

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6178399号
(P6178399)

(45) 発行日 平成29年8月9日(2017.8.9)

(24) 登録日 平成29年7月21日(2017.7.21)

(51) Int.Cl.

F 1

A61L 31/06	(2006.01)	A61L 31/06
A61L 31/14	(2006.01)	A61L 31/14
C08G 73/02	(2006.01)	C08G 73/02

請求項の数 19 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2015-500378 (P2015-500378)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (65) 公表番号 特表2015-511507 (P2015-511507A)
 (43) 公表日 平成27年4月20日 (2015.4.20)
 (86) 國際出願番号 PCT/NL2013/050187
 (87) 國際公開番号 WO2013/137736
 (87) 國際公開日 平成25年9月19日 (2013.9.19)
 審査請求日 平成28年2月19日 (2016.2.19)
 (31) 優先権主張番号 12159982.3
 (32) 優先日 平成24年3月16日 (2012.3.16)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 514231468
 ベンデル アナリティカル ホールディング ピー. ブイ. BENDER ANALYTICAL HOLDING B. V.
 オランダ, 6611 ケーエイチ オーフェラッセルト, パルクセステーク 8
 (74) 代理人 100107456
 弁理士 池田 成人
 (74) 代理人 100162352
 弁理士 酒巻 順一郎
 (74) 代理人 100123995
 弁理士 野田 雅一
 (74) 代理人 100148596
 弁理士 山口 和弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】求核的に活性化したポリオキサゾリンに由来する架橋ポリマー及び医療製品

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

求核的に活性化したポリオキサゾリン (NU-POX) と、求電子的に活性化したポリオキサゾリン以外の求電子性架橋剤を反応させることにより得られる共有結合架橋ポリマーを、乾燥物質の重量に対して、少なくとも 1%、好ましくは少なくとも 25% 含む、生体適合性医療製品であって、

前記 NU-POX が m 個の求核基を含み；前記求電子性架橋剤が n 個の求電子基を含み、m 個の求核基が n 個の求電子基と反応して共有結合を形成することが可能であり；m 2、n 2 及び m + n 5 であり；ポリマーに含有される反応及び未反応求電子基の総数が、ポリマーに含有される反応及び未反応求核基の総数を、少なくとも 3% 超え；求電子性架橋剤がイソシアネートである場合、NU-POX が、少なくとも 30 単位のオキサゾリンを含む、

接着性組織テープ、接着性組織膜、組織シーラント、止血材、縫合糸材料、ポリマー コーティングしたステント及びインプラントからなる群より選択される、生体適合性組織接着性医療製品。

【請求項 2】

医療製品に含有される架橋ポリマーが、非晶質状態である、請求項 1 に記載の医療製品。

【請求項 3】

ポリマーに含有される反応及び未反応求電子基の総数が、ポリマーに含有される反応及

10

20

び未反応求核基の総数を、少なくとも 5 % 超える、請求項 1 又は 2 に記載の医療製品。

【請求項 4】

m 個の求核基の少なくとも 1 個が、ペンダント求核基である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医療製品。

【請求項 5】

NU - POX が、100 モノマー当たり 3 ~ 50 個のペンダント求核基を含有する、請求項 4 に記載の医療製品。

【請求項 6】

m 個の求核基が、アミン基、チオール基、ホスフィン基及びそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医療製品。

10

【請求項 7】

求核基がアミン基であり、求電子性架橋剤に含有される求電子基が、カルボン酸エステル、スルホン酸エステル、ホスホン酸エステル、チオエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、 p - ニトロフェニルエステル、 p - ニトロチオフェニルエステル、酸ハロゲン化物基、無水物、ケトン、アルデヒド、イソシアナト、チオイソシアナト、エポキシド、活性化ヒドロキシル基、グリシジルエーテル、カルボキシル、スクシンイミジルエステル、炭酸スクシンイミジル、カルバミン酸スクシンイミジル、スルホスクシンイミジルエステル、炭酸スルホスクシンイミジル、イミドエステル、ジヒドロキシ - フェニル誘導体、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項 6 に記載の医療製品。

【請求項 8】

20

求核基がチオール基であり、求電子性架橋剤に含有される求電子基が、ハロアセタール、オルトピリジルジスルフィド、マレイミド、ビニルスルホン、ジヒドロキシフェニル誘導体、ビニル、アクリル酸エステル、アクリルアミド、ヨードアセトアミド、スクシンイミジルエステル、炭酸スクシンイミジル、カルバミン酸スクシンイミジル、スルホスクシンイミジルエステル、炭酸スルホスクシンイミジル及びそれらの組み合わせから選択される、請求項 6 に記載の医療製品。

【請求項 9】

求電子性架橋剤が、 n 2 個の求電子基を有する又はそれで置換されている主鎖を含有し、前記主鎖が、寒天、デンプン、プルラン、イヌリン、レバン、絹、フィブロネクチン、ペクチン、セルロースコラーゲン、エラスチン、ゼラチン、アルブミン、フィブリノ、フィブリノーゲン、デキストラン、メチルセルロース、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ケラト硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、アルギン酸、キトサン、キチン、ヘパリン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール及びそれらの組み合わせからなるポリマーの群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医療製品。

30

【請求項 10】

求核的に活性化したポリオキサゾリン (NU - POX) と、求電子的に活性化したポリオキサゾリン以外の求電子性架橋剤を反応させることにより得られる、生体適合性の共有結合架橋ポリマーであって、前記 NU - POX が m 個の求核基を含み；前記求電子性架橋剤が n 個の求電子基を含み、 m 個の求核基が n 個の求電子基と反応して共有結合を形成することが可能であり； m 2、 n 2 及び $m + n$ 5 であり；前記架橋ポリマーが組織接着性を有し；求電子性架橋剤がイソシアネートである場合に、NU - POX が少なくとも 30 単位のオキサゾリンを含み；ポリマーに含有される反応及び未反応求電子基の総数が、ポリマーに含有される反応及び未反応求核基の総数を、少なくとも 3 %、好ましくは少なくとも 5 % 超える、生体適合性架橋ポリマー。

40

【請求項 11】

m 個の求核基の少なくとも 1 個がペンダント求核基である、請求項 10 に記載の生体適合性架橋ポリマー。

【請求項 12】

NU - POX が、100 モノマー当たり 3 ~ 50 個のペンダント求核基を含有する、請求項 11 に記載の生体適合性架橋ポリマー。

50

【請求項 13】

m 個の求核基が、アミン基、チオール基、ホスフィン基及びそれらの組み合わせから選択される、請求項10～12のいずれか一項に記載の生体適合性架橋ポリマー。

【請求項 14】

求核基がアミン基であり、求電子性架橋剤に含有される求電子基が、カルボン酸エステル、スルホン酸エステル、ホスホン酸エステル、チオエステル、ペントフルオロフェニルエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-ニトロチオフェニルエステル、酸ハロゲン化物基、無水物、ケトン、アルデヒド、イソシアナト、チオイソシアナト、エポキシド、活性化ヒドロキシル基、グリシジルエーテル、カルボキシル、スクシンイミジルエステル、炭酸スクシンイミジル、カルバミン酸スクシンイミジル、スルホスクシンイミジルエステル、炭酸スルホスクシンイミジル、イミドエステル、ジヒドロキシ-フェニル誘導体、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項13に記載の生体適合性架橋ポリマー。

【請求項 15】

求核基がチオール基であり、求電子性架橋剤に含有される求電子基が、ハロアセタール、オルトピリジルジスルフィド、マレイミド、ビニルスルホン、ジヒドロキシフェニル誘導体、ビニル、アクリル酸エステル、アクリルアミド、ヨードアセトアミド、スクシンイミジルエステル、炭酸スクシンイミジル、カルバミン酸スクシンイミジル、スルホスクシンイミジルエステル、炭酸スルホスクシンイミジル及びそれらの組み合わせから選択される、請求項13に記載の生体適合性架橋ポリマー。

【請求項 16】

求電子性架橋剤が、 n 2個の求電子基を有する又はそれで置換されている主鎖を含有し、前記主鎖が、寒天、デンプン、プルラン、イヌリン、レバン、絹、フィブロネクチン、ペクチン、セルロースコラーゲン、エラスチン、ゼラチン、アルブミン、フィブリノ、フィブリノーゲン、デキストラン、メチルセルロース、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ケラト硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、アルギン酸、キトサン、キチン、ヘパリン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール及びそれらの組み合わせからなるポリマーの群から選択される、請求項10～15のいずれか一項に記載の生体適合性架橋ポリマー。

【請求項 17】

請求項10～16のいずれか一項に記載の生体適合性架橋ポリマーを生成するキットであり、前記キットが、請求項10～16のいずれか一項に記載のNU-POX、及び請求項1～16のいずれか一項に記載の求電子性架橋剤を含み；キットが、NU-POX及び求電子性架橋剤の個別包装容量を含み、NU-POX及び架橋剤のそれぞれが、流体又は再構成可能な粉末の形態で存在するキット。

【請求項 18】

NU-POXが、溶媒及び1～95wt.%のNU-POXを含む流体の形態で存在する、請求項17に記載のキット。

【請求項 19】

請求項10～16のいずれか一項に記載の生体適合性架橋ポリマーを生成するキットであり、前記キットが、請求項10～16のいずれか一項に記載のNU-POX及び請求項1～16のいずれか一項に記載の求電子性架橋剤を含み、キットが、0.01～1000 μ mの重量平均径を有する粒子からなる粉末を含み、前記粒子が、NU-POXを含有する粒子、及び求電子性架橋剤を含有する粒子を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、求核的に活性化したポリオキサゾリン(NU-POX)と求電子的に活性化した架橋剤を反応させることによって得られる、生体適合性の共有結合架橋ポリマーに関する。

10

20

30

40

50

【0002】

また、NU-POXと求電子的に活性化した架橋剤から、生体適合性架橋ポリマーを生成するキットを提供する。

【0003】

本発明は、前記架橋ポリマーを、乾燥物質の重量に対して、少なくとも1%含む医療製品をさらに提供する。そのような医療製品の例は、骨インプラント、軟部組織インプラント、接着性インプラント、インプラントのコーティング、縫合糸、接着性組織シーラント及び接着性組織テープを含む医療インプラントである。

【背景技術】

【0004】

10

組織接着剤は、創傷の閉鎖、手術手技における縫合糸又はステープルの補完又は代替、角膜への合成アンレー又はインレーの接着、薬剤送達装置を含み、また術後接着を防ぐための抗接着バリアとして、多くの潜在的な医療用途を有する。

【0005】

従来の組織接着剤は、フィブリンシーラント、シアノアクリレート系シーラント、及び他の合成シーラント、並びに重合可能なマクロマーを含む。このような従来のシーラントには、特定の範囲の接着用途にしか適さないものもある。例えば、シアノアクリレート系接着剤は、局所創傷閉鎖に使用されているが、毒性の分解生成物を放出することで、内服使用が限定される。フィブリン系接着剤は高価であり、冷蔵保存を必要とすることが多く、硬化が遅く、機械的強度が限定され、ウイルス感染の危険性を引き起こす。

20

【0006】

ある用途、例えば眼科用途のために、例として、外傷である角膜裂傷、又は手術手技である硝子体切除手技、腹壁ヘルニア、白内障手術、レーシック手術、緑内障手術及び角膜移植により生じる創傷を密閉すること；神経外科用途のために、例として、硬膜を密閉すること；瘻孔又は点を塞いで密閉すること、組織接着剤の分解を遅くすることが必要である。

【0007】

この10年間で、接着性を改善した非毒性の（半）合成ヒドロゲル組織接着剤数種類が開発されている。デュラシール（Dura Seal）（登録商標）のようなこれらのヒドロゲル組織接着剤の大半は、PEG化と呼ばれるプロセスに化学的に基づいており、例えば、PEG-グルタル酸スクシンイミジルのような反応性ポリエチレングリコール（PEG）前駆体を用いたポリマー修飾治療に使用される。これらの、PEG化に基づくヒドロゲル組織接着剤は、典型的には、早く膨張しすぎる、若しくは早く溶解しすぎて消える、又は十分な粘着（互いにつながる機械的強度）を欠き、それにより外科用接着剤としての有効性が低下する。さらに、これらのヒドロゲル組織接着剤を利用することは、デュアルシリングの噴霧技術を必要とする可能性があり、凍結乾燥した出発原料から、広範な試料を調製することが要求される。結局、そのようなPEG系材料の性質は、容易に調節できず、NHS基の数は鎖末端の数に限定され；鎖末端当たりで、複数のNHS基を含むと考えられ、基は規則的に分布せずに、NHS基の密度は高くなる。

