

(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2013-526393

(P2013-526393A)

(43) 公表日 平成25年6月24日 (2013.6.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 24/00 (2006.01)	A 6 1 L 25/00	A 4 C 0 8 1
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	4 C 0 8 4
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁)

(21) 出願番号	特願2013-512145 (P2013-512145)	(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
(86) (22) 出願日	平成23年5月24日 (2011.5.24)	(74) 代理人	110001302 特許業務法人北青山インターナショナル
(85) 翻訳文提出日	平成25年1月11日 (2013.1.11)	(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
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/037697	Fターム (参考)	4C081 AC04 BA11 BB04 BB06 CA081 CC03 CE02 CF012 CF052 DA14 DA15
(87) 国際公開番号	W02011/149907		
(87) 国際公開日	平成23年12月1日 (2011.12.1)		
(31) 優先権主張番号	61/347, 611		
(32) 優先日	平成22年5月24日 (2010.5.24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 強化された接着複合コアセルベートならびにその作製方法および使用方法

(57) 【要約】

強化された接着複合コアセルベートの合成およびその使用が本明細書に記載される。強化された接着複合コアセルベートは、(a) 少なくとも1種のポリカチオン、(b) 少なくとも1種のポリアニオン、および(c) 強化成分から構成される。本明細書に記載の接着複合コアセルベートは、続いて、硬化させることにより強固で粘着性のある接着剤を生成することができる。従来の接着剤と比較すると、強化された接着複合コアセルベートにはいくつかの望ましい特徴がある。強化された接着複合コアセルベートは、湿潤または水中の用途に有効である。本明細書に記載の強化された接着複合コアセルベートは、水から相分離するので、水中に溶解または分散することなく水中で適用することができる。強化された接着複合コアセルベートは、生体接着剤および生物活性送達デバイスとして数多くの生物学的用途を有する。具体的には、本明細書に記載の強化された接着複合コアセルベートは、水中での用途、および例えば生理的状态にある湿潤した組織など水が存在する状況において特に有用である。

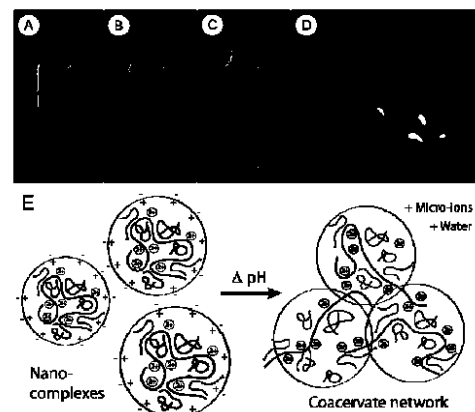


FIGURE 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 少なくとも 1 種のポリカチオン、(b) 少なくとも 1 種のポリアニオン、および (c) 強化剤を含む接着複合コアセルベート。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリカチオンがポリアミノ化合物を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリカチオンが生分解性ポリアミンを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

10

【請求項 4】

請求項 3 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記生分解性ポリアミンが、多糖、タンパク質、組換えタンパク質、または合成ポリアミンを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 5】

請求項 3 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記生分解性ポリアミンが、アミンで修飾された天然ポリマーを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 6】

請求項 3 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記生分解性ポリアミンが組換えタンパク質を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

20

【請求項 7】

請求項 3 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記生分解性ポリアミンが、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接着複合コアセルベート。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリカチオンが、2 つ以上のペンダントアミノ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複合コアセルベート。

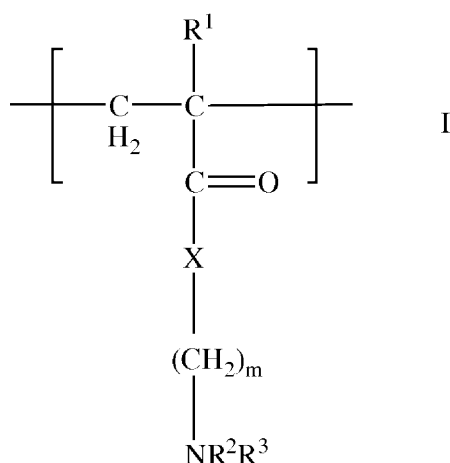
【請求項 9】

請求項 4 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記アミノ基が、(1) アルキルアミノ基、または (2) ヘテロアリール基、グアニジニル基、もしくは 1 つまたは複数のアミノ基で置換された芳香族基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

30

【請求項 10】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリカチオンが、式 I



40

(式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、互いに独立して水素またはアルキル基であり、X は酸素または NR^5 (ここで R^5 は水素またはアルキル基) であり、かつ m は 1 ~ 10 である) の少なくとも 1 つの断片を含むポリマーまたはその医薬的に許容される塩を含むこと

50

を特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、 R^1 、 R^2 、および R^3 がメチルであり、 X が O であり、かつ m が 3 であることを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 1 2】

請求項 2 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリアミノ化合物が、10～90 モル%の第 1 級、第 2 級、または第 3 級アミノ基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリカチオンがカチオン性ミセルまたはリポソームを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリアニオンが、2 つ以上のスルフェート基、スルホネート基、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、またはホスフェート基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリアニオンがポリホスフェートを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリホスフェートが、天然ポリマーまたは合成ポリマーを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

20

【請求項 1 7】

請求項 1 5 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリホスフェートがポリホスホセリンを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 1 8】

請求項 1 5 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリホスフェートが、1 つまたは複数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複合コアセルベート。

【請求項 1 9】

請求項 1 5 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリホスフェートが、1 つまたは複数のオルトジヒドロキシ芳香族基をさらに含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

30

【請求項 2 0】

請求項 1 5 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリホスフェートが、(1) ホスフェートアクリレートおよび／またはホスフェートメタクリレートと、(2) 第 2 のアクリレートまたは第 2 のメタクリレートに共有結合したペンダントジヒドロキシ芳香族基を含む前記第 2 のアクリレートおよび／または前記第 2 のメタクリレートとの間の共重合生成物であることを特徴とする接着複合コアセルベート。

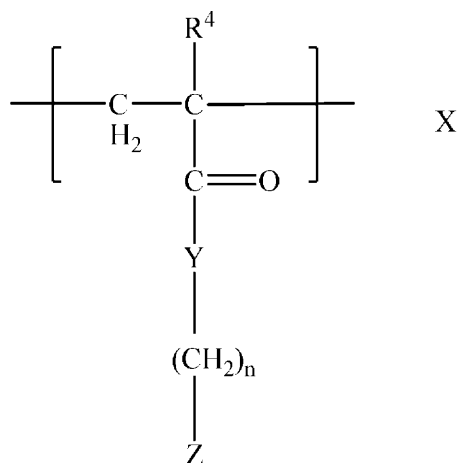
【請求項 2 1】

請求項 1 5 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリホスフェートが 5～90 モル%のホスフェート基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

40

【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリアニオンが、式 X



10

(式中、 R^4 は水素またはアルキル基であり、
 n は 1 ～ 10 であり、
 Y は酸素、イオウ、または NR^{30} (ここで R^{30} は水素、アルキル基、またはアリール基) であり、
 Z はアニオン性基またはアニオン性基に変換可能な基である)
 を含む少なくとも 1 つの断片を含むポリマーまたはその医薬的に許容される塩を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

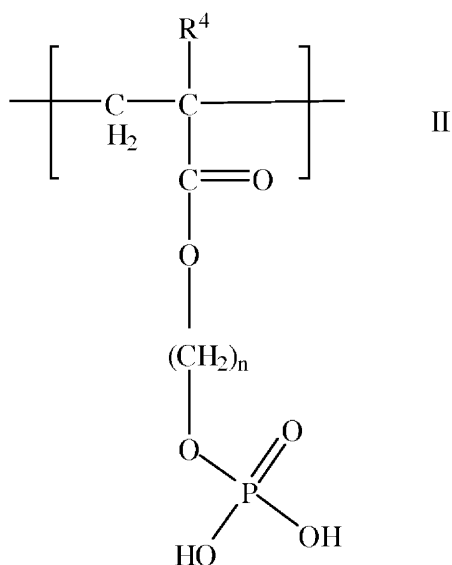
20

【請求項 23】

請求項 22 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、 Z が、スルフェート、スルホネート、カルボキシレート、ボレート、ボロネート、置換もしくは無置換ホスフェート、またはホスホネートであることを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 24】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリアニオンが、式 I I



30

40

(式中、 R^4 は水素またはアルキル基であり、かつ n は 1 ～ 10 である) を含む少なくとも 1 つの断片を含むポリマーまたはその医薬的に許容される塩を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 25】

請求項 24 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、 R^4 がメチルであり、かつ n が 2 であることを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 26】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリアニオンがアニオン性ミ

50

セルまたはリポソームを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 27】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリカチオンおよび／またはポリアニオンが少なくとも 1 つの架橋可能な基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリカチオン上の前記架橋基が求核基を含み、かつ前記ポリアニオン上の前記架橋基が求電子基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 29】

請求項 27 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリカチオンおよびポリアニオン上の前記架橋基が、求核基と酸化的に架橋され得るオルトジヒドロキシ芳香族基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 30】

請求項 27 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリアニオン上の前記架橋基が、オルトジヒドロキシ芳香族基を含み、かつ前記ポリカチオンが、前記架橋基と反応して共有結合を形成できる求核基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 31】

請求項 27 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、(1) 前記ポリアニオン上の前記架橋基がオレフィン基を含み、かつ(2) 前記ポリカチオン上の前記架橋基が、オレフィン基と反応して新たな共有結合を生成する求核基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 32】

請求項 27 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、(1) 前記ポリカチオン上の前記架橋基がオレフィン基を含み、かつ(2) 前記ポリアニオン上の前記架橋基が、オレフィン基と反応して新たな共有結合を生成する求核基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 33】

請求項 27 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、(1) 前記ポリアニオン上の前記架橋基がオレフィン基を含み、(2) 前記ポリカチオン上の前記架橋基がオレフィン基を含み、かつ(3) 多価架橋剤が前記ポリカチオンおよびポリアニオン上のオレフィン基と反応して新たな共有結合を生成する 2 つ以上の求核基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 34】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記強化成分が、重合可能なモノマー、水不溶性充填材、ナノ構造体、ミセル、またはリポソームを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 35】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記強化成分が重合可能なモノマーを含み、かつ前記モノマーが、少なくとも 1 つのオレフィン基を含む重合可能なオレフィン性モノマーを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 36】

請求項 35 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記モノマーが 2 つのオレフィン基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 37】

請求項 35 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記オレフィン基が、ペンダントアクリレート基、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、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複合コアセルベート。

【請求項 38】

請求項 35 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、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複合コアセルベート。

【請求項 39】

請求項 35 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、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複合コアセルベート。

【請求項 40】

請求項 35 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記モノマーが、重合時に生分解性相互貫入ネットワークを生成することを特徴とする接着複合コアセルベート。

10

【請求項 41】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記強化成分が充填材を含み、かつ前記充填材が金属オキシド、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複合コアセルベート。

【請求項 42】

請求項 41 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記充填材が、ナノシリカまたはマイクロシリカを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 43】

請求項 41 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記充填材が、リン酸カルシウムナノ粒子またはマイクロ粒子を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

20

【請求項 44】

請求項 41 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記充填材が、ハイドロキシアパタイトもしくは置換されたハイドロキシアパタイト、アルファリン酸三カルシウム、ベータリン酸三カルシウム、無定形リン酸三カルシウム、またはそれらの組合せを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 45】

請求項 41 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記充填材が、前記ポリカチオン、ポリアニオン、および／または前記重合可能なオレフィン性モノマー上の架橋可能な基と反応することができる 1 つまたは複数の重合可能なオレフィン基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

30

【請求項 46】

請求項 41 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記充填材が、前記ポリカチオンおよび／またはポリアニオンおよび存在する場合は前記重合可能なモノマー上の架橋可能な基と反応することができる 1 つまたは複数の求核基を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 47】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記強化成分がナノ構造体を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 48】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記強化成分がミセルまたはリポソームを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

40

【請求項 49】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記コアセルベートが、開始剤および場合により共開始剤をさらに含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 50】

請求項 49 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記開始剤および場合により共開始剤が、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンに共有結合することを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 51】

請求項 49 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記開始剤が光重合開始剤を含

50

み、前記光重合開始剤が、リボフラビン、エオシン、エオシン y 、またはローズベンガルを含む水溶性開始剤を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 5 2】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記コアセルベートが、少なくとも 1 種の多価カチオンをさらに含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 5 3】

請求項 5 2 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記多価カチオンが、1 種または複数の遷移金属イオンまたは希土類金属を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 5 4】

請求項 5 2 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記多価カチオンが 1 種または複数の 2 価カチオンを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 5 5】

請求項 5 2 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記多価カチオンが Ca^{+2} および Mg^{+2} を含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 5 6】

請求項 1 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記コアセルベートが、前記コアセルベート中に被包された 1 種または複数の生物活性薬剤をさらに含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 5 7】

請求項 5 6 に記載の接着複合コアセルベートにおいて、前記生物活性薬剤が、抗生物質、鎮痛剤、免疫変調成分、増殖因子、またはそれらの任意の組合せを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 5 8】

請求項 1 ～ 5 7 に記載の接着複合コアセルベートを硬化させるステップを含む方法により生成される、硬化した接着複合コアセルベート。

【請求項 5 9】

(a) (1) 少なくとも 1 種のポリカチオン、(2) 少なくとも 1 種のポリアニオン、および (3) 重合可能なモノマーを含む接着複合コアセルベートを準備するステップと、

(b) 前記接着複合コアセルベートを硬化させて、前記重合可能なモノマーを重合し、相互貫入ネットワークを生成するステップとを含む方法によって生成する硬化した接着複合コアセルベート。

【請求項 6 0】

請求項 5 9 に記載の硬化した接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリカチオンおよびポリアニオンを架橋するステップをさらに含み、架橋するステップが、ステップ (b) の前、ステップ (b) の後、またはステップ (b) と同時に実施され得ることを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 6 1】

請求項 6 0 に記載の硬化した接着複合コアセルベートにおいて、前記コアセルベートを、前記ポリカチオンとポリアニオンとの間の架橋を促進するためにオキシダントと接触させることを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 6 2】

請求項 6 1 に記載の硬化した接着複合コアセルベートにおいて、前記オキシダントが、 O_2 、 NaIO_4 、過氧化物、遷移金属オキシダント、または安定化したオキシダントを含むことを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 6 3】

請求項 5 9 に記載の硬化した接着複合コアセルベートにおいて、前記重合可能なモノマーが、光重合開始剤および場合により共開始剤の存在下で前記モノマーを光に暴露することにより重合することを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項 6 4】

請求項５９に記載の硬化した接着複合コアセルベートにおいて、前記重合可能なモノマーが、開始剤である過硫酸アンモニウムおよび共開始剤であるＮ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'-テトラメチルエチレンジアミンによって重合することを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項６５】

請求項５９に記載の硬化した接着複合コアセルベートにおいて、前記ポリカチオンおよび／またはポリアニオンが、ステップ（ｂ）の後に前記相互貫入ネットワークに共有結合することを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項６６】

請求項５９に記載の硬化した接着複合コアセルベートにおいて、前記コアセルベートが充填材をさらに含み、前記充填材が、前記ポリカチオン、ポリアニオン、相互貫入ネットワーク、またはそれらの任意の組合せに静電的に結合することを特徴とする接着複合コアセルベート。

10

【請求項６７】

請求項５９に記載の硬化した接着複合コアセルベートにおいて、前記コアセルベートが充填材をさらに含み、前記充填材が、ステップ（ｂ）の後に、前記ポリカチオン、ポリアニオン、相互貫入ネットワーク、またはそれらの任意の組合せに共有結合することを特徴とする接着複合コアセルベート。

【請求項６８】

（１）ポリカチオン、（２）ポリアニオン、（３）強化成分、ならびに（４）開始剤および場合により共開始剤を含むキット。

20

【請求項６９】

（１）ポリカチオンとポリアニオンとの混合物、（２）強化成分、および（３）開始剤および場合により共開始剤を含むキット。

【請求項７０】

（１）乾燥したポリカチオン、（２）乾燥したポリアニオン、（３）重合可能なモノマーを含み、重合開始剤および任意選択の共開始剤が、前記ポリカチオンおよび／またはポリアニオンに共有結合しているキット。

