

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷ (11) 공개번호 특2001-0040427
A61L 29/00 (43) 공개일자 2001년05월 15일

(21) 출원번호	10-2000-7008201	(87) 국제공개번호	W0 1999/37339
(22) 출원일자	2000년07월27일	(87) 국제공개일자	1999년07월29일
번역문제출일자	2000년07월27일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/01051		
(86) 국제출원출원일자	1999년01월 19일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 시에라리온 가나 감비아 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비소		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 리히텐슈타인 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 아랍에미리트 안티구아바부다 코스타리카 도미니카연방 알제리 모로코 탄자니아 남아프리카 벨리즈 모잠비크		
(30) 우선권주장	09/013,750 1998년01월27일 미국(US)		
(71) 출원인	엔셀, 인코포레이티드		
	미국, 노오스 캐롤라이나 27858, 그린빌, 사우쓰 찰스 블러바드 2408		
(72) 발명자	유살라, 안톤-루이스		
	미국, 노오스캐롤라이나27890, 윈터빌, 버킹검드라이브237		
(74) 대리인	박경재		

심사청구 : 없음

(54) 생적합성 이식물용 조성물 및 방법

요약
본 발명에서는 이식된 이식체를 갖는 포유동물에서의 면역반응을 방지하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 본 발명의 조성물은 산재하는 지방축기를 갖는 비 면역원서 방향족 색을 포함한다. 그러한, 조성물은 면역인식에 대해 보호를 제공하는 폴리머 코팅물로서 유용하다.

대표도
도1a
명세서

기술분야
본 발명은 폴리머 화학, 면역학 및 이식에 관한 것으로서, 특히 외래세포 및 생물학적 물질의 이식(transplantation) 및 내이식(implantation)과 관련하여 사용하기 위한 물질의 분야에 관한 것이다.

배경기술

이식으로 손상되거나 질병에 걸린 조직 또는 기관을 대체하는 것은 의학의 오랫동안 목표가 되어 왔으며 지금도 계속되고 있고 많은 발전이 이루어져 왔다. 면역억제제의 부작용을 없애면서 거부 반응을 조절하는 것은 성공적인 이식의 중심이다. 거부반응은 킬러(killer) T-림파구의 혈관주위 침윤(infiltration)으로 특징되는데 이것은 체크하지 않을 경우 세포의 과사를 야기한다. 초기 거부반응은 나타나지 않을 수 있으므로 과사가 발생하기 전에 그것을 알아내는 것이 중요하다. 말초혈액에서 활성화 T-림파구를 면역학적으로 모니터링하는 것은 거부반응 과정 시절의 실마리를 제공하지만 항 거부반응 요법을 지시하기에는 신뢰성이 충분하지 않았다.

면역억제치료 양생법은 다양하지만 일반적으로 사이클로스포린 (cyclosporine), 아자티오프린(azathioprine) 및 프레드니손(prednisone)으로의 치료를 포함한다. 그러나, 이들 제제는 부작용이 있다. 따라서, 부작용의 신중한 모니터링이 중요하다. 그러한 부작용으로는 신세포독성(nephrotoxicity), 골수억제 및 기회성 감염을 포함한다. 이인자형 이식체(allograft)의 사용을 제한하는 가장 심각한 문제는 면역학적인 것이다. 그들의 세포성 성분은 숙주에 없는, 가변적인 수의 유전학적으로 결정된 이식항원을 그들 표면상에서 발현하기 때문에 이인자형 이식체가 병원성 미생물에 의해 자극된 것과 동종인 방어적 형태의 반응을 야기한다. 따라서, 초기의 일시적인 행복이 지난 후에는 점진적 파괴와 관련된, 이식체에서의 기능적인 열화가 종종 있다. 이인자형 이식의 거부반응으로 알려진 숙주반응은 다양한 형태의 세포독성 항체 및 작동체(effector) 림파구를 포함하는 다양한 추정 면역학적 작동체의 생성으로 나타난다. 파괴과정은 관련 이인자형 이식의 형태뿐만 아니라 공여체와 수용체 사이의 항원 불균형의 정도에 따라 약간 다른데 ; 예를들면, 신장의 초 급성 거부반응이 항체에 의해 매개되는 반면에 급성 거부반응은 임파구 매개 과정이다.

따라서, 포유동물계는 박테리아, 바이러스 침투하거나 수술로 이식된 물체 또는 이종이식체(xenograft)와 같은 외래 물질을 인식한다. 이들 외래물체상의 부위에 결합할 때 면역세포가 그러한 물질을 둘러싸도록 지시하고, 세포독성물질을 방출할뿐 아니라 그 물질을 분리하도록 피브린(fibrin) 침착을 자극하는, 많은 일들이 일어난다.

세포표면의 거의 모든 결합은 공유 또는 이온 결합 형성을 통해서가 아니라 쌍극자 모멘트 인력 및 수소 결합 형성을 통하여 발생한다. 이온 결합 또는 공유결합 형성과는 반대로 쌍극자 모멘트 및 수소결합형성은 비교적 작은 에너지가 요구된다. 양 전하분자 또는 전자공여 및 전자수용원자에 거의 근접시에 그러한 견인력은 세포표면상의 단백질이 상호 작용하기에 충분하다. 그러한 상호작용이 발생하는 것을 방지함으로써 임파구, 대식세포 또는 호중구와 같은 면역세포가 외래물질에 결합할 수 없게 한다. 그러한 결합없이는 그 물질들이 외래물질로서 인식되지 않는다. 피브린과 같은 연결 조직 단백질은 양전하(전자수용) 원자를 카르보닐기의 음전하(전자공여) 산소 원자에 결합시키므로써 초기 부착을 형성한다. 이것은 쌍극자 모멘트 또는 수소 결합 상호작용으로 외래 물질을 분리하는 수단을 제공한다.

