

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5026956号  
(P5026956)

(45) 発行日 平成24年9月19日 (2012.9.19)

(24) 登録日 平成24年6月29日 (2012.6.29)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

A 6 1 L 31/00

T

A 6 1 L 33/10 (2006.01)

A 6 1 L 33/00

A

A 6 1 L 31/00

C

請求項の数 24 (全 45 頁)

(21) 出願番号 特願2007-513354 (P2007-513354)  
 (86) (22) 出願日 平成17年5月12日 (2005.5.12)  
 (65) 公表番号 特表2007-537005 (P2007-537005A)  
 (43) 公表日 平成19年12月20日 (2007.12.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/016604  
 (87) 国際公開番号 W02005/113034  
 (87) 国際公開日 平成17年12月1日 (2005.12.1)  
 審査請求日 平成20年4月17日 (2008.4.17)  
 (31) 優先権主張番号 60/570,334  
 (32) 優先日 平成16年5月12日 (2004.5.12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/603,707  
 (32) 優先日 平成16年8月23日 (2004.8.23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506112683  
 サーモディクス、インコーポレイティド  
 アメリカ合衆国、ミネソタ 55344、  
 エデン プレイリー、ウエスト セブント  
 ーフォース ストリート 9924  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087871  
 弁理士 福本 積  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次  
 (74) 代理人 100134784  
 弁理士 中村 和美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療用具のための天然生分解性多糖コーティング

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生分解性コーティングを含む移植可能な医療物品であって、当該コーティングが、1以上のペンダント重合性基を含むアミロース及びマルトデキストリンからなる群より選ばれる天然生分解性多糖を含み、

ここで、当該コーティングが、重合性基の反応によって当該物品の表面に形成されて、多数の当該天然生分解性多糖の架橋マトリックスを形成し、そして、当該天然生分解性多糖が500,000 Da以下の分子量を有する、物品。

【請求項 2】

前記天然生分解性多糖が、50,000 Da以下の分子量を有する、請求項 1 記載の物品。

10

【請求項 3】

前記天然生分解性多糖が、500 Da以上の分子量を有する、請求項 2 記載の物品。

【請求項 4】

前記天然生分解性多糖が1000 Da ~ 10,000 Daの範囲の分子量を有する、請求項 3 記載の物品。

【請求項 5】

前記天然生分解性多糖が、マルトデキストリンである、請求項 1 記載の物品。

【請求項 6】

前記重合性基が、ビニル基、アクリレート基、メタクリレート基、エタクリレート基、2-フェニルアクリレート基、アクリルアミド基、メタクリルアミド基、イタコネート基

20

及びスチレン基からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の物品。

【請求項 7】

前記重合性基が、天然生分解性多糖のミリグラム当たり、 $0.7 \mu\text{mol}$ 以下の重合性基の量で天然生分解性多糖上に存在する、請求項 1 記載の物品。

【請求項 8】

前記重合性基が、天然生分解性多糖のミリグラム当たり、 $0.3 \sim 0.7 \mu\text{mol}$ の重合性基の範囲の量で天然生分解性多糖上に存在する、請求項 1 記載の物品。

【請求項 9】

血管用物品である、請求項 1 記載の物品。

【請求項 10】

眼科用物品である、請求項 1 記載の物品。

【請求項 11】

前記コーティングが生物活性剤を含む、請求項 1 記載の物品。

【請求項 12】

前記生物活性剤が、ポリペプチド、核酸及び多糖を含む群より選ばれる、請求項 1 記載の物品。

【請求項 13】

前記生物活性剤が $10,000 \text{ Da}$ 以上の分子量を有する、請求項 1 記載の物品。

【請求項 14】

前記生物活性剤が血栓症を促進する、請求項 1 記載の物品。

【請求項 15】

前記コーティングがマイクロスフェアを含む、請求項 1 記載の物品。

【請求項 16】

前記マイクロスフェアが、抗増殖剤、抗有糸分裂剤及び抗生物質からなる群より選ばれる生物活性剤を含む、請求項 1 記載の物品。

【請求項 17】

前記マイクロスフェアが生分解性ポリマー材料を含む、請求項 1 記載の物品。

【請求項 18】

生分解性コーティングを形成する方法であって、以下：

(a) 医療物品を提供するステップ；

(b) 当該物品上にコーティング組成物を処置するステップ、ここで、当該コーティング組成物は、1以上のペンダント重合性基を含むアミロース及びマルトデキストリンからなる群より選ばれる天然生分解性多糖を含み、当該天然生分解性多糖は、 $500,000 \text{ Da}$ 以下の分子量を有する；及び

(c) 当該重合性基を反応させて、多数の当該天然生分解性多糖の架橋マトリックスを含むコーティングを形成すること、を含む、方法。

【請求項 19】

前記コーティング組成物が重合開始剤を含み、そして、前記反応ステップが当該重合開始剤を活性化することを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 20】

前記重合開始剤が光反応性基を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 21】

前記天然生分解性多糖が $5 \sim 50\% (w/v)$ の範囲の濃度で存在する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 22】

生分解性コーティングを含む医療物品であって、当該コーティングが、アミロース及びマルトデキストリンから選ばれる天然生分解性多糖を含み、当該天然生分解性多糖は1以上のペンダント重合性基を含み、

ここで、当該コーティングは当該重合性基の反応によって当該物品表面上に形成されて

10

20

30

40

50

、多数の当該天然生分解性多糖の架橋マトリックスを形成する、物品。

【請求項 2 3】

ペンダント重合性基を有するアミロース及びマルトデキストリンからなる群より選ばれる天然生分解性多糖を含む生分解性コーティングを有する、対象に生物活性剤を送達するための被覆医療物品であって、

当該物品は、対象に提供され、

当該コーティングは、当該重合性基の反応により当該物品の表面上に形成されて、多数の当該天然生分解性多糖の架橋マトリックスを形成し、当該コーティングは生物活性剤を含み；

当該生分解性コーティングの分解及び当該生物活性剤の放出は、当該物品をカルボヒドラーゼと接触させることによって促進される、物品。

10

【請求項 2 4】

移植可能な医療物品であって、以下：

表面、

500,000 Da以下の分子量を有する多数の架橋されたアミロース及びマルトデキストリンからなる群より選ばれる天然生分解性多糖から形成された生分解性マトリックス、及び

当該マトリックス内に包含された生物活性剤、ここで、当該生物活性剤は、表面でマトリックスの分解を引き起こす多糖 - 分解酵素と接触したときに表面から放出され得る、物品。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、生分解性コーティング組成物、及び天然生分解性ポリマー材料で医療用具をコーティングする方法に関する。本発明はまた、生分解性コーティングからの生物活性剤の送達に関する。本発明はまた、シーラント被覆医療用具に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

近年、経皮的冠動脈インターベンションにおける薬物溶出ステント（DES）の使用が注目されている。DESは、その周囲（例えば、冠動脈の管腔壁）に生物活性剤を提供するか又は放出する医療用具である。一般的に言えば、生物活性剤は、表面修飾によって医療用具表面に結合され、埋め込まれ、重合性材料（マトリックス型）内から放出され得、又は担体（リザーバ型）によって囲まれかつ放出され得る。かかる適用における重合性材料は、生物学的に不活性なバリアとして最適には働き、体内に炎症を更に引き起こさないことが必要である。しかしながら、分子量、ポリマーの多孔性、医療用具上に処置されるコーティングのより大きな割合、及びポリマーコーティングの厚さは、医療用具に対して逆反応の原因となり得る。

30

【0003】

医療用具表面から生物活性剤を送達する別の方法は、生分解性ポリマー、例えばポリラクチン酸（polylactic acid）を有するコーティングを用いることによる。コーティングが低下すると、生物活性剤が器具表面から放出される。ポリラクチン酸を含む生分解性コーティングは多数の文献、例えば米国特許第6,258,121号明細書に記載されているが、改良コーティング及びコーティング材料の必要性がある。

40

【0004】

典型的に体内で見られる又は体内で特に低レベルで見られる材料に分解する生分解性材料の使用に関する関連事項がある。これらの生分解性材料の種類は、それらの存在又はin vivo濃度によって体内で望ましくない副作用を引き起こす生成物に分解する能力を有する。これらの望ましくない副作用は、免疫反応、肝臓での分解生成物の有毒な蓄積、又は体内の細胞又は組織に対する他の逆作用の開始もしくは刺激を含み得る。

50

## 【 0 0 0 5 】

別の問題は、いくつかの生分解性材料の調製は、天然材料に固有の変動に因って一定の純度で得られない、ということである。これは、少なくとも、動物材料由来の生分解性材料については関連がある。生分解性材料の調製における一貫性のなさは、厄介なコーティングという結果になりうる。

## 【 0 0 0 6 】

また、調製が容易であってコスト効率が良く、そして生分解性コーティングから送達されるべき薬物又は薬物（複数）の種類及び量に関して幅広い自由度をも与える、生分解性薬物送達コーティングを提供することが望ましい。

## 【 0 0 0 7 】

本発明の他の局面は、医療用具にシーラント機能を提供するためのポリマー性コーティングの使用に関する。生分解性シーラント組成物は、多孔性表面を有する用具、例えば移植可能な医療用具で使用されてきた。シーラントコーティングは、一定期間、液体に浸透しない多孔性表面を元々与える。しかしながら、シーラント材料は分解し、体内に吸収されるので、組織修復に関連する細胞は多孔性材料に浸透し、シーラント材料と置換する。従って、新しく形成された組織は、一定期間以上、被覆シーラントの元々の機能と置換する。

## 【 0 0 0 8 】

動物由来のシーラント材料、例えばコラーゲン及びゼラチンは、一般的にはグラフト繊維を被覆するために使用される。これらの材料は、in vivoで吸収できる。血液凝固タンパク質フィブリンも、シーラント材料として利用されてきた。それらの使用にもかかわらず、これらの種類のシーラント材料の使用には欠点及び関心がある。1つの具体的な問題は、その製造に固有のバッチ間変動に起因する動物減由来の一定のシーラント組成物を製造するのが困難である、という問題である。

## 【 0 0 0 9 】

多くの例では、シーラント技術で用いられるコラーゲンは、非ヒト動物源、例えばウシ源から得られる。これらの例では、ウシコラーゲン調製物はヒト対象への導入には望ましくない汚染物質を含んでいるかもしれない、という可能性がある。望ましくない汚染物質の1例は、牛海綿状脳症（BSE）を引き起こすプリオン粒子である。

## 【 0 0 1 0 】

BSE、狂牛病とも称されるが、感染性海綿状脳症又はTSE（スポンジ様に見える脳の悪化領域を言う）と称される進行性神経疾患の群の1つである。ヤギのスクレピー、及びエルク及びミュールジカの慢性消耗病を含む、様々な形態のTSEが報告されている。再利用の動物部分の使用は、シカのスクレピーと狂牛病との異種間汚染を招き、汚染された牛肉及びウシ製品の摂取は、この疾患のヒト変異体、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）を招いた、と一般的には考えられている。

## 【 0 0 1 1 】

別の関心事は、動物源からの調製物が他の望ましくない汚染物質、例えば抗原性因子を提供するかもしれない、ということである。これらの抗原性因子は、移植可能用具の周囲において部分的な免疫応答を促進し、そしてその機能を汚すかもしれない。これらの因子は、感染に加えて、局所的炎症をも引き起こすかもしれない。

## 【 0 0 1 2 】

合成材料はシーラント組成物の調製に使用できるが、これらの合成材料は、非天然産物に分解する可能性を有する。これらの非天然産物は、生物に少なくとも部分的には毒性であるか又は免疫原性である可能性を有し、移植部位の周囲で炎症及び感染を引き起こす。

## 【 発明の開示 】

## 【 0 0 1 3 】

発明の概要

1つの局面では、本発明は、移植可能な医療用具、例えばステント及びカテーテルのコーティング表面に特に有用であり、かつ用具表面から薬物を放出できる生分解性コーティ

10

20

30

40

50

ングを調製する組成物、及び方法を提供する。これらのコーティング組成物は、架橋して、薬物（本明細書では「生物活性剤」と称する）が放出され得るマトリックスを形成できる成分として、天然生分解性多糖を含む。発明のある実施態様では、生物活性剤は、生分解性マトリックスに存在し、生分解性マトリックスから放出され得る；他の実施態様では、生物活性剤は、生分解性微粒子に存在し、当該微粒子はマトリックス内に固定化される。

#### 【0014】

コーティングの調製では、多数の天然生分解性多糖は、天然生分解性多糖からぶら下がった結合基によって互いに架橋される（すなわち、1以上の結合基は化学的に多糖に結合される）。ある局面では、天然生分解性多糖上の結合基は、重合性基である。フリーラジカル重合反応では、重合性基は、組成物中で互いに天然生分解性多糖に架橋することができ、その結果、天然生分解性多糖マトリックスを形成する。

10

#### 【0015】

本明細書で記載する天然生分解性多糖は、架橋してマトリックスを形成できる非合成多糖である。天然生分解性多糖は、酵素的に分解することもできるが、一般的に非酵素的な加水分解的に安定であるという利点を有する。天然生分解性多糖は、天然資源、例えば植物又は動物から得られる多糖及び/又は多糖誘導体を含む。

#### 【0016】

具体的な天然生分解性多糖は、アミロース、マルトデキストリン、アミロペクチン、デンプン、デキストラン、ヒアルロン酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸及びキトサンを含む。好ましい多糖は、ほとんど分枝のない又は非分枝の低分子量ポリマー、例えばデンプン調製物から得られる及び/又は見出されるもの、例えばアミロース及びマルトデキストリン、である。

20

#### 【0017】

アミロース及びマルトデキストリンポリマーの具体的な利用性のため、500,000 Da未満、250,000 Da未満、100,000 Da未満、又は50,000 Da未満の平均分子量を有する天然生分解性多糖を用いることが好ましい。天然生分解性多糖は500 Da以上の平均分子量を有することも好ましい。天然生分解性多糖の特に好ましいサイズ範囲は、約1000 Da～約10,000 Daの範囲である。特定の分子量の天然生分解性多糖は、商業的に入手することができ、又は例えば、天然生分解性多糖調製物の酸加水分解及び/又は酵素的分解によって調製できる。特定のサイズ範囲の天然生分解性多糖の使用の決定は、因子、例えばコーティング組成物の物理的特性（例えば粘性）、コーティングの分解の所望の速度、コーティング組成物中の他の任意の部分の存在（例えば生物活性剤等）などに依ることがある。

30

#### 【0018】

本発明の方法及び組成物に従って使用される天然生分解性多糖は、低コストで容易に入手可能であるか及び/又は確立された方法を用いて容易に調製できる。これは、医療用具をコーティングする、コスト的に効率的な方法を可能にする。

#### 【0019】

天然生分解性多糖、例えばマルトデキストリン又はアミロースの使用は、医療用具表面にコーティング組成物を適用するときに、多くの利点を提供する。医療用具表面からの天然生分解性多糖含有コーティングの分解は、例えば、天然単糖又は多糖、例えば共通の血清成分であるグルコースの放出をもたらす。更に、共通の血清成分、例えばグルコースに分解する天然生分解性多糖の使用は、体内で見出されない化合物又は体内で非常に低濃度で見出される化合物に分解するかもしれない合成生分解性多糖の使用よりもより許容され则认为られる。

40

#### 【0020】

発明のある局面では、この有利な特徴は、非動物由来、例えばアミロース又はマルトデキストリンであって、個体にほとんどもしくは全く免疫原性又は毒性の危険がない生成物に分解する天然生分解性多糖の使用に反映される。本発明は、様々な医療処置に用いられ

50

得る移植可能な用具のための、改善されたコスト効率的な、天然生分解性多糖組成物を提供する。

【0021】

本発明の別の利点は、天然生分解性多糖系コーティングが、他の生分解性ポリマー、例えばポリ(ラクチド)よりも加水分解に対してより抵抗性がある、ということである。天然生分解性多糖含有コーティングが周囲温度で調製されるときに、本発明の天然生分解性多糖の分解は、主に酵素が介在し、天然生分解性多糖の加水分解がほとんど起こらない又は全く起こらない。これは、*in vivo*で被覆用具に置き換える前に、天然生分解性多糖系コーティングを実質的に安定(例えば、分解抵抗性)に維持させる。例えば、天然生分解性多糖被覆用具は、コーティングが非酵素介在加水分解に因って早めに分解する危険性なく、非生物的水系媒体中で操作できる。生分解性ポリマー、例えばポリ(ラクチド)ポリ(ラクチド-グリコリド共重合体)に基づく他のコーティングは、比較的中性のpH範囲(例えばpH 6.5~7.5)でも加水分解に耐え、そのため利点を示さない。

10

【0022】

従って、本発明は、水性環境の存在下で安定性を与える利点を有するような、天然生分解性多糖含有組成物、コーティング及び調製法を含む。

【0023】

1つの局面では、本発明は、生分解性コーティングを調製するための保存安定組成物、結合基を含む天然生分解性多糖を含む保存安定組成物を提供する。これらの組成物は、本明細書に記載の詳細に従って取得又は調製することができ、組成物が生分解性コーティングを形成するために使用される前の一定期間、保存中に天然生分解性多糖の著しい分解がなく保存できる。従って、本発明はまた、結合基含有天然生分解性多糖を含む生分解性コーティング組成物を調製することを含む、生分解性コーティングの調製し、一定の時間、コーティング組成物を保存し、そして、生分解性コーティングを調製するためにコーティング組成物を使用する方法を提供する。場合により、1以上の生物活性剤及び/又は微粒子は、コーティング組成物の保存前又は後に添加できる。

20

【0024】

関連した局面では、本発明はまた、天然生分解性多糖の著しい分解の危険がなく、天然生分解性多糖が水性溶液に曝露される方法を実行できる利点を提供する。例えば、天然生分解性多糖は、付加的合成反応及び精製ステップを含む合成又は合成後のステップで水性溶液と接触させることができる。あるいは、天然生分解性多糖を含むコーティングは、例えば、殺菌ステップ、又は生物活性剤の生分解性コーティングへの取り込みを含むステップで、水性溶液と接触させることができる。

30

【0025】

更に別の局面では、本発明は、用具上に形成されるコーティングの安定性に関する。本発明は、天然生分解性多糖を含むコーティングを有する用具を取得し、水生溶液と当該用具とを接触させることを含む方法を提供する。水性溶液は、例えば、保存溶液、被覆用具表面を水和するために用いられる溶液、又は水性の殺菌溶液でもよい。

【0026】

コーティングを有する医療用具を(天然生分解性多糖-分解酵素を含んでもよい)体液と接触させて配置した時に、天然生分解性多糖含有コーティングの分解が開始してもよい。

40

【0027】

本発明はまた、医療用具表面から、より高い親水性生物活性剤、例えばポリペプチド、核酸及び多糖を送達する有用な方法を提供する。非分解性薬物送達マトリックスの使用は、生物活性剤があまりに大きすぎてマトリックスから拡散できない場合には、これらのより大きな生物活性剤の送達に有用ではないかもしれない。本発明のこの局面に従い、生物活性剤を有する天然生物分解性多糖の架橋マトリックスを含むコーティングを有する医療用具は、体内に設置することができ、アミロースマトリックスが分解するにつれて、生物活性剤は徐々にコーティングから放出される。本発明の1つの局面では、生物活性剤は、

50

約10,000 Da以上の分子量を有する。

【0028】

用具表面に多数の所望の性質（例えば、生物活性剤放出、湿潤性等）を提供する医療用具にコーティングすることは望ましいが、これらの表面の具体的調製は難題である。

【0029】

特に、医療用具のコーティングを調製するための多糖の使用は、使用には適さないコーティングとなるかことがある。例えば、多糖型コーティングは、デンプン系材料から作られるものを含めて、非常に脆くかつ柔軟性がない可能性がある。これらの性質は、医薬カプセル剤又は錠剤には好適であり得るが、一般的に移植可能な医療用具上のコーティング、例えば生物活性剤-放出性又はシーラントコーティングの性質としては望ましくない。

10

【0030】

これらの困難性にもかかわらず、本発明は、優れた物理的性質を示し、そして、特定の機能、例えば薬物送達又はシーラント機能が望ましい用途での使用に適した、天然生分解性多糖系コーティングを有する用具の調製を証明する。所望の表面特性は、生分解性であることに加えて、弾性及び湿潤性を含む。コーティングは、体内に被覆用具が置かれる時に、好ましい生物活性剤-放出特性をも有する。従って、本発明は、移植可能な医療用具のコーティングを提供する点で、全くの改善を提供する。