【請求項７１】

請求項６８～７０のいずれか一項に記載のキットにおいて、前記ポリカチオンおよびポリアニオンが乾燥粉末であることを特徴とするキット。

30

【請求項７２】

請求項６８または６９に記載のキットにおいて、前記強化成分が、重合可能なモノマーおよび水不溶性充填材を含むことを特徴とするキット。

【請求項７３】

請求項７０に記載のキットにおいて、前記キットが水不溶性充填材をさらに含むことを特徴とするキット。

【請求項７４】

請求項６８～７０のいずれか一項に記載のキットにおいて、前記キットがオキシダントをさらに含むことを特徴とするキット。

【請求項７５】

40

対象の骨折を修復するための方法において、（１）前記骨折した骨を請求項１～５７に記載の接着複合コアセルベートと接触させるステップと、（２）前記接着複合コアセルベートを硬化させるステップとを含むことを特徴とする方法。

【請求項７６】

基材を対象の骨に接着させるための方法において、（１）前記骨を請求項１～５７に記載の接着複合コアセルベートに接触させるステップと、（２）前記基材を前記コーティングされた骨に適用するステップと、（３）前記接着複合コアセルベートを硬化させるステップとを含むことを特徴とする方法。

【請求項７７】

骨組織スキャフォールドを対象の骨に接着させるための方法において、（１）前記骨お

50

よび組織を請求項 1～57 に記載の接着複合コアセルバートと接触させるステップと、（2）前記骨組織スキャフォールドを前記骨および組織に適用するステップと、（3）前記接着複合コアセルバートを硬化させるステップとを含むことを特徴とする方法。

【請求項 78】

軟組織スキャフォールドを軟組織または 2 つの軟組織スキャフォールドまたは 2 つの軟組織に結合するための方法において、（1）請求項 1～57 に記載の接着複合コアセルバートを前記組織スキャフォールドおよび／または軟組織に適用するステップと、（2）前記接着複合コアセルバートを硬化させるステップとを含むことを特徴とする方法。

【請求項 79】

眼の創傷を治療するための方法において、（1）請求項 1～57 に記載の接着複合コアセルバートを前記創傷に適用するステップと、（2）前記接着複合コアセルバートを硬化させるステップとを含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 80】

請求項 79 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、緑内障手術による創傷、または角膜移植を含むことを特徴とする方法。

【請求項 81】

皮膚と挿入された医療デバイスとの間の結合を密封するための、請求項 1～57 に記載の接着複合コアセルバートの使用。

【請求項 82】

内部の組織または膜における穴を閉鎖または密封する方法において、（1）請求項 1～57 に記載の接着複合コアセルバートを用いて前記穴にパッチを接着させるステップと、（2）前記接着複合コアセルバートを硬化させるステップとを含むことを特徴とする方法。

20

【請求項 83】

対象に 1 種または複数の生物活性薬剤を送達するための方法において、請求項 1～82 のいずれか一項に記載の接着複合コアセルバートまたは硬化した接着複合コアセルバートを、対象に投与するステップを含み、前記生物活性薬剤が、前記接着複合コアセルバートまたは硬化した接着複合コアセルバートの中に被包されていることを特徴とする方法。

【請求項 84】

請求項 83 に記載の方法において、前記生物活性薬剤が、抗生物質、鎮痛剤、免疫変調成分、増殖因子、酵素阻害剤、ホルモン、メディエーター、メッセンジャー分子、細胞シグナル伝達分子、受容体アゴニスト、受容体アンタゴニスト、核酸、骨形態形成タンパク質（BMP）、プロスタグランジン、またはそれらの任意の組合せを含むことを特徴とする方法。

30

【請求項 85】

対象の血管内の血流を阻害するための方法において、（1）請求項 1～57 に記載の接着複合コアセルバートを前記血管内に導入するステップと、（2）前記接着複合コアセルバートを硬化させるステップとを含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2010 年 5 月 24 日に提出された米国仮特許出願第 61/347,611 号明細書に基づく優先権を主張する。この出願は、その教示内容全体が、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表の相互参照

本明細書に記載のタンパク質は、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 等に数値的に対応する。コンピュータ読取り可能な書式（CFR）で記載された配列表は、その内容全体が参照によって組み込ま

50

れる。

【0003】

謝辞

本発明に導いた研究は、国立衛生研究所（National Institutes of Health）の助成金番号R01 EB006463および海軍研究事務所（Office of Naval Research）の助成金番号N000141010108から一部資金提供を受けた。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】

骨折は、今日の社会において重大な健康問題である。骨折自体に加えて、多数のさらなる健康リスクが骨折に付随している。例えば、関節内骨折は、関節表面に広がり、軟骨表面を断片化する骨損傷である。軟骨表面の骨折は、消耗性の外傷後関節炎をもたらすことが多い。外傷後関節炎の発症における主な決定因子は、損傷時に付与されるエネルギー量、外傷後関節炎に対する患者の遺伝的素因（またはその欠如）、ならびに整復の正確さおよび維持であると考えられる。3つの予後因子のうち、整形外科の介護士によって制御可能な唯一の因子は、整復の達成および維持である。関節表面（軟骨）および骨幹端（軟骨直下の骨部分）の粉碎損傷は、整復された（整列された）位置で維持することが特に困難である。これは、この領域内での骨の質およびタイプに関係する。これはまた、チタン製またはステンレス鋼製インプラントを用いる固定の限界に関係する。

【0005】

現在、ステンレス鋼製およびチタン製インプラントが、主な固定方法であるが、それらのサイズおよびそれらを配置するのに必要なドリリングが、骨および軟骨のより小さい断片の正確な操作および整復を妨害することが多い。種々の骨接着剤が、機械的固定の代替法として試験されている。これらは、4つのカテゴリ、すなわち、ポリメチルメタクリレート（PMMA）、フィブリンをベースとする接着剤、リン酸カルシウム（CP）セメント、およびCP樹脂複合材に分類される。PMMAセメントは、人工装具の固定に使用されるものであり、周知の欠点を有し、その最も重大なものの1つは、発熱凝固反応から発生する熱が隣接骨組織を死滅させる可能性がある点である。また、骨への結合が弱いと、PMMAによる人工装具の固定が失敗する主因である無菌性の緩みが生じる。

【0006】

血液凝固タンパク質フィブリノーゲンに基づくフィブリン接着剤は、1970年代以降、骨移植片の固定および軟骨の修復について試験されているが、いまだ広く活用されていない。フィブリン接着剤の欠点の1つは、それらがプールされた人間のドナーの血液から製造されることである。そのため、フィブリン接着剤は、感染を引き起こすリスクを有し、潜在的にその供給は限定されたものとなり得る。

【0007】

CPセメントは、1種または複数の形態のCP、例えば、リン酸四カルシウム、リン酸二カルシウム無水物、およびβ-リン酸三カルシウムの粉末である。この粉末を水と混合すると、ハイドロキシアパタイトを含む1種または複数の形態のCP結晶の絡み合いを介して凝固および硬化するペーストが形成される。CPセメントは、等温凝固、実証済みの生体適合性、骨伝導性を利点として備え、かつ治癒の間におけるハイドロキシアパタイト形成におけるCaおよびPO₄用のリザーバとして役立つ。主な欠点は、CPセメントが脆く、低い機械強度を有するため、小さい関節セグメントの安定的整復にとって問題がある点である。CPセメントは、通例、骨空隙充填剤として使用される。CPセメントの機械的性質が不十分なせいで、CP粒子とポリマーとの複合セメントが生まれている。微粒子相およびポリマー相の体積分率を変更することにより、接着剤のモジュラスおよび強度を、天然骨のモジュラスおよび強度に向けて調整することが可能であり、それはまた我々に開かれている手段である。

【0008】

骨折に付随する健康全体への影響および現行の固定方法の不完全な状態を考えると、新

たな固定方法が必要とされる。したがって、必要とされるものは、結合強度が増大した生体接着剤である。生体接着剤は、骨、膜、および組織などの湿潤した基材に対して良好な接着性を有しているべきである。最終的には、生体接着剤は、製造、操作、および保存が容易であるべきである。

【発明の概要】

【0009】

強化された接着複合コアセルベートの合成およびその使用が本明細書に記載される。強化された接着複合コアセルベートは、(a) 少なくとも1種のポリカチオン、(b) 少なくとも1種のポリアニオン、および(c) 強化成分から構成される。本明細書に記載の接着複合コアセルベートは、続いて、硬化させることにより強固で粘着性のある接着剤を生成することができる。従来の接着剤と比較すると、強化された接着複合コアセルベートにはいくつかの望ましい特徴がある。強化された接着複合コアセルベートは、水をベースとした用途に有効である。本明細書に記載の強化された接着複合コアセルベートでは、水および湿潤性基材との界面張力が低い。湿潤した基材に適用すると、それらは球状になるよりも界面に広がる。強化された接着複合コアセルベートは、生体接着剤および薬物送達デバイスとして、数多くの生物学的用途を有する。具体的には、本明細書に記載の強化された接着複合コアセルベートは、水中での用途、および例えば生理学的状態など、水が存在する状況において特に有用である。

【0010】

本発明の利点は、以下の説明において部分的に示され、その説明から部分的に明らかとなるか、または下記の態様の実施によって知ることができる。下記の利点は、特に添付の特許請求の範囲において指定される要素および組合せを用いて、実現および達成されよう。前述の概要および以下の詳細な説明の両方は、例示的で説明的なものにすぎず、限定するものでないことは理解されたい。

【0011】

添付の図面は、本明細書に組み込まれ、その一部を構成するものであり、下記のいくつかの態様を図示する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、ポリカチオンおよびポリアニオンの溶液のpHを調整することによる、複合コアセルベートの形成を示す。(A) 逆荷電したポリカチオンおよびポリアニオンは、(E) に示すように、高分子電解質複合体(PEC)が正味の正電荷を有するpH(図示した例では約6)で、結合してコロイド状PECになる。(B) pHを上昇させること(図示した例では約7)により、コロイド状PECの正味電荷は、複合体が結合し、高密度流動相(すなわち、複合コアセルベート)として分離する正味電荷中性に近づく。(C) 複合コアセルベートは、水中接着剤の基礎となるいくつかの理想的な特性、すなわち、水より高い密度(したがって、それらは流動するよりもむしろ沈降する)、水性環境での混合を防止する水非混和性、および湿潤面上または水中で好都合な適用を可能にする注入可能性を有する。(D) 複合コアセルベートは、水および湿潤表面との界面張力が低いため、湿潤した親水性基材上に容易に広がることができる。

【図2】図2は、接着複合コアセルベートを形成するために使用する代表的な合成ポリアニオン(A)およびポリカチオン(B)を示す。(A) ホスフェートおよびオルトジヒドロキシフェニルの側鎖を有するポリメタクリレート。ホスフェート基およびカテコール基は両方とも接着促進剤である。(B) アミノプロピル側鎖を有するポリアクリルアミドコポリマー。これらのコポリマーを、図1に示すように接着複合コアセルベートを形成するために使用した。

【図3】図3は、基材または一対の基材に接着複合コアセルベートを適用した後に、このコアセルベート中のポリカチオンとポリアニオンとの間に形成されて粘着強度を与える共有結合架橋を示す。カテコール側鎖と第一級アミン側鎖との間の酸化的架橋は、図2に示すポリマーのための共有結合架橋法の代表的な例である。架橋は過ヨウ素酸ナトリウムの

10

20

30

40

50

添加により開始するが、この分子は、酸化反応の反応速度を制御するために、糖分子と複合体を形成してもよいし、形成しなくてもよい。この反応は、求核基と容易に反応して共有結合付加物を形成するキノン中間体を介して進行する。

【図4】図4は、複合コアセルベートの光架橋を示す。静電的相互作用を介して複合コアセルベートを形成するポリアミンおよびポリホスフェートは、開始剤の存在下で共有結合的に架橋する（例えば、エオシンYなどの光開始剤の存在下で照射する）メタクリレート側鎖を有する。

【図5】図5は、機械的性質を改善するための、接着複合コアセルベートへの強化成分の取り込みを示す。（左）複合コアセルベートが凝縮する前に溶液中に存在する水溶性もしくは水懸濁性成分または固体粒子が、複合コアセルベートネットワークの水相に捕捉されることになる（右）。

【図6】図6は、水溶性ポリエチレングリコールの重合可能なモノマーを含有する接着複合コアセルベートの2重架橋を示す。このモノマーは、フリーラジカル重合により架橋して、複合コアセルベート構造内にポリマーネットワークを形成する。この例では、複合コアセルベート相中のポリアニオンおよびポリカチオンは、ポリホスフェート上のオルトジヒドロキシフェニル側鎖およびポリアミン上のプロピルアミン側鎖を介して、過ヨウ素酸ナトリウムの添加により酸化的に架橋される。

【図7】図7は、本明細書に記載の接着複合コアセルベートおよび接着剤を作製するための代表的な手順を示す。

【図8】図8は、多相接着剤の結合強度を示す。左パネル：カラム1～5、複合コアセルベートがそれぞれ、5、10、15、20、25重量%のPEGジアクリレート中で形成された。右パネル：種々の充填材粒子を伴った10重量%PEGジアクリレートゲル。カラム1、シリカマイクロ粒子、カラム2、メタクリレートで修飾されたシリカマイクロ粒子、カラム3、硫酸バリウムマイクロ粒子、カラム4、メタクリレートで修飾された硫酸バリウムマイクロ粒子。結合強度は表面修飾充填材（カラム2およびカラム4）の場合に最も高い。

【図9】図9は、硬化した接着複合コアセルベートの寸法安定性を示す。コアセルベートを約5mmの円形鑄型の中で硬化させた。ペンダントオージヒドロキシフェニル基を有するポリホスフェートとポリアミンとの間の酸化的架橋により硬化させた後、円形の接着剤を生理食塩水の中に入れ、その直径を最大30日間測定した。直径の変化は30日後に1%未満であった。記号は、独立して調製した3つの試料についての測定を表わす。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本化合物、組成物、物品、デバイス、および／または方法が開示および説明される前に、下記の態様が、当然変更され得ることから、特定の化合物、合成方法、または使用に限定されないことを理解されたい。本明細書で使用する用語が、特定の態様のみを説明することを目的とし、限定することを意図しないことも理解されたい。

【0014】

以下の本明細書および特許請求の範囲においては、いくつかの用語に対して言及がなされることになるが、それらは以下の意味を有するように定義されるものとする。

【0015】

単数形「a」、「an」および「the」は、本明細書および添付の特許請求の範囲において使用する場合、文脈上他に明示されない限り、複数の指示対象を含むことに留意する必要がある。したがって、例えば、「医薬的担体（a pharmaceutical carrier）」への言及は、2つ以上のこの種の担体の混合物等を含む。

【0016】

「任意選択の（optional）」または「場合により（optionally）」は、その後説明される事象または状況が生じる場合も生じない場合もあること、および事象または状況が生じる事例も生じない事例もその説明が含むことを意味する。例えば、語句「場合により置換される低級アルキル」は、低級アルキル基が置換される場合も置換

10

20

30

40

50

されない場合もあること、および無置換低級アルキルおよび置換がある低級アルキルの両方をその記載が含むことを意味する。

【0017】

本明細書では、「約 (about)」一方の特定の値から、かつ／または「約」他方の特定の値までとして範囲を表わすことができる。このように範囲が表される場合、別の態様では、一方の特定の値から、かつ／または他方の特定の値までが含まれる。同様に、「約」を前に付けて使用することによって値を近似値として表わす場合、特定の値が別の態様を形成することを理解されよう。さらに、範囲のそれぞれの終点が、他の終点と関係しても、また他の終点と関係しなくても有意であることを理解されよう。

【0018】

本明細書および結びの特許請求の範囲において、組成物または物品における特定の要素または成分の重量部に言及する場合、重量部で表わされる組成物または物品における、その要素または成分と任意の他の要素または成分との間の重量関係を意味する。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、かつ追加的成分がその化合物中に含有されるか否かにかかわらず、この比で存在する。

