

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-527372

(P2010-527372A)

(43) 公表日 平成22年8月12日(2010.8.12)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------|---------------|-------------|
| A 6 1 K 47/48 (2006.01) | A 6 1 K 47/48 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 K 38/00 (2006.01) | A 6 1 K 37/02 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 47/34 (2006.01) | A 6 1 K 47/34 | |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2010-508553 (P2010-508553) | (71) 出願人 | 507362281 タイコ ヘルスケア グループ リミテッド パートナーシップ アメリカ合衆国 コネチカット 06473, ノース ハイブン, ミドルタウン アベニュー 60 |
| (86) (22) 出願日 | 平成20年5月14日 (2008.5.14) | (74) 代理人 | 100107489 弁理士 大塩 竹志 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成21年12月17日 (2009.12.17) | (72) 発明者 | ストベック, ジョシュア アメリカ合衆国 コネチカット 06492, イェールズビル, メイン ストリート 396 ユニット 6 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2008/063571 | | |
| (87) 国際公開番号 | W02008/141326 | | |
| (87) 国際公開日 | 平成20年11月20日 (2008.11.20) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 60/930, 110 | | |
| (32) 優先日 | 平成19年5月14日 (2007.5.14) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペプチドを放出する生分解性ポリマー

(57) 【要約】

新規な生分解性組成物が開示される。この生分解性組成物は、少なくとも1つのヒドロキシ末端化成分および少なくとも1つの生理活性ペプチドを直鎖で含む。この組成物は薬物送達デバイス、組織接着剤および/または密封材を含む、医学的デバイスとして利用され得る。この生分解性組成物としては、実施形態では、エステルオリゴマーおよびポリマーが挙げられる。これらの生分解性組成物はインピボで分解し、これによってポリマー鎖内の生理活性ペプチドは、ポリマー分解物として放出され得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生分解性組成物であって：

少なくとも1つのヒドロキシ末端化成分と；

少なくとも1つの生理活性ペプチドと、を含み、

該生分解性組成物は直鎖を含み、かつ該少なくとも1つのヒドロキシ末端化成分の分解は該生理活性ペプチドをインビボで放出する、生分解性組成物。

【請求項 2】

前記少なくとも1つのヒドロキシ末端化成分が、ポリエステルおよびポリ(エーテル-エステル)からなる群より選択される、請求項1に記載の生分解性組成物。

10

【請求項 3】

前記少なくとも1つのヒドロキシ末端成分が、トリメチレンカーボネート、 ϵ -カプロラクトン、p-ジオキサノン、グリコリド、ラクチド、1,5-ジオキセパン-2-オン、ポリブチレンアジパート、ポリエチレンアジパート、ポリエチレンテレフタレート、それらのポリマー、およびそれらのコポリマーからなる群より選択されるポリエステルを含む、請求項1に記載の生分解性組成物。

【請求項 4】

前記少なくとも1つのヒドロキシ末端化成分が、ポリエチレングリコール-ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール-ポリラクチド、ポリエチレングリコール-ポリグリコリド、ポリエチレングリコール-ラクチド-グリコリド、ポリエチレングリコール-ラクチド-カプロラクトン、ポリエチレングリコール-トリメチレンカーボネート、ポリエチレングリコール-トリメチレンカーボネート-ラクチド、ポリエチレングリコール-トリメチレンカーボネート-グリコリド、ポリエチレングリコール-トリメチレンカーボネート-カプロラクトン、およびポリエチレングリコール-グリコリド-カプロラクトンからなる群より選択されるポリ(エーテル-エステル)ブロックを含む、請求項1に記載の生分解性組成物。

20

【請求項 5】

前記少なくとも1つの生理活性ペプチドが、凝固モジュレーター、サイトカイン、エンドルフィン、キニン、ホルモン、細胞外基質ペプチド、RGDモチーフを含むペプチド、抗微生物ペプチド、血管新生ペプチド、抗腫瘍性ペプチド、細胞接着インヒビター、細胞活性化インヒビターおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項1に記載の生分解性組成物。

30

【請求項 6】

前記少なくとも1つの生理活性ペプチドが、 α_1 抗トリプシン、 α_2 マクログロブリン、アンチトロンピンII、フィブリノーゲン、プロトロンピン、組織プロトロンピン、プロアクセレリン、プロコンバーチン、抗血友病グロブリン、血漿トロンボプラスチン成分、スチュアート因子、血漿トロンボプラスチン前駆物質、ハーゲマン因子、ヘパリン副因子II、カリクレイン、プラスミン、プラスミノゲン、プレカリクレイン、プロテインC、プロテインS、トロンボモジュリン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される凝固モジュレーターを含む、請求項1に記載の生分解性組成物。

40

【請求項 7】

前記少なくとも1つの生理活性ペプチドが、コロニー刺激因子4、ヘパリン結合神経栄養因子、インターフェロン α 、インターフェロン β -2、インターフェロン β -2b、インターフェロン γ -n3、インターフェロン δ 、インターフェロン ϵ 、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-3、インターロイキン-4、インターロイキン-5、インターロイキン-6、インターロイキン-7、インターロイキン-8、インターロイキン-9、インターロイキン-10、インターロイキン-11、インターロイキン-12、インターロイキン-13、インターロイキン-14、インターロイキン-15、インターロイキン-16、インターロイキン-17、腫瘍壊死因子、腫瘍壊死因子 α 、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、マクロ

50

ファージコロニー刺激因子、ミッドカイン、サイモポイエチン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択されるサイトカインを含む、請求項 1 に記載の生分解性組成物。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの生理活性ペプチドが、デルモルフィン、ジノルフィン、 β -エンドルフィン、 γ -エンドルフィン、 δ -エンドルフィン、 κ -エンドルフィン、[Leu⁵]エンケファリン、[Met⁵]エンケファリン、サブスタンス P、およびそれらの組み合わせからなる群より選択されるエンドルフィンを含む、請求項 1 に記載の生分解性組成物。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの生理活性ペプチドが、ブラジキニン、ブラジキニン増強因子 B、ブラジキニン増強因子 C、カリジン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択されるキニンを含む、請求項 1 に記載の生分解性組成物。

10

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの生理活性ペプチドが、アクチビン、アミリン、アンジオテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、カルシトニン N 末端隣接ペプチド、コレシストキニン、毛様体神経栄養因子、副腎皮質刺激ホルモン、コルチコトロピン放出因子、上皮細胞成長因子、卵胞刺激ホルモン、ガストリン、ガストリン阻害性ペプチド、ガストリン放出ペプチド、グレリン、グルコゴン、ゴナドトロピン放出因子、成長ホルモン放出因子、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、インヒピン A、インヒピン B、インスリン、レプチン、リポトロピン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、プセレリン、デスロレリン、フェルチレリン、ゴセレリン、ヒストレリン、ロイプロリド、ルトレリン、ナファレリン、トリプトレリン、メラニン形成細胞刺激ホルモン、 α -メラニン形成細胞刺激ホルモン、 β -メラニン形成細胞刺激ホルモン、メラトニン、モチリン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、副甲状腺ホルモン、胎盤性ラクタゲン、プロラクチン、プロラクチン放出阻害因子、プロラクチン放出因子、セクレチン、ソマトトロピン、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン放出因子、チロキシン、トリヨードチロニン、血管作用性小腸ペプチド、バソプレッシン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択されるペプチドを含む、請求項 1 に記載の生分解性組成物。

20

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つの生理活性ペプチドが、アバレリックス、アデノシンデアミナーゼ、アナキナラ、アンセスチム、アルテプララーゼ、アルグルセララーゼ、アスパラギナーゼ、ビパリルジン、プレオマイシン、ボンベシン、デスモプレシンアセテート、デス-Q14-グレリン、ドマーゼ、エンテロスタチン、エリスロポイエチン、エキセンジン-4、線維芽細胞成長因子-2、フィルグラスチム、 α -グルコセレブロシダーゼ、ゴナドレリン、ヒアルロニダーゼ、IgG 抗体フラグメント、インスリノトロピン、ラクトフェリシン、レピルジン、マゲイニン I、マゲイニン II、神経成長因子、神経フィラメントペプチド、ベンチゲチド、ポリリジン、テロメララーゼインヒビター、トロンボポイエチン、サイモシン-1、チミジンキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、トリプトファン水酸化酵素、ウロキナーゼ、ウロテンシン II、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 1 に記載の生分解性組成物。