【0031】

更に、本発明のある実施態様によれば、組成物及び/又は被覆表面を調製する方法は、有機溶媒の使用を必要としない。有機溶媒の使用は、身体上、危険であり得る。加えて、有機溶媒の使用は、天然生分解性多糖系組成物中に場合により含有され得る生物活性剤の活性を失活させる可能性がある。

20

【0032】

本発明の天然生分解性多糖コーティングの多くの有利な特徴は、出発物質、特に、ペンダント結合基を有する天然生分解性多糖によって提供されると考えられる。ある局面では、天然生分解性多糖は、ペンダント重合性基、例えばエチレン結合的な不飽和基を有する。好ましい局面では、これらの分解可能な重合性ポリマー（マクロマー）は、天然生分解性多糖と、エチレン結合性不飽和基を含む化合物とを反応させることによって形成される。例えば、場合によっては、天然生分解性多糖は、エチレン結合性不飽和基及びイソシアネート基を含む化合物と反応する。別の合成例では、天然生分解性多糖は、酸化剤で処理されて、多糖上に反応性アルデヒド種を形成し、次いでエチレン結合性不飽和基及びアミン基を含む化合物と反応する。この方法で調製された多糖マクロマーは、優れたマトリックス形成可能性を有することが判明した。

30

【0033】

天然生分解性多糖に所望の程度のペンダント結合基を提供するために、合成を実行できる。所与の量の結合基を有する天然生分解性多糖の使用は、所望の物理的特性（例えば、コーティングは脆くない）を有するコーティングの形成を可能にする、ことが見出された。従って、局面によっては、本発明は、天然生分解性多糖のミリグラム当たり、約0.7モルの結合基のペンダント結合基量を有する天然生分解性多糖を提供する。好ましくは、天然生分解性多糖当たり、結合基の量は、約0.3  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  ~ 約0.7  $\mu\text{mmol}/\text{mg}$  の範囲である。例えば、アミロース又はマルトデキストリンは、エチレン結合性不飽和基を有する化合物との合成反応に供して、約0.3  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  ~ 約0.7  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  の範囲で、エチレン結合性不飽和基を有するアミロース又はマルトデキストリンマクロマー負荷レベルを提供できる。

40

【0034】

本発明のある局面では、開始剤は、天然生分解性多糖マトリックスの形成を促進するために使用される。開始剤は、アミロースポリマーからぶら下がった結合基を活性化し、アミロースポリマーの結合を促進するために使用される独立化合物又はペンダント化学基でもよい。天然生分解性多糖からぶら下がった結合基が重合性基である場合には、開始剤は、組成物中で天然生分解性多糖の架橋を促進するために、フリーラジカル重合反応で利用できる。

50

## 【0035】

従って、1つの局面では、本発明は、

(i) 好ましくは、結合基を含むアミロース及びマルトデキストリンから選ばれる天然生分解性多糖、

(ii) 開始剤、及び

(iii) 結合基が開始剤によって活性化され、多数の天然生分解性多糖の架橋を促進できる生物活性剤

を含む生分解性コーティング組成物を提供する。本発明のある局面では、開始剤は、天然生分解性多糖とは無関係であり、他の局面では、開始剤は、天然生分解性多糖から選ばれている。好ましくは、天然生分解性多糖は、エチレン結合性不飽和基を含む。光開始剤、例えば組成物中に存在する生物活性剤に影響を与えない又はほとんど影響を与えない光波長によって活性化される光開始剤を使用することも好ましい。

10

## 【0036】

コーティング組成物は、親水性生物活性剤、特に高分子量の親水性生物活性剤、例えばポリペプチド及びポリヌクレオチド（核酸）を含むコーティングを調製するために特に好適である。

## 【0037】

従って、別の局面では、本発明は、

(i) 好ましくは、エチレン結合性不飽和基を含むアミロース及びマルトデキストリンから選ばれる天然生分解性多糖、

(ii) 開始剤、及び

(iii) ポリペプチド、ポリヌクレオチド及び多糖の群より選ばれる生物活性剤を含む薬物-放出生分解性コーティング組成物を提供する。

20

## 【0038】

本発明は、生分解性であり、かつ生物活性剤を放出できる被覆表面を調製する方法も提供する。1つの局面では、被覆表面は、医療用具、例えばステント又はカテーテル上で調製される。当該方法は、1以上のステップで表面上に以下の試薬：

(a) 開始剤、

(b) 好ましくは、エチレン結合性不飽和基を含むアミロース及びマルトデキストリンから選ばれる天然生分解性多糖、及び

(c) 生物活性剤

を処置することを含む。成分を表面上に処置した後、開始剤は、組成物中に存在する、エチレン結合性不飽和基を含む多数の天然生分解性多糖を架橋するために活性化され、その結果、生物活性剤を含む表面上にコーティングが形成される。

30

## 【0039】

用途によっては、開始剤は先ず表面上に処置され、その後、開始剤層上に天然生分解性多糖及び生物活性剤が処置される。あるいは、開始剤、天然生分解性多糖及び生物活性剤は、混合され、表面上に一緒に処置される。

## 【0040】

本発明は、生分解性でありかつ生物活性剤を放出できる被覆表面を調製する別の方法も提供する。当該方法は、2以上のステップで少なくとも以下の試薬：

40

(a) 第一結合基を含む天然生分解性多糖、

(b) 第一結合基と反応する第二結合基を含む天然生分解性多糖、及び

(c) 生物活性剤

を表面上に処置することを含む。この方法によれば、試薬(a)及び(b)は、互いに反応し、表面上で別個に処置されるが、試薬(c)を個別に含んでもよい。例えば、試薬(a)は表面上に先ず処置され、試薬(b)及び(c)を含む混合物が次いで試薬(a)上に処置される。試薬(a)は(b)と反応し、天然生分解性多糖と架橋し、試薬(c)すなわち生物活性剤を含むコーティングを形成する。

## 【0041】

50



ある局面では、本発明は、生物活性剤及び天然生分解性多糖、例えばペンダント結合基を有するアミロース及びマルトデキストリンを含む、生分解性微粒子の使用を採用する。微粒子は、医療用具表面用の生分解性の生物活性剤-放出コーティングを調製するために、天然生分解性多糖と組み合わせて用いられる。本発明のこの局面に従い、天然生分解性多糖及び生物活性剤を有する生分解性微粒子の架橋マトリックスを含むコーティングを有する医療用具は体内に置くことができ、生分解性微粒子は分解するにつれて、生物活性剤はコーティングから徐々に放出される。

【0042】

天然生分解性多糖マトリックスは、生分解性微粒子を被覆用具表面と会合させる能力を提供する。いくつかの処理では、生分解性微粒子は天然生分解性多糖マトリックス中に分散される。かかるコーティングは、(a) 生物活性剤を有する生分解性微粒子、及び(b) ペンダント結合基を有する天然生分解性多糖、の混合物を処置し；混合物を表面に処置し；次いで生分解性微粒子がマトリックス内に分散される被覆層を形成するために混合物を処置する、ことによって、形成できる。

【0043】

他の処理では、コーティングは、ペンダント結合基を有する天然生分解性多糖とは無関係に生分解性微粒子を処置することによって形成される。これらの処理では、生分解性微粒子は、天然生分解性多糖から形成される層表面に主に存在することができ、微粒子-マトリックス界面を形成できる。

【0044】

本方法は、1以上のステップで、表面に以下の成分：

(a) 開始剤、

(b) 好ましくはアミロース及びマルトデキストリンから選ばれる、結合基を含む天然生分解性多糖、及び

(c) 生物活性剤を含む生分解性微粒子

を処置することを含む。成分を表面に処置した後、開始剤は、組成物中に存在する多数の天然生分解性多糖と結合するように活性化され、よって、生物活性剤を有する生分解性微粒子と会合している表面上に天然生分解性多糖を形成する。

【0045】

これらの局面では、当該方法は、以下のステップ：

(i) (a) 結合基を有する天然生分解性多糖、(b) 開始剤、及び(c) 表面に生物活性剤を含む生分解性微粒子を含む組成物を処置し；並びに

(ii) 開始剤を活性化して、表面に天然生分解性多糖及び生物活性剤を有する生分解性微粒子を有する被覆組成物を提供することを含む。あるいは、開始剤は、天然生分解性多糖とは無関係に処置できる。

【0046】

天然生分解性多糖含有コーティング中に生物活性剤を有する微粒子を含むことによって、本発明は、様々な薬物送達コーティングを効率的かつ効果的に調製する方法も提供する。微粒子の使用は、コーティング中に所望の量で存在する1以上の生物活性剤を有するコーティングを容易に調製する能力を与える。かかるコーティングは、生物活性剤を有する生分解性微粒子を取得し、次いで、天然生分解性多糖マトリックスに会合するマイクロスフェアを含むコーティングを形成することによって調製できる。ある局面では、様々な生物活性剤を有する様々な微粒子は、所望の量でコーティング中に含まれていて、所望の組合せの生物活性剤を所望の量で放出できる生物活性-放出コーティングを提供できる。これは、同一組成物において相性が典型的には良くない生物活性剤を用いる場合に、特に有利である（例えば、異なった物理的性質を有する生物活性剤）。

【0047】

別の局面では、本発明は、多孔性表面を有する移植可能医療用具、例えばグラフト、パッチ及び創傷包帯と関連して特に有用なシーラント材料を調製するための組成物及び方法を提供する。好ましい局面では、本発明の化合物は、移植可能な医療用具、特に、多孔性

10

20

30

40

50

表面を含む移植可能な医療用具用のシーラントコーティングを調製するために使用できる。

【0048】

シーラントコーティングは、体液、例えば被覆用具表面の周囲の動きにバリアを与えることができる。例えば、天然生分解性多糖系シーラントコーティングは、堅いシーラントの形成によって用具表面で止血させることができる。シーラントコーティングが細胞及び組織修復に関連する他の因子に取って代わるにつれ、徐々に、シーラントコーティング中の天然生分解性多糖は分解し、組織層が形成される。

【0049】

分解過程では、天然生分解性多糖分解物、例えば天然単糖又は二糖、例えばグルコースは、シーラントコーティングから放出される。これは、体内で一般的に見出され、分解/浸透過程で組織修復に関連する細胞によって利用されてもよいので、理想的なin vivo分解物と考えられる。徐々に、浸透組織の成長は、天然生分解性多糖含有シーラントコーティングの機能を交換する。

【0050】

本発明の別の具体的な利点は、天然生分解性多糖分解及び組織浸透の過程が強力な炎症反応を促進することになるという可能性を、グルコース放出が抑制する、ことである。これは、天然生分解性多糖系シーラントコーティングが、非抗原性又は低抗原性を有する材料に分解できる、からである。当該分解物には、疾患を引き起こす他の材料、例えば動物由来の調製物（例えばウシコラーゲン調製物）に潜在的に存在する微生物性、ウイルス性又はプリオン性材料がない。

【0051】

本発明のシーラント組成物は、天然生分解性多糖、例えばアミロース又はマルトデキストリンポリマーを含み、互いに結合して医療用品上でマトリックス（シーラントコーティングの少なくとも1部分）を形成し、生物活性剤を含み、シーラントコーティングが分解するにつれて放出できる。

【0052】

ある局面では、本発明は、

(i) 結合基を含む天然生分解性多糖、及び

(ii) 結合基は開始剤によって活性化することができ、多数の天然生分解性多糖の結合を促進する、当該開始剤

を含む生分解性シーラント組成物を提供する。好ましくは、天然生分解性多糖は、ポリマー、例えばアミロース又はマルトデキストリンである。ある局面では、シーラント組成物は、生物活性剤を含んでもよい。開始剤は、天然生分解性多糖ポリマーからぶら下がった天然生分解性多糖と独立していてもよく、又は、天然生分解性多糖ポリマーからぶら下がりがかつこれと独立していてもよい。

【0053】

従って、本発明は、シーラントコーティングを有する表面を調製する方法も提供する。シーラント被覆表面は、医療用具又は多孔性表面を有する用具上で調製される。当該方法は、1以上のステップで表面に以下の試薬：

(a) 開始剤、及び

(b) 結合基を含む天然生分解性多糖

を処置することを含む。ある局面では、生物活性剤も表面に処置される。1つの好ましい局面では、生物活性剤は、プロトロンビン因子又は凝固因子である。これらの局面では、成分が表面に処置された後、開始剤が活性化されて組成物中に存在する天然生分解性多糖に結合し、その結果、生物活性剤を含む表面に天然生分解性多糖コーティングを形成する。

【0054】

活性化のステップで、天然生分解性多糖は、開始剤と接触され、開始剤は活性化されて、その結合基により2以上の天然生分解性多糖の結合を促進する。好ましい局面では、天

10

20

30

40

50

然生分解性多糖は、重合性基、例えばエチレン結合性不飽和基を含み、開始剤は重合性基のフリーラジカル重合を開始できる。

【 0 0 5 5 】

本発明は、用具の表面にシーラントコーティングを調製する別の方法も提供する。当該方法は、表面に少なくとも以下の試薬；

(a) 第一結合基を含む天然生分解性多糖、及び

(b) 第二結合基を含む天然生分解性多糖であって、第二結合基において第一結合基と反応する当該多糖

を処置することを含む。この方法によれば、試薬(a)及び(b)は互い反応して天然生分解性多糖を結合するか、又は(a)及び/又は(b)は互いに反応するように処理することもできる。ある局面では、(a)及び(b)は、表面で別個に処置されてシーラントコーティングを形成する。天然生分解性多糖は、様々な種類のポリマーのうちの同一の種類のポリマーでもよい。

10

【 0 0 5 6 】

第一結合基及び第二結合基は、互いに反応する、好ましくは特別の反応性の一对の化学基でもよい。当該基は、異なった反応性基を有する天然生分解性多糖の混合物に特定の薬剤を添加した場合に、互いに反応性になってもよい。

【 0 0 5 7 】

他の局面では、本発明は、生分解性コーティングから生物活性剤を送達する方法を含む。当該方法は以下のステップ：

20

(a) 対象に被覆用品を提供することであって、当該被覆用品はペンダント結合基を有する天然生分解性多糖を含む生分解性コーティングを有し、当該コーティングは結合基の反応により用品表面に形成されて、多数の天然生分解性多糖の架橋マトリックスを形成し、そして、当該コーティングは生物活性剤を含む；及び

(b) 生分解性コーティングの分解を促進し、被覆用品の周囲でカルボヒドラーゼの濃度を増加させることによって生物活性剤の放出を促進することを含む。

【 0 0 5 8 】

生分解性コーティングの分解は、コーティングがカルボヒドラーゼと接触されるときに促進される。例えば、アミロース及び/マルトデキストリンポリマーを含む生分解性コーティングは、 $\alpha$ -アミラーゼと接触され、コーティングの分解及び生物活性剤の放出を促進できる。接触ステップは、例えば、対象にカルボヒドラーゼを投与し、又はカルボヒドラーゼを被覆用品の一部分に提供することによって実行できる。カルボヒドラーゼは当該部分から放出され、部分的にコーティングの分解を引き起こす。

30

【 0 0 5 9 】

詳細な説明

本明細書に記載の本発明の実施態様は、本発明を、以下の詳細な説明に開示されたまさにその形態に網羅し又は限定するものではない。むしろ、当業者が本発明の本質及び実施を理解し、認識できるように、実施態様は選択され、記載されている。

【 0 0 6 0 】

40

本明細書に記載の全ての文献及び特許は、参考として本明細書に援用される。本明細書に開示の刊行物及び特許は、その開示のためにのみ与えられる。発明者が、本明細書に引用されている刊行物及び/又は特許を含む刊行物及び/又は特許の日時を早める権利を有しないことを自白すると解釈されるものは、本明細書には存在しない。

【 0 0 6 1 】

1つの局面では、本発明は、医療用具の表面から生物活性剤を放出する生分解性コーティングを調製する方法を提供する。本発明の組成物及び方法は、移植可能な医療用具、例えばステント及びカテーテルのコーティング表面に特に有利であり、当該用具から薬物を放出できる。

【 0 0 6 2 】

50

生分解性コーティングは、結合基を有する天然生分解性多糖を含む。具体的な天然性分解性多糖は、アミロース及びマルトデキストリンを含む。これらの生分解性コーティングは、様々な生物材料表面を有する医療用具上に処置できる。本発明は、優れた表面特性を有する生分解性コーティングを提供し、生物活性剤の送達に好適な表面を提供できる。

【0063】

本発明の他の実施態様では、コーティングは、1以上の生物活性剤を含む生分解性マトリックス及び生分解性微粒子、生分解性微粒子を含む用具上に形成される。マトリックスを形成するために用いられる生分解性材料は、成分として天然生分解性多糖を含む。マトリックスでは、天然生分解性多糖、例えばアミロース及びマルトデキストリンは互いに結合し、生分解性微粒子はマトリックスと会合する。

10

【0064】

本発明の更に他の実施態様では、シーラントコーティングは、用具上に形成される。シーラントコーティングは、生分解性マトリックスを含み、場合により1以上の生物活性剤、例えばプロトンピン剤を含む。

【0065】

本発明のシーラントコーティングは、少なくとも初期には、体内の体液に浸透できない多孔性表面上にバリアを提供する。徐々に、シーラントコーティングは分解し、その機能は多孔性表面に浸透する組織によって置換される。そのため、シーラントコーティングは、特定の性質、例えば生分解性及び(すなわち、シーラントコーティングの分解に対する)相対的不透過性を有する。シーラントコーティングは、弾性(compliant)的及び/又は等角でもよく、柔軟性、弾性及び曲げ性等の性質を有していてもよい。

20

【0066】

本明細書で用いる「不透過性」は、シーラントコーティングの機能に関連して用いられ、シーラントコーティングが会合する基材を介して、バルク液体又は流動体の移動の著しい減少を意味する。例えば、シーラントコーティングは、血液の移動には不浸透性でよい。天然生分解性多糖系シーラントコーティングが分解し、組織によって置換されるので、不浸透性が維持され得る。

【0067】

本明細書で言及する「天然生分解性多糖」は、酵素的に分解できるが一般的に非酵素的な加水分解的に安定である、非合成多糖を意味する。天然生分解性多糖は、天然資源、例えば植物又は動物から得られる多糖及び/又は多糖誘導体を含む。天然生分解性多糖は、天然生分解性多糖から加工され又は修飾された任意の多糖を含む(例えば、マルトデキストリンはデンプンから加工される天然性分解性多糖である)。具体的な天然生分解性多糖は、ヒアルロン酸、デンプン、デキストラン、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸及びキトサンを含む。好ましい多糖は分枝がない又はほとんどない低分子量ポリマー、例えば、デンプン調製物から得られる及び/又は見出されるもの、例えばアミロース及びマルトデキストリンである。従って、天然生分解性多糖は、実質的に非枝の、又は非枝のポリ(グルコピラノース)でよい。

30

【0068】

アミロース及びマルトデキストリンポリマーの特定の利用性のため、天然生分解性多糖は、500,000 Da以下、250,000 Da以下、100,000 Da以下又は50,000 Da以下の平均分子量を有することが好ましい。天然生分解性多糖は、500 Da以上の平均分子量を有することも好ましい。天然生分解性多糖の特に好ましいサイズ範囲は、約1000 Da ~ 約10,000 Daの範囲である。特定の分子量の天然生分解性多糖は、商業的に入手できるか又は調製できる。特定のサイズ範囲の天然性分解性多糖の使用の決定は、コーティング組成物の物理的性質(例えば粘性)、所望のコーティング分解速度、コーティング組成物中の他の任意の部分の存在、例えば生物活性剤等の因子に依拠する。

