



(21)申請案號：110105205

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 17 日

(51)Int. Cl. : A61L24/00 (2006.01)

A61L24/10 (2006.01)

C07K7/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/02/28 日本

2020-032544

(71)申請人：日商日立康股份有限公司(日本) MENICON CO., LTD. (JP)

日本

國立大學法人大阪大學(日本) OSAKA UNIVERSITY (JP)

日本

(72)發明人：上杉晃司 UESUGI, KOJI (JP)；江口英利 EGUCHI, HIDETOSHI (JP)；後藤邦仁 GOTOH, KUNIHITO (JP)

(74)代理人：鮑亞嵐；卓孟儀

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：3 共 37 頁

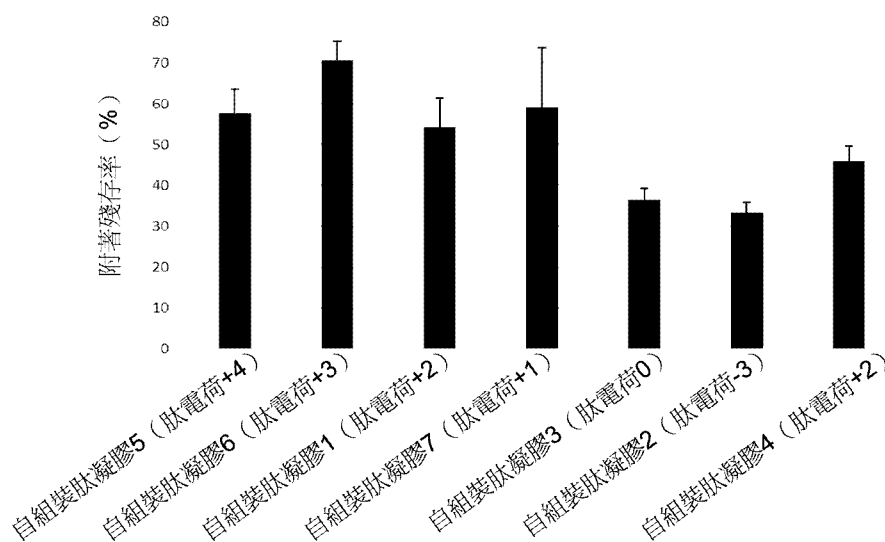
(54)名稱

消化液漏出防止材、防止消化液自消化器官漏出的方法、用於免受消化液引起的消化的器官保護材、以及保護器官免受消化液引起的消化的方法

(57)摘要

本發明提供一種可代替現有的消化液漏出防止材及防止消化液漏出的方法的材料或方法。本發明的消化液漏出防止材包含自組裝肽凝膠，且相對於膠原蛋白片層的附著殘存率至少為 40%，利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35% 以下。

指定代表圖：



【圖1】



202135869

【發明摘要】

【中文發明名稱】 消化液漏出防止材及用於免受消化液引起的消化的器官保護材

【英文發明名稱】 MATERIAL FOR PREVENTING LEAKAGE OF DIGESTIVE LIQUID FROM DIGESTIVE ORGAN AND MATERIAL FOR PROTECTING ORGAN FROM DIGESTION BY DIGESTIVE LIQUID

【中文】

本發明提供一種可代替現有的消化液漏出防止材及防止消化液漏出的方法的材料或方法。本發明的消化液漏出防止材包含自組裝肽凝膠，且相對於膠原蛋白片層的附著殘存率至少為 40%，利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35% 以下。

【指定代表圖】 圖 1。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 消化液漏出防止材及用於免受消化液引起的消化的器官保護材

【英文發明名稱】 MATERIAL FOR PREVENTING LEAKAGE OF DIGESTIVE LIQUID FROM DIGESTIVE ORGAN AND MATERIAL FOR PROTECTING ORGAN FROM DIGESTION BY DIGESTIVE LIQUID

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於一種消化液漏出防止材及用於免受消化液引起的消化的器官保護材。

【先前技術】

【0002】 於消化器官的手術中，存在術後消化液自該消化器官漏出的情況。例如，關於產生胰液的胰臟，存在胰液自手術後的胰臟漏出的情況，所述胰液包含分解蛋白質、脂肪及糖類的酶。該情況被稱為胰液瀉，並且會以消化的方式溶化胰臟自身及周圍的組織而誘發炎症，因此，於術後併發症中亦被視為重要的問題。

【0003】 作為具代表性的胰臟手術，可列舉對胰頭部附近的腫瘤等進行的胰頭十二指腸切除術以及對胰體部或胰尾部的腫瘤等進行的胰體尾部切除術。於胰頭十二指腸切除術中，切除胰頭部、膽管、十二指腸、胃的一部分，並且將胰臟、膽管及胃分別與小腸縫合，另外，於胰體尾部切除術中，利用線性縫合器（linear

stapler) 將胰體尾部或胰尾部切除/自動縫合、或者縫合，藉此使斷端閉鎖。此時，為了防止由吻合部的縫合不全及/或斷端的閉鎖不全引起的胰液漏出，存在對吻合部及/或斷端塗佈纖維蛋白膠 (fibrin glue) 的情況，但纖維蛋白膠會被活性化的胰液消化，因此，就防止胰液漏出的觀點而言，並不令人滿意。

【0004】 另外，於所述術式的任一術式中，均是於吻合部或胰臟斷端附近放入引流管 (drain)，並基於引流管排液中的澱粉酶值 (amylase value) 及其持續天數等判斷有無發生胰液漏，於確認到發生胰液漏的情況下，進行給予藥物或利用引流管實施的胰液的體外排液等治療。另外，例如，於專利文獻 1 中，提出有使用自組裝肽使胰液漏閉鎖的方法，但該方法是意圖藉由使用自組裝肽來堵塞拔除引流管後的孔而使胰液漏閉鎖的方法。

[現有技術文獻]

[專利文獻]

【0005】 [專利文獻 1]日本專利特表 2019-508175 號公報

【發明內容】

【0006】 [發明所欲解決之課題]

本發明是為了解決所述現有的課題而成，其主要目的在於提供一種就防止胰液漏出的觀點而言可發揮良好的效果的消化液漏出防止材。

[解決課題之手段]

【0007】 根據本發明的一個方面，提供一種消化液漏出防止材，

第 2 頁，共 25 頁(發明說明書)

包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且相對於膠原蛋白片層的附著殘存率至少為 40%，利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35% 以下。

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有正電荷的自組裝肽。

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有 +1 ~ +4 的電荷的自組裝肽。

於一個實施形態中，於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度為 3.0 Pa·s 以上。

於一個實施形態中，所述自組裝肽含有包含下述胺基酸序列 (A) 的自組裝肽。

胺基酸序列 (A)：a₁b₁c₁b₂a₂b₃d₄a₃b₅c₂b₆a₄

(該胺基酸序列中，a₁ ~ a₄ 為鹼性胺基酸殘基；b₁ ~ b₆ 為無電荷極性胺基酸殘基及/或疏水性胺基酸殘基，其中，b₁ ~ b₆ 中的至少五個為疏水性胺基酸殘基；c₁ 及 c₂ 為酸性胺基酸殘基；d 為疏水性胺基酸殘基或無電荷極性胺基酸殘基)

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含選自序列編號 1 ~ 序列編號 13 及序列編號 16 ~ 序列編號 18 所表示的自組裝肽中的至少一種。

於一個實施形態中，所述消化液漏出防止材用於防止胰液自

胰臟漏出。

根據本發明的另一方面，提供一種防止消化液自消化管漏出的方法，包括：將所述消化液漏出防止材塗佈於需要防止消化液漏出的消化器官上。

根據本發明的進而另一方面，提供一種用於免受消化液引起的消化的器官保護材，包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且相對於膠原蛋白片層的附著殘存率至少為 40%，利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35% 以下。

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有正電荷的自組裝肽。

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有 +1 ~ +4 的電荷的自組裝肽。

於一個實施形態中，於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度為 3.0 Pa·s 以上。

於一個實施形態中，所述自組裝肽含有包含下述胺基酸序列 (A) 的自組裝肽。

胺基酸序列 (A)： $a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

(該胺基酸序列中， $a_1 \sim a_4$ 為鹼性胺基酸殘基； $b_1 \sim b_6$ 為無電荷極性胺基酸殘基及/或疏水性胺基酸殘基，其中， $b_1 \sim b_6$ 中的至少五個為疏水性胺基酸殘基； c_1 及 c_2 為酸性胺基酸殘基； d 為

疏水性胺基酸殘基或無電荷極性胺基酸殘基)

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含選自序列編號 1～序列編號 13 及序列編號 16～序列編號 18 所表示的自組裝肽中的至少一種。

於一個實施形態中，所述器官保護材用於保護器官免受胰液引起的消化。

根據本發明的進而另一方面，提供一種保護器官免受消化液引起的消化的方法，包括：將所述器官保護材塗佈於保護對象的器官表面上。

[發明的效果]

【0008】 根據本發明，藉由使用相對於膠原蛋白片層的附著殘存率為規定值以上、且利用胰液處理而得的分解率為規定值以下的自組裝肽凝膠，可提供一種就防止胰液自胰臟漏出的觀點而言可發揮良好的效果的材料。

【圖式簡單說明】

【0009】

圖 1 是表示自組裝肽凝膠的附著殘存率的圖表。

圖 2 是表示大鼠 (rat) 的腹水中的澱粉酶值的圖表。

圖 3 是大鼠的術後 3 天後的胰臟的切除部位的顯微鏡觀察照片。

【實施方式】

【0010】 以下，對本發明的實施形態進行說明，但本發明並不限

定於該實施形態。

【0011】 A. 用語的定義

(1) 於本說明書中，所謂「自組裝肽」，是指可於水溶液中經由肽分子彼此的相互作用而自發地集合並形成奈米尺寸寬度的纖維狀集合體（以下，「奈米纖維」）的肽。肽分子彼此的相互作用並無特別限定，例如包含氫鍵結、離子間相互作用、凡得瓦爾力（van der Waals force）等靜電性相互作用、疏水性相互作用等非共價鍵結性的相互作用。奈米纖維的形成例如可藉由電子顯微鏡觀察來確認。

【0012】 (2) 於本說明書中，所謂「凝膠」，是指兼具黏性性質與彈性性質的黏彈性物質。於一個實施形態中，可將於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度為 3 Pa·s 以上的物質稱為凝膠。

【0013】 (3) 於本說明書中，所謂「自組裝肽凝膠」，是指藉由自組裝肽的自發性集合而形成的奈米纖維形成三維網狀結構，並於其內部保持水分子而凝膠化的物質。

【0014】 (4) 於本說明書中，「親水性胺基酸」包含：精胺酸（Arg/R）、離胺酸（Lys/K）、組胺酸（His/H）等鹼性胺基酸，天冬胺酸（aspartic acid）（Asp/D）、麩胺酸（Glu/E）等酸性胺基酸，酪胺酸（Tyr/Y）、絲胺酸（Ser/S）、蘇胺酸（Thr/T）、天冬醯胺（asparagine）（Asn/N）、麩醯胺（glutamine）（Gln/Q）、半胱胺酸（cysteine）（Cys/C）等無電荷極性胺基酸。所述括號內的字母分

別為胺基酸的三字表述及一字表述。

【0015】 (5) 於本說明書中，「疏水性胺基酸」包含：丙胺酸 (Ala/A)、白胺酸 (Leu/L)、異白胺酸 (Ile/I)、纈胺酸 (Val/V)、甲硫胺酸 (Met/M)、苯基丙胺酸 (Phe/F)、色胺酸 (Trp/W)、甘胺酸 (Gly/G)、脯胺酸 (Pro/P) 等非極性胺基酸。所述括號內的字母分別為胺基酸的三字表述及一字表述。

【0016】 B. 消化液漏出防止材

本發明的實施形態的消化液漏出防止材包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且相對於膠原蛋白片層的附著殘存率為 40% 以上，利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35% 以下。根據該消化液漏出防止材，可不會被消化液大幅消化（分解），並以覆蓋消化器官的縫合部及/或閉鎖部的方式穩定地附著，因此，可適宜地防止消化液自消化器官漏出。另外，藉由在附著部位促進細胞增殖，可促進漏出部（縫合部及/或閉鎖部）的治癒。再者，於本說明書中，防止消化液漏出是包含預防消化液漏出在內的概念。

【0017】 作為所述消化器官，例如可列舉：胃、十二指腸、小腸、肝臟、膽囊、胰臟、脾臟等。於一個實施形態中，可防止胰液自胰臟漏出及/或膽汁自膽囊（膽管）漏出。

【0018】 所述消化液漏出防止材相對於膠原蛋白片層的附著殘存率具代表性的是 40% 以上，較佳為 45% 以上，更佳為 50% 以上。附著殘存率的上限並無特別限制，例如可設為 80%，另外，例如

可設為 70%。若附著殘存率為所述範圍，則可以覆蓋消化器官的縫合部及/或閉鎖部的方式穩定地持續附著。附著殘存率可利用實施例中記載的方法來測定。另外，附著殘存率例如可藉由如下方式來提高：使用於生理性 pH 值（pH 值=7.4）下具有正電荷的自組裝肽；增大肽濃度；增大黏度等。

【0019】 所述消化液漏出防止材的利用 37°C、7 天的胰液處理（暴露於胰液中）而得的分解率具代表性的是 35% 以下，較佳為 30% 以下，更佳為 15% 以下，進而佳為 0%~10%。若利用胰液處理而得的分解率為所述範圍，則不會被應防止漏出的消化液大幅分解，可穩定地持續附著於消化器官的表面。此處，利用胰液處理而得的分解率可如實施例中記載般，使用模擬胰液（例如，1 g 中包含日本藥局方 胰酶（pancreatin）1 g 的消化酶劑的 1 mg/mL 水溶液）進行測定。肽通常被包含肽酶（peptidase）的胰液分解，但進行自組裝而成的肽集合體（具體而言，自組裝肽凝膠）不易被胰液分解，因此，可作為消化液漏出防止材適宜地發揮功能。

