

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4860876号
(P4860876)

(45) 発行日 平成24年1月25日(2012.1.25)

(24) 登録日 平成23年11月11日(2011.11.11)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00	Z B P T
A 6 1 L 24/00 (2006.01)	A 6 1 L 25/00	A
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00	Y
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	Z N A
請求項の数 66 (全 32 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2001-564673 (P2001-564673)	(73) 特許権者	509254122 ネオメンド、インク。
(86) (22) 出願日	平成13年2月22日(2001.2.22)		アメリカ合衆国、92618 カリフォルニア州、アーバイン、13900 アルトン パークウェイ、スイート 123
(65) 公表番号	特表2003-525683 (P2003-525683A)	(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(43) 公表日	平成15年9月2日(2003.9.2)	(72) 発明者	フノジェワイ、 オレクサンダー アメリカ合衆国 カリフォルニア 95070、 サラトガ、 トリニティ アベニュー 13925
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/005694	(72) 発明者	ミロ、 チャールズ アメリカ合衆国 カリフォルニア 94027、 アサートン、 アサートン アベニュー 101
(87) 国際公開番号	W02001/066017		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成13年9月13日(2001.9.13)		
審査請求日	平成20年2月14日(2008.2.14)		
(31) 優先権主張番号	09/520,856		
(32) 優先日	平成12年3月7日(2000.3.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 多様な治療適応に適合可能な生体適合性材料組成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体適合性材料であって、
組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液を有する第一の成分と、

式 P E G - (D C R - C G) n の化合物を含むポリマー溶液を有する第二の成分とを有し、

式中、P E G はポリ(エチレングリコール)であり、

D C R は、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(D L - 乳酸)、ポリ(L - 乳酸)、ポリ(- カプロラクトン)、ポリ(- バレロラクトン)、ポリ(- ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、L e u - G l y c - P r o - A l a、および G l y - P r o - L y s からなる群から選択される分解コントロール領域であり、

C G は、N - ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、

n は 3 に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の3次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、

材料。

【請求項 2】

前記分解コントロール領域が、約 1 日から 500 日より長い範囲内の所望の分解期間を達成するように選択されている、請求項 1 に記載の材料。

【請求項 3】

前記分解コントロール領域が、約 5 日から約 30 日の間の範囲内の所望の分解期間を達成するように選択されている、請求項 1 に記載の材料。

【請求項 4】

前記架橋基が、約 1 秒未満から 10 時間より長い範囲内の所望の架橋期間を達成する、請求項 1 に記載の材料。

10

【請求項 5】

前記架橋基が、1 秒未満から約 10 分の範囲内の所望の架橋期間を達成する、請求項 1 に記載の材料。

【請求項 6】

前記架橋基が、1 秒未満から約 2 分の範囲内の所望の架橋期間を達成する、請求項 1 に記載の材料。

【請求項 7】

前記タンパク質溶液が緩衝液を含む、請求項 1 に記載の材料。

【請求項 8】

前記緩衝液が、炭酸塩またはリン酸塩を含む、請求項 7 に記載の材料。

20

【請求項 9】

前記ヒト血清アルブミンが、約 25% 以下の濃度である、請求項 1 に記載の材料。

【請求項 10】

前記 PEG が、約 1,000 g / モルと約 30,000 g / モルとの間の分子量を有する、請求項 1 に記載の材料。

【請求項 11】

前記 PEG が、約 2,000 g / モルと約 15,000 g / モルとの間の分子量を有する、請求項 1 に記載の材料。

【請求項 12】

前記 PEG が、約 10,000 g / モルと約 15,000 g / モルとの間の分子量を有する、請求項 1 に記載の材料。

30

【請求項 13】

前記 PEG が、多分枝ポリマー構造を含む、請求項 1 に記載の材料。

【請求項 14】

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と

式 PEG - (DCR - CG) n の化合物を含むポリマー溶液であって、

式中、PEG はポリ(エチレングリコール)であり、

DCR は、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-プチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu - Glyc - Pro - Ala、および Gly - Pro - Lys からなる群から選択される分解コントロール領域であり、

40

CG は、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、

n は 3 に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の 3 次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望

50

の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して血管穿刺部位をシールするための説明書と、

を備える、システム。

【請求項 15】

前記分解コントロール領域が、約 30 日の所望の分解期間を達成するように選択されている、請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 16】

前記架橋基が、約 15 秒から 60 秒の範囲内の所望の架橋期間を達成する、請求項 14 または 15 に記載のシステム。

【請求項 17】

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、

組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と

、式 PEG - (DCR - CG) n の化合物を含むポリマー溶液であって、

式中、PEG はポリ(エチレングリコール)であり、

DCR は、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu - Glyc - Pro - Ala、および Gly - Pro - Lys からなる群から選択される分解コントロール領域であり、

CG は、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、

n は 3 に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の 3 次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して組織を血液漏出に対してシールするための説明書と、

を備える、システム。

【請求項 18】

前記分解コントロール領域が約 30 日の所望の分解期間を達成するように選択されている、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 19】

前記架橋基が、1 秒未満の所望の架橋期間を達成する、請求項 17 または 18 に記載のシステム。

【請求項 20】

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、

組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と

、式 PEG - (DCR - CG) n の化合物を含むポリマー溶液であって、

式中、PEG はポリ(エチレングリコール)であり、

DCR は、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu - Glyc - Pro - Ala、および Gly - Pro - Lys からなる群から選択される分解コントロール領域であり、

CG は、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、

10

20

30

40

50

nは3に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の3次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して組織を気体漏出に対してシールするための説明書と、
を備える、システム。

【請求項21】

前記分解コントロール領域が約30日の所望の分解期間を達成するように選択されている、請求項20に記載のシステム。

10

【請求項22】

前記架橋基が、1秒未満の所望の架橋期間を達成する、請求項20または21に記載のシステム。

【請求項23】

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、

組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と

、式PEG-(DCR-CG)nの化合物を含むポリマー溶液であって、

式中、PEGはポリ(エチレングリコール)であり、

20

DCRは、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu-Glyc-Pro-Ala、およびGly-Pro-Lysからなる群から選択される分解コントロール領域であり、

CGは、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、

nは3に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の3次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

30

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して組織を液体漏出に対してシールするための説明書と、
を備える、システム。

【請求項24】

前記分解コントロール領域が約30日の所望の分解期間を達成するように選択されている、請求項23に記載のシステム。

【請求項25】

前記架橋基が、1秒未満の所望の架橋期間を達成するように選択されている、請求項23または24に記載のシステム。

40

【請求項26】

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、

組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と

、式PEG-(DCR-CG)nの化合物を含むポリマー溶液であって、

式中、PEGはポリ(エチレングリコール)であり、

DCRは、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポ

50

リ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu-Glyc-Pro-Ala、およびGly-Pro-Lysからなる群から選択される分解コントロール領域であり、

CGは、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、

nは3に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の3次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して組織を固体漏出に対してシールするための説明書と、

を備える、システム。

【請求項27】

前記分解コントロール領域が約30日の所望の分解期間を達成するように選択されている、請求項26に記載のシステム。

【請求項28】

前記架橋基が、1秒未満の所望の架橋期間を達成する、請求項26または27に記載のシステム。

【請求項29】

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、

組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と

式PEG-(DCR-CG)nの化合物を含むポリマー溶液であって、

式中、PEGはポリ(エチレングリコール)であり、

DCRは、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu-Glyc-Pro-Ala、およびGly-Pro-Lysからなる群から選択される分解コントロール領域であり、

CGは、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、

nは3に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の3次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して手術後接着を防止するための説明書と、

を備える、システム。

【請求項30】

前記分解コントロール領域が約5～30日の範囲の所望の分解期間を達成するように選択されている、請求項29に記載のシステム。

【請求項31】

前記架橋基が、1秒未満の所望の架橋期間を達成する、請求項29または30に記載のシステム。

【請求項32】

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、

組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と

式PEG-(DCR-CG)nの化合物を含むポリマー溶液であって、

10

20

30

40

50

式中、PEGはポリ(エチレングリコール)であり、
 DCRは、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu-Glyc-Pro-Ala、およびGly-Pro-Lysからなる群から選択される分解コントロール領域であり、

CGは、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、
 nは3に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の3次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して組織の空隙を修復するための説明書と、
 を備える、システム。

【請求項33】

前記分解コントロール領域が約30～60日の範囲の所望の分解期間を達成するように選択されている、請求項32に記載のシステム。

【請求項34】

前記架橋基が、約5秒の所望の架橋期間を達成する、請求項32または33に記載のシステム。

【請求項35】

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、
 組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と、

式PEG-(DCR-CG)nの化合物を含むポリマー溶液であって、

式中、PEGはポリ(エチレングリコール)であり、
 DCRは、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu-Glyc-Pro-Ala、およびGly-Pro-Lysからなる群から選択される分解コントロール領域であり、

CGは、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、
 nは3に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の3次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して組織を増強するための説明書と、
 を備える、システム。

【請求項36】

前記分解コントロール領域が約1年の所望の分解期間を達成するように選択されている、請求項35に記載のシステム。

【請求項37】

前記架橋基が、約120秒の所望の架橋期間を達成する、請求項35または36に記載のシステム。

【請求項38】

10

20

30

40

50

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、
組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と

式 $PEG - (DCR - CG)_n$ の化合物を含むポリマー溶液であって、

式中、PEG はポリ(エチレングリコール)であり、

DCR は、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu-Glyc-Pro-Ala、および Gly-Pro-Lys からなる群から選択される分解コントロール領域であり、

CG は、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、

n は 3 に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の 3 次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して動静脈奇形を塞栓形成するための説明書と、

を備える、システム。

【請求項 39】

前記架橋基が、約 30 ~ 120 秒間の所望の架橋期間を達成する、請求項 38 に記載のシステム。

【請求項 40】

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、

組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と

式 $PEG - (DCR - CG)_n$ の化合物を含むポリマー溶液であって、

式中、PEG はポリ(エチレングリコール)であり、

DCR は、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu-Glyc-Pro-Ala、および Gly-Pro-Lys からなる群から選択される分解コントロール領域であり、

CG は、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、

n は 3 に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の 3 次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して動脈瘤を充填するための説明書と、

