ポリマー要素は、組成物の約30重量%で存在していてもよく、セラミック粒子は、組成物の約5重量%で存在していてもよい。ある場合には、セラミック粒子は、Si置換ヒドロキシアパタイト粒子を含んでいてもよい。ある場合には、セラミック粒子は、Sr置換ヒドロキシアパタイト粒子またはSr置換二相セラミック粒子を含んでいてもよい。ある場合には、セラミック粒子は、粒径が約150 $\mu$ m未満のSi置換ヒドロキシアパタイト粒子を含む。ある場合には、組成物のランダムアルキレンオキシドコポリマーは、エチレンオキシドとプロピレンオキシドの比率が約1:1である。

#### 【0014】

さらに別の態様では、本発明の実施形態は、骨止血剤として使用するための組成物およびその製造方法を包含する。例示的な生体適合性骨止血剤組成物は、水をほとんど含まなくてもよく、またはまったく含まなくてもよく、したがって、無水組成物、水和していない組成物、または非水性組成物として存在していてもよい。ある場合には、組成物は、分子量(Mw)が約9800Mw~約16300Mwの範囲内にあるポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーを含む。ある場合には、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、トリブロックコポリマーである。ある場合には、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、分子量(Mw)が約9800Mw~約14600Mwの範囲内である。ある場合には、ブロックコポリマーは、約60%~約80%の範囲内の割合のポリエチレンオキシドを含む。ある場合には、ブロックコポリマーは、約20%~約40%の範囲内の割合のポリプロピレンオキシドを含む。ある場合には、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、202個のエチレンオキシド単位と、56個のプロピレンオキシド単位とを含む。ある場合には、組成物は、ランダムアルキレンオキシドコポリマーを含んでいてもよい。例えば、組成物は、組成物の約57.1重量%で存在するポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、組成物の約42.9重量%で存在するランダムアルキレンオキシドコポリマーとを含んでいてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、ランダムアルキレンオキシドコポリマーを含み、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、組成物の約45重量%~約80重量%の範囲内で存在し、ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、組成物の約20%~約55重量%の範囲内で存在する。ある場合には、生体適合性組成物は、ランダムアルキレンオキシドコポリマーおよびセラミック粒子を含む。例えば、生体適合性組成物は、組成物の約44.4重量%で存在するポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、組成物の約44.4重量%で存在するランダムアルキレンオキシドコポリマーと、組成物の約11.2重量%で存在するセラミック粒子とを含んでいてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、組成物の40重量%~約80重量%の範囲内で存在するポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、組成物の約20重量%~約50重量%の範囲内で存在するランダムアルキレンオキシドコポリマーと、組成物の約5重量%~約20重量%の範囲内で存在するセラミック粒子とを含んでいてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、ランダムアルキレンオキシドコポリマーおよび第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーを含んでいてもよい。例えば、生体適合性組成

10

20

30

40

50

物は、組成物の約50重量%で存在するポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、組成物の約25重量%で存在するランダムアルキレンオキシドコポリマーと、組成物の約25重量%で存在する第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーとを含んでいてもよい。関連して、生体適合性組成物は、組成物の40重量%~約70重量%の範囲内で存在するポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、組成物の約5重量%~約40重量%の範囲内で存在するランダムアルキレンオキシドコポリマーと、組成物の約5重量%~約30重量%の範囲内で存在する第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーとを含んでいてもよい。ある場合には、第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、4個のエチレンオキシド単位と、16個のプロピレンオキシド単位とを含んでいてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、ランダムアルキレンオキシドコポリマーと、第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、セラミック粒子とを含んでいてもよい。例えば、生体適合性組成物は、組成物の約44.4重量%で存在するポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、組成物の約22.2重量%で存在するランダムアルキレンオキシドコポリマーと、組成物の約22.2重量%で存在する第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、組成物の約11.2重量%で存在するセラミック粒子とを含んでいてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、組成物の約57.1重量%で存在するポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、組成物の約14.3重量%で存在するランダムアルキレンオキシドコポリマーと、組成物の約28.6重量%で存在する第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーとを含んでいてもよい。第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、4個のエチレンオキシド単位と、32個のプロピレンオキシド単位とを含んでいてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、組成物の約50重量%で存在するポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、組成物の約25重量%で存在するランダムアルキレンオキシドコポリマーと、組成物の約25重量%で存在する第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーとを含んでいてもよい。第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、4個のエチレンオキシド単位と、32個のプロピレンオキシド単位とを含んでいてもよい。ある場合には、生体適合性組成物は、ランダムアルキレンオキシドコポリマーと、第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、セラミック粒子とを含んでいてもよい。例えば、生体適合性組成物は、組成物の約50.7重量%で存在するポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、組成物の約12.7重量%で存在するランダムアルキレンオキシドコポリマーと、組成物の約25.4重量%で存在する第2のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーと、組成物の約11.2重量%で存在するセラミック粒子とを含んでいてもよい。ある場合には、セラミック粒子は、Si置換ヒドロキシアパタイト粒子を含んでいてもよい。ある場合には、セラミック粒子は、粒径が約150 $\mu$ m未満のSi置換ヒドロキシアパタイト粒子を含んでいてもよい。ある場合には、セラミック粒子は、Sr置換二相セラミック粒子を含んでいてもよい。

#### 【0015】

別の態様では、本発明の実施形態は、本明細書に開示する生体適合性組成物を患者の骨に投与することを含む、患者を処置する方法を包含する。関連して、本発明の実施形態は、患者の骨を処置するためのキットを包含する。例示的なキットは、本明細書に開示する生体適合性組成物と、患者の骨を処置するためにこの組成物を用いるための指示書とを含んでいてもよい。

#### 【0016】

別の態様では、本発明の実施形態は、本明細書に開示する水性または水和した生体適合性組成物を製造する方法を包含する。例えば、この方法は、水と、1つ以上のポリマー(分子量(Mw)が約9800Mw~約16300Mwの範囲内であるポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーを含んでいてもよい)とを合わせ、均質なペ

10

20

30

40

50

ペーストを得ることを含んでいてもよい。方法は、天然ポリマー要素、例えば、ゼラチン、キトサン、またはコラーゲンをペーストと合わせることも含んでいてもよい。関連して、方法は、セラミック粒子をペーストと合わせることも含んでいてもよい。要素をさらに混合し、均質な生成物を得ることができる。

