

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6516721号
(P6516721)

(45) 発行日 令和1年5月22日 (2019.5.22)

(24) 登録日 平成31年4月26日 (2019.4.26)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	31/728	(2006.01)	A 6 1 K	31/728
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02

請求項の数 19 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-502849 (P2016-502849)
(86) (22) 出願日	平成26年3月14日 (2014.3.14)
(65) 公表番号	特表2016-515140 (P2016-515140A)
(43) 公表日	平成28年5月26日 (2016.5.26)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/028622
(87) 国際公開番号	W02014/153004
(87) 国際公開日	平成26年9月25日 (2014.9.25)
審査請求日	平成29年3月14日 (2017.3.14)
(31) 優先権主張番号	61/785,477
(32) 優先日	平成25年3月14日 (2013.3.14)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	515257195 メディカス バイオサイエンス エル エルシー アメリカ合衆国 95131 カリフォル ニア州 サンノゼ ユニット ナンバー 1 キューメ・ドライブ 2528
(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(72) 発明者	アスカリ, サイド エイチ. アメリカ合衆国 95129 カリフォル ニア州 サンノゼ ホワイト・クリフ・ド ライブ 1091

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形のポリグリコールをベースとする生体適合性の事前処方物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物であって：

(a) 2 より多くの求核基を含む少なくとも 1 つの固形の第 1 化合物と；

(b) 2 より多くの求電子基を含む少なくとも 1 つの固形の第 2 化合物とを含み、

ここで、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は、液体成分の追加後に、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性ヒドロゲルポリマーを形成するために、重合するか又はゲル化し、前記液体成分は第 1 化合物、第 2 化合物を含まず、固形のポリグリコールベースの完全に合成した事前処方物はいかなる含水成分も含まないことを特徴とする、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前

10

【請求項 2】

固形緩衝成分を更に含む、請求項 1 に記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 3】

液体成分は、水、生理食塩水、緩衝液、治療剤、又はそれらの組み合わせを含む、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 4】

粘度増強剤を更に含む、請求項 1 乃至 3 の何れか 1 つに記載の固形のポリグリコールを

20

ベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 5】

求核基はチオール又はアミノの基を含む、ことを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れか 1 つに記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 6】

固形の第 1 化合物は、ポリグリコール・サブユニットと 2 より多くの求核基を含む MULTI ARM (5 k - 50 k) ポリオール誘導体である、ことを特徴とする請求項 1 乃至 5 の何れか 1 つに記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 7】

求電子基は、エポキシド、N - スクシンイミジルスクシナート、N - スクシンイミジルグルタート、N - スクシンイミジルスクシンアミド、又は N - スクシンイミジルグルタルアミドを含む、ことを特徴とする請求項 1 乃至 6 の何れか 1 つに記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 8】

固形の第 2 化合物は、ポリグリコール・サブユニットと 2 より多くの求電子基を含む MULTI ARM (5 k - 50 k) ポリオール誘導体である、ことを特徴とする請求項 1 乃至 7 の何れか 1 つに記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 9】

固形の第 1 化合物は、MULTI ARM - (5 - 50 k) - SH、MULTI ARM - (5 - 50 k) - NH₂、MULTI ARM - (5 - 50 k) - AA、又はそれらの組み合わせであり、第 2 化合物は、MULTI ARM - (5 - 50 k) - SG、MULTI ARM - (5 - 50 k) - SGA、MULTI ARM - (5 - 50 k) - SS、又はそれらの組み合わせである、ことを特徴とする請求項 1 乃至 8 の何れか 1 つに記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 10】

固形の第 1 化合物は、4 ARM - 5 k - SH、4 ARM - 2 k - NH₂、4 ARM - 5 k - NH₂、8 ARM - 20 k - NH₂、4 ARM - 20 k - AA、8 ARM - 20 k - AA、又はそれらの組み合わせであり、第 2 化合物は、4 ARM - 10 k - SG、8 ARM - 15 k - SG、4 ARM - 20 k - SGA、4 ARM - 10 k - SS、又はそれらの組み合わせである、ことを特徴とする請求項 9 に記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 11】

固形の第 1 化合物は 8 ARM - 20 k - NH₂ 及び / 又は 8 ARM - 20 k - AA であり、第 2 化合物は 4 ARM - 20 k - SGA である、ことを特徴とする請求項 10 に記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 12】

固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、1 以上の治療剤を含む、ことを特徴とする請求項 1 乃至 11 の何れか 1 つに記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 13】

治療剤は、抗菌剤、抗真菌剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、ビスホスフォネート、硝酸ガリウム、幹細胞、防腐剤、及び潤滑剤から選択される、ことを特徴とする請求項 12 に記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 14】

治療剤は潤滑剤である、ことを特徴とする請求項 13 に記載の固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 15】

潤滑剤はヒアルロン酸である、ことを特徴とする請求項 14 に記載の固形のポリグリコ

10

20

30

40

50

ールをベースとする完全に合成した事前処方物。

【請求項 16】

哺乳動物の創傷の標的部位に送達することにより、哺乳動物の創傷を処置するための液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤の製造のための請求項 1 乃至 15 の何れか 1 つに記載の事前処方物の使用であって、

前記液体製剤は、液体成分を前記事前処方物に加えることにより製造され、

前記液体製剤は、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するために創傷の標的部位にてゲル化するものである、前記使用。

【請求項 17】

関節腔の標的部位に送達することにより、哺乳動物の関節炎を処置するための液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤を製造するための請求項 1 乃至 15 のいずれか 1 つに記載の事前処方物の使用であって、

前記液体製剤は、液体成分を前記事前処方物に加えることにより製造され、

前記液体製剤は、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するために関節腔の標的部位にてゲル化するものである、前記の使用。

【請求項 18】

ウマの蹄の標的部位に送達することにより、ウマのとう嚢炎を処置するための液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤を製造するための請求項 1 乃至 15 の何れか 1 つに記載の事前処方物の使用であって

前記液体製剤は、液体成分を前記事前処方物に加えることにより製造され、

前記液体製剤は、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するためにウマの蹄の標的部位にてゲル化するものである前記の使用。

【請求項 19】

哺乳動物はヒト又は動物である、ことを特徴とする請求項 16 又は 17 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2013年3月14日に出願された米国仮出願第61/785,477号の利益を主張し、該仮出願は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

イヌ、ネコ、及びウマなどの動物の手術中に、術後及び他の創傷をふさぐ必要がある。多くの市販で入手可能な包帯は、動物により引っ掻いて剥がされるか又は取り外され、結果として感染の深刻な危険性をもたらす場所から除去される。動物の90%以上が、創傷感染が原因で手術後に再び元の状態に戻る (are back a second time) と推測される。

【0003】

動物はまた、小さな「低動作」関節において関節炎を共通して発症する。これらの関節は、足の不自由と飼い主の苦悩を引き起こす、かなりの疼痛を引き起こし得る。この問題に対する最も一般的な処置は、コルチコステロイドの関節内の関節注入である。

【0004】

とう嚢炎は、ウマにおける遠位の種子骨の悪化である。この疾患は、ウマのコミュニティ (equine community) において数百万ドルの損失を引き起こす。

【発明の概要】

【0005】

1つの態様において、本明細書には、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物 (pre-formulation) が提供され、事前処方物は、2より多くの求核基を含む少なくとも1つの固形の第1化合物；及び、2より多くの求電子基を含む少なくとも1つの固形の第2化合物を含み；ここで、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は、液体成分の追加後に、ポリグリコールをベースとす

10

20

30

40

50

る完全に合成した生体適合性ヒドロゲルポリマーを形成するために、重合するか又はゲル化する。幾つかの実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、固形緩衝成分を含む。幾つかの実施形態において、液体成分は、水、生理食塩水、緩衝液、治療剤、又はそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態において、液体成分は水を含む。特定の実施形態において、液体成分は生理食塩水を含む。特定の実施形態において、凍結乾燥物は、緩衝液を含む。特定の実施形態において、液体成分は治療剤を含む。幾つかの実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーが、標的部位に少なくとも部分的に付着する。

【0006】

特定の実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、粘度増強剤を含む。幾つかの実施形態において、粘度増強剤は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、又はポリビニルピロリドンから選択される。

【0007】

幾つかの実施形態において、求核基は、チオール又はアミノ基を含む。特定の実施形態において、求核基はアミノ基を含む。幾つかの実施形態において、固形の第1化合物はポリオール誘導体である。幾つかの実施形態において、固形の第1化合物は、トリメチロールプロパン、ジグリセリン、ペンタエリスリトール、ソルビトール、ヘキサグリセロール、トリペンタエリスリトール、又はポリグリセロールの誘導体である。特定の実施形態において、固形の第1化合物は、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、ヘキサグリセロール、又はトリペンタエリスリトールの誘導体である。幾つかの実施形態において、固形の第1化合物はペンタエリスリトール又はヘキサグリセロールの誘導体である。特定の実施形態において、固形の第1化合物は、エトキシ化したペンタエリスリトールエチルアミンエーテル、エトキシ化したペンタエリスリトールプロピルアミンエーテル、エトキシ化したペンタエリスリトールアミノアセタート、エトキシ化したヘキサグリセロールエチルアミンエーテル、エトキシ化したヘキサグリセロールプロピルアミンエーテル、及びエトキシ化したヘキサグリセロールアミノアセタートから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、固形の第1化合物は、ポリグリコールサブユニットと2より多くの求核基を含む、MULTIARM(5k-50k)ポリオール誘導体である。幾つかの実施形態において、MULTIARMは、3ARM、4ARM、6ARM、8ARM、10ARM、12ARMである。幾つかの実施形態において、MULTIARMは4ARM又は8ARMである。幾つかの実施形態において、固形の第1化合物は、MULTIARM-(5-50k)-SH、MULTIARM-(5-50k)-NH₂、MULTIARM-(5-50k)-AA、又はそれらの組み合わせである。特定の実施形態において、固形の第1化合物は、4ARM-(5k-50k)-SH、4ARM-(5k-50k)-NH₂、4ARM-(5k-50k)-AA、8ARM-(5k-50k)-NH₂、8ARM-(5k-50k)-AA、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、固形の第1化合物は、4ARM-5k-SH、4ARM-2k-NH₂、4ARM-5k-NH₂、8ARM-20k-NH₂、4ARM-20k-AA、8ARM-20k-AA、又はそれらの組み合わせである。

【0008】

幾つかの実施形態において、固形の第1化合物は、2より多くの求核基を含む固形の別の(second)第1化合物を更に含む。幾つかの実施形態において、固形の第1化合物は、ポリグリコールサブユニットと2より多くの求核基を含む、MULTIARM(5k-50k)ポリオール誘導体である、固形の別の第1化合物を更に含む。幾つかの実施形態において、固形の別の第1化合物は、MULTIARM-(5k-50k)-SH、MULTIARM-(5k-50k)-NH₂、MULTIARM-(5k-50k)-AAである。幾つかの実施形態において、固形の第1化合物は水溶性である。

【0009】

特定の実施形態において、求電子基は、エポキシド、N-スクシンイミジルスクシナー

10

20

30

40

50

ト、N - スクシンイミジルグルタラート、N - スクシンイミジルスクシンアミド、又はN - スクシンイミジルグルタルアミドである。幾つかの実施形態において、求電子基はN - スクシンイミジルグルタルアミドである。幾つかの実施形態において、固形の第2化合物はポリオール誘導体である。特定の実施形態において、第2化合物は、トリメチロールプロパン、ジグリセリン、ペンタエリスリトール、ソルビトール、ヘキサグリセロール、トリペンタエリスリトール、又はポリグリセロールの誘導体である。幾つかの実施形態において、第2化合物は、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、又はヘキサグリセロールの誘導体である。特定の実施形態において、固形の第2化合物は、エトキシル化したペンタエリスリトールスクシンイミジルスクシナート、エトキシル化したペンタエリスリトールスクシンイミジルグルタラート、エトキシル化したペンタエリスリトールスクシンイミジルグルタルアミド、エトキシル化したヘキサグリセロールスクシンイミジルスクシナート、エトキシル化したヘキサグリセロールスクシンイミジルグルタラート、及びエトキシル化したヘキサグリセロールスクシンイミジルグルタルアミドから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、固形の第2化合物は、ポリグリコールサブユニットと2より多くの求電子基を含む、MULTIARM - (5k - 50k) ポリオール誘導体である。幾つかの実施形態において、固形の第2化合物は、MULTIARM - (5 - 50k) - SG、MULTIARM - (5 - 50k) - SGA、MULTIARM - (5 - 50k) - SSA、又はそれらの組み合わせである。特定の実施形態において、固形の第2化合物は、4ARM - (5 - 50k) - SG、4ARM - (5 - 50k) - SGA、4ARM - (5 - 50k) - SS、8ARM - (5 - 50k) - SG、8ARM - (5 - 50k) - SS、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、固形の第2化合物は、4ARM - 10k - SG、8ARM - 15k - SG、4ARM - 20k - SGA、4ARM - 10k - SS、又はそれらの組み合わせである。

【0010】

幾つかの実施形態において、固形の第1化合物は、MULTIARM - (5 - 50k) - SH、MULTIARM - (5 - 50k) - NH₂、MULTIARM - (5 - 50k) - AA、又はそれらの組み合わせであり、固形の第2化合物は、MULTIARM - (5 - 50k) - SG、MULTIARM - (5 - 50k) - SGA、MULTIARM - (5 - 50k) - SS、又はそれらの組み合わせである。他の実施形態において、固形の第1化合物は、4ARM - 5k - SH、4ARM - 2k - NH₂、4ARM - 5k - NH₂、8ARM - 20k - NH₂、4ARM - 20k - AA、8ARM - 20k - AA、又はそれらの組み合わせであり、固形の第2化合物は、4ARM - 10k - SG、8ARM - 15k - SG、4ARM - 20k - SGA、4ARM - 10k - SS、又はそれらの組み合わせである。特定の実施形態において、固形の第1化合物は8ARM - 20k - NH₂及び/又は8ARM - 20k - AAであり、固形の第2化合物は4ARM - 20k - SGAである。幾つかの実施形態において、固形の第2化合物は水溶性である。

【0011】

幾つかの実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するために、予め定めた時間にゲル化する。特定の実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーは、生体吸収性である。幾つかの実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーは、約1乃至70日以内に生体に吸収される。特定の実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーは、実質的に非生体吸収性である。

【0012】

特定の実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、放射線不透過性物質又は薬学的に許容可能な色素を含む。特定の実施形態において、放射線不透過性物質は、ヨウ化ナトリウム、硫酸バリウム、タンタル、Visipaque (登録商標)、Omnipace (登録商標)、又はHypaque (登録商標)

10

20

30

40

50

)、或いはそれらの組み合わせから選択される。

【 0 0 1 3 】

幾つかの実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、1以上の治療剤を含む。特定の実施形態において、治療剤は、抗菌剤、抗真菌剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、ビスホスフォネート、硝酸ガリウム、幹細胞、防腐剤、又は潤滑剤である。幾つかの実施形態において、抗炎症剤はコルチコステロイド又はTNF- α 阻害剤である。幾つかの実施形態において、抗炎症剤はコルチコステロイドである。特定の実施形態において、コルチコステロイドはトリアムシノロン又はメチルプレドニゾロンである。幾つかの実施形態において、治療剤は防腐剤である。特定の実施形態において、防腐剤はクロルヘキシジンである。幾つかの実施形態において、治療剤は潤滑剤である。特定の実施形態において、潤滑剤はヒアルロン酸である。幾つかの実施形態において、治療剤は、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーの拡散、浸透、分解、又はそれらの任意の組み合わせを介して、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーから放出される。特定の実施形態において、治療剤は、拡散を介してポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーから最初に放出され、後に、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーの分解を介して放出される。幾つかの実施形態において、治療剤は、180日以内にポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。特定の実施形態において、治療剤は、14日以内にポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。幾つかの実施形態において、治療剤は、24時間以内にポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。特定の実施形態において、治療剤は、1時間以内にポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。幾つかの実施形態において、第1化合物と第2化合物は、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーの形成中に、治療剤と反応しない。特定の実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーは、治療剤と相互に作用し、ここで、治療剤の10%より多くが、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーの分解を介して放出される。幾つかの実施形態において、治療剤の30%より多くが、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーの分解を介して放出される。特定の実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーは、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーと、治療剤との間に共有結合を形成することにより、治療剤と相互に作用する。幾つかの実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーは、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーと、治療剤との間に非共有結合を形成することにより、治療剤と相互に作用する。幾つかの実施形態において、治療剤は、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーが分解する間に放出される。特定の実施形態において、治療剤の放出は、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーが分解し始めるまで、実質的に阻害される。幾つかの実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーが分解し始める時間が長くなるにつれ、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーの架橋結合の程度が大きくなる。特定の実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーが分解し始める時間が短くなるにつれ、第1又は第2の化合物におけるエステル基の濃度が大きくなる。

【 0 0 1 4 】

1つの態様において、本明細書には、液体成分を固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物に加えることにより形成される、液体のポリグリコールをベー

10

20

30

40

50

スとする完全に合成した生体適合性の製剤を、哺乳動物の創傷の標的部位に送達することにより、哺乳動物の創傷を処置する方法が提供され、液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤は、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するために創傷の標的部位にてゲル化する。別の態様において、本明細書には、液体成分を固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物に加えることにより形成される、液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤を、関節腔の標的部位に送達することにより、哺乳動物の関節炎を処置する方法が提供され、液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤は、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するために関節腔の標的部位にてゲル化する。更なる態様において、本明細書には、液体成分を固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物に加えることにより形成される、液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤を、ウマの蹄の標的部位に送達することにより、ウマのとう囊炎を処置する方法が提供され、液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤は、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するためにウマの蹄の標的部位にてゲル化する。本明細書に記載される方法の特定の実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーは、創傷を閉じる。幾つかの実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーは、創傷を覆い、皮膚を囲むため接着する。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。特定の実施形態において、哺乳動物は動物である。幾つかの実施形態において、動物は、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、又はウマである。

10

20

【0015】

幾つかの実施形態において、本明細書には、合成した事前処方物の、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーが記載される。

【0016】

別の態様において、本明細書には、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のポリマーが提供され、該ポリマーは、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物を液体成分と接触させることにより形成され、事前処方物は、2より多くの求核基を含む少なくとも1つの固形の第1化合物；及び、2より多くの求電子基を含む少なくとも1つの固形の第2化合物を含む。幾つかの実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、固形緩衝成分を含む。幾つかの実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、治療剤を含む。特定の実施形態において、液体成分は、水、生理食塩水、緩衝液、治療剤、又はそれらの組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、液体成分は水を含む。他の実施形態において、液体成分は生理食塩水を含む。幾つかの実施形態において、液体成分は緩衝液を含む。特定の実施形態において、液体成分は治療剤を含む。幾つかの実施形態において、液体成分は水からなる。幾つかの実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した固形の事前処方物は更に、粘度増強剤を含む。幾つかの実施形態において、ポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、治療剤を含む。

30

40

【0017】

別の態様において、本明細書には、固形の事前処方物が提供され、事前処方物は、2より多くの求核基を含む少なくとも1つの固形の第1化合物；及び、2より多くの求電子基を含む少なくとも1つの固形の第2化合物を含み；ここで、事前処方物は、液体成分の存在下で生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するために重合する及び／又はゲル化する。幾つかの実施形態において、固形の事前処方物は更に、固形緩衝成分を含む。特定の実施形態において、液体成分は、水、生理食塩水、緩衝液、治療剤、又はそれらの組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、液体成分は水を含む。特定の実施形態において、液体成分は生理食塩水を含む。幾つかの実施形態において、液体成分は緩衝液を含む。幾

50

つかの実施形態において、液体成分は治療剤を含む。特定の実施形態において、ヒドロゲルポリマーは、少なくとも部分的に標的部位に付着する。幾つかの実施形態において、固形の事前処方物は更に、粘度増強剤を含む。特定の実施形態において、粘度増強剤は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、又はポリビニルピロリドンから選択される。

【0018】

特定の実施形態において、固形の事前処方物は更に、治療剤を含む。幾つかの実施形態において、治療剤は、抗菌剤、抗真菌剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、ビスホスフォネート、硝酸ガリウム、幹細胞、防腐剤、又は潤滑剤である。特定の実施形態において、抗炎症剤はコルチコステロイド又はTNF- α 阻害剤である。幾つかの実施形態において、治療剤は防腐剤である。

10

【0019】

幾つかの実施形態において、固形の事前処方物は、ポリグリコールをベースとする。他の実施形態において、固形の事前処方物は、完全に合成されている。特定の実施形態において、固形の事前処方物はPEGをベースとする。幾つかの実施形態において、固形の事前処方物は、完全に合成され、且つポリグリコールをベースとする。他の実施形態において、固形の事前処方物は、完全に合成され、且つPEGをベースとする。

【0020】

別の態様において、本明細書には、固形の生体適合性のヒドロゲルポリマーが記載され、該ヒドロゲルポリマーは、少なくとも1つのアミド、チオエステル、又はチオエーテルの結合を介して少なくとも1つの固形の第2モノマー単位に結合される、少なくとも1つの固形の第1モノマー単位；及び、少なくとも1つの固形の第1モノマー単位に結合される少なくとも1つの固形の第2モノマー単位を含み；ここで、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、固形の事前処方物を液体成分と接触させることにより形成される。幾つかの実施形態において、液体成分は、水、生理食塩水溶液、治療剤、又はそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態において、液体成分は水を含む。幾つかの実施形態において、液体成分は生理食塩水溶液を含む。特定の実施形態において、液体成分は治療剤を含む。幾つかの実施形態において、固形の第1モノマー単位はポリオール誘導体である。特定の実施形態において、固形の第1モノマー単位は、グリコール、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、ヘキサグリセロール、又はトリペンタエリスリトールの誘導体である。幾つかの実施形態において、固形の第1モノマー単位は更に、1以上のポリエチレングリコール・セクションを含む。特定の実施形態において、固形の第1モノマー単位は、ペンタエリスリトール又はヘキサグリセロールの誘導体である。幾つかの実施形態において、固形の第2モノマー単位はポリオール誘導体である。特定の実施形態において、固形の第2モノマー単位は、トリメチロールプロパン、グリセロール、ジグリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、ヘキサグリセロール、トリペンタエリスリトール、又はポリグリセロールの誘導体である。幾つかの実施形態において、固形の第2モノマー単位は更に、1以上のポリエチレングリコール・セクションを含む。特定の実施形態において、固形の第2モノマー単位は、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール又はヘキサグリセロールの誘導体である。

20

30

40

【0021】

別の態様において、本明細書には、生体適合性のヒドロゲルポリマーが記載され、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、少なくとも1つの固形の第2モノマー単位への少なくとも1つのアミド結合を介して結合される少なくとも1つの固形の第1モノマー単位；及び、少なくとも1つの固形の第1モノマー単位に結合される少なくとも1つの固形の第2モノマー単位を含み；ここで、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、固形の事前処方物を液体成分と接触させることにより形成される。幾つかの実施形態において、液体成分は、水、生理食塩水溶液、生理食塩水溶液、治療剤、又はそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態において、液体成分は水を含む。幾つかの実施形態において、液体成分は生理食塩水溶液を含む。特定の実施形態において、液体成分は治療剤を含む。幾つかの実施形態に

50

において、固形の第1モノマー単位はポリオール誘導体である。特定の実施形態において、固形の第1モノマー単位は、グリコール、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、ヘキサグリセロール、又はトリペンタエリスリトールの誘導体である。幾つかの実施形態において、固形の第1モノマー単位は更に、1以上のポリエチレングリコール・セクションを含む。特定の実施形態において、固形の第1モノマー単位は、ペンタエリスリトール又はヘキサグリセロールの誘導体である。幾つかの実施形態において、固形の第2モノマー単位はポリオール誘導体である。特定の実施形態において、固形の第2モノマー単位は、トリメチロールプロパン、グリセロール、ジグリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、ヘキサグリセロール、トリペンタエリスリトール、又はポリグリセロールの誘導体である。幾つかの実施形態において、固形の第2モノマー単位は更に、1以上のポリエチレングリコール・セクションを含む。特定の実施形態において、固形の第2モノマー単位は、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール又はヘキサグリセロールの誘導体である。

10

【図面の簡単な説明】

【0022】

本発明の新規な特徴は、特に、添付の特許請求の範囲内に明記される。本発明の特徴及び利点のより良い理解は、本発明の原理が利用される、具体例を明記する後述の詳細な説明、及び以下の添付図面を参照することによって得られる。

【図1】分解時間に対する、分解性のアセタートアミンの8ARM-20k-AA又は4ARM-20k-AAの追加の効果を示す。分解は、37でリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中で生じた。

20

【図2】75%のアセタートアミン製剤と100%のアセタートアミン製剤のための分解時間に対するポリマー濃度の効果を示す。

【図3A】製剤のためのゲル化時間に対するポリマー溶液の効果を示す：0.3%のHPMCを備える、8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂(75/25)&4ARM-20k-SGA。エラーバーは、3つのサンプルの標準偏差を表わす。

【図3B】製剤のための硬度に対するポリマー溶液の効果を示す：0.3%のHPMCを備える、8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂(75/25)&4ARM-20k-SGA。エラーバーは、3つのサンプルの標準偏差を表わす。

【図3C】製剤のための粘着度に対するポリマー溶液の効果を示す：0.3%のHPMCを備える、8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂(75/25)&4ARM-20k-SGA。エラーバーは、3つのサンプルの標準偏差を表わす。

30

【図3D】製剤のための弾性係数に対するポリマー溶液の効果を示す：0.3%のHPMCを備える、8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂(75/25)&4ARM-20k-SGA。エラーバーは、3つのサンプルの標準偏差を表わす。

【図4】経時的に水の重量損失のパーセントとして大気中に残る、実施例13Aのポリマーの効果を示す。

【図5】硬度試験を実施するTexture Analyzer Exponentソフトウェアによって生成される、サンプルプロットを示す。ピーク力は、4mmの標的透過深度がプローブによって到達した点を表わすポリマー硬度として記録された。

40

【図6】圧縮下で弾性係数試験を実施するTexture Analyzer Exponentソフトウェアによって生成される、サンプルプロットを示す。係数は、曲線の最初の傾斜から最大限の圧縮応力の10%まで計算された。

【図7】接着試験を実施するTexture Analyzer Exponentソフトウェアによって生成される、例示的なプロットを示す。100.0gの接触の力が10秒間適用された。粘着度は、サンプルからプローブを持ち上げた(lifting)後にピーク力として測定された。付着エネルギー又は付着の労力(work)は、粘着度の力(点1~2)を表わす曲線下面積として計算された。糸引性は、粘着度の力に影響を及ぼす間にプローブによって移動した距離として定められた(点1と2)。

【図8】硬度に対する、ポリマー製剤への0、0.3、及び1.0%でのヒプロメロース

50

(HPMC)の追加の効果(A)と、硬度に対する、ポリマー製剤への0、70、及び100%での分解性のアセタートアミン8ARM-20k-AAの追加の効果(B)とを示す。

【図9】弾性係数に対する、ポリマー製剤への0、0.3、及び1.0%でのヒプロメロース(HPMC)の追加の効果(A)を示し、且つ、弾性係数に対する、ポリマー製剤への0、70、及び100%での分解性のアセタートアミン8ARM-20k-AAの追加の効果(B)を示す。

【図10A】一般的なポリマー製剤の硬度の比較を示す：0.3%のHPMCを備える、4.8%の溶液での、8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂(x/y)&4ARM-20k-SGA。Post-It(商標)メモ(note)に関する測定値は、参照として含まれる。

10

【図10B】一般的なポリマー製剤の粘着度の比較を示す：0.3%のHPMCを備える、4.8%の溶液での、8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂(x/y)&4ARM-20k-SGA。Post-It(商標)メモに関する測定値は、参照として含まれる。

【図10C】一般的なポリマー製剤の付着エネルギーの比較を示す：0.3%のHPMCを備える、4.8%の溶液での、8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂(x/y)&4ARM-20k-SGA。Post-It(商標)メモに関する測定値は、参照として含まれる。

【図10D】一般的なポリマー製剤の糸引性の比較を示す：0.3%のHPMCを備える、4.8%の溶液での、8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂(x/y)&4ARM-20k-SGA。Post-It(商標)メモに関する測定値は、参照として含まれる。

20

【図11】ポリマー製剤に関するパーセンテージとしてプロットされた、硬度vs分解時間を示す：0.3%のHPMCを備える、4.8%の溶液での、8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂(70/30)&4ARM-20k-SGA。エラーバーは、3つのサンプルの標準偏差を表わす。ポリマーのための分解時間は18日であった。

【図12A】ポリマーのゲル化時間に対する添加剤の効果を示す。

【図12B】ポリマーの分解時間に対する添加剤の効果を示す。

【図12C】ポリマーの硬度に対する添加剤の効果を示す。

30

【図12D】ポリマーの粘着度に対する添加剤の効果を示す。

【図12E】ポリマーの弾性係数に対する添加剤の効果を示す。

【図13A】ポリマーの硬度に対する、単一のシリンジシステムを備えたKenalog-10又はDepo-Medrolを使用する効果を示す。

【図13B】ポリマーの付着に対する、単一のシリンジシステムを備えたKenalog-10又はDepo-Medrolを使用する効果を示す。

【図13C】ポリマーの弾性係数に対する、単一のシリンジシステムを備えたKenalog-10又はDepo-Medrolを使用する効果を示す。

【図14】400、525、及び650nmでの%透過率によって測定されるような、3mmの厚みのポリマー切片の光学的明瞭性を示す。

40

【図15】実施例13Aのポリマーに関する、クロルヘキシジンの累積的な%溶出を示す。

【図16】実施例13Bのポリマーに関する、60、90、及び240日のポリマーに関するトリウムシノロンの累積的な%溶出を示す。

【図17】Depo-Medrolにより充填される実施例13Bのポリマーの短い分解時間のバージョンに関する、メチルプレドニゾロンの累積的な%溶出を示す。

【図18】Depo-Medrolにより充填される実施例13Bのポリマーの長い分解時間のバージョンに関する、メチルプレドニゾロンの累積的な%溶出を示す。

【図19】ポリマーゲル化時間(A)と溶液pH(B)に対する、固形のリン酸塩粉末剤の濃度の効果を示す。

50

【図20】様々な濃度(A)と(B)のポリマーに関するゲル化時間に対する殺菌の効果を示す。例えば、無菌の6~7%のポリマーは、非無菌の4~5%のポリマーと同様に作用する。

【図21】5、20、及び37でのキットの保管安定性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0023】

創傷の閉鎖及び感染症の制御を補助するために、シアノアクリレートをベースとする接着剤材料が使用される。たとえ接着剤が創傷をふさぐように効果的に作用しても、それは非常に有毒であり、故に結果として合併症をもたらす。更に、医師は、広範囲の病状にわたって、異なる用途(外部又は内部)に容易に適用することが可能であり、同様に、製剤の生理学的な特性を修飾する治療剤又は成分のような、更なる成分を随意に含む、容易に調製され且つ用途の広い製剤を必要とする。

【0024】

本明細書には、容易に適用される生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成する、固形の無毒な事前処方物が提供される。固形の事前処方物は、生体適合性のヒドロゲルポリマーを調製し、且つそれを標的部位に送達するために使用されてもよい。例えば、標的部位は創傷又は関節腔であり得る。一旦、固形の事前処方物に液体成分を加えた後、液体形態で適用されると(例えば、創傷上に噴霧されると)、液体製剤は素早くゲル化し、例えば創傷上に固形のヒドロゲルポリマー層を形成し、又は関節腔を満たす。生体適合性のヒドロゲルポリマーは、創傷をふさいで、縫合を形成するために周囲の皮膚に付く。創傷上にある生体適合性のヒドロゲルポリマー層は、創傷が感染しないようにするためのバリアとして作用する。幾つかの例において、皮膚に接する生体適合性のヒドロゲルポリマーは、肌表面を粘質にし、従って、より効果的に包帯が皮膚にくっつくことを可能にする。最も重要なことに、生体適合性のヒドロゲルポリマーは無毒である。創傷治癒が生じた後、生体適合性のヒドロゲルポリマーは溶解し、有毒な副産物を作ることなく吸収される。特定の実施形態において、創傷は哺乳動物上にある。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。他の(order)実施形態において、哺乳動物は動物である。幾つかの実施形態において、動物は、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、又はウマである。

【0025】

本明細書に提示される固形の事前処方物は、好都合で、用途が広く、適応可能であり、ここで、事前処方物は、液体成分の追加後、生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するためにゲル化/重合するだけである、固形の第1化合物と固形の第2化合物を含む。加えて、緩衝液成分、治療剤、及び粘度増強剤が、固形事前処方物に固形形態で加えられるか、又は液体成分中にあってもよい。

【0026】

幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーはまた、抗生物質などの1以上の治療剤で充填される。生体適合性のヒドロゲルポリマーの物理的且つ化学的性質は、種々様々な共通して利用可能な治療剤が生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成する事前処方物と共にあり得るようなものである。特定の実施形態において、事前処方物は、治療剤が活性を失うことなく、創傷に適用される。幾つかの実施形態において、治療剤は、アミノグリコシド抗生物質、フルオロキノロン、マクロライド抗生物質、抗真菌剤、又は抗菌剤などの抗感染剤である。特定の実施形態において、抗生物質はネオマイシン、亜鉛バシトラシン、又は硫酸ポリミキシンB等である。幾つかの実施形態において、治療剤は抗菌剤である。特定の実施形態において、治療剤はクロルヘキシジンなどの防腐剤である。他の実施形態において、治療剤は潤滑剤である。特定の実施形態において、潤滑剤はヒアルロン酸である。

【0027】

創傷を覆うために使用される材料の量は、創傷の大きさに依存する。最も一般的な創傷は、約 1 cm^2 であり、大きくとも 30 cm^2 までであり得る。特定の実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、24-48時間、創傷をふさいだ状態に保ち、創

傷が感染するのを防ぎ、これにより病因に繰り返し訪問するのを回避することができ、故にコストを節約する。

【 0 0 2 8 】

更に、哺乳動物は共通して、小さな「低動作」関節の関節炎を患う。動物とヒトの両方において、これら関節炎の状態にある関節は、かなりの量の疼痛を引き起こすかもしれない。幾つかの例において、関節炎は足の不自由と飼い主の苦悩を引き起こす。本明細書には、生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するために関節に送達される、事前処方物が提供される。特定の実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、これら「低動作」関節における骨の間にかかる圧力の量を減少させるために、「関節スペーサ」として作用する。幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは実質的に非吸収性である。特定の実施形態において、関節腔に送達される事前処方物の量は約 4 mL である。幾つかの実施形態において、事前処方物は治療剤も含む。特定の実施形態において、治療剤は、関節の感染症を防ぐための抗生物質である。他の実施形態において、治療剤は、NSAID 又は TNF - アルファ阻害剤などの抗炎症薬である。幾つかの実施形態において、治療剤は、ビスホスフォネート、コルチコステロイド、硝酸ガリウム、又は幹細胞を含む。特定の実施形態において、治療剤はコルチコステロイドである。幾つかの実施形態において、コルチコステロイドはトリアムシノロン又はメチルプレドニゾロンである。他の実施形態において、治療剤は潤滑剤を含む。特定の実施形態において、潤滑剤はヒアルロン酸である。