【0019】

成分の重量パーセントは、これに反することが他に具体的に述べられない限り、成分が含まれる調合物または組成物の総重量を基準とする。

【0020】

本明細書で使用する用語「アルキル基」は、1～25個の炭素原子の分岐または未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、テトラコシル等である。より長鎖のアルキル基の例としては、これに限定されないが、パルミテート基が挙げられる。「低級アルキル」基は、1～6個の炭素原子を含有するアルキル基である。

【0021】

本明細書で使用する用語「アリール基」は、炭素をベースとした芳香族基であり、例としては、これらに限定されないが、ベンゼン、ナフタレン等が挙げられる。用語「アリール基」はまた、芳香族基の環内に組み込まれた少なくとも1つ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」を含む。ヘテロ原子の例としては、これらに限定されないが、窒素、酸素、イオウおよびリンが挙げられる。アリール基は置換されていても無置換でもよい。アリール基は、1つまたは複数の基で置換されていてもよく、これらの基としては、これらに限定されないが、アルキル、アルキニル、アルケニル、アリール、ハライド、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、またはアルコキシルが挙げられる。

【0022】

強化された接着複合コアセルベートおよびその用途が本明細書に記載される。一般に、複合コアセルベートは、所望のpHで相分離流体を生成するための、バランスの取れた割合のポリカチオンとポリアニオンとの混合物である。強化された接着複合コアセルベートは、少なくとも1種のポリカチオン、少なくとも1種のポリアニオン、および強化成分を含む。

【0023】

接着複合コアセルベートは、個々のポリマー成分が相全体にわたって拡散可能な動的構造を有する会合液体である。上記のように、接着複合コアセルベートは、水および親水性基材との界面張力が低いことを示す。換言すれば、水中の基材または湿潤している基材のいずれかに適用されると、複合コアセルベートは、球状になるよりも界面上に一様に広がり、割れ目および欠陥に浸透する。さらに、分子間架橋すると（以下に詳細に論述する）、接着複合コアセルベートは、強力な不溶性の粘着性材料を形成する。これに対して、本明細書に記載の接着複合コアセルベートの前駆体となり得る高分子電解質複合体 (PEC

10

20

30

40

50

）は小さいコロイド状粒子である。

【0024】

高分子電解質複合体（PEC）と接着複合コアセルベートとの間の相挙動における相違についての典型的モデルを図1に示す。低いpHで、反対に荷電した高分子電解質は静電的に会合して、懸濁液を安定化させる正の正味表面電荷を有するナノ複合体になる（図1A）。pHが上昇するにつれて、複合体の正味電荷は正味の中性に近づく（図1B）。したがって、特定の態様では、多価カチオンのpHおよび／または濃度を調整することにより、PECの複合コアセルベートへの変換を「誘起する」ことができる。例えば、PECは4以下のpHで生成することが可能であり、PECのpHを7.0以上、7.0～9.0、または8.0～9.0に上昇させると、PECを複合コアセルベートに変換させることができる。あるいは、ポリカチオン溶液をポリアニオン溶液と混合するときに、混合物の最終pHが複合コアセルベートの形成を促進するように、この2つの溶液を混合することができる。この実施形態では、複合コアセルベートを生成するために、ポリカチオンおよびポリアニオンの濃度を適宜調整することができる。

10

【0025】

強化された接着複合コアセルベートを調製するための各成分およびそれを作製するための方法を以下に説明する。

【0026】

I. ポリカチオン

ポリカチオンは、一般に、特定のpHで、複数のカチオン性基を有するポリマー骨格から構成される。これらのカチオン性基は、ポリマー骨格に対してペンダントにすることができ、かつ／またはポリマー骨格内部に組み込むことができる。特定の態様（例えば、生物医学的用途）では、ポリカチオンは、カチオン性基またはpHの調整によってカチオン性基に容易に変換可能な基を有する任意の生体適合性ポリマーである。一態様では、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、ポリマー骨格の分岐であっても一部であってもよい。アミノ基は、選択したpHで、プロトン化し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とすることができる。一般に、ポリアミンは、ポリマーが正味の中性電荷になるpHである等電点（pI）を反映して、適切なpHで負電荷に対して大過剰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は、特定のpHでの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％のアミノ基を有することができる。一態様では、pIが7より顕著に高い場合、ポリアミンは約7のpHで過剰な正電荷を有する。以下に論述されるように、pI値を上昇させるために、追加のアミノ基をポリマーに組み込むことができる。

20

30

【0027】

一態様では、アミノ基は、ポリカチオンに結合したリジン、ヒスチジン、またはアルギニンの残基に由来することができる。任意のアニオン性対イオンを、カチオン性ポリマーと共に使用することができる。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すべきであり、それ以外では生成物の性能、安定性、または審美性を過度に損なうことがない。このような対イオンの非限定例としては、ハライド（例えば、クロリド、フルオリド、ブロミド、ヨージド）、スルフェート、およびメチルスルフェートが挙げられる。

40

【0028】

一態様では、ポリカチオンは天然の生物から産生される、正に荷電したタンパク質であってもよい。例えば、組換えP. カルフォルニカ（P. californica）タンパク質をポリカチオンとして使用することができる。一態様では、Pc1、Pc2、Pc4～Pc18（配列番号1～17）をポリカチオンとして使用することができる。このタンパク質中に存在するアミノ酸のタイプおよび数は、所望の溶液特性が得られるように変更することができる。例えば、Pc1をリジンで富化する（13.5モル％）一方、Pc4およびPc5をヒスチジンで富化する（それぞれ、12.6および11.3モル％）。

50

【0029】

別の態様では、ポリカチオンは、遺伝子もしくは改変遺伝子、または例えば細菌、酵母、ウシ、ヤギ、タバコ等の異種宿主中の数種の遺伝子から一部を含有する複合遺伝子の人為的な発現により産生される組換えタンパク質である。

【0030】

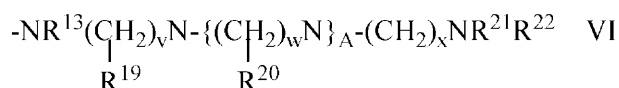
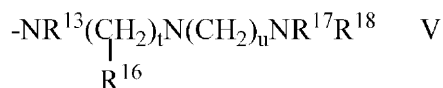
別の態様では、ポリカチオンは生分解性ポリアミンであってもよい。生分解性ポリアミンは合成ポリマーであっても天然ポリマーであってもよい。ポリアミンの分解可能な機構は、使用されるポリアミンに応じて変動することになる。天然ポリマーの場合には、ポリマーを加水分解し、ポリマー鎖を切断できる酵素があるので、それらは生分解性である。例えば、プロテアーゼは、ゼラチンのような天然タンパク質を加水分解することができる。生分解性の合成ポリアミンの場合には、それらもまた化学的に不安定な結合を有する。例えば、β-アミノエステルは加水分解可能なエステル基を有する。ポリアミンの性質に加えて、ポリアミンの分子量および接着剤の架橋密度などの他の検討事項を、生物分解性の程度を改変するために変更することができる。

【0031】

一態様では、生分解性ポリアミンには、多糖、タンパク質、または合成ポリアミンが含まれる。1つまたは複数のアミノ基を有する多糖を本明細書で使用するすることができる。一態様では、多糖はキトサンまたは化学的に修飾されたキトサンなどの天然多糖である。同様に、タンパク質は合成化合物であっても天然化合物であってもよい。別の態様では、生分解性ポリアミンは、ポリ(β-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)、ならびにペプチド架橋したポリアミンなどの合成ポリアミンである。

【0032】

ポリカチオンが合成ポリマーである場合には、多種多様のポリマーを使用することができるが、例えば生物医学的用途など特定の用途では、ポリマーは生体適合性があり、細胞および組織に無毒なことが望ましい。一態様では、生分解性ポリアミンはアミンで修飾された天然ポリマーであってもよい。例えば、アミンで修飾された天然ポリマーは、1つまたは複数のアルキルアミノ基、ヘテロアリール基、または1つもしくは複数のアミノ基で置換された芳香族基により修飾されたゼラチンとすることができる。アルキルアミノ基の例を式IV～VIで示す。



式中、 $\text{R}^{13} \sim \text{R}^{22}$ は、互いに独立して水素、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、

A は1～50の整数であって、

このアルキルアミノ基は中性ポリマーに共有結合する。一態様では、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、このカルボキシル基をアルキルアミノ化合物と反応させてアミド結合を生成させ、アルキルアミノ基をポリマーに組み込むことができる。したがって、式IV～VIを参照すると、アミノ基 NR^{13} は、天然ポリマーのカルボニル基に共有結合する。

【0033】

式 I V ~ V I に示すように、アミノ基の数は変動させることができる。一態様では、アルキルアミノ基は、 $-NHCH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、または $-NHCH_2CH_2NH(CH_2CH_2NH)_dCH_2CH_2CH_2NH_2$ であり、式中、 d は 0 ~ 50 である。

【0034】

一態様では、アミンで修飾された天然ポリマーは、芳香族基に直接的または間接的に結合した1つまたは複数のアミノ基を有するアリール基を含むことができる。あるいは、アミノ基を芳香環に組み込むことができる。例えば、芳香族アミノ基としては、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、またはインドールがある。別の態様では、芳香族アミノ基として、ヒスチジンの中に存在するイソイミダゾール基が挙げられる。別の態様では、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ってもよい。

【0035】

別の態様では、ポリカチオンはカチオン性界面活性剤により形成されるミセルであっても混合ミセルであってもよい。カチオン性界面活性剤を非イオン性界面活性剤と混合して、種々の電荷比を有するミセルを作製することができる。このミセルは、多価ミセルを形成する疎水の相互作用によるポリカチオンである。

【0036】

非イオン性界面活性剤の例としては、約3~約100モル、好ましくは約5~約40モル、最も好ましくは約5~約20モルのエチレンオキシドと縮合した、約8~約20の炭素原子を含有し、直鎖または分岐鎖形態の脂肪族アルコールなど、高級脂肪族アルコールの縮合生成物が挙げられる。このような非イオン性エトキシ化脂肪族アルコール界面活性剤の例としては、Union CarbideからのTergitol (商標) 15-S シリーズおよびICIからのBrig (商標) 界面活性剤がある。Tergitol (商標) 15-S 界面活性剤は、 C_{11} ~ C_{15} 第二級アルコールポリエチレングリコールエーテルを含む。Brig (商標) 97 界面活性剤は、ポリオキシエチレン(10)オレイルエーテルであり、Brig (商標) 58 界面活性剤は、ポリオキシエチレン(20)セチルエーテルであり、Brig (商標) 76 界面活性剤は、ポリオキシエチレン(10)ステアリルエーテルである。

【0037】

別の有用な非イオン性界面活性剤の種類としては、直鎖または分岐鎖形態の約6~12の炭素原子を含有するアルキルフェノール1モルとエチレンオキシドとのポリエチレンオキシド縮合物が挙げられる。非反応性の非イオン性界面活性剤の例としては、Rhône-PoulencからのIgepal (商標) COおよびCAシリーズがある。Igepal (商標) CO 界面活性剤は、ノニルフェノキシポリ(エチレンオキシ)エタノールを含む。Igepal (商標) CA 界面活性剤は、オクチルフェノキシポリ(エチレンオキシ)エタノールを含む。

【0038】

別の有用な炭化水素非イオン性界面活性剤の種類としては、エチレンオキシドとプロピレンオキシドまたはブチレンオキサイドとのブロックコポリマーが挙げられる。このような非イオン性ブロックコポリマー界面活性剤の例としては、BASFからの界面活性剤であるPluronic (商標) およびTetronic (商標) シリーズがある。Pluronic (商標) 界面活性剤は、エチレンオキサイド-プロピレンオキシドブロックコポリマーを含む。Tetronic (商標) 界面活性剤は、エチレンオキサイド-プロピレンオキシドブロックコポリマーを含む。

10

20

30

40

50

【0039】

他の態様では、非イオン性界面活性剤としては、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルおよびステアリン酸ポリオキシエチレンが挙げられる。このような脂肪酸エステル非イオン性界面活性剤の例としては、ICIからのSpan（商標）、Tween（商標）、およびMyj（商標）界面活性剤がある。Span（商標）界面活性剤は、C₁₂～C₁₈ソルビタンモノエステルを含む。Tween（商標）界面活性剤は、ポリ（エチレンオキシド）C₁₂～C₁₈ソルビタンモノエステルを含む。Myj（商標）界面活性剤は、ステアリン酸ポリ（エチレンオキシド）を含む。

【0040】

一態様では、非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンアシルエステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルアミン、ポリオキシエチレンアルキルアミド、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ラウリン酸ポリエチレングリコール、ステアリン酸ポリエチレングリコール、ジステアリン酸ポリエチレングリコール、オレイン酸ポリエチレングリコール、オキシエチレン-オキシプロピレンブロックコポリマー、ラウリン酸ソルビタン、ステアリン酸ソルビタン、ジステアリン酸ソルビタン、オレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、ラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレンラウリルアミン、ポリオキシエチレンラウリルアミド、酢酸ラウリルアミン、固い牛脂ジオレイン酸プロピレンジアミン、エトキシ化テトラメチルデキンジオール、フッ化脂肪族高分子量エステル、ポリエーテル-ポリシロキサンコポリマーなどが挙げられる。

【0041】

カチオン性ミセルを作製するのに有用なカチオン性界面活性剤の例としては、アルキルアミン塩、第四級アンモニウム塩、スルホニウム塩、およびホスホニウム塩が挙げられる。カチオン性界面活性剤の非限定例としては、最大26個の炭素原子を有し得る第四級アンモニウム界面活性剤、例えば、米国特許第6,136,769号明細書で論述されたアルコキシレート第四級アンモニウム（AQA）界面活性剤；米国特許第6,004,922号明細書で論述されたジメチルヒドロキシエチル第四級アンモニウム；ジメチルヒドロキシエチルラウリルアンモニウムクロリド；国際公開第98/35002号パンフレット、国際公開第98/35003号パンフレット、国際公開第98/35004号パンフレット、国際公開第98/35005号パンフレット、および国際公開第98/35006号パンフレットで論述されたポリアミンカチオン性界面活性剤；米国特許第4,228,042号明細書、同第4,239,660号明細書、同第4,260,529号明細書、および米国特許第6,022,844号明細書で論述されたカチオン性エステル界面活性剤；ならびに米国特許第6,221,825号明細書および国際公開第00/47708号パンフレットで論述されたアミノ界面活性剤、具体的にはアミドプロピルジメチルアミン（APA）が挙げられる。

【0042】

一態様では、ポリカチオンは、1つまたは複数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、ポリカチオンの骨格は、これらに限定されないが、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミドなどを含むアクリレートモノマーの重合から誘導することができる。一態様では、ポリカチオン骨格はポリアクリルアミドから誘導される。他の態様では、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、コポリマーを生成するのに使用するモノマーの選択に応じて、カチオン性基または中性基を有する。

【0043】

別の態様では、ポリカチオンはデンドリマーであってもよい。デンドリマーは、分岐ポ

10

20

30

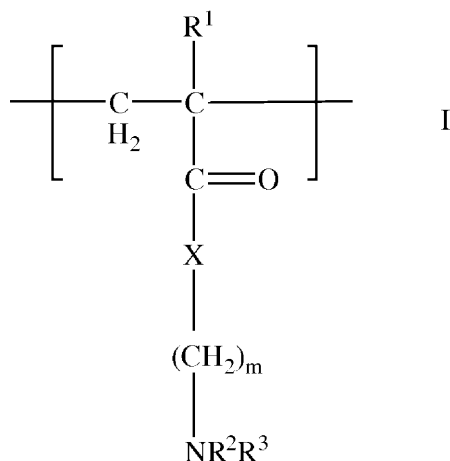
40

50

リマー、マルチアームポリマー、スターポリマー等とすることができる。一態様では、デンドリマーは、ポリアルキルイミンデンドリマー、混合アミノ／エーテルデンドリマー、混合アミノ／アミドデンドリマー、またはアミノ酸デンドリマーである。別の態様では、デンドリマーはポリ（アミドアミン）またはPAMAMである。図4に、分岐ポリアミンの例を示す。この態様では、ポリアミンにはペンダント遊離アミノ基およびメタクリレート基（すなわち、架橋可能な基）を有する4つのアームがある。

