

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7289655号
(P7289655)

(45)発行日 令和5年6月12日(2023.6.12)

(24)登録日 令和5年6月2日(2023.6.2)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 M 1/02 (2006.01)	A 6 1 M 1/02 1 3 0
A 6 1 M 1/36 (2006.01)	A 6 1 M 1/36 1 6 5
A 6 1 K 9/18 (2006.01)	A 6 1 K 9/18
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 13 (全20頁)

(21)出願番号	特願2018-547426(P2018-547426)	(73)特許権者	512254586
(86)(22)出願日	平成29年2月17日(2017.2.17)		サイトソーベッツ・コーポレーション
(65)公表番号	特表2019-513034(P2019-513034 A)		アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 5 2, モンマス・ジャンクション, デ
(43)公表日	令和1年5月23日(2019.5.23)		ィーア・パーク・ドライブ 7, スイート
(86)国際出願番号	PCT/US2017/018249		ケイ
(87)国際公開番号	WO2017/155677	(74)代理人	100118902
(87)国際公開日	平成29年9月14日(2017.9.14)		弁理士 山本 修
審査請求日	令和2年2月17日(2020.2.17)	(74)代理人	100106208
(31)優先権主張番号	62/305,382		弁理士 宮前 徹
(32)優先日	平成28年3月8日(2016.3.8)	(74)代理人	100106080
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山口 晶子
前置審査		(72)発明者	グルダ, マリアン
			アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 5 2, モンマス・ジャンクション, デ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 P A M P S 及び D A M P S の除去への血液適合性多孔性ポリマービーズ吸着剤の使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 種類のポリマーを含む生体適合性ポリマー系であって、生体適合性ポリマー系が、約 0 . 5 k D a 未満〜約 1 , 0 0 0 k D a の分子量を有する (i) 病原体関連分子パターン分子 (P A M P S) 及び (i i) 傷害関連分子パターン分子 (D A M P S) を生理液から吸着する治療方法に用いるためであり、P A M P S 及び D A M P S が、プロカルシトニン (P C T) 及び活性化補体 C 5 a の 1 以上から選択される、生体適合性ポリマー系。

【請求項 2】

少なくとも 1 種類のポリマーを含む生体適合性ポリマー系であって、生体適合性ポリマー系が、約 0 . 5 k D a 未満〜約 1 , 0 0 0 k D a の分子量を有する (i) 病原体関連分子パターン分子 (P A M P S) 及び (i i) 傷害関連分子パターン分子 (D A M P S) を生理液から吸着する治療方法に用いるためであり、P A M P S 及び D A M P S が、H M G B - 1、S 1 0 0 A 8、及び S P E B の 1 以上から選択される、生体適合性ポリマー系。

【請求項 3】

前記ポリマーが複数の細孔を含み、前記ポリマーの細孔構造が 5 0 Å ~ 4 0 , 0 0 0 Å の範囲にある孔径の全容積を 1 g の乾燥ポリマーにつき 0 . 5 c c より多くて 5 . 0 c c 未満に有する、請求項 1 若しくは 2 の用途のための生体適合性ポリマー系。

【請求項 4】

前記ポリマーが血液適合性である、請求項 1 若しくは 2 の用途のための生体適合性ポリ

マー系。

【請求項 5】

前記ポリマー系のジオメトリーが球状ビーズである、請求項 1 若しくは 2 の用途のための生体適合性ポリマー系。

【請求項 6】

前記ポリマーが懸濁重合を使用して作製されている、請求項 1 若しくは 2 の用途のための生体適合性ポリマー系。

【請求項 7】

前記ポリマーが超架橋ポリマーである、請求項 1 若しくは 2 の用途のための生体適合性ポリマー系。

【請求項 8】

前記球状ビーズが生体適合性ヒドロゲルコーティングを有する、請求項 5 の用途のための生体適合性ポリマー系。

【請求項 9】

前記ポリマーが形成され、その後に生体適合性であるように修飾されている、請求項 1 若しくは 2 の用途のための生体適合性ポリマー系。

【請求項 10】

前記ポリマーが、前記ポリマーを保持するのに適しており、全血、濃厚赤血球、血小板、アルブミン、血漿、又はこれらのすべての組合せの輸血用の容器に収容されている、請求項 1 若しくは 2 の用途のための生体適合性ポリマー系。

【請求項 11】

前記ポリマーが、前記ポリマーを保持して体外回路へ組み込まれるのに適したデバイス中にある、請求項 1 若しくは 2 の用途のための生体適合性ポリマー系。

【請求項 12】

前記ポリマーが遊離ポリマーである、請求項 1 若しくは 2 の用途のための生体適合性ポリマー系。

【請求項 13】

前記ポリマーが、スチレン、ジビニルベンゼン、エチルビニルベンゼン、アクリレート、及びメタクリレートから選択される重合性モノマーから調製される、マクロ多孔性ポリマーである、請求項 1 若しくは 2 の用途のための生体適合性ポリマー系。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

[0001] 本出願は、その開示がその全体において本明細書に組み込まれる、米国特許出願番号：62／305,382（2016年3月8日出願）の利益を主張する。

【0002】

政府の権利

[0002] 本明細書に開示される内容は、国防高等研究計画局（DARPA）によって授与された、契約番号：N66001-12-C-4199の下での政府支援でなされた。米国政府は、本明細書に開示される内容に一定の権利を有し得る。

【0003】

技術分野

[0003] 開示される発明は、多孔性ポリマー吸着剤の技術分野にある。開示される発明はまた、血液、血液製品、及び他の生理液中の病原体関連分子パターン分子及び傷害関連分子パターン分子を広範に低下させることの技術分野にある。追加的に、開示される発明は、病原体関連分子パターン分子及び傷害関連分子パターン分子を静的吸着、灌流、又は血液灌流によって広範に除去することの技術分野にある。

【背景技術】

【0004】

【0004】 長期化して上方制御される炎症反応は、敗血症又は全身性炎症反応症候群（SIRS）をもたらす場合があって、このいずれも潜在的に致命的な敗血症ショックや多臓器不全症候群（MODS）へ進行する可能性がある。敗血症と敗血症ショックは、侵入する病原体や直接の組織侵襲に対する、生命を脅かす全身性炎症反応症候群（SIRS）より生じる。敗血症は、重症度と進行が無数の相互反応因子に依存する、きわめて異質性の疾患であって、その因子には、細菌（グラム陽性菌とグラム陰性菌）、ウイルス、真菌、又は寄生虫を起源とし得る、微生物侵襲；病原体負荷、毒素産生、病毒性；年齢、遺伝子構成、及び併存疾患のような宿主因子；感染の部位、並びに初期感染以降の経過時間が含まれる。この複雑性が、特定の因子を標的とした治療努力を混乱させてきたきわめて動的で不安定な状況を生むのである。

10

【0005】

【0005】 敗血症の進展によく関連する病原体の例は、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）が含まれるブドウ球菌種、肺炎連鎖球菌、化膿連鎖球菌（*S. pyogenes*）のような連鎖球菌種、クレブシエラ菌種、大腸菌（*E. coli*）、緑膿菌（*P. aureginosa*）のようなシュードモナス菌種、リステリア菌種、いくつかの真菌種（例、アスペルギルス、フザリウム、及びカンジダ亜種）、並びにウイルス（デングウイルス及びインフルエンザウイルスのような）、及び寄生虫である。これらの病原体は、免疫応答を調節して疾患の重症度に影響を及ぼす、滅入らせるほど多くの病毒性因子を放出するか又はその放出の原因となる。病原体の侵襲に対する宿主の応答には、過度の炎症と免疫抑制をとともにもたらす、多数の連続的及び同時的なプロセスが関与する。リポ多糖、リポペプチド、リポタイコ酸、ペプチドグリカン、二本鎖RNAのような核酸、毒素、及びフラジェリンのような病原体関連分子パターン分子（PAMPs）は、感染に対抗する宿主の免疫応答（例、自然免疫系）を始動させて、高レベルの炎症性及び抗炎症性メディエーター（サイトカインのような）の産生をもたらす。PAMPsと高レベルのサイトカインは、直接的な組織損傷（外傷、熱傷、等）と同様に、組織を傷害して、傷害関連分子パターン分子（DAMPs）の血流中への細胞外放出を引き起こす可能性がある。DAMPsは、広範な内因性分子の群であって、PAMPsのように、Toll様受容体（TLR）のようなパターン認識受容体（PRR）を介して免疫応答を始動させる。