を備える、システム。

【請求項 41】

前記分解コントロール領域が約 1 年の所望の分解期間を達成するように選択されている、請求項 40 に記載のシステム。

【請求項 42】

前記架橋基が、5 ~ 30 秒の範囲の所望の架橋期間を達成する、請求項 40 または 41 に記載のシステム。

10

20

30

40

50

【請求項 4 3】

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、
組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と

式 $PEG - (DCR - CG)_n$ の化合物を含むポリマー溶液であって、

式中、PEG はポリ(エチレングリコール)であり、

DCR は、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu-Glyc-Pro-Ala、および Gly-Pro-Lys からなる群から選択される分解コントロール領域であり、

CG は、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、

n は 3 に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の 3 次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して
医薬を送達するための説明書と、

を備える、システム。

【請求項 4 4】

前記分解コントロール領域が、約 1 年の所望の分解期間を達成するように選択される、
請求項 4 3 に記載のシステム。

【請求項 4 5】

前記架橋基が、約 5 ~ 30 秒の所望の架橋期間を達成する、請求項 4 3 または 4 4 に記載のシステム。

【請求項 4 6】

生体適合性材料を形成するためのシステムであって、

組換え技術によって生産された又は自然発生のヒト血清アルブミンのタンパク質溶液と

式 $PEG - (DCR - CG)_n$ の化合物を含むポリマー溶液であって、

式中、PEG はポリ(エチレングリコール)であり、

DCR は、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(ホスホエステル)、Leu-Glyc-Pro-Ala、および Gly-Pro-Lys からなる群から選択される分解コントロール領域であり、

CG は、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルの架橋基であり、

n は 3 に等しいかまたはそれより大きいものであり、

前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液は混合すると化学的に架橋され、非液体の 3 次元網状構造を形成し、前記網状構造は、経時的に液体形態に分解し、前記分解コントロール領域は所望の分解期間を達成するように選択されるものであり、前記架橋基は所望の架橋期間を達成するものである、前記ポリマー溶液と、

前記タンパク質溶液および前記ポリマー溶液の混合物を形成し、当該混合物を塗布して
細胞を送達するための説明書と、

を備える、システム。

【請求項 4 7】

前記分解コントロール領域が、約 1 週間 ~ 6 か月の所望の分解期間を達成するように選

10

20

30

40

50

択される、請求項 4 6 に記載のシステム。

【請求項 4 8】

前記架橋基が、約 5 ~ 30 秒の所望の架橋期間を達成する、請求項 4 6 または 4 7 に記載のシステム。

【請求項 4 9】

前記タンパク質溶液が緩衝液を含む、請求項 1 4、1 7、2 0、2 3、2 6、2 9、3 2、3 5、3 8、4 0、4 3、又は 4 6 に記載のシステム。

【請求項 5 0】

前記緩衝液が、炭酸塩またはリン酸塩を含む、請求項 4 9 に記載のシステム。

【請求項 5 1】

前記ヒト血清アルブミンが、約 25 % 以下の濃度である、請求項 1 4、1 7、2 0、2 3、2 6、2 9、3 2、3 5、3 8、4 0、4 3、又は 4 6 に記載のシステム。

【請求項 5 2】

前記 PEG が、約 1,000 g / モルと約 30,000 g / モルとの間の分子量を有する、請求項 1 4、1 7、2 0、2 3、2 6、2 9、3 2、3 5、3 8、4 0、4 3、又は 4 6 に記載のシステム。

【請求項 5 3】

前記 PEG が、約 2,000 g / モルと約 15,000 g / モルとの間の分子量を有する、請求項 1 4、1 7、2 0、2 3、2 6、2 9、3 2、3 5、3 8、4 0、4 3、又は 4 6 に記載のシステム。

【請求項 5 4】

前記 PEG が、約 10,000 g / モルと約 15,000 g / モルとの間の分子量を有する、請求項 1 4、1 7、2 0、2 3、2 6、2 9、3 2、3 5、3 8、4 0、4 3、又は 4 6 に記載のシステム。

【請求項 5 5】

前記 PEG が、多分枝ポリマー構造を含む、請求項 1 4、1 7、2 0、2 3、2 6、2 9、3 2、3 5、3 8、4 0、4 3、又は 4 6 に記載のシステム。

【請求項 5 6】

請求項 1 記載の生体適合性材料において、この生体適合性材料は、さらに、前記タンパク質溶液及び前記ポリマー溶液の混合物の架橋に反応して色変化を起こす薬剤を有するものである、生体適合性材料。

【請求項 5 7】

前記薬剤が、pH の変化に反応して色変化を起こす、請求項 5 6 に記載の材料。

【請求項 5 8】

請求項 5 6 に記載の材料であって、前記薬剤が、前記混合物が液体状態である場合、第 1 色を示し、そして該混合物が非液体の 3 次元網状構造を形成する場合、該第 1 色とは異なる第 2 色を示す、材料。

【請求項 5 9】

請求項 5 6 に記載の材料であって、前記薬剤が、前記混合物が液体状態と非液体の 3 次元網状構造との間の過渡期にある場合、第 1 色を示し、そして該混合物が非液体の 3 次元網状構造を形成する場合、該第 1 色とは異なる第 2 色を示す、材料。

【請求項 6 0】

前記薬剤がキシレノールブルーを含む、請求項 5 6 に記載の材料。

【請求項 6 1】

前記薬剤がフェノールレッドを含む、請求項 5 6 に記載の材料。

【請求項 6 2】

前記薬剤がキシレノールブルーおよびフェノールレッドの混合物を含む、請求項 5 6 に記載の材料。

【請求項 6 3】

前記薬剤がフェノールフタレインを含む、請求項 5 6 に記載の材料。

10

20

30

40

50

【請求項 6 4】

前記薬剤が *o*-クレゾールフタレインを含む、請求項 5 6 に記載の材料。

【請求項 6 5】

前記薬剤がプロモチモールブルーを含む、請求項 5 6 に記載の材料。

【請求項 6 6】

前記薬剤がプロモチモールブルーおよびフェノールフタレインまたは *o*-クレゾールフタレインの混合物を含む、請求項 5 6 に記載の材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願)

本出願は、米国特許出願番号第 09 / 283 , 535 号 (1999 年 4 月 1 日出願) 表題「Compositions, Systems, and Methods for Arresting or Controlling Bleeding or Fluid Leakage in Body Tissue」の一部継続出願であり、この出願それ自体が、米国特許出願番号第 09 / 188 / 083 号 (1998 年 11 月 6 日出願) 表題「Compositions, Systems, and Methods for Creating In Situ, Chemically Cross-Linked, Mechanical Barriers」の一部継続出願である。

10

【0002】

(発明の分野)

本発明は、一般に、所望の治療結果に影響を与えるための、生体適合性材料の組成物および人体組織へのそれらの適用に関する。

20

【0003】

(発明の背景)

今日、技術、費用効果、もしくは有効性、またはそれらの組み合わせに関する問題を提起する、多くの治療適応が存在する。

【0004】

例えば、介入性手順 (例えば、血管形成またはステント配置) 後に、5 Fr ~ 8 Fr の動脈切開が残存する。代表的に、動脈切開に由来する出血は、少なくとも 30 分間にわたる、手、サンドバック、または C クランプによって適用される圧力を介して制御される。圧力により究極的に止血が達成されるが、医療人の過剰な使用および費用は、管理された医療目的と一致しない。

30

【0005】

別の実施例のように、種々の異なる組織から漏れる血液は、外科的手順の間、一般的である。例としては、以下の外傷、または肝臓、脾臓、または腎臓の切除、血管吻合、および胸骨切開の間の骨の出血が挙げられる。現在、外科医は、出血を制御するための制限された数の選択肢 (代表的に、圧力、トロンビン、フィブリングリユー、骨ろう、および/またはコラーゲンスポンジ) を有する。

【0006】

同様に、肺組織から漏れる空気を制御することは、胸部手順の間に達成するのに困難である。例としては、肺切除、および肺体積整復手術が挙げられる。現在、外科医は、空気の漏れを制御するための制限された数の選択肢を有し、代表的に、胸部管は、胸部の腔から空気を取り除くために必要とされる。胸部管の存在により、病院内での患者の滞在が延びる。この空気の漏れが、手術時に密閉され得る場合、この患者は、よりはやく退院し得る。

40

【0007】

同様に、組織から漏れる液体を制御することは、外科的手順の間、達成するのに困難である。例としては、外科的手順の間の、硬膜の漏れおよびリンパ液の漏れが挙げられる。代表的に、外科医は、有効な代用硬膜の不足に起因する、硬膜の漏れを制御できず、これにより、感染因子の送達の危険性が潜在的に増加する。組織からの固体の漏れを制御するこ

50

とは、同様に、外科的手順の間に達成するのに困難である。例としては、外科的手順の間の腸の漏れが挙げられる。代表的に、外科医は、この漏れがもはや観測されなくなるまで、さらなる縫合を加えることによって腸の漏れを制御する。

【0008】

別の例として、接着は、正常に接続されていない組織の、異常な繊維接続である。接着は、組織の正常な創傷治癒応答の一部として形成されるが、この接着により、不妊症および疼痛を生じ得る。いくつかの生成物は、外科医による使用に利用可能であり、接着の形成を妨げるが、市販の生成物の有効性は、決定的に実証されてこなかった。

【0009】

同様に、組織の空隙化 (void) は、種々の手順によってなされ得る。例えば、ABB I^TM システム (United States Surgical Company によって市販されている) は、病理学者による分析のために胸部組織からコアを抜く、最小の侵襲性胸部生検システムである。このコアは、5 mm ~ 20 mm の直径の大きさの範囲である。このコアを取り除いた後に、組織の空隙化を行い、そして周りの組織より、血液をこの空隙にしみ出させる。

10

【0010】

種々の組織はまた、増強され得、より所望の容姿を作製し得る。例えば、注射可能なウシコラーゲン (Inamed Corporation から市販されている) が使用されて、顔面の皺の出現を減少させるか、または円型の唇 (fuller lip) の容姿を引き起こし得る。この処置は有効であるが、持続性は短い。

20

【0011】

動静脈奇形 (AVM) および動脈瘤の処置は、さらなる実施例を提供する。AVM は、脳において一般に見出される、動脈でも静脈でもない血管の絡み合った塊であり、おそらく出血性の発作となる。臨床学的に、AVM は、外科的な除去によって処置される。除去の前に、AVM は、制御できない出血を妨げるために塞栓形成されなければならない。動脈瘤は、血管の一部の異常な拡張であり、破裂の増加した危険となる。臨床学的に、この動脈瘤は、外科的除去、ステント移植、またはコイルによって処置される。別の可能な処置モダリティにより、血管のバルーン部分を生体材料で充填して、疾患した組織を保護および強化しなければならない。

