

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-523113

(P2006-523113A)

(43) 公表日 平成18年10月12日(2006. 10. 12)

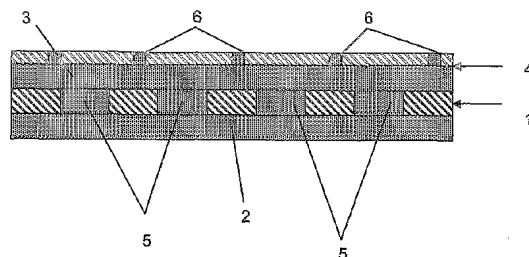
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 15/16 (2006.01)	A 6 1 L 15/01	4 C 0 8 1
C 0 9 J 201/02 (2006.01)	C 0 9 J 201/02	4 D 0 7 5
C 0 9 J 11/06 (2006.01)	C 0 9 J 11/06	4 J 0 0 4
C 0 9 J 11/08 (2006.01)	C 0 9 J 11/08	4 J 0 4 0
C 0 9 J 7/02 (2006.01)	C 0 9 J 7/02 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-506086 (P2006-506086)	(71) 出願人	505371287
(86) (22) 出願日	平成16年4月2日 (2004. 4. 2)		ティシュームド リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年12月5日 (2005. 12. 5)		イギリス国 エルエス14 6ユーエフ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/001464		リーズ キリングベック ドライヴ 5
(87) 国際公開番号	W02004/087227	(74) 代理人	100079049
(87) 国際公開日	平成16年10月14日 (2004. 10. 14)		弁理士 中島 淳
(31) 優先権主張番号	0307765.8	(74) 代理人	100084995
(32) 優先日	平成15年4月4日 (2003. 4. 4)		弁理士 加藤 和詳
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100085279
(31) 優先権主張番号	0317447.1		弁理士 西元 勝一
(32) 優先日	平成15年7月25日 (2003. 7. 25)	(72) 発明者	フォーチュン、デイヴィット、ハリー
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		イギリス国 エルエス14 6ユーエフ
(31) 優先権主張番号	0318871.1		リーズ キリングベック ドライヴ 5
(32) 優先日	平成15年8月12日 (2003. 8. 12)		ティシュームド リミテッド
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織接着構成物

## (57) 【要約】

組織接着構成物は、粒子形態であり、天然型または合成型である、重合性および/または架橋性の材料より成り、該重合性および/または架橋性の材料は、組織反応性官能基を含む粒子状材料と混合されている。天然型または合成型のポリマー材料からなるコアの少なくとも1つの側面に該構成物を塗布することによって、該構成物を組織接着シートの作成に使用できる。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

粒子形態であり、天然または合成の、重合性および／または架橋性の材料より成る組織接着構成物であって、該重合性および／または架橋性の材料が、組織反応性官能基を含む粒子状材料と混合されていることを特徴とする、該組織接着構成物。

## 【請求項 2】

重合性および／または架橋性の材料の、組織反応性官能基を含む材料に対する比が、0.1 : 1 ~ 10 : 1 である、請求項 1 に記載の構成物。

## 【請求項 3】

重合性および／または架橋性の材料の、組織反応性官能基を含む材料に対する比が、0.2 : 1 ~ 1 : 1 である、請求項 2 に記載の構成物。 10

## 【請求項 4】

組織反応性官能基がイミドエステル、p - ニトロフェニルカーボネート、N - ヒドロキシスクシンイミドエステル、エポキシド、イソシアネート、アクリレート、ビニルスルホン、オルトピリジルジスルフィド、マレイミド、アルデヒドおよびヨードアセトアミドから成る群より選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の構成物。

## 【請求項 5】

組織反応性官能基が N - ヒドロキシスクシンイミドエステルである、請求項 4 に記載の構成物。

## 【請求項 6】

構成物が組織反応性官能基を含む材料の 1 種類を含有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の構成物。 20

## 【請求項 7】

構成物が組織反応性官能基を含む材料の 2 種類を含有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の構成物。

## 【請求項 8】

組織反応性官能基を含む材料がポリマー前駆物質の誘導体化によって作成される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の構成物。

## 【請求項 9】

ポリマー前駆物質における誘導体化可能な部位のすべてまたは実質的にすべてが誘導体化されている、請求項 8 に記載の構成物。 30

## 【請求項 10】

ポリマー前駆物質がカルボン酸またはアルコール官能基を含む、請求項 8 または請求項 9 に記載の構成物。

## 【請求項 11】

ポリマー前駆物質がスクロース、セルロースおよびポリビニルアルコールから成る群より選択される、請求項 10 に記載の構成物。

## 【請求項 12】

ポリマー前駆物質が 2 つ以上のモノマーの重合によって作成されること、及び、モノマーの少なくとも 1 つが、カルボン酸基または官能基を形成するために他の材料と反応することが可能な基を含有することを特徴とする、請求項 10 に記載の構成物。 40

## 【請求項 13】

モノマーが N - ビニル - 2 - ピロリドン、アクリル酸、ビニルアセテート、ビニル酢酸、モノ - 2 - (メタクリロイルオキシ)エチルスクシネート、メタクリル酸、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、2 - ヒドロキシプロピルメタクリレートおよび(ポリエチレングリコール)メタクリレートから成る群より選択される、請求項 12 に記載の構成物。

## 【請求項 14】

重合がフリーラジカル開始剤によって開始される、請求項 12 または請求項 13 に記載の構成物。

## 【請求項 15】

開始剤が過酸化ベンゾイル、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル、過酸化ラウロイルおよび過酢酸から成る群より選択される、請求項14に記載の構成物。

【請求項16】

ポリマー前駆物質がポリ(N-ビニル-2-ピロリドン-co-アクリル酸)コポリマーである、請求項12~15のいずれか一項に記載の構成物。

【請求項17】

ポリ(N-ビニル-2-ピロリドン-co-アクリル酸)コポリマーにおけるアクリル酸誘導体単位のモル比が0.60未満、さらに好ましくは0.40未満である、請求項16に記載の構成物。

【請求項18】

ポリ(N-ビニル-2-ピロリドン-co-アクリル酸)コポリマーにおけるアクリル酸誘導体単位のモル比が0.025~0.25の範囲にある、請求項16に記載の構成物。

10

【請求項19】

組織反応性官能基を含む材料を作成するために、ポリマー前駆物質がN-ヒドロキシスクシンイミドを用いて誘導体化されていることを特徴とする、請求項7~18のいずれか一項に記載の構成物。

【請求項20】

組織反応性官能基を含む材料がポリ(N-ビニル-2-ピロリドン-co-アクリル酸)コポリマーのN-ヒドロキシスクシンイミドエステルである、請求項19に記載の構成物。

20

【請求項21】

組織反応性官能基を含む材料が、アクリル酸誘導単位をモル比0.05~0.50の範囲、およびビニルピロリドン誘導単位をモル比0.50~0.95の範囲で有することを特徴とする、請求項20に記載の構成物。

【請求項22】

構成物中における、組織反応性官能基を含む材料の濃度が、10~50%重量/重量の範囲であることを特徴とする、請求項1~21のいずれか一項に記載の構成物。

【請求項23】

重合性および/または架橋性の材料が多糖類、ポリアセテート、ポリオール、タンパク質、及びそれらの誘導体から成る群より選択されることを特徴とする、請求項1~22のいずれか一項に記載の構成物。

30

【請求項24】

重合性および/または架橋性の材料が、複数の第1級アミノ基またはチオール基を含む化学修飾ポリアルキレングリコールであるか又は複数の第1級アミノ基またはチオール基を含む化学修飾ポリアルキレングリコールさらに含むことを特徴とする、請求項1~22のいずれか一項に記載の構成物。

【請求項25】

重合性および/または架橋性の材料が架橋性の材料である、請求項23に記載の構成物。

40

【請求項26】

重合性および/または架橋性の材料がアルブミンである、請求項23または請求項25に記載の構成物。

【請求項27】

重合性および/または架橋性の材料がブタアルブミン、ウシアルブミンまたはヒトアルブミンである、請求項26に記載の構成物。

【請求項28】

重合性および/または架橋性の材料が7より大きいpHに緩衝剤処理される、請求項1~27のいずれか一項に記載の構成物。

【請求項29】

50

構造ポリマー、界面活性剤、可塑剤および他の賦形剤から選択される１つ以上のさらなる成分をさらに含む、請求項１～２８のいずれか一項に記載の構成物。

【請求項３０】

構成物を構成する粒子の粒径サイズ中央値が $5\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $5\mu\text{m} \sim 100\mu\text{m}$ の範囲にある、請求項１～２９のいずれか一項に記載の構成物。

【請求項３１】

多層構造を有するシートであって、該構造が天然型または合成型のポリマー材料のコアより成ること、及び、該コアの少なくとも１つの側面が請求項１～３０のいずれか一項に記載の組織接着構成物によってコーティングされていることを特徴とする、該シート。

【請求項３２】

前記コアが、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸をベースとしたポリマーまたはコポリマー、たとえばポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、およびブチロラクトン、バレロラクトン等の他のポリラクトンから成る群より選択されるポリマー材料を含むことを特徴とする、請求項３１に記載のシート。

【請求項３３】

前記コアが、アルギネート、ポリヒドロキシアлкаノエート、ポリアミド、ポリエチレン、プロピレングリコール、水溶性ガラス繊維、デンプン、セルロース、コラーゲン、心膜、アルブミン、ポリエステル、ポリウレタン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリプロピレンおよびポリテトラフルオロエチレンから成る群より選択されるポリマー材料を含有することを特徴とする、請求項３１に記載のシート。

【請求項３４】

前記コアが開口部を有する、請求項３０～３３のいずれか一項に記載のシート。

【請求項３５】

開口部の規則的な配列を有すること、該開口部の直径が $50\mu\text{m} \sim 2\text{mm}$ であること、及び、隣接する開口部が $100\mu\text{m} \sim 5\text{mm}$ の中心間隔で形成されていることを特徴とする、請求項３４に記載のシート。

【請求項３６】

前記開口部が前記コアの表面積全体の $5\% \sim 80\%$ を占める、請求項３５に記載のシート。

【請求項３７】

前記コアが $0.005 \sim 5\text{mm}$ の厚さを有する、請求項３０～３６のいずれか一項に記載のシート。

【請求項３８】

前記組織接着性構成物が、いずれも粒子形態を有する、組織反応性官能基を含有する材料と、重合性および／または架橋性の材料との混合物を、前記コアの片面または両面に機械的に圧縮することにより前記コアに塗設されていることを特徴とする、請求項３０～３７のいずれか一項に記載のシート。