【0020】 所述消化液漏出防止材的黏度例如可為 3.0 Pa·s 以上，較佳為 9.0 Pa·s 以上，更佳為 15.0 Pa·s 以上，進而佳為 25.0 Pa·s 以上，進而更佳為 35.0 Pa·s 以上。另外，消化液漏出防止材的黏度可為例如 1000 Pa·s 以下，另外，可為例如 100 Pa·s 以下。再者，該濃度是於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度。

【0021】 所述消化液漏出防止材的 pH 值較佳為構成自組裝肽凝

膠的自組裝肽可維持生理性 pH 值下的電荷的 pH 值。消化液漏出防止材的 pH 值例如可為 5.0~9.0，較佳為 5.5~8.0，更佳為 5.5~7.5。

【0022】 如上所述，所述消化液漏出防止材包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠。自組裝肽凝膠可根據目的進而包含藥學上可容許的添加成分。

【0023】 B-1. 自組裝肽

作為所述自組裝肽，可較佳地使用於生理性 pH 值（pH 值 =7.4）下具有正電荷的自組裝肽。具體而言，可使用於生理性 pH 值下每 1 分子具有例如 +1~+4、較佳為 +1~+3、更佳為 +2 或 +3、進而佳為 +2 的電荷的自組裝肽。此種自組裝肽可適宜地形成奈米纖維及凝膠。另外，由此種自組裝肽形成的自組裝肽凝膠可發揮如下可逆的自組裝能力：藉由攪拌、振動、剪切力的賦予等物理性刺激而流動性增大，且藉由物理性刺激的停止而流動性減少。因此，具有如下優點：可減低使用注射器或導管（catheter）等細長器具給藥時的負荷。進而，使用具有正電荷的自組裝肽形成的自組裝肽凝膠可使於消化器官等器官或黏膜的表面的滯留性優異。作為發揮此種效果的理由，並不限制本發明，推測使用具有正電荷的自組裝肽形成的自組裝肽凝膠整體上帶正電，與帶負電的細胞表面之間產生靜電性相互作用，結果，兩者的密接力可提高。

【0024】 另一方面，根據由在生理性 pH 值下不具有電荷的自組

裝肽或具有負電荷的自組裝肽形成的自組裝肽凝膠（結果，整體不帶電、或者帶負電的自組裝肽凝膠），由於在與帶負電的細胞表面之間並未獲得靜電性引力，因此消化器官等器官或黏膜的表面上滯留性有可能變得不充分。

【0025】 另外，於生理性 pH 值下不具有電荷的自組裝肽具代表性的是具有不可逆的自組裝能力，並藉由肽溶液的 pH 值的變化或與無機鹽反應，而開始奈米纖維的形成並凝膠化。因此，此種自組裝肽是於溶液的狀態下在給藥到消化器官的縫合部及/或閉鎖部後進行凝膠化，因此於凝膠化之前的期間內，以沿著給藥部位的表面的方式擴散，結果，存在難以迅速形成充分厚度的凝膠的情況。

【0026】 所述自組裝肽的電荷是指該肽分子中所含的胺基酸殘基的電荷的總和。生理性 pH 值下的該電荷例如可於蛋白質計算器（PROTEIN CALCULATOR）v3.4 的網站（<http://protcalc.sourceforge.net/>）上使用可利用的程式來算出。

【0027】 構成所述自組裝肽的胺基酸殘基數例如為 9 以上，較佳為 10~40，更佳為 10~32，進而佳為 12~32。肽的 N 末端胺基及/或 C 末端羧基可適宜地由乙醯基、醯胺基等保護基保護。

【0028】 作為所述自組裝肽，例如可使用如下肽，所述肽中，奇數位（或偶數位）的胺基酸殘基為交替配置的酸性胺基酸殘基及鹼性胺基酸殘基，且該酸性胺基酸殘基的任意的 1 個~4 個、較佳為 2 個~3 個胺基酸殘基經取代為無電荷極性胺基酸殘基或疏水

性胺基酸殘基，並且偶數位（或奇數位）的胺基酸殘基全部為疏水性胺基酸殘基。此種肽於水溶液中形成包含僅配置有疏水性胺基酸殘基的疏水性面與含有親水性胺基酸殘基的親水性面的 β 片層，兩個 β 片層於將疏水性面設為內側並重疊的狀態下伸長，結果可形成奈米纖維。該奈米纖維藉由親水性面彼此的相互作用而進一步集合並形成網絡結構，藉此可凝膠化。再者， β 片層結構的形成的確認可藉由如下方式進行：例如，利用圓二色測定法測定莫耳橢圓率，並對 216 nm 的莫耳橢圓率為負值的情況進行確認。另外，亦可藉由如下方式確認：使用傅立葉轉換紅外光譜（Fourier-transform infrared spectroscopy, FT-IR）的分析，來檢測 1620 cm^{-1} 附近出現的基於 β 片層的峰值、或 1690 cm^{-1} 附近出現的基於反平行 β -片層的峰值。

【0029】 作為所述自組裝肽，可例示包含下述胺基酸序列（A）的肽。自組裝肽可為包含下述胺基酸序列（A）的肽，只要可獲得本發明的效果，則亦可為於其 N 末端及/或 C 末端分別加成有數個、例如 1 個～5 個任意的胺基酸殘基的肽。另外，視需要，肽的 N 末端胺基可經乙醯基化，C 末端羧基可經醯胺化。

胺基酸序列（A）： $a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

（該胺基酸序列中， $a_1\sim a_4$ 為鹼性胺基酸殘基； $b_1\sim b_6$ 為無電荷極性胺基酸殘基及/或疏水性胺基酸殘基，其中， $b_1\sim b_6$ 中的

至少五個為疏水性胺基酸殘基； c_1 及 c_2 為酸性胺基酸殘基； d 為疏水性胺基酸殘基或無電荷極性胺基酸殘基)

【0030】 於一個實施形態中，所述胺基酸序列中， $b_1 \sim b_6$ 全部為疏水性胺基酸殘基。 $b_1 \sim b_6$ 可分別獨立地為丙胺酸殘基、纈胺酸殘基、白胺酸殘基、或異白胺酸殘基，較佳為丙胺酸殘基或白胺酸殘基，更佳為 $b_1 \sim b_6$ 全部為白胺酸殘基，或者五個為白胺酸殘基，一個為丙胺酸殘基。

【0031】 於一個實施形態中，所述胺基酸序列中， d 為丙胺酸殘基、白胺酸殘基、天冬醯胺殘基、絲胺酸殘基或麩醯胺殘基。

【0032】 於一個實施形態中，所述胺基酸序列中， $a_1 \sim a_4$ 全部為精胺酸或離胺酸，較佳為精胺酸。

【0033】 於一個實施形態中，所述胺基酸序列中， c_1 及 c_2 全部為天冬胺酸或麩胺酸，較佳為天冬胺酸。

【0034】 本發明中可使用的自組裝肽並不限定於包含所述胺基酸序列 (A) 的肽。例如，可應用 WO2007/000979 中記載的肽。

【0035】 作為所述自組裝肽的具體例，例如可列舉序列編號 1～序列編號 13 及序列編號 16～序列編號 18 的肽。其中，更佳為序列編號 1～序列編號 4 的肽。於可獲得本發明的效果的範圍內，自組裝肽可單獨使用一種，亦可將兩種以上組合使用。

【0036】 [表 1]

胺基酸序列	pH 值 7.4 下的電荷	序列編號
n-RLDLRLALRLDLR-c	+2	1

第 12 頁，共 25 頁(發明說明書)

n-RLDLRLSLRLDLR-c	+2	2
n-RLALRLDLRLDLR-c	+2	3
n-KRLDLNLRLDLRK-c	+3	4
n-RLDLRLLLRLDLR-c	+2	5
n-RADLRLALRLDLR-c	+2	6
n-RLDLRLALRLDAR-c	+2	7
n-RADLRLLLLRLDLR-c	+2	8
n-RADLRLLLLRLDAR-c	+2	9
n-RLDLRALLRLDLR-c	+2	10
n-RLDLRLLARLDLR-c	+2	11
n-RLNLRLDLRLNL-c	+2	12
n-RAQARAQARAQARAQA-c	+4	13
n-RASARASARASARASA-c	+4	16
n-RASARASARASARADA-c	+3	17
n-RASARADARADARADA-c	+1	18

【0037】 所述消化液漏出防止材（自組裝肽凝膠）中的自組裝肽的調配比例可根據所期望的附著殘存率、胰液處理後的分解率等來適當地設定。該調配比例例如可為 0.3 w/w%~6.0 w/w%，較佳為 0.5 w/w%~5.0 w/w%，更佳為 0.6 w/w%~4.0 w/w%，進而佳為 0.8 w/w%~3.0 w/w%，進而更佳為 1.0 w/w%~2.0 w/w%。

【0038】 自組裝肽可利用液相合成法、固相合成法、分子生物學方法等任意適當的方法來製備。自組裝肽可因製法而為鹽形態，使用有鹽形態的自組裝肽的消化液漏出防止材亦包含於本發明的實施形態中。

【0039】 B-2. 水

作為水，可列舉：蒸餾水、去離子水、純水等。水可與後述的添加成分一起構成生理食鹽水、緩衝食鹽水（磷酸鹽緩衝食鹽水（phosphate buffer saline，PBS）等）、磷酸緩衝液、等張水性緩

衝液等水性介質。

【0040】 所述消化液漏出防止材（自組裝肽凝膠）中的水的調配比例例如為 80 重量%以上，較佳為 85 重量%以上，更佳為 90 重量%以上。

【0041】 B-3. 添加成分

作為藥學上可容許的添加物，可由本領域技術人員根據目的等來選擇任意適當的添加物。作為具體例，可列舉：pH 值調整劑、等張化劑、藥劑、防腐劑、賦形劑、穩定化劑、填充劑、溶解劑等。添加物可單獨使用一種，亦可將兩種以上組合使用。

【0042】 作為 pH 值調整劑，例如可列舉：檸檬酸、檸檬酸三鈉、琥珀酸、琥珀酸一鈉、琥珀酸二鈉、乙酸钠、碳酸氫鈉、碳酸鈉、磷酸、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、組胺酸、離胺酸等。

【0043】 作為等張化劑，例如可列舉：氯化鈉、聚乙二醇、葡聚糖、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、葡萄糖、果糖（fructose）、乳糖、木糖、甘露糖、麥芽糖、蔗糖、海藻糖、棉子糖（raffinose）等。

【0044】 作為藥劑，只要可獲得本發明的效果，則可使用任意適當的藥劑。作為藥劑的具體例，可列舉：抗炎劑、蛋白酶抑制劑（例如，加貝酯甲磺酸鹽（gabexate mesilate））、類固醇藥劑、抗生素等。

【0045】 B-4. 消化液漏出防止材的製造方法

所述消化液漏出防止材可利用任意適當的製造方法來製造。例如，可藉由將自組裝肽與水、以及任意的添加物混合而獲得消

化液漏出防止材。視需要，亦可對混合前的各成分或混合物進行滅菌。作為混合方法及滅菌方法，可分別使用於該技術領域中可應用的任意適當的方法。構成所述消化液漏出防止材的自組裝肽凝膠於高溫狀態下亦穩定，因此亦可進行高壓蒸汽滅菌。

【0046】 C. 防止消化液漏出的方法

根據本發明的另一方面，提供一種防止消化液漏出的方法。本發明的實施形態的防止消化液漏出的方法包括將 B 項中記載的消化液漏出防止材塗佈於需要防止消化液漏出的消化器官上。

【0047】 作為塗佈方法，例如可列舉：以覆蓋或堵塞會漏出消化液的部位（縫合不全部位、穿孔、切斷面等）的方式，將消化液漏出防止材塗佈於消化器官表面上。於一個實施形態中，消化液漏出防止材是使用注射器（syringe）、針、移液管、導管、管等管狀器具噴出到目標部位，並視需要利用刮刀、棉棒等塗開。另外，例如，亦可使用噴霧器進行基於噴霧的塗佈。如上所述，消化液漏出防止材可藉由剪切力的賦予等物理性刺激而流動性增大，並藉由物理性刺激的停止而恢復到原來的流動性。因此，於使用所述管狀器具的情況下，藉由增加消化液漏出防止材的流動性，可以小的按壓力容易地噴出，另一方面，藉由在噴出後迅速復原到原來的流動性，可使消化液漏出防止材穩定地附著於消化器官的表面上。

【0048】 關於塗佈量，只要可獲得本發明的效果，則可為任意適當的量。塗佈量例如可為塗佈厚度成為 0.01 mm 以上且小於 3 cm、

較佳為 0.05 mm 以上且小於 1 cm 的厚度的量。

【0049】 作為需要防止消化液漏出的消化器官，例如可列舉：胃、十二指腸、小腸、肝臟、膽囊、胰臟、脾臟等。其中，所述消化液漏出防止材及防止消化液漏出的方法可較佳地應用於十二指腸、膽囊、胰臟，有效地防止胰液漏及/或膽汁漏。再者，所述消化器官較佳為人或非人動物（例如，非人靈長動物、狗、貓、大鼠、牛、豬、羊等）的消化器官。

【0050】 D. 器官保護材

根據本發明的另一方面，提供一種器官保護材。本發明的實施形態的器官保護材包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且相對於膠原蛋白片層的附著殘存率為 40%以上，利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35%以下。根據該器官保護材，即便於發生消化液漏出的情況下，亦可防止周邊的器官被消化液大幅消化（分解）。

【0051】 保護對象的器官是存在於腹腔內的器官（臟器），例如可列舉：胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臟、膽囊、胰臟、脾臟、腎臟等內臟及血管等循環器官。