【0012】

医薬品およびベクターの部位特異的送達に対する、増加した動向がまた存在する。この主な利点は、疾患した組織での高用量の送達、低用量の全身性送達である。例えば、抗癌剤で充填された貯蔵物は、腫瘍に直接的に配置され得る。この貯蔵物を取り囲む領域は、高濃度の抗癌剤を有するが、全身性用量は低く、副作用を最小にする。

30

【0013】

細胞、ならびに医薬品およびベクターも同様に、疾患した組織部位に送達され得る。この細胞は、遺伝学的に改変されるか、自己由来であるか、または他の供給源由来であり得る。

【0014】

このように、これらおよび他の治療適用の、技術、費用効果、および有効性を改善する生体材料に対する要求が、存在するままである。

40

【0015】

(発明の要旨)

本発明の1つの局面は、生体適合性ジーナス (genus : 属) 材料組成物を提供し、ここで、生体適合性材料組成物スピーシーズ (species : 種) の様々なファミリーが作製され得る。これらのスピーシーズ (species : 種) は、特定の治療適応に著しく良好に適合されるが、この治療適応自体は有意に異なる。

【0016】

一実施形態において、このジーナス (genus : 属) 生体適合性材料は、タンパク質溶液およびポリマー溶液の混合物を含む。このポリマー溶液は、少なくとも3個の官能基を

50

有する親水性ポリマーの誘導体を含む。混合する際に、このタンパク質溶液およびポリマー溶液は、架橋して、非液体の三次元網状構造を形成する。

【 0 0 1 7 】

一実施形態において、この網状構造は、時間が経てば、分解して液体形態に戻る。この実施形態において、ポリマーは、所望の分解期間を達成するように選択された分解コントロール(分解制御)領域を含む。この分解コントロール(分解制御)領域は、それぞれが異なる分解期間を有する異なるスピーシーズ (s p e c i e s : 種) を形成するために、選択され得る。この分解期間は、例えば、約 1 日から 5 0 0 日より長くの間で変動し得る。

【 0 0 1 8 】

一実施形態において、このポリマーは、所望の架橋期間を達成するように選択された架橋基を含む。この架橋基は、それぞれが独自の所望の架橋期間を有する異なるスピーシーズを達成するように選択され得る。この架橋期間は、例えば、1秒未満から10時間より長くまでの範囲内で変動し得る。

【 0 0 1 9 】

一実施形態において、このポリマーは、分解コントロール領域および架橋基の両方を含む。この実施形態において、各領域は、異なるスピーシーズを形成するように別個に選択され、各スピーシーズが、ある目的または治療目的を達成するように作られたその独自の分解期間および架橋期間を有する。

【 0 0 2 0 】

本発明の別の局面は、異なる治療適応のための種々のスピーシーズを使用するシステムを提供する。各システムは、タンパク質溶液およびポリマー溶液の混合物を形成するため、およびこの混合物を適用して特定の治療目的を達成するための指示書を備える。この特定の治療目的は、例えば、血管穿刺部位を密閉すること、血液または気体または液体の漏出から組織を密閉すること、固体の漏出から組織を密閉すること、手術後の癒着を防止すること、組織間隙を修復すること、組織を補強すること、動脈奇形を閉塞すること、動脈瘤を充填すること、薬物を送達すること、または細胞を送達することであり得る。

【 0 0 2 1 】

本発明の別の局面は、タンパク質溶液およびポリマー溶液の混合物を含む生体適合性材料を提供することであり、この混合物は、混合されると、架橋して、非液体の三次元網状構造を形成する。この材料は、この混合物の架橋に反応して、色の変化を受ける物質を含む。

【 0 0 2 2 】

一実施形態において、この物質は、架橋の間に、pHの変化に反応して色の変化を受ける。

【 0 0 2 3 】

一実施形態において、この物質は、この混合物が液体状態にある場合、第1の色を示し、そしてこの混合物が非液体の三次元網状構造を形成する場合、この第1の色とは異なる第2の色を示す。

【 0 0 2 4 】

一実施形態において、この物質は、この混合物が液体状態と非液体の三次元網状構造との間の変わり目にある場合、第1の色を示し、そしてこの混合物が、非液体の三次元網状構造を形成する場合、この第1の色とは異なる第2の色を示す。

【 0 0 2 5 】

本発明の特徴および利点は、以下の説明および図面、ならびに添付の特許請求の範囲に記載される。

【 0 0 2 6 】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

(I . 概要)

図 1 は、生体適合性材料を含むジーナス組成物 1 0 を示す。このジーナス組成物 1 0 は、

10

20

30

40

50

複数の材料組成スピーシーズ 1 2 に対する基礎である。

【 0 0 2 7 】

ジーナス組成 1 0 の材料組成スピーシーズ 1 2 は、いくつかの共通の基本的な特徴を共有し、これには、以下が含まれる：

(i) 各組成スピーシーズ 1 2 は、基本的な形成成分を混合することによって、インサイチュに形成され得、これら成分のうち少なくとも 2 つは、ジーナスにわたって共通する；

(i i) 混合の際に、これらの形成成分は、液体状態から生体適合性固体状態に移り得る（「ゲル化」と呼ばれるプロセスにおいて）；

(i i i) ゲル化の後、この固体組成物は、所望の機械的特性（接着強度、固着強度および弾性）を示す；

(i v) ゲル化の後、この固体組成物はまた、個体状態から生体適合性液体状態に、生理学的機構によって経時的に移り得、この液体状態は、身体によって除去され得る（「分解」と呼ばれるプロセスにおいて）；および

(v) (i i) ~ (i v) の特徴の各々は、広範な物理的範囲内で選択的におよび独立して制御され得る。

【 0 0 2 8 】

ジーナス 1 0 の共通の基本的特徴は、多様なファミリーの生体適合性材料組成スピーシーズ 1 2 を生じ、これらは、ゲル化の異なる速度、分解速度、および機械的特性を有する。これらのスピーシーズは、特定の治療適応に、顕著に十分に適合されるが、これらの治療適応は、それら自体有意に異なる。

【 0 0 2 9 】

例示された実施形態（図 1 を参照のこと）において、ジーナス 1 0 は、例示のために、1 2 個の異なるスピーシーズ 1 2 を含むように示され、各々は、以下の表に列挙されるように、対応する異なる治療適応を有する。

【 0 0 3 0 】

【表 1】

10

20

表 1

生体適合性材料組成スピーシーズおよび対応する治療適応

スピーシーズ	治療適応
1	血管穿孔部位をシールすること
2	組織を血液漏出からシールすること
3	組織を気体漏出からシールすること
4	組織を液体漏出からシールすること
5	組織を固体漏出からシールすること
6	手術後接着を防止すること
7	組織間隙の修復
8	組織の増強
9	動静脈先天異常 (AVM) の塞栓形成
10	動脈瘤の充填
11	医薬品の送達
12	細胞の送達

10

20

図 2 に示されるように、ジーナス組成物 10 に共通する特徴のために、組成物ジーナス 10 の共通の基本的特徴は、意図された処置部位におけるスピーシーズ 12 を適用するかまたは送達するための一群のシステム 14 の開発を可能にする。それにも関わらず、送達システム 14 はまた、特定の観点において異なる。なぜなら、各スピーシーズ 12 は、所望の特定の治療適応の必要性に適合するように変更されるからである。

30

【0031】

ジーナス 10 の共通の基本的特徴 (i) および (ii) に起因して、各送達システムは、2 つの機能的なキット 16 および 18 に統合され得る。第一のキット 16 は、ジーナス組成物 10 の基本的な形成成分 20 を含む。このキット 16 は、使用の前に、混合されていない状態で、基本的な形成成分を保存する。形成成分 20 の特定の局面は、システム 14 が送達するかまたは適用するスピーシーズ 12 に従って異なる。なおも、使用の例が、全ての送達システム 14 のファミリーに共通するまで、基本的な特徴は、未混合状態の基本的な形成成分を維持する。

40

【0032】

第二のキット 18 は、各スピーシーズ 12 のための混合 / 分配アセンブリ 22 を含む。この混合 / 分配アセンブリ 22 は、形成成分 20 を、液体状態で緊密な混合接触にもたらし、この混合 / 分配アセンブリ 22 は、液体混合物を、意図された治療部位に分配し、ここで、この液体混合物は、インサイチュで固体形態に転移する。送達システム 14 において、混合 / 分配アセンブリ 22 の特定の局面は、特定の治療適応の必要性に従って、異なる。なおも、インサイチュ送達のための形成成分 20 の混合の基本的特徴は、全ての送達システム 14 に共通である。

【0033】

1 つまたは両方のキット 16 および 18 は、好ましくは、液体混合物を形成し、そして混

50

合ノ分配アセンブリ 2 2 を介して液体を分配して、特定の所望の治療適応 8 4 を達成するための、説明書 2 4 を含む。

【 0 0 3 4 】

(I I . ジーナスの材料組成物)

好ましい実施形態において、ジーナスの材料組成物 1 0 は、非流動性の三次元網状構造 (ヒドロゲルと称される) を作製する。この実施形態において、ジーナス 1 0 に一般的な 2 つの基本的な形成的成分 (すなわち、 (i) タンパク質および (i i) ポリマー) が存在する。

【 0 0 3 5 】

ヒドロゲルは、一方の成分 (タンパク質またはポリマーのいずれか) 上の 1 つ以上の求核 (電子供与) 基と他方の成分上の 1 つ以上の求電子 (電気吸引) 基との間の反応によって作製される。ポリマーとしては、1 つ以上の求核基 (例えば、アミノ基 (- N H 2) 、またはチオール基 (- S H)) 、または 1 つ以上の求電子基 (例えば、アルコール基 (- O H) またはカルボキシル基 (- C O O H)) あるいはこれらの組み合わせが挙げられ得る。同様に、タンパク質を形成するアミノ酸の配列 (タンパク質の生物活性を決定する) は、求核反応性 (例えば、リジン、アルギニン、アスパラギン、グルタミン、またはシステイン) を提供し得るか、または求電子反応性 (例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、スレオニン、またはチロシン) 、あるいは両方を提供し得る。従って、このタンパク質のアミノ酸配列は、ポリマーの選択を指示し得、その逆もまたある。