【0017】

さらに別の態様では、本発明の実施形態は、本明細書に開示する非水性生体適合性組成物を製造する方法を包含する。例えば、方法は、1つ以上のポリマー（分子量（Mw）が約9800Mw～約16300Mwの範囲内であるポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーを含んでいてもよい）を、場合によりセラミックおよび/または天然ポリマー粒子と合わせ、均質な材料を得ることを含んでいてもよい。さらに、方法は、合わせた材料を融点より高い温度まで加熱するか、または、他の方法で組成物を溶融状態にすることを含んでいてもよい。方法は、溶融した材料から気泡を逃がすことと、溶融した材料を固化させることも含んでいてもよい。材料のさらなる混合および均質化を行ってもよい。

10

【0018】

この特許で使用する「発明（invention）」、「本発明（the invention）」、「この発明（this invention）」および「本発明（the present invention）」といった用語は、この特許および以下の特許請求の範囲のすべての主題を広く指すことを意図している。これらの用語を含む記述は、本明細書に記載する主題または以下の特許請求の範囲の意味または範囲に限定すると理解されるべきではない。この特許によって包含される本発明の実施形態は、この概要ではなく、以下の特許請求の範囲によって定義される。この概要は、本発明の種々の態様の高レベルでの概説であり、以下の詳細な記載の章にさらに記載される概念のいくつかを紹介する。この概要は、特許請求の範囲に記載された主題の鍵となる特徴または本質的な特徴を特定することを意図したものではなく、個々に、特許請求の範囲に記載された主題の範囲を決定するために使用することを意図したものではない。主題は、この特許の明細書全体の適切な部分、任意の図面またはすべての図面と、それぞれの特許請求の範囲を参照することによって理解されるはずである。

20

【0019】

実例となる本発明の実施形態を、以下の図面を参照しつつ以下に詳細に記載する。

30

例えば、本発明は、以下の項目を提供する：

(項目1)

骨止血剤として使用するための生体適合性組成物であって、上記組成物は、分子量（Mw）が約9800Mw～約16300Mwの範囲内であるポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーを含み、

上記生体適合性組成物は、非水性形態で存在する、生体適合性組成物。

(項目2)

上記ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーが、トリブロックコポリマーである、項目1に記載の生体適合性組成物。

(項目3)

上記ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーが、分子量（Mw）が約9800Mw～約14600Mwの範囲内である、項目1に記載の生体適合性組成物。

40

(項目4)

上記ブロックコポリマーが、約60%～約80%の範囲内の割合のポリエチレンオキシドを含む、項目1に記載の生体適合性組成物。

(項目5)

上記ブロックコポリマーが、約20%～約40%の範囲内の割合のポリプロピレンオキシドを含む、項目1に記載の生体適合性組成物。

(項目6)

50

上記ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーが、202個のエチレンオキシド単位と、56個のプロピレンオキシド単位とを含む、項目1に記載の生体適合性組成物。

(項目7)

ランダムアルキレンオキシドコポリマーをさらに含み、

上記ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約45重量% ~ 約80重量%の範囲内で存在し、

上記ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、上記組成物の約20重量% ~ 約55重量%の範囲内で存在する、項目1に記載の生体適合性組成物。

(項目8)

ランダムアルキレンオキシドコポリマーおよびセラミック粒子をさらに含み、

上記ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約40重量% ~ 約80重量%の範囲内で存在し、

上記ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、上記組成物の約20重量% ~ 約50重量%の範囲内で存在し、

上記セラミック粒子は、上記組成物の約5重量% ~ 約20重量%の範囲内で存在する、項目1に記載の生体適合性組成物。

(項目9)

上記セラミック粒子は、Si置換セラミック粒子およびSr置換セラミック粒子からなる群から選択されるメンバーを含む、項目8に記載の生体適合性組成物。

(項目10)

上記セラミック粒子は、粒径が約150 μm未満である、項目8に記載の生体適合性組成物。

(項目11)

ランダムアルキレンオキシドコポリマーおよび第2のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーをさらに含み、

上記ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約40重量% ~ 約70重量%の範囲内で存在し、

上記ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、上記組成物の約5重量% ~ 約40重量%の範囲内で存在し、

上記第2のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約5重量% ~ 約30重量%の範囲内で存在する、項目1に記載の生体適合性組成物。

(項目12)

上記第2のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、4個のエチレンオキシド単位と、16個のプロピレンオキシド単位とを含む、項目11に記載の生体適合性組成物。

(項目13)

ランダムアルキレンオキシドコポリマー、第2のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーおよびセラミック粒子をさらに含み、

上記ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約44.4重量%で存在し、

上記ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、上記組成物の約22.2重量%で存在し、

上記第2のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約22.2重量%で存在し、

上記セラミック粒子は、上記組成物の約11.2重量%で存在する、項目1に記載の生体適合性組成物。

(項目14)

ランダムアルキレンオキシドコポリマーおよび第2のポリオキシエチレン - ポリオキシ

10

20

30

40

50

プロピレンブロックコポリマーをさらに含み、

上記ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約 57.1 重量%で存在し、

上記ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、上記組成物の約 14.3 重量%で存在し、

上記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約 28.6 重量%で存在する、項目 1 に記載の生体適合性組成物。

(項目 15)

上記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、4 個のエチレンオキシド単位と、32 個のプロピレンオキシド単位とを含む、項目 14 に記載の生体適合性組成物。

(項目 16)

ランダムアルキレンオキシドコポリマーおよび第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーをさらに含み、

上記ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約 50 重量%で存在し、

上記ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、上記組成物の約 25 重量%で存在し、

上記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約 25 重量%で存在する、項目 1 に記載の生体適合性組成物。

(項目 17)

上記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、4 個のエチレンオキシド単位と、32 個のプロピレンオキシド単位とを含む、項目 16 に記載の生体適合性組成物。

(項目 18)

ランダムアルキレンオキシドコポリマー、第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーおよびセラミック粒子をさらに含み、

上記ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約 50.7 重量%で存在し、

上記ランダムアルキレンオキシドコポリマーは、上記組成物の約 12.7 重量%で存在し、

上記第 2 のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーは、上記組成物の約 25.4 重量%で存在し、

上記セラミック粒子は、上記組成物の約 11.2 重量%で存在する、項目 1 に記載の生体適合性組成物。

(項目 19)

