

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-502296

(P2014-502296A)

(43) 公表日 平成26年1月30日 (2014.1.30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 9 J 1 6 5 / 0 0</b> (2006.01)	C 0 9 J 1 6 5 / 0 0 Z N A	4 C 0 8 1
<b>C 0 9 J 1 0 5 / 0 0</b> (2006.01)	C 0 9 J 1 0 5 / 0 0	4 C 0 8 9
<b>C 0 9 J 1 7 9 / 0 0</b> (2006.01)	C 0 9 J 1 7 9 / 0 0	4 C 1 6 0
<b>C 0 9 J 1 3 3 / 0 8</b> (2006.01)	C 0 9 J 1 3 3 / 0 8	4 J 0 0 4
<b>C 0 9 J 7 / 0 2</b> (2006.01)	C 0 9 J 7 / 0 2 Z	4 J 0 4 0
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-538960 (P2013-538960)  
 (86) (22) 出願日 平成23年11月12日 (2011.11.12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成25年4月15日 (2013.4.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/060500  
 (87) 国際公開番号 W02012/065148  
 (87) 国際公開日 平成24年5月18日 (2012.5.18)  
 (31) 優先権主張番号 61/412,834  
 (32) 優先日 平成22年11月12日 (2010.11.12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504260058  
 ユニバーシティ・オブ・ユタ・リサーチ・  
 ファウンデーション  
 アメリカ合衆国ユタ州84108, ソルト  
 ・レイク・シティ, アラビーン・ドライブ  
 615, スイート 310  
 (74) 代理人 110001302  
 特許業務法人北青山インターナショナル  
 (72) 発明者 スチュアート, ラッセル, ジェイ.  
 アメリカ合衆国 ユタ州 84105, ソ  
 ルトレイクシティ, ハリウッドアベニュー  
 967

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 単純接着剤コアセルベートならびにその製造方法および使用

## (57) 【要約】

本明細書には、単純接着剤コアセルベートからの接着剤の合成およびその使用が記載される。当該接着剤は、  
 (a) (1) 高分子電解質であって、その高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、その高分子電解質は少なくとも1個の架橋基を含む、高分子電解質と (2) 単純接着剤コアセルベートを生成するのに十分な量の好意的対イオンとを含む溶液を調製することと、  
 (b) その単純接着剤コアセルベートを架橋して接着剤を生成することとによって製造される。当該接着剤は、多数の医療用途および非医療用途を有している。

【選択図】 図9

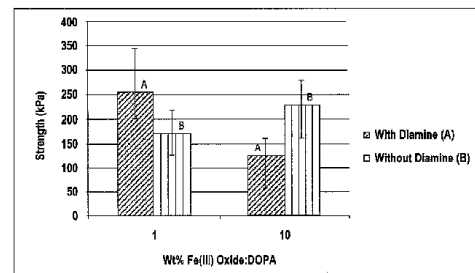


FIG. 9

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

接着剤において、(a)(1)高分子電解質であって、前記高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、前記高分子電解質は少なくとも 1 個の架橋基を含む、高分子電解質と(2)単純接着剤コアセルベートを生成するのに十分な量の好意的対イオンとを含む溶液を調製するステップと、

(b)前記単純接着剤コアセルベートを架橋して前記接着剤を生成するステップと、を含む方法によって製造されることを特徴とする接着剤。

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の接着剤において、前記高分子電解質が、ポリカチオンであることを特徴とする接着剤。

10

**【請求項 3】**

請求項 2 に記載の接着剤において、前記ポリカチオンが、静電的に会合しているブロックコポリマーを含み、前記ブロックコポリマーが、交互に並んだポリカチオン性ブロックおよびポリアニオン性ブロックを含み、かつ前記ポリカチオンが、前記単純接着剤コアセルベートが形成される pH において正味正電荷を有することを特徴とする接着剤。

**【請求項 4】**

請求項 2 に記載の接着剤において、前記ポリカチオンが、多糖、タンパク質、合成ポリアミン、または合成ポリペプチドを含むことを特徴とする接着剤。

**【請求項 5】**

20

請求項 4 に記載の接着剤において、前記タンパク質が、組換えタンパク質または遺伝子改変タンパク質を含むことを特徴とする接着剤。

**【請求項 6】**

請求項 2 に記載の接着剤において、前記ポリカチオンが、アミン修飾された天然ポリマーを含むことを特徴とする接着剤。

**【請求項 7】**

請求項 2 に記載の接着剤において、前記ポリカチオンが、アミン修飾されたタンパク質を含むことを特徴とする接着剤。

**【請求項 8】**

請求項 7 に記載の接着剤において、前記アミン修飾された天然ポリマーが、1 個以上のアルキルアミノ基、ヘテロアリール基、または 1 個以上のアミノ基で置換された芳香族基で修飾された、ゼラチンまたはコラーゲンを含むことを特徴とする接着剤。

30

**【請求項 9】**

請求項 2 に記載のコアセルベートにおいて、前記ポリカチオンが、エチレンジアミンで修飾されたゼラチンを含むことを特徴とするコアセルベート。

**【請求項 10】**

請求項 2 に記載の接着剤において、前記ポリカチオンが、7 より高い pI 値を有することを特徴とする接着剤。

**【請求項 11】**

40

請求項 1 に記載の接着剤において、前記高分子電解質が、ポリアニオンであることを特徴とする接着剤。

**【請求項 12】**

請求項 11 に記載の接着剤において、前記ポリアニオンが、静電的に会合しているブロックコポリマーを含み、前記ブロックコポリマーが、交互に並んだポリカチオン性ブロックおよびポリアニオン性ブロックを含み、かつ前記ポリカチオンが、前記単純接着剤コアセルベートが形成される pH において正味負電荷を有することを特徴とする接着剤。

**【請求項 13】**

請求項 11 に記載の接着剤において、前記ポリアニオンが、多糖、タンパク質、または合成ポリペプチドを含むことを特徴とする接着剤。

**【請求項 14】**

50

請求項 1 2 に記載の接着剤において、前記多糖が、ヒアルロネート、アラビアゴム、アルギネート、コンドロイチン硫酸、デルマタン、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、またはそれらの任意の組み合わせを含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 1 5】

請求項 1 1 に記載の接着剤において、前記ポリアニオンが、1 個以上のスルフェート基、スルフォネート基、カルボキシレート基、ボレート基、ボロネート基、ホスホネート基、ホスフェート基、またはそれらの任意の組み合わせを含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 1 6】

請求項 1 1 に記載の接着剤において、前記ポリアニオンが、ポリホスフェート化合物を含むことを特徴とする接着剤。

10

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の接着剤において、前記ポリホスフェート化合物が、天然化合物、化学修飾された天然化合物、または合成アナログを含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の接着剤において、前記天然化合物が、DNA、環状ポリホスホネート、またはタンパク質を含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 1 9】

請求項 1 7 に記載の接着剤において、前記化学修飾された天然化合物が、リン酸化されたタンパク質または多糖を含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 2 0】

請求項 1 6 に記載の接着剤において、前記ポリホスフェート化合物が、前記ポリマーの主鎖にペンダントした少なくとも 1 個のホスフェート基および / または前記ポリマーの主鎖に組み込まれた少なくとも 1 個のホスフェート基を含むことを特徴とする接着剤。

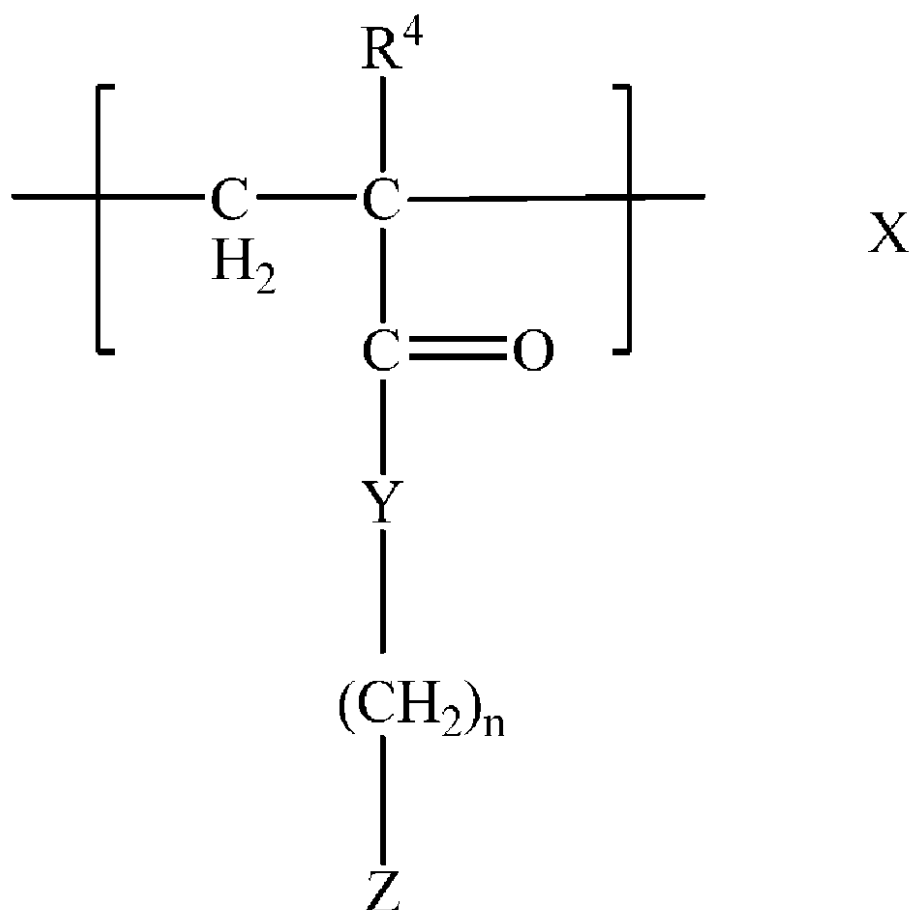
20

【請求項 2 1】

請求項 1 1 に記載の接着剤において、前記ポリアニオンが、1 個以上のペンダントホスフェート基を含むポリアクリレートを含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 2 2】

請求項 1 1 に記載の接着剤において、前記ポリアニオンが、式 X



10

20

30

40

(式中、 $\text{R}^4$  は、水素またはアルキル基であり、

$n$  は、1 ~ 10 であり、

$\text{Y}$  は、酸素、硫黄、または  $\text{NR}^{30}$  であり、ここで  $\text{R}^{30}$  は、水素、アルキル基、またはアリール基であり、

$\text{Z}$  は、アニオン基またはアニオン基に変換され得る基である)

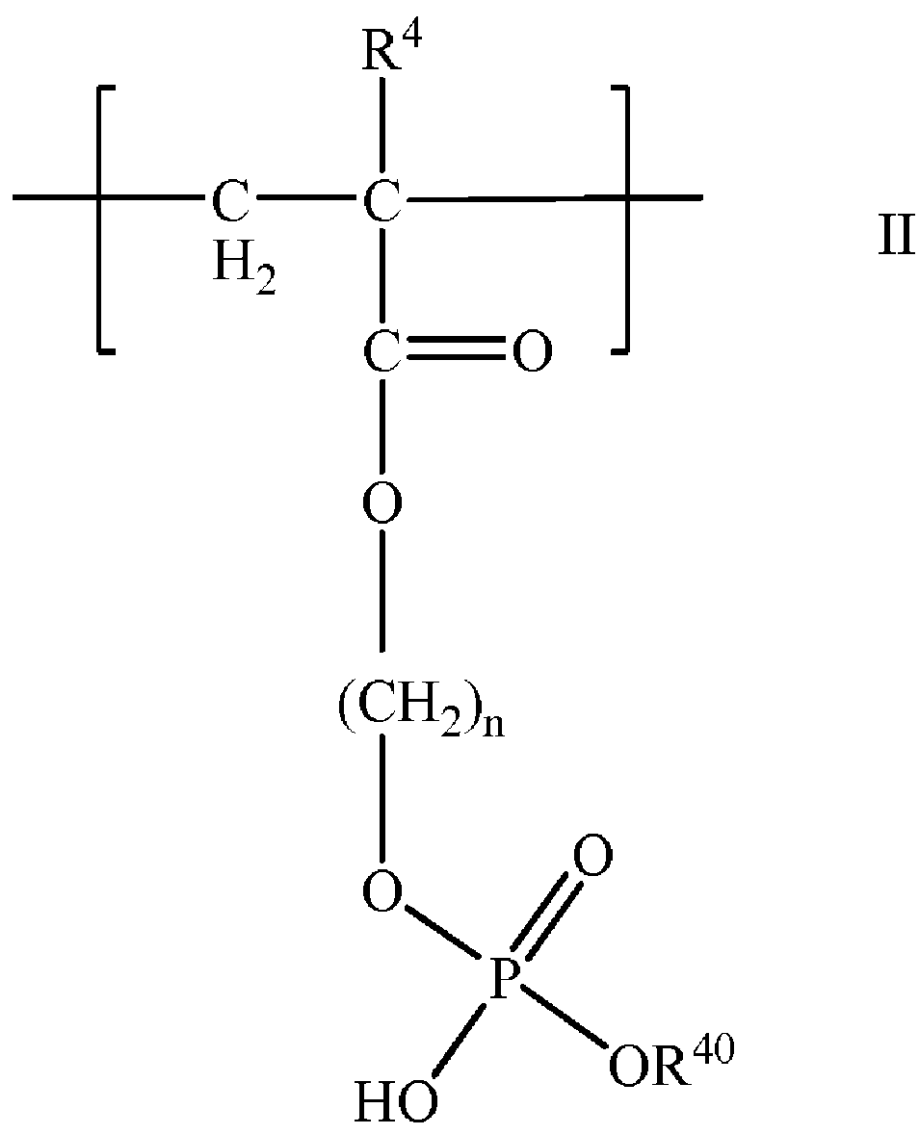
を含む少なくとも1つのフラグメントまたはその薬学的に許容可能な塩を含むポリマーを含むことを特徴とする接着剤。

【請求項23】

請求項22に記載の接着剤において、 $\text{Z}$  が、スルフェート、スルフォネート、カルボキシレート、ボレート、ボロネート、置換もしくは非置換のホスフェート、またはホスホネートを含むことを特徴とする接着剤。

【請求項24】

請求項11に記載の接着剤において、前記ポリアニオンが、式II

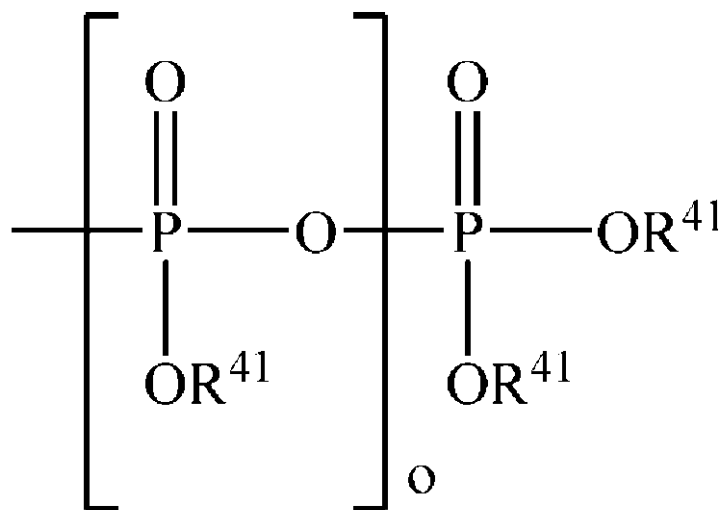


10

20

30

[ 式中、 $\text{R}^4$  は、水素またはアルキル基であり、  
 $n$  は、1 ~ 10 であり、  
 $\text{R}^{40}$  は、水素、アルキル基、もしくはアリール基であるか、または



10

(式中、 $R^{41}$  は、独立して、水素、アルキル基、アリール基、ホスフェート基、またはその薬学的に許容可能な塩である)である]

20

を含む少なくとも 1 個のフラグメントを含むポリマーを含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 25】

請求項 24 に記載の接着剤において、 $R^4$  がメチルであり、 $R^{40}$  が水素であり、 $n$  が 2 であることを特徴とする接着剤。

【請求項 26】

請求項 11 に記載の接着剤において、前記ポリアニオン化合物が、10～90 モル%のホスフェート基を含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 27】

請求項 1 に記載の接着剤において、前記架橋基が、求電子基を含むことを特徴とする接着剤。

30

【請求項 28】

請求項 1 に記載の接着剤において、前記架橋基が、酸化を受けることが可能な少なくとも 1 個のジヒドロキシル芳香族基を含み、前記ジヒドロキシル芳香族基が、前記ポリアニオンと共有結合で結合していることを特徴とする接着剤。

【請求項 29】

請求項 1 に記載の接着剤において、前記架橋基が、化学線により架橋可能な基を含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 30】

請求項 29 に記載の接着剤において、前記化学線により架橋可能な基が、オレフィン基を含むことを特徴とする接着剤。

40

【請求項 31】

請求項 30 に記載の接着剤において、前記オレフィン基が、アクリレート基、メタクリレート基、アクリルアミド基、メタクリルアミド基、アリル基、ビニル基、ビニルエステル基、またはスチレニル基を含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 32】

請求項 1 に記載の接着剤において、前記高分子電解質が、ポリカチオンを含み、かつ前記好意的対イオンが、少なくとも 1 種の多価金属カチオンを含むことを特徴とする接着剤。