30

【0008】

40

国際公開第2002/062276号パンフレットには、星形PEG-グルタル酸スクシンイミジル前駆体を含むヒドロゲル組織シーラントについて記載され、これは、スターPEG-NHS、又はスターPEG-NS、又はスターSG-PEG、又はスターPEG-SGとしても知られており、トリリシン前駆体と反応することが記載されている。スターSG-PEG前駆体は、pH4のリン酸塩中で再構成できるが、トリリシン前駆体は、pH8のホウ酸塩緩衝液中で再構成できる。混合する際、トリリシン前駆体のアミン及びスターSG-PEG前駆体のNHS-活性化末端カルボン酸塩基の間に共有アミド結合が形成される。

【0009】

国際公開第2010/059280号パンフレットには、纖維状ポリマーの第1の成分

50

を含む無水纖維状シートについて記載され、求電子基又は求核基、及び前記シートが水性媒体に曝露されて、生物学的組織に接着性の架橋ヒドロゲルを形成した場合に、前記ポリマーは、第1の成分を架橋させることができ可能な第2の成分を含有する。国際特許出願の例には、デキストランアルデヒド及び多分岐ポリエチレングリコールアミンを含む纖維状シートの調製について記載されている。

【0010】

国際公開第00/33764号パンフレットには、生体適合性架橋ポリマーを調製する方法であって、

n個の架橋官能基を有し、nが2以上であり、架橋官能基が求電子性又は求核性である、生体適合性小分子架橋剤を得るステップと、

10

生体適合性小分子架橋剤を、第1の溶媒に溶解して架橋剤溶液を形成するステップと、

m個の官能性ポリマー官能基を有し、mが2以上であり、n及びmの合計が5以上であり、官能性ポリマー官能基が、架橋官能基が求電子性の場合は求核性であり、架橋官能基が求核性の場合は、官能性ポリマー官能基が求電子性である、生体適合性官能性ポリマーを得るステップと、

生体適合性官能性ポリマーを第2の溶媒に溶解し、官能性ポリマー溶液を形成するステップと、

架橋剤及び官能性ポリマー溶液を組み合わせて、架橋官能基を官能性ポリマー官能基と反応させるステップと

を含む方法が記載されている。

20

国際公開第00/33764号パンフレットには、ポリオキサゾリンについてどこにも言及されていない。

【0011】

国際公開第2005/109248号パンフレットには、加水分解ポリ(2-アルキル-2-オキサゾリン)の架橋ポリマー組成物及びカラーインクジェットインクに、これらの架橋ポリマー組成物を使用することが記載されている。

【0012】

国際公開第2009/043027号パンフレットには、ポリオキサゾリンの、多分岐の単官能誘導体、並びにそのようなポリオキサリン(polyoxaline)の誘導体と薬剤の複合体が記載されている。

30

【0013】

求核的に活性化したポリオキサゾリン(NU-POX)と、求電子的に活性化した架橋剤を反応させることによる架橋ポリマーの調製が、Luxenhofer(論文:Novel Functional Poly(2-oxazoline)s as Potential Carriers for Biomedical Applications, Technische Universität München(2007年))により記載されている。20単位の2-メチル-2-オキサゾリン及び5単位の2-アミノエチル-2-オキサゾリンを含むポリ(2-オキサゾリン)を、ヘキサメチレンジイソシアネートと架橋させた。水に対するイソシアネートの反応性が高いため、ヒドロゲルの調製を水なしで行わなければならなかった。ポリ(2-オキサゾリン)の(その後の膨張に対して)良好且つ水相溶性のある溶媒として、アセトニトリルが選択された。架橋剤が、溶媒に直接加えられ、続いて凍結乾燥させたポリマーに加えられた。10分後、1.5mLの水を加えると、ヒドロゲルが直ちに膨張した。

40

【0014】

Chujōら(Reversible Gelation of Polyoxazoline by Means of Diels-Alder Reaction, Macromolecules, 1990年(23)、2636~2641頁)は、フランで修飾したポリ(N-アセチルエチレンイミン)(PAEI)及びマレイミドで修飾したPAEIの間における、分子間Diels-Alder反応を用いたポリオキサゾリンヒドロゲルの調製について記載しており、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で、フラン

50

ン又はマレイミドカルボン酸それぞれの反応により部分的に加水分解した P A E I から合成した。

【 0 0 1 5 】

インプラント又は組織シーラントの用途を有するポリマーの範囲を広げること、特に、 P E G 系ポリマーにはない性質を有するが、類似した生体適合性ポリマーを得ることに関心がある。

【発明の概要】

【 0 0 1 6 】

本発明者らは、求核的に活性化したポリオキサゾリン (N U - P O X) 及び少なくとも 2 個の求核基を、少なくとも 2 個の求電子基を含む架橋剤と反応させることにより、優れたインプラント及び / 又は密閉特性を有するポリマーが得られることを発見した。なお、前記架橋剤は、求電子的に活性化したポリオキサゾリンではない。

【 0 0 1 7 】

したがって、本発明は、 N U - P O X と求電子的に活性化したポリオキサゾリン以外の求電子性架橋剤を反応させることにより得られる共有結合架橋ポリマーを含む、生体適合性医療製品であって、前記 N U - P O X が、 m 個の求核基を含み；前記求電子性架橋剤が n 個の求電子基を含み、 m 個の求核基が、 n 個の求電子基と反応して共有結合を形成することが可能であり； m = 2 、 n = 2 及び m + n = 5 であり、求電子性架橋剤がイソシアネートである場合に、 N U - P O X が、少なくとも 30 単位のオキサゾリンを含む、生体適合性医療製品を提供する。

【 0 0 1 8 】

本発明による生体適合性医療製品の例は、インプラント、組織シーラント、接着性組織テープ、縫合糸材料、ポリマーコーティングしたステント及び止血材を含む。

【 0 0 1 9 】

本発明の架橋ポリマーは、いくつかの有益な性質を提供する：

架橋ポリマーの機械的性質は、アルキル側鎖の段階及び性質並びに / 又は末端基の官能基化並びにポリマー鎖の長さを調節することにより、効率的に操作できる。カチオン性 2 - オキサゾリン重合を適切に使用して、多数の活性化した基を P O X ポリマーのアルキル側鎖に組み込むことができる；

架橋ポリマーの接着性は、様々な求電子性架橋剤を使用すること、及び架橋ポリマーの調製に使用される求電子性架橋剤の量を変化させることにより、変化させることができる。

架橋ポリマーの粘着性は、主に、ポリマー内の架橋の数 / 密度によって決定する。ポリマーにおける架橋の数は、様々な量の活性化した基を P O X の側鎖に組み込むことにより、幅広い範囲内で変化し得る；

架橋ポリマーの膨張指数は、架橋の数及び P O X における側鎖の大きさを操作することにより調節できる；

架橋ポリマーで作られたインプラントは、局所薬剤送達に理想的な薬剤であるデポ剤である。薬剤、例えば抗生物質、 V E G F 及び骨形成因子 (B M P - 2) のような増殖因子の放出は、相互につながる網状組織からの拡散を遅くすることにより持続でき、アルキル側鎖の性質及び網状組織内の架橋密度及び分解性に左右される；

架橋ポリマーの生分解性は、加水分解基、例えばエステル又は炭酸塩をコポリマーに組み込むことにより効率的に調節できる。内部架橋の数によりさらに影響を受ける。したがって、使用目的に対して、ポリマーの生分解性を微調整することができる；

薬剤送達の研究においてエンドキャップした P O X - N H S に基づいて、 P O X は、 P E G に類似して、又はそれよりもさらに目立たずファウリングを起こしにくい挙動を有するとみられる。腎臓のクリアランスのためには、 P O X は、好ましくは、 30,000 以下の M w を有するべきである。

【 0 0 2 0 】

本発明の別の態様は、 N U - P O X と求電子的に活性化したポリオキサゾリン以外の求

10

20

30

40

50

電子性架橋剤を反応させることにより得られる、生体適合性の共有結合架橋ポリマーであつて、前記NU-POXがm個の求核基を含み；前記求電子性架橋剤がn個の求電子基を含み、m個の求核基が、n個の求電子基と反応して、共有結合を形成することが可能であり；m 2、n 2及びm+n 5であり；求電子性架橋剤がイソシアネートである場合に、NU-POXが、少なくとも30単位のオキサゾリンを含み；ポリマーに含有される反応及び未反応求電子基の総数は、ポリマーに含有される反応及び未反応求核基の総数を、少なくとも3%、好ましくは少なくとも5%超える、生体適合性の共有結合架橋ポリマーに関する。

【0021】

本発明のさらに別の態様は、生体適合性架橋ポリマーを生成するキットであつて、前記キットが、本明細書で既に記載されているNU-POX及び求電子的に活性化した架橋剤を含む、キットに関する。このキットを、適切に使用して、骨置換材料、抗接着インプラント（膜）、接着インプラント（例えば、動脈穿刺部位を閉塞するための、若しくは塞栓のための、又は尿失禁を処置するための組織シーラント）が得られる。

【0022】

NU-POX及び求電子的に活性化した架橋剤が一緒にされる際に、発生する架橋の速度は、非慣性流体、例えば水（様々なpHで）、アルコール及び/又はポリオールを含むことにより効率的に調節できる。

【0023】

本発明の生体適合性医療製品のNU-POX成分は、以下の利点を提供する：
親水性/疎水性が釣り合うため、NU-POXが、エタノール及びジクロロメタンのような有機流体並びに水において可溶性になり得る；

NU-POXが、例えば、ポリエチレングリコールと比較して、ガラス転移温度に対して著しく高い優れた非晶質性を有する；

NU-POXが、膜形成能力を有し、限られた量の可塑剤に対して可塑化しやすい；
求核的に活性化したPEGを上回るNU-POXの利点は、特定の用途に向けたポリマーの性質を調整するために、様々な基、また、鎖に沿って官能基化した基を組み込めることがある；

求核的に活性化したPEGを上回るNU-POXのもう1つの利点は、NU-POXは共重合でき、広い範囲で変化させることができる機械的特性を有する架橋コポリマーを調製できることである；

水又は体液に曝露しない場合、NU-POXにより、インプラントにおいて求電子基を保護する環境が得られる。

【発明の詳細な説明】

【0024】

したがって、本発明の一態様は、生体適合性医療製品であつて、求核的に活性化したポリオキサゾリン（NU-POX）と、求電子的に活性化したポリオキサゾリン以外の求電子的に活性化した架橋剤を反応させることにより得られる共有結合架橋ポリマーを、乾燥物質の重量に対して、少なくとも1%含み、前記NU-POXがm個の求核基を含み；前記求電子的に活性化した架橋剤がn個の求電子基を含み、m個の求核基が、n個の求電子基と反応して共有結合を形成することができる、m 2、n 2及びm+n 5であり、求電子性架橋剤がイソシアネートである場合に、NU-POXが、少なくとも30単位のオキサゾリンを含む、生体適合性医療製品に関する。

【0025】

本明細書で使用されている「ポリオキサゾリン」という用語は、ポリ（N-アシルアルキレンイミン）又はポリ（アロイルアルキレンイミン）を指し、さらに、POXと呼ばれる。本明細書で使用されている「ポリオキサゾリン」という用語は、POXコポリマーも包含する。

【0026】

本明細書で使用されている「求電子的に活性化した架橋剤」という専門用語は、少なく

10

20

30

40

50

とも 2 個の求電子基、とりわけ、カルボン酸エステル、スルホン酸エステル、ホスホン酸エステル、チオエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、p - ニトロフェニルエステル、p - ニトロチオフェニルエステル、酸ハロゲン化物基、無水物、ケトン、アルデヒド、イソシアナト、チオイソシアナト、イソシアノ、エポキシド、活性化ヒドロキシル基、オレフィン、グリシジルエーテル、カルボキシル、スクシンイミジルエステル、炭酸スクシンイミジル、カルバミン酸スクシンイミジル、スルホスクシンイミジルエステル、炭酸スルホスクシンイミジル、マレイミド(マレイミジル)、エテンスルホニル、イミドエステル、アセト酢酸、ハロアセタール、オルトピリジルジスルフィド、ジヒドロキシ - フェニル誘導体、ビニル、アクリル酸エステル、アクリルアミド、ヨードアセトアミド及びそれらの組み合わせから選択される、E L - P O X に含有される求電子基から選択される求電子基を含有するポリオキサゾリンを指す。

【 0 0 2 7 】

「ペンダント求核基」という専門用語は、P O X ポリマー鎖の末端に位置する求核基に対して、P O X ポリマーの側鎖、例えはアルキル又はアリール側鎖に含まれる求核基を指す。P O X ポリマーの特定の側鎖は、その特定の側鎖内の各求核基がペンダント求核基として数えられる場合、1 個を超える求核基を適切に含有できることは理解されるべきである。

【 0 0 2 8 】

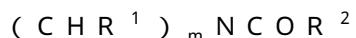
本明細書で使用されている「アミン基」という用語は、第一級又は第二級アミン基を指す。