40

【0069】

本明細書で使用する「アミロース」又は「アミロースポリマー」は、-1,4結合によ

50

て結合される繰り返しグルコピラノース単位を有する直鎖ポリマーを意味する。いくつかのアミロースポリマーは、 $\alpha$ -1,6結合を介して非常に少量の分枝を有できるが（結合の約0.5%未満）、それでもなお、直鎖（非分枝）アミロースポリマーと同一の物理的性質を示す。一般的に植物源由来のアミロースポリマーは、約 $1 \times 10^6$  Da未満の分子量を有する。アミロペクチンは、比較すると、 $\alpha$ -1,4結合によって結合されて直鎖部分を形成する繰り返しグルコピラノース単位を有する分枝ポリマーであり、当該直鎖部分は $\alpha$ -1,6結合によって互いに結合される。分枝点は一般的に、全結合の1%より大きく、典型的には全結合の4%~5%である。一般的に、植物由来のアミロペクチンは、 $1 \times 10^7$  Da以上の平均分子量を有する。

【0070】

10

アミロースは様々な資源から得られ又は様々な資源に存在する。典型的には、アミロースは、非動物源、例えば植物源から得られる。ある局面では、アミロースの精製物は、結合基を有するアミロースポリマーの調製用の出発材料として使用される。他の局面では、アミロースは、出発材料として、他の多糖を含む混合物中で使用され得る。

【0071】

例えば、ある局面では、高含量のアミロース、精製アミロース、合成的に調製されたアミロースを有するデンプン調製物、又はアミロースリッチな調製物は、結合基を有するアミロース調製物で用いられる。

【0072】

デンプン源では、アミロースは典型的には、分枝多糖であるアミロペクチンと共に存在する。本発明によれば、アミロースを含むコーティング組成物であって、組成物中に存在する場合には、アミロースがアミロペクチンよりも多い量で存在する当該組成物を使用することが好ましい。例えば、ある局面では、デンプン調製物は、高含量のアミロース、精製アミロース、合成的に調製されたアミロースを有するデンプン調製物、又はアミロースリッチな調製物は、結合基を有するアミロース調製物で用いられる。ある実施態様では、組成物は、アミロースを含む多糖の混合物を含み、多糖混合物中のアミロース量は、重量で50%以上、60%以上、70%以上、80%以上又は85%以上である。他の実施態様では、組成物は、アミロース及びアミロペクチンを含む多糖の混合物を含み、多糖の混合物中のアミロペクチン量は、30%未満又は15%未満である。

20

【0073】

30

ある例では、本発明では、非退化デンプン（non-retrograding starches）、例えば蠟状デンプンを使用することも好ましい。デンプンに存在するアミロペクチン量は、アミロペクチンのアミロースへの脱分枝を起こす $\alpha$ -1,6結合を開裂するアミロペクチナーゼで、デンプンを処理することによって還元してもよい。

【0074】

ある例では、ペンダント結合基（例えば、ペンダントエチレン結合性不飽和基を有するアミロース）を有するアミロースポリマーを調製するために、合成反応を実行することができ、アミロース量をリッチにする又はアミロースを精製する工程は、合成前、中及び/又は後に行ってもよい。

【0075】

40

特定のサイズの又は特定のサイズの組み合わせたアミロースを使用できる。特定のサイズ範囲のアミロースの選択は、用途、例えば被覆表面の種類又は表面の多孔性による。ある実施態様では、500,000 Da以下、250,000 Da以下、100,000 Da以下、50,000 Da以下、好ましくは500 Daより大きい、又は好ましくは約1000 Da~約10,000 Daの範囲の平均分子量を有するアミロースが使用される。

【0076】

特定の分子量のアミロースは、商業的に入手できるか又は調製できる。例えば、平均分子量70、110、320及び1,000 kDaを有する合成アミロースは、ナカノ酢株式会社（Nakano Vinegar Co., Ltd.（愛知，日本））から入手できる。特定のサイズ範囲のアミロースを使用する決定は、コーティング組成物の物理的性質（例えば粘性）、所望のコーティング分

50

解速度、コーティング組成物中の他の任意の部分の存在（例えば、生物活性剤等）などの因子に依拠できる。

【0077】

ある局面ではコーティング組成物は、ペンダント結合基以外の化学修飾を含む天然生分解性多糖を含むことができる。この局面を具体化するために、エステル化ヒドロキシル基を有する修飾アミロースを調製し、本発明の方法と関連するシーラントコーティング組成物で使用する。ヒドロキシル基を有する他の天然生分解性多糖も同様な方法で修飾できる。これらの修飾の種類は、所望の用途に特に好適なコーティング組成物をつくる天然生分解性多糖の性質を変化又は改良できる。多くの化学的修飾アミロースポリマー、例えば化学的修飾デンプンは、少なくとも許容される食品添加物と考えられてきた。

10

【0078】

本明細書で用いる「修飾天然生分解性多糖」は、結合基又は開始基によって提供される修飾とは異なった天然生分解性多糖に対する化学的修飾を意味する。結合基（及び/又は開始基）を有する修飾アミロースポリマーは、本発明の組成物及び方法で用いることができる。

【0079】

この局面を具体化するために、修飾アミロースを記載する。アミロースのヒドロキシル基を化学的に修飾することによって、アミロースの物理的性質を変化させることができる。アミロースのヒドロキシル基は、溶液中、アミロースポリマー間で多数の水素結合を可能にし、アミロース含有組成物、例えばデンプンを溶液中で加熱し次いで冷却した（退化した）場合に観察される粘性溶液をもたらす。アミロースのヒドロキシ基は、分子間の水素結合を抑制し又は除くように修飾することができ、それによって溶液中でアミロースの物理的性質を変化させる。

20

【0080】

従って、ある実施態様では、天然生分解性多糖、例えばアミロースは、ヒドロキシル基に対して1以上の修飾であって、結合基によって与えられる修飾とは異なる当該修飾を含んでもよい。修飾は、無水酢酸（及びアジピン酸）、コハク酸無水物、1-オクテニルコハク酸無水物、塩化ホスホリル、トリメタリン酸ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウム及びモノリン酸ナトリウムを用いるエステル化；プロピレンオキシドを用いるエステル化、塩酸及び硫酸を用いる酸修飾；及び、過酸化水素、過酢酸、過マンガン酸カリウム及び次亜塩素酸ナトリウムを用いる脱色又は酸化を含む。

30

【0081】

修飾アミロースポリマーの例は、カルボキシメチルアミロース、カルボキシエチルアミロース、エチルアミロース、メチルアミロース、ヒドロキシエチルアミロース、ヒドロキシプロピルアミロース、アセチルアミロース、アミノアルキルアミロース、アリルアミロース及び酸化アミロースを含む。他の修飾アミロースポリマーは、コハク酸アミロース及びオクステニル（oxtenyl）コハク酸アミロースを含む。

【0082】

本発明によれば、結合基を含む天然生分解性多糖は、医療用具の表面にコーティングを形成するために用いられる。他の多糖がコーティング組成物中に存在することもできる。例えば、2以上の天然生分解性多糖が、医療用具表面にコーティングを形成するために使用される。例は、アミロース及び1以上の他の天然生分解性多糖（類）、マルトデキストリン及び1以上の他の天然生分解性多糖（類）を含む；1つの局面では、組成物はアミロース及びマルトデキストリンの混合物、場合により別の天然生分解性多糖を含む。

40

【0083】

1つの好ましい実施態様では、アミロース又はマルトデキストリンは、主要な多糖である。ある実施態様では、組成物は、アミロース又はマルトデキストリンを含む多糖の混合物を含み、多糖混合物中のアミロース又はマルトデキストリン量は、重量で50%以上、60%以上、70%以上、80%以上又は85%以上である。

【0084】

50

例えば、精製アミロース調製物又はアミロースリッチな調製物は、商業的に入手可能であり、又はクロマトグラフィー等の標準的な生物化学的方法を用いて調製できる。ある局面では、高アミロースコーンスターチが用いられる。

#### 【0085】

本明細書で用いる「結合基」は、

- (1) 同一又は類似の化学基と反応して天然生分解性多糖と結合できる結合を形成できる反応種を形成できる化学基（例えば、反応種の形成が開始剤によって促進できる）；又は、
- (2) 特異的に反応して天然生分解性多糖と結合できる結合を形成できる2種の異なった化学基の一对を含むことができる。結合基は、本明細書に例示されるアミロース及びマルトデキストリンポリマーを含む、任意の好適な天然生分解性多糖に結合できる。

10

#### 【0086】

考慮される反応性対は、下記表1に記載の反応性基A及び対応する反応性基Bを含む。コーティング組成物の調製に関して、基A由来の反応性基が選択され、天然生分解性多糖の第一セットに結合することができ、対応する反応性基Bが選択され、天然生分解性多糖の第二セットに結合できる。

#### 【0087】

反応性基A及びBは、各々、第一及び第二結合基を示す。少なくとも1つの、好ましくは2以上の反応性基は、個々の天然生分解性多糖に結合する。天然生分解性多糖の第一及び第二セットは、例えば必要に応じて熱化学的に混合され、反応して、天然生分解性多糖の結合及び天然生分解性多糖マトリックスの形成を促進する。

20

#### 【0088】

#### 【表1】

表1

#### 反応性基A

#### 反応性基B

アミン、ヒドロキシル、スルフヒドリル	N-オキシスクシンイミド ("NOS")
アミン	アルデヒド
アミン	イソチオシアネート
アミン、スルフヒドリル	プロモアセチル
アミン、スルフヒドリル	クロロアセチル
アミン、スルフヒドリル	ヨードアセチル
アミン、ヒドロキシル	無水物
アルデヒド	ヒドラジド
アミン、ヒドロキシル、カルボン酸	イソシアネート
アミン、スルフヒドリル	マレイミド
スルフヒドリル	ビニルスルホン

30

#### 【0089】

アミンはヒドラジド(R-NH-NH<sub>2</sub>)も含む。

例えば、好適な結合対は、親電子性基を有する天然生分解性多糖及び求核性基を有する天然生分解性多糖になる。好適な親電子-求核対の例は、各々、N-ヒドロキシコハク酸アミド-アミン対である。別の好適な対は、オキシラン-アミン対であろう。

40

#### 【0090】

ある局面では、本発明の天然生分解性多糖は、天然生分解性多糖当たり、少なくとも1つ、より典型的には2以上の結合基を含み、多数の天然生分解性多糖を直鎖及び/又は分枝型で結合させる。いくつかの好ましい実施態様では、天然生分解性多糖は2以上のペンダント結合基を含む。

#### 【0091】

ある局面では、天然生分解性多糖上の結合基は重合性基である。フリーラジカル重合反応では、重合性基は、組成物中で天然生分解性多糖と結合することができ、その結果、生

50

分解性の天然生分解性多糖マトリックスを形成する。好ましい重合性基はエチレン結合性不飽和基である。

【0092】

好適なエチレン結合性不飽和基は、ビニル基、アクリレート基、メタクリレート基、エタクリレート基、2-フェニルアクリレート基、アクリルアミド基、メタクリルアミド基、イタコン酸基、及びスチレン基を含む。異なったエチレン結合性不飽和基の組合せは、天然生分解性多糖、例えばアミロース又はマルトデキストリン上に存在し得る。

【0093】

ペンダント結合基を有する天然生分解性多糖を調製するに際し、任意の好適な合成手法が用いられる。好適な合成スキームは、典型的には、天然生分解性多糖、例えばアミロース又はマルトデキストリン上の、例えばヒドロキシル基の反応を含む。合成手法は、天然生分解性多糖骨格からぶら下がった所望の数の結合基を製造するように修飾できる。例えば、ヒドロキシル基は、結合基含有化合物と反応し、又は結合基含有化合物と反応するように修飾できる。アクリレート基の数及び/又は密度は、例えば、糖類の基の含量に対する反応性部分の相対的濃度を調整することによって、本法を用いて制御できる。

【0094】

好ましくは、生分解性多糖は、天然生分解性多糖のミリグラム当たり、約0.7モルの結合基のペンダント結合基の量を有する。より好ましくは、天然生分解性多糖のミリグラム当たりの結合基量は、約0.3  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  ~ 約0.7  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  の範囲である。例えば、アミロース又はマルトデキストリンは、アクリレート基含有化合物と反応して、約0.3  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  ~ 約0.7  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  の範囲の、アクリレート基を有するアミロース又はマルトデキストリンマクロマー負荷レベルを提供できる。

【0095】

本明細書で用いる「開始剤」は、結合基からの反応種の形成を促進できる化合物を意味する。例えば、開始剤は、結合基を有する天然生分解性多糖のフリーラジカル反応を促進できる。好ましい実施態様では、開始剤は、照射によって活性化される光反応性基（光開始剤）である。ある実施態様では、開始剤は、ある骨格を有するポリマー及び当該ポリマーの骨格からぶら下がった1以上の開始基を含む「開始ポリマー」でよい。

【0096】

ある局面では、開始剤は、光増感性であって、フリーラジカル重合反応によってアミロースポリマーの結合を促進するように活性化される化合物である。これらの開始剤の種類は、本明細書では「光開始剤」と称される。ある局面では、組成物中に存在する場合には、生物活性剤に全く影響を与えない又はほとんど与えない光波長によって活性化される光開始剤を用いることが好ましい。光開始剤は、アミロースポリマーとは独立した又はアミロースポリマーからぶら下がったシーラント組成物中に存在できる。

【0097】

いくつかの局面では、光開始は、分子間-又は分子内水素引き抜き反応を促進する基を用いて起こる。この開始系は、追加のエネルギー移動受容体分子なしで、非特異的な水素引き抜きを利用して使用できるが、より一般的には、エネルギー移動受容体、典型的には三級アミンを用いて使用され、アミノアルキルラジカル及びケチルラジカルを形成させる。水素引き抜き反応性を示し、かつ重合性開始系で有用な分子の例は、ベンゾフェノン、チオキサントン及びカンファーキノンのアナログを含む。

【0098】

いくつかの好ましい実施態様では、光開始剤は、1以上の荷電基を含む。荷電基の存在は、液系で光開始剤（アクリルケトン等の光反応性基を含む）の安定性を増加させることができ、改良コーティング組成物を提供する。好適な荷電基は、例えば、有機酸塩、例えばスルホン酸塩、リン酸塩、炭酸塩等、及びオニウム基、例えば四級アンモニウム、スルホニウム、ホスホニウム、プロトン化アミンなどを含む。

【0099】

本実施態様によれば、好適な光開始剤は、例えば、アセトフェノン、ベンゾフェノン、

10

20

30

40

50



アントラキノン、アンスロン、アンスロン-様ヘテロサイクル、及びその誘導体；1以上の荷電基、例えば、本明細書に記載の荷電基から選ばれる1以上のアリールケトン光基を含んでもよい。これらの水溶性光開始剤の種類の例は、米国特許第6,077,698号明細書に記載されている。

【0100】

ある局面では、光開始剤は、長波長紫外線（UV）及び可視光波長によって活性化される化合物である。例えば、開始剤は、光還元性-又は光酸化性色素を含む。光還元性色素は、還元剤、例えば四級アミンと組み合わせて使用できる。還元剤は、色素のラジカルアニオン及び還元剤のラジカルカチオンを生成する誘起トリプレットを妨害する。光増感反応性を示しかつ開始剤として有用な分子の例は、アクリジンオレンジ、カンファーキノン、エチルエオシン、エオシンY、エリスロシン、フルオレセイン、メチレングリーン、メチレンブルー、フロキシム（phloxime）、リボフラビン、ロゼベンガル、チオニン及びキサンチン色素を含む。光-増感性生物活性剤がシーラントコーティングに含まれる場合に、これらの種類の光開始剤の使用は、特に有利である。

10

【0101】

従って、更に別の局面では、本発明は、以下：

- (i) エチレン結合性不飽和基を含む天然生分解性多糖、
- (ii) アクリジンオレンジ、カンファーキノン、エチルエコシン、エコシンY、エリスロシン、フルオレセイン、メチレングリーン、メチレンブルー、フロキシム（phloxime）、リボフラビン、ロゼベンガル、チオニン及びキサンチン色素、並びに

20

(iii) 生物活性剤  
を含むコーティング組成物を提供する。

【0102】

熱反応性開始剤は、アミロースポリマーの重合を促進するために使用することもできる。熱反応性開始剤の例は、4,4'-アゾビス(4-シアノペンタン酸)、2,2-アゾビス[2-(2-イミダゾリン-2-イル)ニ塩酸塩及び過酸化ベンゾイルのアナログを含む。レドックス開始剤は、アミロースポリマーの重合を促進するために用いることもできる。一般的に、有機及び無機酸化剤と、有機及び無機還元剤との組合せは重合用ラジカルを発生させるために使用される。レドックス開始についての記載は、Principles of Polymerization, 第2版, Odian G., John Wiley and Sons, 第201-204頁, (1981)に見られる。

30

【0103】

ある例では、開始剤は、下塗りに含まれ、天然生分解性多糖又は天然生分解性多糖を含む組成物は下塗りに処置できる。

【0104】

ある局面では、重合開始剤は、開始基を含むポリマーである（本明細書では「開始ポリマー」と称する）。開始ポリマーのポリマー部分は、シーラントコーティング組成物と共に使用することが望ましい特定の性質もしくは特徴を有するように得られるか又は調製される。例えば、開始ポリマーのポリマー部分は、親水性又は両親媒性を有し、ペンダント荷電基を含み、あるいは特定の表面と接触させることができる基を有できる（これは被覆される表面の種類に依拠する）。場合により又は追加的に、ポリマーは、結合基を有するアミロースポリマーによって形成されるコーティングの性質を変化又は改善できる。例えば、開始ポリマーは、表面上に形成されるコーティングの弾性、柔軟性、湿潤性又は柔らかさ（又はその組合せ）を変えることができる。本明細書に記載のあるポリマーは、天然生分解性多糖を含むコーティング用の可塑剤として有用である。開始基は、これらの可塑性ポリマーに添加され、本発明の組成物及び方法で用いられる。

40

【0105】

例えば、ある局面では、開始剤は天然生分解性多糖からぶら下がっていてもよい。従って、天然生分解性多糖は、他の天然生分解性多糖からぶら下がっている重合性基の活性化を促進し、また、天然生分解性多糖マトリックスの形成を促進できる。

【0106】

50

他の例では、開始ポリマーのポリマー部分は、例えば、アクリルアミド及びメタクリルアミドモノマー単位、又はその誘導体を含んでもよい。ある実施態様では、コーティング組成物は、光活性基を有する開始ポリマー、及びアクリルアミド及びメタクリルアミドポリマー及びコポリマーの群より選ばれるポリマー部分を含む。

【0107】

場合により、本発明の組成物及び方法は、重合の効率を改善できる重合促進剤を含むことができる。有用な重合促進剤の例は、N-ビニル化合物、特にN-ビニルピロリドン及びN-ビニルカプロラクタムを含む。かかる促進剤は、例えば、コーティング組成物の体積基準で、重量で約0.01%～約5%、好ましくは約0.05%～約0.5%の濃度で使用される。

【0108】

ある局面では、天然生分解性多糖、例えばペンダント結合基を有するアミロース又はマルトデキストリン、及び生物活性剤を含む液状組成物を取得し、表面をコーティングする方法で使用される。本組成物は、生物活性剤、例えば水溶性の小分子、タンパク質又は核酸を天然生分解性多糖と混合することによって調製できる。

【0109】

本発明によれば、結合基を含む天然生分解性多糖は、医療用具表面上にコーティングを形成するように使用される。他の天然生分解性多糖は、コーティング組成物中に存在してもよい。例えば、コーティングは、2つ又は2つ以上の異なった天然生分解性多糖を含むことができる。例えば、ある例では、天然生分解性多糖（例えばアミロース又はマルトデキストリン）は、別の生分解性ポリマー（すなわち第二ポリマー）又は2以上の他の生分解性ポリマーと共にコーティング組成物中に存在し得る。別のポリマー又はポリマー（複数）は、マトリックスの性質を変えるように使用することができ、又はバルクポリマーとして働き、マトリックスの体積を変えることができる。例えば、他の生分解性多糖は、アミロースポリマーと組み合わせて使用できる。これらは、ヒアルロン酸、デキストラン、デンプン、アミロース（例えば非誘導化アミロース）、アミロペクチン、セルロース、キサンタン、ブルラン、キトサン、ペクチン、イヌリン、アルギン酸塩及びヘパリンを含む。