【請求項３９】

前記コアの両面が前記材料の混合物によってコーティングされていることを特徴とする、請求項３８に記載のシート。

【請求項４０】

１つの表面が非接着性材料によってコーティングされていることを特徴とする、請求項３９に記載のシート。

【請求項４１】

前記非接着性材料がポリエチレングリコール、ポリラクチドおよびポリ(ラクチド-グリコリド)から成る群より選択される、請求項４０に記載のシート。

【請求項４２】

前記非接着性コーティングが可視吸収発色団を含む、請求項４１に記載のシート。

【請求項４３】

前記可視吸収発色団がメチルチオニウムクロライドである、請求項４２に記載のシート

10

20

30

40

50

。

【請求項 4 4】

前記非接着性材料のコーティングに開口部が付けられている、請求項 4 0 ~ 4 3 のいずれか一項に記載のシート。

【請求項 4 5】

体の内部および外部表面への局所利用に適した、生体適合性および水和性の組成物であって、組織反応性官能基を含有するポリマーと、組織反応性官能基ではないが、マトリクスが貼り付けられる組織の表面に存在する基と水素結合を形成可能な基を含むポリマーとを含むことを特徴とする、該組成物。

【請求項 4 6】

前記組織反応性官能基が、イミドエステル、p - ニトロフェニルカーボネート、N - ヒドロキシスクシンイミドエステル、エポキシド、イソシアネート、アクリレート、ビニルスルホン、オルトピリジルジスルフィド、マレイミド、アルデヒド、及びヨードアセトアミドから成る群より選択されること、及び、前記水素結合を形成可能な基が、アミド基、ラクタム基、カルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシル基およびエーテル基から成る群より選択されることを特徴とする、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記組織反応性基と前記水素結合を形成可能な基とが同一のポリマー内に存在する、請求項 4 5 または請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記組織反応性基が組織反応性エステル基であり、前記水素結合を結合可能な基がアミド基またはラクタム基である、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記ポリマーが活性化 P V P - c o - P A A である、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記ポリマーが N H S 活性化 P V P - c o - P A A である、請求項 4 9 に記載の組成物

。

【請求項 5 1】

シート、パッチ、フィルムなどの形態を有する、請求項 4 5 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 2】

請求項 3 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載のシートを製造する方法であって、天然型または合成型ポリマー材料を含有するコアを形成する工程、及び、該コアの少なくとも 1 つの側面を、粒子形態であり、天然型または合成型である、重合性および / または架橋性の材料と、組織反応性官能基を含む粒子状材料との混合物を含有する組織接着構成物でコーティングする工程を含むことを特徴とする、該方法。

【請求項 5 3】

組織表面を他の組織に接合する、または組織表面を密封する方法であって、該組織表面に、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の構成物、請求項 3 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載のシート、または請求項 4 5 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の組成物を施す工程を含むことを特徴とする、該方法。

【請求項 5 4】

創傷治癒を増進させることを目的とする、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の構成物、請求項 3 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載のシート、または請求項 4 5 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 5 5】

創傷閉鎖を促進することを目的とする、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の構成物、請求項 3 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載のシート、または請求項 4 5 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 5 6】

10

20

30

40

50

ヘルニア修復処置の補強を提供することを目的とする、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の構成物、請求項 31 ~ 44 のいずれか一項に記載のシート、または請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 57】

血管等の、接合した管状構造を密封することを目的とする、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の構成物、請求項 31 ~ 44 のいずれか一項に記載のシート、または請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 58】

切開した組織表面の密封における、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の構成物、請求項 31 ~ 44 のいずれか一項に記載のシート、または請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の組成物の使用。 10

【請求項 59】

肺における空気漏出を封止することを目的とする、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の構成物、請求項 31 ~ 44 のいずれか一項に記載のシート、または請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 60】

止血を促進することを目的とする、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の構成物、請求項 31 ~ 44 のいずれか一項に記載のシート、または請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 61】

薬物または他の治療剤を送達することを目的とする、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の構成物、請求項 31 ~ 44 のいずれか一項に記載のシート、または請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の組成物の使用。 20

【請求項 62】

術後接着を防止することを目的とする、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の構成物、請求項 31 ~ 44 のいずれか一項に記載のシート、または請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、組織接着剤および封止剤 ( s e a l a n t ) としての使用に適した材料、ならびにそのような材料を含む、治療目的で体の内部および外部表面へ局所利用するための柔軟性多層シート、パッチまたはフィルムに関する。本発明はまた、そのような製品の作成工程、およびそのような製品の使用にも関する。本発明は特に、ルースパウダーまたは圧縮パウダーとして調合される材料と、創傷治癒、衰弱組織の接合、密閉および強化などの治療を目的とする、薬剤送達に使用される適切な支持体に前記材料が塗布されてなる、自己接着型の、生体適合性および水和性を有するポリマーシートと、そのようなシートを作成する工程と、そのようなシートを使用する方法に関する。 30

【背景技術】

【0002】

縫合系、ステーブルなどの機械的留め具の使用の代用品として、生体組織に接着する材料を外科用または他の治療用途のために使用することに、かなりの関心が存在する。これまでに提案されたそのような材料の構成物には粘性溶液またはゲルが含まれ、これらは該粘性溶液またはゲル形態に製造されるか、あるいは使用直前に成分を混合することによって粘性溶液またはゲルへと調製される。そしてこのような構成物は次に、注射器のような適切なアプリケーション器具を使用して組織表面に塗布される。 40

【0003】

上述の類の構成物は、多数の欠点を有する。構成物が低い粘性である場合、塗布範囲から広がり、それゆえ所望の組織範囲に正確に塗布することが困難である。一方、構成物がより粘性を有する場合、分注することが困難である。どちらの場合においても、構成物が 50

水和形で調製されると、寿命が限定され、早期硬化を受けることがある。したがって構成物全体を一度に使用するか、廃棄する必要がある。また、成分を混合することによる使用直前の構成物の調製には明らかに手間がかかり、時間が消費される。これらの欠点に加えて、そのような構成物によって提供される組織表面間の接着の程度は、所望する程度よりも低いことがある。

#### 【0004】

組織接着性材料の構成物を、組織表面に利用するために適切な支持体へ塗布することも行われてきた。体の内部または外部器官のどちらかへの局所投与のためのシート、パッチまたはフィルム形態の治療用材料の使用については、広範囲に渡る医療用途に関して十分に記録されている。しかしながらこれまで提案された製品の欠点は、下にある組織への接着の程度が、特に長期においては、不十分なことである。初期接着が満足いくものであっても、シートはその後、わずか数秒または数分後に、たとえばシート塗布後の水和の結果として組織から脱離することが多い。加えて該製品の柔軟性は、製品が使用される表面によく沿うには不十分であり、このことは該製品の接着に悪影響を及ぼす。

10

#### 【0005】

これら製品の接着が不十分であるため、縫合糸、ステープルなどを使用した機械的付着による、さらなる補強を供給することが必要である。あるいは接着性構成物の下にある組織への化学結合、そしてそれによる組織表面との相互の結合を開始させるために、エネルギー（たとえば光または熱エネルギー）を印加する。明らかに、これらの手法はさらなる欠点を持ち込む。縫合糸またはステープルなどの機械式留め具の使用こそは、多くの場合、これら製品の使用により代替または回避することを目的としていたものそれ自体である。多くの例において、そのような留め具を使用することは、それらの導入がさらなる組織衰弱範囲を生じさせるために、完全には有効でないか（たとえば肺）、あるいは望ましくないかのどちらかである。外部エネルギーを使用するには、エネルギー源の設備および操作を必要とする。そのようなエネルギー源は、高価であり、特に手術室の範囲または同様の環境では、操作が困難である。また、付着のための外部エネルギーの使用は、時間を消費し、（場合によっては）下にある組織を破損することなく付着を行うために十分なエネルギーが送達された時点の評価するために、外科医側の極めて注意深い判断を必要とする。

20

#### 【0006】

従来技術の上述および/または他の欠点を克服する、または実質的に軽減する、上述した一般的な種類の組織接着材料およびシートなどの改良構成物が、ここで提供される。

30

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

本発明の第一の態様により、粒子形態であり、天然型または合成型である、重合性および/または架橋性の材料を含む組織接着構成物が提供され、該重合性および/または架橋性の材料は、組織反応性官能基を含む粒子状材料と混合されていることを特徴とする。

#### 【0008】

本発明の第二の態様により、多層構造を有するシートが提供され、該構造は天然型または合成型のポリマー材料のコアより成ること、及び、該コアの少なくとも1つの側面が、粒子形態の天然型または合成型の、重合性および/または架橋性の材料を含む組織接着構成物によってコーティングされていること、ここで該重合性および/または架橋性の材料は、組織反応性官能基を含む粒子状材料と混合されていることを特徴とする。

40

#### 【0009】

「シート」という用語は、その他の面よりもかなり厚みの小さい面を備えた三次元製品を意味する。そのような製品は、パッチまたはフィルムとして説明されることもある。

#### 【0010】

本発明の別の態様により、本発明の第二の態様によるシートの製造方法が提供され、該方法は、天然型または合成型のポリマー材料を含むコアを形成する工程と、該コアの少な

50

くとも１つの側面を、粒子形態であり、天然型または合成型である、重合性および／または架橋性の材料と、組織反応性官能基を含む粒子状材料との混合物を含有する組織接着構成物でコーティングする工程とを含むことを特徴とする。

【００１１】

第三の態様において、本発明は、組織表面を他の組織に接合する、または組織表面を密封する方法をさらに提供し、該方法は、組織表面に本発明の第一の態様による構成物または本発明の第二の態様によるシートを適用することを含む。

【発明の効果】

【００１２】

本発明の好ましい実施形態において、前記組織接着構成物は、粒子形態であり組織反応性官能基（以下「組織反応性材料」と呼ぶ）を含有する材料と、粒子形態を有する重合性および／または架橋性の成分との混合物を、前記コアの１つまたは両方の側面に機械的に圧縮することによって、コアに塗設される。

【００１３】

本発明による構成物は、主に、簡単なアプリケーションまたは送達器具を使用して組織表面に容易に塗布できるという点で、有利である。粒子状構成物は固体形態で利用されるため、組織表面に接着し、過度に広がらない。構成物は組織表面への良好な初期接着を示し、これは構成物と組織表面との間のファンデルワールス力および／または水素結合によると考えられる。構成物は組織表面と接触すると水和されて、それにより組織反応性官能基と下にある組織表面との間に反応を引き起こす。組織反応性官能基と下にある組織との間のそのような反応は、構成物と組織表面との間に高度な接着を生じ、それにより接着構成物を使用して接合させた組織間に高度な接着を生じる。反応は組織反応性官能基と構成物の他の成分との間でも起こり、強力な柔軟性かつ組織接着性のゲルを形成する。それゆえこの構成物は、生理液（浸出組織表面への利用の結果として）、および利用後に構成物を水和させるために使用した追加の溶液（そのような流体は、外科灌注に使用される、一般的に使用される溶液でありうる）を吸収して、ゲル状となり、組織表面に接着し、それによって接着封止剤、止血および通気防止機能を提供する。

【００１４】

さらに該構成物は、組織表面との接触（およびその後の水和）によって水和されるまでは本質的に不活性な固体形態で構成されている。そのため、該構成物は早期反応し難く、結果として該構成物の貯蔵寿命はかなり長く、たとえば室温で適切に保管した場合には６ヶ月以上になる。そのため該構成物はさらに、実質的な損耗のリスクなしに分注され、かなり長い期間に渡って使用可能な比較的大容量での包装が可能となる。