【 0 0 2 9 】

本発明のN U - P O X 又は架橋ポリマーを、一定数の特定の基又は 1 0 0 モノマー当たりの結合の存在に基づいて特徴づける場合、ポリマーが少なくとも 1 0 0 モノマーを含有することを必ずしも意味するわけではないことは理解されるべきである。例えば、8 0 モノマー及び 8 個のペンダント基を含むN U - P O X は、1 0 0 モノマー当たり 1 0 個のペンダント基を含有する。同様に、N U - P O X が 8 0 モノマー含有し、このポリマーが、例えは 1 0 0 モノマー当たり少なくとも x 個のペンダント基を含有することが明記される場合、この特定のポリマーが、平均で少なくとも 0 . 8 x 個のペンダント基を含有するなら、この基準を満たしている。

【 0 0 3 0 】

本発明のN U - P O X は、ポリオキサゾリンポリマーを求核的に活性化したものであり、繰り返し単位が、以下の式 (I)



[式中、R² 及び各 R¹ は、独立して、H、場合により置換 C₁ ~ C₂ アルキル、場合により置換シクロアルキル、場合により置換アラルキル、場合により置換アリールから選択され;mは、2 又は 3 である]

によって表される。本発明は、式 (I) で表される、2 つ以上の異なる繰り返し単位を含むポリオキサゾリンコポリマーを使用することも包含する。

【 0 0 3 1 】

式 (I) の R¹ 及び R² は、H 及び C₁ ~ C₂ アルキル、より一層好ましくは H 及び C₁ ~ C₄ アルキルから選択されることが好ましい。R¹ は、最も好ましくは H である。式 (I) の整数 m は、好ましくは 2 に等しい。

【 0 0 3 2 】

好ましい実施形態において、本発明に従って用いられるポリオキサゾリンは、2 - アルキル - 2 - オキサゾリンのポリマー、より好ましくはホモポリマーであり、前記 2 - アルキル - 2 - オキサゾリンが、2 - メチル - 2 - オキサゾリン、2 - エチル - 2 - オキサゾリン、2 - プロピル - 2 - オキサゾリン及びそれらの組み合わせから選択される。より一層好ましくは、2 - アルキル - オキサゾリン (2 - a l k y l - o x a z o l i n e) は、2 - メチル - 2 - オキサゾリン、2 - エチル - 2 - オキサゾリン及びそれらの組み合わせから選択される。最も好ましくは、2 - アルキル - 2 - オキサゾリンは、2 - メチル -

10

20

30

40

50

オキサゾリンである。

【0033】

求電子性架橋剤がイソシアネートである場合に、本発明に従って用いられるNU-POXは、少なくとも40、より一層好ましくは少なくとも50、及び最も好ましくは少なくとも100単位（モノマー）のオキサゾリンを好都合に含有する。

【0034】

特に好ましい実施形態によれば、本発明の架橋ポリマーに用いられる2つの反応物、すなわち、NU-POX及び/又は求電子性架橋剤の少なくとも1つは、少なくとも20、より好ましくは少なくとも30、より一層好ましくは最低50、及び最も好ましくは少なくとも100の重合度を有するポリマーである。

10

【0035】

高い重合度を有するNU-POXを使用することにより、組織シーラント、インプラントなどの用途に理想的に適した弾性のある架橋ポリマーの調製が可能となる。したがって、好ましい実施形態において、NU-POXは、少なくとも20、より一層好ましくは少なくとも30、さらにより好ましくは少なくとも50、及び最も好ましくは少なくとも100単位（モノマー）のオキサゾリンを含有する。

【0036】

本発明に従って用いられるNU-POXは、ペンダント求核基、末端求核基、又はそれらの組み合わせを含有する。先述のいずれかに従った生体適合性架橋ポリマーの一部であるNU-POXにおいて、m個の求核基の少なくとも1個が、ペンダント求核基であることが好ましい。典型的には、前記NU-POXは、架橋ポリマーに、100モノマー当たり3~50個のペンダント求核基、より好ましくは、架橋ポリマーに、100モノマー当たり5~20個のペンダント求電子基を含有する。

20

【0037】

本発明の特に好ましい実施形態によれば、架橋ポリマーは、組織接着性を有する。本明細書で使用される「組織接着剤」という専門用語は、架橋ポリマーに関して、架橋ポリマーに含有される未反応求電子基が、組織に自然に存在する求核（例えばアミン又はチオール）基と反応して共有結合を形成することが可能であることを必ず意味する。ポリマーに含有される反応及び未反応求電子基の総数は、ポリマーに含有される反応及び未反応求核基の総数を、少なくとも3%、好ましくは少なくとも5%、より一層好ましくは少なくとも10%及び最も好ましくは少なくとも20%超えることが好ましい。

30

【0038】

架橋ポリマーの組織接着性は、架橋ポリマーにおける未反応求電子基の数を操作することにより、きわめて効率的に調節できる。一般的にいえば、未反応求電子基の数が大きいほど、接着が強くなる。好ましくは、架橋ポリマーは、NU-POX 100モノマー当たり、少なくとも2個、より好ましくは少なくとも5個、及び最も好ましくは少なくとも10個の、NU-POXの求核基と反応しない求電子性架橋剤の求電子基を含むことが好ましい。

【0039】

NU-POXのm個の求核基は、アミン基、チオール基、ホスフィン基及びそれらの組み合わせから選択されることが好ましい。より一層好ましくは、求核基は、アミン基、チオール基及びそれらの組み合わせから選択される。

40

【0040】

好ましい実施形態によれば、NU-POXに存在する求核基は、アミン基である。アミン官能基化NU-POXは、適切には、システアミン修飾2-アルケニル-2-オキサゾリン又は2-t-BOC-アミノアルキル-2-オキサゾリン、及び2-アルキル-2-オキサゾリンのホモポリマー又はコポリマーに由来する。コポリマーに含まれるシステアミン修飾2-アルケニル-2-オキサゾリンは、好ましくは、2-ブテニル-2-オキサゾリン、及びその組み合わせから選択される。2-アルキル-2-オキサゾリンは、好ましくは、2-エチル-2-オキサゾリン、2-メチル-2-オキサゾリン、2-プロピル

50

- 2 - オキサゾリン及びそれらの組み合わせから選択される。アミン部分も、P O X の部分的な加水分解によって導入でき、続いて、ポリマー鎖が生じた第二級アミン基がアルキル化又はアミド化される。

【 0 0 4 1 】

別の好ましい実施形態によれば、N U - P O X に存在するm個の求核基は、チオール(スルホヒドリル)基である。より一層好ましくは、N U - P O X は、チオール末端基を有するポリ(2-アルキル-2-オキサゾリン)であり、チオール末端基は、キサントゲン酸カリウムを有する多官能開始剤を用いて重合をエンドキャップし、続いて、アミノ分解して遊離チオール基を得ることにより導入される。或いは、チオール部分は、モノマーを含有する保護チオールの共重合、又は酸、アミン若しくはアルケニル側鎖の修飾、又は、部分的な加水分解から生じる第二級アミンの主鎖の修飾によりN U - P O X の側鎖に導入される。2-アルキル-2-オキサゾリンは、好ましくは、2-エチル-2-オキサゾリン、2-メチル-2-オキサゾリン、2-プロピル-2-オキサゾリン及びそれらの組み合わせから選択される。

【 0 0 4 2 】

好ましい実施形態によれば、N U - P O X は、1:50~1:1の範囲内にあるモル比で、より好ましくは3:100~1:2の範囲内にあるモル比で、求核基を含有するオキサゾリン単位、及び求核基を含有しないオキサゾリン単位を含有する。

【 0 0 4 3 】

本発明に従って用いられるN U - P O X は、典型的には、1,000~100,000 g / mol、より好ましくは5,000~50,000、及び最も好ましくは10,000~30,000 g / molの範囲の分子量を有する。

【 0 0 4 4 】

本発明に従って用いられるN U - P O X は、ホモポリマーでもコポリマーでもよい。最も好ましくは、N U - P O X はコポリマーである。

【 0 0 4 5 】

本発明に従って用いられる求電子的に活性化した架橋剤は、2個の求電子基を有する又は、それで置換されている主鎖を含有する。主鎖は、好ましくは、ポリマー、二塩基酸、三塩基酸又はより高い酸からなる群から選択される。求電子的に活性化した架橋剤の主鎖は、ポリオキサゾリンではない。

【 0 0 4 6 】

好ましい実施形態において、求電子的に活性化した架橋剤の主鎖は、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリアセテート、ポリ(アルキレンオキサレート)、ポリ無水物、ポリイミノカーボネート、ポリオキサエステル、ポリオルトエステル、ポリホスファゼン、ポリホスホエステル、ポリエーテル、ポリエーテルエステル、ポリアクリルアミド、ポリイミド、ポリフェニレン、ポリシラン、ポリシロキサン、ポリベンゾイミダゾール、ポリベンゾチアゾール、ポリスルフィド、ポリエステルアミド、ポリエーテルアミド、ポリアミン、ポリエーテルアミン、ポリアリーレンビニレン、ポリエーテルケトン、ポリウレタン、ポリスルホン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、多糖、グリコサミノグリカン、ポリペプチド、及びそれらの組み合わせからなるポリマーの群から選択される。典型的には、これらのポリマーは、1,000~100,000の範囲の分子量を有する。

【 0 0 4 7 】

より一層好ましくは、求電子的に活性化した架橋剤の主鎖は、塞天、デンプン、プルラン、イヌリン、レバン、絹、フィブロネクチン、ペクチン、セルロース(例えばカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、酸化セルロース又はメチルセルロース)、コラーゲン、エラスチン、ゼラチン、アルブミン、フィブリリン、フィブリノーゲン、デキストラン、メチルセルロース、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ケラト硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、アルギン酸、キトサン、キチン、ヘパリン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール及びそれらの組み合わせからなるポリマーの群から

10

20

30

40

50

選択される。求電子的に活性化した架橋剤の主鎖は、適切には、デキストラン（例えばカルボキシメチルデキストラン）、デンプン、寒天、セルロースフルラン（c e l l u l o s e p u l l u l a n）、イヌリン、レバン、及びヒアルロン酸からなる多糖の群から選択される。特に好都合な実施形態に従って、後者の多糖が、（部分的に）酸化した形態で用いられる。

【0048】

最も好ましくは、求電子性架橋剤は、デキストラン、コラーゲン、ゼラチン（ゲルフォーム）、アルギン酸及びポリエチレングリコールからなるポリマーの群から選択される。

【0049】

別の好ましい実施形態において、生体適合性架橋ポリマーに用いられる求電子性架橋剤は、80～1000 g/mol、好ましくは100～500 g/molの分子量を有する低分子量の求電子性架橋剤である。適切に用いられ得る低分子架橋剤の例は、多価アルデヒド（m u l t i a l d e h y d e）、多価マレイミド（m u l t i m a l e i m i d e）、多価活性化エステル及びそれらの組み合わせ（ここでは、「多価」という用語は、少なくとも2価を意味する）を含む。好ましい実施形態によれば、低分子架橋剤は、N-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）又はスルホ-NHSで修飾された二塩基酸、三塩基酸及びより高い酸からなる群から選択される酸からなる主鎖を有する。より一層好ましくは、酸系架橋剤は、二塩基酸、三塩基酸及びそれらの組み合わせから選択される。用いられ得る二酸塩基及び三酸塩基の非限定的な例は、ジグリコール酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スペリノ酸、アゼライン酸、セバシン酸、フタル酸、テトラヒドロフタル酸、ヘキサヒドロフタル酸、トリメシン酸、メリト酸、イソフタル酸、テレフタル酸、クエン酸、イソクエン酸、アコニット酸、トリカルバリル酸及びトリメシン酸である。最も好ましくは、求電子性架橋剤の主鎖を形成する酸は、三塩基酸、最も好ましくはクエン酸から選択される。

【0050】

酸系架橋剤は、アミノカルボン酸の群から選択されることが好ましい。用いられ得るアミノカルボン酸の非限定的な例は：F u r a - 2、イミノ二酢酸、ニトリロ三酢酸、エチレンジアミン四酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸、エチレングリコール四酢酸、（1,2-ビス（o-アミノフェノキシ）エタン-N,N,N',N'-四酢酸）、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸及びオリゴペプチドをベースとしたグルタミン酸及び/又はアスパラギン酸である。

【0051】

特に好ましい実施形態によれば、求電子性架橋剤は、1000 g/mol、より好ましくは2000～10000 g/mol、及び最も好ましくは5000～50000 g/molを超える分子量を有するポリマーである。ポリマー求電子性架橋剤を使用することにより、過剰な求電子基が架橋点からさらに離れ、それによって、求電子基の運動性及び組織に連結する能力が高まるという利点が得られる。