【 0 0 3 6 】

タンパク質成分は、最も好ましくは、求核基を有するタンパク質溶液の形態をとる。ポリマー成分は、最も好ましくは、少なくとも 3 つの官能基を有する親水性ポリマーの求電子誘導体溶液の形態をとる。この配置において、ポリマー上の求電子基は、タンパク質上の求核基と反応して、ヒドロゲルを形成する。

【 0 0 3 7 】

これら 2 つの基本的な成分の使用によって、正確かつ予想通りに制御されるゲル化速度および分解速度を可能にして、種々の異なるスピーシーズ 1 2 を作製する。さらに、これら 2 つの基本的な成分に基づくジーナスの材料組成物 1 0 は、所望の力学的性質を保有し、これはまた、このスピーシーズの間で正確かつ選択的に操作され得る。ゲル化速度、分解速度、および力学的性質を正確かつ選択的に制御するための能力によって、多様なスピーシーズの作製が可能になり、これらのスピーシーズの各々は、特定の治療上の徴候の要求に合うように最適化される。

【 0 0 3 8 】

(A . 基本的なタンパク質成分)

ジーナスの材料 1 0 への組み込みのための適切なタンパク質溶液としては、非免疫原性の親水性タンパク質が挙げられる。例としては、血清、血清分画、ならびにアルブミン、ゼラチン、抗体、フィブリノーゲンおよび血清タンパク質の溶液が挙げられる。さらに、疎水性タンパク質の水溶性誘導体が、使用され得る。例としては、コラーゲン、エラスチン、キトサン、およびヒアルロン酸の溶液が挙げられる。さらに、1 つ以上の置換、欠失または付加を 1 次構造に有するハイブリッドタンパク質が、使用され得る。

【 0 0 3 9 】

さらに、1 次タンパク質構造は、天然に見出されるものに限定される必要はない。アミノ酸配列は、特定の構造および / または機能を達成するために合成的に設計され、次いで、このジーナスの材料に組み込まれ得る。このタンパク質は、組換え産生されても、天然に存在する供給源から収集されてもよい。

【 0 0 4 0 】

好ましいタンパク質溶液は、2 5 % ヒト血清アルブミン、U S P である。ヒト血清アルブミンが、その生体適合性およびその迅速な利用可能性に起因して、好ましい。

【 0 0 4 1 】

(B . 基本的なポリマー成分)

10

20

30

40

50

このジーナスの材料組成物の基本的なポリマー成分は、少なくとも3つの官能基を有する求電子的に誘導体化された親水性の生体適合性のポリマーである。例としては、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルピロリジノン)、ポリ(エチルオキサゾリン)、およびポリ(エチレングリコール)-コ-ポリ(プロピレングリコール)ブロックコポリマーが挙げられる。

【0042】

ポリサッカライド、炭水化物、およびタンパク質が少なくとも3つの官能基で求電子的に誘導体化され得る場合、基本的なポリマー成分は、合成ポリマーに限定されない。さらに、1つ以上の置換、欠失または付加をその1次構造に有するハイブリッドタンパク質が、ポリマー成分として使用され得る。この配置において、アミノ酸配列が、合成的に設計されて特定の構造および/または機能を達成し次いで材料中に組込まれ得る場合、タンパク質の1次構造は、天然に見出されるものに限定されない。ポリマー成分のタンパク質は、組換え産生されても天然に存在する供給源から収集されてもよい。

10

【0043】

好ましくは、このポリマー成分は、1,000g/モルと30,000g/モルとの間の分子量、より好ましくは2,000g/モルと15,000g/モルとの間の分子量、そして最も好ましくは10,000g/モルと15,000g/モルとの間の分子量を有する、ポリ(エチレングリコール)(PEG)を含む。PEGは、生体適合性であり、種々の生理学的適用において非毒性であることが実証されている。このポリマーの好ましい濃度は、5%~35% w/wであり、より好ましくは5%~20% w/wである。このポリマーは、種々の水溶液に溶解され得るが、水が好ましい。

20

【0044】

この好ましいポリマーは、一般的に以下の式：



(ここで：

DCRは分解コントロール領域であり、

CGは架橋基であり、

n 3である)

の化合物として表現され得る。

30

【0045】

好ましいポリマーは、複数アーム構造であるが、少なくとも3つの官能基(または、分子毎の反応基)を有する直線状ポリマーがまた、使用され得る。所定のPEGポリマーの有効性は、この官能基が3つ以上に増加する場合、有意に増加する。観察される官能基の漸進的な増大は、この官能基が2から3に増加する場合、そしてまたこの官能基が3から4に増加する場合に生じる。さらなる漸進的な増大は、この官能基が約4を超える場合に最小である。

【0046】

3より多い官能基を有するPEGポリマーの使用は、驚くべき利点を提供する。より多い官能基のPEGポリマーと架橋された場合、アルブミン濃度は、25%以下に減少され得る。二官能基PEGポリマーの過去の使用は、25%よりもはるか上(例えば、35%~45%)のアルブミン濃度を必要とする。より低い濃度のアルブミンの使用は、増加した弾性を有する優れた組織密封特性、さらに望ましい結果をもたらす。さらに、25%ヒト血清アルブミン、USPは、いくつかの供給源から市販されるが、より高い濃度のヒト血清アルブミン、USPは、市販されない。市販の材料を使用することによって、先行技術で開示されるようなアルブミン溶液の透析および限外濾過は排除され、アルブミン溶液調製の費用および複雑性が有意に減少される。

40

【0047】

(C. 得られるジーナス10ヒドロゲル組成物)

基本的なタンパク質溶液成分を基本的なポリマー溶液と混合する際に、非液体の三次元網状構造(すなわち、ヒドロゲル)が形成する。

50

【 0 0 4 8 】

架橋反応の間の熱の解放を最小化するために、基本的ポリマー成分の架橋基の濃度は、好ましくは反応溶液の総重量のうち5%未満、そしてより好ましくは約1%未満に維持される。架橋基の低い濃度はまた有利であり、その結果脱離基の量がまた最小化される。代表的な臨床的用途において、約50mgの非毒性脱離基が架橋反応の間に生成される（さらに望ましい結果）。好ましい実施形態において、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステルを含むCGは、ヒトにおいて有害な免疫応答を誘発することなく、アルブミンとの架橋反応に参与する能力を実証する。

【 0 0 4 9 】

このジナス材料組成物は、重篤な外来性身体応答を引き起こすことなく、身体に十分耐性である。制御された期間にわたって、この材料は、生理学的な機構によって分解する。組織学的研究は、外来性の身体応答が、生分解性材料（例えば、VICRYLTM縫合糸）と一致していることを示した。材料が分解するので、この組織は静態状態に戻る。分解されたジナスヒドロゲル組成物の分子は、腎臓によって血流から清澄化され、そして尿において身体から排出される。本発明の好ましい実施形態において、この材料は、最初の15日間でその物理的強度を失い、そして約4週間で完全に吸収される。

【 0 0 5 0 】

(I I I . スピーシーズ組成物の作製)

スピーシーズ組成物は、ゲル化の速度を制御することによって、または分解の速度を制御することによって、または機械的特性を制御することによって、あるいはその組み合わせによって、ジナス組成物から作製される。スピーシーズの制御された特性によって、ジナス10材料組成物の多様な治療適応における使用が可能になる。

【 0 0 5 1 】

(A . ゲル化の速度の制御)

ゲル化の速度は、架橋基 (CG) および反応pHを選択することによって、必要に応じて制御される。ポリマー溶液中のCGの濃度、およびタンパク質溶液中の求核基の濃度もまた、ゲル化の速度を制御するために使用され得るが、これらの濃度の変化は、代表的には、ヒドロゲルの機械的特性、ならびにゲル化の速度における変化を生じる。

【 0 0 5 2 】

求電子性CGは、アルブミンの架橋、ならびに周辺組織へのヒドロゲルの結合の原因である。このCGは、チオールと選択的に反応するように、アミンと選択的に反応するように、またはチオールおよびアミンと反応するように選択され得る。チオールに選択的なCGとしては、ビニルスルホン、N-エチルマレイミド、インドアセトアミド、およびオルトピリジルスルフィドが挙げられる。アミンに選択的なCGとしては、アルデヒドが挙げられる。非選択的な求電子基としては、活性なエステル、エポキシド、オキシカルボニルイミダゾール、ニトロフェニルカーボネート、トレシレート、メシレート、トシレート、およびイソシアネートが挙げられる。好ましいCGは、活性なエステルであり、より好ましくは、N-ヒドロキシスクシンイミドのエステルである。活性なエステルが好ましい。なぜなら、これらは求核基と迅速に反応し、そして非毒性脱離基を有するためである。

【 0 0 5 3 】

ゲル化の速度はまた、反応のpHの選択によって制御され得る。pHが低くなるほど、求電子試薬との反応に利用できない求核基の画分がより大きくなる。pHが高くなるほど、求電子試薬との反応に利用可能である求核基の画分がより大きくなる。最終的に、pHは、反応について利用可能な求核基の濃度を制御する。この反応pHは、ゲル化の速度を制御するための有用な機構である。なぜなら、これは得られるヒドロゲルの機械的特性に影響を与えることなく、速度を制御するためである。

【 0 0 5 4 】

反応pHは、緩衝液の組成および濃度によって、必要に応じて制御される。好ましい緩衝系は、リン酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムであり、これらは単独でかまたは組合せて、高いpHの緩衝液または低いpHの緩衝液を提供し得る。高いpHの緩衝液は、高速で

10

20

30

40

50

のゲル化が望ましい場合に好ましい。低いpHの緩衝液は、より低い速度のゲル化について好ましい。この緩衝液の濃度はまた、ゲル化の速度において有意な役割を果たす。架橋が原因で脱離基が形成される。好ましい実施形態において、この脱離基は酸性である。そのためこの反応が進行すると、pHは低下し、そしてゲル化の速度が遅くなる。より高い緩衝液濃度では、ゲル化の速い速度が、反応の長さにならって持続する。より低い濃度では、この緩衝系は飽和し、そしてもはや機能しない。

【0055】

CGおよび反応pHの選択を通して、液体から固体へのこの材料の変化は、1秒未満～10時間より長く、より好ましくは1秒未満～10分、そして最も好ましくは1秒未満～2分間にわたって制御され得る。