患者を処置する方法であって、上記方法は、生体適合性組成物を上記患者の骨に投与する工程を包含し、

上記生体適合性組成物は、分子量 (Mw) が約 9800 Mw ~ 約 16300 Mw の範囲内であるポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーを含み、

上記生体適合性組成物は、非水性形態で存在する、方法。

(項目 20)

患者の骨の処置に使用するための生体適合性組成物を製造する方法であって、上記方法は、

分子量 (Mw) が約 9800 Mw ~ 約 16300 Mw の範囲内であるポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーを含有する混合物を調製する工程と；

上記混合物を溶融させる工程と；

溶融した上記混合物を固化させる工程と；

固化した上記混合物を包装する工程とを包含する、方法。

**【図面の簡単な説明】**

**【0020】**

10

20

30

40

50

【図 1】図 1 は、本発明の実施形態の水性骨止血剤組成物を示す。

【図 2】図 2 は、本発明の実施形態の非水性骨止血剤組成物を示す。

【図 3】図 3 は、本発明の実施形態の非水性骨止血剤組成物を示す。

【図 4】図 4 は、本発明の実施形態の非水性骨止血剤組成物の使用を示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明の実施形態は、骨止血に使用するための生体適合性組成物を包含する。ある場合には、骨止血剤組成物は、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、天然ポリマー、セラミック粒子、エチレングリコールポリマー、オキサゾリンポリマー、およびこれらの種々の組み合わせまたはブレンドを含んでいてもよい。場合により、骨止血剤組成物は、水性組成物または非水性組成物として処方されてもよい。

10

【0022】

本明細書全体で使用する多くの用語の定義を以下に与える。

【0023】

本明細書で使用する「生体適合性材料」という用語は、生きている組織を脅かさず、妨害せず、または悪影響を与えない材料を包含する。

【0024】

本明細書で使用する「再吸収可能なポリマーマトリックス」という用語は、体内から徐々に溶解し、消失することが可能なポリマー組成物を包含する。

【0025】

本明細書で使用する「コポリマー」という用語（ヘテロポリマーとしても知られる）は、2種類以上のモノマー種から誘導されるポリマーを包含する。これは、たった1種類のモノマーを使用するホモポリマーとは対照的である。

20

【0026】

本明細書で使用する「非ランダム」という用語は、セグメント化された特定のパターンを有するコモノマーの分子内鎖分布を包含する。非ランダムは、ブロックコポリマーに固有の構造的特徴である。

【0027】

本明細書で使用する「ポロキサマー (poloxamer)」という用語は、ポリオキシエチレン（ポリ（エチレンオキシド））の2個の親水性鎖によって挟まれたポリオキシプロピレン（ポリ（プロピレンオキシド））の中央の疎水性鎖で構成される非イオン性トリブロックコポリマーを包含する。ある場合には、ポロキサマーは、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン (POE - POP) ブロックコポリマーと呼ばれてもよい。

30

【0028】

本明細書で使用する「数平均分子量」という用語は、以下：

【0029】

【数 1】

$$M_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

40

のように計算され、式中、 $N_i$  は、分子量  $M_i$  の分子の数である。

【0030】

「骨止血」という用語は、骨での出血を抑制し、予防するか、または他の方法で調整または制御するプロセスを指す。関連して、「骨止血剤」という用語は、骨止血を達成するか、または促進するという意図した目的のために骨に塗布または投与可能な組成物を包含する。

【0031】

矛盾することが明確に示されていない限り、本明細書に記載するそれぞれの態様または実施形態を、任意の他の1つ以上の態様または1つ以上の実施形態と合わせてもよい。特に、好ましいか、または有利であると示されている任意の特徴を、好ましいか、または有

50

利であると示されている任意の他の1つ以上の特徴と合わせてもよい。

【0032】

本明細書で記載する生体適合性材料は、治療での使用に適している。このような治療としては、限定されないが、医薬、歯科および外科手術が挙げられる。さらに具体的な用途としては、薬物適用のための止血薬剤または担体としてのポリマー組成物の使用が挙げられる。

【0033】

例示的な生体適合性材料では、再吸収可能なポリマーマトリックスは、連続相を与えてもよく、添加剤または粒子は、非連続的な分散相を与えてもよい。

【0034】

(主要な非ランダムコポリマー要素)

本発明の実施形態は、1つ以上の主要な非ランダムコポリマー要素を含む組成物を包含する。例えば、骨止血剤組成物は、ポリ(アルキレンオキシド)またはその誘導体の少なくとも1つの非ランダムコポリマーを含んでいてもよい。ポリ(アルキレンオキシド)の非ランダムコポリマーは、直鎖であってもよく、または分岐していてもよい。例示的なポリ(アルキレンオキシド)としては、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン(POE-POP)ブロックコポリマーまたはポロキサマーを挙げることができ、分子式 $(EO)_x(PO)_y(EO)_x$ を有するポリ(エチレンオキシド)(EO)単位およびポリ(プロピレンオキシド)(PO)単位を含んでいてもよい。多くは、非ランダムコポリマーは、少なくとも2種類のポリ(アルキレンオキシド)を含んでいてもよい。ある実施形態では、ポリ(アルキレンオキシド)の非ランダムコポリマーは、数平均分子量が約9,840~約14,600 g/molの範囲内である。ある実施形態では、ポリ(アルキレンオキシド)の非ランダムコポリマーは、数平均分子量が約6,500~約16,300 g/molの範囲内である。関連して、ある場合には、分子量は、末端基分析手法に基づいて決定されてもよい。ポリ(アルキレンオキシド)の数平均分子量は、特定の取扱い特性、例えば、望ましい変形力または作業自由度(working window)を骨止血剤組成物に与えるように選択されてもよい。本明細書の他の部分でさらに記載されるように、非ランダムコポリマーは、例えば、骨止血剤組成物の他の要素と組み合わせ、血液のウィッキングおよび凝固を促進するように機能させることができる。

