

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6470748号  
(P6470748)

(45) 発行日 平成31年2月13日(2019.2.13)

(24) 登録日 平成31年1月25日(2019.1.25)

(51) Int.Cl.	F 1
CO9B 47/00 (2006.01)	CO9B 47/00
CO9B 67/08 (2006.01)	CO9B 67/08 A
CO7D 487/22 (2006.01)	CO7D 487/22 C S P
CO9K 11/06 (2006.01)	CO9K 11/06
CO7F 15/00 (2006.01)	CO7F 15/00 F

請求項の数 35 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-525348 (P2016-525348)	(73) 特許権者	592017633 ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイ ション アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボ ストン フルーツ ストリート 55
(86) (22) 出願日	平成26年6月13日(2014.6.13)	(74) 代理人	100134832 弁理士 瀧野 文雄
(65) 公表番号	特表2016-531168 (P2016-531168A)	(74) 代理人	100070002 弁理士 川崎 隆夫
(43) 公表日	平成28年10月6日(2016.10.6)	(74) 代理人	100165308 弁理士 津田 俊明
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/042377	(74) 代理人	100115048 弁理士 福田 康弘
(87) 國際公開番号	W02015/006015		
(87) 國際公開日	平成27年1月15日(2015.1.15)		
審査請求日	平成29年6月12日(2017.6.12)		
(31) 優先権主張番号	PCT/US2013/049847		
(32) 優先日	平成25年7月10日(2013.7.10)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

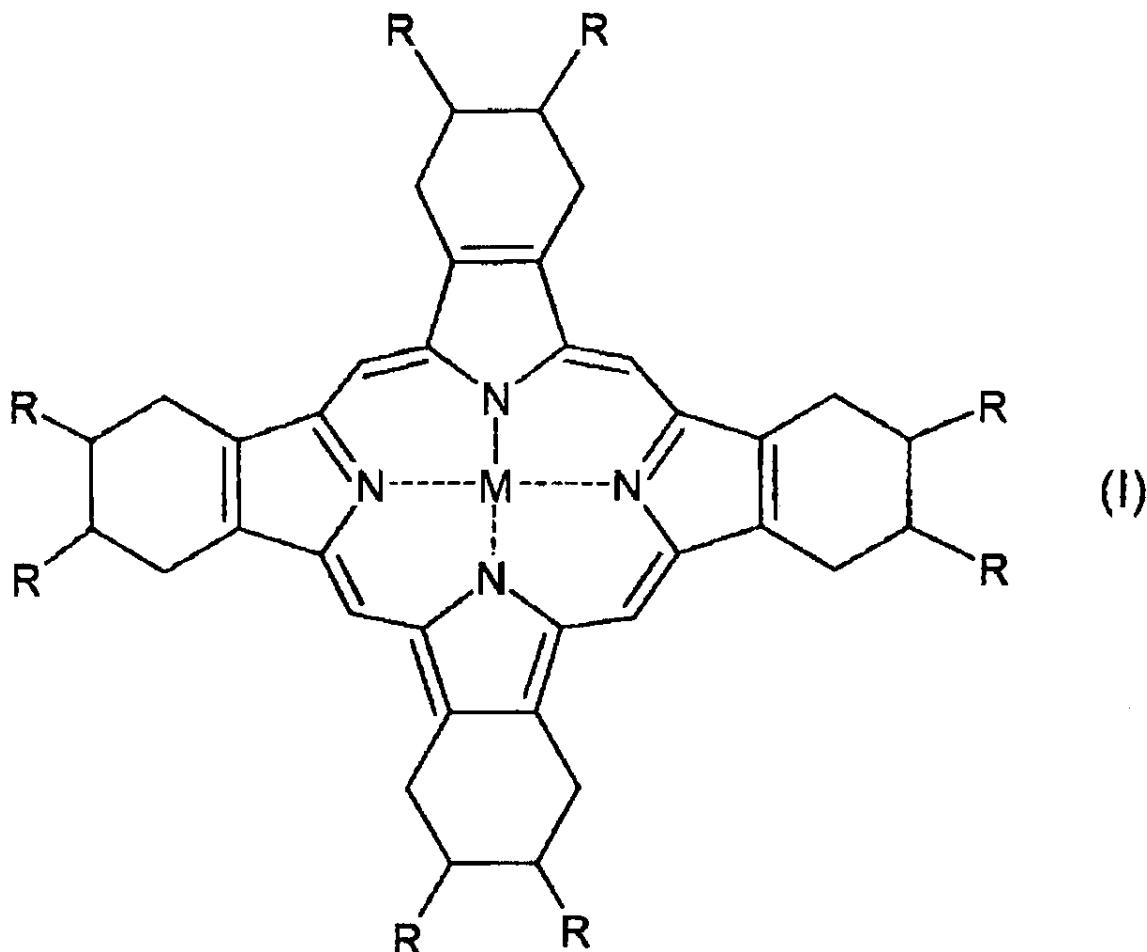
(54) 【発明の名称】対象の表面をモニターし、処置するための化合物、システムおよび方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記の式(I) :

【化1】



(式中、

Mは金属であり、

それぞれのRが独立して、原子または原子団であり、かつ、

少なくとも1つのRが-OR<sup>1</sup> [式中、R<sup>1</sup>はアルキニル基、トリアゾリル基、アルキルグルタメート基、および1対のアルキルグルタメート基からなる群から選択される部分を含む]である

を有するリン光性メソ非置換ポルフィリン。

【請求項2】

350ナノメートル～600ナノメートルの範囲における第1の波長で照射されるとときに励起され、その後、600ナノメートル～700ナノメートルの範囲における第2の波長でのリン光を放射することが可能である、請求項1に記載のポルフィリン。

【請求項3】

前記第1の波長が532ナノメートルであり、かつ

前記第2の波長が644ナノメートルである、請求項2に記載のポルフィリン。

【請求項4】

前記第1の波長が546ナノメートルであり、かつ

前記第2の波長が674ナノメートルである、請求項2に記載のポルフィリン。

【請求項5】

下記の式(I)：

10

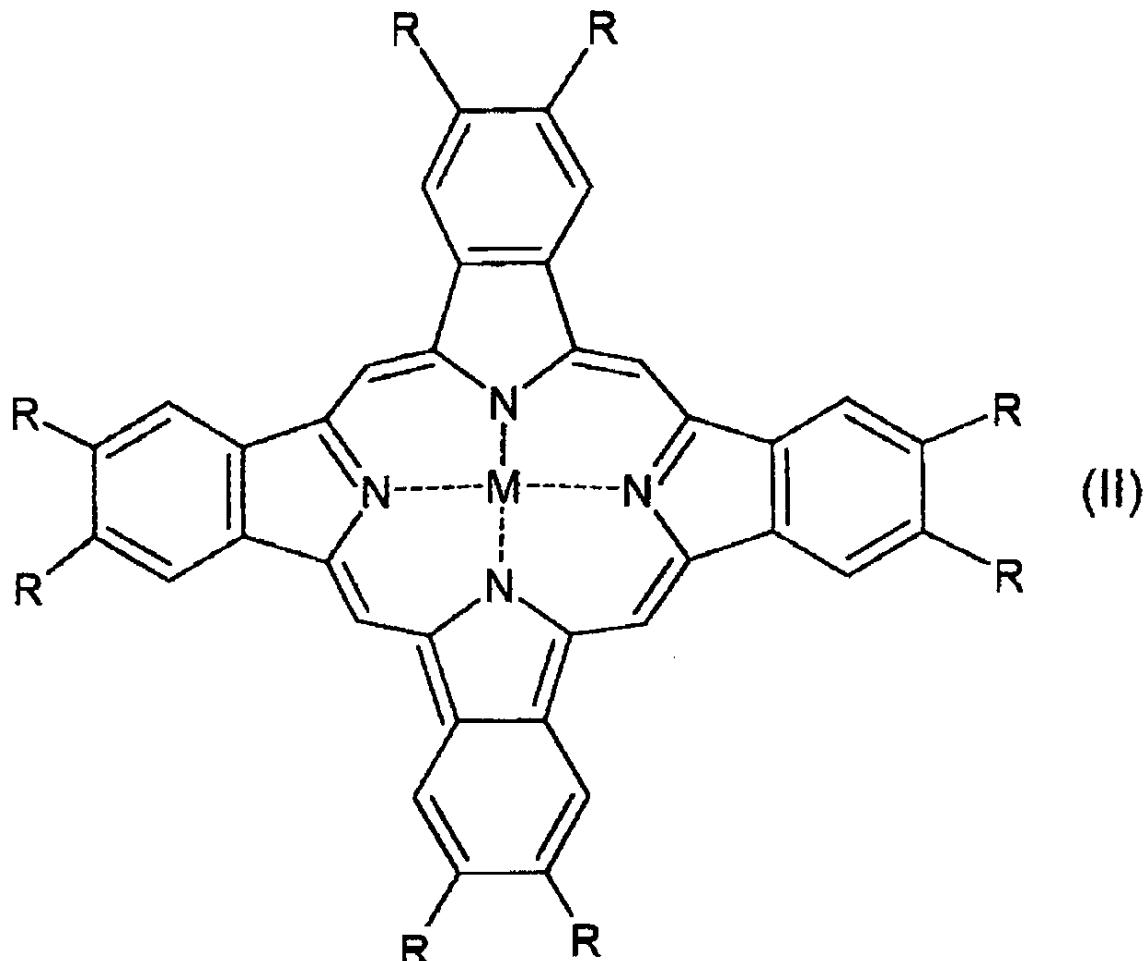
(I)

20

30

40

【化2】



(式中、

Mは金属であり、

それぞれのRが独立して、原子または原子団であり、かつ、

少なくとも1つのRが-O R<sup>1</sup> [式中、R<sup>1</sup>はアルキニル基、トリアゾリル基、アルキルグルタメート基、および1対のアルキルグルタメート基からなる群から選択される部分を含む]である

を有するリン光性メソ非置換ポルフィリン。

【請求項6】

R<sup>1</sup>がアルキニル基である、請求項1～5のいずれか1項に記載のポルフィリン。

【請求項7】

R<sup>1</sup>がプロピニル基である、請求項1～5のいずれか1項に記載のポルフィリン。

【請求項8】

複数のRが-O R<sup>1</sup>である、請求項1～5のいずれか1項に記載のポルフィリン。

【請求項9】

どのRも-O R<sup>1</sup>である、請求項1～5のいずれか1項に記載のポルフィリン。

【請求項10】

どのRも-O R<sup>1</sup>であり、かつR<sup>1</sup>がプロピニル基である、請求項1～5のいずれか1項に記載のポルフィリン。

【請求項11】

R<sup>1</sup>がトリアゾリル基を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載のポルフィリン。

【請求項12】

前記トリアゾリル基がアルキル鎖を介してOに結合する、請求項11に記載のポルフィリン。

## 【請求項 13】

R<sup>1</sup> がアルキルグルタメート基を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のポルフィリン。

## 【請求項 14】

R<sup>1</sup> の末端が 1 対のアルキルグルタメート基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のポルフィリン。

## 【請求項 15】

R<sup>1</sup> がトリアゾリル基を含み、かつ、

R<sup>1</sup> の末端が 1 対のエチルグルタメート基である、請求項 1\_1 に記載のポルフィリン。

## 【請求項 16】

の R も -OR<sup>1</sup> である、請求項 1\_5 に記載のポルフィリン。

10

## 【請求項 17】

M が白金である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のポルフィリン。

## 【請求項 18】

M がパラジウムである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のポルフィリン。

## 【請求項 19】

第二世代のグルタミン酸デンドリマーの内部にカプセル化される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のポルフィリン。

## 【請求項 20】

放射強度が酸素分圧に依存する酸素感受性リン光体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のポルフィリン。

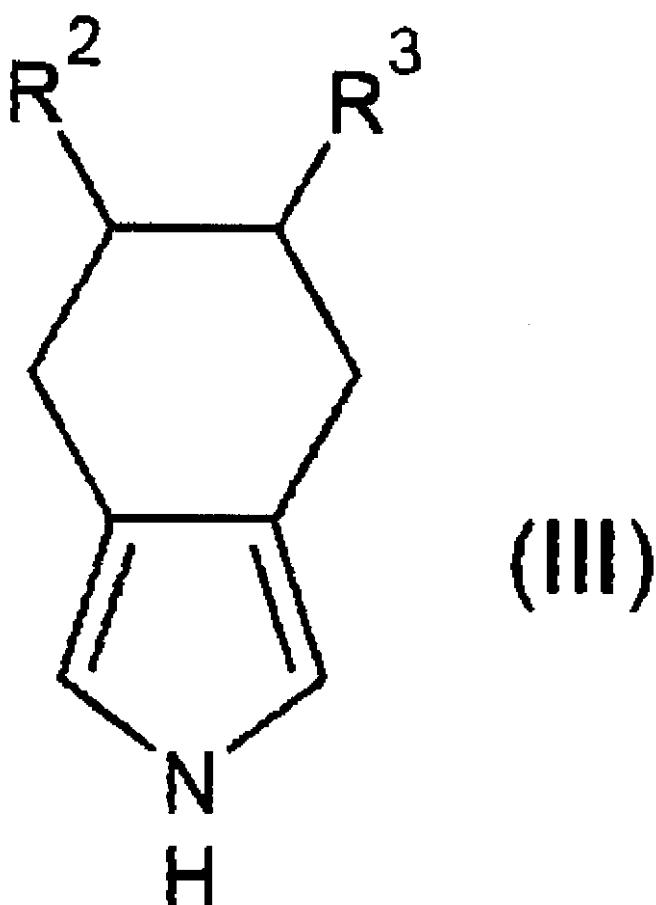
20

## 【請求項 21】

ポルフィリン化合物を作製するための方法であって、

(a) 下記の式 (III) の化合物：

## 【化 3】



30

40

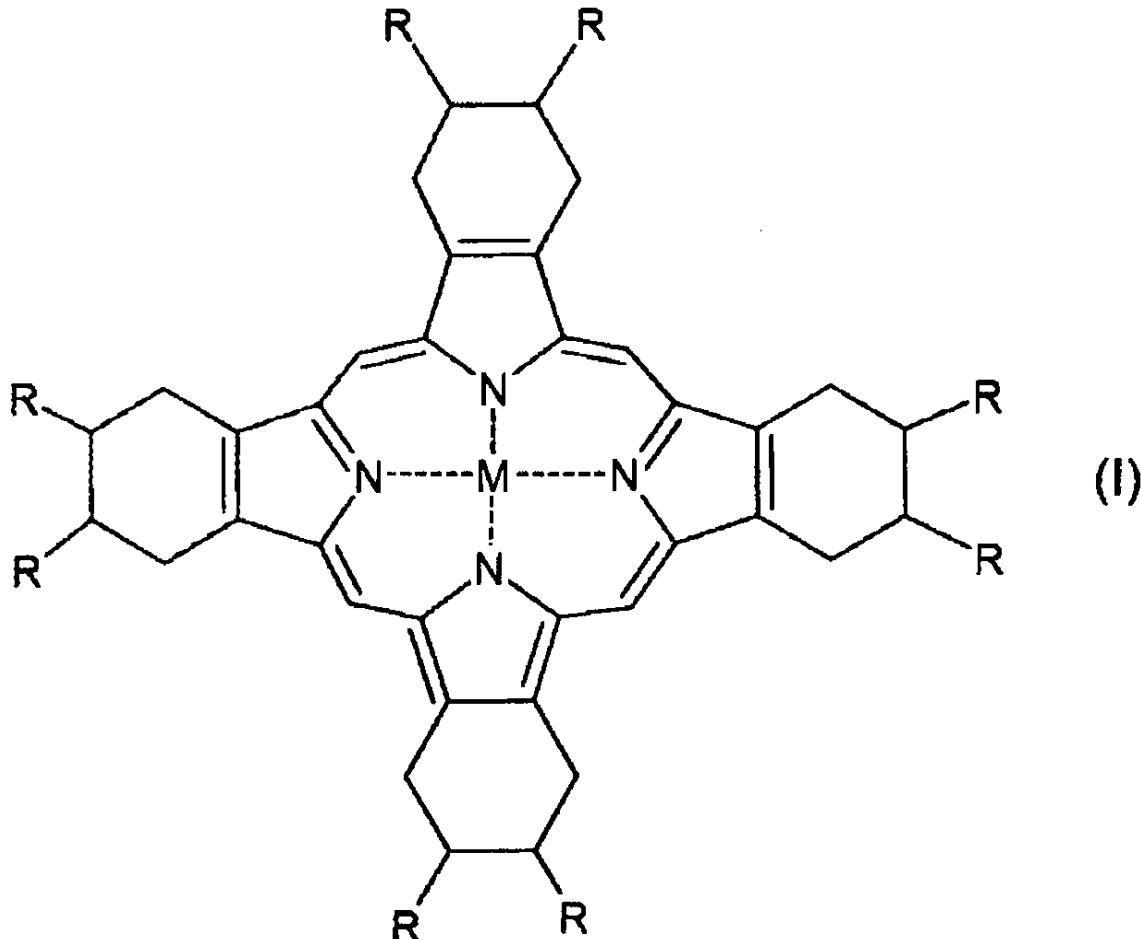
50

(式中、  
R<sup>2</sup> は -OR<sup>4</sup> であり、  
R<sup>3</sup> は -OR<sup>4</sup> であり、  
R<sup>4</sup> はアルキルカルボニルである)

を縮合すること、

(b) 下記の式(I)を有するリン光性メソ非置換ポルフィリンを前記テトラシクロヘキセノポルフィリンから合成すること:

【化4】



(式中、  
M は金属であり、  
それぞれの R が独立して、原子または原子団であり、かつ、  
少なくとも 1 つの R が -OR<sup>1</sup> [式中、R<sup>1</sup> はアルキニル基、トリアゾリル基、アルキ  
ルグルタメート基、および 1 対のアルキルグルタメート基からなる群から選択される部分  
を含む] である)

を含み、

工程 (a) が、式 (III) の前記化合物をテトラシクロヘキセノポルフィリン環に縮合することを含む方法。

【請求項 22】

ポルフィリン化合物を作製するための方法であって、  
(a) 下記の式 (III) の化合物:

