

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6913676号  
(P6913676)

(45) 発行日 令和3年8月4日 (2021. 8. 4)

(24) 登録日 令和3年7月14日 (2021. 7. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 8 L 67/00 (2006. 01)

C O 8 L 67/00

C O 9 J 4/02 (2006. 01)

C O 9 J 4/02

C O 9 J 167/07 (2006. 01)

C O 9 J 167/07

C O 8 L 67/06 (2006. 01)

C O 8 L 67/06

C O 8 K 5/1539 (2006. 01)

C O 8 K 5/1539

請求項の数 21 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-517483 (P2018-517483)  
 (86) (22) 出願日 平成28年6月17日 (2016. 6. 17)  
 (65) 公表番号 特表2018-521203 (P2018-521203A)  
 (43) 公表日 平成30年8月2日 (2018. 8. 2)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/064016  
 (87) 国際公開番号 W02016/202985  
 (87) 国際公開日 平成28年12月22日 (2016. 12. 22)  
 審査請求日 平成31年4月25日 (2019. 4. 25)  
 (31) 優先権主張番号 15172799. 7  
 (32) 優先日 平成27年6月18日 (2015. 6. 18)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 欧州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 62/181, 273  
 (32) 優先日 平成27年6月18日 (2015. 6. 18)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 517442557  
 ティシウム ソシエテ アノニム  
 フランス 75012 パリ リュー デ  
 ユ フォーブール サン-タントワーヌ  
 74  
 (74) 代理人 100094569  
 弁理士 田中 伸一郎  
 (74) 代理人 100088694  
 弁理士 弟子丸 健  
 (74) 代理人 100103610  
 弁理士 ▲吉▼田 和彦  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤  
 (74) 代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 接着剤組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 ( - A - B - )<sub>n</sub> (式中、A は、ポリオールから誘導される部分を表し、B は、ポリ酸から誘導される部分を表し、n は、1 以上の整数を表す) のポリマー単位を含む活性化されたプレポリマーを含み、無水物を含み、

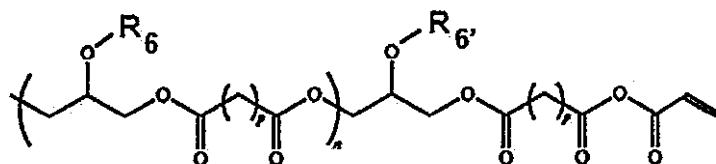
前記無水物が、グラフトされた無水物部分を含み、かつ B に対するグラフトされた無水物部分のモル比が、0.02 mol/mol (ポリ酸) より大きい、または

前記無水物が、アクリル酸無水物、メタクリル酸無水物、トリメリト酸 4 - メタクリロイルオキシエチル無水物、無水コハク酸、無水マレイン酸、またはこれらの任意の組合せから選択されるグラフトされていない無水化合物を含む、組成物。

【請求項 2】

プレポリマーが、グラフトされた無水物部分を含み、かつ一般式 ( I I ) を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【化 1】



( I I )

[ 式中、

p 及び n は、それぞれ個々に 1 以上の整数を表し、

それぞれの個々の単位中の  $R_6$  および  $R_{6'}$  は、独立して、ポリマー鎖、または

- C(=O) - C R<sub>3</sub> = C R<sub>4</sub> R<sub>5</sub> ( 式中、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> は、互いに独立に、H、メチルまたはエチルなどのアルキル、フェニルなどのアリール、置換されたアルキル、置換されたアリール、カルボン酸、エステル、アミド、アミン、ウレタン、エーテルおよびカルボニルからなる群から選択される )、または

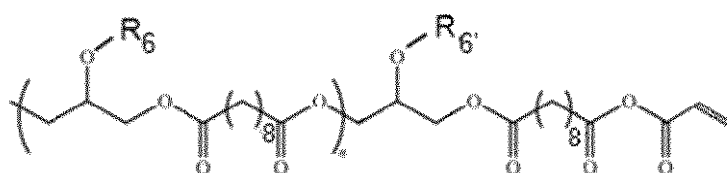
アルキル、アリール、複素環、シクロアルキル、芳香族複素環、マルチシクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン化物、カルボン酸、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アミド、カルバモイル、チオエーテル、チオール、アルコキシまたはウレイドの各基である ]

10

【請求項 3】

プレポリマーが、以下の式を有する、請求項 2 に記載の組成物。

【化 2】

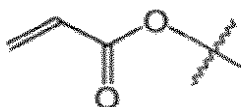


20

( 式中、

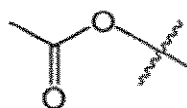
 $OR_6$  または  $OR_{6'}$  は、独立に、ポリマー鎖または

【化 3】



もしくは

【化 4】



30

を表す )

【請求項 4】

B に対するグラフトされた無水物部分のモル比が、0.05 mol / mol ( ポリ酸 ) より大きい、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

プレポリマーが、非対称無水物を含み、前記非対称無水物のモル含有量が、総乾燥無水化合物含有量の 30 % より大きい、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 6】

アクリル酸無水物、メタクリル酸無水物、トリメリット酸 4 - メタクリロイルオキシエチル無水物、無水コハク酸、無水マレイン酸、またはこれらの任意の組合せから選択されるグラフトされていない無水化合物を含む、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

グラフトされていない無水化合物が、組成物の合計質量に対して、1 ~ 10 質量 % の範囲で存在する、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

プレポリマーが、遊離ヒドロキシル基を含まない、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項

50

に記載の組成物。

【請求項 9】

光重合開始剤をさらに含む、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

光重合開始剤の存在下、光で硬化されたときに

i)  $1.5 \text{ N/cm}^2$  より大きい 90° 牽引力、および

ii)  $200 \text{ mmHg}$  より大きい破裂性能

の特性のうちの 1 つまたは複数を有する、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

10

請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の組成物を製造する方法であって、

i) ポリオールを含む第 1 の成分と、ポリ酸を含む第 2 の成分とを重縮合してプレポリマーを形成するステップと、

ii) 前記プレポリマーを活性化剤と反応させて活性化されたプレポリマーを形成するステップと、

iii) グラフト化された無水物部分を形成するまたは無水化合物を添加するステップとを含み、

iv) 遊離ヒドロキシ基をブロックするステップを含んでもよく、

ならびに、

20

v) ステップ ii) および / もしくは iii) および / もしくは iv) によって作製した、活性化されたプレポリマーを精製するステップ

を含んでもよい、方法。

【請求項 12】

無水化合物の添加が、ステップ v) の後に行われる、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

第 1 の成分が、グリセロールを含む、請求項 11 または 12 に記載の方法。

【請求項 14】

第 2 の成分が、セバシン酸を含む、請求項 11 から 13 までのいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 15】

活性化剤が、アクリル化剤である、請求項 11 から 14 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

精製が、ろ過および / または食塩水洗浄を含む、請求項 11 から 15 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

ステップ iv) が、アシル化を含む、請求項 11 から 16 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

40

請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の組成物を硬化する方法であって、組成物を、光重合開始剤の存在下、光で硬化することを含む、方法。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の方法によって得ることができる、硬化された組成物。

【請求項 20】

組織を接着するまたは封着する際に使用するための、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

組織を医療装置の表面へ接着する際に使用するための、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の組成物。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、組成物、組成物を製造する方法、組成物を硬化する方法、それから得られうる硬化された組成物、組成物の使用、および組成物を使用する方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

心臓切開手術は、典型的に、縫合ベースの閉鎖、または心血管構造物の取付けに依存する。しかしながらこれは、小児の組織および罹患したまたは損傷した成人の組織がもろいため、技術的に困難でありうることから、手術時間が長くなり、出血または裂開の合併症のリスクが高まり、したがって転帰が不良となる。さらに、心肺バイパス（CPB）が心臓切開手術に必要とされ、これは、炎症反応および潜在的な神経の合併症を含む重大な有害作用を有する。

10

心房中隔欠損（ASD）および心中隔欠損（VSD）などの心臓欠損の閉鎖のためのカテーテルベースの介入が、処置の侵襲を軽減するために最近現れたが、鼓動を打つ心臓内に装置を固定することについて大きな課題が残っている。具体的には、心中隔欠損のカテーテルベースの閉鎖のための装置の固定は、組織を把持するという機械式手段に現在依存している。これは、重要な構造体、例えば心臓弁または特殊な伝導組織の損傷を引き起こすおそれがある。さらには、欠損の周辺に存在する組織のリムが不十分であると、補綴物が外れ、隣接した構造体に損傷を与え、さらには残存欠損を残して装置の適用を制限することがある。したがって、こうした方法は、解剖学的局在、および欠損の幾何学的形状に応じて、選ばれた患者においてのみ適用されうる。

20

## 【0003】

迅速に硬化し、著しい接着力を有する、柔軟で弾性のある組織接着剤は、生体適合性であり、血液の存在下で作用して潜在的な解決策を提供する。それらは、機械的な捕捉または固定を必要とせずに、一緒に組織面に接着し、または補綴装置を組織へ接着させ、それにより組織の圧縮および侵食を回避するために使用され得、かつ、低侵襲の外科処置においてもまた利用されうる。こうした材料は、低侵襲の心臓修復においてのみならず、潜在的に最小限の瘢痕および損傷を伴う軟部組織の修復においても、広範な適用を見出すことができた。例えば、血管手術において、縫合ベースの吻合術は、即座にうっ血を封着するとは限らず、血栓症の素因になる内皮中に不規則性を創るおそれがある。さらには、永続的な縫合が存在すると、修復部位にてさらなる炎症および瘢痕を伴う異物反応を引き起こすおそれがあり、これは、晩発性血管閉塞のリスクを高めることがある。組織の接着剤は、即座の封着、および瘢痕または組織損傷を最小限にする修復を達成することができるであろう。

30

特に心血管および/または胃腸への適用のための理想的な組織の接着剤は、以下の特性：（１）適用部位にて保持されている間に、所望の領域への容易な適用を可能にするために、硬化する前の、最適な粘性または液様の特性、（２）体液による最小限のウォッシュアウト、ならびに低侵襲の処置の間の、その送達、およびインプラントされた装置の再配置を容易にすることが所望されたときのみの活性化、（３）特に血液および/または他の体液の存在下での著しい接着力、（４）きわめて移動性である組織、例えば心臓の収縮または大血管の脈動への接着からの機械的負荷に抵抗する能力、（５）うっ血の封着を形成する能力、（６）最小限の炎症応答、および（７）生分解性（これは、児童への適用では特に重要であり、その理由は、発育中の体内での異質材料の長期の結果が不確かであるためである）のうちの大半を有していなければならない。

40

## 【0004】

残念なことに、臨床的に利用できる現在の接着剤、例えば医療グレードのシアノアクリレート（CA）またはフィブリンシーラント剤は、動的な湿潤条件下で、容易にウォッシュアウトまたは硬化され、毒性であり、したがって内部では使用され得ず、および/または、それらが心室および主要な血管の内部の力に耐えられない、弱い接着特性を呈する。

50

さらに、これらの接着剤の多くは、装置の微調整または再配置を非常に難しくする活性化特性を呈する。その上、開発中の多くの接着剤は、組織の表面で官能基との化学反応を介してのみ組織の接着を達成し、そのため、血液の存在下では効果がなくなる。

#### 【 0 0 0 5 】

シアノアクリレート代替物の代替物が探究されてきた。米国特許第 8 1 4 3 0 4 2 B 2 号は、アクリレート基などの架橋性官能基を含有するプレポリマーを架橋して調製される生分解性エラストマーを記載している。生分解性エラストマーはまた、ポリマーの粘着性を高めるために、ポリマーにおける遊離ヒドロキシル基の数を増やすことが望ましいことも開示している。主鎖中のヒドロキシル基の数を増やすとまた、生理的溶液中の疎水性溶解性が高まる。これは、ポリマーの接着の主な機構が、官能基、例えばポリマーにおける遊離ヒドロキシル基、およびそれが適用される組織の間の化学的相互作用であることを示唆している。しかしながら、このタイプの化学相互作用は、体液、特に血液の存在下では効果がなくなり、それは、Artzi et al., Adv. Mater. 21, 3399-3403 (2009) に示されている。

10

同様に、Mahdavi, et al., 2008, PNAS, 2307-2312 は、ナノパターンのエラストマーのポリマーを記載しており、アルデヒド官能基を有する酸化デキストラン (DXTA) の薄層を適用して、DXTA 中の末端アルデヒド基と組織のタンパク質中のアミン基との共有結合による架橋を促進することによって、接着剤の接着強度を上げることを提案している。