【0052】 所述器官保護材相對於膠原蛋白片層的附著殘存率具代表性的是 40%以上，較佳為 45%以上，更佳為 50%以上。附著殘存率的上限並無特別限制，例如可設為 80%，另外，例如可設為 70%。若附著殘存率為所述範圍，則可穩定地持續附著於保護對象的器官表面上。附著殘存率可利用實施例中記載的方法來測

定。另外，附著殘存率例如可藉由如下方式來提高：使用於生理性 pH 值（pH 值=7.4）下具有正電荷的肽；增大肽濃度；增大黏度等。

【0053】 所述器官保護材的利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率具代表性的是 35%以下，較佳為 30%以下，更佳為 15%以下，進而佳為 0%~10%。若利用胰液處理而得的分解率為所述範圍，則不會被消化液大幅分解，可防止保護對象的器官與消化液接觸。此處，利用胰液處理而得的分解率可如實施例中記載般，使用模擬胰液（例如，1 g 中包含日本藥局方 胰酶 1 g 的消化酶劑的 1 mg/mL 水溶液）進行測定。肽通常被包含肽酶的胰液分解，但進行自組裝而成的肽集合體（具體而言，自組裝肽凝膠）不易被胰液分解，因此，可作為器官保護材適宜地發揮功能。

【0054】 所述器官保護材的黏度例如可為 3.0 Pa·s 以上，較佳為 9.0 Pa·s 以上，更佳為 15.0 Pa·s 以上，進而佳為 25.0 Pa·s 以上，進而更佳為 35.0 Pa·s 以上。另外，器官保護材的黏度可為例如 1000 Pa·s 以下，另外，可為例如 100 Pa·s 以下。再者，該濃度是於 25 °C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度。

【0055】 所述器官保護材的 pH 值較佳為構成自組裝肽凝膠的自組裝肽可維持生理性 pH 值下的電荷的 pH 值。器官保護材的 pH 值例如可為 5.0~9.0，較佳為 5.5~8.0，更佳為 5.5~7.5。

【0056】 如上所述，所述器官保護材包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠。自組裝肽凝膠可根據目的進而包含藥學上可容許的

添加成分。作為自組裝肽凝膠，可使用與構成 B 項中記載的消化液漏出防止材的自組裝肽凝膠相同的自組裝肽凝膠。

【0057】 E. 器官的保護方法

根據本發明的另一方面，提供一種保護器官免受消化液引起的消化的方法。本發明的實施形態的器官的保護方法包括將 D 項中記載的器官保護材塗佈於保護對象的器官表面上。

【0058】 作為塗佈方法，例如可列舉：以覆蓋保護對象的器官表面的至少一部分的方式，將器官保護材塗佈於器官表面上。於一個實施形態中，器官保護材是使用注射器 (syringe)、針、移液管、導管、管等管狀器具噴出到目標部位，並視需要利用刮刀、棉棒等塗開。另外，例如，亦可使用噴霧器進行基於噴霧的塗佈。如上所述，器官保護材可藉由剪切力的賦予等物理性刺激而流動性增大，並藉由物理性刺激的停止而恢復到原來的流動性。因此，於使用所述管狀器具的情況下，藉由增加器官保護材的流動性，可以小的按壓力容易地噴出，另一方面，藉由在噴出後迅速復原到原來的流動性，可使器官保護材穩定地附著於器官表面上。

【0059】 關於塗佈量，只要可獲得本發明的效果，則可為任意適當的量。塗佈量例如可為塗佈厚度成為 0.01 mm 以上且小於 3 cm、較佳為 0.05 mm 以上且小於 1 cm 的厚度的量。

【0060】 作為需要進行保護以免受消化液引起的消化的器官，例如可列舉：胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臟、膽囊、胰臟、脾臟、腎臟等內臟及血管等循環器官。再者，所述器官較佳為人或

非人動物（例如，非人靈長動物、狗、貓、大鼠、牛、豬、羊等）的器官。

實施例

【0061】 以下，藉由實施例更具體地說明本發明，但本發明並不由該些實施例限定。

【0062】 《黏度》

使用作為黏度測定裝置的旋轉黏度計（東機產業公司製造，製品名「TVE-20LT」），測定試樣的黏度（Pa·s）。具體而言，為如下所述。首先，於樣品杯（sample cup）中秤量試樣約 0.2 g，將其安裝於黏度計主體上，並使調溫為 $25\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 的水循環 15 分鐘以上。其後，於測定範圍 M 內使錐形轉子（東機產業公司製造， $3^{\circ}\times R9.7$ ）旋轉 0.5 rpm，將旋轉開始起約 15 分鐘、20 分鐘、25 分鐘後的畫面上所顯示的黏度的平均值設為黏度。

《利用胰液處理而得的分解率》

於放入至 1.5 mL 管的 0.1 g 的試樣（凝膠）上，在 37°C 下以 7 天靜置 200 μL 模擬胰液（丸石製藥公司製造，製品名：胰酶原末「瑪魯宜西（Maruishi）」（1 g 中包含 1 g 日本藥局方 胰酶的消化酶劑）的 1 mg/mL 水溶液）或 PBS。於靜置後的管中，加入 1 mL 三氟乙酸（和光純藥工業公司製造，肽合成用），充分混合。對混合物，進而加入 14 mL 的三氟乙酸，利用蒸餾水混合（mess up）至 25 mL，將如此而得者設為高效液相層析（High Performance Liquid Chromatography，HPLC）測定用試樣。將該 HPLC 測定用

試樣供於下述條件的 HPLC 測定，基於下述式子求出胰液處理後的分解率。再者，於與試樣溶液相同的條件下對製備中使用的蒸餾水進行 HPLC 測定，並藉由自各自的層析圖進行減去來進行基線校正。

利用胰液處理而得的分解率 (%) = (PBS 浸漬試樣中的自組裝肽的峰面積 - 模擬胰液浸漬試樣中的自組裝肽的峰面積) ÷ PBS 浸漬試樣中的自組裝肽的峰面積 × 100

< HPLC 測定條件 >

· 裝置 1 (用於自組裝肽凝膠 1 ~ 自組裝肽凝膠 4 的分析): 沃特斯 (Waters) 公司製造 M515 泵 (M515 Pump)、在線脫氣機 AF (In-Line Degasser AF)、717 自動採樣器 (717 Autosampler)、996 光二極體陣列檢測器 (996 Photodiode Array Detector)、2410 折射率檢測器 (2410 Refractive Index Detector)、管柱加熱器

· 裝置 2 (用於自組裝肽凝膠 5 ~ 自組裝肽凝膠 7 的分析): 沃特斯 (Waters) 公司製造 沃特斯 (Waters) e2695 分離模組 (Separations Module)、沃特斯 (Waters) 2998 光二極體陣列檢測器 (2998 Photodiode Array Detector)、沃特斯 (Waters) SMH 管柱加熱器 (SMH Column Heater)、授權 3 功能發佈 3 熱修復補丁 1 (Empower 3 Feature Release 3 Hotfix 1)、管柱加熱器: JASCO 860-CO

·管柱：YMC 公司 YMC-特力亞特（YMC-Triart） C18 3
mm×250 mm、Φ3 μm

·管柱加熱器設定溫度：67°C

·檢測波長：205 nm

·分析時間：60 分鐘（自組裝肽凝膠 3 及自組裝肽凝膠 5～自組裝肽凝膠 7）或 110 分鐘（自組裝肽凝膠 1、自組裝肽凝膠 2 及自組裝肽凝膠 4）

·移動相：A 液 蒸餾水 600 mL、乙腈 200 mL、三氟乙酸 0.8
mL

B 液 蒸餾水 250 mL、乙腈 250 mL、三氟乙酸 0.5 mL

[表 2]

移動相的組成

時間[min]	A 液[%]	B 液[%]
0.0	95	5
15.00	95	5
30.00	75	25
40.00	75	25
50.00	0	100
60.00	0	100
61.00	95	5

[表 3]

移動相的組成

時間[min]	A 液[%]	B 液[%]
0.0	100	0
75.00	60	40
105.00	0	100

110.00	0	100
110.01	100	0

·流量：0.4 mL/分鐘

·注入量：60 μ L

《附著殘存率》

利用環鋸 (Trepan) (8 mm) 將膠原蛋白片層 (日皮膠原蛋白 (Nippi Collagen) 工業股份有限公司製造，製品編號「40322223」) 挖出，於生理食鹽水中浸漬 30 分鐘以上。於自生理食鹽水中取出，並輕輕除去水後的膠原蛋白片層上，塗佈 10 μ L 的試樣 (自組裝肽凝膠)，測定塗佈後的膠原蛋白片層的重量 (A)。繼而，利用包含 0.1% 的製品名「胰酶瑪魯宜西 (Pancreatin Maruishi)」的生理食鹽水，輕輕潤濕膠原蛋白片層的與塗佈有試樣的面相反的面，以試樣塗佈面為上表面的方式貼附於 6 孔板 (康寧 (Corning) 公司製造，製品名「細胞培養 6 孔 多孔板 (cell culture 6 well multiwell plate)」)。利用板離心機 (久保田商事股份有限公司製造，製品名「普萊特斯賓 (PlateSpin)」) 以 800 rpm、20 秒的條件使該板離心。離心後，將膠原蛋白片層自板剝落，測定其重量 (B)，求出基於下述式子算出的附著殘存率。再者，關於各試樣，以 N=8 進行所述測定及附著殘存率的算出，將其平均值設為各試樣的附著殘存率。

$$\text{附著殘存率 (\%)} = (B) / (A) \times 100$$

【0063】 [製備例 1 自組裝肽凝膠 1]

第 22 頁，共 25 頁(發明說明書)

使用包含 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 1：Ac-RLDLRLALRLDLR-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及水的高壓蒸汽滅菌後的自組裝肽凝膠（pH 值 5.9）作為自組裝肽凝膠 1。自組裝肽凝膠 1 的胰液處理後的分解率為 8.8%，黏度為 35 Pa·s 以上（測定範圍以上）。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為 54.4%。

【0064】 [製備例 2 自組裝肽凝膠 2]

將 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 14：Ac-SAEASAEASAEAKAEA-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及水混合，獲得自組裝肽凝膠 2（pH 值 5.8）。自組裝肽凝膠 2 的胰液處理後的分解率為 10% 以下。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為 33.4%。

【0065】 [製備例 3 自組裝肽凝膠 3]

使用包含 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 15：Ac-RADARADARADARADA-CONH₂）及水的自組裝肽凝膠（pH 值 2.2）作為自組裝肽凝膠 3。自組裝肽凝膠 3 的胰液處理後的分解率為 10% 以下，黏度為 11.0 Pa·s。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為 36.5%。

【0066】 [製備例 4 自組裝肽凝膠 4]

將 0.8 w/w% 的自組裝肽（序列編號 1：Ac-RLDLRLALRLDLR-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及水混合，獲得自組裝肽凝膠 4（pH 值 6.0）。自組裝肽凝膠 4 的胰液處理後的分解率為 28%，黏度為 11.2 Pa·s。另外，如圖 1 所示，附

著殘存率為 45.9%。

【0067】 [製備例 5 自組裝肽凝膠 5]

將 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 16：
Ac-RASARASARASARASA-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及
水混合，獲得自組裝肽凝膠 5（pH 值 6.8）。自組裝肽凝膠 5 的胰
液處理後的分解率為 30.4%。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為
57.7%。

【0068】 [製備例 6 自組裝肽凝膠 6]

將 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 17：
Ac-RASARASARASARADA-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及
水混合，獲得自組裝肽凝膠 6（pH 值 6.2）。自組裝肽凝膠 6 的胰
液處理後的分解率為 5.7%。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為
70.6%。

【0069】 [製備例 7 自組裝肽凝膠 7]

將 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 18：
Ac-RASARADARADARADA-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及
水混合，獲得自組裝肽凝膠 7（pH 值 7.7）。自組裝肽凝膠 7 的胰
液處理後的分解率為 2.1%。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為
59.0%。

【0070】 [試驗例 1]

於深麻醉下將史-道二氏大鼠（Sprague-Dawley rat）（8 週齡）
開腹，切除一部分胰臟。以覆蓋切除面的方式將自組裝肽凝膠 1

或自組裝肽凝膠 3 按照厚度為 0.1 mm 以上的方式加以塗佈，使腹腔閉合。另外，將於切除面未塗佈任何物質便使腹腔閉合的大鼠作為對照 (control)。術後 3 天後，再次開腹回收腹水，使其安樂死 (N=9)。其後，測定腹水中的澱粉酶值 (Amy)。將結果示於圖 2 中 (平均值±SD)。另外，將術後 3 天後的胰臟的切除部位的顯微鏡觀察照片示於圖 3 中。

【0071】 由圖 2 得知，相對於膠原蛋白片層的附著殘存率為規定值以上、且利用胰液處理而得的分解率為規定值以下的自組裝肽凝膠 1 較自組裝肽凝膠 3 而言，可更適宜地防止胰液漏出。

【0072】 另外，如圖 3 所示，塗佈有自組裝肽凝膠 3 的胰臟表面與塗佈有自組裝肽凝膠 1 的胰臟表面相比，殘存的自組裝肽凝膠的量明顯少。根據該情況，得知：因自組裝肽凝膠於消化器官上的附著殘存率的差異，而產生了消化液漏出防止效果的差異。另外，若考慮到圖 1，則暗示有：因自組裝肽的電荷，而與器官表面的密接力產生差異。

[產業上的可利用性]