30

40

【請求項 12】

前記少なくとも 1 つの生理活性ペプチドが、グリコサミノグリカン、プロテオグリカン、基質接着分子、ポリペプチド増殖因子およびそれらの組み合わせからなる群より選択される組織治癒増強剤を含む、請求項 1 に記載の生分解性組成物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の生分解性組成物を含む、薬物送達デバイス。

【請求項 14】

抗菌剤、着色剤、防腐剤、タンパク質調節剤、ペプチド調節剤、解熱剤、消炎剤、鎮痛薬、抗炎症剤、血管拡張薬、血圧降下剤、抗不整脈剤、降圧剤、鎮咳薬、抗悪性腫瘍薬、

50

局所麻酔薬、ホルモン製剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗凝固剤、鎮痙薬、脳循環改善薬、代謝改善薬、抗うつ剤、抗不安剤、ビタミンD製剤、血糖降下剤、抗潰瘍剤、睡眠薬、抗生剤、抗真菌剤、鎮静剤、気管支拡張剤、抗ウイルス剤、排尿障害剤およびそれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの薬剤をさらに含む、請求項13に記載の薬物送達デバイス。

【請求項15】

動物に対して請求項1に記載の生分解性組成物を投与することを包含する、該動物に対して生理活性ペプチドを送達するための方法。

【請求項16】

薬学的に受容可能な担体と必要に応じて組み合わせる請求項1に記載の生分解性組成物を含む、薬学的組成物。

10

【請求項17】

イソシアネート類、アミン類、ヒドロキシル類、カルボキシル類、チオール類、カルボジイミダゾール類、塩化スルホニル類、クロロカーボネート類、n-ヒドロキシスクシンイミジルエステル類、スクシンイミジルエステル類、スルファスクシンイミジルエステル類、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される成分で必要に応じてエンドキャップされた、請求項1に記載の生分解性組成物を含む外科用接着剤。

【請求項18】

イソシアネートで必要に応じてエンドキャップされた、請求項1に記載の生分解性組成物を含む外科用密封材。

20

【請求項19】

前記生分解性組成物が、式 $(AB)_n$ のものであり、ここでAが、前記少なくとも1つの生理活性ペプチドであり、Bが前記少なくとも1つのヒドロキシ末端化成分であり、かつnが約5から約500の数である、請求項1に記載の生分解性組成物。

【請求項20】

ヒドロキシ官能性ペプチドの存在下で少なくとも1つの環状モノマーを重合化してコポリマーを形成する工程と；

該得られたコポリマーを回収する工程と；

を包含する方法。

【請求項21】

前記少なくとも1つの環状モノマーが、環状エステルと環状カーボネートからなる群より選択される、請求項20に記載の方法。

30

【請求項22】

前記少なくとも1つの環状モノマーが、グリコリド、L(-)-ラクチド、D(+)-ラクチド、メソ-ラクチド、p-ジオキサソ、1,4-ジオキサソ-2-オン、1,5-ジオキサセパン-2-オン、 ϵ -カプロラクトン、 ϵ -バレロラクトン、 ϵ -ブチロラクトン、 ϵ -プロピオラクトン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される環状エステルを含む、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

少なくとも1つの環状モノマーが、エチレンカーボネート、トリメチレンカーボネート、ジメチルトリメチレンカーボネート、3-エチル-3-ヒドロキシメチルトリメチレンカーボネート、プロピレンカーボネート、トリメチロールプロパンモノカーボネート、4,6-ジメチル-1,3-プロピレンカーボネート、2,2-ジメチルトリメチレンカーボネート、および1,3-ジオキサセパン-2-オン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される環状カーボネートを含む、請求項20に記載の方法。

40

【請求項24】

前記少なくとも1つの環状モノマーを前記ヒドロキシ官能性ペプチドの存在下で重合化する工程が、該環状モノマーおよびヒドロキシ官能性ペプチドを、約170~約185の温度まで、約4時間から約6時間の間、加熱する工程を包含する、請求項20に記載の方法。

50

【請求項 25】

前記コポリマーを、約 100 ~ 約 120 の温度まで、約 25 時間から約 35 時間におよぶ間、加熱する工程をさらに包含する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 26】

請求項 20 に記載の方法によって產生されるコポリマー。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

(関連出願への相互参照)

本出願は、2007年5月14日に出願された、米国仮特許出願第60/930,110号の利益および上記仮特許出願に対する優先権を主張し、上記仮特許出願の全開示は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(背景)

(技術分野)

本開示は、ペプチドを放出する生分解性ポリマーおよび組成物、例えば、薬物送達デバイス、接着剤、または組織密封材の形成におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】**【0003】**

(関連技術の背景)

多数の合成ポリマーが縫合糸および他の再吸収可能な医学デバイスを作製するのにおける使用について記載されている。有効な合成の吸収性の縫合糸、ならびに他の医学デバイス、例えば、止血性のエイド、骨内のインプラント、徐放性薬物送達系、および組織再生デバイス、例えば、神経チャネル、精管、血管グラフト、ファローピウス管などは、多数の生物学的、物理学および化学的要件を満足しなければならない。とりわけ、これらの要件は、その物質が、再吸収可能である、非発癌性、非血管原性および非毒性であるということである。

【0004】

合成のポリマーはまた、創傷閉鎖における縫合糸の使用を置き換えるかまたは増強する接着剤または密封材として用いられている。このような接着剤および/または密封材の使用における関心の増大に関する理由としては以下が挙げられる：(1)修復が達成され得る潜在的な速度；(2)結合物質が完全な閉鎖をもたらし、それによって体液の浸潤を妨げる能力；および(3)組織の過剰な変形なしに結合を形成する能力。

【0005】

外科医に受け入れられる外科的接着剤のためには、それらは、高い初回結着および生きている組織に迅速に結合する能力を示さなければならない；結合の強度は、結合が失敗する前に組織の不全を生じるように十分に高くななければならない；接着剤は、架橋を、代表的には、浸透性の可塑性の架橋を形成しなければならない；接着性の架橋および/またはその代謝産物は、局所の組織毒性効果または発癌性の効果を生じてはならない。

【0006】

組織接着剤または組織密封材として有用ないくつかの材料が現在利用可能である。現在利用可能な接着剤の1タイプは、シアノアクリレート接着剤である。しかし、シアノアクリレート接着剤は、高い曲げ弾性率を有し得、これによってそれらの有用性が制限され得る。現在利用可能な別のタイプの組織密封材は、ウシおよび/またはヒトの供給源由来の成分を利用する。例えば、フィブリン密封材が利用可能である。しかし、任意の天然の物質と同様に、物質中の変動が観察され得る。

【0007】

薬物送達デバイス、生物学的接着剤および/または密封材としての使用に適切な完全合成物質を提供することが所望される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

(要旨)

本開示は、インビボで生理活性ペプチドを放出し得る生分解性組成物を提供する。この生分解性組成物としては、実施形態では、エステルオリゴマーおよびポリマーが挙げられる。これらの生分解性組成物はインビボで分解し、これによってポリマー鎖内の生理活性ペプチドは、ポリマー分解物として放出され得る。本開示の組成物は、実施形態では、薬物送達デバイス、組織接着剤および/または密封材として利用され得る。

【0009】

実施形態では、本開示に従う生分解性組成物は、少なくとも1つのヒドロキシ末端化成分および少なくとも1つの生理活性ペプチドを含んでもよく、ここで生分解性組成物は、直鎖を含み、少なくとも1つのヒドロキシ末端化成分の分解物は、インビボで生理活性ペプチドを放出する。

10

【0010】

本開示はまた、ヒドロキシ官能化ペプチドの存在下で少なくとも1つの環状モノマーを重合化してコポリマーを形成する工程、および得られたコポリマーを回収する工程を包含し得る方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

(詳細な説明)