20

【0006】

【0006】 DAMPsはまた、無数の症候群及び疾患と関連付けられてきた。これらには、外傷、熱傷、外傷性脳損傷、及び侵襲手術に由来する合併症と、肝疾患、腎透析合併症、及び自己免疫疾患のような臓器特異的な病気も含まれる。DAMPsは、非感染性のSIRSを始動させて継続させて、感染性のSIRSを増悪させる可能性がある宿主分子である。DAMPsは、生理学的条件においては細胞内にある多様な分子のファミリーであって、多くは核内又は細胞質のタンパク質である。DAMPsは、2つの群へ分けることができる：（1）（HMGB1のように）生存細胞中では非炎症性の機能を発揮して、細胞のストレス、傷害、又は損傷の間に放出、分泌、修飾、又は細胞表面上に曝露されると、免疫調節性の特性を獲得する分子、又は（2）アラミン、即ち、細胞中に保存されて細胞溶解時に放出される可能性があり、そこで炎症反応に寄与する、サイトカイン様の機能を保有する分子（ β -デフェンシンやカテリシジンのような）。組織損傷に続いて細胞の外へ放出されるか又は細胞の表面上に曝露されると、それらは、還元環境から酸化環境へ移動して、そのことがその活性に影響を及ぼす。また、壊死の後では、ミトコンドリアと核内のDNA断片が細胞の外へ放出されて、DAMPsになる。

30

40

【0007】

【0007】 HMGB-1、熱ショックタンパク質、及びS100タンパク質のようなDAMPsは、通常は細胞の内側に見出されて、組織損傷によって放出される。DAMPsは、炎症反応を促進して悪化させる内因性の危険シグナルとして作用する。HMGB-1は、ストレス状況下に放出される非ヒストン核内タンパク質である。細胞外のHMGB-1は、組織壊死の指標であって、敗血症や多臓器不全症候群（MODS）のリスク増加に関連付けられてきた。S100A8（グラニュリンA、MRP8）及びA9（グラニュリ

50

ンB、MRP14)のホモ及びヘテロ二量体は、TLR4／リポ多糖受容体複合体へ結合してそれを介して直接シグナル伝達して、そこで免疫細胞と血管内皮を活性化する危険シグナルになる。プロカルシトニン[®]は、細菌に起因する重症敗血症のマーカーであって、循環中へのその放出は、敗血症の度合いの指標となる。急性期タンパク質である血清アミロイドA(SAA)は、主に肝細胞によって、損傷、感染、及び炎症に応答して産生される。急性炎症の間には、血清SAAレベルが1000倍上昇する場合がある。SAAは、好中球の走化性因子であって、好炎症性サイトカインの産生を誘導する。熱ショックタンパク質(HSP)は、ストレス環境への曝露に応答して細胞によって産生されるタンパク質のファミリーであって、それらの分子量に従って命名される(10、20~30、40、60、70、90)。小さな8キロダルトンのタンパク質であるユビキチンは、タンパク質の分解の印となるが、熱ショックタンパク質の特徴も有する。肝癌由来増殖因子(HDGF)は、その名称にもかかわらず、ニューロンによって発現されるタンパク質である。HDGFは、ニューロンによって非典型的な経路を介して能動的に、そして壊死細胞によって受動的に放出され得る。補体因子3及び5のような他の因子は、病原体に抗する宿主防御の一部として活性化されるが、敗血症においては、有害転帰に寄与する可能性もある。サイトカイン及びDAMPsの過剰で持続的な循環レベルは、臓器損傷に寄与するので、それによって、市中肺炎及び敗血症における多臓器不全(MOD)と死の最高リスクを有する患者が確定される。

【0008】

[0008] 黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)は、グラム陽性菌血症の主因であって、主にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の増加による、より高い罹患率及び死亡率に関連する。黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)は、パントン・バレンタイン(Panton-Valentine)ロイコシジン(PVL)[多くの黄色ブドウ球菌臨床単離株によって産生される細胞溶解素であって、細胞膜に細孔を形成することによって重要な病毒性因子として機能する]のような多様なPAMPsにより、血流に侵入して宿主の免疫応答を回避するのに有効である。肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*)とリステリア・モノサイトゲネス(*Listeria monocytogenes*)もまた、宿主細胞を傷害して宿主の免疫応答に干渉することによって感染を容易にする孔形成毒素のニューモリシン、ストレプトリシン、及びリステリオリシンを産生する、グラム陽性菌である。

【0009】

[0009] スーパー抗原は、ポリクローナルT細胞活性化と大量のサイトカイン放出を生じる、T細胞の非特異的活性化を引き起こす抗原の群である。スーパー抗原は一部の病原性ウイルス及び細菌によって、多分には免疫系に抗する防御機序として産生される。ブドウ球菌属と連鎖球菌属のスーパー抗原は、いずれも単一の原初スーパー抗原より進化した大きなタンパク質ファミリーを形成する。特に、連鎖球菌の発熱性エクソトキシン(*Streptococcus pyrogenic exotoxin*)(SPE)A、C、G-M、黄色ブドウ球菌のTSST-1毒素、及びエルシニア・シュードツベルクローシス(*Y. pseudotuberculosis*)のYPM-a及びYPM-bは、スーパー抗原である。狂犬病ウイルスのヌクレオカプシド(N)タンパク質もヒトにおけるスーパー抗原であって、Vb8Tリンパ球を刺激すると報告されている。

【0010】

[0010] ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を産生するブドウ球菌A及びB(ETA及びETB)は、表皮剥奪毒素の群に属するセリンプロテアーゼである。著しい体液損失又は二次感染生物を伴う露出皮膚の広範な領域があるSSSSの重症例では、低血圧とあり得る臓器不全が見出される可能性がある。

【0011】

[0011] 化膿連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)は、数種の病毒性因子、SpeA~Gを利用して感染を確立させる、A群連鎖球菌(GAS)である。これらの中で、連鎖球菌の発熱性エクソトキシンB(SpeB)は、宿主の免疫グロブリンと補体成分を切断又は分解して、貪食活性を阻害することによって免疫応答を回避する(Kuo 2008)。

10

20

30

40

50

【0012】

【0012】 細菌性フラジェリンは、*toll*様受容体5、PRRを介して免疫応答を誘発する、細菌の構造タンパク質である。フラジェリンは、敗血症の間に、肺における異常に強力な好炎症性の刺激となる。フラジェリンは、好炎症サイトカインの局所放出、炎症細胞の蓄積、そして肺の透過性亢進の発現を誘導する。数多の形態のフラジェリンが細菌によって産生されて、大腸菌では、37～69 kDaの大きさに及ぶフラジェリンが産生される。

【0013】

【0013】 20種を超えるアスペルギルス菌種がヒト疾患を引き起こすことが知られている。侵入性アスペルギルス症は、危篤状態の患者や免疫不全患者に主に影響を及ぼす壊滅的な感染症である。アスペルギルス・フミガーツス (*Aspergillus fumigatus*) は、最も蔓延していて、免疫不全患者集団において侵入性アスペルギルス症 (IA) の発生率を高める主因である。IAは、壊滅的な病気であって、死亡率が90%ほどの高さに達する患者群もある。アスペルギルス菌種は、宿主の免疫抑制によって病原性に寄与するグリオトキシンや、急性の肝損傷及び肝不全を引き起こし得るアフラトキシンのような、多様なマイコトキシンを産生する。フザリウム属 (*Fusarium*) 菌種は、ヒトにおいて、表在性、局所侵襲性、及び播種性の感染症が含まれる、広範囲の感染症を引き起こす。フザリウム属菌種は、体液性免疫と細胞性免疫を抑制して組織破壊も引き起こし得る、T-2毒素 (トリコセンマイコトキシン) のようなマイコトキシンが含まれる、数種の病毒性因子を保有する。

【発明の概要】

【0014】

【0014】 いくつかの側面において、本発明は、少なくとも1つのポリマーを含んでなる生体適合性ポリマー系に関し；該ポリマー系は、約0.5 kDa未満～約1,000 kDa (又は、いくつかの態様では、約1 kDa～約1,000 kDa、又は約0.1 kDa～約1,000 kDa) の分子量を有する (i) 病原体関連分子パターン分子と (ii) 傷害関連分子パターン分子を吸着することが可能である。いくつかの好ましいポリマーは、血液適合性である。ある好ましいポリマー系は、球状ビーズのジオメトリーを有する。

【0015】

【0015】 いくつかのポリマー系は、50 Å (オングストローム) ～40,000 Åの範囲にある孔径の全容積を1 gの乾燥ポリマーにつき0.5 ccより多くて5.0 cc未満に有するポリマー細孔構造を有する。