【0044】

一態様では、ポリカチオンはポリアミノ化合物である。別の態様では、ポリアミノ化合物は、10～90モル%の第一級アミノ基を有する。さらなる態様では、ポリカチオンポリマーは、式I



（式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、互いに独立して水素またはアルキル基であり、 X は酸素または NR^5 （ここで R^5 は水素またはアルキル基）であり、かつ m は1～10である）の少なくとも1つの断片またはその医薬的に許容される塩を有する。別の態様では、 R^1 、 R^2 、および R^3 はメチルであり、かつ m は2である。式Iを参照すると、ポリマー骨格は、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 CH_2-CR^1 単位から構成される。図2Bに、式Iの断片を有するポリカチオンの例を示すが、ここではポリマー骨格が上記で論述したメタクリレート残基から誘導される。一態様では、ポリカチオンは、カチオン性第一級アミンモノマー（3-アミノプロピルメタクリレート）およびアクリルアミドのフリーラジカル重合生成物であって、その分子量は10～200kdであり、第一級モノマー濃度は5～90mol%である。

【0045】

II. ポリアニオン

ポリカチオンと同様に、ポリアニオンは、合成ポリマーであっても天然であってもよい。他の天然ポリアニオンの例としては、コンドロイチンサルフェート、ヘパリン、ヘパリンサルフェート、デルマトンサルフェート、およびヒアルロン酸などのグリコサミノグリカンが挙げられる。他の態様では、中性pHで正味の負電荷を有する酸性タンパク質または低pIを有するタンパク質を、本明細書に記載の天然ポリアミンとして使用することができる。アニオン性基は、ポリマー骨格に対してペンダントにすることができ、かつ／またはポリマー骨格内に組み込むことができる。

【0046】

ポリアニオンが合成ポリマーである場合、それは一般に、アニオン性基またはpHの調整によってアニオン性基に容易に変換可能な基を有する任意のポリマーである。アニオン性基に変換可能な基の例としては、これらに限定されないが、カルボキシレート、スルホネート、ホスホネート、ボロネート、サルフェート、ボレートまたはホスフェートが挙げられる。上記で論述した検討事項が満たされる場合、任意のカチオン性対イオンを、アニオン性ポリマーと共に使用することができる。

【0047】

一態様では、ポリアニオンはポリホスフェートである。別の態様では、ポリアニオンは、5～90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、例えばホスビチン（卵タンパク質）、象牙質（天然歯リンタンパク質）、カゼイン（リン酸化乳タンパク質）、または骨タンパク質（例えば、オステオポンチン）のような高度にリン酸化されたタンパク質などの天然化合物とすることができる。

【0048】

あるいは、ポリホスホセリンは、アミノ酸セリンを重合し、次いで、ポリペプチドを化学的にリン酸化することにより作製される合成ポリペプチドとすることができる。別の態様では、ポリホスホセリンは、ホスホセリンの重合により製造することができる。一態様では、ポリホスフェートは、タンパク質（例えば、天然のセリンリッチタンパク質またはスレオニンリッチタンパク質）を化学的または酵素的にリン酸化することにより製造することができる。さらなる態様では、ポリホスフェートは、これらに限定されないが、セルロースまたはデキストランなどの多糖を含む多価アルコールを化学的にリン酸化することにより製造することができる。

【0049】

別の態様では、ポリホスフェートは合成化合物であってもよい。例えば、ポリホスフェートは、ポリマー骨格に結合したペンダントホスフェート基および／またはポリマー骨格に存在するペンダントホスフェート基を有するポリマーとすることができる。（例えば、ホスホジエステル骨格）。

【0050】

別の態様では、ポリアニオンは、アニオン性界面活性剤により形成されるミセルであっても混合ミセルであってもよい。アニオン性界面活性剤は、上記の任意の非イオン性界面活性剤と混合して、種々の電荷比を有するミセルを作製することができる。このミセルは、多価ミセルを形成する疎水的相互作用によるポリアニオンである。

【0051】

他の有用なアニオン性界面活性剤としては、これらに限定されないが、以下の化合物のアルカリ金属塩および（アルキル）アンモニウム塩が挙げられる。1）ナトリウムドデシルスルホネート、ナトリウム2-エチルヘキシルスルフェート、およびカリウムドデカンスルホネートなどのアルキルスルフェートおよびアルキルスルホネート、2）直鎖または分岐鎖脂肪族アルコールおよびカルボン酸のポリエトキシ化誘導体のスルフェート、3）ナトリウムラウリルベンゼン-4-スルホネートならびにエトキシ化およびポリエトキシ化アルキルおよびアラキルアルコールカルボキシレートなどのアルキルベンゼンまたはアルキルナフタレンスルホネートおよびスルフェート、5）アルキルサルコシネートおよびアルキルグリシネートなどのグリシネート、6）ジアルキルスルホサクシネートを含むスルホサクシネート、7）イソチオネート誘導体；8）N-メチル-N-オレイルタウリンナトリウムなどのN-アシルタウリン誘導体、9）アルキルおよびアルキルアミドアルキルジアルキルアミノオキシドを含むアミノオキシド、および10）エトキシ化ドデシルアルコールリン酸エステル、ナトリウム塩などのアルキルリン酸モノエステルまたはジエステル。

【0052】

適切なアニオン性スルホネート界面活性剤の代表的な商品例としては、例えば、Henkel Inc., Wilmington, Del. からTEXAPON（商標）L-100として、またはStepan Chemical Co, Northfield, Ill. からPOLYSTEP（商標）B-3として入手可能なナトリウムラウリルスルホネート；Stepan Chemical Co., Northfield, Ill. からPOLYSTEP（商標）B-12として入手可能なナトリウム25ラウリルエーテルスルフェート；Henkel Inc., Wilmington, Del. からSTANDARDAPOL（商標）Aとして入手可能なアンモニウムラウリルスルフェート；およびRhône-Poulenc, Inc., Cranberry, N. J. からSIPONAT

10

20

30

40

50

E (商標) DS-10として入手可能なナトリウムドデシルベンゼンスルホネート、Cyttec Industries, West Paterson, N. J. から市販される、商品名AEROSOL (商標) OTのジアルキルスホサクシネート；メチルタウリンナトリウム (Nikko Chemicals Co., Tokyo, JapanからNIKKOL (商標) CMT30の商標名で入手可能)；Clariant Corp., Charlotte, N. C. から入手可能なナトリウム (C14～C17) 第二級アルカンスルホネート (α-オレフィンスルホネート) であるHostapur (商標) SASなどの第二級アルカンスルホネート；Stepan CompanyからALPHASTE (商標) PC48の商標名で入手可能なナトリウムメチル-2-スルホ (C12～C16) エステルおよび二ナトリウム2-スルホ (C12～C16) 脂肪酸などのメチル-2-スルホアルキルエステル；ナトリウムラウリルスルホアセテート (商標名LANTHANOL (商標) LALで) および二ナトリウムラウレススルホサクシネート (STEPANMILD (商標) SL3) として、両方ともStepan Companyから入手可能なアルキルスルホアセテートおよびアルキルスホサクシネート；Stepan CompanyからSTEPANOL (商標) AMの商標名で市販されているアンモニウムラウリルスルフェートおよび／またはStepan Chemical Co. からBIO-SOFT (登録商標) AS-100の名で販売されているドデシルベンゼンスルホン酸などのアルキルスルフェートが挙げられる。一態様では、界面活性剤は二ナトリウムアルファオレフィンスルホネートであってもよく、これは、 C_{16} ～ C_{12} スルホネートの混合物を含有する。一態様では、Pilot Corp. により製造されたCALSOF (商標) AOS-40を、界面活性剤として本明細書で使用するができる。別の態様では、界面活性剤は、Dow Chemicalにより製造されたDOWFAX 2A1または2Gであり、これはアルキルジフェニルオキシドジスルホネートである。

10

20

【0053】

適切なアニオン性リン酸界面活性剤の代表的な商品例としては、Clariant Corp. からHOSTAPHAT (商標) 340KLの商標名で市販されているトリラウレス-4-ホスフェートと一般に呼ばれるモノ-、ジ-およびトリ- (アルキルテトラグリコールエーテル) -オ-リン酸エステルの混合物ならびにCroda Inc., Parsippany, N. J. からCRODAPHOS (商標) SGの商標名で入手可能なPPG-5セチル10ホスフェートが挙げられる。

30

【0054】

適切なアニオン性アミノオキシド界面活性剤の代表的な商品例としては、AMMONYX (商標) LO、LMDOおよびCOの商標名で市販されているものが挙げられ、これらはラウリルジメチルアミノオキシド、ラウリルアミドプロピルジメチルアミノオキシド、およびセチルアミノオキシドであり、すべてStepan Company製である。

【0055】

他の態様では、リン含有ポリマー、例えばリン脂質をポリアニオンに変換することができる。例えば、リン脂質またはリン糖酸をポリアニオンに変換してリボソームまたはミセルを生成することができる。したがって、この態様では、複合コアセルベートは荷電性の疎水的会合コロイドである。

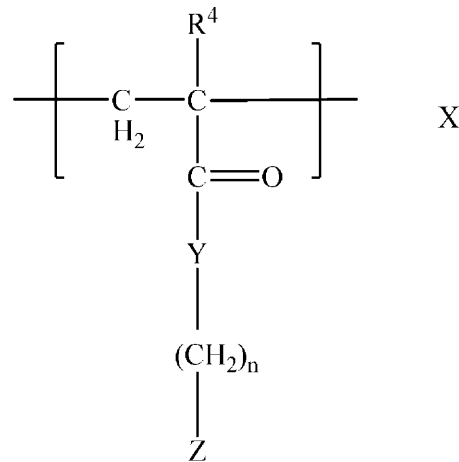
40

【0056】

一態様では、ポリアニオンは、1つまたは複数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、ポリアニオンは、これらに限定されないが、アクリレート、メタクリレート等を含むアクリレートモノマーの重合により誘導することができる。他の態様では、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、コポリマーを生成するのに使用するモノマーの選択に応じて、アニオン性基および中性基を有する。

【0057】

別の態様では、ポリアニオンは、式X



10

(式中、 R^4 は水素またはアルキル基であり、
 n は 1 ～ 10 であり、
 Y は酸素、イオウ、または NR^{30} (ここで R^{30} は水素、アルキル基、またはアリール基) であり、
 Z はアニオン性基またはアニオン性基に変換可能な基である)
 を有する少なくとも 1 つの断片を有するポリマーまたはその医薬的に許容される塩である。

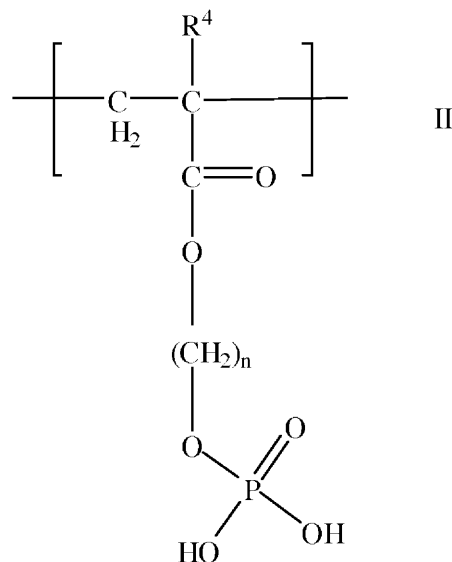
20

【0058】

一態様では、式 X における Z は、スルフェート、スルホネート、カルボキシレート、ボレート、ボロネート、置換もしくは無置換ホスフェート、またはホスホネートである。

【0059】

別の態様では、ポリアニオンは、式 II



30

40

(式中、 R^4 は水素またはアルキル基であり、かつ n は 1 ～ 10 である) を有する少なくとも 1 つの断片を有するポリマーまたはその医薬的に許容される塩である。別の態様では、 R^4 はメチルであり、かつ n は 2 である。図 2 A に、式 II の断片を有し、ポリマー骨格がメタクリレート残基から誘導される、本明細書で有用なポリアニオンの例を示す。一態様では、ポリアニオンは、メタクリロキシエチルホスフェートおよびアクリルアミドの共重合生成物であって、その質量平均分子量は 10,000 ～ 200,000、好ましくは 50,000 であり、20 ～ 90 mol % の量のホスフェート基がある。

【0060】

III. 架橋可能な基

50

特定の態様では、ポリカチオンおよびポリアニオンは、硬化時に新たな共有結合を生成して2つのポリマー間の架橋を可能にする基を含有することができる。架橋の機構は、架橋基の選択に応じて変動し得るものである。一態様では、架橋基は、求電子剤および求核剤とすることができる。例えば、ポリアニオンが1つまたは複数の求電子基を有し、ポリカチオンが、求電子基と反応して新たな共有結合を生成することができる1つまたは複数の求核基を有することが可能である。求電子基の例としては、これらに限定されないが、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。求核基の例は下記に示される。一態様では、ポリカチオンおよびポリアニオンを、マイケル付加によって互いに架橋することができる。例えば、ポリカチオンは、ポリアニオン上のオレフ

10

【0061】

一態様では、ポリアニオン上の架橋基はオレフィン基を含み、ポリカチオン上の架橋基は、オレフィン基と反応して新たな共有結合を生成する求核基を含む。別の態様では、ポリカチオン上の架橋基はオレフィン基を含み、ポリアニオン上の架橋基は、オレフィン基と反応して新たな共有結合を生成する求核基を含む。

【0062】

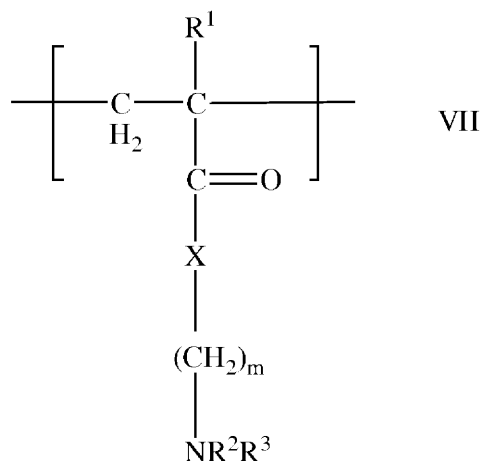
別の態様では、ポリカチオンおよびポリアニオンはそれぞれ、化学線架橋が可能な基を有する（図4）。本明細書で使用する、硬化または重合に関連する「化学線架橋可能な基」とは、ポリカチオンとポリアニオンとの間の架橋が、例えばUV照射、可視光照射、電離放射線（例えば、ガンマ線またはX線照射）、マイクロ波照射等の化学線照射によって実施されることを意味する。化学線硬化法は当業者に周知である。化学線架橋可能な基は、例えばオレフィン基などの不飽和有機基とすることができる。本明細書で有用なオレフィン基の例としては、これらに限定されないが、アクリレート基、メタクリレート基、アクリルアミド基、メタクリルアミド基、アリール基、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。別の態様では、化学線架橋可能な基は、アジド基とすることができる。例えば、アジド基による光活性化架橋を介して、ポリカチオンとポリアニオンとの間に架橋を生じさせることができる。

20

【0063】

ポリカチオンおよびポリアニオンとして使用可能な上記いずれのポリマー（合成または天然）も、化学線架橋可能な基を含むように修飾することができる。例えば、化学線架橋可能な基（複数可）を含むようにポリホスフェートを修飾することができる。一態様では、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンは、式VII

30



40

（式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、互いに独立して酸素またはアルキル基であり、 X は酸素または NR^5 （ここで、 R^5 は水素またはアルキル基）であり、かつ m は1～10で

50

ある)を有する少なくとも1つの断片またはその医薬的に許容される塩であり、ここで R^2 または R^3 の少なくとも1つが化学線架橋可能な基である。一態様では、式V I Iを参照すると、 R^1 はメチルであり、 R^2 は水素であり、 R^3 はアクリレート基またはメタクリレート基であり、XはNHであり、mは2である。