【0035】

ある実施形態では、ポロキサマーのポリオキシプロピレンコアは、平均分子量が約3200~約4100 g/molの範囲内である。関連して、ポロキサマーは、56単位(例えば、3248 g/mol)または70単位(例えば、4060 g/mol)のポリオキシプロピレンコアを含んでいてもよい。ある実施形態では、ポロキサマーは、ポリオキシエチレン含有量が約25%~約30%である。ある実施形態では、骨止血剤組成物は、式 $(EO)_{101}(PO)_{56}(EO)_{101}$ の市販ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレントリブロックコポリマーであるポロキサマー407(Pluronic F127)を含んでいてもよい。ある実施形態では、骨止血剤組成物は、式 $(EO)_{106}(PO)_{70}(EO)_{106}$ 、または例えば $(EO)_{106}(PO)_{69}(EO)_{106}$ のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレントリブロックコポリマーを含んでいてもよい。式 $(EO)_x(PO)_y(EO)_x$ 中のxおよびyの値に依存して、ポロキサマーの分子量および/またはPOの割合はさまざまであってもよい。ポロキサマー407を含有する骨止血剤組成物は、優れた取扱い特性を有することが観察されている。

【0036】

例示的な組成物は、例えば、ワックス形態と比較して、固体形態で存在するポロキサマーが組み込まれていてもよい。ある場合には、ポロキサマーは、約20%~約40%の割合のPOを含んでいてもよい。ある場合には、ポロキサマー中のPOの割合は、約30%であってもよい。POブロックまたはポリオキシプロピレンコアの量または割合を調整することによって、組成物の溶解度を制御または調整することもできるだろう。例えば、相対的に高いPO濃度または量を有するポロキサマーを使用すると、PO濃度または量が低

10

20

30

40

50

いポロキサマーと比較して、比較的低い速度で体内に溶解する骨止血剤組成物が提供されるだろう。しかし、ポロキサマー中のPOの量が過剰に高いと、得られる骨止血剤組成物は、非常に疎水性になる場合があり、望ましい治療効果または処置効果を与えるのに十分なほど迅速に溶解しないことがある。使用可能な他のポロキサマーとしては、Pluronic F77/ポロキサマー217(30%PO)、Pluronic F87/ポロキサマー237(30%PO)、Pluronic F88/ポロキサマー238(20%PO)、Pluronic F98/ポロキサマー288(20%PO)、Pluronic F108/ポロキサマー388(20%PO)およびPluronic F68/ポロキサマー188(20%PO)が挙げられる。

#### 【0037】

本発明の実施形態によれば、1つ以上の主要な非ランダムコポリマー要素を、場合により、本明細書の他の部分で記載する他の要素と組み合わせて使用し、骨止血剤ペーストのためのマトリックスを調製してもよい。場合により、本明細書の他の部分で記載する他の要素と組み合わせた非ランダムコポリマー要素の溶解度は、例えば、異なる親水性-疎水性特性を有するポリマーをブレンドすることによって、または、可溶性ポリマーおよび溶けにくいポリマーをブレンドすることによって、望ましい溶解動態を有する骨止血剤組成物を得るように調整することができる。

#### 【0038】

(二次的な非ランダムコポリマー要素)

本発明の実施形態は、1つ以上の二次的な非ランダムコポリマー要素を含む組成物を包含する。例えば、骨止血剤組成物は、第1の非ランダムコポリマーに加え、ポリ(アルキレンオキシド)またはその誘導体の少なくとも1つの第2の非ランダムコポリマーを含んでいてもよい。例示的なポリ(アルキレンオキシド)は、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン(POE-POP)ブロックコポリマーまたはポロキサマーを含んでいてもよく、分子式 $(EO)_x(PO)_y(EO)_x$ を有するポリ(エチレンオキシド)(EO)単位およびポリ(プロピレンオキシド)(PO)単位を含んでいてもよい。多くは、非ランダムコポリマーは、少なくとも2種類のポリ(アルキレンオキシド)を含む。ある場合には、二次的な非ランダムコポリマー要素は、主要な非ランダムコポリマー要素よりも疎水性が大きくてもよく、または水混和性が低くてもよい。主要な非ランダムコポリマー要素に加え、このような二次的な非ランダムコポリマー要素が存在すると、骨止血剤組成物の溶解を減らし、遅らせ、または調整するように機能させることができる。

#### 【0039】

ある実施形態では、ポリ(アルキレンオキシド)の非ランダムコポリマーは、重量平均分子量が約1,100~約5,000g/molの範囲内であり、ポリオキシプロピレンの割合が約60%~約90%、またはそれより高い。例えば、例示的な第2の非ランダムコポリマーとしては、式 $(EO)_2(PO)_{16}(EO)_2$ の市販ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレントリブロックコポリマーであるPluronic L31を挙げることができる。別の例示的な第2の非ランダムコポリマーとしては、式 $(EO)_3(PO)_{30}(EO)_3$ の市販ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレントリブロックコポリマーであるPluronic L61を挙げることができる。式 $(EO)_5(PO)_{30}(EO)_5$ を有するPluronic L62、式 $(EO)_9(PO)_{30}(EO)_9$ を有するPluronic L63、式 $(EO)_6(PO)_{35}(EO)_6$ を有するPluronic L72、式 $(EO)_3(PO)_{39}(EO)_3$ を有するPluronic L81、式 $(EO)_8(PO)_{47}(EO)_8$ を有するPluronic L92、式 $(EO)_4(PO)_{56}(EO)_4$ を有するPluronic L101、式 $(EO)_{11}(PO)_{69}(EO)_{11}$ を有するPluronic L122は、二次的な非ランダムコポリマー要素として使用可能な他のブロックコポリマーである。

#### 【0040】

本発明の実施形態によれば、1つ以上の二次的な非ランダムコポリマー要素を、場合により、本明細書の他の部分で記載される他の要素と組み合わせて使用し、骨止血剤ペース

10

20

30

40

50

トのマトリックスを調製してもよい。場合により本明細書の他の部分に記載する他の要素と組み合わせた非ランダムコポリマー要素の溶解度は、例えば、異なる親水性・疎水性特性を有するポリマーをブレンドすることによって、または、可溶性ポリマーおよび溶けにくいポリマーをブレンドすることによって、望ましい溶解動態を有する骨止血剤組成物を得るように調整することができる。

【0041】

ある場合には、二次的な非ランダムコポリマー要素は、液体として、または粘性液体として与えられてもよい。ある場合には、二次的な非ランダムコポリマー要素は、主要な非ランダムコポリマー要素よりも疎水性が高くてもよい。

【0042】

(ランダムコポリマー要素)

本発明の実施形態は、1種類以上のランダムコポリマー要素を含む組成物を包含する。例えば、骨止血剤組成物は、ポリ(アルキレンオキシド)またはその誘導体の少なくとも1つのランダムコポリマーを含んでいてもよい。例示的なポリ(アルキレンオキシド)は、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン(POE-POP)コポリマーを含んでいてもよく、ポリ(エチレンオキシド)(EO)単位とポリ(プロピレンオキシド)(PO)単位のランダム配置を含んでいてもよい。