【0016】

【0016】 いくつかの態様において、吸着される毒素は、フラジェリン、リポペプチド、ホルミルペプチド、マイコトキシン、エクソトキシン、エンドトキシン、リポタイコ酸、細胞溶解素、スーパー抗原、プロテアーゼ、リパーゼ、アミラーゼ、酵素、ブラジキニンが含まれるペプチド、活性化補体、可溶性受容体、可溶性CD40リガンド、生物活性脂質、酸化脂質、細胞DNA、ミトコンドリアDNA、病原体又は宿主由来RNA、無細胞ヘモグロビン、無細胞ミオグロビン、成長因子、ペプチドグリカン、糖タンパク質、放出される細胞内成分、細胞壁又はウイルスエンベロープの成分、ポリイノシン酸：ポリシチジル酸 (ポリI:C)、プリオン、毒素、細菌及びウイルスの毒素、薬物、血管作用物質、及び異種抗原の1以上から構成されるPAMPs及びDAMPsの1以上を含む。

【0017】

【0017】 該ポリマーは、好適な多孔性ポリマーを生成するための当該技術分野で知られた手段によっても作製することができる。いくつかの態様において、該ポリマーは、懸濁重合を使用して作製される。いくつかのポリマーは、超架橋ポリマーを含む。ある球状ビーズは、生体適合性ヒドロゲルコーティングを有する。

【0018】

【0018】 あるポリマーは、生成された後に生体適合性であるように修飾される。いくつかの修飾は、生体適合性の表面コーティング又は層を形成する工程を含む。

[0019] 他の側面には、本明細書に記載の生体適合性ポリマー系を含んでなるデバイスに、又は好適な体外回路を経由して該デバイスに生理液を単回又は複数回通過させる工程を含んでなる、灌流の方法が含まれる。

【0019】

[0020] なお別の側面は、本明細書に記載の生体適合性ポリマー系を含んでなる、0.5 kDa未満～1,000 kDaの(i)病原体関連分子パターン分子及び(ii)傷害関連分子パターン分子を生理液より除去するためのデバイスに関する。

本発明の態様には以下のものも含まれる。

態様1

少なくとも1種類のポリマーを含む生体適合性ポリマー系であって、約0.5 kDa未満～約1,000 kDaの分子量を有する(i)病原体関連分子パターン分子(PAMP S)及び(ii)傷害関連分子パターン分子(DAMP S)を吸着することが可能な前記ポリマー系。

10

態様2

前記ポリマーが複数の細孔を含み、前記ポリマーの細孔構造が50 Å～40,000 Åの範囲にある孔径の全容積を1 gの乾燥ポリマーにつき0.5 ccより多くて5.0 cc未満に有する、態様1の生体適合性ポリマー系。

態様3

前記ポリマーが血液適合性である、態様1の生体適合性ポリマー系。

態様4

前記ポリマー系のジオメトリーが球状ビーズである、態様1の生体適合性ポリマー系。

20

態様5

毒素が、フラジェリン、リポペプチド、ホルミルペプチド、マイコトキシン、エクソトキシン、エンドトキシン、リポタイコ酸、細胞溶解素、スーパー抗原、プロテアーゼ、リパーゼ、アミラーゼ、酵素、ブラジキニンが含まれるペプチド、活性化補体、可溶性受容体、可溶性CD40リガンド、生物活性脂質、酸化脂質、細胞DNA、ミトコンドリアDNA、病原体又は宿主由来RNA、無細胞ヘモグロビン、無細胞ミオグロビン、成長因子、ペプチドグリカン、糖タンパク質、放出される細胞内成分、細胞壁又はウイルスエンベロープの成分、ポリイノシン酸：ポリシチジル酸(ポリI:C)、プリオン、毒素、細菌及びウイルスの毒素、薬物、血管作用物質、及び異種抗原の1以上から構成される、PAMP S及びDAMP Sを含む、態様1の生体適合性ポリマー系。

30

態様6

前記ポリマーが懸濁重合を使用して作製されている、態様1の生体適合性ポリマー系。

態様7

前記ポリマーが超架橋ポリマーである、態様1の生体適合性ポリマー系。

態様8

前記球状ビーズが生体適合性ヒドロゲルコーティングを有する、態様4の生体適合性ポリマー系。

態様9

前記ポリマーが形成された後に生体適合性であるように修飾されている、態様1の生体適合性ポリマー系。

40

態様10

態様1～態様9のいずれかの生体適合性ポリマー系を含むデバイスに、又は好適な体外回路を経由して該デバイスに生理液を単回又は複数回通過させる工程を含む、灌流の方法。

態様11

態様1～態様9のいずれかの生体適合性ポリマー系を含む、0.5 kDa未満～1,000 kDaの(i)病原体関連分子パターン分子及び/又は(ii)傷害関連分子パターン分子を生理液より除去するためのデバイス。

態様12

前記ポリマーを保持するのに適しており、全血、濃厚赤血球、血小板、アルブミン、血

50

漿、又はこれらのすべての組合せの輸血用の容器に収容されている、態様 1 におけるポリマー。

態様 1 3

前記ポリマーを保持して体外回路へ組み込まれるのに適したデバイス中にある、態様 1 におけるポリマー。

態様 1 4

生理液を処理するために遊離（即ち、含有されていない）ポリマーが使用されている、態様 1 におけるポリマー。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【0021】 付帯の図面は、本開示のさらなる理解を提供するために含まれるものであって、本明細書に組み込まれてその一部を構成し、本開示の種々の側面を図解し、詳細な説明と一緒に、本開示の原理を説明するのに役立つ。本開示とそれが実践され得る様々なやり方についての基本的な理解に必要であり得るより以上に詳しく本開示の構造上の詳細を示そうとする試みは、なされていない。以下の図面において：

【図 1】【0022】 図面 1 と図面 2 は、修飾ポリマー CY 15065 について、循環前濃度に比較した残存百分率として表される、全血を使用する試験管内（in vitro）動的モデルからの DAMPS 及び PAMPS 除去データを提示する。

【図 2】【0022】 図面 1 と図面 2 は、修飾ポリマー CY 15065 について、循環前濃度に比較した残存百分率として表される、全血を使用する試験管内（in vitro）動的モデルからの DAMPS 及び PAMPS 除去データを提示する。

【図 3】【0023】 図面 3 と図面 4 は、ポリマー CY 15077 について、循環前濃度に比較した残存百分率として表される、全血を使用する試験管内（in vitro）動的モデルからの DAMPS 及び PAMPS 除去データを提示する。

【図 4】【0023】 図面 3 と図面 4 は、ポリマー CY 15077 について、循環前濃度に比較した残存百分率として表される、全血を使用する試験管内（in vitro）動的モデルからの DAMPS 及び PAMPS 除去データを提示する。

【発明を実施するための形態】

【0021】

【0024】 要求事項として、本発明の詳しい態様を本明細書に開示するが、この開示態様は、様々な形態で具体化され得る本発明の例示にすぎないと理解されたい。故に、本明細書において開示される具体的な構造及び機能上の詳細は、制限として解釈してはならず、当業者に本発明を利用することを教示するための基礎でしかないと解釈されたい。下記の具体的な実施例は、本発明がよりよく理解されることを可能にしよう。しかしながら、それらは単にガイダンスとして示されるのであって、いかなる制限も含意しない。

【0022】

【0025】 本発明は、本開示の一部を形成する、付帯の図面と実施例に関連して取り上げられる、以下の詳細な説明を参照することによってより容易に理解されよう。本明細書に記載される、及び／又は示される、特定の素材、デバイス、方法、応用、条件、又は変数に本発明が限定されないこと、そして本明細書に使用される用語法が例としてのみ挙げられる特別な態様について記載する目的のものであって、特許請求される本発明を制限することを企図しないことを理解されたい。本明細書に使用される「複数」という用語は、1 より多いことを意味する。ある数値範囲が表される場合、別の態様には、1 つの特別な数値から、及び／又は他の特別な数値までが含まれる。同様に、数値が「約」という先行詞の使用によって概数として表される場合、その特別な数値が別の態様を形成すると理解されよう。すべての範囲が包括的で組合せ可能である。

【0023】

【0026】 明確性のために別々の態様の文脈で本明細書に記載される、本発明のある特徴が単一の態様において組み合わせられて提供される場合もあることを理解されたい。逆に、簡潔性のために単一の態様の文脈で本明細書に記載される、本発明の様々な特徴が別々に、

10

20

30

40

50

又はあらゆる副組合せで提供される場合もある。範囲で述べられる数値へのさらなる言及には、その範囲内のありとあらゆる数値が含まれる。

【0024】

【0027】 以下の定義は、本発明を理解するのに役立つことを企図している：

【0028】 病原体関連分子パターン分子（PAMPs）は、自然免疫系の細胞によって認識される、微生物由来の分子である。これらの分子には、一群の微生物内に保存された小さな分子モチーフがあって、それらが toll 様受容体やパターン認識受容体によって認識されると、病原体誘導性の炎症反応を始動させて継続させる。