【００１５】

本発明のシートは主に、組織に効果的に結合するため、各種の医療用途で使用可能であるという点で有利である。本発明は、支持体の柔軟性および物理特性を維持しながら、組織反応性材料を三次元構造支持体の表面（および内部）へのコーティングを可能にする。また該組織反応性材料の接着性能は、この形態で標的組織に送達されても損なわれない。好ましい実施形態においては、支持体に穿孔がなされ、該穿孔が組織反応性材料を支持体に固定する手段を提供する。支持体（コア）に塗布されたときに標的組織の被覆度を最適条件に及ばせず、それによりシートの接着／封止剤効果を損なう、組織反応性材料のひび割れおよび崩壊は、これにより低減または消滅される。

【００１６】

シートは、それが貼り付けられた（それゆえ「自己接着性」と説明される）組織に対して良好な初期接着を示し、さらにより長いタイムスケールに渡って該組織に良好に接着された状態を保つ。何らかの理論に拘束されることを期することなく述べるならば、シートの組織への初期接着は、シートの組織への電子結合に起因し、これは構成物の組織反応性官能基と組織との間の、特に組織表面上のアミンおよび／またはチオール基とシートの組織反応性基との間の化学結合によって、補完または置換されるものと考えられる。デバイスの構造内部コアが穿孔され、組織接着構成物によって両方の側面がコーティングされる

10

20

30

40

50

場合、該穿孔は、該コアが架橋材料の三次元マトリクス内に包囲されるように、構成物の水和および架橋反応を該コアの両方の側面で促進する。

【0017】

前記シートの使用により、組織への機械的付着のための補助的な手段（たとえば縫合糸またはステーブル）の必要性、またはシートの下にある組織への接着を生ずるための熱または光の形態での外部エネルギーの提供の必要性が、低減または消滅される。本発明によるシートの別の利点は、使用直前に材料を混合することによって調製するのではなく、予備成形品として組織に適用可能であることである。

【課題を解決するための手段】

【0018】

構成物の組成

本発明の第一の態様による構成物は、粒子形態であり、天然型または合成型である、重合性および/または架橋性の材料と、組織反応性官能基を含む粒子状材料とを含む。

【0019】

これらの2つの成分は、適切な割合で混合され、該割合は、使用された特定の材料および得られる混合物に所望される特性によって変わる。通例、重合性および/または架橋性の材料の、組織反応性材料に対する重量比は、0.1:1~10:1、さらに好ましくは0.2:1~1:1の範囲にある。

【0020】

前記構成物を構成する粒子の粒径は、広範囲にわたる。

粒径サイズの中央値はたとえば、5  $\mu\text{m}$  ~ 500  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは5  $\mu\text{m}$  ~ 100  $\mu\text{m}$ の範囲にある。

【0021】

重合性および/または架橋性の成分の性質

構成物の成分の一つは、重合性および/または架橋性の材料である。

「重合性の」とは、該材料が、構成物の水和時に（さらに）重合するように、構成物中にモノマーの形または部分的にのみ重合した形で、プレポリマーまたはマクロマーとして存在することを意味する。

【0022】

ただし、該材料は「重合性」というよりも「架橋性」であることがさらに一般である。架橋性であるということは、該材料が分子間に共有結合を形成し得るであろうことを意味する。そのような分子間架橋は、分子内架橋、すなわち同一分子中の官能基間での共有結合の形成も伴い得る。

【0023】

架橋性材料は一般に、ポリマーまたはマクロマーの形態であり、架橋の効果は、そのような分子間に共有結合を形成して、三次元網目またはマトリクスを作り上げることにある。

【0024】

架橋性材料は、多糖類、ポリ乳酸塩、ポリオールおよびタンパク質、ならびにその誘導体より選択されることが好ましい。

【0025】

架橋性材料は、個々の分子が分子間共有結合を通じて共に結合された部分架橋形を有してもよい。そのような架橋は、本発明分野で公知の標準的技法、たとえば熱処理および/または架橋剤によって実施可能である。架橋性材料の性質および/または架橋を行うために利用される条件によって、個々の分子間の架橋度はかなり変化し得る。

【0026】

ただし、架橋性材料の予備架橋度は、後続する組織反応性官能基と架橋性材料との反応を実質的に阻害するほどでないことが望ましい。

【0027】

タンパク質は、組織反応性官能基に対して反応性である官能基が豊富であるため、架橋

10

20

30

40

50

性材料として好ましい。こうして組織反応性官能基は、構成物が塗布される組織表面だけでなく、架橋性材料とも反応する。

【0028】

本発明で使用するための特に好ましいタンパク質はアルブミンであり、特に哺乳類アルブミン、たとえばブタ、ウシまたはヒトアルブミンが好ましい。

【0029】

重合性および/または架橋性の材料として、または重合性および/または架橋性の材料中に存在する成分として好ましい合成ポリマーとしては、多官能性活性化合成ポリマー、すなわち、相互に、または構成物中に存在する他の官能基と反応して共有結合を形成できる複数の官能基を有するか、あるいは該複数の官能基を有するように化学的に修飾された合成ポリマーが挙げられる。好ましい多官能性活性化合成ポリマーとしては、化学修飾ポリアルキレングリコール、特に複数の第1級アミノまたはチオール基を含有するよう修飾されたポリアルキレングリコールが挙げられる。

10

【0030】

本発明に適した、修飾されたポリアルキレングリコールとしては、直鎖および分岐（たとえばいわゆる「3本腕」および「4本腕」）化合物の両方が挙げられる。本発明に適した、多アミノポリマーとしては、JEFFAMINEという商品名で販売されているものが挙げられる。これらは末端アミン基を有するポリエチレングリコールおよび/またはポリプロピレングリコール単位の主鎖をベースとしている。

【0031】

20

本発明に適した他の合成材料としては、ポリ（ビニルアミン）、ポリ（エチレンイミン）、ポリ（アリルアミン）、ポリ（エチレングリコール-co-アスパラギン酸、ポリ（リジン-co-ラクチド、ポリ（システイン-co-ラクチド）またはポリ（2-アミノエチルメタクリレート）を含むか、またはそれらをベースとしているものが挙げられる。

【0032】

一般に本発明に適した架橋性材料は、周囲温度にて固体である材料であり、この条件によって、非常に低い分子量の材料の使用は除外される。

【0033】

同様または類似の化学修飾ポリマーを調製可能な方法は、当業者には自明のところであるものと解される。

30

【0034】

組織反応性材料の性質

前記組織反応性材料はことが好ましい、本質的にポリマー性である。該ポリマーは、合成ポリマーであることが最も好ましい。

【0035】

「組織反応性官能基」とは、組織表面に存在する他の官能基と反応して、構成物と該組織との間に共有結合を形成することが可能な官能基を意味する。組織は一般に、チオールおよび第1級アミン部分を含有するタンパク質を部分的に有して成る。多くの官能基、たとえばイミドエステル、p-ニトロフェニルカーボネート、N-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）エステル、エポキシド、イソシアネート、アクリレート、ビニルスルホン、オルトピリジル-ジスルフィド、マレイミド、アルデヒド、ヨードアセトアミド、およびその他は、チオールまたは第1級アミンと反応するので、「組織反応性官能基」を構成するものといえる。本明細書において、NHSまたはNHSエステルという用語は、N-ヒドロキシスクシンイミド自体だけでなく、スクシンイミジル環が置換されたその誘導体も含むものとして用いられる。そのような誘導体の例は、N-ヒドロキシスルホスクシンイミジルおよびその塩、特にナトリウム塩であり、これは組織反応性材料の溶解度を向上させる。

40

【0036】

図1は、NHS官能基化ポリマーがアミン含有材料、たとえばR-NH<sub>2</sub>によって表される組織タンパク質と反応する機構を示す。該反応は、ポリマーと組織タンパク質との間

50

にアミド結合の形成を引き起こす求核置換である。

【0037】

本発明で有用な組織反応性官能基は、(構成物が組織に塗設されたときに一般的な条件下、すなわち水性環境で、かつ熱または他の外部エネルギーの著しい量の印加のない条件下で)組織の表面に存在する官能基との反応が可能である官能基である。官能基の後者の例としては、チオール基およびアミン基が挙げられ、したがって組織反応性官能基としては、チオールおよび/またはアミン基に反応性の基が挙げられる。例えば：

イミドエステル；

p - ニトロフェニルカーボネート；

N - ヒドロキシスクシンイミド (NH S) エステル；

エポキシド；

イソシアネート；

アクリレート；

ビニルスルホン；

オルトピリジル - ジスルフィド；

マレイミド；

アルデヒド；および

ヨードアセトアミドが挙げられる。

【0038】

N - ヒドロキシスクシンイミド (NH S) エステルは、組織反応性官能基として特に好ましい。

【0039】

一般に、組織反応性材料は、適切なポリマー前駆物質の誘導体化によって形成される。そのような誘導体化に順応するポリマーの例には、カルボン酸またはアルコール官能基、あるいは関連構造を含有するポリマーが含まれる。使用されるポリマーとしては、市販されているポリマーや、この目的のために特別に調製されるポリマーが挙げられる。天然型材料、たとえばスクロースまたは誘導体化セルロースも使用できる。

【0040】

使用される市販ポリマーの例には、ポリビニルアルコール (PVA) が含まれる。PVA の場合、官能基は、鎖伸長または連結基、たとえば N - ヒドロキシスクシンイミドとさらに反応できる酸官能基を最初に添加することにより導入される。図 2 は、ビニルアセテートとビニルアルコールとのコポリマーへの鎖伸長基の添加を示し、該鎖伸長基は、対応する NH S エステルに変換され得るカルボン酸基にて終端する。コポリマー開始材料 (その中のビニルアルコール基のモル分率は 0.85 ~ 0.995) を、ピリジンなどの塩基の存在下で環状無水物 (例示中では、無水コハク酸) と反応させる。アルコール基の 5% ~ 40% が誘導体化されて、カルボン酸保持側鎖を形成し (すなわち  $a + b =$  、ここで  $a$  は 0.05 ~ 0.40) 、次にそれ自体既知である従来方法によって NH S エステルに変換される。

【0041】

続く誘導体化のためにポリマー支持体が合成される場合、広範囲のモノマーが使用される。例として N - ビニル - 2 - ピロリドン、アクリル酸、ビニルアセテート、ビニル酢酸、モノ - 2 - (メタクリロイルオキシ) エチルスクシネート、メタクリル酸、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、2 - ヒドロキシプロピルメタクリレート、(ポリエチレングリコール) メタクリレート、または酸またはアルコール官能基を含有する他のモノマーが挙げられる。これらのモノマーは、開始剤、たとえば過酸化ベンゾイル、2, 2' - アゾビスイソブチロニトリル (AIBN)、過酸化ラウロイル、過酢酸などを使用するフリーラジカル技法などの、各種の標準重合技法により重合される。そのようなポリマーの 1 つの好ましい例は、AIBN を開始剤として使用して重合されたポリ (N - ビニル - 2 - ピロリドン - co - アクリル酸) である。アクリル酸誘導単位のモル比が 0 ~ 1.0、好ましくは 0.60 以下、さらに好ましくは 0.40 以下、たとえば 0.025 ~ 0.25 で

