

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6073778号
(P6073778)

(45) 発行日 平成29年2月1日(2017.2.1)

(24) 登録日 平成29年1月13日(2017.1.13)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 19 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-502886 (P2013-502886)
(86) (22) 出願日	平成23年4月1日(2011.4.1)
(65) 公表番号	特表2013-523772 (P2013-523772A)
(43) 公表日	平成25年6月17日(2013.6.17)
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/030919
(87) 国際公開番号	W02011/123767
(87) 国際公開日	平成23年10月6日(2011.10.6)
審査請求日	平成26年3月13日(2014.3.13)
(31) 優先権主張番号	61/319,993
(32) 優先日	平成22年4月1日(2010.4.1)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者	512254586 サイトソーベーツ・コーポレーション アメリカ合衆国ニュージャージー州088 52, モンマス・ジャンクション, ディー ア・パーク・ドライブ 7, スイート ケ イ
(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(74) 代理人	100101373 弁理士 竹内 茂雄
(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症を治療する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

全身、限局性、または局所炎症に罹っているかまたはこうした炎症のリスクがある患者のこうした炎症を治療するために前記患者の体内に、経口的に、栄養管によって、腹腔的に、または直腸的に投与される組成物であって、炎症性仲介因子の吸着剤を含み、該吸着剤が、生体適合ポリマーであって、

多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリマー；または

多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリマーであって、

a) 最大7%分子量の塩素含量までの部分的クロロメチル化に供されたマクロ多孔性またはメソ多孔性スチレン-ジビニルベンゼン-エチルスチレン・コポリマー；

b) 架橋スチレンコポリマーがメチレン基を含む基で更に架橋された超架橋ポリスチレン；または

c) 架橋スチレンコポリマーがモノクロロジメチルエーテルおよびp-キシリレンジクロリドを含む群より選択される二官能性架橋剤で更に架橋された超架橋ポリスチレン；である多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリマー；

である生体適合ポリマーであり、

前記生体適合ポリマーが、50 ~ 3000 の範囲の孔サイズの総孔体積が0.5 cc/gより大きく3.0 cc/g乾燥ポリマーまでである孔構造を有し、ここで、前記生体適合ポリマーの直径50 ~ 3,000 の間の孔体積の、直径500 ~ 3,000

の間の孔体積に対する比が、200:1より小さく；そして、前記生体適合ポリマーの

10

20

直径50 ~ 3,000 の間の孔体積の、直径1,000 ~ 3,000 の間の孔体積に対する比が、20 : 1より大きい組成物。

【請求項2】

請求項1の組成物であって、前記炎症性仲介因子が、患者において、生理学的液体またはキャリアー液体中に存在する組成物。

【請求項3】

請求項2の組成物であって、前記生理学的液体が、鼻咽頭液、口腔液、食道液、胃液、脾液、肝臓液、胸水、心膜液、腹水、腸液、前立腺液、精液、膈分泌物、涙液、唾液、粘液、胆汁、血液、リンパ液、血漿、血清、滑液、脳脊髄液、尿、および間質、細胞内、または細胞外液体である組成物。

10

【請求項4】

請求項1の組成物であって、前記炎症性仲介因子が、全身性炎症反応症候群(SIRS)または敗血症、自己免疫疾患、手術、細胞毒性化学療法、骨髄操作、主要組織傷害または外傷、腸間膜低灌流、腸粘膜傷害、マラリア、胃腸炎症性疾患、腸内感染、インフルエンザ、急性肺炎症、肺塞栓症、膵炎、自己免疫およびコラーゲン血管病、輸血関連疾患、火傷傷害、煙または吸入肺傷害、移植片対宿主病、虚血または梗塞、出血、アナフィラキシー、薬剤過剰摂取、再灌流傷害、放射線傷害または化学薬品傷害に関連する組成物。

【請求項5】

請求項1の組成物であって、前記炎症性仲介因子が、細菌戦病原体、毒素または原因物質によって引き起こされる疾患から生じる組成物。

20

【請求項6】

請求項1の組成物であって、前記生体適合ポリマーが、スラリー、または懸濁物、あるいは湿らせることが可能な乾燥粉末または他の乾燥粒子状物質として供給される組成物。

【請求項7】

請求項1の組成物であって、前記吸着剤が、経口投与用の単一用量または多数用量パッケージのいずれかにパッケージングされる、スラリーまたは懸濁物として供給される組成物。

【請求項8】

請求項1の組成物であって、前記吸着剤が、浣腸または栄養管、あるいはその任意の組み合わせによる投与用の単一用量または多数用量パッケージのいずれかにパッケージングされる、スラリーまたは懸濁物として供給される組成物。

30

【請求項9】

請求項1の組成物であって、前記生体適合ポリマーが、胃または腸の環境を含む消化管において、外部または内部で湿らせることが可能な乾燥粉末または他の乾燥粒子状物質として供給される組成物。

【請求項10】

請求項8の組成物であって、前記生体適合ポリマーが、投与のため、瓶またはブリスターパック中にパッケージングされた、錠剤、乾燥粉末、他の乾燥粒子状物質、カプセルまたは座薬として供給される組成物。

【請求項11】

請求項6の組成物であって、前記生体適合ポリマー物質が、ヒトおよび動物によって代謝不能である組成物。

40

【請求項12】

請求項6の組成物であって、前記生体適合ポリマーが、0.1ミクロン~2センチメートルの範囲の直径を有する組成物。

【請求項13】

請求項12の組成物であって、前記生体適合ポリマーが、粉末、ビーズ、あるいは他の規則的または不規則形状粒子状物質の形である組成物。

【請求項14】

請求項1の組成物であって、前記生体適合ポリマーが、少なくとも1つの架橋剤および

50

少なくとも1つの分散剤を含むコーティングポリマーであり；

前記分散剤が、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、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルアクリレート)、ポリ(ジメチルアミノエチルメタクリレート)、ポリ(ジメチルアミノエチルアクリレート)、ポリ(ジエチルアミノエチルメタクリレート)、ポリ(ジエチルアミノエチルアクリレート)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(N-ビニルピロリジノン)、ポリ(メタクリル酸)の塩、およびポリ(アクリル酸)の塩、ならびにその混合物からなる群より選択され；

前記架橋剤が、ジビニルベンゼン、トリビニルベンゼン、ジビニルナフタレン、トリビニルシクロヘキサン、ジビニルスルホン、トリメチロールプロパン・トリメタクリレート、トリメチロールプロパン・ジメタクリレート、トリメチロールプロパン・トリアクリレート、トリメチロールプロパン・ジアクリレート、ペンタエリスリタール・ジメタクリレート、ペンタエリスリタール・トリメタクリレート、ペンタエリスリタール、テトラメタクリレート、ペンタエリスリトール・ジアクリレート、ペンタエリスリトール・トリアクリレート、ペンタエリスリトール・テトラアクリレート、ジペンタエリスリトール・ジメタクリレート、ジペンタエリスリトール・トリメタクリレート、ジペンタエリスリトール・テトラメタクリレート、ジペンタエリスリトール・ジアクリレート、ジペンタエリスリトール・トリアクリレート、ジペンタエリスリトール・テトラアクリレート、ジビニルホルムアミドおよびその混合物からなる群より選択される組成物。

【請求項15】

請求項14の組成物であって、前記生体適合ポリマーが、多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリマーである組成物。

【請求項16】

請求項15の組成物であって、前記多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリマーが、最大7%分子量の塩素含量までの部分的クロロメチル化に供された、マクロ多孔性またはメソ多孔性スチレン-ジビニルベンゼン-エチルスチレン・コポリマーである組成物。

【請求項17】

請求項15の組成物であって、前記多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリマーが、架橋スチレンコポリマーがメチレン基を含む基で更に架橋された超架橋ポリスチレンである組成物。

【請求項18】

請求項15の組成物であって、前記多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリマーが、架橋スチレンコポリマーがモノクロロジメチルエーテルおよびp-キシリレンジクロリドを含む群より選択される二官能性架橋剤で更に架橋された超架橋ポリスチレンである組成物。

【請求項19】

請求項1の組成物であって、前記生体適合ポリマーが、塩素、アミン、ヒドロキシル、スルホネート、およびカルボキシル基などの親水性官能基を含有する乾燥粉末または乾燥粒子状物質として投与可能な、親水性自己湿潤ポリマーである組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

[0001]本出願は、2010年4月1日出願の米国仮出願第61/319,993号の優先権を請求し、その開示はその全体が本明細書に援用される。

【0002】

技術分野

[0002]本発明は、とりわけ、全身、限局性、または局所炎症に罹っているかまたはこう

10

20

30

40

50

した炎症のリスクがある患者のこうした炎症を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

[0003] 集合的に「炎症性物質」と称されることも可能な、細菌、外傷、毒素、発熱、または他の原因物質によって、細胞または組織が損傷された際、動物において炎症反応が起こる。所定の炎症反応の性質および特性は、細胞および組織によって合成されそして放出される、多様な炎症促進性または抗炎症性刺激因子または仲介因子の複雑な相互作用によって制御される。炎症促進性または抗炎症性刺激因子または仲介因子のいくつかの既知の種には、サイトカイン、一酸化窒素、トロンボキサン、ロイコトリエン、リン脂質様血小板活性化因子、プロスタグランジン、キニン、補体因子、凝固因子、スーパー抗原、モノカイン、ケモカイン、インターフェロン、フリーラジカル、プロテアーゼ、アラキドン酸代謝産物、プロスタサイクリン、ベータ・エンドルフィン、心筋抑制因子、アナンダミド、2-アラキドノイルグリセロール、テトラヒドロピオプテリン、細胞断片、ならびにヒスタミン、ブラディキニン、およびセロトニンを含む化学薬品が含まれる。新規（すなわち以前は認識されていなかった）種の炎症促進性または抗炎症性刺激因子または仲介因子の発見は、進行中のプロセスである。

10

【0004】

[0004] 炎症反応の性質および強度は、侵襲されている部位、および炎症性物質（単数または複数）の性質、および関与する炎症促進性または抗炎症性刺激因子または仲介因子の相互作用に応じて異なる。炎症反応は、制御され、そして局在化されていれば有益である。しかし、制御されず、そして全身性であった場合、炎症反応は、重大な組織傷害および死さえ引き起こしうる。