【0073】 本發明的消化液漏出防止材及器官保護材可適宜地用於醫療領域中。

【符號說明】

【0074】

無

【序列表】

- <110> 日立康股份有限公司(Menicon Co., Ltd.)
國立大學法人大阪大學(Osaka University)
- <120> 消化液漏出防止材及用於免受消化液引起的消化的器官保護材
- <130> MNC17198
- <150> JP2020-032544
<151> 2020-02-28
- <160> 18
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
- <220>
<223> self-assembling peptide
- <400> 1
- Arg Leu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10
- <210> 2
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
- <220>
<223> self-assembling peptide
- <400> 2
- Arg Leu Asp Leu Arg Leu Ser Leu Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10
- <210> 3
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 3

Arg Leu Ala Leu Arg Leu Asp Leu Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10

<210> 4

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 4

Lys Arg Leu Asp Leu Asn Leu Arg Leu Asp Leu Arg Lys
1 5 10

<210> 5

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 5

Arg Leu Asp Leu Arg Leu Leu Leu Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 6

Arg Ala Asp Leu Arg Leu Ala Leu Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10

<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 7

Arg Leu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Arg Leu Asp Ala Arg
1 5 10

<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 8

Arg Ala Asp Leu Arg Leu Leu Leu Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10

<210> 9
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 9

Arg Ala Asp Leu Arg Leu Leu Leu Arg Leu Asp Ala Arg
1 5 10

<210> 10
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 10

Arg Leu Asp Leu Arg Ala Leu Leu Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 11

Arg Leu Asp Leu Arg Leu Leu Ala Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 12

Arg Leu Asn Leu Arg Leu Asp Leu Arg Leu Asn Leu
1 5 10

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 13

Arg Ala Gln Ala Arg Ala Gln Ala Arg Ala Gln Ala Arg Ala Gln Ala
1 5 10 15

<210> 14

<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 14

Ser Ala Glu Ala Ser Ala Glu Ala Ser Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala
1 5 10 15

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 15

Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala
1 5 10 15

<210> 16
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 16

Arg Ala Ser Ala Arg Ala Ser Ala Arg Ala Ser Ala Arg Ala Ser Ala
1 5 10 15

<210> 17
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 17

Arg Ala Ser Ala Arg Ala Ser Ala Arg Ala Ser Ala Arg Ala Asp Ala
1 5 10 15

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 18

Arg Ala Ser Ala Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala
1 5 10 15

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種消化液漏出防止材，包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且

相對於膠原蛋白片層的附著殘存率至少為 40%，

利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35% 以下。

【請求項2】 如請求項 1 所述的消化液漏出防止材，其中所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有正電荷的自組裝肽。

【請求項3】 如請求項 2 所述的消化液漏出防止材，其中所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有 +1~+4 的電荷的自組裝肽。

【請求項4】 如請求項 1 至請求項 3 中任一項所述的消化液漏出防止材，其中於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度為 3.0 Pa·s 以上。

【請求項5】 如請求項 1 至請求項 4 中任一項所述的消化液漏出防止材，其中所述自組裝肽含有包含下述胺基酸序列 (A) 的自組裝肽，

胺基酸序列 (A)： $a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

所述胺基酸序列中， $a_1 \sim a_4$ 為鹼性胺基酸殘基； $b_1 \sim b_6$ 為無電荷極性胺基酸殘基及/或疏水性胺基酸殘基，其中， $b_1 \sim b_6$ 中的至少五個為疏水性胺基酸殘基； c_1 及 c_2 為酸性胺基酸殘基； d 為疏水性胺基酸殘基或無電荷極性胺基酸殘基。

【請求項6】 如請求項 1 至請求項 5 中任一項所述的消化液漏出防止材，其中所述自組裝肽包含選自序列編號 1～序列編號 13 及序列編號 16～序列編號 18 所表示的自組裝肽中的至少一種。

【請求項7】 如請求項 1 至請求項 6 中任一項所述的消化液漏出防止材，其用於防止胰液自胰臟漏出。

【請求項8】 一種防止消化液自消化器官漏出的方法，包括：將如請求項 1 至請求項 7 中任一項所述的消化液漏出防止材塗佈於需要防止消化液漏出的消化器官上。

【請求項9】 一種用於免受消化液引起的消化的器官保護材，包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且

相對於膠原蛋白片層的附著殘存率至少為 40%，

利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35%以下。

【請求項10】 如請求項 9 所述的器官保護材，其中所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有正電荷的自組裝肽。

【請求項11】 如請求項 10 所述的器官保護材，其中所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有+1～+4 的電荷的自組裝肽。

【請求項12】 如請求項 9 至請求項 11 中任一項所述的器官保護材，其中於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度為 3.0 Pa·s 以上。

【請求項13】 如請求項 9 至請求項 12 中任一項所述的器官保護材，其中所述自組裝肽含有包含下述胺基酸序列 (A) 的自組裝肽，

胺基酸序列 (A) : $a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

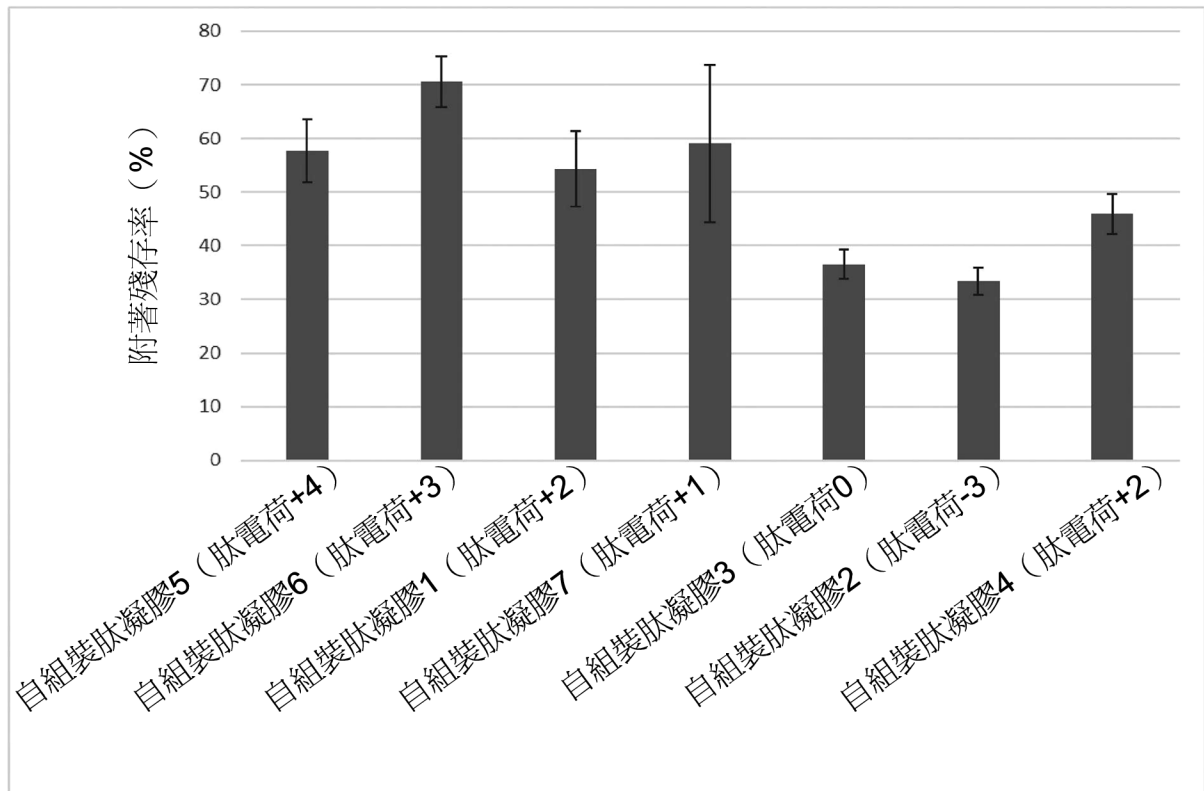
所述胺基酸序列中， $a_1 \sim a_4$ 為鹼性胺基酸殘基； $b_1 \sim b_6$ 為無電荷極性胺基酸殘基及/或疏水性胺基酸殘基，其中， $b_1 \sim b_6$ 中的至少五個為疏水性胺基酸殘基； c_1 及 c_2 為酸性胺基酸殘基； d 為疏水性胺基酸殘基或無電荷極性胺基酸殘基。

【請求項14】 如請求項 9 至請求項 13 中任一項所述的器官保護材，其中所述自組裝肽包含選自序列編號 1～序列編號 13 及序列編號 16～序列編號 18 所表示的自組裝肽中的至少一種。

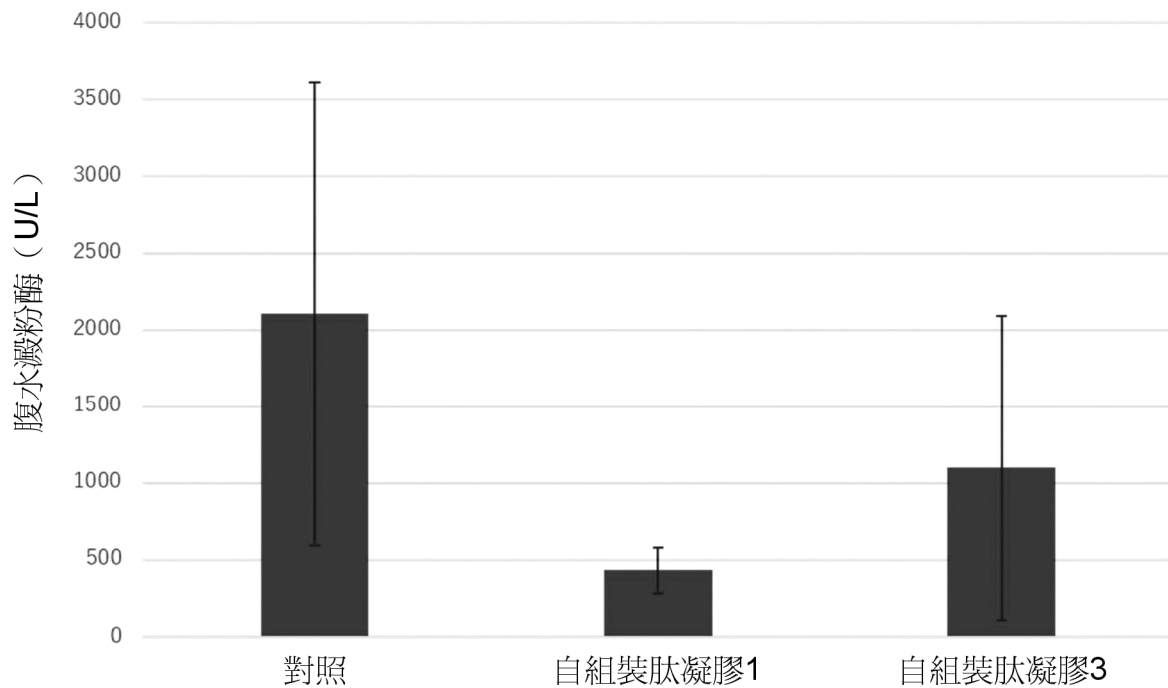
【請求項15】 如請求項 9 至請求項 14 中任一項所述的器官保護材，其用於保護器官免受胰液引起的消化。

【請求項16】 一種保護器官免受消化液引起的消化的方法，包括：將如請求項 9 至請求項 15 中任一項所述的器官保護材塗佈於保護對象的器官表面上。

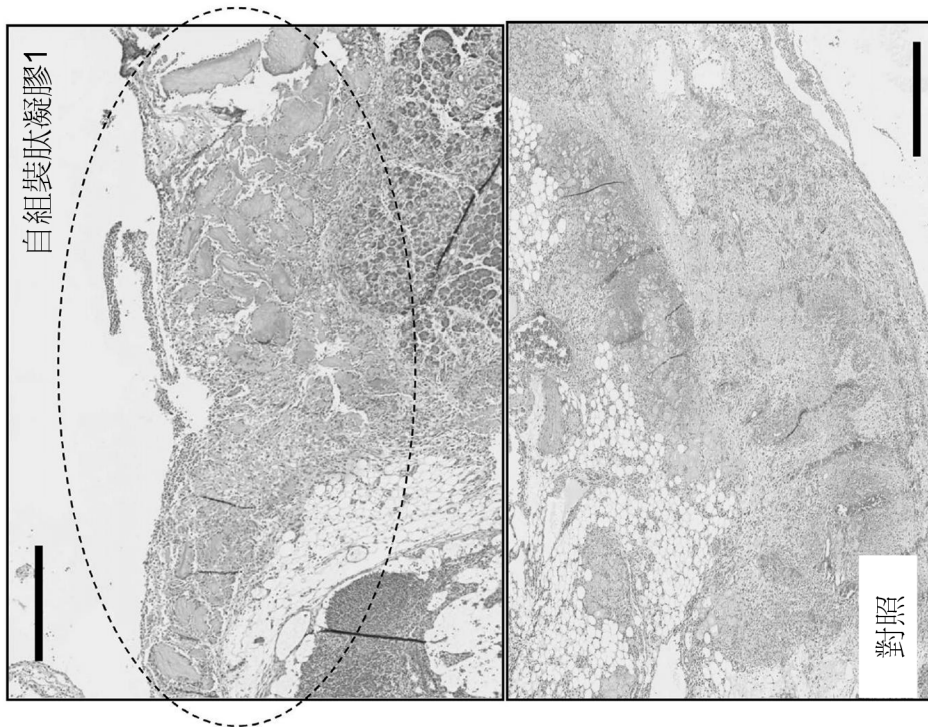
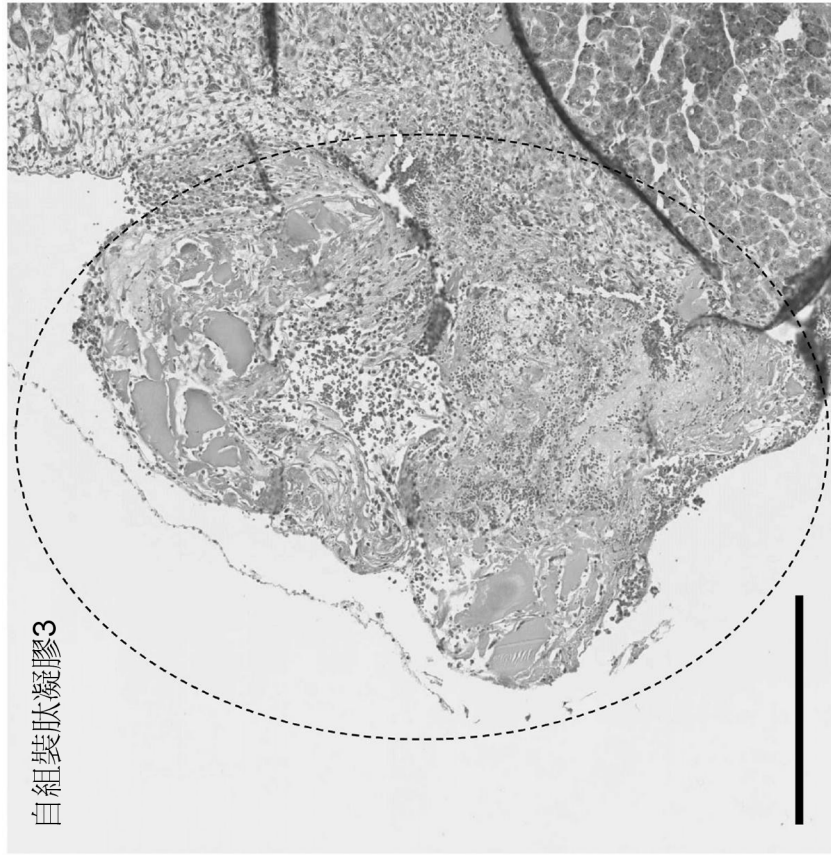
【發明圖式】