【 0 0 2 9 】

加えて、ウマにおいて、とう囊炎は、ウマのコミュニティにおいて数百万ドルの損失を引き起こす、遠位の種子骨の悪化である。本明細書には、深い指の屈筋腱 (deep digital flexor tendon) と舟状骨の間のゲルクッションとして作用する生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成する、事前処方物が提供される。幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは実質的に非吸収性である。特定の実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、経時的に生体吸収性である。特定の実施形態において、関節腔に送達される事前処方物の量は約 2 - 3 mL である。幾つかの実施形態において、事前処方物は治療剤も含む。特定の実施形態において、治療剤は、関節の感染症を防ぐための抗生物質である。他の実施形態において、治療剤は、NSAID 又は TNF - アルファ阻害剤などの抗炎症薬である。幾つかの実施形態において、治療剤は、ビスホスフォネート、コルチコステロイド、硝酸ガリウム、又は幹細胞を含む。特定の実施形態において、治療剤はコルチコステロイドである。幾つかの実施形態において、コルチコステロイドはトリアムシノロン又はメチルプレドニゾロンである。他の実施形態において、治療剤は潤滑剤を含む。特定の実施形態において、潤滑剤はヒアルロン酸である。

【 0 0 3 0 】

幾つかの例において、治療剤は、長期間にわたり生体適合性のヒドロゲルポリマーから放出される。特定の例において、生体適合性のヒドロゲルポリマーにおける治療剤の送達は、(例えば皮膚の下で) 治療剤の沈着 (deposit) を提供し、沈着は、長期間 (例えば 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、10 日、14 日、3 週、4 週) にわたり治療剤を放出する。幾つかの例において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、遅延したバースト (delayed burst) として遅延後に治療剤を放出する。

【 0 0 3 1 】

< 固形の事前処方物 >

固形の事前処方物は、2 より多くの求核基を含む少なくとも 1 つの固形の第 1 化合物と、2 より多くの求電子基を含む少なくとも 1 つの固形の第 2 化合物とを含む。幾つかの実施形態において、事前処方物は、2 より多くの求核基を含む、2 つの固形の第 1 化合物を含む。特定の実施形態において、事前処方物は、2 より多くの求電子基を含む、2 つの固形の第 2 化合物を含む。幾つかの実施形態において、事前処方物は、2 より多くの求核基を含む 2 つの固形の第 1 化合物と、2 より多くの求電子基を含む 1 つの固形の第 2 化合物

とを含む。特定の実施形態において、事前処方物は、2より多くの求核基を含む1つの固形の第1化合物と、2より多くの求電子基を含む2つの固形の第2化合物とを含む。

【0032】

更なる実施形態において、固形の事前処方物は1以上の追加成分を含む。幾つかの実施形態において、固形の事前処方物は、緩衝液成分、1以上の治療剤、粘度増強剤、潤滑剤、又はそれらの任意の組み合わせを含み、ここで、これら同定された成分の各々は、そのそれぞれの固形形態で事前処方物に加えられる。幾つかの実施形態において、固形の事前処方物は、その固形形態で潤滑剤を含む。特定の実施形態において、固形の事前処方物は固形のヒアルロン酸を含む。

【0033】

<液体成分>

液体成分は、液体製剤を形成するために事前処方物に加えられ、ここで、液体製剤はヒドロゲルを形成するためにゲル化/重合する。幾つかの実施形態において、液体成分は水性緩衝液である。幾つかの実施形態において、液体成分は、緩衝液、1以上の治療剤、粘度増強剤、水、生理食塩水、潤滑剤、又はそれらの任意の組み合わせを含み、ここで、同定される変量(variables)の各々は、そのそれぞれの液体状態又は溶液状態にある。幾つかの実施形態において、液体成分は、液体又は溶液の形態で送達される、更なる第1化合物又は第2化合物を含む場合がある。

【0034】

幾つかの実施形態において、追加成分(例えば、粘度増強剤)は、液体成分の追加後、第1及び第2の化合物の溶解を改善する。更に、液体成分を事前処方物に加えた後に形成される液体製剤の粘度は、粘度増強剤による影響を受けることもある。

【0035】

<ヒドロゲル>

一旦液体成分が固形の事前処方物に加えられると、液体製剤が、生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するために標的部位に送達され得るように形成される。生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するための液体製剤のゲル化時間は、適切な第1及び第2の化合物の選択と、液体成分中の事前処方物の濃度とを介して、制御される場合がある。幾つかの実施形態において、ゲル化時間は、液体成分のpHによる影響を受ける。幾つかの実施形態において、ゲル化時間は、液体成分の追加後、固形の緩衝液成分によって提供されるpHによる影響を受ける。ヒドロゲルポリマーの生体吸収も、第1及び第2の化合物の選択を介して制御される。幾つかの実施形態において、ヒドロゲルの分解は、第1又は第2の化合物中のエステル基の濃度によって制御される。幾つかの実施形態において、ヒドロゲルポリマーの粘着性は、第1及び第2の化合物のモル比による影響を受ける。他の実施形態において、ヒドロゲルポリマーの粘着性は、モル同等物により分解可能なアセタートアミンのパーセントによって制御される。幾つかの実施形態において、ヒドロゲルポリマーの粘着性は、第1化合物と、異なる第1化合物との間の分解可能なアミンのパーセントによって制御される。

【0036】

<例示的な事前処方物>

本明細書には、固形形態にある、様々なタイプの例示的な事前処方物が提供される。様々なタイプの事前処方物が本明細書に提示されるため、事前処方物に関する全ての記載は、本明細書に提示される生体適合性の事前処方物全てを包含することを意味する。更に、生体適合性のヒドロゲルポリマーが本明細書に記載の事前処方物から形成されるため、生体適合性のヒドロゲルポリマーに関する記載も、生体適合性のヒドロゲルポリマー全てを包含することを意味する。

【0037】

幾つかの実施形態において、事前処方物は、ポリグリコールをベースとする。幾つかの実施形態において、ポリグリコールをベースとする事前処方物は、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール、様々な鎖長を持つポリアルキル

10

20

30

40

50

グリコール、及びそれらの任意の組み合わせ或いはコポリマーを含む。幾つかの実施形態において、ポリグリコールをベースとする事前処方物は、ポリエチレングリコール（PEG）、メトキシポリエチレングリコール（MPEG）、ポリプロピレングリコール（PPG）、ポリブチレングリコール（PBG）、及びポリグリコールコポリマーを含む。幾つかの実施形態において、生体適合性の事前処方物はPEGをベースとする。幾つかの実施形態において、事前処方物は、完全に合成されている。幾つかの実施形態において、事前処方物は、完全に合成され、且つPEGをベースとする。特定の実施形態において、事前処方物は、完全に合成され、且つポリグリコールをベースとする。

【0038】

本明細書には、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物が提示され、事前処方物は、2より多くの求核基を含む少なくとも1つの第1化合物；及び、2より多くの求電子基を含む少なくとも1つの第2化合物を含み；ここで、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は、液体成分の存在下で、ポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性ヒドロゲルポリマーを形成するために、重合する又はゲル化する。幾つかの実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は、成分を形成するために第1化合物と第2化合物を混合することにより作られる。幾つかの実施形態において、第1化合物は更に別の第1化合物を含む。特定の実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、固形緩衝液を含む。幾つかの実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性のヒドロゲルポリマーは、標的部位に少なくとも部分的に付着する。幾つかの実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、治療剤を含む。幾つかの実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、粘度増強剤を含む。幾つかの実施形態において、固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物は更に、放射線不透過性物質又は薬学的に許容可能な色素を含む。

【0039】

本明細書にはまた、固形の事前処方物が提供され、固形の事前処方物は、2より多くの求核基を含む少なくとも1つの第1化合物；及び、2より多くの求電子基を含む少なくとも1つの第2化合物を含み；ここで、事前処方物は、液体成分の存在下で生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するために重合する及び／又はゲル化する。幾つかの実施形態において、固形の事前処方物は、固形成分を形成するために第1化合物と第2化合物を混合することにより作られる。幾つかの実施形態において、第1化合物は更に別の第1化合物を含む。幾つかの実施形態において、固形の事前処方物は更に、緩衝液を含む。幾つかの実施形態において、固形の生体適合性のヒドロゲルポリマーは、少なくとも部分的に標的部位に付着する。幾つかの実施形態において、固形の事前処方物は更に治療剤を含む。幾つかの実施形態において、固形の事前処方物は更に、粘度増強剤を含む。幾つかの実施形態において、固形の事前処方物は更に、放射線不透過性物質又は薬学的に許容可能な色素を含む。

【0040】

本明細書には更に、事前処方物が提示され、該事前処方物は、1より多くの求核基を含む少なくとも1つの第1化合物、1より多くの求電子基を含む少なくとも1つの第2化合物、及び、約5.0乃至約9.5の範囲のpHを提供する緩衝液成分、並びに随意に1以上の治療剤を含む。幾つかの実施形態において、緩衝液は固形の緩衝液であり、記載されるような液体成分の追加後、水性緩衝液が提供される。幾つかの実施形態において、緩衝液は水性緩衝液である。特定の実施形態において、事前処方物は、水性緩衝液中で、少なくとも1つの第1化合物、少なくとも1つの第2化合物、及び随意に治療剤を混合することにより、並びに、生体適合性のヒドロゲルポリマーが標的部位にて少なくとも部分的に重合及び／又はゲル化するように混合物を標的部位に送達することにより、人体の標的部位に、生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成する。幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、水性緩衝液中で第1化合物と第2化合物を混合した後に形

成され、ここで、生体適合性のヒドロゲルポリマーは標的部位でゲル化する。特定の実施形態において、水性緩衝液中で、少なくとも1つの第1化合物、少なくとも1つの第2化合物、及び随意に治療剤を混合することにより、並びに、混合物を人体の標的部位に送達することにより、事前処方物が標的部位にて少なくとも部分的に重合及び/又はゲル化するように、事前処方物が生成される。幾つかの実施形態において、第1化合物は更に別の第1化合物を含む。幾つかの実施形態において、第1化合物と第2化合物は、固形成分を形成するために組み合わせられ、ここで、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、液体成分の追加後に形成される。幾つかの実施形態において、固形成分は更に緩衝液を含む。特定の実施形態において、固形成分は更に治療剤を含む。幾つかの実施形態において、事前処方物は更に、粘度増強剤を含む。幾つかの実施形態において、事前処方物は更に、放射線不透性物質又は薬学的に許容可能な色素を含む。

10

【0041】

固形の事前処方物の特定の実施形態では、液体の生体適合性の製剤は、固形の事前処方物への液体成分の追加により形成される。液体の生体適合性の製剤は、生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するためにゲル化する。幾つかの実施形態において、液体成分は、水、生理食塩水、緩衝液、治療剤、又はそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態において、液体成分は水を含む。特定の実施形態において、液体成分は生理食塩水を含む。特定の実施形態において、凍結乾燥物は、緩衝液を含む。特定の実施形態において、液体成分は治療剤を含む。

【0042】

20

幾つかの実施形態において、第1又は第2の化合物は、1より多くの求核基又は求電子基を含む。特定の実施形態において、第1又は第2の化合物は、2より多くの求核基又は求電子基を含む。幾つかの実施形態において、第1又は第2の化合物はポリオール誘導体である。特定の実施形態において、第1又は第2の化合物は樹状ポリオール誘導体である。幾つかの実施形態において、第1又は第2の化合物は、グリコール、トリメチロールプロパン、グリセロール、ジグリセロール、ペンタエリスリトール (pentaerythritol)、ソルビトール、ヘキサグリセロール、トリペンタエリスリトール、又はポリグリセロールの誘導体である。特定の実施形態において、第1又は第2の化合物は、トリメチロールプロパン、グリセロール、ジグリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、ヘキサグリセロール、トリペンタエリスリトール、又はポリグリセロールの誘導体である。特定の実施形態において、第1又は第2の化合物は、グリコール、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、ヘキサグリセロール、又はトリペンタエリスリトールの誘導体である。特定の実施形態において、第1又は第2の化合物は、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、ヘキサグリセロール、又はトリペンタエリスリトールの誘導体である。特定の実施形態において、第1又は第2の化合物は、トリメチロールプロパン、グリセロール、ジグリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、ヘキサグリセロール、トリペンタエリスリトール、又はポリグリセロールの誘導体である。幾つかの実施形態において、第1又は第2の化合物は、ペンタエリスリトール、ジ-ペンタエリスリトール、又はトリ-ペンタエリスリトールの誘導体である。特定の実施形態において、第1又は第2の化合物は、ヘキサグリセロール (2-エチル-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、トリメチロールプロパン) 誘導体である。幾つかの実施形態において、第1又は第2の化合物はソルビトール誘導体である。特定の実施形態において、第1又は第2の化合物は、グリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、又はポリグリセリンの誘導体である。

30

40

【0043】

幾つかの実施形態において、第1又は第2の化合物は更に、1乃至200のエチレングリコール・サブユニットを含むポリエチレングリコール (PEG) 鎖を含む。特定の実施形態において、第1又は第2の化合物は更に、1乃至200のプロピレングリコール・サブユニットを含むポリプロピレングリコール (PPG) 鎖を含む。ポリオールから拡大するPEG又はPPGの鎖は、ポリオール核を、求核基又は求電子基に連結する「アーム」

50

である。

【0044】

< 例示的な求核性モノマー >

事前処方物は、1より多くの求核基を含む少なくとも1つの第1化合物を含む。幾つかの実施形態において、事前処方物は、2より多くの求核基を含む、少なくとも1つの第1化合物を含む。幾つかの実施形態において、求核基は、ヒドロキシル、チオール、又はアミノの基を含む。好ましい実施形態において、求核基は、チオール又はアミノの基を含む。特定の実施形態において、求核基はアミノ基を含む。

【0045】

特定の実施形態において、求核基は、適切なリンカーを介してポリオール誘導体に連結される。適切なリンカーは、限定されないが、エステル（例えばアセタート）又はエーテルを含む。幾つかの例において、エステルリンカーを含むモノマーは、生物分解に対して更に敏感である。求核基を含むリンカーの例は、限定されないが、メルカプトアセタート、アミノアセタート（グリシン）、及び他のアミノ酸エステル（例えば、アラニン、 β -アラニン、リジン、オルニチン）、3-メルカプトプロピオナート、エチルアミンエーテル、又はプロピルアミンエーテルを含む。幾つかの実施形態において、ポリオール核の誘導体は、ポリエチレングリコール又はポリプロピレングリコールのサブユニットに結合され、それは求核基を含むリンカーに連結される。第1化合物（求核性モノマー）の分子量は約500~40000である。特定の実施形態において、第1化合物（求核性モノマー）の分子量は、約100、約500、約1000、約2000、約3000、約4000、約5000、約6000、約7000、約8000、約9000、約10000、約12000、約15000、約20000、約25000、約30000、約35000、約40000、約50000、約60000、約70000、約80000、約90000、又は約100000である。幾つかの実施形態において、第1化合物の分子量は約500乃至2000である。特定の実施形態において、第1化合物の分子量は約15000乃至40000である。幾つかの実施形態において、第1化合物は水溶性である。

【0046】

幾つかの実施形態において、第1化合物は、ポリグリコールサブユニットと2より多くの求核基を含む、MULTIARM（5k-50k）-ポリオール誘導体である。MULTIARMは、ポリオール核に付けられるポリグリコールサブユニットの数を指し、これらポリグリコールサブユニットは求核基をポリオール核に繋げる。幾つかの実施形態において、MULTIARMは、3ARM、4ARM、6ARM、8ARM、10ARM、又は12ARMである。幾つかの実施形態において、MULTIARMは、3ARM、4ARM、6ARM、又は8ARMである。幾つかの実施形態において、MULTIARMは4ARM又は8ARMである。幾つかの実施形態において、第1化合物は、MULTIARM-(5k-50k)-SH、MULTIARM-(5k-50k)-NH₂、MULTIARM-(5k-50k)-AA、又はそれらの組み合わせである。特定の実施形態において、第1化合物は、4ARM-(5k-50k)-SH、4ARM-(5k-50k)-NH₂、4ARM-(5k-50k)-AA、8ARM-(5k-50k)-NH₂、8ARM-(5k-50k)-AA、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、ポリオール誘導体は、トリメチロールプロパン、ジグリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、ヘキサグリセロール、トリペンタエリスリトール、又はポリグリセロールの誘導体である。

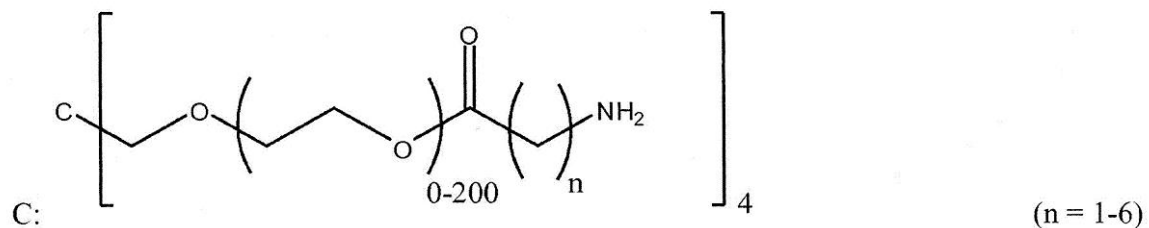
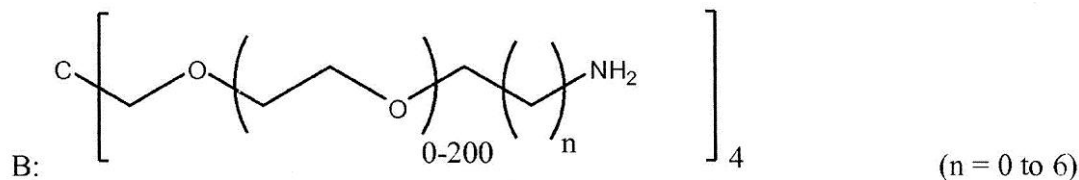
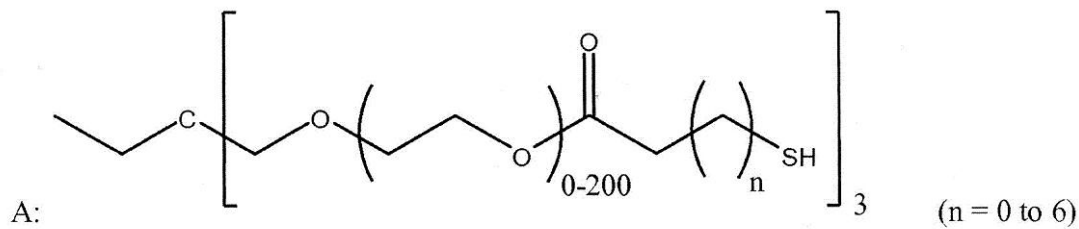
【0047】

1より多くの求核基を含むモノマーの構成の例は、トリメチロールプロパン又はペンタエリスリトール核ポリオールと共に、以下に示される。示された化合物は、アセタート、プロピオナート、又はエチルエーテルのリンカーを介して、変更可能な長さのPEGサブユニットに連結される、チオール又はアミンの求電子基を持つ（例えば、以下のETTMP(A; n=1)、4ARM-PEG-NH₂(B; n=1)、及び4ARM-PEG-AA(C; n=1)の構造)。他のポリオール核を使用するモノマーは、同様の方法で構

築される。

【 0 0 4 8 】

【 化 1 】



【 0 0 4 9 】

求核基（アミン・エステル化学作用に使用される）を含む適切な第1化合物は、限定されないが、ペンタエリスリトール・ポリエチレングリコール・アミン（4 ARM - PEG - NH₂）（約5000乃至約40000から選択される分子量、例えば5000、10000、又は20000）、ペンタエリスリトール・ポリエチレングリコール・アミノ・アセタート（4 ARM - PEG - AA）（約5000乃至約40000から選択される分子量、例えば5000、10000、又は20000）、ヘキサグリセリン・ポリエチレングリコール・アミン（8 ARM - PEG - NH₂）（約5000乃至約40000から選択される分子量、例えば10000、20000、又は40000）、又はトリペンタエリスリトール・グリコール・アミン（8 ARM (TP) - PEG - NH₂）（約5000乃至約40000から選択される分子量、例えば10000、20000、又は40000）を含む。化合物のこの分類内で、4（又は8）ARM - PEG - AAは、エステル（又はアセタート）基を含む一方で、4（又は8）ARM - PEG - NH₂モノマーはエステル（又はアセタート）基を含まない。幾つかの実施形態において、第1化合物は、4 ARM - 5 k - SH、4 ARM - 2 k - NH₂、4 ARM - 5 k - NH₂、8 ARM - 20 k - NH₂、4 ARM - 20 k - AA、又は8 ARM - 20 k - AAである。幾つかの実施形態において、第1化合物は、4 ARM - 5 k - SH、4 ARM - 2 k - NH₂、4 ARM - 5 k - NH₂、8 ARM - 20 k - NH₂、4 ARM - 20 k - AA、8 ARM - 20 k - AA、又はそれらの組み合わせである。特定の実施形態において、別の第1化合物を更に含む第1化合物は、4 ARM - 5 k - SH、4 ARM - 2 k - NH₂、4 ARM - 5 k - NH₂、8 ARM - 20 k - NH₂、4 ARM - 20 k - AA、又は8 ARM - 20 k - AAである。

【 0 0 5 0 】

求核基（チオールエステル化学作用において使用された）を含む他の適切な第1化合物は、限定されないが、グリコール・ジメルカプトアセタート（THIOCURE（登録商標）GDMA）、トリメチロールプロパン・トリメルカプトアセタート（THIOCURE（登録商標）TMPMA）、ペンタエリスリトール・テトラメルカプトアセタート（THIOCURE（登録商標）PETMA）、グリコール・ジ-3-メルカプトプロピオナート（THIOCURE（登録商標）GDMP）、トリメチロールプロパン・ト

リ - 3 - メルカプトプロピオナート (THIOCUR (登録商標) TMPMP)、ペンタエリスリトール・テトラ - 3 - メルカプトプロピオナート (THIOCUR (登録商標) PETMP)、ポリオール - 3 - メルカプトプロピオナート、ポリエステル - 3 - メルカプトプロピオナート、プロピレングリコール・3 - メルカプトプロピオナート (THIOCUR (登録商標) PPGMP 800)、プロピレングリコール・3 - メルカプトプロピオナート (THIOCUR (登録商標) PPGMP 2200)、エトキシ化したトリメチロールプロパン・トリ - 3 - メルカプトプロピオナート (THIOCUR (登録商標) ETMP - 700)、及びエトキシ化したトリメチロールプロパン・トリ - 3 - メルカプトプロピオナート (THIOCUR ETMP - 1300) を含む。

10

【0051】

< 例示的な求電子性モノマー >

事前処方物は、1 より多くの求電子基を含む少なくとも1つの第2化合物を含む。幾つかの実施形態において、事前処方物は、2 より多くの求電子基を含む、少なくとも1つの第2化合物を含む。幾つかの実施形態において、求電子基は、エポキシド、マレイミド、スクシンイミジル、又はアルファ - ベータの不飽和エステルである。好ましい実施形態において、求電子基はエポキシド又はスクシンイミジルである。幾つかの実施形態において、求電子基はN - スクシンイミジルグルタルアミドである。

【0052】

特定の実施形態において、求電子基は、適切なリンカーを介してポリオール誘導体に連結される。適切なリンカーは、限定されないが、エステル、アミド、又はエーテルを含む。幾つかの例において、エステルリンカーを含むモノマーは、生物分解に対して更に敏感である。求電子基を含むリンカーの例は、限定されないが、スクシンイミジルスクシナート、スクシンイミジルグルタラート、スクシンイミジルスクシンアミド、スクシンイミジルグルタルアミド、又はグリシジルエーテルを含む。幾つかの実施形態において、ポリオール核の誘導体は、ポリエチレングリコール又はポリプロピレングリコールのサブユニットに結合され、それは求電子基を含むリンカーに連結される。第2化合物 (求電子性モノマー) の分子量は約500 ~ 40000である。特定の実施形態において、第2化合物 (求電子性モノマー) の分子量は、約100、約500、約1000、約2000、約3000、約4000、約5000、約6000、約7000、約8000、約9000、約10000、約12000、約15000、約20000、約25000、約30000、約35000、約40000、約50000、約60000、約70000、約80000、約90000、又は約100000である。幾つかの実施形態において、第2化合物の分子量は約500乃至2000である。特定の実施形態において、第2化合物の分子量は約15000乃至40000である。幾つかの実施形態において、第2化合物は水溶性である。

20

30

【0053】

幾つかの実施形態において、第2化合物は、ポリグリコールサブユニットと2より多くの求電子基を含む、MULTIARM - (5k - 50k) - ポリオール誘導体である。MULTIARMは、ポリオール核に付けられるポリグリコールサブユニットの数を指し、これらポリグリコールサブユニットは求核基をポリオール核に繋げる。幾つかの実施形態において、MULTIARMは、3ARM、4ARM、6ARM、8ARM、10ARM、又は12ARMである。幾つかの実施形態において、MULTIARMは、3ARM、4ARM、6ARM、又は8ARMである。幾つかの実施形態において、MULTIARMは4ARM又は8ARMである。幾つかの実施形態において、第2化合物は、MULTIARM - (5 - 50k) - SG、MULTIARM - (5 - 50k) - SGA、MULTIARM - (5 - 50k) - SSA、又はそれらの組み合わせである。特定の実施形態において、第2化合物は、4ARM - (5 - 50k) - SG、4ARM - (5 - 50k) - SGA、4ARM - (5 - 50k) - SS、8ARM - (5 - 50k) - SG、8ARM - (5 - 50k) - SGA、8ARM - (5k - 50k) - SS、又はそれらの組み合

40

50

わせである。幾つかの実施形態において、ポリオール誘導体は、トリメチロールプロパン、ジグリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、ヘキサグリセロール、トリペンタエリスリトール、又はポリグリセロールの誘導体である。

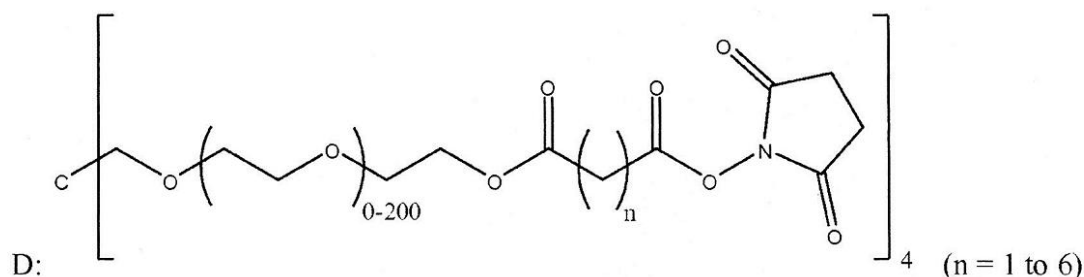
【 0 0 5 4 】

1 より多くの求電子基を含むモノマーの構成の例は、ペンタエリスリトール核ポリオールと共に、以下に示される。示された化合物は、スクシンイミジルの求電子基、グルタラート、又はグルタルアミドのリンカー、及び変更可能な長さの PEG サブユニットを持つ（例えば、下記の 4 ARM - PEG - SG (D ; n = 3) と 4 ARM - PEG - SGA (E ; n = 3) の構造）。他のポリオール核又は異なるリンカーを用いるモノマー（例えば、スクシナート (SS) 又はスクシンアミド (SSA)）は、同様の方法で構築される。

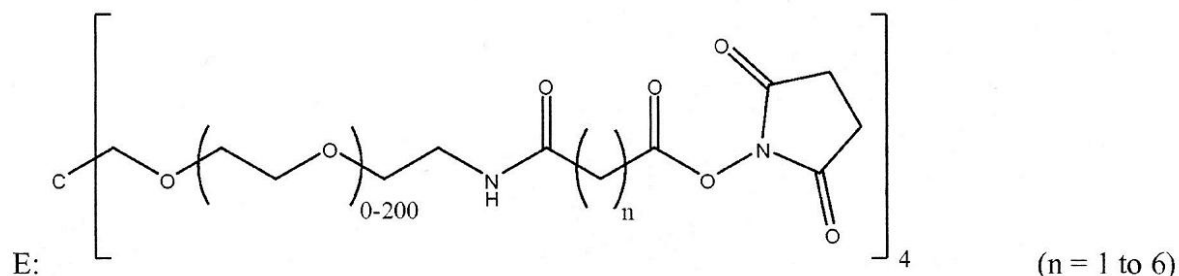
10

【 0 0 5 5 】

【 化 2 】



20



【 0 0 5 6 】

求電子基を含む適切な第 2 化合物は、限定されないが、ペンタエリスリトール・ポリエチレングリコール・マレイミド (4 ARM - PEG - MAL) (約 5 0 0 0 乃至約 4 0 0 0 0 から選択される分子量、例えば、1 0 0 0 0 又は 2 0 0 0 0)、ペンタエリスリトール・ポリエチレングリコール・スクシンイミジル・スクシナート (4 ARM - PEG - SS) (約 5 0 0 0 乃至約 4 0 0 0 0 から選択される分子量、例えば、1 0 0 0 0 又は 2 0 0 0 0)、ペンタエリスリトール・ポリエチレングリコール・スクシンイミジル・グルタラート (4 ARM - PEG - SG) (約 5 0 0 0 乃至約 4 0 0 0 0 から選択される分子量、例えば、1 0 0 0 0 又は 2 0 0 0 0)、ペンタエリスリトール・ポリエチレングリコール・スクシンイミジル・グルタルアミド (4 ARM - PEG - SGA) (約 5 0 0 0 乃至約 4 0 0 0 0 から選択される分子量、例えば、1 0 0 0 0 又は 2 0 0 0 0)、ヘキサグリセリン・ポリエチレングリコール・スクシンイミジル・スクシナート (8 ARM - PEG - SS) (約 5 0 0 0 乃至約 4 0 0 0 0 から選択される分子量、例えば、1 0 0 0 0 又は 2 0 0 0 0)、ヘキサグリセリン・ポリエチレングリコール・スクシンイミジル・グルタラート (8 ARM - PEG - SG) (約 5 0 0 0 乃至約 4 0 0 0 0 から選択される分子量、例えば、1 0 0 0 0、1 5 0 0 0、2 0 0 0 0、又は 4 0 0 0 0)、ヘキサグリセリン・ポリエチレングリコール・スクシンイミジル・グルタルアミド (8 ARM - PEG - SGA) (約 5 0 0 0 乃至約 4 0 0 0 0 から選択される分子量、例えば、1 0 0 0 0、1 5 0 0 0、2 0 0 0 0、又は 4 0 0 0 0)、トリペンタエリスリトール・ポリエチレングリコール・スクシンイミジル・スクシナート (8 ARM (TP) - PEG - SS) (約 5 0 0 0 乃至約 4 0 0 0 0 から選択される分子量、例えば、1 0 0 0 0 又は 2 0 0 0 0)、トリペンタエリスリトール・ポリエチレングリコール・スクシンイミジル・グルタラート (

30

40

50

8 ARM (TP) - PEG - SG) (約5000乃至約40000から選択される分子量、例えば、10000、15000、20000、又は40000)、又はトリペンタエリスリトール・ポリエチレングリコール・スクシンイミジル・グルタルアミド(8 ARM (TP) - PEG - SGA) (約5000乃至約40000から選択される分子量、例えば、10000、15000、20000、又は40000)を含む4(又は8) ARM - PEG - SGモノマーはエステル基を含む一方で、4(又は8) ARM - PEG - SGAモノマーはエステル基を含まない。幾つかの実施形態において、第2化合物は、4 ARM - 10k - SG、8 ARM - 15k - SG、4 ARM - 20k - SGA、及び4 ARM - 10k - SSである。幾つかの実施形態において、第2化合物は、4 ARM - 10k - SG、8 ARM - 15k - SG、4 ARM - 20k - SGA、4 ARM - 10k - SS、又はそれらの組み合わせである。特定の実施形態において、第1化合物は8 ARM - 20k - NH₂及び/又は8 ARM - 20k - AAであり、第2化合物は4 ARM - 20k - SGAである。

10

【0057】

求電子基を含む他の適切な第2化合物は、ソルビトールポリグリシジルエーテル(DENACOL(登録商標) EX-611)、ソルビトールポリグリシジルエーテル(DENACOL(登録商標) EX-612)、ソルビトールポリグリシジルエーテル(DENACOL(登録商標) EX-614)、ソルビトールポリグリシジルエーテル(DENACOL(登録商標) EX-614 B)、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル(DENACOL(登録商標) EX-512)、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル(DENACOL(登録商標) EX-521)、ジグリセロールポリグリシジルエーテル(DENACOL(登録商標) EX-421)、グリセロールポリグリシジルエーテル(DENACOL(登録商標) EX-313)、グリセロールポリグリシジルエーテル(DENACOL(登録商標) EX-313)、トリメチロールプロパンポリグリシジルエーテル(DENACOL(登録商標) EX-321)、ソルビトールポリグリシジルエーテル(DENACOL(登録商標) EJ-190)を含むがこれらに限定されないソルビトールポリグリシジルエーテルである。

20

【0058】

<ヒドロゲルの形成>

特定の実施形態において、1より多くの求核基又は1より多くの求電子基を含む第1及び第2の化合物は、標的部位の内部に又は哺乳動物の身体上に、例えば、創傷の部位に又は関節の中で、安全に重合を受ける。特定の実施形態において、2より多くの求核基又は2より多くの求電子基を含む第1及び第2の化合物は、標的部位の内部に又は哺乳動物の身体上に、例えば、創傷の部位に又は関節の中で、安全に重合を受ける。特定の実施形態において、事前処方物は、液体成分の追加後、創傷パッチ、縫合、又は関節スペースを形成する。幾つかの実施形態において、第1化合物と第2化合物は、第1化合物の求核基と第2化合物の求電子基との反応を介して、ポリマーを形成するモノマーである。特定の実施形態において、モノマーは予め定めた時間に重合する。幾つかの実施形態において、モノマーは、穏やか且つほぼ中性のpH条件下で重合される。特定の実施形態において、ヒドロゲルポリマーは治療後にその量を変化させない。

30

40

【0059】

幾つかの実施形態において、第1及び第2の化合物は、アミド、チオエステル、又はチオエーテルの結合を形成するように反応する。チオール求核基がスクシンイミジル求電子基と反応すると、チオエステルが形成される。アミノ求核基がスクシンイミジル求電子基と反応すると、アミドが形成される。

【0060】

幾つかの実施形態において、アミノ基を含む1以上の第1化合物は、アミドが結合した第1及び第2のモノマー単位を形成するために、スクシンイミジルエステル基を含む1より多くの第2化合物と反応する。特定の実施形態において、チオール基を含む1以上の第1化合物は、チオエステルが結合した第1及び第2のモノマー単位を形成するために、ス

50

クシンイミジルエステル基を含む 1 より多くの第 2 化合物と反応する。幾つかの実施形態において、アミノ基を含む 1 以上の第 1 化合物は、アミンが結合した第 1 及び第 2 のモノマー単位をするために、エポキシド基を含む 1 より多くの第 2 化合物と反応する。特定の実施形態において、チオール基を含む 1 以上の第 1 化合物は、チオエーテルが結合した第 1 及び第 2 のモノマー単位を形成するために、エポキシド基を含む 1 より多くの第 2 化合物と反応する。