【0052】

架橋剤に含有される求電子基は、好ましくは、周囲条件及び/又は生理学的条件で、N U-P O Xに含有される求核基に対して高度に反応性であることが好ましい。

【0053】

架橋剤に存在する求電子基は、好ましくは、カルボン酸エステル、スルホン酸エステル、ホスホン酸エステル、チオエステル、ペニタフルオロフェニルエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-ニトロチオフェニルエステル、酸ハロゲン化物基、無水物、ケトン、アルデヒド、イソシアナト、チオイソシアナト（イソチオシアナト）、エポキシド、活性化ヒドロキシル基、グリシジルエーテル、カルボキシル、スクシンイミジルエステル、炭酸スクシンイミジル、カルバミン酸スクシンイミジル、スルホスクシンイミジルエステル、炭酸スルホスクシンイミジル、マレイミド、イミドエステル、オルトピリジルジスルフィド、ジヒドロキシ-フェニル誘導体、ビニル、アクリル酸エステル、アクリルアミド、ヨードアセトアミド、ハロアセタール、オルトピリジルジスルフィド、ビニルスルホン

10

20

30

40

50

、ジヒドロキシフェニル誘導体、ヨードアセトアミド、及びそれらの組み合わせから選択される。

【0054】

求電子基として使用できるスルホン酸エステルの例は、メシレート、トシレート、ノシレート (nosylate) 、トリフレート及びそれらの組み合わせを含む。活性化ヒドロキシル基の例は、p-ニトロフェニルクロロカーボネート、カルボニルジイミダゾール (例えば 1,1-カルボニルジイミダゾール) 及び塩化スルホニルから選択される活性化剤を用いて活性化したヒドロキシル基を含む。

【0055】

用いられるスクシンイミジル誘導体の例は、グルタル酸スクシンイミジル、プロピオン酸スクシンイミジル、スクシンイミジルスクシンアミド、炭酸スクシンイミジル、スペリン酸ジサクシンイミジル、スペリン酸ビス (スルホスクシンイミジル) 、ジチオビス (プロピオン酸スクシンイミジル) 、ビス (2-スクシンイミドオキシカルボニルオキシ) エチルスルホン及び 3,3'-ジチオビス (プロピオン酸スルホスクシンイミジル) を含む。使用できるスルホスクシンイミジル誘導体の例は、スルホスクシンイミジル (4-ヨードアセチル) アミノベンゾエート、スペリン酸ビス (スルホスクシンイミジル) 、スルホスクシンイミジル - 4 - (N-マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート、ジチオビス - プロピオン酸スルホスクシンイミジル、ジスルホ - 酒石酸スクシンイミジル；ビス [2 - (スルホ - スクシンイミジルオキシカルボニルオキシエチルスルホン)] 、エチレングリコールビス (スルホスクシンイミクリルスクシネート) (ethylene glycol bis (sulfo succinimidoethyl succinate)) 、ジチオビス - (プロピオン酸スクシンイミジル) を含む。ジヒドロキシフェニル誘導体の例は、ジヒドロキシフェニルアラニン、3,4-ジヒドロキシヒドロ桂皮酸 (hydrocinnamic acid) (DOHA) 、ノルエピネフリン、エピネフリン及びカテコールを含む。

【0056】

好ましい一実施形態によれば、NU-POX の m 2 個の求核基は、アミン基、好ましくは第一級アミン基であり、求電子的に活性化した架橋剤に含まれる n 2 個の求電子基は、カルボン酸エステル、スルホン酸エステル、ホスホン酸エステル、チオエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-ニトロチオフェニルエステル、酸ハロゲン化物基、無水物、ケトン、アルデヒド、イソシアナト、チオイソシアナト、エポキシド、活性化ヒドロキシル基、グリシジルエーテル、カルボキシル、スクシンイミジルエステル、炭酸スクシンイミジル、カルバミン酸スクシンイミジル、スルホスクシンイミジルエステル、炭酸スルホスクシンイミジル、イミドエステル、ジヒドロキシ - フェニル誘導体、及びそれらの組み合わせから選択される。より一層好ましくは、架橋剤に含有される求電子基は、アルデヒド、スクシンイミジルエステル、炭酸スクシンイミジル、カルバミン酸スクシンイミジル、イミドエステル、ジヒドロキシフェニル誘導体及びそれらの組み合わせから選択される。最も好ましくは、求電子基は、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、アルデヒド、ジヒドロキシフェニル誘導体及びそれらの組み合わせの群から選択される。

【0057】

別の好ましい実施形態によれば、NU-POX の m 2 個の求核基は、チオール基、並びに、ハロアセタール、オルトピリジルジスルフィド、マレイミド、ビニルスルホン、ジヒドロキシフェニル誘導体、ビニル、アクリル酸エステル、アクリルアミド、ヨードアセトアミド、スクシンイミジルエステル、炭酸スクシンイミジル、カルバミン酸スクシンイミジル、スルホスクシンイミジルエステル、炭酸スルホスクシンイミジル及びそれらの組み合わせから選択され、求電子的に活性化した架橋剤に含有される n 2 個の求電子基である。より好ましくは、求電子基は、スクシンイミジルエステル、ハロアセタール、マレイミド、又はジヒドロキシフェニル誘導体及びそれらの組み合わせから選択される。最も

10

20

30

40

50

好ましくは、 n 2 個の求電子基は、マレイミド又はジヒドロキシフェニル誘導体及びそれらの組み合わせから選択される。

【0058】

特に好ましい実施形態によれば、架橋ポリマーのNU-POX成分に含まれる m 2 個の求核基は、周囲及び/又は生理学的条件下で、架橋剤の n 2 個の求電子基と反応させて、共有結合を形成することが可能である。

【0059】

本発明の架橋ポリマーにおける未反応求電子基は、組織に自然に存在する求核基（例えばアミノ基及びチオール基）と反応できるため、ポリマーに組織接着性を与える。したがって、未反応求電子基を含有する架橋ポリマーは、組織において利用され、未反応求電子基は、組織の求核基と反応でき、それにより、ポリマー及び組織の間に強力な接着を発生させる。周囲温度で架橋を形成する能力は、例えば手術中に原位置で架橋を発生させるべき場合に、特に好都合である。典型的には、35 及び 1 atm で、NU-POX 及び架橋剤の間の架橋反応が、30 分以内に、好ましくは 10 分以内、より好ましくは 5 分以内に、最も好ましくは 2 分以内に完了する。

10

【0060】

（乾燥）架橋ポリマーが、水と接触すると膨張する能力は、全体の疎水性は別として、架橋の程度に大きく左右される。架橋が多いほど、膨張指数は低くなる。ポリマーは、NU-POX の求核基及び架橋剤の求電子基の間の反応により形成される共有結合を、100 モノマー当たり、50 個以下、より好ましくは 20 個以下、及び最も好ましくは 10 個以下含有することが好ましい。典型的には、この共有結合の数は、100 モノマー当たり少なくとも 2 個である。

20

【0061】

ペンダント求核基を含むNU-POXは、適切には、様々な求電子性化学種、例えばアルキルハロゲン化物、スルホン酸エステル、強酸により開始される2-オキサゾリンモノマーのカチオン性重合により調製できる。側鎖に活性化基を含有するPOX-誘導体は、必要とされる（保護される）基を含有する2-オキサゾリンモノマーから直接的に、又はポリマー前駆体のポリマー類似物の反応により調製できる。POX末端における官能基の合成は、例えば、Anna Merolà (Synthesis and characterization of poly(2-ethyl 2-oxazoline)-conjugates with proteins and drugs: Suitable alternatives to PEG-conjugates?, Journal of Controlled Release 125 (2008年) 87~95頁) により記載されている。

30

【0062】

アルキル側鎖にエチル及びアミノ(-NH₂)基を含有するNU-POXは、ポリ[2-(エチル/3-ブテニル)]-2-オキサゾリンコポリマーとシステアミンの反応により、保護アミンモノマーと2-エチル-2-オキサゾリンの共重合により、又はPOXの部分加水分解、続いて事後修飾により合成できる。

40

【0063】

アルキル側鎖におけるエチル及びチオール(-SH)基を含有するNU-POXは、ポリ[2-(エチル/3-ブテニル)]-2-オキサゾリンコポリマーと過剰なエタンジスルフィドの反応により、2-エチル-2-オキサゾリンと保護チオール基を持つモノマーの共重合により、又はPOXの部分加水分解、続いて事後修飾により、類似した方法で調製できる。

【0064】

本発明の架橋ポリマーが、NHS-活性化架橋剤の架橋によって得られる場合、生分解性の範囲は、基本的に非分解性から易分解性にわたる。生分解性は、NHS-エステル及びアミンの反応から生じる第二級アミドより、容易に加水分解されるエステル結合の組み込みによって改善できる。エステル基は、水との反応により、水性環境で直接加水分解さ

50

れるが、第二級アミドは、主に酵素分解により加水分解され、中性pHで架橋網状組織において、きわめて遅くなるであろう。

【0065】

カチオン性重合により、コポリマーと所定数の活性化基の合成が可能となる。さらに、カチオン性2-アルキル-2-オキサゾリン重合を使用して多数の活性基を組み込むことができるが、その理由は、これらの活性基は、POXの非常に多くのアルキル側鎖と連結するためである。これにより、架橋ポリマーが高い密度の未反応求電子基を有する場合、優れた粘着性、並びに傑出した接着性を有する高度に架橋したポリマーを生成することが可能となる。

【0066】

さらに、カチオン性重合により、様々な官能基を側鎖及び/又は末端に組み込むことができ、それによりPOXポリマー系の多用途性が向上する。

【0067】

コポリマー当たりで、所定数の活性化基を含有するコポリマーの合成は以下のように実行できる：既に記載されているように、コポリマーは、ETOX及びBUTOXのカチオン性重合により合成されて、ポリ[2-(エチル/3-ブテニル)-2-オキサゾリンコポリマーが得られる。活性化側鎖、例えばシステアミンを用いて官能基化すると、第一級アミン基が導入される。初期ETOX/BUTOXのモル比が90/10の場合、ポリ[2-(エチル/3-ブテニル)]-2-オキサゾリンコポリマー当たりの反応基の割合は、10%になるであろう。初期で90/10のETOX/BUTOX混合物においてBUTOXが増加すると、最終的にはアミノ基の割合がより高く、すなわち10%以上になるであろう。組み込まれるアミノ基の正確な数は、ポリマーの長さを決定する開始剤の、モノマーに対する比により調節できる。例えば、90/10のETOX/BUTOX比及び100:1のモノマー対開始剤の比を使用すると、アミノ基10個を含む100繰り返し単位を有するポリマーが得られる。モノマー対開始剤の比が200:1に変化する場合、生じたコポリマーは、同一のETOX/BUTOX比を有するアミノ基20個を有するであろう。

【0068】

本発明の架橋ポリマーは、生分解性又は非生分解性になり得る。ポリマーは生分解性であることが好ましい。

【0069】

本発明の医療製品は、本明細書で既に定義されている架橋ポリマーを、乾燥物質の重量に対して、好ましくは少なくとも25%、及び最も好ましくは50~100%を含む。そのような医療製品の好ましい例は、インプラント、組織シーラント、接着性組織テープ、接着性組織膜(シート)、縫合糸材料、ポリマーコーティングしたステント及び止血(多孔)材料を含む。

【0070】

医療製品は、架橋ポリマー以外に医薬として許容できる他の成分を適切に(suitably)含有する。例えば、架橋ポリマーの一部ではないポリマーを組み込むことは好都合になり得る。そのようなポリマーの例は、アフィパシック(aphipathic)ポリマー(例えばコラーゲン、ゼラチン及びフィブリン)、中性バイオポリマー(例えばデキストラン及びアガロース)又はイオン性ポリマーを含む。イオン性ポリマーは、カチオン性(例えばキチン又はキトサン)であってもアニオニン性であってもよい。適切なアニオニン性ポリマーは、例えば、カルボキシ、スルホ、硫酸塩、ホスホノ又はホスファト基若しくはそれらの混合物、又はそれらの塩、例えば生物医学的な許容できる塩を含む合成ポリマー、バイオポリマー又は修飾バイオポリマーである。合成アニオニン性ポリマーの例は：直鎖状ポリアクリル酸(PAA)、分岐ポリアクリル酸、例えばGoorich Corp.のカーボフィル(Carbophil)(登録商標)又はカーボポル(Carbopol)(登録商標)のようなタイプ、ポリメタクリル酸(PMA)、ポリアクリル酸又はポリメタクリル酸コポリマー、例えばアクリル又はメタクリル酸のコポリマー、及びさら

10

20

30

40

50

にビニルモノマー、例えばアクリルアミド、N . N -ジメチルアクリルアミド又はN -ビニルピロリドン、マレイン又はフマル酸コポリマー、ポリ(スチレンスルホン酸)(PSS)、ポリアミド酸、例えばジアミンのカルボキシ末端ポリマー、及びジ-又はポリカルボン酸、例えばカルボキシ末端スターバースト(Starburst)(商標)パマム(PAMAM)デンドリマー(Aldrich)、ポリ(2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸)(ポリ-(AMPS))、又はポリリン酸アルキレン、ポリホスホン酸アルキレン、ポリリン酸炭水化物又はポリホスホン酸炭水化物、例えばティコ酸である。アニオン性バイオポリマー又は修飾バイオポリマーの例は:ヒアルロン酸(HA)、修飾HA(エステル化HA又はアミン修飾HA)、グリコサミノグリカン、例えばヘパリン又はコンドロイチン硫酸、フコイダン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルデキストラン、アルギン酸エステル、ペクチン、ゲラン、カルボキシアルキルキチン、カルボキシメチルキトサン、硫酸化多糖である。好ましいアニオン性バイオポリマーは、アルギン酸、ヒアルロン酸である。