【0110】

本発明のある局面では、組成物は、少なくとも天然生分解性多糖、例えば結合基を有するアミロース又はマルトデキストリン及び生物活性剤を含む表面に処置される。ある実施態様では、組成物は、天然生分解性多糖、生物活性剤及び開始剤を含む。他の実施態様では、コーティングは、表面に天然生分解性多糖を処置し、生分解性微粒子を処置することによって形成される。ある実施態様では、天然生分解性多糖及び生物活性剤を有する生分解性微粒子を含む組成物が表面に処置される。本発明の更に他の実施態様では、結合基を有する少なくとも天然生分解性多糖を含むシーラント組成物は、多孔性表面に処置される。

【0111】

組成物中の天然生分解性多糖の濃度は、所望濃度の架橋天然生分解性多糖を有するコーティングを提供するように選択できる。ある実施態様では、組成物中の天然生分解性多糖の濃度は、組成物に含まれる生物活性剤の種類又は性質に依拠することがある。ある実施態様では、結合基を有する天然生分解性多糖は、5～50% (w/v)の範囲の濃度で、より特別の実施態様では、10～20% (w/v)の範囲の濃度で、コーティング組成物中に存在する。

【0112】

他のポリマー又は非ポリマー性化合物は、表面に形成されるコーティングの弾性、柔軟性、湿潤性又は付着性（又はそれらの組合せ）を変更するために、結合基を有する天然生分解性多糖によって形成されるコーティングの性質を変化又は改良できる組成物中に含有できる。

【0113】

例えば、形成する時のシーラントコーティングの性質を改良するために、可塑剤の1つ又は組合せの混合物中に含むことができる。安定な可塑剤は、グリセロール、ジエチレングリコール、ソルビトールエステル、マルチトール、スクロース、フルクトース、転化糖

10

20

30

40

50

、コーンシロップ及びそれらの混合物を含む。可塑剤の量及び種類は、公知の基準及び方法を用いて容易に決定できる。

【 0 1 1 4 】

本発明の組成物は、様々な移植可能な用具の表面に被覆するために使用できる。（生物活性剤を含む又は含まない）天然生分解性多糖のコーティングは、用具表面全体又は用具表面の一部を覆う標準的方法を用いて医療用具に適用できる。

【 0 1 1 5 】

医療用具は、任意の好適な生物材料又は生物材料の組合せから構成できる。好ましい生物材料は、合成ポリマー、例えば、付加重合又は縮合重合のいずれから得られるオリゴマー、ホモポリマー及びコポリマーから形成されるものを含む。

10

【 0 1 1 6 】

好適な付加重合体の例は、特に限定されないが、アクリル例えばメチルアクリレート、メチルメタクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、アクリル酸、メタクリル酸、グリセリルアクリレート、グリセリルメタクリレート、メタクリルアミド及びアクリルアミドから重合されるもの；ビニル例えばエチレン、プロピレン、塩化ビニル、酢酸ビニル、ビニルピロリドン及びビニリデンジフルオリドから重合されるものを含む。縮合重合体の例は、特に限定されないが、ナイロン例えばポリカプロラクタム、ポリラウリルラクタム、ポリヘキサメチレンアジパミド及びポリヘキサメチレンドデカンジアミド、更にポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリスルホン、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリアクチン酸、ポリグリコール酸、ポリジメチルシロキサン及びポリエーテルケトンを含む。

20

【 0 1 1 7 】

他の好適な生物材料は、金属、合金及びセラミックを含む。金属及び合金は、特に限定されないが、チタン、ニチノール、ステンレス鋼、タンタル及びコバルトクロムを含む。第二クラスの金属は、貴金属、例えば金、銀、銅及びプラチナイリジウムを含む。セラミックは特に限定されないが、窒化ケイ素、炭化ケイ素、ジルコニア及びアルミナ、並びにガラス、シリカ及びサファイアを含む。セラミック及び金属の組合せは、別のクラスの生物材料である。

【 0 1 1 8 】

ヒト組織、例えば骨、軟骨、皮膚及び歯；他の有機材料例えば木材、セルロース、圧縮炭素及びゴムを含む特定の天然材料も、好適な生物材料である。

30

【 0 1 1 9 】

かかる生物材料表面は、生物材料の表面特性を変更するために、必要ならば（例えばバリレンコーティング組成物によって）予備処理できる。

【 0 1 2 0 】

本明細書に記載の生物材料は、様々な移植可能用具を構成するために使用できる。医療用具は、病状の予防又は予防のために、哺乳動物に一時的又は永久に導入される用具ならばいつでもよい。これらの用具は、皮内に、経皮的に又は外科手術的に導入されて、臓器、組織又は管腔臓器、例えば冠動脈、静脈もしくは心房内に置かれるものであればよい。用具は、生物安定用具、部分的な生分解性用具又は完全な生分解性用具（例えば、ステントは生物分解性ポリマー性材料から構成できる）でよい。

40

【 0 1 2 1 】

天然生分解性多糖コーティング（ある実施態様では、生分解性微粒子を含む）は、表面上で実質的に任意の移植可能用具から形成できる。具体的移植可能用具は、特に限定されないが、薬物送達血管ステント；他の血管用具（例えばグラフト、カテーテル、弁、人工心臓、心臓補助具）；移植可能心臓細動除去器；血管人工肺具；外科用具；組織関連材料；メンブレン；細胞培養用具；クロマトグラフィー支持材料；バイオセンサー；水頭用シャント；創傷管理用具；内視鏡用具；感染防御用具；整形外科用具；歯科用具、泌尿器科用具；結腸瘻バッグ付属用具；眼科用具；緑内障排液シャント；合成人工器官；眼内レンズ；呼吸器、末梢心臓血管、脊髄、神経、歯科及び耳/鼻/喉用具（例えば耳排液チューブ

50

) ; 腎臓用具 ; 及び透析用具 ( 例えばチューブ、メンブレン、グラフト ) を含む。

【 0 1 2 2 】

他の考慮される用具は、自己拡張型ステント ( 例えばニチノール製 )、バルーン-拡張ステント ( 例えばステンレス鋼製 )、分解性冠動脈ステント、非分解性冠動脈ステント、末梢冠動脈ステント、導尿カテーテル ( 例えば抗菌剤で表面被覆 )、陰茎インプラント、括約筋用具、尿道用具、膀胱用具、腎臓用具、血管インプラント及びグラフト、静脈内カテーテル ( 例えば抗トロンビン剤で処理 )、小径グラフト、人工心肺カテーテル、電気生理学的カテーテル、接合用具、脊椎板、骨ピン、縫合アンカー、止血バリア、クランプ、外科用とめ釘/縫合/スクリュー/プレート/クリップ、心房中隔欠損症封鎖具、心臓リズム管理用の電気刺激リード ( 例えばペーサーリード )、グルコースセンサー ( 長期及び短期 )、血圧及びステントグラフトカテーテル、血液人工心肺チューピング、血液人工心肺メンブレン、血液バッグ、避妊具、乳房インプラント、良性前立腺過形成及び前立腺癌インプラント、骨修復/増強具、乳房インプラント、カートリッジ修復用具、整形外科用接合インプラント、整形外科用骨折修復具、組織接着剤、組織シーラント、組織骨格、脳脊髄液 (CSF) シャント、歯科用インプラント、歯科用骨折修復具、移植薬注入チューブ、硝子体内薬送達具、神経再生管、癌用インプラント、電気刺激リード、疼痛管理インプラント、脊髄/整形外科用修復具、創傷包帯、塞栓症保護フィルター、腹部大動脈瘤グラフト、心臓弁 ( 例えば機械的、重合性、組織、経皮的、カーボン、縫合カフス )、弁環状形成具、僧帽弁修復具、血管インターベンション具、左心房補助具、神経動脈瘤治療コイル、神経カテーテル、左心房附属器フィルター、中心静脈接近カテーテル、血液透析用具、カテーテルカフス、吻合封鎖具、血管接近カテーテル、心臓センサー、尿漏れパッチ、泌尿器カテーテル/ステント/インプラント、in vitro診断薬、動脈瘤排除具、神経パッチ、大静脈フィルター、泌尿器透析器 (urinary dialators)、内視鏡外科手術用組織搾出器、アテローム切除術カテーテル、クロット抽出カテーテル、経皮経管的血管形成 (PTA) カテーテル、経皮経管冠動脈形成 (PTCA) カテーテル、探針 ( 血管系及び非血管系 )、冠動脈ガイドワイア、薬物注入カテーテル、食道ステント、循環性支持装置、血管造影カテーテル、移行性鞘 (transition sheath) 及び透析器、冠動脈系及び末梢系ガイドワイア、血液透析カテーテル、神経血管バルーンカテーテル、中耳腔換気用チューブ、脳脊髄液シャント、心臓細動除去器リード、経皮的封鎖具、廃液チューブ、胸腔吸引ドレナージ、電気生理学的カテーテル、卒中治療カテーテル、膿瘍ドレナージカテーテル、胆管ドレナージ製品、透析カテーテル、中心静脈接近カテーテル、及びペアレンタル・フィーディング・カテーテル (parental feeding catheter)、を含む。

【 0 1 2 3 】

当該組成物は、水系と接触することになる用具表面にコーティングを形成するために特に有用である。体液は、天然生分解性多糖系コーティングの分解を起こす酵素を典型的に有する。水系 ( 例えば体液 ) は、生分解性コーティングの分解及び用具からの生物活性剤の放出を可能にする。ある例では、生物活性剤及びマトリックスによって、生物活性剤は、マトリックスから外に拡散できる。ある実施態様では、生物活性剤は、生分解性微粒子から放出する。かかる被覆用具は、長期かつ制御された方法で生物活性剤を放出するために適した生分解性コーティングを有する。一般的には、用具表面とその水性環境との最初の接触で始まる。1以上の生物活性剤が含まれる場合に、生物活性剤の組合せの局所的送達は、任意の数の医療用具を利用する幅広い条件を処理し、又は用具の機能及び/又は寿命を向上させるために利用できる。

【 0 1 2 4 】

コーティングは生物用具上で形成することもできる。「生物用具」とは、任意の種類の非合成的生物系用品、例えば、細胞、細胞の一部、細胞群、組織、又は臓器もしくは臓器の一部を意味する。本試薬は、細胞材料をカプセル化するために方法で利用できる。

【 0 1 2 5 】

本発明のある局面では、シーラントコーティングは、医療用品の多孔性表面で提供される。医療用品は、病状の予防又は治療のために哺乳動物に導入される任意の用具でよい。

当該医療用品は（少なくとも第一に）シーラントコーティングを含み、シーラント機能を有する。シーラントコーティングを有する医療用品は、体液例えば血液の移動に対するバリアを提供することを含み、1以上の機能を提供できる。

【0126】

シーラントコーティングは、多孔性構造を覆って体液の移動に対してバリアを提供することが望まれる当該構造を有する用具の表面上に形成できる。多くの例では、体液内を目的とするように移植可能用品を確実に機能させるための人工バリアを形成することが望ましい。しかし、一般的には、体に、シーラントバリア材料を体内からの天然材料で置換することによってシーラントコーティングの機能を維持させることが望ましい。

【0127】

シーラント組成物は、用具の表面上の微細孔をシーラント材料で満たすような方法で調製し及び/又は適用できる。これは、例えば、コーティングの形成中に、コーティング組成物の粘性及び天然生分解性多糖の結合等の因子を制御することによって達成できる。

【0128】

「多孔性表面」を有する用具とは、その上で、天然生分解性多糖系シーラントコーティングが形成される微細孔表面を有する任意の用具を意味する。微細孔は、好ましくは、シーラントコーティングが分解するにつれて微細孔内に組織を成長させる物理的様相である。多孔性表面は、非多孔性表面、例えば多孔性表面に支持体を提供できる骨格と関連付けられる。

【0129】

医療用品は、シーラントコーティングを提供できる多孔性表面及びシーラントコーティングで被覆されない非多孔性表面、場合によりシーラントコーティングで被覆された、又はシーラントコーティングとは異なった材料で被覆された表面を含む。多孔性表面の全て又は一部は、シーラントコーティングで被覆できる。ある例では、天然生分解性多糖系シーラント材料とは異なったシーラント材料が、天然生分解性多糖系シーラント材料と組み合わせ用いられる。

【0130】

内側及び外側多孔性表面を有する用具に関して、内側又は外側部分のいずれかを被覆し、あるいは内側及び/又は外側の一部分を被覆できる。被覆される用具の部分又は部分（複数）は、被覆用具の特定の所望の用途又は機能に依拠できる。例えば、ある例では、医療容疑の多孔性部分によって、体液、例えば血液の流れに相違を有することが望ましい。また、用具の選択された部分上の組織成長は、被覆するシーラントを所望の位置に処置することによって促進することもできる。

【0131】

用具の多孔性表面は、トロンプン性であり及び/又は表面鬱血性領域（血流がほとんどない又は全くない領域）を示す材料を含むこともできる。用途に応じて、所望の多孔性度を有する表面が得られる。表面は、因子を形成する細胞及び組織の適切な成長に十分な程度の多孔性を有することになる。組織成長においては、表面は体液非浸透性であるバリアを提供できる。

【0132】

多くの例では、用品の多孔性表面は、繊維性又は繊維状である。多孔性表面は、織物材料、編み物材料（knitted material）及び編み物材料（braided material）を含む繊維製品から形成される。特に有用な繊維材料は、当該分野で公知の好適な織り型を用いてつくられる織物材料である。

【0133】

多孔性表面は、グラフト、鞘、蓋、パッチ、スリーブ、ラップ、外被等の多孔性表面でよい。これらの用具の種類は、それ自体医療用具として機能するか又は医療用品の別の部分と結合して使用できる（本明細書に記載の実施例）。

【0134】

多孔性表面は、任意の好適な種類の生物材料を含むことができる。有用な生物材料は、

10

20

30

40

50

本明細書に記載の布の製造のために繊維に織られる。有用な材料は、合成付加重合体又は縮合重合体、例えばポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリウレタン及びテトラフルオロエチレンを含む。ポリエチレンテレフタレート(PET)は、布で一般的に用いられるポリマーである。これらのポリマーの混合は、繊維、例えば布の構成のための単一フィラメント又は多フィラメント繊維の製造でも利用できる。一般的に使用される布は、ナイロン、ペロア及びDACRON(登録商標)を含む。

#### 【0135】

布は場合により、用具の物理的性質を改善する、例えばグラフトの強度を改善する硬化材料を含む。かかる材料は、移植用品の機能を改善できる。例えば、強化材料はグラフトの開存性(patency)を改善できる。

10

#### 【0136】

多孔性表面は、これらの種類のポリマー中に回転軸を浸すことによって形成することもできる。

#### 【0137】

他の具体的な考慮される多孔性表面は、心臓パッチの表面を含む、これらは、心血管再構成と関連する縫合線出血を減少させるために使用できる。パッチは、浸透性縫合の周囲を覆うために使用できる。心臓パッチに用いられる一般的な材料は、PTFE及びDACRON(登録商標)を含む。

#### 【0138】

多孔性表面として用いられる材料の厚さは、用途によって選択できる。しかし、これらの厚さは、一般的に、平均して約1.0 mm未満、典型的には約0.10 mm～約1.0 mmの範囲である。

20

#### 【0139】

他に具体的に考慮される多孔性表面は、グラフト、特に織り目加工された外側部分グラフトを含む。織り目が付けられたグラフトの例は、織り目が付けられ又は平滑な内装と共にペロア織り外装を有するものを含む。織布製品から構成されるグラフとは当該分のでは周知であり、多数の文献、例えば米国特許第4,047,252号明細書；米国特許第5,178,630号明細書；米国特許第5,282,848号明細書；及び米国特許第5,800,514号明細書に記載されている。

#### 【0140】

30

天然生分解性多糖は、幅広い用具にシーラントコーティングを提供するために使用できる。本明細書に記載の「用具」は、最も広い感覚で使用され、用具等の物体を含む。かかる用具は、血管インプラント及びグラフト、グラフト、外科手術用具；合成人工器官；血管人工器官、例えば内部人工器官、ステント-グラフト及び血管内-ステントの組合せ；小径グラフト、腹部大動脈瘤グラフト；創傷包帯及び創傷管理用具；止血バリア；網目のヘルニアプラグ；尿漏れパッチ、心房敗血症(ASD)パッチ、卵円孔開存症(PFO)パッチ、心室敗血症(VSD)パッチ及び他のイパンの心臓パッチを含むパッチ；ASD、PFO及びVSD閉塞；経皮的閉塞具、僧帽弁修復具；左心房附属器フィルター；弁環状形成具、カテーテル；中心静脈接近カテーテル、血管接近カテーテル、膿瘍ドレナージカテーテル、薬物注入カテーテル、親からの供給カテーテル、静脈内カテーテル(例えば抗トロンピン剤で処理)、卒中治療カテーテル、血圧及びステントグラフトカテーテル；接合用具及び接合封鎖具；動脈瘤排除具；グルコースセンサーを含むバイオセンサー；避妊具；乳房インプラント；心臓センサー；感染制御用具；メンブレン；組織骨格；組織関連材料；脳脊髄液(CSF)シャントを含むシャント、緑内障排液シャント；歯科用具及び歯科インプラント；耳排液チューブ等の耳具、中耳腔換気用チューブ；眼科具；ドレナージチューブカフスを含む用具のカフス及びカフス部分；移植薬注入チューブカフス、カテーテルカフス、縫合カフス；脊髄及び神経用具；神経形成導管；神経カテーテル；神経パッチ；整形外科用接合インプラント、骨修復/増加具、カートリッジ修復具等の整形外科用具；泌尿器インプラント、膀胱具、腎臓用具及び血液透析、結腸瘻造設バッグ取り付け具等の泌尿器具及び尿道具；胆汁ドレナージ製品を含むが、これらに限定されない。

40

50

## 【0141】

シーラントコーティングを有する医療用具は、2以上の「パーツ」（例えば、一緒に併せて用具を形成する医療用具の要素）を有し、そのパーツの少なくとも1つはシーラントコーティングを有している、用具を組み立てることによって調製することができる。医療用具の部分の全て又は一部分は、シーラントコーティングを有することができる。この点において、本発明は、天然生分解性多糖系シーラントコーティングを有する医療用具（例えば、完全に組み立てられていない用具）のパーツも考慮する。

## 【0142】

この用具は材料の下塗りも有する。下塗りは、1以上の機能を果たすことができる、例えば天然生分解性多糖を含む天然生分解性多糖又は組成物のための改良表面を提供できる。下塗りは、ポリマー性材料、例えば天然又は合成ポリマーを含むことができる。基材コートを提供するために表面を予備処理するために用いられる好適な化合物の例は、パリレン及び有機ケイ素化合物を含む。好適な下塗りは、例えばメタクリレート、アクリレート、アルキルアクリレート、アクリルアミド、ビニルピロリジノン、ビニルアセトアミド及びビニルホルムアミド系ポリマー及びコポリマーを含んでもよい。コレラノポリマーは、反応性基、例えば重合性基を含んでもよい。

## 【0143】

例えば、下塗りは、様々なコーティングプロセスで有用である。例えば、生分解性微粒子が基材コートにまず処置され、次いで結合基を有する天然生分解性多糖が微粒子に処置される。表面は次いで、処置されてコーティングを形成できる。微粒子が基材層と結合基を有する天然生分解性多糖から形成される層との間に主に置かれる。必要ならば、開始剤は下塗りに含めてもよく、天然生分解性多糖ポリマー又は天然生分解性多糖ポリマーを含む組成物は、下塗りに処置できる。下塗りは、1以上の機能を果たすことができる、例えば、天然生分解性多糖又は天然生分解性多糖を含む組成物に改良表面を提供できる。

## 【0144】

本発明の多くの局面では、天然生分解性多糖コーティングは1以上の生物活性剤を含む。生物活性剤は、それ自身、天然生分解性多糖コーティング内に分散され、及び/又は天然生分解性多糖コーティング会合する微粒子中に存在することができる。生物活性剤は、天然生分解性多糖及び/又は生分解性微粒子の分解時に、被覆表面から送達できる。

## 【0145】

用語「生物活性剤」とは、*in vivo*で、鳥類及びヒトを含む哺乳動物に限定されない動物に投与される時に、生物活性を引き起こす、ペプチド、タンパク質、糖類、核酸、脂質、多糖又はそれらの組合せ、又は合成的無機もしくは有機分子を意味する。非限定的例は、抗原、酵素、ホルモン、受容体、ペプチド及び遺伝子療法剤である。好適な遺伝子療法剤の例は、(a)治療的核酸、例えばアンチセンスDNA、アンチセンスRNA及び干渉RNA、及び(b)治療的遺伝子産物をコードする核酸、例えばプラスミドDNA及びウイルスフラグメント、並びに関連プロモーター及び賦形剤、を含む。取り込まれる他の分子の例は、ヌクレオシド、ヌクレオチド、ビタミン、ミネラル及びステロイドを含む。