10

20

30

40

50

ある、この材料の重合を図 3 に示す。該コポリマーをさらに N - ヒドロキシスクシンイミドと反応させて、組織反応性材料を形成する。

【 0 0 4 2 】

組織反応性材料の前駆物質における利用可能な部位のすべてまたは実質的にすべてが誘導体化される（すなわち組織反応性官能基は、組織反応性材料の前駆物質における利用可能な部位のすべてまたは実質的にすべてに導入される）ことが好ましい。そして組織反応性官能基と構成物が塗設される組織との間の結合度は、構成物における組織反応性材料の量の関数となる。

【 0 0 4 3 】

好適な例で述べたように組織反応性官能基が N H S エステルである場合、組織反応性材料の調製で使用されるモノマーのうち少なくとも 1 つは、カルボン酸基、または別の材料と反応して酸官能基を形成可能な基を含有する必要がある。

【 0 0 4 4 】

組織反応性材料がポリ（N - ビニル - 2 - ピロリドン - c o - アクリル酸）コポリマー（P V P - c o - P A A）の誘導体である好適な場合において、アクリル酸誘導体単位の実モル比は好ましくは 0 . 0 5 ~ 0 . 5 0 であり、ビニルピロリドン誘導体単位の実モル比は 0 . 5 0 ~ 0 . 9 5 である。この誘導体は、活性化 P V P - c o - P A A と呼ばれる。

【 0 0 4 5 】

アクリル酸基は好ましくは誘導体化されて（最も好ましくは、N H S 基によって誘導体化されて）、組織反応性（活性化）基を形成する。アクリル酸誘導体単位のカルボキシル基が N H S 基を有する、ビニルピロリドンとアクリル酸とのコポリマーは、本明細書では N H S 活性化 P V P - c o - P A A と呼ばれる。

【 0 0 4 6 】

上記のように、組織反応性材料の活性（すなわち該材料の組織反応性官能基が組織に結合する程度）は、構成物中の該材料の割合を変更することによって制御できる。

構成物中の組織反応性材料の濃度は、かなり幅広く変更可能であり、たとえば 1 0 % 重量 / 重量以下 ~ 5 0 % 重量 / 重量以上まで変更できる。

【 0 0 4 7 】

構成物は、1 種類の組織反応性材料、または 1 種類を超える種類数の組織反応性材料を含有し得る。

【 0 0 4 8 】

組織反応性材料は、塗設される表面と共有結合を形成することに加えて、生体接着特性も有する。これは、該材料が塗設される生体組織へ良好な初期接着を示すであろうことを意味する。そのような特性を備えたポリマーは通例、高いイオン密度を有する化学基、たとえばカルボキシル、アミド、ラクタム、ヒドロキシル、エーテルおよびエステル基、およびその塩を含有し、イオン結合および水素結合の形成、双極子間相互作用およびファンデルワールス力を通じて組織と協調的に相互作用する。生体接着の程度は利用可能なこれらの基の数に比例するため、本発明で有用なポリマーは一般に高分子量のポリマーである。通例、生体接着ポリマーの分子量は、およそ 5 0 , 0 0 0 を超える。ポリマーはまた、一般に線形であり、物理的に絡む（e n t a n g l e d）ようになり、溶液中ではアモルフラス分布を有する。

【 0 0 4 9 】

たとえば組織反応性ポリマーは、誘導体化 P V P、または、別のモノマー（たとえばアクリル酸）でビニルピロリドンを誘導体化した誘導体化コポリマーである。そのような場合、側鎖ピロリドン基がまず接触接着（上述のような水素および / またはファンデルワールス結合によると考えられる）を与え、次に組織反応性基が組織内またはマトリクス内の官能基との共有結合（架橋）を形成する。

【 0 0 5 0 】

本発明の別の態様により、体の内部および外部表面への局所利用に適した、生体適合性および水和性組成物が提供される。該組成物のマトリクスは、組織反応性官能基を含有す

10

20

30

40

50

るポリマーと、組織反応性官能基ではないが、該マトリクスが適用される組織表面にある基と水素結合を形成可能な基を含有するポリマーとを含有する。

【0051】

組織反応性官能基は上述の通りである。水素結合（「水素結合基」）を形成可能な基は、電子が豊富な基、たとえばアミド、ラクタム、カルボニル、カルボキシル、ヒドロキシルおよびエーテル基から選択されることが好ましい

【0052】

。特定の実施形態において、組織反応性基および水素結合基は同一のポリマー内に存在する。そうして本発明は、体の内部および外部表面への局所利用に適切な生体適合性および水和性組成物を提供する。該組成物は、組織反応性官能基と、組織反応性官能基ではないが、該マトリクスが適用される組織表面にある基と水素結合を形成可能な基とを含有するポリマーを含む。

【0053】

組織反応性基は組織反応性エステル基、特にNHSEステル基であることが好ましく、水素結合基はアミドまたはラクタム基であることが好ましい。従ってポリマーは活性化PVPCoPAA、特にNHSE活性化PVPCoPAAであることが好ましい。

【0054】

または、組織反応性基および水素結合基が、異なるポリマーに存在することも可能である。したがって、本発明による構成物は、組織反応性材料に加えて、水素結合基を含有するポリマーをさらに含んでもよい。該ポリマーの好適例は、ポリ（ビニル酸）およびそのコポリマーである。しかしながら生体接着ポリマーとしては、側鎖アミドまたはラクタム基を備えた炭化水素主鎖から成るポリマー、またはそのような基を含有する反復構造単位から成るポリマーが好ましい。該反復単位は、1-エチレンピロリジン-2-オン（ビニルピロリドン）基であるか、それを含有することが好ましい。反復N-ビニル-2-ピロリドン基を含有するホモポリマー、すなわちポリ（ビニルピロリドン）（PVP）基が特に好ましい。

【0055】

PVPは、多くの理由で本発明での使用に適切であることが見出されている。第一に、多種多様のグレードおよび分子量でただちに入手可能であり、医療用途での使用に長い歴史を有している。PVPは線形構造を有し、広範囲のpHおよび温度に渡って安定であり、水および他の溶媒に直におよび迅速に溶解可能である。

【0056】

特定の理論に拘束されることを意図せず述べるならば、PVPの良好な生体接着特性は、側鎖ピロリドン部分のカルボニル基および窒素原子に電子が豊富であるという事実起因すると考えられる。したがって材料は、組織表面における官能基との水素結合および/またはファンデルワールス力によって、該材料が塗設される組織へ効率的に直接接着することが可能である。

【0057】

あるいは生体接着ポリマーは、コポリマー、たとえば上述のようなアミド含有単位またはラクタム含有単位とビニル酸とのコポリマーでもよい。従って、好適なコポリマーのある特定の形態としては、ポリ（ビニルピロリドン-co-アクリル酸）が挙げられる（本明細書ではPVP-co-PAAと呼ばれる）。

【0058】

好適な生体接着特性を示すポリマーの他の例としては、セルロース誘導体、特にセルロースエーテルならびにその誘導体および塩が挙げられる。その例には、カルボキシメチルセルロース（CMC）およびその塩、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルメチルセルロースが含まれる。カルボキシメチルセルロースナトリウムは、そのようなポリマーの一例である。

【0059】

10

20

30

40

50

上述の種類のポリマーの組み合わせも利用できる。好ましい例の1つとして、上述のアミド含有単位またはラクタム含有単位からなるポリマーと上述のセルロース誘導体との組み合わせが挙げられる。ある特定の組み合わせとしては、PVPと、たとえばCMCの塩、例えばCMCのナトリウム塩との組み合わせが挙げられる。

#### 【0060】

前記生体接着ポリマーによる、シートの組織への初期接着の程度の充分性は、たとえば接着強度試験を実施することによって、インビトロで定量的に判定できる。この試験は、シート自体を引張試験装置の荷重とは別の箇所に物理的に付着させ、試験前に、シートが荷重を受けないように配置して、適切な基材（定位置に固定された）へシートを接着させることによって実施される。荷重計は、基材が配置されている軸に沿って実質的に垂直な軸に沿って移動可能である。試験は、基材から離れるまで一定の規定速度での、基材からの荷重計の移動を含む。該試験により、そのシートの接着エネルギーの定量的尺度、すなわちシートとそれが接着した基材との間の相互作用を破壊するのに必要な累積エネルギー量が求められる。本発明によるシートへの接着の適切な累積エネルギーは、少なくとも0.1mJ、さらに好ましくは少なくとも0.25mJ、および最も好ましくは少なくとも0.5mJである。

10

#### 【0061】

##### 構成物の成分の製造

粒子状組織反応性材料と、粒子状である重合性および/または架橋性の成分は、何らかの適切な手段によって調製される。特に後者の成分がタンパク性である場合、粒子は好ましくは、水溶液または懸濁物のフリーズドライまたは加熱乾燥によって作成される。

20

#### 【0062】

組織反応性材料（通例は、求電子物質が豊富な材料）と重合性および/または架橋性の材料（通例は、求核性）との間の反応を向上させるために、後者の成分をアルカリ性の域まで緩衝液処理して、プロトン抽出を引き抜く必要があることもある。

#### 【0063】

反応物のpHを調整することによって求電子化合物と求核化合物との間の反応が制御されることは、当業者には明白であるものと解される。pHが7より高く調整されると、架橋反応はさらに好ましくなる。

#### 【0064】

本発明の好ましい実施形態において、重合性および/または架橋性であり求核性が豊富な材料は、アルカリ性緩衝剤処理と、それに続く凍結乾燥によって処理される。これらの物質は次に、脱水形態で組織反応性材料と混合される。水和時に（すなわち組織表面への利用中に）該構成物をアルカリ性緩衝剤処理することにより、架橋性材料と関連する組織反応性材料との効果的な反応が確実になる。

30

#### 【0065】

このような方法を使用することにより、使用直前に構成物の成分を個別に緩衝剤処理する必要がなくなる。本明細書に述べたこの新規な方法により、架橋反応を実施するために標的部位を「準備する」または一連の緩衝溶液を調製する必要はなくなる。

#### 【0066】

必要な緩衝剤処理の程度は、利用される架橋性材料およびそこからプロトンを引き抜くために要求される条件に依存する。たとえばヒトアルブミンでは、効果的な架橋を確保するために必要な最適pHがpH9~11の範囲にあることが見出されている。これに対して合成ポリマー化合物、たとえばポリビニルアミンでは、同様に効果的な反応性はpH7~8にて示される。

40

#### 【0067】

それゆえ本発明の好ましい実施形態において、重合性および/または架橋性の材料は7を超えるpHに至るまで緩衝剤処理される。

#### 【0068】

前記構成物は、粒子形態の成分を混合し、該構成物を圧縮して所望の錠剤、栓などを形

50

成することによって簡単に調製され得る。圧縮の程度は、該錠剤等が組織に利用されるときまでその完全性を維持する程度であるが、利用後の水和（およびそれゆえ接着）を抑制するほど大きくはないことが望ましい。