10

【0056】

架橋の進行をモニターすることが望ましくあり得る。例えば、スピーシーズ1を使用する場合（脈管穿刺部位を塞ぐために）、この組成物がいつ半固体であるか（これは、カテーテル/導入器を除去し、そして穿刺部位に圧力を適用する時間を示す）を知ることが望ましい。次に、この組成物がいつ固体であるか（これは、穿刺部位への圧力が除去され得ることを示す）を知ることにもまた望ましい。液体から半固体、次いで半固体から固体への転移は、この反応のタイミングによって決定され得る。

【0057】

この組成物（タンパク質およびポリマー）のpHは、架橋が進行するにつれて変化する（図6を参照のこと）。所定の組成物についての架橋の間のpHの変化は、分光光度計を使用して実験的に決定され得る。ポリマーが液体の場合（図6の時間 t_1 ）、pHは高い（例えば、pH9～10）。組成物が固体の場合、pHは低い（例えば、pH7）（図6の時間 t_3 ）。組成物が液体と固体との間の過渡期の場合（図6の時間 t_2 ）、pHは中間値である（例えば、pH8）。この組成物は、色の変化によってゲル化の進行を示すために、1つ以上の比色pH指示薬を含み得る。

20

【0058】

例えば、キシレノールブルーは、pH9～10で紫色を示し、pH8で黄色を示し、そしてpH7で黄色を示す。フェノールレッドは、pH9～10で赤色を示し、pH8で赤色を示し、そしてpH7で黄色を示す。キシレノールブルーとフェノールレッドとの混合物を組成物に含むことによって、この組成物は、架橋すると、時間 t_1 （9より高いpH9）で紫/青色（紫色と赤色との混合物）を示し、液体状態を示す；時間 t_2 （pHは約8）で橙色（黄色と赤色との混合物）を示し、半固体状態を示す；そして時間 t_3 （pHは約8）で黄色（黄色と黄色との混合物）を示し、固体状態を示す。

30

【0059】

別の例として（ここで、より低いpH値が区別され得る）、フェノールフタレインまたはo-クレゾールフタレインは、pH9～10で赤色を示し、そしてpH8以下で透明色（すなわち「無色」）を示す。プロモチモールブルーは、pH7以上で青色を示し、そしてpH6以下で黄色を示す。フェノールフタレイン（またはo-クレゾールフタレイン）とプロモチモールブルーとの混合物を含むことによって、この組成物は、架橋すると、pHが9より高い場合に紫/赤みを帯びた色（紫色と赤色との混合物）を示し、液体状態を示す；pHが約8の場合に青色（無色と青色との混合物）を示し、半固体状態を示す；そしてpHが約6～7の場合に、黄色（無色と黄色との混合物）を示し、固体状態を示す。

40

【0060】

（B．分解の速度をコントロールする）

分解の速度は、分解コントロール領域（DCR）、ポリマー溶液中のCGの濃度、およびタンパク質溶液中の求核性基の濃度によってコントロールされる。これらの濃度における変化はまた、代表的に、ヒドロゲルの機械的特性ならびに分解の速度における変化を生じる。

【0061】

分解の速度は、分解コントロール領域（DCR）中の化学的部分の選択によって最もコン

50

トロールされる。分解が所望でない場合、DCRは、生分解を妨げるように選択され得るか、または材料は、DCRを有さずに作製され得る。しかし、分解が所望の場合、加水分解可能または酵素分解可能なDCRが選択され得る。加水分解可能な部分の例としては、飽和二酸、不飽和二酸、ポリ(グリコール酸)、ポリ(DL-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(-カプロラクトン)、ポリ(-バレロラクトン)、ポリ(-ブチロラクトン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(無水物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、およびポリ(ホスホエステル)が挙げられる。酵素分解可能なDCRの例としては、Leu-Gly-Pro-Ala(コラゲナーゼ感受性結合)およびGly-Pro-Lys(プラスミン感受性結合)が挙げられる。DCRは、分解可能な群(例えば、ポリ(グリコール酸)および二酸)の組み合わせを含み得ることがまた理解されるべきである。

10

【0062】

DCRの選択を介して、固体ヒドロゲルから分解された液体までの材料の変形は、たった1日から500日を超えるまで、より好ましくは、5日から30日までコントロールされ得る。

(C. 機械的特性をコントロールする)

ヒドロゲルの所望の機械的特性としては、粘着性強度、接着性強度、および弾性が挙げられる。タンパク質およびポリマーの官能性、濃度、ならびに分子量の選択を介して、ヒドロゲルの機械的特性は、種々の臨床的必要性に合うように調整され得る。

【0063】

ヒドロゲルの機械的特性は、ヒドロゲル網状構造中の架橋の数ならびに架橋間の距離によって、部分的にコントロールされる。架橋の数および架橋間の距離の両方は、ポリマーおよびタンパク質の官能性、濃度、ならびに分子量に依存する。

20

【0064】

官能性または分子当りの反応基の数は、架橋の数および架橋間の距離の両方に影響することによって、得られたヒドロゲルの機械的特性に影響する。以前に議論されたように、所定のポリマーの有用性は、官能性が3を超えるかまたはそれに等しい場合、有意に増加する。官能性において観察される漸増的増加は、官能性が2から3まで増加する場合、そしてまた官能性が3から4に増加する場合に発生する。一定の濃度で、ポリマーまたはタンパク質の官能性を増加することによって、反応に利用可能な架橋基の濃度は増加し、そして、より多くの架橋が形成される。しかし、増加した機械的特性は、官能性のみを用いてコントロールされ得ない。最終的に、反応基が付着するタンパク質またはポリマーの立体障害は、優勢であり、ヒドロゲルの機械的特性におけるさらなる変化は、観察されていない。官能性の影響は、官能性が約4に達する場合に飽和する。

30

【0065】

タンパク質およびポリマーの濃度はまた、架橋の数および架橋間の距離の両方に影響することによって、得られたヒドロゲルの機械的特性に影響する。タンパク質およびポリマー濃度を増加することは、利用可能な架橋基の数を増加し、それにより、ヒドロゲルの強度を増加する。しかし、ヒドロゲルの弾性における減少は、タンパク質およびポリマーの濃度が増加する際に観察される。濃度による機械的特性に対する効果は、タンパク質およびポリマーの溶解度によって制限される。

40

【0066】

ポリマーおよびタンパク質分子量は、架橋の数および架橋間の距離の両方に影響することによって、得られるヒドロゲルの機械的特性に影響する。タンパク質およびポリマーの分子量を増加することは、利用可能な架橋基の数を減少し、それにより、ヒドロゲルの強度を減少する。しかし、ヒドロゲルの弾性の増加は、タンパク質およびポリマーの漸増性分子量で観察される。低分子量タンパク質およびポリマーは、強力であるが脆性のヒドロゲルを生じる。高分子量タンパク質およびポリマーは、弱いにより弾性のゲルを生じる。分子量による機械的特性に対する効果は、タンパク質およびポリマーの溶解度によって制限される。しかし、高分子量のポリマーは、クリアするのが困難であるので、身体がポリマ

50

ーを除去する能力に対して考慮がなされるべきである。

【0067】

(IV. 例示的なスピーシーズ組成物)

ゲル化の速度、得られたヒドロゲルの機械的特徴、および分解の速度を調整することによって、ジーナス材料組成物は、種々の医療適応における使用について調整され得ることが理解されるべきである。

【0068】

以下のスピーシーズ組成物およびそれらの治療適応は、例として含まれる。

【0069】

(A. スピーシーズ1: 血管穿刺部位のシーリング)

血管穿刺部位のシーリングのために、15~60秒のゲル化時間を有する医用材料処方物が好ましく、15~30秒がより好ましい。この期間は、医用材料が、送達デバイスを通じて送達され、そして固化の前に表面のデコボコに流れこむのを可能にする。固化の前の期間はまた、先行技術における代替法と比較する場合、患者の安全を強化する。

【0070】

コラーゲンプラグまたはスラリーは、血管穿刺部位をシールするために以前に使用されてきた。しかし、コラーゲンプラグまたはスラリーが、血管に侵入する場合、動脈切開から下流の塞栓は、別の可能性である。対照的に、前臨床研究は、スピーシーズ1の医用材料が固化の前に血流に侵入する場合、塞栓が形成しないことを実証する。スピーシーズ1の医用材料は、塞栓が形成され得ない程度まで流れている血液中に希釈される。さらに、ゲル化の速度は、流れている血液のpHにおいて減少し、希釈効果をさらに強化する。

【0071】

この適応について、ヒドロゲルスピーシーズ1は、動脈切開から取り除かれることを妨げるために十分な接着性強度を有する。ヒドロゲルスピーシーズ1はまた、動脈圧(すなわち、約200mmHgまで)下での破裂を妨げるのに十分な粘着性強度を有する。ヒドロゲルスピーシーズ1はまた、分解を介して機械的特性を減少する前に、適用後15日までの間に動脈切開をシールし、そして、適用後30日までに完全に分解する。

【0072】

以下は、スピーシーズ1についての代表的な組成物である。

【0073】

ポリマー成分: 注射用水中17% w/w 4アームポリ(エチレングリコール)テトラ-スクシンイミジルグルタレート(MW10,000)。

【0074】

タンパク質成分: 300mM二塩基性リン酸ナトリウム(USP)で補充した、25% w/w ヒト血清アルブミン(USP)。

【0075】

(B. スピーシーズ2: 血液漏出からの組織の封鎖)

前臨床研究は、スピーシーズ2の生物材料が、散在性器官の出血を制御する際に有効であることを実証した。この出血は、凝固カスケードとの生理的な相互作用を介して制御されないが、スピーシーズ2の生物材料は機械的に組織を封鎖して、この出血を制御する。

【0076】

この適応のために、スピーシーズ2の生物材料処方物は、瞬間ゲル化時間を有する。この適応において止血を達成するために、生物材料スピーシーズ2は、重力によりその部位から除去される前、および/または血流により希釈される前に凝固する。生じるヒドロゲルスピーシーズ2はまた、創傷から取り外されることを防止するのに十分な接着強度、および約200mmHgまでの動脈圧下での破裂を防止するのに十分な粘着強度を有する。ヒドロゲルスピーシーズ2は、適用後15日まで創傷を封鎖した後、分解を通じて機械的な特性を喪失し、そして適用30日後に完全に分解する。

【0077】

以下は、スピーシーズ2の代表的な組成である:

