(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-517543
(P2007-517543A)
(43)公表日　平成19年7月5日(2007.7.5)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61L 27/00	(2006.01)	A61L	27/00	P	4C060
A61L 29/00	(2006.01)	A61L	29/00	Z	4C077
A61L 31/00	(2006.01)	A61L	31/00	Z	4C081
A61F 2/84	(2006.01)	A61L	27/00	E	4C084
A61M 25/00	(2006.01)	A61L	27/00	Z	4C097

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 965 頁）　最終頁に続く

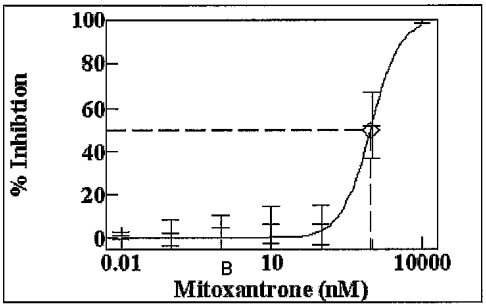
(21)出願番号　特願2006-541670 (P2006-541670)
(86)(22)出願日　平成16年11月22日 (2004.11.22)
(85)翻訳文提出日　平成18年7月12日 (2006.7.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/039389
(87)国際公開番号　WO2005/051452
(87)国際公開日　平成17年6月9日 (2005.6.9)
(31)優先権主張番号　60/523,908
(32)優先日　平成15年11月20日 (2003.11.20)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/525,226
(32)優先日　平成15年11月24日 (2003.11.24)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/526,541
(32)優先日　平成15年12月3日 (2003.12.3)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　504246708
アンジオテック　インターナショナル　アーゲー
スイス国，　６３０４　ツーク，　ブンデスプラッツ　１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　ハンター，　ウィリアム　エル．
カナダ国　ブイ６エー　１ビー６　ブリティッシュ　コロンビア，　バンクーバー，　ステーション　ストリート　１６１８

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ポリマー化合物とその使用法

(57)【要約】
繊維形成阻害剤および／または高分子化合物を含む組成物は、外科用接着の形成の阻止、炎症性の関節炎の処置、瘢痕およびケロイドの処置、血管系の病気の処置、そして軟骨の喪失の阻止を含む、さまざまな医療に応用できる。一つの態様では、現在の発明は繊維形成阻害剤およびポリマーまたはプレポリマー(つまり、ポリマーを形成する化合物)を両方とも含む組成物を提供する。一つの実施例において、これらの組成物はその先駆物質が体内の部位、または移植片の部位に送達されるとき、原位置で形成される。



Mitoxantrone IC_{50}=927 nM for Greiss assay in RAW 264.7 cells.

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２】
請求項目 1 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３】
請求項目 1 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４】
請求項目 1 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５】
請求項目 1 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６】
請求項目 1 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項７】
請求項目 1 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項８】
装置が血管内装置である、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項９】
装置が胃腸用ステントである、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項１０】
装置が気管／気管支用ステントである、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項１１】
装置が泌尿生殖器装置である、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項１２】
装置が耳ステントおよび鼻ステントである、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項１３】
装置が耳換気装置である、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項１４】
装置が眼球内移植片である、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項１５】
移植片が血管グラフトである、請求項1～7のうち任意の装置。
【請求項１６】
装置がフィルムまたはメッシュから成る、請求項1～7のうち任意の装置。
【請求項１７】

装置が緑内障ドレナージ装置である、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項１８】
装置が補綴の心臓弁またはその組成物である、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項１９】
装置が陰茎の移植片である、請求項1～7のうち任意の装置。
【請求項２０】
装置が気管内チューブまたは気管カニューレである、請求項1～7のうち任意の装置。
【請求項２１】
装置が腹膜透析カテーテルである、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項２２】
装置が中枢神経系シャントまたは圧力モニタリングの移植である、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項２３】
装置が下大静脈フィルターである、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項２４】
装置が胃腸用装置である、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項２５】
装置が中心静脈カテーテルである、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項２６】
装置が補助人工心臓である、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項２７】
装置が脊椎の移植片である、請求項1～7のうち任意の装置。
【請求項２８】
装置が移植可能な電気装置である、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項２９】
装置が移植可能なセンサーである、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項３０】
装置が移植可能なポンプである、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項３１】
装置が軟組織移植片である、請求項1～7のうち任意の方法。
【請求項３２】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項３３】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項３４】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項３５】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項３６】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項３７】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項３８】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項３９】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項４０】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項４１】

繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項４２】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項1に記載の方法。
【請求項４３】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項４４】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項1に記載の方法。
【請求項４５】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項1に記載の方法。
【請求項４６】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項４７】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項1に記載の方法。
【請求項４８】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項４９】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項1に記載の方法。
【請求項５０】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項５１】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項1に記載の方法。
【請求項５２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項５３】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項５４】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項1に記載の方法。
【請求項５５】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項1に記載の方法。
【請求項５６】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項1に記載の方法。
【請求項５７】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項５８】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項1に記載の方法。
【請求項５９】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項1に記載の方法。
【請求項６０】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項1に記載の方法。
【請求項６１】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項1に記載の方法。
【請求項６２】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項６３】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項1に記載の方法。

【請求項６４】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項６５】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項1に記載の方法。
【請求項６６】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項６７】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項６８】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項６９】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項７０】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項７１】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項７２】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項７３】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項７４】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項７５】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項７６】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項７７】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項７８】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項1に記載の方法。
【請求項７９】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項1に記載の方法。
【請求項８０】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項８１】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項８２】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項８３】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項８４】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項８５】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項1に記載の方法。

【請求項８６】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項1に記載の方法。
【請求項８７】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項８８】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項1に記載の方法。
【請求項８９】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項９０】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項９１】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項９２】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項９３】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項９４】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項９５】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項９６】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項９７】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項９８】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項９９】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１００】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１０１】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１０２】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１０３】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１０４】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１０５】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１０６】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１０７】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１０８】

繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１０９】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項1に記載の方法。
【請求項１１０】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１１１】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１１２】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項1に記載の方法。
【請求項１１３】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１１４】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１１５】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１１６】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１１７】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１１８】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１１９】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１２０】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１２１】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１２２】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１２３】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１２４】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１２５】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１２６】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１２７】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項1に記載の方法。

【請求項１２８】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１２９】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１３０】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38MAPキナーゼ阻害剤がSB 202190である、請求項1に記載の方法。
【請求項１３１】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１３２】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１３３】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１３４】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１３５】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１３６】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１３７】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１３８】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１３９】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１４０】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１４１】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１４２】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１４３】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１４４】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１４５】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１４６】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項1に記載の方法。
【請求項１４７】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項1に記載の方法。
【請求項１４８】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１４９】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１５０】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項1に記載の方法。
【請求項１５１】

繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１５２】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１５３】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１５４】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１５５】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項1に記載の方法。
【請求項１５６】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１５７】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１５８】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項1の方法。
【請求項１５９】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１６０】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１６１】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１６２】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１６３】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１６４】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１６５】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１６６】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１６７】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１６８】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１６９】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１７０】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１７１】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１７２】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１７３】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１７４】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項1に記載の方法。

【請求項１７５】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１７６】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１７７】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１７８】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１７９】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１８０】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項１８１】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項1に記載の方法。
【請求項１８２】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項1に記載の方法。
【請求項１８３】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項1に記載の方法。
【請求項１８４】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項1に記載の方法。
【請求項１８５】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項1に記載の方法。
【請求項１８６】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項1に記載の方法。
【請求項１８７】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項1に記載の方法。
【請求項１８８】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項1に記載の方法。
【請求項１８９】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項1に記載の方法。
【請求項１９０】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項1に記載の方法。
【請求項１９１】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項1に記載の方法。
【請求項１９２】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項1に記載の方法。
【請求項１９３】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項1に記載の方法。
【請求項１９４】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項1の方法。
【請求項１９５】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項1に記載の方法。
【請求項１９６】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項1に記載の方法。
【請求項１９７】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項1に記載の方法。
【請求項１９８】
抗感染薬がエトポシドである、請求項1に記載の方法。
【請求項１９９】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項1に記載の方法。

【請求項２００】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項1に記載の方法。
【請求項２０１】
抗感染薬が白金錯体である、請求項1に記載の方法。
【請求項２０２】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項1に記載の方法。
【請求項２０３】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項1に記載の方法。
【請求項２０４】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２０５】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２０６】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２０７】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２０８】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２０９】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２１０】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２１１】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２１２】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２１３】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２１４】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２１５】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２１６】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２１７】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２１８】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２１９】
ポリマーが フォンヴィルブラント（vonWillebrands）因子を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２２０】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２２１】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２２２】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２２３】

ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２２４】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２２５】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２２６】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２２７】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２２８】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２２９】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２３０】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２３１】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２３２】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２３３】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２３４】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２３５】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２３６】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２３７】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２３８】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２３９】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２４０】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２４１】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素- スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。

【請求項２４２】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素- スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２４３】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素- スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２４４】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２４５】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２４６】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２４７】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２４８】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２４９】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２５０】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２５１】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２５２】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２５３】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２５４】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２５５】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２５６】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２５７】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２５８】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある

化合物を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２５９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２６０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２６１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２６２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２６３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２６４】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２６５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２６６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２６７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２６８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２６９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２７０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２７１】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２７２】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２７３】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２７４】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項1に記載の

方法。
【請求項２７５】
ポリマーが、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1に記載の方法。
【請求項２７６】
組成物に着色剤を含む、請求項1に記載の方法。
【請求項２７７】
組成が滅菌性である、請求項1に記載の方法。
【請求項２７８】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は血管内装置である。
【請求項２７９】
請求項目 278 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２８０】
請求項目 278 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２８１】
請求項目 278 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２８２】
請求項目 278 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２８３】
請求項目 278 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２８４】
請求項目 278 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２８５】
医療装置がカテーテルである、請求項278に記載の方法。
【請求項２８６】
医療装置がバルーンカテーテルである、請求項278に記載の方法。
【請求項２８７】
医療装置がバルーンである、請求項278に記載の方法。
【請求項２８８】
医療装置がステントグラフトである、請求項278に記載の方法。
【請求項２８９】
医療装置がガイドワイヤーである、請求項278に記載の方法。

【請求項２９０】
医療装置がステントである、請求項278に記載の方法。
【請求項２９１】
医療装置が血管内ステントである、請求項278に記載の方法。
【請求項２９２】
医療装置が金属ステントである、請求項278に記載の方法。
【請求項２９３】
医療装置が重合体のステントである、請求項278に記載の方法。
【請求項２９４】
医療装置が生物分解性ステントである、請求項278に記載の方法。
【請求項２９５】
医療装置が非生物分解性ステントである、請求項278に記載の方法。
【請求項２９６】
医療装置が自己拡張式ステントである、請求項278に記載の方法。
【請求項２９７】
医療装置がバルーン拡張式ステントである、請求項278に記載の方法。
【請求項２９８】
医療装置が被覆ステントである、請求項278に記載の方法。
【請求項２９９】
医療装置が薬物溶出ステントである、請求項278に記載の方法。
【請求項３００】
医療装置が放射線不透過材料を含むステントである、請求項278に記載の方法。
【請求項３０１】
請求項278に記載の方法で、医療装置がエコー源性の物質を含むステントからなる方法。
【請求項３０２】
請求項278に記載の方法で、医療装置がMRI反応材料を含むステントからなる方法。
【請求項３０３】
医療装置が吻合による連結装置である、請求項278 に記載の方法。
【請求項３０４】
医療装置が動脈と動脈の吻合による連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３０５】
医療装置が静脈と動脈の吻合による連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３０６】
医療装置が動脈と静脈の吻合による連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３０７】
医療装置が動脈と人工血管の吻合による連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３０８】
医療装置が人工血管と動脈の吻合による連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３０９】
医療装置が静脈と人工血管の吻合による連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３１０】
医療装置が人工血管と静脈の吻合による連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３１１】
医療装置が血管クリップである、請求項278に記載の方法。
【請求項３１２】
医療装置が血管縫合である、請求項278に記載の方法。
【請求項３１３】
医療装置が血管クランプである、請求項278に記載の方法。
【請求項３１４】
医療装置が縫合装置である、請求項278に記載の方法。

【請求項３１５】
医療装置が吻合カプラーである、請求項278 に記載の方法。
【請求項３１６】
医療装置が自動および修正縫合装置である、請求項278に記載の方法。
【請求項３１７】
医療装置がマイクロメカニカル吻合による連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３１８】
医療装置が縫合またはステープルを使用しない、標的血管内の孔やオリフィスへの血管の自動結合を促進する吻合結合装置で、請求項278に記載の方法。
【請求項３１９】
医療装置が管状グラフト導管を含む吻合結合装置で、管状グラフト導管が標的血管から拡張することができるように、標的血管の側壁に配置することができる、請求項278に記載の方法。
【請求項３２０】
医療装置がフレームの形態をしている吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３２１】
医療装置が環状の吻合カプラーである、請求項278 に記載の方法。
【請求項３２２】
医療装置が再吸収可能な吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３２３】
医療装置に生体吸収性材料およびエラストマー材料が含まれる、吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３２４】
医療装置が第一の血管をグラフト血管で第二の血管に結合するために適応された吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３２５】
医療装置が第一の血管をグラフト血管を使わずに、第二の血管に結合するために適応された吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３２６】
医療装置が血管グラフトの設計に含まれている吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３２７】
医療装置に固定メカニズムが組み込まれるグラフトが含まれる吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３２８】
医療装置がバイパスグラフトと二つの血管を固定するための圧縮可能・拡張可能なフィッティングを持つ吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３２９】
医療装置が、二つの血管を端端または端側の方法で結合するために、一対の結合ディスク部材を含める吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３３０】
医療装置が、近位大動脈連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３３１】
医療装置が、遠位冠動脈連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３３２】
医療装置が、生体適合性物質で作成されるバイパス装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３３３】
医療装置が、少なくとも部分的には金属または金属合金で作成されるバイパス装置である、請求項 278 に記載の方法。

【請求項３３４】
医療装置が、少なくとも部分的には合成ポリマーで作成されるバイパス装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３３５】
医療装置が、少なくとも部分的には自然由来ポリマーで作成されるバイパス装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３３６】
医療装置が、近位血管に直接固定することができる管状構造を含む管状吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３３７】
医療装置が、遠位血管に直接固定することができる管状構造を含む管状吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３３８】
医療装置が、近位血管に固定することができる近位末端および遠位血管に固定することができる遠位末端を含む管状吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３３９】
医療装置が、近位血管に固定されているグラフト血管に固定可能な近位末端および遠位血管に固定することができる遠位末端を含む管状吻合カプラーである、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３４０】
医療装置が、端端の吻合連結手順に適応された、吻合連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３４１】
医療装置が吻合ステントである、請求項278 に記載の方法。
【請求項３４２】
医療装置が吻合スリーブである、請求項278 に記載の方法。
【請求項３４３】
医療装置が、端側の吻合連結手順に適応された、吻合連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３４４】
医療装置が、単一の管腔バイパス装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３４５】
医療装置が、複数管腔バイパス装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３４６】
医療装置が、血液を元の血管からグラフト血管へと迂回させるためのシャントとして使用できる単一管状部分からなる吻合結合装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３４７】
医療装置が、一つ以上の管状部分からなり、少なくとも一つの管状部分が血液を元の血管からグラフト血管へと迂回させるためのシャントとして使用できる吻合結合装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３４８】
医療装置が、管状部分からなり、一つ以上の管状部分が一つ以上の血管の端または側面に挿入することができる吻合連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３４９】
医療装置が、少なくとも装置の一つの腕部をグラフト血管に固定することができる、複数管腔の吻合連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３５０】
医療装置が、接合部位から伸びた3つ以上の管状アームを含む吻合連結装置である、請求項278 に記載の方法。
【請求項３５１】

医療装置が、複数管腔吻合連結装置が一般的にT 形である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３５２】
医療装置が、複数管腔吻合連結装置が一般的にY 字形である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３５３】
医療装置が、心臓の一部分から冠動脈へ直接的に血流をバイパスするチューブを含む吻合連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３５４】
医療装置が、相互接続した管状の導管網を含む吻合連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３５５】
医療装置が、縫合の必要なしに血管の境界面が提供される2つまたは3つの終端および交差する管腔によって流体伝達が提供される構成となっている吻合連結装置である、請求項 278 に記載の方法。
【請求項３５６】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項３５７】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項３５８】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項３５９】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項３６０】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項３６１】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項３６２】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項３６３】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項３６４】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項３６５】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項３６６】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項278に記載の方法。
【請求項３６７】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項３６８】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項278に記載の方法。
【請求項３６９】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項278に記載の方法。
【請求項３７０】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３７１】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項278に記載の方法。
【請求項３７２】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の

方法。
【請求項３７３】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項278に記載の方法。
【請求項３７４】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３７５】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項278に記載の方法。
【請求項３７６】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３７７】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３７８】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項278に記載の方法。
【請求項３７９】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項278に記載の方法。
【請求項３８０】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項278に記載の方法。
【請求項３８１】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項３８２】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３８３】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３８４】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３８５】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３８６】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３８７】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項278に記載の方法。
【請求項３８８】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３８９】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項278に記載の方法。
【請求項３９０】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３９１】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３９２】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項３９３】

繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項３９４】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項３９５】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項３９６】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項３９７】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項３９８】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項３９９】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項４００】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４０１】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項４０２】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項278に記載の方法。
【請求項４０３】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項278に記載の方法。
【請求項４０４】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４０５】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４０６】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４０７】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項４０８】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項４０９】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項４１０】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項278に記載の方法。
【請求項４１１】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項４１２】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項278に記載の方法。
【請求項４１３】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４１４】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４１５】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４１６】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項278に記載の方法。

【請求項４１７】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４１８】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４１９】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４２０】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４２１】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４２２】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４２３】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４２４】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４２５】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４２６】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４２７】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４２８】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４２９】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４３０】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４３１】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４３２】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４３３】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項278に記載の方法。
【請求項４３４】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４３５】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４３６】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項278に記載の方法。
【請求項４３７】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。

【請求項４３８】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４３９】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４４０】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４４１】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４４２】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４４３】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４４４】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４４５】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４４６】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４４７】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４４８】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４４９】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４５０】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４５１】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項278に記載の方法。
【請求項４５２】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４５３】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４５４】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38MAPキナーゼ阻害剤がSB 202190である、請求項278に記載の方法。
【請求項４５５】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４５６】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４５７】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項278に記載の方法。

【請求項４５８】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４５９】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４６０】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４６１】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４６２】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４６３】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４６４】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４６５】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４６６】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４６７】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４６８】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４６９】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４７０】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項278に記載の方法。
【請求項４７１】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項278に記載の方法。
【請求項４７２】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４７３】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４７４】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項278に記載の方法。
【請求項４７５】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４７６】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４７７】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４７８】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４７９】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項278に記載の方法。
【請求項４８０】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４８１】

繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４８２】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項278の方法。
【請求項４８３】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４８４】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４８５】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４８６】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４８７】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４８８】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４８９】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４９０】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４９１】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４９２】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４９３】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４９４】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４９５】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４９６】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項４９７】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４９８】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項４９９】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項５００】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項５０１】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項５０２】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項５０３】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項５０４】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項278に記載の方法。
【請求項５０５】

繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項278に記載の方法。
【請求項５０６】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項278に記載の方法。
【請求項５０７】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項278に記載の方法。
【請求項５０８】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項278に記載の方法。
【請求項５０９】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項278に記載の方法。
【請求項５１０】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項278に記載の方法。
【請求項５１１】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項278に記載の方法。
【請求項５１２】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項278に記載の方法。
【請求項５１３】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項278に記載の方法。
【請求項５１４】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項278に記載の方法。
【請求項５１５】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項278に記載の方法。
【請求項５１６】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項278に記載の方法。
【請求項５１７】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項278に記載の方法。
【請求項５１８】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項278の方法。
【請求項５１９】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項278に記載の方法。
【請求項５２０】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項278に記載の方法。
【請求項５２１】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項278に記載の方法。
【請求項５２２】
抗感染薬がエトポシドである、請求項278に記載の方法。
【請求項５２３】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項278に記載の方法。
【請求項５２４】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項278に記載の方法。
【請求項５２５】
抗感染薬が白金錯体である、請求項278に記載の方法。
【請求項５２６】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項278に記載の方法。
【請求項５２７】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項278に記載の方法。
【請求項５２８】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５２９】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５３０】

ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５３１】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５３２】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５３３】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５３４】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５３５】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５３６】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５３７】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５３８】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５３９】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５４０】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５４１】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５４２】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５４３】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５４４】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５４５】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５４６】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５４７】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５４８】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５４９】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５５０】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５５１】

ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５５２】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５５３】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５５４】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５５５】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５５６】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５５７】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５５８】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５５９】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５６０】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５６１】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５６２】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５６３】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５６４】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５６５】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素- スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５６６】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素- スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５６７】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素- スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５６８】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５６９】

ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５７０】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５７１】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５７２】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５７３】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５７４】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５７５】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５７６】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５７７】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５７８】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５７９】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５８０】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５８１】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５８２】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５８３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５８４】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５８５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。

【請求項５８６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５８７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５８８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５８９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５９０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５９１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５９２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５９３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５９４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５９５】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５９６】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５９７】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５９８】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項５９９】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項278に記載の方法。
【請求項６００】
組成物に着色剤を含む、請求項278に記載の方法。
【請求項６０１】

組成が滅菌性である、請求項278に記載の方法。
【請求項６０２】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は胃腸用ステントである。
【請求項６０３】
請求項目 602 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６０４】
請求項目 602 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６０５】
請求項目 602 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６０６】
請求項目 602 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６０７】
請求項目 602 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６０８】
請求項目 602 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６０９】
医療装置が食道性ステントである、請求項602に記載の方法。
【請求項６１０】
医療装置が胆嚢ステントである、請求項602に記載の方法。
【請求項６１１】
医療装置が結腸ステントである、請求項602に記載の方法。
【請求項６１２】
医療装置が膵臓ステントである、請求項602に記載の方法。
【請求項６１３】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６１４】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６１５】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６１６】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６１７】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６１８】

繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６１９】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６２０】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項６２１】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項６２２】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６２３】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項602に記載の方法。
【請求項６２４】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６２５】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項602に記載の方法。
【請求項６２６】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項602に記載の方法。
【請求項６２７】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６２８】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項602に記載の方法。
【請求項６２９】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６３０】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項602に記載の方法。
【請求項６３１】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６３２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項602に記載の方法。
【請求項６３３】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６３４】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６３５】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項602に記載の方法。
【請求項６３６】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項602に記載の方法。
【請求項６３７】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項602に記載の方法。
【請求項６３８】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項６３９】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６４０】

繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６４１】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６４２】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６４３】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６４４】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項602に記載の方法。
【請求項６４５】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６４６】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項602に記載の方法。
【請求項６４７】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６４８】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６４９】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６５０】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６５１】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６５２】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６５３】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６５４】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６５５】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６５６】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６５７】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６５８】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６５９】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項602に記載の方法。
【請求項６６０】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項602に記載の方法。
【請求項６６１】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６６２】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項602に記載の方法。

【請求項６６３】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６６４】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６６５】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６６６】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６６７】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項602に記載の方法。
【請求項６６８】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６６９】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項602に記載の方法。
【請求項６７０】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６７１】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６７２】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６７３】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６７４】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６７５】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項６７６】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６７７】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項６７８】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６７９】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６８０】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６８１】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６８２】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６８３】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項６８４】

繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項６８５】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項６８６】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項６８７】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項６８８】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項６８９】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６９０】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項602に記載の方法。
【請求項６９１】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６９２】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６９３】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項602に記載の方法。
【請求項６９４】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６９５】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６９６】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６９７】
繊維形成阻害剤が27-O-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６９８】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項６９９】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項７００】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項７０１】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７０２】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項７０３】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3

かその類似体または誘導体である、請求項602に記載の方法。
【請求項７０４】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７０５】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７０６】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７０７】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７０８】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項602に記載の方法。
【請求項７０９】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７１０】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７１１】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38MAPキナーゼ阻害剤がSB 202190である、請求項602に記載の方法。
【請求項７１２】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７１３】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７１４】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７１５】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７１６】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７１７】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７１８】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７１９】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７２０】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７２１】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７２２】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７２３】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７２４】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７２５】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７２６】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項602に記載の方法。

【請求項７２７】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項602に記載の方法。
【請求項７２８】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項602に記載の方法。
【請求項７２９】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７３０】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７３１】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項602に記載の方法。
【請求項７３２】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７３３】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７３４】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７３５】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７３６】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項602に記載の方法。
【請求項７３７】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７３８】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７３９】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項602の方法。
【請求項７４０】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７４１】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７４２】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７４３】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７４４】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７４５】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７４６】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７４７】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７４８】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７４９】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項602に記載の方法。

【請求項７５０】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７５１】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７５２】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７５３】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７５４】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７５５】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７５６】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７５７】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７５８】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７５９】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７６０】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７６１】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項602に記載の方法。
【請求項７６２】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項602に記載の方法。
【請求項７６３】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項602に記載の方法。
【請求項７６４】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項602に記載の方法。
【請求項７６５】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項602に記載の方法。
【請求項７６６】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項602に記載の方法。
【請求項７６７】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項602に記載の方法。
【請求項７６８】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項602に記載の方法。
【請求項７６９】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項602に記載の方法。
【請求項７７０】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項602に記載の方法。
【請求項７７１】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項602に記載の方法。
【請求項７７２】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項602に記載の方法。
【請求項７７３】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項602に記載の方法。
【請求項７７４】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項602に記載の方法。

【請求項７７５】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項602の方法。
【請求項７７６】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項602に記載の方法。
【請求項７７７】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項602に記載の方法。
【請求項７７８】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項602に記載の方法。
【請求項７７９】
抗感染薬がエトポシドである、請求項602に記載の方法。
【請求項７８０】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項602に記載の方法。
【請求項７８１】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項602に記載の方法。
【請求項７８２】
抗感染薬が白金錯体である、請求項602に記載の方法。
【請求項７８３】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項602に記載の方法。
【請求項７８４】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項602に記載の方法。
【請求項７８５】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７８６】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７８７】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７８８】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７８９】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７９０】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７９１】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７９２】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７９３】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７９４】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７９５】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７９６】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７９７】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７９８】

ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項７９９】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８００】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８０１】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８０２】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８０３】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８０４】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８０５】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８０６】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８０７】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８０８】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８０９】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８１０】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８１１】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８１２】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８１３】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８１４】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８１５】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８１６】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８１７】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。

【請求項８１８】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８１９】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８２０】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８２１】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８２２】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素- スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８２３】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素- スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８２４】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素- スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８２５】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８２６】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８２７】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８２８】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８２９】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８３０】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８３１】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８３２】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８３３】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８３４】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。

【請求項８３５】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８３６】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８３７】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８３８】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８３９】
ポリマーが (a) タンパク質および(b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８４０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８４１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８４２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８４３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８４４】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８４５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび(b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８４６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８４７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８４８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８４９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８５０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。

【請求項８５１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび(b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８５２】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８５３】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８５４】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８５５】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８５６】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項602に記載の方法。
【請求項８５７】
組成物に着色剤を含む、請求項602に記載の方法。
【請求項８５８】
組成が滅菌性である、請求項602に記載の方法。
【請求項８５９】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は気管ステントまたは気管支ステントである。
【請求項８６０】
請求項目 859 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項８６１】
請求項目 859 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項８６２】
請求項目 859 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項８６３】
請求項目 859 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項８６４】
請求項目 859 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植

される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項８６５】

請求項目 859 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項８６６】

医療装置が気管ステントである、請求項859に記載の方法。

【請求項８６７】

医療装置が気管支ステントである、請求項859に記載の方法。

【請求項８６８】

医療装置が金属気管ステントである、請求項859に記載の方法。

【請求項８６９】

医療装置が金属気管支ステントである、請求項859に記載の方法。

【請求項８７０】

医療装置が重合体の気管ステントである、請求項859に記載の方法。

【請求項８７１】

医療装置が重合体の気管支ステントである、請求項859に記載の方法。

【請求項８７２】

繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項859に記載の方法。

【請求項８７３】

繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項859に記載の方法。

【請求項８７４】

繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項859に記載の方法。

【請求項８７５】

繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項859に記載の方法。

【請求項８７６】

繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項859に記載の方法。

【請求項８７７】

繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項859に記載の方法。

【請求項８７８】

繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項859に記載の方法。

【請求項８７９】

繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項859に記載の方法。

【請求項８８０】

繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項859に記載の方法。

【請求項８８１】

繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項859に記載の方法。

【請求項８８２】

繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項859に記載の方法。

【請求項８８３】

繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項859に記載の方法。

【請求項８８４】

繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項859に記載の方法。

【請求項８８５】

繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項859に記載の方法。

【請求項８８６】

繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。

【請求項８８７】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項859に記載の方法。
【請求項８８８】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項８８９】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項859に記載の方法。
【請求項８９０】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項８９１】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項859に記載の方法。
【請求項８９２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項８９３】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項８９４】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項859に記載の方法。
【請求項８９５】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項859に記載の方法。
【請求項８９６】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項859に記載の方法。
【請求項８９７】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項８９８】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項859に記載の方法。
【請求項８９９】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９００】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９０１】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９０２】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９０３】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項859に記載の方法。
【請求項９０４】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９０５】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項859に記載の方法。
【請求項９０６】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９０７】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。

【請求項９０８】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９０９】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９１０】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９１１】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９１２】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９１３】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９１４】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項859に記載の方法。
【請求項９１５】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項859に記載の方法。
【請求項９１６】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９１７】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項859に記載の方法。
【請求項９１８】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項859に記載の方法。
【請求項９１９】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項859に記載の方法。
【請求項９２０】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９２１】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９２２】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９２３】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項859に記載の方法。
【請求項９２４】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項859に記載の方法。
【請求項９２５】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項859に記載の方法。
【請求項９２６】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項859に記載の方法。
【請求項９２７】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項859に記載の方法。
【請求項９２８】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項859に記載の方法。
【請求項９２９】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９３０】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。

【請求項９３１】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９３２】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９３３】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９３４】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９３５】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９３６】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９３７】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９３８】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９３９】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９４０】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９４１】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９４２】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９４３】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９４４】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９４５】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９４６】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９４７】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９４８】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９４９】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項859に記載の方法。
【請求項９５０】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９５１】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９５２】

繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項859に記載の方法。
【請求項９５３】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９５４】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９５５】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９５６】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９５７】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９５８】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９５９】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９６０】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９６１】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９６２】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９６３】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９６４】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９６５】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９６６】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９６７】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項859に記載の方法。
【請求項９６８】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９６９】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９７０】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38MAPキナーゼ阻害剤がSB 202190である、請求項859に記載の方法。
【請求項９７１】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。

【請求項９７２】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９７３】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９７４】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９７５】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９７６】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９７７】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９７８】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９７９】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９８０】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９８１】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９８２】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９８３】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９８４】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９８５】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９８６】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項859に記載の方法。
【請求項９８７】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項859に記載の方法。
【請求項９８８】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９８９】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９９０】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項859に記載の方法。
【請求項９９１】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９９２】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９９３】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９９４】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項９９５】

繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項859に記載の方法。
【請求項９９６】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９９７】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項９９８】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項859の方法。
【請求項９９９】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０００】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１００１】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１００２】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項１００３】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１００４】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１００５】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１００６】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１００７】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１００８】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１００９】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０１０】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０１１】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０１２】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０１３】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０１４】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０１５】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０１６】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０１７】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０１８】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０１９】

繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０２０】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０２１】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項859に記載の方法。
【請求項１０２２】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項859に記載の方法。
【請求項１０２３】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項859に記載の方法。
【請求項１０２４】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項859に記載の方法。
【請求項１０２５】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項859に記載の方法。
【請求項１０２６】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項859に記載の方法。
【請求項１０２７】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項859に記載の方法。
【請求項１０２８】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項859に記載の方法。
【請求項１０２９】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項859に記載の方法。
【請求項１０３０】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項859に記載の方法。
【請求項１０３１】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項859に記載の方法。
【請求項１０３２】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項859に記載の方法。
【請求項１０３３】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項859に記載の方法。
【請求項１０３４】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項859の方法。
【請求項１０３５】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０３６】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項859に記載の方法。
【請求項１０３７】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項859に記載の方法。
【請求項１０３８】
抗感染薬がエトポシドである、請求項859に記載の方法。
【請求項１０３９】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項859に記載の方法。
【請求項１０４０】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項859に記載の方法。
【請求項１０４１】
抗感染薬が白金錯体である、請求項859に記載の方法。
【請求項１０４２】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項859に記載の方法。
【請求項１０４３】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項859に記載の方法。
【請求項１０４４】

ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０４５】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０４６】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０４７】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０４８】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０４９】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０５０】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０５１】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０５２】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０５３】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０５４】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０５５】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０５６】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０５７】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０５８】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０５９】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０６０】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０６１】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０６２】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０６３】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０６４】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０６５】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。

【請求項１０６６】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０６７】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０６８】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０６９】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０７０】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０７１】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０７２】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０７３】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０７４】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０７５】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０７６】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０７７】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０７８】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０７９】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０８０】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０８１】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０８２】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０８３】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。

【請求項１０８４】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０８５】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０８６】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０８７】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０８８】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０８９】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０９０】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０９１】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０９２】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０９３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０９４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０９５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０９６】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０９７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０９８】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１０９９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１００】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求

項859に記載の方法。
【請求項１１０１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１０２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１０３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１０４】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１０５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１０６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１０７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１０８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１０９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１１０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１１１】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１１２】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１１３】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１１４】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１１５】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成

される、請求項859に記載の方法。
【請求項１１１６】
組成物に着色剤を含む、請求項859に記載の方法。
【請求項１１１７】
組成が滅菌性である、請求項859に記載の方法。
【請求項１１１８】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は泌尿生殖器ステントである。
【請求項１１１９】
請求項目 1118 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項１１２０】
請求項目 1118 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項１１２１】
請求項目 1118 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項１１２２】
請求項目 1118 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項１１２３】
請求項目 1118 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項１１２４】
請求項目 1118 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項１１２５】
医療装置が尿管ステントである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１２６】
医療装置が尿道ステントである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１２７】
医療装置が卵管用ステントである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１２８】
医療装置が前立腺ステントである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１２９】
医療装置が金属泌尿生殖器ステントである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１３０】
医療装置が重合体の泌尿生殖器ステントである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１３１】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１３２】

繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１３３】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１３４】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１３５】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１３６】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１３７】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１３８】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１３９】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１４０】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１４１】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１４２】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１４３】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１４４】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１４５】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１４６】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１４７】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１４８】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１４９】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１５０】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１５１】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１５２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１５３】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１５４】

繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１５５】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１５６】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１５７】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１５８】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１５９】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１６０】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１６１】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１６２】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１６３】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１６４】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１６５】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１６６】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１６７】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１６８】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１６９】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１７０】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１７１】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１７２】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１７３】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１７４】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１７５】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１７６】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項1118に記載の方法。

【請求項１１７７】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１７８】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１７９】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１８０】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１８１】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１８２】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１８３】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１８４】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１８５】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１８６】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１８７】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１８８】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１８９】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１９０】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１９１】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１９２】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１９３】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１９４】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１９５】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１９６】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１９７】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１９８】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１１９９】

繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２００】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２０１】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２０２】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２０３】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２０４】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２０５】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２０６】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２０７】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２０８】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２０９】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２１０】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２１１】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２１２】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２１３】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２１４】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２１５】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２１６】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２１７】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２１８】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。

【請求項１２１９】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２２０】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２２１】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２２２】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２２３】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２２４】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２２５】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２２６】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２２７】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２２８】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２２９】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２３０】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２３１】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２３２】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２３３】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２３４】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２３５】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２３６】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２３７】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２３８】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２３９】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２４０】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２４１】

繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２４２】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２４３】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２４４】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２４５】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２４６】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２４７】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２４８】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２４９】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２５０】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２５１】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２５２】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２５３】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２５４】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２５５】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２５６】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２５７】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項1118の方法。
【請求項１２５８】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２５９】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２６０】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２６１】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２６２】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２６３】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項1118に記載の方法。

【請求項１２６４】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２６５】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２６６】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２６７】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２６８】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２６９】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２７０】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２７１】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２７２】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２７３】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２７４】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２７５】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２７６】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２７７】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２７８】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２７９】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２８０】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２８１】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２８２】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２８３】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２８４】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２８５】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２８６】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２８７】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２８８】

繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２８９】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２９０】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２９１】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２９２】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２９３】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項1118の方法。
【請求項１２９４】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２９５】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２９６】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２９７】
抗感染薬がエトポシドである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２９８】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１２９９】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３００】
抗感染薬が白金錯体である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３０１】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３０２】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３０３】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３０４】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３０５】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３０６】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３０７】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３０８】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３０９】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３１０】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３１１】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３１２】

ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３１３】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３１４】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３１５】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３１６】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３１７】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３１８】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３１９】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３２０】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３２１】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３２２】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３２３】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３２４】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３２５】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３２６】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３２７】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３２８】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３２９】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３３０】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３３１】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３３２】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。

【請求項１３３３】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３３４】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３３５】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３３６】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３３７】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３３８】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３３９】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３４０】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３４１】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３４２】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３４３】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３４４】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３４５】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３４６】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３４７】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３４８】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３４９】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質

から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３５０】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３５１】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３５２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３５３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３５４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３５５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３５６】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３５７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３５８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３５９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３６０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３６１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３６２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３６３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３６４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３６５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。

【請求項１３６６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３６７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３６８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３６９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３７０】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３７１】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３７２】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３７３】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３７４】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３７５】
組成物に着色剤を含む、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３７６】
組成が滅菌性である、請求項1118に記載の方法。
【請求項１３７７】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は耳ステントまたは鼻ステントである。
【請求項１３７８】
請求項目 1377 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項１３７９】
請求項目 1377 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項１３８０】

請求項目 1377 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項１３８１】

請求項目 1377 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項１３８２】

請求項目 1377 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項１３８３】

請求項目 1377 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項１３８４】

医療装置が涙管ステントである、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３８５】

医療装置が耳管ステントである、請求項 1377 に記載の方法。

【請求項１３８６】

医療装置が鼻ステントである、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３８７】

医療装置が副鼻洞ステントである、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３８８】

繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３８９】

繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３９０】

繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３９１】

繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３９２】

繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３９３】

繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３９４】

繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３９５】

繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３９６】

繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３９７】

繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３９８】

繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項1377に記載の方法。

【請求項１３９９】

繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項1377に記載の方法。

【請求項１４００】

繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項1377に記載の方法。

【請求項１４０１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４０２】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４０３】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４０４】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４０５】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４０６】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４０７】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４０８】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４０９】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４１０】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４１１】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４１２】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４１３】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４１４】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４１５】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４１６】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４１７】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４１８】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４１９】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４２０】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４２１】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４２２】

繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４２３】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４２４】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４２５】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４２６】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４２７】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４２８】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４２９】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４３０】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４３１】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４３２】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４３３】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４３４】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４３５】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４３６】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４３７】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４３８】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４３９】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４４０】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４４１】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４４２】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４４３】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４４４】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項1377に記載の方法。

【請求項１４４５】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４４６】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４４７】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４４８】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４４９】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４５０】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４５１】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４５２】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４５３】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４５４】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４５５】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４５６】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４５７】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４５８】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４５９】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４６０】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４６１】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４６２】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４６３】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４６４】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４６５】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４６６】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方

法。
【請求項１４６７】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４６８】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４６９】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４７０】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４７１】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４７２】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４７３】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４７４】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４７５】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４７６】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４７７】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４７８】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４７９】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４８０】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４８１】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４８２】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４８３】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４８４】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４８５】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。

【請求項１４８６】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４８７】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４８８】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４８９】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４９０】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４９１】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４９２】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４９３】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４９４】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４９５】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４９６】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４９７】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４９８】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１４９９】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５００】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５０１】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５０２】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５０３】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５０４】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５０５】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５０６】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５０７】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５０８】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５０９】

繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５１０】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５１１】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５１２】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５１３】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５１４】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項1377の方法。
【請求項１５１５】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５１６】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５１７】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５１８】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５１９】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５２０】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５２１】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５２２】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５２３】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５２４】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５２５】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５２６】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５２７】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５２８】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５２９】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５３０】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５３１】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５３２】

繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５３３】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５３４】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５３５】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５３６】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５３７】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５３８】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５３９】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５４０】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５４１】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５４２】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５４３】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５４４】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５４５】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５４６】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５４７】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５４８】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５４９】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５５０】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項1377の方法。
【請求項１５５１】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５５２】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５５３】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５５４】
抗感染薬がエトポシドである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５５５】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５５６】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５５７】

抗感染薬が白金錯体である、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５５８】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５５９】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５６０】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５６１】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５６２】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５６３】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５６４】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５６５】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５６６】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５６７】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５６８】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５６９】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５７０】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５７１】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５７２】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５７３】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５７４】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５７５】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５７６】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５７７】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５７８】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５７９】

ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５８０】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５８１】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５８２】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５８３】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５８４】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５８５】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５８６】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５８７】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５８８】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５８９】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５９０】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５９１】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５９２】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５９３】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５９４】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５９５】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５９６】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５９７】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。

【請求項１５９８】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１５９９】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６００】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６０１】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６０２】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６０３】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６０４】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６０５】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６０６】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６０７】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６０８】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６０９】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６１０】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６１１】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６１２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６１３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６１４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある

化合物を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６１５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６１６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６１７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６１８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６１９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６２０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６２１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６２２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６２３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６２４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６２５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６２６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６２７】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６２８】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６２９】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。
【請求項１６３０】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレ

ングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。

【請求項１６３１】

ポリマーが、（a）平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1377に記載の方法。

【請求項１６３２】

組成物に着色剤を含む、請求項1377に記載の方法。

【請求項１６３３】

組成が滅菌性である、請求項1377に記載の方法。

【請求項１６３４】

以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして（b）宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は耳換気チューブである。

【請求項１６３５】

請求項目 1634 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして（b）宿主に医療装置を移植する。

【請求項１６３６】

請求項目 1634 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして（b）宿主に医療装置を移植する。

【請求項１６３７】

請求項目 1634 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして（b）宿主に医療装置を移植する。

【請求項１６３８】

請求項目 1634 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして（b）宿主に医療装置を移植する。

【請求項１６３９】

請求項目 1634 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして（b）宿主に医療装置を移植する。

【請求項１６４０】

請求項目 1634 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして（b）宿主に医療装置を移植する。

【請求項１６４１】

医療装置がグロメット形状管である、請求項1634に記載の方法。

【請求項１６４２】

医療装置が T 形状管である、請求項1634に記載の方法。

【請求項１６４３】

医療装置が中耳腔換気用チューブである、請求項1634に記載の方法。

【請求項１６４４】

医療装置がドレインチューブである、請求項1634に記載の方法。

【請求項１６４５】

医療装置が鼓膜用チューブである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６４６】
医療装置が耳鼻科用チューブである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６４７】
医療装置が鼓膜切開用チューブである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６４８】
医療装置が耳管である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６４９】
医療装置が人工耳管である、請求項 1634 に記載の方法。
【請求項１６５０】
医療装置が耳管ステントである、請求項 1634 に記載の方法。
【請求項１６５１】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６５２】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６５３】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６５４】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６５５】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６５６】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６５７】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６５８】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６５９】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６６０】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６６１】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６６２】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６６３】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６６４】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６６５】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６６６】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６６７】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６６８】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項1634に記載の方法。

【請求項１６６９】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６７０】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６７１】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６７２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６７３】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６７４】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６７５】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６７６】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６７７】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６７８】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６７９】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６８０】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６８１】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６８２】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６８３】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６８４】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６８５】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６８６】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６８７】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６８８】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６８９】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項1634に記載の方法。

【請求項１６９０】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６９１】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６９２】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６９３】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６９４】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６９５】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６９６】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６９７】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６９８】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項1634に記載の方法。
【請求項１６９９】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７００】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７０１】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７０２】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７０３】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７０４】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７０５】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７０６】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７０７】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７０８】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７０９】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７１０】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７１１】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７１２】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。

【請求項１７１３】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７１４】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７１５】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７１６】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７１７】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７１８】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７１９】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７２０】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７２１】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７２２】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７２３】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７２４】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７２５】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７２６】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７２７】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７２８】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７２９】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７３０】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７３１】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７３２】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７３３】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。

【請求項１７３４】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７３５】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７３６】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７３７】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７３８】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７３９】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７４０】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７４１】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７４２】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７４３】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７４４】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７４５】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７４６】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７４７】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７４８】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７４９】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７５０】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７５１】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７５２】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７５３】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７５４】

繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７５５】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７５６】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７５７】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７５８】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７５９】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７６０】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７６１】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７６２】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７６３】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７６４】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７６５】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７６６】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７６７】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７６８】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７６９】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７７０】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７７１】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７７２】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７７３】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７７４】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７７５】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７７６】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７７７】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項1634の方法。

【請求項１７７８】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７７９】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７８０】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７８１】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７８２】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７８３】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７８４】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７８５】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７８６】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７８７】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７８８】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７８９】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７９０】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７９１】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７９２】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７９３】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７９４】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７９５】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７９６】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７９７】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７９８】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１７９９】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８００】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８０１】

繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８０２】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８０３】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８０４】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８０５】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８０６】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８０７】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８０８】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８０９】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８１０】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８１１】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８１２】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８１３】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項1634の方法。
【請求項１８１４】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８１５】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８１６】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８１７】
抗感染薬がエトポシドである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８１８】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８１９】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８２０】
抗感染薬が白金錯体である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８２１】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８２２】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８２３】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８２４】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８２５】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８２６】

ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８２７】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８２８】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８２９】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８３０】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８３１】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８３２】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８３３】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８３４】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８３５】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８３６】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８３７】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８３８】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８３９】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８４０】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８４１】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８４２】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８４３】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８４４】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８４５】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８４６】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８４７】

ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８４８】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８４９】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８５０】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８５１】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８５２】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８５３】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８５４】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８５５】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８５６】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８５７】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８５８】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８５９】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８６０】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８６１】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８６２】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８６３】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８６４】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。

【請求項１８６５】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８６６】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８６７】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８６８】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８６９】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８７０】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８７１】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８７２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８７３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８７４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８７５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８７６】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８７７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８７８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８７９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８８０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８８１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物

質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８８２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８８３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８８４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８８５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８８６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８８７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８８８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８８９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８９０】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８９１】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８９２】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８９３】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８９４】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８９５】
組成物に着色剤を含む、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８９６】
組成が滅菌性である、請求項1634に記載の方法。
【請求項１８９７】

以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は眼球内移植片である。

【請求項１８９８】

請求項目 1897 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項１８９９】

請求項目 1897 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項１９００】

請求項目 1897 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項１９０１】

請求項目 1897 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項１９０２】

請求項目 1897 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項１９０３】

請求項目 1897 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項１９０４】

請求項1897に記載の方法で、医療装置がレンズの不透明化を阻止するための眼内レンズからなる方法。

【請求項１９０５】

請求項1897に記載の方法で、医療装置がポリメタクリル酸メチル眼内レンズからなる方法。

【請求項１９０６】

請求項1897に記載の方法で、医療装置がシリコーン眼内レンズからなる方法。

【請求項１９０７】

請求項1897に記載の方法で、医療装置が色消しレンズからなる方法。

【請求項１９０８】

医療装置が偽水晶体である、請求項1897に記載の方法。

【請求項１９０９】

請求項1897に記載の方法で、医療装置が有水晶体レンズからなる方法。

【請求項１９１０】

請求項1897に記載の方法で、医療装置が無水晶体レンズからなる方法。

【請求項１９１１】

請求項1897に記載の方法で、医療装置が多焦点眼内レンズからなる方法。

【請求項１９１２】

請求項1897に記載の方法で、医療装置が親水性および疎水性アクリル眼内レンズからなる方法。

【請求項１９１３】
医療装置が眼球内移植片である、請求項 1897 に記載の方法。
【請求項１９１４】
請求項1897に記載の方法で、医療装置が光学レンズからなる方法。
【請求項１９１５】
請求項1897に記載の方法で、医療装置がガス浸透性ハードレンズからなる方法。
【請求項１９１６】
請求項1897に記載の方法で、医療装置が折りたたみ可能眼内レンズからなる方法。
【請求項１９１７】
請求項1897に記載の方法で、医療装置が剛体内レンズからなる方法。
【請求項１９１８】
請求項1897に記載の方法で、医療装置が視力障害の矯正用移植片からなる方法。
【請求項１９１９】
請求項1897に記載の方法で、医療装置が角膜の移植に併せて使用するために適応された、眼球内移植片からなる方法。
【請求項１９２０】
請求項1897に記載の方法で、医療装置が嚢外白内障摘出後の二次白内障の治療と併せて使用するために適応された、眼球内移植片からなる方法。
【請求項１９２１】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９２２】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９２３】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９２４】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９２５】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９２６】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９２７】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９２８】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９２９】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９３０】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９３１】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９３２】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９３３】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９３４】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９３５】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。

【請求項１９３６】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９３７】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９３８】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９３９】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９４０】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９４１】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９４２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９４３】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９４４】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９４５】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９４６】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９４７】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９４８】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９４９】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９５０】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９５１】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９５２】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９５３】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９５４】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９５５】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９５６】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。

【請求項１９５７】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９５８】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９５９】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９６０】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９６１】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９６２】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９６３】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９６４】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９６５】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９６６】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９６７】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９６８】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９６９】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９７０】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９７１】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９７２】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９７３】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９７４】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９７５】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９７６】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９７７】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９７８】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９７９】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。

【請求項１９８０】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９８１】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９８２】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９８３】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９８４】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９８５】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９８６】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９８７】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９８８】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９８９】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９９０】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９９１】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９９２】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９９３】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９９４】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９９５】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９９６】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９９７】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９９８】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項１９９９】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０００】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２００１】

繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項２００２】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２００３】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２００４】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２００５】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２００６】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２００７】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２００８】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２００９】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０１０】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０１１】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０１２】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０１３】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０１４】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０１５】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０１６】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０１７】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０１８】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０１９】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０２０】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。

【請求項２０２１】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０２２】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０２３】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０２４】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０２５】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０２６】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０２７】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０２８】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０２９】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０３０】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０３１】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０３２】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０３３】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０３４】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０３５】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０３６】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０３７】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０３８】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０３９】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０４０】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０４１】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０４２】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０４３】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０４４】

繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０４５】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０４６】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０４７】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項1897の方法。
【請求項２０４８】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０４９】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０５０】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０５１】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０５２】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０５３】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０５４】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０５５】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０５６】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０５７】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０５８】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０５９】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０６０】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０６１】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０６２】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０６３】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０６４】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０６５】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０６６】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０６７】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項1897に記載の方法。

【請求項２０６８】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０６９】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０７０】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０７１】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０７２】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０７３】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０７４】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０７５】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０７６】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０７７】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０７８】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０７９】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０８０】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０８１】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０８２】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０８３】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項1897の方法。
【請求項２０８４】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０８５】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０８６】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０８７】
抗感染薬がエトポシドである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０８８】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０８９】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０９０】
抗感染薬が白金錯体である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０９１】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０９２】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項1897に記載の方法。

【請求項２０９３】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０９４】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０９５】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０９６】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０９７】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０９８】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２０９９】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１００】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１０１】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１０２】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１０３】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１０４】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１０５】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１０６】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１０７】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１０８】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１０９】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１１０】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１１１】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１１２】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１１３】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１１４】

ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１１５】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１１６】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１１７】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１１８】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１１９】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１２０】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１２１】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１２２】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１２３】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１２４】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１２５】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１２６】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１２７】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１２８】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１２９】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１３０】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１３１】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１３２】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成

る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１３３】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１３４】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１３５】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１３６】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１３７】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１３８】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１３９】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１４０】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１４１】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１４２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１４３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１４４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１４５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１４６】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１４７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１４８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１４９】

ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１５０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１５１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１５２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１５３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１５４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１５５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１５６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１５７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１５８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１５９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１６０】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１６１】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１６２】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１６３】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１６４】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸

化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１６５】
組成物に着色剤を含む、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１６６】
組成が滅菌性である、請求項1897に記載の方法。
【請求項２１６７】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は肥厚性瘢痕またはケロイドを治療するための装置である。
【請求項２１６８】
請求項目 2167 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２１６９】
請求項目 2167 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２１７０】
請求項目 2167 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２１７１】
請求項目 2167 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２１７２】
請求項目 2167 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２１７３】
請求項目 2167 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２１７４】
医療装置が外部組織拡張装置を含む、肥厚性瘢痕またはケロイドを治療するための装置である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１７５】
医療装置がマスク用の要素を含む、肥厚性瘢痕またはケロイドを治療するための装置で、該マスク用の要素が瘢痕組織を圧迫する、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１７６】
医療装置がロック用の要素と掴むための構造を持つ、肥厚性瘢痕またはケロイドを治療するための装置で、皮膚の傷の真皮層および表皮層を互いに押し付けができる、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１７７】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１７８】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項2167に記載の方法。

【請求項２１７９】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１８０】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１８１】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１８２】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１８３】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１８４】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１８５】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１８６】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１８７】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１８８】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１８９】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１９０】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１９１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１９２】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１９３】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１９４】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１９５】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１９６】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１９７】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１９８】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２１９９】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２００】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２０１】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２０２】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２０３】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２０４】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２０５】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２０６】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２０７】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２０８】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２０９】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２１０】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２１１】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２１２】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２１３】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２１４】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２１５】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２１６】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２１７】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２１８】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２１９】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２２０】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２２１】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２２２】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２２３】

繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２２４】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２２５】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２２６】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２２７】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２２８】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２２９】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２３０】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２３１】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２３２】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２３３】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２３４】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２３５】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２３６】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２３７】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２３８】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２３９】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２４０】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２４１】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２４２】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２４３】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２４４】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２４５】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシン

バスタチンかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２４６】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２４７】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２４８】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２４９】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２５０】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２５１】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２５２】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２５３】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２５４】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２５５】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２５６】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２５７】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２５８】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２５９】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２６０】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２６１】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２６２】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２６３】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２６４】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２６５】

繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２６６】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２６７】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２６８】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２６９】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２７０】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２７１】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２７２】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２７３】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２７４】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２７５】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２７６】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２７７】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２７８】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２７９】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２８０】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２８１】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２８２】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２８３】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２８４】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２８５】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２８６】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２８７】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。

【請求項２２８８】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２８９】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２９０】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２９１】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２９２】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２９３】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２９４】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２９５】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２９６】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２９７】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２９８】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２２９９】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３００】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３０１】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３０２】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３０３】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項2167の方法。
【請求項２３０４】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３０５】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３０６】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３０７】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３０８】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３０９】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３１０】

繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３１１】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３１２】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３１３】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３１４】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３１５】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３１６】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３１７】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３１８】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３１９】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３２０】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３２１】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３２２】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３２３】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３２４】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３２５】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３２６】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３２７】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３２８】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３２９】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３３０】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３３１】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３３２】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３３３】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３３４】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項2167に記載の方法。

【請求項２３３５】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３３６】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３３７】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３３８】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３３９】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項2167の方法。
【請求項２３４０】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３４１】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３４２】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３４３】
抗感染薬がエトポシドである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３４４】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３４５】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３４６】
抗感染薬が白金錯体である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３４７】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３４８】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３４９】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３５０】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３５１】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３５２】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３５３】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３５４】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３５５】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３５６】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３５７】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３５８】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。

【請求項２３５９】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３６０】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３６１】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３６２】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３６３】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３６４】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３６５】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３６６】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３６７】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３６８】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３６９】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３７０】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３７１】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３７２】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３７３】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３７４】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３７５】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３７６】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３７７】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３７８】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３７９】

ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３８０】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３８１】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３８２】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３８３】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３８４】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３８５】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３８６】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３８７】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３８８】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３８９】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３９０】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３９１】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３９２】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３９３】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３９４】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３９５】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。

【請求項２３９６】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３９７】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３９８】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２３９９】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４００】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４０１】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４０２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４０３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４０４】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４０５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４０６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４０７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４０８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４０９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４１０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４１１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４１２】

ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４１３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４１４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４１５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４１６】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４１７】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４１８】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４１９】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４２０】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４２１】
組成物に着色剤を含む、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４２２】
組成が滅菌性である、請求項2167に記載の方法。
【請求項２４２３】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は血管グラフトである。
【請求項２４２４】
請求項目 2423 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２４２５】
請求項目 2423 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２４２６】
請求項目 2423 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移

植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２４２７】
請求項目 2423 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２４２８】
請求項目 2423 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２４２９】
請求項目 2423 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２４３０】
医療装置が余分な血管グラフトである、請求項 2423 に記載の方法。
【請求項２４３１】
医療装置が血管内グラフトである、請求項 2423 に記載の方法。
【請求項２４３２】
医療装置が動脈瘤により損傷された血管を置換するための血管グラフトである、請求項 2423 に記載の方法。
【請求項２４３３】
医療装置が内膜過形成により損傷された血管を置換するための血管グラフトである、請求項 2423 に記載の方法。
【請求項２４３４】
医療装置が血栓症により損傷された血管を置換するための血管グラフトである、請求項 2423 に記載の方法。
【請求項２４３５】
医療装置が血管へのアクセスを提供するために適応された血管グラフトである、請求項 2423 に記載の方法。
【請求項２４３６】
医療装置が静脈の損傷したまたは患部の領域を通る血流のための代替導管を提供するために適応された血管グラフトである、請求項 2423 に記載の方法。
【請求項２４３７】
医療装置が動脈の損傷したまたは患部の領域を通る血流のための代替導管を提供するために適応された血管グラフトである、請求項 2423 に記載の方法。
【請求項２４３８】
医療装置が合成バイパスグラフトである、請求項2423の方法。
【請求項２４３９】
医療装置が大腿・膝窩合成バイパスグラフトである、請求項2423の方法。
【請求項２４４０】
医療装置が大腿部間合成バイパスグラフトである、請求項2423の方法。
【請求項２４４１】
医療装置が腋窩・大腿合成バイパスグラフトである、請求項2423の方法。
【請求項２４４２】
医療装置が静脈グラフトである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４４３】
医療装置が末梢静脈グラフトである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４４４】
医療装置が冠静脈グラフトである、請求項2423に記載の方法。

【請求項２４４５】
医療装置が内胸動脈グラフトである、請求項 2423 に記載の方法。
【請求項２４４６】
医療装置が分岐血管グラフトである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４４７】
医療装置が管腔内グラフトである、請求項 2423 に記載の方法。
【請求項２４４８】
医療装置が補綴血管グラフトである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４４９】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４５０】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４５１】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４５２】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４５３】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４５４】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４５５】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４５６】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４５７】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４５８】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４５９】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４６０】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４６１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４６２】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４６３】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４６４】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４６５】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４６６】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４６７】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。

【請求項２４６８】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４６９】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４７０】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４７１】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４７２】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４７３】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４７４】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４７５】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４７６】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４７７】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４７８】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４７９】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４８０】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４８１】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４８２】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４８３】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４８４】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４８５】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４８６】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４８７】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４８８】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４８９】

繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４９０】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４９１】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４９２】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４９３】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４９４】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４９５】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４９６】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４９７】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４９８】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２４９９】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５００】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５０１】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５０２】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５０３】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５０４】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５０５】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５０６】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５０７】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５０８】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５０９】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５１０】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５１１】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５１２】

繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５１３】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５１４】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５１５】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５１６】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５１７】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５１８】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５１９】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５２０】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５２１】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５２２】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５２３】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５２４】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５２５】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５２６】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５２７】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５２８】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５２９】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５３０】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５３１】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５３２】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。

【請求項２５３３】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５３４】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５３５】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５３６】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５３７】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５３８】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５３９】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項2423 に記載の方法。
【請求項２５４０】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５４１】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５４２】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５４３】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５４４】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５４５】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５４６】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５４７】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５４８】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５４９】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５５０】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５５１】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５５２】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５５３】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。

【請求項２５５４】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５５５】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５５６】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５５７】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５５８】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５５９】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５６０】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５６１】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５６２】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５６３】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５６４】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５６５】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５６６】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５６７】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５６８】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５６９】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５７０】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５７１】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５７２】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５７３】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５７４】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５７５】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項2423の方法。
【請求項２５７６】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５７７】

繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５７８】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５７９】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５８０】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５８１】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５８２】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５８３】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５８４】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５８５】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５８６】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５８７】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５８８】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５８９】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５９０】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５９１】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５９２】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５９３】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５９４】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５９５】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５９６】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５９７】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５９８】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項2423に記載の方法。
【請求項２５９９】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６００】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項2423に記載の方法。

【請求項２６０１】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６０２】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６０３】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６０４】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６０５】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６０６】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６０７】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６０８】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６０９】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６１０】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６１１】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項2423の方法。
【請求項２６１２】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６１３】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６１４】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６１５】
抗感染薬がエトポシドである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６１６】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６１７】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６１８】
抗感染薬が白金錯体である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６１９】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６２０】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６２１】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６２２】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６２３】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６２４】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６２５】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法

。
【請求項２６２６】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６２７】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６２８】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６２９】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６３０】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６３１】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６３２】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６３３】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６３４】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６３５】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６３６】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６３７】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６３８】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６３９】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６４０】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６４１】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６４２】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６４３】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６４４】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６４５】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６４６】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。

【請求項２６４７】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６４８】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６４９】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６５０】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６５１】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６５２】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６５３】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６５４】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６５５】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６５６】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６５７】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６５８】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６５９】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６６０】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６６１】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６６２】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６６３】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。

【請求項２６６４】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６６５】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６６６】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６６７】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６６８】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６６９】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６７０】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６７１】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６７２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６７３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６７４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６７５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６７６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６７７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６７８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６７９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６８０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基

がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６８１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６８２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６８３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６８４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６８５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６８６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６８７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６８８】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６８９】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６９０】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６９１】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６９２】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６９３】
組成物に着色剤を含む、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６９４】
組成が滅菌性である、請求項2423に記載の方法。
【請求項２６９５】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成

阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は血液透析アクセス装置である。
【請求項２６９６】
請求項目 2695 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２６９７】
請求項目 2695 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２６９８】
請求項目 2695 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２６９９】
請求項目 2695 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２７００】
請求項目 2695 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２７０１】
請求項目 2695 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２７０２】
医療装置が動静脈瘻グラフトである、請求項 2695 に記載の方法。
【請求項２７０３】
医療装置が動静脈アクセスグラフトである、請求項 2695 に記載の方法。
【請求項２７０４】
医療装置が静脈カテーテルである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７０５】
医療装置が血管グラフトである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７０６】
医療装置が移植可能なポートである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７０７】
医療装置が動静脈シャントである、請求項 2695 に記載の方法。
【請求項２７０８】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７０９】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７１０】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７１１】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７１２】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７１３】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項2695に記載の方法。

【請求項２７１４】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７１５】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７１６】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７１７】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７１８】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７１９】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７２０】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７２１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７２２】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７２３】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７２４】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７２５】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７２６】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７２７】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７２８】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７２９】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７３０】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７３１】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７３２】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７３３】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７３４】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７３５】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項2695に記載の方法。

【請求項２７３６】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７３７】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７３８】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７３９】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７４０】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７４１】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７４２】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７４３】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７４４】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７４５】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７４６】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７４７】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７４８】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７４９】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７５０】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７５１】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７５２】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７５３】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７５４】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７５５】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７５６】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７５７】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７５８】

繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７５９】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７６０】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７６１】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７６２】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７６３】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７６４】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７６５】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７６６】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７６７】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７６８】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７６９】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７７０】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７７１】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７７２】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７７３】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７７４】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７７５】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７７６】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７７７】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７７８】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７７９】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。

【請求項２７８０】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７８１】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７８２】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７８３】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７８４】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７８５】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７８６】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７８７】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７８８】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７８９】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７９０】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７９１】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７９２】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７９３】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７９４】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７９５】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７９６】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７９７】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２７９８】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項2695 に記載の方法。

【請求項２７９９】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８００】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８０１】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８０２】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８０３】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８０４】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８０５】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８０６】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８０７】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８０８】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８０９】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８１０】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８１１】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８１２】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８１３】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８１４】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８１５】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８１６】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８１７】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８１８】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８１９】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８２０】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８２１】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８２２】

繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８２３】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８２４】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８２５】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８２６】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８２７】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８２８】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８２９】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８３０】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８３１】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８３２】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８３３】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８３４】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項2695の方法。
【請求項２８３５】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８３６】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８３７】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８３８】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８３９】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８４０】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８４１】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８４２】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８４３】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８４４】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８４５】

繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項2695に記載の方法。

【請求項２８４６】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８４７】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８４８】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８４９】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８５０】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８５１】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８５２】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８５３】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８５４】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８５５】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８５６】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８５７】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８５８】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８５９】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８６０】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８６１】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８６２】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８６３】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８６４】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８６５】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８６６】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８６７】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８６８】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８６９】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項2695に記載の方法。

【請求項２８７０】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項2695の方法。
【請求項２８７１】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８７２】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８７３】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８７４】
抗感染薬がエトポシドである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８７５】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８７６】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８７７】
抗感染薬が白金錯体である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８７８】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８７９】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８８０】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８８１】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８８２】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８８３】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８８４】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８８５】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８８６】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８８７】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８８８】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８８９】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８９０】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８９１】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８９２】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８９３】

ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８９４】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８９５】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８９６】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８９７】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８９８】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２８９９】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９００】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９０１】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９０２】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９０３】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９０４】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９０５】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９０６】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９０７】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９０８】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９０９】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９１０】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９１１】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９１２】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。

【請求項２９１３】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９１４】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９１５】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９１６】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９１７】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９１８】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９１９】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９２０】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９２１】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９２２】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９２３】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９２４】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９２５】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９２６】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９２７】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９２８】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９２９】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。

【請求項２９３０】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９３１】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９３２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９３３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９３４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９３５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９３６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９３７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９３８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９３９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９４０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９４１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９４２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９４３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９４４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９４５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。

【請求項２９４６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９４７】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９４８】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９４９】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９５０】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９５１】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９５２】
組成物に着色剤を含む、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９５３】
組成が滅菌性である、請求項2695に記載の方法。
【請求項２９５４】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置はフィルムまたはメッシュから成る。
【請求項２９５５】
請求項目 2954 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２９５６】
請求項目 2954 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２９５７】
請求項目 2954 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２９５８】
請求項目 2954 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２９５９】
請求項目 2954 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移

植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２９６０】
請求項目 2954 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項２９６１】
医療装置が外科的バリアーである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９６２】
医療装置が外科用接着バリアーである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９６３】
医療装置が外科用シートである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９６４】
医療装置が外科用パッチである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９６５】
医療装置が外科用ラップである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９６６】
医療装置が血管用ラップである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９６７】
医療装置が室周囲ラップである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９６８】
医療装置が外膜用ラップである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９６９】
医療装置が外膜周囲用のラップである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９７０】
医療装置が外膜用シートである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９７１】
医療装置が室周囲メッシュである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９７２】
医療装置が包帯である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９７３】
医療装置が液体包帯である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９７４】
医療装置が外科用ドレッシングである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９７５】
医療装置がガーゼである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９７６】
医療装置が繊維である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９７７】
医療装置がテープである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９７８】
医療装置が外科用膜である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９７９】
医療装置がポリマー基質である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９８０】
医療装置が組織を覆う、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９８１】
医療装置が外科用基質である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９８２】
医療装置がエンベロープである、請求項2954に記載の方法。

【請求項２９８３】
医療装置が組織を覆う、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９８４】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９８５】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９８６】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９８７】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９８８】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９８９】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９９０】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９９１】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９９２】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９９３】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９９４】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９９５】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９９６】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９９７】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９９８】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項２９９９】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０００】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３００１】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３００２】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３００３】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３００４】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３００５】

繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３００６】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３００７】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３００８】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３００９】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０１０】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０１１】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０１２】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０１３】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０１４】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０１５】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０１６】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０１７】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０１８】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０１９】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０２０】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０２１】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０２２】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０２３】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０２４】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０２５】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０２６】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０２７】

繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０２８】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０２９】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０３０】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０３１】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０３２】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０３３】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０３４】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０３５】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０３６】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０３７】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０３８】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０３９】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０４０】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０４１】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０４２】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０４３】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０４４】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０４５】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０４６】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０４７】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０４８】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０４９】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。

【請求項３０５０】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０５１】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０５２】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０５３】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０５４】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０５５】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０５６】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０５７】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０５８】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０５９】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０６０】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０６１】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０６２】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０６３】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０６４】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０６５】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０６６】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０６７】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０６８】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０６９】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。

【請求項３０７０】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０７１】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０７２】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０７３】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０７４】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項2954 に記載の方法。
【請求項３０７５】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０７６】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０７７】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０７８】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０７９】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０８０】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０８１】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０８２】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０８３】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０８４】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０８５】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０８６】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０８７】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０８８】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０８９】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０９０】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０９１】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。

【請求項３０９２】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０９３】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０９４】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０９５】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０９６】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０９７】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０９８】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３０９９】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１００】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１０１】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１０２】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１０３】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１０４】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１０５】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１０６】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１０７】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１０８】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１０９】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１１０】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項2954の方法。
【請求項３１１１】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１１２】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１１３】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１１４】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。

【請求項３１１５】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１１６】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１１７】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１１８】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１１９】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１２０】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１２１】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１２２】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１２３】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１２４】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１２５】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１２６】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１２７】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１２８】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１２９】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１３０】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１３１】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１３２】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１３３】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１３４】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１３５】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１３６】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１３７】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１３８】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項2954に記載の方法。

【請求項３１３９】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１４０】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１４１】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１４２】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１４３】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１４４】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１４５】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１４６】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項2954の方法。
【請求項３１４７】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１４８】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１４９】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１５０】
抗感染薬がエトポシドである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１５１】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１５２】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１５３】
抗感染薬が白金錯体である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１５４】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１５５】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１５６】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１５７】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１５８】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１５９】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１６０】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１６１】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１６２】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。

【請求項３１６３】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１６４】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１６５】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１６６】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１６７】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１６８】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１６９】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１７０】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１７１】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１７２】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１７３】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１７４】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１７５】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１７６】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１７７】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１７８】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１７９】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１８０】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１８１】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１８２】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１８３】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１８４】

ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１８５】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１８６】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１８７】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１８８】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１８９】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１９０】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１９１】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１９２】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１９３】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１９４】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１９５】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１９６】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１９７】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１９８】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３１９９】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２００】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。

【請求項３２０１】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２０２】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２０３】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２０４】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２０５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２０６】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２０７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２０８】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２０９】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２１０】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２１１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２１２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２１３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２１４】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２１５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２１６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２１７】

ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２１８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２１９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２２０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２２１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２２２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２２３】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２２４】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２２５】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２２６】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２２７】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２２８】
組成物に着色剤を含む、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２２９】
組成が滅菌性である、請求項2954に記載の方法。
【請求項３２３０】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は緑内障ドレナージ装置である。
【請求項３２３１】
請求項目 3230 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項３２３２】
請求項目 3230 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３２３３】
請求項目 3230 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３２３４】
請求項目 3230 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３２３５】
請求項目 3230 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３２３６】
請求項目 3230 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３２３７】
請求項目 3230 に記載の方法で、医療装置がプレートと管を含む緑内障ドレナージ装置からなる。
【請求項３２３８】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２３９】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２４０】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２４１】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２４２】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２４３】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２４４】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２４５】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２４６】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２４７】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２４８】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２４９】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２５０】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項3230に記載の方法。

【請求項３２５１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２５２】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２５３】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２５４】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２５５】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２５６】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２５７】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２５８】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２５９】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２６０】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２６１】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２６２】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２６３】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２６４】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２６５】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２６６】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２６７】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２６８】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２６９】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２７０】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２７１】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２７２】

繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２７３】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２７４】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２７５】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２７６】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２７７】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２７８】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２７９】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２８０】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２８１】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２８２】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２８３】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２８４】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２８５】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２８６】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２８７】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２８８】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２８９】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２９０】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２９１】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２９２】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２９３】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２９４】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項3230に記載の方法。

【請求項３２９５】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２９６】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２９７】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２９８】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３２９９】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３００】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３０１】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３０２】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３０３】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３０４】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３０５】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３０６】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３０７】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３０８】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３０９】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３１０】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３１１】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３１２】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３１３】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３１４】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３１５】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３１６】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方

法。
【請求項３３１７】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３１８】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３１９】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３２０】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３２１】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３２２】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３２３】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３２４】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３２５】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３２６】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３２７】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３２８】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項3230 に記載の方法。
【請求項３３２９】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３３０】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３３１】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３３２】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３３３】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３３４】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３３５】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。

【請求項３３３６】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３３７】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３３８】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３３９】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３４０】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３４１】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３４２】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３４３】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３４４】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３４５】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３４６】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３４７】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３４８】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３４９】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３５０】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３５１】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３５２】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３５３】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３５４】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３５５】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３５６】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３５７】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３５８】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３５９】

繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３６０】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３６１】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３６２】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３６３】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３６４】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項3230の方法。
【請求項３３６５】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３６６】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３６７】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３６８】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３６９】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３７０】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３７１】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３７２】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３７３】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３７４】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３７５】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３７６】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３７７】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３７８】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３７９】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３８０】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３８１】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３８２】

繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３８３】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３８４】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３８５】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３８６】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３８７】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３８８】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３８９】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３９０】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３９１】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３９２】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３９３】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３９４】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３９５】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３９６】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３９７】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３９８】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３３９９】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４００】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項3230の方法。
【請求項３４０１】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４０２】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４０３】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４０４】
抗感染薬がエトポシドである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４０５】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４０６】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４０７】

抗感染薬が白金錯体である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４０８】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４０９】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４１０】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４１１】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４１２】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４１３】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４１４】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４１５】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４１６】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４１７】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４１８】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４１９】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４２０】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４２１】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４２２】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４２３】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４２４】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４２５】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４２６】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４２７】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４２８】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４２９】

ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４３０】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４３１】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４３２】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４３３】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４３４】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４３５】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４３６】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４３７】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４３８】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４３９】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４４０】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４４１】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４４２】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４４３】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４４４】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４４５】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４４６】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４４７】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。

【請求項３４４８】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４４９】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４５０】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４５１】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４５２】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４５３】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４５４】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４５５】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４５６】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４５７】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４５８】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４５９】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４６０】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４６１】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４６２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４６３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４６４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある

化合物を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４６５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４６６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４６７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４６８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４６９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４７０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４７１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４７２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４７３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４７４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４７５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４７６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４７７】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４７８】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４７９】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４８０】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレ

ングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４８１】
ポリマーが、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４８２】
組成物に着色剤を含む、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４８３】
組成が滅菌性である、請求項3230に記載の方法。
【請求項３４８４】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は補綴の心臓弁またはその部品からなる。
【請求項３４８５】
請求項目 3484 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３４８６】
請求項目 3484 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３４８７】
請求項目 3484 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３４８８】
請求項目 3484 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３４８９】
請求項目 3484 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３４９０】
請求項目 3484 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３４９１】
医療装置が機械的補綴の心臓弁である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３４９２】
医療装置が生体心臓弁である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３４９３】
医療装置が補綴の心臓弁を受領するための移植可能な環状リングである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３４９４】
医療装置が人工心臓弁を取り付けるために周辺に先細りしたスレッドのある縫合環を持っ

ている、請求項3484に記載の方法。
【請求項３４９５】
医療装置が機械的補綴の心臓弁用の縫合環である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３４９６】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３４９７】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３４９８】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３４９９】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５００】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５０１】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５０２】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５０３】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５０４】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５０５】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５０６】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５０７】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５０８】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５０９】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５１０】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５１１】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５１２】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５１３】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５１４】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５１５】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５１６】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。

【請求項３５１７】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５１８】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５１９】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５２０】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５２１】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５２２】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５２３】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５２４】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５２５】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５２６】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５２７】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５２８】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５２９】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５３０】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５３１】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５３２】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５３３】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５３４】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５３５】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５３６】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５３７】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５３８】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項3484に記載の方法。

【請求項３５３９】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５４０】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５４１】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５４２】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５４３】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５４４】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５４５】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５４６】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５４７】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５４８】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５４９】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５５０】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５５１】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５５２】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５５３】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５５４】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５５５】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５５６】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５５７】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５５８】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５５９】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５６０】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５６１】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗

薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５６２】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５６３】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５６４】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５６５】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５６６】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５６７】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５６８】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５６９】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５７０】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５７１】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５７２】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５７３】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５７４】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５７５】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５７６】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５７７】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５７８】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５７９】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５８０】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５８１】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方

法。
【請求項３５８２】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５８３】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５８４】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５８５】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５８６】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項3484 に記載の方法。
【請求項３５８７】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５８８】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５８９】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５９０】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５９１】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５９２】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５９３】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５９４】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５９５】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５９６】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５９７】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５９８】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３５９９】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６００】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６０１】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６０２】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６０３】

繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６０４】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６０５】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６０６】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６０７】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６０８】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６０９】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６１０】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６１１】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６１２】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６１３】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６１４】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６１５】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６１６】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６１７】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６１８】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６１９】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６２０】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６２１】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６２２】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項3484の方法。
【請求項３６２３】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６２４】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６２５】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６２６】

繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６２７】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６２８】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６２９】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６３０】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６３１】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６３２】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６３３】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６３４】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６３５】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６３６】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６３７】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６３８】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６３９】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６４０】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６４１】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６４２】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６４３】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６４４】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６４５】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６４６】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６４７】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６４８】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６４９】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６５０】

繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６５１】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６５２】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６５３】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６５４】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６５５】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６５６】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６５７】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６５８】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項3484の方法。
【請求項３６５９】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６６０】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６６１】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６６２】
抗感染薬がエトポシドである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６６３】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６６４】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６６５】
抗感染薬が白金錯体である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６６６】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６６７】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６６８】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６６９】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６７０】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６７１】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６７２】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６７３】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６７４】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法

。
【請求項３６７５】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６７６】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６７７】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６７８】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６７９】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６８０】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６８１】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６８２】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６８３】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６８４】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６８５】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６８６】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６８７】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６８８】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６８９】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６９０】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６９１】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６９２】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６９３】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６９４】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６９５】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。

【請求項３６９６】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６９７】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６９８】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３６９９】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７００】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７０１】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７０２】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７０３】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７０４】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７０５】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７０６】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７０７】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７０８】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７０９】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７１０】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７１１】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７１２】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレ

ンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７１３】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７１４】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７１５】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７１６】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７１７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７１８】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７１９】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７２０】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７２１】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７２２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７２３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７２４】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７２５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７２６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７２７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７２８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。

【請求項３７２９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７３０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７３１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７３２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７３３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７３４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７３５】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７３６】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７３７】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７３８】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７３９】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７４０】
組成物に着色剤を含む、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７４１】
組成が滅菌性である、請求項3484に記載の方法。
【請求項３７４２】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は陰茎の移植片である。
【請求項３７４３】
請求項目 3742 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主

に医療装置を移植する。
【請求項３７４４】
請求項目 3742 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３７４５】
請求項目 3742 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３７４６】
請求項目 3742 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３７４７】
請求項目 3742 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３７４８】
請求項目 3742 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項３７４９】
請求項目 3742 に記載の方法で、医療装置が柔軟性のあるロッドの陰茎の移植片である。
【請求項３７５０】
請求項目 3742 に記載の方法で、医療装置がヒンジの付いたロッドの陰茎の移植片である。
【請求項３７５１】
請求項目 3742 に記載の方法で、医療装置がポンプの付いた膨張可能の陰茎の移植片である。
【請求項３７５２】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７５３】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７５４】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７５５】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７５６】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７５７】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７５８】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７５９】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７６０】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７６１】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項3742に記載の方法。

【請求項３７６２】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７６３】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７６４】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７６５】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７６６】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７６７】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７６８】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７６９】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７７０】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７７１】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７７２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７７３】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７７４】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７７５】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７７６】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７７７】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７７８】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７７９】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７８０】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７８１】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７８２】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７８３】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項3742に記載の方法。

【請求項３７８４】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７８５】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７８６】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７８７】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７８８】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７８９】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７９０】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７９１】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７９２】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７９３】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７９４】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７９５】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７９６】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７９７】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７９８】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３７９９】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８００】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８０１】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８０２】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８０３】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８０４】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８０５】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３８０６】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８０７】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８０８】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８０９】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８１０】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８１１】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８１２】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８１３】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８１４】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８１５】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８１６】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８１７】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８１８】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８１９】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８２０】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８２１】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８２２】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８２３】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８２４】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８２５】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８２６】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８２７】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８２８】

繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８２９】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８３０】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８３１】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８３２】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８３３】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８３４】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８３５】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８３６】
繊維形成阻害剤が27-O-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８３７】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８３８】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８３９】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８４０】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８４１】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８４２】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項3742 に記載の方法。
【請求項３８４３】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８４４】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８４５】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８４６】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８４７】

繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８４８】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８４９】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８５０】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８５１】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８５２】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８５３】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８５４】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８５５】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８５６】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８５７】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８５８】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８５９】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８６０】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８６１】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８６２】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８６３】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８６４】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８６５】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８６６】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８６７】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８６８】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８６９】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８７０】

繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８７１】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８７２】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８７３】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８７４】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８７５】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８７６】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８７７】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８７８】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項3742の方法。
【請求項３８７９】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８８０】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８８１】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８８２】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８８３】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８８４】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８８５】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８８６】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８８７】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８８８】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８８９】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８９０】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８９１】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８９２】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８９３】

繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８９４】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８９５】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８９６】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８９７】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８９８】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３８９９】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９００】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９０１】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９０２】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９０３】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９０４】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９０５】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９０６】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９０７】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９０８】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９０９】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９１０】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９１１】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９１２】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９１３】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９１４】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項3742の方法。
【請求項３９１５】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９１６】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９１７】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９１８】

抗感染薬がエトポシドである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９１９】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９２０】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９２１】
抗感染薬が白金錯体である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９２２】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９２３】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９２４】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９２５】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９２６】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９２７】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９２８】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９２９】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９３０】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９３１】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９３２】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９３３】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９３４】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９３５】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９３６】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９３７】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９３８】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９３９】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９４０】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９４１】

ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９４２】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９４３】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９４４】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９４５】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９４６】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９４７】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９４８】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９４９】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９５０】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９５１】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９５２】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９５３】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９５４】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９５５】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９５６】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９５７】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９５８】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９５９】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９６０】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９６１】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９６２】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９６３】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９６４】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９６５】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９６６】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９６７】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９６８】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９６９】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９７０】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９７１】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９７２】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９７３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９７４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９７５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９７６】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９７７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９７８】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９７９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９８０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９８１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９８２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９８３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９８４】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９８５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９８６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９８７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９８８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９８９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９９０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９９１】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９９２】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。

【請求項３９９３】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９９４】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９９５】
ポリマーが、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９９６】
組成物に着色剤を含む、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９９７】
組成が滅菌性である、請求項3742に記載の方法。
【請求項３９９８】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は気管内チューブまたは気管カニューレである。
【請求項３９９９】
請求項目 3998 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４０００】
請求項目 3998 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４００１】
請求項目 3998 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４００２】
請求項目 3998 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４００３】
請求項目 3998 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４００４】
請求項目 3998 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４００５】
医療装置が気管内チューブである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４００６】

医療装置が単一の管腔を持つ気管内チューブである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４００７】
医療装置が二つの管腔を持つ気管内チューブである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４００８】
医療装置が気管カニューレである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４００９】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０１０】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０１１】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０１２】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０１３】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０１４】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０１５】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０１６】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０１７】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０１８】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０１９】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０２０】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０２１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０２２】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０２３】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０２４】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０２５】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０２６】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０２７】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０２８】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０２９】

繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０３０】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０３１】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０３２】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０３３】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０３４】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０３５】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０３６】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０３７】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０３８】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０３９】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０４０】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０４１】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０４２】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０４３】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０４４】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０４５】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０４６】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０４７】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０４８】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０４９】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０５０】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項3998に記載の方法。

【請求項４０５１】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０５２】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０５３】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０５４】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０５５】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０５６】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０５７】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０５８】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０５９】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０６０】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０６１】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０６２】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０６３】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０６４】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０６５】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０６６】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０６７】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０６８】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０６９】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０７０】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０７１】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０７２】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０７３】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。

【請求項４０７４】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０７５】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０７６】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０７７】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０７８】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０７９】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０８０】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０８１】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０８２】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０８３】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０８４】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０８５】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０８６】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０８７】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０８８】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０８９】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０９０】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０９１】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０９２】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０９３】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。

【請求項４０９４】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０９５】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０９６】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０９７】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０９８】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４０９９】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項3998 に記載の方法。
【請求項４１００】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１０１】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１０２】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１０３】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１０４】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１０５】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１０６】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１０７】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１０８】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１０９】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１１０】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１１１】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１１２】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１１３】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１１４】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１１５】

繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１１６】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１１７】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１１８】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１１９】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１２０】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１２１】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１２２】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１２３】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１２４】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１２５】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１２６】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１２７】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１２８】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１２９】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１３０】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１３１】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１３２】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１３３】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１３４】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１３５】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項3998の方法。
【請求項４１３６】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１３７】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１３８】

繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１３９】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１４０】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１４１】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１４２】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１４３】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１４４】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１４５】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１４６】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１４７】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１４８】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１４９】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１５０】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１５１】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１５２】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１５３】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１５４】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１５５】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１５６】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１５７】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１５８】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１５９】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１６０】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１６１】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１６２】

繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１６３】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１６４】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１６５】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１６６】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１６７】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１６８】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１６９】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１７０】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１７１】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項3998の方法。
【請求項４１７２】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１７３】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１７４】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１７５】
抗感染薬がエトポシドである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１７６】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１７７】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１７８】
抗感染薬が白金錯体である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１７９】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１８０】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１８１】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１８２】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１８３】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１８４】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１８５】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１８６】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。

【請求項４１８７】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１８８】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１８９】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１９０】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１９１】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１９２】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１９３】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１９４】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１９５】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１９６】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１９７】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１９８】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４１９９】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２００】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２０１】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２０２】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２０３】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２０４】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２０５】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２０６】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２０７】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２０８】

ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２０９】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２１０】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２１１】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２１２】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２１３】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２１４】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２１５】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２１６】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２１７】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２１８】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２１９】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２２０】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２２１】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２２２】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２２３】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２２４】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。

【請求項４２２５】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２２６】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２２７】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２２８】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２２９】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２３０】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２３１】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２３２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２３３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２３４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２３５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２３６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２３７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２３８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２３９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２４０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２４１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよ

びエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２４２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２４３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２４４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２４５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２４６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２４７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２４８】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２４９】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２５０】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２５１】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２５２】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２５３】
組成物に着色剤を含む、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２５４】
組成が滅菌性である、請求項3998に記載の方法。
【請求項４２５５】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は腹膜透析カテーテルである。
【請求項４２５６】

請求項目 4255 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４２５７】
請求項目 4255 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４２５８】
請求項目 4255 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４２５９】
請求項目 4255 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４２６０】
請求項目 4255 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４２６１】
請求項目 4255 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４２６２】
請求項目 4255 に記載の方法で、医療装置が腹膜に薬物を送達するために適応された腹膜透析カテーテルである。
【請求項４２６３】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２６４】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２６５】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２６６】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２６７】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２６８】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２６９】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２７０】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２７１】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２７２】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２７３】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２７４】

繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２７５】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２７６】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２７７】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２７８】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２７９】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２８０】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２８１】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２８２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２８３】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２８４】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２８５】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２８６】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２８７】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２８８】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２８９】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２９０】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２９１】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２９２】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２９３】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２９４】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２９５】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。

【請求項４２９６】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２９７】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２９８】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４２９９】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３００】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３０１】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３０２】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３０３】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３０４】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３０５】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３０６】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３０７】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３０８】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３０９】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３１０】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３１１】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３１２】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３１３】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３１４】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３１５】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３１６】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３１７】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３１８】

繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３１９】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３２０】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３２１】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３２２】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３２３】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３２４】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３２５】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３２６】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３２７】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３２８】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３２９】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３３０】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３３１】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３３２】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３３３】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３３４】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３３５】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３３６】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３３７】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３３８】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３３９】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３４０】

繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３４１】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３４２】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３４３】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３４４】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３４５】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３４６】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３４７】
繊維形成阻害剤が27-O-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３４８】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３４９】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３５０】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３５１】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３５２】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３５３】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項4255 に記載の方法。
【請求項４３５４】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３５５】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３５６】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３５７】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３５８】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３５９】

繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３６０】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３６１】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３６２】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３６３】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３６４】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３６５】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３６６】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３６７】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３６８】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３６９】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３７０】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３７１】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３７２】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３７３】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３７４】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３７５】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３７６】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３７７】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３７８】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３７９】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３８０】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３８１】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３８２】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。

【請求項４３８３】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３８４】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３８５】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３８６】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３８７】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３８８】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３８９】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項4255の方法。
【請求項４３９０】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３９１】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３９２】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３９３】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３９４】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３９５】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３９６】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３９７】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３９８】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４３９９】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４００】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４０１】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４０２】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４０３】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４０４】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４０５】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項4255に記載の方法。