50

## 【請求項 3 3】

請求項 3 2 に記載の接着剤において、前記多価カチオンが、1 種以上の二価カチオンまたは 1 種以上の遷移金属イオンもしくは希土類金属を含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 3 4】

請求項 3 2 に記載の接着剤において、前記多価カチオンが、 $\text{Ca}^{+2}$  および / または  $\text{Mg}^{+2}$  を含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 3 5】

請求項 1 に記載の接着剤において、前記接着剤が、1 種以上の生物活性剤または造影剤をさらに含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 3 6】

請求項 1 に記載の接着剤において、前記接着剤が、重合性モノマー、水不溶性充填剤、またはそれらの組み合わせをさらに含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 3 7】

請求項 3 6 に記載の接着剤において、前記モノマーが、少なくとも 1 個のオレフィン基を含む重合性オレフィンモノマーを含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 3 8】

請求項 3 6 に記載の接着剤において、前記モノマーが、2 個のオレフィン基を含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 3 9】

請求項 3 8 に記載の接着剤において、前記オレフィン基が、アクリレート基、メタクリレート基、アクリルアミド基、メタクリルアミド基、アリル基、ビニル基、ビニルエステル基、またはスチレニル基を含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 4 0】

請求項 3 6 に記載の接着剤において、前記モノマーが、ジアクリレート化合物またはジメタクリレート化合物であることを特徴とする接着剤。

## 【請求項 4 1】

請求項 3 6 に記載の接着剤において、前記モノマーが、ポリエチレングリコールジアクリレートまたはポリエチレングリコールジメタクリレートであることを特徴とする接着剤。

## 【請求項 4 2】

請求項 3 6 に記載の接着剤において、前記モノマーが、重合すると生分解性の内部網目構造を生成することを特徴とする接着剤。

## 【請求項 4 3】

請求項 3 6 に記載の接着剤において、前記充填剤が、金属酸化物、セラミック粒子、または水不溶性無機塩を含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 4 4】

請求項 3 6 に記載の接着剤において、前記充填剤が、ナノシリカまたはミクロシリカを含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 4 5】

請求項 3 6 に記載の接着剤において、前記充填剤が、ヒドロキシアパタイトまたは置換ヒドロキシアパタイトを含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 4 6】

請求項 3 6 に記載の接着剤において、前記充填剤が、ナノリン酸カルシウム粒子を含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 4 7】

請求項 3 6 に記載の接着剤において、前記充填剤が、 $\alpha$ -リン酸三カルシウム、 $\beta$ -リン酸三カルシウム、非晶質リン酸三カルシウム、またはそれらの任意の組み合わせを含むことを特徴とする接着剤。

## 【請求項 4 8】

請求項 3 6 に記載の接着剤において、前記充填剤が、前記ポリカチオン、前記ポリアニ

10

20

30

40

50

【請求項 49】

【請求項 50】

【請求項 5 1】

10

【請求項 5 2】

【請求項 53】

20

【請求項 54】

【請求項 55】

【請求項 5 6】

【請求項 57】

30

【請求項 58】

【請求項 59】

【請求項 60】

40

【請求項 6 1】

【請求項 6 2】

50



$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、または  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  を含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 6 3】

請求項 5 8 に記載の接着剤において、前記架橋剤が、表面修飾されたナノ粒子を含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 6 4】

請求項 1 に記載の接着剤において、前記架橋剤が、化学線により架橋可能な基を 2 個以上含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 6 5】

請求項 1 に記載の接着剤において、前記架橋ステップが、酸化剤および架橋剤の存在下で行われることを特徴とする接着剤。

10

【請求項 6 6】

架橋した高分子電解質を含む接着剤において、前記高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、前記高分子電解質は少なくとも 1 個の架橋基を含み、かつ前記接着剤は好意的対イオンを含むことを特徴とする接着剤。

【請求項 6 7】

単純接着剤コアセルベートにおいて、(1) 高分子電解質であって、前記高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、前記高分子電解質は少なくとも 1 個の架橋基を含む、高分子電解質と(2) 単純接着剤コアセルベートを生成するのに十分な量の好意的対イオンとを含む溶液を調製するステップを含む方法によって製造されることを特徴とする単純接着剤コアセルベート。

20

【請求項 6 8】

支持体において、前記支持体の少なくとも 1 つの表面に請求項 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の接着剤を含むことを特徴とする支持体。

【請求項 6 9】

請求項 6 8 に記載の支持体において、前記支持体が、湿っていることを特徴とする支持体。

【請求項 7 0】

請求項 6 8 に記載の支持体において、前記支持体が、乾燥していることを特徴とする支持体。

30

【請求項 7 1】

請求項 6 8 に記載の支持体において、前記支持体が、水性環境中で使用されることを特徴とする支持体。

【請求項 7 2】

請求項 6 8 に記載の支持体において、前記支持体が、金属支持体、ホイル、繊維、テープ、または布片を含むことを特徴とする支持体。

【請求項 7 3】

請求項 6 8 に記載の支持体において、前記支持体が、被験体に埋め込まれ得るデバイスを含むことを特徴とする支持体。

40

【請求項 7 4】

請求項 6 8 に記載の支持体において、前記支持体が、サンゴを含むことを特徴とする支持体。

【請求項 7 5】

(a) 第 1 の支持体および / または第 2 の支持体の表面に請求項 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の接着剤を塗布するステップと、(b) 前記第 1 の支持体を前記第 2 の支持体に貼り付けるステップと、を含む 2 つの支持体を互いに接着させるための方法において、前記接着剤が、前記第 1 の支持体と前記第 2 の支持体との両方と接触していることを特徴とする方法。

【請求項 7 6】

請求項 7 5 に記載の方法において、第 1 の支持体および / または前記第 2 の支持体が、

50

湿っていることを特徴とする方法。

【請求項 77】

請求項 75 に記載の方法において、第 1 の支持体および / または前記第 2 の支持体が、乾燥していることを特徴とする方法。

【請求項 78】

請求項 75 に記載の方法において、第 1 の支持体および / または前記第 2 の支持体が、水性環境中に存在することを特徴とする方法。

【請求項 79】

請求項 75 に記載の方法において、前記第 1 の支持体および / または前記第 2 の支持体が、サンゴ、マーカー、ビーコン、備品、または、人工礁を生成するための材料を含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 80】

請求項 78 に記載の方法において、前記水性環境が、淡水または塩水を含むことを特徴とする方法。

【請求項 81】

被験体における骨折を修復するための方法において、折れた骨を請求項 1 ~ 66 のいずれか一項に記載の接着剤と接触させるステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 82】

請求項 81 に記載の方法において、前記骨折が、完全骨折、不全骨折、線状骨折、横骨折、斜骨折、圧迫骨折、らせん骨折、粉碎骨折、圧縮骨折、開放骨折、関節内骨折、または頭蓋顔面骨折を含むことを特徴とする方法。

20

【請求項 83】

請求項 82 に記載の方法において、前記方法が、折れた骨片を既存の骨に接着させるステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 84】

支持体を被験体の骨に接着させるための方法において、前記骨および / または支持体を請求項 1 ~ 66 のいずれか一項に記載の接着剤と接触させるステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 85】

骨 - 組織足場を被験体の骨に接着させるための方法において、( a ) 前記骨および / または組織を請求項 1 ~ 66 のいずれか一項に記載の接着剤と接触させるステップと、( b ) 前記骨 - 組織足場を前記骨および組織に貼り付けるステップと、を含むことを特徴とする方法。

30

【請求項 86】

請求項 85 に記載の方法において、前記組織が、軟骨、靱帯、腱、軟組織、器官、膜様組織、またはその合成誘導体を含むことを特徴とする方法。

【請求項 87】

請求項 85 に記載の方法において、前記足場が、前記骨および組織の成長または修復を促進する 1 種以上の薬物を含むことを特徴とする方法。

【請求項 88】

請求項 1 ~ 66 のいずれか一項に記載の接着剤の使用において、歯科用途における使用であることを特徴とする使用。

40

【請求項 89】

請求項 88 に記載の使用において、前記使用が、歯科欠陥を処置することを含むことを特徴とする使用。

【請求項 90】

歯科インプラントを固定するための方法において、( a ) 口腔支持体および / または歯科インプラントに請求項 1 ~ 66 のいずれか一項に記載の接着剤を塗布するステップと、( b ) 前記歯科インプラントを前記支持体に付着させるステップと、を含むことを特徴とする方法。

50

**【請求項 9 1】**

1 種以上の生物活性剤を送達するための方法において、請求項 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の接着剤を被験体に投与するステップを含むことを特徴とする方法。

**【請求項 9 2】**

被験体の血管中の血流を抑制するための方法において、請求項 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の接着剤を前記血管に導入するステップを含むことを特徴とする方法。

**【請求項 9 3】**

被験体における眼創傷を処置するための方法において、請求項 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の接着剤を前記創傷に塗布するステップを含むことを特徴とする方法。

**【請求項 9 4】**

請求項 9 3 に記載の方法において、前記創傷が、角膜裂傷、強膜裂傷、外科的切開、緑内障手術または角膜移植による創傷を含むことを特徴とする方法。

**【請求項 9 5】**

請求項 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の接着剤の使用において、皮膚と挿入された医療デバイスとの間の接合部を密閉するための使用であることを特徴とする使用。

**【請求項 9 6】**

体内組織または膜における穿刺創を閉鎖または密閉する方法において、(a) 請求項 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の単純接着剤コアセルベートを前記穿刺創に塗布するステップと、(b) 前記コアセルベート中の前記高分子電解質を架橋するステップと、を含むことを特徴とする方法。

**【請求項 9 7】**

体内組織または膜における穿刺創を閉鎖または密閉する方法において、請求項 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の接着剤を用いて足場を前記穿刺創に接着させることによる方法であることを特徴とする方法。

**【請求項 9 8】**

支持体の 1 つ以上の表面特性を改変するための方法において、前記方法が、(1) 高分子電解質であって、前記高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、前記高分子電解質は少なくとも 1 個の架橋基を含む、高分子電解質と(2) 単純接着剤コアセルベートを生成するのに十分な量の好意的対イオンとを含む溶液によって調製される単純接着剤コアセルベートを前記支持体表面に塗布することを特徴とする方法。

**【請求項 9 9】**

請求項 9 8 に記載の方法において、前記表面特性が、濡れ性、耐食性、防汚性、または前記支持体の前記表面での特定の相互作用の促進であることを特徴とする方法。

**【請求項 1 0 0】**

キットにおいて、(1) 高分子電解質であって、前記高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、前記高分子電解質は少なくとも 1 個の架橋基を含む、高分子電解質と、(2) 単純接着剤コアセルベートを生成するのに十分な量の好意的対イオンと、(3) 架橋剤と、を含むことを特徴とするキット。

**【請求項 1 0 1】**

キットにおいて、(1) (a) 高分子電解質であって、前記高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、前記高分子電解質は少なくとも 1 個の架橋基を含む、高分子電解質と (b) 単純接着剤コアセルベートを生成するのに十分な量の好意的対イオンとを含む単純接着剤コアセルベートと、(2) 架橋剤と、を含むことを特徴とするキット。

**【請求項 1 0 2】**

請求項 1 0 0 または 1 0 1 に記載のキットにおいて、前記キットが、(1) 重合性モノマーおよび/または水不溶性充填剤と、(2) 重合開始剤および任意選択的に共開始剤と、をさらに含むことを特徴とするキット。

**【請求項 1 0 3】**

請求項 100 ~ 102 のいずれか一項に記載のキットにおいて、前記キットが酸化剤をさらに含むことを特徴とするキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2010年11月12日に出願された米国仮特許出願第61/412,834号に対する優先権を主張する。この出願は、ここに、参照によりその全体が援用される。

【0002】

配列表の相互参照

本明細書に記載されるタンパク質は、配列識別子番号（配列番号）により参照される。配列番号は、配列識別子<400>1、<400>2などに数値的に対応する。書面によるコンピュータ可読フォーマット（CFR）のその配列表は、参照によりその全体が援用される。

【0003】

謝辞

本発明に繋がる研究は、米国海軍研究事務所（US Office of Naval Research）の助成金番号N000141010108および国立衛生研究所の助成金番号R01EB006463により部分的に資金提供されたものである。米国政府は、本発明において特定の権利を有する。

【背景技術】

【0004】

より優れた接着剤、特に水性環境に曝露される接着剤の開発の必要性が常にある。例えば、被験体に投与され得る接着剤は、多数の医療用途（例えば、今日の社会における深刻な健康問題である骨折に関する用途）を有している。骨折自体に加えて、多くのさらなる健康リスクが骨折に関連する。関節内骨折は、関節表面に及びかつ軟骨表面を破損する骨の損傷である。軟骨表面の骨折は、しばしば消耗性（debilitating）外傷後関節炎に繋がる。現在は、ステンレス鋼およびチタンのインプラントが、固定の主たる手段であるが、それらの大きさおよびそれらを配置するのに必要な穿孔は、より小さい骨片および軟骨片の正確な操作および整復の妨げになることが多い。

【0005】

医療用途に加えて、水性環境に使用または曝露され得る接着剤は、非医療用途においてもいくつもの有益な用途を有し得る。例えば、ある接着剤は、サンゴおよび他の材料を既存の礁に接着させてその礁の成長および発達を促進することによって、海洋生態系の回復を促すために使用され得る。本明細書には、こうした必要に応える接着剤が記載されている。

【発明の概要】

【0006】

本明細書には、単純接着剤コアセルベートからの接着剤の合成およびその使用が記載されている。当該接着剤は、（a）（1）高分子電解質であって、その高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、その高分子電解質は少なくとも1個の架橋基を含む、高分子電解質と（2）単純接着剤コアセルベートを生成するのに十分な量の好意的対イオン（complementary counterion）とを含む溶液を調製することと、（b）その単純接着剤コアセルベートを架橋して接着剤を生成することによって製造される。当該接着剤は、多数の医療用途および非医療用途を有している。本発明の利点は、一部は後に続く説明で述べられており、また一部はその説明から自明であるか、または以下に説明される態様の実施によって知られ得る。以下に説明される利点は、添付の特許請求の範囲において特に指摘される要素および組み合わせによって実現され、達成されることになる。上述の一般的な説明も、以下の詳細な説

10

20

30

40

50

明も、単に例示し説明するだけのものであって限定するものではないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0007】

本明細書に組み込まれ、本明細書の一部を構成する添付の図面は、以下に説明されるいくつかの態様を例示するものである。

【0008】

【図1】図1は、本発明においてポリカチオンとして使用され得るP・カリフォルニカ(P・californica)によって産生されるいくつかのタンパク質配列、ならびに本発明において有用な合成ポリカチオンおよびポリアニオンを示している。

10

【図2】図2は、本発明においてポリカチオンとして使用され得るP・カリフォルニカ(P・californica)によって産生されるいくつかのタンパク質配列、ならびに本発明において有用な合成ポリカチオンおよびポリアニオンを示している。

【図3】図3は、本発明においてポリカチオンとして使用され得るP・カリフォルニカ(P・californica)によって産生されるいくつかのタンパク質配列、ならびに本発明において有用な合成ポリカチオンおよびポリアニオンを示している。

【図4】図4は、本発明においてポリカチオンとして使用され得るP・カリフォルニカ(P・californica)によって産生されるいくつかのタンパク質配列、ならびに本発明において有用な合成ポリカチオンおよびポリアニオンを示している。

【図5】図5は、本発明においてポリカチオンとして使用され得るP・カリフォルニカ(P・californica)によって産生されるいくつかのタンパク質配列、ならびに本発明において有用な合成ポリカチオンおよびポリアニオンを示している。

20

【図6】図6は、本発明においてポリカチオンとして使用され得るP・カリフォルニカ(P・californica)によって産生されるいくつかのタンパク質配列、ならびに本発明において有用な合成ポリカチオンおよびポリアニオンを示している。

【図7】図7は、Pc1～Pc8のアミノ酸モル%を示すものである。

【図8】図8は、標準的な重ね切断構成での、アルミニウム被着物上のポリホスホドーパ(polyphosphodopa)を用いて調製された接着剤の水中接着強度を示すグラフを示している(450kPaは約60psiである)。

【図9】図9は、標準的な重ね切断構成での、アルミニウム被着物上のポリホスホドーパを用いて調製された接着剤の水中接着強度を示すグラフを示しており(450kPaは約60psiである)、酸化鉄(III)ナノ粒子が酸化剤および充填剤として使用されている。

30

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明の化合物、組成物、物品、デバイス、および/または方法を開示および説明する前に、以下に説明される態様は、それ自体当然ながら様々であり得るため、特定の化合物、合成方法、または使用に限定されるものではないことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特定の態様を説明するためだけのものであり、限定することが意図されるものではないことも理解されるべきである。

40

【0010】

本明細書において、そして後に続く特許請求の範囲において、多くの用語に言及するが、それらは以下の意味を有すると定義されるものとする。

【0011】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈がそうでないことを明確に要求しない限り、複数の指示対象を包含することが留意されなければならない。したがって、例えば「薬学的キャリア(pharmaceutical carrier)」への言及は、2種以上のそのようなキャリアの混合物などを包含する。

【0012】

50

「任意選択的の ( o p t i o n a l ) 」または「任意選択的に ( o p t i o n a l l y ) 」は、その後に記載される事象または状況が起こっても起こらなくてもよいこと、およびその記載がその事象または状況が起こる場合とそれが起こらない場合とを包含することを意味している。例えば、語句「任意選択的に置換される低級アルキル」は、その低級アルキル基が置換されても置換されなくてもよいこと、ならびにその記載が非置換の低級アルキルと置換が存在する低級アルキルとの両方を包含することを意味している。