【0064】

一態様では、ポリカチオンは、1つまたは複数のアクリレート基またはメタクリレート基を含むように修飾されたポリアミノ化合物である。ポリカチオンとして有用である上記のいずれのポリアミノ化合物も、1つまたは複数のアクリレート基またはメタクリレート基を組み込むように化学的に修飾することができる。この一例を図4に見出すことができるが、そこでは分枝したポリアミノ化合物がポリアミンの各アームに結合したメタクリレート基を有する。ポリアミノ化合物に結合したアクリレート基またはメタクリレート基の数は、必要に応じて変更することができる。

10

【0065】

一態様では、ポリアニオンは、1つまたは複数のアクリレート基またはメタクリレート基を含むように修飾されたホスフェート化合物である。ポリアニオンとして有用である上記のいずれのホスフェート化合物も、1つまたは複数のアクリレート基またはメタクリレート基を組み込むように化学的に修飾することができる。この一例を図4に見出すことができるが、そこではペンダントカルボン酸基を有するホスフェート化合物をグリシジルメタクリレートと反応させて、末端メタクリレート基を有するホスフェート化合物を生成させた。ホスフェート化合物に結合したアクリレートまたはメタクリレートの基の数は、必要に応じて変更することができる。

20

【0066】

別の態様では、架橋可能な基は、オキシダントの存在下で酸化され得るジヒドロキシで置換された芳香族基を含む(図2Aを参照のこと)。一態様では、ジヒドロキシで置換された芳香族基は、対応するキノンに酸化され得るオルトジヒドロキシ芳香族基である。別の態様では、ジヒドロキシルで置換された芳香族基は、例えばDOPAおよびカテコール(3,4-ジヒドロキシフェノール)などの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である。例えば、DOPAの場合、ドーパキノンに酸化することができる。ドーパキノンは、近傍のDOPA基または別の求核基のいずれかと反応可能である。酸素または、これらに限定されないが、過氧化物、過ヨウ素酸塩(例えば、 $NaIO_4$)、過硫酸塩、過マンガン酸塩、重クロム酸塩、遷移金属オキシダント(例えば、 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)を含む他の添加物など、オキシダントの存在下で、ジヒドロキシルで置換された芳香族基を酸化することができる。

30

【0067】

一態様では、ポリアニオンは2つ以上のモノマー間の重合生成物であり、モノマーの1つはそのモノマーに共有結合したジヒドロキシ芳香族基を有する。例えば、ポリアニオンは、(1)ホスフェートアクリレートおよび/またはホスフェートメタクリレートと、(2)第2のアクリレートまたは第2のメタクリレートに共有結合したジヒドロキシ芳香族基を有する第2のアクリレートおよび/または第2のメタクリレートとの間の重合生成物とすることができる。別の態様では、ポリアニオンは、メタクリロキシエチルホスフェートとドーパミンメタクリルアミドとの間の重合生成物である(図2A)。これらのポリマーのそれぞれにおいて、ペンダントオルトジヒドロキシフェニル残基を含有するアクリレートは、適切なモノマーと重合してペンダントオルトジヒドロキシフェニル残基を有するポリアニオンを生成する。オルトジヒドロキシフェニル基の酸化により、反応中間体であるオルトキノンが生じ、新たな共有結合を形成するマイケル型付加を介して、例えばアミノ基、ヒドロキシル基、またはチオール基などの求核剤と架橋が形成され得る。例えば、ポリカチオン上のリシル基は、ポリアニオン上のオルトキノン残基と反応して新たな共有結合を生成することができる。オルトジヒドロキシフェニル基は適切な架橋基であるが、例えばチロシンなどの他の基を本発明で使用するすることができる。本明細書に記載の接着複

40

50

合コアセルベートの使用に関する架橋の重要性を以下で論述する。

【0068】

特定の態様では、上記で使用のオキシダントを安定化することができる。例えば、酸化還元活性のない、過ヨウ素酸塩との複合体を形成する化合物は安定化したオキシダントを生じ得る。換言すれば、過ヨウ素酸塩は、非酸化的形態で安定化され、複合体でいる間は、オルトジヒドロキシで置換された芳香族基を酸化することができない。複合体は可逆的であり、安定度定数が極めて高くても、複合体を形成していない過ヨウ素酸塩が少量形成されている。オルトジヒドロキシで置換された芳香族基は、少量の遊離過ヨウ素酸塩に対して、この化合物と競合する。遊離過ヨウ素酸塩が酸化されるにつれて、より多くの過ヨウ素酸塩が平衡にある複合体から放出される。一態様では、六員環上に *cis*, *cis*-1, 2, 3-トリオール基を有する糖類が、競合的過ヨウ素酸塩複合体を形成することができる。安定な過ヨウ素酸塩複合体を形成する特定の化合物の一例は、1, 2-*O*-イソプロピリデン- α -D-グルコフラノース (A. S. Perlman and E. VON Rudloff, Canadian Journal of Chemistry, Volume 43 (1965)) である。安定化したオキシダントにより、架橋速度を制御することができる。理論に拘束されたくないが、安定化したオキシダントは、酸化速度が遅くなるため、オキシダントを加え、接着剤が不可逆的に硬化する前に基材の位置を決める時間を与える。

10

【0069】

他の態様では、ポリカチオンおよび／またはポリアニオン上に存在する架橋剤は、遷移金属イオンと配位複合体を形成することができる。例えば、ポリカチオンとポリアニオン（両ポリマーとも遷移金属イオンに配位することができる基を含有する）の混合物に、遷移金属イオンを付加することができる。配位する側鎖の例としては、カテコール、イミダゾール、ホスフェート、カルボン酸、およびそれらの組合せがある。配位および解離の速度は、配位基、遷移金属イオン、および pH の選択によって制御することができる。したがって、上記の共有結合架橋に加えて、静電結合、イオン結合、配位結合、または他の非共有結合を介して架橋を生じさせることができる。例えば、鉄、銅、バナジウム、亜鉛、およびニッケルなどの遷移金属イオンを、本発明で使用するすることができる。

20

【0070】

特定の態様では、接着複合コアセルベートは多価架橋剤を含むこともできる。一態様では、多価架橋剤は、新たな共有結合を生成するマイケル付加反応により、ポリカチオンおよびポリアニオン上に存在する架橋可能な基（例えば、オレフィン基）と反応する2つ以上の求核基（例えばヒドロキシル、チオール等）を有する。一態様では、多価架橋剤はジチオールまたはトリチオール化合物である。

30

【0071】

IV. 強化成分

本明細書に記載のコアセルベートは強化成分を含む。用語「強化成分」は、強化成分を含まない同じコアセルベートと比較すると、コアセルベートの硬化前または硬化後において、接着複合コアセルベートの機械的性質（例えば、粘着性、破壊靱性、弾性率、放出力および生物活性薬剤、硬化後の寸法安定性等）を増強または改善する任意の成分として本明細書で定義される。強化成分がコアセルベートの機械的性質を増強できるようにする方法は、変更可能であり、接着剤の意図された用途ならびにポリカチオン、ポリアニオン、および強化成分の選択に依存することになる。例えば、コアセルベートの硬化時に、コアセルベート中に存在するポリカチオンおよび／またはポリアニオンを、強化成分を用いて共有結合的に架橋させることができる。他の態様では、強化成分がコアセルベート中のスペースまたは「相」を占有することができ、それによって最終的にコアセルベートの機械的性質が増強される。本明細書で有用な強化成分の例は下記に示される。図5に、接着複合コアセルベート中への水溶性または水懸濁性粒子の取り込みを示す。

40

【0072】

一態様では、強化成分は重合可能なモノマーである。複合コアセルベート中に捕捉され

50

る重合可能なモノマーは、相互貫入ポリマーネットワークを生成するために、重合され得る任意の水溶性モノマーとすることができる。重合可能なモノマーの選択は用途に応じて変更することができる。分子量などの因子を変更して、重合可能なモノマーの水への溶解特性および得られるコアセルベートの機械的性質を改変することができる。

【0073】

重合可能なモノマー上の官能基の選択により重合方法が決定される。例えば、重合可能なモノマーを、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って重合され得る重合可能なオレフィン性モノマーとすることができる。一態様では、重合可能なモノマーは、1つまたは複数のオレフィン基を有する。一態様では、モノマーは1つまたは2つの化学線架橋可能な基を含む。上記に論述されたように、硬化または重合に関する「化学線架橋可能な基」とは、重合可能なモノマー間の架橋が、例えばUV照射、可視光照射、電離放射線（例えば、ガンマ線またはX線照射）、マイクロ波照射等の化学線照射によって実施されることを意味する。これは、下記に詳細に論述される光重合開始剤の存在下で実施することができる。化学線硬化法は当業者に周知である。本明細書で有用な化学線架橋可能な基の例としては、これらに限定されないが、ペンダントアクリレート基、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、アリール、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。あるいは、重合は、開始剤および下記にまた詳細に論述される共開始剤の存在下で実施される。

【0074】

水溶性の重合可能なモノマーの例としては、これらに限定されないが、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で置換された（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。一態様では、重合可能なモノマーは、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。別の態様では、重合可能なモノマーは、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、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とすることができる。一態様では、重合可能なモノマーは、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。一態様では、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は、200～2,000、400～1,500、500～1,000、500～750、または500～600の M_n を有する。

【0075】

別の態様では、強化成分はナノ構造体とすることができる。ナノ構造体の選択に応じて、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンをナノ構造体に共有結合的に架橋することができる。あるいは、コアセルベート内にナノ構造体を物理的に捕捉することができる。ナノ構造体は、例えば、ナノチューブ、ナノワイヤー、ナノロッド、またはそれらの組合せを含むことができる。ナノチューブ、ナノワイヤー、およびナノロッドの場合には、ナノ構造体の寸法の1つは100nm未満である。

【0076】

本明細書で有用なナノ構造体は、有機および／または無機材料から構成することができる。一態様では、ナノ構造体は、炭素のような有機材料、またはこれらに限定されないが、ホウ素、モリブデン、タングステン、ケイ素、チタン、銅、ビスマス、炭化タングステン、酸化アルミニウム、二酸化チタン、二硫化モリブデン、炭化ケイ素、二ホウ化チタン、窒化ホウ素、ジスプロシウムオキシド、鉄（III）オキシド-ヒドロキシド、酸化鉄、酸化マンガン、二酸化チタン、炭化ホウ素、窒化アルミニウム、またはそれらの任意の組合せを含む無機材料から構成することができる。

【0077】

特定の態様では、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンと反応（すなわち架橋）させるために、ナノ構造体に官能性をもたせることができる。例えば、カーボンナノチューブに、－OH基または－COOH基を用いて官能性をもたせることができる。他の態様では、2つ以上の異なるタイプのナノ構造体を使用することが望ましい。例えば、カーボンナノ構造体は1種または複数の無機ナノ構造体と組み合わせて使用することができる。

【0078】

別の態様では、強化成分は水不溶性充填材とすることができる。充填材は、粒子から線維状物質に至るまで、多種多様のサイズおよび形状を有することができる。一態様では、充填材はナノサイズの粒子である。ミクロンサイズのシリカ充填材と比較して、ナノスケールの充填材はいくつかの望ましい特性を有する。第1に、マイクロ粒子に対してナノ粒子のより高い比表面積は、ポリマーマトリクスから固い充填材への応力伝達を増大させる。第2に、ナノ充填材の小さな体積が、大きなミクロンサイズの粒子の体積よりも、靱性のより大きな増大のために必要とされる。加えて、ナノ粒子の小さな直径および少ない充填体積の重要な結果は、加工性にとって直接的な有益性がある、未硬化接着剤の還元粘度である。コアセルベートが結合強度を劇的に増加させる潜在能力を有しながらその注入可能な特性を保持することができるので、これは利点である。第3に、最大の強靱化には、コアセルベート内での充填材粒子の均一分散が必要である。ナノスケールコロイド粒子は、小さな直径のためにまた、コアセルベート内の安定な分散が容易になる。

【0079】

一態様では、充填材は金属オキシド、セラミック粒子、または水不溶性無機塩を含む。本明細書で有用なナノ粒子またはナノ粉末の例としては、下記に記載の Sky Spring Nanomaterials, Inc. により製造されたものが挙げられる。

【0080】

金属および非金属要素

Ag、99.95%、100nm

Ag、99.95%、20～30nm

Ag、99.95%、20～30nm、PVPコーティング

Ag、99.9%、50～60nm

Ag、99.99%、30～50nm、オレイン酸コーティング

Ag、99.99%、15nm、10wt%、自己分散性

Ag、99.99%、15nm、25wt%、自己分散性

Al、99.9%、18nm

Al、99.9%、40～60nm

Al、99.9%、60～80nm

Al、99.9%、40～60nm、低酸素

Au、99.9%、100nm

Au、99.99%、15nm、10wt%、自己分散性

B、99.999%

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

Co、99.8%、25～30nm

Cr、99.9%、60～80nm

Cu、99.5%、300nm

10

20

30

40

50

Cu、99.5%、500nm	
Cu、99.9%、25nm	
Cu、99.9%、40～60nm	
Cu、99.9%、60～80nm	
Cu、5～7nm、分散液、油性	
Fe、99.9%、20nm	
Fe、99.9%、40～60nm	
Fe、99.9%、60～80nm	
カルボニル-Fe、マイクロサイズ	
Mo、99.9%、60～80nm	10
Mo、99.9%、0.5～0.8μm	
Ni、99.9%、500nm（調整可能）	
Ni、99.9%、20nm	
カーボンでコーティングされたNi、99.9%、20nm	
Ni、99.9%、40～60nm	
Ni、99.9%、60～80nm	
カルボニル-Ni、2～3μm	
カルボニル-Ni、4～7μm	
カルボニル-Ni-Al（Niシェル、Alコア）	
カルボニル-Ni-Fe合金	20
Pt、99.95%、5nm、10wt%、自己分散性	
Si、立方晶、99%、50nm	
Si、多結晶質、99.99995%、塊	
Sn、99.9%、<100nm	
Ta、99.9%、60～80nm	
Ti、99.9%、40～60nm	
Ti、99.9%、60～80nm	
W、99.9%、40～60nm	
W、99.9%、80～100nm	
Zn、99.9%、40～60nm	30
Zn、99.9%、80～100nm	
【0081】	
金属オキシド	
AlOOH、10～20nm、99.99%	
Al ₂ O ₃ アルファ、98+%、40nm	
Al ₂ O ₃ アルファ、99.999%、0.5～10μm	
Al ₂ O ₃ アルファ、99.99%、50nm	
Al ₂ O ₃ アルファ、99.99%、0.3～0.8μm	
Al ₂ O ₃ アルファ、99.99%、0.8～1.5μm	
Al ₂ O ₃ アルファ、99.99%、1.5～3.5μm	40
Al ₂ O ₃ アルファ、99.99%、3.5～15μm	
Al ₂ O ₃ ガンマ、99.9%、5nm	
Al ₂ O ₃ ガンマ、99.99%、20nm	
Al ₂ O ₃ ガンマ、99.99%、0.4～1.5μm	
Al ₂ O ₃ ガンマ、99.99%、3～10μm	
Al ₂ O ₃ ガンマ、押出物	
Al ₂ O ₃ ガンマ、押出物	
Al(OH) ₃ 、99.99%、30～100nm	
Al(OH) ₃ 、99.99%、2～10μm	
アルミニウムイソプロポキシド（AIP）、C ₉ H ₂₁ O ₃ Al、99.9%	50