【請求項４４０６】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４０７】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４０８】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４０９】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４１０】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４１１】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４１２】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４１３】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４１４】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４１５】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４１６】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４１７】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４１８】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４１９】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４２０】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４２１】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４２２】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４２３】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４２４】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４２５】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項4255の方法。
【請求項４４２６】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４２７】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４２８】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４２９】
抗感染薬がエトポシドである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４３０】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項4255に記載の方法。

【請求項４４３１】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４３２】
抗感染薬が白金錯体である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４３３】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４３４】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４３５】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４３６】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４３７】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４３８】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４３９】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４４０】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４４１】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４４２】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４４３】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４４４】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４４５】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４４６】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４４７】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４４８】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４４９】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４５０】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４５１】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４５２】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４５３】

ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４５４】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４５５】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４５６】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４５７】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４５８】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４５９】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４６０】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４６１】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４６２】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４６３】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４６４】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４６５】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４６６】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４６７】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４６８】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４６９】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４７０】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４７１】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。

【請求項４４７２】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４７３】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４７４】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４７５】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４７６】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４７７】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４７８】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４７９】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４８０】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４８１】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４８２】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４８３】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４８４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４８５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４８６】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４８７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４８８】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。

【請求項４４８９】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４９０】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４９１】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４９２】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４９３】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４９４】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４９５】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４９６】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４９７】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４９８】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４４９９】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４５００】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４５０１】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４５０２】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４５０３】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４５０４】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項4

255に記載の方法。
【請求項４５０５】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４５０６】
ポリマーが、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4255に記載の方法。
【請求項４５０７】
組成物に着色剤を含む、請求項4255に記載の方法。
【請求項４５０８】
組成が滅菌性である、請求項4255に記載の方法。
【請求項４５０９】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は中枢神経系シャントまたは圧力モニタリングである。
【請求項４５１０】
請求項目 4509 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４５１１】
請求項目 4509 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４５１２】
請求項目 4509 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４５１３】
請求項目 4509 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４５１４】
請求項目 4509 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４５１５】
請求項目 4509 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４５１６】
医療装置が脳室胸腔シャントである、請求項 4509 に記載の方法。
【請求項４５１７】
医療装置が頚静脈シャントである、請求項 4509 に記載の方法。
【請求項４５１８】
医療装置が大静脈シャントである、請求項 4509 に記載の方法。

【請求項４５１９】
医療装置が脳室胸腔シャントである、請求項 4509 に記載の方法。
【請求項４５２０】
医療装置が胆嚢シャントである、請求項 4509 に記載の方法。
【請求項４５２１】
医療装置が腹膜シャントである、請求項 4509 に記載の方法。
【請求項４５２２】
医療装置が脳室外ドレナージ装置である、請求項4509の方法。
【請求項４５２３】
医療装置が頭蓋内圧モニター装置である、請求項4509の方法。
【請求項４５２４】
医療装置が硬膜パッチである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５２５】
医療装置が椎弓切除後硬膜外線維化を防ぐための移植片である、請求項4509の方法。
【請求項４５２６】
医療装置が持続的くも膜下注入用装置である、請求項4509の方法。
【請求項４５２７】
医療装置が脳の液体を排液するために役立つのドレナージ用シャントである、請求項4509の方法。
【請求項４５２８】
医療装置が圧力モニター装置である、請求項4509の方法。
【請求項４５２９】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５３０】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５３１】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５３２】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５３３】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５３４】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５３５】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５３６】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５３７】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５３８】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５３９】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５４０】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５４１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５４２】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項4509に記載の方法。

【請求項４５４３】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５４４】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５４５】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５４６】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５４７】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５４８】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５４９】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５５０】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５５１】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５５２】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５５３】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５５４】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５５５】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５５６】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５５７】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５５８】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５５９】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５６０】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５６１】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５６２】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５６３】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。

【請求項４５６４】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５６５】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５６６】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５６７】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５６８】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５６９】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５７０】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５７１】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５７２】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５７３】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５７４】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５７５】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５７６】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５７７】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５７８】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５７９】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５８０】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５８１】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５８２】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５８３】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５８４】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５８５】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５８６】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項4509に記載

の方法。
【請求項４５８７】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５８８】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５８９】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５９０】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５９１】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５９２】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５９３】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５９４】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５９５】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５９６】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５９７】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５９８】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４５９９】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６００】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６０１】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６０２】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６０３】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６０４】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６０５】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６０６】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６０７】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６０８】

繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６０９】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６１０】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６１１】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６１２】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６１３】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６１４】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６１５】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６１６】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６１７】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６１８】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６１９】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項4509 に記載の方法。
【請求項４６２０】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６２１】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６２２】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６２３】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６２４】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６２５】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６２６】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６２７】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190で

ある、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６２８】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６２９】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６３０】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６３１】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６３２】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６３３】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６３４】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６３５】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６３６】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６３７】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６３８】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６３９】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６４０】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６４１】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６４２】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６４３】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６４４】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６４５】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６４６】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６４７】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６４８】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６４９】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６５０】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項4509に記載の方法。

【請求項４６５１】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６５２】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６５３】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６５４】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６５５】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項4509の方法。
【請求項４６５６】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６５７】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６５８】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６５９】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６６０】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６６１】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６６２】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６６３】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６６４】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６６５】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６６６】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６６７】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６６８】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６６９】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６７０】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６７１】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６７２】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６７３】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６７４】

繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６７５】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６７６】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６７７】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６７８】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６７９】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６８０】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６８１】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６８２】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６８３】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６８４】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６８５】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６８６】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６８７】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６８８】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６８９】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６９０】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６９１】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項4509の方法。
【請求項４６９２】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６９３】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６９４】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６９５】
抗感染薬がエトポシドである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６９６】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６９７】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６９８】
抗感染薬が白金錯体である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４６９９】

抗感染薬がシスプラチンである、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７００】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７０１】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７０２】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７０３】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７０４】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７０５】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７０６】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７０７】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７０８】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７０９】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７１０】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７１１】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７１２】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７１３】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７１４】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７１５】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７１６】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７１７】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７１８】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７１９】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７２０】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。

【請求項４７２１】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７２２】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７２３】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７２４】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７２５】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７２６】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７２７】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７２８】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７２９】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７３０】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７３１】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７３２】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７３３】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７３４】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７３５】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７３６】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７３７】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７３８】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７３９】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成

る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７４０】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７４１】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７４２】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７４３】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７４４】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７４５】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７４６】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７４７】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７４８】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７４９】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７５０】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７５１】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７５２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７５３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７５４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７５５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７５６】

ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７５７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７５８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７５９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７６０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７６１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７６２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７６３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７６４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７６５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７６６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７６７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７６８】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７６９】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７７０】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７７１】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。

【請求項４７７２】
ポリマーが、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７７３】
組成物に着色剤を含む、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７７４】
組成が滅菌性である、請求項4509に記載の方法。
【請求項４７７５】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は下大静脈フィルターである。
【請求項４７７６】
請求項目 4775 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４７７７】
請求項目 4775 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４７７８】
請求項目 4775 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４７７９】
請求項目 4775 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４７８０】
請求項目 4775 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４７８１】
請求項目 4775 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項４７８２】
医療装置が血管フィルターである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７８３】
医療装置が血液フィルターである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７８４】
医療装置が大静脈フィルターである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７８５】
医療装置が大動脈フィルターである、請求項 4775 に記載の方法。
【請求項４７８６】
医療装置が血栓フィルターである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７８７】

医療装置が遊走抑止フィルターである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７８８】
医療装置が経皮的フィルターシステムである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７８９】
医療装置が血管内トラップである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７９０】
医療装置が血管内フィルターである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７９１】
医療装置が血塊フィルターである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７９２】
医療装置が静脈フィルターである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７９３】
医療装置が身体血管フィルターである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７９４】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７９５】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７９６】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７９７】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７９８】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４７９９】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８００】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８０１】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８０２】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８０３】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８０４】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８０５】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８０６】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８０７】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８０８】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８０９】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８１０】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。

【請求項４８１１】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８１２】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８１３】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８１４】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８１５】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８１６】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８１７】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８１８】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８１９】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８２０】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８２１】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８２２】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８２３】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８２４】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８２５】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８２６】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８２７】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８２８】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８２９】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８３０】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８３１】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項4775に記載の方法。

【請求項４８３２】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８３３】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８３４】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８３５】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８３６】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８３７】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８３８】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８３９】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８４０】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８４１】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８４２】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８４３】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８４４】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８４５】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８４６】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８４７】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８４８】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８４９】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８５０】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８５１】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８５２】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８５３】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８５４】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８５５】

繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８５６】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８５７】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８５８】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８５９】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８６０】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８６１】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８６２】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８６３】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８６４】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８６５】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８６６】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８６７】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８６８】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８６９】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８７０】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８７１】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８７２】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８７３】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８７４】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８７５】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８７６】

繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８７７】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８７８】
繊維形成阻害剤が27-O-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８７９】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８８０】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８８１】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８８２】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８８３】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８８４】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項4775 に記載の方法。
【請求項４８８５】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８８６】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８８７】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８８８】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８８９】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８９０】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８９１】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８９２】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８９３】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８９４】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８９５】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８９６】

維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８９７】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８９８】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４８９９】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９００】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９０１】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９０２】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９０３】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９０４】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９０５】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９０６】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９０７】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９０８】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９０９】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９１０】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９１１】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９１２】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９１３】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９１４】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９１５】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９１６】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９１７】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９１８】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９１９】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。

【請求項４９２０】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項4775の方法。
【請求項４９２１】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９２２】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９２３】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９２４】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９２５】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９２６】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９２７】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９２８】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９２９】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９３０】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９３１】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９３２】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９３３】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９３４】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９３５】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９３６】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９３７】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９３８】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９３９】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９４０】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９４１】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９４２】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９４３】

繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９４４】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９４５】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９４６】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９４７】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９４８】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９４９】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９５０】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９５１】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９５２】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９５３】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９５４】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９５５】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９５６】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項4775の方法。
【請求項４９５７】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９５８】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９５９】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９６０】
抗感染薬がエトポシドである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９６１】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９６２】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９６３】
抗感染薬が白金錯体である、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９６４】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９６５】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９６６】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９６７】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９６８】

ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９６９】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９７０】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９７１】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９７２】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９７３】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９７４】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９７５】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９７６】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９７７】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９７８】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９７９】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９８０】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９８１】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９８２】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９８３】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９８４】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９８５】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９８６】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９８７】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９８８】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９８９】

ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９９０】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９９１】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９９２】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９９３】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９９４】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９９５】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９９６】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９９７】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９９８】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項４９９９】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０００】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５００１】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５００２】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５００３】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５００４】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５００５】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５００６】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５００７】

ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５００８】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５００９】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０１０】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０１１】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０１２】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０１３】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０１４】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０１５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０１６】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０１７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０１８】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０１９】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０２０】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０２１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０２２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０２３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。

【請求項５０２４】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０２５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０２６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０２７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０２８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０２９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０３０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０３１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０３２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０３３】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０３４】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０３５】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０３６】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０３７】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０３８】
組成物に着色剤を含む、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０３９】

組成が滅菌性である、請求項4775に記載の方法。
【請求項５０４０】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は胃腸用装置である。
【請求項５０４１】
請求項目 5040 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５０４２】
請求項目 5040 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５０４３】
請求項目 5040 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５０４４】
請求項目 5040 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５０４５】
請求項目 5040 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５０４６】
請求項目 5040 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５０４７】
医療装置がドレナージ官である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０４８】
医療装置が栄養補給チューブである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０４９】
医療装置が門脈体静脈シャントである、請求項 5040 に記載の方法。
【請求項５０５０】
医療装置が腹水用シャントである、請求項 5040 に記載の方法。
【請求項５０５１】
医療装置が経鼻的胃チューブまたは経鼻的腸チューブである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０５２】
医療装置が胃瘻造設用または経皮的栄養補給チューブである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０５３】
医療装置が空腸造瘻術内視鏡管である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０５４】
医療装置が人工肛門形成装置である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０５５】
医療装置が胆嚢 T チューブである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０５６】

医療装置が生検用ピンセットである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０５７】
医療装置が胆石除去装置である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０５８】
医療装置が内視鏡的逆行性胆管膵臓造影法（ERCP）装置である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０５９】
医療装置が拡張バルーンである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０６０】
医療装置が経腸栄養補給装置である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０６１】
医療装置がステントである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０６２】
医療装置がロープロファイル器具である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０６３】
医療装置が仮想結腸鏡検査装置（VC）である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０６４】
医療装置がカプセル内視鏡である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０６５】
医療装置が回収装置である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０６６】
医療装置が胃腸管の内部を検査するために適応された胃腸用装置である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０６７】
医療装置が胃腸管の洗浄または吸引のために適応された胃腸用装置である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０６８】
医療装置が人工肛門形成装置である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０６９】
医療装置が胃腸出血を制御するために適応された機械的止血装置である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０７０】
医療装置が遮断された胃腸管を洗浄するために適応された胃腸用装置である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０７１】
医療装置が二つの身体的システム間に通信を提供するための胃腸用装置である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０７２】
医療装置が門脈体静脈シャントである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０７３】
医療装置が拡張カテーテルである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０７４】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０７５】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０７６】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０７７】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０７８】

繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０７９】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０８０】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０８１】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０８２】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０８３】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０８４】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０８５】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０８６】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０８７】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０８８】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０８９】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０９０】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０９１】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０９２】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０９３】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０９４】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０９５】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０９６】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０９７】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０９８】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５０９９】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１００】

繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１０１】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１０２】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１０３】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１０４】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１０５】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１０６】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１０７】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１０８】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１０９】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１１０】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１１１】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１１２】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１１３】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１１４】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１１５】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１１６】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１１７】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１１８】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１１９】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１２０】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１２１】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１２２】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項5040に記載の方法。

【請求項５１２３】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１２４】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１２５】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１２６】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１２７】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１２８】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１２９】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１３０】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１３１】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１３２】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１３３】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１３４】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１３５】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１３６】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１３７】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１３８】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１３９】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１４０】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１４１】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１４２】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１４３】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１４４】

繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１４５】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１４６】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１４７】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１４８】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１４９】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１５０】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１５１】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１５２】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１５３】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１５４】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１５５】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１５６】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１５７】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１５８】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１５９】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１６０】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１６１】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１６２】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１６３】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項5040に記載の方法。

【請求項５１６４】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項5040 に記載の方法。
【請求項５１６５】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１６６】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１６７】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１６８】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１６９】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１７０】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１７１】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１７２】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１７３】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１７４】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１７５】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１７６】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１７７】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１７８】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１７９】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１８０】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１８１】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１８２】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１８３】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１８４】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１８５】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１８６】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。

【請求項５１８７】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１８８】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１８９】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１９０】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１９１】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１９２】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１９３】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１９４】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１９５】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１９６】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１９７】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１９８】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５１９９】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２００】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項5040の方法。
【請求項５２０１】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２０２】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２０３】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２０４】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２０５】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２０６】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２０７】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２０８】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２０９】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項5040に記載の方法。

【請求項５２１０】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２１１】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２１２】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２１３】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２１４】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２１５】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２１６】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２１７】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２１８】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２１９】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２２０】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２２１】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２２２】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２２３】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２２４】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２２５】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２２６】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２２７】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２２８】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２２９】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２３０】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２３１】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２３２】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２３３】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２３４】

抗感染薬がミトキサントロンである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２３５】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２３６】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項5040の方法。
【請求項５２３７】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２３８】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２３９】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２４０】
抗感染薬がエトポシドである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２４１】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２４２】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２４３】
抗感染薬が白金錯体である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２４４】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２４５】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２４６】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２４７】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２４８】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２４９】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２５０】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２５１】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２５２】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２５３】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２５４】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２５５】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２５６】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２５７】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２５８】

ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２５９】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２６０】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２６１】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２６２】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２６３】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２６４】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２６５】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２６６】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２６７】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２６８】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２６９】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２７０】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２７１】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２７２】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２７３】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２７４】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２７５】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２７６】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２７７】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。

【請求項５２７８】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２７９】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２８０】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２８１】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２８２】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２８３】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２８４】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２８５】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２８６】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２８７】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２８８】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２８９】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２９０】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２９１】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２９２】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２９３】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２９４】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。

【請求項５２９５】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２９６】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２９７】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２９８】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５２９９】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３００】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３０１】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３０２】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３０３】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３０４】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３０５】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３０６】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３０７】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３０８】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３０９】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３１０】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。

【請求項５３１１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３１２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３１３】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３１４】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３１５】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３１６】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３１７】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３１８】
組成物に着色剤を含む、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３１９】
組成が滅菌性である、請求項5040に記載の方法。
【請求項５３２０】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は中心静脈カテーテルである。
【請求項５３２１】
請求項目 5320 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５３２２】
請求項目 5320 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５３２３】
請求項目 5320 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５３２４】
請求項目 5320 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で

浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５３２５】
請求項目 5320 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５３２６】
請求項目 5320 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５３２７】
医療装置がカフ付きの中心静脈カテーテルである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３２８】
医療装置がカフなしの中心静脈カテーテルである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３２９】
医療装置がフランジ付きの中心静脈カテーテルである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３３０】
医療装置がフランジなしの中心静脈カテーテルである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３３１】
医療装置が循環システムへのアクセスを提供するために適応された中心静脈カテーテルである、請求項 5320 に記載の方法。
【請求項５３３２】
医療装置が循環システムへアクセスするための複数の導管を提供するために適応された中心静脈カテーテルである、請求項 5320 に記載の方法。
【請求項５３３３】
医療装置が長期使用による感染を防ぐための中心静脈カテーテルである、請求項 5320 に記載の方法。
【請求項５３３４】
医療装置が中心静脈カテーテルを通る身体からの液体の注入および抽出を制御するための機器とともに使うために適応された中心静脈カテーテルである、請求項 5320 に記載の方法。
【請求項５３３５】
医療装置が非経口栄養カテーテルである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３３６】
医療装置が抹消に挿入された中心静脈カテーテルである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３３７】
医療装置が血流指向性先端バルーン付き肺動脈カテーテルである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３３８】
医療装置が長期中心静脈アクセス用カテーテルである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３３９】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３４０】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３４１】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３４２】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３４３】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３４４】

繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３４５】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３４６】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３４７】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３４８】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３４９】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３５０】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３５１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３５２】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３５３】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３５４】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３５５】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３５６】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３５７】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３５８】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３５９】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３６０】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３６１】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３６２】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３６３】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３６４】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３６５】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３６６】

繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３６７】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３６８】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３６９】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３７０】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３７１】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３７２】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３７３】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３７４】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３７５】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３７６】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３７７】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３７８】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３７９】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３８０】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３８１】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３８２】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３８３】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３８４】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３８５】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３８６】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３８７】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３８８】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項5320に記載の方法。

【請求項５３８９】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３９０】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３９１】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３９２】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３９３】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３９４】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３９５】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３９６】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３９７】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３９８】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５３９９】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４００】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４０１】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４０２】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４０３】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４０４】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４０５】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４０６】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４０７】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４０８】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４０９】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４１０】

繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４１１】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４１２】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４１３】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４１４】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４１５】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４１６】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４１７】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４１８】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４１９】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４２０】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４２１】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４２２】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４２３】
繊維形成阻害剤が27-O-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４２４】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４２５】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４２６】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４２７】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４２８】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４２９】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3

かその類似体または誘導体である、請求項5320 に記載の方法。
【請求項５４３０】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４３１】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４３２】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４３３】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４３４】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４３５】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４３６】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４３７】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４３８】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４３９】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４４０】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４４１】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４４２】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４４３】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４４４】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４４５】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４４６】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４４７】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４４８】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４４９】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４５０】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４５１】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４５２】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項5320に記載の方法。

【請求項５４５３】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４５４】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４５５】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４５６】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４５７】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４５８】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４５９】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４６０】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４６１】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４６２】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４６３】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４６４】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４６５】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項5320の方法。
【請求項５４６６】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４６７】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４６８】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４６９】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４７０】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４７１】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４７２】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４７３】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４７４】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４７５】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項5320に記載の方法。

【請求項５４７６】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４７７】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４７８】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４７９】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４８０】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４８１】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４８２】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４８３】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４８４】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４８５】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４８６】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４８７】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４８８】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４８９】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４９０】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４９１】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４９２】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４９３】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４９４】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４９５】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４９６】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４９７】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４９８】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５４９９】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５００】

抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５０１】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項5320の方法。
【請求項５５０２】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５０３】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５０４】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５０５】
抗感染薬がエトポシドである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５０６】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５０７】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５０８】
抗感染薬が白金錯体である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５０９】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５１０】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５１１】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５１２】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５１３】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５１４】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５１５】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５１６】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５１７】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５１８】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５１９】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５２０】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５２１】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５２２】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５２３】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。

【請求項５５２４】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５２５】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５２６】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５２７】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５２８】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５２９】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５３０】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５３１】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５３２】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５３３】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５３４】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５３５】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５３６】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５３７】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５３８】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５３９】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５４０】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５４１】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５４２】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５４３】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載

の方法。
【請求項５５４４】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５４５】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５４６】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５４７】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５４８】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５４９】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５５０】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５５１】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５５２】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５５３】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５５４】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５５５】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５５６】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５５７】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５５８】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５５９】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５６０】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反

応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５６１】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５６２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５６３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５６４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５６５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５６６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５６７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５６８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５６９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５７０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５７１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５７２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５７３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５７４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５７５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５７６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシン

イミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５７７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５７８】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５７９】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５８０】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５８１】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５８２】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５８３】
組成物に着色剤を含む、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５８４】
組成が滅菌性である、請求項5320に記載の方法。
【請求項５５８５】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は補助人工心臓である。
【請求項５５８６】
請求項目 5585 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５５８７】
請求項目 5585 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５５８８】
請求項目 5585 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５５８９】
請求項目 5585 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５５９０】

請求項目 5585 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５５９１】
請求項目 5585 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５５９２】
医療装置が左心補助循環装置である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５５９３】
医療装置が右心補助循環装置である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５５９４】
医療装置が両心補助循環装置である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５５９５】
医療装置が補助心臓装置である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５５９６】
医療装置が機械的補助循環装置である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５５９７】
医療装置が補助人工心臓である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５５９８】
医療装置が移植可能な補助心臓システムである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５５９９】
医療装置が補助心臓ポンプである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６００】
医療装置が補助心臓内装置である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６０１】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６０２】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６０３】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６０４】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６０５】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６０６】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６０７】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６０８】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６０９】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６１０】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６１１】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６１２】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項5585に記載の方法。

【請求項５６１３】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６１４】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６１５】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６１６】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６１７】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６１８】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６１９】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６２０】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６２１】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６２２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６２３】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６２４】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６２５】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６２６】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６２７】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６２８】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６２９】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６３０】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６３１】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６３２】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６３３】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６３４】

繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６３５】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６３６】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６３７】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６３８】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６３９】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６４０】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６４１】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６４２】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６４３】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６４４】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６４５】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６４６】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６４７】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６４８】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６４９】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６５０】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６５１】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６５２】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６５３】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６５４】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６５５】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６５６】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項5585に記載の方法。

【請求項５６５７】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６５８】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６５９】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６６０】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６６１】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６６２】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６６３】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６６４】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６６５】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６６６】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６６７】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６６８】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６６９】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６７０】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６７１】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６７２】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６７３】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６７４】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６７５】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６７６】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６７７】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６７８】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項5585に記載の方法。

【請求項５６７９】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６８０】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６８１】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６８２】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６８３】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６８４】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６８５】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６８６】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６８７】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６８８】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６８９】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６９０】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６９１】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項5585 に記載の方法。
【請求項５６９２】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６９３】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６９４】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６９５】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６９６】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６９７】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。

【請求項５６９８】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５６９９】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７００】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７０１】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７０２】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７０３】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７０４】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７０５】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７０６】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７０７】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７０８】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７０９】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７１０】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７１１】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７１２】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７１３】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７１４】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７１５】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７１６】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７１７】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７１８】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７１９】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７２０】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７２１】

繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７２２】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７２３】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７２４】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７２５】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７２６】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７２７】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項5585の方法。
【請求項５７２８】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７２９】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７３０】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７３１】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７３２】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７３３】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７３４】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７３５】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７３６】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７３７】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７３８】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７３９】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７４０】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７４１】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７４２】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７４３】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７４４】

繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７４５】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７４６】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７４７】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７４８】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７４９】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７５０】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７５１】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７５２】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７５３】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７５４】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７５５】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７５６】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７５７】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７５８】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７５９】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７６０】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７６１】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７６２】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７６３】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項5585の方法。
【請求項５７６４】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７６５】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７６６】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７６７】
抗感染薬がエトポシドである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７６８】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７６９】

抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７７０】
抗感染薬が白金錯体である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７７１】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７７２】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７７３】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７７４】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７７５】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７７６】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７７７】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７７８】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７７９】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７８０】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７８１】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７８２】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７８３】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７８４】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７８５】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７８６】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７８７】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７８８】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７８９】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７９０】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７９１】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載

の方法。
【請求項５７９２】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７９３】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７９４】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７９５】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７９６】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７９７】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７９８】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５７９９】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８００】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８０１】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８０２】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８０３】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８０４】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８０５】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８０６】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８０７】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８０８】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８０９】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８１０】

ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８１１】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８１２】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８１３】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８１４】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８１５】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８１６】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８１７】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８１８】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８１９】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８２０】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８２１】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８２２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８２３】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８２４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８２５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８２６】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８２７】

ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８２８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８２９】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８３０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８３１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８３２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８３３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８３４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８３５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８３６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８３７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８３８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８３９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８４０】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８４１】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８４２】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。

【請求項５８４３】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８４４】
ポリマーが、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８４５】
組成物に着色剤を含む、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８４６】
組成が滅菌性である、請求項5585に記載の方法。
【請求項５８４７】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は脊椎の移植片である。
【請求項５８４８】
請求項目 5847 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５８４９】
請求項目 5847 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５８５０】
請求項目 5847 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５８５１】
請求項目 5847 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５８５２】
請求項目 5847 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５８５３】
請求項目 5847 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項５８５４】
医療装置が脊椎円板である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８５５】
医療装置が脊椎移植である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８５６】
医療装置が人工椎骨ディスクである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８５７】

医療装置が腰椎板移植片である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８５８】
医療装置が頚椎椎間板移植片である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８５９】
医療装置が椎間板である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８６０】
医療装置が人工脊椎である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８６１】
医療装置が人工ディスクである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８６２】
医療装置が脊椎円の内部人工器官である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８６３】
医療装置が椎間の移植片である、請求項 5847 に記載の方法。
【請求項５８６４】
医療装置が埋め込み型脊椎移植片である、請求項 5847 に記載の方法。
【請求項５８６５】
医療装置が埋め込み型骨グラフトである、請求項 5847 に記載の方法。
【請求項５８６６】
医療装置が人工腰椎板である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８６７】
医療装置が脊髄核移植片である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８６８】
医療装置が椎間板スペーサーである、請求項 5847 に記載の方法。
【請求項５８６９】
医療装置が固定ケージである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８７０】
医療装置が固定バスケットである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８７１】
医療装置が固定ケージ器具である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８７２】
医療装置が椎体間ケージである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８７３】
医療装置が椎体間移植片である、請求項 5847 に記載の方法。
【請求項５８７４】
医療装置が固定ケージ固着装置である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８７５】
医療装置が骨固定器具である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８７６】
医療装置が固定安定化チャンバーである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８７７】
医療装置が固定用骨プレートである、請求項 5847 に記載の方法。
【請求項５８７８】
医療装置が骨スクリューである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８７９】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８８０】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８８１】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８８２】

繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８８３】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８８４】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８８５】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８８６】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８８７】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８８８】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８８９】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８９０】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８９１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８９２】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８９３】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８９４】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８９５】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８９６】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８９７】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８９８】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５８９９】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９００】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９０１】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９０２】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９０３】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９０４】

繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９０５】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９０６】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９０７】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９０８】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９０９】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９１０】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９１１】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９１２】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９１３】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９１４】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９１５】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９１６】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９１７】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９１８】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９１９】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９２０】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９２１】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９２２】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９２３】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９２４】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９２５】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９２６】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項5847に記載の方法。

【請求項５９２７】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９２８】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９２９】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９３０】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９３１】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９３２】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９３３】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９３４】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９３５】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９３６】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９３７】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９３８】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９３９】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９４０】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９４１】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９４２】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９４３】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９４４】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９４５】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９４６】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９４７】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９４８】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の

方法。
【請求項５９４９】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９５０】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９５１】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９５２】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９５３】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９５４】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９５５】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９５６】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９５７】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９５８】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９５９】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９６０】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９６１】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９６２】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９６３】
繊維形成阻害剤が27-O-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９６４】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９６５】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９６６】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９６７】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９６８】

繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９６９】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項5847 に記載の方法。
【請求項５９７０】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９７１】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９７２】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９７３】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９７４】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９７５】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９７６】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９７７】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９７８】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９７９】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９８０】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９８１】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９８２】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９８３】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９８４】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９８５】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９８６】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９８７】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９８８】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９８９】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９９０】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。

【請求項５９９１】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９９２】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９９３】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９９４】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９９５】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９９６】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９９７】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９９８】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項５９９９】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０００】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６００１】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６００２】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６００３】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６００４】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６００５】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項5847の方法。
【請求項６００６】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６００７】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６００８】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６００９】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０１０】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０１１】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０１２】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０１３】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項5847に記載の方法。

【請求項６０１４】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０１５】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０１６】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０１７】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０１８】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０１９】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０２０】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０２１】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０２２】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０２３】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０２４】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０２５】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０２６】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０２７】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０２８】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０２９】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０３０】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０３１】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０３２】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０３３】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０３４】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０３５】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０３６】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０３７】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０３８】

抗感染薬がドキソルビシンである、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０３９】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０４０】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０４１】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項5847の方法。
【請求項６０４２】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０４３】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０４４】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０４５】
抗感染薬がエトポシドである、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０４６】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０４７】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０４８】
抗感染薬が白金錯体である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０４９】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０５０】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０５１】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０５２】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０５３】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０５４】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０５５】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０５６】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０５７】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０５８】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０５９】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０６０】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０６１】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０６２】

ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０６３】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０６４】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０６５】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０６６】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０６７】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０６８】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０６９】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０７０】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０７１】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０７２】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０７３】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０７４】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０７５】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０７６】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０７７】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０７８】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０７９】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０８０】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０８１】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０８２】

ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０８３】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０８４】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０８５】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０８６】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０８７】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０８８】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０８９】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０９０】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０９１】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０９２】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０９３】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０９４】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０９５】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０９６】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０９７】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６０９８】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。

【請求項６０９９】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１００】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１０１】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１０２】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１０３】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１０４】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）4つ以上のカルボニル-酸素-スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１０５】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１０６】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１０７】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１０８】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１０９】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１１０】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル-酸素-スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１１１】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１１２】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１１３】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１１４】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１１５】

ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１１６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１１７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１１８】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１１９】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１２０】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１２１】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１２２】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１２３】
組成物に着色剤を含む、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１２４】
組成が滅菌性である、請求項5847に記載の方法。
【請求項６１２５】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は電気装置である。
【請求項６１２６】
請求項目 6125 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６１２７】
請求項目 6125 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６１２８】
請求項目 6125 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６１２９】

請求項目 6125 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項６１３０】

請求項目 6125 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項６１３１】

請求項目 6125 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。

【請求項６１３２】

医療装置が神経刺激装置である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１３３】

医療装置が脊髄刺激装置である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１３４】

医療装置が脳刺激装置である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１３５】

医療装置が迷走神経刺激装置である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１３６】

医療装置が仙骨神経刺激装置である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１３７】

医療装置が胃神経刺激装置である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１３８】

医療装置が聴神経刺激装置である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１３９】

医療装置が器官を刺激する、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１４０】

医療装置が骨を刺激する、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１４１】

医療装置が筋肉を刺激する、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１４２】

医療装置が組織を刺激する、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１４３】

医療装置が持続的くも膜下注入用装置である、請求項6125の方法。

【請求項６１４４】

医療装置が埋め込み可能な電極である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１４５】

医療装置が埋め込み可能な装置である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１４６】

医療装置がリード線である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１４７】

医療装置が刺激リード線である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１４８】

医療装置が刺激カテーテルリード線である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１４９】

医療装置が移植蝸牛刺激装置である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１５０】

医療装置がマイクロ刺激装置である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６１５１】

医療装置が電池式である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１５２】
医療装置が無線周波式である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１５３】
医療装置が電池式および無線周波式の両方である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１５４】
医療装置が心臓律動管理装置である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１５５】
医療装置が心臓ペースメーカーである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１５６】
医療装置が埋め込み可能な除頻拍除細動機システムである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１５７】
医療装置が心臓リード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１５８】
医療装置がペーサーリード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１５９】
医療装置が心内膜リード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１６０】
医療装置が電気除細動機リード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１６１】
医療装置が心外膜リード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１６２】
医療装置が心外膜除細動機リード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１６３】
医療装置がパッチ除細動機である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１６４】
医療装置がパッチ除細動機リード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１６５】
医療装置が電気パッチである、請求項 6125 に記載の方法。
【請求項６１６６】
医療装置が経静脈リード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１６７】
医療装置が活性固定リード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１６８】
医療装置が非活性固定リード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１６９】
医療装置が検出用リード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１７０】
医療装置が除細動機である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１７１】
医療装置が埋め込み可能なセンサーである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１７２】
医療装置が左心補助循環装置である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１７３】
医療装置が移植可能なパルス発生装置である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１７４】
医療装置がパッチリード線である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１７５】
医療装置が電気パッチである、請求項 6125 に記載の方法。
【請求項６１７６】

医療装置が心臓刺激装置である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１７７】
医療装置が電気装置センサーである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１７８】
医療装置が電気装置ポンプである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１７９】
医療装置が硬膜パッチである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１８０】
医療装置が心室腹膜シャントである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１８１】
医療装置が心室心房シャントである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６１８２】
医療装置が椎弓切除後の硬膜繊維形成を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１８３】
医療装置が心臓律動異常を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１８４】
医療装置が心房律動異常を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１８５】
医療装置が伝導異常を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１８６】
医療装置が心室リズム異常を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１８７】
医療装置が苦痛を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１８８】
医療装置が癲癇を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１８９】
医療装置がパーキンソン病を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１９０】
医療装置が運動障害を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１９１】
医療装置が肥満を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１９２】
医療装置が鬱病を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１９３】
医療装置が不安を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１９４】
医療装置が聴力損失を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。

【請求項６１９５】
医療装置が潰瘍を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１９６】
医療装置が深部静脈血栓を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１９７】
医療装置が筋萎縮を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１９８】
医療装置が関節硬直を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６１９９】
医療装置が筋痙攣を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２００】
医療装置が骨粗しょう症を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２０１】
医療装置が脊柱側弯症を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２０２】
医療装置が脊椎板の変性を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２０３】
医療装置が脊髄損傷を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２０４】
医療装置が泌尿器機能障害を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２０５】
医療装置が胃不全麻痺を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２０６】
医療装置が悪性腫瘍を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２０７】
医療装置がくも膜炎を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２０８】
医療装置が慢性病を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２０９】
医療装置が偏頭痛を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２１０】
医療装置が睡眠障害を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２１１】
医療装置が痴呆を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125

の方法。
【請求項６２１２】
医療装置がアルツハイマー病を処置または阻止するために適応されている電気装置である、請求項6125の方法。
【請求項６２１３】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２１４】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２１５】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２１６】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２１７】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２１８】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２１９】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２２０】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２２１】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２２２】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２２３】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２２４】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２２５】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２２６】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２２７】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２２８】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２２９】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２３０】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２３１】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２３２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２３３】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンか

その類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２３４】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２３５】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２３６】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２３７】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２３８】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２３９】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２４０】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２４１】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２４２】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２４３】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２４４】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２４５】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２４６】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２４７】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２４８】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２４９】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２５０】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２５１】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２５２】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２５３】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２５４】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２５５】

繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２５６】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２５７】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２５８】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２５９】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２６０】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２６１】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２６２】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２６３】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２６４】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２６５】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２６６】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２６７】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２６８】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２６９】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２７０】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２７１】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２７２】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２７３】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２７４】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２７５】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２７６】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２７７】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２７８】

繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２７９】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２８０】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２８１】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２８２】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２８３】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２８４】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２８５】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２８６】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２８７】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２８８】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２８９】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２９０】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２９１】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２９２】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２９３】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２９４】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２９５】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２９６】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２９７】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２９８】

繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６２９９】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３００】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３０１】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３０２】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３０３】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項6125 に記載の方法。
【請求項６３０４】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３０５】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３０６】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３０７】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３０８】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３０９】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３１０】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３１１】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３１２】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３１３】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３１４】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３１５】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３１６】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３１７】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３１８】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３１９】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６３２０】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３２１】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３２２】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３２３】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３２４】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３２５】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３２６】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３２７】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３２８】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３２９】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３３０】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３３１】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３３２】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３３３】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３３４】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３３５】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３３６】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３３７】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３３８】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３３９】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項6125の方法。
【請求項６３４０】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３４１】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３４２】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項6125に記載の方法。

【請求項６３４３】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３４４】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３４５】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３４６】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３４７】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３４８】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３４９】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３５０】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３５１】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３５２】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３５３】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３５４】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３５５】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３５６】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３５７】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３５８】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３５９】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３６０】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３６１】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３６２】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３６３】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３６４】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３６５】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３６６】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項6125に記載の方法。

【請求項６３６７】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３６８】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３６９】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３７０】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３７１】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３７２】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３７３】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３７４】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３７５】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項6125の方法。
【請求項６３７６】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３７７】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３７８】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３７９】
抗感染薬がエトポシドである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３８０】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３８１】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３８２】
抗感染薬が白金錯体である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３８３】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３８４】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３８５】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３８６】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３８７】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３８８】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３８９】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３９０】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３９１】

ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３９２】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３９３】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３９４】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３９５】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３９６】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３９７】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３９８】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６３９９】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４００】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４０１】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４０２】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４０３】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４０４】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４０５】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４０６】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４０７】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４０８】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４０９】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４１０】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４１１】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４１２】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項61

25に記載の方法。
【請求項６４１３】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４１４】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４１５】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４１６】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４１７】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４１８】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４１９】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４２０】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４２１】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４２２】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４２３】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４２４】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４２５】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４２６】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４２７】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４２８】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４２９】

ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４３０】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４３１】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４３２】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４３３】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４３４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４３５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４３６】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４３７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４３８】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４３９】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４４０】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４４１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４４２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４４３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４４４】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４４５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある

化合物を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４４６】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４４７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４４８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４４９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４５０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４５１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４５２】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４５３】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４５４】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４５５】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４５６】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４５７】
組成物に着色剤を含む、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４５８】
組成が滅菌性である、請求項6125に記載の方法。
【請求項６４５９】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置はセンサーである。
【請求項６４６０】
請求項目 6459 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移

植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６４６１】
請求項目 6459 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６４６２】
請求項目 6459 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６４６３】
請求項目 6459 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６４６４】
請求項目 6459 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６４６５】
請求項目 6459 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６４６６】
医療装置が血中／組織内糖度モニターである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４６７】
医療装置が電解質センサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４６８】
医療装置が血液濃度センサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４６９】
医療装置が温度センサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４７０】
医療装置がpHセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４７１】
医療装置が光学センサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４７２】
医療装置が電流測定用センサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４７３】
医療装置が圧力センサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４７４】
医療装置がバイオセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４７５】
医療装置が検出用トランスポンダーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４７６】
医療装置が歪センサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４７７】
医療装置が磁気抵抗センサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４７８】
医療装置が心臓センサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４７９】
医療装置が呼吸センサーである、請求項6459に記載の方法。

【請求項６４８０】
医療装置が聴覚用センサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４８１】
医療装置が代謝物センサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４８２】
医療装置が機械的変化を検出するセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４８３】
医療装置が物理的変化を検出するセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４８４】
医療装置が電気化学上の変化を検出するセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４８５】
医療装置が磁性の変化を検出するセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４８６】
医療装置が促進変化を検出するセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４８７】
医療装置が電離放射線変化を検出するセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４８８】
医療装置が音波変化を検出するセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４８９】
医療装置が化学変化を検出するセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４９０】
医療装置が薬物濃度変化を検出するセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４９１】
医療装置がホルモン変化を検出するセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４９２】
医療装置が気圧変化を検出するセンサーである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４９３】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４９４】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４９５】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４９６】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４９７】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４９８】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６４９９】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５００】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５０１】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５０２】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５０３】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５０４】

繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５０５】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５０６】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５０７】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５０８】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５０９】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５１０】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５１１】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５１２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５１３】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５１４】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５１５】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５１６】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５１７】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５１８】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５１９】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５２０】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５２１】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５２２】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５２３】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５２４】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５２５】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。

【請求項６５２６】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５２７】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５２８】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５２９】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５３０】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５３１】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５３２】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５３３】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５３４】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５３５】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５３６】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５３７】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５３８】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５３９】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５４０】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５４１】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５４２】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５４３】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５４４】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５４５】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５４６】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５４７】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５４８】

繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５４９】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５５０】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５５１】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５５２】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５５３】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５５４】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５５５】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５５６】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５５７】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５５８】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５５９】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５６０】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５６１】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５６２】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５６３】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５６４】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５６５】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５６６】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５６７】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５６８】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５６９】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５７０】

繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５７１】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５７２】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５７３】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５７４】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５７５】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５７６】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５７７】
繊維形成阻害剤が27-O-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５７８】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５７９】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５８０】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５８１】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５８２】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５８３】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項6459 に記載の方法。
【請求項６５８４】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５８５】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５８６】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５８７】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５８８】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５８９】

繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５９０】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５９１】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５９２】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５９３】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５９４】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５９５】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５９６】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５９７】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５９８】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６５９９】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６００】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６０１】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６０２】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６０３】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６０４】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６０５】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６０６】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６０７】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６０８】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６０９】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６１０】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６１１】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６１２】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。

【請求項６６１３】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６１４】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６１５】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６１６】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６１７】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６１８】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６１９】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項6459の方法。
【請求項６６２０】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６２１】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６２２】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６２３】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６２４】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６２５】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６２６】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６２７】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６２８】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６２９】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６３０】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６３１】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６３２】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６３３】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６３４】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６３５】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項6459に記載の方法。

【請求項６６３６】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６３７】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６３８】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６３９】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６４０】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６４１】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６４２】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６４３】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６４４】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６４５】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６４６】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６４７】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６４８】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６４９】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６５０】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６５１】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６５２】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６５３】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６５４】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６５５】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項6459の方法。
【請求項６６５６】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６５７】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６５８】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６５９】
抗感染薬がエトポシドである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６６０】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項6459に記載の方法。

【請求項６６６１】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６６２】
抗感染薬が白金錯体である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６６３】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６６４】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６６５】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６６６】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６６７】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６６８】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６６９】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６７０】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６７１】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６７２】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６７３】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６７４】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６７５】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６７６】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６７７】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６７８】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６７９】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６８０】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６８１】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６８２】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６８３】

ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６８４】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６８５】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６８６】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６８７】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６８８】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６８９】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６９０】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６９１】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６９２】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６９３】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６９４】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６９５】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６９６】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６９７】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６９８】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６６９９】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７００】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７０１】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。

【請求項６７０２】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７０３】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７０４】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７０５】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７０６】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７０７】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７０８】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７０９】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７１０】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７１１】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７１２】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７１３】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７１４】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７１５】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７１６】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７１７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７１８】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。

【請求項６７１９】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７２０】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７２１】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７２２】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７２３】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７２４】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル-酸素-スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７２５】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７２６】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７２７】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７２８】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７２９】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７３０】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル-酸素-スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７３１】
ポリマーが（a）メチル化コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７３２】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７３３】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７３４】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項6

459に記載の方法。
【請求項６７３５】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７３６】
ポリマーが、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７３７】
組成物に着色剤を含む、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７３８】
組成が滅菌性である、請求項6459に記載の方法。
【請求項６７３９】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置はポンプである。
【請求項６７４０】
請求項目 6739 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６７４１】
請求項目 6739 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６７４２】
請求項目 6739 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６７４３】
請求項目 6739 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６７４４】
請求項目 6739 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６７４５】
請求項目 6739 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項６７４６】
医療装置がインスリンを送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７４７】
医療装置が麻薬を送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７４８】

医療装置が化学療法薬剤を送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７４９】
医療装置が不整脈抑止薬物を送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７５０】
医療装置が発作抑止薬物を送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７５１】
医療装置がけいれん抑止薬剤を送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７５２】
医療装置が抗生物質を送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７５３】
医療装置が宿主において変化が検出されたときのみ、薬物を送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７５４】
医療装置が薬物を継続的に緩慢な放出をするために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７５５】
医療装置が薬物を処方投与量でパルス投与するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７５６】
医療装置がプログラム可能な薬物送達ポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７５７】
医療装置が薬物を眼内に送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７５８】
医療装置が薬物をくも膜下に送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７５９】
医療装置が薬物を腹腔内に送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７６０】
医療装置が薬物を動脈内に送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７６１】
医療装置が薬物を心臓内に送達するために適応されたポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７６２】
医療装置が移植可能な浸透圧ポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７６３】
医療装置が眼の薬物送達ポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７６４】
医療装置が計量方式である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７６５】
医療装置が蠕動（ローラー）ポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７６６】
医療装置が電子駆動式ポンプである、請求項6739に記載の方法。

【請求項６７６７】
医療装置がエラーストマーポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７６８】
医療装置がバネ収縮式ポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７６９】
医療装置がガス駆動式ポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７７０】
医療装置が水圧ポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７７１】
医療装置がピストンに依存したポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７７２】
医療装置がピストンに依存しないポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７７３】
医療装置が分注腔である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７７４】
医療装置が注入ポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７７５】
医療装置が受動型ポンプである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７７６】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７７７】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７７８】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７７９】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７８０】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７８１】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７８２】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７８３】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７８４】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７８５】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７８６】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７８７】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７８８】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７８９】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７９０】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。

【請求項６７９１】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７９２】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７９３】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７９４】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７９５】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７９６】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７９７】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７９８】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６７９９】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８００】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８０１】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８０２】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８０３】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８０４】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８０５】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８０６】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８０７】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８０８】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８０９】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８１０】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８１１】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。

【請求項６８１２】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８１３】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８１４】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８１５】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８１６】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８１７】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８１８】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８１９】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８２０】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８２１】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８２２】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８２３】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８２４】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８２５】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８２６】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８２７】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８２８】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８２９】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８３０】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８３１】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８３２】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８３３】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８３４】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。

【請求項６８３５】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８３６】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８３７】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８３８】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８３９】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８４０】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８４１】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８４２】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８４３】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８４４】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８４５】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８４６】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８４７】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８４８】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８４９】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８５０】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８５１】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８５２】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８５３】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８５４】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８５５】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８５６】

繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８５７】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８５８】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８５９】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８６０】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８６１】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８６２】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８６３】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８６４】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８６５】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８６６】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項6739 に記載の方法。
【請求項６８６７】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８６８】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８６９】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８７０】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８７１】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８７２】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８７３】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８７４】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８７５】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。

【請求項６８７６】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８７７】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８７８】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８７９】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８８０】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８８１】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８８２】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８８３】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８８４】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８８５】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８８６】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８８７】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８８８】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８８９】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８９０】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８９１】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８９２】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８９３】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８９４】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８９５】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８９６】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８９７】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８９８】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６８９９】

繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９００】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９０１】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９０２】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項6739の方法。
【請求項６９０３】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９０４】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９０５】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９０６】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９０７】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９０８】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９０９】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９１０】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９１１】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９１２】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９１３】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９１４】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９１５】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９１６】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９１７】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９１８】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９１９】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９２０】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９２１】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９２２】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項6739に記載の方法。

【請求項６９２３】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９２４】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９２５】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９２６】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９２７】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９２８】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９２９】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９３０】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９３１】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９３２】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９３３】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９３４】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９３５】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９３６】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９３７】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９３８】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項6739の方法。
【請求項６９３９】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９４０】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９４１】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９４２】
抗感染薬がエトポシドである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９４３】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９４４】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９４５】
抗感染薬が白金錯体である、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９４６】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９４７】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項6739に記載の方法。

【請求項６９４８】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９４９】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９５０】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９５１】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９５２】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９５３】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９５４】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９５５】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９５６】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９５７】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９５８】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９５９】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９６０】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９６１】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９６２】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９６３】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９６４】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９６５】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９６６】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９６７】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９６８】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９６９】

ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９７０】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９７１】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９７２】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９７３】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９７４】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９７５】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９７６】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９７７】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９７８】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９７９】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９８０】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９８１】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９８２】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９８３】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９８４】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９８５】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９８６】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９８７】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成

る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９８８】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９８９】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９９０】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９９１】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９９２】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９９３】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９９４】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９９５】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９９６】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９９７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９９８】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項６９９９】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０００】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７００１】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７００２】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７００３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７００４】

ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７００５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７００６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７００７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７００８】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７００９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０１０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０１１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０１２】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０１３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０１４】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０１５】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０１６】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０１７】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０１８】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０１９】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸

化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０２０】
組成物に着色剤を含む、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０２１】
組成が滅菌性である、請求項6739に記載の方法。
【請求項７０２２】
以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をi) 繊維形成阻害剤 ii) 抗感染薬 iii) ポリマー iv) 繊維形成阻害剤およびポリマーから成る組成物 v) 抗感染薬およびポリマーから成る組成物またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーから成る組成物浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する、そして該医療装置は軟組織移植片である。
【請求項７０２３】
請求項目 7022 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項７０２４】
請求項目 7022 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項７０２５】
請求項目 7022 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織をポリマーで浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項７０２６】
請求項目 7022 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項７０２７】
請求項目 7022 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項７０２８】
請求項目 7022 に記載の医療装置で、以下を含む装置を移植する方法：(a)医療装置が移植される、あるいは移植された宿主の組織を繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーを含む組成で浸漬し、そして (b) 宿主に医療装置を移植する。
【請求項７０２９】
医療装置が美容上の移植である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０３０】
医療装置が再建用の移植である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０３１】
医療装置が豊胸手術である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０３２】
医療装置がシリコーンを含む豊胸手術である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０３３】
医療装置が生理食塩水を含む豊胸手術である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０３４】
医療装置が顔面の移植である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０３５】
医療装置が頤（おとがい）の移植である、請求項7022に記載の方法。

【請求項７０３６】
医療装置が下顎の移植である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０３７】
医療装置が唇移植である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０３８】
医療装置が鼻の移植である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０３９】
医療装置が頬の移植である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０４０】
医療装置が胸筋の移植である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０４１】
医療装置が臀部の移植である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０４２】
医療装置が自家組織移植片である、請求項 7022 に記載の方法。
【請求項７０４３】
医療装置が脂肪組織を含む自家組織移植片である、請求項 7022 に記載の方法。
【請求項７０４４】
医療装置が自家脂肪移植片を含む自家組織移植片である、請求項 7022に記載の方法。
【請求項７０４５】
医療装置が皮膚移植を含む自家組織移植片である、請求項 7022 に記載の方法。
【請求項７０４６】
医療装置が皮膚栓子を含む自家組織移植片である、請求項 7022 に記載の方法。
【請求項７０４７】
医療装置が組織栓子を含む自家組織移植片である、請求項 7022 に記載の方法。
【請求項７０４８】
医療装置が筋肉組織弁を含む自家組織移植片である、請求項 7022 に記載の方法。
【請求項７０４９】
医療装置が有茎皮弁を含む自家組織移植片である、請求項 7022 に記載の方法。
【請求項７０５０】
請求項7022に記載の装置で、医療装置が有茎皮弁を含む自家組織移植片で、該有茎皮弁が背部、腹部、臀部、大腿部、または鼠径部からのものである方法。
【請求項７０５１】
医療装置が細胞抽出移植を含む自家組織移植片である、請求項 7022 に記載の方法。
【請求項７０５２】
医療装置が自家皮膚線維芽細胞の懸濁液からなる自家組織移植片である、請求項 7022 に記載の方法。
【請求項７０５３】
医療装置が組織充填材である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０５４】
医療装置が脂肪グラフト（移植片）である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０５５】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０５６】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０５７】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０５８】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０５９】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項7022に記載の方法。

【請求項７０６０】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０６１】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０６２】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０６３】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０６４】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０６５】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０６６】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０６７】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０６８】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０６９】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０７０】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０７１】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０７２】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０７３】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０７４】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０７５】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０７６】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０７７】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０７８】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０７９】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０８０】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０８１】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項7022に記載の方法。

【請求項７０８２】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０８３】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０８４】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０８５】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０８６】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０８７】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０８８】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０８９】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０９０】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０９１】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０９２】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０９３】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０９４】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０９５】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０９６】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０９７】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０９８】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７０９９】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１００】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の還元が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１０１】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１０２】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１０３】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１０４】

繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１０５】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１０６】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１０７】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１０８】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１０９】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１１０】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１１１】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１１２】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１１３】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１１４】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１１５】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１１６】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１１７】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１１８】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１１９】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１２０】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１２１】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１２２】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１２３】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１２４】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１２５】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項7022に記載の方法。

【請求項７１２６】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１２７】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１２８】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１２９】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１３０】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１３１】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１３２】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１３３】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１３４】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１３５】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１３６】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１３７】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１３８】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１３９】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１４０】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１４１】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１４２】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１４３】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１４４】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１４５】

繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項7022 に記載の方法。
【請求項７１４６】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１４７】
維形成阻害薬がMCP-1拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１４８】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１４９】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１５０】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１５１】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１５２】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１５３】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１５４】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１５５】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１５６】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１５７】
維形成阻害薬がTNFα拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１５８】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１５９】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１６０】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１６１】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１６２】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１６３】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１６４】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１６５】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１６６】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１６７】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１６８】

繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１６９】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１７０】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１７１】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１７２】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１７３】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１７４】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１７５】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１７６】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１７７】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１７８】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１７９】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１８０】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１８１】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項7022の方法。
【請求項７１８２】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１８３】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１８４】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１８５】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１８６】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１８７】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１８８】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１８９】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１９０】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１９１】

繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１９２】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１９３】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１９４】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１９５】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１９６】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１９７】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１９８】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７１９９】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２００】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２０１】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２０２】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２０３】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２０４】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２０５】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２０６】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２０７】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２０８】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２０９】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２１０】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２１１】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２１２】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２１３】
抗感染薬がアントラサイクリンである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２１４】
抗感染薬がドキソルビシンである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２１５】
抗感染薬がミトキサントロンである、請求項7022に記載の方法。

【請求項７２１６】
抗感染薬がフルオロピリミジンである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２１７】
抗感染薬が5-フルオロウウラシル（5-FU）である、請求項7022の方法。
【請求項７２１８】
抗感染薬が葉酸拮抗薬である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２１９】
抗感染薬がメトトレキサートである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２２０】
抗感染薬がポドフィロトキシンである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２２１】
抗感染薬がエトポシドである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２２２】
抗感染薬がカンプトセシンである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２２３】
抗感染薬がヒドロキシウレアである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２２４】
抗感染薬が白金錯体である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２２５】
抗感染薬がシスプラチンである、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２２６】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２２７】
ポリマーが自然発生ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２２８】
ポリマーがタンパク質を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２２９】
ポリマーが炭水化物を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２３０】
ポリマーが生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２３１】
ポリマーが非生分解性ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２３２】
ポリマーがコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２３３】
ポリマーがメチル化コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２３４】
ポリマーがフィブリノゲンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２３５】
ポリマーがトロンビンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２３６】
ポリマーが血漿成分を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２３７】
ポリマーがカルシウム塩を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２３８】
ポリマーが繊維形成阻害剤を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２３９】
ポリマーがフィブリノゲン類似体を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方

法。
【請求項７２４０】
ポリマーがアルブミンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２４１】
ポリマーがプラスミノゲンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２４２】
ポリマーが フォンヴィルブラント因子を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２４３】
ポリマーがVIII因子を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２４４】
ポリマーが低刺激性コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２４５】
ポリマーがアテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２４６】
ポリマーがテロペプチドコラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２４７】
ポリマーが架橋コラーゲンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２４８】
ポリマーがアプロチニンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２４９】
ポリマーがエプシロンアミノ-n-カプロ酸 を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２５０】
ポリマーがゼラチンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２５１】
ポリマーがタンパク質共役体を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２５２】
ポリマーがゼラチン共役体を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２５３】
ポリマーが合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２５４】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２５５】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２５６】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２５７】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２５８】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２５９】

ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２６０】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２６１】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２６２】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２６３】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２６４】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２６５】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２６６】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２６７】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２６８】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２６９】
ポリマーがアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２７０】
ポリマーがチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２７１】
ポリマーがカルボニル - 酸素- スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２７２】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２７３】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２７４】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２７５】
ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２７６】

ポリマーが (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２７７】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２７８】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２７９】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２８０】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル -酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２８１】
ポリマーが (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２８２】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２８３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２８４】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２８５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２８６】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２８７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２８８】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２８９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２９０】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２９１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２９２】

ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２９３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２９４】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２９５】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２９６】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２９７】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２９８】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項7022に記載の方法。
【請求項７２９９】
組成物に着色剤を含む、請求項7022に記載の方法。
【請求項７３００】
組成が滅菌性である、請求項7022に記載の方法。
【請求項７３０１】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な部位に組織に反応する高分子化合物を送達することを含み、その部位に被覆を施された組織を提供し、被覆を施された組織に繊維形成阻害剤を送達する方法。
【請求項７３０２】
外科用接着の形成を阻止する方法で、患者の椎弓切除後において硬膜スリーブと傍脊椎筋の間に組成物を送達し、この組成物が外科用接着を阻止する方法。
【請求項７３０３】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する椎弓切除後の部位にある脊髄神経の被覆を含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３０４】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する椎弓切除後の部位にある脊髄神経の周りにある組織に組成物を浸漬し、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３０５】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する椎間板の手術の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３０６】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する顕微鏡下ヘルニア摘出術の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３０７】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する脳神経外科（脳）手術の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。

【請求項７３０８】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する脊椎外科手術の部位を浸漬することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３０９】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者の硬膜外組織に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３１０】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者の硬膜組織に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３１１】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者の婦人科部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３１２】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者の骨盤側壁内の組織表面にに組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３１３】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者の腹膜窩洞に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３１４】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者の骨盤窩洞に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３１５】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する腹壁切開の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３１６】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する内視鏡検査処置の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３１７】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対するヘルニア修復の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３１８】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者の胆嚢摘出術の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３１９】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する心臓処置の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３２０】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する心臓移植手術の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３２１】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する心臓血管修復の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３２２】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する心臓弁置換の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３２３】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者の心膜手術の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３２４】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する整形外科手術処置の部位に組成

物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３２５】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する靭帯破損の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３２６】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する関節損傷の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３２７】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する腱損傷の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３２８】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する軟骨損傷の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３２９】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する筋肉損傷の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３３０】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する神経損傷の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３３１】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する美容整形外科手術処置の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３３２】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する再建的手術処置の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３３３】
外科用接着の形成を阻止する方法で、必要な患者に対する豊胸手術の部位に組成物を送達することを含み、その組成物が外科用接着の形成を阻止する方法。
【請求項７３３４】
組成物が医療用移植片の配置とともに送達される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３３５】
組成物が医療用移植片の配置とともに送達され、組成物が医療用移植片と隣接している組織に置かれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３３６】
組成物が医療用移植片の配置とともに送達され、組成物が医療用移植片上に置かれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３３７】
組成物が内視鏡検査を経由して送達される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３３８】
組成物がニードルを経由して送達される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３３９】
組成物がカテーテルを経由して送達される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３４０】
組成物が手術時に送達される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３４１】
組成物が透視誘導を使用して送達される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３４２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が細胞再生を阻害する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３４３】

組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が血管形成を阻害する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３４４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が線維芽細胞の遊走を阻害する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３４５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が線維芽細胞の増殖を阻害する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３４６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が細胞外基質の蓄積を阻害する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３４７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が組織の再造形を阻害する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３４８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３４９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３５０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３５１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３５２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３５３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が微小管阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３５４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３５５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３５６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３５７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３５８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がカンプトセシンまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３５９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項7301～7333のうち任意の方法。

【請求項７３６０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、その組成が繊維形成阻害剤を含み、そしてポドフィロトキシンがエトポシドまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３６１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３６２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がドキソルビシンまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３６３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がミトキサントロンまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３６４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３６５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３６６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３６７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３６８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３６９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３７０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３７１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３７２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３７３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３７４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がマイトマイシンまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３７５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３７６】

組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がベンズアミドまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３７７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がニコチンアミドまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３７８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がハロゲン化糖またはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３７９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３８０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が微小管阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３８１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３８２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３８３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３８４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がアデノシンデアミナーゼを阻害する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３８５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がプリン環合成を阻止する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３８６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤ある、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３８７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がヒドロ葉酸の低下を阻害する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３８８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がチミジン一リン酸を抑止する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３８９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がDNA損傷の原因となる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３９０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が DNA挿入剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３９１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３９２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。

【請求項７３９３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がリボヌクレオチドの合成または機能が阻害される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３９４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がチミジン一リン酸の合成または機能が阻害される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３９５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が DNA 合成を阻止する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３９６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がDNA付加物形成の原因となる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３９７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がタンパク質合成を阻止する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３９８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が微小管機能を阻害する、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７３９９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４００】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４０１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４０２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が Xa因子阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４０３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４０４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４０５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４０６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質 90 拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４０７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質 90 拮抗薬であり、その組成が繊維形成阻害剤を含み、熱ショックタンパク質 90 拮抗薬がゲルダナマイシンまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４０８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４０９】

組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４１０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がシンバスタチンまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４１１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４１２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４１３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４１４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４１５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４１６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４１７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４１８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がシロリムスまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４１９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４２０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がエベロリムスまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４２１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がタクロリムスまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４２２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４２３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がバイオリムスまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４２４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がトレスペリムスまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４２５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がオーラノフィンまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。

【請求項７４２６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が 27-O-デメチルラパマイシンまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４２７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がグスペリムスまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４２８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がピメクロリムスまたはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４２９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がABT-578またはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４３０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４３１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がミコフェノール酸またはその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４３２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、そのIMPDH阻害剤が1-α-25ジヒドロキシビタミンD3 かその類似体または誘導体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４３３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４３４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がMCP-1拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４３５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がMMP 阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４３６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、該繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４３７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、該繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４３８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、該繊維形成阻害剤が NO拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４３９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４４０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤で、該p38 MAPキナーゼ阻害剤が SB 202190 である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４４１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４４２】

組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がTGFβ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４４３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４４４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がTNFα拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４４５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がTACE阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４４６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４４７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４４８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４４９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４５０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４５１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４５２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、該繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４５３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４５４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４５５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４５６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が抗真菌薬であり、その抗真菌薬がスルコ二ゾールである、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４５７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４５８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がホスホリパーゼA1 阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。

【請求項７４５９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、該繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４６０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、該繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４６１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、該繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４６２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４６３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４６４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４６５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、該繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４６６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４６７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４６８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４６９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４７０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP 加水分解阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４７１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI 変換酵素阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４７２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４７３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４７４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４７５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤であ

る、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４７６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４７７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がCXCR3阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４７８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４７９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼ A_2-α阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４８０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４８１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４８２】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４８３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４８４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４８５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４８６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４８７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がα 2 インテグリン拮抗薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４８８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４８９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４９０】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がカテプシン阻害薬である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４９１】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４９２】

組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４９３】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４９４】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４９５】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４９６】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４９７】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４９８】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７４９９】
組成物が繊維形成阻害剤を含み、その繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５００】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５０１】
組成物が自然発生的なポリマーを含む、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５０２】
組成物にタンパク質が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５０３】
組成物に炭水化物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５０４】
組成物に生分解性ポリマーが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５０５】
組成物に非生分解性ポリマーが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５０６】
組成物にコラーゲンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５０７】
組成物にメチル化コラーゲンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５０８】
組成物にフィブリノゲンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５０９】
組成物にトロンビンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５１０】
組成物に血漿成分が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５１１】
組成物にカルシウム塩が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５１２】
組成物に繊維形成阻害剤を含む、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５１３】

組成物にフィブリノゲン類似体が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５１４】
組成物にアルブミンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５１５】
組成物にプラスミノゲンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５１６】
組成物にフォンヴィルブラント因子を含む、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５１７】
組成物に因子VIIIが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５１８】
組成物に低刺激性コラーゲンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５１９】
組成物にアテロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５２０】
組成物にテロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５２１】
組成物に架橋コラーゲンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５２２】
組成物にアプロチニンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５２３】
組成物にエプシロンアミノ-n-カプロ酸が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５２４】
組成物にゼラチンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５２５】
組成物にタンパク質共役体が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５２６】
組成物にゼラチン共役体が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５２７】
組成物に合成ポリマーが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５２８】
組成物に合成イソシアン酸塩を含む化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５２９】
組成物に合成チオールを含む化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５３０】
組成物に2つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５３１】
組成物に3つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５３２】
組成物に4つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５３３】
組成物に合成アミノを含む化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５３４】
組成物に2つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５３５】

組成物に3つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５３６】
組成物に4つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５３７】
組成物にカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５３８】
組成物に2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５３９】
組成物に3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５４０】
組成物に4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５４１】
組成物に合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５４２】
組成物に酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両方を含む合成化合物がある、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５４３】
組成物にアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５４４】
組成物にチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５４５】
組成物にカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５４６】
組成物に生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物がある、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５４７】
組成物が、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーから形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５４８】
組成物が、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーから形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５４９】
組成物にポリリシンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５５０】
組成物が (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５５１】
組成物に (a) タンパク質および (b) ポリリシンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５５２】

組成物が（a）タンパク質および（b）4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５５３】
組成物に（a）タンパク質および（b）4つ以上のアミノ基が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５５４】
組成物に（a）タンパク質および（b）4つ以上のカルボニル -酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５５５】
組成物が（a）タンパク質および（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５５６】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５５７】
組成物に（a）コラーゲンおよび（b）ポリリシンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５５８】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５５９】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基が含まれる化合物から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５６０】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル -酸素 - スクシンイミド基が含まれる化合物から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５６１】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５６２】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５６３】
組成物に（a）メチル化コラーゲンおよび（b）ポリリシンが含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５６４】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５６５】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基が含まれる化合物から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５６６】
組成物に（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５６７】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。

【請求項７５６８】
組成物にヒアルロン酸が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５６９】
組成物にヒアルロン酸類似体が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５７０】
組成物が、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルから形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５７１】
組成物が、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノから形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５７２】
組成物が、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から形成される、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５７３】
組成物に着色剤が含まれる、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５７４】
組成物が滅菌性である、請求項7301～7333のうち任意の方法。
【請求項７５７５】
炎症性の関節炎を処置するための方法で、必要な患者に対して治療薬の組成を送達し、その組成物はa) ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物、および b) 繊維形成阻害剤を含む。
【請求項７５７６】
炎症性の関節炎を阻止するための方法で、必要な患者に対して治療薬の組成を送達し、その組成物はポリマーおよび繊維形成阻害剤を含む。
【請求項７５７７】
骨関節炎を処置するための方法で、必要な患者に対して治療薬の組成を送達し、その組成物はポリマーおよび繊維形成阻害剤を含む。
【請求項７５７８】
骨関節炎を阻止するための方法で、必要な患者に対して治療薬の組成を送達し、その組成物はポリマーおよび繊維形成阻害剤を含む。
【請求項７５７９】
一次骨関節炎を処置するための方法で、必要な患者に対して治療薬の組成を送達し、その組成物はポリマーおよび繊維形成阻害剤を含む。
【請求項７５８０】
一次骨関節炎を阻止するための方法で、必要な患者に対して治療薬の組成を送達し、その組成物はポリマーおよび繊維形成阻害剤を含む。
【請求項７５８１】
二次骨関節炎を処置するための方法で、必要な患者に対して治療薬の組成を送達し、その組成物はポリマーおよび繊維形成阻害剤を含む。
【請求項７５８２】
二次骨関節炎を阻止するための方法で、必要な患者に対して治療薬の組成を送達し、その組成物はポリマーおよび繊維形成阻害剤を含む。
【請求項７５８３】
関節リュウマチを処置するための方法で、必要な患者に対して治療薬の組成を送達し、その組成物はポリマーおよび繊維形成阻害剤を含む。
【請求項７５８４】

関節リュウマチを阻止するための方法で、必要な患者に対して治療薬の組成を送達し、その組成物はポリマーおよび繊維形成阻害剤を含む。
【請求項７５８５】
組成物が点滴で送達される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５８６】
組成物が経口で送達される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５８７】
組成物が皮下注射で送達される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５８８】
組成物が筋肉注射で送達される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５８９】
組成物が動脈注射で送達される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５９０】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５９１】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５９２】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５９３】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５９４】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５９５】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５９６】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５９７】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５９８】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７５９９】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６００】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６０１】
繊維形成阻害剤が微小管阻害薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６０２】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６０３】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６０４】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６０５】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６０６】

繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６０７】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６０８】
繊維形成阻害剤がエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６０９】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６１０】
繊維形成阻害剤がドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６１１】
繊維形成阻害剤がミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６１２】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６１３】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６１４】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６１５】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６１６】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６１７】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６１８】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６１９】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６２０】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６２１】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６２２】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６２３】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６２４】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６２５】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６２６】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のう

ち任意の方法。
【請求項７６２７】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６２８】
繊維形成阻害剤が微小管阻害薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６２９】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６３０】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６３１】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６３２】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６３３】
繊維形成阻害剤がプリン環合成を阻害する、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６３４】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６３５】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の低下が阻害される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６３６】
繊維形成阻害剤がチミジン一リン酸を抑止する、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６３７】
繊維形成阻害剤がDNA損傷を生じる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６３８】
繊維形成阻害剤が DNA挿入剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６３９】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６４０】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６４１】
繊維形成阻害剤がリボヌクレオチド合成または機能を阻害する、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６４２】
繊維形成阻害剤がチミジン一リン酸合成または機能を阻害する、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６４３】
繊維形成阻害剤がDNA合成を阻害する、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６４４】
繊維形成阻害剤がDNA付加物形成を生じる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６４５】
繊維形成阻害剤がタンパク質合成を阻害する、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６４６】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６４７】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６４８】

繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６４９】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６５０】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６５１】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６５２】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６５３】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６５４】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６５５】
繊維形成阻害剤がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６５６】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６５７】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６５８】
繊維形成阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６５９】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６６０】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６６１】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６６２】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６６３】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６６４】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６６５】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６６６】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６６７】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６６８】

繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６６９】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６７０】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６７１】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６７２】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６７３】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６７４】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６７５】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６７６】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６７７】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６７８】
繊維形成阻害剤がイノシン一リン酸塩脱水素酵素（IMPDH）阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６７９】
繊維形成阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６８０】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD3かその類似体または誘導体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６８１】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６８２】
繊維形成阻害剤がMCP-1拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６８３】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６８４】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６８５】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay 11-7082である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６８６】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。

【請求項７６８７】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６８８】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６８９】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６９０】
繊維形成阻害剤がTGF β阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６９１】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６９２】
繊維形成阻害剤がTNFα拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６９３】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６９４】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６９５】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６９６】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６９７】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６９８】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７６９９】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７００】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７０１】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７０２】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７０３】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７０４】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬であり、該抗真菌薬がスルコニゾールである、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７０５】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７０６】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。

【請求項７７０７】
繊維形成阻害剤がヒスタミン H1/H2/H3 受容体拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７０８】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７０９】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７１０】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７１１】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７１２】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７１３】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７１４】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７１５】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７１６】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７１７】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７１８】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼ ATP 加水分解阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７１９】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７２０】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７２１】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７２２】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７２３】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７２４】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７２５】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７２６】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。

【請求項７７２７】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７２８】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７２９】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７３０】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７３１】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７３２】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７３３】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７３４】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７３５】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７３６】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７３７】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７３８】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７３９】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７４０】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７４１】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７４２】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７４３】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７４４】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７４５】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７４６】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７４７】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７４８】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７４９】
組成物が自然発生的なポリマーを含む、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７５０】
組成物にタンパク質が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。

【請求項７７５１】
組成物に炭水化物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７５２】
組成物に生分解性ポリマーが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７５３】
組成物に非生分解性ポリマーが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７５４】
組成物にコラーゲンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７５５】
組成物にメチル化コラーゲンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７５６】
組成物にフィブリノゲンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７５７】
組成物にトロンビンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７５８】
組成物に血漿成分が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７５９】
組成物にカルシウム塩が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７６０】
組成物に繊維形成阻害剤を含む、請求項7575～75843のうち任意の方法。
【請求項７７６１】
組成物にフィブリノゲン類似体が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７６２】
組成物にアルブミンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７６３】
組成物にプラスミノゲンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７６４】
組成物にフォンヴィルブラント因子を含む、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７６５】
組成物に因子VIIIが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７６６】
組成物に低刺激性コラーゲンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７６７】
組成物にアテロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７６８】
組成物にテロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７６９】
組成物に架橋コラーゲンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７７０】
組成物にアプロチニンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７７１】
組成物にエプシロンアミノ-n-カプロ酸が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７７２】
組成物にゼラチンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７７３】
組成物にタンパク質共役体が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７７４】
組成物にゼラチン共役体が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７７５】

組成物に合成ポリマーが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７７６】
組成物に合成イソシアン酸塩を含む化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７７７】
組成物に合成チオールを含む化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７７８】
組成物に2つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７７９】
組成物に3つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７８０】
組成物に4つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７８１】
組成物に合成アミノを含む化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７８２】
組成物に2つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７８３】
組成物に3つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７８４】
組成物に4つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７８５】
組成物にカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７８６】
組成物に2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７８７】
組成物に3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７８８】
組成物に4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７８９】
組成物に合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７９０】
組成物に酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両方を含む合成化合物がある、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７９１】
組成物にアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７９２】
組成物にチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。

【請求項７７９３】
組成物にカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７９４】
組成物に生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物がある、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７９５】
組成物が、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーから形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７９６】
組成物が、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーから形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７９７】
組成物にポリリシンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７９８】
組成物が (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７７９９】
組成物に (a) タンパク質および (b) ポリリシンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８００】
組成物が (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８０１】
組成物に (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８０２】
組成物に (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル -酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８０３】
組成物が (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８０４】
組成物が (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８０５】
組成物に (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８０６】
組成物が (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８０７】
組成物が (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基が含まれる化合物から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８０８】
組成物が (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル -酸素 - スクシンイミド基が含まれる化合物から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８０９】
組成物が (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよび

エピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８１０】
組成物が (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８１１】
組成物に (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンが含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８１２】
組成物が (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８１３】
組成物が (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基が含まれる化合物から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８１４】
組成物に (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８１５】
組成物が (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８１６】
組成物にヒアルロン酸が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８１７】
組成物にヒアルロン酸類似体が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８１８】
組成物が、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルから形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８１９】
組成物が、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノから形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８２０】
組成物が、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から形成される、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８２１】
組成物に着色剤が含まれる、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８２２】
組成物が滅菌性である、請求項7575～7584のうち任意の方法。
【請求項７８２３】
必要な患者に対して、肥厚性瘢痕を処置するための方法で、患者に a) 繊維形成阻害剤またはb) i) 繊維形成阻害剤および ii) ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。
【請求項７８２４】
必要な患者に対して、ケロイドを処置するための方法で、患者に a) 繊維形成阻害剤またはb) i) 繊維形成阻害剤および ii) ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。

【請求項７８２５】
薬剤または組成物が直接瘢痕またはケロイドに注射される、請求項7823 または 7824 の方法。
【請求項７８２６】
薬剤または組成物が瘢痕またはケロイドに局所的に塗布される、請求項7823 または 7824 の方法。
【請求項７８２７】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項 7823 または7824 に記載の方法。
【請求項７８２８】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８２９】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８３０】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８３１】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８３２】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８３３】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８３４】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７８３５】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８３６】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７８３７】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７８３８】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項7823 または 7824のう方法。
【請求項７８３９】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８４０】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８４１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７８４２】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８４３】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７８４４】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項7823 または7824に記載の方法。

【請求項７８４５】
繊維形成阻害剤がエトポシドかその類似体または誘導体でである、請求項7823または 7824の方法。
【請求項７８４６】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８４７】
繊維形成阻害剤がドキソルビシンかその類似体または誘導体でである、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７８４８】
繊維形成阻害剤がミトキサントロンかその類似体または誘導体でである、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７８４９】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７８５０】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８５１】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８５２】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項7823 または 7824のうち任意の方法。
【請求項７８５３】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８５４】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８５５】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８５６】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７８５７】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７８５８】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８５９】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体でである、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７８６０】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８６１】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体でである、請求項7823または 7824の方法。
【請求項７８６２】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体でである、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７８６３】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７８６４】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８６５】

繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項7823 または 7824のう方法。
【請求項７８６６】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８６７】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７８６８】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７８６９】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７８７０】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８７１】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８７２】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の低下が阻害される、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８７３】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８７４】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８７５】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７８７６】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８７７】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８７８】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７８７９】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７８８０】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８８１】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８８２】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８８３】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８８４】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７８８５】

繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７８８６】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８８７】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８８８】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７８８９】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項7823 または7824の方法。
【請求項７８９０】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項7823 または7824の方法。
【請求項７８９１】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７８９２】
繊維形成阻害剤がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体でである、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７８９３】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項7823 または7824の方法。
【請求項７８９４】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７８９５】
繊維形成阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体でである、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７８９６】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７８９７】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８９８】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７８９９】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項7823 または 7824のうち任意の方法。
【請求項７９００】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項7823 または7824のうち任意の方法。
【請求項７９０１】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９０２】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９０３】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体でである、請求項7823または 7824の方法。
【請求項７９０４】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９０５】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体でである、請求項7823または 7824の方法。

【請求項７９０６】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体でである、請求項7823または 7824の方法。
【請求項７９０７】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９０８】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体でである、請求項7823または 7824の方法。
【請求項７９０９】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体でである、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９１０】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体でである、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９１１】
繊維形成阻害剤が27-O-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７９１２】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体でである、請求項7823または 7824の方法。
【請求項７９１３】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体でである、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９１４】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体でである、請求項7823または 7824の方法。
【請求項７９１５】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７９１６】
繊維形成阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体でである、請求項7823または7824のうち任意の方法。
【請求項７９１７】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項7823 または 7824 に記載の方法。
【請求項７９１８】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９１９】
繊維形成阻害剤がMCP-1拮抗薬である、請求項7823 または7824のうち任意の方法。
【請求項７９２０】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９２１】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９２２】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７９２３】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項7823 または 7824のうち任意の方法。
【請求項７９２４】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。

【請求項７９２５】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９２６】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９２７】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９２８】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９２９】
繊維形成阻害剤TNFα拮抗薬である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９３０】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９３１】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９３２】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９３３】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９３４】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９３５】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９３６】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７９３７】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９３８】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７９３９】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項7823 または7824の方法。
【請求項７９４０】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９４１】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９４２】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９４３】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。

【請求項７９４４】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７９４５】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９４６】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７９４７】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９４８】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９４９】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体拮抗薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９５０】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９５１】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９５２】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９５３】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９５４】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９５５】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７９５６】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７９５７】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項7823 または7824のうち任意の方法。
【請求項７９５８】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９５９】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９６０】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９６１】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項7823または 7824に記載の方法。

【請求項７９６２】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９６３】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９６４】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項7823または 7824に記載の方法。
【請求項７９６５】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９６６】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９６７】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９６８】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９６９】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９７０】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９７１】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項7823 または7824のうち任意の方法。
【請求項７９７２】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９７３】
繊維形成阻害剤TNFα阻害剤である、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９７４】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９７５】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９７６】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９７７】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９７８】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９７９】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９８０】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９８１】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項7823 または7824に記載の方法。
【請求項７９８２】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９８３】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９８４】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９８５】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項7823 または 7824に記載の方法。

【請求項７９８６】
組成物が自然発生的なポリマーを含む、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９８７】
組成物にタンパク質が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９８８】
組成物に炭水化物が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９８９】
組成物に生分解性ポリマーが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９９０】
組成物に非生分解性ポリマーが含まれる、請求項7823 または7824の方法。
【請求項７９９１】
組成物にコラーゲンが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９９２】
組成物にメチル化コラーゲンが含まれる、請求項7823 または7824の方法。
【請求項７９９３】
組成物にフィブリノゲンが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９９４】
組成物にトロンビンが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９９５】
組成物に血漿成分が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９９６】
組成物にカルシウム塩が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項７９９７】
組成物に繊維形成阻害剤を含む、請求項7823 または 7824に記載の方法。
【請求項７９９８】
組成物にフィブリノゲン類似体が含まれる、請求項7823 または7824の方法。
【請求項７９９９】
組成物にアルブミンが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０００】
組成物にプラスミノゲンが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８００１】
組成物にフォンヴィルブラント因子を含む、請求項7823 または7824の方法。
【請求項８００２】
組成物にVIII因子が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８００３】
組成物に低刺激性ラーゲンが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８００４】
組成物にアテロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項7823 または7824の方法。
【請求項８００５】
組成物にテロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項7823 または7824の方法。
【請求項８００６】
組成物に架橋コラーゲンが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８００７】
組成物にアプロチニンが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８００８】
組成物にエプシロンアミノ-n-カプロ酸が含まれる、請求項7823 または7824の方法。
【請求項８００９】
組成物にゼラチンが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０１０】
組成物にタンパク質共役体が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。

【請求項８０１１】
組成物にゼラチン共役体が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０１２】
組成物に合成ポリマーが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０１３】
組成物に合成イソシアン酸塩を含む化合物が含まれる、請求項7823 または7824の方法。
【請求項８０１４】
組成物に合成チオールを含む化合物が含まれる、請求項7823 または7824の方法。
【請求項８０１５】
組成物に2つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０１６】
組成物に3つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０１７】
組成物に4つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０１８】
組成物に合成アミノを含む化合物が含まれる、請求項7823 または7824の方法。
【請求項８０１９】
組成物に2つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０２０】
組成物に3つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０２１】
組成物に4つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０２２】
組成物にカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０２３】
組成物に2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０２４】
組成物に３つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０２５】
組成物に4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０２６】
組成物に合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０２７】
組成物に酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両方を含む合成化合物がある、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０２８】
組成物にアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０２９】

組成物にチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０３０】
組成物にカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０３１】
組成物に生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物がある、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０３２】
組成物が、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーから形成される、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０３３】
組成物が、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーから形成される、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０３４】
組成物にポリリシンが含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０３５】
組成物が (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０３６】
組成物に (a) タンパク質および (b) ポリリシンが含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０３７】
組成物に (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０３８】
組成物に (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基が含まれる、請求項7823または7824の方法。
【請求項８０３９】
組成物に (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル -酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０４０】
組成物が (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０４１】
組成物が (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０４２】
組成物に (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンが含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０４３】
組成物に (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０４４】
組成物に (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基が含まれる、請求項7823または7824の方法。
【請求項８０４５】
組成物に (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル -酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。

【請求項８０４６】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０４７】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０４８】
組成物に（a）メチル化コラーゲンおよび（b）ポリリシンが含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０４９】
組成物に（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０５０】
組成物に（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基が含まれる、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０５１】
組成物に（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０５２】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０５３】
組成物にヒアルロン酸が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０５４】
組成物にヒアルロン酸誘導体が含まれる、請求項7823 または7824の方法。
【請求項８０５５】
組成物が、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルから形成される、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０５６】
組成物が、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノから形成される、請求項7823または 7824の方法。
【請求項８０５７】
組成物が、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から形成される、請求項7823または7824の方法。
【請求項８０５８】
組成物に着色剤が含まれる、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０５９】
組成物が滅菌性である、請求項7823 または 7824の方法。
【請求項８０６０】
必要な患者に対して、関節の損傷に続く軟骨の喪失を減少させるための方法で、患者に a）繊維形成阻害剤または b）i）繊維形成阻害剤および ii）ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。
【請求項８０６１】
必要な患者に対して、関節の損傷に続く軟骨の喪失を阻止するための方法で、患者に a）繊維形成阻害剤または b）i）繊維形成阻害剤および ii）ポリマーおよび／または原位置

でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。
【請求項８０６２】
必要な患者に対して、十字靭帯の破損に続く軟骨の喪失を減少させるための方法で、患者に a) 繊維形成阻害剤または b) i) 繊維形成阻害剤および ii) ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。
【請求項８０６３】
必要な患者に対して、十字靭帯の破損に続く軟骨の喪失を阻止するための方法で、患者に a) 繊維形成阻害剤または b) i) 繊維形成阻害剤および ii) ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。
【請求項８０６４】
必要な患者に対して、半月板の破損に続く軟骨の喪失を減少させるための方法で、患者に a) 繊維形成阻害剤または b) i) 繊維形成阻害剤および ii) ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。
【請求項８０６５】
必要な患者に対して、半月板の破損に続く軟骨の喪失を阻止するための方法で、患者に a) 繊維形成阻害剤または b) i) 繊維形成阻害剤および ii) ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。
【請求項８０６６】
薬剤または組成物が動脈注射で送達される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０６７】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０６８】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０６９】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０７０】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０７１】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０７２】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０７３】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０７４】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０７５】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０７６】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０７７】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０７８】
繊維形成阻害剤が微小管阻害薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０７９】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０８０】

繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０８１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０８２】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０８３】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０８４】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０８５】
繊維形成阻害剤がエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０８６】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０８７】
繊維形成阻害剤がドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０８８】
繊維形成阻害剤がミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０８９】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０９０】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０９１】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０９２】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０９３】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０９４】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０９５】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０９６】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０９７】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０９８】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８０９９】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１００】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１０１】

繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１０２】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１０３】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１０４】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１０５】
繊維形成阻害剤が微小管阻害薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１０６】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１０７】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１０８】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１０９】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１１０】
繊維形成阻害剤がプリン環合成を阻害する、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１１１】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１１２】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の低下が阻害される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１１３】
繊維形成阻害剤がチミジン一リン酸を抑止する、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１１４】
繊維形成阻害剤がDNA損傷を生じる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１１５】
繊維形成阻害剤が DNA挿入剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１１６】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１１７】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１１８】
繊維形成阻害剤がリボヌクレオチド合成または機能を阻害する、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１１９】
繊維形成阻害剤がチミジン一リン酸合成または機能を阻害する、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１２０】
繊維形成阻害剤がDNA合成を阻害する、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１２１】
繊維形成阻害剤がDNA付加物形成を生じる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１２２】

繊維形成阻害剤がタンパク質合成を阻害する、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１２３】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１２４】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１２５】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１２６】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１２７】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１２８】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１２９】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１３０】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１３１】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１３２】
繊維形成阻害剤がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１３３】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１３４】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１３５】
繊維形成阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１３６】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１３７】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１３８】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１３９】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１４０】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１４１】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１４２】

繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１４３】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１４４】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１４５】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１４６】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１４７】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１４８】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１４９】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１５０】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１５１】
繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１５２】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１５３】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１５４】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１５５】
繊維形成阻害剤がイノシン一リン酸塩脱水素酵素（IMPDH）阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１５６】
繊維形成阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１５７】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD3かその類似体または誘導体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１５８】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１５９】
繊維形成阻害剤がMCP-1拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１６０】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。

【請求項８１６１】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１６２】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１６３】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１６４】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１６５】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１６６】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１６７】
繊維形成阻害剤がTGF β阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１６８】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１６９】
繊維形成阻害剤がTNFα拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１７０】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１７１】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１７２】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１７３】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１７４】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１７５】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１７６】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１７７】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１７８】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１７９】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１８０】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１８１】

繊維形成阻害剤が抗真菌薬であり、該抗真菌薬がスルコニゾールである、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１８２】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１８３】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１８４】
繊維形成阻害剤がヒスタミン H1/H2/H3 受容体拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１８５】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１８６】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１８７】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１８８】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１８９】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１９０】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１９１】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１９２】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１９３】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１９４】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１９５】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼ ATP 加水分解阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１９６】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１９７】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１９８】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８１９９】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２００】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。

【請求項８２０１】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２０２】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２０３】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２０４】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２０５】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２０６】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２０７】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２０８】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２０９】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２１０】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２１１】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２１２】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２１３】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２１４】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２１５】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２１６】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２１７】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２１８】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２１９】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２２０】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２２１】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２２２】
繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２２３】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２２４】

繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２２５】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２２６】
組成物が自然発生的なポリマーを含む、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２２７】
組成物にタンパク質が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２２８】
組成物に炭水化物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２２９】
組成物に生分解性ポリマーが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２３０】
組成物に非生分解性ポリマーが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２３１】
組成物にコラーゲンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２３２】
組成物にメチル化コラーゲンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２３３】
組成物にフィブリノゲンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２３４】
組成物にトロンビンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２３５】
組成物に血漿成分が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２３６】
組成物にカルシウム塩が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２３７】
組成物に繊維形成阻害剤を含む、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２３８】
組成物にフィブリノゲン類似体が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２３９】
組成物にアルブミンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２４０】
組成物にプラスミノゲンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２４１】
組成物にフォンヴィルブラント因子を含む、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２４２】
組成物に因子VIIIが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２４３】
組成物に低刺激性コラーゲンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２４４】
組成物にアテロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２４５】
組成物にテロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２４６】
組成物に架橋コラーゲンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２４７】
組成物にアプロチニンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２４８】
組成物にエプシロンアミノ-n-カプロ酸が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。