【0069】

構成物の物理的形態

本発明による構成物は、ルースパウダーの形態を有してもよく、そこで組織反応性材料の粒子は重合性および/または架橋性の成分の粒子と混合される。

【0070】

あるいは該構成物は、粒子の圧縮による圧縮体の形態を取ってもよい。ポリ(N-ビニル-2-ピロリドン)、またはN-ビニル-2-ピロリドンと他のモノマー（たとえばビニルモノマー）とのコポリマーをベースとする組織反応性材料は、ポリ(N-ビニルピロリドン)が構成物の他の成分とのブレンドに適した流動特性を有し、乾燥造粒打錠工程で圧縮時に塑性変形を受けるときに優れた性能を示し、低い吸湿性を有するため、特に好ましい。

10

【0071】

さらなる代案において、該構成物は、本発明の第二の態様によるシートを形成するためにコアに塗設されてもよい。

【0072】

本発明によるシートは、平面状であるか、または折畳み状、溝付き、コイル状であるか、またはさらに複雑な形状に形成されていてもよい。

20

【0073】

該構成物は、追加成分、たとえば構造ポリマー、界面活性剤、可塑剤および錠剤製造で一般に使用される賦形剤をさらに含んでもよい。そのようなさらなる成分は、別個の粒子として存在してもよく、または組織反応性材料および/または重合性および/または架橋性成分の粒子の成分であってもよい。

【0074】

コアの性質

コアの主要な機能は、シートに構造上の完全性(integrity)を与え、粉末形態の組織反応性構成物を塗設するための可撓性の基材を提供することである。

【0075】

コアは、適切なポリマー材料または材料の組み合わせを使用して調製できる。コアは生分解性でも非生分解性でもよく、生体適合性であること、すなわち体の内部または外部のいずれかにおいて免疫反応または他の有害な反応を引き起こすことなく組織への利用が可能であることが必要である。

30

【0076】

コアに使用したポリマー材料の例を挙げる。

- ヒドロキシ酸をベースとしたポリマーまたはコポリマー、たとえばポリラクチド、ポリグリコリド、およびポリカプロラクトンおよび他のポリラクトン、たとえばブチロ-およびバレロラクトン。

他の例としては下記が挙げられる。

40

アルギネート（すなわち海草から得られた多糖類であるアルギン酸をベースとするポリマー）；

ポリヒドロキシアлкаノエート；

ポリアミド；

ポリエチレン；

プロピレングリコール；

水溶性ガラス繊維；

デンプン；

セルロース；

コラーゲン；

50

心膜；  
 アルブミン；  
 ポリエステル；  
 ポリウレタン；  
 ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）；  
 ポリプロピレン；および  
 ポリテトラフルオロエチレン。

【0077】

コアは、ポリマー材料の溶液のキャスト、スピンまたは発泡によって、あるいは成形、繊維状材料の製織、あるいは材料のブロックからの切り出しによって作成され得る。そのような方法によるコア作成の適切な技法は、当業者に周知であろう。 10

【0078】

好ましい実施形態において、コアは規則的な、たとえば正方形または六角形の、開口部の配列を伴って形成される。該開口部は、コアの製造中に形成されるか、またはコアが形成された後に、たとえば穿孔によって導入され得る。

【0079】

開口部は、直径50  $\mu\text{m}$  ~ 2 mmであることが好ましく、隣接する開口部は、100  $\mu\text{m}$  ~ 5 mmの中心間隔で形成されることが好ましい。開口部は、コアの表面積全体の5% ~ 80%を占めることが好ましい。

【0080】

コアは0.005 ~ 5 mmの厚さを有し得る。 20

【0081】

構成物のコアへの塗設

前記構成物は、コアの片面のみに塗設されてもよいが、前記構成物がコアの両面に塗布されることがより好ましい。

【0082】

コアに開口部がある場合、コアの片面または両面への構成物の塗設によって開口部に構成物が充填される。構成物が開口部の付いたコアの両面に塗設されている場合、使用の際に、穿孔中に存在する構成物によって、コアの各面上の活性化コーティングが効果的に結合され、該コアが該活性化コーティングの2つの層の間に包含(encapsulating)される。 30

【0083】

構成物をコアに塗設する好ましい方法としては、粒子形態の組織反応性材料と、粒子形態であり重合性および/または架橋性である成分との混合物を、該コアの片面または両面に機械的に(たとえば油圧プレスを使用して)圧縮する方法が挙げられる。

【0084】

該混合物は、該組織反応性材料の粒子を該重合性および/または架橋性の成分の粒子と混合することによって調製され得る。

【0085】

該コーティング構成物は、通例、該コーティング構成物の最大50重量%を占める充填剤材料を含む。そのような材料の例としては、セルロース誘導体(たとえばカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど)、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドンおよび他の一般に使用される薬学的賦形剤が挙げられる。 40

【0086】

コアの片面または両面に塗布したコーティングの厚さは通例、50  $\mu\text{m}$  ~ 500  $\mu\text{m}$ であり、さらに一般的には約70  $\mu\text{m}$  ~ 約200  $\mu\text{m}$ である。

【0087】

場合により、使用中に組織に接着させないことが意図されるシートの表面は、非接着性材料によってコーティングされ得る。そのような材料は合成ポリマーであることが最も好ましい。適切なポリマーとしては、ポリエチレングリコール、ポリラクチドおよびポリ( 50

ラクチド - c o - グリコリド) が挙げられる。そのような非接着性コーティングを用いたシートは、(シートの下面が適用される) 標的組織のみに接着し、周囲組織(たとえば胸膜壁または腹膜壁)に接着しない。非接着性コーティングは、該シートの表面であって組織と接触していない部分の識別を可能にするために、可視吸収発色団を含み得る。適切な発色団の例としては、メチルチオニウムクロライドが挙げられる。

#### 【0088】

非接着性コーティングは、開口部を付けて形成されることも好ましい。そのような場合、開口部は、コア内の開口部と同様の配列で、コア内の開口部間の間隔と同様の間隔によって形成され得る。ただし非接着性コーティングの開口部は、コア内の開口部よりやや小さいことが好ましく、たとえば直径  $50\ \mu\text{m} \sim 1\text{mm}$  である。

10

#### 【0089】

シートの物理的形態

前記シートは通例、 $0.05 \sim 10\text{mm}$ 、通例  $0.05 \sim 2\text{mm}$ 、さらに一般的には  $0.05 \sim 0.5\text{mm}$ 、たとえば約  $200\ \mu\text{m}$  または  $300\ \mu\text{m}$  または  $400\ \mu\text{m}$  の全厚を有する。

#### 【0090】

シートは、数平方ミリメートルから数十平方センチメートルまでの寸法で作成されるか、製造後にその寸法に切断される。

#### 【0091】

構成物およびシートの治療用途

20

本発明による構成物およびシートは、体の内部表面および外部表面の両方への利用に適切である。つまり、それらは体の外部へ(たとえば皮膚へ)、または、従来の低観血的手術を含む外科処置の間に露出する内部器官の表面などの内部表面へ、局所利用できる。

#### 【0092】

本発明による構成物およびシートは、以下の分野の外科用途に特に適している。

胸部 / 心臓血管

一般外科

E N T

泌尿器科

経口 / 顎顔面

30

整形外科

神経科

胃腸病学

眼科

婦人科学 / 産科

#### 【0093】

想定される用途を以下にさらに詳細に述べる。

#### 【0094】

創傷治療

前記構成物およびシートは分解性の性質を有するので、内部および局所処置の両方の間には創傷治療を補助および促進すると共に、いったんその分解が開始されると、繊維芽細胞が移動してきて細胞外マトリクス成分の沈着を開始し、該構成物およびシートが内部または外部包帯材として使用され得る。加えて、治療過程を補助するために、皮膚細胞の増殖を促進することが既知である成長因子および c A M P などの因子を構成物に添加してもよい。シートは水分および感染物質の伝達を制御するように設計可能であり、それゆえ特に火傷の処置に有用である。

40

#### 【0095】

皮膚封止

前記構成物およびシートは、創傷の封止を促進するために(縫合系の代わりとして)局所的に利用できる。瘢痕化を減少させるという有益な効果を有し、それゆえ構成物および

50

シートは（たとえば事故緊急部隊での）小手術の間の整容的目的に有用である。シートの自己接着特性によって、迅速に貼り付けることが容易である。

#### 【0096】

##### ヘルニア修復

前記シートは、ヘルニア修復処置における補強手段の提供に使用できる。自己接着性付着は、すでに弱っている範囲における縫合またはステープル留めを必要とする従来の外科用補強メッシュ製品が直面している潜在的な課題を克服する。そのような処置のためのシートは、要求される組織修復の程度に応じて、短期または長期耐久性を有するように処理できる。シートは、ステープルの利用にも耐え得る。

#### 【0097】

##### 接合

前記構成物および自己接着シートは、接合された管状構造、たとえば血管、脈管および膀胱移植片、ならびにGI管の、迅速な封止および漏出の防止のための手段を提供する。該シートが組織修復を補助する能力は、神経修復に使用される場合に特に価値を有する。

#### 【0098】

##### 組織の広範囲の密封

前記構成物およびシートの良好な密封および取扱特性は、その自己接着特性および広い表面積を覆う能力と組み合わせられて、切開された組織表面 - 特に広範性出血が問題である組織表面（たとえば肝臓）で特に有用であることを意味する。シートは、そのような部位における組織修復に理想的な支持体マトリクスも提供する。これは、神経手術後の脳脊髄液の漏出を制限するためにも利用できる。

#### 【0099】

##### 空気漏出の封止

上述のパッチ特性に加えて、（組織反応性官能基の水和および反応後の）前記構成物およびシートの高い引張強度および良好な固有の弾性により、それらは特に肺切除後の肺における空気漏出を封止するために特に好適となっている。ここでも、封止を行った後に、該シートはそのような部位における組織修復に理想的な支持体マトリクスを提供する。

#### 【0100】

##### 止血

前記構成物およびシートは出血範囲に施されて、物理バリアとして作用する。構成物およびシートの組織反応性材料は、タンパク質を固定化し、それによって止血を促進する。

#### 【0101】

##### 治療剤の投与

薬物および他の治療剤（生物的活性を有する薬剤、たとえば成長因子、細胞および細胞成分まで含む）を、前記構成物およびシートの成分を形成するために使用される溶液に添加するか、前記構成物およびシートの製造に際して使用前の該構成物およびシートの成分に共有結合させてもよい。所望の部位への貼り付けの後に構成物またはシートが所定の位置に配置されると、拡散によって、あるいは薬物が放出される時間にかけて分解するように、前記構成物またはシートを処理することによって、薬剤が低速で放出される。該放出速度は、構成物およびシートの適切な設計によって制御できる。こうして構成物およびシートは、薬物の既知の量を全身的に、あるいは正確な部位に送達する手段を提供する。薬物は、構成物の成分に直接結合されても、構成物中に分散されていてもよい。

#### 【0102】

##### 術後接着の予防

術後接着、隣接組織間での望ましくない結合組織の形成は、重篤な術後合併症を引き起こす深刻な問題である。それはたとえば、次にさらなる外科的介入を必要とする腸捻転を引き起こしうる腸手術における特別な問題である。本発明による自己接着特性を有するシート材料の、外科処置で露出される組織への適用は、その組織と隣接する組織との間の術後接着の防止に有効である。