모든 단백질은 각 아미노산의 일부로서 전자 수용 아민기 및 전자 공여 카르보닐기를 갖는다. 따라서, 전자 수용기(아민, 수소 또는 다른 양이온성 중)를 갖는 폴리머 코팅물을 세포표면 및 연결조직 단백질 카르보닐기 모두에 대한 부착물을 형성한다. 할로겐 또는 산소와 같이 부(negative) 모멘트에 노출된 기를 함유하는, 아크릴레이트, 폴리에스터, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐리딘 플루오라이드와 같은 폴리머 코팅물은 세포표면에서 단백질의 양(positive)의 아민기를 견인한다. 마찬가지로, 폴리아미드와 같은 양전하기를 함유하는 폴리머 코팅물은 할로겐, 산소, 설펜, 설페이트 및 다른 기의 음의 극성 모멘트를 견인한다.

따라서, 이식 및 다른 용도에 대하여 면역 반응을 야기하지 않는 폴리머 코팅물이 요구되고 있다.

발명의 요약

본 발명에 따라서 이식에 대하여 포유동물에서의 면역반응을 방지하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 본 발명의 조성물은 산재한 지방족기를 갖는 비면역원성이고 비결합성의 방향족쇄를 포함한다. 본 발명의 조성물은 내생 단백질의 면역 인식 또는 결합을 방지하는 폴리머 코팅물로서 유용하다. 본 발명의 조성물은 인공기관 살아 있거나 살아 있지 않은 조직 모두를 포함하는 다른 이식물을 위한 코팅물로서 유용하다.

도면의 간단한 설명

도 1A는 폴리머로 코팅된 생 인공신경의 측면도이다.

도 2B는 폴리머로 코팅된 생 인공신경의 단면도이다.

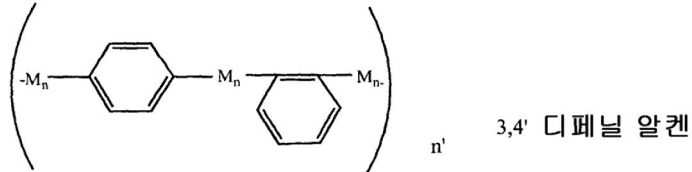
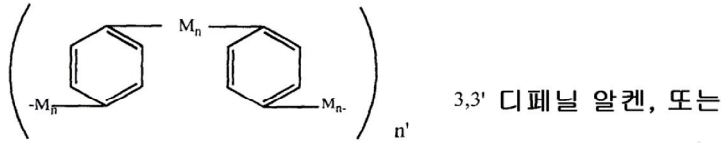
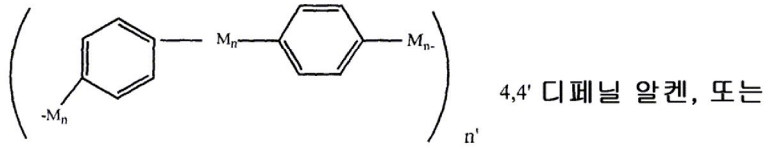
발명의 상세한 설명

본 발명에 따라서, 단백질 결합 및 면역세포 인식을 방지하는데 사용될 수 있는 화학적 구조체를 이식체의 일부로서 포함하는 조성물뿐만 아니라 그러한 화학적 구조체를 제조 및 사용하기 위한 방법도 제공된다. 화학적 구조체는 산재하는 지방족기를 갖는 비면역원성 지방족쇄를 포함한다. 이 조성물을 포유동물에 대하여 장기간 이식에 적합한 생적합성 면역분리 운반체를 제공한다.

상기한 바와같이 본 발명의 조성물은 비면역원성, 비결합 폴리머들을 포함한다. 이 폴리머와 관련된 기본적인 화학적 단위체는 방향족고리이다. 비치환 방향족 고리는 많은 에너지 또는 촉매를 사용하지 않고 이용가능한 친전자성 또는 친핵성 중심이 없으므로 극성결합에 저항한다. 따라서, 방향족 고리에 부착된 극성기가 없으므로 극성 단백질기의 쌍극자 모멘트 상호작용 또는 수소결합이 방해된다.

본 발명의 화학적 폴리머는 방향족 고리가 부착된 극성기를 갖지 않는 비치환 방향족 고리를 포함한다. 그러한 방향족 기로는 벤젠 또는 벤젠유도체, 나프탈렌 또는 나프탈렌 유도체 등 또는 이들의 조합을 포함한다.

본 발명의 화학적 폴리머의 예로는 하기 일반식을 포함한다 :

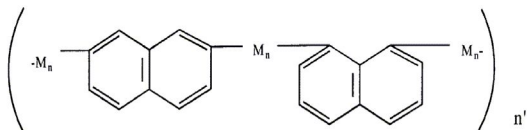
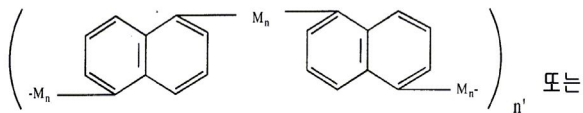
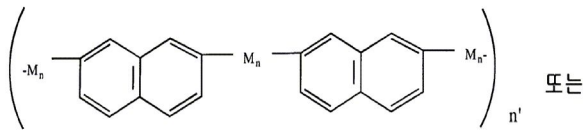


상기에서, M은 CH₂, C₃H_{2n}, CH=CH, C(CH₃)₂, 등과 같은 지방족기 CO, NH, SH등 및 이들의 조합이고,

n과 n'은 양의 정수인데, 바람직하게는 약 1-8이다.

n'의 값은 폴리머 분자의 크기 또는 길이에 따라 변할 수 있다.

나프탈렌 유도체가 본 발명의 방법에 이용될 수 있는 것으로 인정된다. 그러한, 폴리머로는 하기 일반식을 포함한다 :



여기에서, M은 CH₂, C₂H_{2n}, CH=CH, C(CH₃)₂, 등과 같은 지방족기, CO, NH, SH등 및 이들의 조합이고 ;

n과 n'은 양의 정수로서, 바람직하게는 약 1-8이다.

상기한 바와같이, n'은 폴리머의 크기에 따라 변할 수 있다.