本開示は、新規な生分解性組成物に関する。このポリマーは生体適合性、非免疫原性でかつ生分解性である。実施形態では、生分解性組成物は、薬物送達デバイス、組織接着剤、または密封材として利用され得る。薬物送達デバイスは、インビボで遊離する生理活性剤、例えば、ペプチドを分解する。接着剤および/または密封材は、組織末端を接着し、組織における空気/液体の漏出をシールし、医学的デバイス、すなわち、インプラントを組織に接着するために、そして組織強化、例えば、組織の間隙または欠損をシールまたは充填するために使用され得る。この組成物は、ヒトを含む動物の生きている組織および/または肌・肉 (f l e s h) に適用可能である。

20

【0012】

本開示の生分解性組成物は、エステル由来のオリゴマーおよび/またはポリマーを含んでもよい。実施形態では、この生分解性組成物は、ヒドロキシ末端化成分とペプチドとを反応させて、ヒドロキシ末端化成分とペプチドの両方を含む直鎖を形成することによって生成され得る。

30

【0013】

適切なヒドロキシ末端成分としては、例えば、ヒドロキシル-末端化ポリエステル、および/またはポリ(エーテル-エステル)、例えば、ポリ(エーテル-エステル)ブロックが挙げられる。利用され得る適切なポリエステルは、当業者の関与の範囲内であって、例えば、トリメチレンカーボネート、 ϵ -カプロラクトン、p-ジオキサノン、グリコリド、ラクチド、1,5-ジオキセパン-2-オン、ポリブチレンアジパート、ポリエチレンアジパート、およびポリエチレンテレフタラートのポリマーおよびコポリマーが挙げられる。適切なポリ(エーテル-エステル)ブロックは、当業者の関与の範囲内であって、限定はしないが、ポリエーテル、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール、ポリテトラメチレングリコールおよび/またはポリヘキサメチレングリコールと上記のポリエステルとのコポリマーを含む組み合わせが挙げられる。適切なポリ(エーテル-エステル)ブロックの特定の例としては例えば、ポリエチレングリコールポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール-ポリラクチド、ポリエチレングリコール-ポリグリコリド、ポリエチレングリコール-ラクチド-グリコリド、ポリエチレングリコール-ラクチド-カプロラクトン、ポリエチレングリコール-トリメチレンカーボネート、ポリエチレングリコール-トリメチレンカーボネート-ラクチド、ポリエチレングリコール-トリメチレンカーボネート-グリコリド、ポリエチレングリコー

40

50

ル - トリメチレンカーボネート - カプロラクトン、ポリエチレングリコール - グリコリド - カプロラクトンなどが挙げられる。ポリ(エーテル - エステル)ブロックのさらなる例は、各々の全体的な開示が、参照によって本明細書に援用される、米国特許第 5, 578, 662号および米国特許出願公開第 2003/0135238号に開示される。

【0014】

実施形態では、ヒドロキシ末端化前駆体成分は、グリコリド、ラクチド、グリコリド - ポリエチレングリコール - カプロラクトンコポリマー、脂肪族オリゴエステル、それらのポリマーおよびコポリマーなどであってもよい。

【0015】

このヒドロキシ末端化成分は、ペプチドと、実施形態では、少なくとも1つの一級または二級アミノ基を有するペプチドと反応されてもよい。本明細書において用いる場合、「ペプチド」としては、アミノ酸、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチドおよびタンパク質が挙げられる。ペプチドとは、本明細書において用いる場合、一般には、お互いに接続された2つ以上のアミノ酸を包含する。オリゴペプチドは、お互いと結合された約10 ~ 約50個のアミノ酸を保有する。ポリペプチドは、お互いに対して結合された約50アミノ酸より大きい鎖を保有する。タンパク質は、約2,000より大きい分子量を有する高分子であり、1つ以上のポリペプチド鎖から構成されてもよい。

10

【0016】

本開示の組成物を形成するためのヒドロキシ末端化成分に対する結合体化のための適切なペプチドは、生理活性を有してもよいし、実施形態では、生理活性ペプチドとして本明細書において言及され得る。従って、インビボでの直線の生分解性組成物の分解の際、特に、ヒドロキシ末端化成分の位置で、生理活性ペプチドが放出され、その結果それらが所望の生物学的効果を発揮し得る。

20

【0017】

本開示の組成物に含むために一旦選択すれば、生理活性ペプチドは、本開示の組成物中への組み込みのために市販の供給業者から調製または獲得され得る。生理活性ペプチドは、標準的な合成技術、組み換え技術、または天然の供給源からの抽出を用いて調製され得る。

【0018】

ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチドおよび/またはタンパク質の合成産生は、当業者の関与の範囲内の標準的な固相ペプチド合成の技術を使用し得る。合成は、例えば、Merrifield(1963) J. Amer. Chem. Soc. 85:2149 ~ 2154によって記載されるように、固相合成の一般的原理に従って、成長中のペプチド鎖上に、ある時点で所望のアミノ酸残基を組み込むことによって連続して行うことができる。ペプチド、ポリペプチドおよびタンパク質の化学合成の一般的特徴は、保護基が最終的に回収されるまでその部位で化学反応が生じないように妨げる適切な保護基による、種々のアミノ酸部分の反応性側鎖基の保護である。ある場合には、アミノ酸上であるがカルボキシル基で全体が反応するアミノ基を保護すること、続いてその部位で引き続く反応が生じることを可能にするアミノ保護基の選択的除去が所望され得る。適切なアミノ基および側鎖保護基の例は、当業者の関与の範囲内である。

30

40

【0019】

他の実施形態では、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチドおよび/またはタンパク質は、当業者の関与の範囲内の技術を利用する組み換え技術を使用することによって調製され得る。実施形態では、利用され得る組み換え技術としては、所望のアミノ酸配列をコードするDNAを構築する工程、DNAを発現ベクター中にクローニングする工程、細菌、酵母または哺乳動物細胞などの宿主細胞を形質転換する工程、およびDNAを発現して所望のペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質を産生する工程が挙げられる。

【0020】

さらに、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチドおよび/またはタンパク質は、ヒト

50

または他の動物などの天然の供給源から得てもよいし、生きている生物体から、または屍体から抽出してもよい。このペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチドおよび/またはタンパク質は、本明細書におけるヒドロキシル末端化成分と組み合わせる前に分離および精製してもよい。分離および精製の技術は当業者の関与内であり、これには、ホモジナイゼーション、濾過、遠心分離、熱変性、硫酸アンモニウム沈澱、脱塩、pH沈澱、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、それらの組み合わせなどが挙げられる。

【0021】

実施形態では、本開示の組成物における封入のための適切な生理活性ペプチドとしては、所望の薬理的活性または生物学的活性を提供する任意のペプチドが挙げられる。適切な生理活性ペプチドの例としては限定はしないが、凝固モジュレーター、サイトカイン、エンドルフィン、キニン、ホルモン、細胞外基質ペプチド(EMP)、RGD(Arg-Gly-Asp)モチーフを含むペプチド、抗微生物ペプチド、血管新生ペプチド、抗腫瘍性ペプチド、細胞接着インヒビター、細胞活性化インヒビターおよびそれらの組み合わせが挙げられる。当業者に理解されるとおり、生理活性ペプチドは、上記のカテゴリのうちの2つ以上に含まれる場合がある。

10

【0022】

適切な凝固モジュレーターとしては、例えば、₁-抗トリプシン、₂-マクログロブリン、アンチトロンピンIII、第I因子(フィブリノーゲン)、第II因子(プロトロンピン)、第III因子(組織プロトロンピン)、第V因子(プロアクセレリン)、第VII因子(プロコンバーチン)、第VII因子(抗血友病グロブリンまたはAHG)、第IX因子(クリスマス因子、血漿トロンボプラスチン成分、またはPTC)、第X因子(スチュアート因子)、第XI因子(血漿トロンボプラスチン前駆物質またはPTA)、第XII因子(ハーゲマン因子)、ヘパリン副因子II、カリクレイン、プラスミン、プラスミノゲン、プレカリクレイン、プロテインC、プロテインS、トロンボモジュリン、およびそれらの組み合わせが挙げられる。これらのタンパク質の「活性」および「不活性」の両方のバージョンが利用されてもよい。

