

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5283509号
(P5283509)

(45) 発行日 平成25年9月4日(2013.9.4)

(24) 登録日 平成25年6月7日(2013.6.7)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 J	3/02	(2006.01)	A 6 1 J	3/02	Z
A 6 1 L	15/44	(2006.01)	A 6 1 L	15/03	
A 6 1 L	17/00	(2006.01)	A 6 1 L	17/00	
A 6 1 L	27/00	(2006.01)	A 6 1 L	27/00	C
A 6 1 L	29/00	(2006.01)	A 6 1 L	27/00	E

請求項の数 25 (全 90 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-544004 (P2008-544004)
(86) (22) 出願日	平成18年12月7日 (2006.12.7)
(65) 公表番号	特表2009-518105 (P2009-518105A)
(43) 公表日	平成21年5月7日 (2009.5.7)
(86) 國際出願番号	PCT/IL2006/001411
(87) 國際公開番号	W02007/066339
(87) 國際公開日	平成19年6月14日 (2007.6.14)
審査請求日	平成21年10月28日 (2009.10.28)
(31) 優先権主張番号	60/742,869
(32) 優先日	平成17年12月7日 (2005.12.7)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/831,200
(32) 優先日	平成18年7月17日 (2006.7.17)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	501177609 ラモット・アット・テル・アビブ・ユニバ ーシティ・リミテッド R A M O T A T T E L A V I V U N I V E R S I T Y L T D. イスラエル 6 1 3 9 2 0 1 テル・アビブ、 ピー・オー・ボックス 3 9 2 9 6
(74) 代理人	100103816 弁理士 風早 信昭
(74) 代理人	100120927 弁理士 浅野 典子
(72) 発明者	ジルバーマン, メイタル イスラエル, 6 9 6 2 0 テルーアヴィ ヴ, サシャ アルゴヴ ストリート 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】薬物送達複合構造体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

小纖維コアと前記小纖維コアの少なくとも一部を被覆しているポリマー皮膜とを含む複合構造体であって、前記皮膜はその中に被包されたおよび／またはその上に適用された少なくとも1つの生物活性薬剤を含み、前記ポリマー皮膜は、多孔性皮膜であり、

前記複合構造体は、第1ポリマーから作られた纖維と、水溶液および有機溶液を含む油中エマルジョンとを接触させ、それによって前記纖維の少なくとも一部に適用された前記エマルジョンの層を有する前記纖維を得ること；および前記層を上に適用された前記纖維を凍結乾燥し、エマルジョンを凝固させ、エマルジョンを乾燥させ、それにより複合構造体を得ることを含む方法によって得られることができ、前記有機溶液は少なくとも1つの第2ポリマーを含み、前記エマルジョンは前記水溶液内または前記有機溶液内のいずれかに前記少なくとも1つの生物活性薬剤をさらに含む、複合構造体。

【請求項 2】

前記少なくとも1つの生物活性薬剤の活性は、少なくとも部分的に保持されている、請求項1に記載の複合構造体。

【請求項 3】

前記皮膜は、前記生物活性薬剤を予め定められた放出速度で放出することができる、請求項1に記載の複合構造体。

【請求項 4】

前記ポリマー皮膜は、1 nm ~ 1 mmの範囲の平均細孔径、および皮膜容量あたり50

%の空隙容量～皮膜容量あたり95%の空隙容量の範囲の細孔密度を有する、請求項1に記載の複合構造体。

【請求項5】

前記少なくとも1つの生物活性薬剤は、疎水性生物活性薬剤である、請求項1に記載の複合構造体。

【請求項6】

前記少なくとも1つの生物活性薬剤は、親水性生物活性薬剤である、請求項1に記載の複合構造体。

【請求項7】

前記少なくとも1つの生物活性薬剤は、マクロ生体分子である、請求項1に記載の複合構造体。 10

【請求項8】

前記少なくとも1つの生物活性薬剤は、有機小分子である、請求項1に記載の複合構造体。

【請求項9】

前記皮膜は、その中に被包された少なくとも1つの生物活性薬剤を含む、請求項1～8のいずれかに記載の複合構造体。

【請求項10】

請求項1～9のいずれかに記載の複合構造体を含む纖維組成物。

【請求項11】

シートの形態である、請求項10に記載の纖維組成物。 20

【請求項12】

メッシュの形態である、請求項10に記載の纖維組成物。

【請求項13】

小纖維コアと前記小纖維コアの少なくとも一部を被覆している多孔性ポリマー皮膜とを含む複合構造体の製造方法であって、前記皮膜はその中に被包されたおよび／またはその上に適用された少なくとも1つの生物活性薬剤を含み、

前記方法は、第1ポリマーから作られた纖維と、水溶液および有機溶液を含む油中水エマルジョンとを接触させ、それによって前記纖維の少なくとも一部に適用された前記エマルジョンの層を有する前記纖維を得ること；および前記層を上に適用された前記纖維を凍結乾燥し、エマルジョンを凝固させ、エマルジョンを乾燥させ、それにより複合構造体を得ることを含み、前記有機溶液は少なくとも1つの第2ポリマーを含み、前記エマルジョンは前記水溶液内または前記有機溶液内のいずれかに少なくとも1つの生物活性薬剤をさらに含む、方法。 30

【請求項14】

前記小纖維コアは、少なくとも200MPaの引張強度を有する、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記少なくとも1つの生物活性薬剤は、疎水性生物活性薬剤である、請求項13に記載の方法。 40

【請求項16】

前記少なくとも1つの生物活性薬剤は、親水性生物活性薬剤である、請求項13に記載の方法。

【請求項17】

前記少なくとも1つの生物活性薬剤は、マクロ生体分子である、請求項13に記載の方法。

【請求項18】

前記少なくとも1つの生物活性薬剤は、有機小分子である、請求項13に記載の方法。

【請求項19】

前記水溶液は、前記生物活性薬剤を含有する、請求項13に記載の方法。 50

【請求項 20】

前記生物活性薬剤は、親水性生物活性薬剤である、請求項1_9に記載の方法。

【請求項 21】

前記有機溶液は、前記生物活性薬剤を含有する、請求項1_3に記載の方法。

【請求項 22】

前記生物活性薬剤は、疎水性生物活性薬剤である、請求項2_1に記載の方法。

【請求項 23】

請求項1 ~ 1_0のいずれかに記載の複合構造体を含む医療装置。

【請求項 24】

請求項1_1に記載の繊維組成物を含む医療装置。

10

【請求項 25】

請求項1 ~ 1_0のいずれかに記載の複合構造体を含む製品。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、材料科学の分野、特に治療薬剤を送達するために使用することができる新規な複合構造体に関する。

【背景技術】**【0002】**

器官および組織の不全または喪失は、依然として人間の健康管理に挑戦する最も頻繁に起こる破壊的な問題の1つである。組織再生は新しい学問であり、この学問では生細胞（例えば自己由来細胞、同種異系細胞、または異種細胞）が、生存被験者の傷害、疾病または先天的欠損症の結果として失われた細胞を交換するために使用される。

20

【0003】

組織再生は、典型的には生物活性分子および／または細胞を組み入れる生分解性足場として機能する精巧なポリマー構造体の調製を含む。そのような生分解性足場は、さらに、組織、細胞、生物活性薬剤およびそれらの間の相互作用についてのインビトロ研究のために、しばしば利用される。

【0004】

組織再生のための効果的な足場は、通常、生分解性の構造要素、好ましくは繊維からできており、そこに生物活性分子が組み込まれ、経時的に制御可能に放出され得る。

30

【0005】

小繊維の生分解性足場は、特に、例えば神経再生適用において細くて精巧な構造が必要とされる場合に理想的である。それらはまた、移植片や、薬物の放出と再生組織の機械的な支持体またはステントなどの他の機能とを組み合わせる医療装置を構築するために使用されることもできる。

【0006】

現在、組織再生および他の適用に使用されているポリマー足場は、好ましくは生分解性であり、このことはポリマーが経時的に、化学的に、代謝的に（例えば加水分解または酵素消化などの生物学的プロセス）および／または機械的に分解されることを意味する。

40

【0007】

繊維などの生分解性の構造要素は、既知であり、例えば、漁業資材（例えば釣り糸および魚網）；農業資材（例えば、防虫または防鳥ネットおよび植生ネット）；日常生活品のための布繊維および不織繊維（例えば、使い捨ての女性用衛生用品、マスク、ウェットティッシュ（拭き取り用）、下着、タオル、ハンカチ、キッチンタオルおよびオムツ）；医療用品（例えば、抜糸の必要がない手術用縫合糸、手術用ネット、および縫合補強材）などの多くの適用に長年使われてきた。これらの要素は、その生分解性によって、環境に優しい製品と同様に医療装置を構築するのに非常に適したものとなっている。生分解性繊維の十分な説明は、例えば、米国特許第6045908号、6420027号、6441267号、6645622号および6596296号に見出すことができる。

50

【0008】

生分解性繊維は、典型的には従来の方法（例えば、溶液紡糸法、電界紡糸法および／または溶融紡糸法の技術）によって、生産される。これらの繊維は、典型的には、単一のポリマーもしくはコポリマーから、またはポリマーのブレンドから、例えば、ポリ（グリコール酸）、ポリ（L-乳酸）、ポリ（D,L-乳酸）、ポリ（グリコール酸-コ-乳酸）、ポリ（3-ヒドロキシ酪酸）、ポリカプロラクトン、ポリ無水物、キチン、キトサン、スルホン化キトサン、種々の天然および誘導体化された多糖類ポリマー、天然ポリマーまたはポリペプチド（例えば、再構成コラーゲンまたはクモの糸）、ならびに二塩基酸およびジオールからなる他のいろいろな脂肪族ポリエステルから製造される。

【0009】

10

非毒性は、臨床適用のために設計される生分解性ポリマーの固有の必要条件であるので、原料、最終製品および任意の分解生成物は、無毒で調和型でなければならない。従って、例えば、ポリ（乳酸）またはポリ（グリコール酸）などの生分解性ポリエステルの分解は、無毒で調和型の最終生成物として二酸化炭素と水を生じる加水分解を伴う。

【0010】

生分解性ポリマーの全分解時間は、主としてポリマー鎖の化学構造、ならびにポリマーの密度、表面積および大きさなどの物理的特性に依存して、数日から数年の間で変動し得る。分解プロセスの間、そこに付着している、および／または被包されている生物活性薬剤の制御可能な放出が引き起こされる。以下の表Aは、いくつかの一般に使用される生分解性ポリマーの完全な質量損失に必要な典型的な分解時間（1ヶ月の時間単位で）を示す。

20

表 A

ポリマー	完全な質量損失までの分解時間。速度は、部品形状にも依存する（月）。
PGA	6～12
PLLA	>24
PDLLA	12～16
PCL	>24
PDO	6～12
PGA-TMC	6～12
85/15 PDLGA	5～6
75/25 PDLGA	4～5
65/35 PDLGA	3～4
50/50 PDLGA	1～2

30

PGAは、ポリグリコリドの省略である；PLLAは、ポリ（L-ラクチド）の省略である；PDLLAは、ポリ（d-L-ラクチド）の省略である；PDOは、ポリ（ジオキサン）の省略である；PGA-TMCは、ポリ（グリコリド-コ-トリメチレンカルボナート）の省略である；PDLGAは、ポリ（d-L-ラクチド-コ-グリコリド）の省略である。

40

【0011】

臨床適用に使用されるとき、足場を構成する生分解性ポリマーは、その特性によって選

50

択される。従って、例えば、ポリ(L - 乳酸) (PLLA)などの半結晶質のポリマーは、縫合、整形外科手術および心血管手術用の装置、およびステントなどの良好な機械的特性を必要とする移植に使用することができる。一方、ポリ(DL - 乳酸 - コ - グリコール酸) (PDLGA)などの非晶質ポリマーは、単相マトリックス内における活性種の均一な分散を有することが重要である薬物放出適用において魅力的である。これらのポリマーの分解速度は、初期分子量、露出表面積、ポリマー結晶化度および(コポリマーの場合)2種のコモノマーの量的比率によって決定される。

【 0 0 1 2 】

現在知られている、例えば組織再生のための小纖維の足場は、嵩高い「スパゲッティ状」構造体を構築する生分解性纖維から成り、それにより生物活性薬剤は、隣接纖維間の空隙に閉じ込められる。一般的に、足場は最初に製造され、次いで生物活性薬剤が導入される。生物活性薬剤は、生分解性纖維に組み込まれず、実際には纖維製足場に浸み込むので、これらの薬物送達形態は比較的制御不可能な薬物放出プロファイルを示し、これは薬物送達の目標とはしばしば相容れない特徴である。10

【 0 0 1 3 】

上述の限界に対する部分的な解決策を提供する、現在準拠されているパラダイムは、薬物負荷纖維の使用であり、そこでは生物活性薬剤が薬物送達用足場およびビヒクルの基礎構築ブロックとして使用される纖維に組み込まれる。

【 0 0 1 4 】

生分解性構造体および足場への成功裡の組み込みおよびそこからの放出に対する現在の主要な障害は、薬物負荷纖維の製造過程での高温への曝露または厳しい化学環境による生物活性分子の不活化である [Thomson, R. C. ら、" Polymer scaffold processing ", in: Lanza RP, Langer R, Vacanti J 编、Principles of Tissue Engineering , New York: Academic Press; 2000. pp. 251 - 262]。

【 0 0 1 5 】

それでも、生分解性ポリマーに基づく、および生物活性分子を組み込む制御放出纖維系は、今まで殆ど研究されてこなかった。そのような薬物負荷纖維の2つの基本的な種類は、モノリシック纖維およびリザーバー纖維である。30

【 0 0 1 6 】

モノリシック纖維を使用する系では、薬物はポリマー纖維の全体に溶解または分散される。例えば、クルクミン、パクリタキセルおよびデキサメタゾンなどの有機(疎水性)薬物は、ポリ(L - 乳酸) (PLLA)と共に溶融紡糸されて、薬物負荷纖維 [Su, S. H. ら、Circulation , 2001, 104 : II , pp. 500 - 507] を生成し、水溶性(親水性)薬物は、PLLAと共に溶液紡糸されてきた [Alikace m, N. ら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. , 2000, 41 , pp. 1561 - 1569]。種々のステロイド負荷纖維系は、予想された一次放出速度を実証した [Dunn, R. L. ら、" Fibrous polymer for the delivery of contraceptive steroids to the female reproductive tract ", in Lewis DH, editor, " Controlled Release of Pesticides and Pharmaceuticals ", New York: Plenum Press , 1981 , p. 125 - 146]。最近発表されたある論文は、担体タンパク質であるウシ血清アルブミン(BSA)によって安定化された部分的に活性(放出後)なヒト - 神経成長因子(NGF)の、電界紡糸法によって製造された - カプロラクトンとエチルエチレンホスファートとの共重合体(PCLEEP)への限られた量の被包を証明した [Sing, Y. C. ら、Biomacromolecules , 2005, 6 (4), pp. 2017 - 2024]。

【 0 0 1 7 】

10

20

30

40

50

米国特許第6485737号、6596296号および6858222号、公開番号20050106211号を有する米国特許出願およびWO01/10421号は、薬物を放出する生分解性のモノリシック纖維の製造および使用を教示している。この纖維は、生物活性薬剤をポリマー溶液中で混合し、その混合物を次に凝固浴に押し出して纖維に変換することによって作製される。これらの纖維は、結局、生物活性薬剤を使用していない類似したポリマーからできている纖維と比較して機械的特性に限界があり、この特定の製造工程を経て生き残ることができる生物活性薬剤の種類は限られる。

【0018】

薬物送達系におけるモノリシック纖維の使用は、このように、いくつかの欠点（例えば、薬物放出プロファイルの限られた制御と外来の非重合性物質の組み込みおよび／またはコア構造における細孔の形成など）を有し、それは纖維の強度および／または柔軟性に悪影響を与えて、場合によっては纖維の基盤を弱める。

10

【0019】

中空リザーバー纖維を使用する系では、デキサメタゾンおよびメトトレキサンなどの薬物は、纖維のくぼんだ内部の区画に位置する [Eenink, M. D. J. ら、J. Control. Rel., 1987, 6, pp. 225-237; Polacco, G. ら、Polymer International, 2002, 51(12), pp. 1464-1472; およびLazzeri, L. ら、Polymer International, 2005, 54, pp. 101-107]。これらの系もまた、薬物放出プロファイルの限られた制御、纖維の弱体化した基盤および複雑な製造手順などの欠点を有している。

20

【0020】

従って、組織再生などの様々な医療適用での纖維の使用は、有望な学問ではあるが、生物活性薬剤を取り込んで送達することのできる現在既知のそのような纖維の生産方法は、得られる纖維の機械的特性の乏しさおよび／または薬物負荷の乏しさおよび／または制御不可能な薬物放出に限界がある。さらにまた、多くの生物活性薬剤（例えばタンパク質）は、ポリマー纖維の生産のための典型的な溶融加工、有機溶媒および他の条件に耐えられない。

【0021】

従って、生分解性の複合構造体、好ましくは纖維構造を有することに対して広く認識された必要性があり、またそのことは非常に有利であろう。それは、構造体の望ましい機械的特性を維持し、生物活性薬剤の活性を保持しながら、制御可能に放出される生物活性薬剤を負荷することができ、そして上記の制限が回避される。

30

【発明の開示】

【0022】

本発明の1つの態様によれば、小纖維コアと小纖維コアの少なくとも一部を被覆しているポリマー皮膜とを含む複合構造体が提供され、該構造体は、皮膜が生物活性薬剤の活性を維持しながら少なくとも1つの生物活性薬剤を被包することができるよう、および／または皮膜に被包された生物活性薬剤を予め定められた放出速度で放出することができるよう設計されている。

40

【0023】

本発明の別の態様によれば、小纖維コアと小纖維コアの少なくとも一部を被覆しているポリマー皮膜とを含む複合構造体が提供され、該構造体中、該皮膜はその中に被包されたおよび／またはその上に適用された少なくとも1つの生物活性薬剤を含む。

【0024】

以下に記載される本発明の好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、ポリマー皮膜は、多孔性皮膜である。

【0025】

以下に記載される本発明の好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、生物活性薬剤の活性は、少なくとも一部が保持されている。

50

以下に記載される本発明の好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、皮膜は、皮膜中に被包された生物活性薬剤を予め定められた放出速度で放出することができる。

【0026】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、構造体は、複合纖維構造体である。

【0027】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、小纖維コアは、ポリマー小纖維コアである。

【0028】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、小纖維コアは、生分解性である。 10

【0029】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、小纖維コアは、非分解性である。

【0030】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、皮膜は、生分解性である。 15

【0031】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、小纖維コアは、少なくとも 100 MPa の引張強度に特徴がある。 20

【0032】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、多孔性皮膜は、約 0.0 20
0.1 μm ~ 約 1000 μm の範囲の細孔径を有する。

【0033】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、多孔性皮膜は、約 1 nm ~ 約 1 mm の範囲の平均細孔径に特徴がある。

【0034】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、多孔性皮膜は、約 1 nm ~ 約 50 μm の範囲の平均細孔径に特徴がある。 25

【0035】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、多孔性皮膜は、約 100 nm ~ 約 200 μm の範囲の平均細孔径に特徴がある。

【0036】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、ポリマー皮膜は、細孔密度が皮膜容量あたり約 70 % の空隙容量 ~ 皮膜容量あたり約 95 % の空隙容量の範囲であることに特徴がある。 30

【0037】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、ポリマー皮膜の厚みは、約 1 μm ~ 約 2000 μm、好ましくは約 100 μm から約 500 μm の範囲である。

【0038】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、小纖維コアの直径は、約 1 μm ~ 約 1 cm の範囲であり、好ましくは小纖維コアの直径は約 50 μm ~ 約 300 μm の範囲である。 40

【0039】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、ポリマー小纖維コアは、少なくとも 1 つの第 1 生分解性ポリマーを含む。

【0040】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、ポリマー小纖維コアは、非生分解性ポリマー、好ましくはナイロンを含む。

【0041】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、少なくとも1つの第1生分解性ポリマーは、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸)、ポリジオキサン(PDS)、ポリ(アルキレンスクシネート)、ポリ(ヒドロキシブチラート)、ポリ(ブチレンジグリコラート)、ポリ(- カプロラクトン)およびそれらのコポリマー、ブレンドおよび混合物から成る群から選択される。

【0042】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、少なくとも1つの第1生分解性ポリマーは、ポリ(L-乳酸)を含む。

【0043】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、皮膜は、少なくとも1つの第2生分解性ポリマーを含む。 10

【0044】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、少なくとも1つの第2生分解性ポリマーは、ポリ(グリコール酸)、ポリ(乳酸)、ポリジオキサン(PDS)、ポリ(アルキレンスクシネート)、ポリ(ヒドロキシブチラート)、ポリ(ブチレンジグリコラート)、ポリ(- カプロラクトン)およびそれらのコポリマー、ブレンドおよび混合物から成る群から選択される。

【0045】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、少なくとも1つの第2生分解性ポリマーは、ポリ(DL-乳酸 - コ - グリコール酸)を含む。 20

【0046】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、皮膜は、少なくとも1つの添加剤をさらに含む。

【0047】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、添加剤は、生分解促進剤、浸透増強剤、湿潤剤、キレート化剤、閉鎖剤、緩和剤、透過促進剤、抗炎症剤および浸透増強剤から成る群から選択される。

【0048】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、生物活性薬剤の量は、皮膜の総重量の約0.00001重量%～約50重量%の範囲である。 30

【0049】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、生物活性薬剤は、疎水性生物活性薬剤および親水性生物活性薬剤からなる群から選択される。

【0050】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、生物活性薬剤は、マクロ生体分子および有機小分子からなる群から選択される。

【0051】

本発明のさらに別の態様によれば、本明細書に記載する複合構造体のいずれかを含む纖維組成物が提供される。

【0052】

纖維組成物は、シートまたはメッシュの形態であることができる。 40

【0053】

本発明のさらなる態様によれば、小纖維コアと小纖維コアの少なくとも一部を被覆しているポリマー皮膜とを含む複合構造体の製造方法が提供され、該方法は、纖維と、水溶液と有機溶液(前記有機溶液は少なくとも1つの第2生分解性ポリマーを含む)とのエマルジョンとを接触させ、それによって纖維の少なくとも一部に適用されたエマルジョンの層を有する纖維を得て、層を上に適用した纖維を凍結乾燥し、それにより本明細書に提示する複合構造体を得ることにより実施される。

【0054】

本発明のなおさらなる態様によれば、ポリマー小纖維コアと小纖維コアの少なくとも一 50

部を被覆しているポリマー皮膜とを含む複合構造体の製造方法が提供され、該方法では皮膜はその中に被包されたおよび／またはその上に適用された少なくとも1つの生物活性薬剤を含み、該方法は、纖維と、水溶液と有機溶液とを含みさらに少なくとも1つの生物活性薬剤を該水溶液または該有機溶液内のいずれかに含むエマルジョンとを接触させ（該方法では有機溶液は、少なくとも1つの第2生分解性ポリマーを含む）、それによって纖維の少なくとも一部に適用されたエマルジョンの層を有する纖維を得て、層を上に適用した纖維を凍結乾燥し、それにより本明細書に提示する複合構造体を得ることにより実施される。

【0055】

以下に記載される本発明の好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、小纖維コアは、少なくとも1つの第1ポリマーから作製されるポリマー小纖維コアである。 10

【0056】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、ポリマー小纖維の提供は、少なくとも1つの第1ポリマーを紡糸し、それにより粗製の纖維を得て、その粗製の纖維を延伸してポリマー纖維を得ることを含む。

【0057】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、少なくとも1つの第1ポリマーは、少なくとも1つの生分解性ポリマーを含む。

【0058】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、少なくとも1つの第1ポリマーは、少なくとも1つの非分解性ポリマーを含む。 20

【0059】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、紡糸は、電界紡糸、ゲル紡糸、湿式紡糸、乾式紡糸、溶融紡糸および溶液紡糸から成る群から選択される。

【0060】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、紡糸は、溶融紡糸を含む。

【0061】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、延伸は、約2：1～約10：1の範囲の延伸比で行われる。 30

【0062】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、コアを含む非分解性ポリマーが、アクリル、アラミド、炭素、セルロース、メラミン、ナイロン、ポリアクリロニトリル、ポリアミド、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、酢酸ポリビニル、ポリビニルアルコール、ビスコースおよびそれらの任意のコポリマーの組み合わせから成る群から選択される。

【0063】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、エマルジョンは、少なくとも1つの第2ポリマーを有機溶液に溶解し、それにより有機溶液を得て、その有機溶液と水溶液とを接触させて、それにより混合物を得て、その混合物を乳化して、それによりエマルジョンを得ることにより製造される。 40

【0064】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、有機溶媒は、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、塩化メチレン、キシレン、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン、ジエチルエーテルおよび二硫化炭素から成る群から選択される。

【0065】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、少なくとも1つの第2ポリマーは、少なくとも1つの第2生分解性ポリマーを含む。

【0066】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、有機溶媒中の第2生分解 50

性ポリマーの濃度は、約 1 % w / v ~ 約 5 0 % w / v の範囲である。

【 0 0 6 7 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、混合物中の水溶液と有機溶液との比率は、水溶液 1 部に対して有機溶液約 1 部 ~ 水溶液 1 部に対して有機溶液約 20 部の範囲である。

【 0 0 6 8 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、エマルジョンは、少なくとも 1 つの生物活性薬剤をさらに含み、接触および / または乳化は、生物活性薬剤の活性を保持するのに適した温度で行われる。

【 0 0 6 9 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、水溶液は、緩衝剤、乳化剤、界面活性剤、帯電防止剤、キレート化剤、防腐剤、溶解補助剤、粘度変性剤、生分解促進剤および浸透増強剤から成る群から選択される少なくとも 1 つの成分を含む。

【 0 0 7 0 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、有機溶液は、さらに、乳化剤、界面活性剤、帯電防止剤、キレート化剤、防腐剤、溶解補助剤、粘度変性剤、生分解促進剤および浸透増強剤から成る群から選択される少なくとも 1 つの成分を含む。

【 0 0 7 1 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、生物活性薬剤の量は、少なくとも 1 つの第 2 ポリマーの量の約 0 . 0 0 0 0 1 重量 % ~ 約 5 0 重量 % の範囲である。

。

【 0 0 7 2 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、生物活性薬剤の量は、少なくとも 1 つの第 2 ポリマーの量の約 0 . 1 重量 % ~ 約 3 0 重量 % の範囲である。

【 0 0 7 3 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、水溶液は、親水性の生物活性薬剤を含み、前記混合物中の水溶液と有機溶液との比率は、水溶液 1 部に対して有機溶液約 3 部 ~ 水溶液 1 部に対して有機溶液約 20 部の範囲である。

【 0 0 7 4 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、水溶液中の生物活性薬剤の濃度は、約 1 重量 % ~ 約 2 0 重量 % の範囲である。

【 0 0 7 5 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、有機溶液は、疎水性の生物活性薬剤を含み、混合物中の水溶液と有機溶液との比率は、水溶液 1 部に対して有機溶液約 1 部 ~ 水溶液 1 部に対して有機溶液約 8 部の範囲である。

【 0 0 7 6 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、有機溶液中の生物活性薬剤の濃度は、約 1 0 重量 % ~ 約 3 0 重量 % の範囲である。

【 0 0 7 7 】

本発明のさらなる態様によれば、上記した纖維組成物の複合構造体を含む医療装置が提供される。

【 0 0 7 8 】

以下に記載される本発明の好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、医療装置は、経皮適用のために設計される。

【 0 0 7 9 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、医療装置は、縫合糸、縫創膏および皮膚用パッチから成る群から選択される。

【 0 0 8 0 】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、医療装置は、局所適用のために設計される。

10

20

30

40

50

【0081】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、医療装置は、縫合糸、粘着ストリップ、包帯、絆創膏、創傷被覆材および皮膚用パッチから成る群から選択される。

【0082】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、医療装置は、身体臓器の移植用に設計される。

【0083】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、医療装置は、プレート、メッシュ、ねじ、ピン、鉗、棒、縫合アンカー、吻合クリップおよびプラグ、歯科インプラントまたは装置、大動脈瘤移植装置、房室シャント、カテーテル、心臓弁、血液透析カテーテル、骨折治療装置、骨置換装置、関節置換術装置、組織再生装置、血液透析移植片、留置動脈カテーテル、留置静脈カテーテル、注射針、ペースメーカー、ペースメーカーリード、卵円孔開存の中隔閉鎖装置、血管ステント、気管ステント、食道ステント、尿道ステント、直腸ステント、ステントグラフト、縫合糸、人工血管移植片、糸、チューブ、動脈瘤閉塞物、血管クリップ、人工補綴フィルタ、血管鞘、薬物送達ポート、静脈弁およびワイヤから成る群から選択される。10

【0084】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、器官は、皮膚、頭皮、皮膚層、目、耳、小腸組織、大腸組織、腎臓、脾臓、肝臓、消化管組織または腔、気道組織または腔、骨、関節、骨髄組織、脳組織または腔、粘膜、鼻粘膜、血液系、血管、筋肉、肺組織または腔、腹部組織または腔、動脈、静脈、毛細管、心臓、心腔、男性生殖器、女性生殖器および内臓器官から成る群から選択される。20

【0085】

本発明のさらなる態様によれば、本明細書に記載する組成物を含む製品が提供される。

【0086】

製品は、例えば、釣り糸、魚網、防虫ネット、防鳥ネット、植生ネット、布纖維、不織纖維、使い捨ての女性用衛生用品、マスク、ウェットティッシュ（拭き取り用）、下着、ハンカチ、タオル、オムツ、使い捨て医療用品、使い捨て食品容器または皿、使い捨ての衣類または使い捨て食卓用刃物類である。30

【0087】

本発明のさらに別の態様によれば、本明細書に記載する複合構造体からの生物活性薬剤の放出速度を予測する方法が提供され、ポリマー皮膜は最初に初期濃度の生物活性薬剤と配合される。その方法は、拡散方程式を解いて時間の関数として生物活性薬剤の濃度分布を得て、この濃度分布を積分してポリマー皮膜中の生物活性薬剤の質量を時間の関数として得ることにより行われる。この方法は、生物活性薬剤の放出速度を予測するために積分された生物活性薬剤の質量を使用することをさらに含む。

【0088】

以下に記載される本発明の好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、拡散方程式は、時間依存性の拡散係数を含む。40

【0089】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、時間依存性の拡散係数は、ポリマー皮膜を特徴づける空隙率と比例する定数項を含む。

【0090】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、定数項は、ポリマー皮膜を特徴づける屈曲度（tortuosity）に対する空隙率の割合に比例している。

【0091】

記載される好ましい実施形態におけるさらなる特徴によれば、時間依存性の拡散係数は、ポリマー皮膜を特徴づける分解プロファイルを含む。

【0092】

50

本発明は、纖維の有益な機械的特性を利用し、そして纖維中への生物活性薬剤の効率的な被包および生理学的条件下でのこれらの生物活性薬剤の制御可能な放出を可能にする複合構造体を提供することによって、現在知られている構成の欠点に首尾良く対処する。

【0093】

別途定義されない限り、本明細書中で使用されるすべての技術的用語および科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。加えて、説明、材料、方法および実施例は例示にすぎず、限定であることは意図されない。本明細書中に記載される方法および材料と類似または同等の方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができる。

【0094】

別途定義されない限り、本明細書中で使用されるすべての技術的用語および科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。加えて、説明、材料、方法および実施例は例示にすぎず、限定であることは意図されない。本明細書中に記載される方法および材料と類似または同等の方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができる。

【0095】

本明細書中で使用される、単数形態（「a」、「a n」および「t h e」）は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の参照物を包含する。例えば、用語「化合物（a compound）」または用語「少なくとも1種の化合物」は、その混合物を含めて、複数の化合物を包含し得る。

【0096】

本開示を通して、本発明の様々な態様が範囲形式で提示され得る。範囲形式での記載は単に便宜上および簡潔化のためであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈すべきでないことを理解しなければならない。従って、範囲の記載は、具体的に開示された可能なすべての部分範囲、ならびに、その範囲に含まれる個々の数値を有すると見なさなければならない。例えば、1～6などの範囲の記載は、具体的に開示された部分範囲（例えば、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6など）、ならびに、その範囲に含まれる個々の数値（例えば、1、2、3、4、5および6）を有すると見なさなければならない。このことは、範囲の広さにかかわらず、適用される。

【0097】

数値範囲が本明細書中で示される場合には常に、示された範囲に含まれる任意の言及された数字（分数または整数）を含むことが意味される。第1の示された数字および第2の示された数字「の範囲にある／の間の範囲」という表現、および、第1の示された数字「から」第2の示された数「まで及ぶ／までの範囲」という表現は、交換可能に使用され、第1の示された数字と、第2の示された数字と、その間のすべての分数および整数とを含むことが意味される。

【0098】

本明細書中で使用される場合、用語「含む（comprising）」は、最終結果に影響しない他の工程および成分が加えられ得ることを意味する。この用語は、用語「からなる（consisting of）」および用語「から本質的になる（consisting essentially of）」を包含する。

【0099】

本明細書中で使用される場合、句「実質的に保持する（substantially retaining）」および／または「実質的に維持する（substantially maintaining）」は、タンパク質の生物学的活性に必須である、タンパク質の特異的活性、溶解性、および他の生化学的性質を指し、これらは、タンパク質上に金属皮膜を得るためにおよびその目的のための中間体を得るために行なわれる、本発明に記載される化学変性後でも有意なレベルで保持および／または維持される。

【0100】

用語「方法（method）」または「方法／プロセス（process）」は、所与

10

20

30

40

50

の課題を達成するための様式、手段、技術および手順を示し、これには、化学、薬理学、生物学、生化学および医学の技術分野の実施者に知られているそのような様式、手段、技術および手順、または、知られている様式、手段、技術および手順から、化学、薬理学、生物学、生化学および医学の技術分野の実施者によって容易に開発されるそのような様式、手段、技術および手順が含まれるが、それらに限定されない。

【0101】

図面の簡単な記述

本明細書では本発明を単に例示し図面を参照して説明する。特に詳細に図面を参照して、示されている詳細が例示として本発明の好ましい実施形態を例示考査することだけを目的としており、本発明の原理や概念の側面の最も有用でかつ容易に理解される説明であると考えられるものを提供するために提示していることを強調するものである。この点について、本発明を基本的に理解するのに必要である以上に詳細に本発明の構造の詳細は示さないが、図面について行う説明によって本発明のいくつもの形態を実施する方法は当業者には明らかになるであろう。

10

【0102】

図1は、本実施形態のうちの1つによる典型的な複合纖維構造体の概略図を提供し、稠密な小纖維コア、および生物活性薬剤が中に被包されてもよい生分解性多孔質皮膜を示す；

【0103】

図2は、本実施形態による複合構造体の標準的なカラー写真を提供し、複合体の纖維構造を示す；

20

【0104】

図3は、様々な延伸比率（3：1～8：1）の関数として様々な上質纖維の応力-歪み曲線を示す比較プロットを提供し、すべての纖維に共通の5%歪みでの弾性限界、および種々の纖維の異なる最終的な伸張限界および降伏点を示す；

【0105】

図4a～cは、延伸比率の関数として様々な上質纖維の降伏強度（図4a）、極限引張強度（図4a）、最大歪み（図4b）およびヤング率（図4c）を示すプロットを提供し、降伏強度、極限強度およびヤング率における増加、および延伸比率の増加を伴う最大歪みにおける減少を示す；

30

【0106】

図5は、本実施形態による典型的な複合纖維構造体（PLLA製のコア纖維と75/25PDLGA製の多孔性皮膜から成る）の断面の走査型電子顕微鏡写真を提供し、コアと皮膜との間の緊密な接触、および皮膜の多孔性微細構造とは反対のコアの固体密度を示す；

【0107】

図6a～iは、本実施形態による酵素（HRP）を被包している典型的な複合纖維構造体の断面の一連のSEM顕微鏡写真を提供し、4：1の有機相：水相の比率（v/v）でのポリマー含量とHRP負荷の皮膜微細構造に対する影響を示し、そこでは、皮膜は、13%（w/v）のポリマー含量と1%（w/w）のHRP負荷（図6a）とを有するエマルジョンから製造され、皮膜は、13%（w/v）のポリマー含量と5%（w/w）のHRP負荷（図6b）とを有するエマルジョンから製造され、皮膜は、13%（w/v）のポリマー含量と10%（w/w）のHRP負荷（図6c）とを有するエマルジョンから製造され、皮膜は、15%（w/v）のポリマー含量と1%（w/w）のHRP負荷（図6d）とを有するエマルジョンから製造され、皮膜は、15%（w/v）のポリマー含量と5%（w/w）のHRP負荷（図6e）とを有するエマルジョンから製造され、皮膜は、15%（w/v）のポリマー含量と10%（w/w）のHRP負荷（図6f）とを有するエマルジョンから製造され、皮膜は、19%（w/v）のポリマー含量と1%（w/w）のHRP負荷（図6g）とを有するエマルジョンから製造され、皮膜は、19%（w/v）のポリマー含量と5%（w/w）のHRP負荷（図6h）とを有するエマルジョンから

40

50

製造され、皮膜は、19% (w/v) のポリマー含量と10% (w/w) のH R P 負荷 (図6 i) とを有するエマルジョンから製造される;