【 0 0 6 1 】

幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、少なくとも 1 つのアミド、チオエステル、又はチオエーテルの結合を介して少なくとも 1 つの第 2 モノマー単位に結合される、少なくとも 1 つの第 1 モノマー単位；及び、少なくとも 1 つの第 1 モノマー単位に結合される少なくとも 1 つの第 2 モノマー単位を含み；ここで、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、固形の事前処方物を液体成分と接触させることにより形成される。幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、少なくとも 1 つのアミド結合を介して少なくとも 1 つの第 2 モノマー単位にされる、少なくとも 1 つの第 1 モノマー単位；及び、少なくとも 1 つの第 1 モノマー単位に結合される少なくとも 1 つの第 2 モノマー単位を含み；ここで、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、固形の事前処方物を液体成分と接触させることにより形成される。特定の実施形態において、第 1 モノマー単位は、グリコール、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、ヘキサグリセロール、又はトリペンタエリスリトールの誘導体である。幾つかの実施形態において、第 1 モノマー単位は更に、1 以上のポリエチレングリコール・セクションを含む。特定の実施形態において、第 1 モノマー単位は、ペンタエリスリトール又はヘキサグリセロールの誘導体である。幾つかの実施形態において、第 2 モノマー単位はポリオール誘導体である。特定の実施形態において、第 2 モノマー単位は、トリメチロールプロパン、グリセロール、ジグリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、ヘキサグリセロール、トリペンタエリスリトール、又はポリグリセロールの誘導体である。幾つかの実施形態において、第 2 モノマー単位は更に、1 以上のポリエチレングリコール・セクションを含む。特定の実施形態において、第 2 モノマー単位は、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、又はヘキサグリセロールの誘導体である。

【 0 0 6 2 】

幾つかの実施形態において、固形の第 1 化合物は、1 以上の固形の第 2 化合物への追加前に、異なる固形の第 1 の化合物、又は固形の別の第 1 化合物と混合される。他の実施形態において、固形の別の第 1 化合物は、1 以上の固形の第 1 化合物への追加前に、異なる固形の第 2 化合物と混合される。特定の実施形態において、事前処方物と生体適合性のヒドロゲルポリマーの特性は、少なくとも 1 つの第 1 モノマーと少なくとも 1 つの第 2 モノマーの混合物の特性によって制御される。

【 0 0 6 3 】

幾つかの実施形態において、1 つの第 1 化合物が、生体適合性のヒドロゲルポリマーに使用される。特定の実施形態において、2 つの異なる第 1 化合物が混合され、生体適合性のヒドロゲルポリマーに使用される。幾つかの実施形態において、3 つの異なる第 1 化合物が混合され、生体適合性のヒドロゲルポリマーに使用される。特定の実施形態において、4 以上の異なる第 1 化合物が混合され、生体適合性のヒドロゲルポリマーに使用される。

【 0 0 6 4 】

幾つかの実施形態において、1 つの第 2 化合物が、生体適合性のヒドロゲルポリマーに使用される。特定の実施形態において、2 つの異なる第 2 化合物が混合され、生体適合性のヒドロゲルポリマーに使用される。幾つかの実施形態において、3 つの異なる第 2 化合物が混合され、生体適合性のヒドロゲルポリマーに使用される。特定の実施形態において、4 以上の異なる第 2 化合物が混合され、生体適合性のヒドロゲルポリマーに使用される。

【 0 0 6 5 】

幾つかの実施形態において、求核基へのエーテル結合を含む第1化合物は、求核基へのエステル結合を含む異なる第1化合物と混合される。これにより、結果として生じる生体適合性のヒドロゲルポリマーにおけるエステル基の濃度の制御が可能となる。特定の実施形態において、求電子基へのエステル結合を含む第2化合物は、求電子基へのエーテル結合を含む異なる第2化合物と混合される。幾つかの実施形態において、求電子基へのエステル結合を含む第2化合物は、求電子基へのアミド結合を含む異なる第2化合物と混合される。特定の実施形態において、求電子基へのアミド結合を含む第2化合物は、求電子基へのエーテル結合を含む異なる第2化合物と混合される。

【0066】

幾つかの実施形態において、アミノアセタート求核基を含む第1化合物は、指定されたモル比 (x/y) でエチルアミンエーテル求核基を含む異なる第1化合物と混合される。特定の実施形態において、モル比 (x/y) は、 $5/95$ 、 $10/90$ 、 $15/85$ 、 $20/80$ 、 $25/75$ 、 $30/70$ 、 $35/65$ 、 $40/60$ 、 $45/55$ 、 $50/50$ 、 $55/45$ 、 $60/40$ 、 $65/35$ 、 $70/30$ 、 $75/25$ 、 $80/20$ 、 $85/15$ 、 $90/10$ 、又は $95/5$ である。特定の実施形態において、2つの第1化合物の混合物は、 x と y の合計と同等なモル量で、1以上の第2化合物と混合される。

【0067】

幾つかの実施形態において、1より多くの求核基を含む第1化合物と、1より多くの求電子基を含む第2化合物とを含む、固形の事前処方物は、約5.0乃至約9.0のpH範囲で、水性緩衝液を含む液体成分と共に混合され、それにより生体適合性のヒドロゲルポリマーが形成される。

【0068】

幾つかの実施形態において、第1又は第2の化合物を含む固形の事前処方物は、2より多くの求核基又は求電子基を含む。幾つかの実施形態において、第1及び第2の化合物は、固形成分を形成するために最初に組み合わせられ、該化合物は、随意に治療剤を更に含み得る水性緩衝液を含む液体成分の追加後、共に混合される。

【0069】

幾つかの実施形態において、緩衝液成分は固形形態で提供され、水性緩衝液は液体成分の追加後に提供される。幾つかの実施形態において、液体成分は水又は生理食塩水であり得る。特定の実施形態において、液体成分は治療剤を更に含む。特定の実施形態において、固形の第1化合物、固形の第2化合物、及び固形の緩衝液は、固形成分を形成するために最初に組み合わせられ、ここで、化合物は液体成分の追加後に共に混合される。他の実施形態において、固形の第1化合物、固形の第2化合物、及び少なくとも1つの固形の治療剤は、固形成分を形成するために最初に組み合わせられ、ここで、化合物は液体成分又は水性緩衝液の追加後に共に混合される。他の実施形態において、固形の第1化合物、固形の第2化合物、固形緩衝液、及び少なくとも1つの固形の治療剤は、固形成分を形成するために最初に組み合わせられ、ここで、化合物は液体成分の追加後に共に混合される。幾つかの実施形態において、治療剤は、固形形態で固形成分に加えられ、又は液体成分に加えられ得る、ヒアルロン酸である。

【0070】

特定の実施形態において、水性であるモノマーの濃度は約1%乃至約100%である。幾つかの実施形態において、基尺度は、モノマー希釈度の粘度を調整するために使用される。特定の実施形態において、水性緩衝液中のモノマーの濃度は、約1%、約2%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%である。

【0071】

幾つかの実施形態において、求電子性及び求核性のモノマーは、混合物に僅かに過剰な求電子基が存在するような比率で混合される。特定の実施形態において、この過剰は、約10%、約5%、約2%、約1%、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、

10

20

30

40

50

約 0.5%、約 0.4%、約 0.3%、約 0.2%、約 0.1%、又は約 0.1%未満である。

【0072】

特定の実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーのゲル化時間又は硬化時間は、第 1 及び第 2 の化合物の選択によって制御される。幾つかの実施形態において、第 1 及び第 2 の化合物中の求核基又は求電子基の濃度は、事前処方物のゲル化時間に影響を及ぼす。特定の実施形態において、温度が事前処方物のゲル化時間に影響を及ぼす。幾つかの実施形態において、水性緩衝液のタイプが、事前処方物のゲル化時間に影響を及ぼす。特定の実施形態において、水性緩衝液の濃度が、事前処方物のゲル化時間に影響を及ぼす。幾つかの実施形態において、モノマーの求核基及び求電子基の求核性度及び/又は求電子性度が、事前処方物のゲル化時間に影響を及ぼす。

10

【0073】

幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーのゲル化時間又は硬化時間は、水性緩衝液の pH によって制御される。特定の実施形態において、ゲル化時間は、約 20 秒と 10 分の間である。幾つかの実施形態において、ゲル化時間は、30 分未満、20 分未満、10 分未満、5 分未満、4.8 分未満、4.6 分未満、4.4 分未満、4.2 分未満、4.0 分未満、3.8 分未満、3.6 分未満、3.4 分未満、3.2 分未満、3.0 分未満、2.8 分未満、2.6 分未満、2.4 分未満、2.2 分未満、2.0 分未満、1.8 分未満、1.6 分未満、1.4 分未満、1.2 分未満、1.0 分未満、0.8 分未満、0.6 分未満、又は 0.4 分未満である。特定の実施形態において、水性緩衝液の pH は約 5 乃至約 9.5 である。幾つかの実施形態において、水性緩衝液の pH は約 7.0 乃至約 9.5 である。具体的な実施形態において、水性緩衝液の pH は約 8 である。幾つかの実施形態において、水性緩衝液の pH は、約 5、約 5.5、約 6.0、約 6.5、約 6.6、約 6.7、約 6.8、約 6.9、約 7.0、約 7.1、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 7.6、約 7.8、約 7.9、約 8.0、約 8.1、約 8.2、約 8.3、約 8.4、約 8.5、約 9.0、又は約 9.5 である。

20

【0074】

幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーのゲル化時間又は硬化時間は、緩衝液成分により提供される pH によって制御される。特定の実施形態において、ゲル化時間は、約 20 秒と 10 分の間である。幾つかの実施形態において、ゲル化時間は、30 分未満、20 分未満、10 分未満、5 分未満、4.8 分未満、4.6 分未満、4.4 分未満、4.2 分未満、4.0 分未満、3.8 分未満、3.6 分未満、3.4 分未満、3.2 分未満、3.0 分未満、2.8 分未満、2.6 分未満、2.4 分未満、2.2 分未満、2.0 分未満、1.8 分未満、1.6 分未満、1.4 分未満、1.2 分未満、1.0 分未満、0.8 分未満、0.6 分未満、又は 0.4 分未満である。特定の実施形態において、緩衝液により提供される pH は約 5 乃至約 9.5 である。幾つかの実施形態において、緩衝液により提供される pH は約 7.0 乃至約 9.5 である。具体的な実施形態において、緩衝液により提供される pH は約 8 である。幾つかの実施形態において、水性緩衝液の pH は、約 5、約 5.5、約 6.0、約 6.5、約 6.6、約 6.7、約 6.8、約 6.9、約 7.0、約 7.1、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 7.6、約 7.8、約 7.9、約 8.0、約 8.1、約 8.2、約 8.3、約 8.4、約 8.5、約 9.0、又は約 9.5 である。

30

40

【0075】

特定の実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーのゲル化時間又は硬化時間は、緩衝液のタイプによって制御される。幾つかの実施形態において、水性緩衝液は生理学的に許容可能な緩衝液である。幾つかの実施形態において、固形の緩衝液は、事前処方物に使用され、液体成分への追加後に水性緩衝液になる。特定の実施形態において、水性緩衝液は事前処方物に使用される。特定の実施形態において、水性緩衝液は、限定されないが、水性の生理食塩水溶液、リン酸緩衝生理食塩水、硼酸塩緩衝生理食塩水、ホウ酸塩とリン酸緩衝液の組み合わせを含み、ここで、各成分は、別個の緩衝液、N-2-ヒドロ

50

キシエチルピペラジン - N' - 2 - ヒドロキシプロパンスルホン酸 (H E P E S)、3 - (N - モルホリノ) プロパンスルホン酸 (M O P S)、2 - ([2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ビス (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ) エタンスルホン酸 (T E S)、3 - [N - トリス (ヒドロキシ - メチル) エチルアミノ] - 2 - ヒドロキシエチル] - 1 - ピペラジンプロパンスルホン酸 (E P P S)、トリス [ヒドロキシメチル] - アミノメタン (T H A M)、及びトリス [ヒドロキシメチル] メチルアミノメタン (T R I S) において溶解する。幾つかの実施形態において、チオール - エステルの化学作用 (例えば、S G A 又は S G の求電子基を備えた E T T M P 求核基) が、ホウ酸塩緩衝液において実行される。特定の実施形態において、アミン - エステルの化学作用 (S G A 又は S G の求電子基を備えた N H 2 又は A A の求核基) は、リン酸緩衝液において実行される。

10

【 0 0 7 6 】

特定の実施形態において、第 1 化合物と第 2 化合物は、生体適合性のヒドロゲルポリマーの形成中に、治療剤と反応しない。幾つかの実施形態において、治療剤は、第 1 及び第 2 の化合物 (即ちモノマー) の重合後に変わらないまま残る。特定の実施形態において、治療剤は、ヒドロゲルポリマーの特性を変化させない。幾つかの実施形態において、治療剤とヒドロゲルポリマー製剤の生理学的特性は、モノマーの重合による影響を受けない。

【 0 0 7 7 】

幾つかの実施形態において、ヒドロゲルポリマー製剤は更に粘度増強剤を含む。粘度増強剤の例は、限定されないが、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルセルロース、ポリビニルピロリドンを含む。

20

【 0 0 7 8 】

< 処置のための領域 - 標的部位 >

特定の実施形態において、標的部位は哺乳動物内にある。幾つかの実施形態において、標的部位はヒトの中にある。特定の実施形態において、標的部位は人体上にある。幾つかの実施形態において、標的部位は外科手術を介してアクセス可能である。特定の実施形態において、標的部位は、低侵襲手術を介してアクセス可能である。幾つかの実施形態において、標的部位は、内視鏡検査法の装置を介してアクセス可能である。特定の実施形態において、標的部位は、哺乳動物の皮膚上の創傷である。他の実施形態において、標的部位は、動物の関節の中、又は骨の上にある。

【 0 0 7 9 】

30

幾つかの実施形態において、事前処方物又は生体適合性のヒドロゲルポリマーは、治療剤を備えた、又は治療剤の無い、密閉剤又は粘着剤として使用される。特定の実施形態において、事前処方物又は生体適合性のヒドロゲルポリマーは、哺乳動物上の創傷をふさぐために使用される。他の実施形態において、事前処方物又は生体適合性のヒドロゲルポリマーは、人体において、例えば、ゲルクッションを形成するために関節腔において空洞を満たすために使用される。

【 0 0 8 0 】

< 標的部位へのヒドロゲル製剤の送達 >

幾つかの実施形態において、事前処方物は、標的部位で生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成するために、カテーテル又は針を介して、生体適合性の製剤として標的部位に送達される。特定の実施形態において、針又はカテーテルは、送達デバイスに付けられるか、又はその一部である。

40

【 0 0 8 1 】

他の実施形態において、製剤は、シリンジと針を使用して、哺乳動物中の、又はその上にある標的部位に送達される。幾つかの実施形態において、送達デバイスは、標的部位に事前処方物を送達するために使用される。幾つかの実施形態において、針は、約 4 mm、約 3.8 mm、約 3.6 mm、約 3.4 mm、約 3.2 mm、約 3.0 mm、約 2.8 mm、約 2.6 mm、約 2.4 mm、約 2.2 mm、約 2.0 mm、約 1.8 mm、約 1.6 mm、約 1.4 mm、約 1.2 mm、約 1.0 mm、約 0.8 mm、又は約 0.6 mm の外径を持つ。好ましい実施形態において、針は約 1.2 以下の外径を有する。特定の実

50

施形態において、事前処方物の粘度は、カテーテルを介して腫瘍の部位に混合物を送達する場合、水の粘度に近い。幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成する事前処方物は更に、事前処方物がゲル化プロセス中に標的部位の適所に確実に留まるように、薬学的に許容可能な粘度増強剤を含む。

【 0 0 8 2 】

特定の実施形態において、治療剤を随意に含む、1乃至3 mLの事前処方物が、標的部位に配達される。幾つかの実施形態において、治療剤を随意に含む、約1.2 mL、約1.1 mL、約1.0 mL、約0.9 mL、約0.8 mL、約0.75 mL、約0.7 mL、約0.65 mL、約0.6 mL、約0.55 mL、約0.5 mL、約0.45 mL、約0.4 mL、約0.35 mL、約0.3 mL、約0.25 mL、約0.2 mL、約0.15 mL、約0.1 mL、約0.05 mL、又は約0.01 mLの事前処方物が、標的部位に送達される。特定の実施形態において、治療剤を随意に含む、1.2 mL未満、1.1 mL未満、1.0 mL未満、0.9 mL未満、0.8 mL未満、0.75 mL未満、0.7 mL未満、0.65 mL未満、0.6 mL未満、0.55 mL未満、0.5 mL未満、0.45 mL未満、0.4 mL未満、0.35 mL未満、0.3 mL未満、0.25 mL未満、0.2 mL未満、0.15 mL未満、0.1 mL未満、0.05 mL未満、又は0.01 mL未満の事前処方物が、標的部位に送達される。特定の実施形態において、随意に治療剤を含む、約0.05乃至5 mLの事前処方物が、標的部位に送達される。

10

【 0 0 8 3 】

幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーのゲル化時間は、標的部位にヒドロゲルポリマー混合物を送達する医師の嗜好性に従って設定される。大抵の例において、医師は、15乃至30秒以内に標的にヒドロゲルポリマー混合物を送達する。幾つかの実施形態において、ヒドロゲルポリマー混合物は、標的部位への送達後にゲル化し、標的部位を覆う。

20

【 0 0 8 4 】

幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーのゲル化時間又は硬化時間は、水性緩衝液のpHによって制御される。特定の実施形態において、ゲル化時間は、約20秒と10分の間である。好ましい実施形態において、ゲル化時間は約90秒である。幾つかの実施形態において、ゲル化時間は、120分未満、90分未満、60分未満、50分未満、40分未満、30分未満、20分未満、10分未満、9分未満、8分未満、7分未満、6分未満、5分未満、4.8分未満、4.6分未満、4.4分未満、4.2分未満、4.0分未満、3.8分未満、3.6分未満、3.4分未満、3.2分未満、3.0分未満、2.8分未満、2.6分未満、2.4分未満、2.2分未満、2.0分未満、1.8分未満、1.6分未満、1.5分未満、1.4分未満、1.2分未満、1.0分未満、0.8分未満、0.6分未満、又は0.4分未満である。特定の実施形態において、ゲル化時間は、120分以上、90分以上、60分以上、50分以上、40分以上、30分以上、20分以上、10分以上、9分以上、8分以上、7分以上、6分以上、5分以上、4.8分以上、4.6分以上、4.4分以上、4.2分以上、4.0分以上、3.8分以上、3.6分以上、3.4分以上、3.2分以上、3.0分以上、2.8分以上、2.6分以上、2.4分以上、2.2分以上、2.0分以上、1.8分以上、1.6分以上、1.5分以上、1.4分以上、1.2分以上、1.0分以上、0.8分以上、0.6分以上、又は0.4分以上である。幾つかの実施形態において、ゲル化時間は、約120分、約90分、約60分、約50分、約40分、約30分、約20分、約10分、約9分、約8分、約7分、約6分、約5分、約4.8分、約4.6分、約4.4分、約4.2分、約4.0分、約3.8分、約3.6分、約3.4分、約3.2分、約3.0分、約2.8分、約2.6分、約2.4分、約2.2分、約2.0分、約1.8分、約1.6分、約1.5分、約1.4分、約1.2分、約1.0分、約0.8分、約0.6分、又は約0.4分である。

30

40

【 0 0 8 5 】

50

幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーのゲル化時間又は硬化時間は、緩衝液成分により提供されるpHによって制御される。特定の実施形態において、ゲル化時間は、約20秒と10分の間である。好ましい実施形態において、ゲル化時間は約90秒である。幾つかの実施形態において、ゲル化時間は、120分未満、90分未満、60分未満、50分未満、40分未満、30分未満、20分未満、10分未満、9分未満、8分未満、7分未満、6分未満、5分未満、4.8分未満、4.6分未満、4.4分未満、4.2分未満、4.0分未満、3.8分未満、3.6分未満、3.4分未満、3.2分未満、3.0分未満、2.8分未満、2.6分未満、2.4分未満、2.2分未満、2.0分未満、1.8分未満、1.6分未満、1.5分未満、1.4分未満、1.2分未満、1.0分未満、0.8分未満、0.6分未満、又は0.4分未満である。特定の実施形態において、ゲル化時間は、120分以上、90分以上、60分以上、50分以上、40分以上、30分以上、20分以上、10分以上、9分以上、8分以上、7分以上、6分以上、5分以上、4.8分以上、4.6分以上、4.4分以上、4.2分以上、4.0分以上、3.8分以上、3.6分以上、3.4分以上、3.2分以上、3.0分以上、2.8分以上、2.6分以上、2.4分以上、2.2分以上、2.0分以上、1.8分以上、1.6分以上、1.5分以上、1.4分以上、1.2分以上、1.0分以上、0.8分以上、0.6分以上、又は0.4分以上である。幾つかの実施形態において、ゲル化時間は、約120分、約90分、約60分、約50分、約40分、約30分、約20分、約10分、約9分、約8分、約7分、約6分、約5分、約4.8分、約4.6分、約4.4分、約4.2分、約4.0分、約3.8分、約3.6分、約3.4分、約3.2分、約3.0分、約2.8分、約2.6分、約2.4分、約2.2分、約2.0分、約1.8分、約1.6分、約1.5分、約1.4分、約1.2分、約1.0分、約0.8分、約0.6分、又は約0.4分である。

【0086】

特定の実施形態において、水性緩衝液のpHは約5.0乃至約9.5である。幾つかの実施形態において、水性緩衝液のpHは約6.0乃至約8.5である。具体的な実施形態において、水性緩衝液のpHは約8.0である。幾つかの実施形態において、pHは、約5、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9、約8、約8.1、約8.2、約8.3、約8.4、約8.5、約8.6、約8.7、約8.9、約9、約9.1、約9.2、約9.3、約9.4、又は約9.5である。

【0087】

特定の実施形態において、緩衝液により提供されるpHは約5.0乃至約9.5である。幾つかの実施形態において、緩衝液により提供されるpHは約6.0乃至約8.5である。具体的な実施形態において、緩衝液により提供されるpHは約8.0である。幾つかの実施形態において、pHは、約5、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9、約8、約8.1、約8.2、約8.3、約8.4、約8.5、約8.6、約8.7、約8.9、約9、約9.1、約9.2、約9.3、約9.4、又は約9.5である。

【0088】

特定の実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーのゲル化時間又は硬化時間は、第1及び第2の化合物の選択によって制御される。幾つかの実施形態において、第1及び第2の化合物中の求核基又は求電子基の濃度は、事前処方物のゲル化時間に影響を及ぼす。

【0089】

幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーの硬化は、投与後に確認

10

20

30

40

50

される。特定の実施形態において、確認は、送達部位にてインビボ (in vivo) で実行される。他の実施形態において、確認は生体外で実行される。幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーの硬化は、視覚で確認される。生体適合性のヒドロゲルポリマーの流れの不足は、生体適合性のヒドロゲルポリマーがゲル化し、ヒドロゲルが十分に硬化されることを示す。更なる実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーの硬化は、送達デバイス中の残留物、例えば、気管支鏡又は他の内視鏡検査法のデバイスのカテーテル中の残留物、又は、生体適合性のヒドロゲルポリマーを送達するために使用されるシリンジ中の残留物の評価によって確認される。他の実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーの硬化は、1枚の紙の上又は小血管の中に小さなサンプル (例えば、~ 1 mL) を置くことにより、及び、ゲル化時間が過ぎた後の流動率の後の評価により、確認される。

10

【0090】

幾つかの実施形態において、1以上の治療剤を随意に含む事前処方物は、事前処方物が標的部位の大半を覆うように、標的部位に送達される。特定の実施形態において、事前処方物は実質的に、病変組織の露出部分を覆う。幾つかの実施形態において、事前処方物は、故意に任意の他の場所に広がらない。幾つかの実施形態において、事前処方物は実質的に、病変組織を覆い、且つ、健康な組織を著しく覆わない。特定の実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは健康な組織を著しく覆わない。幾つかの実施形態において、事前処方物は標的部位上でゲル化し、徹底的に病変組織を覆う。幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、組織に付着する。

20

【0091】

<ヒドロゲルの生体吸収>

幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、生体吸収性ポリマーである。特定の実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、約5乃至30日以内に生体に吸収される。幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、約30乃至180日以内に生体に吸収される。好ましい実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、約1乃至70日以内に生体に吸収される。幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、約365日、約180日、約150日、約120日、約90日、約80日、約70日、約60日、約50日、約40日、約35日、約30日、約28日、約21日、約14日、約10日、約7日、約6日、約5日、約4日、約3日、約2日、又は約1日以内に生体に吸収される。特定の実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、365日未満、180日未満、150日未満、120日未満、90日未満、80日未満、70日未満、60日未満、50日未満、40日未満、35日未満、30日未満、28日未満、21日未満、14日未満、10日未満、7日未満、6日未満、5日未満、4日未満、3日未満、2日未満、又は1日未満で生体に吸収される。幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、365日以上、180日以上、150日以上、120日以上、90日以上、80日以上、70日以上、60日以上、50日以上、40日以上、35日以上、30日以上、28日以上、21日以上、14日以上、10日以上、7日以上、6日以上、5日以上、4日以上、3日以上、2日以上、又は1日以上で生体に吸収される。幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは実質的に非生体吸収性である。

30

40

【0092】

生体適合性のヒドロゲルポリマーはゆっくり生体に吸収され、溶解し、及ぼし又は排出される。幾つかの例において、生体吸収の割合は、生体適合性及び/又は生分解性のヒドロゲルポリマー中のエステル基の数によって制御される。他の例において、生体適合性のヒドロゲルポリマーにあるエステル単位の濃度が高くなるほど、その生存期間は長くなる。更なる例において、エステル単位のカルボニルでの電子密度は、身体中のヒドロゲルポリマーの生存期間を制御する。特定の例において、エステル基のない生体適合性のヒドロゲルポリマーは本質的に、生物分解性ではない。更なる例において、第1及び第2の化合物の分子量は、身体中のヒドロゲルポリマーの生存期間を制御する。更なる例において、

50

ポリマーの 1 グラム当たりのエステル基の数は、身体中のヒドロゲルポリマーの生存期間を制御する。

【 0 0 9 3 】

幾つかの例において、ヒドロゲルポリマーの生存期間は、生理学的レベルで温度と pH を制御し、その一方でヒドロゲルポリマーを緩衝液溶液に曝露するモデルを使用して、推定され得る。特定の例において、ヒドロゲルポリマーの生体分解は実質的に非酵素分解である。

【 0 0 9 4 】

幾つかの実施形態において、反応条件の選択は、ヒドロゲルポリマーの分解時間を定める。特定の実施形態において、第 1 化合物と第 2 化合物のモノマーの濃度は、結果として生じるヒドロゲルポリマーの分解時間を定める。幾つかの例において、モノマー濃度がより高くなれば、結果として生じるヒドロゲルポリマー中の架橋の程度が更に高くなる。特定の例において、より多くの架橋により、ヒドロゲルポリマーの後の分解が引き起こされる。

10

【 0 0 9 5 】

特定の実施形態において、第 1 及び / 又は第 2 の化合物中のリンカーの組成は、結果として生じるヒドロゲルポリマーの分解の速度に影響を及ぼす。幾つかの実施形態において、ヒドロゲルポリマーに存在するエステル基が多くなるほど、ヒドロゲルポリマーの分解が速くなる。特定の実施形態において、メルカプトプロピオナート (E T T M P) 、アセタートアミン (A A) 、グルタレート又はスクシナート (S G 又は S S) のモノマーの濃度が高くなるほど、分解の速度 (r a t e) が速くなる。

20

【 0 0 9 6 】

< 獣医学疾患の処置における、創傷パッチ又は関節スペーサ >

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される事前処方物は、動物上の、又はその中の標的部位に送達される。特定の実施形態において、事前処方物は、関節中の標的部位に送達される。幾つかの実施形態において、事前処方物は、関節内部に生体適合性のヒドロゲルポリマーを形成する。特定の実施形態において、事前処方物は、動物上の、又はその中の創傷をふさぐために、粘質の生体適合性ポリマーを形成する。幾つかの実施形態において、事前処方物は縫合を形成する。特定の実施形態において、創傷パッチ、関節スペーサ、又は縫合系は、動物中の又はその上の標的部位にて少なくとも部分的にゲル化する。幾つかの実施形態において、創傷パッチ、関節スペーサ、又は縫合は、標的部位にて少なくとも部分的に重合する。幾つかの実施形態において、創傷パッチ、関節スペーサ、又は縫合は、標的部位にて少なくとも部分的に付着する。

30

【 0 0 9 7 】

特定の実施形態において、事前処方物は、「液体縫合」として、或いは、動物又はヒトの中の又はそれらの上の標的部位に直接薬を送るための薬物送達プラットフォームとして使用される。幾つかの実施形態において、標的部位は関節、創傷又は舟状骨である。幾つかの実施形態において、事前処方物の伸張性、粘度、光学的明瞭性、及び付着性は、獣医学疾患の処置のための液体縫合として理想的な材料を作成するために最適化される。特定の実施形態において、ゲル化時間は、約 5 0 秒から 1 5 分まで制御される。

40

【 0 0 9 8 】

幾つかの実施形態において、液体成分を固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物に加えることにより形成される、液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤を、哺乳動物の創傷の標的部位に送達することにより、哺乳動物の創傷を処置する方法であって、液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤は、創傷の標的部位にてゲル化する。別の態様において、本明細書には、液体成分を固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物に加えることにより形成される、液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤を、関節腔の標的部位に送達することにより、哺乳動物の関節炎を処置する方法が提供され、液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤は

50

、関節腔の標的部位にてゲル化する。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。他の実施形態において、哺乳動物は動物である。更なる態様において、本明細書には、液体成分を固形のポリグリコールをベースとする完全に合成した事前処方物に加えることにより形成される、液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤を、ウマの蹄の標的部位に送達することにより、ウマのとう嚢炎を処置する方法が提供され、液体のポリグリコールをベースとする完全に合成した生体適合性の製剤は、ウマの蹄の標的部位にてゲル化する。

【 0 0 9 9 】

幾つかの実施形態において、液体成分を固形の事前処方物に加えることにより形成される、液体の生体適合性の製剤を、哺乳動物の創傷の標的部位に送達することにより、哺乳動物の創傷を処置する方法であって、液体の生体適合性の製剤は、創傷の標的部位にてゲル化する。別の態様において、本明細書には、液体成分を固形の事前処方物に加えることにより形成される、液体の生体適合性の製剤を、関節腔の標的部位に送達することにより、哺乳動物の関節炎を処置する方法が提供され、液体の生体適合性の製剤は、関節腔の標的部位にてゲル化する。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。他の実施形態において、哺乳動物は動物である。更なる態様において、本明細書には、液体成分を固形の事前処方物に加えることにより形成される、液体の生体適合性の製剤を、ウマの蹄の標的部位に送達することにより、ウマのとう嚢炎を処置する方法が提供され、液体の生体適合性の製剤は、ウマの蹄の標的部位にてゲル化する。

【 0 1 0 0 】

< 治療剤の放出速度の制御 >

幾つかの実施形態において、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、数時間から数日に及ぶ時間にわたって、拡散及び / 又は浸透によって標的部位へ治療剤をゆっくり送達する。特定の実施形態において、薬物は、標的部位に直接送達される。幾つかの実施形態において、標的部位に治療剤を含む生体適合性のヒドロゲルポリマーを送達する手順は、必要であれば数回繰り返される。他の実施形態において、治療剤は、ヒドロゲルポリマーの生体分解を介して、生体適合性のヒドロゲルポリマーから放出される。幾つかの実施形態において、治療剤は、拡散、浸透、及び / 又はヒドロゲル分解機構の組み合わせを介して放出される。特定の実施形態において、ヒドロゲルポリマーからの治療剤の放出特性は単峰性である。幾つかの実施形態において、ヒドロゲルポリマーから m p 治療剤の放出特性は二峰性である。特定の実施形態において、ヒドロゲルポリマーからの治療剤の放出特性は多様式である。

【 0 1 0 1 】

幾つかの実施形態において、治療剤は、拡散又は浸透を介して、生体適合性のヒドロゲルポリマーから放出される。特定の実施形態において、治療剤は、180日以内に生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。幾つかの実施形態において、治療剤は、14日以内に生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。特定の実施形態において、治療剤は、24時間以内に生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。幾つかの実施形態において、治療剤は、1時間以内に生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。特定の実施形態において、治療剤は、約180日、約150日、約120日、約90日、約80日、約70日、約60日、約50日、約40日、約35日、約30日、約28日、約21日、約14日、約10日、約7日、約6日、約5日、約4日、約3日、約2日、約1日、約0.5日、約6時間、約4時間、約2時間、又は約1時間以内に、生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。幾つかの実施形態において、治療剤は、180日以上、150日以上、120日以上、90日以上、80日以上、70日以上、60日以上、50日以上、40日以上、35日以上、30日以上、28日以上、21日以上、14日以上、10日以上、7日以上、6日以上、5日以上、4日以上、3日以上、2日以上、1日以上、0.5日以上、6時間以上、4時間以上、2時間以上、又は1時間以上で、生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。特定の実施形態において、治療剤は、180日未満、150日未満、120日

未満、90日未満、80日未満、70日未満、60日未満、50日未満、40日未満、35日未満、30日未満、28日未満、21日未満、14日未満、10日未満、7日未満、6日未満、5日未満、4日未満、3日未満、2日未満、1日未満、0.5日未満、6時間未満、4時間未満、2時間未満、又は1時間未満で、生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。幾つかの実施形態において、治療剤は、約1日乃至約14日以内に生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。特定の実施形態において、治療剤は、約1日乃至約70日以内に生体適合性のヒドロゲルポリマーから実質的に放出される。

【0102】

幾つかの実施形態において、治療剤は生体分子であり、ヒドロゲルポリマーからの生体分子の放出は、ヒドロゲルポリマーの組成によって制御される。特定の実施形態において、生体分子は、ヒドロゲルポリマーが分解し始めた時に放出される。幾つかの実施形態において、ヒドロゲルポリマーの孔径は、生体分子の初期放出（即ち、ヒドロゲルポリマーの分解の前の放出）を妨げるほど小さなものである。特定の実施形態において、ヒドロゲルポリマーの孔径は、生体分子の初期放出を可能にするほど大きなものである。幾つかの実施形態において、生体分子の大きさに対するヒドロゲルポリマーの孔径の比率は、生体分子の放出速度を定める。

【0103】

< 例示的な抗菌性物質 >

幾つかの実施形態において、事前処方物は治療剤として抗菌剤を含む。幾つかの実施形態において、事前処方物は防腐剤を含む。抗菌剤は、細菌の繁殖と増殖を阻害する薬剤として定められ、防腐剤を含む。特定の実施形態において、防腐剤は、アルコール、アルデヒド、ハロゲン放出化合物、又は過酸化物である。他の実施形態において、防腐剤は、アニリド、ピグアニド、ビスフェノール、ハロフェノール、重金属、フェノール、クレゾール、又は第四級アンモニウム化合物である。防腐剤の例は、限定されないが、エタノールとイソプロピルアルコールのような、アルコール；グルタルアルデヒドとホルムアルデヒドのようなアルデヒド、塩素化合物とヨウ素化合物のようなハロゲン放出化合物；過酸化水素、オゾン、過酢酸のような、過酸化物；クロルヘキシジン、アレキシジン、及び重合体のピグアニドのような、ピグアニド；トリクロサンとヘキサクロロフェンのような、ビスフェノール；銀化合物と水銀化合物のような、重金属；塩化ベンズアルコニウム、セトリミド、塩化メチルベンゼトニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ケタアルコニウム、塩化セチルピリジウム、及び塩化ドファニウムのような、第四級アンモニウム化合物を含む。