この接着の機構は、本質的に、硬化プロセス中に発生したラジカル間の共有結合に基づいており、組織の官能基は、いくつかの制限を有する。反応性化学を伴う接着剤の使用は、組織の表面が、プレポリマーの適用前に乾燥している必要があり、このことが、緊急処置の間などの、心臓への適用における使用を非常に難しくしている。加えて、反応性化学は、タンパク質または組織を変性させて、接着が阻まれることにつながりうる局所的炎症などの望ましくない免疫反応を促進するおそれがある。その上、組織の表面にのみ結合する反応性化学は、境界面が離れているほど接着性が低くなりやすく、そのため、接着剤と組織との間の境界面で機械的特性におけるミスマッチが存在しうる。

20

#### 【 発明の概要 】

#### 【 発明が解決しようとする課題 】

#### 【 0 0 0 6 】

架橋されたエラストマーのポリエステルは、米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 2 3 1 4 1 2 号で開示されている。生分解性ポリマーは、米国特許出願公開第 7 7 2 2 8 9 4 号で開示されている。接着性の物品は、WO 2 0 0 9 0 6 7 4 8 2 A 1 および WO 2 0 1 4 1 9 0 3 0 2 A 1 で開示されている。抗血液性外科用接着剤は、“A Blood-Resistant Surgical Glue for Minimally Invasive Repair of Vessels and Heart Defects” Sci Transl Med 8 January 2014: Vol. 6, Issue 218, p. 218ra6, Nora Lang, Maria Pereira et al. および WO 2 0 1 4 1 9 0 3 0 2 に記載されている。しかしながら、所望の部位へすぐに適用することができて、所望の部位にて硬化前に適所に留まり、体液でウォッシュアウトされず、生分解性 (非毒性) であり、強力な接着力を呈する、改善された、市販の実現可能な組織のシーラント剤 / 接着剤、例えば血液などの体液の存在下であっても心室および主な血管の内部で遭遇されるものへの必要性が依然として存在する。

30

40

#### 【 課題を解決するための手段 】

#### 【 0 0 0 7 】

本発明は、一般式  $(-A-B-)_n$  (式中、A は、置換されたまたは非置換のエステルを表し、B は、少なくとも 2 つの酸エステル官能基を含む、置換されたまたは非置換の酸エステルを表し、n は、1 超の整数を表す) のポリマー単位を含むプレポリマーを含み、無水化合物を含む、組成物を提供する。

本発明はまた、本発明による組成物を製造する方法も提供する。

本発明はさらに、本発明による組成物を硬化する方法であって、該組成物を、刺激、例えば光で、光重合開始剤の存在下で硬化することを含む、方法を提供する。

50

本発明はまた、本発明による組成物を硬化して得られる、硬化された組成物も提供する。好ましい実施形態によれば、前記硬化された組成物は、接着剤であり、すなわち表面に強力に結合することができ、または1つの表面を別の表面に結合させることができる。

本発明はさらに、組織を接着もしくは封着するための、または医療装置の表面へ組織を接着するための、本発明による組成物の使用の方法および使用も提供する。

#### 【0008】

本発明はまた、組織を接着する方法であって、本発明による組成物を、組織の表面へ適用して該組成物を硬化することを含む、方法も提供する。

本発明はさらに、組織を医療装置の表面へ接着するための方法であって、本発明による組成物を組織および/または医療装置の表面へ適用し、該組成物を硬化することを含む、方法も提供する。好ましい実施形態では、医療装置は、別の医療装置へ接着されてもよく、または医療装置の部分が、医療装置のアセンブリ中で一緒に接着されてもよい。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0009】

【図1】本発明による組成物の質量平均分子量(Mw)の経時的変化を示すグラフである。

【図2】本発明による組成物の非対称無水物の含有量の経時的変化を示すグラフである。

【図3】本発明による組成物のすべての無水物含有量の経時的変化を示すグラフである。

【図4】本発明による組成物の溶液におけるMwおよび抽出(乾燥)後のMwを示すグラフである。

【図5】本発明による乾燥組成物の非対称無水物の含有量および無水物の総含有量を示すグラフである。

【図6】本発明による組成物の接着性を示すグラフである。

【図7】本発明による組成物および比較例についての破裂性能を示すグラフである。

【図8】本発明による組成物の接着特性と無水物の含有量との間の相関を示すグラフである。

【図9】本発明による方法を用いて製造した異なるバッチの接着性を示すグラフである。

【図10】本発明による方法を用いて製造したものの経時的接着性を示すグラフである。

【図11】グラフトされていない無水物を含む本発明による組成物の接着特性を、メタクリル酸無水物モノマーのドーブとの比較において示すグラフである。

【図12】グラフトされていない無水物を含む本発明による組成物の接着特性を、アクリレートまたは無水物モノマーのドーブとの比較において示すグラフである。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0010】

プレポリマー

本発明によるプレポリマーは、一般式( - A - B - )<sub>n</sub>(式中、Aは、置換されたまたは非置換のエステルを表し、Bは、少なくとも2つの酸官能基または酸エステル官能基を含む、置換されたまたは非置換の酸または酸エステルを表し、nは、1超の整数を表す)のポリマー単位を含む。

成分Aは、ポリオール、例えばジオール、トリオール、テトラオールまたはそれ以上のものから誘導されうる。好適なポリオールには、ジオール、例えばアルカンジオール;トリオール、例えばグリセロール、トリメチロールプロパン、トリエタノールアミン;テトラオール、例えばエリスリトール、ペンタエリスリトール;および高級ポリオール、例えばソルビトールが挙げられる。不飽和ジオール、例えばテトラデカ-2,12-ジエン-1,14-ジオール、または例えばポリエチレンオキシドなどのマクロモノマージオールを含む他のジオール、およびN-メチルジエタノアミン(MDEA)もまた使用することができる。好ましくは、ポリオールは、置換されたまたは非置換のグリセロールである。

#### 【0011】

成分Bは、ポリ酸、例えば二酸または高次酸から誘導されうる。多様な二酸または高次酸を使用することができる。例示的な酸には、グルタル酸(5個の炭素)、アジピン酸(

10

20

30

40

50

6 個の炭素)、ピメリン酸(7 個の炭素)、セバシン酸(8 個の炭素)、およびアゼライン酸(9 個の炭素)が挙げられるがこれらに限定されない。例示的な長鎖の二酸には、10 個超、15 個超、20 個超、および25 個超の炭素有する二酸が挙げられる。非脂肪族の二酸もまた使用することができる。例えば、1 つまたは複数の二重結合を有する上記の二酸の変形体を、ポリオール-二酸コポリマーを生成するために使用することができる。好ましくは、二酸は、置換されたまたは非置換のセバシン酸である。

その内容が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許出願公開第2011-0008277号、米国特許第7722894号、および米国特許第8143042号に記載されているポリオールベースのポリマーもまた、エラストマーのポリマー材料を形成するためのプレポリマーとして使用することができる。

10

いくつかの置換基、例えばアミン、アルデヒド、ヒドラジド、アクリレートおよび芳香族の各基を、炭素鎖中に組み込むことができる。例示的な芳香族の二酸には、テレフタル酸およびカルボキシフェノキシ-プロパンが挙げられる。二酸はまた、置換基も含んでもよい。例えば、アミンおよびヒドロキシルのような反応性基を、架橋のために利用可能な部位の数を増やすために使用することができる。アミノ酸および他の生体分子を、生物学的特性を修正するために使用することができる。芳香族基、脂肪族基、およびハロゲン原子を、ポリマー内の鎖間の相互作用を修正するために使用することができる。

#### 【0012】

プレポリマーは、ポリアミドまたはポリウレタン主鎖をさらに含んでもよい。例えば、ポリアミン(2 つ以上のアミノ基を含む)が、ポリオールと一緒にまたはポリオールと反応した後にポリ酸と反応するのに用いられうる。典型的なポリ(エステルアミド)には、その内容が参照により本明細書に組み込まれているCheng, et al., Adv. Mater. 2011, 23, 1195-11100に記載されているものが挙げられる。他の例では、ポリイソシアネート(2 つ以上のイソシアネート基を含む)が、ポリオールと一緒にまたはポリオールと反応した後にポリ酸と反応するのに用いられうる。例示的なポリエステルウレタンには、米国特許第201323412号に記載されているものが挙げられる。

20

#### 【0013】

プレポリマーの質量平均分子量は、屈折率を備えたゲル浸透クロマトグラフィーで測定して、約1,000ダルトン~約1,000,000ダルトン、約1,000ダルトン~約1,000,000ダルトン、好ましくは約2,000ダルトン~約500,000ダルトン、より好ましくは約2,000ダルトン~約250,000ダルトン、最も好ましくは約2,000ダルトン~約100,000ダルトンであってもよい。質量平均分子量は、約100,000ダルトン未満、約75,000ダルトン未満、約50,000ダルトン未満、約40,000ダルトン未満、約30,000ダルトン未満、または約20,000ダルトン未満であってもよい。質量平均分子量は、約1,000ダルトン~約10,000ダルトン、約2,000ダルトン~約10,000ダルトン、約3,000ダルトン~約10,000ダルトン、約5,000ダルトン~約10,000ダルトンであってもよい。好ましくは、それは、約3000ダルトンである。

30

用語「約」は、本明細書で使用されるとき、示された値または範囲の10%以内、好ましくは8%以内、より好ましくは5%以内を意味する。特定の一実施形態によれば、「約X」は、Xが値または範囲を指すとき、Xを意味する。

40

プレポリマーは、屈折率を備えたゲル浸透クロマトグラフィーで測定される多分散度が、20.0未満、より好ましくは10.0未満、より好ましくは5.0未満、さらにより好ましくは2.5未満であってもよい。好ましくは、それは、約2.5である。

プレポリマーは、80 での熔融粘度が、100から2000cPの間、より好ましくは200から1000cPの間、さらにより好ましくは300から500cPの間であってもよい。

プレポリマーは、酸価が、1から200mg KOH/g(ポリマー)の間、より好ましくは10から100mg KOH/g(ポリマー)の間、さらにより好ましくは50から100mg KOH/g(ポリマー)の間であってもよい。好ましくは、それは、約80mg

50

KOH / g (ポリマー)である。

【0014】

プレポリマー中の、ポリオール、ポリ酸に対するモル比は、1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9および1 : 10、10 : 1、9 : 1、8 : 1、7 : 1、6 : 1、5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1、1 : 1であってよい。ポリオール、ポリ酸に対するモル比はまた、2 : 3、3 : 2、3 : 4または4 : 3であってよい。ポリマーはまた、2つ以上の異なる比の混合の結果であってよい。

活性化されたプレポリマー

本発明のプレポリマーは、好ましくは活性化される。それは、反応してまたは反応させて架橋を形成することができる官能基を導入することによって活性化させることができる。プレポリマーは、プレポリマー主鎖における1つまたは複数の官能基を、反応してまたは反応させて架橋を形成して硬化されたポリマーをもたらすことができる1つまたは複数の官能基と反応させることによって、活性化される。

【0015】

プレポリマー主鎖において活性化されることになる好適な官能基には、ヒドロキシル基、カルボン酸基、アミン、およびこれらの組合せ、好ましくはヒドロキシおよび/またはカルボン酸が挙げられる。プレポリマーにおける遊離ヒドロキシル基またはカルボン酸基は、ヒドロキシル基を、ポリマー鎖の間に架橋を生成することができる部分で官能化することによって活性化されうる。活性化される基は、プレポリマー中のA部分および/またはB部分における遊離ヒドロキシル基またはカルボン酸基でありうる。

遊離ヒドロキシル基またはカルボン酸基は、多様な官能基、例えばビニル基で官能化されうる。ビニル基は、当技術分野で既知の多様な技術、例えばビニル化またはアクリル化によって導入されうる。本発明によれば、ビニル基は、以下の構造式： $-CR_1=CR_2R_3$  (式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ は、互いに独立に、H、メチル、エチルなどのアルキル、フェニルなどのアリール、置換されたアルキル、置換されたアリール、カルボン酸、エステル、アミド、アミン、ウレタン、エーテルおよびカルボニルからなる群から選択される)を含有する。

【0016】

好ましくは、官能基は、アクリレート基であるか、またはアクリレート基を含有する。本発明によれば、アクリレート基は、置換されたまたは非置換のアクリロイル基を含有する部分である。アクリレートは、以下の基： $-C(=O)-CR_1=CR_2R_3$  (式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ は、互いに独立に、H、メチル、エチルなどのアルキル、フェニルなどのアリール、置換されたアルキル、置換されたアリール、カルボン酸、エステル、アミド、アミン、ウレタン、エーテルおよびカルボニルからなる群から選択される)を含有してもよい。

好ましくは、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、Hであり；または $R_1$ は $CH_3$ で、 $R_2$ および $R_3$ はHであり；または $R_1$ および $R_2$ はHで、 $R_3$ は $CH_3$ であり；または $R_1$ および $R_2$ はHで、 $R_3$ はフェニルである。