【 0 0 1 3 】

範囲は、本明細書において「約」1つの特定の値から、および/または「約」別の特定の値までとして表され得る。そのような範囲が表される場合、別の態様は、その1つの特定の値からおよび/またはその他の特定の値までを包含する。同様に、先行する「約」を使っている複数の値が概数として表される場合は、その特定の値が別の態様を構成することが理解されるであろう。さらに、各範囲の端点は、他方の端点との関連でも他方の端点から切り離しても意味があることが理解されるであろう。

10

【 0 0 1 4 】

本明細書および最後の特許請求の範囲における、組成物または物品中の特定の構成要素または成分の重量部への言及は、その構成要素または成分と、その組成物または物品中のそれについての重量部が表されている任意の他の構成要素または成分との間の重量関係を示している。したがって、2重量部の成分Xおよび5重量部の成分Yを含有する化合物において、XおよびYは2:5の重量比で存在し、それらはさらなる成分がその化合物中に含有されているか否かに関わらずそのような比で存在する。

20

【 0 0 1 5 】

ある成分の重量パーセントは、そうでないことが明確に述べられていない限り、その成分が含まれている配合物または組成物の総重量に基づいている。

【 0 0 1 6 】

本出願全体にわたって使用される変数 (例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^1$ <sub>3</sub> ~  $R^2$ <sub>2</sub>、 $R^3$ <sub>0</sub>、 $R^4$ <sub>0</sub>、 $R^4$ <sub>1</sub>、A、X、Z、d、m、n、o、s、t、u、v、w、およびx) は、そうでないことが述べられていない限り、先に定義されるものと同じ変数である。

【 0 0 1 7 】

用語「アルキル基」は、本明細書で使用される場合、1個~25個の炭素原子の分岐または非分岐の飽和炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシルなど) である。より長い鎖のアルキル基の例としては、パルミテート基が挙げられるが、これに限定されない。「低級アルキル」基は、1個~6個の炭素原子を含有するアルキル基である。

30

【 0 0 1 8 】

用語「アリール基」は、本明細書で使用される場合、任意の炭素ベースの芳香族基 (ベンゼン、ナフタレンなどが挙げられるが、これらに限定されない) である。用語「芳香族」はまた、芳香族基の環内に組み込まれた少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族基として定義される「ヘテロアリール基」も包含する。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素、硫黄、およびリンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換または非置換であり得る。アリール基は、1個以上の基 (アルキル、アルキニル、アルケニル、アリール、ハロゲン化物、ニトロ、アミノ、エステル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、カルボン酸、またはアルコキシが挙げられるが、これらに限定されない) で置換されたものであり得る。

40

【 0 0 1 9 】

本明細書に記載される化合物はいずれも、薬学的に許容可能な塩であり得る。一態様において、薬学的に許容可能な塩は、遊離酸を適切な量の薬学的に許容可能な塩基で処理することによって調製される。代表的な薬学的に許容可能な塩基は、水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネ

50

シウム、水酸化鉄（ⅠⅠ）、水酸化亜鉛、水酸化銅、水酸化アルミニウム、水酸化鉄（ⅠⅠⅠ）、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、リジン、アルギニン、ヒスチジンなどである。一態様において、この反応は、水のみにおいて、または水と不活性な水混和性有機溶媒との組み合わせにおいて、約0～約100の温度（例えば、室温）で行われる。該当する特定の態様において、本明細書に記載される化合物と使用される塩基とのモル比は、任意の特定の塩にとって望ましい比を提供するように選択される。例えば遊離酸出発物質のアンモニウム塩を調製するためには、その出発物質は、約1当量の薬学的に許容可能な塩基で処理されて中性塩を生じ得る。

10

#### 【0020】

別の態様において、化合物が塩基性基を有する場合、それは酸（例えば、 $\text{HCl}$ 、 $\text{HBr}$ 、または $\text{H}_2\text{SO}_4$ など）でプロトン化されてカチオン性塩を生成し得る。一態様において、化合物と酸または塩基との反応は、水のみにおいて、または水と不活性な水混和性有機溶媒との組み合わせにおいて、約0～約100の温度（例えば、室温）で行われる。該当する特定の態様において、本明細書に記載される化合物と使用される塩基とのモル比は、任意の特定の塩にとって望ましい比を提供するように選択される。例えば遊離酸出発物質のアンモニウム塩を調製するためには、その出発物質は、約1当量の薬学的に許容可能な塩基で処理されて中性塩を生じ得る。

20

#### 【0021】

本明細書には、単純接着剤コアセルベートから生成される接着剤およびその用途が記載されている。概して、単純接着剤コアセルベートは、所望のpHにおいて安定な水性コアセルベートを生成する、バランスの取れた割合での、それ自体と架橋することが可能な1種以上の高分子電解質（ポリカチオンまたはポリアニオン）と1種以上の好意的対イオン（*complementary counterion*）との混合物である。当該単純接着剤コアセルベートは、個々のポリマー成分が相全体にわたり拡散する動的構造を有する会合性液体（*associative liquid*）である。接着剤複合コアセルベートは、水中のまたは湿っている支持体に塗布される場合において、低い水中界面張力を示す。つまり、当該単純接着剤コアセルベートは、玉になるのではなく界面に均一に拡がる。高分子電解質が架橋すると、接着剤が生成される。

30

#### 【0022】

一態様において、接着剤は、

(a) (1) 高分子電解質であって、その高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、その高分子電解質は少なくとも1個の架橋基を含む、高分子電解質と(2)単純接着剤コアセルベートを生成するのに十分な量の好意的対イオン（*complementary counterion*）とを含む溶液を調製するステップと、

(b) その単純接着剤コアセルベートを架橋して接着剤を生成するステップと、を含む方法によって製造されることを特徴とする。

40

#### 【0023】

当該コアセルベートの各成分およびその製造方法が、以下に説明される。

#### 【0024】

高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンからなるものであって、それらの組み合わせからなるものではない。用語「ポリカチオン」は、単純接着剤コアセルベートが形成されるpHにおいて正味正電荷を有する任意のポリマーである。反対に、「ポリアニオン」は、単純接着剤コアセルベートが形成されるpHにおいて正味負電荷を有する任意のポリマーである。ポリカチオンとポリアニオンとを含む複合接着剤コアセルベートと異なり、本発明において有用な単純接着剤コアセルベートは、ポリカチオンまたはポリアニオンのみを含むものであって、それらの組み合わせを含むものではない。

50

#### 【0025】

ポリカチオンおよびポリアニオンは、概して、特定の pH において複数の帯電可能基を有するポリマー主鎖からなる。それらの基は、ポリマー主鎖にペンダントしたものであるか、かつ/またはポリマー主鎖内に組み込まれたものであり得る。特定の態様（例えば、生物医学的用途）において、ポリカチオンは、カチオン基または pH を調整することによって容易にカチオン基に変換され得る基を有する任意の生体適合性ポリマーである。

#### 【0026】

一態様において、ポリカチオンは、ポリアミン化合物である。ポリアミンのアミノ基は、分岐したものであるか、またはポリマー主鎖の一部であり得る。アミノ基は、選択された pH においてプロトン化されてカチオン性アンモニウム基を生成し得る、第一級、第二級、または第三級アミノ基であり得る。概して、ポリアミンは、ポリマーが正味中性電荷を有する pH であるその等電点 (pI) に反映されるような適切な pH において、負電荷に比べて大過剰量の正電荷を有するポリマーである。ポリカチオン上に存在するアミノ基の数が、特定の pH におけるポリカチオンの電荷を最終的に決定する。例えば、ポリカチオンは、10～90モル%、10～80モル%、10～70モル%、10～60モル%、10～50モル%、10～40モル%、10～30モル%、または10～20モル%のアミノ基を有し得る。後述されるように、pI 値を高めるために、さらなるアミノ基がポリマーに組み込まれ得る。概して、ポリカチオンの pI は、単純接着剤コアセルベートを作製するために使用される pH よりも高い。一態様において、ポリカチオンは、7 より高い pI 値を有する。

10

#### 【0027】

一態様において、アミノ基は、ポリカチオンに結合したリジン、ヒスチジン、アルギニン、またはイミダゾールの残基に由来し得る。任意のアニオン性対イオンが、カチオン性ポリマーとの会合において使用され得る。対イオンは、組成物の必須成分と物理的かつ化学的に適合性があるべきであり、そうでなくとも製品の性能、安定性もしくは美観を甚だしく損なわないものである。そのような対イオンの非限定的な例としては、ハロゲン化物（例えば、塩化物、フッ化物、臭化物、ヨウ化物）、スルフェートおよびメチルスルフェートが挙げられる。

20

#### 【0028】

一態様において、ポリカチオンは、天然に存在するポリマーである。例えば、P. カリフォルニカ (P. californica) によって産生されるタンパク質が、ポリカチオンとして使用され得る。図1～5は、P. カリフォルニカ (P. californica) (Zhaoら, 「Cement Proteins of the tube building polychaete Phragmatopoma californica」 J. Biol. Chem. (2005年) 280: 42938～42944頁) によって産生されるいくつかのセメントタンパク質のタンパク質配列を示している。図20は、各タンパク質のアミノ酸モル%を示している。図1～4を参照すると、Pc1、Pc2、Pc4～Pc18（それぞれ、配列番号1、2、5～19）はポリカチオンであり、これらのポリマーは中性 pH においてカチオン性である。タンパク質中に存在するアミノ酸の種類および数は、所望の溶液特性を達成するために様々であり得る。例えば、図7を参照すると、Pc1はリジンを多く含んでおり（13.5モル%）、一方、Pc4およびPc5はヒスチジンを多く含んでいる（それぞれ、12.6および11.3モル%）。

30

40

#### 【0029】

別の態様において、ポリカチオンは、異種宿主（例えば、細菌、酵母、ウシ、ヤギ、タバコなど）において、遺伝子もしくは改変遺伝子、またはいくつかの遺伝子からの部分を含有する複合遺伝子の人工発現により生成された組換えタンパク質である。別の態様において、ポリカチオンは、遺伝子改変タンパク質であり得る。

#### 【0030】

別の態様において、ポリカチオンは、生分解性ポリアミンであり得る。この生分解性ポリアミンは、合成ポリマーまたは天然に存在するポリマーであり得る。ポリアミンが分解し得る機構は、使用されるポリアミンによって様々である。天然ポリマーの場合において

50



は、それらのポリマーは、それらを加水分解してポリマー鎖を切断し得る酵素があるので生分解性である。例えば、プロテアーゼは、ゼラチンなどの天然タンパク質を加水分解し得る。合成生分解性ポリアミンの場合においては、それらは、化学的に不安定な結合も有する。例えば、 $\alpha$ -アミノエステルは、加水分解性エステル基を有する。ポリアミンの性質に加えて、ポリアミンの分子量および接着剤の架橋結合密度などの他の考慮すべき要件が、生分解性の程度を変更するために変えられ得る。

#### 【0031】

一態様において、ポリカチオンは、多糖、タンパク質、合成ポリアミン、または合成ポリペプチドを含む。1個以上のアミノ基を有する多糖が、本発明において使用され得る。一態様において、多糖は、天然多糖（例えば、キトサン）である。同様に、タンパク質は、合成または天然に存在する化合物であり得る。別の態様において、生分解性ポリアミンは、合成ランダムコポリペプチド、合成ポリアミン、例えば、ポリ( $\alpha$ -アミノエステル)、ポリエステルアミン、ポリ(ジスルフィドアミン)、混合ポリ(エステルおよびアミドアミン)、およびペプチド架橋ポリアミンである。特定の態様において、ポリカチオンおよびポリアニオンは、ゲル化せずかつ低エンドトキシンであることが望ましい。

10

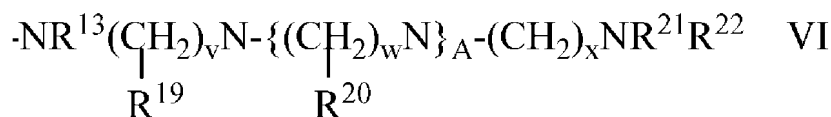
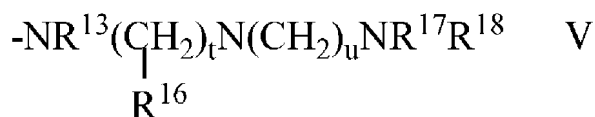
#### 【0032】

ポリカチオンが合成ポリマーである場合において、種々の異なるポリマーが使用され得る。しかしながら、特定の用途（例えば、生物医学的用途など）においては、ポリマーは、生体適合性でありかつ細胞および組織に対して無毒性であることが望ましい。一態様において、生分解性ポリアミンは、アミン修飾された天然ポリマーであり得る。用語「アミン修飾された天然ポリマー」は、ポリマーの天然状態を変更するために後に操作または加工された任意の天然ポリマーとして定義される。例えば、天然ポリマーは、本明細書に記載される技術を用いて化学修飾され得る。あるいは、天然ポリマーは、酵素により変性または消化され得る。一態様において、アミン修飾された天然ポリマーは、アミン修飾されたタンパク質（例えば、1個以上のアルキルアミノ基、ヘテロアリール基、または1個以上のアミノ基により置換された芳香族基で修飾された、ゼラチンまたはコラーゲンなど）であり得る。アルキルアミノ基の例は、式IV~VIで示されるものであり、

20



30



40

（式中、 $\text{R}^{13} \sim \text{R}^{22}$ は、独立して、水素、アルキル基、または窒素含有置換基であり、

$s$ 、 $t$ 、 $u$ 、 $v$ 、 $w$ 、および $x$ は、1~10の整数であり、そして

$A$ は、1~50の整数である）、ここで、このアルキルアミノ基は、天然ポリマーと共有結合で結合している。一態様において、天然ポリマーがカルボキシル基（例えば、酸またはエステル）を有する場合は、そのカルボキシル基をポリアミン化合物と反応させてアミド結合を生成し、アルキルアミノ基をそのポリマーに組み込み得る。したがって、式IV

50

～ V I を参照すると、アミノ基  $\text{NR}^{13}$  は、天然ポリマーのカルボニル基と共有結合で結合している。

【 0 0 3 3 】

式 I V ～ V I に示されるように、アミノ基の数は様々であり得る。一態様において、アルキルアミノ基は、 $-\text{NHCH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、または  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_d\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  (ここで、 $d$  は 0 ～ 50 である) である。

10

【 0 0 3 4 】

一態様において、アミン修飾された天然ポリマーは、芳香族基に直接または間接的に結合した 1 個以上のアミノ基を有するアリール基を含み得る。あるいは、アミノ基は、芳香族環に組み込まれ得る。例えば、芳香族アミノ基は、ピロール、イソピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、またはインドールである。別の態様において、芳香族アミノ基は、ヒスチジン中に存在するイソイミダゾール基を含む。別の態様において、生分解性ポリアミンは、エチレンジアミンで修飾されたゼラチンであり得る。

20

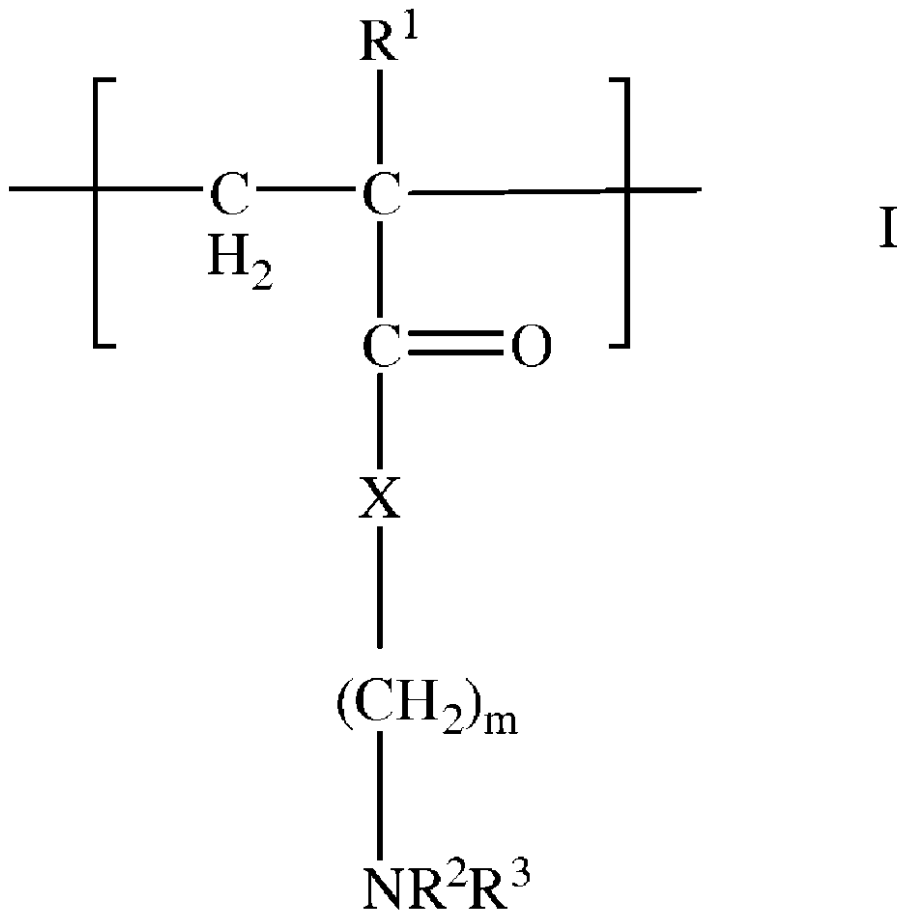
【 0 0 3 5 】

一態様において、ポリカチオンは、1 個以上のペンダントアミノ基を有するポリアクリレートを含む。例えば、主鎖は、アクリレートモノマー (アクリレート、メタクリレート、アクリルアミドなどが挙げられるが、これらに限定されない) の重合から得られるホモポリマーまたはコポリマーであり得る。一態様において、ポリカチオンの主鎖は、ポリアクリルアミドである。他の態様において、ポリカチオンは、ブロックコポリマーであり、このコポリマーのセグメントまたは部分は、そのコポリマーを生成するために使用されるモノマーの選択に応じたカチオン基を有する。