20

【0005】

[0005] サイトカインは、典型的には、ウイルス、細菌、真菌または寄生虫感染に反応して、そして免疫反応中のT細胞刺激に反応して、マクロファージ、単球、好中球およびリンパ球によって主に産生されるタンパク質の1つのクラスである。サイトカインは、他の細胞種、例えば線維芽細胞のような間質細胞、内皮細胞および平滑筋細胞、ならびに上皮細胞、角化細胞および肝細胞によって合成されることが知られる。サイトカインは、通常、血液または組織中に、非常に低濃度で存在する。

【0006】

[0006] サイトカインの構造および活性は、多くの研究の対象であった。サイトカインが広範囲の免疫学および非免疫学的活性を所持することが明らかになってきている。サイトカインは、多様な生理学的機能、例えば細胞増殖、分化、ホメオスタシスおよび病態生理に影響を及ぼす。当該技術分野は、サイトカインが多数の生物学的活性を有し、そして1より多い細胞種と相互作用することを示している。サイトカインはまた、多様な細胞種から、それ自体の合成、ならびに他のサイトカインの産生を刺激することが可能であることも知られている。この現象は、「サイトカインカスケード」と呼ばれる。サイトカインカスケードは、しばしば、感染および組織傷害から生じる全身変化と関連し、そしてこの関連において、これらは無数の生物学的機能を提供する。例えば、インターロイキン（IL）、インターフェロン（IF）、および腫瘍壊死因子（TNF）と分類される多様なサイトカインが、免疫および炎症反応中に産生される。これらのサイトカインは、これらの反応の多様な側面を有益に制御する。この状況において、サイトカインカスケードは、正常な宿主防御反応、細胞制御、および細胞分化を仲介する。

30

40

【0007】

[0007] カスケードの環境下で、サイトカイン産生機能は混乱する可能性もある。この混乱は、正常より高濃度のサイトカインの存在を導きうる。サイトカインカスケードが混乱すると、わずかに1またはいくつかの開始刺激が、多数の宿主仲介因子の最終的な放出および関与を引き起こすような方式で、意図される局所宿主反応の迅速な拡大および増幅が起こりうる。宿主反応の特徴の多くは、侵入の撃退を補助するが、過剰に頑強であるかまたは調節が劣った内因性反応は、迅速に加速して、細胞、組織、および全身レベルで、宿主

50

ホメオスタシスの他の深刻な改変を生じうる。その結果、組織または臓器が正当に細菌感染または免疫反応曝露にさらされた体の領域におけるサイトカイン発現は、混乱した際には、体の別の箇所の健康な組織の望ましくない破壊を導きうる。特定のサイトカインは正常濃度より高い場合、疾患および他の有害な健康上の影響を引き起こす可能性もあり、このうちいくつかは致死性でありうる。

【 0 0 0 8 】

[0008] サイトカイン I L - 1 および T N F の存在増加を導く、混乱したサイトカインカスケードは、単独でまたは組み合わせて、動物において、全身性炎症反応症候群 (S I R S)、敗血症、ならびに重症敗血症と称される敗血症のより重症の変型 (臓器機能不全を伴う敗血症) および敗血症ショック (難治性低血圧を伴う重症敗血症) と臨床的に同一の状態を引き起こしうる。これらの状態は、多数のサイトカインの、個々の、組み合わせられた、そして協調した影響のために生じうる。毎年、75万人を超える米国人が重症敗血症および敗血症ショックに罹患する。サイトカイン誘導性敗血症は、細菌だけでなく、ウイルス、真菌、および寄生虫を含む、多様な微生物による感染によってもたらされうる。S I R S または敗血症はまた、一般的な侵襲、例えば癌によるもの、あるいは大手術または外傷の結果としてのものに対する宿主反応によっても開始されうる。敗血症ショックは、潜在的に致死性のサイトカイン仲介性臨床合併症であり、これに対する一般的に有効な療法アプローチはない。

【 0 0 0 9 】

[0009] サイトカイン誘導性敗血症ショックの最もよく研究された例の1つは、グラム陰性細菌による感染の場合である。細菌エンドトキシン、例えばリポ多糖 (L P S) が宿主血流中に出現すると、L P S の毒性を直接および間接的に仲介する、多数の宿主因子の内因性産生が導かれると考えられる。これらの宿主由来仲介因子には、ロイコトリエンおよび血小板活性化因子などのいくつかの他の内因性因子に加えて、多くの現在よく認識された炎症性サイトカイン、ならびに内分泌ホルモンが含まれる。サイトカインカスケードとともに構成する相互作用因子の中で、サイトカイン、T N F - アルファは、現在までに同定されたうち、最も重要であると考えられている。後に続くサイトカインカスケード中、侵襲された宿主において、初期に見られる仲介因子は、後に出現する因子の放出を誘発すると考えられる。サイトカイン仲介因子の多くは、ターゲットとされる組織で直接の機能のみに影響を及ぼすのではなく、他の局所および遠隔組織で、カスケードが起こっている間に産生される他の仲介因子に対する後に続く反応等に影響を及ぼす。チェックされない場合、その結果が多面的な病的状態となる可能性もあり、この状態は、有害な血液力学的変化、臓器機能不全および凝固障害によって顕著に特徴付けられ、多臓器不全、そしてしばしば死を導きうる。

【 0 0 1 0 】

[0010] この反応の特定の仲介因子をブロックする多くの試みがなされてきており、そしてなお多くの他の試みが現在進行中である。しかしこれらの試みは、比較的 success してきていない。単一の仲介因子を狙った療法は、全体の反応を有効に減弱することが不可能である。さらに、転帰と最適に相関するのは、炎症の期間および強度両方である。一般的に、サイトカイン濃度がより高く、そして炎症促進性サイトカインの過剰発現期間がより長いことは、より高い死亡率と関連する。全身性炎症は、臓器傷害を生じ、これは炎症反応の延長、そしてしたがってより多くの臓器傷害を生じる。

【 0 0 1 1 】

[0011] 同様に顕著であるが、しばしばより致死性でない生理学的効果が、外因性細菌毒素の非存在下で、特定のサイトカインの異常産生の結果として生じうる。一例として、サイトカイン T N F - アルファは、抗腫瘍サイトカインであることが見出されてきている。その結果、T N F - アルファは、抗腫瘍剤として有用であると予期されてきている。しかし、T N F - アルファは、悪液質誘導因子であるカケクチンと同一であることが発見されている。T N F - アルファの混乱した産生はまた、重症敗血症および敗血症ショックだけでなく、関節リウマチ発症率、成人呼吸促迫症候群 (A R D S)、ウイルス性肝炎重症度

10

20

30

40

50

、心筋虚血、および心筋収縮阻害とも関連付けられてきている。また、TNFは、最近、不顕性ウイルスを所持するヒト細胞において、ヒト免疫不全ウイルスの発現を開始する際に関与することが示されてきており、特定の個体において、不顕性AIDSウイルスの発現における寄与因子でありうる。さらに、血中のTNFレベルおよび血圧の間の相関もまた観察されてきている。TNFレベルが増加するにつれて、血圧が低下し、これは腎不全のような深刻な合併症を導く可能性もある。TNFのようなサイトカインによって、内皮損傷を通じて、血管内空間から周囲組織への体液の喪失が導かれるとともに、誘導性一酸化窒素シンターゼのTNFおよび他のサイトカイン刺激を通じて、心筋抑圧および末梢血管拡張が導かれ、低血圧、および重症の場合には、血行動態虚脱またはショックを引き起こされる可能性もある。

10

【0012】

[0012] TNF - アルファは、他のタイプのサイトカイン、例えばIL - 1などの産生を刺激することが観察されてきている。サイトカイン、IL - 1は、感染および炎症に対する全身性生物学的反応を誘導し、そして伝達するのに重要な剤であることが知られる。IL - 1は、一般的に、炎症において観察される通常の望ましい反応、例えば発熱、白血球増加、リンパ球活性化、および肝臓における急性期タンパク質の生合成誘導を誘導する。このサイトカインは、強い抗腫瘍活性を有することが知られる。

【0013】

[0013] しかし、IL - 1が異常により多量に産生されると、結果は、慢性炎症性疾患、例えば関節リウマチの重症度に寄与しうる。したがって、インターロイキン (IL) および腫瘍壊死因子 (TNF) などの多様なサイトカインの異常な活性化は、関節リウマチのような多様な炎症状態で生じる組織損傷および疼痛の原因であると考えられる。関節リウマチにおいて、TNF、IL - 1、IL - 6およびIL - 8のレベルは、劇的に増加し、そして滑液中で検出可能である。これらのサイトカインの発現によって誘導されるサイトカインカスケードは、リポタンパク質代謝抑制ならびに骨および軟骨破壊を生じる。

20

【0014】

[0014] 別の例として、サイトカインIL - 6は、B細胞における抗体産生において重要な役割を果たす。サイトカインIL - 6はまた、体の系、例えば造血系、神経系、および肝臓、ならびに免疫系において、重要な因子である。例えば、IL - 6は、T細胞の増殖および分化を誘導し、肝細胞に作用することによって急性期タンパク質産生を誘導し、そして骨髄中の細胞の増殖を促進するのに有効である。

30

【0015】

[0015] IL - 6の異常分泌および多様な疾患状態 (例えば自己免疫疾患、例えば高ガンマグロブリン血症、慢性関節リウマチ、および全身性エリテマトーデス; ポリクローン性B細胞の異常状態、ならびにモノクローン性B細胞、例えば骨髄腫細胞の異常状態の発生; 原因が知られていない、リンパ節腫瘍が付随するキャッスルマン病; 原発性糸球体腎炎; およびメサンギウム細胞の増殖) の間の相関が観察されてきている。

【0016】

[0016] さらに別の例として、細菌感染において、IL - 8などのサイトカインは、好中球などの白血球をサイトカイン発現領域に誘引するシグナルとして働く。一般的に、好中球による酵素およびスーパーオキシドアニオンの放出は、感染細菌を破壊するのに必須である。しかし、サイトカイン発現が好中球の例えば肺への浸潤を引き起こす場合、好中球酵素およびスーパーオキシドアニオンの放出は、致死性でありうる成人呼吸促迫症候群 (ARDS) の発展を生じうる。

40

【0017】

[0017] 多様なそして多数の機能にもかかわらず、大部分のサイトカインは1つの共通の特徴を共有する。大部分のサイトカインは、8 ~ 80キロダルトンのサイズおよび分子量範囲であることが見出されているが、大部分のサイトカインは、8 ~ 51キロダルトンの狭いサイズおよび分子量範囲内である。このサイズ特性は、血液からのサイトカインのクリアランスに非常に重要である。