【0043】

ポリ(アルキレンオキシド)のランダムコポリマーは、特に、BASF、Dow ChemicalおよびSigma/Aldrichのような種々の製造業者から、PLURADOT(登録商標)、PLURACOL(登録商標)、SYNALOX(登録商標)EPBおよびEMKAROX(登録商標)という商品名で市販されている。これらは、ある範囲のEO:PO比および分子量(例えば、1000~22,000g/mol)ならびに直鎖および分枝鎖の幾何形状が入手可能であり、一般的には、分子量よりも粘度で特徴づけられている。Dow Chemicalは、分子量が1,500~4,900の範囲にある多くのポリ(アルキレンオキシド)のランダムコポリマーを提供しており、EP530、EP1730、EP435、EP1660、15-200、112-2、UCON50-HB-5100およびUCON50-HB-660といったコードを有するものを含む。Sigma/Aldrichは、分子量が2,500~12,000の範囲にあるポリ(アルキレンオキシド)の多くのランダムコポリマーを提供しており、43,819-7、43,820-0、43,818-9、40,918-9といったコードを有するものを含む。

【0044】

ある実施形態によれば、例示的なランダムコポリマー要素は、重量平均分子量が約22,000g/molであり、EO:PO質量比が約50:50であるランダムアルキレンオキシドコポリマーを含む。このような化合物は、BASF CorporationからPLURACOL(登録商標)V-10またはPLURIOLO(登録商標)V-10として市販されている。多くは、ランダムコポリマーは、少なくとも2種類のポリ(アルキレンオキシド)を含むだろう。ある場合には、ランダムコポリマー要素は、骨止血剤組成物の粘着性および成形性を改善するように機能するだろう。ある場合には、骨止血剤組成物は、組成物の約2重量%~約10重量%の範囲内のランダムコポリマー要素を含む水性ペーストとして存在していてもよい。

【0045】

(可溶性骨止血剤のための基本マトリックス)

本発明の実施形態は、可溶性骨止血剤組成物の基本マトリックスを与えるための種々のポリマー組成物の使用を包含する。ある実施形態では、1つ以上の主要な非ランダムコポリマー要素を使用し、このような基本マトリックスを調製することができる。関連して、1つ以上の主要な非ランダムコポリマー要素を、場合により、1つ以上の二次的な非ランダムコポリマー要素、および/または1つ以上のランダムコポリマー要素と組み合わせて、種々の比率で混合し、可溶性骨止血剤のための基本マトリックスを提供することができ

10

20

30

40

50

る。例えば、本明細書の他の部分で検討されているように、Pluronic F127、Pluronic L-61、Pluronic L-31およびPluriol V10を選択した比率で混合することによって、可溶性骨止血剤のための基本マトリックスを調製することが可能である。

#### 【0046】

主要な非ランダムコポリマー要素（例えば、Pluronic F127）は、溶融した後硬くて脆い材料を生成する固体ポリマーであってもよい。二次的な非ランダムコポリマー要素（例えば、Pluronic L-61またはPluronic L-31）は、疎水性である液体ポリマーであってもよい。ブレンドすると、組み合わせた主要な非ランダムコポリマー要素と二次的な非ランダムコポリマー要素は、軟らかく展性のある特性を有する材料を与えるだろう。ランダムコポリマー要素（例えば、Pluriol V10）は、疎水性を有する非常に粘性の高いポリマーであってもよく、主要な非ランダムコポリマー要素（例えば、Pluronic F127）とブレンドすると、良好な取り扱い特性を有する材料が得られるだろう。ある種のランダムコポリマー要素は、高い分子量を有し、強い疎水特性および低い水混和性を有する場合がある。ある実施形態では、ランダムコポリマー要素を含有する組成物は、低分子量の二次的な非ランダムコポリマー要素（例えば、Pluronic L-31またはPluronic L-61）も含んでいてもよい。このような二次的な非ランダムコポリマー要素は、主要な非ランダムコポリマー要素（例えば、Pluronic F127）のための一種の可塑剤として機能する場合があります。ある状況では、骨止血剤組成物中のランダムコポリマー要素（例えば、Pluriol V10）の量を減らすことができるだろう。ある実施形態によれば、優れた取り扱い特性を有するすぐに使えるペーストにおける、主要な非ランダムコポリマー要素および二次的な非ランダムコポリマー要素と、ランダムコポリマー要素との特定の組み合わせを含有する骨止血剤組成物。このような要素の存在または比率は、骨止血剤組成物の取り扱い特性に影響を与えることがある。同様に、このような要素の存在または比率は、骨止血剤組成物の溶解動態に影響を与えることがある。

#### 【0047】

ポロキサマー組成物中に止血性添加剤が存在すると、局所的な欠陥部位で血液のウィッキングおよび凝固を改善し、または提供することができる。ポロキサマーは、出血している血管を塞ぐことによって、機械的な障壁として機能する場合があります。ポリマー組成物またはブレンドを単独で使用してもよく、またはある場合には、天然ポリマー要素、例えば、ゼラチンおよび架橋した誘導体、例えば、架橋したゼラチン粒子、または骨伝導性セラミックを含め、抗生物質、血液凝固剤または関連する材料の担体またはマトリックスとして使用してもよい。

#### 【0048】

（天然ポリマー要素）

例示的な骨止血剤ポリマーブレンドまたは組成物を、天然ポリマー、例えば、ゼラチンまたはその架橋した誘導体、例えば、架橋したゼラチン粒子とともに処方することもできる。他の天然ポリマー要素は、キトサンまたはコラーゲンであってもよい。このような天然ポリマーを、直径が500 $\mu$ m以下の小さな粒子を含む微細粉末の形態で、または例えば、短い繊維（0.2~2mm）として骨止血剤組成物に組み込んでもよい。このような天然ポリマーが存在すると、ポリマーブレンドまたは組成物の止血特性を高める場合があり、骨の治癒または再生のプロセスを向上させる場合がある。例えば、トリブロックコポリマーを含む可溶性ポリマーマトリックスと組み合わせ、天然ポリマー要素を添加剤として使用することができる。ゼラチンを含有する骨止血剤組成物では、水、ブロックコポリマーおよびゼラチンの相対的な量を、組成物の固体要素と液体要素の比率に基づいて調節し、選択してもよい。例えば、より多くの水を使用する場合、より多くのゼラチンを使用することが可能である。関連して、より多くのポロキサマーを使用する場合、より少ないゼラチンを使用することができる。キトサンまたはコラーゲンを含有する骨止血剤組成物では、キトサンまたはコラーゲンを同様に調整または選択することができる。ある実施