【0108】

図7 a ~ d は、本実施形態による典型的な複合纖維構造体の断面の一連のS E M 顕微鏡写真を提供し、8:1の有機相:水相の比率 (v/v) でのポリマー含量とH R P 負荷の皮膜微細構造に対する影響を示し、そこでは、多孔性皮膜は、15% (w/v) のポリマー含量と0% (w/w) のH R P 負荷 (図7 a) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、15% (w/v) のポリマー含量と5% (w/w) のH R P 負荷 (図7 b) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、19% (w/v) のポリマー含量と0% (w/w) のH R P 負荷 (図7 c) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、19% (w/v) のポリマー含量と5% (w/w) のH R P 負荷 (図7 d) とを有するエマルジョンから製造される;

【0109】

図8 a ~ i は、本実施形態による典型的な複合纖維構造体の断面の一連のS E M 顕微鏡写真を提供し、5% (w/w) のH R P 負荷における多孔性皮膜微細構造に対するポリマー含量とエマルジョンとの相比率 (O:A) の影響を示し、そこでは、多孔性皮膜は、13% (w/v) のポリマー含量と4:1 (v/v) のO:A (図8 a) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、13% (w/v) のポリマー含量と8:1 (v/v) のO:A (図8 b) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、13% (w/v) のポリマー含量と16:1 (v/v) のO:A (図8 c) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、15% (w/v) のポリマー含量と4:1 (v/v) のO:A (図8 d) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、15% (w/v) のポリマー含量と8:1 (v/v) のO:A (図8 e) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、15% (w/v) のポリマー含量と16:1 (v/v) のO:A (図8 f) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、19% (w/v) のポリマー含量と4:1 (v/v) のO:A (図8 g) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、19% (w/v) のポリマー含量と8:1 (v/v) のO:A (図8 h) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、19% (w/v) のポリマー含量と16:1 (v/v) のO:A (図8 i) とを有するエマルジョンから製造される;

【0110】

図9 a ~ d は、本実施形態による典型的な複合纖維構造体の外表面の一連のS E M 顕微鏡写真を提供し、5% (w/w) のH R P 負荷における多孔性皮膜微細構造に対するポリマー含量とエマルジョンとの相比率 (O:A) の影響を示し、そこでは、多孔性皮膜は、13% (w/v) のポリマー含量と8:1 (v/v) のO:A (図9 a) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、13% (w/v) のポリマー含量と16:1 (v/v) のO:A (図9 b) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、19% (w/v) のポリマー含量と8:1 (v/v) のO:A (図9 c) とを有するエマルジョンから製造され、多孔性皮膜は、19% (w/v) のポリマー含量と16:1 (v/v) のO:A (図9 d) とを有するエマルジョンから製造される;

【0111】

図10は、様々なH R P 含量 (白色記号で示す1% w/w、黒色記号で示す5% w/w および灰色記号で示す10% w/w) の関数として、および様々なポリマー含量 (長方形で示す13% w/v、円形で示す15% w/v、および三角形で示す19% w/v) の関数として、一定の4:1の有機相:水相の比率における本実施形態による典型的な複合纖維構造体からのH R P の累積的なインピトロでの放出を示す比較プロットを提供する;

【0112】

図11は、本実施形態による様々な典型的な複合纖維構造体 (15% w/v のポリマー含量を有するエマルジョンから製造) からの、90日間の実験のうち最初の30日間ににおける様々なH R P 負荷 (白色のバーは1% w/v を示し、灰色のバーは5% w/v を示し、黒色のバーは10% w/v を示す) の関数としてのH P R 放出速度を示す棒グラフであ

10

20

30

40

50

る；

【0113】

図12a～cは、13%w/v(図12a)のポリマー含量、15%w/v(図12b)のポリマー含量および19%w/v(図12c)のポリマー含量を有する本実施形態による典型的な複合纖維構造体からの、5%(w/w)の一定のH.R.P負荷における有機相：水相の比率(黒色三角形は4:1の比率、白抜き長方形は8:1の比率、灰色円形は16:1の比率を示す)の関数としてのインピトロでのH.R.P累積的放出プロファイルを示す比較プロットを提供する；

【0114】

図13は、有機溶液中17.5%w/vのポリマー、1.43%w/wのパクリタキセル(ポリマー負荷に対して)を含み、2:1v/vの有機相：水相(O:A)比率を有する標準対照エマルジョンで被覆された前処理ナイロン小纖維コアの引張応力-歪み曲線を示す比較プロットを提供し、そこでは、曲線「1」は、表面前処理ナイロン小纖維コアに相当し、曲線「2」は、総直径を考慮して、標準対照エマルジョンで被覆したナイロン小纖維コアに相当し、曲線「3」は、有効径を考慮して、標準対照エマルジョンで被覆したナイロン小纖維コアに相当する；

【0115】

図14a～dは、ナイロンコアおよびパクリタキセルを負荷した生分解性の多孔性皮膜を有する本発明の好ましい実施形態(図14a)による典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の概略図を提供し、170～190μmの範囲の直径を有するナイロンコアと、有機溶液中17.5%w/vのポリマー、1.43%w/wのパクリタキセル(ポリマー負荷に対して)を含み、2:1v/vの有機相：水相(O:A)比率を有するエマルジョンから製造された30～60μmの厚みを有する多孔性皮膜とから成る纖維複合構造体の様々な倍率(図14b～d)におけるSEM破面写真を表す；

【0116】

図15a～dは、本発明の好ましい実施形態による様々な典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の皮膜微細構造を提供する一連のSEM破面写真を提供し、各々は、ナイロンコアおよび17.5%w/vのポリマー、1.43%w/wのパクリタキセルを含み、2:1(O:A)の相比率(図15a)を有するエマルジョンで製造された皮膜、15%w/vのポリマー、1.43%w/wのパクリタキセルを含み、2:1(O:A)の相比率(図15b)を有するエマルジョンで製造された皮膜、17.5%w/vのポリマー、2.9%w/wのパクリタキセルを含み、2:1(O:A)の相比率(図15c)を有するエマルジョンで製造された皮膜、17.5%w/vのポリマー、1.43%w/wのパクリタキセルを含み、4:1(O:A)の相比率(図15d)を有するエマルジョンで製造された皮膜を有する；

【0117】

図16a～cは、典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の皮膜微細構造を示す一連のSEM破面写真を提供し、各々は、ナイロンコアおよび界面活性剤を含まない(図16a)エマルジョンから製造された皮膜、1%w/wのPluronics(登録商標)(図16b)を含むエマルジョンから製造された皮膜、1%w/vのPVA(図16c)を含むエマルジョンから製造された皮膜を有する；

【0118】

図17は、ナイロンコアと、有機溶液中17.5%w/vのポリマー、1.43%w/wのパクリタキセル(ポリマー負荷に対して)を含み、2:1v/vの有機相：水相(O:A)比率を有するエマルジョンから製造された皮膜とを有する典型的な纖維複合構造体からのパクリタキセル放出を示す累積的なプロットを提供し、これは4ヵ月の期間にわたって測定された、放出されたパクリタキセルの量をmgで、負荷された量から放出されたパクリタキセルの百分率として示す；

【0119】

図18は、ナイロンコアと、低速(青色の菱形で示す)、中速(マゼンタ色の正方形で

10

20

30

40

50

示す)および高速(緑色の三角形で示す)で均質化されたエマルジョンから製造された多孔性皮膜とを有する典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の多孔性皮膜からのパクリタキセル放出を示す比較プロットを提供し、薬物放出速度に対するエマルジョンの均質化速度の影響を示している;

【0120】

図19は、本発明の好ましい実施形態による典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の多孔性皮膜からのパクリタキセル溶出プロファイルを示す比較プロットを提供し、該複合構造体は、ナイロンコアと15%w/vのポリマー含量(青色の正方形で示す)、17.5%w/vのポリマー含量(マゼンタ色の円形で示す)および22.5%w/vのポリマー含量(緑色の三角形で示す)を有するエマルジョンから製造された多孔性皮膜とを有する;
10

【0121】

図20は、本発明の好ましい実施形態による典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の多孔性皮膜からのパクリタキセル溶出プロファイルを示す比較プロットを提供し、該複合構造体は、ナイロンコアと0.7%w/wの薬物含量(赤色の菱形で示す)、1.4%w/wの薬物含量(マゼンタ色の円形で示す)、2.9%w/wの薬物含量(青色の三角形で示す)、および7.1%w/wの薬物含量(シアン色の正方形で示す)を有するエマルジョンから製造された多孔性皮膜とを有する;

【0122】

図21は、本発明の好ましい実施形態による典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の多孔性皮膜からのパクリタキセル溶出プロファイルを示す比較プロットを提供し、該複合構造体は、ナイロンコアと、4:1v/v(マゼンタ色の正方形で示す)の有機相:水相(O:A)比率、および2:1v/v(緑色の菱形で示す)の有機相:水相(O:A)比率を有するエマルジョンで製造された多孔性皮膜とを有する;
20

【0123】

図22は、本発明の好ましい実施形態による典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体からの薬物放出プロファイルを示す比較プロットを提供し、該複合構造体は、ナイロンコアと、界面活性剤を含まないエマルジョン(マゼンタ色の正方形で示す)、1%のP1uronic(登録商標)を含むエマルジョン(青色の三角形で示す)、および1%のPVAc(黒色の菱形で示す)を含むエマルジョンから製造される多孔性皮膜とを有する;
30

【0124】

図23a~eは、5組の比較プロットおよびそれらの平均誤差を提供し、生分解性コア(計算に含まれない)と、8:1のO:A比率および15%w/vのポリマー含量(図23a)、8:1のO:A比率および19%w/vのポリマー含量(図23b)、16:1のO:A比率および13%w/vのポリマー含量(図23c)、16:1のO:A比率および15%w/vのポリマー含量(図23d)および16:1のO:A比率および19%w/vのポリマー含量(図23e)を有するエマルジョンから製造された多孔性皮膜とを有する纖維複合構造体についての、実験的な放出プロファイル(赤色曲線)と比較した、予測HRP放出プロファイル(青色曲線)に対するエマルジョン組成物の影響を示す;
40

【0125】

図24は、3種類の75/25PDLGAポリマー(データはWularから採用した)から製造された纖維皮膜の正規化された分解速度を示す比較プロットを提供し、該プロットでは、緑色の曲線は160kDaの分子量を有するポリマーの分解速度を表し、青色の曲線は100kDaのポリマーを表し、赤色の曲線は40kDaのPDLGAポリマーを表す。

【0126】

図25a~eは、3種類の75/25PDLGAポリマー(40kDaの分子量(赤色曲線)、100kDaの分子量(青色曲線)および160kDaの分子量(緑色曲線))から製造され、8:1のO:A比率および15%w/vのポリマー含量(図25a)、8:1のO:A比率および19%w/vのポリマー含量(図25b)、16:1のO:A
50

比率および 13% w/v のポリマー含量 (図 25c)、16:1 の O:A 比率および 15% w/v のポリマー含量 (図 25d)、および 16:1 の O:A 比率および 19% w/v のポリマー含量 (図 25e) を有するエマルジョンから製造されたコアを有する纖維複合構造体についての、ポリマーの初期平均分子量の予測 HRP 放出プロファイルに対する影響を示す 5 組の比較プロットを提供する：

【 0 1 2 7 】

図26a～bは、22kDa（赤色曲線）の分子量、44kDa（青色曲線）の分子量および160kDa（緑色曲線）の分子量を有する3つのモデルタンパク質を使用し、5%w/wのタンパク質含量、19%w/vのポリマー含量および8:1（図26a）のO:A比率および16:1（図26b）のO:A比率のエマルジョンから製造された纖維複合構造体の皮膜から放出される、予測放出プロファイルに対する生物活性薬剤の分子量の影響を示す2つの比較プロットを提供する。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 1 2 8 】

本発明は、新規な複合構造体およびその製造方法に関するものであり、様々な医療装置の構築における基礎的な構造要素として使用することができる。具体的には、本発明は、複合繊維構造体に関し、それは構造の望ましい機械的特性に加えて生物活性薬剤の活性を保持しながら、生物活性薬剤を被包できるように設計されている。複合構造体はさらに、その中に被包された生物活性薬剤を所望の予め定められた放出速度で放出するように設計されている。複合構造体は、創傷被覆材、ステントおよび組織再生装置などの様々な医療装置の構築に有益に使用することができる。

30

【 0 1 2 9 】

本発明の原理および作用が、図面および付随する説明を参照してより十分に理解することができます。

【 0 1 3 0 】

本発明の少なくとも1つの実施形態を詳しく説明する前に、本発明は、その適用において、下記の説明において示される細部、または、実施例によって例示される細部に限定されないことを理解しなければならない。本発明は他の実施形態が可能であり、または、様々な方法で実施または実行されることができる。また、本明細書中で用いられる表現法および用語法は記述のためであって、限定であると見なしてはならないことを理解しなければならない。

30

[0 1 3 1]

本明細書中で先に議論したように、組織再生、一般的な医療装置、特に移植医療装置の分野は、適切な材料およびそのような材料から作られる構造要素の開発を必要とし、それは現代医療実務と研究の必要性を満たすことができる。これらの構造要素は、生分解性材料から作られることをしばしば要求されるが、生分解性材料は分解過程の前後ともに非毒性であり、調和型である（すなわち、非毒性で調和型の分解産物を有する）。これらの構造要素は、さらに、特定の装置の所望の効果および活性を達成するために必要な生物活性薬剤を含み、それを制御放出すること、外来の移植片によって加えられ得る有害な影響を防止すること、および治癒プロセスでの支援をすることがしばしば要求される。これらの構造要素は、さらに好ましくは、十分な機械的強度および柔軟性によって特徴づけられるべきである。

40

[0 1 3 2]

本明細書中で先に議論したように、繊維はそのような要素を構築するために非常に適切である。しかしながら、薬物送達系として構造要素を利用する現在既知の方法論は、一方では取り込まれた活性薬剤の活性および／または制御可能な放出に悪影響を与える条件下で、および他方では構造体の機械的強度および柔軟性の制御性が低下していることによって、これらの構造体を製造する要件に限界がある。

【 0 1 3 3 】

薬物送達系として効率的に使用することができる構造要素を構築するための新規技術の

50

探索において、本発明者は、新しい方法論を考案し、成功裡に実践し、それによって、生物活性薬剤の生物学的活性を損なうことなく、纖維に必要な機械的特性を組み合わせて生物活性薬剤を被包し、制御可能に放出することができる纖維複合構造体の製造が可能となつた。

【 0 1 3 4 】

この方法論によって得られた纖維構造体は、コア／皮膜複合構造、または換言すれば、複数の副成分から成る系に基づき、各成分は異なる方法論によって製造され、異なる特性によって特徴づけられる。より具体的には、本発明者によって設計された系は、小纖維コア（それは従来方法によって製造されることができ、所望の機械的特性を構造体に提供する）と、コアを被覆する皮膜とから成り、この皮膜は、場合によりその中にまたはその上に組み込まれ得る生物活性薬剤の活性を保持することを可能とする穏やかな条件下で、コア上に調製、適用される。本発明者は、これらの構造体の製造過程で、ある種のパラメータを変えることにより、例えば強度、空隙率、安定性および柔軟性などの機械的特性および生物活性薬剤の負荷および放出プロファイルによるこれらの構造体の性能を精巧に制御することができることを示した。10

【 0 1 3 5 】

後述の実施例の部で実証し例示するように、本発明者は、従来の生産方法で成功裡に生分解性のポリマー纖維を生産し（該纖維は複合纖維構造体のコアとして機能する）、生分解性ポリマーから作られた生物活性薬剤（例えば、西洋ワサビ由来ペルオキシダーゼ酵素、H R P）を含む多孔性ポリマー皮膜をその上に成功裡に適用した。本発明者はさらに、ナイロン製縫合糸を、生分解性ポリマーから製造され、生物活性薬剤（例えば、合成薬物であるパクリタキセル）を含む多孔性ポリマー皮膜をその上に適用した小纖維コアとして成功裡に利用した。20

【 0 1 3 6 】

複合纖維構造体の小纖維コアは、所望の機械的特性に寄与し、一方、多孔性皮膜は生物活性薬剤を含有し、制御可能に放出するという性能に貢献した。様々な複合纖維からの個々の生物活性薬剤の放出速度が追跡され、皮膜の調製に関するいくつかのパラメータが、放出プロファイルに対するそれらの効果に関して検討された。

【 0 1 3 7 】

このように、本発明の1つの態様によれば、小纖維コアと、小纖維コアの少なくとも一部を被覆するポリマー皮膜とを含む複合構造体が提供される。複合構造体は、1つ以上の生物活性薬剤を、これらの薬剤の生物学的活性を保持しながら皮膜中にまたは皮膜上に被包できるように設計されている。複合構造体はまた、皮膜中にまたは皮膜上に被包された1つ以上の生物活性薬剤を、予め定められた放出速度で放出できるように設計されている。30

【 0 1 3 8 】

本発明の好ましい実施形態によれば、複合構造体は纖維状である。

【 0 1 3 9 】

本明細書で使用される場合、用語「纖維（f i b e r）」は、糸屑に似たある種の構造要素であり、連続フィラメントおよび／または不連続の細長い断片から作られている。40

【 0 1 4 0 】

纖維は、より太い纖維、糸またはロープに紡糸され、またはシートもしくはメッシュまたはより嵩高い構造体にマット化されることにより、他の構造体の製造にしばしば使用される。纖維は植物、動物および鉱物資源などの天然資源から得ることができるか、または天然物質および／または合成物質から人工的に合成することができる。天然纖維の例としては、綿、リネン、ジュート、亜麻、ラミー、サイザルおよび麻、クモの糸、腱、髪、ウールおよびアスベスト（天然に存在する唯一の鉱物纖維）が挙げられる。人工合成纖維の例としては、ガラス纖維、レーヨン、アセテート、モダール、キュプラ、リヨセル、ナイロン、ポリエステル、アクリルポリマー纖維、ポリアクリロニトリル纖維および炭素纖維が挙げられる。50

【0141】

用語「小纖維（fibril）」は、小さくて、細長くて、細かい纖維またはフィラメントを言い、典型的にはマイクロメートル尺度のミクロンサイズの寸法を有する。

【0142】

用語「纖維状（fibrous）」は、本明細書において、材料または構造体の纖維状の形状および構造を記載するのに使用される。

【0143】

本明細書に提示する纖維状複合構造体は、従って、2つの構造要素、すなわち小纖維コアおよび皮膜（coat）から成り、それによって構造は全体として小纖維コアの形状を取る。

10

【0144】

図1は、本発明の好ましい実施形態による、典型的な複合構造体の概略図を提供する。図1に見られるように、纖維状構造は、小纖維コアと多孔性皮膜とから成り、それにより多孔性皮膜は、生物活性薬剤を被包するか、または閉じ込めることができる。小纖維コアとしては、例えば、本明細書中に上記したように任意の天然または合成纖維を挙げることができる。

【0145】

従って、小纖維コアは、天然または合成のポリマー材料、元素材料、金属性物質およびそれらの任意の組み合わせから作製することができる。従って、例えば、小纖維コアとしては、例えばステンレス鋼、白金などの金属からできている金属性の小纖維コア；炭素、ケイ素などからできている元素小纖維コア；または有機および／または無機ポリマーからできているポリマー小纖維コアを挙げることができる。

20

【0146】

例えば、ステンレス鋼から製造された金属性小纖維コアは、高い機械的強度および耐久性を必要とする適用に有用である。本明細書に記載する、ステンレス鋼の小纖維コアを有する複合構造体の典型的な適用は、ステントである。

【0147】

本発明の好ましい実施形態によると、小纖維コアは、ポリマー材料から製造されたポリマー小纖維コアである。ポリマー小纖維コアは、本明細書中以下に詳述するように、分解性または非分解性である。

30

【0148】

このように、本発明の好ましい実施形態によると、複合構造体は、生分解性または非分解性ポリマーおよび／または生分解性または非生分解性コポリマーからできているポリマー小纖維コアを含む。

【0149】

小纖維コアは、その機械的特性の大部分を後に残す複合体の一部であり、所望の機械的特性を有する纖維を与えるように設計された十分に確立された技術によって製造されてきた。これらの機械的特性は、ヤング率としても知られている引張強度および弾性率により典型的に表され、これらの用語は本明細書中以下に定義する。

【0150】

40

小纖維コアの強度と柔軟性は、主にパラメータ、例えば、小纖維コアを構成している纖維の厚み、その化学組成（すなわち、纖維を形成するために使用されるポリマー（複数を含む）または他の材料）および該コアが製造される条件に依存する。これらのパラメータを制御することによって、小纖維コアの望ましい特性を得ることができる。

【0151】

このように、例えば、コアの厚みは、複合構造体の強度と柔軟性に直接的な影響を及ぼすので、本明細書に記載する構造体を構成するコアの厚みは、複合構造体の特定の適用に適切であるように選択することができる。例えば、ある種の整形外科移植片は、体重と運動を維持するために大きな強度と耐久性とを備えていることを要求される大きな要素であり、一方、眼科手術で使用される縫合糸、神経細胞再生のために使われるある種のナノサ

50

イズの整形外科移植片および装置は、典型的には非常に精巧で細かい形態を有することが要求される。

【0152】

従って、小纖維コアの直径は、約 $1 \mu\text{m}$ ~ 約 $1000 \mu\text{m}$ の範囲であることができ、場合によっては最大 1cm までの大きさとすることができます。構造体が、例えば、大きな整形外科移植片を構築するのに用いられるように設計されている場合には、直径が約 $500 \mu\text{m}$ ~ 約 $1000 \mu\text{m}$ またはそれ以上の厚みのコアが好まれる。精巧で細かい構造が所望される場合には、小纖維コアは、好ましくは直径が $1 \mu\text{m}$ ~ $100 \mu\text{m}$ である。

【0153】

大部分の適用のためには、約 $50 \mu\text{m}$ ~ 約 $300 \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $200 \mu\text{m}$ の範囲の直径を有する小纖維コアから成る構造体が好まれる。10

【0154】

本明細書で使用する用語「約」は、 $\pm 10\%$ を指す。

【0155】

ヤング率（弾力性の率または弾性率としても知られる）は、所与の物質の纖維の剛さを測定する役割を果たす値である。フックの法則によれば、纖維の歪みはその纖維に印加された応力に比例し、従って、この2つの比率は物質の弾力性を示すのに一般に用いられる定数である。ヤング率は、張力または引張応力に対する弾性率であり、纖維の延伸に起因する長さの微増で割った材料の単位面積当たりの力である。ヤング率は、纖維サンプル上で行なわれる引張試験中に作成される応力 - 歪み曲線の傾斜から実験的に決定することができ、単位面積当たりの力の単位（1平方メートル当たりのニュートン（N / m²）または1平方センチメートル当たりのダイン）、すなわちパスカル（Pa）、メガパスカル（MPa）またはギガパスカル（GPa）で表記することができる。20

【0156】

本明細書で使用する句「引張強度」は、所与の材料の纖維が破断する前に受けることができる引張応力の最大量を言う。ヤング率の場合のように、引張強度は、応力 - 歪み曲線から実験的に決定することができ、単位面積当たりの力の単位（1平方メートル当たりのニュートン（N / m²）またはパスカル（Pa））で表される。

【0157】

このように、本発明の好ましい実施形態によれば、小纖維コアは、少なくとも 100 MPa の引張強度によって特徴づけられる。本発明のさらに好ましい実施形態によれば、小纖維コアは、より高い引張強度（例えば、 200 MPa 超、 300 MPa 超、 400 MPa 超、 500 MPa 超、およびさらに 750 MPa 超または 1 GPa 超の引張強度）によって特徴づけられる。30

【0158】

小纖維コアの柔軟性も、望ましい延性を有する生成構造体を提供するために制御することができる。いくつかの適用においては、構造体は高い柔軟性としなやかさ（例えばストレント、縫合糸、その他）を有することが所望され、他の適用では、より堅い構造体が所望される（例えば骨および関節移植片、その他）。

【0159】

従って、本発明の好ましい実施形態によれば、小纖維コアは、 3 GPa 以上の弾性率（ヤング率）によって特徴づけられ、従って例えば、 4 GPa 以上、およびさらに 5 GPa 以上の弾性率（ヤング率）によって特徴づけができる。以下に詳述するように、望ましい弾力性は、例えば、纖維の延伸の過程で決定することができる。40

【0160】

全体として、本明細書に提示する複合構造体中の小纖維コアは、典型的な纖維の機械的強度、弾力性および他の特性によって特徴づけられる。これらの特徴は、化学組成（小纖維コアを構成するポリマーおよび任意の他の物質の選択）および製造方法（紡糸および延伸方法）によって、構造体のコアを構成している纖維の製造の過程で、精巧に制御することができ、従って、任意の特定の適用に適合させるために、それに起因するほぼすべての50

特定の特徴を有することができる。

【0161】

従って、複合構造体の小纖維コアとして使われる纖維は、その意図された使用に従って選択された、望ましい特性を有する複合物を提供するために特別に作成することができる。このように纖維は、その特徴を制御しながら製造することができる。別法により、市販の纖維や他の方法で入手可能な纖維を、本明細書に記載する複合構造体における小纖維コアとして利用することができる。そのような纖維は、そのまま利用することができるし、あるいは使用する前に表面処理に付すことができる。

【0162】

そのような市販の纖維の1つの例は、縫合糸である。縫合糸は、高い機械的強度が望まれる本発明の実施形態に従って小纖維コアとして機能し得る。 10

【0163】

本明細書に提示する複合構造体への小纖維コアの組み込みは、小纖維コアの特性を弱めたり、もしくは悪影響を及ぼしたりしない。

【0164】

上記したように、本発明の好ましい実施形態において、小纖維コアは、ポリマー小纖維コアである。本明細書中で先にさらに言及したように、小纖維コアを被覆する皮膜は、さらに、ポリマー皮膜である。

【0165】

本明細書で使用する用語「ポリマー」は、有機および無機のポリマーを包含し、さらに1つ以上のポリマー、コポリマーおよび/またはそれらの混合物(ブレンド)を包含する。 20

【0166】

任意のポリマー、コポリマーまたはポリマーおよび/またはコポリマーの混合物を、本明細書に記載する構造体のコアおよび皮膜を製造するために使用することができるが、本発明の好ましい実施形態によれば、皮膜は生分解性ポリマーからできている。

【0167】

本発明の文脈において使用する用語「生分解性」は、生理的および/または環境条件下で分解産物に分解することができる材料をいう。そのような生理的および/または環境条件は、例えば、加水分解(加水分解を経る分解)、酵素的触媒作用(酵素分解)、および機械的相互作用を含む。この用語は、一般的には、50重量%の物質が1年より短い期間内で分解する条件下で分解する物質を指す。 30

【0168】

本発明の文脈において使用される用語「生分解性」はまた、「生体吸収性」なる用語を含み、この用語は、ホスト有機体への生体吸収を受ける生成物に分解される、すなわちホスト有機体の生化学系の代謝物質となる、生理的条件下で分解する物質をいう。

【0169】

本明細書に記載する複合構造体の生分解性皮膜の組み込みは、例えば、複合構造体が生理的条件下に曝露されると、皮膜に潜在的に被包された生物活性薬剤が放出される。

【0170】

さらに、本発明の好ましい実施形態によれば、コアは生分解性または非分解性であり得る。 40

【0171】

本明細書で使用する用語「非分解性」は、生理的および/または環境条件下で分解を受けない物質をいう。この用語は、一般的に、物質の50%を超える部分が少なくとも1年以内に、好ましくは2年、3年、4年以内に、および最大10年およびさらに最大20年または最大50年以内には分解しない、これらの条件下で分解する物質をいう。

【0172】

非分解性コアを含む構造体は、例えば、足場の少なくとも一部が維持可能であることを要求される適用に有用である。 50

【0173】

本発明の文脈においては、小纖維コアとして使用するのに適した典型的な非分解性ポリマーはナイロンである。後述の実施例の部で示すように、非分解性コアは、その物理的、化学的および機械的特性を維持しながら、前処理されたナイロン製縫合纖維から製造されて、多孔性皮膜で成功裡に被覆された。

【0174】

生分解性のコアから成る構造体は、全構造体の経時的な分解が望まれる適用において所望される。

【0175】

コアおよび皮膜の両方が生分解性である実施形態において、各々はそれぞれ第1および第2生分解性ポリマーから成る。

【0176】

本実施形態による好ましい生分解性ポリマーは、非毒性で調和型のポリマーである。より好ましい生分解性ポリマーは、被験者の生化学系に吸収される、非毒性で調和型の分解産物に分解する生体吸収性ポリマーである。

【0177】

本明細書にそれぞれ記載する複合構造体のコアおよび皮膜を構成する第1および第2生分解性ポリマーとしての使用に適した生分解性ポリマーの非限定的な例としては、ホモポリマーおよびコポリマーが挙げられ、例えばグリコリド（グリコール酸）、ラクチド（乳酸）、カブロラクトン、p-ジオキサン、炭酸トリメチレン、ヒドロキシブチラート、ヒドロキシバレラートなどから作られる脂肪族のポリエステル、天然および修飾アミノ酸から作られるポリペプチド、天然および修飾糖質、ポリデプシペプチド、生分解性ナイロンコポリアミド、ポリジヒドロピラン、ポリホスファゼン、ポリ（オルト-エステル）、ポリ（シアノアクリレート）、ポリ無水物などから作られるポリエーテル、およびそれらの任意の組み合わせである。

【0178】

本発明の好ましい実施形態によれば、生分解性ポリマーは、脂肪族のポリエステルであり、例えば、ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、ポリジオキサン（PDS）、ポリ（アルキレンスクシネート）、ポリ（ヒドロキシブチラート）、ポリ（ブチレンジグリコラート）、ポリ（-カブロラクトン）およびそれらのコポリマー、ブレンドおよび混合物である。

【0179】

本発明の文脈において、使用に適することが分かった典型的な脂肪族エステル類の例としては、ポリ（L-乳酸）、ポリ（グリコール酸）および/またはポリ（D,L-乳酸-コ-グリコール酸）などのそれらのコポリマーが挙げられる。

【0180】

本発明の好ましい実施形態によれば、ポリマー小纖維コアは、ポリ（L-乳酸）から作られている。

【0181】

本発明の別の好ましい実施形態によれば、ポリマー皮膜は、ポリ（D,L-乳酸-コ-グリコール酸）から作られている。本発明の文脈において、使用に適することが分かった典型的なポリ（D,L-乳酸-コ-グリコール酸）は、D,L-乳酸75重量%に対してグリコール酸25重量%の割合をそれぞれ有する。しかしながら、そのコポリマー中の乳酸：グリコール酸の比率を操作することによって、皮膜の化学的および物理的性質に影響を与えることができる。従って、例えば、グリコール酸の含量が高い（例えば、50:50の乳酸：グリコール酸の比率）ポリマーを使用することは、より小さな細孔サイズを有するポリマー多孔性皮膜をもたらすことになり、一方、乳酸の含量が高い（例えば、ポリ（乳酸））ポリマーを使用することは、より大きな細孔サイズを有するポリマー多孔性皮膜をもたらす。

【0182】

10

20

30

40

50

本実施形態によれば、ポリマー皮膜は、小纖維コア表面に層を形成することにより、小纖維コアを部分的に、または好ましくは完全に覆うことができる。層はコア小纖維の1つの側面に沿った連続的な層、多数の不連続パッチ、および／またはそれらの組み合わせとすることができ、または小纖維コアをその長軸に沿って全て、およびその周囲を全て包み込む完全な皮膜を形成することができる。

【0183】

皮膜の厚みは、複合構造体が使用される任意の特定の適用に適合するように合わせることができ。例えば、長期の一時的な薬物送達のためには、薬物の大きな貯蔵所が必要であり、そのために、比較的厚い皮膜が好まれる。比較的厚い皮膜はまた、ウイルス殻や細胞などの大きな生物活性薬剤を被包するために必要であるのに対して、少量の局所的に分布した量で必要とされる比較的小さな薬物分子の捕捉には、比較的薄い皮膜で十分であり得る。従って、本実施形態に従って小纖維コア上に積層された皮膜の厚さは、約10μmから約2000ミクロンの範囲であり、特定の場合には最大1cmまでもの範囲とすることができます。

10

【0184】

皮膜の特定の厚みの選択は、コアの厚み、構造体におけるコア-皮膜比率および構造全体としての所望の厚みにさらに依存し得る。

【0185】

本発明の好ましい実施形態によると、皮膜は多孔性微細構造を有する。本明細書で使用する用語「多孔質」は、固体材料（例えば泡、スポンジ状の固体材料または固体に包埋されるか無秩序に分散した気泡の泡状塊）の密度を指す。

20

【0186】

多孔性ポリマー皮膜は、その中に被包された薬剤の制御可能な放出を可能にするので、非常に有益である。本発明の文脈においては、多孔性または通気性（皮膜の微細構造）は、3つの基準、すなわち、細孔の密度、平均細孔サイズ（直径）、および屈曲度の組み合わせと見なすことができ、これは、どれくらい多くの細孔が皮膜の固体部分の内側に連続的な空隙を形成するように相互接続するかを説明するものである。細孔の相互連結性または分離性は、それらのサイズと密度の両方に依存するので、屈曲度は細孔密度と平均細孔サイズと相關している。

【0187】

30

本明細書中で先に詳しく議論したように、適切に設計された（例えば、組織再生法で使用される医療装置の構成などの医療目的のために設計された）構造要素は、例えば引張強度および弾力性などの特定の機械的特性、および例えば生分解性および非毒性などの化学的特性を有することを要求される。多くの適用において、構造要素は、生物学的および薬学的に活性な薬剤（本明細書全体にわたって生物活性薬剤と総称される）を含有し、その生理的環境に制御可能に放出する能力を有し、従って薬物送達系として作用することが望まれる。

【0188】

本発明の複合構造体の皮膜は、その中に1つ以上の生物活性薬剤を被包し、閉じ込め、または内包することができるように設計される。

40

【0189】

具体的には、本実施形態による複合構造体は、1つ以上の生物活性薬剤を皮膜の（空隙または細孔）の中に被包できるように設計される。もしくは、またはさらに、生物活性薬剤（複数を含む）は、皮膜の内側表面に付着させることができ、皮膜の外側表面に適用することができ、および／またはポリマー皮膜自体の中に被包することができる。

【0190】

さらに、本発明のいくつかの実施形態において、生物活性薬剤（複数を含む）は、当該分野で既知の方法によって、本明細書中で先に言及したようにそのような配合に関連した限界を認識しながら、生分解性の小纖維コア中に、またはその上に組み込むことができる。本明細書に記載する複合構造体の小纖維コア中に生物活性薬剤を被包することによって

50

、生物活性薬剤の遅延放出が可能になる。

【0191】

このように、本実施形態の複合構造体の各々は、1つ以上の生物活性薬剤をさらに含むことができる。生物活性薬剤は、本明細書に記載するポリマー皮膜内に被包できるし、またはポリマー皮膜にまたはその上に付着させることができるし、および／または本明細書に記載する小纖維コア中に被包することができる。

【0192】

さらにまた、本実施形態による複合構造体は、生物活性薬剤の被包が、生物活性薬剤の活性の少なくとも一部、好ましくは殆どまたは全部を保持しながら実行されるように設計されている。このように、皮膜、コアおよび／または皮膜にそれを付着させるために使用された結合剤の生分解の結果、いったん生物活性薬剤（複数を含む）が生理的環境に放出されると、これらの薬剤は生物学的活性および／または治療的効果を発揮することができる。10

【0193】

放出プロセスは、分解プロセスに依存し、それにより制御されるが、分解プロセスの方は、インビオおよびインビトロの両方の生理的環境で酵素的に、化学的に、または他の代謝反応を経由して実施される。最初に分解するのは、複合纖維の外側表面であろうし、皮膜が外殻全体を形成する大抵の場合、皮膜が生理的環境に曝露されている間に最初に分解するであろう。皮膜は分解して、消費され、細孔が生理的環境に徐々に曝露されるにつれて、皮膜中に被包された生物活性薬剤（複数を含む）が放出される。20

【0194】

従って、皮膜からの生物活性薬剤の放出プロセスは、複合構造体の製造プロセスの間に、皮膜を構成する生分解性ポリマーの組成、複合構造体の大きさ、長さおよび直径、皮膜の厚み、細孔の大きさおよび密度、および皮膜内に被包された、または皮膜上に適用された生物活性薬剤（複数を含む）の量を操作することにより制御することができる。これらの特質は、後述の以下にさらに詳述する実施例の部で実証し、例示するように、2つの典型的な生物活性薬剤、すなわち活性酵素（H R P）と小分子薬物（パクリタキセル）の典型的な複合構造体からの放出プロファイルに対するそれらの効果について試験された。

【0195】

皮膜および／またはコアの生分解は、コアおよび／または皮膜を構成するポリマーの生分解速度を制御し変更することができる薬剤を添加することにより、さらに制御することができる。従って、本発明の実施形態によれば、生分解性の皮膜および／または生分解性の小纖維コアは、さらに生分解促進剤を含んでもよい。30

【0196】

生分解促進剤は、p H、イオン強度、高活性で容易に活性化される種および酵素補因子などの必要な化学的条件を提供することにより、化学的および／または生化学的分解プロセスを促進する。生分解促進剤の非限定的な例としては、リン酸セルロース、リン酸澱粉、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウムおよびリン酸カルシウム水酸化物が挙げられる。