50

【0018】

[0018]しばしば、敗血症ショックに当てはまる、腎臓が機能しなくなった疾患状態において、血液透析または血液ろ過膜を腎臓の糸球体膜の代用物として用いる。しかし、人工的な膜は、多孔性が不適切であるため、血液からサイトカインを一掃する能力が非常に限られている。実際、臨床実施において、これらの膜がサイトカインを除去する主な機構はろ過ではなく、非特異的表面吸着である(J. Am Soc Nephrol 1999 April; 10(4): 846-53, Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients, De Vriese A S, Colardyn F A, Philippe J J, Vanholder R C, De Sutter J H, Lameire N H)。典型的には、これらの膜は、治療の最初の30~90分間以内に飽和する、吸着に利用可能な0.5~2平方メートルの表面積を有する(Biomaterials September 1999; 20(17):1621-34, Adsorption of low molecular weight proteins to hemodialysis membranes: experimental results and simulations, Valette P, Thomas M, Dejardin P)。当該技術分野で解説される改善された外部デバイスは、特定の吸着剤ポリマーを使用して、血液と外部で相互作用して、血液または生理学的液体中のサイトカインあるいは他の種の炎症促進性または抗炎症性刺激因子または仲介因子を、有意な特異性で減少させる。米国特許第7,556,768号;第6,416,487号;および第5,904,663号を参照されたい。

10

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

【特許文献1】米国特許第7,556,768号

【特許文献2】第6,416,487号

【特許文献3】第5,904,663号

【非特許文献】

【0020】

【非特許文献1】J. Am Soc Nephrol 1999 April; 10(4): 846-53

30

【非特許文献2】Biomaterials September 1999; 20(17):1621-34

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

こうした方法は特定の炎症状態を治療する際に好適であるが、当該技術分野には、外部除去デバイスの使用を必要としない、より単純な方法に対する必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【0022】

40

[0019]いくつかの側面において、本発明は、全身、限局性、または局所炎症に罹っているかまたはこうした炎症のリスクがある患者のこうした炎症を治療する方法であって、患者において炎症性仲介因子の吸着剤(例えば、仲介因子を吸収する吸着剤)の療法的有効用量を投与する工程を含む、前記方法に関する。いくつかの方法において、炎症性仲介因子は、1またはそれより多い酵素、サイトカイン、プロスタグランジン、エイコサノイド、ロイコトリエン、キニン、補体、凝固因子、毒素、内毒素、エンテロトキシン、リポ多糖、細胞のアポトーシスを誘導する物質、腐食性物質、胆汁酸塩、脂肪酸、リン脂質、酸化副産物、反応性酸素種、酸素ラジカル、界面活性剤、イオン、刺激性物質、細胞断片、インターフェロンおよび免疫調節性抗体、生物製剤または薬剤である。

【0023】

50

[0020]特定の炎症性仲介因子は、患者において、生理学的液体またはキャリアー液体中に存在する。生理学的液体には、鼻咽頭液、口腔液、食道液、胃液、膵液、肝臓液、胸水、心膜液、腹水、腸液、前立腺液、精液、膈分泌物、涙液、唾液、粘液、胆汁、血液、リンパ液、血漿、血清、滑液、脳脊髄液、尿、ならびに間質、細胞内、および細胞外液体が含まれる。

【0024】

[0021]いくつかの好ましい方法において、吸着剤の用量は、経口的に、栄養管によって、腹腔的に、または直腸的に投与される。

[0022]炎症性仲介因子は、例えばウイルス、細菌、真菌または寄生虫感染、自己免疫疾患、手術、細胞毒性化学療法、骨髄操作、主要組織傷害または外傷、腸間膜低灌流、腸粘膜傷害、マラリア、胃腸炎症性疾患、腸内感染、インフルエンザ、急性呼吸促進症候群または急性肺傷害のような急性肺炎症、肺塞栓症、膵炎、自己免疫およびコラーゲン血管病、輸血関連疾患、火傷傷害、煙または吸入肺傷害、移植片対宿主病、虚血または梗塞、再灌流傷害、出血、アナフィラキシー、薬剤過剰摂取、放射線傷害または化学薬品傷害によるものなどの、全身性炎症反応症候群(SIRS)または敗血症に関連する可能性もある。いくつかの態様において、炎症性仲介因子は、細菌病原体、毒素または原因物質、例えばウイルス出血性熱、ハンタウイルス心臓肺症候群(ハンタウイルス)、コレラ毒素、ボツリヌス毒素、リシン毒素、Q熱(コクシエラ・ブルネッティ(*Coxiella burnetii*))、チフス(発疹チフスリケッチア(*Rickettsia prowazekii*))、またはオウム病(オウム病クラミジア(*Chlamydia psittaci*))によって引き起こされる疾患から生じる。

【0025】

[0023]本発明の特定の態様において、吸着剤は生体適合ポリマーである。

[0024]いくつかのポリマーは、スラリー、または懸濁物、あるいは湿らせることが可能な乾燥粉末または他の乾燥粒子状物質として供給されることも可能である。いくつかの方法において、吸着剤は、経口投与用の単一用量または多数用量パッケージのいずれかにパッケージングされる、スラリーまたは懸濁物として供給される。他の方法において、吸着剤はぽんちゃん、浣腸または栄養管、あるいはその任意の組み合わせによる投与用の単一用量または多数用量パッケージのいずれかにパッケージングされる、スラリーまたは懸濁物として供給される。

【0026】

[0025]ポリマーは、また、エチルまたはイソプロピルアルコールのような湿潤剤の添加を伴いまたは伴わず、胃または腸の環境においてを含む、消化管において、外部または内部で湿らせることが可能な乾燥粉末または他の乾燥粒子状物質として供給可能である。さらに他の態様において、ポリマーは、投与のため、瓶またはプリスターパック中にパッケージングされた、錠剤、乾燥粉末、他の乾燥粒子状物質、カプセルまたは座薬として供給される。

【0027】

[0026]いくつかの方法において、ポリマー物質は、ヒトおよび動物によって代謝不能である。

[0027]いくつかのポリマーは、0.1ミクロンから2センチメートルの範囲の直径を有する粒子を含む。特定のポリマーは、粉末、ビーズ、あるいは他の規則的または不規則形状粒子状物質の形である。いくつかのポリマーの孔構造は、50 ~ 3000 の範囲の孔サイズの総孔体積が、0.5 cc/gより大きく3.0 cc/g乾燥ポリマーまでであるようなものである。いくつかの態様において、ポリマーは、50 ~ 3000 の範囲の孔サイズの総孔体積が、0.5 cc/gより大きく3.0 cc/g乾燥ポリマーまでであるような孔構造を有し；ここで、ポリマーの50 ~ 3000 (孔直径)の間の孔体積の、500 ~ 3,000 (孔直径)に対する比が、200:1より小さく；そしてポリマーの50 ~ 3,000 (孔直径)の間の孔体積の、1,000 ~ 3,000 (孔直径)に対する比が、20:1より大きい。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

[0028]いくつかの態様において、ポリマーは、少なくとも1つの架橋剤および少なくとも1つの分散剤を含むコーティングポリマーである。分散剤は、例えば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、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルアクリレート)、ポリ(ジメチルアミノエチルメタクリレート)、ポリ(ジメチルアミノエチルアクリレート)、ポリ(ジエチルアミノエチルメタクリレート)、ポリ(ジエチルアミノエチルアクリレート)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(N-ビニルピロリジノン)、ポリ(メタクリル酸)の塩、およびポリ(アクリル酸)の塩、ならびにその混合物より選択可能であり；架橋剤は、ジビニルベンゼン、トリビニルベンゼン、ジビニルナフタレン、トリビニルシクロヘキサン、ジビニルスルホン、トリメチロールプロパン・トリメタクリレート、トリメチロールプロパン・ジメタクリレート、トリメチロールプロパン・トリアクリレート、トリメチロールプロパン・ジアクリレート、ペンタエリスリトール・ジメタクリレート、ペンタエリスリトール・トリメタクリレート、ペンタエリスリトール、テトラメタクリレート、ペンタエリスリトール・ジアクリレート、ペンタエリスリトール・トリアクリレート、ペンタエリスリトール・テトラアクリレート、ジペンタエリスリトール・ジメタクリレート、ジペンタエリスリトール・トリメタクリレート、ジペンタエリスリトール・テトラメタクリレート、ジペンタエリスリトール・トリアクリレート、ジペンタエリスリトール・ジアクリレート、ジペンタエリスリトール・トリメタクリレート、ジペンタエリスリトール・テトラアクリレート、ジビニルホルムアミドおよびその混合物からなる群より選択可能であり；そしてポリマーは、コーティングの形成と同時に発展し、分散剤がポリマーの表面に化学的に結合している。

10

20

【 0 0 2 9 】

[0029]いくつかの好ましいポリマーは、ジビニルベンゼンおよびエチルビニルベンゼン、スチレン、エチルスチレン、アクリロニトリル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸オクチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸オクチル、メタクリル酸セチル、アクリル酸セチル、メタクリル酸エチル、アクリル酸エチル、ビニルトルエン、ビニルナフタレン、ビニルベンジルアルコール、ビニルホルムアミド、メタクリル酸メチル、アクリル酸メチル、トリビニルベンゼン、ジビニルナフタレン、トリビニルシクロヘキサン、ジビニルスルホン、トリメチロールプロパン・トリメタクリレート、トリメチロールプロパン・ジメタクリレート、トリメチロールプロパン・トリアクリレート、トリメチロールプロパン・ジアクリレート、ペンタエリスリトール・ジメタクリレート、ペンタエリスリトール・トリメタクリレート、ペンタエリスリトール、テトラメタクリレート、ペンタエリスリトール・ジアクリレート、ペンタエリスリトール・トリアクリレート、ペンタエリスリトール・テトラアクリレート、ジペンタエリスリトール・ジメタクリレート、ジペンタエリスリトール・トリメタクリレート、ジペンタエリスリトール・テトラメタクリレート、ジペンタエリスリトール・ジアクリレート、ジペンタエリスリトール・トリメタクリレート、ジペンタエリスリトール・テトラアクリレート、ジビニルホルムアミドおよびその混合物より選択される1またはそれより多いモノマー由来の残基を含む。