## 【0146】

これに限定されるものではないが、本発明のコーティングは、高い親水性の分子である生物活性剤、例えばポリペプチド（タンパク質及びペプチドを含む）、核酸（DNA及びRNAを含む）及び多糖（ヘパリンを含む）を送達するために特に有用である。1つの局面では、生物活性剤は、約10,000以上の分子量を有する。

## 【0147】

本発明の生分解性コーティング（天然生分解性マトリックス及び/又は生分解性微粒子）に組み込まれる生物活性剤の部類は、ACEインヒビター、アクチンインヒビター、鎮痛薬（analgesics）、麻酔薬、抗高血圧症薬、抗ポリメラーゼ、抗分泌剤、抗AIDS物質、抗生物質、抗癌物質、抗コリン作動薬、抗凝固薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、制吐剤、抗真菌剤、抗緑内障溶液、抗ヒスタミン剤、抗高血圧薬、抗炎症剤（例えばNSAID）、抗代謝産物、抗有糸分裂薬、抗酸化剤、駆虫薬及び/又は抗パーキンソン物質、抗増殖剤（抗脈管形成剤を含

む)、抗原虫溶液、抗精神物質、抗発熱薬、防腐剤、抗痙攣薬(anti-spasmodics)、抗ウイルス薬、カルシウムチャンネル遮断薬、細胞応答調節因子、キレーター、化学療法薬、ドーパミンアゴニスト、細胞外液マトリックス成分、線維素溶解薬、フリーラジカル補足剤、成長ホルモンアンタゴニスト、催眠薬、免疫抑制剤、免疫毒、表面糖タンパク質受容体のインヒビター、微小管インヒビター、縮瞳薬、筋肉収縮薬、筋弛緩剤、神経毒、オピオイド、光力学的療法薬、プロスタグランジン、リモデリングインヒビター、スタチン、ステロイド、血栓溶解剤、鎮静剤、血管拡張薬、及び血管痙攣インヒビターを含むが、これらに限定されない。

#### 【0148】

抗生物質は、当該分野では、微生物の成長を阻害し又は微生物を殺す物質として理解されている。抗生物質の例は、ペニシリン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、バンコマイシン、バシトラシン、カナマイシン、ネオマイシン、ゲンタマイシン、エリスロマイシン、セファロsporin、ゲルダナマイシン及びそのアナログを含む。セファロsporinの例は、セファロシン、セファピリン、セファゾリン、セファレキシン、セファラジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォキシチン、セファクロール、セフロキシム、セフォニド、セフォラニド、セフォタキシム、モクスラクタム、セフチゾキシム、セフトリアキソン及びセフォペラゾンを含む。

#### 【0149】

防腐剤は、一般的に、非特異的な様式、例えば微生物の活動を阻害し又は微生物を破壊することによって、微生物の成長又は作用を抑制し又は止める物質として理解されている。防腐剤の例は、スルファジアジン銀、クロルヘキシジン、グルタルアルデヒド、過酢酸、次亜塩素酸ナトリウム、フェノール、フェノール性化合物、ヨードフォア化合物、四級アンモニウム化合物及び塩素化合物を含む。

#### 【0150】

抗ウイルス剤は、ウイルスの複製を破壊し又は抑制できる物質である。抗ウイルス剤の例は、 $\alpha$ -メチル-P-アダマンタンメチルアミン、ヒドロキシ-エトキシメチルグアニン、アダマンタンアミン、5-ヨード-2'-デオキシウリジン、トリフルオロチミジン、インターフェロン及びアデニンアラビノースを含む。酵素インヒビターは、酵素反応を阻害する物質である。

#### 【0151】

酵素インヒビターの例は、塩化エドロホニウム、N-メチルフィゾスチグマ、臭化ネオスチグミン、フィゾスチグマ硫酸、タクリンHCl、タクリン、1-ヒドロキシマレアート、インドチュベルシジン、p-プロモテトラミソール、10-( $\alpha$ -ジエチルアミノプロピオニル)-フェノチアジン塩酸塩、カルミダゾリウム塩酸塩、ヘミコリニウム-3,3,5-ジニトロカテコール、ジアシルグリセロールキナーゼインヒビターI、ジアシルグリセロールキナーゼインヒビターII、3-フェニルプロパルギルアミン、N-モノメチル-L-アルギニンアセテート、カルビドパ、3-ヒドロキシベンジルヒドラジンHCl、ヒドララジンHCl、クロルギリンHCl、L(-)-デプレニルHCl、D(+)-デプレニルHCl、ヒドロキシルアミンHCl、イプロニアジドリン酸塩、6-MeO-テトラヒドロ-9H-ピリド-インドール、ニアラミド、パーギリンHCl、キナクリンHCl、セミカルバジドHCl、トランシルプロミンHCl、N,N-ジエチルアミノエチル-2,2-ジフェニル吉草酸塩 塩酸塩、3-イソブチル-1-メチルキサンチン、パパベリンHCl、インドメタシン、2-シクロオクチル-2-ヒドロキシエチルアミン塩酸塩、2,3-ジクロロ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン(DCMB)、8,9-ジクロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ゼンザゼピン塩酸塩、p-アミノグルテチミド、R(+)-p-アミノグルテチミド 酒石酸塩、S(-)-p-アミノグルテチミド 酒石酸塩、L(-)-アルファ-メチルチロシン、DL(-)-アルファ-メチルチロシン、セタゾラミド、ジクロロフェナミド、6-ヒドロキシ-2-ベンゾチアゾールスルホンアミド及びアロプリノールを含む。

#### 【0152】

抗発熱薬は、熱をとり又は下げることができる物質である。抗炎症剤は、炎症を妨げ又は抑制することができる物質である。かかる薬剤の例は、アスピリン(サリチル酸)、イ

10

20

30

40

50



ンドメタシン、インドメタシンナトリウム三水和物、サリチルアミド、ナプロキセン、コルヒチン、フェノプロフェン、スリンダク、ジフルサニル、ジクロフェナク、インドプロフェン及びサリチルアミドナトリウムを含む。局所麻酔薬は、局所に麻酔効果を有する物質である。かかる麻酔薬の例は、プロカイン、リドカイン、テトラカイン及びジブカインを含む。

【0153】

細胞応答調節因子は、化学走化性因子、例えば血小板由来成長因子(pDGF)である。他の化学走化性因子は、好中球活性化タンパク質、単球遊走タンパク質、マクロファージ-炎症タンパク質、SIS(小誘導分泌)タンパク質、血小板因子、血小板塩基性タンパク質、黒色腫成長刺激活性、上皮成長因子、形質転換因子(アルファ)、線維芽細胞増殖因子、血小板由来内皮細胞成長因子、インシュリン様成長因子、神経成長因子、及び骨成長/軟骨-誘導因子(アルファ及びベータ)を含む。他の細胞応答調節因子は、インターロイキン1~インターロイキン10を含む、インターロイキン、インターロイキンインヒビター又はインターロイキン受容体; アルファ、ベータ及びガンマを含むインターフェロン; エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、マクロファージコロニー刺激因子を含む造血因子; アルファ及びベータを含む腫瘍壊死因子; ベータ-1、ベータ-2、ベータ-3を含む形質転換因子(ベータ)、インヒピン、アクチビン、及びこれらのタンパク質のいずれかの産生をコードするDNAを含む。

10

【0154】

スタチンの例は、ロバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン及びスーパースタチンを含む。

20

【0155】

造影剤は、所望の部位、例えば腫瘍をin vivoで画像化することができる薬剤であり、コーティング組成物中に含まれてもよい。造影剤の例は、in vivoで検出可能な標識を有する物質、例えば蛍光標識に結合した抗体を含む。抗体という用語は、抗体全体又はそのフラグメントを含む。リガンド又は受容体の例は、抗体、抗原、アビジン、ストレプトアビジン、ビオチン、ヘパリン、IV型コラーゲン、プロティンA及びプロティンGを含む。

【0156】

抗生物質の例は、抗生物質性ペプチドを含む。

【0157】

ある局面では、生物活性剤は、医療用具表面の(例えば血液に対する及び/又は周囲組織に対する)適合性を改善するように選択できる。これらの薬剤は、医療用具表面と関連する場合に、本明細書では「生物適合性剤」と称され、下にある医療用具材料から血液を保護するために役立つ。好適な生物適合性剤は、好ましくは、医療用具に吸着する血液成分の特徴を抑制し、血栓又は塞栓(放出され下流に移動する血液クロット)の形成を抑える。

30

【0158】

生物活性剤は、天然生分解性ポリマー及び生分解性微粒子を含むコーティングを有する医療用品の生物適合性を改善できる。生物活性剤は、アンチレスティノティック(antires tenotic)効果、例えば抗増殖性物質、抗血小板及び/又は抗トロンビン効果を提供できる。ある実施態様では、生物活性剤は、抗炎症剤、免疫抑制剤、細胞接着因子、受容体、リガンド、成長因子、抗生物質、酵素、核酸等を含んでもよい。抗増殖性効果を有する化合物は、例えば、アクチノマイシンD、アンギオペプチン、c-mycアンチセンス、パクリタキセル、タキサン等を含む。

40

【0159】

抗トロンビン効果を有する生物活性剤の代表例は、ヘパリン、ヘパリン誘導体、ヘパリンナトリウム、低分子ヘパリン、ヒルジン、リシン、プロスタグランジン、アラガトロバン、フォルスコリン、パピプロスト、プロスタサイクリン及びプロスタサイクリンアナログ、D-ph-pr-arg-クロロメチルケトン(合成抗トロンビン)、ジピリダモール、糖タンパク質IIb/IIIa血小板膜受容体抗体、コプロティンIIb/IIIa血小板膜受容

50

体抗体、組換えヒルジン、トロンビンインヒビター(例えばBiogenから商業的に入手可能)、コンドロイチン硫酸、修飾デキストラン、アルブミン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子(TPA)、ウロキナーゼ、一酸化窒素インヒビター等を含む。

#### 【0160】

生物活性剤は、血小板凝集を仲介する、GPIIb-IIIa血小板受容体複合体のインヒビターでもよい。GPIIb/IIIaインヒビターは、アブシキマブ(ReoPro(登録商標))としても知られている、モノクローナル抗体のFabフラグメントc7E3及び合成ペプチド又はペプチド類似物、例えばエプチフィバチド(Integrilin(登録商標))又はチロフィバン(Agrastat(登録商標))を含んでもよい。

#### 【0161】

生物活性剤は、免疫抑制剤、例えばシクロスポリン、CD-34抗体、エペロリムス、マイコフェノール酸、シロリムス、タクロリムス等を含んでもよい。

#### 【0162】

加えて、生物活性剤は、表面接着分子又は細胞-細胞接着分子でもよい。具体的な細胞接着分子又は接着タンパク質(例えば、細胞外液マトリックスタンパク質、例えばフィブロネクチン、ラミニン、コラーゲン、エラスチン、ビトロネクチン、テナスシン、フィブリノゲン、トロンボスポンジン、オステオポンチン、von Willebrand因子、骨シアロタンパク質(及びそれらの活性ドメイン)、又は親水性ポリマー、例えばヒアルロン酸、キトサンもしくはメチルセルロース、及び他のタンパク質、糖類、脂肪酸。具体的な細胞-細胞接着分子は、N-カドヘリン及びP-カドヘリン及びそれらの活性ドメインを含む。

#### 【0163】

成長因子の例は、繊維芽細胞成長因子、表皮成長因子、血小板由来成長因子、形質転換成長因子、血管内皮成長因子、骨形成タンパク質及び他の骨成長因子、及び神経成長因子を含む。

#### 【0164】

生物活性剤は、モノ-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミドポリ(エチレングリコール)<sub>200</sub>、モノ-4-ベンゾイルベンジルエーテル、モノ-3-カルボキシヘプタデカンアミドポリ(エチレングリコール)<sub>200</sub>、モノ-4-ベンゾイルベンジルエーテル、モノ-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミドテトラ(エチレングリコール)モノ-4-ベンゾイルベンジルエーテル、モノ-3-カルボキシヘプタデカンアミドテトラ(エチレングリコール)モノ-4-ベンゾイルベンジルエーテル、N-[2-(4-ベンゾイルベンジルオキシ)エチル]-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミド、N-[2-(4-ベンゾイルベンジルオキシ)エチル]-3-カルボキシヘプタデカンアミド、N-[12-(ベンゾイルベンジルオキシ)ドデシル]-2-(カルボキシメチル)N-[12-(ベンゾイルベンジルオキシ)ドデシル]-3-カルボキシヘプタデカンアミド、N-[3-(4-ベンゾイルベンズアミド)プロピル]-2-(カルボキシメチル)N-[3-(4-ベンゾイルベンズアミド)プロピル]-3-カルボキシヘプタデカンアミド、N-(3-ベンゾイルフェニル)-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミド、N-(3-ベンゾイルフェニル)-3-カルボキシヘプタデカンアミド、N-(4-ベンゾイルフェニル)-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミド、ポリ(エチレングリコール)<sub>200</sub>、モノ-15-カルボキシペンタデシル、モノ-4-ベンゾイルベンジルエーテル、及びモノ-15-カルボキシペンタデカンアミドポリ(エチレングリコール)<sub>200</sub>。モノ-4-ベンゾイルベンジルエーテルから選択してもよい。

#### 【0165】

考慮される生物活性剤及び/又は製剤活性剤の追加の例は、ラパマイシン(「ラパローグ」)アナログ、アボット(商標)製ABT-578、デキサメタゾン、ベータメタゾン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルピン、ボシド、テニボシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン(ミトラマイシン)、ミトマイシン、メクロレタミン、シクロホスファミド及びそのアナログ、メルファラン、クロラムブシル、エチレンイミン及びメチルメラミン、アルキルスルホン酸塩-ブスルファン、ニトロソウレア、カルムスチン(BCNU)及びそのアナログ、ストレプトゾシン、トラゼン-ダカルバジニン、メトトレキサート、フル

10

20

30

40

50

オロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、2-クロロデオキシアデノシン、シスプラチン、カルボプラチン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、ミトタン、エストロゲン、チクロピジン、クロピドグレル、アブキシマブ、プレベルジン、コルチソール、コルチソン、フルドロコルチソン、プレドニソン、プレドニソロン、6U-メチルプレドニソロン、トリアムシノロン、アセトアミノフェン、エトダルク、トルメチン、ケトロラク、イブプロフェン及び誘導体、メフェナミン酸、メクロフェナミン酸、ピロキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンタトラゾン、ナブメトン、オーラノフィン、オーロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、アザチオプリン、マイコフェノレート モフェティル；アンギオテンシン受容体遮断薬；一酸化窒素供与体；及びmTORインヒビターを含む。

10

#### 【0166】

添加剤、例えば無機塩、BSA（ウシ血清アルブミン）及び不活性有機化合物は、当業者に公知の生物活性剤放出のプロファイルを変化させるために使用できる。

#### 【0167】

コーティング混合物に溶解又は懸濁された生物活性剤又は生物活性剤（複数）の濃度は、最終被覆組成物の重量を基準に、重量で約0.01～約90パーセントの範囲でよい。

#### 【0168】

具体的な生物活性剤又は生物活性剤の組合せは、1以上の以下の因子によって選択できる：制御送達用具の適用、処置される医療条件、予想される治療期間、移植部位の特徴、使用される生物活性剤の数及び種類等。

20

#### 【0169】

本明細書に記載のポリマー組成物であればいずれも医療用具の表面に適用でき、そして、医療用具の最終用途に応じて、任意の数の所望の生物活性剤を含んでもよい。

#### 【0170】

生物活性剤の包括的リストは、The Merck Index、第13版、Merck & Co. (2001)で見られる。生物活性剤は、Sigma Aldrich Fine Chemicals, Milwaukee, WIから商業的に入手可能である。

#### 【0171】

本発明のある局面では、生物活性剤は、天然生分解性多糖系コーティングと関連して血栓症を促進するために使用できる。シーラント機能を有するコーティングが望ましい場合に特に使用できる。血栓形成剤を含むシーラントコーティングは、シーラントコーティング材料の分解時に、組織の成長（in-growth）を促進できる。血栓症の程度は、様々な因子、例えばコーティング上又はコーティング内の1以上の血栓症促進生物活性剤の存在によって制御できる。好適な血栓薬は本明細書に記載されている。

30

#### 【0172】

ある局面では、血栓薬は、用具表面と接触する血液及び/又は周囲組織に対して影響を与えるように選択できる。ある例では、血栓薬は、医療用具に接着する血液成分の能力に影響を及ぼす能力で選択される。血栓薬は、ある例では、被覆用具表面に血栓形成を促進するように選択される。従って、ある実施態様では、シーラントコーティングは、被覆用具表面の血栓症を促進するための、血栓薬、例えばトロンピン、コラーゲン（例えば（合成）組換えヒトコラーゲン（FibroGen, South San Francisco, CA））、ADP又はコンブルキン（convulxin）を含んでもよい。

40

#### 【0173】

他のプロトロンピン因子又は凝結促進性因子は、血小板因子1～4、血小板活性化因子（アセチルグリセリルエーテルホスホリルコリン）；P-セレクチン及びフォン・ウィレブラント因子（vWF）；組織因子；プラスミノゲン活性化因子-1；トロンボキサン；セラストチン及びafacetylを含む凝血促進トロンピン様酵素；ホスホリパーゼA<sub>2</sub>；Ca<sup>2+</sup>-依存レクチン（C-型レクチン）；アグレチン、ロドシチン、アグレゴセルセルペンチン、トリワグレルリン及びequinatoxinを含む、糖タンパク質受容体に結合しかつ凝集を誘起する因子；マムシギン及びアルボアグレギンを含む、糖タンパク質Ibアゴニスト；ボトロセチン、ピチ

50

スセチン、セラストチン及びエカリンを含むvWF相互作用因子を含む。

【0174】

凝血カスケードに関連する、タンパク質因子を含む他の因子は、凝固因子I~XIII（例えばフィブリノゲン、プロトロンビン、組織トロンボプラスチン、カルシウム、プロアクセリン（促進グロブリン）、プロコンバーチン（血清プロトロンビン変換促進剤）、抗血友病因子、血漿トロンボプラスチン成分、Stuart因子（自己プロトロンビンC）、血漿トロンボプラスチン前駆物質（PTA）、ハーゲマン因子及びフィブリン安定因子（FSF、フィブリナーゼ、プロトランスグルタミナーゼ）を含む。

【0175】

いくつかの表面接着分子又は細胞-細胞接着分子は、凝固又は血栓症を促進するように機能してもよい。タンパク質に接着する具体的な細胞接着分子（例えば細胞外液マトリックスタンパク質）は、フィブロネクチン、ラミニン、コラーゲン、エラスチン、ビトロネクチン、テナスシン、フィブリノゲン、トロンボスポンジン、オステオポンチン、フォン・ヴィレブランド因子、骨シアロタンパク質（及びそれらの活性ドメイン）、又は親水性ポリマー、例えばヒアルロン酸、キトサン又はメチルセルロース、及び他のタンパク質、糖類及び脂肪酸を含む。具体的な細胞-細胞接着分子は、N-カドヘリン及びP-カドヘリン及びそれらの活性ドメインを含む。

10

【0176】

具体的な血栓薬、又は血栓薬と他の生物活性剤との組合せは、1以上の以下の因子によって選択できる：医療用具の用途、治療される症状、予想治療期間、移植部位の特徴、利用される血栓形成剤/生物活性剤の数及び種類、シーラントコーティングの化学組成（例えばアミロース、選択される添加剤等）、シーラントコーティング中の結合度など。

20

【0177】

本明細書に記載のシーラント組成物であればいずれも医療用品表面に提供できる。ある実施態様では、シーラントコーティングは、医療用具の最終用途に応じて、任意の数の所望の血栓形成剤/生物活性剤を含んでよい。（血栓形成剤/生物活性剤を含む又は含まない）シーラント材料のコーティングは、用具表面全体又は用具表面の一部を覆う標準的技術を用いて医療用具に適用できる。更に、シーラント組成物材料は、（血栓形成剤/生物活性剤を含む又は含まない）単一の被覆層又は（血栓形成剤/生物活性剤を含む又は含まない）多被覆層として提供できる。多被覆層が表面に提供される場合に、各被覆層の材料は所望の効果を提供するように選択できる。