10

20

30

40

50

ポリマー成分：17% w/w 4分枝ポリ(エチレングリコール)テトラスクシンイミジルスクシネート、MW 10,000(注入のために水中に含まれる)

タンパク質成分：25% w/w ヒト血清アルブミン、250mM 炭酸ナトリウムおよび50mM 重炭酸ナトリウムを補充されたUSP。

【0078】

(C.スピーシーズ3：気体漏出からの組織の封鎖)

前臨床研究は、スピーシーズ3が、肺からの空気漏出を制御する際に有用であることを実証した。スピーシーズ3の生物材料は、縫合系またはステープルライン上に機械的なバリアを形成する。

【0079】

この適応において、スピーシーズ3の生物材料は、瞬間ゲル化時間を有する。この適応における封鎖を達成するために、この生物材料は、重力によりその部位から除去される前に凝固する。生じるヒドロゲルスピーシーズ3は、創傷から取り外されることを防止するのに十分な接着強度および生理的な肺圧下での破裂を防止するのに十分な粘着強度を有する。ヒドロゲルスピーシーズ3はまた、反復される肺の膨張に耐えるのに十分な弾性を示す。ヒドロゲルスピーシーズ3は、適用後15日まで創傷を封鎖した後、分解を通じて機械的な特性を喪失し、そして適用30日後に完全に分解する。

【0080】

以下は、スピーシーズ3の代表的な組成である：

ポリマー成分：17% w/w 4分枝ポリ(エチレングリコール)テトラスクシンイミジルスクシネート、MW 10,000(注入のために水中に含まれる)

タンパク質成分：25% w/w ヒト血清アルブミン、250mM 炭酸ナトリウムおよび50mM 重炭酸ナトリウムを補充されたUSP。

【0081】

(D.スピーシーズ4：液体漏出からの組織の封鎖)

液体漏出を封鎖するために、スピーシーズ4の生物材料は、創傷、縫合系、またはステープルライン上に機械的なバリアを形成する。スピーシーズ4の生物材料は、瞬間ゲル化時間を有し、重力によりその部位から除去される前に凝固する。生じるヒドロゲルスピーシーズ4は、創傷から取り外されることを防止するのに十分な接着強度および生理的な圧力下での破裂を防止するのに十分な粘着強度を有する。ヒドロゲルスピーシーズ4は、適用後15日まで封鎖した後、分解を通じて機械的な特性を喪失し、そして適用30日後に完全に分解する。

【0082】

以下は、スピーシーズ4の代表的な組成である：

ポリマー成分：17% w/w 4分枝ポリ(エチレングリコール)テトラスクシンイミジルスクシネート、MW 10,000(注入のために水中に含まれる)

タンパク質成分：25% w/w ヒト血清アルブミン、250mM 炭酸ナトリウムおよび50mM 重炭酸ナトリウムを補充されたUSP。

【0083】

(E.スピーシーズ5：固体漏出からの組織封鎖)

固体漏出を封鎖するために、スピーシーズ5の生物材料は、創傷、縫合系、またはステープルライン上に機械的なバリアを形成する。スピーシーズ5の生物材料は、瞬間ゲル化時間を有し、重力によりその部位から除去される前に凝固する。

【0084】

生じるヒドロゲルスピーシーズ5は、創傷から取り外されることを防止するのに十分な接着強度および生理的な圧力下での破裂を防止するのに十分な粘着強度を有する。ヒドロゲルスピーシーズ5は、適用後15日まで創傷を封鎖した後、分解を通じて機械的な特性を喪失し、そして適用30日後に完全に分解する。

【0085】

以下は、スピーシーズ5の代表的な組成である：

10

20

30

40

50

ポリマー成分：17% w/w 4分枝ポリ(エチレングリコール)テトラスクシンイミジルスクシネート、MW 10,000(注入のために水中に含まれる)

タンパク質成分：25% w/w ヒト血清アルブミン、250mM 炭酸ナトリウムおよび50mM 重炭酸ナトリウムを補充されたUSP。

(F.スピーシーズ6：術後接着の防止)

スピーシーズ6の生物材料は、損傷した組織表面を被覆してフィブリンの堆積を防止し、そして上皮細胞の新たな層の形成を可能にする。術後接着の防止のために、スピーシーズ6の生物材料は、腹腔鏡検査送達され得、そして瞬間ゲル化時間を有する。この適応のために、生物材料スピーシーズ6は、重力によりその部位から除去される前に凝固する。

【0086】

生じるヒドロゲルスピーシーズ6は、創傷から取り外されることを防止するのに十分な接着強度を有する。ヒドロゲルスピーシーズ6は、術後3~15日間、好ましくは7~10日間組織に接着した後に、有意な量の分解が起こる。スピーシーズ6の生物材料は、術後5~180日、好ましくは5~30日で完全に分解する。

【0087】

以下は、スピーシーズ6の代表的な組成である：

ポリマー成分：9% w/w 4分枝ポリ(エチレングリコール)テトラスクシンイミジルスクシネート、MW 10,000(注入のために水中に含まれる) タンパク質成分：13% w/w ヒト血清アルブミン、250mM 炭酸ナトリウムおよび50mM 重炭酸ナトリウムを補充されたUSP。

【0088】

(G.スピーシーズ7：組織空隙の修復)

スピーシーズ7の生体材料で、組織空隙を満たし、そして固める。組織空隙の修復について、スピーシーズ7の生体材料は、約5秒のゲル化時間を有する。5秒のゲル化時間は、処方物が、この空隙に入り、表面の凹凸を満たし、止血を達成し、そしてヒドロゲル内のエアポケットの形成を防ぐことを可能にする。生じたヒドロゲルスピーシーズ7は、空隙からの無理な移動を防ぐのに十分な接着強度および100mmHgまでの静脈圧下での破裂を防ぐのに十分な粘着強度を有する。このヒドロゲルスピーシーズ7は、適用後15日までの間、創傷を密封し、その後分解により機械的な性質が損失し、そして適用後30日~60日までに完全に分解される。

【0089】

以下は、スピーシーズ7についての代表的な組成である：

ポリマー成分：注入用の水の、17% w/w 4-アームポリ(エチレングリコール)テトラ-スクシンイミジルグルタレート、MW 10,000。

【0090】

タンパク質成分：100mM 炭酸ナトリウムおよび50mM 重炭酸ナトリウムで追加された25% w/w ヒト血清アルブミン(USP)。

【0091】

(H.スピーシーズ8：組織の増強)

スピーシーズ8の生体材料は、所望の組織を増強し、そして固める。組織増強のために、スピーシーズ8の生体材料は、約120秒のゲル化時間を有する。120秒のゲル化時間は、処方物が表面の凹凸に入り、ヒドロゲル内のエアポケットの形成を防ぐことを可能にし、そして使用者が所望の効果を達成するために体積を追加または減ずることを可能にする。

【0092】

生じたヒドロゲルスピーシーズ8は、組織部位からの無理な移動を防ぐのに十分な接着強度を有する。このヒドロゲルスピーシーズ8は、適用後1年間まで分解しない。

【0093】

以下は、スピーシーズ8についての代表的な組成である：

ポリマー成分：注入用の水の、17% w/w 4-アームポリ(エチレングリコール

10

20

30

40

50

) テトラ - プロピオン酸スクシンイミジルエステル、MW 10,000。

【0094】

タンパク質成分：25% w/w ヒト血清アルブミン (USP)。

【0095】

(I. スペース9：動静脈先天異常 (AVM) の塞栓形成)

スペース9の生体材料は、液体として送達されるが、速やかに固体に固まり、AVMを塞栓形成する。AVMの塞栓形成のために、スペース9の生体材料は、約30秒～約120秒のゲル化時間を有する。固体化前の時間は、スペース9の生体材料が血管の蛇行部を完全に満たすことを可能にする。

【0096】

生じたヒドロゲルスペース9は、組織部位からの無理な移動を防ぐのに十分な接着強度を有する。このヒドロゲルスペース9の分解は、AVMが塞栓形成直後に除去される場合、問題とされない。

【0097】

以下は、スペース9についての代表的な組成である：

ポリマー成分：注入用の水の、17% w/w 4 - アーム ポリ (エチレングリコール) テトラ - スクシンイミジルグルタレート、MW 10,000。

【0098】

タンパク質成分：25% w/w ヒト血清アルブミン。

【0099】

(J. スペース10：動脈瘤の充填)

スペース10の生体材料は、液体として送達されるが、速やかに固体に固まり、動脈瘤を充填する。動脈瘤充填のために、スペース10の生体材料は、約5秒～約30秒のゲル化時間を示す。固体化前の時間は、処方物が動脈瘤を完全に満たすことを可能にする。

【0100】

生じたヒドロゲルスペース10は、動脈瘤からの無理な移動を防ぐのに十分な接着強度および約200mmHgまでの動脈圧下での破裂を防ぐのに十分な粘着強度を有する。このヒドロゲルスペース10は、適用後1年間まで分解しない。

【0101】

以下は、スペース10についての代表的な組成である：

ポリマー成分：注入用の水の、17% w/w 4 - アーム ポリ (エチレングリコール) テトラ - プロピオン酸スクシンイミジルエステル、MW 10,000。

【0102】

タンパク質成分：100mM 炭酸ナトリウムおよび50mM 重炭酸ナトリウムで追加された25% w/w ヒト血清アルブミン (USP)。

【0103】

(K. スペース11：医薬の送達)

スペース11の生体材料は、医薬またはベクターのための貯蓄物として利用される。生じたヒドロゲルスペース11は、疾患組織で直接固体化され得る。医薬の送達のために、スペース11の生体材料は、約5秒～約30秒のゲル化時間を示す。生じたヒドロゲルスペース11は、組織からの無理な移動を防ぐのに十分な接着強度および切断を防ぐのに十分な粘着強度を有する。このヒドロゲルスペース11の分解は、医薬の放出のための所望の時間の枠 (1週～1年の範囲) に依存する。

【0104】

以下は、スペース11についての代表的な組成である：

ポリマー成分：注入用の水の、17% w/w 4 - アーム ポリ (エチレングリコール) テトラ - スクシンイミジルグルタレート、MW 10,000。

【0105】

タンパク質成分：75mM 炭酸ナトリウムおよび75mM 重炭酸ナトリウムで追加さ

10

20

30

40

50

れた 25% w/w ヒト血清アルブミン。

【0106】

(L. スペース 12 : 細胞の送達)