【0017】

ビニル基はまた、プレポリマーにおいて遊離カルボキシル基を使用してプレポリマーの主鎖中に組み込むことができる。例えば、メタクリル酸ヒドロキシエチルは、カルボニルジイミダゾール活性化化学を使用して、プレポリマーのCOOH基を介して組み込むことができる。

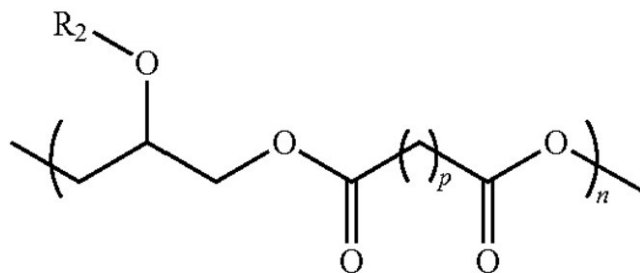
活性化度は、多様であってよく、40までの、好ましくは37までの室温または昇温にて最適な破裂性能特性を達成するために、0.2 ~ 0.9 mol/mol (ポリ酸またはポリオール)、好ましくは0.3 ~ 0.8 mol/mol (ポリ酸またはポリオール)、最も好ましくは0.4 ~ 0.6 mol/mol (ポリ酸またはポリオール)、例えば0.5 mol/mol (ポリ酸またはポリオール)でありうる。活性化度が上に記載した通りであって、かつ反応性官能基がアクリレートである、すなわちアクリル化度が上記の通りであるときに、最も好ましい。



## 【 0 0 1 8 】

活性化されたプレポリマーは、好ましくは、一般式（Ⅰ）を有する。

## 【 化 1 】



10

[ 式中、

n および p は、それぞれ独立に、1 以上の整数を表し、

それぞれの個々の単位における  $R_2$  は、水素またはポリマー鎖または  $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$  (式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  は、互いに独立に、H、メチルまたはエチルなどのアルキル、フェニルなどのアリール、置換されたアルキル、置換されたアリール、カルボン酸、エステル、アミド、アミン、ウレタン、エーテルおよびカルボニルからなる群から選択される) を表す]

## 【 0 0 1 9 】

20

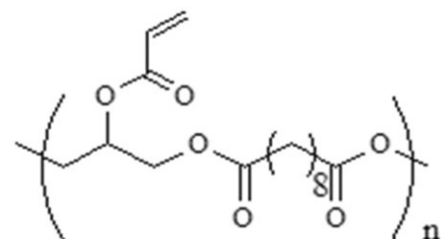
好ましくは、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、H であり；または  $R_3$  は  $CH_3$  で、 $R_4$  および  $R_5$  は H であり；または  $R_3$  および  $R_4$  は H で、 $R_5$  は  $CH_3$  であり；または  $R_3$  および  $R_4$  は H で、 $R_5$  はフェニルである。

好ましくは、p は、1 ~ 20、より好ましくは 2 ~ 10、さらにより好ましくは 4 ~ 10 の整数である。p = 8 であるとき、最も好ましい。

## 【 0 0 2 0 】

好ましいプレポリマーは、以下の構造式を有する。

## 【 化 2 】



30

( 式中、

n は、1 以上の整数を表す )

## 【 0 0 2 1 】

アクリレートまたは他のビニル基に加えて、他の薬剤も、プレポリマーを活性化させるために使用することができる。こうした薬剤の例には、グリシジル、エピクロロヒドリン、トリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)、ジアジリン、ジビニルアジペートおよびジビニルセバケートが挙げられるがこれらに限定されず、触媒、ホスゲンタイプの試薬、二酸塩化物、ビス無水物、ビスハロゲン化物、金属表面、およびその組合せとして酵素の使用を伴う。薬剤にはさらに、イソシアネート、アルデヒド、エポキシ、ビニルエーテル、チオール、DOPA 残基、または N - ヒドロキシスクシンイミド官能基が挙げられる。

40

## 【 0 0 2 2 】

活性化されたプレポリマーは、さらに、ポリマー鎖の間の架橋を修正するために、1 種または複数の材料と反応させることができる。例えば、硬化する / 架橋する前にまたは間に、1 種または複数のヒドロゲルまたは他のオリゴマーの、またはモノマーもしくはポリ

50

マーの、前駆体（例えばアクリレート基を含有するように修正されうる前駆体）、例えばポリ（エチレングリコール）、デキストラン、キトサン、ヒアルロン酸、アルギネート、他のアクリレートベースの前駆体、例えばアクリル酸、アクリル酸ブチル、アクリル酸 2-エチルヘキシル、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリロニトリル、n-ブタノール、メタクリル酸メチル、アクリル酸無水物、メタクリル酸無水物、および T M P T A、トリメタクリル酸トリメチロールプロパン、トリメタクリル酸ペンタエリスリトール、テトラメタクリル酸ペンタエリスリトール、ジメタクリル酸エチレングリコール、ペンタアクリル酸ジペンタエリスリトール、B i s - G M A（ビスフェノールグリシダルメタクリレート）および T E G D M A（トリエチレン、ジメタクリル酸グリコール）、アクリル酸スクロース；他のチオールベースの前駆体（モノマーのまたはポリマーの）；他のエポキシベースの前駆体；ならびにこれらの組合せを、アクリル化されたプレポリマー、例えばセバシン酸アクリル酸ポリグリセロール（P G S A）と反応させることができる。

10

#### 【0023】

活性化されたプレポリマーは、着色剤の存在下でおよび/または着色剤と混合させて、製造されてもよい。着色剤の好ましい例は、医療装置、医薬製品または化粧品における使用のために、F D A により推奨されているものである。<http://www.fda.gov/ForIndustry/ColorAdditives/ColorAdditiveInventories/>を参照されたい。

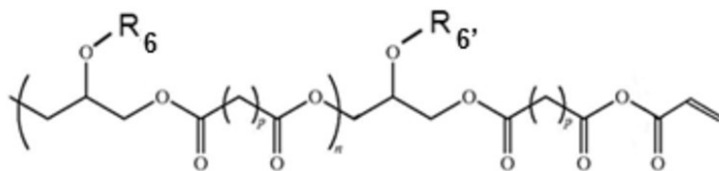
#### 【0024】

グラフトされた無水物を含む活性プレポリマー

本発明による組成物の無水化合物は、プレポリマーの活性化から、例えば塩化アクリロイル（A c C l）と遊離カルボン酸との反応を介して生成しうる。こうした無水物の例は、一般式（I I）を有する。

20

#### 【化3】



[式中、

30

p および n は、それぞれ独立に、1 以上の整数を表し、それぞれの個々の単位中の  $R_6$  および  $R_{6'}$  は、独立して、ポリマー鎖であってよく、またはそれぞれの個々の単位中の  $R_6$  および  $R_{6'}$  は、独立して、 $-C(=O)-C R_3=C R_4 R_5$ （式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  は、互いに独立に、H、メチルまたはエチルなどのアルキル、フェニルなどのアリール、置換されたアルキル、置換されたアリール、カルボン酸、エステル、アミド、アミン、ウレタン、エーテルおよびカルボニルからなる群から選択される）であってよく；

またはそれぞれの個々の単位中の  $R_6$  および  $R_{6'}$  は、独立して、アルキル、アリール、複素環、シクロアルキル、芳香族複素環、マルチシクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン化物、カルボン酸、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アミド、カルバモイル、チオエーテル、チオール、アルコキシまたはウレイドの各基であってよい]

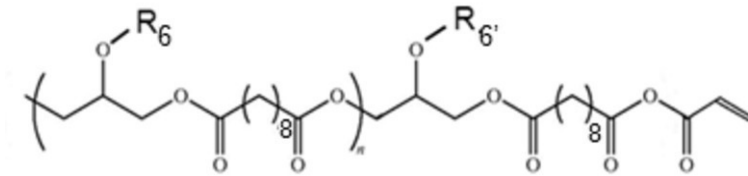
40

#### 【0025】

好ましくは、p は、1 ~ 20、より好ましくは 2 ~ 10、さらにより好ましくは 4 ~ 10 の整数である。p = 8 であるとき、最も好ましい。

好ましい無水物は、以下の構造式を有する。

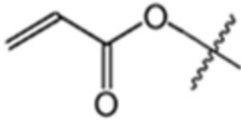
## 【化 4】



(式中、

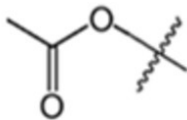
 $R_6$ または $R_{6'}$ は、独立に、ポリマー鎖または

## 【化 5】



もしくは

## 【化 6】



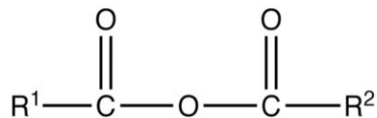
を表す)

## 【0026】

プレポリマーの活性化の間、非対称無水物と対称無水物との双方が生成しうる。非対称無水物の含有量が、対称無水物よりも高いことが好ましい。

非対称無水物(混合無水物とも称される)は、以下の一般構造式：

## 【化 7】



(式中、

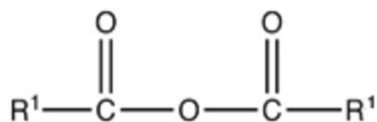
$R^1$ および $R^2$ は、異なっており、 $R^1$ および $R^2$ は、水素原子、アルキル基、アリール基からなる群から選択される)

を有するカルボン酸無水物である。

## 【0027】

対称無水物は、以下の一般構造式：

## 【化 8】



(式中、

$R^1$ は、水素原子、アルキル基、アリール基の群から選択される)

を有するカルボン酸無水物である。

好ましくは、すべてのグラフトされた無水物のモル比は、核磁気共鳴(NMR)で測定して、約0.02mol/mol(ポリ酸)超、より好ましくは約0.05mol/mol(ポリ酸)超、さらにより好ましくは約0.1mol/mol(ポリ酸)超である。これはまた、グラフトされたすべての非対称無水物のモル比であってもよい。好ましくは、非対称無水物のモル含有量は、総乾燥無水物含有量の30%を超える。

## 【0028】

10

20

30

40

50

好ましい実施形態によれば、非対称無水物は、性能の経時的強化を確実にするために安定化される。

そのため、グラフトされた無水物を含有するプレポリマーの安定性を改善させるために、未反応の求核性基は、プレポリマーの活性化の後に、部分的にまたは全体的にブロックまたは保護されてもよい。ブロック反応または保護反応の例は、当技術分野で周知である。ヒドロキシル保護基またはブロック基には、アシル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のアルキル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のアルケニル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のアルキニル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のヘテロアルキル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のヘテロアルケニル；または環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のヘテロアルキニル；置換されたもしくは非置換のアリール；または置換されたもしくは非置換のヘテロアリールが挙げられる。

#### 【0029】

好ましくは、プレポリマーにおいて存在する遊離ヒドロキシル基はない。少量の遊離ヒドロキシルがあるとき、すべてのグラフトされた無水物の含有量は、NMRによる測定で、 $0.05 \text{ mol/mol}$ （ポリ酸）を超えることができ、強化された安定性ならびに良好な接着特性およびシーラント特性を達成することができる。

別法では、プレポリマーまたは組成物の安定性を改善させるために、グラフトされた無水物を有する活性化されたプレポリマーを作製して精製する方法において、無水物の不安定性を回避するための好ましい条件を考慮すべきである。例えば、生成物を水洗浄により精製する場合、有機相と水性相との間の迅速な相分離を可能にする条件が好まれるべきである。本発明では、水洗浄の間の相分離は、水性相中に可溶化された塩の使用によって改善させることができる。塩の例には、塩化ナトリウム、重炭酸ナトリウムが挙げられるがこれらに限定されない。別法では、反応の間に生成された塩は、酢酸エチル、*n*-メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフランなどの有機溶媒を用いるる過を介して除去することができる。

#### 【0030】

グラフトされていない無水物を含有するプレポリマー

加えて、または別法で、本発明による組成物の無水化合物はまた、プレポリマー、好ましくは活性化されたプレポリマーと混合されてもよい。本発明によるグラフトされていない無水物は、特に限定されず、例には、アクリル酸無水物、メタクリル酸無水物、トリメリット酸4-メタクリロイルオキシエチル無水物、無水コハク酸、無水マレイン酸、またはこれらの任意の組合せが挙げられる。好ましくは、無水物は、アクリル酸無水物またはメタクリル酸無水物を含む。

好ましくは、組成物中に存在する無水物の量は、組成物の総質量の1~10質量%の範囲内にある。無水物の存在は、最適な接着特性を付与するために、秤量することによって測定して、好ましい1~10質量%の範囲で、硬化された組成物の接着特性を高める。好ましい含有量は、3から6質量%の間である。