20

【0023】

適切なサイトカインとしては、例えば、コロニー刺激因子4、ヘパリン結合神経栄養因子(HBNF)、インターフェロン_α、インターフェロン_β-2、インターフェロン_β-2b、インターフェロン_γ-n3、インターフェロン_δ、インターフェロン_ε、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-3、インターロイキン-4、インターロイキン-5、インターロイキン-6、インターロイキン-7、インターロイキン-8、インターロイキン-9、インターロイキン-10、インターロイキン-11、インターロイキン-12、インターロイキン-13、インターロイキン-14、インターロイキン-15、インターロイキン-16、インターロイキン-17、腫瘍壊死因子、腫瘍壊死因子_α、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、マクロファージコロニー刺激因子、ミッドカイン(MD)、サイモポイエチン、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

30

【0024】

適切なエンドルフィンとしては、限定はしないが、デルモルフィン、ジノルフィン、₁-エンドルフィン、₂-エンドルフィン、₃-エンドルフィン、₄-エンドルフィン、[Leu⁵]エンケファリン、[Met⁵]エンケファリン、サブスタンスP、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0025】

実施形態では、利用され得るキニンとしては、ブラジキニン、ブラジキニン増強因子B、ブラジキニン増強因子C、カリジン、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【0026】

適切なペプチドホルモンとしては、アクチビン、アミリン、アンジオテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、カルシトニン(ニワトリ、ウナギ、ヒト、ブタ、ラ

50

ット、サケなど由来)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、カルシトニンN末端隣接ペプチド、コレシストキニン(CCK)、毛様体神経栄養因子(CNTF)、コルチコトロピン(副腎皮質刺激ホルモン、ACTH)、コルチコトロピン放出因子(CRFまたはCRH)、上皮細胞成長因子(EGF)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、ガストリン、ガストリン阻害性ペプチド(GIP)、ガストリン放出ペプチド、グレリン、グルコゴン(glucagon)、ゴナドトロピン放出因子(GnRFまたはGNRH)、成長ホルモン放出因子(GRF、GRH)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)、インヒピンA、インヒピンB、インスリン(ウシ、ヒト、ブタなど由来)、レプチン、リポトロピン(LPH)、黄体形成ホルモン(LH)、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)、LHRHアナログ、メラニン形成細胞刺激ホルモン、メラニン形成細胞刺激ホルモン、メラニン形成細胞刺激ホルモン、メラトニン、モチリン、オキシトシン(ピトシン)、膵臓ポリペプチド、副甲状腺ホルモン(PTH)、胎盤性ラクタゲン、プロラクチン(PRL)、プロラクチン放出阻害因子(PIF)、プロラクチン放出因子(PRF)、セクレチン、ソマトトロピン(成長ホルモン、GH)、ソマトスタチン(SIF、成長ホルモン放出阻害性因子、GIF)、甲状腺刺激ホルモン(甲状腺刺激ホルモン、TSH)、甲状腺刺激ホルモン放出因子(TRHまたはTRF)、チロキシン、トリヨードチロニン、血管作用性小腸ペプチド(VIP)、バソプレッシン(抗利尿ホルモン、ADH)、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0027】

実施形態では、利用され得るLHRHのアナログとしては、プセレリン、デスロレリン、フェルチレリン、ゴセレリン、ヒストレリン、ロイプロリド(ロイプロリン)、ルトレリン、ナファレリン、トリプトレリンおよびそれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0028】

所望の生理学的活性または生物学的活性を与える他のペプチドはまた、本開示の組成物中に生理活性ペプチドとして組み込まれてもよい。このようなペプチドの例としては、アバレリックス(abarelix)、アデノシンデアミナーゼ、アナキンラ、アンセスチム、アルテプラゼ、アルグルセラゼ、アスパラギナーゼ、ビパリルジン、プレオマイシン、ボンベシン、デスモプレシンアセテート、デス-Q14-グレリン、ドマーゼ、エンテロスタチン、エリスロポイエチン、エキセンジン-4、線維芽細胞成長因子-2、フィルグラスチム、-グルコセレブロシダーゼ、ゴナドレリン、ヒアルロニダーゼ、IgG抗体フラグメント、インスリノトロピン、ラクtofフェリシン、レビルジン、マゲイニンI、マゲイニンII、神経成長因子、神経フラメントペプチド、ペンチゲチド、ポリリジン、テロメラゼインヒビター、トロンボポイエチン、サイモシン-1、チミジンキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、トリプトファン水酸化酵素、ウロキナーゼ、ウロテンシンII、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

30

【0029】

生理活性ペプチドとして本開示の組成物中に組み込まれ得るさらに他の適切なペプチドおよびタンパク質としては、組織再生因子としても公知である、組織治癒増強剤、例えば、コラーゲン；グリコサミノグリカン、例えば、ヒアルロン酸、ヘパリン、硫酸ヘパリン、硫酸コンドロイチン、など；プロテオグリカン、例えば、ベルシカン、ビグリカンなど；基質接着分子、例えば、フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニンなど；ポリペプチド増殖因子、例えば、血小板由来増殖因子、線維芽細胞成長因子、トランスフォーミング成長因子、インスリン様成長因子など；および他のペプチド、例えば、オステオポンチンおよびトロンボスポンジン、ならびに前出の任意の組み合わせが挙げられる。実施形態では、組織治癒増強剤は、トリペプチド配列RGD(アルギニン-グリシン-アスパラギン酸)、接着性タンパク質と一般に会合し、かつ細胞表面レセプターと相互作用するのに必要な配列を保有し得る。

40

【0030】

本開示の組成物を形成する方法は、当業者の関与内である。実施形態では、ヒドロキシ末端化成分および生理活性ペプチドが、ブロックング方法を利用することによって組み合

50

わされてもよく、これによってヒドロキシ末端化成分が生理活性ペプチドと反応しかつ連結する。次いで、ヒドロキシ末端化成分の別の末端が別の生理活性ペプチドと反応してブロックを形成する。

【0031】

A - B - A

式中、Aが生理活性ペプチドであり、かつBがヒドロキシ末端化成分である。さらなる生理活性ペプチドおよびヒドロキシ末端化成分が次に追加され、これによってこの式のものに対して結合された生理活性ペプチドを保有するポリマー鎖が形成されてもよい。

【0032】

A B A B A B A B A B A . . .

または

A A A A A B B B B B

式中、AおよびBは上記で規定のとおりである。従って、実施形態では、本開示の生分解性組成物は、式(A B)_nを有してもよく、ここでAおよびBは上記のとおりであって、かつnは約5～約500、実施形態では約50～約250の数である。

【0033】

他の実施形態では、ペプチドは少なくとも1つのヒドロキシ末端基を含んで官能化され得る。このヒドロキシ官能化ペプチドが次に、環状モノマーと組み合わせられ得る。適切な環状モノマーとしては、例えば、環状エステル、例えば、ラクトンおよび環状カーボネートが挙げられる。適切な環状エステルとしては、小環、実施形態では5員の環、他の実施形態では6員の環、および他の実施形態では7員の環を有する環状エステルが挙げられ得る。いくつかの実施形態では、適切な環状エステルは、炭素に隣接するヘテロ原子、例えば、酸素を有してもよい。適切な環状エステルとしては、グリコリド、L(-)-ラクチド、D(+)-ラクチド、メソ-ラクチド、p-ジオキサノン、1,4-ジオキサノン-2-オン、1,5-ジオキセパン-2-オン、 ϵ -カプロラクトン、 γ -バレロラクトン、 δ -ブチロラクトン、 ϵ -プロピオラクトン、それらの組み合わせなどが挙げられる。

【0034】

適切な環状カーボネートとしては、例えば、エチレンカーボネート、トリメチレンカーボネート、ジメチルトリメチレンカーボネート、3-エチル-3-ヒドロキシメチルトリメチレンカーボネート、プロピレンカーボネート、トリメチロールプロパンモノカーボネート、4,6-ジメチル-1,3-プロピレンカーボネート、2,2-ジメチルトリメチレンカーボネート、および1,3-ジオキセパン-2-オン、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【0035】