30

【0178】

本発明のある局面では、微粒子は、天然生分解性多糖系コーティングから生物活性剤を送達するために使用される。本発明の微粒子は、アミロースポリマーによって形成されるマトリックスに関連して基材上に固定され得る任意の3次元構造を含むことができる。用語「微粒子」は、3次元構造が非常に小さいが、特定のサイズ範囲に限定されない又は特定の形状を有する構造に限定されないことを反映する意図である。本発明によれば、微粒子は典型的には、直径5 nm~100 µmの範囲のサイズを有する。一般的に、微粒子は、形状が球状か又はいくらか球状であるが、他の形状でもよい。本発明の好ましい実施態様では、生分解性微粒子は、直径100 nm~20 µmの範囲、更により好ましくは直径400 nm~20 µmの範囲のサイズである。

40

【0179】

微粒子が「生分解性」であるとは、微粒子中に1以上の生分解性材料の存在を意味する。生分解性微粒子は、少なくとも生分解性材料（例えば生分解性ポリマー）及び生物活性剤を含む。生分解性微粒子は、水性環境、例えば体液に曝露された時に、徐々に分解しかつ生物活性剤を放出できる。

【0180】

生分解性微粒子は、1以上の生分解性ポリマーを含んでもよい。生分解性微粒子中に含むことができる生分解性ポリマーの例は、例えば、ポリラクチン酸、ポリ（ラクチドグリコリドの共重合体）、ポリカプロラクトン、ポリホスファゼン、ポリメチリデンマロネー

50

ト、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸、ポリアルケン無水物、ポリペプチド、ポリ無水物及びポリエステル等を含む。

【0181】

生分解性ポリエーテルエステルコポリマーも使用できる。一般的に言えば、ポリエーテルエステルは、親水性ブロック（例えばポリアルキレングリコール、例えばポリエチレングリコール）及び疎水性ブロック（例えば、ポリエチレンテレフタレート）を含む両親媒性ブロックコポリマーである。ブロックコポリマーの例は、ポリ（エチレングリコール）系及びポリ（ブチレンテレフタレート）系ブロック（PEG/PBTポリマー）を含む。これらの種類のマルチブロックコポリマーの例は、例えば米国特許第5,980,948号明細書に記載されている。PEG/PBTポリマーは、PolyActive（登録商標）の商品名で、Octopus BVから商業的に入手可能である。

10

【0182】

少なくとも2つの異なったエステル結合を含む生分解性の断片化分子構造を有する生分解性コポリマーも使用できる。生分解性ポリマーは、（AB又はABA型の）ブロックコポリマー又は断片化された（マルチブロック又はランダムブロックとしても公知の）（AB）<sub>n</sub>型コポリマーでよい。これらのコポリマーは、エステル交換に全く異なった受容性を有するコポリマー中で結合を形成する2つ（以上）の環状エステルモノマーを用いて、2つ（以上）の段階の開環共重合で形成される。これらのポリマーの例は、例えば米国特許5,252,701号明細書（Jarrett他，"Segmented Absorbable Copolymer"）に記載されている。

【0183】

20

他の好適な生分解性ポリマー材料は、リン含有結合を含む生分解性テレフタレートコポリマーを含む。ポリ（ホスフェート）及びポリ（ホスファイト）と称されるリン酸エステル結合を有するポリマーが知られている。例えば、Penczek他，Handbook of Polymer Synthesis, 第17章："Phosphorus-Containing Polymers", 1077-1132（Hans R. Kricheldorf著，1992）、及び米国特許6,153,212号明細書、同6,485,737号明細書、同6,322,797号明細書、同6,600,010号明細書、同6,419,709号明細書を参照。ホスファイトであるリン酸エステル結合を含む生分解性テレフタレートポリエステルも用いることができる。好適なテレフタレートポリエステル-ポリホスファイトコポリマーは、例えば、米国特許第6,419,709号明細書（Mao他，"Biodegradable Terephthalate Polyester-Poly(Phosphite) Compositions, Articles, and Methods of Using the Same"）に記載されている。ホスホネートであるリン酸エステル結合を含む生分解性テレフタレートポリエステルも使用できる。好適なテレフタレートポリエステル-ポリ（ホスホネート）は、例えば、米国特許第6,485,737号明細書及び同6,153,212号明細書（Mao他，"Biodegradable Terephthalate Polyester-Poly(Phosphonate) Articles and Methods of Using the Same"）に記載されている。ホスフェートであるリン酸エステル結合を含む生分解性テレフタレートポリエステルも使用できる。好適なテレフタレートポリエステル-ポリ（ホスフェート）は、例えば、米国特許第6,322,797号明細書及び同6,600,010号明細書（Mao他，"Biodegradable Terephthalate Polyester-Poly(Phosphate) Polymers, Compositions, Articles, and Methods for Making and Using the Same"）に記載されている。

30

【0184】

40

生分解性多価アルコールエステルも使用できる（米国特許第6,592,895号明細書）。この特許は、多価アルコールをエステル化することによって脂肪族ホモポリマー又はコポリマーポリエステルから生じるアシル部分を提供する、生分解性の星型ポリマーを記載する。生分解性ポリマーは、架橋ポリマー構造、例えば米国特許6,583,219号明細書に記載のものを有するヒドロゲルを形成する疎水性及び親水性成分を含む3次元架橋ポリマーネットワークでもよい。疎水性成分は、不飽和基が末端に付いた疎水性マクロマーであり、親水性ポリマーは、不飽和基導入化合物を反応するヒドロキシ基を含む多糖である。当該成分は、フリーラジカル重合によって1相架橋ポリマーネットワーク構造に変換できる。なお更なる実施態様では、生分解性ポリマーは、-アミノ酸に基づくポリマー（例えば、米国特許第6,503,538号明細書に記載のエラストマー系コポリエステルアミド又はコポリ

50

エステルウレタン)を含むことができる。

【0185】

生分解性微粒子は、天然資源から得られる1以上の生分解性ポリマーを含むことができる。いくつかの好ましい局面では、生分解性ポリマーは、ヒアルロン酸、デキストラン、デンプン、アミロース、アミロペクチン、セルロース、キサンタン、ブルラン、キトサン、ペクチン、イヌリン、アルギン酸塩及びヘパリンから選ばれる。これらの生分解性ポリマーの1つ又は2以上の組合せも使用できる。具体的な生分解性ポリマーは、微粒子中に存在する生物活性剤の種類に基づいて選択してもよい。従って、本発明のある局面では、生分解性コーティングは、天然生分解性多糖マトリックス及び天然生分解性多糖含有微粒子を含んでもよい。

10

【0186】

従って、ある実施態様では、微粒子は、天然生分解性多糖、例えばアミロース又はマルトデキストリンを含む。ある実施態様では、天然生分解性多糖は、微粒子中の主な生分解性成分でもよい。ある実施態様では、コーティングマトリックス及び微粒子は、アミロース及び/又はマルトデキストリンを成分として含む。

【0187】

デキストラン系微粒子は、生物活性剤、例えばタンパク質、ペプチド及び核酸の取り込みに特に有用である。デキストラン系微粒子の調製例は、米国特許第6,303,148号明細書に記載されている。

【0188】

アミロース及び他のデンプン系微粒子の調製は、様々な文献、例えば米国特許第4,713,249号明細書；同6,692,770号明細書；及び同6,703,048号明細書に記載されている。生分解性ポリマー及びその合成も、様々な文献、例えばMayer, J. M., and Kaplan, D. L. (1994) Trends in Polymer Science 2: 第227-235頁；及びJagur-Grodzinski, J., (1999) Reactive and Functional Polymers: Biomedical Application of Functional Polymers, 第39巻, 第99-138頁に記載されている。

20

【0189】

本発明のある局面では、生分解性微粒子は、生物的に活性な薬剤(「生物活性剤」)、例えば医薬又はプロドラッグを含む。微粒子は、確立された方法、例えば溶媒蒸発によって様々な生物活性剤を取り込んで調製できる(例えば、Wichert, B. and Rohdewald, P. J Microencapsul. (1993) 10: 195を参照)。生物活性剤は、in vivoでの生分解性微粒子の分解時に、生分解性微粒子から放出される(微粒子は、天然生分解性多糖コーティング中に存在する)。生物活性剤を有する微粒子は、規定の期間、所望の薬剤量を放出するように調合できる。生物活性剤の放出及び放出量に影響を与える因子は、微粒子のサイズ、微粒子に取り込まれる生物活性剤の量、微粒子を構成するために用いられる分解性材料の種類、基材上の単位面積当りの生分解性微粒子の量などによって変化する、ことが理解される。

30

【0190】

微粒子は、ポリゲン、例えば塩、スクロース、PEG又はアルコールで処理して、生物活性剤の取り込みのための所望のサイズの細孔を形成してもよい。

40

【0191】

生分解性微粒子中に提供される生物活性剤の量は、所望の効果を達成するために使用者により調整できる。例えば、抗凝集剤の特定の量は、微粒子に取り込まれ、生分解性コーティングからあるレベルの抗凝集活性を提供できる。生物的に活性な化合物は、用途に適した範囲で微粒子によって提供できる。別の例では、タンパク質分子は、生分解性微粒子により提供できる。例えば、存在するタンパク質分子の量は、1 µm径微粒子当たり、1~250,000分子の範囲である。

【0192】

一般的に、生分解性微粒子中に存在する生物活性剤の濃度は、多数の因子、例えばコーティングからの放出速度、コーティングの生物活性剤の種類、放出後の生物活性剤の所望

50

の局所濃度又は全身濃度、及び生物活性剤の半減期を含むがこれらに限定されない因のいずれか1つ又はそれらの組合せに基づいて選択できる。ある例では、微粒子中の生物活性剤の濃度は、微粒子の重量基準で、約0.001 %重量以上、又は約0.001 %重量～約50パーセント重量以上の範囲でよい。

【0193】

生分解性微粒子に含まれる特定の生物活性剤又は微粒子中の生物活性剤の組合せは、因子、例えば被覆用具の適用、治療される症状、予測治療期間、移植部位の特徴、利用される生物活性剤の数及び種類、微粒子の化学組成、微粒子のサイズ、架橋等に依拠して選択できる。

【0194】

1つの実施態様では、本発明は、2又は3以上の異なった生物活性剤を有する表面を有利に調製できる。当該生物活性剤は、特定の環境、例えば疎水性及び親水性薬物が極性又は非極性溶媒のいずれかでは適合しない環境では、相互に適合しない。種々の生物活性剤は、プロトン性/非プロトン性溶媒又はイオン性/非イオン性溶媒に基づいて非適合性を証明することもできる。例えば、本発明は、疎水性薬物を含む生分解性微粒子の1セットの調製、親水性薬物を含む生分解性微粒子の別のセットの調製を可能にし；使用する重合性材料への2つの異なったセットの微粒子の混合は、マトリックスを形成させ；そして、基材表面への混合物の処置を可能にする。疎水性及び親水性薬物は、生分解性微粒子が分解すると同時に被覆基材表面から放出することができ、あるいは生分解性微粒子又は天然生分解性多糖マトリックスの組成物は、1つの生物活性剤が他の生物活性剤とは異なった速度又は時間で放出されるように、変化させることができる。

【0195】

疎水性又は親水性薬物のいずれかに好適な組成物を有する生分解性微粒子が調製できる。例えば、ポリマー、例えばポリラクチド又はポリカプロラクトンは、疎水性薬物を含む生分解性微粒子を調製するために有用である；しかし、ポリマー、例えばアミロース又はグリコリドは、親水性薬物を含む微粒子を調製するために有用である。

【0196】

少なくとも2つの異なった種類の生物活性剤を処置することに関する典型的なコーティング方法は、生物活性剤を別個に置くことを必要としてきた。典型的な方法は、非極性溶媒中に疎水性薬物を溶解させるステップ、非極性混合物で基材表面をコーティングするステップ、非極性混合物を乾燥するステップ、極性溶媒中で親水性薬物を溶解するステップ、乾燥された非極性混合物の層を極性混合物でコーティングするステップ、及び極性混合物を乾燥するステップを含んでもよい。この種類の典型的なコーティング方法は、役に立たず、望ましくない表面特性をもたらすことがある（例えば、薬物の積層は、1つの薬物を他の薬物が放出される前に放出させる）。本発明のこの局面によれば、2又は3以上の異なった生物活性剤を有する表面を調製する方法は、特に、2つの異なった生物活性剤が基材の表面から放出される場合に、基材をコーティングし、基材の表面から生物活性剤を送達する典型的な方法の著しい改善である。

【0197】

生分解性コーティングの成分は、医療用具表面全体又は医療用具表面の一部を覆う標準的技術を用いて、医療用具に適用できる。示したように、成分は、独立して又は一緒に、例えば組成物中で、医療用具に適用できる。用具に形成されたコーティングは、単一層コーティングでも又は多層コーティングでもよい。

【0198】

様々な因子は、コーティングからの生物活性剤の送達に影響を及ぼし得る。これらは、天然生分解性多糖の濃度及びコーティングで結合する天然生分解性多糖の程度、コーティングに関連する生分解性微粒子の量及び位置、微粒子中の生物活性剤の濃度、及びコーティング全体などを含む場合には他の被覆層の存在を含む。例えば、薬物の送達速度は、重合性マトリックス又は微粒子中の、重合性材料の濃度又は重合性材料の結合もしくは架橋の相対的量を増加させることによって遅くできる。本明細書で提供される記載及びこの技

10

20

30

40

50

術領域の一般的知識に基づいて、コーティングの特性を変えて、コーティングからの1以上の生物活性剤の所望の放出速度を提供できる。

【0199】

コーティングの一部は、同一又は異なった速度で分解するように調製できる。例えば、生分解性微粒子は、天然生分解性多糖マトリックスよりも速い分解速度を有するように調製又は取得できる。この場合、生物活性剤は、天然生分解性多糖マトリックスに放出することができ、及び/又は天然生分解性多糖マトリックスから拡散できる。

【0200】

天然生分解性多糖系コーティングは、様々な方法のいずれか1つにより調製できる。本明細書で使用する「コーティング」は、1以上の「被覆層」を含むことができ、各被覆層は1以上のコーティング材料を含む。多くの例では、コーティングは、天然生分解性多糖、例えばアミロース又はマルトデキストリンを含む単一材料層からなる。他の例では、コーティングは2以上の被覆層を含み、被覆層の少なくとも1つは、天然生分解性多糖を含む。2以上の層がコーティングに存在する場合には、当該層は同一又は異なった材料から成ってもよい。多重合性層が表面に提供される場合に、ポリマーの各層は、所望の効果を提供するように選択できる。更に、様々な生物活性剤の多層は、特定の生物活性剤が1度に医療用具に提供され又は医療用具から放出され、各層中の1以上の生物活性剤は重合性材料によって分離できるように、医療用具表面に処置される。

10

【0201】

2以上の被覆層が表面に適用される場合には、典型的には成功する。例えば、天然生分解性多糖被覆層は、例えば、層を形成するために用具上のコーティング材料を浸漬、噴霧、コーティング材料で囲み(bushing)又は拭き、次いで被覆層を乾燥することにより形成できる。この工程は、少なくとも1層が天然生分解性多糖を含む多被覆層を有するコーティングを提供するように反復できる。

20

【0202】

従って、ある実施態様では、多被覆層が調製され、各被覆層は同一の材料からなる。あるいは、1以上の被覆層は、1以上の他の層とは異なる材料からなる。更に、様々な生物活性剤の多層は、特定の生物活性剤が1度に医療用具に提供され又は医療用具から放出され、各層の1以上の生物活性剤は重合性材料によって分離されるように、医療用具表面に処置できる。

30

【0203】

本発明はまた、用具表面のコーティングの形成以上の、優れた制御を維持するという利点を提供できる。本発明のこの局面を例示するために、ペンダント結合基を有する天然生分解性多糖と共に、開始剤を医療用具の表面に処置できる。生物活性剤は必要であれば処置できる。開始剤は、天然生分解性多糖と共に混合物中に処置でき、又は開始剤は独立に処置できる。これらの化合物は一般的に体液中に処置され(例えば、水性液体中に懸濁又は溶解される)、本明細書に記載の多数の技術のうちのいずれか1つを用いて用具表面に処置できる。開始剤及び天然生分解性多糖を処置した後に、開始剤が活性化し、ペンダント結合基の活性化、天然生分解性多糖分子の結合及びコーティングの形成が起こる。

【0204】

処置及び活性化のステップは、(本明細書に記載の及び/又は当該分野で公知の)コーティングの形成を正確に制御するような方法で実行できる。例えば、用具表面上のコーティングの厚さ及び位置は、本明細書に記載の技術及び/又は当該分野で公知の技術を用いて制御できる。

40

【0205】

以下の方法の好ましい局面では、天然生分解性多糖は、アミロース及びマルトデキストリンの群より選択される。以下の方法の他の好ましい局面では、天然生分解性多糖は、50,000 Da以下、250,000 Da以下、100,000 Da以下又は50,000 Da以下の平均分子量を有する。天然生分解性多糖は、500 Da以上の平均分子量を有することも好ましい。天然生分解性多糖の特に好ましいサイズ範囲は、約1000 Da ~ 約10,000 Daの範囲である。

50



## 【0206】

例えば、ある局面では、本方法は、以下のステップ：(i) (a) 結合基を有する天然生分解性多糖、(b) 開始剤及び(c)生物活性剤を含む組成物を表面に処置し；並びに(ii) 開始剤を活性化して、天然生分解性多糖及び生物活性剤を表面に有する被覆組成物を提供する、ことを含む。

## 【0207】

他の局面では、本方法は、以下のステップ：(i) 表面に開始剤を処置し、(ii) (a) 結合基を有する天然生分解性多糖及び(b) 生物活性剤を含む組成物を表面に処置し、；並びに(iii) 開始剤を活性化して、天然生分解性多糖及び生物活性剤を有する被覆組成物を提供する、ことを含む。

10

## 【0208】

活性化のステップでは、天然生分解性多糖及び生物活性剤を含む組成物は、開始剤と接触され、開始剤は活性化されて、その結合基によって2以上の天然生分解性多糖の架橋を促進する。好ましい局面では、天然生分解性多糖は、重合性基、例えばエチレン結合性不飽和基を含み、開始剤は重合性基のフリーラジカル重合を開始できる。従って、別の実施態様では、本発明は、表面をコーティングする方法であって、以下のステップ：(i) (a) エチレン結合性不飽和基を有する天然生分解性多糖、(b) 重合開始剤及び(c) 生物活性剤を含む組成物を表面に処置し；並びに(ii) 重合開始剤を活性化して、アミロース化合物の重合を起こし、それによって天然生分解性多糖及び生物活性剤を有する被覆組成物を表面に提供する、ことを含む、前記方法を提供する。

20

## 【0209】

更に別の局面では、本発明は、多数の結合された天然生分解性多糖及び生物活性剤を含む被覆組成物を有する医療用具を提供する。

## 【0210】

ある実施態様では、本発明は、(a) 結合基を有する天然生分解性多糖及び(b) 生物活性剤を有する生分解性微粒子を含む生分解性コーティングを調製する方法を提供する。

## 【0211】

ある実施態様では、結合基は開始剤によって活性化できる。従って、本方法は、以下のステップ：(i) 開始剤を表面に処置し、(ii) (a) 結合基を有する天然生分解性多糖及び(b) 生物活性剤を含む生分解性微粒子を含む組成物を処置し；並びに(iii) 開始剤を活性化して、天然生分解性多糖及び生物活性剤を有する微粒子を有する、生分解性の生物活性剤-放出被覆組成物を提供する、ことを含むことができる。