#### 【0031】

硬化

本発明による組成物は、外科用組成物であってよく、組織のシーラント剤および/または接着剤として使用することができる。該組成物は、注射器またはカテーテルを介して所望の領域へ適用されうるような流動性の特徴を有するが、体液、例えば水および/または血液によって洗い流されることなく、適用部位にて適所に留まるのに十分に粘性である。好ましくは、組成物の粘度は、 $500 \text{ cP} \sim 100000 \text{ cP}$ 、より好ましくは $1000 \sim 50000 \text{ cP}$ 、さらにより好ましくは $2000 \sim 40000 \text{ cP}$ 、最も好ましくは $2500 \sim 25000 \text{ cP}$ である。粘度の分析は、2.2 mLのチャンバおよびSC4-14スピンドルを備えたBrookfield DV-II+Pro粘度計を用いて実施さ

10

20

30

40

50

れ、分析の間の速度は5～80rpmで多様である。上に挙げた粘度は、医療上の適用にとって妥当な温度範囲、すなわち40℃まで、好ましくは37℃までの室温にて存在する。

#### 【0032】

組成物はまた、体液、例えば血液によるウォッシュアウトに抵抗するのに十分に疎水性である。このことは、低侵襲の手術の間、本発明の組成物を用いてインプラントした装置の、所望の部位への送達、ならびに再配置を容易にする。疎水性度は、ポリマー主鎖の疎水性の性質（例えばより長いアルキル鎖はより短い鎖よりも疎水性である）および活性化度を含む、プレポリマーの化学的組成に依存する。好ましくは、硬化されていない組成物のプレポリマーにおいて遊離ヒドロキシル基はなく、硬化された組成物中に存在する遊離ヒドロキシル基もない。本発明のプレポリマーは、硬化前にすでに架橋を含有することがあるが、ジクロロメタンまたは酢酸エチルなどの有機溶媒に可溶性であるため、典型的には完全には架橋されていない。本発明の組成物は、投与および硬化の前に、硬化されるときに接着力の著しい低下なしに、体液、例えば血液中でインキュベートされてもよい。

10

#### 【0033】

本発明の組成物は、体液、例えば血液中で安定である。より詳細には、本発明の組成物は、意図的に適用させる刺激、例えば光、例えばUV光、熱、または架橋を開始するための化学的開始剤の存在なしでは、体液中で自発的に架橋しない。

組成物は、フリーラジカル開始反応を用いて、例えば光開始重合、熱開始重合、および酸化還元開始重合によって硬化されうる。

20

#### 【0034】

好ましくは、組成物は、反応を促進するための光重合開始剤の存在下で、光、例えば紫外線（UV）光で照射される。好適な光重合開始剤の例には、以下：2-ジメトキシ-2-フェニル-アセトフェノン、2-ヒドロキシ-1-[4-(ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2-メチル-1-プロパノン（Irgacure 2959）、1-ヒドロキシシクロヘキシル-1-フェニルケトン（Irgacure 184）、2-ヒドロキシ-2-メチル-1-フェニル-1-プロパノン（Darocur 1173）、2-ベンジル-2-(ジメチルアミノ)-1-[4-モルホリニル]フェニル-1-ブタノン（Irgacure 369）、メチルベンゾイルフォルメート（Darocur MBF）、オキシ-フェニル酢酸-2-[2-オキシ-2-フェニル-アセトキシ-エトキシ]-エチルエステル（Irgacure 754）、2-メチル-1-[4-(メチルチオ)フェニル]-2-(4-モルホリニル)-1-プロパノン（Irgacure 907）、ジフェニル（2,4,6-トリメチルベンゾイル）-ホスフィンオキシド（Darocur TPO）、ホスフィンオキシド、フェニルビス（2,4,6-トリメチルベンゾイル）（Irgacure 819）、およびこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

30

好ましくは、組成物は、反応を促進するための光重合開始剤の存在下で、可視光（典型的には青色の光または緑色の光）で照射される。可視光のための光重合開始剤の例には、以下：ジフェニル（2,4,6-トリメチルベンゾイル）-ホスフィンオキシド、エオシンY二ナトリウム塩、N-ビニル-2-ピロリドン（NVP）およびトリエタノールアミン、ならびにカンファーキノンが挙げられるがこれらに限定されない。

40

#### 【0035】

インビボの光重合および他の医療上の適用を含む組成物の適用において、細胞互換性光重合開始剤の使用が好ましく、規制機関に求められることがある。光重合開始剤Irgacure 2959が使用されてもよく、これは、広範な哺乳類の細胞型および種にわたって最小限の細胞毒性（細胞死）を引き起こす。

光重合が起きるためには、組成物（および、適用可能な場合、それが適用される基質）は、光に対して十分に透明であることが好ましい。

組成物がインビボで硬化されるときに適用において、硬化が起きる温度は、好ましくは、組成物が適用される組織を損傷しないように制御される。好ましくは、組成物は、照射

50

の間に、45 超で加熱されず、より好ましくは37 超で加熱されず、さらにより好ましくは25 超で加熱されない。

【0036】

光化学的架橋に加えて、組成物は、光延型反応によって、酸化還元対開始重合、例えば過酸化ベンゾイル、N,N-ジメチル-p-トルイジン、過硫酸アンモニウムまたはテトラメチレンジアミン(TEMED)によって、および二官能基スルフヒドリル化合物を用いるマイケル型付加反応によって、熱的に硬化することができる。

重合時に、プレポリマーは、改善された接着特性を有する架橋ネットワークを形成して、血液および他の体液の存在下であってさえ、著しい接着力を呈する。硬化後に得られた本発明の接着剤は、好ましくは、下にある組織の動き、例えば心臓および血管の収縮に抵抗するのに十分に伸縮自在である。接着剤は、封着をもたらし、流体または気体の漏出を防ぐことができる。接着剤は、好ましくは生分解性および生体適合性であり、炎症反応を最小限しか引き起こさない。接着剤は、好ましくはエラストマーである。

【0037】

生分解性は、インビトロで、例えばリン酸緩衝食塩水(PBS)中で、または酸性もしくはアルカリ性条件下で評価することができる。生分解性はまた、インビボで、例えば動物、例えばマウス、ラット、イヌ、ブタまたはヒトにおいても評価することができる。分解率は、インビトロでまたはインビボでの、ポリマーの質量の経時的な損失を測定することによって評価することができる。

【0038】

単独の、またはパッチもしくは組織を被覆している、硬化された組成物は、少なくとも $0.5\text{ N/cm}^2$ 、好ましくは少なくとも $1\text{ N/cm}^2$ 、さらにより好ましくは少なくとも $2\text{ N/cm}^2$ 、例えば $1.5\text{ N/cm}^2 \sim 2\text{ N/cm}^2$ であるが、好ましくは $5\text{ N/cm}^2$ 超、例えば $6\text{ N/cm}^2$ もしくは $7\text{ N/cm}^2$ 以上の $90^\circ$ 牽引接着力を呈する。牽引接着力は、接着剤物品または検体を、濡れた組織、例えば平坦な基質、例えば金属的突出部において動かなくさせた、心臓組織の心外膜表面、血管、ブタの腸組織の漿膜側へ付着させることによって得られる接着値を指す。 $90^\circ$ 牽引接着試験は、接着剤が離れる前に表面領域が耐えられる最大垂直力(引張における)を求める。

好ましい実施形態によれば、本発明の組成物は、光重合開始剤の存在下、光で硬化され、硬化された組成物は、少なくとも $0.5\text{ N/cm}^2$ 、好ましくは少なくとも $1\text{ N/cm}^2$ 、さらにより好ましくは少なくとも $2\text{ N/cm}^2$ 、例えば $1.5\text{ N/cm}^2 \sim 2\text{ N/cm}^2$ であるが、好ましくは $5\text{ N/cm}^2$ 超、例えば $6\text{ N/cm}^2$ まで、または $7\text{ N/cm}^2$ 以上の、 $90^\circ$ 牽引接着力を呈する。

硬化された組成物はまた、 $100\text{ mmHg}$ 超、好ましくは $400\text{ mmHg} \sim 600\text{ mmHg}$ 以上、例えば $400\text{ mmHg}$ または $500\text{ mmHg}$ の範囲内の破裂圧力を呈することができる。破裂圧力または破裂力は、組成物で被覆された切開部を有する、ブタの、外植した頸動脈血管を破裂させるのに得られる圧力値を指す。

【0039】

本発明の組成物は、光重合開始剤の存在下、光で硬化されたとき、以下の特性：

- i)  $1.5\text{ N/cm}^2$ 超、好ましくは $2 \sim 7\text{ N/cm}^2$ 以上の $90^\circ$ 牽引力、および
  - ii)  $100\text{ mmHg}$ 超、好ましくは $400 \sim 500\text{ mmHg}$ 以上の破裂性能
- のうちの1つまたは複数を好ましくは有する。

好ましい実施形態によれば、本発明の組成物は接着剤として使用され、すなわち硬化後に、表面に強力に結合することができ、または1つの表面を別の表面に結合させることができる。

代替の実施形態によれば、本発明の組成物は、シーラント剤として使用され、すなわち硬化後に、バリアを形成することによってまたは空隙容積を充填することによって、漏出(例えば流体、気体)を防ぐことができる。

濡れた生物組織の接着および封着以外に、組成物は、ポリエチレンテレフタレート、発泡ポリエチレンテレフタレート、ポリエステル、ポリプロピレン、シリコーン、ポリウレ

10

20

30

40

50

タン、アクリル、固定された組織（例えば心膜）、セラミクス、またはこれらの任意の組合せを含む、多様な、天然のまたは合成の、親水性または疎水性の基質に接着および封着することができる。

#### 【 0 0 4 0 】

##### 製造方法

本発明の組成物を製造する方法は、

i ) 一般式 - O R ( 式中、各基の R は、独立に、水素またはアルキルである ) の 2 つ以上の官能基を含む第 1 の成分と、 2 つ以上の酸エステル官能基を含む第 2 の成分とを重縮合することと、

i i ) ステップ i ) によって作製したプレポリマーを活性化させることと、

i i i ) 無水化合物を形成するまたは添加することと

を含み、

i v ) 遊離ドロキシル基をブロッキングすること

を含んでもよく、

ならびに / または、

v ) ステップ i i ) および / または i i i ) および / または i v ) によって作製した、活性化したプレポリマーを精製すること

を含んでもよい。

#### 【 0 0 4 1 】

前記第 1 の成分は、ポリオール、例えばジオール、トリオール、テトラオール、またはそれを超えるものであってもよい。好適なポリオールには、ジオール、例えばアルカンジオール；トリオール、例えばグリセロール、トリメチロールプロパン、トリエタノールアミン；テトラオール、例えばエリスリトール、ペンタエリスリトール；および高級ポリオール、例えばソルビトールが挙げられる。不飽和ジオール、例えばテトラデカ - 2 , 1 2 - ジエン - 1 , 1 4 - ジオール、またはポリエチレンオキシドなどのマクロモノマージオールを含む他のジオール、および N - メチルジエタノアミン ( M D E A ) もまた使用することができる。好ましくは、ポリオールは、置換されたまたは非置換のグリセロールである。

#### 【 0 0 4 2 】

前記第 2 の成分は、ポリ酸、例えば二酸または高次酸であってもよい。多様な二酸または高次酸を使用することができる。例示的な酸には、グルタル酸 ( 5 個の炭素 ) 、アジピン酸 ( 6 個の炭素 ) 、ピメリン酸 ( 7 個の炭素 ) 、セバシン酸 ( 8 個の炭素 ) 、およびアゼライン酸 ( 9 個の炭素 ) が挙げられるがこれらに限定されない。例示的な長鎖の二酸には、10 個超、15 個超、20 個超、および 25 個超の炭素を有する二酸が挙げられる。非脂肪族の二酸もまた使用することができる。例えば、1 つまたは複数の二重結合を有する上記の二酸の変形体を、ポリオール - 二酸コポリマーを生成するために使用することができる。

例示的な芳香族の二酸には、テレフタル酸およびカルボキシフェノキシ - プロパンが挙げられる。二酸はまた、置換基、例えばアミン置換基およびヒドロキシ置換基も含んでいてもよい。

好ましくは、二酸は、置換されたまたは非置換のセバシン酸である。

前記第 1 の成分と第 2 の成分とは、一緒に、第 1 の成分：第 2 の成分のモル比 0 . 5 : 1 ~ 1 . 5 : 1 、好ましくは 0 . 9 : 1 . 1 の範囲、最も好ましくは 1 : 1 で加えられる。第 1 の成分がグリコールで第 2 の成分がセバシン酸であり、モル比 1 : 1 で加えられる際、セバシン酸における 2 つのカルボキシ基のためにグリセロールにおける 3 つのヒドロキシ基がある。したがって、グリセロールにおける余分なヒドロキシ基が、活性化のステップの間に使用される。