実施形態では、ヒドロキシ官能化ペプチドおよび環状モノマーの組み合わせがコポリマーを産生し得る。本開示のコポリマーは、当業者の関与内の任意の方法またはプロセスを利用して、環状モノマーとヒドロキシ官能化ペプチドとを組み合わせることによって形成され得る。実施形態では、本開示のコポリマーは、ヒドロキシ官能化ペプチドによって開始される環開放重合化反応に対して環状モノマーを供することによって得てもよい。このような重合化反応の結果は、環状モノマー(単数または複数)由来のエステルおよび/またはカーボネート誘導体、ならびにヒドロキシ官能化ペプチド由来のペプチド誘導体の両方を含んでもよい。従って、いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、以下の式：

B - - - O - - - A (I)

のものであってもよく、

式中、Bは環状モノマーから得られた誘導体、実施形態では、エステルまたはカーボネートであり、かつAはヒドロキシ官能化ペプチドから得られたペプチド誘導体である。

【0036】

ヒドロキシ官能化ペプチドが2つのヒドロキシ官能化基を含む、すなわち、ペプチドの各末端がヒドロキシ基を保有する他の実施形態では、本開示の得られた組成物は式：

B - - - O - - - A - - - O - - - B (II)

10

20

30

40

50

のものであり得、

式中、BおよびAは上記のとおりである。

【0037】

さらに他の実施形態では、本開示のペプチドは、ポリアルキレンオキシド(PAO)と組み合わせられてもよい。ペプチドと組合せられ得る適切なポリアルキレンオキシドとしては、限定はしないが、ポリエチレングリコール(「PEG」)、ポリプロピレングリコール(「PPG」)、ポリエチレンオキシド(「PEO」)、ポリプロピレンオキシド(「PPO」)、ラクチド結合を有するポリエチレングリコール、カプロラクトンまたはポリカプロラクトン結合を有するポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール-コ-ポリエチレンオキシドブロックまたはランダムコポリマー、ポリエチレンオキシド/ポリプロピレンオキシドコポリマー(本明細書ではPEO/PPOコポリマーまたはポロキサマーとして言及される場合がある)、例えば、トリブロックPEO/PPOコポリマー(PLURONICS(登録商標)としてBASF Corporation(Mt. Olive, NJ)から市販される)、それらの組み合わせなどが挙げられる。

10

【0038】

実施形態では、このようなポリアルキレンオキシド(PAO)と組み合わせたペプチドは、本明細書においては、例えば、「ペグ化」として言及され得る。PAO基は、任意の従来の分子量のものであってもよく、直鎖であっても分枝であってもよい。PAOの平均分子量は、約2キロダルトン(「kDa」)~約100kDa、実施形態では、約5kDa~約50kDa、他の実施形態では、約5kDa~約10kDaであってもよい。実施形態では、PAO基は、ペプチド上の遊離アミノまたは合成ペプチドに付加された追加の官能基に対してPAO基(例えば、アルデヒド、アミノ、チオールまたはエステル基)上の反応性の基を通じてアシル化または還元性アルキル化を通じてペプチドに結合され得る。実施形態では、このペプチドは、特定の部位での適切な官能基の付加によって「事前活性化」され得る。

20

【0039】

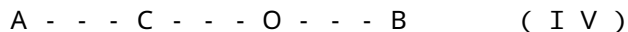
実施形態では、ペプチドのペグ化は、溶液中の結合体連結を形成することを通じて、ペプチドおよびPAO基(各々が官能基を保有し、これが他に対してお互いに反応性である)を組み合わせる工程を包含し得る。したがって、得られたペグ化ペプチドは以下の式:



30

のものであってもよく、

式中Aは上記のようなペプチドであり、かつCはPAOである。次いで、上記のペグ化ペプチドは上記の環状モノマーと反応され、これによって以下の式:



の本開示の組成物を形成し、

式中、A、BおよびCは上記のとおりである。

【0040】

いくつかの例では、ペプチドおよびヒドロキシ末端化成分(実施形態では、上記のような環開口重合化)の反応を減圧下で、例えば、約1 Torr未満の圧力で生じることが可能にすることが所望され得る。

40

【0041】

いくつかの実施形態では、ペプチドおよびヒドロキシル末端化成分、実施形態では、環状モノマーを、約170~約185、実施形態では、約175~約180という適切な温度まで、ある場合には約178まで加熱することが所望され得る。この成分は、約4時間~約6時間、実施形態では約4.25~約4.75時間という適切な期間、重合化を可能にしてもよい。

【0042】

この時間の終わりに、結果としてモルテンコポリマーを得ることができる。必須ではないが、ある実施形態では、本開示の組成物を、約100~約120、実施形態では約107~約113という温度まで、約25時間~約35時間、実施形態では、約28

50

時間～約32時間の間加熱することによってさらに熱処理に供してもよい。ある場合には、この第二の熱処理については、減圧下で、実施形態では約1 Torr未満の圧力で行うことが所望され得る。

【0043】

環状モノマーから得られる誘導体は、エステルまたはカーボネートの実施形態では、本開示の組成物の総重量あたり約95%まで、実施形態では、本開示の組成物の総重量あたり約5%～約95%、他の実施形態では、本開示の組成物の総重量あたり約20%～約60%の量で存在してもよい。したがって、生理活性ペプチドから得られるペプチド誘導体、実施形態ではヒドロキシル官能化ペプチドは、本開示の組成物の総重量あたり約95%まで、実施形態では、本開示の組成物の総重量あたり約5%～約95%、他の実施形態では、本開示の組成物の総重量あたり約40%～約80%の量で存在してもよい。

10

【0044】

さらに、本開示の組成物は、他の生体適合性ポリマーと、それらが組成物の生分解性特徴を望ましくない妨害をすることがない限り、組み合わせられてもよい。本開示のコポリマーとこのような他のポリマーとのブレンドによって、標的化薬物送達に所望される正確な放出プロフィール、または構造的インプラントに所望される生分解性の正確な速度を設計するのにおいて、より一層大きい柔軟性がもたらされ得る。このようなさらなる生体適合性ポリマーの例としては、他のポリカーボネート；ポリエステル；ポリオルトエステル；ポリアミド；ポリウレタン；ポリ（イミノカーボネート）；ポリ無水物；およびそれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0045】

インサイチュでの適用の際、本開示の組成物のヒドロキシ末端化成分は、実施形態では加水分解によって分解され得、それによって、生理活性ペプチドがその場で（インサイチュで）放出される。したがって、本開示の組成物は、実施形態では、「生分解性組成物」として本明細書に言及され得る。

【0046】

実施形態では、ヒドロキシ末端化成分および生理活性ペプチドは個々に形成され、次いで反応されて本開示の所望の組成物を形成することができる。実施形態では、本開示の組成物は、従来の技術を用いて調製され得る。例えば、モノマーは、乾燥されて、反応容器中で開始剤（単一の開始剤または多機能性開始剤のいずれか）および適切な重合化触媒と混合されて、約160～約200の温度で、約5～約10時間の間加熱されてもよい。次いで、その生理活性ペプチドは、リアクターに直接添加され、ここでヒドロキシル末端化成分と反応して、それによって本開示の組成物のAB部位を形成してもよい。次いで、さらなるヒドロキシル末端化成分、および必要に応じて追加のペプチドを上記のとおり添加し、これによってABA組成物を形成する。

30

【0047】

一旦、形成されれば、ある実施形態では、エンドキャップさせて、ポリマー鎖を得ることが所望され得る。

【0048】

例えば、イソシアネートエンドキャップは、得られたポリマーをジイソシアネートと反応させることによって達成され得る。ポリエステルまたはポリ（エーテル-エステル）ブロックをエンドキャップするための適切なイソシアネートとしては、芳香族、脂肪族、および脂環式のイソシアネートが挙げられる。例としては、限定はしないが、芳香族ジイソシアネート、例えば、2,4-トルエンジイソシアネート、2,6-トルエンジイソシアネート、2,2'-ジフェニルメタンジイソシアネート、2,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、ジフェニルジメチルメタンジイソシアネート、ジベンジルジイソシアネート、ナフチレンジイソシアネート、フェニレンジイソシアネート、キシリレンジイソシアネート、4,4'-オキシビス（フェニルイソシアネート）またはテトラメチルキシリレンジイソシアネート；脂肪族ジイソシアネート、例えば、テトラメチレンジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート

40

50

、ジメチルジイソシアネート、リジンジイソシアネート、2-メチルペンタン-1,5-ジイソシアネート、3-メチルペンタン-1,5-ジイソシアネートまたは2,2,4-トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート；および脂環式ジイソシアネート、例えば、イソホロンジイソシアネート、シクロヘキサレンジイソシアネート、水素化キシレンジイソシアネート、水素化ジフェニルメタンジイソシアネート、水素化トリメチルキシリレンジイソシアネート、2,4,6-トリメチル1,3-フェニレンジイソシアネート、または Bayer Material Science から市販の DESMODURS（登録商標）が挙げられる。

【0049】

ジイソシアネートでポリエステルまたはポリ（エーテル-エステル）ブロックをエンドキャップするための方法は、当業者の関与の範囲内である。ポリマーがジイソシアネートと反応される条件は、エンドキャップされる特異的ポリマー、使用されている特異的ジイソシアネート、および達成されるべきエンドキャップの所望の程度に依存して広範に変化し得る。ある実施形態では、ポリエステルまたはポリ（エーテル-エステル）ブロックは、適切なジイソシアネート、実施形態では、トルエンジイソシアネートと組み合わせられて、約55～約75、実施形態では約60～約70、実施形態では約65の適切な温度まで加熱され得る。使用されるジイソシアネートの量は、ポリマー1モルあたり約2～約8モルのジイソシアネートにおよび得る。適切な反応時間および温度は、約15分～約72時間におよび、またはさらに約0～約250におよぶ温度である。いくつかの実施形態では、次に、得られたジイソシアネート官能性組成物は石油エーテルでの熱抽出によって得ることができる。

10

20

【0050】

一旦、イソシアネートでエンドキャップされれば、このエンドキャップされたポリマーは架橋され得る。架橋は、三級アミン触媒などの触媒の存在下でエンドキャップされたポリマーを水に対して暴露することによって行ってもよい。

【0051】

架橋を達成するための正確な反応条件は、多数の要因、例えば、ポリマーの組成、エンドキャップの程度、エンドキャップするために用いられる特異的イソシアネート、および架橋の所望の程度に依存して変化する。通常には、架橋反応は、約5分から約72時間以上、約20～約40におよぶ温度で行ってもよい。使用される水の量は、ポリマー1モルあたり約0.05モル～約1モルにおよんでもよい。他の組成物も水と一緒にまたは水の代わりに使用され得る。このような組成物としてはジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、およびジアミン、例えば、ジエチルアミノプロパジオールが挙げられる。架橋反応における使用のための適切な触媒としては、1,4-ジアゾビスクロ[2.2.2]オクタン、トリエチルアミンおよびジエチルアミノエタノールが挙げられる。

30

【0052】

使用される触媒の量は、架橋されているポリマー1キログラムあたり約0.5グラム～約50グラムに及んでもよい。

【0053】

移植用の組成物を意図する場合、哺乳動物の身体中に通常存在する水を用いるか、または水を追加してインサイチュで架橋を達成することが所望される。

40

【0054】

イソシアネートエンドキャップポリマーはまた、熱だけの適用によって、またはポリマーをジアミン蒸気に暴露することによって架橋され得る。これらの架橋技術は、ポリマーが接着剤または密封材として用いられるときに特に有用である。

【0055】

別の実施形態では、本明細書に記載されるイソシアネートエンドキャップポリマーは、架橋の前に充填剤と混合されてもよい。任意の公知の充填剤を用いてもよく、これにはヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、バイオガラスまたは他のバイオセラミックが挙げられる。通常は、約10グラム～約400グラムの充填剤を約100グラムのポリマ

50

ーと混合してもよい。ポリマー/充填剤混合物の架橋は、任意の上記の方法を用いて行ってもよい。充填された架橋ポリマーは、例えば、成型組成物として有用であり得る。別の例では、充填されたエンドキャップポリマー（架橋は有無）を、骨融合インプラント（例えば、融合ケージ、プラグ、人工股関節など）の中に、骨増殖誘発物質としてパッキングしてもよい。このようなパッキングされたインプラントの使用は、例えば、その開示全体が本明細書に参照によって援用される米国特許第5,026,373号に開示される。充填されたポリマーは、乾燥保持する場合、数ヶ月間安定である。これらの乾燥混合物は、水への曝露の際に、水中で分散することなく架橋するであろう。

【0056】

上記のイソシアネート以外に、他の実施形態では、本開示の組成物の末端の遊離のヒドロキシル基は、実施形態では、ヒドロキシル末端化成分から、求核基、求電子性基、その組み合わせなどでさらに官能化され得る。

10

【0057】

ある実施形態では、本開示の組成物の末端での遊離ヒドロキシル基を求電子基で官能化することが所望され得る。適切な求電子基の例としては限定はしないが、カルボジイミダゾール、塩化スルホニル、クロロカーボネート類、n-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、スクシンイミジルエステル、スルファスクシンイミジルエステル類、およびそれらの組み合わせが挙げられる。本開示の組成物の末端で遊離のヒドロキシ基上にこのような基を形成するための方法は、当業者の関与の範囲内である。例えば、ある実施形態では、遊離のヒドロキシル基は、それらと、無水コハク酸などの無水物とを、ピリジンまたはトリエチルアミンまたはジメチルアミノピリジン（「DMA P」）などの三級アミンの存在下で反応させることによって、カルボン酸基に変換してもよい。利用され得る他の無水物としては限定はしないが、無水グルタル酸、無水フタル酸、無水マレイン酸、それらの組み合わせなどが挙げられる。次いで、得られた末端カルボキシル基をN-ヒドロキシスクシンイミドと、必要に応じて、ジシクロヘキシルカルボジイミド（「DCC」）の存在下で反応させて、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル基（これは、本開示の生体適合性成分の末端で求電子性である）を生成する。

20

【0058】

同様に、本開示の組成物の末端で他の遊離のヒドロキシル基を、求核基で官能化してもよい。適切な求核基としては限定はしないが、アミン、ヒドロキシル、カルボキシル、チオールおよびそれらの組み合わせが挙げられる。次いで、これらの求核性官能組成物を上記の求核官能性組成物とあわせて、本開示の組成物を含むマクロマーを生成してもよい。

30

【0059】

求電子基、求核基、またはその両方の組み合わせを利用して、本開示の組成物の末端に位置する遊離ヒドロキシル基を官能化してもよい。

【0060】

実施形態では、求電子基を有する本開示の組成物と、求核基を有する本開示の組成物とを反応させてもよい。これによって、本開示の組成物の形成の率を向上し得る。これによってまた、本開示の組成物を含むマクロマーの形成が容易になり得る。

【0061】

本開示の得られた組成物は、限定はしないが、薬物送達デバイス、創傷閉鎖（外科的切開および他の傷を含む）、医学的デバイス（インプラントを含む）のための接着剤、密封材および塞栓剤を含む多数の種々のヒトおよび動物の医学的適用のために用いられ得る。

40

【0062】

薬物送達デバイスとして利用する場合、本開示の生分解性組成物のヒドロキシル-末端化成分は、インピボで分解し得、それによって上記の生理活性ペプチドが放出され、その際、生理活性ペプチドがその効果をインピボで発揮し得る。同様に、本開示の組成物を用いる接着剤または密封材は接着剤または密封材としての機能に加えてまた、接着剤または密封材としてのその機能を果たした後にインピボで生分解性組成物分解のヒドロキシ末端化成分として生理活性ペプチドを放出し得る。