【0197】

本明細書で使用する場合、句「生物活性薬剤」は、1つ以上の生物学的および／または薬学的活性を示す分子、化合物、錯体、付加物および／または複合体を言う。従って、生物活性薬剤は、例えば、創傷治癒、組織再生、腫瘍根絶を促進し、および／またはいろいろな病状を予防、改善または治療するために使用することができる。40

【0198】

「生物活性薬剤」、「薬学的活性剤」、「薬学的活性材料」、「治療活性薬剤」、「生物活性薬剤」、「治療剤」、「薬物」および他の関連用語は、本明細書では互換的に使用され、例えば、遺伝子治療剤、非遺伝子治療剤および細胞を含む。本発明に従って有用な生物活性薬剤は、単独でまたは組み合わせて使用されてよい。本発明の文脈における用語「生物活性薬剤」はまた、放射線療法に役立つ放射性物質を含み、そのような材料は、局50

所での腫瘍などの有害な組織を破壊するために、または健康な組織の成長を抑制するために、本発明のステント適用などに利用される；または核医学および放射線造影に使用されるバイオマーカーとして利用される。

【0199】

生物活性薬剤は、親水性生物活性薬剤または疎水性生物活性薬剤であることができる。

【0200】

本明細書において使用する用語「親水性」は、分子を少なくとも一部、水、水溶液および／または他の極性溶媒中に溶解性にする分子または分子の一部の特徴をいう。用語「少なくとも一部」は、物質がそのような溶媒に完全に溶解するか、または水、水溶液および／または他の極性溶媒中で最大飽和濃度に達すると同時に、物質の残りは溶媒中に小さな固体粒子の懸濁液の形態で存在することを意味する。従って、親水性薬剤は、典型的には水溶性薬剤であり、該薬剤において、分子の水、水溶液および／または極性溶媒中の溶解性は、油、有機溶媒および他の無極性溶媒中のその溶解性よりも高い。本明細書に使用し定義される用語「親水性」はまた、両親媒性(ampiphilic)薬剤または両親媒性(ampiphatic)薬剤を包含し、それらは、親水性であり、それにより水および水溶液中で分子を少なくともある程度溶解性にする分子の一部によって特徴づけられる。

10

【0201】

本明細書に使用する用語「両親媒性(ampiphilic)」または「両親媒性(ampiphatic)」は、親水性と疎水性の両方の性質、すなわち、イオン性、または非イオン性である極性領域と、非極性領域とを有する分子の特徴を指す。

20

【0202】

典型的な親水性物質としては、1つ以上の荷電または極性基（例えば1つ以上のカルボキシル基（例えば有機酸）、1つ以上の水酸基（例えばアルコール）、1つ以上のアミノ基（例えば1級、2級、3級および4級アミン）および任意のそれらの組み合わせ）を含む化合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。そのような基は、例えば、ペプチドおよび糖質ならびに多くの他の天然または合成物質に存在する。

【0203】

両親媒性物質はまた、荷電基または極性基と一緒に、以下に定義するような、疎水性物質中に示されるものなどの非極性部分もまた含む。両親媒性分子の典型的な種類は、陰イオン性分子（例えばドデシル硫酸ナトリウム）、陽イオン性分子（例えば塩化ベンザルコニウム）、双性イオン性分子（例えばコカミドプロピルベタイン）および非イオ性分子（例えばオクタノール）を含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0204】

本明細書に記載する皮膜に有益に取り込むことのできる親水性および／または両親媒性の生物活性薬剤の代表例としては、アミノ酸およびペプチド系およびタンパク質系物質（例えばサイトカイン、ケモカイン、走化性因子、化学忌避物質、作用剤、拮抗剤、抗体、抗原、酵素、補因子、成長因子、ハプテン、ホルモンおよび毒素）；ヌクレオチド系物質（例えばDNA、RNA、オリゴヌクレオチド、標識化オリゴヌクレオチド、核酸構築物およびアンチセンス）；糖質、多糖類、リン脂質、糖脂質、ウイルスおよび細胞のみならず、親水性または両親媒性の放射性同位元素、放射性医薬品、ステロイド、ビタミン、血管新生促進剤、薬物、抗ヒスタミン剤、抗生物質、抗うつ薬、抗高血圧症薬、抗炎症剤、酸化防止剤、抗増殖剤、抗ウイルス剤、化学療法剤、補因子、コレステロール、脂肪酸、胆汁酸、サポニン、ホルモン、阻害剤およびリガンド、およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0205】

本明細書において使用する用語「疎水性」は、非極性であり、従って、荷電および極性分子と非混和性であり、水および他の極性溶媒中の溶解性に比べて、非極性溶媒中で実質的に高い溶解性を有する分子のまたはその一部の特徴を指す。用語「溶解性」は、これらの溶媒に物質が完全に溶けるか、または物質が非極性溶媒中で最大飽和濃度に達して、

50

物質の残りが該溶媒中で小さな固体粒子の懸濁液の形態である場合を指す。水中では、疎水性分子は、しばしば互いに集合して、塊、凝集物、集合体または層を水面の1つ(例えば底または上面)の上に形成する。典型的な疎水性物質としては、油脂などの1つ以上のアルキル基またはポリ芳香族化合物などの1つ以上の芳香族基から成る物質が挙げられるが、これらに限定されない。

【0206】

本明細書に記載する皮膜に有益に取り込むことができる疎水性の生物活性薬剤の代表例としては、薬物、抗凝固剤、スタチン、ホルモン、ステロイド、脂質、抗生物質、抗原、抗うつ薬、抗高血圧症薬、抗炎症剤、酸化防止剤、抗増殖剤、抗ウイルス剤、化学療法剤、ハプテン、阻害剤、リガンド、放射性同位元素、放射性医薬品、毒素およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。10

【0207】

本明細書に記載する親水性および疎水性の生物活性薬剤の各々は、マクロ生体分子または有機小分子である。

【0208】

本明細書で使用する「マクロ生体分子」は、ポリマー生化学物質または有機体に天然に存在する生体高分子を指す。高分子マクロ生体分子は、主に有機化合物である。すなわち、それらは、窒素、酸素、リンと硫黄に加えて、主に炭素と水素から成り、同時に他の元素がその中に取り込まれ得るが、低率で存在する。アミノ酸および核酸は、高分子マクロ生体分子の最も重要な構築用ブロックのいくつかであり、従って、マクロ生体分子は、重合したアミノ酸、重合した核酸、重合した糖質、重合した脂質およびそれらの組み合わせから典型的に成る1つ以上の鎖である。マクロ分子は、互いに共有結合または非共有結合したいくつかのマクロ分子サブユニットの複合体から成っていてもよい。そのため、リボソーム、細胞小器官および完全なウイルスさえも、マクロ生体分子と見なすことができる。20

【0209】

本明細書において使用するマクロ生体分子は、1000ダルトン(Da)より大きい、3000Daより大きい、5000Daより大きい、10kDaより大きい、そしてさらに50kDaより大きい分子量を有する。

【0210】

本明細書に記載する皮膜に有益に取り込むことができるマクロ生体分子の代表例としては、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、酵素、抗体、オリゴヌクレオチドおよび標識化オリゴヌクレオチド、核酸構築物、DNA、RNA、アンチセンス、多糖類、ウイルスおよびそれらの任意の組み合わせのみならず、完全な細胞または他の亜細胞性成分および細胞断片などを含む細胞が挙げられるが、これらに限定されない。30

【0211】

本明細書において使用する句「有機小分子」または「小さな有機化合物」は、低率で存在する窒素、酸素、リンおよび硫黄ならびに他の元素に加えて、主に炭素および水素から成る小さな化合物を指す。有機分子は、生物界全体を構成し、従って、合成されたすべての有機化合物は、すべての天然代謝物質および人工的な薬物を含む。本発明の文脈では、化合物、薬剤、または分子に関する用語「小さい」は、1モルにつき約1000グラムより小さい分子量を指す。従って、有機小分子は、1000Daより小さい、500Daより小さい、300Daより小さい、または100Daより小さい分子量を有する。40

【0212】

本明細書に記載する皮膜に有益に取り込むことができる有機小分子の代表例としては、血管新生促進剤、サイトカイン、ケモカイン、走化性因子、化学忌避物質、薬物、作用剤、アミノ酸、拮抗剤、抗ヒスタミン剤、抗生物質、抗原、抗うつ薬、抗高血圧症薬、抗炎症剤、酸化防止剤、抗増殖剤、抗ウイルス剤、化学療法剤、補因子、脂肪酸、成長因子、ハプテン、ホルモン、阻害剤、リガンド、糖質、放射性同位元素、放射性医薬品、ステロイド、毒素、ビタミン、およびそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定50

されない。

【0213】

本実施形態の複合構造体の皮膜に被包することができる生物活性薬剤の1つの種類は、血管新生を促進する治療剤の種類である。新しい組織の成功裡の再生は、脈管ネットワークの確立を必要とする。血管新生の誘導は、いろいろな要因によって媒介され、そのいずれもが本発明と共に使用することができる(Folkman and Klagsbrun, 1987、この中の引用文献は、各々引用によりそれらの全部が本明細書に取り込まれる)。

【0214】

血管新生促進剤の非限定的な例としては、血管内皮増殖因子(VEGF)または血管透過性因子(VPF)；酸性線維芽細胞増殖因子(AFGF)および塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を含む線維芽細胞成長因子ファミリーのメンバー；インターロイキン8(IL-8)；上皮細胞増殖因子(EGF)；血小板由来増殖因子(PDGF)または血小板由来内皮細胞増殖因子(PD-ECGF)；形質転換増殖因子および(TGF-、TGF-)；腫瘍壞死因子(TNF-)；肝細胞増殖因子(HGF)；顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；インスリン様成長因子-1(IGF-1)；アンジオゲニン；アンジオトロピン；およびフィブリリンおよびニコチニアミドが挙げられる。

【0215】

特に組織再生、移植装置および治療法を伴うある実施形態において、本実施形態の複合構造体の皮膜に組み入れることができる生物活性薬剤の別の重要な種類は、サイトカイン、ケモカイン、および関連する因子である。これらの薬剤に対する制御は、免疫系が重要な役割を果たす場合、首尾のよい医学的処置に形を変えることができる。サイトカインは、インターロイキンやリンホカインなどのいくつかの小さな非抗体調節タンパク質分子のいずれかであり、それは、特定の抗原との接觸による免疫系集団の細胞によって放出され、免疫反応生成の際の細胞間メディエータとして作用する。サイトカインは、免疫系細胞間の、およびこれらの細胞と他の種類の組織に属する細胞との間の伝達の中心である。リンパ球細胞および免疫応答に対する刺激および抑制作用の両方を有する多くの既知のサイトカインがある。それらは、細胞特異的受容体に結合して作用する。これらの受容体は、細胞膜に位置し、各々は、標的細胞の生化学的および表現型の変化に最終的に結びつく、細胞中で始まる別個の信号伝達カスケードを可能にする。典型的には、サイトカインに対する受容体は、チロシンキナーゼもある。

【0216】

サイトカインおよびケモカインの非限定的な例としては、アンジオゲニン、カルシトニン、ECGF、EGF、E-セレクチン、L-セレクチン、FGF、FGF塩基、G-CSF、GM-CSF、GRO、ヒルジン、ICAM-I、IFN、IFN-、IGF-I、IGF-II、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、M-CSF、MIF、MIP-1、MIP-1、MIP-1、NGF鎖、NT-3、PDGF-、PDGF-、PECAM、RANTES、TGF-、TGF-、TNF-、TNF-、TNF-、およびVCAM-1が挙げられる。

【0217】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れができる生物活性薬剤は、また、ポリマー薬剤(マクロ生体分子、例えばタンパク質、酵素)および非ポリマー薬剤(小分子治療剤)の両方を含み、Caチャネルブロッカー、セロトニン経路モデュレータ、環状ヌクレオチド経路薬剤、カテコールアミンモデュレータ、エンドセリン受容体拮抗剤、一酸化窒素ドナー/放出分子、麻酔薬、ACE阻害剤、ATII受容体拮抗剤、血小板粘着阻害剤、血小板凝集抑制剤、凝固経路モデュレータ、シクロオキシゲナーゼ経路阻害剤、天然および合成コルチコステロイド、リボキシゲナーゼ経路阻害剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、E-およびP-セレクチンの拮抗剤、VCAM-1およびICAM-1相互

10

20

30

40

50

作用の阻害剤、プロスタグランジンおよびその類似体、マクロファージ活性化阻止剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、魚油およびオメガ-3-脂肪酸、フリーラジカル捕捉剤／酸化防止剤、様々な成長因子に影響を及ぼす薬剤（FGF経路薬剤、PDGF受容体拮抗剤、IGF経路薬剤、TGF-経路薬剤、EGF経路薬剤、TNF-経路薬剤、トロンボキサンA2[TXA2]経路モデュレータ、およびタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤を含む）、MMP経路薬剤、細胞運動阻害剤、抗炎症剤、抗増殖／抗新生物薬、マトリックス沈着／組織化経路阻害剤、内皮形成促進剤、血液レオロジーモデュレータのみならず、インテグリン、ケモカインおよび増殖因子を含む。

【0218】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができるさらなる生物活性薬剤としては、細胞毒性因子または細胞周期阻害剤が挙げられ、それらはp53などのCD阻害剤、チミジンキナーゼ（「TK」）、および細胞増殖を妨害するのに有用な他の薬剤を含む。10

【0219】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができるものとして、遺伝子治療剤およびリボザイムなどのタンパク質、アンチセンスポリヌクレオチド、およびゲノムDNA、cDNAまたはRNAなどの特定の生成物をコードするポリヌクレオチド（組み換え核酸を含む）が挙げられる。ポリヌクレオチドは、「裸の」形態でまたはポリヌクレオチドの組み込みおよび発現を増強するベクター系と共に提供することができる。これらは、DNA凝縮剤（ヒストンなど）、非感染性ベクター（プラスミド、脂質、リポソーム、カチオン性ポリマーおよびカチオン性脂質など）、およびウイルスおよびウイルス様粒子などのウイルスベクター（つまりウイルスのように作用するようを作られた合成粒子）を含むことができる。ベクターは、付着ペプチド標的配列、アンチセンス核酸（DNAとRNA）、およびDNAキメラをさらに含んでいてもよく、それは不完全で欠陥のある内在性分子を取り替えるための膜転位配列（「MTS」）、tRNAまたはrRNAなどの輸送タンパク質をコードする遺伝子配列および単純疱疹ウイルス-1（「VP22」）を含む。20

【0220】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができるものとして、遺伝子送達剤が挙げられ、それは内因的にあるいは外因的に制御することができる。内因的制御の例としては、低酸素症またはグルコース上昇などの生理学的信号に敏感な推進剤が挙げられる。外因性制御系は、小分子薬物の投与により制御される遺伝子発現を伴う。例としては、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、エクジソンおよびその類似体、RU486、ラパマイシンおよびその類似体などの化学二量体化因子が挙げられる。30

【0221】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができるものとして、骨形態形成タンパク質（「BMP」）のファミリーが挙げられ、それはBMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6（Vgr-1）、BMP-7（OP-1）、BMP-8、BMP-9、BMP-10、BMP-11、BMP-12、BMP-13、BMP-14、BMP-15およびBMP-16などである。これらの二量体のタンパク質のうちのいくつかは、ホモダイマー、ヘテロダイマー、またはそれらの組み合わせとして、単独でまたは他の分子と一緒に提供することができる。もしくは、またはさらに、BMPの上流または下流効果を引き起こすことができる分子を提供することができる。そのような分子は、「ヘッジホッグ」タンパク質またはそれらをコードするDNAの任意のものを含む。40

【0222】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れことができるものとして、Akt、インスリン様成長因子1、NF-kBデコイ、1-kB、Madh6、Smad6またapo-A-1などの細胞生存分子が挙げられる。50

【0223】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができるさらなる生物活性薬剤としては、アデノウイルス、腸アデノウイルス、アデノ隨伴ウイルス、レトロウイルス、アルファウイルス（セムリキ森林ウイルス、シンドビスウイルスなど）、レンチウイルス、単純疱疹ウイルスなどのウイルス性および非ウイルス性のベクター、生体外修飾細胞（すなわち、幹細胞、線維芽細胞、筋芽細胞、衛星細胞、周皮細胞、心筋細胞、骨格筋細胞、マクロファージ、他）、複製型ウイルス（ONYX-015など）、およびハイブリッドベクター、人工染色体およびミニ染色体、プラスミドDNAベクター（pCOR）、カチオン性ポリマー（ポリエチレンイミン、ポリエーテル-P EI およびポリエチレンオキシド-P EI などのポリエチレンイミン（PEI）グラフトコポリマー、中性ポリマー-P VP、SP1017（SUPRATEK）、脂質またはリポプレックス、タンパク質形質導入領域（PTD）などの標的配列を有するまたは有しないナノ粒子およびミクロ粒子が挙げられる。

【0224】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができさらなる生物活性薬剤としては、化学療法剤が挙げられる。化学療法剤の非限定的な例としては、アミノ含有化学療法剤、例えばダウノルビシン、ドキソルビシン、N-(5,5-ジアセトキシペンチル)ドキソルビシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、マイトマイシンA、9-アミノカンプトテシン、アミノペルチニン、アンチノマイシン、N⁸-アセチルスペルミジン、1-(2-クロロエチル)-1,2-ジメタンスルホニルヒドラジン、ブレオマイシン、タリソマイシンおよびその誘導体など；ヒドロキシ含有化学療法剤、例えばエトボシド、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、9-アミノカンプトテシン、パクリタキセル、ドセタキセル、エスペラマイシン、1,8-ジヒドロキシ-ビシクロ[7.3.1]トリデカ-4-エン-2,6-ジイン-13-オン、アンゲイジン、モルホリノ-ドキソルビシン、ビンクリスチンおよびビンプラスチン、およびそれらの誘導体；スルフヒドリル含有化学療法剤およびカルボキシル含有化学療法剤が挙げられる。

【0225】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができさらなる生物活性薬剤としては、抗生物質製剤が挙げられる。抗生物質製剤の非限定的な例としては、過酸化ベンゾイル、オクトピロックス、エリスロマイシン、亜鉛、テトラサイクリン、トリクロサン、アゼライン酸およびその誘導体、フェノキシエタノールおよびフェノキシプロパン、酢酸エチル、クリンダマイシンおよびメクロサイクリン；フラビノイドなどのセボスタット；-および-ヒドロキシ酸；および硫酸シムノールおよびその誘導体、デオキシコール酸塩およびコール酸塩などの胆汁酸塩が挙げられる。

【0226】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れことができさらなる生物活性薬剤としては、非ステロイド系抗炎症薬物が挙げられる。非ステロイド系抗炎症薬物の非限定的な例には、オキシカム系、例えば、ピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム、スドキシカムおよびCP-14,304など；サリチル酸系、例えば、アスピリン、ジサルシド、ベノリラート、トリリサート、サファプリン、ソルプリン、ジフルニサールおよびフェンドサールなど；酢酸誘導体、例えば、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、イソキセパク、フロフェナク、チオピナク、ジドメタシン、アセマタシン、フェンチアザク、ゾメピラク、クリンダナク、オキセピナク、フェルビナクおよびケトロラクなど；フェナム酸系、例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸およびトルフェナム酸など；プロピオン酸誘導体、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ビルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェンおよびチアプロフェニクなど；ピロゾール系、例えば、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェプラゾン、アザプロバゾンおよ

10

20

30

40

50

びトリメタゾンなどが含まれる。

【0227】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができるさらなる生物活性薬剤としては、ステロイド系抗炎症薬物が挙げられる。ステロイド系抗炎症薬物の非限定的な例には、限定されないが、コルチコステロイド系、例えば、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシトリアムシノロン、アルファ-メチルデキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、ニプロピオノ酸ベクロメタゾン、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、酢酸デスオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、二酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル、フルオコルトロン、酢酸フルプレドニデン（フルプレドニリデン）、フルアンドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロゾン、フルアンドレノロン、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロゾン、フルアドレノロンアセトニド、メドリゾン、アムシナフェル、アムシナフィド、ベタメタゾンおよびそのエステルの残り、クロロプレドニゾン、酢酸クロルプレドニゾン、クロコルテロン、クレシノロン、ジクロリゾン、ジフルブレドナート、フルクロロニド、フルニソリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルブレドニゾロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、シクロペンチルプロピオノ酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルタマート、メプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ニプロピオノ酸ベクロメタゾン、トリアムシノロン、および、これらの混合物が含まれる。

【0228】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができるものとして、抗酸化剤が挙げられる。抗酸化剤の非限定的な例としては、アスコルビン酸（ビタミンC）およびその塩、脂肪酸のアスコルビン酸エステル、アスコルビン酸誘導体（例えば、リン酸アスコルビルマグネシウム、リン酸アスコルビルナトリウム、ソルビン酸アスコルビル）、トコフェロール（ビタミンE）、ソルビン酸トコフェロール、酢酸トコフェロール、トコフェロールの他のエステル、ブチル化ヒドロキシ安息香酸およびそれらの塩、6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸（Trōlox（登録商標）の商品名で市販されている）、没食子酸およびそのアルキルエステル、特に没食子酸プロピル、尿酸およびその塩およびアルキルエステル、ソルビン酸およびその塩、リポ酸、アミン（例えば、N,N-ジエチルヒドロキシルアミン、アミノ-グアニジン）、スルフヒドリル化合物（例えばグルタチオン）、ジヒドロキシフル酸およびその塩、リシンピドレート、アルギニンピロレート、ノルジヒドログアイアレチン酸、ビオフラボノイド、クルクミン、リジン、メチオニン、プロリン、スーパー-オキシダムターゼ、シリマリン、茶抽出物、ブドウ果皮/種子抽出物、メラニン、およびローズマリー抽出物が挙げられる。

【0229】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができるものとして、ビタミンが挙げられる。ビタミンの非限定的な例としては、ビタミンAおよびその類似体および誘導体：レチノール、レチナール、パルミチン酸レチニール、レチノイン酸、トレチノイン、イソ-トレチノイン（総称的にレチノイドとして既知）、ビタミンE（トコフェロールおよびその誘導体）、ビタミンC（L-アスコルビン酸およびそのエステルおよび他の誘導体）、ビタミンB₃（ナイアシンアミドおよびその誘導体）、-ヒドロキシ酸（例えば、グリコール酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸など）および-ヒドロキシ酸（例えば、サリチル酸など）が挙げられる。

【0230】

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができるものとして、ホルモンが挙げられる。ホルモンの非限定的な例としては、アンドロゲン化合

物およびプロゲスチン化合物が挙げられ、例えばメチルテストステロン、アンドロステロン、酢酸アンドロステロン、プロピオン酸アンドロステロン、安息香酸アンドロステロン、アンドロステロンジオール、アンドロステロンジオール-3-アセテート、アンドロステロンジオール-17-アセテート、アンドロステロンジオール3-17-ジアセテート、アンドロステロンジオール-17-ベンゾエート、アンドロステロンジオン、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、デヒドロエピアンドロステロン、硫酸デヒドロエピアンドロステロンナトリウム、ドロモスタノロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エチルエストレノール、フルオキシメステロン、 NANDROTONFENPROPIONATE、ナンドロロンデカノエート、ナンドロロンフリルプロピオネート、ナンドロロンシクロヘキサン-プロピオネート、ナンドロロンベンゾエート、ナンドロロンシクロヘキサンカルボキシレート、アンドロステロンジオール-3-アセテート-1-7-ベンゾエート、オキサドロロン、オキシメトロン、スタノゾロール、テストステロン、テストステロンデカノエート、4-ジヒドロテストステロン、5-ジヒドロテストステロン、テストラクトン、17-メチル-19-ノルテストステロンおよびその医薬的に許容されるエステルおよび塩、ならびに前述のいずれかの組み合わせ、デゾゲストレル、ジドロゲステロン、二酢酸エチノジオール、メドロキシプロゲステロン、レボノルゲストレル、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、19-ノルテストステロン、リノエストレノール、酢酸キンゲスタノール、メドロゲストン、ノルゲストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、酢酸シプロテロン、酢酸クロルマジノン、酢酸メゲストロール、ノルゲスチメート、ノルゲストレル、デゾグレストレル、トリメゲストン、ゲストデン、酢酸ノメゲストロール、プロゲステロン、硫酸5-ブレグナン-3,20-ジオール、硫酸5-ブレグナン-3,20-ジオール、5-ブレグナン-3-オール-20-オン、16,5-ブレグナン-3-オール-20-オン、4-ブレグネン-20-オール-3-オン-20-スルファート、アセトキシブレグネノロン、酢酸アナゲストン、シプロテロン、ジヒドロゲステロン、酢酸フルロゲストン、ゲスタデン、酢酸ヒドロキシプロゲステロン、ヒドロキシメチルプロゲステロン、酢酸ヒドロキシメチルプロゲステロン、3-ケトデゾゲストレル、メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、ノルエチステロンおよびそれらの混合物が挙げられる。

【0231】

30

本実施形態の複合構造体の皮膜に有益に組み入れることができるさらなる生物活性薬剤としては、幹細胞を始めとするヒト由来の細胞（自家または同種）、または動物由来の細胞（異種）を含み、それは重要なタンパク質を送達するために必要に応じて遺伝子的に処理することができる。細胞の種類としては、骨髓間質細胞、内皮前駆細胞、筋細胞（例えば前心筋細胞、心筋細胞などを含む筋原性細胞）、筋芽細胞（例えば、骨格筋芽細胞）、線維芽細胞、幹細胞（例えば、間葉、造血、ニューロン幹細胞など）、多能性幹細胞、マクロファージ、衛星細胞などが挙げられる。本発明の実施に適切な細胞は、直接使用のための生検サンプル（例えば、全骨髄）またはその断片（例えば、骨髓間質細胞、白血球の分離のための骨髄分別）もまた含む。適切な場合、媒体は必要に応じて処方することができる。本明細書で言及したように、皮膜への細胞の組み込みは、皮膜の表面に細胞を付着させることにより、または少なくとも $100\text{ }\mu\text{m}$ 以上の直径の細孔を有する皮膜を使用することにより、好ましく実施することができる。

40

【0232】

本明細書中で先に議論したように、皮膜の多孔性（微細構造）は、そこから生物活性薬剤の放出プロファイルを決定するための主要要素であり、それは平均細孔サイズ（直径）とその密度によって定義され、また、細孔の相互連結性のレベルを反映する。

【0233】

一般に、本発明の好ましい実施形態によれば、皮膜の空隙率（porosity）は、 $0.001\text{ }\mu\text{m}$ (1 nm) ~ $1000\text{ }\mu\text{m}$ (1 mm) の範囲の平均細孔径、および皮膜容

50

量あたり約 50 の % 空隙容量 (void volume) ~ 皮膜容量あたり約 95 % の空隙容量、好ましくは皮膜容量あたり約 70 % の空隙容量 ~ 皮膜容量あたり約 95 % の空隙容量、より好ましくは皮膜容量あたり約 80 % の空隙容量 ~ 皮膜容量あたり約 95 % 空隙容量の細孔密度によって特徴づけられる。

【 0 2 3 4 】

いくつかの要因が、生じる細孔サイズおよび密度に影響を及ぼすが、それらの要因としては、皮膜に取り込まれる生物活性薬剤の性質、および皮膜の製造プロセスが挙げられる。

【 0 2 3 5 】

皮膜の微細構造は、取り込まれた生物活性薬剤の放出速度に強く影響を与える。本発明の実施形態によれば、多孔性皮膜の平均細孔径とその密度を、精巧に制御することによって、特定の適用に適した被包された薬剤の特に好ましい放出プロファイルを可能にすることができる。そして、生物活性薬剤の性質、すなわち水および他の水溶液への溶解能は、皮膜の微細構造に影響する。

【 0 2 3 6 】

さらに、いかなる特定の理論にも拘束されることなく、以下に示す皮膜の製造法に由来して、疎水性の生物活性薬剤は皮膜の固体壁に取り込まれ、一方、親水性および両親媒性の生物活性薬剤は細孔の内壁中にまたは細孔の内壁上に取り込まれるであろうと推測される。従って、実質的に水性である生理的媒体中に配合されると、親水性薬剤は、溶媒が細孔を構成している空隙に入るとすぐに溶媒(水)に曝露され、従って生理的媒体への細孔の曝露によって、直ちに放出されるであろう。一方、皮膜の固体ポリマー壁の内側に残留する疎水性の生物活性薬剤は、固体ポリマーの表面積に従って、固体ポリマーの分解速度以下の速度で放出されるであろう。

【 0 2 3 7 】

本明細書に提示する複合構造体からの生物活性薬剤の放出プロファイルを設計しようとする場合は、複合構造体がホスト媒体に曝されるとすぐに起こる望ましいバースト速度、および初期のバーストに続く放出の拡散制御速度を考慮しなければならない。放出のこれらの段階は、媒体に曝露される表面積を左右する皮膜の空隙率および皮膜の詳細な微細構造によって制御することができる。

【 0 2 3 8 】

例えば、親水性の生物活性薬剤(それは細孔の内壁に取り込まれると推測される)は、細孔が実質的に相互に連結している場合、皮膜が水性媒体に曝露されると直ちにすべてが放出されるであろう。このバーストの程度を低下させて、薬剤がもっと長い期間にわたって安定した割合で放出されることを可能にするためには、細孔は、各細孔の内部空隙がその固体ポリマー壁の分解によってのみ媒体に曝露されるように分離していかなければならない。

【 0 2 3 9 】

他方では、疎水性の生物活性薬剤(皮膜の固体ポリマー部分内に存在する)のバースト放出は、ポリマーの大きな表面積が媒体に同時に曝露されると可能となるであろう。従って、疎水性薬剤を取り込む複合構造体の多孔性は、媒体が皮膜に深く浸透し、その分解をより効果的に引き起こすことを可能にするよう、好ましくは相互に連結した細孔で示される。

【 0 2 4 0 】

その水溶性にかかわらず、ウイルス、細胞小器官または細胞などの比較的大きな生物活性薬剤は、そのサイズに適合する適切な細孔サイズを必要とするであろう。従って、大きな生物活性薬剤の場合には、多孔性は大きな細孔サイズによって特徴づけられるであろう。

【 0 2 4 1 】

従って、例えば、親水性 / 両親媒性(水溶性)の生物活性薬剤を被包するように設計された、または被包する多孔性の皮膜は、約 1 nm ~ 約 50 μm の好ましい平均細孔径範囲

10

20

30

40

50

、皮膜容量当たり約70%の空隙容量～皮膜容量当たり約90%の空隙容量の好ましい密度範囲を有する。

【0242】

疎水性(水不溶性)の生物活性薬剤を被包するように設計された、または被包する多孔性の皮膜は、約1nm～約200μmの好ましい平均細孔径範囲、皮膜容量当たり約80%の空隙容量～皮膜容量当たり約95%の空隙容量の範囲の好ましい密度、および／または相互連結細孔を有する。

【0243】

被包された薬剤が、大きなマクロ生体分子、その集合体、細胞小器官または無傷な細胞を含む場合、約50μm～約500μm以上の範囲の平均細孔径を有する大きな細孔が好まれる。

10

【0244】

以下に詳述するように、また後述の実施例の部でさらに実証するように、適切な空隙率は、広範囲の治療および他の適用に向けたこの柔軟性を利用して、本明細書に示す複合構造体の製造法におけるパラメータを変更することにより、または皮膜の最終微細構造に寄与する添加剤および他の動力学因子を使用することにより、ほぼあらゆる生物活性薬剤について調節することができる。

【0245】

皮膜の最終微細構造に寄与する添加剤の1群としては、以下に定義する界面活性剤または表面活性剤が挙げられる。後述の実施例の部で実証するように、皮膜材料の製造段階での界面活性剤の添加は、皮膜の多孔性に影響し、ある場合には皮膜の形成にとって必須である。界面活性剤の要件は、生物活性薬剤の性質、つまりその疎水性または疎水性欠如に強く関係している。疎水性の生物活性薬剤および親水性の生物活性薬剤は、皮膜前駆体の安定性に寄与しないことがある一方で、両親媒性の生物活性薬剤(それは殆どの場合、界面活性剤として作用することができる)は、さらなる界面活性剤の使用を不需要とするであろう。

20

【0246】

皮膜は、生物活性薬剤に加えて、生物活性薬剤の性能を改善し得る添加剤をさらに含むことができる。これらとしては、例えば、浸透増強剤、湿潤剤、キレート化剤、防腐剤、閉塞剤、緩和剤、透過増強剤および抗炎症剤が挙げられる。これらの薬剤は、多孔性皮膜の細孔内に被包することができるし、または皮膜を形成するポリマー内にドーピングすることができる。

30

【0247】

湿潤剤の代表的な例としては、非限定的に、グアニジン、グリコール酸およびグリコール酸塩(例えば、アンモニア塩および4級アルキルアンモニウム塩)、多様な任意の形態のアロエベラ(例えば、アロエベラゲル)、アラントイン、ウラゾール、ポリヒドロキシアルコール(例えば、ソルビトール、グリセリン、ヘキサントリオール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ヘキシレングリコールなど)、ポリエチレングリコール、糖類およびデンプン、糖およびデンプン誘導体(例えば、アルコキシリ化グルコース)、ヒアルロン酸、ラクタミドモノエタノールアミン、アセタミドモノエタノールアミンおよびそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

40

【0248】

キレート化剤の非限定的な例としては、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、EDTA誘導体またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0249】

閉塞剤の非限定的な例としては、ペトロラタム、鉛油、密蠅、シリコーン油、ラノリンおよび油溶性ラノリン誘導体、飽和および不飽和脂肪アルコール(例えば、ベヘニルアルコールなど)、炭化水素(例えば、スクアランなど)、および様々な動物性および植物性の油(例えば、アーモンド油、落花生油、小麦胚芽油、亜麻仁油、ホホバ油、アンズ種油、クルミ、ヤシの実、ピスタチオの実、ゴマの種、菜種、トショウ油、トウモロコシ油、

50

桃仁油、ケシの実油、パイン油、ヒマシ油、大豆油、アボカド油、サフラワー油、ココナッツ油、ヘーゼルナッツ油、オリーブ油、ブドウ種子油およびヒマワリ種油が挙げられる。

【0250】

緩和剤の非限定的な例としては、ドデカン、スクアラン、コレステロール、イソヘキサデカン、イソノナン酸イソノニル、PPGエーテル、ペトロラタム、ラノリン、サフラワー油、ヒマシ油、ココナッツ油、綿実油、パーム核油、パーム油、落花生油、大豆油、ポリオールカルボン酸エステル、その誘導体およびそれらの混合物が挙げられる。

【0251】

浸透増強剤の非限定的な例としては、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)、アラントイン、ウラゾール、N,N-ジメチルアセタミド(DMA)、デシルメチルスルホキシド(C₁₀MSO)、ポリエチレングリコールモノラウレート(PEGML)、プロピレングリコール(PG)、プロピレングリコールモノラウレート(PGML)、グリセリンモノラウレート(GML)、レシチン、1-置換アザシクロヘプタン-2-オン、特に1-n-デシルシクラザシクロヘプタン-2-オン(W hit by Research Incorporated, Richmond, Va. から Amazon (登録商標) の名称で入手可能)、アルコール類などが挙げられる。浸透増強剤は、植物油であってもよい。そのような油としては、例えば、サフラワー油、綿実油およびトウモロコシ油が挙げられる。

【0252】

抗炎症剤の非限定的な例としては、ステロイド性および非ステロイド性の抗炎症剤および他の材料(例えば、アロエベラ、カモミール、アルファ-ビサボロール、コーラの木抽出物、緑茶抽出物、茶樹油、甘草抽出物、アラントイン、カフェインまたは他のキサンチン、グリチルリチン酸およびその誘導体)が挙げられる。

【0253】

防腐剤の非限定的な例としては、1つ以上のアルカノール、EDTA二ナトリウム(エチレンジアミン四酢酸)、EDTA塩、EDTA脂肪酸コンジュゲート、イソチアゾリノン、パラベン(例えばメチルパラベンおよびプロピルパラベン)、プロピレングリコール、ソルベート、尿素誘導体(例えば、ジアゾリンジニル尿素)、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。本実施形態による複合構造体は、精巧な処理および取り扱いを必要とし、もし熱、障害物質および溶媒などの条件および/または他の有害な条件に曝露されると、それらの生物学的および/または治療的活性を保持することができない生物活性薬剤を被包することが望ましい場合、特に有益である。そのような生物活性薬剤は、例えば、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、アミノ酸、多糖類、成長因子、ホルモン、抗血管新生因子、インターフェロンまたはサイトカイン、細胞およびプロドラッグを含む。

【0254】

複合構造体に負荷される生物活性薬剤の量は、好ましくは、所望の治療的または生物学的效果を発揮するのに十分なように選択される。従って、生物活性薬剤の有効量は、使用される特定の薬剤に依存し、得られる構造体の所望の適用にさらに依存することができる。従って、生物活性薬剤が成長ホルモンである場合、微量のその薬剤が有効な治療を発揮するために必要である。生物活性薬剤がタンパク質またはペプチドである場合、中程度の量のその薬剤が必要である。生物活性薬剤が高い代謝回転率を有する代謝物質か、または化学薬剤である場合、より多くの量の生物活性薬剤が一般に必要である。