【0025】

【0029】 傷害関連分子パターン分子（DAMPs）は、病原体感染の非存在又は存在時に、外傷、虚血、及び組織傷害に反応して炎症を始動させて継続させる、ストレス状態の細胞によって放出される、宿主の生体分子である。

【0026】

【0030】 「生体適合性」という用語は、生理液、生組織、又は生物体と吸着剤が接触状態にある時間の間に許容されない臨床変化を生じること無く、該生理液、生組織、又は生物体と該吸着剤が接触することが可能であることを意味すると定義される。

【0027】

【0031】 「血液適合性」という用語は、生体適合性素材が、全血又は血漿と接触状態に置かれる場合に、臨床的に許容される生理学的変化を生じる状態として定義される。

【0032】 本明細書に使用されるように、「吸着剤（sorber）」という用語には、吸着剤（adsorbents）と吸収剤（absorbents）が含まれる。

【0028】

【0033】 本発明の目的では、「収着（sorb）」という用語は、「吸収と吸着によって吸収して結合すること」と定義される。

【0034】 本発明の目的では、「灌流」という用語は、多孔性ポリマー吸着剤を含有するデバイスに、又は好適な体外回路を経由して該デバイスに生理液を単回通過させて、毒性分子を該液より除去することと定義される。

【0029】

【0035】 「血液灌流」という用語は、生理液が血液である場合の特例の灌流である。

【0036】 「分散剤（dispersant）」又は「分散剤（dispersing agent）」という用語は、流動媒体に懸濁した多数の微細化された非混和液滴に対して安定化効果を付与する物質として定義される。

【0030】

【0037】 「マクロ網状合成」という用語は、（成長中のポリマー分子を相平衡によって決定される一定の分子サイズでモノマー液の外に追い出す）不活性沈殿剤の存在下でのモノマーのポリマーへの重合と定義され、これにより球状又はほとんど球状の対称性の固体でナノサイズのミクロゲル粒子が得られ、それが密に詰まって、オープンセル構造の物理的細孔があるビーズとなる【米国特許第4,297,220号、Meitzner and Oline（1981年10月27日）；R. L. Albright, Reactive Polymers, 4, 155-174（1986）】。

【0031】

【0038】 「超架橋」という用語は、単一の反復単位が2より多い連結性を有するポリマーについて記載する。超架橋ポリマーは、モノマーの共重合というより、膨潤又は溶解したポリマー鎖を多数の堅架橋スペーサーと架橋結合させることによって製造される。架橋結合剤には、芳香族炭化水素のビス（クロロメチル）誘導体、メチラル、モノクロロジメチルエーテル、及びフリーデル・クラフツ（Friedel-Crafts）触媒の存在下でポリマーと反応する他の二官能性化合物が含まれ得る【Tsyurupa, M. P., Z. K. Blinnikova, N. A. Proskurina, A. V. Pastukhov, L. A. Pavlova, and V. A. Davankov. 「Hypercrosslinked Polystyrene: The First Nanoporous Polymeric Material（超架橋ポリスチレン：初めてのナノ多孔性ポリマー素材）」 Nanotechnologies in Russia 4（2009）：665-75】。

10

20

30

40

50

【0032】

【0039】いくつかの好ましいポリマーは、アクリロニトリル、アリルエーテル、アリルグリシジルエーテル、アクリル酸ブチル、メタクリル酸ブチル、アクリル酸セチル、メタクリル酸セチル、3,4-ジヒドロキシー-1-ブテン、ジペンタエリスリトールジアクリレート、ジペンタエリスリトールジメタクリレート、ジペンタエリスリトールテトラアクリレート、ジペンタエリスリトールテトラメタクリレート、ジペンタエリスリトールトリアクリレート、ジペンタエリスリトールトリメタクリレート、ジビニルベンゼン、ジビニルホルムアミド、ジビニルナフタレン、ジビニルスルホン、3,4-エポキシ-1-ブテン、1,2-エポキシ-9-デセン、1,2-エポキシ-5-ヘキセン、アクリル酸エチル、メタクリル酸エチル、エチルスチレン、エチルビニルベンゼン、グリシジルメタクリレート、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチル、アクリル酸オクチル、メタクリル酸オクチル、ペンタエリスリトールジアクリレート、ペンタエリスリトールジメタクリレート、ペンタエリスリトールテトラアクリレート、ペンタエリスリトールテトラメタクリレート、ペンタエリスリトールトリアクリレート、ペンタエリスリトールトリメタクリレート、スチレン、トリメチロールプロパンジアクリレート、トリメチロールプロパンジメタクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート、トリメチロールプロパントリメタクリレート、トリビニルベンゼン、トリビニルシクロヘキサン、酢酸ビニル、ビニルベンジルアルコール、4-ビニル-1-シクロヘキセン、1,2-エポキシド、ビニルホルムアミド、ビニルナフタレン、2-ビニルオキシラン、及びビニルトルエンより選択される、1以上のモノマー由来の残基、又はモノマーを含有する残基、又はこれらの混合物を含む。

【0033】

【0040】本発明のいくつかの態様は、有機溶媒及び／又は高分子ポロゲンをポロゲン又は細孔形成剤 (pore-former) として使用して、重合の間に誘導されて生じる相分離により多孔性ポリマーを生じる。いくつかの好ましいポロゲンは、ベンジルアルコール、シクロヘキサン、シクロヘキサノール、シクロヘキサノン、デカン、ジブチルフタレート、ジ2-エチルヘキシルフタレート、ジ2-エチルヘキシルリン酸、酢酸エチル、2-エチル-1-ヘキサン酸、2-エチル-1-ヘキサノール、n-ヘブタン、n-ヘキサン、イソアミルアセテート、イソアミルアルコール、n-オクタノール、ペンタノール、ポリ(プロピレングリコール)、ポリスチレン、ポリ(スチレン-co-メチルメタクリレート)、テトラリン、トルエン、リン酸トリn-ブチル、1,2,3-トリクロロプロパン、2,2,4-トリメチルペンタン、及びキシレンより選択されるか又はそれらの任意の組合せより構成される混合物である。

【0034】

【0041】なお別の態様において、分散剤は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ(ジエチルアミノエチルアクリレート)、ポリ(ジエチルアミノエチルメタクリレート)、ポリ(ジメチルアミノエチルアクリレート)、ポリ(ジメチルアミノエチルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(アクリル酸)の塩、ポリ(メタクリル酸)の塩、及びこれらの混合物からなる群より選択される。

【0035】

【0042】好ましい吸着剤は、生体適合性である。別のさらなる態様において、ポリマーは、生体適合性である。なお別の態様において、ポリマーは、血液適合性である。なおさらなる態様において、生体適合性ポリマーは、血液適合性である。なおさらなる態様において、ポリマーのジオメトリーは、球状ビーズである。

【0036】

【0043】別の態様において、生体適合性ポリマーは、ポリ(N-ビニルピロリドン)を含む。

【0044】ポリ(スチレン-co-ジビニルベンゼン)樹脂上のコーティング／分散剤は、改善された生体適合性を該素材に浸透させる。

【0037】

[0045] さらになお別の態様では、ジペンタエリスリトールジアクリレート、ジペンタエリスリトールジメタクリレート、ジペンタエリスリトールテトラアクリレート、ジペンタエリスリトールテトラメタクリレート、ジペンタエリスリトールトリアクリレート、ジペンタエリスリトールトリメタクリレート、ジビニルベンゼン、ジビニルホルムアミド、ジビニルナフタレン、ジビニルスルホン、ペンタエリスリトールジアクリレート、ペンタエリスリトールジメタクリレート、ペンタエリスリトールテトラアクリレート、ペンタエリスリトールテトラメタクリレート、ペンタエリスリトールトリアクリレート、ペンタエリスリトールトリメタクリレート、トリメチロールプロパンジアクリレート、トリメチロールプロパンジメタクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート、トリメチロールプロパントリメタクリレート、トリビニルベンゼン、トリビニルシクロヘキサン、及びこれらの混合物からなる架橋剤の群を血液適合性ヒドロゲルコーティングの形成に使用することができる。