#### 【0103】

10

20

30

40

50

### 低観血的処置

生検による組織サンプルの採取、器具の挿入、治療剤の送達および外科処置の実施のための低観血的技法の使用は、伝統的な「開腹」手術に対する代替選択肢として急速に発展している。低観血的処置により通例、医療コストが削減されると同様に、患者には疼痛、瘢痕化、回復時間および術後合併症の減少効果がもたらされる。処置は、小さな鍵穴サイズの外科的切開を通じて挿入される、特別に設計された器具を使用して行う。前記構成物およびシートは、既存の、および特別に設計された低観血的外科器具およびトロカールシステムによって体内に挿入され、ここで該シートは適切なサイズおよび構造に成形または作成され得る。粉剤、錠剤、ペレット剤、テープ/ストリップ/綿球および他の3次元マトリクスを送達を可能にするために、該構成物の形式も変更され得る。自己接着性構成物の使用は、アクセスが制限されている組織の操作、封止および修復に関連する技術上の問題を著しく減少させるであろう。加えて、シート特性によりそれらは、空気、血液および体液の漏出の封止または治療剤の送達のために特に有用である。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0104】

ここで本発明を、実例としてのみ以下の実施例を参照して、さらに詳細に説明する。

【実施例1】

【0105】

NHS - 活性化PVP-co-PAAの合成

(a) アクリル酸とN-ビニル-2-ピロリドンの重合

20

前記ポリマーは、図3に示すようにモノマー、たとえばN-ビニル-2-ピロリドンおよびアクリル酸の重合によって形成される。

【0106】

前記重合の開始には、フリーラジカル、イオン（カチオンまたはアニオン）、熱、UV、酸化還元などの多くの方法が使用可能である。フリーラジカル重合は、好ましい重合方法であり、2-2'-アゾ-ビスイソブチロニトリル(AIBN)が好ましい開始剤である。AIBNは図4に示すように、2つのラジカルに分解して、ビニルモノマー（アクリル酸）の炭素間二重結合に作用することができる。

これは化合、不均化などによって、鎖伸長の終了まで継続する。

【0107】

30

反応溶媒としては、N,N'-ジメチルホルムアミド、トルエン、または100を超える沸点を有する他の適切な溶媒であり得る。トルエンは、現時点において好適な溶媒である。

【0108】

代表的な重合方法は以下の通りである。

溶媒を反応フラスコに注入する。通常、モノマー1グラム当たり溶媒約5~10mlで十分である。フラスコを油浴中で、選択された開始剤からのフリーラジカル発生に十分な温度まで加熱する。開始剤としてAIBNを使用した場合、80~85が最適温度である。酸素非含有窒素を溶媒に通気して、溶解酸素を除去する。同じ方法でモノマーからも酸素を除去する。開始剤を溶媒に添加して溶解させる。モノマーを添加して容器を閉じる。窒素入口およびエスケープニードル(escape needle)も使用できる。

40

【0109】

反応を約3~24時間放置する。反応混合物を冷却し、ポリマーをヘキサン/イソプロパノールの5:1混合液中での沈殿により溶媒/ポリマー溶液から分離して、続いて濾過する。ポリマーからすべての微量な重合溶媒を除去するためには、ジエチルエーテルによる連続洗浄が必要である。ジエチルエーテルでの連続洗浄の後、ポリマーを恒量まで減圧下で乾燥させる。

代表的な反応条件を表1に示す。

【0110】

50

【表 1】

溶媒 (Vol)	モノマー (g)		A I B N (g)	T (°C)	時間 (時)	収率	Mw	Mn	多分散性指数 (Mw/Mn)
	アクリル酸	N-ビニル -2-ピロ リドン							
トルエン (100ml)	1.5 (20mol%)	8.5 (80mol%)	0.02 (0.125%)	80	3	-	-	-	-
トルエン (100ml)	0.7 (10mol%)	9.3 (90mol%)	0.02 (0.125%)	80	3	54%	80040	38800	2.0
トルエン (100ml)	0.7 (10mol%)	9.3 (90mol%)	0.04 (0.25%)	80	3	58%	74240	38340	1.9
DMF (100ml)	0.7 (10mol%)	9.3 (90mol%)	0.02 (0.125%)	80	3	62%	54000	25150	2.1
トルエン (100ml)	0.5 (7.5mol%)	9.5 (92.5mol%)	0.02 (0.125%)	80	3	-	-	-	-
トルエン (100ml)	0.35 (5mol%)	9.65 (95mol%)	0.02 (0.125%)	80	3	-	-	-	-

10

20

30

40

【0111】

(b) ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) の存在下での PVP-co-PAA

50

とN - ヒドロキシスクシンイミドとの反応

NHS - 活性化PVP - co - PAAは、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)の存在下でのPVP - co - PAAとN - ヒドロキシスクシンイミドとの反応から形成される(図5)。

#### 【0112】

乾燥した100ml丸底フラスコ内で、アクリル酸反復単位0.094モルを含有するPVP - co - PAA 10gを攪拌することによって乾燥N, N' - ジメチルホルムアミド50mlに溶解させる。N - ヒドロキシスクシンイミド0.01モル(1.15g)をポリマー溶液に添加し、溶解させた。

#### 【0113】

DCC(2.06g)を60のオープン内で溶融させ、ポリマー溶液に添加した。これを室温にて少なくとも24時間攪拌させた。白色沈殿(ジシクロヘキシル尿素)の形成が観察された。24時間後、濾過により沈殿物を除去し、フラスコおよびフィルタを少量の無水DMFで洗浄する。ポリマーをヘキサン/イソプロパノールの5:1混合液中での沈殿および濾過によって分離する。ポリマーを無水ジエチルエーテルによる反復洗浄によりさらに精製する。

収率は50%~70%である。

#### 【実施例2】

#### 【0114】

NHS - 活性化PVP - co - PAAの別の合成

#### (a) 重合

丸底フラスコ内の無水トルエン400mlを油浴またはマントルヒーターを使用して80±2まで加熱する。酸素を含まない窒素をトルエンに少なくとも30分間通気して、溶媒から酸素を除去する。注射器を使用してトルエン2mlに溶解させたアゾイソブチロニトリル(AIBN)0.1g(0.006モル)を添加し、直後に1 - ビニル - 2 - ピロリドン45.02g(0.406モル)およびアクリル酸7.02g(0.092モル)を反応フラスコに添加する。反応を窒素雰囲気下、80±2で17時間放置する;ポリマーはトルエンに不溶性であり、反応が進むにつれて白色沈殿を生成する。17時間後、さらなるAIBN 0.1g(0.006モル)を添加して、反応を80±2でさらに1時間維持して残りのモノマーを重合させる。ポリマーは高速で攪拌されているヘキサン:ジエチルエーテルの1:1混合液2000ml中に注入し、10~16μmフィルタを使用して分離する。ポリマーをN, N - ジメチルホルムアミド(DMF)200mlに溶解させ、10~16μmフィルタによって濾過する前に、約60分間攪拌する。ポリマーを高速で攪拌されているヘキサン:イソプロパノールの5:1混合液約2000ml中で沈殿させ、10~16μmフィルタを使用して濾過する。微量のDMFおよびトルエンすべてを、ジエチルエーテル500mlを用いた3回の洗浄および濾過によって除去する。ポリマーを真空中で60にて少なくとも72時間に渡って乾燥させる。

#### (b) NHSエステル化

ポリマーの酸含有量を1.0M NaOHに対する滴定によって算出する。

ポリマー20gを250ml丸底フラスコ内の乾燥DMF160mlに磁気スターラーを使用して溶解させる。NHS 4.28g(0.037モル)を添加し、溶解させる。ジシクロヘキシルジカルボジイミド7.67g(0.037モル)を乾燥DMF10mlに溶解させ、ポリマー/NHS溶液に添加する。フラスコを密閉し、反応物を室温にて96時間攪拌する。DMF不溶性材料であるジシクロヘキシル尿素が反応副生成物として生成され、これは反応溶液中に存在する白色沈殿として明らかである。96時間後、ジシクロヘキシル尿素を10~16μmフィルタを使用して濾過除去し、ポリマーを5:1ヘキサン:イソプロパノール1275mlを使用して沈殿により分離する。これは10~16μmフィルタを使用して濾過により除去する。ポリマーをDMF170mlへの溶解と、ヘキサン:イソプロパノールの5:1混合液1275ml中での沈殿3回によってさらに精製する。最終沈殿の後、ジエチルエーテル170ml中で迅速に攪拌することによって

10

20

30

40

50

、細かい白色粉末が得られるまでポリマーを洗浄する。これを真空中で60にて少なくとも72時間に渡って乾燥させる。

#### 【実施例3】

##### 【0115】

NHS - 活性化PVP - co - PAAと凍結乾燥アルブミンとの混合

a) NHS - 活性化PVP<sub>80</sub> - co - PAA<sub>20</sub>コポリマーの粉末(すなわち80mol%ビニルピロリドン誘導体単位および20mol%アクリル酸誘導体単位から成るコポリマー)を(1:1、2:1および4:1の比で)凍結乾燥ブタアルブミン(Sigma Aldrich; 事前にpH10.5に緩衝剤処理)と混合した。

b) NHS - 活性化PVP<sub>70</sub> - co - PAA<sub>30</sub>コポリマーの粉末(70mol%ビニルピロリドン:30mol%アクリル酸)を凍結乾燥ヒトアルブミン(事前にpH10.5に緩衝剤処理したBaxterヒトアルブミン溶液(20%))と混合(1:1)した。

c) NHS - 活性化PVP<sub>70</sub> - co - PAA<sub>30</sub>コポリマーの粉末は、凍結乾燥ブタアルブミン(事前にpH10.5に緩衝剤処理)と混合(2:1)した。

#### 【実施例4】

##### 【0116】

NHS - 活性化PVP - co - PAAと凍結乾燥アルブミンとの混合および肝臓組織への適用

a) NHS - 活性化PVP<sub>80</sub> - co - PAA<sub>20</sub>の粉末を凍結乾燥ブタアルブミン(Sigma Aldrich; 事前にpH10.5に緩衝剤処理)と混合(1:1)して、湿潤肝臓組織に送達した。粉末は迅速に(5分未満)再水和して、下にある組織表面への強力な接着を示すことに加えて凝集力を与えるゲルを生じた。

b) NHS - 活性化PVP<sub>70</sub> - co - PAA<sub>30</sub>の粉末を凍結乾燥ヒトアルブミン(事前にpH10.5に緩衝剤処理したBaxterヒトアルブミン溶液(20%))と混合(1:1)して、湿潤肝臓組織に送達した。粉末は迅速に(5分未満)再水和して、下にある組織表面への強力な接着を示すことに加えて凝集力を与えるゲルを生じた。