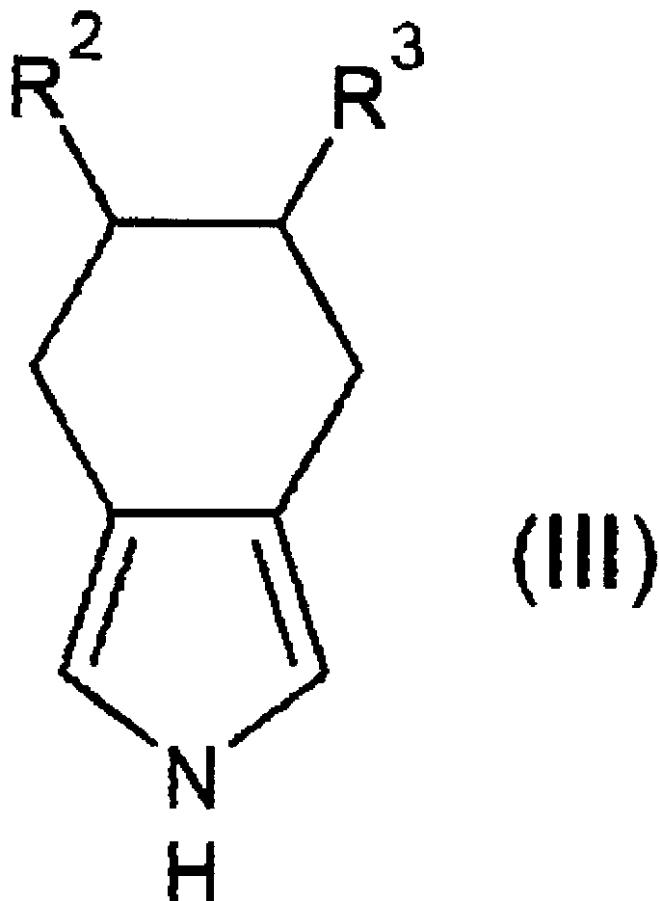
10

20

30

40

【化5】



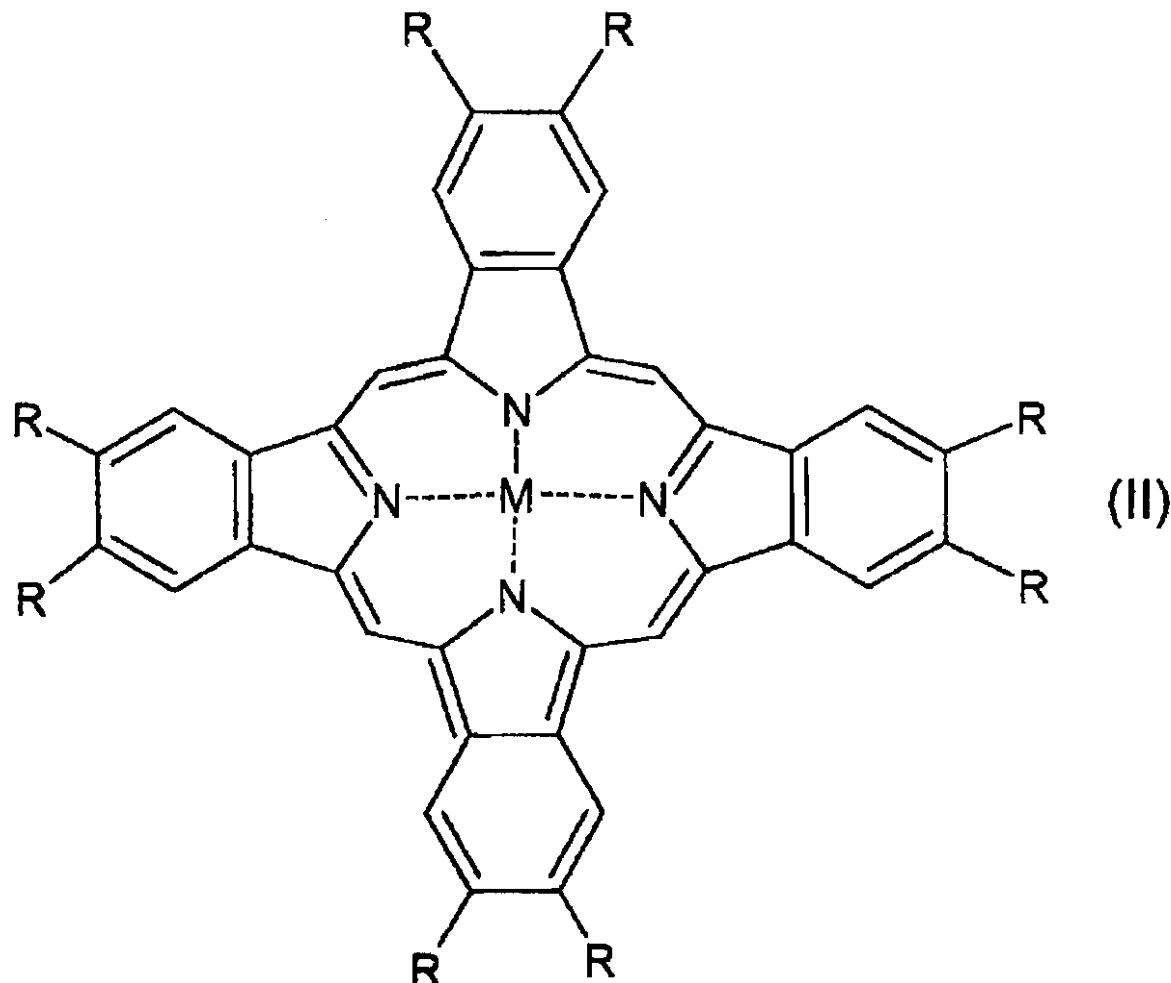
(式中、

R² は -OR⁴ であり、R³ は -OR⁴ であり、R⁴ はアルキルカルボニルである)

を縮合すること、

(b) 下記の式 (II) を有するリン光性メソ非置換ベンゾポルフィリンを前記テトラシクロヘキセノポルフィリンから合成すること：

【化6】



(式中、

Mは金属であり、

それぞれのRが独立して、原子または原子団であり、かつ、

少なくとも1つのRが-OR<sup>1</sup> [式中、R<sup>1</sup>は式中、R<sup>1</sup>はアルキニル基、トリアゾリル基、アルキルグルタメート基、および1対のアルキルグルタメート基からなる群から選択される部分を含む]である)

を含み、

工程(a)が、式(II)の前記化合物をテトラシクロヘキセノポルフィリン環に縮合することを含む方法。

【請求項23】

R<sup>1</sup>がアルキニル基である、請求項21または請求項22に記載の方法。

【請求項24】

どのRも-OR<sup>1</sup>であり、かつR<sup>1</sup>がプロピニル基である、請求項21または請求項22に記載の方法。

【請求項25】

R<sup>1</sup>がトリアゾリル基を含む、請求項21または請求項22に記載の方法。

【請求項26】

前記トリアゾリル基がアルキル鎖を介してOに結合する、請求項21または請求項22に記載の方法。

【請求項27】

R<sup>1</sup>がアルキルグルタメート基を含む、請求項21または請求項22に記載の方法。

【請求項28】

50

R<sup>1</sup>の末端が1対のアルキルグルタメート基である、請求項2\_1または請求項2\_2に記載の方法。

【請求項29】

R<sup>1</sup>がトリアゾリル基を含み、かつ、

R<sup>1</sup>の末端が1対のエチルグルタメート基である、請求項2\_1または請求項2\_2に記載の方法。

【請求項30】

どのRも-O-R<sup>1</sup>である、請求項2\_1または請求項2\_2に記載の方法。

【請求項31】

Mが白金である、請求項2\_1または請求項2\_2に記載の方法。

10

【請求項32】

Mがパラジウムである、請求項2\_1または請求項2\_2に記載の方法。

【請求項33】

前記テトラシクロヘキセノポルフィリンが、前記式(II)を有する前記リン光性メソ非置換ベンゾポルフィリンを形成するために酸化され、金属化される、請求項2\_2に記載の方法。

【請求項34】

対象の組織における酸素を測定するための方法であって、

(a) 請求項1または請求項5に記載される化合物を前記対象の組織の近くに配置すること;

20

(b) 前記化合物がリン光を発することを生じさせること; および

(c) 酸素圧を前記化合物からのリン光強度に基づいて計算すること、  
を含む方法。

【請求項35】

前記化合物が、手当用品に取り込まれるマトリックスに付随する、請求項3\_4に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

【関連出願の相互参照】

30

本出願はPCT国際特許出願番号PCT/US2013/049847(2013年7月10日出願)の優先権を主張する。

【0002】

【連邦政府支援による研究に関する記載】

該当せず。

【0003】

本発明は、非侵襲的な分析物検知用手当用品におけるセンサーとして有用である化合物に関連する。この化合物は、酸素に対して感受性があるメソ非置換の金属化ポルフィリンであることが可能である。この金属化ポルフィリンは、第1の波長で照射されたときに励起され、その後、酸素濃度についての指標としてその放射強度および/または寿命を使用することができる第2の波長でのリン光を放射することが可能である。

40

【背景技術】

【0004】

関連技術の説明

臨床状況においては多くの場合、患者の健康状態を、組織ガスレベルを測定することによってモニターすることが望ましい。組織ガス分析は現代の患者管理の不可欠な部分であり、組織ガス分析が数多くの状態の診断および処置において使用される。具体的には、組織酸素濃度の測定は、患者の全体的な健康状態の全身的モニタリング、および特定の状態(例えば、虚血、火傷および糖尿病性足症候群など)の処置の両方のために大きく依拠されている。

50

## 【0005】

一般には、血液ガス分析および組織ガス分析を行うために使用される3つの主要な技術がある。第1の装置は、パルスオキシメーターとして知られているものであり、ヘモグロビンの酸素飽和度を検出する基本的な非侵襲的装置である。酸素と結合したヘモグロビンの割合を測定することにより、動脈の酸素化の推定値がもたらされる。このデバイスは指または別の身体部分に設置される場合があり、測定が、入射光の反射率または吸光度をモニターすることによって達成される。パルスオキシメトリーは迅速かつ簡便な技術ではあるが、その大きな欠点が、測定では、絶対値での動脈酸素濃度が測定されないことである。具体的には、不正確な診断が、ヘモグロビン濃度が低い状況において、または、ヘモグロビンが酸素以外の化学種に結合しているときにおいて生じることがある。

10

## 【0006】

組織ガスレベルの第2のより直接的な測定が、プローブに基づくシステムを使用して行われる場合がある。経皮的酸素分圧( $Tc\text{pO}_2$ )測定に基づく2つの既存の方法は電極または光学センサー・ホイル型パッチのどちらかを伴う。パルスオキシメーターとは対照的に、 $Tc\text{pO}_2$ では、皮膚組織の細胞のために利用可能である実際の酸素供給が測定されるので、 $Tc\text{pO}_2$ 測定は、微小血管機能の直接的な目安を与えることができる。 $Tc\text{pO}_2$ はまた、大循環事象(例えば、血圧における変化など)にも応答する。

## 【0007】

より一般的な電極型システムについて、 $Tc\text{pO}_2$ モニターは、酸素透過性の疎水性膜によって覆われる白金および銀の複合電極からなり、リン酸塩緩衝液および塩化カリウムのリザーバーが電極の内部に閉じ込められている。小さい加熱素子が銀陽極の内部に置かれる。実際、この電極は、測定をもたらすために皮膚上の許容され得る部位に適用され、44に加熱される。

20

## 【0008】

*VisiSens*(商標)システムとして知られている別の市販システムでは、光学センサー・ホイルが画像化技術と組み合わされる。蛍光性の化学的光学センサー・ホイルがサンプル表面に取り付けられ、読み取りが、顕微鏡を使用して非侵襲的に行われる。酸素、 $\text{pH}$ または $\text{CO}_2$ の分布の経時的な2次元可視化を顕微鏡分解能により行うことができる。

## 【0009】

$Tc\text{pO}_2$ システムの限界には、特別に調製され、かつ、十分に定義されたサンプルによる2点(またはそれ以上)の校正が必要であることが含まれる。センサーは、接触液を介して組織と接触していなければならない。空気が組織とセンサーとの間に存在する場合、その値は疑わしいものになる。市販の電極システムについては、 $Tc\text{pO}_2$ 読み取りが安定化するために、プローブが皮膚に置かれた後で15分~20分を要する場合があり、また、校正が、それぞれのモニターリング期間の前に、測定部位を変更したときに、4時間毎に、および/または、電極が再膜化された毎に行われることが推奨される。加えて、加熱は、生理学的に関連した測定を取得できることに影響を及ぼす場合がある。

30

## 【0010】

ガスレベルをモニターすることに対する第3のアプローチは血液検査を伴う。検査が、動脈から採血された血液サンプルを使用して行われる。分析のために使用される装置により、この血液がシリンジから吸引され、 $\text{pH}$ ならびに酸素および二酸化炭素の分圧が測定される。重炭酸塩濃度もまた計算され得る。この検査の利点が、結果が通常の場合には数分以内に解釈のために利用可能であることである。しかしながら、この検査は侵襲的であり、熟練した専門家を、サンプルを正確に取得するために必要とし、また、サンプルは室温で維持され、かつ、迅速に分析されなければならず、そうでなければ、結果が不正確である場合がある。

40

## 【0011】

全体として、数多くの方法が、組織ガスレベルをモニターするために存在するが、これらの方法のそれぞれが固有の欠点を有している。したがって、(i)最小限に侵襲的または非侵襲的であり、(ii)実際の酸素供給を正確に測定することができ、(iii)迅

50

速な読み取りを提供し、かつ、(i v) 最小限の専門的技能を必要とし、その結果、患者または他の非専門家によって施されるようにされる、組織ガスレベルをモニターするためのシステムおよび方法を有することが望ましいと思われる。具体的には、非侵襲的な分析物検知用手当用品における酸素センサーとして使用することができる化合物が求められている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、上記欠点および他の欠点を、非侵襲的な分析物検知用手当用品における酸素センサーとして有用である化合物を提供することによって克服する。この化合物は、酸素に対して感受性があるメソ非置換の金属化ポルフィリンであることが可能である。この金属化ポルフィリンは、第1の波長で照射されたときに励起され、その後、酸素濃度についての指標としてその強度または寿命を使用することができる第2の波長でのリン光を放射することが可能である。このような化合物を含む非侵襲的な酸素検知用手当用品が、迅速かつ正確な読み取りを、専門の訓練を必要とすることなく提供するために、組織(例えば、皮膚など)の表面に適用される場合がある。

10

【0013】

1つの態様において、本発明は、治療的介入のための具体的な必要性および空間的位置を使用者に知らせるために使用される組織性状の検出およびモニターリングのために設計される双方向型の検知・治療剤送達デバイスを提供する。ある特定の実施形態において、本発明の検知・治療剤送達デバイスは、相互作用部分を使用して治療剤を空間的に放出することを開始させることができる。治療剤放出後、本発明は、処置に対する応答での組織性状をモニターすることを続けることができる。

20

【0014】

本発明の1つの態様によれば、分子状酸素、二酸化炭素、窒素酸化物、溶存した血漿中の分析物および水素イオン(これらに限定されない)を含む所与の分析物の濃度を検出するために構成されるセンサーを含むデバイスが提供される。好ましくは、分析物は酸素である。デバイスはまた、センサーとの適合性を有するマトリックスを含み、ただし、この場合、マトリックスの少なくとも一部が分析物に対して接触可能かつ/または透過性である。デバイスには、このようなマトリックスと、本開示の化合物を含むセンサーとを含む手当用品が含まれ、ただし、この場合、デバイスは、シグナル(例えば、リン光性シグナルなど)を、本開示の化合物を含むセンサーによって検出される分析物の濃度に応答して放射する。

30

【0015】

本発明の別の態様によれば、分析物を検出するためのデバイスを製造する方法であって、本開示の化合物を含むセンサーを選択することを含む方法が提供される。センサーは、分子状酸素、二酸化炭素、窒素酸化物、血漿または組織における溶存した分析物および水素イオン(これらに限定されない)を含む所与の分析物の濃度を検出するために構成される。好ましくは、分析物は酸素である。この方法はまた、適合性マトリックスをセンサーの化学的性質に基づいて選択すること、および、センサーを適合性マトリックスに絡ませることを含み、ただし、この場合、マトリックスの少なくとも一部が分析物に対して透過性である。この方法はさらに、このマトリックスを手当用品に組み込むことを含み、ただし、この場合、手当用品は、本開示の化合物を含むセンサーによって検出される分析物の濃度に応答して変化するシグナルを放射するように構成される。

40

【0016】

本発明のさらに別の態様によれば、キットが、分析物を検出するために提供される。このキットには、本開示の化合物を含むセンサーを含む手当用品が含まれる。センサーは、少なくとも1つの分析物を検出するために構成される。手当用品は、センサーとの適合性を有するマトリックスと、センサーを作動させ、かつ、シグナルを手当用品の表面における位置の関数として測定するために構成される検出器とを含む。分析物は、分子状酸素、

50

二酸化炭素、窒素酸化物、溶存した血漿中の分析物および水素イオンである場合があり、しかし、これらに限定されず、また、シグナルは、手当用品の表面に最も近い分析物の存在に対応する。好ましくは、分析物は酸素である。