【圖1】



【圖2】



【圖3】



【發明摘要】

【中文發明名稱】消化液漏出防止材、防止消化液自消化器官漏出的方法、用於免受消化液引起的消化的器官保護材、以及保護器官免受消化液引起的消化的方法

【英文發明名稱】 MATERIAL FOR PREVENTING LEAKAGE OF DIGESTIVE LIQUID, METHOD TO PREVENT THE LEAKAGE OF DIGESTIVE LIQUID FROM DIGESTIVE ORGAN, MATERIAL FOR PROTECTING ORGAN FROM DIGESTION BY DIGESTIVE LIQUID, AND METHOD TO PROTECT ORGAN FROM DIGESTION BY DIGESTIVE LIQUID

【中文】

本發明提供一種可代替現有的消化液漏出防止材及防止消化液漏出的方法的材料或方法。本發明的消化液漏出防止材包含自組裝肽凝膠，且相對於膠原蛋白片層的附著殘存率至少為 40%，利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35% 以下。

【指定代表圖】圖 1。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 消化液漏出防止材、防止消化液自消化器官漏出的方法、用於免受消化液引起的消化的器官保護材、以及保護器官免受消化液引起的消化的方法

【英文發明名稱】 MATERIAL FOR PREVENTING LEAKAGE OF DIGESTIVE LIQUID, METHOD TO PREVENT THE LEAKAGE OF DIGESTIVE LIQUID FROM DIGESTIVE ORGAN, MATERIAL FOR PROTECTING ORGAN FROM DIGESTION BY DIGESTIVE LIQUID, AND METHOD TO PROTECT ORGAN FROM DIGESTION BY DIGESTIVE LIQUID

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於一種消化液漏出防止材及用於免受消化液引起的消化的器官保護材。

【先前技術】

【0002】 於消化器官的手術中，存在術後消化液自該消化器官漏出的情況。例如，關於產生胰液的胰臟，存在胰液自手術後的胰臟漏出的情況，所述胰液包含分解蛋白質、脂肪及糖類的酶。該情況被稱為胰液瘻，並且會以消化的方式溶化胰臟自身及周圍的組織而誘發炎症，因此，於術後併發症中亦被視為重要的問題。

【0003】 作為具代表性的胰臟手術，可列舉對胰頭部附近的腫瘤等進行的胰頭十二指腸切除術以及對胰體部或胰尾部的腫瘤等進

行的胰體尾部切除術。於胰頭十二指腸切除術中，切除胰頭部、膽管、十二指腸、胃的一部分，並且將胰臟、膽管及胃分別與小腸縫合，另外，於胰體尾部切除術中，利用線性縫合器（**linear stapler**）將胰體尾部或胰尾部切除/自動縫合、或者縫合，藉此使斷端閉鎖。此時，為了防止由吻合部的縫合不全及/或斷端的閉鎖不全引起的胰液漏出，存在對吻合部及/或斷端塗佈纖維蛋白膠（**fibrin glue**）的情況，但纖維蛋白膠會被活性化的胰液消化，因此，就防止胰液漏出的觀點而言，並不令人滿意。

【0004】 另外，於所述術式的任一術式中，均是於吻合部或胰臟斷端附近放入引流管（**drain**），並基於引流管排液中的澱粉酶值（**amylase value**）及其持續天數等判斷有無發生胰液漏，於確認到發生胰液漏的情況下，進行給予藥物或利用引流管實施的胰液的體外排液等治療。另外，例如，於專利文獻 1 中，提出有使用自組裝肽使胰液漏閉鎖的方法，但該方法是意圖藉由使用自組裝肽來堵塞拔除引流管後的孔而使胰液漏閉鎖的方法。

[現有技術文獻]

[專利文獻]

【0005】 [專利文獻 1]日本專利特表 2019-508175 號公報

【發明內容】

【0006】 [發明所欲解決之課題]

本發明是為了解決所述現有的課題而成，其主要目的在於提供一種就防止胰液漏出的觀點而言可發揮良好的效果的消化液漏

出防止材。

[解決課題之手段]

【0007】 根據本發明的一個方面，提供一種消化液漏出防止材，包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且相對於膠原蛋白片層的附著殘存率至少為 40%，利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35%以下。

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有正電荷的自組裝肽。

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有+1~+4 的電荷的自組裝肽。

於一個實施形態中，於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度為 3.0 Pa·s 以上。

於一個實施形態中，所述自組裝肽含有包含下述胺基酸序列 (A) 的自組裝肽。

胺基酸序列 (A)： $a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

(該胺基酸序列中， $a_1 \sim a_4$ 為鹼性胺基酸殘基； $b_1 \sim b_6$ 為無電荷極性胺基酸殘基及/或疏水性胺基酸殘基，其中， $b_1 \sim b_6$ 中的至少五個為疏水性胺基酸殘基； c_1 及 c_2 為酸性胺基酸殘基； d 為疏水性胺基酸殘基或無電荷極性胺基酸殘基)

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含選自序列編號 1~序

列編號 13 及序列編號 16～序列編號 18 所表示的自組裝肽中的至少一種。

於一個實施形態中，所述消化液漏出防止材用於防止胰液自胰臟漏出。

根據本發明的另一方面，提供一種防止消化液自消化管漏出的方法，包括：將所述消化液漏出防止材塗佈於需要防止消化液漏出的消化器官上。

根據本發明的進而另一方面，提供一種用於免受消化液引起的消化的器官保護材，包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且相對於膠原蛋白片層的附著殘存率至少為 40%，利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35%以下。

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有正電荷的自組裝肽。

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有+1～+4 的電荷的自組裝肽。

於一個實施形態中，於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度為 3.0 Pa·s 以上。

於一個實施形態中，所述自組裝肽含有包含下述胺基酸序列 (A) 的自組裝肽。

胺基酸序列 (A)：a₁b₁c₁b₂a₂b₃db₄a₃b₅c₂b₆a₄

(該胺基酸序列中， $a_1 \sim a_4$ 為鹼性胺基酸殘基； $b_1 \sim b_6$ 為無電荷極性胺基酸殘基及/或疏水性胺基酸殘基，其中， $b_1 \sim b_6$ 中的至少五個為疏水性胺基酸殘基； c_1 及 c_2 為酸性胺基酸殘基； d 為疏水性胺基酸殘基或無電荷極性胺基酸殘基)

於一個實施形態中，所述自組裝肽包含選自序列編號 1～序列編號 13 及序列編號 16～序列編號 18 所表示的自組裝肽中的至少一種。

於一個實施形態中，所述器官保護材用於保護器官免受胰液引起的消化。

根據本發明的進而另一方面，提供一種保護器官免受消化液引起的消化的方法，包括：將所述器官保護材塗佈於保護對象的器官表面上。

[發明的效果]

【0008】 根據本發明，藉由使用相對於膠原蛋白片層的附著殘存率為規定值以上、且利用胰液處理而得的分解率為規定值以下的自組裝肽凝膠，可提供一種就防止胰液自胰臟漏出的觀點而言可發揮良好的效果的材料。

【圖式簡單說明】

【0009】

圖 1 是表示自組裝肽凝膠的附著殘存率的圖表。

圖 2 是表示大鼠 (rat) 的腹水中的澱粉酶值的圖表。

圖 3 是大鼠的術後 3 天後的胰臟的切除部位的顯微鏡觀察照

片。

【實施方式】

【0010】 以下，對本發明的實施形態進行說明，但本發明並不限定於該實施形態。

【0011】 A. 用語的定義

(1) 於本說明書中，所謂「自組裝肽」，是指可於水溶液中經由肽分子彼此的相互作用而自發地集合並形成奈米尺寸寬度的纖維狀集合體（以下，「奈米纖維」）的肽。肽分子彼此的相互作用並無特別限定，例如包含氫鍵結、離子間相互作用、凡得瓦爾力（van der Waals force）等靜電性相互作用、疏水性相互作用等非共價鍵結性的相互作用。奈米纖維的形成例如可藉由電子顯微鏡觀察來確認。

【0012】 (2) 於本說明書中，所謂「凝膠」，是指兼具黏性性質與彈性性質的黏彈性物質。於一個實施形態中，可將於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度為 3 Pa·s 以上的物質稱為凝膠。

【0013】 (3) 於本說明書中，所謂「自組裝肽凝膠」，是指藉由自組裝肽的自發性集合而形成的奈米纖維形成三維網狀結構，並於其內部保持水分子而凝膠化的物質。

【0014】 (4) 於本說明書中，「親水性胺基酸」包含：精胺酸（Arg/R）、離胺酸（Lys/K）、組胺酸（His/H）等鹼性胺基酸，天冬胺酸（aspartic acid）（Asp/D）、麩胺酸（Glu/E）等酸性胺基酸，

酪胺酸 (Tyr/Y)、絲胺酸 (Ser/S)、蘇胺酸 (Thr/T)、天冬醯胺 (asparagine) (Asn/N)、麩醯胺 (glutamine) (Gln/Q)、半胱胺酸 (cysteine) (Cys/C) 等無電荷極性胺基酸。所述括號內的字母分別為胺基酸的三字表述及一字表述。

【0015】 (5) 於本說明書中，「疏水性胺基酸」包含：丙胺酸 (Ala/A)、白胺酸 (Leu/L)、異白胺酸 (Ile/I)、纈胺酸 (Val/V)、甲硫胺酸 (Met/M)、苯基丙胺酸 (Phe/F)、色胺酸 (Trp/W)、甘胺酸 (Gly/G)、脯胺酸 (Pro/P) 等非極性胺基酸。所述括號內的字母分別為胺基酸的三字表述及一字表述。

【0016】 B. 消化液漏出防止材

本發明的實施形態的消化液漏出防止材包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且相對於膠原蛋白片層的附著殘存率為 40% 以上，利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35% 以下。根據該消化液漏出防止材，可不會被消化液大幅消化（分解），並以覆蓋消化器官的縫合部及/或閉鎖部的方式穩定地附著，因此，可適宜地防止消化液自消化器官漏出。另外，藉由在附著部位促進細胞增殖，可促進漏出部（縫合部及/或閉鎖部）的治癒。再者，於本說明書中，防止消化液漏出是包含預防消化液漏出在內的概念。

【0017】 作為所述消化器官，例如可列舉：胃、十二指腸、小腸、肝臟、膽囊、胰臟、脾臟等。於一個實施形態中，可防止胰液自胰臟漏出及/或膽汁自膽囊（膽管）漏出。

【0018】 所述消化液漏出防止材相對於膠原蛋白片層的附著殘存率具代表性的是 40%以上，較佳為 45%以上，更佳為 50%以上。附著殘存率的上限並無特別限制，例如可設為 80%，另外，例如可設為 70%。若附著殘存率為所述範圍，則可以覆蓋消化器官的縫合部及/或閉鎖部的方式穩定地持續附著。附著殘存率可利用實施例中記載的方法來測定。另外，附著殘存率例如可藉由如下方式來提高：使用於生理性 pH 值（pH 值=7.4）下具有正電荷的自組裝肽；增大肽濃度；增大黏度等。

【0019】 所述消化液漏出防止材的利用 37°C、7 天的胰液處理（暴露於胰液中）而得的分解率具代表性的是 35%以下，較佳為 30%以下，更佳為 15%以下，進而佳為 0%~10%。若利用胰液處理而得的分解率為所述範圍，則不會被應防止漏出的消化液大幅分解，可穩定地持續附著於消化器官的表面。此處，利用胰液處理而得的分解率可如實施例中記載般，使用模擬胰液（例如，1 g 中包含日本藥局方 胰酶（pancreatin）1 g 的消化酶劑的 1 mg/mL 水溶液）進行測定。肽通常被包含肽酶（peptidase）的胰液分解，但進行自組裝而成的肽集合體（具體而言，自組裝肽凝膠）不易被胰液分解，因此，可作為消化液漏出防止材適宜地發揮功能。