【請求項８２４９】
組成物にゼラチンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２５０】
組成物にタンパク質共役体が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２５１】
組成物にゼラチン共役体が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２５２】
組成物に合成ポリマーが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２５３】
組成物に合成イソシアン酸塩を含む化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２５４】
組成物に合成チオールを含む化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２５５】
組成物に2つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２５６】
組成物に3つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２５７】
組成物に4つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２５８】
組成物に合成アミノを含む化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２５９】
組成物に2つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２６０】
組成物に3つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２６１】
組成物に4つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２６２】
組成物にカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２６３】
組成物に2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２６４】
組成物に3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２６５】
組成物に4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２６６】
組成物に合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２６７】
組成物に酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両方を含む合成化

合物がある、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２６８】
組成物にアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２６９】
組成物にチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２７０】
組成物にカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２７１】
組成物に生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物がある、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２７２】
組成物が、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーから形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２７３】
組成物が、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーから形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２７４】
組成物にポリリシンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２７５】
組成物が（a）タンパク質および（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２７６】
組成物に（a）タンパク質および（b）ポリリシンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２７７】
組成物が（a）タンパク質および（b）4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２７８】
組成物に（a）タンパク質および（b）4つ以上のアミノ基が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２７９】
組成物に（a）タンパク質および（b）4つ以上のカルボニル -酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２８０】
組成物が（a）タンパク質および（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２８１】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２８２】
組成物に（a）コラーゲンおよび（b）ポリリシンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２８３】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２８４】

組成物が（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基が含まれる化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２８５】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル -酸素 - スクシンイミド基が含まれる化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２８６】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２８７】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２８８】
組成物に（a）メチル化コラーゲンおよび（b）ポリリシンが含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２８９】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２９０】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基が含まれる化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２９１】
組成物に（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２９２】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２９３】
組成物にヒアルロン酸が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２９４】
組成物にヒアルロン酸類似体が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２９５】
組成物が、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルから形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２９６】
組成物が、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノから形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２９７】
組成物が、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から形成される、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２９８】
組成物に着色剤が含まれる、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８２９９】
組成物が滅菌性である、請求項8060～8065のうち任意の方法。
【請求項８３００】

必要な患者に対して、血管系の病気を処置するための方法で、患者に a)繊維形成阻害剤または b) i) 繊維形成阻害剤および ii) ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。
【請求項８３０１】
薬剤または組成物が血管周囲に送達される、請求項 8300 の方法。
【請求項８３０２】
必要な患者に対して、狭窄を処置するための方法で、患者に a) 繊維形成阻害剤またはb) i) 繊維形成阻害剤および ii) ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。
【請求項８３０３】
薬剤または組成物が血管周囲に送達される、請求項 8303 の方法。
【請求項８３０４】
必要な患者に対して、再狭窄を処置するための方法で、患者に a) 繊維形成阻害剤または b) i) 繊維形成阻害剤および ii) ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。
【請求項８３０５】
薬剤または組成物が血管周囲に送達される、請求項 8305 の方法。
【請求項８３０６】
必要な患者に対して、アテローム性動脈硬化を処置するための方法で、患者に a) 繊維形成阻害剤または b) i) 繊維形成阻害剤および ii) ポリマーおよび／または原位置でのポリマーを形成する化合物を含む組成物を送達する方法である。
【請求項８３０７】
薬剤または組成物が血管周囲に送達される、請求項 8307 の方法。
【請求項８３０８】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３０９】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３１０】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３１１】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３１２】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３１３】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３１４】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３１５】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３１６】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３１７】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３１８】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３１９】

繊維形成阻害剤が微小管阻害薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３２０】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３２１】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３２２】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３２３】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３２４】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３２５】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３２６】
繊維形成阻害剤がエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３２７】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３２８】
繊維形成阻害剤がドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３２９】
繊維形成阻害剤がミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３３０】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３３１】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３３２】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３３３】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３３４】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３３５】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３３６】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３３７】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３３８】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３３９】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３４０】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307の

うち任意の方法。
【請求項８３４１】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３４２】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３４３】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３４４】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３４５】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３４６】
繊維形成阻害剤が微小管阻害薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３４７】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３４８】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３４９】
繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３５０】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３５１】
繊維形成阻害剤がプリン環合成を阻害する、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３５２】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３５３】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の低下が阻害される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３５４】
繊維形成阻害剤がチミジン一リン酸を抑止する、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３５５】
繊維形成阻害剤がDNA損傷を生じる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３５６】
繊維形成阻害剤が DNA挿入剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３５７】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３５８】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３５９】
繊維形成阻害剤がリボヌクレオチド合成または機能を阻害する、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３６０】
繊維形成阻害剤がチミジン一リン酸合成または機能を阻害する、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３６１】

繊維形成阻害剤がDNA合成を阻害する、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３６２】
繊維形成阻害剤がDNA付加物形成を生じる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３６３】
繊維形成阻害剤がタンパク質合成を阻害する、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３６４】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３６５】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３６６】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３６７】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３６８】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３６９】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３７０】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３７１】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３７２】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３７３】
繊維形成阻害剤がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３７４】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３７５】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３７６】
繊維形成阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３７７】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３７８】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３７９】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３８０】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３８１】

繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３８２】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３８３】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３８４】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３８５】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３８６】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３８７】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３８８】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３８９】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３９０】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３９１】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３９２】
繊維形成阻害剤が27-O-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３９３】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３９４】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３９５】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３９６】
繊維形成阻害剤がイノシン一リン酸塩脱水素酵素（IMPDH）阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３９７】
繊維形成阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３９８】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８３９９】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。

【請求項８４００】
繊維形成阻害剤がMCP-1拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４０１】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４０２】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４０３】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４０４】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４０５】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４０６】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４０７】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４０８】
繊維形成阻害剤がTGF β阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４０９】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４１０】
繊維形成阻害剤がTNFα拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４１１】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４１２】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４１３】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４１４】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４１５】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４１６】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４１７】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４１８】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４１９】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４２０】

繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４２１】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４２２】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬であり、該抗真菌薬がスルコニゾールである、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４２３】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４２４】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４２５】
繊維形成阻害剤がヒスタミン H1/H2/H3 受容体拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４２６】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４２７】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４２８】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４２９】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４３０】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４３１】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４３２】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４３３】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４３４】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４３５】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４３６】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼ ATP 加水分解阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４３７】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４３８】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４３９】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４４０】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である

、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４４１】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４４２】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４４３】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４４４】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４４５】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４４６】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４４７】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４４８】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４４９】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４５０】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４５１】
繊維形成阻害剤がVCAM-1拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４５２】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４５３】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４５４】
繊維形成阻害剤がTNFα阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４５５】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４５６】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４５７】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬ではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４５８】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４５９】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４６０】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４６１】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４６２】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４６３】

繊維形成阻害剤が抗感染薬ではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４６４】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４６５】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４６６】
組成物に抗血栓薬を含む、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４６７】
組成物が自然発生的なポリマーを含む、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４６８】
組成物にタンパク質が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４６９】
組成物に炭水化物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４７０】
組成物に生分解性ポリマーが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４７１】
組成物に非生分解性ポリマーが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４７２】
組成物にコラーゲンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４７３】
組成物にメチル化コラーゲンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４７４】
組成物にフィブリノゲンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４７５】
組成物にトロンビンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４７６】
組成物に血漿成分が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４７７】
組成物にカルシウム塩が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４７８】
組成物に繊維形成阻害剤を含む、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４７９】
組成物にフィブリノゲン類似体が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４８０】
組成物にアルブミンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４８１】
組成物にプラスミノゲンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４８２】
組成物にフォンヴィルブラント因子を含む、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４８３】
組成物に因子VIIIが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４８４】
組成物に低刺激性コラーゲンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４８５】
組成物にアテロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４８６】
組成物にテロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４８７】
組成物に架橋コラーゲンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４８８】

組成物にアプロチニンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４８９】
組成物にエプシロンアミノ-n-カプロ酸が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４９０】
組成物にゼラチンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４９１】
組成物にタンパク質共役体が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４９２】
組成物にゼラチン共役体が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４９３】
組成物に合成ポリマーが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４９４】
組成物に合成イソシアン酸塩を含む化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４９５】
組成物に合成チオールを含む化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４９６】
組成物に2つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４９７】
組成物に3つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４９８】
組成物に4つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８４９９】
組成物に合成アミノを含む化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５００】
組成物に2つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５０１】
組成物に3つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５０２】
組成物に4つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５０３】
組成物にカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５０４】
組成物に2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５０５】
組成物に3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５０６】
組成物に4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５０７】

組成物に合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５０８】
組成物に酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両方を含む合成化合物がある、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５０９】
組成物にアミノ反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５１０】
組成物にチオール反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５１１】
組成物にカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル反応基を持つ、合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５１２】
組成物に生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物がある、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５１３】
組成物が、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーから形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５１４】
組成物が、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーから形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５１５】
組成物にポリリシンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５１６】
組成物が (a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５１７】
組成物に (a) タンパク質および (b) ポリリシンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５１８】
組成物が (a) タンパク質および (b) 4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５１９】
組成物に (a) タンパク質および (b) 4つ以上のアミノ基が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５２０】
組成物に (a) タンパク質および (b) 4つ以上のカルボニル -酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５２１】
組成物が (a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５２２】
組成物が (a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５２３】
組成物に (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。

【請求項８５２４】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５２５】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基が含まれる化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５２６】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル -酸素 - スクシンイミド基が含まれる化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５２７】
組成物が（a）コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５２８】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５２９】
組成物に（a）メチル化コラーゲンおよび（b）ポリリシンが含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５３０】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のチオール基が含まれる化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５３１】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のアミノ基が含まれる化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５３２】
組成物に（a）メチル化コラーゲンおよび（b）4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５３３】
組成物が（a）メチル化コラーゲンおよび（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５３４】
組成物にヒアルロン酸が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５３５】
組成物にヒアルロン酸類似体が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５３６】
組成物が、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルから形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５３７】
組成物が、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノから形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５３８】
組成物が、(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から形成される、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５３９】

組成物に着色剤が含まれる、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５４０】
組成物が滅菌性である、請求項8300～8307のうち任意の方法。
【請求項８５４１】
i) 繊維形成阻害剤および ii) ポリマーまたは原位置においてポリマーを形成する化合物を含む組成物。
【請求項８５４２】
繊維形成阻害剤により細胞再生が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５４３】
繊維形成阻害剤により血管形成が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５４４】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の遊走が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５４５】
繊維形成阻害剤により線維芽細胞の増殖が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５４６】
繊維形成阻害剤により細胞外基質の蓄積が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５４７】
繊維形成阻害剤により組織の再造形が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５４８】
繊維形成阻害剤が血管形成阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５４９】
繊維形成阻害剤が5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５５０】
繊維形成阻害剤がケモカイン受容体拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５５１】
繊維形成阻害剤が細胞周期阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５５２】
繊維形成阻害剤がタキサンである、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５５３】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５５４】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルである、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５５５】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルではない、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５５６】
繊維形成阻害剤がパクリタキセルの類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５５７】
繊維形成阻害剤がビンカアルカロイドである、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５５８】
繊維形成阻害剤がカンプトセシンかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５５９】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンである、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５６０】
繊維形成阻害剤がポドフィロトキシンであり、該ポドフィロトキシンがエトポシドかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５６１】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンである、請求項8541に記載の組成物。

【請求項８５６２】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがドキソルビシンかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５６３】
繊維形成阻害剤がアントラサイクリンであり、該アントラサイクリンがミトキサントロンかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５６４】
繊維形成阻害剤が白金化合物である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５６５】
繊維形成阻害剤がニトロソウレアである、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５６６】
繊維形成阻害剤がニトロイミダゾールである、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５６７】
繊維形成阻害剤が葉酸拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５６８】
繊維形成阻害剤がシチジン類似体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５６９】
繊維形成阻害剤がピリミジン類似体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５７０】
繊維形成阻害剤がフルオロピリミジン類似体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５７１】
繊維形成阻害剤がプリン類似体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５７２】
繊維形成阻害剤がナイトロジェンマスタードかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５７３】
繊維形成阻害剤がヒドロキシウレアである、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５７４】
繊維形成阻害剤がマイトマイシンかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５７５】
繊維形成阻害剤がスルホン酸アルキルである、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５７６】
繊維形成阻害剤がベンズアミドかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５７７】
繊維形成阻害剤がニコチンアミドかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５７８】
繊維形成阻害剤がハロゲン化糖かその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５７９】
繊維形成阻害剤がDNAアルキル化剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５８０】
繊維形成阻害剤が微小管阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５８１】
繊維形成阻害剤がトポイソメラーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５８２】
繊維形成阻害剤がDNA切断剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５８３】

繊維形成阻害剤が代謝拮抗剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５８４】
繊維形成阻害剤によりアデノシンデアミナーゼが阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５８５】
繊維形成阻害剤によりプリン環合成が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５８６】
繊維形成阻害剤がヌクレオチド相互交換阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５８７】
繊維形成阻害剤によりジヒドロ葉酸の低下が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５８８】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸が抑止される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５８９】
繊維形成阻害剤によりDNA損傷が生じる、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５９０】
繊維形成阻害剤がDNA挿入剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５９１】
繊維形成阻害剤がRNA合成阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５９２】
繊維形成阻害剤がピリミジン合成阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５９３】
繊維形成阻害剤によりリボヌクレオチド合成または機能が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５９４】
繊維形成阻害剤によりチミジン一リン酸合成または機能が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５９５】
繊維形成阻害剤によりDNA合成が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５９６】
繊維形成阻害剤によりDNA付加物形成が生じる、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５９７】
繊維形成阻害剤によりタンパク質合成が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５９８】
繊維形成阻害剤により微小管機能が阻害される、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８５９９】
繊維形成阻害剤がサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６００】
繊維形成阻害剤が上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６０１】
繊維形成阻害剤がエラスターゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６０２】
繊維形成阻害剤がXa因子阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６０３】
繊維形成阻害剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６０４】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６０５】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項8541に記載の組成物。

【請求項８６０６】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６０７】
繊維形成阻害剤が熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、該熱ショックタンパク質90拮抗薬がゲルダナマイシンかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６０８】
繊維形成阻害剤がグアニル酸シクラーゼ刺激剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６０９】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６１０】
繊維形成阻害剤がHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、該HMGCoAレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６１１】
繊維形成阻害剤がヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６１２】
繊維形成阻害剤がIKK2阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６１３】
繊維形成阻害剤がIL-1拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６１４】
繊維形成阻害剤がICE拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６１５】
繊維形成阻害剤がIRAK拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６１６】
繊維形成阻害剤がIL-4作動薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６１７】
繊維形成阻害剤が免疫調整薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６１８】
繊維形成阻害剤がシロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６１９】
繊維形成阻害剤がシロリムスではない、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６２０】
繊維形成阻害剤がエベロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６２１】
繊維形成阻害剤がタクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６２２】
繊維形成阻害剤がタクロリムスではない、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６２３】
繊維形成阻害剤がバイオリムスかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６２４】
繊維形成阻害剤がトレスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６２５】
繊維形成阻害剤がオーラノフィンかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６２６】

繊維形成阻害剤が27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６２７】
繊維形成阻害剤がグスペリムスかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６２８】
繊維形成阻害剤がピメクロリムスかその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６２９】
繊維形成阻害剤がABT-578かその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６３０】
繊維形成阻害剤がIMPデヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６３１】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤がミコフェノール酸かその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６３２】
繊維形成阻害剤がIMPDH阻害剤であり、該IMPDH阻害剤が1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６３３】
繊維形成阻害剤がロイコトリエン阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６３４】
繊維形成阻害剤MCP-1拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６３５】
繊維形成阻害剤がMMP阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６３６】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６３７】
繊維形成阻害剤がNFκB阻害剤であり、該NFκB阻害剤がBay11-7082である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６３８】
繊維形成阻害剤がNO拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６３９】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６４０】
繊維形成阻害剤がp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、該p38 MAPキナーゼ阻害剤がSB202190である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６４１】
繊維形成阻害剤がホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６４２】
繊維形成阻害剤がTGF β 阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６４３】
繊維形成阻害剤がトロンボキサンA2拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６４４】
繊維形成阻害剤TNFα拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６４５】
繊維形成阻害剤がTACE阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６４６】
繊維形成阻害剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。

【請求項８６４７】
繊維形成阻害剤がビトロネクチン阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６４８】
繊維形成阻害剤が線維芽細胞増殖因子阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６４９】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６５０】
繊維形成阻害剤がPDGF受容体キナーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６５１】
繊維形成阻害剤が内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６５２】
繊維形成阻害剤がレチノイン酸受容体拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６５３】
繊維形成阻害剤が血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６５４】
繊維形成阻害剤がフィブリノゲン拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６５５】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６５６】
繊維形成阻害剤が抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６５７】
繊維形成阻害剤がビスフォスフォネートである、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６５８】
繊維形成阻害剤がホスホリパーゼ A1 阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６５９】
繊維形成阻害剤がヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６６０】
繊維形成阻害剤がマクロライド系抗生物質である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６６１】
繊維形成阻害剤がGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６６２】
繊維形成阻害剤がエンドセリン受容体拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６６３】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６６４】
繊維形成阻害剤がエストロゲン受容体薬剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６６５】
繊維形成阻害剤がソマストスタチン類似体である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６６６】
繊維形成阻害剤がニューロキニン1拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６６７】
繊維形成阻害剤がニューロキニン3拮抗薬である、請求項8541に記載の方法。
【請求項８６６８】
繊維形成阻害剤がVLA-4拮抗薬である、請求項8541に記載の方法。
【請求項８６６９】
繊維形成阻害剤が破骨細胞阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。

【請求項８６７０】
繊維形成阻害剤がDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６７１】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６７２】
繊維形成阻害剤がアンギオテンシンII拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６７３】
繊維形成阻害剤がエンケファリナーゼ阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６７４】
繊維形成阻害剤がペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６７５】
繊維形成阻害剤がタンパク質キナーゼC阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６７６】
繊維形成阻害剤がROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６７７】
繊維形成阻害剤がCXCR3阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６７８】
繊維形成阻害剤がItk阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６７９】
繊維形成阻害剤が細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６８０】
繊維形成阻害剤がPPAR作動薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６８１】
繊維形成阻害剤が免疫抑制薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６８２】
繊維形成阻害剤がErb阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６８３】
繊維形成阻害剤がアポトーシス作動薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６８４】
繊維形成阻害剤がリポコルチン作動薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６８５】
繊維形成阻害剤VCAM-1拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６８６】
繊維形成阻害剤がコラーゲン拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６８７】
繊維形成阻害剤がα2インテグリン拮抗薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６８８】
繊維形成阻害剤TNFα阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６８９】
繊維形成阻害剤が酸化窒素阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６９０】
繊維形成阻害剤がカテプシン阻害剤である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６９１】
繊維形成阻害剤が抗炎症薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６９２】
繊維形成阻害剤がステロイドではない、請求項8541に記載の組成物。

【請求項８６９３】
繊維形成阻害剤が糖質コルチコステロイドではない、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６９４】
繊維形成阻害剤がデキサメタゾンではない、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６９５】
繊維形成阻害剤がベクロメサゾンではない、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６９６】
繊維形成阻害剤が二プロピオン酸ではない、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６９７】
繊維形成阻害剤が抗感染薬である、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６９８】
繊維形成阻害剤が抗生物質ではない、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８６９９】
繊維形成阻害剤が抗真菌薬ではない、請求項8541に記載の組成物。
【請求項８７００】
ポリマーが架橋している、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７０１】
ポリマーが哺乳動物の組織と反応する、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７０２】
ポリマーが自然発生的なポリマーである、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７０３】
ポリマーがタンパク質である、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７０４】
ポリマーが炭水化物である、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７０５】
ポリマーが生分解性ポリマーである、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７０６】
ポリマーが架橋しており、生物分解性である、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７０７】
ポリマーが非生分解性ポリマーである、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７０８】
ポリマーがコラーゲンである、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７０９】
ポリマーがメチル化コラーゲンである、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７１０】
フィブリノゲンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７１１】
トロンビンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７１２】
カルシウム塩が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７１３】
繊維形成阻害剤が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８７１４】
フィブリノゲン類似体が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８７１５】
アルブミンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８７１６】
プラスミノゲンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８７１７】
von Willebrands因子が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物

【請求項８７１８】
VIII因子が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８７１９】
低刺激性コラーゲンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８７２０】
アテロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８７２１】
テロペプチドコラーゲンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８７２２】
架橋コラーゲンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８７２３】
アプロチニンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８７２４】
エプシロンアミノ-n-カプロ酸が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７２５】
ゼラチンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７２６】
タンパク質共役体が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７２７】
ゼラチン共役体が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７２８】
ヒアルロン酸が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７２９】
ヒアルロン酸誘導体が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７３０】
合成ポリマーが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７３１】
ポリマーが合成イソシアン酸塩を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７３２】
合成イソシアン酸塩を含む化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７３３】
ポリマーが合成チオールを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７３４】
合成チオールを含む化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７３５】
ポリマーが2つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７３６】
2 つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７３７】
ポリマーが3つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７３８】
3 つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７３９】
ポリマーが4つ以上のチオール基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請

求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７４０】
4 つ以上のチオール基がある合成化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７４１】
ポリマーが合成アミノを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７４２】
合成アミノを含む化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７４３】
ポリマーが2つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７４４】
2 つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７４５】
ポリマーが3つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７４６】
3 つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７４７】
ポリマーが4つ以上のアミノ基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７４８】
4 つ以上のアミノ基がある合成化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７４９】
ポリマーがカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７５０】
カルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７５１】
ポリマーが2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７５２】
2つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７５３】
ポリマーが3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７５４】
3つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７５５】
ポリマーが4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７５６】
4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミジル基を含む合成化合物がある、請求項854

1～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７５７】
ポリマーが合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７５８】
合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７５９】
ポリマーが酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックを含む化合物から成る合成反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７６０】
酸化ポリアルキレンおよび生物分解性ポリエステルブロックの両者を含む合成化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７６１】
ポリマーがアミノ反応基を持つ合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７６２】
アミノ反応基を持つ合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７６３】
ポリマーがチオール反応基を持つ合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７６４】
チオール反応基を持つ合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７６５】
ポリマーがルボニル - 酸素 - スクシンイミジル反応基を持つ合成酸化ポリアルキレンを含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７６６】
カルボニル - 酸素 - スクシンイミジル反応基を持つ合成酸化ポリアルキレンを含む化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７６７】
ポリマーが生物分解性ポリエステルブロックを含む化合物から成る合成反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７６８】
生物分解性ポリエステルブロックを含む合成化合物が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７６９】
ポリマーが、全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７７０】
全体または一部が乳酸またはラクチドから成る合成ポリマーから形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７７１】
ポリマーが、全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーを含む反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７７２】
全体または一部がグリコール酸またはグリコリドから成る合成ポリマーから形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７７３】

ポリマーがポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７７４】
ポリリシンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７７５】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７７６】
（a）タンパク質および（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７７７】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７７８】
（a）タンパク質および（b）ポリリシンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７７９】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７８０】
（a）タンパク質および（b）4つ以上のチオール基が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７８１】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７８２】
（a）タンパク質および（b）4つ以上のアミノ基が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７８３】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）4つ以上のカルボニル-酸素-スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７８４】
（a）タンパク質および（b）4つ以上のカルボニル-酸素-スクシンイミド基が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７８５】
ポリマーが（a）タンパク質および（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物を含む反応物質から形成される請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７８６】
（a）タンパク質および（b）乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエプシロンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７８７】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７８８】
（a）コラーゲンおよび（b）酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７８９】
ポリマーが（a）コラーゲンおよび（b）ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求

項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７９０】
(a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７９１】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７９２】
(a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７９３】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７９４】
(a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７９５】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７９６】
(a) コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７９７】
ポリマーが (a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７９８】
(a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエプシロンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８７９９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８００】
(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８０１】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンを含む反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８０２】
(a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンが含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８０３】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８０４】
(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のチオール基が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８０５】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基がある化合物から成

る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８０６】
(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のアミノ基が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８０７】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル- 酸素 - スクシンイミド基がある化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８０８】
(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 4つ以上のカルボニル - 酸素 - スクシンイミド基が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８０９】
ポリマーが (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエピソンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８１０】
(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリドおよびエプシロンカプロラクトンから選ばれた反応物質から形成される、生物分解性領域のある化合物から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８１１】
ポリマーがヒアルロン酸を含む反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８１２】
ヒアルロン酸が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８８１３】
ポリマーがヒアルロン酸誘導体を含む反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８１４】
ヒアルロン酸誘導体が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物
【請求項８８１５】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルを含む反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８１６】
平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリルから形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８１７】
ポリマーが、平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノを含む反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８１８】
平均分子量が3,000と30,000の間であるペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-アミノから形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８１９】
ポリマーが、 (a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から成る反応物質から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。
【請求項８８２０】

(a) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求核基を含む合成化合物および(b) 平均分子量が3,000と30,000の間であり、酸化ポリアルキレン領域および複数の求電子基を含む合成化合物から形成される、請求項8541～8699のうち任意の組成物。

【請求項８８２１】

該組成物に着色剤が含まれる、請求項8541～8699のうち任意の組成物。

【請求項８８２２】

該組成物が滅菌性である、請求項8541～8699のうち任意の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（発明の背景）

本発明は治療薬(例：繊維形成阻害剤または抗感染薬)、およびかかる化合物を製造し使用する方法を含め、一般にポリマー化合物に関連する。

【背景技術】

【０００２】

（関連技術の説明）

ポリマー化合物、特に合成高分子または合成ポリマーと自然発生的ポリマーの組み合わせを含むポリマー化合物は、外科用接着剤、ヒト組織工学、および生体接着材料の防止としてなど、さまざまな医療用途で使用されてきた。特許文献１では、さまざまなポリエチレングリコール誘導体など、合成親水性ポリマーにコラーゲンを共有結合することによって準備されたコラーゲンと合成高分子共役体の使用が記載されている。関連する特許文献２では、さまざまな物理的特性や化学的特性を持つコラーゲンと合成高分子共役体の製造に使用できる、さまざまな活性型ポリエチレングリコールやさまざまな連鎖が説明されている。また、関連する特許文献３でも合成親水性ポリエチレングリコール共役体について説明されているが、共役体には多糖類など自然発生的なポリマーが含まれる。特許文献４では、疎水性架橋性剤、または親水性および疎水性架橋性剤の混合物を使用して準備された架橋性生体組成物を開示している。特許文献５では、コラーゲンからなり、多機能的に活性化した合成親水性ポリマーを使用して架橋された生体接着剤の記載がある。基質材料と接着結合阻害剤からなる外科用接着剤の防止に役立つ組成物は、特許文献６（米国特許出願番号08/403,360号(出願日1995年3月14日)）で開示されている。ここで、基質材料はコラーゲンからなり、結合材は少なくとも一つの組織反応官能基と少なくとも一つの基質反応官能基からなる。多機能的に活性化した合成親水性ポリマーを使用する架橋性コラーゲンからなる生体接着剤組成物、および接着かかる組成物を使用して最初の表面と2番目の表面の接着を達成する方法は特許文献５（米国特許出願番号08/476,825号(出願日1995年6月7日)）で開示されている。ここで、最初の表面と2番目の少なくとも一方は天然組織面であってもよい。複数の求核基を持つ一つの組成物および複数の求電子基を持つ別の組成物からなる架橋性ポリマー組成物については、特許文献７に記載がある。求核基と求電子基の共有結合は、組織の癒着、合成移植片の表面被覆、および薬物送達を含め、さまざまな医療用途を持つ三次元の基質を形成する。最近の開発には、特許文献８(Trollsas他)に記載されているように、求核基または求電子基を持つ3番目の組成物の付加が含まれる。特許文献７、特許文献９および特許文献１０は原位置での架橋または架橋されたポリマーを、特にポリ(エチレングリコール)ベースのポリマーで開示し、架橋された組成物を生成する。参考文献の非特許文献１は、光重合したポリエチレングリコール-co-乳酸ジアクリレートヒドロゲルおよび物理的に架橋されたポリエチレングリコール-co-ポリプロピレングリコールヒドロゲルを使用した手術後接着の予防を開示しているPoloxamer 407 (BASF Corporation、ニュージャーシー州マウントオリーブ)。重化合可能なシアノアクリレートは、組織接着剤としての使用に対しても説明されてきた(非特許文献２)。二部型の合成高分子組成物は、混合されると、共有結合を互いに結合するだけでなく、暴露された組織面にも形成することが説明されてきた(特許文献１１、これは米国特許出願番号08/769,80

6号 特許文献７に対応している)。
【特許文献１】米国特許第5,162,430号明細書
【特許文献２】米国特許第5,328,955号明細書
【特許文献３】米国特許第5,324,775号明細書
【特許文献４】欧州特許第732109号明細書
【特許文献５】米国特許第5,614,587号明細書
【特許文献６】米国特許第5,580,923号明細書
【特許文献７】米国特許第5,874,500号明細書
【特許文献８】米国特許第6,458,889号明細書
【特許文献９】米国特許第6,051,648明細書
【特許文献１０】米国特許第6,312,725号明細書
【特許文献１１】国際出願公開97/22371号パンフレット
【非特許文献１】Westand Hubbell、Biomaterials (1995) 16：1153-1156
【非特許文献２】Ellis他、J.Otolaryngol.(1990) 19：68-72
【発明の開示】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
（発明の概要）
手短に述べると、一つの態様では、現在の発明は繊維形成阻害剤およびポリマーまたはプレポリマー(つまり、ポリマーを形成する化合物)を両方とも含む組成物を提供する。一つの実施例において、これらの組成物はその先駆物質が体内の部位、または移植片の部位に送達されるとき、原位置で形成される。例えば、本発明の組成物には架橋反応製品が含まれ、二つの化合物(多機能ポリ求核化合物と多機能ポリ求電子化合物)が繊維系性阻害剤の存在する宿主(言い換えると、患者)の部位に到達されるときに形成される。しかし、本発明の組成物には繊維形成阻害剤とポリマーの混合物も含まれており、この組成物は有益な効果(例えば、本書に記載された有益な効果)を達成するために患者の体内の部位に送達できる。
【０００４】
いくつかの実施例において、ポリマー自体は外科用接着の防止を含め、さまざまな方法で有用である。
【０００５】
別の態様において、本発明は外科用接着の処置および／または防止する方法も提供する。外科用接着は、例えば、婦人科医学手術、腹部手術、心臓手術、整形外科手術、再建手術。および美容手術などの脊髄手術または脳神経外科手術の結果ともなりえる。
【０００６】
別の態様において、本発明は変形性関節症や間接リュウマチなど、炎症性関節炎の処置や防止のための方法を提供する。方法には、繊維形成阻害剤を(オプションでポリマーとともに)必要とする患者に送達することも含む。
【０００７】
別の態様において、本発明は例えば間接損傷の後で発生しうる軟骨の喪失の防止を提供する。方法には、繊維形成阻害剤を(オプションでポリマーとともに)必要とする患者の間接に送達することも含む。
【０００８】
別の態様において、本発明は肥厚性瘢痕やケロイドを処置する方法も提供する。方法には、繊維形成阻害剤(オプションでポリマーとともに)を必要とする患者の瘢痕やケロイドに送達することも含む。
【０００９】
別の態様において、本発明は、例えば狭窄、再狭窄またはアテローム性動脈硬化症など血管系の病気を処置する方法も提供する。方法には、繊維形成阻害剤の血管周囲への送達を含む。

【００１０】
別の態様において、本発明は以下からなる医療装置を移植する方法も提供する：(a) 医療措置をi) 繊維形成阻害剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成阻害剤とポリマーからなる組成物、v) 抗感染薬とポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物で移植される、または移植された宿主の組織への浸漬、および (b) 宿主への医療装置の移植。
【００１１】
状況に応じて、別の態様で、本発明は以下が提供される：以下からなる医療装置を移植する方法： (a) 医療装置が繊維形成阻害剤で移植される、または移植された宿主の組織への浸漬、および (b) 宿主への医療装置の移植。医療装置を移植する方法は以下からなる：(a) 医療装置が抗感染薬で移植される、または移植された宿主の組織への浸漬、および (b) 宿主への医療装置の移植。医療装置を移植する方法は以下からなる：(a) 医療装置がポリマーで移植される、または移植された宿主の組織への浸漬、および (b) 宿主への医療装置の移植。医療装置を移植する方法は以下からなる：(a) 医療装置が繊維形成阻害剤とポリマーからなる組成物で移植される、または移植された宿主の組織への浸漬、および (b) 宿主への医療装置の移植。医療装置を移植する方法は以下からなる：(a) 医療装置が抗感染薬とポリマーからなる組成物で移植される、または移植された宿主の組織への浸漬、および (b) 宿主への医療装置の移植。医療装置を移植する方法は以下からなる：(a) 医療装置が繊維形成阻害剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物で移植される、または移植された宿主の組織への浸漬、および (b) 医療装置の宿主への移植。
【００１２】
本発明のこれらの態様や他の態様は、以下の詳細な説明および添付の図を参照することで明白となる。さらに、本書には、一定の処置および／または組成物についてさらに詳細に説明した多様な参考資料が記載されているが、よってその全文を参照することにより組み込む。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１３】
（発明の詳細な説明）
（定義）
発明について述べる前に、まず本書で使用されている一定の用語の定義をすることが、それを理解する上で役に立つと考えられる。
【００１４】
「繊維形成」、「瘢痕または瘢痕化」、または「繊維性の反応」は、損傷または医療行為に反応して起こる繊維性(瘢痕)組織の形成を意味する。繊維形成または瘢痕や瘢痕化を阻害する治療薬は、本書では「繊維形成阻害剤」、「繊維形成阻害」、「瘢痕化抑制剤」、およびその類を意味し、ここで、それらの薬剤は、下記の一つまたは複数の作用によって繊維形成を阻害する。すなわち、炎症または急性炎症反応の阻害、遊走または結合組織細胞(線維芽細胞、平滑筋細胞、血管平滑筋細胞など)の増殖の阻害、血管形成の阻害、ECM生成の低減または細胞外基質(ECM)生成の低減またはECM解離の促進、および／または組織再造形の阻害。手術または器具(医療装置や移植片の移植を含む)の使用の後で、体内の通路(血管、胃腸管、気道、尿路、男性・女性の生殖管、耳管など)が部分的にまたは完全に瘢痕組織で遮断されるように瘢痕化が限定空間(内腔など)で発生する場合、「狭窄」(狭小化)を意味する。外科処置(医療装置や移植片の配置など)によって初めは首尾よく開いた後で、瘢痕化が発生して体内の通路を再びふさぐとき、これは「再狭窄」を意味する。
【００１５】
「宿主」、「人」、「被験者」、「患者」およびこの類は、同義で使用され、本発明の装置または移植片の移植対象となる生命体を意味する。
【００１６】
「移植した」とは、完全にまたは部分的に宿主内に装置または移植片が配置されている

ことを意味する。装置は、装置の一部が宿主に達しているか、宿主の外部にまで到達しているとき、部分的に移植されていることになる。

【００１７】

「繊維形成を阻害する」、「繊維形成を低減する」、「瘢痕化を阻害する」およびこれに類した表現は、同義で使用され、薬剤または組成が不在の場合にその発生が予期されうる繊維性組織の形成を、統計的に有意な量だけ減少させる薬剤または組成の作用を意味する。

【００１８】

「抗感染薬」は、微生物の成長を阻止する、および／または微生物の成長速度を遅らせる、および／または薬剤の部位のまたは部位の近くの微生物に直接中毒を起こさせる薬剤または組成物を意味する。これらのプロセスは、薬剤または組成が不在の場合の影響に比較して薬剤または組成の部位で、またはその近くで統計的に有意なレベルで発生すると予測される。

【００１９】

「感染の阻害」は、微生物が薬剤の部位でまたは部位の近くで蓄積および／または増殖するのを阻止する、薬剤または組成物の能力を意味する。これらのプロセスは、薬剤または組成が不在の場合の影響に比較して薬剤または組成の部位で、またはその近くで統計的に有意なレベルで発生すると予測される。

【００２０】

「阻害剤」とは、生物学的プロセスが起こらないようにするか、生物学的プロセスの発生の速さや度合いを緩める薬剤を意味する。このプロセスは、瘢痕または瘢痕化などの一般的なプロセスをいうこともあり、また例えば、サイトカインの放出を招く分子プロセスなどの特異な生物作用にも関連する。

【００２１】

「拮抗薬」とは、生物学的プロセスが起こらないようにするか、生物学的プロセスの発生の速さや度合いを緩める薬剤を意味する。このプロセスは一般的なプロセスである場合もあるが、一般には、これは、薬物が分子の活性部位をめぐって分子との間で競争が起こる、もしくは分子がその分子の部位との間で相互作用をさせなくする薬物作用のことをいう。こうした状況で、効力は分子プロセスが阻害されたということになる。

【００２２】

「作動薬」とは、生物学的プロセスを刺激するか、生物学的プロセスの発生の速さや度合いを刺激する薬剤を意味する。このプロセスは、瘢痕または瘢痕化などの一般的なプロセスをいうこともあり、また例えば、サイトカインの放出を招く分子プロセスなどの特異な生物作用にも関連する。

【００２３】

「抗微小管薬」は、例えば、重合の安定化を防止することによるなど、微小管の機能を損なう働きのある任意のタンパク質、ペプチド、化学物質、またはその他の分子が含まれるものと理解されるべきである。微小管の重合を安定させる化合物は、本書では「微小管安定化剤」という。特定の化合物の微小管阻害活性の決定には、例えば、Smith他、（Cancer Lett 79(2)：213-219, 1994）やMooberry他、(CancerLett. 96(2)：261-266、1995)が描写した評価法（アッセイ）などを含め、非常に多様な方法が利用できる。

【００２４】

「医療装置」、「移植片」、「装置」、「医療装置」、「医療移植片」、「移植片／装置」およびこの類は同義で使用され、生理的機能の回復、病気に関連する症状の緩和、治療薬の送達、損傷や病気のある器官・組織の修復・置換・増強などの一つまたは複数の治療上や予防的な目的で、患者の体内に部分的またはその全部を配置するように設計された任意の物体を意味する。通常は、外来性の生体適合性の合成物質（医用ステンレス鋼、チタンおよびその他の金属のほか、ポリウレタンなどのポリマー、ケイ素、PLA、PLGAおよびその他の素材）で構成されるが、一部の医療装置や移植片には、動物由来の素材（動物の器官全体、心臓弁などの動物組織のほか、コラーゲン、ヒアルロン酸、タンパク質、炭

水化物、その他の自然発生的または化学的に変性した分子などの「異種移植片」）、臓器提供者からの素材（器官全体、骨移植などの組織、皮膚移植、その他などの「同種移植片」）、または患者自らの素材（伏在静脈グラフト、皮膚移植、腱／靭帯／筋肉移植片などの「自家移植片」）なども含まれる。本発明における特に有用性のある医療装置の代表的な例には、血管ステント、胃腸用ステント、気管／気管支用ステント、泌尿生殖器ステント、ENTステント、関節内移植片、眼内レンズ、肥厚性瘢痕やケロイドの移植片、血管グラフト、吻合による連結装置、移植可能なセンサー、移植可能なポンプ、軟組織移植片(美容整形のためのインプラントおよび再建手術のための移植片など)、移植可能な電気装置、移植可能な神経刺激装置および移植可能なリード線、外科用接着バリアー、緑内障ドレナージ装置、外科用フィルムとメッシュ、補綴の心臓弁、中耳腔換気用チューブ、陰茎の移植片、気管内チューブおよび気管カニューレ、腹膜透析カテーテル、頭蓋内圧モニター、大静脈フィルター、中心静脈カテーテル(CVC)、補助人工心臓(LVADなど)、人工脊椎、導尿(フォーリー)カテーテル、補綴膀胱括約筋、整形外科用移植片、および胃腸ドレナージ管などを含むがこれに限定されない。

【００２５】

「軟骨保護」は軟骨の喪失の防止を意味する。軟骨は軟骨細胞から形成され、軟骨保護は軟骨細胞が死なないように保護することである。

【００２６】

「薬剤の放出」とは、統計的に有意な薬剤またはその小成分の存在を意味し、これらは移植片／装置から分離され、および／または移植片／装置の表面（またはその内部）で活性を保つ。

【００２７】

「生物分解性」とは、劣化プロセスの少なくともその一部が、生物系を媒体とし、その内部で起こる（またはそのいずれか）素材についていうものである。「劣化」とは、それによってポリマーの鎖がオリゴマーとモノマーに切断される鎖切断プロセスを意味する。鎖切断は、例えば、化学反応（加水分解など）による、または熱分解や光分解のプロセスによるなどさまざまな仕組みによって起こることが考えられる。ポリマー劣化は、例えば、侵食や薬物放出の際にポリマー分子量の変化をモニタリングするゲル透過クロマトグラフィー（GPC）を使用して特徴づけることができる。生物分解性は、素材が生物系を媒体とし、その内部で起こる（またはそのいずれか）侵食プロセスにより劣化しうることも意味する。「侵食」とは、大部分の素材が失われるプロセスを意味する。重合体システムの場合には、素材は、モノマー、オリゴマー、ポリマーバックボーンの一部、ポリマー バルクの一部などが考えられる。侵食としては、(i) 侵食が表面にのみ影響し、基質の内部には影響しない表面侵食、(ii) 系全体が急速に水和し、ポリマー鎖が基質全体で切断される大部分の侵食などがある。ポリマーの種類に応じて、一般的に侵食は下記の基本的な三つの仕組みのうち一つによって発生する（Heller,J.、CRC Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems (1984)、1(1)、39-90）、Siepmann他、Adv. DrugDel. Rev.（2001)、48、229-247などを参照）。Drug Del. Rev. (2001)、48、229-247)：(1) 共有結合架橋によって不溶化し、架橋またはバックボーンとして可溶化する水溶性ポリマーが加水分解を起こす。(2)初期的に水不溶性だったポリマーが、加水分解、イオン化、またはペンダント基の回内により可溶化する。(3) 疎水性ポリマーがバックボーンの切断により小さな水溶性分子に転換される。侵食を特性化する技術には、熱分析（DSCなど）、X線回析、走査型電子顕微鏡（SEM）、電子常磁性共鳴分光法（EPR）、NMR撮像、および侵食実験中の質量減量の記録などがある。細粒については、光子相関分光法（PCS）およびその他の粒径測定技術を利用して、腐食されうる装置の粒径の変化を時間に対してモニタリングすることもできる。

【００２８】

本書で使用するとき、「類似体」とは、親化合物と構造的に類似しているが、組成がわずかに異なる（例えば、1個の原子または官能基が異なるか、追加されているか、または除去されている）化合物の意味である。類似体は、原型化合物とは異なる化学的特性ある

いは物理的特性がある場合とそうでない場合があり、生物活性および／または化学的活性が改善されている場合とそうでない場合がある。例えば、類似体では、親水性がより高い場合や、親化合物と比べて反応性が変化している場合もある。類似体は、親化合物の化学的活性および／または生物学的活性を模倣（つまり、類似もしくは同一の活性をもつ）していることもあれば、一部のケースでは、活性が増減していることもある。類似体には、原型化合物の天然の変異体も、自然発生的でない（例：組み換え体）変異体もある。類似体の一例には、ムテイン（突然変異タンパク質）（つまり、少なくとも1個のアミノ酸が除去、追加または別のアミノ酸で置換されたタンパク質類似体）がある。その他の種類の類似体としては、異性体（エナンチオマー、ジアステロマーなど）やその他の種類の化合物のキラル変異体、ならびに構造異性体がある。類似体には、線形の化合物の分岐したものや環状変異体もある。例えば、線形の化合物には、ある一定の望ましい性質（親水性や生物学的利用能の改善など）を分与するために分岐したり、その他の方法で置換した類似体がある。

【００２９】

本書で使用するとき、「誘導体」とは、化学的または生物学的に変性した化合物の変形体を意味し、親化合物に構造的に類似し、かつ（事実上または理論的に）その親化合物から誘導できるものを意味する。「誘導体」は、親化合物が「誘導体」を生成するための出発物質となりうる点で「類似体」とは異なるが、一方で「類似体」の生成には、親化合物を必ずしも出発物質として使用しなくてもよい。誘導体には、親化合物とは異なる化学的特性や物理的特性がある場合とそうでない場合がある。例えば、誘導体では、親水性が高い場合や、親化合物と比べて反応性が変化している場合もある。誘導体化（つまり、変性）には、分子内の一つまたは複数の部分の置換（官能基の変化など）が関与することもある。例えば、水素はフッ素や塩素などのハロゲンで置換することができ、ヒドロキシル基（-OH）は、カルボン酸部分（-COOH）で置換することができる。「誘導体」という用語には、また、共役体のほか、親化合物のプロドラッグ（つまり、化学的に変性した誘導体で、生理学的条件下で原型化合物に転換可能なもの）も含まれる。例えば、プロドラッグは、活性の薬剤の不活性化状態であってもよい。生理学的条件の下で、プロドラッグを化合物の活性化状態に転換させることができる。プロドラッグは、例えば、アシル基（アシル型プロドラッグ）またはカルバミン酸基（カルバミン酸塩プロドラッグ）によって、窒素原子にある一つまたは二つの水素原子を置換することで形成することができる。プロドラッグに関する詳細な情報は、例えば、Fleisher他、Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115。Design of Prodrugs, H. Bundgaard(編集)、Elsevier、1985年。またはH. Bundgaard、Drugs of the Future 16 (1991) 443にある。「類似体」という用語は、すべての溶媒和物、例えば水和物または付加物（例：アルコール付加物）、活性代謝物、および親化合物の塩類を説明するために使用する。調製できる塩類の種類は、化合物内の部分の性質に依存する。例えば、カルボン酸基といった酸性基は、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩（例：ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩のほか、生理学的に許容できる第四級アンモニウムイオンのある塩や、アンモニアのある酸付加塩、生理学的に許容できる有機アミン（トリエチルアミン、エタノールアミンもしくはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン）などを形成できる。塩基性基は、例えば、無機酸（塩酸、硫酸またはリン酸など）を用いて、または有機カルボン酸やスルホン酸（酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸やp-トルエンスルホン酸など）を用いて酸付加塩を形成させることができる。塩基性基と酸性基を同時に含んでいる化合物（塩基性窒素原子にカルボキシル基が付加されたものなど）は、双性イオンとして存在しうる。塩類は、例えば、化合物を溶剤または希釈剤中で無機または有機の酸や塩基と混合する、またはその他の塩類から陽イオン交換や陰イオン交換により得るなど、慣習的な周知の方法によって得られる。

【００３０】

本書で使用される場合、「ヒアルロン酸」または「HA」という言葉は、本書で説明または参照されているヒアルロン酸のすべての形態を意味し、処理または化学的または物理的

に変性した形態、および(例えば、共有結合的、イオン的、調合的または物理的に)架橋されたヒアルロン酸を含む。HAは、約2500の反復二糖ユニットの直鎖からなるグリコサミノグリカンである。それぞれの二糖ユニットは、グルクロン酸に結合されたNアセチルグルコサミン残基である。ヒアルロン酸は多くの組織の細胞外基質で見つかる自然物質で、滑膜関節液、眼球の硝子体液、軟骨、血管、皮膚および臍帯を含む。約120万～150万ダルトン(Da)の分子量を持つヒアルロン酸の市販形は、鶏冠やその他の動物源から抽出されている。HAのその他の源には、細胞培養／発酵工程から隔離されたHAがある。低分子量HA製剤は多様な市販元からも入手できる。分子は可変長(つまり、異なる数の反復二糖ユニットおよび異なる分枝パターン)からなることができ、本発明の範囲から逸脱することなく(異なる官能基の加算または減算を通して)いくつかの部位で変性できる。

【００３１】

「相互反応」という用語は、共有結合、非共有結合、またはその両方の形態を意味する。従って、この用語には架橋が含まれ、これには分子内架橋、および共有結合の形成により発生するとオプションの分子間架橋が含まれる。二つの反応基間の共有結合は直接でもよく、その場合、反応基の原子は他の反応基の原子に直接結合されているか、連結基を通して、間接的に結合される。非共有結合には、イオン(静電気)結合、水素結合、または水素分子セグメントの関連付けが含まれるが、これは同じ場合もあれば異なる場合もある。共有結合だけでなく、架橋基質ではかかる分子内および／または分子間非共有結合も含む。

【００３２】

ポリマーをいうとき、「親水性」および「疎水性」の用語は一般的にHLB値、つまり親水性脂肪親和性バランスという形で定義される。高いHLB値は親水性化合物を示し、低いHLB値は疎水性化合物を特徴づける。HLB値は本技術でよく知られており、一般的に1～18の範囲を取る。望ましい多機能化合物核は親水性であるが、多機能化合物に全体として少なくとも一つの親水性成分が含まれている限り、架橋可能な親水性成分も存在する。

【００３３】

「合成」という用語はポリマー、合成および「化学合成」であるようなその他の材料を意味する。例えば、本組成物の合成材料は自然発生材料と同じ分子構造を持っていることもあるが、発明の組成物に組み込まれた材料自体は実験室的にまたは工業的に化学合成されている。「合成」材料は半合成材料、つまり自然の供給源から得られる、何らかの方法で化学的に変性された自然発生材料も含む。しかし、一般的に、この合成材料は純粋な合成物質である。つまり、半合成物質でもなければ、自然発生物質と同じ構造も持っていない。

【００３４】

「有効量」という用語は、希望する効果を得るために必要な組成物の量を意味する。例えば、組成物の「組織の成長を促す分量」とは組織の成長を検出可能な程度まで刺激するのに必要な量を意味する。この文脈で、組織には結合組織、骨、軟骨、表皮と真皮、血液、およびその他の組織が含まれる。有効量として決定される実際の量は、患者の大きさ、病状、性別と年齢などの要因によって異なるが、介護者が簡単に判断できるようになっている。

【００３５】

本書で使用する用語「原位置」は、投与部位を意味する。従って、本発明の組成物は患者体内の特定部位、例えば増強する必要のある部位に注入または塗布され、注入の部位で架橋することができる。ふさわしい部位とは、骨折部位で骨の修復用に皮膚サポートを増強するための皮内部位または皮下部位で、一般に括約筋増強(例えば、失禁の回復)のための括約筋組織内、組織の再成長を促進するための傷や縫合内、血管の再成長を促進するための血管の吻合内または隣接部位である。

【００３６】

用語「水溶性の媒体」には、溶液、懸濁液、コロイド、および同様の水を含む媒体が含まれる。用語「水性の環境」は水溶性の媒体を含む環境を意味する。同様に、「乾燥環境

」は水溶性の媒体を含まない環境を意味する。

【００３７】

関連する命名法には分子構造があり、下記の定義が適用される：

本書で用いられる「アルキル」という用語は、分岐したまたは分岐していない飽和炭化水素基を意味し、通常メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、オクチル、デシル、その他同種のもの、およびシクロペンチル、シクロヘキシルなどの、1～約24の炭素原子を含む必要はない。一般に、必ずしも必要でないが、アルキル基には1～約12の炭素原子が含まれている。用語「低級アルキル」は1～6の炭素原子、望ましくは1～4の炭素原子を意味する。「置換アルキル」は、1以上の置換基で置換されたアルキルを意味する。「アルキレン」、「低級アルキレン」および「置換アルキレン」はそれぞれ二価のアルキル、低級アルキル、および置換アルキル基を意味する。

【００３８】

本書で用いられる「アリール」という用語は、別途規定されない限り、単一の芳香環(単環式)または複数の芳香環で、共に融合し、共有結合的に連結し、またはメチレンまたはエチレン部分などの共通の基に連結される。共通の連結基はベンゾフェノンに見られるカルボニル、ジフェニルエーテルに見られる酸素原子、またはジフェニルアミンに見られる窒素原子であってもよい。望ましいアリール基には一つの芳香環または二つの融合または連結した芳香環、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニル、ジフェニルエーテル、ジフェニルアミン、ベンゾフェノン、および同種のものが含まれる。「置換アリール」は一つまたは複数の置換基で置換されたアリール部分を意味し、本書で用いられる「ヘテロ原子含有アリール」と「ヘテロアリール」という用語は、少なくともその一つの炭素原子がヘテロ原子で置換されたアリールを意味する。用語「アリーレン」と「置換アリーレン」は、上で定義した二価アリールおよび置換アリール基を意味する。

【００３９】

「ヘテロ原子含有ヒドロカルビル基」の中の「ヘテロ原子含有」という用語は、一つ以上の炭素原子が炭素以外の原子、例えば窒素、酸素、硫黄、リンまたはケイ素で置換された分子または分子断片を意味する。

【００４０】

「ヒドロカルビル」は1～約30の炭素原子、望ましくは1～約24の炭素原子、もっとも望ましくは1～約12の炭素原子を含む一価ヒドロカルビル ラジカルを意味し、アルキル基、アリール基などの分枝または非分子、飽和または不飽和種、および同種のものが含まれる。「低級ヒドロカルビレン」という用語は、1～6の炭素原子、望ましくは1～4の炭素原子のヒドロカルビル基を意味する。「ヒドロカルビレン」という用語は、1～約30の炭素原子、望ましくは1～約24の炭素原子、もっとも望ましくは1～約12の炭素原子を含む二価のヒドロカルビル部分を意味し、分枝または非分枝、飽和または不飽和種などを含む。「低級ヒドロカルビレン」という用語は、1～6の炭素原子、望ましくは1～4の炭素原子のヒドロカルビレン基を意味する。「置換したヒドロカルビル」は一つまたは複数の置換基で置換されたヒドロカルビルを意味し、「ヘテロ原子含有ヒドロカルビル」および「ヘテロヒドロカルビル」という用語は、少なくとも一つの炭素原子がヘテロ原子で置換されたヒドロカルビルを意味する。同様に、「置換したヒドロカルビレン」は一つまたは複数の置換基で置換されたヒドロカルビレンを意味し、「ヘテロ原子含有ヒドロカルビレン」および「ヘテロヒドロカルビレン」という用語は、少なくとも一つの炭素原子がヘテロ原子で置換されたヒドロカルビレンを意味する。特に明記しない限り、「ヒドロカルビル」は非置換／置換ヒドロカルビルの両方を、「ヘテロ原子含有ヒドロカルビル」は非置換／置換ヘテロ原子含有ヒドロカルビルの両方を意味する。

【００４１】

「置換したヒドロカルビル」、「置換アルキル」などの「置換」は、上記定義で指摘したように、ヒドロカルビル、アルキル、またはその他の部分の中で、炭素原子と結合している少なくとも一つの水素原子が、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、および同類の官能基である、一つまたは複数の置換基で置換されていることを意味する。他に指示が

ない限り、指定した分子セグメントは化合物の有用性を危うくしない一つまたは複数の置換基で置換できると理解すべきである。例えば、「スクシンイミジル」は非置換スクシンイミジルおよびアルコキシ置換基、ポリエーテル置換基、または同類のものなど、環炭素原子で置換されたスルホスクシンイミジルおよびその他のスクシンイミジル基を包含することを目的とする。

【００４２】

本願明細書において詳述される濃度の範囲、パーセント範囲、または比率の範囲も、特に明記しない限り、その範囲内の任意の濃度、パーセントまたは比率の整数値およびその端数（整数の10分の1や100分の1など）が含まれるものと理解されるべきである。また、本願明細書において詳述されるポリマーのサブユニット、サイズ、厚みなどの物理的特徴に関連する数の範囲は、特に明記しない限り、提示した範囲内にある任意の整数が含まれるものと理解されるべきである。本書で使用する用語、「約」は指定した構造、値、または範囲の± 15%を意味する。

【００４３】

「A」および「an」は一つまたは複数の指定したアイテムを意味する。例えば、「ポリマー」(apolymer)という場合は、単一のポリマーと、複数のポリマーからなる混合物のどちらも意味する。「a multifunctional compound」(多機能化合物)という場合は、単一の多機能混合物だけでなく複数の同じまたは異なる多機能化合物の混合物も意味する。「a reactive group」(反応基)という場合は、複数の反応基の混合物だけでなく単一の反応基の混合物も意味する。

【００４４】

上述のとおり、本発明は、装置または移植片の表面上またはその周辺または治療部位での反応性の瘢痕組織の形成を阻害する能力を著しく向上させるポリマー組成物を提供する。数多くのポリマー組成物と治療薬が、本書に記載されている。

【００４５】

本発明は、以下で説明するように、一つまたは複数の治療薬を含む組成物の組み合わせ(ポリマーなど)について提供している。かかる組成物を作成する方法および使用する方法についても、下記でさらに詳細に説明する。

【００４６】

A. 治療薬

一つの態様では、本発明は、過度の繊維（瘢痕）組織の生成における一つまたは複数の面を阻害する医薬品を開示するものである。適切な繊維形成阻害または狭窄阻害剤は、実施例20～33で示されているものなど、生体外および生体内（動物）モデルに基づきすぐに判断することができる。繊維形成を阻害する薬剤はまた、ラットのバルーン頚動脈モデル（実施例25および33）における内膜過形成の阻害を含む生体内モデルにより特定することができる。実施例24および32に記載の試験法は、ある薬剤が線維芽細胞や平滑筋細胞における細胞増殖を阻害することができるかどうかの判断に使用できる。発明の一つの態様において、薬剤は、細胞増殖の阻害について、約10^{-6}～約10^{-10}Mの範囲のIC_{50}を持つ。実施例28に記載の試験法は、薬剤が線維芽細胞や平滑筋細胞の移動を阻害することができるかどうかの判断に使用できる。発明の一態様では、薬剤は、約10^{-6}～約10^{-9}Mの範囲内で、細胞移動の阻害に対してIC_{50}を有する。本書に記載の試験法は、薬剤が、マクロファージ内での酸化窒素の生成（実施例20）、および／またはマクロファージによるTNF-α生成(実施例21)、および／またはマクロファージによるIL-1β(実施例29)、および／またはマクロファージによるIL-8生成(実施例30)、および／またはマクロファージによるMCP-1の阻害(実施例31)を含め炎症過程を阻害できるかどうかを判断するために使用できる。発明の一態様では、薬剤は、約10^{-6}～約10^{-10}mの範囲内で、これらの炎症性プロセスのいずれか一つの阻害に対してIC_{50}を有する。実施例26に記載の試験法は、薬剤がMMP生成を阻害することができるかどうかの判断に使用できる。発明の一態様では、薬剤は、約10^{-4}～約10^{-8}Mの範囲内で、MMP生成の阻害に対してIC_{50}を有する。実施例27に記載の試験法（CAMアッセイとしても知られる）は、薬剤が血管形成を阻害することができるかどうかの判断に

使用できる。発明の一態様では、薬剤は、約10^{-6}～約10^{-10}Mの範囲内で、血管形成の阻害の阻害に対してIC_{50}を有する。外科用接着の形成を低下させる薬剤は、ウサギ外科用接着モデル（実施例23、42および43）およびラット盲腸側壁モデル（実施例22）を含む生体内モデルにより特定できる。（以下に記載される）薬理学的に活性な薬剤は、（以下に記載される）上述された臨床問題を治癒するために、単独でまたは担体（以下に記載される）を通して、適切な投与量で組織へと送達することができる。

【００４７】

この発明において、繊維形成を阻害できる、有用性のある数多くの治療用化合物が特定されたが、これには下記が挙げられる。

【００４８】

1) 血管形成阻害薬

一つの実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、血管形成阻害薬（例えば、2-ME (NSC-659853)、PI-88（D-マンノース、O-6-O-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル-(1-3)-O-α-D-マンノピラノシル-(1-3)-O-α-D-マンノピラノシル-(1-3)-O-α-D-マンノピラノシル-(1-2)-水素硫酸塩）、サリドマイド（1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-）、CDC-394、CC-5079、ENMD-0995（S-3-アミノ-フタリドグルタルイミド）、AVE-8062A、バタラニブ、SH-268、ハロフギノン臭化水素酸塩、アチプリモドジマレアート(2-アザスピボ(4.5)デカン-2-プロパンアミン、N,N-ジエチル-8,8-ジプロピル、ジマレアート)、ATN-224、CHIR-258、コンブレタスタチンA-4（フェノール、2-メトキシ-5-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エテニル)-、(Z)-）、GCS-100LE、またはその類似体や誘導体など）である。

【００４９】

2) 5-リポキシゲナーゼ阻害剤および拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬（例えば、Wy-50295（2-ナフタレン酢酸、α-メチル-6-(2-キノリニルメトキシ)-、(S)-）、ONO-LP-269（2,11,14-エイコサトリエンアミド、N-(4-ヒドロキシ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-8-キノリニル)-、(E,Z,Z)-）、リコフェロン（1H-ピロリジン-5-酢酸、6-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-フェニル-）、CMI-568（尿素、N-ブチル-N-ヒドロキシ-N'-(4-(3-(メチルスルホニル)-2-プロポキシ-5-(テトラヒドロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-フラニル)フェノキシ)ブチル)-,トランス-）、IP-751（(3R,4R)-(δ6)-THC-DMH-11-酸）、PF-5901（ベンゼンメタノール、α-ペンチル-3-(2-キノリニルメトキシ)-）、LY-293111（安息香酸、2-(3-(3-((5-エチル-4'-フルオロ-2-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-4-イル)オキシ)プロポキシ)-2-プロピルフェノキシ)-）、RG-5901-A（ベンゼンメタノール、α-ペンチル-3-(2-キノリニルメトキシ)-、塩酸塩）、リロピロクス（2(1H)-ピリジノン、6-((4-(4-クロロフェノキシ)フェノキシ)メチル)-1-ヒドロキシ-4-メチル-）、L-674636（酢酸、((4-(4-クロロフェニル)-1-(4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル)ブチル)チオ)-AS)）、7-((3-(4-メトキシ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)メトキシ)-4-フェニルナフト(2,3-c)フラン-1(3H)-オン、MK-886（1H-インドール-2-プロパン酸、1-((4-クロロフェニル)メチル)-3-((1,1-ジメチルエチル)チオ)-α、α-ジメチル-5-(1-メチルエチル)-）、キフラポン（1H-インドール-2-プロパン酸、1-((4-クロロフェニル)メチル)-3-((1,1-ジメチルエチル)チオ)-α、α-ジメチル-5-(2-キノリニルメトキシ)-）、キフラポン（1H-インドール-2-プロパン酸、1-((4-クロロフェニル)メチル)-3-((1,1-ジメチルエチル)チオ)-α、α-ジメチル-5-(2-キノリニルメトキシ)-）、ドセベノン（2,5-シクロヘキサジエン-1,4-ジオン、2-(12-ヒドロキシ-5,10-ドデカジイニル)-3,5,6-トリメチル-）、ジロートン（尿素、N-(1-ベンゾ(b)チエン-2-イルエチル)-N-ヒドロキシ-）、またはその類似体や誘導体など）である。

【００５０】

3) ケモカイン受容体拮抗薬CCR（1、3、および5）

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、CCR（1、3、および5）の一つまたは複数のサブタイプを抑制するケモカイン受容体拮抗薬（例えば、ONO-4128（1,

4,9-トリアザスピロ(5.5)ウンデカン-2,5-ジオン、1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-9-((2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル-)、L-381、CT-112(L-アルギニン、L-スレオニル-L-スレオニル-L-セリル-L-グルタミニル-L-バリル-L-アルギニル-L-プロリル-)、AS-900004、SCH-C、ZK-811752、PD-172084、UK-427857、SB-380732、vMIPII、SB-265610、DPC-168、TAK-779 (N、N-ジメチル-N-(4-(2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イルカルボキサミド)ベニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-塩化アミニウム)、TAK-220、KRH-1120）、GSK766994、SSR-150106、またはその類似体や誘導体など）がある。ケモカイン受容体拮抗薬のその他の例には、a-イミュノカイン-NNS03、BX-471、CCX-282、Sch-350634、Sch-351125、Sch-417690、SCH-C、およびその類似体や誘導体などがある。

【００５１】

4) 細胞周期阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、細胞周期阻害剤である。こうした薬剤の代表例には、タキサン（パクリタキセル（下記に詳細する）およびドセタキセルなど）（Schiff他、Nature 277：665-667、1979。LongおよびFairchild、CancerResearch 54：4355-4361、1994。RingelおよびHorwitz、J. Nat'l Cancer Inst.83(4)：288-291、1991。Pazdur他、Cancer Treat. Rev. 19(40)：351-386、1993）エタニダゾール、ニモラゾール（B.A.ChabnerおよびD.L. Longo. Cancer Chemotherapy and Biotherapy - Principles and Practice. Lippincott-Raven Publishers、ニューヨーク、1996、p.554）、全フッ素置換化合物（高圧酸素併用）、輸液、エリスロポエチン、BW12C、ニコチン酸アミド、ヒドララジン、BSO、WR-2721、IudR、DUdR、エタニダゾール、WR-2721、BSO、一置換ケトアルデヒド化合物（L.G.Egyud. Keto-aldehyde-amine addition products and method of making same. 米国特許第4,066,650号、1978年1月3日）、ニトロイミダゾール（K.C.AgrawalおよびM. Sakaguchi. Nitroimidazole radiosensitizers for Hypoxic tumor cells and compositions thereof. 米国特許第4,462,992号、1984年7月31日）5-置換-4-ニトロイミダゾール（Adams他、Int.J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys.、Chem. Med. 40(2)：153-61、1981）、SR-2508（Brown他、Int.J. Radiat. Oncol.、Biol. Phys. 7(6)：695-703、1981）、2H-イソインドールジオン（J.A. Myers、2H-Isoindolediones、the synthesis and use as radiosensitizers. 特許4,494,547、1985年1月22日）、キラル (((2-ブロモエチル)-アミノ)メチル)-ニトロ-1H-イミダゾール-1-エタノール（V.G. Beylin他、Process for preparing chiral(((2-bromoethyl)-amino)methyl)-nitro-1H-imidazole-1-ethanol and relatedcompounds. 米国特許第5,543,527号、1996年8月6日。米国特許第4,797,397号、1989年1月10日。米国特許第5,342,959号、1994年8月30日）、ニトロアニリン誘導体（W.A.Denny、他、Nitroaniline derivatives and the use as anti-tumor agents. 米国特許第5,571,845号、1996年11月5日）、DNA親和性低酸素症選択性細胞毒（M.V.Papadopoulou-Rosenzweig. DNA-affinic hypoxia selective cytotoxins. 米国特許第5,602,142号、1997年2月11日）、ハロゲン化DNAリガンド（R.F.Martin. Halogenated DNA ligand radiosensitizers for cancer therapy. 米国特許第5,641,764号、1997年6月24日）、1,2,4ベンゾトリアジン酸化物（W.W. Lee他、1,2,4-benzotriazine oxides as radiosensitizers andselective cytotoxic agents. 米国特許第5,616,584号、1997年4月1日。米国特許第5,624,925号、1997年4月29日。Processfor Preparing 1,2,4 Benzotriazine oxides. 米国特許第5,175,287号、1992年12月29日）、酸化窒素（J.B.Mitchell他、Use of Nitric oxide releasing compounds as hypoxic cell radiationsensitizers. 米国特許第5,650,442号、1997年7月22日）、2-ニトロイミダゾール誘導体（M.J. Suto他、2-Nitroimidazolederivatives useful as radiosensitizers for hypoxic tumor cells. 米国特許第4,797,397号、1989年1月10日。T.Suzuki. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof, and radiosensitizer containing the same as active ingredient. 米国特許第5,270,330号、1993年12月14日。T. Suzuki他、2-Nitroimidazole derivative, production thereof, and radiosensitizer containing the same asactive ingredient. 米国特許第5,270,330号、1993年12月14日。T. Suzuki. 2-Nitroimidazole derivative

, production thereof and radiosensitizer containing the same asactive ingredient、特許EP 0 513 351 B1、1991年1月24日）、含フッ素ニトロアゾール誘導体（T. Kagiya. Fluorine-containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising thesame. 米国特許第4,927,941号、1990年5月22日）、銅（M.J. Abrams. Copper Radiosensitizers. 米国特許第5,100,885号、1992年3月31日）、集学的がん療法（D.H.Picker他、Combination modality cancer therapy. 米国特許第4,681,091号、1987年7月21日）、5-CldCまたは(d)H_4Uまたは5-ハロ-2'-ハロ-2'-デオキシ-シチジンまたは-ウリジン誘導体（S.B.Greer. Method and Materials for sensitizing neoplastic tissue to radiation. 米国特許第4,894,364号、1990年1月16日）、白金錯体（K.A.Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. 米国特許第4,921,963号、1990年5月1日。K.A.Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. 特許EP 0 287 317A3）、含フッ素ニトロアゾール誘導体（T. Kagiya. Fluorine-containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising the same. 米国特許第4,927,941号、1990年5月22日）、ベンズアミド（W.W.Lee. Substituted Benzamide Radiosensitizers. 米国特許第5,032,617号、1991年7月16日）、自生物質（L.G.Egyud. Autobiotics and the use in eliminating nonself cells in vivo. 米国特許第5,147,652号、1992年9月15日）、ベンズアミドおよびニコチン酸アミド（W.W.Lee他、Benzamide and Nictoinamide Radiosensitizers. 米国特許第5,215,738号、1993年6月1日）、アクリジンインターカレーター（M.Papadopoulou-Rosenzweig. Acridine Intercalator based hypoxia selective cytotoxins. 米国特許第5,294,715号、1994年3月15日）、含フッ素ニトロイミダゾール（T. Kagiya他、Fluorine containingnitroimidazole compounds. 米国特許第5,304,654号、1994年4月19日）、ヒドロキシル化テキサフリン（J.L.Sessler他、Hydroxylated texaphrins. 米国特許第5,457,183号、1995年10月10日）、ヒドロキシル化化合物誘導体（T.Suzuki他、Heterocyclic compound derivative, production thereof andradiosensitizer and antiviral agent containing said derivative as activeingredient. 出版番号011106775 A (日本)、1987年10月22日。T. Suzuki他、Heterocycliccompound derivative, production thereof and radiosensitizer, antiviral agentand anti cancer agent containing said derivative as active ingredient. 出版番号01139596A (日本)、1987年11月25日。S. Sakaguchi他、Heterocyclic compound derivative, itsproduction and radiosensitizer containing said derivative as active ingredient、出版番号63170375A (日本)、1987年1月7日）、含フッ素3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール（T. Kagitani他、Novel fluorine-containing 3-nitro-1,2,4-triazole and radiosensitizer containing same compound. 出版番号02076861A (日本)、1988年3月31日）、5-チオトレトラゾール誘導体またはその塩（E. Kano他、Radiosensitizer for Hypoxiccell. 出版番号61010511 A (日本)、1984年6月26日）、ニトロチアゾール（T. Kagitani他、Radiation-sensitizingagent. 出版番号61167616 A (日本) 1985年1月22日）、イミダゾール誘導体（S. Inayma他、Imidazolederivative. 出版番号6203767 A (日本) 1985年8月1日。出版番号62030768 A (日本) 1985年8月1日。出版番号62030777A (日本) 1985年8月1日）、4-ニトロ-1,2,3-トリアゾール（T. Kagitani他、Radiosensitizer. 出版番号62039525A (日本)、1985年8月15日）、3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール（T. Kagitani他、Radiosensitizer. 出版番号62138427A (日本)、1985年12月12日）、制癌作用調節器（H. Amagase. Carcinostatic action regulator. 出版番号63099017A (日本)、1986年11月21日）、4,5-ジニトロイミダゾール誘導体（S. Inayama. 4,5-Dinitroimidazolederivative. 出版番号63310873 A (日本) 1987年6月9日）、ニトロトリアゾール化合物（T. KagitanilNitrotriazole Compound. 出版番号07149737 A (日本) 1993年6月22日）、シスプラチン、ドキソルビン、ミソニダゾール、マイトマイシン、チリパザミン、ニトロソウレア、メルカプトプリン、メトトレキサート、フルロウラシル、ブレオマイシン、ビンクリスチン、カルボプラチン、エピルビシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンデシン、エトポシド（I.F.Tannock. Review Article：Treatment of Cancer with Radiation and Drugs. Journalof Clinical Oncology 14(12)：3156-3174、1996）、カンプトセシン（Ewend M.G.他、Localdelivery of chemotherapy and concur

rent external beam radiotherapy prolongs survival in metastatic brain tumor models. Cancer Research 56(22)：5217-5223、1996）およびパクリタキセル（Tishler R.B.他、Taxol：a novel radiation sensitizer. International Journal ofRadiation Oncology and Biological Physics 22(3)：613-617、1992）などがある。

【００５２】

また、上述の細胞周期阻害剤の多くには、多様な類似体や誘導体があり、これには、限定はされないが、シスプラチン、シクロホスファミド、ミソニダゾール、チリパザミン、ニトロソウレア、メルカプトプリン、メトトレキサート、フルロウラシル、エピルビシン、ドキソルビシン、ビンデシンおよびエトポシドなどがある。類似体および誘導体としては、$(CPA)_2Pt(DOLYM)$および(DACH)Pt(DOLYM) シスプラチン（Choi他、Arch. PharmacalRes. 22(2)：151-156、1999）、シス-$(PtCl_2(4,7\text{-}H\text{-}5\text{-}メチル\text{-}7\text{-}オキソ)1,2,4(トリアゾロ(1,5\text{-}a)ピリミジン)_2)$（Navarro他、J.Med. Chem. 41(3)：332-338、1998）、(Pt(シス-1,4-DACH)(トランス-Cl_2)(CBDCA)) ・ 1/2MeOHシスプラチン（Shamsuddin他、Inorg. Chem. 36(25)：5969-5971、1997）、4-ピリドキサートジアンミンヒドロキシ白金（Tokunaga他、Pharm.Sci. 3(7)：353-356、1997）、Pt(II) ・ ・ ・ Pt(II) $(Pt_2(NHCHN(C(CH_2)(CH_3)))_4)$（Navarro他、Inorg.Chem. 35(26)：7829-7835、1996）、254-S シスプラチン類似体（Koga他、Neurol. Res. 18(3)：244-247、1996）、o-フェニレンジアミンリガンドを持つシスプラチン類似体（KoeckerbauerおよびBednarski、J.Inorg. Biochem. 62(4)：281-298、1996）、トランス,シス-$(Pt(OAc)_2I_2$(エン))（Kratochwil他、J.Med. Chem. 39(13)：2499-2507、1996）、エストロゲンの1,2-ジアリールエチレンジアミンリガンド（硫黄を含むアミノ酸およびグルタチオンとともに）を含むシスプラチン類似体（Bednarski、J.Inorg. Biochem. 62(1)：75、1996）、シス-1,4-ジアミノシクロヘキサンシスプラチン類似体（Shamsuddin他、J.Inorg. Biochem. 61(4)：291-301、1996）、シス-$(Pt(NH_3)($4-アミノTEMP-0){d(GpG)})$の5'配向異性体（DunhamおよびLippard、J. Am. Chem. Soc. 117(43)：10702-12、1995）、キレート化ジアミンを含むシスプラチン類似体（KoeckerbauerおよびBednarski、J.Pharm. Sci. 84(7)：819-23、1995）、1,2-ジアリールエチレンアミンリガンドを含むシスプラチン類似体（Otto他、J.Cancer Res. Clin. Oncol. 121(1)：31-8、1995）、(エチレンジアミン)白金(II)錯体（Pasini他、J.Chem. Soc.、Dalton Trans. 4：579-85、1995）、CI-973シスプラチン類似体（Yang他、Int.J. Oncol. 5(3)：597-602、1994）、シス-ジアンミンジクロロ白金(II)およびその類似体シス-1,1-シクロブタンジカルボシラト(2R)-2-メチル-1,4-ブタンジアム-ミン白金(II)およびシス-ジアンミン(グリコラト)白金（ClaycampおよびZimbrick、J.Inorg. Biochem.、26(4)：257-67、1986。Fan他、Cancer Res. 48(11)：3135-9、1988。Heiger-Bernays他、Biochemistry29(36)：8461-6、1990。Kikkawa他、J. Exp. Clin. Cancer Res. 12(4)：233-40、1993。Murray他、Biochemistry31(47)：11812-17、1992。Takahashi他、Cancer Chemother. Pharmacol. 33(1)：31-5、1993）、シス-アミン-シクロヘキシルアミン-ジクロロ白金(II)（Yoshida他、Biochem.Pharmacol. 48(4)：793-9、1994）、gem-ジホスホナートシスプラチン類似体（FR 2683529）、(メソ-1,2-ビス(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシプレニル)エチレンジアミン)ジクロロ白金(II)（Bednarski他、J. Med. Chem. 35(23)：4479-85、1992）、鎖状のダンシル基を含むシスプラチン類似体（Hartwig他、J.Am. Chem. Soc. 114(21)：8292-3、1992）、白金(II) ポリアミン（Siegmann他、Inorg. Met.-ContainingPolym. Mater.、(Proc. Am. Chem. Soc. Int. Symp.)、335-61、1990）、シス-(3H)ジクロロ(エチレンジアミン)白金(II)(Eastman、Anal. Biochem. 197(2)：311-15、1991)、トランス-ジアンミンジクロロ白金(II)およびシス-$(Pt(NH_3)_2(N_3$-シトシン)Cl)(BellonおよびLippard、Biophys. Chem. 35(2-3)：179-88、1990)、3H-シス-1,2-ジアミノシクロヘキサンジクロロ白金(II)および3H-シス-1,2-ジアミノシクロヘキサンマロナト白金(II)（Oswald他、Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 64(1)：41-58、1989）、ジアミノカルボキシラト白金（EPA 296321）、トランス-(D,1)-1,2-ジアミノシクロヘキサン担体リガンドを含む白金類似体（WyrickおよびChaney、J.Labelled Compd. Radiopharm. 25(4)：349-57、1988）、アミノアルキルアミノアントラキノン由来のシスプラチン類似体（Kitov他、Eur.J.