10

【0038】

[0046] いくつかの態様において、該ポリマーは、少なくとも1つの架橋結合剤と少なくとも1つの分散剤を含んでなるポリマーである。分散剤は、生体適合性であり得る。分散剤は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ（ジエチルアミノエチルアクリレート）、ポリ（ジエチルアミノエチルメタクリレート）、ポリ（ジメチルアミノエチルアクリレート）、ポリ（ジメチルアミノエチルメタクリレート）、ポリ（ヒドロキシエチルアクリレート）、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ヒドロキシプロピルアクリレート）、ポリ（ヒドロキシプロピルメタクリレート）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（アクリル酸）の塩、ポリ（メタクリル酸）の塩、及びこれらの混合物のような化学品、化合物、又は素材より選択することができて、架橋結合剤は、ジペンタエリスリトールジアクリレート、ジペンタエリスリトールジメタクリレート、ジペンタエリスリトールテトラアクリレート、ジペンタエリスリトールテトラメタクリレート、ジペンタエリスリトールトリアクリレート、ジペンタエリスリトールトリメタクリレート、ジビニルベンゼン、ジビニルホルムアミド、ジビニルナフタレン、ジビニルスルホン、ペンタエリスリトールジアクリレート、ペンタエリスリトールジメタクリレート、ペンタエリスリトールテトラアクリレート、ペンタエリスリトールテトラメタクリレート、ペンタエリスリトールトリアクリレート、ペンタエリスリトールトリメタクリレート、トリメチロールプロパンジアクリレート、トリメチロールプロパンジメタクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート、トリメチロールプロパントリメタクリレート、トリビニルベンゼン、トリビニルシクロヘキサン、及びこれらの混合物からなる群より選択することができる。好ましくは、該ポリマーは、コーティングの形成と同時に成長し、ここで分散剤は、該ポリマーの表面上で化学的に結合しているか又は絡まっている。

20

30

【0039】

[0047] なお別の態様において、生体適合性ポリマーコーティングは、ポリ（ジエチルアミノエチルメタクリレート）、ポリ（ジメチルアミノエチルメタクリレート）、ポリ（ヒドロキシエチルアクリレート）、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ヒドロキシプロピルアクリレート）、ポリ（ヒドロキシプロピルメタクリレート）、ポリ（N-ビニルピロリドン）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（アクリル酸）の塩、ポリ（メタクリル酸）の塩、及びこれらの混合物からなる群より選択される。

40

【0040】

[0048] なお別の態様において、生体適合性オリゴマーコーティングは、ポリ（ジエチルアミノエチルメタクリレート）、ポリ（ジメチルアミノエチルメタクリレート）、ポリ（ヒドロキシエチルアクリレート）、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ヒドロキシプロピルアクリレート）、ポリ（ヒドロキシプロピルメタクリレート）、ポリ（N-ビニルピロリドン）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（アクリル酸）の塩、ポリ（メタクリル酸）の塩、及びこれらの混合物からなる群より選択される。

【0041】

50

【0049】 いくつかの本発明の生体適合性吸着剤の組成物は、複数の細孔から構成される。この生体適合性吸着剤は、0.5 kD未満～1,000 kDaの広範囲の毒素を吸着するように設計される。理論によって束縛されることを企図しないが、該吸着剤は、所定の分子量の分子を細孔の内部に捕捉することによって作用すると考えられる。該ポリマーによって吸着され得る分子のサイズは、ポリマーの孔径が増加するにつれて増加するものである。逆に、その孔径が所与の分子の吸着に最適な孔径を超えて増加すれば、前記タンパク質の吸着は、減少し得るか又は減少するものである。

【0042】

【0050】 ある方法において、その固体形態は、多孔性である。いくつかの固体形態は、50 Å（オングストローム）～40,000 Åの範囲にある孔径の全容積を1 gの乾燥ポリマーにつき0.5 ccより多くて5.0 cc未満に有する細孔構造を有することを特徴とする。

10

【0043】

【0051】 1つの態様において、吸着剤は、50 Åと40,000 Åの間の直径を有する細孔中の細孔容積の少なくとも1/3が100 Åと1,000 Åの間の直径を有する細孔中にある細孔構造を有する。

【0044】

【0052】 別の態様において、吸着剤は、50 Åと40,000 Åの間の直径を有する細孔中の細孔容積の少なくとも1/2が1000 Åと1,000 Åの間の直径を有する細孔中にある細孔構造を有する。

20

【0045】

【0053】 なお別の態様において、吸着剤は、50 Åと40,000 Åの間の直径を有する細孔中の細孔容積の少なくとも1/3が10,000 Åと40,000 Åの間の直径を有する細孔中にある細孔構造を有する。

【0046】

【0054】 ある態様において、該ポリマーは、0.1マイクロメートル～2センチメートルの範囲に直径を有するビーズ形態で作製することができる。あるポリマーは、粉末、ビーズ、又は他の規則形状又は不規則形状の粒子の形態である。

【0047】

【0055】 いくつかの態様において、複数の固体形態は、0.1マイクロメートル～2センチメートルの範囲に直径を有する粒子を含む。

30

【0056】 いくつかの方法において、望まれない分子には、フラジェリン、リポペプチド、ホルミルペプチド、マイコトキシン、エクソトキシン、細胞溶解素、スーパー抗原、プロテアーゼ、リパーゼ、アミラーゼ、酵素、ブラジキニンが含まれるペプチド、活性化補体、可溶性受容体、可溶性CD40リガンド、生物活性脂質、酸化脂質、無細胞ヘモグロビン、無細胞ミオグロビン、成長因子、糖タンパク質、プリオン、毒素、細菌及びウイルスの毒素、薬物、血管作用物質、異種抗原、及び抗体の1以上から構成される、PAMP S及びDAMP Sが含まれる。

【0048】

【0057】 1つの態様において、本発明のポリマーは、生成されるポリマービーズへ生体適合性で血液適合性の外面を提供するように選択される水相分散剤の存在下での、規定の水相におけるフリーラジカル開始での懸濁重合によって作製される。いくつかの態様において、該ビーズは、適切な細孔構造を成長させるために適正に選択されるポロゲン（細孔形成剤）と重合に適した時間-温度プロフィールでのマクロ網状合成によって多孔性になる。

40

【0049】

【0058】 別の態様では、懸濁重合によって作製されるポリマーを生体適合性で血液適合性のモノマー又は低分子量オリゴマーのさらなるグラフティングによって生体適合性で血液適合性にすることができる。ラジカル重合法では、共重合へ導入されるDVBのビニル基がすべて消費されるわけではないことが示されている。平均して、DVB分子種の約3

50

0%が架橋結合の架橋として役立つことができず、2つのビニル基の1つだけによってそのネットワークに關与するままである。故に、比較的高い量のペンダントビニル基の存在は、その吸着剤の特質的な特徴である。好ましくは、これらのペンダントビニル基がポリマービーズの表面へ曝露されて、それらのマクロ細孔が（存在するならば）化学修飾へ容易に利用可能になるべきであると期待され得る。DVB-共重合体の表面の化学修飾は、表面曝露されたペンダントビニル基の化学反応に依存して、これらの基をより親水性の官能基へ変換することを目的とする。モノマー及び/又は架橋剤又は低分子量オリゴマーのフリーラジカルグラフティングを介した変換は、血液適合性の特性がある、初期の疎水性の吸着素材を提供する。

【0050】

【0059】 なお別の態様において、ラジカル重合開始剤は、懸濁重合において典型的であるような水性分散媒ではなく、分散した有機相へ初めに加えられる。重合の間、多くの成長するポリマー鎖がその鎖端ラジカルとともに相界面に出現して、分散媒中で重合を開始させることができる。さらに、ラジカル開始剤は、過酸化ベンゾイルのように、ラジカルを比較的ゆっくり発生させる。この開始剤は、ビーズの形成の間に、数時間の重合の後でも、ごく一部しか消費されない。この開始剤は、ビーズの表面に向かって容易に移動して、ビーズのジビニルベンゼン部分の表面曝露されたペンダントビニル基を活性化して、それによってこの反応が一定期間進行した後で付加される他のモノマーのグラフト重合を開始させる。故に、フリーラジカルグラフティングは、モノマー液滴のポリマービーズへの変換の間に起きて、それによって生体適合性又は血液適合性を付与するモノマー及び/又は架橋剤又は低分子量オリゴマーを表面コーティングとして取り込むことを可能にする。

【0051】

【0060】 血液灌流デバイスと灌流デバイスは、ビーズ層を容器の内側に維持するための出口端と入口端の両方で固定スクリーン、又は混合後にビーズを回収するための後続の固定スクリーンのいずれかを取り付けたフロースルー容器中のポリマービーズの充填ビーズ層からなる。血液灌流操作と灌流操作は、全血、血漿、又は生理液をこの充填ビーズ層に通過させることによって実施される。ビーズ層を通過させる灌流の間に、吸着、屈曲路、及び/又は細孔捕捉によって毒性分子が保持される一方で、その流体成分とインタクト細胞成分の残りは、本質的に濃度を変えないで通過する。

【0052】

【0061】 いくつかの他の態様では、インラインフィルターが、ビーズ層を容器の内側に維持するための出口端と入口端の両方で固定スクリーンを取り付けたフロースルー容器中のポリマービーズの充填ビーズ層から構成される。この充填ビーズ層に保存バッグからの生体液を重力により1回通過させると、この間に毒性分子が吸着、屈曲路、及び/又は細孔捕捉によって保持される一方で、その流体成分とインタクト細胞成分の残りは、本質的に濃度を変えないで通過する。