形態によれば、骨止血剤組成物とともに使用する天然ポリマーとしては、架橋しているか、または架橋していないキチン、キトサン、ゼラチン、コラーゲン、およびこれらの架橋した誘導体または架橋していない誘導体を挙げることができる。本明細書の他の部分に記載する表1は、架橋したゼラチン粒子を含有する例示的な組成物処方物を提供する。ゼラチンを参照して述べられている任意の重量%の量または範囲は、他の天然ポリマー、例えば、本明細書に記載するキチン、キトサンおよびコラーゲン改変体に適用することもできる。

#### 【0049】

(セラミック粒子要素)

同様に、セラミック粒子が存在すると、骨再生に良い影響を与えることができ、セラミック材料からのカルシウムイオンの遊離によって止血を刺激することもできる。任意の種類セラミックを使用してもよい。例えば、セラミック粒子は、炭酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、炭酸化ヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、炭酸化ヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウムおよびヒドロキシアパタイトから種々の比率で構成される二相材料、Si置換セラミック、Mg置換セラミック、Sr置換セラミックなどであってもよい。例えば、セラミック粒子は、Sr置換セラミック、例えば、Sr置換二相セラミック、Sr置換アパタイト、Sr置換ヒドロキシアパタイトなどを含んでいてもよく、または、セラミック粒子は、ケイ素化セラミック、例えば、ケイ素化ヒドロキシアパタイト(Actifuse Apatech)などを含んでいてもよい。ある場合には、粒子表面にSiイオンが存在すると、粒子の濡れ性を高めることができ、ポリマー組成物およびブレンドとの相互作用を高めることができる。ある場合には、セラミック粒子は、粒径が約150µm未満であってもよい。本明細書の他の部分に記載する表1および表2は、セラミック要素を含有する例示的な組成物処方物を与える。Si置換セラミックを参照して述べられている任意の重量%の量または範囲、および任意の粒径値または範囲は、他のセラミック、例えば、本明細書に開示するSr置換セラミック改変体にも適用することができる。

#### 【0050】

(反応性基ポリマー要素)

さらに、ポリマーブレンドを、CoSeal(登録商標)(4つのアームのPEG-NHS)の要素の1つとして、反応性基、例えば、スクシンイミジルエステル(-CON(COCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)、アルデヒド(-CHO)、特に、スクシンイミジルエステル[-N(COCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]を有するポリマーと組み合わせてもよい。ある場合には、エチレングリコールポリマーは、特定の反応性基が末端にある4つ以上のアームのポリマーの形態で与えられてもよい。骨止血剤組成物の取扱い特性は、反応性基ポリマー要素を組み込むことによって影響を受けることがあり、ある場合には、反応性基ポリマー要素の分子量または濃度は、このような取扱い特性に影響を及ぼすことがある。ある場合には、分子量が低い(液体形態として存在する)PEGを使用し、骨止血剤組成物の可とう性を向上させるか、または増大させることができる。

#### 【0051】

(オキサゾリンポリマー要素)

例示的な骨止血剤ポリマーブレンドまたは組成物を、オキサゾリンポリマーを含むように処方することもできる。ある場合には、オキサゾリンポリマーを相溶化剤として使用してもよい。ある場合には、オキサゾリンポリマーを潤滑剤として使用してもよい。ある場合には、オキサゾリンポリマーを添加剤として使用し、止血剤組成物の接着特性を高め、例えば、骨への付着を高めてもよい。ある場合には、オキサゾリンポリマーを水性または非水性の骨止血剤組成物として使用することができる。ある場合には、オキサゾリンポリマー要素は、骨止血剤組成物中に、この組成物の約2重量%~約10重量%の範囲内で存在していてもよい。

#### 【実施例】

#### 【0052】

10

20

30

40

50

材料および製造する方法を、以下の非限定的な例を参照することによってさらに記載する。止血性ポリマー組成物またはブレンドを、水性系または非水性系として処方することができる。

【0053】

(水性系)

水性骨止血剤組成物の例を表1に明記する。

【0054】

【表1】

表1							
骨止血剤 水性処方 物	ddH2O (wt%)	ポロキサ マ ー 407(wt%)	直鎖ポリエ チレンオキ シド (PE G) (w t %)	Pluriol V10(wt%)	ポリオキサ ゾリン (w t %)	架橋した ゼラチン 粒子 (w t %)	セラ ミック ( w t %)
1	44.4	33.3	-	-	-	22.2	-
2	24	26.7	13.3*	-	2.7	33.3	-
3	27	20	10*	5	3	35	-
4	27	20	10*	5	3	30	5**
5	27	20	10*	5	3	30	5***

\*は、分子量が200DaのPEGを指す。  
\*\*は、粒径が150μm未満のSi置換ヒドロキシアパタイトを指す。  
\*\*\*は、Sr置換二相セラミックを指す。

例示的な処方物（例えば、表1に提示されるもの）を、以下のように調製した。第1に、特定の量のポリマー（例えば、ポロキサマー407、直鎖PEG、Pluriol V10、および/またはポリオキサゾリン）を水と混合し、均質なペーストを得た。次に、ゼラチン粒子および/またはセラミック粒子を加え、再び、すべての要素を混合して均質な生成物を得た。混合した後、生成物は安定であり、出血している骨の上でさらにいかなる準備もすることなく塗布することができた。成形可能なコンシステンシーを保存するために、この水性系から水が失われないように保護すべきである。表1に提示されている例は、架橋したゼラチン粒子を含有するが、ゼラチンを含まずに処方することもできる。場合により、ゼラチンの代わりに、またはゼラチンに加え、キトサン要素および/またはコラーゲン要素を用い、処方物を調製することができる。表1に提示する処方にしたがって調製した生成物は、塗布する前になんら準備工程を必要としない優れた取扱い特性を有し、すぐに使える骨止血剤であった。