【0255】

従って、複合構造体中の生物活性薬剤の量は、皮膜の全重量の約0.00001重量%～約50重量%の範囲、好ましくは皮膜の全重量の約0.1重量%～約30重量%の範囲、より好ましくは皮膜の全重量の約1重量%～約20重量%の範囲であることができ、生物活性薬剤がペプチドなどの生体分子である場合、より好ましくは皮膜の全重量の約1重量%～約10重量%の範囲であることができる。本明細書中先に示したように、成長因子などの生物活性薬剤のためには、皮膜の全重量の約0.00001～約0.0001%ま

10

20

30

40

50

での複合構造体中の量が、所望の活性を発揮するのに十分であり、それによって、例えば合成薬物などの生物活性薬剤のためには、皮膜の全重量の約1～約30%の複合構造体中の量が好ましい。後述の実施例の部で実証するように、活性酵素（タンパク質H R P）および小さな疎水性の有機薬物分子（パクリタキセル）は、皮膜の全重量の約0.00001～約10%の範囲の量で複合構造体の皮膜中に配合される。

【0256】

後述の実施例の部で実証するように、そのような相対的重量のH R Pおよび皮膜を構成するポリマーを含む複合構造体は、酵素活性の95%を保持し、その制御可能な放出を達成しながら、成功裡に製造された。しかしながら、他の様々な生物活性薬剤の効果的な配合および放出を達成するために、より少量またはより多量を使用してもよいことが認識されるであろう。10

【0257】

さらに、生物活性薬剤の量は、特に、拡散関連要因により、生物活性薬剤が細孔空隙（親水性／両親媒性薬剤）内に被包されるような場合、その放出速度に影響を与える。従って、生物活性薬剤の量は、その所望の放出速度に従ってさらに操作することができる。

【0258】

本明細書に記載する複合構造体の各々は、より大きく、より複雑な要素を形成するために、さらによく利用することができる。そのような要素の構成は、例えば、本明細書に記載した複数の複合構造体を組み立てることにより、または他の繊維または構造体と1つ以上のこれらの複合構造体とを組み立てることにより、達成することができる。そのような組み立ては、例えば、複数の繊維および／または複合体をコードに撚り紡糸し、複数の繊維および／または複合体をメッシュに製織し、複数の繊維および／または複合体をシートに層状化し、ますます複雑な要素を形成するために上記の技術のいくつかを順に使用することによって実施することができる。20

【0259】

従って、本発明のさらなる態様によれば、本明細書に記載した複合構造体を1つ以上含む繊維状組成物が、単独でまたは他の繊維および／または複合体と組み合わせて提供される。組成物は、例えば、コード、メッシュまたはシートの形態とすることができる。もしくは、組成物は、三次元構造となり得る。

【0260】

本発明の複合構造体から製造されたメッシュおよびシートは、制御された様式で生物活性薬剤を送達することができるので、以下に詳細に議論するように、創傷被覆材、皮膚用パッチおよび他の医療適用に有益に使用することができる。30

【0261】

本明細書に記載した複合構造体および特に、その活性を保持しながら生物活性薬剤を含有し、これらの薬剤を制御可能に放出する能力と、所望の機械的特性などの特性を結合するそのような構造体を生産するために、本発明者は独自の方法を開発した。

【0262】

従って、本発明の別の態様によれば、本明細書に記載した複合構造体の製造法が提供される。その方法は、繊維または小繊維を提供し；水溶液と第2ポリマーを含む有機溶液とを含むエマルジョンを提供し；繊維とエマルジョンとを接触させ、それにより繊維の少なくとも一部上に適用されたエマルジョンの層を有する繊維を得て；層を上に適用された繊維を凍結乾燥することにより実施される。40

【0263】

本実施形態の複合構造体の小繊維コアを構成する繊維は、天然または合成起源のものであることができ、それ以上の操作や製造手順を必要とせずにすぐに使用できる状態で、または表面処理をして提供することができる。

【0264】

別法として、本実施形態の複合構造体の小繊維コアとして機能する繊維は、従来の繊維紡糸技術によって生産することができる。そのような技術としては、例えば、溶液紡糸、50

電界紡糸、湿式紡糸、乾式紡糸、溶融紡糸およびゲル紡糸が挙げられる。各紡糸方法は、得られる繊維に特定の物理的寸法および機械的特性を与えて、得られる複合構造体の要求される適用に従って所望の特性を与えるために調整することができる。

【0265】

簡潔に述べると、繊維紡糸技術は、典型的には紡糸口金の使用を伴う。これらは、浴室のシャワーヘッドに原則として類似しており、百から数百の小さな穴を有することができる。フィラメント、すなわち粗繊維が紡糸口金の穴から出てくるにつれて、溶解または液状化したポリマーは最初にゴム状に変換され、次いで凝固する。この「無限の」粗繊維の押し出しあり凝固のプロセスは、紡糸と呼ばれるが、これは、短いステープル繊維片が撲られて糸が作られる場合の同じ名前の織物操作と混同してはならない。

10

【0266】

好ましくは、繊維は、本明細書では第1ポリマーと呼ぶ1つ以上のポリマーから作られる。そのようなポリマー繊維は、例えば、以下に詳述する繊維紡糸プロセスによって製造することができる。非ポリマー繊維は、例えば、溶融紡糸法によって製造されることがある。

【0267】

湿式紡糸は、溶媒に溶かされた繊維形成物質に使用される。紡糸口金は薬浴に沈められ、フィラメントが出現するとともに、それらは溶液から沈殿して凝固する。溶液が沈殿液中に直接押し出されるので、繊維を作るこの方法は湿式紡糸と呼ばれる。アクリル、レーヨン、アラミド、モダクリルおよびスパンデックスなどの繊維は、この方法によって製造されることがある。

20

【0268】

乾式紡糸も、溶液中の繊維形成物質に使用されるが、希釈または化学反応によってポリマーを析出させるのではなく、凝固は、空気または不活性ガスの気流で溶媒を蒸発させることにより達成される。フィラメントは、沈殿液と接触しないので、乾燥の必要性がなく、溶媒回収が容易になる。この方法は、アセテート、トリアセテート、アクリル、モダクリル、PBI、スパンデックスおよびビニロンの製造のために使用できる。

【0269】

溶融紡糸では、繊維形成物質は、紡糸口金からの押し出しのために溶融し、次いで粗繊維は冷却により直接凝固する。溶融紡糸された粗繊維は、異なる断面形状（円形、三裂形、五角形、八角形、または他の形状）で紡糸口金から押し出すことができる。ナイロン（ポリアミド）、オレフィン、ポリエステル、サランおよびサルファは、このようにして製造される。

30

【0270】

ゲル紡糸は、高い強度または他の特別な繊維特性を得るために使用される特別な方法である。ポリマーは、押し出しの間、真の液体状態ではない。ポリマー鎖は、真の溶液状態にあるので完全に分離しておらず、液晶形態で様々なポイントで互いに結合している。これは、生成したフィラメントに、繊維の引張強度を有意に増大させることができる強い鎖間の力を与える。さらに、液晶は、押し出しの過程で、せん断力によって繊維軸に沿って整列させられる。フィラメントは、それらの強さを増大させる、互いに対して格別に高度な配向性で押し出される。この方法はまた、乾式・湿式紡糸としても記載することができる。これは、フィラメントが、最初に空気中を通過し、次いで液体浴中でさらに冷却されるからである。いくつかの高強度ポリエチレンおよびアラミド繊維は、ゲル紡糸によって製造される。

40

【0271】

本発明の複合構造体の小繊維コアは、好ましくは溶融紡糸またはゲル紡糸により製造される。最も好ましくは、小繊維コアは、溶融紡糸によって製造される。

【0272】

電界紡糸は、非常に細かい繊維を形成するために使用される方法である。この方法では、繊維は粘性のポリマー溶液から延伸されるか、または典型的には金属製の針の先端で、

50

溶液の液滴に電場を適用することにより溶融される。電場は、この液滴を円錐形の構造に延伸する。溶液の粘度および表面張力が適切に調整される場合、瘤の崩壊は電気スプレーに達しないで回避され、液体ポリマーの安定した連続的なジェットが形成される。屈曲傾向は、その直径がわずか数マイクロメートルまたはさらには数ナノメートルに縮小するまで、生成する纖維を伸展し延伸するホイッピングプロセスに帰着し、纖維はアースされた回収スプールに沈着する。

【0273】

生物活性薬剤の中に組み込むことができる纖維の製造のための溶液紡糸の使用は、例えば、米国特許第6485737号、6596296号および6858222号、公開番号20050106211号を有する米国出願およびWO01/10421号に記載されており、それらは引用によりあたかも完全に本明細書に記載されているかのように取り込まれる。これらの特許および特許出願の教示によれば、纖維は、ポリマー溶液と水溶液から作られる油中水型エマルジョンを、分配チップによって押し出し、凝固浴へ押し出すことにより製造される。凝固浴は、ポリマーの溶媒と混和するが、水とは混和せず、ポリマーに対しては非溶媒である溶媒を含む。その後、生成する纖維は、乾燥スプール上に回収される。類似のポリマーを使用するが、他の紡糸技術で作られた纖維と比較して、これらの纖維は、生物活性薬剤を捕捉することができるが、機械的特性に結局は制限がある。

10

【0274】

上記したように、本発明のいくつかの実施形態では、複合構造体は、生分解性の構造体であり、それは生分解性コアと生分解性皮膜とから成り、その各々は1つ以上の生物活性薬剤を被包している。これらの場合、1つ以上の生物活性薬剤を含むコア纖維は、溶液紡糸を含む当該分野で記載され、本明細書に提供した任意の方法を用いて製造することができるが、それでも得られる纖維の機械的特性および物理的寸法に関する妥協を認識する。

20

【0275】

本明細書中に上記したように、生物活性薬剤（複数を含む）に加えて、生分解促進剤および他の薬剤などの添加成分を、コア纖維を製造する過程でポリマーに加えることができる。

【0276】

小纖維コアの機械的特性および物理的寸法によって、柔軟で薄いが比較的曲げ硬いことが纖維に要求される場合には、これらの必要条件を達成する最も有効な紡糸技術は、溶融紡糸である。

30

【0277】

溶融紡糸が、本実施形態の小纖維コア用の纖維を製造するために使用される場合、この方法は、纖維形成物質を融解し、紡糸口金から押し出す前に適切な粘度をそれに与えるように高温で実施される。例えば、173～178の融点を有するポリ(L-乳酸)などのポリマーがコアに使用される場合、溶融紡糸は約50～約250の範囲の温度、好みしくは190の温度で実施される。

【0278】

押し出された粗纖維が凝固する間、またはある場合にはそれらが硬化した後でさえ、粗纖維は強度および他の柔軟性を与るために延伸されてもよい。粗纖維は紡糸口金から出てくるので、粗纖維は、分子配向をほとんど有しておらず、少しの複屈折特質（複屈折）（それは内部分子配向のその程度を量るために使用され、分子異方性対結晶化度の尺度である）は、押し出し段階で設定されたせん断力によるものである。

40

【0279】

分子配向と結晶化度によって望ましい特性を達成するために、新たに形成した粗纖維を延伸しなければならない。延伸は、分子鎖をまとめて引っ張り、纖維軸に沿って分子鎖を配向させて、まるで練り合わせたような相当強くなった纖維を作製して（それは練った塊を延伸した形状である）、デンプン鎖を再配向して得られるヌードルおよびパスタに同様の機械的特性を与える。

【0280】

50

使用される特定の纖維形成物質に依存して、纖維は冷延伸または温延伸することができる。纖維は、最初の長さの数倍に延伸され、延伸効果は複屈折に対するその影響によって監視される。纖維の引張強度と共に、弾性率は、配向性の増加と共に有意に増加する。密度平衡、水分吸着、韌性および破断点伸びなどの他の物理的性質もまた、延伸により影響を受ける。

【0281】

延伸の程度は、用語「延伸率」によって典型的に定義される。延伸率は纖維またはフィラメントの配向の過程での伸張の程度の尺度であり、非延伸纖維の長さの延伸纖維の長さに対する割合を表す。

【0282】

最終製品、すなわち複合構造体の必要な機械的特性は、最終製品中でコアとして使用される纖維の機械的特性によって実質的に決定される。従って、最終製品の長さ、厚さ、引張強度、および弾性率は、紡糸の段階で部分的に設定され、最後に小纖維コアの延伸の段階で最終的に設定される。

【0283】

複合構造体のコアに使用される纖維の延伸は、高温で、またはガラス転移温度より少し上の温度で好ましく実施され、その温度ではポリマーは硬くて脆い状態であり、塑性変形と破碎を受け得る。この高温は、使用される纖維形成物質に依存して決められ、纖維が例えばポリ(L-乳酸)で作られたポリマー纖維の場合には、延伸温度は、好ましくは、約30～約130の範囲であり、より好ましくは高温は70である。

【0284】

延伸は、約2：1～約10：1の範囲の延伸比で実施され、より好ましくは、延伸は、4：1～8：1の範囲の延伸比で実施される。

【0285】

本実施形態の複合構造体のためのコアとして使用される纖維が製造されるか、もしくは提供されると、纖維の表面にエマルジョンの層を適用することによって、その上に皮膜を形成することができる。本明細書中に上記したように、エマルジョンの層は、纖維の一部または纖維全体を覆うことができる。エマルジョン層の分離したパッチは、例えば、纖維の表面にエマルジョンを噴霧するか、スパッタリングするか、またはブラッシングすることにより達成することができる。纖維に沿ったエマルジョンの長い連続的な筋(パッチ)は、例えば、纖維をエマルジョン中に完全に浸さずに、纖維を部分的にエマルジョンに漬けることにより達成することができる。また、表面全体の被覆は、纖維を完全にエマルジョン中に浸すことにより達成することができる。

【0286】

皮膜の厚さは、エマルジョンの粘度に依存し、つまりエマルジョンがより粘性になればなるほど、小纖維コアにより粘着し、従って、得られる皮膜はますます厚くなる。あるいはまた、小纖維コアは、より厚い皮膜となる、エマルジョンのより厚い層を形成するために、2回以上エマルジョンに浸漬することができる。

【0287】

本明細書に使用する用語「エマルジョン」は、2つの非混和性液体の混合物、典型的には水と油などの相をいう。1つの液体(典型的には分散相という)を、他方(典型的には連続相という)の中に分散させる。エマルジョンの例としては、ミルク、バターおよびマーガリン、マヨネーズ、フィルムストックの光感受性面および金属細工用切削液が挙げられる。エマルジョンが、油中水型エマルジョンまたは水中油型エマルジョンになるかどうかは、両方の相の容量分率に依存し、使用するエマルジョンの種類に依存する。いくつかのエマルジョンは安定であるが、その一方で他のエマルジョンは、安定した乳化剤またはエマルジョンが使用されなければ2つの相が再分離する場合に壊れる傾向がある。一般に、乳化剤および乳化粒子は、それらをあまり溶解させない相の分散を促進する傾向があり、例えばタンパク質は、水中油型エマルジョンを形成する傾向がある。ミルクでは、連続相(水)が、脂質およびタンパク質の液滴を囲んでおり(水中油型エマルジョン)、また

10

20

30

40

50

、バターとマーガリンでは、連続的な脂質相が、水の液滴を囲んでいる（油中水型エマルジョン）。

【0288】

本明細書に使用する用語「乳化剤」（界面活性剤または他の表面活性物質としても知られる）は、エマルジョンを安定化する物質を指す。ほとんどの乳化剤は、両親媒性（amphiphilic）または両親媒性（amphiphatic）である。タンパク質および特にリポタンパク質は、ミルクやマヨネーズなどの日常生活食品に見出すことができるよう、優れた天然の乳化安定剤である。レシチン（卵黄に見られる）は、食品乳化剤（マヨネーズ中）の一例である。リン脂質などの天然および合成起源の洗剤は、別の種類の界面活性剤であり、油および水の両方に結合し、それにより懸濁液中に微細な有機または水性の液滴を保持する。10

【0289】

好ましい実施形態によれば、本明細書に提供する複合構造体の多孔性皮膜を形成するために使用されるエマルジョンは、「油中水型」または逆相エマルジョンであり、そこでは水相の液滴は、連続的な有機相中に分散している。

【0290】

本発明の好ましい実施形態によれば、エマルジョンは、2つの溶液（1つは水相（水系相）、他方は有機相（油系相））を調製することにより提供される。

【0291】

有機相は、1つ以上のポリマーを有機溶媒中に溶解することにより製造される。有機溶媒は、水溶液と非混和性のものが選択される。そのような有機溶媒の例としては、非限定的に、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、塩化メチレン、キシレン、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン、ジエチルエーテルおよび二硫化炭素が挙げられる。好ましくは、有機溶媒は、クロロホルムであるが、クロロホルムは水と混和せず、上述の好ましいポリマー、すなわち、DL-乳酸とグリコール酸のそれぞれの比率が約75重量%および約25重量%であるポリ（DL-乳酸-コ-グリコール酸）などの生分解性脂肪族コポリマーを溶解するのに適切である。有機溶媒中の生分解性ポリマーの含量は、本実施形態によれば、約1%（w/v）～約50%（w/v）、好ましくは約10%（w/v）～約25%（w/v）の範囲であってよい。20

【0292】

水相は、水だけを含んでもよいし、または緩衝塩、乳化性薬剤（乳化剤）（エマルジョンを安定化するために必要とされる）、界面活性剤、帯電防止剤、キレート化剤、防腐剤、溶解補助剤、粘度変性剤、生分解促進剤、浸透増強剤、および上記した他の添加剤、因子および生物活性薬剤の活性を保存し安定させるための、生物活性薬剤の性能を改善するための、および／またはその放出割合を輸送し影響を及ぼすための医薬的に許容される担体などの添加物質を含んでもよい。30

【0293】

生物活性薬剤は、その性質に依存して、有機相または水相のいずれかに導入することができる。すなわち、有機相の溶媒に混和する疎水性の生物活性薬剤は、有機相に溶解するか、もしくは有機相に導入され、一方、水溶性の親水性／両親媒性の生物活性薬剤は、水相へ導入される。40

【0294】

本明細書中で先に議論したように、エマルジョンの相のいずれか一方に生物活性薬剤が存在することは、その放出プロファイルの多くの要素を決定する。水相に溶解している親水性／両親媒性の薬剤は、分散相の液滴に見られ、続いて細孔の内壁の皮膜に組み込まれるであろう。有機相に溶解している疎水性薬剤は、連続相で見い出され、続いて細孔を取り巻く皮膜の固体材料に組み込まれるであろう。

【0295】

有機相または水相は、さらに添加剤、例えばエマルジョンの安定化に必要な乳化性薬剤（乳化剤）、界面活性剤、帯電防止剤、キレート化剤、防腐剤、溶解補助剤、粘度変性剤50

、生分解促進剤、浸透増強剤および本明細書中に上記した他の添加剤を含んでもよい。

【0296】

生物活性薬剤の性質は、エマルジョンを安定化するために乳化剤または界面活性剤の使用を必要とする化学的条件を作り出すことができる。例えば、疎水性または親水性の生物活性薬剤は、2つの相間の相対的表面張力を、それらがもはや安定したエマルジョンを形成しないように変更することもできる。乳化剤（界面活性剤、表面活性剤）の使用は、安定なエマルジョンを形成するのに適切な相対的表面張力を回復させることができる。

【0297】

両親媒性の生物活性薬剤は、それらの固有の表面活性から生じる、エマルジョンを安定化する生来の他の能力により、独特的の基を形成することができる。タンパク質は、エマルジョンの安定化にも寄与する生物活性薬剤の一例である。10

【0298】

本発明の実施形態によるエマルジョンを製造する際に使用するのに適した緩衝塩としては、非限定的に、クエン酸塩緩衝剤、酢酸／酢酸ナトリウム緩衝剤およびリン酸／リン酸ナトリウム緩衝剤が挙げられる。

【0299】

本発明の実施形態に従ってエマルジョンを製造する際に使用するのに適した乳化剤としては、非限定的に、植物性誘導体（例えば、アカシア、トラガカント、寒天、ペクチン、カラゲニンおよびレシチン）；動物性誘導体（例えば、ゼラチン、ラノリンおよびコレステロール）；半合成薬剤（例えば、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース）；および合成薬剤（例えば、Carbopol（登録商標））が挙げられる。他の乳化剤としては、グリコールおよびポリグリコール、グリセリドおよびポリグリセリド、ソルベートおよびポリソルベート、ソルビタンイソステアレート、ソルビタンオレエート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレエート、アルキル-アミンおよびアルキル-アミド、およびエステル、その塩および混合物が挙げられる。20

【0300】

本明細書において使用する用語「界面活性剤」（本明細書では互換的に「表面活性剤」を指す）は、それが溶解している液体の界面張力を変性することができる物質をいう。

【0301】

本発明の実施形態によるエマルジョンの製造に使用するのに適切な界面活性剤としては、陰イオン性、非イオン性、両性イオン性、カチオン性、および双性イオンの界面活性剤が挙げられる。一般に、界面活性剤は、脂肪酸系界面活性剤；ポリペプチド系界面活性剤（例えばタンパク質、糖タンパク質、および他の変性ポリペプチド）；およびポリヒドロキシル系界面活性剤を含むことができる。特定の適切な表面活性剤としては、非限定的に、酸化エチレン（EO）および酸化プロピレン（PO）のトリブロック共重合体（PEO-PPE-PEO）、ポリ（ビニルアルコール）（PVA）、グルタミン酸アシル、タウリン酸アシル、N-アルコイルザルコシネット、アルキルアルコキシスルファート、アルキルアミドプロピルベタイン、アルキルアリールスルホナート、アルキルアミンオキシド、アルキルベタイン、炭酸アルキル、アルキルカルボキシグリシナート、アルキルエーテルカルボキシラート、アルキルエーテルホスファート、アルキルエーテルスルファート、アルキルエーテルスルホナート、アルキルグリセリルエーテルスルファート、アルキルグリシナート、リン酸アルキル、コハク酸アルキル、硫酸アルキル、スルホコハク酸アルキル、アンモニウムアルキルスルファート、アンモニウムラウリルスルファート、ならびにそれらの誘導体、エステル、塩および混合物が挙げられる。30

【0302】

適切な溶解補助剤としては、非限定的に、プロピレングリコール、1,3-プロピレンジオール、ポリエチレングリコール、エタノール、プロパンノール、グリセリン、ジメチルスルホキシド、ヘキシレングリコール、炭酸プロピレン、ならびにそれらの誘導体、塩および混合物が挙げられる。40

【0303】

10

20

30

40

50

適切な粘度変性剤としては、非限定的に、カルボマー、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、キシレンスルホン酸ナトリウム、尿素、アカシア、アルコール、ラウレス硫酸アンモニウム、ミレス硫酸アンモニウム、アムホテリック-12、アムホテリック-7、ペントナイト、ブチレングリコール、セルロースガム、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セチルアルコールなどが挙げられる。

【0304】

水溶液および／または有機溶液に添加することができる他の添加剤の例を、本明細書中先に示す。

【0305】

本明細書中に上記したように、1つ以上の生物活性薬剤が皮膜内に含まれる複合構造体を製造する間に、上記のエマルジョンは、生物活性薬剤（複数を含む）を含有している。生物活性薬剤（複数を含む）は、その溶解度、安定性および他の特性、ならびに得られる構造体の所望の特性に依存して、有機相および／または水相のどちらにも存在することができる。

【0306】

従って、例えば、タンパク質、ペプチド、成長因子などの水溶性の生物活性薬剤は、水相に溶解している。この場合、油中水型エマルジョンは、生物活性薬剤が皮膜の細孔内に被包されるポリマー皮膜をもたらす。本明細書中に上記したように、生物活性薬剤の長期にわたる放出に影響を及ぼすためには、分離した細孔が望ましい。

【0307】

例えば、細胞毒性薬物などの水不溶性の生物活性薬剤は、有機相に溶解する。この場合、油中水型エマルジョンは、生物活性薬剤が皮膜を構成するポリマー内に被包されているポリマー皮膜をもたらす。本明細書中に上記したように、生物活性薬剤の最大曝露表面積経由での効率的な放出に影響を及ぼすために、多数の比較的小さい相互に連結した細孔が望ましい。

【0308】

細孔中に被包される水溶性の生物活性薬剤と、皮膜を構成するポリマー中に被包される水不溶性の生物活性薬剤との組み合わせもまた、本発明の範囲内に含まれる。

【0309】

生物活性薬剤を含有する場合、水相は、生物活性薬剤に害を与えないであろう温度、もしくはその活性を無効としない温度で、好ましく製造される。好ましくは、水相の温度は、37未満に維持される。同様に、水溶液の製造の他のパラメータ（例えば、pH、塩分および他の化学的および物理的なパラメータなど）は、生物活性薬剤（複数を含む）の活性を保存するようなレベルに維持される。

【0310】

生物活性薬剤を含有する場合、有機相は、薬剤の活性に影響しない溶媒を選択することによって、好ましく製造される。

【0311】

2つの溶液、つまり、有機溶液／相および水溶液／相が製造されるか、もしくは提供されると、2つの溶液は予め定められた割合で混合され、それによりそれらの混合物が得られる。

【0312】

後述の実施例の部で実証するように、エマルジョン中の水相と有機相との比率は、得られる構造体の特性に影響を与えるばかりか、被包された生物活性薬剤の放出プロファイルに影響を及ぼす。

【0313】

本発明の好ましい実施形態によれば、混合物中の水溶液と有機溶液との比率は、水溶液1部に対して有機溶液約1部～水溶液1部に対して有機溶液約20部の範囲であることができる。水溶液に対する有機溶液の好ましい比率は、最終製品およびその使用目的からの

10

20

30

40

50

特定の要件に依存する。

【0314】

混合物が得られると、乳化プロセスが実施され、それによりエマルジョンを得る。乳化プロセスは、当業者に周知であり、希望する稠度が達成されるまで、機械的な攪拌子、ミキサーまたはホモジナイザーで実施される。

【0315】

乳化混合の速度（エネルギー入力）および時間は、皮膜中に生成する細孔の大きさを大部分決定する。長期間の（典型的にはホモジナイザーを使用する）の迅速な混合は、多孔性皮膜中に非常に細かい細孔を生成するであろう。本明細書中先に詳述したように、生物活性薬剤が有機相に溶解され、ナノサイズの細孔が望まれる場合には、そのような迅速な混合が一般に好まれる。10

【0316】

上記したように、生物活性薬剤の水への溶解度が限られているか、または水に不溶性である場合、この生物活性薬剤を含有するであろう相は、有機（連続）相である。そのような場合、水相を、緩衝剤、乳化剤、界面活性剤、帯電防止剤、キレート化剤、溶解補助剤、粘度変性剤、生分解促進剤および浸透増強剤などの添加成分を導入するために使用してもよい。この場合、ポリマー中の水滴によって形成された細孔は非常に小さく、生分解性ポリマー皮膜の表面積を増加させることにより生分解プロセスを促進するであろう。

【0317】

生物活性薬剤を含有する場合、乳化は、生物活性薬剤に害を与えないであろう温度、もしくはその活性を無効としない温度で実施される。好ましくは、乳化は、37未満の温度で実施される。同様に、乳化プロセスの他の機械的パラメータは、生物活性薬剤（複数を含む）の活性を保持するようなレベルに維持される。20

【0318】

本明細書中に上記したように、得られるエマルジョンは、纖維に適用されて、その上にエマルジョンの層を形成する。纖維は、エマルジョンで完全にまたは部分的に被覆されると、エマルジョンを固化させて本発明の最終的な複合構造体を得るために凍結乾燥に付される。

【0319】

本明細書で使用する句「凍結乾燥（freeze-drying）」（凍結乾燥（lyophilization）としても知られる）は、腐敗しやすい材料を保存するか、または材料の輸送、配達および貯蔵をより便利にするために典型的に使用される脱水プロセスである。凍結乾燥は、材料を急速冷凍することにより、典型的には液体窒素中で瞬間冷凍し、次に、周囲圧力を減圧にして凍結溶媒、典型的には材料中の水および有機溶媒を直接、固相から気体に昇華させて凝縮器または冷却トラップ上で固化させることにより実施される。冷凝縮器室および/または凝縮器プレートは、蒸気が再度その上で固化するための表面を備えている。これらの表面は、乾燥される材料の表面の温度より冷たくなければならない。そうでないと蒸気が捕集器に移動しないであろう。水捕集のこの氷のための温度は、典型的には-50未満である。得られる大きく減少した水分含量は、通常物質を損なうか分解する微生物および酵素の作用を抑制し、酸化および他の自然発生的な化学分解プロセスの割合を大きく減少させる。30

【0320】

凍結乾燥された物質が水分の再吸収を防ぐために密閉される場合、物質を冷蔵せずに室温で貯蔵し、腐敗に対して長期間保護することができる。凍結乾燥は、高温を伴う他の脱水方法よりも、脱水される組織を傷める傾向が少ない。凍結乾燥は、通常、乾燥される材料の収縮や、材料が堅くなることを引き起こさない。凍結乾燥は生成する乾燥固体中に微細な細孔を残すので、凍結乾燥される溶液は、より容易に再水和（再構成）することができる。細孔は、氷に変わった水滴が次いで昇華して、その場所に隙間または細孔を残すことによって造られる。凍結乾燥はまた、薬物の有効期間を何年も増加させるので、これは医薬品の製造または使用の場合に特に重要である。40

【0321】

本発明の好ましい実施形態によれば、当業者に周知の凍結乾燥のプロセスは、従来の方法と手段を使用して、低温および減圧下で行なわれる。従って、多孔性の皮膜は、凍結乾燥された油中水型エマルジョンの生成物であり、そこでは、分散した水相の液滴が、ポリマーの固化した連続的有機相中の空隙または細孔へと変化する。水相が少なくとも1つの生物活性薬剤を含有する場合、分散した水相の液滴は、エマルジョンが凍結乾燥されると、固体ポリマー中に被包され、閉じ込められ、包埋される生物活性薬剤（複数を含む）を含有する微細カプセルとなる。

【0322】

暫定的に要約すると、広範囲の生物活性薬剤を、本明細書に記載する複合構造体の皮膜に組み入れることができる。皮膜の製造は、多くの生物活性薬剤の活性を一般に無効にする厳しい条件を伴わない。水相と有機相とから成るエマルジョンの形成を経由する皮膜の製造は、親水性／両親媒性の性質または疎水性の性質を有する生物活性薬剤の組み込み、および有機小分子または複雑なマクロ生体分子の組み込みを可能にする。

10

【0323】

後述する実施例の部で実証するように、元のままの活性酵素（タンパク質）の形態をしている比較的大きな両親媒性のマクロ生体分子を、典型的な纖維複合構造体の皮膜内に成功裡に組み込むことができた。タンパク質は、本来両親媒性なので、その中に溶解したタンパク質を有する水溶液と、生分解性ポリマーを含む有機相とから作られたエマルジョンを安定化する有効な表面活性剤として作用する。

20

【0324】

小さくて主に疎水性の薬物分子であるパクリタキセルなどの、より顕著な溶解度特性を有する生物活性薬剤の組み込みは、本明細書に示すような複合纖維中に成功裡に組み込むために異なる処理を必要とした。パクリタキセルなどの疎水性の薬物分子は、該分子がより溶けやすい有機相に直観的に加えられ、エマルジョンを安定化するために界面活性剤の使用が必要であった。

【0325】

後述する実施例の部でさらに実証するように、本発明者らは、小纖維コアとして細かいナイロン縫合纖維を使用し、非分解性コアに適用される生分解性パクリタキセル溶出皮膜を形成するように、パクリタキセルを含むエマルジョンでその纖維を被覆した。そのようなパクリタキセルを溶出する複合構造体は、ナイロン縫合纖維の強度および延性を、本明細書に示す複合構造体の制御可能な薬物溶出能と組み合わせており、従って、ステントなどの移植医療装置の構築を含む無数の医学適用に使用することができる。

30

【0326】

上記したように、本発明の複合構造体は、多数の医学的処置および装置における構造要素および／または薬物送達系としての使用に適するように設計されている。

【0327】

従って、本発明のさらなる態様によれば、本明細書に記載した複合構造体を含む医療装置が提供される。

【0328】

40

本発明の好ましい実施形態では、医療装置は生分解性装置である。

【0329】

一般に、生分解性の医療装置を有するための主な動機づけは、移植片として使用することができ、取り除くために別の外科的介在を要求しない装置を有することにある。別の外科手術の必要性を無くすことに加えて、生分解は、局所的に、機能的に集中した薬物送達という利点を提供することができる。例えば、堅い非生分解性のステンレスの移植片で固定された骨折した骨は、移植片の除去の際に、再骨折する傾向を有する。応力は堅いステンレス鋼によって生じるので、骨は治癒過程で十分な荷重を支えることができない。しかしながら、本明細書に記載する生分解性の複合構造体から製造された移植片は、荷重をゆっくりと治癒骨へ移動させる速度で分解するように、その一方で骨再生促進物質を骨折位

50

置に着実に送達するように設計することができる。

【0330】

その最も単純な形態では、生物活性薬剤の送達能を有する生分解性装置は、ポリマー皮膜マトリックス中の生物活性薬剤の分散から成る。生物活性薬剤は、典型的には、生分解性ポリマー皮膜がインビボで可溶性の生成物（その生成物は吸収および／または代謝されることができ、最終的には、ポリマーおよび装置の物理的な寸法に依存して体内から時間をかけて排泄されることができる）に分解するにつれて放出される。

【0331】

本発明の文脈において使用される用語「送達すること」または「送達」は、物質を特定部位に、より具体的には身体の所望の標的（それによって標的は、例えば器官、組織、細胞、および核、ミトコンドリア、細胞質などの細胞区画である）への輸送を可能にする作用を指す。

10

【0332】

特に好ましい実施形態では、本明細書に記載する複合構造体を含む医療装置は、移植、注射のために使用され、もしくは全部または部分的に体内に留置されて使用される。

【0333】

本発明の好ましい実施形態では、医療装置は、被験者における経皮適用および／または局所適用に適合している。そのような医療装置は、所与の組織を処置するために使用される場合、引き起こす組織刺激が最小限であることが特に重要である。

【0334】

20

経皮適用に使用することができる典型的な装置としては、非限定的に、縫合糸、絆創膏、および皮膚用パッチが挙げられる。

【0335】

局所適用に使用することができる典型的な装置としては、非限定的に、縫合糸、粘着ストリップ、包帯、絆創膏、創傷被覆材および皮膚用パッチが挙げられる。

【0336】

より好ましい実施形態では、本発明の医療装置は、被験者の身体の器官に医療装置を移植することに適合している。そのような医療装置は、その意図した目的を果たすこと以外に、有害で致命的でさえあり得る拒絶反応の際の全身障害をもたらす免疫反応を起さないことが特に重要である。

30

【0337】

被験者の身体の器官に移植するために使用することができる典型的な装置としては、非限定的に、プレート、メッシュ、ねじ、ピン、鉢、棒、縫合アンカー、吻合クリップまたはプラグ、歯科インプラントまたは装置、大動脈瘤移植装置、房室シャント、カテーテル、心臓弁、血液透析カテーテル、骨折治療装置、骨置換装置、関節置換術装置、組織再生装置、血液透析移植片、留置動脈カテーテル、留置静脈カテーテル、注射針、ペースメーラー、ペースメーカリード、卵円孔開存の中隔閉鎖装置、血管ステント、気管ステント、食道ステント、尿道ステント、直腸ステント、ステントグラフト、縫合糸、人工血管移植片、糸、チューブ、動脈瘤閉塞物、血管クリップ、血管補綴フィルタ、血管鞘、薬物送達ポート、静脈弁およびワイヤなどが挙げられる。

40

【0338】

本発明の医療装置を使用してもよい体の部位の例としては、非限定的に、皮膚、頭皮、皮膚層、目、耳、小腸組織、大腸組織、腎臓、膀胱、肝臓、消化管組織または腔、気道組織または腔、骨、関節、骨髄組織、脳組織または腔、粘膜、鼻粘膜、血液系、血管、筋肉、肺組織または腔、腹部組織または腔、動脈、静脈、毛細管、心臓、心腔、男性生殖器、女性生殖器および内臓器官などが挙げられる。

【0339】

本発明による好ましい医療装置としては、ステント、創傷被覆材、縫合糸および縫合アンカー、干渉ねじおよび汎用ねじ、血管形成プラグ、ピンおよびロッド、鉢、プレート、メッシュ、吻合クリップおよびリング、歯科インプラントおよび組織誘導マトリックスが

50

挙げられる。

【0340】

環境保護が決定的に重要となる世界では、必ずしも医療目的および医療用途のためのものではない生分解性の製品が、非常に重要性であり必要である。多くの使い捨ての製品は、それらの生産において生分解性の化合物を使用することにより環境に優しくなる。当該技術分野で知られているように、利用可能なそのような製品および原料は多数ある。しかし、使い捨ての品物および製品を製造するために本発明の複合構造体を使用することは、その中に生物活性薬剤が存在することから生じるさらなる恩恵を有する。

【0341】

従って、本発明の別の態様によれば、本明細書に記載する1つ以上の複合構造体を含む製品が提供される。 10

【0342】

そのような製品としては、非限定的に、釣り糸および魚網、防虫または防鳥ネット、植生ネット、織物および不織の布および纖維、使い捨ての女性用衛生用品、使い捨ての顔面マスク（外科医によって使用されるようなもの）、ウェット「紙」ティッシュ（拭き取り用）、使い捨ての下着、使い捨てのハンカチ、タオル、およびオムツ、使い捨ての医療用品、使い捨ての食品容器または皿、使い捨ての衣類、使い捨て食卓用刃物類および他の使い捨ての消費および工業製品が挙げられる。