유도체 골격의 다양한 조합, 변형 및 결합이 사용될 수 있는 것으로 인정된다. 예를들면, 폴리머는 벤젠과 나프탈렌 유도체의 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 예는 단순히 설명을 위해 제공되었다.

그러한 변형과 조합도 본 발명에 포함된다.

미국 특허 제 5,614,205호는 폴리-para-크실렌으로 이루어진 폴리머 물질을 제공한다. 엔셀(Ence11e)에 양도된 이 특허는 폴리-para-크실렌, 폴리-모노클로로-크실렌 및 폴리-디클로로-크실렌으로 부터 선택된 폴리머 물질내에 캡슐화된 생인공 체장에 관한 것이다. 따라서, 폴리머성 물질을 캡슐화하는데 따른 본 발명의 종류는 폴리-para-크실렌, 폴리-모노클로로-크실렌 및 폴리-디클로로-크실렌을 배제한다. 이 미국특허 제 5,614,205호로부터 폴리머 코팅물의 면역보호 특성의 기초를 알 수 없다. 본 발명은 그 보호 특성이 상기 특허 제 5,614,205호에 기술된 폴리머로 제한되는 것이 아니라 단백질 결합 및 면역세포인

식은 방지하는데 사용될 수 있는 화학적 폴리머를 구성하기 위한 일반식을 설명한다는 것을 인식하고 있다. 본 발명이 이루어지기 전에는 보호 코팅물하에서의 메카니즘이 해명된 것이 없었다.

본 발명에 따라서, 비치환 방향족 고리가 극성 결합에 대하여 저항성이고, 따라서, 이식에 사용하기 위한 보호코팅물을 제공한다는 것이 인식되었다. 이 폴리머는 면역원성 제제의 통과를 막는다. 방향족 고리상에 극성기가 없으므로 그러한 폴리머에 쌓여진 기질의 면역 인식 또는 생점액화(biofouling)가 방지된다. 즉, 본 발명의 폴리머 코팅물은 생물학적 과성장 및 점액화를 방지한다. 본 발명의 그러한 폴리머 멤브레인은 숙주에서 염증 반응을 야기하지 않는 생적합성이다.

본 발명의 생물학적 코팅물 또는 멤브레인은 폐닐계 폴리머로 특징된다. 이 폴리머의 폐닐기는 산재한 지방족기를 갖는다. 그러한, 지방족기로는 탄소계 치환의 수에 제한되지는 않지만 CH_2 , CnH_{2n} , $CH=CH$, $C(CH_3)_2$ 등, CO 뿐만 아니라 NH, SH 등 및 이들의 조합을 포함한다. 탄소계 치환이 극히 낮은 극성 전하 때문에 바람직할 수 있는 것으로 인정된다. 따라서, 그러한 예시물질들은 이식후에 면역 인식 또는 단백질 결합을 피하게 된다. 최종 폴리머는 숙주결합으로 부터 보호하면서 산재한 지방족기가 예를들면 외부코팅물과 같은 기존 구조물에 대한 결합을 제공하는 방향족 고리를 포함한다.

본 발명의 폴리머 코팅물은 환자 또는 포유동물의 면역체계로부터 세포성 분자 및 다른 이식체를 보호하기 위한 반투과성 멤브레인 또는 외표면을 제공하여 세포영양소, 세포생성을 위한 화학적 신호 및 그에 의해 생성된 화학적 분자가 그 멤브레인을 통하여 흐르게 한다.

화학적 분자로써 호르몬, 세포영양소, 약제등을 포함한다.

멤브레인의 유공(porosity)은 변할 수 있다. 폴리머 쇄들 사이의 면적을 증가시키기 위하여, 그리고 이에의해 보다 큰 분자용 유공을 제공하기 위하여 감소된 유공 및/또는 유사한 전하의 CH_2 와 같은 지방족 연결체가 사용될 수 있다. 같은 방법으로, 폐닐고리를 연결하는 지방족기의 수를 증가시키므로써 폴리머가 하부구에 결합하기 위한 부위를 증가시키지만 섬유성 단백질의 부착으로부터의 보호를 감소시킨다. 지방족 연결기의 수를 감소시키는 것은 방향족 고리에 대한 보다 많은 회전 자유를 제공하므로써 폴리머 코팅물의 가요성을 증가시키는 것으로 인정된다. 본 발명의 목적으로는 지방족기 연결체의 어떤 조합도 사용될 수 있다. 즉, 방향족 분자들 사이의 연결체 또는 결합은 동일한 지방족기 또는 어떤 배치의 기들도 포함할 수 있다.

최대 공극 크기는 약 40,000-500,000의 분자량을 갖는 항체 및 면역글로블린의 통과를 막도록 선택된다. 최소 공극 크기는 상기한 바와같이 해당 화학분자뿐만아니라 영양소 분자의 통과는 허용하도록 선택된다. 따라서, 최소 공극크기는 방출되는 분자의 분자량에 따라 변할 수 있다.

상기한 바와같이, 연결체의 길이(M)는 멤브레인의 유공 및 가요성에 관련된다. 일반적으로, 연결체는 약 1-8의 지방족기, 바람직하게는 약 1-5의 지방족기, 보다 바람직하게는 약 1-4의 지방족기를 포함한다. 본 발명의 폴리머 멤브레인은 세포성 분자 또는 이식체를 위해 효과적인 영양소 및 이식체에 의해 생성된 호르몬, 펩타이드, 효소, 단백질 등을 위해 효과적인 영양소의 통과를 허용하는 유공을 갖는다.

3,3' 디페닐 알켈 유도체는 화학양론적으로 단백질 결합으로 부터의 최대 보호를 제공한다. 그러나, 3,4' 디페닐 알켈 및 4,4' 디페닐 알켈 뿐만 아니라 이들의 유도체들로 면역인식에 대하여 적절한 보호를 제공한다.