【0055】

ある場合には、望ましい取扱い特性を有する水性止血性処方物（例えば、ペースト、粘性ペースト、またはパン生地に似たコンシステンシー）を本明細書に開示するように製造することができる。ポロキサマー407を含有する骨止血剤を調製するとき、約10重量%の水を加えることによって、粘性の成形可能なペーストを達成することができるだろう。関連して、約5重量%の水を加えることによって、粘性の成形可能なペーストを達成することができるだろう。架橋したゼラチンを含む骨止血剤組成物では、組成物中の水の量を増やし、ポロキサマーの量を減らすことが望ましい場合がある。例えば、ゼラチンおよびポロキサマーの両方が、水と競合する場合があり、ゼラチンは、その膨潤能に起因して膨張することがある。ある場合には、液体要素（例えば、水、PEG 200Da、Pluriol V10など）を組成物の約40重量%～約45重量%含み、固体要素（例えば、ポロキサマー407、架橋したゼラチン、ポリオキサゾリンなど）を組成物の約55重量%～約60重量%含むことによって、粘性ペースト（例えば、パン生地に似た組成物）を達成することができるだろう。ある実施形態によれば、止血剤組成物中の架橋したゼラチンの量は、組成物の約20重量%～約40重量%の範囲内であってもよい。キトサンまたはコラーゲンを含有する骨止血剤組成物では、キトサンまたはコラーゲンを同様に調

整または選択することができる。

【 0 0 5 6 】

ある場合には、骨止血剤組成物の液体要素間の比率を変えることができる。例えば、PEG 200および水が両方とも似た粘度を有し、より多くのPEG 200を使用するときは、水を少なく使用することができる。逆に、少ないPEG 200を使用するときは、より多くの水を使用することができる。ある場合には、骨止血剤組成物は、PEG 200を含まずに水を含んでいてもよい。ある場合には、ランダムコポリマー要素またはポリオキサゾリンが骨止血剤組成物に含まれていてもよい。このような成分が、止血剤組成物の粘着性および成形性を改善するだろう。ある場合には、ランダムコポリマー要素は、骨止血剤組成物中に、組成物の約2重量%～約10重量%の範囲内で存在していてもよい。ある場合には、ポリオキサゾリンは、骨止血剤組成物中に、組成物の約2%～約10%の範囲内で存在していてもよい。ある場合には、セラミック粒子は、骨止血剤組成物中に、組成物の約5重量%～約25重量%の範囲内で含まれていてもよい。ある場合には、セラミック粒子が、組成物の約10重量%～約25重量%の範囲内で骨止血剤組成物に含まれていてもよい。ある場合には、セラミック粒子は、組成物の約5重量%で骨止血剤組成物に含まれていてもよい。

10

【 0 0 5 7 】

(非水性系)

非水性骨止血剤組成物の例を表2に明記する。このような系では、水が依然として存在していてもよいが、低い濃度であり、例えば、5重量%より低いだろう。

20

【 0 0 5 8 】

【表2】

非水性骨止血剤処方物	ポロキサマー 407 (wt%)	Pluriol V10(wt%)	Pluronic L-31	Pluronic L-61	セラミック (wt %)
1	57.1	42.9	-	-	-
2	50	25	25	-	-
3	57.1	14.3	-	28.6	-
4	50	25	-	25	-
5	50.7	12.7	-	25.4	11.2*
6	44.4	44.4	-	-	11.2**
7	44.4	22.2	22.2	-	11.2**

\*は、粒径が150 μm未満のSi置換ヒドロキシアパタイトを指す。  
\*\*は、Sr置換二相セラミックを指す。

30

例示的な処方物(例えば、表2に提示されるもの)を以下のように調製した。第1に、すべてのポリマー要素および選択したセラミック粉末を、均質なパテ状の材料を得るために、室温で、特定の質量比で混合した。次に、すべての要素(セラミックの存在にかかわらず)を熔融状態にするために、この材料を融点より高い温度(通常は80 )まで加熱した。この段階で、熔融した材料を混合し、80 のオープンに約30分間放置し、気泡を逃がした。その後、オープンから材料を取り出し、熔融した材料が固化するように、室温まで冷却するか、または液体要素で急冷した。次に、固体材料を、練ることによってさらなる混合プロセスおよび均質化プロセスに供したが、このプロセスは、押し出しプロセス(例えば、ポリマー技術で知られているもの(押し出し))によって達成することもできる。このプロセスの後、骨止血剤は、いかなるさらなる準備も必要とすることなく、包装し、出血している骨に塗布する準備ができていた。

40

【 0 0 5 9 】

ある実施形態によれば、過剰量の液体要素を用いると、骨止血剤処方物が所望のように機能しないことがあり、出血によって洗い流されることがある。関連して、過剰量の固体要素を使用すると、骨止血剤処方物が所望のように機能しないことがあり、最終製品が硬

50

すぎ、脆すぎ、または十分な展性をもたないことがある。

【0060】

例示的な製品（例えば、表1に提示される処方にしたがって調製したもの）は、塗布の前にさらなる準備を必要としない良好な取扱い特性を有し、すぐに使用できる骨止血剤を与えた。例示的な製品（例えば、表2に提示される処方にしたがって調製したもの）は、有用な骨止血剤を与え、特に、処方物4および5が優れた取扱い特性を示すことも観察された。

【0061】

ここで図面に戻ると、図1は、表1の処方物4にしたがう水性骨止血剤組成物を示す。図2は、表2の処方物2の非水性骨止血剤組成物を示す。図3は、表2の処方物5の非水性骨止血剤組成物を示す。止血剤組成物も実験室で試験した。図4は、ヘパリン化されたブタの胸骨切開術の一部として骨に塗布する非水性骨止血剤組成物の例を示す。

【0062】

本発明の実施形態は、さらに、本明細書に開示する生体適合性組成物を患者の骨に投与することを含んでいてもよい、患者または個体を処置する方法を含む。例えば、方法は、外科的手技の間に、患者の損傷した骨または切断された骨に骨止血剤組成物を投与することを含んでいてもよい。本発明の実施形態は、患者の骨を処置するためのキットも包含する。例示的なキットは、本明細書に開示する骨止血剤組成物と、使用するための指示書とを含んでいてもよい。例えば、使用するための指示書は、骨止血剤組成物を患者の骨にどのように塗布するかについての記載を含んでいてもよい。ある場合には、骨止血剤組成物を、貯蔵および/またはエンドユーザへの送達に適した容器で包装してもよい。本明細書に開示する組成物を、骨治癒方法または再生方法に使用してもよく、このような方法で使用するためのキットで使用してもよい。例えば、実施形態は、欠陥を有する骨を修復または処置するためのキットを包含する。ある場合には、キットは、組成物を骨に塗布または固定するためのデバイス（例えば、スパチュラなど）を含んでいてもよい。