30

## 【0212】

好ましい局面では、天然生分解性多糖は、重合性基、例えばエチレン結合性不飽和基を含み、開始剤は、重合性基のフリーラジカル重合を開始できる。従って、別の実施態様では、本発明は、表面をコーティングする方法であって、以下のステップ：(i) (a) エチレン結合性不飽和基を有する天然生分解性多糖、(b) 重合開始剤及び(c) 生物活性剤を有する生分解性微粒子を含む組成物を表面に処置し；並びに(ii) 重合開始剤を活性化して、天然生分解性多糖の重合を起こし、それによって天然生分解性多糖マトリックス中に生分解性微粒子を含む被覆組成物を提供する、ことを含む、前記方法を提供する。

40

## 【0213】

本発明はまた、生分解性でかつ生物活性剤を放出できる微粒子を有する被覆表面を調製する別の方法を提供する。本方法は、2以上のステップで、少なくとも以下の試薬：(a) 第一結合基を含む天然生分解性多糖、(b) 当該第一結合基と反応する第二結合基を含む天然生分解性多糖、及び(c) 生物活性剤を含む生分解性微粒子を表面に処置することを含む。この方法によれば、試薬(a)及び(b)は互いに反応し、表面に別々に処置されるが、個別に(c)を含むことができる。例えば試薬(a)は表面に先ず処置され、次いで試薬(b)及び(c)を含む混合物が試薬(c)上に処置される。試薬(a)は(b)と反応して、天然生分解性多糖と結合し、(c)生分解性微粒子を含むコーティングを形成する。

## 【0214】

50

本発明は、結合基を有する天然生分解性多糖を含む生分解性シーラントコーティングを調製する方法を提供する；場合により、生物活性剤はシーラントコーティングに含まれてもよい。

【0215】

ある実施態様では、本方法は以下のステップ：(i) (a) 結合基を有する天然生分解性多糖及び(b) 開始剤を含むシーラント組成物を処置し、並びに(ii) 開始剤を活性化させてシーラントコーティングを形成する、ことを含む。本発明のこの局面は、バルク重合法を行うコーティング方法を含む。例えば、ある実施態様では、重合開始剤及び重合性基を有する天然生分解性多糖を含む組成物が表面に処置される。開始剤は次いで活性化されてバルク重合及び表面に関連する天然生分解性多糖の結合を促進する。

10

【0216】

他の局面では、本方法は以下のステップ：(i) 開始剤を表面に処置し、(ii) 結合基を有する生分解性コーティングを処置し；及び(iii) 開始剤を活性化して、アミロースポリマーを有する被覆組成物を提供する、ことを含む。天然生分解性多糖は、必要ならば他の試薬と共に表面に処置できる。本発明のこの局面は、グラフト重合法を行うコーティング方法を含む。例えば、ある実施態様では、重合開始剤が先ず表面に処置され、次いで重合性基を有する天然生分解性多糖が開始剤を有する表面に処置される。開始剤は活性化されてフリーラジカル重合及び表面由来の天然生分解性多糖の結合を促進する。

【0217】

本発明の他の実施態様では、結合基を有する天然生分解性多糖及び生物活性剤を含む水性組成物が得られ、シーラントコーティングを表面に提供する方法で使用される。この組成物は、天然生分解性多糖と生物活性剤、例えば水溶性小分子、タンパク質又は核酸とを混合物することによって調製できる。本発明の1つの好ましい局面では、生物活性剤は、凝結促進因子又はプロトンピン因子である。例えば、生物活性剤は、タンパク質、例えばリコンビナントコラーゲン、又は血小板の受容体と会合して血小板凝集を誘導する他のタンパク質でよい。

20

【0218】

本発明のある局面では、コーティングは、水溶液又はコーティング組成物の材料と接触するように置かれる。コーティング又はコーティング材料は、天然生分解性多糖の分解を引き起こす酵素が材料の実質的な分解を引き起こすために十分な量で存在しないことを条件に、水溶液の存在下で安定であるように設計される。

30

【0219】

例えば、本発明は、結合基を含む天然生分解性多糖を含む保存安定な組成物を提供する。これらの組成物は、本明細書で提供される詳細に従って取得又は調製でき、そして、保存中に起こる天然生分解性多糖の著しい分解がなく、生分解性コーティングを形成するために組成物が使用されるまでの期間、保存できる。

【0220】

従って、本発明はまた、結合基を含有する天然生分解性多糖を含む生分解性コーティング組成物を調製することを含む、生分解性コーティングを調製する方法；一定の時間、コーティング組成物を保存する方法；及びコーティング組成物を使用して生分解性コーティングを調製する方法、を提供する。場合により、1以上の生物活性剤及び/又は微粒子はコーティング組成物の保存前後に添加できる。

40

【0221】

関連する局面では、本発明はまた、天然生分解性多糖が水性組成物と接触し、当該多糖の分解の危険性が少ない、合成法及び合成後方法を実行できる利点を提供する。例えば、天然生分解性多糖は、天然生分解性多糖の著しい分解の危険性なく、精製用の水溶液と接触させることができる。

【0222】

更に別の局面では、本発明はまた、用具上に形成されるコーティングの安定性に関する。本発明は、天然生分解性多糖を含むコーティングを有する用具を取得し、次いで当該用

50

具を水溶液と接触させることを含む方法を提供する。水溶液は、例えば保存溶液、被覆用具表面にみずみずしさを与えるために用いられる溶液、又は水性殺菌溶液でよい。

【0223】

ある局面では、コーティングは、水性殺菌溶液と接触させることができる。コーティングを有する医療用具又は医療用具の部分が調製され、これらの用具は、用具の1以上の部分又は用具全体を殺菌するように処理できる。殺菌は、医療用具を用いる前に及び/又は場合によっては医療用具の移植中に行うことができる。

【0224】

いくつかの局面では、本発明は、コーティングの分解を引き起こす酵素にコーティングを接触させることによって、生分解性コーティングから生物活性剤を送達する方法を提供する。この方法を実行する際には、被覆用具、例えば移植可能な医療用具が対象に提供される。被覆用具は、ペンダント結合基を有する天然生分解性多糖を含む生分解性コーティングを有する。当該コーティングは、結合基との反応によって用具表面上に形成されて、多数の天然生分解性多糖の架橋マトリックスを形成し、そして当該コーティングは生物活性剤を含む。コーティングは次いで、生分解性コーティングの分解を促進できるカルボヒドラーゼと接触される。

【0225】

コーティングと接触するカルボヒドラーゼは、好ましくは、コーティングを特異的に分解し、天然生分解性多糖の分解及び生物活性剤の放出を引き起こす。天然生分解性多糖を特異的に分解するために用いられるカルボヒドラーゼの例は、 $\alpha$ -アミラーゼ、例えば唾液の及び膵臓の $\alpha$ -アミラーゼ；ジサッカリダーゼ、例えばマルターゼ、ラクターゼ及びスクラーゼ；トリサッカリダーゼ；及びグルコアミラーゼ（アミログルコシダーゼ）を含む。

【0226】

カルボヒドラーゼは、カルボヒドラーゼがコーティングの分解を促進できるように、対象に投与して、例えば血清中又は移植用具の周囲の組織中の局所濃度を増加させることができる。カルボヒドラーゼを導入する具体的経路は、局所注射、静脈(IV)経路等を含む。あるいは、分解は、被覆用具の周囲のカルボヒドラーゼの濃度を直接増加させること、例えば、食事方法又はカルボヒドラーゼの全身レベルを増加させる化合物を摂取又は投与することによって促進できる。

【0227】

他の例では、カルボヒドラーゼは、被覆用具の一部分に提供できる。例えば、カルボヒドラーゼは、天然生分解性ポリマーコーティングを有さない用具の一部分から溶出することもできる。この局面では、カルボヒドラーゼが放出するに伴い、コーティング上に部分的に作用してその分解を引き起こし、生物活性剤の放出を促進する。あるいは、カルボヒドラーゼは、微粒子中に、コーティングの1以上の部分として存在し得る。カルボヒドラーゼは微粒子から放出されると、コーティングの分解を引き起こし、生物活性剤の放出を促進する。

【0228】

本発明を、以下の非限定的実施例を参考に更に述べる。本発明の範囲から逸脱することなく、記載された実施態様において多くの変更が可能であることは、当業者に明らかであろう。従って、本発明の範囲は、本願に記載の実施態様に限定されるべきではなく、クレームの文言によって記載される実施態様及びその実施態様の均等物が含まれる。特に断らない限り、全てのパーセンテージは重量基準である。

【実施例】

【0229】

実施例 1

アクリルアミロースの合成

重合性ビニル基を有するアミロースは、250 mL褐色バイアル中で、0.75 gのアミロース(A0512; Aldrich)を、100 mL のメチルスルホキシド(JT Baker)と攪拌しながら混合する

10

20

30

40

50

ことにより調製した。1時間後、2 mLのトリエチルアミン(TEA; Aldrich)を加え、混合物を室温で5分間攪拌した。次いで、2 mLのアクリル酸グリシジル(Polysciences)を加え、アミロース及びアクリル酸グリシジルを室温で終夜攪拌することにより反応させた。アミロース-アクリル酸グリシジル反応性生物を含む混合物を、連続フロー型透析を用いて、DI水で、3日間透析した。得られたアミロースアクリレート(0.50 g; 収率71.4 %)を凍結乾燥し、遮光しながら室温で乾燥保存した。

【0230】

#### 実施例 2

##### MTA-PAAmの合成

光反応性基を有するメタクリルアミドと、アクリルアミドとを共重合化することによって、重合開始剤を調製した。

【0231】

メタクリルアミド-オキシチオキサントニンモノマー(N-[3-(7-メチル-9-オキシチオキサントニン-3-カルボキサミド)プロピル]メタクリルアミド(MTA-APMA))をまず調製した。米国特許第5,858,653号明細書の実施例2に記載のようにして調製したN-(3-アミノプロピル)メタクリルアミド塩酸塩(APMA)、4.53 g (25.4 mmol)を、乾燥チューブを備えた250 mL丸底フラスコ中で、100 mLの無水クロロホルムに懸濁した。7-メチル-9-オキシチオキサントニン-3-カルボン酸(MTA)を、米国特許第4,506,083号明細書の実施例Dに記載のようにして調製した。MTA-塩化物(MTA-Cl)を、米国特許第6,007,833号目の実施例1に記載のようにして調製した。スラリーを氷浴で冷却後、APMA-クロロホルム懸濁液に攪拌しながら、MTA-Cl (7.69 g; 26.6 mmol)を固体で加えた。20 mLのクロロホルムに7.42 mL (53.2 mmol)のTEAを含む溶液を次いで1.5時間かけて加え、室温までゆっくりと昇温させた。乾燥チューブの存在下、混合物を室温で16時間攪拌した。この後、反応を0.1 N HClで洗浄し、阻害剤として少量のフェノチアジンを加えた後、溶媒を減圧除去した。得られた生成物をテトラヒドロフラン(THF)/トルエン(3/1)から再結晶し、空気乾燥後に8.87 g (収率88.7%)の生成物を得た。MTA-APMAの構造はNMR解析により確認した。

【0232】

次いで、2-メルカプトエタノール(鎖転移剤)、N,N,N',N'-テトラメチル-エチレンジアミン(補助触媒)及び2,2'-アゾビス(2-メチル-プロピオニトリル)(フリーラジカル開始剤)の存在下、室温でDMSO中で、MTA-APMAをアクリルアミドと共重合化させた。20分間窒素で溶液を噴霧し、固くシールし、55 °Cで20時間インキュベートした。連続フロー型透析を用いてDI水で、3日間、溶液を透析した。得られたMTA-PAAmを凍結乾燥し、乾燥保存し、室温で遮光した。

【0233】

#### 実施例 3

##### アミロースコーティングの形成

実施例1で調製したアミロースアクリレート100 mgを8 mL褐色バイアルに入れた。アミロースアクリレートに3 mgのMTA-PAAm(凍結乾燥)、2 µLの2-NVP (N-ビニル-2-ピロリジン; 反応促進剤(Bimax))及び1 mLの1 X リン酸-緩衝生理食塩水(1X PBS)を加えた。次いで、37 °Cで、振盪機上で試薬を1時間混合した。50 µLの量の混合物をガラススライド(2991F I; Esco)に置き、400-500 nmフィルター(50 mW/cm)を備えたEFOS 100 SS照射装置で、50秒間照射した。照射後、ポリマーは、弾性を有する半固体ゲルであった。

【0234】

#### 実施例 4

##### 4-プロモメチルベンゾフェノン(BMBP)の調製

オーバーヘッド攪拌器を備えた5リットルのMortonフラスコに、4-メチルベンゾフェノン(750 g; 3.82 mole)を加え、2850 mLのベンゼンに溶解した。次いでこの溶液をリフラスックスするまで加熱し、610 g (3.82 mole)の臭素を含む330 mLのベンゼンを滴下した。添加速度は約1.5 mL/分であり、フラスコを90ワット(90 ジュール/秒)ハロゲンスポットライトで照射し、反応を開始した。ランプと共にタイマーを使用し、10%負荷周期(5秒間

オン、40秒間オフ)とし、1時間で20%負荷周期(10秒間オン、40秒間オフ)まで行った。添加終了時には、生成物をガスクロマトグラフィーで分析し、71%の所望の4-プロモメチルベンゾフェノン、8%のジプロモ生成物、及び20%の未反応の4-メチルベンゾフェノンを含むことが分かった。冷却後、反応混合物を10 gの亜硫酸水素ナトリウムを含む100 mLの水で洗浄し、200 mLの水で3回洗浄した。生成物を硫酸ナトリウムで乾燥し、1:3のトルエン:ヘキサンから2回再結晶した。減圧乾燥後、融点112 ~ 114 を有する、635 gの4-プロモメチルベンゾフェノンを60%の収率で単離した。核磁気共鳴(「NMR」)分析( $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ))は、所望の生成物と一致した: 芳香族プロトン 7.20-7.80 (m, 9H)及びメチレンプロトン 4.48 (s, 2H)。全ての化学シフト値は、テトラメチルシラン内部標準からのppmダウンフィールドで示す。

10

【0235】

## 実施例 5

エチレンビス(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム)ジプロミドの調製

225 mLのクロロホルムに攪拌しながら、N, N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(6 g; 51.7 mmol)を溶解した。実施例4に記載のBMBP (29.15 g; 106.0 mmol)を固体に加え、反応混合物を72時間、室温で攪拌した。この後、得られた固体を濾過により単離し、白色固体を冷クロロホルムで洗浄した。残渣溶媒を減圧留去し、融点218 ~ 220 の、34.4 gの固体を99.7%の収率で単離した。NMR分光計による分析は、所望の生成物と一致し:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 芳香族プロトン 7.20-7.80 (m, 18H), ベンジル系メチレン 4.80 (br. s, 4H), アミンメチレン 4.15 (br. s, 4H), and methyls 3.15 (br. s, 12H)。

20

【0236】

## 実施例 6

PET網目へのアミロースマトリックスの形成

実施例1に記載のアミロースアクリル酸(100 mg)を8 mLの褐色バイアルに入れた。実施例5に記載のエチレンビス(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム) (3 mg)、2  $\mu\text{l}$ の2-NVP、及び1 mLの1X リン酸緩衝生理食塩水(1X PBS)を、アミロースアクリレートに加え、攪拌器上で、37 で2時間混合した。混合物(250  $\mu\text{l}$ )を3 cm x 2 cm ポリエチレンテレフタレート(PET)網目基材(41  $\mu\text{m}$  モノフィラメント径; Goodfellow Cambridge Ltd., UK)上に拡げた。光源から15 cm離して、使用したアミロース混合物と共に、PET基材をDymax Lightweld PC-2照射装置(Dymax Corp.; 光強度 6.5  $\text{mW}/\text{cm}^2$ )中に置き、60秒間照射した。照射後、使用したアミロース混合物は、PET基材上で半固体ゲルを形成し、弾性事象を有していた。

30

【0237】

## 実施例 7

1-(6-オキソ-6-ヒドロキシヘキシル)マレイミド(Mal-EACA)の調製

以下の方法によりマレイミド機能酸を調製し、実施例8で使用した。オーバーヘッド攪拌器及び乾燥チューブを備えた3つ口の3リットルフラスコ中で、EACA (6-アミノカプロン酸) (100 g; 0.762 mole)を300 mLの酢酸に溶解した。無水マレン酸(78.5 g; 0.801 mole)を200 mLの酢酸に溶解し、EACA溶液に加えた。沸騰水浴で加熱しながら、混合物を1時間攪拌し、白色固体を形成した。室温で終夜、冷却後、固体を濾過によって回収し、各50 mLヘキサンで2回洗浄した。乾燥後、(z)-4-オキソ-5-アザ-ウンデク-2-エンジオイック酸(化合物1)の収率は、158 ~ 165 g (90 ~ 95%)の範囲であり、160 ~ 165 の融点であった。NMR分光計による分析は、所望の生成物と一致した:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) 6.41, 6.24 (d, 2H, J = 12.6 Hz; ビニルプロトン), 3.6-3.2 (b, 1H; アミドプロトン), 3.20-3.14 (m, 2H; 窒素に隣接するメチレン), 2.20 (t, 2H, J = 7.3; カルボニルに隣接するメチレン), 1.53-1.44 (m, 4H; 中央メチレンに隣接するメチレン)及び1.32-1.26 (m, 2H; 中央メチレン)。

40

【0238】

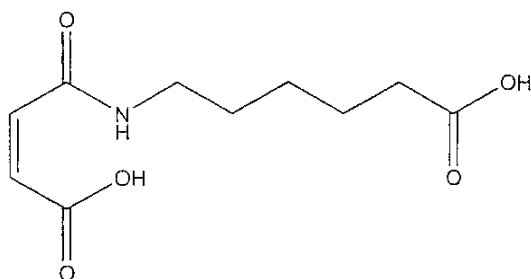
オーバーヘッド攪拌器、コンデンサー、熱電対、滴下漏斗、不活性ガス注入口及び熱マントルを備えた2リットルの丸底フラスコに、(z)-4-オキソ-5-アザ-ウンデク-2-エンジオ

50

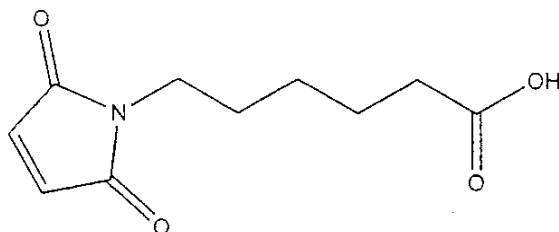
イック酸(160 g; 0.698 mole)、塩化亜鉛280 g (2.05 mole)及びフェノチアジン0.15 gを加えた。クロロホルム( $\text{CHCl}_3$ )320 mLを2リットルの反応フラスコに加え、混合物の攪拌を開始した。トリエチルアミン(480 mL; 348 g, 3.44 mole (TEA))を1時間かけて加えた。クロロトリメシルシラン(600 mL; 510 g, 4.69 mole)を2時間かけて加えた。反応をリフックスの状態にし、終夜、リフックスさせた(約16時間)。反応を冷却し、15分間で、20リットル容器中の $\text{CHCl}_3$ (500 mL)、水(1.0リットル)氷(300 g)及び12 N 塩酸(240 mL)の混合物に加えた。15分間攪拌後、pHが5未満であることを確認するために水層を試験した。有機層を分離し、水層を各 $\text{CHCl}_3$ (700 mL)で3回抽出した。有機層を併せ、回転エバポレーターで濃縮した。次いで、残渣を20リットル容器に入れた。この残渣に重炭酸ナトリウム(192 g)の水溶液(2.4リットル)を加えた。重炭酸溶液を固体が溶解するまで攪拌した。5分かけて、pHが2未満になるまで、塩酸(26リットル、1.1 N)で重炭酸溶液を処理した。酸性混合物を次いで、 $\text{CHCl}_3$ (1.2リットル及び0.8リットル)で2回抽出した。併せた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をトルエン及びヘキサンから再結晶した。結晶性生成物を次いで濾過により単離し、乾燥し、85.6 gの白色のN-(6-オキソ-6-ヒドロキシヘキシル)マレイミド(Mal-EACA; 化合物2)を得た。NMR分光計での分析は、所望の生成物と一致した:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 6.72 (s, 2H; マレイミドプロトン), 3.52 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz; マレイミドに隣接するメチレン), 2.35 (t, 2H,  $J = 7.4$ ; カルボニルに隣接するメチレン), 1.69-1.57 (m, 4H; 中央メチレンに隣接するメチレン)及び1.39 -1.30 (m, 2H; 中央メチレン)。当該生成物は、89.9 にDSC(示差走査熱量計)融点ピークを有した。