【0020】 所述消化液漏出防止材的黏度例如可為 3.0 Pa·s 以上，較佳為 9.0 Pa·s 以上，更佳為 15.0 Pa·s 以上，進而佳為 25.0 Pa·s 以上，進而更佳為 35.0 Pa·s 以上。另外，消化液漏出防止材的黏度可為例如 1000 Pa·s 以下，另外，可為例如 100 Pa·s 以下。再者，

該濃度是於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度。

【0021】 所述消化液漏出防止材的 pH 值較佳為構成自組裝肽凝膠的自組裝肽可維持生理性 pH 值下的電荷的 pH 值。消化液漏出防止材的 pH 值例如可為 5.0~9.0，較佳為 5.5~8.0，更佳為 5.5~7.5。

【0022】 如上所述，所述消化液漏出防止材包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠。自組裝肽凝膠可根據目的進而包含藥學上可容許的添加成分。

【0023】 B-1. 自組裝肽

作為所述自組裝肽，可較佳地使用於生理性 pH 值（pH 值 =7.4）下具有正電荷的自組裝肽。具體而言，可使用於生理性 pH 值下每 1 分子具有例如 +1~+4、較佳為 +1~+3、更佳為 +2 或 +3、進而佳為 +2 的電荷的自組裝肽。此種自組裝肽可適宜地形成奈米纖維及凝膠。另外，由此種自組裝肽形成的自組裝肽凝膠可發揮如下可逆的自組裝能力：藉由攪拌、振動、剪切力的賦予等物理性刺激而流動性增大，且藉由物理性刺激的停止而流動性減少。因此，具有如下優點：可減低使用注射器或導管（catheter）等細長器具給藥時的負荷。進而，使用具有正電荷的自組裝肽形成的自組裝肽凝膠可使於消化器官等器官或黏膜的表面的滯留性優異。作為發揮此種效果的理由，並不限制本發明，推測使用具有正電荷的自組裝肽形成的自組裝肽凝膠整體上帶正電，與帶負電

的細胞表面之間產生靜電性相互作用，結果，兩者的密接力可提高。

【0024】 另一方面，根據由在生理性 pH 值下不具有電荷的自組裝肽或具有負電荷的自組裝肽形成的自組裝肽凝膠（結果，整體不帶電、或者帶負電的自組裝肽凝膠），由於在與帶負電的細胞表面之間並未獲得靜電性引力，因此消化器官等器官或黏膜的表面上滯留性有可能變得不充分。

【0025】 另外，於生理性 pH 值下不具有電荷的自組裝肽具代表性的是具有不可逆的自組裝能力，並藉由肽溶液的 pH 值的變化或與無機鹽反應，而開始奈米纖維的形成並凝膠化。因此，此種自組裝肽是於溶液的狀態下在給藥到消化器官的縫合部及/或閉鎖部後進行凝膠化，因此於凝膠化之前的期間內，以沿著給藥部位的表面的方式擴散，結果，存在難以迅速形成充分厚度的凝膠的情況。

【0026】 所述自組裝肽的電荷是指該肽分子中所含的胺基酸殘基的電荷的總和。生理性 pH 值下的該電荷例如可於蛋白質計算器（PROTEIN CALCULATOR）v3.4 的網站（<http://protcalc.sourceforge.net/>）上使用可利用的程式來算出。

【0027】 構成所述自組裝肽的胺基酸殘基數例如為 9 以上，較佳為 10~40，更佳為 10~32，進而佳為 12~32。肽的 N 末端胺基及/或 C 末端羧基可適宜地由乙醯基、醯胺基等保護基保護。

【0028】 作為所述自組裝肽，例如可使用如下肽，所述肽中，奇

數位（或偶數位）的胺基酸殘基為交替配置的酸性胺基酸殘基及鹼性胺基酸殘基，且該酸性胺基酸殘基的任意的 1 個～4 個、較佳為 2 個～3 個胺基酸殘基經取代為無電荷極性胺基酸殘基或疏水性胺基酸殘基，並且偶數位（或奇數位）的胺基酸殘基全部為疏水性胺基酸殘基。此種肽於水溶液中形成包含僅配置有疏水性胺基酸殘基的疏水性面與含有親水性胺基酸殘基的親水性面的 β 片層，兩個 β 片層於將疏水性面設為內側並重疊的狀態下伸長，結果可形成奈米纖維。該奈米纖維藉由親水性面彼此的相互作用而進一步集合並形成網絡結構，藉此可凝膠化。再者， β 片層結構的形成的確認可藉由如下方式進行：例如，利用圓二色測定法測定莫耳橢圓率，並對 216 nm 的莫耳橢圓率為負值的情況進行確認。另外，亦可藉由如下方式確認：使用傅立葉轉換紅外光譜（Fourier-transform infrared spectroscopy, FT-IR）的分析，來檢測 1620 cm^{-1} 附近出現的基於 β 片層的峰值、或 1690 cm^{-1} 附近出現的基於反平行 β -片層的峰值。

【0029】 作為所述自組裝肽，可例示包含下述胺基酸序列（A）的肽。自組裝肽可為包含下述胺基酸序列（A）的肽，只要可獲得本發明的效果，則亦可為於其 N 末端及/或 C 末端分別加有成有數個、例如 1 個～5 個任意的胺基酸殘基的肽。另外，視需要，肽的 N 末端胺基可經乙醯基化，C 末端羧基可經醯胺化。

胺基酸序列（A）： $a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

(該胺基酸序列中， $a_1 \sim a_4$ 為鹼性胺基酸殘基； $b_1 \sim b_6$ 為無電荷極性胺基酸殘基及/或疏水性胺基酸殘基，其中， $b_1 \sim b_6$ 中的至少五個為疏水性胺基酸殘基； c_1 及 c_2 為酸性胺基酸殘基； d 為疏水性胺基酸殘基或無電荷極性胺基酸殘基)

【0030】 於一個實施形態中，所述胺基酸序列中， $b_1 \sim b_6$ 全部為疏水性胺基酸殘基。 $b_1 \sim b_6$ 可分別獨立地為丙胺酸殘基、纈胺酸殘基、白胺酸殘基、或異白胺酸殘基，較佳為丙胺酸殘基或白胺酸殘基，更佳為 $b_1 \sim b_6$ 全部為白胺酸殘基，或者五個為白胺酸殘基，一個為丙胺酸殘基。

【0031】 於一個實施形態中，所述胺基酸序列中， d 為丙胺酸殘基、白胺酸殘基、天冬醯胺殘基、絲胺酸殘基或麩醯胺殘基。

【0032】 於一個實施形態中，所述胺基酸序列中， $a_1 \sim a_4$ 全部為精胺酸或離胺酸，較佳為精胺酸。

【0033】 於一個實施形態中，所述胺基酸序列中， c_1 及 c_2 全部為天冬胺酸或麩胺酸，較佳為天冬胺酸。

【0034】 本發明中可使用的自組裝肽並不限定於包含所述胺基酸序列 (A) 的肽。例如，可應用 WO2007/000979 中記載的肽。

【0035】 作為所述自組裝肽的具體例，例如可列舉序列編號 1～序列編號 13 及序列編號 16～序列編號 18 的肽。其中，更佳為序列編號 1～序列編號 4 的肽。於可獲得本發明的效果的範圍內，自組裝肽可單獨使用一種，亦可將兩種以上組合使用。

【0036】 [表 1]

胺基酸序列	pH 值 7.4 下的電荷	序列編號
n-RLDLRLALRLDLR-c	+2	1
n-RLDLRLSLRLDLR-c	+2	2
n-RLALRLDLRLDLR-c	+2	3
n-KRLDLNLRLDLRK-c	+3	4
n-RLDLRLLLRLDLR-c	+2	5
n-RADLRLALRLDLR-c	+2	6
n-RLDLRLALRLDAR-c	+2	7
n-RADLRLLLLRLDLR-c	+2	8
n-RADLRLLLLRLDAR-c	+2	9
n-RLDLRALLRLDLR-c	+2	10
n-RLDLRLLARLDLR-c	+2	11
n-RLNLRLDLRLNL-c	+2	12
n-RAQARAQARAQARAQA-c	+4	13
n-RASARASARASARASA-c	+4	16
n-RASARASARASARADA-c	+3	17
n-RASARADARADARADA-c	+1	18

【0037】 所述消化液漏出防止材（自組裝肽凝膠）中的自組裝肽的調配比例可根據所期望的附著殘存率、胰液處理後的分解率等來適當地設定。該調配比例例如可為 0.3 w/w%~6.0 w/w%，較佳為 0.5 w/w%~5.0 w/w%，更佳為 0.6 w/w%~4.0 w/w%，進而佳為 0.8 w/w%~3.0 w/w%，進而更佳為 1.0 w/w%~2.0 w/w%。

【0038】 自組裝肽可利用液相合成法、固相合成法、分子生物學方法等任意適當的方法來製備。自組裝肽可因製法而為鹽形態，使用有鹽形態的自組裝肽的消化液漏出防止材亦包含於本發明的實施形態中。

【0039】 B-2. 水

作為水，可列舉：蒸餾水、去離子水、純水等。水可與後述的添加成分一起構成生理食鹽水、緩衝食鹽水（磷酸鹽緩衝食鹽水（phosphate buffer saline，PBS）等）、磷酸緩衝液、等張水性緩衝液等水性介質。

【0040】 所述消化液漏出防止材（自組裝肽凝膠）中的水的調配比例例如為 80 重量%以上，較佳為 85 重量%以上，更佳為 90 重量%以上。

【0041】 B-3. 添加成分

作為藥學上可容許的添加物，可由本領域技術人員根據目的等來選擇任意適當的添加物。作為具體例，可列舉：pH 值調整劑、等張化劑、藥劑、防腐劑、賦形劑、穩定化劑、填充劑、溶解劑等。添加物可單獨使用一種，亦可將兩種以上組合使用。

【0042】 作為 pH 值調整劑，例如可列舉：檸檬酸、檸檬酸三鈉、琥珀酸、琥珀酸一鈉、琥珀酸二鈉、乙酸钠、碳酸氫鈉、碳酸鈉、磷酸、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、組胺酸、離胺酸等。

【0043】 作為等張化劑，例如可列舉：氯化鈉、聚乙二醇、葡聚糖、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、葡萄糖、果糖（fructose）、乳糖、木糖、甘露糖、麥芽糖、蔗糖、海藻糖、棉子糖（raffinose）等。

【0044】 作為藥劑，只要可獲得本發明的效果，則可使用任意適當的藥劑。作為藥劑的具體例，可列舉：抗炎劑、蛋白酶抑制劑（例如，加貝酯甲磺酸鹽（gabexate mesilate））、類固醇藥劑、抗生素等。

【0045】 B-4. 消化液漏出防止材的製造方法

所述消化液漏出防止材可利用任意適當的製造方法來製造。例如，可藉由將自組裝肽與水、以及任意的添加物混合而獲得消化液漏出防止材。視需要，亦可對混合前的各成分或混合物進行滅菌。作為混合方法及滅菌方法，可分別使用於該技術領域中可應用的任意適當的方法。構成所述消化液漏出防止材的自組裝肽凝膠於高溫狀態下亦穩定，因此亦可進行高壓蒸汽滅菌。

【0046】 C. 防止消化液漏出的方法

根據本發明的另一方面，提供一種防止消化液漏出的方法。本發明的實施形態的防止消化液漏出的方法包括將 **B** 項中記載的消化液漏出防止材塗佈於需要防止消化液漏出的消化器官上。

【0047】 作為塗佈方法，例如可列舉：以覆蓋或堵塞會漏出消化液的部位（縫合不全部位、穿孔、切斷面等）的方式，將消化液漏出防止材塗佈於消化器官表面上。於一個實施形態中，消化液漏出防止材是使用注射器（**syringe**）、針、移液管、導管、管等管狀器具噴出到目標部位，並視需要利用刮刀、棉棒等塗開。另外，例如，亦可使用噴霧器進行基於噴霧的塗佈。如上所述，消化液漏出防止材可藉由剪切力的賦予等物理性刺激而流動性增大，並藉由物理性刺激的停止而恢復到原來的流動性。因此，於使用所述管狀器具的情況下，藉由增加消化液漏出防止材的流動性，可以小的按壓力容易地噴出，另一方面，藉由在噴出後迅速復原到原來的流動性，可使消化液漏出防止材穩定地附著於消化器官的

表面上。

【0048】 關於塗佈量，只要可獲得本發明的效果，則可為任意適當的量。塗佈量例如可為塗佈厚度成為 0.01 mm 以上且小於 3 cm、較佳為 0.05 mm 以上且小於 1 cm 的厚度的量。

【0049】 作為需要防止消化液漏出的消化器官，例如可列舉：胃、十二指腸、小腸、肝臟、膽囊、胰臟、脾臟等。其中，所述消化液漏出防止材及防止消化液漏出的方法可較佳地應用於十二指腸、膽囊、胰臟，有效地防止胰液漏及/或膽汁漏。再者，所述消化器官較佳為人或非人動物（例如，非人靈長動物、狗、貓、大鼠、牛、豬、羊等）的消化器官。

【0050】 D. 器官保護材

根據本發明的另一方面，提供一種器官保護材。本發明的實施形態的器官保護材包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且相對於膠原蛋白片層的附著殘存率為 40%以上，利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35%以下。根據該器官保護材，即便於發生消化液漏出的情況下，亦可防止周邊的器官被消化液大幅消化（分解）。

【0051】 保護對象的器官是存在於腹腔內的器官（臟器），例如可列舉：胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臟、膽囊、胰臟、脾臟、腎臟等內臟及血管等循環器官。