【0104】

< 例示的な抗真菌剤 >

幾つかの実施形態において、事前処方物は治療剤として抗真菌剤を含む。特定の実施形態において、抗真菌剤は、ポリエン抗真菌剤、イミダゾール、トリアゾール、又はチアゾールの抗真菌剤、トリアゾール抗真菌剤、チアゾール抗真菌剤、アリルアミン誘導体、又はエキノカンジン誘導体である。抗真菌剤の例は、限定されないが、ナタマイシン、リモシジン、フィリピン、ナイスタチン、アムホテリシンB、カンジシン(candidin)、ハマイシンのような、ポリエン誘導体；ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール(tioconazole)のような、イミダゾール誘導体；フルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ボサコナゾール、ポリコナゾール(voriconazole)、テルコナゾール、アルバコナゾールのような、テトラゾール誘導体；abafunginのような、チアゾール誘導体；テルビフィン(terbinafine)、ナフチフィン、ブテナフィンのような、アリルアミン誘導体；アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギンのような、エキノカンジン誘導体；ポリゴジアル、安息香酸、シクロピロックス、トナフテート(tonafate)、ウンデシレン酸、フルシトシン、グリセオフルビン、ハロプロジン、重炭酸ナトリウム、ピロクトンオラミ

10

20

30

40

50

ン、ジンクピリチオン、硫化セレン、タール、又はティーツリーオイルのような、他の抗真菌剤を含む。

【0105】

< 例示的な抗生物質 >

幾つかの実施形態において、事前処方物は、抗生物質を含む。特定の実施形態において、抗生物質は、アミノグリコシド、アンサマイシン、カルバセフェム、カルバペネム、セファロsporin、グリコペプチド、リンコサミド、リボペプチド、マクロライド、モノバクタム、ニトロフラン、ペニシリン、ポリペプチド、キノロン、スルホンアミド、又はテトラサイクリンである。抗生物質の例は、限定されないが、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、 Tobramycin (t o b r a m i c i n)、パロモマイシンのような、アミノグリコシド誘導体；ゲルダナマイシン、ハービマイシンのような、アンサマイシン誘導体；ロラカルベフのようなカルバセフェム誘導体、エルタペネム、ドリペネム、イミペネム、メロペネムのような、カルバペネム誘導体；セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファレキシン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフprozil、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフボドキシム、セフトジジウム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、セフトビプロールのような、セファロsporin誘導体；テイコプラニン、バンコマイシン、テラバンシンのような、グリコペプチド誘導体；クリンダマイシン、リンコマイシンのような、リンコサミド；ダブトマイシンのような、リボペプチド誘導体；アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシンのような、マクロライド誘導体；テリスロマイシン (t e l i t h r e o m y c i n)、スペクチノマイシン；アズトレオナムのような、モノバクタム誘導体；フラゾリドン、ニトロフラントインのような、ニトロフラン誘導体；アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルビニシリン (c a r b i n i c i l l i n)、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、ピペラシリン、テモシリン、チカルシリンのような、ペニシリン誘導体；アモキシシリン/クラブラン、アンピシリン/スルバクタム、ピペラシリン/タゾバクタム、チカルシリン/クラブランのような、ペニシリンの組み合わせ；バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンBのような、ポリペプチド誘導体；シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレバフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、ダノフロキサシン、ジフロキサシン、エンロフロキサシン、イバフロキサシン (i b a f l o x a c i n)、マルボフロキサシン、オルビフロキサシン、サラフロキサシンのような、キノロン誘導体；マフェナイド、スルホンアミドクリソイジン、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファメトキサゾール、スルファニルイミド (s u l f a n i l i m i d e)、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、トリメトプリム/スルファメトキサゾールのような、スルホンアミド誘導体；デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリンのような、テトラサイクリン誘導体；クロファジミン、ダブソン、カプレオマイシン、シクロセリン、エタンブトール、エチオナミド (e t h i o a m i d e)、イソニアジド、ピラジニアミド、リファンピン、リファンピシン、リファブチン、リファベンチン、ストレプトマイシンのような、ミコバクテリアに対する誘導体；或いは、アルスフェナミン、クロラムフェニコール、ホスホマイシン、フシジン酸、リネゾリド、メトロニダゾール、ムピロシン、プラテンシマイシン、キヌプリスチン/ダルホプリスチン、リファキシミン、チアンフェニコール、チゲサイクリン、チニダゾールのような、他の抗生物質、を含む。

【0106】

< 例示的な抗ウイルス剤 >

幾つかの実施形態において、事前処方物は、抗ウイルス剤を含む。特定の実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、抗ウイルス剤は、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、融合阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、核酸アナログ、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤である。抗ウイルス剤の例は、限定されないが、アバカビル、アシクロビル (a c c i c l o v i r)、アシクロビル (a c y c l o v i r)、アデフォビル、アマンタジン、アンブレナビル、アムプリゲン (a m p l i g e n)、アルビドール、アタザナビル、ボセプレビル、シドホビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタピン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンブレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタピン、イムノビル (i m u n o v i r)、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インターフェロンⅡⅡ型、インターフェロンⅡⅡ型、インターフェロンⅡ型、インターフェロン、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド (l o v i r i d e)、マラビロク、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサパール、オセルタミビル、ペグインターフェロンアルファ - 2 a、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ピリミジン、サキナビル、スタブジン、ティーツリーオイル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル (V a l t r e x)、バルガンシクロビル、ピクリビロック、ビダラピン、ピラミジン、ザルシタピン、ザナミビル、ジドブジン、を含む。

【 0 1 0 7 】

< 例示的な免疫抑制剤 >

幾つかの実施形態において、事前処方物は、免疫抑制剤を含む。特定の実施形態において、免疫抑制剤は、カルシニューリン阻害剤、m T o r 阻害剤、抗増殖剤 (例えば、アルキル化剤又は代謝拮抗剤)、グルココルチコステロイド、抗体、又はイムノフィリンに作用する薬剤である。免疫抑制剤の例は、限定されないが、シクロスポリン、タクロリムスのような、カルシニューリン阻害剤；シロリムス、エベロリムスのような、m T O R 阻害剤；アザチオプリン、ミコフェノール酸のような、抗増殖剤；プレドニゾロン、ヒドロコルチゾンのような、コルチコステロイド；バシリキシマブ、ダクリズマブのような、モノクローナル抗 - I L - 2 R α 受容体抗体；抗胸腺細胞グロブリン (A T G)、抗リンパ球グロブリン (A L G) のような、ポリクローナル抗 T 細胞抗体；リツキシマブのような、モノクローナル抗 C D 2 0 抗体；ダクリズマブ、バシリキシマブ、アナキンラ、リロナセプト、ウステキヌマブ、メボリズマブ、トシリズマブ、カナキヌマブ、ブリアキヌマブのような、インターロイキン阻害剤；エタネルセプト、インフリキシマブ、アフェリモマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブのような、腫瘍壊死因子アルファ (T N F - α) 阻害剤；ムロモナブ - C D 3、抗リンパ性免疫グロブリン (ウマ)、抗胸腺細胞免疫グロブリン (ウサギ)、ミコフェノール酸、シロリムス、レフルノミド、アレファセプト、エベロリムス、グスペリムス、エファリズマブ、アベチムス、ナタリズマブ、アバタセプト、エクリズマブ、ベリムマブ、フィンゴリモド、ベラタセプトのような、選択的免疫抑制剤；又は、アザチオプリン、サリドマイド、メトトレキサート、レナリドミドのような、他の免疫抑制剤、を含む。

【 0 1 0 8 】

< 例示的な止血剤 >

幾つかの実施形態において、事前処方物は止血剤 (又は抗出血剤) を含む。特定の実施形態において、止血剤は、抗線維素溶解薬 (アミノ酸又はプロティナーゼ阻害剤)、ビタミン K、フィブリノゲン、局所性止血薬、又は血液凝固因子である。止血剤の例は、限定されないが、アミノカプロン酸、トラネキサム酸、アミノメチル安息香酸のような、アミノ酸；アプロチニン、アルファ 1 抗トリプシン、C 1 阻害剤、カモスタットのような、プロティナーゼ阻害剤；フィトメナジオン、メナジオンのような、ビタミン K；ヒトフィブリノゲンのような、フィブリノゲン；吸収ゼラチンスポンジ、酸化セルロース、テトラガラクトン酸、ヒドロキシメチルエステル (h y d r o x y m e t h y l e s t e r)、アドレナロン、トロンピン、コラーゲン、アルギン酸カルシウム、エピネフリン、ヒトフ

ィブリノゲンのような、局所性止血薬；凝固ⅠⅩ因子、ⅠⅠ因子、ⅤⅠⅠ因子及びⅩ因子の組み合わせ、凝固ⅤⅠⅠⅠ因子、第ⅤⅠⅠⅠ因子阻害物質の迂回活性、凝固ⅠⅩ因子、凝固ⅤⅠⅠⅠ因子、フォンビルブラント因子及び凝固ⅤⅠⅠⅠⅠ因子の組み合わせ、凝固ⅩⅠⅠⅠⅠ因子、エプタコグアルファ、ノナコグアルファ、トロンビンのような、血液凝固因子；

エタンシラート、カルバゾクロム、バトロキソピン、ロミプロスチム、エルトロンボパグのような、他の全身性止血薬、を含む。

【 0 1 0 9 】

< 例示的な抗炎症剤 >

幾つかの実施形態において、事前処方物は、抗炎症剤を含む。特定の実施形態において、抗炎症剤は非ステロイド性抗炎症剤である。他の実施形態において、抗炎症剤はグルココルチコステロイドである。幾つかの実施形態において、非ステロイド性抗炎症剤は、ブチルピラゾリジン (butylpyrazolidine)、酢酸誘導体、オキシカム、プロピオン酸誘導体、フェナム酸、又はコキシブである。抗炎症剤の例は、限定されないが、フェニルブタゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、クロフェゾン、ケブゾンのような、ブチルピラゾリジン；インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、ジクロフェナク、アルクロフェナク、ブマジゾン、エトドラク、ロナゾラク、フェンチアザク、アセメタシン、ジフェンピラミド、オキサメタシン、プログルメタシン、ケトロラク、アセクロフェナク、ブフェキサマク、インドメタシンの組み合わせ、ジクロフェナクの組み合わせのような、酢酸誘導体及び関連物質；ピロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカムのような、オキシカム；イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、ベノキサプロフェン、スプロフェン、ピルプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、チアプロフェン酸 (tioprofenic acid)、オキサプロジン、イブプロキサム、デクスイブプロフェン、フルノキサプロフェン、アルミノプロフェン、デクスケトプロフェン、ナプロキシノドのような、プロピオン酸誘導体；メフェナム酸、トルフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸のような、フェナム酸；セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブのような、コキシブ；ナブメトン、ニフルム酸、アザプロパゾン、グルコサミン、ベンジダミン、グルコサミノグリカンポリスルファート、プロカゾン、オルゴテイン、ニメスリド、フェブラゾン、ジアセレイン、モルニフルマート、テニダップ、オキサセプロール、コンドロイチン硫酸塩のような、他の抗炎症性及び抗リウマチ性の薬剤；ミネラルコルチコイドアルドステロン、フルドロコルチゾン、デスオキシコルトン、及びグルココルチコイドベタメタゾン、デキサメタゾン、フルオコルトロン、メチルプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、プレドニリデン、リメキシロン、デフラザコート、クロプレドノール、メプレドニゾン、コルチバゾールのような、コルチコステロイドを含む。

【 0 1 1 0 】

< 例示的なビスホスフォネート >

幾つかの実施形態において、事前処方物は、ビスホスフォネートを含む。ビスホスフォネートの例は、限定されないが、エチドロロン酸、クロドロロン酸、パミドロニック酸、アレンドロン酸、チルドロン酸、イバンドロニック酸、リセドロロン酸、ゾレドロロン酸を含む。

【 0 1 1 1 】

< 例示的な鎮痛剤と麻酔薬 >

幾つかの実施形態において、事前処方物は、抗炎症剤又は麻酔剤を含む。特定の実施形態において、鎮痛剤又は麻酔剤は、パラセタモール、オピエート、ジプロクアロン (diprqualone)、フェナゾン、コカイン、又はリドカインを含む。特定の実施形態において、オピオイドは、天然のアヘンアルカロイド、フェニルペリジン誘導体、ジフェニルプロピルアミン誘導体、ベンゾモルファン誘導体、オリパビン誘導体、又はモルフィナン誘導体である。幾つかの実施形態において、鎮痛剤は、サリチル酸誘導体、ピラ

10

20

30

40

50

ゾロン、又はアニリドである。他の実施形態において、鎮痛剤は、麦角アルカロイド、コルチコステロイド誘導体、又は選択的セロトニン（5HT₁）アゴニストである。局所麻酔薬の例は、限定されないが、メタブテサミン、プロカイン、テトラカイン、クロロプロカイン、ベンゾカインのような、アミノ安息香酸のエステル；ブピカイン、リドカイン、メピバカイン、プリロカイン、ブタニリカイン、シンコカイン、エチドカイン、アルチカイン、ロピバカイン、レボブピバカイン、テトラカイン、クロロプロカイン、ベンゾカインのような、アミド；コカインのような安息香酸のエステル；塩化エチル、ディクロニン、フェノール、カプサイシンのような、他の局所麻酔薬、を含む。

【0112】

< 例示的なタンパク質、生体分子、及び他の治療剤 >

幾つかの実施形態において、事前処方物は、タンパク質又は他の生体分子を含む。タンパク質および他の生体分子の例は、限定されないが、アバレリクス、アバタセプト、アカルボース、アダリムマブ、アルグルコシダーゼ アルファ（*alglucosidase alpha*）、組み換え型抗血友病因子、抗トロンピン組換え型の再構成のための凍結乾燥粉末、ベラタセプト、ベリムマブ、ベバシズマブ、A型ボツリヌス毒素、カナキヌマブ、セルトリズマブペゴール、セトロタイド（*Cetrotide*）、セツキシマブ、絨毛性のヒト組換え型ゴナドトロピン（*chorionic human recombinant gonadotropin*）、凝固IX因子（組換え型）、コラゲナーゼ クロストリジウム - ヒストリチカム、接合エストロゲン、シアノコバラミン、ダーベポエチンアルファ、デノスマブ、吸収されたジフテリア破傷風混合トキソイド及び非細胞性百日咳ワクチン（*Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed*）、吸収されたジフテリア破傷風混合トキソイド及び非細胞性百日咳ワクチン、ドルナーゼアルファ、ドロトレコギンアルファ〔活性化〕、エカランチド、エクリズマブ、エンフビルチド、エノキサパリンナトリウム、エポエチンアルファ、エタネルセプト、エクセナチド、フィルグラスチム、フォリトロピンアルファ、フォリトロピンベータ、フラグミン、ガルスルファーゼ、ジェムツツマブオゾガミシン、酢酸グラチラマー、グルカゴン、ゴリムマブ、酢酸ゴセレリン、ヘモフィルスb結合型ワクチン（*Haemophilus b Conjugate Vaccine*） - 破傷風トキソイド抱合体、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウクセタン、イデュルスルファーゼ、インコボツリヌムトキシンA（*incobotulinum toxin A*）、インフリキシマブ、インフルエンザウイルスワクチン、インスリン誘導体、インスリンアスパルト、インスリングルアルギン〔rDNA由来〕、インスリンスリプロ、インターフェロンアルファコン - 1、インターフェロンベータ - 1a、インターフェロンベータ - 1b、イピリムマブ、日本脳炎ワクチン - 不活性化された - 吸収された（*Japanese Encephalitis Vaccine - Inactivated - Adsorbed*）、酢酸ランレオチド、ラロニダーゼ、デポー懸濁液用の酢酸ロイプロリド、酢酸ロイプロリド、リナグリプチン、リラグルチド、メカセルミン、メノトロピン、メトキシボリエチレングリコール - エポエチンベータ、ナタリズマブ、オファツムマブ、オマリズマブ、オナボツリヌス毒素A（*onabotulinum toxin A*）、パリビズマブ、パンクレリパーゼ、パンクレリパーゼ、パニツムマブ、ペガブタニブ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロンアルファ - 2a、ペグインターフェロンアルファ - 2b、ペグロチカーゼ、ペグピソマント、ペントサンボリサルフェートナトリウム、プラムリンチド、4価のヒトパピローマウイルス（型6、11、16、18）組換え型ワクチン、ラニビズマブ、ラスブリカーゼ、組換え型ヒトパピローマウイルスの二価の（型16及び18）ワクチン、組換え型インターフェロンアルファ - 2b、レテプラナーゼ、リツキシマブ、ロミプロスチム、サルグラモスチム、セクレチン、セベラマーカーボネート、セベラマー塩酸塩、シプリューセル - T（*sipuleucel-T*）、ソマトロピン、ソマトロピン〔rDNA由来〕、テリパラチド、トシリズマブ、トラスツズマブ、トリプトレリンパモエート、ウステキヌマブ、注入用のベラグルセラナーゼアルファ、を含む。

10

20

30

40

50

【0113】

特定の実施形態において、事前処方物は薬学的に活性な生体分子としてタンパク質を含む。タンパク質の例は、限定されないが、オクトレオチド、エプチフィバチド、デスモプレシン、ロイプロリド/リユープロレリン、ゴセレリン、シクロスポリン、ビパリルジン、グルカゴン、カルシトニン、テリパラチド、エンフビルチド、エカランチド、ロミブロスタチムを含む。幾つかの実施形態において、事前処方物は、薬学的に活性な生体分子として組換え型タンパク質を含む。組換え型タンパク質の例は、限定されないが、インスリン、レピルジン、ソマトロピン、アルデスロイキン、インターフェロンガンマ1b、アナキンラ、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンベータ-1b、インターフェロンベータ1a、PEGインターフェロンアルファ2a、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチム、オプレルベキン、レテプララーゼ、デニロイキンジフチトクス、フォリトロピンアルファ、recFSH、チロトロピンアルファ、イミグルセララーゼ、ベカプレルミン、サルグラモスタチム、ダーベポエチン、エリスロポエチン、DNAse、VILIA因子、IX因子、XIII因子、ドロトレコギン、アルテプララーゼ、テネクテプララーゼ、モロクトコグアルファ(morocctocogalfa)(BDDrFVIIII)、VIIII因子-2、VIIII因子、ペグインターフェロン、リバビリン(ribavarin)、クロストリディウムコラゲナーゼ、アルグルコシダーゼアルファ2、インコボツリヌムトキシナ(Aincobotulinumtoxina)、ペグロチカーゼ、パリフェルミン、ガルスルファーゼ、イデュルスルファーゼ、を含む。特定の実施形態では、生体適合性のヒドロゲルポリマーは、薬学的に活性な生体分子として抗体を含む。抗体の例は、限定されないが、エタネルセプト、アブシキシマブ、ゲムツズマブ、リツキシマブ、アダリムマブ、パリビズマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、オマリズマブ、インフリキシマブ、アレムツズマブ、エファリズマブ、セツキシマブ、ゴリムマブ、アボボツリヌス毒素(Aabobotulinumtoxina)、カナキヌマブ、ウステキヌマブ、オフアツムマブ、セルトリズマブペゴール、トシリズマブ、デノスマブ、アバタセプト、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、ブレンツキシマブ、イピリムマブ、ペリムマブ、リロナセプト、を含む。

10

20

【0114】

幾つかの実施形態において、事前処方物は他の治療剤を含む。他の治療剤の例は、限定されないが、幹細胞及び硝酸ガリウムを含む。更に、他の治療剤はまた、偶発的誤飲を妨げるために使用され得る、苦味剤又は嫌悪剤を含む。苦味剤の例は、デナトニウム、オクタアセチルスクロース、ブルシン、及びカッシンを含む。

30

【0115】

<例示的な潤滑剤>

特定の実施形態において、事前処方物は潤滑剤を含む。潤滑剤、又は滑沢剤は、可動する面の間の摩擦を減らす物質として定められる。幾つかの実施形態において、潤滑剤は関節間の摩擦を減らす。特定の実施形態において、潤滑剤はヒアルロン酸である。潤滑剤の他の例は、グルコサミン、コンドロイチン、メチルサルフォニルメタン(MSM)、オメガ-3-脂肪酸、ヒアルロン酸、及びサメ軟骨を含む。

【実施例】

40

【0116】

以下の具体的な例は、単に例示的なものとして解釈されるべきであり、方法はどれであれ、開示の残りを限定するものとして、解釈されるべきではない。

【0117】

モノマー及びポリマーの以下の一般的特徴は、副作用をもたらすことなく、皮膚に結合することを成功させるために必要とされる。

【0118】

【表 1】

	モノマー特性	特徴
1	インビボで重合可能	哺乳動物の腔内で重合され得る
2	反応混合物 pH	8.0 pH の範囲まで生理学的
3	反応温度	体温までの環境
4	製剤の物理的形態	2 または 3 の成分系; 使用直前に混合され、有機化合物または他の既知の放射線不透過性剤を含有する硫酸バリウムまたはヨウ素などの放射線不透過性剤を含んでいてもよい。
5	反応を始めるための混合時間	数秒 (~10 秒)
6	ゲル生成時間	10 秒から 120 秒までのゲル生成時間の範囲、または、適用に依存して 30 分の長さであり得る
7	溶液 粘度	溶液 粘度は 1 から 800 cps までの範囲である
8	殺菌能力	滅菌される E-beam に対する ETO
9	局所送達	小分子、大分子、および細胞のための局所送達の理想
10	製剤混合物中の薬物の安定性	すべての小分子の薬物およびタンパク質は、これまで研究され、安定していることがわかった。

10

20

【0119】

以下は、幾つかの接着性ポリマー特性である。

【0120】

【表 2】

	接着性	特徴
1	組織付着	粘着性製剤、皮膚、骨、又は他の哺乳類の組織に結合するための物理化学的特徴の理想
2	ポリマー硬度	組織から、より硬い軟骨様物質まで制御され得る。
3	生体吸収時間	約 2 週間から 10 年、又は全体として非生体吸収性
4	生体適合性	高度に生体適合; 受けたすべての ISO 10993 試験を通過した
5	ポリマー 細胞毒性	非細胞毒性製剤
6	小分子溶出	小薬物分子の溶出は、制御され得、それ故、医薬も、必要に応じて、製剤を使用して送達され得る。
7	タンパク質および細胞との適合性	ポリマーの生理学的 pH により高度に適合性

30

40

【0121】

現場での適用のために、所望のゲル化時間は、120 秒を下回る。加えて、粘度は、標的の処置領域の周囲の過度の展着を防ぐのに十分高くてはならないが、その部位で任意の小さな腔に入るほど十分に低くなければならない。更に、反応緩衝液は、生理学的条件に近くなければならない。所望の分解時間とポリマー孔径は、適用に基づき変化する。ポリ

50

マーは、身体内の分断 (f r a g m e n t a t i o n) に抵抗するのに十分な弾性と強度を持たねばならない。

【 0 1 2 2 】

ポリマーの化学成分は表 1 に列挙される。化学的モノマーは、略語によって参照される。明記されない限り、材料は全て 20 で保存され且つ扱われた。幾つかの U S P グレードの粘度増強剤を、Sigma - Aldrich から購入し、25 で貯蔵した。それらは、MC と略されたメチルセルロース (M e t h o c e l (登録商標) MC、10 - 25 M P A . S) ; H P M C と略されたハイプロメロース (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910) ; 及び P V P と略されたポビドン K - 30 (ポリビニルピロリドン)、を含む。2% のクロルヘキシジン溶液を 5 で貯蔵し、使用前に室温まで暖め、これは典型的に 30 分かかった。モノマーを 5 で貯蔵し、使用前に室温にまで温め、これは典型的に 30 分かかった。使用后、内容物を、パラフィルムにより密封し且つ 5 に戻す前に、およそ 30 秒間 N₂ でパージした。代替的に、モノマーを - 20 で貯蔵し、不活性ガスの下で使用前に室温にまで温め、これは典型的に 30 分かかった。モノマーを、- 20 に戻す前に、およそ 30 秒間不活性ガスでパージした。

10

【 0 1 2 3 】

I M P A K からパケット (p a c k e t) を吸収する、示されたシリカゲルと酸素を、真空包装のホイルパウチに貯蔵した。使用后、任意の残りのパケットを、新たなパウチに再度密封した。酸素吸収剤を、色変化酸素指示薬錠剤 (c o l o r c h a n g i n g o x y g e n i n d i c a t o r t a b l e t) で密閉した。材料の生存率を、シリカゲルと酸素指示薬錠剤の色を観察することにより、各使用前に確認した。

20

【 0 1 2 4 】

0 . 1 5 M のリン酸緩衝液を、磁気攪拌によって 25 で 500 mL の蒸留水中に 9 . 00 g (0 . 0 7 5 m o l) の NaH_2PO_4 を溶解することによって作った。その後、50% の水性の NaOH を滴下で加えることによって、pH を 7 . 99 に調整した。幾つかの他のリン酸緩衝液を同様の方法：pH 9 での 0 . 10 M のリン酸、pH 7 . 8 での 0 . 10 M のリン酸、pH 7 . 72 での 0 . 10 M のリン酸、pH 7 . 46 での 0 . 10 M のリン酸、pH 7 . 94 での 0 . 15 M のリン酸、pH 7 . 90 での 0 . 15 M のリン酸、pH 9 での 0 . 4 M のリン酸、及び pH 7 . 40 での 0 . 05 M のリン酸、で調整した。

30

【 0 1 2 5 】

0 . 30% の H P M C による pH 7 . 58 での無菌の 0 . 10 M のリン酸緩衝液を、キットでの使用のために調製した。最初に、1 . 417 g の H P M C を、活発な振盪によって pH 7 . 58 で 0 . 10 M のリン酸緩衝液、471 mL 中に溶解した。粘性溶液を、一晚浄化させた。溶液を、光真空の適用によって 0 . 22 μm のフィルター (C o r n i n g # 431097) に通して濾過した。結果として生じる溶液の粘度を、20 で 8 . 48 c S t + / - 0 . 06 であると測定した。

【 0 1 2 6 】

0 . 3% の H P M C による pH 7 . 58 での無菌の 0 . 10 M のリン酸緩衝液を調製した。最初に、0 . 10 M のリン酸緩衝液を、磁気攪拌によって 25 で 500 mL の蒸留水中に 5 . 999 g (0 . 05 m o l) の NaH_2PO_4 を溶解することによって作った。その後、50% の水性の NaOH を滴下で加えることによって、pH を 7 . 58 に調整した。その後、1 . 5 g の H P M C を、活発な振盪によって 500 mL の上述の緩衝液溶液中に溶解した。粘性溶液を、一晚浄化させた。溶液を、光真空の適用によって 0 . 22 μm のフィルター (C o r n i n g # 431097) に通して濾過した。結果として生じる溶液の粘度を、粘度測定セクションに記載されるような手順を介して測定し、20 で 8 . 48 c S t + / - 0 . 06 であることを見出した。

40

【 0 1 2 7 】

リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) を、活発な振盪によって 25 で 400 mL の蒸留水中に 2 つの P B S 錠剤 (S i g m a C h e m i c a l , P 4417) を溶解すること

50

によって調製した。溶液は、以下の組成及びpHを有する：0.01Mのリン酸、0.0027Mの塩化カリウム、0.137Mの塩化ナトリウム、pH7.46。

【0128】

0.058Mのリン酸緩衝液を、磁気攪拌によって25℃で500mLの蒸留水中に3.45g(0.029mol)の NaH_2PO_4 を溶解することによって作った。その後、50%の水性のNaOHを滴下で加えることによって、pHを7.97に調整した。

【0129】

0.05Mのホウ酸緩衝液を、磁気攪拌によって25℃で500mLの蒸留水中に9.53g(0.025mol)の $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ を溶解することによって作った。その後、6.0NのHClを滴下で加えることによって、pHを7.93又は8.35に調整した。

10

【0130】

防腐処理の液体成分を、商用の2%のクロルヘキシジン溶液と同様の様式で調製した。100mLの2%のクロルヘキシジン溶液に、0.3gのHPMCを溶解した。粘性溶液を一晩、5℃で浄化した。結果として生じる澄んだ青色の溶液は以下の組成を有する：2%のクロルヘキシジン、0.3%のHPMC、及び未知数の無毒な青色の色素並びに洗浄剤。

【0131】

他の液体成分を、溶液に対する所望の添加剤の適正量を単に溶解することにより、同様の様式で調製した。例えば、1%の安息香酸デナトリウム、苦味剤を含む防腐処理の液体成分は、200mLの2%のクロルヘキシジン溶液に2gの安息香酸デナトリウムを溶解することにより調製した。

20

【0132】

代替的に、市販で入手可能な薬物溶液を液体成分として使用した。例えば、生理食塩水溶液、Kenalog-10(トリアムシノロンアセトニドの10mg/mLの溶液)、及びDepo-Medrol(40mg/mLのメチルプレドニゾロンアセタート)を使用した。

【0133】

アミン又はチオール成分(典型的に、0.1mmolのアーム(arms)の同等物の範囲内)を、50mLの遠心分離管に加えた。溶液中の固形物の終末濃度が約5パーセントとなるように、大量の反応緩衝液を、ピペットを介して管に加えた。混合物を、エステル又はエポキシドの適正量を加える前に、固形物を溶解するためにそっと回転させた(swirled)。エステル又はエポキシドを加えた直後に、全体の溶液を、静止させる前に10秒間振動させた。

30

【0134】

全ての事例に対するゲル化時間を、エステル又はエポキシドの追加から始めて、溶液のゲル化まで測定した。1mLの反応混合物をピペットで移し、粘度の滴下での増加を観察することによって、ゲル化点を示した。50mLの遠心分離管中でca. 5gの物質に5乃至10mLのリン酸緩衝生理食塩水を加え、37℃で混合物をインキュベートすることによって、ポリマーの分解を行った。リン酸緩衝液の追加の日から、溶液へのポリマーの溶解が完了するまで、分解時間を測定した。

40

【0135】

【表 3】

表 1. 製剤中で使用される成分。

成分	技術的名称
ETTTP-1300	エトキシ化トリメチロールプロパン トリ (3-メルカプトプロピオネート)
4ARM-5k-SH	4ARM PEG チオール (ペンタエリスリトール)
4ARM-2k-NH ₂	4ARM PEG アミン (ペンタエリスリトール), HCl 塩, MW 2000
4ARM-5k-NH ₂	4ARM PEG アミン (ペンタエリスリトール), HCl 塩, MW 5000
8ARM-20k-NH ₂	8ARM PEG アミン (ヘキサグリセロール), HCl 塩, MW 20000
4ARM-20k-AA	4ARM PEG アセタート アミン HCl 塩, MW 20000
8ARM-20k-AA	8ARM PEG アセタート アミン (ヘキサグリセロール) HCl 塩, MW 20000
8ARM-20k-AA	8ARM PEG アセタート アミン (ヘキサグリセロール) TFA 塩 MW 20000
4ARM-10k-SG	4ARM PEG スクシンイミジルグルタラート (ペンタエリスリトール), MW 10000
8ARM-15k-SG	8ARM PEG スクシンイミジルグルタラート (ヘキサグリセロール), MW 15000
4ARM-20k-SGA	4ARM PEG スクシンイミジルグルタルアミド (ペンタエリスリトール), MW 20000
4ARM-10k-SS	4ARM PEG スクシンイミジルスクシナート (ペンタエリスリトール), MW 10000
EJ-190	ソルビトールポリグリシジルエーテル
MC	メチルセルロース(Methocel® MC)
HPMC	ハイプロメロース(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)
PVP	ポビドン (ポリビニルピロリドン)

【 0 1 3 6 】

< 実施例 1 : ヒドロゲルの製造 (アミン - エステルの化学作用) >

約 2.5 mL のリン酸ナトリウム緩衝液 (緩衝液の pH 7.36) 中で約 0.13 g の固形のモノマーを溶解することによって、8ARM-20K-NH₂ の溶液を、Falcon チューブ中で調製した。完全な溶解が得られるまで、混合物を、周囲温度で約 10 秒間振動させた。Falcon チューブを、周囲温度で静置させた。別の Falcon チューブにおいて、0.10 g の 8ARM-15K-SG を、上記のように同じリン酸緩衝液中で溶解した。混合物を、約 10 秒間振動させ、この時点で、全ての粉末を溶解した。8ARM-15K-SG 溶液を、8ARM-20K-NH₂ 溶液へと直ちに注ぎ、タイマーを起動した。混合物を、約 10 秒間振動且つ混合し、1 mL の混合物の溶液を、機械的な高精度ピペットを使用して移した。1 mL の液体のゲル化時間を、収集し、その後、残りの液体のための流れの欠如とともに確認した。製剤のゲル化時間のデータを記録し、それは約 90 秒であった。

【 0 1 3 7 】

< 実施例 2 : ヒドロゲルの製造 (アミン - エステルの化学作用) >

約 18 mL のリン酸ナトリウム緩衝液 (緩衝液 pH 7.36) 中で約 0.4 g の固形の 4ARM-20k-AA 及び約 0.2 g の固形の 8ARM-20k-NH₂ を溶解するこ

とによって、アミンの溶液をFalconチューブ中で調製した。完全な溶解が得られるまで、混合物を、周囲温度で約10秒間振動させた。Falconチューブを、周囲温度で静置させた。この溶液に、0.3gの8ARM-15K-SGを加えた。混合物を振動することで、全ての粉末が溶解するまで約10秒間混合した。1mLの混合物を、機械的な高精度ピペットを使用して移した。製剤のゲル化時間を、上記のプロセスを用いて収集した。ゲル化時間は約90秒であった。

【0138】

<実施例3：ヒドロゲルの製造（チオールエステルの化学作用）>

約5mLの硼酸ナトリウム緩衝液（緩衝液pH8.35）中で約0.04gのモノマーを溶解することによって、ETTMP-1300の溶液をFalconチューブ中で調製した。完全な溶解が得られるまで、混合物を、周囲温度で約10秒間振動させた。Falconチューブを、周囲温度で静置させた。この溶液に、0.20gの8ARM-15K-SGを加えた。混合物を、粉末が溶解するまで約10秒間振動した。1mLの混合物の溶液を、機械的な高精度ピペットを使用して移した。ゲル化時間は約70秒であることが分かった。

【0139】

<実施例4：ヒドロゲルの製造（チオール-エポキシドの化学作用）>

約5mLの硼酸ナトリウム緩衝液（緩衝液pH8.35）中で約0.04gのモノマーを溶解することによって、ETTMP-1300の溶液をFalconチューブ中で調製した。完全な溶解が得られるまで、混合物を、周囲温度で約10秒間振動させた。Falconチューブを、周囲温度で静置させた。この溶液に、0.10gのEJ-190を加えた。完全な溶解が得られるまで、混合物を約10秒間振動させた。1mLの混合物を、機械的な高精度ピペットを使用して移した。ゲル化時間は約6分であることが分かった。