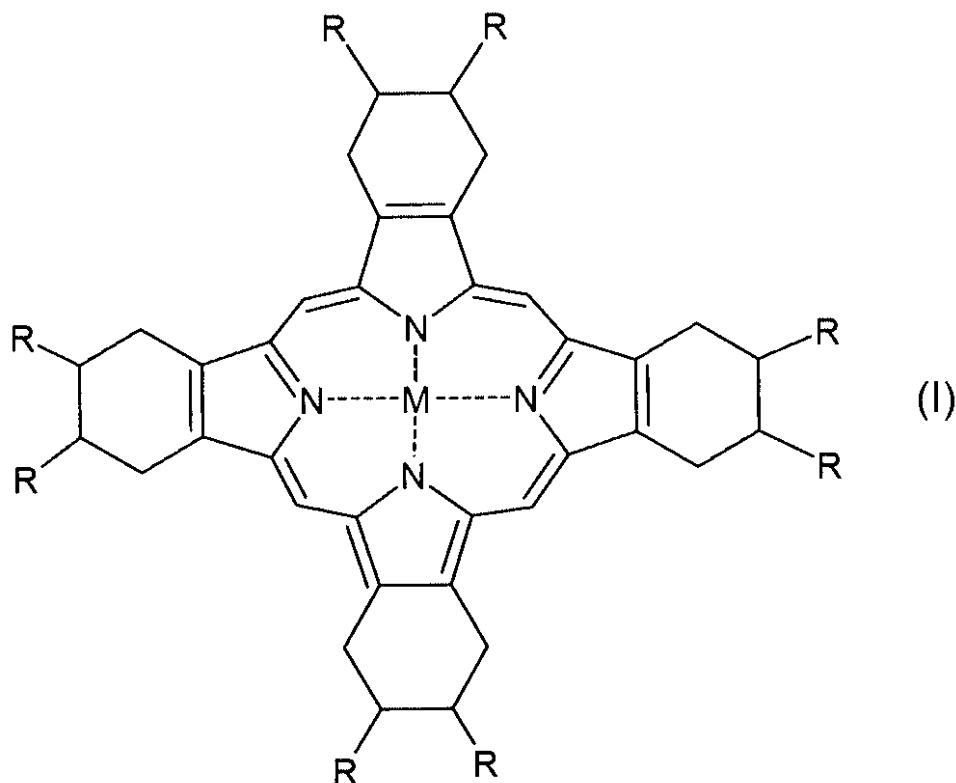
【0017】

1つの形態において、本開示の化合物は、リン光が酸素によって消光されるリン光性化合物である。化合物のリン光性部分は、光の吸収によって励起三重項状態に転換され、その後、光放射（リン光）によって、または、酸素分子が存在して、励起三重項状態にあるリン光性化合物の分子と衝突したときの分子状酸素へのエネルギー移動によってのどちらかで基底状態に戻ることが可能である。したがって、酸素分圧を増大させることにより、リン光の減衰速度における増大（より短い寿命）および全リン光強度における低下が引き起こされる。本開示の化合物は、光源、カメラおよびコンピューターを含む酸素測定システムとともに使用することができる。光源は化合物を照射し、その結果、化合物のリン光性部分が励起三重項状態に転換される。光放射（リン光）をカメラにより検出することができ、また、カメラからの画像を、データからの酸素圧マップの計算および構築のためにコンピューターメモリ（これは例えば、携帯型デバイス、カメラまたはスマートフォンなどに存在する場合がある）に置くことができる。米国特許第6,362,175号は、リン光が酸素によって消光される他のリン光性化合物を使用して酸素圧マップを作製するための例示的な方法を提供する。

【0018】

1つの実施形態において、本開示の化合物は、下記の式（I）を有するリン光性メソ非置換ポルフィリンである：

【化1】



式中、Mは金属であり、それぞれのRが独立して、原子または原子団であり、かつ、少なくとも1つのRが-OR<sup>1</sup> [式中、R<sup>1</sup>は原子または原子団である]である。

【0019】

式（I）のポルフィリンにおいて、R<sup>1</sup>が、水素、置換または非置換のアルキル基、置換または非置換のアルキルカルボニル基、置換または非置換のアルケニル基、置換または非置換のアルキニル基、置換または非置換のシクロアルキル基、置換または非置換のヘテロシクロアルキル基、置換または非置換のアリール基、ヘテロアリール基、ハロ基、シア

10

20

30

40

50

ノ基およびニトロ基からなる群から選択される場合がある。式(Ⅰ)のポルフィリンの一例において、R<sup>1</sup>は水素である。式(Ⅰ)のポルフィリンの別の例において、R<sup>1</sup>はアルキニル基であり、例えば、2-プロピニル基(プロパルギル基)などである。式(Ⅰ)のポルフィリンにおいて、複数のRが-O R<sup>1</sup>であることが可能であり、また、場合によつては、どのRも-O R<sup>1</sup>であることが可能である。

【0020】

式(Ⅰ)のポルフィリンの一例において、R<sup>1</sup>はトリアゾリル基を含む。トリアゾリル基はアルキル鎖を介してOに結合する場合がある。式(Ⅰ)のポルフィリンの一例において、R<sup>1</sup>はアルキルグルタメート基を含む。R<sup>1</sup>の末端が1対のアルキルグルタメート基である場合がある。式(Ⅰ)のポルフィリンの別の例において、R<sup>1</sup>はトリアゾリル基を含み、かつ、R<sup>1</sup>の末端が1対のエチルグルタメート基であり、かつ、どのRも-O R<sup>1</sup>である。式(Ⅰ)のポルフィリンの一例において、金属は白金またはパラジウムである。

10

【0021】

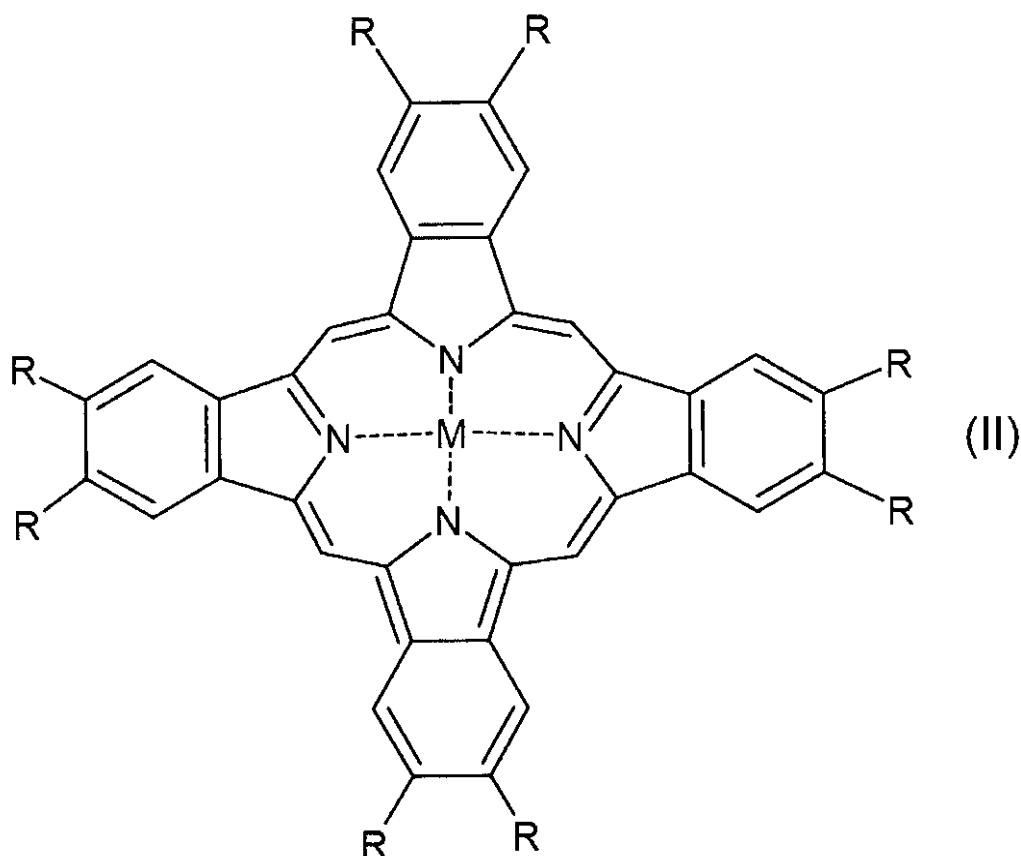
式(Ⅰ)のポルフィリンは、放射強度が酸素分圧に依存する酸素感受性のリン光体である場合がある。式(Ⅰ)のポルフィリンの一例において、ポルフィリンは、350ナノメートル～600ナノメートルの範囲における第1の波長で照射されるときに励起され、その後、600ナノメートル～700ナノメートルの範囲における第2の波長でのリン光を放射することが可能である。第1の波長は532ナノメートルであることが可能であり、かつ、第2の波長は644ナノメートルであることが可能である。第1の波長はまた、546ナノメートルであることが可能であり、かつ、第2の波長は674ナノメートルであることが可能である。

20

【0022】

別の実施形態において、本開示の化合物は、下記の式(Ⅱ)を有するリン光性メソ非置換ポルフィリンである：

【化2】



【0023】

式(Ⅱ)のポルフィリンにおいて、R<sup>1</sup>が、水素、置換または非置換のアルキル基、

50

置換または非置換のアルキルカルボニル基、置換または非置換のアルケニル基、置換または非置換のアルキニル基、置換または非置換のシクロアルキル基、置換または非置換のヘテロシクロアルキル基、置換または非置換のアリール基、ヘテロアリール基、ハロ基、シアノ基およびニトロ基からなる群から選択される場合がある。式(II)のポルフィリンの一例において、R<sup>1</sup>は水素である。式(II)のポルフィリンの別の例において、R<sup>1</sup>はアルキニル基であり、例えば、2-プロピニル基(プロパルギル)などである。式(I)のポルフィリンにおいて、複数のRが-O R<sup>1</sup>であることが可能であり、また、場合によっては、どのRも-O R<sup>1</sup>であることが可能である。

## 【0024】

式(II)のポルフィリンの一例において、R<sup>1</sup>はトリアゾリル基を含む。トリアゾリル基はアルキル鎖を介してOに結合する場合がある。式(II)のポルフィリンの一例において、R<sup>1</sup>はアルキルグルタメート基を含む。R<sup>1</sup>の末端が1対のアルキルグルタメート基である場合がある。式(II)のポルフィリンの別の例において、R<sup>1</sup>はトリアゾリル基を含み、かつ、R<sup>1</sup>の末端が1対のエチルグルタメート基であり、かつ、どのRも-O R<sup>1</sup>である。式(II)のポルフィリンの一例において、金属は白金またはパラジウムである。

10

## 【0025】

式(II)のポルフィリンは、放射強度が酸素分圧に依存する酸素感受性のリン光体である場合がある。式(II)のポルフィリンの一例において、ポルフィリンは、350ナノメートル～650ナノメートルの範囲における第1の波長で照射されるときに励起され、その後、700ナノメートル～800ナノメートルの範囲における第2の波長でのリン光を放射することが可能である。第1の波長は594ナノメートルであることが可能であり、かつ、第2の波長は740ナノメートルであることが可能である。第1の波長は605ナノメートルであることが可能であり、かつ、第2の波長は770ナノメートルであることが可能である。第1の波長はまた、600ナノメートル～615ナノメートルであることが可能であり、かつ、第2の波長は760ナノメートル～800ナノメートルであることが可能である。

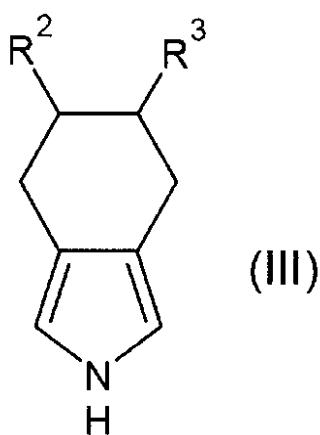
20

## 【0026】

本開示はまた、ポルフィリン系化合物を製造する方法を提供する。この方法は、ポルフィリン環を、下記の式(III)の化合物の縮合反応を介して形成する工程を含む：

30

## 【化3】



40

式中、R<sup>2</sup>は原子または原子団であり、R<sup>3</sup>は原子または原子団であり、かつ、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の少なくとも1つが-O R<sup>4</sup> [式中、R<sup>4</sup>は原子または原子団である]である。この方法において、R<sup>4</sup>が、水素、置換または非置換のアルキルカルボニル基、置換または非置換のアルキル基、置換または非置換のアルケニル基、置換または非置換のアルキニル基、置換または非置換のシクロアルキル基、置換または非置換のヘテロシクロアルキル基、置換または非置換のアリール基、ヘテロアリール基、ハロ基、シアノ基およびニトロ基からなる群から選択される場合がある。この方法の1つの形式において、R<sup>2</sup>は-O R<sup>4</sup>であ

50

り、かつ、 $R^3$ は $-OR^4$ である。この方法の1つの形式において、 $R^4$ はアルキルカルボニル基であり、例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルカルボニル基などであり、例えば、*tert*-ブチルカルボニル（これはまた、トリメチルアセチルまたはピバロイルとして知られている）である。

【0027】

本開示の方法の1つの形式において、式(III)の化合物はテトラシクロヘキセノポルフィリンに縮合される。テトラシクロヘキセノポルフィリンは、金属化を介して、上記の式(I)を有するリン光性メソ非置換ポルフィリンを合成するために使用される場合がある。テトラシクロヘキセノポルフィリンはまた、酸化および金属化を介して、上記の式(II)を有するリン光性メソ非置換ポルフィリンを合成するために使用される場合がある。本開示の方法によって製造される式(I)のポルフィリンまたは式(II)のポルフィリンにおいて、 $R^1$ が、水素、置換または非置換のアルキル基、置換または非置換のアルキルカルボニル基、置換または非置換のアルケニル基、置換または非置換のアルキニル基、置換または非置換のシクロアルキル基、置換または非置換のヘテロシクロアルキル基、置換または非置換のアリール基、ヘテロアリール基、ハロ基、シアノ基およびニトロ基からなる群から選択される場合がある。 $R^1$ は水素であることが可能であり、または、 $R^1$ はアルキニル基（例えば、2-プロピニル基（プロパルギル）など）であることが可能である。本開示の方法によって製造される式(I)のポルフィリンまたは式(II)のポルフィリンにおいて、複数のRが $-OR^1$ であることが可能であり、また、場合によっては、どのRも $-OR^1$ であることが可能である。 $R^1$ はトリアゾリル基を含むことができる。トリアゾリル基はアルキル鎖を介してOに結合する場合がある。本開示の方法によって製造される式(I)のポルフィリンまたは式(II)のポルフィリンにおいて、 $R^1$ はアルキルグルタメート基を含む場合がある。 $R^1$ の末端が1対のアルキルグルタメート基である場合がある。 $R^1$ はトリアゾリル基を含む場合があり、かつ、 $R^1$ の末端が1対のエチルグルタメート基である場合があり、ただし、この場合、どのRも $-OR^1$ である。本開示の方法によって製造される式(I)のポルフィリンまたは式(II)のポルフィリンにおいて、金属は白金またはパラジウムである場合がある。

【0028】

本開示はまた、対象（例えば、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト）の組織における酸素化を測定するための方法を提供する。この方法は、式(I)または式(II)の化合物を対象の組織の近くに配置する工程、該化合物がリン光を発することを生じさせる工程、および、酸素圧を該化合物のリン光強度および/またはリン光寿命に基づいて計算する工程を含む。化合物は、組織表面（例えば、皮膚）に置かれる手当用品に組み込まれるマトリックスに付随する場合がある。

【0029】

本開示の限定されない一例が、細胞レベルのガンに関連した低酸素画像化、ならびに、皮膚の火傷、急性創傷および慢性創傷における非侵襲的な酸素化評価または灌流評価（これらに限定されない）を含む、数多くの生物医学的用途のための酸素検知材料として機能することになる高分子構造を周囲に組み立てることができるコア成分となり得る4つのメソ非置換の金属化ポルフィリンの一群である。

【0030】

本開示のこれらのポルフィリンの平面構造は、それらの中央環のメソ位置に置換基がないことによって可能になるものであり、大きい吸収断面積および異常なほどに明るい放射特性をそれらに与え、そのため、本開示のこれらのポルフィリンは、非常に明るいリン光性ポルフィリン分子に分類される。スペクトルの可視領域のほとんどに及ぶ多数の異なる励起バンド、および、異なる放射プロファイルを含む、これらの分子が示す種々のスペクトル特徴は、これらの分子が、最も広範囲に使用されている画像化装置との適合性を有する一組の汎用的な画像化ツールとして機能することを可能にする。上記化合物はまた、40マイクロ秒～1ミリ秒のリン光寿命を示す。光物理的研究では、上記化合物が、ほとんどの知られているポルフィリン化合物と比較してより大きい吸収係数およびリン光量子収率

10

20

30

40

50

の両方を示すことが示される。結果として、これらの分子は、様々な容易に入手可能なレーザー光源により励起され得るので、また、シグナルの収集および分析をより効率的にするはるかにより明るいシグナルを出力するので、数多くの酸素測定用途において非常に有用であろうことが予想される。

【0031】

合成的には、これらの分子は様々なアルキン周辺基により機能化されることが可能であり、このことは、これらの分子を、1,3-Huisgen付加環化（これは通常、「クリックケミストリー」と呼ばれる）として知られている非常に効率的かつ迅速な合成的改変方法論との適合性を有するものにしている。このエレガントな合成的アプローチが、研究を酸素画像化分野において行う研究者を含む、生物医学的用途での使用のために高分子構造を開発している研究者によって広範囲に使用されている。注目すべきことに、この直截的な「クリック」方法論の使用により、非専門家が、様々な直截的な合成手法を使用して上記ポルフィリンの修飾および機能化を行うことが可能になる。

【0032】

本発明は、様々な高次構造の内部において容易かつ効率的に機能化され得る様々な酸素検知コアを研究社会に提供する；重要なことに、これらの構造は、広範囲の様々な酸素検知用途において使用するための、現在利用可能な画像化技術との適合性を有するであろう。そのような方法論の経験を有する非常に多数の研究者が存在するという事実と一緒に、「クリックケミストリー」を使用して分子を成長させるために存在する合成プロトコルのために、本明細書中に記載されるポルフィリン分子は、酸素画像化用途のための高分子構造を組み立てるための必須成分として極めて有用であろうことが予想される。加えて、化学的に保護された合成中間体が、種々の周辺官能基を導入することを必要とする合成代替物をさらに探究したいと思う研究者のための酸素検知コアとして利用可能になり得る。

【0033】

本開示の化合物において、すべてのアルキン末端基が化合物の1つの形式において周辺部に存在することにより、それらの機能化が、迅速かつ合成的に高効率な1,3-Huisgen付加環化反応（これは通常、「クリック化学」として示される）を介して、すなわち、大きい分子を共有結合により組み立てることにおける方法論を介して可能になる。

【0034】

新規なポルフィリン化合物の高まった明るさ、ならびに、市販の顕微鏡において見出される一般的なレーザー線により容易に励起され得ることが可能であることは、現在市販されている製品に見出されない特徴の組合せである。

【0035】

上記の新規な分子を合成するために開発される最適化された合成プロトコルは、少なくとも部分的には、合成中間体を改変するために要求される工程の期間中における安定な保護基の使用の結果であるので、最終的なポルフィリン化合物を大量かつ高収率で製造することを可能にするであろう。

【0036】

本発明のこれらおよび他の特徴、態様および利点が、下記の詳細な説明、図面および添付された特許請求の範囲を検討したとき、より良く理解されることになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】本発明による手当用品の例示的成分の概略的例示である。