【0343】

本実施形態の複合構造体からの生物活性薬剤の放出速度は、様々なパラメータに依存し、そのパラメータとしては、非限定的にコアおよび／または皮膜の組成および皮膜用エマルジョンを製造するために使用されるプロセスが挙げられる。後述する実施例の部で実証するように、経験的なデータが、材料と生産方法との様々な組み合わせおよび部分的な組み合わせに対応する放出速度を得るために蓄積される。付加的にまたは別法として、放出速度は、放出機序の数学的／物理的なモデルを構築し、適切な数学的方法によってそのようなモデルを支配する方程式を解くことにより、または数学的なシミュレーションを行なうことによって予測することができる。数学的／物理的なモデルを使用する放出速度の予測は、複合構造体の設計段階で特に有用である。その理由は、そのようなモデルは、最適な、または改善された放出プロファイルを達成するための様々なパラメータの迅速な評価と微調整を可能にすると同時に、一般に高価で時間がかかる実験手順を減少させるからである。 20

【0344】

物体および分解面からの拡散系を予測するための多くのモデルが開発された。この目的のために、例えば、Gopferich A. ら、Biomaterials 1996 ; 17 : 103 - 114 ; Siepmann J. ら、Advanced Drug Delivery Reviews 2001 ; 48 : 229 - 247 ; Charlier A. ら、International Journal of Pharmaceutics 2000 ; 200 : 115 - 120 ; Faisant N. ら、European Journal of Pharmaceutical Sciences 2002 ; 15 : 355 - 366 ; および Zhang M. ら、Journal of Pharmaceutical Sciences 2003 ; 92 : 2040 - 2056 を参考のこと。 40

【0345】

Sagiv A. ら (Annals of Biomedical Engineering 2003 ; 31 : 1132 - 1140) は、モノリシックPLLA纖維からのタンパク質放出を予測するための特定のモデルを開発した。しかし、このモデルは、一定の拡散係数を想定しているために、PLLAなどの比較的ゆっくりと分解する材料にしか適用できない。従って、本発明の目的は、非限定的にPDLGA、PGA、PLLA、PDLLA、PCL、PDOおよびPGA-TMCなどの速やかに分解する材料に対する放出速度を予測するための技術を提供することにあり、本発明の文脈においては 50 / 50 の 50

P D L G A は速分解性ポリマーと考えられ、P C L および P L L A は、遅分解性ポリマーと考えられる（完全な質量損失までの分解時間および省略語に関しては、上記の表 A を参照のこと）。

【 0 3 4 6 】

従って、本発明の別の態様によると、複合構造体からの生物活性薬剤の放出速度を予測する方法が提供される。

【 0 3 4 7 】

本実施形態の方法は、拡散現象に基づく数学的 / 物理的モデルを使用する。本発明の様々な典型的な実施形態では、モデルはポリマー皮膜および / またはその分解能や膨潤能の構造的特徴を使用する。本発明の好ましい実施形態では、数学的 / 物理的モデルは、生物活性薬剤および / またはホストポリマーの分子量に基づく。好ましくは、本実施形態の方法は、エマルジョン製剤のパラメータに基づく数学的 / 物理的モデルを調節することができる。10

【 0 3 4 8 】

本発明の様々な典型的実施形態では、拡散方程式は、時間の関数として生物活性薬剤の濃度分布を得るために解かれる。

【 0 3 4 9 】

一般に、拡散方程式は、望ましくは拡散についてのフィック第2法則（式 $C / t = D^2 C$ を有し、式中 $C = C (_, t)$ は、ポリマー皮膜内の三次元空間位置 $_$ における生物活性薬剤の濃度 C を説明する時間依存性濃度分布関数であり、時間 t 、 $D = (_, t^2)$ は、ポリマー皮膜内の位置 $_$ における時間 t での生物活性薬剤の拡散係数であり、20 は、ラプラスの演算子である）に従う。

【 0 3 5 0 】

拡散方程式が示される座標系は、複合構造体の幾何学的な形状に依存する。例えば、複合構造体が円筒形状を有するとき、円筒座標系が好まれる；複合構造体が球面形状を有するとき、球面座標系が好まれる；複合構造体がディスク形状を有するとき、極座標系が好まれる。また、他の座標系、例えば楕円座標系、楕円円筒座標系、楕円体座標系、放物線座標系、放物線円筒座標系、環状型座標系などが考えられるが、これらに限定されない。

【 0 3 5 1 】

以下の実施形態を、円筒形状を有する複合構造体（例えば纖維）について特に強調して述べるが、円筒形状に詳細に言及したことによって、本発明の範囲が制限されるものと解釈すべきでないことを理解すべきである。30

【 0 3 5 2 】

従って、円筒座標 (r, θ, z) において、拡散方程式は、式：

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r} \left\{ \frac{\partial}{\partial r} \left(r D \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{D}{r} \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(r D \frac{\partial C}{\partial z} \right) \right\}. \quad (\text{方程式 1})$$

を有する。

【 0 3 5 3 】

本発明の様々な典型的な実施形態では、環状対称が用いられる。これらの実施形態において、生物活性薬剤の濃度分布は実質的に等方性であり、従って、角座標 θ に関する偏導関数は無視できる：40

$$\frac{\partial C}{\partial \theta} = 0. \quad (\text{方程式 2})$$

【 0 3 5 4 】

本発明実施形態の複合構造体が、半径が長さよりも有意に短い細長い形状を有する場合（例えば纖維）、端効果は無視できる。従って、本発明の様々な典型的な実施形態では、縦軸 z に関する対称が仮定される：50

$$\frac{\partial C}{\partial z} = 0. \quad (\text{方程式 } 3)$$

【0355】

上記対称を用いると、拡散方程式は、誘導形：

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r} \left\{ \frac{\partial}{\partial r} \left(r D \frac{\partial C}{\partial r} \right) \right\}. \quad (\text{方程式 } 4)$$

となる。

【0356】

一般に、拡散係数 D は、時間および / または空間の関数であることができる。本発明者らによって、動径座標 r に関して同次である時間依存性の拡散係数を使用すれば十分であることが分かった。このように、本発明の好ましい実施形態によれば、拡散係数は、1変数関数 $D(t)$ である。この実施形態では、拡散方程式は、式：

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r} \left\{ \frac{\partial}{\partial r} \left(r D \frac{\partial C}{\partial r} \right) \right\} = \frac{1}{r} \left\{ D \frac{\partial C}{\partial r} + r D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} \right\} = \frac{1}{r} D \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} D, \quad (\text{方程式 } 5)$$

(式中、表現を明瞭にするために、関数 $D(t)$ と $C(r, t)$ の議論は省略した) を有する。本発明の様々な典型的な実施形態による時間依存性の拡散係数 $D(t)$ の好ましい式を、以下に提供する。

【0357】

方程式 5 は、以下の通りに整理することができる：

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} \right). \quad (\text{方程式 } 6)$$

【0358】

誘導された拡散方程式 6、または拡散方程式の任意の他の式（例えば方程式 1 または 4）も、偏微分方程式を解くための任意の既知の技法を使用して解くことができる。通常、この解法は、適切な初期条件および境界条件を選択し、数値計算（例えば半離散化法、オイラー法、クランク - ニコルソン法、モンテ - カルロシミュレーション法、ラグランジアン法、ウェーブレット変換、その他）をし、時間の関数として生物活性薬剤の濃度分布を説明する関数 $C(r, t)$ を得ることを含む。

【0359】

本発明の様々な典型的な実施形態では、拡散方程式のための初期条件は、初期にポリマー皮膜に取り込まれる生物活性薬剤の初期濃度 $C_0(r) = C(r, 0)$ を含む。 $C_0(r)$ はまた、動径座標とともに変動しない齊次関数である。この実施形態では、初期条件は、望ましくは以下の式：

$$C = C_0 \quad @t=0, r_1 < r < r_2, \quad (\text{方程式 } 7)$$

(式中、 r_1 は、小纖維コアの半径であり、 r_2 は、複合構造体の半径である（図 1 参照）) である。

【0360】

拡散方程式のための境界条件は、必須ではないが、望ましくは、(i) $r = r_1$ における「無フラックス」条件、および (ii) $r = r_2$ における「完全なシンク」条件である。「無フラックス」条件は、皮膜内の生物活性薬剤がコアの方でなく皮膜の表面の方へ拡散することを示す。「完全なシンク」条件は、複合構造体の外側の媒体において生物活性薬剤の濃度がゼロであることを示す。数学的には、この 2 つの境界条件は、式：

10

20

30

40

50

$$\frac{\partial C}{\partial r} = 0 \quad @r = r_1, t > 0 \quad (\text{方程式 } 8)$$

$$C = 0 \quad @r = r_2, t > 0 \quad (\text{方程式 } 9)$$

で書き表すことができる。

【0361】

いったん拡散方程式が適切な初期条件と境界条件（例えば、条件7～9）で解かれると、その方法は、好ましくは、時間の関数として、皮膜中の生物活性薬剤の積分された質量M(t)を得るために濃度分布を積分するさらなる段階に続く。数学的には、積分は以下の通りに表すことができる：

$$M(t) = \int_{r_1}^{r_2} S * C(r, t) dr = \int_{r_1}^{r_2} 2\pi r L * C(r, t) dr = 2\pi L \int_{r_1}^{r_2} r * C(r, t) dr \quad (\text{方程式 } 10)$$

（式中、Sは複合構造体の断面積であり、Lは複合構造体の全長である）。ポリマー皮膜中の生物活性薬剤の初期質量M(t=0)が分かると、放出質量M_{released}は、初期質量M(t=0)から積分質量M(t)を引くことによって計算することができる：

$$M_{released}(t) = M(t=0) - M(t). \quad (\text{方程式 } 11)$$

20

【0362】

次いで、生物活性薬剤の放出速度は、例えば、時間に関して数値的にM_{released}を微分することによって、または所定の時間間隔でM_{released}の2つの差分を計算することによって、計算された放出質量から得ることができる。

【0363】

以下に、本発明のいろいろな典型的な実施例による好ましい時間依存性の拡散係数を説明する。

【0364】

多孔質マトリックスに基づく薬物送達系についての先の論文は、生物活性薬剤が、最も単純な水性拡散を考慮することによって予想されるよりも非常にゆっくりと放出されることを明らかにした。皮膜の多孔質構造は、部分的に生物活性薬剤の拡散を抑制するが、それはマトリックス表面へと通じる途中の比較的長い屈曲した経路を通る浸透であるからである。他方、拡散の抑制は、皮膜の分解と共に減少する。このように、生物活性薬剤の拡散係数は、好ましくは時間の増加関数である。例えば、拡散係数の時間依存性は、生分解性ポリマー皮膜の分解プロファイルM_wによって表すことができ、好ましくは以下のように定義される：

$$M_{wl}(t) = \frac{M_w(t=0) - M_w(t)}{M_w(t=0)}, \quad (\text{方程式 } 12)$$

30
40

（式中、M_w(t)は、生分解性ポリマー皮膜の分子量を時間tの関数として記載する関数である）。

【0365】

本発明の好ましい実施形態によると、生分解性ポリマー皮膜の分解は、一次速度式に従うと推定される。一次速度式は、分子量 M_w が、分子量を経時的に変化させる速度に比例することを意味する。数学的には、一次速度式は、 $B \cdot dM_w/dt = -M_w$ (B は M_w の崩壊定数を指す) であることを意味する。当業者には理解されるように、そのような挙動は、指数的に減少する関数 $M_w(t) = M_w(t=0) \exp(-t/B)$ によって説明される。比率 $M_w(t)/M_w(t=0)$ は、「正規化された分子量」を指し、 $\tilde{M}_w(t)$ と呼ばれる。

【0366】

浸透理論によると、所定の平均的に屈曲した経路と所定の平均空隙率によって特徴づけられる多孔質構造体における拡散速度は、良好な近似として、平均的に屈曲した経路に逆比例し、平均空隙率に正比例している。 10

【0367】

本実施形態の複合構造体の平均的に屈曲した経路は、好ましくは $(r_2 - r_1)$ としてパラメータ化され、式中、 ϵ はいわゆる「屈曲度係数」である [Gopferich A., Macromolecules 1997; 30: 2598 - 2604; Geankoplis C.J., Transport process and unit operations, second edition, 1983, Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, ch. 6.; および Pismen L.M., Chemical Engineering Science 1974; 29: 1227 - 1236]。この実施形態では、 D_0 で表示される時間依存性の拡散係数の初期値は、比率 ϵ に比例し、式中、 ϵ の両方は、それぞれ、平均空隙率と平均的屈曲経路に関して生分解性皮膜の初期状態を特徴づけている入力パラメータとして使用される。 20

【0368】

数学的に、 D_0 は以下：

$$D_0 = D_w \frac{\epsilon}{\tau}, \quad (\text{方程式 } 13)$$

(式中、 D_w は、所定の媒体中の生物活性薬剤の、ある漸近的拡散係数である)のように記載することができる。本発明のいろいろな典型的な実施形態では、 D_w は水中における生物活性薬剤の拡散係数である。 30

【0369】

所定の構造体の ϵ および τ の値を決定する多くの既知の技法がある。典型的には、必須ではないが、 ϵ および τ は、確率論的な幾何学(たとえば立体解析学サンプリング)によって決定される。例えば、構造体の断面画像は、例えば、二次元の走査型電子顕微鏡を使用して得ることができる。点の格子を画像に対して定めることができ、点を数える評価技法を、平均空隙率と平均的屈曲経路に関しての構造を特徴づけるために使用することができる。より詳しくは、構造体の空隙率は、構造体の細孔と重なる点の数と構造体の断面を占有する点の総数との間の比率を計算することによって評価することができ、平均的屈曲経路も同様にして評価できる。別の技法では、構造体の三次元画像が使用される。三次元画像を、適切なシミュレーションアルゴリズムに入力することができ、このアルゴリズムは、構造体を抜け出すまで細孔に浸透する「歩行者」を定義する。歩行者の速さと浸透時間がわかれば、アルゴリズムは平均的屈曲経路を計算することができる。空隙率は、三次元画像の任意に選ばれたボクセルが細孔である可能性を計算することによって推定することができる。 40

【0370】

本発明の好ましい実施形態によると、拡散係数 $D(t)$ の時間依存性は、実質的に以下の方程式に従い、定数 D_0 と関数 $M_{w1}(t)$ とを組み合わせることによって得られる：

$$D(t) = D_0 + (D_w - D_0) * M_{wl}(t), \quad (\text{方程式 } 14)$$

(式中、 M_{w1} は、生分解性ポリマー皮膜の分解プロファイルであり、該プロファイルは好ましくは上記式 12 で与えられる)。このように、初期から発生する生分解性ポリマー皮膜内の生物活性薬剤の拡散係数は、水中での生物活性薬剤の特徴のある拡散係数 D_w に対して、低い「有効」値(方程式 14 の定数 D_0)を有する。

【0371】

任意の適切な値を、漸近的な拡散 D_w に使用することができる。 D_w の好ましい式は、Polson の半実験的な方程式 [Saltzman WM., Drug delivery : engineering principles for drug therapy, 2001, Oxford, Oxford University Press; He L. and Niemeyer, B., Biotechnology Progress 2003; 19: 544-548; および Tyn MT. and Gusek TW., Biotechnology and Bioengineering 1990; 35: 327-338] である：

$$D_w = A^* \frac{T}{\mu M_{wBA}^{1/3}}, \quad (\text{方程式 } 15)$$

(式中、 M_{wBA} は生物活性薬剤の分子量であり、T は絶対温度であり、μ は外部流体媒体(一般的には水性媒体である)の粘度であり、A は生物活性薬剤に特有の定数である)。

【0372】

生物活性薬剤の拡散速度は、とりわけ、生分解性ポリマー皮膜の濃度に依存する。ポリマー濃度が高いと、粘性の高い有機相がもたらされ、従って、より安定なエマルジョンがもたらされる。本発明の文脈において使用する典型的ポリマー濃度は、有機相中の % w/v で表記すると、後述の実施例の部に示すように、13%、15% および 19% であった。この高い粘度は、高い密度とともに、拡散速度に対する以下の妨害効果を生じると予想される：

(i) より稠密な固体マトリックスおよび水浸透に対する「容易性」が低いことにより、マトリックス分解速度を遅らせること；および

(ii) 生物活性薬剤の拡散に利用できる自由体積を減らして、放出プロファイルにおける初期バースト効果を短くすること。

【0373】

生分解性ポリマー皮膜の正規化分子量の時間依存性は、任意の既知の手順を使用してパラメータ化することができる。例えば、図 24 は、3つの生分解性ポリマーの正規化された分子量を時間の関数として表す。データは、Wuら、Synthesis, characterization, biodegradation, and drug delivery application of biodegradable lactic/glycolic acid polymers. Part II: Biodegradation. Journal of Biomaterials Science - Polymer edition 2001; 12(1): 21-34 から採用した。図 24 に、40 kDa、100 kDa および 160 kDa の初期分子量を有する 75/25 PDLGA の正規化された分子量の時間依存性を示す。図示の通り、正規化された分子量は、経時的に減少している。正規化された分子量の時間依存性は、従って、生分解性ポリマーの実験データ(図 24 に示す実験データなど)を指数的に減少する関数に適合させ、得られた適合から崩壊定数 B を抽出することによりパラメータ化することができる。任意の適合手順を使用することができ、非限定的に、² 最小化法などが挙げられる。

【0374】

次いで、分解プロファイル M_{w1} は、式：

$$M_{wl}(t) = 1 - \tilde{M}_w(t) = 1 - \exp\left(\frac{-t}{B}\right) = 1 - \exp\left(\frac{-C_p}{B}t\right), \quad (\text{方程式 } 16)$$

(式中、 C_p は、皮膜中の生分解性ポリマーの濃度に比例する無次元パラメータである)で書き表すことができる。 C_p の典型的な値は、約0.2~約1.5である。

【0375】

本発明の追加の目的、利点および新規な特徴は、下記実施例を考察すれば、当業技術者には明らかになるであろう。なお、これら実施例は本発明を限定するものではない。さらに、先に詳述されかつ本願の特許請求の範囲の項に特許請求されている本発明の各種実施態様と側面は各々、下記実施例の実験によって支持されている。 10

【実施例】

【0376】

上記説明とともに、以下の実施例を参照して本発明を例示する。なお、これら実施例によって本発明は限定されない。

【0377】

材料および実験方法

ドイツのBoehringer Ingelheimから得たポリ(L-乳酸)(PLA、カタログ番号RESOMER L210、固有粘度=3.6dL/g、30°CCHCl₃中で測定)を使用して、比較的高分子量のPLLAから成る生分解性の小纖維コアを形成した。 20

【0378】

Absorbable Polymer Technologies, Inc., USAから得たポリ(DL-乳酸-コ-グリコール酸)、75%/25%、(PDLGA、カタログ番号75DG065、固有粘度=0.65dL/g、30°CCHCl₃中で測定、約118000g/moleの分子量)を使用して生分解性多孔性皮膜を形成した。

【0379】

500U/mgの初期酵素活性を有する西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)を、Aldrichから入手し、タンパク質モデルとして使用した。

【0380】

Pierceから入手したBCA(登録商標)Protein Assay Kitを、比較的高い(20~2000μg/ml)タンパク質含量を有する溶液のタンパク質含量を測定するために使用し、Micro BCA(登録商標)Protein Assay Kit(Pierceから入手)を、比較的低い(0.5~40μg/ml)タンパク質含量を有する溶液のタンパク質含量を測定するために使用した。 30

【0381】

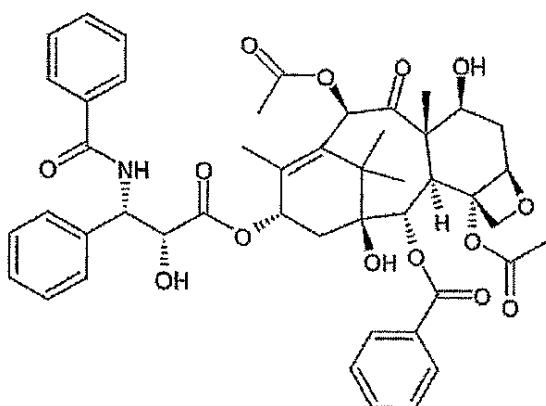
1-Step(登録商標)Slow TMB ELISA Kit(Pierceから入手)を、HRP酵素活性の測定に使用した。

【0382】

酵素アッセイにおける吸光度を、SpectraMax 340PC384プレートリーダー分光光度計を使用して測定した。 40

【0383】

パクリタキセル(Genexol(登録商標))は、Sam Yang Corp.(ソウル、韓国)から購入した。



10

パクリタキセル

【0384】

溶融紡糸は、Greer S C の Alex James Inc. から入手したピストン／シリンドリショット紡糸系で実行した。紡糸口金毛細管は、直径 0.024 インチであった。押出し速度は、毎分 0.5 グラム～4 グラムであった。

【0385】

延伸は、70～80 の温度で纖維をホットプレート上で手で伸長することによって実施した。

20

【0386】

約 200 μm の直径を有する Ethilon (登録商標) モノフィラメントナイロン縫合糸 (モデル W597) (Ethicon Inc., USA) を、パクリタキセル溶出纖維のためのコア纖維として使用した。

【0387】

パクリタキセル溶出纖維に使用されるエマルジョンを安定化するための表面活性剤は、約 4400 Da の平均分子量を有する Pluronics (登録商標) L121 TM (酸化エチレン (EO) と酸化プロピレン (PO) のトリブロックコポリマー、PEO - PPE - PEO) (BASF (米国) から寄贈品として受け取った)；および 87%～89% 加水分解された分子量が 13000 から 23000 Da であり Sigma から購入したポリ (ビニルアルコール) (PVA) であった。

30

【0388】

SEM 測定は、5 kV の加速電圧に設定された Jeol JSM-6300 走査型電子顕微鏡を使用して行った。

【0389】

纖維の機械的特性は、MTS Systems Corporation (Eden Prairie, Minnesota) から入手した Universal Testing System の機械を使用して、ASTM D 638-98 装置で、50 mm / 分の速度、一方向性張力、室温で測定した。引張強度は、応力 - 歪み曲線の最大強さ；破断歪みとしての最大歪み；弾性 (線形) 領域の応力 - 歪み曲線の傾斜としてのヤング率と定義した。5 つのサンプルを、各々のポイントで試験した。

40

【0390】

酵素溶出複合構造体

生分解性コア纖維の調製

ポリ (L-乳酸) (PLLA) (10 グラム) を、ピストン／シリンドリショット紡糸系を使用して、190、バッチモードで溶融紡糸し、次いで、いろいろな機械的特性を有する纖維を作成するために、70 で延伸比 3 : 1 ~ 8 : 1 に延伸した。延伸した纖維の最終的な直径は、200 μm であった。

【0391】

50

図3は、いろいろな比率で延伸した纖維の応力 - 歪み曲線を提供する。図3から分かるように、様々な延伸比率で作成された纖維は、約5%の歪み点（この場合の張力では、歪みは伸張である）と弾性限界において弾性挙動から塑性挙動への類似した転移点を共有する。纖維は実際に伸張し、そのことは高い延性を示す。曲線が屈曲する点は、比例限度として知られている。この点まで、応力と歪みとの関係は比例し、この点を過ぎると、纖維は、張力が除かれた後に最初の形状を回復しない。予想通りに、8:1の比率で延伸された纖維は、それより低い比率で延伸されたもの（限界は3:1の比率で延伸された伸張性の高い纖維）よりも脆く、伸長性が低い。

【0392】

図4a～cは、降伏強度、極限引張強度、最大歪み、およびヤング率のプロットを延伸比の関数として示す。図4a～cから理解できるように、降伏強度（図4a）、極限強度（図4a）およびヤング率（図4b）は、延伸比の増加とともに増加し、一方、延伸が増加している間、最大歪み（図4c）は減少する。8:1で延伸された纖維は、50%歪みによって評価された良好な延性および柔軟性と共に、980 MPaの最高引張強度および4.9 GPaの引張応力を示した。従って、構造体（例えば、ステントにおける）の高い強度を必要とする適用に使用されるように設計されている複合構造体では、8:1の比率で延伸された纖維が使用される。組織工学などの適用、および以下の実験では、4:1の比率で延伸された纖維を使用した。

【0393】

生分解性の多孔性皮膜のためのエマルジョンの調製：

ポリ(DL-乳酸-コ-グリコール酸)(PDLGA)(0.5g、0.6gまたは0.75g)をクロロホルム(4ml)に溶解して、有機相（それぞれ13%、15%および19%w/vのポリマー含量に相当する）を形成した。ポリマー量に対して1重量%、5重量%、10重量%(w/w)の含量を得るのを可能にする量の西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)を水に溶解した。有機相を試験管に入れ、HRPを含む水溶液を試験管内に注いだ。使用された水相の容量は、0.25ml、0.5mlおよび1mlであり、それにより、それぞれ16:1、8:1および4:1の有機相と水相との割合が可能となつた。エマルジョンの均質化は、その後、手動の7mmのローター・ホモジナイザー(Omni International, Inc.)を使用して、3分間、5000 rpmで操作して行なつた。これらの操作条件は、HRPの酵素活性を保つために最適であることが実験的に分かり、すべての試験剤に関して均質なエマルジョンを生成した。

【0394】

有機相のポリマー含量は、クロロホルム容量当たりのPDLGAの重さで表される。有機相のポリマー含量に対する水相のHRP含量の比率は、本明細書中ではHRP負荷と呼ばれ、重量%(w/w)比率における重さで表される。有機相(O)：水相(A)の比率は、ここではO:Aと呼ばれ、容量%(v/v)比率で表される。

【0395】

生分解性の多孔性皮膜を有する生分解性小纖維コアの被覆

コアPLLA小纖維を、特別なホルダー上で精巧に伸ばし、次いで新しいエマルジョン中に浸漬して被覆し、その後直ちに、液体窒素浴でフラッシュ凍結した。ホルダーとサンプルを、その後、液体窒素トラップを備えていて、有機溶媒を維持することができる予め冷却した凍結乾燥機(Virtisモデル101)に入れた。コンデンサの凍結温度は、約-105であった。

【0396】

凍結乾燥を、以下の3段階で実行した：

i) 最初の12時間、冷却したコンデンサプレートを、冷却トラップとして使用し、温度勾配が被覆纖維とコンデンサとの間に生じた。

ii) コンデンサの操作を止め、そのプレート温度をゆっくりと室温まで上昇させた。液体窒素トラップを、同時に活動させた。クロロホルムと水（最初の乾燥段階の間、コンデンサプレートの上に蓄積された）は、昇華して、複合纖維からの残留液体とともに、窒素

10

20

30

40

50

トラップの表面に移行した。

i i i) 最終的な乾燥を、室温でさらに 24 時間真空乾燥して達成した。

【 0 3 9 7 】

サンプルを、さらに使用するまでデシケータに保存した。

【 0 3 9 8 】

凍結乾燥したエマルジョンを、コア小纖維の皮膜として適用することなく同じ方法で調製した。上記したように、これらのエマルジョンを、アルミニウムプレート（直径 5 cm）の上に注いで、凍結乾燥した。これらのサンプルを、以下に示す生分解性多孔質層の微細構造に対するいくつかの処理パラメータの影響を測定するために使用した。

【 0 3 9 9 】

10

図 2 は、本実施形態による典型的な複合纖維構造体の標準的なカラー写真を提供し、小纖維コアと多孔性皮膜から本明細書に提示する方法によって製造された細い細長い纖維を示す。

【 0 4 0 0 】

複合構造体の特性解析

得られた多孔性皮膜（複合纖維構造体の小纖維コアを被覆している）の微細構造に対するエマルジョン組成物のいくつかの特徴を変化させる影響について研究した。これらの特徴としては、ポリマー量（重量 %）の関数としての H R P 負荷、有機相（重量 %）のポリマー含量、およびエマルジョン中の有機相：水相の比率が挙げられる。

【 0 4 0 1 】

20

明瞭化のために、以下に言及するポリマー含量およびポリマーの他のパラメータは、エマルジョン（皮膜ポリマー）の調製に使用されるポリマーを指し、本明細書内で先に議論した小纖維コア（コアポリマー）の調製に使用されるポリマーと混同してはならないことを述べておく。

【 0 4 0 2 】

形態的な特性解析

エマルジョン組成物の種々のパラメータと小纖維コアを被覆する得られた多孔性皮膜の微細構造（形態）との間の関係を、複合纖維構造体の低温破壊された表面（断面）の S E M 画像を分析することによって調べた。

【 0 4 0 3 】

30

以下のエマルジョンのパラメータを調べた：

i) 皮膜ポリマー量に対する H R P 負荷（重量 % 当たりの重量で表される、w / w）；
 i i) 有機相中の皮膜ポリマー含量（容量 % 当たりの容量で表される、w / v）；および
 i i i) エマルジョン中の有機相：水相の比率（O : A、容量 % 当たりの容量で表される、v / v）。

【 0 4 0 4 】

S E M サンプルは、金で染色され、観察された特徴の寸法を、Image Pro Plus ソフトウェアを使用して算出した。

【 0 4 0 5 】

図 5 は S E M 顕微鏡写真を提供し、本実施形態による典型的な複合纖維構造体の代表的断面を示す。この特定の画像は、複合纖維構造体（皮膜ポリマーに対する H R P の割合が 5 %、皮膜ポリマー含量が 15 %、有機相：水相の比率が 4 : 1 であるエマルジョンを使用して製造された）についてのものであった。図 5 から分かるように、エマルジョンの凍結乾燥によって生成する、稠密コア P L L A 纖維と多孔性 75 / 25 P D L G A 多孔性皮膜との界面は、優れた緊密な接触を示し、それにより小纖維コアと多孔性皮膜との間の強い接着が可能となる。両方の部材は、脂肪族ポリ（ - ヒドロキシ酸）からできているので、それらの類似した表面張力は、界面での良好な接着に寄与する。

【 0 4 0 6 】

多孔性皮膜の微細構造への H R P 負荷の影響：

エマルジョン組成、例えば H R P 負荷と小纖維コアを被覆する生成した多孔性皮膜の微

40

50

細構造との関係を、電子顕微鏡検査によって調べた。

【0407】

図6a～iは一連のSEM顕微鏡写真を提供し、種々のHRP負荷(1%、5%および10%、w/w)およびエマルジョンの種々の皮膜ポリマー含量(13%、15%および19%、w/v)の、複合纖維構造体の小纖維コアを被覆する生成した多孔性皮膜の微細構造(断面)に対する影響を示す。試験した皮膜は、4:1の一定のO:A比率を有するエマルジョンから製造した。以下の表2は、図6のSEM顕微鏡写真的インデックスを表す。

表 2

ポリマー含量に対するHRP負荷 (w/w)	有機相中のポリマー含量(w/v)		
	13%	15%	19%
1%	図6a	図6d	図6g
5%	図6b	図6e	図6h
10%	図6c	図6f	図6i

10

【0408】

図6a～iで理解することができるよう、任意の所定の構造体(同じ皮膜ポリマー含量を使用して製造した)に関して、HRP含量が増加するにつれて、多孔質皮膜構造体は、二重細孔集団(大小の細孔の共存)から比較的均質な細孔集団へと変化した。1%HRPを有するエマルジョンから調製したサンプルにおける大きな細孔集団の表面は、小さい細孔から構成されていたのに対し、HRP含量が5%および10%w/wに増加すると、より均質な細孔サイズが達成された。この効果は、界面活性剤として作用するタンパク質のエマルジョンの安定化効果に帰せられる。

【0409】

図7a～dは、一連のSEM顕微鏡写真を提供し、皮膜ポリマー含量およびエマルジョンのタンパク質(HRP)負荷の、生成する多孔性皮膜の細孔サイズ分布の形態に及ぼす影響を示す。試験された皮膜は、8:1の一定のO:A相比率を有するエマルジョンから製造した。以下の表3は、図7のSEM顕微鏡写真的インデックスおよびこの研究で得られた結果を表す。

20

【0410】

図7a～dと表3に見られるように、O:A比率が4:1のエマルジョンから製造された皮膜で観察される現象に類似した現象が、O:A相の比率が8:1であるエマルジョンから製造されたサンプル中で観察された。すなわち、タンパク質(HRP)含量が増加するにつれて、細孔サイズ分布は狭くなり、その平均サイズは縮小した。

30

表 3

ポリマー含量に対するH R P負荷 (w/w)	有機相中のポリマー含量 (w/v)	
	15 %	19 %
0 %	5.30 ± 2.80 μm (図 7a)	5.50 ± 2.60 μm (図 7c)
5 %	3.02 ± 1.13 μm (図 7b)	2.40 ± 1.10 μm (図 7d)

【 0 4 1 1 】

表 3 からさらに理解することができるよう、15 % (w / v) 皮膜ポリマー含量を有するエマルジョンから製造されたサンプルの平均細孔径は、H R P なしのエマルジョンから製造されたサンプル中の 5 . 3 μ m から、5 % (w / w) の H R P を含むサンプル中の 3 . 0 μ m に減少し、19 % (w / v) 皮膜ポリマー含量を有するエマルジョンから製造されたサンプルの平均細孔径は、H R P なしのエマルジョンから製造されたサンプル中の 5 . 5 μ m から、5 % (w / w) の H R P を含むエマルジョンから製造されたサンプル中の 2 . 4 μ m に減少した。

【 0 4 1 2 】

これらの結果を、以下によって説明することができる：

被覆手順で使用されるエマルジョンは、有機相に溶解するポリマーと、水相に溶解する H R P タンパク質分子の両方によって安定化しているので、熱力学的に複雑である。コポリマー P D L G A は、脂肪族ポリエステルであり、その鎖は、両親媒性物質における場合と同様に有機 / 水の界面に明確なアンカー領域を有していない。従って、エマルジョンの安定化は、有機 / 水の界面での弱い相互作用によってのみ起こる [T ad r o s , T . F . ら、 A d v . C o l l o i d I n t e r f a c e S c i , 2 0 0 4 , 1 0 8 - 1 0 9 , 2 0 7 - 2 2 6] 。対照的に、明確な疎水性 / 親水性領域および静電荷を含む H R P などのタンパク質 [P i a z z a , R . , C u r r . O p i n . C o l l o i d I n t e r f a c e S c i . , 2 0 0 4 , 8 , 5 1 5 - 5 2 2] は、有機 / 水の界面に吸着する自然の傾向がある。タンパク質は、このように、乳化剤として広く使用されているブロッカポリマー界面活性剤と同様に作用する。エマルジョンは、H R P がない場合にも得られたが、H R P 配合による細孔径の縮小は、H R P によるエマルジョン安定化の現象を支持する。エマルジョンの安定化効果は、H R P 負荷と相關する。1 % の H R P 負荷を有するエマルジョンから製造された纖維構造体は、その液体窒素固定の前に、最初は分散していた水滴の合体によって得られる二重細孔集団を示したが、5 % および 10 % の H R P 負荷を有するエマルジョンから製造された構造体は、ずっと均一な細孔特徴を有した（図 4 参照）。これは、エマルジョン安定性が改善された徴候である。細孔サイズ縮小の同様の効果が、ウシ血清アルブミンを含む P D L G A の凍結乾燥された大きな足場について先に報告されている [W h a n g , K . ら、 B i o m a t e r i a l s , 2 0 0 0 , 2 1 , 2 5 4 5 - 2 5 5 1] 。

【 0 4 1 3 】

エマルジョン中の有機相：水相の比率およびポリマー含量が多孔性皮膜の微細構造に及ぼす影響：

エマルジョン組成、例えば有機相：水相の比率と、小纖維コアを被覆する生成した多孔性皮膜の微細構造との関係を、電子顕微鏡検査によって調べた。

【 0 4 1 4 】

図 8 a ~ i は、一連の S E M 顕微鏡写真を提供し、エマルジョン (4 : 1 、 8 : 1 およ

10

20

30

40

50

び 16 : 1 の O : A) 中の水相に対する有機相の種々の比率および種々の皮膜ポリマー含量 (13 %、 15 %、 および 19 %、 w / v) の、 複合纖維構造体の得られた皮膜微細構造 (断面) に及ぼす影響を示している。試験した皮膜は、 5 % (w / w) の一定の HRP 負荷を有するエマルジョンから製造した。以下の表 4 は、 図 8 の SEM 顕微鏡写真のインデックスおよび各構造体で測定された平均細孔サイズを示す。

【 0415 】

図 8 で理解されるように、任意の所定の構造体 (様々な皮膜ポリマー含量を有する) に関して、有機相と水相との間の比率が増加するにつれて、得られる皮膜の微細構造は、非常に稠密で、部分的に相互に連結している細孔から、比較的に低密度の、厚いポリマー壁によって分離された細孔へと次第に変化した。

10

表 4

O:A 比率	有機相中のポリマー含量 (w/v)		
	13 %	15 %	19 %
4:1	(図 8a)	(図 8d)	(図 8g)
8:1	2.47 ± 1.08 μm (図 8b)	1.67 ± 0.58 μm (図 8e)	1.28 ± 0.63 μm (図 8h)
16:1	3.19 ± 1.12 μm (図 8c)	1.60 ± 0.65 μm (図 8f)	1.50 ± 0.78 μm (図 8i)