【0053】

【0062】 本発明において（そのまま、又はさらなる修飾後に）有用なあるポリマーは、製造業者ごとに下記に収載するような、スチレン、ジビニルベンゼン、エチルビニルベンゼンの重合性モノマーと、アクリレート及びメタクリレートのモノマーより製造される、マクロ多孔性ポリマーである。ローム・アンド・ハース・カンパニー（現在、ダウ・ケミカル・カンパニーの一部）：AmberliteTM XAD-1、AmberliteTM XAD-2、AmberliteTM XAD-4、AmberliteTM XAD-7、AmberliteTM XAD-7HP、AmberliteTM XAD-8、AmberliteTM XAD-16、AmberliteTM XAD-16HP、AmberliteTM XAD-18、AmberliteTM XAD-200、AmberliteTM XAD-1180、AmberliteTM XAD-2000、AmberliteTM XAD-2005、AmberliteTM XAD-2010、AmberliteTM XAD-761、及びAmberliteTM XE-305のよう

なマクロ多孔性ポリマー吸着剤と、AmberchromTM CG71, s, m, c、AmberchromTM CG161, s, m, c、AmberchromTM CG300, s, m, c、及びAmberchromTM CG1000, s, m, cのようなクロマトグラフィグレードの吸着剤。ダウ・ケミカル・カンパニー：DowexTM OptiporeTM L-493、DowexTM OptiporeTM V-493、DowexTM OptiporeTM V-502、DowexTM OptiporeTM L-285、DowexTM OptiporeTM L-323、及びDowexTM OptiporeTM V-503。ランクセス（以前は、バイエルとシブロン）：LewatitTM VPOC 1064 MD PH、LewatitTM VPOC 1163、LewatitTM OC EP 63、LewatitTM S 6328A、LewatitTM OC 1066、及びLewatitTM 60/150 MIBK。三菱ケミカル株式会社：DiaionTM HP 10、DiaionTM HP 20、DiaionTM HP 21、DiaionTM HP 30、DiaionTM HP 40、DiaionTM HP 50、DiaionTM SP 70、DiaionTM SP 205、DiaionTM SP 206、DiaionTM SP 207、DiaionTM SP 700、DiaionTM SP 800、DiaionTM SP 825、DiaionTM SP 850、DiaionTM SP 875、DiaionTM HP 1MG、DiaionTM HP 2MG、DiaionTM CHP 55A、DiaionTM CHP 55Y、DiaionTM CHP 20A、DiaionTM CHP 20Y、DiaionTM CHP 2MGY、DiaionTM CHP 20P、DiaionTM HP 20SS、DiaionTM SP 20SS、DiaionTM SP 207SS。ピュロライト社：PurosorbTM AP 250とPurosorbTM AP 400、及び株式会社カネカ：リクセル（Lixelle）及びCTRビーズ、及びBioSKYTM MG 血液灌流カラム（Blood Perfusion Column）とその内部のポリマー、BioSKYTM DX ビリルビン灌流カラム（Bilirubin Perfusion Column）とその内部のポリマー、Jafron カラム／カートリッジとその内部のポリマー（BS330、DNA230、HA130、HA230、HA280、HA330、及びHA330-Iのような）。

【0054】

【0063】 本開示の組成物によって、様々なDAMPs及びPAMPsが吸着され得る。これらのタンパク質のいくつかとそれらの分子量を下記の表に示す。

【0055】

10

20

30

40

50

【表 1】

タンパク質	分子量(Da)	タンパク質	分子量(Da)
グリオトキシン	326	PCNA,増殖細胞核抗原	29,000
T2毒素	466	バントン・バレンタインロイコシジン	34,000
PAF(血小板活性化因子)	524	アルギナーゼI	35,000
ビリルビン	549	カルボキシペプチダーゼA	35,000
ヘムb	616	トロンビン	36,700
リボペプチド	607-1,536	フラジェリンH4	37,000
ホルミルペプチド	437-3,600	フラジェリンH17	39,000
カテリシジン	4,500	熱ショックタンパク質40	40,000
β -デフェンシン	7,000	連鎖球菌発熱性エクソトキシンB	42,000
ユビキチン	8000	α -1アンチトリプシン	44,324
補体C5a	8,200	可溶性CD14	49,000
補体C3a	9,089	狂犬病ウイルス ヌクレオカプシドNタンパク質	50,600
熱ショックタンパク質10	10,000	可溶性TNF- α 受容体	55,000
S100B(モノマー)	10,000		
ヒストンH4	11,000	活性化タンパク質C	56,200
プロカルシトニン	13,000	アミラーゼ	57,000
血清アミロイドA	13,000	ヘモベキシン	57,000
ホスホリパーゼA2分泌型PLA2	14,000	リステリオリシン	58,000
PLA2G2A	16,083	熱ショックタンパク質60	60,000
S100タンパク質A8(二量体)	20,000	ストレプトリシンO	60,500
トリプシン	23,300	ジフテリアトキソイド	62,000
ブドウ球菌腸毒素B	24,500	ヘモグロビン(酸化型)	64,000
HMGB1	24,894	シュードモナスエクソトキシンA	66,000
キモトリプシン	25,000	フラジェリンH9	69,000
エラスターゼ(好中球)	25,000	熱ショックタンパク質70	70,000
ブドウ球菌ETA	26,900	カルパイン-I(ヒト赤血球)	112,00
HDGF	27,000	C反応性タンパク質(5x25kDa)	115,000
PF4	27,100	ミエロペルオキシシダーゼ(好中球)	150,000
ブドウ球菌ETB	27,300	NOSシンターゼ	150,000

【実施例】

【0056】

【0064】 以下の実施例は、例示であって非限定的であることを企図する。

実施例1：基本吸着剤（CY14175及びCY15077）の合成

【0061】 反応器設定；ステンレス鋼フランジランプとPFTEGasketを使用し、3Lのジャケット付き円筒ガラス反応容器へ4つ首ガラス蓋を固定した。この蓋に、PFTESTARレーバリング、RTDアダプター、及び水冷式還流冷却器を取り付けた。5個の60°攪拌子を有するステンレス鋼攪拌シャフトをスターレーバリングに通して取り付けて、デジタル式のオーバーヘッドスターレーバ挿入した。RTDを対応アダプターに通して取り付けて、PolyStat 循環加熱及び冷却ユニットへ接続した。適合性のある配管を使用して、反応容器ジャケットの入口及び出口を PolyStat 上の適正なポートへ接続した。この蓋中の未使用ポートは、反応器を満たすために使用して、他のすべての時間では閉栓した。

【0057】

【0062】 重合；水相と有機相の組成を下記の表Iと表IIにそれぞれ示す。超純水をほぼ等量に分けて、PFTEGコート化磁気攪拌棒をそれぞれ含有する、2つの別々の三角フラスコへ入れた。4%水溶液において20℃で85.0～89.0モル百分率の加水分解

度と23.0～27.0 cPの粘度を有するポリ（ビニルアルコール）（PVA）を第一フラスコ中の水へ分散させて、ホットプレート上で攪拌しながら80℃まで加熱した。塩類（表1を参照のこと、MSP、DSP、TSP、及び亜硝酸ナトリウム）を第二フラスコ中の水へ分散させて、ホットプレート上で攪拌しながら80℃まで加熱した。PolyStatから反応容器ジャケットを通す熱伝導液の循環を開始して、液温を60℃まで加熱した。PVAと塩類が溶けたらすぐに、ガラス漏斗を使用して、両方の溶液を同時に反応器へ入れた。デジタル式オーバーヘッドスターラーの電源をオンにして、有機相の添加時に適正な液滴サイズを形成する数値へrpmを設定した。ケトル中の水相の温度を70℃へ設定した。有機相は、2L三角フラスコ中のジビニルベンゼン（DVB）へ過酸化ベンゾイル（BPO）を加えて、完全に溶けるまで渦状に攪拌することによって製造した。このフラスコへ2, 2, 4-トリメチルペンタンとトルエンを加え、これを渦状に攪拌してよく混合した。反応器中の水相の温度が70℃へ達したらすぐに、細口ガラス漏斗を使用して、先の有機相を反応器の中へ入れた。有機相の添加時に、反応容積の温度が低下した。PolyStatの温度プログラムを開始して、この反応容積を30分にわたって60℃から77℃、30分にわたって77℃から80℃へ加熱し、その温度を80℃で960分間維持して、60分にわたって20℃へ冷やした。

【0058】

【表2】

表 I: 水相組成	
試薬	質量 (g)
超純水	1500.000
ポリ（ビニルアルコール）（PVA）	4.448
リン酸一ナトリウム（MSP）	4.602
リン酸二ナトリウム（DSP）	15.339
リン酸三ナトリウム（TSP）	9.510
亜硝酸ナトリウム	0.046
全量	1533.899