ステップ i ) のための条件は特に限定されないが、温度 1 0 0 ~ 1 4 0 、好ましくは 1 2 0 ~ 1 3 0 の範囲、好ましくは窒素を含む不活性雰囲気、および真空下が挙げられる。

ステップ i i ) の活性化剤は、好ましくは、置換されたまたは非置換のアクリロイル基を含有する部分であるアクリレート基を含むアクリル化剤である。アクリレートは、以下の基： $-C(=O)-CR_1=CR_2R_3$ （式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ は、互いに独立に、H、メチルまたはエチルなどのアルキル、フェニルなどのアリール、置換されたアルキル、置換されたアリール、カルボン酸、エステル、アミド、アミン、ウレタン、エーテルおよびカルボニルからなる群から選択される）を含有してもよい。

#### 【0043】

好ましくは、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、Hであり；または $R_1$ は $CH_3$ で、 $R_2$ および $R_3$ はHであり；または $R_1$ および $R_2$ はHで、 $R_3$ は $CH_3$ であり；または $R_1$ および $R_2$ はHで、 $R_3$ はフェニルである。

最も好ましくは、活性化剤は、塩化アクリロイルである。

ステップ i ) から i v ) は、1種または複数の溶媒または触媒の存在下で実施することができ、例には、ジクロロメタン (DCM)、酢酸エチル (EtOAc)、ジメチルアミノピリジン (DMAPI)、およびトリエチルアミン (TEA)、またはこれらの任意の組合せが挙げられる。

精製のステップ v ) は、任意の溶媒および未反応の生成物が、ステップ i i i ) および i v ) によって作製されたプレポリマーから除去されることを確実にするために実施される。この精製のステップは、ろ過および/または水洗浄ステップを含むことができる。本発明では、水洗浄のステップの間の相分離は、水性相中で可溶化された塩（例えば約50～約500 g/Lの塩の水溶液、好ましくは約300 g/Lの塩、例えば塩化ナトリウム  
20  
の水溶液である）を使用して改善することができることが示された。そのため、水洗浄が塩水洗浄であるときに、最も好ましい。塩の例には、塩化ナトリウム、重炭酸ナトリウムが挙げられるがこれらに限定されない。好ましい代替の実施形態によれば、前記反応の間に生成された塩は、酢酸エチル、n-メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフランなどの有機溶媒を用いる塩析により除去し、続いて精製することができる。例えば酢酸エチルの存在下での、塩析後のろ過を介した精製は、本発明の組成物中の塩の含有量を十分に減らすことができないことがあり、したがって、追加の塩水洗浄（例えば水中200 g/Lの塩化ナトリウムで）を実施することができる。

#### 【0044】

発明者らは、無水物の量を増加させること、および塩水洗浄、具体的にはNaClで精製することは、予期しなかった高い接着性、破裂性能などの良好なシーラント特性、ならびに強化された安定性の、相乗効果を示していることを示した。その相乗効果はまた、ろ過が用いられて続いて塩水洗浄が行われたときにも示された。

精製のステップの後にはまた、以下のステップのうちの1つまたは複数、より好ましくはすべてが行われることが好ましく、該ステップには、遊離ラジカル阻害剤、例えばブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、モノメチルエーテル-ヒドロキノン (MEHQ)、フェニルブチル-ニトロソ (PBN)、および/または光重合開始剤、例えばIrgacure 2959もしくはジフェニル-トリメチル-ホスフィンオキシド (TPO) の添加、溶媒留去および/または抽出、好ましくは、プレポリマーの活性化に干渉せずに溶媒および不純物の効率的な除去を確実にするために超臨界CO<sub>2</sub>を介する溶媒留去および/または抽出が含まれる。  
40

#### 【0045】

特別な実施形態 A：グラフトされた無水物を有する組成物の製造（アクリル化剤での活性化のステップの間の無水物の形成）

アクリル化の工程の間に、無水物は、アクリル化モノマーの、任意のカルボン酸基との反応の結果、形成しうる（ステップ i i i）。無水物基の安定性を強化するために、ヒドロキシルのブロックまたは保護が実施されてもよい（ステップ i v）。当技術分野で既知の技術を適用することができる。好ましくは、ヒドロキシルは、塩化エタノイルなどの化合物を用いたアシル化を介してブロックされる。

#### 【0046】

10

20

30

40

50



上に示したように、グラフトされた無水物を含有するプレポリマーの安定性を改善させるために、未反応の求核性基が、プレポリマー活性化の後、部分的にまたは全体的に、ブロックまたは保護されうる。ブロック反応または保護反応の例は、当技術分野で周知である。ヒドロキシル保護基またはブロック基には、アシル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のアルキル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のアルケニル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のアルキニル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のヘテロアルキル；環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のヘテロアルケニル；または環式もしくは非環式の、分枝状もしくは非分枝状の、置換されたもしくは非置換のヘテロアルキニル；置換されたもしくは非置換のアリール；または置換されたもしくは非置換のヘテロアリールが挙げられる。

10

#### 【0047】

同様に、プレポリマーまたは組成物の安定性を改善させるために、グラフトされた無水物を有する活性化されたプレポリマーを作製して精製する方法は、無水物の不安定性を回避するための好ましい条件を考慮すべきである。例えば、生成物が水洗浄により精製される場合は、上に挙げた通りである。

特別な実施形態 B：グラフトされていない無水物を有する組成物の製造（無水物の添加）

加えて、または別法で、無水物は、プレポリマーの活性化の後に、好ましくは精製のステップv)の後に加えられ、続いて混合される。本発明に従って使用される無水物は、特に限定されず、例には、メタクリル酸無水物、アクリル酸無水物、トリメリト酸4-メタクリロイルオキシエチル無水物、無水コハク酸、無水マレイン酸、およびこれらの任意の組合せが挙げられる。好ましくは、無水物は、メタクリル酸無水物またはアクリル酸無水物を含む。

20

好ましくは、組成物中に加えられる無水物の量は、組成物の総質量の1～10質量%の範囲内にある。無水物の存在は、最適な接着特性を付与するために、好ましい3～6質量%の範囲で、接着特性を高める。

#### 【0048】

無水物は、その場でプレポリマーと混合されて、直ちに、例えば2連式注射器を用いて目標の基質へ適用されてもよい。無水物はまた、プレポリマー中で混合されて次いで貯蔵されてもよく；このシナリオでは、無水物官能基の存在下での製剤の安定性を高めるためには、ヒドロキシル基は、活性化されたプレポリマー中でブロックされてもよい。

30

グラフトされた無水物の残留レベルもまた、好ましくは0.05 mol/mol（ポリ酸）未満のレベルで存在してもよい。無水の内容物の含有量は、エタノールキャッピングによって、または任意の他の求核性置換反応を用いて、制御することができる。好適な試薬には、アルコール、アミンまたはスルフヒドリル化合物が挙げられる。エタノールの添加は、好ましくは、温度30～50の範囲内、例えば40にて行われる、エタノールキャッピングのステップの期間は、好ましくは10～40時間の間、より好ましくは24時間の間、行われる。ポリマー溶液の、エタノールに対する容積比は、20：1の範囲内、より好ましくは10：1の範囲内、さらにより好ましくは5：1の範囲内である。

40

グラフトされた無水物の形成もまた、活性化の前に、任意の遊離カルボン酸基のブロックを介して妨げられてもよい。

#### 使用方法

組成物は、例えば注射器またはカテーテルによる適用によって、スプレディングチップを介して、または噴霧してもしくはブラシを用いて、所望の部位へ直接適用することができる。組成物は、ゲージが14～20、好ましくは14～18である注射針を通して注射可能であるように十分に非粘性であることが好ましいが、最小限のウォッシュアウトで投与部位にて適所に留まるのに十分に粘性であることが好ましい。組成物は、投与前にまたは投与の間に、光重合開始剤、安定剤、治療薬、予防薬および/もしくは診断用薬剤、ならびに/または1種または複数の賦形剤と混合することができる。

50

## 【0049】

材料は、直接使用することができ、すなわち接着または封着されることになる部位へ直接適用することができる。別法では、材料は、装置、例えばパッチまたはテープへ適用してパッチを所望の部位へ接着させることができる。当技術分野で既知の、天然または合成の、従来のパッチ、パッチ材料または移植材料を使用することができる。主要血管、心臓組織、および/または治療困難な傷（例えば糖尿病性潰瘍）に使用するためのパッチが、当技術分野で既知である。生体適用性、生分解性のサージカルテープを、例えば手術中の出血を止めるために使用することができる。テープは生分解性であるので、外科医が、閉じられた傷を縫合する前に、それが除去される必要はない。他の好適な材料の例には、ポリエチレンテレフタレート、発泡ポリエチレンテレフタレート、ポリエステル、ポリプロピレン、シリコン、ポリウレタン、アクリル、固定された組織（例えば心膜）、セラミクス、またはこれらの任意の組合せが挙げられる。

10

## 【0050】

組成物または接着層の厚さは、適用法および投与部位に応じて多様であってよい。コーティングの厚さは、少なくとも約50  $\mu\text{m}$ 、60  $\mu\text{m}$ 、70  $\mu\text{m}$ 、74  $\mu\text{m}$ 、75  $\mu\text{m}$ 、80  $\mu\text{m}$ 、100  $\mu\text{m}$ 、125  $\mu\text{m}$ 、150  $\mu\text{m}$ 、175  $\mu\text{m}$ 、200  $\mu\text{m}$ 、225  $\mu\text{m}$ 、250  $\mu\text{m}$ 、275  $\mu\text{m}$ 、300  $\mu\text{m}$ 、325  $\mu\text{m}$ 、350  $\mu\text{m}$ 、375  $\mu\text{m}$ 、400  $\mu\text{m}$ 、425  $\mu\text{m}$ 、450  $\mu\text{m}$ 、475  $\mu\text{m}$ 、500  $\mu\text{m}$ 、525  $\mu\text{m}$ 、550  $\mu\text{m}$ 、575  $\mu\text{m}$ 、600  $\mu\text{m}$ 、625  $\mu\text{m}$ 、650  $\mu\text{m}$ 、675  $\mu\text{m}$ 、700  $\mu\text{m}$ または725  $\mu\text{m}$ であってよい。

20

活性化されたプレポリマーの接着特性および封着特性は、異なるアプローチを介して誘発することができる。好ましいアプローチは、光重合開始剤の存在下での光刺激を介することである。他の潜在的な刺激には、当技術分野で既知の好適な光重合開始剤の存在下での熱、または上で開示したネットワーク重合を誘発することができる反応性化学物質の使用が挙げられる。

接着力は、硬化の間に組成物を前負荷に供することによって改善させることができる。これは、パッチを含む実施形態にとってとりわけ有用であり、ここで、プレポリマーはパッチ上に被覆され、次いで組織へ適用される。硬化の間に、被覆されたパッチ中に適用される前負荷は、それが接着力の改善をもたらすのであれば、多様なものであってよい。パッチへ適用される前負荷力は、約0.5 N～約10 N、好ましくは約1 N～約8 N、より好ましくは約2 N～約8 N、最も好ましくは約3 N～約7 Nであってもよい。前負荷の適用は、接着剤が組織中へ貫通するのを助けることができる。

30

## 【0051】

使用

## A．組織の接着および封着

本発明による組成物は、組織、PTFEベースの移植片などの移植材料、またはこれらの任意の組合せを含む、目標の表面を接着するまたは封着するために使用されてもよい。目標の表面を接着するまたは封着するための方法は、組成物を表面へ適用し、該組成物を硬化することを含む。

適用の間にまたは水の存在下で自発的に活性化する従来の組織接着剤、または親水性でありそのため硬化前にウォッシュアウトしがちな接着剤とは違って、本発明による組成物は、活性化または転置なしに濡れた基質へ適用することができる。組成物はまた、乾いた基質へも適用することができる。

40

組成物はまた、組織を、医療装置の表面へ接着させるためにも使用することができる。組成物は、医療装置において、装置の部分としてまたはすべてとしてのいずれかで、使用することができ、または装置を組織へ接着させるために使用することができる。組織を医療装置の表面へ接着するための方法は、組成物を、組織および/または医療装置の表面へ適用し、該組成物を硬化することを含む。組成物は、組織を接合するため、例えばインビボで1種または複数の組織を接合するためにも使用することができる。