【 0416 】

表 4 で理解できるように、 16 : 1 の比較的高い O : A 相の比率を有するエマルジョンから製造した様々な皮膜で測定された平均細孔サイズは、有機相の皮膜ポリマー含量の 13 % から 15 % (w / v) への増加につれて、 3.19 μm から 1.60 μm に縮小した。この現象は、エマルジョンの安定性の増大に帰することもできる。実際、そのような効果は、比較的低いエマルジョンの粘度では顕著ではないことが示されている。 4 : 1 の O : A 比率で製造された類似の一連の構造体で行った研究においては、ポリマー含量が皮膜構造体に及ぼす有意な影響は、観察されなかった (データは示されていない)。

20

【 0417 】

複合纖維構造体の表面の微細構造 :

エマルジョン組成物と小纖維コアを被覆する多孔性皮膜の外表面の微細構造との関係を、電子顕微鏡検査によって調べた。

30

【 0418 】

図 9 a ~ d は一連の SEM 顕微鏡写真を提供し、エマルジョン中の有機相 : 水相の種々の比率 (8 : 1 および 16 : 1 の O : A) および種々な皮膜ポリマー含量 (13 % および 19 %、 w / v) の、得られた皮膜の表面構造に及ぼす影響を示している。試験した皮膜は、 5 % (w / w) の一定の HRP 負荷を有するエマルジョンから製造した。以下の表 5 は、 図 9 の SEM 顕微鏡写真のインデックスを示す。

40

表 5

O:A 比率	有機相中のポリマー含量 (w/v)	
	13 %	19 %
8:1	(図 9a)	(図 9c)
16:1	(図 9b)	(図 9d)

10

【 0 4 1 9 】

図 9 で理解できるように、試験された構造体はすべて比較的小さい細孔サイズ (1 ~ 2 μm) の外表面を有する。エマルジョンの O : A 相の比率およびポリマー含量は、得られる皮膜の外表面での細孔サイズに対しては無視しうる効果しか有しないように思われる。O : A 相の比率の増加と共に細孔密度が減少することが、エマルジョンの水分含量の減少により、予想通りに観察された。

【 0 4 2 0 】

上記したように、本発明の複合纖維構造体の製造過程で、被覆材料のエマルジョンによって被覆されている小纖維コアは、液体窒素に曝露される。この手順は、表面張力と共に、多孔性皮膜の外表面上に、「皮膜」をつくることを可能にする。図 6 と 8 に見られるように、この「皮膜」は、皮膜内部の部分とは密度がわずかに異なり、皮膜の厚みと比較して非常に薄いように思われる薄層である。やはり図 6 と 8 で理解できるように、「皮膜」とは別に、皮膜の嵩高い微細構造は一様のままであり、このことはエマルジョンの急速冷凍によってその微細構造が保たれることを示す。

20

【 0 4 2 1 】

結論として、纖維構造体を製造するために使用されるエマルジョン中の H R P 負荷および有機相 : 水相の比率は、多孔性皮膜の微細構造に対して有意な影響を有するが、エマルジョンの有機相中のポリマー含量は、わずかだけ、また特定の状況についてのみ、これらの纖維の特徴に影響を及ぼすことが示された。

【 0 4 2 2 】

30

活性アッセイ :

比較的敏感な生物活性薬剤（例えば酵素）を定性的（活性）および定量的（率）の両方で送達する複合纖維構造体の能力を測定するために、様々な複合纖維構造体に被包された典型的なタンパク質として、H R P の放出プロファイルと活性を、90 日の期間にわたって監視し、測定した。

【 0 4 2 3 】

小纖維コアを被覆する皮膜の製造に使用されるエマルジョン組成物の様々なパラメータと H R P の放出プロファイルとの関係を、放出活性と放出速度を測定することにより決定した。

【 0 4 2 4 】

40

形態分析の場合と同様に、以下のエマルジョンパラメータを検討した：

- i) 皮膜ポリマー量に対する H R P 負荷（重量 %当たりの重量で表される、w / w ）；
- i i) 有機相中の皮膜ポリマー含量（容量 %当たりの重量で表される、w / v ）；および
- i i i) エマルジョン中の有機相 : 水相の比率 (O : A、容量 %当たりの容量で表される、v / v)。

【 0 4 2 5 】

H R P 活性 :

複合纖維構造体から放出または抽出された H R P の酵素活性を、先に述べた方法によって H R P 検量線を使って測定した [W o o B . H . ら、 P h a r m . R e s . , 2 0 0 1 , 1 8 (1 1) , p p 1 6 0 0 - 1 6 0 5] 。

50

【0426】

簡潔に述べると、H R P 検量線は、 $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ~ $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲の濃度を有するH R P ストック液を使用して得た。基質ストック液を、遅いT M B 試薬 (P i e r c e) を用いて製造した。 1N 硫酸 (H_2SO_4) を、反応をクエンチする溶液として使用した。

【0427】

T M B 試薬 (0.4 ml) を 2 ml のエッペンドルフ管に入れた。酵素反応を、基質を含む管に $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ~ $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ のH R P 濃度範囲の溶液 $5 \mu\text{l}$ を加えることによって開始した。硫酸 (0.4 ml) を 2 分後に管に添加して反応を終了させ、吸光度を 450 nm で測定した。

10

【0428】

15% (w/v) の被覆ポリマー、 5% (w/w) のH R P を含み、 $4:1$ 、 $8:1$ および $16:1$ の有機相：水相の比率を有するエマルジョンを使用して製造された複合纖維構造体を試験した。

【0429】

種々のエマルジョン製剤を使用して製造した複合纖維構造体に被包されたH R P の特異的活性のアッセイを、先に記載した手順を使用して実施した。

【0430】

検討したサンプルのすべてが、最初の特異的酵素活性の少なくとも 95% を維持しており、このことは乳化、コア纖維被覆および皮膜凍結乾燥プロセスは、H R P の酵素活性に対して無視しうる効果しか有しないことを示した。

20

【0431】

インビトロでのタンパク質放出研究：

H R P 含有複合纖維構造体のいろいろなサンプルを、 90 日の期間にわたるH R P 放出速度を測定するために使用した。H R P 放出研究を、密閉した 1 ml のガラス容器中で行い、該ガラス容器中では、H R P 含有複合纖維構造体を、防腐剤 (0.05% w/w) としてアジ化ナトリウムを含む 1 ml の無菌再蒸留水に 37°C で浸漬した。水性媒体全体を定期的に新しい媒体と取り替え、除去した媒体中のH R P 含量を、 595 nm で吸光度を測定することによりミクロBCAアッセイ法で測定した。

【0432】

30

累積的なH R P 放出プロファイルを、試験した各構造体のH R P の初期量と比較して、すなわちインキュベーション過程で放出されるH R P 量と構造体中に残留する残りのH P R を測定した。すべての実験を、3回実施した。

【0433】

H R P 負荷の影響：

図10は、いろいろなH R P 含量 (1% 、 5% および 10% w/w) の関数として、また、いろいろな皮膜ポリマー含量 (13% 、 15% 、および 19% w/v) の関数として、複合纖維構造体を被覆する皮膜を製造するのに用いられるエマルジョンにおける $4:1$ の有機相：水相の一定の比率での、いろいろな複合纖維構造体からのH R P の累積的インビトロ放出の比較プロットを提供する。以下の表6は、図10中に見られるインビトロ放出プロットの記号を表す。

40

表 6

ポリマー含量に対するH R P含量 (w / w)	有機相中のポリマー含量 (w/v)		
	13 %	15 %	19 %
1 %	白色長方形	白色円形	白色三角形
5 %	黒色長方形	黒色円形	黒色三角形
10 %	灰色長方形	灰色円形	灰色三角形

10

【 0 4 3 4 】

図 1 0 で理解することができるよう、複合纖維構造体はすべて、初期のバースト効果、それに続く最初の 3 0 日間にわたって減時的に減少する放出速度によって特徴づけられる H R P 放出プロファイルを示した。大部分のサンプルでは、放出速度は第 3 0 日から第 9 0 日までの間一定であった。

【 0 4 3 5 】

拡散に対する推進力が高いことにより、バースト効果は H R P 負荷の増加とともに増加した。実質的な変化が、1 % と 5 % w / w の H R P 負荷の間で観察され、この期間に、初期バーストは 2 0 % から 7 0 % の平均値まで増加した。一定の放出速度は、H R P 負荷の増加に伴い減少した。皮膜ポリマー含量は、放出プロファイルに有意な影響を示さなかつたが、そのことは、図 6 に示すように、構造形態においてその影響がないことと一致していることを意味する。

20

【 0 4 3 6 】

図 1 1 は、H P R 放出アッセイの比較結果を提供し、様々な H R P 負荷（初期バースト値は含まれていない）の関数として、1 5 % (w / v) の皮膜ポリマーを有するエマルジョンからできている複合纖維構造体からの、実験の最初の 3 0 日間の放出速度を示す。

【 0 4 3 7 】

図 1 1 で理解することができるよう、放出速度はすべてのサンプルについて減少したが、それでも、1 % w / w の H R P (図 1 1 中に白いバーで示す) が負荷された複合纖維構造体は、ずっと穏やかな減少を示した。この現象はまた、1 3 % w / v (データは示されていない) の皮膜ポリマー含量で作られたサンプル中でも観察された。

30

【 0 4 3 8 】

要約すると、初期バーストの効果は、拡散に対する推進力が高いことによる H R P 負荷の増加とともに大いに増加した。H R P も界面活性剤として作用するので、5 % および 1 0 % w / w の H R P 負荷は、皮膜に使用されるエマルジョンを安定化し、皮膜の細孔サイズを縮小させる。放出速度は、H R P 負荷の増加とともに、さらにはおそらくこれらの構造変化によって減少する。

【 0 4 3 9 】

H R P 負荷は、拡散に関する推進力によって、それ自身の放出プロファイル (図 1 0 参照) に、顕著な影響を及ぼした。5 % と 1 0 % w / w の負荷と比較した、1 % w / w の H R P を負荷した皮膜を有する複合纖維構造体からの H R P のバースト放出および全放出における劇的な減少は、水素結合などの H R P - P D L G A 相互作用にも関係がある可能性がある。タンパク質 - ポリマー相互作用はまた、ウシ血清アルブミン (B S A) [V e r r e c c h i a , T . ら、 J . Biomed . Mater . Res . , 1 9 9 3 , 2 7 (8) , pp 1 0 1 9 - 2 8] およびリゾチ - ム [J i a n g , G . ら、 J . C o n t r o l . R e l e a s e , 2 0 0 2 , 7 9 (1 - 3) , pp 1 3 7 - 1 4 5 および D i w a n , M . and Park , T . G . , J . C o n t r o l . R e l e a s e . , 2 0 0 1 , 7 3 (2 - 3) , pp 2 3 3 - 2 4 4] などの他のタンパク質を含むエマルジョン系に関して以前に報告された。これらの刊行物は、P L G A の存在下、リゾチームをイ

40

50

ンキュベートすることにより、周囲媒体中の負荷と比較してタンパク質吸着をもたらすことを示している。また、吸着は P D L G A 微粒子表面積の機能であり、いくらかの B S A 分子はインキュベーション条件に関係なく、不可逆的に結合することもまた示された。

【 0 4 4 0 】

有機相：水相の比率の影響：

図 1 2 a ~ c は、エマルジョンの有機相：水相の比率の関数として（黒色三角形の 4 : 1、白色長方形の 8 : 1 および灰色円形の 16 : 1）、およびエマルジョン中の皮膜ポリマー含量の関数として（13% w / v - 図 1 2 a、15% w / v - 図 1 2 b および 19% w / v - 図 1 2 c）、皮膜を製造するのに用いられるエマルジョンの一定の 5% w / w の H R P 負荷における、H R P 複合纖維構造体の H R P の累積的インピトロ放出プロファイルの比較プロットを表す。
10

【 0 4 4 1 】

図 1 2 a ~ c で理解することができるよう、すべての放出プロファイルは、経時的な放出速度の低下を伴う初期バースト効果の特徴のあるパターンを示した。すべてのサンプルは、90日の実験の間に活性酵素の少なくとも 90% を放出した。皮膜を製造するのに用いられるエマルジョンの有機相：水相の比率が増加することによって、初期バースト放出における有意な減少のみならず、全皮膜ポリマー含量に対してより緩やかな放出曲線がもたらされた。

【 0 4 4 2 】

累積的な放出プロファイルにおけるこうした傾向は、主に皮膜微細構造の変化に起因している。このように、エマルジョンの O : A の相比率の操作は、いろいろなタンパク質放出プロファイルを達成するための強力な手段として機能し、その一方で、恒常的な H R P 負荷（図 1 2 参照）を維持した。4 : 1 の O : A の相比率の製剤に関する稠密で部分的に相互連結した細孔集団から、16 : 1 の O : A の相比率の閉じた細孔パターンを有する稠密さの劣る集団への特徴的な構造における変化によって、多孔性皮膜からの H R P 拡散の急激な減少がもたらされ、バースト効果が 70 ~ 80% からわずか約 10 ~ 20% へと劇的に減少した。
20

【 0 4 4 3 】

要約すると、有機相：水相の比率が増加するにつれて、多孔性皮膜の微細構造は、稠密で部分的に相互連結した細孔から、厚い皮膜ポリマー壁によって分離された細孔を有する比較的に稠密度の低い多孔質構造へと変化した。これらの構造変化は、H R P 拡散の急激な減少をもたらし、初期バースト効果は小さくなり、放出プロファイルは穏やかになった。
30

【 0 4 4 4 】

ポリマー含量の影響：

図 1 0 および 1 2 は、本明細書中で先に議論した結果を提供し、それはまた、H R P 放出プロファイルに対する、エマルジョンの皮膜ポリマー含量の影響を示す。

【 0 4 4 5 】

図 1 0 で理解することができるよう、複合纖維構造体（該構造体中では、皮膜は、3つの異なる皮膜ポリマー含量値および 4 : 1 の有機相：水相の比率を有するエマルジョンから製造された）からの H R P 放出プロファイルは、研究されたすべての製剤で類似した放出プロファイルを示した。
40

【 0 4 4 6 】

O : A 比率および皮膜ポリマー含量の両方に対する二次元変化は、O : A 比率の変化に対して高い感度を示したが、皮膜ポリマー含量の変化の影響は、8 : 1 および 16 : 1 の O : A の相比率において、より顕著であった。図 1 2 a ~ c で理解することができるよう、8 : 1 および 16 : 1 の O : A の相比率を有するエマルジョンから製造された構造体の H R P 放出アッセイによって、エマルジョンの有機相における皮膜ポリマー含量が増加するにつれて、バースト効果の減少が示された。8 : 1 の O : A 比率を有するエマルジョンから製造された構造体から観察されたバースト効果（図 1 2 a ~ c の白色長方形）は、
50

66%から26%に減少し、16:1のO:A比率のサンプル(図12a~cの灰色の円形)のバースト効果は、20%から10%に減少し、全体的なプロファイルはより穏やかであった。これらの結果は、観察された形態的な変化(図6および8参照)と一致する。従って、4:1のO:Aの相比率を有するエマルジョンから製造された皮膜の細孔サイズは、ポリマー含量の増加に伴って有意な変化を示さなかった(図6参照)のに対して、8:1および16:1のO:A比率を有するエマルジョンから製造されたサンプルの細孔サイズは、エマルジョンの皮膜ポリマー含量の増加に伴って減少した(図8および表3参照)。細孔サイズおよび細孔密度のこの減少は、H R P拡散の低下をもたらし、従って、バースト放出の減少として表された。

【0447】

10

複合纖維構造体からの残留タンパク質の回収:

上述のインビトロの放出実験で使われた、消尽された複合纖維構造体サンプルからの残留タンパク質の回収を、先に報告された方法[Jeffery Hら、Pharm. Res., 1993, 10(3), pp 362-368]に従って実施した。

【0448】

簡潔に述べると、複合纖維構造体を、1m1ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)/NaOH 5%/0.1M溶液中で、37°で、48時間抽出した。抽出後、H R P濃度を、上記したミクロBCAアッセイ法を使用して評価した。これらのアッセイに基づいて、各々の構造体中のH R Pの正確な負荷量を測定し、上記アッセイで引用される百分率を算出するためには使用した。

20

【0449】

要約すると、皮膜ポリマー含量は、エマルジョンの粘度を決定するが、生成する皮膜の微細構造とH R P放出プロファイルに、有機相:水相の比較的高い比率においてのみ影響を及ぼす。そのような製剤において、エマルジョン中の皮膜ポリマー含量の増加は、エマルジョン安定性の向上によって生成する皮膜細孔サイズを縮小させ、初期バーストが少なくなり、放出プロファイルが穏やかになる。H R P負荷した纖維の放出プロファイルは、経時的な放出速度の低下を伴う初期バースト効果を、拡散制御系の典型的なものとして一般的に示した。

【0450】

30

これらのアッセイは、本発明の複合纖維構造体の皮膜を製造するのに用いられるエマルジョンのパラメータの適切な選択が、所望のタンパク質放出挙動(これは、他の機械的特性と同様に、皮膜の微細構造から生じるものである)を有する構造を与えることができるることを証明している。

【0451】

薬物溶出複合構造体

ナイロンコア纖維の製造:

パクリタキセル溶出小纖維構造体の製造のためのコア纖維として使用されるナイロン縫合纖維を、元の纖維の皮膜を処分して、コア纖維と皮膜との間の接着を強化するために表面処理した。ナイロン纖維を、特別なホルダー上でわずかに伸展させて、15秒間75/25v/vのギ酸/エタノール溶液中に浸漬した。纖維を、その後洗浄し、65°で80分間にわたって真空オーブンで乾燥させた。

40

【0452】

複合パクリタキセル溶出多孔性皮膜用エマルジョンの製造:

パクリタキセル溶出纖維構造体の製造のために、水不溶性(疎水性)薬物であるパクリタキセルを、エマルジョンの有機相に配合し、界面活性剤がエマルジョンの安定化のために使用した。

【0453】

75/25のポリ(DL-乳酸-コ-グリコール酸)(75/25 PDLGA)(0.5グラム、0.6グラムまたは0.75グラム)をクロロホルム(4ml)に溶解し、有機相(それぞれ13%、15%および19%w/vのポリマー含量に相当)を形成して

50

有機溶液を形成し、パクリタキセルをその溶液に添加した。再蒸留水を試験管中の有機相に加え、エマルジョンの均質化を、ほとんどのサンプルについて、3分間、16500 rpm（中速）で運転する手動のホモジナイザー（OMNI TH、7mmのローター）を使用して行った。多孔性皮膜構造体に対する処理条件の影響を評価するために、いくつかのサンプルを、5500 rpm（低速）または25000 rpm（高速）の均質化速度および1分間および4分間の均質化時間を使用して製造した。

【0454】

標準対照サンプルを、有機溶液中17.5% w/v のポリマー、1.43% w/w のパクリタキセル（ポリマー負荷に対して）、および2:1 v/v の有機相：水相の相比率（O:A）を使用して製造した。このサンプルに使われるエマルジョンを、本明細書では標準対照エマルジョンとも呼び、このエマルジョンを使用して製造される繊維構造体を、本明細書では標準対照繊維と称する。他のサンプルを、例えば、15% および 22.5% w/v のポリマー、0.71%、2.86% および 7.14% w/w のパクリタキセルを含み、4:1 と 1.3:1 の O:A の相比率を有するエマルジョンを用いて製造した。

10

【0455】

エマルジョンを製造するために使用した試験製剤をすべて、以下の表8に示す。

【0456】

いくつかのサンプルを、界面活性剤をさらに含むエマルジョンから製造した。Pluronics（登録商標）（ポリマー量に対して1% w/w）をポリマー溶液に添加し、PVA（水の量に対して1% w/v）を水に添加した。

20

【0457】

生分解性の多孔性パクリタキセル溶出皮膜を有する被覆ナイロンコア繊維

処理したナイロンコア繊維を、ホルダーに配置して新しいエマルジョンで浸漬被覆し、次いで液体窒素浴ですぐに凍結した。その後、サンプルを保持しているホルダーを、-105に設定され、有機溶媒で動作可能な予め冷却した凍結乾燥機（窒素トラップを備えたVirtis 101）に入れた。サンプルを、エマルジョン系コア/皮膜繊維構造体の微細構造を保つために、凍結乾燥した。

【0458】

凍結乾燥を、以下の2段階で実施した：

i. 凍結乾燥室の圧力を、100 mTorr に減圧し、一方、コンデンサの温度は -105 のままとした。

30

ii. コンデンサの電源を切り、プレート温度をゆっくり室温にまで上昇させ、一方、圧力を 100 mTorr と 700 mTorrとの間で監視した。この工程の間、液体窒素トラップは、過剰の水と溶媒蒸気を凝縮した。

【0459】

サンプルは、使用するまでデシケータ中に保存した。

【0460】

複合繊維構造体の引張特性および機械的特性：

複合構造体の引張機械的特性を、5500 Instron 機械を使用して引張強度の標準的な方法 ASTM D 3379 に従い、毎分 50 mm の速度で、一方向性張力の下、室温で測定した。簡潔に述べると、引張強度を応力 - 歪み曲線における最大強さと定義し、最大歪みを破断歪みと定義し、ヤング率を弾性（線形）領域の応力 - 歪み曲線の傾斜と定義した。6つのサンプルを、各々のポイントで試験し、平均値と標準偏差を、SPSS 10 ソフトウェアを使用して算出した。分散分析（Tukey-Kramer）を、群比較のために使用した。

40

【0461】

繊維の正規メーカーの外殻を処理するために、またコア繊維と皮膜との間の接着を強化するために、ナイロン縫合繊維を上記したように表面処理した。2つの方法を、コア/皮膜繊維の機械的特性を評価するために使用した：1つの方法は、皮膜の厚さを含む繊維の総直径を考慮するものであり、1つの方法は、有効径（これは、実際には、皮膜の厚みを

50

可算しない処理されたコア纖維である)を考慮するものであり、皮膜が複合構造体の肉眼で見える機械的特性にわずかしか貢献しないと仮定した。

【0462】

図13は、比較プロットを提供し、処理したナイロン纖維および上記した標準対照エマルジョンで被覆した纖維の引張応力-歪み曲線を示し、図中、曲線「1」は、表面処理ナイロンコア纖維に相当し、曲線「2」は、総直径を考慮して、標準対照纖維の構造体に相当し、曲線「3」は、有効径を考慮して、標準対照纖維の構造体に相当する。図13で理解することができるよう、強度とヤング率の若干の減少が、おそらくナイロンコアの処理の際に、処理されたコア纖維、ならびに凍結プロセスおよび凍結乾燥プロセスで観察された。

10

【0463】

以下の表7は、5種類の纖維に関して測定された肉眼で見える纖維の機械的特性を示す。すなわち：

未被覆の処理ナイロンコア纖維；

上記した標準対照エマルジョンで被覆したナイロンコア纖維であり、総纖維径を考慮して、「複合タイプA*」と称する；

上記した標準対照エマルジョンで被覆したナイロンコア纖維であり、有効纖維径を考慮して、「複合タイプA**」と称する；

より粘性の高いエマルジョン(標準エマルジョンの17.5%w/vに対して22.5%w/vのポリマー)で被覆したナイロンコア纖維であり、有効纖維径を考慮して、「複合タイプB**」と称する；および

より粘性の低いエマルジョン(17.5%w/vのポリマー含量を生じる4mlの溶媒容量の代わりに、14%w/vのポリマー含量を生じる5mlのより多い溶媒容量)で被覆したナイロンコア纖維であり、有効纖維径を考慮して、「複合タイプC**」と称する。

20

【0464】

表7で理解することができるように、測定された肉眼で見える機械的特性(複合構造体の有効径を考慮しながら、標準エマルジョンで被覆されたナイロンコア纖維について算出された)は、皮膜の実際の効果が、引張強度の18%の減少であり、ヤング率の20%の減少であることを示す。これらの結果は、エマルジョンへの曝露、液体窒素への浸漬によるクエンチングおよび凍結乾燥を含む纖維被覆のプロセスが、複合構造体の引張強度および弾性率に、非被覆纖維に比べてわずかな減少をもたらすが、纖維は強く柔軟なままであることを証明している。

30

【0465】

表7で理解することができるように、その他の2つの複合構造体は、標準エマルジョンで被覆した纖維について得られた特性に類似した機械的特性を示したが、このことは、エマルジョンの粘度が、纖維の機械的特性に本質的な影響を及ぼさないことを示している。

表 7

40

纖維の種類	強度 (MPa)	弾性率 (MPa)	歪み (%)
処理したナイロンコア纖維	396±50	880±15	48.0±5.5
複合タイプ A*	267±32	590±7	47.4±4.8
複合タイプ A**	325±40	700±12	47.9±5.0
複合タイプ B**	331±35	713±17	37.8±5.3
複合タイプ C**	337±41	695±21	39.0±4.9

50

【0466】

形態的特徴：

複合構造体（低温破壊された表面）の形態を、5 kVの加速電圧で Jeol JSM-6300 走査型電子顕微鏡（SEM）を使用して評価した。簡潔に述べると、サンプルを、観察する前に Auスパッタリングした。観察された形態の平均細孔径と空隙率を、Sigma Scan Proソフトウェアを使用して分析し、SPSS10ソフトウェアを使用して統計データを得た。統計的有意性を、分散分析法（Tukey-Kramer）を使用して決定した。

【0467】

各々のSEM破断面像のサンプルの空隙率を評価するために、細孔によって占められる面積を Sigma Scan Proソフトウェアを用いて算出し、細孔が占める面積を総面積によって割ることにより、空隙率を決定した。

【0468】

微細構造に対するエマルジョン組成物および処理パラメータの影響を、以下のパラメータを調べることによって研究した：

- i . エマルジョン製剤（ポリマー含量、% w / v、溶媒容量に対して測定した）；
- i i . パクリタキセル含量（% w / v、ポリマー重量に対して測定した）；
- i i i . 有機相：水性の比率（v / v）；
- i v . PDLGAコポリマー比率；
- v . 表面活性剤の添加；および
- v i . 均質化の時間および速度。

微細構造の特性解析は、以下のパラメータに基づいた：

- i . 平均細孔径および分布；
- i i . 空隙率および細孔構造；および
- i i i . コーティングの厚さおよび接着性。

これらの研究の結果を、以下の表8に示す。

【0469】

図14aは、典型的なパクリタキセル溶出複合纖維の概略図を提供し、ナイロンコア、およびパクリタキセルを被包している生分解性の多孔性皮膜を示す。

【0470】

図14b ~ dは、上記した標準対照エマルジョンを使用して製造した纖維複合構造体のSEM破断面像を提供し、その全体的な形態を示す。処理されたコア纖維の直径は、170 ~ 190 μmの範囲にあり、ほとんどのエマルジョン製剤について30 ~ 60 μmの皮膜の厚みが得られた。PDLGAやパクリタキセルなどの疎水性成分の比較的に高い含量によって、エマルジョンの粘度が高いために、皮膜の厚さが増大した。図14から理解できるように、コアと皮膜との間には間隙がなく、このことは、纖維と多孔性皮膜との間の界面の品質が高く、表面処理が両者間の良好な接着を可能にしたことを見せる。研究したサンプルの全てにおける皮膜の多孔性構造は、直径が通常5 ~ 10 μmで、80 %を超える空隙率を有する球状の細孔を含む（以下の表8参照）。皮膜の微細構造は、各々のサンプルにおいて均一であったが、これは多分エマルジョンの急速なクエンチングによるものであり、そのことによって、その微細構造の維持が可能になった。図14bでさらに理解することができるよう、細孔は、より小さな内部の細孔によって部分的に相互連結されていた。

10

20

30

40

表 8

処理パラメータ	量	平均細孔サイズ [μm]	空隙率 (% ± 10 %)	被膜の厚さ [μm]
ポリマー含量 [% w/v]	15	5.8±2.3	85	27.7±3.6
	17.5	6.5±2.3	85.2	104±31.4
	22.5	5.4±2.1	82	64.2±32.4
パクリタキセル 含量 [% w/w]	0	6.9±1.9	N/A	42.2±3
	0.71	5.4±2.6	89	74.2±9.9
	1.43	6.5±2.3	85.2	104±31.4
	2.86	21.2±6	85	81±37.7

10

	7.14	79.1±17	N/A	192.8±90.7
有機相：水相の比 率 [v/v]	4:1	6.1±3.1	87.6	52.3±12.5
	2:1	6.5±2.3	85.2	104±31.4
	1.3:1	7.8±3.8	94.2	64.6±24.1
界面活性剤含量 [1% w/v]	なし	6.5±2.3	85.2	104±31.4
	Pluronic®	8.2±3.0	88	204.1±129.3
	PVA	6.2±2.8	87.5	77.5±24.7
均質化時間 [秒]	60	7±3.7	86.8	23.8±1.3
	180	6.5±2.3	85.2	104±31.4
	240	5.9±2.6	81.6	90.2±44.7
均質化速度 [r p m]	5,500	7.7±3.5	92.7	114.6±33.2
	16,500	6.5±2.3	85.2	104±31.4
	25,000	5.8±1.9	86	65.7±20.7

20

30

40

表 8 (続き)

【0471】

エマルジョン製剤の影響

S E M 測定は、高い薬物含量が、おそらくはエマルジョンの不安定性のために、大きな細孔サイズをもたらすことを示した。図 15 a ~ d は、いろいろなパクリタキセル溶出複

50

合纖維構造体（ナイロンコアを有し、いろいろなエマルジョンを使用して製造された）のSEM破面写真を提供し、これらの写真によって、得られる皮膜の微細構造に対するエマルジョン製剤の影響が証明される。図15aは、17.5%w/vのポリマー、1.43%w/wのパクリタキセルを含み、2:1(O:A)の相比率を有する標準対照エマルジョンを使用して製造した複合纖維構造体を示す。図15bは、標準対照纖維と比較して、15%w/vのポリマーを含むエマルジョンを使用して製造した複合纖維構造体を示す。図15cは、標準対照エマルジョンと比較して、2.9%w/wのパクリタキセルを含むエマルジョンを使用して製造した複合纖維構造体を示す。図15dは、標準対照エマルジョンと比較して、4:1のO:A比率を有するエマルジョンを使用して製造した複合纖維構造体を示す。

10

【0472】

図15a～dで理解することができるよう、細孔サイズは、エマルジョンのポリマー含量からはほとんど影響を受けなかつたが（上記表8も参照）、稠密度の低い「ポリマーリー」が、隣接した細孔の間に生じるように思われた。比較的低いポリマー含量によって、マトリックスとパクリタキセルとの間の結合領域が減少することが示唆される。この特徴は、薬物の放出に影響を及ぼすことができ、以下に議論するように、より効果的な薬物放出を可能にするより高い拡散係数をもたらす。

【0473】

界面活性剤の影響：

P l u r o n i c（登録商標）タイプの界面活性剤は、酸化エチレンと酸化プロピレンとに基づくブロック共重合体である。それらは、消泡剤、潤滑剤、分散剤、増粘剤および乳化剤として機能することができる。

20

【0474】

図16a～cは、これらは典型的なパクリタキセル溶出複合纖維構造体の皮膜の微細構造を示す一連のSEM破面写真を提供し、各々はナイロンコアと、界面活性剤を含まないエマルジョンで製造した皮膜（図16a）、1%w/wのP l u r o n i c（登録商標）を含むエマルジョンで製造した皮膜（図16b）、および1%w/vのP V Aを含むエマルジョンで製造した皮膜（図16c）を有する。

【0475】

上記表8に示すように、P l u r o n i c（登録商標）のエマルジョン中への配合は、細孔サイズおよび空隙率の増加をもたらした。

30

【0476】

図16a～cで理解することができるよう、比較的大きな空隙が、図16aで観察される正規の均質な構造体の代わりに、図16bで観察されるP l u r o n i c（登録商標）界面活性剤が存在することの結果として、正規の多孔性構造体の領域間に出現した。正規の多孔性領域間のこれらの大きな空隙は、薬物拡散のための局所的連続経路を導入し、それゆえに、薬物放出速度と量の増加をもたらす可能性がある。他方、図16cに見られるように、P V A界面活性剤の存在は、皮膜の形態にほとんど影響を及ぼさなかった。

【0477】

インビトロでのパクリタキセル放出研究：

40

複合纖維構造体のサンプルからのパクリタキセルの累積的な放出を、4カ月の期間にわたって監視し、続けた。複合構造体のサンプルを、112日の間37のP B Sに浸漬した。媒体を定期的に完全に取り除き、薬物放出に関してアッセイし、新しい媒体を導入した。各媒体サンプルのパクリタキセル含量を、A g i l e n t 1100高速液体クロマトグラフィ（H P L C）を使用して測定した。パクリタキセル溶出複合構造体は、試験期間全体を通して、肉眼で見える分解やコア分解産物の媒体への放出をすることなく、それらの機械的完全性を維持した。

【0478】

試験期間中に、研究された大部分の構造体に関して得られたパクリタキセル放出プロファイルは、経時的な放出速度の低下を伴う低い初期バースト効果を示した。

50

【0479】

図17は、上記した標準対照エマルジョンを使用して製造した典型的な複合纖維構造体からのパクリタキセル放出の累積的なプロットを提供し、このプロットは、4カ月の期間にわたって測定された、放出されたパクリタキセルの量をmgで、負荷された量から放出されたパクリタキセルの百分率として示す。

【0480】

図17で理解することができるよう、パクリタキセルの放出速度は時間とともに指数的に減少し、3%未満のわずかなバースト効果が、放出の最初の数日間に観察された。そのような放出プロファイルは、拡散制御系に典型的である。多孔性皮膜からのパクリタキセル放出は比較的遅いが、これは主に、パクリタキセルが本来は疎水性であって、従って遅溶解性／生分解性ポリマー内に残留するという事実のためである。放出速度の指數関数的な低下は、薬物が皮膜を通過しなければならない距離が累進的に長くなることに起因する可能性がある。10

【0481】

これらの結果は、複合纖維構造体からのパクリタキセルの薬物放出プロファイルが、主に拡散によって制御され、皮膜の生分解性ポリマーの分解速度が、薬物放出プロファイルに対してわずかな影響しか有しないことを確証するものである。放出された負荷薬物の部分的な量は、植込み型医療装置（例えばスティント）などの多くの適用で必要になる薬物の治療有効量に相当する所望量の範囲内にある。20

【0482】

皮膜処理条件の影響：

被覆プロセスの速度パラメータは、その凍結および引き続く凍結乾燥前に、薬物を含むエマルジョンの均質化の速度と継続時間とを含む。本明細書中で先に示したように、エマルジョンは、16500 rpmの中速で、3分間（本明細書では適度な速度と称する）運転する手動のホモジナイザーにより典型的に均質化した。皮膜からの薬物放出速度に対する処理条件の影響を、均質化の低速（5500 rpm）および高速（25000 rpm）について、および1分間と4分間の均質化継続時間について検討した。20

【0483】

図18は、パクリタキセル溶出複合構造体の多孔性皮膜からの薬物放出を示す比較プロットを提供し、該プロットでは多孔性皮膜の製造に使用されるいろいろなエマルジョンが、低速（青色の菱形で示す）、中速（マゼンタ色の正方形で示す）および高速（緑色の三角形で示す）で均質化されており、放出速度に対するエマルジョンの均質化速度の影響を示している。図18に見られるように、均質化速度は、放出プロファイルに若干の影響を及ぼしたが、その一方で、増加した均質化速度は、薬物放出と量の増加をもたらした。表8に示す結果と一緒に考慮すると、均質化速度の増加は細孔サイズのわずかな縮小をもたらすが、より小さな細孔が存在することによって、薬物放出速度と量の若干の増加が可能になることが示唆される。30

【0484】

均質化の継続時間は、180秒を超える均質化時間を使用して製造したサンプルのパクリタキセル放出プロファイルに対して、有意な影響を有しなかった。これは、上記の表8に提供した細孔サイズおよび形状における類似性と一致する。しかしながら、比較的短い均質化時間、例えば60秒間は、皮膜微細構造における局所的連続経路をもたらし、おそらくはエマルジョンの不安定性のためによるものであるが、薬物拡散および従ってより高い放出速度を可能にした。40

【0485】

エマルジョン製剤におけるポリマー含量の影響：

一般に、パクリタキセル溶出纖維複合構造体の製造に使用されるエマルジョンの安定性は、多孔質構造を決定するが、それは、水性領域の合体を引き起こす高い界面張力のために、より疎水性の有機相が、より大きな細孔を有する多孔性構造を示すと予想されるからである。そのような細孔サイズの拡大により、表面積が減少し、拡散速度が低下すると予50

想される。従って、より疎水性の有機相は、低い薬物放出速度と量を可能にすると予想される。

【0486】

図19は、パクリタキセル溶出纖維複合構造体からの薬物放出プロファイルの比較プロットを提供し、複合構造体からの薬物放出に対する、エマルジョン製剤中のポリマー含量の影響を示し、該プロットでは、15%w/vのポリマー含量を有するエマルジョンからの薬物放出プロファイルを青色の正方形で示し、17.5%w/vをマゼンタ色の円形で示し、22.5%w/vを緑色の三角形で示す。

【0487】

図19で理解することができるよう、薬物放出の放出速度と量は、ポリマー含量の減少と共に増加した。15%w/vのポリマーを含む製剤から放出される量は、17.5%w/vおよび22.5%w/vの製剤に関して得られた量よりも有意に多かった。細孔サイズは、エマルジョンのポリマー含量にほとんど影響を受けなかったので、先の図15aおよび15bならびに表8において分かるように、稠密度の低い「ポリマー壁」が、比較的低いポリマー含量を有するエマルジョンから製造した皮膜中の隣接した細孔の間に生成することが示唆され、従って、より高い拡散速度が、そのような複合構造体で観察される。