본 발명 폴리머의 두께는 진공증착을 사용하여 약 5-10Å으로 조절될 수 있다. 방향족 골격 폴리머의 다이머(dimer)는 열부내에 이어 증발되고 최종적으로 진공 챔버내의 구조체 또는 이식체상에 증착될 수 있다. 증착의 두께는 방향족 폴리머의 종류에 따라 진공에 있는 시간길이에 의해 변할 수 있다. 이와 같이, 최종 폴리머의 두께는 분자들의 분자량 두께에 기초하여 그들의 통과를 허용하고 다른 분자들을 배제하도록 조절될 수 있다.

약 100-7500Å, 바람직하게는 약 1500-5000Å, 보다 바람직하게는 약 2500-3500Å의 두께를 갖는 멤브레인이 생인공 기관을 위한 소정의 유공특성을 제공한다.

미공성 캐리어와 같은 살아 있지 않은 조직 또는 구조체는 여기에 기술된 비극성 방향족 폴리머에 대한 섬유성 부착물의 섬유성 부착을 방지하기 위해 약 50-500, 바람직하게는 100-200Å의 코팅물질로 코팅될 수 있다. 코팅된 캐리어 내부의 어떤 물질도 캐리어가 이식된 숙주로 확산할 수 있다. 같은 방법으로, 숙주로 부터의 물질 또는 기질들은 이식된 캐리어로 확산할 수 있다. 두께가 불충분한 멤브레인 길이를 만들지 않는 이상 하한은 상기에 주어진 것 보다 훨씬 낮을 수 있다. 멤브레인 배리어의 어떤 쪽상에서도 세포 및/또는 물질들 사이의 직접 접촉을 방지하는데 충분한 두께도 되는 한 멤브레인 코팅물의 두께는 변할 수 있다. 멤브레인 두께는 일반적으로 약 4-200μ ; 바람직하게는 약 10-100μ ; 보다 바람직하게는 약 5-50μ 범위이다.

또한, 물질의 전달 또는 확산이 바람직하지 않을 경우에는 보다 두꺼운 코팅물이 적용될 수 있다. 약 2000Å 이상의 두께를 갖는 코팅물이 폴리머 코팅물을 통한 약 20,000-60,000 m.w. 물질의 전달을 효과적으로 방지하지만 코팅된 구조체에 그 물질이 점착하는 것을 방지한다. 따라서, 섬유성 부착물 또는 세포가 점착하는 것을 피하는 것이 바람직할 경우에는 방향족 섬유가 이식을 위한 구조체, 튜빙, 장치등에 사용될 수 있다. 그러한 구조체로는 관상동맥 스텐트(stents)와 같은 스텐트, 혈관이식(graft), 중추정맥 또는 동맥 카테터와 같은 가테터, 투석분류기, 정맥내 카테터 또는 다른 구조적 지지체를 포함한다.

본 발명 폴리머 코팅물의 사용에 의해 예방 및 최소화될 수 있는 면역학적 공격의 형태로는 대식구, 호중구, 세포성 면역반응(예를들면, 천연 킬러세포 및 항체 의존성 T세포 매개 세포붕해(cytolysis)) 및 액소성 반응(예를들면, 항체의존성 동조 매개 세포붕해)에 의한 공격을 포함한다.

멤브레인의 형성 및 이식체 상의 증착 방법은 선행기술에서 입수가 가능하다. 예를들면, 여기에 참고로 도

입된 미국 특허 제 5,614,205호 참조. 일반적으로, 멤브레인은 통상적인 진공증착에 의해 형성되고, 선택적인 멤브레인이 확립될 수 있도록 정확하게 조절될 수 있는 유공을 갖는다. 상기한 바와같이, 방향족 코팅물은 미국, 인디애나, 인디애나 폴리스의 스페셜티 코팅스 시스템(Specialty Coatings System) 또는 방향족 색 구조체도 제공하는 미국, 캘리포니아, 알리스 비에조의 파라 테크 코팅, 인코포레이티드(Para Tech Coating, Inc.)로 부터 입수가능한 통상적인 장치를 사용하여 도포될 수 있다. 이 장치는 정확한 사양으로 코팅물을 도포할 수 있는 다양한 형태로 이용가능하다.

하나의 특수한 기계 형상은 라일지(riley)에게 허여된 미국 특허 제 4,683,143호에 기술되어 있다. 기본적으로, 그러한 시스템 모두는 열분해기에 연결된 증발기를 사용하는데 열분해기는 진공펌프에 의해 보호된 콜드트랩에 의해 비워진 진공챔버에 연결되어 있다. 진공 및 가열하에서 방향족 구조체는 증발기에서 증발되어 열분해기로 통과하고 여기에서 색은 모노머로 열에 의해 결정되며 이것은 챔버에 있는 장치상에 상온에서 장쇄 폴리머로서 적절하게 증착된다. 잘 알려진 바와같이 코팅된 부분에서 코팅물의 두께는 코팅 공정중에 코팅기에 평면 측정판을 위치시키므로써 측정될 수 있다. 전체 챔버, 고정구 및 부품들이 거의 일정하게 코팅되었을때 측정판을 제거하고 통상적인 두께 측정 장치로 시험하므로써 코팅된 부분에서의 두께를 측정할 수 있다. 이것은 하기 실시예의 일부에 기술된 바와같이 미리 형성되는 막을 위해서 편리한 과정이다. 그러나, 코팅물이 하기 다른 실시예에서 기술된 바와같이 하이드로겔 위에 도포될 때는 액체의 탈기로 인하여 매트릭스의 냉각이 발생하므로써 측정판과 도포된 멤브레인 사이에 두께 변화가 발생하는 것으로 나타났다. 현재, 본 출원인은 이러한 조건하에서 멤브레인 두께의 직접적인 측정치를 제공하기 위해 이용가능한 두께 측정 장치를 알지 못한다. 그럼에도 불구하고, 본 발명에 따른 멤브레인 장치의 특정한 특질은 하기한 바와같은 기본적 매개변수 요건으로 보존된 기능적인 시험관내 시험으로 측정될 수 있다.