## 【0052】

50

本発明による組成物を含むサージカル接着剤もまた使用することができる。適用の例には、例えば、傷もしくは外傷に起因する、または血管に移植片を縫合した後などの手術の間の、または血管内治療における血管へのアクセス後の、出血を止めることが挙げられる。経時的に分解することになるので、接着剤は、外科医が、閉じられた傷を縫合する前に除去される必要がない。治療されうる他のタイプの傷には、漏出する傷、閉鎖困難な傷、または通常の生理的機序を介しては適切に治癒できなかった傷が挙げられるがこれらに限定されない。適用は、ヒトまたは獣医学での使用のために、体内または体外との双方で実施することができる。

本発明による組成物はまた、生分解性ステントへも製造することができる。ステントは、血管を通る流れを増加させるために血管の直径を大きくすることができるが、ステントが生分解性であるために、血管は、血栓症のリスクを減らしてまたはステントを瘢痕組織で被覆して直径を大きくすることができ、このことが血管を再び狭くするおそれがある。該組成物は、組織に対して、覆いのないステントに比べダメージを与えない方法で、ステントが血管壁に接着するのを助けるためにステントの外表面を被覆することができ、または体内でのその転置を回避することができる。同様に、組成物は、組織と接触している任意の装置の表面を被覆して、組織へ接着されうる好適な境界面をもたらすことができる。

#### 【0053】

本発明による組成物は、接着剤またはシーラント剤を要する他の多様な適用において使用することができる。これらには、以下：肺切除に続く空気の漏出；外科治療のための時間を減らすこと；硬膜を封着すること；腹腔鏡処置を容易にすること；分解性の皮膚接着剤として；ステーブルまたはタックの必要性を防止するまたは減らすためのヘルニアマトリックスとして；失血を防止すること；外科治療の間に器官または組織を操作すること；適所に角膜移植片を確保すること；心筋梗塞後に薬剤を送達するためにおよび／または心臓の拡張を減少させるために心臓を修復すること；別の材料を組織に付着させること；縫合またはステーブルを増大させること；組織全体にわたって力を分配すること；漏出を防止すること；火傷した皮膚からの水の蒸発を防止する皮膚のバリア膜として；抗瘢痕または抗菌薬物の送達のためのパッチとして；装置を組織へ取り付けること；口腔内で装置を固定するテープとして装置を粘膜へ付着させること、例えば義歯および口用器具を保持すること；軟組織を骨へ定着させるテープとして；および組織における孔の形成を防止すること、組織の機械的性質を強化する／増大させることが挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0054】

##### B．生物活性分子の送達

記載されている本発明による組成物はまた、材料がシーラント剤／接着剤として機能する期間の間に放出される、1種または複数の医薬の、治療用の、予防用の、および／または診断用の薬剤も含有する。該薬剤は、例えば分子量が、2000ダルトン未満、1500ダルトン未満、1000ダルトン未満、750ダルトン未満、または500ダルトン未満である小分子薬剤であってもよく、生物分子、例えばペプチド、タンパク質、酵素、核酸、多糖、増殖因子、細胞接着配列、例えばRGD配列またはインテグリン、細胞外マトリックス成分、またはこれらの組合せであってもよい。小分子薬剤の例示的な部類には、抗炎症薬、鎮痛薬、抗菌物質、およびこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な増殖因子には、TGF- $\alpha$ 、酸性線維芽細胞増殖因子、塩基性線維芽細胞増殖因子、上皮増殖因子、IGF-IおよびII、血管内皮由来の増殖因子、骨形成タンパク質、血小板由来の増殖因子、ヘパリン結合増殖因子、造血性増殖因子、ペプチド増殖因子、または核酸が挙げられるがこれらに限定されない。例示的な細胞外マトリックス成分には、コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、エラスチン、およびこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。プロテオグリカンおよびグリコサミノグリカンはまた、共有結合的にまたは非共有結合的に、本発明の組成物と会合させることができる。

#### 【0055】

プレポリマー上の活性化されなかった官能基は、1種または複数の薬剤、例えば小分子

10

20

30

40

50

の薬剤および／または生物分子と共有結合的に結合するために使用されうる。別法では、1種または複数の薬剤は、作用剤の存在下で組成物を硬化することによって、硬化された組成物内に物理的に捕捉されうる。

#### C．組織支持体

材料は、機械的な機能に役立つために、体内に、形作られた物品を形成することによって組織支持体を創るために使用することができる。形作られた物品は、3Dプリンティングを含む、当技術分野で既知の多様な製造技術によって製造することができる。こうした物品は、2つの組織と一緒に保持する、または組織を体内でまたは体外で特定の位置に置くなどの機能を発揮することができる。

組織は、例えば血管などの組織の内腔は、血管介入後の再狭窄、再閉鎖または血管けいれんを防止するために、材料の層で被覆されうる。

10

#### 【0056】

組成物はまた、1種または複数のタイプの細胞、例えば結合組織細胞、器官細胞、筋細胞、神経細胞およびこれらの組合せも含有してもよい。任意選択で、材料は、1種または複数の、ヒト腱細胞、線維芽細胞、靱帯細胞、内皮細胞、肺細胞、上皮細胞、平滑な筋細胞、心筋細胞、骨格筋細胞、臍島細胞、神経細胞、肝細胞、腎臓細胞、気泡細胞、尿路上皮性細胞、軟骨細胞および骨形成細胞で播種される。細胞の、材料との組合せを、組織の修復および再生を支持するのに使用することができる。

#### D．抗癒着バリア

本明細書に記載されている材料は、外科治療後の癒着の形成を低減または防止するために適用することができる。例えば、脳手術後に脳組織の頭蓋骨への癒着を防止すること、または腹膜の癒着を防止するための装置のインプラント。

20

#### 【0057】

#### E．他の用途

組成物はまた、対象物を操作するためのツールの能力を強化するために、ツール、例えば外科用器具、例えば鉗子または鉤を被覆するためにも使用することができる。本明細書でも使用されうる材料は、それが、生体適合性である分解性の接着剤をもつことが有用である工業用途でも、例えば、分解性製品、例えば、水中での使用または船の表面への付着などの海洋用途で、潜在的な毒性を減らすために使用することができる。材料はまた、3Dプリンティングを含む当技術分野で既知の多様な技術によって、形作られた対象物を製造するためにも使用することができる。形作られた対象物は、ミクロまたはナノスケールの解像度を有していてもよい。

30

本発明を以下の実施例への言及によって例証するが、いかなる場合も限定されることはない。

#### 【実施例】

#### 【0058】

すべての化学物質は、別段の指定がない限り、Sigma-Aldrichから入手し、そのまま使用した。以下の一般のプロトコルを最初に、セバシン酸ポリグリセロール(PGS)プレポリマーを合成するために適用した：

- 1．等モル量のグリセロールおよびセバシン酸を秤量した。
- 2．反応混合物の温度を、モノマーが完全に融解するまで、120から130の間にセットした。
- 3．試薬の溶融時に、浴槽のまたは反応の温度を、120の目標値まで下げて攪拌を開始した。
- 4．フラスコ内の空気を、真空化／パージングの3サイクルを用いて、窒素に置き換えた。
- 5．この反応を8時間続けた。
- 6．次いで窒素の供給物を除去し、圧力を、真空ポンプを用いて下げ、目標の15mバールにセットした。

40

反応を、目標のMw(約3000ダルトン)まで続け、多分散度(<3)を達成した。

50

グリセロール：セバシン酸の目標のモル比を 1 : 1 とした。

【 0 0 5 9 】

A . グラフトされた無水物を有する P G S A の例

実施例 1 ~ 4 において、無水物を含有する P G S A の製造のための以下の手順に従った：

- 1 . P G S プレポリマーを、上に説明したように合成した。
- 2 . P G S プレポリマーを、 1 0 % w / v の D C M 中 A c C l ( ポリマー 5 グラム当たり 0 . 8 m L ) で、 D M A P ( ポリマー 1 グラム当たり 1 m g ) 、 T E A ( ポリマー 5 グラム当たり 1 . 4 m L ) および B H T 2 0 0 p p m の存在下で一晩アクリル化させた。 A c C l および T E A の量は、異なるアシル化度を実現させるように調整することができる。
- 3 . D M A P 、 T E A 、 および B H T 2 0 0 p p m の存在下、塩化エタノイルで一晩アシル化する。塩化エタノイル ( ポリマー 5 グラム当たり 1 . 8 m L ) および T E A ( プレポリマー 5 グラム当たり 3 . 5 m L ) での過剰分を使用してヒドロキシルブロックを達成する。ヒドロキシルブロックを、 N M R により合成終了時に評価する。
- 4 . 以下のうちの 1 つによって精製する：
  - 3 回の水洗浄
  - 3 回の塩水洗浄 ( 塩化ナトリウム水溶液 3 0 0 g / L )
  - 溶媒の、酢酸エチルへの変更とそれに続く塩のろ過
  - 溶媒の、酢酸エチルへの変更とそれに続くろ過および 1 回の塩水洗浄 ( 塩化ナトリウム水溶液 3 0 0 g / L ) 。
- 5 . B H T 4 0 0 p p m を加えた。
- 6 . 部分的に溶媒を留去して D C M 中 5 0 % w / w 溶液へ到達させ、続いて M E H Q 2 0 0 p p m を加えて 4 にて貯蔵した。
- 7 . I r g a c u r e 2 9 5 9 を組み入れ、溶媒を、超臨界 C O <sub>2</sub> を介して除去した。

【 0 0 6 0 】

実施例 1 の精製のステップは、水洗浄であった。実施例 2 の精製のステップは、塩水洗浄であった。実施例 3 の精製のステップは、ろ過であった。実施例 4 の精製のステップは、塩水洗浄であった。

D C M 中 5 0 % w / w 溶液の M w の変化についての安定性を図 1 に示す。

無水物の含有量を図 2 および図 3 に示す。

総じて、実施例 1 は、屈折率検出器を備えたゲル浸透クロマトグラフィー ( G P C ) により求めて、Mw の増加が最も大きく、一方、ろ過した溶液および塩水溶液は、合成と貯蔵との双方の間、改善された安定性を示した。

【 0 0 6 1 】

実施例 1 、 2 および 4 のために合成した溶液を、溶媒および不純物を除去するために、超臨界 C O <sub>2</sub> を用いて、 4 0 にて、D C M 溶液から抽出した。残留溶媒の濃度 5 0 0 p p m 未満を達成した。図 4 および図 5 に示すように、水洗浄した試料を超臨界抽出すると、G P C により測定して Mw の増加がより大きいこと、および N M R により測定して非対称無水物の含有量がより低いことが観察された。

【 0 0 6 2 】

使用した G P C 装置は、以下の仕様を有した：

カラム - L T 6 0 0 0 L 、 ( 3 0 0 × 8 ) m m 、 1 0 μ m で、プレカラム C L M 3 0 0 8 ( 1 0 × 4 . 6 ) m m を備える

流速 - 1 . 0 m L / 分

注射剤の容積 - 1 0 0 μ L

カラム温度 - 3 5

屈折計の温度 - 3 5

溶出モード - 均一濃度

移動相 - テトラヒドロフラン ( T H F )

【 0 0 6 3 】

## 接着試験

実施例を、以下の牽引方法に従って牽引接着について試験した。牽引接着試験（90°にて）を、未使用のブタの心外膜組織を有するインストロンにおいて実施した。組織は、試験の間に濡れたままであることを確実にするために、リン酸緩衝食塩水中に保持した。特定されない限り、セバシン酸ポリグリセロールウレタン（PGSU）パッチを試験のために使用し、それは、厚さ約200μm、直径6mmであった。実施例の組成物の厚さ約200μmの薄層を、接着試験の前に、パッチ材料へ適用した。硬化の工程の間、圧縮力-3Nを、ガラスロッドと光ガイドとの双方の周りに標準の接着テープを有するUV光ガイド（Lumen Dynamics Group Inc）に結合させた非接着性材料（ハウケイ酸の高さ9mmのガラスロッド）を有する、実施例の組成物で被覆したパッチへ適用した。ハウケイ酸のガラスロッドの介在は、パッチ/接着性組織の境界面を乱すことなく、硬化系の、パッチからの放出を促進させる。牽引の手順には、均一なパッチの、組織の表面からの剥離を引き起こす、8mm/分でのグリップ分離が含まれる。接着力は、測定した応力の鋭い低減が観察される、接着破壊の前の最大力として記録した。