A l N、99%、40nm	
B a T i O ₃ 、99.9%、100nm	
B B r ₃ 、99.9%	
B ₂ O ₃ 、99.5%、80nm	
B N、99.99%、3~4μm	
B N、99.9%、3~4μm	
B ₄ C、99%、50nm	
B i ₂ O ₃ 、99.9%、<200nm	
C a C O ₃ 、97.5%、15~40nm	
C a C O ₃ 、15~40nm	10
C a ₃ (P O ₄) ₂ 、20~40nm	
C a ₁₀ (P O ₄) ₆ (O H) ₂ 、98.5%、40nm	
C e O ₂ 、99.9%、10~30nm	
C o O、<100nm	
C o ₂ O ₃ 、<100nm	
C o ₃ O ₄ 、50nm	
C u O、99+%、40nm	
E r ₂ O ₃ 、99.9%、40~50nm	
F e ₂ O ₃ アルファ、99%、20~40nm	
F e ₂ O ₃ ガンマ、99%、20~40nm	20
F e ₃ O ₄ 、98+%、20~30nm	
F e ₃ O ₄ 、98+%、10~20nm	
G d ₂ O ₃ 、99.9%<100nm	
H f O ₂ 、99.9%、100nm	
I n ₂ O ₃ : S n O ₂ = 90 : 10、20~70nm	
I n ₂ O ₃ 、99.99%、20~70nm	
I n (O H) ₃ 、99.99%、20~70nm	
L a B ₆ 、99.0%、50~80nm	
L a ₂ O ₃ 、99.99%、100nm	
L i F e P O ₄ 、40nm	30
M g O、99.9%、10~30nm	
M g O、99%、20nm	
M g O、99.9%、10~30nm	
M g (O H) ₂ 、99.8%、50nm	
M n ₂ O ₃ 、98+%、40~60nm	
M o C l ₅ 、99.0%	
N d ₂ O ₃ 、99.9%、<100nm	
N i O、<100nm	
N i ₂ O ₃ 、<100nm	
S b ₂ O ₃ 、99.9%、150nm	40
S i O ₂ 、99.9%、20~60nm	
S i O ₂ 、99%、10~30nm、シランカップリング剤で処理	
S i O ₂ 、99%、10~30nm、ヘキサメチルジシラザンで処理	
S i O ₂ 、99%、10~30nm、チタンエステルで処理	
S i O ₂ 、99%、10~30nm、シランで処理	
S i O ₂ 、10~20nm、アミノ基で修飾、分散性	
S i O ₂ 、10~20nm、エポキシ基で修飾、分散性	
S i O ₂ 、10~20nm、二重結合で修飾、分散性	
S i O ₂ 、10~20nm、二重層で修飾された表面、分散性	
S i O ₂ 、10~20nm、表面修飾、高度な疎水性および親油性、分散性	50

SiO_2 、99.8%、5~15nm、表面修飾、高度に疎水性および親油性、分散性

SiO_2 、99.8%、10~25nm、表面修飾、高度に疎水性、分散性

SiC 、ベータ、99%、40nm

SiC 、ベータ、髭結晶、99.9%

Si_3N_4 、無定形、99%、20nm

Si_3N_4 アルファ、97.5~99%、ファイバー、100nm×800nm

SnO_2 、99.9%、50~70nm

ATO 、 SnO_2 ： Sb_2O_3 =90：10、40nm

TiO_2 鋭錐石、99.5%、5~10nm

TiO_2 金紅石、99.5%、10~30nm

TiO_2 金紅石、99%、20~40nm、 SiO_2 でコーティング、高度に疎水性

TiO_2 金紅石、99%、20~40nm、 SiO_2 / Al_2O_3 でコーティング

TiO_2 金紅石、99%、20~40nm、 Al_2O_3 でコーティング、親水性

TiO_2 金紅石、99%、20~40nm、 SiO_2 / Al_2O_3 / ステアリン酸でコーティング

TiO_2 金紅石、99%、20~40nm、シリコンオイルでコーティング、疎水性

TiC 、99%、40nm

TiN 、97+%、20nm

WO_3 、99.5%、<100nm

WS_2 、99.9%、0.8μm

WCl_6 、99.0%

Y_2O_3 、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

ZnO 、99%、10~30nm、ステアリン酸で処理

ZnO 、99%、10~30nm、シリコンオイルで処理

ZnO 、99.8%、200nm

ZrO_2 、99.9%、100nm

ZrO_2 、99.9%、20~30nm

ZrO_2 - 3Y、99.9%、0.3~0.5μm

ZrO_2 - 3Y、25nm

ZrO_2 - 5Y、20~30nm

ZrO_2 - 8Y、99.9%、0.3~0.5μm

ZrO_2 - 8Y、20nm

ZrC 、97+%、60nm

【0082】

一態様では、充填材はナノシリカである。ナノシリカは幅広いサイズ範囲で複数の供給源から市販されている。例えば、水性 Nexsil コロイダルシリカは、Nyacoll Nanotechnologies, Inc. から直径6~85nmのものが入手可能である。さらに、アミノで修飾されたナノシリカは、Sigma Aldrich から、例えば未修飾シリカより直径が狭い範囲のものであるが、市販されている。ナノシリカは、コアセルベートから生成される接着剤 (adhesive および glue) の重要な属性であるコアセルベートの不透明度に寄与しない。

【0083】

別の態様では、充填材はリン酸カルシウムから構成することができる。一態様では、充填材は、化学式が $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ であるハイドロキシアパタイトとすることができる。別の態様では、充填材は置換されたハイドロキシアパタイトであってもよい。置換されたハイドロキシアパタイトは、1つまたは複数の原子が別の原子で置換されたハイドロキシアパタイトである。置換されたハイドロキシアパタイトは、化学式 $\text{M}_5\text{X}_3\text{Y}$ により示され、式中、MはCa、Mg、Naであり、Xは PO_4 または CO_3 であり、YはOH

、F、ClまたはCO₃である。さらに、ハイドロキシアパタイト構造中のマイナーな不純物として、以下のイオン、すなわちZn、Sr、Al、Pb、Baに由来するものが存在することがある。別の態様では、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、これらに限定されないが、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、ベータリン酸三カルシウム、アルファリン酸三カルシウム、スーパーアルファリン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム、無定形リン酸三カルシウム、またはそれら組合せが挙げられる。他の態様では、リン酸カルシウムはさらに、骨基材タンパク質を優先的に吸着できるカルシウム欠損ハイドロキシアパタイトを含むことができる。

10

【0084】

特定の態様では、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンおよび存在する場合は重合可能なモノマー上の架橋可能な基と反応することができる1種または複数の重合可能な官能基を用いて、充填材に官能性をもたせることができる。この態様では、充填材は、ポリカチオンおよび／またはポリアニオン、および存在する場合は相互貫入ネットワークに共有結合する。例えば、アミノ化されたシリカは、(1)シリカ上に存在するアミノ基と反応可能な官能基および(2)重合可能なオレフィン基を有する化合物と反応することができる。したがって、オレフィン基は、シリカに共有結合する。一態様では、アミノ化されたナノシリカを塩化アクリロイルと反応させて、シリカにアクリレート基を共有結合させることができる。ポリカチオンおよびポリアニオンの選択に応じて、充填材をこれらの成分と反応させて、複合コアセルベートおよび存在する場合は相互貫入ネットワークに共有結合させることができる。

20

【0085】

別の態様では、充填材は、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンおよび存在する場合は重合可能なモノマー上の架橋可能な基と反応することができる1種または複数の求核基を含む。例えば、コアセルベートポリマーネットワーク中の求電子剤(例えば、 α -ジヒドロキシフェニル基の酸化により生成するオルトキノン)と反応することができる反応することができる表面アミンまたはチオールで充填材粒子を修飾することができる。他の態様では、重合可能なモノマーおよび／またはコアセルベートポリマーネットワーク中に存在するオレフィン基と充填材上に存在する求核基をマイケル付加反応によって反応させることができる。

30

【0086】

他の態様では、重合可能なモノマーを使用する場合に、充填材がコアセルベートポリマーネットワークおよび／または相互貫入ネットワークと静電結合を形成できるように、充填材を修飾して荷電性基を生成させることができる。例えば、アミノ化されたシリカを溶液に加え、アミノ基がプロトン化され、静電結合に利用可能になるようにpHを調節することができる。

【0087】

一態様では、強化成分はミセルまたはリポソームとすることができる。一般に、この態様で使用されるミセルおよびリポソームは、コアセルベートを調製するためにポリカチオンおよびポリアニオンとして使用されるミセルまたはリポソームとは異なる。ミセルおよびリポソームは、上記の非イオン性、カチオン性、またはアニオン性の界面活性剤から調製することができる。ミセルおよびリポソームの電荷は、ポリカチオンまたはポリアニオンの選択およびコアセルベートの意図された使用に応じて変更することができる。一態様では、ミセルおよびリポソームを使用して医薬品化合物などの疎水性化合物を溶解させることができる。したがって、接着剤としての使用に加えて、本明細書に記載の強化された接着複合コアセルベートは、生物活性送達デバイスとして有効となり得る。

40

【0088】

V. 開始剤および他の成分

特定の態様では、コアセルベートはさらに、コアセルベート中に捕捉された1種または

50

複数の開始剤を含む。本明細書で有用な開始剤の例としては、熱開始剤、化学開始剤、または光重合開始剤が挙げられる。一態様では、コアセルベートが強化成分として重合可能なモノマーを含む場合、開始剤が活性化されると、コアセルベート中に捕捉された重合可能なモノマーの重合が起こり、相互貫入ネットワークが生成する。加えて、相互貫入ネットワークと同様にポリカチオンとポリアニオンとの間に架橋が起こることがある。

【0089】

光重合開始剤の例としては、これらに限定されないが、ホスフィンオキシド、ペルオキシド基、アジド基、 α -ヒドロキシケトン、または α -アミノケトンが挙げられる。一態様では、光重合開始剤としては、これらに限定されないが、カンフルキノン、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）もしくはIrgacure（登録商標）タイプ、例えばDarocure（登録商標）1173またはIrgacure（登録商標）2959が挙げられる。参照により組み込まれる欧州特許第0632329号明細書に開示の光重合開始剤は、本明細書で使用することができる。他の態様では、光重合開始剤は、これらに限定されないが、リボフラビン、エオシン、エオシны、およびローズベンガルを含む水溶性光重合開始剤である。

【0090】

一態様では、開始剤は正に荷電した官能基を有する。例としては、2, 2'-アゾビス[2-(5-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)プロパン]ジヒドロクロリド、2, 2'-アゾビス[2-(2-イミダゾリン-2-イル)プロパン]ジヒドロクロリド、2, 2'-アゾビス[2-(2-イミダゾリン-2-イル)プロパン]ジスルフェート無水物、2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオンアミジン)ジヒドロクロリド、2, 2'-アゾビス[2-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)プロパン]ジヒドロクロリド；アゾビス{2-[1-(2-ヒドロキシエチル)-2-イミダゾリン-2-イル]プロパン}ジヒドロクロリド、2, 2'-アゾビス(1-イミノ-1-ピロリジノ-2-エチルプロパン)ジヒドロクロリド、およびそれらの組合せが挙げられる。

【0091】

別の態様では、開始剤は油溶性開始剤である。一態様では、油溶性開始剤は有機過酸化物またはアゾ化合物を含む。有機過酸化物の例としては、ケトンペルオキシド、ペルオキシケタール、ヒドロペルオキシド、ジアルキルペルオキシド、ジアシルペルオキシド、ペルオキシジカルボネート、ペルオキシエステル等が挙げられる。油溶性開始剤として使用可能な有機過酸化物のいくつかの特定の非限定例としては、ラウロイルペルオキシド、1, 1-ビス(t-ヘキシルペルオキシ)-3, 3, 5-トリメチルシクロヘキサン、1, 1-ビス(t-ブチルペルオキシ)-3, 3, 5-トリメチルシクロヘキサン、t-ブチルペルオキシラウレート、t-ブチルペルオキシイソプロピルモノカルボネート、t-ブチルペルオキシ-2-エチルヘキシルカルボネート、ジ-t-ブチルペルオキシヘキサヒドロテレフタレート、ジクミルペルオキシド、2, 5-ジメチル-2, 5-ジ(t-ブチルペルオキシ)ヘキサン、ジ-t-ブチルペルオキシド、t-ブチルペルオキシ-2-エチルヘキサノエート、ビス(4-t-ブチルシクロヘキシル)ペルオキシジカルボネート、t-アミルペルオキシ-3, 5, 5-トリメチルヘキサノエート、1, 1-ジ(t-アミルペルオキシ)-3, 3, 5-トリメチルシクロヘキサン、ベンゾイルペルオキシド、t-ブチルペルオキシアセテート等が挙げられる。

【0092】

油溶性開始剤として使用可能なアゾ化合物のいくつかの特定の非限定例としては、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル、2, 2'-アゾビス-2, 4-ジメチルバレロニトリル、1, 1'-アゾビス-1-シクロヘキサン-カルボニトリル、ジメチル-2, 2'-アゾビスイソブチレート、1, 1'-アゾビス-(1-アセトキシ-1-フェニルエタン、4, 4'-アゾビス(4-シアノペンタン酸)およびその可溶性塩(例えば、ナトリウム、カリウム)等が挙げられる。

【0093】

一態様では、開始剤は、これらに限定されないが、過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム、過硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物を含む水溶性開始剤である。別の態様では、開始剤は、前述の過硫酸塩とメタ重亜硫酸ナトリウムおよび亜硫酸水素ナトリウムなどの還元剤との反応生成物などの酸化還元開始剤、ならびに4、4'-アゾビス(4-シアノペンタン酸)およびその可溶性塩(例えば、ナトリウム、カリウム)である。

【0094】

特定の態様では、開始速度を増大させるために、複数の開始剤を使用して開始剤システムの吸収プロファイルを広げることができる。例えば、光の異なる波長により活性化される、2つの異なる光重合開始剤を使用することができる。別の態様では、共開始剤を、本明細書に記載の任意の開始剤と組み合わせて使用することができる。一態様では、共開始剤は、2-(ジエチルアミノ)エチルアクリレート、2-(ジメチルアミノ)エチルアクリレート、2-(ジメチルアミノ)エチルベンゾエート、2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレート、2-エチルヘキシル4-(ジメチルアミノ)ベンゾエート、3-(ジメチルアミノ)プロピルアクリレート、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。

【0095】

特定の態様では、開始剤および/または共開始剤は、ポリカチオンおよび/またはポリアニオンに共有結合する。例えば、開始剤および/または共開始剤は、ポリカチオンおよび/またはポリアニオンを作製するために使用されるモノマーと共重合することができる。一態様では、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のモノマーと共重合可能なアクリレート基およびメタクリレート基などの重合可能なオレフィン基を有する(例えば、上記の共開始剤の例を参照のこと)。別の態様では、開始剤は、ポリカチオンおよびポリアニオンの骨格上に化学的に移植することができる。したがって、これらの態様では、光重合開始剤および/または共開始剤は、ポリマーに共有結合し、ポリマー骨格にペンダントする。この手法は製剤を単純化し、保存および安定性を向上させる可能性がある。

【0096】

接着複合コアセルベートは、場合により、1種または複数の多価カチオン(すなわち、+2以上の電荷を有するカチオン)を有する。一態様では、多価カチオンは、1種または複数のアルカリ土類金属から構成される二価カチオンとすることができる。例えば、二価カチオンを、 Ca^{+2} および Mg^{+2} の混合物とすることができる。他の態様では、+2以上の電荷を有する遷移金属イオンを、多価カチオンとして使用することができる。多価カチオンの濃度により、コアセルベート形成の速度および程度が決定され得る。理論に拘束されたくはないが、流体中での粒子間の弱い粘着力は、過剰な負の表面電荷を架橋する多価カチオンによって媒介され得る。本明細書で使用される多価カチオンの量は変更することができる。一態様では、この量は、ポリアニオンおよびポリカチオンの中に存在するアニオン基およびカチオン基の数に基づいている。

【0097】

VI. 強化された接着複合コアセルベートの調製

本明細書に記載の強化された接着複合コアセルベートの合成は、いくつかの手法および手順を使用して実施することができる。重合可能なモノマーを用いてコアセルベートを生成するための代表的な手法は実施例に示される。一態様では、ポリカチオンの水溶液をポリアニオンの水溶液と混合するが、これらの溶液の一方または両方には、重合可能なモノマーおよび他の任意選択の成分(例えば、充填材、開始剤等)が含まれる。特定の態様では、各溶液のpHは、複合コアセルベートを生成するために互いと混合する前に、所望のpH(例えば、生理学的なpH)に調整することができる。あるいは、ポリカチオン、ポリアニオン、重合可能なモノマー、および任意選択の成分を混合した後に、複合コアセルベートを生成するために得られた溶液のpHを調整することができる。混合時、接着複合コアセルベートは、溶液の底に沈降する流体を形成するが、その時点で、上清は除去さ