【0071】

架橋ポリマーは、溶液流延法、ホットメルト押出法又は電界紡糸法により形成できる。例えば、国際公開第2007/099370号パンフレットに記載されているように、2枚の加熱平板の間で圧縮することによる、架橋ポリマーの形成も実行可能である。NU-POXの求核基と架橋剤の求電子基との間の架橋により粘着性が得られ、過剰な求電子基により架橋ポリマーが組織への結び付きを形成できるようになる。したがって、本発明により、粘着性と接着性を組み合わせた医療製品を調製できるようなる。

【0072】

POX膜のきわめて重要な性質は、完全に乾燥させて水を除去する際に、POX膜が加水分解から内部を保護することである。したがって、架橋ポリマーにおける過剰な(未反応)求電子基は、保存時に活性を保つであろう。未反応求電子基を含有する医療製品が組織に利用される場合、これらの求電子基及び求核性反応物、とりわけ組織に存在するアミノ又はチオール基の間に、求電子性-求核性反応が発生し、それにより、共有結合を経て架橋した外部網状組織(接着)を形成するであろう。したがって、医療製品は、架橋ポリマーの重量に対して、10%未満、より一層好ましくは5%未満、及び最も好ましくは1%未満の水を含有する、好都合に脱水された生成物である。

【0073】

医療製品は、好ましくは、限られた量までの有機溶媒を含有する。生成物は、有機溶媒を、架橋ポリマーの重量に対して、5%未満、より好ましくは0.5%未満含有することが好ましい。

【0074】

例えば、組織密閉テープ又は膜に関して、NU-POX及び架橋剤は、溶液流延法又はホットメルト押出法に必要なあらゆる比で混合できる。この手法により、接着性組織テープ又は膜に必要な性質を、きわめて精密に微調整できるようになる。NU-POXにおける求核基の数が少なく、架橋剤により得られる求電子基の数が相対的に高い場合、生じる架橋ポリマーの粘着性は低くなり、組織への接着性は高くなるであろう。当然、高い密度の求核基を有するNU-POXと過量の求電子性架橋剤を組み合わせることにより、粘着性及び接着性が高い接着性組織テープ又は膜の生成も実行可能である。

【0075】

本発明の医療製品の特に好都合な実施形態は、接着性組織テープ又は接着性組織膜である。本発明により、優れた組織接着性を有するテープ又は膜の調製が可能となるが、その理由は、組織に自然に存在する求核基と反応することが可能な未反応求電子基が存在するためである。さらに、本発明の架橋ポリマーは、非晶質性及び調整可能なガラス転移温度により、粘着性、柔軟性及び弾性のあるテープ及び膜、並びに特定の用途に向けた頑丈で硬いテラメイド材料の調製が可能となる。

【0076】

本発明によるテープ又は膜は、非透過性でも透過性でもよい。非透過テープ又は膜は、

10

20

30

40

50

適切には、組織を密閉して、例えば、感染症又は脱水を防ぐために使用され得る。透過できるテープ又は膜は、手術の又は外傷性創傷による出血を止めるために好都合に用いることができる。本明細書で既に説明されているように、医療製品に含有される架橋ポリマーが非晶質状態である場合にきわめて好都合である。「非晶質」という用語は、固体であり、分子の位置の長距離秩序がない材料を指す。この秩序がないことにより、非晶質固体と結晶性固体が区別される。

【0077】

本発明により、架橋ポリマーのNU-POX成分として、優れた非晶質性を有する非晶質テープ又は非晶質膜の調製が可能となる。これらの非晶質特性は、架橋ポリマーにおいて、特に、求電子性架橋剤が、本明細書で既に定義されている低分子量架橋剤である場合に保つことができる。

10

【0078】

医療製品における架橋ポリマーは、少なくとも0、及び最も好ましくは少なくとも20のガラス転移温度を有することがさらに好ましい。典型的には、ポリマーのガラス転移温度は120を超えない。

【0079】

本発明の接着性組織テープ又は接着性組織膜には、かなりの量の水を吸収して、粘着性のあるヒドロゲルを形成できるという利点がある。水の吸収は、生成物の著しい膨張を引き起こす恐れがある。しかし、水分と接触させる際に著しく膨張しないような方法で生成物を設計することも可能である。

20

【0080】

好都合な実施形態によれば、本明細書で既に記載されている接着性組織テープ又は接着性組織膜は、水分と接触させる際に、著しい膨張を呈さない。典型的には、これらの医療製品は、0%~100%以下、好ましくは0%~30%以下、及び最も好ましくは0%~10%以下の膨張指数を有する。低い膨張指数を有する医療製品は、硬膜欠損の修復及び脊髄の修復の際に、適切に利用することができる。

【0081】

架橋が多いほど、網状組織は緊密になり、膨張は低下するであろう。これは、ある用途、例えば、医療製品は、ゲル膨張が潜在的に副作用を引き起こし得る緊密な配置で利用されるインプラント、縫合糸材料又は組織シーラントである場合に好都合となる可能性がある。その場合、膨張指数は、好ましくは50%を超えず、最も好ましくは10%を超えない。

30

【0082】

本発明により、例えば、支持層を必要とすることなく、優れた性質を有する接着性組織テープ又は組織膜の調製が可能となる。したがって、接着性組織テープは、好ましくは単層のテープである。同様に、接着性組織膜は、好ましくは、単層の膜である。

【0083】

本発明の別の実施形態によれば、医療製品は多孔止血生成物である。そのような多孔止血生成物は、例えば、NU-POXの粘性溶液を泡に変換して、続いて、NU-POXと求電子性架橋剤を架橋させることにより泡構造を固定させて調製できる。次に、溶媒を除去し、多孔止血生成物を得ることができる。当然、発泡剤及び/又は賦形剤を、このプロセスにおいて用いてもよい。そのように得られる止血生成物は、本明細書に既に記載されている未反応求電子基が存在するため、組織接着性を有することは好都合である。

40

【0084】

止血生成物は、適切には、担体、好ましくは水溶性担体を含有し得る。適切に用いられ得る担体の例は、单糖；ジ-及びオリゴ糖、例えばラクトース、マンニトール、トレハロース、エリトリトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、イソマルト、マルトデキストリン、セロビオース、グルコース、フルクトース、マルチュロース、ラクチュロース、マルトース、ゲントビオース、イソマルトース、ラクチトール、パラチニトール、ズルシトール、リビトール、スクロース、ラフィノース、ゲンチアノース、プランテオ

50

ース、ベルバスコース、スタキオース、メレジトース、イノシトール；並びに多糖、例えばデキストラン、デンプン（アミロース、アミロペクチン）、グリコーゲン、セルロース、キチン、アルギン酸エステル、カラース、クリソラミナリン、キシラン、アラビノキシラン、マンナン、フコイダン並びにガラクトマンナン；及びこれらの炭水化物の組み合わせを含む。用いられる担体は、少なくとも0%、より好ましくは少なくとも25%のガラス転移温度を有することが好ましい。

【0085】

典型的には、止血生成物は、25~75wt.%のNU-POX、25~75wt.%の求電子的に活性化した架橋剤、及び0~50wt.%の担体を含有する。

【0086】

別の好都合な実施形態によれば、本発明の医療製品は、インプラントである。特に好ましい実施形態によれば、インプラントに含有される架橋ポリマーは、組織再生を支援するマトリックスを備える。マトリックスは、生分解性の三次元的な生体吸収性多孔構成であり、骨材料への付着性、及び細胞へ付着させ続いて組織形成させる適切な機械的性質を有することが好ましい。骨を再構成するためには、構成も好ましくは耐荷重性であり、インプラントにおけるあらゆる流体成分、又は原位置で形成されるインプラントは、できる限り少なく維持されるべきであることを意味する。この点では、架橋剤及びNU-POXを押出可能にするために、トリアセチンのような可塑剤又は水をごく限られた量しか必要としないことは好都合である。

【0087】

好都合な実施形態によれば、本発明のインプラントに含まれるポリマー網状組織は、骨移植材料のような骨伝導賦形剤を含有し、自家骨、自家骨微粒子、同種異系の骨移植材料、ヒトの死体の骨、異種移植片の骨移植材料、動物の骨、増殖因子、又は合成材料、例えばヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム及び生体活性ガラスを含む。

【0088】

本発明の医療製品は、適切には、纖維又は纖維状フリース（fibrous fleece）の形態で生成され得る。これは、例えば、電界紡糸法を用いて、又は流体を含有するNU-POXを、高濃度の求電子性架橋剤を含有する溶液に注入することにより達成できる。纖維状フリースは、ポリマー求電子性架橋剤、例えばデキストランアルデヒドを用いて、溶液中に架橋ポリマーを生成し、続いて溶媒（例えば水）を蒸発させて除去することにより生成できる。纖維状フリースは、アニオン性ポリマー架橋剤、例えばアルギン酸エステルを活用しても生成できる。纖維状フリースの生成は、例えば、NU-POX及びアルギン酸プロピレングリコールの溶液を低pHで調製し、続いて、pHを上昇させ、それにより架橋反応を開始することにより行われ得る。

【0089】

本発明のさらなる態様は、NU-POXと求電子的に活性化したポリオキサゾリン以外の求電子性架橋剤を反応させることにより得られる、生体適合性共有結合架橋ポリマーであって、前記NU-POXがm個の求核基を含み；前記求電子性架橋剤がn個の求電子基を含み、m個の求核基がn個の求電子基と反応して共有結合を形成することが可能であり；m=2、n=2及びm+n=5であり；求電子性架橋剤がイソシアネートである場合に、NU-POXが少なくとも30単位のオキサゾリンを含み；ポリマーに含有される反応及び未反応求電子基の総数が、ポリマーに含有される反応及び未反応求核基の総数を、少なくとも3%、好ましくは少なくとも5%超える、生体適合性共有結合架橋ポリマーに関する。

【0090】

共有結合架橋ポリマーは、好ましくは、本明細書で既に定義されている架橋ポリマーである。

【0091】

本発明の別の態様は、生体適合性架橋ポリマーを生成するキットであって、前記キットが、本明細書で既に定義されているNU-POX及び求電子的に活性化した架橋剤を含み

10

20

30

40

50

、キットが、個別包装容量のNU-POX及び求電子性架橋剤を含み、NU-POX及び求電子性架橋剤のそれぞれが、流体又は再構成可能な粉末の形態で存在する、キットに関する。

【0092】

NU-POX及び求電子性架橋剤は、流体又は粉末の形態で独立して得ることができる。流体又は再構成可能な粉末の形態でNU-POX及び架橋剤を得ることにより、NU-POX及び架橋剤に迅速な架橋反応を施すことができる。

【0093】

NU-POXは、流体の形態で得ることが好ましい。より具体的には、NU-POXは、1~95wt.%、好ましくは1.5~20%、最も好ましくは2~10%の濃度で第1の溶媒に含有されることが好ましい。求電子性架橋剤も、好ましくは流体の形態で得られる。より一層好ましくは、求電子的に活性化した架橋剤は、1~95wt.%、好ましくは1.5~30%、最も好ましくは2~10%の濃度で第2の溶媒に含有される。

【0094】

NU-POX及び架橋剤の両方が、流体の形態で得られる実施形態において、前記流体は、液体又は粘性流体になり得る。NU-POX及び架橋剤の両方を低粘度の液体の形態で用いることは、これらの成分の両方が、例えば噴霧により利用されることになる場合に好都合である。NU-POXを、低粘度の液体の形態で得るために、NU-POXは、かなりの希釈を必要とすることがある。希釈液体であるNU-POX溶液が用いられる場合、十分な架橋を達成するために、濃縮した溶液で架橋剤を得ることが望ましい。これは、低分子の架橋剤を、高粘性を生じさせずに高濃度で溶解できる架橋剤として用いることにより達成できる。

【0095】

NU-POX及び架橋剤が、低粘度の液体になるこれらの成分を必要としない方法で利用されることになる場合、例えば、それらがデュアルシリングによって、場合により、静的ミキサーで利用される場合、NU-POX及び架橋剤の両方を粘性のある（ゲル状の）流体の形態で得ることができる。

【0096】

別の特に好ましい実施形態によれば、第1の溶媒及び第2の溶媒は、水、ポリオール、アルコール（例えばエタノール又はイソプロパノール）及びそれらの組み合わせから選択される。NU-POXを含有する容量体及び/又は架橋剤を含有する容量体は、ポリオール、水又は両方の混合物を好都合に含有する。さらに、後者の容量体は、適切に緩衝できる。本発明のキットに用いられる溶媒（複数可）及び緩衝系は、最適な、架橋速度を達成するために、適切に選択される。