スペース 12 の生体材料は、送達されるべき細胞のためのマトリクスとして利用される。細胞の送達のために、スペース 12 の生体材料は、約 5 秒 ~ 約 30 秒のゲル化時間を有する。

【0107】

生じたヒドロゲルスペース 12 は、組織からの無理な移動を防ぐのに十分な接着強度および切断を防ぐのに十分な粘着強度を有する。このヒドロゲルスペース 12 の分解は、細胞が組織の形を直すための所望の時間の枠 (1 週 ~ 6 月の範囲) に依存する。

10

【0108】

以下は、スペース 12 についての代表的な組成である：

ポリマー成分：注入用の水の、17% w/w 4 - アーム ポリ (エチレングリコール) テトラ - スクシンイミジルグルタレート、MW 10,000。

【0109】

タンパク質成分：75 mM 炭酸ナトリウムおよび 75 mM 重炭酸ナトリウムで追加された 25% w/w ヒト血清アルブミン。

【0110】

以下の表は、組成物ジナス 10 のスペース 1 ~ 12 のゲル化時間、分解時間、および機械的特性をまとめる。

20

【0111】

【表 2】

表2
基本ジーナス組成物のスピーシーズ1~12の主な特徴および治療適応

スピーシーズ	ゲル化時間	分解時間	力学的特性	治療適応
1	15~60秒	30日	粘着力: 移動を防止する 凝集力: 動脈圧下で破裂を防止する	血管穿刺部位の封着
2	即効性	30日	粘着力: 移動を防止する 凝集力: 動脈圧下で破裂を防止する	血液漏出しないよう組織の封着
3	即効性	30日	粘着力: 移動を防止する 凝集力: 肺圧下で破裂を防止する 弾力性: 繰り返される肺膨張に抵抗するため	ガス漏出しないよう組織の封着
4	即効性	30日	粘着力: 移動を防止する 凝集力: 生理学的圧力下で破裂を防止する	液体漏出しないよう組織の封着

表2-①

10

20

30

表2続き

スピーシーズ	ゲル化時間	分解時間	力学的特性	治療適応
5	即効性	30日	粘着力: 移動を防止する 凝集力: 生理学的 圧力下で 破裂を防止する	固体漏出 しないよう 組織の封着
6	即効性	5~30日	粘着力: 移動を防止する	手術後の 癒着の防止
7	5秒	30~60日	粘着力: 移動を防止する 凝集力: 静脈圧下 で破裂を防止する	組織空隙 の修復
8	120秒	1年	粘着力: 移動を防止する	組織の増強
9	30~120秒	N/A	粘着力: 移動を防止する	AVMの 塞栓形成
10	5~30秒	1年	粘着力: 移動を防止する 凝集力: 動脈圧下 で破裂を防止する	動脈瘤の 充填
11	5~30秒	1年	粘着力: 移動を防止する 凝集力: 断片化を防止する	薬剤の送達
12	5~30秒	1週間から 6ヶ月	粘着力: 移動を防止する 凝集力: 断片下を防止する	細胞の送達

表2-②

(VI. スピーシーズ開発のための一般的な方法論)

図5は、組成物ジーナス10に基づいてスピーシーズ組成物を開発するための方法論200を例示するフローチャートを示す。

【0112】

第1の工程202は、所望される臨床適応を選択することである。選択された臨床適応の治療的な必要性に基づいて、工程204、工程206および工程208は、それぞれ適応に適した機械的特性、ゲル化の速度および分解速度を同定することに続く。

【0113】

適応のために所望される機械的特性の同定する際に、工程210は、所望の機械的特性を有するスピーシーズを作製するために、組成物ジーナス10の成分を選択的に選択するために実行される。以前に記載されたように、機械的特性は、タンパク質およびポリマーの濃度を通して選択され得る。弾性は、タンパク質およびポリマーのより低い濃度ならびにポリマーの分子量の増大を通して得られ得る。粘着強度は、タンパク質およびポリマーのより高い濃度ならびにポリマーの分子量の減少を通して得られ得る。増大された粘着強度は、タンパク質の濃度に対するポリマーの濃度を増大することによって得られ得る。緩衝液系が、完全に最適化されるまで、この工程210における機械的特性の評価が、適切な

10

20

30

40

50

架橋期間後に実行されて、架橋反応の完了を可能にする。

【0114】

一旦、所望される機械的特性が、達成されると、工程212は、組成物ジーンズ10の成分をさらに選択的するために改変を実行されて、これらのスピーシーズについてゲル化の所望される速度を生じる。以前に記載され得たように、ゲル化の速度は、緩衝系およびポリマーの架橋基を用いて選択される。増大されたゲル化の速度は、炭酸塩緩衝液（より高いpH）およびより高い緩衝液濃度を使用することによって達成される。減少されたゲル化の速度は、リン酸緩衝液（より低いpH）およびより低い緩衝液濃度を使用することによって達成され得る。一旦、所望のゲル化の速度が得られると、所望される機械的特性がなおも、臨床に関連する期間の間存在することを確認すべきである。

10

【0115】

一旦、所望の機械的特性およびゲル化の速度が達成されると、工程214は、組成物ジーンズ10の成分をさらに選択的に改変するために実行して、これらのスピーシーズについて所望される分解速度を生じる。以前に記載されたように、分解速度は、ジーンズの組成物のポリマーの一部における分解コントロール領域を変化することによって選択され得る。増大した分解速度は、グリコライドまたはラクチドを使用することによって達成され得るが、減少した分解速度は、分解コントロール領域としてグルタル酸を使用することによって達成され得る。分解しない処方物はまた、分解コントロール領域の除去によって達成され得る。一旦、所望される分解速度が得られると、所望の機械的特性およびゲル化の速度がなおも、維持されることが確認されるべきである。

20

【0116】

ここで、工程216が、利用可能な場合、実施されて、インビトロモデルにおいてスピーシーズを評価し得る。これらのモデルは、臨床的に関連する様式において機会的性質およびゲル化の速度を確認するために使用される。これらの結果が、これらの性質が調整される必要があると示す場合、これらは洗練される。

【0117】

最後の工程218は、インビボにおける実験を含む。インビボにおける実験において、スピーシーズの生体適合性、有効性および分解速度が確認される。

【0118】

(VII. 例示的な送達系)

送達系14は、原子化、固定ミキサーまたはインラインチャネル混合を使用して、基礎的なタンパク質とポリマー溶液成分を十分に混合する。使用される混合技術は、特定の治療的適応の要求、特に、ゲル化時間および処理部位の形態の必要性に依存する。

30

【0119】

ジーンズ材料組成物のための典型的な送達系14（図3を参照のこと）は、第1のキット16中に、第1の分配シリンジ60および第2の分配シリンジ62を含み、ここでジーンズ材料組成物の形成的な成分が含まれる。

【0120】

第1の分配シリンジ60は、緩衝化タンパク質溶液成分100の濃縮物を含む。このタンパク質溶液は、適切な緩衝液で補充され、滅菌濾過され、無菌的にシリンジ60に詰められ、そしてこのシリンジ60は、使用まで保存のために封をされる。

40

【0121】

第2の分配シリンジ62は、不活性の、求電子性の、水溶性ポリマー成分102を含む。ポリマー成分102は、使用の前に、安定な粉末形態で、不活性雰囲気（例えば、アルゴン）下で第2の分配シリンジ62に最初に詰められる。

【0122】

この構成において、第1のキット16は、第3のシリンジ104を含み、このシリンジ104は、アルブミン成分100との混合の直前に粉末ポリマー102の溶解のための滅菌水106を含む。混合を容易にする際に、止め栓バルブ108は、第2の分配シリンジ62の調剤端においてルアーフィッティング88に固定される。水用シリンジ104の調剤

50

端 1 1 0 は、止め栓バルブ 1 0 8 に連結され、その結果、水 1 0 6 は、使用前に分配シリンジ 6 2 中でポリマー 1 0 2 と混合され得る。

【 0 1 2 3 】

図 3 がまた示すように、第二のキット 1 8 は、材料導入体 / ミキサー 2 2 を備える。図 4 が示すように、2 つの調剤シリンジ 6 0 および 6 2 は、材料導入体 / ミキサー 2 2 上に、簡単に備え付けられる。この材料導入体 / ミキサー 2 2 は、接合体 8 4 を含む。この接合体 8 4 は、メス型ルアーフィッティング 8 6 を、並行して含む。各メス型ルアーフィッティング 8 6 は、調剤シリンジ 6 0 および 6 2 の調剤末端で、糸を通したオス型ルアーフィッティング 8 8 を受ける。

【 0 1 2 4 】

接合体 8 4 は、メス型ルアーフィッティング 8 6 に連結した内部チャンネル 9 0 を含む。このチャンネル 9 0 は、シグナル排出口 9 2 に Y 接合部で合流する。この接合体 8 4 は、シリンジ 6 0 および 6 2 によって調剤される 2 つの液体を、これらが接合体 8 4 を離れるまで別々に維持する。この設計は、2 つの液体間での混合反応に起因する、接合体 8 4 の目詰まりを最小化する。シリンジクリップ 6 8 は、接合体 8 4 を介した個々の溶液の同等の適用を確保するために提供され得る。

【 0 1 2 5 】

材料導入体 / ミキサー 2 2 および接合体の部分は、例えば、医療品質のプラスチック材料（例えば、ポリカーボネートおよびアクリル）を成型することによって作製される。

【 0 1 2 6 】

これらの治療的指示のために、これらのスピーシーズ組成物が瞬時のゲル化または数秒内のゲル化を経る必要がある場合、そして適用部位が曝露される場合（例えば、スピーシーズ 2、3、4、5、6、7、8、9）、この材料導入体 / ミキサー 2 2 は、この接合体に連結した混合スプレーヘッド 9 4 を含む得る（図 4 を参照のこと）。好ましくは、このキットは、1 つの混合スプレーヘッド 9 4 が使用の間に詰まった場合の、いくつかの相互転換可能な混合スプレーヘッド 9 4 を含む。