【 0 0 3 6 】

一態様において、ポリカチオンは、ポリアミノ化合物である。別の態様において、ポリアミノ化合物は、10 ～ 90 モル % の第三級アミノ基を有する。さらなる態様において、ポリカチオンポリマーは、式 I

30



10

20

30

40

50

(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^3$ は、独立して、水素またはアルキル基であり、 $\text{X}$ は、酸素または $\text{NR}^5$ であり、ここで $\text{R}^5$ は水素またはアルキル基であり、そして $m$ は、1～10である)の少なくとも1つのフラグメントまたはその薬学的に許容可能な塩を有する。別の態様において、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ はメチルであり、そして $m$ は2である。式Iを参照すると、ポリマー主鎖は、ペンダント- $\text{C}(\text{O})\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^2\text{R}^3$ 単位を有する $\text{CH}_2-\text{CR}^1$ 単位からなる。この態様において、式Iを有するフラグメントは、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、またはメタクリルアミドの残基である。図2(構造CおよびD)および図5(4および7)は、ポリマー主鎖が上で述べたようなアクリルアミドおよびメタクリレート残基に由来するものである、式Iのフラグメントを有するポリカチオンの例を示している。一態様において、ポリカチオンは、カチオン性第三級アミンモノマー(2-ジメチルアミノ-エチルメタクリレート)とアクリルアミドとの、分子量が10～20kdであるフリーラジカル重合物であり、15～30モル%の第三級モノマー濃度を有している。図3(構造EおよびF)および図5(5)は、イミダゾール基がポリマー主鎖に直接結合しているか(構造F)またはリンカーを介してポリマー主鎖に間接的に結合している(メチレンリンカーを介する構造E)、本発明において有用なポリカチオンの例を示している。

#### 【0037】

ポリカチオンと同様、ポリアニオンは、合成ポリマーであるか、または天然に存在するものであり得る。ポリアニオンが合成ポリマーである場合、それは、概して、アニオン基またはpHを調整することによって容易にアニオン基に変換され得る基を有する任意のポリマーである。アニオン基に変換され得る基の例としては、カルボキシレート、スルフォ

ネート、ホスホネート、ボロネート、スルフェート、ボレート、または置換もしくは非置換のホスフェートが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において、用語「置換ホスフェート」は、OHプロトンの1つが有機基（例えば、アルキル基またはアリアル基など）で置換されているホスフェート基として定義される。上で述べた考慮すべき要件が満たされる場合には、任意のカチオン性対イオンが、アニオン性ポリマーとの会合において使用され得る。アニオン基の選択に応じて、この基は、ポリマー主鎖にペンダントしたものであるか、かつ/またはポリマー主鎖に組み込まれたものであり得る。

【0038】

一態様において、ポリアニオンは、多糖である。本発明において有用な多糖の例としては、ヒアルロネート、アラビアゴム、アルギネート、コンドロイチン硫酸、デルマタン、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。別の態様において、ポリアニオンは、多糖、タンパク質、または合成ポリペプチドを含む。

10

【0039】

一態様において、ポリアニオンは、ポリホスフェートである。別の態様において、ポリアニオンは、10～90モル%のホスフェート基を有するポリホスフェート化合物である。例えば、ポリホスフェートは、天然に存在する化合物（例えば、ホスピチン（卵タンパク質）、象牙質（天然の歯のリンタンパク質）、カゼイン（リン酸化された乳タンパク質）、骨タンパク質（例えば、オステオポンチン）などの高度にリン酸化されたタンパク質、またはDNAなど）であり得る。別の態様において、ポリホスフェートは、無機ポリリン酸塩（例えば、ポリメタリン酸ナトリウム（グラハム塩）など）である。

20

【0040】

他の態様において、リン含有ポリマーが、ポリアニオンに変換され得る。例えば、リン脂質またはリン糖酸はポリアニオンではないが、これは、それでリボソームまたはミセルを生成することによりポリアニオンに変換され得る。したがって、この態様において、複合コアセルベートは、帯電コロイドである。あるいは、こうしたコロイドは、本明細書に記載されるポリアニオンまたはポリカチオンの任意のものによって生成され得る。

【0041】

別の態様において、ポリホスフェートは、合成化合物であり得る。例えば、このポリホスフェートは、ポリマー主鎖に結合したペンダントホスフェート基を有するポリマーであるか、かつ/またはポリマー主鎖（例えば、ホスホジエステル主鎖）中に存在し得る。一態様において、ポリホスフェートは、天然化合物を化学的または酵素的にリン酸化することによって生成され得る。別の態様において、天然のセリンに富むタンパク質がリン酸化されて、ホスフェート基がそのタンパク質に組み込まれ得る。さらなる態様において、多糖上に存在するヒドロキシル基がリン酸化されて、本発明において有用なポリアニオンが生成され得る。

30

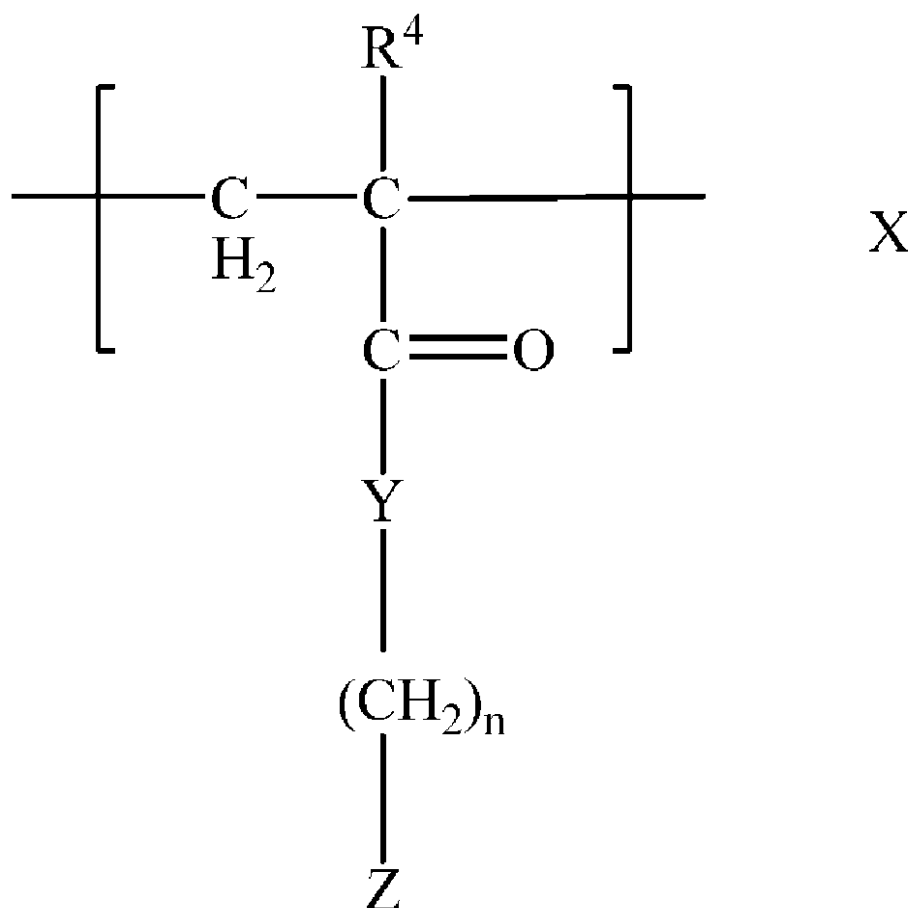
【0042】

一態様において、ポリアニオンは、1個以上のペンダントホスフェート基を有するポリアクリレートを含む。例えば、主鎖は、アクリレートモノマー（アクリレート、メタクリレート、アクリルアミドなどが挙げられるが、これらに限定されない）の重合から得られるホモポリマーまたはコポリマーであり得る。一態様において、ポリアニオンの主鎖は、ポリアクリルアミドの重合から得られる。他の態様において、ポリアニオンは、ブロックコポリマーであり、このコポリマーのセグメントまたは部分は、そのコポリマーを生成するために使用されるモノマーの選択に応じたアニオン基を有する。さらなる態様において、ポリアニオンは、ヘパリン硫酸、ヒアルロン酸、キトサン、ならびに、当該技術分野において一般的に使用されている他の生体適合性および生分解性のポリマーであり得る。

40

【0043】

別の態様において、ポリアニオンは、式X



10

20

30

40

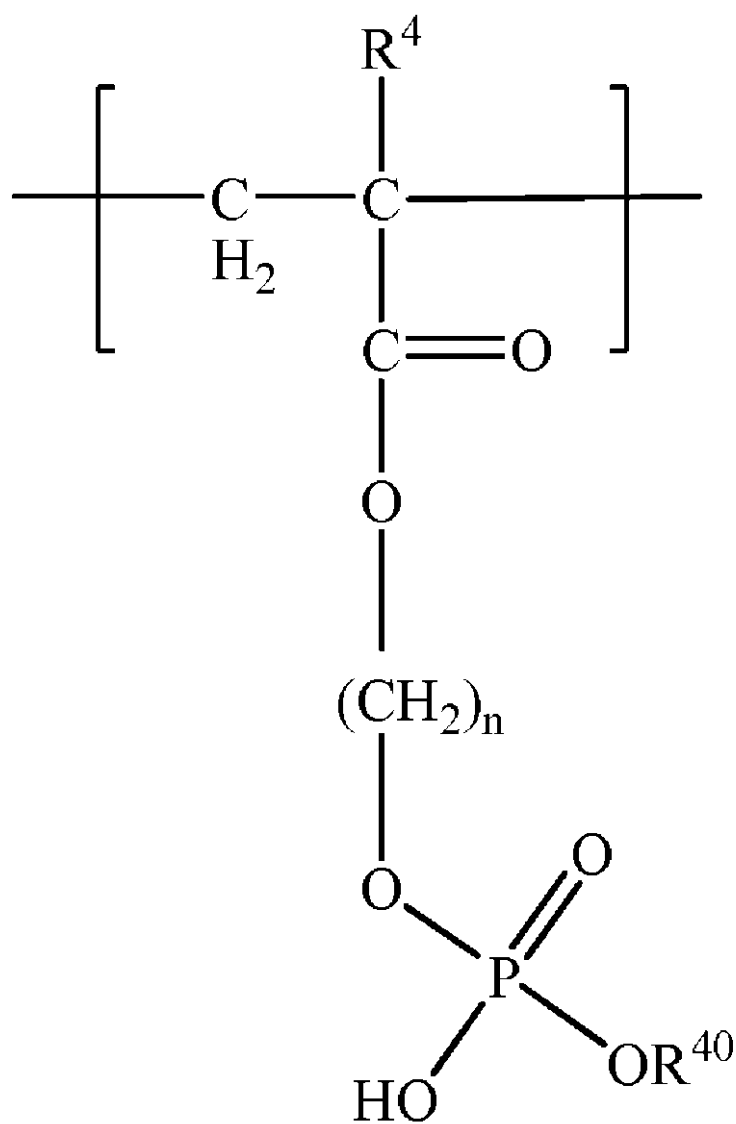
(式中、 $\text{R}^4$  は、水素またはアルキル基であり、  
 $n$  は、1 ~ 10 であり、  
 $\text{Y}$  は、酸素、硫黄、または  $\text{NR}^{30}$  であり、ここで  $\text{R}^{30}$  は、水素、アルキル基、またはアリール基であり、  
 $\text{Z}$  は、アニオン基またはアニオン基に変換され得る基である)  
 を有する少なくとも1つのフラグメントまたはその薬学的に許容可能な塩を有するポリマーである。

【0044】

一態様において、 $\text{Z}$  は、スルフェート、スルフォネート、カルボキシレート、ボレート、ボロネート、置換もしくは非置換のホスフェート、またはホスホネートである。

【0045】

一態様において、ポリアニオンは、ポリホスフェートである。別の態様において、ポリアニオンは、式 I I



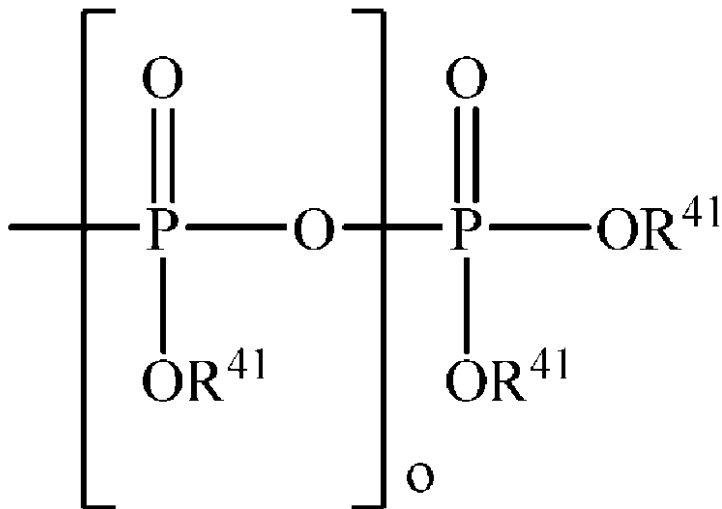
II

10

20

30

[ 式中、 $\text{R}^4$  は、水素またはアルキル基であり、  
 $n$  は、1 ~ 10 であり、  
 $\text{R}^{40}$  は、水素、アルキル基、もしくはアリール基であるか、または



10

20

(式中、 $R^{41}$ は、独立して、水素、アルキル基、アリール基、ホスフェート基、またはその薬学的に許容可能な塩である)

である]

を有する少なくとも1つのフラグメントを有するポリマーである。

#### 【0046】

$R^4$ がメチルである別の態様において、 $R^{40}$ は水素であり、そして $n$ は2である。式Iと同様に、式IIのポリマー主鎖は、アクリレートまたはメタクリレートの残基からなる。式IIの残りの部分は、ペンダントホスフェート基である。図6(構造B)は、ポリマー主鎖がアクリルアミドおよびメタクリレート残基に由来するものである、式IIのフラグメントを有する本発明において有用なポリアニオンの例を示している。一態様において、ポリアニオンは、エチレングリコールメタクリレートホスフェートとアクリルアミドとの、分子量が10,000~50,000、好ましくは30,000である共重合物であり、45~90モル%の量のホスフェート基を有している。

30

40

#### 【0047】

別の態様において、ポリカチオンまたはポリアニオンは、静電的に会合しているブロックコポリマーである。静電的に会合しているブロックコポリマーは、交互に並んだポリカチオン性ブロック(すなわち、正味正電荷を有するブロック)およびポリアニオン性ブロック(すなわち、正味負電荷を有するブロック)を有するポリマー主鎖からなる水溶性ポリマーである。ブロックごとに、別個の正または負に帯電した基が存在する。これらの基は、ポリマー主鎖にペンダントしたものであるか、かつ/またはポリマー主鎖内に組み込まれたものであり得る。特定の態様(例えば、生物医学的用途)において、ポリカチオン性ブロックは、一連のカチオン基またはpHを調整することによって容易にカチオン基に変換され得る基からなる。一態様において、ポリカチオン性ブロックは、ポリアミン化合物である。ポリアミンのアミノ基は、分岐したものであるか、またはポリマー主鎖の一部であり得る。このアミノ基は、選択されたpHにおいてプロトン化されてカチオン性アンモニウム基を生成し得る、第一級基、第二級基、第三級基、またはグアニジニウム基であり得る。

#### 【0048】

一態様において、コポリマーのポリカチオン性ブロックは、リジン、ヒスチジン、アル

50

ギニン、および／またはイミダゾールの残基に由来し得る。任意のアニオン性対イオンが、ポリカチオン性ブロックとの会合において使用され得る。対イオンは、組成物の必須成分と物理的かつ化学的に適合性があるべきであり、そうでなくとも製品の性能、安定性もしくは美観を甚だしく損なわないものである。そのような対イオンの非限定的な例としては、ハロゲン化物（例えば、塩化物、フッ化物、臭化物、ヨウ化物）、スルフェートおよびメチルスルフェートが挙げられる。

#### 【 0 0 4 9 】

別の態様において、ポリカチオン性ブロックは、生分解性ポリアミンであり得る。生分解性ポリアミンは、上に記載された合成ポリマーまたは天然に存在するポリマーのうちの任意のものであり得る。一態様において、ポリカチオン性ブロックがアミン修飾された天然ポリマーである場合は、そのアミン修飾された天然ポリマーは、芳香族基に直接または間接的に結合した１個以上のアミノ基を有するアリール基を含み得る。あるいは、アミノ基は、芳香族環に組み込まれ得る。例えば、芳香族アミノ基は、ピロール、イソピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、またはインドールである。別の態様において、芳香族アミノ基は、ヒスチジン中に存在するイソイミダゾール基を含む。別の態様において、生分解性ポリアミンは、エチレンジアミンで修飾されたゼラチンであり得る。