【0097】

本発明のキットに適切に用いることができるポリオールは、グリセロール、ジアセチン、トリアセチン、ソルビトール及びそれらの組み合わせを含む。

【0098】

特に好ましい実施形態によれば、第1の溶媒及び第2の溶媒は、5~50wt.%の水、より好ましくは10~30wt.%の水、及び最も好ましくは15~20wt.%の水を含有する。

【0099】

NU-POX及び求電子的に活性化した架橋剤の個別包装容量は、適切には、pH調整剤を含有できる。

【0100】

NU-POXを含有する個別包装容量は、好ましくは、NU-POXを含有する容量体の微小環境pHから、水又は体液の存在下でよりアルカリ性の状態へと移行させるアルカリ化剤を含有する。

【0101】

適切なアルカリ化剤の例は、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、アルカリ金属炭酸塩

10

20

30

40

50

(例えば炭酸カリウム及び炭酸ナトリウム)を含むアルカリ金属塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム及びホウ酸ナトリウム(ホウ砂)、第三級アミン、例えばトリエチルアミン、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン及びモノエタノールアミンのような他のアミン、並びにリン酸塩を含む。

【0102】

アルカリ化剤は、25で8~14、特に8.5~11、より具体的には9~11のpK_aを有することが好ましい。

【0103】

NU-POXを含有する個別包装容量のpHは、好ましくは7~12、より好ましくは8~11、最も好ましくは9~10の範囲にわたる。

10

【0104】

NU-POX及び架橋剤の個別包装容量は、好都合に、両方の容量体を同時に調剤できる調剤手段のうちに含有される。したがって、2つの作用剤を同時に送達でき、架橋ポリマーが原位置で形成されるであろう。2つの反応物を同時に調剤することにより、それらを、架橋を発生させるべき部位に送達し、予混を避けることができ、早過ぎる架橋を効率的に予防する。適切な調剤手段の例は、噴霧調剤器、シリンジ、及びデュアルシリンジを含む。シリンジは、適切には、静的ミキサー及び/又は噴霧ノズルを含み、前記シリンジから同時に排出される際に、2つの反応物が確実に一緒に混合されるようにする。

【0105】

好ましい実施形態によれば、少なくとも1つの個別包装容量は、可視化剤を含有して可視性を向上させる。可視化剤(例えば着色料)は、ヒトの眼に感知可能な波長で光を反射する、又は放射する。可視化剤を包含するため、使用者は、反応性混合物を正確に利用することが容易である。適切な着色料の例は、FD&C及びD&Cという着色剤、例えばFD&C Violet No.2、FD&C Blue No.1、D&C Green No.6、D&C Green No.5、D&C Violet No.2;並びに天然の着色剤、例えばビートルートレッド、カンタキサンチン、クロロフィル、エオシン、サフラン、カルミン、インドシアニングリーン、又は合成手術用縫合糸で通常見出される有色色素を含む。同様に、色素、例えばフルオレセイン及びメチレンブルーが使用できる。可視化剤は、ヒドロゲルに化学的に結合できるようになることもならないこともある。

20

代替実施形態において、キットは、NU-POXを含有する、生体適合性の第1の薄膜を含み、求電子的に活性化した架橋剤を含有する、生体適合性の第2の薄膜を含む。2つの膜は、適切には、2つの膜の表面を互いに組み合わせた後で利用される。適切には、膜を穿孔して一定の表面積を増加させることができる。

30

【0106】

NU-POXを含有する、生体適合性薄膜は、好ましくは、本明細書で既に定義されているアルカリ化剤を含む。

【0107】

本発明のさらに別の態様は、生体適合性架橋ポリマーを生成するキットに関し、前記キットが、本明細書で既に定義されているNU-POX及び求電子性架橋剤を含み、キットが、0.01~1000μmの重量平均径を有する粒子からなる粉末を含み、前記粒子が、NU-POXを含有する粒子及び求電子性架橋剤を含有する粒子を含む。

40

【0108】

NU-POX又は求電子性架橋剤が、粉末形態で得られる場合、粉末は、同一のキットに含有され得る流体において容易に分散できるようなるべきである。

【0109】

キットに含まれる粒子は、好ましくは、0.5~500μm、及び最も好ましくは2~300μmの重量平均径を有し、前記粒子が、NU-POXを含有する粒子及び求電子的に活性化した架橋剤を含有する粒子を含む。NU-POX及び求電子的に活性化した架橋剤は、同一の粒子に含有されてもよく、又は同一の粉末内の異なる粒子に含有されてもよ

50

い。

【0110】

前述の粉末は、適切には、周囲条件下で保存できる止血粉末として使用され得る。

【0111】

NU-POX及び/又は求電子性架橋剤以外に、止血粉末に含まれる粒子は、適切には、担体、好ましくは、水溶性担体を含有する。適切に用いられ得る担体の例は、単糖；ジ-及びオリゴ糖、例えばラクトース、マンニトール、トレハロース、エリトリトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、イソマルト、マルトデキストリン、セロビオース、グルコース、フルクトース、マルチュロース、ラクチュロース、マルトース、ゲントイオース、イソマルトース、ラクチトール、パラチニトール、ズルシトール、リビトル、スクロース、ラフィノース、ゲンチアノース、プランテオース、ベルバスコース、スタキオース、メレジトース、イノシトール；並びに多糖、例えばデキストラン、デンプン（アミロース、アミロペクチン）、グリコーゲン、セルロース、キチン、アルギン酸エステル、カロース、クリソラミナリン、キシラン、アラビノキシラン、マンナン、フコイダン及びガラクトマンナン；並びにこれらの炭水化物の組み合わせを含む。用いられる担体は、少なくとも0、より好ましくは少なくとも25のガラス転移温度を有することが好ましい。

【0112】

典型的には、止血粉末は、25～75wt.%のNU-POX、25～75wt.%の求電子的に活性化した架橋剤、及び0～50wt.%の担体を含有する。

【0113】

本発明のキットを用いて生成できる架橋ポリマーは、組織接着性を有していても、有していないてもよい。組織接着性を有する架橋ポリマーの生成にキットが使用できる場合は、いくつかの用途では有益である。したがって、本発明のキットに含有される架橋剤は、NU-POXに含有される求核基の量と比較して、過量の求電子基を含むことが有利である。したがって、NU-POX及び求電子的に活性化した架橋剤が反応して、本明細書で既に定義されている架橋ポリマーを形成できる。

【0114】

本発明のキットによる、原位置の架橋特性は、トリアセチン、グリセロール、トリエチルアミン及びそれらの組み合わせの群から選択される可塑化剤を有するNU-POXを可塑化することにより改善できる。典型的には、可塑化剤は、NU-POXの重量に対して、1～50%の濃度、より好ましくは3～15%の濃度で用いられる。

【0115】

本明細書で既に説明された通り、本発明のキットの特に好ましい実施形態は、組織接着性を有する架橋ポリマーを生成する。この好都合な実施形態は、例えば、NU-POX及び求電子性架橋剤を单一膜又はテープに可塑化することにより実現できる。組織テープとして利用する前に、後者のテープは、活性化物質を含有する別の水溶性膜、又は、活性化物質を含有する流体若しくは核酸可能な組成物と組み合わせることができる。

【0116】

本発明による生体適合性架橋ポリマー、並びにNU-POXは、それらに含まれるオキサゾリン1単位に含まれる共有結合した抗微生物剤を、好都合に含有できる。より好ましくは、架橋ポリマー又はNU-POXは、アミド又はイミド基を介してオキサゾリン単位に共有結合した抗微生物剤を含有する。抗微生物剤の例は、アミノフェノール、アミノクレゾール、アミノレゾルシノール及びアミノナフトールを含む。抗微生物剤は、適切には、スペーサー基、例えばアルキレン、オキシアルキラン（oxyalkylene）又はシリコーンを経てPOX-ポリマーに結合され得る。抗微生物剤をPOX-ポリマーに共有結合することにより、ポリマーの生分解中に、確実に、抗微生物剤を徐々に放出するようになる。

【0117】

生体適合性架橋ポリマーは、適切には、賦形剤、酸化剤、架橋剤、ミクロゲル、追加の

10

20

30

40

50

ポリマー、薬剤及び他の治療剤から選択される1つ又は複数の添加成分をさらに含む。

【0118】

本発明による医療製品は、多彩な手術用途に好都合に使用できる。これらの手術用途の例を以下に要約した。

【0119】

【表1】

神経手術	硬膜欠損の修復;中枢神経系組織の修復;脊髄の修復;神経移植;椎間板手術及び脳脊髄液漏出(CSF漏出)。	
眼科手術	透明角膜白内障手術;レーザー原位置角膜曲率形成(LASIK)手術;角膜潰瘍の処置;角膜移植;結膜の修復;網膜接合(retinal attachment);ドライアイを処置するための涙点プラグ(punctal plugging);眼形成及び眼瞼形成(上瞼リフト);硝子体切除閉鎖及び外眼筋接合。	10
耳鼻咽喉科手術	鼻出血(鼻血)の抑制;声帯欠損の修復;穿孔した鼓膜を修復するための鼓室形成;チューブ挿入による鼓膜穿刺(排膿のための鼓膜切開);副鼻腔手術(sinus surgery);鼻再建手術;扁桃切除手術及び咽頭扁桃切除手術。	
頭部及び頸部手術	唾液腺除去;リンパ節郭清及び頸部郭清後の乳糜漏出の処置。	
インターベンショナルラジオロジー	治療的血管造影法及び介入的手順中における大腿動脈の閉鎖。	20
血管手術	動静脈瘻の修復、大動脈瘤の修復及び血管吻合。	
心血管手術	心臓弁の修復;心室壁破裂の修復;バイパス手術中の冠動脈吻合;ペースメーカー及びリードの配置;大動脈吻合及び大動脈郭清の処置。	
胸部手術	肺葉切除;肺生検及び気胸の処置。	
胃腸手術	胃腸吻合;消化性潰瘍の処置;食道破裂の処置;胆嚢又は胆管吻合;胃のバイパス手術;虫垂切除;胆嚢摘出(胆嚢除去);脾臓手術;胃腸瘻の修復;腹膜透析カテーテル漏出の密閉、腹壁ヘルニアの処置及び腹腔内癒着の予防	
結腸直腸手術	結腸吻合;直腸瘻の修復;憩室出血の処置;ヘルニアパッチの配置及び痔核切除。	30
肝臓手術	肝臓切除及び肝臓移植。	
婦人科手術	子宮切除;子宮筋腫を除去するための筋腫切除;卵管吻合;腫瘻の修復;子宮頸部手術;卵巣囊腫除去;乳房生検;乳腺切除及び腫瘻切除手術並びに早産期前期破水(preterm premature rupture of membrane)の管理。	
泌尿器科手術	腎切除、腎臓移植;尿道瘻孔の修復;尿道吻合;腹圧性尿失禁の修復;膀胱閉鎖;根治的前立腺切除及び精管切除リバーサル手術。	
小児科手術	先天的口唇裂の修復	40
整形外科手術	股関節置換手術;膝置換手術;腱再接合;軟骨の修復;椎間板の修復、骨折の修復及び骨移植	
形成及び再建手術	フェイスリフト手術;皮膚切開の閉鎖;軟部組織の増大	
外傷手術	脾裂傷及び他の固形臓器の閉鎖;皮膚裂傷の閉鎖;火傷患者に対する壞死組織切除及び皮膚移植中の出血抑制。	

【0120】

超音波造影剤として作用するポリマーコーティングした気泡は、適切には、本明細書に既に記載されているキット又は医療製品に含まれ得る。ポリマーコーティングした気泡は、血液及び含有されている気体の間の音響インピーダンスの不一致が大きい対比性質に由

来る。これらの気泡をコーティングするために使用できるポリマーの例は、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリラクチド及びポリグリコリドのコポリマー、ラクチド及びラクトンのコポリマー、多糖、ポリ無水物、ポリスチレン、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリアミド、ポリホスファゼン、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリウレタン、メタクリル酸及びアクリル酸のコポリマー、メタクリル酸ヒドロキシエチル及びメタクリル酸メチルのコポリマー、ポリエステル、例えばポリカーボネート、及びタンパク質を含む。好ましいポリマーは、生体適合性ポリマー、及び/又は生分解性のポリマーである。好ましい実施形態において、ポリマーは、ポリ乳酸-*co*-グリコール酸(PLGA)である。

【0121】

10

本発明は、以下の非限定的な例によってさらに例示される。

【実施例】

【0122】

実施例1

*aqua*zol 50(ポリ(2-エチル-2-オキサゾリン(PEtOx)、Mw 50,000)に調節した酸性加水分解を行って、ポリ[2-エチル-2-オキサゾリン/エチレンイミン]コポリマー(PEtOx-PEI)を得ることにより、アルキル側鎖にエチル及びアミン基を含有するNU-POXの両親媒性コポリマーを合成した。12%の初期2-エチル-オキサゾリン単位を加水分解した。