Med. Chem. 23(4)：381-3、1988）、スピロプラチン、カルボプラチン、イプロプラチンおよびJM40白金類似体（Schroyen他、Eur.J. Cancer Clin. Oncol. 24(8)：1309-12、1988）、ビデンタートテルチアリジアミンを含むシス白金誘導体（Orbell他、Inorg.Chim. Acta 152(2)：125-34、1988）、白金(II)、白金(IV)（LiuおよびWang、Shandong YikeDaxue Xuebao 24(1)：35-41、1986）、シス-ジアンミン(1,1-シクロブタンジカルボキシラト-)白金(II)（カルボプラチン、JM8)およびエチレンジアンミン-マロナト白金(II)(JM40)（Begg他、Radiother. Oncol. 9(2)：157-65、1987）、JM8およびJM9シスプラチン類似体（Harstrick他、Int.J. Androl. 10(1)、139-45、1987）、(NPr4)2((PtCL4).シス-(PtCl2-(NH2Me)2))（Brammer他、J.Chem. Soc.、Chem. Commun. 6：443-5、1987）、脂肪族トリカルボン酸白金錯体（EPA 185225）、シス-ジクロロ(アミノ酸)(tert-ブチルアミン)白金(II)錯体（PasiniおよびBersanetti、Inorg.Chim. Acta 107(4)：259-67、1985）、4-ヒドロペルオキシシルコホスフアミド（Ballard他、CancerChemother. Pharmacol. 26(6)：397-402、1990）、アシクロウリジンシクロホスファミド誘導体（Zakerinia他、Helv.Chim. Acta 73(4)：912-15、1990）、1,3,2-ジオキサ- および-オキサザホスホリナンシクロホスファミド類似体（Yang他、Tetrahedron44(20)：6305-14、1988）、C5-置換シクロホスファミド類似体（Spada、University of Rhode IslandDissertation、1987）、テトラヒドロオキサジンシクロホスファミド類似体（Valente、University of RochesterDissertation、1988）、フェニル ケトン シクロホスファミド類似体（Hales他、Teratology 39(1)：31-7、1989）、フェニルケトホスフアミドシクロホスファミド類似体（Ludeman他、J. Med. Chem. 29(5)：716-27、1986）、ASTA Z-7557 シクロホスファミド類似体（Evans他、Int. J.Cancer 34(6)：883-90、1984）、3-(1-オキシ-2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジニル)シクロホスファミド（Tsui他、J.Med. Chem. 25(9)：1106-10、1982）、2-オキソビス(2-β-クロロエチルアミノ)-4-,6-ジメチル-1,3,2-オキサザホスホリナンシクロホスファミド（Carpenter他、PhosphorusSulfur 12(3)：287-93、1982）、5-フルオロ- および5-クロロシクロホスフアミド（Foster他、J. Med.Chem. 24(12)：1399-403、1981）、シス- およびトランス-4-フェニルシクロホスフアミド（Boyd他、J. Med.Chem. 23(4)：372-5、1980）、5-ブロモシクロホスフアミド、3,5-デヒドロシクロホスフアミド（Ludeman他、J.Med. Chem. 22(2)：151-8、1979）、4-エトキシカルボニルシクロホスフアミド類似体（Foster, J. Pharm.Sci. 67(5)：709-10、1978）、アリールアミノテトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン 2-酸化物シクロホスファミド類似体（Hamacher、Arch.Pharm. (Weinheim、Ger.) 310(5)：J,428-34、1977）、NSC-26271 シクロホスファミド類似体（MontgomeryおよびStruck、CancerTreat. Rep. 60(4)：J381-93、1976）、ベンゾ環構造のあるシクロホスファミド類似体（LudemanおよびZon、J.Med. Chem. 18(12)：J1251-3、1975）、6-トリフルオロメチルシクロホスフアミド（FarmerおよびCox、J.Med. Chem. 18(11)：J1106-10、1975）、4-メチルシクロホスフアミドおよび6-メチシクロホスフアミド類似体（Cox他、Biochem.Pharmacol. 24(5)：J599-606、1975）、FCE 23762ドキソルビシン誘導体（Quaglia他、J. Liq.Chromatogr. 17(18)：3911-3923、1994）、アンナマイシン（Zou他、J. Pharm. Sci. 82(11)：1151-1154、1993）、ルボキシル（Rapoport他、J.Controlled Release 58(2)：153-162、1999）、アントラサイクリン二糖ドキソルビシン類似体（Pratesi他、Clin. CancerRes. 4(11)：2833-2839、1998）、N-(トリフルオロアセチル)ドキソルビシンおよび4'-0-アセチル-N-(トリフルオロアセチル)ドキソルビシン（BerubeおよびLepage、Synth.Commun. 28(6)：1109-1116、1998）、2-ピロリノドキソルビシン（Nagy他、Proc. Nat'l Acad.Sci. U.S.A. 95(4)：1794-1799、1998）、二糖ドキソルビシン類似体（Arcamone他、J. Nat'l CancerInst. 89(16)：1217-1223、1997）、4-デメトキシ-7-0-(2,6-ジデオキシ-4-0-(2,3,6-トリデオキシ-3-アミノ-α-L-lyxo-ヘキソピラノシル)-α-L-lyxo-ヘキソピラノシル)-アドリアミシノンドキソルビシン二糖類似体（Monteagudo他、Carbohydr.Res. 300(1)：11-16、1997）、2-ピロリノドキソルビシン（Nagy他、Proc. Nat'l Acad. Sci.U.S.A. 94(2)：652-656、1997）、モルホリニルドキソルビシン類似体（Duran他、Cancer Chemother.Pharmacol. 38(3)：210-216、1996）、エンアミノマロニル-β-アラニンドキソルビシン誘導体（Seitz他、TetrahedronLett. 36(9)

：1413-16、1995）、セファロスポリンドキソルビシン誘導体（Vrudhula他、J. Med.Chem. 38(8)：1380-5、1995）、ヒドロキシルビシン（Solary他、Int. J. Cancer 58(1)：85-94、1994）、メトキシモルホリノドキソルビシン誘導体（Kuhl他、CancerChemother. Pharmacol. 33(1)：10-16、1993）、(6-マレイミドカプロイル)ヒドラゾンドキソルビシン誘導体（Willner他、BioconjugateChem. 4(6)：521-7、1993）、N-(5,5-ジアセトキシペント-1-イル）ドキソルビシン（CherifおよびFarquhar、J.Med. Chem. 35(17)：3208-14、1992）、FCE 23762メトキシモルホリニルドキソルビシン誘導体（Ripamonti他、Br.J. Cancer 65(5)：703-7、1992）、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルドキソルビシン誘導体（Demant他、Biochim.Biophys. Acta 1118(1)：83-90、1991）、ポリデオキシヌクレオチドドキソルビシン誘導体（Ruggiero他、Biochim.Biophys. Acta 1129(3)：294-302、1991）、モルホリニルドキソルビシン誘導体（EPA 434960）、ミトキサントロンドキソルビシン類似体（Krapcho他、J.Med. Chem. 34(8)：2373-80. 1991）、AD198ドキソルビシン類似体（Traganos他、CancerRes. 51(14)：3682-9、1991）、4-デメトキシ-3'-N-トリフルオロアセチルドキソルビシン（Horton他、DrugDes. Delivery 6(2)：123-9、1990）、4'-エピドキソルビシン（Drzewoski他、Pol. J.Pharmacol. Pharm. 40(2)：159-65、1988。Weenen他、Eur. J. Cancer Clin. Oncol.20(7)：919-26、1984）、アルキル化シアノモルホリノドキソルビシン誘導体（Scudder他、J. Nat'l CancerInst. 80(16)：1294-8、1988）、デオキシジヒドロヨードオキソルビシン（EPA 275966）、アドリブラスチン（Kalishevskaya他、Vestn.Mosk. Univ.、16(Biol. 1)：21-7、1988）、4'-デオキシドキソルビシン（Schoelzel他、Leuk.Res. 10(12)：1455-9、1986）、4-デメチオキシ-4'-o-メチルドキソルビシン（Giuliani他、Proc. Int.Congr. Chemother. 16：285-70-285-77、1983）、3'-デアミノ-3'-ヒドロキシドキソルビシン（Horton他、J.Antibiot. 37(8)：853-8、1984）、4-デメチオキシドキソルビシン類似体（Barbieri他、Drugs Exp.Clin. Res. 10(2)：85-90、1984）、N-L-ロイシルドキソルビシン誘導体（Trouet他、Anthracyclines (Proc.Int. Symp. Tumor Pharmacother.)、179-81、1983）、3'-デアミノ-3'-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)ドキソルビシン誘導体（4,314,054）、3'-デアミノ-3'-(4-モルトリニル)ドキソルビシン誘導体（4,301,277）、4'-デオキシドキソルビシンおよび4'-o-メチルドキソルビシン（Giuliani他、Int.J. Cancer 27(1)：5-13、1981）、アグリコンドキソルビシン誘導体（ChanおよびWatson、J. Pharm. Sci.67(12)：1748-52、1978）、SM 5887（Pharma Japan 1468：20、1995）、MX-2（Pharma Japan 1420：19、1994）、4'-デオキシ-13(S)-ジヒドロ-4'-ヨードドキソルビシン（EP 275966）、
モルホリニルドキソルビシン誘導体（EPA434960）、3'-デアミノ-3'-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)ドキソルビシン誘導体（4,314,054）、ドキソルビシン-14-吉草酸塩、モルホリノドキソルビシン（5,004,606）、3'-デアミノ-3'-(3''-シアノ-4''-モルホリニルドキソルビシン、3'-デアミノ-3'-(3''-シアノ-4''-モルホリニル)-13-ジヒドキソルビシン、(3'-デアミノ-3'-(3''-シアノ-4''-モルホリニル)ダウノルビシン、3'-デアミノ-3'-(3''-シアノ-4''-モルホリニル)-3-ジヒドロダウノルビシン、および3'-デアミノ-3'-(4''-モルホリニル-5-イミノドキソルビシンおよび誘導体（4,585,859）、3'-デアミノ-3'-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)ドキソルビシン誘導体（4,314,054）および3-デアミノ-3-(4-モルホリニル）ドキソルビシン誘導体（4,301,277）、4,5-ジメチルミソニダゾール（Born他、Biochem.Pharmacol. 43(6)：1337-44、1992）、アゾおよびアゾキシミソニダゾール誘導体（GattavecchiaおよびTonelli、Int.J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys.、Chem. Med. 45(5)：469-77、1984）、RB90740（Wardman他、Br.J. Cancer、74 Suppl. (27)：S70-S74、1996）、6-ブロモおよび6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン ニトロソウレア誘導体（Rai他、Heterocycl.Commun. 2(6)：587-592、1996）、ジアミノ酸ニトロソウレア誘導体（Dulude他、Bioorg. Med. Chem.Lett. 4(22)：2697-700、1994。Dulude他、Bioorg. Med. Chem. 3(2)：151-60、1995）、アミノ酸ニトロソウレア誘導体（Zheleva他、Pharmazie50(1)：25-6、1995）、3',4'-ジデメトキシ-3',4'-ジオキソ-4-デオキシポドフィロトキシンニトロソウレア誘導体（Miyahara他、Heterocycles39(1)：361-9、1994）、ACNU（Matsunaga他、Immunopharmacology 23(3)：199-204、1992）、第三ホスフィ

ン酸化物ニトロソウレア誘導体（Guguva他、Pharmazie46(8)：603、1991）、スルファメリジンおよびスルファメチゾールニトロソウレア誘導体（Chiang他、Zhonghua YaozueZazhi 43(5)：401-6、1991）、チミジンニトロソウレア類似体（Zhang他、Cancer Commun. 3(4)：119-26、1991）、1,3-ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソウレア（August他、Cancer Res. 51(6)：1586-90、1991）、2,2,6,6-テトラメチル-1-オキソピペリジウニウムニトロソウレア誘導体（ソ連1261253）、2-および4-デオキシ糖ニトロソウレア誘導体（4,902,791）、ニトロトリアゾール化合物（ソ連1336489）、ホテムスチン（Boutin他、Eur.J. Cancer Clin. Oncol. 25(9)：1311-16、1989）、ピリミジン（II）ニトロソウレア誘導体（Wei他、Chung-huaYao Hsueh Tsa Chih 41(1)：19-26、1989）、CGP 6809（Schieweck他、CancerChemother. Pharmacol. 23(6)：341-7、1989）、B-3839（Prajda他、In Vivo 2(2)：151-4、1988）、5-ハロゲノシトシンニトロソウレア誘導体（ChiangおよびTseng、T'ai-wanYao Hsueh Tsa Chih 38(1)：37-43、1986）、1-(2-クロロエチル)-3-イソブチル-3-(β-マルトシル)-1-ニトロソウレア（FujimotoおよびOgawa、J.Pharmacobio-Dyn. 10(7)：341-5、1987）、硫黄を含むニトロソ尿素（Tang他、Yaoxue Xuebao21(7)：502-9、1986）、ショ糖、6-((((2-クロロエチル)ニトロソアミノ-)カルボニル)アミノ)-6-デオキシスクロース(NS-1C)、および6'-((((2-クロロエチル)ニトロソアミノ)カルボニル)アミノ)-6'-デオキシスクロース（NS-1D）ニトロソウレア誘導体（Tanoh他、Chemotherapy(東京) 33(11)：969-77、1985）、CNCC、RFCNUおよびクロロゾトシン（Mena他、Chemotherapy（バーゼル)32(2)：131-7、1986）、CNUA（Edanami他、Chemotherapy（東京）33(5)：455-61、1985）、1-(2-クロロエチル)-3-イソブチル-3-(β-マルトシル)-1-ニトロソウレア（FujimotoおよびOgawa、Jpn.J. Cancer Res.（ガン）76(7)：651-6、1985）、コリン様ニトロソアルキル尿素（Belyaev他、Izv.Akad. NAUK SSSR、Ser. Khim. 3：553-7、1985）、ショ糖ニトロソウレア誘導体（JP 84219300）、スルファ薬物ニトロソウレア類似体（Chiang他、Proc. Nat'lSci. Counc.、Repub. China、Part A 8(1)：18-22、1984）、DONU（Asanuma他、J.Jpn. Soc. Cancer Ther. 17(8)：2035-43、1982）、N,N'-ビス（N-(2-クロロエチル)-N-ニトロソカルバモイル)シスタミン(CNCC)（Blazsek他、Toxicol.Appl. Pharmacol. 74(2)：250-7、1984）、ジメチルニトロソウレア（Krutova他、Izv. Akad. NAUKSSSR、Ser. Biol. 3：439-45、1984）、GANU（SavaおよびGiraldi、Cancer Chemother.Pharmacol. 10(3)：167-9、1983）、CCNU（Capelli他、Med., Biol.、Environ. 11(1)：111-16、1983）、5-アミノメチル-2'-デオキシウリジンニトロソウレア類似体（Shiau、ShihTa Hsueh Pao（台北）27：681-9、1982）、TA-077（FujimotoおよびOgawa、CancerChemother. Pharmacol. 9(3)：134-9、1982）、ゲンチアノースニトロソウレア誘導体（JP 82 80396）、CNCC、RFCNU、RPCNUおよびクロロゾトシン（CZT）（Marzin他、INSERMSymp.、19(Nitrosoureas Cancer Treat.)：165-74、1981）、チオコルヒチンニトロソウレア類似体（George、ShihTa Hsueh Pao（台北）25：355-62、1980）、2-クロロエチル-ニトロソウレア（ZellerおよびEisenbrand、Oncology38(1)：39-42、1981）、ACNU、(1-(4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル)メチル-3-(2-クロロエチル)-3-ニトロソウレア塩酸塩)（Shibuya他、GanTo Kagaku Ryoho 7(8)：1393-401、1980）、N-デアセチルメチルチオコルヒチンニトロソウレア類似体（Lin他、J.Med. Chem. 23(12)：1440-2、1980）、ピリジンおよびピペリジンニトロソウレア誘導体（Crider他、J. Med.Chem. 23(8)：848-51、1980）、メチル-CCNU（ZimberおよびPerk、Refu. Vet. 35(1)：28、1978）、フェンスズイミドニトロソウレア誘導体（Crider他、J.Med. Chem. 23(3)：324-6、1980）、エルゴリンニトロソウレア誘導体（Crider他、J. Med. Chem. 22(1)：32-5、1979）、グルコピラノースニトロソウレア誘導体（JP 78 95917）、1-(2-クロロエチル)-3-シクロヘキシル-1-ニトロソウレア（Farmer他、J. Med.Chem. 21(6)：514-20、1978）、4-(3-(2-クロロエチル)-3-ニトロソウレイド-o)-シス-シクロヘキサンカルボン酸（Drewinko他、CancerTreat. Rep. 61(8)：J1513-18、1977）、RPCNU（ICIG 1163)（Larnicol他、Biomedicine26(3)：J176-81、1977）、IOB-252（Sorodoc他、Rev. Roum. Med.、Virol. 28(1)：J55-61、1977）、1,3-ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソウレア（BCNU)（SiebertおよびEisenbrand、Mutat.Res. 42(1)：J45-50、1977）、1-テトラヒドロキシシクロペンチル-3-ニトロソ-3-(2-クロ

ロエチル)-尿素（4,039,578）、d-1-1-(β-クロロエチル)-3-(2-オキソ-3-ヘキサヒドロアゼピニル)-1-ニトロソウレア（3,859,277）およびゲンチアノースニトロソウレア誘導体（JP57080396）、6-S-アミノアシルオキシメチルメルカプトプリン誘導体（Harada他、Chem. Pharm. Bull. 43(10)：793-6、1995）、6-メルカプトプリン（6-MP）（Kashida他、Biol.Pharm. Bull. 18(11)：1492-7、1995）、7,8-ポリメチレンイミダゾ-1,3,2-ジアザホスホリン（Nilov他、MendeleevCommun. 2：67、1995）、アザチオプリン（Chifotides他、J. Inorg. Biochem. 56(4)：249-64、1994）、メチル-D-グルコピラノシドメルカプトプリン誘導体（DaSilva他、Eur. J. Med. Chem. 29(2)：149-52、1994）およびs-アルキニルメルカプトプリン誘導体（Ratsino他、Khim.-Farm.Zh. 15(8)：65-7、1981）、インドリン環および変性オルニチンまたはグルタミン酸を含むメトトレキサート誘導体（Matsuoka他、Chem.Pharm. Bull. 45(7)：1146-1150、1997）、アルキル-置換ベンゼン環Cを含むメトトレキサート誘導体（Matsuoka他、Chem.Pharm. Bull. 44(12)：2287-2293、1996）、ベンゾオキサジンまたはベンゾチアジン部分を含むメトトレキサート誘導体（Matsuoka他、J.Med. Chem. 40(1)：105-111、1997）、10-デアザアミノプテリン類似体（DeGraw他、J. Med. Chem. 40(3)：370-376、1997）、5-デアザアミノプテリンおよび5,10-ジデアザアミノプテリンメトトレキサート類似体（Piper他、J. Med. Chem. 40(3)：377-384、1997）、インドリン部分を含むメトトレキサート誘導体（Matsuoka他、Chem.Pharm. Bull. 44(7)：1332-1337、1996）、親油性アミドメトトレキサート誘導体（Pignatello他、WorldMeet. Pharm.、Biopharm. Pharm. Technol.、563-4、1995）、L-スレオ-(2S、4S)-4-フルオログルタミン酸およびDL-3,3-ジフルオログルタミン酸を含むメトトレキサート類似体（Hart他、J.Med. Chem. 39(1)：56-65、1996）、メトトレキサートテトラヒドロキナゾリン類似体（Gangjee他、J.Heterocycl. Chem. 32(1)：243-8、1995）、N-(α-アミノアシル)メトトレキサート誘導体（Cheung他、Pteridines3(1-2)：101-2、1992）、ビオチンメトトレキサート誘導体（Fan他、Pteridines 3(1-2)：131-2、1992）、D-グルタミン酸またはD-エリトロウ、スレオ-4-フルオログルタミン酸メトトレキサート類似体（McGuire他、Biochem.Pharmacol. 42(12)：2400-3、1991）、β,γ-メタノメトトレキサート類似体（Rosowsky他、Pteridines 2(3)：133-9、1991）、10-デアザアミノプテリン（10-EDAM）類似体（Braakhuis他、Chem.Biol. Pteridines、Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.、1027-30、1989）、γ-テトラゾールメトトレキサート類似体（Kalman他、Chem.Biol. Pteridines、Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.、1154-7、1989）、N-(L-α-アミノアシル)メトトレキサート誘導体（Cheung他、Heterocycles 28(2)：751-8、1989）、アミノプテリンのメタおよびオルト異性体（Rosowsky他、J.Med. Chem. 32(12)：2582、1989）、ヒドロキシメチルメトトレキサート（DE 267495）、γ-フルオロメトトレキサート（McGuire他、CancerRes. 49(16)：4517-25、1989）、ポリグルタミルメトトレキサート誘導体（Kumar他、CancerRes. 46(10)：5020-3、1986）、gem-ジホスホナートメトトレキサート類似体（WO 88/06158）、α-およびγ-置換メトトレキサート類似体（Tsushima他、Tetrahedron44(17)：5375-87、1988）、5-メチル-5-デアザメトトレキサート類似体（4,725,687）、Nδ-アシル-Nα-(4-アミノ-4-デオキシプテロイル)-L-オルニチン誘導体（Rosowsky他、J.Med. Chem. 31(7)：1332-7、1988）、8-デアザメトトレキサート類似体（Kuehl他、CancerRes. 48(6)：1481-8、1988）、アシビシンメトトレキサート類似体（Rosowsky他、J. Med. Chem. 30(8)：1463-9、1987）、重合体のプラチノールメトトレキサート誘導体（Carraher他、Polym.Sci. Technol. (Plenum)、35(Adv. Biomed. Polym.)：311-24、1987）、メトトレキサート-γ-ジミリストイルホファチジルエタノールアミン（Kinsky他、Biochim.Biophys. Acta 917(2)：211-18、1987）、メトトレキサートポリグルタマート類似体（Rosowsky他、Chem. Biol.Pteridines、Pteridines Folic Acid Deriv.、Proc. Int. Symp. Pteridines Folic AcidDeriv.：Chem.、Biol. Clin. Aspects、985-8、1986）、ポリ-γ-グルタミルメトトレキサート誘導体（Kisliuk他、Chem.Biol. Pteridines、Pteridines Folic Acid Deriv.、Proc. Int. Symp. Pteridines FolicAcid Deriv.：Chem.、Biol. Clin. Aspects：989-92、1986）、デオキシウリジル酸メトトレキサート誘導体（Webber他、Chem.Biol. Pteridines、Pteridines Folic

Acid Deriv.、Proc. Int. Symp. Pteridines FolicAcid Deriv.：Chem.、Biol. Clin. Aspects：659-62、1986）、ヨードアセチルリジンメトトレキサート類似体（Delcamp他、Chem.Biol. Pteridines、Pteridines Folic Acid Deriv.、Proc. Int. Symp. Pteridines FolicAcid Deriv.：Chem.、Biol. Clin. Aspects：807-9、1986）、2,.Ω.-ジアミノアルカノイド酸を含むメトトレキサート類似体（McGuire他、Biochem.Pharmacol. 35(15)：2607-13、1986）、ポリグルタマートメトトレキサート誘導体（KamenおよびWinick、MethodsEnzymol. 122 (Vitam. Coenzymes、Pt. G)：339-46、1986）、5-メチル-5-デアザ類似体（Piper他、J.Med. Chem. 29(6)：1080-7、1986）、キナゾリン メトトレキサート類似体（Mastropaolo他、J. Med.Chem. 29(1)：155-8、1986）、ピラジンメトトレキサート類似体（LeverおよびVestal、
J. Heterocycl.Chem. 22(1)：5-6、1985）、システイン酸およびホモシステイン酸メトトレキサート類似体（4,490,529）、γ-tert-ブチルメトトレキサートエステル（Rosowsky他、J.Med. Chem. 28(5)：660-7、1985）、フルオリナテドメトトレキサート類似体（Tsushima他、Heterocycles23(1)：45-9、1985）、葉酸メトトレキサート類似体（Trombe、J. Bacteriol. 160(3)：849-53、1984）、ホスホノグルタミン酸類似体（SturtzおよびGuillamot、Eur.J. Med. Chem.--Chim. Ther. 19(3)：267-73、1984）、ポリ（L-リジン）メトトレキサート共役体（Rosowsky他、J.Med. Chem. 27(7)：888-93、1984）、ジリシンおよびトリリシンメトトレキサート誘導体（ForschおよびRosowsky、J.Org. Chem. 49(7)：1305-9、1984）、7-ヒドロキシメトトレキサート（Fabre他、Cancer Res. 43(10)：4648-52、1983）、ポリ-γ-グルタミルメトトレキサート類似体（PiperおよびMontgomery、Adv.Exp. Med. Biol.、163(Folyl Antifolyl Polyglutamates)：95-100、1983）、3',5'-ジクロロメトトレキサート（RosowskyおよびYu、J.Med. Chem. 26(10)：1448-52、1983）、ジアゾケトンおよびクロロメチルケトンメトトレキサート類似体（Gangjee他、J.Pharm. Sci. 71(6)：717-19、1982）、10-プロパルギルアミノプテリンおよびアルキルメトトレキサート同族体（Piper他、J.Med. Chem. 25(7)：877-80、1982）、メトトレキサートのレクチン誘導体（Lin他、JNCI 66(3)：523-8、1981）、ポリグルタマートメトトレキサート誘導体（Galivan、Mol.Pharmacol. 17(1)：105-10、1980）、ハロゲン化メトトレキサート誘導体（Fox、JNCI 58(4)：J955-8、1977）、8-アルキル-7,8-ジヒドロ類似体（Chaykovsky他、J.Med. Chem. 20(10)：J1323-7、1977）、7-メチルメトトレキサート誘導体およびジクロロメトトレキサート（RosowskyおよびChen、J.Med. Chem. 17(12)：J1308-11、1974）、親油性メトトレキサート誘導体および3',5'-ジクロロメトトレキサート（Rosowsky、J.Med. Chem. 16(10)：J1190-3、1973）、デアザアメトプテリン類似体（Montgomery他、Ann. N.Y.Acad. Sci. 186：J227-34、1971）、MX068（Pharma Japan、1658：18、1999）およびシステイン酸およびホモシステイン酸メトトレキサート類似体（EPA0142220）、5-フルオロウラシルのN3-アルキル化した類似体（Kozai他、J. Chem. Soc.、Perkin Trans. 1(19)：3145-3146、1998）、1,4-オキサヘテロエパン部分のある5-フルオロウラシル誘導体（Gomez他、Tetrahedron54(43)：13295-13312、1998）、5-フルオロウラシルおよびヌクレオシド類似体（Li、AnticancerRes. 17(1A)：21-27、1997）、シス-およびトランス-5-フルオロ-5,6-ジヒドロ-6-アルコキシウラシル（Van derWilt他、Br. J. Cancer 68(4)：702-7、1993）、シクロペンタン 5-フルオロウラシル類似体（HronowskiおよびSzarek、Can.J. Chem. 70(4)：1162-9、1992）、A-OT-フルオロウウラシル（Zhang他、Zongguo Yiyao GongyeZazhi 20(11)：513-15、1989）、N4-トリメトキシベンゾイル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジンおよび5'-デオキシ-5-フルオロウリジン（Miwa他、Chem.Pharm. Bull. 38(4)：998-1003、1990）、1-ヘキシルカルバモイル-5-フルオロウウラシル（Hoshi他、J.Pharmacobio-Dun. 3(9)：478-81、1980。Maehara他、Chemotherapy（バーゼル）34(6)：484-9、1988)、B-3839(Prajda他、In Vivo 2(2)：151-4、1988)、ウラシル-1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウウラシル（Anai他、Oncology45(3)：144-7、1988）、1-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-5-フルオロウウラシル（Suzuko他、Mol.Pharmacol. 31(3)：301-6、1987）、ドキシフルリジン（Matuura他、Oyo Yakuri 29(5)：803-31、1985）、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン（BollagおよびHart

mann、Eur.J. Cancer 16(4)：427-32、1980）、1-アセチル-3-0-トルイル-5-フルオロウウラシル（Okada、HiroshimaJ. Med. Sci. 28(1)：49-66、1979）、5-フルオロウウラシル-m-ホルミルベンゼン-スルホナート（JP 55059173）、N'-(2-フラニジル)-5-フルオロウウラシル（JP53149985）および1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウウラシル（JP 52089680）、4'-エピドキソルビシン（Lanius、Adv.Chemother. Gastrointest. Cancer、(Int. Symp.)、159-67、1984）、N-置換デアセチルビンブラスチンアミド(ビンデシン)スルファート（Conrad他、J. Med. Chem. 22(4)：391-400、1979）、およびCu(II)-VP-16(エトポシド)錯体（Tawa他、Bioorg. Med. Chem. 6(7)：1003-1008、1998）、ピロールカルボキサミジノを含むエトポシド類似体（Ji他、Bioorg. Med. Chem. Lett. 7(5)：607-612、1997）、4β-アミノエトポシド類似体（Hu、Universityof North Carolina Dissertation、1992）、γ-ラクトン環-変性アリールアミノエトポシド類似体（Zhou他、J. Med.Chem. 37(2)：287-92、1994）、N-グルコシルエトポシド類似体（Allevi他、TetrahedronLett. 34(45)：7313-16、1993）、エトポシドA-環類似体（Kadow他、Bioorg. Med. Chem.Lett. 2(1)：17-22、1992）、4'-デスヒドロキシ-4'-メチル エトポシド（Saulnier他、Bioorg. Med.Chem. Lett. 2(10)：1213-18、1992）、ペンズルム環エトポシド類似体（Sinha他、Eur. J. Cancer 26(5)：590-3、1990）およびE-環デスオキシエトポシド類似体（Saulnier他、J.Med. Chem. 32(7)：1418-20、1989）などがある。

【００５３】

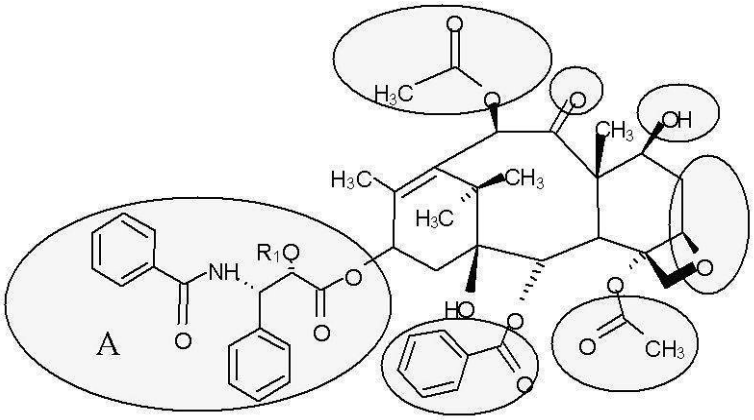
発明の一実施例において、細胞周期阻害剤は、チューブリンと結合し、異常な有糸分裂紡錘体を形成することにより有糸分裂（M期）を中断させる化合物であるパクリタキセル、またはその類似体もしくは誘導体である。手短に言えば、パクリタキセルは、非常に誘導体化されたジテルペノイド（Wani他、J.Am. Chem. Soc. 93：2325、1971）で、セイヨウイチイ（学名Taxus brevifolia、あるいは太平洋イチイ（PacificYew）ともいう）およびタキソマイセス・アンドレアナ（Taxomyces Andreanae）の表皮を収穫して乾燥させたものから、ならびに太平洋イチイの内部寄生菌から得られる（Stierle他、Science60：214-216、1993）。「パクリタキセル」（本書では、例えば、TAXOL（タキソール）（ニューヨーク州ニューヨークのBristol MyersSquibb）、TAXOTERE（タキソテール）（フランスのAventis Pharmaceuticals）、ドセタキセル、パクリタキセルの10-デスアセチル類似体、およびパクリタキセルの3'N-デスベンゾイル-3'N-t-ブトキシカルボニル類似体など、製剤形態、プロドラッグ、類似体および誘導体も含まれるものと理解される）は、当業者にとって周知の技術を利用して簡単に準備ができるか（Schiff他、Nature277：665-667、1979、Long and Fairchild、Cancer Research 54：4355-4361、1994。Ringeland Horwitz、J. Nat'l Cancer Inst. 83(4)：288-291、1991。Pazdur他、CancerTreat. Rev. 19(4)：351-386、1993。WO 94/07882、WO 94/07881、WO 94/07880、WO94/07876、WO 93/23555、WO 93/10076、WO94/00156、WO 93/24476、EP 590267、WO94/20089、米国特許番号5,294,637、5,283,253、5,279,949、5,274,137、5,202,448、5,200,534、5,229,529、5,254,580、5,412,092、5,395,850、5,380,751、5,350,866、4,857,653、5,272,171、5,411,984、5,248,796、5,248,796、5,422,364、5,300,638、5,294,637、5,362,831、5,440,056、4,814,470、5,278,324、5,352,805、5,411,984、5,059,699、4,942,184、TetrahedronLetters 35(52)：9709-9712、1994。J. Med. Chem. 35：4230-4237、1992。J.Med. Chem. 34：992-998、1991。J. Natural Prod. 57(10)：1404-1410、1994、J.Natural Prod. 57(11)：1580-1583、1994。J. Am. Chem. Soc. 110：6558-6560、1988などを参照）、あるいは、例えば、ミズーリ州セントルイスのSigmaChemical Co.（T7402 - セイヨウイチイ（Taxus brevifolia）由来）などを含めた多様な市販元から入手できる。

【００５４】

パクリタキセル誘導体や類似体の代表的な実施例としては、7-デオキシ-ドセタキソール、7,8-シクロプロパタキサン、N-置換2-アゼチドン（azetidones）、6,7-エポキシ パクリタキセル、6,7-変性パクリタキセル、10-デスアセトキシタキソール、10-デアセチルタキソール（10-デアセチルバッカチンIII由来）、ホスホノオキシおよびタキソールの炭素塩誘導体、タキソール2',7-ジ(ナトリウム1,2-ベンゼンジカルボキシラート、10-デス

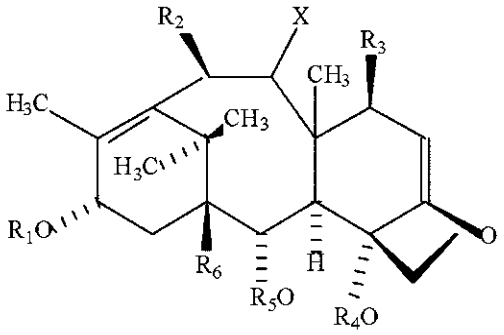
アセトキシ-11,12-ジヒドロタキソール-10,12(18)-ジエン誘導体、10-デスアセトキシタキソール、プロタキソール(2'-0-エステルおよび／または7-0-エステルの誘導体)、(2'-0-炭素塩および／または7-0-炭素塩の誘導体)、タキソール側鎖の不斉合成、フルオロタキソール、9-デオキソタキサン、(13-アセチル-9-デオキソバッカチンIII、9-デオキソタキソール、7-デオキシ-9-デオキソタキソール、10-デスアセトキシ-7-デオキシ-9-デオキソタキソール、水素またはアセチル基のほかヒドロキシおよびtert-ブトキシカルボニルアミノを含む誘導体、スルホン化2'-アクリロイルタキソールおよびスルホン化2'-0-アシル酸タキソール誘導体、スクシニルタキソール、2'-γ-アミノブチリルタキソールホルマート、2'-アセチルタキソール、7-アセチルタキソール、7-グリシンカルバミン酸塩タキソール、2'-OH-7-PEG(5000) カルバミン酸塩タキソール、2'-ベンゾイルおよび2',7-ジベンゾイルタキソール誘導体、その他のプロドラッグ（2'-アセチルタキソール、2',7-ジアセチルタキソール、2'スクシニルタキソール、2'-(ベータ-アラニル)-タキソール)、2'γ-アミノブチリルタキソールホルマート、2'-スクシニルタキソールのエチレングリコール誘導体、2'-グルタリルタキソール、2'-(N,N-ジメチルグリシル)タキソール、2'-(2-(N,N-ジエチルアミノ)プロピオニル)タキソール、2'オルトカルボキシベンゾイルタキソール、タキソールの2'脂肪族カルボン酸誘導体、プロドラッグ{2'(N,N-ジエチルアミノプロピオニル)タキソール、2'(N,N-ジメチルグリシル)タキソール、7(N,N-ジメチルグリシル)タキソール、2',7-ジ-(N,N-ジメチルグリシル)タキソール、7(N,N-ジエチルアミノプロピオニル)タキソール、2',7-ジ(N,N-ジエチルアミノプロピオニル)タキソール、2'-(L-グリシル)タキソール、7-(L-グリシル)タキソール、2',7-ジ(L-グリシル)タキソール、2'-(L-アラニル)タキソール、7-(L-アラニル)タキソール、2',7-ジ(L-アラニル)タキソール、2'-(L-ロイシル)タキソール、7-(L-ロイシル)タキソール、2',7-ジ(L-ロイシル)タキソール、2'-(L-イソロイシル)タキソール、7-(L-イソロイシル)タキソール、2',7-ジ(L-イソロイシル)タキソール、2'-(L-バリル)タキソール、7-(L-バリル)タキソール、2'7-ジ(L-バリル)タキソール、2'-(L-フェニルアラニル)タキソール、7-(L-フェニルアラニル)タキソール、2',7-ジ(L-フェニルアラニル)タキソール、2'-(L-プロリル)タキソール、7-(L-プロリル)タキソール、2',7-ジ(L-プロリル)タキソール、2'-(L-リシル)タキソール、7-(L-リシル)タキソール、2',7-ジ(L-リシル)タキソール、2'-(L-グルタミル)タキソール、7-(L-グルタミル)タキソール、2',7-ジ(L-グルタミル)タキソール、2'-(L-アルギニル)タキソール、7-(L-アルギニル)タキソール、2',7-ジ(L-アルギニル)タキソール}、変性フェニルイソセリン側鎖のあるタキソール類似体、TAXOTERE、(N-デベンゾイル-N-tert-(ブトキシカロニル)-10-デアセチルタキソール、およびタキサン（バッカチンIII、セファロマンニン、10-デアセチルバッカチンIII、ブレビホリオール（brevifoliol）、ユナンタクスシン（yunantaxusin）およびタクスシンなど）のほか、ならびにその他のタキサン類似体および誘導体があり、これには14-β-ヒドロキシ-10デアセチルバッカチンIII、デベンゾイル-2-アシルパクリタキセル誘導体、ベンゾアートパクリタキセル誘導体、ホスホノオキシおよび炭素塩パクリタキセル誘導体、スルホン化2'-アクリロイルタキソール、スルホン化2'-0-アシル酸パクリタキセル誘導体、18-site-置換パクリタキセル誘導体、塩素化パクリタキセル類似体、C4メトキシエーテルパクリタキセル誘導体、スルホンアミドタキサン誘導体、ブロム化パクリタキセル類似体、ギラルドタキサン誘導体、ニトロフェニルパクリタキセル、10-脱アセチル化置換パクリタキセル誘導体、14- ベータ -ヒドロキシ-10 デアセチルバッカチンIIIタキサン誘導体、C7 タキサン誘導体、C10タキサン誘導体、2-デベンゾイル-2-アシルタキサン誘導体、2-デベンゾイルおよび-2-アシルパクリタキセル誘導体、タキサンおよび新しいC2とC4の官能基を含むバッカチンIII類似体、n-アシルパクリタキセル類似体、10-デアセチルバッカチンIIIおよび10-デアセチルタキソールA由来の7-保護-10-デアセチルバッカチンIII誘導体、10-デアセチルタキソールB、および10-デアセチルタキソール、タキソールのベンゾアート誘導体、2-アロイル-4-アシルパクリタキセル類似体、オルトロ-エステルパクリタキセル類似体、2-アロイル-4-アシルパクリタキセル類似体および1-デオキシパクリタキセルおよび1-デオキシパクリタキセル類似体などがある。

【００５５】
一つの態様では、細胞周期阻害剤は、式（C1）をもつタキサンである：
【００５６】
【化１】



(C1)

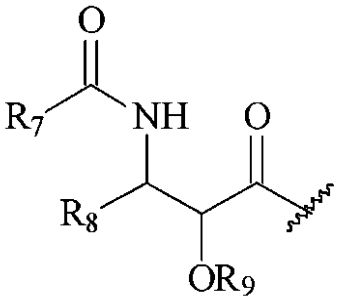
グレーで強調強示された部分は置換が可能であり、強調強示されていない部分はタキサン中核である。側鎖（図表では「A」と表示）は、化合物が細胞周期阻害剤として良質の活性をもつために存在することが望ましい。この構造を有する化合物の例には、パクリタキセル（MerckIndex項目7117）、ドセタキセル（Taxotere、MerckIndex項目3458）および3'-デスフェニル-3'-(4-ニトロフェニル)-N-デベンゾイル-N-(t-ブトキシカルボニル)-10-デアセチルタキソールがある。
【００５７】
一つの態様では、パクリタキセルおよびその類似体と誘導体などの適切なタキサンは、米国特許第5,440,056号において構造（C2）を有するものとして開示されている：
【００５８】
【化２】



(C2)

Xが酸素（パクリタキセル）、水素（9-デオキシ誘導体）、チオアシル、またはジヒドロキシル前駆物質であり、R_1は式（C3）のパクリタキセルまたはtaxotere側鎖またはアルカノイルから選択される。
【００５９】

【化３】



(C3)

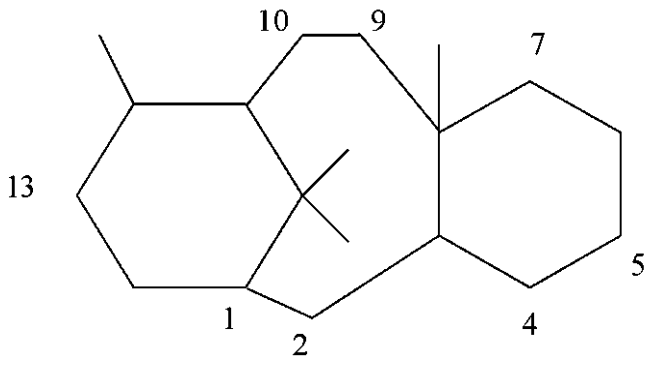
R_7は水素、アルキル、フェニル、アルコキシ、アミノ、フェノキシ（置換または非置換）から選択され、R_8は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、フェニル（置換または非置換）、αまたはβ-ナフチルから選択され、およびR_9は水素、アルカノイル、置換アルカノイル、およびアミノアルカノイルから選択され、ここで置換とは、ヒドロキシ、スルフヒドリル、全アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、チオアルコキシ、N,N-ジエチルアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、および$-OSO_3H$を意味し、および／またはかかる置換を含む基を意味することもあり、R_2は水素、ヒドロキシ、アルキル、アルカノイルオキシ、アミノアルカノイルオキシ、およびペプチジルアルカノイルオキシなどの水素または酸素含有基から選択され、R_3は水素、ヒドロキシ、アルキル、アルカノイルオキシ、アミノアルカノイルオキシ、およびペプチジルアルカノイルオキシなどの水素または酸素含有基から選択され、また更にはシリル含有基または硫黄含有基でもよく、R_4はアシル、アルキル、アルカノイル、アミノアルカノイル、ペプチジルアルカノイルおよびアロイルから選択され、R_5 はアシル、アルキル、アルカノイル、アミノアルカノイル、ペプチジルアルカノイルおよびアロイルから選択され、R_6は水素、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシ、アミノアルカノイルオキシ、およびペプチジルアルカノイルオキシなどの水素または酸素含有基から選択される。

【００６０】

一つの態様では、細胞周期阻害剤として有用なパクリタキセル類似体および誘導体は、PCT国際特許出願WO 93/10076で開示されている。この公報で開示されているように、類似体または誘導体は、抗腫瘍活性をタキサンに与えるために、下記の構造（式C4）に示されるようにC_{13}でタキサン核に結合した側鎖をもつ場合がある。

【００６１】

【化４】



(C4)

WO 93/10076では、既存のメチル基を除き、任意の位置でタキサン核を置換できることが開示されている。該置換には、例えば、水素、アルカノイルオキシ、アルケノイルオキシ、アリルオイルオキシがある。更に、オキソ基を、2、4、9および／または10と表示された炭素に結合することができる。同様に、炭素4および5にオキセタン環を結合することもできる。同様に、オキシラン環を 4と表示された炭素に結合することができる。

【００６２】

一つの態様では、本発明において有用なタキサンを主成分とする細胞周期阻害剤は、米国特許第5,440,056号に開示されているが、これには9-デオキソタキサンが開示されている。上式（式C4）に示すタキサン構造のラベル9にオキソ基が欠乏している化合物がある。タキサン環は、1、7および10のラベルの炭素の位置で（それぞれに）、Rがアルキルまたはアミノアルキルである、H、OH、O-Rまたは0-CO-Rと置換できる。同様に、2および4のラベルの炭素の位置で（それぞれに）、アリオール、アルカノイル、アミノアルカノイルまたはアルキル基と置換できる。式（C3）の側鎖は、R_7およびR_8の位置で（それぞれに）、フェニル環、置換フェニル環、直鎖アルカン、および水素、酸素、窒素のいずれかを含む基と置換できる。

【００６３】

一般にタキサン、特にパクリタキセルは、微小管阻害薬として、さらに具体的に言えば安定剤として作用することで、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。これらの化合物は、下記を含む細胞増殖性疾患の治療に有用であることが示されている：非小細胞（NSC）肺がん、乳がん、前立腺がん、子宮頚がん、子宮内膜がん、頭頚部がん。

【００６４】

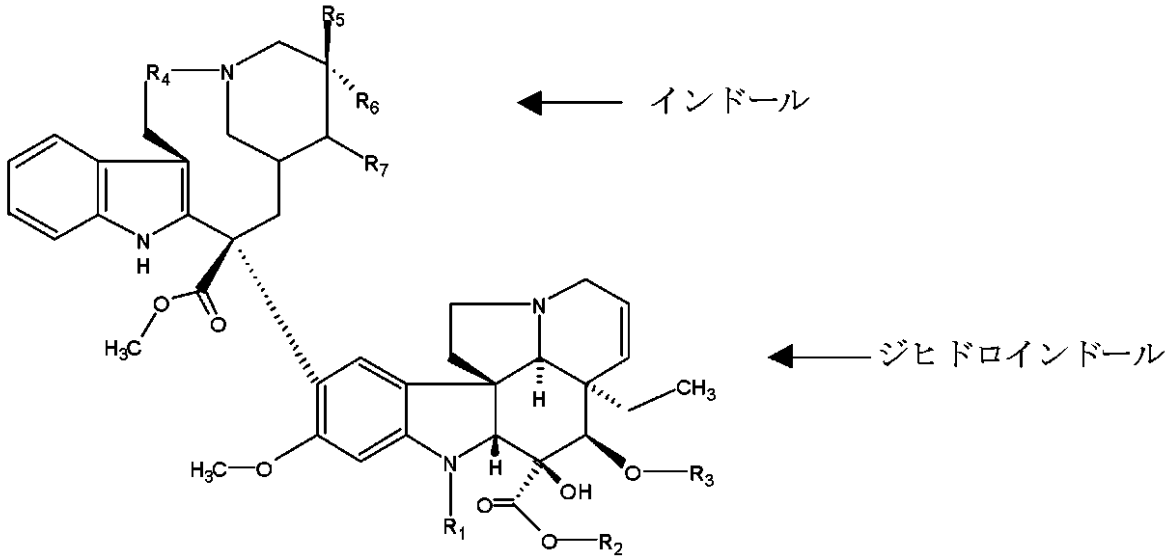
別の態様においては、微小管阻害剤は、アルベンダゾール（カルバミン酸、(5-(プロピルチオ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-、メチルエステル）、LY-355703（1,4-ジオキサ-8,11-ジアザシクロヘキサデカ-13-エン-2,5,9,12-テトラオン、10-((3-クロロ-4-メトキシフェニル)メチル)-6,6-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)-16-((1S)-1-((2S,3R)-3-フェニルオキシラニル)エチル)-,(3S,10R,13E,16S)-）、ビンデシン（ビンカロイコブラスチン，3-(アミノカルボニル)-04-デアセチル-3-de(メトキシカルボニル)-）、またはWAY-174286である。

【００６５】

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、ビンカアルカロイドである。ビンカアルカロイドには、下記の一般構造がある。これらは、インドール-ジヒドロインドール二量体である。

【００６６】

【化５】



米国特許第4,841,045号および5,030,620号で開示されるように、R_1はホルミルまたはメチル基とすることができ、その代わりとしては水素とすることもできる。R_1はまた、アルキル基またはアルデヒド置換アルキル（例：CH_2CHO）とすることもできる。一般にR_2は、CH_3基またはNH_2基である。しかしながら、代わりに低級アルキルエステルで置換できるほか、RがNH_2、アミノ酸エステル、ペプチドエステルのいずれかである、ジヒドロインドールのコアに結合したエステルをC(O)-Rで置換することもできる。R_3は通常、$C(O)CH_3$、CH_3または水素である。その代わりとしては、マレオイルアミノ酸などのタンパク小片により

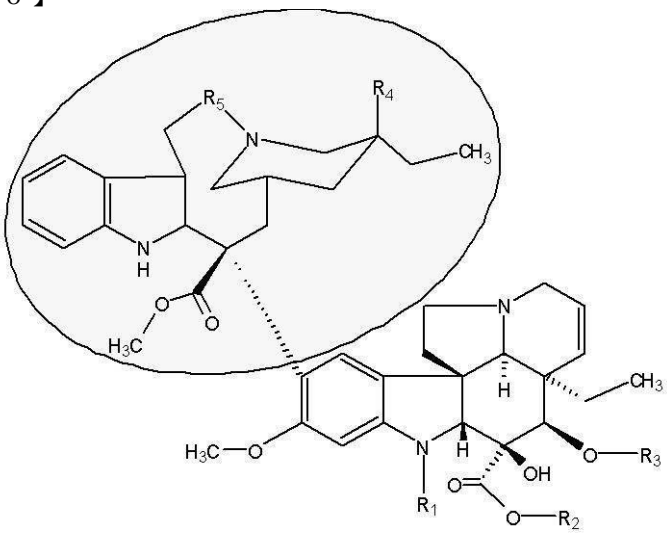
ニ官能基を結合することができる。またR_3は、置換してアルキルエステルを形成し、これをさらに置換することもできる。R_4は、$-CH_2-$または単結合とすることができる。R_5およびR_6は、水素、OHまたは低級アルキル（一般には$-CH_2CH_3$）とすることができる。あるいは、R_6およびR_7をまとめてオキセタン環を形成させることもできる。R_7はあるいは水素でもよい。さらなる置換には、そこでメチル基がその他のアルキル基で置換され、それによってアルカン、アルケン、アルキン、ハロゲン、エステル、アミド、またはアミノ基などの側鎖を付加することで不飽和環を誘導体化しうる分子も含まれる。

【００６７】

典型的なビンカアルカロイドは、次の構造を有するビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンクリスチン硫酸塩、ビンデシン、およびビノレルビンである。

【００６８】

【化６】



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
ビンブラスチン：	CH_3	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH_2
ビンクリスチン：	CH_2O	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH_2
ビンデシン：	CH_3	NH_2	H	OH	CH_2
ビノレルビン：	CH_3	CH_3	CH_3	H	単結合

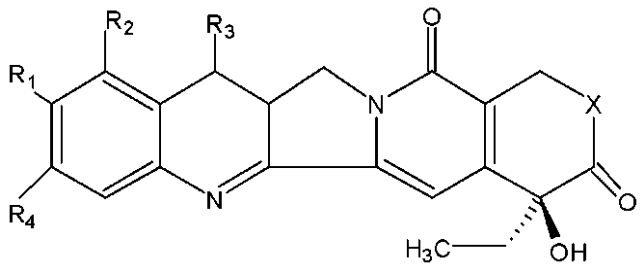
類似体は通常、活性を有するために側鎖（陰影部分）を必要とする。これらの化合物は、微小管阻害剤としての機能、さらに具体的に言えば重合を阻害する機能により、細胞周期阻害剤として作用する考えられている。これらの化合物は、NSC肺がん、小細胞肺がん、乳がん、前立腺がん、脳がん、頭頸部がん、網膜芽細胞腫、膀胱がん、陰茎がん、および軟組織肉腫などの増殖性障害の治療において、有用であることが示されている。

【００６９】

別の態様においては、細胞周期阻害剤はカンプトセシン、またはその類似体か誘導体である。カンプトセシンは、次の一般構造を有する。

【００７０】

【化７】



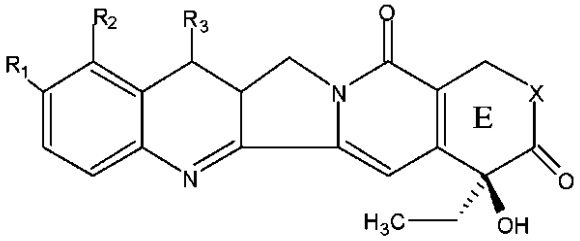
この構造で、一般にXは酸素であるが、21-ラクタム誘導体の場合には、NHなどのその他の基とすることができる。R_1は通常、水素またはOHであるが、終端をヒドロキシル化したC_{1-3}アルカンなど、その他の基でもよい。R_2は通常、水素または$(CH_3)_2NHCH_2$などアミノを含有する基であるが、NO_2、NH_2、ハロゲンなど、その他の基（米国特許第5,552,156号などに開示）、またはこれらの基を含む単鎖アルカンでもよい。R_3は通常、水素またはC_2H_5などの短鎖アルキルである。R_4は通常、水素であるが、R_1のあるメチレンジオキシ基など、その他の基でもよい。

【００７１】

典型的なカンプトセシン化合物としては、トポテカン、イリノテカン（CPT-11)、9-アミノカンプトテシン、21-ラクタム-20(S)-カンプトセシン、10,11-メチレンジオキシカンプトテシン、SN-38、9-ニトロカンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシンなどがある。典型的な化合物は、次の構造を有する。

【００７２】

【化８】



	R_1	R_2	R_3
カンプトセシン：	H	H	H
トポテカン：	OH	$(CH_3)_2NHCH_2$	H
SN-38：	OH	H	C_2H_5

X：ほとんどの類似体にはO、21-ラクタム類似体にはNH

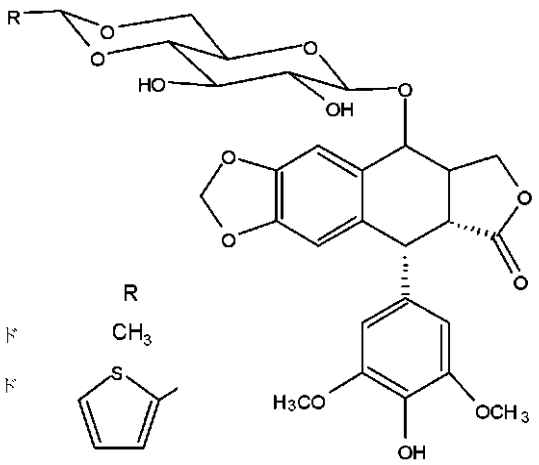
カンプトセシンには、ここに示すとおり5つの環がある。活性を最大にし毒性を最小にするには、ラベルEのある環は、原型を保っている必要がある（カルボン酸塩の形態ではなくラクトン）。これらの化合物は、細胞周期阻害剤として有用であり、トポイソメラーゼI阻害剤およびDNA切断剤（またはそのいずれか）として機能しうる。これらは、例えば、NSC肺がん、小細胞肺がん、子宮頚がんなどの増殖性障害の治療に有用であることが示されている。

【００７３】

別の態様においては、細胞周期阻害剤はポドフィロトキシン、またはその誘導体か類似体である。この種類の典型的な化合物には、エトポシドやテニポシドがあり、次の構造を有する。

【００７４】

【化９】



これらの化合物は、トポイソメラーゼII阻害剤およびDNA切断剤（またはそのいずれか）として、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。これらは、小細胞肺がん、前立腺がん、脳がん、および網膜芽細胞腫における抗増殖性薬剤として有用であることが示されている。

【００７５】

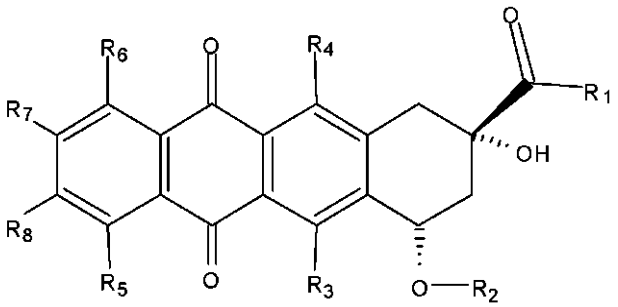
DNAトポイソメラーゼ阻害剤の別の例としては、ルルトテカン二塩酸塩（11H-1,4-ジオキシノ(2,3-g)ピラノ(3',4'：6,7)インドリジノ(1,2-b)キリン-9,12(8H,14H)-ジオン、8-エチル-2,3-ジヒドロ-8-ヒドロキシ-15-((4-メチル-1-ピペラジニル)メチル)-、二塩酸塩、(S)-）がある。

【００７６】

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、アントラサイクリンである。アントラサイクリンには、次の一般構造があり、ここでR基は、有機酸基の変種でもよい。

【００７７】

【化１０】



米国特許第第5,594,158号によれば、適切なR基は次のとおりである。R_1は、CH_3またはCH_2OHで、R_2は、ダウノサミンまた水素で、R_3およびR_4は、それぞれOH、NO_2、NH_2、F、Cl、Br、I、CN、Hまたはそれらから誘導した基のどれかで、R_{5-7}はすべてHまたはR_5であり、R_6はHであり、R_7およびR_8はアルキルまたはハロゲン、またはその逆も同じである。R_7およびR_8はHであり、R_5およびR_6はアルキルまたはハロゲンである。

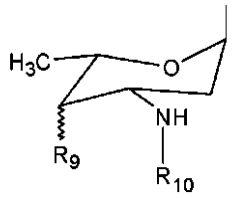
【００７８】

米国特許第第5,843,903号によれば、R2は複合糖質ペプチドでもよい。米国特許第4,215,062号および第4,296,105号によれば、R_5はOHまたはエーテル連鎖のアルキル基でもよい。R_1はまた、その終端部にC(O)結合部分を有するアルキルまたは分岐アルキル基などC(O)以外の基によりアントラサイクリン環に連結することもできるが、この例としては、$-CH_2CH(CH_2-X)C(O)-R_1$などがあり、ここでXは、Hまたはアルキル基である（米国特許第4,215,062号を参照）。あるいはR_2は、官能基=N-NHC(O)-Yが結合した基とすることもでき、ここで、Yは、フェニルまたは置換フェニル環などの基である。その代わりとして、R_3は、次

の構造を持ちうる。

【００７９】

【化１１】



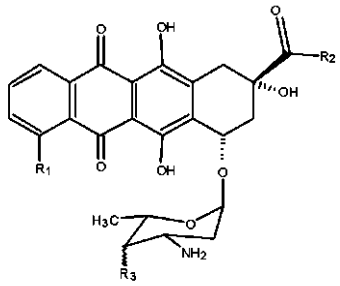
ここで、R_9は、環の平面内または平面外のOHであるか、またはR_3などの第二の糖部分である。R_{10}は、Hであるか、飽和もしくは部分的に飽和した5員もしくは6員の複素環式で少なくとも一つの環窒素を有する芳香族基などの基とともに二級アミンを形成する（米国特許第5,843,903号を参照）。その代わりとして、R_{10}は、構造-C(O)CH(NHR_{11})(R_{12}）を有するアミノ酸から誘導することができ、ここでR_{11}はHであるか、またはR_{12}とともにC_{3-4}部分のあるアルキレンを形成する。R_{12}には、H、アルキル、アミノアルキル、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、フェニル、ベンジルまたはメチルチオなどがある（米国特許第4,296,105号を参照）。

【００８０】

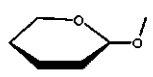
典型的なアントラサイクリンは、ドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、ゾルビシン、およびカルビシンである。適切な化合物は、次の構造を有する。

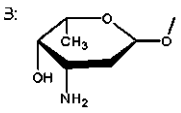
【００８１】

【化１２】



	R_1	R_2	R_3
ドキソルビシン	OCH_3	CH_2OH	環の平面外のOH
エピルビシン（ドキソルビシンの4エピマー）	OCH_3	CH_2OH	環の平面内のOH
ダウノルビシン	OCH_3	CH_3	環の平面外のOH
イダルビシン	H	CH_3	環の平面外のOH
ピラルビシン	OCH_3	OH	A
ゾルビシン	OCH_3	=N-NHC(O)C_6H_5	B
カルビシン	OH	CH_3	B

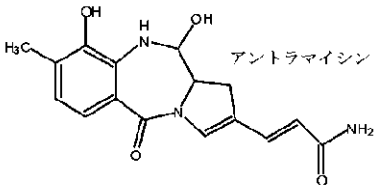
A: 

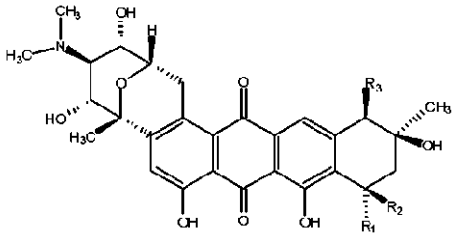
B: 

その他の適切なアントラサイクリンには、以下の構造を有するアントラマイシン、ミトキサントロン、メノガリル、ノガラマイシン、アクラシノマイシンA、オリボマイシンA、クロモマイシンA_3、およびプリカマイシンがある。

【００８２】

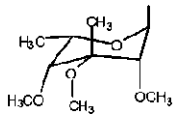
【化１３】

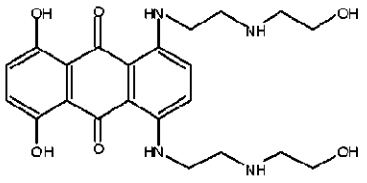




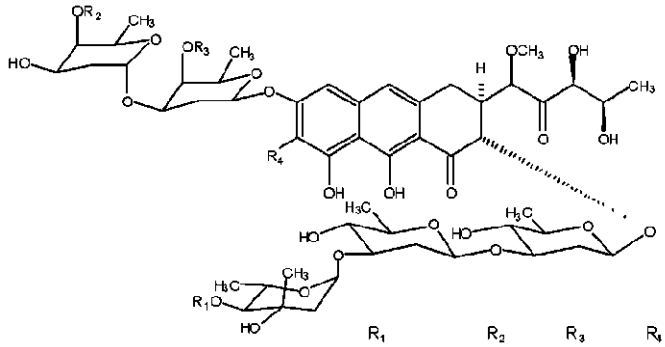
	R_1	R_2	R_3
メノガリル	H	OCH_3	H
ノガラマイシン	O-糖	H	$COOCH_3$

糖：

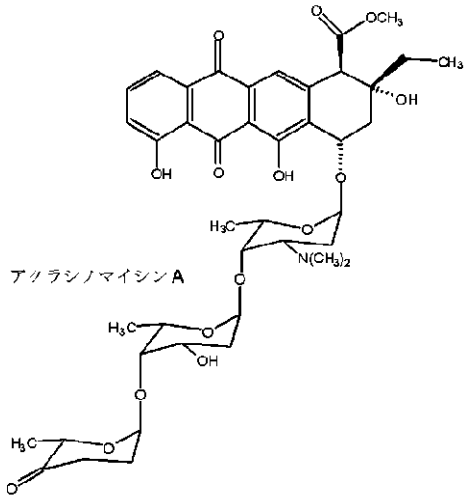




ミトキサントロン



	R_1	R_2	R_3	R_4
オリボマイシンA	$COCH(CH_3)_2$	CH_3	$COCH_3$	H
クロモマイシンA_3	$COCH_3$	CH_3	$COCH_3$	CH_3
プリカマイシン	H	H	H	CH_3



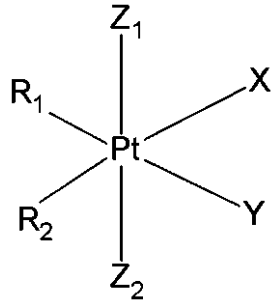
これらの化合物は、トポイソメラーゼ阻害剤およびDNA切断剤（またはそのいずれか）として、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。これらは、小細胞肺がん、胸部がん、子宮体がん、頭頸部がん、網膜芽細胞腫、肝臓がん、胆管がん、島細胞がん、膀胱がん、および軟組織肉腫などの増殖性障害の治療において有用であることが示されている。

【００８３】

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、白金化合物である。一般に、適切な白金錯体は、Pt(II)またはPt(IV)の錯体で、次の基本構造を有する。

【００８４】

【化１４】



ここで、XおよびYは、硫酸塩、リン酸塩、カルボン酸塩、およびハロゲンなどのアニオン性脱離基である。R_1およびR_2は、アルキル、アミン、アミノアルキルで、さらに置換することができ、基本的に不活性または架橋基である。Pt(II)錯体では、Z_1およびZ_2は存在しない。Pt(IV)では、Z_1およびZ_2は、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボン酸塩、エステル、硫

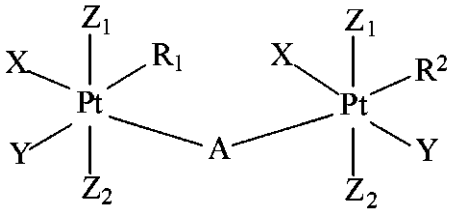
酸塩またはリン酸塩などの陰性基となりうる。次の米国特許番号を参照。4,588,831と4,250,189。

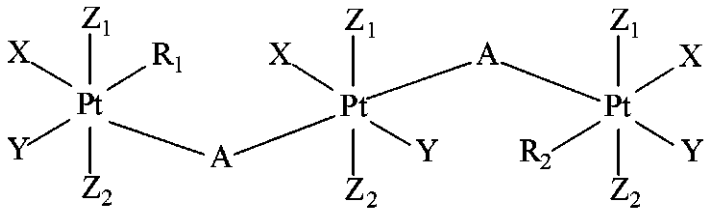
【００８５】

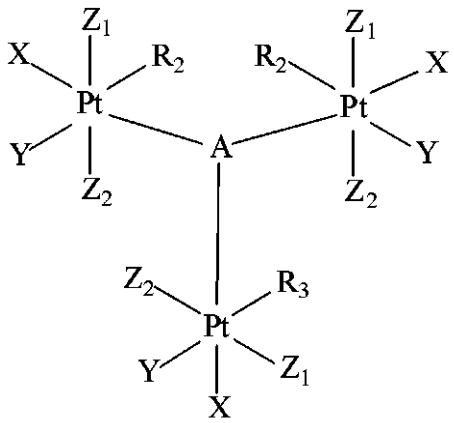
適切な白金錯体には、複数の白金原子を含みうる。米国特許第5,409,915号および第5,380,897号を参照。例えば、白金ビス錯体または三白金錯体の種類：

【００８６】

【化１５】



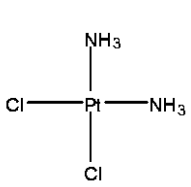




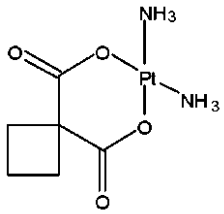
典型的な白金化合物には、以下の構造を有するシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびミボプラチンがある。

【００８７】

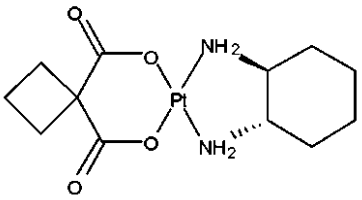
【化１６】



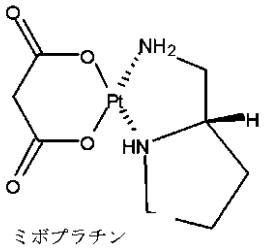
シスプラチン



カルボプラチン



オキサリプラチン



ミボプラチン

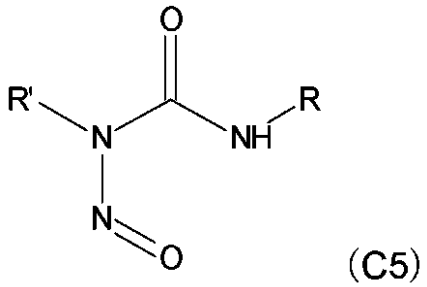
これらの化合物は、DNAに結合することにより、つまりDNAのアルキル化剤として作用することにより、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。これらの化合物は、NSC肺がん、小細胞肺がん、乳がん、子宮頚がん、脳がん、頭頚部がん、食道がん、網膜芽細胞腫、肝臓がん、胆管がん、膀胱がん、陰茎がん、外陰がんおよび軟組織肉腫など細胞増殖性疾患の治療において、有用であることが示されている。

【００８８】

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、ニトロソウレアである。には、次の一般構造（C5）があり、ここで一般的なR基は下記のとおりである。

【００８９】

【化１７】

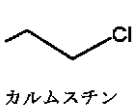


(C5)

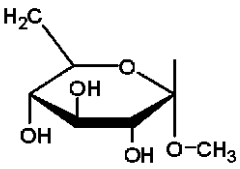
【００９０】

【化１８】

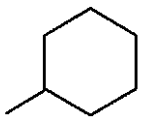
Rグループ：



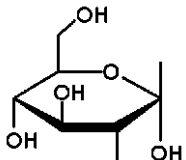
カルムスチン

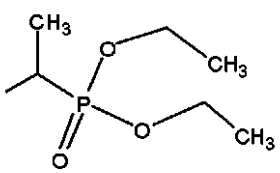


ラニムスチン

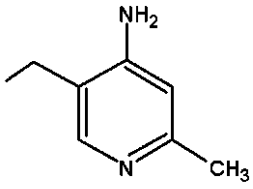


ロムスチン

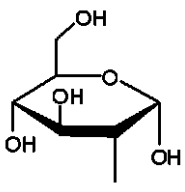




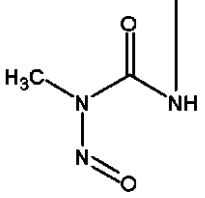
ホテムスチン



ニムスチン



クロロゾトシン



ストレプトゾシン

その他の適切なR基には、環状アルカン、アルカン、ハロゲン置換基、糖類、アリール基やヘテロアリール基、ホスホニル基やスルホニル基などが含まれる。米国特許第4,367,239号で開示されているとおり、RはCH_2-C(X)(Y)(Z)であることが適切で、ここでXとYは、下記の基のうちの同じかまたは異なる構成要素である：フェニル、シクリヘキシル、またはハロゲン、低級アルキル（C_{1-4}）、トリフルオルメチル、シアノ、フェニル、シクロヘキシル、低級アルキルオキシ（C_{1-4}）などの基で置換されたフェニル基またはシクロヘキシル基。Zには、-アルキレン-N-R_1R_2の構造があり、ここでR_1とR_2は低級アルキル基（C_{1-4}）やベンジル基と同じか異なる構成要素を持つか、またはR_1とR_2をまとめて、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、N-低級アルキルピペラジンなどの飽和した5員もしくは6員の複素環を形成することもでき、ここで複素環は、低級アルキル基で任意に置換しうる。

【００９１】

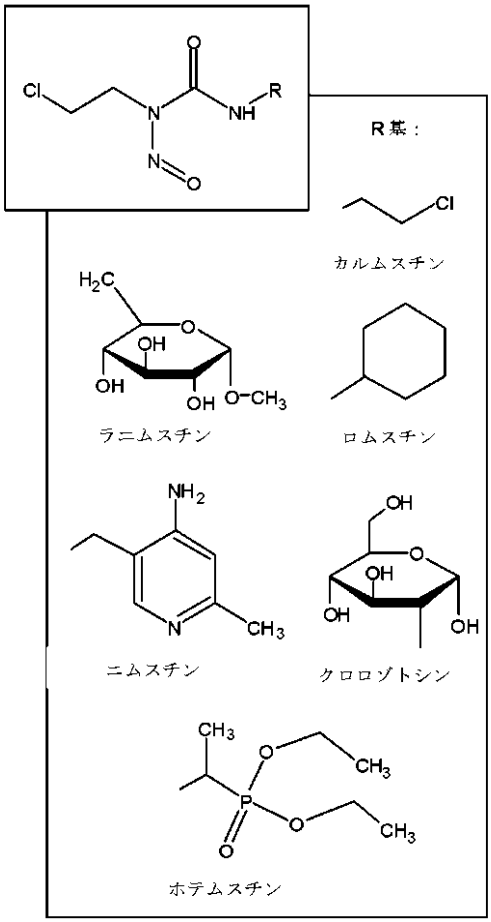
米国特許第6,096,923号に開示されているとおり、（C5）のRおよびR'は、同じかまたは異なり、ここでそれぞれが1～10個の炭素を有する、置換されているかまたは置換されていない炭化水素である。置換には、ヒドロカルビル基、ハロ基、エステル基、アミド基、カルボン酸、エーテル基、チオエテル基およびアルコール基などがある。米国特許第4,472,379号に開示されているとおり、式（C5）のRは、アミド結合およびピラノース構造（例えば、メチル2'-(N-(N-(2-クロロエチル)-N-ニトロソ-カルバモイル)-グリシル)アミノ-2'-デオキシ-α-D-グルコピラノシド）などがある。米国特許第4,150,146号に開示されているとおり、式（C5）のRは、2～6個の炭素からなるアルキル基でもよく、エステル基、スルホニル基、またはヒドロキシル基で置換することもできる。また、カルボン酸または$CONH_2$基で置換することもできる。

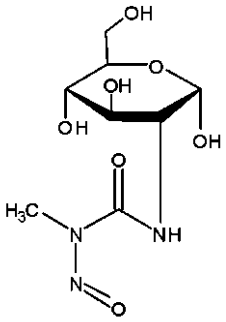
【００９２】

典型的なニトロソ尿素としては、以下の構造を有するBCNU（カルムスチン）、メチル-CCNU（セムスチン）、CCNU（ロムスチン）、ラニムスチン、ニムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、およびストレプトゾシンがある。

【００９３】

【化１９】





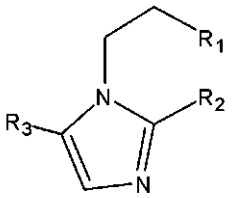
これらのニトロソウレア化合物は、DNAと結合することで、つまりDNAアルキル化剤として機能することで、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。これらの細胞周期阻害剤は、例えば、島細胞がん、小細胞肺がん、黒色腫、脳がんなどの細胞増殖性疾患の治療において、有用であることが示されている。

【００９４】

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、ニトロイミダゾールであり、ここで典型的なニトロイミダゾールとしては、以下の構造を有するメトロニダゾール、ベンズニダゾール、エタニダゾール、およびミソニダゾールがある。

【００９５】

【化２０】



	R_1	R_2	R_3
メトロニダゾール	OH	CH_3	NO_2
ベンズニダゾール	$C(O)NHCH_2$-ベンジル	NO_2	H
エタニダゾール	$CONHCH_2CH_2OH$	NO_2	H

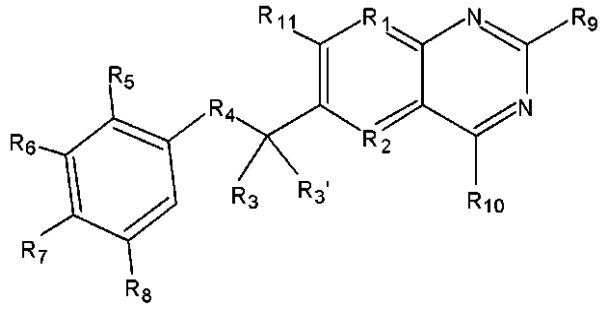
適切なニトロイミダゾール化合物は、米国特許第4,371,540および4,462,992号に記載がある。

【００９６】

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、メトトレキサートまたはその誘導体か類似体などの葉酸拮抗薬で、これには、エダトレキサート、トリメトレキサート、ラルチトレキセド、ピリトレキシム、デノプテリン、トムデックス、およびプテロプテリンなどがある。メトトレキサート類似体は、次の一般構造を有する。

【００９７】

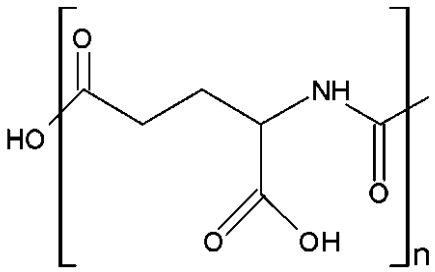
【化２１】



R基としては、有機酸基、特に米国特許番号5,166,149および5,382,582に記載された基から選択できる。R_1はN、R_2はNまたはC(CH_3)、R_3とR_3'はHまたはアルキル（CH_3など）、R_4は単結合またはNR（ここでRはHまたはアルキル基）とすることができる。$R_{5,6,8}$はH、OCH_3とできるほか、その代わりとしてハロゲンまたはヒドロ基とすることもできる。R_7は、次の一般構造のある側鎖である。

【００９８】

【化２２】



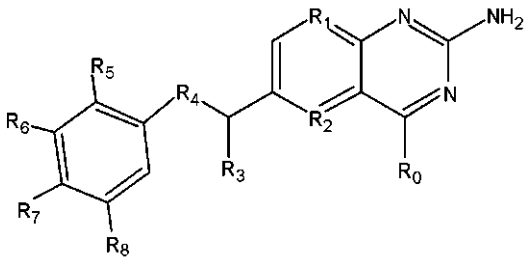
ここで、メトトレキサートではn = 1、プテロプテリンではn = 3である。側鎖にあるカルボキシル基は、エステル化したり、Zn^{2+}塩類などの塩類を形成させたりできる。R_9およびR_{10}は、NH_2とすることができ、またアルキル置換することもできる。

【００９９】

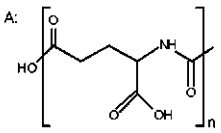
典型的な葉酸拮抗薬化合物は、次の構造を有する。

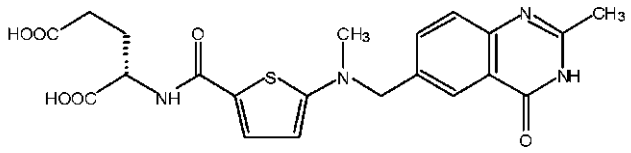
【０１００】

【化２３】



	R_0	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8
メトトレキサート	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
エダトレキサート	NH_2	N	N	H	$N(CH_2CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
トリメキトレサート	NH_2	N	$C(CH_3)$	H	NH	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
プテロプテリン	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=3)	H
デノプテリン	OH	N	N	CH_3	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
ピリトレキシム	NH_2	N	$C(CH_3)H$	単結合	OCH_3	H	H	OCH_3	H





トムデックス

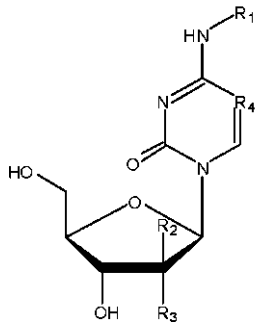
これらの化合物は、葉酸の代謝拮抗剤の役目をすることで、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。これらは、例えば、軟組織肉腫、小細胞肺がん、乳がん、脳がん、頭頚部がん、膀胱がん、および陰茎がんなどの細胞増殖性疾患の治療において有用であることが示されている。

【０１０１】

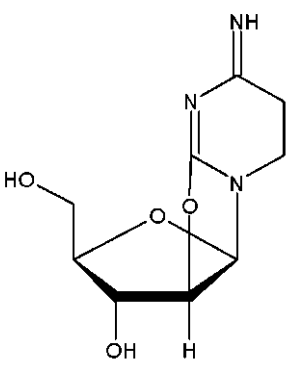
別の態様においては、細胞周期阻害剤は、シタラビンまたはその誘導体か類似体などのシチジン類似体で、エノシタビン、FMdC ((E(-2'-デオキシ-2'-(フルオロメチレン)シチジン)、ゲムシタビン、5-アザシチジン、アンシタビン、および6-アザウリジンなどがある。典型的な化合物は、次の構造を有す。

【０１０２】

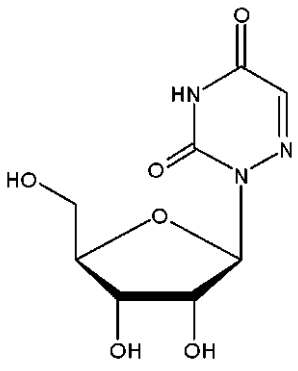
【化２４】



	R_1	R_2	R_3	R_4
シタラビン	H	OH	H	CH
エノシタビン	$C(O)(CH_2)_{20}CH_3$	OH	H	CH
ゲムシタビン	H	F	F	CH
アザシチジン	H	H	OH	N
FMdC	H	CH_2F	H	CH



アンシタビン



6-アザウリジン

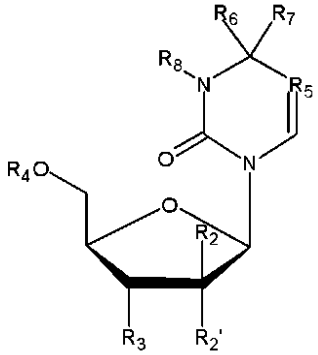
これらの化合物は、ピリミジンの代謝拮抗剤として作用することにより、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。これらの化合物は、例えば、膵臓がん、乳がん、子宮頚がん、NSC肺がん、および胆管がんなどの細胞増殖性疾患の治療において有用であることが示されている。

【０１０３】

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、ピリミジン類似体である。一つの態様では、ピリミジン類似体は、次の一般構造を有する。

【０１０４】

【化２５】

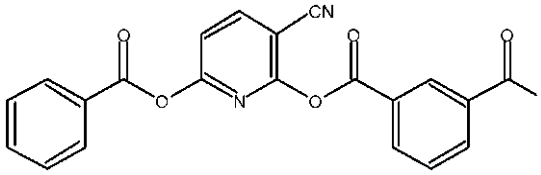


ここで、糖環の位置2'、3'および5'（それぞれR_2、R_3およびR_4）は、水素、ヒドロキシル

、ホスホリル（米国特許第4,086,417号などを参照）またはエステル（米国特許第3,894,000号などを参照）とすることができる。エステルは、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクロ／アリールタイプのものとすることができる。2'炭素は、R_2またはR_2'のいずれかで水酸化することができ、その他の基はHである。その代わりとして、2'炭素は、例えばゲムシタビンなどのフルオロまたはジフルオロシチジンで置換することができる。その代わりとして、糖を置換して、フリル基などの別の複素環式基、またはアルカン、アルキルエーテルまたは$C(O)NH(CH_2)_5CH_3$などのアミド結合したアルカンとすることができる。2°アミンは、アミド（米国特許第3,991,045号などを参照）またはウレタン（米国特許第3,894,000号などを参照）結合で連結された脂肪族アシル（R_1）で置換できる。また、さらに置換して、第四級アンモニウム塩を形成することもできる。ピリミジン環にあるR_5は、NまたはCRのいずれかで、ここでRは水素、ハロゲンを含む基、またはアルキルである（米国特許第4,086,417号などを参照）。R_6およびR_7は共にオキソ基を形成するか、またはR_6 = -NH-R_1 およびR_7 = Hである。R_8は水素であるか、R_7およびR_8は共に二重結合を形成することもでき、またR_8はXとすることができるが、ここでXは次のとおりである。

【０１０５】

【化２６】



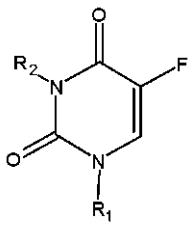
具体的なピリミジン類似体が、米国特許第3,894,000号（2'-O-パルミチル-アラ-シチジン、3'-O-ベンゾイル-アラ-シチジンのほか、10を越える例を参照）、米国特許第3,991,045号（N4-アシル-1-b-D-アラビノフラノシルシトシン、およびこれに列挙された多数のアシル基誘導体（パルミトイルなど）を参照）に開示されている。

【０１０６】

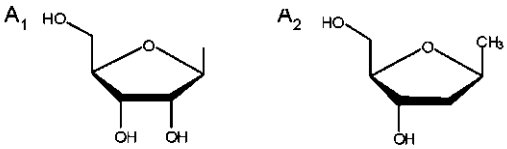
別の態様においては、細胞周期阻害剤は、5-フルオロウウラシル、またはその類似体か誘導体などのフルオロピリミジン類似体であり、カルモフール、ドキシフルリジン、エミテフル、テガフール、およびフロクスウリジンなどがある。典型的な化合物は、次の構造を有する。

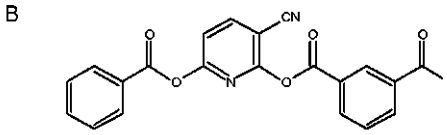
【０１０７】

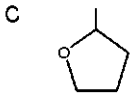
【化２７】



	R_1	R_2
5-フルオロウラシル	H	H
カルモフール	$C(O)NH(CH_2)_5CH_3$	H
ドキシフルリジン	A_1	H
フロクスウリジン	A_2	H
エミエフル	$CH_2OCH_2CH_3$	B
テガフール		H



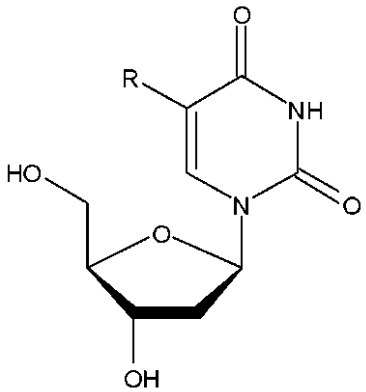




その他の適切なフルオロピリミジン類似体としては、5-FudR（5-フルオロ-デオキシウリジン）、またはその類似体か誘導体があり、これには、5-ヨードデオキシウリジン（5-IudR）、5-ブロモデオキシウリジン（5-BudR）、フルオロウリジントリホスファート（5-FUTP）およびフルオロデオキシウリジンモノホスファート（5-dFUMP）などがある。典型的な化合物は、次の構造を有する。

【０１０８】

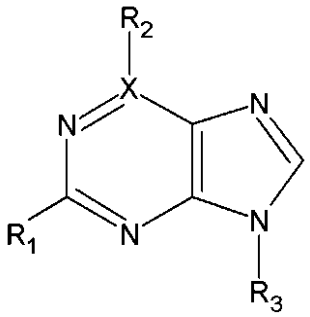
【化２８】



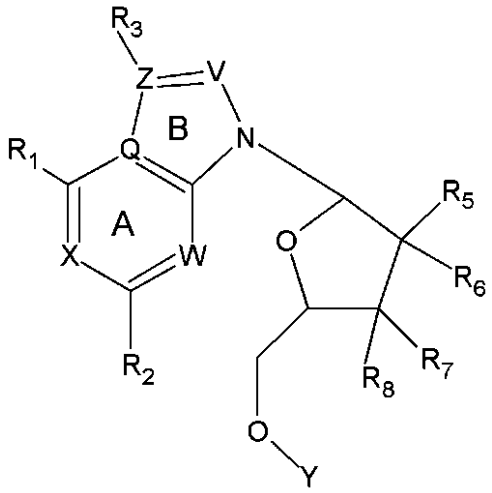
5-フルオロ-2'-デオキシウリジン：	R = F
5-ブロモ-2'-デオキシウリジン：	R = Br
5-ヨード-2'-デオキシウリジン：	R = I

これらの化合物は、ピリミジンの代謝拮抗剤の役目をすることで、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。これらの化合物は、乳がん、子宮頚がん、非黒色腫皮膚、頭頚部がん、食道がん、胆管がん、膵臓がん、島細胞がん、陰茎がん、および外陰がんなどの細胞増殖性疾患の治療において有用であることが示されている。

【０１０９】
別の態様においては、細胞周期阻害剤は、プリン類似体である。プリン類似体には、次の一般構造がある。
【０１１０】
【化２９】



ここで、Xは、一般に炭素で、R_1は水素、ハロゲン、アミンまたは置換フェニルで、R_2は水素、一級アミン、二級アミン、三級アミン、硫黄含有基（一般に-SH）、アルカン、環状アルカン、複素環または糖で、R_3は水素、糖（一般にフラノースまたはピラノース構造）、置換糖または環状もしくは複素環アルカンまたはアリール基である。この種類の化合物については、米国特許第5,602,140号を参照。
【０１１１】
ペントスタチンの場合には、X-R2は、$-CH_2CH(OH)-$である。この場合には、第二の炭素原子が、Xと隣接した窒素原子の間の環に挿入される。X-N二重結合が単結合となる。
【０１１２】
米国特許第5,446,139号には、次式に示すこの種類の適切なプリン類似体について説明がある。
【０１１３】
【化３０】



ここで、Nは、窒素を示し、V、W、X、Zは、下記を条件とする炭素または窒素のいずれかである。環Aは、その構造内に0～3個の窒素原子を持ちうる。環Aに2個の窒素が存在する場合は、1個はW位置にある必要がある。1個のみが存在する場合には、Qの位置以外である必要がある。VおよびQは、同時に窒素であってはならない。ZおよびQは、同時に窒素であってはならない。Zが窒素の場合には、R_3は存在しない。さらに、R_{1-3}は、独立的に水素、ハロゲン、C_{1-7}アルキル、C_{1-7} アルケニル、ヒドロキシル、メルカプト、C_{1-7} アルキルチオ、C_{1-7} アルコキシ、C_{2-7}アルケニルオキシ、アリールオキシ、ニトロ、一級アミン、二級アミンまたは第三アミンを含有する基のいずれかである。R_{5-8}は、水素であるか、または最高二つの位置には、それぞれにOH、ハロゲン、シアノ、アジド、置換アミノの

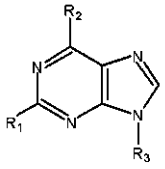
いずれかが含まれ、R_5およびR_7はまとまり二重結合を形成できる。Yは、水素、C_{1-7}アルキルカルボニル、または一リン酸、二リン酸または三リン酸である。

【０１１４】

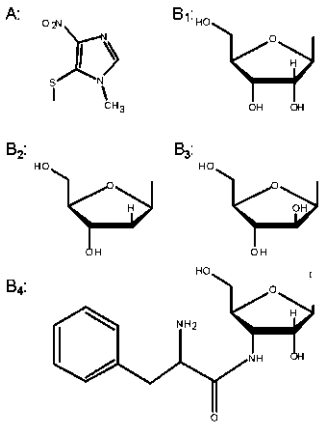
模範的な適切なプリン類似体としては、6-メルカプトプリン、チグアノシン、チアミプリン、クラドリビン、フルダリビン、ツベルシジン、ピューロマイシン、ペントキシフィリンなどがあり、ここでこれらの化合物は、任意にリン酸化できる。典型的な化合物は、次の構造をる。

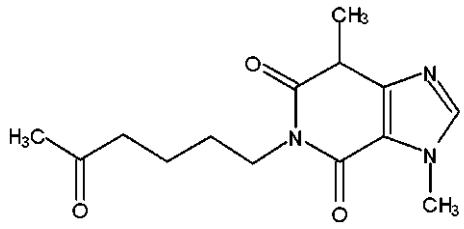
【０１１５】

【化３１】



	R_1	R_2	R_3
6-メルカプトプリン	H	SH	H
チグアノシン	NH_2	SH	B_1
シアミプリン	NH_2	A	H
クラドリビン	Cl	NH_2	B_2
フルダリビン	F	NH_2	B_3
ピューロマイシン	H	$N(CH_3)_2$	B_4
ツベルシジン	H	NH_2	B_1





ペントキシフィリン

これらの化合物は、プリンの代謝拮抗剤の役目をすることで、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。

【０１１６】

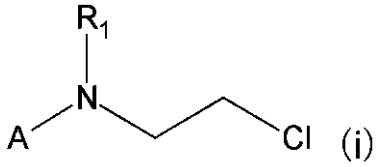
別の態様においては、細胞周期阻害剤は、ナイトロジェンマスタードである。多数の適切なナイトロジェンマスタードが公知であり、本発明の細胞周期阻害剤としての使用に適している。また、適切なナイトロジェンマスタードは、シクロホスファミドとしても知られている。

【０１１７】

望ましいナイトロジェンマスタードは、次の一般構造を有する。

【０１１８】

【化３２】

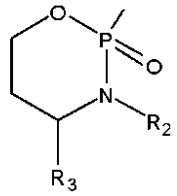


(i)

ここで、Ａｇは、

【０１１９】

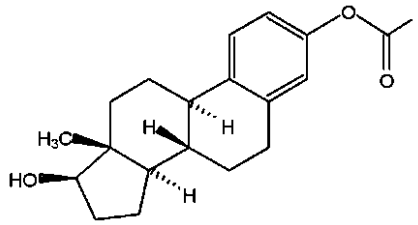
【化３３】



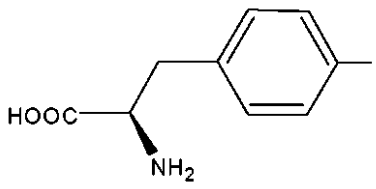
または-CH_3もしくはその他のアルカン、またはクロロ化アルカン（一般には$CH_2CH(CH_3)Cl$）、またはBなどのポリシクル酸基、またはCなどの置換フェニルまたはDなどの複素環式基である。

【０１２０】

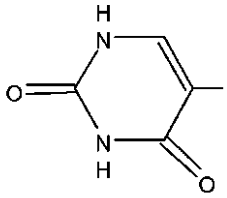
【化３４】



(ii)



(iii)

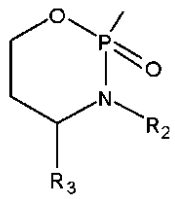


(iv)

適切なナイトロジェンマスタードの例としては、米国特許第3,808,297号に開示されており、ここでAは次式のとおりである。

【０１２１】

【化３５】



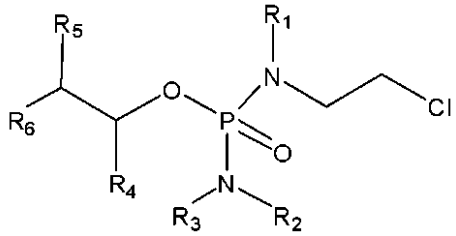
R_{1-2}は、水素またはCH_2CH_2Clで、R_3は、ヒドロペルオキシなどの水素または酸素を含む基で、R_4は、アルキル、アリール、複素環とすることができる。

【０１２２】

環状部分は、原型が保たれている必要はない。次の タイプの構造を説明する米国特許第5,472,956号、4,908,356号、4,841,085号を参照：

【０１２３】

【化３６】



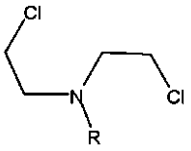
ここで、R_1は水素またはCH_2CH_2Clで、R_{2-6}は多様な置換基である。

【０１２４】

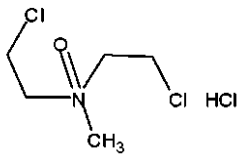
典型的なナイトロジェンマスタードとしては、メチルクロロエタミン、およびその類似体または誘導体などがあり、これにはメチルクロロエタミン酸化物ハイドロクロリド、ノベンビキン、マンノムスチン（ハロゲン化糖の一種）などがある。典型的な化合物は、次の構造を有する。

【０１２５】

【化３７】



	R
メチルクロロエタミン	CH_3
ノベンビキン	$CH_2CH(CH_3)Cl$

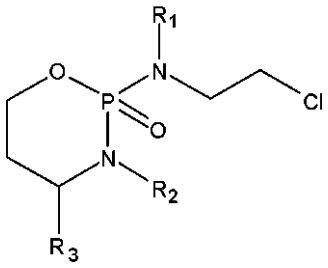


メチルクロロエタミン酸化物
ハイドロクロリド（HCl）

ナイトロジェンマスタードは、シクロホスファミド、イホスファミド、ペルホスファミド、またはトロホスファミドでもよく、ここでこれらの化合物は次の構造を持つ。

【０１２６】

【化３８】

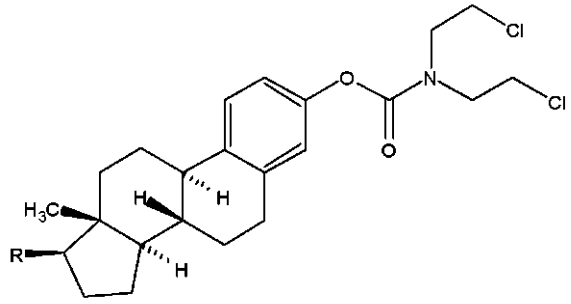


	R_1	R_2	R_3
シクロホスファミド	H	CH_2CH_2Cl	H
イホスファミド	CH_2CH_2Cl	H	H
ペルホスファミド	CH_2CH_2Cl	H	OOH
トロホスファミド	CH_2CH_2Cl	CH_2CH_2Cl	H

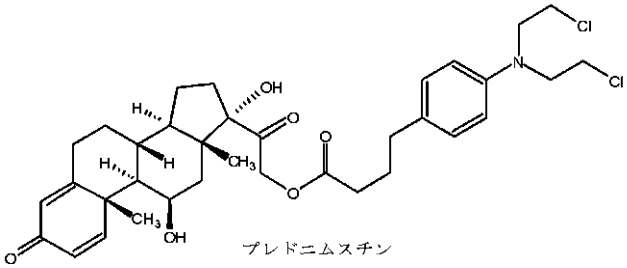
ナイトロジェンマスタードは、エストラムスチン、またはその類似体か誘導体でもよく、これにはフェネステリン、プレドニムスチン、およびエストラムスチンPO_4などがある。こうして、本発明の適切なナイトロジェンマスタードの種類の細胞周期阻害剤は、次の構造を有する。

【０１２７】

【化３９】



	R
エストラムスチン	OH
フェネステリン	$C(CH_3)(CH_2)_3CH(CH_3)_2$

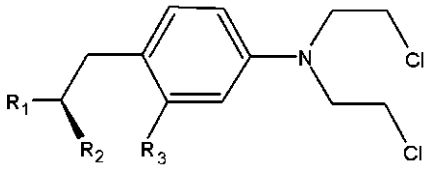


プレドニムスチン

ナイトロジェンマスタードは、クロランブシル、またはその類似体か誘導体でもよく、これにはメルファランやクロルマファジン（chlormaphazine）などがある。こうして、本発明の適切なナイトロジェンマスタードの種類の細胞周期阻害剤は、次の構造構造を持つ。

【０１２８】

【化４０】

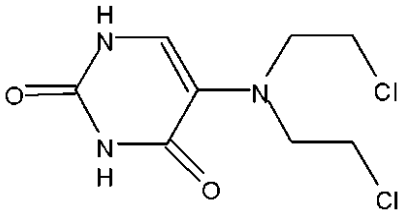


	R_1	R_2	R_3
クロランブンシル	CH_2COOH	H	H
メルファラン	COOH	NH_2	H
クロラマファジン	H	まとめてベンゼン環を形成する	

ナイトロジェンマスタードは、ウラシルマスタードでもよく、次の構造を有する。

【０１２９】

【化４１】



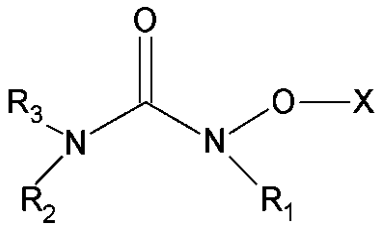
ナイトロジェンマスタードは、DNAのアルキル化剤としての役割を果たすことで、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。ナイトロジェンマスタードは、例えば、小細胞肺がん、乳がん、子宮頚がん、頭頚部がん、前立腺がん、網膜芽細胞腫、および軟組織肉腫などの細胞増殖性疾患の治療において有用であることが示されている。

【０１３０】

本発明の細胞周期阻害剤は、ヒドロキシウレアでもよい。ヒドロキシウレアは、次の一般構造を有する。

【０１３１】

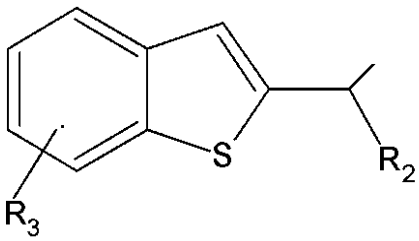
【化４２】



適切なヒドロキシウレアは、例えば、米国特許第6,080,874号に開示されているが、ここでR_1は次の式のとおりで、

【０１３２】

【化４３】



;