【0140】

<実施例5：インビトロでの生体吸収試験>

pH7.40の0.10モル緩衝溶液を、脱イオン水によって調製した。この溶液の50mLを、Falconチューブに移した。サンプルポリマーを、20ccのシリンジ中で調製した。硬化後、ポリマースラグ（polymer slug）から2-4mmの厚い切片を切断し、Falconチューブに入れた。循環水槽を準備し、37℃で維持した。ポリマーを含むFalconチューブを、水槽内に入れ、時間を計り始めた。ポリマーの溶解を、モニタリングし、記録した。溶解時間は、サンプルポリマーのタイプに依存して、1-90日の範囲であった。

【0141】

<実施例6：アミン-エステルのポリマーのゲル化及び分解の時間>

研究したアミンは、8ARM-20k-NH₂及び4ARM-5k-NH₂であった。製剤の詳細及び物質特性を表2に示す。8ARM-20k-NH₂では、0.058Mのリン酸及び7.97のpHを有するリン酸緩衝液が、約100秒の許容可能なゲル化時間を得るのに必要であったことが分かった。7.41のpHを有する0.05Mのリン酸緩衝液を使用すると、結果として、ゲル化時間（270秒）は2倍以上増加した。

【0142】

8ARM-20k-NH₂では、4ARM-10k-SSの4ARM-20k-SGAに対する比率は、50:50から90:10までと様々であった。ゲル化時間は一貫したままであったが、およそ80:20の比率で分解時間に著しい変化があった。75:25及び50:50の比率を有する製剤では、分解時間は、1か月まで及びそれを超えて急上昇した。より少ない量の4ARM-20k-SGA（80:20、85:15、90:10）を使用すると、結果として、分解時間は、7日未満となった。

【0143】

比較として、4ARM-5k-NH₂を、80:20の、4ARM-10k-SSの4ARM-20k-SGAに対する比率で、製剤中で使用した。予期されるように、分解時間は、一貫したままであり、これは、分解の機構がアミンの変化に影響されなかったこと

を示唆している。しかしながら、ゲル化時間は、60秒増加し、これは、高分子量の8ARMアミン及び低分子量の4ARMアミン中の反応基の相対的な利用可能性を反映しているかもしれない。

【0144】

【表4】

表2. 8ARM-15k-SG エステルによる変化する4ARM-10k-SS/4ARM-20k-SGAの比率に対するゲル化および分解の時間

成分	4ARM-10k-SS / 4ARM-20k-SGA の比	リン酸反応緩衝液の濃度 およびpH	ゲル化時間 (秒)	分解時間 (日)
8ARM-20k-NH2 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	50/50	0.05 M pH 7.41	270	N/A
8ARM-20k-NH2 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	50/50	0.058 M pH 7.97	100	>41
8ARM-20k-NH2 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	75/25	0.058 M pH 7.97	90	29
8ARM-20k-NH2 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	80/20	0.058 M pH 7.97	100	7
4ARM-5k-NH2 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	80/20	0.058 M pH 7.97	160	6
8ARM-20k-NH2 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	85/15	0.058 M pH 7.97	100	5
8ARM-20k-NH2 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	90/10	0.058 M pH 7.97	90	6

10

20

【0145】

< 実施例7：チオール-エステルのポリマーのゲル化及び分解の時間 >

研究したチオールは、4ARM-5k-SHおよびETTTP-1300であった。製剤の詳細及び物質特性を表3に示す。7.93のpHを有する0.05Mのホウ酸塩緩衝液が、約120秒のゲル化時間をもたらしたことが分かった。製剤中で4ARM-20k-SGAの量が増加することで、ゲル化時間は、最大390秒(0:100の、4ARM-10k-SSの4ARM-20k-SGAに対する比率)までの、190秒(25:75の、4ARM-10k-SSの4ARM-20k-SGAに対する比率)に増加した。8.35のpHを有する0.05Mのホウ酸塩緩衝液を使用すると、ゲル化時間は、結果として、約2倍の減少である、65秒になった。故に、ゲル化時間は、単に反応緩衝液のpHを調整することによって合わせられ得る。

30

40

【0146】

8ARM-20k-NH2では、4ARM-10k-SSの4ARM-20k-SGAに対する比率は、0:100から100:0までと様々であった。全ての事例において、分解時間は、著しく変化することなく、典型的に3乃至5日であった。分解が代替経路によって生じる傾向がある。

【0147】

【表 5】

表 3. 8ARM-15k-SG エステルによる変化する 4ARM-10k-SS/4ARM-20k-SGA の比率に対するゲル化および分解の時間

成分	4ARM-10k-SS / 4ARM-20k-SGA の比	リン酸反応緩衝 液の濃度および p H	ゲル 化時 間 (秒)	分解時間 (日)
4ARM-5k-SH 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	50/50	0.05 M pH 8.35	65	N/A
4ARM-5k-SH 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	50/50	0.05 M pH 7.93	120	4
4ARM-5k-SH 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	75/25	0.05 M pH 7.93	125	4
4ARM-5k-SH 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	90/10	0.05 M pH 7.93	115	4
4ARM-5k-SH 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	25/75	0.05 M pH 7.93	190	4
4ARM-5k-SH 4ARM-10k-SS, 4ARM-20k-SGA	10/90	0.05 M pH 7.93	200	4
ETTTP-1300 4ARM-20k-SGA	0/100	0.05 M	390	3
4ARM-5k-SH 4ARM-10k-SS	100/0	0.05 M pH 7.93	120	4

【 0 1 4 8 】

< 実施例 8 : アミン - エステル及びチオール - エステルのポリマーのゲル化及び分解の時間 >

アミン (4 A R M - 5 k - N H 2) とチオール (4 A R M - 5 k - S H) を、エステル 4 A R M - 1 0 k - S G で研究した。製剤の詳細及び物質特性を表 4 に示す。7 . 9 7 の pH を有する 0 . 0 5 8 M のリン酸緩衝液は、アミンにより 1 5 0 秒のゲル化時間をもたらした。8 . 3 5 の pH を有する 0 . 0 5 M のホウ酸塩緩衝液は、チオールにより 7 5 秒のゲル化時間をもたらした。

【 0 1 4 9 】

アミンベースのポリマーは、分解可能な基の欠如から予期されるように、分解の徴候を示さないようであった。しかしながら、チオールベースのポリマーは 5 日で分解した。これは、4 A R M - 1 0 k - S S 及び 4 A R M - 2 0 k - S G A を有するチオール製剤中で観察されるように (上記参照)、分解が代替経路によって生じることを示唆している。

【 0 1 5 0 】

【表 6】

表 4 4ARM-10k-SG 製剤を用いるアミンおよびチオールに対するゲル化および分解の時間。

成分	反応緩衝液の型、濃度および pH	ゲル化時間 (秒)	分解時間(日)
4ARM-5k-NH ₂ & 4ARM-10k-SG	リン酸塩 (0.058 M, pH 7.97)	150	不確定
4ARM-5k-SH & 4ARM-10k-SG	ホウ酸塩 (0.05 M, pH 8.35)	75	5

10

【0151】

< 実施例 9 : チオール - ソルビトールのポリグリシジルエーテルポリマーのゲル化及び分解の時間 >

高い pH (10) などの E T T M P - 1300 条件では、高い溶液濃度 (50 %)、又は高いホウ酸塩濃度 (0.16 M) が、混合物をゲル化するのに必要であった。ゲル化時間は、約 30 分から長時間にわたる範囲であった。調査された条件は、以下のものを含む : 7 から 12 までの pH ; 5 % から 50 % までの溶液濃度 ; 0.05 M から 0.16 M までのホウ酸塩濃度 ; 及び 1 : 2 から 2 : 1 までのチオールのエポキシドに対する比率。

【0152】

20

反応を生じさせるのに必要な高い pH は、結果的に、チオールの分解をもたらす得る。したがって、E J - 190 及び 4 A R M - 5 k - S H を有するポリマーを調製した。13 % の溶液製剤は、9 乃至 10 の pH で 230 秒のゲル化時間を示した。分解時間は 32 日であった。約 8 のより低い pH では、混合物は、1 乃至 2 時間の範囲のゲル化時間を示した。

【0153】

< 実施例 10 : 重合可能な事前処方物の調製のための一般的手順 >

幾つかの代表的な粘着性の製剤を、重合可能な事前処方物の調製のための具体的な反応の詳細と共に表 5 に列挙する。ヒドロゲルポリマーを、リン酸緩衝液中でアミン成分又はホウ酸塩緩衝液中でチオール成分を最初に溶解することによって調製した。その後、適正量のエステル成分を加え、全体の溶液を 10 乃至 20 秒間活発に混合した。ゲル化時間を、エステルの追加から始めて溶液のゲル化まで測定した。

30

【0154】

【表 7】

表 5. (A) 粘度増強剤のない幾つかの代表的な粘着性の製剤のための反応の詳細の概要。

(A)

成分	アミンまたはチオール／エステルのモル比	緩衝液	% 溶液	ゲル化時間(秒)	分解時間(日)
8ARM-20k-NH2 4ARM-20K-SGA	3	0.15 M リン酸塩, pH 7.99	3	130	N/A
8ARM-20k-NH2 4ARM-20K-SGA	1/3	0.15 M リン酸塩, pH 7.99	3	300	N/A
8ARM-20k-NH2 4ARM-10K-SS	3	0.15 M リン酸塩, pH 7.99	8	50	N/A
8ARM-20k-NH2 4ARM-10K-SS	1/3	0.15 M リン酸塩, pH 7.99	8	80	N/A
4ARM-20K-AA/ 8ARM-20k-NH2 (75/25) 4ARM-20K-SGA	3	0.15 M リン酸塩, pH 7.99	5	210	1 to 3
4ARM-20K-AA/ 8ARM-20k-NH2 (75/25) 4ARM-20K-SGA	5	0.15 M リン酸塩, pH 7.99	10	180	1 to 3
4ARM-5K-NH2 4ARM-10K-SG	5	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	10	160	7
4ARM-5K-NH2 4ARM-10K-SS	5	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	20	160	1 to 3
4ARM-5K-NH2 4ARM-10K-SG	3	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	5	160	13
4ARM-5K-NH2 4ARM-10K-SG	5	0.15 M リン酸塩, pH 7.99	20	80	7
4ARM-5K-NH2 4ARM-10K-SG	5	0.15 M リン酸塩, pH 7.99	30	70	10
4ARM-5K-NH2 4ARM-20K-SGA	5	0.15 M リン酸塩, pH 7.99	19	60	53
4ARM-5K-NH2 4ARM-20K-SGA	5	0.15 M リン酸塩, pH 7.99	12	70	53
4ARM-5K-NH2 4ARM-10K-SG	1/5	0.15 M リン酸塩, pH 7.99	19	160	15
4ARM-SH-5K 4ARM-10K-SG	5	0.05 M borate, pH 7.93	20	120	2 to 4
4ARM-NH2-2K 8ARM-15K-SG	5	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	10	120	15
4ARM-NH2-2K 4ARM-20K-SGA	7	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	30	150	N/A

【 0 1 5 5 】

【表 8】

表 5. (B) モルを含む反応の詳細の選択のより詳しい作表 (分解時間を、37℃でのリン酸緩衝食塩水 (PBS) 中で測定した)。

(B)

成分	MW	Mmoles	Wt (g)	アーム	mmoles	アーム Eq	ポリマー % 溶液 (w/v)
8ARM-20k-NH2	20000	1000	0.075	8	0.00375	0.03	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.05	4	0.0025	0.01	
緩衝液量 (リン酸塩)			4.1				3.0
8ARM-20k-NH2	20000	1000	0.025	8	0.00125	0.01	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.15	4	0.0075	0.03	
緩衝液量 (リン酸塩)			5.8				3.0
8ARM-20k-NH2	20000	1000	0.3	8	0.015	0.12	
4ARM-10k-SS	10000	1000	0.1	4	0.01	0.04	
緩衝液量 (リン酸塩)			5				8.0
8ARM-20k-NH2	20000	1000	0.1	8	0.005	0.04	
4ARM-10k-SS	10000	1000	0.3	4	0.03	0.12	
緩衝液量 (リン酸塩)			5				8.0

【 0 1 5 6 】

【表 9】

表 6. 変化する緩衝液および濃度を有する粘度増強剤として H P M C を含む、8ARM-20k-NH2/4ARM-20k-SGA(1/1)の粘着性ポリマーに対するゲル化時間。

成分	アミン／エステル のモル比	緩衝液	% 溶液	ゲル化時間 (分)
8ARM-20k-NH2 4ARM-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.10 M リン酸 塩, pH 7.80	4.8	1.5
8ARM-20k-NH2 4ARM-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.10 M リン酸 塩, pH 7.46	4.8	3.5
8ARM-20k-NH2 4ARM-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M リン酸 塩, pH 7.42	4.8	4.5
8ARM-20k-NH2 4ARM-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M リン酸 塩, pH 7.42	4	5.5
8ARM-20k-NH2 4ARM-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M リン酸 塩, pH 7.42	3	8.5
8ARM-20k-NH2 4ARM-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M リン酸 塩, pH 7.24	4.8	6.75
8ARM-20k-NH2 4ARM-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M リン酸 塩, pH 7.24	3	12
8ARM-20k-NH2 4ARM-20K-SGA 0.3% HPMC	1	0.05 M リン酸 塩, pH 7.24	2.5	15.5

【 0 1 5 7 】

ゲル化時間は、60秒乃至300秒の範囲であり、反応緩衝液 pH、緩衝液濃度、またはポリマー濃度の調整によって容易に調節されることが分かった。単一の製剤に対するゲル化時間の制御の例を、表 6 に示し、ここで、8 A R M - 2 0 k - N H 2 / 4 A R M - 2 0 k - S G A (1 / 1) ポリマーに関するゲル化時間は、1.5分から15.5分に及ぶ。

【 0 1 5 8 】

いくつかの例では、ポリマーの粘着性は、成分のモル当量の不適合から生じる。2から2万の間の分子量の4または8アームの(4 or 8 armed)アミン、および10から2万の間の分子量の4または8アームのエステルの組み合わせを使用する様々な粘着性の物質を生成した。8アームのエステルと比較して、4アームのエステルは、結果的に、より粘着性のある物質をもたらした。アミン成分に関して、より小さな分子の量が、より粘着性のある物質およびより高いアミン対エステルのモル比につながるということが分かった。

【 0 1 5 9 】

少なくとも3の不適合(アミン対エステルのモル比)は、粘着性を質的に感知すること

が必要とされた。より好ましくは、約 5 の比率は、ポリマーの強度と組み合わせた粘着性の望ましいレベルをもたらした。5 より高いアミン対エステルのもル比を有するポリマーも、形成され得るが、ポリマー濃度などの幾つかの反応条件は、合理的なゲル化時間を得るために調整される必要があるかもしれない。さらに、粘度を増強した溶液の使用が、その強度および弾性を高めることによりポリマーを改善し、より高いアミン対エステルのもル比を可能にすることが分かった（実施例 11、表 9）。

【0160】

形成された物質は、典型的に、透明且つ弾性であった。粘着性を、質的に触って試験した。したがって、粘着性の物質は、ヒトの指または他の表面に付着し、取り除かれるまでその場所に残った。分解時間は、1 日から 53 日まで及んだ。特定の例では、ゲル化および分解の時間、孔径、膨潤などのポリマー特性は、粘着性を失うことなく、異なる適用のために最適化され得る。

【0161】

< 実施例 11：増強した粘度を有する溶液の調製のための一般的手順 >

増強した粘度を有するポリマー溶液を、粘度増強剤を反応緩衝液に加えることによって調製した。表 9 B は、形成されたポリマーの特性についての観察を含む、研究された粘度増強剤をリストする。反応緩衝液の貯蔵溶液を、様々な濃度のメチルセルロース（MC）、ハイプロメロース（HPMC）またはポリビニルピロリドン（PVP）によって調製した。例として、緩衝液中の 2%（w/w）の HPMC 溶液を、pH 7.80 で 0.2 g の HPMC を 0.10 M のリン酸緩衝液、9.8 mL に加え、その後、活発な振動によって作り出した。溶液を、一晩静置した。0.01% 乃至 2.0% の範囲の HPMC 濃度を有する緩衝溶液を、同様の方法で調製した。5% 乃至 20% の範囲の PVP 濃度を有する緩衝溶液および 1.0 乃至 2.0% の範囲の MC 濃度を有する緩衝溶液も、同様の方法で調製した。

【0162】

ポリマーを、粘着性の物質の調製のための一般的手順において上述されるのと同じ方法で形成した（実施例 10）。典型的な手順は、粘度増強剤の所望の濃度を含有しているリン酸緩衝液中のアミン成分を最初に溶解することを含んでいた。その後、適正量のエステル成分を加え、全体の溶液を、10 乃至 20 秒間激しく混合した。ゲル化時間を、エステルの付加から始めて溶液のゲル化まで測定した。

【0163】

幾つかの代表的な製剤を、具体的な反応の詳細とともに表 7 および表 8 に列挙する。もル当量による分解可能なアセタートアミン成分のパーセントを、括弧で指定した比率によって表す。例えば、75% の分解可能なアミンを有する製剤は、8 ARM - 20 k - AA / 8 ARM - 20 k - NH₂（75 / 25）として記載される。ポリマーを、リン酸緩衝液中のアミン成分を最初に溶解することによって調製した。その後、適正量のエステル成分を加え、全体の溶液を、10 乃至 20 秒間激しく混合した。ゲル化時間を、エステルの付加から始めて溶液のゲル化まで測定した。

【0164】

ゲル化時間は、以下の幾らかの因子に依存する：pH、緩衝液濃度、ポリマー濃度、温度および使用されるモノマー。先の実験は、一旦成分が溶液中にあると、混合の程度が、ゲル化時間に対してほとんど効果がないことを示し、その時間は、典型的に、10 秒までである。緩衝液 pH に対するモノマーの付加の効果を測定した。8 ARM - 20 k - NH₂ および 4 ARM - 20 k - SGA の製剤について、緩衝液 pH は、モノマーの付加でわずかに 7.42 から 7.36 まで低下する。8 ARM - 20 k - AA / 8 ARM - 20 k - NH₂（70 / 30）および 4 ARM - 20 k - SGA の製剤については、緩衝液 pH は、モノマーの付加で 7.4 から 7.29 まで低下する。pH のさらなる減少が、分解可能なアセタートアミン中の酸性残留物から生じることが分かった。同じ pH 低下の現象は、4 ARM - 20 k - AA アミンに対しても観察された。特定の例では、アセタートアミン溶液の pH に対する品質管理の規格（specification）が、分解可能な製

剤の一貫性を改善するために必要とされ得る。

【 0 1 6 5 】

ゲル化時間に対する反応緩衝液 pH の効果を測定した。ゲル化時間は、およそ直線的に、ヒドロニウムイオンの濃度の増加とともに増加する。より一般には、ゲル化時間は、緩衝液 pH の増加とともに減少する。加えて、ゲル化時間に対する反応緩衝液リン酸濃度の効果を調べた。ゲル化時間は、リン酸濃度の増加とともに減少する。ゲル化時間に対するポリマー濃度の効果を例証する。ゲル化時間は、ポリマー濃度の増加とともに著しく減少する。ゲル化時間が 5 分より長い低いポリマー濃度では、エステルの加水分解反応は、ポリマーの形成と競合し始める。ゲル化時間に対する温度の効果は、アレニウス式に従っているようである。ゲル化時間は、ポリマー溶液の反応進行度に直接関連し、したがって、この作用は異常ではない。

10

【 0 1 6 6 】

ゲル化プロセスの間のポリマーのレオロジーを、ゲル化点に対するパーセント時間に応じて示す。100% は、ゲル化点を表し、50% は、ゲル化点前の時間の半分を表す場合、反応溶液の粘度は、ゲル化点の約 80% まで比較的一定したままである。その後、粘度は劇的に増加し、これは、固形ゲルの形成を表す。

【 0 1 6 7 】

約 1 年にわたりモノマーの同じロットを使用する、単一の製剤のゲル化時間の安定性を、調査した。モノマーを、上に概説する標準プロトコルに従って処理した。ゲル化時間は、比較的安定したままであり、反応緩衝液の幾らかの変化は、ゲル化時間の差の原因であり得る。

20

【 0 1 6 8 】

様々な液体と使用される単一のシリンジシステムにおけるポリマーのゲル化時間を検討した。ゲル化時間は、蒸留水、N o l v a s a n、K e n a l o g - 1 0 及び D e p o - M e d r o l の使用と一致したままであった。生理食塩水の使用によるゲル化時間の大幅な増加は、生理食塩水中の防腐剤および緩衝液に起因し得、それは鼻スプレーとしての使用のために製剤化された。I V または洗浄に使用するための純粋な医療用生理食塩水は、現在の結果と一致してゲル化時間をもたらすことが期待される。

【 0 1 6 9 】

【表 10 - 1】

表 7. (A) いくつかの代表的な粘着性の製剤のための反応の詳細の概要。

(A)

成分	緩衝液	% 溶液	ゲル化時間 (秒)	分解時 間 (日)
4ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (60/40) 4ARM-20k-SGA	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	5	150	21
4ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (60/40) 4ARM-20k-SGA 0.3% HPMC	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	5	150	21
8ARM-20k-NH2 4ARM-20k-SGA 0.3% HPMC	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	4.8	100	N/A
8ARM-20k-NH2 8ARM-15k-SG 0.3% HPMC	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	4.8	70	48
4ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (60/40) 8ARM-15k-SG 0.3% HPMC	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	4.8	110	12
4ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (60/40) 4ARM-20k-SGA 0.3% HPMC	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	20	160	21
8ARM-20k-NH2 4ARM-20k-SGA	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	4.8	90	N/A
8ARM-20k-NH2 4ARM-20k-SGA 1.0% HPMC	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	4.8	80	N/A
8ARM-20k-NH2 4ARM-20k-SGA 0.3% HPMC	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	210	N/A
8ARM-20k-NH2 4ARM-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M リン酸塩, pH 7.42	4.8	270	N/A
8ARM-20k-NH2 4ARM-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M リン酸塩, pH 7.42	4	330	N/A
8ARM-20k-NH2 4ARM-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M リン酸塩, pH 7.42	3	510	N/A
8ARM-20k-NH2 4ARM-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M リン酸塩, pH 7.24	4.8	405	N/A
8ARM-20k-NH2 4ARM-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M リン酸塩, pH 7.24	3	720	N/A

【 0 1 7 0 】

【表 10 - 2】

成分	緩衝液	% 溶液	ゲル化時間 (秒)	分解時 間 (日)
8ARM-20k-NH2 4ARM-20k-SGA 0.3% HPMC	0.05 M リン酸塩, pH 7.24	2.5	930	N/A
8ARM-20k-AA 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	90	6
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (75/25) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	100	16
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (60/40) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	95	256 (推定値)
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (50/50) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	120	N/A
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (70/30) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	100	21
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (65/35) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	100	28
8ARM-20k-NH2 4ARM-20k-SGA 1.5% HPMC	0.10 M リン酸塩, pH 7.80	4.8	90	N/A
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (75/25) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	90	16
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (70/30) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	105	21
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (50/50) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	120	N/A
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (70/30) 8ARM-15k-SG HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	70	7

【 0 1 7 1 】

【表 10 - 3】

成分	緩衝液	% 溶液	ゲル化時間 (秒)	分解時間 (日)
4ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (70/30) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	260	10
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (60/40) 8ARM-15k-SG HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	70	17
8ARM-20k-AA 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	85	7
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (70/30) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	95	13
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (75/25) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.46	4.8	95	10
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (75/25) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.58	4	110	進行中
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (75/25) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.58	3.5	150	進行中
8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2 (75/25) 4ARM-20k-SGA HPMC (0.3%)	0.10 M リン酸塩, pH 7.58	3	190	進行中

10

20

30

【 0 1 7 2 】

【表 1 1 - 1】

表 7. (B) モルを含む反応の詳細の選択のより詳しい作表 (分解時間を、37℃でのリン酸緩衝食塩水 (PBS) 中で測定した)。

(B)

成分	MW	Mmoles	Wt (g)	アーム	mmoles	アーム Eq	ポリマ ー % 溶液 (w/v)
8ARM-20k-NH ₂	20000	1000	0.04	8	0.002	0.016	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.08	4	0.004	0.016	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.5				4.8
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-NH ₂	20000	1000	0.08	8	0.004	0.032	
8ARM-15k-SG	15000	1000	0.06	8	0.004	0.032	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.9				4.8
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	20000	1000	0.04	8	0.002	0.016	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.08	4	0.004	0.016	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.5				4.8
粘度増強剤	0.3% HPMC						
4ARM-20k-AA	20000	1000	0.06	4	0.003	0.012	
8ARM-20k-NH ₂	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.1	4	0.005	0.02	
緩衝液量 (リン酸塩)			3.6				5.0
粘度増強剤	0.3% HPMC						
4ARM-20k-AA	20000	1000	0.12	4	0.006	0.024	
8ARM-20k-NH ₂	20000	1000	0.04	8	0.002	0.016	
8ARM-15k-SG	15000	1000	0.075	4	0.005	0.02	
緩衝液量 (リン酸塩)			4.9				4.8
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	20000	1000	0.06	8	0.003	0.024	
8ARM-20k-NH ₂	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.16	4	0.008	0.032	
緩衝液量 (リン酸塩)			5				4.8
粘度増強剤	0.3% HPMC						

【 0 1 7 3 】

【表 1 1 - 2】

成分	MW	Mmoles	Wt (g)	アーム	mmoles	アーム Eq	ポリマ ー % 溶液 (w/v)
8ARM-20k-AA	20000	1000	0.03	8	0.0015	0.012	
8ARM-20k-NH2	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.1	4	0.005	0.02	
緩衝液量 (リン酸塩)			3.1				4.8
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
8ARM-20k-NH2	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.08	4	0.004	0.016	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.5				4.8
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	20000	1000	0.035	8	0.00175	0.014	
8ARM-20k-NH2	20000	1000	0.015	8	0.00075	0.006	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.1	4	0.005	0.02	
緩衝液量 (リン酸塩)			3.1				4.8
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	20000	1000	0.039	8	0.00195	0.0156	
8ARM-20k-NH2	20000	1000	0.021	8	0.00105	0.0084	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.12	4	0.006	0.024	
緩衝液量 (リン酸塩)			3.75				4.8
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	20000	1000	0.09	8	0.0045	0.036	
8ARM-20k-NH2	20000	1000	0.03	8	0.0015	0.012	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.24	4	0.012	0.048	
緩衝液量 (リン酸塩)			9				4.0
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	20000	1000	0.075	8	0.00375	0.03	
8ARM-20k-NH2	20000	1000	0.025	8	0.00125	0.01	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.2	4	0.01	0.04	
緩衝液量 (リン酸塩)			8.55				3.5
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	20000	1000	0.06	8	0.003	0.024	
8ARM-20k-NH2	20000	1000	0.02	8	0.001	0.008	
4ARM-20k-SGA	20000	1000	0.16	4	0.008	0.032	
緩衝液量 (リン酸塩)			8				3.0
粘度増強剤	0.3% HPMC						

【 0 1 7 4 】

【表 12 - 1】

表 8. (A) いくつかの代表的な粘着性の製剤のための反応の詳細の概要。

(A)

成分 (アーム Equiv. Mol%)		ポリマー濃度.	緩衝液のタイプ& 成分		推定分解時間	適切なゲル化時間
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸 塩, pH 7.58	2 から 4 週	125 秒
8ARM-20k-AA	65%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	35%					
HPMC	0.3%					
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸 塩, pH 7.58	2 週	115 秒
8-ARM-20k-AA	75%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	25%					
HPMC	0.3%					
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸 塩, pH 7.58	2 週	155 秒
8ARM-20k-AA	70%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	30%					
HPMC	0.3%					
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸 塩, pH 7.58	2 週	110 秒 から 125 秒
8ARM-20k-AA	75%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	25%					
HPMC	0.3%					
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸 塩, pH 7.58	2 週	122 秒
8ARM-20k-AA	75%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	25%					
HPMC	0.3%					
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸 塩, pH 7.58	2 週	90 秒 から 120 秒
8ARM-20k-AA	75%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	25%					
HPMC	0.3%		1000 ppm 安息香酸デ ナトニウム			

【 0 1 7 5 】

【表 1 2 - 2】

成分 (アーム Equiv. Mol%)		ポリマー濃度.	緩衝液のタイプ& 成分		推定分解時間	適切なゲル化時間
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸 塩, pH 7.58	2 週	90 秒 から 120 秒
8ARM-20k-AA	75%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	25%					
HPMC	0.3%		500 ppm 安息香酸デ ナトニウム			
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸 塩, pH 7.58	2 週	90 秒 から 120 秒
8ARM-20k-AA	75%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	25%					
HPMC	0.3%		100 ppm 安息香酸デ ナトニウム			
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸 塩, pH 7.58	2 週	130 秒
8ARM-20k-AA	70%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	30%					
HPMC	0.3%					
4ARM-20k-SGA	100%	4%	液体	0.10 M リン酸 塩, pH 7.46	2 週	205 秒 から 230 秒
8ARM-20k-AA	60%		2.25 mL			
8-ARM-20k-NH2	40%					
HPMC	0.3%					
4ARM-20k-SGA	100%	6%	固形物	0.10 M リン酸 塩, pH 7.4	30 から 60 日	90 秒
8ARM-20k-AA	65%		凍結乾燥された (Aldrich)			
8ARM-20k-NH2	35%		2 mL の薬物溶液との 使用が推奨される			
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸 塩, pH 7.58	2 週	90 秒 から 120 秒
8ARM-20k-AA	75%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	25%					
HPMC	0.3%		10000 ppm 安息香酸 デナトニウム			

【 0 1 7 6 】

【表 1 2 - 3】

成分 (アーム Equiv. Mol%)		ポリマー濃度.	緩衝液のタイプ& 成分		推定分解時間	適切なゲル化時間
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸塩, pH 7.58	2 週	115 秒
8ARM-20k-AA	75%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	25%					
HPMC	0.3%					
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸塩, pH 7.4	2 週	150 秒
8ARM-20k-AA	75%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	25%		凍結乾燥したリン酸塩の使用			
			1% 安息香酸デナトニウム, 2% クロルヘキシジン			
4ARM-20k-SGA	100%	6%	固形物	0.10 M リン酸塩, pH 7.4	2 週	110 秒
8ARM-20k-AA	75%		凍結乾燥された (Aldrich)			
8ARM-20k-NH2	25%		2 mL の薬物溶液との使用が推奨される			
4ARM-20k-SGA	100%	6%	液体	0.01 M リン酸塩, 0.137 M NaCl, 0.0027 M KCl, pH 7.2	2 週	27 分から 31 分
8ARM-20k-AA	70%		2.0 mL			
8ARM-20k-NH2	30%		リン酸塩で平衡化された生理食塩水 (PBS)			
HPMC	0.3%					
4ARM-20k-SGA	100%	5%	液体	0.10 M リン酸塩, pH 7.4	2 週	158 秒
8ARM-20k-AA	70%		2.5 mL			
8ARM-20k-NH2	30%		Nolvasan (2% クロルヘキシジン)			

【 0 1 7 7 】

【表 13 - 1】

表 8. (B) モルを含む反応の詳細の選択のより詳しい作表 (分解時間を、37℃でのリン酸緩衝食塩水 (PBS) 中で測定した。)

(B)

成分	MW	Mmole s	Wt (g)	ア ー ム	mmole s	ア ー ム Eq	ポリ マ ー % 溶液 (w/v)
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.03	8	0.0015	0.012	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01	8	0.0005	0.004	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.08	4	0.004	0.016	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.5				4.8
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.03	8	0.0015	0.012	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01	8	0.0005	0.004	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.08	4	0.004	0.016	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.5				4.8
安息香酸デナトニウム		1000 ppm					
粘度増強剤	0.3% HPMC						

【0178】

10

20

30

40

【表 1 3 - 2】

成分	MW	Mmole s	Wt (g)	ア ー ム	mmole s	ア ー ム Eq	ポリ マ ー % 溶液 (w/v)
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.03	8	0.0015	0.012	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01	8	0.0005	0.004	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.08	4	0.004	0.016	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.5				4.8
安息香酸デナトニウム		500 ppm					
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.03	8	0.0015	0.012	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01	8	0.0005	0.004	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.08	4	0.004	0.016	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.5				4.8
安息香酸デナトニウム		100 ppm					
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.03	8	0.0015	0.012	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01	8	0.0005	0.004	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.08	4	0.004	0.016	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.5				4.8

【表 1 3 - 3】

成分	MW	Mmole s	Wt (g)	ア ー ム	mmole s	ア ー ム Eq	ポリ マ ー % 溶液 (w/v)
安息香酸デナトニウム		10000 ppm					
粘度増強剤		0.3% HPMC					
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.03	8	0.0015	0.012	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01	8	0.0005	0.004	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.08	4	0.004	0.016	
固形リン酸塩			0.04 3				
Nolvasan 容量 (2% クロルヘキシジン)			2.5				4.8
安息香酸デナトニウム		10000 ppm					
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.02 6	8	0.0013	0.010 4	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01 4	8	0.0007	0.005 6	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.08	4	0.004	0.016	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.5				4.8
粘度増強剤		0.3% HPMC					
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.02 8	8	0.0014	0.011 2	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01 2	8	0.0006	0.004 8	

【表 1 3 - 4】

成分	MW	Mmole s	Wt (g)	ア ー ム	mmole s	ア ー ム Eq	ポリ マ ー % 溶液 (w/v)
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.08	4	0.004	0.016	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.5				4.8
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.01 8	8	0.0009	0.007 2	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01 2	8	0.0006	0.004 8	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.06	4	0.003	0.012	
緩衝液量 (リン酸塩)			2.25				4
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.02 6	8	0.0013	0.010 4	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01 4	8	0.0007	0.005 6	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.08	4	0.004	0.016	
固形の リン酸塩			0.03 5				6
薬物溶液	2.0 mL						
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.02 7	8	0.0013 5	0.010 8	
8ARM-20k-NH2	2000	1000	0.00	8	0.0004	0.003	

【 0 1 8 1】

【表 1 3 - 5】

成分	MW	Mmole s	Wt (g)	ア ー ム	mmole s	ア ー ム Eq	ポリ マ ー % 溶液 (w/v)
	0		9		5	6	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.07 2	4	0.0036	0.014 4	
固形 リン酸塩			0.03 5				5.4
薬物 溶液	2.0 mL						
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.02 8	8	0.0014	0.011 2	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01 2	8	0.0006	0.004 8	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.08	4	0.004	0.016	
緩衝液量 (リン酸塩)			2				6
粘度増強剤	0.3% HPMC						
8ARM-20k-AA	2000 0	1000	0.02 8	8	0.0014	0.011 2	
8ARM-20k-NH2	2000 0	1000	0.01 2	8	0.0006	0.004 8	
4ARM-20k-SGA	2000 0	1000	0.08	4	0.004	0.016	
固形のリン酸塩			0.04 3				
Nolvasan 容量 (2%クロルヘキシジ ン)			2.5				4.8
安息香酸デナトニウム		1%					