【0063】

ある範囲の値が与えられる場合、本文中で明らかに他の意味であると示されていない限り、その単位の最も小さな部分または下限の値まで、その範囲の上限および下限の間に挟まれるそれぞれの値も具体的に開示されていると理解される。任意の述べられている値または述べられている範囲に挟まれる値と、任意の他の述べられているまたは述べられている範囲に挟まれる値との間にある任意の包含される範囲が開示される。これらの小さな範囲の上限値および下限値が独立して含まれていてもよく、または範囲から除外されていてもよく、任意の具体的に除外される限界値または述べられている範囲に包含される範囲という観点で、片方の限界値が小さな範囲に含まれる範囲、どちらの限界値も小さな範囲に含まれない範囲、両方の限界値が小さな範囲に含まれる範囲もそれぞれ開示され、その技術の中に包含される。述べられている値が、片方または両方の限界値を含む場合、これらの片方の限界値または両方の限界値を除外した範囲も含まれる。値の範囲は、例えば、整数範囲、数値範囲、パーセントの範囲などを含んでいてもよい。

【0064】

本発明の実施形態の主題は、法的な要求を満たすように具体的に本明細書に記載されるが、この記載は、説明および例示によって与えられており、特許請求の範囲を限定することを必ずしも意図したものではない。特許請求の範囲に記載される主題は、他の様式で具現化されてもよく、異なる要素または工程を含んでいてもよく、他の既存の技術または将来の技術と組み合わせて使用してもよい。この記載は、個々の工程の順序または要素の配置が明確に記載されているときを除き、種々の工程または要素の間の任意の具体的な順序または配置を暗示すると解釈すべきではない。

【0065】

図面に示され、または本明細書に記載されている要素の異なる配置、および示されていないか、または記載されていない要素および工程が可能である。同様に、いくつかの特徴およびサブコンビネーションが有用であり、他の特徴およびサブコンビネーションを参照

10

20

30

40

50

することなく使用してもよい。本発明の実施形態は、例示のために記載されており、制限する目的のためには記載されておらず、本明細書に示す実施形態の代替的な実施形態および多くの改変は、この特許の読者に明らかであり、添付する特許請求の範囲およびその等価物の範囲に留まる。したがって、本発明は、本明細書に記載され、または図面に示される実施形態に限定されず、種々の実施形態および変更は、以下の特許請求の範囲から逸脱することなく行うことができる。

【図 1】

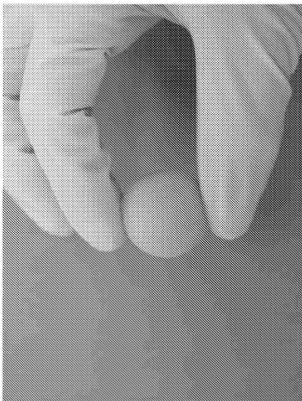


Fig. 1. 表1に与えられる組成物4を用いた水性骨止血剤

【図 2】

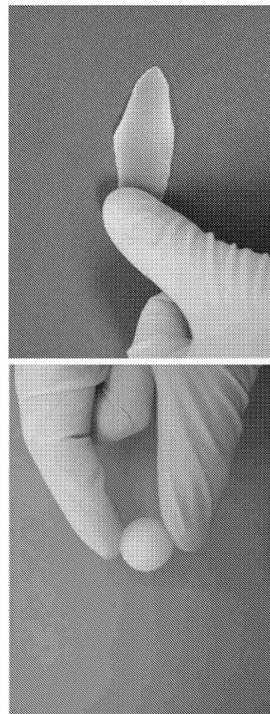


Fig. 2. 表2に与えられる組成物2を用いた非水性骨止血剤

【 図 3 】

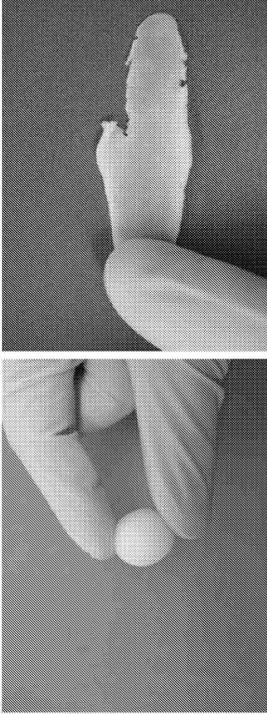


Fig 3. 表2に与えられる組成物を用いた非水性骨止血剤

【 図 4 】

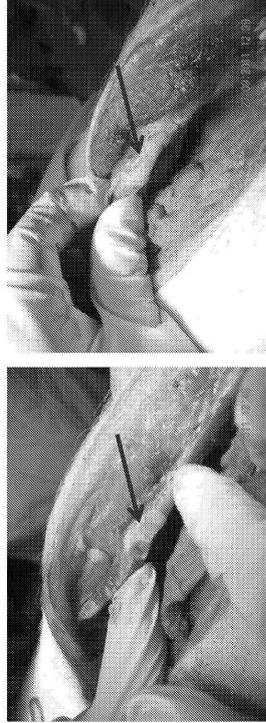


Fig 4. ヘパリン化されたブタの胸骨切開における非水性骨止血剤の例

## フロントページの続き

(73)特許権者 501453189

バクスター・ヘルスケア・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 ゴルナ, カタルツィナ イー.

オーストリア国 アー - 1020 ウィーン, セーバスティアン - クナイブ - ガッセ 10 / 34

(72)発明者 ゲッスル, アンドレアス

オーストリア国 アー - 1180 ウィーン, ペーター - ヨルダン - シュトラッセ 117 - 119 / 2 / 8

(72)発明者 グレ, ハイנטツ

オーストリア国 アー - 2301 グロース - エンツァードルフ, アム ホルツブラッツ 20

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特表2009 - 502928 (JP, A)

米国特許出願公開第2003 / 0095945 (US, A1)

国際公開第2011 / 128655 (WO, A1)

特表2005 - 531341 (JP, A)

特表2006 - 521425 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L15 / 00 - 33 / 18

CAPLUS / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)

JSTPLUS / JMEDPLUS / JST7580 (JDreamIII)

PubMed

CiNii