30

【 0 0 3 0 】

[0030]いくつかの適切なポリマーには、イオン交換ポリマーが含まれる。いくつかの態様において、ポリマーはセルロース性ポリマーである。いくつかの態様において、ポリマーは誘導体化可能である。いくつかのポリマーは、抗体またはリガンドで修飾可能である。こうしたポリマーは、多孔性または固体であってもよい。

40

【 0 0 3 1 】

[0031]特定の好ましいポリマーは、多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリマーである。いくつかの態様において、多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリマーは、最大7%分子量の塩素含量までの部分的クロロメチル化に供された、マクロ多孔性またはメソ多孔性スチレン-ジビニルベンゼン-エチルスチレン・コポリマーである。特定の態様において、多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリ

50

マーは、広範な (extensive) クロロメチル化、およびそれに続く、膨潤状態での、フリーデル・クラフツ触媒で処理することによる後架橋によって、架橋スチレンコポリマーから生じる、超架橋 (hypercrosslinked) ポリスチレンである。他の態様において、多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリマーは、モノクロロジメチルエーテルおよび p - キシリレンジクロリドを含む群より選択される二官能性架橋剤で、膨潤状態での広範なさらなる後架橋によって、架橋スチレンコポリマーから生じる、超架橋ポリスチレンである。

【0032】

[0032]本発明の別の側面において、ポリマーは、塩素、アミン、ヒドロキシル、スルホネート、およびカルボキシル基などの親水性官能基を含有する乾燥粉末または乾燥粒子状物質として投与可能な、親水性自己湿潤ポリマーである。

10

【0033】

[0033]特定のポリマーは熱分解されうる。

[0034]本発明はまた、正常細胞の増殖、活性、成長または再生の定着 (inhibition) を防止する方法であって、患者において炎症性仲介因子を吸収する吸着剤の療法的有効用量を、患者に投与する工程を含む、前記方法にも関する。いくつかの態様において、阻害は、軟骨および軟骨細胞に関する。特定の態様において、投与は、関節または関節空間に吸着剤を一時的に配置することによって達成される。

【図面の簡単な説明】

【0034】

20

【図1】[0035]図1は、非多孔性ポリマーおよびビヒクル対照に比較した、多孔性ポリマーによるボツリヌス毒素A除去の比較を示す。

【図2】[0036]図2は、対照の水のみと比較した、水中の多孔性ビーズ25%スラリーの経口用量を投与した盲腸結紮穿刺誘導性感染および敗血症の動物における、長期に渡るC反応性タンパク質 (CRP) 濃度のグラフを示す。

【図3】[0037]図3は、多孔性ポリマーの経口投与後の時間に対する、生存している盲腸結紮穿刺誘導性感染および敗血症の動物の割合を示す。

【図4】[0038]図4は、TNBS大腸炎モデルに関する対照対治療の比較平均臨床スコアを示す。

【発明を実施するための形態】

30

【0035】

[0039]いくつかの側面において、本発明は、患者において炎症性仲介因子を吸収する吸着剤の療法的有効用量を投与することによって、全身、限局性、または局所炎症に罹っているかまたはこうした炎症のリスクがある患者のこうした炎症を治療する方法に関する。本発明者らが定義するような炎症性仲介因子は、局所または遠隔細胞、組織または臓器の刺激、炎症、傷害または死を直接または間接的に引き起こしうる物質いずれかである。炎症性仲介因子には、限定されるわけではないが、酵素、サイトカイン、プロスタグランジン、エイコサノイド、ロイコトリエン、キニン、補体、凝固因子、毒素、内毒素、エンテロトキシン、リポ多糖、Fasリガンドなどのタンパク質を含む、細胞のアポトーシスを誘導する物質、細胞断片、酸性または塩基性分泌物などの腐食性物質、胆汁酸塩、脂肪酸、リン脂質、酸化副産物、反応性酸素種、酸素ラジカル、界面活性剤、イオン、および刺激性化学薬品が含まれる。炎症性仲介因子にはまた、インターフェロンおよび免疫調節性抗体、生物製剤または薬剤などの外因性に投与される剤も含まれる。間接的作用には、例えば、炎症促進性免疫応答の活性化を導く事象の連鎖の開始が含まれうる。

40

【0036】

[0040]本発明のいくつかの態様において、吸着剤は、患者において、生理学的液体またはキャリアー液体中に存在する炎症性仲介因子を吸収するために用いられる。生理学的液体は、体から生じる液体であり、そしてこれには、限定されるわけではないが、鼻咽頭液、口腔液、食道液、胃液、脾液、肝臓液、胸水、心膜液、腹水、腸液、前立腺液、精液、腺分泌物、ならびに涙液、唾液、粘液、胆汁、血液、リンパ液、血漿、血清、滑液、脳脊

50

髄液、尿、ならびに間質、細胞内、および細胞外液体、例えば火傷または創傷から滲出する液体が含まれる。キャリアー液体は外因性に投与される液体であり、これには、限定されるわけではないが、経口的に、栄養管を通じて、腹腔的に、あるいは例えば浣腸または結腸洗浄のように直腸的に投与される液体が含まれる。

【0037】

[0041]本発明の組成物は、非常に多様な炎症状態を治療するのに有用である。例えば、炎症性仲介因子が、ウイルス、細菌、真菌または寄生虫感染、自己免疫疾患、手術、細胞毒性化学療法、骨髄操作、主要組織傷害または外傷、腸間膜低灌流、腸粘膜傷害、マラリア、胃腸炎症性疾患、腸内感染、インフルエンザ、急性呼吸促迫症候群または急性肺傷害などの急性肺炎症、肺塞栓症、膵炎、自己免疫およびコラーゲン血管病、輸血関連疾患、火傷傷害、煙または吸入肺傷害、移植片対宿主病、虚血または梗塞、再灌流傷害、出血、アナフィラキシー、薬剤過剰摂取、放射線傷害および化学薬品傷害などの状況によって引き起こされる全身性炎症反応症候群(SIRS)または敗血症と関連する状態に対して、方法を用いてもよい。方法はまた、限定されるわけではないが、炭疽(炭疽菌(*Bacillus anthracis*))、インフルエンザ、天然痘、SARSコロナウイルス、腺ペスト(エルシニア・ペスティス(*Yersinia pestis*))、ウイルス性出血性熱(エボラおよびマールブルグなどのフィロウイルス、ならびにラッサウイルスのようなアリーナウイルス)、野兔病(野兔病菌(*Francisella tularensis*))、ハンタウイルス心臓肺症候群(ハンタウイルス)、コレラ毒素、ボツリヌス毒素、リシン毒素、Q熱(コクシエラ・ブルネッティ)、チフス(発疹チフスリケッチア)、およびオウム病(オウム病クラミジア)を含む、潜在的な生物兵器病原体、毒素または原因物質によって特異的に引き起こされる状態を治療するのにも有用である。

【0038】

[0042]疾患あるいは他の炎症性状態または傷害の治療に加えて、本明細書に開示する組成物はまた、こうした状態の防止のために、予防的にも有用でありうる。

[0043]炎症性仲介因子は、正常細胞増殖、活性、成長または再生を阻害しうる。軟骨は1つのこうした例である。一般的に、サイトカインおよび炎症性仲介因子およびメタロプロテイナーゼ(酵素)は、関節中の軟骨の死(関節リウマチ、変形性関節症等)に部分的に関与すると考えられる。滑液に炎症性仲介因子が存在すると、軟骨および軟骨細胞が再生可能になり、そして再成長可能になることが妨げられると考えている研究者もいる。関節または関節空間中に(封じ込められたまたは封じ込められない型いずれかで)吸着剤(好ましい態様において、一時的に)を配置して、これらの仲介因子を吸収するために、これらのポリマーを投与することによって、軟骨および軟骨細胞を、*in situ*で再成長可能にすることも可能である。

【0039】

[0044]当業者に周知の方法によって、本発明の組成物を投与してもよい。いくつかの態様において、投与は局所である。こうした方法には、目の投与、皮膚または創傷への投与、体腔または関節への直接投与、ならびに鼻、口腔、膣および直腸送達などの粘膜への送達、あるいは消化管への他の送達が含まれる。いくつかの態様において、こうした方法には、経口または非経口経路を通じた、局所または全身送達が含まれる。いくつかの態様において、治療は体外である。体外投与には、吸着剤を含有するデバイスを通じて液体を循環させ、そしてこれを体に戻すことによる、血液または生理学的液体からの炎症性仲介因子の除去が含まれる。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉注射または注入;あるいは頭蓋内(クモ膜下腔内または脳室内投与を含む)が含まれる。

【0040】

[0045]局所投与のための薬学的組成物および配合物には、限定されるわけではないが、軟膏、ローション、クリーム、経皮パッチ、ジェル、ドロップ、座薬、スプレー、液体および粉末が含まれる。慣用的な薬学的キャリアー、油性基剤、水性、粉末、増粘剤等を配合物中で用いてもよい。

【0041】

[0046]薬学的組成物はまた、錠剤、カプセル、ジェルカプセル、スラリー、懸濁物等で投与されてもよい。

[0047]浸透増進剤もまた、本発明の薬学的組成物中で使用可能である。こうした増進剤には、界面活性剤、脂肪酸、胆汁酸塩、キレート剤、および非キレート非界面活性剤が含まれ、そしてこれらは一般的に、当該技術分野に知られる。

【0042】

[0048]いくつかの好ましい態様において、吸着剤ポリマーの投与は、経口、もしくは直腸、または栄養管を通じて、あるいはその任意の組み合わせである。

[0049]本発明のポリマーを1回で患者に投与してもよいし、または多数用量で投与してもよい。

【0043】

[0050]本発明で有用なポリマーを、スラリー、懸濁物として供給するか、あるいは乾燥状態からスラリーまたは懸濁物に再構成してもよい。いくつかの態様において、経口投与のため、単一用量または多数用量の瓶のいずれかでパッケージングされたスラリーまたは懸濁物として、ポリマーを供給してもよい。他の態様において、浣腸または栄養管あるいはその任意の組み合わせによって投与するため、単一用量または多数用量の瓶のいずれかでパッケージングされたスラリーまたは懸濁物として、ポリマーを供給してもよい。特定の態様において、エチルアルコールなどの湿潤剤の添加を伴いまたは伴わず、外部でまたは消化管中で湿らせることが可能な乾燥粉末としてポリマーを供給する。

【0044】

[0051]投与のため、瓶またはブリスターパック中にパッケージングされた錠剤、カプセルまたは座薬として、ポリマーを供給してもよい。使用に応じて、ポリマーは無菌であってもまたは非無菌であってもよい。ポリマーを標準法によって滅菌してもよい。こうした方法は、当業者に周知である。