【 0 2 3 9 】

【 化 1 】



化合物 1



化合物 2

【 0 2 4 0 】

#### 実施例 8

#### N-(5-イソシアナートペンチル)マレイミド(Mal- $\text{C}_5$ -NCO)の調製

100 mL丸底フラスコに、実施例7 (5.0 g; 23.5 mmole)で得たMal-EACA及び $\text{CHCl}_3$ (25 mL)を入れ、氷浴で冷却しながらマグネチック攪拌子で攪拌した。オキサリルクロリド(10.3 mL; 約15 g; 118 mmole)を加え、終夜攪拌しながら反応を室温まで上げた。揮発性物質

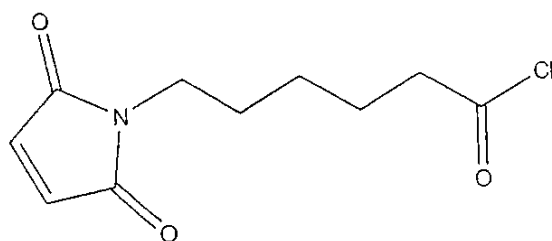
を回転エバポレーターで除去し、残渣を各10 mL  $\text{CHCl}_3$ で3回共沸させた。中間体、Mal-EA C-Cl [N-(6-オキソ-6-クロロヘキシル)マレイミド](化合物3)をアセトン(10 mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(2.23 g; 34.3 mmole)の水溶液(10 mL)の冷(氷浴)攪拌溶液に加えた。氷浴を用いて混合物を1時間攪拌した。有機層を氷浴中に取りおき、水層を10 mL  $\text{CHCl}_3$ で3回抽出した。アシルアジドに関する全ての操作は、氷浴温度で行った。併せたアジド反応の有機溶液を無水硫酸ナトリウム上で1時間乾燥した。終夜、モレキュラーシーブスで、N-(6-オキソ-6-アジドヘキシル)マレイミド(化合物4)溶液を更にゆっくりと攪拌して更に乾燥させた。冷アジド溶液を濾過し、沸騰させた $\text{CHCl}_3$  5 mLに10分間で加えた。アジド溶液を2時間リフラックスさせた。得られたMal-C5-NCO(化合物5)溶液の重量は55.5 gであり、水分から保護した。イソシアナート溶液の試料136 mgを濃縮し、DBB(1,4-ジブ

10

ロモベンゼン) 7.54 mg及び重クロロホルム 0.9 mLで処理した： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 6.72 (s, 2H), 3.55 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.32 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.44-1.35 (m, 2H)。NMRスペクトルは所望の生成物と一致した。7.38でのDBB内部標準(整数値は2.0, 4H; 生成物のモル当たり)を使用し、溶液中のMal-C5-NCOのモル数を見積もった。溶液中の生成物の計算量は、98%の理論収率で23.2 mmoleであった。NCO試薬(濃度は0.42 mmole/g)を用い、実施例14でマクロマーを調製した。

【 0 2 4 1 】

【 化 2 】



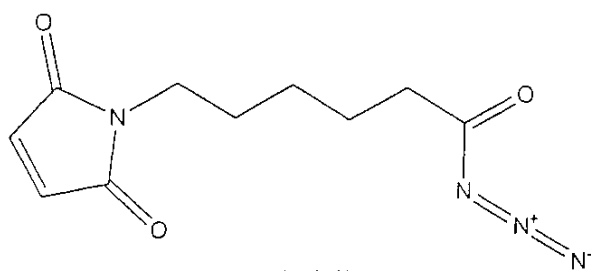
化合物 3

【 0 2 4 2 】

20

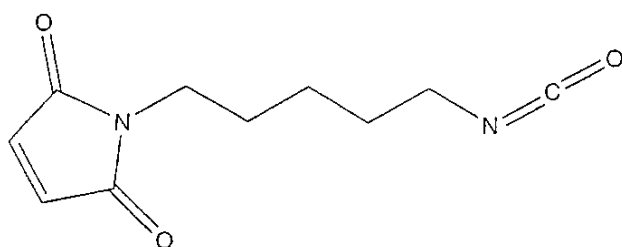
30

## 【化3】



化合物 4

10



化合物 5

20

## 【0243】

## 実施例 9

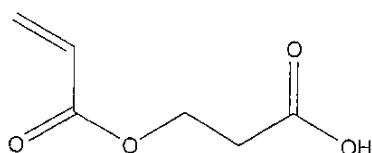
## 3-(アクリロイルオキシ)プロパン酸(2-カルボキシエチルアクリレート; CEA)の調製

アクリル酸(100 g; 1.39 mole)及びフェノチアジン(0.1 g)を500 mLの丸底フラスコに入れた。反応を14時間、92 で攪拌した。機械の真空ポンプを用いて、25 で回転エバポレーターで過剰のアクリル酸を除いた。得られた残渣の量は51.3 gであった。精製せずにCEA(化合物6)を実施例10で使用した。

## 【0244】

30

## 【化4】



化合物 6

## 【0245】

40

## 実施例 10

## 3-クロロ-3-オキソプロピルアクリレート(CEA-Cl)の調製

200 mm圧で氷浴中で、実施例9で得たCEA (51 g; 約0.35 mole)及びジメチルホルムアミド(DMF; 0.2 mL; 0.26 mmole)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> (100 mL)に溶解した。500 mLの丸底フラスコ中のオキサリルクロリド(53 mL; 0.61 mole)、DMF(0.2 mL; 2.6 mmole)、アントラキノン(0.5 g; 2.4 mmole)、フェノチアジン(0.1 g, 0.5 mmole)及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> (75 mL)の攪拌溶液に、CEA溶液を(2時間かけて)ゆっくりと加えた。ドライアイスコンデンサーを使用し、反応フラスコ中のCH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>を維持した。添加終了後、反応を終夜室温で攪拌した。反応溶液の重量は、369 gであった。CEA-Cl (化合物7)反応溶液(124 mg)の試料を1,4-ジブロモベンゼン(DBB, 6.85 mg)で処理し、濃縮し、CDCl<sub>3</sub>に溶解した: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz

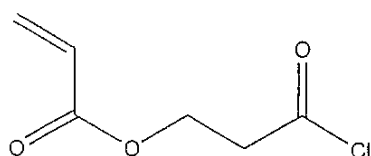
50



) 7.38 (s, 4H; DBB内部標準), 6.45 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz), 6.13 (dd, 1H,  $J = 17.4, 10.4$  Hz), 5.90 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.47 (t, 2H,  $J = 5.9$  Hz), 3.28 (t, 2H,  $J = 5.9$ )。スペクトルは、消耗の生成物と一致した。積算すると、1.0 mole CEA-Clにつき0.394 mole DBBが存在し、収率61 %であった。上記と同様な方法により、商業的に入手可能なCEA (426 g; Aldrich)をオキサリルクロリド (532 mL)と反応させた。18 mm Hg圧、140 °で、油浴を用いて、CEA-Cl (490 g)残渣を蒸留した。蒸留温度を98 °に上げ、150 gの蒸留物を得た。18 mm Hg圧、120 °の最高油浴温度で、蒸留物を再蒸留した。蒸留物の温度範囲は、30 ~ 70 °であり、11 gの物質を得た。得られた蒸留物は3-クロロ-3-オキソプロピル 3-クロロプロパノエートであった。第二蒸留残渣(125 g; 理論値の26 %)を実施例11に用いた。

【0246】

【化5】



化合物 7

【0247】

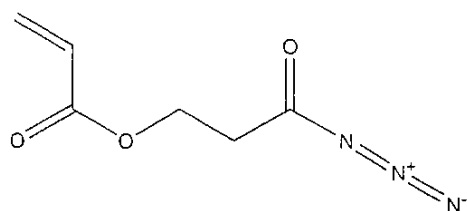
実施例 11

### 3-アジド-3-オキソプロピルアクリル酸(CEA-N<sub>3</sub>)の調製

実施例10で得たCEA-Cl (109.2 g; 0.671 mole)をアセトン(135 mL)に溶解した。アジ化ナトリウム (57.2 g; 0.806 mole)を水(135 mL)に溶解し、冷却した。次いで、1.5時間、氷浴中で、激しく攪拌しながら、CEA-Cl溶液を冷却したアジド溶液に加えた。反応混合物を各150 mLのCHCl<sub>3</sub>で2回抽出した。径40 mm、長さ127 mmのシリカゲルカラムにCHCl<sub>3</sub>溶液を通した。4 日終夜、モレキュラーシーブス上で、3-アジド-3-オキソプロピルアクリル酸(化合物8)溶液を緩やかに攪拌した。乾燥溶液を精製することなく、実施例12に用いた。

【0248】

【化6】



化合物 8

【0249】

実施例 12

### 2-イソシアナートエチルアクリレート(EA-NCO)の調製

乾燥したアジド溶液(実施例11で調製)を沸騰CHCl<sub>3</sub> 75 mLにゆっくりと加えた。添加終了後、2時間リフラックスを継続した。EA-NCO (化合物9)溶液(594.3 g)を水分から保護した。EA-NCO溶液(283.4 mg)をDBB (8.6 mg)と混合し、濃縮した。残渣をCDCl<sub>3</sub>に溶解した:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.38 (s, 4H; DBB内部標準), 6.50 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz), 6.19 (dd, 1H,  $J = 17.3, 10.5$  Hz), 5.93 (d, 1H,  $J = 10.5$  Hz), 4.32 (t, 2H,  $J = 5.3$  Hz), 3.59 (t, 2H,  $J = 5.3$ )。スペクトルは所望のEA-NCOと一致した。積算すると、1

10

20

30

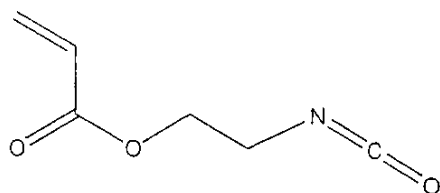
40

50

.0 mole EA-NCO当たり、0.165 mole DBBが存在し、110 mg EA-NCO/gの溶液の計算濃度であった。実施例13でマクロマーを調製するために、このEA-NCO溶液を使用した。

【0250】

【化7】



化合物 9

10

【0251】

#### 実施例 13

##### マルトデキストリン-アクリレートマクロマー (MD-アクリレート) の調製

マルトデキストリン(MD; Aldrich; 9.64 g; 約3.21 mmole; DE (デキストロース等価物): 4.0~7.0)をジメチルスルホキシド(DMSO) 60 mLに溶解した。マルトデキストリンのサイズは2,000 Da~4,000 Daの範囲にあると計算された。実施例12からのEA-NCO (24.73 g; 19.3 mmole)溶液を濃縮し、乾燥DMSO (7.5 mL)に溶解した。2つのDMSO溶液を混合し、終夜55 で加熱した。DMSO溶液を透析チューブ(1000 MWCO, 45 mm 横幅 x 50 cm 長さ)に入れ、3日間、水で透析した。マクロマー溶液を濾過し、凍結乾燥し、7.91 gの白色固体を得た。マクロマー(49 mg)及びDBB (4.84 mg)の試料を8 mL DMSO-dに溶解した:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 7.38 (s, 4H; 内部標準 積算値 2.7815), 6.50, 6.19 及び 5.93 (ダブレット, 3H; ビニルプロトン 積算値 3.0696)。計算したマクロマーのアクリレート負荷は、ポリマーの0.616  $\mu\text{mole/mg}$ であった。FITC-デキストラン(実施例19)及びコーティング(実施例18)を含む、マトリックスをつくるためのマクロマーの能力を試験した(実施例15及び16)。

20

【0252】

#### 実施例 14

##### マルトデキストリン-マレイミドマクロマー(MD-Mal)の調製

実施例13と同様な方法を用い、MD-Malマクロマーをつくった。実施例8のMal-C5-NCO溶液(0.412 g; 1.98 mmole)を濃縮し、乾燥DMSO (2 mL)に溶解した。MD (0.991 g; 0.33 mmole)をDMSO (5 mL)に溶解した。DMSO溶液を混合し、55 で16時間攪拌した。透析及び凍結乾燥により0.566 gの生成物を得た。マクロマー (44 mg)及びDBB (2.74 mg)の試料を0.8 mL DMSO-dに溶解した:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 7.38 (s, 4H; 内部標準 積算値 2.3832), 6.9 (s, 2H; マレイミドプロトン 積算値1.000)。計算したマクロマーのアクリレート負荷は、ポリマーの0.222 mole/mgであった。マトリックスをつくるためにマクロマーの能力を試験した(実施例17参照)。

30

【0253】

#### 実施例 15

##### MTA-PAAmを用いるマルトデキストリン-アクリレート生分解性マトリックスの生成

実施例13で調製した250 mgのMD-アクリレートを8 mLの褐色バイアルに入れた。MD-アクリレートに、3 mgのMTA-PAAm (凍結乾燥)、2  $\mu\text{L}$ の2-NVP及び1 mLの1Xリン酸緩衝生理食塩水 (1X PBS)を加えた。次いで、37 で攪拌器上で試薬を1時間混合した。50  $\mu\text{L}$ の量の混合物をガラススライド上に置き、400~500 nmフィルターを備えたEFOS 100 SS照射装置で、40秒間照射した。照射後、ポリマーは弾性を有する半固体ゲルを形成することが分かった。

40

【0254】

#### 実施例 16

50

カンファーキノンを用いるMD-アクリレート生分解性マトリックスの生成

実施例13で調製した250 mgのMD-アクリレートを8mLの褐色バイアルに入れた。MD-アクリレートに、14 mgのカンファーキノン-10-スルホン酸水和物(Toronto Research Chemicals, Inc.)、3  $\mu$ Lの2-NVP及び1 mLの蒸留水を加えた。37 で攪拌器上で試薬を1時間混合した。50  $\mu$ Lの量の混合物をガラススライド上に置き、SmartliteIQ (登録商標) LED硬化光(Dentsply Caulk)で、40秒間照射した。照射後、ポリマーは弾性を有する半固体ゲルを形成することが分かった。

【0255】

## 実施例 17

MTA-PAAmを用いるMD-MaI生分解性マトリックスの生成

10

実施例14で調製した250 mgのMD-MaIを8mLの褐色バイアルに入れた。MD-MaIに、3 mgのMTA-PAAm (凍結乾燥)、2  $\mu$ Lの2-NVP及び1 mLの1X リン酸緩衝生理食塩水(1X PBS)を加えた。37 で攪拌器上で試薬を1時間混合した。50  $\mu$ Lの量の混合物をガラススライド上に置き、400~500 nmフィルターを備えたEFOS 100 SS照射装置で、40秒間照射した。照射後、ポリマーは弾性を有する半固体ゲルを形成することが分かった。

【0256】

## 実施例 18

MD-アクリレートを用いるPEBAX (登録商標) ロッドのコーティング

米国特許第5,637,460号明細書の記載に従って調製した100 mg 光-誘導ポリ(ビニルピロリドン)、及び米国特許第5,637,460号明細書(実施例1)の記載に従って調製でき、かつS 20  
urModics, Inc. (Eden Prairie, MN)からPR01として商業的に入手可能な、光開始剤 テトラキス(4-ベンゾイルフェニルメトキシメチル)メタン(5 mg)を、1分間、10 mLのイソプロピルアルコール(IPA; Fisher)と混合した。1 mLの量の混合物を1.8 mLのエッペンドルフチューブ(VWR)に入れた。この溶液に、10秒間、1.2 cm PEBAX (登録商標) ロッド(Medical Profiles, Inc)を0.1 cm/秒の浸漬速度でつけ、同じ速度で取り出した。ロッドを5分間、乾燥空気にさらした。光源から30 cm離れた、Dymax Lightweld PC-2照射装置(Dymax Corp.; 光強度 6.5 mW/cm<sup>2</sup>)にロッドを置き、180秒間照射した後、取り出した。

【0257】

実施例13で調製した250 mgのMD-アクリレートを8mLの褐色バイアルに入れた。MD-アクリレートに、米国特許第5,278,018号明細書(実施例1)の記載に従って調製でき、かつS 30  
urModics, Inc. (Eden Prairie, MN)からPR04として商業的に入手可能な、4,5-ビス(4-ベンゾイルフェニルメチレンオキシ)ベンゼン-1,3-ジスルホン酸 (5 mg)、及び1 mLの1X リン酸緩衝生理食塩水(1X PBS)を加えた。37 で攪拌器上で試薬を1時間混合した。1 mLの量の混合物を1.8 mLのエッペンドルフチューブ(VWR)に入れた。この混合物に、30秒間、光-PVP/PR01 被覆 PEBAX (登録商標) ロッドを0.3 cm/秒の浸漬速度でつけ、同じ速度で取り出した。光源から30 cm離れた、Dymax Lightweld PC-2照射装置(Dymax Corp.; 光強度 6.5 mW/cm<sup>2</sup>)にロッドを直ちに置き、180秒間照射した後、取り出した。

【0258】

MD-アクリレート被覆ロッドを走査型電子顕微鏡(SEM; LEO Supra 35 VP)で検査した; M 40  
D-アクリレートコーティング厚は2.1  $\mu$ m~2.5  $\mu$ mであり、平均コーティング厚は2.3  $\mu$ mであった。

【0259】

## 実施例 19

MD-アクリレートマトリックスへの生物活性剤の取り込み/放出

実施例13で調製した500 mgのMD-アクリレートを8 mLのアンバーバイアルに入れた。MD-アクリレートに、3 mgのMTA-PAAm (凍結乾燥)、2  $\mu$ Lの2-NVP及び1 mLの1X リン酸緩衝生理食塩水 (1X PBS)を加えた。37 で攪拌器上で試薬を1時間混合した。この混合物に、5 mg 70 kD FITC-デキストラン又は5 mg 10 kD FITC-デキストラン(Sigma)のいずれかを加え、30秒間攪拌した。200  $\mu$ Lの量の混合物をTeflon (商標) ウェルプレート (径8 mm, 深さ4 mm)に入れ、400~500 nmフィルターを備えたEFOS 100 SS照射装置で40秒間照射した 50

。照射後、マトリックスを12ウェルプレート(Falcon)に移し、0.6 mL PBSを含むウェルに入れた。6日間ごとに、150  $\mu$ LのPBSを各ウェルから除き、96ウェルプレートにいった。残りの850  $\mu$ Lを試料から除き、1 mLの新鮮なPBSを再度入れた。吸収波長490で、分光計(Shimadzu)で96ウェルプレートをFITC-デキストラン分析した。検出可能な10 kD又は70 kD FITC-デキストランの少なくとも70%が2日間後にマトリックスから放出した。10 kD又は70 kD FITC-デキストランの定量できない量が6日間後にマトリックス内に残った、ことが観察された。

【 0 2 6 0 】

#### 実施例 20

##### MD-アクリレートマトリックスの酵素分解

10

MD-アクリレート被覆 PEBAX ロッド(実施例18から得た)を、24  $\mu$ g アルファ-アミロース (Sigma; カタログ番号 # A6814)を含む5 mLの1X リン酸緩衝生理食塩水(PBS)に、37の回転プレート上で、7日間入れた。7日後、ロッドをPBSから取り出し、蒸留水で洗浄した。次いで、ロッドを走査型電子顕微鏡(LEO Supra 35 VP)で検査した；検査の結果、MD-アクリレートコーティングは全く検出されなかった。対照として、MD-アクリレート被覆 PEBAXをアルファ-アミロースを含まない1Xリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に入れ；試験したところ、MD-アクリレートコーティングはそのままであり、何の分解の兆しもなかった。

---

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/613,662

(32)優先日 平成16年9月28日(2004.9.28)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 チュドジク, スティーブン ジェイ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55101, セント ポール, ロバート ストリート ノース 50  
0 #620

(72)発明者 チン, ジョセフ エー.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55379, シャコピー, オックスフォード ロード サウス 64  
28

(72)発明者 スワン, デール ジー.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55426, セント ルイス パーク, パーカー ロード 1856

(72)発明者 バークストランド, マイケル ジェイ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55423, リッチフィールド, テンス アベニュー サウス 750  
9

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特表平06-506959(JP, A)

特表平08-508896(JP, A)

特表2003-532434(JP, A)

国際公開第03/042724(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 31/00

A61L 33/10

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS(JDREAMII)