#### 【実施例5】

##### 【0117】

NHS - 活性化PVP - co - PAAと凍結乾燥ブタアルブミンとのブレンド、圧縮円板の形成と、それに続く肝臓組織への利用

NHS - 活性化PVP<sub>70</sub> - co - PAA<sub>30</sub>コポリマーの粉末を凍結乾燥ブタアルブミン(事前にpH10.5に緩衝剤処理)と混合(2:1)し、続いて薄い(厚さ2mm未満)円板に圧縮し、湿潤肝臓組織に送達した。円板は肝臓組織にただちに接着し、1時間に渡って徐々に再水和し、下にある組織表面への強力な接着を示すことに加えて凝集力を与えるゲルを生じた。

#### 【実施例6】

##### 【0118】

賦形剤と粉末NHS - 活性化PVP<sub>80</sub> - co - PAA<sub>20</sub>および事前にpH10.5に緩衝剤処理した凍結乾燥ブタアルブミン(PSA)との混合

粉末NHS - 活性化PVP<sub>80</sub> - co - PAA<sub>20</sub>およびPSA(1:1)を、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ(ビニルピロリドン)および微結晶性セルロース等の賦形剤と混合した。粉末混合物を厚さ2mm未満の円板に圧縮した。これらの円板は湿潤ブタ肝臓組織にただちに接着し、水溶液への浸漬時に再水和した。水溶液への1時間の浸漬後、それらは架橋ゲルとして組織への接着を保っていた。接着はNHS - 活性化PVP<sub>80</sub> - co - PAA<sub>20</sub>およびPSAの11.5%~50%重量/重量の濃度によって得られた。

#### 【実施例7】

##### 【0119】

本発明によるシートの概略

図6は、本発明に従って作成した代表的なシートの構造を示す(概略的に、縮尺は一定

10

20

30

40

50

ではない)。シートは、開口部 5 の規則的配列を有するポリ(ラクチド - c o - グリコリド)(PLG)のフィルム 1 の形態のコアを含む。組織反応性構成物の層 2、3 は、組織反応性構成物が開口部内に侵入して開口部を充填するように、フィルム 1 の両側に押し付けられる。最後に、これも PLG からなる非接着性層 4 が、シートの片面に塗布される。非接着性層 4 も穿孔され、穿孔 6 はコアフィルム 1 の開口部 5 よりも小さい。

非接着性層 4 は、非接着性表面に識別可能な色を与え、それによってその表面を示す(およびそれゆえシートのどちら側を組織に貼り付けるかを示す)発色団を含む。あるいは、シートの 2 つの側面は、2 つの表面の反射率の違いによって識別可能であってもよい。

#### 【実施例 8】

##### 【0120】

##### 多層シート構成物の作成

本実施例は、実施例 6 で概略的に示した構造を有する多層組織接着シートの作成について説明する。シートは PLG コアを含み、その両側に NHS - 活性化 PVP - c o - PAA の粒子状混合物を塗布する。PLG バリア層がシートの片側に塗設される。

##### 【0121】

##### 8.1 ポリ(DL - ラクチド - c o - グリコリド)コアフィルムの作成

コアフィルムは、ポリ(D, L ラクチド - c o - グリコリド)(PLG)の 10 % 重量 / 重量ジクロロメタン溶液からキャストして作成した。コアフィルムは 300  $\mu$ m K Bar (R K Print Coat Instruments Ltd, ロイストン、英国)を使用してシリコンペーパー上に該 10 % ポリマー溶液を広げることによって作成した。K Bar は、特定の濃度の溶液から特定の厚さのフィルムを正確に製造するための装置である。乾燥後、コアフィルムの厚さは 30  $\mu$ m であった。

##### 【0122】

##### 8.2 PLG バリアフィルムの作成

バリアフィルムは、24  $\mu$ m K Bar を使用した以外はコアフィルムと同様の方法で作成された。乾燥後、バリアフィルムの厚さは 3  $\mu$ m であった。

##### 【0123】

7.3 ポリ(DL - ラクチド - c o - グリコリド)コアおよびバリアフィルムの穿孔の作成および切り出し

次の工程は、コアおよびバリアフィルムに穿孔する工程であった。該工程は、目的に適したプレスの形態の加熱した穿孔器を使用して実施した。プレスには加熱プレートを装着し、その下側は錐体状突起の規則的配列で形成されていた。

穿孔は、加熱プレートを圧力と共にフィルムに当てることによって作成した。こうしてポリマーフィルムは軟化され小型錐体の周囲に再分配された。コアフィルムへの穿孔は、加熱プレートを 90 に設定して、10 分間プレスして実施された。バリアフィルムは、低下させたプレス圧にて 90 の温度で 5 秒間穿孔した。コアフィルムの穿孔サイズは 1.3 mm、中央間隔は 2.5 mm であり、バリアフィルムの穿孔サイズは 0.5 mm、中央間隔は 2.5 mm であった。次に穿孔された該フィルムを、本実施形態では直径 39.8 mm の円であるサイズに切り出した。穿孔中のフィルム材料の再分配により、フィルム厚はコアフィルムでは 90  $\mu$ m、バリアフィルムでは 8 ~ 10  $\mu$ m に増大した。

##### 【0124】

##### 8.4 NHS - 活性化 PVP - c o - PAA の調製

NHS - 活性化 PVP - c o - PAA は実施例 1 で述べたように調製した。

##### 【0125】

##### 8.5 凍結乾燥緩衝剤処理ヒト血清アルブミンの調製

凍結乾燥緩衝剤処理ヒト血清アルブミン(FDBHSA)は、ヒトアルブミン 20 % 溶液を pH 10.5 の炭酸ナトリウム / リン酸ナトリウム溶液と混合することによって調製した。この溶液を凍結乾燥させたところ、全体に均一に分配された炭酸ナトリウムとリン酸ナトリウムとを含有する粉末ヒトアルブミンが残留した。

pH 10.5 の炭酸ナトリウム / リン酸ナトリウム溶液は下記のように調製した。

10

20

30

40

50

無水炭酸ナトリウム 31.729 g (0.30 モル) を滅菌された 250 ml ガラス瓶の中へ秤量した。注入用水約 200 ml を添加し、ローラーミキサー上で混合することによって無水炭酸ナトリウムを溶解させた。炭酸ナトリウムが完全に溶解したら、溶液を 1000 ml 容量フラスコに注入し、注入用水を用いて 1000 ml とした。

リン酸ナトリウム溶液は、ローラーミキサー上のガラス瓶内で一塩基性リン酸ナトリウム 3.560 g (0.03 モル) を注入用水約 50 ml に溶解させることによって作成した。これを 100 ml 容量フラスコに注入し、注入用水を用いて 100 ml とした。

2 つの溶液を炭酸ナトリウム溶液 470 ml 対リン酸ナトリウム溶液 90 ml の比で混合した。2 つの溶液を完全に混合し、Mettler Toledo pHメーターを用いて pH をチェックした。溶液の pH は、pH 10 ~ 11 の範囲である必要がある。該 pH が低すぎる場合は炭酸ナトリウム溶液を、高すぎる場合はリン酸ナトリウム溶液を、pH が所望の範囲内になるまで添加する。

ヒトアルブミン 20 % 溶液は、ローラーミキサー上のガラス瓶内で pH 10.5 炭酸ナトリウム / リン酸ナトリウムと 1 : 1 体積 / 体積比にて約 30 分間に渡って混合した。十分に混合されたとき、ヒトアルブミン / 炭酸ナトリウム / リン酸塩溶液を磁器皿に注入して、冷凍庫内で約 -60 °C にて凍結させた。アルブミン溶液が完全に凍結したら、それらを Edwards Supermodulyo 凍結乾燥機の乾燥チャンバに移す。チャンバを密閉して、真空を印加した。棚には熱を印加せず、アルブミンを凍結乾燥機内に少なくとも 72 時間放置した。達成された真空の最低値は  $10^{-1}$  mbar であった。

乾燥後、材料を凍結乾燥機から取り出し、乳棒と乳鉢または電動ミルを用いて微粉末に粉砕した。

#### 【0126】

##### 8.6 混合 NHS - 活性化 PVP - co - PAA / FDBHSA 粉末の調製

NHS - 活性化 PVP - co - PAA および FDBHSA を一緒に乳棒と乳鉢で粉砕して、微粉末を得た。次に 2 つの成分が完全に一体化するように、粉砕した粉末を使用前にローラーミルで 30 分間に渡って混合した。

#### 【0127】

##### 8.7 多層シートの調製

上記工程の最終生成物を、Specac FT-IR 40 mm ダイにより、2 つのペレット間での圧縮によってアSEMBルした。シリコンペーパー片を使用して、最終生成物が該ペレットに付着するのを防止した。

ダイ内の第 1 のペレットを用いて、シリコンペーパーの円板を空洞内に置き、粉砕粉末のうち 150 mg をシリコンペーパーに振りかけた。粉末がダイの底部全体を均一に覆うように、スパチュラまたはプランジャーを用いて慎重に粉末を操作した。直径 39.8 mm の穿孔コアフィルムを粉末層の上に置いて、フィルムが平坦であり、粉末がコアフィルムの穿孔を占有してその下の層と接触するように、しっかりと押した。前記粉末の第 2 の 150 mg 分割量を穿孔された PLG コアフィルムに振りかけ、再度静かに平らにした。

穿孔されたバリア層をシリコンペーパーの第 2 片の上に置き、第 2 の粉末層の上に位置決めした。

第 2 のダイペレットを導入し、アSEMBルされたダイをプレス内に置いて 2 トンまでの圧力で 30 分間圧縮した。次に最終生成物をペレット間から取り外した。最終生成物の厚さは 325 ~ 425  $\mu$ m であった。

バリア層が施されるシートの側面は、光沢のある外観を有し、それゆえ組織反応性側のマット表面から識別できる。

#### 【実施例 9】

#### 【0128】

##### シートの組織への貼り付け

組織表面は、従来の外科的技法に従って調製した。シートは、組織上と（必要な場合）組織表面付近に、組織への十分な接触を確保するために、中程度の圧力を用いて貼り付けた。貼り付け後、シートは生理食塩水溶液によって水和した。

10

20

30

40

50

## 【実施例 10】

## 【0129】

## 接着強度の測定

汎用試験機（UTM, Zwick/Roell BZ2, 5）を用いて、新たに切除した肝臓または肺組織に対する試験材料の接着強度を試験した。試験手順の詳細を以下にまとめる。

組織の小型切片（4 cm × 4 cm × 1 cm（奥行き））を作成し、試験機底部の専用ホルダーに取り付けた。組織の表面に水をスプレーした。試験片（続いて除去作業が行えるようにサンプルホルダーが取り付けられている）を、完全な接触を確保するために中程度の力を用いて、組織表面上に置いた。材料を組織上に5分間放置し、次にさらに5分間水中に浸漬した。適切なクランプを用いて組織を所定の位置に保持しながら、サンプルの折った先端をUTMのグリップに挿入した。サンプルがグリップと揃うように、サンプルを適切に位置決めした。次にグリップを試験サンプルから180°移動させ、それによって組織からサンプルを除去した。UTMソフトウェア（Zwick Test Expert ver 9.0）を使用して、試験材料の接着エネルギー（mJ）を計算した。接着試験は、異なる組成の粉末組成物群に対して実施した。