10

#### 【 0 0 5 0 】

一態様において、ポリカチオン性ブロックは、１個以上のペンダントアミノ基を有するポリアクリレートを含む。例えば、ポリカチオン性ブロックの主鎖は、アクリレートまたはメタクリレートモノマーの重合から得られるホモポリマーまたはコポリマーであり得る。

20

#### 【 0 0 5 1 】

他の態様において、ポリカチオン性ブロックは、それ自体がコポリマー（すなわち、ランダムまたはブロック）であり得、このコポリマーのセグメントまたは部分は、そのコポリマーを生成するために使用されるモノマーの選択に応じたカチオン基を有する。この態様において、ポリカチオン性ブロック中に存在する正に帯電した基の数は、数パーセントから１００パーセントまで様々（例えば、１０～５０％の間）であり得る。この態様において、ポリカチオン性ブロックは、中性モノマー（すなわち、帯電していない基）と正に帯電した基を有するモノマーとの間の重合物であり得、各モノマーの量が、ポリカチオン性ブロックの総正電荷を決定することになる。したがって、静電的に会合しているブロックコポリマー内において異なるポリカチオン性ブロックを生成することが可能である。

30

#### 【 0 0 5 2 】

下記の式１～３は、ポリアクチオン性（polyactinonic）ブロックに関する様々な実施形態を示している。式１においては、同じポリカチオン性ブロック（Ａ）が、ブロックコポリマーに組み込まれる。式２においては、２つの異なるポリカチオン性ブロック（ＡおよびＢ）が、各ポリカチオン性ブロック中に存在する。式２のポリカチオン性ブロックＡＢの場合、異なるカチオン基を有するモノマーが、ポリカチオン性ブロックＡＢを生成するために使用され得る。したがって、このポリカチオン性ブロックは、それ自体がブロックコポリマーであり得る。これは式２に示されており、Ａがポリアクチオン性（polyactinonic）ブロック中の第１のブロックを示し、Ｂが第２のブロックを示している。式３においては、２つの異なるポリカチオン性ブロックが存在し、各ブロック（ＡおよびＢ）は、同一モノマーの重合物である。

40



#### 【 0 0 5 3 】

50



一態様において、ポリカチオン性ブロックは、上に記載された式 I の少なくとも 1 つのフラグメントを有する。

【0054】

ポリカチオン性ブロックと同様、本明細書に記載されるコポリマー中のポリアニオン性ブロックは、上に記載された任意の合成ポリマーであり得る。ポリアニオン性ブロックは、それ自体がコポリマー（すなわち、ランダムまたはブロック）であり得、このコポリマーのセグメントまたは部分は、そのコポリマーを生成するために使用されるモノマーの選択に応じたカチオン基を有する。この態様において、ポリアニオン性ブロック中に存在する負に帯電した基の数は、数パーセントから 100 パーセントまで様々（例えば、10 ~ 50 % の間）であり得る。この態様において、ポリアニオン性ブロックは、中性モノマー（すなわち、帯電していない基）と負に帯電した基を有するモノマーとの間の重合物であり得、各モノマーの量が、ポリアニオン性ブロックの総負電荷を決定することになる。したがって、静電的に会合しているブロックコポリマー内において異なるポリアニオン性ブロックを生成することが可能である。

10

【0055】

一態様において、ポリアニオン性ブロックは、ポリホスフェートである。別の態様において、ポリアニオンは、10 ~ 90 モル % のホスフェート基を有するポリホスフェート化合物（すなわち、ランダムコポリマー）である。例えば、ポリホスフェートは、ポリアニオン性ブロックのポリマー主鎖に結合したペンダントホスフェート基を有するポリマーであるか、かつ / またはポリアニオン性ブロックのポリマー主鎖（例えば、ホスホジエステル主鎖）中に存在し得る。一態様において、ポリホスフェートは、タンパク質（例えば、天然のセリンに富むタンパク質）を化学的または酵素的にリン酸化することによって生成され得る。

20

【0056】

一態様において、ポリアニオン性ブロックは、1 個以上のペンダントホスフェート基を有するポリアクリレートを含む。例えば、ポリアニオン性ブロックの主鎖は、アクリレートモノマー（アクリレートおよびメタクリレートが挙げられるが、これらに限定されない）の重合から得られるホモポリマーまたはコポリマーであり得る。式 1 ~ 3 に示されるようなポリカチオン性ブロックについて上で述べたことと同様、ポリカチオン性ブロックは、同じまたは異なるブロック（A および B）からなり得る。

30

【0057】

一態様において、ポリアニオン性ブロックは、ポリホスフェートである。別の態様において、ポリアニオン性ブロックは、上に記載された式 X または II を有する少なくとも 1 つのフラグメントを有するポリマーである。

【0058】

本発明において有用なポリカチオンおよびポリアニオンは、少なくとも 1 個の架橋基を有する。高分子電解質間の架橋の様式は、架橋基の性質に応じて様々であり得る。一態様において、架橋基は、さらなる試薬または化学反応の必要なしに、それ自体と架橋し得る。例えば、自由なチオール基を含有するポリカチオンは、それ自体と架橋してジスルフィド結合を生成し得る。あるいは、第 1 のポリカチオンが求核基を架橋基として有し得、かつ第 2 の高分子電解質は、その求核基と反応することが可能な求電子基を有し得る。有用な求核基の例としては、ヒドロキシル基、チオール基、および窒素含有基（例えば、置換または非置換のアミノ基およびイミダゾール基）が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、リジン、ヒスチジン、および / またはシステインの残基または化学アナログが、ポリカチオン性ブロックに組み込まれ、求核基を導入し得る。求電子基の例としては、無水物基、エステル、ケトン、ラクタム（例えば、マレイミドおよびスクシンイミド）、ラクトン、エポキシド基、イソシアネート基、およびアルデヒドが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、第 1 の高分子電解質上のチオール基（求核基）は、マイケル付加により第 2 の高分子電解質上のオレフィン基（求電子基）と反応して、それらの 2 つの高分子電解質を架橋し得る。

40

50

## 【 0 0 5 9 】

他の態様において、高分子電解質上に存在する架橋基は、触媒反応による架橋を受け得る。例えば、高分子電解質は、クリック ( C l i c k ) 反応による環化を受けることが可能なアルキンおよびアジドを有し得る。あるいは、高分子電解質間の架橋は、酵素 ( 例えばトランスグルタミナーゼ ) により行われ得る。

## 【 0 0 6 0 】

一態様において、架橋基は、化学線により架橋可能な基である。本明細書で使用される場合、硬化または重合に関連した「化学線により架橋可能な基」とは、高分子電解質の架橋が、化学線照射 ( 例えば、UV照射、可視光照射、電離放射 ( 例えば、線またはX線照射 )、マイクロ波照射など ) によって行われることを意味している。化学線硬化の方法は、当業者には周知である。化学線により架橋可能な基は、不飽和の有機基 ( 例えば、オレフィン基など ) であり得る。本発明において有用なオレフィン基の例としては、アクリレート基、メタクリレート基、アクリルアミド基、メタクリルアミド基、アリル基、ビニル基、ビニルエステル基、またはスチレニル基が挙げられるが、これらに限定されない。特定の態様において、架橋基が化学線により架橋可能な基である場合、高分子電解質は、開始剤の存在下でそれ自体と架橋することが可能である。あるいは、化学線により架橋可能な基は、本明細書に記載される重合性モノマーの任意のものと重合し得る。

## 【 0 0 6 1 】

別の態様において、架橋基は、酸化剤の存在下で酸化を受けることが可能なジヒドロキシ置換芳香族基を含む。一態様において、そのジヒドロキシ置換芳香族基は、ジヒドロキシフェノール基またはハロゲン化ジヒドロキシフェノール基 ( 例えば、D O P A およびカテコール ( 3 , 4 ジヒドロキシフェノール ) など ) である。例えば、D O P A の場合、これは、酸化されてドーパキノンとされ得る。ドーパキノンは、隣接する D O P A 基または別の求核基のいずれかと反応することが可能な求電子基である。酸化剤 ( 例えば、酸素または他の添加剤 ( 過氧化物、過ヨウ素酸塩 ( 例えば、 $\text{NaIO}_4$  )、過硫酸塩、過マンガン酸塩、ニクロム酸塩、遷移金属酸化剤 ( 例えば、 $\text{Fe}^{+3}$  化合物、四酸化オスミウム ) または酵素 ( 例えば、カテコールオキシダーゼ ) が挙げられるが、これらに限定されない ) ) の存在下において、ジヒドロキシ置換芳香族基は、酸化され得る。別の態様において、架橋は、ポリカチオンとポリアニオンとの間において、アジド基を介して光活性化架橋により起こり得る。この場合も、新たな共有結合が、この種の架橋の間に形成される。

## 【 0 0 6 2 】

特定の態様において、酸化剤は安定化され得る。例えば、過ヨウ素酸塩と共にレドックス活性ではない配位複合体を形成する化合物は、安定化された酸化剤を結果としてもたらし得る。つまり、過ヨウ素酸塩は、非酸化的な形態で安定化され、複合体である間はジヒドロキシ置換芳香族基を酸化し得ない。配位複合体は可逆的であり、それが非常に高い安定度定数を有している場合でも、少量の複合体化していない過ヨウ素酸塩が存在する。ジヒドロキシ置換芳香族基は、その少量の遊離の過ヨウ素酸塩を求めてその化合物と競合する。遊離の過ヨウ素酸塩は、酸化されるにつれ、可逆的複合体からさらに放出される。一態様において、6員環上にシス、シス - 1 , 2 , 3 - トリオール配置 ( g r o u p i n g ) を有する糖は、競合的過ヨウ素酸塩複合体を形成し得る。安定な過ヨウ素酸塩複合体を形成する具体的な化合物の一例は、1 , 2 - O - イソプロピリデン - D - グルコフラノースである。安定化された酸化剤は、架橋の速度を制御し得る。理論により拘束されることを望むものではないが、安定化された酸化剤によれば酸化の速度が遅くなるので、繊維 ( すなわち、接着剤 ) が不可逆的に硬化するまでに、酸化剤を添加し支持体を位置決めする時間がある。

## 【 0 0 6 3 】

酸化された架橋剤の安定性は様々であり得る。例えば、本明細書に記載されるポリアニオンは、酸化可能な架橋剤を含有し得、その架橋剤は、溶解した状態で安定でありかつ互いには架橋しない。これは、別のポリアニオン上に存在する求核基がその酸化された架橋

10

20

30

40

50

剤と反応することを可能にする。これは望ましい特徴であり、分子間結合の形成を可能にし、最終的には強力な接着剤の形成を可能にする。

【0064】

理論により拘束されることを望むものではないが、ジヒドロキシル芳香族基を有する高分子電解質は、それらは溶解した状態においてそれ自体とゆっくりと反応するという点で、安定である。したがって、高分子電解質は、主として分子間架橋により（例えば、ポリカチオンは求核基またはジヒドロキシル芳香族基を有する）それ自体と反応して、単純接着剤コアセルベートを生成する。これは、当該接着剤の使用および投与に関して数多くの利点を提供する。例えば、高分子電解質は、各ポリマーを逐次投与するのではなく、事前に混合されて、被験体に投与され得る。これは、現在利用可能な生体接着剤では選択肢にないコアセルベートの投与および最終的には接着剤の投与を大幅に単純化する。

10

【0065】

他の態様において、高分子電解質上に存在する架橋基は、遷移金属イオンと共に配位複合体を形成し得る。例えば、遷移金属イオンは高分子電解質の混合物に添加され得、その高分子電解質は、遷移金属イオンと配位結合することが可能な架橋基を含有するものである。配位および解離の速度は、架橋基、遷移金属イオン、およびpHの選択により制御され得る。したがって、上に記載されたような共有結合架橋に加えて、架橋は、静電的結合、イオン結合、または他の非共有結合を通して起こり得る。遷移金属イオン（例えば、鉄、銅、バナジウム、亜鉛、およびニッケルなど）が、本発明において使用され得る。

20

【0066】

単純接着剤コアセルベートを生成するために、十分な量の好意的対イオン（complementary counterion）が使用される。使用される好意的対イオン（complementary counterion）の性質および量は、とりわけ、選択される高分子電解質、コアセルベートを作製するために使用されるpH、およびコアセルベートを調製するために使用される溶液の誘電率に応じて、様々である。単純接着剤コアセルベートの製造方法は、以下に詳細に説明される。

【0067】

特定の態様において、高分子電解質がポリアニオンである場合、好意的対イオン（complementary counterion）は、多価カチオン（すなわち、+2以上の電荷を有するカチオン）である。一態様において、この多価カチオンは、1種以上のアルカリ土類金属で構成される二価カチオンであり得る。例えば、二価カチオンは、 $\text{Ca}^{+2}$  および/または  $\text{Mg}^{+2}$  であり得る。他の態様において、+2以上の電荷を有する遷移金属イオンが、多価カチオンとして使用され得る。他の態様において、高分子電解質がポリカチオンである場合、好意的対イオン（complementary counterion）は、スルフェート、スルフォネート、カルボキシレート、ボレート、ボロネート、置換もしくは非置換のホスフェート、またはホスホネートであり得る。

30

【0068】

特定の態様において、単純接着剤コアセルベートを架橋する前に、コアセルベートは、コアセルベート内に内部網目構造を生成するために、重合を受けることが可能な1種以上の重合性モノマーを含み得る。重合性モノマーの選択は、用途に応じて様々であり得る。分子量などの因子が、重合性モノマーの水への溶解度特性を改変するために変更され得る。

40

【0069】

重合性モノマー上の官能基の選択が、重合の様式を決定する。例えば、重合性モノマーは、例えばフリーラジカル重合およびマイケル付加反応などの機構による重合を受け得る、重合性オレフィンモノマーであり得る。一態様において、重合性モノマーは、2個以上のオレフィン基を有する。一態様において、モノマーは、光開始剤の存在下において、本明細書において定義されるような化学線により架橋可能な基を1個または2個含む。あるいは、重合は、熱開始剤または化学開始剤の存在下において行われ得、これらについても以下に詳細に述べられる。

50

## 【 0 0 7 0 】

親水性の重合性モノマーの例としては、ヒドロキシアルキルメタクリレート（HEMA）、ヒドロキシアルキルアクリレート、N-ビニルピロリドン、N-メチル-3-メチリデン-ピロリドン、アリルアルコール、N-ビニルアルキルアミド、N-ビニル-N-アルキルアミド、アクリルアミド、メタクリルアミド、（低級アルキル）アクリルアミドおよびメタクリルアミド、ならびにヒドロキシル置換（低級アルキル）アクリルアミドおよびメタクリルアミドが挙げられるが、これらに限定されない。一態様において、重合性モノマーは、ジアクリレート化合物またはジメタクリレート化合物である。別の態様において、重合性モノマーは、ポリアルキレンオキシドグリコールジアクリレートまたはジメタクリレートである。例えば、ポリアルキレンは、エチレングリコールのポリマー、プロピレングリコールのポリマー、またはそれらのブロックコポリマーであり得る。一態様において、重合性モノマーは、ポリエチレングリコールジアクリレートまたはポリエチレングリコールジメタクリレートである。一態様において、ポリエチレングリコールジアクリレートまたはポリエチレングリコールジメタクリレートは、200～2,000、400～1,500、500～1,000、500～750、または500～600の $M_n$ を有する。

10

## 【 0 0 7 1 】

他の態様において、単純接着剤コアセルベートは、水不溶性充填剤を含み得る。理論により拘束されることを望むものではないが、ポリマーマトリックスから硬質充填剤への応力伝達は、より大きな強度およびより高い弾性率をコアセルベートに付与することが合理的に期待され得る。充填剤は、粒子から繊維材料まで、種々の異なる大きさおよび形状を有し得る。一態様において、充填剤は、ナノサイズの粒子である。ナノスケールの充填剤は、ミクロンサイズのシリカ充填剤と比べて望ましい特性をいくつも有している。第1に、強化特性に関しては、ナノ粒子は、場合によってはマイクロ粒子よりも有効であることが示されている。マイクロ粒子と比べてより高いナノ粒子の比表面積は、ポリマーマトリックスから硬質充填剤への応力伝達を増加させる。第2に、より大きいミクロンサイズ粒子のものとは比べてより小さい体積のナノ充填剤が、より大きな靱性増大のために必要とされる。

20

## 【 0 0 7 2 】

さらに、ナノ粒子のより小さい直径およびより小さい充填体積の重要な結果は、未硬化の接着剤の粘度の低下であり、これは、加工性に直接的な利益をもたらす。これは、そうしたコアセルベートは、潜在的には接着強度を飛躍的に高めながらも、その注入可能性を保持し得るので、有利である。第3に、最大の強化には、接着剤内での充填剤粒子の均一な分散が必要である。ナノスケールのコロイド粒子は、この場合もやはり、小さい直径のため、コアセルベート中でより容易に安定な分散体にされる。従来技術の、充填剤入りエポキシ接着剤の場合においては、ゲル-ゾル法により、ナノシリカのほぼ完全な分散体が生成される。

30

## 【 0 0 7 3 】

一態様において、充填剤は、金属酸化物、セラミック粒子、または水不溶性無機塩を含む。本発明において有用なナノ粒子またはナノ粉末の例としては、Sky Spring Nanomaterials, Inc.により製造されているものが挙げられ、それらを以下に列挙する。