【 0 1 8 2 】

< 細胞毒性および溶血反応の評価 >

幾つかのポリマーサンプルを、細胞毒性および溶血反応の評価のために N A M S A に送

10

20

30

40

50

った。細胞毒性を、ISO 10993-5のガイドラインに従って評価した。溶血反応を、ASTMF756およびISO 10993-4に基づいた手順に従って評価した。

【0183】

0.3%のHPMCを有する4.8%の溶液でのポリマー8ARM-20k-NH2および4ARM-20k-SGAが、非細胞毒性且つ非溶血性であることが分かった。0.3%のHPMCを有する4.8%の溶液でのポリマー8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH2(70/30)および4ARM-20k-SGAが、非細胞毒性且つ非溶血性であることが分かった。さらに、4ARM-20kAAおよび8ARM-15k-SGを含む製剤もまた、非細胞毒性且つ非溶血性であった。

【0184】

<ゲル化および分解の時間の測定>

すべての事例に対するゲル化時間を、エステルの付加から始めて溶液のゲル化まで測定した。1mLの反応混合物をピペットで移し、混合物が流れが止まるまで粘度の滴下での増加を観察することによって、ゲル化点を示した。ポリマーの分解を、50mLの遠心分離管中で1gの物質につき1乃至10mLのリン酸緩衝食塩水を加え、混合物を37℃でインキュベートすることによって行った。デジタル式の水浴を、温度を維持するために使用した。リン酸緩衝液の付加の日から、溶液へのポリマーの溶解が完了するまで、分解時間を測定した。

【0185】

ゲル化時間に対する、反応緩衝液pH、リン酸濃度、ポリマー濃度および反応温度の効果を特徴づけた。緩衝液pHは、50%の水性のNaOHまたは6.0NのHClのいずれかを滴下で加えることによって、7.2から8.0までで様々であった。0.01、0.02および0.05Mのリン酸濃度を、調製し、pH7.4に調整した。2乃至20%の溶液のポリマー濃度を研究した。モノマー、緩衝液、および反応混合物を適温で維持することによって、5、20、および37℃の反応温度を試験した。冷蔵庫によって5℃の環境を提供し、37℃の温度を水浴によって維持した。室温が20℃であることが分かった。

【0186】

分解時間に対するポリマー製剤中の分解緩衝液pHおよび分解可能なアミンの割合の効果を調査した。分解緩衝液pHは、50%の水性のNaOHまたは6.0NのHClのいずれかを滴下で加えることによって、7.2から9.0までで様々であった。研究した分解可能なアミン成分は、4ARM-20k-AAまたは8ARM-20k-AAのいずれかであり、分解可能なアミンの非分解性のアミンに対するパーセントは、50から100%までで様々であった。

【0187】

分解時間は、緩衝液pH、温度、および使用されるモノマーに大きく依存する。分解は、主として、エステル結合の加水分解を介して生じ、生体系では、酵素経路も役割を果たし得る。図1は、変化する量での、製剤の分解時間と4ARM-20k-AAおよび8ARM-20k-AAとを比較する。一般に、非分解性のアミンと比べた分解可能なアセタートアミンの量の増加は、分解時間を減少させる。さらに、幾つかの例では、8ARM-20k-AAは、モル当量当たりの4ARM-20k-AAよりも長い分解時間を示し、これは、アセタートアミンのパーセントが70%未満に低下するときに特に明白となる。

【0188】

分解時間に対する緩衝液pHの効果が測定された。7.2乃至9.0のpH範囲を研究した。一般に、高いpH環境は、結果的に、大幅に加速された分解をもたらす。例えば、およそ7.4乃至7.7のpHの増加は、分解時間を約半分に減少させる。

【0189】

異なるアセタートアミン製剤の分解時間を調べた。70%アセタートアミンを伴う事前処方物は約14日間の分解時間を有する一方、62.5%アセタートアミンを伴う事前処方物は約180日間の分解時間を有する。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 0 】

図 2 は、別のアセタートアミン製剤のための分解時間に対するポリマー濃度の効果を示し、ここで増加するポリマー濃度はやや分解時間を増加させる（75%アセタートアミン製剤）。この効果は、100%アセタートアミン製剤についてはあまり明白ではなく、ここでエステル加水分解の速度はより重要である。

【 0 1 9 1 】

製剤中で使用されるモノマーは、ポリマーが分解する方法で役割を果たすことが分かった。8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂（70/30）&4ARM-20k-SGAポリマーについては、分解は、物質の全体にわたって均質的に生じ、結果的に「円滑な（smooth）」分解プロセスにつながる。ポリマーは、水を吸収し、わずかに最初の数日間にわたってわずかに膨潤した。その後、ポリマーは、その形状をまだ維持しながら、徐々により柔らかくなった。最終的に、ポリマーは、その形状を失い、高い粘性の流体になった。

【 0 1 9 2 】

分解可能なアミンの量が低くなるときに、ポリマー中の非分解性の領域が生じ得る。およそ80日後の、8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂（60/40）および4ARM-20k-SGAの製剤を、4ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂（70/30）および4ARM-20k-SGAと比較した。4ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂（70/30）および4ARM-20k-SGAの製剤を、幾つかの大きなフラグメントに分解した。ポリマーが大きな力にさらされる場合の適用のために、ポリマーが、経時的により柔らかくなる且つ弱くなると、分断も生じ得る。

【 0 1 9 3 】

< ポリマー濃度 >

より希薄なポリマー溶液は、機械的性質の最小の変化とともに利用され得る。4ARM-20k-SGAおよび0.3%のHPMCを有する製剤8ARM-20k-AA-20K/8ARM-20k-NH₂（75/25）については、3.0、3.5および4.0%のポリマー濃度を研究した。図3Aは、ゲル化時間を示し、これは、ポリマー濃度が低下するとともに着実に増加した。ポリマー濃度が低下するとともに、硬度はわずかに減少した（図3B）。粘着度を図3Cに示す。ポリマーの接着性の変化は本質的になかった。ポリマー濃度が低下するとともに、弾性係数はわずかに減少した（図3D）。

【 0 1 9 4 】

【 表 1 4 】

表 9. (A) 具体的な粘着性の製剤のための反応の詳細。

(A)

成分	MW	wt (g)	アーム	mmoles	アーム Eq	% 溶液
8ARM-20k-NH ₂	20000	0.04	8	0.002	0.016	
4ARM-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
リン酸緩衝液		2.5 mL 0.10 M, pH 7.80				4.8

【 0 1 9 5 】

10

20

30

40

【表 15】

表9. (B) 様々な粘度増強剤を含む特異的な粘着性製剤についての製剤結果 (ヒドロゲル表面の展着試験は、およそ 30° の角度で 97.5% の水から成る親水性のヒドロゲル表面上で行われ; 22ゲージの注射針からのポリマー溶液の一滴が、ゲル化前に表面に適用される)。

(B)

増粘剤 % (w/w)	およその 粘度(cP)	ゲル 化時 間(秒)	ヒドロゲル表面 の展開試験のカ テゴリー	注
0 (オリジナル の製剤)	1.1	80	2	剛性、「バウンス (bounc e)」を有する。わずかな弾性。
5% PVP	1 to 5	90	2 to 3	弾性のわずかな増加を除いて変更 なし。
10% PVP	3 to 5	90	2 to 3	わずかに不透明、弾性の適度な増 加。滑りやすい。
15% PVP	5 to 10	100	2 to 3	不透明、弾性の明確な増加。湿気 がある時に滑りやすい、乾燥して いる時にわずかに粘着性がある。
20% PVP	10	110	2	不透明、弾性の明確な増加。湿気 がある時に滑りやすい、乾燥して いる時に非常に粘着性がある。
0.3% HPMC	8.4	80	2	変化なし。
1.0% HPMC	340.6	90	1	変化なし。
1.25% HPMC	1,000	90	1	変化なし。
1.5% HPMC	2,000	100	1	わずかに柔らかい、「バウンス」 を欠く。
2.0% HPMC	4,000	100	1	わずかに柔らかい、「バウンス」 を欠く。滑りやすい。

ヒドロゲル表面の展着試験のカテゴリー：1) 展着なし、適所にとどまる密な滴剤 (t i g h t d r o p s) ; 2) 軽度の展着、滴剤がゆっくり下に落ちる; 3) 重度の展着、完全に湿潤面に落ちる。水はカテゴリー3にある。

【表 16】

表9. (C) 650 nmでの%透過率によって測定されるような、さまざまな粘度増強剤を含有している溶液の透明度。

(C)

サンプル	% 透過率 @ 650 nm
0.10 M リン酸緩衝液, pH 7.80	100.0%
10% PVP	99.9%
1.5% HPMC	95.7%
1.0% HPMC	96.8%
0.5% HPMC	99.1%
0.1% HPMC	99.6%

10

【0197】

メチルセルロース (MC) が、ハイプロメロース (HPMC) と同様に作用することが分かり、0 乃至 2 % (w/w) の濃度範囲で実用可能な粘性溶を提供した。しかしながら、HPMC は、MC よりも容易に溶解し、HPMC 溶液は、より高い光学的透明度を有し ; したがって、HPMC の使用が好まれた。ポビドン (PVP) は、緩衝液中に容易に溶解したが、20 % (w/w) でさえ最小限の粘度増強を提供した。PVP のより高い分子量のグレードが用意されているが、まだ調査されていない。

20

【0198】

大部分で、ポリマーは、低濃度の HPMC または PVP を加えることによって変わらないままである。しかしながら、切断なしで通常よりも延長する物質の能力によって証拠づけられるように、増強された弾性によって特徴づけられる、ポリマーの約 0.3 % の HPMC の顕著な変更があった。1.5 % の HPMC を超えて、ポリマーは、わずかに柔らかくなり、より少ないバウンスを示した。ゲル化時間はまた、増粘剤のない製剤に対するゲル化時間の 10 秒以内のままであった。PVP の場合には、ポリマーの著しい変化は、10 % の PVP を超えて生じた。ポリマーは、弾性および粘着性の顕著な増加にとともにより不透明になった。15 % 乃至 20 % の PVP で、ポリマーは、粘着性の物質に類似したが、よい優れた機械強度を有した。ゲル化時間はまた、増粘剤のない製剤と比べて、およそ 20 秒増加した。したがって、ポリマー溶液へのより低い濃度の PVP または HPMC の付加は、ポリマーの弾性および潤滑性の改善において有益であり得る。

30

【0199】

ヒドロゲル表面の展着試験の結果は、ほとんどの製剤がカテゴリー 2 に属することを示す。

【0200】

これらの観察に基づいて、0.3 % の HPMC を利用する製剤を、さらなる評価のために選択した。1.0 % を超える HPMC では、溶液は、混合するのがかなり難しくなり、モノマーの溶解が問題となった。0.5 % の HPMC およびそれを超えると、混合中の気泡の形成が際立った。さらに、溶液は、気泡を取り除くために 0.5 μ m のシリンジフィルターを介してろ過するのは容易ではなかった。しかしながら、0.3 % の HPMC 溶液は、中程度の混合後でさえ容易にろ過され、結果として、気泡のない、光学的に透明なポリマーをもたらした。

40

【0201】

< 粘度測定 >

結果として生じる緩衝液の粘度を、Ace Glass からの適切にサイズが合わせられた Cannon - Fenske の粘度計チューブによって測定した。使用した粘度計の

50

サイズは25から300までの範囲であった。選択した溶液の測定を、20 および37の両方で3回繰り返して行った。結果を表9Bに示す。およその動粘度を計算するために、すべての緩衝液が水と同じ密度を有していると仮定した。

【0202】

ゲル化プロセスの間のポリマーのレオロジーを特徴づけるために、サイズ300の粘度計を、およそ15分後にゲル化するように設計した製剤とともに使用した。使用した製剤は、2.5%の溶液および0.3%のHPMCで4ARM-20k-SGAを有する8ARM-20k-NH₂を含んだ。反応が、7.2のpHで0.05Mのリン酸緩衝液中に生じた。したがって、サイズ300の粘度計での1回の粘度測定が、約1分で得られ、事後測定は、ゲル化点まで立て続けに得られ得る。

10

【0203】

< ヒドロゲル表面の展着試験 >

網膜の表面が極端に親水性であり、これによって、液体の滴下が投与の所望部位を越えて展着する傾向があるため、展着を、極端に親水性である表面を使用してモデル化した。親水性表面上のポリマー溶液の効能をモデル化するために、約30°傾斜での高含水量のヒドロゲル表面上の液滴の展着および滴下の程度を記録した。ペトリ皿においてpH7.4で7mLの0.05Mリン酸緩衝液中の0.10g(0.04molのアームeq.)の8ARM-20k-NH₂を溶解し、その後、0.075g(0.04molのアームeq.)の8ARM-15k-SGエステルを加えることによって、ヒドロゲルを作り上げた。溶液を、10乃至20秒間スパテルによって攪拌し、ゲル化させ、これには、典型的に5乃至10分かかった。結果として生じるポリマーの含水量は、97.5%であった。

20

【0204】

最初にポリマー溶液を通常の方法で調製することによって、試験を行った。徹底的に混合した後、ポリマー溶液を、22ゲージの注射針を介してヒドロゲル表面上に滴下で調剤した。結果を、表9Bに示し、以下の3つの一般的なカテゴリーに分類した：1)展着なし、適所にとどまる密な滴剤；2)軽度の展着、滴剤をゆっくり下に落ちる；3)重度の展着、完全に湿潤面に落ちる。水はカテゴリー3にある。

【0205】

< 膨潤および乾燥の測定 >

分解プロセスの間のポリマー中の膨潤の程度を、ポリマーの液体吸収として定量化した。既知の質量のポリマーを、37でPBSに入れた。規定時間の間隔で、ポリマーを、緩衝液から分離し、ペーパータオルで水気を取り、計量した。質量のパーセント増加を、最初の質量から計算した。

30

【0206】

この大気条件下の空気中のポリマーの運命を、経時的に重量の損失として定量化した。約1cmの厚さのポリマーフィルムを、20で表面上に置いた。質量測定を、設定した間隔で行った。パーセント重量損失は、初期質量の値から算出した。

【0207】

0、0.3および1.0%のHPMCを有する8ARM-20k-NH₂/4ARM-20k-SGAのポリマーによる水の吸収のパーセントを測定した。1.0%のHPMCポリマーは、20日目までの水におけるその重量の30%までを吸収した。20日後、ポリマーは、水におけるその重量の約10%まで戻った。それに比べて、0%のHPMCポリマーは、最初に、水におけるその重量の10%までを吸収したが、徐々に水を失い始め、水におけるその重量は約5%にとどまった。0.3%のHPMCポリマーは、中間の方法(intermediate fashion)で作用した。それは、最初に、水におけるその重量の20%までを吸収したが、一週間後に水におけるその重量の約10%まで戻り、水をゆっくりと失い続けた。

40

【0208】

0.3%HPMCおよび1.0%HPMCを伴う8ARM-20K-AA/8ARM-

50

20 K - N H ₂ (7 5 / 2 5) 及び 4 A R M - 2 0 K - S G A ポリマーによる 2 4 時間にわたる大気条件下での重量損失の割合を、図4に示す。大気条件は、約 2 0 および 3 0 から 5 0 % の相対湿度であった。水分損失の速度は毎時約 1 0 % で、6 時間にわたってほぼ一定であった。6 時間後、ポリマー重量が一定値に近づくにつれ、速度が大幅に減速した。水分損失の速度は、ポリマーの形状及び厚さ、並びに温度及び湿度に基づいて変化することが予想される。

【 0 2 0 9 】

< 比重の測定 >

ポリマーの比重を、通常の方法でポリマー溶液を調製し、1 . 0 0 m L の徹底的に混合した溶液を化学天秤上にピペットで移すことによって得た。測定を、2 0 で 3 回繰り返して行った。比重を、参照として 4 での水の密度を使用することによって計算した。

10

【 0 2 1 0 】

比重に対して得た値を、図 1 4 に示す。ポリマーの比重は、緩衝液のみの比重と著しく異なることはなく、その両方は、水の比重と本質的に同じであった。ポリマー溶液がろ過されず、大気泡がポリマーマトリックスに埋め込まれるときに、例外が生じ得る。

【 0 2 1 1 】

< 硫酸バリウムの懸濁液 >

撮像目的のために、硫酸バリウムを、放射性造影剤として幾つかのポリマー製剤に加えた。1 . 0、2 . 0、5 . 0 および 1 0 . 0 % (w / v) の硫酸バリウム濃度を調査した。結果として生じるポリマー溶液の粘度を測定し、ポリマーゲル時間に対する硫酸バリウムの付加の効果および注射可能性 (s y r i n g a b i l i t y) の特性も研究した。

20

【 0 2 1 2 】

1 . 0、2 . 0、5 . 0 および 1 0 . 0 % (w / v) の硫酸バリウム濃度を調査した。不透明で、乳白色の懸濁液は、不透明且つ白色のポリマーを同様に形成した。ゲル化時間の変化は観察されなかった。質的に、ポリマーは、硫酸バリウムのないポリマーの特性に類似した特性を有するようには見えた。すべての製剤を、2 2 ゲージの注射針を介して容易に調剤することができた。

【 0 2 1 3 】

1 . 0、2 . 0、5 . 0 および 1 0 . 0 % の硫酸バリウム濃度に対する粘度測定の結果を、図 1 5 に示す。粘度は、2 . 0 % まで比較的安定したままであり、5 . 0 % で、粘度は約 2 . 5 c P までわずかに増加した。濃度が 1 0 . 0 % に接近すると、ほぼ 1 0 c P までの粘度の急増があった。したがって、5 . 0 % の硫酸バリウム濃度を、高コントラストの強度と変更されていないポリマー製剤との類似性との間のバランスとして選択した。

30

【 0 2 1 4 】

< ヒドロゲル硬度、弾性係数、および付着 >

ポリマーの硬度を、E x p o n e n t ソフトウェアのバージョン 6 . 0 . 6 . 0 を有する T e x t u r e A n a l y z e r モデル T A . X T . p l u s によって特徴付けた。方法は、ゼラチンの硬度の測定のための工業規格「B l o o m T e s t」に従った。この試験では、ポリマーサンプルを定義された深さまで浸透させて、その後、サンプルから原位置に戻すために、T A - 8 1 / 4 " のボールプローブを使用した。測定したピーク力を、サンプルの「硬度」として定義する。研究したポリマーについて、0 . 5 0 m m / 秒の試験速度、4 m m の浸透深さ、および 5 . 0 g の引き金作用を使用した。ポリマーを、直接、5 m L のサイズのバイアル中の 2 . 5 m L のスケール上で調製し、一貫したサンプル寸法を確かなものとした。使用したバイアルは、T h e r m o S c i e n t i f i c / N a l g e n e L D P E のサンプルバイアル、p r o d u c t # 6 2 5 0 - 0 0 0 5 (L O T # 7 1 6 3 2 8 1 0 6 0) であった。測定を 2 0 で行った。ポリマーを、測定前のおよそ 1 時間、室温で静止させた。測定を、少なくとも 3 つのサンプルに対して 3 回繰り返して行った。硬度の試験を実行する E x p o n e n t ソフトウェアによって作り出されたサンプルプロットを、図 5 に示す。プロットのピークは、4 m m の標的の浸透深さに達した時点を表わす。

40

50

【0215】

ポリマーの弾性係数を、Exponentソフトウェアのバージョン6.0.6.0を有するTexture AnalyzerモデルTA.XT.plusによって特徴付けた。この試験では、ポリマーの破損が生じるまで、既知の寸法のポリマーシリンダーを圧縮するために、TA-19 kobeのプローブを使用した。プローブは、 1 cm^2 の定義された表面積を有する。弾性係数を、最大圧縮応力の10%まで最初の傾きとして計算した。研究したポリマーについて、 5.0 mm/min の試験速度および 5.0 g の引き金作用を使用した。サンプルの高さを、プローブによって自動検出した。ポリマーを、直接、 5 mL のサイズのバイアルキャップ中の 2.5 mL のスケール上で調製し、一貫したサンプル寸法を確かなものとした。使用したバイアルは、ThermoScientific / Nalgene LDPEのサンプルバイアル、product # 6250-0005 (LOT # 7163281060)であった。測定を20で行った。ポリマーを、測定前のおよそ1時間、室温で静止させた。測定を、少なくとも3つのサンプルに対して行った。弾性係数の試験を実行するExponentソフトウェアによって作り出されたサンプルプロットを、図6に示す。ほぼ直線的なプロットによって証拠づけられるように、ポリマーは、典型的に、最初の圧縮のために弾性に作用した。

10

【0216】

ポリマーの接着性を、Exponentソフトウェアのバージョン6.0.6.0を有するTexture AnalyzerモデルTA.XT.plusによって特徴付けた。接着性の試験では、特定の期間、ポリマーサンプルを定められた力に接触させ、その後、サンプルから原位置に戻すために、TA-57R 7mm直径のパンチプローブを使用した。粘着性の試験を実行するExponentソフトウェアによって作られた典型的なプロットを、図7に示す。プローブがポリマーの表面を当たるときに、プロットは始まる。標的作用は、定義された単位時間の間、サンプルに適用され、これは、プロットにおける一定の作用領域によって表される。その後、プローブは、サンプルから原位置に戻り、プローブとサンプルとの間の付着力を、「粘着度」として測定し、これは、サンプルからプローブを取り除くのに必要なピーク力である。測定された他の特性は、付着エネルギーまたは付着仕事量、および物質の「系引性」を含む。付着エネルギーは、単純に、粘着力を表わす曲線下面積である。したがって、高い粘着度および低い付着エネルギーを有するサンプルは、質的に非常に粘着性を感じるが、迅速に引くことによって清潔に取り除かれ得、高い粘着度および高い接着エネルギーを有するサンプルも、非常に粘着性を感じるが、物質の除去は、より困難になり、ポリマーの伸張、繊維形成および粘着性の残留物が付随し得る。ポリマーの弾性は、測定された「系引性」に比例し、これは、ポリマーが、接着の失敗前にプローブに付着される間に伸長する距離である。研究したポリマーについては、 0.50 mm/秒 の試験速度、 2.0 g の引き金作用、および 100.0 g の接触力および 10.0 秒 の接触時間を使用した。ポリマーを、 5 mL のサイズのバイアル中で直接、 1.0 乃至 2.5 mL のスケール上で調製し、一貫したサンプル表面を確かなものとした。使用したバイアルは、ThermoScientific / Nalgene LDPEのサンプルバイアルであった。測定を20で行った。ポリマーを、測定前のおよそ1時間、室温で静止させた。参照物質として、基準のPost-It Note (登録商標) およびScotch Tape (登録商標) の接着性を測定した。すべての測定を、3回繰り返して行った。平均および標準偏差を計算した。

20

30

40

【0217】

ポリマーの機械的性質に対するHPMCの付加の効果を、分解可能な8ARM-20k-AAアミンを加える効果とともに調査した。結果を図8および図9に示す。硬度の試験の明示された条件下では、0.3%のHPMCの付加が、ポリマーの硬度をおよそ半分減少させたことが分かった(図8のA)。これは、弾性係数のわずかな減少に相当する(図9のA)。1.0%のHPMCポリマーは、0.3%のHPMCポリマーと略同じ硬度を有したが、弾性係数のわずかな減少があった。硬度と弾性係数の試験との間の相違は、恐らく実験誤差が原因である。ポリマー溶液は、ろ過されず、そのため、大気泡の存在は誤

50

差を増加させる傾向にあった。ポリマーの含水量はまた、ポリマーが空気中に静置していると変化し得、これは、本質的に、物質の物理的性質を変化させる。

【0218】

分解可能な8ARM-20k-AAアミンを加えることによって、硬度または弾性係数の測定値を実質的に変化させなかったことが分かった(図8のBおよび図9のB)。付着検査の結果を図10に示す。標準の商用のPost-It(商標)Noteに対する測定値も、参照として含まれる。ポリマー粘着度は、約40mNであることが分かり、これは、Post-It(商標)Noteの約3分の1であった。ポリマーの接着性は、分解可能なアミンを加えることで変化しないことが分かった。

【0219】

図11は、0.3%のHPMCを有する4.8%の溶液での8ARM-20k-AA/8ARM-20k-NH₂(70/30)および4ARM-20k-SGAに対する硬度対分解時間を示す。エラーバーは3つのサンプルからの標準偏差を表わす。ポリマーに対する分解時間は18日間であった。ポリマーの硬度は、分解の程度に強く相互関連した。膨潤はまた、初期段階の間に役割を果たし得る。

【0220】

ポリマーの特性に対する製剤への様々な添加剤の効果を調査した。図12は、1%HPMC、2%クロルヘキシジン、及び1%安息香酸デナトニウムの様々な組合せを用いて調製されたポリマーのためのゲル化時間、分解時間、硬度、接着性、および弾性係数を示す。硬度と弾性係数の減少を示した2%クロルヘキシジンを含む製剤を除いて、基本的にポリマーの特性に変化は見られなかった。前記変化が、クロルヘキシジンではなく、使用されたNolvasan溶液中に存在する洗浄剤によるものであり；前記洗浄剤は、空気を入れられたポリマー中にゲル化されたものを混合する間に重いフォーミングを引き起こすことが、ポリマーの目視検査により明らかとなった。

【0221】

図13は、ポリマーの特性に対する単一のシリンジシステムによるKenalog-10又はDepo-Medrol薬物溶液の使用の効果を示す。薬物を充填されたポリマーは、おそらく薬物溶液中の粘度増強剤の存在により、基準に対してわずかに柔らかく、より弾性である。

【0222】

< 光学的透明度 >

Thermo Scientific GENESYS 10S UV-Visの分光光度計を、粘性溶液の光学的透明度を測定するために使用した。クォーツキュベットに、1.5mLのサンプル溶液をピペットで移した。添加剤のない緩衝溶液を、参照として使用した。サンプルの安定した%透過率を、650nmで記録し、結果を表9Cにリストする。

【0223】

ポリマーの光透過率を測定するために、ポリマー溶液の1mLを、ゲル化の前にキュベットに5μmのフィルターで濾過した。その後、ポリマーがフィルムとしてキュベットの側にゲル化されるように、キュベットを、水平に置いた。フィルムの厚さは3ミリメートルであることが分かった。ポリマーを、参照として空気を用いて400、525及び650nmでの%光透過率を測定する前に、室温で15分間硬化させた。

【0224】

検討中の粘性溶液の全ては、使用する濃度範囲の下で優れた光学的透明度(97%以上の透過率)に許容可能であることが分かった。高粘性の溶液について、混合時の気泡形成が観察され、これは消泡剤の添加により、またはシリンジフィルターを使用することによって解決することができる(表9Cを参照)。

【0225】

ポリマーは、可視スペクトルにわたって優れた光学的明瞭性(optical clarity)を示した。緩衝液のみに対する最低の%透過率は97.2%であり、最高

10

20

30

40

50

は 99.7% であった。低波長における%透過率の低下は恐らく、紫外領域が近づいたとき、いくつかのエネルギー吸収によるものである。結果を図 14 に示す。

【0226】

<薬物溶出：一般手順>

Thermo Scientific GENESYS 10S UV-Vis 分光光度計を、いくつかのポリマーからの様々な薬物の放出を定量するのに用いた。まず、参照薬物または薬物の溶液を適切な溶媒に溶解した。典型的には、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、エタノールまたはジメチルスルホキシド (DMSO) を溶媒として使用した。次に、薬物を同定および定量するための最適な吸収ピークを、200 及び 1000 nm の間の薬物溶液のスキャンを実行することによって決定した。吸収ピークを選択して、参照曲線を、薬物の様々な濃度のピーク吸光度を測定することによって確立した。異なる薬物濃度の溶液を、分析ピペットを使用して、標準希釈法によって調製した。吸光度対薬物濃度の線形フィットにより溶出サンプルの測定された吸光度を薬物濃度に変換するために使用される一般式を得た。

【0227】

ポリマーは、臨床設定において、ポリマーを投与する医師と同じ様式で、既知の薬物投与量を用いて調製した。しかしながら、この場合、ポリマーを、約 18 ミリメートルの直径を有するシリンダーに成形した。次に、ポリマーシリンダーを、PBS の一定量で 50 mL のファルコンチューブ内に置き、37 で置いた。温度を、デジタル制御ウォーターバスで維持した。

【0228】

溶出サンプルを、ポリマーから PBS 溶液をデカントすることによって、毎日採取した。収集されたサンプルの体積を記録した。ポリマーを、回収され 37 に戻されたサンプルの体積と同等の、新鮮な PBS の体積中に置いた。溶出サンプルを、分析ピペットを用いて適当な溶媒にサンプルをまず希釈することにより解析し、その結果、測定される吸光度は参照曲線によって決定される範囲内にあった。希釈係数を記録した。薬物濃度を、参照曲線及び希釈係数を介して測定した吸光度から算出した。薬物の量を、サンプル体積に薬物濃度を乗じて算出した。その日のパーセント溶出は、薬物量を、投与された薬物の合計量で割ることによって産出した。

【0229】

<薬物溶出：クロルヘキシジン>

255 と 260 nm の間に見られるピークを選択し、参照曲線を、0、0.5、1、2.5、5、10、20、40、及び 50 ppm のクロルヘキシジンに関して、ピークの吸光度を測定することによって確立した。50 ppm を超える濃度はピーク吸光度の線形挙動を示さなかった。

【0230】

ポリマーを市販の Nolvasan 溶液で調製し、それは 2% のクロルヘキシジン用量 (50 mg) に対応する。溶出量は、ポリマー 1 g 当たり 2 mL の PBS であった。溶出サンプルを 20 で保存した。溶出サンプルを石英キュベット中のジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて、サンプルを 1000 倍に希釈して分析した。

【0231】

クロルヘキシジン溶出挙動は、他の小分子を用いた以前の実験と同様に進行した。クロルヘキシジンのほぼ半分は最初の 3 日以内に放出された。その後、溶出速度は次の 3 から 4 日間劇的に減速し、続いてポリマー分解などのクロルヘキシジンの別の大規模な放出がおきた (図 15)。

【0232】

<薬物溶出：トリアムシノロンアセトニド (Kenalog)>

235 と 245 nm の間に見られるピークを選択し、参照曲線を、トリアムシノロンアセトニド 1 mL あたり 0、0.002、0.004、0.008、0.01、0.04、0.08、および 0.10 mg に関してピークの吸光度を測定することによって確立した

。1 mLあたり0.10 mgを超える濃度はピーク吸光度の線形挙動を示さなかった。

【0233】

ポリマーを市販のKenalog-10溶液で調製し、それは1 mLあたり10 mgの用量(20 mg)に対応する。市販薬物溶液がベンジルアルコール0.9%を含有し、それは低濃度のトリウムシノロンでUV測定に干渉し得ることに、留意されたい。しかし、それはトリウムシノロンよりPBSでより著しく可溶性であり、ゆえに2から4時間37でPBSにより、アウトリーチングによって(by leeching it out)ポリマーから除去した。溶液はUV-Visによって、汚染物質の大部分、及び無視できる量の薬物を含むことが分かり、廃棄される。溶出容量は異なるポリマーのために変化し、ポリマー1 gあたりPBS 2 mLからポリマー1 gあたりPBS 20 mLの範囲に渡った。溶出サンプルを20で保存した。溶出サンプルは石英キュベットにエタノールでサンプルを1/2まで希釈することによって分析した。

10

【0234】

<薬物溶出：メチルプレドニゾロンアセタート(デポ・メドロール)>

235および245 nmの間に見られるピークを選択し、参照曲線を、メチルプレドニゾロンアセタート1 mLあたり0.001、0.002、0.004、0.005、0.008、0.01、0.04、0.05、及び0.08 mgに関してピークの吸光度を測定することによって確立した。1 mLあたり0.08 mgを超える濃度はピーク吸光度の線形挙動を示さなかった。

【0235】

20

ポリマーを市販のDepo-Medrol溶液で調製し、それは1 mLあたり40 mgの用量(80 mg)に対応する。市販薬物溶液がミリスティル・ガンマー塩化ピコリニウム0.0195%を含有し、それは低濃度のメチルプレドニゾロンでUV測定に干渉し得ることに、留意されたい。しかし、それメチルプレドニゾロンよりPBSで著しく可溶性であり、ゆえに2から4時間37でPBSにより、アウトリーチングによってポリマーから除去した。溶液はUV-Visによって、汚染物質の大部分、及び無視できる量の薬物を含むことが分かり、廃棄した。溶出量は、ポリマー1 g当たり2 mLのPBSであった。溶出サンプルを20で保存した。溶出サンプルを石英キュベット中でエタノールによりサンプルを、典型的には1/5及び1/10まで希釈することによって分析した。

【0236】

30

ステロイド薬物、トリウムシノロン及びメチルプレドニゾロンの溶出は、同様に挙動した。最初の数日間は一般的に、上昇した溶出速度を、おそらくとして弱く結合した表面薬物として、示す。その後、溶出は、薬物の溶解度に関連する速度で比較的一定である。最後に、ポリマー中の残りの薬物が放出される。いくつかの例を、展開されていた溶出挙動にわたる制御の図16、図17、図18に示す。薬は短時間(数週間)または長期間(数年、プロジェクトされる)にわたって放出され得る。

【0237】

<薬物溶出：反応速度の測定>

いくつかの実験を、溶出挙動のより良い理解を得るために、Kenalog-10を充填したポリマーを用いて行った。ポリマーと別個のPBS溶液を、最初に37に平衡化した。指定された初期の時点で、ポリマーを、PBS溶液に添加した。測定を、最大3日間の特定の時間間隔で行った。経時的な薬物濃度および量をプロットし、分析した。

40

【0238】

いくつかの予備実験を、溶出挙動のより良い理解を得るために、Kenalog-10を充填したポリマーを用いて行った。要約すると、0次の(0th order)放出動態が、おそらく薬物の溶解度が低いために、観察された。測定された速度定数は毎時、1 mL当たり $2.90 \pm 0.08 \mu\text{g}$ (PBS中、37)であった。約16時間後、溶液は薬物で飽和するようになり、薬物放出は溶液が更新されるまで大幅に遅延される。

【0239】

50

さらに、最近の実験は、ポリマーの形状が、特に、後の段階で、薬物溶出挙動において役割を果たし得ることを示唆している。薬物が外層で始まるポリマーから放出されたことが観察された。外層が枯渇するようになると、ポリマーの中央に残っている薬物は、わずかに遅い速度で溶出することが観察された。

【 0 2 4 0 】

< 実施例 1 2 : 重合可能な事前処方物の調製のための一般的手順 >

粘着性および非粘着性両方の膜のための幾つかの代表的な製剤を、具体的な反応の詳細とともに表 1 0 にリストする。膜は、1 0 0 乃至 5 0 0 μm の範囲の厚さを有し、複合膜中の異なる製剤によって層状にされ得る。

【 0 2 4 1 】

【表 1 7 】

表 1 0 . (A) 幾つかの代表的な薄膜製剤のための反応の詳細の概要

(A)