【図2A】検知/治療剤デバイスおよび相互作用デバイスを含む本発明の実施形態の概略的例示である。

【図2B】本発明のデバイスにより取得される2次元データの一例の概略的例示である。

【図2C】本発明とともに用いられることがある金属化ポルフィリンの例示的構造の図である。

【図2D】本発明とともに用いられることがある金属化ポルフィリンデンドリマーの例示的構造の図である。

10

20

30

40

50

【図2E】液状包帯のための配合物に含まれる構成要素を列挙する。

【図3A】本発明による積み重ね構造の一例を示す透視的例示である。

【図3B】本発明による交互配置構造の一例を示す透視的例示である。

【図4】本発明のデバイスの代替実施形態の概略的例示である。

【図5】ワックスフィルムの表面に乾燥させられるPLGAの層に埋め込まれるメソ非置換白金ポルフィリンを含むポリマー検知部分の一例を示す。このポリマー検知マトリックスは柔軟性があり、疎水性ワックスフィルムに容易に接着する。

【図6A】本発明による1つの検知部分の概略的例示である。

【図6B】本発明による1つの治療剤部分の概略的例示である。

【図7】660ナノメートルの照射のときに光の明るさが増すことを示す一連の例示的画像を提供し、一連の例示的画像により、生物学的システムにおけるPLGAナノ粒子からの光媒介による治療剤放出が明らかにされる。

10

【図8】治療剤の拡散および放出を容易にするためにトリアゾール架橋ポリマーの超音波切断を使用する本発明の治療剤送達適用の1つの実施形態を例示する。

【図9】635ナノメートルの光により種々の大気条件のもとで照射されたときの本発明による酸素センサーエレメントのスペクトル応答を示すグラフである。

【図10A】インビトロでのモデル卵巣腫瘍における酸素分圧の空間マッピングである。

【図10B】酸素分圧の関数としての校正されたスペクトル比を示すグラフである。この校正された比は、生物学的システム（例えば、図10Aに示されるインビトロでのモデル卵巣腫瘍など）における酸素分圧の空間マッピングのために使用することができる。

20

【図11】普通の皮膚表面（a～e）、急性創傷治癒のためのモデルとしての皮膚移植片ドナー部位（f～j）、および、慢性創傷（k～o）における二重O<sub>2</sub>/pHセンサーのインビトロ適用に関連する一連の報告を提供する。無傷の皮膚におけるpO<sub>2</sub>およびpHの画像化（それぞれ、dおよびe）は均一な分布を示し、一方で、不均一性が慢性創傷の画像化の場合には認められた（それぞれ、nおよびo）。これらは、Meier他、Angewandte Chemie International Edition, 50(46):10893～10896, 2011において報告される通りであった。

【図12】本発明のデバイスを製造するための方法の実施形態を例示する流れ図である。

【図13】2,2-ジメチルプロパノアートにより官能化されたメソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリンを合成するためのスキームを示す。

30

【図14】(i)金属化されたプロピニルオキシ官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリンおよび(ii)金属化されたプロピニルオキシ官能化メソ非置換テラベンゾポルフィリンを合成するためのスキームを示す。

【図15】図2Dのオクタ官能化されたメソ非置換型金属化テトラシクロヘキセノポルフィリン型デンドリマーを組み立てるためのスキームを示す。

【発明を実施するための形態】

【0038】

同様な参照数字が、図面の下記の説明において図毎に類似部分を示すために使用されるであろう。

【0039】

40

本発明のある種の具現化には、手当用品が含まれる場合がある。本明細書中において、手当用品は、表面に適用されるための被覆物、とりわけ、患者の身体部分の表面に適用されるための被覆物を含む場合がある。手当用品の用語はまた、他の被覆物（例えば、軟膏またはガーゼなど）に対して適用される場合があり、固体または液体である場合がある。手当用品、包帯、被覆物の用語および関連した用語が、被覆物を示すために本開示を通して使用される場合がある。

【0040】

1つの実施形態において、本発明は、図1に例示されるように、下記の3つの構成成分のうちの1つまたは複数を有する包帯／創傷手当用品デバイス100である：検知部分16、治療剤部分14および相互作用部分20。デバイス100は、身体表面（例えば、無

50

傷の組織および／または開放／損傷の組織など)に対して接触可能であり、好ましくは、除去可能に接着可能である。本デバイス100は「使用者」によって使用される場合があり、この場合、使用者は、例えば、患者の介護者、医師、または、それどころか、患者である場合がある。1つの実施形態において、本発明は、検知／診断部分16を含むデバイス100である場合がある。診断部分16は、診断部分からのシグナルを測定し、出力を使用者に提供するための相互作用部分20(例えば、検出器)と組み合わせができる。別の実施形態において、本発明は、検知部分16および治療剤部分14の両方を含むデバイス100である場合がある。図2Aを参照して、さらに別の実施形態において、デバイス100は、異なるが、相互に依存する2つのデバイスを含む場合があり、例えば、上記で記載されるような診断部分および治療剤部分の両方を含む手当用品10と、相互作用部分20とを含む場合がある。 10

#### 【0041】

一般に、本発明はいくつかの機能を果たすことができる。図2Bを参照して、本発明は、生理学的に関連したパラメーターの二次元マップ30を作製することができ、この場合、マップ上のそれぞれの点が、下に位置する組織における1つまたは多数の分析物に関連するデータに対応するスカラー値(例えば、分析物(1つまたは複数)の濃度など)に対応する。1つの態様において、マップを比色センサーの応答として肉眼によって連続的もしくは点毎のどちらかで読み取ることができ、量的シグナルを、双方向型デバイスを使用して刺激し、また、記録することができ、または、量的シグナルを、外部のデジタル記録デバイスを使用して集めることができる。図2Bに例示される実施形態において、マップ上の暗い点32は白色点42とは異なっており、このことから、検出される空間特異的シグナルにおける違いが示される。さらに、本発明は、様々な用量の治療剤(例えば、抗生物質、抗炎症剤、生物学剤および疼痛薬物療法剤など、これらに限定されない)を投与することができる。また、本発明は、一定用量のバイオマーカーまたは陽電子放射断層撮影法トレーサーを治療剤と一緒に、または治療剤の代わりに投与することができる。一層さらには、本発明は、これらの治療剤を、外部から適用された特定の刺激(1つまたは複数)に対する応答での制御された様式で投与することができる。この放出を、相互作用部分に依存しない単独型の機構(例えば、機械的圧力、熱、他のエネルギー的刺激など、これらに限定されない)を介して、または、双方向型デバイスによって生じる刺激(例えば、光または超音波など、これらに限定されない)を介して達成することができる。さらに、本デバイスは、送達プロセスの期間中または後で生じる比色変化のどちらかを使用して記録および／または追跡することができる、あるいは、相互作用部分を使用してモニターすることができる治療剤の量および／またはデバイスの表面における送達位置をモニターすることができる。本デバイスはまた、データの記憶、処理、可視化および／または伝送が可能である。 20 30

#### 【0042】

パラメーター(例えば、組織パラメーターなど)の測定が、使用者へのフィードバックを直接的または間接的に与えることができる様々なセンサーエレメントを使用して行われる。これらのセンサーエレメントは組織と直接に接触していない場合がある。1つの態様において、センサーエレメントが検知部分の内部に含まれ、かつ／または区画化され、ただし、この場合、検知部分は、下に位置する組織と物理的に接触している。組織パラメーターの読み取りおよび定量化を、組織とのそれらの受動的相互作用または能動的相互作用に基づいてその吸収特性または放射特性が変化する様々な化学種(これらには、発色団、蛍光団またはリン光体が含まれるが、これらに限定されない)からのシグナル検出のための光学的手段により行うことができる。シグナルは、リン光、蛍光および吸収などのような機構を含む、電磁場の非弾性散乱の変調によって分析物に対して応答性である場合がある。 40

#### 【0043】

センサーの励起状態の寿命を変化させ、また、設定することが可能である。分子の励起状態は、励起状態が存在することができる固有の寿命を有する。これらの寿命は、いくつ 50

かの例を挙げると、分子構造、温度、溶媒和条件、周囲分子および化学的相互作用を含む、様々なパラメーターに依存している。これらの状態の寿命が、最適なセンサーの開発において、とりわけ酸素検知の場合には重要となり得る。例えば、身体における組織は、ある特定の波長の光に組織が曝されると、蛍光の放射が引き起こされ得るように、蛍光性である天然分子を含有する。これらの放射のシグナル強度はいくつかの検知用分子の放射よりも大きくなり得るか、または、いくつかの検知用分子の放射に匹敵し得る。センサーの放射を蛍光から分離するために、放射性励起状態の寿命が、蛍光放射を生じさせる組織中の分子の状態よりも長いセンサーを化学的に作出することが可能である。励起状態がいわゆる三重項状態である分子が作出され、この三重項状態がリン光を引き起こす場合、分子のリン光を蛍光から時間的に識別することが可能である。例えば、酸素センサーの  $O \times y$  10  $p h o r R 2$  は、最大リン光寿命がほぼ 1 ミリ秒であり、これは、最も長い組織蛍光源よりも 1 千倍長い寿命である。短い時間的照射（例えば、1マイクロ秒の長さ）を、より長い寿命（例えば、照射バースト後の 500 マイクロ秒）で放射されるシグナルを検出するために一時的にゲート制御されるカメラシステムとともに使用することによって、リン光のみを、蛍光シグナルを検出することなく選択的に検出することが可能である。

#### 【 0 0 4 4 】

これらの検知部分のいずれか 1 つまたは複数が、検知部分の感度を調節するために、かつ／または、検知部分の安定性および耐用寿命を高めるために役立つ適合性マトリックスの内部に埋め込まれる場合があり、または絡まされる場合がある。このセンサーレメント／マトリックスの組合せがこれ以降、「検知部分」として示されることになり、これには、そのような用語は様々なセンサーレメント／マトリックスの策定を包含するという理解が伴う。ある特定の実施形態において、センサーレメントは、均一な多孔性または一定でない多孔性、ならびに／あるいは、それぞれの個々の検知エレメントを取り囲む不均一／非対称的または均一／対称的なデンドリマー構造またはデンドリマー層のフォーム、ヒドロゲル、ポリマー、または、多成分の混合物を含む。いくつかの実施形態において、センサーレメントは、図 2 C ~ 図 2 E に例示される構成要素を含む。例えば、図 2 E には、液状包帯のための配合物に含まれる構成要素が列挙される。有効成分には、塩化ベンゼトニウムが含まれ、非活性成分には、酢酸アミル、塩化ベンザルコニウム、ひまし油、チョウジ油（オイゲノール、カリオフィレン）、エタノール、酢酸 *n* - ブチルおよびニトロセルロースが含まれる。 30

#### 【 0 0 4 5 】

光学的読み取りは本発明による様々な情報呈示の 1 つにすぎず、したがって、本発明は特定の光学的定量化インターフェースに必ずしも限定されないことに留意されたい。1 つの具体的な実施形態において、本発明の特徴の 1 つが、これらの検知／報告作用因が、センサーレメントとの組織および／または生物学的流体の直接的な相互作用を避けるために、同様にまた、放出されていない治療剤との直接的な相互作用を避けるために半透過性層によって組織から隔てられる 1 つの区画または一連の区画に含まれることである。この半透膜の不可欠な態様には、半透膜は検知エレメントおよび治療剤を組織から物理的に隔てることができ、かつ、目的とする生理学的な分析物（1 つまたは複数）が通り抜け、センサーレメントおよび／または治療剤カプセル化マトリックスと相互作用することを選択的に可能にできることが含まれる。そのような分析物は多くの生物学的に関連した化学種である場合があり、これらには、分子状酸素、二酸化炭素、窒素酸化物、溶存した血漿中の分析物および水素イオンが含まれるが、これらに限定されない。本発明の双方向的特徴が、ただ 1 つの「サンドイッチ」型構築物により実行されることが可能であり、ただし、この場合、本発明の空間的分解能が、マトリックス全体にわたる分析物の固有拡散半径によって、または、本発明全般にわたって物理的に配置される多数の区画の形成を介して決定される。 40

#### 【 0 0 4 6 】

目的とする分析物（1 つまたは複数）が皮膚不透過性であるか、または、そうでない場合においてセンサー装置に到達することができない場合（例えば、表皮下の毛細血管床に 50

おけるガスなど)、本発明の1つの実施形態では、使用者の組織と接触して、本発明の一番下側の表面に存在するか、またはその一面にわたって配置される貫通性特徴物(例えば、ニードルまたはマイクロニードルなど)を使用することができる。これらの貫通性特徴物は、本発明の底部層と、目的とする分析物(1つまたは複数)との間に位置するどのような遮蔽層(例えば、皮膚、火傷の焼痂)でもこれらを透過性にし、または突き抜け、それにより、より正確で、かつ、より迅速な測定を容易にするであろう。別のアプローチが、組織表面を横切る分析物の拡散を可能にし得るマイクロメートルサイズの穴を組織に作るために分割レーザー治療技術を利用することができる。そのようなアプローチを、通常の場合には不透過性の組織を横切る分析物の移動を容易にするために本発明の設置の前に、または、その使用の期間中に展開することができる。これらは、この特徴(すなわち、分析物に拡散バリアを横切らせて、分析物をセンサー装置と接触させるための方法論)の単に2つの実施形態にすぎないことに留意されたい;多くの他の実施形態および変法もまた使用される場合がある。10

#### 【0047】

治療剤カプセル化に関して、ある特定の実施形態において、本発明は、1つまたは複数の治療剤を本発明と接触している表面に送達することができる。例えば、使用者は、認識された必要性に起因して、または、本発明によってもたらされるフィードバックに基づいて、治療剤を本発明から放出させることを決定することができる。治療剤を、本発明に加えられるか、または本発明の一部である分解性マトリックスに埋め込むことができる。治療剤を埋め込むことが、数多くの手段によって、例えば、物理的カプセル化(例えば、ポリ(乳酸-*co*-グリコール)酸(PLGA)、ポリジメチルシロキサン(PDMS)または別のポリマーマトリックスにおける物理的カプセル化)、あるいは、物理的刺激、化学的刺激または他の刺激(例えば、光、圧力または熱変化)に応答して治療剤を放出する反応性の化学的リンカーを介する共有結合性の結合などによって達成されることが可能である。治療剤はまた、粒子(例えば、ナノ粒子など)に埋め込むことができる。治療剤が埋め込まれるマトリックス(これは以降、「治療剤装置」として示される)には、ポリマー(例えば、PLGAまたはポリスチレンなど)、多数のポリマーの混合物、または、他の材料クラス(例えば、デンドリマー、親水コロイドまたはヒドロゲルなど)が含まれ得るが、これらに限定されない。治療剤装置は、本発明のデバイスにおける使用者が決定した空間的位置での治療剤の放出を容易にするために本発明の特定の領域または本発明全体のどちらかに適用される場合がある。本発明はまた、多数の区画を含むことができ、ただし、この場合、区画のそれぞれが、異なる治療剤または治療剤混合物を含有し、かつ、これらの治療剤のすべてが、選択された空間的位置において、上述の外部刺激の適用による用量制御された様式で使用者によって放出させられることが可能である。そのようなものとして、本発明は、多数の治療剤の貯蔵および送達の両方を行うように作用することができ、それにより、1つの実施形態において、新規な多治療剤送達プラットフォームを提供する。2030

#### 【0048】

図3A～図3Bを参照して、本発明は、検知および治療剤送達の両方の機能性を最適化するための種々の幾何学的形式で構築されることが可能である:例えば、限定されないが、(i)図3Aに例示されるような垂直に積み重ねられた構造(この場合、治療剤装置14が検知装置16の下に物理的に存在する);(ii)図3Bに例示されるような交互配置構造(この場合、検知装置16および治療剤装置14が同じ層においてパターン化される);(iii)検知装置および治療剤装置が物理的に組み合わされる混合型構造;および(iv)それらの組合せまたはそれらから得られる変形物など。混合型構造は、治療剤装置がセンサー装置との共通の構成成分を有すること、同様にまた、2つのマトリックスが同じ構造物において重なること、および/または、他の場合には、同時に存在することを可能にする。加えて、デバイス10は上部層18を有することができ、この上部層18はバリア層または強化層として機能することができる。図3Aおよび図3Bの両方において、デバイス10は、身体部分(例えば、皮膚組織など)の表面であることが可能である4050

表面 12 に適用される。

【 0049 】

治療剤送達標的が、本発明と接触している現下の組織層（例えば、表皮下の毛細血管床など）に物理的に隣接していない場合、本発明の 1 つの実施形態では、本発明の一番下側の表面に存在するか、またはその一面にわたって配置され、かつ、使用者の組織と接触している貫通性特徴物（例えば、ニードルなど）が使用される。これらの特徴物は、微視的である場合があるので、本発明の底部層と、治療剤標的との間に位置するどのような遮蔽層でもこれらを透過性にするであろうし、または突き抜けるであろう。分割レーザー治療がさらに、通常の場合には治療剤不透過性の組織を横切る治療剤の動きを容易にし得るマイクロメートルサイズの穴を組織に作るために使用されることが可能である。加えて、直接的に、または、物理的刺激（例えば、光、圧力、電気シグナルまたは熱変化）に応答してそのどちらかで組織の透過性を改善するように作用する化学剤または多数の化学剤の組合せを、治療剤の浸透を容易にするために本発明に組み入れることができる。10

【 0050 】

加えて、本発明は、経時的に分解可能であるように製造されることが可能である。多くの手当用品、縫合糸および包帯が、分解した成分が毒性でないように、かつ／または、有害でないように、かつ／または、身体によって安全に吸収可能であるように構成され、または製造されることが可能である。そのような手当用品は、長期間にわたる安全なモニターリングおよび／または治療剤放出のために、数多くのデバイス、埋め込み可能なプローブ、または、閉鎖性創傷の内部に安全に組み込まれることが可能である。20