超臨界CO<sub>2</sub>処理後の乾燥生成物の牽引接着性能を、図7に示す。総じて、牽引性能は、非対称無水物の含有量が高いほど強化される。

### 【0064】

## 破裂性能試験

超臨界CO<sub>2</sub>のステージ後の乾燥生成物の破裂性能を、図8に示す。PGSA破裂性能を、ブタの頸動脈へ縫合した直径5mmのePTFE移植片を封着して評価した。接着剤の適用前に、縫合線は、約10mmHgにて漏出し始めた。およそ0.2mLのPGSAを、注射器を用いて縫合線の周りに適用し、製剤を、およそ1分間、光で硬化した。破裂性能は強化され、そこで縫合線が漏出し始める圧力を測定した。比較例5はフィブリンであった。比較例6は、アクリル化度がおよそ0.3mol/mol（グリセロール）であり、比較例7は、アクリル化度がおよそ0.5mol/mol（グリセロール）である、無水物なしの（エタノールキャッピングにより製造した）PGSAポリマーであった。

増加した無水物含有量およびブロックされたヒドロキシル基を有するポリマーでは、接着力が増大する。これは、本発明による実施例（実施例2に従って合成した）について、図8で見られ、ここで、線は、Langらが先に報告した、疎水性の光活性化接着剤組成物の好ましい組成物についての平均接着力を表す。

### 【0065】

得られた結果を下表にまとめる（+は良好を表し、++は非常に良好を表し、+++は優良を表し、-は不良を表す）：

【表1】

	接着性	安定性
無水物あり、遊離ヒドロキシルあり	++	-
無水物なし、遊離ヒドロキシルあり	-	++
無水物あり、遊離ヒドロキシルなし	+++	+

結果は、無水物の含有量を増加させると、特にヒドロキシル基がないときに、牽引接着性が向上することを示している。

### 【0066】

製造の再現性を評価した。すべての手順を、上に報告したように記載したが、DMA Pが、無水物の安定性を阻害することで知られるように触媒として利用されないことを除く。製造の再現性は、無水物の含有量の維持、および任意の不純物、例えば反応の副生成物として形成されるトリメチルアミンヒドロクロリドの除去を確実にするために、精製が、ろ過とそれに続く塩水洗浄とからなるときに、より高い。図9は、このプロトコルに従って生成された2種のパッチ（実施例9および10）の牽引接着性能を示す。生成物の接着性はまた、貯蔵の間にも維持され、それを図10に示す。生成物の精製の好ましい方法は

塩水洗浄を伴う過程であること、および反応はDMA Pの使用なしで行われうることが示されている。

#### 【0067】

接着性が強力なバッチは、たとえ以下であっても製造されうることもまた示されている：

1．最初にTEAの添加を実施し、続いて塩化アクリロイルの滴下添加を2時間かけて行い、続いて1時間反応させ、続いて塩化エタノイルの滴下添加を2時間かけて行い、続いて1時間反応させる。これらの材料の生成のために用いた精製方法は、ろ過のみであり、反応の間にDMA Pは使用しなかった。Irgacure TPO（ジフェニル（2，4，6 - トリメチルベンゾイル）ホスフィンオキシド）を、Irgacure 2959の代わりに、光重合開始剤として使用する。

2．TEAの添加を、塩化アクリロイルと並行して2時間実施し、続いて1時間反応させ、続いて並行してTEAおよび塩化エタノイルの滴下添加を2時間かけて行い、続いて1時間反応させる。これらの材料の生成のために用いた精製方法は、ろ過のみであり、反応の間にDMA Pは使用しなかった。Irgacure TPO（ジフェニル（2，4，6 - トリメチルベンゾイル）ホスフィンオキシド）を、Irgacure 2959の代わりに、光重合開始剤として使用する。

3．塩化アクリロイル、トリメチルアミンおよび塩化エタノイルの液滴添加を、並行して2時間かけて実施し、続いて1時間反応させた。これらの材料の生成のために用いた精製方法は、ろ過のみであり、反応の間にDMA Pは使用しなかった。Irgacure TPO（ジフェニル（2，4，6 - トリメチルベンゾイル）ホスフィンオキシド）を、Irgacure 2959の代わりに、光重合開始剤として使用する。

#### 【0068】

B．グラフトされていない無水物と混合させたPGSAの実施例

異なるアプローチで、グラフトされた無水物なしのPGSAの接着力を、無水物モノマーと混合することによって強化する。

上に説明したように、グラフトされた無水物をポリマー主鎖から除去するためにプレポリマーを活性化させた後で、無水物なしのPGSAを、さらなるエタノールキャッピングのステップで合成する。

精製を、水洗浄により行った。

#### 【0069】

実施例11：乾燥生成物との混合により組み入れられた、メタクリル酸無水物4% w/wを伴う、アクリル化度が約0.5 mol/mol（グリセロール）である、無水物なしのPGSA

実施例12：メタクリル酸無水物4%を伴う、アクリル化度が約0.25 mol/mol（グリセロール）である、無水物なしのPGSA

実施例13：乾燥生成物との混合により組み入れられた、モノアクリレート（アクリル酸エチル）2%を伴う、アクリル化度が約0.5 mol/mol（グリセロール）である、無水物なしのPGSA

実施例14：乾燥生成物との混合により組み入れられた、ジアクリレート（1，4 - ジアクリル酸ブタンジオール）2%を伴う、アクリル化度が約0.5 mol/mol（グリセロール）である、無水物なしのPGSA

実施例15：乾燥生成物との混合により組み入れられた、アクリル酸無水物5%を伴う、アクリル化度が約0.5 mol/mol（グリセロール）である、無水物なしのPGSA

実施例16：乾燥生成物との混合により組み入れられた、無水酢酸5%を伴う、アクリル化度が約0.5 mol/mol（グリセロール）である、無水物なしのPGSA

#### 【0070】

図11で示すように、メタクリル酸無水物は、グラフトされた無水物なしで、PGSAの接着特性を強化することができる。

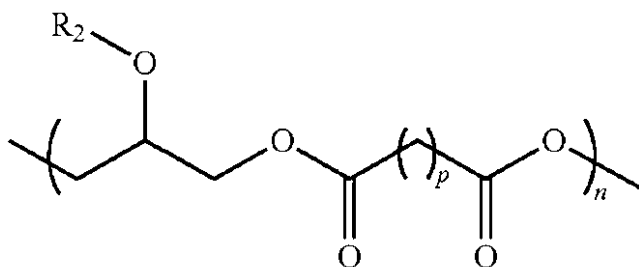
図 12 で示すように、アクリル酸無水物の添加は、グラフトされた無水物なしで、P G S A の接着特性を強化することができる（実施例 15 および 16 を参照されたい）。対照的に、モノまたはジアクリレートモノマー（無水物官能基なし）は、P G S A の接着性に、最小限の影響しか及ぼさない（それぞれ、実施例 13 および 14 を参照されたい）。

なお本発明は、以下の態様も好ましい。

[ 1 ] 一般式 ( - A - B - )<sub>n</sub> ( 式中、A は、置換されたまたは非置換のエステルを表し、B は、少なくとも 2 つの酸エステル官能基を含む、置換されたまたは非置換の酸エステルを表し、n は、1 超の整数を表す ) のポリマー単位を含むプレポリマーを含み、無水化合物を含む、組成物。

[ 2 ] プレポリマーが、一般式 ( I ) を有する、[ 1 ] に記載の組成物。

[ 化 1 ]



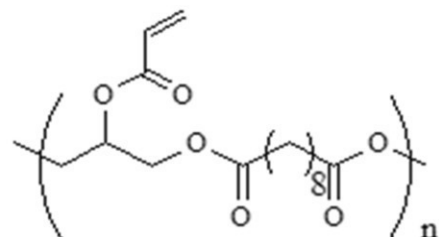
[ 式中、

n および p は、それぞれ独立に、1 以上の整数を表し、それぞれの個々の単位における R<sub>2</sub> は、水素またはポリマー鎖または - C ( = O ) - C R<sub>3</sub> = C R<sub>4</sub> R<sub>5</sub> ( 式中、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> は、互いに独立に、H、メチルまたはエチルなどのアルキル、フェニルなどのアリール、置換されたアルキル、置換されたアリール、カルボン酸、エステル、アミド、アミン、ウレタン、エーテルおよびカルボニルからなる群から選択される ) を表す ]

[ 3 ] p = 8 である、[ 2 ] に記載の組成物。

[ 4 ] プレポリマーが、以下の式を有する、[ 1 ] から [ 3 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物。

[ 化 2 ]

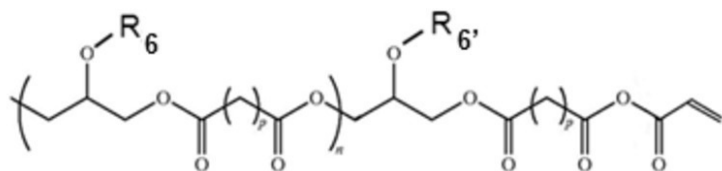


( 式中、

n は、1 以上の整数を表す )

[ 5 ] 無水化合物が、一般式 ( I I ) を有する、[ 1 ] から [ 4 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物。

[ 化 3 ]



[ 式中、

p および n は、それぞれ独立に、1 以上の整数を表し、



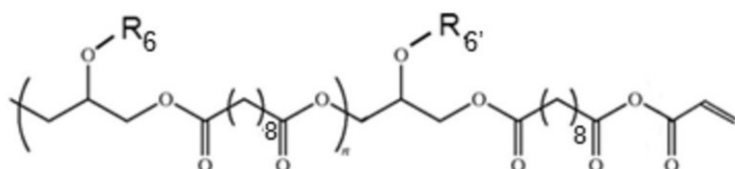
それぞれの個々の単位中の  $R_6$  および  $R_6'$  は、独立して、ポリマー鎖であってよく、または

それぞれの個々の単位中の  $R_6$  および  $R_6'$  は、独立して、 $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$  (式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  は、互いに独立に、H、メチルまたはエチルなどのアルキル、フェニルなどのアリール、置換されたアルキル、置換されたアリール、カルボン酸、エステル、アミド、アミン、ウレタン、エーテルおよびカルボニルからなる群から選択される)であってよく、または

それぞれの個々の単位中の  $R_6$  および  $R_6'$  は、独立して、アルキル、アリール、複素環、シクロアルキル、芳香族複素環、マルチシクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン化物、カルボン酸、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、アミド、カルバモイル、チオエーテル、チオール、アルコキシまたはウレイドの各基であってよい]

[ 6 ] 無水物が、以下の式を有する、[ 5 ] に記載の組成物。

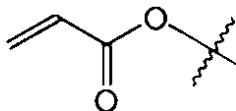
[ 化 4 ]



( 式中、

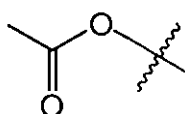
$R_6$  または  $R_6'$  は、独立に、ポリマー鎖または

[ 化 5 ]



もしくは

[ 化 6 ]



を表す)

[ 7 ] グラフトされた無水化合物のモル比が、 $0.02 \text{ mol/mol}$  (ポリ酸) 超、好ましくは  $0.1 \text{ mol/mol}$  (ポリ酸) 超である、[ 1 ] から [ 6 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物。

[ 8 ] 非対称無水物のモル含有量が、総乾燥無水物含有量の 30% 超である、[ 1 ] から [ 7 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物。

[ 9 ] グラフトされていない無水化合物を含む、[ 1 ] から [ 8 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物。

[ 10 ] 無水化合物が、アクリル酸無水物、メタクリル酸無水物、トリメリト酸 4 - メタクリロイルオキシエチル無水物、無水コハク酸、無水マレイン酸、またはこれらの任意の組合せから選択される、[ 9 ] に記載の組成物。

[ 11 ] グラフトされていない無水化合物が、1 ~ 10 質量%、好ましくは 3 ~ 6 質量% の範囲で存在する、[ 9 ] または [ 10 ] に記載の組成物。

[ 12 ] プレポリマーが、遊離ヒドロキシル基を含まない、[ 1 ] から [ 11 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物。

[ 13 ] 光重合開始剤をさらに含む、[ 1 ] から [ 12 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

[ 1 4 ] 光重合開始剤の存在下、光で硬化されたときに

i )  $1.5 \text{ N} / \text{cm}^2$  超、好ましくは  $2 \sim 7 \text{ N} / \text{cm}^2$  以上の  $90^\circ$  牽引力、および

i i )  $200 \text{ mmHg}$  超、好ましくは  $400 \sim 500 \text{ mmHg}$  以上の破裂性能

の特性のうちの 1 つまたは複数を有する、[ 1 ] から [ 1 3 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物。

[ 1 5 ] [ 1 ] から [ 1 4 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物を製造する方法であって、

i ) 一般式 - OR ( 式中、各基の R は、独立に、水素またはアルキルである ) の 2 つ以上の官能基を含む第 1 の成分と、2 つ以上の酸エステル官能基を含む第 2 の成分とを重縮合するステップと、

i i ) ステップ i ) によって作製したプレポリマーを活性化させるステップと、

i i i ) 無水化合物を形成するまたは添加するステップと  
を含み、

i v ) 遊離ヒドロキシル基をブロックするステップ  
を含んでもよく、

ならびに / または、

v ) ステップ i i ) および / もしくは i i i ) および / もしくは i v ) によって作製した、活性化したプレポリマーを精製するステップ  
を含んでもよい、方法。