【0488】

有機相のポリマー含有量の影響は、大部分はエマルジョン粘度に影響を及ぼすことが判明し、パクリタキセルの放出に対してはわずかな間接的な影響を及ぼすのみであった。

【0489】

エマルジョン製剤中の薬物含量の影響：

パクリタキセルは疎水性の薬物であるので、エマルジョンの有機相中のパクリタキセル含量が高いと、界面張力が高くなる（すなわち、有機相と水相との間の表面張力差が大きくなる）ことが予想され、それにより、細孔サイズが大きく安定性の低いエマルジョンがもたらされる。この予測は、上記の表8に示した知見で確証される。より大きな細孔は、所定の空隙率および相互連結性のために放出速度を低下させると予想される。

【0490】

図20は、パクリタキセル溶出纖維複合構造体からの薬物放出プロファイルを示す比較プロットを提供し、該プロットは、複合纖維からの薬物放出に対するエマルジョン製剤中の薬物含量の影響を示し、そこでは該プロットにおいては、0.7%w/wの薬物含量を有するエマルジョンからの薬物放出プロファイルを、赤色の菱形で示し、1.4%w/wを、マゼンタ色の円形で示し、2.9%w/wは、青色の三角形で示し、7.1%w/wを、シアン色の正方形で示す。

【0491】

図20で理解することができるよう、薬物含量は、放出プロファイルに有意な影響を及ぼす。放出された薬物の放出速度と量の両方が、パクリタキセル含量の増加と共に、主に皮膜マトリックスと周囲媒体との間の薬物濃度勾配が高いために増加した。さらにまた、比較的大きなバースト効果が、高薬物含量サンプルに関して観察された。7.14%w/wのパクリタキセルを含むエマルジョンで被覆した纖維は、最初の24時間に、2.9%w/wのパクリタキセルを含むエマルジョンを使用して製造したサンプルからの3%に対して、7%を放出した。

【0492】

拡散に関する推進力が、形態的な変化よりも大きな影響を有すると結論づけられた。その理由は、この系の放出速度は、逆の薬物放出挙動に有利となる形態的変化にもかかわらず、薬物含量とともに増加したからである。

【0493】

エマルジョン製剤における有機相：水相比率の影響：

上記の表8に見られるように、細孔サイズおよび空隙率と同様に、放出プロファイルは、有機相：水相比率（O：A比率）の範囲の変化に対してほとんど感度を示さなかった。

10

20

30

40

50

O : A 比率が 2 : 1 および 4 : 1 の比較的狭い O : A 範囲を、エマルジョン安定性の考察のために実施したことに留意しなければならない。

【 0 4 9 4 】

図 2 1 は、パクリタキセル溶出纖維複合構造体の薬物放出プロファイルを示す比較プロットを提供し、該プロットは、複合纖維からの薬物放出に対するエマルジョン製剤中の有機相 : 水相比率 (O : A 比率) の影響を示し、該プロットでは、O : A が 4 : 1 v / v の O : A 比率を有するエマルジョンからの薬物放出プロファイルを、マゼンタ色の正方形で示し、2 : 1 v / v の O : A 比率を、緑色の菱形で示す。

【 0 4 9 5 】

図 2 1 に見られるように、4 : 1 v / v の O : A 比率を有するエマルジョンから製造した構造体からの薬物放出は、2 : 1 v / v の O : A 比率を有するエマルジョンから製造した構造体からの放出割合よりも有意に低かった。4 : 1 より高い O : A 比率を有するエマルジョン由来のサンプルの空隙率は、パクリタキセルなどの水不溶性薬剤の効果的な放出を可能にするために十分なほど高くない可能性がある。他方、2 : 1 未満の O : A 比率を有するエマルジョンに由来するサンプルは、製造工程を維持するのに十分なほど安定ではない。例えば、1 . 3 : 1 の O : A 比率を有するエマルジョンを使用して製造した複合構造体は、十分に安定でなくて、上記の表 8 に示したように、94 . 2 % の空隙率を有する比較的大きな細孔分布を示した。

【 0 4 9 6 】

界面活性剤の影響 :

複合纖維を製造するために用いられるエマルジョン製剤への界面活性剤の配合の効果を、2 つの界面活性剤、P V A および P l u r o n i c (登録商標) に関して調べた。両方の界面活性剤を、1 % w / w の濃度で配合した。

【 0 4 9 7 】

図 2 2 は、パクリタキセル溶出複合構造体の薬物放出プロファイルを示す比較プロットを提供し、該プロットは、複合構造体からの薬物放出に対するエマルジョン製剤中の界面活性剤の配合の影響を示し、該プロットでは、界面活性剤を有しないエマルジョンから製造した構造体からの薬物放出プロファイルを、マゼンタ色の正方形で示し、1 % の P l u r o n i c (登録商標) を有するエマルジョンを、青色の三角形で示し、1 % の P V A を有するエマルジョンを、黒色の菱形で示す。P l u r o n i c (登録商標) はまた、10 % w / w の濃度でも配合されたが、放出速度 (データは示されていない) はそれ以上増加しなかった。

【 0 4 9 8 】

図 2 2 に見られるように、エマルジョンへの P l u r o n i c (登録商標) の配合は、薬物放出速度と量の増加をもたらしたが、P V A の配合は、界面活性剤を加えないエマルジョンから製造した構造体と比較して、両方のパラメータの減少をもたらした。本明細書中で先に示し、議論したように、エマルジョンへの P l u r o n i c (登録商標) 界面活性剤の配合は、皮膜の微細構造を変化させ (図 1 6 b 参照) 、正規の均質な構造全体ではなく、正規の多孔質構造の領域間に比較的大きな空隙の導入を引き起こす。正規の多孔性構造体の領域間のこれらの大きな空隙は、表 8 に示したように、増加した細孔サイズと空隙率として表され、薬物拡散のための局所的連続経路を導入し、これらの経路は、P l u r o n i c (登録商標) の場合、放出速度および量において若干の増加を可能としたことが示唆される。他方、P V A 界面活性剤は、図 1 6 c に見られるように、ほとんど皮膜の形態に影響を及ぼさなかったけれども、依然として放出速度の低下をもたらした。

【 0 4 9 9 】

結論として、多孔性皮膜の細孔の内部の表面積が、本明細書に記載する複合構造体からの、パクリタキセルなどの疎水性の小分子生物活性薬剤の放出速度に影響を及ぼすことがわかる。より大きな皮膜の内部の表面積は、より小さく相互連結度の高い細孔を得るようエマルジョン製剤と製造プロセスを調節することによって、達成することができる。

【 0 5 0 0 】

10

20

30

40

50

複合繊維からの生物活性薬剤の放出を予測するモデル

本明細書に示す複合構造体からの生物活性薬剤の放出速度を予測する能力は、本発明による複合構造体を製造する設計段階において、重要性が高い。このために、本発明者らは、本明細書に示す複合構造体からの生物活性薬剤の放出速度を支配するいろいろな主要パラメータの物性値を用いる数学的・物理的モデルを開発した。これらのパラメータとしては、皮膜中の生物活性薬剤の相対的な濃度、皮膜の空隙率に密接に関連がある屈曲度係数、コアおよび皮膜の物理的寸法、および皮膜・ポリマー組成が挙げられる。

【0501】

数学的なモデルは、本明細書中で先に詳細に示したものであり、このモデルを確認するのに用いられる実験データは、本明細書中で先に示したH R P 溶出複合構造体に関する実施例から採用したものである。W u l a [P a r t I I : Biodegradation . J o u r n a l o f Biomaterials S c i e n c e - P o l y m e r e d i t i o n 2 0 0 1 ; 1 2 (1) : 2 1 - 3 4] の研究から得たデータを、100 kDaの初期分子量を有する75 / 25のP D L G Aの分解プロファイルに関して良好な評価を得るために、補間用に使用した。

【0502】

エマルジョン特性の関数としての放出速度の予測：

図23a～eは、5組の比較プロットおよびそれらの平均誤差を提供し、実験的な放出プロファイル（赤色曲線）と比較した、以下の複合繊維構造体の各々の予測H R P 放出プロファイル（青色曲線）を示す：生分解性コア（計算に含まない）と、8：1のO：A比率および15% w / vのポリマー含量（図23a）、8：1のO：A比率および19% w / vのポリマー含量（図23b）、16：1のO：A比率および13% w / vのポリマー含量（図23c）、16：1のO：A比率および15% w / vのポリマー含量（図23d）、および16：1のO：A比率および19% w / vのポリマー含量（図23e）を含むエマルジョンから製造した皮膜とを有する構造体。

【0503】

図23b～eに見られるように、予測されたデータと実験的に測定されたデータと間の非常に良好な適合が、研究したすべての構造体に関して広く得られた（図23a参照）。従って、これらの結果は、フィックの法則に基づくモデルの予測適合性に関して、最初のモデル仮定を支持する。

【0504】

以下の表9は、半実験的なポリマー濃度 C_p と各々のサンプル繊維の屈曲度係数 τ 値とともに、図23に示した研究において使用した5つの構造体のエマルジョンパラメータを提供する。

表 9

繊維の種類	エマルジョンの有機相：水相の比率 (O:A)	有機相中のポリマー含量 (% w/v)	C_p	τ
A	8:1	15 %	0.29	3.3
B	8:1	19 %	0.58	7.0
C	16:1	13 %	0.54	8.0
D	16:1	15 %	0.8	11.0
E	16:1	19 %	1.4	21.0

10

20

30

40

50

【0505】

本明細書中で先に議論したように、2種類の基本的エマルジョンタイプを、2つの異なる水相容量と一定の有機相容量、すなわち、8:1および16:1のO:A比率を用いて製造した。高い方のO:A比率16:1で製造した構造体は、屈曲の大きい拡散経路を示し、上記の表9に見られるように、屈曲度係数の値が高くなる。さらに、8:1と16:1の両方のO:A比率の範囲内の屈曲度係数は、ポリマー含量の増加とともに増加する。従って、エマルジョンのO:A比率を増加させる、すなわち水相容量を減少させるか、またはポリマー含量を増加させるかのいずれかによって、拡散に利用できる自由空間が減少して屈曲度係数が高くなる結果となり、そのことは、次いで、構造体皮膜からの生物活性薬剤の放出速度の低下に結びつく。これらの結果は、エマルジョン製剤パラメータが生理活性薬物放出プロファイルに影響を及ぼすという第2モデルの仮定と一致する。10

【0506】

ポリマー含量が高ければ、粘性が高く稠密な有機相がもたらされるので、得られる固体の多孔性構造体は、吸収する水が少ない傾向があり、加水分解が遅くなり、それにより分解が遅くなり、より短くてより穏やかなバースト効果に至ると推測された。この推測に従って、 C_p を、多孔質構造体の分解速度を変えるためにモデルに導入した。これは、ポリマー含量が増加するにつれて、皮膜のマトリックスの分解が減少して、初期のバースト放出が小さくなることを証明する実験結果によっても支持された。

【0507】

異なる複合構造体の C_p および γ 値の比較は、それらの微細構造を調べることによって評価されるこれらのパラメータに対する処理条件の影響を説明することになる。例えば、上記の表9に見られるように、16:1のO:A比率および15%w/vのポリマー含量を有するエマルジョンを使用して製造したサンプルの C_p 値は、8:1のO:A比率を有するエマルジョンを使用して製造したサンプルのそれよりも2.8倍大きく、19%w/vのポリマー含量で製造した構造体に関しては、16:1のO:A比率のサンプルの C_p 値よりも2.4倍大きい。20

【0508】

上記の表9に見られるように、同様の傾向が γ 値に関して観察された。該表では、16:1のO:A比率および15%w/vのポリマー含量を有するエマルジョンを使用して製造したサンプルの γ 値は、8:1のサンプルの γ 値よりも3.3倍大きく、19%w/vのポリマー含量で製造した纖維に関しては、16:1のO:A比率を有するエマルジョンを使用して製造したサンプルの γ 値は、8:1のO:A比率を有するエマルジョンを使用して製造した纖維の γ 値の3.0倍大きい。ポリマー濃度の関数としての両方のパラメータのこの一貫した挙動は、さらにモデルを単純化するために開発され得るある種の実験の検量曲線および/または数学的関数と組み合わせた場合、モデルを単純化してその有効性と予測能力を確認する。30

【0509】

ポリマー分子量の関数としての放出速度の予測：

PDLGA分子量の放出速度に対する影響を、本明細書中で先に示した実験で実際に使用した100kDaの標準平均分子量のポリマーに加えて、初期平均分子量40kDaと160kDaを有するポリマーの分解プロファイルを用いて調べた。これらの分解プロファイルは、Wularの実験結果に基づく補間法を用いて得たものであり、図24に提供される。40

【0510】

図24は、3種類のPDLGAポリマー（データはWularから採用）から製造した纖維皮膜の分解速度を示す比較プロットを提供し、該プロットでは、緑色の曲線は160kDaの分子量を有するポリマーの分解速度を表し、青色の曲線は100kDaの分子量を有するポリマーを表し、赤色の曲線は40kDaのPDLGAポリマーを表す。

【0511】

10

20

30

40

50

図25a～eは、40kDaの分子量（赤色曲線）、100kDaの分子量（青色曲線）および160kDaの分子量（緑色曲線）を有する3種類の75/25 PDLGAポリマーで製造した、8:1のO:A比率および15%w/vのポリマー含量（図25a）、8:1のO:A比率および19%w/vのポリマー含量（図25b）、16:1のO:A比率および13%w/vのポリマー含量（図25c）、16:1のO:A比率および15%w/vのポリマー含量（図25d）、および16:1のO:A比率および19%w/vのポリマー含量（図25e）を有するエマルジョンから製造した複合構造体についての予測H.R.P放出プロファイルを示す5組の比較プロットを提供する。

【0512】

図25a～eに見られるように、初期分子量の減少によって、試験したすべてのサンプルにおいてH.R.P放出速度が上昇した。この予測は論理的で実験結果と一致している。その理由は、初期分子量の低いポリマーは、分解が進行するにつれて、より短いポリマー鎖となり、薬物放出速度の増強を引き起こすからである。これらの予測においてバースト放出値が初期平均分子量ではほとんど影響を受けない点に留意する必要があり、その主な理由は、これらの予測のための計算で変動した唯一のパラメータは、マトリックス分解プロファイルであり、100kDaの纖維タイプに対して計算したのと同じ屈曲度係数のままであるからである。しかしながら、屈曲度係数は、分子量の増加とともに増加すると予想される。

【0513】

タンパク質分子量の関数としての放出速度の予測：

そのサイズと一致する生物活性薬剤の分子量の、様々な纖維複合構造体からのその放出プロファイルに対する影響を、また、本明細書に示す数学的モデルを使用して研究した。

【0514】

図26a～bは、分子量が22kDa（赤色曲線）、44kDa（青色曲線）および160kDa（緑色曲線）の3つのモデルタンパク質を使用し、5%w/wモデルタンパク質、19%w/vのポリマー含量および8:1のO:A比率（図26a）および16:1のO:A比率（図26b）のエマルジョンから製造した複合構造体の皮膜から放出される予測放出プロファイルに対する生物活性薬剤の分子量の影響を示す2つの比較プロットを提供する。

【0515】

図26a～bに見られるように、予測プロファイルは、タンパク質放出速度がその分子量の増加とともに減少することを証明している。すなわち、高分子量タンパク質は、低い拡散係数を示し、それは水中での低い易動度をもたらす。タンパク質放出は、水中での拡散によって起こるので、この低い拡散係数は、放出速度を低下させる結果となるはずである。これらの結果は、放出プロファイルが、2つの系構成要素、すなわち生物活性薬剤と皮膜のサイズに影響を受けること、およびその放出プロファイルに対する生物活性薬剤のサイズの影響が、ホストポリマーの初期平均分子量の影響よりも明らかに高いことを記述する第2モデル推測を支持する。

【0516】

明確にするため別個の実施態様で説明されている本発明の特定の特徴は单一の実施態様に組み合わせて提供することもできることは分かるであろう。逆に、簡潔にするため单一の実施態様で説明されている本発明の各種の特徴は別個にまたは適切なサブコンビネーションで提供することもできる。

【0517】

本発明はその特定の実施態様によって説明してきたが、多くの別法、変更および変形があることは当業者には明らかであることは明白である。従って、本発明は、本願の請求項の精神と広い範囲の中に入るこのような別法、変更および変形すべてを包含するものである。本願で挙げた刊行物、特許および特許願はすべて、個々の刊行物、特許および特許願が各々あたかも具体的にかつ個々に引用提示されているのと同程度に、全体を本明細書に援用するものである。さらに、本願で引用または確認したことは本発明の先行技術として

10

20

30

40

50

利用できるという自白とみなすべきではない。

【図面の簡単な説明】

【0518】

【図1】本実施形態のうちの1つによる典型的な複合纖維構造体の概略図を提供し、稠密な小纖維コア、および生物活性薬剤が中に被包されてもよい生分解性多孔質皮膜を示す。

【図2】本実施形態による複合構造体の標準的なカラー写真を提供し、複合体の纖維構造を示す。

【図3】様々な延伸比率(3:1~8:1)の関数として様々な上質纖維の応力-歪み曲線を示す比較プロットを提供し、すべての纖維に共通の5%歪みでの弾性限界、および種々の纖維の異なる最終的な伸張限界および降伏点を示す。

【図4】延伸比率の関数として様々な上質纖維の降伏強度(図4a)、極限引張強度(図4a)、最大歪み(図4b)およびヤング率(図4c)を示すプロットである。

【図5】本実施形態による典型的な複合纖維構造体(PLLA製のコア纖維と75/25PDLGA製の多孔性皮膜から成る)の断面の走査型電子顕微鏡写真である。

【図6】本実施形態による酵素(HRP)を被包している典型的な複合纖維構造体の断面の一連のSEM顕微鏡写真である。

【図7】本実施形態による典型的な複合纖維構造体の断面の一連のSEM顕微鏡写真である。

【図8】本実施形態による典型的な複合纖維構造体の断面の一連のSEM顕微鏡写真である。

【図9】本実施形態による典型的な複合纖維構造体の外表面の一連のSEM顕微鏡写真である。

【図10】様々なHRP含量(白色記号で示す1%w/w、黒色記号で示す5%w/wおよび灰色記号で示す10%w/w)の関数として、および様々なポリマー含量(長方形で示す13%w/v、円形で示す15%w/v、および三角形で示す19%w/v)の関数として、一定の4:1の有機相:水相の比率における本実施形態による典型的な複合纖維構造体からのHRPの累積的なインピトロでの放出を示す比較プロットである。

【図11】本実施形態による様々な典型的な複合纖維構造体(15%w/vのポリマー含量を有するエマルジョンから製造)からの、90日間の実験のうち最初の30日間ににおける様々なHRP負荷(白色のバーは1%w/vを示し、灰色のバーは5%w/vを示し、黒色のバーは10%w/vを示す)の関数としてのHPR放出速度を示す棒グラフである。

【図12】13%w/v(図12a)のポリマー含量、15%w/v(図12b)のポリマー含量および19%w/v(図12c)のポリマー含量を有する本実施形態による典型的な複合纖維構造体からの、5%(w/w)の一定のHRP負荷における有機相:水相の比率(黒色三角形は4:1の比率、白抜き長方形は8:1の比率、灰色円形は16:1の比率を示す)の関数としてのインピトロでのHRP累積的放出プロファイルを示す比較プロットである。

【図13】有機溶液中17.5%w/vのポリマー、1.43%w/wのパクリタキセル(ポリマー負荷に対して)を含み、2:1v/vの有機相:水相(O:A)比率を有する標準対照エマルジョンで被覆された前処理ナイロン小纖維コアの引張応力-歪み曲線を示す比較プロットである。

【図14】ナイロンコアおよびパクリタキセルを負荷した生分解性の多孔性皮膜を有する本発明の好ましい実施形態(図14a)による典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の概略図を提供し、170~190μmの範囲の直径を有するナイロンコアと、有機溶液中17.5%w/vのポリマー、1.43%w/wのパクリタキセル(ポリマー負荷に対して)を含み、2:1v/vの有機相:水相(O:A)比率を有するエマルジョンから製造された30~60μmの厚みを有する多孔性皮膜とから成る纖維複合構造体の様々な倍率(図14b~d)におけるSEM破面写真である。

【図15】本発明の好ましい実施形態による様々な典型的なパクリタキセル溶出纖維複合

10

20

30

40

50

構造体の皮膜微細構造を提供する一連の S E M 破面写真である。

【図 1 6】典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の皮膜微細構造を示す一連の S E M 破面写真である。

【図 1 7】ナイロンコアと、有機溶液中 1 7 . 5 % w / v のポリマー、 1 . 4 3 % w / w のパクリタキセル（ポリマー負荷に対して）を含み、 2 : 1 v / v の有機相：水相（O : A）比率を有するエマルジョンから製造された皮膜とを有する典型的な纖維複合構造体からのパクリタキセル放出を示す累積的なプロットである。

【図 1 8】ナイロンコアと、低速（青色の菱形で示す）、中速（マゼンタ色の正方形で示す）および高速（緑色の三角形で示す）で均質化されたエマルジョンから製造された多孔性皮膜とを有する典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の多孔性皮膜からのパクリタキセル放出を示す比較プロットである。 10

【図 1 9】本発明の好ましい実施形態による典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の多孔性皮膜からのパクリタキセル溶出プロファイルを示す比較プロットである。

【図 2 0】本発明の好ましい実施形態による典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の多孔性皮膜からのパクリタキセル溶出プロファイルを示す比較プロットである。

【図 2 1】本発明の好ましい実施形態による典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体の多孔性皮膜からのパクリタキセル溶出プロファイルを示す比較プロットである。

【図 2 2】本発明の好ましい実施形態による典型的なパクリタキセル溶出纖維複合構造体からの薬物放出プロファイルを示す比較プロットである。

【図 2 3】5組の比較プロットおよびそれらの平均誤差を提供である。 20

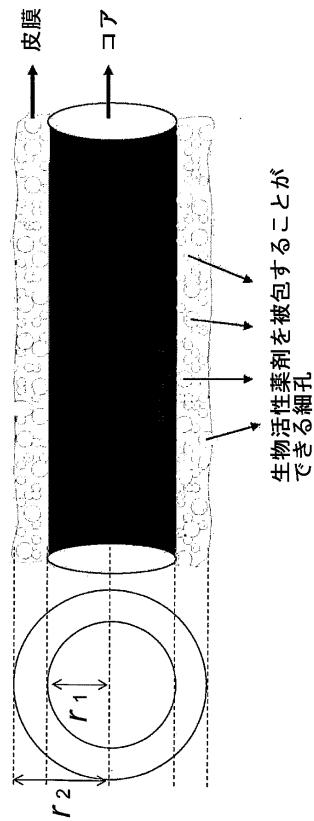
【図 2 4】3種類の 7 5 / 2 5 P D L G A ポリマー（データは W u らから採用した）から製造された纖維皮膜の正規化された分解速度を示す比較プロットである。

【図 2 5】3種類の 7 5 / 2 5 P D L G A ポリマー（40 k D a の分子量（赤色曲線）、100 k D a の分子量（青色曲線）および 160 k D a の分子量（緑色曲線））から製造され、8 : 1 の O : A 比率および 15 % w / v のポリマー含量（図 2 5 a）、8 : 1 の O : A 比率および 19 % w / v のポリマー含量（図 2 5 b）、16 : 1 の O : A 比率および 13 % w / v のポリマー含量（図 2 5 c）、16 : 1 の O : A 比率および 15 % w / v のポリマー含量（図 2 5 d）、および 16 : 1 の O : A 比率および 19 % w / v のポリマー含量（図 2 5 e）を有するエマルジョンから製造されたコアを有する纖維複合構造体に関する、ポリマーの初期平均分子量の予測 H R P 放出プロファイルに対する影響を示す 5組の比較プロットである。 30

【図 2 6】22 k D a（赤色曲線）の分子量、44 k D a（青色曲線）の分子量および 160 k D a（緑色曲線）の分子量を有する3つのモデルタンパク質を使用し、5 % w / w のタンパク質含量、19 % w / v のポリマー含量および 8 : 1（図 2 6 a）の O : A 比率および 16 : 1（図 2 6 b）の O : A 比率のエマルジョンから製造された纖維複合構造体の皮膜から放出される、予測放出プロファイルに対する生物活性薬剤の分子量の影響を示す2つの比較プロットである。

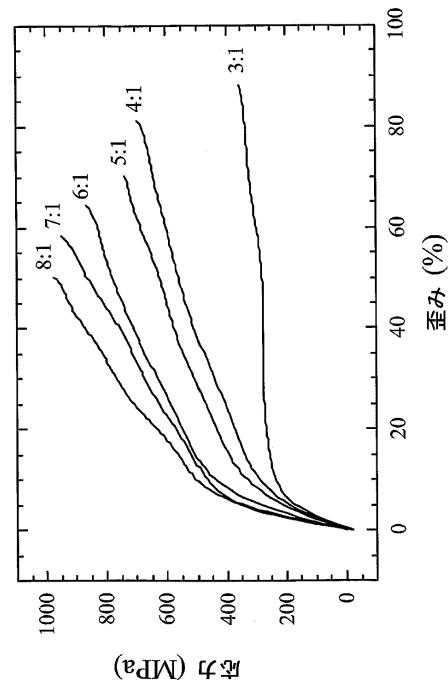
【図1】

Figure 1



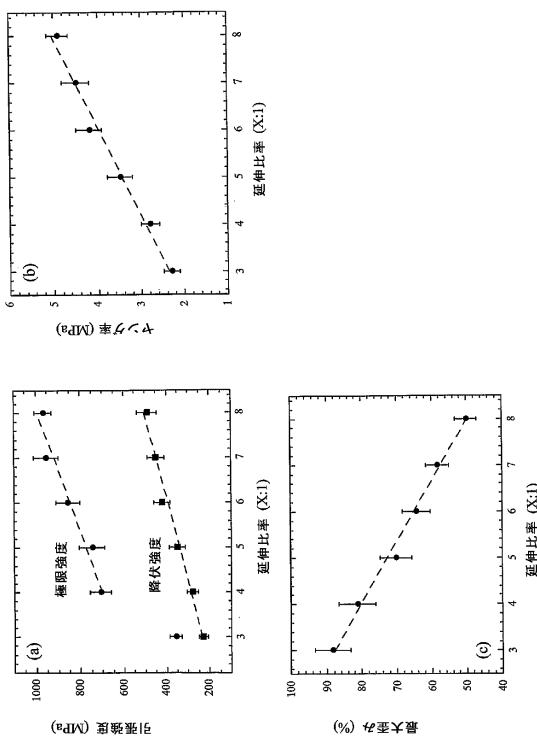
【図3】

Figure 3



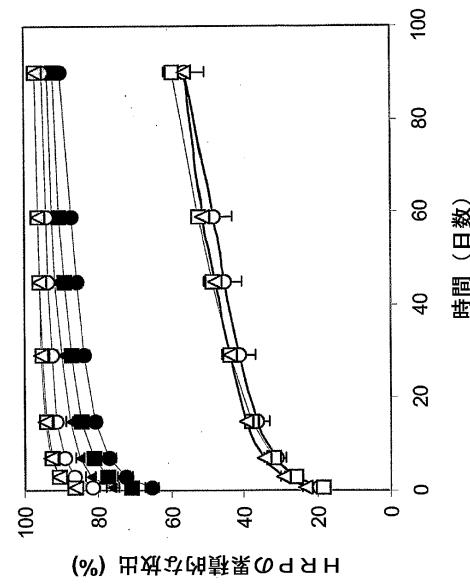
【図4】

Figure 4



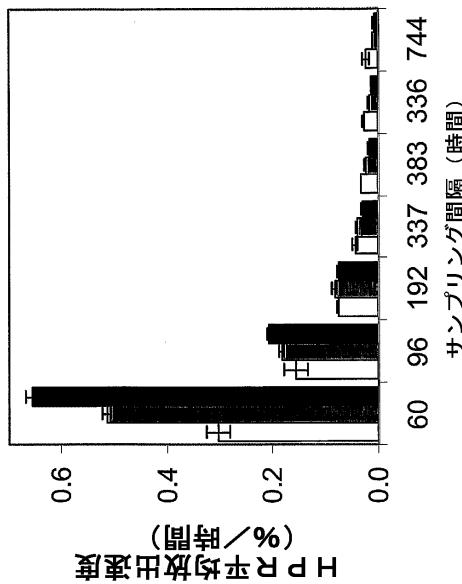
【図10】

Figure 10



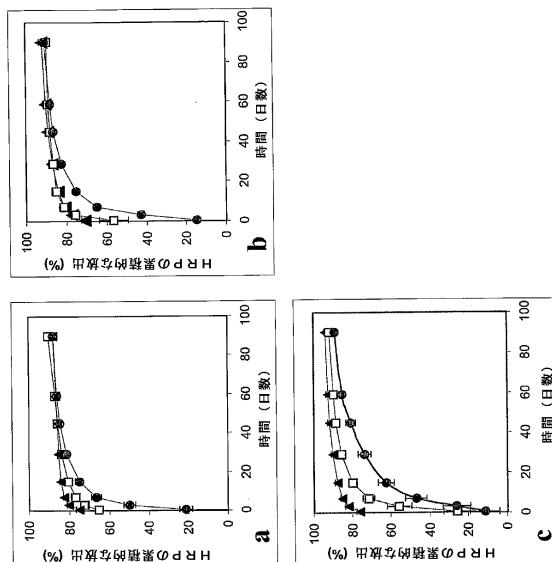
【図 1 1】

Figure 11



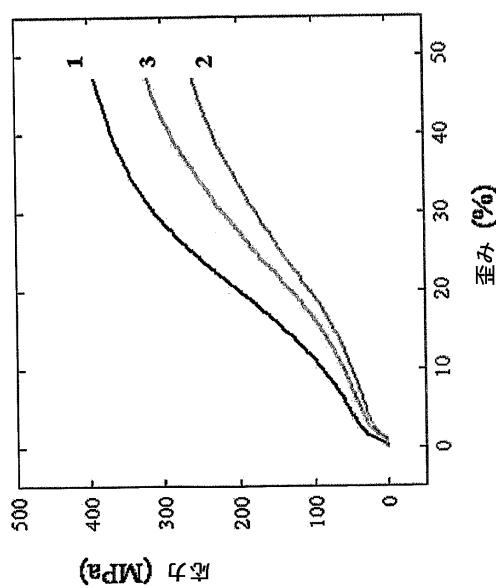
【図 1 2】

Figure 12



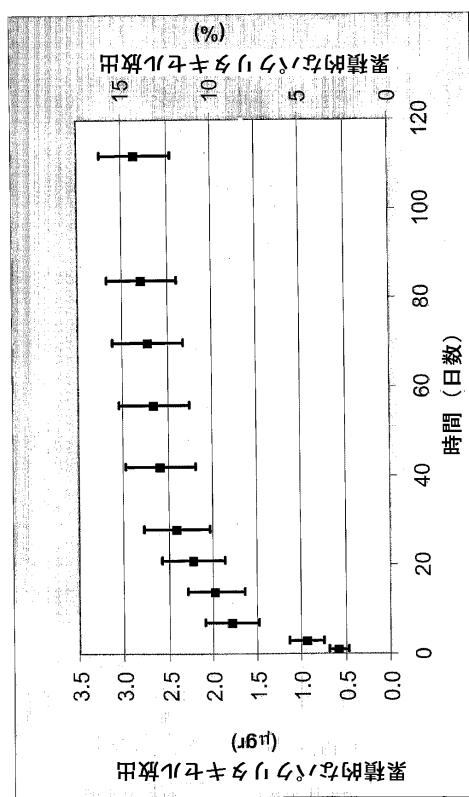
【図 1 3】

Figure 13

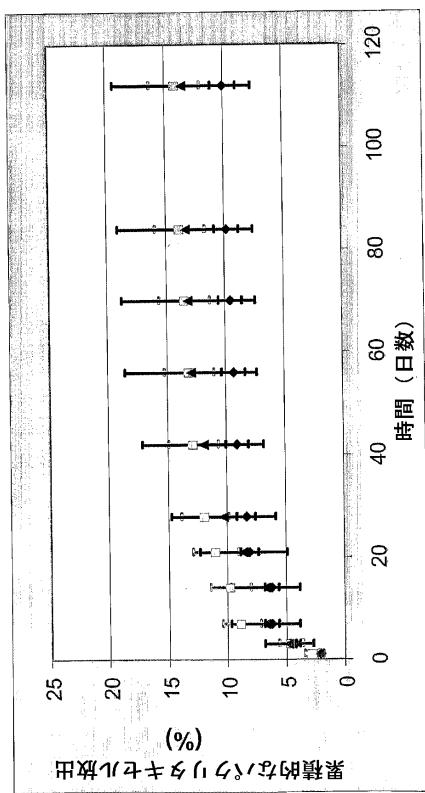


【図 1 7】

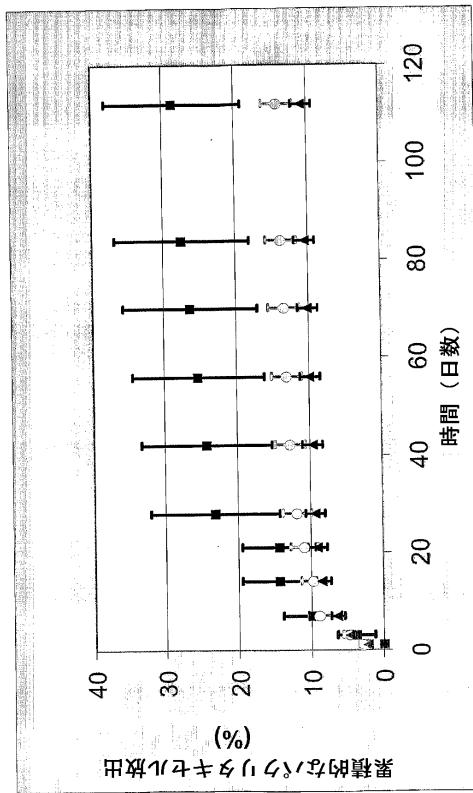
Figure 17



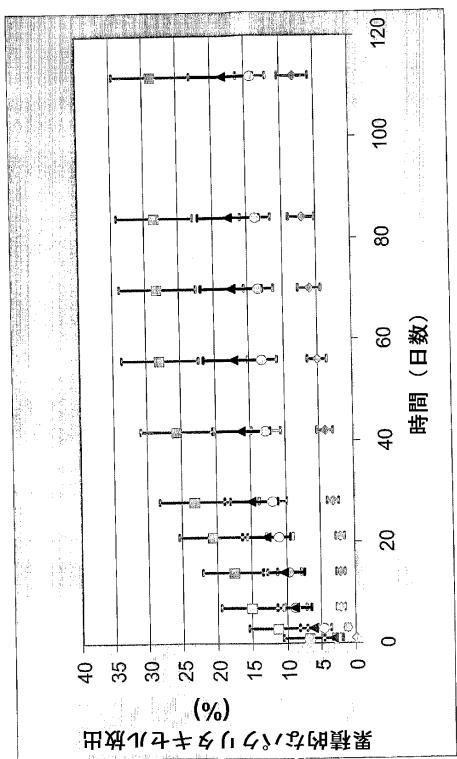
【図18】



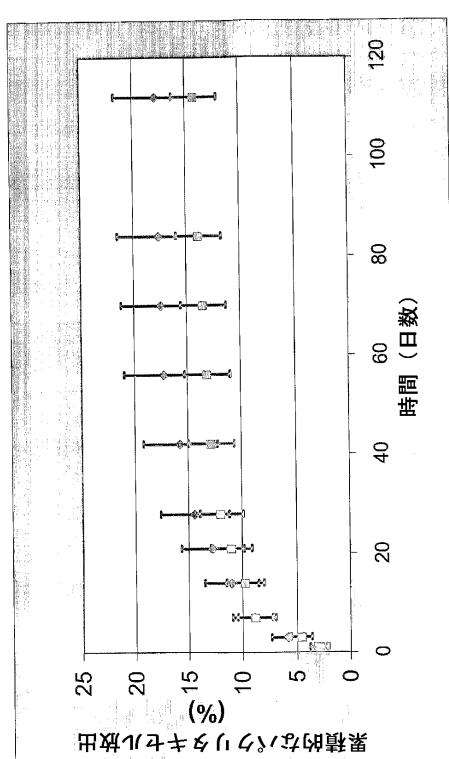
【図19】



【図20】

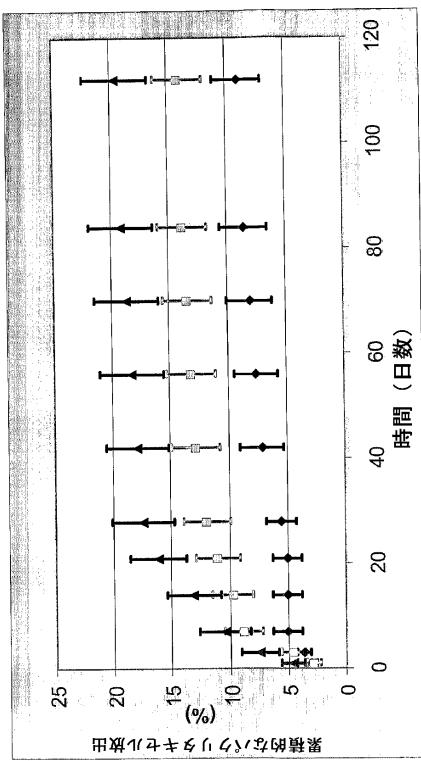


【図21】



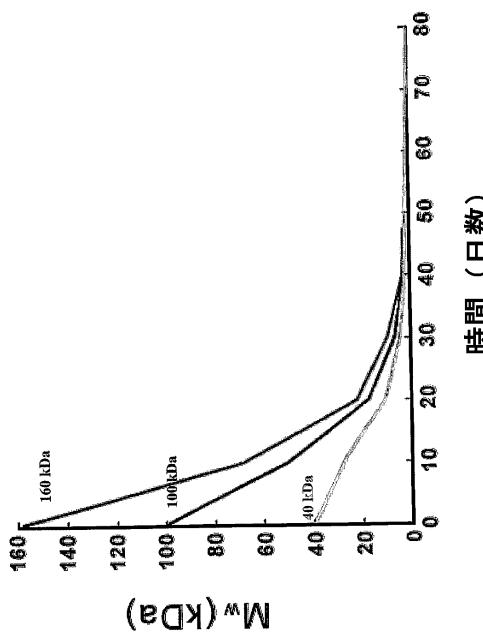
【図22】

Figure 22



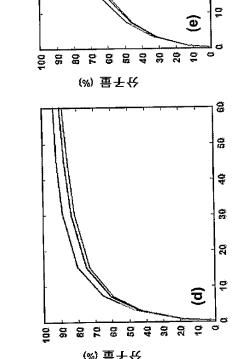
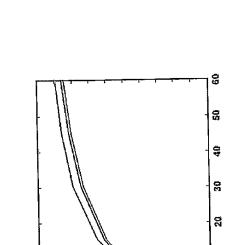
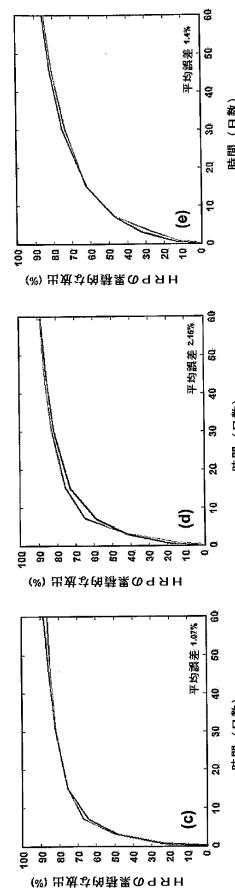
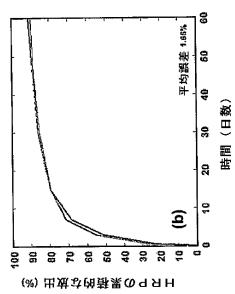
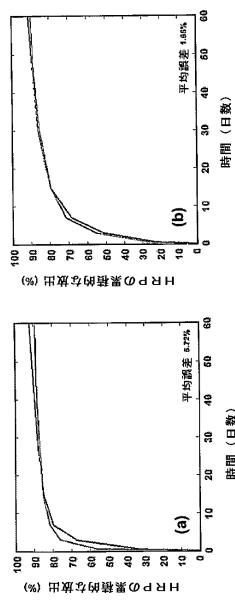
【図24】