【 0051 】

治療剤放出について、治療剤装置の不可欠な態様が、治療剤装置は、光、圧力、機械的力または熱変化（これらに限定されない）を含むいくつかの外部刺激に応答して治療剤を放出することができる。既存の治療剤送達システムとは対照的に、本発明では、使用者は本発明からの組織内への治療剤放出の正確な位置を双方向的かつ空間的に制御することができる。既存のデバイスは、包帯、手当用品またはパッチを横切って治療剤を放出するが、本発明における治療剤装置の放出特性および放出動力学は、使用者によって選択されるような包帯上の多数の任意点における加えられた外部刺激の慎重な調節により定量的に制御されることが可能であり、その結果、外部刺激の強度または継続期間の調節により、所定用量の治療剤の送達がもたらされることになるようになる。本発明による治療剤装置は、所与の包帯位置における加えられた光に対する応答での治療剤放出を誘発するか、または、他の場合には容易にする光活性／光感受性の分子を含有するポリマー、または、そのような光活性／光感受性分子から構成されるポリマーを含む場合がある。この実施形態において、異なる治療剤の放出が、異なる波長の光を使用するために誘発または強化される場合があり、それにより、同じ装置に含まれる複数の異なる治療剤の同時投与または逐次投与のための簡便なプラットフォームがもたらされる。そのような波長誘発による治療剤放出が、異なる治療剤を、装置を横切って異なる空間的位置に送達するために使用者によって作動させられることが可能であろう。30

【 0052 】

光に基づく放出は、独特のデバイス（例えば、本発明の双方向型装置など）に限定される場合があり、その結果、特定の光源を使用することのみにより、治療剤放出が生じるであろう。このようにして、規制物質の放出をモニターすることができ、また、制限することができる。そのような機構は光学的アプローチおよび／または機械的アプローチを含むことができる。例えば、治療剤放出を、例えば、その所定の強度、継続期間、分極化、波長および波長シフトを含むことがある特定のパラメータと一致する光の所定パルスによってだけで開始させることができる。40

【 0053 】

1 つの実施形態において、他の相互作用（例えば、連続照射など）は治療剤放出に対する影響を何ら有しない場合がある。治療剤はまた、機械的刺激（例えば、使用者によって空間的位置において加えられる圧力など）により放出させることができる；この圧力は本50

発明に対して直接に加えることができ、または、他の手段（すなわち、光、光パルス、電気シグナルまたは超音波によってもたらされる圧力波）を介して誘導することができる。そのような機構はまた、無傷な組織を通り抜ける浸透を促進するために、下に位置する組織を透過性にするために使用することができる。

#### 【0054】

治療剤の放出速度論および空間的投与パターンはまた、本発明そのものを構築することにより媒介されることが可能である。1つの実施形態において、包帯を、治療剤が埋め込まれるただ1つの治療剤マトリックスを有するように構築することができる。別の実施形態において、本発明は、異なる治療剤、治療剤用量またはこれら2つの組合せをそれぞれが含有する個別の領域から構成される場合がある。さらに別の実施形態において、それぞれの個別領域が、選択された治療剤マトリックスの化学的性質によって決定されることがある異なる治療剤放出速度論を有する。前記実行のすべてにおいて、それぞれの個別領域は、治療剤を様々な使用者提供の外因性シグナル（例えば、本発明における空間的位置に加えられる異なる波長の光など）に対する応答において単独で、または、他の治療剤との組合せで放出するように構築することができる。この様式では、本発明は広範囲の様々な用途に好都合であり得る。例えば、治療剤放出を、可視スペクトル全域にわたる異なる色の光を用いて達成することができる。例として、青色光（450ナノメートル～495ナノメートル）、緑色光（495ナノメートル～570ナノメートル）またはオレンジ色光（590ナノメートル～620ナノメートル）が挙げられる。

#### 【0055】

本発明のモニターリング態様に関して、組織パラメーターを報告することに備える同じ機構がまた、治療剤応答をモニターするために処置後に使用されることが可能である。臨床応答が十分であると認識されない場合、さらなる量の治療剤を、上記で議論される使用者制御の放出機構を介して本発明から放出させることができる。

#### 【0056】

本発明の別の態様が、データの記憶、処理、可視化および伝送に関連する。治療剤放出を促進させるために、または誘発するために使用される送達作用因または制御スキームは、制御された定量治療剤放出および報告のための双向型プログラム可能システムの一部であることが可能である。圧力、音波、光、電気または他のエネルギーに基づく治療剤放出を達成するために構成される相互作用装置は、所与量の治療剤を選択された空間的位置において所与の時間間隔で放出するようにプログラム化することができ、また、介護者、医師または遠方の管理者によって「その場で」再プログラム化することができ、または更新することができる。治療剤送達システムは、ネットワークによって、インターネットによって、あるいは、有線通信または無線通信を介するインターネットによって、あるいは、ネットワーク化されたドッキングステーションによって双向的に安全にプログラム化することができる（これらのすべてがローカルコンピューターまたはリモートサーバー/コンピューターへの接続を提供する）。このリモート接続は、治療剤投与の用量および頻度をモニターすることにおいて使用することができ、また、医師または介護者に知らせるために使用することができ、そして、治療剤の用量またはタイプにおける変更を可能にするために遠方からプログラム化することができる。そのうえ、この送達スキームは、本発明の領域を読み取って、関連した組織パラメーターおよび組織応答を介護者または医師に知らせるセンサーを組み込むことができる。組織パラメーター、処置応答およびすべての取得データが、現地または遠方のどちらでも、記憶、処理および可視化されることが可能である。データの記憶、処理および可視化を、相互作用装置そのもの、ドッキングステーション、あるいは、コンピューターまたは携帯型デバイスを使用して達成することができる。したがって、本発明はまた、入院患者および外来患者の臨床リソースのより効果的な利用を可能にする「ポイント・オブ・ケア（point-of-care）」技術を提供する。そのような技術的アプローチはポイント・オブ・ケア医療（例えば、モニターされた家庭使用およびキオスクに基づく患者対話など）と適合し得る場合がある。

#### 【0057】

10

20

30

40

50

図2A～図2Bは、デバイス100の1つの実施形態であって、手当用品10が、酸素分圧に放射強度が依存する酸素感受性リン光体を含む検知マトリックス層を有する実施形態を例示する。相互作用デバイス20が作動部分22および検出部分28を含む。作動部分は作動シグナル24を生じさせ、検出部分28は応答シグナル26を検出する。この例示された実施形態において、手当用品10内の酸素感受性リン光体を作動させることができ(24)、リン光26の対応する測定量を酸素濃度に変換することができる。検知マトリックスはさらに、リン光体が埋め込まれ、かつ、センサーエレメントのための固体支持体として役立つ酸素透過性のポリマーマトリックスを含む。本発明の1つの実施形態において、金属化ポルフィリン(例えば、図2Cに例示される金属化ポルフィリンなど)が樹枝状層の内部に物理的または共有結合的にカプセル化されるセンサーエレメントが構築される場合がある。樹枝状層は、コアに向かう酸素拡散を弱めるために役立ち、したがって、ポルフィリンを過度な消光から保護し、また、その感度を酸素圧における小さい変化に対して増大させる。リン光体の励起およびその後の放射を、酸素分圧を求めるために使用することができる。具体的には、組織の酸素分圧は、目的とする組織との平衡状態にある蒸気に含まれる酸素の分圧(これは通常はmmHgまたはTorrの単位で報告される)であり、これを求めることができる。例えば、組織の酸素分圧は、組織の細胞成分および細胞外成分の内側の平均酸素濃度に比例しており、それに従って、組織の酸素分圧を求めることができる。本発明の別の実施形態において、酸素センサーを、第2の蛍光体からのエネルギー移動による間接的な励起を使用して励起させることができる。センサーは、酸素が自由に拡散して通り抜けることを可能にし、かつ、検知エレメントのための固体支持体としてもっぱら使用されるポリマーマトリックスに埋め込まれる。検知装置は治療剤放出装置と組み合わされ、酸素透過性膜により治療剤放出装置から隔てられる。ある特定の実施形態において、検知装置は、図6Aにおいて例示されるような包帯装置の上部層を構成する酸素不透過性膜により周囲の酸素圧から隔離される。

#### 【0058】

具体的な一例として、明るく放射性の特注されたメソ非置換の白金-ポルフィリンが、第二世代のグルタミン酸デンドリマー(例えば、図2Dに例示されるグルタミン酸デンドリマーなど)の内部にカプセル化される。グルタミン酸デンドリマーはこの技術分野では知られており、様々な金属化ポルフィリンの酸素に対する感度を増大させることにおいて首尾よく用いられている。図5を参照して、センサーが、治療剤放出装置からセンサーを隔てる酸素透過性のプラスチック材料に接着されるポリ(乳酸-c-o-グリコール酸)(PLGA)の層に埋め込まれる。この例では、このポルフィリン-デンドリマーのセンサーエレメントは、532ナノメートルで照射されたときに励起され、その後、酸素濃度についての指標としてその強度を使用することができる644ナノメートルでのリン光を放射することが可能である。当然のことではあるが、他の励起および放射の例が同様に意図される。例えば、異なるセンサーのための他の励起/放射の例には、(i) 546ナノメートルでの励起および674ナノメートルでの放射、ならびに、(ii) 594ナノメートルでの励起および740ナノメートルでの放射が含まれる。

#### 【0059】

本発明の1つの実施形態において、治療剤が、パッチ(支持層)の近位表面(すなわち、身体表面に最も近い表面)にパターン化される光作動型ポリマーに埋め込まれる。1つの実施形態において、光作動型ポリマーは、ポリマーに埋め込まれる光活性な分子を含有する。別の実施形態において、光作動型ポリマーは光作動部分をポリマーの化学構造の中に含有する。図6Bを参照して、このポリマー層は、接着剤層を使用して近位表面に直接に接着することができ、または、透過性膜層によって接着剤から隔てることができる。光によって照射されるとき、光活性な化合物はポリマーの構造分解を引き起こし、これにより、局所的な治療剤放出を容易にする。治療剤が、選ばれた波長の光を使用してポリマーカプセル化から容易に放出され得ることが、この技術分野では知られている。光線力学的治療において使用される光増感剤分子を、高まった取り込みならびに細胞および生物学的組織への送達のためにPLGAポリマーナノ粒子にカプセル化することができる。以前の

研究において、光増感剤（および蛍光体）の5-エチルアミノ-9-ジエチルアミノベンゾフェノチアジニウム（E t N B S）が120ナノメートルの直径のP L G Aポリマーナノ粒子にカプセル化され、細胞およびモデル卵巣ガン腫瘍の両方に送達された。カプセル化されたとき、光増感剤のごく近傍が、粒子の吸収特性および放射特性を消失させるように作用し、その結果、カプセル化されたときにおいて、照射されたE t N B S - P L G A粒子が蛍光を弱く放射するようになる。強い赤色光がナノ粒子に送達されるとき、E t N B Sによって生じるラジカル化学種が、P L G Aポリマー構造を物理的に分解するよう 10 作用し、これにより、ナノ粒子からの治療剤の放出が引き起こされる。図7を参照すると、効果が、ナノ粒子を含有するサンプルにおける光増白として認められる。これは、E t N B Sの放出により、消光が打ち消され、増大した蛍光放射強度がもたらされるからである。

#### 【0060】

治療剤放出機構の別の実施形態は、超音波による治療剤装置内の化学結合の切断を伴う場合があり、これにより、分解された治療剤マトリックス材料を通り抜ける高まった拡散または促進された拡散に起因する制御された治療剤放出が引き起こされる。この実施形態において、治療剤は治療剤マトリックス材料に絡まされるか、または、治療剤マトリックス材料に、トリアゾールリンカーとして知られている化学的部分を介して化学結合させられる。それぞれのトリアゾールリンカーが、長い（約100kDaの）ポリマーリンカー（例えば、ポリメタクリラート（P M A）など）に結合させられ、これにより、空隙率を化学的に調整することができるポリマー／トリアゾールネットワークの形成がもたらされる。B i e l a w s k i他によって実証されるように、20kHzの超音波パルスを溶液中のトリアゾール／P M Aに加えることにより、局所的な過熱および蒸気で満たされた空胞の形成を生じさせることができ、その急速な崩壊は、結果として伴う応力が長いポリマー鎖に加わること、および、続くトリアゾールリンカーの機械的開裂を生じさせ、その結果、P M Aアジドおよびアルキンの形成を生じさせた（J . N . B r a n t l e y他、S c i e n c e、2011、333、1606～1609）。この化学的機構が、治療剤装置の流動性および拡散性における変化を引き起こすために、すなわち、図8において例示されるように局所的に促進された拡散による高まった治療剤送達を誘導するためにこの実施形態において使用される。この特定の実施形態において、P M Aの使用は二重に好都合である。これは、P M Aは、流体中においてそれ自身の質量の何倍も吸収するその能力について知られており、このことは、P M Aを吸収性かつ効果的な包帯／手当用品材料にするからである。このことは、トリアゾール／P M Aに基づく機械的な結合切断アプローチと、同様にまた、単に1つだけの治療剤装置分解アプローチとの両方の単に1つだけの実施形態を表す。本発明の範囲に含まれる多くの他のアプローチが可能であり、これらには、異なるポリマーおよび／またはリンカー基を使用する代替となるカプセル化スキーム、同様にまた、治療剤が絡まされるのではなく、むしろ、治療剤が直接にマトリックスポリマーに結合する他のスキームが含まれる。

#### 【0061】

治療剤を、治療剤放出マトリックスのミクロ構造分解またはマクロ構造分解を介して放出させることができる。ここで、ミクロ構造分解は、治療剤放出をナノメートルサイズおよび1マイクロメートルサイズの規模で引き起こすマトリックスの構造的变化として定義される。マクロ構造分解はその代わり、10マイクロメートルよりも大きいサイズ規模で生じる構造的变化を示している。多数の治療剤を、完全な治療剤投与計画の同時放出のためにそれぞれの領域に詰めることができる。代替では、治療剤が共投与されることが望ましくない場合または可能でない場合については、異なる治療剤または治療剤投与計画を、治療剤装置において異なる領域に対して空間的にパターン化することができる。これらの異なる治療剤または治療剤投与計画は、指示のため（例えば、遠位パッチ側において赤色、青色または緑色）、また、異なる放出された治療剤を区別するための両方の目的で色分けされる場合がある。例えば、青色光により、第1の治療剤が放出させられ、赤色光により、第2の治療剤が放出させられる。加えて、どのような光作動型部分も、迅速な構造分 40 50

解を引き起こす触媒的シーケンスおよび／またはカスケード連鎖シーケンスを誘発させるために使用され得るかもしれない。そのうえ、治療剤が、前記で記載される機構のいずれかによる光活性化のときにマトリックスから放出されるナノ粒子形態（例えば、ポリマー、ゲルまたはヒドロゲルなど）に含有されることが可能である。

#### 【 0 0 6 2 】

本発明の他の実施形態において、空間選択性的な治療剤放出が、患者に貼り付けられたままである接着性パッチとして策定される包帯装置を使用して達成される。使用者は、包帯装置に対して保持されるとき、光を送達する相互作用装置の使用による制御された様式での治療剤の放出を誘発させることができる。投与後、パッチの照射された領域は、治療剤が放出されたことを示すために変色することができる。ただ1つのパッチが多数の治療剤放出領域を保持することができる。

10

#### 【 0 0 6 3 】

そのうえ、本発明の実施形態は、近年において使用されている治療剤溶出パッチ技術と組み合わせができる。これらの薬物溶出パッチは、単層および二重層の接着剤中薬物（drug-in-adhesive）パッチ、同様にまた、リザーバー、マトリックスおよび蒸気パッチの設計を含む。例えば、単一および複数の接着剤中薬物パッチが、本明細書に記載される治療剤放出マトリックスとの組合せで容易に使用され得るかもしれない。リザーバー、マトリックスおよび蒸気パッチの技術が、光作動型の治療剤放出マトリックスを含有しない領域／空間、当該実施形態における層、または、治療剤放出装置そのもの（これらに限定されない）を含めて本発明の様々な実施形態に埋め込まれることが可能である。

20

#### 【 0 0 6 4 】

治療剤装置の具体的な一例として、抗炎症性治療剤のジクロロフェナク（2-（2-（2-6-ジクロロフェニルアミノ）フェニル）酢酸）が、プラスチック裏当て材の近位表面に接着されるPLGAの層に光活性分子のメチレンブルーとともに埋め込まれる。パッチの裏当て材がポリビニルアルコールの0.3cm厚の層から構成される。パッチの近位層が、メチルセルロースゲルから構成される接着剤層を含有する。治療剤放出ポリマーマトリックスが、それぞれが2cm離れている直径が1cmの円領域でパッチの近位表面にパターン化される。それぞれの円領域が、パッチにおける治療剤放出装置の正確な空間的位置を示すために遠位パッチ表面に現れる対応する円を有する。この例では、空間的位置には、色の変化を照射後に生じさせる635ナノメートルの光により照射されたときにトランク異性化を受けるシス-アゾベンゼンにより印がつけられる。この色変化により、パッチの特定の領域が使用されたことが示される。

30

#### 【 0 0 6 5 】

これらの実施形態の多くにおける光の使用は、外部供給源からの圧力を介した機械的破壊により置き換えられ得ることには留意されなければならない。例えば、治療剤放出マトリックスは、その破裂のときに放出されるただ1つの治療剤または多数の治療剤により満たされる袋状組織であり得るかもしれない。袋状組織からの物質の流れが、治療剤の患者への送達を容易にするであろう。別の実施形態において、圧力の使用は、材料が構造的に拡大することを誘発させることができ、これにより、治療剤の放出を引き起こすであろう。

40

#### 【 0 0 6 6 】

本発明の1つの実施形態において、相互作用装置は、内部電源（例えば、電池など）を収容することができる携帯用デバイス（例えば、ペン型アプリケーターなど）の形状を取ることができる。光に基づく治療剤放出マトリックスとの使用のために、この電源は、一方の端部に取り付けられる明るい発光ダイオード（LED）に電力を供給する。LEDは、特定の色の光（例えば、赤色光、例えば、およそ630ナノメートルでの赤色光）を放射するために選択されるであろう。このLEDは、ペンにおけるボタンを押すことにより点灯させることができ、または、相互作用装置を表面に押しつけることによって作動させることができる。作動させられると、LEDは、ペン内部の電子回路によって決定され

50

る設定された期間にわたって作動中の状態になるであろう。圧力誘導の治療剤放出装置の場合には、超音波放射体は電源によって電力供給され、使用者によって始動させられ、電子回路を使用して制御されることが可能である。エネルギーデバイス（例えば、LEDまたは超音波放射体など）とともに使用される電子回路は、設定された期間における総管理用量および服用回数に関する情報を含むプログラム用の命令を受け取るために、コンピューター、携帯型プラットフォームまたはネットワークとインターフェース接続することができる。この電子回路はまた、使用された回数、受けた服用回数およびこれまでの服用スケジュールなどを含む処置情報を伝えるために、コンピューター、携帯型プラットフォームまたはネットワークとインターフェース接続することも可能であろう。電子回路はデータ記憶機構を含有することができ、あるいは、情報を記憶するために、コンピューター、携帯型プラットフォームまたはネットワークとインターフェース接続することができる。