[ 1 6 ] 無水化合物の添加が、ステップ v ) の後に行われる、[ 1 5 ] に記載の方法。

[ 1 7 ] 第 1 の成分が、グリセロールを含む、[ 1 5 ] または [ 1 6 ] に記載の方法。

[ 1 8 ] 第 2 の成分が、セバシン酸を含む、[ 1 5 ] から [ 1 7 ] までのいずれか 1 項に記載の方法。

[ 1 9 ] 活性化剤が、アクリル化剤であり、好ましくは塩化アクリロイルを含む、[ 1 5 ] から [ 1 8 ] までのいずれか 1 項に記載の方法。

[ 2 0 ] 精製が、ろ過および / または食塩水洗浄を含む、[ 1 5 ] から [ 1 9 ] までのいずれか 1 項に記載の方法。

[ 2 1 ] ステップ i v ) が、アシル化を含む、[ 1 5 ] から [ 2 0 ] までのいずれか 1 項に記載の方法。

[ 2 2 ] [ 1 ] から [ 1 4 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物または [ 1 5 ] から [ 2 1 ] までのいずれか 1 項によって作製された組成物を硬化する方法であって、組成物を、光重合開始剤の存在下、光で硬化することを含む、方法。

[ 2 3 ] [ 1 5 ] から [ 2 2 ] までのいずれか 1 項に記載の方法によって得ることができる、硬化された組成物。

[ 2 4 ] 組織を接着するまたは封着するための、[ 1 ] から [ 1 4 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

[ 2 5 ] 組織を医療装置の表面へ接着するための、[ 1 ] から [ 1 4 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

[ 2 6 ] 組織を接着するまたは封着するための方法であって、[ 1 ] から [ 1 4 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物を組織の表面へ適用し、組成物を硬化することを含む、方法  
。

[ 2 7 ] 組織を医療装置の表面へ接着するための方法であって、[ 1 ] から [ 1 4 ] までのいずれか 1 項に記載の組成物を、組織および / または医療装置の表面へ適用し、組成物を硬化することを含む、方法。

10

20

30

40

【図 1】

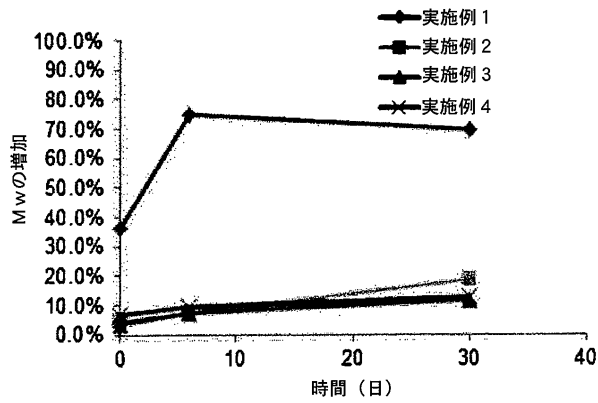


FIG 1

【図 2】

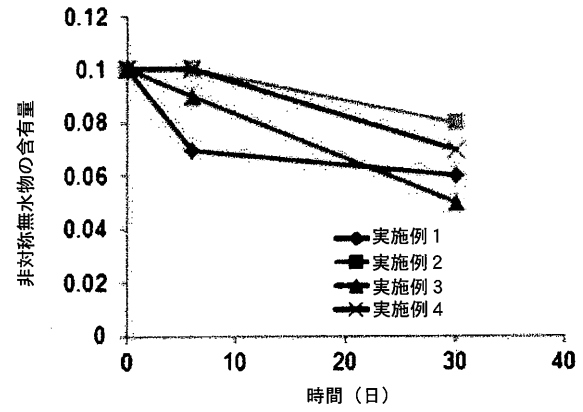


FIG 2

【図 3】

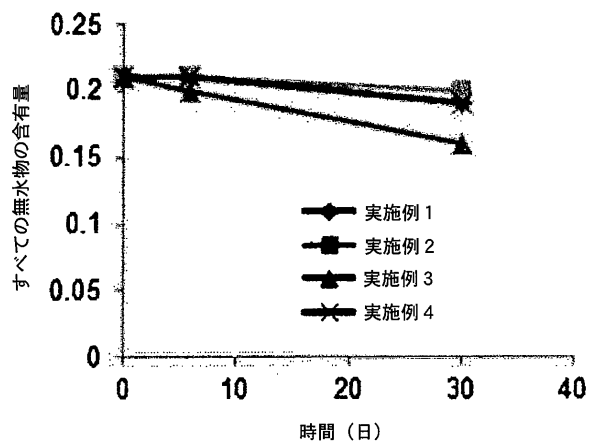


FIG 3

【図 4】

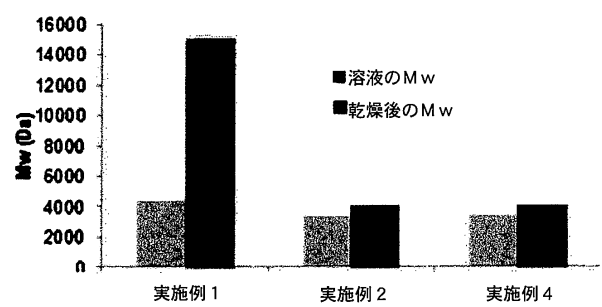


FIG 4

【図 5】

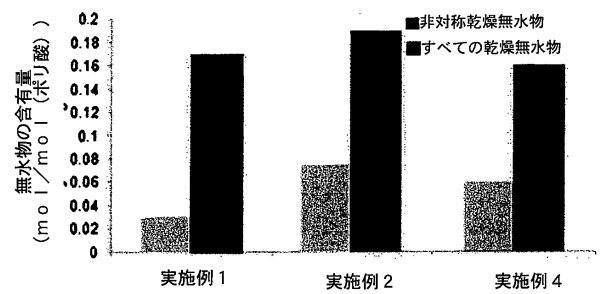


FIG 5

【図 6】

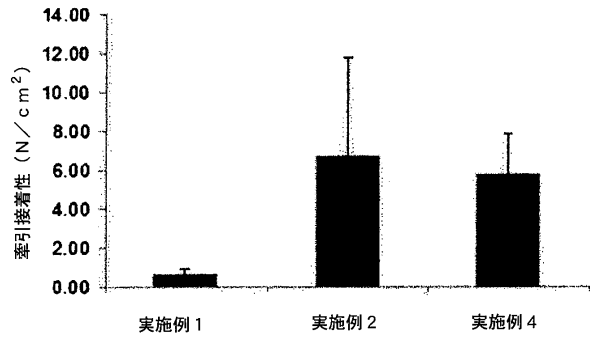


FIG 6

【図 8】

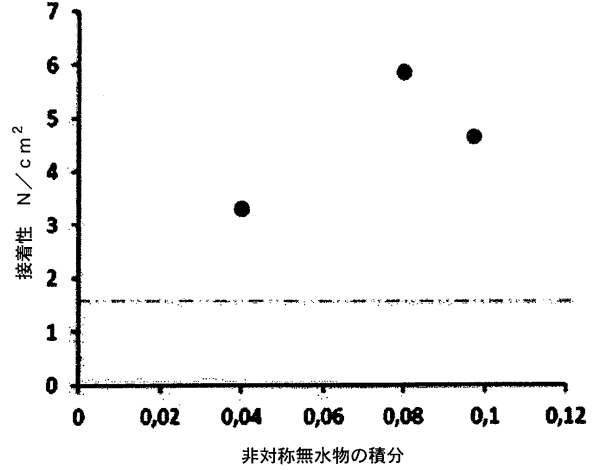


FIG 8

【図 7】

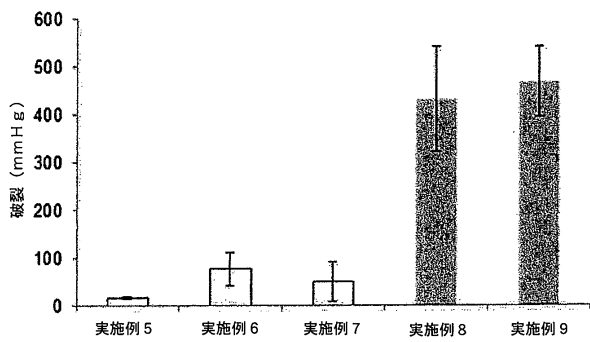


FIG 7

【図 9】

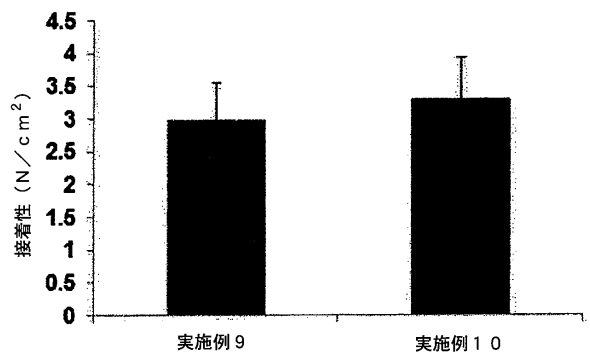


FIG.9

【図 10】

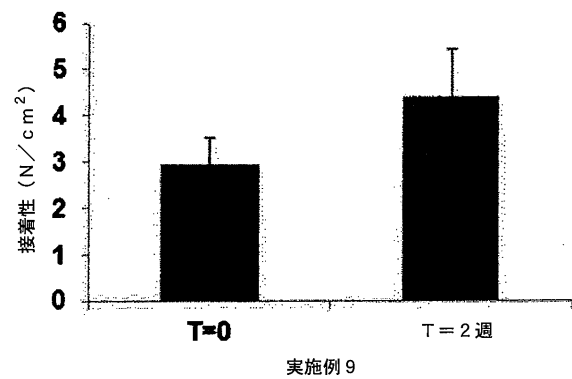


FIG.10

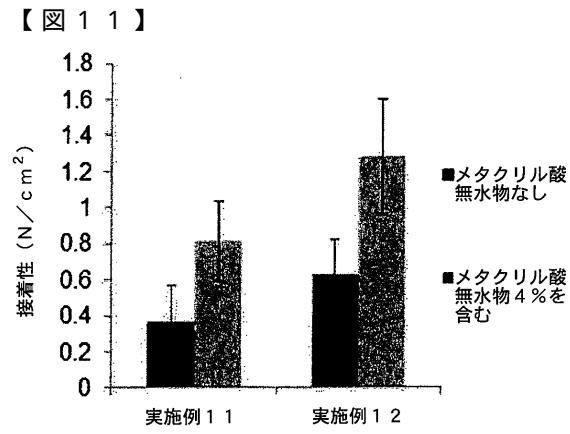


FIG.11

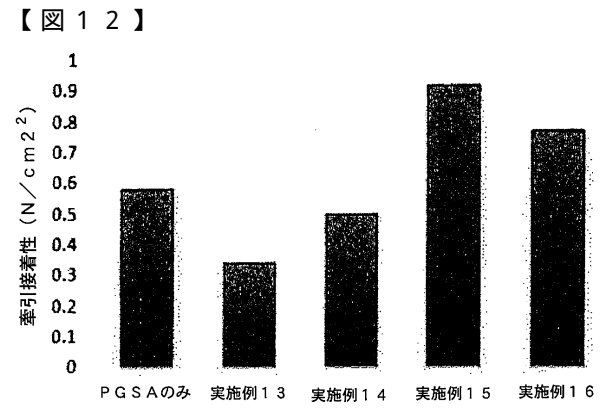


FIG.12

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 8 K 5/09 (2006.01)  
 A 6 1 L 17/10 (2006.01)  
 A 6 1 L 17/06 (2006.01)

C 0 8 K 5/09  
 A 6 1 L 17/10 1 0 0  
 A 6 1 L 17/06

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100170944

弁理士 岩澤 朋之

(72)発明者 ペレイラ マリア

ポルトガル 1 2 0 0 - 3 6 6 リスボン ファ ダ キンティーニャ ヌメロ 5 4 エヒノセ  
ー

(72)発明者 アドジリ サリム

フランス 9 4 2 0 0 イブリー シュル セーヌ リュー アンリ マルタン 3

審査官 齋藤 光介

(56)参考文献 特表 2 0 0 9 - 5 2 3 8 6 4 ( J P , A )

特開昭 4 9 - 0 2 4 2 4 5 ( J P , A )

特開平 0 2 - 2 3 8 0 1 3 ( J P , A )

特表 2 0 1 6 - 5 2 6 0 7 8 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 8 L

C 0 8 K