

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5139301号
(P5139301)

(45) 発行日 平成25年2月6日(2013.2.6)

(24) 登録日 平成24年11月22日(2012.11.22)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 L 29/00 (2006.01)

A 6 1 L 29/00 T

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

A 6 1 L 31/00 T

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

A 6 1 L 27/00 V

請求項の数 17 (全 72 頁)

(21) 出願番号 特願2008-532203 (P2008-532203)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月11日(2005.11.11)
 (65) 公表番号 特表2009-508626 (P2009-508626A)
 (43) 公表日 平成21年3月5日(2009.3.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/040927
 (87) 国際公開番号 W02007/040557
 (87) 国際公開日 平成19年4月12日(2007.4.12)
 審査請求日 平成20年11月11日(2008.11.11)
 (31) 優先権主張番号 60/719,466
 (32) 優先日 平成17年9月21日(2005.9.21)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 506112683
 サーモディクス、インコーポレイティド
 アメリカ合衆国、ミネソタ 55344、
 エデン プレイリー、ウエスト セブンテ
 ィーフォース ストリート 9924
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100108903
 弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生分解性天然多糖を含む被膜及び器具

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

器具の表面に生分解性被膜を形成する方法であって、以下のステップ：

(a) 突出重合可能基を含む、アミロース、マルトデキストリン、及びポリアルジトールからなる群から選ばれる生分解性天然多糖

及び(b) レドックス対の第一メンバーを含む第一組成物を提供し；

上記第一組成物と上記レドックス対の第二メンバーを含む第二組成物とを接触させ、ここで当該接触ステップにおいて、当該レドックス対が上記生分解性天然多糖の重合を開始させ；そして

上記第一組成物、上記第二組成物、又は上記第一組成物と第二組成物の混合物を上記器具表面に配置する

を含む、前記方法。

【請求項 2】

前記第二組成物が、生分解性天然多糖を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記生分解性天然多糖が、500,000 Da 以下の分子量を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記生分解性天然多糖が、1000 Da ~ 10,000 Da の範囲の分子量を有する、請求項 3 に記載の方法。

10

20

【請求項 5】

前記生分解性天然多糖が、マルトデキストリンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記被膜が、生物活性薬を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記生物活性薬が、ポリペプチド、核酸、及び多糖を含む群から選ばれる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記生物活性薬が、10000Da以上の分子量を有する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記重合可能基が、生分解性天然多糖 1mg あたり 0.3 ~ 0.7 mmol の範囲の重合可能基の量で生分解性天然多糖上に存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

以下の：

重合された基を介して結合された、アミロース、マルトデキストリン、及びポリアルジトールからなる群から選ばれる複数の生分解性天然多糖；

還元された酸化剤；及び

酸化された還元剤

を含む生分解性被膜を有する器具。

【請求項 11】

生分解性の生物活性薬放出性被膜を有する器具であって、以下の

合成ポリマーを含む第一被膜層；及び

重合された基を介して結合された、アミロース、マルトデキストリン及びポリアルジトールからなる群から選ばれる複数の生分解性天然多糖及び生物活性薬を含む第二被膜層を含み、ここで、上記第一被膜層が第二被膜層と上記器具の表面との間に存在し、レドックス対が、生分解性天然多糖の重合を引き起こして第二被膜層を形成する、前記器具。

【請求項 12】

生分解性天然多糖がさらに、突出疎水性部分を含む、請求項 10 に記載の器具。

【請求項 13】

前記突出疎水性部分が、脂肪酸又はその誘導体を含む、請求項 12 に記載の器具。

【請求項 14】

前記突出疎水性部分が、C₂-C₁₈アルキル鎖を含む、請求項 12 に記載の器具。

【請求項 15】

突出重合可能基を介して結合された、アミロース、マルトデキストリン、及びポリアルジトールからなる群から選ばれる複数の生分解性天然多糖を含む生分解性本体部を含み、ここで当該生分解性天然多糖が500,000Da以下の分子量を有し、ここでレドックス対が、生分解性天然多糖の重合を引き起こして本体部を形成する、医療インプラント。

【請求項 16】

眼の少なくとも一部に配置するように適用される、請求項 15 に記載の医療インプラント。

【請求項 17】

in vivoマトリックス形成組成物の製造用のキットであって、当該キットが以下の：

突出重合可能基を含む生分解性天然多糖であって、アミロース、マルトデキストリン、及びポリアルジトールからなる群から選択される多糖

レドックス対の第一メンバー、及び

レドックス対の第二メンバー

を含む、前記キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、生分解性被膜組成物、及び生分解性天然重合物質で医療機器の表面を被膜する方法に関する。本発明は、生分解性天然ポリマーから形成された器具に関する。患者に治療効果を提供するために、生物活性薬を生分解性被膜又は器具に含めることができる。

【 0 0 0 2 】

関連出願へのクロスリファレンス

仮出願ではない本出願は、2005年9月21日に提出された「ARTICLE AND COATINGS INCLUDING NATURAL BIODEGRADABLE POLYSACCHARIDES AND USES THEREOF」という表題の同一出願人による仮出願第60/719,466号の利益を主張する。

【 背景技術 】

10

【 0 0 0 3 】

近年、経皮冠動脈インターベンションにおける薬剤溶出ステント(D E S)の使用がかなり注目を浴びてきている。D E Sは、生物活性薬をその周囲(例えば、冠動脈の内腔壁)に提示又は放出する医療機器である。一般的にいうと、生物活性薬は、表面改変により医療機器の表面に結合され、埋め込まれ、そして重合物質内から放出される(マトリックスタイプ)か、或いは担体により取り囲まれ、そして担体を通して放出される(リザーバータイプ)。この様な適用における重合物質は、最適には生物的に不活性なバリアとして作用し、そして体内にさらなる炎症を誘導すべきでない。しかしながら、ポリマーの分子量、空隙率、医療機器上に露出された高い割合の被膜、及びポリマー被膜の厚さは、医療器具に対する有害な反応に寄与しうる。

20

【 0 0 0 4 】

医療器具の表面から生物活性薬をデリバリーする別の方法は、ポリ酢酸などの生分解性ポリマーを有する被膜を用いることによる。被膜が分解するにつれ、生物活性薬が機器の表面から放出される。ポリ酢酸を含む生分解性被膜が多くの文献、例えば米国特許第6,258,121号に記載されてきたが、改善された被膜及び被膜物質に対するニーズが残っている。

【 0 0 0 5 】

体内において一般的に見出せないか、又は特に低いレベルでしか体内で見出されない物質へと分解する生分解性物質の使用に関していくらかの懸念が存在する。生分解性物質のこれらのタイプは、i n v i v oにおけるこれらの存在又は濃度のため、体内で不所望な副作用を引き起こす物質へと分解する可能性を有する。これらの不所望な副作用は、免疫反応、肝臓における分解産物の毒性集積、或いは体内の細胞又は組織に他の有害な影響の開始又は誘発を含みうる。

30

【 0 0 0 6 】

別の問題は、幾つかの生分解性物質の調製が、天然物質に付きものであるばらつきのため、一貫した純度で得ることができないということである。これは、少なくとも動物ソースに由来する生分解性物質について関係がある。生分解性物質の製造の際の一貫性がないことは、問題のある被膜をもたらす。

【 0 0 0 7 】

製造が容易で、費用が安く、かつ生分解性被膜からデリバリーされる1又は複数の薬剤のタイプ及び量について広範な適合性を提供する生分解性薬剤デリバリー被膜を提供することが望ましい。

40

【 0 0 0 8 】

本発明の他の態様は、医療器具にシーラント機能を提供する重合被膜の使用に関する。生分解性シーラント組成物は、インプラント可能な医療器具に付随する繊維などの多孔表面を有する器具上に用いられてきた。シーラント被膜は最初に、多孔表面を、一定期間の間液体に不透性とする。しかしながら、シーラント物質が分解し、そして体により吸収されると、組織修復に関与する細胞は、多孔物質に浸透し、そしてシーラント物質を置き換えていく。こうして新たに形成された組織は、一定期間の間被膜されたシーラントのもとの機能を置き換える。

50

【 0 0 0 9 】

動物由来シーラント物質、例えばコラーゲン及びゼラチンは、一般的に繊維グラフトを被膜するために使用される。これらの物質は、*in vivo*で吸収されうる。血液凝固タンパク質であるフィブリンもシーラント物質として使用されてきた。これらの使用にも関わらず、これらのタイプのシーラント物質の使用に関して欠点及び懸念がある。1の具体的な問題は、その製品に付き物であるバッチ間の変動のためこれらの動物ソースから一定のシーラント組成物を製造することが難しいということである。

【 0 0 1 0 】

多くの場合、シーラント技術で用いられるコラーゲンは、非ヒト動物ソース、例えばウシソースから得られる。これらの場合、ウシコラーゲン製剤が、ヒト対象へと導入するの

10

に不所望な汚染物質を含むことがある。不所望な汚染物質の一例は、牛海綿状脳症(BSE)を引き起こすプリオン粒子である。

【 0 0 1 1 】

狂牛病とも名づけられるBSEは、感染性海綿状脳症、つまりTSE(スポンジの様に見える脳の悪化領域のため名づけられた)と呼ばれる進行性の神経疾患の群の一つである。TSEの様々な形態が報告され、例えば、ヒツジのスクレイピー並びにヘラジカ(ek)及びミュールジカの慢性消耗性疾患が含まれる。リサイクルされた動物部分の使用が、ヒツジのスクレイピーの狂牛病への種間汚染を引き起こしたと一般的に信じられており、そして汚染された牛肉及びウシ製品が、この疾患のヒトの変異病であるクロイツフェルトヤコブ病(CJD)を招いた。

20

【 0 0 1 2 】

動物ソース由来の製剤は、他の不所望な汚染物質、例えば抗原因子などを提供し得るというさらなる懸念が存在する。これらの抗原因子は、移植された機器の付近において局在化された免疫応答を促進し、そしてその機能を妨害してしまう。これらの因子は、感染並びに局所的炎症を引き起こしうる。

【 0 0 1 3 】

合成物質が、シーラント組成物の製造において使用できる一方、これらの合成物質が、非天然型生成物への分解する能力を有する。これらの非天然製品は、少なくとも部分的に生体に対して毒性であるか又は免疫原性であり、そして移植部位、又はその周囲で炎症、並びに感染を引き起こす。

30

【 発明の開示 】

【 0 0 1 4 】

1の態様では、本発明はインプラント可能な医療機器、例えばステント及びカテーテルの表面を被膜するために特に有用である生分解性の被膜を製造する組成物及び方法を提供し、そして装置表面から生物活性薬を放出することができる。これらの被膜組成物は、架橋されて、薬剤、生体分子、又は細胞(本明細書において生物活性薬と呼ばれる)が放出されるか又は保持されるマトリックスを形成することができる成分として、生分解性天然多糖を含む。本発明の幾つかの実施態様では、生物活性薬は、生分解性マトリックス中に存在し、そして生分解性マトリックスから放出できる；他の実施態様では、生物活性薬は、生分解性微粒子中に存在し、当該微粒子はマトリックス中に固定される。

40

【 0 0 1 5 】

本発明の別の態様では、生分解性天然多糖は、体内に移植又は形成され得る器具などの器具を製造するために使用される(例えば、*in situ*形成による)。幾つかの態様では、器具は、不定形であり、*in vivo*マトリックス形成組成物を用いることにより、体の一部の中又は上で形成される生分解性天然多糖の重合物質などでありうる。

【 0 0 1 6 】

別の態様では、本発明は、生分解性天然多糖から加工された器具を提供する。ここで当該器具は、規定の構造を有し、そしてここで当該器具は、体内にインプラントできる(例えばフィラメント)。このような器具は、「医療用インプラント」として本明細書で言及される。規定の構造を有する医療用インプラントは、任意の適切な方法、例えば鋳造、押し

50

出し、成型、切削、一体成形などにより形成できる。

【0017】

1以上の目的、例えば、体内に位置する生物活性薬を放出又は維持するために当該器具は使用できる。例えば、当該器具は、生物活性薬含有医療インプラント又はデポでありうる。医療器具は、体の一部に1以上の機械的又は生理的性質を提供することができる。例えば、生分解性天然多糖は、ステントなどの生分解性医療機器の製造のために使用される組成物中に含まれうる。

【0018】

幾つかの態様では、*in vivo*で形成されたマトリックスなどの器具は、様々な医学状態又は適応症のうちの1以上のいずれかを治療する方法、例えば組織増殖又は機能、特に整形外科、歯科、及び骨グラフト適用のための組織増殖又は機能を回復、改善、及び/又は増強する方法において使用される。これらの機能は、宿主組織と接触させて生分解性多糖の重合化マトリックスを配置することにより提供されうる。当該マトリックスは、マトリックス間及びマトリックス中での新たな組織の形成を促進又は許容することにより、組織増殖又は機能を修復又は改善することができる。組織への影響は、生分解性多糖自身により引き起こされるか、又はマトリックス中に存在するか及び/又はマトリックスから放出されうる1以上の生物活性薬と組み合わせた生分解性多糖により引き起こされてもよい。組織機能に影響することができる代表的な生物活性薬としては、ペプチド、例えば組織回復プロセスに関与するペプチド、及びEGF、FGF、PDGF、TGF- β 、VEGF、PD-ECGF又はIGFファミリーに属しているペプチド、そして骨形成タンパク質-2、つまりBMP-2から派生するペプチドを含む。生物活性薬は、細胞、例えば血小板でありうる。

【0019】

幾つかの態様では、被膜又は器具は、放射線不透過物質を含むことができる。

【0020】

被膜又は器具を製造するのに、複数の生分解性天然多糖は、生分解性天然多糖から突出しているカップリング基を介して互いに架橋される(つまり、1以上のカップリング基は化学的に多糖に結合されている)。幾つかの態様では、生分解性天然多糖上のカップリング基は、重合可能な基である。遊離ラジカル重合反応において、重合可能な基は、組成物中で一緒になって生分解性天然多糖を架橋することができ、それにより生分解性天然多糖マトリックスを形成でき、これは、被膜、*in vivo*形成されたマトリックス、又は医学インプラントの本体部分でありうる。

【0021】

本明細書に記載される天然生物活性多糖は、互いに結合することができて、マトリックスを形成する非合成多糖である。当該マトリックスは、被膜又は器具、例えば医療インプラント又は*in vivo*形成マトリックスとして使用することができる。生分解性天然多糖は、酵素的に分解されうるが、非酵素的に加水分解的に安定であるという利点を与える。これは、特に、生物活性薬デリバリーについて利点となる。なぜなら、幾つかの点で、本発明は、酵素媒介性分解の条件下で生物活性薬を放出することができるが、拡散によっては放出されないからである。その結果、本発明の被膜又は器具から放出される生物活性薬の速度は、合成生分解性物質、例えばポリ(ラクチド)から製造される被膜からの放出の速度とは基本的に異なっている。

【0022】

生分解性天然多糖として、植物又は動物などの天然ソースから得られる多糖及び/又は多糖誘導体を含む。代表的な生分解性天然多糖としては、アミロース、マルトデキストリン、アミロペクチン、デンプン、デキストラン、ヒアルロン酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、硫酸デルマタン、硫酸ヘパラン、硫酸ケラタン、硫酸デキストラン、ポリ硫酸ペンタサン、及びキトサンが挙げられる。好ましい多糖は、低分子量のポリマーであって、分岐を持たないか又はほとんど持たないポリマーであり、例えばデンプン製品から派生されるか及び/又はデンプン中に見られるポリマー、例えばアミロース及びマルトデキスト

10

20

30

40

50

リンである。

【0023】

アミロース及びマルトデキストリンポリマーの特別な有用性のため、幾つかの態様では、平均分子量500,000Da又はそれ未満、250,000Da又はそれ未満、100,000Da又はそれ未満、又は50,000Da又はそれ未満の平均分子量を有する生分解性天然多糖が使用される。幾つかの態様では、生分解性天然多糖は、500Da又はそれより大きい平均分子量を有する。幾つかの態様では、生分解性天然多糖は、約1000Da～約10,000Daの範囲の平均分子量を有する。特定の分子量を有する生分解性天然多糖は、市販されているか、又は例えば、酸加水分解及び/又は生分解性天然多糖調製品の酸加水分解及び/又は酵素分解による。特定サイズ範囲の生分解性天然多糖を用いる決定は、被膜組成物の物理的特徴(例えば粘度)、被膜の所望される切断割合、被膜組成物中のほかのオプション部分(例えば、生物活性薬など)の存在に左右されうる。

10

【0024】

本発明の方法及び組成物に従って使用される天然の生分解可能な多糖は、低いコストで容易に利用でき、及び/又は確立された技術を用いて容易に製造することができる。これは、医療機器を被膜及び加工する費用効率的な方法を可能にする。

【0025】

生分解性天然多糖、例えばマルトデキストリン又はアミロースなどの使用は、医療機器の表面に適用される被膜組成物に使用される場合に、又は*in vivo*で使用されうる器具などの器具の形成用に多くの利点を提供する。天然生分解性多糖を含有する器具、又は医療機器の表面の被膜の分解は、例えば天然単糖又は二糖、例えば一般的な血清成分であるグルコースの放出をもたらし得る。さらに、一般的な血清成分、例えばグルコースへと分解される生分解性天然多糖の使用は、非天然化合物、又は体内でかなり低い濃度で見られない化合物へと分解される合成生分解性多糖の使用よりも許容されると考えられる。

20

【0026】

本発明の幾つかの態様では、この有利な特徴は、非動物由来であり、かつ個人に対する免疫原性リスク又は毒性リスクをほとんど示さないか又は全く示さない生成物へと分解される生分解性天然多糖、例えばアミロース及びマルトデキストリンなどの使用を反映する。本発明は、様々な医学的処置において使用されうる器具又は被膜用の改善され、費用の安い、天然の生分解性多糖組成物を提供する。

30

【0027】

本発明の別の利点は、生分解性天然多糖に基く被膜が、他の生分解性ポリマー、例えばポリ(ラクチド)よりも加水分解に抵抗性であるということである。本発明の生分解性天然多糖の分解は、主に酵素に媒介され、室温条件下で生分解性天然多糖含有被膜が調製された場合、生分解性天然多糖をほとんど加水分解しないか又は全く加水分解しない。これは、被膜器具を*in vivo*で配置する前では、生分解性天然多糖に基く被膜が実質的に安定のままであること(例えば、分解に抵抗性であること)を許容する。例えば、生分解性天然多糖で被膜された器具は、非酵素媒介性加水分解のため早々と分解されるという危険性を有さないで非生物的水性溶媒中で操作できる。生分解性ポリマー、例えばポリ(ラクチド)又はポリ(ラクチド-コ-グリコリド)に基く他の被膜は、比較的中性のpH範囲(例えばpH6.5～7.5)でさえ加水分解を受けやすく、その結果この利点をもたらすことはない。

40

【0028】

その結果、本発明は、生分解性天然多糖を含む組成物、被膜、器具及び製造方法を含む。その結果、水性環境の存在下で安定性を提供するという利点を有する。

【0029】

一の態様では、本発明は、生分解性被膜を製造するための貯蔵安定性組成物であって、当該貯蔵安定組成物が、カップリング基を含む生分解性天然多糖を含む、当該組成物を提供する。これらの組成物は、本明細書に提供される詳細に従って得られるか又は調製でき

50

、次に当該組成物が生分解性被膜又は器具を形成するために使用されるまで、貯蔵の間に生じる天然生分解性多糖の有意な分解を伴うことなく一定期間貯蔵される。従って、本発明は、生分解性被膜を製造する方法であって、カップリング基を含む生分解性天然多糖を含む生分解被膜組成物を製造し；当該被膜組成物を一定の時間貯蔵し、そして次に当該被膜組成物を使用して生分解性被膜又は生分解性の器具を製造することを含む、前記方法を提供する。幾つかの態様では、生分解性の器具は、体内で天然の生分解性多糖の重合を促進することにより、*In situ*で形成される。場合により、1以上の生物活性薬及び/又は微粒子は、被膜組成物の貯蔵前又は貯蔵後に加えることができる。

【0030】

関連する態様では、本発明は、当該生分解性天然多糖を著しく分解する危険性を伴わずに水溶液へと晒す方法を行なうことができる利点を提供する。例えば、生分解性天然多糖は、添加合成反応及び精製ステップを含む合成又は合成後ステップにおいて、水溶液と接触されるか、又は生分解性天然多糖を含む被膜は、例えば滅菌ステップ又は生物活性薬の生分解性被膜への取り込みを含むステップで、水溶液と接触されうる。

【0031】

さらに別の態様では、本発明は、器具の安定性、又は器具上で形成される被膜の安定性に関する。本発明は、生分解性天然多糖を含む被膜から形成される器具、又は被膜を有する器具を取得し、そして次に当該器具をある期間水溶液と接触させることを含む方法であって、ここで当該器具又は被膜は、主に溶液中で安定のままである、上記方法を提供する。当該水溶液は、例えば、貯蔵溶液、被膜機器の表面を水和するために使用される溶液、又は水性滅菌溶液でありうる。

【0032】

生分解性天然多糖含有被膜又は器具の分解は、カルボヒドラーゼなどの生分解性天然多糖分解酵素を含み得る体液と接触されるように配置された場合に開始される。

【0033】

本発明は、大きな親水性生物活性薬、例えばポリペプチド、核酸及び多糖、並びにウイルス粒子及び細胞を、生分解性の器具又は表面、例えば医療機器又はその表面上の生分解性被膜からデリバリーする有用な方法を提供する。比較すると、マトリックスから拡散するには大きすぎる場合、非分解性薬剤デリバリーマトリックスの使用は、これらの大きな生物活性薬のデリバリーに有用でないこともある。しかしながら、本発明の同じ態様に従って、生物活性薬を有する生分解性天然多糖の混合物を含む器具又は被膜は、体内に配置できるか、又は体内で形成され、そしてマトリックスが分解するにつれ、生物活性薬は徐々にマトリックスから放出される。本発明の1の態様では、生物活性薬は、約10000Da又はそれより大きい分子量を有する。

【0034】

幾つかの態様では、本発明は、薬剤放出生分解性の器具、被膜、又は組成物であって、

(i)エチレン不飽和基を含む、好ましくはアミロース及びマルトデキストリンから選ばれる生分解性天然多糖、

(ii)開始物質、及び

(iii)ポリペプチド、ポリヌクレオチド、及び多糖の群から選ばれる生物活性薬を含むものを提供する。

【0035】

別の態様では、被膜表面は、ステント又はカテーテルなどの医療機器上に製造される。本方法は、以下の試薬：

(a) 開始物質、

(b) エチレン不飽和基を含む、好ましくはアミロース及びマルトデキストリンから選ばれる生分解性天然多糖、

(c) 生物活性薬

を表面上に1以上のステップで配置することを含む。組成物が表面上に配置された後に、開始物質を活性化して組成物中に存在するエチレン不飽和基を含む複数の生分解性天然

10

20

30

40

50

多糖を架橋し、それにより生物活性薬を含む表面上に被膜を形成させる。

【0036】

適用法に依存して、最初に開始物質を表面上に配置し、続いて生分解性天然多糖及び生物活性薬を当該開始物質の層上に配置することができる。或いは、開始物質、生分解性天然多糖、及び活性剤を混合し、そして一緒に表面上に配置してもよい。

【0037】

その結果、幾つかの態様では、本発明は、1の生物活性薬又は1超の生物活性薬を対象にデリバリーする方法を提供する。当該方法は、被膜器具を対象に提供するステップを含み、当該被膜器具は、カップリング基を介して生物活性薬と結合した多数の生分解性天然多糖を含む生分解性被膜を有した。被膜器具を次にカルボヒドラーゼに晒して、被膜の分解を促進し、そして生物活性薬を放出させた。例えば、アミロース及び/又はマルトデキストリンポリマーを含む生分解性被膜又は器具は、 α -アミラーゼに晒されて、被膜の分解を促進し、そして生物活性薬を放出することができる。曝露ステップは、患者における生分解性被膜又は器具を配置することにより行なうことができる。カルボヒドラーゼがない場合、生物活性薬の放出は実質的にされない。幾つかの態様では、生物活性薬は、ポリペプチド、例えば抗体又は抗体断片を含む。

10

【0038】

幾つかの態様では、本発明の方法は、被膜を製造するために使用することができ、ここで被膜中に存在する生物活性薬の総量の1～17%の範囲の量の生物活性薬が、2日間以内に被膜から放出され、そして被膜に存在する生物活性薬の総量の1～20%の量の範囲の生物活性薬が8日以内に被膜から放出される。

20

【0039】

別の態様では、生物活性薬は、突出カップリング基を介して結合する複数の生分解性天然多糖を含む生分解性の本体部分を有する医療インプラントからデリバリーされる。ここで本体部分も生物活性薬を含む。医療用インプラントは、次にカルボヒドラーゼに晒されて、インプラントの分解を促進し、そして生物活性薬の放出を促進する。

【0040】

幾つかの態様では、本発明の方法は、医療インプラントを製造するために使用でき、ここで、当該医療インプラント内に存在する生物活性薬剤の総量の1～17%の範囲の量の生物活性薬が8日以内に放出され、当該医療インプラント内に存在する生物活性薬の総量の1～41%の範囲の量の生物活性薬が、14日以内に放出され、そして医療インプラント内に存在する生物活性薬の総量の1%～60%の範囲の量の生物活性薬が、21日以内に放出される。

30

【0041】

或いは、カルボヒドラーゼは、対象に投与することができるか、又は当該カルボヒドラーゼは、器具の一部に提供することができ、ここで当該カルボヒドラーゼは、当該部分から放出され、そして局所的に被膜の分解を引き起こす。

【0042】

当該被膜は、被膜された器具が、体内に配置された場合に、好ましい生物活性薬放出性質を有することができる。この点で、本発明は、移植可能な医療器具に被膜を提供する点で、全体の改良を提供する。生分解性多糖から加工される器具は、生分解性多糖被膜により提供されるのと同じ有利な表面特性の多くを有することができる。

40

【0043】

本発明の別の態様では、生分解性天然多糖は、疎水性性質を有する生分解性マトリックスを提供するために、疎水性部分を用いて改変される。その結果、生分解性被膜又は器具は、1以上の突出カップリング基および1以上の突出疎水性部分を含む生分解性天然多糖から形成することができる。代表的な疎水性部分としては、脂肪酸及びその誘導体、及び C_2-C_{18} アルキル鎖が挙げられる。

【0044】

その結果、本発明の幾つかの態様では、生分解性天然多糖の改変により、生分解性であ

50

りかつ疎水性生物活性薬を放出できる被膜又は器具の製造が可能になる。

【 0 0 4 5 】

別の態様では、生分解性天然から突出している疎水性部分は、生物活性薬の性質を有する。マトリックスを分解する際に、疎水性部分は、生分解性天然ポリマーから加水分解され、そして放出して治療効果を提供することができる。治療的に有用な疎水性部分の一例は酪酸である。

【 0 0 4 6 】

さらに別の態様では、本発明は、生分解性天然非還元多糖を利用することにより被膜又は器具からデリバリーされる生物活性薬の安定性を改善するための方法及び器具を提供する。当該非還元多糖は、不活性なマトリックスを提供することができ、それにより感受性の高い生物活性薬、例えばタンパク質及び酵素の安定性を改善することができる。器具又は被膜は、生物活性薬、例えばポリペプチド、と共に複数の生分解性天然非還元多糖を有するマトリックスを含むことができる。代表的な非還元多糖は、ポリアルジトールを含む。生分解性の非還元多糖は、長期間にわたり生物活性薬を放出する被膜又は器具を削形するためにより有用でありうる。

【 0 0 4 7 】

所望される性質(例えば、生物活性薬放出性、湿潤性など)を提供する被膜又は器具を製造することが望ましい一方、その実際の製造は困難でありうる。特に、被膜又は器具を製造するための幾つかの多糖の使用は、使用に適していない生成物をもたらさう。例えば、幾つかの多糖に基く被膜、例えばデンプンに基く物質から製造される被膜は、全体的にもろくかつ柔軟性がない性質を有する。これらの性質が、医薬カプセル又は錠剤に適している一方、これらは、被膜又は器具、例えば生物活性薬放出性被膜若しくはシーラント被膜又は医療インプラントの性質として一般的に不所望である。

【 0 0 4 8 】

これにも関わらず、本発明は、*in vivo*で使用するために適している生分解性天然多糖を含む器具及び被膜の製造を示す。これらの製品は、優れた物理的性質を示し、そして特定の機能、例えば生物活性薬デリバリー又はシーラント機能、が所望される適用で使用することに適している。例えば、粘弾性を有する被膜又は器具を製造することができる。本発明の1の態様では、被膜又は器具は、27 kPa ~ 30 kPaの範囲の粘弾性モジュール値(elastic modulus value)を有する。

【 0 0 4 9 】

本発明の被膜は、生分解性に加えて、粘弾性及び湿潤性を含む所望の表面性質を有することができる。また、驚くべきことに、当該被膜が優れた潤滑性を含み、短い期間の使用又は一回用の機器の明らかな利点を提供しうる。その結果、1の態様では、本発明は、器具表面に潤滑性を提供する方法であって、突出カップリング基を含む複数の生分解性天然多糖を含む組成物を配置し、そしてカップリング基を活性化して、複数の生分解性天然多糖の会合、及び器具表面上で潤滑性被膜の形成を促進することを含む、前記方法を示す。

【 0 0 5 0 】

被膜は、1回用又は短期間のうちに使用するよう設計された器具を含む医療器具の表面上に形成することができる。例えば、潤滑被膜がカテーテル上に形成できる。

【 0 0 5 1 】

生分解性天然多糖を含む被膜は、摩擦試験に基いて20 g以下の潤滑性を提供するように製造でき、そして15 g以下、10 g以下の潤滑性を提供するように製造できる。被膜が複数回の摩擦試験のあいだ維持されていたので、当該被膜は耐久性がかなり高いことが示された。光開始物質を利用する方法は、被膜に優れた潤滑性及び耐久性の両方を与えることが示された。

【 0 0 5 2 】

本発明の幾つかの実施態様では、器具及び/又は被膜表面の加工用の組成物を製造する方法は、有機溶媒の使用を必要としなかった。有機溶媒の使用は、身体的に有害でありう

10

20

30

40

50

る。有機溶媒の使用は、天然の生分解性多糖に基く組成物中に場合により含まれることのある生物活性薬の活性を潜在的に破壊する可能性がある。

【0053】

本生分解性天然多糖含有被膜及び器具の有利な特徴の多くは、開始物質、特に突出カップリング基を有する生分解性天然多糖により提供されと考えられる。幾つかの態様では、生分解性天然多糖は、突出重合可能基、例えばエチレン不飽和基を有する。好ましい態様では、分解可能な重合可能なポリマー(マクロマー)は、生分解性天然多糖を、エチレン不飽和基を含む化合物と反応させることにより形成される。例えば、幾つかの場合、生分解性天然多糖は、エチレン不飽和基及びイソシアネート基を含む化合物と反応される。合成の別の例では、生分解性天然多糖は、酸化剤で処理されて、多糖上に反応性アルデヒド種を形成させ、そして次にエチレン不飽和基及びアミノ基を含む化合物と反応された。多糖マクロマーは、優れたマトリックス形成能を有することが示された。

10

【0054】

合成は、生分解性多糖に所望される量の突出カップリング基を提供するために行なわれる。所定量のカップリング基を有する生分解性天然多糖の使用は、被膜の形成又は所望される物理的性質(例えば、被膜はもろくない)を有する。その結果、幾つかの態様では、本発明は、生分解性天然多糖 1 mg あたりカップリング基約 $0.7 \mu\text{mol}$ の量の突出カップリング基を有する天然生分解性多糖を提供する。好ましくは、生分解性天然多糖あたりのカップリング基の量は、約 $0.3 \mu\text{mol}/\text{mg}$ ~ 約 $0.7 \mu\text{mol}/\text{mg}$ の範囲である。例えば、アミロース又はマルトデキストリンは、エチレン不飽和基を有する化合物との合成反応にかけられて、約 $0.3 \mu\text{mol}/\text{mg}$ ~ 約 $0.7 \mu\text{mol}/\text{mg}$ の範囲のエチレン不飽和基充填レベルを有するアミロース又はマルトデキストリンマクロマーを提供することができる。

20

【0055】

本発明の幾つかの態様では、開始物質は、器具又は被膜形成のための生分解性天然多糖マトリックスの形成を促進するために使用される。当該開始物質は、独立した化合物であってもよいし、又は生分解性天然ポリマーから突出しているカップリング基を活性化し、そして複数の生分解性天然ポリマーのカップリングを促進するために使用される突出化学基であってもよい。生分解性天然多糖から突出しているカップリング基が重合可能な基である場合、開始物質は、遊離ラジカル重合反応に使用され、組成物中で一緒になって生分解性天然多糖の架橋を促進する。

30

【0056】

その結果、1の態様では、本発明は、(i)カップリング基を含むアミロース及びマルトデキストリンから選ばれる生分解性天然多糖、(ii)開始物質、(iii)生物活性薬、を含む生分解性被膜又は器具組成物を提供する。ここで当該カップリング基は、開始物質により活性化することができ、そして複数の生分解性天然多糖の架橋を促進することができる。本発明の幾つかの態様では、開始物質は、生分解性天然多糖から独立しており、そして別の態様では、開始物質は、生分解性天然多糖から突出している。好ましくは、生分解性天然多糖は、エチレン不飽和基を含む。幾つかの態様では、光開始物質、例えば組成物中に存在する生物活性薬に対して最小の影響を与えるか又はほとんど影響を与えない光の波長により活性化される光開始物質が使用される。

40

【0057】

別の態様では、開始物質は、酸化剤/還元剤対、「レドックス対」を含んで、生分解性多糖の重合を促進する。生分解性被膜又は器具の製造において、酸化剤及び還元剤は、生分解性多糖の存在下で混合される。レドックス対を用いる1の利点は、組合わされた場合に、酸化剤と還元剤が、特に強力な開始システムを提供できるということである。比較的低い粘度を有する生分解性多糖組成物から、被膜又は器具製造に有用なマトリックスの形成を促進できるので、これは利点がある。これは、生分解性糖組成物が多く適用に、特に *in situ* 重合された器具の形成のために使用される場合に有用である。例えば、低粘度の組成物は、小さいゲージデリバリー通路を通過して、比較的簡単に *in situ*

50

uで重合できる組成物を提供することができる。

【0058】

本発明の幾つかの態様では、組成物の粘度は、約5センチポイズ(c e n t i P o i s e)(c P)超、又は約10c P以上である。本発明の別の態様では、組成物の粘度は、約5c P又は10c P～約700c Pであり、そして幾つかの態様では、約5c P又は10c P～250c Pである。幾つかの態様では、組成物の粘度は、約5c P又は10c P超であり、そして組成物中の生分解性多糖は、500,000Da以下、250,000Da以下、100,000Da以下、又は50,000Da以下の平均分子量を有する。

【0059】

被膜又は器具を製造する方法は、以下のステップ：

(a)カップリング基及びレドックス対の第一メンバー(例えば酸化剤)を含む生分解性天然多糖を含む第一組成物を提供し；そして

(b)第一組成物をレドックス対の第二メンバー(例えば還元剤)を含む第二組成物と混合する

を含むことができる。幾つかの態様では、第二組成物は、生分解性天然多糖を含む。例えば、第一組成物は、(a)カップリング基及び酸化剤を有する生分解性天然多糖を含むことができ、そして第二組成物は、(b)カップリング基および還元剤を有する生分解性天然多糖を含むことができる。幾つかの態様では、第一組成物が第二組成物と組み合わせられた場合、最終組成物は、約5c P以上でありうる。

【0060】

酸化剤は、無機又は有機酸化剤、例えば酵素から選択され、還元剤は無機又は有機還元剤、例えば酵素から選択されうる。代表的な酸化剤としては、過酸化物、例えば過酸化水素、金属酸化物、及びオキシダーゼ、例えばグルコース・オキシダーゼが挙げられる。代表的な還元剤としては、陽性元素金属、例えばLi、Na、Mg、Fe、Zn、Alなどの陽性元素金属の塩及び誘導体、並びにレダクターゼが挙げられ。1の態様では、還元剤は、酸化剤と混合された場合、2.5mM以上の濃度で、組成物中に存在する。他の試薬、例えば過硫酸の金属塩又はアンモニウム塩などは、組成物中に存在して、生分解性多糖の重合を促進する。

【0061】

レドックス重合を用いて形成された被膜又は器具は、その結果、重合された基、還元された酸化剤、及び酸化された還元剤を介して結合された複数の生分解性天然多糖を含みうる。1の好ましい態様では、生分解性被膜層が形成され、当該器具は、合成ポリマーを含む第一被膜層を有した。

【0062】

本発明は、生分解性でありかつ生物活性薬を放出できる被膜表面又は器具を製造する代替の方法も提供する。例えば、被膜の形成のための代替の方法は、少なくとも以下の試薬：

(a)第一カップリング基を含む生分解性天然多糖、

(b)第一カップリング基と反応する第二カップリング基を含む生分解性天然多糖、及び

(c)生物活性薬

を表面上へと2以上のステップで配置することを含む。本方法に従うと、試薬(a)及び(b)は、互いに反応性であり、そして表面上で離して配置されるが、試薬(c)を個別に含み得る。例えば、試薬(a)は、表面上に最初に配置され、そして次に試薬(b)と(c)を含む混合物を次に試薬(a)上に配置する。試薬(a)は、(b)と反応して、生分解性天然多糖と一緒に結合して、生物活性薬である試薬(c)を含む被膜を形成する。器具は、同様の様式で、例えば(a)第一カップリング基を含む生分解性天然多糖を、(b)第一カップリング基と反応する第二カップリング基を含む生分解性天然多糖、及び生物活性薬である(c)と混合することを含む方法により、形成できる。当該器具は、試薬(a)が(b)と反応して生分解性天然多糖と一緒に結合して器具を形成する場合、当該器具は生物活性薬である試薬(c)を含む。

【 0 0 6 3 】

幾つかの態様では、本発明は、生物活性薬、及び突出カップリング基を有するアミロース及びマルトデキストリンなどの生分解性天然多糖を含む生分解性微粒子の使用を利用する。当該微粒子は、生分解性天然多糖と結合して用いて、医療機器の表面用の生分解性、生物活性薬放出被膜を製造する。

【 0 0 6 4 】

本発明の当該態様に従って、生分解性天然多糖の架橋されたマトリックスと、生物活性薬を有する生分解性微粒子を含む被膜を有する医療機器を体内に配置することができ、そして生分解性微粒子が分解するにつれて、生物活性薬は次第に被膜から放出される。

【 0 0 6 5 】

生分解性天然多糖マトリックスは、生分解性微粒子を被膜機器の表面に結合させる能力を提供する。いくつかのアレンジでは、生分解性微粒子は、生分解性天然多糖マトリックス中に配置される。この様な被膜は、(a)生物活性薬を有する生分解性微粒子と、(b)突出カップリング基を有する生分解性天然多糖との混合物を配置し、当該混合物を表面上に配置し、次に当該組成物を被膜層を形成するように処理することにより形成でき、ここで、当該生分解性微粒子は、マトリックス中に分散される。

【 0 0 6 6 】

別の配置では、被膜は、突出カップリング基を有する生分解性天然多糖とは独立して生分解性微粒子を配置することにより形成される。これらの配置では、生分解性微粒子は、生分解性天然多糖から形成される層の1の表面上に主に存在し、そして微粒子-マトリックスの界面が形成されうる。

【 0 0 6 7 】

当該方法は、1以上のステップで以下の成分：

(a) 開始物質、

(b) 好ましくはアミロース及びマルトデキストリンから選ばれ、カップリング基を含む生分解性天然多糖、そして

(c) 生物活性薬を含む生分解性微粒子

を表面に配置することを含む。当該成分が表面上に配置された後に、当該開始物質が活性化され、組成物中に存在する複数の生分解性天然多糖ポリマーを結合させ、それにより生物活性薬を有する生分解性微粒子を会合した表面上に生分解性天然多糖マトリックスを形成する。

【 0 0 6 8 】

これらの態様では、当該方法は、以下のステップ：

(i)(a)カップリング基を有する生分解性天然多糖、

(b)開始物質、及び

(c)生物活性薬を含む生分解性微粒子

を含む組成物を表面上に配置し、そして

(i i)当該開始物質を活性化させて、生物活性薬を有する生分解性微粒子及び生分解性天然多糖を有する被膜組成物を表面上に提供する

を含む。或いは、当該開始物質は、生分解性天然多糖とは独立して配置される。

【 0 0 6 9 】

生分解性天然多糖含有被膜中に生物活性薬を有する微粒子を含めることにより、本発明はまた、様々な薬剤デリバリー被膜を効率的かつ効果的に調製する方法を提供する。微粒子の使用は、被膜中に所望の量で存在する1以上の生物活性薬を有する被膜を簡単に調製する能力を提供する。この様な被膜は、生物活性薬を有する生分解性微粒子を取得し、そして次に生分解性天然多糖マトリックスと会合するマイクロスフィアを含む被膜を形成することにより調製できる。幾つかの態様では、異なる生物活性薬を有する異なる微粒子が、所望量で被膜中に含まれて、所望量で生物活性薬の所望される組合せを放出できる生物活性薬剤放出被膜を提供する。同じ組成物中で一般的に適合性のない生物活性薬(例えば、異なる物理的性質を有する生物活性薬)を用いる場合に、これは利点となる。

【 0 0 7 0 】

微粒子は、生分解性天然多糖から形成される器具に含まれてもよい。例えば、微粒子は、本発明の生分解性天然多糖から形成されるインプラント可能な医療器具に含まれるか、又は *in situ* で形成される器具に含まれる。これらの態様では、器具中の生分解性微粒子の存在は、被膜中の微粒子の存在により提供される利点の多くを提供することができる。

【 0 0 7 1 】

別の態様では、本発明は、多孔表面を有する移植可能な医療機器、例えばグラフト、パッチ、及び創傷包帯と組み合わせて特に有用であるシーラント物質を製造するための組成物及び方法を提供する。好ましい態様では、進歩性のある組成物は、インプラント可能な医療器具、特に多孔表面を含むインプラント可能な医療器具用のシーラント被膜を製造するために使用できる。

【 0 0 7 2 】

シーラント被膜は、被膜器具の表面付近で、血液などの体液の移動についてバリアを提供しうる。例えば、生分解性天然多糖に基づくシーラント被膜は、密封を形成することにより、器具表面で止血することができる。シーラント被膜中の生分解性天然多糖が徐々に分解し、そしてシーラント被膜が細胞及び組織修復に関与する他の因子により置き換えられるにつれて組織層が形成される。分解プロセスの間に、生分解性天然多糖分解産物、例えば天然単糖又は二糖、例えばグルコースが、シーラント被膜から放出される。これは、理想的な *in vivo* 分解産物であると考えられる。なぜなら、グルコースは一般的に体内に見られ、そして分解/浸潤の間の組織修復に関与する細胞により利用されうるからである。浸潤した組織の増殖は、生分解性天然多糖含有シーラント被膜の機能を徐々に置き換える。

【 0 0 7 3 】

本発明の別の特別な利点は、グルコースの放出が、生分解性天然多糖の分解過程及び組織浸潤過程が、強力な炎症応答を促進する可能性を低下させることである。なぜなら、生分解性天然多糖に基づくシーラント被膜が、非抗原性であるか又は低い抗原性しか有さない物質へと分解することができるからである。別の利点は、分解産物が、疾患を引き起こし得るほかの物質であって、動物由来調製品(例えばウシコラーゲン調製品)には潜在的に存在する物質、例えば微生物、ウイルス、又はプリオン物質などを含まないということである。

【 0 0 7 4 】

生分解性天然多糖、例えばアミロース又はマルトデキストリンポリマーなどを含む本発明のシーラント組成物であって、一緒になって医療機器上にマトリックス(少なくともシーラント被膜の一部)を形成することができるシーラント組成物は、当該シーラント被膜が分解するにつれて放出される生物活性薬を含むことができる。

【 0 0 7 5 】

幾つかの態様では、本発明は、(i)カップリング基を含む生分解性天然多糖、及び(ii)開始物質を含む生分解性シーラント組成物であって、ここで当該カップリング基が当該開始物質により活性化でき、そして複数の生分解性天然多糖のカップリングを促進することができる、組成物を提供する。好ましくは、生分解性天然多糖は、アミロース又はマルトデキストリンなどのポリマーである。幾つかの態様では、シーラント組成物は、生物活性薬を含むことができる。開始物質は、生分解性天然多糖から独立しているか、生分解性天然多糖ポリマーから突出しているか、又は生分解性天然多糖ポリマーから突出しかつ独立していることもある。

【 0 0 7 6 】

従って、本発明は、シーラント被膜を有する表面を製造する方法を提供する。シーラント被膜表面は、多孔表面を有する医療機器又は器具上に調製される。当該方法は、以下の試薬：(a)開始物質、及び(b)カップリング基を含む生分解性天然多糖を表面上に1以上のステップで配置することを含む。幾つかの態様では、生物活性薬は表面上に配置される

10

20

30

40

50

。1の好ましい態様では、生物活性薬は、プロトロンビン又は凝血促進因子である。これらの態様では、成分が表面上に配置された後に、開始物質を活性化して、組成物中に存在する生分解性天然多糖を結合し、それにより表面上に、生物活性薬を含む生分解性天然多糖被膜を形成する。

【0077】

活性化ステップの間に、当該生分解性天然多糖を開始物質と接触させ、そして当該開始物質を活性化して、そのカップリング基を介して2以上の生分解性天然多糖のカップリングを促進する。好ましい態様では、生分解性天然多糖は、重合可能な基、例えばエチレン不飽和基を含み、そして開始物質は、重合可能な基の遊離ラジカル重合を開始することができる。

10

【0078】

本発明は、器具の表面上にシーラント被膜を調製する代替の方法を提供する。当該方法は、少なくとも以下の試薬：(a)第一カップリング基を含む生分解性天然多糖、及び(b)第二カップリング基を含む生分解性天然多糖、を表面上に配置することを含む。ここで第二カップリング基は、第一カップリング基と反応性である。当該方法に従って、試薬(a)及び(b)は、互いに反応して、生分解性天然多糖を結合するか、又は(a)及び/又は(b)は、互いに反応性となるように処理されうる。幾つかの態様では(a)及び(b)は、表面上に別々に配置されて、シーラント被膜を形成する。生分解性天然多糖は、同じタイプのポリマー又は異なるタイプのポリマーでありうる。

【0079】

20

第一カップリング基及び第二カップリング基は、互いに反応性である(好ましくは特異的反応性である)化学基のペアでありうる。当該基は、異なる反応基を有する生分解性天然多糖の混合物に特定の試薬を添加した際に、互いに反応性となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0080】

本明細書に記載される本発明の実施態様は、包括的であることを意図せず、また以下の詳細な記載に従って開示される正確な形態に本発明を制限することを意図しない。むしろ、実施態様は、他の当業者が本発明の原理及び実施を認識しかつ理解することができるように選択され、そして開示されている。

【0081】

30

本明細書に言及される刊行物及び特許の全ては本明細書に援用される。本明細書に開示される刊行物及び特許は、単にその開示のために提供されている。本明細書のどれも本発明者が、本明細書で引用した任意の刊行物及び/又は特許を含む全ての刊行物及び/又は特許を予期できないということを認めるものとして解釈すべきではない。

【0082】

一の態様では、本発明は、医療機器の表面から生物活性薬を放出する生分解性被膜を製造する方法を提供する。本発明の組成物及び方法は、特にインプラント可能な医療機器、例えばステント及びカテーテルの表面を被膜するのに有用であり、そしてそれらは機器から薬剤を放出することができる。

【0083】

40

別の態様では、本発明は、生分解性の器具、例えば医療インプラント又は*in vivo*で形成されるマトリックスなどの製造方法を提供する。生分解性の器具は、生物活性薬の放出のために使用することができ、そしてこの様式で生物活性薬放出インプラント又はデポーとして機能することができる。幾つかの態様では、本発明の生分解性の器具は、所望の適用に許容される期間のうちに分解する。

【0084】

幾つかの態様では、生分解性の器具は、インプラント部位で機械的性質を提供し、そしてこれらの機械的性質をこれらがもはや必要なくなるまで維持する医療インプラントである。この期間の経過後に、当該医療インプラントは、上記性質が最早医療インプラントにより提供されない程度にまで分解され、そして生分解性成分は、吸収され及び/又は体外

50

から排出される。幾つかの実施態様では、医療インプラントはゆっくり分解し、そして周囲の組織が回復するにつれ当該組織に適切な割合で応力を転移させ、そしてかつて当該医療機器により生じていた応力を引き受けることができる。

【0085】

生分解性被膜又は器具は、カップリング基を有する生分解性天然多糖を含む。代表的な生分解性天然多糖は、アミロース及びマルトデキストリンを含む。幾つかの態様では、本発明は、優れた表面特性を有する生分解性の被膜を提供し、そして生物活性薬のデリバリーに適したビヒクルを提供することができる。これらの生分解性被膜は、様々な生体材料表面を有する医療機器上に配置することができる。

【0086】

本発明の幾つかの実施態様では、被膜は、機器の上に形成され、生分解性マトリックス及び生分解性微粒子を含み、当該生分解性微粒子は、1以上の生物活性薬を含んだ。当該マトリックスを形成するために使用される生分解性物質は、構成成分として生分解性天然多糖を含む。当該マトリックスでは、生分解性天然多糖、例えばアミロース及びマルトデキストリンは、互いに結合し、そして生分解性粒子はマトリックスに会合している。

【0087】

本発明のさらに別の実施態様では、シーラント被膜は機器上に形成される。当該シーラント被膜は、生分解性マトリックスと、場合により1以上の生物活性薬、例えばプロトンピン薬を含む。

【0088】

本発明のシーラント被膜は、少なくとも最初は、体内の液体が浸透できないバリアを多孔表面上に提供する。当該シーラント被膜は徐々に分解し、そしてその機能は、多孔物質に浸潤する組織により置き換えられる。その結果、シーラント被膜は特別な性質、例えば生分解性及び相対不浸透性(つまり、シーラント被膜の分解に対して)を有する。シーラント被膜は、柔軟であり及び/又は共形であり、そして柔軟性、弾性、及び曲げ性などの性質を有しうる。

【0089】

本明細書で使用される場合、シーラント被膜の機能に関して使用される不浸透性は、シーラント被膜が会合している物質を通して大量の液体又は流体の移動がかなり低下することを指す。例えば、シーラント被膜は、血液を透過させない。生分解性天然多糖に基づくシーラント被膜が分解し、そして組織により置き換えられるので、不透過性は維持される。

【0090】

本明細書に記載される場合、「生分解性天然多糖」は、酵素的に切断されないが、一般的に非酵素的な加水分解に対し安定である非合成多糖を指す。生分解性天然多糖は、天然ソース、例えば植物又は動物から得られる多糖及び/又は多糖誘導体を含む。生分解性天然多糖は、生分解性天然多糖から加工又は改変される任意の多糖を含む(例えば、マルトデキストリンは、デンプンから加工された生分解性天然多糖である)。代表的な生分解性天然多糖として、ヒアルロン酸、デンプン、デキストラン、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、デキストラン硫酸、ペントサンポリ硫酸、及びキトサンが挙げられる。好ましい多糖は、低分子量ポリマーであって、分岐を持たないか又はほとんど持たないポリマーであり、例えばデンプン調製品から生成され及び/又はデンプン調製品に見られるポリマー、例えばアミロース及びマルトデキストリンである。その結果、生分解性天然多糖は、実質的に非分岐又は非分岐ポリ(グルコピラノース)ポリマーでありうる。

【0091】

アミロース及びマルトデキストリンポリマーの特別な有用性のため、生分解性天然多糖が500,000Da以下、250,000Da以下、100,000Da以下、又は50,000Da以下の平均分子量を有することが好ましい。生分解性天然多糖が500Da以上の平均分子量を有することが好ましい。生分解性天然多糖の特に好ましい粒子サイズは、約1000Da~約10,000Daの範囲内である。特定の分子量の生分解性天然多

10

20

30

40

50

糖は、市販されているか又は調製することができる。特定のサイズ範囲を有する生分解性天然多糖の使用の決定は、被膜組成物の物理的特徴(例えば、粘度)、被膜野所望される分解速度、被膜組成物中に含まれるオプションの他の成分の存在、例えば生物活性薬などの因子に左右されうる。

【0092】

本明細書に使用される場合、「アミロース」又は「アミロースポリマー」は、 $-1,4$ 結合により結合される繰り返しのグリコピラノースユニットを有する直線状のポリマーを指す。幾らかのアミロースポリマーは、 $-1,6$ 結合を介したかなり少量の分岐(結合の約0.5%未満)を有するが、直線状(未分岐)アミロースポリマーが有するのと同じ物理的性質を示すことができる。一般的に、植物ソースから得られたアミロースポリマーは、約 1×10^6 Da 以下の分子量を有する。比較として、アミロペクチンは、 $-1,4$ 結合により結合される繰り返しのグルコピラノースユニットを有して直線状の部分形成し、そして当該直線部分が $-1,6$ 結合を介して結合される分岐状ポリマーである。分岐点結合は、一般的に全結合の1%超であり、そして典型的に全結合の4%~5%である。一般的に、植物ソースに由来するアミロペクチンは、 1×10^7 Da 以上の分子量を有する。

10

【0093】

アミロースは、様々なソースから得ることができるか、又は様々なソース中に存在している。一般的に、アミロースは非動物ソース、例えば植物ソースから得られる。幾つかの態様では、生成されたアミロース調製品は、カップリング基を有するアミロースポリマーを調製するための開始物質として使用される。別の態様では、開始物質として、アミロースは、他の多糖を含む混合物中で使用できる。

20

【0094】

例えば、幾つかの態様では、高アミロース含量を有するデンプン調製品、精製アミロース、合成アミロース又は濃縮アミロース調製品は、カップリング基を有するアミロースの製造において使用できる。デンプンソースでは、アミロースは一般的に分岐多糖であるアミロペクチンと一緒に存在している。本発明に従うと、アミロースを含む被膜組成物を使用することが好ましく、ここで当該アミロースは、組成物中に存在する場合、アミロペクチンより多い量で組成物中に存在する。例えば、幾つかの態様では、高アミロース含量を有するデンプン調製品、精製アミロース、合成アミロース又は濃縮アミロース調製品は、カップリング基を有するアミロースポリマーの製造において使用できる。幾つかの実施態様では、組成物は、アミロースを含む多糖の混合物を含み、ここで、多糖の混合物中のアミロース含量は、50重量%以上、60重量%以上、70重量%以上、80重量%以上、85重量%以上である。別の実施態様では、組成物は、アミロース及びアミロペクチンを含む多糖の混合物を含み、そしてここで多糖の混合物中のアミロペクチン含量は30%以下、又は15%以下である。

30

【0095】

幾つかの場合、本発明では、非減退性デンプン(non-retrograding starches)、例えばもちデンプン(waxy starch)でありうる。スターチ中に存在するアミロペクチンの量は、 $-1,6$ 結合を切断して、アミロペクチンをアミロースへと脱分岐をもたらすアミロペクチナーゼでデンプン进行处理することにより低減されうる。

40

【0096】

幾つかの場合、突出カップリング基を有するアミロースポリマー(例えば、突出エチレン不飽和基を有するアミロース)を調製するために、合成反応が行なわれ、そして合成の前、間、及び/又は後に、ステップが行なわれて、アミロースを濃縮し、又はアミロースを精製する。

【0097】

特定サイズのアミロース又は特定サイズの組合せが使用されうる。特定サイズ範囲のアミロースの選択は、適用、例えば被膜される表面のタイプ又は表面の多孔性に左右されうる。幾つかの実施態様では、500,000 Da 以下、250,000 Da 以下、100,000 Da 以下、50,000 Da 以下、好ましくは500 Da 超、或いは好ましくは1

50

0 0 0 D a ~ 1 0 , 0 0 0 D a の範囲の平均分子量を有するアミロースが使用される。特定の分子量のアミロースは、市販されるか、又は調製できる。例えば、平均分子量 7 0 、 1 1 0 、 3 2 0 、 及び 1 0 0 0 k D a を有する合成アミロースは、Nakano Vinegar Co., Ltd. (愛知、日本) から得られる。特定サイズ範囲のアミロースの使用の決定は、被膜組成物の物理的性質 (例えば粘度)、被膜の所望される分解速度、被膜組成物中の他のオプションの成分 (例えば、生物活性薬など) の存在などの因子により左右される。

【 0 0 9 8 】

所望される加水分解の程度まで 8 5 ~ 9 0 の温度で熱安定性 - アミラーゼでデンプンスラリーを加水分解し、そして次に第二熱処理により - アミラーゼを不活性化することによって、マルトキストリンは一般的に作成される。マルトデキストリンは、ろ過により精製され、次にスプレー乾燥して最終生成物にした。マルトデキストリンは、一般的に、デキストロース相当量 (Dextrose Equivalent) (DE) 値により特徴決定される。当該値は、加水分解の程度に関し、 $DE = \text{デキストロース分子量} / \text{加水分解産物の数平均分子量} \times 100$ として定義される。

【 0 0 9 9 】

全体としてデキストロース (グルコース) へと加水分解したデンプン調製品は、1 0 0 の DE を有し、一方デンプンは約 0 の DE を有する。0 より高いが、1 0 0 未満の DE は、デンプン加水分解産物のミーンアベレージ分子量 (mean-average molecular weight) を特徴決定し、そしてマルトデキストリンは、2 0 未満の DE を有すると考えられる。例えば、約 5 0 0 ~ 5 0 0 0 D a の範囲の様々な分子量のマルトデキストリンが、市販されている (例えば、CarboMer, San Diego, CA)。

【 0 1 0 0 】

生分解性天然多糖のほかの意図されるクラスは、生分解性天然非還元多糖である。非還元多糖は、不活性マトリックスを提供でき、タンパク質及び酵素などの感受性生物活性薬の安定性を改善する。非還元多糖は、非還元二糖 (アノマー中心を介して結合された 2 個の単糖)、例えばトレハロース (- D - グルコピラノシル - - D - グルコピラノシド) 及びスクロース (- D - フルクトフラノシル - - D - グルコピラノシド) のポリマーを指す。代表的な非還元多糖は、G P C (Muscatine, Iowa) から利用できるポリアルジトールである。別の態様では、多糖は、グルコピラノシル・ポリマー、例えば繰り返し (1 3) O - - D - グルコピラノシル・ユニットを含む。

【 0 1 0 1 】

幾つかの態様では、被膜組成物は、突出カップリング基以外の化学改変を含む生分解性天然多糖を含むことができる。この態様を明らかにするために、エステル化水酸基を有する改変アミロースを製造し、そして本発明の方法とあわせてシーラント被膜組成物中で使用した。水酸基を有する他の生分解性天然多糖を同じ様式で改変してもよい。これらの改変のタイプは、特に所望の適用に適している被膜組成物を作り上げる生分解性天然多糖の性質を変化又は改善することができる。多くの化学的に改変されたアミロースポリマー、例えば化学的に改変されたデンプンは、少なくとも許容される食品添加物であると考えられてきた。

【 0 1 0 2 】

本明細書に使用される場合「改変生分解性天然多糖」は、カップリング基又は開始基により提供されるものとは異なる天然の生分解性多糖についての化学的改変を指す。カップリング基を有する改変されたアミロースポリマー (及び/又は開始基) は、本発明の組成物および方法において使用できる。

【 0 1 0 3 】

この態様を実証するために、改変されたアミロースが記載される。アミロースの水酸基を化学的に改変することにより、アミロースの物理的性質が変化されうる。アミロースの水酸基は、溶液中のアミロースポリマーとの間で広範囲の水素結合を可能にし、そして次にアミロース含有組成物、例えば溶液中のデンプン (減退性) を過熱し、次に冷却した際に観察される粘性溶液をもたらす得る。アミロースの水酸基は、分子間の水素結合を低減し

10

20

30

40

50

又は除去するように改変されて、溶液中のアミロースの物理的性質を変化させることができる。

【0104】

その結果、幾つかの実施態様では、アミロースなどの生分解性天然多糖は、水酸基への1以上の改変を含むことができる。ここで、当該改変は、カップリング基により提供される改変とは異なっている。改変は、酢酸無水物(及びアジピン酸)、コハク酸無水物、1-オクテニルコハク酸無水物、塩化リン、トリメタリン酸ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウム、及びモノリン酸ナトリウムとのエステル化；プロピレン・オキシドとのエーテル化、塩酸及び硫酸での酸改変；及び過酸化水素、過酢酸、過マンガン酸カリウム、及び次亜塩素酸ナトリウムでの漂白又は酸化を含む。

10

【0105】

改変アミロースポリマーの例として、カルボキシメチルアミロース、カルボキシエチルアミロース、エチルアミロース、メチルアミロース、ヒドロキシエチルアミロース、ヒドロキシプロピルアミロース、アセチルアミロース、アミノアルキルアミロース、アリルアミロース、及び酸化アミロースが挙げられる。他の改変アミロースポリマーは、コハク酸アミロース及びオキテニルコハク酸アミロース(oxytenyl succinate amylose)が挙げられる。

【0106】

本発明の別の態様では、生分解性天然多糖は、疎水性を有する生分解性マトリックスを提供するために、疎水性部分で改変される。代表的な疎水性部分としては、以前に記載されており、脂肪酸及びその誘導体、並びにC₂-C₁₈アルキル鎖が挙げられる。アミロース又はマルトデキストリンなどの多糖は、脂肪酸無水物などの疎水性部分を有する化合物で改変できる。多糖の水酸基は、ラク톤の開環を引き起こすことができ、開環突出鎖水酸基エステルを提供する。

20

【0107】

幾つかの実施態様では、生分解性天然から突出している親水性部分は、生物活性薬の性質を有する。親水性部分は、生分解性天然ポリマーから加水分解でき、そしてマトリックスから放出されて、治療効果を提供する。治療に有用な親水性部分の一例は、酪酸であり、酪酸は腫瘍細胞分化及びアポトーシスを誘発することが示されており、そして癌及び他の血液疾患の治療に有用であると考えられる。治療効果を提供する親水性部分は、天然化合物でありうる(例えば酪酸)。その結果、結合された治療薬を有するマトリックスの分解は、全て天然の分解産物をもたらす得る。

30

【0108】

本発明に従って、カップリング基を含む生分解性天然多糖は、器具を形成するために又は医療機器の表面上に被膜を形成するために使用される。他の多糖は、被膜組成物中に存在してもよい。例えば、2以上の生分解性天然ポリマーは、器具を形成するか又は医療器具の表面上に被膜を形成するために使用される。例として、アミロースと、1以上の生分解性天然多糖(類)、及びマルトデキストリンと1以上の生分解性天然の多糖(類)が挙げられ；1の態様では、組成物は、アミロース及びマルトデキストリンの混合物を、場合により別の生分解性多糖と含む。

40

【0109】

1の好ましい実施態様では、アミロース又はマルトデキストリンは、主な多糖である。幾つかの実施態様では、組成物は、アミロース又はマルトデキストリンとを含む多糖の混合物を含み、そして当該多糖の混合物におけるアミロース又はマルトデキストリンの含量は、50重量%以上、60重量%以上、70重量%以上、80重量%以上、85重量%以上である。

【0110】

精製又は濃縮アミロース調製品は、市販されているか、又はクロマトグラフィーなどの標準的な生化学的技術を用いて製造できる。幾つかの態様では、高アミロースコーンスターチが使用できる。

50

【0111】

本明細書に使用される場合、「カップリング基」は、

(1) 反応性化学種を形成できる化学基、ここで当該化学種は同一又は類似の化学基と反応して生分解性天然多糖を連結できる結合を形成する(例えば、ここで反応性化学種の形成は、開始剤により促進することができる);又は

(2) 2個の異なる化学基の対、ここで当該対は、特異的に反応して生分解性天然多糖を連結できる結合を形成する、

を含むことができる。カップリング基は、任意の適切な生分解性天然多糖、例えば本明細書に例示されるアミロース及びマルトデキストリンポリマーに結合できる。

【0112】

10

意図される反応基は、以下の表1に示される反応基A及び対応する反応基Bを含む。被膜組成物の製造のために、基Aからの反応基を選択し、そして生分解性天然多糖の第一セットにカップリングし、そして対応する反応基Bを選択し、そして生分解性天然多糖の第二セットにカップリングさせた。反応基A及びBは、それぞれ第一及び第二カップリング基を表すことができる。少なくとも1及び好ましくは2、又は2以上の反応基は、個々の生分解性天然多糖ポリマーへと結合する。生分解性天然多糖の第一及び第二セットを混合でき、そして必要に応じて熱化学的に反応して、生分解性天然多糖のカップリングを促進し、そして生分解性天然多糖マトリックスの形成を促進する。

【0113】

【表1】

20

表1

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

30

【0114】

アミンは、ヒドラジン($R-NH-NH_2$)を含む。

【0115】

例えば、適切なカップリング対は、求電子基を有する生分解性天然多糖と、求核基を有する生分解性天然多糖である。適切な求電子-求核対の例は、それぞれN-ヒドロキシスクシンイミド-アミン対である。別の適切な対は、オキシラン-アミン対である。

40

【0116】

幾つかの態様では、本発明の生分解性の多糖は、生分解性天然多糖あたりの少なくとも1、そしてより一般的に1超のカップリング基を含み、複数の生分解性天然多糖が、直線状及び/又は分岐状にカップリングされることを許容する。幾つかの好ましい実施態様では、生分解性天然多糖は、2以上の突出カップリング基を含む。

【0117】

幾つかの態様では、生分解性天然多糖上のカップリング基は重合可能な基である。遊離ラジカル重合反応では、重合可能な基は、組成物中で生分解性天然多糖と一緒に連結することができ、それにより生分解性生分解性天然多糖マトリックスを形成する。

50

【0118】

好ましい重合基は、エチレン不飽和機である。適切なエチレン不飽和基として、ビニル基、アクリル酸基、メタクリル酸基、エタクリレート基、2-フェニルアクリル酸基、アクリルアミド基、メタクリルアミド基、イタコネート基、及びスチレン基が挙げられる。異なるエチレン不飽和基の組み合わせは、アミロース又はマルトデキストリンなどの生分解性天然多糖上に存在しうる。

【0119】

突出カップリング基を有する生分解性天然多糖の製造では、任意の適切な合成方法が使用されうる。適切な合成スキームは、典型的に、例えばアミロース又はマルトデキストリンなどの生分解性天然多糖上での例えば水酸基の反応に関する。合成方法は、生分解性天然多糖骨格から突出しているカップリング基の所望の数を産生する為に改変され得る。例えば、水酸基は、カップリング基含有化合物と反応できるか、又はカップリング基含有化合物と反応するように改変できる。アクリレート基の数及び/又は密度は、本方法を用いて、例えば多糖基含量に対する反応部分の相対濃度を調節することにより制御されうる。

【0120】

実施の幾つかの様式では、生分解性多糖は、1 mg の生分解性天然多糖あたりの約 0.7 μ M の量のカップリング基の突出カップリング基を有する。好ましい態様では、天然生分解性多糖あたりのカップリング基の量は、約 0.3 μ M/mg ~ 約 0.7 μ M/mg の範囲である。例えば、アミロース又はマルトデキストリンは、アクリレート基含有化合物と反応して、約 0.3 μ M/mg ~ 約 0.7 μ M/mg の範囲のアクリレート充填レベルを有するアミロース又はマルトデキストリンマクロマーを提供する。

【0121】

本明細書で使用される場合、「開始物質」は、カップリング基から反応化学種の形成を促進することができる化合物又は1以上の化合物を指す。例えば、開始物質は、カップリング基を有する生分解性天然多糖の遊離ラジカル反応を促進することができる。1の実施態様では、開始物質は、照射により活性化される光反応性の基(光開始物質)である。幾つかの実施態様では、開始物質は、骨格及びポリマーの骨格から突出している1以上の開始基を有するポリマーを含む「開始ポリマー」でありうる。

【0122】

幾つかの態様では、開始物質は、光感受性であり、かつ有利ラジカル重合反応を介してアミロースポリマーのカップリングを促進するように活性化されうる化合物である。これらの活性物質のタイプは、本明細書で「光開始物質」と呼ばれる。幾つかの態様では、組成物中に存在する場合、生物活性薬に対して全く影響を与えないか又は最小の影響しか与えない光の波長により活性化される光開始物質を使用することが好ましい。光開始物質は、アミロースポリマーとは独立しているかシーラント組成物中に存在することもあるし、又はアミロースポリマーから突出して存在することもある。

【0123】

幾つかの態様では、光開始は、分子内又は分子間水素引き抜き反応を促進する基を用いて生じる。これらの開始システムは、さらなるエネルギー伝達アクセプター分子を加えることなく、そして非特異的水素引き抜きを用いることなく使用できるが、より一般的にエネルギー伝達アクセプター、典型的に四級アミンを用いて使用される。当該四級アミンは、アミノアルキルラジカル及びケチルラジカルの両方の形成をもたらす。水素引き抜き反応を示し、かつ重合開始システムにおいて有用である分子の例として、ベンゾフェノン、チオキサントン、及びカンフォルキノンが挙げられる。

【0124】

幾つかの好ましい実施態様では、光開始物質は、1以上の荷電基を含む。荷電された基の存在は、(アリアルケトンなどの光反応性基を含み得る)光開始物質の水性システム中での溶解性を増加させ、その結果、改良された被膜組成物を提供する。適切な荷電基は、例えば有機酸、例えばスルホン酸、リン酸、カルボン酸などの塩、並びにオニウム基、例えば四級アンモニウム、スルホニウム、ホスホニウム、プロトン化アミンなどを含む。本実

施態様では、適切な光開始物質は、アセトフェノン、ベンゾフェノン、アンスラキノン、アンスロン、アンスロン様複素環、及びそれらの誘導体から選ばれる例えば1以上のアールケトン光基、及び例えば本明細書に記載される1以上の荷電基を含み得る。これらのタイプの水溶性光開始物質の例は、米国特許第6,077,698号に記載された。

【0125】

幾つかの態様では、光開始物質は、長波長紫外線(UV)及び目に見える光の波長により活性化される化合物である。例えば、当該開始物質は、光還元性又は光酸化可能な色素を含む。光還元可能な色素は、四級アミンなどの化合物と組み合わせて使用できる。四級アミンは、色素のラジカルアニオンを産生し、そして四級アミンのラジカルカチオンを産生する誘導性トリプレットをインターセプトする。光感受性反応性を示し、かつ開始物質として有用な分子の例として、アクリジンオレンジ、カンフォルキノ、エチル エオシン、エオシン Y、エリスロシン、フルオレセイン、メチレングリーン、メチレンブルー、フロキシム(phloxime)、リボフラビン、ローズベンガル、チオニン、及びキサンチン色素が挙げられる。これらのタイプの光開始物質の使用は、光感受性生物活性薬がシーラント被膜に含まれる場合に特に利点がある。

10

【0126】

その結果、別の態様では、本発明は、(i)エチレン不飽和基を含む天然生分解性多糖、(ii)アクリジンオレンジ、カンファークキノ、エチルエオシン、エオシン Y、エリスロシン、フルオレセン、メチレングリーン、メチレンブルー、フロキシム、リボフラビン、ローズベンガル、チオニン、及びキサンチン色素からなる群から選ばれる光開始物質、及び(iii)生物活性薬を含む被膜組成物を提供する。

20

【0127】

熱的に反応性の開始物質は、突出カップリング基を有する天然生分解性ポリマーの重合を促進するためにも使用できる。熱的に反応性の開始物質の例は、4,4'-アゾビス(4-シアノペンタン酸)、2,2'-アゾビス[2-(2-イミダゾリン-2-イル)プロパン]ジヒドロクロリド、及びベンゾイルペルオキシドのアナログを含む。レドックス開始物質は、突出カップリング基を有する天然生分解性ポリマーの重合を促進するために使用できる。一般的に、有機又は無機酸化剤の組合せ、及び有機及び無機還元剤の組合せが使用されて、重合のためのラジカルを精製するために使用される。レドックス開始剤の記載は、Principles of Polymerization、第二版、Odian G., John Wiley and Sons, pgs 201-204, (1981) に記載される。

30

【0128】

幾つかの場合、開始物質は、塩基被膜中に含まれ、そして天然生分解性多糖又は当該天然生分解多糖を含む組成物は、塩基被膜上に配置されうる。例えば、天然生分解性多糖を含む被膜層は、合成多糖を含む被膜層上に形成されうる。合成ポリマーは、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(アクリルアミド)、又はそれらのコポリマーなどの親水性ポリマーで在り得る。幾つかの態様では、合成ポリマーは、光反応基、例えば合成ポリマーから突出している光反応基を用いて形成される。当該光反応基は、合成ポリマーを器具の表面に共有結合するために使用できる。

【0129】

40

幾つかの態様では、当該重合開始物質は、開始基(本明細書中で「開始ポリマー」と呼ばれる)を含むポリマーである。開始ポリマーのポリマー部分は、被膜組成物、例えばシーラント被膜組成物と用いるために適している特別な特徴又は特徴を有するように得られるか又は調製され得る。例えば、開始ポリマーのポリマー部分は、親水性又は両性の性質を有しうる。当該ポリマー部分は、突出荷電基を含むことができるか、又は特定の表面と相互作用することを可能にする基を有しうる(これは、被膜される表面のタイプに左右される)。場合により、又はさらに、当該ポリマーは、カップリング基を有するアミロースポリマーにより形成される被膜の性質を変化させるか又は改良することができる。例えば、開始ポリマーは、表面上に形成された被膜の弾力性、屈曲性、湿潤性、又は柔軟性(又はそれらの組合せ)を変化させることができる。本明細書に記載されるようにあるポリマ

50

ーは、生分解性天然多糖を含む被膜用の可塑剤として有用である。開始基は、これらの可塑ポリマーに加えられ、そして本発明の組成物及び方法において使用される。

【0130】

例えば、幾つかの態様では、開始物質は、生分解性天然多糖から突出されていてもよい。その結果、天然生分解性多糖は、他の生分解性天然多糖から突出している重合可能基の活性化を促進することができ、そして生分解性天然多糖マトリックスの形成を促進することができる。

【0131】

別の態様では、例えば、アクリルアミド及びメタクリルアミドモノマーユニット、又はその誘導体を含むことができる。幾つかの実施態様では、組成物は、光反応基と、アクリルアミド及びメタクリルアミドポリマー及びコポリマーの群から選ばれる重合部分とを有する開始ポリマーとを含む。

10

【0132】

幾つかの態様では、開始物質は、酸化剤/還元剤対、つまりレドックス対を含み、生分解性多糖の重合を駆り立てる。この場合、生分解性多糖の重合は、1以上の酸化剤を1以上の還元剤と組み合わせた際に行なわれる。他の化合物は、組成物中に含まれて、生分解性多糖の重合を促進する。

【0133】

混合された場合、酸化剤と還元剤は、特に強力な開始システムを提供でき、そして低い粘度を有する組成物から多糖の重合マトリックスの形成を促進する。低粘度の多糖組成物は、組成物中の多糖の濃度が低いため、多糖が低い平均分子量しか有しないため、又はその両方のため生じててもよい。低粘度しか有さない多糖組成物からのマトリックス形成は、多くの適用において、特に *in situ* 重合に特に利点がある。本発明の幾つかの態様では、低粘度の多糖組成物は、小さい孔のデリバリー流路、例えば針を通過し、ここでレドックス対は、*in situ* において多糖の重合を引き起こす。

20

【0134】

本発明の幾つかの態様では、組成物の粘度は、約5 cP超、又は約10 cP以上である。本発明の別の態様では、組成物の粘度は約5 cP又は10 cP ~ 700 cPであり、又は約5 cP又は10 cP ~ 約250 cPである。

【0135】

組成物中での生分解性多糖の重合を促進するために、1以上の生分解性多糖の存在下で酸化剤を還元剤に加える。例えば、生分解性多糖及び還元剤を含む組成物が、酸化剤を含む組成物へと加えられるか、生分解性多糖及び酸化剤を含む組成物が、還元剤を含む組成物へと加える。1の所望されるマトリックスの製造方法は、生分解性多糖と酸化剤を含む組成物を、生分解性多糖と還元剤を含む組成物と混合することである。この方法を記載するために、「第一組成物」と「第二組成物」という語句が使用できる。

30

【0136】

第一及び第二組成物中の生分解性多糖の粘度は、同じであってもよいし又は異なってもよい。しかしながら、一般的に組成物が同じ又は同等の粘度を有する場合、良好な混合、そしてそれに続く良好なマトリックス形成が得られるということが観察されてきた。この点で、同じ生分解性ポリマーが第一組成物と第二組成物に使用されるならば、生分解性ポリマーの濃度は、同じであってもよいし又は異なってもよい。

40

【0137】

酸化剤は無機又は有機酸化剤、例えば酵素から選ぶことができる。還元剤は無機又は有機還元剤、例えば酵素から選ぶことができる。代表的な酸化剤は、過酸化物、例えば過酸化水素、金属酸化物、及び酸化酵素、例えばグルコース酸化酵素を含む。代表的な還元剤は、正電荷金属元素、例えばLi、Na、Mg、Fe、Zn、Alの塩及び誘導体、並びに還元酵素を含む。実施の1態様では、還元剤は、当該還元剤が酸化剤と混合された場合、約2.5 mM以上の濃度で存在する。混合前に、還元剤は、例えば5 mM以上の濃度で組成物中に存在することある。

50

【0138】

他の試薬が組成物中に存在して、生分解性多糖の重合を促進してもよい。他の重合促進化合物、例えば過硫酸の金属塩又はアンモニウム塩などが、組成物中に含まれることもある。

【0139】

場合により、本発明の組成物及び方法は、重合の効率を改善することができる重合反応促進剤を含むことができる。有用な促進剤の例として、N-ビニル化合物、特にN-ビニルピロリドン及びN-ビニルカプロラクタムが挙げられる。この様な反応促進剤は、被膜組成物の体積に基いて、約0.01重量%～約5重量%、そして好ましくは約0.05重量%～約0.5重量%の濃度で利用できる。

10

【0140】

幾つかの態様では、突出カップリング基を有するアミロース又はマルトデキストリンなどの生分解性天然多糖、並びに生物活性薬を含む水性組成物が、得られ、そして表面被膜包で用いられる。別の態様では、水性組成物は、器具を形成するために使用される。この組成物は、水溶性小分子、タンパク質、又は核酸などの生物活性薬を、生分解性天然多糖と混合することにより製造することができる。

【0141】

本発明に従って、カップリング基を含む生分解性天然多糖は、医療機器の表面上で被膜を形成し、又は器具を形成するために使用される。他の多糖は、被膜組成物中に存在することができる。例えば、被膜は、2個の異なる生分解性天然多糖を含むことができるか、又は2以上の異なる生分解性天然多糖を含むことができる。例えば、幾つかの場合、生分解性天然多糖(例えばアミロース又はマルトデキストリン)は、被膜又は器具組成物中に、別の生分解性ポリマー(つまり、第二ポリマー)又は1超のほかの生分解性ポリマーを伴って存在することができる。さらなるポリマー(単数又は複数)を使用して、マトリックスの性質を変更するために使用できるか、又はマトリックスの体積を変更するバルクポリマーとして機能するように使用できる。例えば、他の生分解性多糖は、アミロースポリマーと組み合わせて使用することができる。これらは、ヒアルロン酸、デキストラン、デンプン、アミロース(例えば、非-誘導体化)、アミロペクチン、セルロース、キサンタン、プルラン、キトサン、ペクチン、イヌリン、アルギンネート、及びヘパリンを含む。

20

【0142】

本発明の幾つかの態様では、組成物は、例えばカップリング基を有するアミロース又はマルトデキストリンなどの少なくとも生分解性天然多糖、及び生物活性薬を含むことができる。幾つかの実施態様では、組成物は生分解性天然多糖、生物活性薬、及び開始物質を含む。別の実施態様では、被膜は、生分解性天然多糖を配置し、そして生分解性微粒子を表面上に配置することにより形成される。幾つかの実施態様では、生分解性天然多糖、及び生物活性薬を有する生分解性微粒子の両方を含む組成物が表面上に配置される。さらに別の本発明の実施態様では、少なくともカップリング基を有する生分解性天然多糖を含むシーラント組成物は、多孔表面上に配置される。

30

【0143】

組成物における濃度は、架橋された性多糖の所望の密度を有する器具又は被膜を提供するように選択することができる。幾つかの実施態様では、組成物における生分解性天然多糖の濃度は、組成物に含まれる活性薬のタイプ又は性質に左右され得る。幾つかの実施態様では、カップリング基を有する生分解性天然多糖は5～100%(w/v)、及び5～50%の範囲の濃度で被膜組成物中に存在するか、そしてより具体的な実施態様で、10～20%、そして他の実施態様で20～50%(w/v)の範囲の濃度で被膜組成物中に存在する。

40

【0144】

例えば、医療インプラントの形成の場合には、生分解性天然多糖の濃度は、構造的により固いインプラントを提供するために高くされてもよい。

【0145】

50

他のポリマー又は非ポリマー化合物が、表面に形成される被膜の弾力性、柔軟性、湿潤性、又は接着性(又はそれらの組合せ)を変化させるために、カップリング基を有する生分解性天然被膜により形成される被膜又は器具の性質を変化又は改善できる組成物中に含まれてもよい。

【0146】

例えば、形成された場合に被膜、例えばシーラント被膜などの性質を改善するために、1の可塑剤又はその組み合わせを混合物中に含むことが可能である。適切な可塑剤は、グリセロール、ジエチレングリコール、ソルビトール、ソルビトール・エステル、マルチトール、スクロース、フルクトース、転化糖、コーンシロップ及びそれらの混合物を含む。可塑剤の量及びタイプは、既知の標準及び技術を用いて容易に決定できる。

10

【0147】

本発明の組成物は、様々なインプラント可能な機器の表面を被膜するために使用できる。(生物活性薬を伴うか又は伴わない)生分解性天然多糖の被膜は、標準技術を用いて医療機器に適用できて、機器の表面全て、又は機器表面の一部をカバーすることができる。

【0148】

生分解性被膜を形成できる医療機器は、任意の適切な生物物質又は生物物質の組合せから加工することができる。好ましい生体材料は、合成ポリマー、例えば付加又は縮合重合のいずれかから生じたオリゴマー、ホモポリマー、及び共ポリマーの形成を含む。

【0149】

適切な付加ポリマーの例として、非限定的に、アクリル、例えばメチルアクリル酸、メタクリル酸メチル、ヒドロキシエチルメタクリル酸、ヒドロキシエチルアクリル酸、アクリル酸、メタクリル酸、グリセリルアクリル酸塩、グリセリルメタクリル酸、メタクリルアミド、及びアクリルアミド；ビニル、例えばエチレン、プロピレン、塩化ビニル、酢酸ビニル、ビニルピロリドン及びビニリデンジフロリドから重合されるアクリルが挙げられる。縮合重合対の例として、非限定的に、ナイロン、例えばポリカプロラクタム、ポリラウリルラクタム、ポリヘキサメチレンアジパミド、及びポリヘキサメチレン・ドデカンジアミド、及びポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリスルホン、ポリ(エチレンテレフタレート)、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリジメチルシロキサン、及びポリエーテルケトンが挙げられる。

20

【0150】

他の適切な生体材料は、金属、金属合金、及びセラミックスを含む。金属及び金属合金としては、非限定的に、チタン、ニチノール、ステンレス鋼、タンタル、及びコバルトクロムが挙げられる。金属の第二クラスとしては、貴金属、例えば金、銀、銅、及び白金ウリジウム(uridium)が挙げられる。セラミックスとして、非限定的に、ケイ素窒化物、ケイ素炭化物、ジルコニア、及びアルミナ、並びにガラス、シリカ、及びサファイアが挙げられる。セラミックス及び金属の組合せは、生体材料の別のクラスである。

30

【0151】

ある天然物質は、適切な生体材料である。例えばヒト組織、例えば骨、軟骨、皮膚及び歯を含み；そしてほかの有機材料、例えば木、セルロース、圧縮炭素、及びゴムを含む。

【0152】

この様な生物材料の表面は、望まれる場合生体物質の表面性質を変化させるために前処理できる(例えば、パリーレン被膜組成物)。

40

【0153】

本明細書に記載される生体材料は、生分解性の被膜が形成できるインプラント可能な様々な機器を加工するために使用できる。医療機器は、医学状態の治療又は予防のため、哺乳動物に一時的又は永続的に導入される任意の機器でありうる。これらの機器は、皮下、経皮、又は外科的に、臓器、組織、又は臓器の内腔、例えば動脈、静脈、心室又は心房内に留めるために導入される任意の機器を含む。当該機器は、生体安定な機器、部分的に分解性の機器、又は完全に分解性の機器(例えば、ステント、生分解性重合物質から加工されうる)でありうる。

50

【 0 1 5 4 】

生分解性天然多糖被膜(幾つかの実施態様では、生分解性微粒子を含む)は、事実上どんな移植機器の表面上にも形成できる。代表的な移植機器は、非限定的に、薬剤デリバリー血管ステント；他の血管機器(例えばグラフト、カテーテル、バブル、人工心臓、心臓補助装置)；移植可能な除細動器；人工心肺装置；外科機器；組織関連物質；膜；細胞培養装置；クロマトグラフィー支持物質；バイオセンサー；水頭症用のシャント；創傷管理装置；内視鏡的装置；感染症制御装置；整形装置；歯科装置、泌尿器科装置；結腸瘻造設バッグ付着装置；眼科装置；緑内障排出用シャント；合成プロテアーゼ；眼内レンズ；呼吸性末梢性心血管の、脊髄の、神経学的、歯の、そして耳ノ鼻ノ咽頭装置(例えば、耳排液法管)；腎臓装置；及び透析器具(例えば、管、膜、グラフト)が挙げられる。

10

【 0 1 5 5 】

他の意図される機器としては、自己拡張ステント(例えば、ニチノールから作成される)、バルーン拡張ステント(例えば、ステンレス鋼から製造される)、分解性冠動脈ステント、非分解性冠動脈ステント、末梢性冠動脈ステント、尿のカテーテル(例えば、表面-被覆抗菌薬)、陰茎の移植片、括約筋装置、尿道の装置、膀胱装置、腎臓装置、血管性移植片及び移植片、静脈内カテーテル(例えば、抗血栓薬で治療される)、小さい直径の移植片、人工的肺カテーテル、電気生理学カテーテル、吻合装置、椎骨のディスク、骨ピン、縫合アンカー、止血性障壁、クランプ、外科的止め金ノ縫合ノスクリューノプレートノクリップ、心房中隔欠損症閉鎖、心臓のリズム管理(例えば、ペースメーカー)；グルコースセンサー(長期及び短期)、血圧及びステント移植片カテーテル、血液心肺装置の管、血液心肺装置の膜、血液バッグ、受胎調節装置、乳房移植片、前立腺肥大及び前立腺癌移植片、骨修復/増大装置、乳房移植片、軟骨修復装置、整形の継手(関節)移植片、整形の骨折修復、組織接着剤、組織シーラント、組織骨格、大脳の髄液(CSF)シャント、歯科インプラント、歯の骨折修復装置、移植薬注入管、硝子体内薬物送達装置、神経再生導管、腫瘍学的移植片、電気刺激導線、疼痛管理移植片、脊髄の/整形の修復装置、創傷包帯材、塞栓性保護フィルタ、腹部大動脈瘤移植片、心臓弁(例えば、機械的、ポリマーの、組織、経皮的、炭素、ソーイングカフ(sewing cuff)、弁、弁輪形成術装置、僧帽弁形成術装置、血管性介入装置、左心室補助装置、神経動脈瘤処置コイル、神経学的カテーテル、左心房の付属器フィルタ、中心の静脈性アクセスカテーテル、血液透析装置、カテーテルカフ、吻合の閉鎖、血管性アクセスカテーテル、心臓センサー、子宮出血パッチ、泌尿器科カテーテル/ステント/移植片、in vitro診断装置、動脈瘤排除装置、神経パッチ、静脈大静脈フィルタ、尿透析機、内視鏡的外科的組織抽出器、粥腫切除カテーテル、血餅抽出カテーテル、経皮的血管形成(P T A)カテーテル、経皮的冠動脈形成術(P T C A)カテーテル、探り針(血管性及び非血管性)、冠血管ガイドワイヤー、薬注入カテーテル、食道性ステント、循環性支持システム、血管造影のカテーテル、遷移外筒及びジアレター、冠血管及び末梢性ガイドワイヤー、血液透析カテーテル、神経血管性バルーンカテーテル、鼓膜切開術孔管、脳脊髄液短絡、除細動器導線、経皮的閉鎖装置、排液法管、胸腔吸引排液法カテーテル、電気生理学カテーテル、ストローク治療カテーテル、膿瘍ドレナージカテーテル、胆道ドレナージ製品、透析カテーテル、中心の静脈性アクセスカテーテル、及び非経口栄養カテーテルが挙げられる。

20

30

40

【 0 1 5 6 】

当該組成物は、水性システムと接触される装置の表面上に生分解性の被膜を形成するために特に有用である。体液は、一般的に、生分解性天然多糖に基く被膜を分解することを可能にする酵素を有する。水性システム(例えば、体液)は、生分解性の被膜の分解を許容し、そして装置からの生分解性の薬剤の放出を許容する。幾つかの場合、生分解性薬剤及びマトリックスに依存して、生物活性薬は、マトリックスから拡散することができる。例えば、緩く形成されたマトリックスは、生物活性薬、特に小生物活性物質のいくつかの核酸を許容することができる。さらに望ましくは、カップリング基を介したかなりの多糖の結合を有する十分形成されたマトリックスは、生物活性薬を保持することができる。生物活性薬をマトリックスから放出することが、酵素分解により媒介される。

50

【 0 1 5 7 】

被膜を生物的器具上に形成することができる。「生物学的器具」は、任意の種類の非合成生物学的に基いた器具を指し、例えば、細胞又は細胞の一部、細胞の一群、組織、又は臓器若しくは臓器の一部を指す。当該試薬は、細胞物質をカプセル化する方法で使用できる。

【 0 1 5 8 】

本発明の幾つかの態様では、医療器具の多孔表面上にシーラント被膜が提供される。当該医療器具は、医学的状态予防又は治療のために哺乳動物に導入される任意の器具でありうる。ここで、当該医療器具は、(少なくとも最初は)被膜を含み、そしてシーラント機能を有する。シーラント被膜を有する医療器具は、1以上の機能、例えば、体液、例えば血液の移動に対する障壁を提供することを提供することができる。

10

【 0 1 5 9 】

シーラント被膜は、多孔構造を有する器具の表面上に形成され、ここで多孔構造を密封して、体液の移動に対する障壁を提供することが望ましい。多くの場合、これらの人工的な障壁を形成して、移植された機器が意図されたように体内で機能することを保証することが望ましい。しかしながら、体が、シーラントバリア物質を体由来の天然物質と置き換えることにより、徐々にシーラント被膜の機能を維持することを可能にすることが望ましい。

【 0 1 6 0 】

シーラント組成物は、器具の表面の孔をシーラント物質で埋める様式で、調製及び/又は適用できる。これは、例えば、被膜組成物の粘度及び被膜の形成の間に生分解性天然多糖のカップリングなどの因子を制御することにより達成できる。

20

【 0 1 6 1 】

「多孔表面」を有する器具は、孔を有する表面(その上に生分解性天然多糖に基づくシーラント被膜が形成できる)を有する任意の器具を指す。当該孔は、好ましくは、シーラント被膜が分解した際に孔の中に組織の増殖を可能にする物理的な直径を有する。孔表面は、非多孔性物質と結合しており、例えば、多孔表面への支持を提供できる足場(Scaffold)などと結合できる。

【 0 1 6 2 】

医療器具は、シーラント被膜を与えられる多孔表面と、シーラント被膜で被膜されず、場合によりシーラント被膜で被膜されるか又はシーラント被膜とは異なる物質で被膜される無孔表面とを含むことができる。多孔表面の全て又は一部は、シーラント被膜で被膜されうる。幾つかの場合、生分解性天然多糖に基づくシーラント物質とは異なるシーラント物質は、生分解性天然多糖に基づくシーラント物質と組み合わせて使用できる。

30

【 0 1 6 3 】

内部及び外部多孔表面を有する器具では、内部又は外部のいずれかが被膜されるか、又は内部及び/又は外部の一部が被膜されることもある。器具の一部は、特に所望される適用又は被膜された器具の機能に左右されうる。例えば、幾つかの場合、医療器具の多孔部分を通して、液体、例えば血液の流れの違いを有することが望まれ得る。また、器具の選択された部分に基づく組織の増殖は、シーラント被膜を所望される位置に配置することにより促進され得る。

40

【 0 1 6 4 】

器具の多孔表面は、凝血性であり、及び/又は表面閉塞領域(血流が減少しているか又は流れていない領域)を示す材料を含むことができる。当該適用に依存して、所望の程度の多孔性を有する表面が得られる。細胞及び組織成長因子の内部成長に適した十分な多孔性の程度を有する。組織の内部成長の際に、表面は、液体不透過性であるバリアが提供され得る。

【 0 1 6 5 】

多くの場合、当該器具の多孔表面は、繊維であるか、又は繊維様品質である。多孔表面は、織物から形成でき、当該織物は、織布、編まれた物質、及び編み上げ物質を含む。特

50

に有用な織物物質は、当該技術分野に知られている任意の適切な織りパターンを用いて形成できる織布である。

【0166】

多孔表面は、グラフト、シース、カバー、パッチ、スリーブ、ラップ、ケーシングなどでありうる。これらのタイプの器具は、医療器具自体として機能することができるか、又は医療器具の別の部分と組み合わせて使用できる(この例は本明細書に記載される)。

【0167】

多孔表面は、任意の適切な生物物質のタイプを含むことができる。有用な生体物質が、本明細書に記載される繊維の製造のためにファイバーへと編むことができる。有用な材料は、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリウレタン、及びポリテトラフルオロエチレンなどの合成付加又は縮合ポリマーを含む。ポリエチレンテレフタレート(PET)は、繊維において一般的に使用されるポリマーである。これらのポリマーのブレンドは、繊維の構築用のファイバー、例えば単一フィラメント又は多フィラメントファイバーの製造に使用できる。一般的に使用される繊維として、ナイロン、ペロア、及びDACRON(登録商標)が挙げられる。

【0168】

繊維は、場合により、グラフトの強度を改善するために固い物質を含み得る。このような物質は、移植された機器の機能を改善できる。例えば、強化物質は、グラフトの開通性を改善できる。

【0169】

多孔表面は、これらのタイプのポリマーのマンドレルを浸すことにより形成されうる。

【0170】

他の特定の意図された多孔表面として、心臓パッチの表面が挙げられる。心臓パッチは、心血管再構築に付随する縫合線の出血を低減するために使用することができる。当該パッチは、貫通縫合の周囲を密封するまゝに使用できる。心臓パッチに使用される一般的な物質は、PTFE及びDACRON(登録商標)を含む。

【0171】

多孔表面として使用される物質の厚さは、適用に応じて選択されうる。しかしながら、これらの厚さが平均で約1.0mm以下、そして典型的に約0.1mm~約1.0mmの範囲であることが一般的である。

【0172】

他の特に意図された多孔表面として、グラフト、特に織布の外部分を有するグラフトが挙げられる。織布のグラフトの例として、織られるか又は平滑内部を有するペロア織り外部分を有するグラフトが挙げられる。織布製品から構築されたグラフトは、当該技術分野に知られており、そして多くの文献、例えば、米国特許第4,047,252号；第5,178,630号；第5,282,848号；及び第5,800,514号に記載されてきた。

【0173】

生分解性天然多糖は、様々な器具にシーラント被膜を提供するように使用できる。本明細書に使用される場合、「器具」は、広い意味で使用され、そしてデバイスなどの対象を含む。このような物品として、非限定的に、血管インプラント及びグラフト、グラフト、外科機器；合成プロテーゼ、血管プロテーゼ、例えばエンドプロテーゼ、ステント-グラフト、及びエンド血管ステントの組み合わせ；小直径のグラフト、腹部大動脈瘤移植片；創傷包帯材及び創傷管理装置；止血性障壁；メッシュ及びヘルニア栓；パッチ、例えば子宮出血パッチ、心房中隔欠損症(ASD)パッチ、卵円孔開存(PFO)パッチ、心室中隔欠損(VSD)パッチ、及び他の一般的な心臓パッチ；ASD、PFO、及びVSDクロージャー；経皮クロージャー装置、僧帽弁形成術装置；左心房の付属器フィルタ；弁輪形成術装置、カテーテル；中心静脈アクセスカテーテル、血管アクセスカテーテル、膿瘍ドレーナージカテーテル、薬注入カテーテル、非経口栄養カテーテル、静脈内カテーテル(例えば、抗血栓薬で処理される)、ストローク治療カテーテル、血圧及びステント移植片カテーテル；吻合装置及び吻合の閉鎖；動脈瘤排除装置；グルコースセンサーなどのバイオセン

サー；受胎調節装置；乳房移植片；心臓のセンサー；感染制御装置；膜；組織骨格；組織-関連物質；大脳髄液(CSF)シャント、緑内障排出シャントを含むシャント；歯科装置及び歯科インプラント；耳装置、例えば耳排液法管、鼓膜切開術孔管；眼の装置；カフ及び装置のカフ部分、例えば排液法管カフ；移植薬剤注入管カフ、カテーテルカフ、縫合カフ；脊髄及び神経学的装置；神経再生導管；神経のカテーテル；神経パッチ；整形の装置、例えば整形の継手(関節)移植片、骨修復/増大装置、軟骨修復装置；泌尿器科装置及び尿道装置、例えば泌尿器科グラフト、膀胱装置、腎臓装置及び血液透析装置、結腸瘻造設バッグ付着装置；胆道ドレナージ製品が挙げられる。

【0174】

幾つかの態様では、重合組成物は、眼科器具と組み合わせて使用できる。眼科器具は、目の外部又は内部に配置するような形にされうる。本態様に従った適切な眼科器具は、目の所望の領域に生物活性薬を提供できる。幾つかの態様では、器具は、生物活性薬を目の前部(レンズの前)に、及び/又は目の後部(レンズの後ろ)に生物活性薬をデリバリーするように利用される。適切な眼科装置は、所望される際に、生物活性薬を目の近くの組織に提供するように利用され得る。生分解性多糖組成物は、眼科器具の表面上に被膜を形成するために、又は眼科器具の構築に使用できる。

【0175】

適切な外部器具は、生物活性薬の局所的投与のための形に構成され得る。この様な外部機器は、目の外部表面、例えば角膜(例えば、コンタクトレンズ)、又は眼球結膜に位置することができる。幾つかの実施態様では、適切な外部機器は、目の外部表面の近くに存在する場合もある。

【0176】

目の内部に配置するように構成された器具は、目の任意の所望される領域内に位置することができる。幾つかの態様では、眼科器具は、ガラス体などの内部に配置するように構成されることがある。代表的な内部機器として、非限定的に、米国特許第6,719,750号B2(「Devices for Intraocular Drug Delivery」Varnerら)及び第5,466,233号(「Tack for Intraocular Drug Delivery and Method for Inserting and Removing Same」、Weinerら)；米国特許出願公開第2005/0019371号A1(「Controlled Release Bioactive Agent Delivery Device」、Andersonら)、第2004/0133155号A1(「Devices for Intraocular Drug Delivery」、Varnerら)、第2005/0059956号A1(「Devices for Intraocular Drug Delivery」Varnerら)、及び米国出願第11/204,195号(2005年8月15日出願、Andersonら)、第11/204,271号(2005年8月15日出願、Andersonら)、第11/203,981号(2005年8月15日出願、Andersonら)、第11/203,879号(2005年8月15日出願、Andersonら)、第11/203,931号(2005年8月15日出願、Andersonら)；及び関連出願に開示されている機器が挙げられる。

【0177】

本発明の幾つかの態様では、生分解性多糖被膜は、非線形眼内装置に含まれる。本発明の幾つかの態様では、生分解性多糖被膜は、生物活性薬、例えば眼の病気を治療するために有用な高分子量の生物活性薬などを含む。

【0178】

幾つかの態様では、眼科器具は、目の網膜下に位置するように形成されうるか、又は目の網膜下で形成されうる。網膜下適用の代表的な眼科機器は、非限定的に、米国特許出願第2005/014333号(「Method for Subretinal Administration of Therapeutics Including Steroids; Method for Localizing Pharmacodynamic Action at the Choroid and the Retina; 並びに Related Methods for Treatment and/or Prevention of Retinal Diseases」, de Juanら)；米国特許出願第11/175,850号(「Methods and Devices for the Treatment of Ocular Conditions」de Juanら)；及び関連出願に記載される機器が挙げられる。

【0179】

幾つかの態様では、本発明は、生分解性多糖から形成され、そして眼科の状態を治療するために有用な生物活性薬、例えば高分子量生物活性薬を含む生分解性インプラントを提供する。

【0180】

幾つかの態様では、本発明は、生分解性多糖から機器を形成する方法を提供する。ここで、当該方法は、目の中、例えば網膜下領域又はガラス体内で、生分解性多糖を含む組成物を重合させることを含む。例えば、低粘度組成物は、生分解性天然多糖及びレドックス対を含み、*in situ*マトリックス形成のための重合を促進する。

【0181】

眼科器具は、目の任意の所望される組織内に配置するような形に構成されうる。例えば、眼科機器は、目の結膜下領域に配置するように構成されうる。例えば結膜の下であるが、強膜の外に配置される装置、例えば緑内障ドレナージ装置などである。

【0182】

生分解性被膜を有する医療器具は、2以上の部品(例えば、当該器具と一緒に形成できる医療器具の部品)を集合させることにより製造できる。ここで、少なくとも1の部品は生分解性被膜を有する。当該医療器具の部品の全て又は一部は、生分解性被膜を有している。この点で、本発明は、天然の生分解性多糖に基く被膜を有する医療器具の部品(例えば、完全に組み立てられた器具ではない)を意図する。

【0183】

本発明の幾つかの態様では、生分解性天然ポリマーは、医療インプラントの本体部分を形成するために使用される。ここで、当該本体部分は、湿重量で約10g以下、又は乾燥重量で約2.5g以下を有する。

【0184】

当該装置は、物質の被膜のベースを有しうる。当該ベース被膜は、1以上の機能を果たすことができ、例えば、生分解性天然多糖、又は生分解性天然多糖を含む組成物に改良表面を提供できる。当該ベース被膜は、天然又は合成ポリマーなどの重合物質を含むことができる。ベース被膜を提供するために表面を予め処理するために使用できる適切な化合物の例として、ポリレン及びオルガノシラン化合物が挙げられる。適切なベース被膜として、例えば、メタクリレート、アクリレート、アルキルアクリレート、アクリルアミド、ビニルピロリジノン、ビニルアセトアミド、及びビニルホルムアミドに基くポリマー及びコポリマーが挙げられる。これらのポリマーは、光活性基などの潜在的な反応基を含み得る。

【0185】

ベース被膜は、様々な被膜プロセスで使用できる。例えば、幾つかの態様では、生分解性微粒子は、ベース被膜上に最初に配置され、そして次にカップリング基を有する生分解性天然多糖が、微粒子上に配置され得る。次に、当該表面は、被膜を形成するために処理され、ここで当該微粒子は、ベース層と、カップリング基を有する生分解性天然多糖から形成される層との間に主に位置される。所望される場合、開始物質がベース被膜と生分解性天然多糖ポリマー、又は生分解性天然多糖ポリマーを含む組成物との間に含まれ得るか、又はベース被膜上に配置され得る。ベース被膜は、1以上の機能を有することができ、例えば、ベース被膜は、生分解性天然多糖又は生分解性天然多糖を含む組成物に改良表面を提供できる。

【0186】

本発明の多くの態様では、生分解性天然多糖被膜又は生分解性の器具は1以上の生物活性薬を含む。当該生物活性薬は、生分解性天然多糖被膜又は生分解性の器具そのものの中に分散され得る。或いは、生物活性薬は、生分解性天然多糖被膜と結合する微粒子中に存在し得る。生物活性薬は、生分解性天然多糖及び/又は生分解性微粒子の分解の際に被膜表面からデリバリーされうる。

【0187】

「生物活性薬」という用語は、ペプチド、タンパク質、炭水化物、核酸、脂質、多糖、合成無機又は有機分子、ウイルス粒子、細胞、又はそれらの組み合わせであって、*in vivo*で動物、例えば非限定的に、トリ、哺乳動物、例えばヒトに投与された場合に生物学的効果を引き起こすものを指す。非限定的な例は、抗原、酵素、ホルモン、受容体、

10

20

30

40

50

ペプチド及び遺伝子治療グラフトである。適切な遺伝子治療薬の例として、連結されたプロモーター及び賦形剤と一緒に、(a)治療核酸、例えばアンチセンスDNA、アンチセンスRNA、及びインターフェレンスRNA、及び(b)治療遺伝子産物をコードする核酸、例えばプラスミドDNA及びウイルス断片を含む。取り込まれうるほかの分子の例として、ヌクレオシド、ヌクレオチド、ビタミン、ミネラル、及びステロイドが挙げられる。

【0188】

このようなものに限定されないが、本発明の被膜は、特に、大きな親水性分子である生物活性薬、例えばポリペプチド(例えば、タンパク質及びペプチド)、核酸(例えばDNA又はRNA)、多糖(例えばヘパリン)、並びに粒子、例えばウイルス粒子及び細胞をデリバリーするために特に有用である。1の態様では、生物活性薬は、約10,000以上の分子量を有する。

10

【0189】

本発明の生分解性被膜(生分解性天然マトリックス及び/又は生分解性微粒子の両方)に取り込まれうる生物活性薬のクラスとして、非限定的に、ACE阻害薬、アクチン阻害剤、鎮痛薬、麻酔薬、降圧薬、抗ポリメラーゼ、抗分泌性薬剤、抗-AIDS物質、抗生物質、抗癌性物質、抗コリン薬、抗凝固薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、制吐薬、抗真菌薬、抗-緑内障溶質、抗ヒスタミン薬、降圧薬、抗-炎症性薬剤(例えば、NSAID)、抗代謝薬、抗有糸分裂薬、抗酸化剤、抗寄生虫及び/又は抗-パーキンソン物質、抗増殖薬(例えば、血管新生抑制薬剤)、抗原虫性溶質、抗精神病物質、解熱薬、消毒薬、鎮痙薬、抗ウイルス薬、カルシウムチャネル遮断薬、細胞応答修飾因子、キレート剤、化学療法剤、ドパミン受容体刺激薬、細胞外基質成分、血栓溶解薬、フリーラジカルスカベンジャー、成長ホルモン拮抗物質、睡眠薬、免疫抑制薬、免疫毒素、表面糖タンパク質受容体の阻害剤、微小管重合阻害薬、縮瞳薬、筋収縮薬、筋弛緩剤、神経毒、神経伝達物質、オピオイド、光線力学的治療薬剤、プロスタグランジン、再構築阻害剤、スタチン類、ステロイド類、血小板溶解薬、精神安定薬、血管拡張薬、及び血管攣縮阻害剤が挙げられる。

20

【0190】

抗生物質は、当該技術分野に知られており、そして微生物の増殖を阻害し又は微生物を殺傷する物質である。抗生物質の例として、ペニシリン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、バンコマイシン、バシトラシン、カナマイシン、ネオマイシン、ゲンタマイシン、エリスロマイシン、セファロスポリン類、ゲルダナマイシン、及びそれらのアナログが挙げられる。セファロスポリン類の例として、セファロチン、セファピリン、セファゾリン、セファレキシン、セフラジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォキシチン、セファクロル、セフロキシム、セフォニシド、セフォラニド、セフォタキシム、モキサラクタム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、及びセフォペラゾンが挙げられる。

30

【0191】

消毒薬は、例えば、その活性を抑制するか又は微生物を破壊することにより一般的に非特異的な様式で微生物の増殖又は作用を抑制又は停止する物質として認識されている。消毒薬の例として、スルファジアジン銀、クロルヘキシジン、グルタルアルデヒド、過酢酸、次亜塩素酸ナトリウム、フェノール、フェノール類化合物、ヨードフォル化合物、四級アンモニウム化合物、及び塩素化合物が挙げられる。

40

【0192】

抗ウイルス薬は、ウイルスの複製を破壊又は抑制できる物質である。抗ウイルス薬の例として、-メチル-P-アダマンタンメチルアミン、ヒドロキシ-エトキシメチルグアニン、アダマンタンアミン、5-ヨード-2'デオキシウリジン、トリフルオロチミジン、インターフェロン、及びアデニンアラビノシドが挙げられる。

【0193】

酵素阻害薬は、酵素反応を阻害する物質である。酵素阻害薬の例として、塩化エドロホニウム、N-メチルフィソスチグミン(N-methylphysostigmine)、臭化ネオスチグミン、硫酸フィソスチグミン、タクリンHC1、タクリン、1-ヒドロキシマレイン酸、ヨードツ

50

ベルシジン、p-ブロモテトラミソール(p-bromotetramisole)、10-(α -ジエチルアミノプロピオニル)フェノチアジンヒドロクロリド、塩化カルミダゾリウム、ヘミコリニウム-3,3,5-ジニトロカテコール、ジアシルグリセロールキナーゼ阻害剤I、ジアシルグリセロールキナーゼ阻害剤II、3-フェニルプロパルギルアミン、N-モノメチル-L-アルギニンアセテート、カルビドパ、3-ヒドロキシベンジルヒドラジンHCl、ヒドララジンHCl、クロルジリンHCl、デプレニルHCl、L(-),デプレニルHCl、D(+),ヒドロキシルアミンHCl、イプロニアジドリン酸、6-MeO-テトラヒドロ-9H-ピリド-インドール、ニアラミド、パーズリンHCl、キナクリンHCl、セミカルバジドHCl、トラニルシプロミンHCl、N,N-ジエチルアミノエチル-2,2-ジフェニルバレレート・ヒドロクロリド、3-イソブチル-1メチルキサンチン、パパベリンHCl、インドメタシン、2-シクロオクチル-2-ヒドロキシエチルアミン・ヒドロクロリド、2,3-ジクロロ- α -メチルベンジルアミン(DCMB)、8,9-ジクロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンザゼピン・ヒドロクロリド、p-アミノグルテチミド、p-アミノグルテチミド酒石酸塩、R(+),p-アミノグルテチミド酒石酸塩、S(-),3-ヨードチロシン、 α -メチルチロシン、L(-)- α -メチルチロシン、DL(-),セタゾールアミド、ジクロロフェンアミド、6-ヒドロキシ-2-ベンゾチアゾールスルホンアミド、及びアロプリノールが挙げられる。

【0194】

解熱薬は、熱を回復又は下げることができる物質である。抗炎症薬は、炎症を相殺するか又は抑制することができる物質である。このような薬剤の例としては、アスピリン(サリチル酸)、インドメタシン、ナトリウムインドメタシン三水和物、サリチルアミド、ナプロキセン、コルヒチン、フェノプロフェン、スリンダク、ジフルニサル、ジクロフェナク、インドプロフェン及びナトリウムサリチルアミドが挙げられる。局所麻酔薬は、局在領域において麻酔効果を有する物質である。このような麻酔薬の例として、プロカイン、リドカイン、テトラカイン及びジブカインが挙げられる。

【0195】

細胞応答修飾因子は、走化性因子、例えば血小板由来増殖因子(pDGF)である。他の走化性因子としては、好中球-活性化タンパク質、単球走化性タンパク質、マクロファージ炎症性タンパク質、SIS(スモール誘導性分泌(small inducible secreted)タンパク質、血小板因子、血小板塩基性タンパク質、メラノーマ増殖刺激活性因子、上皮増殖因子、形質転換成長因子(α),線維芽細胞増殖因子、血小板由来血管内皮細胞増殖因子、インスリン様増殖因子、神経成長因子、及び骨成長/軟骨-誘導因子(β 及び γ)が挙げられる。他の細胞応答修飾因子は、インターロイキン、インターロイキン阻害剤又はインターロイキン受容体、例えばインターロイキン1~インターロイキン10;インターフェロン、例えば α 、 β 及び γ ;造血性因子、例えばエリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、マクロファージコロニー刺激因子及び顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子;腫瘍壊死因子、例えば α 及び β ;トランスフォーミング増殖因子(α),例えば α -1、 α -2、 α -3、インヒビン、アクチビン、及びこれらのタンパク質のいずれかの産生用にコード化するDNAが挙げられる。

【0196】

スタチン類の例として、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ラウスバスタチン(rousvastatin)、及びスーパーバスタチンが挙げられる。

【0197】

造影剤は、所望部位、例えば腫瘍をin vivoで造影することができる薬剤であり、被膜組成物中に含めることもできる。造影剤の例として、in vivoで検出できるラベルを有する物質、例えば蛍光標識に結合された物質が挙げられる。抗体という用語は、全抗体又はその断片を含む。

【0198】

代表的なリガンド又は受容体として、抗体、抗原、アビジン、ストレプトアビジン、ビ

10

20

30

40

50

オチン、ヘパリン、I V型コラーゲン、プロテインA、及びプロテインGが挙げられる。

【0199】

代表的な抗生物質として、抗生物質ペプチドが挙げられる。

【0200】

幾つかの態様では、生物活性薬が、医療機器の表面の適合性(例えば、血液及び/又は周囲の組織との適合性)を改善するように選択される。本明細書で「生体適合性薬剤」と呼ばれる薬剤は、医療機器表面に結合された場合に、血液を基層の医療機器物質から血液を守るのに役立つ。適切な生体適合性薬剤は、好ましくは、医療機器に血液成分が接着する可能性を低減し、こうして、血栓又は塞栓(放出されそして下流へと流れる血餅)の形成を低減する。

10

【0201】

生物活性薬は、生分解性天然ポリマー及び生分解性微粒子を含む被膜を有する医療器具の生体適合性を改善することができる。生物活性薬は、抗再狭窄効果、例えば抗増殖性、抗血小板、及び/又は抗血栓効果を提供できる。幾つかの実施態様では、生物活性薬は、抗炎症薬、免疫抑制薬、細胞接着因子、受容体、リガンド、増殖因子、抗生物質、酵素、核酸などを含むことができる。抗増殖性効果を有する化合物は、例えば、アクチノマイシンD、アンジオペプチン、c-mycアンチセンス、パクリタキセル、タキサンなどを含む。

【0202】

抗血栓性効果を有する生物活性薬の代表的な例として、ヘパリン、ヘパリン誘導体、ナトリウムヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、リジン、プロスタグランジン、アルガトロバン、フォルスコリン、バピプロスト、プロスタサイクリン及びプロスタサイクリン・アナログ、D-ph-p-r-a-r-g-クロロメチルケトン(合成抗トロンビン)、ジピリダモール、糖タンパク質IIb/IIIIa血小板膜受容体抗体、コプロテインIIb/IIIIa血小板膜受容体抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン阻害剤(例えば、Biogenから市販されている)、コンドロイチン硫酸、改変デキストラン、アルブミン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子(TPA)、ウロキナーゼ、一酸化窒素阻害剤などが挙げられる。

20

【0203】

生物活性薬は、血小板凝集を媒介するGPIIb-IIIa血小板受容体複合体の阻害剤でありうる。GPIIb/IIIa阻害剤は、モノクローナル抗体Fabフラグメントc7E3、アプシキシマブ(ReoPro(登録商標))としても知られている、及び合成ペプチド又はペプチドミメティクス、例えばエプチフィバチド(Integrilin(登録商標))又はチロフィバン(Agrastat(商標))が挙げられ得る。

30

【0204】

生物活性薬は、免疫抑制薬、例えば、シクロスポリン、CD-34抗体、エベロリムス、ミコフェノール酸、シロリムス、タクロリムスなどでありうる。

【0205】

他の代表的な治療用抗体として、トラスツズマブ(ハーセプチン(登録商標))、ヒト化抗-HER2モノクローナル抗体(moAb);アレムツズマブ(Campath(登録商標))、ヒト化抗-CD52moAb;ゲムツズマブ(Mylotarg(登録商標))、ヒト化抗-CD33moAb;リツキシマブ(Rituxan(登録商標))、キメラ抗-CD20moAb;イブリツモマブ(Zevalin(登録商標))、⁹⁰Y-放出放射性同位元素にコンジュゲートしたマウスmoAb;トシツモマブ(Bexxar(商標))、マウスの抗-CD20moAb;エドレコロマブ(Panorex(登録商標))、マウス抗-上皮細胞接着分子moAb;セツキシマブ(Erbitux(登録商標))、キメラ抗-EGFRmoAb;及びベバシズマブ(Avastin(登録商標))、ヒト化抗-VEGFmoAbが挙げられる。

40

【0206】

生物活性薬は、表面接着分子又は細胞間接着分子でありうる。代表的な細胞接着分子又

50

は付着タンパク質(例えば、細胞外マトリックスタンパク質、例えばフィブロネクチン、ラミニン、コラーゲン、エラスチン、ピトロネクチン、テネイシン、フィブリノーゲン、トロンボスポンジン、オステオポンチン、フォンウィルブランド因子、骨シアロタンパク質(及びその活性ドメイン)、又は親水性ポリマー、例えばヒアルロン酸、キトサン又はメチルセルロース、及び他のタンパク質、炭水化物、及び脂肪酸が挙げられる。代表的な細胞間接着分子として、N-カドヘリン及びP-カドヘリン並びにそれらの活性ドメインが挙げられる。

【0207】

代表的な増殖因子として、線維芽細胞の増殖因子、上皮増殖因子、血小板由来増殖因子、形質転換成長因子、血管内皮増殖因子、骨形態形成タンパク質及び他の骨成長因子、及び神経増殖因子が挙げられる。

10

【0208】

生物活性薬は、以下の：

モノ-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミドポリ(エチレングリコール)₂₀₀モノ-4-ベンゾイルベンジルエーテル、

モノ-3-カルボキシヘプタデカンアミドポリ(エチレングリコール)₂₀₀モノ-4-ベンゾイルベンジルエーテル、

モノ-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミドテトラ(エチレングリコール)モノ-4-ベンゾイルベンジルエーテル、

モノ-3-カルボキシヘプタデカンアミドテトラ(エチレングリコール)モノ-4-ベンゾイルベンジルエーテル、

20

N-[2-(4-ベンゾイルベンジルオキシ)エチル]-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミド、

N-[2-(4-ベンゾイルベンジルオキシ)エチル]-3-カルボキシヘプタデカンアミド、

N-[12-(ベンゾイルベンジルオキシ)ドデシル]-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミド、

N-[12-(ベンゾイルベンジルオキシ)ドデシル]-3-カルボキシヘプタデカンアミド、

N-[3-(4-ベンゾイルベンズアミド)プロピル]-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミド、

30

N-[3-(4-ベンゾイルベンズアミド)プロピル]-3-カルボキシヘプタデカンアミド、

N-(3-ベンゾイルフェニル)-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミド、

N-(3-ベンゾイルフェニル)-3-カルボキシヘプタデカンアミド、

N-(4-ベンゾイルフェニル)-2-(カルボキシメチル)ヘキサデカンアミド、

ポリ(エチレングリコール)₂₀₀モノ-15-カルボキシペンタデシルモノ-4-ベンゾイルベンジルエーテル、及び

モノ-15-カルボキシペンタデカンアミドポリ(エチレングリコール)₂₀₀モノ-4-ベンゾイルベンジルエーテル

40

から選ばれうる。

【0209】

意図される生物活性薬及び/又は生物活性薬のさらなる例として、ラパマイシンのアナログ(「ラパログ」)、ABT-578(Abbott社)、デキサメサゾン、ベタメタゾン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルビン、ポシド(poside)、テニボシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン、プレオマイシン、プリカマイシン(ミトラマイシン)、マイトマイシン、メクロレタミン、シクロホスファミド及びそのアナログ、メルファラン、クロラムブシル、エチレンイミン類及びメチルメルアミン類、アルキルスルホネート-ブスルファン、ニトロソ尿素、カルムスチン(BCNU)及びアナログ、ストレプトゾシン、トラゼン-ダカルバジニン

50

、メトトレキサート、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラピン、メルカプトプリン、チオグアニン、ベントスタチン、2-クロロデオキシアデノシン、シスプラチン、カルボプラチン、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、エストロゲン、チクロピジン、クロピドグレル、アブシキシマブ、ブレベルジン(brevealdin)、コルチゾール、コルチゾン、フルドコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、6 U-メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、アセトアミノフェン、エトダラック(etodolac)、トルメチン、ケトロラック、イブプロフェン及びその誘導体、メフェナム酸、メクロフェナム酸、ピロキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンタトラゾン、ナブメトン、オーラノフィン、オーロチオグルコース、金ナトリウムチオリンゴ酸、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル；アンジオテンシン受容体拮抗薬；一酸化窒素ドナー；及びmTOR阻害剤が挙げられる。

10

【0210】

ウイルス粒子及びウイルスとして、治療的に有用でありうるウイルス、例えば遺伝子治療に使用されるウイルス、及び弱毒化ウイルス粒子及び免疫応答及び免疫生成を促進できるウイルスが挙げられる。有用なウイルス粒子として、天然及び合成タイプの両方が挙げられる。ウイルス粒子は、非限定的に、アデノウイルス、バキュロウイルス、パルボウイルス、ヘルペスウイルス、ボックスウイルス、アデノ随伴ウイルス、ワクシニアウイルス、及びレトロウイルスが挙げられる。

【0211】

遺伝子機能を改変させるために使用できる他の生物活性薬として、プラスミド、ファージ、コスミド、エピソーム、及び結合可能なDNA断片、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アンチセンスDNA及びRNA、改変DNA及びRNA、iRNA、リボザイム、siRNA、及びshRNAが挙げられる。

20

【0212】

他の生物活性薬として、血小板、幹細胞、Tリンパ球、Bリンパ球、好酸球、脂肪細胞、星状細胞、好塩基球、肝細胞、ニューロン、心筋細胞、軟骨細胞、上皮細胞、樹状突起、内分泌細胞、血管内皮細胞、好酸球、赤血球、線維芽細胞、濾胞細胞、神経節細胞、肝細胞、血管内皮細胞、ライディッヒ細胞、実質細胞、リンパ球、リゾチーム-分泌細胞、マクロファージ、マスト細胞、巨核球、メラニン形成細胞、単球、筋様細胞、首神経細胞、好中球、オリゴデンドロサイト、卵母細胞、骨芽細胞、骨軟骨吸収細胞、破骨細胞、骨細胞、形質細胞、精母細胞、網状赤血球、シュワン細胞、セルトリ細胞、骨格筋細胞、及び平滑筋細胞などの細胞が挙げられる。生物活性薬は、遺伝子改変型、組換え型、ハイブリッド型、突然変異型細胞、及び他の変化を有する細胞が含まれうる。

30

【0213】

無機塩、BSA(ウシ血清アルブミン)、及び不活性有機化合物などの添加物は、当業者に知られている様に、生物活性薬の放出のプロファイルを改変するために使用できる。

【0214】

被膜混合物中に溶解又は懸濁された生物活性薬(単数又は複数)の濃度は、最終被膜組成物の重量に基いて、約0.01~約90重量%の範囲でありうる。

【0215】

具体的な生物活性薬、又は生物活性薬の組合せは、以下の因子：調節デリバリーデバイスの適用、治療される医学的状態、予期される治療期間、インプラント部位の特徴、使用される生物活性薬の数及びタイプなどのうちの1以上に依存して選択されうる。

40

【0216】

本明細書に記載される任意の重合組成物は、医療器具の表面に提供され、そして医療機器の最終的な適用に左右されて任意の数の所望される生物活性薬を含むことができる。

【0217】

生物活性薬の包括的なリストは、The Merck Index、第13版、Merck & Co. (2001)に見出すことができる。生物活性薬は、Sigma Aldrich Fine Chemicals, Milwaukee, WIから市販されている。

50

【0218】

本発明の幾つかの態様では、生物活性薬は、生分解性天然多糖に基く被膜と関連して、凝血を促進するために使用できる。当該被膜は、シーラント機能を有する被膜が所望される場合に特に有用である。凝血薬を含むシーラント被膜は、シーラント被膜物質が分解する際に組織の内部成長を促進することができる。凝血の程度は、様々な因子、例えば、被膜内の又は被膜上に1以上の生物活性薬の存在によりにより制御されうる。適切な凝血薬が本明細書に記載される。

【0219】

幾つかの態様では、凝血薬は、器具表面と接触して存在する血液及び/又は周囲の組織に影響を与えるために選択されうる。幾つかの場合、凝血薬は、医療器具へと接着する血液成分の能力に影響する能力について選択される。当該凝血薬は、幾つかの場合、被膜器具の表面での血栓の形成を促進するように選択され得る。その結果、幾つかの場合では、シーラント被膜は、トロンビン、コラーゲン(例えば、(合成)組換えヒトコラーゲン(Fibr onGen、South San Francisco, CA))、ADP、又はコンバルキシン(convulxin)を含んで、器具の被膜表面で凝血を促進することができる。

【0220】

他のプロトロンビン因子又は凝血促進因子は、血小板因子1~4、血小板活性化因子(アセチルグリセリルエーテルホスホリルコリン); P-セ렉チン及びフォン・ウィルブランド因子(vWF); 組織因子; プラスミノゲン活性化因子イニシエーター-1; トロンボキサン; 凝血原トロンビン様酵素、例えばセラストチン及びアフアシチン; ホスホリパーゼA₂; Ca²⁺依存性レクチン(C型レクチン); 糖タンパク質受容体に結合する因子、及び凝集を誘導する因子、例えばアグレチン、ロドシチン、アグレゴセルペンチン、トリウグレリン、及びイクイナトキシン; 糖タンパク質Ib刺激薬、例えばマムシジン及びアルボアグリジン; フォンウィルブランド相互作用因子、例えばボトロセチン、ピチセチン、セラストチン(cerastotin)、及びエカリンを含む。

【0221】

凝血カスケードに關与する他の因子、例えばタンパク質因子は、凝固因子I-XIII(例えば、フィブリノーゲン、プロトロンビン、組織トロンボプラスチン、カルシウム、プロアクセリン(促進物質グロブリン)、プロコンベルチン(血清プロトロンビン変換促進物質)、抗血友病因子、血漿トロンボプラスチン成分、スチュワート因子(自己プロトロンビンC)、血漿トロンボプラスチン前駆物質(PTA)、ハーゲマン因子、及びフィブリン-安定化因子(FSF、フィブリナーゼ、プロトランスグルタミナーゼ)を含む。

【0222】

幾つかの表面接着分子又は細胞間接着分子は、凝血又は血栓形成を促進するように機能しうる。代表的な細胞接着分子又は接着タンパク質(例えば、細胞外マトリックスタンパク質)としては、フィブロネクチン、ラミニン、コラーゲン、エラスチン、ビトロネクチン、テネイシン、フィブリノーゲン、トロンボスポンジン、オステオポンチン、フォン・ウィルブランド因子、骨シアロタンパク質(及びそれらの活性ドメイン)、又は親水性ポリマー、例えばヒアルロン酸、キトサン又はメチルセルロース、及び他のタンパク質、炭水化物、及び脂肪酸が挙げられる。代表的な細胞間接着分子として、N-カドヘリン及びP-カドヘリン並びにそれらの活性ドメインが挙げられる。

【0223】

特定の血栓性薬剤、又は血栓性薬剤と他の生物活性薬との組合せは、以下の因子: 医療器具の適用、治療される医療状態、予期される治療期間、インプラント部位の特徴、使用される血栓形成/生物活性薬の数及びタイプ、シーラント被膜の化学組成(例えば、アミロース、選択された添加剤など)、形成されたシーラント被膜のカップリングの程度などのうちの1以上に左右されて選択されうる。

【0224】

本明細書に記載されるシーラント組成物のいずれかは、医療器具の表面に提供され得る。幾つかの実施態様では、シーラント被膜は、医療機器の最終的な適用に依存して、任意

10

20

30

40

50

の数の所望されるトロンビン/生物活性薬を含むことができる。シーラント物質の被膜(血液凝固薬/生物活性薬を伴って又は伴わない)は、標準技術を用いて医療器具に適用できて、器具の表面全体をカバーするか、又は器具表面の一部をカバーする。さらに、シーラント組成物の物質は、単一被膜層として(血液凝固薬及び/又は生物活性薬を伴って又は伴わずに)提供され得るか、又は(血液凝固薬及び/又は生物活性薬を伴って又は伴わずに、複数の被膜層として提供され得る。複数の被膜層が表面上に提供された場合、各被膜層の物質は、所望の効果を提供するように選択され得る。

【0225】

本発明の幾つかの態様では、生分解性天然多糖に基く被膜から生物活性薬をデリバリーする前に微粒子が使用される。本発明の微粒子は、アミロースポリマーにより形成されるマトリックスと結合される支持体上に固定することができる任意の三次元構造を含み得る。「微粒子」という用語は、3次元構造がかなり小さいが、粒子サイズ範囲が限定されず、又は特定の形を有する構造に限定されないものである。本発明に従って、微粒子は、典型的に5nm~100µmの直径の大きさを有する。一般的に、微粒子は球状であるか、ある程度球状の形をしているが、他の形状を同様に有することもある。本発明の好ましい実施態様では、生分解性微粒子は、100nm~20µmの直径の範囲のサイズを有し、そしてさらにより好ましくは400nm~20µmの直径の範囲のサイズを有する。

【0226】

生分解性である微粒子は、微粒子中の1以上の生分解性物質の存在を指す。生分解性微粒子は、生分解性物質(例えば、生分解性ポリマー)及び生物活性薬を含む。生分解性微粒子は、水環境、例えば体液にさらされた際に徐々に分解し、そして生物活性薬を放出できる。

【0227】

生分解性微粒子は、1以上の生分解性ポリマーを含む場合がある。生分解性微粒子中に含まれる生分解性ポリマーの例として、例えばポリ乳酸、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)、ポリカプロラクトン、ポリホスファジン、ポリメチリデンマロネート、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシブチレート、ポリアルケン無水物、ポリペプチド、ポリ無水物、及びポリエステルなどが挙げられる。

【0228】

生分解性ポリエーテルエステル・コポリマーを使用できる。一般的にいうと、ポリエーテルエステルコポリマーは、親水性ブロック(例えばポリアルキレングリコール、例えばポリエチレングリコール)及び疎水性ブロック(例えば、ポリエチレンテレフタレート)を含む両親媒性ブロックコポリマーである。ブロックコポリマーの例として、ポリ(エチレングリコール)-に基き、かつポリ(ブチレンテレフタレート)に基くブロック(P E G / P B Tポリマー)を含む。これらのタイプのマルチブロックコポリマーの例は、米国特許第5,980,948号に記載される。P E G / P B Tポリマーは、Octoplus BVからPolyActive(商標)の商標名で市販されている。

【0229】

少なくとも2の異なるエステル結合を含む生分解性断片化分子構造を有する生分解性コポリマーが使用されうる。生分解性ポリマーは、(A B又はA B Aタイプの)ブロックコポリマーであるか、又は(マルチブロック又はランダムブロックとしても知られている(A B)_nの断片化コポリマーでありうる。これらのコポリマーは、かなり異なるトランスエステル化への反応性を有するコポリマー中に結合を形成する2(以上)の環エステルモノマーを用いて2(以上)の段階で開環重合して形成される。これらのポリマーの例が、例えば米国特許第5,252,701号(Jarrettら、"Segmented Absorbable Copolymer")に記載される。

【0230】

他の適切な生分解性ポリマー物質は、リン含有結合を含む生分解性テレフタレートコポリマーを含む。ポリ(リン酸エステル)、ポリ(ホスホン酸エステル)、及びポリ(亜リン酸エステル)と呼ばれるリン酸エステル結合を有するポリマーが知られている。例えば、Pen

10

20

30

40

50

czekら、Handbook of Polymer Synthesis、第17章：「Phosphorus-Containing Polymers」1077-1132(HansR. Kricheldorf編、1992)、並びに米国特許第6,153,212号、第6,485,737号、第6,322,797号、第6,600,010号、第6,419,709号を参照のこと。亜リン酸エステルであるリン酸エステル結合を含む生分解性テレフタレートポリエステルを使用することができる。適切なテレフタレートポリエステル-ポリホスファイトコポリマーが、例えば米国特許第6,419,709(Maoら、「Biodegradable Terephthalate Polyester-Poly(Phosphite) Compositions, Articles, and Methods of Using the Same」)に記載される。ホスホン酸エステルであるリン酸エステルを含む生分解性テレフタレートポリエステルが使用できる。適切なテレフタレート・ポリエステル-ポリ(リン酸エステル)コポリマーは、米国特許第6,485,737号及び第6,153,212号(Maoら、「Biodegradable Terephthalate Polyester-Poly(Phosphonate) Compositions, Articles and Methods of Using the Same」)に記載される。リン酸エステルであるリン酸エステル結合を含む生分解性テレフタレートポリエステルが使用できる。適切なテレフタレートポリエステル-ポリ(リン酸エステル)コポリマーが、例えば米国特許第6,322,797号及び第6,600,010号(Maoら、「Biodegradable Terephthalate Polyester-Poly(Phosphate) Polymers, Compositions, Articles, and Methods for Making and Using the Same」)に記載される。

10

【0231】

生分解性多価アルコールエステルを使用することもできる(例えば、米国特許第6,592,895号)。この特許は、脂肪性ホモポリマー又はコポリマーポリエステルに由来するアシル部分を提供するために、多価親水性アルコールをエステル化することにより作成される生分解性星型ポリマーを記載する。当該生分解性ポリマーは、架橋ポリマー構造を有するヒドロゲル(例えば、米国特許第6,583,219号に記載される)を形成する疎水性及び親水性成分を含む3次元架橋ポリマーネットワークでありうる。疎水性成分は、不飽和基末端を有する疎水性マクロマーであり、そして親水性ポリマーは、化合物を導入する不飽和基と反応する水酸基を含む多糖である。当該成分は、遊離ラジカル重合により1層架橋ポリマーネットワーク構造に変換可能である。さらなる実施態様では、生分解性ポリマーは、-アミノ酸に基くポリマー(例えば、米国特許第6,503,538号に記載される様に、エラストマーコポリエステルアミドまたはコポリエステルウレタン)を含むことができる。

20

【0232】

生分解性微粒子は、天然ソースから得られる1以上の生分解性ポリマーを含むことができる。幾つかの好ましい態様では、生分解性ポリマーは、ヒアルロン酸、デキストラン、デンプン、アミロース、アミロペクチン、セルロース、キサンタン、プルラン、キトサン、ペクチン、イヌリン、アルギネート、及びヘパリンから選ばれる。これらの生分解性ポリマーのうちの1つ、又は2以上の組合せが使用されうる。特定の生分解性ポリマーは、微粒子中に存在する生物活性薬のタイプに基いて選ばれうる。その結果、本発明の幾つかの態様では、生分解性被膜は、生分解性天然多糖マトリックス及び生分解性天然多糖被膜微粒子を含むことができる。

30

【0233】

その結果、幾つかの実施態様では、微粒子は、アミロース又はマルトデキストリンなどの生分解性天然多糖を含む。幾つかの実施態様では、生分解性天然多糖は、微粒子中の主要生分解性組成物でありうる。幾つかの実施態様では、被膜マトリックスと微粒子の両方が、アミロース及び/又はマルトデキストリンを成分として含む。

40

【0234】

デキストランに基く微粒子は、特にタンパク質、ペプチド、及び核酸の取り込みに特に有用でありうる。デキストランに基くタンパク質の製造の例は、米国特許第6,303,148号に記載される。

【0235】

アミロース及び他のデンプンに基く微粒子の製法は、様々な引用文献、例えば、米国特許第4,713,249号；米国特許第6,692,770号；及び米国特許第6,703,048号に記載された。生分解性ポリマー及びその合成は、Mayer, J.M., 及びKaplan, D. (1994) Trends in Po

50

lymer Science 2: 227-235頁 ; 及びJagur-Grodzinski, J., (1999) Reactive and Functional Polymers: Biomedical Application of Functional Polymers, 39巻、99-138頁に記載された。

【 0 2 3 6 】

本発明の幾つかの態様では、生分解性微粒子は、生物学的に活性な薬剤(生物活性薬)、例えば医薬又はプロドラッグを含む。微粒子は、確立された技術、例えば溶媒蒸発により、様々な生物活性薬を取り込むように製造された(例えば、Wichert, B. 及び Rohdewald, P. J Microencapsul. (1993) 10:195を参照のこと)。生物活性薬は、in vivoで生分解性微粒子が分解した際に、生分解性粒子から放出できる(微粒子は、生分解性天然多糖被膜中に存在する)。生物活性薬を有する微粒子は、所定の期間にわたり薬剤の所望される量を放出するように剤形されうる。生物活性薬の放出に影響する因子及び放出される量は、微粒子のサイズ、微粒子に取り込まれる生物活性薬の量、微粒子を加工する際に使用される分解性物質のタイプ、支持体の単位領域あたりに固定された生分解性微粒子の量などにより変えることができる。

10

【 0 2 3 7 】

当該微粒子は、塩、スクロース、PEG又はアルコールなどのポロゲン(porogen)で処理されて、生物活性薬を取り込むのに所望されるサイズの空孔を作り上げる。

【 0 2 3 8 】

生分解性微粒子中に提供される生物活性薬の量は、所望される効果を達成するために使用者により調節されうる。例えば、特定量の抗凝血薬は、微粒子中に取り込まれて、生分解性被膜からの抗凝血活性のあるレベルを提供することができる。生物学的に活性な化合物は、適用に適した範囲で微粒子により提供され得る。別の例では、タンパク質分子は、生分解性微粒子により提供することができる。例えば、存在するタンパク質分子の量は、微粒子の1 μm 直径あたり、1 ~ 250,000個の範囲の分子でありうる。

20

【 0 2 3 9 】

一般的に、生分解性微粒子中に存在する生物活性薬の濃度は、多くの因子、例えば非限定的に、マトリクスからの放出割合、マトリクス中の生物活性薬のタイプ、放出後の生物活性薬の所望される局所又は全身濃度、及び生物活性薬の半減期のうちの任意の1つ又は組合せに基いて選択することができる。幾つかの場合、微粒子中の生物活性薬の濃度は、微粒子の重量に基いて、約0.001重量%以上、又は約0.001% ~ 約50重量%、又はそれ以上でありうる。

30

【 0 2 4 0 】

生分解性微粒子中に含まれる特定の生物活性薬、又は微粒子中の活性薬の組合せは、被膜機器の適用、治療される医学的状态、意図された治療期間、埋め込み部位の特徴、使用される生物活性薬の数及びタイプ、微粒子の化学組成物、微粒子のサイズ、架橋などの因子に左右されて選択されうる。

【 0 2 4 1 】

一の実施態様では、本発明は、有利なことに2又は2以上の異なる生物活性薬を有する表面の製造を許容する。ここで、当該生物活性薬は、相互に特定の環境下に適合しないものである。例えば、疎水性及び親水性薬剤は、疎水性又は親水性溶媒に適合しない。異なる生物活性薬は、プロトン性/非プロトン性又はイオン性/非イオン性溶媒に基く不適合性を示すこともある。例えば、本発明は、疎水性薬剤を含む生分解性微粒子の1セットを製造すること、及び親水性薬剤を含む生分解微粒子の別セットを製造することを許容し、2個の異なるセットの微粒子を、マトリクスを形成するために使用される重合物質中に混合し;そして支持体表面上に混合物を配置することを可能にする。疎水性及び親水性薬剤の両方が、生分解性微粒子が分解するにつれて、同時に被膜支持体の表面から放出されるか、或いは1の生物活性薬が、他のものと異なる割合又は時間で放出されるように生分解性美融質の組成物又は生分解性天然多糖マトリックスの組成を変化させた。

40

【 0 2 4 2 】

生分解性微粒子は、疎水性又は親水性薬剤に適している組成物を有するように製造でき

50

る。例えば、ポリラクチド又はポリカプロラクトンなどのポリマーは、疎水性薬剤を含む生分解性微粒子を製造するために有用でありうる；一方、アミロース又はグリコリドなどのポリマーは、親水性薬剤を含む微粒子を製造するのに有用でありうる。

【0243】

少なくとも2個の異なるタイプの生物活性薬を配置する事に関する従来の被膜方法は、生物活性薬を別々に配置することを必要とすることが多かった。従来のアプローチは、疎水性薬剤を非極性溶媒中に溶解させ、非極性混合物で支持体の表面を被膜し、非極性混合物を乾燥させ、親水性薬剤を極性溶媒中に溶解させ、乾燥された非極性混合物の層を極性混合物で被膜し、そして次に極性混合物を乾燥させるステップを含みうる。このタイプの従来の被膜方法は、不十分であり、そして所望されない表面性質をもたらしうる(例えば、薬剤の層は、1の薬剤が、もう一方の薬剤が放出される前に放出されることを引き起こしうる)。本発明のこの態様に従って、2、又は2以上の異なる生物活性薬を有する表面を製造する方法は、当該2の異なる活性成分が支持体の表面から放出される場合に、支持体を被膜し、そして支持体の表面からの生物活性薬をデリバリーする従来の方法を超える有意な改善となる。

10

【0244】

生分解性被膜の成分は、機器の表面全体、又は機器表面の一部をカバーする標準技術を用いて、医療機器に適用できる。示された様に、当該成分は、独立して又は一緒に、組成物中で医療機器に適用できる。当該機器に形成された被膜は、単一層の被膜であるか、又は多層被膜であってもよい。

20

【0245】

様々な因子が、被膜からの生物活性薬のデリバリーに影響できる。これらの因子としては、生分解性天然多糖の濃度、及び被膜中での生分解性天然多糖カップリングの程度、被膜に関連する生分解性微粒子の量及び位置、微粒子中の生物活性薬の濃度、及び全体の被膜などに含まれる場合に他の被膜層の存在などが挙げられる。例えば、薬剤のデリバリー速度は、重合物質の濃度を増加させるか又は重合マトリックス又は微粒子中の重合物質のカップリング又は架橋の相対量を増加させることにより減少させることができる。本明細書に提供される記載及びこの技術領域の一般的知識に基づき、被膜の性質を変更して、被膜からの1以上の特定の生物活性薬の所望される放出割合を提供することができる。

【0246】

被膜の一部は、同じ又は異なる割合で分解するように製造できる。例えば、生分解性微粒子は、生分解性天然多糖マトリックスよりも早い割合の分解性を有するように製造されるか又は得られる。この場合、生物活性薬は、生分解性天然多糖マトリックス中に放出でき、及び/又は生分解性天然多糖マトリックスから拡散されうる。

30

【0247】

生分解性天然多糖に基づく被膜は、様々な方法のうちの任意の1つの方法により製造することができる。本明細書に使用される「被膜」は、1以上の「被膜層」を含むことができ、各被膜層は、1以上の被膜物質を含む。多くの場合、当該被膜は、アミロース又はマルトデキストリンなどの生分解性天然多糖を含む単一層の物質からなる。別の場合、当該被膜は1超の被膜層を含み、生分解性天然多糖を含む少なくとも1の被膜層を含む。1超の層が被膜に存在する場合、当該層は、同じ又は異なる物質から構成されうる。複数の重合層が表面上に提供される場合、ポリマーの個々の層は、所望される効果を提供するように選択することができる。さらに、様々な生物活性薬の複数の層は、医療機器表面上に配置することができ、その結果特定の生物活性薬が医療機器上に提示されるか、又は医療機器から一回で放出される。ここで、各層の1以上の生物活性薬は、重合物質により分離されうる。

40

【0248】

1超の被膜層が表面に適用される場合、一般的に被膜層は連続して適用される。例えば、生分解性天然多糖被膜層が、例えば、層を形成するために器具上に被膜を浸漬、スプレー、ブッシング、又は塗りつけをし、そして次に被膜層を乾燥させることによって形成さ

50

れる。当該方法は、複数の被膜層を有する被膜を提供するために繰り返すことができ、ここで少なくとも1の層は、生分解性天然多糖を含む。

【0249】

こうして、複数の被膜層が調製される幾つかの実施態様では、各被膜層が同じ物質から構成される。或いは、1以上の被膜層が、1以上の他の層とは異なる物質から構成される。さらに、様々な生物活性薬を有する複数の層を医療器具表面に配置でき、その結果特定の生物活性薬が、医療器具上に提示されるか、又は当該医療器具表面から1回で放出される。ここで各層の1以上の生物活性薬が、重合物質により分離することができる。

【0250】

本発明は、器具の表面上に被膜を形成することの優れた制御を維持する利点を提供する。本発明のこの態様を実現するために、突出カップリング基を有する生分解性天然多糖にそって、開始物質を医療器具の表面上に配置する。生物活性薬は所望される場合に配置することができる。開始物質は、生分解性天然多糖と混合して配置できるか、又は開始物質は、独立して配置することができる。これらの化合物は、一般的に液体状態で配置され(例えば、水性液体中に懸濁又は溶解される)、そして本明細書に記載される多くの技術のうちの任意の1を用いて器具表面上に配置できる。開始物質及び生分解性天然多糖の両方が配置された後に、開始物質を活性化させ、突出カップリング基の活性化、生分解性天然多糖分子のカップリング、そして被膜の形成をもたらした。配置及び活性化のステップは、正確に被膜の形成を制御する様式(本明細書に記載されており、及び/又は当該技術分野に知られている)で行なうことができる。例えば、器具表面上での被膜の厚さ及び位置は、本明細書に記載されかつ/又は当該技術分野に知られている技術を用いて制御できる。

【0251】

以下の方法の好ましい態様では、生分解性天然多糖は、アミロース及びマルトデキストリンの群から選択される。以下の方法の別の好ましい態様では、生分解性天然多糖は、500,000Da以下、250,000Da以下、100,000Da以下、又は50,000Da以下の分子量を有する。生分解性天然多糖は、500Da以上の平均分子量を有することが望ましい。生分解性天然多糖の特に好ましいサイズ範囲は、約1000Da~約10,000Daの範囲である。

【0252】

例えば、幾つかの態様では、当該方法は、以下のステップ:

(i)(a)カップリング基を有する生分解性天然多糖、(b)開始物質、及び(c)生物活性薬を含む組成物を表面上に配置し;そして

(ii)開始物質を活性化して、生分解性天然多糖及び生物活性薬を有する被膜組成物を表面上に提供する

を含む。当該方法は、医療インプラントを形成するために使用でき、ここで当該組成物は、所望の形態のインプラントを形成するように配置される。例えば、当該組成物は鋳型に配置され得る。当該方法は、*in situ*で形成されたマトリックスを形成するために使用することができ、ここで当該組成物は対象の内部に配置される。

【0253】

別の態様では、当該方法は、以下のステップ:

(i)開始物質を表面上に配置し;

(ii)(a)カップリング基を有する生分解性天然多糖及び(b)生物活性薬を含む組成物を表面上に配置し;そして

(iii)開始物質を活性化して、生分解性天然多糖及び生物活性薬を有する被膜組成物を提供する

を含む。

【0254】

活性化ステップの間に、生分解性天然多糖及び活性化薬剤を含む組成物は、開始物質と接触され、そして開始物質は活性化されて、そのカップリング基を介して2以上の生分解

10

20

30

40

50

性天然多糖の架橋を促進する。好ましい態様では、生分解性天然多糖は、重合可能な基、例えばエチレン不飽和基を含み、そして開始物質は、重合可能な基のフリーラジカル重合を開始できる。その結果、別の実施態様では、本発明は、表面を被膜する方法であって、以下のステップ：

(i)(a)エチレン不飽和基を有する生分解性天然多糖、(b)重合開始物質、及び(c)生物活性薬を含む組成物を表面上に配置し；そして

(ii)重合開始物質を活性化して、アミロース化合物の重合を引き起こし、それにより、生分解性天然多糖及び生物活性薬を有する被膜組成物を表面上に提供する

を含む。これらの方法は、医療インプラントを形成するように使用でき、そしてin situ形成マトリックスを形成するために使用できる。ここで当該組成物は、鋳型内又は対象内にそれぞれ配置されるか、或いは表面上に配置される。

10

【0255】

さらに別の態様では、本発明は、複数の結合された生分解性天然多糖及び生物活性薬を含む被膜組成物を有する医療機器を提供する。

【0256】

幾つかの実施態様では、本発明は、(a)カップリング基を有する生分解性天然多糖及び(b)生物活性薬を有する生分解性微粒子を含む生分解性被膜を製造する方法を提供する。

【0257】

幾つかの実施態様では、カップリング基は、開始物質により活性化されうる。その結果、当該方法は、以下のステップ：

20

(i)開始物質を表面上に配置し、

(ii)(a)カップリング基を有する生分解性天然多糖及び(b)生物活性薬を含む生分解性微粒子を含む組成物を配置し；そして

(iii)開始物質を活性化して、天然生分解性多糖及び生物活性薬を有する生分解性微粒子を有する生分解性の生物活性薬放出被膜組成物を提供する

を含むことができる。

【0258】

好ましい態様では、生分解性天然多糖は、重合可能な基、例えばエチレン不飽和基を含み、そして開始物質は、重合可能な基の遊離ラジカル重合を開始できる。その結果、別の実施態様では、本発明は、表面を被膜する方法であって、以下のステップ：

30

(i)エチレン不飽和基を有する生分解性天然多糖、(b)重合開始物質、及び(c)生物活性薬を有する生分解性微粒子を含む組成物を表面上に配置し；そして

(ii)重合開始物質を活性化して、生分解性天然多糖の重合化を引き起こし、それにより生分解性天然多糖マトリックス中に生分解性微粒子を含む被膜組成物提供する

を含む方法を提供する。

【0259】

本発明は、生分解性でありかつ生物活性薬を放出できる微粒子を有する被膜表面の代替製造方法を提供する。当該方法は、2以上のステップで、少なくとも以下の試薬：

(a)第一カップリング基を含む生分解性天然多糖

(b)第一カップリング基と反応性である第2カップリング基を含む生分解性天然多糖、及び

40

(c)生物活性薬を含む生分解性微粒子

を表面上に配置することを含む。当該方法に従うと、試薬(a)及び(b)は、互いに反応性であり、そして表面上に別々に配置されるが、個別に試薬(c)を含んでもよい。例えば、試薬(a)は、最初に表面上に配置され、そして次に試薬(b)及び(c)を含む混合物が次に試薬(a)に配置される。試薬(a)は、(b)と反応して、生分解性天然多糖を結合して、(c)生分解性微粒子を含む被膜を形成する。

【0260】

本発明は、カップリング基を有する生分解性天然多糖を含む生分解性シーラント被膜を製造する方法を提供し；場合により生物活性薬は、シーラント被膜に含まれ得る。

50

【 0 2 6 1 】

幾つかの実施態様では、当該方法は、以下のステップ：

(i) (a) カップリング基を有する生分解性天然多糖、及び (b) 開始物質を含むシーラント組成物を配置し；そして

(i i) 開始物質を活性化して、シーラント被膜を形成する

を含む。本発明の当該態様は、被膜方法を含み、ここでバルク重合アプローチが行なわれる。例えば、幾つかの実施態様では、重合開始物質及び重合可能な基を有する生分解性天然多糖を含む組成物は表面上に配置される。当該開始物質は、次に活性化されて、バルク重合を促進し、そして表面と関連した生分解性天然多糖のカップリングを促進する。

【 0 2 6 2 】

別の態様では、当該方法は、以下のステップ：

(i) 表面上に開始物質を配置し；

(i i) カップリング基を有する生分解性天然多糖を配置し；そして

(i i i) 開始物質を活性化して、アミロースポリマーを有する被膜組成物を提供する

を含む。生分解性天然多糖は、所望される場合他の試薬と一緒に表面上に配置され得る。本発明のこの態様は、グラフト重合アプローチが行なわれる被膜方法を含む。例えば、幾つかの実施態様では、重合開始物質が最初に表面に配置され、そして次に重合基を有する生分解性天然多糖が、開始物質を有する表面上に配置される。開始物質は、遊離ラジカル重合化を促進し、そして表面からの生分解性天然多糖のカップリングを促進するように活性化される。

【 0 2 6 3 】

本発明の別の実施態様では、カップリング基及び生分解性薬剤を有する生分解性天然多糖を含む水性組成物が得られ、そしてシーラント被膜を表面へと提供する方法で用いられる。この組成物は、生分解性天然多糖を生物活性薬、例えば水溶性小分子、タンパク質、又は核酸と混合することにより製造され得る。本発明の 1 の好ましい態様では、生物活性薬は、凝血促進因子又はプロトロンビン因子である。例えば、生物活性医薬は、組換えコラーゲンなどのタンパク質、又は血小板凝集を誘導する血小板の受容体と関連する他のタンパク質でありうる。

【 0 2 6 4 】

本発明のいくつかの態様では、被膜は、水溶液、つまり被膜組成物の材料と接触して配置される。当該被膜又は被膜物質は、生分解性天然多糖の分解を引き起こす酵素(又は酵素分解薬剤)が当該物質の実質的な分解を引き起こすために十分な量で存在しない限りにおいて、水溶液の存在下で安定であるように設計される。

【 0 2 6 5 】

例えば、本発明は、カップリング基を含む生分解性天然多糖を含むシェル不安定組成物 (shelf stable composition) を提供する。これらの組成物は、本明細書に提供される詳細に従って、得られるか又は製造でき、そして次に、当該組成物が使用されて生分解性被膜を形成するまでの間に、生分解性天然多糖の有意な分解が貯蔵の間に生じることなく貯蔵することができる。

【 0 2 6 6 】

従って、本発明は、生分解性被膜を製造する方法であって、カップリング基を含む生分解性天然多糖を含む生分解性被膜組成物を製造し；ある時間の間被膜組成物を貯蔵し；そして次に被膜組成物を用いて生分解性被膜を製造することを含む、前記方法を提供する。場合により、1以上の生物活性薬及び/又は微粒子は、被膜組成物の貯蔵前又は後に加えることができる。

【 0 2 6 7 】

関連する態様では、本発明は、生分解性天然多糖が、水性組成物と接触される合成及び合成後方法を実行することができるという利点を提供する。当該方法では、多糖が分解する最小のリスクしか存在しない。例えば、生分解性天然多糖は、生分解性天然多糖を有意に分解するリスクを伴うことなく精製するための水溶液と接触することができる。

10

20

30

40

50

【 0 2 6 8 】

さらに別の態様では、本発明は、機器上に形成される被膜の安定性に関する。本発明は、生分解性天然多糖を含む被膜を有する器具を取得し、そして次に当該器具を水溶液と接触させることを含む方法を提供する。当該水溶液は、例えば、貯蔵溶液、被膜装置の表面を水和するために使用される溶液、又は滅菌水溶液である。

【 0 2 6 9 】

幾つかの態様では、被膜は、滅菌水用水と接触されうる。医療器具、又は医療器具の部品は、被膜を有するように製造でき、そしてこれらの器具は、器具の1以上の部品又は医療器具全体を滅菌するように処理され得る。滅菌は、医療器具を使用する前に行われてもよいし、幾つかの場合、医療器具をインプラントする間に行なわれてもよい。

10

【 0 2 7 0 】

幾つかの実施態様では、本発明は、被膜又は器具を被膜の分解を引き起こす酵素へと晒すことにより、生分解性被膜又は生分解性の器具から生物活性薬をデリバリーする方法を提供する。この方法を実施する際に、被膜機器、例えば移植可能な医療機器が対象に提供される。被膜器具は、突出カップリング基を有する生分解性天然多糖を含む生分解性被膜を有し、ここで当該被膜は、複数の生分解性天然多糖の架橋されたマトリックスを形成するカップリング基を反応することにより器具の表面上に形成され、そしてここで当該被膜が生物活性薬を含む。当該被膜又は器具は、次に生分解性被膜の分解を促進することができるカルボヒドラーゼに晒される。

【 0 2 7 1 】

20

被膜又は器具と接触されるカルボヒドラーゼは、生分解性天然多糖を特異的に分解して、生物活性薬の放出を引き起こすことができる。生分解性天然多糖被膜を特異的に分解できるカルボヒドラーゼの例としては、 α -アミラーゼ、例えば唾液及び膵臓 α -アミラーゼ；ジサッカリダーゼ、例えばマルターゼ、ラクターゼ及びスクラーゼ；トリサッカラーゼ；及びグルコアミラーゼ(アミログルコシダーゼ)が挙げられる。

【 0 2 7 2 】

アミラーゼの血清濃度は、約50～100 U/リットルの範囲であると見積もられ、そしてガラス体濃度も当該範囲に入る(Varela, R.A., and Bossart, G.D. (2005) JAm Vet Med Assoc 226:88-92)。

【 0 2 7 3 】

30

幾つかの態様では、カルボヒドラーゼは、局所濃度を増加させるために対象に、例えば血清又は移植された機器の周囲の組織に投与でき、その結果当該カルボヒドラーゼは、被膜の分解を促進することができる。カルボヒドラーゼを導入する代表的な経路は、局所注射、静脈内(IV)経路などを含む。或いは、分解は、例えば食事プロセスにより、又はカルボヒドラーゼの合成レベルを増加させる化合物を摂取又は投与することにより、被膜器具の付近のカルボヒドラーゼ濃度を間接的に高めることによって促進することができる。

【 0 2 7 4 】

別の場合では、カルボヒドラーゼは、被膜器具の一部に提供されうる。例えば、カルボヒドラーゼは、生分解性天然重合被膜を有さない器具の一部から溶出されてもよい。この態様で、カルボヒドラーゼが放出されるにつれ、カルボヒドラーゼは、被膜上で局所的に作用して、その分解を引き起こし、そして生物活性薬の放出を促進する。或いは、カルボヒドラーゼは、被膜の1以上の部分において微粒子で存在しうる。カルボヒドラーゼが微粒子から放出されるにつれ、カルボヒドラーゼは被膜分解を引き起こし、そして生物活性薬の放出を促進する。

40

【 0 2 7 5 】

別の態様では、本発明は、器具に潤滑性を提供する方法を記載する。本明細書に記載される生分解性多糖のマトリックスは、例えば機器の表面上に形成された場合に、驚くべきことに潤滑性及び耐久表面を提供することができる。

【 0 2 7 6 】

本明細書に使用される場合、「潤滑性」という用語は、被膜に付随する摩擦力を低減す

50

ることができる特徴を指す。潤滑被膜は、別の表面が機器の表面に対して移動する場合に、機器表面上に存在する摩擦力を低減することができる。例えば、改善された潤滑性を提供する被膜を有するカテーテルは、体の一部の中を移動する場合に、未被膜支持体又は潤滑性でない被膜に比べて、より低い摩擦抵抗性を有するであろう。別の機器と一緒に機能する機器に加えて、内部移動部を有する機器、例えば P T C A カテーテルの挿入をガイドする冠状動脈カテーテルにとって潤滑性は重要でありうる。当該方法は、短い期間使用されるか及び/又は一回用の機器について潤滑性被膜を提供するために使用されうる。

【 0 2 7 7 】

改善された潤滑性は、1 以上の方法により示されうる。被膜の潤滑性を試験する 1 の方法は、水平スレッドスタイル摩擦試験法(horizontal sled style friction test method) (例えば、A S T M D - 1 8 9 4 ; 改変試験が本明細書に記載される)である。本明細書に記載される潤滑性計測は、摩擦の運動係数を指し、当該係数は、表面を均一にスライドする間に得られる平均力計測値(average force reading)をスレッド重量(sled weight)で割ったものと等しい。計測はグラム単位で行なわれる。

10

【 0 2 7 8 】

本明細書に示される場合に、生分解性多糖被膜は、一般的に 2 0 g 以下の潤滑性を示し、そして 1 5 g 以下又は 1 0 g 以下の潤滑性を有する被膜は、本明細書に記載される方法により製造できる。被膜を製造するために 1 の所望される方法では、生分解性多糖マトリックスは、光開始物質を用いて形成されて、生分解性多糖とマトリックス形成の結合を促進する。

20

【 0 2 7 9 】

潤滑性の点で改善を示すために使用できる別の方法は、水接触角計測法(water contact angle mesurement method)である。水接触角の低下は、高い湿潤性を指し、潤滑性の改善と関連する。

【 0 2 8 0 】

多くの態様では、本発明の生分解性被膜は、優れた耐久性を示す。本明細書に使用される場合、「耐久性」という語句は、生分解性多糖被膜の磨耗抵抗性を指す。耐久性の高い被膜は、磨耗により支持体から容易には取り除かれ難い。被膜の耐久性は、使用条件を模倣する条件に当該機器をおくことにより、評価することができる。被膜組成物の耐久性は、機器の挿入及び/又は除去の間に遭遇するせん断力の効果を耐えるために十分に機器表面に接着する能力により示される。そうでなければ、本体メンバーから被膜の剥離が生じる。

30

【 0 2 8 1 】

改善された耐久性は、1 以上の方法により示されうる。耐久性、並びに潤滑性を試験する 1 の好ましい方法は、本明細書に記載されるスレッドスタイル(sled style)の摩擦試験法による。当該方法では、複数回の押し引きサイクルが行なわれ、そして摩擦の計測がされる。複数回の押し引きサイクルの後に摩擦値の増加がほとんど見られない場合、被膜は良好な耐久性を有すると考えられる。

【 0 2 8 2 】

本発明の生分解性被膜は、かなりの耐久性を示した。例えば、5 回の押し引きサイクルの後の潤滑性は、一般的に最初の押し引きサイクルの潤滑性の 1 0 % 以上を超えることはなく、より一般的には 5 % を超えることはない。後の点で、例えば、4 0 回の押し引きサイクルでは、潤滑性は一般的に最初の押し引きサイクルの潤滑性の 2 0 % 以上を超えることはなく、より一般的に 1 0 % を超えることはない。

40

【 0 2 8 3 】

本発明は、以下の非限定的な例を参照してさらに記載されよう。多くの変化が、本発明の範囲から逸脱することなく記載される実施態様になされ得るということが当業者に明らかであろう。こうして、本発明の範囲は、当該適用に記載される実施態様に限定されるべきではなく、特許請求の範囲の文言により記載される実施態様及びその実施態様の均等物によりのみ限定されるべきである。他に記載がない限り、全ての割合は重量 % である。

50

【 0 2 8 4 】

実施例 1アクリル化アミロースの合成

重合可能ビニル基を有するアミロースを、0.75 g のアミロース(A 0 5 1 2 ; Aldrich)を100 ml のメチルスルホキシド(JT Baker)を入れた250 ml のアンバーバイアル(amber vial)中で混合することにより製造した。1 時間後、2 ml のトリエチルアミン(T E A ; Aldrich)を加え、そして混合物を室温で5 分間攪拌させた。続いて、2 ml のグリシジル・アクリレート(polysciences)を加え、そしてアミロース及びグリシジルアクリレートを室温で一晩攪拌することにより反応させた。アミロース・グリシジル・アクリレート反応産物を含む混合物を3 日間、DI 水に対して連続流入透析を用いて透析した。得られたアクリル化アミロース(0.50 g ; 71.4 % 収率)を次に凍結乾燥し、そして遮光して室温で乾燥下で貯蔵した。

10

【 0 2 8 5 】

実施例 2M T A - P A A m の合成

重合開始物質を、光反応基を有するメタクリルアミドをアクリルアミドと共重合することにより製造した。

メタクリルアミド-オキシチオキサンテンモノマー(N-[3-(7-メチル-9-オキシチオキサンテン-3-カルボキサミド)プロピル]メタクリルアミド(M T A - A P M A))を最初に製造した。N-(3-アミノプロピル)メタクリルアミド・ヒドロクロリド(A P M A)、4.53 g (25.4 mmol) (米国特許第5,858,653号実施例2に記載されるとおりの製造される)を100 ml の無水クロロホルムを入れ、乾燥チューブを備えた250 ml の丸底フラスコ中で懸濁した。7-メチル-9-オキシチオキサンテン-3-カルボン酸(M T A)を米国特許第4,506,083号、実施例Dに記載される様に製造した。M T A - クロリド(M T A - C l)を米国特許第6,007,833号、実施例1に記載される様に製造した。氷浴中でスラリーを冷却した後に、M T A - C l (7.69 g ; 26.6 mmol)を固体として加え、A P M A - クロロホルム懸濁液になるまで攪拌した。7.42 ml (53.2 mmol) の T E A を含む20 ml のクロロホルムの溶液を1.5 時間に渡り加え、次に室温へとゆっくり暖めた。混合物を16 時間室温で乾燥チューブの下で攪拌させた。この時間の後に、反応液を0.1 N・H C l で洗浄し、そして少量のフェノチアジンを阻害剤として加えた後に、溶媒を吸引下で取り除いた。得られた産物をテトラヒドロフラン(T H F) / トルエン(3/1)で再結晶し、そして風乾後に8.87 g (88.7 % の収率)の産物を与えた。M T A - A P M A の構造を、N M R 分析により確認した。

20

30

【 0 2 8 6 】

次にM T A - A P M A を、アクリルアミドを含むD M S O で、2-メルカプトエタノール(鎖トランスファー試薬)、N,N,N',N'-テトラメチル-エチレンジアミン(共触媒)、及び2,2'-アゾビス(2-メチル-プロピオニトリル)(遊離ラジカル開始物質)の存在下で室温で共重合させた。溶液に窒素を20 分間通気し、密封し、そして55 °C で20 時間インキュベートした。溶液を3 日間連続流入透析を用いてD I 水に対して3 日間透析した。得られたM T A - P A A m を凍結乾燥し、乾燥化で貯蔵し、そして室温で遮光した。

40

【 0 2 8 7 】

実施例 3アミロース被膜の形成

実施例1で調製された100 mg のアクリル化アミロースを、8 ml のアンバーバイアル中に入れた。アクリル化アミロースに、3 mg のM T A - P A A m (凍結乾燥)、2 µl の2-N V P (N-ビニル-2-ピロリドン ; 促進剤(B i m a x))、及び1 ml の1×リン酸緩衝生理食塩水(1×P B S)を加えた。次に37 °C で試薬を1 時間シェーカーにて混合した。50 µl の量の混合物をガラススライド上に配置し、そして400 ~ 500 nm フィルター(50 mW/cm²)を備えるE F O S 100 S S 照射システムで50 秒間照射した。照射後に、エラストマー性質を有する半固体ゲルを形成させることが発見された。

50

【0288】

実施例4

4-プロモメチルベンゾフェノン(BMBP)の製造

4-メチルベンゾフェノン(750g; 3.82mol)を、オーバーヘッド攪拌子を備える5リットルのMortonフラスコに加え、そして2850mlのベンゼン中に溶解した。次に、溶液を還流状態まで熱し、続いて610g(3.82mol)の臭素を含む330mlのベンゼンを加えた。添加割合は、約1.5ml/分であり、そしてフラスコを90ワット(90ジュール/秒)ハロゲンスポットライトで照射して、反応を開始させた。タイマーを用いて、10%の負荷サイクル(5秒のオン、40秒のオフ)、続いて1時間の20%の負荷サイクル(10秒のオン、40秒のオフ)をランプで与えた。添加の終わりに、生成物をガスクロマトグラフィーにより分析し、そして71%の所望される4-プロモメチルベンゾフェノン、8%のジプロモ生成物、及び20%の未反応性4-メチルベンゾフェノンを含むことが発見された。冷却した後に、反応混合物を10gの亜硫酸ナトリウムを含む100mlの水で洗浄し、続いて、3×200mlの水で洗浄した。生成物を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして1:3のトルエン:ヘキサンで2回再結晶した。吸引下で乾燥した後に、635gの4-プロモメチルベンゾフェノンを単離し、60%の収率を与え、112~114の融点を有した。核磁気共鳴(NMR)分析(^1H NMR(CDCl_3))は、所望される生成物と一致した:芳香族プロトン(7.20~7.80(m, 9H))及びメチレンプロトン(4.48(s, 2H))。全ての化学シフト値を、テトラメチルシラン内部基準からの下方向にppmで表す。

【0289】

実施例5

エチレンビス(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム)ジプロミドの製造

N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(6g; 51.7mmol)を225mlのクロロホルム中で攪拌しながら溶解した。実施例4に記載される様に、BMBP(29.15g; 106.0mmol)を固体として加え、そして反応混合液を室温で72時間攪拌した。この時間の後に、得られた固体をろ過により単離し、そして白色固体を冷クロロホルムで洗浄した。残りの溶媒を減圧下で取り除き、そして34.4gの固体を99.7%の収率で単離した(融点218~220)。NMR分光計での分析は、所望の生成物と一致した: ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$)、芳香族プロトン7.20-7.80(m, 18H)、ベンジルメチレン4.80(br.s, 4H)、メチレンアミン4.15(br.s, 4H)、及びメチル3.15(br.s, 12H)。

【0290】

実施例6

PETメッシュ上へのアミロースマトリックスの形成

実施例1に記載されるアクリル化アミロース(100mg)を8mlのアンバーバイアルに配置した。実施例5に記載されるエチレンビス(4-ベンゾイルベンジルジメチルアンモニウム)ジプロミド(3mg)、2 μl の2-NVP、及び1mlの1×リン酸緩衝生理食塩水(1×PBS)をアクリル化アミロースに加え、そしてシェーカー上で2時間37で混合した。混合物(250 μl)を3cm×2cmポリエチレンテレフタレート(PET)メッシュ支持体(41 μm モノフィル直径; Goodfellow Cambridge Ltd., UK)に広げた。適用されたアミロース混合物を有するPET支持体をDymax Lightweld PC-2 illumination system (Dymax Corp.; 軽密度.5mW/cm²)に光源から15cmの位置に配置し、そして60秒照射した。照射後、適用されたアミロース混合物がエラストマー性質を有するPET支持体上で半固体ゲルを形成することが発見された。

【0291】

実施例7

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

マレイミド機能酸(maleimide functional acid)を、以下の方法で製造し、そして実施例8で使用した。EACA(6-アミノカプロン酸)(100g, 0.762mol)をオーバ

ーヘッド攪拌子及び乾燥チューブを備える 3 l の三つ首フラスコ中で 300 ml の酢酸に溶解した。マレイン酸無水物 (78.5 g ; 0.801 mol) を 200 ml の酢酸に溶解し、そして EACA 溶液に加えた。混合物を 1 時間攪拌し、沸騰水浴で加熱し、白色固体の形成をもたらした。一晚室温で冷却した後に、固体をろ過により回収し、そして 50 ml のヘキサンで 2 回洗浄した。乾燥した後に、(z)-4-オキソ-5-アザ-ウンデカ-2-エン二酸(化合物 1)の収率は、158 ~ 165 g (90 ~ 95 %) であり、融点は 160 ~ 165 であつた。NMR 分光計での分析は、所望の産物と一致した：¹H NMR (DMSO d₆, 400 MHz) 6.41, 6.24 (d, 2 H, J = 12.6 Hz ; ビニルプロトン)、3.6-3.2 (b, 1 H ; アミドプロトン)、3.20-3.14 (m, 2 H ; 窒素に隣接するメチレン)、2.20 (t, 2 H, J = 7.3 ; カルボニルに隣接するメチレン)、1.53-1.44 (m, 4 H ; 中心メチレンに隣接するメチレン)、及び 1.32-1.26 (m, 2 H ; 中心メチレン)。

10

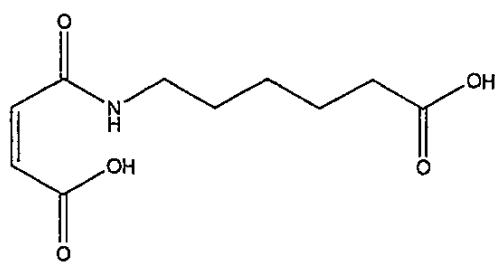
【 0 2 9 2 】

(z)-4-オキソ-5-アザ-ウンデカ-2-エン二酸 (160 g ; 0.698 mol)、塩化亜鉛 280 g (2.05 mol)、及びフェノチアジン、0.15 g をオーバーヘッド攪拌子、コンデンサー、熱電温度計、追加漏斗、不活性ガスの入り口、及び加熱マントルを備えた 2 l の丸底フラスコに加えた。クロロホルム (CHCl₃) 320 ml を 2 l の反応フラスコに加え、そして混合物の攪拌を開始した。トリエチルアミン (480 ml ; 348 g, 3.44 mol (TEA)) を 1 時間かけて加えた。次に、クロロトリメチルシラン (600 ml ; 510 g, 4.69 mol) を 2 時間かけて加えた。反応液を還流条件にし、そして一晚 (~ 16 時間) 還流した。反応液を冷却し、そして CHCl₃ (500 mL)、水 (1.0 リットル)、氷 (300 g)、及び 12 N 塩酸 (240 ml) を入れた 20 l の容器に 15 分かけて加えた。15 分の攪拌の後に、水相を試験して、pH が 5 未満であることを確かめた。有機相を分離し、そして水層を CHCl₃ (各抽出あたり、700 ml) で 3 回抽出した。有機相を混合し、そしてロータリーエバポレーターで蒸発させた。残渣を 20 l の容器内に配置した。炭酸水素ナトリウム (192 g) を含む水溶液 (2.4 l) を残渣に加えた。固体が溶解するまで炭酸水素ナトリウムを攪拌した。炭酸水素ナトリウム溶液を塩酸で (1.1 N, 26 l) で 5 分かけて処理して、pH を 2 未満にした。次に、酸性混合物を CHCl₃ (1.2 l 及び 0.8 l) で 2 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発させた。残渣をトルエン及びヘキサンから再結晶した。次に結晶産物をろ過により単離し、そして乾燥させて、85.6 g の白色 N-(6-オキソ-6-ヒドロキシヘキシル)マレイミド (Mal-EACA ; 化合物 2) を生成した。NMR 分光計での分析は、所望の産物と一致した：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 6.72 (s, 2 H ; マレイミドプロトン), 3.52 (t, 2 H, J = 7.2 Hz ; マレイミドの次のメチレン)、2.35 (t, 2 H, J = 7.4 ; カルボニルの次のメチレン)、1.69-1.57 (m, 4 H ; 中心メチレンに隣接するメチレン)、及び 1.39-1.30 (m, 2 H ; 中心メチレン)。当該産物は、89.9 の DSC (示差走査熱量計) 融点ピークを有した。

20

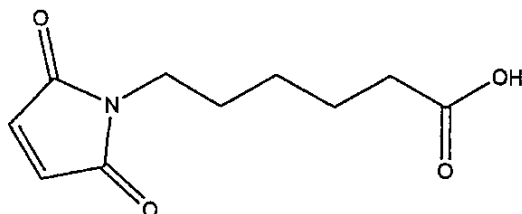
30

【化 1】



化合物 1

10



化合物 2

20

【 0 2 9 3 】

実施例 7

N-(5-イソシアナトペンチル)マレイミド (Ma1-C5-NCO)の調製

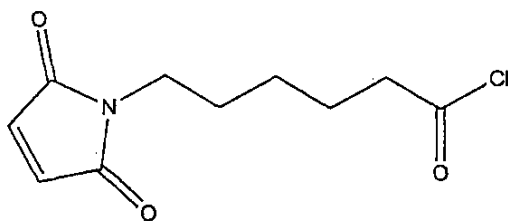
実施例 6 の Ma1-EACA (5.0 g ; 23.5 mmol) 及び CHCl_3 (25 mL) を 100 mL の丸底フラスコに配置し、そして氷浴中で冷却しながら磁性攪拌子を用いて攪拌した。塩化オキサリル (10.3 mL ; ~15 g ; 118 mmol) を加え、そして反応液を一晚攪拌して室温にした。ロータリーエバポレーターで揮発物質を取り除き、そして残渣を各回あたり 10 mL の CHCl_3 で 3 回共沸した。中間体 Ma1-EAC-Cl [N-(6-オキソ-6-クロロヘキシル)マレイミド] (化合物 3) をアセトン (10 mL) 中に溶解し、そしてアジ化ナトリウム (2.23 g ; 34.3 mmol) を含む攪拌水溶液に加えた。氷浴を用いて混合物を 1 時間攪拌した。有機相を氷浴に取っておき、そして水相を 10 mL の CHCl_3 で 3 回抽出した。アシルアジドの全ての操作を氷浴温度で行なった。アジド反応の混合された有機溶液を、1 時間無水硫酸ナトリウムで乾燥した。N-(6-オキソ-6-アジドヘキシル)マレイミド (化合物 4) 溶液をさらに一晚分子シーブとゆっくり混合することにより乾燥させた。冷アジド溶液をろ過し、そして還流 CHCl_3 (5 mL) に 10 分かけて加えた。アジド溶液を 2 時間還流した。得られた Ma1-C5-NCO (化合物 5) の溶液の重量は、55.5 g であり、当該物質を湿気から保護した。イソシアネート溶液のサンプル 136 mg を蒸発させ、DBB (1,4-ジブロモベンゼン)、7.54 mg 及びクロロホルム-d0.9 mL で処理した： ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 6.72 (s, 2H)、3.55 (t, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$)、3.32 (t, 2H, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、1.70-1.59 (m, 4H)、1.44-1.35 (m, 2H)。当該 NMR スペクトルは、所望の産物と一致した。7.38 での DBB 内部標準 (積算値は 2.0 であり、産物 1 モルあたり 4 H) を用いて、Ma1-C5-NCO を含む溶液の分子を見積もるために用いた。溶液中の生成物の計算量は、23.2 mmol で 98% の収率であった。NCO 試薬 (濃度は 0.42 mmol/g) を用いて実施例 14 のマクロマーを製造した。

30

40

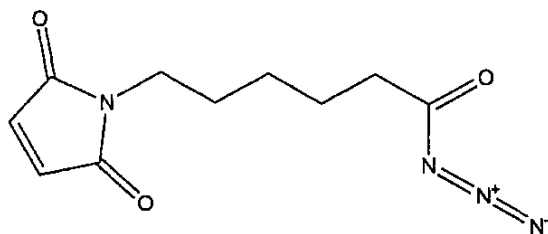
【 0 2 9 4 】

【化 2】



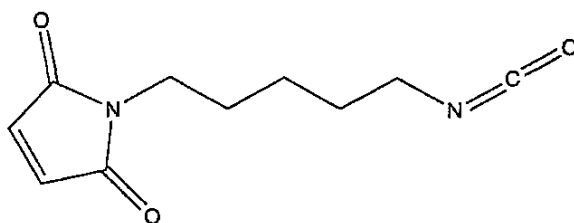
化合物 3

10



化合物 4

20



化合物 5

30

【 0 2 9 5 】

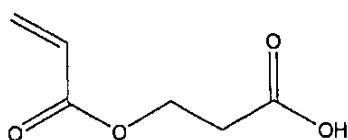
実施例 9

3-(アクリロイルオキシ)プロパン酸(2-カルボキシエチル・アクリレート; C E A)

アクリル酸(100 g; 1.39 mol)及びフェノチアジン(0.1 g)を500 mlの丸底フラスコにいた。反応液を92 で14時間攪拌した。過剰量のアクリル酸を25で吸引ポンプ機を用いてロータリーエバポレーターで取り除いた。得られた残渣量は51.3 gであった。C E A(化合物6)をさらに精製することなく、実施例10で用いた。

【化 3】

40



化合物 6

【 0 2 9 6 】

実施例 10

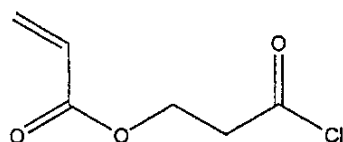
50

3-クロロ-3-オキソプロピル・アクリレート(CEA-C1)の製造

実施例9から得たCEA(51g; 約0.35mol)及びジメチルホルムアミド(DMF; 0.2ml; 0.26mmol)を CH_2Cl_3 (100ml)に溶解した。CEA溶液をゆっくり(2時間かけて)塩化オキサリルの攪拌溶液に加え(53ml; 0.61mol)、DMF(0.2ml; 2.6mmol)、アンスラキノン(0.5g; 2.4mmol)、フェノチアジン(0.1g、0.5mmol)及び CH_2Cl_3 (75ml)を、200mm圧で氷浴の500mlの丸底フラスコに加えた。ドライアイスコンデンサーを用いて、 CH_2Cl_3 を反応フラスコ中に留めておいた。添加を完了した後に、反応液を室温で一晩攪拌した。反応溶液の重量は369gであった。CEA-C1(化合物7)反応溶液(124mg)のサンプルを、1,4-ジブロモベンゼン(DBB, 6.85mg)で処理し、蒸発させ、そして CDCl_3 中に溶解した: ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) 7.38(s, 4H; DBB内部標準)、6.45(d, 1H, $J = 17.4\text{ Hz}$)、6.13(dd, 1H, $J = 17.4$ 、 10.4 Hz)、5.90(d, 1H, $J = 10.4\text{ Hz}$)、4.47(t, 2H, $J = 5.9\text{ Hz}$)、3.28(t, 2H, $J = 5.9$)。当該スペクトルは、所望の産物と一致した。1.0モルのCEA-C1には、0.394molのDBBが存在する。これは、61%の収率が計算される。市販されるCEA(426g; Aldrich)は、上に記載される方法と同様の方法で塩化オキサリルと反応される。残渣CEA-C1(490g)を、油浴を用いて140、18mmHgで蒸留した。蒸留温度を98にし、そして150gの蒸留産物を回収した。120の最大油浴温度で18mmHgで蒸留した。蒸留の温度範囲は、30 ~ 70であり、11gの物質を与えた。蒸留産物は、3-クロロ-3-オキソプロピル 3-クロロプロパノエートであるようだ。第2蒸留物の残渣(125g; 理論上26%)を実施例10に用いた。

【0297】

【化4】



化合物7

【0298】

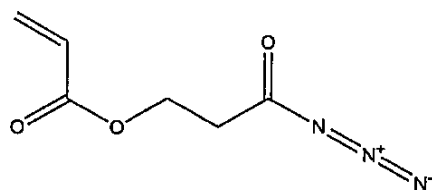
実施例11

3-アジド-3-オキソプロピル・アクリレート(CEA-N3)の調製

実施例10から得たCEA-C1(109.2g; 0.671mol)をアセトンに溶解した。アジ化ナトリウム(57.2g; 0.806mol)を水(135ml)に溶解し、そして冷却した。次にCEA-C1溶液を、冷却アジド溶液に加え、氷浴で1.5時間激しく攪拌した。反応混合液を、各抽出あたり150mlの CHCl_3 で2回抽出した。40mmの直径×127mmのシリカゲルカラムに CHCl_3 溶液を通過させた。3-アジド-3-オキソプロピル・アクリレート(化合物8)溶液を、4で一晩乾燥分子シーブとゆっくり攪拌した。乾燥溶液を精製せずに実施例12に用いた。

【0299】

【化5】



化合物8

10

【0300】

実施例12

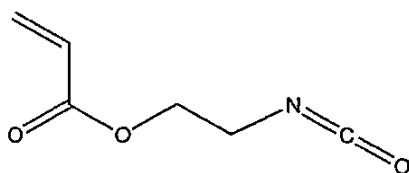
2-イソシアナトエチルアクリレート(EA-NCO)の製造

(実施例11の)乾燥アジド溶液を還流 CHCl_3 、75 mlにゆっくり加えた。添加を終えた後に、還流を2時間続けた。EA-NCO(化合物9)溶液(594.3 g)を湿気から保護した。EA-NCO溶液のサンプル(283.4 mg)をDBB(8.6 mg)と混合し、そして蒸発させた。残渣を CDCl_3 に溶解した： ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) 7.38(s, 4H; DBB内部標準)、6.50(d, 1H, $J = 17.3 \text{ Hz}$)、6.19(d, 1H, $J = 17.3, 10.5 \text{ Hz}$)、5.93(d, 1H, $J = 10.5 \text{ Hz}$)、4.32(t, 2H, $J = 5.3 \text{ Hz}$)、3.59(t, 2H, $J = 5.3$)。スペクトルは、所望のEA-NCOと一致した。1.0 molのEA-NCOには、0.165 molのDBBが存在した。これは、110 mg EA-NCO/g 溶液の計算濃度を与えた。EA-NCO溶液を用いて実施例13のマクロマーを製造した。

20

【0301】

【化6】



化合物9

30

【0302】

実施例13

マルトデキストリン-アクリレートモノマー(MD-Acrylate)の製造

マルトデキストリン(MD; Aldrich; 9.64 g; 約3.21 mol; DE(デキストロス相当量): 4.0 ~ 7.0)をジメチルスルホキシド(DMSO)60 mlに溶解した。マルトデキストリンのサイズを計算して、2000 Da ~ 4000 Daの範囲にした。実施例12のEA-NCO(24.73 g; 19.3 mmol)の溶液を蒸発させ、そして乾燥DMSO(7.5 ml)に溶解した。2つのDMSO溶液を混合し、そして一晩55℃に熱した。DMSO溶液を透析チューブ(1000 MWCO、45 mmフラット幅×50 cm長)に配置し、そして水に対して3日間透析した。マクロマー溶液をろ過し、そして凍結乾燥して7.91 gの白色固体を与えた。マクロマー(49 mg)及びDBB(4.84 mg)のサンプルを0.8 mlのDMSO- d_6 に溶解した： ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.38(s, 4H; 内部標準、積算値2.7815)、6.50, 6.19, 及び5.93(二重線、3H; ビニルプロトン積算値3.0696)。マクロマーの計算されたアクリレート充

40

50

填量は、 $0.616 \mu\text{mol}/\text{mg}$ ポリマーであった。

【0303】

実施例 14

マルトデキストリン-マレイミドマクロマー(MD-Ma1)の製造

実施例 13 に類似する製法を用いて、MD-Ma1 マクロマーを製造した。実施例 8 から得た Ma1-C5-NC(0.412 g; 1.98 mmol)の溶液を蒸発させ、そして乾燥 DMSO (2 ml) に溶解した。MD (0.991 g; 0.33 mmol) を DMSO (5 ml) に溶解した。DMSO 溶液を混合し、そして 55 で 16 時間攪拌した。透析及び凍結乾燥により、0.566 g の産物を得た。マクロマー (44 mg) のサンプルと DBB (2.74 mg) を 0.08 ml の DMSO- d_6 に溶解した： ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.38 (s, 4H; 内部標準積算値 2.3832)、6.9 (s, 2H; マレイミドプロトン積算値 1.000)。マクロマーの計算されたアクリレート充填量は、 $0.222 \mu\text{mol}/\text{mg}$ ポリマーであった。マトリックスを製造する能力についてマクロマーを試験した(実施例 17 を参照のこと)。

【0304】

実施例 15

MTA-PAAmを用いたマルトデキストリン-アクリレート生分解性マトリックスの形成

実施例 13 に製造される 250 mg の MD-アクリレートを 8 ml のアンバーバイアルに入れた。MD-アクリレートに 3 mg の MTA-PAAm (凍結乾燥)、2 μl の 2-NVP、及び 1 ml の 1×リン酸緩衝生理食塩水 (1×PBS) を加え、MD-アクリレートを有する組成物を 250 mg/ml で提供した。次に、当該試薬を 37 でシェーカー上で 1 時間混合した。50 μl の混合物をスライドガラス上に配置し、そして 400 ~ 500 nm フィルターを備える EFOS 100 SS 照射システムを用いて 40 秒間照射した。照射後、ポリマーがエラストマー性質を有する半固体ゲルが形成することを発見した。

【0305】

実施例 16

カンファーキノンを用いた MD-アクリレート生分解性マトリックスの形成

実施例 13 で製造された 250 mg の MD-アクリレートを 8 ml のアンバーバイアルに入れた。MD-アクリレートに、14 mg のカンファーキノン-10-スルホン酸水和物 (Toronto Research Chemicals, Inc.)、3 μl の 2-NVP、及び 1 ml の蒸留水を加えた。次に試薬を 1 時間シェーカー上で 37 度で混合した。50 μl の量の混合物をスライドガラスに配置し、そして Smartlite IQ (商標) LED 硬化光 (Dentsply Caulk) を用いて 40 秒間照射した。照射後、ポリマーがエラストマー性質を有する半固体ゲルを形成することが発見された。

【0306】

実施例 17

MTA-PAAmを用いた MD-Ma1 生分解性マトリックスの形成

実施例 14 に調製される 250 mg の MD-Ma1 を 8 ml のアンバーバイアルに配置した。MD-Ma1 に、3 mg の MTA-PAAm (凍結乾燥)、2 μl の 2-NVP、及び 1 ml の 1×リン酸緩衝生理食塩水 (1×PBS) を加えた。次に、試薬を 37 シェーカー上で 1 時間混合した。50 μl の量の混合物をスライドガラスに配置し、そして 400 ~ 500 nm フィルターを備えた EFOS 100 SS 照射システムで 40 秒間照射した。照射後、ポリマーがエラストマー性質を有する半固体ゲルを形成することが発見された。

【0307】

実施例 18

MD-アクリレートでの PEBAX (商標) ロッドの被膜

米国特許第 5,637,460 号に記載される様に製造される 100 mg の光誘導性ポリ(ビニルピロリドン)(フォト-PVP)、及び米国特許第 5,414,075 号(実施例 1)に記載される様に製造され、そして SurModics, Inc. (Eden Prairie, MN) から PR01 として市販されているペンタエリスリトールの光開始物質テトラキス(4-ベンゾイルベンジル

エーテル) [(テトラ-B B E - P E T)] (5 m g) を 1 0 m l イソプロピルアルコール (I P A ; Fisher) と 1 分間混合した。1 m l の量の混合物を 1 . 8 m l のエッペンドルフチューブ (V W R) に入れた。1 . 2 c m P E B A X (商標) ロッド (Medical Profiles, Inc) を、浸漬速度 0 . 1 c m / 秒で 1 0 秒間溶液に浸漬し、そして次に同じ速度で取り出した。ロッドを 5 分間風乾させた。ロッドを、Dymax Lightweld PC-2 照射システム (Dymax Corp; 光度 6 . 5 m W / c m ²) の光源から 3 0 c m のところに配置し、1 8 0 秒間照射し、そして取り出した。

【 0 3 0 8 】

実施例 1 3 に記載される 3 0 0 m g の M D - アクリレート を 8 m l アンバーバイアルに配置した。M D アクリレートに、米国特許第 6 , 2 7 8 , 0 1 8 号 (実施例 1) に記載されるように製造され、そして SurModics Inc. (Eden Prairie, MN) から D B D S として市販されている 4 , 5 - ビス (4 - ベンゾイルフェニルメチレンオキシ) ベンゼン - 1 , 3 - ジスルホン酸 (5 m g) (D B D S) 、 1 m l の 1 × リン酸緩衝生理食塩水 (1 × P B S) を加えた。次に当該試薬を 3 7 ° でシェーカー上に 1 時間混合した。1 m l の量の混合物を 1 . 8 m l エッペンドルフチューブ (V W R) に入れた。フォト - P V P / テトラ - B B E - P E T で被膜された P E B A X (商標) ロッドを、0 . 3 c m / s の浸漬速度で 3 0 秒間混合物へと浸し、そして次に同じ速度で取り出した。すぐにロッドを D y m a x L i g h t w e l d P C - 2 照射システム (D y m a x C o r p . : 光度 6 . 5 m W / c m ²) の光源から 3 0 c m はなれたところに配置し、そして 1 8 0 秒照射して取り出した。

【 0 3 0 9 】

M D - アクリレート被膜ロッドを、走査電子顕微鏡 (S E M ; L E O S u p r a 3 5 V P) で試験した ; M D - アクリレート被膜の厚さは、2 . 1 μ m ~ 2 . 5 μ m であり、平均被膜の厚さは 2 . 3 μ m であった。

【 0 3 1 0 】

実施例 1 9

M D - アクリレートマトリックスから取り込まれ/放出される生物活性薬

実施例 1 3 に記載される 5 0 0 m g の M D - アクリレート を、8 m l のアンバーバイアルに配置した。M D - アクリレートに、3 m g の M T A - P A A m (凍結乾燥)、2 μ l の 2 - N V P 、及び 1 m l の 1 × リン酸緩衝生理食塩水 (1 × P B S) を加えた。次に試薬を 1 時間シェーカー上で 3 7 ° で混合した。この混合物に、5 m g の 7 0 k D ・ F I T C - デキストラン又は 5 m g 1 0 k D の F I T C - デキストラン (S i g m a) を加え、そして 3 0 秒間ボルテックスした。2 0 0 μ l の量の混合物を T e f l o n ウェルプレート (8 m m 直径、4 m m の深さ) に入れ、そして 4 0 0 ~ 5 0 0 n m フィルターを備える E F O S 1 0 0 S S 照射システムで 4 0 秒間照射した。形成されたマトリックスは緩く、そして実施例 1 7 の形成された M D - アクリレートマトリックスとして架橋されていなかった。照射の後に、マトリックスは 1 2 ウェルプレート (F A L C O N) に移され、そして 0 . 6 m l の P B S を含むウェル中に配置される。一日おきに、6 日間、1 5 0 μ l の P B S を各ウェルから取り出し、そして 9 6 ウェルプレートに配置した。残りの 8 5 0 μ l をサンプルから取り出し、そして 1 m l の新たな P B S と取り替えた。9 6 ウェルプレートを 4 9 0 の吸光で、分光高度計 (Shimadzu) で F I T C - デキストランについて分析した。結果は、検出可能な 1 0 k d 又は 7 0 k D の F I T C - デキストランの少なくとも 7 0 % が、2 日後にマトリックスから放出されたことを示した。視覚観察により、6 日後において、マトリックス内に定量できない量の 1 0 k D 又は 7 0 k D の F I T C - デキストランが残っていたことが示された。

【 0 3 1 1 】

実施例 2 0

M D - アクリレートマトリックスの酵素分解

(実施例 1 8 からの) M D - アクリレート被膜 P E B A X ロッドを、回転プレート上の 2 4 μ g の α - アミラーゼ (Sigma ; カタログ番号 A 6 8 1 4) を含む 5 m l の 1 × リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) 中に 7 日間 3 7 ° で配置した。7 日後、ロッドを P B S から取り除き

、そして蒸留水で洗浄した。次にロッドを走査電子顕微鏡(LEO Supra 35VP)で試験した；試験の際に、MD-アクリレート被膜の残りは検出されなかった。対照として、MD-アクリレート被膜PEBA Xを、 α -アミラーゼを伴わない1×リン酸緩衝生理食塩水(PBS)中に配置し、試験の際に、MD-アクリレート被膜は無傷であり、分解の跡を示さなかった。

【0312】

実施例 2 1

ポリアルジトール-アクリレート合成

ポリアルジトール(PA; GPC; 9.64 g; ~ 3.21 mol)をジメチルスルホキシド(DMSO)60 mlに溶解した。ポリアルジトールのサイズは、2,000 Da \sim 4,000 Daの範囲であると計算された。実施例 1 2からのEA-NCOの溶液(24.73 g; 19.3 mmol)を蒸発させ、そして乾燥DMSO(7.5 ml)中に溶解した。2個のDMSO溶液を混合し、そして一晚55 $^{\circ}$ Cに熱した。DMSO溶液を溶解チューブ(1000 MWCO、45 mmフラット幅 \times 50 cm長)に配置し、そして3日間水に対して透析した。ポリアルジトール・マクロマー溶液をろ過し、そして凍結乾燥して7.91 gの白色固体を与えた。マクロマー(49 mg)、及びDBB(4.84 mg)のサンプルを0.8 ml DMSO- d_6 中に溶解した： 1 H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.38 (s, 4H; 内部標準積算値2.7815)、6.50、6.19、及び5.93(二重線, 3H; ビニルプロトン積算値3.0696)。マクロマーの計算されたアクリレート充填量は、0.616 μ mol/mg ポリマーであった。

【0313】

実施例 2 2

マルトデキストリン-アクリレートフィラメント

実施例 1 3で製造される1100 mgのMD-アクリレートを8 mlのアンバーバイアルに配置した。MD-アクリレートに対し、1 mgの光開始物質である4,5-ビス(4-ベンゾイルフェニル-メチレンオキシ)ベンゼン-1,3-ジスルホン酸(5 mg)(DBDS)及び1 mlの1×リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を加えた。次にこれらの試薬を1時間37 $^{\circ}$ Cでシェーカー上で混合した。10 μ lの量の混合物を、23ゲージの針を用いて22 mm長の不透明シリコンチューブ(P/N10-447-01; Helix Medical, Carpinteria, CA)に注入した。当該チューブをDymax Lightweld PC-2照射システム(Dymax Corp.; 光度6.5 mW/cm 2)に、光源から15 cmのところに配置し、270秒間照射し、そして次に取り除いた。照射後、後ろからペンをチューブ上で回転させることにより、シリコンチューブからフィラメントを取り出した。フィラメントは硬く、このことはMD-アクリレートの完全な重合を指し示す。過剰量の液体は観察されなかった。フィラメントは、鉗子で操作した。マルトデキストリンフィラメントを、200 mg/mlの濃度を有するMD-アクリレート溶液から作成した。これらは、物理的に硬く、そして1100 mg/mlと同じである。

【0314】

実施例 2 3

ポリアルジトールアクリレート・フィラメント

実施例 2 1に配置される1500 mgのポリアルジトール・アクリレートを8 mlアンバーバイアル中に配置した。ポリアルジトール-アクリレートに、1 mgのDBDS(凍結乾燥)15 mgのウシ血清アルブミン及び200 μ lの1×リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を加えた。次に試薬を1時間37 $^{\circ}$ Cでシェーカー上で混合した。10 μ lの量で混合物を、23ゲージの針を用いて、22 mm長の不透明シリコンチューブ(P/N 10-447-01; Helix Medical, Carpinteria, CA)に注入した。チューブをDymax Lightweld PC-2照射システム(Dymax Corp.; 光度6.5 mW/cm 2)に光源から15 cmの距離に配置し、270秒間照射し、そして次に取り出した。照射後、フィラメントを、後ろからペンをチューブ上で回転させることによりシリコンチューブから取り出した。フィラメントは硬く、これによりポリアルジトール・アクリレートの完全な重合が示唆された。過剰量の液

体は観察されない。フィラメントは鉗子で操作した。

【0315】

実施例 2 4

マルトデキストリンフィラメントのアミラーゼ分解

マルトデキストリン-アクリレートフィラメントを、200 mg/ml 及び 1100 mg/ml の実施例 2 2 で記載される MD アクリレートを用いて合成し、そしてアミラーゼ溶液の分解を試験した。1 ml の 1 × PBS (対照)、0.121 µg/ml の α-アミラーゼ (Sigma; カタログ番号 A6814) を含む 1 × PBS、又は 24 µg/ml の α-アミラーゼを含む 1 × PBS を含むマイクロ遠心チューブにフィラメントを配置した。次に当該チューブを、37 °C でインキュベーターに配置した。

10

【0316】

0.121 µg/ml の α-アミラーゼ溶液を含む PBS で 2 日の後に、200 mg/ml のフィラメントは完全に分解し、そしてフィラメントの痕跡は観測できなかった。200 mg/ml のフィラメントを含む PBS (対照) は、分解の兆候を示さなかった。

【0317】

0.121 µg/ml で α-アミラーゼを含む 1 × PBS 中で 3 3 日後、1100 mg/ml のフィラメントは、その最初の硬さ (フィラメントの完全な硬化により示される) を失ったが、それでも完全に無傷であった。24 µg のアミラーゼを含む PBS 中の 1100 mg/ml のフィラメントが、48 時間後に完全に分解された。PBS 中の 1100 mg/ml のフィラメントは分解の兆候を示さなかった。

20

【0318】

実施例 2 5

生物活性薬を有するマルトデキストリン-アクリレートフィラメントとその放出

実施例 1 3 に調製された 1100 mg の量の MD-アクリレートを、8 ml アンバーバイアルに入れた。MD-アクリレートに、1 mg の DBDS (凍結乾燥品)、15 mg ウシ血清アルブミン (生物活性薬を示す); 及び 1 ml の 1 × リン酸生理食塩水 (1 × PBS) を加えた。次に試薬を 1 時間シェーカー上で 37 °C で混合した。10 µl の量の混合物を 23 ゲージの針を用いて、22 mm 長の不透明シリコンチューブに加えた (P/N 10-447-01; Helix Medical, Carpinteria, CA) に注射した。チューブを Dymax Lightweld PC-2 照射システム (Dymax Corp: 光度 6.5 mW/cm²) に、光源から 15 cm の位置に配置し、270 秒間照射し、そして次に取り出した。照射後に、後ろからチューブ上でペンスルを回転させることによりシリコンチューブからフィラメントを取り出した。フィラメントは硬く、このことは MD-アクリレートの完全な重合を示した。過剰量の液体は観察されなかった。

30

【0319】

1 ml の 1 × PBS を含む 1.7 ml のマイクロ遠心チューブにフィラメントを配置した。1 日おきに 6 日間、150 µl の PBS を各ウェルから取り出し、そして次なる分析のために 96 ウェルプレートに配置した。残りの 850 µl をサンプルから取り出し、そしてチューブに 1 ml の 1 × PBS を加えた。6 日後、0.121 µg/ml の α-アミラーゼを含む 1 × PBS を含む 1.7 ml のマイクロ遠心チューブにフィラメントを配置した。一日おきに 35 日間、150 µl の PBS を各ウェルから取り出し、そして次なる分析のために 96 ウェルプレートに配置した。残りの 850 µl をサンプルから取り出し、そしてチューブに 1 ml の新たな 0.121 µg/ml の α-アミラーゼを含む 1 × PBS を加えた。96 ウェルプレートで Quantipro アッセイキット (Sigma) を用いて BSA を分析した。最初の 6 日で、BSA の最初の増加が見られ、続いてかなりゆっくりとした放出が見られた。PBS + アミラーゼの添加後に、BSA 放出の速度は、有意に増加し、そして次の 35 日間の間比較的一定であった。結果を表 2 及び図 1 に示した。

40

【0320】

【表 2】

表 2

時間点	BSAの累積放出割合 (全BSAに対する割合(%))	時間点	BSAの累積放出割合 (全BSAに対する割合(%))
1	4.8	22	25.35
2	5.35	23	26.31
3	5.7	24	26.91
4	5.98	25	27.51
5	6.19	26	28.63
6	6.36	27	29.19
7	9.46	28	29.75
8	10.7	29	30.44
9	11.82	30	31.11
10	12.94	31	31.43
11	14.01	32	31.63
12	15.06	33	31.83
13	16.11	34	32.07
14	17.23	35	32.31
15	18.11	36	32.72
16	19.04	37	32.95
17	19.92	38	33.27
18	21.26	39	33.83
19	22.15	40	34.15
20	23.04	41	34.43
21	24.06	42	34.71

【0321】

実施例 2 6

生物活性薬を有するポリアルジトール-アクリレート及びその放出

実施例 2 1 に製造される 1 5 0 0 m g の量のポリアルジトールアクリレートを、8 m l アンバーバイアルに入れた。P A -アクリレートに、1 m g の D B D S (凍結乾燥品)、1 5 m g のウシ血清アルブミン、及び 1 m l の 1 × リン酸緩衝生理食塩水 (1 × P B S) を加えた。次に試薬を 1 時間シェーカー上で 3 7 ° で混合した。1 0 μ l の量の混合物を、2 3 ゲージの針を用いて 2 2 m m 長の不透明シリコンチューブ (P/N 10-447-01; Helix Medical, Carpinteria, CA) に注入した。チューブを Dymax Lightweld PC-2 照射システム (Dymax Corp.; 光度 6 . 5 m W / c m²) に光源から 1 5 c m の距離に配置し、2 7 0 秒間照射し、そして次に取り出した。照射後、フィラメントを、後ろからペンをチューブ上で回転させることによりシリコンチューブから取り出した。フィラメントは硬く、これによりポリアルジトール・アクリレートの完全な重合が示唆された。過剰量の液体は観察されなかった。フィラメントは鉗子で操作した。

【0322】

0 . 1 2 1 μ g / m l の - アミラーゼを含む 1 m l P B S を含む 1 . 7 m l のマイクロ遠心チューブにフィラメントを配置した。一日おきに 1 5 日間、1 5 0 μ l の P B S を各ウェルから取り出し、そして次なる分析のために 9 6 ウェルプレートに配置した。残りの 8 5 0 μ l をサンプルから取り出し、そしてチューブに 1 m l の新たな 0 . 1 2 1 μ g / m l を含む 1 × P B S を加えた。9 6 ウェルプレートを Quantipro アッセイキット (Sigma) を用いて B S A について分析した。

【0323】

実施例 2 7

生物活性薬を有するマルトデキストリン-アクリレートフィラメント及びその放出

実施例 25 に記載される 1100 mg/ml 溶液を用いて、抗ホースラディッシュペルオキシダーゼ抗体 (P7899; Sigma) を用いて、マルトデキストリン・フィラメントを合成した。フィラメントは、800 µg の抗ホースラディッシュペルオキシダーゼ抗体を含んだ。 -アミラーゼを 0.121 µg/ml を含む 1 ml の 1×PBS を含む 1.7 ml のマイクロ遠心管にフィラメントを配置した。一日おきに、5 日間、100 µl の PBS をサンプルから取り出し、96 ウェルプレートに配置し、そして 60 分間 37 °C でインキュベートした。残りの 850 µl をサンプルから取り出し、そして 0.121 µg/ml の -アミラーゼを含む 1 ml の新たな PBS と取り替えた。1 時間後、プレートを 1 ml の PBS / Tween (Sigma) で洗浄した。150 µl の Stabil Coat (商標) 免疫アッセイ安定剤 (SurModics Eden Prairie, MN) をウェルに加え、そして室温で 30 分間インキュベートした。30 分後、96 ウェルプレートを 3 回 PBS / Tween で洗浄した。0.5 mg/ml のホースラディッシュペルオキシダーゼ (Sigma) を含む 1×PBS 溶液 (100 µL) をウェルに加えて、60 分間インキュベートした。60 分後、96 ウェルプレートを 6 回 PBS / Tween で洗浄した。発色アッセイを次に行なった。15 分後、560 nm の吸光度で、分光計 (Tecan) で 96 ウェルプレートを HRP コンジュゲートについて分析した。検出可能な抗体を各時点で見つけた。

【0324】

実施例 28生物活性薬の取り込み及び MD-アクリレート/フォト-PVP-被膜 PEBA X ロッドからの放出

100 mg のフォト-PVP と 5 mg の光開始物質であるテトラ-BBE-PET を 10 ml のイソプロピルアルコール (IPA; Fisher) と 1 分間混合した。1 ml の量の混合物を 1.7 ml のエッペンドルフチューブ (VWR) に入れた。1.2 cm の PEBA X (商標) ロッド (Medical Profiles, Inc) を溶液に 10 秒間、0.75 cm/秒の浸漬速度で浸し、そして次に同じ速度で取り出した。ロッドを 10 分間風乾した。ロッドを Dymax Lightweld PC-2 照射システム (Dymax Corp.; 光度 6.5 mW/cm²) に、光源から 30 cm の位置に配置し、180 秒間照射し、そして次に取り出した。

【0325】

実施例 13 で調製された 1000 mg の MD-アクリレート を 8 ml のアンバーバイアルに入れた。MD-アクリレートに 5 mg の DBDS、1 ml の 1×リン酸緩衝生理食塩水 (1×PBS)、及び 100 mg の BSA を加えた。当該試薬を 37 °C にてシェーカー上で 1 時間混合した。1 ml の量の混合物を 1.8 ml のエッペンドルフチューブ (VWR) に入れた。フォト-PVP/テトラ-BBE-PET で被膜された PEBA X (商標) ロッドを混合液に 30 秒間、0.3 cm/秒の浸漬速度で浸し、そして次に同じ速度で取り出した。ロッドを直ぐに Dymax Lightweld PC-2 照射システム (Dymax Corp.; 光度 6.5 mW/cm²) に、光源から 30 cm の位置に配置し、180 秒間照射し、そして次に取り出した。

【0326】

-アミラーゼ (0.121 µg/ml) を含む 1 ml の 1×PBS を含んだ 1.7 ml のマイクロ遠心チューブに入れた。9 日間おいて、150 µl の PBS を各ウェルから取り出し、そして 96 ウェルプレートに配置した。残りの 850 µl をサンプルから取り出し、そして -アミラーゼを 0.121 µg/ml を含む新たな 1 ml の 1×PBS と取り替えた。Quantipr o アッセイキット (Sigma) を用いて 96 ウェルプレートを BSA 放出について分析した。BSA を各時間点で検出した。結果を表 3 及び図 2 に示す。

【0327】

【表 3】

表 3

時間点	BSAの累積放出割合 (全BSAに対する割合 (%))
1	7.0
2	15.0
3	19.1
4	22.7
5	25.6
7	28.6
8	31.5
9	34.2

10

【0328】

実施例 29MD-アクリレート被膜の分解

MD-アクリレート被膜PEBAXロッド(実施例28に製造される通りである)を、
 アミラーゼ(24 µg/ml)を含有する5 mlの1×リン酸緩衝生理食塩水(PBS)にい
 れ、7日間、37℃で回転させた。7日後、PBSからロッドを回収し、そして蒸留水で
 洗浄した。次にロッドを走査電子顕微鏡(LEO Supra 35 VP)で試験し；試験の
 際に、MDアクリレート被膜の痕跡は検出されなかった。

20

【0329】

実施例 30硝子体液でのMD-アクリレートフィラメントの分解

ブタの目の前眼部(角膜、眼房水、レンズ)の円周解剖を行い、そしてガラス体を眼球か
 ら20 mlのアンバーバイアルへと搾り出して入れた。全部で約10 mlを4個の眼球か
 ら回収した。実施例21で形成された200 mg/mlと1100 mg/mlのマルトデキ
 ストリン・フィラメントを2 mlのガラス体液にいれ、そして37℃で回転プレート上に
 配置した。24時間後に、200 mg/mlのフィラメントは完全に溶解した。1100
 mg/mlのフィラメントは、ガラス体中で30日後に完全に分解した。

30

【0330】

実施例 31REDOX化学を用いたマルトデキストリンアクリレート生分解性マトリックスの形成

2の溶液を調製した。溶液#1を以下のように調製した：実施例13で調製された25
 0 mgのMD-アクリレートを、8 mlのバイアルに入れた。MD-アクリレートに、15
 mgのグルコン酸第一鉄(Sigma)、30 mgのアスコルビン酸(Sigma)、67 µlの
 AMP S(Lubrizol)及び1000 µlの脱イオン水を加えた。溶液#2を以下のように
 調製した：実施例13に製造される250 mgのMD-アクリレートを8 mlの第二バイ
 アルに入れた。このMD-アクリレートに、30 µlのAMP Sを加え、80 µlの過酸
 化水素(Sigma)及び890 µlの0.1M酢酸緩衝液(pH 5.5)を加えた。

40

【0331】

50 µlの溶液#1をスライドガラスに加えた。50 µlの溶液#2を溶液#1に加え
 、すこしボルテックスをかけた。2秒間の混合の後に、混合物は重合し、そしてエラスト
 マー性質を有する半固体ゲルを形成した。

【0332】

実施例 32REDOX化学を用いたマルトデキストリン-アクリレート生分解性マトリックスの形成

実施例31と同様に、2個の溶液を調製したが、この実施例の溶液#1では、異なる濃
 度のグルコン酸第一鉄(Sigma)及びアスコルビン酸を用いた。溶液#1を以下のように調

50

製した：(実施例 13 で製造された) 250 mg の MD-アクリレートを、8 ml のバイアルに入れた。当該 MD アクリレートに 5 mg のグルコン酸第一鉄(Sigma)、40 mg のアスコルビン酸(Sigma)、67 μ l の AMPS(Lubrizol) 及び 1000 μ l の脱イオン水を加えた。溶液 # 2 を以下のように調製した：実施例 7 で調製された 250 mg の MD-アクリレートを 8 ml の第 2 バイアルへと入れた。当該 MD-アクリレートに 30 μ l の AMP S、80 μ l の過酸化水素(Sigma) 及び 890 μ l の 0.1 M 酢酸緩衝液(pH 5.5)を加えた。

【0333】

50 μ l の溶液 # 1 をスライドガラスに加えた。50 μ l の溶液 # 2 を溶液 # 1 に加え、すこしボルテックスにかけた。8 秒間混合した後に、混合物は重合し、そしてエラストマー性質を有する半固体を形成した。

【0334】

実施例 33

REDOX 化学を用いたマルトデキストリン-アクリレート生分解性マトリックスの形成

2 個の溶液を調製した。溶液 # 1 を以下のように製造した：(実施例 13 で調製された) 250 mg の MD-アクリレートを 8 ml のバイアルに入れた。当該 MD-アクリレートに 15 mg のアスコルビン酸鉄(II)(Sigma)、30 mg のアスコルビン酸(Sigma)、67 μ l の AMPS(Lubrizol) 及び 1000 μ l の脱イオン水を加えた。溶液 # 2 を以下のように製造した：実施例 7 に製造される 250 mg の MD-アクリレートを 8 ml の第二バイアルに入れた。当該 MD-アクリレートに、30 μ l の AMP S、80 μ l の過酸化水素(Sigma) 及び 890 μ l の 0.1 M 酢酸緩衝液(pH 5.5)を加えた。

【0335】

50 μ l の溶液 # 1 をスライドガラスに加えた。50 μ l の溶液 # 2 を溶液 # 1 に加え、少しボルテックスにかけた。2 秒間混合後に、混合物は重合し、そしてエラストマー性質を有する半固体ゲルを形成した。

【0336】

実施例 34

REDOX 化学を用いたポリアルジトール-アクリレート生分解性マトリックスの形成

2 の溶液を調製した。溶液 # 1 を以下のように製造した：実施例 21 で製造される 1000 mg のポリアルジトール・アクリレートを 8 ml バイアルに入れた。ポリアルジトール・アクリレートに、15 mg の硫酸鉄 7 水和物(Sigma)、30 mg のアスコルビン酸(Sigma)、67 μ l の AMP S(Lubrizol) 及び 1000 μ l の脱イオン水を加えた。溶液 # 2 を以下のように製造した：実施例で製造される 1000 mg のポリアルジトール-アクリレートを 8 ml の第二バイアルにいった。このポリアルジトール・アクリレートに、30 μ l の AMP S、80 μ l の過酸化水素(Sigma) 及び 890 μ l の 0.1 M 酢酸緩衝液(pH 5.5)を加えた。

【0337】

50 μ l の溶液 # 1 をスライドガラスに加えた。50 μ l の溶液 # 2 を溶液 # 1 に加え、少しボルテックスにかけた。2 秒間混合後に、混合物は重合し、そしてエラストマー性質を有する半固体ゲルを形成した。

【0338】

実施例 35

REDOX を用いた、MD-アクリレートでの PEBAX (商標) ロッドの被膜

フォト PVP (100 mg) 及び光開始物質であるテトラ-BBE-PET (5 mg) を 10 ml のイソプロピルアルコール(IPA; Fisher) と 1 時間混合した。1 ml の量の混合物を 1.8 ml のエッペンドルフチューブ(VWR) に入れた。1.2 cm の PEBAX (商標) ロッド(Medical Profiles, Inc) を溶液に 10 秒間、0.1 cm/秒の浸漬速度で浸漬し、そして同じ速度で取り出した。ロッドを 5 分間風乾させた。ロッドを、Dymax Lightweld PC-2 照射システム(Dymax Corp; 光度 6.5 mW/cm²) の光源から 30 cm のところに配置し、180 秒間照射し、そして取り出した。

【0339】

2個の溶液を調製した。溶液#1を以下のように調製した：(実施例13で調製された) 250mgのMD-アクリレート、8mlのバイアルに入れた。MD-アクリレートに、15mgのアスコルビン酸鉄(II)(Sigma)、30mgのアスコルビン酸(Sigma)、67μlのAMPS(Lubrizol)及び1000μlの脱イオン水を加えた。溶液#2を以下のように調製した：250mgのMD-アクリレートを8mlの第二バイアルに入れた。このMD-アクリレートに、30μlのAMPSを加え、80μlの過酸化水素(Sigma)及び890μlの0.1M酢酸緩衝液(pH5.5)を加えた。

【0340】

1mlの量の溶液#1を1.8mlのエッペンドルフチューブ(VWR)に入れた。フォト-PVP/テトラBBE-PET被膜PEBA X(商標)ロッドを混合物に30秒間、0.5cmの浸漬速度で浸漬し、次に同じ速度で取り除いた。PEBA Xロッドを10分間風乾させた。1mlの量の溶液#2を1.8mlの第二エッペンドルフチューブ(VWR)に入れた。フォト-PVP/テトラBBE-PET及び溶液#1で被膜されたPEBA X(商標)ロッドを、混合物中に30秒間、0.5cm/sの浸漬速度で浸漬し、そして同じ速度で取り出した。

【0341】

MD-アクリレート被膜されたロッドを走査電子顕微鏡(SEM; LEO Supra 35VP)で試験した；MD-アクリレート被膜の厚さは、15~20μmの範囲であり、16.8μmの平均の厚さであった。

【0342】

実施例36MD-アクリレートマトリックスへの生物活性薬の取り込み

2の溶液を調製した。溶液#1を以下のように調製した：(実施例13で調製された) 250mgのMD-アクリレートを、8mlのバイアルに入れた。当該MD-アクリレートに、15mgの酢酸鉄(II)(Sigma)、30mgのアスコルビン酸(Sigma)、67μlのAMPS(Lubrizol)、75mgのウシ血清アルブミン(BSA; 生物活性薬を示す)及び1000μlの脱イオン水を加えた。溶液#1を以下のように調製した：250mgのMD-アクリレートを8mlの第二バイアルに入れた。このMD-アクリレートに、30μlのAMPS、80μlの過酸化水素(Sigma)、75mgのBSA及び890μlの酢酸緩衝液(pH5.5)を加えた。

【0343】

50μlの溶液#1をスライドガラスに加えた。50μlの溶液#2を溶液#1に加え、すこしボルテックスをかけた。2秒間の混合の後に、混合物は重合し、そしてエラストマー性質を有する半固体ゲルを形成した。

【0344】

実施例37REDOXにより形成されるMD-アクリレートの酵素分解

実施例31に記載される濃度で試薬を用いてマルトデキストリン-アクリレートフィラメントを製造した。これらのフィラメントを1mlのリン酸緩衝生理食塩水(PBS)又は-アミラーゼ(0.121μg/ml)を含む1×PBSを含むマイクロ遠心管に入れられた。次にチューブをインキュベーターで37℃に配置した。

【0345】

-アミラーゼ(0.121μg/ml)を含有する1×PBS中で4日間の後に、250mg/mlのフィラメントを完全に切断し、マトリックスの痕跡を残さなかった。PBS中のマトリックスは分解を示さなかった。

【0346】

実施例38FAB断片の取り込み及びMD-アクリレートフィラメントからの放出

実施例13に製造される600mgのMD-アクリレートを8mlのアンバーバイアル

10

20

30

40

50

に入れた。MD-アクリレートに、DBDS(凍結乾燥)、10mg(ラビット抗ヤギ断片抗体(カタログ番号300-007-003; Jackson Immunological Research, West Grove, PA)及び1mlの1×リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を加えた。次に当該試薬を1時間シェーカー上で37℃で混合した。10μlの量の混合物を、22mm長の不透明シリコンチューブ(P/N 10-447-01; Helix Medical, Carpinteria, CA)にピペットで入れた。チューブをDymax Lightweld PC-2照射システム(Dymax Corp.; 光度6.5mW/cm²)の光源から15cmのところに配置し、270秒間照射して、取り出した。照射後に、後ろからペンスルをチューブ上で回転させることにより、シリコンチューブからフィラメントを取り出した。フィラメントは硬く、そして完全に架橋しており、過剰量の液体はなかった。

【0347】

アミラーゼ(0.121μg/ml(溶出溶液))を含む0.5mlの1×PBSを含む1.7mlのマイクロ遠心チューブにフィラメントを配置した。17日間の所定の間隔で、200μlの溶出溶液を各チューブから取り出し、そして100μlを2個の96ウェルプレートに加えた。残りの300μlをサンプルから取り出し、そしてアミラーゼ(0.121μg/ml)を含む0.5mlの新たな1×PBSチューブと取り替えた。96ウェルプレートを、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)を用いて合計のFAB分子の放出及びFAB活性について分析した。簡潔に記載すると、100μlの溶出溶液を37℃で1時間インキュベートし、次に2ml PBS/Tween 20(Sigma)で3回洗浄した。ウェルを100μl Stab il Coat(商標)で1時間室温にてブロッキングし、そして次に2mlのPBS/Tween 20で3回洗浄した。分子活性について100μlの0.1μg/ml(PBS/Tween)HRP標識ヤギIgG(Jackson Immunological; カタログ番号005-030-003)、又は0.08μg/ml(PBS/Tween)HRP-標識ヤギ抗ラビットIgG(Jackson Immunological; カタログ番号111-305-003)を37℃で1時間インキュベートした。ウェルを2mlのPBS/Tween 20で6回洗浄した。100μlのTMBマイクロウェルペルオキシダーゼ基質システム(KPL、カタログ番号50-76-00; Gaithersburg, MD)を各ウェルに加えた。15分後、650nmの吸光度で分光計(Tecan)でHRPコンジュゲートについて96ウェルプレートを分析した。検出可能な抗体が各時点で見られた。結果を表4及び図3に示す。

【0348】

【表4】

表4: Fab断片の放出 (ABS値)

時間点(日)	650nmでの活性型FABの 累積吸光度 (Abs)	650nmでの合計のFabの 累積吸光度 (Abs)
1	1.37	1.97
3	3.12	4.07
4	4.54	5.87
6	5.69	7.54
7	6.12	8.60
8	6.53	9.01
10	6.94	9.79
13	7.34	10.64
15	7.54	11.18
17	7.71	11.62
19	7.81	11.92
21	7.90	12.28
23	8.00	12.68
26	8.09	13.11

【 0 3 4 9 】

実施例 3 9

ラビットの抗体取り込み及びMD-アクリレート(Redox重合)で被膜されたステンレス鋼ロッドからの放出

イソプロピルアルコール(IPA)を含ませた 10 クリーンワイブ(TexWipe;Kernersville, NC)で拭くことにより、316 V又は304 Vステンレス鋼のロッド(0.035"の直径;Small Parts, Inc.)をきれいにし、そして、10分間の熱水中で10%VALTRON SP2200界面活性剤(Valtech Corp.)の溶液中で当該ロッドをソニケーションした。当該ロッドを次に3回脱イオン水で洗浄し、続いて熱水中で1分間ソニケーションした。当該洗浄及びソニケーションステップを繰り返した。

10

【 0 3 5 0 】

0.5%の1,4-ビス(トリメトキシシリルエチル)ベンゼン(B2495.6、UCT、Bristol, Pa.)溶液を含む89.5%のIPA及び10%の脱イオン水を調製し(米国特許第6,706,408 B2号の実施例1を参照のこと)、そして洗浄されたロッドを、脱イオン水から出した2分のうちにシラン溶液に浸漬した。ロッドを3分間シラン溶液に入れ、そして1.0 cm/sの速度で引き出した。これらを室温で2分間風乾し、次に110 で5分間配置した。

【 0 3 5 1 】

フォト-PVP(15 mg/ml)、DBDS(1 mg/ml)、テトラ-BBE-PET 0.075 (mg/ml)及びPVP-K90(20 mg/ml; BASF)の溶液を60%IPA/40%水中に調製した(米国特許第6,706,408号B2の実施例1を参照のこと)。シラン処理されたロッドを以下のパラメータを用いて上記溶液中に浸漬して被膜させた。

20

【 0 3 5 2 】

速度 = 2.0 cm/s ; 浸漬時間 = 60 秒 ; 取り出し速度 = 0.1 cm/s。被膜ロッドを室温で5分間風乾し、そしてDymax Lamp UV光チャンバー中で回転させながら3分間照射した。浸漬方法を次に浸漬時間を120秒にして繰り返した(他の浸漬パラメータは同じである)。

【 0 3 5 3 】

2の溶液を調製した。第一溶液(#1)を、(実施例13で製造される)600 mgのMD-アクリレートを8 mlバイアルに入れ、次に9 mgのアスコルビン酸鉄(II)(Sigma)、30 mgのアスコルビン酸(Sigma)、67 µlのAMPS(Lubrizol)、16 mgのラビット抗-HRP抗体(Sigma; カタログ番号P7899)、及び1000 µlの脱イオン水を加えることにより調製した。600 mgのMD-アクリレートを8 mlのバイアルにいれ、そして次に30 µlのAMPS、16 mgのラビット抗-HRP抗体(Sigma; カタログ番号P7899)、80 µlの過酸化水素(Sigma)及び890 µlの0.1 M酢酸緩衝液(pH 5.5)を加えることにより、第二溶液(#2)を製造した。

30

【 0 3 5 4 】

1 mlの量の溶液#1を1.8 mlのエッペンドルフチューブ(VWR)に配置した。(PVO1/K90/DBDS/テトラ-BBE-PET)-被膜ステンレス鋼ロッド(20 nm長)を、0.75 cm/sの浸漬速度で20秒間混合物に浸漬し、そして同じ速度で取り出した。ロッドを10分間風乾した。1 mlの量の溶液#2を1.8 mlの第二エッペンドルフチューブ(VWR)に入れた。(PVO1/K90/DBDS/テトラ-BBE-PET)被膜及び溶液#1被膜ロッドを溶液#2に20秒間、0.75 cm/sの浸漬速度で浸漬し、次に同じ速度で取り出した。溶液#2との接触は、レドックス反応を開始させ、そしてPVO1/K90/DBDS/テトラ-BBE-PET被膜相の形成が引き起こされ; MDアクリレート被膜は、10秒以内に硬化した。

40

【 0 3 5 5 】

被膜ロッドを光学インフェロメーター顕微鏡(Veeco)下で試験し、これはMD-アクリレート被膜層が70 µmの厚さを有したことを明らかにした。

【 0 3 5 6 】

MD-アクリレート被膜ロッドを0.121 µg/mlの -アミラーゼを含有する0.5

50

mlの1×PBS(溶出溶液)を伴う0.6mlマイクロ遠心チューブに入れて、被膜からの生物活性薬(抗体)の放出を評価した。

【0357】

19日間の所定の間隔で、200μlの溶出溶液をチューブから取り出し、2つの100μlの分量に分け、そして2個の96ウェルプレートに入れた。残りの300μlをμ遠心チューブから取り出し、そして0.5mlの新たな溶出溶液(1×PBS含有-アミラーゼ(0.121μg/ml))を、MD-アクリレート被膜ロッドを含むマイクロ遠心管に加えた。

【0358】

96ウェルプレート中の溶出サンプルを合計ラビット抗体分子の放出及び活性について、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)を用いて分析した。簡潔に記載すると、100μlの溶出溶液を37℃で1時間インキュベートし、そして2mlのPBS/Tween 20(Sigma)で3回洗浄した。ウェルを100μlのStabil Coat(商標)(SurmModics, Eden Prairie, MN)で1時間室温でブロッキングし、そして2mlのPBS/Tween 20で3回洗浄した。分子活性について、100μlの0.1μg/mlのHRP(PBS/Tween中)(Sigma; カタログ番号P8375)、又は0.08μg/mlのHRP標識ヤギ抗ラビットIgG(PBS/Tween中)(Jackson Immunological; カタログ番号11-305-003)を1時間37℃でインキュベートした。ウェルを2mlのPBS/Tween 20で洗浄した。100μlのTMBマイクロウェルペルオキシダーゼ基質システム(KPL、カタログ番号#50-76-00; Gaithersburg, MD)を各ウェルに加えた。15分後、96ウェルプレートを、650nmの吸光度で分光計(Tecan)でHRPコンジュゲートについて分析した。検出可能な抗体は、各時点に見られた。結果を表5及び図4に示す。

【0359】

【表5】

表5：

時間点(日)	650nmでの活性型IgGの 累積吸光度(Abs)	650nmでの合計IgGの 累積吸光度(Abs)
1	1.08	2.01
2	1.82	3.78
4	2.01	5.11
6	2.41	5.57
8	2.48	5.75
10	2.54	5.88
12	2.59	5.97
19	2.87	7.88

【0360】

実施例40

ラビット抗体取り込み及びMD-アクリレート(光開始重合)被膜されたステンレスロッドからの放出

イソプロピルアルコール(IPA)を含ませた10クレンワイプ(TexWipe)で拭くことにより、316V又は304Vステンレス鋼のロッド(0.035"の直径; Small Parts, Inc., Miami Lakes, FL)をきれいにし、そして、10分間熱水中で10%VALTRON SP2200界面活性剤(Valtech Corp.)の溶液中で当該ロッドをソニケーションした。当該ロッドを次に3回脱イオン水で洗浄し、続いて熱水中で1分間ソニケーションした。当該洗浄及びソニケーションステップを繰り返した。

【0361】

脱イオン水洗浄から2分以内に(実施例39に記載される)0.5%の1,4-ビス(トリメ

トキシシリルエチル)ベンゼン溶液に洗浄されたロッドを浸漬した。当該ロッドを3分間シラン溶液に入れ、そして1.0 cm/sの速度で引き出した。当該ロッドを室温で2分間風乾し、次に110℃に5分間置いた。

【0362】

PV01(15 mg/ml)、DBDS(1 mg/ml)、テトラ-BBE-PET(0.075 mg/ml)及びK90(20 mg/ml; BASF)の溶液を60%IPA/40%水中に調製した。シラン処理されたロッドを以下のパラメータを用いて上記溶液中に浸漬して被膜させた。

【0363】

浸漬速度 = 2.0 cm/s ; 浸漬時間 = 60 秒 ; 取り出し速度 = 0.1 cm/s。被膜ロッドを室温で5分間風乾し、そしてDymax Lamp UV光チャンバー中で回転させながら3分間照射した。浸漬方法を次に浸漬時間を120秒にして繰り返した(他の浸漬パラメーターは同じである)。

【0364】

実施例13で製造される600 mgのMD-アクリレートに8 mlのアンバーバイアルを入れた。当該MD-アクリレートに、5 mgのDBDS(凍結乾燥品)、16 mgのラビット抗-HRP抗体(Sigma; カタログ番号P7899)、及び1 mlの1×生理食塩水(PBS)を加えた。次に試薬をシェーカーで1時間37℃で混合した。1 mlの量のMD-アクリレートを1.8 ml エッペンドルフチューブ(VWR)に入れた。(PV01/K90/DBDS/テトラ-BBE-PET)-被膜ステンレス鋼ロッド(20 nm長)を、0.75 cm/sの浸漬速度で20秒間混合物に浸漬し、そして同じ速度で取り出した。次にロッドを直ぐにDymax ランプUV光チャンバーで回転させながら3分間照射した。ロッドを5分間風乾し、そして浸漬及び照射手順を1回以上繰り返した。

【0365】

MD-アクリレート被膜ロッドを、光学インフェロメーター顕微鏡(Optical Interferometer Microscope)(Veeco)で試験し; MDアクリレート被膜層は、20 µmの被膜の厚さを有した。

【0366】

MD-アクリレート被膜ロッドを、アミラーゼ(0.121 µg/ml(溶出溶液))を含む0.5 mlの1×PBSを含む0.6 mlのマイクロチューブに配置して、被膜の分解及び当該被膜からの生物活性薬(抗体)の放出を評価した。25日間の所定の間隔で、200 µlの溶出溶液を各チューブから取り出し、2個の100 µlの分量に分け、そして96ウェルプレートに加えた。残りの300 µlをマイクロ遠心管から取り出し、そして0.5 mlの新たな溶出溶液(1×PBS含有 -アミラーゼ(0.121 µg/ml))を、MD-アクリレート被膜ロッドを有するマイクロ遠心管に加えた。

【0367】

酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)を用いて、96ウェルプレートを合計ラビット抗体分子の放出及び活性について分析した。簡潔に記載すると、100 µlの溶出溶液をウェルに加え、そして37℃で1時間インキュベートし、そして2 mlのPBS/Tween 20(Sigma)で3回洗浄した。当該ウェルを1時間室温で100 µlのStabilCoat(商標)でブロッキングし、そして2 mlのPBS/Tween 20で3回洗浄した。分子活性について100 µlの0.1 µg/ml(PBS/Tween中)HRP(Sigmaカタログ番号P8375)、又は0.08 µg/ml(PBS/Tween)HRP標識ヤギ抗ラビットIgG(Jackson Immunological; カタログ番号111-305-003)を1時間37℃でインキュベートした。ウェルを2 mlのPBS/Tween 20で6回洗浄した。100 µlのTMBマイクロウェル・ペルオキシダーゼ基質システム(KPL、カタログ番号50-76-00; Gaithersburg, MD)を各ウェルに加えた。15分後、650 nmの吸光度で、分光光度計(Tecan)上でHRPコンジュゲートについて96ウェルプレート进行分析した。検出可能な抗体が、各時点で溶出サンプル中に見られた。

【0368】

分解前の被膜の開始重量に基いて、抗体の理論上の最大濃度を計算した。E L I S Aにより行なわれる計測に加えて、M D - アクリレートで被膜されたロッドを、様々な時点で計量して、アミラーゼ消化のため生じるロッドからのM D - アクリレート被膜層の失われる物質の量を決定した。結果を、表 6 及び図 5 に示す。

【 0 3 6 9 】

【表 6】

表 6 :

時間点 (日)	活性IgGの累積 放出割合 (%) (ELISA)	合計IgGの累積 放出割合 (%) (ELISA)	MD-アクリレート 被膜中の残存割合 (%)	合計IgG放出の理論 上最大放出割合 (%)
1	7.14	9.29		
2	8.14	10.14	83	17
4	8.49	10.29		
6	8.93	10.49		
7			80	20
8	9.27	10.76		
10	9.63	10.90		
12	10.06	11.19		
14	10.19	11.36	80	20
17	10.65	11.91		
19	11.19	12.68		
22	12.62	13.38		
25	14.76	14.35		

【 0 3 7 0 】

実施例 4 1

ラビット抗体取り込み及びM D - アクリレートフィラメントからの放出

実施例 1 3 で製造される 6 0 0 m g のM D - アクリレートを 8 m l のアンバーバイアルに配置した。M D - アクリレートに 5 m g のD B D S (凍結乾燥品)、1 6 m g のラビット抗体抗 H R P (Sigma ; カタログ番号# 7 8 9 9) 及び 1 m l の 1 × リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) を加えた。次にこれらの試薬を 1 時間 3 7 ° でシェーカー上で混合した。1 0 μ l の量の混合物を、ピペティングで 2 2 m m 長の不透明シリコンチューブ (P/N10-447-01; Helix Medical, Carpinteria, CA) に注入した。当該チューブを Dymax Lightweld PC-2 照射システム (Dymax Corp. ; 光度 6 . 5 m W / c m ²) に、光源から 1 5 c m のところに配置し、2 7 0 秒間照射し、そして次に取り除いた。照射後、後ろからペンをチューブ上で巻き取るにより、シリコンチューブからフィラメントを取り出した。フィラメントは硬く、そして完全に架橋されており、過剰量の液体はなかった。

【 0 3 7 1 】

フィラメントを、0 . 1 2 1 μ g / m l の α - アミラーゼ (溶出溶液) を含む 0 . 5 m l 1 × P B S を有する 1 . 7 m l 遠心チューブに配置した。2 5 日所定の間隔で、2 0 0 μ l の溶出溶液を各チューブから取り出し、そして 1 0 0 μ l を 9 6 ウェルプレートに配置した。残りの 3 0 0 μ l をサンプルから取り出し、そして 0 . 1 2 1 μ g / m l の α - アミラーゼを含有する 0 . 5 m l の新たな 1 × P B S と取り替えた。酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A) を用いて、合計ラビット抗体分子の放出及び活性を分析した。簡潔に記載すると、1 0 0 μ l の溶出溶液をウェルに加え、そして 3 7 ° で 1 時間インキュベートし、そして次に 3 回 2 m l の P B S / T w e e n 2 0 (Sigma) で洗浄した。室温で 1 時間ウェルを 1 0 0 μ l の StabliCoat (商標) (SurModics) でブロッキングした。分子活性について 1 0 0 μ l の 0 . 1 μ g / m l (PBS/Tween) HRP (Sigma ; カタログ番号 P 8 3 7 5) 、又は 0 . 0 8 μ g / m l H R P 標識ヤギ抗ラビット I g G (Jackson Immunological ; カタログ番号 1 1

1-305-003)を37 で1時間インキュベートした。ウェルを2 mlのPBS/Tween 20で5回洗浄した。100 μ lのTMBマイクロウェルペルオキシダーゼ基質システム(KPL、カタログ番号50-76-00;Gaithersburg, MD)を各ウェルに加えた。15分後、96ウェルプレート、650 nmの吸光度で、分光光度計でHRPコンジュゲートについて分析した。検出可能な抗体は各時点で見られた。

結果を表7及び図6に示す。

【0372】

【表7】

表7

時間点 (日)	活性IgGの累積 放出割合(%) (ELISA)	合計IgGの累積 放出割合(%) (ELISA)	MD-アクリレート 被膜中の残存割合 (%)	合計IgGの理論 上最大の放出割合 (%)
1	5.56	5.31		
2	12.13	11.94		
4	18.38	19.13		
6	27.75	22.88		
7			83	17
8	33.50	25.44		
10	37.63	27.44		
12	39.50	28.31		
14	40.75	28.57	59	31
17	41.75	28.76		
19	42.75	28.98		
21			40	60
22	43.44	29.67		
25	44.31	30.67		

【0373】

実施例42

RED OX重合を介して形成されたMD-アクリレートディスクの機械的試験

MD-アクリレート被膜のレドックス重合を介して形成されるMD-アクリレートが、機械的性質について試験された。

【0374】

実施例13で製造される300 mgのMD-アクリレートを、8 mlのバイアルに配置することにより製造され、そして9 mgのアスコルビン酸鉄(II)(Sigma)、30 mgのアスコルビン酸(Sigma)、67 μ lのAMP S(Lubrizol)、及び1000 μ lの脱イオン水を加えることにより第一溶液(#1)を調製した。300 mgのMD-アクリレートを8 mlの第二バイアルに入れ、そして30 μ lのAMP S、80 μ lの過酸化水素(Sigma)及び890 μ lの0.1 M酢酸緩衝液(pH 5.5)に加えることにより溶液#2を調製した。

【0375】

第一及び第二溶液の粘度をBrookfield Viscometerで測定した。両方の溶液の平均粘度は10.9 cPであった。

【0376】

形成されたマトリックスの弾性は、レオロジー計測により測定された。レオロジー計測を行なうために、第一及び第二溶液を、レオメーター(Rheometric Scientific;モデル番号SR-2000)の試験プレート上で混合し、そして混合物を重合化してマトリックスを形成させる。サンプルがプレート中で硬化する前にデータの記録を始めた。簡潔に記載すると、

100 μ l の溶液 # 1 及び 100 μ l の溶液 # 2 を試験プレートの下部で混合した。マトリックスが形成した際に、上部試験プレートを下げて、第一と第二溶液の混合物に十分接触するようにして、混合物はマトリックスに重合した。サンプルを 15 秒以内に硬化させた。この硬化方法は、試験プレートの間に配置された予め形成されたマトリックスに比べて、正確な試験をもたらす 2 個の試験プレートの間での最大接触を保証した。

【0377】

得られた MD-アクリレート・マトリックスは、27 kPa ~ 30 kPa の範囲の弾力性粘弾性（貯蔵時）、及び約 1 kPa しかない粘性粘弾性（消失時）（viscous(loss) modulus）を有する弾性固体の性質を有した。結果を表 8 及び図 7 に示す。

【0378】

【表 8】

表 8：（試験状態：ストレス：433Pa；強度1.6%；頻度：1 ラジアン／秒）

時間 (秒)	G' (弾性モジュール；Pa)	G'' (貯蔵モジュール；Pa)	G* (ロスモジュール；Pa)
247	26820.2	1300.5	26851.7
261	26908.5	1294.55	26939.6
274	26872	1299.28	26903.4
288	26943.8	1343.69	26977.3
301	27376.6	1380.43	27411.4
315	27327.7	1373.31	27362.2
329	27319.8	1376.27	27354.5
342	27274.8	1362.35	27308.8
356	27246.6	1369.38	27281
369	27180.6	1373.6	27215.3
383	27174.4	1371.61	27209
397	27119.4	1366.76	27153.9
410	27105.4	1360.49	27139.5
424	27064.1	1358.45	27098.2
437	27019.9	1355.9	27053.9
451	27019.8	1355.39	27053.8
465	26972.3	1355.85	27006.4
478	26956.2	1361.11	26990.5
492	26918.2	1352.58	26952.2
505	26880.7	1355.85	26914.9
519	26840.4	1360.47	26874.9

【0379】

実施例 43

MD-アクリレート被膜 PEBAX ロッドの潤滑性及び耐久性試験

MD-アクリレート被膜部分の潤滑性及び耐久性を評価するために、摩擦試験を行った。

【0380】

50 サイクルの試験のうち最後の 40 サイクルについて摩擦試験を行った。被膜ロッドをスレッドスタイル摩擦試験法（以下に記載されるように、ASTM D-1894 の変法）により、被膜ロッドを評価した。シリコン・パッド（7 mm の直径）を水和し、そして 200 g のステンレス鋼のスレッドの周りを包んだ。シリコンパッドをスレッドの反対側に互いにきつく止めた。回転可能なアームを備えるスレッドを、コンピューターのインターフェースを備える 500 g の Chatillon Digital Force Gauge (DGGHS、500 \times 0.1) に

取り付けた。試験表面を、マイクロステッパーマーターコントロール(micro stepper motor control) (Compumotor SC6 Indexer/Drive)を備える22.5インチの位置レールテーブル上に搭載した。

【0381】

MD-被膜ロッド(実施例18)を脱イオン水で水和し、そして試験表面で1インチ(つまり、約2.5cm)離して表面上に取り付けた。水和シリコンパッド(500gでセットされた万力(jaw force))を0.5cm/秒で50回の押し/引きサイクルで5cmの領域を移動させ、そして最終的な力の計測を、最後の40回の押し引きサイクルにおいて行なった。表9及び図8に示されるように、基準合成被膜(米国特許第6706408B2号を参照のこと)に比べ、MD-アクリレート被膜ロッドは、優れた潤滑性及び耐久性を有し、光開始物質を含むMD-アクリレートで被膜されたロッドは、力の大きさは、最後の40サイクルの間比較的に一定に維持され、耐久性の被膜であることを示した。

【0382】

【表9】

表9：

	MDアクリレート フォト被膜ロッド	合成		MDアクリレート フォト被膜ロッド	合成
1	9.67	12.53	21	8.85	11.93
2	9.53	12.43	22	8.85	11.86
3	9.45	12.26	23	8.88	11.83
4	9.18	12.40	24	8.81	12.01
5	9.12	12.33	25	8.90	11.94
6	9.13	12.17	26	8.96	11.94
7	9.11	12.15	27	9.04	11.87
8	9.06	12.12	28	9.04	11.71
9	8.92	12.25	29	8.97	12.00
10	8.96	12.19	30	9.03	11.94
11	8.91	12.11	31	9.05	11.79
12	8.98	12.02	32	9.20	11.83
13	8.95	12.02	33	9.32	11.75
14	8.82	12.25	34	9.23	11.90
15	8.79	12.10	35	9.22	11.82
16	8.84	12.08	36	9.39	11.79
17	8.85	12.02	37	9.46	11.68
18	8.89	11.92	38	9.52	11.74
19	8.76	12.10	39	9.53	11.91
20	8.81	12.08	40	9.56	11.87

【0383】

実施例44

アクリル化マルトデキストリン(ブチリル化MD)の製造

突出ブチリル基を有するマルトデキストリンを、酪酸無水物を様々な分子比でカップリングすることにより行なった。

【0384】

ブチリル化MD(1ブチル/4グルコースユニット、1:4B/GU)を提供するために、以下の方法を行なった。マルトデキストリン(MD; Aldrich; 11.0g; 3.67mmol; DE(デキストロース相当量): 4.0~7.0)をジメチルスルホキシド(DMSO)600mlに攪拌しながら溶解した。マルトデキストリンのサイズを計算して、2000Da~4000Daの範囲であった。反応溶液が完了すると、1-メチルイミダゾール(Aldrich;

2.0 g、1.9 ml)及び酪酸無水物(Aldrich; 5.0 g、5.2 ml)を攪拌して加えた。反応混合液を室温で4時間攪拌した。この時間の後に、反応混合物を水で反応を止め、そして1000 MWCO透析チューブを用いて、DI水に対し透析した。ブチリル化デンプンを凍結乾燥により単離して、9.315 g(85%収率)を与えた。NMRは、1:3のB/GUのブチリル化を確認した(1.99 mmolのブチル/サンプルg)。

【0385】

ブチリル化-MD(1:8 B/GU)に、2.5 g(2.6 ml)酪酸無水物を上記酪酸無水物の量の代わりに用いた。79%の収率(8.741 g)を得た。NMRにより、1:5のB/GU(1.31 mmolブチル/gサンプル)のブチリル化を確認した。

【0386】

ブチリル化-MD(1:2 B/GU)に、10.0 g(10.4 ml)の酪酸無水物を上記酪酸無水物の量の代わりに用いた。96%の収率(10.536 g)を得た。NMRにより、1:2 B/GU(3.42 mmolブチル/gサンプル)のブチリル化を確認した。

【0387】

実施例 4 5

アクリル化アシル化マルトデキストリン(ブチリル化-MD-アクリレート)の製造

突出ブチリル基及びアクリレート基を有するアクリル化マルトデキストリン・マクロマーの製造は、酪酸無水物を様々なモル比でカップリングすることにより調製した。

【0388】

ブチリル化-MD-アクリレート(1ブチル/4グルコースユニット、1:4のB/GU)を提供するために、以下の方法を行なった。MD-アクリレート(実施例13; 1.1 g; 0.367 mmol)を、ジメチルスルホキシド(DMSO)60 ml中で攪拌して溶解させた。反応溶液を完了した後に、1-メチルイミダゾール(0.20 g、0.19 ml)及び酪酸無水物(0.50 g、0.52 ml)を攪拌しながら加えた。反応混合液を4時間室温で攪拌した。この時間の後に、反応混合物の反応を水で止め、そして1000 MWCO透析チューブを用いてDI水に対して透析した。ブチリル化デンプンアクリレートを凍結乾燥を介して単離して、821 mg(75%収率、当該物質は単離の間に失われる)。NMRにより、1:3のB/GU(2.38 mmolブチリル/gサンプル)のブチリル化が確認された。

【0389】

実施例 4 6

アクリル化アシル化マルトデキストリン(ブチリル化-MD-アクリレート)の製造

突出ブチリル基及びアクリレート基を有するマルトデキストリンマクロマーを、酪酸無水物を様々な分子比でカップリングすることにより製造した。

【0390】

ブチリル化-MD-アクリレートを製造するために以下の方法が行われる。ブチリル化MD(実施例43; 1.0 g; 0.333 mmol)をジメチルスルホキシド(DMSO)60 ml中で攪拌して溶解させた。反応溶液を完了した後に、実施例12のEA-NCOの溶液(353 mg; 2.50 mmol)を蒸発させ、そして乾燥DMSO 1.0 mlに溶解した。2個のDMSO溶液を混合し、そして一晩55℃で熱した。DMSO溶液を透析チューブ(1000 MWCO)に入れ、そして水に対して3日間透析した。マクロマー溶液をろ過し、そして凍結乾燥して白色固体を与えた。

【図面の簡単な説明】

【0391】

【図1】図1は、アミラーゼで処理されたマルトデキストリン-アクリレート・フィラメントから放出される、時間に対するBSAの累積量のグラフである。

【図2】図2は、アミラーゼで処理されたマルトデキストリン-アクリレート/フォト-PVP被膜PEBAXロッドから放出される、時間に対するBSAの累積量のグラフである。

【図3】図3は、アミラーゼで処理されたマルトデキストリン-アクリレートフィラメン

10

20

30

40

50

トから放出される活性型 I g G F a b 断片と合計の I g G F a b 断片の放出の累積吸光度の時間に対するグラフである。

【図 4】図 4 は、アミラーゼで処理されたマルトデキストリン-アクリレート(レドックス)/フォト-PVP-被膜ステンレスから放出される活性型 I g G F a b 断片と合計の I g G F a b 断片の放出の累積吸光度の時間に対するグラフである。

【図 5】図 5 は、アミラーゼで処理されたマルトデキストリン-アクリレート(光開始)/フォト-PVP-被膜ステンレス鋼ロッドから放出される活性型 I g G F a b 断片と合計の I g G F a b 断片の放出の累積吸光度の時間に対するグラフである。

【図 6】図 6 は、アミラーゼで処理されたマルトデキストリン-アクリレートフィラメント、及び当該フィラメントの部分的分解から放出される活性型 I g G F a b 断片と合計の I g G の放出の累積吸光度の時間に対するグラフである。

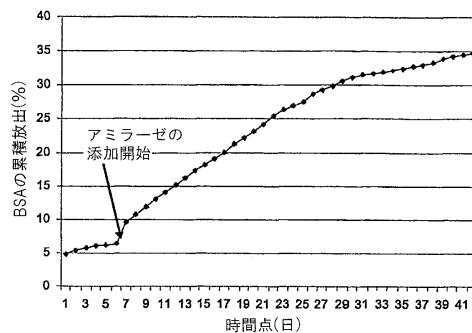
【図 7】図 7 は、RED O X 重合を介して形成されたマルトデキストリン-アクリレートモジュールのグラフである。

【図 8】図 8 は、PEBA X ロッド対合成ポリマー被膜 PEBA X ロッドの繰り返しの強制試験のグラフである。

10

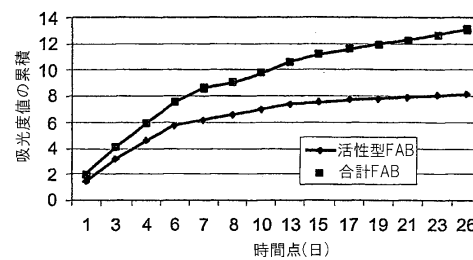
【図 1】

Figure 1



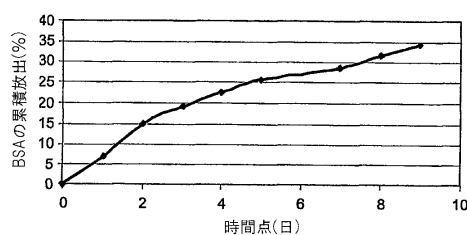
【図 3】

Figure 3



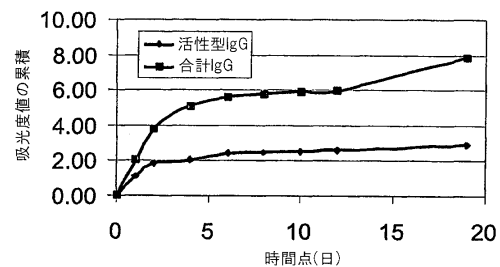
【図 2】

Figure 2



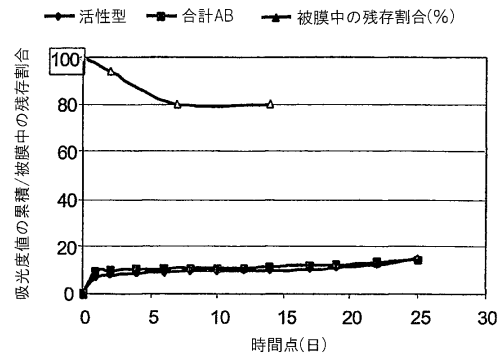
【図 4】

Figure 4



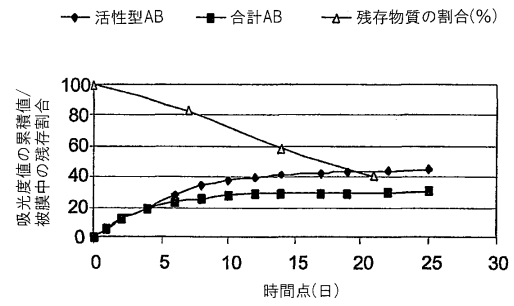
【図5】

Figure 5



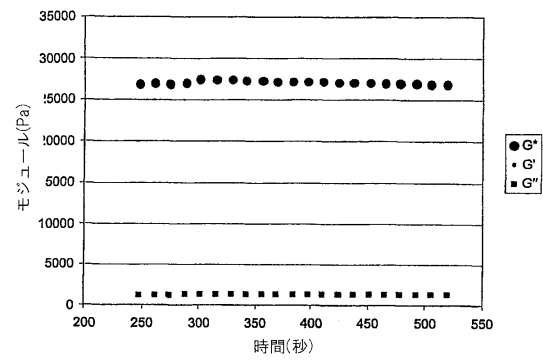
【図6】

Figure 6



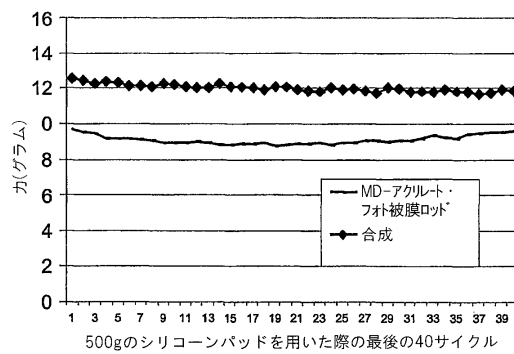
【図7】

Figure 7



【図8】

Figure 8



フロントページの続き

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 チュージク, スティーブン ジェイ .

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

(72)発明者 スワン, デール ジー .

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

(72)発明者 バークストランド, マイケル ジェイ .

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

(72)発明者 チン, ジョセフ エー .

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

審査官 森井 隆信

(56)参考文献 国際公開第2005/113034(WO, A1)

特表2002-506813(JP, A)

特表2005-508663(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 29/00

A61L 27/00

A61L 31/00

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)