50

【0063】

実施形態では、本開示の生分解性組成物は、極性溶媒と混合されてもよい。当業者の関与の範囲内で利用され得る適切な極性溶媒としては、例えば、水、アルコール、例えば、エタノール、トリエチレングリコール、メトキシ-ポリエチレングリコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、 γ -ブチロラクトン、N-メチルピロリドン、ケトン、例えば、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、エーテル、例えば、ジエチルエーテル、およびこれらの混合物、ならびに他の極性溶媒が挙げられる。

【0064】

極性溶媒は、本開示の生分解性組成物と、約1:0.25~約1:10 w/wの比で、実施形態では、約1:1~約1:4 w/wの比で混合され得る。

10

【0065】

本開示の生分解性組成物および極性溶媒の混合物は、本明細書に記載されるとおり、エマルジョンまたは希釈溶液中で生じ得る。得られたエマルジョンまたは溶液の粘性は、約400 cP未満、実施形態では約200 cP未満であり得る。いくつかの実施形態では、得られたエマルジョンまたは溶液の粘性は、約5 cP~約400 cP、他の実施形態では、約25 cP~約300 cP、さらに他の実施形態では、約50 cP~約150 cPであってもよい。この低下した粘性によって、エマルジョンまたは溶液の噴霧は、接着剤、密封材または薬物送達システムとして、組成物の接着および物理化学的特性を犠牲にすることなく改善される。

【0066】

本開示の組成物中のヒドロキシ末端化成分および生理活性ペプチドの濃度は、多数の要因、例えば、用いられる特定の成分のタイプおよび分子量、ならびに所望の最終用途の適用に依存して、すなわち、薬物送達デバイス、接着剤または密封材としての使用のために本開示の組成物を形成するために変化するであろう。本開示の組成物は、限定はしないが、マイクロスフェアもしくはナノスフェア、または不溶性の粘性の液体を含む粒子を含む、種々の形態をとってもよい。この組成物が薬物またはタンパク質の送達を意図している場合、本開示の組成物を作製する成分の量は、生分解性組成物中の薬物またはポリマーの最初の保持およびその引き続く放出を促進するように調節され得る。このような調節を行うための方法および手段は、当業者に用意に明らかであろう。

20

【0067】

本開示の組成物を利用して動物に生理活性ペプチドを投与するための方法も考慮される。哺乳動物を含む動物への投与については、本開示の組成物は、当業者の関与内の任意の方法を用いて動物に導入され得る。このような方法としては限定はしないが、非経口、経皮、皮下、粘膜内、静脈内、眼、腔、尿道、舌下、肺、経尿道、直腸、呼吸器内、経鼻、経口、口腔、舌下、結膜などが挙げられる。例えば、実施形態では、本開示の組成物の注射および/または移植は皮下に、筋肉内に、腹腔内に、経皮的に、静脈内に、動脈内に、またはクモ膜下腔内に行ってもよい。他の実施形態では、投与は、皮膚または粘膜への適用によって行ってもよい。投与経路は、動物の所望の部位への生理活性ペプチドの送達を最適化するように選択され得る。一旦送達されれば、ヒドロキシル末端化成分は、インピボで分解されてもよく、それによって動物の体内の所望の位置へ生理活性ペプチドが放出される。

30

40

【0068】

実施形態では、本開示の組成物は、動物への投与のための薬学的に許容され得る担体と組み合わせられてもよい。当業者の関与の範囲内の任意の担体が、本開示の組成物を投与するために利用され得る。例えば、注射に適切な処方物としては、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA、第17版(1985)に見出される処方物が挙げられる。本開示の組成物を投与するために利用される処方物は、無菌かつ非発熱性でなければならず、一般には薬学的に有効な担体、例えば、生理食塩水、緩衝化(例えば、リン酸塩緩衝化)生理食塩水、ハックス溶液、リンゲル溶液、デキストロー

50

ル/生理食塩水、グルコース溶液などが挙げられる。その処方物は、必要に応じて薬学的に許容され得る補助物質、例えば、張度調節剤、湿潤剤、殺菌剤、防腐剤、安定化剤などを含んでもよい。

【0069】

実施形態では、投与前に上記のようなイソシアネートを用いて本開示の組成物をエンドキャップすることが有用であり得る。エンドキャップは、本開示の成分を接着剤および/または密封材として用いることを意図する場合、特に有用であり得る。

【0070】

本開示の生分解性組成物が接着剤または密封材を生成するために用いられる場合、医薬を含む追加の任意の成分も本開示の生分解性組成物に添加してもよい。リン脂質サーファクタント、またはリン脂質ポリマー、例えば、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)(抗菌安定化特性をもたらし、かつ生分解性組成物中で他の物質を分散させることを助ける)も添加され得る。本開示の組成物とともに含まれ得る追加の医薬としては抗菌剤、着色料、防腐剤、または医薬、例えば、タンパク質およびペプチド調製物、解熱剤、消炎剤および鎮痛剤、抗炎症剤、血管拡張剤、血圧降下剤および抗不整脈剤、降圧剤、鎮咳剤、抗悪性腫瘍薬、局所麻酔薬、ホルモン製剤、抗喘息薬、および抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗凝固剤、鎮痙薬、脳循環改善薬、および代謝改善薬、抗うつ薬、および抗不安剤、ビタミンD製剤、血糖降下剤、抗潰瘍薬、睡眠薬、抗生剤、抗真菌剤、鎮静剤、気管支拡張剤、抗ウイルス剤、ポリマー薬および排尿障害剤が挙げられる。本開示の組成物とこれらの医薬との組み合わせのための方法は、当業者の関与の範囲内であって、これには限定はしないが、混合、ブレンドなどが挙げられる。

【0071】

造影剤、例えば、ヨウ素もしくは硫酸バリウム、またはフッ素を本開示の組成物と組み合わせ、X線、MRIおよびCATスキャンを含む画像化装置の使用を通じて外科領域の可視化を可能にすることもできる。

【0072】

さらに、分解の速度を増大するために本開示の組成物に対して酵素を添加してもよい。適切な酵素としては、例えば、ペプチド加水分解酵素、例えば、エラスターゼ、カテプシンG、カテプシンE、カテプシンB、カテプシンH、カテプシンL、トリプシン、ペプシン、キモトリプシン、 α -グルタミルトランスフェラーゼ(α -GTP)など；糖鎖加水分解酵素、例えば、ホスホリラーゼ、ノイラミニダーゼ、デキストラナーゼ、アミラーゼ、リゾチーム、オリゴサッカラーゼなど；オリゴヌクレオチドヒドロラーゼ、例えば、アルカリホスファターゼ、エンドリボヌクレアーゼ、エンドデオキシリボヌクレアーゼなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、酵素が添加される場合、酵素は、その放出速度を制御するためにリボソームまたはマイクロスフェアに含まれてもよく、これによって本開示の生分解性組成物の分解の速度が制御される。リボソームおよび/またはマイクロスフェアへ酵素を組み込むための方法は、当業者の関与の範囲内である。

【0073】

実施形態では、前述の医薬のうちの任意の1つ以上の組み合わせを本開示の組成物と組み合わせてもよい。

【0074】

実施形態では、組織を結合するために、縫合糸、ステープル、テープおよび/またはバンドージの代わりに、またはその補助として生分解性組成物を一緒に用いてもよい。接着剤としての開示された組成物の使用により、現行の実施の間に通常必要な縫合糸を排除するかまたは数を実質的に減らし、ステープルおよび特定のタイプの縫合糸の除去の引き続く必要性が省かれることが可能で、これによって縫合糸、クランプまたは他の従来の組織閉鎖機構がさらなる組織障害を生じ得る繊細な組織での使用に特に有用になり得る。

【0075】

さらなる適用としては、縫合糸またはステープルのラインで、血液もしくは他の体液の漏出を妨げるかもしくは制御するための組織のシーリングが挙げられる。別の実施形態で

は、生分解性組成物は再建外科手術の間に皮膚移植片を結合し組織フラップを配置するために用いてもよい。さらに別の実施形態では、歯根膜手術において接着剤を用いて組織フラップを閉鎖してもよい。