【 0 1 2 7 】

この混合スプレーヘッド 9 4 は、種々に構築され得、かつ従来のスプレーヘッドを含む得る。

【 0 1 2 8 】

あるいは、この材料導入体 / ミキサー 2 2 は、カニューレ 1 5 2 を含む得、これは、使用において、この接合体と連結され得る。

【 0 1 2 9 】

これらの治療的指示のために、これらのスピーシーズ組成物が、より長い期間のゲル化を経る必要があり、そして接近が表面下の組織部位（例えば、スピーシーズ 1 および 1 0）に必要とされる場合、この材料導入体 / ミキサー 2 2 は、接合体 8 4 に連結するカテーテルチューブアセンブリ 2 6（図 3 を参照のこと）を含む得る。このカテーテルチューブアセンブリ 2 4 は、その遠位端で、円周に間隔をあけたノズル 3 4 のアレイを含む。この障壁材料は、液体形態で運搬され、そして穿刺部位でノズル 3 4 を介して円周の様式で、調剤される。

【 0 1 3 0 】

接合体 8 4 によって機械的に一緒に連合された調剤シリンジ 6 0 および 6 2 から縦列で示されるので、このジナス材料組成物の 2 つの基本的な成分は、混合スプレーヘッド 9 4 またはカニューレ 1 5 2 があるいはカテーテルチューブアセンブリ 2 6 かのいずれかにおいて液体状態で接触する。これら 2 つの成分の噴霧は、これらが混合スプレーヘッド 9 4 を介して分散される場合に、生じる。カニューレ 1 5 2 またはカテーテルチューブを介した液体成分の通過は、これらの材料をチャンネル混合する。噴霧またはチャンネル混合のいずれかによって、この液体成分は、十分に混合されて直ぐに架橋反応を開始する。

【 0 1 3 1 】

この材料導入体 / ミキサー 2 2 によって、医師は、調剤シリンジ 6 0 および 6 2 からこれ

10

20

30

40

50

ら2つの成分を液体状態で一様に調剤することが可能である。この材料導入体/ミキサー22はまた、調剤シリンジ60および62から液体状態で流しながら成分を混合する。

【0132】

曝露された組織部位にスプレーによって適用されるこれらのスピーシーズのための送達システムのさらなる詳細は、1999年4月1日に出願され、そして表題「Compositions, Systems, And Methods for Arresting or Controlling Bleeding or Fluid Leakage in Body Tissue」である、同時係属中の米国特許出願番号09/283,535中に見出され、これは、本明細書中で参考として援用される。

【0133】

カテーテルを基本とするシステムによって導入されるこれらのスピーシーズのための送達システムのさらなる詳細は、1998年11月6日に出願され、そして表題「Compositions, Systems, and Methods for Creating in Situ, Chemically Cross-linked, Mechanical Barriers」である、同時係属中の米国特許出願番号09/188,083中に見出され、これは同様に、本明細書中で参考として援用される。例えば、スピーシーズ1材料組成物を送達するために使用される場合、この組織トラックをスピーシーズ1材料組成物で満たすことなく、5.5Frのカテーテルチューブを使用して5Fr~10Frの動脈切開を封じ得る。このスピーシーズ1材料組成物は、動脈切開に隣接して送達されるが、この送達デバイスは、この液体が組織トラックを満たすのを妨げる。この特徴は、このスピーシーズ1材料組成物が、動脈切開で最大の効力で残存することを確実にする。

【0134】

本発明の特徴は、上記の特許請求の範囲に示される。

【0135】

本発明は、その精神または本質的な特徴から逸脱することなくいくつかの形態で具体化され得る。本発明の範囲は、前述の詳細な説明よりむしろ添付の特許請求の範囲において規定される。従って、特許請求の範囲の意味および等価物の範囲内にある全ての実施形態は、特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、特定の治療適応に各々十分に適合された、複数の組成物スピーシーズの基礎を形成する生体適合性材料のジナス組成物の線図である。

【図2】 図2は、図1に示される所定の組成物スピーシーズを、意図した送達部位に適用または送達するために有用な、第1および第2の機能的キットを備えるシステムの線図である。

【図3】 図3は、図2に示される代表的なキットの詳細な平面図であり、一方のキットは、ジナス組成物の基本形成成分を含み、他方のキットは、スピーシーズのための混合/分配アセンブリを含む。

【図4】 図4は、図3に示される第2のキットに含まれる代表的な混合/分配アセンブリの斜視図である。

【図5】 図5は、図1に示される組成物ジナスに基づくスピーシーズ組成物を送達するための方法を例示するフローチャートである。

【図6】 図6は、pHの変化を、固体の三次元網状構造を形成する所定のスピーシーズ組成物の架橋期間として示すグラフである。

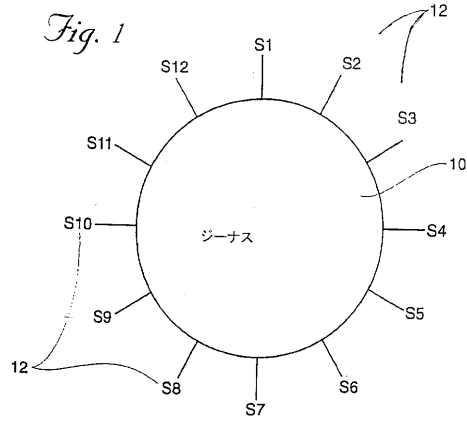
10

20

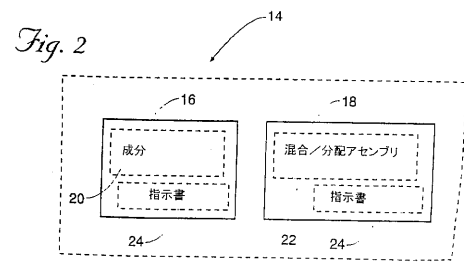
30

40

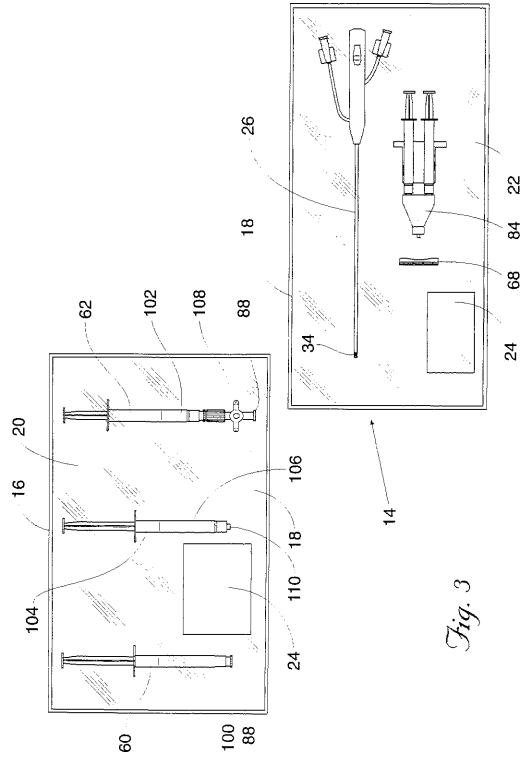
【図1】



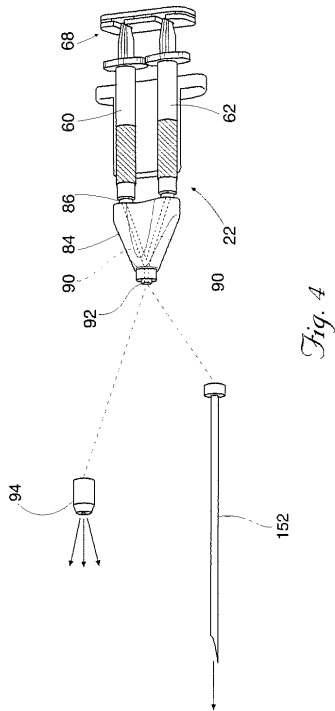
【図2】



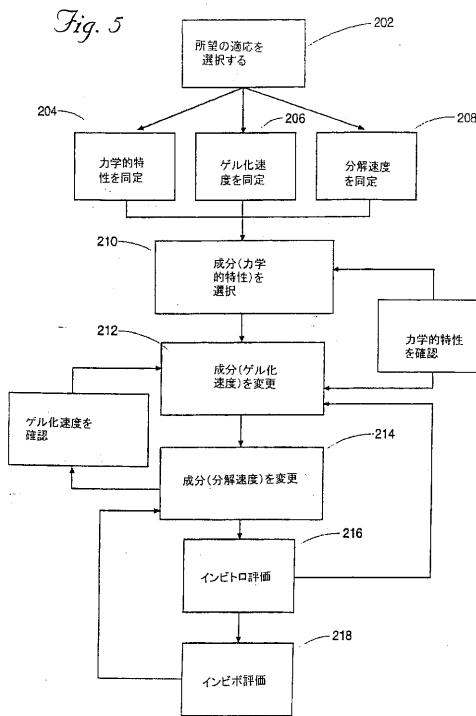
【図3】



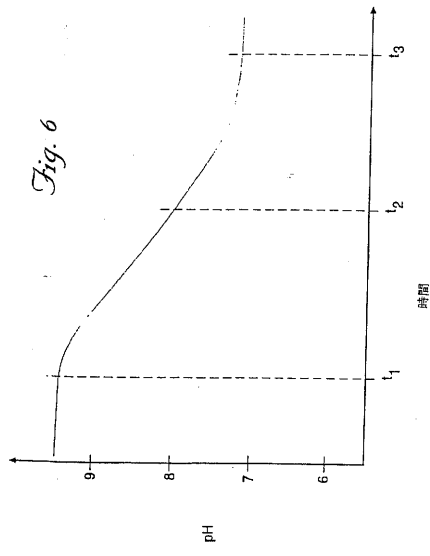
【図4】



【図5】



【 図 6 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 K 17/06 (2006.01) C 0 7 K 17/06
A 6 1 B 17/00 (2006.01) A 6 1 B 17/00 3 2 0
A 6 1 B 17/12 (2006.01) A 6 1 B 17/12

(72)発明者 クルーズ, グレゴリー エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 6 9 1, ミッション ピエジョ, ピア ピエント 2
5 6 6 1

審査官 馬場 亮人

(56)参考文献 特開平08-024325(JP,A)
特表平08-509219(JP,A)
国際公開第99/055355(WO,A1)
特表平09-508926(JP,A)
特表平06-503840(JP,A)
国際公開第99/022770(WO,A1)
特表2003-508564(JP,A)
特表2002-531217(JP,A)
特表2002-541923(JP,A)
特表2002-525137(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 31/00
A61K 47/34
A61K 47/42
A61L 24/00
A61L 27/00
A61B 17/00
A61B 17/12
C07K 17/06