R_2は、1～4個の炭素を有するアルキル基で、R_3は、H、アシル、メチル、エチルおよびその混合物のいずれかで、それにはメチルエテルなどがある。

【０１３３】

その他の適切なヒドロキシウレアは、米国特許第5,665,768号などで開示されており、ここでR_1は、例えば N-(3-(5-(4-フルオロフェニルチオ)-フリル)-2-シクロペンテン-1-イル)N-ヒドロキシウレアなどのシクロアルケニル基で、R_2は水素または1～4個の炭素を有するアルキル基で、R_3は水素で、Xは、水素または陽イオンである。

【０１３４】

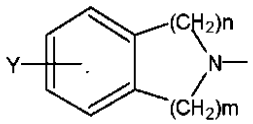
その他の適切なヒドロキシウレアは、米国特許第4,299,778号などで開示されており、ここで、R_1は1個または複数のフッ素原子で置換したフェニル基で、R_2はシクロプロピル基で、R_3およびXは水素である。

【０１３５】

その他の適切なヒドロキシウレアは、米国特許第5,066,658号などで開示されており、ここでR_2およびR_3は隣接窒素とともに次式を形成する。

【０１３６】

【化４４】



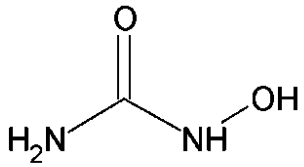
ここで、mは、1または2、nは0～2、Yはアルキル基である。

【０１３７】

一つの態様では、ヒドロキシウレアは、次の構造を有する。

【０１３８】

【化４５】



ヒドロキシウレア

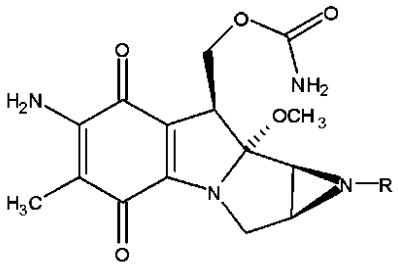
ヒドロキシウレアは、DNA合成を阻害する役目をすることで、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。

【０１３９】

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、マイトマイシンCなどのマイトマイシン、またはその類似体か誘導体で、これにはポルフィロマイシンなどがある。典型的な化合物は、次の構造を有す。

【０１４０】

【化４６】



R

マイトマイシンC H

ポルフィロマイシン CH_3

(N-メチルマイトマイシン C)

これらの化合物は、DNAアルキル化剤の役目をすることで、細胞周期阻害剤として機能

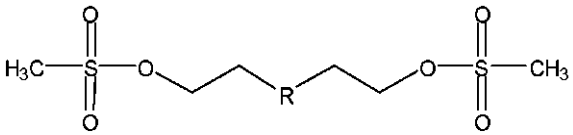
すると考えられる。マイトマイシンは、例えば、食道がん、肝臓がん、膀胱がん、乳がんなどの細胞増殖性疾患の治療において有用であることが示されている。

【０１４１】

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、ブスルファンなどのアルキルスルホン酸塩、またはその類似体か誘導体で、これにはトレオスルファン、インプロスルファン、ピポスルファン、およびピポブロマンなどがある。典型的な化合物は、次の構造を有す。

【０１４２】

【化４７】

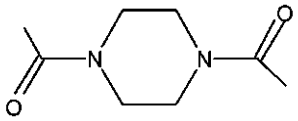


R

ブスルファン　単結合

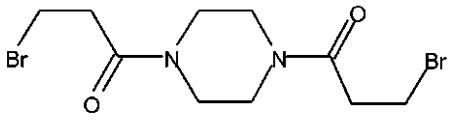
インプロスルファン　-CH2-NH-CH2-

ピポスルファン



【０１４３】

【化４８】



ピポブロマン

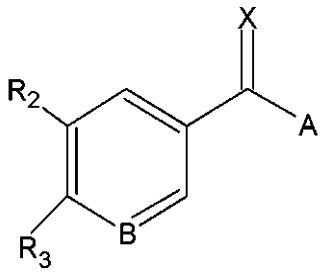
これらのの化合物は、DNAアルキル化剤の役目をすることで、細胞周期阻害剤として機能すると考えられる。

【０１４４】

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、ベンズアミドである。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、ニコチン酸アミドである。これらの化合物は、次の基本構造を有する。

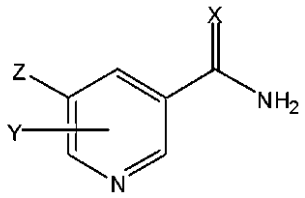
【０１４５】

【化４９】



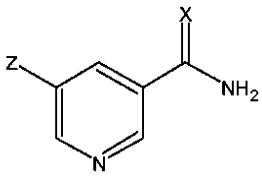
ここで、Xは酸素または硫黄のいずれかで、Aは一般にNH_2もしくはOHかアルコキシ基でもよく、Bは窒素または$C-R_4$で、ここでR_4は、Hもしくはエーテルを結合したヒドロキシル化アルカン（OCH_2CH_2OHなど）で、このアルカンは、直鎖または分岐鎖のどちらでもよく、1個または複数のヒドロキシル基を含むこともできる。その代わりとして、Bは$N-R_5$で、この場合に、Bの関係する環にある二重結合は単結合となる。R_5は、水素およびアルキル基もしくはアリール基（米国特許第4,258,052号を参照）で、R_2は水素、OR_6、SR_6またはNHR_6で、ここでR_6はアルキル基であり、またR_3は水素、低級アルキル、エーテル連鎖の低級アルキル（-O-Meor -O-エチル）などである（米国特許第5,215,738号を参照）。

【０１４６】
適切なベンズアミド化合物は、次の構造を有す。
【０１４７】
【化５０】



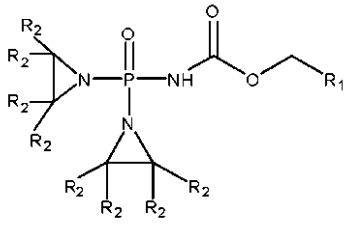
ベンズアミノ化合物
X = OまたはS
Y = H、OR、CH_3、またはアセトキシ
Z = H、OR、SR、またはNHR
R = アルキル基

ここで、追加の化合物は、米国特許第5,215,738号に開示されている（32化合物を列挙）。
【０１４８】
適切なニコチン酸アミド化合物は、次の構造を有する。
【０１４９】
【化５１】

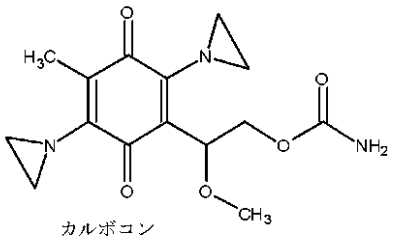


ニコチン酸アミノ化合物
X = OまたはS
Z = H、OR、SR、NHR
R = アルキル基

ここで、追加の化合物は、米国特許第5,215,738号に開示されている。
【０１５０】
【化５２】



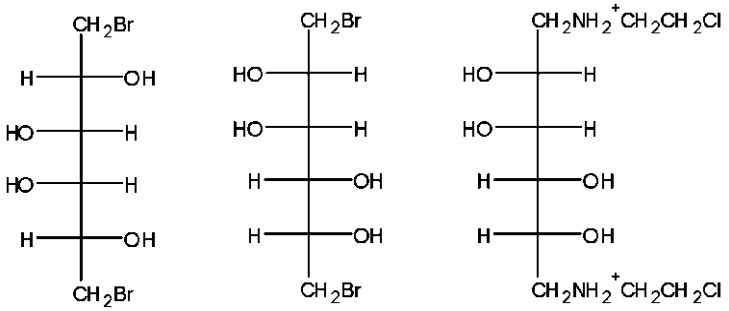
	R_1	R_2
ベンゾデパ	フェニール	H
メツレデパ	CH_3	CH_3
ウレデパ	CH_3	H



カルボコン

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、ミトラクトールなどのハロゲン化糖、またはその類似体か誘導体で、これにはミトブロニトールおよびマンノムスチンなどがある。典型的な化合物は、次の構造を有する。
【０１５１】

【化５３】

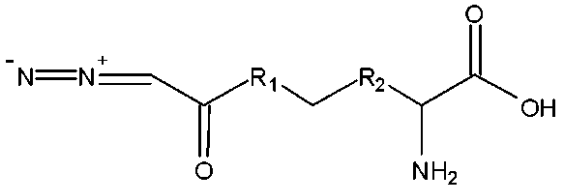


ミトラクトール　　ミトブロニトール　　マンノムスチン

別の態様においては、細胞周期阻害剤は、アザセリンなどのジアゾ化合物、またはその類似体か誘導体で、これには6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシンおよび5-ジアゾウラシル（ピリミジン類似体の一つ）でもある。典型的な化合物は、次の構造を有する。

【０１５２】

【化５４】



	R_1	R_2
アザセリン	O	単結合
6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン	単結合	CH_2

本発明による細胞周期阻害剤の役目を果たしうるその他の化合物としては、パゼリプチン、ワートマニン、メトクロプルアミド、RSU、ブチオニンスルホキシム、ターメリック、クルクミン、AG337（チミジラートシンターゼ阻害剤）、レバミソール、レンチナン（多糖類）、ラゾキサン（EDTA類似体）、インドメタシン、クロルプロマジン、αおよびβインターフェロン、MnBOPP、ガドリニウムテキサフィリン、4-アミノ-1,8-ナフタルイミド、CGPのスタウロスポリン誘導体、およびSR-2508などがある。

【０１５３】

こうして、一つの態様では、細胞周期阻害剤は、DNAアリルア化薬剤（DNA alylating agent）である。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、微小管阻害薬である。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、トポイソメラーゼ阻害剤である。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、DNA切断剤である。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、代謝拮抗剤である。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、アデノシンデアミナーゼを阻害することで機能する（プリン類似体としてなど）。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、プリン環合成を阻害することで、およびヌクレオチド相互交換阻害剤として（またはそのいずれかで）機能する（メルカプトプリンなどのプリン類似体としてなど）。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、ジヒドロ葉酸還元を阻害することで、およびチミジン一リン酸ブロックとして（またはそのいずれかで）機能する（メトトレキサートなど）。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、DNA損傷を発生させることにより機能する（ブレオマイシンなど）。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、DNA挿入剤およびRNA合成阻害（またはそのいずれか）として機能する（ドキソルビシン、アクラルビシン、またはデトルビシン（酢酸、ジエトキシ-、2-(4-((3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-α-L-リキソ-ヘキソピラノシル）オキシ)-1,2,3,4,6,11-ヘキサヒドロ-2,5,12-トリヒドロキシ-7-メトキシ-6,11-ジオキソ-2-ナフタセニル)-2-オキソエチルエステル、(2S-シス)-）など）。別

の態様においては、細胞周期阻害剤は、ピリミジン合成を阻害することにより機能する（N-ホスホノアセチル-L-アスパラギン酸塩など）。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、リボヌクレオチドを阻害することにより機能する（ヒドロキシウレアなど）。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、チミジン一リン酸を阻害することにより機能する（5-フルオロウウラシルなど）。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、DNA合成を阻害することにより機能する（シタラビンなど）。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、DNA付加体形成を発生させることにより機能する（白金化合物など）。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、タンパク質合成を阻害することにより機能する（L-アスパルギナーゼ）。別の態様においては、細胞周期阻害剤は、微小管機能を阻害することにより機能する（タキサンなど）。別の面において、細胞周期阻害剤は、図1に示した生物学的経路の一つまたは複数の手順でその役割を果たす。

【０１５４】

発明において有用なそれ以外の細胞周期阻害剤、また作用の仕組みについての考察は、Hardman J.G.、Limbird L.E. Molinoff R.B.、Ruddon R W.、Gilman A.G.editors、Chemotherapy of Neoplastic Diseases in Goodman and Gilman's ThePharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition、McGraw-Hill HealthProfessions Division、ニューヨーク、1996、1225-1287ページに記載がある。また、米国特許番号3,387,001、3,808,297、3,894,000、3,991,045、4,012,390、4,057,548、4,086,417、4,144,237、4,150,146、4,210,584、4,215,062、4,250,189、4,258,052、4,259,242、4,296,105、4,299,778、4,367,239、4,374,414、4,375,432、4,472,379、4,588,831、4,639,456、4,767,855、4,828,831、4,841,045、4,841,085、4,908,356、4,923,876、5,030,620、5,034,320、5,047,528、5,066,658、5,166,149、5,190,929、5,215,738、5,292,731、5,380,897、5,382,582、5,409,915、5,440,056、5,446,139、5,472,956、5,527,905、5,552,156、5,594,158、5,602,140、5,665,768、5,843,903、6,080,874、6,096,923およびRE030561も参照。

【０１５５】

他の実施例において、細胞周期阻害剤には、カンプトセシン、ミトキサントロン、エトポシド、5-フルオロウウラシル、ドキソルビシン、メトトレキサート、ペロルシドA、マイトマイシンC、またはCDK-2阻害剤のほか、列挙した化合物の種類に属する任意の化合物の類似体や誘導体が含まれる。

【０１５６】

他の実施例において、細胞周期阻害剤は、HTI-286、プリカマイシン、またはミトラマイシン、あるいはその類似体や誘導体である。

【０１５７】

また、細胞周期阻害剤のその他の例としては、7-ヘキサノイルタキソール（QP-2）、サイトカラシンA、ラントルンクリンD、アクチノマイシン-D、Ro-31-7453（3-(6-ニトロ-1-メチル-3-インドリル)-4-(1-メチル-3-インドリル)ピロール-2,5-ジオン）、PNU-151807、ブロスタリシン、C2-セラミド、シタラビンオクホスファート（2(1H)-ピリミジノン、4-アミノ-1-(5-O-(ヒドロキシ(オクタデシルオキシ)ホスフィニル)-β-D-アラビノフラノシル)-、一ナトリウム塩）、パクリタキセル（5β,20-エポキシ-1,2α,4,7β,10β,13 α-ヘキサヒドロキシタキス-11-エン-9-オン-4,10-ジアセタート-2-ベンゾアート-13-(α-フェニルヒップラート)）、ドキソルビシン（5,12-ナフタセンジオン、10-((3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-α-L-lyxo-ヘキソピラノシル)オキシ)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-8-(ヒドロキシアセチル)-1-メトキシ-、(8S)-シス-）、ダウノルビシン（5,12-ナフタセンジオン、8-アセチル-10-((3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-α-L-lyxo-ヘキソピラノシル)オキシ)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-、(8S-シス)-）、塩酸ゲムシタビン（シチジン、2'-デオキシ-2'、2'-ジフルオロ-,モノヒドロクロリド）、ニタクリン（1,3-プロパンジアミン、N,N-ジメチル-N'-(1-ニトロ-9-アクリジニル)-）、カルボプラチン（白金、ジアンミン(1,1-シクロブタンジカルボキシラト(2-))-、(SP-4-2)-）、アルトレトアミン（1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン、N,N,N',N',N'',N''-ヘキサメチル-）、テニポシド（フロ(3',4'：6,7)ナフト(2,3-d)-1,3-

ジオキソール-6(5aH)-オン、5,8,8a,9-テトラヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)-9-((4,6-O-(2-チエニルメチレン)-β-D-グルコピラノシル)オキシ)-、(5R-(5alpha,5aβ,8aAlpha,9β(R*)))-）、エプタプラチン（白金、((4R,5R)-2-(1-メチルエチル)-1,3-ジオキソラン-4,5-ジメタンアミン-κN4,κ N5)(プロパンジオアト(2-)-κ O1、κ O3)-、(SP-4-2)-）、塩酸アムルビシン（5,12-ナフタセンジオン、9-アセチル-9-アミノ-7-((2-デオキシ-β-D-エリスロ-ペントピラノシル)オキシ)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,11-ジヒドロキシ-、塩酸塩、(7S-シス)-）、イホスフアミド（2H-1,3,2-オキサザホスホリン-2-アミン、N,3-ビス(2-クロロエチル)テトラヒドロ-,2-酸化物）、クラドリビン（アデノシン、2-クロロ-2'-デオキシ-）、ミトブロニトール（D-マンニトール、1,6-ジブロモ-1,6-ジデオキシ-）、フルダリビンホスファート（9H-プリン-6-アミン、2-フルオロ-9-(5-O-ホスホノ-β-D-アラビノフラノシル)-）、エノシタビン（ドコサンアミド、N-(1-β-D-アラビノフラノシル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-4-ピリミジニル)-）、ビンデシン（ビンカロイコブラスチン、3-(アミノカルボニル)-04-デアセチル-3-de(メトキシカルボニル)-）、イダルビシン（5,12-ナフタセンジオン、9-アセチル-7-((3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-α-L-lyxo-ヘキソピラノシル)オキシ)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,9,11-トリヒドロキシ-、(7S-シス)-）、ジノスタチン（ネオカルジノスタチン）、ビンクリスチン（ビンカロイコブラスチン、22-オキソ-）、テガフール（2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン、5-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2-フラニル)-）、ラゾキサン（2,6-ピペラジンジオン、4,4'-(1-メチル-1,2-エタンジイル)ビス-）、メトトレキサート（L-グルタミン酸、N-(4-(((2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル)メチルアミノ)ベンゾイル)-）、ラルチトレキセド（L-グルタミン酸、N-((5-(((1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソ-6-キナゾリニル)メチル)メチルアミノ)-2-チエニル)カルボニル)-）、オキサリプラチン（白金、(1,2-シクロヘキサンジアミン-N,N')(エタンジオアト(2-)-O,O')-、(SP-4-2-(1R-トランス))-）、ドキシフルリジン（ウリジン、5'-デオキシ-5-フルオロ-）、ミトラクトール（ガラクチトール、1,6-ジブロモ-1,6-ジデオキシ-）、ピラウビシン（5,12-ナフタセンジオン、10-((3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-4-O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-α-L-lyxo-ヘキソピラノシル)オキシ)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-8-(ヒドロキシアセチル)-1-メトキシ-、(8S-(8α、10 α(S*)))-）、ドセタキセル（(2R,3S)-N-カルボキシ-3-フェニルイソセリン、N-tert-ブチルエステル、5β,20-エポキシ-1,2α,4,7β,10β,13α-ヘキサヒドロキシタキス-11-エン-9-オン 4-アセテート 2-ベンゾアート-との13-エステル）、カペシタビン（シチジン、5-デオキシ-5-フルオロ-N-((ペンチルオキシ)カルボニル)-）、シタラビン（2(1H)-ピリミドン、4-アミノ-1-β-D-アラビノフラノシル-）、バルルビシン（ペンタン酸、2-(1,2,3,4,6,11-ヘキサヒドロ-2,5,12-トリヒドロキシ-7-メトキシ-6,11-ジオキソ-4-((2,3,6-トリデオキシ-3-((トリフルオロアセチル)アミノ)-α-L-lyxo-ヘキソピラノシル)オキシ)-2-ナフタセニル)-2-オキソエチルエステル(2S-シス)-）、トロホスファミド（3-2-(クロロエチル)-2-(ビス(2-クロロエチル)アミノ)テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン 2-酸化物）、プレドニムスチン（プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、21-(4-(4-(ビス(2-クロロエチル)アミノ)フェニル)-1-オキソブトキシ)-11,17-ジヒドロキシ-、(11β)-）、ロムスチン（尿素、N-(2-クロロエチル)-N'-シクロヘキシル-N-ニトロソ-）、エピルビシン（5,12-ナフタセンジオン、10-((3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-α-L-アラビノ-ヘキソピラノシル)オキシ)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-8-(ヒドロキシアセチル)-1-メトキシ-、(8S-シス)-）、またはその類似体や誘導体）などがある。

【０１５８】

5) サイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、サイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤（R-ロスコビチン、CYC-101、CYC-103、CYC-400、MX-7065、アルボシジブ（4H-1-ベンゾピラン-4-オン、2-(2-クロロフェニル)-5,7-ジヒドロキシ-8-(3-ヒドロキシ-1-メチル-4-ピペリジニル)-、シス-(-)-)、SU-9516、AG-12275、PD-0166285、CGP-79807、ファスカプリシン、GW-8510（ベンゼンスルホンアミド、4-(((Z)-(6,7-ジヒドロ

-7-オキソ-8H-ピロロ(2,3-g)ベンゾチアゾール-8-イリデン)メチル)アミノ)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-）、GW-491619、インジルビン3’モンオキシム、GW8510、AZD-5438、ZK-CDK またはその類似体や誘導体など）である。

【０１５９】

6) EGF（上皮細胞増殖因子）受容体キナーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、EGF（上皮細胞増殖因子）キナーゼ阻害剤（エルロチニブ（4-キナゾリンアミン、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-、モノヒドロクロリド）、エルブスタチン、BIBX-1382、ゲフィチニブ（4-キナゾリンアミン、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-(4-モルホリニル)プロポキシ)）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１６０】

7) エラスターゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、エラスターゼ阻害剤（ONO-6818、シベレスタトナトリウム水和物（グリシン、N-(2-(((4-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ)フェニル)スルホニル)アミノ)ベンゾイル)-）、エルドステイン（酢酸、((2-オキソ-2-((テトラヒドロ-2-オキソ-3-チエニル)アミノ)エチル)チオ)-）、MDL-100948A、MDL-104238（N-(4-(4-モルホリニルカルボニル)ベンゾイル)-L-バリル-N'-(3,3,4,4,4-ペンタフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソブチル)-L-2-アゼトアミド）、MDL-27324（L-プロリンアミド、N-((5-(ジエチルアミノ)-1-ナフタレニル)スルホニル)-L-アラニル-L-アラニル-N-(3,3,3-トリフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソプロピル)-、(S)-）、SR-26831（チエノ(3,2-c)ピリジニウム、5-((2-クロロフェニル)メチル)-2-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-）、Win-68794、Win-63110、SSR-69071（2-(9(2-ピペリジノエトキシ)-4-オキソ-4H-ピリド(1,2-a)ピリミジン-2-イルオキシメチル)-4-(1-メチルエチル)-6-メチオキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン（one）-1,1-二酸化物）、(N(α)-(1-アダマンチルスルホニル)N(エプシロン)-スクシニル-L-リシル-L-プロリル-L-バリナール）、Ro-31-3537（Nα-(1-アダマンタンスルホニル)-N-(4-カルボキシベンゾイル)-L-リシル-アラニル-L-バリナール）、R-665、FCE-28204、((6R,7R)-2-(ベンゾイルオキシ)-7-メトキシ-3-メチル-4-ピバロイル-3-セフェム1,1-二酸化物）、1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン、2-(2,4-ジニトロフェニル)-、1,1-二酸化物、L-658758（L-プロリン、1-((3-((アセチルオキシ)メチル)-7-メトキシ-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ(4.2.0)オクト-2-エン-2-イル)カルボニル)-、S,S-二酸化物、(6R-シス)-）、L-659286（ピロリジン、1-((7-メトキシ-8-オキソ-3-(((1,2,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-5,6-ジオキソ-1,2,4-トリアジン-3-イル)チオ)メチル)-5-チア-1-アザビシクロ(4.2.0)オクト-2-エン-2-イル)カルボニル)-、S,S-二酸化物、(6R-シス)-）、L-680833（ベンゼン酢酸、4-((3,3-ジエチル-1-(((1-(4-メチルフェニル)ブチル)アミノ)カルボニル)-4-オキソ-2-アゼチジニル)オキシ)-、(S-(R*,S*))-）、FK-706（L-プロリンアミド、N-(4-(((カルボキシメチル)アミノ)カルボニル)ベンゾイル)-L-バリル-N-(3,3,3-トリフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソプロピル)-、一ナトリウム塩）、Roche R-665、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１６１】

8) 第Xa因子阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、第Xa因子阻害剤（CY-222、ホンダパリヌキスナトリウム（α-D-グルコピラノシド、メチル 0-2-デオキシ-6-0-スルホ-2-(スルホアミノ)-α-D-グルコピラノシル-(1-4)-0-β-D-グルコピラヌロノシル-(1-4)-0-2-デオキシ-3,6-ジ-0-スルホ-2-(スルホアミノ)-α-D-グルコピラノシル-(1-4)-0-2-0-スルホ-α-L-イドピラヌロノシル-(1-4)-2-デオキシ-2-(スルホアミノ)-、6-(水素硫酸塩)）、ダナパロイドナトリウム、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１６２】

9) ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、ファルネシルトランスフ

ェラーゼ阻害剤（ジクロロベンゾプリム（2,4-ジアミノ-5-(4-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-3-ニトロフェニル)-6-エチルピリミジン）、B-581、B-956（N-(8(R)-アミノ-2(S)-ベンジル-5(S)-イソプロピル-9-スルファニル-3(Z),6(E)-ノナジエノイル)-L-メチオニン）、OSI-754、ペリリルアルコール（1-シクロヘキセン-1-メタノール、4-(1-メチルエテニル)-、RPR-114334、ロナファルニブ（1-ピペリジンカルボキサミド、4-(2-(4-((11R)-3,10-ジブロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ(5,6)シクロヘプタ(1,2-b)ピリジン-11-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-）、Sch-48755、Sch-226374、(7,8-ジクロロ-5H-ジベンゾ(b,e)(1,4)ジアゼピン-11-y1)-ピリジン-3-イルメチルアミン、J-104126、L-639749、L-731734（ペンタンアミド、2-((2-((2-アミノ-3-メルカプトプロピル)アミノ)-3-メチルペンチル)アミノ)-3-メチル-N-(テトラヒドロ-2-オキソ-3-フラニル)-、(3S-(3R*(2R*(2R*(S*),3S*),3R*)))-）、L-744832（ブタン酸、2-((2-((2-((2-アミノ-3-メルカプトプロピル)アミノ)-3-メチルペンチル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロピル)アミノ)-4-(メチルスルホニル)-、1-メチルエチルエステル、(2S-(1(R*(R*)),2R*(S*),3R*))-）、L-745631（1-ピペラジンプロパンチオール、β-アミノ-2-(2-メトキシエチル)-4-(1-ナフタレニルカルボニル)-、(βR,2S)-）、N-アセチル-N-ナフチルメチル-2(S)-((1-(4-シアノベンジル)-1H-イミダゾール-5-イル)アセチル)アミノ-3(S)-メチルペンタアミン、(2α)-2-ヒドロキシ-24,25-ジヒドロキシラノスト-8-エン-3-オン（one）、BMS-316810、UCF-1-C（2,4-デカジエンアミド、N-(5-ヒドロキシ-5-(7-((2-ヒドロキシ-5-オキソ-1-シクロペンテン-l-イル)アミノ-オキソ-1,3,5-ヘプタトリエニル)-2-オキソ-7-オキサビシクロ(4.1.0)ヘプト-3-エン-3-イル)-2,4,6-トリメチル-、(1S-(1α,3(2E,4E,6S*),5α、5(1E,3E,5E)、6α))-)、UCF-116-B、ARGLABIN（3H-オキシレノ(8,8a)アズレノ(4,5-b)フラン-8(4aH)-オン、5,6,6a,7,9a,9b-ヘキサヒドロ-1,4a-ジメチル-7-メチレン-、(3aR,4aS,6aS,9aS,9bR)-）（ARGLABIN- Paracure, Inc.（バージニア州バージニアビーチ）製）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１６３】

10) フィブリノゲン拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、フィブリノゲン拮抗薬（2(S)-((p-トルエンスルホニル)アミノ)-3-(((5,6,7,8,-テトラヒドロ-4-オキソ-5-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-4H-ピラゾロ-(1,5-a)(1,4)ジアゼピン-2-イル)カルボニル)-アミノ)プロピオン酸、ストレプトキナーゼ（キナーゼ（酵素活性）、ストレプト-）、ウロキナーゼ（キナーゼ（酵素活性）、ウロ-）、プラスミノゲン活性化因子、パミテプラーゼ、モンテプラーゼ、ヘベルキナーゼ、アニストレプラーゼ、アルテプラーゼ、プロ-ウロキナーゼ、ピコトアミド（1,3-ベンゼンジカルボキサミド、4-メトキシ-N,N'-ビス(3-ピリジニルメチル)-）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１６４】

11) グアニル酸シクラーゼ刺激薬

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、グアニル酸シクラーゼ刺激薬（イソソルビド-5-モノニトラート（D-グルシトール、1,4：3,6-ジアンヒドロ-、5-硝酸塩）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１６５】

12) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシン、NSC-33050（17-アリルアミノゲルダナマイシン）、リファブチン（リファマイシンXIV、1',4-ジデヒドロ-1-デオキシ-1,4-ジヒドロ-5'-(2-メチルプロピル)-1-オキソ-）、17AAG、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１６６】

13) HMGCoAレダクターゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、HMGCoAレダクターゼ阻害剤（BCP-671、BB-476、フルバスタチン（6-ヘプテン酸、7-(3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル)-3,5-ジヒドロキシ-、一ナトリウム塩、(R*,S*-

(E))-(±)-）、ダルバスタチン（2H-ピラン-2-オン、6-(2-(2-(2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,4,6,6-テトラメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)エテニル)テトラヒドロ)-4-ヒドロキシ-、(4α,6β(E))-(+/-)-）、グレンバスタチン（2H-ピラン-2-オン、6-(2-(4-(4-フルオロフェニル)-2-(1-メチルエチル)-6-フェニル-3-ピリジニル)エテニル)テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-、(4R-(4α,6β(E)))-）、S-2468、N-(1-オキソドデシル)-4α,10-ジメチル-8-アザ-トランス-デカール-3β-オール、アトルバスタチンカルシウム（1H-ピロール-1-ヘプタン酸、2-(4-フルオロフェニル)-β,δ-ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-((フェニルアミノ)カルボニル)-、カルシウム塩（R-(R*,R*))-）、CP-83101（6,8-ノナジエン酸、3,5-ジヒドロキシ-9,9-ジフェニル-、メチルエステル、(R*,S*-(E))-(+/-)-）、プラバスタチン（1-ナフタレンヘプタン酸、1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-β,δ,6-トリヒドロキシ-2-メチル-8-(2-メチル-1-オキソブトキシ)-、一ナトリウム塩、(1S-(1α(βS*,deltaS*),2α,6α,8β(R*),8aα))-）、U-20685、ピタバスタチン（6-ヘプテン酸、7-(2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリニル)-3,5-ジヒドロキシ-、カルシウム塩（2：1）、(S-(R*,S*-(E)))-）、N-((1-メチルプロピル)カルボニル)-8-(2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-ペルヒドロ-イソキノリン、ジヒドロメビノリン（ブタン酸、2-メチル-、1,2,3,4,4a,7,8,8a-オクタヒドロ-3,7-ジメチル-8-(2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-1-ナフタレニルエステル(1α(R*)、3α、4aα,7β,8β(2S*,4S*),8aβ))-）、HBS-107、ジヒドロメビノリン（ブタン酸、2-メチル-、1,2,3,4,4a,7,8,8a-オクタヒドロ-3,7-ジメチル-8-(2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-1-ナフタレニルエステル(1α(R*)、3α,4aα,7β,8β(2S*,4S*),8aβ))-）、L-669262（ブタン酸、2,2-ジメチル-、1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-3,7-ジメチル-6-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-1-ナフタレニル(1S-(1α,7β,8β(2S*,4S*),8aβ))-）、シンバスタチン（ブタン酸、2,2-ジメチル-、1,2,3,7,8,8a-ヘキサヒドロ-3,7-ジメチル-8-(2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-1-ナフタレニルエステル、(1S-(1α、3α,7β,8β(2S*,4S*),8aβ))-）、ロスバスタチンカルシウム（6-ヘプテン酸、7-(4-(4-フルオロフェニル)-6-(1-メチルエチル)-2-(メチル(メチルスルホニル)アミノ)-5-ピリムジニル)-3,5-ジヒドロキシ-カルシウム塩（2：1)（S-(R*、S*-(E)))）、メグルトール（2-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-プロパンジカルボン酸）、ロバスタチン（ブタン酸、2-メチル-、1,2,3,7,8,8a-ヘキサヒドロ-3,7-ジメチル-8-(2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-1-ナフタレニルエステル、(1S-(1α.(R*),3α,7β,8β(2S*,4S*),8aβ))-）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１６７】

14) ヒドロオロタートデヒドロゲナーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、ヒドロオロタートデヒドロゲナーゼ阻害剤（レフルノミド（4-イソオキサゾールカルボキサミド、5-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-）、ラフルニムス（2-プロペンアミド、2-シアノ-3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-N-(3-メチル-4(トリフルオロメチル)フェニル)-、(Z)-）、またはアトバクォン（1,4-ナフタレンジオン、2-(4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル)-3-ヒドロキシ-、トランス-、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１６８】

15) IKK2阻害剤

薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、IKK2阻害剤（MLN-120B、SPC-839、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１６９】

16) IL-1、ICEおよびIRAK拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、IL-1、ICEまたはIRAK拮抗薬（E-5090（2-プロペン酸、3-(5-エチル-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-1-ナフタレニル)-2-メチル-、(Z)-）、CH-164、CH-172、CH-490、AMG-719、イグラチモド（N-(3-(ホルミル

アミノ)-4-オキソ-6-フェノキシ-4H-クロメン-7-イル)メタンスルホンアミド）、AV94-88、プラルナカサン（6H-ピリダジノ(1,2-a)(1,2)ジアゼピン-1-カルボキサミド、N-((2R,3S)-2-エトキシテトラヒドロ-5-オキソ-3-フラニル)オクタヒドロ-9-((1-イソキノリニルカルボニル)アミノ)-6,10-ジオキソ-、(1S,9S)-）、(2S-シス)-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-4-(オキソアゼピノ(3,2,1-ヒ)インドール-2-カルボニル)-アミノ)-4-オキソブタン酸、AVE-9488、エソナリモド（ベンゼンブタン酸、α-((アセチルチオ)メチル)-4-メチル-γ-オキソ-）、プラルナカサン（6H-ピリダジノ(1,2-a)(1,2)ジアゼピン-1-カルボキサミド、N-((2R,3S)-2-エトキシテトラヒドロ-5-オキソ-3-フラニル)オクタヒドロ-9-((1-イソキノリニルカルボニル)アミノ)-6,10-ジオキソ-、(1S,9S)-）、トラネキサム酸（シクロヘキサンカルボン酸、4-(アミノメチル)-、トランス-）、Win-72052、ロマザリット（Ro-31-3948)（プロパン酸、2-((2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-5-オキサゾリル)メトキシ)-2-メチル-）、PD-163594、SDZ-224-015（L-アラニンアミドN-((フェニルメトキシ)カルボニル)-L-バリル-N-((1S)-3-((2,6-ジクロロベンゾイル)オキシ)-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソプロピル)-）、L-709049（L-アラニンアミド、N-アセチル-L-チロシル-L-バリル-N-(2-カルボキシ-1-ホルミルエチル)-、(S)-）、TA-383（1H-イミダゾール、2-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-4,5-ジフェニル-、モノヒドロクロリド、シス-）、EI-1507-1（6a,12a-エポキシベンゾ(a)アントラセン-1,12(2H,7H)-ジオン、3,4-ジヒドロ-3,7-ジヒドロキシ-8-メトキシ-3-メチル-）、エチル4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボン酸塩、EI-1941-1、TJ-114、アナキンラ（インターロイキン1受容体拮抗薬（ヒトアイソフォームX還元）、N2-L-メチオニル-）、IX-207-887（酢酸、(10-メトキシ-4H-ベンゾ(4,5)シクロヘプタ(1,2-b)チエン-4-イリデン)-）、K-832、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１７０】

17) IL-4作動薬

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、IL-4作動薬（グラチラミルアセテート（L-グルタミン酸、ポリマー（L-アラニン、L-リジンおよびL-チロシンのあるもの）、アセテート（塩））、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１７１】

18) 免疫調整薬

別の実施例において、薬理学的に活性の繊維形成阻害化合物は、免疫調整薬（バイオリムス、ABT-578、メチルスルファミン酸 3-(2-メトキシフェノキシ)-2-(((メチルアミノ)スルホニル)オキシ)プロピルエステル、シロリムス（また、ラパマイシンやRapamune（ラパミューン）（American Home Products,Inc.、ニュージャージー州マジソン）とも呼ばれる）、CCI-779（ラパマイシン 42-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロパノアート)）、LF-15-0195、NPC15669（L-ロイシン、N-(((2,7-ジメチル-9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-）、NPC-15670（L-ロイシン、N-(((4,5-ジメチル-9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-）、NPC-16570（4-(2-(フルオレン-9-イル)エチルオキシ-カルボニル)アミノ安息香酸）、スホスフアミド（エタノール、2-((3-(2-クロロエチル)テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン-2-イル)アミノ)-、メタンスルホン酸塩（エステル）、P-酸化物）、トレスペリムス（2-(N-(4-(3-アミノプロピルアミノ)ブチル)カルバモイルオキシ)-N-(6-グアニジノヘキシル)アセトアミド）、4-(2-(フルオレン-9-イル)エトキシカルボニルアミノ)-ベンゾ-ヒドロキサム酸、イアキニモド、PBI-1411、アザチオプリン（6-((1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-イル)チオ)-1H-プリン）、PBI0032、ベクロメタゾン、MDL-28842（9H-プリン-6-アミン、9-(5-デオキシ-5-フルオロ-β-D-スレオ-ペント-4-エノフラノシル)-、(Z)-）、FK-788、AVE-1726、ZK-90695、ZK-90695、Ro-54864、ジデムニン-B、イリノイ（ジデムニンA、N-(1-(2-ヒドロキシ-1-オキソプロピル)-L-プロリル)-、(S)-）、SDZ-62-826（エタンアミニウム、2-((ヒドロキシ((1-((オクタデシルオキシ)カルボニル)-3-ピペリジニル)メトキシ)ホスフィニル)オキシ)-N,N,N-トリメチル-、内塩）、アルギリンB（(4S,7S,13R,22R)-13-エチル-4-(1H-インド

ール-3-イルメチル)-7-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)18,22-ジメチル-16-メチル-エン-24-チア-3,6,9,12,15,18,21,26-オクタアザビシクロ(21.2.1)-ヘキサコサ-1(25),23(26)-ジエン-2,5,8,11,14,17,20-ヘプタオン）、エベロリムス（ラパマイシン、42-O-(2-ヒドロキシエチル)-）、SAR-943、L-687795、6-((4-クロロフェニル)スルフィニル)-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-3-オキソ-4-ピリダジンカルボニトリル、91Y78（1H-イミダゾ(4,5-c)ピリジン-4-アミン、1-β-D-リボフラノシル-）、オーラノフィン（金、(1-チオ-β-D-グルコピラノース2,3,4,6-テトラアセタト-S)(トリエチルホスフィン)-）、27-O-デメチルラパマイシン、チプレダン（アンドロスタ-1,4-ジエン-3-オン、17-(エチルチオ)-9-フルオロ-11-ヒドロキシ-17-(メチルチオ)-、(11β,17α)-）、AI-402、LY-178002（4-チアゾリジノン、5-((3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル)メチレン)-）、SM-8849（2-チアゾールアミン、4-(1-(2-フルオロ(1,1'-ビフェニル)-4-イル)エチル)-N-メチル-）、ピセアタンノール、レスベラトロール、トリアムシノロンアセトニド（プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、9-フルオロ-11,21-ジヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-、(11β,16α)-）、シクロスポリン（シクロスポリン A）、タクロリムス（15,19-エポキシ-3H-ピリド(2,1-c)(1,4)オキサアザシクロトリコシン-1,7,20,21(4H,23H)-テトラオン、5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-ヘキサデカヒドロ-5,19-ジヒドロキシ-3-(2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルエテニル)-14,16-ジメトキシ-4,10,12,18-テトラメチル-8-(2-プロペニル)-、(3S-(3R*(E(1S*,3S*,4S*)),4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*))-）、グスペリムス（ヘプタンアミド、7-((アミノイミノメチル)アミノ)-N-(2-((4-((3-アミノプロピル)アミノ)ブチル)アミノ)-1-ヒドロキシ-2-オキソエチル)-、(+/-)-）、チキソコルトールピバラート（プレグン-4-エン-3,20-ジオン、21-((2,2-ジメチル-1-オキソプロピル)チオ)-11,17-ジヒドロキシ-、(11β)-）、アレファセプト（免疫グロブリンG1（ヒトヒンジ-CH2-CH3 γ1-鎖）のある1-92 LFA-3（抗原）（ヒト）融合タンパク質、二量体）、ハロベタソールプロピオナート（プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、21-クロロ-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-(1-オキソプロポキシ)-、(6α,11β,16β)-）、イロプロストトロメタモール（ペンタン酸、5-(ヘキサヒドロ-5-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-6-イニル)-2(1H)-ペンタレニリデン)-）、ベラプロスト（1H-シクロペンタ(b)ベンゾフラン-5-ブタン酸、2,3,3a,8b-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-1-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-6-イニル)-）、リメキソロン（アンドロスタ-1,4-ジエン-3-オン,11-ヒドロキシ-16,17-ジメチル-17-(1-オキソプロピル)-、(11β,16α,17β)-）、デキサメタゾン（プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、9-フルオロ-11,17,21-トリヒドロキシ-16-メチル-、(11β,16α)-）、スリンダク（シス-5-フルオロ-2-メチル-1-((p-メチルスルフィニル)ベンジリデン)インデン-3-酢酸）、プログルメタシン（1H-インドール-3-酢酸、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-、2-(4-(3-((4-(ベンゾイルアミノ)-5-(ジプロピルアミノ)-1,5-ジオキソペンチル)オキシ)プロピル)-1-ピペラジニル)エチルエステル、(+/-)-）、アルクロメタゾン二プロピオン酸塩（プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、7-クロロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17,21-ビス(1-オキソプロポキシ)-、(7α,11β,16α)-）、ピメクロリムス（15,19-エポキシ-3H-ピリド(2,1-c)(1,4)オキサアザシクロトリコシン-1,7,20,21(4H,23H)-テトラオン、3-(2-(4-クロロ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルエテニ)-8-エチル-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-ヘキサデカヒドロ-5,19-ジヒドロキシ-14,16-ジメトキシ-4,10,12,18-テトラメチル-、(3S-(3R*(E(1S*,3S*,4R*)),4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*))-）、ヒドロコルチゾン-17-酪酸塩（プレグン-4-エン-3,20-ジオン、11,21-ジヒドロキシ-17-(1-オキソブトキシ)-、(11β)-）、ミトキサントロン（9,10-アントラセンジオン、1,4-ジヒドロキシ-5,8-ビス((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)-）、ミゾリビン（1H-イミダゾール-4-カルボキサミド、5-ヒドロキシ-1-β-D-リボフラノシル-）、プレドニカルバート（プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、17-((エトキシカルボニル)オキシ)-11-ヒドロキシ-21-(1-オキソプロポキシ)-、(11β)-）、イオベンザリット（安息香酸、2-((2-カルボキシフェニル)アミノ)-4-クロロ-）、グルカメタシ

ン（D-ブドウ糖、2-(((1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル)アミノ)-2-デオキシ-）、フルオコルトロン一水和物（(6α)-フルオロ-16α-メチルプレグナ-1,4-ジエン-11β,21-ジオール-3,20-ジオン）、フルオコルチンブチル（プレグナ-1,4-ジエン-21-酸（oicacid）、6-フルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3,20-ジオキソ-、ブチルエステル、(6α,11β,16α)-）、ジフルプレドナート（プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、21-(アセチルオキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-17-(1-オキソブトキシ)-、(6α,11β)-）、ジフロラソンジアセタート（プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、17,21-ビス(アセチルオキシ)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-、(6α,11β,16β)-）、デキサメタゾン吉草酸塩（プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、9-フルオロ-11,21-ジヒドロキシ-16-メチル-17-((1-オキソペンチル)オキシ)-、(11β,16α)-）、メチルプレドニゾロン、デプロドンプロピオナート（プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、11-ヒドロキシ-17-(1-オキソプロポキシ)-、(11.ベータ.)-）、ブシラミン（L-システイン、N-(2-メルカプト-2-メチル-1-オキソプロピル)-）、アムシノニド（ベンゼン酢酸、2-アミノ-3-ベンゾイル-、一ナトリウム塩、一水和物）、アセメタシン（1H-インドール-3-酢酸、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-、カルボキシメチルエステル）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１７２】

さらに、ラパマイシンの類似体には、タクロリムスおよびその誘導体（EP0184162B1および米国特許第6,258,823号など）、エベロリムスおよびその誘導体（米国特許第5,665,772号など）がある。シロリムスの類似体および誘導体のそのほかの代表的な実施例については、PCT公報番号WO97/10502、WO 96/41807、WO 96/35423、WO 96/03430、WO 96/00282、WO 95/16691、WO95/15328、WO 95/07468、WO 95/04738、WO 95/04060、WO 94/25022、WO 94/21644、WO94/18207、WO 94/10843、WO 94/09010、WO 94/04540、WO 94/02485、WO 94/02137、WO94/02136、WO 93/25533、WO 93/18043、WO 93/13663、WO 93/11130、WO 93/10122、WO93/04680、WO 92/14737、およびWO 92/05179に記載がある。代表的な米国特許は、米国特許番号6,342,507、5,985,890、5,604,234、5,597,715、5,583,139、5,563,172、5,561,228、5,561,137、5,541,193、5,541,189、5,534,632、5,527,907、5,484,799、5,457,194、5,457,182、5,362,735、5,324,644、5,318,895、5,310,903、5,310,901、5,258,389、5,252,732、5,247,076、5,225,403、5,221,625、5,210,030、5,208,241、5,200,411、5,198,421、5,147,877、5,140,018、5,116,756、5,109,112、5,093,338、および5,091,389などである。

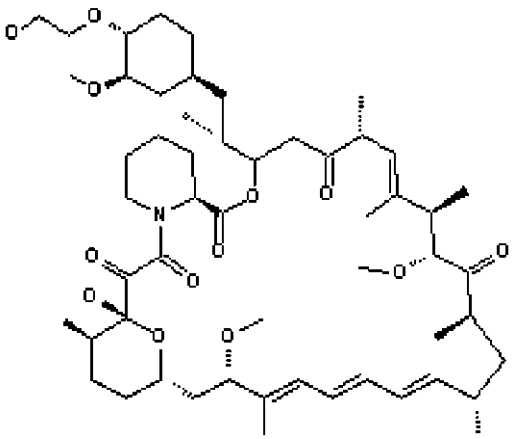
【０１７３】

シロリムス、エベロリムス、およびタクロリムスの構造は、以下に記載したとおりである。

【０１７４】

【化５５】

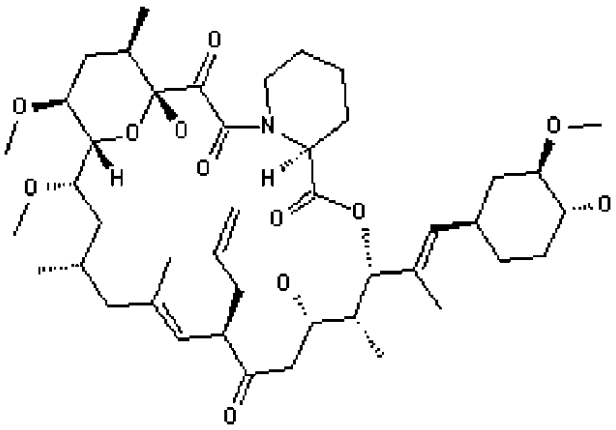
名称	コード名	会社名	構造
エベロリムス	SAR-943	Novartis	下記参照
シロリムス RAPAMUNE ラパマイシン	AY-22989 NSC-226080	Wyeth	下記参照
タクロリムス	FK506	藤沢薬品	下記参照



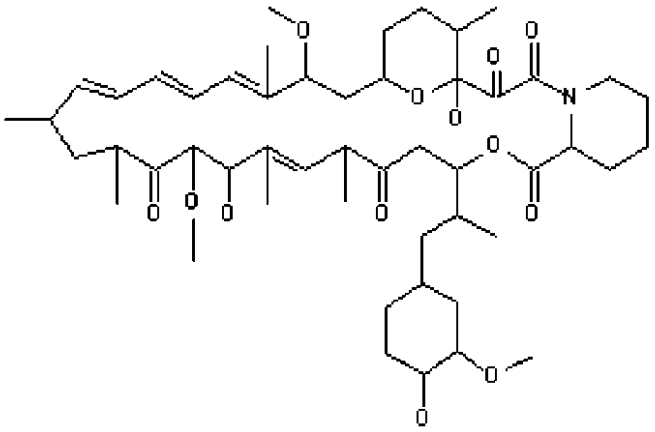
エベロリムス

【０１７５】

【化５６】



タクロリムス



シロリムス

さらに、シロリムスの類似体および誘導体には、タクロリムスおよびその誘導体（EP0184162B1および米国特許第6,258,823号など）、エベロリムスおよびその誘導体（米国特許第5,665,772号など）がある。シロリムスの類似体および誘導体のそのほかの代表的な実施例には、ABT-578やその他があり、これについては、PCT公報番号WO 97/10502、WO 96/41807、WO 96/35423、WO 96/03430、WO 9600282、WO 95/16691、WO9515328、WO 95/07468、WO 95/04738、WO 95/04060、WO 94/25022、WO 94/21644、WO 94/18207、WO94/10843、WO 94/09010、WO 94/04540、WO 94/02485、WO 94/02137、WO 94/02136、WO93/25533、WO 93/18043、WO 93/13663、WO 93/11130、WO 93/10122、WO 93/04680、WO92/14737、およびWO 92/05179に記載がある。代表的な米国特許は、米国特許番号6,342,507、5,985,890、5,604,234、5,597,715、5,583,139、5,563,172、5,561,228、5,561,137、5,541,193、5,541,189、5,534,632、5,527,907、5,484,799、5,457,194、5,457,182、5,362,735、5,324,644、5,318,895、5,310,903、5,310,901、5,258,389、5,252,732、5,247,076、5,225,403、5,221,625、5,210,030、5,208,241、5,200,411、5,198,421、5,147,877、5,140,018、5,116,756、5,109,112、5,093,338、および5,091,389などである。

【０１７６】

一つの態様において、繊維形成抑制剤としては、ラパマイシン（シロリムス）、エベロリムス、バイオリムス、トレスペリムス、オーラノフィン、27-0-デメチルラパマイシン、タクロリムス、グスペリムス、ピメクロリムス、またはABT-578などが考えられる。

【０１７７】

19) イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤（ミコフェノール酸、ミコフェノラートモフェチル（4-ヘキセン酸、6-(1,

3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-7-メチル-3-オキソ-5-イソベンゾフラニル)-4-メチル-、2-(4-モルホリニル)エチルエステル、(E)-）、リバビリン（1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、1-β-D-リボフラノシル-）、チアゾフリン（4-チアゾールカルボキサミド、2-β-D-リボフラノシル-）、ビルアミジン、アミノチアジアゾール、チオフェンフリン、チアゾフリン）またはその類似体や誘導体などがある。そのほかの代表的な実施例は、米国特許番号5,536,747、5,807,876、5,932,600、6,054,472、6,128,582、6,344,465、6,395,763、6,399,773、6,420,403、6,479,628、6,498,178、6,514,979、6,518,291、6,541,496、6,596,747、6,617,323、6,624,184、特許出願公報番号2002/0040022A1、2002/0052513A1、2002/0055483A1、2002/0068346A1、2002/0111378A1、2002/0111495A1、2002/0123520A1、2002/0143176A1、2002/0147160A1、2002/0161038A1、2002/0173491A1、2002/0183315A1、2002/0193612A1、2003/0027845A1、2003/0068302A1、2003/0105073A1、2003/0130254A1、2003/0143197A1、2003/0144300A1、2003/0166201A1、2003/0181497A1、2003/0186974A1、2003/0186989A1、2003/0195202A1、およびPCT公報番号WO00024725A1、WO 00/25780A1、WO 00/26197A1、WO 00/51615A1、WO 00/56331A1、WO 00/73288A1、WO01/00622A1、WO 01/66706A1、WO 01/79246A2、WO 01/81340A2、WO 01/85952A2、WO02/16382A1、WO 02/18369A2、WO 2051814A1、WO 2057287A2、WO2057425A2、WO 2060875A1、WO2060896A1、WO 2060898A1、WO 2068058A2、WO 3020298A1、WO 3037349A1、WO 3039548A1、WO3045901A2、WO 3047512A2、WO 3053958A1、WO 3055447A2、WO 3059269A2、WO 3063573A2、WO3087071A1、WO 90/01545A1、WO 97/40028A1、WO 97/41211A1、WO 98/40381A1、およびWO99/55663A1などに記載がある。

【０１７８】

20) ロイコトリエン阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ロイコトレイン阻害剤（ONO-4057(ベンゼンプロパン酸、2-(4-カルボキシブトキシ)-6-((6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニル)オキシ)-、(E)-）、ONO-LB-448、ピロドマスト1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン、4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-(1-ピロリジニル)-、Sch-40120（ベンゾ(b)(1,8)ナフチリジン-5(7H)-オン、10-(3-クロロフェニル)-6,8,9,10-テトラヒドロ-）、L-656224（4-ベンゾフラノール、7-クロロ-2-((4-メトキシフェニル)メチル)-3-メチル-5-プロピル-）、MAFP（メチルアラキドニルフルオロホスホナート）、オンタゾラスト（2-ベンゾオキサゾールアミン、N-(2-シクロヘキシル-1-(2-ピリジニル)エチル)-5-メチル-、(S)-）、アメルバント（カルバミン酸、((4-((3-((4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)フェノキシ)メチル)フェニル)メトキシ)フェニル)イミノメチル)-エチルエステル）、SB-201993（安息香酸、3-((((6-((1E)-2-カルボキシエテニル)-5-((8-(4-メトキシフェニル)オクチル)オキシ)-2-ピリジニル)メチル)チオ)メチル)-）、LY-203647（エタノン、1-(2-ヒドロキシ-3-プロピル-4-(4-(2-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)ブチル)-2H-テトラゾール-5-イル)ブトキシ)フェニル)-）、LY-210073、LY-223982（ベンゼンプロパン酸、5-(3-カルボキシベンゾイル)-2-((6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニル)オキシ)-、(E)-）、LY-293111（安息香酸、2-(3-(3-((5-エチル-4'-フルオロ-2-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-4-イル)オキシ)プロポキシ)-2-プロピルフェノキシ)-）、SM-9064（ピロリジン、1-(4,11-ジヒドロキシ-13-(4-メトキシフェニル)-1-オキソ-5,7,9-トリデカトリエニル)-、(E,E,E)-）、T-0757（2,6-オクタジエンアミド、N-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3,7-ジメチル-、(2E)-）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１７９】

21) MCP-1拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、MCP-1拮抗薬（ニトロナプロキセン（2-ナプタレン酢酸、6-メトキシ-α-メチル 4-(ニトロオキシ)ブチルエステル（α S)-）、ビンダリット（2-(1-ベンジルインダゾール-3-イルメトキシ)-2-メチルプロパン酸）、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１８０】

22) MMP阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、マトリクスメタロプロテイナーゼ（MMP）阻害剤（D-9120、ドキシサイクリン（2-ナフタセンカルボキサミド、4-(ジエチルアミノ)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-3,5,10,12,12a-ペンタヒドロキシ-6-メチル-1,11-ジオキソ-(4S-(4 α、4a α、5 α (lpha [原文誤り])、5a α、6 α、12a α))-）、BB-2827、BB-1101（2S-アリル-N1-ヒドロキシ-3R-イソブチル-N4-(1S-メチルカルバモイル-2-フェニルエチル)-スクシンアミド）、BB-2983、ソリマスタト（N'-(2,2-ジメチル-1(S)-(N-(2-ピリジル)カルバモイル)プロピル)-N4-ヒドロキシ-2(R)-イソブチル-3(S)-メトキシスクシンアミド）、バチマスタト（ブタンジアミド、N4-ヒドロキシ-N1-(2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル)-2-(2-メチルプロピル)-3-((2-チエニルチオ)メチル)-、(2R-(1(S*),2R*,3S*))-）、CH-138、CH-5902、D-1927、D-5410、EF-13（γ-リノレン酸リチウム塩）、CMT-3（2-ナフタセンカルボキサミド、1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-、(4aS,5aR,12aS)-）、マリマスタト（N-(2,2-ジメチル-1(S)-(N-メチルカルバモイル)プロピル)-N,3(S)-ジヒドロキシ-2(R)-イソブチルスクシンアミド）、TIMP’S,ONO-4817、レビマスタト（L-バリンアミド、N-((2S)-2-メルカプト-1-オキソ-4-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)ブチル)-L-ロイシル-N,3-ジメチル-）、PS-508、CH-715、ニメスリド（メタンスルホンアミド、N-(4-ニトロ-2-フェノキシフェニル)-）、ヘキサヒドロ-2-(2(R)-(1(RS)-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルブチル)ノナノイル)-N-(2,2,6,6-エトラメチル-4-ピペリジニル)-3(S)-ピリダジンカルボキサミド、Rs-113-080、Ro-1130830、シペマスタット（1-ピペリジンブタンアミド、β-(シクロペンチルメチル)-N-ヒドロキシ-γ-オキソ-α-((3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチル)-,(αR,βR)-）、5-(4'-ビフェニル)-5-(N-(4-ニトロフェニル)ピペラジニル)バルビツール酸、6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ノラルマン-1-カルボン酸、Ro-31-4724（L-アラニン、N-(2-(2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル)-4-メチル-1-オキソペンチル)-L-ロイシル-、エチルエステル）、プリノマスタト（3-チオモルホリンカルボキサミド、N-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-((4-(4-ピリジニルオキシ)フェニル)スルホニル)-、(3R)-）、AG-3433（1H-ピロール-3-プロパン酸、1-(4'-シアノ(1,1'-ビフェニル)-4-イル)-b-((((3S)-テトラヒドロ-4,4-ジメチル-2-オキソ-3-フラニル)アミノ)カルボニル)-、フェニルメチルエステル、(bS)-）、PNU-142769（2H-イソインドール-2-ブタンアミド、1,3-ジヒドロ-N-ヒドロキシ-α-((3S)-3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-3-ピロリジニル)-1,3-ジオキソ-、(αR)-）、(S)-1-(2-((((4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-カルボニル)アミノ)-1-オキソ-3-(ペンタフルオロフェニル)プロピル)-4-(2-ピリジニル)ピペラジン、SU-5402（1H-ピロール-3-プロパン酸、2-((1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3H-インドール-3-イリデン)メチル)-4-メチル-）、SC-77964、PNU-171829、CGS-27023A、N-ヒドロキシ-2(R)-((4-メトキシベンゼン-スルホニル)(4-ピコリル)アミノ)-2-(2-テトラヒドロフラニル)-アセトアミド、L-758354（(1,1'-ビフェニル)-4-ヘキサン酸、α-ブチル-γ-(((2,2-ジメチル-1-((メチルアミノ)カルボニル)プロピル)アミノ)カルボニル)-4'-フルオロ-、(αS-(α R*、γS*(R*)))-、GI-155704A、CPA-926、TMI-005、XL-784、またはその類似体や誘導体など）である。そのほかの代表的な実施例は、米国特許番号5,665,777、5,985,911、6,288,261、5,952,320、6,441,189、6,235,786、6,294,573、6,294,539、6,563,002、6,071,903、6,358,980、5,852,213、6,124,502、6,160,132、6,197,791、6,172,057、6,288,086、6,342,508、6,228,869、5,977,408、5,929,097、6,498,167、6,534,491、6,548,524、5,962,481、6,197,795、6,162,814、6,441,023、6,444,704、6,462,073、6,162,821、6,444,639、6,262,080、6,486,193、6,329,550、6,544,980、6,352,976、5,968,795、5,789,434、5,932,763、6,500,847、5,925,637、6,225,314、5,804,581、5,863,915、5,859,047、5,861,428、5,886,043、6,288,063、5,939,583、6,166,082、5,874,473、5,886,022、5,932,577、5,854,277、5,886,024、6,495,565、6,642,255、6,495,548、6,479,502、5,696,082、5,700,838、6,444,639、6,262,080、6,486,193、6,329,550、6,544,980、6,352,976、5,968,795、5,789,434、5,932,763、6,500,847、5,925,637、6,225,314、5,804,581、5,863,915、5,859,047、5,861,428、5,886,043

、6,288,063、5,939,583、6,166,082、5,874,473、5,886,022、5,932,577、5,854,277、5,886,024、6,495,565、6,642,255、6,495,548、6,479,502、5,696,082、5,700,838、5,861,436、5,691,382、5,763,621、5,866,717、5,902,791、5,962,529、6,017,889、6,022,873、6,022,898、6,103,739、6,127,427、6,258,851、6,310,084、6,358,987、5,872,152、5,917,090、6,124,329、6,329,373、6,344,457、5,698,706、5,872,146、5,853,623、6,624,144、6,462,042、5,981,491、5,955,435、6,090,840、6,114,372、6,566,384、5,994,293、6,063,786、6,469,020、6,118,001、6,187,924、6,310,088、5,994,312、6,180,611、6,110,896、6,380,253、5,455,262、5,470,834、6,147,114、6,333,324、6,489,324、6,362,183、6,372,758、6,448,250、6,492,367、6,380,258、6,583,299、5,239,078、5,892,112、5,773,438、5,696,147、6,066,662、6,600,057、5,990,158、5,731,293、6,277,876、6,521,606、6,168,807、6,506,414、6,620,813、5,684,152、6,451,791、6,476,027、6,013,649、6,503,892、6,420,427、6,300,514、6,403,644、6,177,466、6,569,899、5,594,006、6,417,229、5,861,510、6,156,798、6,387,931、6,350,907、6,090,852、6,458,822、6,509,337、6,147,061、6,114,568、6,118,016、5,804,593、5,847,153、5,859,061、6,194,451、6,482,827、6,638,952、5,677,282、6,365,630、6,130,254、6,455,569、6,057,369、6,576,628、6,110,924、6,472,396、6,548,667、5,618,844、6,495,578、6,627,411、5,514,716、5,256,657、5,773,428、6,037,472、6,579,890、5,932,595、6,013,792、6,420,415、5,532,265、5,691,381、5,639,746、5,672,598、5,830,915、6,630,516、5,324,634、6,277,061、6,140,099、6,455,570、5,595,885、6,093,398、6,379,667、5,641,636、5,698,404、6,448,058、6,008,220、6,265,432、6,169,103、6,133,304、6,541,521、6,624,196、6,307,089、6,239,288、5,756,545、6,020,366、6,117,869、6,294,674、6,037,361、6,399,612、6,495,568、6,624,177、5,948,780、6,620,835、6,284,513、5,977,141、6,153,612、6,297,247、6,559,142、6,555,535、6,350,885、5,627,206、5,665,764、5,958,972、6,420,408、6,492,422、6,340,709、6,022,948、6,274,703、6,294,694、6,531,499、6,465,508、6,437,177、6,376,665、5,268,384、5,183,900、5,189,178、6,511,993、6,617,354、6,331,563、5,962,466、5,861,427、5,830,869、および6,087,359に記載がある。

【０１８１】

23) NFκB阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、NFκB（NFKB）阻害剤（AVE-0545、Oxi-104（ベンズアミド、4-アミノ-3-クロロ-N-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-）、デキスリポタム、R-フルルビプロフェン（(1,1'-ビフェニル)-4-酢酸、2-フルオロ-α-メチル）、SP100030（2-クロロ-N-(3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド）、AVE-0545、Viatris、AVE-0547、Bay11-7082、Bay 11-7085、15 デオキシ-プロスタイルアンジン J2、ボルテゾミブ（ボロン酸、((1R)-3-メチル-1-(((2S)-1-オキソ-3-フェニル-2-((ピラジニルカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)ブチル)-、NF-κBを阻害するベンズアミド誘導体やニコチンアミド誘導体（米国特許第5,561,161号や第5,340,565号に説明のあるものなど（OxiGene））、PG490-88Na、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１８２】

24) 一酸化窒素作動薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、一酸化窒素拮抗薬（NCX-4016（安息香酸、2-(アセチルオキシ)-、3-((ニトロオキシ)メチル)フェニルエステル、NCX-2216、L-アルギニン またはその類似体や誘導体など）である。

【０１８３】

25) P38 MAPキナーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、p38 MAPキナーゼ阻害剤（GW-2286、CGP-52411、BIRB-798、SB220025、RO-320-1195、RWJ-67657、RWJ-68354、SCIO-469、SCIO-323、AMG-548、CMC-146、SD-31145、CC-8866、Ro-320-1195、PD-98059（4H-1-ベンゾピラン-4-オン（one）、2-(2-アミノ-3-メトキシフェニル)-）、CGH-2466、ドラマピモド、SB

-203580（ピリジン、4-(5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-）、SB-220025（(5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-(4-ピペリジニル)イミダゾール）、SB-281832、PD169316、SB202190、GSK-681323、EO-1606、GSK-681323、またはその類似体や誘導体など）である。そのほかの代表的な実施例は、米国特許番号6,300,347、6,316,464、6,316,466、6,376,527、6,444,696、6,479,507、6,509,361、6,579,874、6,630,485、米国特許出願公報番号2001/0044538A1、2002/0013354A1、2002/0049220A1、2002/0103245A1、2002/0151491A1、2002/0156114A1、2003/0018051A1、2003/0073832A1、2003/0130257A1、2003/0130273A1、2003/0130319A1、2003/0139388A1、20030139462A1、2003/0149031A1、2003/0166647A1、2003/0181411A1、ならびにPCT公報番号WO00/63204A2、WO 01/21591A1、WO 01/35959A1、WO 01/74811A2、WO 02/18379A2、WO 2064594A2、WO2083622A2、WO 2094842A2、WO 2096426A1、WO 2101015A2、WO 2103000A2、WO 3008413A1、WO3016248A2、WO 3020715A1、WO 3024899A2、WO 3031431A1、WO3040103A1、WO 3053940A1、WO3053941A2、WO 3063799A2、WO 3079986A2、WO 3080024A2、WO 3082287A1、WO 97/44467A1、WO99/01449A1、およびWO 99/58523A1などに記載がある。

【０１８４】

26) ホスホジエステラーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ホスホジエステラーゼ阻害剤（CDP-840（ピリジン、4-((2R)-2-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-2-フェニルエチル)-）、CH-3697、CT-2820、D-22888（イミダゾ(1,5-a)ピリド(3,2-e)ピラジン-6(5H)-オン、9-エチル-2-メトキシ-7-メチル-5-プロピル-）、D-4418（8-メトキシキノリン-5-(N-(2,5-ジクロロピリジン-3-イル))カルボキサミド）、1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(2,6-ジクロロ-4-ピリジル)エタノンオキシム、D-4396、ONO-6126、CDC-998、CDC-801、V-11294A（3-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンジル)-6-(エチルアミノ)-8-イソプロピル-3H-プリン塩酸塩）、S,S'-メチレン-ビス(2-(8-シクロプロピル-3-プロピル-6-(4-ピリジルメチルアミノ)-2-チオ-3H-プリン))テトラヒロ塩化物、ロリプラム（2-ピロリジノン、4-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-）、CP-293121、CP-353164（5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド）、オキサグレラート（6-フタラジンカルボン酸、3,4-ジヒドロ-1-(ヒドロキシメチル)-5,7-ジメチル-4-オキソ-、エチルエステル）、PD-168787、イブジラスト（1-プロパノン、2-メチル-1-(2-(1-メチルエチル)ピラゾロ(1,5-a)ピリジン-3-イル)-）、オキサグレラート（6-フタラジンカルボン酸、3,4-ジヒドロ-1-(ヒドロキシメチル)-5,7-ジメチル-4-オキソ-、エチルエステル）、グリセオール酸（α-L-talo-oct-4-エノフラヌロン酸、1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,6-アンヒドロ-6-C-カルボキシ-1,5-ジデオキシ-）、KW-4490、KS-506、T-440、ロフルミラスト（ベンズアミド、3-(シクロプロピルメトキシ)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジニル)-4-(ジフルオロメトキシ)-）、ロリプラム、ミルリノン、トリフルシナール（安息香酸、2-(アセチルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)-）、塩酸アナグレリド（イミダゾ(2,1-b)キナゾリン-2(3H)-オン、6,7-ジクロロ-1,5-ジヒドロ-、モノヒドロクロリド）、シロスタゾール（2(1H)-キノリノン、6-(4-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-）、プロペントフィリン（1H-プリン-2,6-ジオン、3,7-ジヒドロ-3-メチル-1-(5-オキソヘキシル)-7-プロピル-）、シルデナフィルクエン酸塩（ピペラジン、1-((3-(4,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ(4,3-d)ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル)スルホニル)-4-メチル、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボキシラート-（1：1））、タダラフィル（ピラジノ(1',2'：1,6)ピリド(3,4-b)インドール1,4-ジオン、6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-、(6R-トランス)）、バルデナフィル（ピペラジン、1-(3-(1,4-ジヒドロ-5-メチル(-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ(5,1-f)(1,2,4)-トリアジン-2-イル)-4-エトキシフェニル)スルホニル)-4-エチル-）、ミルリノン((3,4'-ビピリジン)-5-カルボニトリル、1,6-ジヒドロ-2-メチル-6-オキソ-）、エノキシモン（2H-イミダゾール-2-オン、1,3-ジヒドロ-4-メチル-5-(4-(メチルチオ)ベンゾイ

ル)-）、テオフィリン（1H-プリン-2,6-ジオン、3,7-ジヒドロ-1,3-ジメチル-）、イブジラスト（1-プロパノン、2-メチル-1-(2-(1-メチルエチル)ピラゾロ(1,5-a)ピリジン-3-イル)-）、アミノフィリン（1H-プリン-2,6-ジオン、3,7-ジヒドロ-1,3-ジメチル-、1,2-エタンジアミン(2：1)-のある化合物）、アセブロフィリン（7H-プリン-7-酢酸、1,2,3,6-テトラヒドロ-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-、トランス-4-(((2-アミノ-3,5-ジブロモフェニル)メチル)アミノ)シクロヘキサノール(1：1)のある化合物）、プラフィブリド（プロパンアミド、2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-N-(((4-モルホリニルメチル)アミノ)カルボニル)-）、イオプリノン塩酸塩（3-ピリジンカルボニトリル、1,2-ジヒドロ-5-イミダゾ(1,2-a)ピリジン-6-イル-6-メチル-2-オキソ-、モノヒドロクロリド-）、ホスホサール（安息香酸、2-(ホスホノオキシ)-）、アムリノン（(3,4'-ビピリジン)-6(1H)-オン、5-アミノ-、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１８５】

ホスホジエステラーゼ阻害剤のその他の例としては、デンブフィリン（1H-プリン-2,6-ジオン、1,3-ジブチル-3,7-ジヒドロ-7-(2-オキソプロピル)-）、プロペントフィリン（1H-プリン-2,6-ジオン、3,7-ジヒドロ-3-メチル-1-(5-オキソヘキシル)-7-プロピル-）およびペルリノン（5-ピリミジンカルボニトリル、1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソ-6-((3-ピリジニルメチル)アミノ)-）などがある。

【０１８６】

ホスホジエステラーゼIII阻害剤のその他の例としては、エノキシモン（2H-イミダゾール-2-オン、1,3-ジヒドロ-4-メチル-5-(4-(メチルチオ)ベンゾイル)-）、およびサテリノン（3-ピリジンカルボニトリル、1,2-ジヒドロ-5-(4-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル)プロポキシ)フェニル)-6-メチル-2-オキソ-）などがある。

【０１８７】

ホスホジエステラーゼIV阻害剤のその他の例としては、AWD-12-281、3-アウイノリンカルボン酸、1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-）、タダラフィル（ピラジノ(1',2'：1,6)ピリド(3,4-b)インドール1,4-ジオン、6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-、(6R-トランス)）、およびフィラミナスト（エタノン、1-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)-、O-(アミノカルボニル)オキシム、(1E)-）などがある。

【０１８８】

ホスホジエステラーゼV阻害剤のその他の例としては、バルデナフィル（ピペラジン、1-(3-(1,4-ジヒドロ-5-メチル(-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ(5,1-f)(1,2,4)-トリアジン-2-イル)-4-エトキシフェニル)スルホニル)-4-エチル-）などがある。

【０１８９】

27) TGFベータ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、TGFベータ阻害剤（マンノース-6-リン酸塩、LF-984、タモキシフェン（エタンアミン、2-(4-(1,2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ)-N,N-ジメチル-、(Z)-）、トラニラスト、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１９０】

28) トロンボキサンA2拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、トロンボキサンA2拮抗薬（CGS-22652（3-ピリジンヘプタン酸、γ-(4-(((4-クロロフェニル)スルホニル)アミノ)ブチル)-、(.+-.)-）、オザグレル（2-プロペン酸、3-(4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル)-、(E)-）、アルガトロバン（2-ピペリジンカルボン酸、1-(5-((アミノイミノメチル)アミノ)-1-オキソ-2-(((1,2,3,4-テトラヒドロ-3-メチル-8-キノリニル)スルホニル)アミノ)ペンチル)-4-メチル-）、ラマトロバン（9H-カルバゾール-9-プロパン酸、3-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-、(R)-）、トラセミド（3-ピリジンスルホンアミド、N-(((1-メチルエチル)アミノ)カルボニル)-4-((3-メチルフェニル)アミノ)-）、γリノール酸（(Z,Z,Z)-6,9,12-オクタデカトリエン酸）、セラトロダスト

（ベンゼンヘプタン酸、ξ-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソ-1,4-シクロヘキサジエン-1-イル)-、(+/-)-、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１９１】

29) TNFa拮抗剤およびTACE阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、TNFa拮抗剤またはTACE阻害剤（E-5531（2-デオキシ-6-O-(2-デオキシ-3-O-(3(R)-(5(Z)-ドデセノイルオキシ)-デシル)-6-O-メチル-2-(3-オキソテトラデカンアミド)-4-O-ホスホノ-β-D-グルコピラノシル)-3-O-(3(R)-ヒドロキシデシル)-2-(3-オキソテトラデカンアミド)-α-D-グルコピラノース-1-O-リン酸塩）、AZD-4717、グリコホスホペプチカール、UR-12715（B=安息香酸、2-ヒドロキシ-5-((4-(3-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール(4,5-c)ピリジン-1-イル)メチル)-1-ピペリジニル)-3-オキソ-1-フェニル-1-プロペニル)フェニル)アゾ）(Z)）、PMS-601、AM-87、キシロアデノシン（9H-プリン-6-アミン、9-β-D-キシロフラノシル-）、RDP-58、RDP-59、BB2275、ベンジダミン、E-3330（ウンデカン酸、2-((4,5-ジメトキシ-2-メチル-3,6-ジオキソ-1,4-シクロヘキサジエン-1-イル)メチレン)-、(E)-）、N-(D,L-2-(ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-4-メチルペンタノイル)-L-3-(2'-ナフチル)アラニル-L-アラニン、2-アミノエチルアミド、CP-564959、MLN-608、SPC-839、ENMD-0997、Sch-23863（(2-(10,11-ジヒドロ-5-エトキシ-5H-ジベンゾ(a,d) シクロヘプテン-S-イル)-N、N-ジメチル-エタンアミン）、SH-636、PKF-241-466、PKF-242-484、TNF-484A、シロミラスト（シス-4-シアノ-4-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸）、GW-3333、GW-4459、BMS-561392、AM-87、クロリクロメン（酢酸、((8-クロロ-3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-4-メチル-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)オキシ)-、エチルエステル）、サリドマイド（1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-）、ベスナリノン（ピペラジン、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-オキソ-6-キノリニル)-）、インフリキシマブ、レンチナン、エタネルセプト（236-467-免疫グロブリンG1（ヒトγ1-鎖 Fc 断片）のある1-235-腫瘍壊死因子受容体（ヒト）融合タンパク質）、ジアセレイン（2-アントラセンカルボン酸、4,5-ビス(アセチルオキシ)-9,10-ジヒドロ-9,10-ジオキソ-、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１９２】

30) チロシンキナーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、チロシンキナーゼ阻害剤（SKI-606、ER-068224、SD-208、N-(6-ベンゾチアゾリル)-4-(2-(1-ピペラジニル)ピリド-5-イル)-2-ピリミジネアミン、セラストロール（24,25,26-トリノルオレアナ-1(10),3,5,7-テトラエン-29-酸、3-ヒドロキシ-9,13-ジメチル-2-オキソ-、(9ベータ.,13α,14β,20 α)-）、CP-127374（ゲルダナマイシン、17-デメトキシ-17-(2-プロペニルアミノ)-）、CP-564959、PD-171026、CGP-52411（1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、4,5-ビス(フェニルアミノ)-）、CGP-53716（ベンズアミド、N-(4-メチル-3-((4-(3-ピリジニル)-2-ピリミジニル)アミノ)フェニル)-）、イマチニブ（4-((メチル-1-ピペラジニル)メチル)-N-(4-メチル-3-((4-(3-ピリジニル)-2-ピリミジニル)アミノ)-フェニル)ベンズアミドメタンスルホン酸塩）、NVP-AAK980-NX、KF-250706（13-クロロ,5(R),6(S)-エポキシ-14,16-ジヒドロキシ-11-(ヒドロイミノ)-3(R)-メチル-3,4,5,6,11,12-ヘキサヒドロ-1H-2-ベンゾオキサシクロテトラデシン-1-オン）、5-(3-(3-メトキシ-4-(2-((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル)プロピル)-3-(2-((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメチル)-2,4-オキサゾリジンジオン、ゲニステイン、NV-06、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１９３】

31) ビトロネクチン阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ビトロネクチン阻害剤（O-(9,10-ジメトキシ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-4-((1,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジニル)ヒドラゾノ)-8-ベンズ(e)アズレニル)-N-((フェニルメトキシ)カルボニル)-DL-ホモセリン2,3-ジ

ヒドロキシプロピルエステル、(2S)-ベンゾイルカルボニルアミノ-3-(2-((4S)-(3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-プロピル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-アセチルアミノ)-プロピオナート、Sch-221153、S-836、SC-68448（β-((2-2-(((3-((アミノイミノメチル)アミノ)-フェニル)カルボニル)アミノ)アセチル)アミノ)-3,5-ジクロロベンゼンプロパン酸）、SD-7784、S-247、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１９４】

32) 線維芽細胞増殖因子阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、線維芽細胞増殖因子阻害剤（CT-052923（((2H-ベンゾ(d)1,3-ジオキサラン-5-メチル)アミノ)(4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペラジニル)メタン-1-チオン）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１９５】

33) タンパク質キナーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、タンパク質キナーゼ阻害剤（KP-0201448、NPC15437（ヘキサンアミド、2,6-ジアミノ-N-((1-(1-オキソトリデシル)-2-ピペリジニル)メチル)-）、ファスジル（1H-1,4-ジアゼピン、ヘキサヒドロ-1-(5-イソキノリニルスルホニル)-）、ミドスタウリン（ベンズアミド、N-(2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-1-オキソ-9,13-エポキシ-1H,9H-ジインドロ(1,2,3-gh：3',2',1'-lm)ピロロ(3,4-j)(1,7)ベンゾジアゾニン-11-イル)-N-メチル-、(9α,10β,11β,13α)-)、ファスジル（1H-1,4-ジアゼピン、ヘキサヒドロ-1-(5-イソキノリニルスルホニル)-、デキスニグルジピン（3,5-ピリジンジカルボン酸、1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-、3-(4,4-ジフェニル-1-ピペリジニル)プロピルメチルエステル、モノヒドロクロリド、(R)-）、LY-317615（1H-ピロール-2,5-ジオン、3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-4-(1-(1-(2-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル)-1H-インドール-3-イル)-、モノヒドロクロリド）、ペリホシン（ピペリジニウム、4-((ヒドロキシ(オクタデシルオキシ)ホスフィニル)オキシ)-1,1-ジメチル-、内塩）、LY-333531（9H,18H-5,21：12,17-ジメテノジベンゾ(e,k)ピロロ(3,4-h)(1,4,13)オキサジアザシクロヘキサデシン-18,20(19H)-ジオン,9-((ジエチルアミノ)メチル)-6,7,10,11-テトラヒドロ-、(S)-）、Kynac、SPC-100270（1,3-オクタデカンジオール、2-アミノ-、(S-(R*,R*))-）、Kynacyte、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１９６】

34) PDGF受容体キナーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、PDGF受容体キナーゼ阻害剤（RPR-127963E、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１９７】

35) 内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤（CEP-7055、SU-0879（(E)-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-(アミノチオカルボニル)アクリロニトリル）、BIBF-1000、AG-013736（CP-868596）、AMG-706、AVE-0005、NM-3（3-(2-メチルカルボキシメチル)-6-メトキシ-8-ヒドロキシ-イソクマリン）、Bay-43-9006、SU-011248、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１９８】

36) レチノイン酸受容体拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、レチノイン酸受容体拮抗薬（エタロテン（Ro-15-1570）（ナフタレン、6-(2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-1-メチルエテニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチル-、(E)-）、(2E,4E)-3-メチル-5-(2-((E)-2-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)エテニル)-1-シクロヘキセン-1-イル)-2,4-ペンタジエン酸、トコレチナート（レチノイン酸、3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデシル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イルエステル、(2R*(4R*,8R*))-(±)-）、アリレチノイン（レチノイン酸、シス-9、トランス-13-）、ベキサロ

テン（安息香酸、4-(1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチル-2-ナフタレニル)エテニル)-）、トコレチナート（レチノイン酸、3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデシル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イルエステル、(2R*(4R*,8R*))-(±)-、またはその類似体や誘導体など）である。

【０１９９】

37) 血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤（レフルノミド（4-イソオキサゾールカルボキサミド、5-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２００】

38) フィブリノゲン拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、フィブリノギン拮抗薬（ピコトアミド（1,3-ベンゼンジカルボキサミド、4-メトキシ-N,N'-ビス(3-ピリジニルメチル)-、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２０１】

39) 抗真菌薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、抗真菌薬（ミコナゾール、スルコニゾール、パルテノリド、ロスコニチン、ニスタチン、イソコナゾール、フルコナゾール、ケトコナソール、イミダゾール、イトラコナゾール、テルピナフィン、エロナゾール、ビホナゾール、クロトリマゾール、コナゾール、テルコナゾール（ピペラジン、1-(4-((2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-4-(1-メチルエチル)-、シス-）、イソコナゾール（1-(2-(2-6-ジクロロベンジルオキシ)-2-(2-,4-ジクロロフェニル)エチル)）、グリセオフルビン（スピロ(ベンゾフラン-2(3H),1'-(2)シクロヘキサン)-3,4'-ジオン、7-クロロ-2',4,6-トリメト-オキシ-6'メチル-、(1'S-トランス)-）、ビホナゾール（1H-イミダゾール、1-((1,1'-ビフェニル)-4-イルフェニルメチル)-）、エコナゾール硝酸塩（1-(2-((4-クロロフェニル)メトキシ)-2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)-1H-イミダゾール硝酸塩）、クロコナゾール（1H-イミダゾール、1-(1-(2-((3-クロロフェニル)メトキシ)フェニル)エテニル)-）、セルタコナゾール（1H-イミダゾール、1-(2-((7-クロロベンゾ(b)チエン-3-イル)メトキシ)-2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)-）、オモコナゾール（1H-イミダゾール、1-(2-(2-(4-クロロフェノキシ)エトキシ)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチルエテニル)-、(Z)-）、フルトリマゾール（1H-イミダゾール、1-((2-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)フェニルメチル)-）、フルコナゾール（1H-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール、α-(2,4-ジフルオロフェニル)-α-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-）、ネチコナゾール（1H-イミダゾール、1-(2-(メチルチオ)-1-(2-(ペンチルオキシ)フェニル)エテニル)-、モノヒドロクロリド、(E)-）、ブトコナゾール（1H-イミダゾール、1-(4-(4-クロロフェニル)-2-((2,6-ジクロロフェニル)チオ)ブチル)-、(+/-)-）、クロトリマゾール（1-((2-クロロフェニル)ジフェニルメチル)-1H-イミダゾール、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２０２】

40) ビスホスホナート

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ビスフォスフォナート（クロドロナート、アレンドロネート、プアミドロナート、ゾレドロン酸、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２０３】

41) ホスホリパーゼA1阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ホスホリパーゼA1阻害剤（イオテプレドノールエタボナート（アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボン酸、17-((エトキシカルボニル)オキシ)-11-ヒドロキシ-3-オキソ-、クロロメチルエステル、(11β,17α)-、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２０４】

42) ヒスタミンH1/H2/H3 受容体拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ヒスタミンH1、H2、またはH3受容体拮抗薬（ラニチジン（1,1-エテンジアミン、N-(2-(((5-((ジエチルアミノ)メチル)-2-フラニル)メチル)チオ)エチル)-N'-メチル-2-ニトロ-）、ニペロチジン（N-(2-((5-((ジエチルアミノ)メチル)フルフリル)チオ)エチル)-2-ニトロ-N'-ピペロニル-1,1-エテンジアミン）、ファモチジン（プロパンイミドアミド、3-(((2-((アミノイミノメチル)アミノ)-4-チアゾリル)メチル)チオ)-N-(アミノスルホニル)-）、ロキシタジンアセテートHCl（アセトアミド、2-(アセチルオキシ)-N-(3-(3-(1-ピペリジニルメチル)フェノキシ)プロピル)-、モノヒドロクロリド）、ラフチジン（アセトアミド、2-((2-フラニルメチル)スルフィニル)-N-(4-((4-(1-ピペリジニルメチル)-2-ピリジニル)オキシ)-2-ブテニル)-、(Z)-）、ニザタジン（1,1-エテンジアミン、N-(2-(((2-((ジエチルアミノ)メチル)-4-チアゾリル)メチル)チオ)エチル)-N'-メチル-2-ニトロ-）、エブロチジン（ベンゼンスルホンアミド、N-(((2-(((2-((アミノイミノメチル)アミノ)-4-チアゾリ)メチル)チオ)エチル)アミノ)メチレン)-4-ブロモ-）、ルパタジン（5H-ベンゾ(5,6)シクロヘプタ(1,2-b)ピリジン、8-クロロ-6,11-ジヒドロ-11-(1-((5-メチル-3-ピリジニル)メチル)-4-ピペリジニリデン)-、トリヒドロクロリド-）、フェキソフェナジンHCl（ベンゼン酢酸、4-(1-ヒドロキシ-4-(4(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-ピペリジニル)ブチル)-α、α-ジメチル-、塩酸塩、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２０５】

43) マクロライド系抗生物質

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、マクロライド系抗生物質（ジリトロマイシン（エリスロマイシン、9-デオキソ-11-デオキシ-9,11-(イミノ(2-(2-メトキシエトキシ)エチリデン)オキシ)-、(9S(R))-）、フルリトロマイシンエチルスクシナート（エリスロマイシン、8-フルオロ-モノ(エチルブタンジオアート)（エステル)-）、エリスロマイシンスチノプラート（エリスロマイシン、2'-プロパノアート、N-アセチル-L-システイン（1：1）のある化合物）、クラリトロマイシン（エリスロマイシン、6-O-メチル-）、アジトロマイシン（9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシン-A）、テリトロマイシン（3-de((2,6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル-α-L-リボ-ヘキソピラノシル)オキシ)-11,12-ジデオキシ-6-O-メチル-3-オキソ-12,11-(オキシカルボニル((4-(4-(3-ピリジニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)イミノ))-）、ロキシスロマイシン（エリスロマイシン、9-(O-((2-メトキシエトキシ)メチル)オキシム)）、ロキタマイシン（ロイコマイシンV、4B-ブタノアート 3B-プロパノアート）、RV-11（エリスロマイシンモノプロピオナートメルカプトスクシナート）、ミデカマイシンアセテート（ロイコマイシンV、3B,9-ジアセタート 3,4B-ジプロパノアート）、ミデカマイシン（ロイコマイシン V、3,4B-ジプロパノアート）、ジョサマイシン（ロイコマイシン V、3-アセテート4B-(3-メチルブタノアート）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２０６】

44) GPIIb/IIIa受容体拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、GPIIb/IIIa受容体拮抗薬（チロフィバン塩酸塩（L-チロシン、N-(ブチルスルホニル)-O-(4-(4-ピペリジニル)ブチル)-、モノヒドロクロリド-）、エプチフィバチド（L-システインアミド、N6-(アミノイミノメチル)-N2-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-L-リシルグリシル-L-α-アスパルチル-L-トリプトフィル-L-プロリル-、周期（性）(1->6)-ジスルフィド）、キセミロフィバン塩酸塩、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２０７】

45) エンドセリン受容体拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン（ベンゼンスルホンアミド、4-(1,1-ジメチルエチル)-N-(6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)(2,2'-ビピリミジン)-4-イル)-、またはその類似体や誘導体な