【0059】

【表3】

表 II: 有機相組成		
試薬	CY14175 質量(g)	CY15077 質量(g)
ジビニルベンゼン, 63% (DVB)	508.751	498.383
2, 2, 4-トリメチルペンタン(イソオクタン)	384.815	482.745
トルエン	335.004	222.404
過酸化ベンゾイル, 98% (BPO)	3.816	3.738
全量 1 (BPO を除く)	1228.571	1203.532

【0060】

【0063】 後処理；反応器中の反応容積レベルに印を付けた。オーバーヘッドスターラー攪拌を止め、残留液体を反応器からサイホンで取り出して、室温で、この反応器をその印まで超純水で充たした。オーバーヘッドスターラー攪拌を再開して、このスラリーを可能な限り速やかに70℃まで加熱した。30分後、攪拌を止めて、残留液体をサイホンで取り出した。このやり方でポリマービーズを5回洗浄した。最終洗浄の間に、スラリー温度を室温へ冷やした。最終の水洗浄の後で、ポリマービーズを同じやり方で99%イソプロピルアルコール（IPA）で洗浄した。99% IPAをサイホンで取り出して、70% IPAに交換した後で、このスラリーをきれいな4Lガラス容器へ移した。特に断らなければ、必要に応じて、このポリマーをステンレス鋼チューブにおいて8時間蒸気ストリッ

ピングし、70% IPAに再び湿らせ、DI水へ移し、篩にかけて、300 μmと600 μmの間の直径を有するビーズの分画だけ入手して、乾燥時のさらなる重量損失が観測されなくなるまで、100℃で乾燥させた。

【0061】

【0064】 ポリマーのCY14175とCY15077について、窒素脱着等温線と水銀圧入ポロシメトリーによってそれぞれ測定した累積細孔容積データを下記の表IIIと表IVにそれぞれ示す。

【0062】

【表4】

表 III: CY14175 の窒素脱着等温線データ

孔径範囲 (Å)	孔径 直径 (Å)	累積細孔容積 (cm ³ /g)	孔径範囲 (Å)	孔径 直径 (Å)	累積細孔容積 (cm ³ /g)
1411.9 - 1126.5	1236.809577	0.018062878	208.6 - 130.5	151.2300725	1.464027373
1126.5 - 981.7	1043.979923	0.038442381	130.5 - 105.7	115.2567614	1.527062065
981.7 - 752.9	836.7828769	0.141559621	105.7 - 82.8	91.14860242	1.592486039
752.9 - 659.9	700.1024343	0.24336622	82.8 - 67.6	73.42901881	1.641003444
659.9 - 572.0	609.4657394	0.416511969	67.6 - 57.5	61.59836256	1.6763711
572.0 - 483.1	519.8089977	0.646318614	57.5 - 51.6	54.15491457	1.699539142
483.1 - 449.8	465.2234212	0.730406771	51.6 - 45.0	47.72291376	1.728282889
449.8 - 401.4	422.7246485	0.849167577	45.0 - 39.8	42.01726183	1.752728216
401.4 - 354.1	374.6289335	0.956165766	39.8 - 35.8	37.55877213	1.779016164
354.1 - 337.9	345.6019761	0.997336398	35.8 - 31.8	33.51596841	1.8086605
337.9 - 313.5	324.758962	1.0547802	31.8 - 28.7	30.02327371	1.82963357
313.5 - 290.8	301.2432086	1.09667858	28.7 - 26.0	27.18773181	1.850084632
290.8 - 262.8	275.299967	1.164042391	26.0 - 23.3	24.46989555	1.87529426
262.8 - 247.2	254.510376	1.199751164	23.3 - 20.9	21.92055755	1.902736527
247.2 - 233.6	240.0176376	1.228796957	20.9 - 18.5	19.52461159	1.935789448
233.6 - 220.1	226.435352	1.256631669	18.5 - 16.2	17.16324429	1.97779901
220.1 - 208.6	213.9982044	1.283063762			

【0063】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 IV: CY15077 の水銀圧入データ					
孔径 直径 (Å)	累積圧入 (mL/g)	孔径 直径 (Å)	累積圧入 (mL/g)	孔径 直径 (Å)	累積圧入 (mL/g)
226299.0625	3.40136E-30	672.187561	1.581117511	111.9475937	2.162935257
213166.0781	0.001678752	636.7885742	1.60271585	108.8830032	2.167646885
201295.1563	0.002518128	604.7248535	1.621845484	106.6480179	2.174062729
172635.8125	0.004364755	558.1287231	1.651492	104.5217743	2.179908991
139538.0625	0.007554384	518.2624512	1.678913713	102.4295197	2.179908991
113120.7813	0.011919139	483.5536499	1.708594561	100.1580353	2.182951927
90542.36719	0.01645177	453.5110779	1.735918999	98.29322052	2.184018135
78733.25781	0.0203129	426.9998474	1.755934	96.44822693	2.191127539
72446.375	0.022327403	403.1251526	1.783603072	94.42159271	2.198545218
60340.40234	0.027867284	382.7776794	1.793849826	91.52587891	2.209161043
48343.83984	0.035327822	362.7162476	1.817784309	89.25807953	2.209312439
39009.13672	0.040918175	342.3734436	1.838774562	87.0777359	2.215425491
32136.4082	0.04899035	330.1105042	1.851493955	85.42358398	2.221472025
25330.65625	0.063195683	315.5238037	1.869742155	83.62612915	2.232139587
20981.51563	0.079529688	302.2973938	1.885128617	82.11174011	2.237514496
16219.86426	0.108860672	290.2946777	1.895119786	79.91614532	2.239231586
13252.41211	0.141730919	279.1246643	1.912378907	78.01462555	2.239560127
10501.53613	0.193969816	268.7442627	1.924305081	76.19993591	2.239560127
8359.911133	0.262399256	259.1106873	1.936048627	75.09249115	2.239560127
6786.30127	0.345866203	241.8737793	1.955100656	73.41201019	2.239560127
5538.122559	0.438174427	226.7678223	1.972970247	72.23709869	2.240245819
4337.931152	0.563276172	213.3626251	1.988123298	71.09960175	2.242422104
3501.674805	0.681870878	201.4908142	2.007521152	69.86301422	2.243849993
2838.742188	0.804727197	194.9888611	2.022114754	68.40761566	2.257676363
2593.016846	0.865813017	188.9506989	2.033871174	67.13697815	2.259181261
2266.688965	0.938610673	180.582901	2.035052776	66.03359222	2.266284466
1831.041748	1.056586146	172.8530121	2.050720692	65.08189392	2.270181179
1509.850708	1.163395643	164.9621735	2.062945843	64.04368591	2.272682428
1394.006104	1.21002543	157.8110657	2.071056128	62.38490295	2.280714512
1294.780151	1.257248282	151.1540375	2.082133055	61.32764053	2.280714512
1207.692627	1.293158531	143.9185333	2.096480608	60.30379868	2.287917852
1131.860962	1.326992273	138.4670563	2.106938839	59.41370392	2.287917852
1065.099976	1.35812819	132.8492737	2.119287968	58.54679489	2.293802738
953.1816406	1.405935764	129.5760345	2.126605988	57.79866409	2.297607183
884.0358887	1.445426106	126.5438614	2.126605988	56.88977814	2.299046278
823.5491333	1.478719592	124.2635574	2.132267475	55.9213295	2.302111387
770.9108276	1.510579824	120.8976135	2.141504765	54.98665237	2.303381443
722.4724731	1.537048101	117.3792267	2.150759459		
684.6119995	1.564400196	114.791893	2.154810667		

10

20

30

40

【0064】

実施例 2: CY15065 のポリマー修飾

【0065】 DI 水に湿らせた 250 mL の基本ポリマー CY14175 を、テフロン（登録商標）コート化攪拌器と RTD プローブを取り付けた 500 mL のジャケット付きガラス反応器へ加えた。この反応器へ 90 mL の過剰 DI 水を加えて、このスラリーを 90 RPM で混合した。反応温度を 20 °C へ設定した。3 種の別々の添加材料を調製した； 14 mL DI 水中 1.4 g の過硫酸アンモニウム、21 mL DI 水中 0.7 g の N-ビニルピロリドン、及び 7 mL DI 水中 1.5 g の N, N, N, N-テトラメチルエチレンジアミン。反応温度の設定点を 40 °C へ高めて、入念にモニターした。反応温度が 30 °C に

50

達したらすぐに過硫酸アンモニウム溶液を加えた。反応温度が 35℃に達したらすぐに N, N, N, N-テトラメチルエチレンジアミン溶液を加えた。反応温度が 39℃に達したらすぐに N-ビニルピロリドン溶液を加えた。次いで、この反応物を 40℃で 2 時間維持した後で、温度を 25℃へ低下させた。