【0045】

[0052]いくつかの態様において、吸着剤として用いるポリマー物質は、ヒトおよび動物によって実質的に代謝不能である。特定のポリマーは、不規則であるかまたは規則的に成形された粒子状物質、例えば0.1ミクロン~2センチメートルの範囲の直径を持つ、粉末、ビーズ、または他の型であってもよい。

【0046】

[0053]本発明で用いるポリマーは、好ましくは、生体適合性および血液適合性外表面コーティングを有するが、これは絶対的に必要ではなく、特に特定の状況、例えば経口または直腸投与においては、必要ではない。これらのコーティングの特定のものは、フリーラジカル移植によってポリマー粒子(例えばビーズ)に共有結合する。フリーラジカル移植は、例えば、モノマー小滴をポリマービーズに変換する間に起こってもよい。小滴内のモノマーが重合し、そしてポリマーへと変換されるにつれて、モノマー小滴をコーティングし、そして安定化させる分散剤は、小滴表面に共有結合されはじめる。生体適合性および血液適合性外表面コーティングは、懸濁重合に用いた分散剤が生体適合性または血液適合性を与えるものでないならば、あらかじめ形成されたポリマービーズ上に共有的に移植可能である。あらかじめ形成されたポリマービーズ上への生体適合性および血液適合性コーティングの移植は、表面コーティングに生体適合性または血液適合性を与えるポリマーのモノマーまたは低分子量オリゴマーのいずれかの存在下で、フリーラジカル・イニシエーターを活性化することによって、行われる。

【0047】

[0054]「生体適合性」によって、ポリマーが組織または生物と接触する間、害を引き起こすことなく、ポリマーが生存組織または生物と接触可能であることを意味する。いくつかの態様において、ポリマーは生物の腸および消化管によって寛容されるものであると意図される。本発明のポリマーは、好ましくは非毒性である。

【0048】

[0055]1つの態様において、本発明は、小さいか中程度のサイズのタンパク質分子を吸

10

20

30

40

50

収し、そして巨大血液タンパク質の吸収を排除するための多孔性ポリマーに関し、ポリマーは、多数の孔を含む。孔は、50,000ダルトンに等しいかまたはこれ未満である、小さいか中適度の大きさのタンパク質分子を吸収する。

【0049】

[0056]いくつかの態様において、ポリマーは、50 ~ 3000 の範囲の孔サイズの総孔体積が、0.5 cc/gより大きく3.0 cc/g乾燥ポリマーまでであるような優先的孔構造を有し；ポリマーの50 ~ 3,000（孔直径）の間の孔体積対500 ~ 3,000（孔直径）の間の孔体積の比が200:1より小さく；そして直径50 ~ 3,000 の間の孔体積対直径1,000 ~ 3,000 の間の孔体積の比が20:1より大きい。前記比は、あるいは、孔表面積に関して特定可能であり（例えば、ポリマーの50 ~ 3,000 の間の孔表面積対500 ~ 3,000 の間の孔表面積の比）；そしてしたがって、同じ孔構造を明記する別の方式である。

10

【0050】

[0057]いくつかの好ましいポリマーは、少なくとも1つの架橋剤および少なくとも1つの分散剤を含むコーティングポリマーである。適切な分散剤には、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、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ヒドロキシエチルアクリレート）、ポリ（ヒドロキシプロピルメタクリレート）、ポリ（ヒドロキシプロピルアクリレート）、ポリ（ジメチルアミノエチルメタクリレート）、ポリ（ジメチルアミノエチルアクリレート）、ポリ（ジエチルアミノエチルメタクリレート）、ポリ（ジエチルアミノエチルアクリレート）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（N-ビニルピロリジノン）、ポリ（メタクリル酸）の塩、およびポリ（アクリル酸）の塩、ならびにその混合物が含まれる。

20

【0051】

[0058]適切な架橋剤には、ジビニルベンゼン、トリビニルベンゼン、ジビニルナフタレン、トリビニルシクロヘキサン、ジビニルスルホン、トリメチロールプロパン・トリメタクリレート、トリメチロールプロパン・ジメタクリレート、トリメチロールプロパン・トリアクリレート、トリメチロールプロパン・ジアクリレート、ペンタエリスリタール・ジメタクリレート、ペンタエリスリタール・トリメタクリレート、ペンタエリスリタール、テトラメタクリレート、ペンタエリスリトール・ジアクリレート、ペンタエリスリトール・トリアクリレート、ペンタエリスリトール・テトラアクリレート、ジペンタエリスリトール・ジメタクリレート、ジペンタエリスリトール・トリメタクリレート、ジペンタエリスリトール・テトラメタクリレート、ジペンタエリスリトール・ジアクリレート、ジペンタエリスリトール・トリアクリレート、ジペンタエリスリトール・テトラアクリレート、ジビニルホルムアミドおよびその混合物が含まれる。好ましくは、ポリマーは、分散剤がポリマーの表面に化学的に結合するように、コーティングの形成と同時に発展する。

30

【0052】

[0059]好ましいポリマーには、ジビニルベンゼンおよびエチルビニルベンゼン、スチレン、エチルスチレン、アクリロニトリル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸オクチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸オクチル、メタクリル酸セチル、アクリル酸セチル、メタクリル酸エチル、アクリル酸エチル、ビニルトルエン、ビニルナフタレン、ビニルベンジルアルコール、ビニルホルムアミド、メタクリル酸メチル、アクリル酸メチル、トリビニルベンゼン、ジビニルナフタレン、トリビニルシクロヘキサン、ジビニルスルホン、トリメチロールプロパン・トリメタクリレート、トリメチロールプロパン・ジメタクリレート、トリメチロールプロパン・トリアクリレート、トリメチロールプロパン・ジアクリレート、ペンタエリスリトール・ジメタクリレート、ペンタエリスリトール・トリメタクリレート、ペンタエリスリトール、テトラメタクリレート、ペンタエリスリトール・ジアクリレート、ペンタエリスリトール・トリアクリレート、ペンタエリスリトール・テトラアクリレート、ジペンタエリスリトール・ジメタクリレート、ジペンタエリスリトール・トリメタクリレート、ジペンタエリスリトール・テトラメタクリレート、ジペンタエリスリトール・ジアクリレート、ジペンタエリスリトール・トリアクリレート、ジペンタエリスリ

40

50

トール・テトラアクリレート、ジビニルホルムアミドおよびその混合物より選択される1またはそれより多いモノマー由来のものが含まれる。

【0053】

[0060]いくつかの好ましいポリマーは、イオン交換ポリマーである。

[0061]いくつかの好ましいポリマーは、セルロース性ポリマーである。適切なポリマーには、Sephadex（登録商標）のような架橋デキストランゲルが含まれる。

【0054】

[0062]特定の好ましいポリマーは、多孔性高度架橋スチレンまたはジビニルベンゼンコポリマーである。これらのポリマーのいくつかは、最大7%分子量の塩素含量までの部分的クロロメチル化に供された、マクロ多孔性またはメソ多孔性スチレン-ジビニルベンゼン-エチルスチレンコポリマーである。これらのポリマーの他のものは、広範なクロロメチル化、およびそれに続く、膨潤状態での、フリーデル・クラフツ触媒で処理することによる後架橋によって、架橋スチレンコポリマーから生じる、超架橋ポリスチレンである。これらのポリマーのさらに他のものは、モノクロロジメチルエーテルおよびp-キシリレンジクロリドを含む群より選択される二官能性架橋剤で、膨潤状態での広範なさらなる後架橋によって、架橋スチレンコポリマーから生じる、超架橋ポリスチレンである。

10

【0055】

[0063]本発明の実施に有用ないくつかのポリマーは、アミン、ヒドロキシル、スルホネート、およびカルボキシル基などの親水性官能基を含有する乾燥粉末として投与可能な、親水性自己湿潤ポリマーである。

20

【0056】

[0064]本発明で有用な特定のポリマーは、製造者によって以下に列挙するものなどのスチレン、ジビニルベンゼン、エチルビニルベンゼン、ならびにアクリレートおよびメタクリレートモノマーの重合可能モノマーから調製されるマクロ多孔性ポリマーである。Rohm and Haas社（現在、Dow Chemical社の一部）：(i)多孔性ポリマー性吸着剤、例えば、AmberliteTM XAD-1、AmberliteTM XAD-2、AmberliteTM XAD-4、AmberliteTM XAD-7、AmberliteTM XAD-7HP、AmberliteTM XAD-8、AmberliteTM XAD-16、AmberliteTM XAD-16HP、AmberliteTM XAD-18、AmberliteTM XAD-200、AmberliteTM XAD-1180、AmberliteTM XAD-2000、AmberliteTM XAD-2005、AmberliteTM XAD-2010、AmberliteTM XAD-761、およびAmberliteTM XE-305、ならびにクロマトグラフィー等級吸着剤、例えばAmberchromTM CG 71, s, m, c、AmberchromTM CG 161, s, m, c、AmberchromTM CG 300, s, m, c、およびAmberchromTM CG 1000, s, m, c。Dow Chemical社：Dowex（登録商標）OptiporeTM L-493、Dowex（登録商標）OptiporeTM V-493、Dowex（登録商標）OptiporeTM V-502、Dowex（登録商標）OptiporeTM L-285、Dowex（登録商標）OptiporeTM L-323、およびDowex（登録商標）OptiporeTM V-503。Lanxess（以前のBayer and Sybron）：Lewatit（登録商標）VPOC 1064 MD PH、Lewatit（登録商標）VPOC 1163、Lewatit（登録商標）OC EP 63、Lewatit（登録商標）S 6328A、Lewatit（登録商標）OC 1066、およびLewatit（登録商標）60/150 MIBK。Mitsubishi Chemical社：Diaion（登録商標）HP 10、Diaion（登録商標）HP 20、Diaion（登録商標）HP 21、Diaion（登録商標）HP 30、Diaion（登録商標）HP 40、Diaion（登録商標）HP 50、Diaion（登録商標）SP70、Diaion（登録商標）SP 205、Diaion（登録商標）SP 2