【0067】

本発明の1つの実施形態が、開放創を有する患者に対する使用のために設計され、診断（検知）装置、処置（治療剤）装置および相互作用装置から構成される。急性創傷および慢性創傷における局所的炎症の領域は、非炎症組織とは対照的に、高い相対的な酸素レベルを示すことが、この技術分野では知られている。組織の酸素化を報告する本発明の実施形態が、創傷における炎症の領域を特定し、空間的にマッピングし、これにより、詳細な創傷状態情報を介護者または医師に提供するために使用され得るかもしれない。炎症のこれらの特定の部位が見分けられると、そのような部位は、相互作用装置を使用する抗炎症治療剤の使用者起動の放出により本発明における双方向技術を使用して処置することができる。

【0068】

治療剤が送達されると、創傷部の酸素化状態が、リアルタイムでの治療応答フィードバックを提供するために、相互作用装置または他の記録デバイスのどちらかを使用して、処置される領域の炎症状態を見守るためにモニターされることが可能である。創傷を、本発明を使用して処置する介護者または医師はその後、表示された情報を使用して、その次の最適な過程の処置を決定することができるであろう。この場合、すべてが、本発明を除くことなく、また、無菌性を損なうことなく行われる。

【0069】

本出願人らの研究は、様々な組織パラメーター（例えば、酸素濃度（これは酸素分圧とも呼ばれる）など）を測定する迅速なフィードバック分子プローブの開発に至っている。

【0070】

これらの酸素報告システムでは、放射特性が酸素に対して非感受性である分子（すなわち、蛍光体）を、放射特性が分子状酸素の濃度によって影響される分子（すなわち、リン光体）と一緒に利用することができる。図9に例示されるように、蛍光体／リン光体プローブからの放射を使用して、酸素分圧を高い忠実度により可逆的に生物学的システムにおいて測定することができる。第1の曲線（a）は、空気中におけるプローブから得られる初期放射スペクトルを示し、一方、第2の曲線（b）は、プローブを実質的に酸素非含有の環境（すなわち、窒素ページ後）で平衡化させた後における放射を示す。最後に、第3の曲線（c）は、プローブを空气中にもう一度平衡化させた後における放射を示す。予想される通り、曲線（a）および曲線（c）は、類似するプロファイルを示す。そのようなプローブは、蛍光体の放射とリン光体の放射とのスペクトル比が酸素濃度と関係するように対応することができる。そのうえ、この校正は、図10A～図10Bに示されるように、生物学的サンプルにおける酸素濃度のマップを読み取るために使用することができる。光吸収特性（例えば、吸収波長または吸収断面積など）が分析物（例えば、光吸収に基づく比色酸素測定についての酸素など）の存在によって調節され得る分子（例えば、色素など）を利用することもまた可能である。

【0071】

本発明は、多数の組織パラメーターを、創傷手当用品を使用して画像化するためのシステムおよび方法を提供する。ここに提供される発明は、手当用品によって覆われる組織ま

10

20

30

40

50

たは創傷のどのような部分に対してでも（前記で記載されるような、また、下記でさらに詳述されるような）治療剤の選択的な局所的放出、同様にまた、治療応答を評価するための生理学的パラメーターのその後のモニターリングを可能にする。

【0072】

組織パラメーター（すなわち、 $pO_2$ およびpH）を、従来のデジタルカメラを使用して画像化することの実現可能性が実証されている。デバイスは波長依存的な読み取りを示し、データが3色（赤色／緑色／青色）のRGBチャネルで保存された。図11を参照して、検知エレメントが、創傷治癒モニターリングのための皮膚パッチを形成するために分析物透過性膜にカプセル化された。この方法が、無傷の皮膚に、同様にまた、慢性創傷に適用された。無傷の皮膚を画像化した場合、 $pO_2$ およびpHの均一な分布が認められた。他方で、慢性創傷の酸素およびpHの値は、持続した炎症期を示していた。

10

【0073】

次に図12を見ると、流れ図が、本発明のデバイスを製造するための方法120を例示するために提供される。この例示的方法120は、工程121において、製造者または医師が、所与のデバイスが検知部分を含むことが望ましいかどうかを決定することを含む。検知用構成成分が所望されると決定された場合、次の工程122において、目的とする分析物が検知部分によって検知されることが特定される。分析物が特定されると、工程123において、特定された分析物を検出するために好適であるセンサーが選択される。例えば、分子状酸素が、目的とする分析物である場合、酸素のための効果的なセンサーであるように設計されるメソ非置換の金属化ポルフィリン分子が選択される場合がある。このポルフィリン分子は特定の波長の光により励起させることができ、酸素の存在を、対応するリン光性放射シグナルを測定することによって検出することができる。

20

【0074】

センサーを選択した場合、工程124において、設計者は、治療剤部分が所望されるか否かを決定する。治療剤部分が含まれるべきである場合は、目的とする治療法が工程125において特定される。特定された治療法は、疼痛薬物療法剤（例えば、NSAIDなど）の放出を含む場合がある。工程125において特定される治療法に基づいて、治療剤、例えば、1つまたは複数のNSAIDなどが、工程126において選択される。

【0075】

治療剤部分の選択は、例えば、下記で記載されるであろうように、マトリックスとのセンサーの適合性を保証するために行うことができる。すなわち、治療剤部分の選択がセンサーおよびマトリックスの一方または両方の化学的性質に基づくように、治療剤部分の選択が、センサーと、記載されるであろうように、マトリックスとの適合性に対する検討により行われる場合がある。

30

【0076】

例えば、1つの実施形態は、一重項酸素分解性ポリマー（これは治療剤放出マトリックスの基本的な構成成分であり得る）を、マトリックス分解を誘発するための十分な一重項酸素を生じさせることができるであろう酸素非依存性の遊離塩基ポルフィリンコアと組み合わせることを伴う。そのようなポルフィリンの金属化された樹枝状アナログが酸素報告分子として役立ち、工程123で選択される検知マトリックスに埋め込まれる。固有的に異なる特性を有するので、これら2つの分子は、異なる波長の光を使用して作動させることができる；したがって、治療剤放出とは別個の酸素検知のオンデマンド制御を可能にする。そのうえ、樹枝状カプセル化は、酸素報告分子の光活性化の後で治療剤マトリックスに到達し得る一重項酸素の量を効率的に最小限に抑えることができ、したがって、光作動型の治療剤放出のための遊離塩基ポルフィリン（または任意の光増感剤）の使用における選択性を最大にする。

40

【0077】

工程127では、選択された構成成分が与えられると、好適なマトリックス材料が選択される。前記で記載されるように、個々のマトリックス材料を検知部分および治療剤部分のそれぞれのために選択することができ、または、ただ1つのマトリックスが、検知部分

50

および治療剤部分の両方を支えるために選択される場合がある。

【0078】

1つの実施形態において、センサーがマトリックス材料に絡まされる場合がある。検知マトリックス構成成分をセンサーと混合することは、マトリックス（ポリジメチルシロキサンまたはP D M S）を形成する混合物に見出される構成成分に関して構造が類似しているさらなるシリル型構成成分（トリイソプロピルシリルクロリドまたはT I P S - C 1）の使用を伴う場合がある。マトリックス材料とのセンサーの適合性を改善するための所与の配合技術については、センサーの酸素報告分子がマトリックス内に絡まされる場合がある。具体的には、所望される絡まりを達成するために、マトリックス基剤が、マトリックス基剤が望ましくはセンサーと適合し得ることが保証されるように、また、「硬化」を保証するようにセンサーの化学的性質に基づいて選択される場合がある。 10

【0079】

センサーとそのマトリックスとの間での適合性が、これら2つの構成成分の間における構造的類似性に大きく依存している。例えば、適合性が、疎水性、表面官能基の極性、分子全体の極性、電荷のタイプおよび数、分子量、安定性、反応性および他の要因に依存している場合がある。

【0080】

例えば、グルタミン酸デンドリマーにより修飾されるセンサー分子は、非常に極性の表面官能基を有しており、そのため、このことは、極性が低い疎水性のP D M Sマトリックスとの適合性がない。センサー分子がジクロロメタン（D C M）溶液としてP D M S硬化性混合物に混合された場合、それらは塊になり、硬化性混合物から沈殿するであろう。ジメチルホルムアミド（D M F）がセンサー分子のための溶媒として使用される場合、より良好な混合が硬化性混合物に関して達成され得る。しかしながら、この硬化性混合物はD M Fの存在下では重合せず、固体包帯を形成しない。本発明の1つの態様によれば、トリイソプロピルシリルクロリド（T I P S - C 1）を、センサー分子およびP D M Sの混合を容易にするために、極性の、それにもかかわらず疎水性の共溶媒として加えることができる。それはまた、P D M S硬化性混合物の構成成分と構造的に類似しており、したがって、硬化プロセスを妨害しない。 20

【0081】

したがって、センサー分子を包帯マトリックスと調和させながら考慮されることがあるいくつかの一般的な要因には、センサーおよびマトリックスの化学構造、マトリックス内部のセンサー分子の濃度、ならびに、これら2つを混合したときのマトリックスの光学的特性、機械的特性および化学的特性における起こり得る変化が含まれる。この関連において、マトリックスをセンサーの化学的性質に基づいて選択すること、または、逆に、センサーをマトリックスの化学的性質に基づいて選択することが好都合である。 30

【0082】

したがって、工程127は、例えば、酸素報告分子を検知マトリックス混合物において可溶化するために溶媒を使用するなどしてセンサーを別の材料と対にするための他のアプローチとは対照的である。なぜならば、それらは、固体で、柔軟な検知マトリックスを種々の構成成分の粘性混合物から形成するための基礎である「硬化」として知られている重合プロセスを妨げるので、そのような試みは不適合性であることが示されているからである。 40

【0083】

最後に、工程128において、検知部分および治療剤部分ならびに選択されたマトリックス材料がデバイス（例えば、手当用品など）に組み立てられる。留意すべきことに、設計者は、検知部分および治療剤部分のどちらかを省くことを選ぶことができる。例えば、工程121において、設計者が、検知部分が望ましくないことを決定した場合、方法120は、設計者は工程124に直接、進めばよいことを表示する。しかしながら、検知部分および治療剤部分の少なくとも1つが含まれることが好ましい。したがって、工程124において、治療剤部分が所望されないことが決定されるならば、方法120は工程130 50

を含み、この場合、工程 130において、検知または治療剤のどちらもが、手当用品の製造において含まれるために選択されなかつたならば、方法 120は工程 121に進む。代替において、検知部分および治療剤部分の少なくとも 1つが所望される場合、方法 120は、設計者は工程 127に進めばよいことを表示する。

【0084】

上述の酸素報告プローブを組み込む本発明の様々な実施形態のために、検知部分は、検知用分子が絡まされる高通気性のポリジメチルシロキサン (PDMS) 層と、空間の酸素を遮るためにポリ塩化ビニル / ポリ塩化ビニリデン (PVC / PVDC) のガス不透過性層とから構成されるマトリックスを含むことができる。代替材料の使用が想定され、この場合、材料は、所望される透過性特徴に基づいて選択される。そのような材料の様々な例が表 1 に記載される。

【0085】

【表 1】

表 1：種々のポリマー材料の酸素透過性

(O<sub>2</sub>透過性は  $10^{-10} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1} \text{ cmHg}^{-1}$  の単位を有する)。

ポリマー	O <sub>2</sub> 透過性
シリコーン (PDMS)	76 - 460
ポリ (イソブレン) (天然ゴム)	23.3
ポリウレタン (PU)	1.1 - 3.6
低密度ポリエチレン (PE)	2.2
ポリカーボネート (PC)	1.4
ポリ (メタクリル酸エチル) (PEMA)	1.2
高密度ポリエチレン (PE)	0.3
ポリ (メタクリル酸メチル) (PMMA)	0.1
ポリ塩化ビニル (PVC)	0.045
ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)	0.04
ポリエチル (PET)	0.02
ポリ塩化ビニリデン (PVDC)	0.005

【0086】

透過性が、本発明による手当用品の設計および製造において考慮するための 1つのパラメーターではあるが、材料の量 (または厚さ) もまた考慮される場合がある。例えば、市販の透過性フィルム「Tegaderm」は主にポリウレタン (PU) およびアクリラートポリマー (例えば、PMMA、PEMA) から構成される。それらは、通気性であり、かつ、PUがたとえ、PDMSと比較して低い透過性を有するとしても、慢性創傷手当用品のために好適であると宣伝される。

【0087】

上記要因に基づいて、創傷治癒のために必要である十分な酸素交換能を維持しながら、空間の酸素が検知用包帯を妨害することを妨げるであろう実施形態の外側層として使用されるためのポリマー材料 (これには、表 1 に列挙されるポリマー材料が含まれるが、これらに限定されない) またはポリマーの組合せを選定することが可能である。

【0088】

加えて、種々の臨床用途に適合させるためにバリア材料のガス透過性を調節することが可能である。より大きい通気性の材料を、長期間の装着のために慢性創傷手当用品において使用することができ、この場合には、十分な酸素交換がその創傷の治癒のために不可欠

10

20

30

40

50

であるからである。包帯が急性創傷管理のために設計される場合、この場合には、迅速な酸素読み取りと、包帯の他の特性（浸出液吸収、水分保持および感染抑制など）とが所望されるので、それほど透過性でない材料をバリア層として使用することができる。

#### 【0089】

本発明の別の態様が急性創傷および火傷の管理に関連する。外傷性傷害は、組織および四肢を救済して機能を回復するための、また、審美的結果を改善するための皮膚移植片または皮膚弁を多くの場合には必要とする急性創傷および火傷を生じさせる。急性創傷および火傷における灌流および酸素化の術後評価は典型的には定性的かつ主観的であり、エピソード評価（例えば、傷の色および温度、毛細血管再充満、ドップラー超音波および触診など）に頼っている（Park他、The Surgical Clinics of North America、90(6)：1181～1194、2010）。これらのアプローチは、広範囲にわたる訓練を必要とし、術者の経験に左右され、また、それらのエピソード性質に起因する重大な事象を見逃す可能性があり、そのため、不良な手術結果を引き起こす可能性がある。例えば、負傷した兵士のための外科的な社会復帰手法（例えば、再建的顕微手術など）は、検出されない吻合不全のために失敗する可能性があり、これは、そのような吻合不全により、灌流の喪失およびその後の虚血、移植された組織の梗塞および壊死が引き起こされるからである（Orgill他、The New England Journal of Medicine、360(9)：893～901、2009）。このことはまた、熱傷部を覆って皮膚を置くときには問題となり、この場合には、不十分な壊死組織切除により、適切な移植片血液供給を検出することができなくなり、これにより、その後での移植片不全が引き起こされる（Meier他、Angewandte Chemie International Edition、50(46)：10893～10896、2011）。部分的な移植片生着のこの問題は、顎顔面火傷の処置においては特に悲惨な結果を有しており、この場合には、移植された組織の喪失が、大幅な回復、機能的で、美容的な結果を有するからである。現在の酸素検知技術は、手術環境または処置後の看護に容易に一体化されない壊れやすい逐一測定ツールに頼っている。

#### 【0090】

問題的であることに、急性創傷および火傷は多くの場合に不均一であり、複雑なパターンの炎症および感染を伴う。創傷および火傷における炎症は、不良な移植片生着を引き起こす可能性があり、一方、感染は、移植手法および術後回復を著しく複雑にする可能性がある。炎症は急性創傷では容易に可視化することが可能であり、これは、炎症を起こした組織領域は、健康な組織よりも大きいベースライン酸素化を示すからである（Meier他、Angewandte Chemie International Edition、50(46)：10893～10896、2011）。感染は、局所的組織酸素の欠乏、同様にまた、創傷床pHにおける変化を生じさせる。空間的に標的化された治療的介入、例えば、炎症の処置などは現在、治療剤適用を可能にするために創傷手当用品の除去を必要としており、このことは、無菌性の喪失を引き起こす可能性があり、また、創傷部、火傷部または移植片を破壊する可能性がある。

#### 【0091】

本発明は、これらの複雑な臨床上の問題に対する解決策を提供する。本発明は、比色法による現況表示または強化された現況表示のどちらかのための創傷部位または火傷部位の全体にわたる酸素化およびpHの両方のアクティブなリアルタイムでのマップを示すように組み立てることができる。酸素センサーおよびpHセンサーはそれら自体が包帯装置に埋め込まれ、創傷表面または火傷表面から選択的透過性膜を介して隔てられることが可能である。このことは、組織性状の読み取りを、包帯センサーとの相互作用の危険性を何ら伴うことなく保証する。この読み取りは、火傷を処置するための皮膚移植プロセスでは非常に重要であり、これは、火傷部位は、移植片が生着するためには適切に創傷清拭されなければならないからである。不十分な壊死組織切除は、多くの場合には移植片不全を生じさせる低い灌流および酸素化を引き起こす。他方で、過度な壊死組織切除は、移植片生着

10

20

30

40

50

および機能回復のために必要である不可欠な組織層を除く可能性がある。灌流および酸素化を火傷部位全体にわたって可視化することができる包帯装置は、数多くの外科プロトコルを不要にするであろうし、また、医師が、移植成功を最大限にするための、かつ、患者の負担を最小限に抑えるためのその介入をより良く計画することを可能にするであろう。同等に重要であるが、治療剤の選択的な空間的投与を可能にし得る包帯装置は、介護者が、包帯の除去ならびに付隨する火傷部の破壊および無菌性の喪失を伴うことなく、炎症および感染を処置することを可能にするであろう。

#### 【0092】

治療的介入を可能にするために、本発明の別個の部分が、特定の波長の光によって誘発される光分解型ポリマーに埋め込まれる治療剤を含有する。様々な色のLEDを含有する相互作用装置が検知・治療剤包帯装置に加えられ、特定の色のLEDにより、特定の治療剤の選択的放出が誘発される。例えば、炎症の領域が、抗炎症剤を放出するために青色光に曝されることが可能であり、一方、同じ創傷部位における感染領域が、赤色光の照射を介して抗体により処置されることが可能である。したがって、本発明により提供される、酸素化および/またはpHのマッピングは、包帯を除くことまたは無菌性を損なうことを一度も伴うことなく、罹患組織領域への必要とされる治療剤の空間的に標的化された送達を可能にする。そのうえ、本発明は創傷部に置かれたままであるので、酸素およびpHのこの同じマッピング能は回復プロセスを追うことができ、これにより、臨床医に、正確な創傷回復評価のためのリアルタイムでのフィードバックを提供する。