본 발명에서, 최대 공극 크기는 40,000-약 500,000의 분자량을 갖는 면역글로블린 및 항체의 통과를 방지하도록 선택된다. 최대 공극크기는 이식체의 내외로 글루코오즈, 전해질 및 물과 같은 영양소 분자의 통과를 허용하고 장치의 외부로 해당 생리학적 생성물을 방출하도록 선택된다. 따라서, 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진자에 의해 잘 이해되는 바와같이 상기한 최대 유공은 방출되는 생리학적 생성물에 좌우된다. 예를들면, 생이공 체장 장치는 인슐린의 통과가 허용되도록 최소한 5600의 분자량 컷오프가 요구되며, 뇌조직으로부터 분리된 흑질세포를 함유하는 파킨슨씨병의 치료를 위한 장치는 도파민 및 관련 화합물의 통과를 허용하도록 최소한 1000의 분자량 컷오프가 요구되는 반면에 분리된 갑상선 조직으로 처리된 갑상선 기능항진증의 치료는 갑상선 호르몬의 전달을 허용하도록 단지 500의 분자량 컷 오프가 요구된다. 따라서, 공극크기는 이식체 및 방출되는 생리학적 생성물의 사용에 기초하여 설정된다.

본 발명의 폴리머 코팅물은 넓은 범위의 용도를 갖는다. 이들은 면역학적 공격으로부터 이식 세포, 조직 또는 다른 물질들을 보호하는데 유용하다. 또한, 이 코팅물은 살아있지 않은 조직의 패시베이션(passivation) 및 면역체계의 재조직으로부터 그러한 구조물의 차단에 있어서의 용도가 발견되었다. 또한, 폴리머 코팅물은 고분자량 생성물을 포함하는 넓은 범위의 세포성 생성물을 이들이 필요한 각 개체에 전달하고, 해로운 물질의 제거와 같은 각 개체에 요구되는 대사기능을 제공하는데 유용하다. 상기한 멤브레인을 사용하여 전달될 수 있는 생성물로는 다양한 기관 및 조직에 의해 정상적으로 준비된 다양한 인자들을 포함하는데, 예를들면 당뇨병 환자에게 인슐린을 파킨슨씨병으로 고통받는 환자에게 도파민을 그리고 타입 A 혈우병 환자에게 인자 VIII등을 전달할 수 있다.

따라서, 본 발명의 폴리머 코팅물은 어떤 이식체와도 사용될 수 있다. 이식체라함은 포유동물에게 이식을 위해 의도된 세포, 조직, 또는 다른 살아 있거나 살아 있지 않은 장치이다. 본 발명의 이식체로는 말로그래프트, 인공기관, 세포이식 및 당뇨병, 갑상선 결핍증, 성장호르몬 결핍증, 선천성 부신 과형성, 파킨슨씨병 등과 같은 상태로 고통받는 결핍 개체에 호르몬 생성 또는 조직생성 이식을 위한 다른 적용을 포함한다. 또한, 이 폴리머 코팅물은 중추신경계 질병 및 다른 만성 질병의 치료를 위한 생리학적 활성 및 유전자 치료에 있어서 이식가능한 전달 체계로부터 이로운 치료상태를 포함하는 이식체를 위해 유용하다. 보다 상세하게는, 기술된 바와같은 장치 및 매트릭스는 다양한 이식치료에서 적용이 발견되었는데 이러한 적용으로는 제한되지는 않지만 퇴화하는 콜린성 뉴우런의 손실을 막기 위한 인장 신경 성장 인자를 분비하는 세포, 심근 재생을 위한 수반 세포, 헌팅톤씨병을 위한 선(striatal) 뇌조직, 간세포, 골수세포, 도파민 풍부 뇌조직 및 파킨슨씨 병을 위한 세포, 알츠하이머병을 위한 콜린성 풍부 신경계, 중추신경계에 진통제를 전달하기 위한 부신 크롬친화성 세포, 피부이식을 위한 배양된 상피 및 근위축성 추색 경화증 위해 성모향신경성 인자를 방출하는 세포등을 포함한다. 이식체가 호르몬과 다른 인자의 생성을 위한 세포를 포함할 경우에 이 세포들은 캡슐 또는 챔버내에 함유된다. 예를들면, 생이공 내분비선 장치를 기술하고 있는 미국특허 제 5,614,205호 참조. 그러한 장치는 같은 방법으로 다른 세포들을 하우징하는데 이용될 수 있다. 이 설명은 여기에 참고로 도입되었다.

본 발명의 폴리머 코팅물은 보호코팅물 또는 외부 막을 공급하므로써 이식체 생적합성을 제공한다. 생적합성이라 함은 이식체가 신체의 다양한 보호시스템에 해로운 영향을 피하면서도 상당기간동안 기능이 남아있도록 하는 것으로 의도된다. 면역 체계로부터의 보호반응을 피하는 것 이외에 또는 외부 신체 섬유증식(fibrotic) 반응이외에 생적합성은 특정의 바람직하지 않은 세포독성 또는 계통성 영향이 이식체에 의해 야기되지 않으며 그와같은 그 내용물이 이식체 또는 그 내용물의 소정 기능을 방해하지 않는다는 것을 포함한다.

본 발명의 코팅물은 또한 면역분리를 제공한다. 즉, 이 폴리머 코팅물은 각 개체의 면역체계로부터 이식체의 보호를 부여하는데 각 개체에는 환자인체의 해로운 물질이 이식체로 들어가는 것을 방지하고, 분리된 분자와 각 개체의 면역체계 사이에 해로운 면역학적 접촉을 방지하는데 충분한 물리적 배리어를 제공하므로써 이식체가 이식된다.