30

40

50

06、Diaion（登録商標）SP 207、Diaion（登録商標）SP 700、Diaion（登録商標）SP 800、Diaion（登録商標）SP 825、Diaion（登録商標）SP 850、Diaion（登録商標）SP 875、Diaion（登録商標）HP 1MG、Diaion（登録商標）HP 2MG、Diaion（登録商標）CHP 55A、Diaion（登録商標）CHP 55Y、Diaion（登録商標）CHP 20A、Diaion（登録商標）CHP 20Y、Diaion（登録商標）CHP 2MGY、Diaion（登録商標）CHP 20P、Diaion（登録商標）HP 20SS、Diaion（登録商標）SP 20SS、およびDiaion（登録商標）SP 207SS。Puro-lite社：PurosorbTM AP 250およびPurosorbTM AP 400。

10

【0057】

[0065]本明細書において、用語「吸着剤」には、吸着剤および吸収剤が含まれる。

[0066]本明細書において、単数形「a」、「an」、「the」には複数形が含まれ、そして特定の数値に対する言及には、背景が明らかに別を示さない限り、少なくともその特定の値が含まれる。値の範囲が表された場合、別の態様には、1つの特定の値および/または他の特定の値が含まれる。同様に、先行詞「約（about）」の使用によって、値が近似値として表された場合、特定の値が別の態様を形成すると理解される。すべての範囲は包括的であり、そして組み合わせ可能である。

【0058】

[0067]以下の例は、例示であり、そして限定ではないと意図される。

20

[0068]必須ではないが、好ましい態様は、ターゲット化合物に関してより選択的である構造、例えば非多孔性または多孔性いずれかである、抗体またはリガンドでコーティングされたビーズまたは粉末であろう。抗体と組み合わせられた多孔性ビーズの場合、抗体は、多孔性ポリマーの広い除去特性を増大させるであろう。

【実施例】

【0059】

実施例1：吸着剤合成

[0069]合成プロセスは、(1)水性相を調製する工程、(2)有機相を調製する工程、(3)懸濁重合を実行する工程、および(4)生じた多孔性ポリマー性吸着剤産物を精製する工程からなる。水性相組成物は、すべての重合に関して同一である。表1Aは、水性相の組成物パーセントを列挙し、そして表1Bは、5リットル反応装置重合実施に関して典型的な材料装填を示す。

30

【0060】

表1A

【0061】

【表1】

水性相組成

	重量%
超純水	97.787
分散剤：ポリビニルアルコール	0.290
リン酸一ナトリウム	0.300
リン酸二ナトリウム	1.000
リン酸三ナトリウム	0.620
硝酸ナトリウム	0.003

40

【0062】

表1B

50

【 0 0 6 3 】

【 表 2 】

 典型的な5リットル反応装置重合実施に関する材料装填

水性相の体積	1750.00 ml	
水性相の密度	1.035 g/ml	
水性相の重量	1811.25 g	
体積比、水性相／有機相	1.05	
有機相の体積	1665.0 ml	10
有機相の密度	0.84093 g/ml	
イニシエーター装填を除く、有機相の重量	1400.15 g	
	<hr/>	
総反応体積	3415.0 ml	
総反応重量	3211.40 g	

【 0 0 6 4 】

[0070]水性相および有機相の調製に際して、水性相を5リットル反応装置内に注ぎ、そして攪拌しながら65 に加熱する。適切な小滴サイズの形成のためのrpmに設定した攪拌速度で、イニシエーターを含む、あらかじめ混合した有機相を、反応装置内の水性相上に注ぐ。有機小滴の分散物を、重合のために選択した温度に加熱して、そしてモノマーの架橋ポリマーへの変換を完了し、そしてそれによって孔構造を設定するのに望ましい時間、この温度で保持する。イニシエーター半減期が1時間またはそれ未満である温度で2時間、ビーズスラリーを加熱することによって、未反応イニシエーターを破壊する。イニシエーター、過酸化ベンゾイルに関しては、スラリーを95 で2時間加熱することによって、未反応イニシエーターを破壊する。

【 0 0 6 5 】

[0071]スラリーを冷却し、母液をビーズから吸い出し、そしてビーズを超純水で5回洗浄する。熱クリーニング技術によって、ビーズからポロゲン (porogen) および他の有機化合物を除く。このプロセスは、球形、多孔性ポリマービーズの形の、清浄で乾燥した多孔性吸着剤を生じる。

【 0 0 6 6 】

表 1 C

【 0 0 6 7 】

【表 3】

吸着剤合成の構成要素					
多孔性ポリマー同一性	吸着剤 1 重量% ^a	吸着剤 2	吸着剤 3 重量% ^a	吸着剤 4 重量% ^a	吸着剤 5 重量% ^a
ジビニルベンゼン (DVB), 純粋	35.859	吸着剤 2 は、Rohm and Haas Company によって作製される 商業的樹脂、 Amberlite XAD-16 (登録商標) である。	26.163	22.4127	22.4127
エチルビニルベンゼン (EVB), 純粋	20.141		14.695	12.5883	12.5883
不活性物質	0.766		0.559	0.4790	0.4790
トルエン	19.234		27.363	64.521	54.841
イソオクタン	24.00		31.319	0.00	9.680
重合可能 モノマー	56.00		40.8584	35.00	35.00
ポロゲン	44.00		59.1416	65.00	65.00
過酸化ベンゾイル (BPO), 純粋 ; 重合可能な モノマー含量に 基づく重量%	3.03		0.7447	2.00	4.00
重合、 ℃/時間	75°/10 時間		80°/16 時間	70°/24 時間 95°/2 時間	65°/24 時間 95°/2 時間

^a重量%値は、イニシエーターを除いた有機相の総重量に基づく

【 0 0 6 8 】

実施例 2 : 孔構造型質決定

[0072]表 1 C に同定される吸着剤ポリマーベッドの孔構造を Micromeritics ASAP 2010 装置で分析した。5つの吸着剤ポリマー各々に関して、孔体積を孔サイズ範囲内のカテゴリーに分け、そしてこれらの値を表 2 に提供する。容量孔体積 (capacity Pore Volume) は、タンパク質吸着にアクセス可能な孔体積であり、そして 100 直径より大きい孔の孔体積からなる。有効孔体積 (Effective Pore Volume) は、35,000 ダルトンより小さいタンパク質に選択的にアクセス可能な孔体積であり、そして直径 100 ~ 250 の範囲内の孔直径からなる。超過サイズ孔体積は、35,000 ダルトンより大きいタンパク質にアクセス可能な孔体積であり、そして直径 250 より大きい孔の孔体積からなる。過少サイズ孔体積は、直径 100 より小さい孔の孔体積であり、そして約 10,000 ダルトンより大きいタンパク質にアクセス不能である。

【 0 0 6 9 】

表 2

【 0 0 7 0 】

10

20

30

【表 4】

多孔性ポリマー同一性	吸着剤 1	吸着剤 2	吸着剤 3	吸着剤 4	吸着剤 5
50Å~3,000Å の範囲の孔直径の孔体積 (cc/g)	0.5512	1.509	1.711	0.67	0.89
500Å~3,000Å の範囲の孔直径の孔体積 (cc/g)	0.007	0.016	0.668	0.004	0.005
直径 50Å~3,000Å の間の孔体積対直径 500Å~3,000Å の間の孔体積の比	84:1	95:1	3:1	183:1	170:1
1,000Å~3,000Å の範囲の孔直径の孔体積 (cc/g)	0.002	0.006	0.010	0.001	0.002
直径 50Å~3,000Å の間の孔体積対直径 1,000Å~3,000Å の間の孔体積の比	264:1	241:1	165:1	900:1	497:1
吸収されたチトクロム C %	89%	97%	95%	57%	90%
吸収されたアルブミン%	4%	8%	13%	1.0%	1.8%
選択性	24.05	11.94	7.27	57.1	50.06
100~3,000Å の範囲の孔直径の孔体積 (cc/g)	0.573	1.214	1.555	0.264	0.67
200~3,000Å の範囲の孔直径の孔体積 (cc/g)	0.211	0.711	1.345	0.012	0.02
300~3,000Å の範囲の孔直径の孔体積 (cc/g)	0.013	0.031	1.169	0.007	0.01

【 0 0 7 1 】

実施例 3：未知の病原体に曝露された患者への吸着剤の投与

[0073]ヒトは、流行病またはバイオテロリズム攻撃中、未知の病原体または毒素に曝露される。曝露様式は、食品または水摂取、エアロゾル吸入または皮膚接触などの多くの異なる手段の 1 つを通じる。病原体は、炭疽細菌（炭疽）、インフルエンザウイルス、天然痘ウイルス、エルシニア・ペスティス（ペスト）、エボラまたはマールブルグウイルス、野兎病菌（野兎病）、ハンタウイルス、コレラ毒素、ボツリヌス毒素、リシン毒素、サルモネラ属（*Salmonella*）、大腸菌（*Escherichia coli*）、例えば大腸菌 O157:H7、赤痢菌属（*Shigella*）、リステリア属（*Listeria*）、またはその他などの多くの 1 つである。生物はまだ同定されていないが、他の人々が、高熱、硬直、咳、激しい疲れ、および下痢を含む、類似の症状を伴い、迅速に深刻な不健康状態になりつつある。患者は、抗ウイルス剤、抗生物質、抗毒素、免疫グロブリンなどの標準的なケア療法を受けてもよい。次いで、予防手段として、または感染の症状および炎症の徴候（発熱、悪寒等）を進展させつつある患者を治療するため、患者に、吸着剤ポリマー粒子状物質のスラリーまたは懸濁物あるいは吸着剤ポリマーを含有する錠剤またはカプセルのミリグラムからグラム量を経口投与する。吸収剤が消化管、特に腸にひとたび供給されると、外因性に導入されるか、局所的に産生されるか、または胆汁などの生理学的液体を通じて消化管に導入されている炎症性仲介因子が、炎症または毒性をさ

10

20

30

40

50

らに誘導するか、あるいは炎症、感染、内毒血症および敗血症悪化を導きうる腸裏打ちの分解を引き起こしうるより前に、吸着剤は、これらの炎症性仲介因子を捕捉し、これらに結合し、そしてこれらを隔離する。これらの炎症性仲介因子を除去することによって、吸着剤ポリマーは、患者においてさらなる全身性炎症に対する誘引物質を減少させ、サイトカインなどの全身性炎症性仲介因子産生を減少させ、それによって、サイトカインまたは他の炎症性仲介因子の発展が誘導する細胞死、臓器損傷、多臓器不全および潜在的な死を防止するかまたは限定する。吸着剤を1回、あるいは耐久性があるかまたは持続する効果を有するために、数時間から1日の経過の間に反復して投与する。患者は、抗微生物療法を受け続ける。次いで、体内で代謝されるかまたは分解されるかまたは別の方式で保持されることなく、吸着剤を排出させ、そして患者の系から排除する。吸着剤は、患者が重度の敗血症、敗血症ショック、または深刻な臓器機能不全を発生させるのを防止する。