40

## 【 0 0 7 4 】

金属および非金属元素

Ag、99.95%、100nm

Ag、99.95%、20～30nm

Ag、99.95%、20～30nm、PVP被覆したもの

Ag、99.9%、50～60nm

Ag、99.99%、30～50nm、オレイン酸被覆したもの

Ag、99.99%、15nm、10重量%、自己分散性

50

A g、99.99%、15nm、25重量%、自己分散性  
 A l、99.9%、18nm  
 A l、99.9%、40~60nm  
 A l、99.9%、60~80nm  
 A l、99.9%、40~60nm、低酸素  
 A u、99.9%、100nm  
 A u、99.99%、15nm、10重量%、自己分散性  
 B、99.9999%  
 B、99.999%  
 B、99.99%  
 B、99.9%  
 B、99.9%、80nm  
 ダイヤモンド、95%、3~4nm  
 ダイヤモンド、93%、3~4nm  
 ダイヤモンド、55~75%、4~15nm  
 グラファイト、93%、3~4nm  
 スーパー活性炭、100nm  
 C o、99.8%、25~30nm  
 C r、99.9%、60~80nm  
 C u、99.5%、300nm  
 C u、99.5%、500nm  
 C u、99.9%、25nm  
 C u、99.9%、40~60nm  
 C u、99.9%、60~80nm  
 C u、5~7nm、分散体、油性  
 F e、99.9%、20nm  
 F e、99.9%、40~60nm  
 F e、99.9%、60~80nm  
 カルボニル - F e、マイクロサイズのもの  
 M o、99.9%、60~80nm  
 M o、99.9%、0.5~0.8μm  
 N i、99.9%、500nm(調整可能)  
 N i、99.9%、20nm  
 炭素で被覆されたN i、99.9%、20nm  
 N i、99.9%、40~60nm  
 N i、99.9%、60~80nm  
 カルボニル - N i、2~3μm  
 カルボニル - N i、4~7μm  
 カルボニル - N i - A l (N i シェル、A l コア)  
 カルボニル - N i - F e 合金  
 P t、99.95%、5nm、10重量%、自己分散性  
 S i、立方体、99%、50nm  
 S i、多結晶、99.99995%、塊  
 S n、99.9%、<100nm  
 T a、99.9%、60~80nm  
 T i、99.9%、40~60nm  
 T i、99.9%、60~80nm  
 W、99.9%、40~60nm  
 W、99.9%、80~100nm  
 Z n、99.9%、40~60nm

10

20

30

40

50

Zn、99.9%、80~100nm

【0075】

# 金属酸化物

AlOOH、10~20nm、99.99%

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、98+%、40nm

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.999%、0.5~10μm

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.99%、50nm

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.99%、0.3~0.8μm

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.99%、0.8~1.5μm

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.99%、1.5~3.5μm

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.99%、3.5~15μm

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.9%、5nm

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.99%、20nm

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.99%、0.4~1.5μm

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.99%、3~10μm

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、押出物

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、押出物

Al(OH)<sub>3</sub>、99.99%、30~100nm

Al(OH)<sub>3</sub>、99.99%、2~10μm

アルミニウムイソ-プロポキシド(AIP)、C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>Al、99.9%

AlN、99%、40nm

BaTiO<sub>3</sub>、99.9%、100nm

BBr<sub>3</sub>、99.9%

B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.5%、80nm

BN、99.99%、3~4μm

BN、99.9%、3~4μm

B<sub>4</sub>C、99%、50nm

Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.9%、<200nm

CaCO<sub>3</sub>、97.5%、15~40nm

CaCO<sub>3</sub>、15~40nm

Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、20~40nm

Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>、98.5%、40nm

CeO<sub>2</sub>、99.9%、10~30nm

CoO、<100nm

Co<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、<100nm

Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>、50nm

CuO、99+%、40nm

Er<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.9%、40~50nm

Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99%、20~40nm

Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99%、20~40nm

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>、98+%、20~30nm

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>、98+%、10~20nm

Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.9%<100nm

HfO<sub>2</sub>、99.9%、100nm

In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:SnO<sub>2</sub>=90:10、20~70nm

In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.99%、20~70nm

In(OH)<sub>3</sub>、99.99%、20~70nm

LaB<sub>6</sub>、99.0%、50~80nm

La<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、99.99%、100nm

LiFePO<sub>4</sub>、40nm

10

20

30

40

50

MgO、99.9%、10~30nm	
MgO、99%、20nm	
MgO、99.9%、10~30nm	
Mg(OH) <sub>2</sub> 、99.8%、50nm	
Mn <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、98+%、40~60nm	
MoCl <sub>5</sub> 、99.0%	
Nd <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、99.9%、<100nm	
NiO、<100nm	
Ni <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、<100nm	
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、99.9%、150nm	10
SiO <sub>2</sub> 、99.9%、20~60nm	
SiO <sub>2</sub> 、99%、10~30nm、シランカップリング剤で処理したもの	
SiO <sub>2</sub> 、99%、10~30nm、ヘキサメチルジシラザンで処理したもの	
SiO <sub>2</sub> 、99%、10~30nm、チタンエステルで処理したもの	
SiO <sub>2</sub> 、99%、10~30nm、シランで処理したもの	
SiO <sub>2</sub> 、10~20nm、アミノ基で修飾したもの、分散性	
SiO <sub>2</sub> 、10~20nm、エポキシ基で修飾したもの、分散性	
SiO <sub>2</sub> 、10~20nm、二重結合で修飾したもの、分散性	
SiO <sub>2</sub> 、10~20nm、二重層で表面修飾したもの、分散性	
SiO <sub>2</sub> 、10~20nm、表面修飾したもの、超疎水性&親油性、分散性	20
SiO <sub>2</sub> 、99.8%、5~15nm、表面修飾したもの、疎水性&親油性、分散性	
SiO <sub>2</sub> 、99.8%、10~25nm、表面修飾したもの、超疎水性、分散性	
SiC、99%、40nm	
SiC、ホイスカー、99.9%	
Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub> 、非晶質、99%、20nm	
Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub> 、97.5~99%、繊維、100nm×800nm	
SnO <sub>2</sub> 、99.9%、50~70nm	
ATO、SnO <sub>2</sub> :Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> =90:10、40nm	
TiO <sub>2</sub> アナターゼ、99.5%、5~10nm	
TiO <sub>2</sub> ルチル、99.5%、10~30nm	30
TiO <sub>2</sub> ルチル、99%、20~40nm、SiO <sub>2</sub> で被覆したもの、高疎水性	
TiO <sub>2</sub> ルチル、99%、20~40nm、SiO <sub>2</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> で被覆したもの	
TiO <sub>2</sub> ルチル、99%、20~40nm、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> で被覆したもの、親水性	
TiO <sub>2</sub> ルチル、99%、20~40nm、SiO <sub>2</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /ステアリン酸で被覆したもの	
TiO <sub>2</sub> ルチル、99%、20~40nm、シリコーン油で被覆したもの、疎水性	
TiC、99%、40nm	
TiN、97+%、20nm	
WO <sub>3</sub> 、99.5%、<100nm	
WS <sub>2</sub> 、99.9%、0.8μm	40
WCl <sub>6</sub> 、99.0%	
Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 、99.995%、30~50nm	
ZnO、99.8%、10~30nm	
ZnO、99%、10~30nm、シランカップリング剤で処理したもの	
ZnO、99%、10~30nm、ステアリン酸で処理したもの	
ZnO、99%、10~30nm、シリコーン油で処理したもの	
ZnO、99.8%、200nm	
ZrO <sub>2</sub> 、99.9%、100nm	
ZrO <sub>2</sub> 、99.9%、20~30nm	
ZrO <sub>2</sub> -3Y、99.9%、0.3~0.5μm	50

$\text{ZrO}_2 - 3\text{Y}$ 、25 nm  
 $\text{ZrO}_2 - 5\text{Y}$ 、20 ~ 30 nm  
 $\text{ZrO}_2 - 8\text{Y}$ 、99.9%、0.3 ~ 0.5  $\mu\text{m}$   
 $\text{ZrO}_2 - 8\text{Y}$ 、20 nm  
 $\text{ZrC}$ 、97+ %、60 nm

#### 【0076】

一態様において、充填剤は、ナノシリカである。ナノシリカは、複数の供給源から広いサイズ範囲で市販されている。例えば、Nexsil 水性コロイドシリカは、6 ~ 85 nm の直径で、Nyacol Nanotechnologies, Inc. から入手可能である。アミノ修飾ナノシリカもまた、非修飾シリカよりも狭い直径範囲ではあるが、例えばSigma Aldrich から市販されている。ナノシリカは、コアセルベートおよびそれから製造されるグルーの重要な属性である、接着剤の不透明度に寄与しない。

10

#### 【0077】

別の態様において、充填剤は、リン酸カルシウムからなり得る。一態様において、充填剤は、式  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  を有する、ヒドロキシアパタイトであり得る。別の態様において、充填剤は、置換ヒドロキシアパタイトであり得る。置換ヒドロキシアパタイトは、1 個以上の原子が別の原子で置換されたヒドロキシアパタイトである。置換ヒドロキシアパタイトは、式  $\text{M}_5\text{X}_3\text{Y}$  で示され、式中、M は、Ca、Mg、Na であり；X は、 $\text{PO}_4$  または  $\text{CO}_3$  であり；そして Y は、OH、F、Cl、または  $\text{CO}_3$  である。ヒドロキシアパタイト構造中には、以下のイオン：Zn、Sr、Al、Pb、Ba 由来のより少ない不純物もまた存在し得る。別の態様において、リン酸カルシウムは、オルトリン酸カルシウムを含む。オルトリン酸カルシウムの例としては、リン酸一カルシウム無水物、リン酸一カルシウム一水和物、リン酸二カルシウム二水和物、リン酸二カルシウム無水物、リン酸八カルシウム、リン酸三カルシウム、リン酸三カルシウム、スーパーリン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム、非晶質リン酸三カルシウム、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。特定の態様において、リン酸カルシウム結晶は、特定の種類の細胞（例えば、骨細胞など）への当該コアセルベートの接着を促進し得るカルボネート基（ $\text{CO}_3$ ）を有する結晶を含む。他の態様において、リン酸カルシウムはまた、骨マトリックスタンパク質を優先的に吸着し得るカルシウム欠乏ヒドロキシアパタイトも含み得る。

20

30

#### 【0078】

特定の態様において、コアセルベートはまた、1 種以上の開始剤も含む。例えば、光開始剤が、コアセルベート中に閉じ込められ得る。したがって、光開始剤が活性化される（例えば、光に曝露される）と、同じくコアセルベート中に閉じ込められている重合性モノマーの重合が起こって内部網目構造が生成される。光開始剤の例としては、ホスフィンオキシド、過酸化物基、アジド基、- ヒドロキシケトン、または - アミノケトンが挙げられるが、これらに限定されない。一態様において、光開始剤としては、カンファーキノン、ベンゾインメチルエーテル、1 - ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトン、または Darocure（登録商標）型もしくは Irgacure（登録商標）型（例えば、Darocure（登録商標）1173 または Irgacure（登録商標）2959）が挙げられるが、これらに限定されない。参照により援用される欧州特許第 0632329 号明細書に開示されている光開始剤は、本発明において使用され得る。他の態様において、光開始剤は、水溶性光開始剤（リボフラビン、エオシン、エオシン y、およびローズベンガル）が挙げられるが、これらに限定されない）である。

40

#### 【0079】

特定の態様において、開始速度を高めるために、複数の開始剤が使用されて開始剤系の吸収プロファイルが広げられ得る。例えば、異なる光波長によって活性化される 2 種の異なる光開始剤が使用され得る。別の態様において、化学開始剤が、光開始剤と組み合わせて使用され得る。別の態様において、共開始剤が、本明細書に記載される重合開始剤の任意のものと組み合わせて使用され得る。一態様において、共開始剤は、アクリル酸 2 - (

50



ジエチルアミノ)エチル、アクリル酸2-(ジメチルアミノ)エチル、安息香酸2-(ジメチルアミノ)エチル、メタクリル酸2-(ジメチルアミノ)エチル、4-(ジメチルアミノ)安息香酸2-エチルヘキシル、アクリル酸3-(ジメチルアミノ)プロピル、4,4'-ビス(ジエチルアミノ)ベンゾフェノン、または4-(ジエチルアミノ)ベンゾフェノンである。

#### 【0080】

特定の態様において、光開始剤および/または共開始剤は、高分子電解質と共有結合で結合している。例えば、光開始剤および/または共開始剤は、高分子電解質を作製するために使用されるモノマーと共重合され得る。一態様において、光開始剤および共開始剤は、ポリカチオンおよびポリアニオンを作製するために使用される記載されたモノマーと共重合され得る重合性オレフィン基(例えば、アクリレート基およびメタクリレート基(例えば、上記の共開始剤の例を参照))を有し得る。別の態様において、開始剤は、高分子電解質の主鎖上に化学的にグラフトされ得る。したがって、これらの態様において、光開始剤および/または共開始剤は、ポリマーと共有結合で結合し、ポリマー主鎖にペンダントしている。このアプローチは、配合を単純化し、かつ恐らく貯蔵および安定性を向上させるであろう。

10

#### 【0081】

単純接着剤コアセルベートは、多くの異なるやり方で合成され得る。一態様において、コアセルベートは、(1)高分子電解質であって、その高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、その高分子電解質は少なくとも1個の架橋基を含む、高分子電解質と(2)単純接着剤コアセルベートを生成するのに十分な量の好意的対イオン(complementary counterion)とを含む溶液を調製することによって製造される。上で述べたように、コアセルベートにするために使用される好意的対イオン(complementary counterion)の性質および量は、状況に応じて様々であり得る。概して、好意的対イオン(complementary counterion)の量は、ゼロに近い正味の総電荷を有する溶液を生成するのに十分である。単純接着剤コアセルベートが形成されるのは、正味電荷が中性の時である。溶液のpHは、高分子電解質上の電荷密度を変更し得、これが延いては、コアセルベートを作製するために必要とされる好意的対イオン(complementary counterion)量を変更する。さらに、溶液の誘電率もまた、コアセルベートを生成するように変更され得る。例えば、有機溶媒(例えば、アルコール、アルデヒド、エステル、およびカルボン酸)が、本発明において使用され得る。一態様において、エタノールが、本明細書に記載されるコアセルベートを作製するために使用され得る。接着剤が生物医学的用途において使用されることになる場合においては、有機溶媒が生体適合性であることが望ましい。本明細書に記載される単純接着剤コアセルベートを生成するための例示的な方法は、実施例に示されている。

20

30

#### 【0082】

単純接着剤コアセルベートの次に、接着剤を生成するために、そのコアセルベートは架橋される。架橋の様式は、高分子電解質上に存在する架橋基の性質に応じて様々である。本明細書に記載される単純接着剤コアセルベートを架橋して接着剤を生成するための例示的な方法は、実施例に示されている。特定の態様において、高分子電解質は、各々と架橋することが可能な架橋基を有している。これらの基は、上で詳述したものであり、架橋剤の使用を必要としない。例えば、当該架橋基が、酸化剤の存在下で酸化を受けてドーパキノン生成することが可能なジヒドロキシル置換芳香族基(例えば、DOPA)である場合、ドーパキノンは、架橋剤の不在下で隣接DOPA基と反応することが可能な求電子基である。

40

#### 【0083】

他の態様において、架橋剤が、高分子電解質を架橋するために使用される。一態様において、その架橋剤は、少なくとも2個の求核基を含む。求核基の例としては、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これら

50

に限定されない。この架橋剤は、その分子上に2個以上の異なる求核基を存在させたものであり得る。一態様において、架橋剤は、オリゴアミン、オリゴペプチド、またはポリチオールを含む。オリゴアミンの場合、これは、2個～10個の置換および/または非置換のアミノ基を有するアミン化合物である。好適なアミノ基の例としては、複素環式アミンおよび芳香族アミン（例えば、イミダゾール）が挙げられるが、これらに限定されない。オリゴペプチドは、2個～10個のアミノ酸残基を有するペプチドである。一態様において、オリゴペプチドは、酵素切断配列または細胞接着配列を含み得る。オリゴチオールは、2個～10個のチオール基を有する化合物である。

#### 【0084】

一態様において、架橋剤は、 $H_2NCH_2NH_2$ 、 $H_2NCH_2CH_2NH_2$ 、 $H_2NCH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、または $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ を含む。

10

#### 【0085】

一態様において、架橋剤は、表面修飾ナノ粒子を含む。特定の態様において、上に記載された充填剤の任意のものが、高分子電解質（polyelectrolyte）上の架橋可能基および該当する場合は重合性オレフィンモノマーと反応することが可能な1個以上の官能基で官能基化され得る。この態様において、充填剤は、高分子電解質を架橋するために高分子電解質と共有結合で結合される。例えば、充填剤粒子は、上に記載されたような高分子電解質上に存在する求電子基と反応し得る表面アミンまたはチオール（すなわち、求核剤）で修飾され得る。他の態様において、充填剤は、充填剤が高分子電解質と静電的結合を形成し得るように、帯電した基を生成するように修飾され得る。例えば、アミノ化されたシリカが溶液に添加され得、アミノ基がプロトン化され静電的結合に利用可能となるように、pHが調整され得る。