【0052】 所述器官保護材相對於膠原蛋白片層的附著殘存率具代表性的是 40%以上，較佳為 45%以上，更佳為 50%以上。附著

殘存率的上限並無特別限制，例如可設為 80%，另外，例如可設為 70%。若附著殘存率為所述範圍，則可穩定地持續附著於保護對象的器官表面上。附著殘存率可利用實施例中記載的方法來測定。另外，附著殘存率例如可藉由如下方式來提高：使用於生理性 pH 值（pH 值=7.4）下具有正電荷的肽；增大肽濃度；增大黏度等。

【0053】 所述器官保護材的利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率具代表性的是 35%以下，較佳為 30%以下，更佳為 15%以下，進而佳為 0%~10%。若利用胰液處理而得的分解率為所述範圍，則不會被消化液大幅分解，可防止保護對象的器官與消化液接觸。此處，利用胰液處理而得的分解率可如實施例中記載般，使用模擬胰液（例如，1 g 中包含日本藥局方 胰酶 1 g 的消化酶劑的 1 mg/mL 水溶液）進行測定。肽通常被包含肽酶的胰液分解，但進行自組裝而成的肽集合體（具體而言，自組裝肽凝膠）不易被胰液分解，因此，可作為器官保護材適宜地發揮功能。

【0054】 所述器官保護材的黏度例如可為 3.0 Pa·s 以上，較佳為 9.0 Pa·s 以上，更佳為 15.0 Pa·s 以上，進而佳為 25.0 Pa·s 以上，進而更佳為 35.0 Pa·s 以上。另外，器官保護材的黏度可為例如 1000 Pa·s 以下，另外，可為例如 100 Pa·s 以下。再者，該濃度是於 25 °C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度。

【0055】 所述器官保護材的 pH 值較佳為構成自組裝肽凝膠的自組裝肽可維持生理性 pH 值下的電荷的 pH 值。器官保護材的 pH

值例如可為 5.0~9.0，較佳為 5.5~8.0，更佳為 5.5~7.5。

【0056】 如上所述，所述器官保護材包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠。自組裝肽凝膠可根據目的進而包含藥學上可容許的添加成分。作為自組裝肽凝膠，可使用與構成 B 項中記載的消化液漏出防止材的自組裝肽凝膠相同的自組裝肽凝膠。

【0057】 E. 器官的保護方法

根據本發明的另一方面，提供一種保護器官免受消化液引起的消化的方法。本發明的實施形態的器官的保護方法包括將 D 項中記載的器官保護材塗佈於保護對象的器官表面上。

【0058】 作為塗佈方法，例如可列舉：以覆蓋保護對象的器官表面的至少一部分的方式，將器官保護材塗佈於器官表面上。於一個實施形態中，器官保護材是使用注射器 (syringe)、針、移液管、導管、管等管狀器具噴出到目標部位，並視需要利用刮刀、棉棒等塗開。另外，例如，亦可使用噴霧器進行基於噴霧的塗佈。如上所述，器官保護材可藉由剪切力的賦予等物理性刺激而流動性增大，並藉由物理性刺激的停止而恢復到原來的流動性。因此，於使用所述管狀器具的情況下，藉由增加器官保護材的流動性，可以小的按壓力容易地噴出，另一方面，藉由在噴出後迅速復原到原來的流動性，可使器官保護材穩定地附著於器官表面上。

【0059】 關於塗佈量，只要可獲得本發明的效果，則可為任意適當的量。塗佈量例如可為塗佈厚度成為 0.01 mm 以上且小於 3 cm、較佳為 0.05 mm 以上且小於 1 cm 的厚度的量。

【0060】 作為需要進行保護以免受消化液引起的消化的器官，例如可列舉：胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臟、膽囊、胰臟、脾臟、腎臟等內臟及血管等循環器官。再者，所述器官較佳為人或非人動物（例如，非人靈長動物、狗、貓、大鼠、牛、豬、羊等）的器官。

實施例

【0061】 以下，藉由實施例更具體地說明本發明，但本發明並不由該些實施例限定。

【0062】 《黏度》

使用作為黏度測定裝置的旋轉黏度計（東機產業公司製造，製品名「TVE-20LT」），測定試樣的黏度（Pa·s）。具體而言，為如下所述。首先，於樣品杯（sample cup）中秤量試樣約 0.2 g，將其安裝於黏度計主體上，並使調溫為 $25\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 的水循環 15 分鐘以上。其後，於測定範圍 M 內使錐形轉子（東機產業公司製造， $3^{\circ}\times R9.7$ ）旋轉 0.5 rpm，將旋轉開始起約 15 分鐘、20 分鐘、25 分鐘後的畫面上所顯示的黏度的平均值設為黏度。

《利用胰液處理而得的分解率》

於放入至 1.5 mL 管的 0.1 g 的試樣（凝膠）上，在 37°C 下以 7 天靜置 200 μL 模擬胰液（丸石製藥公司製造，製品名：胰酶原末「瑪魯宜西（Maruishi）」（1 g 中包含 1 g 日本藥局方 胰酶的消化酶劑）的 1 mg/mL 水溶液）或 PBS。於靜置後的管中，加入 1 mL 三氟乙酸（和光純藥工業公司製造，肽合成用），充分混合。對混

合物，進而加入 14 mL 的三氟乙酸，利用蒸餾水混合（mess up）至 25 mL，將如此而得者設為高效液相層析（High Performance Liquid Chromatography，HPLC）測定用試樣。將該 HPLC 測定用試樣供於下述條件的 HPLC 測定，基於下述式子求出胰液處理後的分解率。再者，於與試樣溶液相同的條件下對製備中使用的蒸餾水進行 HPLC 測定，並藉由自各自的層析圖進行減去來進行基線校正。

利用胰液處理而得的分解率（%）=（PBS 浸漬試樣中的自組裝肽的峰面積-模擬胰液浸漬試樣中的自組裝肽的峰面積）÷PBS 浸漬試樣中的自組裝肽的峰面積×100

< HPLC 測定條件 >

·裝置 1（用於自組裝肽凝膠 1～自組裝肽凝膠 4 的分析）：沃特斯（Waters）公司製造 M515 泵（M515 Pump）、在線脫氣機 AF（In-Line Degasser AF）、717 自動採樣器（717 Autosampler）、996 光二極體陣列檢測器（996 Photodiode Array Detector）、2410 折射率檢測器（2410 Refractive Index Detector）、管柱加熱器

·裝置 2（用於自組裝肽凝膠 5～自組裝肽凝膠 7 的分析）：沃特斯（Waters）公司製造 沃特斯（Waters）e2695 分離模組（Separations Module）、沃特斯（Waters）2998 光二極體陣列檢測器（2998 Photodiode Array Detector）、沃特斯（Waters）SMH

管柱加熱器 (SMH Column Heater)、授權 3 功能發佈 3 熱修復補
 丁 1 (Empower 3 Feature Release 3 Hotfix 1)、管柱加熱器：JASCO
 860-CO

·管柱：YMC 公司 YMC-特力亞特 (YMC-Triart) C18 3
 mm×250 mm、Φ3 μm

·管柱加熱器設定溫度：67°C

·檢測波長：205 nm

·分析時間：60 分鐘 (自組裝肽凝膠 3 及自組裝肽凝膠 5~自
 組裝肽凝膠 7) 或 110 分鐘 (自組裝肽凝膠 1、自組裝肽凝膠 2 及
 自組裝肽凝膠 4)

·移動相：A 液 蒸餾水 600 mL、乙腈 200 mL、三氟乙酸 0.8
 mL

B 液 蒸餾水 250 mL、乙腈 250 mL、三氟乙酸 0.5 mL

[表 2]

移動相的組成

時間[min]	A 液[%]	B 液[%]
0.0	95	5
15.00	95	5
30.00	75	25
40.00	75	25
50.00	0	100
60.00	0	100
61.00	95	5

[表 3]

移動相的組成

時間[min]	A 液[%]	B 液[%]
0.0	100	0
75.00	60	40
105.00	0	100
110.00	0	100
110.01	100	0

·流量：0.4 mL/分鐘

·注入量：60 μ L

《附著殘存率》

利用環鋸 (Trepan) (8 mm) 將膠原蛋白片層 (日皮膠原蛋白 (Nippi Collagen) 工業股份有限公司製造，製品編號「40322223」) 挖出，於生理食鹽水中浸漬 30 分鐘以上。於自生理食鹽水中取出，並輕輕除去水後的膠原蛋白片層上，塗佈 10 μ L 的試樣 (自組裝肽凝膠)，測定塗佈後的膠原蛋白片層的重量 (A)。繼而，利用包含 0.1% 的製品名「胰酶瑪魯宜西 (Pancreatin Maruishi)」的生理食鹽水，輕輕潤濕膠原蛋白片層的與塗佈有試樣的面相反的面，以試樣塗佈面為上表面的方式貼附於 6 孔板 (康寧 (Corning) 公司製造，製品名「細胞培養 6 孔 多孔板 (cell culture 6 well multiwell plate)」)。利用板離心機 (久保田商事股份有限公司製造，製品名「普萊特斯賓 (PlateSpin)」) 以 800 rpm、20 秒的條件使該板離心。離心後，將膠原蛋白片層自板剝落，測定其重量 (B)，求出基於下述式子算出的附著殘存率。再者，關於各試樣，以 N=8

進行所述測定及附著殘存率的算出，將其平均值設為各試樣的附著殘存率。

$$\text{附著殘存率 (\%)} = (\text{B}) / (\text{A}) \times 100$$

【0063】 [製備例 1 自組裝肽凝膠 1]

使用包含 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 1：Ac-RLDLRLALRLDLR-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及水的高壓蒸汽滅菌後的自組裝肽凝膠（pH 值 5.9）作為自組裝肽凝膠 1。自組裝肽凝膠 1 的胰液處理後的分解率為 8.8%，黏度為 35 Pa·s 以上（測定範圍以上）。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為 54.4%。

【0064】 [製備例 2 自組裝肽凝膠 2]

將 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 14：Ac-SAEASAEASAEAKAEA-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及水混合，獲得自組裝肽凝膠 2（pH 值 5.8）。自組裝肽凝膠 2 的胰液處理後的分解率為 10% 以下。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為 33.4%。

【0065】 [製備例 3 自組裝肽凝膠 3]

使用包含 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 15：Ac-RADARADARADARADA-CONH₂）及水的自組裝肽凝膠（pH 值 2.2）作為自組裝肽凝膠 3。自組裝肽凝膠 3 的胰液處理後的分解率為 10% 以下，黏度為 11.0 Pa·s。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為 36.5%。

【0066】 [製備例 4 自組裝肽凝膠 4]

將 0.8 w/w% 的自組裝肽（序列編號 1：
Ac-RLDLRLALRLDLR-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及水混合，獲得自組裝肽凝膠 4（pH 值 6.0）。自組裝肽凝膠 4 的胰液處理後的分解率為 28%，黏度為 11.2 Pa·s。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為 45.9%。

【0067】 [製備例 5 自組裝肽凝膠 5]

將 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 16：
Ac-RASARASARASARASA-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及水混合，獲得自組裝肽凝膠 5（pH 值 6.8）。自組裝肽凝膠 5 的胰液處理後的分解率為 30.4%。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為 57.7%。

【0068】 [製備例 6 自組裝肽凝膠 6]

將 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 17：
Ac-RASARASARASARADA-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及水混合，獲得自組裝肽凝膠 6（pH 值 6.2）。自組裝肽凝膠 6 的胰液處理後的分解率為 5.7%。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為 70.6%。

【0069】 [製備例 7 自組裝肽凝膠 7]

將 1.5 w/w% 的自組裝肽（序列編號 18：
Ac-RASARADARADARADA-CONH₂）、等張化劑、pH 值調整劑及水混合，獲得自組裝肽凝膠 7（pH 值 7.7）。自組裝肽凝膠 7 的胰液處理後的分解率為 2.1%。另外，如圖 1 所示，附著殘存率為

59.0%。

【0070】 [試驗例 1]

於深麻醉下將史-道二氏大鼠 (Sprague-Dawley rat) (8 週齡) 開腹，切除一部分胰臟。以覆蓋切除面的方式將自組裝肽凝膠 1 或自組裝肽凝膠 3 按照厚度為 0.1 mm 以上的方式加以塗佈，使腹腔閉合。另外，將於切除面未塗佈任何物質便使腹腔閉合的大鼠作為對照 (control)。術後 3 天後，再次開腹回收腹水，使其安樂死 (N=9)。其後，測定腹水中的澱粉酶值 (Amy)。將結果示於圖 2 中 (平均值±SD)。另外，將術後 3 天後的胰臟的切除部位的顯微鏡觀察照片示於圖 3 中。

【0071】 由圖 2 得知，相對於膠原蛋白片層的附著殘存率為規定值以上、且利用胰液處理而得的分解率為規定值以下的自組裝肽凝膠 1 較自組裝肽凝膠 3 而言，可更適宜地防止胰液漏出。

【0072】 另外，如圖 3 所示，塗佈有自組裝肽凝膠 3 的胰臟表面與塗佈有自組裝肽凝膠 1 的胰臟表面相比，殘存的自組裝肽凝膠的量明顯少。根據該情況，得知：因自組裝肽凝膠於消化器官上的附著殘存率的差異，而產生了消化液漏出防止效果的差異。另外，若考慮到圖 1，則暗示有：因自組裝肽的電荷，而與器官表面的密接力產生差異。

[產業上的可利用性]

【0073】 本發明的消化液漏出防止材及器官保護材可適宜地用於醫療領域中。

【符號說明】

【0074】

無

【序列表】

<110> 日立康股份有限公司(Menicon Co., Ltd.)
國立大學法人大阪大學(Osaka University)

<120> 消化液漏出防止材、防止消化液自消化器官漏出的方法、用於免受消化液引起的消化的器官保護材、以及保護器官免受消化液引起的消化的方法

<130> MNC17198

<150> JP2020-032544

<151> 2020-02-28

<160> 18

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 1

Arg Leu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 2

Arg Leu Asp Leu Arg Leu Ser Leu Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 3