#### 【0093】

本発明の別の態様が慢性創傷（例えば、潰瘍）の管理に関連する。慢性創傷の管理は困難な健康管理問題であり、世界人口の推定2%が慢性創傷または関連する併存症に苦しんでいる（Gethin他、Wounds UK、3(3)：52～55、2007）。慢性創傷の主要な源には、静脈性潰瘍および/または動脈性潰瘍、褥瘡性潰瘍（床ずれ/褥瘡）、ならびに、糖尿病性潰瘍が含まれる。慢性創傷は、すべての人口統計学群および年齢群に由来する患者を苦しめるにもかかわらず、高齢者および糖尿病患者が特に影響を受け、創傷管理費用の合計が年間100億ドルを超えており（Snyder他、Clinics in dermatology、23(4)：388～95、2005）。

#### 【0094】

本発明は、いくつかの用途を慢性創傷の管理において提供するプラットフォームを提供する。第1の例として、慢性創傷の患者は、その活動レベルおよび生活の質に悪影響を及ぼす激しい持続した痛みを報告する（Jorgensen他、Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society、14(3)：233～9、2006）。広範囲の様々な経口疼痛薬物療法剤が疼痛管理のために利用可能であるにもかかわらず、慢性創傷（例えば、静脈性下肢潰瘍など）からの痛みは多くの場合、患者の脆弱さ、全身性鎮痛剤の禁忌または不良な耐性、あるいは、より多くの薬剤を服用することを単純に嫌うことのために、不十分な処置が行われる。これらの患者はまた、頻繁な包帯交換に伴う激しい痛みを報告する（Jorgensen他、Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society、14(3)：233～9、2006）。加えて、疼痛管理のための世界保健機関（WHO）の指針は、「疼痛緩和はしご」に従うこと、すなわち、最低レベル（すなわち、非麻薬性の非ステロイド系抗炎症性NSAID）から始めて、必要に応じて局所的アヘン製剤および/または全身性アヘン製剤に向かって増加させることを勧めている。Jorgensen他は近年、静脈性下肢潰瘍を処置するためのNSAID溶出性のフォーム型創傷手当用品の開発を報告したにもかかわらず、この解決策は、最低レベルの疼痛管理を提供するにすぎない（Jorgensen, Bo他(2006)、Journal of Wound Repair and Regeneration、第14巻、第3号、233頁～239頁）。そのうえ、創傷手当用品が創傷床に存在することにより、包

10

20

30

40

50

帶除去を伴わないさらなる局所的な疼痛管理の可能性が排除される。

#### 【0095】

本発明の実施形態は、層になった慢性創傷疼痛管理プラットフォームとして機能することができ、これにより、疼痛を要求に応じて空間特異的に処置することができることを提供する。本発明の1つの実施形態において、包帯装置内の治療剤装置はNSAIDを含有しており、この場合、NSAIDは、構成的に溶出させられ得るか、または、相互作用装置によって与えられる特定の波長の光（例えば、緑色光）に応答して溶出させられ得る。この同じ実施形態において、治療剤装置はまた、異なる波長の光（例えば、青色光）に応答して治療剤装置から溶出させられるさらなる薬物（これは、WHO疼痛はしごにおける「ステップアップ」を表すものである；例えば、フェンタニル、ブレノルフィンまたはモルヒネ）を含有する。したがって、患者または介護者は、代わりに必要に応じての空間特異的な治療剤投与に依拠して、アヘン製剤治療剤の不必要的消費を回避することができるであろう。10

#### 【0096】

加えて、手当用品除去および創傷検査の頻度を、生理学的に関連したパラメーター（例えば、pHなど）の空間特異的センサーとしての本発明の能力によってさらに減らすことができる。pHが褥瘡の臨床段階との相関関係を有し得ること（Gethin他、Wounds UK、3(3)：52～55、2007）、したがって、pHが、反復した手当用品除去の、痛みを伴う、労働集約的で、心理学的に問題のあるプロセスを用いることなく、創傷治癒をモニターするために、同様にまた、起こり得る問題（例えば、感染など）を特定するために使用され得るであろうことが、この技術分野では知られている。そのうえ、創傷退縮の早期確認は、創傷病理、介入および処置を特定することを促進させるであろうし、したがって、潜在的には併存症（例えば、感染など）を防止するであろう。pHはまた、酸素分圧に相關することが示されており、酸素分圧自身が創傷治癒の重要な指標である。20

#### 【0097】

特別に調整された包帯装置はさらに、リポ多糖（LPS）を感染の目安としてモニターし、表示し、そして、抗生物質を要求に応じて放出させるために使用することができる。そのうえ、慢性創傷の管理および外科的処置は、火傷移植片の処置において見出されるものと類似している。したがって、本発明の様々な実施形態が、適切な壊死組織切除を確認し、かつ、創傷床を、包帯除去を伴うことなく感染について術後にモニターするために、類似する様式で使用され得るであろう。30

#### 【0098】

本発明の別の態様が疼痛管理に関連する。本発明は、ニードル、カテーテル、注入ポンプおよびシリンジポンプの使用を回避するために使用することができ、一方で、関連した相互作用装置により、遠方での遠隔測定およびモニターリングが可能になるであろう。したがって、疼痛薬物療法が、疼痛スケールによって測定されるような患者の疼痛強度に合わせて個別設定され、また、リアルタイムで調整されることが可能であろう。正確な用量測定および調整は、副作用を低減する潜在的 possibility を有している。40

#### 【0099】

本発明の別の態様が、要求に応じての促進された治療剤送達に関連する。現在使用されている多くの治療剤送達パッチおよび包帯では、患者の皮膚から膜によって隔てられる、所与の薬物で満たされたリザーバーが使用される。このタイプのパッチについては、膜は、膜を通り抜ける治療剤拡散の速度が、角質層と呼ばれる保護的な皮膚層の治療剤拡散速度よりも遅くなるように選定される。このことは、膜を通り抜ける治療剤の溶出が、経皮送達を可能にする速度で生じることを保証する。それほど安価でない設計物では、同じ効果を達成する接着剤層が組み込まれ、この場合、接着剤が、リザーバーおよび拡散制御マトリックスの両方として作用する（Prausnitz他、Nature biotechnology、26(11)：1261～8、November 2008）。

#### 【0100】

50

これらのアプローチの重要な制限が、治療剤の送達速度が最終的には、経皮による治療剤輸送速度によって縛られることである。このことは、緩徐性治療剤放出システムについては、または、わずかに親水性の治療剤については許容され得る可能性である。しかしながら、ほとんどの既存の薬物は著しく疎水性であり、また、多くの場合において、長時間にわたる定期的な放出の代わりに、単回用量物で送達される必要がある。同様に問題的であるのが、拡散に基づくパッチは環境の影響を受けやすいことである；例えば、温水シャワーで偶発的に損耗するフェンタニルのパッチは、より高い温度での増大した拡散に起因する患者の死を引き起こす。

#### 【0101】

これらの問題に対する解決策が、増大した治療剤拡散を容易にするために角質層を一時的に乱すことができるであろう機構であると思われる。1つの提案された機構が、光線力学的治療を使用して角質層を乱すことであろう (Dougherty他、Journal of the National Cancer Institute, 90 (12) : 889 ~ 905, 1998)。このアプローチでは、制限された皮膚浸透を有する疎水性の光増感剤が角質層によって取り込まれるであろう。照射下において、光増感剤によって放出される反応性ラジカル化学種が反応し、これにより、治療剤が通って移動することができるであろう角質層における細孔および裂け目を広げるであろう。短い波長の青色光がさらに、反応性ラジカル化学種生成の深さを角質層のみに限定するための光活性化のために使用され得るであろう。

#### 【0102】

角質層の破壊の後、本発明における治療剤は、(1)直接、組織内に流入すること、(2)半透膜を介して放出されること、または、(3)異なる光増感剤を含有する第2の膜を介した放出のために誘発されることのいずれかが可能であろう。第1の場合、すなわち、治療剤の直接の流れが、既存の経皮アプローチとは適合しない治療剤の短期間の即時的な放出のために有用であろう。この場合はまた、標準的な投与アプローチが使用困難または使用不可能のどちらかである特別な集団 (例えば、子供または高齢者など) における治療剤の送達のために有用であろう。

#### 【0103】

半透膜を介した放出は、選択的な「オン」機構を有する本発明の実施形態を組み立てるために使用され得るであろう。角質層の局所的破壊を容易にするための光線力学的作用を伴わない場合、本発明のパッチ実施形態および包帯実施形態は完全な休止状態のままである。光による照射のみが治療剤の放出を可能にするであろう。このアプローチは、自身による服用を必要とする状況 (例えば、在宅介護など) において有用であり得るであろうし、あるいは、日光が、本発明のパッチ実施形態および / または包帯実施形態を作動させるために使用することが可能である低成本の第三世界適用のために使用され得るであろう。

#### 【0104】

本発明の別の態様がワクチン送達に関連する。安全かつ効率的なワクチン投与についての必要性が、経皮送達のための簡便なツールを設計することに依存する。克服するための1つの課題が、角質層を介した物質の制限された浸透である。経皮薬物送達を容易にする数多くの異なる技術がこの技術分野では知られている。そのような薬物送達方法では、角質層が、例えば、マイクロニードルの使用 (Bariyya他、Journal of Pharmacy and Pharmacology, 64 (1) : 11 ~ 29, 2012; Vrdoljak他、Journal of Controlled Release, 159 (1) : 34 ~ 42, 2012)、および、剥離分割レーザー (ablative fractional lasers) (AFL) の使用 (Chen他、Journal of Controlled Release, 159 (1) : 43 ~ 51, 2012) により破壊され、しかし、これらは最小限に浸襲的であり、また、完全には無痛でなく、かつ / または、皮膚の前処理を必要とする。

#### 【0105】

10

20

30

40

50

経皮的ワクチン送達のための皮膚パッチは、高度に訓練された医療従事者を必要としない非侵襲的で、無痛で、かつ、費用効果的な免疫化方法であるという利点を提供する。一例において、ヒドロゲルパッチが、破傷風およびジフテリアのための経皮ワクチン接種において使用される (Hirobe他、Vaccine, 30 (10) : 1847~1854, 2012)。オクチルドデシルラクタート (これは、角質層の脂質二重層を破壊する吸収強化剤である; Hood他、Food and Chemical Toxicology, 37 (11) : 1105~1111, 1999) が、皮膚を介したワクチンの透過を促進させるためにパッチの調製において使用された。光作動型皮膚浸透増強を使用する本発明の実施形態は上記で議論されるように、様々なワクチン用量の制御された放出のための皮膚パッチ装置からのワクチンの放出を可能にし得るであろう。本発明の1つの実施形態において、このことが、特定の波長の光を当てることによって分解される、ワクチンをカプセル化するポリマー化により達成され得るであろう。ワクチン放出が、異なる分解経路を有するポリマーマトリックスを使用することによって、同時、または、光作動型皮膚浸透の後のどちらかで生じる。

#### 【0106】

本発明のこの実施形態を使用するワクチン投与は、最小限の前処理を必要とする無痛の方法を有することが、若年の患者を扱うときには不可欠である領域 (例えば、小児科など)において適用可能である。そのうえ、このワクチン投与は、訓練された医療従事者を必要とすることなく大集団を迅速にワクチン接種するための簡便かつ安価な方法として、開発途上国における疾患発生の問題と戦うことを助けることができる。この場合、日光によって活性化可能である光分解性ポリマーマトリックスを使用することができ、ワクチン接種が日光への暴露によって容易に達成され得る。

#### 【0107】

多くのさらなる適用が存在しており、これらには、(i) 病院環境における、また、在宅介護のための両方での緩和的かつ長期的なケアのための疼痛治療剤、(ii) 慢性炎症、スポーツ関連傷害または関節リウマチに苦しむ患者へのステロイド系抗炎症剤の局所的かつ空間特異的な投与、(iii) ICUで使用されるためのCOPD患者における抗生物質および/または抗炎症治療剤、(iv) 選択された患者集団 (例えば、小児患者、新生児患者または老人患者など) のために個別設定された治療剤投与、ならびに、(v) 医療的ケアおよび/または自己投与が選択肢でない場所での患者 (すなわち、兵士または商用ジェット機パイロット、戦場における無意識の兵士/動けなくなった兵士など) への治療剤 (1つまたは複数) の自動化された遠隔投与が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0108】

したがって、疼痛開放 (術後、急性、長期および緩和的) およびワクチン接種 (予防的、治療的) の分野における研究の新しい領域を促進することが本発明の利点である。本発明の別の利点が、小児医療、老年医学および外傷後ケアにおける個別設定された治療アプローチを提供することである。本発明のさらに別の利点が、臨床的に強力であり、かつ、使用者に優しい在宅看護および遠隔モニターリングプログラムの確立に寄与することである。

#### 【0109】

本発明が下記の例においてさらに例示され、ただし、下記の例は、限定のためではなく、例示のために示される。

#### 【0110】

##### 例 1

次に図13を見ると、2,2-ジメチルプロパノアートにより官能化されたメソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン7を合成するためのスキームが示される。図13において示される試薬および条件は下記のように略記され得る: i) 1,3-ブタジエン (過剰)、r.t.、2d、90% ; ii)  $K_2OsO_4$ 、 $K_3Fe(CN)_6$ 、 $K_2CO_3$ 、 $CH_3SO_2NH_2$ 、 $tBuOH/H_2O$  (1/1)、r.t.、一晩、95% ; iii)  $(CH_3)_3CCOCl$ 、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、 $CH_2Cl_2$ 、r.t.、一晩

10

20

30

40

50

、75%～80%の転化率；i v )  $\text{C}_6\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$ 、 $\text{tBuOK}$ 、 $\text{THF}$ 、r.t.、4時間、81%；v)  $\text{TFA}$ 、r.t.、30分、52%；v i)  $\text{p-TsOH}$ （一水和物）、ホルムアルデヒド（37%水溶液）、ベンゼン、還流（ディーン・スターク冷却器）、8時間、42%。

#### 【0111】

エチニルp-トリルスルホン1を過剰な1,3-ブタジエンと室温で2日間反応させて、1-(シクロヘキサ-1,4-ジエン-1-イルスルホニル)-4-メチルベンゼン2を90%の収率で形成させた。このシクロヘキサジエニルp-トリルスルホン2を、 $\text{K}_2\text{OsO}_4$ 、 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{tBuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1)と室温で一晩反応させて、4-トシリルシクロヘキサ-4-エン-1,2-ジオール3を95%の収率で形成させた。このジオール3を、 $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$ 、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ と室温で一晩反応させて、4-トシリルシクロヘキサ-4-エン-1,2-ジイルビス(2,2-ジメチルプロパノアート)4への75%～80%の転化率を得た。この置換シクロヘキセン4を、 $\text{C}_6\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$ 、 $\text{tBuOK}$ 、 $\text{THF}$ と室温で4時間反応させて、 $\text{tBuOK}$ 置換された2,2-ジメチルプロパノアート官能化4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール5を80%の収率で形成させた。このテトラヒドロ-2H-イソインドール5をトリフルオロ酢酸と室温で30分間反応させて、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-イソインドール-5,6-ジイルビス(2,2-ジメチルプロパノアート)6を52%の収率で形成させた。このテトラヒドロ-2H-イソインドール6を、 $\text{p-TsOH}$ （一水和物）、ホルムアルデヒド（37%水溶液）、ベンゼン、還流（ディーン・スターク冷却器）を使用して8時間縮合して、2,2-ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン7を42%の収率で形成させた。

#### 【0112】

##### 例2

次に図14を見ると、(i) 金属化されたプロピニルオキシ官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン(8B、9B)および(ii) 金属化されたプロピニルオキシ官能化メソ非置換テトラベンゾポルフィリン(12B、13B)を合成するためのスキームが示される。

#### 【0113】

(i)において、図13から得られる2,2-ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン7を塩化白金または塩化パラジウムとともに還流して、2,2-ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン白金錯体8Aまたは2,2-ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン白金錯体8Aおよび2,2-ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリンパラジウム錯体9Aを得た。2,2-ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン白金錯体8Aおよび2,2-ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリンパラジウム錯体9Aを乾燥ジクロロメタンおよびTHFの混合物において水素化アルミニウムリチウムと室温で4時間反応させて、対応するオクタ-ヒドロキシメソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン錯体10を形成させた。オクタ-ヒドロキシメソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン錯体10を乾燥N,N-ジメチルホルムアミドにおいて水素化ナトリウムおよび臭化プロパルギルと室温で一晩反応させて、対応するオクタ-プロピルオキシ官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン白金錯体8Bおよびオクタ-プロピルオキシ官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリンパラジウム錯体9Bを形成させた。

#### 【0114】

(ii)において、図13から得られる2,2-ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン7を、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)を用いて酸化して、2,2-ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラベンゾポルフィリン11を得て、これを塩化白金または塩化パラジウムとともに還流して、2,2-ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラベンゾポ

ルフィリン白金錯体 12 A または 2, 2 - ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラベンゾポルフィリンパラジウム錯体 13 A を得た。2, 2 - ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラベンゾポルフィリン白金錯体 12 A および 2, 2 - ジメチルプロパノアート官能化メソ非置換テトラベンゾポルフィリンパラジウム錯体 13 A を乾燥ジクロロメタンおよび THF の混合物において水素化アルミニウムリチウムと室温で 4 時間反応させて、対応するオクタ - ヒドロキシメソ非置換テトラベンゾポルフィリン錯体 14 を形成させた。オクタ - ヒドロキシメソ非置換テトラベンゾポルフィリン錯体 14 を乾燥 N, N - ジメチルホルムアミドにおいて水素化ナトリウムおよび臭化プロパルギルと室温で一晩反応させて、対応するオクタ - プロピルオキシ官能化メソ非置換テトラベンゾポルフィリン白金錯体 12 B およびオクタ - プロピルオキシ官能化メソ非置換テトラベンゾポルフィリンパラジウム錯体 13 B を形成させた。 10