表2は、圧縮フィルムを組成物の関数として試験することによって得たデータを示す。

## 【0130】

## 【表2】

試験媒体基材	組織反応性材料	架橋性材料	成分の比	平均接着エネルギー (SD)/mJ(n=6)
ブタ肝臓	NHS活性化 PVP <sub>80</sub> -co- PAA <sub>20</sub>	ヒトアルブミン	4:1	1.3 (0.29)
ブタ肝臓	NHS活性化 PVP <sub>80</sub> -co- PAA <sub>20</sub>	ヒトアルブミン	1:4	1.0 (0.43)
ブタ肝臓	NHS活性化 PVP <sub>80</sub> -co- PAA <sub>20</sub>	ヒトアルブミン	1:1	1.0 (0.27)

## 【0131】

表2に示した結果は、NHS-活性化PVP<sub>80</sub>-co-PAA<sub>20</sub>および凍結乾燥ヒトアルブミンの共粉末構成物の接着性能を証明する。

さらなる研究において、表3は、PLGフィルムにおける開口部の数とPLGフィルムの両方の側面に押し付けられた活性共粉末との関数として研究した、シート構成物（直径13 mm円形円板）の接着試験の結果を示す。利用した粉末は、NHS-活性化PVP<sub>80</sub>-co-PAA<sub>20</sub>およびヒトアルブミンの4:1混合物であった。

## 【0132】

## 【表3】

試験媒体	直径13 mmシートの開口部の数	平均接着エネルギー (SD)/mJ(n=6)
ブタ肝臓	0	0.39 (0.14)
ブタ肝臓	10	0.75 (0.25)
ブタ肝臓	20	1.14 (0.37)

## 【0133】

表3に示した結果は、多層シートの接着エネルギーがPLG内部フィルムの開口部の数

に比例することを証明する。

【図面の簡単な説明】

【 0 1 3 4 】

【図 1】組織反応性官能基（例示は、N - ヒドロキシスクシンイミドエステルの場合）と組織タンパク質等のアミノ含有分子との間の反応の概略の図式表現である。

【図 2】カルボキシ基保持側鎖のポリ（ビニルアルコール - ビニルアセテート）コポリマーへの導入を示す。

【図 3】ポリ（N - ビニル - 2 - ピロリドン - c o - アクリル酸）コポリマーの形成を表す。

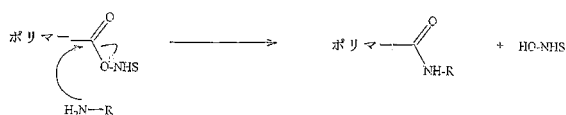
【図 4】フリーラジカルによる重合反応の開始の機構を示す。

【図 5】組織反応性材料の合成を示す。

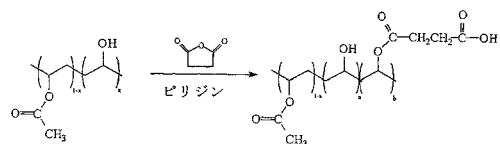
【図 6】本発明によるシートの概略断面図を示す。

10

【図 1】

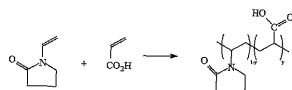


【図 2】



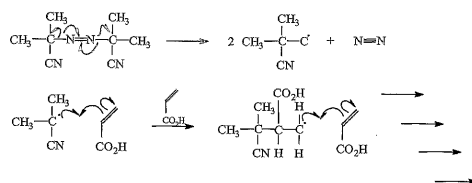
【図 3】

Figure 3



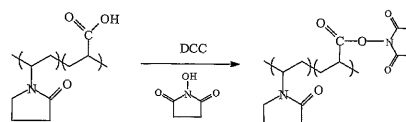
【図 4】

Figure 4



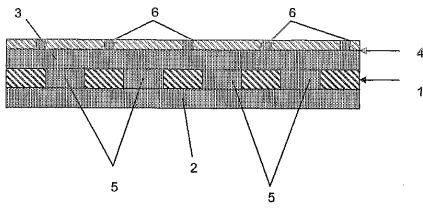
【図 5】

Figure 5



## 【 図 6 】

Figure 6



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		ational Application No /GB2004/001464
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61L15/22 A61L15/32 A61L24/10 A61L24/04 A61L26/00 A61L31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/34304 A (TISSUEMED LTD ; VELADA JOSE (GB); BURNETT STUART (GB); EDWARDSON PE) 2 May 2002 (2002-05-02) page 1, line 9 - page 2, line 13	1-62
A	DE 198 59 611 A (CENTEON PHARMA GMBH) 29 June 2000 (2000-06-29) page 1, line 20 - line 59 claims 1-4,7,8 ----- -/-	1-62
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  3 September 2004		Date of mailing of the international search report  15/09/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Heck, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

.../GB2004/001464

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	IWATA H ET AL: "A novel surgical glue composed of gelatin and N-hydroxysuccinimide activated poly(L-glutamic acid): - Part 1. Synthesis of activated poly(L-glutamic acid) and its gelation with gelatin" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 19, no. 20, October 1998 (1998-10), pages 1869-1876, XP004161460 ISSN: 0142-9612 abstract	1-62
A	WO 01/56475 A (FORTUNE DAVID ;MANDLEY DAVID (GB); TISSUEMED LTD (GB); VELADA JOSE) 9 August 2001 (2001-08-09) claims; examples	1-62
A	WO 01/30410 A (TISSUEMED LTD ;VELADA JOSE (GB); EDWARDS PETER (GB)) 3 May 2001 (2001-05-03) claims; examples	1-62
A	WO 01/30405 A (FORTUNE DAVID HARRY ;TISSUEMED LTD (GB); VELADA JOSE (GB)) 3 May 2001 (2001-05-03) claims; examples 1-5	1-62
A	US 5 292 362 A (EATON ALEXANDER M ET AL) 8 March 1994 (1994-03-08) claims; examples	1-62
A	WO 99/15210 A (HOUZE DAVID ;MANTELLE JUAN (US); KANIOS DAVID (US); NOVEN PHARMA ()) 1 April 1999 (1999-04-01) claims; examples	1-62
A	WO 01/58452 A (FORTUNE DAVID ;TISSUEMED LTD (GB); STEWART DOUGLAS (GB); TROTTER P) 16 August 2001 (2001-08-16) claims	1-62
A	US 5 583 114 A (LEWIS TERRY W ET AL) 10 December 1996 (1996-12-10) claims	1-62

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2004/001464

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 53-62 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

.../GB2004/001464

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0234304	A	02-05-2002	AU 9576501 A CA 2422786 A1 EP 1328300 A1 WO 0234304 A1 JP 2004512314 T US 2004049187 A1 AU 1043601 A	06-05-2002 02-05-2002 23-07-2003 02-05-2002 22-04-2004 11-03-2004 08-05-2001
DE 19859611	A	29-06-2000	DE 19859611 A1 AT 222781 T AU 754458 B2 AU 5863899 A CA 2363916 A1 DE 59902496 D1 WO 0038752 A1 EP 1140235 A1 ES 2183606 T3 JP 2002533164 T	29-06-2000 15-09-2002 14-11-2002 31-07-2000 06-07-2000 02-10-2002 06-07-2000 10-10-2001 16-03-2003 08-10-2002
WO 0156475	A	09-08-2001	AU 3040501 A CA 2397224 A1 EP 1253857 A1 WO 0156475 A1 JP 2003521326 T	14-08-2001 09-08-2001 06-11-2002 09-08-2001 15-07-2003
WO 0130410	A	03-05-2001	AU 1043601 A WO 0130410 A1	08-05-2001 03-05-2001
WO 0130405	A	03-05-2001	AU 1043901 A WO 0130405 A1	08-05-2001 03-05-2001
US 5292362	A	08-03-1994	US 5209776 A AT 183656 T AU 8497991 A CA 2087957 A1 DE 69131556 D1 DE 69131556 T2 EP 0542880 A1 ES 2137930 T3 JP 6507376 T WO 9202238 A1	11-05-1993 15-09-1999 02-03-1992 28-01-1992 30-09-1999 20-07-2000 26-05-1993 01-01-2000 25-08-1994 20-02-1992
WO 9915210	A	01-04-1999	AU 750809 B2 AU 9581398 A CA 2304958 A1 EP 1021204 A2 JP 2001517493 T NO 20001567 A NZ 504108 A WO 9915210 A2 US 6562363 B1 TW 541183 B US 2004018241 A1	25-07-2002 12-04-1999 01-04-1999 26-07-2000 09-10-2001 25-05-2000 28-06-2002 01-04-1999 13-05-2003 11-07-2003 29-01-2004
WO 0158452	A	16-08-2001	AU 3199801 A WO 0158452 A1	20-08-2001 16-08-2001
US 5583114	A	10-12-1996	AU 2870895 A	22-02-1996

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
/GB2004/001464

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5583114	A	CA 2194681 A1	08-02-1996
		DE 69529075 D1	16-01-2003
		DE 69529075 T2	13-11-2003
		EP 0772464 A1	14-05-1997
		ES 2186723 T3	16-05-2003
		JP 10503102 T	24-03-1998
		WO 9603159 A1	08-02-1996
		US RE38158 E1	24-06-2003

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I		テーマコード (参考)
<b>B 0 5 D 7/00 (2006.01)</b>	B 0 5 D	7/00	K
<b>A 6 1 L 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L	17/00	
<b>A 6 1 L 31/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L	31/00	Z

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ケトルウェル、グラエム  
イギリス国 エルエス 1 4 6 ユーエフ リーズ キリングベック ドライヴ 5 ティシューム  
ド リミテッド

(72) 発明者 マンドレイ、デイヴィット、ジョン  
イギリス国 エルエス 1 4 6 ユーエフ リーズ キリングベック ドライヴ 5 ティシューム  
ド リミテッド

(72) 発明者 トンプソン、イアン  
イギリス国 エルエス 1 4 6 ユーエフ リーズ キリングベック ドライヴ 5 ティシューム  
ド リミテッド

(72) 発明者 クック、ダイアン  
イギリス国 エルエス 1 4 6 ユーエフ リーズ キリングベック ドライヴ 5 ティシューム  
ド リミテッド

F ターム(参考) 4C081 AA02 AA12 AA14 AC02 AC06 BA11 BA13 CA052 CA092 CA172  
CC04 CD172 CE02 DA02 DA03 DA05 DA11 DA12 EA02 EA05  
4D075 DB13 DB20 DB31 DB32 DB33 DB36 DB39 DB45 DB48 DB50  
DB53 DC30 EB07 EB19 EB22 EB24 EB32 EB33 EB35 EB38  
EB39 EB47 EB56 EC37 EC47  
4J004 AA10 AA13 AA14 CA02 CA06 CA07 CB01 CC03 FA09  
4J040 BA142 BA151 BA152 DE021 DF011 DF021 DH011 DH031 EC001 EE011  
EE012 EF001 EH011 GA05 GA06 GA11 GA14 GA17 GA20 GA24  
GA25 JA09 KA31 KA38 LA03 MA15 NA02