10

【0072】

実施例4：炎症性腸疾患患者に対する吸着剤の投与

[0074]炎症性腸疾患患者は、持続する重度下痢を伴う悪化を発生させる。患者に、全身性ステロイドおよび非経口抗TNF療法を含みうるケア療法標準を投与する。患者経口および直腸局所抗炎症措置の一部として、患者に吸着剤ポリマーの経口懸濁物ならびに吸着剤ポリマーを含有する浣腸を投与する。吸着剤は、腸内で産生される、サイトカインを含む、局所で産生された炎症性仲介因子に結合し、これを隔離し、そして除去し、そして吸着剤の排出を通じて、これらの仲介因子の排除を促進する。これによって、腸の治癒および炎症の寛解を促進する。

20

【0073】

実施例5：火傷患者への吸着剤の投与

[0075]火傷患者は、総体表面積の30%を越える重度の全層火傷、ならびに長期の煙および化学薬品吸入による肺傷害に罹っている。火傷の創傷清拭にもかかわらず、患者は、人工呼吸器を必要とする急性呼吸促進症候群の開始を伴う、重度の全身性炎症反応症候群を発生させる。患者に、主に対症療法手段を伴うケア標準を投与する。迅速に多臓器不全を導く全身性炎症に反撃するため、患者に吸着剤ポリマーを投与する。患者は意識不明であるため、栄養管を用いて、吸着剤ポリマーのスラリーを消化管に送達して、腸裏打ちを炎症性仲介因子から保護し、そして全身性炎症を限定する。次いで、標準的な血液透析装置を用いて、血液を非常に血液適合型である吸着剤にポンプで通すことによって、患者の血液を体外で処理してもよく、これはより多くの炎症性仲介因子の産生を導きうる全身性炎症性仲介因子を除去可能である。吸着剤での治療は、全身性炎症が治まり、そして肺を含む損傷臓器が治癒し始め、そして回復し始めるまで、何日にもわたって行う。

30

【0074】

実施例6：in vitroボツリヌス神経毒素A1結合研究 - プロトコル概要

[0076]この研究は、Cytosorbents多孔性ポリマービーズが、ボツリヌス神経毒素A1型(BONT/A1)に結合し、そしてリン酸緩衝生理食塩水(PBS)からこれを一掃する能力を評価する。この研究で用いるビーズは、本特許出願に記載するポリマーの代表である。ジビニルベンゼンポリマー多孔性試験ビーズおよび非多孔性試験ビーズを無菌PBS(pH7.4)中に懸濁した。PBS中のBONT/A1のストック溶液を100µg/mL(Tufts)で調製した。100µg/mLのBONT/A1(Tufts、マサチューセッツ州ボストン)を含有する2mLのPBS溶液を、ビーズを含まないか、100µL脱湿(dewetted)非多孔性ビーズまたは100µL脱湿多孔性ビーズ(TDG-057-118-SS)のいずれかを含有する、無菌広口5mLコニカル試験管(Stockwell #3206; 5試験管/ビーズ型)中でインキュベーションした。余分なビーズ体積は、各場合で、わずかであった。0.5µLのストック溶液を除去し、そして後に分析するために、氷上(4°C)で保存した(T=0)。試験管を密封し、そして室温で穏やかに60分間攪拌した。ビーズを落ち着かせ、そして上清の0.5mL試料もまた、氷上に置いた。標準的BCA(ピシニコニン酸)タンパク質アッセイを通じて、BONT/A1濃度に関して、試料を評価した。結果は、BONT/A

40

50

1 除去における、ビーズなし、非多孔性ビーズおよび多孔性ビーズの相対的影響を示す。このアッセイにおいて、非多孔性ビーズによる 8.6% の除去およびビーズ不含対照における 3.9% 増加に比較して、多孔性ビーズは、B o N T / A 1 を 38.8% 減少させた。結果を図 1 に示す。

【0075】

表 2 : ビーズタイプによる B o N T / A 1 除去

【0076】

【表 5】

【表 5】

時間 (時間)	ビーズ なし	非多孔性	多孔性
0	105.8	105.8	105.8
1	109.94	96.69	64.78

10

【0077】

実施例 7 : 盲腸結紮穿孔敗血症ラットモデルにおける多孔性ポリマービーズの経口投与に関するプロトコル概要

[0077]本実施例は、多菌性敗血症を引き起こす盲腸結紮穿孔 (CLP) を経た、19 週齢のスプレグ・ドリーラットに対する、多孔性ポリマービーズの体積 25% 経口用量の療法効果を調べる。この研究で用いるビーズは、本特許出願で記載するポリマーの代表である。

【0078】

[0078] 8 匹の動物 (4 匹の対照および 4 匹の治療) の 4 つのコホートにグループ分けした 32 匹のラットを、研究開始前に最低 3 日間順化させた; 明らかに健康状態が劣っているように見えるラットは、この研究には用いなかった。外科処置を行う前に 16 時間、動物を絶食させた。動物に、手術前、そして次いで、手術後、6 ~ 12 時間間隔で、ブプレノルフィン 0.1 mg / kg の皮下注射を投与した。心臓血管機能に対する麻酔の有害な影響を最低限にするため、短期作用イソフルランを用いて、すべての手術を行った。外科処置は、胸骨の 2 cm 下から始まる 5 cm の正中線開腹術を伴った。血管損傷を回避するため、腹腔の外の無菌ガーゼ上で盲腸を単離した。次いで、回盲弁のすぐ下で、2 - 0 Vicryl を用いて盲腸を結紮し、腸継続性を維持した。次いで、盲腸内容物を盲腸の一端に絞り出した。20 ゲージ針で盲腸を 3 回穿孔し、そして次いで、各穿孔部位から糞便物質の単一の小滴を突出させるように操作した。次いで、腹腔を 2 層で閉鎖し、その後、補液蘇生し、そして動物を適切なケージに戻した。

30

【0079】

[0079] 手術 2 時間後、1 日が終わる前、そして翌朝真っ先に、動物をチェックした。ラットに自由に食物および水を採らせた。手術のおよそ 20 時間後、生存動物に無菌使い捨て強制経口投与 (gavage) 栄養管を用いて、蒸留水 (N = 8、対照群) または蒸留水中の 25% のポリマースラリー (N = 14) いずれかの 4 mL を経口投与した。12 時間後、動物にさらに 4 mL の 25% ポリマースラリーを経口投与した。CLP 後 20 時間より前、および最初の治療用量前に死亡した動物は、研究から排除した。

40

【0080】

[0080] 手術日および投薬日に、詳細な臨床観察を行いそして記録した。投薬後、臨床徴候に関して毎日 1 回、動物を観察した。評価には、限定されるわけではないが、活動、姿勢、呼吸、水分補給状況、および全身の体の状態が含まれた。

50

【 0 0 8 1 】

[0081]イソフルランまたは二酸化炭素ガスの吸入、その後、頸椎脱臼によって、安楽死を行った。安楽死させた動物は、肉眼的剖検を経て、そして廃棄された。認可された米国獣医協会指針にしたがって、安楽死を行った。

【 0 0 8 2 】

[0082]最初の投薬前に、すべての動物は、全身性炎症反応の徴候を示し、冷たい足、毛皮のけば立ち、猫背の姿勢、活動量低下、および敗血症の他の臨床徴候を示した。死後全身病変は、死亡した動物に、腹腔中の紅斑、浮腫および多くの術後癒着を示したが、生存動物は顕著により少ない病変を有した。

【 0 0 8 3 】

C R P 濃度 - 対照対治療 (2 5 % スラリー)

[0083]長期に渡る、C 反応性タンパク質 (C R P) 濃度に対する多孔性ポリマーの経口用量の影響。16匹のスプレグ・ドーリーラットを各群 (対照および治療) に最初にランダム化し、そして4匹の対照動物および4匹の治療動物の4つの別個のコホートにおいて、盲腸結紮穿孔 (C L P) 手術を行った。投薬前期間 (< 手術後 2 0 時間) に死亡した動物は、これらのデータから排除した。C L P の 2 0 時間後および 3 2 時間後、動物に 4 m L の水 (対照) または 4 m L の水中の多孔性ビーズ 2 5 % スラリーのいずれかを強制経口投与した。グラフ上の「 0 時間」の時点は、術後 2 0 時間と同等である。生存動物において、「 0 時間」の時点を超えて 0、4、8、12、16、および 2 8 時間の時点で採取した血漿試料から、C R P 濃度 (n g / m L) を決定した。結果を図 2 に示す。対照群結果を実線で示し (n = 8)、そして治療群結果を点線で示す (n = 1 4)。C R P は、全身性炎症の一般的なマーカーである。

【 0 0 8 4 】

生存動物パーセント対時間

[0084]生存に対する多孔性ポリマー経口用量の影響。16匹のスプレグ・ドーリーラットを、まず、各群 (対照および治療) にランダム化し、そして4匹の対照動物および4匹の治療動物の4つの別個のコホートにおいて、盲腸結紮穿孔 (C L P) 手術を行った。投薬前期間 (< 手術後 2 0 時間) に死亡した動物は、これらのデータから排除した。C L P の 2 0 時間後および 3 2 時間後、動物に 4 m L の水 (対照) または 4 m L の水中の多孔性ビーズ 2 5 % スラリーのいずれかを強制経口投与した。図 3 上の「 0 時間」の時点は、術後 2 0 時間と同等である。「 0 時間」の時点から最長 2 7 時間まで、生存時間を観察した。2 8 時間ですべての動物を屠殺した。対照群結果を実線で示し (n = 7)、そして治療群結果を点線で示す (n = 1 4)。

【 0 0 8 5 】

実施例 8 : マウスにおける T N B S 大腸炎モデルにおける経口投与された多孔性ポリマービーズスラリーの療法活性の評価 - プロトコル概要

[0085]本実施例は、マウスにおける T N B S (2 , 4 , 6 - トリニトロベンゼンスルホン酸) 大腸炎モデルにおいて、1日 2 回投与した 2 つの異なる用量の経口投与多孔性ポリマービーズスラリーの療法活性を評価する。この研究で用いたビーズは、本特許出願に記載するポリマーの代表である。