【0065】

【0066】 後処理；反応器中の反応容積レベルに印を付けた。オーバーヘッドスターラー攪拌を止め、残留液体を反応器からサイホンで取り出して、室温で、この反応器をその印まで超純水で充たした。オーバーヘッドスターラー攪拌を再開した。30分後、攪拌を止めて、残留液体をサイホンで取り出した。このやり方でポリマービーズを 3 回洗浄した。このポリマーをステンレス鋼チューブにおいて 8 時間蒸気ストリッピングし、70% IPA に再び湿らせてから、DI 水へ移した。

【0066】

【0067】 ポリマーの CY15065 について、窒素脱着等温線によって測定した累積細孔容積データを下記の表 V に示す。

【0067】

【表 6】

表 V: CY15065 の窒素脱着等温線データ					
孔径範囲 (Å)	孔径 直径 (Å)	累積細孔容積 (cm ³ /g)	孔径範囲 (Å)	孔径 直径 (Å)	累積細孔容積 (cm ³ /g)
3735.2 - 1226.3	1462.700326	0.005546248	224.9 - 209.7	216.7455697	1.046516069
1226.3 - 724.9	851.9599269	0.012549654	209.7 - 141.7	162.0655488	1.225860688
724.9 - 656.2	686.9797148	0.01499268	141.7 - 103.9	116.5968304	1.329424083
656.2 - 595.3	622.6438437	0.020898533	103.9 - 82.9	90.79492123	1.388864147
595.3 - 566.7	580.2249215	0.033282221	82.9 - 69.3	74.73718587	1.431186463
566.7 - 511.2	535.9524733	0.111667343	69.3 - 59.3	63.39311832	1.465462484
511.2 - 459.4	482.4242892	0.244617735	59.3 - 50.9	54.36935206	1.495795233
459.4 - 410.9	432.3534717	0.366033907	50.9 - 44.8	47.39226606	1.521105084
410.9 - 376.5	392.140848	0.468167046	44.8 - 39.5	41.71847385	1.544891234
376.5 - 334.5	352.8905481	0.63111569	39.5 - 35.3	37.12325172	1.568519104
334.5 - 298.7	314.4631626	0.753980937	35.3 - 31.4	33.1071979	1.594220982
298.7 - 291.1	294.7961544	0.786627632	31.4 - 28.2	29.60557504	1.614149255
291.1 - 273.8	281.8886994	0.844237668	28.2 - 25.6	26.73665706	1.633426358
273.8 - 256.6	264.6128479	0.91291745	25.6 - 22.8	24.01512381	1.656221583
256.6 - 228.9	241.1063341	0.990966112	22.8 - 20.5	21.49286805	1.680044553
228.9 - 224.9	226.9020278	1.007532081	20.5 - 18.2	19.15056378	1.707534945

【0068】

実施例 3：再循環モデルにおけるウシ全血からの除去

【0068】 300 mL の 3.8% クエン酸添加ウシ全血 (Lampire Biologicals) へ精製タンパク質を予測臨床濃度で加えて、20 mL のポリマー充填デバイス又は対照 (ビーズ無し) デバイスを通して 140 mL/分の流速で 5 時間再循環させた。タンパク質と初期濃度は、S100A8 (50 ng/mL)、補体 C5a (25 ng/mL)、プロカルシトニン (16 ng/mL)、HMGB-1 (100 ng/mL)、及び SPEB (100 ng/mL) であった。製造業者の説明書 (S100 及び C5a, duosets (R&D Systems) ; プロカルシトニン (シグマ)、HMGB-1 (Chondrex ELISA) ; 及び毒素 (Toxin Technologies)) に従って、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) によって血漿について分析した。ポリマーの CY15065 を使用する実験からの除去データを DAMPS と PAMPS についてそれぞれ下記の図面 1 と図面 2 に示す。簡潔さのために、

図面の註では、CY15065を「CS」と示す。ポリマーのCY15077を使用する実験からの除去データをDAMPsとPAMPsについてそれぞれ下記の図面3と図面4に示す。

【図面】

【図1】

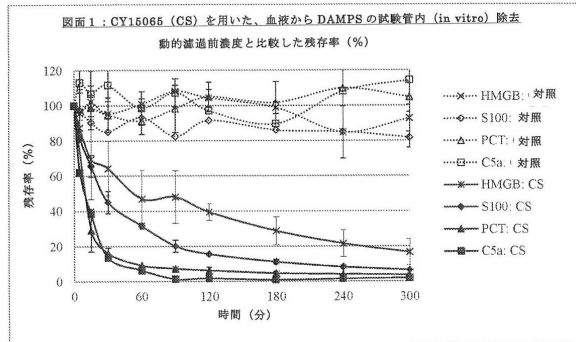


FIGURE 1

【図2】

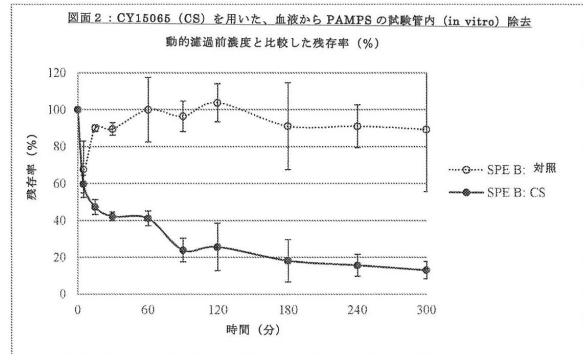


FIGURE 2

【図3】

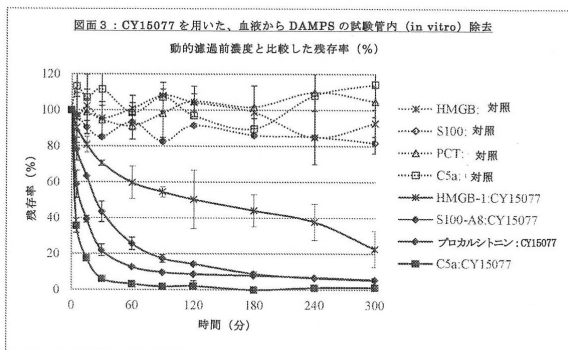


FIGURE 3

【図4】

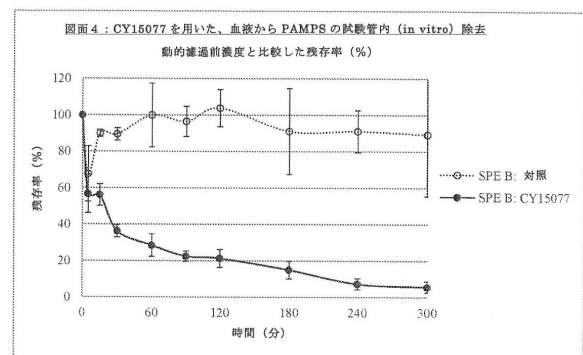


FIGURE 4

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- イーア・パーク・ドライブ 7, スイート ケイ
(72)発明者 オサリヴァン, パメラ
アメリカ合衆国ニュージャージー州08852, モンマス・ジャンクション, ディーア・パーク・
ドライブ 7, スイート ケイ
(72)発明者 グリアシュヴィリ, タマズ
アメリカ合衆国ニュージャージー州08852, モンマス・ジャンクション, ディーア・パーク・
ドライブ 7, スイート ケイ
(72)発明者 シェイラー, アンドリュー
アメリカ合衆国ペンシルバニア州18020, ベツレヘム, ケンドール・コート 3425
(72)発明者 ゴロビシュ, トーマス
アメリカ合衆国ニュージャージー州08540, プリンストン, エバーグリーン・サークル 16
(72)発明者 カポニ, ヴィンセント
アメリカ合衆国ニュージャージー州08852, モンマス・ジャンクション, ヘスカーズ・コート
204
(72)発明者 チャン, フィリップ
アメリカ合衆国ニュージャージー州08003, チェリー・ヒル, オウル・レイン 1004
審査官 胡谷 佳津志
(56)参考文献 特表2015-530969 (JP, A)
特表2013-537923 (JP, A)
特開昭55-023986 (JP, A)
特表2013-523772 (JP, A)
特表2014-524425 (JP, A)
中国特許出願公開第103406111 (CN, A)
笠倉 新平, 医学と医療の最前線 サイトカイン, 日本内科学会雑誌, 日本, 1991年, Vol.
80, No. 5, pp. 768-774
Mingchen Song, et al., Cytokine Removal with a Nobel Adsorbent Polymer, Blood Purifica
tion, 2004年08月13日, Vol. 22, 428-434
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61M 1/00-1/38
A61K 9/00-9/72; 47/00-47/69
B01J20/28