Arg Leu Ala Leu Arg Leu Asp Leu Arg Leu Asp Leu Arg

1 5 10

<210> 4

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 4

Lys Arg Leu Asp Leu Asn Leu Arg Leu Asp Leu Arg Lys

1 5 10

<210> 5

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 5

Arg Leu Asp Leu Arg Leu Leu Leu Arg Leu Asp Leu Arg

1 5 10

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 6

Arg Ala Asp Leu Arg Leu Ala Leu Arg Leu Asp Leu Arg

1 5 10

<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 7

Arg Leu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Arg Leu Asp Ala Arg
1 5 10

<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 8

Arg Ala Asp Leu Arg Leu Leu Leu Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10

<210> 9
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 9

Arg Ala Asp Leu Arg Leu Leu Leu Arg Leu Asp Ala Arg
1 5 10

<210> 10
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 10

Arg Leu Asp Leu Arg Ala Leu Leu Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 11

Arg Leu Asp Leu Arg Leu Leu Ala Arg Leu Asp Leu Arg
1 5 10

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 12

Arg Leu Asn Leu Arg Leu Asp Leu Arg Leu Asn Leu
1 5 10

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 13

Arg Ala Gln Ala Arg Ala Gln Ala Arg Ala Gln Ala Arg Ala Gln Ala
1 5 10 15

<210> 14
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 14

Ser Ala Glu Ala Ser Ala Glu Ala Ser Ala Glu Ala Lys Ala Glu Ala
1 5 10 15

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 15

Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala
1 5 10 15

<210> 16
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 16

Arg Ala Ser Ala Arg Ala Ser Ala Arg Ala Ser Ala Arg Ala Ser Ala
1 5 10 15

<210> 17
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> self-assembling peptide

<400> 17

Arg Ala Ser Ala Arg Ala Ser Ala Arg Ala Ser Ala Arg Ala Asp Ala
1 5 10 15

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> self-assembling peptide

<400> 18

Arg Ala Ser Ala Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala Arg Ala Asp Ala
1 5 10 15

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種消化液漏出防止材，包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且

相對於膠原蛋白片層的附著殘存率至少為 40%，

利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35%以下。

【請求項2】 如請求項 1 所述的消化液漏出防止材，其中所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有正電荷的自組裝肽。

【請求項3】 如請求項 2 所述的消化液漏出防止材，其中所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有+1~+4 的電荷的自組裝肽。

【請求項4】 如請求項 1 至請求項 3 中任一項所述的消化液漏出防止材，其中於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度為 3.0 Pa·s 以上。

【請求項5】 如請求項 1 至請求項 3 中任一項所述的消化液漏出防止材，其中所述自組裝肽含有包含下述胺基酸序列 (A) 的自組裝肽，

胺基酸序列 (A)： $a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

所述胺基酸序列中， $a_1 \sim a_4$ 為鹼性胺基酸殘基； $b_1 \sim b_6$ 為無電荷極性胺基酸殘基及/或疏水性胺基酸殘基，其中， $b_1 \sim b_6$ 中的至少五個為疏水性胺基酸殘基； c_1 及 c_2 為酸性胺基酸殘基； d 為疏水性胺基酸殘基或無電荷極性胺基酸殘基。

【請求項6】 如請求項 1 至請求項 3 中任一項所述的消化液漏出防止材，其中所述自組裝肽包含選自序列編號 1～序列編號 13 及序列編號 16～序列編號 18 所表示的自組裝肽中的至少一種。

【請求項7】 如請求項 1 至請求項 3 中任一項所述的消化液漏出防止材，其用於防止胰液自胰臟漏出。

【請求項8】 一種防止消化液自消化器官漏出的方法，包括：將如請求項 1 至請求項 7 中任一項所述的消化液漏出防止材塗佈於需要防止消化液漏出的消化器官上。

【請求項9】 一種用於免受消化液引起的消化的器官保護材，包含含有自組裝肽與水的自組裝肽凝膠，且

相對於膠原蛋白片層的附著殘存率至少為 40%，

利用 37°C、7 天的胰液處理而得的分解率為 35%以下。

【請求項10】 如請求項 9 所述的器官保護材，其中所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有正電荷的自組裝肽。

【請求項11】 如請求項 10 所述的器官保護材，其中所述自組裝肽包含在生理性 pH 值下具有+1～+4 的電荷的自組裝肽。

【請求項12】 如請求項 9 至請求項 11 中任一項所述的器官保護材，其中於 25°C 的溫度條件下、以 0.5 rpm 的轉數使用旋轉黏度計測定的黏度為 3.0 Pa·s 以上。

【請求項13】 如請求項 9 至請求項 11 中任一項所述的器官保護材，其中所述自組裝肽含有包含下述胺基酸序列 (A) 的自組裝肽，

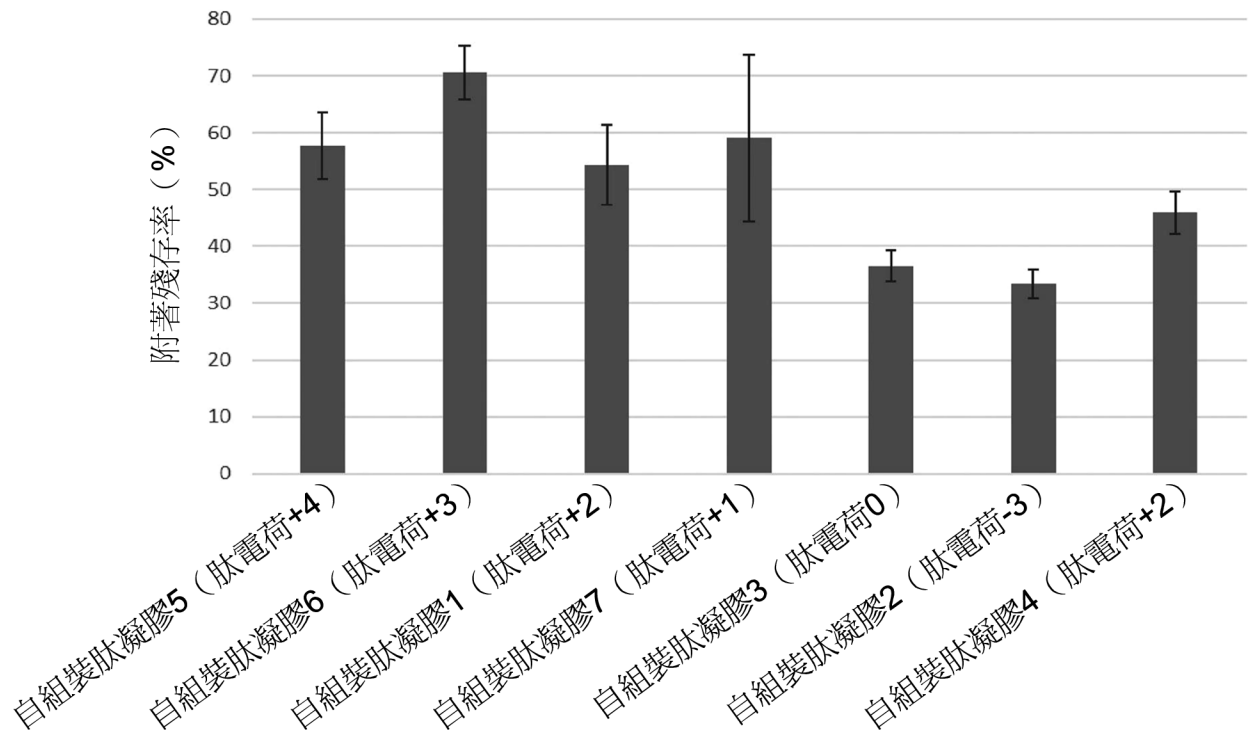
胺基酸序列 (A) : $a_1b_1c_1b_2a_2b_3db_4a_3b_5c_2b_6a_4$

所述胺基酸序列中， $a_1 \sim a_4$ 為鹼性胺基酸殘基； $b_1 \sim b_6$ 為無電荷極性胺基酸殘基及/或疏水性胺基酸殘基，其中， $b_1 \sim b_6$ 中的至少五個為疏水性胺基酸殘基； c_1 及 c_2 為酸性胺基酸殘基； d 為疏水性胺基酸殘基或無電荷極性胺基酸殘基。

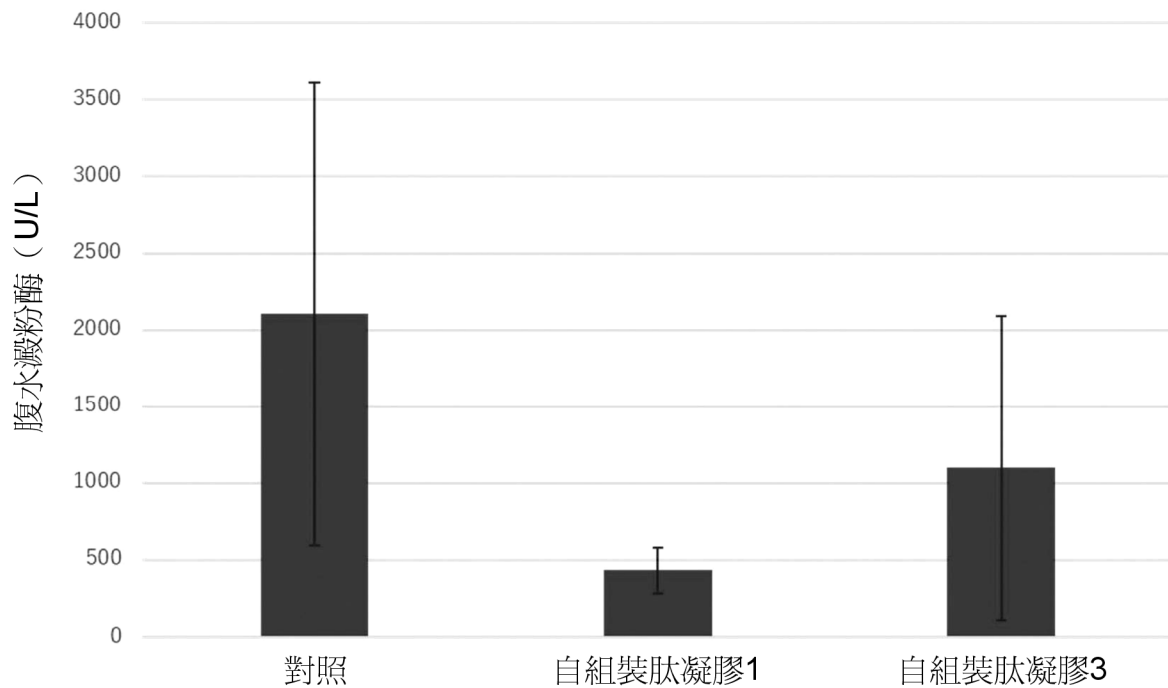
【請求項14】 如請求項 9 至請求項 11 中任一項所述的器官保護材，其中所述自組裝肽包含選自序列編號 1～序列編號 13 及序列編號 16～序列編號 18 所表示的自組裝肽中的至少一種。

【請求項15】 如請求項 9 至請求項 11 中任一項所述的器官保護材，其用於保護器官免受胰液引起的消化。

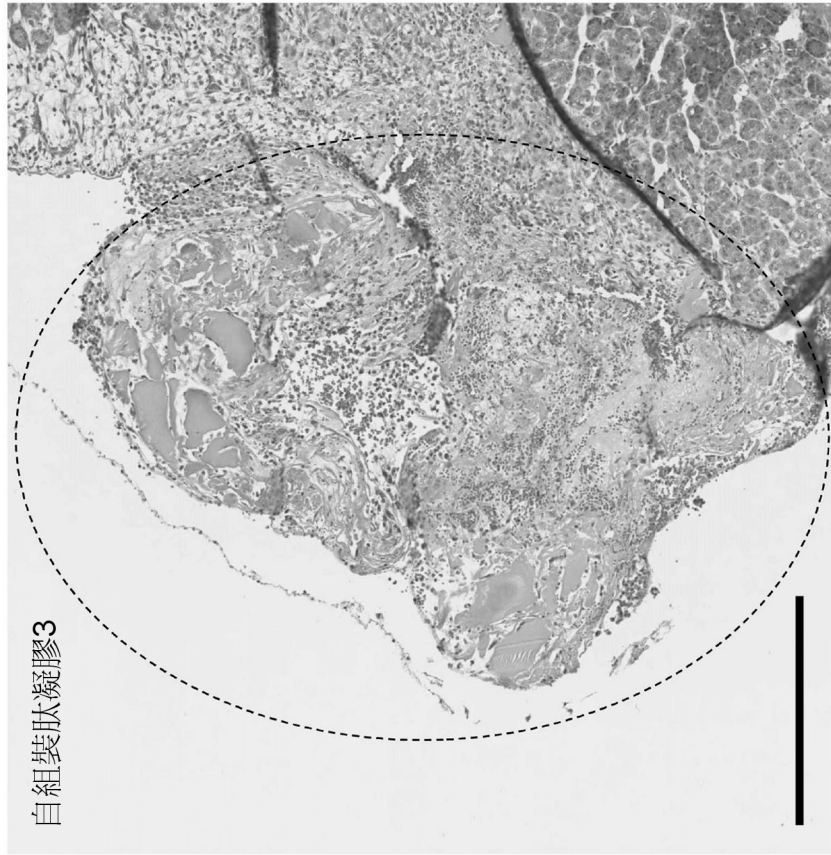
【請求項16】 一種保護器官免受消化液引起的消化的方法，包括：將如請求項 9 至請求項 15 中任一項所述的器官保護材塗佈於保護對象的器官表面上。



【圖1】



【圖2】



【圖3】