【 0 0 8 6 】

[0086]この研究で用いた動物の健康状態を到着時に調べた。健康状態が優れている動物のみを実験室条件に順化させ、そして研究に用いた。動物に、自由に、商業的無菌げっ歯類食餌を採らせ、そしてステンレススチール飲み口管 (s i p p e r t u b e s) が備わったポリエチレン瓶を通じて、各ケージに供給される無菌飲料水に自由にアクセスさせた。表 3 は、研究を構成する実験群を列挙する。

【 0 0 8 7 】

表 3

【 0 0 8 8 】

10

20

30

40

【表 6】

群	群サイズ	試験物品	用量	体積	経路	投薬措置	TNBS誘導
1	N=16	ビヒクル (DW)	0.150 ml DW*	5 ml/kg	PO	研究第0日から開始して1日2回、TNBS誘導10時間後、および研究終了まで*	研究第0日に40%エタノール中のTNBS
2	N=16	TDG-057-145, 修飾、パッチ1-106/45 50%	0.150 ml* (50% 化合物、水に懸濁)	5 ml/kg	PO		
3	N=4	偽	0.150 ml DW*	5 ml/kg	PO	研究第0日に開始して1日2回	研究第0日に40%エタノール

*注：第2群にTIの0.150mlを投薬した直後、さらに150mlの水を、動物に強制経口投与するのに用いたものと同じシリンジ内に抜き取り、そして投与した。この第二の工程は、シリンジ中に残っていたいかなる化合物も洗い流し、最大用量送達を確実にする。第1群および第3群に150mlのDWを投与し、そしてその後、さらに0.150mlのDWを、動物に強制経口投与するのに用いたものと同じシリンジ内に抜き取り、そして投与した。

【0089】

[0087] 80%エタノール中に1:1の比で溶解した、80μL(0.8mL)のTNBS(最終エタノール濃度=40%)を、直腸を通じ、肛門に対して4cm近位で結腸内に入れて、第1~3群の動物を誘導した。動物を垂直位に60秒間維持した後、ケージに戻した。第3群由来の動物には、誘導群の陰性対照として、40%エタノールのみを投与した。

【0090】

[0088] すべてのTI投薬溶液を、研究第0日から開始する反復投薬セッション各々で、1日2回、TNBS誘導10時間後、および研究最後まで(第7日)適用した。第1群および第3群の対照動物に関しては、TI投薬の代わりに水のみを強制経口投与した。

【0091】

[0089] 強制経口投与供給前に、以下の処置を行った：

1) 試料を振動させ/回旋し、空気を取り込むことを回避しつつ、均一にポリマーを懸濁した。

【0092】

2) シリンジに水を一度入れて、シリンジ針およびバレル中のいかなる空隙も満たし、そして水を追い出して、気泡を除いた。マウスに直ちに強制経口投与して、試験物品の沈降を防止した。

【0093】

3) 動物間で、試料を穏やかに混合して、均質な懸濁物であることを確実にした。ポリマースラリーを抜き取った後、動物に強制経口投与する際に遅延があった場合、均一性を確実にするため、シリンジを数回反転させることによって、シリンジ内容物を混合した。

【0094】

4) 動物に0.150mLのTIを投与した後、さらに0.150mLの水を、動物に強制経口投与したのと同じシリンジ内に抜き取った。この工程は、最大用量送達を確実にした。

【0095】

5) 使用しない際には、ポリマースラリーを冷蔵庫に保存した。

[0090] 研究全体の8日間の期間に渡って、毎日1回、動物を注意深く盲検方式で臨床検査し、そして記録した。観察には、皮膚、毛皮、目、粘膜、分泌および排出の発生(例えば下痢)、ならびに自律神経活動(例えば涙流、唾液分泌、立毛、瞳孔サイズ、異常な呼吸パターン)の変化が含まれた。歩き方、姿勢および取り扱いに対する反応の変化、ならびに異常な行動、振戦、痙攣、睡眠および昏睡の存在にもまた、注目した。

【0096】

10

20

30

40

50

[0091]各動物の個々の体重を研究第0日（研究開始）および研究終了（研究第7日）まで、その後、毎日測定した。

注：動物が研究中に死亡するかまたは安楽死させられた場合、残りの日に関しては最後の体重を一定に維持した。この方法は、研究を通じたこの動物の何らかの提示を可能にした。

【0097】

[0092]体重、便の硬さおよび直腸を通じた出血、ならびに毛皮外皮および腹部で観察される何らかの異常を毎日記録した。表4に列挙するすべてのパラメータの合計として、総臨床スコアを提示した。

【0098】

表4：総臨床スコア

【0099】

【表7】

体重減少%	スコア	便の硬さ	スコア	毛皮外皮*	スコア	腹部*	スコア
なし	0	正常	0	なし	0	なし	0
1-5	1	発赤、 肛門の腫れ	1	毛皮	1	腹部	1
5-10	2	緩い便	2	毛皮	1	腹部	1
10-15	3	下痢	3	毛皮	1	腹部	1
>15	4	下痢 + 血便	4	毛皮	1	腹部	1
死亡	11	---	---	---	---	---	---

【0100】

*注：毛皮外皮および腹部における異常には、限定されるわけではないが：けばだった毛皮および膨らんだ腹部が含まれる。

[0093]研究終了時、すべての生存動物を安楽死させた。

【0101】

[0094]瀕死状態で見つかった動物および/または重度の疼痛を示し、そして重度の窮迫の徴候に耐えている動物を人道的に安楽死させた。さらに、そして研究の経過において別に決定しない限り、最初の体重から20%より多く体重の減少を示した動物を、動物規制にしたがって人道的に安楽死させた。すべてのこうした事象を最終報告に記録した。

【0102】

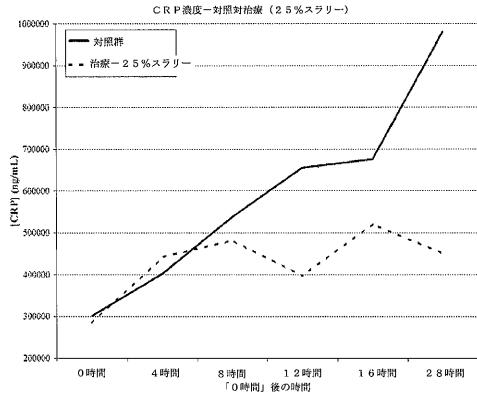
[0095]盲検評価からの結果を図4に示す。

10

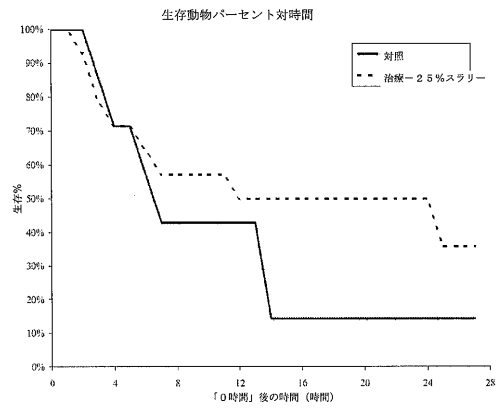
20

30

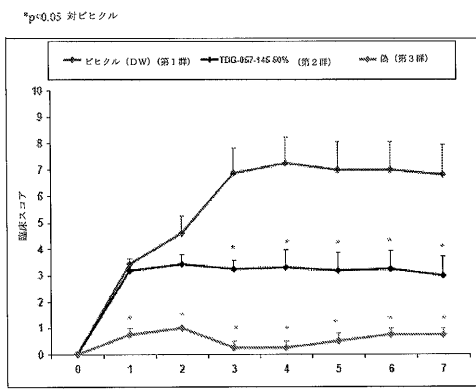
【 図 2 】



【 図 3 】

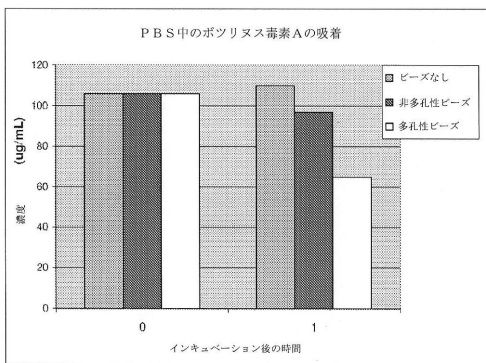


【 図 4 】



第1群=上部の線、第2群=中央の線、第3群=下部の線

【 図 1 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/50 (2017.01)	A 6 1 K 47/48
A 6 1 K	47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K	47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K	31/745 (2006.01)	A 6 1 K 31/745
A 6 1 K	31/785 (2006.01)	A 6 1 K 31/785
A 6 1 K	31/78 (2006.01)	A 6 1 K 31/78
A 6 1 K	31/795 (2006.01)	A 6 1 K 31/795
A 6 1 P	39/02 (2006.01)	A 6 1 P 39/02
A 6 1 P	33/06 (2006.01)	A 6 1 P 33/06
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02

(74)代理人 100098590

弁理士 中田 隆

(72)発明者 チャン, フィリップ・ピー

アメリカ合衆国ニュージャージー州08003, チェリー・ヒル, オウル・レイン 1004

(72)発明者 ヤング, ウェイ・タイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08844, ヒルズバラ, ディーア・ヘヴン・ドライブ 5

(72)発明者 カポニ, ヴィンセント・ジェイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08852, モンマス・ジャンクション, ヘスカーズ・コート
204

(72)発明者 ゴロビシュ, トーマス・ディー

アメリカ合衆国ニュージャージー州08540, プリンストン, エバーグリーン・サークル 16

(72)発明者 パートレット, ロバート・エイチ

アメリカ合衆国ミシガン州48105, アナーバー, フォレスト・ロード 1025

(72)発明者 ハマリヤ, ベーガム・アリ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08550, プリンストン・ジャンクション, ワインウッド・
ドライブ 14

審査官 上條 肇

(56)参考文献 特表2009-537490(JP, A)

特表2008-515996(JP, A)

特表平09-500262(JP, A)

米国特許出願公開第2006/0228416(US, A1)

特開2005-314415(JP, A)

国際公開第2004/039380(WO, A1)

米国特許出願公開第2008/0119576(US, A1)

特表2012-504655(JP, A)

GARDINER, K.R. et al , Adsorbents as antiendotoxin agents in experimental colitis , Gut
 , 1993年 , Vol.34, No.1 , p.51-55

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K 9/00 - 9/72

A61K 47/00 - 47/48

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)