20

#### 【0086】

特定の態様において、高分子電解質は、複数の試薬およびステップを用いて架橋され得る。一態様において、架橋ステップは、酸化剤および架橋剤の存在下で行われる。例えば、架橋基が、酸化剤の存在下で酸化を受けてドーパキノンを生成することが可能なジヒドロキシル置換芳香族基（例えば、DOPA）である場合、ドーパキノンは、2個以上の求核基を有する架橋剤と反応することが可能な求電子基である。一態様において、架橋剤は、オリゴアミンであり、ここではアミノ基がドーパキノンと反応して、新たな共有結合を生成する。この態様についての例示的な手順は、実施例に示されている。

30

#### 【0087】

別の態様において、架橋剤は、化学線により架橋可能な基を2個以上含む。本明細書に記載される化学線により架橋可能な基の任意のものが、架橋剤として使用され得る。したがって、高分子電解質が化学線により架橋可能な基を1個以上有する場合、その高分子電解質は、開始剤の存在下において、化学線により架橋可能な基を2個以上有する架橋剤により1つと架橋され得る。そのような架橋剤の例としては、ジアクリレート、ジメタクリレートなどが挙げられるが、これらに限定されない。一態様において、架橋剤は、ポリアルキレンオキシドグリコールジアクリレートまたはジメタクリレートであり得る。例えば、ポリアルキレンは、エチレングリコールのポリマー、プロピレングリコールのポリマー、またはそれらのブロックコポリマーであり得る。一態様において、重合性モノマーは、ポリエチレングリコールジアクリレートまたはポリエチレングリコールジメタクリレートである。一態様において、ポリエチレングリコールジアクリレートまたはポリエチレングリコールジメタクリレートは、200～2,000、400～1,500、500～1,000、500～750、または500～600の $M_n$ を有する。

40

#### 【0088】

50

さらなる反応条件が、架橋を促進し、接着剤を生成するために、変更され得る。一態様において、コアセルベートのpHが高められ得る。例えば、コアセルベートが5のpHで塗布され、その後にpH8.2の海水に曝露される場合、コアセルベートは自発的に架橋して接着剤を生成する。本明細書に記載される高分子電解質は、長期間にわたって乾燥粉末として貯蔵され得る。この特徴は、コアセルベートを調製するのに、そして望まれる場合は、最終的に接着剤を調製するのに非常に有用である。したがって、本明細書には、本明細書に記載される複合コアセルベートおよび接着剤を作製するためのキットが記載されている。一態様において、キットは、(1)高分子電解質であって、その高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、その高分子電解質は少なくとも1個の架橋基を含む、高分子電解質と、(2)単純接着剤コアセルベートを生成するのに十分な量の好意的対イオン(complementary counterion)と、(3)架橋剤と、を含むことを特徴とする。別の態様において、キットは、(1)(a)高分子電解質であって、その高分子電解質はポリアニオンまたはポリカチオンを含むがそれらの組み合わせを含まず、その高分子電解質は少なくとも1個の架橋基を含む、高分子電解質と(b)単純接着剤コアセルベートを生成するのに十分な量の好意的対イオン(complementary counterion)とを含む単純接着剤コアセルベートと、(2)架橋剤と、を含む。この態様において、単純接着剤コアセルベートは、予め作製されている。

10

20

30

40

50

#### 【0089】

乾燥粉末として貯蔵される場合、コアセルベートを生成するために、水が、高分子電解質および好意的対イオン(complementary counterion)に添加され得る。一態様において、乾燥粉末を製造するために高分子電解質を凍結乾燥する前に、それらが水中で混合された時に所望のpHがもたらされるように、酸または塩基の添加により、高分子電解質のpHが調整され得る。例えば、過剰の塩基が高分子電解質粉末中に存在し得、これは水の添加の際にそれに応じてpHを調整する。当該キットは、任意選択的にさらなる成分(例えば、酸化剤、重合性モノマーおよび/または水不溶性充填剤、ならびに重合開始剤および任意選択的に共開始剤など)を含み得る。

#### 【0090】

本明細書に記載される接着剤は、特に、当該接着剤が水性環境において使用されることになる多くの用途を有している。例えば、当該単純接着剤コアセルベートは、低い初期粘度、1より大きい比重を有し、かつ、重量で大部分が水であるので、水性環境において低い界面張力を有しており、これらは全て、湿った表面に付着する当該コアセルベートの能力に寄与する。架橋前の当該単純接着剤コアセルベートは、種々の支持体に塗布され得る。支持体は、湿っていても、乾燥していてもよい。さらに、特定の態様において、支持体の表面は、コアセルベートの塗布前に下塗りされ得る。例えば、支持体表面は、コアセルベートを添加する前に、界面接着を高めるために、別個の溶液で下塗りされ得る。例えば、表面は、清浄化またはエッチングされ得る。あるいは、支持体の表面は、高分子電解質と架橋し得る基で修飾され得る。例えば、高分子電解質と架橋する求核基が、支持体の表面に導入され得る。コアセルベートが塗布され得る支持体の例としては、金属支持体、ホイル、繊維、テープ、または布地が挙げられるが、これらに限定されない。特定の水中用途(淡水または塩水)において、支持体は、サンゴ、マーカー、ビーコン、備品(ordinance)、または、人工礁を生成するための材料を含み得る。本明細書に記載される接着剤は、礁などの水中生態系を回復させることに特に関連している。ここで、天然材料(例えば、サンゴ)および他の合成材料(例えば、炭酸カルシウム岩石、死サンゴ、礁プラグ、サンゴプラグ、サンゴ取付部品など)が、既存の礁に、礁の成長を促進するために接着され得る。

#### 【0091】

使用されることになる用途に応じて、接着剤は、支持体上に多くの異なるやり方で調製され得る。例えば、接着剤を生成するために架橋剤が使用される場合、まずコアセルベートが支持体に塗布され、続いて架橋剤がそのコアセルベートに添加され得る。あるいは、

まず架橋剤が支持体に塗布され、続いてコアセルベートが塗布され得る。別の実施形態においては、コアセルベートおよび架橋剤が、デュアルシリンジによって同時に支持体に塗布され得る。ここで、架橋剤およびコアセルベートは、それが支持体に塗布された時に互いに反応して接着剤を生成する。

【0092】

本発明において生成される接着剤はまた、多数の生物学的用途も有している。一態様において、接着剤は、被験体において植込み可能デバイスを接着させるのに有用である。例えば、ステント、ピン、およびネジが、本明細書に記載される接着剤を使用して、被験体において接着され得る。

【0093】

他の態様において、支持体は骨であり得る。例えば、接着剤は、多くの異なる骨折および破損を修復するために使用され得る。そのような破損の例としては、完全骨折、不全骨折、線状骨折、横骨折、斜骨折、圧迫骨折、らせん骨折、粉碎骨折、圧縮骨折 (compacted fracture)、または開放骨折が挙げられる。一態様において、骨折は、関節内骨折または頭蓋顔面骨折である。関節内骨折などの骨折は、軟骨表面にわたりが軟骨表面を破損する骨の損傷である。当該接着剤は、そのような骨折の整復の維持を助け得、より低侵襲性の手術を可能にし得、手術室時間を低減し得、費用を低減し得、かつ外傷後関節炎のリスクを低減することによってより良好な転帰をもたらし得る。

【0094】

他の態様において、接着剤は、高度粉碎骨折の小断片を接合するために使用され得る。この態様において、折れた骨の小片は、既存の骨に接着され得る。例えば、当該コアセルベートは、折れた骨および/または既存の骨に塗布され得る。小断片の整復を、それらを穿孔することにより機械的固定装置を用いて維持することは、とりわけ困難である。断片が小さいほどかつその数が多いほど、問題は大きくなる。一態様において、ひび全体を埋めるのではなく骨折を固定するために、接着剤は少量で注入されて、スポット溶接部が生成され得る。小さい生体適合性スポット溶接部であれば、周囲組織の治癒の妨害を最小限に抑えるであろうし、必ずしも生分解性でなければならないということはないであろう。この点では、これは、永久植込み型機器と同様であろう。

【0095】

他の態様において、接着剤は、骨および他の組織 (例えば、軟骨、靱帯、腱、軟組織、器官、膜様組織 (例えば、鞘膜、鼻腔膜、羊膜) およびこれらの材料の合成誘導体など) に足場を固定するために使用され得る。当該接着剤およびスポット溶接法を用いて、接着剤複合コアセルベートおよびそれから生成された接着剤が、被験体において生物学的足場を位置決めするために使用され得る。当該接着剤は、生物学的足場および/または骨もしくは組織に、その足場を固定する前に塗布され得る。小さな接着剤タック (tack) であれば、足場の中へのまたは足場から外への細胞の移動または小分子の輸送を妨害しないであろう。特定の態様において、足場は、骨および組織の成長または修復を促進する1種以上の薬物を含み得る。他の態様において、足場は、感染を防ぐ薬物 (例えば、抗生物質など) を含み得る。例えば、足場は、薬物で被覆され得る、または、他の選択可能な方法として、薬物は、薬物が経時的に足場から溶出するように足場内に組み込まれ得る。

【0096】

当該接着剤は、多数の歯科用途を有している。スポット溶接法を用いて、当該接着剤は、口腔内の特定の場所 (例えば、顎、歯の断面) に塗布され得る。例えば、当該接着剤は、退縮欠損 (recession defect) の処置に用いられて歯肉組織の高さおよび幅を増加させ得、歯肉縁における付着歯肉組織の量を増加させ得、また、付着歯肉組織帯を増加させ得る。口腔外科においては、当該接着剤は、軟組織の転帰を改善するため、および骨再生誘導法で新しい骨を成長させるために使用され得るであろう。さらに、当該接着剤は、歯周処置後の歯茎の創傷治癒を促進し得、また、出血を防止または抑制するのに役立ち得る。後述されるように、当該接着剤は、生物活性剤を送達するために使用され得る。したがって、当該接着剤は、歯茎および歯根に生物活性剤を送達するために使用

10

20

30

40

50

され得る。他の態様において、当該接着剤は、歯科インプラントを歯（例えば、歯冠、義歯）に固定するために使用され得る。あるいは、当該接着剤は、歯科セメントを結合させるために歯の象牙質またはエナメル表面を整えるための下塗剤として使用され得る。

#### 【0097】

他の態様において、接着剤は、支持体を骨に接着させ得る。支持体の例としては、金属支持体（例えば、プレート、医療用インプラントなど）、繊維、ホイル、布片、または被験体内に植え込まれ得る任意の他の材料が挙げられる。当該コアセルベートは、使用前に支持体および／または骨に塗布され得る。例えば、酸化チタン、ステンレス鋼、または他の金属で作られたインプラントが、折れた骨を修復するために一般的に使用される。当該接着剤は、金属支持体、骨、またはその両方に、支持体を骨に接着させる前に塗布され得る。特定の態様において、高分子電解質上に存在する架橋基は、酸化チタンと強い結合を形成し得る。例えば、DOPAが湿った酸化チタン表面に強く結合し得ることが示されている（Leeら, PNAS 103:12999 (2006年)）。したがって、骨断片を結合させることに加えて、本明細書に記載される接着剤は、骨への金属支持体の結合を促進し得、それにより、骨の修復および回復が促進され得る。

#### 【0098】

当該接着剤が1種以上の生物活性剤を含み得ることもまた考えられる。生物活性剤は、その複合体が骨に塗布されると骨の成長および修復を促進することになる任意の薬物であり得る。放出の速度は、複合体を調製するために使用される材料の選択、および生物活性剤が塩である場合はその薬剤の電荷により、制御され得る。特定の態様において、当該接着剤は、被験体に投与されて、インサイチューで不溶性固体を生成し得る。したがって、この態様において、不溶性固体は、局在化された制御薬物放出貯留槽として機能し得る。組織と骨との固定および生物活性剤の送達を同時に行って、より大きな患者の安楽をもたらす、骨の治癒を促進し、かつ／または感染を防ぐことが可能であり得る。他の態様において、接着剤は、画像化法（例えば、MRI）において一般的に使用される、造影剤を含み得る。この態様において、被験体における接着剤の位置および量は、経時的に検出され、モニタリングされ得る。当該技術分野において一般的に使用される造影剤が、本発明において使用され得る。

#### 【0099】

当該接着剤は、種々の他の外科的処置において使用され得る。例えば、当該接着剤は、外傷によるまたは外科的処置自体による眼の創傷を処置するために使用され得る。一態様において、接着剤は、被験体において、角膜裂傷または強膜裂傷を修復するために使用され得る。他の態様において、接着剤は、外科的処置（例えば、緑内障手術または角膜移植）によって傷ついた眼組織の治癒を促進するために使用され得る。参照により援用される米国特許出願公開第2007/0196454号明細書に開示されている方法が、眼の様々な領域に本明細書に記載されるコアセルベートを塗布するために使用され得る。

#### 【0100】

他の態様において、接着剤は、被験体の血管中の血流を抑制するために使用され得る。概して、当該接着剤は、血管を部分的または完全に塞ぐために、血管中に注入される。この方法は、多数の用途（血流遮断、または腫瘍もしくは動脈瘤への血流を抑制するための人工塞栓形成の創出を含む）を有する。

#### 【0101】

本明細書に記載される接着剤は、皮膚と挿入された医療デバイス（例えば、カテーテル、電極リード、針、カニューレ、骨統合補綴など）との間の接合部を密閉し得る。この態様において、接着剤は、デバイスが被験体に挿入される際の入口部位における感染を防ぐ。他の態様において、接着剤は、デバイスが除去された後に、創傷治癒を促進しかつさらなる感染を防ぐために、皮膚の入口部位に塗布され得る。

#### 【0102】

別の態様において、本明細書に記載される接着剤は、体内組織または膜における穿刺創

を閉鎖または密閉するために使用され得る。特定の医療用途において、体内組織または膜は、穿刺され、その後、さらなる合併症を回避するために密閉されなければならない。あるいは、本明細書に記載される接着剤は、さらなる損傷を防止し、創傷治癒を促進するために、組織または膜に足場またはパッチを接着させるために使用され得る。

#### 【0103】

一態様において、本明細書に記載されるコアセルベートは、支持体の1つ以上の特性を改変し得る。例えば、架橋前のコアセルベートは、表面の濡れ性、電荷、または防汚特性耐食性、防汚性、防汚特性を改変し得るとともに、表面での特定の相互作用（例えば、生体分子付着、細胞付着、金属イオン配位など）を促進し得る。

#### 【実施例】

#### 【0104】

以下の実施例は、本明細書において記載され、特許請求されている化合物、組成物、および方法がどのようにして作製され、評価されるかについての完全な開示および説明を当業者に提供するために述べられるものであり、純粋に例示であることが意図され、本発明者らが本発明者らの発明と見なすものの範囲を限定することが意図されるものではない。数値（例えば、量、温度など）に関して精度を確保するための努力がなされたが、いくらかの誤差および偏差が考慮されるべきである。別段の表示がない限り、部は重量部であり、温度は摂氏度または周囲温度であり、圧力は大気圧または大気圧付近である。反応条件（例えば、成分濃度、所望される溶媒、溶媒混合物、温度、圧力、ならびに記載された方法から得られる生成物純度および収率を最適化するために使用され得る他の反応範囲および条件）の変形例および組み合わせが多数ある。そのような方法条件の最適化には、適度かつ常套的な実験しか、必要とされないであろう。

#### 【0105】

単純接着剤コアセルベートの調製

単純接着剤コアセルベートを次のように調製した。複数の独立変数を用い、JMP 8 ソフトウェアによる実験計画 (Design of Experiment: DOE) マトリックスを用いて MOEP-DOPA コポリマーのコアセルベーションを決定した。各独立変数（溶液の pH、Mg:PO<sub>4</sub> 比、エタノールと脱イオン水との比）を選択し、コアセルベーションが起こり得る範囲を設定してウィンドウを生成した。上限および下限の外の変数では、MOEP-DOPA コポリマーがゲルを生成することになるかまたは溶解した状態のままになるであろう。実験計画 (DOE) は、pH、Mg:PO<sub>4</sub> 比、および EtOH:H<sub>2</sub>O 比を変更して、16 回の実験により生成した。外観に基づき、1~3 の等級（1 - 溶解した状態、2 - コアセルベートの出現、3 - ゲル/固体）を用いて、結果を評価した。結果として得られたデータを、DOE マトリックスに入力し、ソフトウェアを用いてモデル化した。各パラメータについての最も望ましい状態に基づく、結果として得られたパラメータは、pH が 6.8、Mg:PO<sub>4</sub> 比が 0.45、そして EtOH:H<sub>2</sub>O 比が 0.20 となった。

#### 【0106】

溶解した状態の MOEP-DOPA コポリマー 5 重量%で、この DOE についての実験を行った。各実験は、1.7 mL の Ependorf チューブ中で、合計 500  $\mu$ L の溶液を用いて、室温にて行った。MOEP-DOPA コポリマー（5 重量%）を空のチューブに量り入れた。450 mM の NaCl（疑似海洋水）を含む脱イオン水および含まない脱イオン水を添加し、MOEP-DOPA コポリマーが溶解した状態になるまでチューブを高速で (on high) ボルテックスした。溶液の pH を、NaOH の 6 M 溶液を用いて調整した。使用した NaOH の体積は、合計体積に入れた。450 mM の NaCl を含む脱イオン H<sub>2</sub>O および含まない脱イオン H<sub>2</sub>O 中の適量の MgCl<sub>2</sub> を、攪拌しながらゆっくりと溶液に添加した。これに、攪拌しながらゆっくりとエタノールを添加した。最終溶液をボルテックスし、1 時間にわたり氷上に置いておき、次いで、室温で置いておいた。コアセルベートは 2 時間以内に現れた。各実験を、外観に基づき評価した。