10

20

30

40

50

れ、複合コアセルベートは、接着剤を生成するために使用する準備が整う。

【0098】

接着複合コアセルベートの後、続いてコアセルベート内に架橋を誘導するように硬化させて、硬化した接着複合コアセルベートを生成する。硬化した接着複合コアセルベートは本明細書では「接着剤」とも呼ばれる。出発原料の選択に応じて、様々な程度の架橋が硬化の間にコアセルベート全体にわたって起こり得る。一態様では、ポリカチオンおよびポリアニオンは、硬化時、共有結合によって互いに架橋することができる。他の態様では、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンは、強化成分と架橋することができる。

【0099】

一態様では、接着複合コアセルベートを生成し、基材または被接着体に適用した後、当技術分野で公知の手法を使用して、荷重を支える接着ボンドに変換することができる。一態様では、接着剤は、

(a) 重合可能なモノマーを含む、本明細書に記載の接着複合コアセルベートを準備するステップと、

(b) 接着複合コアセルベートを硬化させて、重合可能なモノマーを重合し、相互貫入ネットワークを生成するステップと

を含む方法によって生成することができる。

【0100】

この態様では、ステップ(b)は、重合可能なモノマーを重合し、コアセルベート全体にわたって相互貫入ネットワークを生成するために接着複合コアセルベートを硬化させることを含む。一態様では、ポリカチオンおよびポリアニオンは、硬化時、共有結合によって互いに架橋することができる。他の態様では、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンは、相互貫入ネットワークと架橋することができる。例えば、重合可能なモノマーは、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンと共有結合的に架橋することができる基を有することができる、それによってコアセルベートの全体的な機械的性質が増強される。

【0101】

相互貫入ネットワークを生成するために重合可能なモノマーを重合する方法は、重合可能なモノマーの性質に応じて変更することができる。例えば、重合可能なモノマーが1つまたは複数の重合可能なオレフィン基を有する場合、上記の方法を使用して、開始剤および共開始剤をコアセルベートに組み込むことが可能であり、このコアセルベートを光に暴露することができる。ここで、重合可能なモノマーがコアセルベート内で重合して、相互貫入ネットワークが生成される。上記の任意の開始剤および共開始剤を本明細書で使用する

【0102】

特定の態様では、ポリカチオンおよびポリアニオンが直交して架橋可能な基を有する場合、これらの基は、重合可能なモノマーの重合の前、重合可能なモノマーの重合の後、または重合可能なモノマーの重合と同時に互いに架橋することができる。例えば、上記および実施例の手法を使用して、架橋を促進するために、 O_2 、 $NaIO_4$ 、過酸化物、または遷移金属オキシダントなどのオキシダントとコアセルベートを接触させることができる。上記に論述したように、オキシダントを特定の糖類と組み合わせると、酸化的架橋の速度を制御することができる。架橋を遅延させることが特定の用途では望ましいことがあるので、これは重要な特徴である。

【0103】

上記に論述したように、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンは、相互貫入ネットワークに共有結合することができる。例えば、ポリカチオンおよびポリアニオンは、相互貫入ネットワークと共有結合を形成するために、重合可能なモノマーと重合することができるオレフィン基を含むことができる(図6)。他の態様では、ポリカチオンおよびポリアニオンは、相互貫入ネットワーク上の基(例えば、オレフィン基)と反応することができる求核基(例えば、チオールまたはアミン)を含む。

【0104】

他の態様では、強化成分が充填材である場合、充填剤がポリカチオン、ポリアニオン、および／または相互貫入ネットワークと共有結合または非共有結合を形成することができるように、充填材に官能性をもたせることができる。例えば、アクリレート基などのオレフィン基を用いて充填材に官能性をもたせた場合、得られた相互貫入ネットワークに充填材が共有結合するように、重合可能なモノマーと充填剤は重合することができる。あるいは、ポリカチオン、ポリアニオン、および／または相互貫入ネットワーク上の求電子基と反応することができる求核基で充填材を修飾することができる。他の態様では、充填材は、ポリカチオン、ポリアニオン、相互貫入ネットワーク、またはそれらの任意の組合せの間で静電的相互作用を可能にする基を有することができる。

【0105】

一般に、相互貫入ポリマーネットワークは、医学的用途のためには生分解性かつ生体適合性であるべきである。したがって、生分解性かつ生体適合性の相互貫入ポリマーネットワークが重合で生成するように、重合可能なモノマーは選択される。例えば、重合可能なモノマーは、切断可能なエステル結合を有することができる。一態様では、重合可能なモノマーは、ヒドロキシプロピルメタクリレート（HPMA）であり、これにより生体適合性相互貫入ネットワークが生成することになる。他の態様では、生分解性架橋剤を使用して、例えばアルキルメタクリルアミドなどの生体適合性水溶性モノマーを重合することができる。架橋剤は、ペプチドのように酵素的に分解できるものでも、エステルまたはジスルフィド結合を有して化学的に分解できるものでもよい。

【0106】

図7に、本明細書に記載のコアセルベートおよび接着剤を作製するための代表的な反応スキームを示す。図7を参照すると、PEG-dA（重合可能なモノマー）と一緒にポリカチオンおよびポリアニオンの溶液（すなわち、高分子電解質）（ステップA）。この溶液からコアセルベートが生成する（ステップB）。ここで内部にPEG-dAを捕捉した複合コアセルベートは、バイアルの底にある流体である。このコアセルベートを被接着体（すなわち、基材）に適用し、硬化させて相互貫入ネットワークを生成する（ステップC）。図7はまた、高分子電解質上に存在するオージヒドロキシフェノール基およびアミノ基の酸化を介する高分子電解質の酸化的架橋を示す。さらに図7Dに、相互貫入ネットワークおよび高分子電解質ネットワークと共有結合的に架橋された、表面に官能性をもたせられた充填材粒子を示す。

【0107】

他の態様では、強化成分がコアセルベートと共有結合を形成することができる基を有していない場合、強化成分は、コアセルベート中のギャップを占有または充填することによりコアセルベートの機械的性質を増強することができる。この態様では、強化成分は、コアセルベート内に物理的に捕捉される。例えば水などの溶媒を除去すると、強化成分はコアセルベートの機械的性質を増強する固い内部骨格を形成する。

【0108】

従来の接着剤と比較すると、本明細書に記載の強化された接着複合コアセルベートには、湿潤または水中での用途に有効ないくつかの望ましい特徴がある。本明細書に記載の接着複合コアセルベートは、水媒性であるにもかかわらず水から相分離するので、水の中に分散させることなく水中に送達することができる。これらは水および湿潤性基材との界面張力が低く、湿潤した基材に適用すると、球状になるよりも界面に広がる。接着複合コアセルベートは、特に被接着体が湿潤しているか、または水性環境に晒されることになる場合に、2つの被接着体を一緒に結合するのに有効である。相互貫入ネットワークの形成が増加すると、これらに限定されないが、凝集力（すなわち、内部強度）、破壊靱性、伸長性、耐疲労性、弾性率等を含むコアセルベートの機械的性質が増強される。換言すれば、相互貫入ネットワークが形成されると、コアセルベートにより形成された2つの被接着体間の結合の強度は、顕著に増加する。硬化ステップの間に起こる架橋度は、出発原料の選択に応じて変動する可能性がある。

【0109】

V I I . キット

本明細書に記載のポリカチオンおよびポリアニオンは、長時間にわたって乾燥粉末として保存することができる。この特徴は、所望されたときに、コアセルベート、最終的には接着剤を調製するために極めて有用である。したがって、本明細書に記載の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本明細書に記載される。一態様では、キットは、(1) 乾燥したポリカチオン、(2) 乾燥したポリアニオン、(3) 強化成分、ならびに(4) 開始剤および任意選択の共開始剤を含む。別の態様では、キットは、(1) ポリカチオンおよびポリアニオンの乾燥した混合物、(2) 強化成分、および(3) 開始剤および任意選択の共開始剤を含む。さらなる態様では、キットは、(1) 乾燥したポリカチオン、(2) 乾燥したポリアニオン、および(3) 強化成分を含み、開始剤および任意選択の共開始剤が、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンに共有結合している。

10

【0110】

キットは、例えば本明細書に記載のオキシダントなどの追加の成分を、必要とされる場合を含むことができる。乾燥粉末として保存した場合、強化成分を含有するかまたは含有しない水をポリカチオンおよび／またはポリアニオンに加えて、コアセルベートを生成することができる。一態様では、乾燥粉末を生成するためにポリカチオンおよびポリアニオンを凍結乾燥する前に、ポリカチオンおよびポリアニオンのpHを、水でそれらを混合したときに酸または塩基を添加することなく所望のpHが得られるように、調整することができる。例えば、水の添加時に適宜pHを調整する過剰な塩基をポリカチオン粉末の中に存在させることができる。

20

【0111】

V I I I . 強化された接着複合コアセルベートの用途

本明細書に記載の接着複合コアセルベートおよび接着剤は、生体接着剤および送達デバイスとしての使用に関して数多くの利点を有する。例えば、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、重量でかなりの割合の水を含有し、水性環境下で低い界面張力を有するが、これらすべてが湿潤した表面へのその接着能に寄与する。これらは、水媒性により、潜在的に有毒な溶媒の必要性を除去する。水媒性にもかかわらず、これらは水から相分離される。これにより、接着複合コアセルベートを分散させることなく水中に送達することが可能になる。接着複合コアセルベートは、架橋後に寸法が安定しており、その結果、湿潤した生理的環境に適用されたときに膨潤しない。膨潤しないこと、すなわち水の吸収がないことは、コポリマーネットワークの相分離される性質による。図9に、硬化した接着複合コアセルベートの寸法安定性を示す。これは、医療用接着剤にとって決定的に重要である。適用後の膨潤は周辺組織に損傷および疼痛をもたらす可能性がある。寸法安定性は、架橋されたPEGヒドロゲルをベースとした組織接着剤／密閉剤にまさる主要な利点である。接着複合コアセルベートの結合機構(すなわち架橋)についてのさらなる利点として、凝固の間の低い発熱が挙げられるが、これにより生体組織に対する損傷が阻止される。

30

【0112】

本明細書に記載の接着複合コアセルベートは、いくつかの異なる生体基材に適用することができる。基材は、*in vitro*または*in vivo*で接触させることができる。硬化速度は、使用する開始剤の選択および量に基づいて、適宜変更することができる。ポリアニオンとポリカチオンを互いに架橋することができる場合には、架橋速度は、例えばpHおよびオキシダントまたは架橋を促進する他の試剤の存在によって制御することができる。

40

【0113】

基材に接着複合コアセルベートを適用するための1つの手法として、多重コンパートメント注射器の使用が挙げられる。一態様では、二重コンパートメントまたは二重バレルの注射器を使用することができる。例えば、一つの構成部分ではポリカチオンとポリアニオンとの混合物を乾燥粉末として保持し、他方のコンパートメントでは重合可能なモノマーの溶液を保持することができる。コンパートメントのいずれかまたは両方で、重合開始剤

50

、充填材等の追加の成分を保持することができる。乾燥したポリカチオンおよびポリアニオンを重合可能なモノマーの溶液と混合すると、接着複合コアセルバートがその場で生成する。このようにして、この態様では、接着複合コアセルバートを、基材の明確な領域および特定の領域で適用することができる。

【0114】

本明細書に記載の接着複合コアセルバートの特性により、対象への投与など水中での用途にとってそれらは理想的なものになる。例えば、接着複合コアセルバートおよびそれから生成する接着剤を使用して、いくつかの異なる骨折および骨破壊を修復することができる。このコアセルバートは、数種の機構により骨（および他のミネラル）に接着する。骨のハイドロキシアパタイトのミネラル相（ $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ ）の表面には、正電荷および負電荷両方の配列がある。ポリアニオン上に存在する負の基（例えばホスフェート基）は、正の表面電荷と直接相互作用することも、またはポリカチオンおよび／もしくは多価カチオン上のカチオン基を介して負の表面電荷に架橋されることも可能である。同様に、ポリカチオンと負の表面電荷との直接的相互作用も接着に寄与することが可能である。加えて、ポリカチオンおよび／またはポリアニオンがカテコール部分を含有する場合、カテコール部分は湿潤しやすいハイドロキシアパタイトへのコアセルバートの接着を促進することができる。他の接着機構として、酸化されていない架橋剤（例えば、オルトジヒドロキシフェニル化合物または他のカテコール）のハイドロキシアパタイトへの直接的結合が挙げられる。あるいは、酸化された架橋剤は、骨マトリックスタンパク質の求核側鎖にカップリングすることができる。

【0115】

このような破壊の例としては、完全骨折、不完全骨折、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、または開放性骨折が挙げられる。一態様では、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、軟骨表面に広がり、それを断片化する骨損傷である。接着複合コアセルバートおよび接着剤は、このような骨折の整復の維持を補助し、より低侵襲の手術を可能にし、手術室時間を低減し、コストを削減し、かつ外傷後関節炎のリスクを低減することによって転帰の改善をもたらすことができる。

【0116】

他の態様では、接着複合コアセルバートおよびそれから生成する接着剤を使用して、細かく粉碎された骨折の小片を結合することができる。この態様では、骨折した骨の小片を既存の骨に接着することができる。機械式固定装置で小片に穴を開けることによって小片の整復を維持することは特に困難である。断片が小さくなりその数が増加するほど、問題が大きくなる。一態様では、骨折を直すために、接着複合コアセルバートをひび全体に充填して硬化させるのではなく、接着複合コアセルバートを少量注射して上記のようにスポット溶接をもたらすことが可能である。生体適合性の小さいスポット溶接であれば、周囲組織の治癒に対する妨害を最小化し、必ずしも生体分解性である必要はなくなるであろう。この点で、これは永久的に移植されたハードウェアに類似していよう。

【0117】

他の態様では、接着複合コアセルバートおよびそれから生成する接着剤を使用して、例えば軟骨、靱帯、腱、軟組織、器官、およびこれらの物質の合成誘導体などの骨および他の組織に対するパッチを固定することができる。一態様では、パッチは、創傷治癒用途で典型的に使用される組織スキャフォールドであっても、他の合成素材もしくは基材であってもよい。本明細書に記載の複合体およびスポット溶接の手法を使用すると、接着複合コアセルバートおよびそれから生成する接着剤を用いて、対象における生物学的スキャフォールドの位置を固定することができる。本明細書に記載の接着複合コアセルバートから構成される小さい接着性タックであれば、スキャフォールドの内外への細胞の遊走または小分子の輸送を妨害しないであろう。特定の態様では、スキャフォールドは、骨および組織の成長または修復を促進する1種または複数の薬物を含有することができる。他の態様では、スキャフォールドは、例えば抗生物質など感染を予防する薬物を含むことができる。

例えば、薬物を経時的にスキャフォールドから溶出させるように、スキャフォールドを薬物でコーティングすることも、あるいは、代替案としてスキャフォールド内部に薬物を取り込むこともできる。

【0118】

接着複合コアセルバートおよびそれから生成する接着剤は、数多くの歯科用途を有する。例えば、接着複合コアセルバートを使用して、歯冠もしくは同種移植片を固定するために、またはインプラントおよび義歯を入れるために、歯における破損またはひびを接着することができる。接着複合コアセルバートを口腔（例えば、顎、歯の部分）の特定の場所に適用した後、インプラントを基材に付着させ、続いて硬化させることができる。

【0119】

他の態様では、接着複合コアセルバートおよびそれから生成する接着剤により、基材を骨に接着させることができる。例えば、酸化チタン、ステンレス鋼、または他の金属から作製されるインプラントは、骨折した骨の修復に一般に使用される。接着複合コアセルバートは、基材を骨に接着させる前に、金属基材、骨、またはその両方に適用することが可能である。特定の態様では、ポリカチオンまたはポリアニオン上に存在する架橋基は、酸化チタンと強力な結合を形成することができる。例えば、DOPAが、湿潤した酸化チタン表面に強力に結合できることが示されている（Lee et al., PNAS 103:12999 (2006)）。他の態様では、基材は、織物（例えば、内部包帯）、組織移植片、または創傷治癒材料であってもよい。したがって、骨片を結合させるに加えて、本明細書に記載の接着複合コアセルバートは、基材の骨への結合を促進することができ、それによって骨の修復および回復が促進され得る。