成分	アミン/ エステル のモル比	緩衝液	% 溶液
4ARM-20k-AA & 8ARM-15k-SG	1	0.15 M リン酸 塩, pH 7.99	19.6
4ARM-5k-NH ₂ & 4ARM-10k-SG	4.5/1	0.05 M リン酸 塩, pH 7.40	39
4ARM-5k-NH ₂ & 4ARM-10k-SG	1	0.05 M リン酸 塩, pH 7.40	36.4
4ARM-5k-NH ₂ & 4ARM-10k-SG & HPMC (1.25%)	4.5/1	0.10 M リン酸 塩, pH 7.80	39
4ARM-2k-NH ₂ & 4ARM-10k-SG & HPMC (1.5%)	8/1	0.10 M リン酸 塩, pH 7.80	30.6
4ARM-2k-NH ₂ & 4ARM-20k-SGA & MC (2%)	8/1	0.15 M リン酸 塩, pH 7.94	30
4ARM-2k-NH ₂ & 4ARM-20k-SGA & MC (2%)	10/1	0.15 M リン酸 塩, pH 7.94	30

【 0 2 4 2 】

【表 18】

表 10. (B) モルを含む反応の詳細の選択のより詳しい作表（膜は、100乃至500 μm の厚さの範囲であった）。

(B)

成分	MW	Mmoles	Wt (g)	アーム	mmoles	アーム Eq	ポリマー % 溶液 (w/v)
4ARM-20k-AA	20000	1000	0.2	4	0.01	0.04	
8ARM-15k-SG	15000	1000	0.075	8	0.01	0.04	
緩衝液量 (リン酸塩)			1.4				19.6
4ARM-5k-NH2	5000	1000	0.27	4	0.05	0.22	
4ARM-10k-SG	10000	1000	0.12	4	0.01	0.05	
緩衝液量 (リン酸塩)			1				39.0
4ARM-5k-NH2	5000	1000	0.17	4	0.03	0.14	
4ARM-10k-SG	10000	1000	0.34	4	0.03	0.14	
緩衝液量 (リン酸塩)			1.4				36.4
4ARM-5k-NH2	5000	1000	0.27	4	0.05	0.22	
4ARM-10k-SG	10000	1000	0.12	4	0.01	0.05	
緩衝液量 (リン酸塩)			1				39.0
粘度増強剤		1.25% HPMC					

【0243】

< 実施例 13 : キットの準備およびその使用 >

幾つかのキットを、以前に試験したポリマー製剤とともに準備した。キットを集めるために使用される物質を、表 11 にリストし、使用される製剤を、表 12 にリストする。キットは、典型的に、2つのシリンジから成り、1つは固体成分を含み、もう1つは液体緩衝液を含んでいる。シリンジは、混合管および一方弁を介して接続される。シリンジの内容物は、10から20秒間繰り返して、バルブを開き、1つのシリンジの内容物を他方へ移動させることによって混合される。その後、使用済みのシリンジおよび混合管を、取り除き、廃棄し、実行中のシリンジに、針またはカニューレなどの調剤ユニットを備え付け、ポリマー溶液を、ゲル化の発生まで放出する。他の実施形態では、粘性溶液は、固体成分の溶解を妨げるため、第3シリンジが利用される。第3シリンジは、一旦すべての成分が溶解すると、溶液の粘度を増強する濃縮した粘性緩衝液を含む。幾つかの実施形態では、結果として生じるポリマーの光学的透明度は、シリンジフィルターを加えることによって改善される。

【0244】

試験した製剤をすべて、22ゲージの注射針を介して容易に分配した。2つのシリンジ間の混合作用は激しく (turbulent)、かなりの量の気泡の導入が明白であった。軽い混合は、結果として、気泡がない透明な物質をもたらす。あるいは、シリンジフィルターの使用が、ポリマー特性が変化することなく、気泡を取り除くことが分かった。

【0245】

【表 19】

表 11. ベンダー、部品番号、およびロット番号を含むキットを製造するために使用される物質。

記載	ベンダー
ヴィンソン 管, 1/8" I.D. 1/4" O.D. 1/16" wall, 100 Ft.	Ryan Herco Flow Solutions
12 mL ルアーロックシリンジ	Tyco Healthcare, Kendall Monoject (商標)
3 mL ルアーロックシリンジ	Tyco Healthcare, Kendall Monoject (商標)
一方向 二方コック, 雌型 ルアーロックから 雄型ルアーへ	QOSINA
1/8" I.D. チュービングのための雌型ルアーロック パーブ, RSPC	QOSINA
通気されないルアーディスペンサ先端キャップ, 白	QOSINA
32 mm 親水性のシリンジフィルター, 5 ミクロン	PALL (登録商標) Life Sciences

10

【 0 2 4 6 】

【表 20】

20

表 12. 4つの異なるキットに対する詳細な内容物；固体成分は1つのシリンジ内にあり、液体成分はもう1つのシリンジ内にある；混合管は2つのシリンジを接続する。

成分	MW	wt (g)	アーム	mmoles	アーム Eq	% 溶液
8ARM-20k-NH2	20000	0.04	8	0.002	0.016	
4ARM-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
リン酸緩衝液		2.5 mL 0.10 M, pH 7.80				4.8
粘度増強剤		粘度増強剤なし				
8ARM-20k-NH2	20000	0.04	8	0.002	0.016	
4ARM-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
リン酸緩衝液		2.5 mL 0.10 M, pH 7.80				4.8
粘度増強剤		0.3% HPMC				
8ARM-20k-NH2	20000	0.04	8	0.002	0.016	
4ARM-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
リン酸緩衝液		2.5 mL 0.10 M, pH 7.80				4.8
粘度増強剤		7.5% ポビドン				
8ARM-20k-NH2	20000	0.04	8	0.002	0.016	
4ARM-20k-SGA	20000	0.08	4	0.004	0.016	
リン酸緩衝液		2.5 mL 0.10 M, pH 7.80				4.8
粘度増強剤		1.0% HPMC				

30

40

【 0 2 4 7 】

幾つかの追加のキットを、最初の試験で最良に効果を発揮したポリマー製剤とともに準備した。キットを集めるために使用される物質を、表 13 にリストする。キットは、典型的に、2つのシリンジから成り、1つは固体成分を含み、もう1つは液体緩衝液を含んで

50

いる。プランジャーを取り除き、成分を加えて、20秒間窒素ガスの軽く流してパージし、その後、プランジャーを取り替えることによって、シリンジを充填した。最終的に、プランジャーを、シリンジの内容積を減少させるのにできるだけ抑圧した。キット中の化学成分の量に対する仕様を、表14Aにリストする。準備したキットのロットを記載する概要を、表14Bにリストする。

【0248】

シリンジを、蓋を外した後に直接、雌部へとロックする雄部に接続した。シリンジの内容物を、10乃至20秒間繰り返して、1つのシリンジの内容物を他方へ移動させることによって混合した。その後、使用済みのシリンジを、取り除き、廃棄し、実行中のシリンジに、針またはカニューレなどの調剤ユニットを備え付け、ポリマー溶液を、ゲル化の発生まで放出した。他の実施形態では、粘性溶液は、固体成分の溶解を妨げるため、第3シリンジを利用した。第3シリンジは、一旦すべての成分が溶解すると、溶液の粘度を増強する濃縮した粘性緩衝液を含んだ。

10

【0249】

試験した製剤をすべて、22ゲージの注射針を介して容易に調剤した。2つのシリンジ間の混合作用は激しく、かなりの量の大気泡の導入が明白であった。シリンジフィルターの使用が、ポリマー特性が変化することなく、気泡を取り除くことが分かった。

【0250】

準備したキットを、パウチ当たり1つの酸素を吸収するパケットとともにホイルパウチに入れた。パウチを、CHTC-280 PROMAXの卓上用のチャンバシーリングユニットによって熱融着した。シーリングの2つの異なるモードを、窒素下および真空下で調査した。窒素下に密封するための設定は、次のとおりであった：30秒の真空、20秒の窒素、1.5秒の熱融着、および3.0秒の冷却。真空下に密封するための設定は、次のとおりであった：60秒の真空、0秒の窒素、1.5秒の熱融着、3.0秒の冷却。

20

【0251】

【表21】

表13. ベンダー、部品番号、およびロット番号を含むキットを製造するために使用される物質。

記載	ベンダー
12 mL 雄型 ルアーロックシリンジ	Tyco Healthcare, Kendall Monoject (商標)
5 mL 雌型 ルアーロックシリンジ, 紫	QOSINA
雄型ルアーロックキャップ, 通気されない	QOSINA
雌型の通気されないルアーディスペンサ先端カバー, 白	QOSINA
100cc 酸素を吸収するパケット	IMPAK
6.25" x 9" OD PAKVF4 Mylar ホイルパウチ	IMPAK

30

【0252】

【表 2 2】

表 1 4. (A) 6 0、6 5、7 0 および 7 5 % の分解可能なアミンを有する 8ARM-20k-AA/8ARM-20-NH2 および 4ARM-20k-SGA の製造のためのキットの構成要素のための仕様。

(A)

	仕様			
成分	60/40	65/35	70/30	75/25
8ARM-20k-AA	0.024 - 0.026 g	0.026 - 0.027 g	0.028 - 0.029 g	0.030 - 0.031 g
8ARM-20k-NH2	0.014 - 0.016 g	0.013 - 0.014 g	0.011 - 0.012 g	0.009 - 0.010 g
4ARM-20k-SGA	0.080 - 0.082 g	0.080 - 0.082 g	0.080 - 0.082 g	0.080 - 0.082 g
リン酸緩衝液	2.50 mL of 0.10 M リン酸塩, pH 7.58, 0.30% HPMC (8.48 cSt +/- 0.06 @ 20°C)			

10

【 0 2 5 3 】

20

【表 2 3】

表 1 4. (B) LOT 製剤の概要。

(B)

製剤	緩衝液 pH	密封方法	注
60/40	7.46	窒素	
60/40	7.58	窒素	
60/40	7.72	窒素	
70/30	7.58	真空	
70/30	7.58	真空	シリンジの窒素のパージ はなし
65/35	7.58	真空	
75/25	7.58	真空	
75/25	7.58	真空	
75/25	7.58	窒素	
65/35	7.58	真空	
65/35	7.58	窒素	

30

40

【 0 2 5 4 】

様々なキットを、ベータテストでの使用のために調製した。キットを組み立てるために使用される材料を、表 1 5 に列挙する。キットは典型的に、2つのシリンジから成り、1つのシリンジは固形成分を含み、他のシリンジは液体緩衝液を含む。プランジャーを取り外し、成分を加え、10秒間不活性ガスの緩やかな流れによりシリンジをパージし、その後、プランジャーを交換することにより、シリンジを充填した。最後に、シリンジの内部

50

容積を減少させるために、プランジャーを可能な限り押し下げた。

【0255】

代替的に、単一のシリンジキットは、リン酸緩衝液の固体形態と共に、1つの雌型シリンジに固形成分を充填することにより調製され得る。キットはその後、ユーザーが雄型シリンジ中で様々な液体の特定の量を使用し得ることを除いて、2重のシリンジキットと同様の様式で利用される。典型的に、注入のために液体溶液中で提供される任意の物質を使用してもよい。適切な液体の幾つかの例は、水、生理食塩水、Kenalog-10、Depo-Medrol、及びNolvasanである。

【0256】

キットを以下の様式で利用する。キャップを取り外した後にシリンジを直接繋げて、雄部を雌部にロックする。シリンジの内容物を、10乃至20秒間、繰り返して、1つのシリンジの内容物を他方に移すことによって混合する。その後、使い切ったシリンジを取り除いて廃棄し、アクティブシリンジ(active syringe)に、針、スプレーノズル、又はブラシの先端などの分配ユニットを取り付け、ポリマー溶液をゲル化が発現するまで放出する。

10

【0257】

調製したキットを、1つのパウチにつき1つの酸素吸収パケット及び1つの示されたシリカゲルパケットと共に、ホイルパウチに入れた。生成物と会社名、コンタクト情報、LOTとバッチ番号、使用期限、及び推奨される貯蔵条件を表示したパウチに、ラベルを付けた。滅菌放射線への曝露後に色を黄色から赤色に変える、放射線滅菌指示薬も、パウチの左上角に付けられた。パウチを、CHTC-280 PROMAXデスクトップチャンバの密閉ユニットで、熱密閉した。真空下で密閉するための設定は、50秒の真空、1,5秒の熱密閉、及び5.0秒の冷却であった。

20

【0258】

調製された無菌キットのロットを詳述する例を、表16に列挙する。以前の研究により、キットの調製中にプランジャーを交換する前に、充填したシリンジが窒素でパージされなかった場合に、無菌キットは、窒素で洗浄されたシリンジを持つキットに対して約30秒のゲル化時間の増加を示すことが分かった。有意差は、真空下で密閉したキットと、窒素下で密閉したキットとの間では見出されなかった。真空包装のキットがその密閉をいつ失ったかを容易に観察することができるため、それは、標準手順としてキットを全て真空密閉すると決定された。長期貯蔵安定性に対する、キットへの酸素吸収パケットとシリカゲルパケットを含む効果は、現在調査中である。

30

【0259】

【表 2 4】

表 1 5. ベンダー、部品番号、およびロット番号を含むキットを製造するために使用される物質。

記載	ベンダー	部品 #
1 0 mL ルアーロックシリンジ	BD	309604
通気されないルアーロック ディスペン サ先端キャップ, 白	QOSINA	65119
5 mL 雌型 ルアーロックシリンジ, 紫, PP	QOSINA	C3610
雌型ルアーロックキャップ, 通気されな い, PP	QOSINA	11166
ブラシ先端	Flumatic	BT01225R
5.25"x8" PAKVF4D Mylar ホイルパウチ	IMPAK	0525MFDFZ08TE
3.5"x6.5" PAKVF4W Mylar ホイルパウチ	IMPAK	035MFW065Z
放射線滅菌指示薬	QOSINA	13124
100cc 酸素吸収パケット	IMPAK	OAP100
指示するシリカゲル	IMPAK	40ISG37

10

20

【 0 2 6 0 】

【表 2 5】

表 1 6 (A) 7 5 % の分解可能なアミンでの 8-arm-AA-20K/8-arm-NH₂-20K & 4-arm-SGA-20K 製剤のためのキット成分についての仕様の例. (B) L o t 製剤の要約

(A)

成分	LOT# & 仕様			
8ARM-20k-AA	0.029 - 0.031 g			
8ARM-20k-NH ₂	0.009 - 0.011 g			
4ARM-20k-SGA	0.079 - 0.081 g			
リン酸緩衝液	2.50 mL of 0.10 M リン酸塩, pH 7.58, 0.30% HPMC (8.48 cSt +/- 0.06 @ 20°C)			
LOT サイズ	3	30	34	48
ゲル化時間(秒)	110 - 125			
分解時間(日)	10 - 12			

(B)

成分	LOT# & 仕様
8ARM-20k-AA	0.029 - 0.031 g
8ARM-20k-NH ₂	0.009 - 0.011 g
4ARM-20k-SGA	0.079 - 0.081 g
リン酸緩衝液 Powder	0.03 - 0.06 g
Nolvasan (2% クロルヘキシジン)	2.50 mL, 1% デナトニウム ベンゾエート
LOT サイズ	64
ゲル化時間(秒)	150
分解時間 (日)	11

【 0 2 6 1 】

キットの調製時間を記録した。1つの緩衝液シリンジの充填に平均 1 . 5 分かった一方で、1つの固形物シリンジの充填には平均 4 分かった。1つのキットの真空密閉には約 1 . 5 分かった。故に、1つのキットの調製のための時間の推定は 7 分であり、又は 1 時間につき約 8 のキットであった。キットの調製時間は、固形物の 1 つの質量のみを測定する必要があるように正確な比率で固形物を全て予め混合することによって、及び、真空サイクル時間を減らすことで真空密閉手順を最適化することによって改善され得る。

【 0 2 6 2 】

試験した製剤は全て、2 3 乃至 3 4 ゲージの針を介して容易に分配された。より高いゲージは、予想通りにより低い流量を示す。2つのシリンジ間の混合作用は騒然としたものであり、相当量の気泡の導入が明白であった。シリンジフィルターの使用は、ポリマー特性に任意の変化を生じさせることなく泡を除去することが分かった。

【 0 2 6 3 】

単一のシリンジシステムに関して、リン酸塩粉末剤の使用の効果を調査した。図 1 9 は

、ポリマーのゲル化時間と溶液 pH に対する、固形のリン酸塩の量又は濃度の変更の効果を示す。システムは、リン酸塩の量に対して相対的に無反応であり、著しい変化無しで 2 倍の差異まで許容することが分かった。

【 0 2 6 4 】

< キットの殺菌及び試験 >

密封したキットを、大きなサイズの F e d E x の箱に詰めた。開発された標準手順に従い、それぞれの箱を、N U T E K C o r p o r a t i o n にて電子ビーム放射により殺菌した。この報告には、標準殺菌手順の文書の写しが含まれる。

【 0 2 6 5 】

殺菌したキットの各ロットについて、ゲル化時間と分解時間の試験を、無作為に選択したキットに対して行い、材料の生存率を確認した。以前の研究は、殺菌されなかったキットのランナー又は制御ボックスを含み、そして、キットの運搬中の環境条件がゲル化時間の変化において著しい役割を果たさないという結論を下した。

【 0 2 6 6 】

殺菌したキットを、U S P 7 1 に従い、無菌性の確認のために N A M S A に送った。キットを無菌であると確認した。

【 0 2 6 7 】

モノマーとリン酸緩衝溶液における物理変化は、殺菌後に観察されなかった。前の実験により、ポリマーのゲル化時間が殺菌後に約 3 0 秒だけ一貫して増加することが示された。例えば、9 0 秒のゲル化時間を持つポリマーは、殺菌後に 1 2 0 秒のゲル化時間を示す。無菌緩衝液の pH は不変であり、そのため、殺菌中に幾つかのモノマー分解が生じたことが疑われた。このことは、様々な濃度で殺菌していないポリマーを調製することにより、及び、ゲル化時間、分解時間、並びに機械的特性を、殺菌したポリマーと比較することにより、確認された (図 2 0)。現在のデータは、モノマーが殺菌後に約 1 5 ~ 2 0 % の分解を受けたことを示す。故に、殺菌後の 5 % のポリマーは、4 % のポリマーと同様に挙動する。更なる実験が、詳細な品質管理較正曲線を確立するために計画される。

【 0 2 6 8 】

< 貯蔵安定性 >

殺菌したキットを 5 で保存した。貯蔵安定性に対する温度の効果を調査するために、幾つかのキットを 2 0 又は 3 7 で保存した。キットの安定性を、ゲル化時間の変化を記録することによって主に定量化し、これは、モノマー分解の程度に直接比例する。3 7 の温度を、水槽中にキットを完全に沈めることにより維持し、故に、この温度は湿度に関する最悪のシナリオを表わす。

【 0 2 6 9 】

キットの貯蔵安定性は、5、2 0、又は 3 7 で幾つかのキットを置くことにより、及び、定められた間隔でゲル化時間の変化を測定することにより調査された。以前のセクションで詳述された手順に従い、キットを調製して密閉した。結果を図 2 1 に示す。1 6 週にわたり、ゲル化時間の著しい変化は、5 と 2 0 で保存されたキットについて観察されなかった。3 7 で、ゲル化時間は、一定の割合で約 1 週間後に増加し始める。ホイルパウチは、効果的な防湿層であると証明された。示されたシリカゲルパッケージは、色によって証明されるように吸湿性の穏やかな兆候のみを示した。より長期的なデータは未だに、収集される過程にある。

【 0 2 7 0 】

< 実施例 1 3 A : シリンジキットの調製の例 >

1 つのシリンジキットが、2 つのシリンジ (雄型及び雌型のシリンジ) に構成要素が保存される状態で開発された。雌型シリンジは、白色粉末の混合物を含む。雄型シリンジは緩衝溶液を含む。2 つのシリンジは連結され、内容物は液体ポリマーを生成するために混合される。液体ポリマーはその後、全体の縫合線を覆う縫合創傷上に噴霧されるか又は適用される。このプロセス中に、ポリマーは、縫合系によって残された空隙に進入し、感染から創傷を保護する。創傷部位にて、液体ポリマーは固形ゲルに変わり、2 週間以上その

部位にとどまる。この間に、創傷は治癒され、感染症がなくなる。

【0271】

キットを調製するのに必要な成分を、表17と表18に開示する。キットの粉末成分を調製して雌型シリンジに満たすために、5 mLの雌型ルアーロックシリンジのプランジャーを取り除き、シリンジを適切なキャップで覆った。8 ARM - 20 k - AA (0.028 g、許容可能な重量範囲は0.0270 g乃至0.0300 gである)、8 ARM - 20 k - NH₂ (0.012 g、許容可能な重量範囲は0.0100 g乃至0.0130 gである)、4 ARM - 20 k - SGA (0.080 g、許容可能な重量範囲は0.0790 g乃至0.0820 gである)、及び0.043 gの凍結乾燥したリン酸緩衝液粉末剤 (0.043 g、許容可能な重量範囲は0.035 g乃至0.052 gである)をそれぞれ、注意深く検量して、シリンジに注いだ。シリンジをその後、5乃至10 L / 分の速度で約10秒間、窒素 / アルゴンのガスでフラッシュし (flushed)、内容物を密閉するためにプランジャーを交換した。その後、キャップが天井の方に面するように、シリンジをひっくり返した。その後、シリンジキャップを緩めて、シリンジ中の空気隙を、シリンジから可能な限り空気を排出することにより最小化した。典型的な圧縮粉末の容積は0.2 mLである。その後、シリンジキャップを指できつく締めるまでに、キャップを締めた。

10

【0272】

液体成分を500 mLのバッチのサイズ上で調製し、ここで、50 mLの商用の2%クロルヘキシジン溶液、450 mLの蒸留水、及び1.5 gのHPMCが、滅菌容器に注がれた。その後、滅菌容器の蓋を締め、10秒間力強く振盪した。溶液を16時間、大気条件下で静置させ、それにより、泡が消え、残りのHPMCが溶解することを可能にした。

20

【0273】

液体 / 緩衝液のシリンジを、雄型ルアーロックシリンジのプランジャーを取り外し、その後、適切なキャップでシリンジをキャッピングすることにより、調製した。2.50 mLの緩衝液 / 液体の溶液を、ピペットによってシリンジに移した。液体成分と固形成分を共に混合することで、pH 7.4で0.1 Mのリン酸緩衝液を得た。シリンジをその後、5乃至10 L / 分の速度で約5秒間、窒素 / アルゴンのガスで洗浄した。その後、内容物を密閉するためにシリンジのプランジャーを交換した。その後、キャップが天井の方に面するようにシリンジをひっくり返し、シリンジキャップを緩め、そして、シリンジから可能な限り空気を排出することにより空気隙を最小化した。その後、シリンジキャップを指できつく締めるまでに、キャップを締めた。このキットの実施形態の構成を、表19 (構成1) に示す。

30

【0274】

代替的に、キットの別の実施形態は、固形成分が8 - ARM - 20 k - AA (0.028 g)、8 - ARM - 20 k - NH₂ (0.012 g)、及び4 ARM - 20 k - SGA (0.080 g)であるものである (構成2、表20)。液体成分は、0.3%のHPMCを備えた、2.50 mLの0.1 Mリン酸緩衝液で構成される。キットの更なる実施形態において、固形成分は、8 - ARM - 20 k - AA (0.0112 g)、8 - ARM - 20 k - NH₂ (0.0056 g)、4 ARM - 20 k - SGA (0.032 g)、及びリン酸塩の固形緩衝液 / HPMC粉末剤 (0.017 g)で構成される (構成3、表21)。この製剤のために、1.0 mLの液体が使用され、ここで、液体成分は、生理食塩水、DI水、又は治療剤であり得る。

40

【0275】

【表 2 6】

表 1 7 雌型シリンジのための固形成分を作製するために使用される成分

成分	技術的名称
8ARM-20k-AA	8ARM PEG アセタートアミン, HCl 塩, MW 20k
8ARM-20k- NH ₂	8ARM PEG アミン (ヘキサグリ セロール), HCl 塩, MW 20k
4ARM-20k- SGA	4-arm PEG スクシンイミジルグ ルタルアミド(ペンタエリスリト ール), MW 20k
	市販の 2% クロルヘキシジン溶 液
	凍結乾燥リン酸緩衝液 粉末

10

20

【 0 2 7 6 】

【表 2 7】

表 1 8. ベンダー、部品番号、ロット番号を含む、キットを作製するために使用される物質

記載	ベンダー	部品#	ベンダー カタロ グ#
10 mL ルアーロックシリンジ	BD	CM-0003	309604
通気されないルアーロック ディスペンサ 先端キャップ, 白	QOSINA	CM-0004	65119
5 mL 雌型 ルアーロックシリンジ, 紫 PP	QOSINA	CM-0005	C3610
雌型ルアーロックキャップ, 通気されない, PP	QOSINA	CM-0006	11166

30

【 0 2 7 7 】

【表 2 8】

表 1 9. 代表的なキットの構成

成分	キットの構成 1		
	シリンジ 1 (固形)	シリンジ 2 (液体)	ブラシホルダー
	5cc 雌	5cc 雄	
8-ARM-20k-AA (粉末)	0.028 g		
8-ARM-20k-NH2 (粉末)	0.012 g		
4-ARM-20k-SGA (粉末)	0.080 g		
リン酸緩衝液 (粉末)	0.043 g		
粘性の防腐剤溶液 0.3% HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)		2.50 mL	
ブラシ先端			1 ブラシ先端

10

【 0 2 7 8 】

【表 2 9】

20

表 2 0. 代表的なキットの構成 2

成分	キットの構成 2		
	シリンジ 1 (固形)	シリンジ 2 (液体)	ブラシコンテナ
	5cc 雌	5cc 雄	
8-ARM-20k-AA (粉末)	0.028 g		
8-ARM-20k-NH2 (粉末)	0.012 g		
4-ARM-20k-SGA (粉末)	0.080 g		
0.1 M リン酸緩衝液 with 0.3% HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)		2.50 mL	
ブラシ先端			1 ブラシ先端

30

【 0 2 7 9 】

【表 3 0】

表 2 1. 代表的なキットの構成 3

成分	キットの構成 3		
	シリンジ 1 (固形)	シリンジ 2 (空)	ブラシコンテナ
	5cc 雌	5 cc 雄	
8-ARM-20k-AA	0.0112 g		
8-ARM-20k-NH ₂	0.0056 g		
4-ARM-20k-SGA	0.032 g		
リン酸緩衝液 / HPMC 粉末	0.017 g		
ブラシ先端			1 ブラシ先端

10

【 0 2 8 0】

< 実施例 1 3 B : シリンジキットの調製の例 >

別のシリンジキットが、固形成分（白色粉末の混合物）が 1 つの雌型シリンジに保存される状態で開発された。標準の雄型シリンジを使用して、K e n a l o g を含むものなどの薬物溶液を取り上げる。2 つのシリンジは連結され、内容物は液体ポリマーを生成するために混合される。その後、液体ポリマーを標的部位に送達する。

20

【 0 2 8 1】

キットを調製するのに必要な成分を、表 1 7 と表 1 8 に開示する。キットの粉末成分を調製して雌型シリンジに満たすために、5 m L の雌型ルアーロックシリンジのプランジャーを取り除き、シリンジを適切なキャップで覆った。8 A R M - 2 0 k - A A (0 . 0 1 2 5 g 、許容可能な重量範囲は 0 . 0 1 2 g 乃至 0 . 0 1 3 g である) 、 8 A R M - 2 0 k - N H 2 (0 . 0 7 5 g 、許容可能な重量範囲は 0 . 0 0 7 g 乃至 0 . 0 0 8 g である) 、 4 A R M - 2 0 k - S G A (0 . 0 4 0 g 、許容可能な重量範囲は 0 . 0 4 0 g 乃至 0 . 0 4 2 g である) 、及び 0 . 0 1 8 g の凍結乾燥したリン酸緩衝液粉末剤 (0 . 0 4 3 g 、許容可能な重量範囲は 0 . 0 1 7 g 乃至 0 . 0 2 2 g である) をそれぞれ、注意深く検量して、シリンジに注いだ。シリンジをその後、5 乃至 1 0 L / 分の速度で約 1 0 秒間、窒素 / アルゴンのガスで洗浄し、内容物を密閉するためにプランジャーを交換した。キャップが天井の方に面するように、シリンジを後にひっくり返した。その後、シリンジキャップを緩めて、シリンジ中の空気隙を、シリンジから可能な限り空気を排出することにより最小化した。その後、シリンジキャップを指できつく締めるまでに、キャップを締めた。

30

【 0 2 8 2】

この実施形態のための液体成分を、1 . 0 m L の生理食塩水、D I 水、又は治療剤となるように設計し、ここで、2 つのシリンジの内容物を共に混合することで、7 . 4 の p H で 0 . 1 M のリン酸緩衝溶液を得る。

40

【 0 2 8 3】

更に、例証された生体適合性のヒドロゲルポリマーの分解時間は、溶液濃度、モノマーのタイプ、及びモノマーの量の調整により制御され得る。7 0 % のアセタートアミンは、約 1 4 日の分解時間を持つ一方で、6 2 . 5 % のアセタートアミンは、約 1 8 0 日の分解時間を持つ。

【 0 2 8 4】

< 実施例 1 4 : 作成された創傷を備えた創傷治癒上のヒドロゲルポリマーの臨床研究 >

術後に切開をふさぎ、それにより術後の感染症の可能性を減少させるための、実施例 1 3 A の生体適合性のヒドロゲルポリマーの効果を試験するために、制御された設定のもと

50

で臨床試験を行い、ここで使用されたウマは、臨床の設定において明確に作製された切開または裂傷を有していた。1頭を実験プロトコルに使用し、9頭の臨床馬で切開や裂傷を作成した。

【0285】

実験プロトコルのウマを、生体適合性ヒドロゲルポリマーの安全性および有効性を決定するのに使用した。3歳、クォーターホース、雌馬を実験プロトコルに使用した。首の両側をクリップでとめ無菌的に調製しました。ウマに鎮静のためにキシラジン、150mgを与えた。20mlsのリドカインを、首の両側に（各側に10ミリリットル）2本の平行線で皮膚をブロックするために、局所的に使用した。四回の切開を、皮膚を介して行った。右側での2つの切開をステープルで閉じ、頭蓋の切開をポリマーで密封した。左側に
10
ある2つの切開を、十字形のパターンで2-0プロレンで閉じた。頭蓋切開をポリマーでふさいだ。ウマを次の14日間監視した。切開部を、任意の熱、痛み、腫れや分泌について毎日検査した。縫合糸およびステープルが除去されたときに、4mmのパンチ生検を15日目で行った。

【0286】

9頭の他のウマは、外科的手順または外傷による裂傷について提示された臨床例であった。3頭のウマは疝痛について提示され、他の6頭は、外傷による裂傷について提示された。臨床馬のすべてが手術後のケアのための同じルーチンに従った。疝痛を、抗生物質（3日間）およびNSAID（10日）で処置した。裂傷を洗浄し、髪を部位から除去した。
20
部位は、生理食塩水とデブリドマンで可能な限り洗浄した。局所麻酔を創傷縁に沿って行い、裂傷を縫合糸、またはステープルで閉じた。全部で6頭のウマのみが、5-7日NSAIDを抗生物質なしで受け取った。

【0287】

カバーされた縫合線とカバーされない縫合線との間に、実験馬の生検から見て、組織学的な差は見られなかった。ゆえに、ヒドロゲルポリマーは、ウマでの使用に安全かつ有効であった。臨床馬は、いくつかの合併症を治癒した。3つの疝痛のうち2つは、特定の疝痛で避けられない腹水形成または沈着の増加を経験した。しかし、この問題は、ヒドロゲルポリマーを強化するか、切開部位をカバーするポリマーのより広い塗布を適用することによって対処され得る。裂傷のウマのために、ヒドロゲルポリマーは、抗生物質の全身投与を使用せずに、最初に66.7%の成功率で裂傷をふさいだ。6裂傷馬のうち2頭は分
30
泌を発達させ、これは抗生物質の全身投与で解決された。抗生物質の使用で、100%の回復率および合併症なしでの裂傷の治癒がみられた。従って、この臨床試験は、生体適合性ヒドロゲルポリマーがウマにおける創傷治癒における使用に有効であることを示す。

【0288】

<実施例15：実際の生活の設定における創傷治癒のためのヒドロゲルポリマーの臨床研究>

創傷治癒に対するヒドロゲルポリマーの有効性をテストするための別の臨床研究を、100頭のウマのより大きなサンプルサイズで行い、ここでウマは、臨床設定（実際の生活の設定から受け取った創傷）で作成されていない創傷を有していた。8ARM-20K-AA、8-ARM-20K-NH2、及び4-ARM-20K-SGAの混合物より実施
40
例13Aに記載のように生体適合性のヒドロゲルポリマーを調製し、リン酸緩衝生理食塩水中に溶かした。ヒドロゲルポリマーがゲル化する前に、ポリマーを、プラシ先端のアプリケーターで創傷の上に塗布した。ヒドロゲルポリマーは、約90秒でゲル化し、創傷および創傷の縁をカバーした。

【0289】

54頭のウマで、生体適合性ヒドロゲルポリマーを、裂傷の修復、大量除去、および随意の手術から縫合された身体上の領域の上に塗布した。包帯は54頭のウマのうち19頭（35%）で使用されず、包帯は残りの35頭のウマ（65%）に使用された。包帯を過剰な腫れを防止するために使用し、創傷部位の上に置いた。包帯を受けた35頭のウマのうち、30頭は、創傷の上に、一次包帯層を受け、残りの5頭は、ヒドロゲルポリマーの
50

上に、一次包帯層を受けた。

【0290】

29頭のウマは腹側の正中切開上に配置されたヒドロゲルポリマーを有していた（疝痛の手術のための27頭、臍ヘルニア修復のための1頭、膀胱結石除去のための1頭）。ウマは、回復を支援するために頭と尾のロープとともに16' x 16'の回復厩舎で回復した。切開のすべてが過剰な熱、痛み、腫れや分泌について次の14日間毎日検査された。

2頭のウマは、回復期間中に置かれる腹部包帯を有していた。24頭のみ、長期評価のために利用可能であった。5頭のウマを、解放前に安楽死させた。

【0291】

9頭のウマは、一次創傷のケアのために配置されたヒドロゲルポリマーを有していた。創傷のうちの3つ（33%）は、包帯を巻くのが難しいまたは包帯を使用していない領域であった。9頭のウマうち6頭（67%）が圧縮のために包帯を巻いた創傷を有した。一次包帯層は、創傷上で使用されなかった。

【0292】

8頭のウマは、陰嚢切除を伴う停留手術のために鼠径部に配置されたヒドロゲルポリマーを有した。これら8頭のウマはいずれも、包帯を巻かれなかった。手順に関連した軽度の腫れを、10日間12時間ごとに2.2mg/kgで経口フェニルブタゾンにより処置した（managed）。すべてのウマを、5日間のみ1日2回経口で与えられる15mg/kgで投与される倍の強度（960mg）のスルファメトキサゾール/トリメトプリン上に置いた。

【0293】

すべての所有者は、修復の種類およびヒドロゲルポリマーに関連した任意の合併症またはコメントの満足度を決定するために、手術または損傷後30日程度で接触させた。

【0294】

<結果>

54頭の馬の最大の群は、縫合される外科的に作成または外傷で作成された創傷をカバーするヒドロゲルポリマーを有していた。すべての創傷は離開や感染なしで治癒した。包帯を伴うウマについて、ヒドロゲルポリマーは、包帯の適用または機能を妨害しなかった。このグループ内のクライアントの大半（48/54、89%）は治癒した創傷の外観および治癒プロセスに、概ね満足した。残りのクライアント（6/54、11%）は、ヒドロゲルポリマーまたはヒドロゲルポリマーの性能に関連しない理由のために、結果に完全には満足していなかった。