【0123】

20

このポリ[2-エチル-2-オキサゾリン/エチレンイミン]を、2段階の手法で、官能基化した。最初に塩化メチルスクシニルを連結し、メチルエステルとエチレンジアミン(溶媒なしで30当量)の反応を続けて、アミン-側鎖活性化ポリ[2-(エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマーを得た。

【0124】

1.31mgの量の、このNH₂-側鎖活性化ポリ[2-(エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマーを、エタノール(無水)50μL、水10μL及びトリエチルアミン4μLの混合物に溶解した。水50μLに、N-ヒドロキシスクシンイミドでエンドキャップした20,000DaのPEGの粉末(Dura Seal Dural Sealant System)8.76mgを含有する溶液を加えた。組み合わせた流体混合物(約115μLで、1:1.22のNH₂:NHS比を有する)を、室温で30秒以内に架橋網状組織(ゲル)に変化させた。

30

【0125】

実施例2

実施例1に記載されているように、NH₂-側鎖活性化ポリ[(2-エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマーを合成した。

【0126】

40

1.26mgの量の、このNH₂-側鎖活性化ポリ[2-(エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマーを、エタノール(無水)28μL、水1.4μL及びトリエチルアミン0.2μLの混合物に溶解した。50μLに、N-ヒドロキシスクシンイミドでエンドキャップした20,000DaのPEGの粉末(Dura Seal Dural Sealant System)8.79mgを含有する溶液を加えた。組み合わせた流体混合物(約80μLで、1:1.27のNH₂:NHS比を有する)を、切断して間もないウシの腹膜に注いだ。生じたヒドロゲルが組織に接着していることを見出した。

【0127】

実施例3

実施例1に記載されているようにNH₂-側鎖活性化ポリ[(2-エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマーを合成した。

【0128】

50

14.38 mg の量の、この NH_2 - 側鎖活性化ポリ [2 - (エチル / アミン - エチル - アミド - エチル) - 2 - オキサゾリン] コポリマーを、エタノール (無水) 300 μL 、水 30 μL 及びトリエチルアミン 5 μL の混合物に溶解し、エチルエステル L - リジンジイソシアネート (CAS 45172-15-4) 3.69 mg を加えた。組み合わせた流体混合物 (約 340 μL で、1 : 2 の NH_2 : NCO 比を有する) を架橋網状組織 (ゲル) に 2 分以内に変化させた。

【0129】

実施例 4

実施例 1 に記載されているように、 NH_2 - 側鎖活性化ポリ [(2 - エチル / アミン - エチル - アミド - エチル) - 2 - オキサゾリン] コポリマーを合成した。 10

【0130】

14.12 mg の量の、この NH_2 - 側鎖活性化ポリ [2 - (エチル / アミン - エチル - アミド - エチル) - 2 - オキサゾリン] コポリマーを、エタノール (無水) 200 μL 、水 10 μL 及びトリエチルアミン 1.4 μL の混合物に溶解し、エチルエステル L - リジンジイソシアネート (CAS 45172-15-4) 3.69 mg を加えた。組み合わせた流体混合物 (約 220 μL で、1 : 2.11 の NH_2 : NCO 比を有する) を、架橋網状組織 (ゲル) に 20 秒以内に変化させた。ゲルを、切断して間もないウシの腹膜に塗布し、組織に接着することを見出した。

【0131】

実施例 5

実施例 1 に記載されているように、 NH_2 - 側鎖活性化ポリ [(2 - エチル / アミン - エチル - アミド - エチル) - 2 - オキサゾリン] コポリマーを合成した。 20

【0132】

14.92 mg の量の、この NH_2 - 側鎖活性化ポリ [2 - (エチル / アミン - エチル - アミド - エチル) - 2 - オキサゾリン] コポリマーを、エタノール (無水) 350 μL 、水 10 μL 及びトリエチルアミン 5 μL の混合物に溶解し、この溶液を、水 205 μL 中にアルギン酸プロピレングリコール (PGA) 5.17 mg を含有する溶液に加えた。組み合わせた流体混合物 (約 570 μL で、1 : 1.35 の NH_2 : プロピレングリコール比を有する) を、架橋網状組織 (ゲル) に 10 分以内に変化させた。

【0133】

実施例 6

実施例 1 に記載されているように、 NH_2 - 側鎖活性化ポリ [(2 - エチル / アミン - エチル - アミド - エチル) - 2 - オキサゾリン] コポリマーを合成した。 30

【0134】

14.72 mg の量の、この NH_2 - 側鎖活性化ポリ [2 - (エチル / アミン - エチル - アミド - エチル) - 2 - オキサゾリン] コポリマーを、エタノール (無水) 200 μL 、水 10 μL 及びトリエチルアミン 1.4 μL の混合物に溶解し、この溶液を、水 205 μL 中にアルギン酸プロピレングリコール (PGA) 5.59 mg を含有する溶液に加えた。組み合わせた流体混合物 (約 420 μL で、1 : 1.46 の NH_2 : プロピレングリコール比を有する) を、切断して間もないウシの腹膜に注いだ。生じたヒドロゲルが、組織に接着していることを見出した。 40

【0135】

実施例 7

実施例 1 に記載されているように、 NH_2 - 側鎖活性化ポリ [(2 - エチル / アミン - エチル - アミド - エチル) - 2 - オキサゾリン] コポリマーを合成した。

【0136】

0 に冷却した水 9 ml 中の MW 9,000 ~ 11,000 のデキストラン 1 g の溶液に、水 9 ml 中の過ヨウ素酸ナトリウム 1 g の溶液を一滴ずつ加えた。完全に加え終えた後で、混合物を室温で 4 時間攪拌した。次に、CaCl₂ 328 mg を加え、30 分間攪拌し、濾過した。生じた濾液を、ヨウ化カリウム 350 mg と組み合わせ、30 分間攪拌

した。生じた赤色の溶液を冷アセトン 200 ml に一滴ずつ加え、凝集した生成物を分離した。水に白色固体を溶解し、凍結乾燥させ、約 50 % のグルコピラノース環がジアルデヒドを酸化的に開裂した、白色のデキストランアルデヒド (MW 9,000 ~ 11,000) を生じさせた。

【0137】

7.87 mg の量の、NH₂-側鎖活性化ポリ [2-(エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン] コポリマーを、エタノール(無水) 150 μL、水 15 μL 及びトリエチルアミン 2.5 μL の混合物に溶解し、この溶液を、水 150 μL 中にデキストランアルデヒド 12.07 mg を含有する溶液に加えた。組み合わせた流体混合物(約 320 μL で、1:8.68 の NH₂ : アルデヒド比を有する)を、架橋網状組織(ゲル)に 30 秒以内に変化させた。 10

【0138】

実施例 8
実施例 1 に記載されているように、NH₂-側鎖活性化ポリ [(2-エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン] コポリマーを合成した。

【0139】

実施例 7 に記載されているように、デキストランアルデヒドを合成した。
【0140】

7.28 mg の量の、この NH₂-側鎖活性化ポリ [2-(エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン] コポリマーを、エタノール(無水) 100 μL、水 5 μL 及びトリエチルアミン 0.7 μL の混合物に溶解し、この溶液を、水 150 μL 中にデキストランアルデヒド 12.72 mg を含有する溶液に加えた。組み合わせた流体混合物(約 260 μL で 1:9.89 の NH₂ : アルデヒド比を有する)を、切断して間もないウシの腹膜に注いだ。生じたヒドロゲルが組織に接着することを見出した。 20

【0141】

実施例 9

文献の手技 (M. T. Zarka, O. Nuyken, R. Weberskirch, Chem. Eur. J. 2003 年, 9, 3228 ~ 3234 頁、A. Levy, M. Litt, J. Polym. Sci. A 1968 年, 6, 1883 頁の改変手技) に従つて、2-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-オキサゾリンを調製し、続いてカチオン性開環重合により、対応するメチルエステル官能基化ホモポリマーである、ポリ(2-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-オキサゾリン)を得た。 30

【0142】

2-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-オキサゾリンモノマーの単独重合により、ポリ(2-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-オキサゾリン) ホモポリマーが得られた。

【0143】

2-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-オキサゾリンモノマーと 2-エチル-2-オキサゾリン (25、50 及び 75 %) 又は 2-メチル-2-オキサゾリン (25、50 及び 75 %) の共重合によりランダムコポリマーが得られた。 40

【0144】

ポリ [2-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-オキサゾリン] ホモポリマーを、ポリマー 0.8 g を N-Boc アミノエタンアミン 2.5 ml に溶解し、続いて 80 ℃ で 23 時間攪拌することにより N-Boc アミノエタンアミンと反応させた。CDCl₃ 中での ¹H NMR 分光法により、~90 % のメチルエステル単位が、Boc-アミノエチルアミド側鎖に変換されることが明らかになった。ジクロロメタン (30 ml) 中のポリマー 850 mg に溶解することにより、このポリマーを塩酸 (HCl) とさらに反応させ、酢酸エチル (0.175 ml, 2.98 mmol) 中の HCl 溶液に一滴ずつ加えた。完全に加え終えた後で、溶液を室温で 6 時間攪拌した。 ¹H NMR 分光法により、1.4 ppm で、Boc のシグナルが消えることにより、アミノ-エチルアミド側鎖官能基化 50

ポリマーの塩酸塩が正しく形成されて、>90%のアミン-側鎖活性化ポリ[2-(アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマー(NU-POX)が得られることが立証された。

【0145】

25%の2-メトキシカルボニルエチル-2-オキサゾリンを含有する2-エチル-2-オキサゾリンコポリマーを、メチルエステル側鎖とエチレンジアミン(溶媒なしで30当量)を反応させて、25%ちょうどのアミン-側鎖活性化ポリ[2-(エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマー(NU-POX)を得ることにより官能基化した。

【0146】

25%の2-メトキシカルボニルエチル-2-オキサゾリンを含有する2-メチル-2-オキサゾリンのコポリマーを、メチルエステル側鎖とエチレンジアミン(溶媒なしで30当量)を反応させて、25%ちょうどのアミン-側鎖活性化ポリ[2-(メチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマー(NU-POX)を得ることにより官能基化した。

【0147】

ポリ[2-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-オキサゾリン]ホモポリマーを、メチルエステルのLiOHを用いて、カルボン酸に部分的に加水分解(25、50及び75%)し、続いて、ジイソプロピルカルボジイミド及びトリエチルアミンの存在下で、得られたカルボン酸部分を、NHSを用いて活性化することによる2段階の手法で官能基化して、NHS-側鎖活性化ポリ(NHS-エチル-オキサゾリン/メトキシカルボニルエチルオキサゾリン)コポリマー(EL-POX)を合成した。NHSを用いた最終的な官能基化の程度は、25、50及び75%にごく近いことを、UV可視分光法及び¹H NMR分光法により確認した。

【0148】

25、50又は75%のメチルエステル単位を含有する2-エチル-2-オキサゾリンのコポリマー及び25、50又は75%のメチルエステル単位を含有する2-メチル-2-オキサゾリンのコポリマーを、メチルエステルのLiOHを用いてカルボン酸に定量的に加水分解し、続いて、ジイソプロピルカルボジイミド及びトリエチルアミンの存在下で、得られたカルボン酸部分を、NHSを用いて活性化することによる2段階の手法で官能基化して、NHS-側鎖活性化ポリ[2-(NHS-エチル-エチル)-2-オキサゾリン]ポリマー(EL-POX)を合成した。NHSを用いた最終的な官能基化は、25、50及び75%ちょうどになることを、UV可視分光法及び¹H NMR分光法により確認した。

【0149】

例A(特許請求の範囲に記載されている本発明に従わない)

Aquazol-50(ポリ(2-エチル-2-オキサゾリン、PETOx、Mn50,000)>95%の酸性加水分解を行って、直鎖状ポリ(エチレンイミン)(LPEI)を得ることにより、アルキル側鎖にNHS基を含有するEL-POXのポリマーを合成した。DMSO中の無水コハク酸と連結させ、続いて活性化することによる2段階の手法で、ジイソプロピルカルボジイミド及びトリエチルアミンの存在下で、得られたカルボン酸部分を、NHSを用いてLPEIを官能基化して、NHS-側鎖活性化ポリ(NHS-エチル-オキサゾリン)ポリマーを合成した。NHSを用いた最終的な官能基化は、>95%(EL-POX)になることを、UV可視分光法及び¹H NMRにより確認した。この化合物は水不溶性であった。

【0150】

同一の2段階の手法で、ジイソプロピルカルボジイミド及びトリエチルアミンの存在下で、カルボン酸部分に対して25、50及び75%の化学量論量のNHSを用いて、LPEIを官能基化して、それぞれ25、50及び75%のNHS-側鎖活性化ポリ(NHS-エチル-エチル-オキサゾリン/カルボキシエチルオキサゾリン)コポリマーを合成