본 발명의 폴리머 코팅물은 섬유성 단백질 결합의 방지뿐만 아니라 전기적 신호의 요구되는 유도를 요구하는 용도에 사용될 수도 있다. 그러한 적용은 생적합성 센서 또는 생이공신경에서 발견될 수 있다. 생이공 신경에서는 다공성 튜브가 내표면을 따라 신경성장이 용이하도록 코팅될 수 있는데 방향족계 폴리머로 약 500-5000Å 사이로 코팅될 수 있다. 이에의해 신경조직이 폴리머 창을 통한 확산에 의해 영

양분을 받게 될 수 있으며 코팅된 튜브의 외부를 따라 그것의 전기적 신호를 유도할 수 있다. 예를 들면, 도 1참조. 이러한 적용은 방향족계 폴리머가 방향족 고리의 전자구름(electron cloud)으로 인하여 전기신호를 유도하는 능력이 탁월하기 때문에 가능하다. 본 발명에서는 폴리파라-크실렌 N이 다공성의 비전도성 델린(Delrin) 지지체위에 코팅되었을 때 파릴렌 N이 전자빔의 반사에 의해 백색을 나타내는 비전도성 델린과 비교했을 때 전자 빔(흑색으로 나타남)을 유도하는 것으로 주사형 전자 현미경에 의해 발견되었다.

실시에

실시에 1

3271 Å의 두께를 갖는 폴리-파라-크실렌 N의 멤브레인을 원주형 슬리브 상에 놓고 증류수에 부분적으로 침지시켰다. 다양한 분자량의 성분을 함유하는 용액을 멤브레인의 상부에 위치시켰다. 그 후, 물샘플을 SDS-PAGE 겔에 부착시키고 전기영동하으로서 분자량에 따라 샘플을 분리했다. 글루코오스, 인슐린 및 세포영양소와 같은 저분자량 물질을 검정했다. 26000이상의 고분자량 성분은 배제했다.

보다 특별히, 이식가능한 생인공 체장 장치용으로는 세포성 분자가 다수의 인슐린 생성 소도(islets)를 함유하게 했다. 이 소도는 콜라겐성 소화 및 피콜(ficoll) 구배 분리를 사용하는 통상적인 방법으로 인간 및 동물의 공여체 체장 기관으로부터 유도된다. 이 소도는 통상적인 RPMI 배양 배지와 혼합되어 μ 당 약 10-50소도의 농도로 매트릭스를 형성한다.

실린더 챔버는 취급, 코팅 및 이식뿐만 아니라 수용체에 의해 요구되는 치료용 인슐린 생성의 목적에 따라 크기 및 형태가 바뀔 수 있다.

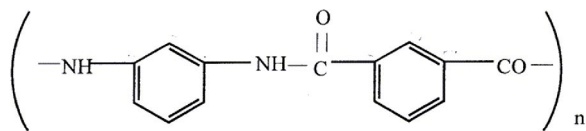
이식체 생적합성의 목적으로는 실린더 챔버가 의료 등급의 스테인레스 강과 같은 적절한 물질로 이루어지거나 바람직하게는 폴리-파라-크실렌으로 적절히 코팅하으로서 형성될 수 있는데 그 코팅 두께는 중요하지 않지만 약 0.5 μ 이 바람직하다. 이러한 코팅물은 통상적인 방법에 따라 조절된 두께로 정밀하게 부착될 수 있다. 이 코팅물과 멤브레인 물질은 인간의 이식을 위한 비면역학적 기질로서 인정된다. 이 물질은 피브린 또는 섬유아세포 또는 혈소판과 같은 세포와 같은 플라즈마 인자와 상호작용하지 않는다. 따라서, 장치 및 멤브레인 공극은 속주 조직 성장의 작용으로 인슐린 방출을 손상하지 않는다.

실시에 2

약 3100 Å의 두께를 갖는 폴리-파라-크실렌의 멤브레인을 원주형 슬리브상에 놓고 배지인 증류수에 부분적으로 침지시켰다. 75성인 돼지 소도를 RPMI 배양배지에서 멤브레인의 상부표면에 위치시켰다. 이 배지에서 주기적으로 샘플을 취하고 샘플링 후 배지를 변화시켰다. 4일과 6일째에 두개의 부분 표본(aliquot)을 배지로부터 추출했다. 이 부분 표본을 ¹²⁵I Insulin RIA(Ventrex)에서 중첩하여 시험했다. 4일째의 샘플에서의 인슐린 수준은 70+149uU/ml였으며 6일째의 샘플에서는 235+150uU/ml였는데 이것은 소도로부터 분비된 인슐린이 멤브레인을 지나갔다는 것을 입증한다. 피브린 또는 임파액 부착은 발생하지 않았다.

실시에 3

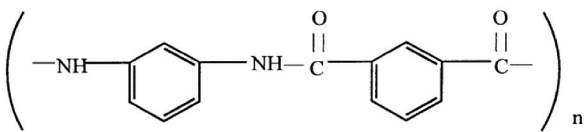
하기식,



의 폴리(m-페닐렌 이소프탈아미드)로 이루어진 멤브레인을 원주형 슬리브상에 놓고 배지인 증류수에 부분적으로 침지시켰다. 멤브레인은 약 2000 Å의 두께였다. 75 성인 돼지 소도를 RPMI 배양배지에서 멤브레인의 상부표면에 위치시켰다. 배지에서 주기적으로 샘플링하고 샘플링 후 배지를 변화시켰다. 두개의 부분 표본을 4일 및 6일째에 배지로부터 추출했는데 6일째 샘플에서 소도로부터 분비된 인슐린이 멤브레인을 지나갔다는 것이 나타났다. 피브린 또는 임파액 부착은 발생하지 않았다.

실시에 4

하기식,

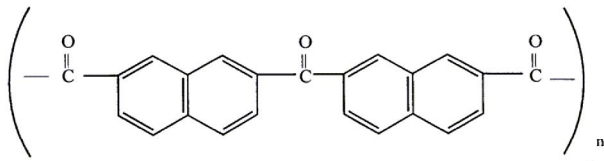


의 폴리(p-페닐렌 테레프탈아미드)로 이루어진 멤브레인을 원주형 슬리브상에 놓고 배지인 증류수에 부분적으로 침지시켰다. 멤브레인은 약 50-3500 Å의 두께였다. 75 성인 돼지 소도를 RPMI 배양배지에서 멤브레인의 상부표면에 위치시켰다. 멤브레인을 주기적으로 샘플링하고 샘플링 후 변화시켰다. 부분 표본을 4일 및 6일째에 배지로부터 추출하여 측정했다. 측정장치에서는 인슐린이 소도로부터 분비되어

인슐린이 멤브레인을 지나갔다는 것을 나타냈다. 면역원성 작용은 보이지 않았다.