#### 【0107】

## 接着剤の調製

存在するDOPAに比べた使用される $\text{NaIO}_4$ の割合に基づく接着強度を最大化するため、および接着強度に及ぼすジアミンの影響を測定するために試験を行った。接着強度を、Alストリップを用いて試験した。コアセルベートを湿ったストリップに塗布し、適切な架橋溶液（エチレンジアミン二塩酸塩）を添加し、ストリップ上で攪拌し、次いで、別の湿ったストリップで覆い、一緒にクランプした。試料を、37 の450 mMの $\text{NaCl}$ を含む脱イオン $\text{H}_2\text{O}$ および含まない脱イオン $\text{H}_2\text{O}$ 中で、24時間インキュベートした。24時間後、各Alストリップを、37 の450 mMの $\text{NaCl}$ を含む脱イオン $\text{H}_2\text{O}$ および含まない脱イオン $\text{H}_2\text{O}$ 中でInstron上に取付け、接着強度を測定した。

10

### 【0108】

架橋溶液を、脱イオン $\text{H}_2\text{O}$ 中でボルテックスしたm-過ヨウ素酸ナトリウムおよび1, 2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノースを用いて調製した。この溶液は、 $\text{NaIO}_4$ :DOPA比に基づいて調製した。これを、次いで、ストリップ上のコアセルベートに塗布した。ジアミンを必要とする試料については、 $\text{NaIO}_4$ /糖溶液を、次いで、エチレンジアミン二塩酸塩に添加し、ボルテックスした。次いで、この溶液を、金属ストリップ上のコアセルベートに塗布した。図8は、標準的な重ね切断構成での、アルミニウム被着物上の接着剤の水中接着強度を示している（450 kPaは約60 psiである）。表1は、多数の接着剤を調製するためのさらなるパラメータを提供する：（1）EtOHは実験1～13では20%であり、実験14～21では30%であった；（2）Mg/PO4は実験1～13では0.45であり、実験14～21では0.5であった；（3）アミンはエチレンジアミンであった；そして（4）実験1～14および16では脱イオン水を使用し、実験16および18～21では450 mM  $\text{NaCl}$ を含む脱イオン水を使用した。実験12および13では、アミン修飾された充填剤を添加した。実験18および19では、5 mgの粉碎したサンゴを添加した。

20

### 【0109】

実験22～25では、酸化Fe(III)ナノ粒子を、酸化剤および充填剤として使用した。ここで、 $\text{Fe}_2\text{O}_3$ :DOPAの重量%は、コアセルベート中のものである。これらの試料をインキュベートし、即席の海洋海水（pH 8.4）中で試験した。その結果を表1および図9に示す。

30

### 【0110】

本出願全体にわたって、種々の刊行物が参照される。本明細書に記載される化合物、組成物および方法をより完全に説明するために、これらの刊行物の開示内容はその全体が、これにより参照により本出願に援用される。

### 【0111】

種々の改変および変更が、本明細書に記載される化合物、組成物および方法に加えられ得る。本明細書に記載される化合物、組成物および方法の他の態様は、本明細書の検討ならびに本明細書に開示される化合物、組成物および方法の実施から、明らかであろう。本明細書および実施例は、例示と見なされることが意図される。

表1

実施例 番号	全DOPA	コアセルベート DOPA	コアセルベート 中の%DOPA	強度 (kPa)					ホスホDOPA (mg)	アミン (mg)	DOPA:NaIO <sub>4</sub>	pH
				1	2	3	4	5				
1	3.92E-05	2.98E-05	76.02	41	56	307			47.39	2.61	1:1	6.55
2	4.14E-05	2.98E-05	71.98	220					50		1:1	6.48
3	3.92E-05	2.55E-05	65.05	563	488	330	343		47.39	2.61	1:1	6.77
4	3.92E-05	2.55E-05	65.05	369	112	202	102		47.39	2.61	2:1	6.77
5	3.92E-05	1.32E-05	33.67	256	300	328	326		47.39	2.61	4:1	6.8
6	3.92E-05	1.32E-05	33.67	317	432	420	281		47.39	2.61	10:1	6.8
7	4.14E-05	1.20E-05	28.99	410	450	224	249		50		1:1	6.68
8	4.14E-05	1.20E-05	28.99	226	249				50		2:1	6.68
9	4.14E-05	1.33E-05	32.13	273	215	304			50		4:1	6.73
10	4.14E-05	1.33E-05	32.13	274	193	196	180		50		10:1	6.73
11	4.14E-05	1.89E-05	45.65	18	68				50		1:1	6.48
12	3.34E-05	1.88E-05	56.29	20	78	143			38.19	11.81	1:1	6.81
13	3.34E-05	1.60E-05	47.90	55	105				38.19	11.81	1:1	7.3
14	4.38E-05	1.51E-05	34.47	4	114	4	84		50			5.11
15	4.38E-05	3.34E-05	76.26	15	169	257	333		50			5.4
16	4.38E-05	1.51E-05	34.47	36	0.6	1.8	52		50		1:1	5.11
17	4.38E-05	3.34E-05	76.26	355	185	233			50		1:1	5.4
18	4.38E-05	3.36E-05	76.71	93	27	98			50			5.47
19	4.38E-05	3.36E-05	76.71	137	270	120			50		1:1	5.47
20	4.14E-05	3.25E-05	78.50	118	10	127	7.6		47.25	2.75	1:1	5.73
21	4.14E-05	3.27E-05	78.99	9.5	229	91	142	135	47.25	2.75		5.27
22	3.95E-05	3.30E-05	83.54	202.7	344	224			47.38	2.62	1重量% Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	6.16
23	4.16E-05	2.67E-05	64.18	4.23	0.7	5	126		50		1重量% Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5.63
24	3.95E-05	3.30E-05	83.54	158	7	161	9		47.38	2.62	10重量% Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	6.16
25	4.16E-05	2.67E-05	64.18	162	280	248			50		10重量% Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5.63

10

20

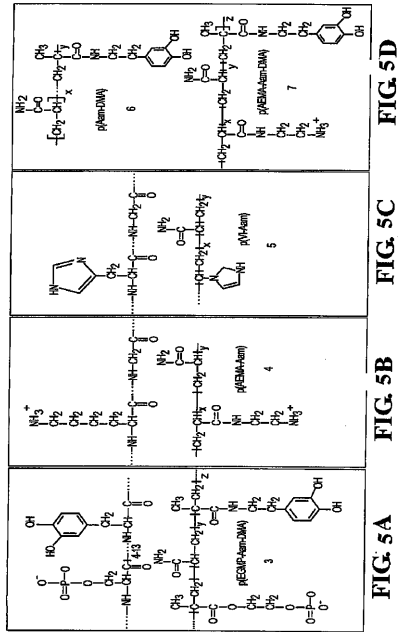
30

40

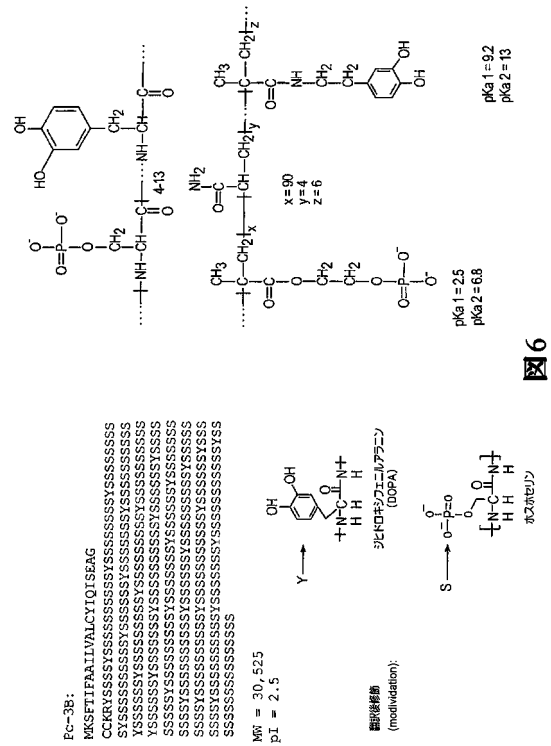




【図 5 A - 5 D】



【図 6】



【図 7】

タンパク質配列  
アミノ酸 Mol%

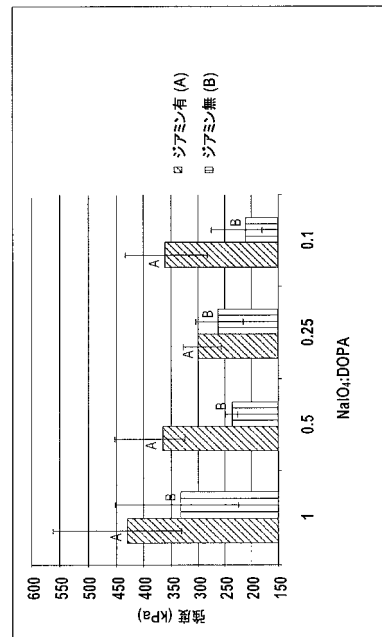
	Pc1	Pc2	Pc3a	Pc3b	Pc4	Pc5	Pc6	Pc7	Pc8	予測*	実験	
Ala (A)	7.8	20.0	2.3	0.0	7.7	9.2	5.2	5.8	5.9	7.2	9.5	+
Arg (R)	0.5	2.1	10.0	0.3	0.4	2.0	5.8	3.6	14.2	2.8	2.9	
Asn (N)	0.0	2.1	0.0	0.0	2.4	1.4	3.0	11.7	1.2	1.9	2.8	
Asp (D)	0.0	0.0	1.5	0.0	0.0	0.0	8.2	5.1	0.0	0.2		
Cys (C)	3.1	1.1	4.6	0.6	0.8	0.0	1.5	3.6	12.4	1.5	0.4	N
Gln (Q)	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	2.2	0.6	0.1	1.4	
Glu (E)	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	4.3	6.1	1.5	0.0	0.6		
Gly (G)	41.7	27.4	0.0	0.0	33.7	20.6	8.7	18.2	32.5	20.0	26.2	
His (H)	0.0	8.9	0.0	0.0	12.6	11.3	0.9	0.0	0.0	5.3	3.5	+
Ile (I)	1.5	0.5	1.5	0.0	1.6	2.8	1.2	1.5	1.2	1.1	0.6	
Leu (L)	3.6	3.2	4.6	0.0	7.7	5.7	4.2	2.2	11.8	3.8	3.4	
Lys (K)	13.5	6.8	4.6	0.3	4.1	2.1	9.4	5.1	4.7	4.8	4.4	
Met (M)	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	4.3	0.3	0.7	0.6	0.5		+
Phe (F)	0.5	1.8	2.3	0.0	0.0	2.8	1.8	3.6	0.6	0.9	1.1	
Pro (P)	0.0	3.7	0.8	0.0	2.4	11.3	6.1	5.8	1.2	2.5	2.7	
Ser (S)	1.0	3.7	51.5	88.1	3.3	1.4	7.0	4.4	2.4	30.1	28.5	
Thr (T)	0.5	1.6	4.6	0.0	2.8	5.7	6.4	3.6	0.6	2.1	2.2	-
Trp (W)	0.0	2.6	0.8	0.0	2.0	4.3	0.6	0.7	0.0	1.4		
Tyr (Y)	17.2	8.9	7.7	10.7	10.6	4.3	13.6	14.8	4.7	10.3	6.1	
Val (V)	7.3	5.8	3.1	0.0	7.7	5.7	7.0	5.8	5.3	4.5	3.4	

\* 5つのタンパク質のそれぞれの1コピーに基づく予測されるmol%  
† 酸加水分解されたグルーのアミノ酸分析からの実験に基づくmol%

(+) = 正電荷  
(-) = 負電荷  
N = 求中性

図 7

【図 8】



【 図 9 】

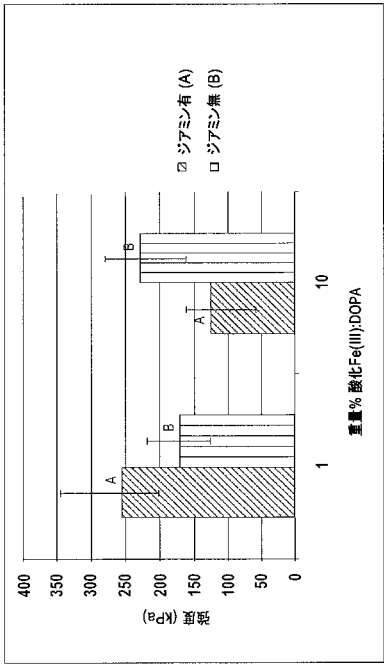


図 9

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2011/060500

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61L24/04 A61L24/08 A61L24/10 A61L27/14 A61L27/20 A61L27/22 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HWANG DONG SOO ET AL: "Expression of functional recombinant mussel adhesive protein Mgfp-5 in Escherichia coli", APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 70, no. 6, 1 June 2004 (2004-06-01), pages 3352-3359, XP002432066, ISSN: 0099-2240, DOI: 10.1128/AEM.70.6.3352-3359.2004 abstract -----	1,2,4,5, 27,28, 54, 57-60, 65-71, 75-78, 100,101
Y	WO 2009/094060 A1 (UNIV UTAH RES FOUND [US]; STEWART RUSSELL JOHN [US]; SHAO HUI [US]) 30 July 2009 (2009-07-30) claims 1, 51-53 ----- -/--	1-80, 100-103
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 April 2012		Date of mailing of the international search report 07/05/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sierra Gonzalez, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2011/060500**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 81-87, 90-97(completely); 88, 89, 98, 99(partially)  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/060500

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	YU M ET AL: "SYNTHETIC POLYPEPTIDE MIMICS OF MARINE ADHESIVES", MACROMOLECULES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US, vol. 31, no. 15, 28 July 1998 (1998-07-28) , pages 4739-4745, XP000769972, ISSN: 0024-9297, DOI: 10.1021/MA980268Z page 4739 -----	1-80, 100-103
A	US 6 497 729 B1 (MOUSSY FRANCIS [US] ET AL) 24 December 2002 (2002-12-24) the whole document -----	1-80, 100-103
A	LEE BRUCE P ET AL: "Rapid Gel Formation and Adhesion in Photocurable and Biodegradable Block Copolymers with High DOPA Content", MACROMOLECULES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC; US, vol. 39, no. 5, 7 March 2006 (2006-03-07), pages 1740-1748, XP009130528, ISSN: 0024-9297, DOI: 10.1021/MA0518959 [retrieved on 2006-02-09] the whole document -----	1-80, 100-103
A	WO 2005/019421 A2 (UNIV UTAH RES FOUND [US]; STEWART RUSSELL JOHN [US]; KISER PATRICK FRA) 3 March 2005 (2005-03-03) the whole document -----	1-80, 100-103

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/060500

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009094060	A1	30-07-2009	AU 2008348311 A1 CA 2712843 A1 CN 101978040 A EP 2250248 A1 JP 2011510152 A KR 20110005235 A RU 2010135333 A US 2010305626 A1 WO 2009094060 A1	30-07-2009 30-07-2009 16-02-2011 17-11-2010 31-03-2011 17-01-2011 27-02-2012 02-12-2010 30-07-2009
US 6497729	B1	24-12-2002	US 6497729 B1 US 2003099682 A1	24-12-2002 29-05-2003
WO 2005019421	A2	03-03-2005	AU 2004267422 A1 CA 2535513 A1 EP 1668067 A2 US 2010267005 A1 WO 2005019421 A2	03-03-2005 03-03-2005 14-06-2006 21-10-2010 03-03-2005

International Application No. PCT/ US2011/ 060500

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 81-87, 90-97(completely); 88, 89, 98, 99(partially)

Claims 81-87, 90-97 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or therapy and therefore claims 81-87, 90-97 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67(iv) PCT. Claim 88, 89, 98 and 99 relate, at least as far as the application in the human body is concerned, to methods of treatment of the human or animal body by surgery or therapy and therefore claims 88, 89, 98 and 99 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67(iv) PCT.



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 6/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K	6/00	A
<b>A 6 1 L 24/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L	25/00	A
<b>A 6 1 L 31/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L	31/00	T
<b>A 6 1 B 17/58 (2006.01)</b>	A 6 1 B	17/58	
<b>A 6 1 C 13/00 (2006.01)</b>	A 6 1 C	13/00	C
<b>A 6 1 F 9/007 (2006.01)</b>	A 6 1 F	9/00 5 5 0	

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

F ターム(参考) 4C081 AB04 AB06 AC03 AC04 BA16 BB04 BB06 CA072 CA082 CA102  
CA152 CA182 CA242 CA282 CC02 CC04 CC05 CD012 CD042 CD052  
CD062 CD072 CD082 CD112 CD152 CD31 CD34 CF012 CF022 CF032  
CF112 CF132 CF21 CF22 CG01 DA01 DA04 DA05 DA06 DB03  
DB07 DC14  
4C089 AA10 BA01 BA08 BA13 BA16 BA20 BD01 BD02 BD05 BD10  
BD11 BD19 BE02 BE06 BE08 BE09 BE12 BE13 BE14 BE16  
BE17 CA08 CA09  
4C160 LL70  
4J004 AA04 AA10 AA11 CA08 CB01 CB03 CC02  
4J040 BA142 BA152 DF041 DM001 DN001 EH011 FA012 GA01 GA05 GA07  
GA19 GA22 GA23 GA24 GA26 GA32 HA106 HA136 HA166 HA286  
HA306 HA366 HC04 KA03 KA13 KA21 KA42 MA01 MA14 NA02  
NA12