【0120】

さらに、接着複合コアセルバートおよびそれから生成する接着剤は、1種または複数の生物活性薬剤を被包することができると考えられる。生物活性薬剤は、これらに限定されないが、抗生物質、鎮痛剤、免疫変調成分、増殖因子、酵素阻害剤、ホルモン、メディエーター、メッセンジャー分子、細胞シグナル伝達分子、受容体アゴニスト、または受容体アンタゴニストを含む任意の薬物とすることができる。

【0121】

別の態様では、生物活性薬剤は核酸とすることができる。核酸は、オリゴヌクレオチド、デオキシリボ核酸（DNA）、リボ核酸（RNA）、またはペプチド核酸（PNA）とすることができる。目的の核酸は、内部に天然に存在する細胞から得られる核酸、組換え型として産生される核酸、または化学合成される核酸など、いずれの供給源に由来する核酸であってもよい。例えば、核酸は、cDNAもしくはゲノムDNAであっても、天然に存在するDNAのヌクレオチド配列に対応するヌクレオチド配列を有するように合成されたDNAであってもよい。核酸はまた、変異形態または改変形態の核酸（例えば、少なくとも1つの核酸残基の改変、欠失、置換、または付加により天然に存在するDNAとは異なるDNA）であっても、天然に存在しない核酸であってもよい。

【0122】

他の態様では、生物活性薬剤を骨治療用途で使用する。例えば、生物活性薬剤を、骨形態形成タンパク質（BMP）およびプロスタグランジンとすることができる。骨粗鬆症を治療するために生物活性薬剤を使用する場合、例えばビスホネート（bisphosphate）などの当技術分野で公知の生物活性薬剤を、本明細書に記載の接着複合コアセルバートおよび接着剤により対象に局所的に送達することができる。

【0123】

特定の態様では、コアセルバートを生成するために使用される充填材に、生物活性の特性を持たせることもできる。例えば、充填材が銀粒子である場合、この粒子は抗菌剤としても作用することができる。放出の速度は、複合体の調製に使用される材料の選択および薬剤が塩の場合には生物活性薬剤の電荷によって制御することができる。したがって、この態様では、不溶性の固体は、局在性の薬物放出制御デポーとして機能することができる。組織および骨を固定すると同時に、患者により大きな安心を与え、骨折治癒を促進し、

かつ／または感染を予防する生物活性薬剤を送達することが可能になり得る。

【0124】

接着複合コアセルベートおよびそれから生成する接着剤は、他の種々の外科的処置において使用することができる。例えば、接着複合コアセルベートおよびそれから生成する接着剤は、外傷または外科的処置に起因する眼の創傷を治療するために使用することができる。一態様では、接着複合コアセルベートおよびそれから生成する接着剤は、対象の角膜または強膜の裂傷を修復するために使用することができる。他の態様では、接着複合コアセルベートは、外科的処置（例えば、緑内障手術または角膜移植）により損傷を受けた眼組織の治癒を促進するために使用することができる。参照によって組み込まれる米国特許出願公開第2007/0196454号明細書に開示の方法を使用して、本明細書に記載のコアセルベートを眼の異なる領域に適用することができる。

10

【0125】

他の態様では、接着複合コアセルベートおよびそれから生成する接着剤は、対象の血管内の血流を阻害するために使用することができる。一般に、接着複合コアセルベートは、血管内に注射された後、上記の重合可能なモノマーが重合して部分的または完全に血管を遮断する。この方法には、腫瘍もしくは動脈瘤または他の血管障害に対して血流を阻害するための止血または人工塞栓の形成を含む数多くの用途がある。

【0126】

皮膚と、カテーテル、電極リード、注射針、カニューレ、オッセオインテグレートッド義肢等の、挿入された医療デバイスとの間の結合を密封するための本明細書に記載の接着複合コアセルベート。この態様では、デバイスが対象に挿入される場合に、コアセルベートが導入部位での感染を予防する。他の態様では、創傷治癒を促進し、さらなる感染を予防するためにデバイスを除去した後、コアセルベートを皮膚の導入部位に適用することができる。

20

【0127】

別の態様では、本明細書に記載の接着複合コアセルベートは、内部の組織または膜における穴を閉鎖または密封するために使用することができる。特定の医学的用途では、内部の組織または膜に穴が開けられるが、それらは、さらなる合併症を回避するために、その後密封されなければならない。あるいは、本明細書に記載の接着複合コアセルベートは、さらなる損傷の予防および創傷治癒の促進を目的として、組織または膜にスキャフォールドまたはパッチを接着させるために使用することができる。

30

【実施例】

【0128】

以下の実施例は、本明細書に記載され、特許請求の範囲にある化合物、組成物、および方法の作製方法および評価方法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示すものであり、純粹に例示的であるように意図するものであって、発明者がその発明であると思ふものの範囲を限定するように意図するものではない。数（例えば、量、温度等）に対する正確さを保証するために努力をしているが、一部の誤りや乖離は考慮されるべきである。他に指示がない限り、部は重量部であり、温度は℃または周囲温度であり、圧力は大気圧またはその近傍である。反応条件、例えば、成分濃度、所望の溶媒、溶媒混合物、温度、圧力、ならびに上記プロセスから得られる生成物の純度および収率を最適化するのに使用可能な他の反応範囲および条件について、数多くの変形および組合せがある。このようなプロセス条件を最適化するためには、合理的かつ日常的な実験のみが必要となる。

40

【0129】

方法

コアセルベート形成

接着コアセルベートを2つの架橋ポリマーシステムを用いて作製した。第1に、正荷電のポリアミンおよび20モル%のドパミド側鎖を含有する負荷電のポリホスフェート（ポリホスホドーバ）、これらは会合して複合コアセルベートを形成する。第2に、重合す

50

ると、コアセルベートマトリックス内にポリマーネットワークを形成するモノマー。ポリエチレングリコール（PEG）ジアクリレートを重ね可能なモノマーとして使用した。脱気した脱イオン水に種々の量のPEGジアクリレート（0、5、10、15、20、または25重量%）を溶解することにより、PEGジアクリレート水溶液を調製した。所与の重量%のPEGジアクリレート溶液にポリアミンを溶解することにより、50 mg/mlのポリアミン水溶液を調製した。所与の重量%のPEGジアクリレートにポリマーを溶解することにより、50 mg/mlのポリホスホドーバ水溶液を調製した。 Ca^{2+} とホスフェートとのモル比が0.2になるように塩化カルシウム原液を加えた。ポリアミンおよびポリホスフェートの溶液のpHを、NaOHを用いて 7.4 ± 0.2 に調整した。攪拌しながら、設定されたアミンとホスフェートとの比である0.6になるように、ポリアミン溶液をポリホスフェート溶液に滴加した。この溶液は最初濁ったように見えた。数分以内に、コアセルベート相は底に沈降し、上部の上清は透明になった。次いで、上清を上部から除去した。

10

【0130】

機械的結合試験

接着剤の結合強度を試験するために、寸法が $0.5 \times 5 \text{ cm}$ の5052アルミニウム基材を使用した。この基材を600グリットの研磨紙を用いて研磨した後、メタノール中で10分間の超音波処理を2回行って洗浄し、空気乾燥して硫酸に15分間浸漬し、脱イオン水ですすいで、結合試験まで脱イオン水中に保存した。アルミニウム基材上に適用する前に、硬化剤を接着コアセルベートに加えた。ポリホスフェート中のドパミド（DOPA）側鎖を、過ヨウ素酸ナトリウム（ NaIO_4 ）を用いて酸化的に架橋した。酸化反応を遅延させるために、 NaIO_4 を1, 2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノース糖と複合体形成させた。 NaIO_4 ：糖が1：1.2である NaIO_4 /糖複合体溶液（100 mg/ml）の水溶液をDI水で調製した。APS（過硫酸アンモニウム）およびTEMED（N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン）を使用して、コアセルベート内のPEGジアクリレートモノマーの重合を開始させた。10 mg/mlのAPS水溶液を調製した。DI水990 μl にTEMED 10 μl を溶解することにより、TEMED原液を作製した。APS原液10 μl 、TEMED原液10 μl 、および NaIO_4 ：DOPAが1：1のモル比である NaIO_4 /糖複合体を加えることにより、コアセルベート各100 μl を硬化させた。各タイプのコアセルベートについて、5つの試料の結合強度を測定した。各試料において、酸化されたコアセルベート20 μl を、ピペットを使用して湿潤した基材に適用し、次いで、その基材を、14～20 mmの範囲の別の基材と重ねて、固定し、直ちに水中に沈める。水に沈んだ結合検体を、37℃で20時間硬化させる。100 Nロードセルを備えたInstron 3342材料試験システムを使用して、試料の剪断強度を試験した。試験の間、試料は温度制御ウォーターバスに沈めた。停止後、適用された接着剤領域を測定して、コアセルベートの結合強度（kPa）を得る（図8A）。15重量%のPEGジアクリレートで最も高い結合強度が観察された。

20

30

【0131】

別の実験では、コアセルベート相分離の前に、10重量%のPEGジアクリレートから構成される高分子電解質溶液に充填材粒子を加えた。結合強度を図8Bに示す。一般に、充填材を含有しない同じコアセルベートと比較して、このコアセルベートの結合強度は充填材と共に増大した。充填材が、PEG相互貫入ネットワークと架橋するメタクリレートで修飾されたシリカであった場合に、最も高い結合強度が観察された。

40

【0132】

接着剤を調製するための第2の手順

【0133】

前秤量した成分のチューブラベル

ラベル	材料
-4	ポリホスフェート粉末
+4	ポリアミン粉末
M	モノマー溶液
A	APS
T	TEMED
N	NaIO ₄
S1	糖 ^a (糖:NaIO ₄ 1:1)
S2	糖 ^a (糖:NaIO ₄ 1.1:1)
S3	糖 ^a (糖:NaIO ₄ 1.2:1)

^a糖は 1,2-O-イソプロピリデン-D-グルコフラノースである

10

【0134】

接着コアセルベートの調製

1. コアセルベートを 200 μ l 生成するために、個々のエッペンドルフチューブでポリマーを前秤量しておく。前秤量したポリホスフェート（-4 とラベルしたチューブ）を 20 % のモノマー溶液（M）500 μ l に溶解する。
2. 前秤量したポリアミン（+4）を DI 水 500 μ l に溶解する。
3. ポリアミン溶液（+4）をポリホスフェート溶液（-4）に攪拌しながら徐々に滴加する。この溶液は直ちに濁る。
4. 流動性のコアセルベート相は数分以内にチューブの底に沈降する。上部の相はほとんど透明になる。コアセルベート約 200 μ l および上部の透明な相（pH 約 7.4）800 μ l があるはずである。ピペットを用いて上部の相を除去する。
5. 100 μ l の容積式ピペットを使用して、コアセルベート 100 ~ 200 μ l を、底部開口部にプラスチック栓を有する 1000 μ l チップに移す。

20

【0135】

30

硬化用溶液の調製

6. 前秤量した過硫酸アンモニウム（APS）（A とラベルしたチューブ）1 mg 当たり DI 水 100 μ l を加えることにより、APS 原液（10 mg / ml）を調製する。APS 重量（mg）をチューブの側面に記載する。（例えば、2.43 mg に DI 水 243 μ l を加える）。
7. TEMED（T とラベルした瓶）10 ml を DI 水 990 μ l に加えて混合することにより、TEMED（T）原液を調製する。
8. 過ヨウ素酸ナトリウム／糖複合体（NS）原液を調製する。* *
 - a. 前秤量した糖（S1、S2、または S3 とラベルしたチューブ）に DI 水 200 μ l を加える。
 - b. 前秤量した過ヨウ素酸ナトリウム（N とラベルしたチューブ）に糖溶液を混合する。
9. T 原液 20 μ l を NS 原液 22 μ l と混合することにより、過ヨウ素酸塩／糖複合体および TEMED（NST）の原液を調製する。

40

【0136】

接着コアセルベートの適用

10. 栓をされたチップ内のコアセルベート各 100 μ l に以下のものを加える。すなわち、
 - a. 原液 A を 10 μ l 加え、混合する。
 - b. 原液 NST を 21 μ l 加え、迅速かつ徹底的に混合する。

50

c. ピペットチップに「刻み付き (n i c k e d)」プランジャーを置く。ピペットチップを上に向けて保持している間に末端からプラスチック栓を取り除く。

d. 2、3分以内に接着剤を適用する。接着剤は、硬化するにつれて赤茶色になる。色変化を利用して接着剤の適用時期を判断することができる（無色＝早すぎる、暗褐色＝遅すぎる）。

* * 硬化反応速度を制御するために、3つの異なる糖量を調製した。比（チューブ上の数字）が高いほど、硬化速度は遅くなる。

【 0 1 3 7 】

パラフィルムで包んだポリマーチューブを、毒性試験で使用するために滅菌条件下で調製した。ステップ1～10は、滅菌のチップ、溶液等を用いて実施すべきである。

【 0 1 3 8 】

本出願全体を通して、種々の出版物が参照される。本明細書に記載の化合物、組成物、および方法をより完全に説明するために、これらの出版物の開示内容全体を、参照によって本明細書に組み込むものとする。

【 0 1 3 9 】

種々の改変および変形が、本明細書に記載の化合物、組成物、および方法に対してなされ得る。本明細書に記載の化合物、組成物、および方法の他の態様は、本明細書の考察ならびに本明細書に開示の化合物、組成物、および方法の実施によって明らかになろう。本明細書および実施例は代表的なものと考えるべきである。

10

【図 1】

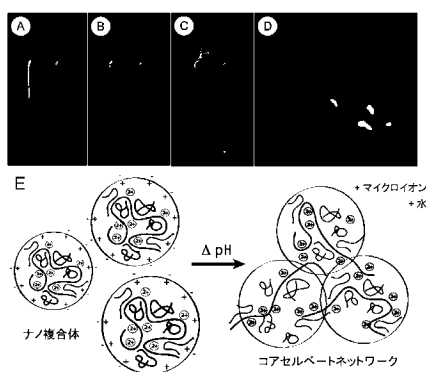


图 1

【图 3】

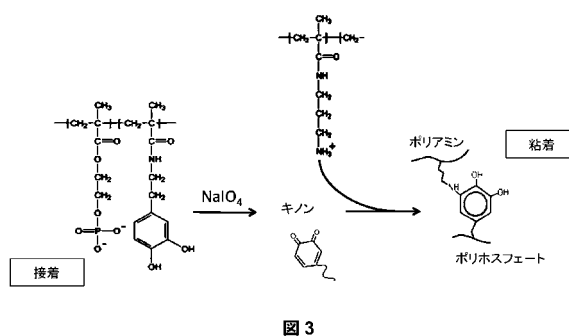


图 3

【図 2】

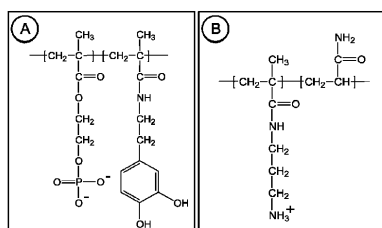


FIGURE 2

【图 4】

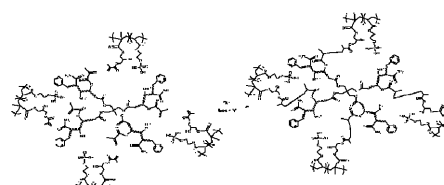


FIGURE 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/037697

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L24/00 A61L24/04 A61L27/26 C08F8/00 C08F8/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L C08F		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010/120923 A1 (STEWART RUSSELL J [US] ET AL) 13 May 2010 (2010-05-13) the whole document -----	1-85
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 September 2011		13/09/2011
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
		Trauner, H

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/037697

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010120923 A1	13-05-2010	WO 2011011658 A1	27-01-2011

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, 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, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C084 AA17 MA01 MA05 MA27 NA13 ZA082 ZA962 ZB112 ZB222 ZB352
ZC032 ZC202 ZC412

【要約の続き】

【選択図】 図1