실시에 5

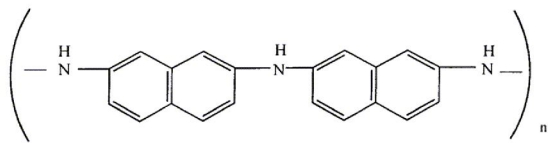
하기식,



의 폴리(p-페닐렌 테레프탈아미드)로 이루어진 멤브레인을 원주형 슬리브상에 놓고 배지인 증류수에 부분적으로 침지시켰다. 멤브레인은 약 50-3500 Å의 두께였다. 75 성인 돼지 소도를 RPMI 배양배지에서 멤브레인의 상부표면에 위치시켰다. 멤브레인을 주기적으로 샘플링하고 샘플링 후 배지를 변화시켰다. 부분 표본을 4일 및 6일째에 배지로부터 추출하여 측정했다. 측정치는 인슐린이 소도로부터 분비되어 멤브레인을 지나갔다는 것을 나타냈다. 면역원성 작용은 나타나지 않았다.

실시에 6

하기식,



의 폴리(p-페닐렌 테레프탈아미드)로 이루어진 멤브레인을 원주형 슬리브상에 놓고 배지인 증류수에 부분적으로 침지시켰다. 멤브레인은 약 50-3500 Å의 두께였다. 75 성인 돼지 소도를 RPMI 배양배지에서 멤브레인의 상부표면에 위치시켰다. 멤브레인을 주기적으로 샘플링하고 샘플링 후 배지를 변화시켰다. 부분 표본을 4일 및 6일째에 배지로부터 추출하여 측정했다. 측정치는 인슐린이 소도로부터 분비되어 멤브레인을 지나갔다는 것을 나타냈다. 면역원성 작용은 보이지 않았다.

상기한 캡슐화는 갑상선 결핍증, 성장호르몬 결핍증, 선천성 부신 과형성과 같은 상태를 갖는 결핍 개체에 호르몬 생성 또는 조직생성 이식을 위한 다른 적용에도 효과적으로 사용될 수 있다.

본 명세서에 기술된 모든 공개자료 및 특허출원은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 갖는 자의 수준을 표시하는 것이다. 모든 공개자료와 특허출원들은 본 명세서에 참고로 도입되었다.

상기한 본 발명은 이해를 돕기 위한 목적으로 설명 및 실시예로 상세하게 기술되었지만 많은 변화와 변형이 청구된 특허청구범위내에서 이루어질 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

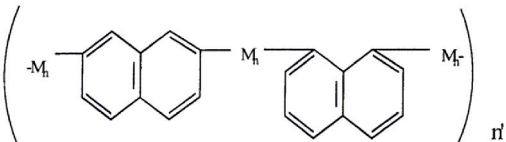
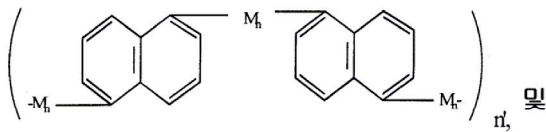
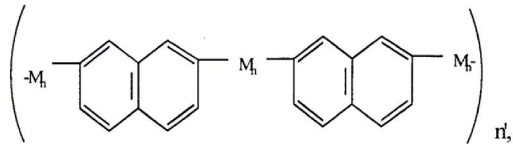
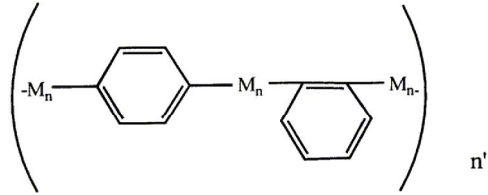
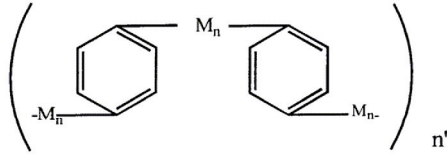
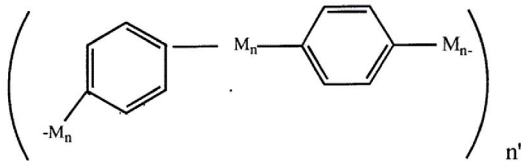
(57) 청구의 범위

청구항 1

폴리머 멤브레인내에 캡슐화된 이식체에 있어서, 상기 멤브레인이 산재하는 지방족 기를 갖는 방향족 고리 골격을 가지며, 폴리-para-크실렌, 폴리-mono클로로-크실렌 및 폴리-di클로로-크실렌이 아닌 것을 특징으로 하는 이식체.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 폴리머성 멤브레인이 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조체인 이식체.



상기에서, M은 지방족기이고 ; n과 n'은 양의 정수이다.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 지방족기가 CH₂, NH, CO 및 SH로 부터 선택되는 이식체.

청구항 4

제 2항에 있어서, 상기 지방족기가 CH₂, NH, CO 및 SH로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 이식체.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 멤브레인이 영양소 및 해당 생리학적 생성물의 통과를 허용하는 유공을 갖는 이식체.

청구항 6

제 2항에 있어서, 상기 멤브레인이 영양소 및 해당 생리학적 생성물의 통과를 허용하는 유공을 갖는 이식체.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 생리학적 생성물이 인슐린, 도파민 및 갑상선 호르몬으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 이식체.

청구항 8

제 2항에 있어서, n이 1-8의 정수인 이식체.