ど）である。
【０２０８】
46) ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体作動薬
別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体作動薬（ゲムフィブロジル（ペンタン酸、5-(2,5-ジメチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-）、フェノフィブラート（プロパン酸、2-(4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ)-2-メチル-、1-メチルエチルエステル）、シプロフィブラート（プロパン酸、2-(4-(2,2-ジクロロシクロプロピル)フェノキシ)-2-メチル-）、マイレン酸ロシグリタゾン（2,4-チアゾリジンジオン、5-((4-(2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ)フェニル)メチル)-、(Z)-2-ブテンジオアート（１：１））、ピオグリタゾン塩酸塩（2,4-チアゾリジンジオン、5-((4-(2-(5-エチル-2-ピリジニル)エトキシ)フェニル)メチル)-、モノヒドロクロリド（+/-)-）、エトフィリンクロフィブラート（プロパン酸、2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-、2-(1,2,3,6-テトラヒドロ-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-7H-プリン-7-イル)エチルエステル）、エトフィブラート（3-ピリジンカルボン酸、2-(2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-1-オキソプロポキシ)エチルエステル）、クリノフィブラート（ブタン酸、2,2'-(シクロヘキシリデンビス(4,1-フェニレンオキシ))ビス(2-メチル-)）、ベザフィブラート（プロパン酸、2-(4-(2-((4-クロロベンゾイル)アミノ)エチル)フェノキシ)-2-メチル-）、ビニフィブラート（3-ピリジンカルボン酸、2-(2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-1-オキソプロポキシ)-1,3-プロパンジイルエステル）、またはその類似体や誘導体など）である。
【０２０９】
一つの態様において、薬理学的に活性の化合物は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α作動薬（GW-590735、GSK-677954、GSK501516、ピオグリタゾン塩酸塩（2,4-チアゾリジンジオン、5-((4-(2-(5-エチル-2-ピリジニル)エトキシ)フェニル)メチル)-、モノヒドロクロリド（+/-)-、またはその類似体や誘導体など）である。
【０２１０】
47) エストロゲン受容体薬剤
別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、エストロゲン受容体薬剤（エストラジオール、17-β-エストラジオール、またはその類似体や誘導体など）である。
【０２１１】
48) ソマトスタチン類似体
別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ソマトスタチン類似体（アンギオペプチン、またはその類似体や誘導体など）である。
【０２１２】
49) ニューロキニン1拮抗薬
別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ニューロキニン1拮抗薬（GW-597599、ラネピタント（(1,4'-ビピペリジン)-1'-アセトアミド、N-(2-(アセチル((2-メトキシフェニル)メチル)アミノ)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)エチル)-（R)-）、ノルピタンチウム塩化物（1-アゾニアビシクロ(2.2.2)オクタン、1-(2-(3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-((3-(1-メチルエトキシ)フェニル)アセチル)-3-ピペリジニル)エチル)-4-フェニル-、塩化物、(S)-）、またはサレズタント（ベンズアミド、N-(4-(4-(アセチルアミノ)-4-フェニル-1-ピペリジニル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル)-N-メチル-、(S)-）、またはボホピタント（3-ピペリジンアミン、N-((2-メトキシ-5-(5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)メチル)-2-フェニル-、(2S,3S)-、またはその類似体や誘導体など）である。
【０２１３】
50) ニューロキニン3拮抗薬
別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ニューロキニン3拮抗薬（タルネタント（4-キノリンカルボキサミド、3-ヒドロキシ-2-フェニル-N-((1S)-1-フェニルプロピル)-、またはその類似体や誘導体など）である。
【０２１４】

51) ニューロキニン拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ニューロキニン拮抗薬（GSK-679769、GSK-823296、SR-489686（ベンズアミド、N-(4-(4-(アセチルアミノ)-4-フェニル-1-ピペリジニル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル)-N-メチル-、(S)-）、SB-223412、SB-235375（4-キノリンカルボキサミド、3-ヒドロキシ-2-フェニル-N-((1S)-1-フェニルプロピル)-）、UK-226471、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２１５】

52) VLA-4拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、VLA-4 拮抗薬（GSK683699、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２１６】

53) 破骨細胞阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、破骨細胞阻害剤（イバンドロン酸（ホスホン酸、(1-ヒドロキシ-3-(メチルペンチルアミノ)プロピリデン）ビス-）、アレンドロナートナトリウム、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２１７】

54) DNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、DNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤（エノキサシン（1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸、1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-）、レボフロキサシン（7H-ピリド(1,2,3-de)-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸、9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-、(S)-）、オフロキサシン（7H-ピリド(1,2,3-de)-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸、9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-、(+/-)-）、ペフロキサシン（3-キノリンカルボン酸、1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-）、ピペミド酸（ピリド(2,3-d)ピリミジン-6-カルボン酸、8-エチル-5,8-ジヒドロ-5-オキソ-2-(1-ピペラジニル)-）、ピラルビシン（5,12-ナフタセンジオン、10-((3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-4-0-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-α-L-lyxo-ヘキソピラノシル)オキシ)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-8-(ヒドロキシアセチル)-1-メトキシ-、(8S-(8α,10α(S*)))-）、スパルフロキサシン（3-キノリンカルボン酸、5-アミノ-1-シクロプロピル-7-(3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-、シス-）、AVE-6971、シノキサシン（(1,3)ジオキソロ(4,5-g)シンノリン-3-カルボン酸、1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２１８】

55) アンジオテンシンI変換酵素阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、アンジオテンシンI変換酵素阻害剤（ラミプリル（シクロペンタ(b)ピロール-2-カルボン酸、1-(2-((1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル)アミノ)-1-オキソプロピル)オクタヒドロ-、(2S-(1(R*(R*)),2α、3aβ、6aβ))-）、トランドラプリル（1H-インドール-2-カルボン酸、1-(2-((1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ)-1-オキソプロピル)オクタヒドロ-、(2S-(1(R*(R*)),2α,3a α,7aβ))-）、ファシドトリル（L-アラニン、N-((2S)-3-(アセチルチオ)-2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-1-オキソプロピル)-、フェニルメチルエステル）、シラザプリル（6H-ピリダジノ(1,2-a)(1,2)ジアゼピン-1-カルボン酸、9-((1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル)アミノ)オクタヒドロ-10-オキソ-、(1S-(1α、9 α(R*)))-）、ラミプリル（シクロペンタ(b)ピロール-2-カルボン酸、1-(2-((1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル)アミノ)-1-オキソプロピル)オクタヒドロ-、(2S-(1(R*(R*))、2α,3aβ,6aβ))-、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２１９】

56) アンジオテンシンII拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、アンジオテンシンII拮抗薬（HR-720（

1H-イミダゾール-5-カルボン酸、2-ブチル-4-(メチルチオ)-1-((2'-((((プロピルアミノ)カルボニル)アミノ)スルホニル)(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-、ジカリウム塩、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２２０】

57) エンケファリナーゼ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、エンケファリナーゼ阻害剤（Aventis 100240（ピリド(2,1-a)(2)ベンゾアゼピン-4-カルボン酸、7-((2-(アセチルチオ)-1-オキソ-3-フェニルプロピル)アミノ)-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-6-オキソ-、(4S-(4α、7 α(R*),12bβ))-）、AVE-7688、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２２１】

58) ペルオキシソーム増殖因子-活性化受容体γ作動薬インスリン増感剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ作動薬インスリン増感剤（マイアラビノフラノシルレン酸ロシグリタゾン（2,4-チアゾリジンジオン、5-((4-(2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ)フェニル)メチル)-、(Z)-2-ブテンジオアート（1：1）、ファルグリタザル（GI-262570、GW-2570、GW-3995、GW-5393、GW-9765）、LY-929、LY-519818、LY-674、またはLSN-862）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２２２】

59) タンパク質キナーゼC阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、タンパク質キナーゼC阻害剤（メシル酸ルボキシスタウリン（9H,18H-5,21：12,17-ジメテノジベンゾ(e,k)ピロロ(3,4-h)(1,4,13)オキサジアザシクロヘキサデシン-18,20(19H)-ジオン,9-((ジエチルアミノ)メチル)-6,7,10,11-テトラヒドロ-、(S)-）、サフィンゴール（1,3-オクタデカンジオール、2-アミノ-、(S-(R*,R*))-）、またはエンザスタウリン塩酸塩（1H-ピロール-2,5-ジオン、3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-4-(1-(1-(2-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル)-1H-インドール-3-イル)-、モノヒドロクロリド）、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２２３】

60) ROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、ROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤（Y-27632、HA-1077、H-1152および4-1-(アミノアルキル)-N-(4-ピリジル) シクロヘキサンカルボキサミド、またはその類似体や誘導体など）がある。

【０２２４】

61) CXCR3阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、CXCR3 阻害剤（T-487、T0906487、またはその類似体や誘導体など）がある。

【０２２５】

62) Itk阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、Itk阻害剤（BMS-509744 またはその類似体や誘導体など）がある。

【０２２６】

63) 細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、細胞質型ホスホリパーゼA_2-α阻害剤（エフィプラジブ（PLA-902）またはその類似体や誘導体など）である。

【０２２７】

64) PPAR作動薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、PPAR作動薬（メタボレックス（(-)-ベンゼン酢酸、4-クロロ-α-(3-(トリフルオロメチル)-フェノキシ)-、2-(アセチルアミノ)エチルエステル）、バラグリタゾン（5-(4-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル-メトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン）、シグリタゾン（2,4-チアゾリジンジオン、5-((4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)フェニル)メチル)-）、DRF

-10945、ファルグリタザル、GSK-677954、GW-409544、GW-501516、GW-590735、GW-590735、K-111、KRP-101、LSN-862、LY-519818、LY-674、LY-929、ムラグリタザル、BMS-298585（グリシン、N-((4-メトキシフェノキシ)カルボニル)-N-((4-(2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ)フェニル)メチル)-）、ネトグリタゾン;イサグリタゾン（2,4-チアゾリジンジオン、5-((6-((2-フルオロフェニル)メトキシ)-2-ナフタレニル)メチル)-）、アクトスAD-4833;U-72107A（2,4-チアゾリジンジオン、5-((4-(2-(5-エチル-2-ピリジニル)エトキシ)フェニル)メチル)-、モノヒドロクロリド（+/-)-）、JTT-501;PNU-182716（3,5-イソオキサゾリジンジオン、4-((4-(2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ)フェニル)メチル)-）、AVANDIA（SBPharmco Puerto Rico, Inc.（プエルトリコ）製、BRL-48482、BRL-49653、BRL-49653c、NyractaおよびVenvia（いずれもSmithKline Beecham（英国）製）、テサグリタザール（(2S)-2-エトキシ-3-(4-(2-(4-((メチルスルホニル)オキシ)フェニル)エトキシ)フェニル)プロパン酸）、トログリタゾン（2,4-チアゾリジンジオン、5-((4-((3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メトキシ)フェニル)メチル)-）、およびその類似体や誘導体など）である。

【０２２８】

65) 免疫抑制薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、免疫抑制剤（バテブラスト（シクロヘキサンカルボン酸、4-(((アミノイミノメチル)アミノ)メチル)-、4-(1,1-ジメチルエチル)フェニルエステル、トランス-）、シクロムニン、エキサルアミド（ベンズアミド、2-(ヘキシルオキシ)-）、LYN-001、CCI-779（ラパマイシン42-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロパノアート)）、1726、1726-D、AVE-1726、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２２９】

66) エルブ阻害剤

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、エルブ阻害剤（e.g.、カネルチニブ二塩酸塩（N-(4-(3-(クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キナゾリン-6-イル)-アクリルアミド二塩酸塩）、CP-724714、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２３０】

67) アポトーシス作動薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、アポトーシス作動薬（CEFLATONIN（CGX-635)（Chemgenex Therapeutics, Inc.（カリフォルニア州メンロパーク）製）、CHML、LBH-589、メトクロプルアミド（ベンズアミド、4-アミノ-5-クロロ-N-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-2-メトキシ-）、パツピロン（4,17-ジオキサビシクロ(14.1.0)ヘプタデカン-5,9-ジオン、7,11-ジヒドロキシ-8,8,10,12,16-ペンタメチル-3-(1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル、(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)）、AN-9、ピバネックス（ブタン酸、(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ)メチルエステル）、SL-100、SL-102、SL-11093、SL-11098、SL-11099、SL-93、SL-98、SL-99、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２３１】

68) リポコルチン作動薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、リポコルチン作動薬（CGP-13774（9α-クロロ-6α-フルオロ-11β,17α-ジヒドロキシ-16α-メチル-3-オキソ-1,4-アンドロスタジエン-17β-カルボン酸-メチルエステル-17-プロピオナート）、またはその類似体や誘導体など）である。

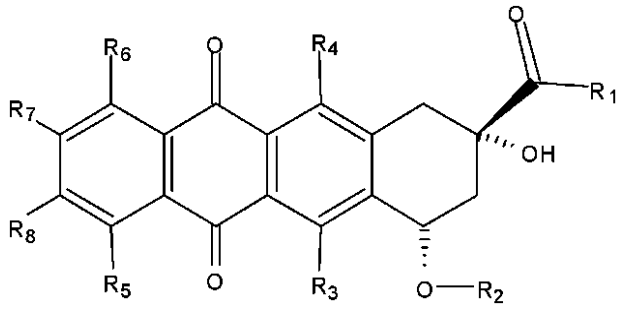
【０２３２】

69) VCAM-1拮抗薬

別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、VCAM-1拮抗薬（DW-908e、またはその類似体や誘導体など）である。

【０２３３】
70) コラーゲン拮抗薬
別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、コラーゲン拮抗薬（E-5050（ベンゼンプロパンアミド、4-(2,6-ジメチルヘプチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-β-メチル-）、ルフィロニル（2,4-ピリジンジカルボキサミド、N,N'-ビス(2-メトキシエチル)-）、またはその類似体や誘導体など）である。
【０２３４】
71) α2インテグリン拮抗薬
別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、α2インテグリン拮抗薬（E-7820、またはその類似体や誘導体など）である。
【０２３５】
72) TNFα阻害剤
別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、TNFα阻害剤（ピルビン酸エチル、Genz-29155、レンチナン（味の素（株）（日本））、リノミド（3-キノリンカルボキサミド、1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N,1-ジメチル-2-オキソ-N-フェニル-）、UR-1505、またはその類似体や誘導体など）である。
【０２３６】
73) 酸化窒素阻害剤
別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、酸化窒素阻害剤（グアニジオエチルジスルフィド、またはその類似体や誘導体など）がある。
【０２３７】
74) カテプシン阻害剤
別の実施例において、薬理学的に活性の化合物は、カテプシン阻害剤（SB-462795、またはその類似体や誘導体など）である。
【０２３８】
抗感染薬
本発明は、ポリマー組成物と薬剤の組み合わせも提供し、組成物または医療移植片の移植に伴う感染の可能性を低下させる。
【０２３９】
感染は、例えば医療装置や移植片などの異物の移植での一般的な合併症である。異物は、微生物にとって付着やコロニー形成のための理想的な場所となる。異物周囲の微小環境における感染に対する生体防衛が損なわれるという仮説もある。こうした要因から、医療移植片は、特に感染を受けやすいものとなり、こうした感染の根絶が、多くの場合に不可能ではないとしても困難なものとなっている。多くの場合、感染した移植片や装置は感染を根絶するために、体内から外科的に取り除かなければならない。
【０２４０】
本発明は、組成物から放出でき、非常に少量の用量で強力な抗菌活性を有する薬剤（化学療法薬など）を提供する。各種の抗感染薬を、本組成物と組み合わせて使用することができる。適する抗感染役は、実施例34で提供した試験法に基づき簡単に判断することができる)。下記でさらに詳細に述べるのは、下記のように、抗感染薬として使用できる薬剤についてのいくつかの代表例である。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B)フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G)白金錯体（シスプラチンなど）について、下記にさらに詳細に考察する。
【０２４１】
A. アントラサイクリン
一つの態様では、治療薬の抗感染薬はアントラサイクリンである。アントラサイクリンには、次の一般構造があり、ここでR基は、有機酸基の変種でもよい。
【０２４２】

【化５７】



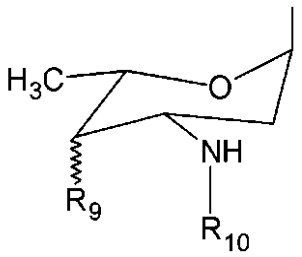
米国特許第5,594,158号によれば、適切なR基は次のとおりである。R_1は、CH_3またはCH_2OHで、R_2は、ダウノサミンまたはHで、R_3およびR_4は、それぞれにOH、NO_2、NH_2、F、Cl、Br、I、CN、Hまたはそれらから誘導した基のどれかで、R_5は、水素、ヒドロキシル、またはメトキシで、R_{6-8}はすべて水素である。あるいは、R_5とR_6が水素でR_7とR_8がアルキルまたはハロゲンであるか、その逆も同じである。

【０２４３】

米国特許第第5,843,903号によれば、R_1は複合糖質ペプチドでもよい。米国特許第4,296,105号によれば、R_5はエーテル連鎖のアルキル基でもよい。米国特許第4,215,062号によれば、R_5はOHまたはエーテル連鎖のアルキル基でもよい。R_1はまた、その終端部にC(O)結合部分を有するアルキルまたは分岐アルキル基などC(O)以外の基によりアントラサイクリン環に連結することもできるが、この例としては、$-CH_2CH(CH_2-X)C(O)-R_1$などがあり、ここでXは、水素またはアルキル基である（米国特許第4,215,062号を参照）。あるいはR_2は、官能基=N-NHC(O)-Yが結合した基とすることもでき、ここで、Yは、フェニルまたは置換フェニル環などの基である。その代わりとして、R_3は、次の構造を持ちうる。

【０２４４】

【化５８】



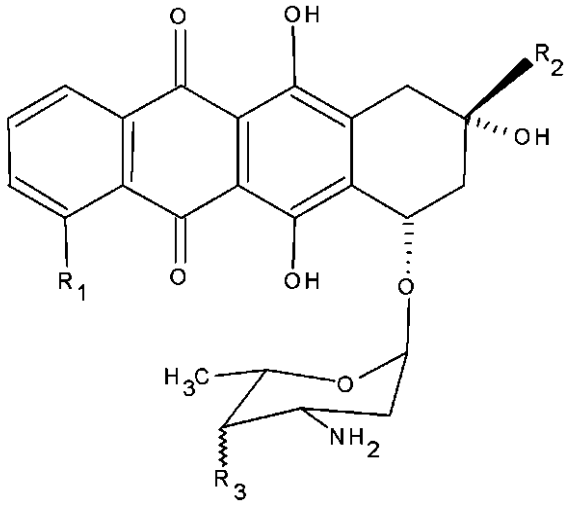
ここで、R_9は、環の平面内または平面外のOHであるか、またはR_3などの第二の糖部分である。R_{10}は、水素であるか、飽和もしくは部分的に飽和した5員もしくは6員の複素環式で少なくとも一つの環窒素を有する芳香族基などの基とともに二級アミンを形成する（米国特許第5,843,903号を参照）。その代わりとして、R_{10}は、構造$-C(O)CH(NHR_{11})(R_{12})$を有するアミノ酸から誘導することができ、ここで$R_{11}$はHであるか、または$R_{12}$とともに$C_{3-4}$部分のあるアルキレンを形成する。$R_{12}$には、水素、アルキル、アミノアルキル、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、フェニル、ベンジルまたはメチルチオなどがある（米国特許第4,296,105号を参照）。

【０２４５】

典型的なアントラサイクリンは、ドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、ゾルビシン、およびカルビシンである。適切な化合物は、次の構造を有する。

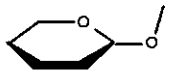
【０２４６】

【化５９】



【０２４７】

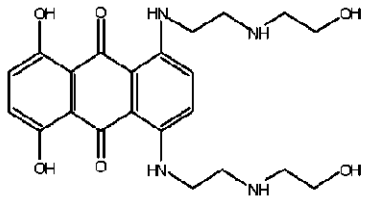
【化６０】

	R1	R2	R3
ドキソルビシン：	OCH_3	$C(O)CH_2OH$	OHは環平面外
エピルビシン：（ドキソルビシンの4'エピマー）	OCH_3	$C(O)CH_2OH$	OHは環平面内
ダウノルビシン：	OCH_3	$C(O)CH_3$	OHは環平面外
イダルビシン：	H	$C(O)CH_3$	OHは環平面外
ピラルビシン：	OCH_3	$C(O)CH_2OH$	
ゾルビシン：	OCH_3	$C(CH_3)(=N)NHC(O)C_6H_5$	OH
カルビシン：	OH	$C(O)CH_3$	OHは環平面外

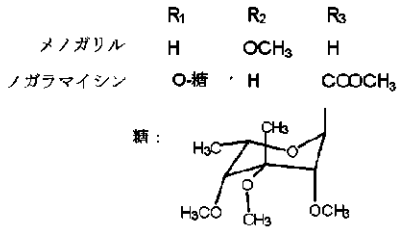
その他の適切なアントラサイクリンには、以下の構造を有するアントラマイシン、ミトキサントロン、メノガリル、ノガラマイシン、アクラシノマイシンA、オリボマイシンA、クロモマイシンA_3、およびプリカマイシンがある。

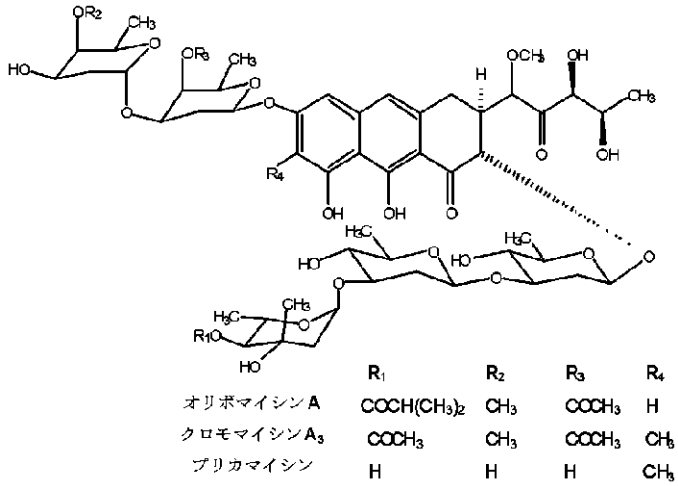
【０２４８】

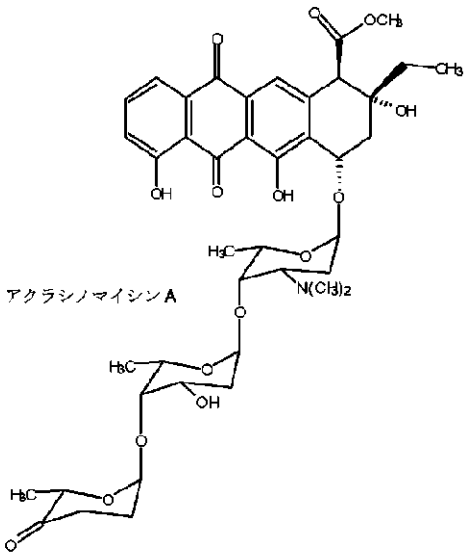
【化６１】



ミトキサントロン







その他の代表的なアントラサイクリンとしては、ドキソルビシン誘導体であるFCE 23762（Quaglia他、J. Liq. Chromatogr. 17(18)：3911-3923、1994）、アンナマイシン（Zou他、J. Pharm. Sci.82(11)：1151-1154、1993）、ルボキシル（Rapoport他、J. Controlled Release 58(2)：153-162、1999）、アントラサイクリンニ糖ドキソルビシン類似体（Pratesi他、Clin. Cancer Res. 4(11)：2833-2839、1998）、N-(トリフルオロアセチル)ドキソルビシンおよび4'-0-アセチル-N-(トリフルオロアセチル)ドキソルビシン（Berube & Lepage、Synth. Commun. 28(6)：1109-1116、1998）、2-ピロリノドキソルビシン（Nagy他、Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 95(4)：1794-1799、1998）、二糖ドキソルビシン類似体（Arcamone他、J. Nat'l CancerInst. 89(16)：1217-1223、1997）、4-デメトキシ-7-0-(2,6-ジデオキシ-4-0-(2,3,6-トリデオキシ-3-アミノ-α-L-lyxo-ヘキソピラノシル)-α-L-lyxo-ヘキソピラノシル)-アドリアミシノンドキソルビシン二糖類似体（Monteagudo他、Carbohydr. Res.300(1)：11-16、1997）、2-ピロリノドキソルビシン（Nagy他、Proc. Nat'lAcad. Sci. U.S.A. 94(2)：652-656、1997）、モルホリニルドキソルビシン類似体（Duran他、Cancer Chemother. Pharmacol. 38(3)：210-216、1996）、エンアミノマロニル-β-アラニンドキソルビシン誘導体（Seitz他、Tetrahedron Lett. 36(9)：1413-16、1995）、セファロスポリンドキソルビシン誘導体（Vrudhula他、J. Med. Chem.38(8)：1380-5、1995）、ヒドロキシルビシン（Solary他、Int. J. Cancer 58(1)：85-94、1994）、メトキシモルホリノドキソルビシン誘導体（Kuhl他、Cancer Chemother.Pharmacol. 33(1)：10-16、1993）、(6-マレイミドカプロイル)ヒドラゾンドキソルビシン誘導体（Willner他、Bioconjugate Chem. 4(6)：521-7、1993）、N-(5,5-ジアセトキシペント-1-イル）ドキソルビシン（Cherif & Farquhar、J. Med. Chem. 35(17)：3208-14、1992）、FCE 23762メトキシモルホリニルドキソルビシン誘導体（Ripamonti他、Br. J. Cancer 65(5)：703-7、1992）、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルドキソルビシン誘導体（Demant他、Biochim.Biophys. Acta 1118(1)：83-90、1991）、ポリデオキシヌクレオチドドキソルビシン誘導体（Ruggiero他、Biochim. Biophys. Acta 1129(3)：294-302、1991）、モルホリニルドキソルビシン誘導体（EPA 434960）、ミトキサントロンドキソルビシン類似

体（Krapcho他、J. Med. Chem.34(8)：2373-80. 1991）、AD198ドキソルビシン類似体（Traganos他、Cancer Res. 51(14)：3682-9、1991）、4-デメトキシ-3’-N-トリフルオロアセチルドキソルビシン（Horton他、Drug Des. Delivery 6(2)：123-9、1990）、4'-エピドキソルビシン（Drzewoski他、Pol. J. Pharmacol. Pharm. 40(2)：159-65、1988。Weenen他、Eur. J. CancerClin. Oncol. 20(7)：919-26、1984）、アルキル化シアノモルホリノドキソルビシン誘導体（Scudder他、J. Nat'l Cancer Inst. 80(16)：1294-8、1988）、デオキシジヒドロヨードオキソルビシン（EPA 275966）、アドリブラスチン（Kalishevskaya他、Vestn. Mosk. Univ.、16(Biol. 1)：21-7、1988）、4'-デオキシドキソルビシン（Schoelzel他、Leuk. Res. 10(12)：1455-9、1986）、4-デメチオキシ-4'-o-メチルドキソルビシン（Giuliani他、Proc. Int.Congr. Chemother. 16：285-70-285-77、1983）、3'-デアミノ-3'-ヒドロキシドキソルビシン（Horton他、J. Antibiot. 37(8)：853-8、1984）、4-デメチオキシドキソルビシン類似体（Barbieri他、Drugs Exp. Clin. Res. 10(2)：85-90、1984）、N-L-ロイシルドキソルビシン誘導体（Trouet他、Anthracyclines (Proc. Int. Symp. TumorPharmacother.)、179-81、1983）、3'-デアミノ-3'-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)ドキソルビシン誘導体（4,314,054）、3'-デアミノ-3'-(4-モルトリニル)ドキソルビシン誘導体（4,301,277）、4'-デオキシドキソルビシンおよび4'-o-メチルドキソルビシン（Giuliani他、Int. J. Cancer 27(1)：5-13、1981）、アグリコンドキソルビシン誘導体（Chan & Watson、J. Pharm. Sci.67(12)：1748-52、1978）、SM 5887（Pharma Japan 1468：20、1995）、MX-2（Pharma Japan 1420：19、1994）、4'-デオキシ-13(S)-ジヒドロ-4'-ヨードドキソルビシン（EP 275966）、モルホリニルドキソルビシン誘導体（EPA 434960）、3'-デアミノ-3'-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)ドキソルビシン誘導体（米国第4,314,054号）、ドキソルビシン-14-吉草酸塩、モルホリノドキソルビシン（米国第5,004,606号）、3’-デアミノ-3’-(3’’-シアノ-4’’-モルホリニルドキソルビシン、3’-デアミノ-3’-(3’’-シアノ-4’’-モルホリニル)-13-ジヒドキソルビシン、(3’-デアミノ-3’-(3’’-シアノ-4’’-モルホリニル) ダウノルビシン、3’-デアミノ-3’-(3’’-シアノ-4’’-モルホリニル)-3-ジヒドロダウノルビシン、および3’-デアミノ-3’-(4’’-モルホリニル-5-イミノドキソルビシンおよび誘導体（米国第4,585,859号）、3'-デアミノ-3'-(4-メトキシ-1-ピペリジニル)ドキソルビシン誘導体（米国第4,314,054号）、3'-デアミノ-3'-(4-モルトリニル)ドキソルビシン誘導体（米国第4,301,277号）などがある。

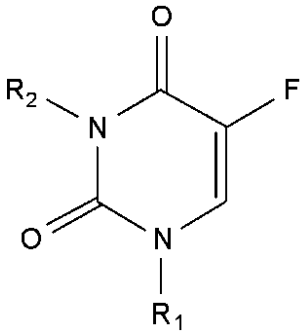
【０２４９】

B. フルオロピリミジン類似体

別の態様においては、繊維形成阻害治療薬は、5-フルオロウウラシル、またはその類似体か誘導体などのフルオロピリミジン類似体であり、カルモフール、ドキシフルリジン、エミテフル、テガフール、およびフロクスウリジンなどがある。典型的な化合物は、次の構造を有する。

【０２５０】

【化６２】

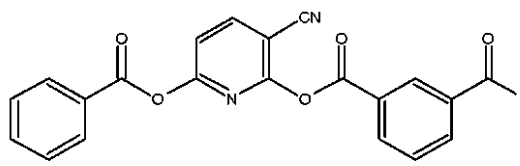


【０２５１】

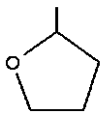
【化６３】

	R1	R2
5-フルオロウラシル	H	H
カルモフール	$C(O)NH(CH_2)_5CH_3$	H
ドキシフルリジン	A_1	H
フロクスウリジン	A_2	H
エミテフル	$CH_2OCH_2CH_3$	B
テガフル	C	H

B



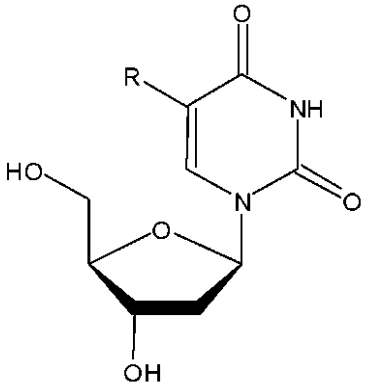
C



その他の適切なフルオロピリミジン類似体としては、5-FudR（5-フルオロ-デオキシウリジン）、またはその類似体か誘導体があり、これには、5-ヨードデオキシウリジン（5-IudR）、5-ブロモデオキシウリジン（5-BudR）、フルオロウリジントリホスファート（5-FUTP）およびフルオロデオキシウリジンモノホスファート（5-dFUMP）などがある。典型的な化合物は、次の構造を有する。

【０２５２】

【化６４】



5-フルオロ-2'-デオキシウリジン： R = F

5-ブロモ-2'-デオキシウリジン： R = Br

5-ヨード-2'-デオキシウリジン： R = I

フルオロピリミジン類似体のその他の代表的な実施例には、5-フルオロウウラシルのN3-アルキル化した類似体（Kozai他、J. Chem. Soc.、PerkinTrans. 1(19)：3145-3146、1998）、1,4-オキサヘテロエパン部分のある5-フルオロウラシル誘導体（Gomez他、Tetrahedron54(43)：13295-13312、1998）、5-フルオロウウラシルおよびヌクレオシド類似体（Li、AnticancerRes. 17(1A)：21-27、1997）、シス-およびトランス-5-フルオロ-5,6-ジヒドロ-6-アルコキシウラシル（Van derWilt他、Br. J. Cancer 68(4)：702-7、1993）、シクロペンタン 5-フルオロウラシル類似体（HronowskiおよびSzarek、Can.J. Chem. 70(4)：1162-9、1992）、A-OT-フルオロウウラシル（Zhang他、Zongguo Yiyao Gongye Zazhi 20(11)：513-15、1989）、N4-トリメトキシベンゾイル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジンおよび5'-デオキシ-5-フルオロウリジン（Miwa他、Chem.Pharm. Bull. 38(4)：998-1003、1990）、1-ヘキシルカルバモイル-5-フルオロウウラシル（Hoshi他、J.Pharmacobio-Dun. 3(9)：478-81、1980、Maehara他、Chemotherapy (Basel) 34(6)：484-9、1988）、B-3839（Prajda他、InVivo 2(2)：151-4、1988）、ウラシル-1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウウラシル（Anai他、Oncology 45(3)：144-7、1988）、1-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-5-フルオロウウラシル（Suzuko他、Mol.Pharmacol. 31(3)：301-6、1987）、ドキシフルリジン（Matuura他、Oyo Yakuri 29(5)：803-31、1985）、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン（BollagおよびHartmann、Eur.J. Cancer 16(4)：427-32、1980）、1-アセチル-3-O-トルイル-5-フルオロウウラシル（Okada、HiroshimaJ. Med. Sci. 28(1)：49-66、1979）、5-フルオロウウラシル-m-ホルミルベンゼン-スルホナート（JP 55059173）、N'-(2-フラニジル)-5-フルオロウウラシル（JP53149985）および1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウウラシル（JP 52089680）などがある。

【０２５３】

これらの化合物は、ピリミジンの代謝拮抗剤の役目をすることで、治療薬として機能すると考えられる。

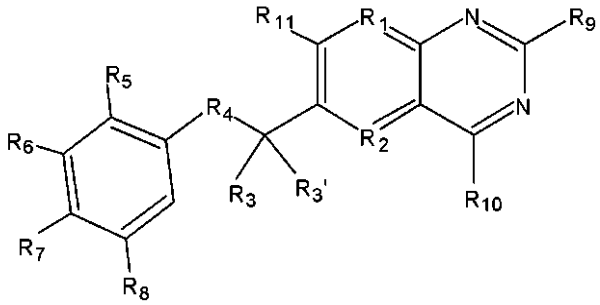
【０２５４】

C. 葉酸拮抗薬

別の態様においては、繊維形成阻害治療薬は、メトトレキサートまたはその誘導体か類似体などの葉酸拮抗薬で、これには、エダトレキサート、トリメトレキサート、ラルチトレキセド、ピリトレキシム、デノプテリン、トムデックス、およびプテロプテリンなどがある。メトトレキサート類似体は、次の一般構造を有する。

【０２５５】

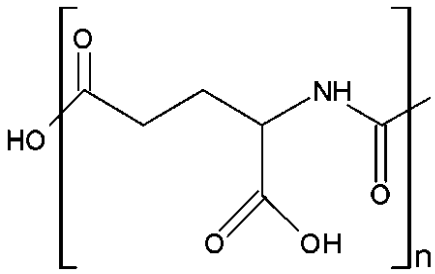
【化６５】



R基としては、有機酸基、特に米国特許番号5,166,149および5,382,582に記載された基から選択できる。R_1は窒素、R_2は窒素または$C(CH_3)$、R_3とR_3'は水素またはアルキル（CH_3など）、R_4は単結合またはNR（ここでRはHまたはアルキル基）とすることができる。$R_{5,6,8}$はH、OCH_3とできるほか、その代わりとしてハロゲンまたはヒドロ基とすることもできる。R_7は、次の一般構造のある側鎖である。

【０２５６】

【化６６】



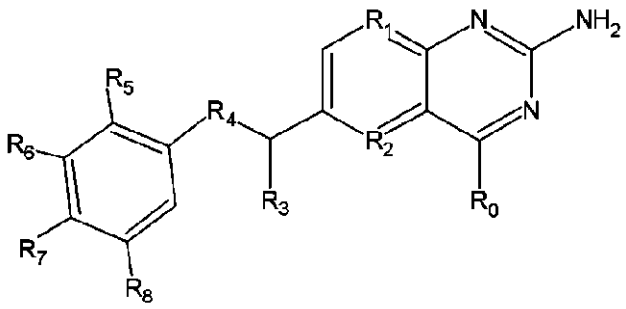
ここで、メトトレキサートではn = 1、プテロプテリンではn = 3である。側鎖にあるカルボキシル基は、エステル化したり、Zn^{2+}塩類などの塩類を形成させたりできる。R_9およびR_{10}は、NH_2とすることができ、またアルキル置換することもできる。

【０２５７】

典型的な葉酸拮抗薬化合物は、次の構造を有する。

【０２５８】

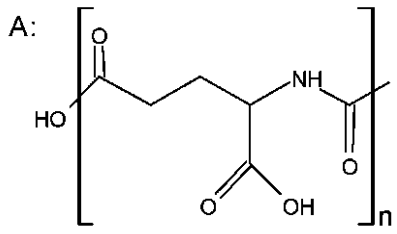
【化６７】

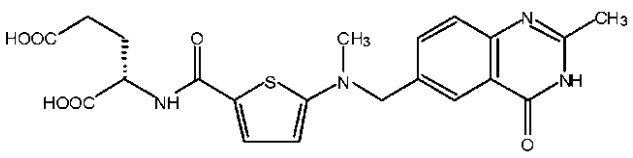


	R0	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
メトトレキサート	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
エダトレキサート	NH_2	N	N	H	$CH(CH_2CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
トリメトレキサート	NH_2	CH	$C(CH_3)$	H	NH	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
プテロプテリン	OH	N	N	H	NH	H	H	A (n=3)	H
デノプテリン	OH	N	N	CH_3	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
ペリトレキシム	NH_2	N	$C(CH_3)$	H	単結合	OCH_3	H	H	OCH_3

【０２５９】

【化６８】





トムデックス

その他の代表的な例としては、6-S-アミノアシルオキシメチルメルカプトプリン誘導体（Harada他、Chem. Pharm. Bull. 43(10)：793-6、1995）、6-メルカプトプリン（6-MP）（Kashida他、Biol.Pharm. Bull. 18(11)：1492-7、1995）、7,8-ポリメチレンイミダゾ-1,3,2-ジアザホスホリン（Nilov他、Mendeleev Commun. 2：67、1995）、アザチオプリン（Chifotides他、J. Inorg. Biochem. 56(4)：249-64、1994）、メチル-D-グルコピラノシドメルカプトプリン誘導体（DaSilva他、Eur. J. Med. Chem. 29(2)：149-52、1994）

およびs-アルキニルメルカプトプリン誘導体（Ratsino他、Khim.-Farm.Zh. 15(8)：65-7、1981）のほか、インドリン環および変性したオルニチン酸またはグルタミン酸を含むメトトレキサート誘導体（Matsuoka他、Chem.Pharm. Bull. 45(7)：1146-1150、1997）、アルキル-置換ベンゼン環Cを含むメトトレキサート誘導体（Matsuoka他、Chem.Pharm. Bull. 44(12)：2287-2293、1996）、ベンゾオキサジンまたはベンゾチアジン部分を含むメトトレキサート誘導体（Matsuoka他、J.Med. Chem. 40(1)：105-111、1997）、10-デアザアミノプテリン類似体（DeGraw他、J. Med. Chem. 40(3)：370-376、1997）、5-デアザアミノプテリンおよび5,10-ジデアザアミノプテリンメトトレキサート類似体（Piper他、J. Med. Chem. 40(3)：377-384、1997）、インドリン部分を含むメトトレキサート誘導体（Matsuoka他、Chem.Pharm. Bull. 44(7)：1332-1337、1996）、親油性アミドメトトレキサート誘導体（Pignatello他、WorldMeet. Pharm., Biopharm. Pharm. Technol.、563-4、1995）、L-スレオ-(2S, 4S)-4-フルオログルタミン酸およびDL-3,3-ジフルオログルタミン酸を含むメトトレキサート類似体（Hart他、J.Med. Chem. 39(1)：56-65、1996）、メトトレキサートテトラヒドロキナゾリン類似体（Gangjee他、J.Heterocycl. Chem. 32(1)：243-8、1995）、N-(L-アミノアシル）メトトレキサート誘導体（Cheung他、Pteridines3(1-2)：101-2、1992）、ビオチンメトトレキサート誘導体（Fan他、Pteridines 3(1-2)：131-2、1992）、D-グルタミン酸またはD-エリトロウ、スレオ-4-フルオログルタミン酸メトトレキサート類似体（McGuire他、Biochem.Pharmacol. 42(12)：2400-3、1991）、β,γ-メタノメトトレキサート類似体（Rosowsky他、Pteridines2(3)：133-9、1991）、10-デアザアミノプテリン（10-EDAM）類似体（Braakhuis他、Chem. Biol.Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.、1027-30、1989）、γ-テトラゾールメトトレキサート類似体（Kalman他、Chem.Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.、1154-7、1989）、N-(L-α-アミノアシル）メトトレキサート誘導体（Cheung他、Heterocycles28(2)：751-8、1989）、アミノプテリンのメタおよびオルト異性体（Rosowsky他、J. Med. Chem. 32(12)：2582、1989）、ヒドロキシメチルメトトレキサート（DE267495）、γ-フルオロメトトレキサート（McGuire他、Cancer Res. 49(16)：4517-25、1989）、ポリグルタミルメトトレキサート誘導体（Kumar他、Cancer Res. 46(10)：5020-3、1986）、ゲム-ジホスホナートメトトレキサート類似体（WO 88/06158）、α-およびγ-置換メトトレキサート類似体（Tsushima他、Tetrahedron44(17)：5375-87、1988）、5-メチル-5-デアザメトトレキサート類似体（4,725,687）、Nδ-アシル-Nα-(4-アミノ-4-デオキシプテロイル)-L-オルニチン誘導体（Rosowsky他、J.Med. Chem. 31(7)：1332-7、1988）、8-デアザメトトレキサート類似体（Kuehl他、Cancer Res. 48(6)：1481-8、1988）、アシビシンメトトレキサート類似体（Rosowsky他、J. Med. Chem. 30(8)：1463-9、1987）、重合体のプラチノールメトトレキサート誘導体（Carraher他、Polym.Sci. Technol. (Plenum)、35(Adv. Biomed. Polym.)：311-24、1987）、メトトレキサート-γ-ジミリストイルホファチジルエタノールアミン（Kinsky他、Biochim.Biophys. Acta 917(2)：211-18、1987）、メトトレキサートポリグルタマート類似体（Rosowsky他、Chem. Biol.Pteridines, Pteridines Folic Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines FolicAcid Deriv.：Chem., Biol. Clin. Aspects：985-8、1986）、ポリ-γ-グルタミルメトトレキサート誘導体（Kisliuk他、Chem.Biol. Pteridines, Pteridines Folic Acid Deriv., Proc. Int. Symp. PteridinesFolic Acid Deriv.：Chem., Biol. Clin. Aspects：989-92、1986）、デオキシウリジル酸メトトレキサート誘導体（Webber他、Chem.Biol. Pteridines, Pteridines Folic Acid Deriv., Proc. Int. Symp. PteridinesFolic Acid Deriv.：Chem., Biol. Clin. Aspects：659-62、1986)、ヨードアセチルリジンメトトレキサート類似体（Delcamp他、Chem.Biol. Pteridines, Pteridines Folic Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.：Chem., Biol. Clin. Aspects：807-9、1986）、2,.ω.-ジアミノアルカノイド酸を含むメトトレキサート類似体（McGuire他、Biochem.Pharmacol. 35(15)：2607-13、1986）、ポリグルタマートメトトレキサート誘導体（KamenおよびWinick、Methods Enzymol. 122 (Vitam. Coenzymes, Pt. G)：339-46、1986）、5-メチル-5-デアザ類似体（Piper他、J.Med. Chem. 29(6)：1080-7、1986）、キナゾリン

メトトレキサート類似体（Mastropaolo他、J. Med.Chem. 29(1)：155-8、1986）、ピラジンメトトレキサート類似体（LeverおよびVestal、J. Heterocycl.Chem. 22(1)：5-6、1985）、システイン酸およびホモシステイン酸メトトレキサート類似体（4,490,529）、γ-tert-ブチルメトトレキサートエステル（Rosowsky他、J.Med. Chem. 28(5)：660-7、1985）、フルオリナテドメトトレキサート類似体（Tsushima他、Heterocycles23(1)：45-9、1985）、葉酸メトトレキサート類似体（Trombe、J. Bacteriol. 160(3)：849-53、1984）、ホスホノグルタミン酸類似体（SturtzおよびGuillamot、Eur.J. Med. Chem.--Chim. Ther. 19(3)：267-73、1984）、ポリ（L-リジン）メトトレキサート共役体（Rosowsky他、J.Med. Chem. 27(7)：888-93、1984）、ジリシンおよびトリリシンメトトレキサート誘導体（ForschおよびRosowsky、J.Org. Chem. 49(7)：1305-9、1984）、7-ヒドロキシメトトレキサート（Fabre他、Cancer Res. 43(10)：4648-52、1983）、ポリ-γ-グルタミルメトトレキサート類似体（PiperおよびMontgomery、Adv.Exp. Med. Biol., 163(Folyl Antifolyl Polyglutamates)：95-100、1983）、3',5'-ジクロロメトトレキサート（RosowskyおよびYu、J.Med. Chem. 26(10)：1448-52、1983）、ジアゾケトンおよびクロロメチルケトンメトトレキサート類似体（Gangjee他、J.Pharm. Sci. 71(6)：717-19、1982）、10-プロパルギルアミノプテリンおよびアルキルメトトレキサート同族体（Piper他、J.Med. Chem. 25(7)：877-80、1982）、メトトレキサートのレクチン誘導体（Lin他、JNCI 66(3)：523-8、1981）、ポリグルタマートメトトレキサート誘導体（Galivan、Mol.Pharmacol. 17(1)：105-10、1980）、ハロゲン化メトトレキサート誘導体（Fox、JNCI 58(4)：J955-8、1977）、8-アルキル-7,8-ジヒドロ類似体（Chaykovsky他、J.Med. Chem. 20(10)：J1323-7、1977）、7-メチルメトトレキサート誘導体およびジクロロメトトレキサート（RosowskyおよびChen、J.Med. Chem. 17(12)：J1308-11、1974）、親油性メトトレキサート誘導体および3',5'-ジクロロメトトレキサート（Rosowsky、J.Med. Chem. 16(10)：J1190-3、1973）、デアザアメトプテリン類似体（Montgomery他、Ann. N.Y.Acad. Sci. 186：J227-34、1971）、MX068（Pharma Japan、1658：18、1999）ならびにシステイン酸およびホモシステイン酸メトトレキサート類似体（EPA0142220）などがある。

【０２６０】

これらの化合物は、葉酸の代謝拮抗剤として機能すると考えられる。

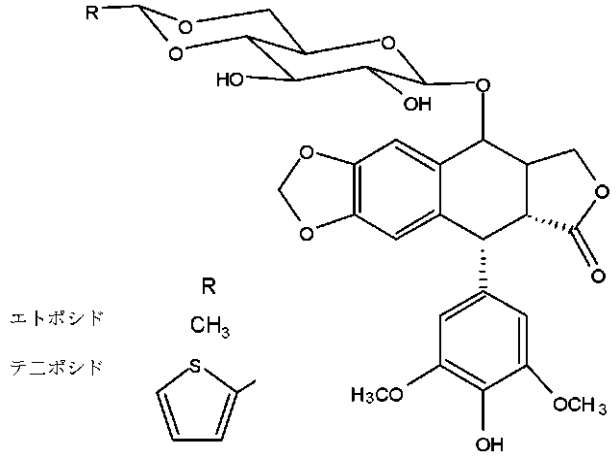
【０２６１】

D. ポドフィロトキシン

別の面において、抗感染治療薬はポドフィロトキシン、またはその誘導体や類似体である。この種類の典型的な化合物には、エトポシドやテニポシドがあり、次の構造を有する。

【０２６２】

【化６９】



ポドフィロトキシンのその他の代表的な実施例には、Cu(II)-VP-16（エトポシド）錯体（Tawa他、Bioorg. Med. Chem. 6(7)：1003-1008、1998）、ピロールカルボキサミジノを含むエトポシド類似体（Ji他、Bioorg.Med. Chem. Lett. 7(5)：607-612、1997）、4β-

アミノエトポシド類似体（Hu、University of NorthCarolina Dissertation、1992）、γ-ラクトン環-変性アリールアミノエトポシド類似体（Zhou他、J. Med. Chem. 37(2)：287-92、1994）、N-グルコシルエトポシド類似体（Allevi他、TetrahedronLett. 34(45)：7313-16、1993）、エトポシドA-環類似体（Kadow他、Bioorg. Med. Chem.Lett. 2(1)：17-22、1992）、4'-デスヒドロキシ-4'-メチル エトポシド（Saulnier他、Bioorg. Med.Chem. Lett. 2(10)：1213-18、1992）、ペンズルム環エトポシド類似体（Sinha他、Eur. J. Cancer 26(5)：590-3、1990）およびE-環デスオキシエトポシド類似体（Saulnier他、J.Med. Chem. 32(7)：1418-20、1989）などがある。

【０２６３】

これらの化合物は、トポイソメラーゼII阻害剤および／またはDNA切断剤として機能すると考えられる。

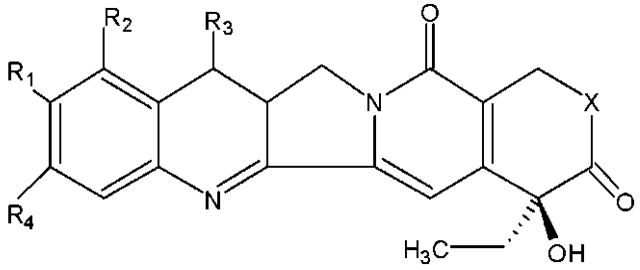
【０２６４】

E. カンプトセシン

別の態様においては、抗感染治療薬はカンプトセシン、またはその類似体か誘導体である。カンプトセシンは、次の一般構造を有する。

【０２６５】

【化７０】



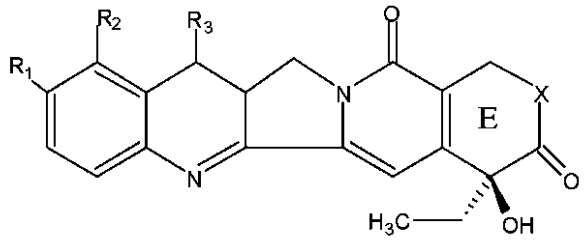
この構造で、一般にXは酸素であるが、21-ラクタム誘導体の場合には、NHなどのその他の基とすることができる。R_1は通常、水素またはOHであるが、終端をヒドロキシル化したC_{1-3}アルカンなど、その他の基でもよい。R_2は通常、水素または$(CH_3)_2NHCH_2$などアミノを含有する基であるが、NO_2、NH_2、ハロゲンなど、その他の基（米国特許第5,552,156号などに開示）、またはこれらの基を含む単鎖アルカンでもよい。R_3は通常、水素またはC_2H_5などの短鎖アルキルである。R_4は通常、水素であるが、R_1のあるメチレンジオキシ基など、その他の基でもよい。

【０２６６】

典型的なカンプトセシン化合物としては、トポテカン、イリノテカン (CPT-11)、9-アミノカンプトテシン、21-ラクタム-20(S)-カンプトセシン、10,11-メチレンジオキシカンプトテシン、SN-38、9-ニトロカンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシンなどがある。典型的な化合物は、次の構造を有する。

【０２６７】

【化７１】



	R_1	R_2	R_3
カプトセシン：	H	H	H
トポテカン：	OH	$(CH_3)_2NHCH_2$	H
SN-38:	OH	H	C_2H_5

X：ほとんどの類似体にはO、21-ラクタム類似体にはNH

カンプトセシンには、ここに示すとおり5つの環がある。活性を最大にし毒性を最小にするには、ラベルEのある環は、原型を保っている必要がある（カルボン酸塩の形態ではなくラクトン）。

【０２６８】

カンプトセシンは、トポイソメラーゼ阻害剤および／またはDNA切断剤として機能すると考えられる。

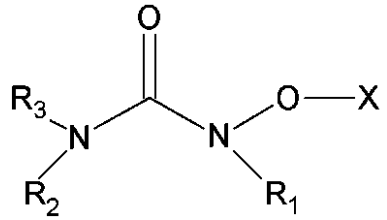
【０２６９】

F. ヒドロキシウレア

本発明の抗感染治療薬はヒドロキシウレアでもよい。ヒドロキシウレアは、次の一般構造を有する。

【０２７０】

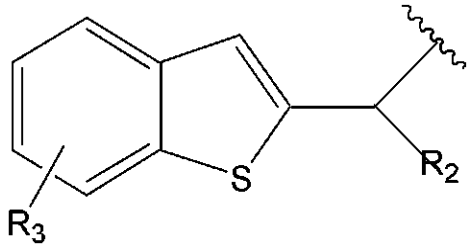
【化７２】



適切なヒドロキシウレアは、例えば、米国特許第6,080,874号に開示されているが、ここでR_1は次の式のとおりで、

【０２７１】

【化７３】



;

R_2は、1～4個の炭素を有するアルキル基で、R_3は、水素、アシル、メチル、エチルおよびその混合物のいずれかで、それにはメチルエテルなどがある。

【０２７２】

その他の適切なヒドロキシウレアは、米国特許第5,665,768号などで開示されており、ここでR_1は、例えば N-(3-(5-(4-フルオロフェニルチオ)-フリル)-2-シクロペンテン-1-イル)N-ヒドロキシウレアなどのシクロアルケニル基で、R_2は水素または1～4個の炭素を

有するアルキル基で、R_3は水素で、Xは、水素または陽イオンである。

【０２７３】

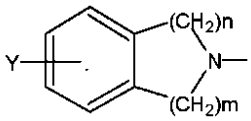
その他の適切なヒドロキシウレアは、米国特許第4,299,778号などで開示されており、ここで、R_1は1個または複数のフッ素原子で置換したフェニル基で、R_2はシクロプロピル基で、R_3およびXは水素である。

【０２７４】

その他の適切なヒドロキシウレアは、米国特許第5,066,658号などで開示されており、ここでR_2およびR_3は隣接窒素とともに次式を形成する。

【０２７５】

【化７４】



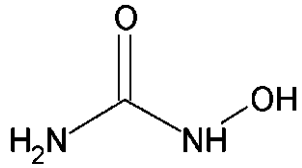
ここで、mは、1または2、nは0～2、Yはアルキル基である。

【０２７６】

一つの態様では、ヒドロキシウレアは、次の構造を有する。

【０２７７】

【化７５】



ヒドロキシウレア

これらの化合物はDNA合成を阻害することで機能すると考えられる。

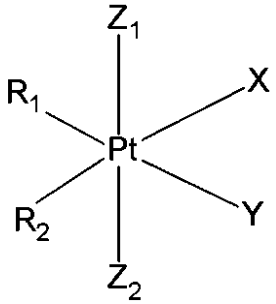
【０２７８】

G. 白金錯体

別の態様においては、抗感染治療薬は、白金化合物である。一般に、適切な白金錯体は、Pt(II)またはPt(IV)の錯体で、次の基本構造を有する。

【０２７９】

【化７６】



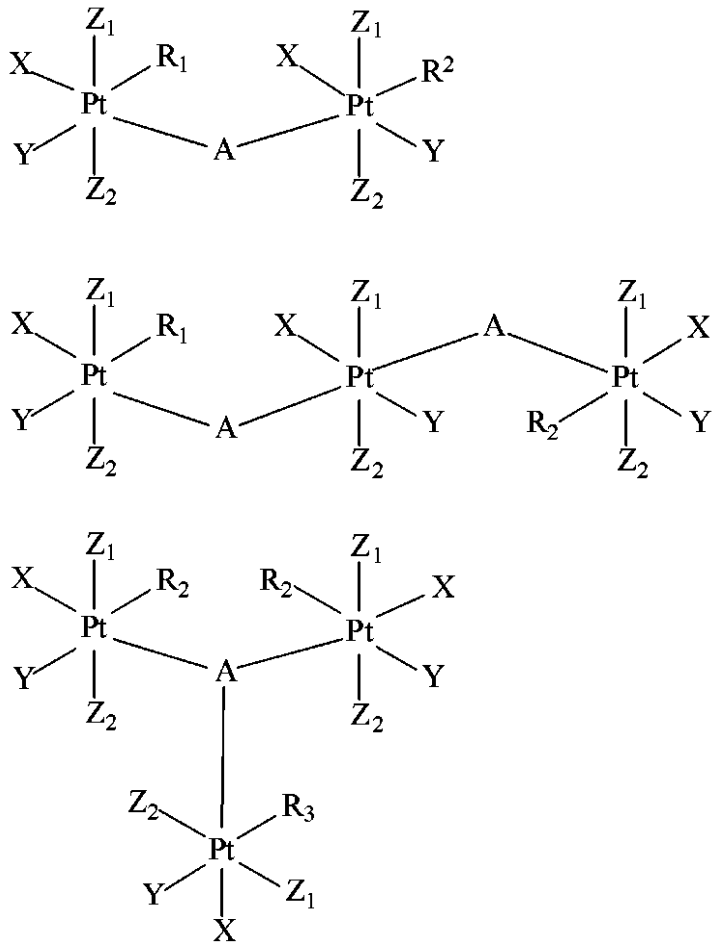
ここで、XおよびYは、硫酸塩、リン酸塩、カルボン酸塩、およびハロゲンなどのアニオン性脱離基である。R_1およびR_2は、アルキル、アミン、アミノアルキルで、さらに置換することができ、基本的に不活性または架橋基である。Pt(II)錯体では、Z_1およびZ_2は存在しない。Pt(IV)では、Z_1およびZ_2は、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボン酸塩、エステル、硫酸塩またはリン酸塩などの陰性基となりうる。米国特許第4,588,831と4,250,189も参照。

【０２８０】

適切な白金錯体には、複数の白金原子を含みうる。米国特許第5,409,915号および第5,380,897号を参照。例えば、白金ビス錯体または三白金錯体の種類：

【０２８１】

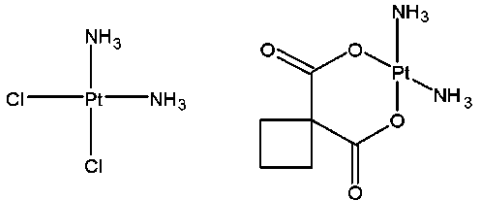
【化７７】



典型的な白金化合物には、以下の構造を有するシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびミボプラチンがある。

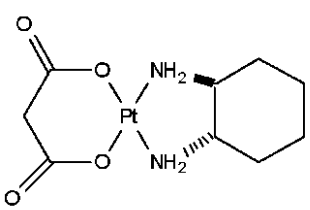
【０２８２】

【化７８】

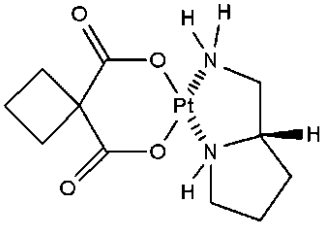


シスプラチン

カルボプラチン



オキサリプラチン



ミボプラチン

その他の代表的白金化合物には、$(CPA)_2Pt(DOLYM)$および(DACH)Pt(DOLYM)シスプラチン（Choi他、Arch. Pharmacal Res. 22(2)：151-156、1999）、シス-($PtCl_2$(4,7-H-5-メチル-7-オキソ)1,2,4(トリアゾロ(1,5-a)ピリミジン)$_2$)（Navarro他、J. Med. Chem. 41(3)：332-338、1998）、(Pt(シス-1,4-DACH)(トランス-Cl_2)(CBDCA)) ・ 1/2MeOH シスプラ

チン（Shamsuddin他、Inorg. Chem. 36(25)：5969-5971、1997）、4-ピリドキサートジアンミンヒドロキシ白金（Tokunaga他、Pharm.Sci. 3(7)：353-356、1997）、Pt(II)・・・Pt(II)(Pt_2(NHCHN(C(CH_2)(CH_3)))$_4$)（Navarro他、Inorg.Chem. 35(26)：7829-7835、1996)、254-Sシスプラチン類似体（Koga他、Neurol. Res. 18(3)：244-247、1996）、o-フェニレンジアミンリガンドを持つシスプラチン類似体（KoeckerbauerおよびBednarski、J.Inorg. Biochem. 62(4)：281-298、1996）、トランス、シス-(Pt(OAc)$_2$$I_2$(エン))（Kratochwil他、J. Med. Chem. 39(13)：2499-2507、1996）、エストロゲンの1,2-ジアリールエチレンジアミンリガンド（硫黄を含むアミノ酸およびグルタチオンとともに）を含むシスプラチン類似体（Bednarski、J.Inorg. Biochem. 62(1)：75、1996）、シス-1,4-ジアミノシクロヘキサンシスプラチン類似体（Shamsuddin他、J.Inorg. Biochem. 61(4)：291-301、1996）、シス-(Pt(NH_3)(4-アミノTEMP-O){d(GpG)})の5' 配向異性体（DunhamおよびLippard、J.Am. Chem. Soc. 117(43)：10702-12、1995）、キレート化ジアミンを含むシスプラチン類似体（KoeckerbauerおよびBednarski、J.Pharm. Sci. 84(7)：819-23、1995）、1,2-ジアリールエチレンアミンリガンドを含むシスプラチン類似体（Otto他、J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121(1)：31-8、1995）、(エチレンジアミン)白金(II)錯体（Pasini他、J.Chem. Soc., Dalton Trans. 4：579-85、1995）、CI-973シスプラチン類似体（Yang他、Int.J. Oncol. 5(3)：597-602、1994）、シス-ジアンミンジクロロ白金(II)およびその類似体シス-1,1-シクロブタンジカルボシラト(2R)-2-メチル-1,4-ブタンジアム-ミン白金(II)およびシス-ジアンミン(グリコラト)白金（ClaycampおよびZimbrick、J.Inorg. Biochem.、26(4)：257-67、1986。Fan他、Cancer Res. 48(11)：3135-9、1988。Heiger-Bernays他、Biochemistry29(36)：8461-6、1990。Kikkawa他、J. Exp. Clin. Cancer Res. 12(4)：233-40、1993。Murray他、Biochemistry31(47)：11812-17、1992。Takahashi他、Cancer Chemother. Pharmacol. 33(1)：31-5、1993）、シス-アミン-シクロヘキシルアミン-ジクロロ白金(II)（Yoshida他、Biochem.Pharmacol. 48(4)：793-9、1994）、ゲム-ジホスホナートシスプラチン類似体（FR 2683529）、(メソ-1,2-ビス(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシプレニル)エチレンジアミン)ジクロロ白金(II)（Bednarski他、J. Med. Chem. 35(23)：4479-85、1992）、鎖状のダンシル基を含むシスプラチン類似体（Hartwig他、J.Am. Chem. Soc. 114(21)：8292-3、1992）、白金(II)ポリアミン（Siegmann他、Inorg. Met.-ContainingPolym. Mater.、(Proc. Am. Chem. Soc. Int. Symp.)、335-61、1990）、シス-(3H)ジクロロ(エチレンジアミン)白金(II)(Eastman、Anal. Biochem. 197(2)：311-15、1991)、トランス-ジアンミンジクロロ白金(II)およびシス-(Pt(NH_3)$_2$(N_3-シトシン)Cl)(BellonおよびLippard、Biophys. Chem. 35(2-3)：179-88、1990)、3H-シス-1,2-ジアミノシクロヘキサンジクロロ白金(II)および3H-シス-1,2-ジアミノシクロヘキサンマロナト白金(II)（Oswald他、Res.Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 64(1)：41-58、1989）、ジアミノカルボキシラト白金（EPA 296321）、トランス-(D,1)-1,2-ジアミノシクロヘキサン担体リガンドを含む白金類似体（WyrickおよびChaney、J.Labelled Compd. Radiopharm. 25(4)：349-57、1988）、アミノアルキルアミノアントラキノン由来のシスプラチン類似体（Kitov他、Eur.J. Med. Chem. 23(4)：381-3、1988）、スピロプラチン、カルボプラチン、イプロプラチンおよびJM40白金類似体（Schroyen他、Eur.J. Cancer Clin. Oncol. 24(8)：1309-12、1988）、ビデンタートテルチアリジアミンを含むシス白金誘導体（Orbell他、Inorg.Chim. Acta 152(2)：125-34、1988）、白金(II)、白金(IV)（LiuおよびWang、Shandong YikeDaxue Xuebao 24(1)：35-41、1986）、シス-ジアンミン(1,1-シクロブタンジカルボキシラト-)白金(II)（カルボプラチン、JM8)およびエチレンジアンミン-マロナト白金(II)(JM40)（Begg他、Radiother. Oncol. 9(2)：157-65、1987）、JM8およびJM9シスプラチン類似体（Harstrick他、Int.J. Androl. 10(1)、139-45、1987）、(NPr4)2((PtCL4).シス-(PtCl2-(NH2Me)2))（Brammer他、J.Chem. Soc., Chem. Commun. 6：443-5、1987）、脂肪族トリカルボン酸白金錯体（EPA 185225）、シス-ジクロロ(アミノ酸)(tert-ブチルアミン)白金(II)錯体（PasiniおよびBersanetti、Inorg.Chim. Acta 107(4)：259-67、1985）などがある。これらの化合物は、DNAに結合することにより、つまりDNAのアルキル化剤としての役割をすることにより、機能すると考えられる。

【０２８３】

抗感染薬の投与量

本発明に基づき感染を予防または阻害するために本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類、治癒部位、治療する症状の種類を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、抗感染薬は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。

【０２８４】

単独でまたは組み合わせにより使用する典型的な抗感染薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物内の抗感染薬の合計量（投与量）は、約0.01 μg～1 μg、約1 μg～10 μg、約10 μg～1 mg、約1 mg～10 mg、約10 mg～100 mg、約100mg～250 mg、約250 mg～1000 mgのいずれかの範囲である。抗感染薬の塗布先である装置または組織表面の単位面積当たりの薬剤の投与量（用量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}のいずれかの範囲である。異なったポリマー化合物は異なる割合で抗感染薬を放出するため、上記の投与パラメーターは、組織表面の薬剤の最低濃度が約10^{-8}M～10^{-7} M、約10^{-7} M～10^{-6} M、約10^{-6} M～10^{-5}M、約10^{-5} M～10^{-4} Mのいずれかで維持されるように、組成物からの薬剤放出率と組み合わせて使用するべきである。

【０２８５】

(a) アントラサイクリン アントラサイクリンドキソルビシンを例として利用するが、ポリマーコーティングとして塗布するか、移植片の構成要素を構成するポリマーに組み込むか、担体ポリマーなしに塗布するかにかかわらず、装置または移植片に塗布するドキソルビシンの全用量は、25mg（0.1 μg～25 mgの範囲）を越えてはならない。特に好ましい実施例において、塗布される合計薬物量は、1 μg～5 mgの範囲とすべきである。単位面積あたり投与量(例：薬物が塗布および／または混入される移植片部分の表面積の関数としての薬物量）は、表面積の0.01 μg～100 μg /mm^{2}の範囲に収めるものとする。特に好ましい実施例では、ドキソルビシンは、0.1μg/mm^2～10 μg/mm^{2}の投与量で移植片表面に塗布されるべきである。異なるポリマーおよび非ポリマーの塗膜からは、ドキソルビシンが異なる速度で放出されるため、上記の投与量のパラメーターは、移植片表面からの薬物の放出速度との組み合わせで利用して、最低濃度10^{-7}～10^{-4}Mのドキソルビシンが表面で維持されるようにすべきである。表面薬物濃度が、複数種の細菌および菌類 (例：10^{-4} Mを上回る濃度。但しいくつかの実施例ではより低濃度でも十分である)に対して致死量だと知られているドキソルビシン濃度を上回るよう保証する必要がある。一つの望ましい実施例において、ドキソルビシンは、抗感染活性が数時間～数カ月の期間にわたり維持されるように、移植片の表面から放出される。特に好ましい実施例では、薬物は、1週間～6カ月の期間にわたり有効濃度で放出される。本書で提供される議論に基づき、本発明の目的で類似の機能活性をもつ（前述された）ドキソルビシンの類似体および誘導体を使用することができることが、きわめて明白であり、上記の投薬パラメーターはその後、親化合物と比較した類似体または誘導体の相対力に従って調整される（例：ドキソルビシンより二倍の効能性をもつ化合物は上記パラメーターの半量で、効能性がドキソルビシンの半分である化合物は、上記パラメーターの二倍量で投与される、など）。

【０２８６】

ミトキサントロンを例として利用するが、ポリマーコーティングとして塗布するか、装置または移植片を構成するポリマーに組み込むか、担体ポリマーなしに塗布するかにかか

わらず、移植片に塗布するミトキサントロンの全用量は、5 mg（0.01 μg～5 mgの範囲）を越えてはならない。特に好ましい実施例において、塗布される合計薬物量は、0.1 μg～1 mgの範囲とすべきである。単位面積あたり投与量(例：薬物が塗布および／または混入される移植片部分の表面積の関数としての薬物量）は、表面積の0.01 μg～20 μg /mm^{2}の範囲に収めるものとする。特に好ましい実施例では、ミトキサントロンは、0.05μg/mm^2～3 μg/mm^{2}の用量で移植片表面に塗布されるべきである。異なるポリマーおよび非ポリマー被覆が異なる割合でミトキサントロンを放出する場合があるため、上記投薬パラメーターは、ミトキサントロンの最小濃度10^{-5}～10^{-6}Mが表面で維持されるように、移植片からの薬物放出率と組み合わせて使用するべきである。移植片表面上の薬物濃度が、複数種の細菌および菌類（例：10^{-5} Mを上回る濃度。但しいくつかの実施例ではより低い薬物レベルでも十分である）に対して致死量だと知られているミトキサントロン濃度を上回るよう保証する必要がある。一つの望ましい実施例において、ミトキサントロンは、抗感染活性が数時間～数カ月の期間にわたり維持されるように、移植片の表面から放出される。特に好ましい実施例では、薬物は、1週間～6カ月の期間にわたり有効濃度で放出される。本書で提供される議論に基づき、本発明の目的で類似の機能活性をもつ（前述された）ミトキサントロンの類似体および誘導体を使用することができることが、きわめて明白であり、上記の投薬パラメーターはその後、親化合物と比較した類似体または誘導体の相対力に従って調整される（例：ミトキサントロンより二倍の効能性をもつ化合物は上記パラメーターの半量で、効能性がミトキサントロンの半分である化合物は、上記パラメーターの二倍量で投与される、など）。

【０２８７】

(b) フルオロピリミジン　フルオロピリミジン5-フルオロウラシルを一例として用いる場合、ポリマー被覆としての塗布、装置または移植片成分を構成するポリマーへの混入、または担体ポリマーが無い状態での塗布であれ、移植片に塗布される5-フルオロウラシルの合計投与量は、250mg (1.0 μg～250 mgの範囲）を超えないものとする。特に好ましい実施例において、塗布される合計薬物量は、10 μg～25 mgの範囲とすべきである。単位面積あたり投与量(例：薬物が塗布および／または混入される移植片部分の表面積の関数としての薬物量）は、表面積の0.1 μg～1 mg /mm^{2}の範囲に収めるものとする。特に好ましい実施例では、5-フルオロウラシルは、1.0μg/mm^2～50 μg/mm^{2}の投与量で移植片表面に塗布されるべきである。異なるポリマーおよび非ポリマーによる被覆が異なる割合で5-フルオロウラシルを放出する場合があるため、上記投薬パラメーターは、5-フルオロウラシルの最小濃度10^{-4}～10^{-7}Mが表面で維持されるように、移植片からの薬物薬物放出率と組み合わせて使用するべきである。表面薬物濃度が、多種の細菌および菌類 (例：10^{-4} Mを上回る濃度。但しいくつかの実施例ではより低い薬物レベルでも十分である)に対して致死量だと知られている5-フルオロウラシル濃度を上回るよう保証する必要がある。一つの望ましい実施例において、5-フルオロウウラシルは、抗感染活性が数時間～数カ月の期間にわたり維持されるように、移植片の表面から放出される。特に好ましい実施例では、薬物は、1週間～6カ月の期間にわたり有効濃度で放出される。本書で提供される議論に基づき、本発明の目的で類似の機能活性をもつ（前述のとおり）5-フルオロウラシルの類似体および誘導体を使用することができることが、きわめて明白であり、上記の投薬パラメーターはその後、親化合物と比較した類似体または誘導体の相対力に従って調整される（例：5-フルオロウラシルより二倍の効能性をもつ化合物は上記パラメーターの半量で、効能性がドキソルビシンの半分である化合物は、上記パラメーターの二倍量で投与される、など）。

【０２８８】

(c) ポドフィロトキシン　ポドフィロトキシンエトポシドを一例として用いる場合、ポリマー被覆としての塗布、装置または移植片成分を構成するポリマーへの混入、または担体ポリマーが無い状態での塗布であれ、移植片に塗布されるエトポシドの合計投与量は、25mg (0.1 μg～25 mgの範囲）を超えないものとする。特に好ましい実施例において、塗布される合計薬物量は、1 μg～5 mgの範囲とすべきである。単位面積あたり投与量(例：

薬物が塗布および／または混入される移植片部分の表面積の関数としての薬物量）は、表面積の0.01 μg～100 μg /mm^{2}の範囲に収めるものとする。特に好ましい実施例では、エトポシドは、0.1μg/mm^2～10 μg/mm^{2}の投与量で移植片表面に塗布されるべきである。異なるポリマーおよび非ポリマー被覆が異なる割合でエトポシドを放出する場合があるため、上記投薬パラメーターは、エトポシドの濃度10^{-5}～10^{-6}Mが表面で維持されるように、移植片からの薬物薬物放出率と組み合わせて使用するべきである。表面薬物濃度が、多種の細菌および菌類（例：10^{-5} Mを上回る濃度。但しいくつかの実施例ではより低い薬物レベルでも十分である)に対して致死量だと知られているエトポシド濃度を上回るよう保証する必要がある。一つの望ましい実施例において、エトポシドは、抗感染活性が数時間～数カ月の期間にわたり維持されるように、移植片の表面から放出される。特に好ましい実施例では、薬物は、1週間～6カ月の期間にわたり有効濃度で放出される。本書で提供される議論に基づき、本発明の目的で類似の機能活性をもつ（前述のとおり）エトポシドの類似体および誘導体を使用することができることが、きわめて明白であり、上記の投薬パラメーターはその後、親化合物と比較した類似体または誘導体の相対力に従って調整される（例：エトポシドより二倍の効能性をもつ化合物は上記パラメーターの半量で、効能性がドキソルビシンの半分である化合物は、上記パラメーターの二倍量で投与される、など）。

【０２８９】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【０２９０】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン(例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン)、フルオロピリミジン(例：5-フルオロウラシル)、葉酸拮抗薬(例：メトトレキサート)および／またはポドフィロトキシン(エトポシド)は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【０２９１】

療法の組み合わせ

上述の治療薬（つまり、抗感染薬または繊維形成阻害剤）の混入に加え、一つまたは複数のその他の薬理活性剤を本組成物に混入して効力を改善または強化することもできる。一つの態様では、組成物は、治癒部位の内部またはその周辺における病理過程に対して阻害効果をもつ化合物を更に包含することができる。薬理活性剤のさらなる代表例には、一例であるが、抗血栓剤、抗増殖剤、抗炎症薬、抗腫瘍剤、酵素、受容体拮抗薬または作動薬、ホルモン、抗生物質、抗菌剤、抗体、サイトカイン阻害剤、IMPDH（イノシンモノホスフェイト脱水素酵素）阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、MMP阻害剤、p38 MAPキナーゼ阻害剤、免疫抑制剤、アポトーシス拮抗薬、カスパーゼ阻害剤およびJNK阻害剤を含むが、これに限定されるものではない。

【０２９２】

ポリマー組成物に、抗血栓薬や抗血小板薬や血栓溶解剤をさらに含めて、これによって、医療移植片の移植の際に血栓性の現象が起こる可能性を低減することもできる。抗血栓薬や抗血小板薬や血栓溶解剤の代表的な実施例としては、ヘパリン、ヘパリン断片、ヘパリンの有機塩、ヘパリン錯体（ベンザルコニウムヘパリナート、ヘパリン酸トリドデシルアンモニウムなど）、デキストラン、スルホナテド炭水化物（デキストラン硫酸塩など）、クマジン、マリン、ヘパリノイド、ダナパロイド、アルガトロバンキトサン硫酸塩、コンドロイチン硫酸、ダナパロイド、レピルジン、ヒルジン、AMP、アデノシン、2-クロロアデノシン、アセチルサリチル酸、フェニルブタゾン、インドメタシン、メクロフェンアマート、ヒドロクロロキン、ジピリダモール、イロプロスト、ストレプトキナーゼ、第Xa因子阻害剤（DX9065aなど）、マグネシウム、および組織プラスミノーゲン活性化因子などがある。さらに、例として、プラスミノゲン、lys-プラスミノゲン、α-2-抗プラスミ

ン、ウロキナーゼ、アミノカプロン酸、チクロピジン、クロピドグレル、トラピジル（トリアゾロピリミジン）、ナフチドロフリル、アウリリトリカルボン酸およびグリコプロテインIIb/IIIa阻害剤（アブシキサマブ、エプチフィバチド、およびチロギバン）などがある。凝固の速度に影響を及ぼす能力のあるその他の薬剤には、グリコサミノグリカン、ダナパロイド、4-ヒドロキシコウルマリン、ワルファリンナトリウム、ジクマロール、フェンプロクモン、インダン-1,3-ジオン、アセノクマロール、アニシンジオン、および殺鼠薬（ブロマジオロン、ブロジファコウム、ジフェナジオン、クロロファシノンおよびピドノンなど）がある。

【０２９３】

重合体の成分は、それ自体が抗血栓性の特性をもつ親水性ポリマーゲルであるか、または同ゲルを包含することがある。例えば、組成物は、経時的に装置の表面から物理的に除去されていく親水性の生物分解性ポリマーを含む被覆という形でもよく、このため装置表面への血小板の癒着が低下する。ゲルの組成物には、ポリマーまたはポリマーの混合物を含めることができる。代表的な実施例としては、アルギン酸塩、キトサンおよびキトサン硫酸塩、ヒアルロン酸、デキストラン硫酸塩、PLURONICポリマー（F-127やF87など）、長連鎖のPLURONICポリマー、多様な構成の各種ポリエステル-ポリエテルブロック共重合体（AB、ABA、またはBABなどで、ここでAはPLA、PGA、PLGA、PCLなどのポリエステルまたはこれに類似するもので、この例としてはMePEG-PLA、PLA-PEG-PLA、これに類するものなど）がある。一実施例において、抗血栓性の組成には、二つ以上の求電子性の末端基と二つ以上の求核基を有する分子（PEGなど）の組み合わせにより形成される架橋性のゲルを含めることができる。

【０２９４】

下記の化合物群の一つから重合体の成分を薬剤にさらに含めることができる：抗炎症薬(例：デキサメタゾン、コルチゾン、フルドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、6α-メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、およびアスピリン)、MMP阻害剤(例：batimistat、marimistat、米国特許番号5,665,777、5,985,911、6,288,261、5,952,320、6,441,189、6,235,786、6,294,573、6,294,539、6,563,002、6,071,903、6,358,980、5,852,213、6,124,502、6,160,132、6,197,791、6,172,057、6,288,086、6,342,508、6,228,869、5,977,408、5,929,097、6,498,167、6,534,491、6,548,524、5,962,481、6,197,795、6,162,814、6,441,023、6,444,704、6,462,073、6,162,821、6,444,639、6,262,080、6,486,193、6,329,550、6,544,980、6,352,976、5,968,795、5,789,434、5,932,763、6,500,847、5,925,637、6,225,314、5,804,581、5,863,915、5,859,047、5,861,428、5,886,043、6,288,063、5,939,583、6,166,082、5,874,473、5,886,022、5,932,577、5,854,277、5,886,024、6,495,565、6,642,255、6,495,548、6,479,502、5,696,082、5,700,838、6,444,639、6,262,080、6,486,193、6,329,550、6,544,980、6,352,976、5,968,795、5,789,434、5,932,763、6,500,847、5,925,637、6,225,314、5,804,581、5,863,915、5,859,047、5,861,428、5,886,043、6,288,063、5,939,583、6,166,082、5,874,473、5,886,022、5,932,577、5,854,277、5,886,024、6,495,565、6,642,255、6,495,548、6,479,502、5,696,082、5,700,838、5,861,436、5,691,382、5,763,621、5,866,717、5,902,791、5,962,529、6,017,889、6,022,873、6,022,898、6,103,739、6,127,427、6,258,851、6,310,084、6,358,987、5,872,152、5,917,090、6,124,329、6,329,373、6,344,457、5,698,706、5,872,146、5,853,623、6,624,144、6,462,042、5,981,491、5,955,435、6,090,840、6,114,372、6,566,384、5,994,293、6,063,786、6,469,020、6,118,001、6,187,924、6,310,088、5,994,312、6,180,611、6,110,896、6,380,253、5,455,262、5,470,834、6,147,114、6,333,324、6,489,324、6,362,183、6,372,758、6,448,250、6,492,367、6,380,258、6,583,299、5,239,078、5,892,112、5,773,438、5,696,147、6,066,662、6,600,057、5,990,158、5,731,293、6,277,876、6,521,606、6,168,807、6,506,414、6,620,813、5,684,152、6,451,791、6,476,027、6,013,649、6,503,892、6,420,427、6,300,514、6,403,644、6,177,466、6,569,899、5,594,006、6,417,229、5,861,510、6,156,798、6,387,931、6,350,907、6,090,852、6,458,822、6,509,337、6,147,061、6,114,5

68、6,118,016、5,804,593、5,847,153、5,859,061、6,194,451、6,482,827、6,638,952、5,677,282、6,365,630、6,130,254、6,455,569、6,057,369、6,576,628、6,110,924、6,472,396、6,548,667、5,618,844、6,495,578、6,627,411、5,514,716、5,256,657、5,773,428、6,037,472、6,579,890、5,932,595、6,013,792、6,420,415、5,532,265、5,639,746、5,672,598、5,830,915、6,630,516、5,324,634、6,277,061、6,140,099、6,455,570、5,595,885、6,093,398、6,379,667、5,641,636、5,698,404、6,448,058、6,008,220、6,265,432、6,169,103、6,133,304、6,541,521、6,624,196、6,307,089、6,239,288、5,756,545、6,020,366、6,117,869、6,294,674、6,037,361、6,399,612、6,495,568、6,624,177、5,948,780、6,620,835、6,284,513、5,977,141、6,153,612、6,297,247、6,559,142、6,555,535、6,350,885、5,627,206、5,665,764、5,958,972、6,420,408、6,492,422、6,340,709、6,022,948、6,274,703、6,294,694、6,531,499、6,465,508、6,437,177、6,376,665、5,268,384、5,183,900、5,189,178、6,511,993、6,617,354、6,331,563、5,962,466、5,861,427、5,830,869、および6,087,359に含まれるTIMPの代表例)、サイトカイン阻害剤(クロルプロマジン、ミコフェノール酸、ラパマイシン、1α-ヒドロキシビタミンD_3)、IMPDH (イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ) 阻害剤(例：ミコフェノール酸、リバビリン、アミノチアジアゾール、チオフェンフリン(thiophenfurin)、チアゾフリン、ビルアミジン)(代表例には、米国特許番号 5,536,747、5,807,876、5,932,600、6,054,472、6,128,582、6,344,465、6,395,763、6,399,773、6,420,403、6,479,628、6,498,178、6,514,979、6,518,291、6,541,496、6,596,747、6,617,323、および6,624,184、米国特許出願第2002/0040022A1、2002/0052513A1、2002/0055483A1、2002/0068346A1、2002/0111378A1、2002/0111495A1、2002/0123520A1、2002/0143176A1、2002/0147160A1、2002/0161038A1、2002/0173491A1、2002/0183315A1、2002/0193612A1、2003/0027845A1、2003/0068302A1、2003/0105073A1、2003/0130254A1、2003/0143197A1、2003/0144300A1、2003/0166201A1、2003/0181497A1、2003/0186974A1、2003/0186989A1、および2003/0195202A1、およびPCT公報番号WO 00/24725A1、WO 00/25780A1、WO 00/26197A1、WO 00/51615A1、WO 00/56331A1、WO00/73288A1、WO 01/00622A1、WO 01/66706A1、WO 01/79246A2、WO 01/81340A2、WO01/85952A2、WO 02/16382A1、WO 02/18369A2、WO 02/051814A1、WO 02/057287A2、WO02/057425A2、WO 02/060875A1、WO 02/060896A1、WO 02/060898A1、WO 02/068058A2、WO03/020298A1、WO 03/037349A1、WO 03/039548A1、WO 03/045901A2、WO 03/047512A2、WO03/053958A1、WO 03/055447A2、WO 03/059269A2、WO 03/063573A2、WO 03/087071A1、WO99/001545A1、WO 97/40028A1、WO 97/41211A1、WO 98/40381A1、およびWO 99/55663A1)、p38 MAPキナーゼ阻害剤(MAPK)(例：GW-2286、CGP-52411、BIRB-798、SB220025、RO-320-1195、RWJ-67657、RWJ-68354、SCIO-469)(代表例は、米国特許第 6,300,347、6,316,464、6,316,466; 6,376,527、6,444,696、6,479,507、6,509,361、6,579,874、および6,630,485、および米国特許出願公報番号2001/0044538A1、2002/0013354A1、2002/0049220A1、2002/0103245A1、2002/0151491A1、2002/0156114A1、2003/0018051A1、2003/0073832A1、2003/0130257A1、2003/0130273A1、2003/0130319A1、2003/0139388A1、2003/0139462A1、2003/0149031A1、2003/0166647A1、および2003/0181411A1、およびPCT公報番号WO 00/63204A2、WO 01/21591A1、WO 01/35959A1、WO 01/74811A2、WO 02/18379A2、WO02/064594A2、WO 02/083622A2、WO 02/094842A2、WO 02/096426A1、WO 02/101015A2、WO02/103000A2、WO 03/008413A1、WO 03/016248A2、WO 03/020715A1、WO 03/024899A2、WO03/031431A1、WO 03/040103A1、WO 03/053940A1、WO 03/053941A2、WO 03/063799A2、WO03/079986A2、WO 03/080024A2、WO 03/082287A1、WO 97/44467A1、WO 99/01449A1、およびWO99/58523A1)、および免疫調整薬(ラパマイシン、エベロリムス、ABT-578、アザチオプリンアジスロマイシン、タクロリムスおよびその誘導体を含むラパマイシン類似体(例：EP0184162B1および米国特許番号6,258,823で記載されるもの)およびエベロリムスおよびその誘導体 (例：米国特許番号5,665,772)がある。シロリムスの類似体および誘導体のそのほかの代表実施例については、ABT-578があり、それ以外の実施例についてはPCT公報番号WO 97/10502、WO 96/41807、WO 96/35423、WO 96/03430、WO 96/00282、WO 95/16691、WO95/15328、WO 95/07468、WO 95/04738、WO 95/04060、WO 94/25022、WO 94/21644、WO94/18207、WO 94/10843、WO 9

4/09010、WO 94/04540、WO 94/02485、WO 94/02137、WO94/02136、WO 93/25533、WO 93/18043、WO 93/13663、WO 93/11130、WO 93/10122、WO93/04680、WO 92/14737、およびWO 92/05179および米国特許番号6,342,507、5,985,890、5,604,234、5,597,715、5,583,139、5,563,172、5,561,228、5,561,137、5,541,193、5,541,189、5,534,632、5,527,907、5,484,799、5,457,194、5,457,182、5,362,735、5,324,644、5,318,895、5,310,903、5,310,901、5,258,389、5,252,732、5,247,076、5,225,403、5,221,625、5,210,030、5,208,241、5,200,411、5,198,421、5,147,877、5,140,018、5,116,756、5,109,112、5,093,338、および5,091,389にその記載がある。

【０２９５】

本発明の組成物に含まれる生物活性のある薬剤のその他の例には、チロシンキナーゼ阻害剤（イマチニブなど）、ZK-222584、CGP-52411、CGP-53716、NVP-AAK980-NX、CP-127374、CP-564959、PD-171026、PD-173956、PD-180970、SU-0879、およびSKI-606、MMP阻害剤（ニメスリドなど）、PKF-241-466、PKF-242-484、CGS-27023A、SAR-943、プリモスタト、SC-77964、PNU-171829、AG-3433、PNU-142769、SU-5402およびデキシリポタム、p38MAPキナーゼ阻害剤CGH-2466およびPD-98-59などを含む）、免疫抑制薬（アルギリンB、大環状ラクトン、ADZ-62-826、CCI-779、チロミソール、アムシノニド、FK-778、AVE-1726、およびMDL-28842など）、サイトカイン阻害剤（TNF-484A、PD-172084、CP-293121、CP-353164、およびPD-168787など）、NFKB阻害剤（AVE-0547、AVE-0545、およびIPL-576092など）、HMGCoAレダクターゼ阻害剤（などプラバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、グレンバスタチン、ピタバスタチン、CP-83101、U-20685;アポトーシス拮抗薬（例：トロロクサミン、TCH-346 (N-メチル-N-プロパルギル-10-アミノメチル-ジベンゾ(b,f)オキセピン)およびカスパーゼ阻害剤（例：PF-5901(ベンゼンメタノール、α-ペンチル-3-(2-キノリニルメトキシ)-)、およびJNK阻害剤(例：AS-602801)などがある。