#### 【0115】

##### 例 3

次に図 15 を見ると、八置換されたメソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン金属錯体 19 (これはまた図 2D に示される) を合成するためのスキームが示される。最初に、第 2 世代のグルタミン酸デンドロンを、官能化されたグルタミン酸モノマーを使用して組み立て (図 15 の上段)、その後、この第 2 世代のグルタミン酸デンドロンを、Huisgen の 1, 3 - 双極付加環化として知られている迅速かつ効率的な銅触媒反応を使用して一段階でアルキン末端ポルフィリンコアと反応させた (図 15 の下段)。反応が、ポルフィリンにおけるアルキン基と、グルタミン酸デンドロンにおけるアジド基との間で生じた。 20

#### 【0116】

なおも図 15 を参照して、グルタミン酸ジエチル (2 - アミノペンタン二酸ジエチル) 16 をジカルボン酸プロピルアジド 17 と反応させて、アジド 18 (第 2 世代のグルタミン酸デンドロン) を形成させた。オクタ - プロピルオキシ官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン白金錯体 8B およびオクタ - プロピルオキシ官能化メソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリンパラジウム錯体 9B をアジド 18 と反応させて、八置換されたメソ非置換テトラシクロヘキセノポルフィリン金属錯体 19 を形成させた。その白金含有体は、532 ナノメートルの波長で照射されたときに励起され、その後、644 ナノメートルの波長でのリン光を放射することが可能である。パラジウム含有体については、対応する励起波長 / 放射波長が 546 nm / 674 nm である。 30

#### 【0117】

類似する様式で、オクタ - プロピルオキシ官能化メソ非置換テトラベンゾポルフィリン白金錯体 12B およびオクタ - プロピルオキシ官能化メソ非置換テトラベンゾポルフィリンパラジウム錯体 13B をアジド 18 と反応させて、八置換されたメソ非置換テトラベンゾポルフィリン金属錯体を形成させることができる。

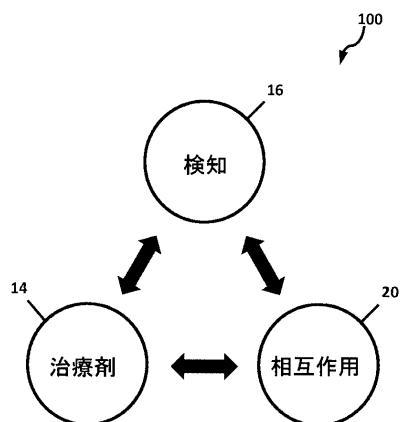
#### 【0118】

したがって、本発明は、非侵襲的な酸素検知手当用品におけるセンサーとして有用である様々な化合物を提供する。1つの形態において、これらの化合物は、酸素に対して感受性があるメソ非置換の金属化ポルフィリンであることが可能である。これらの金属化ポルフィリンは、第 1 の波長で照射されたときに励起され、その後、酸素濃度についての指標としてその強度を使用することができる第 2 の波長でのリン光を放射することができる。 40

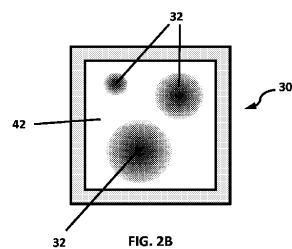
#### 【0119】

本発明は、ある特定の実施形態を参照して詳しく記載されているが、当業者は、本発明が、限定のためではなく、例示のために示されている記載された実施形態とは異なる実施形態によって実施され得ることを理解するであろう。したがって、添付された特許請求の範囲を、本明細書中に含有される実施形態の記載に限定してはならない。

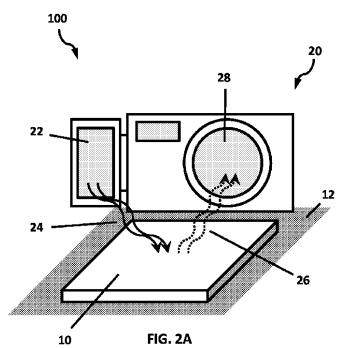
【図1】



【図2B】



【図2A】



【図2C】

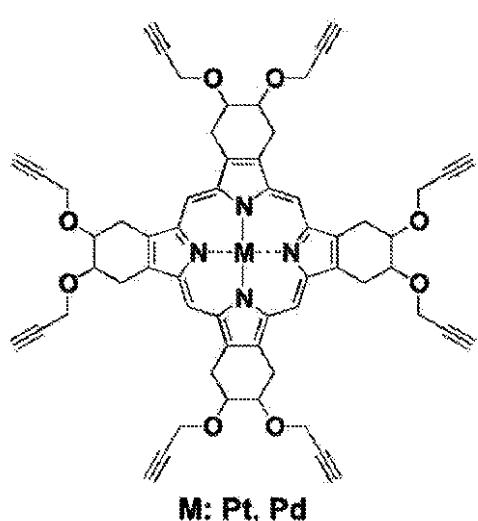


FIG. 2C

【図2D】

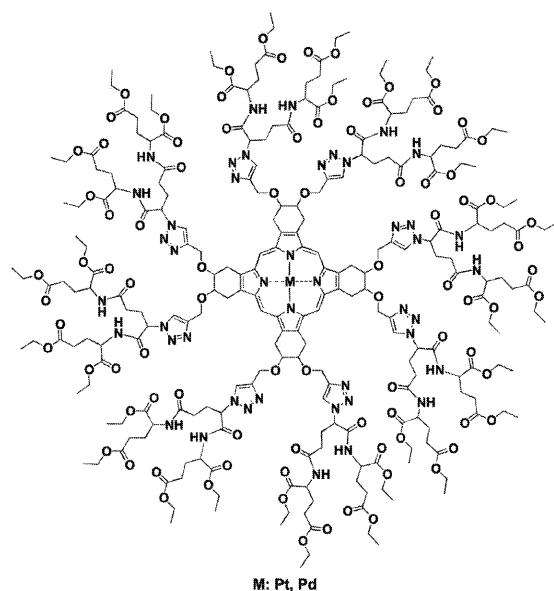
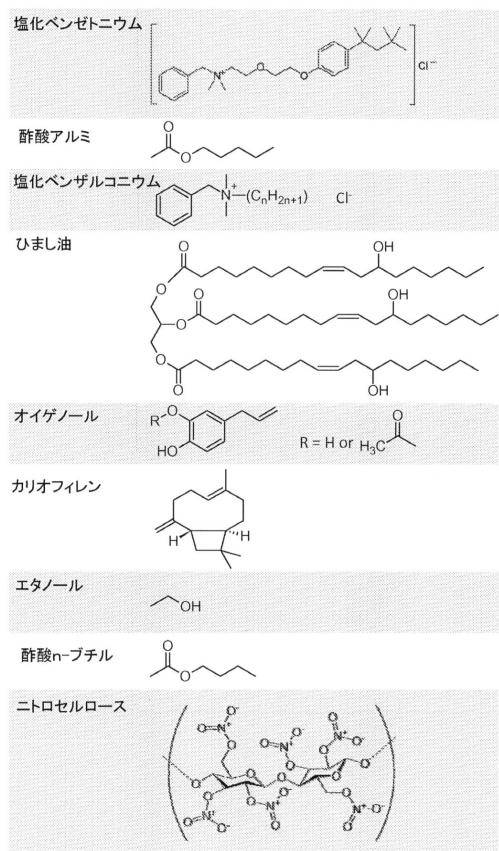
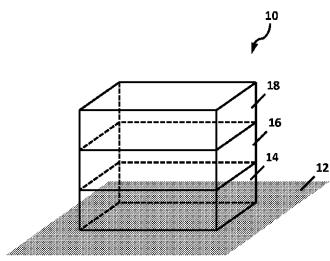


FIG. 2D

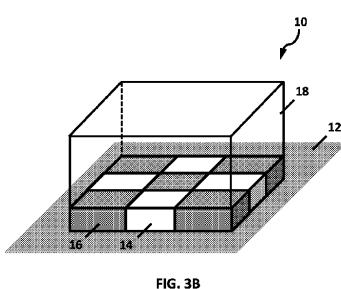
【図2E】



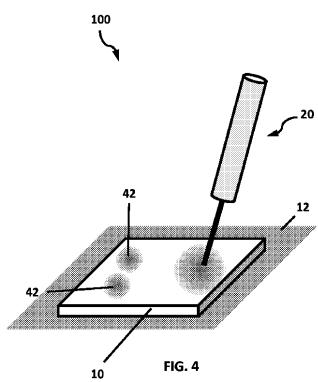
### 【図3A】



### 【图 3 B】



【 図 4 】

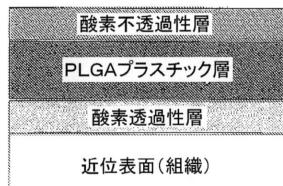


【 図 5 】

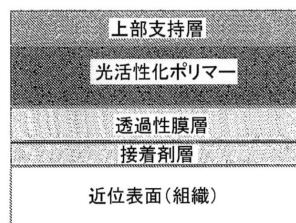


FIG. 5

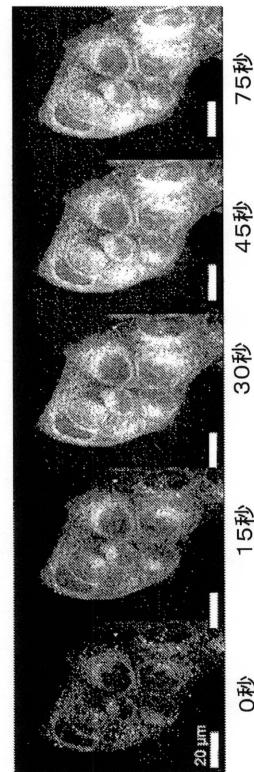
## 【図 6 A】



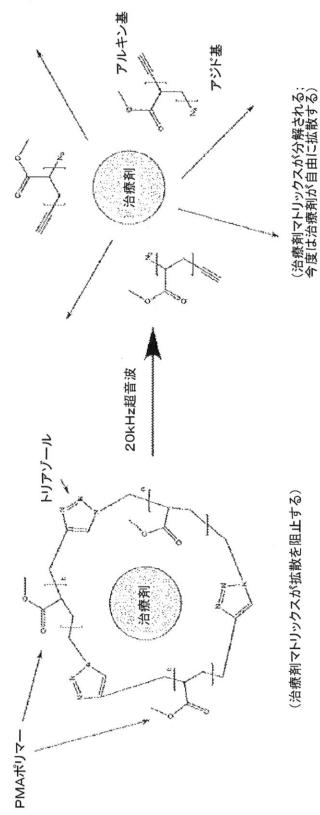
【図6B】



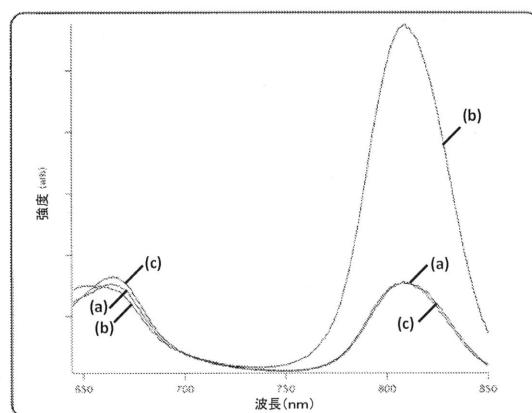
【図7】



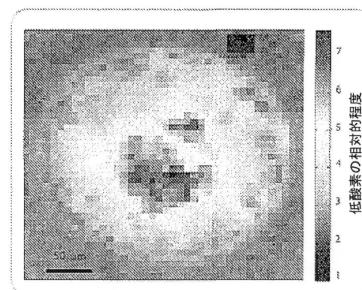
【図8】



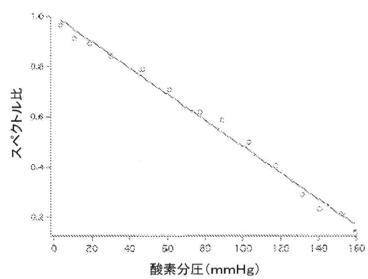
【図9】



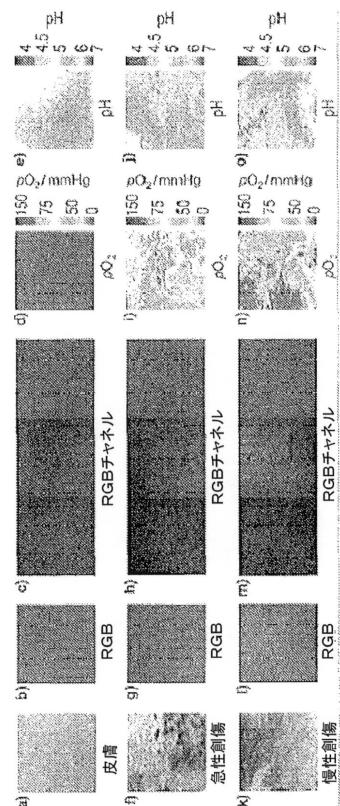
【図10A】



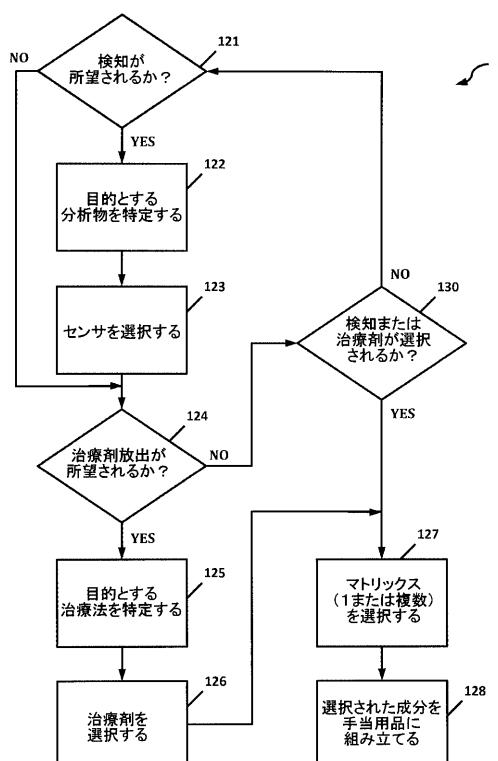
【図10B】



【図11】



【図12】



【図13】

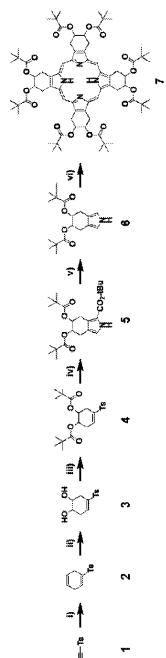


Fig.13

【図14】

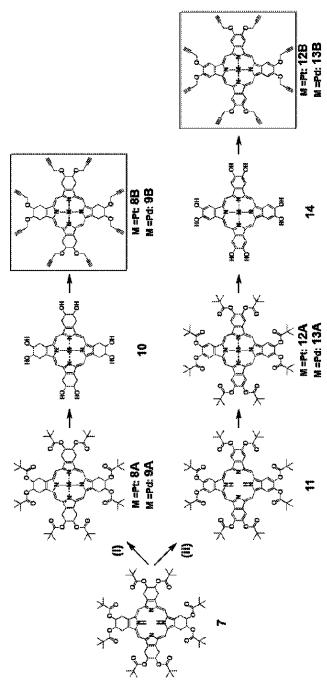


Fig. 14

【図15】

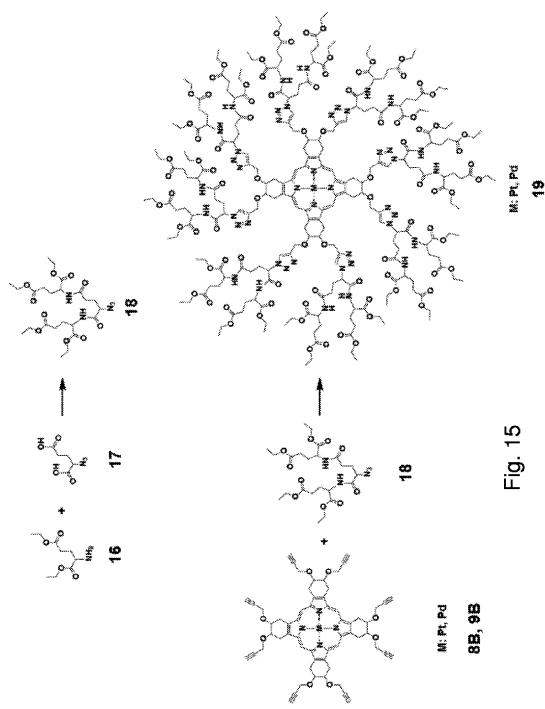


Fig. 15

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		
G 0 1 N 21/64	(2006.01)	C 0 7 F 15/00	C
		G 0 1 N 21/64	Z

(72)発明者 エヴァンズ、コナー、エル  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02144、ボストン、フルーツ ストリート 55  
 (72)発明者 アピオウ、ガブリエラ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02144、ボストン、フルーツ ストリート 55  
 (72)発明者 ニコラス、アレクサンダー、ジェイ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02144、ボストン、フルーツ ストリート 55  
 (72)発明者 ルーサキス、エマヌエル  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02144、ボストン、フルーツ ストリート 55  
 (72)発明者 リ、ゾンギ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02144、ボストン、フルーツ ストリート 55

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特開2009-162871 (JP, A)  
 特表2000-515858 (JP, A)  
 Jurgen-Hinrich Fuhrhop,Djamshid Hosseinpour , Hexadecahydro-29H,31H-tetrabenzo[b,g,l,q]porphin and -octayl Octaacetate , Liebigs Annalen der Chemie , 1985年 , vol.1985,no.4 , pages 689-695  
 V.N.Kopranenkov et al. , SYNTHESIS AND ELECTRONIC ABSORPTION SPECTRA OF SUBSTITUTED TETRABENZOPORPHINS , CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS , 1988年 6月 , vol.24,no.6 , pages 630-637  
 Filatov et al. , The synthesis of new tetrabenzo- and tetranaphthoporphyrins via the addition reactions of 4,7-dihydroisoindole , Tetrahedron , 2011年 , vol.67 , pages 3559-3566

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
 C 0 9 B 4 7 / 0 0  
 C 0 7 D 4 8 7 / 2 2  
 G 0 1 N 2 1 / 0 0  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )