

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-528296

(P2017-528296A)

(43) 公表日 平成29年9月28日(2017.9.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/44 (2006.01)	A 6 1 L 27/44	4 C 0 8 1
A 6 1 L 27/34 (2006.01)	A 6 1 L 27/34	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2017-535154 (P2017-535154)	(71) 出願人	517095010 コンドロネスト・ソシエテ・アノニム スイス国1964コンティエ、ルーテ・デ ス・エターピース22
(86) (22) 出願日	平成27年9月4日(2015.9.4)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(85) 翻訳文提出日	平成29年5月12日(2017.5.12)	(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(86) 国際出願番号	PCT/IB2015/056740	(72) 発明者	ティエリー・シュヴィツゲーベル スイス国CH-1844ビルヌーブ、クロ ・デュ・ムーラン2
(87) 国際公開番号	W02016/042434		
(87) 国際公開日	平成28年3月24日(2016.3.24)		
(31) 優先権主張番号	PCT/IB2014/064631		
(32) 優先日	平成26年9月18日(2014.9.18)		
(33) 優先権主張国	国際事務局 (IB)		
(31) 優先権主張番号	PCT/IB2015/054225		
(32) 優先日	平成27年6月4日(2015.6.4)		
(33) 優先権主張国	国際事務局 (IB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グリコサミノグリカンおよびタンパク質を含む組成物

(57) 【要約】

ポリヒドロキシウレタンと、化学修飾されているまたはされていない、グリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミノグリカンのグリコサミンと、タンパク質またはペプチドとを含む組成物であって；前記タンパク質は、フィブリル化、加水分解、化学修飾されているまたはされていない、コラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィブロネクチン、アクチン、ミオシン、ラミニン、ペプチドまたはそれらのタンパク質もしくはペプチドのブレンドである前記組成物。この均質組成物は、化学修飾されているまたはされていない、環式ポリカーボネート、ポリアミン、グリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミンと、フィブリル化、加水分解、化学修飾されているまたはされていない、タンパク質もしくはペプチドまたはそれらのタンパク質もしくはペプチドのブレンドとを含む2つの調製物の重合または共有結合によって得られる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第 1、第 2 および第 3 の構成要素を含む組成物であって、

- 前記第 1 の構成要素は、化学修飾されているもしくはされていない、グリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミン、または化学修飾されているもしくはされていない、異なるグリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミンのブレンドであり、

- 前記第 2 の構成要素は、タンパク質、ペプチドまたは異なるタンパク質もしくはペプチドのブレンドであり、

- 前記第 3 の構成要素は、ビスまたはポリ環式カーボネート (C C) 分子とジまたはポリアミン (P A) 分子との共有結合によって得られるポリヒドロキシウレタン (P H U) である

10

前記組成物。

【請求項 2】

前記タンパク質は、加水分解、化学修飾、フィブリル化されているまたはされていない、コラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィブロネクチン、アクチン、ミオシン、ラミニン、ペプチドまたはそれらのタンパク質もしくはペプチドのブレンドである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記組成物は、2 つの調製物 a および b の構成要素間の重合または共有結合形成によって得られ、

20

- 該調製物 a は、少なくとも 1 % のグリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミン、または環式ポリカーボネートでもしくは環式カーボネート官能基を末端基とするポリヒドロキシウレタンのプレポリマー (P R E - C C) で化学修飾されているグリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミン、またはそれらの異なる構成要素のブレンドを、許容される溶媒を含みかつ調製物 a が確実に環式カーボネート官能基を含むように P H U の C C モノマーもしくは P R E - C C または P R E - C C と C C のブレンドを場合により含むブレンド中に有し、

- 該調製物 b は、少なくとも 1 % の、加水分解、フィブリル化されているもしくはされていないコラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィブロネクチン、アクチン、ミオシン、ラミニン、ペプチド、または P A でもしくはアミン官能基を末端基とするポリヒドロキシウレタンのプレポリマー (P R E - P A) で化学修飾されている、加水分解、フィブリル化されているもしくはされていないコラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィブロネクチン、アクチン、ミオシン、ラミニン、ペプチド、またはそれらの構成要素のブレンドを、許容される溶媒を含みかつ調製物 b が確実にポリアミン由来のアミン官能基を含むように P H U の P A モノマーもしくは P R E - P A または P R E - P A と P A のブレンドを場合により含むブレンド中に有する、

30

請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記組成物は、2 つの調製物 a および b の構成要素間の重合または共有結合形成によって得られ、

40

- 該調製物 a は、少なくとも 1 % のグリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミン、または C C でもしくは P R E - C C で化学修飾されているグリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミン、またはそれらの異なる構成要素のブレンド、および C C 官能基を末端基とする、加水分解、フィブリル化されているまたはされていない、化学修飾されているコラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィブロネクチン、アクチン、ミオシン、ラミニン、ペプチド、またはそれらの構成要素のブレンドを、許容される溶媒を含みかつ調製物 a が確実に C C 官能基を含むように P H U の C C モノマーもしくは P R E - C C または P R E - C C と C C のブレンドを場合により含むブレンド中に有し、

50

- 該調製物 b は、PHUのPAモノマーもしくはPRE-PA、またはPRE-PAとPAのブレンドを、場合により、調製物 b が確実にポリアミン由来のアミン官能基を含むように許容される溶媒中に含む、
請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記組成物は、2つの調製物 a および b の構成要素間の重合または共有結合形成によって得られ、

- 該調製物 a は、PHUのCCモノマーもしくはPHUのPRE-CC、またはPRE-CCとCCのブレンドを、場合により、調製物 a が確実にCC官能基を含むように許容される溶媒中に含む、

- 該調製物 b は、アミン官能基を末端基とする、化学修飾されている、グリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミンまたはそれらの構成要素のブレンド、および少なくとも1%の加水分解、フィブリル化されているもしくはされていないコラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィブロネクチン、アクチン、ミオシン、ラミニン、ペプチド、またはPAでもしくはPRE-PAで化学修飾されている、加水分解、フィブリル化されているもしくはされていないコラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィブロネクチン、アクチン、ミオシン、ラミニン、ペプチド、またはそれらの構成要素のブレンドを、許容される溶媒を含みかつ調製物 b が確実にPA由来のアミン官能基を含むようにPHUのPAモノマーもしくはPRE-PAまたはPRE-PAとPAのブレンドを場合により含むブレンド中に含む、
請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

CCモノマーは、少なくとも3つの第一級または第二級の非芳香族ヒドロキシル官能基を含むポリヒドロキシル化分子から得られた5~8個の原子を有する環の環式ポリカーボネートであり、PAモノマーは第一級または第二級のPAである、請求項 1~5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 7】

PRE-CCは、CCモノマーを末端基とする、1~200,000個、好ましくは1~20,000個のCCおよびPAモノマーのPHUであり、PRE-PAは、PAモノマーを末端基とする、1~200,000個、好ましくは1~20,000個のCCおよびPAモノマーのPHUである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

グリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミノグリカンのグリコサミン、または異なるグリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミノグリカンのグリコサミンのブレンドの化学修飾は、エステル化、または脱アセチル化とその後続くエステル化およびCCまたはPRE-CCによるカルバメート化、または脱アセチル化とその後続くCCまたはPRE-CCによるカルバメート化である、請求項 1、3 または 4 のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 9】

第1の構成要素は、モノマーPAもしくはPRE-PAまたは両方の組合せを用いたアミド化により化学修飾されている、請求項 1 または 5 に記載の組成物。

【請求項 10】

第1の構成要素は化学修飾され、モノマーPAまたはPRE-PAでカルバメート化されている、請求項 1、3、4 または 8 のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 11】

さらにCCおよびPAで逐次カルバメート化して、グリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミノグリカンのグリコサミン、または異なるグリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミノグリカンのグリコサミンのブレンド上に化学的にグラフトしたCCまたはPAを末端基とするPHUを得る、請求項 1、3~5 または 8~10 のいずれか1項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

CCモノマーは、エリスリトール、キシリトール、アラビトール、リビトール、ソルビトール、ズルシトール、マンニトール、マルチトール、イソマルチトール、ラクチトール、またはポリエーテルポリオールの環式ポリカーボネートおよびそれらの混合物である、請求項 1、3～8または10もしくは11のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

CCモノマーは、(1,2-ジヒドロキシエチル)、または(2,3-ジヒドロキシプロピル)エーテル、エステル、ケトン、アミド、ホスフェート、スルフェート、スルフィド、ジスルフィド、アルカン、シクロアルカン、アルケン、シクロアルケン、アリアル、または1つもしくはそれ以上の酸素原子を含むヘテロ環、または1つもしくはそれ以上の窒素もしくは硫黄原子を含む芳香族ヘテロ環の環式ポリカーボネートである、請求項 1、3～8または10もしくは11のいずれか1項に記載の組成物。

10

【請求項 1 4】

環式ポリカーボネートモノマー(CC)は請求項 1 2または13に記載の環式ポリカーボネートの混合物である、請求項 1、3～8または10もしくは11のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

構成要素(A)は、以下の物質のリスト：

- コンドロイチン硫酸；
- ヒアルロン酸；
- ヘパラン硫酸；
- デルマタン硫酸；
- ケラタン硫酸；
- アグリカン

20

から選択された、化学修飾されているもしくはされていない、グリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミノグリカンのグリコサミン、または化学修飾されているもしくはされていない、異なるグリコサミノグリカン、加水分解グリコサミノグリカン、グリコサミノグリカンのグリコサミンのブレンドである、請求項 1～14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

加水分解、フィブリル化されているまたはされていないコラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィブロネクチン、アクチン、ミオシン、ラミニン、ペプチドまたはそれらのタンパク質もしくはペプチドのブレンドの化学修飾は、PAもしくはPRE-PAまたはPAとPRE-PAのブレンドを用いたアミド化またはPAおよびPRE-PAを用いた逐次アミド化である、請求項 2または3～5のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項 1 7】

加水分解、フィブリル化されているまたはされていない、化学修飾されているコラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィブロネクチン、アクチン、ミオシン、ラミニン、ペプチドまたはそれらのタンパク質もしくはペプチドのブレンドは、CCモノマーまたはプレポリマーPRE-CCでカルバメート化されている、請求項 2または3～5または16のいずれか1項に記載の組成物。

40

【請求項 1 8】

さらにPAおよびCCで逐次カルバメート化して、加水分解、フィブリル化されているまたはされていないコラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィブロネクチン、アクチン、ミオシン、ラミニン、ペプチドまたはそれらのタンパク質もしくはペプチドのブレンド上に化学的にグラフト化したPAまたはCCを末端基とするPHUを得る、請求項 2または3～5、16または17のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

第一級および第二級のPAモノマーは、ヒドロキシル官能基で置換されているまたはされていない、エーテル、エステル、ケトン、アミド、ホスフェート、スルフェート、スル

50

フィド、ジスルフィド、アルカン、シクロアルカン、アルケン、シクロアルケン、アリーの第一級もしくは第二級ポリアミン；またはヒドロキシル官能基で置換されているもしくはされていない、1つもしくはそれ以上の酸素、窒素もしくは硫黄原子を含むヘテロ環の第一級もしくは第二級ポリアミンおよび第一級もしくは第二級ポリアルキルアミン；またはエチレングリコールおよびプロピレングリコールの単一もしくは混成ポリエーテルアミン；またはそれらの化合物の混合物である、請求項1～11または16～18のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項20】

CCモノマー、PRE-CCおよび化学修飾されている第1および第2の構成要素に由来する重合していないまたは共有結合しているカーボネート環式官能基の数とPAモノマー、PRE-PAおよび化学修飾されている第1および第2の構成要素に由来する重合していないまたは共有結合している第一級および第二級アミン官能基の数の比は50から0.02の間である、請求項1および3～5のいずれか1項に記載の組成物。

10

【請求項21】

Li、Na、K、Mg、Zn、BおよびAlのイオン型もしくは共有結合型または赤外線フォトニック供給源から選択された触媒または触媒のブレンドを使用して、環式カーボネートと第一級または第二級アミン官能基の間の重合または共有結合形成を制御する、請求項1～20のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項22】

結合、上皮、神経、筋、骨、軟骨、または皮膚、動物またはヒト細胞外マトリックスの置換または再構築のための請求項1または3から14または16～21のいずれか1項に記載の組成物であって、CCモノマー、PRE-CCおよび化学修飾されている第1および第2の構成要素に由来する重合していないまたは共有結合しているカーボネート環式官能基の数とPAモノマー、PRE-PAおよび化学修飾されている第1および第2の構成要素に由来する重合していないまたは共有結合している第一級および第二級アミン官能基の数の比は2から0.5の間である、前記組成物。

20

【請求項23】

永久的なまたは一時的な期間にわたって、生体に移植された異物の表面を被覆するための請求項1～21のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項24】

生細胞、生物学的および薬理的な材料および物質の担体、改質剤または保護剤としての請求項1～21のいずれか1項に記載の組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は全体として、化学修飾されているまたはされていない、グリコサミノグリカン、部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミンと、例えばコラーゲンなど、化学修飾されているまたはされていない、タンパク質、部分加水分解タンパク質またはペプチドとを含む組成物に関する。

【背景技術】

40

【0002】

化学修飾されているまたはされていない、高親水性グリコサミノグリカン、部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミンと、化学修飾されているまたはされていない、タンパク質、部分加水分解タンパク質またはペプチドとを含む均質な組成物の製剤は、限定された機械的特性および限定された生物学的、薬理的または医薬的使用の特性を有する粘弾性の固形物または半固形物を形成する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

前章で述べた課題は、本発明による組成物を用いて解決することができる。

50

【0004】

こうした趣旨で、本発明による組成物は、ポリヒドロキシウレタン、化学修飾されているまたはされていない、グリコサミノグリカン、部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミン、および化学修飾されているまたはされていない、タンパク質、部分加水分解タンパク質またはペプチドを含む。ポリヒドロキシウレタンは、環式カーボネート（CC）化学的官能基とポリアミン（PA）化学的官能基との共有結合によって得られる。

【0005】

好ましくは、組成物は、環式ポリカーボネート官能基を有する分子、および化学修飾されているまたはされていない、グリコサミノグリカン、部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミンを含有する調製物（preparation）と、ポリアミン官能基を有する分子、化学修飾されているまたはされていない、タンパク質、部分加水分解タンパク質またはペプチドを含有する調製物との重合または共有結合（covalent bond）形成によって得られる。グリコサミノグリカン、部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミン、および部分加水分解もしくはされていないタンパク質、またはペプチドは、ポリヒドロキシウレタンの構成要素で化学修飾することができる。

10

【0006】

ポリヒドロキシウレタンのモノマーまたはプレポリマーで化学修飾されている、グリコサミノグリカン、部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミンを、ポリヒドロキシウレタンのモノマーまたはプレポリマーで化学修飾されているまたはされていない、タンパク質、部分加水分解タンパク質またはペプチドと共有結合させて、革新的な物理的、生物学的、薬理的または医薬的特性を有する新たな組成物を生成することができる。

20

【0007】

本発明による組成物は、薬学的活性物質を送達するもしくは生細胞を支持するためのミクロゲルもしくはミクロ粒子の製造、または生体物質と接触している表面の処理、または多糖、タンパク質、部分加水分解タンパク質およびペプチドに対する特定の親和性を表面に付与するためもしくはタンパク質、部分加水分解タンパク質およびペプチドを化学修飾して、それらに新規な物理的、生物学的、薬理的もしくは医薬的特性を付与するための表面処理、または細胞外マトリックスのインビトロまたはインビボにおける再構築および置換などのいくつかの用途で使用することができる。

【0008】

細胞外マトリックスは、すべての組織および器官中に存在する非細胞部分である。その機能は本質的にその構造およびその物理的特性に関連しているが、その生化学的組成およびその必須構成要素およびそれらの生体力学的機能にも関連している。

30

【0009】

基本的に、細胞外マトリックス（ECM）は水、タンパク質および多糖からなる。各ECMは、コラーゲンの線維性構造などの様々な立体配座を示すタンパク質および水和ゲルを形成するグリコサミノグリカンが本質的に存在している点で共通している独特な生化学的組成を有する。コラーゲンおよび他の線維性タンパク質はECMの止血条件で本質的に疎水性であるが、グリコサミノグリカンは強い親水性である。それら2つの必須の物質ファミリーに基づいた、生体適合条件で適切な機械的特性を有するECMのインビトロおよびインビボにおける再構築は、この革新的な製剤の用途の1つである。

40

【0010】

ECMが様々な疾患もしくは外傷によって損傷もしくは破壊されるとき、または加齢、外傷、もしくはびらんに関連したプロセスによって変形、もしくは部分もしくは完全消失したとき、ECMを再構築または置換する技法が現在存在している。

【0011】

それらの技法は、3つの一般的ファミリーに分類することができる。

- ECMの元の組成と全く関係がなく、生細胞を含まない、移植片および生体適合性人工器官の使用。
- ECMの元の組成との関係が限定された組成に基づいているが、疑似ECMにおいて

50

生細胞の増殖を可能にする、移植片および生体適合性機械的足場の使用。

- 患者の健常で機能するECMを損傷部分の再構築のために摘出することに基づいた自己移植。

【0012】

それらの技法は広く使用されているが、それらにはすべて、下記のような周知の特有の欠点がある。

- 生細胞を含まない人工器官を置換するための重い手術外傷および困難さ。
- 機能化足場と隣接するECMの弱い組込みおよび取り込み。
- 自己移植片において適切な健常ECMを見出すことの限界。

【0013】

本発明は、ポリヒドロキシウレタンならびに元のECMの必須構成要素であるタンパク質およびグリコサミノグリカンからなる生体適合性ECMの再構築を可能にする。このECMは、可溶化を支援するポリヒドロキシウレタンのモノマーまたはプレポリマー官能基の重合、および化学修飾されているまたはされていない、タンパク質、部分加水分解タンパク質またはペプチドと化学修飾されているまたはされていない、グリコサミノグリカン、部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミンとの生体適合条件における密接な接触または共有結合の創製によってインビトロまたはインビボにおいて形成される。

【0014】

いくつかの実施形態において、本発明による組成物は、本明細書で「調製物a」および「調製物b」と呼ばれる2つの調製物によって得られる。

【0015】

調製物a

調製物aにおけるその意図した使用のための必須構成要素は、コンドロイチン硫酸；ヒアルロン酸；ヘパラン硫酸；デルマタン硫酸；ケラタン硫酸；アグリカンなどのグリコサミノグリカン；それらの加水分解画分またはそれらのグリコサミンおよびポリグリコサミン構成要素である。上記の構成要素は、ポリヒドロキシウレタンのモノマーまたはプレポリマー単位の1つまたはそれ以上およびそれらの物質の混合物で化学修飾することができ、以降「GAGブレンド」と呼ばれる。

【0016】

調製物aの「GAGブレンド」は1%を超える濃度で、許容される溶媒を含み、かつ「GAGブレンド」に共有結合していないポリヒドロキシウレタンのモノマーまたはプレポリマー、例えば5～8個の原子の環を有する環式ポリカーボネートを場合により含む連続媒体に分散または溶解される。

【0017】

さらに詳細には、少なくとも3つの第一級または第二級の非芳香族ヒドロキシル官能基を有するポリヒドロキシル化分子の環式ポリカーボネート。

【0018】

例えば、エリスリトール、キシリトール、アラビトール、リビトール、ソルビトール、ズルシトール、マンニトール、マルチトール、イソマルチトール、ラクチトール、またはポリエーテルポリオール、環式ポリカーボネートおよび上記の混合物、ならびに(1,2-ジヒドロキシエチル)、または(2,3-ジヒドロキシプロピル)エーテル、エステル、ケトン、アミド、ホスフェート、スルフェート、スルフィド、ジスルフィド、アルカン、シクロアルカン、アルケン、シクロアルケン、アリーールおよび1つもしくはそれ以上の酸素原子を含むヘテロ環、または1つもしくはそれ以上の窒素もしくは硫黄原子を含む芳香族ヘテロ環の環式カーボネートおよびポリカーボネート。

【0019】

調製物aの非商業的な環式ポリカーボネートは、文献および先行技術に記載されている方法、例えばUnion Carbide Corporation社による1963年1月8日付の米国特許第3,072,613号に記載されている方法に従って得られる。

【0020】

10

20

30

40

50

例えば、ジグリセリンの非商業的なモノマーである環式ポリカーボネートは、ジグリセリン、過剰量の炭酸ジエチルおよび触媒量の炭酸ナトリウムを含む混合物を130の温度までゆっくりと加熱することによって得られる。収率は非常に高い。

【0021】

重合度3~200,000、好ましくは3~20,000のポリヒドロキシウレタンのプレポリマーは、文献および先行技術に記述されている方法、例えばUnion Carbide Corporation社による1963年1月8日付の米国特許第3,072,613号に記載されている方法に従って得られる。調製物aのポリヒドロキシウレタンのプレポリマーは、それらの末端部(terminal ending)が確実に環式カーボネート官能基となるようにする方式により配合され、製造される。

10

【0022】

ポリヒドロキシウレタンの成分を有する化学修飾されているグリコサミノグリカンは、文献および先行技術に記述されている方法に従って得られる。例えば、「GAGブレンド」の修飾されているヒアルロン酸は、苛性媒体中におけるその脱アセチル化、続いてジグリセリンの環式ポリカーボネートによるそのエステル化、続いてpHを8から5の間に調整した後同じまたは別の環式ポリカーボネートによるそのカルバメート化によって得られる。上述のポリカーボネートのいずれか1つで化学修飾されているグリコサミノグリカンを、本発明において記述されているジアミンまたはポリアミンでさらに修飾することができる。修飾されているヒアルロン酸の側鎖のカルバメート化反応は、例えば限定されるものではないが水などの許容される溶媒の存在下に0から150の間、好ましくは15から80の間の温度で実施される。得られた化学修飾ヒアルロン酸を、上述の条件で環式ポリカーボネートでさらにカルバメート化することができる。修飾ヒアルロン酸の逐次カルバメート化をさらに行って、環式カーボネートを末端基とする3~25個のモノマー単位(monomer entity)の修飾ヒアルロン酸にポリヒドロキシウレタン側鎖を構築することができる。同じ手順を、本発明において記載された部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミンに適用することができる。

20

【0023】

さらに、調製物aは、環式カーボネート官能基を末端基とするポリヒドロキシウレタンのプレポリマーまたはポリヒドロキシウレタンで化学修飾されている「タンパク質のブレンド」である、タンパク質、部分加水分解タンパク質またはペプチドを含有することができる。

30

【0024】

化学修飾されている「タンパク質のブレンド」は、例えば、コラーゲンのビス(1,4-アミノプロピル)ピペラジン中における溶解、続いてカルボジイミド(EDC)とN-ヒドロキシスクシンイミドの混合物によるそのアミド化、続いて修飾されているコラーゲンのTBME(tert-ブチルメチルエーテル(Ter-Butyl Methyl Ether))中における沈殿、続いて湿った沈殿物の、4%の酢酸を含む無水エタノールの溶液中における溶解および中和、続いて修飾されているコラーゲンの酢酸エチル中における沈殿、遠心、真空下における乾燥によって得られる。上述の「GAGブレンド」の化学修飾と同様に、この化学修飾されている「タンパク質のブレンド」をアミド化した後、許容される溶媒の存在下に0から150の間、好ましくは15から80の間の温度で、本発明において記述されている環式ポリカーボネートの1つでさらにカルバメート化することができる。得られた化学修飾されているタンパク質を、本発明において記述されているジアミンまたはポリアミンの1つでさらにカルバメート化することができる。「タンパク質のブレンド」の逐次カルバメート化をさらに行って、環式カーボネート官能基を末端基とする2~26個のモノマー単位のポリヒドロキシウレタン側鎖を「タンパク質のブレンド」に構築することができる。

40

【0025】

調製物aは、非反応環式カーボネートを末端基として有する本発明の構成要素を含む。調製物aのすべての構成要素に由来する非反応環式カーボネート官能基の量は、調製物b

50

のすべての構成要素に由来する非反応第一級または第二級アミン官能基に重合または共有結合して、ポリヒドロキシウレタンと、化学修飾されているまたはされていない、グリコサミノグリカン、部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミンと、化学修飾されているまたはされていない、タンパク質、部分加水分解タンパク質またはペプチドを含む組成物から所望の特性を得るのに十分な程度である。

【0026】

調製物 b

調製物 b における所期の使用のための必須構成要素は、コラーゲン、エラスチン、ケラチン、フィブロネクチン、アクチン、ミオシン、ラミニンなどのタンパク質、それらの加水分解画分またはペプチドである。上記の構成要素は、ポリヒドロキシウレタンの1つまたはそれ以上の成分およびそれらの物質の混合物で化学修飾することができ、以降「タンパク質のブレンド」と呼ばれる。

10

【0027】

ポリヒドロキシウレタンの成分で化学修飾されているタンパク質またはペプチドは、文献および先行技術に記述されている方法に従って得られる。例えば、「タンパク質のブレンド」の修飾されているコラーゲンは、コラーゲンのビス(1,4-アミノプロピル)ピペラジン中における溶解、続いてカルボジイミド(EDC)とN-ヒドロキシスクシンイミドの混合物によるアミド化、続いて修飾されているコラーゲンのTBME(tert-ブチルメチルエーテル)中における沈殿、続いて湿った沈殿物の、4%の酢酸を含む無水エタノールの溶液中における溶解および中和、続いて修飾されているコラーゲンの酢酸エチル中における沈殿、遠心ならびに真空下における乾燥によって得られる。調製物 a において記述された「GAGブレンド」の化学修飾と同様に、化学修飾されているタンパク質またはペプチドをアミド化した後、許容される溶媒の存在下に0から150の間、好ましくは15から80の間の温度で、本発明において記述されている環式ポリカーボネートの1つでさらにカルバメート化することができる。得られた化学修飾されているタンパク質を、本発明において記述されているジアミンの1つでさらにカルバメート化することができる。「タンパク質のブレンド」の逐次カルバメート化をさらに行って、第一級および第二級アミン官能基を末端基とする1~25個のモノマー単位のポリヒドロキシウレタン側鎖を「タンパク質のブレンド」に構築することができる。

20

【0028】

「タンパク質のブレンド」は、1%を超える濃度で例えば限定されるものではないが水などの許容される溶媒を含み、かつ「タンパク質のブレンド」に共有結合していないポリヒドロキシウレタンのモノマーまたはプレポリマー、例えば第一級または第二級ポリアミンを場合により含む調製物 b の連続媒体に分散または溶解される。

30

【0029】

本発明において有用な第一級または第二級ポリアミンは、ヒドロキシル官能基で置換されているまたはされていない、エーテル、エステル、ケトン、アミド、ホスフェート、スルフェート、スルフィド、ジスルフィド、アルカン、シクロアルカン、アルケン、シクロアルケン、アリールの第一級もしくは第二級ポリアミン；または1つもしくはそれ以上の酸素、窒素もしくは硫黄原子を含むヘテロ環の第一級もしくは第二級ポリアミンおよび第一級もしくは第二級ポリアルキルアミン；またはエチレングリコールおよびプロピレングリコールの単一もしくは混成ポリエーテルアミン；またはそれらの化合物の混合物である。

40

【0030】

重合度3~200,000、好ましくは3~20,000のポリヒドロキシウレタンのプレポリマーは、文献および先行技術に記述されている方法、例えばUnion Carbide Corporation社による1963年1月8日付の米国特許第3,072,613号に記載されている方法に従って得られる。調製物 b のポリヒドロキシウレタンのプレポリマーは、それらの末端部が確実に第一級または第二級アミン官能基となるようにする方式により配合され、製造される。さらに、調製物 a は、第一級または第二級ア

50

ミン官能基を末端基とするポリヒドロキシウレタンのプレポリマーまたはポリヒドロキシウレタンで化学修飾されている「GAGブレンド」である、グリコサミノグリカン、部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミンを含有することができる。

【0031】

さらに、調製物 a は、別法としてアミド化により得られた第一級または第二級アミン官能基を末端基とするポリヒドロキシウレタンのモノマーまたはプレポリマーまたはポリヒドロキシウレタンで化学修飾されている「GAGブレンド」である、グリコサミノグリカン、部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミンを含有することができる。例えば、「GAGブレンド」の修飾されているコンドロイチン硫酸は、室温でカルボジイミド(EDC)およびN-ヒドロキシスクシンイミドを触媒とし、限定されるものではないが1,3-ジアミノ-2-プロパノールなどのジアミンまたはポリアミンでアミド化することによって得られる。アミド化度は触媒量で制御される。得られた部分または完全アミド化されているコンドロイチン硫酸は、極性および低極性溶媒における逐次的な洗浄、沈殿および再懸濁によって精製される。部分アミド化コンドロイチン硫酸を、第一級または第二級アミン官能基を末端基とするポリヒドロキシウレタンのプレポリマーまたはポリヒドロキシウレタンでさらにアミド化することができる。反応は、0から80、好ましくは20から60の間の温度で、カルボジイミドおよびN-ヒドロキシスクシンイミドの触媒系を用いて実施される。修飾されているグリコサミノグリカンは、極性および低極性溶媒における逐次的な洗浄、沈殿および再懸濁によって単離される。

10

【0032】

調製物 b は、ジアミンおよびポリアミンに由来する非反応第一級または第二級アミン官能基を末端基として有する本発明の構成要素を含む。調製物 b のすべての構成要素に由来するジアミンおよびポリアミンの非反応第一級または第二級アミン官能基の量は、調製物 a のすべての構成要素に由来する非反応環式カーボネート官能基に重合または共有結合して、ポリヒドロキシウレタンと、化学修飾されているまたはされていない、グリコサミノグリカン、部分加水分解グリコサミノグリカンまたはグリコサミンと、化学修飾されているまたはされていないタンパク質、部分加水分解タンパク質またはペプチドとを含む組成物から所望の機能を得るのに十分な程度である。

20

【0033】

調製物 a および b からの組成物

調製物 a と b のブレンドによって、本発明の構成要素、すなわちポリヒドロキシウレタンと組み合わせたまたはポリヒドロキシウレタンと共有結合している「GAGブレンド」、「タンパク質のブレンド」を含有する均質な組成物の創製が可能になる。

30

【0034】

ブレンド組成物のための調製物 a と b の有用な割合は、所望の最終用途に関連している。環式カーボネートとアミン官能基のモル比は0.02と50の間に設定されている。ECMの置換または再構築の例において、調製物 a もしくは b に由来する環式カーボネート官能基の数が調製物 b もしくは a に由来する第一級および第二級アミン官能基の数と等しいまたはそれより若干多いなど、それらの割合が算出される。

【0035】

調製物 a または b に由来する環式カーボネート官能基と調製物 b または a に由来する第一級および第二級アミン官能基を重合または共有結合により反応させて、様々なポリヒドロキシウレタンを形成する。2つの調製物のこのような混合中において、温度は、相 a および b の構成要素、それらの濃度および公知技術から選択された混合技術のタイプに応じて、15から150の間の温度に上昇することがある。様々なポリヒドロキシウレタンを形成するための重合または共有結合は、重合および共有結合形成の速度を制御するための垂鉛、マグネシウム、ビスマス、アルミニウム塩または共有結合化合物または赤外線フォトリソグラフィ供給源などの触媒によってさらに制御することができるが、これらに限定されるものではない。

40

【0036】

50

ポリヒドロキシウレタンとグリコサミノグリカンとタンパク質を含む得られた組成物は、例えば、薬学的活性物質を送達するもしくは生細胞を支持するためのマイクロゲルもしくはマイクロ粒子の製造、または生体物質と接触している表面の処理、または多糖、タンパク質、部分加水分解タンパク質およびペプチドに対する特定の親和性を表面に付与するためもしくはタンパク質、部分加水分解タンパク質およびペプチドを化学修飾して、それらに新規な物理的、生物学的、薬理的もしくは医薬的特性を付与するための表面処理、または細胞外マトリックスのインビトロまたはインビボにおける再構築および置換にとって有用である。

【0037】

調製物 a および b の混合物によって得られた革新的な組成物は、生理溶液、細胞およびそれらの増殖因子制御因子、鉱物、特にリン酸塩、ならびに ECM 環境中に通常存在しているまたは適用のための他の何らかの成分によって補完される。

10

【0038】

この革新的な組成物は、例えば、結合、上皮、神経、筋、骨、軟骨、または皮膚、動物もしくはヒト細胞外マトリックスの置換および再構築にとって有用である。

【0039】

この革新的な組成物は、永久的なまたは一時的な期間にわたって、生体に移植された異物の表面を被覆するにも有用である。

【0040】

本発明は、いくつかの実施例および以下の図面によって本章においてより理解されるであろう。

20

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】本発明の第1の実施例による組成物の粘弾性レオロジー特性を示すグラフである。

【図2】本発明の第2の実施例による組成物の粘弾性レオロジー特性を示すグラフである。

【図3】本発明の第3の実施例による組成物の粘弾性レオロジー特性を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

30

【0042】

[実施例1]

調製物 a

機械的攪拌装置を備えた反応器において、トリグリセリン（ポリグリセリン - 3 ; Solvay社）20部、炭酸ジエチル50部および微粉碎された炭酸ナトリウム0.5部を添加した。

【0043】

攪拌下におけるブレンドを、混合物が均質のように見えるまで1時間にわたって90に加熱した。次いで、それを1~2時間で130にゆっくりと加熱し、次いでその温度でさらに1~2時間維持した。反応中において形成されたエチルアルコールを蒸留により除去した。3時間後、混合物を約15mbarの真空下に置いて、エチルアルコールおよび炭酸ジエチルの残留物を除去した。

40

【0044】

混合物を熱濾過して、触媒を除去し、コンドロイチン - 4 - 硫酸ナトリウム塩（Sigma - Aldrich社）1.5部を添加した。

【0045】

調製物 b

ブタ起源の化学的に加水分解II型コラーゲン（Meitek Technology Qinqdao Co. Ltd社）1.5部を1,3 - ジアミノ - 2 - プロパノール20部に添加した。調製物 b を攪拌下に室温で維持して、粘性の均質液体を得た。

50

【0046】

調製物 a および b からの組成物

調製物 a 20部を約50 で予熱した。調製物 b 6.5部を添加し、通常の高せん断混合装置でブレンドした。組成物の温度は急速に80 に上昇した。組成物を約45 に冷却し、PBS緩衝液中の5%ヒアルロン酸(Sigma-Aldrich社)溶液4.8部を添加し、上記と同じ装置で混合した。

【0047】

得られた組成物は細胞外マトリックスの代替物として有用であり、図1に示す粘弾性レオロジー特性を示した。

【0048】

[実施例2]

調製物 a

機械的攪拌装置を備えた反応器において、トリグリセリン(ポリグリセリン-3; Solvay社)20部、ソルビトール(Sigma-Aldrich社)12部、炭酸ジエチル100部および微粉碎された炭酸ナトリウム1部を添加した。

【0049】

攪拌下におけるブレンドを、混合物が均質のように見えるまで1時間にわたって115 に加熱した。次いで、それを約1時間で130 にゆっくりと加熱し、次いでその温度でさらに1~2時間維持した。反応中において形成されたエチルアルコールを蒸留により除去した。3時間後、混合物を約15mbarの真空下に置いて、エチルアルコールおよび炭酸ジエチルの残留物を除去した。

【0050】

混合物を熱濾過して、触媒を除去し、コンドロイチン-4-硫酸ナトリウム塩(Sigma-Aldrich社)3.2部を添加した。

【0051】

調製物 b

牛肉アキレス腱由来の不溶性I型コラーゲン(Sigma-Aldrich社)0.7部を、1,3-ジアミノ-2-プロパノール7部、3,6-ジオキサオクタメチレンジアミン(JEFFAMIN EDR 148, Huntsman社)4.9部、およびヘキサメチレンジアミン2.1部に溶解した。約40 に予熱された混合物において、ブタ起源の化学的に加水分解II型コラーゲン(Meitek Technology Qin q d a o Co. Ltd社)2.1部を添加して、調製物 b を得た。

【0052】

調製物 a および b からの組成物

調製物 a 20部を約50 で予熱した。調製物 b 15.8部を添加し、通常の高せん断混合装置でブレンドした。組成物の温度は急速に上昇して、80 を超えた。

【0053】

得られた組成物は、例えば、永久的なまたは一時的な期間にわたって、生体に移植された異物の表面を被覆するのに有用である。組成物2は、図2に示す粘弾性レオロジー特性を示す。

【0054】

[実施例3]

調製物 a

機械的攪拌装置を備えた反応器において、トリグリセリン(ポリグリセリン-3; Solvay社)23.3部、ジグリセリン(TCI Europe N.V社)6.7部、炭酸ジエチル75部および微粉碎された炭酸ナトリウム1.5部を添加した。攪拌下におけるブレンドを、混合物が均質のように見えるまで1時間にわたって90 に加熱した。次いで、それを約1時間で130 にゆっくりと加熱し、次いでその温度でさらに1~2時間維持した。反応中において形成されたエチルアルコールを蒸留により除去した。3時間後、混合物を約15mbarの真空下に置いて、エチルアルコールおよび炭酸ジエチル

10

20

30

40

50

の残留物を除去した。混合物を熱濾過して、触媒を除去し、コンドロイチン - 4 - 硫酸ナトリウム塩 (Sigma - Aldrich 社) 2 部を添加した。

【0055】

調製物 b

牛肉アキレス腱由来の不溶性 I 型コラーゲン (Sigma - Aldrich 社) 1 部を 1, 3 - ジアミノ - 2 - プロパノール 10 部に溶解した。約 50 に予熱された混合物において、ブタ起源の化学的に加水分解 II 型コラーゲン (Meitek Technology Qinqdao Co. Ltd 社) 1 部を添加して、調製物 b を得た。

【0056】

調製物 a および b からの組成物

調製物 a 15 部を約 50 で予熱した。調製物 b 7.25 部を添加し、通常の高せん断混合装置でブレンドした。組成物の温度は急速に上昇して、80 を超えた。得られた組成物は、例えば細胞外マトリックスの代替物として有用であり、または永久的なもしくは一時的な期間にわたって、生体に移植された異物の表面を被覆するのに有用であった。組成物 3 は、図 3 に示す粘弾性レオロジー特性を示す。

【0057】

[実施例 4]

調製物 a

0.25 M NaOH を含む水中において、5 重量%のヒアルロン酸 (Sigma - Aldrich 社) を導入し、生成物を室温で 12 時間、脱アセチル化した。50%アセトン溶液中で上述のように製造されたジグリセリンジカーボネートを混合物に添加した。添加量をヒアルロン酸の遊離カルボン酸の量として算出した。20 から 75 の間の温度で 1 ~ 12 時間後、反応媒体を 1 M HCl 水溶液で中和し、CO₂ が消費された。組成物に、50%アセトン中のジグリセリンジカーボネートを、20 から 75 までの間の温度における以前の量と同量添加した。混合物を 10 分 ~ 10 時間攪拌し、真空下で濃縮して、化学修飾されたグリコサミノグリカンを得た。

【0058】

調製物 b

酢酸エチル中において、1, 4 - ビス (3 - アミノプロピル) ピペラジン 5 重量%および環式ジグリセリンジカーボネート 6 重量%を添加した。反応媒体を 50 から沸点の間で 2 ~ 15 時間加熱して、アミン官能基を末端基とする対応するポリヒドロキシウレタンを得た。酢酸エチルを減圧蒸留により除去し、ポリヒドロキシウレタンを、例えば限定されるものではないが、水などの許容される溶媒に再溶解した。ブタ起源の化学的に加水分解 II 型コラーゲン (Meitek Technology Qinqdao Co. Ltd 社) 1%をポリヒドロキシウレタンのプレポリマーに添加した。

【0059】

a と b のブレンド

調製物 a および b を、環式カーボネート官能基が、確実にアミン官能基と等しくなるようにまたはアミン官能基を若干超えるようにする割合で混合した。得られた組成物は透明な固体生成物であった。

【0060】

[実施例 5]

調製物 b

ブタ起源の化学的に加水分解 II 型コラーゲン (Meitek Technology Qinqdao Co. Ltd 社) 10 g を 1, 4 - ビス (3 - アミノプロピル) ピペラジン 400 ml に添加した。混合物を、室温で溶解するまで攪拌した。さらに、N - ヒドロキシスクシンイミド 17.5 g およびカルボジイミド (EDC) 26.75 g を少量ずつ添加し、室温で 12 時間攪拌して、タンパク質をアミド化した。

【0061】

アミド化されたタンパク質を反応混合物から、その 2 倍の体積の tert - ブチルメチ

10

20

30

40

50

ルエーテル (T B M E) を用いて沈殿させた。

【 0 0 6 2 】

T B M E 相からの湿った沈殿物 9 0 m l をその 6 倍の体積の無水 E t O H / 酢酸 4 % で中和した。中和された有機溶液中で再溶解したアミド化コラーゲンを、その 2 . 5 倍の体積の酢酸エチルで沈殿させ、遠心し、真空乾燥した。

【 0 0 6 3 】

実施例 4 の調製物 a と、調製物 b とのブレンド

実施例 4 の調製物 a と、b を、環式カーボネート官能基が、確実にアミン官能基と等しくなるようにまたはアミン官能基を若干超えるようにする割合で混合した。得られた組成物は透明な粘弾性生成物であった。

【 0 0 6 4 】

[実施例 6]

調製物 b

修飾されているタンパク質である実施例 5 の調製物 b (「タンパク質のブレンド」) 1 0 部、アミン官能基を末端基とするポリヒドロキシウレタンプレポリマーおよびコラーゲンである実施例 4 の調製物 b 5 部、および実施例 3 の調製物 b 3 5 部を使用した。このブレンドは、アミン官能基を含む組成物であった。

【 0 0 6 5 】

調製物 a

修飾されているグリコサミノグリカンである実施例 4 の調製物 a (「 G A G ブレンド」) 2 0 部に、4 5 から 6 5 の間の温度で、実施例 1 に記述のように製造されたトリグリセリンのビス (環式カーボネート) 1 5 部を添加し、溶解した。これによって、環式カーボネート官能基を有する組成物が得られた。

【 0 0 6 6 】

a と b のブレンド

それら 2 つのブレンドを混合すると、ポリヒドロキシウレタンと、修飾されているグリコサミノグリカンと、タンパク質と、修飾されているタンパク質とを含む組成物が得られ、弾性の白色半固体発泡体を生じた。

【 0 0 6 7 】

[実施例 7]

調製物 a

実施例 4 の調製物 a

【 0 0 6 8 】

調製物 b

牛肉アキレス腱由来の不溶性 I 型コラーゲン (S i g m a - A l d r i c h 社) 0 . 7 部を 1 , 3 - ジアミノ - 2 - プロパノール 7 部、3 , 6 - ジオキサオクタメチレンジアミン (J E F F A M I N E D R 1 4 8 、 H u n t s m a n 社) 4 . 9 部、およびヘキサメチレンジアミン 2 . 1 部を溶解した。約 4 0 に予熱された混合物に、ブタ起源の化学的に加水分解 I I 型コラーゲン (M e i t e k T e c h n o l o g y Q i n q d a o C o . L t d 社) 2 . 1 部を添加して、調製物 b を得た。

【 0 0 6 9 】

ポリヒドロキシウレタンのモノマー中におけるコラーゲンのこの調製物 b 1 0 部に、実施例 4 の調製物 b において製造された、アミン官能基を末端基とするポリヒドロキシウレタンのプレポリマー 5 部を添加した。

【 0 0 7 0 】

a と b のブレンド

そうしたアミン官能基を含む調製物 b 1 5 部に、実施例 4 の調製物 a 2 0 部を添加し、混合して、ポリヒドロキシウレタンと、化学修飾されているグリコサミノグリカンと、タンパク質を有する 3 7 で透明なヒドロゲルを得た。

10

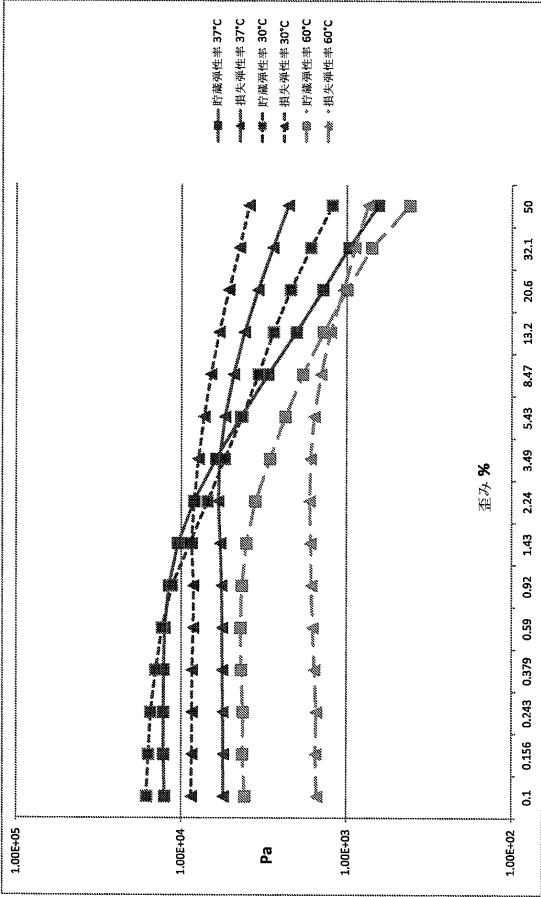
20

30

40

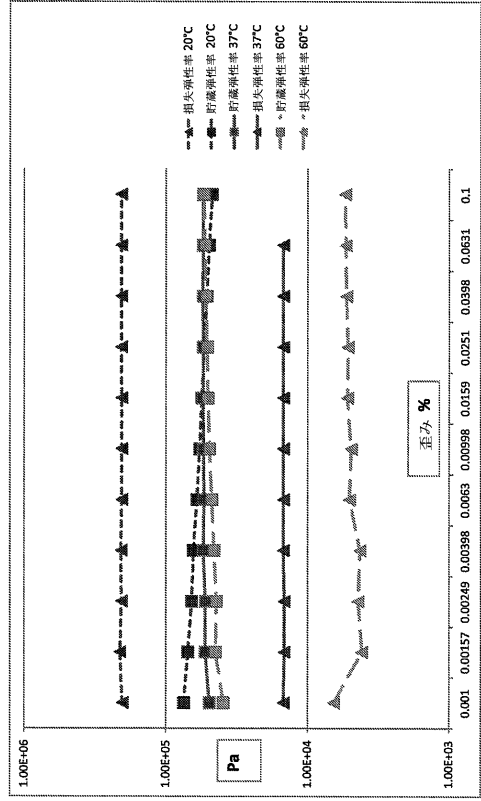
【 図 1 】

図 1 - 実施例 1



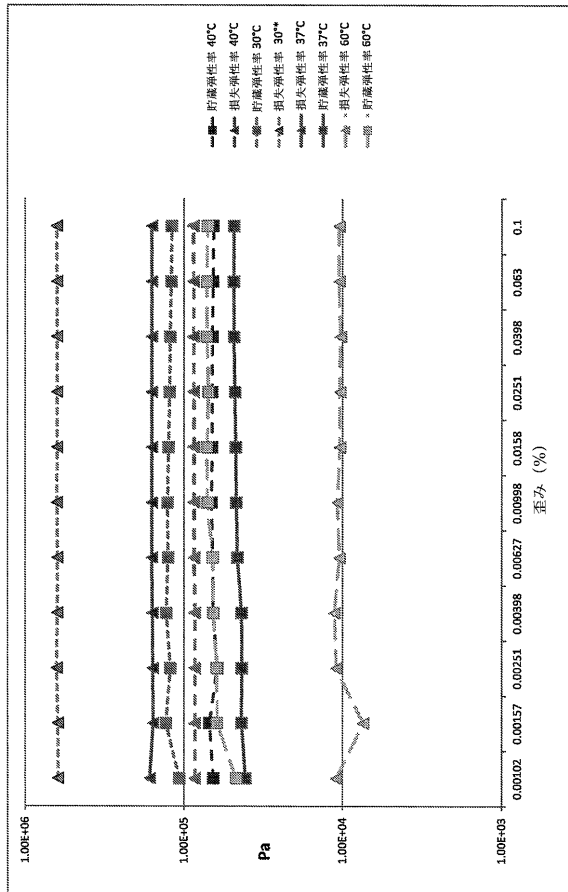
【 図 2 】

図 2 - 実施例 2



【 図 3 】

図 3 - 実施例 3



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2015/056740

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L27/20 A61L27/22 A61L27/24 A61L27/26 A61L27/52 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/19701 A2 (HAMILTON CIVIC HOSPITALS RES [CA]; BERRY LESLIE [CA]; ANDREW MAUREEN []) 5 June 1997 (1997-06-05) claims 1-3 -----	1-24
A	EP 1 384 774 A1 (NETECH INC [JP]) 28 January 2004 (2004-01-28) claims 1,2 -----	1-24
A	WO 2009/031047 A2 (SOFRADIM PRODUCTION [FR]; GRAVAGNA PHILIPPE [FR]; BAYON YVES [FR]; LAD) 12 March 2009 (2009-03-12) claims 1-5 -----	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 2 December 2015		Date of mailing of the international search report 09/12/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schneider, Aurore

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/056740

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9719701	A2	05-06-1997	AT 350066 T 15-01-2007
			AU 7688396 A 19-06-1997
			CA 2237159 A1 05-06-1997
			DE 69636813 T2 04-10-2007
			EP 0863768 A2 16-09-1998
			JP 4166275 B2 15-10-2008
			JP 2000501082 A 02-02-2000
			US 6562781 B1 13-05-2003
			US 2003100487 A1 29-05-2003
			WO 9719701 A2 05-06-1997

EP 1384774	A1	28-01-2004	CA 2442315 A1 17-10-2002
			EP 1384774 A1 28-01-2004
			US 2004141945 A1 22-07-2004
			WO 02081619 A1 17-10-2002

WO 2009031047	A2	12-03-2009	AU 2008294417 A1 12-03-2009
			CA 2698638 A1 12-03-2009
			EP 2203196 A2 07-07-2010
			EP 2570140 A2 20-03-2013
			US 2009068250 A1 12-03-2009
			US 2012276161 A1 01-11-2012
			WO 2009031047 A2 12-03-2009

フロントページの続き

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

Fターム(参考) 4C081 AB02 AB03 AB04 AB05 AB18 AB19 BA12 BA13 BB04 BB07
CA212 CD052 CD062 CD072 CD082 CD112 CD122 CD162 CD172 DC03
EA02 EA06