【０２９６】

別の態様においては、組成物には、抗生物質（例：アモキシシリン、トリメトプリム-スルファメトキサゾール、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、アモキシシリン-クラブラン酸、セフプロジル、セフロキシム、セフポドキシム、またはセフジニル）を更に含むことができる。

【０２９７】

一定の態様において、繊維形成阻害剤を含むポリマー組成物は、繊維形成阻害剤の効力を高めるために生体内での薬剤の代謝を変化させることのできる薬剤と結合される。薬物代謝を変化させるために使用できる一種の治療薬は、シトクロムP450（CYP）によって瘢痕化抑制剤の酸化を阻害する能力のある薬剤を含有する。一つの実施例において、繊維形成抑制剤（パクリタキセル、ラパマイシン、エベロリムスなど）およびCYP阻害剤を含む組成が提供されており、これを本書に記載した任意の装置と組み合わせ（被覆を施すなど）することができ、これには、ステント、移植、パッチ、弁、ラップ、フィルムなどがあるが、これらに限定されない。CYP阻害剤の代表的な実施例としては、フラボン、アゾール抗真菌薬、マクロライド系抗生物質、HIVプロテアーゼ阻害剤およびアンチセンスオリゴマーなどがある。繊維形成阻害剤およびCYP阻害剤の組み合わせを備える装置は、組織の望ましくない瘢痕形成または瘢痕化につながりうる、内膜増殖、外科癒着、腫瘍成長など各種の増殖性の状態の治療に使用することができる。

【０２９８】

別の態様においては、抗感染薬からなるポリマー組成物（例：アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロンなど）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（例：エトポシドなど））を従来の抗生物質および／または抗真菌薬と組み合わせて、効力を高めることができる。抗感染薬は、さらに、抗血栓薬や抗血小板薬（例えば、ヘパリン、デキストラン硫酸塩、ダナパロイド、レピルジン、ヒルジン、AMP、アデノシン、2-クロロアデノシン、アスピリン、フェニルブタゾン、インドメタシン、メクロフェンアマー

ト、ヒドロクロロキン、ジピリダモール、イロプロスト、チクロピジン、クロピドグレル、アブシキサマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノーゲン活性化因子など）と組み合わせて、効力を高めることができる。

【０２９９】

上記の治療薬は、例証の目的で提供したが、本発明は、そのように限定されるものではないことを理解すべきである。例えば、薬剤は上記に具体的に言及しているが、本発明には、そうした薬剤の類似体、誘導体および共役体も含まれることを理解すべきである。一例として、パクリタキセルは、化学的に入手可能な一般的な形態のパクリタキセルだけでなく、類似体（上述のTAXOTEREなど）およびパクリタキセル共役体（パクリタキセル-PEG、パクリタキセル-デキストラン、パクリタキセル-キシロースなど）についても言及することを理解すべきである。さらに、当業者には明らかとなるとおり、上記の薬剤は、単一のクラスに関連して説明はしたが、列挙した薬剤の多くは、実際には複数の生物学的活性を有する。さらには、複数の治療薬を一度に利用する（つまり組み合わせる）ことや、順次に送達することもできる。

【０３００】

H. 治療薬からなる組成物を生成するための組成物および方法

本発明は、治療部位周辺(例：手術部位)で繊維形成および／または組織の感染を阻害するために使用されるさまざまな組成物を提供する。各種実施例の範囲内で、処置部位に局在化するようになる特異な薬物の局所的または全身的な放出により、繊維形成および／または感染が阻害されている。その他の実施例の範囲内で、特異的な薬理学的薬剤が局所的または全身的に放出されて、宿主に導入された装置または移植片に隣接した組織に局在化することにより、繊維形成および／または感染が阻害されている。一定の実施例において、組成物は移植された装置の中でおよび周辺で繊維形成を阻害するか、原位置での装置／移植片の「狭窄」を阻止し、効力を高めるように提供される。その他の実施例において、抗感染組成物は移植された装置の中でおよび周辺で感染を阻害するか防止するように提供される。

【０３０１】

治療部位への治療薬の送達を最適化するために多数の方法が利用できる。そのいくつかは、下記に説明するとおりである。

【０３０２】

1) 治療薬の全身的、領域的、局所的な送達

抗感染薬および／または繊維形成阻害治療薬の全身的、部位的および局所的な送達について、多様な薬物送達技術を利用することができる。

【０３０３】

治療薬の全身的送達について、治療薬の全身的露出を提供するための適切な投与経路は、以下を含めいくつかある：(a) 静脈内、(b) 経口、(c) 皮下、(d) 腹腔内、(e) くも膜下腔内、(f) 吸入および鼻孔内、(g) 舌下腺または口内、(h)直腸、(i) 鞘膜内、(j) 動脈内、(k) 心臓内、(l) 経皮的、(m) 眼内および (n) 筋肉内。治療薬は、病気の進行を防止する、病気の寛解期を延ばす、または進行中の病気の症状を緩和するため、低い投与量で持続的に投与することができる。あるいは、治療薬は、進行中の重い病気の緩和を誘因するため、パルス療法として高い投与量で持続的に投与することができる。これらの目標の達成に使用できる最低の投与量は患者、病気の重症度、投与する薬剤の製剤、治療薬の効力と耐性、投与経路によって異なることがある。

【０３０４】

治療薬の領域的および局所的な送達の場合、いくつかの技術は、処置する領域の近傍の治療薬のレベルを優先的に高めるために適しているといえるが、これには以下がある。(a) 薬物送達カテーテルおよび/または注射器と針を使用して、繊維形成抑制剤を装置または移植片の周囲の組織へ局所的、領域的、全身的に送達する方法（一般に、薬物送達カテーテルは、放射線誘導下で、希望する解剖学的な位置に到達するまで、循環によって進められるか、組織に直接挿入され、その後で、治療の薬物用量を装置または移植片の周囲の

組織に送達するために、繊維形成抑制剤をカテーテル管腔から局所的に高い濃度で放出できる）、(b)磁気、超音波、またはMRI（磁気共鳴像）誘導式の薬物送達などの薬物局在化技術、(c)治療薬または損傷のある組織への薬剤の摂取を増大させるよう設計された製剤の化学的修飾（マクロファージ、好中球、平滑筋細胞、線維芽細胞、細胞外基質成分、新生血管組織など、損傷があるか治癒中の組織要素に直接向かう抗体など）、(d)治療薬または出血や血管構造の分裂した部位に薬物を局在化するよう設計された製剤の化学的修飾、および (e) 直接的な注射（例えば、標準または内視鏡観察下で、治療薬の皮下、筋肉内、関節内など）などがある。

【０３０５】

2) 装置または移植片の周囲の組織への治療薬の浸潤

別の方法として、装置または移植片が埋め込まれる組織腔または外科手術により生じたポケットを、処置前、処置中、または処置後に抗感染薬および／または繊維形成阻害治療薬で処理することができる。これは、以下を含めたいくつかの方法で実現できる。(a) 薬剤を装置が配置される解剖学的な腔または表面に局所的に適用する方法（この実施例に特に有用なのは、繊維形成抑制剤を、数時間～数週間にわたる期間全体に放出する高分子担体の使用である。この用途で使用できる組成物には、例えば、流体、細粒、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、個体移植片、および治療薬を放出し装置または移植片が移植される部位に送達できるその他の製剤などがある）、(b)移植部位に向けた送達には、治療薬の微粒子の形態も有用、(c) 移植片の部位（または移植片表面）に塗布され、単独でまたは治療薬が担持された、COSTASISなどのスプレー可能なコラーゲン含有製剤、および共有結合・誘導体化されたポリ（エチレングリコール）-コラーゲン組成物（例えば米国特許第5,874,500および5,565,519号に記載の、本書において「CT3」と称される）（両者ともにAngiotech Pharmaceuticals,Inc.、カナダ）、(d) 移植片の部位（または移植片の表面）に塗布され、単独でまたは治療薬が担持された、COSEALまたはADHIBIT（Angiotech Pharmaceuticals, Inc.）、SPRAYGELまたはDURASEAL（両者ともにConfluent Surgical, Inc.、マサチューセッツ州ボストン）などのスプレー可能なPEG含有製剤、(e) 移植片の部位（また移植片の表面）に塗布され、FLOSEALまたはTISSEAL（両者ともにBaxter Healthcare Corporation、カリフォルニア州フレモント）などのフィブン含有製剤、(f) 移植片の部位（または移植片の表面）に塗布され、治療薬が担持された、RESTYLANEまたはPERLANE（両者ともにQ-MedAB、スウェーデン）、HYLAFORM（Inamed Corporation、カリフォルニア州サンタバーバラ）、SYNVISC（Biomatrix, Inc.、ニュージャージー州リッジフィールド）、SEPRAFILMまたはSEPRACOAT（両者ともにGenzyme Corporation、マサチューセッツ州ケンブリッジ）などのヒアルロン酸含有製剤、(g) 移植片の部位（または移植片／装置の表面）に塗布され、治療薬が担持された、REPEL（LifeMedical Sciences, Inc.、ニュージャージー州プリンストン）またはFLOGEL（Baxter Healthcare Corporation）などの外科移植用のポリマーゲル、(h)移植片の部位（または移植片の表面）に塗布され、治療薬が担持された、人工器官と組織を定位置に保持するために使用される整形外科用「セメント」、(i) 移植部位(または移植片/装置の表面)に塗布され、治療薬が担持された、Dermabond (Johnson & Johnson, Inc.,ニュージャーシー州ニューブランズウィック、Indermil (U.S. Surgical Company、コネチカット州ノーウォーク)、Glustitch (Blacklock Medical ProductsInc.、カナダ)、Tissu Emend II (VeterinaryProducts Laboratories、アリゾナ州フェニックス)、Vet Bond(3M Company、ミネソタ州セントポール)、Histoacryl BLUE(Davis & Geck、ミズーリ州セントルイス)およびOrabaseSoothe-N-Seal液体保護剤 (Colgate-Palmolive Company、ニューヨーク州ニューヨーク)などのシアノアクリレートを含有する外科用接着剤、および／または(j) 移植片の部位(または移植片／装置の表面)に塗布され、治療薬が担持されるBIOGLUE (Cryolife, Inc.)およびTISSUEBOND(TissueMed, Ltd.)などのタンパク質ベースの封止剤または接着剤。

【０３０６】

単独でまたは繊維形成阻害剤／組成と組み合わせて、繊維性組織の形成予防のために使用できる好ましい高分子基質には、反応性試薬として、ペンタエリスリトールポリ（エチ

レングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリル]（4-アーム チオールPEG（スルフヒドリル基とポリエチレングリコール バックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む））およびペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-サクシニミジルグルタレート]（4-アームNHS（再びNHS基とポリエチレングリコール バックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む））}}のいずれか一つ、または両方を含む反応物質から形成される。別の好ましい組成物は、反応性試薬として、ペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラアミノ]（4-アームアミノPEG（アミノ基とポリエチレングリコール バックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む））およびペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-サクシニミジルグルタレート]（4-アームNHS PEG（再びNHS基とポリエチレングリコール バックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む））のいずれか一つ、または両方を含む。これらの反応物質の化学構造は、例えば米国特許第5,874,500号に示される。状況に応じて、コラーゲンまたはコラーゲン誘導体(例：メチル化コラーゲン)がポリ(エチレングリコール)含有の反応物質に付加され、治療薬の高分子担体として機能する好ましい交差連結基質または独立した組成物を形成し、繊維性組織の形成予防を助ける。

【０３０７】

3) 治療薬の徐放性製剤

前述のとおり、望ましい治療薬は、治療薬を長期間にわたり放出するために、ポリマー成分（生物分解性または非生物分解性のどちらでもよい）または非高分子化合物と混合、調合、複合化、またはその他の方法で変性させることができる。上述の実施例の多くについて、繊維形成阻剤および／または抗感染薬の局在的な送達と局在的な徐放性の送達のどちらも必要である場合がある。例えば、望ましい治療薬は、治療薬を長期間にわたり放出するために、ポリマー成分（生分解性または非生分解性のどちらでもよい）または非高分子化合物と混合、調合、複合化、またはその他の方法で変性させることができる。

【０３０８】

該治療薬の送達に適した生分解性高分子の代表実施例としては、アルブミン、コラーゲン、ゼラチン、ヒアルロン酸、デンプン、セルロースおよび繊維素誘導体（再生セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸塩セルロース、酢酸コハク酸塩セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩など）、カゼイン、デキストラン、多糖類、フィブリノゲン、ポリ(エーテル エステル) 多ブロック共重合体（ポリ(エチレングリコール)およびポリ(ブチレンテレフタラート)に基づくもの）、チロシン由来のポリカーボネート（米国特許第6,120,491号など）、ポリ(ヒドロキシル酸)、ポリ(D,L-ラクチド)、ポリ(D,L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリ(グリコリド)、ポリ(ヒドロキシブチラート)、ポリジオキサノン、ポリ(アルキルカルボナート)およびポリ(オルトエステル)、ポリエステル、ポリ(ヒドロキシ吉草酸)、ポリジオキサノン、ポリエステル、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(タルトロン酸)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ無水物、ポリホスファゼン、ポリ(アミノ酸)、ポリ(アルキレンオキサイド)-ポリ(エステル)ブロック共重合体（X-Y、X-Y-X、Y-X-Y、R-$(Y-X)_n$、またはR-$(X-Y)_n$などで、ここでXは酸化ポリアルキレンで、Yはポリエステル（例えば、ポリ(エチレングリコール、ポリ(プロピレングリコール)およびポリ(酸化エチレン)およびポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体(例：BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズ)でありYはポリエステルである、ここでポリエステルは、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2オン(例：PLGA、PLA、PCL、ポリジオキサノンおよびそれらの共重合体から選択した一つまたは複数のモノマーの残基で構成でき)、Rは、多機能阻害薬および共重合体、またその混合物である)および共重合体、またその混合物などがある（一般的には、Illum, L., Davids, S.S. (編集) “Polymers inControlled Drug Delivery” Wright, Bris

tol, 1987、Arshady, J. ControlledRelease 17：1-22、1991。Pitt、Int. J. Phar. 59：173-196、1990。Holland他、J.Controlled Release 4：155-0180、1986を参照）。

【０３０９】

繊維形成抑制剤の送達に適した非分解性ポリマーの代表実施例としては、ポリ(エチレン-co-酢酸ビニル)（「EVA」） 共重合体、芳香族ポリエステル、またはポリ(エチレンテレフタラート)、シリコーンゴム、アクリルポリマー(ポリアクリル酸塩、ポリアクリル酸、ポリメチルアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリ(ブチルメタクリル酸塩))、ポリ(アルキルシノアクリル酸)(例：ポリ(エチルシアノアクリレート)、ポリ(ブチルシアノアクリレート) ポリ(ヘキシルシアノアクリレート) ポリ(オクチルシアノアクリレート))、アクリル樹脂、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアミド(ナイロン6,6)、ポリウレタン(例：CHRONOFLEXALおよびCHRONOFLEX AR (両者ともにCardioTech International, Inc.,マサチューセッツ州ウォバーン)、TECOFLEX、およびBIONATE(Polymer Technology Group, Inc., カリフォルニア州エメリービル))、ポリ(エステルウレタン)、ポリ(エーテルウレタン)、ポリ(エステル-尿素)、ポリエーテル(ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(酸化プロピレン)、PLURONICポリマーなどエチレンオキシドおよび酸化プロピレンに基づくポリオキシアルキレンエーテルブロック共重合体(例：F-127またはF87)(BASF Corporation (ニュージャージー州マウントオリーブ))、およびポリ(テトラメチレングリコール)、スチレンベースのポリマー(ポリスチレン、ポリ(スルホン酸スチレン)、ポリ(スチレン)-ブロック-ポリ(イソブチレン)-ブロック-ポリ(スチレン)、ポリ(スチレン)-ポリ(イソプレン)ブロック共重合体)、およびビニールポリマー（ポリビニルピロリドン、ポリ(ビニールアルコール)、ポリ(酢酸ビニールア)およびその共重合体およびその組み合わせなどがある。高分子は、陰イオン性（アルギン酸塩、カラゲナン、カルボキシメチルセルロース、ポリ(アクリルアミド-2-メチルプロパン スルホン酸)およびその共重合体、ポリ(メタクリル酸塩)およびその共重合体、ポリ(アクリル酸)およびその共重合体、またその混合物など）、または陽イオン性（キトサン、ポリ-L-リジン、ポリエチレンイミン、およびポリ(アリルアミン)）および混合物として開発ができる(一般には、Dunn他、J. Applied Polymer Sci. 50：353-365、1993。Cascone他、J.Materials Sci.：Materials in Medicine 5：770-774、1994。Shiraishi他、Biol.Pharm. Bull. 16(11)：1164-1168、1993。Thacharodi and Rao、Int’l J. Pharm.120：115-118、1995。Miyazaki他、Int’l J. Pharm. 118：257-263、1995を参照)。

【０３１０】

本発明の実施において望ましい高分子担体としては、ポリ(エチレン-co-酢酸ビニル)、ポリウレタン、ポリ (D,L-乳酸) オリゴマーおよびポリマー、ポリ (L-乳酸) オリゴマーおよびポリマー、ポリ(グリコール酸)、乳酸およびグリコール酸の共重合体、乳酸とグリコール酸の共重合体、ポリ (カプロラクトン)、ポリ (バレロラクトン)、ポリ無水物、ポリ (カプロラクトン)またはポリ(乳酸)のポリエチレングリコールとの共重合体（MePEGなど）、形態 X-Y、X-Y-X、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、またはR-(X-Y)$_n$のブロック共重合体などがあり、ここで、Xは酸化ポリアルキレン(例：ポリ(エチレングリコール、ポリ(ポリエチレングリコール)およびポリ(エチレンオキシド)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体(例：BASFCorporation（ニュージャージー州マウントオリーブ）製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズ)で、Yはポリエステルで、ここでポリエステルは、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2オンで、Rは多機能阻害薬)、シリコーンゴム、ポリ(スチレン)ブロック-ポリ(イソブチレン)-ブロック-ポリ(スチレン)、ポリ(アクリラート)ポリマーおよび混合物、混和剤、または上記の共重合体がある。その他の好ましいポリマーとしては、コラーゲン、ポリ(アルキレンオキサイド）を基本としたポリマー、ヒアルロン酸やキトサンおよびフカンなどの多糖類、および多糖類の分解性ポリマーとの共重合体がある。

【０３１１】
抗感染薬および／または繊維形成阻害治療薬の局在的な持続的送達が可能なその他の代表的なポリマーとしては、カルボン酸ポリマー、ポリアセタート、ポリカーボネート、ポリエーテル、ポリエチレン、ポリビニルブチラール、ポリシラン、ポリ尿素、ポリオキシド、ポリスチレン、ポリスルフィド、ポリスルホン、ポリスルホニド、ポリビニルハリド、ピロリドン、ゴム、熱硬化ポリマー、架橋可能なアクリル系およびメタクリル系ポリマー、エチレンアクリル酸共重合体、スチレンアクリル系共重合体、酢酸ビニル重合体および共重合体、ビニルアセタール樹脂および共重合体、エポキシ、メラミン、その他のアミノ樹脂、フェノール酸ポリマー、およびその共重合体、水不溶性セルロースエステル重合体（酢酸プロピオン酸セルロース、酢酸繊維素、酢酸酪酸セルロース、硝酸セルロース、酢酸フタル酸塩セルロース、およびその混合物など）、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、酸化ポリエチレン、ポリビニルアルコール、ポリエーテル、多糖類、親水ポリウレタン、ポリヒドロキシアクリラート、デキストラン、キサンタン、ヒドロキシプロピルセルロース、およびN-ビニルピロリドン、N-ビニルラクタム、N-ビニルブチロラクタム、N-ビニルカプロラクタムのホモポリマーおよび共重合体、極性ペンダント基のあるその他のビニル化合物、親水エステル基を持つアクリル酸塩およびメタクリル酸塩、ヒドロキシアクリラート、およびアクリル酸、およびその組み合わせのほか、セルロースエステルおよびエーテル、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、硝酸セルロース、酢酸繊維素、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、天然および合成的なエラストマー、ゴム、アセタール、スチレンポリブタジエン、アクリル酸樹脂、ポリ塩化ビニリデン、ポリカーボネート、ビニル化合物のホモポリマーおよび共重合体、ポリビニルクロリド、およびポリビニルクロリドアセテートなどがある。

【０３１２】
薬物送達ポリマーおよびその調剤に関連した特許の代表的な実施例としては、PCT 公報番号 WO 98/19713、WO 01/17575、WO 01/41821、WO 01/41822、およびW001/15526 (およびそれに対応する米国出願)、米国特許番号 4,500,676、4,582,865、4,629,623、4,636,524、4,713,448、4,795,741、4,913,743、5,069,899、5,099,013、5,128,326、5,143,724、5,153,174、5,246,698、5,266,563、5,399,351、5,525,348、5,800,412、5,837,226、5,942,555、5,997,517、6,007,833、6,071,447、6,090,995、6,106,473、6,110,483、6,121,027、6,156,345、6,214,901、6,368,611、6,630,155、6,528,080、RE37,950、6,46,1631、6,143,314、5,990,194、5,792,469、5,780,044、5,759,563、5,744,153、5,739,176、5,733,950、5,681,873、5,599,552、5,340,849、5,278,202、5,278,201、6,589,549、6,287,588、6,201,072、6,117,949、6,004,573、5,702,717、6,413,539、5,714,159、5,612,052、および米国特許出願公報番号2003/0068377、2002/0192286、2002/0076441、および2002/0090398などがある。

【０３１３】
当業者にとっては、生物活性のある薬剤の治療量を送達するために、必要に応じて、本書に記載したポリマーを、さまざまな組成で混合または共重合ができることも明白である。

【０３１４】
抗感染薬および／または繊維形成抑阻害(グリオーシス阻害)用の高分子担体は、利用する組成物に応じて、希望の放出特性や特定の性質などのある多様な形態とすることができる。例えば、高分子担体は、pHなど特定の誘発事象を受けた段階で治療薬を放出するように築くことができる（Heller他、Polymersin Medicine III内"Chemically Self-Regulated Drug Delivery Systems"、Elsevier Science Publishers B.V.、アムステルダム、1988、pp. 175-188。Kang他、J.Applied Polymer Sci. 48：343-354、1993。Dong他、J. Controlled Release 19：171-178、1992。DongおよびHoffman、J.Controlled Release 15：141-152、1991。Kim他、J. Controlled Release 28：143-152、1994。Cornejo-Bravo他、J. Controlled Release 33：223-229、1995。WuおよびLee、Pharm. Res. 10(10)：1544-1547。1993。Serres他、Pharm.Res. 13(2)：196-201、1996。Peppas、Gurny他（編）"Fundame

ntals of pH- and Temperature-Sensitive Delivery Systems"、Pulsatile Drug Delivery、WissenschaftlicheVerlagsgesellschaft mbH、Stuttgart、1993、pp. 41-55、Doelker、"CelluloseDerivatives" 1993、PeppasおよびLanger（編）、Biopolymers I、Springer-Verlag、Berlinなどを参照）。pH感応性ポリマーの代表的な実施例としては、ポリ(アクリル酸)およびその誘導体などがあり、これには、例えば、ホモポリマー（ポリ(アミノカルボン酸)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メチル アクリル酸)など）、そうしたホモポリマーの共重合体、およびポリ(アクリル酸)やアクリラートの共重合体、またはアクリルアミドモノマー（上記に説明したものなど）がある。その他のpH感応性ポリマーには、酢酸フタル酸塩セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩、酢酸トリメリラートセルロース、およびキトサンなどの多糖類がある。さらに、他のpH感性ポリマーとしては、pH感応性ポリマーと水溶性ポリマーの任意の混合物がある。

【０３１５】

同様に、温度感性のある抗感染薬および／または繊維形成阻害治療薬を、高分子担体を介して送達することができる（Chen他、"Novel Hydrogels of a Temperature-Sensitive Pluronic Grafted to a BioadhesivePolyacrylic Acid Backbone for Vaginal Drug Delivery" in Proceed.Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22：167-168、Controlled Release Society, Inc.、1995。Okano、"Molecular Design of Stimuli-Responsive Hydrogelsfor Temporal Controlled Drug Delivery" in Proceed. Intern. Symp.Control. Rel. Bioact. Mater. 22：111-112、Controlled Release Society, Inc.、1995。Johnston他、Pharm.Res. 9(3)：425-433, 1992、Tung, Int’l J. Pharm. 107：85-90, 1994、HarshおよびGehrke,J. Controlled Release 17：175-186, 1991、Bae他、Pharm. Res. 8(4)：531-537、1991。DinarvandおよびD’Emanuele,J. Controlled Release 36：221-227、1995。YuおよびGrainger、"Novel Thermo-sensitive Amphiphilic Gels：Poly N-isopropylacrylamide-co-sodiumacrylate-co-n-N-alkylacrylamide Network Synthesis and Physicochemical Characterization"、Dept. of Chemical & Biological Sci.、Oregon Graduate Institute of Science & Technology、Beaverton, OR、pp. 820-821。ZhouおよびSmid、"Physical Hydrogels of Associative Star Polymers"、Polymer Research Institute、Dept.of Chemistry、College of Environmental Science and Forestry、State Univ. of NewYork、ニューヨーク州シラキュース、pp. 822-823。Hoffman他、"Characterizing Pore Sizesand Water ‘Structure’ in Stimuli-Responsive Hydrogels"、Center for Bioengineering、Univ. of Washington、ワシントン州シアトル、p. 828。YuおよびGrainger、"Thermo-sensitiveSwelling Behavior in Crosslinked N-isopropylacrylamide Networks：Cationic,Anionic and Ampholytic Hydrogels"、Dept. of Chemical & Biological Sci、Oregon Graduate Institute of Science & Technology、オレゴン州ビーバートン、pp. 829-830。Kim他、Pharm.Res. 9(3)：283-290、1992。Bae他、Pharm. Res. 8(5)：624-628、1991。Kono他、J.Controlled Release 30：69-75, 1994。Yoshida他、J. Controlled Release 32：97-102,1994、Okano他、J. Controlled Release 36：125-133、1995。ChunおよびKim、J.Controlled Release 38：39-47、1996。D’EmanueleおよびDinarvand、Int’l J. Pharm.118：237-242、1995。Katono他、J. Controlled Release 16：215-228、1991。Hoffman、"Thermally Reversible Hydrogels Containing Biologically Active Species"、Migliaresi他 （編）、Polymersin Medicine III、Elsevier Science Publishers B.V.、アムステルダム、1988、pp. 161-167。Hoffman、"Applicationsof Thermally Reversible Polymers and Hydrogels in Therapeutics andDiagnostics"、Third International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems、ユタ州ソルトレークシティー、1987年2月24～27日、pp. 297-305。Gutowska他、J.Controlled Release 22：95-104、1992。PalasisおよびGehrke、J. Controlled Release18：1-12、1992。Paavola他、Pharm. Res. 12(12)：1997-2002、1995などを参照）。

【０３１６】

熱ゲル化ポリマーの代表実施例と、そのゼラチン温度（LCST（°C））としては、ポリ(

N-メチル-N-n-プロピルアクリルアミド)、19.8。ポリ(N-n-プロピルアクリルアミド)、21.5。ポリ(N-メチル-N-イソプロピルアクリルアミド)、22.3。ポリ(N-n-プロピルメタクリルアミド)、28.0。ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)、30.9。ポリ(N,n-ジエチルアクリルアミド)、32.0。ポリ(N-イソプロピルメタクリルアミド)、44.0。ポリ(N-シクロプロピルアクリルアミド)、45.5。ポリ(N-エチルメチアクリルアミド)、50.0。ポリ(N-メチル-N-エチルアクリルアミド)、56.0。ポリ(N-シクロプロピルメタクリルアミド)、59.0。ポリ(N-エチルアクリルアミド)、72.0などのホモポリマーがある。さらに、熱ゲル化（サーモゲル）ポリマーは、上述のモノマー間の共重合体により、またはそうしたホモポリマーを、アクリルモノマー（アクリル酸およびその誘導体（メチルアクリル酸など）、アクリラートモノマーおよびその誘導体（ブチルメタクリル酸塩など）、ブチル アクリラート、ラウリルアクリラート、およびアクリルアミドモノマーおよびその誘導体（N-ブチルアクリルアミドやアクリルアミド））などのその他の水溶性ポリマーと組み合わせることで調合できる。

【０３１７】

熱ゲル化ポリマーのその他の代表実施例としては、セルロースエステル誘導体があり、これには、ヒドロキシプロピルセルロース、41°C。メチルセルロース、55°C。ヒドロキシプロピルメチルセルロース、66°C。および構造X-Y、Y-X-YおよびX-Y-Xを持つエチルヒドロキシエチルセルロース、酸化ポリアルキレン-ポリエステルブロック共重合体があり、ここで、Xは酸化ポリアルキレンで、Yは生分解可能なポリエステル（PLG-PEG-PLGなど）およびPLURONIC（F-127、10～15°C。L-122、19°C。L-92、26°C。L-81、20°C。およびL-61、24°Cなど）である。

【０３１８】

熱的にゲル化するポリマーおよびその調剤に関連した特許の代表的な実施例としては、米国特許番号 6,451,346、6,201,072、6,117,949、6,004,573、5,702,717、および5,484,610、およびPCT公報番号WO 99/07343、WO 99/18142、WO 03/17972、WO 01/82970、WO 00/18821、WO 97/15287、WO01/41735、WO 00/00222およびWO 00/38651などがある。

【０３１９】

抗感染薬および／または繊維形成阻害治療薬はポリマーの閉塞、ポリマーの溶解、共有結合による結合、イオン疎水性反応による結合、またはマイクロカプセルへのカプセル化によって結合することができる。一定の発明の実施例において、治療薬の組成は、細粒（寸法がナノメートルからマイクロメートル）、ペースト各種サイズの糸、フィルム、または噴霧剤などの非カプセル製剤として提供される。一つの態様において、瘢痕化抑制剤を、生物分解性の磁性ナノスフェアに組み込むこともできる。ナノスフェアは、例えば、弱磁性の合金を含有するステントなど、瘢痕化抑制剤を移植した血管内用の装置に補充するために使用することもできる（例えば、以下を参照：Z. Forbes, B.B. Yellen, G.Friedman, K. Barbee. “An approach to targeted drug delivery based on uniformmagnetic fields," EIEEE Trans. Magn. 39(5)： 3372-3377 (2003)).

本発明の一定の面において、抗感染薬および／または繊維形成阻害薬の組成は、粒子の用途に応じて50 nm～500 μmの範囲のサイズを有する細粒、微小粒子、ナノ微粒子などの形態で作成することができる。これらの組成物は、以下から構成できる。これらの組成物は、噴霧乾燥法、製粉方法、コロイド脱混合法、W/O乳化法、W/O/W乳化法、および溶剤蒸発法により形成できる。別の面において、これらの組成には、マイクロエマルジョン、乳濁液、リポソームおよびミセルが含まれる。別の方法として、こうした組成は、「噴霧剤」として簡単に適用することもでき、それによって、装置／移植片表面のコーティングや移植部位の組織の裏打ちの用途で、膜やコーティングの状態に凝固させることができる。こうした噴霧剤は、多彩な寸法のミクロスフェアで調合することができ、これには例えば、0.1μm～3 μm、10 μm～30 μm、および30 μm～100 μmなどがある。

【０３２０】

抗感染薬および／または繊維形成阻害薬を含む治療組成物は、各種の「ペースト」またはゲルの形態で調合できる。治療薬の組成は、ある温度の液体（37°Cを越える温度で、4

0°C、45°C、50°C、55°C、60°Cなど）、および別の温度の固体か半固体（周囲体温、または37°C未満の任意の温度など）として提供される。こうした「熱ペースト」は、さまざまな技法で簡単に作成することができる（PCT公報WO 98/24427などを参照）。その他ペーストは、液体として適用でき、それによって、ペーストの水溶性の成分が溶解し、カプセル化された薬物が、水溶性の体内環境に沈殿することにより、生体内での凝固が起こる。これらの治療薬を含有する「ペースト」および「ゲル」は、移植片または装置と接触する組織の表面への適用に特に有用である。

【０３２１】

本発明の更なる態様の範囲内で、疎水性抗感染薬および／または繊維形成阻害薬化合物を包含・放出するのに適した高分子担体および／または炭水化物、タンパク質またはポリペプチドと組み合わせて疎水性化合物を含有する担体を提供する。一定の実施例の範囲内で、高分子担体は、一つまたは複数の疎水性化合物の部位、ポケット、または顆粒を含有またはそれらによって構成される。例えば、発明の一実施例において、疎水性化合物は、疎水性治療化合物を含む基質内に組み込んだ後で、基質を高分子担体に組み込むこともできる。この点について、多様な基質を利用でき、これには例えば、炭水化物や多糖類（デンプン、セルロース、デキストラン、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヘパリン、キトサンおよびヒアルロン酸など）、タンパク質またはポリペプチド（アルブミン、コラーゲンおよびゼラチンなど）がある。別の実施例の範囲内で、疎水性の中核内部に疎水性化合物を含有することができ、この中核は親水性シェルに包含される。

【０３２２】

抗感染薬および／または繊維形成阻害治療薬は、溶液としても送達できる。治療薬は、溶液または拡散を提供するために、溶液に直接混入することができる。一定の実施例の範囲内で、溶液は水性溶液である。水溶液としては、さらに緩衝塩のほか、粘性を変性させる薬剤（ヒアルロン酸、アルギン酸塩、カルボキシメチルセルロ（CMC）、およびこれに類するもの）などが含まれる。本発明の他の態様においては、溶液にはエタノール、DMSO、グリセロール、PEG-200、PEG-300またはNMPなどの生体適合性のある溶剤または液体オリゴマーおよび／またはポリマーを含むことができる。これらの組成物は生分解性ポリマーなどのポリマーをさらに構成し、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる(PLG-PEG-PLGなど)。)で、Rは多機能開始剤である。

【０３２３】

本発明の他の態様においては、抗感染治療薬および／または繊維形成阻害剤は更に第二の担体からなることができる。第二の担体の形態としては、細粒（PLGA、PLLA、PDLLA、PCL、ゼラチン、ポリジオキサノン、ポリ(アルキルシアノアクリラート)など）、ナノ球（PLGA、PLLA、PDLLA、PCL、ゼラチン、ポリジオキサノン、ポリ(アルキルシアノアクリラート)）、リポソーム、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミセル（SDS、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-X（ここでXは酸化ポリアルキレン（ポリ(エチレングリコール、ポリ（プロピレングリコール）およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブ

ロック共重合体など))(例：BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製ポリマーPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズ）で、Yは、生分解性ポリエステルで、ここでポリエステルは、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2オン(例：PLG-PEG-PLG)であり、Rは多機能開始剤)、ゼオライトまたはシクロデキストリンの形状を持つことができる。

【０３２４】

本書に記載される抗感染薬および／または繊維形成阻害薬治療薬を含有・送達するために同様に使用できるその他の担体には、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン (CserhatiおよびHollo, Int. J. Pharm. 108：69-75, 1994)、リポソーム (例えば、Sharma他、CancerRes. 53：5877-5881、1993。Sharma and Straubinger, Pharm. Res. 11(60)：889-896,1994。WO 93/18751、米国特許第5,242,073号)、リポソーム／ゲル(WO 94/26254)、ナノカセル(Bartoli他、J.Microencapsulation 7(2)：191-197, 1990)、ミセル(Alkan-Onyuksel他、Pharm. Res.11(2)：206-212, 1994)、移植片(Jampel他、Invest. Ophthalm. Vis. Science 34(11)：3076-3083,1993。Walter他、Cancer Res. 54：22017-2212, 1994)、ナノ粒子(Violante and LanzafamePAACR)、ナノ粒子修飾 (米国特許第5,145,684号)、ナノ粒子(表面修飾) (米国特許第5,399,363号)、ミセル(球面活性剤) (米国特許第5,403,858号)、合成的なリン脂質化合物(米国特許第4,534,899号)、ガスを運ぶ分散(米国特許第5,301,664号)、液体 乳濁液、発泡体、スプレー、ゲル、ローション、クリーム、軟膏、分散型小水疱、粒子または液滴の固体または液体エアロゾル、マイクロエマルジョン(米国特許第5,330,756号)、ポリマーシェル(ナノおよびミクロ被膜)(米国特許第5,439,686号)、乳濁液(Tarr他、Pharm Res. 4：62-165, 1987)、ナノスフェア(Hagan他、Proc.Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.22、1995。Kwon他、Pharm Res. 12(2)：192-195。Kwon他、PharmRes. 10(7)：970-974。Yokoyama他、J. Contr. Rel. 32：269-277、1994。Gref他、Science263：1600-1603、1994。Bazile他、J. Pharm. Sci. 84：493-498、1994)および移植片(米国特許第4,882,168号)がある。

【０３２５】

本発明の別の面において、高分子担体は、原位置で形成される素材とすることができる。一実施例において、先駆物質としては、重合や架橋性ができる不飽和の基を含むモノマーまたはマクロマーがある。次に、このモノマーまたはマクロマーは、例えば処置領域内または処置領域の表面上に注入して、線源（可視光線または紫外線）または遊離系（過硫酸カリウムとアスコルビン酸または過酸化鉄と過酸化水素）を用いて原位置で重合することができる。重合手順は、試薬を処置部位に注入する直前、それと同時、またはその後で実施できる。フリーラジカル重合反応を起こす組成の代表的実施例については、WO 01/44307、WO 01/68720、WO 02/072166、WO 03/043552、WO 93/17669、WO00/64977、米国特許第 5,900,245、6,051,248、6,083,524、6,177,095、6,201,065、6,217,894、6,639,014、6,352,710、6,410,645、6,531,147、5,567,435、5,986,043、6,602,975、米国特許出願公報番号2002/012796A1、2002/0127266A1、2002/0151650A1、2003/0104032A1、2002/0091229A1、および2003/0059906A1に記載がある。

【０３２６】

一定の態様において、液体として投与できる組成物を使用することが望ましいが、液体はその後投与部位でヒドロゲルを形成する可能性がある。そのような原位置でのヒドロゲル形成組成物はさまざまな装置から液体として投与可能で、前もって形成されていないため、任意の部位への投与に対して適応性がある。原位置でヒドロゲルを形成する例には、ヒドロゲルバリアーを形成する、水溶性コポリエステルプレポリマーとポリエチレングリコールの光活性型混合物が含まれる。酸化ポリアルキレンポリマーのブロック共重合体(例：BASF Corporation（ニュージャージー州マウントオリーブ）製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズ)およびポロクサマー（poloxamer）は冷水で溶解するように設計されているが、不溶性ヒドロゲルを形成し体温で組織に癒着する(Leach他、Am.J. Ob

stet. Gynecol. 162：1317-1319 (1990))。

【０３２７】

本書の他の箇所で言及されるように、本発明では、繊維性結合組織の形成または成長の防止を支援べく使用できる、ポリマー架橋性の基質および高分子担体について説明する。組成物は、繊維形成阻害剤を含有し、該剤を移植された装置周辺に送達することができる。下記の組成物は、繊維形成阻害剤の有無に関係なく、装置周辺に浸潤させるのが望ましい場合に特に有用である。かかるポリマー材料は、例えば、(a) 合成材料、(b) 自然発生材料、または (c) 合成材料および自然発生材料の混合物から調製することができる。基質は、例えば、(a)一成分（例：自己反応性の化合物）または(b) 互いに反応する二種以上の化合物から調製することができる。通常、送達前にはこれらの材料には流動性があり、組成物を送達するために噴霧または他の方法で送達装置（例：シリンジ）から押し出すことができる。送達後、成分の材料がお互いに、および／または体内で反応し合い、望ましい効果を提供する。場合によっては、送達する前には流動性を保つよう、患者への送達に先立ってはお互いに反応し合う材料を別々に分け、患者に送達する直前に混合しなければならない。本発明の好適な態様において、基質の成分は液体で体内の望ましい部位へ送達され、そこで原位置で重合が発生する。

【０３２８】

第一および第二の合成高分子

一実施例において、二つ以上の求核基を含有する第一の合成高分子を二つ以上の求電子基を含有する第二の合成高分子と反応させて架橋性ポリマー組成物（言い換えれば、架橋基質）を調製することができ、ここで求電子基は求核基と共有結合することができる。一実施例において、第一および第二のポリマーはいずれも非免疫原性である。別の実施例において、基質は、例えばマトリクス・メタロプロテイナーゼ（例：コラゲナーゼ）による酵素的切断の影響を受けにくく、それゆえ、コラーゲンを基とする組成物よりも生体内において長期間の持続性をもつと予想されている。

【０３２９】

本書で使用する用語「ポリマー」は、とりわけポリアルキル、ポリアミノ酸、ポリアルキレンオキシドおよび多糖類を意味する。さらに、外用または経口用の場合、ポリマーはポリアクリル酸またはカルボポルでもよい。本書で使用する用語「合成高分子」は、自然発生ではなく、化学合成を介して提供されるポリマーを意味する。それゆえ、コラーゲンなどの自然発生タンパク質、およびヒアルロン酸などの自然発生多糖類は特に除外される。合成コラーゲンおよび合成ヒアルロン酸、およびそれらの誘導体は包含される。求核基または求電子基のいずれかを含有する合成高分子は本書において「多機能的に活性化した合成高分子」とも称される。「多機能的に活性化した」（あるいは単に「活性化した」）と言う用語は、共有結合するために互いに反応し合うことのできる二つ以上の求核基または求電子基を有する、または有するように科学的に修飾された合成高分子を意味する（つまり、求核基が求電子基と反応する）。多機能的に活性化した合成高分子の種類には、二官能性活性化ポリマー、四官能性活性化ポリマーおよび星状枝分れ重合体の種類がある。

【０３３０】

本発明で使用される多機能的に活性化した合成高分子は、複数の求核基（つまり、「多求核ポリマー」）を含有する合成高分子と形成するために、少なくとも二つ、より好ましくは少なくとも三つの官能基をもつ。言い換えれば、少なくとも二官能性で活性化、より好ましくは三官能性または四官能性で活性化していることが必要となる。第一の合成高分子が二官能性の活性化合成高分子である場合、三次元の架橋ネットワークを得るためには、第二の合成高分子には三官能基または四官能基を含む必要がある。第一および第二の合成高分子の両方に少なくとも三官能基が含まれることが、最も好ましい。

【０３３１】

複数の求核基を含有する合成高分子はまた、本書において一般的に「多求核ポリマー」とも称される。本発明での使用に際して、多求核ポリマーは少なくとも二つ、より好ましくは少なくとも三つの求核基を含有する必要がある。二つの求核基のみを含有する合成高

分子が使用される場合、三次元の架橋ネットワークを得るために、三つまたは四つの求電子基を含有する合成高分子を使用する必要がある。

【０３３２】

本発明の組成物および方法において使用される好ましい多求核ポリマーには、一級アミノ基およびチオール基などの複数の求核基を含有する、または含有するよう修飾された合成高分子がある。好ましい多求核ポリマーには、(i)二つ以上の一級アミノ基またはチオールを含有するよう合成された合成ポリペプチド、および（ii）二つ以上の一級アミノ基またはチオール基を含有するよう修飾されたポリエチレングリコールがある。一般的に、求電子基をもつチオール基の反応は、求電子基をもつ一級アミノ基の反応よりも緩やかに進む傾向がある。

【０３３３】

一実施例において、多求核基ポリペプチドは、一級アミノ基（リジンなど）を含有するアミノ酸残基および／またはチオール基（システインなど）を含有するアミノ酸を混入するよう合成された合成ポリペプチドである。アミノ酸リジン（145 MW）の合成生成されたポリマーであるポリ(リジン）が特に好ましい。ポリ(リジン）は、約870～約580,000の分子量に対応する、6～約4,000の一級アミノ基を有しするものとして調製されてきた。

【０３３４】

本発明に使用されるポリ(リジン）は、好ましくは約1,000～約300,000範囲の分子量を有し、より好ましくは約5,000～約100,000の範囲を有し、最も好ましいものとしては、約8,000～約15,000の範囲を有する。さまざまな分子量をもつポリ(リジン）は、Peninsula Laboratories, Inc.（カリフォルニア州ベルモント）およびAldrich Chemical（ウィスコンシン州ミルウォーキー)から市販されている。

【０３３５】

ポリエチレングリコールは、例えば、Poly(ethylene Glycol) Chemistry：Biotechnical and BiomedicalApplications、J. Milton Harris、編、Plenum Press、ニューヨーク（1992）の22章に記載される方法に従い、複数の一級アミノまたはチオール基を含有するように化学修飾することができる。二つ以上の一級アミノ基を含有するよう修飾されたポリエチレングリコールは本書において、「多アミノPEG」と称される。二つ以上のチオール基を含有するよう修飾されたポリエチレングリコールは本書において、「多チオールPEG」と称される。本書で使用する用語「ポリエチレングリコール」は、修飾および／または誘導体化されたポリエチレングリコールを含む。

【０３３６】

多アミノPEGの多様な形態は、Shear WaterPolymers（アラバマ州ハンツビル）および「Jeffamine」という名称でHuntsman Chemical Company（ユタ州）より市販されている。本発明で有用な多アミノPEGには、HuntsmanのJeffamineジアミン（「D」シリーズ）およびトリアミン（「T」シリーズ）があり、これらは一分子あたり、各々二つおよび三つの一級アミノ基を含有している。

【０３３７】

エチレンジアミン(H_2N-CH_2-CH_2-NH_2)、テトラメチレンジアミン（H_2N-$(CH_2)_4$-NH_2)、ペンタメチレンジアミン(カダベリン）（H_2N-$(CH_2)_5$-NH_2)、ヘキサメチレンジアミン(H_2N-$(CH_2)_6$-NH_2)、ジ(2-アミノエチル)アミン(HN-$(CH_2$-CH_2-$NH_2)_2$）およびトリス(2-アミノエチル)アミン(N-$(CH_2$-CH_2-$NH_2)_3$)などのポリアミンもまた、複数の求核基を含有する合成高分子として使用することができる。

【０３３８】

複数の求電子基を含有する合成高分子はまた、本書において一般的に「多求電子基ポリマー」とも称される。本発明で使用される場合、三次元の架橋ネットワークを多求核ポリマーと形成するために、多機能的に活性化した合成高分子は少なくとも二つ、より好ましくは少なくとも三つの求電子基を含有する必要がある。本発明の組成物として使用される好ましい多求電子性ポリマーは、その他の分子において求核基と共有結合を形成することのできる二つ以上のスクシンイミジル基を含有する。スクシンイミジル基は、多アミノPE

G、ポリ(リジン)、またはコラーゲンなどの一級アミノ（NH_2）基を含む物質と高い反応性がある。スクシンイミジル基は、多チオールPEGなどのチオール(SH)基、または複数のシステイン残基などの合成ポリペプチドを含有する物質との反応性はわずかに低い。

【０３３９】

本書で使用する用語「二つ以上のスクシンイミジル基を含有する」は、二つ以上のスクシンイミジル基を含有する好ましくは市販のポリマー、ならびに二つ以上のスクシンイミジル基を含有するよう化学誘導体化されたポリマーを包含することを意味する。本書で使用する用語「スクシンイミジル基」は、スルホスクシンイミジル基およびその他の「一般の」スクシンイミジル基の変種なども包含することを目的とする。スルホスクシンイミジル基上に亜硫酸ナトリウム部分が存在することは、ポリマーの水溶性を増加させるのに役立つ。

【０３４０】

親水性ポリマーおよび、特に多様な誘導体化ポリエチレングリコールは、本発明の組成物への使用に際して好ましい。本書で使用する用語「PEG」は、反復構造をもつポリマー$(OCH_2\text{-}CH_2)_n$を意味する。四官能性で活性化したいくつかの特定のPEGの形状構造は、米国特許第5,874,500号の図4～13で示されており、参照により本書に組み込む。適切なPEGの例には、PEGスクシンイミジルプロピオン酸塩(SE-PEG)、PEGスクシンイミジルスクシンアミド（SSA-PEG）およびPEGスクシンイミジル炭酸塩（SC-PEG）がある。本発明の一態様では、架橋基質は、ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ-スルフヒドリル] (4-アームチオールPEG) とペンタエリスリトール ポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ-スクシンイミジルグルタラート](4-アームNHS PEG）を反応性試薬として反応させることで、原位置で形成される。米国特許第5,874,500号で、これらの反応剤の構造が示されている。これらの各々の物質は、チオール基(4-アームチオールPEGを形成するため）またはN-ヒドロスクシンイミジル基（4-アームNHS PEGを形成するため）のいずれかを含有するために、エチレンオキシド由来残基をペンタエリスリトール中の各ヒドロキシル基に添加し、次いで、末端ヒドロキシル基(エチレンオキシドから由来）を誘導体化することで可視となる構造をもった中核を有するもので、状況に応じてエチレンオキシド由来バックボーンおよび反応性官能基の間にリンカー基が存在することができ、本製品はAngiotech Pharmaceuticals Inc.よりCOSEALとして市販されている。状況に応じて、下記に詳細を議論するとおり、これらの分子の一つまたは両方の基「D」が存在しうる。

【０３４１】

上記のように、本発明で使用される好ましい活性化ポリエチレングリコール誘導体は、反応基としてスクシンイミジル基を含有する。しかしながら、異なる活性化基を、PEG分子に沿って付着することができる。例えば、機能的に活性化したPEGプロピオンアルデヒド（A-PEG)、または機能的に活性化したPEGグリシジル基エーテル(E-PEG)、または機能的に活性化したPEG-イソシアン酸塩（I-PEG)、または機能的に活性化したPEG-ビニルスルホネ(V-PEG）を形成するために、PEGを誘導体化することができる。

【０３４２】

本発明の組成物を調製するために疎水性ポリマーを使用することもできる。本発明で使用される疎水性ポリマーは、スクシンイミジル基、最も好ましいものとしては2、3または四つの求電子基などの二つ以上の求電子基を含有する、または含有するよう誘導体化されることが好ましい。本書で使用する用語「疎水性ポリマー」は、比較的低い比率の酸素または窒素元素を含有する。

【０３４３】

二つ以上のスクシンイミジル基を既に含有する疎水性ポリマーには、ジスクシンイミジルスベリン酸塩（DSS)、ビス（スルホスクシンイミジル）スベリン酸塩（BS_3)、ジチオビス（スクシンイミジルプロピオン酸塩)(DSP)、ビス(2-スクシンイミドオキシカルボニロキシ）エチルスルホネ（BSOCOES）および3,3'-ジチオビス(スルホスクシンイミジルプロピオン酸塩(DTSPP）およびそれらの類似体や誘導体を含むが、これに限定されるものでは

ない。上述したポリマーは、それぞれカタログ番号21555、21579、22585、21554および21577で、Pierce(イリノイ州ロックフォード)より市販されている。

【０３４４】

本発明で使用される好ましい疎水性ポリマーは通常、約14炭素を超えない炭素鎖を有する。14炭素よりもかなり長い炭素鎖をもつポリマーは、通常、水溶液における可溶性が非常に低いため、それゆえ、複数の求核基を含有する合成高分子の水溶液と混合する場合の反応時間が非常に長くなる。

【０３４５】

スクシンイミジル基などの二つ以上の官能基を含有するために、多塩基酸などの特定のポリマーを誘導体化することができる。本発明で使用される多塩基には、トリメチロールプロパン基に基づくトリカルボン酸、ジ(トリメチロールプロパン)に基づくテトラカルボン酸、ヘプタン二酸、オクタン二酸（スベリン酸）およびヘキサデカン二酸（タプス酸）を含むが、これに限定されるものではない。これらの多塩基の多くがDuPont Chemical Company（デラウェア州ウィルミントン）より市販されている。一般的な方法により、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC)の存在下で適切なモル量のN-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）と反応させることよって、二つ以上のスクシンイミジル基を含有するように多塩基を化学的に誘導体化することができる。

【０３４６】

トリメチロールプロパンおよびジ（トリメチロールプロパン）などの多価アルコールは、米国特許出願番号08/403,358に記載されるように、多様な方法を使用してカルボン酸性型に変換し、次いでそれぞれ三官能性および四官能性の活性化ポリマーを生成するためDCCの存在下でNHSと反応させることで、更に誘導体化することができる。ヘプタン二酸(HOOC-$(CH_2)_5$-COOH）をクタン二酸(HOOC-$(CH_2)_6$-COOH）およびヘキサデカン二酸(HOOC-$(CH_2)_{14}$-COOH）などの多塩基は、二官能性で活性化したポリマーを生成するために、スクシンイミジル基を添加して誘導体化することができる。

【０３４７】

米国特許出願番号08/403,358に記載されるように、エチレンジアミン、テトラメチレンジアミン、ペンタメチレンジアミン(カダベリン)、ヘキサメチレンジアミン、ビス（2-アミノエチル)アミン、およびトリス(2-アミノエチル)アミンなどのポリアミンを多塩基酸に化学誘導体化し、DCCの存在下でN-ヒドロキシスクシンイミドの適切なモル量で反応させることにより、二つ以上のスクシンイミジル基を含有するために誘導体化することができる。これらのポリアミンの多くがDuPont Chemical Companyより市販されている。

【０３４８】

好ましい実施例において、第一の合成高分子は複数の求核基（「X」で下記表示）を含み、また第二の複数の求電子基を含有する合成高分子（「Y」で下記表示）に反応して、下記のとおりの共有結合ポリマー網を生成する：

ポリマー-X_m+ ポリマー-Y_n → ポリマー-Z-ポリマー

$m \leqq 2$、$n \leqq 2$および$m+n \leqq 5$、

典型的なX基は、-NH_2、-SH、-OH、-PH_2、CO-NH-NH_2などを含み、ここでX基はポリマー-X_mにおいて同一の場合も異なる場合もある。

【０３４９】

典型的なY基は、-CO_2-$N(COCH_2)_2$、-CO_2H、-CHO、-$CHOCH_2$(エポキシド)、-N=C=O、-SO_2-$CH=CH_2$、-$N(COCH)_2$（例：二つのCH基の間で存在する二重結合をもつ複素五員環)、-S-S-(C_5H_4N)などを含み、ここでY基はポリマー-Y_nにおいて同一の場合も異なる場合もある。

【０３５０】

Zは、求核基（X）および求電子基(Y）の結合から生じる官能基である。

【０３５１】

上記の如く、本発明ではまた、XおよびYが同一の場合も異なる場合（例：合成高分子はグルタチオンなどをもつ二つの異なる求電子基、または二つの異なる求核基でもよい）についても考察している。

【０３５２】
一実施例において、少なくとも一つの合成高分子のバックボーンは、アルキレンオキシド残基（例：エチレンオキシド、プロピレンオキシドの残基およびそれらの混合物）を含む。「バックボーン」と言う用語は、ポリマーの有意な部分を意味する。
【０３５３】
例えば、アルキレンオキシド残基を含有する合成高分子は、式X-ポリマー-XまたはY-ポリマー-Yにより説明することができ、ここでXおよびYは上記のとおり定義され、「ポリマー」と言う用語は-$(CH_2CH_2O)_n$-または-$(CH(CH_3)CH_2O)_n$-または-$(CH_2-CH_2-O)_n$-$(CH(CH_3)CH_2-O)_n$-を意味する。これらの場合、合成高分子は二官能性である。
【０３５４】
必要な官能基XまたはYは、連結基によりポリマーバックボーンに共通結合され（「Q」で下記表示）、その多くが既知または可能である。多様な官能基化されたポリマーを調製する方法は数多くあるが、そのいくつかを下記に列挙する：
ポリマー-Q_1-X+ ポリマー-Q_2-Y → ポリマー-Q_1-Z-Q_2-ポリマー
典型的なQ基には、-O-$(CH_2)_n$-、-S-$(CH_2)_n$-、-NH-$(CH_2)_n$-、-O_2C-NH-$(CH_2)_n$-、-O_2C-$(CH_2)_n$-、-O_2C-$(CR^1H)_n$-および$O-R_2$-CO-NH-があり、部分構造の合成高分子を提供する：それぞれ、ポリマー-O-$(CH_2)_n$-(XまたはY)、ポリマー-S-$(CH_2)_n$-(XまたはY)、ポリマー-NH-$(CH_2)_n$-(XまたはY)、ポリマー-O_2C-NH-$(CH_2)_n$-(XまたはY)、ポリマー-O_2C-$(CH_2)_n$-(XまたはY)、ポリマー-O_2C-$(CR^1H)_n$-(XまたはY)およびポリマー-$O-R_2$-CO-NH-(XまたはY)。これらの構造において、n= 1-10、R^1 = Hまたはアルキル（例：CH_3、C_2H_5など）、R^2= CH_2、または$CO-NH-CH_2CH_2$、およびQ_1およびQ_2は同一の場合も異なる場合もある。
【０３５５】
例えば、Q_2= OCH_2CH_2（このケースではQ_1は存在しない）、Y = -CO_2-N$(COCH_2)_2$、およびX= -NH_2、-SHまたは-OH。結果的な反応およびZ基は下記のとおりである：
ポリマー-NH_2+ ポリマー-O-CH_2-CH_2-CO_2-N$(COCH_2)_2$→
ポリマー-NH-CO-CH_2-CH_2-O-ポリマー。
【０３５６】
ポリマー-SH +ポリマー-O-CH_2-CH_2-CO_2-N$(COCH_2)_2$→
ポリマー-S-$COCH_2CH_2$-O-ポリマー。および
ポリマー-OH +ポリマー-O-CH_2-CH_2-CO_2-N$(COCH_2)_2$→
ポリマー-O-$COCH_2CH_2$-O-ポリマー。
【０３５７】
「D」で下記表示される追加的な基を、ポリマーおよび連結基（存在する場合）の間に挿入することができる。かかるD基の一つの目的は、例えば、劣化率を高めたり低めたりするために、生体内での架橋性ポリマー組成物の劣化率に影響を与えることである。これは、例えば、薬物を基質に混入する時に多くの場合において有用であり、望ましい方向で薬物送達の性質に影響を与えるためにポリマーの劣化率を高めたり低めることが望ましい。各々がDおよびQ基をもつ第一および第二の合成高分子が関与する架橋反応が、図示されている。
【０３５８】
ポリマー-D-Q-X+ ポリマー-D-Q-Y → ポリマー-D-Q-Z-Q-D-ポリマー
有用な生分解性基「D」のいくつかには、一つまた複数のα-ヒドロキシ酸（例：乳酸）、グリコール酸、およびそれらの環化製品（例：ラクチド、グリコリド）、ε-カプロラクトン、およびアミノ酸から形成されるポリマーがある。ポリマーは、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ(co-ラクチド-グリコリド)、ポリ-ε-カプロラクトン、ポリペプチド(ポリアミノ酸、例えば、多様なジ- またはトリ-ペプチドとしても知られる）およびポリ(無水物）などと称される。
【０３５９】
本発明の文脈で使用される架橋性ポリマー組成物を調製する一般的な方法においては、複数の求核基を含有する第一の合成高分子を、第二の複数の求電子基を含有する合成高分

子と混合する。三次元の架橋ネットワークの形成は、第一の合成高分子上の求核基と第二の合成高分子上の求電子基の間における反応の結果として生じる。

【０３６０】

本発明の組成物を調製する上で使用される第一の合成高分子および第二の合成高分子の濃度は、使用される特定の合成高分子の種類や分子量、および望まれる最終的な使用用途を含む多数の要素により異なる。一般的に、第一の合成高分子として多アミノPEGを使用する際には、最終組成物に占める割合が約0.5～約20 %の範囲での濃度で使用することが好ましく、また一方で、第二の合成高分子は、最終組成物に占める割合が約0.5～約20%の範囲での濃度で使用される。例えば、合計量1グラム（1000ミリグラム）を有する最終組成物は、約5～約200ミリグラムの多アミノPEGを含み、約5～約200ミリグラムの第二の合成高分子を含む。

【０３６１】

第一および第二の合成高分子についてより高い濃度を使用すると、より密接に架橋ネットワークの形成を招き、より硬く丈夫なゲルが生成される。組織の増強に使用することを目的とする組成物は通常、第一および第二の合成高分子についての好ましい濃度範囲の上限に近い濃度を使用する。生体接着剤として、または癒着防止での使用を目的とする組成物は、硬いものである必要がなく、それゆえより低いポリマー濃度を含有する。

【０３６２】

複数の求電子基を含有するポリマーはまた水とも反応するため、第二の合成高分子は一般的に、かかる求電子基が水媒体に露出される段階で通常生じる加水分解による架橋性能力の喪失を予防するために、滅菌した乾燥状態で保存・使用される。滅菌した乾燥状態で複数の求電子基を含有する合成親水性ポリマーを調製するプロセスは、米国特許第5,643,464号で説明されている。例えば、乾燥合成高分子は、薄いシートまたは膜状に成形された圧縮でもよく、次いでこれをガンマまたはより好ましくはe-ビーム照射を使用して滅菌することができる。結果として得られた乾燥膜またはシートは、望ましいサイズに切断し、より小さなサイズの微粒子に細断することができる。対照的に、複数の求核基を含有するポリマーは、通常水反応ではなく、それゆえ水溶液に保存することができる。

【０３６３】

一定の実施例の範囲内では、上述された求電子性または求核性末端ポリマーの一つまたは両方を、合成または自然発生ポリマーと結合することができる。合成または自然発生ポリマーの存在は、原位置で組成物を形成する上での力学的性質および／または接着特性を強化することがある。原位置での物質の形成に含まれうる自然発生ポリマーおよび自然発生ポリマー由来のポリマーには、コラーゲン、コラーゲン誘導体（メチル化コラーゲンなど）、フィブリノゲン、トロンビン、アルブミン、フィブリン、および誘導体などの自然発生タンパク質、および脱アセチル化および脱硫酸化グリコサミノグリカン誘導体を含むグリコサミノグリカンなどの自然発生多糖類がある。

【０３６４】

一つの態様では、上述される、自然発生タンパク質および第一および第二の合成高分子の両方を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、コラーゲンおよび第一および第二の合成高分子の両方を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、メチル化コラーゲンおよび第一および第二の合成高分子の両方を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、フィブリノゲンおよび第一および第二の合成高分子の両方を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、トロンビンおよび第一および第二の合成高分子の両方を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、アルブミンおよび第一および第二の合成高分子の両方を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、フィブリンおよび第一および第二の合成高分子の両方を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、自然発生多

糖類および第一および第二の合成高分子の両方を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、グリコサミノグリカンおよび第一および第二の合成高分子の両方を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、脱アセチル化グリコサミノグリカンおよび第一および第二の合成高分子の両方を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、脱硫酸化グリコサミノグリカンおよび第一および第二の合成高分子の両方を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。

【０３６５】

一つの態様では、上述される、自然発生タンパク質および第一の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、コラーゲンおよび第一の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、メチル化コラーゲンおよび第一の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、フィブリノゲンおよび第一の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、トロンビンおよび第一の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、アルブミンおよび第一の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、フィブリンおよび第一の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、自然発生多糖類および第一の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、グリコサミノグリカンおよび第一の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、脱アセチル化グリコサミノグリカンおよび第一の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、脱硫酸化グリコサミノグリカンおよび第一の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。

【０３６６】

一つの態様では、上述される、自然発生タンパク質および第二の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、コラーゲンおよび第二の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、メチル化コラーゲンおよび第二の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、フィブリノゲンおよび第二の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、トロンビンおよび第二の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、アルブミンおよび第二の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、フィブリンおよび第二の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、自然発生多糖類および第二の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、グリコサミノグリカンおよび第二の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、脱アセチル化グリコサミノグリカンおよび第二の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。一つの態様では、上述される、脱硫酸化グリコサミノグリカンおよび第二の合成高分子を含む組成物は、本発明に従い架橋基質を形成するために使用される。

【０３６７】

複数の活性化した合成高分子上で官能基と反応しうる官能基を含むタンパク質または多糖類成分の存在は、合成高分子の混合および／または架橋した際に、合成高分子と自然発生ポリマー基質の架橋性の形成をもたらすことがある。特に、自然発生ポリマー（タンパ

ク質または多糖類）も一級アミノ基などの求核基を含有する場合、第二の合成高分子上の求電子基がこれらの成分上で一級アミノ基と反応し、また求核基が第一の合成高分子上で反応し、これらのその他の成分がポリマー基質の一部となるよう働きかける。例えば、コラーゲンなどリジン豊かなタンパク質は、合成高分子上の求電子基との反応性が特に高い。

【０３６８】

一つの態様では、ポリマー中の自然発生タンパク質はコラーゲンでありうる。本書で使用する用語「コラーゲン」または「コラーゲン物質」は、加工処理またはその他の方法で修正されたものも含めたあらゆる形体のコラーゲンを意味し、組織から抽出された、または組み換え技術により製造されたコラーゲン、コラーゲン類似体、コラーゲン誘導体、修飾コラーゲン、およびゼラチンなどの変性コラーゲンを含むがこれらに限定されないあらゆる供給源からのあらゆる種類のコラーゲンを包含することを目的とする。

【０３６９】

一般的に、例えば、コラーゲンはヒトまたは、ウシまたはブタ真皮およびヒト胎盤などのその他の哺乳類源から抽出・精製する、または組み換え技術またはその他の技術により製造することができる、あらゆる供給源からのコラーゲンが本発明の組成物に含まれる。ウシ皮から得られる溶液中の精製済みで実質的に非抗原であるコラーゲンは、本技術においてよく知られている。米国特許第5,428,022号は、ヒト胎盤からコラーゲンを抽出・精製する方法を開示している。米国特許第5,667,839号は、遺伝組み換えウシを含む遺伝組み換え動物の乳中において組み換え型ヒトコラーゲンを生成する方法を開示している。タイプI、II、III、IV、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されないあらゆる種類のコラーゲンを本発明の組成物に使用することができるが、通常はタイプIが好ましい。アテロペプチドまたはテロペプチド含有コラーゲンのいずれかを使用することができる。しかしながら、テロペプチド含有コラーゲンと比較して免疫原性が低下するため、ウシコラーゲンなどの異種供給源から得られるコラーゲンが使用される場合は、通常はアテロペプチドコラーゲンが好ましい。

【０３７０】

熱、照射、または化学架橋性剤などの方法によりこれまでに架橋したコラーゲンが本発明の組成物の使用において好ましいが、以前に架橋したコラーゲンを使用することもできる。架橋していないアテロペプチド線維状コラーゲンは、それぞれZyderM IコラーゲンおよびzyderMIIコラーゲンという商標名の下、35 mg/mlおよび65 mg/mlの濃度でInamed Aesthetics（カリフォルニア州サンタバーバラ）より市販されている。グルタルアルデヒド架橋したアテロペプチド線維状コラーゲンは、Zyplastコラーゲンという商標名の下、35 mg/mlの濃度でInamedCorporation（サンタバーバラ、カリフォルニア州）より市販されている。

【０３７１】

本発明で使用されるコラーゲンは通常、約20 mg/ml～約120 mg/mlの濃度での水性懸濁液であり、約30 mg/ml～約90 mg/mlが好ましい。

【０３７２】

粘着性のある濃度のため、非線維状コラーゲンは生体接着剤としての使用を目的とする組成物での使用が好ましい。「非線維状コラーゲン」と言う用語は、pH 7値で実質的に非線維状である修飾コラーゲン物質または非修飾コラーゲン物質を意味し、コラーゲンの水性懸濁液の光学的透明度により示される。

【０３７３】

既に非線維状であるコラーゲンを本発明の組成物で使用することができる。本書で使用する用語「非線維状コラーゲン」は、天然型で非線維状であるコラーゲンの種類、および中性pH値で、また該値前後で非線維状であるように化学修飾されたコラーゲンを包含する。天然型で非線維状（または微小繊維）であるコラーゲンの種類には、タイプIV、VI、およびVIIがある。

【０３７４】

中性pH値で非線維状である化学修飾コラーゲンには、サクシニル化コラーゲンおよびメチル化コラーゲンがあり、そのどちらも、1979年8月14日にMiyata他に交付された米国特許第4,164,559号に記載の方法に従い、調製することができる。その特有の粘着性のため、米国特許出願番号08/476,825で開示されているように、メチル化コラーゲンは生体接着剤組成物での使用に特に好ましい。

【０３７５】

本発明の架橋性ポリマー組成物に使用されるコラーゲンは、初めは線維状であり、その後一つまたは複数の繊維分解剤を添加することで非線維状にすることができる。上述されたように、繊維分解剤は、pH 7値で非線維状にする上で十分な量で存在する必要がある。本発明で使用される繊維分解剤には、多様な生体適合性アルコール、アミノ酸（例：アルギニン）、無機塩類（例：塩化ナトリウムおよび塩化カリウム）および炭水化物（例：蔗糖を含む多様な糖）があるがこれらに限定されない。

【０３７６】

一つの態様では、ポリマーはコラーゲンまたはコラーゲン誘導体、例えばメチル化コラーゲンでありうる。原位置での組成物の形成例では、ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテルテトラ-スルフヒドリル] (4-アームチオールPEG)、ペンタエリスリトール ポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ-スクシンイミジルグルタラート] (4-アームNHS PEG）およびメチル化コラーゲンを反応性試薬として使用する。本組成物は、適切なバッファと混合すると、架橋したヒドロゲルを生成する。(米国特許第5,874,500、6,051,648、6,166,130、5,565,519および6,312,725号を参照}。

【０３７７】

別の態様において、自然発生ポリマーはグリコサミノグリカンでありうる。グリコサミノグリカン、例えばヒアルロン酸は、陰イオンおよび陽イオンの官能基の両方を各ポリマー鎖に沿って包含し、これは分子内および／または分子間交差を形成することができ、またヒアルロン酸のチキソトロピー性（または、ずり流動化）の原因となる。

【０３７８】

一定の態様において、グリコサミノグリカンを誘導体化することができる。例えば、グリコサミノグリカンは、合成高分子分子上で求電子基と反応できる一級アミノ基を包含するために、例えば脱アセチル化、脱硫酸化、またはその両方によって化学的に誘導体化することができる。いずれかの上述の方法またはその両方に従い誘導体化されたグリコサミノグリカンには下記がある：ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸 A、コンドロイチン硫酸 B (デルマタン硫酸)、コンドロイチン硫酸 C、キチン (キトチンに誘導体化できる)、ケラタン硫酸、ケラト硫酸、およびヘパリン。脱アセチル化および／または脱硫酸化によるグリコサミノグリカンの誘導体化および結果的に生じるグリコサミノグリカン誘導体の合成親水性ポリマーとの共有結合の更なる詳細は、本発明の譲受人に譲渡・認可された米国特許出願番号08/146,843（出願日：1993年11月3日）で説明されている。

【０３７９】

一般的に、第一の合成高分子をコラーゲンに添加し、次いでコラーゲンおよび第一の合成高分子を完全に混合して均質の組成物を得る。次いで、第二の合成高分子を添加し、コラーゲン／第一の合成高分子混合物に混合し、ここで該混合物は、第一の合成高分子上に一級アミノ基またはチオール基を、またコラーゲン上に一級アミノ基を共有結合し、均質な架橋ネットワークの形成を生む。多様な脱アセチル化および／または脱硫酸化グリコサミノグリカン誘導体を、コラーゲンについて上述されたものと類似の方法で組成物に混入することができる。さらに、カルボキシメチルセルロースなどの親水コロイドの導入が組織の装着および／または膨張能力を促進する。

【０３８０】

架橋した合成高分子組成物の投与

二つの合成高分子をもつ本発明の組成物は、第一および第二の合成高分子の架橋の前後またはその間に投与することができる。組織の増強など、下記で詳細が説明される特定の適用では、投与する前に組成物を架橋する必要があり、組織の癒着などの別の適用では、架

橋が「平衡」に到達する前に組成物を投与する必要がある。架橋が平衡に達する時点は本書において、組成物に粘着性がもはや感じられない、または触ってもくっつかない時点と定義される。

【０３８１】

架橋に先立ち組成物を投与するために、第一の合成高分子および第二の合成高分子は、二槽式注射器の別々の筒内に包含することができる。この場合、二つの合成高分子は、二つのポリマーが患者の組織にシリンジ針の先端から押し出されるまで、実際には混合されない。これにより、架橋反応の大部分が原位置で発生することが可能となり、二つの合成高分子の早すぎる混合や、二つの成分間の架橋がシリンジ針から送達される前に既に進みすぎている場合によく発生する針閉塞の問題を回避できる。上述されるように、の使用によってより直径が小さい針の使用が可能となり、繊細な顔面組織、例えば眼球周辺などで軟組織の増強を実施している場合に利点がある。

【０３８２】

その代わりとして、組織部位への送達に先立ち上述した方法に従い、第一の合成高分子および第二の合成高分子を混合し、混合の後、望ましい組織部位に即座に（好ましくは約60秒以内）注入することができる。

【０３８３】

本発明の他の実施例において、第一の合成高分子および第二の合成高分子を混合し、次いでシートまたはその他の固体上に押し出して架橋できるようにした。架橋した固体は、次いで、固体を脱水して実質的に非結合水をすべて取り除く。結果的に生じる乾燥固体は、粒子に磨り潰すか粉砕し、次いで、ヒアルロン酸、硫酸デキストラン、デキストラン、サクシニル化非架橋性コラーゲン、メチル化非架橋性コラーゲン、グリコーゲン、グリセロール、ブドウ糖、麦芽糖、脂肪酸のトリグリセリド（トウモロコシ油、大豆油、ごま油）および卵黄リン脂質を含むがこれらに限定はされない非水液体担体で懸濁する。粒子の懸濁物は、小型ゲージの針で組織部位に注入することができる。一旦組織の内部に達したら、架橋性ポリマー粒子に水分補給を行い、少なくとも5倍のサイズに膨張させる。

【０３８４】

親水性ポリマー +複数の架橋可能な成分

上述したように、第一および／または第二の合成高分子を親水性ポリマー、例えばコラーゲンまたはメチル化コラーゲンと結合して、本発明において有用な組成物を形成することができる。一般的な一実施例において、本発明において有用な組成物には、二つ以上の架橋可能な成分と結合した親水性ポリマーがある。この実施例の詳細を、本項で更に説明する。

【０３８５】

親水性ポリマー成分：

親水性ポリマー成分は、合成または自然発生の親水性ポリマーでありうる。自然発生の親水性ポリマーには下記を含むがこれらに限定はされない：コラーゲンおよびその誘導体などのタンパク質、フィブロネクチン、アルブミン、グロブリン、フィブリノゲン、およびフィブリン（特にコラーゲンとの併用が好ましい）、ポリマンヌロン酸およびポリガラクツロン酸などのカルボン酸多糖類、アミノ化多糖類、特にグリコサミノグリカン、例えばヒアルロン酸、キチン、コンドロイチン硫酸 A、B、またはC、ケラチン硫酸、ケラタン硫酸およびヘパリン、およびデキストランおよびデンプン誘導体などの活性化した多糖類。コラーゲン（例：メチル化コラーゲン）およびグリコサミノグリカンが、本書で用いられる自然発生の親水性ポリマーとして好ましい。

【０３８６】

一般的に、例えば、コラーゲンはヒトまたは、ウシまたはブタ真皮およびヒト胎盤などのその他の哺乳類源から抽出・精製する、または組み換え技術またはその他の技術により製造することができる、あらゆる供給源からのコラーゲンが方法の組成物に使用できる。ウシ皮から得られる溶液中の精製済みで実質的に非抗原であるコラーゲンは、本技術においてよく知られている。Palefsky他への米国特許第5,428,022を参照。ここでは、コラー

ゲンをヒト胎盤の哺乳類源から抽出・精製する方法を開示している。Bergへの米国特許第5,667,839号も参照。ここでは、遺伝組み換えウシを含む遺伝組み換え動物の乳中において組み換え型ヒトコラーゲンを生成する方法を開示している。別途規定されない限り、本書で用いられる「コラーゲン」または「コラーゲン物質」と言う用語は、加工処理またはその他の方法で修正されたものも含めたあらゆる形体のコラーゲンを意味する。

【０３８７】

タイプI、II、III、IV、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されないあらゆる種類のコラーゲンを本発明の組成物に使用することができるが、通常はタイプIが好ましい。アテロペプチドまたはテロペプチド含有コラーゲンのいずれかを使用することができる。しかしながら、テロペプチド含有コラーゲンと比較して免疫原性が低下するため、ウシコラーゲンなどの供給源から得られるコラーゲンが使用される場合は、通常はアテロペプチドコラーゲンが好ましい。

【０３８８】

熱、照射、または化学架橋剤などの方法によりこれまでに架橋したコラーゲンが本発明の組成物の使用において好ましいが、以前に架橋したコラーゲンを使用することもできる。架橋していないアテロペプチド繊維状コラーゲンは、それぞれZYDERM(R) Iコラーゲンおよ びZYDERM(R) IIコラーゲンという商標名の下、35mg/mlおよび65 mg/mlの濃度でMcGhan Medical Corporation (カリフォルニア州サンタバーバラ) より市販されている。グルタルアルデヒド架橋したアテロペプチド繊維状コラーゲンは、ZYPLAST(R)という商標名の下、35mg/mlの濃度でMcGhan Medical Corporation (カリフォルニア州サンタバーバラ) より市販されている。

【０３８９】

本発明で使用されるコラーゲンは、必ずしも必要ではないが、通常は、約20 mg/ml～約120 mg/mlの濃度での水性懸濁液であり、約30 mg/ml～約90 mg/mlが好ましい。

【０３９０】

損傷していないコラーゲンが好ましいが、変形コラーゲン、より一般的にはゼラチンとして知られるものを、本発明の組成物に使用することもできる。ゼラチンには、コラーゲンよりも早く分解するという付加的な利点がある。

【０３９１】

表面面積がより広く、反応基の濃度がより高いことから、通常は非線維状コラーゲンが好ましい。「非線維状コラーゲン」と言う用語は、pH 7値で実質的に非線維状である修飾コラーゲン物質または非修飾コラーゲン物質を意味し、コラーゲンの水性懸濁液の光学的透明度により示される。

【０３９２】

既に非線維状であるコラーゲンを本発明の組成物で使用することができる。本書で使用する用語「非線維状コラーゲン」は、天然型で非線維状であるコラーゲンの種類、および中性pH値で、また該値前後で非線維状であるように化学修飾されたコラーゲンを包含する。天然型で非線維状 (または微小繊維) であるコラーゲンの種類には、タイプIV、VI、およびVIIがある。

【０３９３】

中性pH値で非線維状である化学修飾コラーゲンには、サクシニル化コラーゲン、プロピル化コラーゲン、エチル化コラーゲン、メチル化コラーゲンおよび類似物があり、そのどちらも、Miyata他に交付された米国特許第4,164,559号に記載の方法に従い、調製することができる。Rhee 他に交付された米国特許第5,614,587号で開示されているように、特有の粘着性により、メチル化コラーゲンが特に好ましい。

【０３９４】

本発明の架橋可能な組成物に使用されるコラーゲンは、初めは繊維状であり、その後一つまたは複数の繊維分解剤を添加することで非線維状にすることができる。上述されたように、繊維分解剤は、pH 7値で非線維状にする上で十分な量で存在する必要がある。本発明で使用される繊維分解剤には、多様な生体適合性アルコール、アミノ酸（例：アルギニ

ン）、無機塩類および炭水化物があるがこれらに限定されず、また生体適合性のあるアルコールが特に好ましい。好ましい生体適合性アルコールには、グリセロールやプロピレングリコールがある。受領側である患者の体内に対する有害効果の可能性があるために、エタノール、メタノールおよびイソプロパノールなどの非生体適合性アルコールは、本発明の使用において好ましくない。好ましいアミノ酸にはアルギニンがある。好ましい無機塩類には、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムがある。蔗糖を含む多様な糖などの炭水化物は本発明の実行において使用することができるものの、生体内で細胞傷害効果を持ちうるために、その他の種類の繊維分解剤ほどは好ましくない。

【０３９５】

繊維状コラーゲンの表面面積はより狭く、反応基の濃度は非線維状よりも低いため、繊維状コラーゲンはあまり好ましくない。しかしながら、米国特許第5,614,587号で開示されるように、可視度が必要条件でない場合は、繊維状コラーゲンまたは非線維状または繊維状コラーゲンの混合物を生体内での長期間の持続性をもつよう意図した組成物で使用することが好ましい。

【０３９６】

合成親水性ポリマーを本発明で使用することもできる。有用な合成親水性ポリマーには下記を含むがこれらに限定はされない：ポリアルキレンオキシド、特にブロックおよびランダム共重合体を含むポリエチレングリコールおよびポリ(エチレンオキシド)-ポリ(酸化プロピレン) 共重合体、グリセロールなどのポリオール、ポリグリセロール (特に高度分岐ポリグリセロール)、一つまたは複数のポリアルキレンオキシドで置換されたプロピレングリコールおよびトリメチレングリコール、例えばモノ-、ジ-およびトリ-ポリオキシエチレン化グリセロール、モノ- およびジ-ポリ酸化エチルプロピレングリコール、およびモノ- およびジ-ポリ酸化エチルトリメチレングリコール、ポリ酸化エチルソルビトール、ポリ酸化エチルグリコース、アクリル酸ポリマーおよびそれらの類似体および共重合体（ポリアクリル酸自体、ポリメタクリル酸、ポリ(ヒドロキシエチル-メタクリル酸塩)、ポリ(ヒドロキシエチル アクリラート)、ポリ(メチルアルキルスルホキシドメタクリル酸塩)、ポリ(メチルアルキルスルホキシド アクリラート）および前文のいかなる共重合体）および／またはアミノエチルアクリラートおよびモノ-2-(アクリルオキシ)-エチルコハク酸塩などの追加的なアクリラート活性種、ポリマレイン酸、ポリアクリルアミド自体、ポリ(メタクリルアミド)、ポリ(ジメチルアクリルアミド）およびポリ(N-イソプロピル-アクリルアミド)などのポリ(アクリルアミド)、ポリ(ビニルアルコール) などのポリ(オレフィンアルコール)、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(N-ビニルカプロラクタム）およびそれらの共重合体などのポリ(N-ビニルラクタム)、ポリ(メチルオキサゾリン）およびポリ(エチルオキサゾリン）を含むポリオキサゾリン、およびポリビニルアミン。上記で列挙されたポリマーは網羅的なものではなく、当業者により評価されるような多様なその他の合成親水性ポリマーを使用することができる。

【０３９７】

架橋可能な成分：

本発明の組成物はまた、複数の架橋可能な成分からなる。架橋可能な成分の各々が、架橋基質を結果として生む反応に関与する。架橋反応が終了する前に、架橋可能な成分は、本発明の方法を可能にする必要な接着性の質を提供する。

【０３９８】

架橋可能な成分は、癒着の予防、生物活性のある薬剤の送達、組織の増強、およびその他の用途を含む多様な文脈において有用な生体適合性があり非免疫原性な基質を架橋性が生じるように選択される。本発明の架橋可能な成分は下記からなる：m 求核基を持ち、m ≥ 2である成分A。m 求核基と反応できるn 求電子基を持ち、n ≥ 2 およびm+ n ≥ 4である成分B。求電子基であり成分Aの求核基と反応する能力、または求核基であり成分Bの求電子基と反応する能力をのいずれかを備える少なくとも一つの官能基をもつ、任意の第三の成分である任意の成分Cが存在してもよい。そのため、成分A、BおよびC（存在する場合）に存在する官能基の合計数は全部で≥ 5、つまり、官能基の合計数は、m + n + pが≥ 5で

ある必要があり、ここでpとは成分Cの官能基数であり、指摘されるように≧1である。各成分には生体適合性があり、免疫原性はなく、少なくとも一つの成分が親水性ポリマーからなる。また、当然ながら組成物は、一つまたは複数の反応求核基または求電子基を持ち、それゆえ他成分への共有結合を介して架橋した生体材料の形成に参加する、追加的な架橋可能な成分D、E、Fなどを含むこともある。

【０３９９】

成分Aのm求核基は同一でも異なるものでもよく、その代わりとしては、Aには二つ以上の異なる求核基を含むことができる。同様に、成分Bのn求電子基は同一でも異なるものでもよく、または二つ以上の異なる求電子基が存在してもよい。求核基の場合、任意の成分Cの官能基は、成分Aの求核基と同一でも異なるものでもよく、また逆に求電子基の場合は、任意の成分Cの官能基は成分Bの求電子基と同一でも異なるものでもよい。

【０４００】

従って、成分は構造式

(I) $R^1(-[Q^1]_q-X)_m$ (成分A)、

(II) $R^2(-[Q^2]_r-Y)_n$ (成分B)、および

(III) $R^3(-[Q^3]_s-Fn)_p$ (任意の成分C)、

により示される。

【０４０１】

R^1、R^2およびR^3 はC_2～C_{14}ヒドロカルビル、ヘテロ原子含有C_2～C_{14}ヒドロカルビル、親水性ポリマー、および疎水性ポリマーからなる群より互いには無関係に選択されたものであり、少なくとも一つのR^1、R^2およびR^3が親水性ポリマー、好ましくは合成親水性ポリマーである。

【０４０２】

Xは成分Aの求核基の一つを示し、A上の多様なX部分は同一でも異なるものでもよく、Yは成分Bの求電子基の一つを示し、A上の多様なY部分は同一でも異なるものでもよく、Fnは、任意の成分Cの官能基を示す。

【０４０３】

Q^1、Q^2およびQ^3 は連結基である。

【０４０４】

m ≧ 2、n ≧ 2、m +n = ≧ 4、qおよびr は互いには無関係で0（ゼロ）または1であり、任意の成分Cが存在する場合には、p ≧ 1であり、互いには無関係で0（ゼロ）または1である。

【０４０５】

反応基：

Xは、反応が求電子基Yと発生する限り、事実上いかなる求核基でもよい。同様に、反応がXと生じる限りは、Yは事実上いかなる求電子基でもよい。唯一の制限は、熱の必要性または毒性または非生体分解性反応触媒またはその他の化学試薬の可能性の有無に関係なく、XおよびYの間の反応は妥当に早く水媒体と混合した段階で自動的に発生するべきであるという、実際的な制限である。紫外線またはその他の放射の必要性なく反応が起こることは、必要不可欠ではないが好ましい。理想的には、XおよびYの間の反応は、60分間以内に終わるべきであり、30分間以下が好ましい。最も好ましいものとしては、反応は約5～15分間以下で生じる。

【０４０６】

Xとして適当な求核基の例には、$-NH_2$、$-NHR^4$、$-N(R^4)_2$、-SH、-OH、-COOH、$-C_6H_4-OH$、$-PH_2$、$-PHR^5$、$-P(R^5)_2$、$-NH-NH_2$、$-CO-NH-NH_2$、$-C_5H_4N$などがあるが、これらに限定はされない。ここで、R^4およびR^5はヒドロカルビルであり、通常はアルキルまたは単環式アリル、好ましくはアルキル、最も好ましくは低アルキルである。有機金属部分もまた、カルバニオンのドナーとして作用するものは特に、本発明の目的上有用な求核基である。しかしながら、有機金属の求核基は好ましいものではない。有機金属の部分の例には下記がある：R^6が炭素原子(置換または非置換) であるグリニャール機能 $-R^6MgHal$、およびHalは

ハロ、通常はブロモ、ヨウ素またはクロロ、好ましくはブロモ、およびリチウム含有の官能性、通常はアルキルリチウム基、ナトリウム含有の官能性である。

【０４０７】

当業者により、求電子試薬と反応する能力をもつように、特定の求核基は塩基と活性化する必要があることが認識されるだろう。例えば、架橋可能な組成物中に求核基スルフヒドリルおよびヒドロキシル基が存在する場合、求電子試薬との反応を可能にすべく陽子を除去し、$-S^-$ または$-O^-$ 種を提供するために、組成物を塩基水溶液に混合する必要がある。基にとって架橋反応に参加することが望ましくない限り、非求核基が好ましい。いくつかの実施例において、基がバッファ溶液の成分として存在しうる。適切な基および対応する架橋反応は、下記のE項で説明されている。

【０４０８】

特定の求核基との反応が可能になるように、架橋可能な組成物中で提供される求電子基（例：成分B）の選択を行う必要がある。そのため、X部分がアミノ基である場合、Y基はアミノ基と反応するように選択される。同様に、X部分がスルフヒドリル部分である場合、対応する求電子基はスルフヒドリル反応基および類似物である。