10

20

30

40

50

した。NHSを用いた最終的な官能基化の程度は、約25、50及び75%になることを、UV可視分光法及び¹H NMR分光法により確認した。これらのEL-POX化合物は、水溶性であり、それぞれ10/90v/v%の水/メタノール、水/エタノール混合物に可溶性であった。

【0151】

実施例9に記載されている1.16mgの量の、25%のアミン-側鎖活性化ポリ[(2-エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマーを、エタノール:トリエチルアミン(99:1)混合物10μLに溶解し、この溶液を、エタノール70μL中に25%のNHS-側鎖活性化ポリ[(2-(2-メトキシカルボニルエチル)/[(2-エチル-NHSエステル)-2-オキサゾリン]コポリマー8.84mgを含有する溶液に加えた。組み合わせた流体混合物(約90μLで、5:1の比NHS:NH₂を有する)は、架橋網状組織(ゲル)に60秒以内に変化した。

【0152】

この例は、NU-POXが、NHS-官能性ポリマーによって適切に架橋され得ることを例示する。

【0153】

例B(特許請求の範囲に記載されている本発明に従わない)

aqua zol 50(ポリ(2-エチル-2-オキサゾリン(PEtOx)、Mw 50,000)の酸性加水分解を調節して、12%の初期2-エチル-オキサゾリン単位が加水分解されたポリ[2-エチル-2-オキサゾリン/エチレンイミン]コポリマー(PEtOx-PEI)を得ることにより、アミン-側鎖活性化ポリ[(2-(エチル/NHS-エステル-エチル))-2-オキサゾリンコポリマー(NU-POX)を合成した。

【0154】

このポリ[2-エチル-2-オキサゾリン/エチレンイミン]を、最初に、トリエチルアミンの存在下で塩化メチルスクシニルに連結させ、続いて、形成されたメチルエステル側鎖とエチレンジアミンを反応させることによる2段階の手法で官能基化して、アミン-側鎖活性化ポリ(2-エチル/アミノ-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリンコポリマーを得た。

【0155】

このNU-POXを、アミンと無水マレイン酸を反応させて、マレイミド-側鎖活性化ポリ(2-エチル/マレイミド-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリンコポリマーを得ることにより、EL-POXに変化させた。

【0156】

例Aに記載されているように、アルキル側鎖に>95%のNHS部分を含有するPOXを合成した。このEL-POXを塩酸システアミンと反応させて、ジスルフィド結合により架橋したチオールを含有するポリマーを合成した。¹H NMR(NU-POX)により同一であることを確認した。

【0157】

ジスルフィド結合を、トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TECEP)を用いて減少させた。チオール側鎖活性化ポリマー(500μLに10mg)の架橋を、トリエチルアミン(TEA)100μLの存在下で、マレイミド-側鎖活性化ポリ(2-エチル/マレイミド-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリンコポリマー(100μL中に6mg)を用いて試験した。

【0158】

TEA(100μL)の存在下で、EL-POX 6mg及び本例のNU-POX 5mgを使用してDMSO/MeOH(2:5v/v)600μLにおける架橋を確認した。室温で20秒以内にゲルが形成された。

【0159】

例C(特許請求の範囲に記載されている本発明に従わない)

アルキル側鎖に2-チアゾリン-2-チオエステルを含有するポリマーを、以下の手技

により合成した。

【0160】

例Aに記載されているように、アルキル側鎖に>95%のカルボン酸部分を含有するPOXを合成した。ジイソプロピルカルボジイミド及びトリエチルアミンの存在下で、このPOXを、2-チアゾリン-2-チオールを用いて活性化して、2-チアゾリン-2-チオエステル-側鎖活性化ポリ[2-(チアゾリン-チオエステル-エチル)-2-オキサゾリン]ポリマー(EL-POX)を合成した。¹H-NMRにより、このEL-POXの同一性を確認した。

【0161】

実施例1に記載されているように、アルキル側鎖にエチル及びNH₂基を含有するNU-POXの両親媒性コポリマーを合成した：12%の初期2-エチル-オキサゾリン単位を加水分解した。

【0162】

塩基を加えずに、EL-POX7,0mg及び本例のNU-POX15.8mgを使用して、DMSO/MeOH(1:1v/v)400μLの架橋を確認した。室温で30秒以内にゲルが形成された。

【0163】

本例により、NU-POXが、チアゾリン-官能性ポリマーによって適切に架橋され得ることが例示される。

【0164】

例D(特許請求の範囲に記載されている本発明に従わない)

以下の手技により、アルキル側鎖にアルデヒド官能基を含有するポリマーを合成した。

【0165】

例Aに記載されているように、アルキル側鎖に>95%のN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)基を含有するEL-POXを合成した。このEL-POXを、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エタンアミンと反応させて、>95%の保護アルデヒド官能基を含有するポリマーを合成した。以前に記載された手技(Taubmann, C.、Luxenhofer, R.、Cesana, S.及びJordan, R. (2005年)、First Aldehyde-Functionalized Poly(2-oxazoline)s for Chemosselective Ligation. Macromol. Biosci.、5:603~612頁。)を使用して、ポリマーを脱保護し、>95%のアルデヒド官能基化ポリマー(EL-POX)を得た。¹H-NMR及び¹³C-NMRにより、同一性を確認した。

【0166】

本例からのEL-POX7,0mg及び実施例1のNU-POX15.8mgを使用して、塩基を加えずに、DCM/MeOH(1:1, v/v)400μL中の架橋を確認した。室温で60秒以内にゲルが形成された。

【0167】

この例により、NU-POXがアルデヒド-官能性ポリマーによって適切に架橋され得ることが例示される。

【0168】

例E(特許請求の範囲に記載されている本発明に従わない)

例Aに記載されているように、50%のNHS単位を含有するNHS-側鎖活性化ポリ[2-(NHS-エステル-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマー及び25%のアミン-側鎖活性化ポリ[2-(エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマーを調製した。

【0169】

50%のNHS単位を含有するNHS-側鎖活性化ポリ[2-(NHS-エステル-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマーをエタノール(無水)に溶解した。別途、25%のアミン-側鎖活性化ポリ[2-(エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オ

10

20

30

40

50

キサゾリン]コポリマーをエタノール(無水)に溶解した。両方の溶液に少量のグリセロール(可塑化剤)を加えた。溶液流延法のために溶液を混合し、混合物を、室温で真空によって非晶質テープに乾燥させた。

【0170】

以下の手段で、この製剤の破裂圧力を試験した。均一な性質及び厚さのコラーゲンケーシング(ソーセージケーシング、Nipp i Casing Co. (#320)、4)を使用した(基材)。基材部分を脱イオン水で洗浄して、グリセリンを除去し、新鮮な脱イオン水に5分間浸す。基材に3mmの円形の切り込みを入れ、次いで、測定可能な圧力下で疑似体液を、円形の切り込みを経て押し出すことができるような方法でビュレットに固定した。

10

【0171】

非晶質テープを固定した基材に貼付してシールを形成する。数分後、シールの破裂点(破裂圧力)まで疑似体液の圧力を上昇させた。密閉テープに対して破裂圧力が十分であることを見出した。この膜のNHS:アミンの比は5:1であった。

【0172】

例F(特許請求の範囲に記載されている本発明に従わない)

2つの貯蔵器が同時に空である場合に、貯蔵器の内容物を混合するために2つの分離した貯蔵器及び静的ミキシングユニットを含むシリンジは、2種の粘性流体で満たされる。

【0173】

実施例1に記載されているように、NH2-側鎖活性化ポリ[(2-エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマー(NU-POX)を合成し、例Aに記載されているように、75%のNHS-側鎖活性化ポリ(NHS-エステル-エチル-オキサゾリン)ポリマー(EL-POX)を調製した。

20

【0174】

水及び内容物(50/50w/w)を含有する容器中で、NU-POXを正確に秤量し、十分に混合した。シリンジの第1の貯蔵器をNU-POXゲルで満たし、大きい気泡を入念に排除した。シリンジの第2の貯蔵器を、同一の手段で調製した水性EL-POX溶液で満たした。アミン-NHS比は1:5であった。

【0175】

静的ミキサー及びプランジャーの両方をつなぎ、2種のゲルを押し出して、静的混合物から均質で透明な架橋ポリマー相を、初期の設定時間である1分未満で形成する。

30

【0176】

例G(特許請求の範囲に記載されている本発明に従わない)

例Fに記載されているデュアルシリンジの実験を繰り返した。しかし、この実験においてEL-POXを85%のグリセロールに溶解し、最終的なアミン-NHS比は1:1であった。

【0177】

静的ミキサー及びプランジャーの両方をつなぎ、2種のゲルを押し出して、静的混合物から均質で透明な架橋ポリマー相を、初期の設定時間である1分未満で形成する。

【0178】

40

例H(特許請求の範囲に記載されている本発明に従わない)

実施例1に記載されているように(NU-POX)、NH2-側鎖活性化ポリ[(2-エチル/アミン-エチル-アミド-エチル)-2-オキサゾリン]コポリマーを合成した。例A(EL-POX)に記載されているように、75%のNHS-側鎖活性化ポリ(NHS-エステル-エチル-オキサゾリン)ポリマーを合成した。Dur a Seal、Dural Sealant SystemからN-ヒドロキシスクシンイミドでエンドキャップした、20,000DaのPEGの粉末[PEG-NHS]を得、トリリシンをSigm aから得た。求電子基/EL-POX分子の数は、約375であり、求電子基/PEG-NHS分子の数は約4であった。求核基/NU-POX分子の数は約29であり、求電子基/トリリシン分子の数は4であった。

50

【0179】

NU-POX及びPEG-NHSは、同一量(w/w)のトレハロースを含有する水に別々に溶解し、液体窒素を利用して急速冷凍させ、終夜凍結乾燥させて、NU-POXt及びPEG-NHS_tをそれぞれ得た。

【0180】

クエン酸塩緩衝液(水で再構成した後でpH5,5)を含む同一量(w/w)のトレハロースを含有する水に、EL-POXを溶解した。液体窒素を利用して急速冷凍させ、終夜凍結乾燥させて、EL-POX_tを得た。100倍量(w/w)のトレハロースを含有する水にトリリシンを溶解し、液体窒素を利用して急速冷凍させ、終夜凍結乾燥させて、トリリシン-tを得た。

10

【0181】

1.0mlのヘパリン化した新鮮な全血を、凍結乾燥した製剤に加え、室温でそれらを組み合わせ、混合して止血性を評価した(チューブ反転試験を使用した)。これらの実験の結果を表1に表す。炭酸塩-炭酸水素塩緩衝液(Na₂CO₃1mg+NaHCO₃13mg)を乾燥塩形態で、血液を加える前に凍結乾燥した製剤に加えた。炭酸塩/炭酸水素塩緩衝液を有する製剤に血液を加えて、最終的にpH9とした。

【0182】

【表2】

表1

実験	EL-POXt (mg)	PEG-NHS _t (mg)	NU-POXt (mg)	トリリシン-t (mg)	止血時間 (分)
A	49				1.5
B	52		9		1.0
C		49		30	>3

20

【0183】

これらの結果から、製剤A及びBが、十分な止血性を呈したことは明らかである。NU-POX及びEL-POXの組み合わせを含有する製剤のために最適な結果が得られたので、架橋により改善した止血性が得られたことを示す。さらに、架橋により粘度の高いゲルが得られることが見出された。緩衝液なしで、実験Bは約15分でゲルを生じた。

30

【0184】

実験Cは、ゲル化及び/又は止血をまったく生じなかった。

フロントページの続き

(72)発明者 ベンデル, ヨハネス, カスバル, マティアス, エリザベス
オランダ, 6611 ケーエイチ オーフェラッセルト, パルクセステーク 8
(72)発明者 フーゲンブーム, リチャード
オランダ, エヌエル 4533 エービー テルネーゼン, ディキーランドカデ 2
(72)発明者 ファン ヘスト, ヤン, コーネリス, マリア
オランダ, エヌエル 6533 エーシー ネイメーヘン, ハーテルツェヴェーク 71
(72)発明者 ファン ゴール, ハリー
オランダ, エヌエル 6562 エーエル ハイリグランドスティヒティング, フィリップス
ラーン 5

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特表2002-531217 (JP, A)
特表2010-529212 (JP, A)
特表2014-503017 (JP, A)
国際公開第2009/043027 (WO, A2)
Robert Luxenhofer, Novel Functional Poly(2-oxazoline)s as Potential Carriers for Bio
medical Applications, Technische Universität München, 2007年, p.167-173, [online],
[2016年11月21日検索],インターネット, URL, <http://mediatum2.ub.tum.de/doc/620620/document.pdf>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 L 15 / 00 - 33 / 18
C 08 G 73 / 02
C Aplus / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
S c i e n c e D i r e c t
W P I
P u b M e d
C i N i i