청구항 9

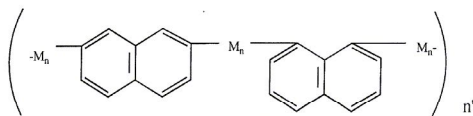
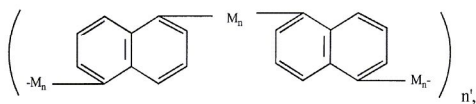
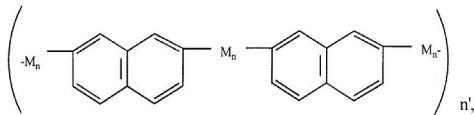
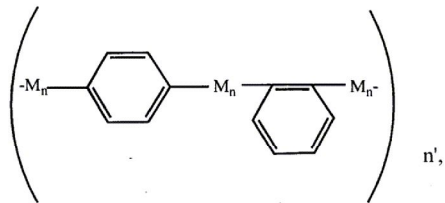
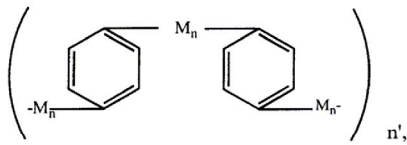
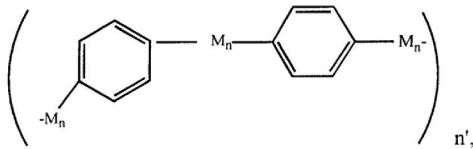
제 1항에 있어서, 상기 멤브레인이 분자 세포 영양소에 대한 유공을 갖지만 면역원성 제제의 통과는 막는 이식체.

청구항 10

폴리머 멤브레인으로 코팅된, 이식용 인공기관에 있어서, 상기 멤브레인이 산재한 지방족기를 갖는 방향족 고리 골격을 가지며, 멤브레인이 폴리-파라-크실렌, 폴리-모노클로로-크실렌 및 폴리-디클로로-크실렌이 아닌 것을 특징으로 하는 인공기관.

청구항 11

제 8항에 있어서, 상기 폴리머성 멤브레인이 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조체인 인공기관.



상기에서, M은 지방족기이고 ; n과 n'은 양의 정수이다.

청구항 12

제 10항에 있어서, 상기 지방족기가 CH₂, NH, CO 및 SH로 부터 선택되는 인공기관.

청구항 13

제 11항에 있어서, 상기 지방족기가 CH₂, NH, CO 및 SH로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 인공기관.

청구항 14

제 11항에 있어서, 상기 멤브레인이 영양소 및 해당 생리학적 생성물의 통과를 허용하는 유공을 갖는 인공기관.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 생리학적 생성물이 인슐린, 도파민 및 갑상선 호르몬으로 이루어진 그룹으로부

터 선택되는 인공기관.

청구항 16

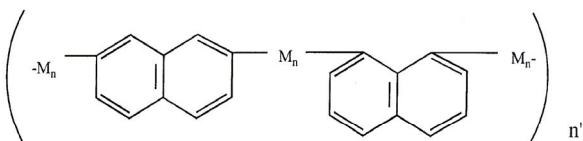
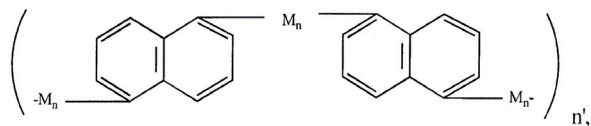
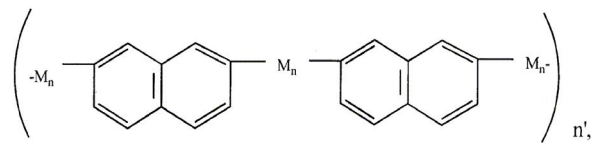
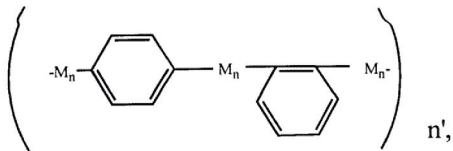
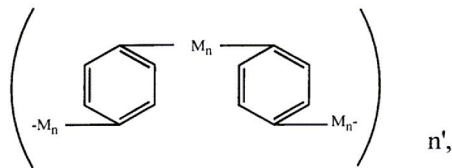
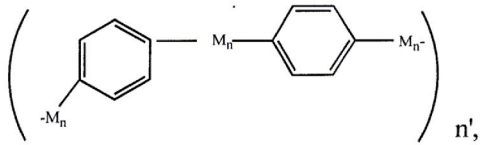
제 11항에 있어서, n이 1-8의 정수인 인공기관.

청구항 17

이식체의 생점액화에 대한 보호방법에 있어서, 산재한 방향족기를 구비한 방향족 고리 골격을 가지며, 폴리-para-크실렌, 폴리-mono클로로-크실렌 및 폴리-di클로로-크실렌이 아닌 폴리머 맴브레인으로 이식체를 코딩하는 것을 포함하는 방법.

청구항 18

제 17항에 있어서, 상기 폴리머성 맴브레인이 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조체인 방법.



상기에서, M은 지방족기이고 ; n과 n'은 양의 정수이다.

청구항 19

제 18항에 있어서, 상기 지방족기가 CH₂, NH, CO 및 SH로 부터 선택되는 방법.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 지방족기가 CH₂, NH, CO 및 SH로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 21

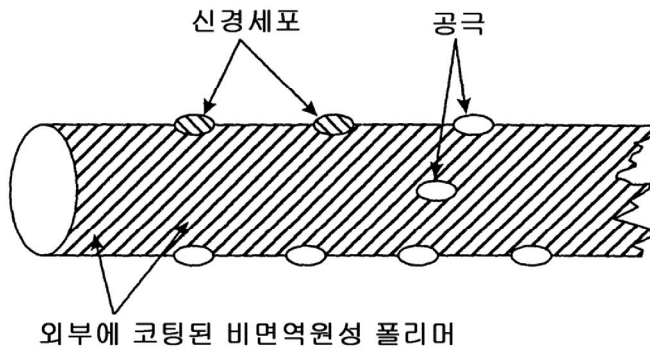
제 19항에 있어서, 상기 맴브레인이 영양소 및 해당 생리학적 생성물의 통과를 허용하는 유공을 갖는 방법.

청구항 22

제 21항에 있어서, 상기 생리학적 생성물이 인슐린, 도파민 및 갑상선 호르몬으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

도면

도면 1a



도면 1b