【0076】

2つの組織端の接合を生じさせるためには、2つの端部を近接させ、本開示の組成物を、実施形態では噴霧によって、適用する。例えば、イソシアネートでエンドキャップされた実施形態では、次に、生分解性組成物がインサイチュで水または水分とあわされてもよく、それによって一般には1分未満しかかからず急速に架橋するであろう。本開示の組成物は、外科的創傷を含む創傷を閉鎖するために接着剤として用いられ得る。このような場合には、本開示の組成物を創傷に適用して、固定を可能にし、それによって創傷を閉鎖する。

10

【0077】

科学界では「肌・肉 (f l e s h) 」と「組織」という用語の用法の間に特定の特徴が記され得るが、その用語は本明細書において一般的な基質を指して交換可能に用いられ、ここで当業者は、患者の処置のために医学分野で本発明の組成物がそれに利用されることを理解する。本明細書において用いる場合、「組織」とは限定はしないが、皮膚、骨、神経、軸索、軟骨、血管、角膜、筋肉、筋膜、脳、前立腺、乳房、子宮内膜、肺、膵臓、小腸、血液、肝臓、精巣、卵巣、頸部、結腸、胃、食道、脾臓、リンパ節、骨髄、腎臓、末梢血、胚または腹水の組織を含み得る。

【0078】

別の実施形態では、本開示は、組織の2つの端部の固定ではなく、組織に対して医学的デバイスを接着するための本開示の生分解性組成物を用いるための方法に関する。いくつかの実施形態では、医学的デバイスの組成物に依存して、コーティングが医学的デバイスに必要であり得る。ある場合には、このようなコーティングは、本開示の生分解性組成物を含んでもよい。いくつかの局面では、医学的デバイスはインプラントを含む。他の医学的デバイスとしては、限定はしないが、ペースメーカー、ステント、シャント、カテーテル、組織足場などが挙げられる。一般には、動物組織の表面に対してデバイスを固着するためには、本開示の組成物をデバイス、組織表面またはその両方に提供してもよい。次いで、このデバイス、生分解性組成物および組織表面をお互いに接触させて、その組成物を固定させ、それによってデバイスおよび表面をお互いに固着する。

20

30

【0079】

本開示の組成物はまた、外科手術後の癒着を防ぐために用いてもよい。このような適用では、この生分解性組成物を適用して、内部組織の表面上の層として固着させ、治癒の過程の間の外科部位での癒着の形成を防ぐ。

【0080】

癒着障害の形成に加えて、実施形態では、生分解性組成物を利用して、移植のためのガスケット、パットレスまたは綿球などのインプラントを形成してもよい。

【0081】

密封材として用いる場合、本開示の組成物は、外科的手順の前後の両方で出血または液体漏出を予防または阻害するために手術において用いられ得る。この組成物はまた、肺手術に伴う空気漏出を防ぐためにも適用してもよい。密封材は、組織の欠損を封鎖して、液体または空気の動きを封鎖するのに少なくとも必要な量で所望の領域に直接適用されてもよい。

40

【0082】

本開示の生分解性組成物は、多数の有利な特性を有する。結果として得られた本開示の生分解性組成物は、安全かつ生体適合性であり、組織に対する増強された接着性を保有し、生分解性であり、止血能力を有し、コストが安く、かつ準備および使用が容易である。本開示の生分解性組成物中にヒドロキシル末端化組成物を組み込むことによって、本明細書に記載される生分解性組成物から調製された本開示の薬物送達、接着性または密封材組成物は、非特異的な加水分解に対してさらに感受性であり、さらに分解が早く、かつ質量

50

減少がさらに早い場合がある、インサイチュでの最初の適用の際、薬物送達デバイス、接着剤または密封材の機械的能力に対する負の影響がない。インサイチュでの生理活性ペプチドの放出は、創傷治癒などを含む多数の有益な効果に利用され得る。

【 0 0 8 3 】

本明細書に記載される実施形態の種々の改変およびバリエーションは、前述の詳細な説明から当業者に明らかである。このような改変およびバリエーションは、以下の特許請求の範囲内におさまるものとする。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/63571

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61F 2/00; A61K 47/00 (2008.04) USPC - 424/426; 514/773 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|-----------------------|---|---|---------------------------|---|------------------------|---|--|-------|---|---|-----------|---|---|---|---|--|-------|--|
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC- 424/426; 514/773 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Google, WEST: hydroxylated polymer peptide biodegradable; hydroxyl reactive polymer biodegradable; peptide releasing polymer; hydroxy-terminated polymer and peptide; polymer protein produg; biodegradable polymer; peptide; hydroxy; polyester; hormone; cytokine; coagulation; tissue healing; antimicrobial; drug delivery | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td rowspan="2">US 7,202,325 B2 (PACETTI et al.) 10 Apr 2007 (10.04.2007); col 6, ln 60-66; col 10, ln 11; col 11, ln 50, 57, 63; col 12, ln 15-16, 25-26, 32, 52; col 18, ln 22-24, 30-35, 51-52; col 21, ln 55-59</td> <td>1-7, 11, 13-16, 19-23, 26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>8-10, 12, 17-18, 24-25</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2005/099768 A2 (HERSEL et al.) 27 Oct 2005 (27.10.2005); pg 18, ln 24, 32</td> <td>8, 10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,510,121 A (RHEE et al.) 23 Apr 1996 (23.04.1996); Abstract</td> <td>12, 17-18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>TOM et al. Bradykinin potentiation by ACE inhibitors: a matter of metabolism. British Journal of Pharmacology 2002, vol 137, pg 276-284; Abstract</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 92/22599 A1 (GRIJPPA et al.) 23 Dec 1992 (23.12.1992); pg 7, ln 10-13</td> <td>24-25</td> </tr> </tbody> </table> | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | US 7,202,325 B2 (PACETTI et al.) 10 Apr 2007 (10.04.2007); col 6, ln 60-66; col 10, ln 11; col 11, ln 50, 57, 63; col 12, ln 15-16, 25-26, 32, 52; col 18, ln 22-24, 30-35, 51-52; col 21, ln 55-59 | 1-7, 11, 13-16, 19-23, 26 | Y | 8-10, 12, 17-18, 24-25 | Y | WO 2005/099768 A2 (HERSEL et al.) 27 Oct 2005 (27.10.2005); pg 18, ln 24, 32 | 8, 10 | Y | US 5,510,121 A (RHEE et al.) 23 Apr 1996 (23.04.1996); Abstract | 12, 17-18 | Y | TOM et al. Bradykinin potentiation by ACE inhibitors: a matter of metabolism. British Journal of Pharmacology 2002, vol 137, pg 276-284; Abstract | 9 | Y | WO 92/22599 A1 (GRIJPPA et al.) 23 Dec 1992 (23.12.1992); pg 7, ln 10-13 | 24-25 | <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | US 7,202,325 B2 (PACETTI et al.) 10 Apr 2007 (10.04.2007); col 6, ln 60-66; col 10, ln 11; col 11, ln 50, 57, 63; col 12, ln 15-16, 25-26, 32, 52; col 18, ln 22-24, 30-35, 51-52; col 21, ln 55-59 | 1-7, 11, 13-16, 19-23, 26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | | 8-10, 12, 17-18, 24-25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | WO 2005/099768 A2 (HERSEL et al.) 27 Oct 2005 (27.10.2005); pg 18, ln 24, 32 | 8, 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | US 5,510,121 A (RHEE et al.) 23 Apr 1996 (23.04.1996); Abstract | 12, 17-18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | TOM et al. Bradykinin potentiation by ACE inhibitors: a matter of metabolism. British Journal of Pharmacology 2002, vol 137, pg 276-284; Abstract | 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | WO 92/22599 A1 (GRIJPPA et al.) 23 Dec 1992 (23.12.1992); pg 7, ln 10-13 | 24-25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 10 August 2008 (10.08.2008) | Date of mailing of the international search report 15 AUG 2008 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201 | Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

フロントページの続き

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

(72)発明者 クエバス, ブライアン

アメリカ合衆国 ジョージア 30040, カミング, ウェイク ロビン ウェイ 3655
Fターム(参考) 4C076 AA95 CC41 EE23 EE24 EE59
4C084 AA03 AA17 BA03 MA05 NA13