【0295】

腹側正中切開をカバーするヒドロゲルポリマーを有する29頭のウマの群では、24頭のウマは、長期評価のために利用可能であり、5頭のウマを創傷治癒に関連しない理由のために安楽死させた。すべての所有者は、切開部の治癒に満足していた。創傷の大部分は、合併症の証拠を有さなかった。しかしながら、1頭のウマが切開線からわずかな排水を発達させたが、これは、このウマが18フィートの小腸を除去され、切開部を閉鎖する前に大量の生理食塩水を腹腔内に入れたという事実に起因する可能性がある。この1頭のウマについて、切開線が感染しているように見え、皮膚の離開が起きた。しかし、新たな腹部包帯を配置する前に、より多くのヒドロゲルポリマーが開いた切開上に配置され、ウマは他の合併症なしに治癒した。解放まで生存しなかった5頭のウマについて、1頭のウマは手術後すぐに筋障害を発達させ、人道的に安楽死させた。ウマのうち3頭は、5~7日間連続の還流のために安楽死させた。最後のウマは、蹄葉炎の初期の兆候により安楽死させました。

【0296】

一次創傷のケアのためのヒドロゲルポリマーで処理した9頭のウマについて、6頭のウマがハプロネマ症を有し、1頭は披裂傷を有し、他の2頭は一次閉鎖によって閉じることができなかった大量の除去を有していた。ハプロネマ症についての処置を受けた6頭のウマは、その創傷にトリアムシノロンを注入し、ヒドロゲルポリマーで覆い、創傷に圧縮を

加えるために包帯を巻いた。他の三つの創傷は、肘（外科的に除去された馬蹄腫）上にあり、シースと腔領域の扁平上皮癌を除去した。所有者9人のうち5人（56%）は、コルチコステロイドの単一注射後の結果と、包帯に続くヒドロゲルポリマーによるカバーに満足した。9所有者のうち4人（44%）がステロイド注射や領域のカバーの結果には満足していなかった。すべての4頭のウマは、2週間ごとに3回以上注射する部位を有し、最後の回で、トリウムシノロン（20mg）と混合されたヒドロゲルポリマーで病巣内注射を行い、続いてヒドロゲルポリマー／トリウムシノロンの混合物でカバーした。4人の所有者は、ヒドロゲルポリマー／トリウムシノロンの混合物による最後の注射は、単なるステロイド注射よりもよく領域を治癒するのを助けたことを感じた。

【0297】

10

陰囊の切除／停留手術を受けた8頭のウマは、切開線のカバーするヒドロゲルポリマーに関連した合併症を有さなかった。8頭のウマのすべての所有者は、手順の結果に非常に満足し、ドレナージや過度の痛みは、所有者やトレーナーによって認められなかった。

【0298】

< 議論 >

本臨床試験では、ヒドロゲルポリマーは100頭のウマに対し使用されて、様々な場所で多種多様な創傷をカバーし、実際の現実の設定から受けた創傷でカバーした。ヒドロゲルポリマーは、縫合される、縫合されていない、包帯される、および包帯されていない創傷で使用された。ヒドロゲルポリマーは、適用が容易であり、適用された部位に保護を提供するようであった。さらに、ヒドロゲルポリマーは創傷の包帯に干渉せず、いくつかの例では、一次包帯層の省略を可能にした。さらにヒドロゲルポリマーは、創傷治癒における任意の創傷の刺激または遅延が発生しないようであった。

20

【0299】

所有者による全体的な応答は非常に良好であった。研究で使用した94頭のウマのうち、手順の全体的な結果に不満の所有者は11のみであり（8.73%）、いずれの不満もヒドロゲルポリマーの使用に起因するものではなかった。実際、苦情のち6つは包帯の負担に関連しており、この問題はヒドロゲルポリマーによって対処することができるものであった。本研究の結果は、現実の設定のさまざまなウマの創傷治癒におけるヒドロゲルポリマーの有用性を強調し、創傷治癒のためのヒドロゲルポリマーを使用することの利点を強調している。切開部位にヒドロゲルポリマーを適用することは、包帯の有無にかかわらず治癒するために、ウマに利益を与えることができる。以前の研究は、回復室の床が手術部位への感染の主な供給源であることを示した。ウマは、手術部位上に配置された包帯またはステントの刺激を加えられずに、より良く回復し得る。包帯は、必要に応じて包帯の良好な配置を確保するために、回復した後に配置され得る。また、ヒドロゲルポリマーは、創傷の位置や種類のいずれかに起因する包帯を巻くことができない部位を覆うために使用され得る。

30

【0300】

< 実施例16：ウマにおけるヒドロゲルポリマーの病理学研究 >

ウマにおける使用のためのヒドロゲルポリマーの生体適合性および安全性を評価するため、ヒドロゲルポリマーに対する局所の組織反応を評価した。

40

【0301】

平均年齢が11歳である3 - 19歳の成体のクォーターホース10頭を調べた。ウマは足が不自由ではなかった。ウマを絶食させ、注射可能な麻酔（キシラジン／ケタミン／ジアゼパム）を行って、実施例13Bのヒドロゲルポリマーの容易な配置を可能にした。ヒドロゲルを、以下の部位；硝子体内、関節内（足根中足の関節）、筋肉内、囊（舟囊（navicular bursa））内、腹腔内、胸膜内、および皮下に、無菌技術を介して入れた。：ウマは、発熱、跛行、および任意の不快感の徴候について毎日検査された。ウマを、2頭のウマの5群にグループ分けした。これらを、3、5、7、14、および21日目に屠殺した。完全な死後の試験を、ヒドロゲルポリマーが注入された組織の組織学的検査と共に行った。

50

【0302】

すべての死体は良好な栄養状態で、よく新鮮で、および適切な脂肪の蓄積量であった。剖検を実施し、異常を記録した。組織の組織学的検査は、最小限の反応のみが、目、筋肉、皮下組織および関節などの組織で観察されることを明らかにした。特に、調べたウマの全てにおける左の足根中足関節、左前の舟囊 (left front navicular bursa) において、肉眼異常は見られなかった。調べたウマの全てにおける右眼又は左皮下部位において、病変は見られなかった。ウマの70%が左目に病変を有さず、ウマの50%が左の筋肉内領域に病変を有していなかった。さらに、手順の後、全てのウマは手順から回復した後にある問題有していなかったことは、注目に値する。ゆえに、これらの研究は、ウマの身体の異なる領域に注入されたヒドロゲルポリマーで、有害な炎症反応は観察されないことを示す。

10

【0303】

<実施例17：ウマの跛行を処置するためのヒドロゲルポリマーの臨床評価>

本研究では、薬物送達システムとしてのヒドロゲルポリマーの効果を、パフォーマンス用のウマ (performance horse) における跛行の一般的な原因となる手掌足底疼痛 (palmar foot pain) をもつ、11頭のウマを試験した。足の掌側面に関連した痛みは、ウマの尾側の踵に位置する骨および/または軟部組織の病理によって引き起こされ得る。尾側の踵の痛みの処置に対する応答は様々であり、ウマの尾側の踵の痛みを持つウマの標準的な医療処置は、経口非ステロイド性抗炎症薬、装蹄の変更、小休止、ビスホスフォネート (チルドロネート)、または、遠位指節間関節または舟囊への、ヒアルロン酸を含むまたは含まないコルチコステロイドの髄腔内注射の使用から成る。舟囊への注射は技術的に困難であり得、囊への針の適切な配置を確保するためのX線撮影装置を必要とするかもしれない。舟囊内への注射の技術的困難さにより、研究は、遠位指節間関節から舟囊の中に拡散するコルチコステロイドの濃度を評価した。

20

【0304】

髄腔内注射の使用は、尾側の蹄の痛みを伴うウマを処置するための主要な方法の一つとなっている。しかし、空間内で使用される製品は、それらの薬物動態に制限されている。本臨床試験の目的は、尾側の蹄の痛みを伴うウマの舟囊内にトリウムシノロンアセトニドを導入するための薬物送達システムとして、ヒドロゲルポリマーの有効性を評価することであった。さらに、ヒドロゲルポリマーの安全性もまた、コルチコステロイドの使用に関連する任意の二次的合併症を記録することによって評価した。

30

【0305】

本研究のために使用されるヒドロゲルポリマーは、実施例13Bに記載されたようなものであり、ここでヒドロゲルポリマーは、8 ARM - 20 K - AA、8 - ARM - 20 K - NH₂、及び4 - ARM - 20 K - SGAの固形の事前処方物に由来し、40 mgのトリウムシノロンアセトニド (ケナログ40) で溶解させた。ヒドロゲルポリマーは、最初は液体であり、その後、混合後90秒で重合し、2週間の分解時間を有していた。

【0306】

11匹のウマを跛行について評価し、尾側の蹄の痛みが跛行の唯一の原因であることが、掌側指神経のブロックへの完全な応答によって、確認された。すべてのウマについて、舟状骨の疾患の前もっての診断を行った。すべてのウマは、研究の包括前に、標準的な処置に対する応答をほとんどもたなかった。研究に関係するウマには、両側性の神経切断または単一肢の神経切断を行わなかった。8頭のクォーターホース、2頭のアラブ種、1頭の混血種が、臨床研究に關与した。

40

【0307】

各ウマを、影響された肢に対して、両側性か側方性で行われるメプリルカイン (mepiricaine) を使用する、0.005 mg / kg の iv 及び背軸性の種子骨のブロック (abaxial sesamoid block) で、デトミジン塩酸塩により鎮静させた。尾側の踵の領域を、クロルヘキシジンスクラブとアルコールを用いて無菌的に調製した。A22 ga 3.5 インチ脊椎針 (spinal needle) を、ヒドロゲ

50

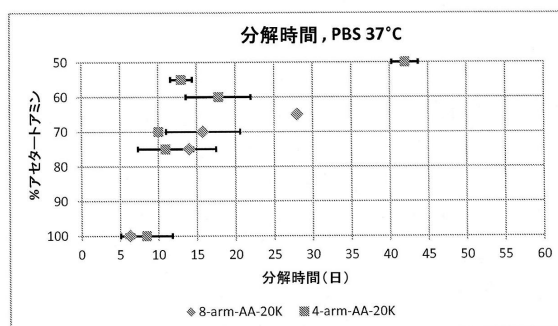
ルおよびステロイドの組み合わせを注入するために使用した。嚢は、4インチのブロックまたはポドブロック (podoblock) の上に位置づけて (standing) 注射された。位置づけの位置 (standing position) において、針を、冠動脈のバンドに対し約 0.5 - 1 cm の近位に置き、舟状骨が接触されるまで地面に対して並行に進めた。重量なしのむき出しの状態において、針は、踵の球の間に、及び地面に対して垂直に配置された。いずれの手法も、X線写真検査の確認によって確認された。一旦針が嚢に入ると、ヒドロゲルポリマーとステロイドの混合物を調製し、舟嚢に注入した。1 ml の総容積を舟嚢に入れた。注射後、針を除去し、小さな包帯を 20 分間注射部位の上に置いた。すべてのウマは、注射後に開放し、フォローアップコール (follow up call) を最初の 3 日間毎日行い、その後最初の 8 週間に毎週行い、その後はウマが跛行の兆候を見せ始めるまで毎月行った。

10

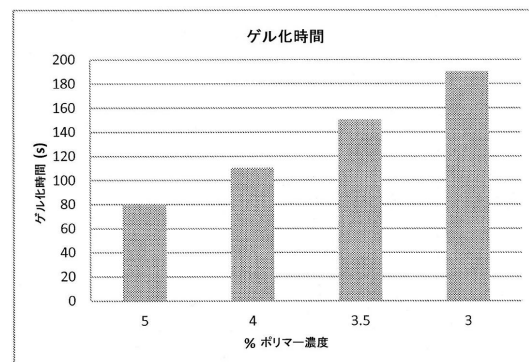
【0308】

研究の結果は非常に有望であった。合併症は、注射部位で、ヒドロゲルポリマーで、および/または副腎皮質ステロイドでは認められなかった。さらに、ウマの 91% は、処置 (10/11) にポジティブに反応し、AAEP の跛行規模 (lameness scale) の 91% までの平均減少が 6 週間後に観察された。これらの結果は、コルチコステロイドを提供する薬物送達システムとしてのヒドロゲルポリマーの能力を強調し、それは本研究においてウマが、従来の処置にตอบสนองせず、ヒドロゲルポリマー/コルチコステロイドによる処置後に跛行のほぼ完全な回復まで改善したためである。

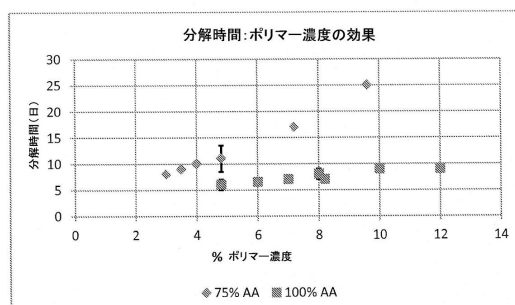
【図 1】



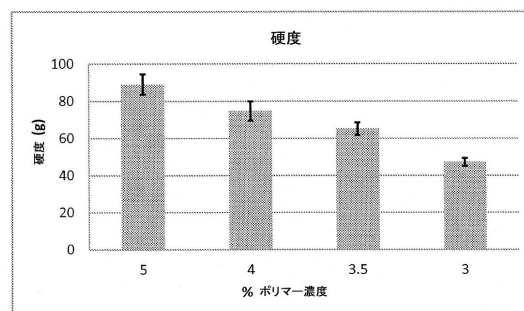
【図 3 A】



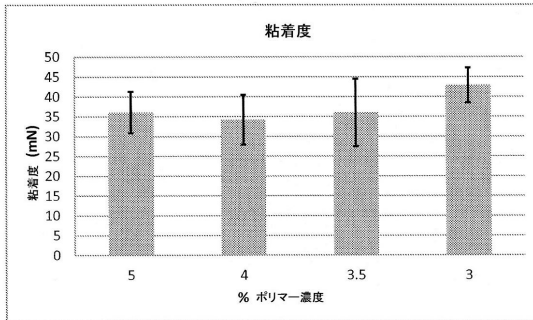
【図 2】



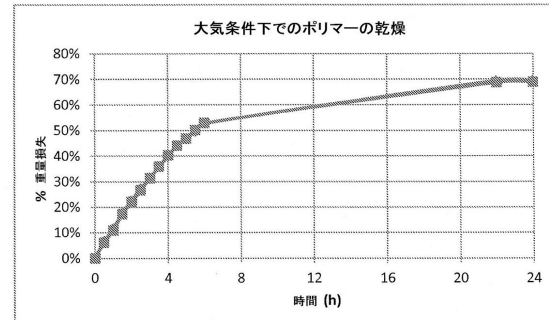
【図 3 B】



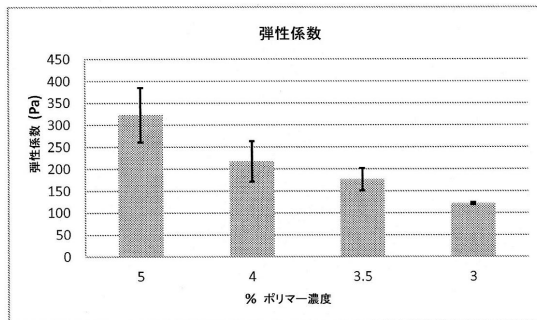
【図 3 C】



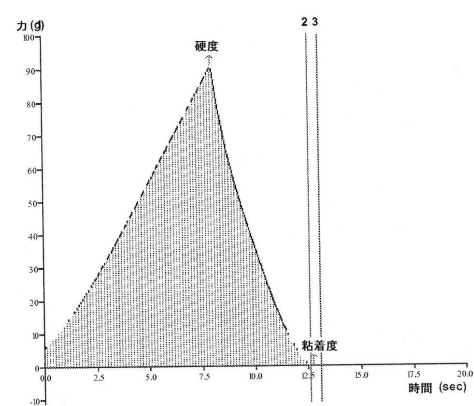
【図 4】



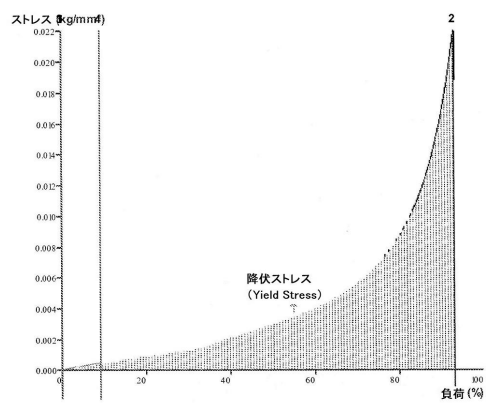
【図 3 D】



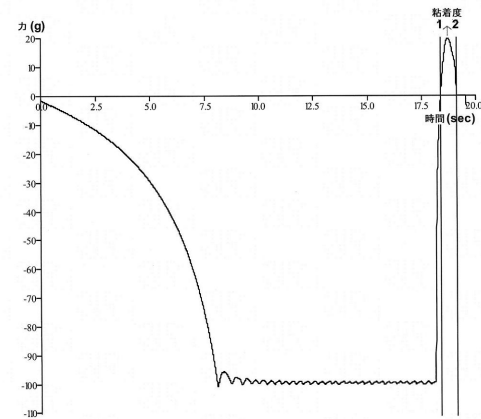
【図 5】



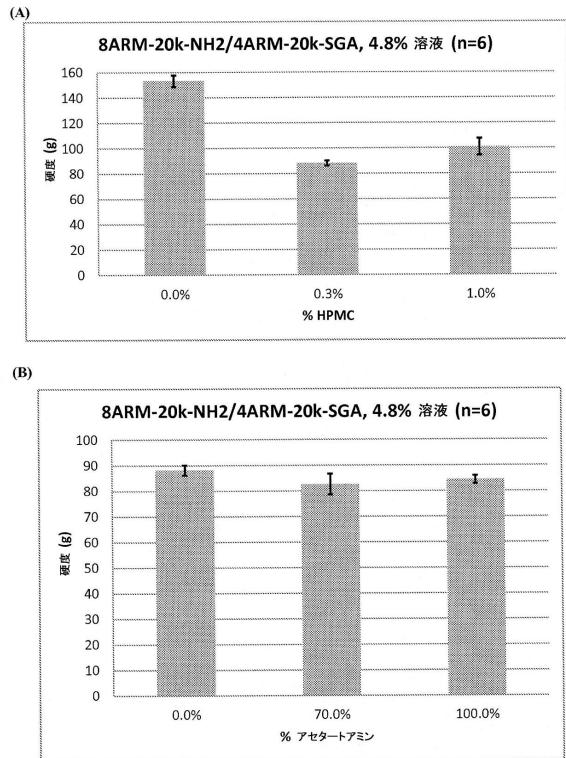
【図 6】



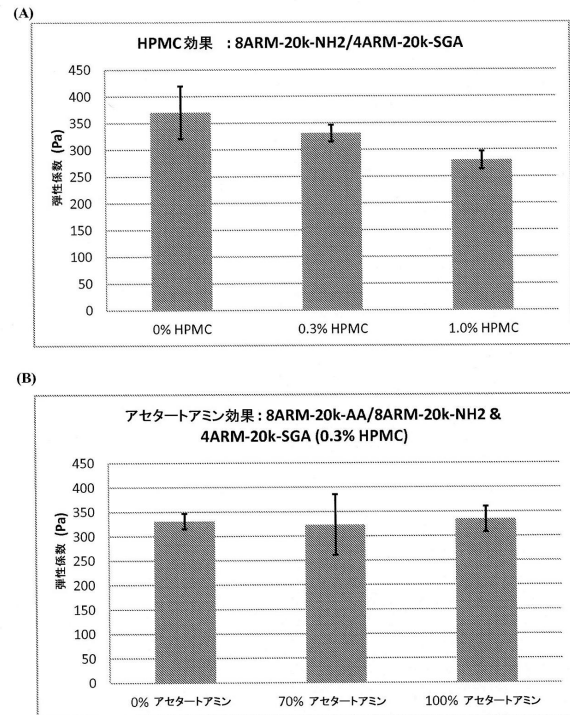
【図 7】



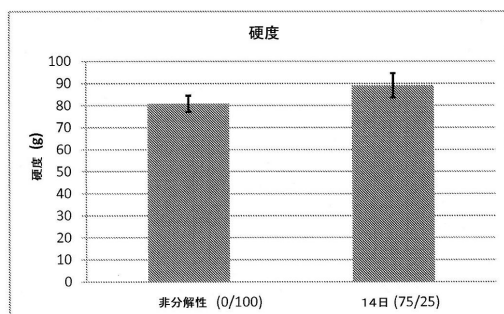
【図 8】



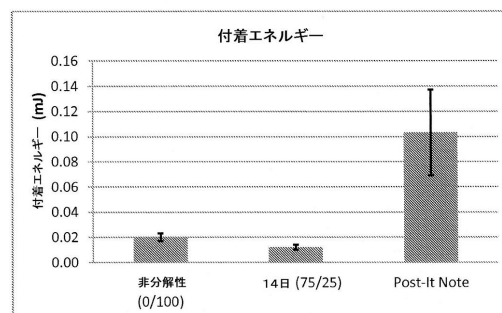
【図 9】



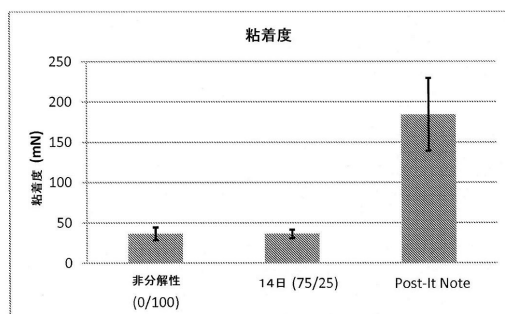
【図 10 A】



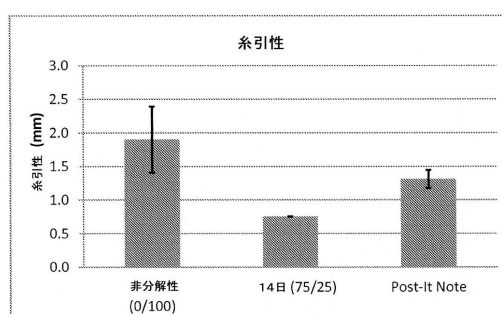
【図 10 C】



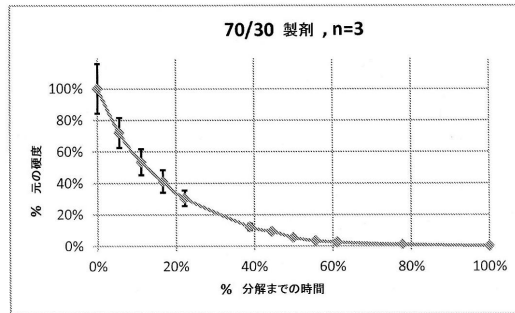
【図 10 B】



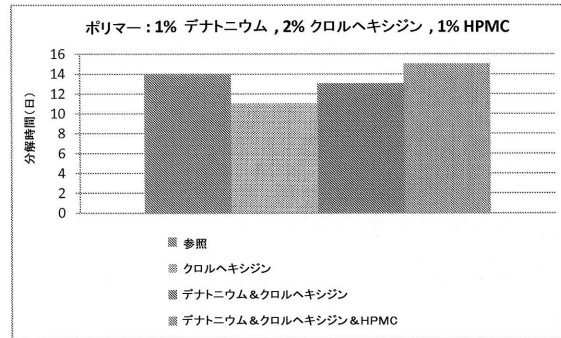
【図 10 D】



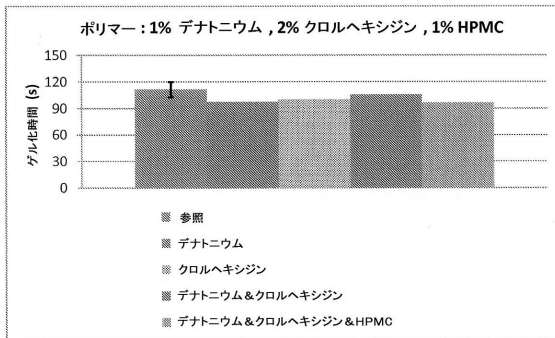
【図 1 1】



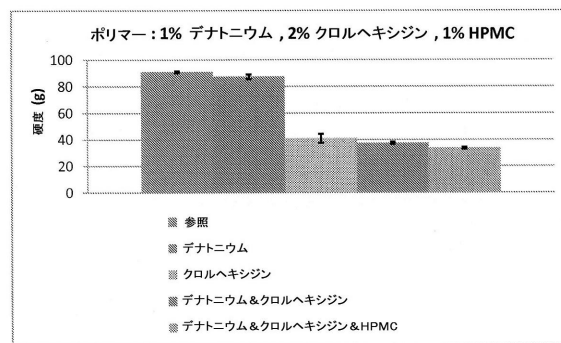
【図 1 2 B】



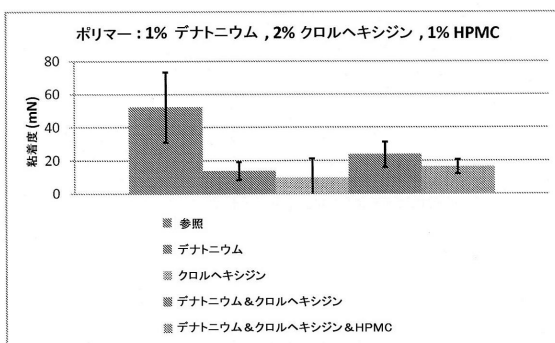
【図 1 2 A】



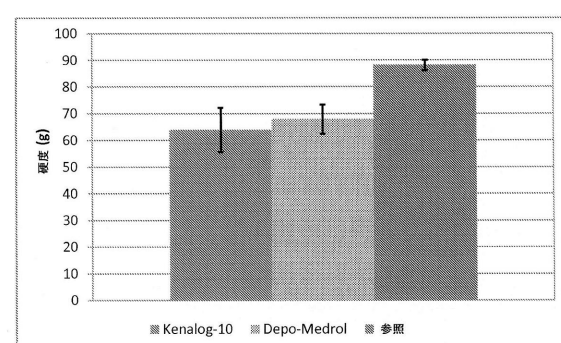
【図 1 2 C】



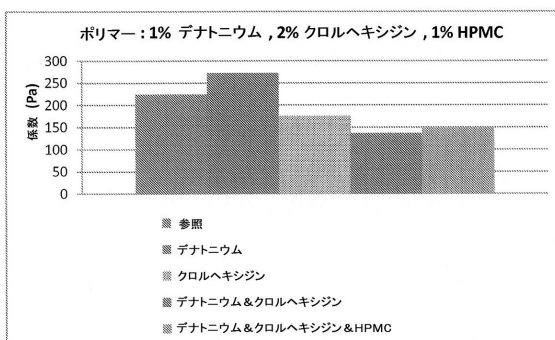
【図 1 2 D】



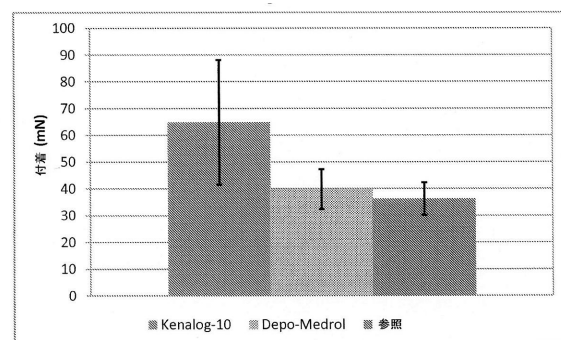
【図 1 3 A】



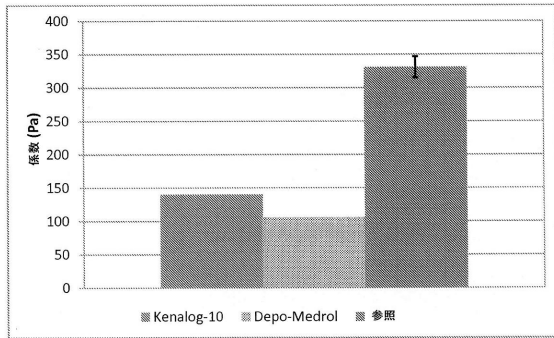
【図 1 2 E】



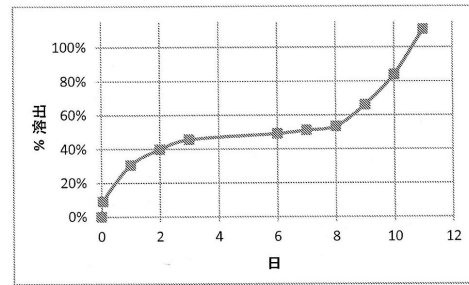
【図 1 3 B】



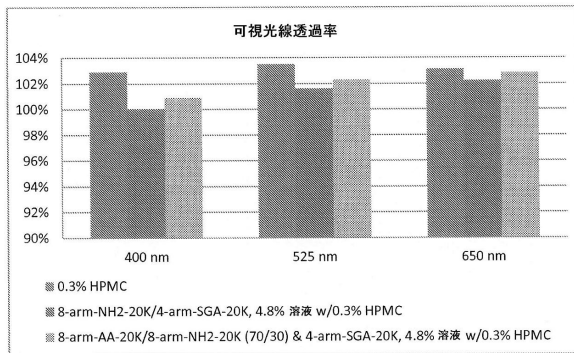
【図 13C】



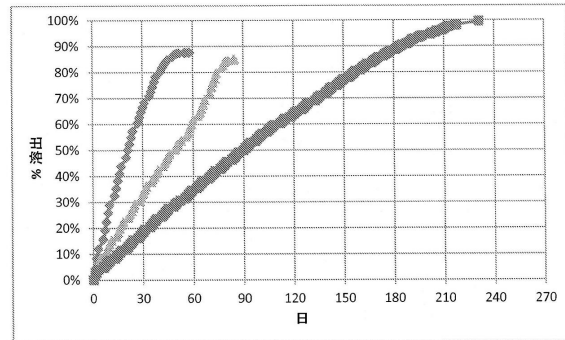
【図 15】



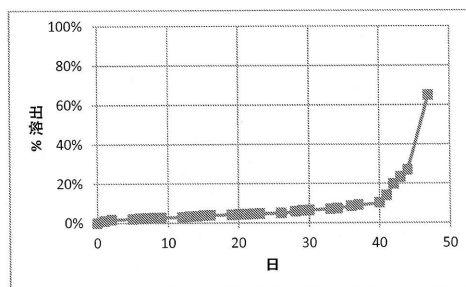
【図 14】



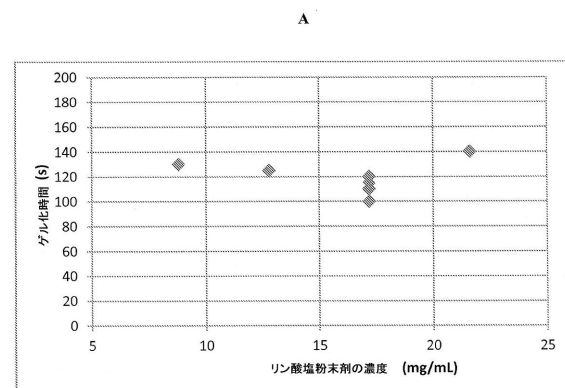
【図 16】



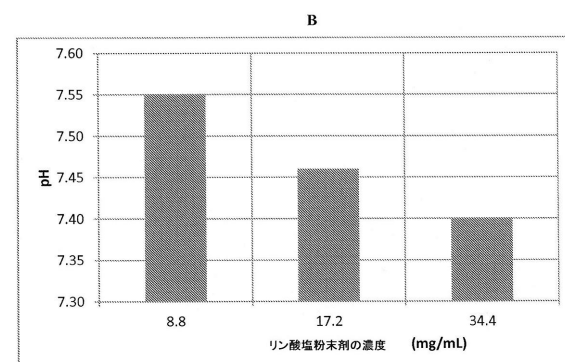
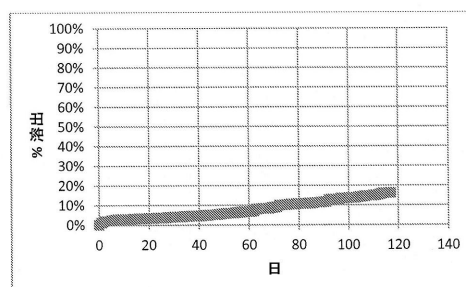
【図 17】



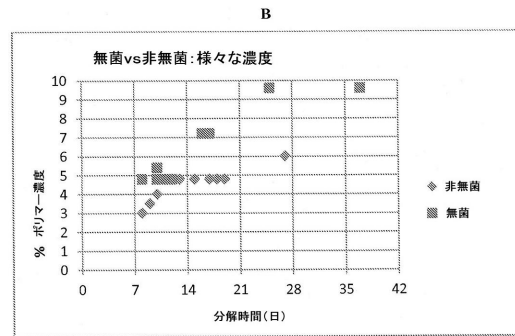
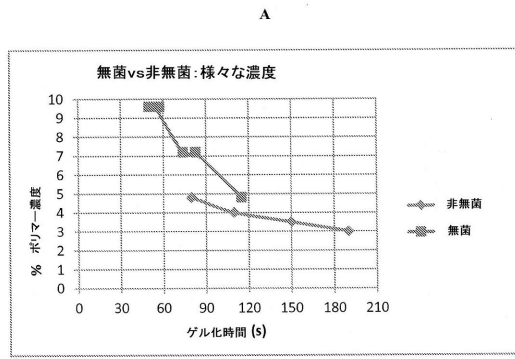
【図 19】



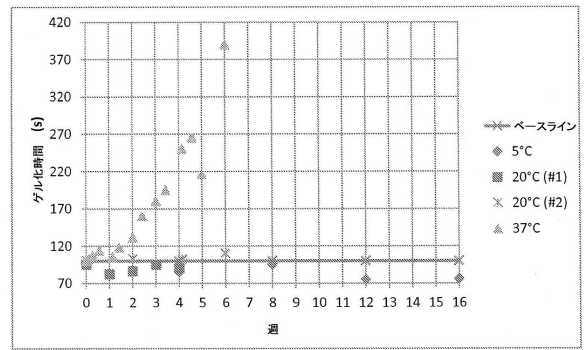
【図 18】



【図 20】



【図 21】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00

(72)発明者 チョイ, ヨン エス.
アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 カリフォルニア州 エメリービル エービーティー. 5 4 5 番ス
トリート 1 0 3 9

(72)発明者 ワン, ポール ユジェン
アメリカ合衆国 9 2 8 6 0 カリフォルニア州 ノルコ ピー. オー. ボックス 1 0 0

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 1 4 0 5 1 9 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 2 / 0 6 2 2 7 6 (W O , A 1)
特表 2 0 1 1 - 5 0 5 4 2 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 7 / 3 4

A 6 1 K 9 / 0 6

A 6 1 K 3 1 / 7 2 8

A 6 1 P 1 7 / 0 2

A 6 1 P 1 9 / 0 2

A 6 1 P 2 9 / 0 0

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)