Figure 24



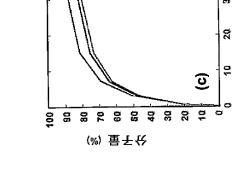
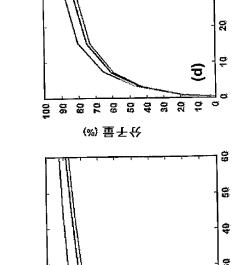
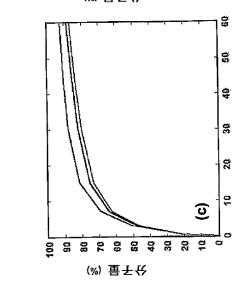
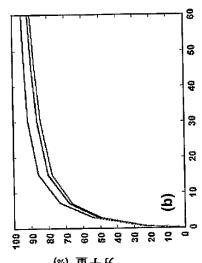
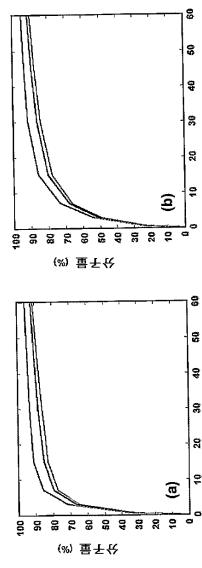
【図23】

Figure 23



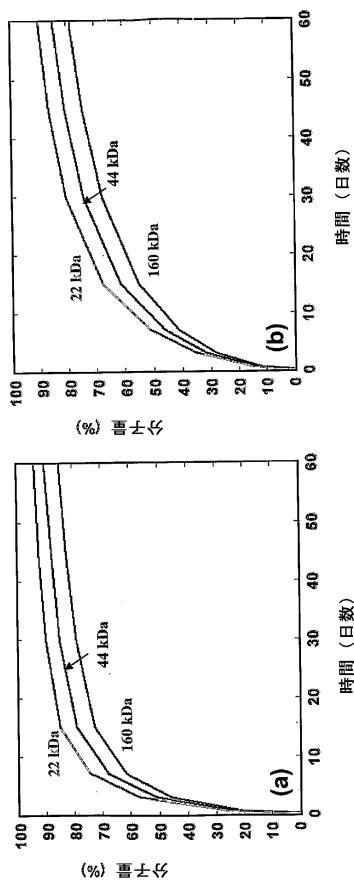
【図25】

Figure 25



【図26】

Figure 26



【図2】

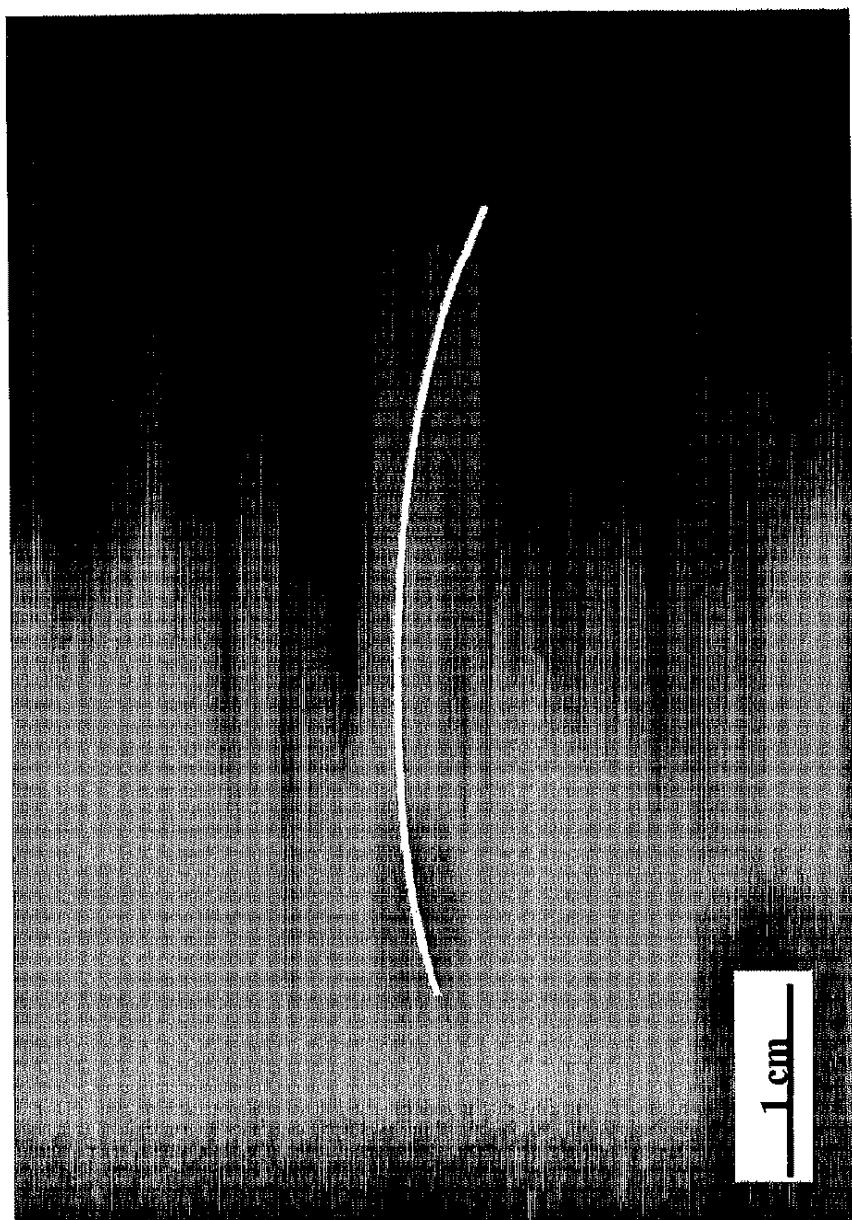


Figure 2

【図5】

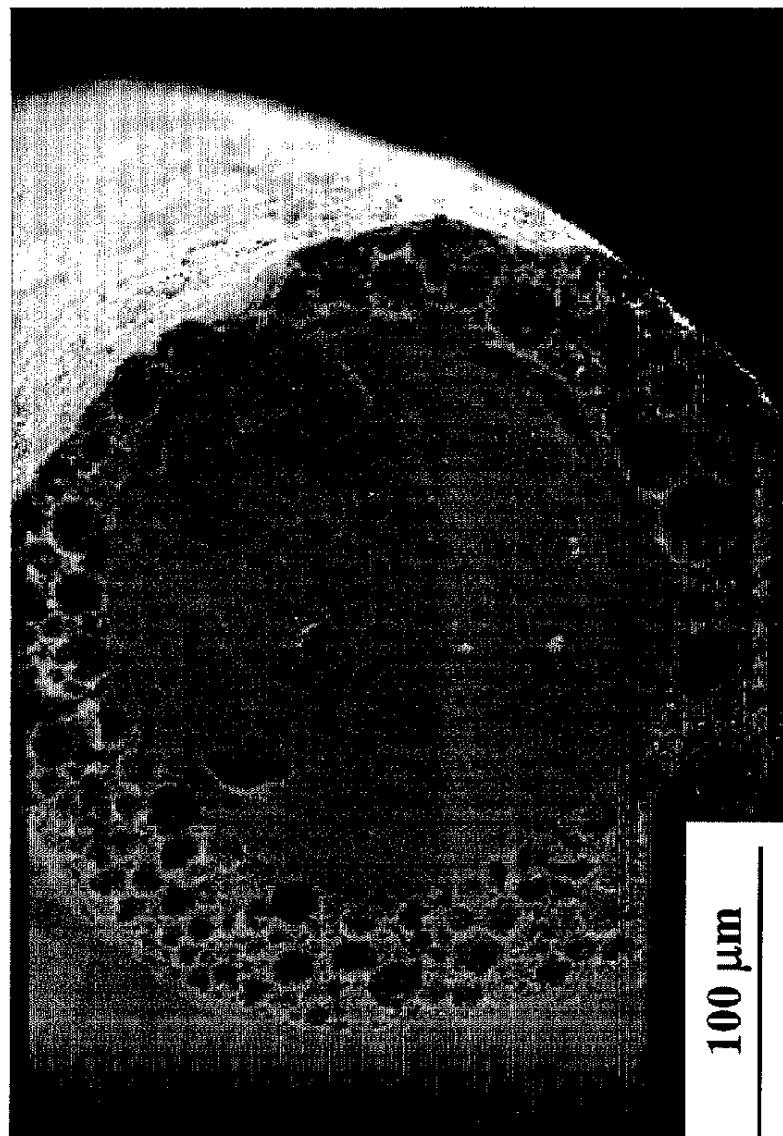
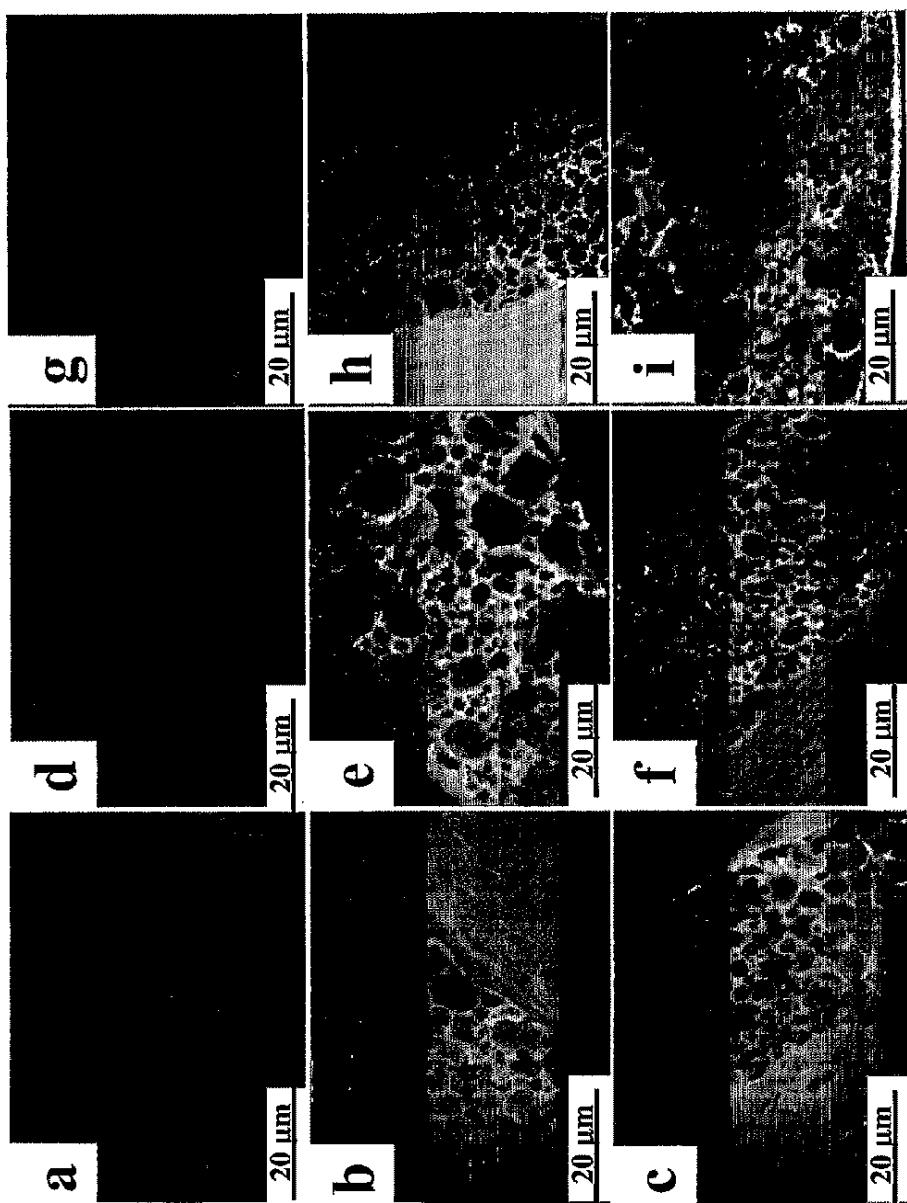


Figure 5

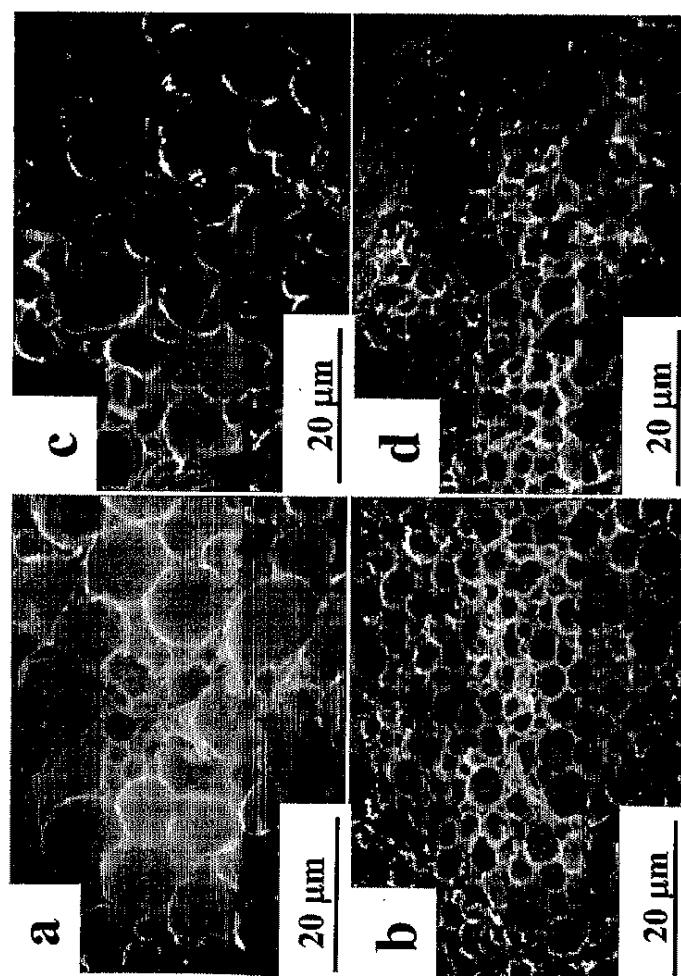
【図6】

Figure 6



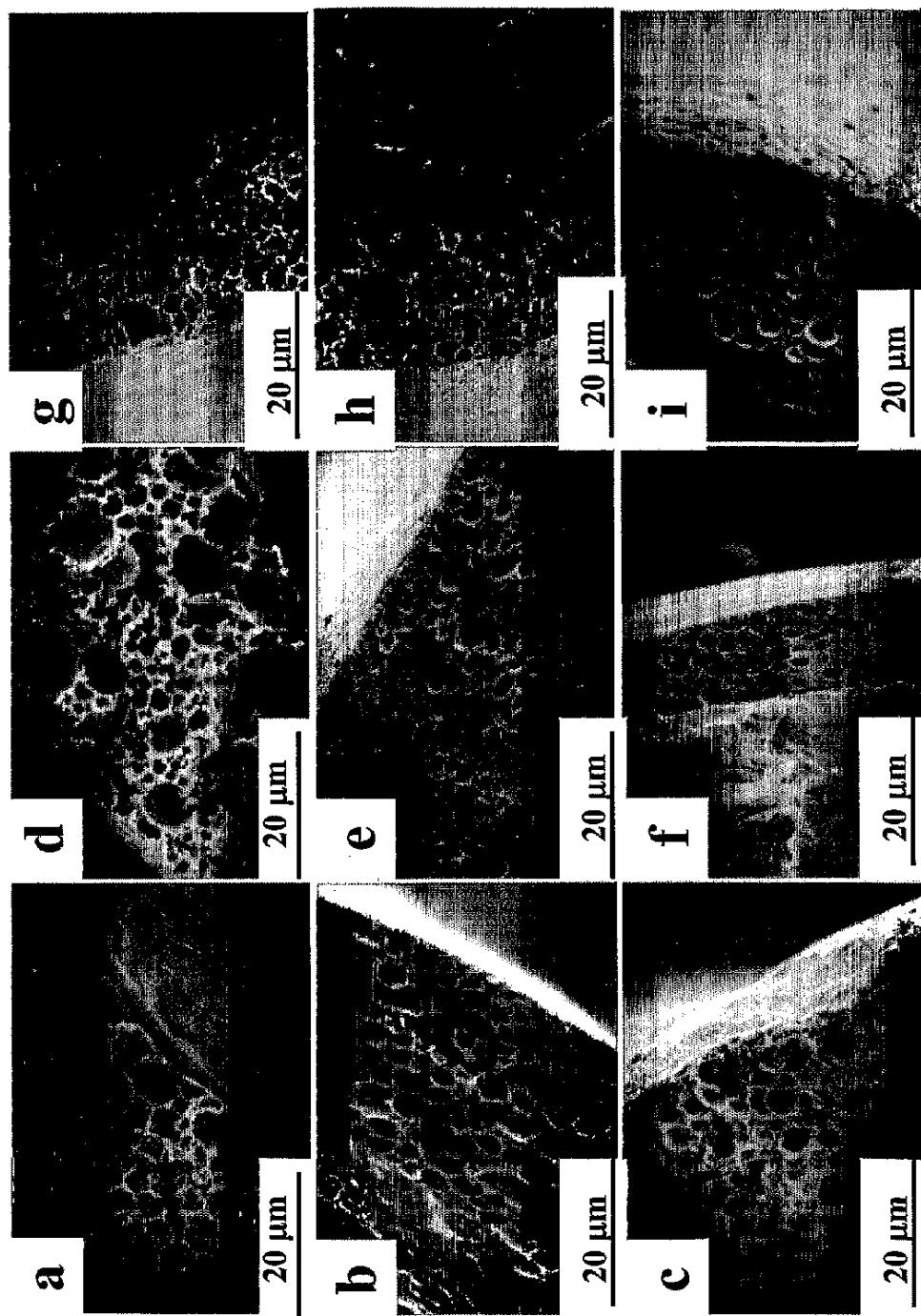
【図7】

Figure 7



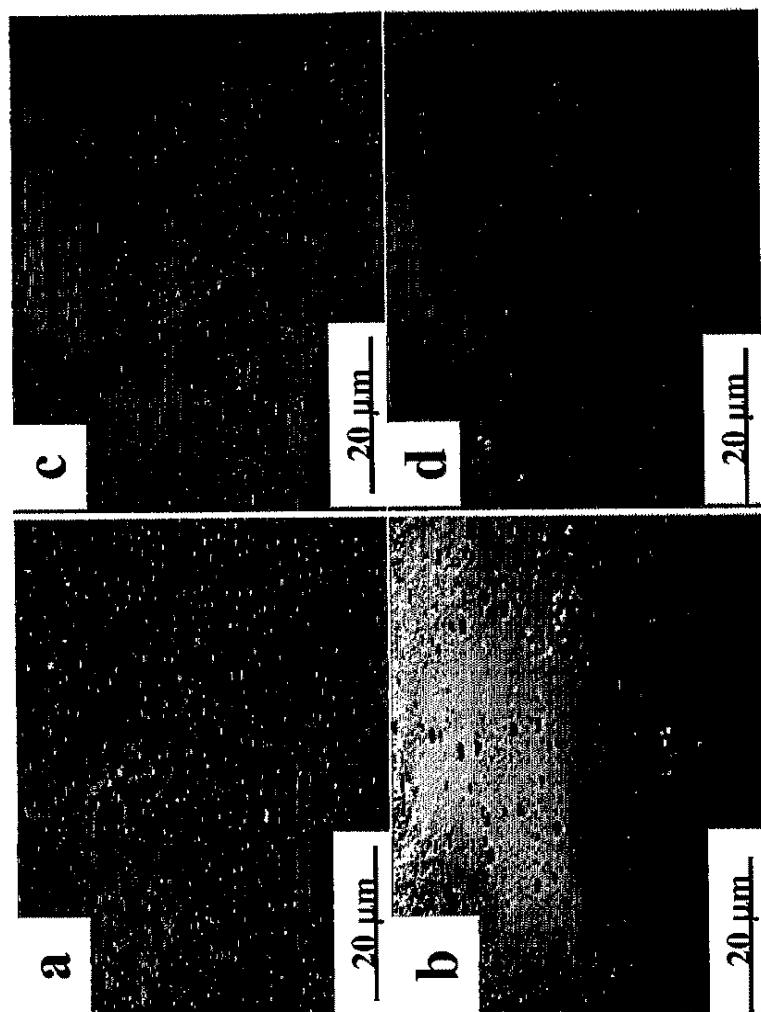
【図8】

Figure 8



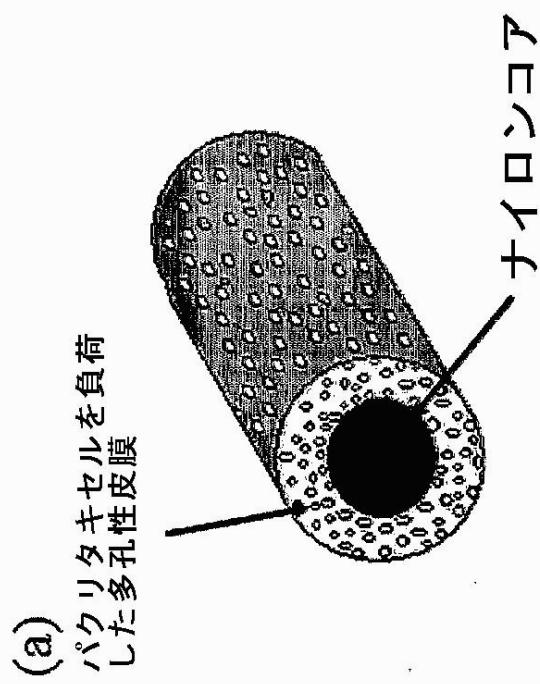
【図9】

Figure 9

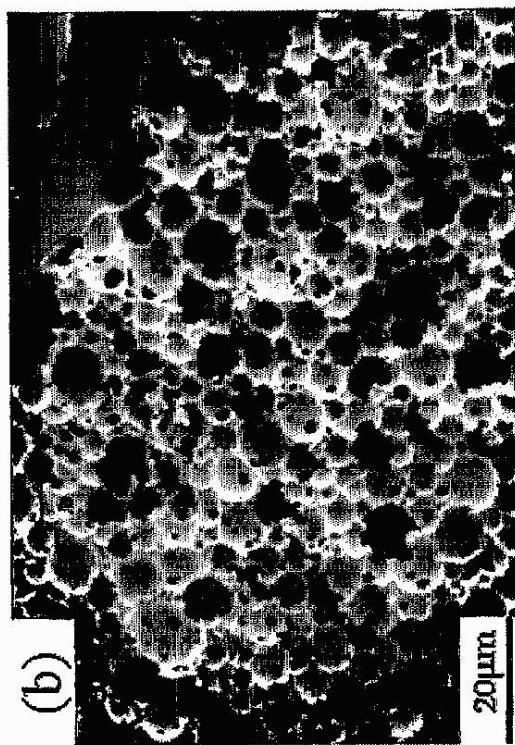


【図14】

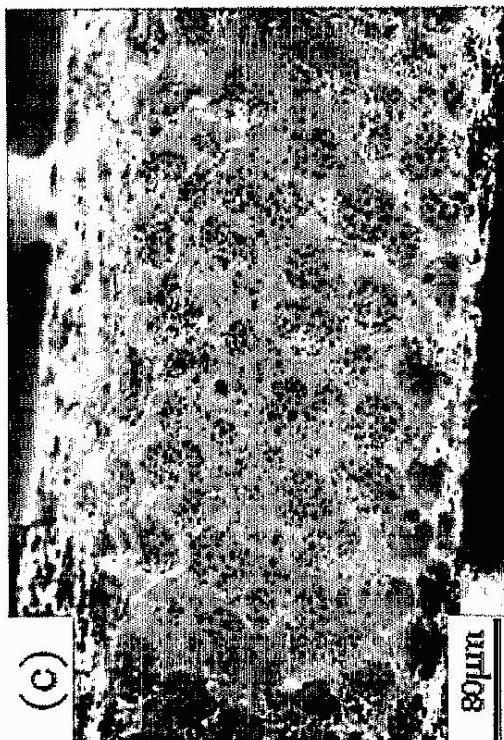
Figure 14



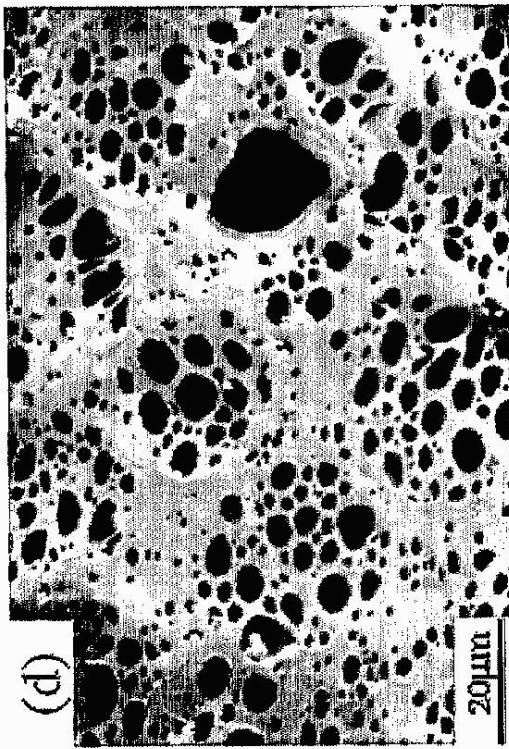
(b)



(c)



(d)



【図15】

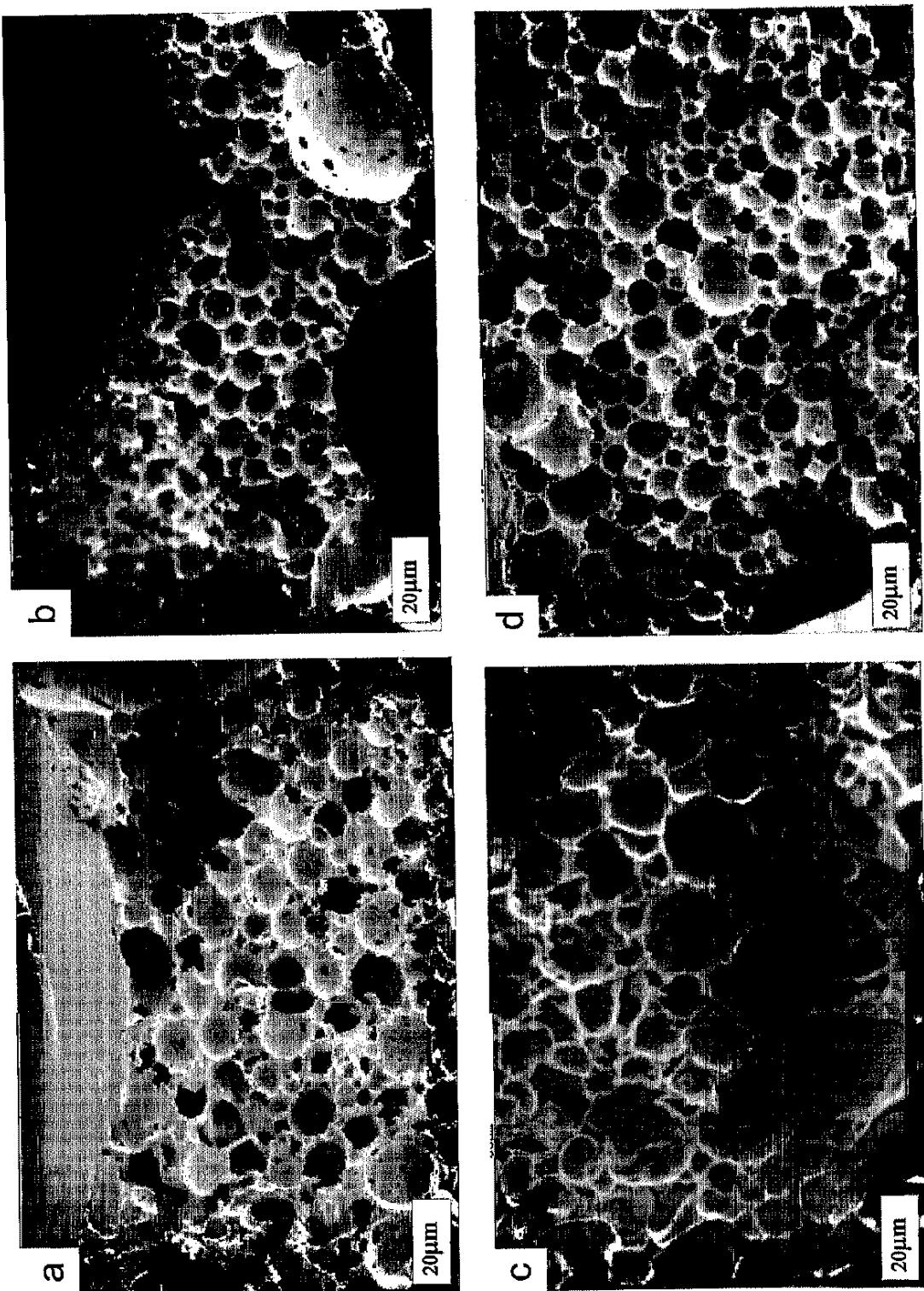
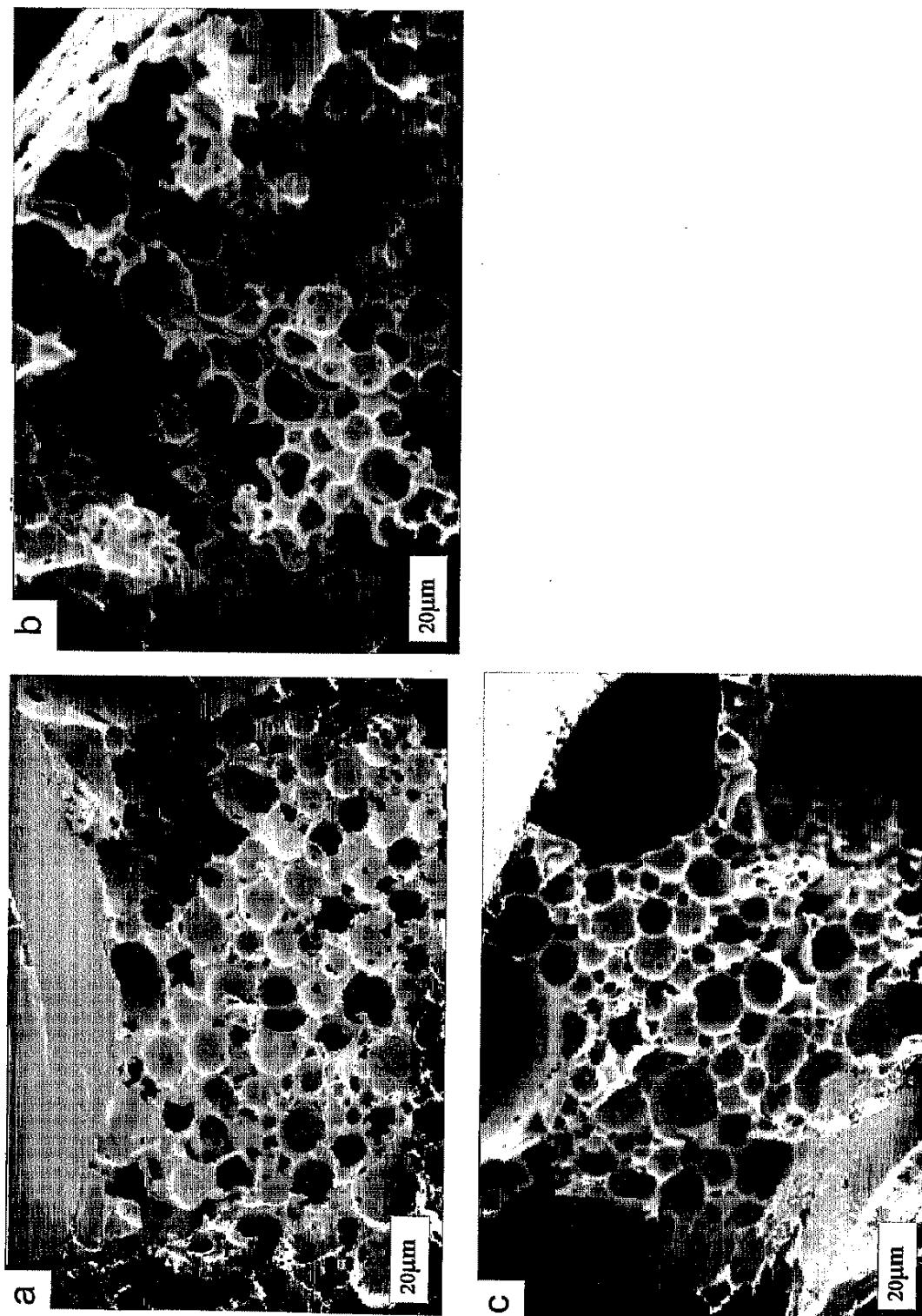


Figure 15

【図16】

Figure 16



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 L	31/00	A 6 1 L 27/00 P
A 6 1 K	9/70	(2006.01) A 6 1 L 27/00 U
		A 6 1 L 27/00 F
		A 6 1 L 29/00 W
		A 6 1 L 31/00 Z
		A 6 1 K 9/70 4 0 1

審査官 毛利 大輔

(56)参考文献 特表2005-523332 (JP, A)
特開2004-357986 (JP, A)
特表2007-517647 (JP, A)
国際公開第02/043799 (WO, A1)
特開2002-320630 (JP, A)
特表2005-503184 (JP, A)
国際公開第2004/098503 (WO, A2)
特表2005-513297 (JP, A)
特表2005-523044 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 J	3 / 0 2
A 6 1 K	9 / 7 0
A 6 1 L	1 5 / 4 4
A 6 1 L	1 7 / 0 0
A 6 1 L	2 7 / 0 0
A 6 1 L	2 9 / 0 0
A 6 1 L	3 1 / 0 0