【０４０９】

一例として、Xがアミノ(通常は一級アミノであるが必ずしも必要ではない）である場合、Yに存在する求電子基には、下記のようなアミノ反応基を含むがこれらに限定はされない：(1) 環状エステルおよび「活性化した」エステルを含むカルボン酸エステル、(2)酸塩化物基 (-CO-Cl)、(3) 無水物(-(CO)-O-(CO)-R)、(4) α,β-不飽和アルデヒドおよび-CH=CH-CH=Oおよび$-CH=CH-C(CH_3)=O$などのケトンを含むケトンおよびアルデヒド、(5)ハロゲン、(6) イソシアン酸塩 (-N=C=O)、(7) イソチオシアン酸塩 (-N=C=S)、(8) エポキシド、(9) 活性化ヒドロキシル基（例：カルボニルジイミダゾールまたは塩化スルホニルなどの従来的な活性化剤で活性化されたもの）および(10) エテンスルホニル$(-SO_2CH=CH_2)$およびアクリラート$(-CO_2-C=CH_2)$、メタクリル酸塩$(-CO_2-C(CH_3)=CH_2)$)、エチルアクリラート$(-CO_2-C(CH_2CH_3)=CH_2)$およびエチレンイミノ(-CH=CH-C=NH)を含む類似体官能基などの共役オレフィンを含むオレフィン。カルボン酸基自体は求核基アミンとの反応の影響を受けやすいため、カルボン酸基を含有する成分がアミン反応するよう活性化する必要がある。活性化はさまざまな方法で達成することができるが、大抵の場合、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC) またはジシクロヘキシル (DHU) などの脱水剤の存在下での適切なヒドロキシル含有化合物との反応が関与する。例えば、反応性求電子基、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルおよびN-ヒドロキシスルホスクシンイミドエステルをそれぞれ形成するために、DCCの存在下においてアルコキシ-置換N-ヒドロキシ-スクシンイミドまたはN-ヒドロキシスルホスクシンイミドによりカルボン酸を活性化することができる。反応性無水物基を提供するために、塩化アキル（例：塩化アセチル）などのアキルハロゲンと反応することにより、カルボン酸を活性化することができる。更なる例として、カルボン酸は、交換反応する能力をもつ、例えば塩化チオニルまたは塩化アキルを使用して、酸塩化物基に変換することができる。かかる活性化反応を実施するために使用される特定の試薬および手順は、当業者にはよく知られており、関連する文章および文献で説明されている。

【０４１０】

同様に、Xがスルフヒドリルである場合、Yに存在する求電子基はスルフヒドリル部分と反応する基である。かかる反応基には、Wallace他に交付されたPCT公報番号WO 00/62827で説明されるように、スルフヒドリル基との反応に伴いチオエステル連鎖を形成するものがある。本書で詳細が説明されるように、かかる「スルフヒドリル反応」基には下記を含むがこれらに限定はされない：混合無水物、リンのエステル誘導体、p-ニトロフェノールのエステル誘導体、p-ニトロチオフェノールおよびペンタフルオロフェノール、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル、およびN-ヒドロキシグルタルイミドエステルを含む置換ヒドロキシルアミンエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのエステル、3-ヒドロキシ-3,4

-ジヒドロ-ベンゾトリアジン-4-オン、3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-4-オン、カルボニルイミダゾール誘導体、酸塩化物、ケテン、およびイソシアン酸塩。これらのスルフヒドリル反応基とともに、結合形成を促進するために補助試薬を使用することもできる（例：カルボキシル含有基への結合を促進するために、1-エチル-3-[3-ジエチルアミノプロピル]カルボジイミドを使用することができる。）

チオエステル連鎖を形成するスルフヒドリル反応基に加え、その他の種類の連鎖を形成する多様なその他のスルフヒドリル反応官能性を使用することができる。例えば、メチルイミダート誘導体を含有する化合物は、スルフヒドリル基を持ちミド-チオエステル連鎖を形成する。その代わりとしては、スルフヒドリル基によりジスルフィド結合を形成するスルフヒドリル反応基を採用することができ、かかる基は通常-S-S-Ar構造を持ち、ここでArは、電子求引性部分をもつ置換または非置換の窒素含有複素芳香族部分または非複素環芳香族基置換であり、Arは例えば、4-ピリジニル、o-ニトロフェニル、m-ニトロフェニル、p-ニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、2-ニトロ-4-安息香酸、2-ニトロ-4-ピリジニルなどでありうる。このような場合、補助試薬、例えばジスルフィド結合の形成を促進するために過酸化水素などの軽度の酸化剤を使用することができる。

【０４１１】

また、その他のスルフヒドリル反応基群は、スルフヒドリル基によりチオエーテル結合を形成する。かかる基には、とりわけ、マレイミド、置換マレイミド、ハロアルキル、エポキシ、イミノ、およびアジリジノのみならず、エテンスルホニル、エテンイミノ、アクリラート、メタクリル酸塩、およびα,β不飽和アルデヒドおよびケトンなどのオレフィン（共役オレフィンを含む）がある。チオエーテル結合はより早く架橋性と生体内でのより長期間の安定性を提供するため、このスルフヒドリル反応基群は特に好ましい。

【０４１２】

Xが-OHの場合、残留成分上の求電子基の官能基は、ヒドロキシル基と反応する必要がある。ヒドロキシル基は、カルボン酸基に関して上記のように活性化するか、または、エポキシド基、アジリジン基、アキルハロゲン、または無水物などの十分な反応求電子試薬を有する基の存在下で直接反応することができる。

【０４１３】

Xがグリニャール官能性またはアルキルリチウム基などの有機金属の求核試薬である場合、それらとの反応に適切な求電子基の官能基は、一例としてだが、ケトンおよびアルデヒドを含むカルボニル基がある。

【０４１４】

選択された反応相手および／または反応状況によるが、特定の官能基は求核試薬または求電子試薬として反応すると理解されている。例えば、カルボン酸基は相当に強い基の存在下において求核試薬として反応するが、通常は求電子試薬として作用するため、カルボニル炭素への求核攻撃と流入される求核試薬をもつヒドロキシル基の同時交換が可能となる。

【０４１５】

架橋可能な組成物中における特定の求核基成分と特定の求電子基成分との共有結合に伴い生じる、架橋した構造における共有連鎖には、一例としてのみであるが下記がある（明確さを高めるために、任意の連結基 Q^1 および Q^2 は省略している）：

【０４１６】

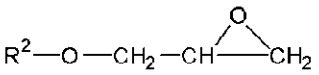
【表１－１】

表

代表的な求核成分 (A、任意成分Ｃ要素 FN_{NU})	代表的な求電子成分 (B、FN_{EL})	結果的に得られる連結
R^1-NH_2	R^2-O-(CO)-O-N($COCH_2$) (スクシンイミジル炭酸末端)	R^1-NH-(CO)-O-R^2
R^1-SH	R^2-O-(CO)-O-N($COCH_2$)	R^1-S-(CO)-O-R^2
R^1-OH	R^2-O-(CO)-O-N($COCH_2$)	R^1-O-(CO)-R^2
R^1-NH_2	R^2-O(CO)-CH=CH_2 (アセテート末端)	R^1-NH-CH_2CH_2-(CO)-O-R^2
R^1-SH	R^2-O-(CO)-CH=CH_2	R^1-S-CH_2CH_2-(CO)-O-R^2
R^1-OH	R^2-O-(CO)-CH=CH_2	R^1-O-CH_2CH_2-(CO)-O-R^2
R^1-NH_2	R^2-O(CO)-$(CH_2)_3$-CO_2-N($COCH_2$) (スクシンイミジルグルタレート末端)	R^1-NH-(CO)-$(CH_2)_3$-(CO)-OR^2
R^1-SH	R^2-O(CO)-$(CH_2)_3$-CO_2-N($COCH_2$)	R^1-S-(CO)-$(CH_2)_3$-(CO)-OR^2
R^1-OH	R^2-O(CO)-$(CH_2)_3$-CO_2-N($COCH_2$)	R^1-O-(CO)-$(CH_2)_3$-(CO)-OR^2
R^1-NH_2	R^2-O-CH_2-CO_2-N($COCH_2$) (スクシンイミジル酢酸末端)	R^1-NH-(CO)-CH_2-OR^2
R^1-SH	R^2-O-CH_2-CO_2-N($COCH_2$)	R^1-S-(CO)-CH_2-OR^2
R^1-OH	R^2-O-CH_2-CO_2-N($COCH_2$)	R^1-O-(CO)-CH_2-OR^2
R^1-NH_2	R^2-O(CO)-$(CH_2)_2$-CO_2-N($COCH_2$) (スクシンイミジルスクシンアミド末端)	R^1-NH-(CO)-$(CH_2)_2$-(CO)-NH-OR^2

【０４１７】

【表１－２】

代表的な求核成分 (A、任意成分C要素 FN_{NU})	代表的な求電子成分 (B、FN_{EL})	結果的に得られる連結
R^1-SH	R^2-O(CO)-$(CH_2)_2$-CO_2-N$(COCH_2)$	R^1-S-(CO)-$(CH_2)_2$-(CO)-NH-OR^2
R^1-OH	R^2-O(CO)-$(CH_2)_2$-CO_2-N$(COCH_2)$	R^1-O-(CO)-$(CH_2)_2$-(CO)-NH-OR^2
R^1-NH_2	R^2-O- $(CH_2)_2$-CHO (プロピオンアルデヒド末端)	R^1-NH-(CO)-$(CH_2)_2$-OR^2
R^1-NH_2	 (グリシジルエーテル末端)	R^1-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2-OR^2 および R^1-N[CH_2-CH(OH)-CH_2-OR^2]$_2$
R^1-NH_2	R^2-O-$(CH_2)_2$-N=C=O (イソシアン酸塩末端)	R^1-NH-(CO)-NH-CH_2-OR^2
R^1-NH_2	R^2-SO_2-CH=CH_2 (ビニルスルフォン末端)	R^1-NH-CH_2CH_2-SO_2-R^2
R^1-SH	R^2-SO_2-CH=CH_2	R^1-S-CH_2CH_2-SO_2-R^2

連結基：

官能基XおよびYおよび任意の成分C上のFNは、化合物中核(それぞれR^1、R^2 または任意の成分C上のR^3) に直接的に付着するか、または連結基を介して間接的に付着することができ、より長い連結基はまた「鎖延長剤」とも称される。構造式(I)、(II) および (III) において、任意の連結基はQ^1、Q^2およびQ^3と表示され、q、rおよびsが1に等しい時、連結基が存在する(R、X、Y、Fn、m n およびp はこれまでに定義済み)。

【０４１８】

適切な連結基は本技術においてよく知られている。例えば、国際特許公報番号WO 97/22371を参照。時として分子間の直接連結の形成に関連することがある立体障害の問題を回避する上で、連結基は有用である。いくつかの多官能活性化した化合物をまとめて連結させ、より大きな分子を形成するために、連結基を追加的に使用することができる。好ましい実施例において、投与後および結果的なゲル形成の後に組成物の分解特性を変えるために、連結基を使用することができる。例えば、加水分解を促進したり、加水分解を阻止したり、または酵素分解を部位に供給するために、連結基を成分A、B、または任意の成分Cに混入することができる。

【０４１９】

加水分解性部位を提供する連結基の例には、とりわけ下記がある：エステル連鎖、グルタレートおよびコハク酸塩の混入により得られる無水物連鎖、オルトエステル連鎖、炭酸

トリメチレンなどのオルトカーボナート連鎖、アミド連鎖、リン酸エステル連鎖、乳酸およびグリコール酸の混入により得られるα-ヒドロキシ酸連鎖、カプロラクトン、バレロラクトン、γ-ブチロラクトンおよびp-ジオキサノンの混入により得られるラクトン基の連鎖、および二量体、オリゴマー、またはポリ(アミノ酸)セグメント中に存在するアミド連鎖。非分解性連結基の例には、スクシニミド、プロピオン酸およびカルボキシメチル化連鎖がある。例えば、PCT WO99/07417を参照。酵素分解性連鎖の例には、コラーゲナーゼにより分解されるLeu-Gly-Pro-Alaおよび、プラスミンにより分解されるGly-Pro-Lysがある。

【０４２０】

連結基はまた、多様な求核基および求電子基の反応力を強化または鎮静することができる。例えば、スルフヒドリル基の一つまたは二つの炭素内にある電子求引性基は、求核基性の低下により、結合時にその効果が減少するものと予想されうる。炭素-炭素の二重結合およびカルボニル基もまた同様の効果をもつ。逆に、カルボニル基に隣接する電子求引性基（例：グリタリル-N-ヒドロキシスクシンイミジルの反応性カルボニル）は、流入される求核試薬に関連して、カルボニル炭素の反応性を上昇させる。対照的に、立体障害率の結果として反応性、しいては結合率を減少させるために、官能基周辺において立体的に巨大な基を使用することもできる。

【０４２１】

一例として、特定の連結基および対応する成分構造を下記の表で示している：

【０４２２】

【表２－１】

表

連結基	成分の構造
-O-$(CH_2)_n$-	成分Ａ：R^1-O-$(CH_2)_n$-X 成分Ｂ：R^2-O-$(CH_2)_n$-Y 任意の成分Ｃ：R^3-O-$(CH_2)_n$-Z
-S-$(CH_2)_n$-	成分Ａ：R^1-S-$(CH_2)_n$-X 成分Ｂ：R^2-S-$(CH_2)_n$-Y 任意の成分Ｃ：R^3-S-$(CH_2)_n$-Z
-NH-$(CH_2)_n$-	成分Ａ：R^1-NH-$(CH_2)_n$-X 成分Ｂ：R^2-NH-$(CH_2)_n$-Y 任意の成分Ｃ：R^3-NH-$(CH_2)_n$-Z
-O-(CO)-NH-$(CH_2)_n$-	成分Ａ：R^1-O-(CO)-NH-$(CH_2)_n$-X 成分Ｂ：R^2-O-(CO)-NH-$(CH_2)_n$-Y 任意の成分Ｃ：R^3-O-(CO)-NH-$(CH_2)_n$-Z
-NH-(CO)-O-$(CH_2)_n$-	成分Ａ：R^1-NH-(CO)-O-$(CH_2)_n$-X 成分Ｂ：R^2-NH-(CO)-O-$(CH_2)_n$-Y 任意の成分Ｃ：R^3-NH-(CO)-O-$(CH_2)_n$-Z
-O-(CO)-$(CH_2)_n$-	成分Ａ：R^1-O-(CO)-$(CH_2)_n$-X 成分Ｂ：R^2-O-(CO)-$(CH_2)_n$-Y 任意の成分Ｃ：R^3-O-(CO)-$(CH_2)_n$-Z
-(CO)-O-$(CH_2)_n$-	成分Ａ：R^1-(CO)-O-$(CH_2)_n$-X 成分Ｂ：R^2-(CO)-O-$(CH_2)_n$-Y 任意の成分Ｃ：R^3-(CO)-O-$(CH_2)_n$-Z
-O-(CO)-O-$(CH_2)_n$-	成分Ａ：R^1-O-(CO)-O-$(CH_2)_n$-X 成分Ｂ：R^2-O-(CO)-O-$(CH_2)_n$-Y 任意の成分Ｃ：R^3-O-(CO)-O-$(CH_2)_n$-Z
-O-(CO)-CHR^7-	成分Ａ：R^1-O-(CO)-CHR^7-X 成分Ｂ：R^2-O-(CO)-CHR^7-Y 任意の成分Ｃ：R^3-O-(CO)-CHR^7-Z

【０４２３】

【表２－２】

連結基	成分の構造
-O-R8-(CO)-NH-	成分Ａ：R^1-O-R^8-(CO)-NH-X 成分Ｂ：R^2- O-R^8-(CO)-NH-Y 任意の成分Ｃ：R^3- O-R^8-(CO)-NH-Z

上記の表では、nは通常1～約10の範囲にあり、R^7は通常、ヒドロカルビル、通常はアルキルまたはアリル、好ましくはアルキル、および最も好ましくは低アルキルであり、R^8はヒドロカルビレン、ヘテロ原子含有ヒドロカルビレン、置換ヒドロカルビレン、または置換ヘテロ原子含有ヒドロカルビレン)通常はアルキレンまたはアリーレン（再び、任意的には置換および／またはヘテロ原子を含有)、好ましくは低アルキレン(例：メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレンなど）、フェニレン、またはアミドアルキレン(例：-(CO)-NH-CH_2)である。

【０４２４】

連結基に関連して考慮すべきその他の一般的原則は下記のとおりである：より高分子量の成分を使用すべき場合は、20,000 mol. wt.以上の断片が体内への吸収中に発生しないように、上記のように生分解性連鎖をもつことが好ましい。さらに、水混和性および／または溶解度を促進するために、十分な電荷または親水性を添加することが望ましい。不要な膨張または望まれない圧縮強度の低下を発生させない限り、既知の化学合成を使用して、親水性基を簡単に導入することができる。特に、ポリアルコキシセグメントはゲルの強度を弱める。

【０４２５】

成分の中核：

各架橋可能な成分の「中核」は、求核基または求電子基が結合される分子構造からなる。成分Aについては式（I）R^1-$[Q^1]_q$-X)$_m$を、成分Bについては(II) R^2(-$[Q^2]_r$-Y)$_n$ を、および任意の成分Cについては(III)
R^3(-$[Q^3]_s$-Fn)$_p$を使用すると、「中核」基はR^1、R^2 およびR^3である。架橋可能な組成物の反応成分の各分子中核は通常、架橋可能な成分A、B、および任意としてCのうち少なくとも一つが合成親水性ポリマーの分子中核からなるという条件の下でN、OおよびSから選択される、合成および自然発生の親水性ポリマー、疎水性ポリマー、およびC_2～C_{14}ヒドロカルビル基0～2ヘテロ原子から選択される。好ましい実施例において、AおよびBの少なくとも一つは、合成親水性ポリマーの分子中核からなる。

【０４２６】

親水性の架橋可能な成分

一つの態様では、架橋可能な成分は親水性ポリマーである。本書で用いられる「親水性ポリマー」という用語は、ポリマーを上記で定義される「親水性」を有するものにする上で効果的な平均分子量および組成物を有する合成高分子を意味する。上記で説明されたように、本書で有用な合成架橋可能な親水性ポリマーには下記があるが、これらに限定はされない：ポリアルキレンオキシド、特にブロックおよびランダム共重合体を含むポリエチレングリコールおよびポリ(エチレンオキシド)-ポリ(酸化プロピレン）共重合体、グリセロールなどのポリオール、ポリグリセロール（特に高度分岐ポリグリセロール)、一つまたは複数のポリアルキレンオキシドで置換されたプロピレングリコールおよびトリメチレングリコール、例えばモノ-、ジ-およびトリ-ポリオキシエチレン化グリセロール、モノ-およびジ-ポリ酸化エチルプロピレングリコール、およびモノ- およびジ-ポリ酸化エチルトリメチレングリコール、ポリ酸化エチルソルビトール、ポリ酸化エチルグリコース、アクリル酸ポリマーおよびそれらの類似体および共重合体（ポリアクリル酸自体、ポリメ

タクリル酸、ポリ(ヒドロキシエチル-メタクリル酸塩)、ポリ(ヒドロキシエチル アクリラート)、ポリ(メチルアルキルスルホキシドメタクリル酸塩)、ポリ(メチルアルキルスルホキシド アクリラート）および前文のいかなる共重合体）および／またはアミノエチルアクリラートおよびモノ-2-(アクリルオキシ)-エチルコハク酸塩などの追加的なアクリラート活性種、ポリマレイン酸、ポリアクリルアミド自体、ポリ(メタクリルアミド)、ポリ(ジメチルアクリルアミド）およびポリ(N-イソプロピル-アクリルアミド)などのポリ(アクリルアミド)、ポリ(ビニルアルコール）などのポリ(オレフィンアルコール)、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(N-ビニルカプロラクタム）およびそれらの共重合体などのポリ(N-ビニルラクタム)、ポリ(メチルオキサゾリン）およびポリ(エチルオキサゾリン）を含むポリオキサゾリン、およびポリビニルアミン。上記で列挙されたポリマーは網羅的なものではなく、当業者により評価されるような多様なその他の合成親水性ポリマーを使用することができる。

【０４２７】

合成架橋可能な親水性ポリマーはホモポリマー、ブロック共重合体、ランダム共重合体、またはグラフト共重合体でありうる。さらに、ポリマーは直線型または分岐型、また分岐している場合は最小～高レベル分岐、樹状、多分岐、または星型ポリマーでもよい。ポリマーには、ポリマーの分子構造全体を通して配分されているか、ブロック共重合体での場合のように単一ブロックとして存在する、分解性セグメントおよびブロックが含まれる。生分解性セグメントとは、共有結合を破壊するために分解するものである。通常、生分解性セグメントとは、水の存在下および／または原位置で酵素切断された場合に加水分解されるセグメントである。生分解性セグメントは、エステル連鎖、無水物連鎖、オルトエステル連鎖、オルトカーボナート連鎖、アミド連鎖、ホスホン酸塩連鎖などの小型分子セグメントからなる。より大きな生分解性「ブロック」は一般的に、親水性ポリマー内に混入されるオリゴマーまたはポリマーセグメントからなる。生分解性をもつ具体例としてのオリゴマーおよびポリマーセグメントには、一例として、ポリ(アミノ酸）セグメント、ポリ(オルトエステル）セグメント、ポリ(オルト炭酸塩）セグメントおよび類似物がある。

【０４２８】

その他の適切な合成架橋可能な親水性ポリマーには、化学合成ポリペプチド、特に一級アミノ基（リジンなど）を含有するアミノ酸および／またはアミノ酸 チオール基（システインなど）を含有するアミノ酸を混入するよう合成されたポリ求核基ポリペプチドがある。アミノ酸リジン(145 MW) の合成生成されたポリマーであるポリ(リジン) が特に好ましい。ポリ(リジン) は6～約4,000 個の一級アミノ基をもつよう調製されており、約870～約580,000の分子量に対応している。本発明で使用されるポリ(リジン)は、約1,000～約300,000の範囲内の分子量を有することが好ましく、より好ましくは約5,000～約100,000、最も好ましいのは約8,000～約15,000の範囲内である。多様な分子のポリ(リジン)重量は、Peninsula Laboratories, Inc.（カリフォルニア州ベルモント）より市販されている。

【０４２９】

合成架橋可能な親水性ポリマーはホモポリマー、ブロック共重合体、ランダム共重合体、またはグラフト共重合体でありうる。さらに、ポリマーは直線型または分岐型、また分岐している場合は最小～高レベル分岐、樹状、多分岐、または星型ポリマーでもよい。ポリマーには、ポリマーの分子構造全体を通して配分されているか、ブロック共重合体での場合のように単一ブロックとして存在する、分解性セグメントおよびブロックが含まれる。生分解性セグメントとは、共有結合を破壊するために分解するものである。通常、生分解性セグメントとは、水の存在下および／または原位置で酵素切断された場合に加水分解されるセグメントである。生分解性セグメントは、エステル連鎖、無水物連鎖、オルトエステル連鎖、オルトカーボナート連鎖、アミド連鎖、ホスホン酸塩連鎖などの小型分子セグメントからなる。より大きな生分解性「ブロック」は一般的に、親水性ポリマー内に混入されるオリゴマーまたはポリマーセグメントからなる。生分解性をもつ具体例としての

オリゴマーおよびポリマーセグメントには、一例として、ポリ(アミノ酸)セグメント、ポリ(オルトエステル)セグメント、ポリ(オルト炭酸塩)セグメントおよび類似物がある。

【０４３０】

上述のように、多様な異なる合成架橋可能な親水性ポリマーを組成物で使用することができるが、好ましい合成架橋可能な親水性ポリマーはポリエチレングリコール (PEG) およびポリグリセロール (PG)、特に高度分岐ポリグリセロールである。PEGには毒性、抗原性および免疫原性がない (つまり生体適合性がある)ため、広い範囲の溶解度をもって調剤することができ、通常は酵素活性および／またはペプチドの立体構造に干渉しないため、PEG の多様な形体が生物活性のある分子の修飾において広く使用されている。特定の用途において特に好ましい合成架橋可能な親水性ポリマーは、約100～約100,000mol. wt. 範囲の分子量をもつポリエチレングリコール (PEG)であるが、高度分岐PEGについては、生分解性部位が混入されることを提供し、すべての分解製品が約30,000以下の分子量をもつよう保証するため、遥かに高い分子量ポリマーを使用(最高1,000,000以上) することができる。しかしながら、大部分のPEGについての好ましい分子量は約1,000～約20,000であり、より好ましくは約7,500～約20,000の範囲内である。ポリエチレングリコール分子量がおおよそ10,000であるのが最も好ましい。

【０４３１】

自然発生の架橋可能ポリマーには下記を含むがこれらに限定はされない：コラーゲンなどのタンパク質、フィブロネクチン、アルブミン、グロブリン、フィブリノゲン、およびフィブリン（特にコラーゲンとの併用が好ましい）、ポリマンヌロン酸およびポリガラクツロン酸などのカルボン酸多糖類、アミノ化多糖類、特にグリコサミノグリカン、例えばヒアルロン酸、キチン、コンドロイチン硫酸 A、B、またはC、ケラチン硫酸、ケラトン硫酸およびヘパリン、およびデキストランおよびデンプン誘導体などの活性化した多糖類。コラーゲンおよびグリコサミノグリカンは、本書で用いられる自然発生の親水性ポリマーの例であり、メチル化コラーゲンが好ましい親水性ポリマーである。

【０４３２】

本書のいかなる親水性ポリマーも、架橋性を可能にするには官能基、つまり求核基または求電子基を含有するか活性化を行う必要がある。PEGの活性化は下記で説明するが、下記の説明は例示目的のものであり、その他のポリマーによって類似の技術を採用することができる点が理解されるべきである。

【０４３３】

まず第一に、PEGに関しては、タンパク質修飾(Abuchowski 他、Enzymes as Drugs, John Wiley & Sons：ニューヨーク州ニューヨーク(1981) pp.367-383。およびDreborg他、Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Syst.(1990) 6：315参照)、ペプチド化学(Mutter他、The Peptides, Academic： ニューヨーク州ニューヨーク。2：285-332。およびZalipsky他、Int. J. PeptideProtein Res. (1987) 30：740)、およびポリマー薬物の合成 (Zalipsky 他、Eur. Polym. J. (1983) 19：1177。およびOuchi他、J. Macromol. Sci. Chem. (1987) A24：1011を参照) などの分野で、多様な官能基化ポリエチレングリコールが効果的に使用されてきた。

【０４３４】

多官能活性化したPEGを含むPEGの活性型は市販されており、既知の方法を用いて簡単に調製することもできる。例えば、Poly(ethylene Glycol) Chemistry：Biotechnical and Biomedical Applications, J. Milton Harris, 編。Plenum Press（ニューヨーク州） (1992)の第22章。およびShearwater Polymers, Inc. Catalog, Polyethylene Glycol Derivatives（アラバマ州ハンツビル） (1997-1998) を参照。

【０４３５】

活性化PEGを多アミノPEG、つまり二つ以上の一級アミノ基を有するPEGと反応させて得られる全身反応性製品としての特定の四官能基PEG活性型のいくつかの構造が、米国特許第5,874,500号の図1～10に示されている。図示された活性化PEGは、ペンタエリスリトー

ル(2,2-ビス(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール)中核をもつ。かかる活性化PEGは、これらの技術において理解されるように、ポリエチレングリコール付加された（PEGylated）ポリオールにおける露出ヒドロキシル基(つまりPEG鎖上の末端ヒドロキシル基）のカルボン酸基への変換（通常は窒素含有塩基の存在下で無水物と反応することにより）により簡単に調製することができ、次いで多官能基性活性化PEGを与えるように、N-ヒドロキシスクシニミド、N-ヒドロキシスルホスクシニミド、または類似物によるエステル化がこれに続く。

【０４３６】

疎水性ポリマー：

架橋可能な本発明の組成物にはまた疎水性ポリマーがあるが、大部分での使用において親水性ポリマーが好ましい。ポリ乳酸およびポリグリコール酸は、使用できる二つの疎水性ポリマー例である。その他の疎水性ポリマーとともに、反応中の溶解度に関連する問題を回避するために、最大限で約14炭素原子を含有する短鎖オリゴマーのみを使用するべきである。

【０４３７】

低分子量成分：

上記の如く、架橋可能な成分の一つまたは複数の分子中核はまた、低分子量化合物、つまりN、O、Sおよびそれらの組み合わせから選択された0～2ヘテロ原子を含有するC_2～C_{14}ヒドロカルビル基でもありうる。かかる分子中核は、求核基または求電子基で置換することができる。

【０４３８】

低分子量の分子中核が一級アミノ基で置換される場合、成分は、例えば、エチレンジアミン（H_2N-CH_2CH_2-NH_2)、テトラメチレンジアミン(H_2N-(CH_4)-NH_2)、ペンタメチレンジアミン（カダベリン）(H_2N-(CH_5)-NH_2)、ヘキサメチレンジアミン(H_2N-(CH_6)-NH_2)、ビス(2-アミノエチル)アミン（HN-[CH_2CH_2-NH_2]$_2$)、またはトリス(2-アミノエチル)アミン(N-[CH_2CH_2-NH_2]$_3$）でありうる。

【０４３９】

低分子量ジオールおよびポリオールには、トリメチロールプロパン、ジ(トリメチロールプロパン)、ペンタエリスリトール、およびジグリセロールがあり、そのすべてが求核試薬としてのその反応性を促進するために塩基との活性化を必要とする。特定の状況においては求核試薬としてもまた有用だと本書で前記指摘された官能基であるジ-およびポリ-カルボン酸を提供するために、かかるジオールおよびポリオールを官能基化することもできる。本組成物で使用される多塩基には、トリメチロールプロパン基に基づくトリカルボン酸、ジ(トリメチロールプロパン)に基づくテトラカルボン酸、ヘプタン二酸、オクタン二酸(スベリン酸）およびヘキサデカン二酸（タプス酸）を含むが、これに限定されるものではない。

【０４４０】

低分子量のジ-およびポリ-求電子試薬には、例えば、ポリマーには、ジスクシンイミジルスベリン酸塩(DSS)、ビス（スルホスクシンイミジル）スベリン酸塩（BS_3)、ジチオビス（スクシンイミジルプロピオン酸塩）(DSP)、ビス(2-スクシンイミドオキシカルボニロキシ)エチルスルホネ（BSOCOES）および3,3'-ジチオビス(スルホスクシンイミジルプロピオン酸塩（DTSPP）およびそれらの類似体や誘導体を含むが、これに限定されるものではない。上述された化合物は、Pierce（イリノイ州ロックフォード）より市販されている。かかるジ-およびポリ-求電子試薬はまた、例えばDCCの存在下でN-ヒドロキシスクシンイミドの適切なモル量と反応することにより、ジ- およびポリ酸から合成することもできる。多様な既知の技術を用いてトリメチロールプロパンおよびジ(トリメチロールプロパン)などのポリオールをカルボン酸に変換し、次いで更にDCCの存在下でNHSと反応させて誘導体化し、三官能基および四官能基の活性化ポリマーを生成することができる。

【０４４１】

送達システム：

均質な乾燥粉末組成物に対する適切な送達システム（少なくとも二つ架橋可能なポリマーを含有）および二つのバッファ溶液には、多槽式の噴霧装置が関与し、ここで、一つまたは複数の槽は粉末を包含し、一つまたは複数の槽は水性環境を提供する上で必要なバッファ溶液を包含し、組成物が槽から出る中で水性環境に露出されるようにする。多成分組織シーラント／止血剤の送達用に適応された多くの装置が本技術においてよく知られており、また本発明の実行において使用できる。その代わりとしては、任意の種類の制御可能な押出しシステムを使用して組成物を送達するか、乾燥粉末の形状で手動で送達し、投与部位において水性環境に露出することができる。

【０４４２】

均質な乾燥粉末組成物および二つのバッファ溶液を、三つの各原料（乾燥粉末、酸バッファ溶液および基本バッファ溶液）を別々の注射筒に配置することで、無菌状態において都合良く形成することができる。例えば、複数の筒、ミキシングヘッド、および出射孔をもつ多槽式の槽注射器システムに、組成物、第一のバッファ溶液および第二のバッファ溶液を別々に収容することができる。組成物を収容する槽に第一のバッファ溶液を添加して組成物を溶解し、均質な溶液を形成することができ、これを次いでミキシングヘッドへと押し出す。第二のバッファ溶液を同時にミキシングヘッドに押し出すことができる。最後に、結果的に得られる組成物を、次いで出射孔から表面に押し出すことができる。

【０４４３】

例えば、乾燥粉末および基本バッファを収容している注射筒は、二重注射器システムの一部でありうる。（例：Redl 他に交付された米国特許第4,359,049号に説明される二重槽式注射器。）この実施例において、乾燥粉末も収容する注射筒に酸バッファを添加して、均質な溶液を生成するようにする。言い換えれば、乾燥粉末を収容した注射筒に酸バッファを添加（例：注入）して、第一および第二の成分の均質な溶液を生成することができる。この均質な溶液を次いでミキシングヘッドに押し出し、その一方で基本バッファを同時にミキシングヘッドに押し出すことができる。ミキシングヘッド内において、均質な溶液および基本バッファを混合して反応混合物を形成する。その後、反応混合物を出射孔から表面（例：組織）に押し出すことができ、ここでフィルムを形成し、これがシーラントまたはバリアーまたは類似物として機能することができる。反応混合物は、均質な溶液と基本バッファをミキシングヘッドで混合して形成されると即座に三次元の基質を形成し始める。従って、反応混合物は、三次元の基質が表面上で形成され該表面に装着できるよう、形成された後に素早く組織上のミキシングヘッドから押し出されることが好ましい。

【０４４４】

二つの反応液体の結合に関するその他のシステムが技術的によく知られており、これにはHolm 他に交付された米国特許第6,454,786号、Delmotte 他に交付された6,461,325号、Antanavich 他に交付された5,585,007号、Capozzi他に交付された5,116,315号、およびRedl 他に交付された4,631,055号で説明されるシステムが含まれる。

【０４４５】

保存および処理：

求電子基を含有する架橋可能な成分は水と反応するため、求電子基成分または成分は通常、加水分解を防ぐため、滅菌して乾燥形で保存・使用する。複数の求電子基を含有する合成親水性ポリマーを滅菌、乾燥形で調製する過程は、本発明の譲受人に譲渡され、Rhee 他に交付された米国特許第5,643,464号に規定されている。例えば、乾燥合成高分子を薄型シートまたは膜に圧縮成形することができ、次いでガンマ放射または好ましくはe-ビーム照射を用いて滅菌することができる。結果として得られた乾燥膜またはシートは、望ましいサイズに切断し、より小さなサイズの微粒子に細断することができる。

【０４４６】

複数の求核基を含有する成分は、通常水反応ではなく、それゆえ水溶液に保存することができる。乾燥、微粒子、固体として保存される場合、架橋可能な組成物の多様な成分を混ぜて単一の容器に保存することができる。すべての成分と水、生理食塩水、またはその他の水性媒体との混合は、使用直前まで発生するべきではない。

【０４４７】
別の実施例において、架橋性成分はどちらも反応性がない単一の水媒体（例：低pHバッファ）において混合することができる。その後、高pHバッファとともに対象の組織部位に噴霧することができ、その後で該成分は急速に反応してゲルを形成する。
【０４４８】
架橋可能な組成物の保存に適切な液体媒体には、0.5～300 mMの濃度での、リン酸一ナトリウム／第二リン酸ナトリウム、ナトリウム炭酸塩／重炭酸ナトリウム、グルタミン塩酸または酢酸などの水性バッファ溶液がある。一般的に、マレイミド基またはスクシンイミジルエステルで置換されるPEGなどのスルフヒドリル反応成分は水または希釈バッファで調製でき、pHは5～6である。スルフヒドリル-PEGなどのポリスルフヒドリル成分を調製する上で、約8～10.5のpKs値をもつバッファは、スルフヒドリル-PEGおよびSG-PEGの混合物を含有する組成物のより早いゲル化を達成する上で有用である。これらには、炭酸塩、ホウ塩酸およびAMPSO(3-[(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)アミノ]2-ヒドロキシ-プロパン-スルホン酸）がある。対照的に、マレイミジルPEGおよびスルフヒドリル-PEGの組み合わせを用いて、5～9のpH値がスルフヒドリルPEGの調製に使用する液体媒体として好ましい。
【０４４９】
コラーゲン + フィブリノゲンおよび／またはトロンビン（例：Costasis）
別の態様においては、ポリマー組成物はフィブリノゲンおよび／またはトロンビンと組み合わせたコラーゲンを含みうる。（米国特許番号5,290,552、6,096,309、および5,997,811を参照。)例えば、水性組成物には、フィブリノゲンおよびFXIII、特に血漿、組成物を濃縮化する上で十分な量中のコラーゲン、組成物に存在するフィブリノゲンの重合を触媒する上で十分な量中のトロンビン、およびCa^{2+}および、状況に応じては結果的に生じる接着性の血塊の劣化を遅らせる上で十分な量の抗線溶剤がある。組成物は、使用直前に混合できる二部型の組成物として調製でき、ここではフィブリノゲン/FXIIIおよびコラーゲンが第一成分、および抗線溶剤と併用されるトロンビン、およびCa^{2+}第二の成分となる。
【０４５０】
フィブリノゲンの供給源である血漿は、組成物を送達する対象人物である患者から得ることができる。血液細胞成分の遠心分離を含む標準的な調製の後、血漿は「現状」のまま使用できる。その代わりとしては、血漿を更に処理し、血漿寒冷沈降物を調製するようフィブリノゲンを濃縮化することができる。血漿寒冷沈降物は、少なくとも約1時間、約-20 °Cで血漿を冷凍させ、次いで冷凍血漿を一晩、約4 °Cで保存して緩やかに解凍することで調製できる。解凍した血漿は遠心分離され、血漿寒冷沈降物は、血漿のおおよそ5分の4を除去して採取し、血漿の残りの5分の1からなる寒冷沈降物を提供する。寒冷沈降物、患者自家フィブリンシーラント、フィブリノゲン類似体またはその他の単一ドナーまたは市販のフィブリンシーラント剤などのその他のフィブリノゲン/FXIII調製を使用することができる。およそ0.5ml～約1.0 mlの血漿または血漿寒冷沈降物が約1～2 mlの粘着組成物を提供するが、これは中耳手術における使用に十分である。その他の血漿タンパク質（例：アルブミン、プラスミノーゲン、フォンヴィルブラント（vonWillebrand）因子、またはVIII因子など）は、調製または由来方法が多岐にわたるため、フィブリノゲン／FXIIの分離において存在してもしなくてもよい。
【０４５１】
コラーゲン、好ましくは低刺激性コラーゲンは、組成物を濃縮化し、調製物の粘着特性を増強する上で十分な量で組成物中に存在している。コラーゲンは、アテロペプチドコラーゲンまたはテロペプチドコラーゲン、例えば天然コラーゲンでもありうる。さらに組成物を濃縮化するために、フィブリン網が吸収される高分子格子の作用または足場として作用することで、コラーゲンはフィブリンを増強する。これは結果的に生じる粘着血塊に対してより一層の用度と耐性を、多様な濃度での自家フィブリノゲン接着剤調製（例：AFG）と比べてより低いフィブリノゲン濃度で提供する。
【０４５２】

採用できるコラーゲンの形体は、少なくとも「天然に近い」構造特性を有するものと説明できる。また更に、pH値が5以上の不溶性繊維を生むものとして、架橋性されていない、または複合組成物（例：骨）の一部ではない限り、通常は約1～25の容積百分率から、直径50nm以上の繊維に占める割合が低い些少な量から構成され、繊維のらせん状構造に対する変化はあるとしても実質的な変化はほぼない。さらに、コラーゲン組成物は、外科用接着剤の組成物におけるゲル化を強化する必要がある。

【０４５３】

多数の市販されているコラーゲン調製物を使用することができる。Zyderm Collagen Implant (ZCI) は、90%繊維体積含有率で繊維径5～10 nm、および約50 nmを超える繊維径の残りの10 %からなる、繊維径線分布を有するZCIは、リン酸バッファ等張性生理食塩水中の線維状スラリーおよび溶液として、pH7.2で入手可能であり、細かいゲージ針で注入することができる。ZCIとは異なるものとして、Zyplastから入手できる架橋性コラーゲンを採用することもできる。Zyplastは実質的に、外から架橋した(グルタルアルデヒド) バージョンのZCIである。物質は多少高い直径約50nmの繊維体積含有率を有し、広いpH範囲にわたり不溶性が保たれる。架橋性は、多くの組織で見られる外からの架橋性を生体内で真似するという影響がある。

【０４５４】

トロンビンは、不溶性ポリマーであるフィブリンを提供するために触媒の働きをし、患者の血漿中に存在するフィブリノゲンの重合を触媒する上で十分な量の組成物が存在する。トロンビンはまた、フィブリン中の共有架橋性を触媒する血漿タンパク質であるFXIIIを活性化し、結果得られる血塊を不溶性なものにする。通常トロンビンは、活性が約0.01～約1000以上のNIH unit(NIHu) 、通常は約i～約500 NIHu、最も普通の場合には約200～約500 NIHuの濃度で、粘着性組成物中に存在する。トロンビンは 多様な宿主動物源から得ることができ、都合の良いものとしてはウシがある。トロンビンは、Parke-Davisを含む多様な供給源から市販されており、通常は、バイアル内でバッファ塩と安定剤で凍結乾燥されており、約1000NIHu～10,000 NIHuの範囲でのトロンビン活性を提供する。トロンビンは通常、滅菌希釈水または等張生理食塩水のいずれかを添加して粉末を再構成することで調製される。その代わりとして、トロンビン類似体または爬虫類を供給源とする凝固剤を使用することもできる。

【０４５５】

組成物は更に、治癒過程が生じる中で粘着血塊の完全性を強化するために有効な量の抗線溶剤からなることもある。多数の抗線溶剤がよく知られており、これにはアプロチニン、C1-エステラーゼ阻害剤およびe-アミノ-n-カプロ酸 (EACA) がある。FDAより承認済みの唯一の抗線溶剤であるe-アミノ-n-カプロ酸は、最終的な粘着組成物の有効濃度約5mg/ml～約40 mg/mlを持ち、より一般的には約20～約30 mg/mlである。EACAは、約250 mg/mlの濃度をもつ溶液として市販されている。都合のよいことに、市販の溶液は、望ましい濃度の溶液を提供するために希釈水で希釈される。当該溶液は、凍結乾燥されたトロンビンを望ましいトロンビン濃度で再構成するために使用するのが望ましい。

【０４５６】

使用可能な原位置で形成される素材のその他の例には、タンパク質の架橋に基づくものが含まれる(米国特許番号 RE38158、4,839,345、5,514,379、5,583,114、6,458,147、6,371,975;5,290,552、6,096,309、米国公報番号 2002/0161399、および2001/0018598ならびにPCT公報番号 WO 03/090683、WO01/45761、WO 99/66964およびWO 96/03159)。

【０４５７】

自己反応化合物

一つの態様では、治療薬は、少なくとも部分的には自己反応化合物により形成された交差連結基質より放出される。本書で使用する自己反応化合物は、最低三つの反応基で置換された中核を含む。反応基は、化合物の中核に直接付着する、または化合物の中核に間接的に付着することができる（例：反応基は一つまたは複数の連結基を介して中核で結合される）。

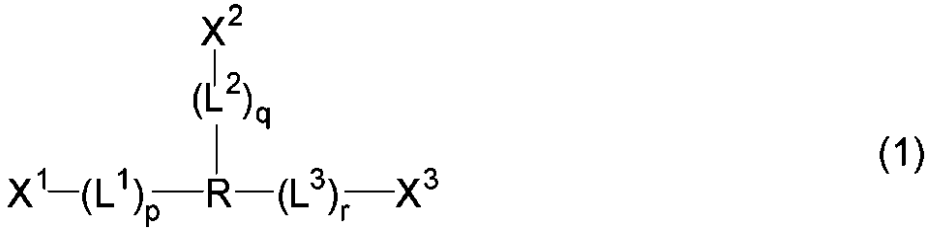
【０４５８】

自己反応化合物で必然的に存在している三つの反応基は、残りの二つの反応基の少なくとも一つと反応して結合形成反応を行うことができる。明確にするため、これらの化合物が反応し合い架橋基質を形成する時には、一つの化合物上の反応基の他の化合物上の反応基との反応が最も頻繁に発生する点を述べておく。つまり、「自己反応」という用語は、各自己反応化合物が必ずしも該化合物自体と反応するのではなく、むしろ複数の同一の自己反応化合物が組み合わさり架橋反応を行う時に、基質を形成するためにこれらの化合物が互いに反応し合うことを意味することを意図している。化合物は、同一の化学構造をもつその他の化合物と反応できるという意味で、「自己反応」するのである。

【０４５９】

自己反応化合物は、少なくとも四つの成分からなる：中核および三つの反応基。一実施例において、自己反応化合物は式（I）で特長を述べており、ここでRは中核であり、反応基はX^1、X^2およびX^3で表示され、リンカーは(L)は任意で、中核および官能基の間に存在する。

【化７９】



(1)

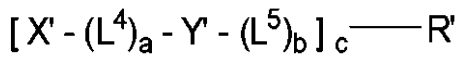
中核Rは少なくとも三つの基(つまり少なくとも三価）に付着する多価部分であり、例えば、親水性ポリマー、疎水性ポリマー、両親媒性ポリマー、C_{2-14}ヒドロカルビル、またはヘテロ原子含有のC_{2-14}ヒドロカルビルでありうるか、これらを包含することができる。連結基L^1、L^2、およびL^3は同一でも異なるものでもよい。識別子 p、qおよびrは、0（リンカーが存在しない場合)または1（リンカーが存在する場合）のどちらかである。反応基X^1、X^2およびX^3は同一でも異なるものでもよい。これらの反応基は各々、少なくとも一つのその他の反応基と反応して三次元の基質を形成する。それゆえ、X^1はX^2および／またはX^3と、X^2はX^1および／またはX^3と、X^3はX^1および／またはX^2などと反応することができる。三価中核は、直接的または間接的に三つ官能基に結合し、四価中核は直接的または間接的に官能基に結合する。

【０４６０】

各側鎖は通常、一つの反応基をもつ。しかしながら、本発明ではまた、側鎖が一つ以上の反応基をもつ自己反応化合物も含めている。そのため、本発明のその他の実施例において、自己反応化合物には式（II）がある：

【０４６１】

【化８０】



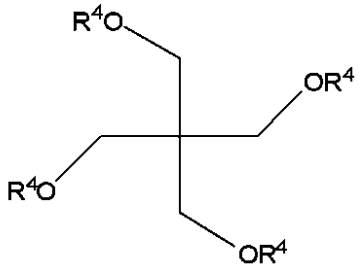
ここで、aおよびbは、0～1からの整数であり、cは3～12からの整数であり、R'は親水性ポリマー、疎水性ポリマー、両親媒性ポリマー、C_{2-14}ヒドロカルビル、およびヘテロ原子含有C_{2-14}ヒドロカルビルから選択され、X'およびY'は反応基であり、同一でも異なるものでもよく、L^4およびL^5は連結基である。各反応基はその他の反応基と相互反応し合い、三次元の基質を形成する。化合物は、最初の環境では実質的に非反応性であるが、複数の自己反応化合物が修正された環境で反応して三次元の基質を形成するような修正された環境を提供する最初の環境において、修飾に露出されると反応性をもつものになる。一つの好ましい実施例において、Rは親水性ポリマーである。その他の好ましい実施例において、X'は求核基でY'は求電子基である。

【０４６２】

下記の自己反応化合物は、式（II）の化合物の一例である：

【０４６３】

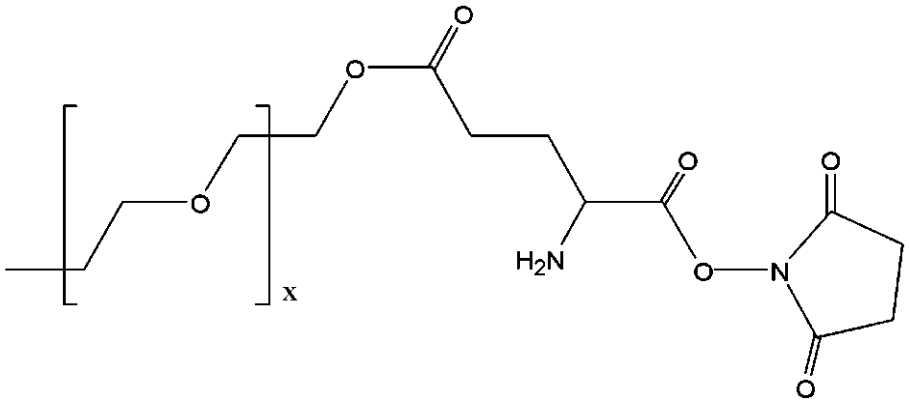
【化８１】



R^4 の式：

【０４６４】

【化８２】



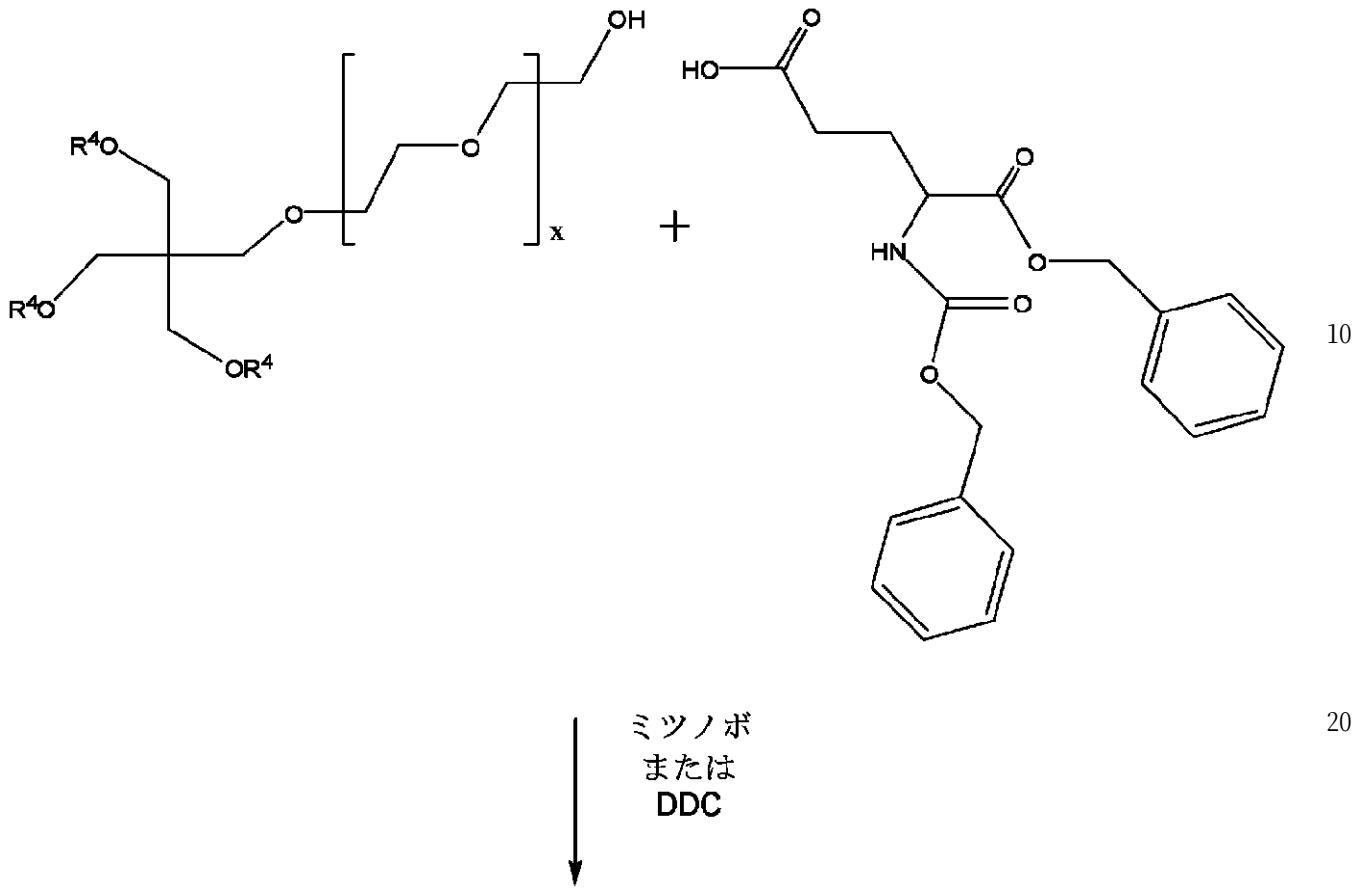
すなわち、式(II)では、aおよびbは1であり、cは4であり、中核 R'は親水性ポリマーである四官能基活性化ポリエチレングリコール、$(C(CH_2\text{-}O\text{-})_4$であり、X'は求電子基反応基であるスクシンイミジル、Y'は求核基反応基$\text{-}CH\text{-}NH_2$であり、L^4は$\text{-}C(O)\text{-}O\text{-}$であり、$L^5$は$\text{-}(CH_2\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH_2)_x\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}(CH_2)_2\text{-}$である。

【０４６５】

本発明の自己反応化合物は、本技術においてよく知られている技術により簡単に合成される。典型的な合成を下記に説明する：

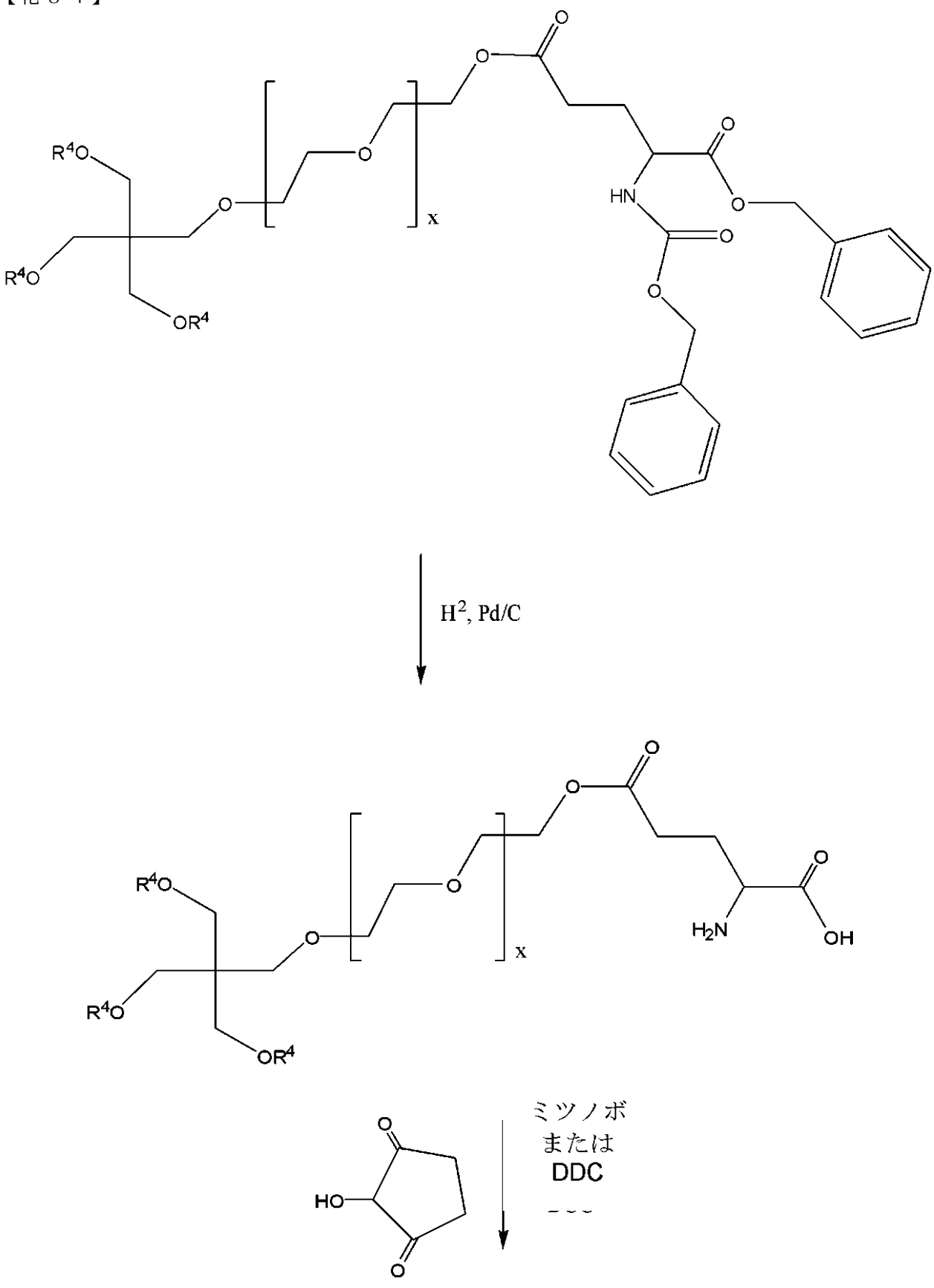
【０４６６】

【化８３】



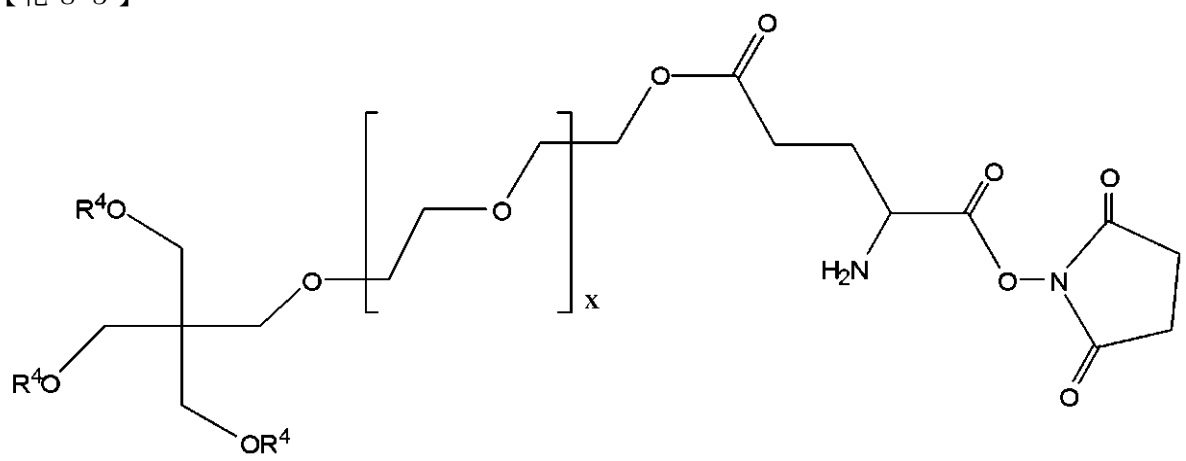
【０４６７】

【化８４】



【０４６８】

【化８５】



化合物が最初の環境では実質的に反応性をもたないように、反応基が選択される。最初の環境において特定の修飾に露出された段階で、修正された環境が提供され、化合物は反応性をもつようになり、次いで複数の自己反応化合物は修正された環境において相互反応して三次元の基質を形成する。最初の環境における修飾例は下記に詳細を記述しているが、水媒体の添加、pHの変化、紫外線放射への露出、温度変化または酸化還元開始剤との接触が含まれる。

【０４６９】

中核および反応基はまた、下記の機能の一つまたは複数をもつ化合物を提供するように選択することができる：生体適合性がある、免疫原性がない、および投与される部位に毒性、炎症性または免疫原性反応する製品を放置しない。同様に、中核および反応基はまた、下記の機能の一つまたは複数をもつ結果的な基質を提供するように選択することができる：

本発明の一実施例において、実質的に即座に、または修正された環境に露出されてから即座に、自己反応化合物は相互反応して三次元の基質を形成する。「実質的に即座」という用語は、5分以内、好ましくは2分間以内を、「即座」という用語は、1分間以内、好ましくは30秒以内を意味するよう意図されている。

【０４７０】

一実施例において、自己反応化合物および結果的に得られる基質は、コラゲナーゼなどのマトリクスメタロプロテアーゼによる酵素切断の影響を受けず、それゆえ生体内においてはすぐに分解しない。更に、各成分の選択および量という観点からは、特定の特定、例えば圧縮強度、膨張度、粘着性、親水性、可視度などを強化するために自己反応化合物をすぐに調整することができる。

【０４７１】

一つの好ましい実施例において、Rは親水性ポリマーである。その他の好ましい実施例において、Xは求核基、Yは求電子基であり、Zは求電子基または求核基のどちらかである。追加的な実施例を下記で説明する。

【０４７２】

高レベルの相互反応、例えば架橋性などは、あまり膨張しない基質が望ましい、または圧縮強度の上昇が望ましい場合に有用でありうる。これらの実施例においては、2-12の整数をもつことが望ましい。さらに、複数の自己反応化合物を使用する場合は、化合物は同一でも異なるものでもよい。

【０４７３】

Ｉ．　　反応基

使用に先立ち、使用するまで化合物が実質的に非反応性を保てるように、最初の環境に自己反応化合物を保存する。この環境に修飾を行った段階で、化合物は反応性をもつようになり、複数の化合物が相互反応して望ましい基質を形成する。修正された環境のみならず最初の環境も、反応基の性質により決定される。

【０４７４】
反応基の数は同一でも異なるものでもよい。しかしながら、本発明の一実施例において、反応基の数はおおよそ等しい。この文脈で使用される場合、「おおよそ」という用語は一反応基のモルと異なる反応基のモルの割合が2：1～1：2であることを意味する。1：1：1での反応基のモル割合が通常は好ましい。
【０４７５】
一般的に、修正された環境における自己反応化合物の濃度は、液体の性質である場合は、約1～50 wt%の範囲、通常は約2～40 wt%である。液体中の化合物の好ましい濃度は、化合物の種類（例：分子中核および反応基の種類）、分子量、および結果的に得られる三次元の基質の最終的な用途などを含む多数の要素による。例えば、より高い濃度の化合物を使用したり、または多官能性化合物を使用すると、より密接に架橋ネットワークの形成を招き、より硬く丈夫なゲルが生成される。そのため、組織の増強に使用することを目的とする組成物は通常、自己反応化合物についての好ましい濃度範囲の上限に近い濃度を使用する。生体接着剤として、または癒着防止での使用を目的とする組成物は、硬いものである必要がなく、それゆえ自己反応化合物のより低い濃度を含有する。
【０４７６】
1)　　求電子基および求核基反応基
本発明の一実施例において、反応基は求電子基および求核基であり、これが求核基置換反応、求核基添加反応、またはその両方を行う。「求電子基」という用語は、求核攻撃の影響を受けやすい、つまり流入される求核基と反応しやすい反応基を意味する。本書の求電子基は、正荷電または電子不足であり、通常は電子不足である。「求核基」という用語は、電子が豊富な反応基を意味し、反応部位として作用する非共有電子対を持ち、正荷電または電子不足の部位と反応する。かかる反応基について、最初の環境における修飾は、水媒体の添加および／またはpH値の変更からなる。
【０４７７】
本発明の一実施例において、X1（本書においてXとも称される）は求核基でもよく、X2（本書においてYとも称される）は求電子基またはその逆でもよく、X3（本書においてZとも称される）は求電子基または求核基のいずれかでもよい。
【０４７８】
Zが求電子基（Z_{EL}）の場合、求電子基YおよびZとの反応が生じうる限り、Xは事実上任意の求核基でありうる。同様に、Zが求電子基（Z_{NU}）の場合、求電子基XおよびZとの反応が生じうる限り、Yは事実上任意の求核基でありうる。唯一の制限は、熱の必要性または毒性または非生体分解性反応触媒またはその他の化学試薬の可能性の有無に関係なく、XとY、およびXとZ_{EL}、またはYとZ_{NU}の間の反応は妥当に早く水媒体と混合した段階で自動的に発生するべきであるという、実際的な制限である。紫外線またはその他の放射の必要性なく反応が起こることは、必要不可欠ではないが好ましい。一実施例において、XとY、およびXとZ_{EL}またはYとZ_{NU}のいずれかの反応は60分間以下、好ましくは30分間以下で終了することができる。最も好ましいものとしては、反応は約5～15分間以下で生じる。
【０４７９】
XまたはFn_{NU}として適切な求核基の例には下記があるがこれらに限定はされない：$-NH_2$、$-NHR^1$、$-N(R^1)_2$、-SH、-OH、-COOH、$-C_6H_4-OH$、-H、$-PH_2$、$-PHR^1$、$-P(R^1)_2$、$-NH-NH_2$、$-CO-NH-NH_2$、$-C_5H_4N$など。ここでR^1はヒドロカルビル基および各R^1は同一でも異なるものでもよい。R^1は通常、アルキルまたは単環式アリル、好ましくはアルキルであり、低アルキルが最も好ましい。有機金属部分もまた、カルバニオンのドナーとして作用するものは特に、本発明の目的上有用な求核基である。有機金属の部分の例には下記がある：グリニャール機能$-R^6MgHal$（ここでR^2は炭素原子（置換または非置換）、Halはハロ、通常はブロモ、ヨウ素またはクロロ、好ましくはブロモ）、リチウム含有の官能性（通常はアルキルリチウム基）、およびナトリウム含有の官能性である。
【０４８０】
当業者により、求電子基と反応する能力をもつように、特定の求核基は塩基と活性化す

る必要があることが理解されている。例えば、自己反応化合物中に求核基スルフヒドリルおよびヒドロキシル基が存在する場合、求電子基との反応を可能にすべく陽子を除去し、$-S^-$ または$-O^-$ 種を提供するために、化合物を塩基水溶液に混合する必要がある。基にとって架橋反応に参加することが望ましくない限り、非求核基が好ましい。いくつかの実施例において、基がバッファ溶液の成分として存在しうる。適切な塩基および架橋可能な反応が、本書に記載されている。

【０４８１】

特定の求核基との反応が可能になるように、自己反応化合物で提供される求電子基の選択を行う必要がある。そのため、X反応基がアミノ基である場合、Y基およびZ_{EL}基はアミノ基と反応するように選択される。同様に、X反応基がスルフヒドリル部分である場合、対応する求電子基はスルフヒドリル-反応基および類似物である。一般的に、YまたはZ_{EL}として適切な求電子基の例には、-CO-Cl、-(CO)-O-(CO)-R(Rはアルキル基)、-CH=CH-CH=O および$-CH=CH-C(CH_3)=O$、ハロ、-N=C=O、-N=C=S、$-SO_2CH=CH_2$、$-O(CO)C=CH_2$、$-O(CO)-C(CH_3)=CH_2$、$-S-S-(C_5H_4N)$、$-O(CO)-C(CH_2CH_3)=CH_2$、-CH=CH-C=NH、-COOH、$-(CO)O-N(COCH_2)_2$、-CHO、$-(CO)O-N(COCH_2)_2-S(O)_2OH$、および$N(COCH)_2$があるがこれらに限定はされない。

【０４８２】

Xがアミノ (通常は一級アミノであるが必ずしも必要ではない)である場合、YおよびZ_{EL}に存在する求電子基には、アミノ反応基である。典型的なアミン反応基には、一例として下記の基、またはそれらのラジカルを含むが、これに限定されるものではない：(1)環状エステルおよび「活性化した」エステルを含むカルボン酸エステル、(2) 酸塩化物基 (-CO-Cl)、(3) 無水物(-(CO)-O-(CO)-R)、ここでRはアルキル基、(4)α,β不飽和アルデヒドおよびCH=CH-CH=O およびCH=CH-C(CH3)=Oなどのケトンを含むケトンおよびアルデヒド、(5) ハロ基、(6)イソシアン酸塩 (-N=C=O)、(7) チオイソシアナート基 (-N=C=S)、(8) エポキシド、(9) 活性化ヒドロキシル基（例：カルボニルジイミダゾールまたは塩化スルホニルなどの従来的な活性化剤で活性化されたもの）および(10) エテンスルホニル (-SO2CH=CH2)、およびアクリラート (-O(CO)-C=CH2)、メタクリル酸塩(-O(CO)-C(CH3)=CH2)、エチルアクリラート (-O(CO)-C(CH2CH3)=CH2)およびエチレンイミノ (-CH=CH-C=NH) を含む類似体官能基などの共役オレフィンを含むオレフィン。

【０４８３】

一実施例において、アミン反応基は一級アミンまたは二級アミン、例えば上述のカルボン酸エステルおよびアルデヒド、ならびにカルボキシル基 (-COOH) による求核攻撃の影響を受けやすい、求電子性反応を行うカルボニル基を包含している。

【０４８４】

カルボン酸基自体は求核基アミンとの反応の影響を受けやすいため、カルボン酸基を含有する成分がアミン反応するよう活性化する必要がある。活性化はさまざまな方法で達成することができるが、大抵の場合、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) またはジシクロヘキシル (DHU) などの脱水剤の存在下での適切なヒドロキシル含有化合物との反応が関与する。例えば、反応性求電子基、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルおよびN-ヒドロキシスルホスクシンイミドエステルをそれぞれ形成するために、DCCの存在下においてアルコキシ-置換N-ヒドロキシ-スクシンイミドまたはN-ヒドロキシスルホスクシンイミドによりカルボン酸を活性化することができる。反応性無水物基を提供するために、塩化アキル（例：塩化アセチル）などのアキルハロゲンと反応することにより、カルボン酸を活性化することができる。更なる例として、カルボン酸は、交換反応する能力をもつ、例えば塩化チオニルまたは塩化アキルを使用して、酸塩化物基に変換することができる。かかる活性化反応を実施するために使用される特定の試薬および手順は、当業者にはよく知られており、関連する文章および文献で説明されている。

【０４８５】

従って、一実施例において、アミン反応基をスクシンイミジルエステル (-O(CO)-N(COCH2)2)、スルホスクシンイミジル エステル(-O(CO)-N(COCH2)2-S(O)2OH)、マレイミド (-N

$(COCH)_2$)、エポキシ、イソシアナート、チオイソシアナート、およびエテンスルホニルから選択することができる。

【０４８６】

同様に、Xがスルフヒドリルである場合、YおよびZ_{EL}に存在する求電子基はスルフヒドリル部分と反応する基である。かかる反応基には、Wallace他に交付されたWO 00/62827で説明されるように、スルフヒドリル基との反応に伴いチオエステル連鎖を形成するものがある。本書で詳細が説明されるように、スルフヒドリル反応基には下記を含むがこれらに限定はされない：混合無水物、リンのエステル誘導体、p-ニトロフェノールのエステル誘導体、p-ニトロチオフェノールおよびペンタフルオロフェノール、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル、およびN-ヒドロキシグルタルイミドエステルを含む置換ヒドロキシルアミンエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのエステル、3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-ベンゾトリアジン-4-オン、3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-4-オン、カルボニルイミダゾール誘導体、酸塩化物、ケテン、およびイソシアン酸塩。これらのスルフヒドリル反応基とともに、結合形成を促進するために補助試薬を使用することもできる（例：カルボキシル含有基への結合を促進するために、1-エチル-3-[3-ジエチルアミノプロピル]カルボジイミドを使用することができる）。

【０４８７】

チオエステル連鎖を形成するスルフヒドリル反応基に加え、その他の種類の連鎖を形成する多様なその他のスルフヒドリル反応官能性を使用することができる。例えば、メチルイミダート誘導体を含有する化合物は、スルフヒドリル基を持ちミド-チオエステル連鎖を形成する。その代わりとしては、スルフヒドリル基によりジスルフィド結合を形成するスルフヒドリル反応基を採用することができ、かかる基は通常-S-S-Ar構造を持ち、ここでArは、電子求引性部分をもつ置換または非置換の窒素含有複素芳香族部分または非複素環芳香族基置換であり、Arは例えば、4-ピリジニル、o-ニトロフェニル、m-ニトロフェニル、p-ニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、2-ニトロ-4-安息香酸、2-ニトロ-4-ピリジニルなどでありうる。このような場合、補助試薬、例えばジスルフィド結合の形成を促進するために過酸化水素などの軽度の酸化剤を使用することができる。

【０４８８】

また、その他のスルフヒドリル反応基群は、スルフヒドリル基によりチオエーテル結合を形成する。かかる基には、とりわけ、マレイミド、置換マレイミド、ハロアルキル、エポキシ、イミノ、およびアジリジノのみならず、エテンスルホニル、エテンイミノ、アクリラート、メタクリル酸塩、およびα,β不飽和アルデヒドおよびケトンなどのオレフィン（共役オレフィンを含む）がある。

【０４８９】

Xが-OHの場合、残留成分上の求電子基の官能基は、ヒドロキシル基と反応する必要がある。ヒドロキシル基は、カルボン酸基に関して上記のように活性化するか、または、エポキシド基、アジリジン基、アキルハロゲン、または無水物などの十分な反応求電子基を有する基の存在下で直接反応することができる。

【０４９０】

Xがグリニャール官能性またはアルキルリチウム基などの有機金属の求核基である場合、それらとの反応に適切な求電子基の官能基は、一例としてだが、ケトンおよびアルデヒドを含むカルボニル基がある。

【０４９１】

選択された反応相手および／または反応状況によるが、特定の官能基は求核基または求電子基として反応すると理解されている。例えば、カルボン酸基は相当に強い基の存在下において求核基として反応するが、通常は求電子基として作用するため、カルボニル炭素への求核攻撃と入ってくる求核基をもつヒドロキシル基の同時交換が可能となる。

【０４９２】

他の実施例だけでなく上記についても、下記で図示されており、ここで、自己反応化合

物上での特定の求核基反応基と特定の求電子性反応基の共有結合によって生成される基質における共有連鎖も、一例としてのみだが下記の表に示している：

【０４９３】

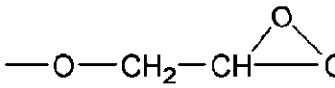
【表３－１】

表

代表的な求核基 (X、Z_{NU})	代表的な求電子基 (Y, Z_{EL})	結果的に得られる連結
$-NH_2$	$-O-(CO)-O-N(COCH_2)_2$ スクシンイミジル炭酸末端	-NH-(CO)-O-
-SH	$-O-(CO)-O-N(COCH_2)_2$	-S-(CO)-O-
-OH	$-O-(CO)-O-N(COCH_2)_2$	-O-(CO)-

【０４９４】

【表３－２】

代表的な求核基 (X、Z_{NU})	代表的な求電子基 (Y, Z_{EL})	結果的に得られる連結
$-NH_2$	$-O(CO)-CH=CH_2$ アクリレート末端	$-NH-CH_2CH_2-(CO)-O-$
-SH	$-O-(CO)-CH=CH_2$	$-S-CH_2CH_2-(CO)-O-$
-OH	$-O-(CO)-CH=CH_2$	$-O-CH_2CH_2-(CO)-O-$
$-NH_2$	$-O(CO)-(CH_2)_3-CO_2-N(COCH_2)_2$ スクシンイミジルグルタレート末端	$-NH-(CO)-(CH_2)_3-(CO)-O-$
-SH	$-O(CO)-(CH_2)_3-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-S-(CO)-(CH_2)_3-(CO)-O-$
-OH	$-O(CO)-(CH_2)_3-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-O-(CO)-(CH_2)_3-(CO)-O-$
$-NH_2$	$-O-CH_2-CO_2-N(COCH_2)_2$ スクシンイミジル酢酸末端	$-NH-(CO)-CH_2-O-$
-SH	$-O-CH_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-S-(CO)-CH_2-O-$
-OH	$-O-CH_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-O-(CO)-CH_2-O-$
$-NH_2$	$-O-NH(CO)-(CH_2)_2-CO_2-N(COCH_2)_2$ スクシンイミジルスクシンアミド末端	$-NH-(CO)-(CH_2)_2-(CO)-NH-O-$
-SH	$-O-NH(CO)-(CH_2)_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-S-(CO)-(CH_2)_2-(CO)-NH-O-$
-OH	$-O-NH(CO)-(CH_2)_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-O-(CO)-(CH_2)_2-(CO)-NH-O-$
$-NH_2$	$-O-(CH_2)_2-CHO$ プロピオンアルデヒド末端	$-NH-(CO)-(CH_2)_2-O-$
$-NH_2$	 グリシジルエーテル末端	$-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$ および $-N[CH_2-CH(OH)-CH_2-O-]_2$
$-NH_2$	$-O-(CH_2)_2-N=C=O$(イソシアン酸塩末端)	$-NH-(CO)-NH-CH_2-O-$
$-NH_2$	$-SO_2-CH=CH_2$ ビニルスルフォン末端	$-NH-CH_2CH_2-SO_2-$
-SH	$-SO_2-CH=CH_2$	$-S-CH_2CH_2-SO_2-$

求電子基を含有する自己反応化合物および求核基反応基について、最初の環境は通常は乾燥および滅菌した状態でありうる。求電子基は水と反応するため、滅菌、乾燥形での保存により加水分解が防止される。乾燥合成高分子を薄型シートまたは膜に圧縮成形することができ、次いでガンマ放射またはe-ビーム照射を用いて滅菌することができる。結果として得られた乾燥膜またはシートは、望ましいサイズに切断し、より小さなサイズの微粒子に細断することができる。乾燥した最初の環境の修正は通常、水性媒体の添加からなる。

【０４９５】

一実施例において、最初の環境は低pHバッファ（例：約6.0以下のpH 値）などでの水媒体であることができ、ここでは求電子基および求核基は両方ともに反応性がない。かかる化合物の保存に適切な液体媒体には、0.5～300mMの濃度でのリン酸一ナトリウム／第二リン酸ナトリウム、ナトリウム炭酸塩／ナトリウム重炭酸塩、グルタミン塩酸または酢酸などの水性バッファ溶液がある。pH値の低い最初の水性環境の修飾は通常、pH値を少なくともpH7.0に、より好ましくはpH値を少なくともpH 9.5に向上させることから成り立つ。

【０４９６】

その他の実施例において、乾燥した最初の環境の修飾は、約1.0～5.5以内のpH範囲をもつ第一のバッファ溶液において自己反応化合物を溶解させ均質な溶液を形成し、(ii) 約6.0～11.0のpH範囲をもつ第二のバッファ溶液を均質な溶液に添加することから成り立つ。バッファ溶液は水性で、薬剤として許容できる塩基または酸組成物でありうる。「バッファ」という用語は、一般的な意味で酸性または塩基性の水性溶液を意味し、ここで溶液は、本発明の組成物においてバッファ効果（例：酸または塩基の添加によるpH変更に対する耐性）を提供するために機能するものでもしないものでもよい。例えば、自己反応化合物は均質な乾燥粉末の形状でもありうる。この粉末は次いで、約1.0～5.5範囲内のpH値をもつバッファ溶液と混合させて均質な酸性水性溶液を形成し、この溶液を次いで約6.0～11.0範囲内のpH値をもつバッファ溶液と混合させて反応溶液を形成することができる。例えば、乾燥粉末0.375グラムを酸バッファ0.75グラムと混ぜ、混合した後に均質な溶液を提供することができ、ここでこの溶液は基本バッファ1.1グラムと混合して三次元の基質を実質的に即座に形成する反応混合物を提供することができる。

【０４９７】

約1.0～5.5範囲内のpHをもつ酸性バッファ溶液には、実例として下記を含むがこれらに限定はされない：クエン酸、塩酸、リン酸、硫酸、AMPSO(3-[(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)アミノ]2-ヒドロキシ-プロパン-スルホン酸)、酢酸、乳酸の溶液、およびそれらの組み合わせ。好ましい実施例において、酸性バッファ溶液は、クエン酸、塩酸、リン酸、硫酸の溶液およびそれらの組み合わせである。正確な酸化剤には関係なく、酸性バッファは、中核上での求核基の反応性を遅らせるpHをもつことが好ましい。例えば、pH値2.1は通常、チオール基の求核性を遅らせるのに十分である。中核がアミン基を求核基として含有する場合には、低いpHが通常は好ましい。一般的に、酸性バッファは、求核基と接触した場合にこれらの求核基を比較的非求核的なものにする酸性溶液である。

【０４９８】

典型的な酸性バッファは、約6.3 mMの濃度と2.1～2.3範囲のpHをもつ塩酸溶液である。このバッファは、濃縮塩酸を水と組み合わせて、つまり濃縮塩酸を水で希釈することで調製することができる。同様に、このバッファAは、1.23グラムの濃縮塩酸を容積2リットルに希釈して、または1.84グラムの濃縮塩酸を容積3リットルに希釈して、または2.45グラムの濃縮塩酸を容積4リットルに希釈して、または3.07グラム濃縮塩酸を容積5リットルに希釈して、または3.68グラムの濃縮塩酸を容積6リットルに希釈して、このバッファを都合よく調製することができる。安全上の理由により、濃縮酸に水を添加することが好ましい。

【０４９９】

約6.0～11.0範囲内のpHをもつ塩基性バッファ溶液には、実例として下記を含むがこれらに限定はされない：グルタミン酸、酢酸、炭酸塩および炭酸塩の塩（例：ナトリウム炭

酸塩、ナトリウム炭酸塩一水和物およびナトリウム重炭酸塩)、ホウ酸、リン酸およびリン酸塩（例：リン酸一ナトリウム一水和物および第二リン酸ナトリウム）およびそれらの組み合わせ。好ましい実施例において、塩基性バッファ溶液は、炭酸塩の塩、リン酸の塩の溶液およびそれらの組み合わせである。

【０５００】

一般的に、塩基性バッファとは、中核上の求核基がその求核特性（酸性バッファの活性によりマスクされている）を取り戻し、中核上で求核基が求電子基と相互反応できるように、化合物および第一のバッファの均質な溶液に添加された場合に酸性バッファの効果を中性化する水性溶液である。

【０５０１】

典型的な塩基性バッファは、炭酸塩およびリン酸の塩の水性溶液である。塩基溶液を食塩水と混合させることで、このバッファを調製することができる。34.7 gのリン酸一ナトリウム一水和物、49.3 gのナトリウム炭酸塩一水和物、および十分な水を組み合わせて、溶液容積2リットルの食塩水を調製することができる。同様に、6リットルの溶液は、104.0gのリン酸一ナトリウム一水和物、147.94 gのナトリウム炭酸塩一水和物、および十分な水を組み合わせて、食塩水6リットルを調製することができる。7.2 gのナトリウム水酸化物を180.0gの水と組み合わせて、塩基性バッファを調製することができる。塩基性バッファは通常、必要に応じて食塩水を塩基溶液に添加し、最終的に望ましいpH、例えばpH値9.65～9.75をもつ混合物として調製される。

【０５０２】

一般的に、塩基性バッファ中に存在する塩基種は、酸性バッファにより提供される酸性度を中性化する上で十分な塩基性をもつべきであるが、中核上の求電子基に実質的に反応するほどそれ自身が求核的であるべきではない。この理由により、炭酸塩およびリン酸など比較的「弱い」塩基が本発明のこの実施例においては好ましい。

【０５０３】

本書で用いられる三次元の基質の調製を実証するため、一つの自己反応化合物の混合剤を第一の酸性バッファ（例：酸溶液、例：希釈塩酸溶液）を組み合わせて均質な溶液を形成することができる。この均質な溶液は、第二の塩基性バッファ（例：塩基溶液、例：リン酸および炭酸塩の塩を含有する水性溶液）と混合することができ、その上で、自己反応化合物の中核上の反応基が実質的に即座に相互反応して三次元の基質を形成する。

【０５０４】

2) 酸化還元反応基

本発明の一実施例において、反応基はスチレン誘導体などのビニル基であり、これが酸化還元開始剤による開始に伴いラジカル重合を行う。「酸化還元」という用語は、酸化還元活性化の影響を受けやすい反応基を意味する。「ビニル」という用語は、酸化還元開始剤により活性化し、反応に伴いラジカルを形成する反応基である。X、Y およびZは同一または異なるビニル基、例えば、メタクリル基でもよい。

【０５０５】

ビニル反応基を含有する自己反応化合物について、最初の環境は通常、水性環境である。最初の環境の修飾には、酸化還元開始剤の添加が関与する。

【０５０６】

3) 酸化カップリング反応基

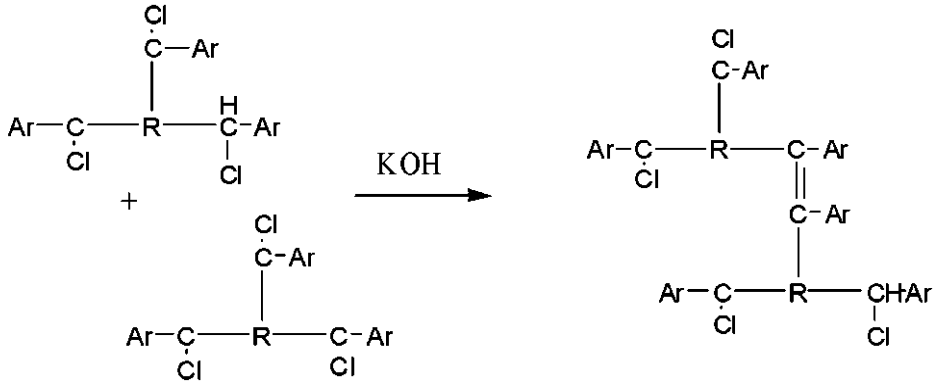
本発明の一実施例において、反応基は酸化カップリング反応を行う。例えば、X、Y およびZは、ハロゲン担持炭素（例：「L」連結基上）上に隣接の電子求引性基をもつクロロなどのハロ基でもよい。典型的な電子求引性基には、ニトロ、アリルなどがある。

【０５０７】

かかる反応基について、最初の環境における修飾は、pHの変化から成り立つ。例えば、KOHなどの塩基の存在下では、次いで、自己反応化合物は脱水、クロロカップリング反応を行い、下記に図示されるように、炭素原子間に二重結合を形成する：

【０５０８】

【化８６】



酸化カップリング反応基を含有する自己反応化合物について、最初の環境は通常、乾燥および滅菌、または非塩基媒体でもありうる。最初の環境の修飾は通常、塩基の添加から成り立つ。

【０５０９】

4) 光開始反応基

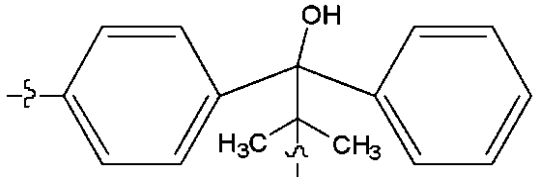
本発明の一実施例において、反応基は光開始基である。かかる反応基について、最初の環境における修飾は、紫外線放射から成り立つ。

【０５１０】

本発明の一実施例において、Xはアジド(-N_3) 基、Yは-$CH(CH_3)_2$ などのアルキル基、またはその逆でありうる。紫外線放射への露出は次いで、下記の連鎖を提供するために基の間で結合形成する：-NH-$C(CH_3)_2$-CH_2-。本発明の他の実施例において、Xはベンゾフェノン(-(C_6H_4)-C(O)-(C_6H_5)) 基、Yは-$CH(CH_3)_2$などのアルキル基、またはその逆でありうる。紫外線放射への露出は次いで、下記の連鎖を提供するために基の間で結合形成する：

【０５１１】

【化８７】



光開始反応基を含有する自己反応化合物について、最初の環境は通常、紫外線放射を遮断した環境である。これは例えば、紫外線放射を透過させない容器内での保存でありうる。

【０５１２】

最初の環境の修飾は通常、紫外線放射への露出から成り立つ。

【０５１３】

5) 温度感受性の反応基

本発明の一実施例において、反応基は温度感受性の基であり、これが熱化学反応を行う。かかる反応基について、最初の環境における修飾は、温度の変化から成り立つ。「温度感受性」という用語は、ある温度または温度範囲では化学的に不活性で、異なる温度または温度範囲においては反応性をもつ反応基を意味する。

【０５１４】

本発明の一実施例において、X、Y、およびZは同一または異なるビニル基でありうる。

【０５１５】

温度感受性のある反応基を含有する自己反応化合物について、最初の環境は通常、約10～30oCの範囲内である。

【０５１６】

最初の環境の修飾は通常、約20～40oCの範囲内での温度変化から成り立つ。

【０５１７】

B. 連結基：

反応基は中核に直接付着するか、連結基を介して間接的に付着することができ、より長い連結基は「鎖延長剤」とも称される。上記の式（I）において、任意のリンカー基はL^1、L^2、およびL^3で表示され、p、qおよびrが1に等しい時に連結基が存在する。

【０５１８】

適切な連結基は本技術においてよく知られている。例えば、Rhee 他に交付されたWO 97/22371 to を参照。時として分子間の直接連鎖の形成に関連することがある立体障害の問題を回避する上で、連結基は有用である。いくつかの自己反応化合物をまとめて連鎖させ、より大きな分子を形成するために、連結基を追加的に使用することができる。一実施例において、投与後および結果的なゲル形成の後に組成物の分解特性を変えるために、連結基を使用することができる。例えば、加水分解を促進したり、加水分解を阻止したり、酵素分解のための部位を提供するために、連結基を使用することができる。

【０５１９】

加水分解性部位を提供する連結基の例には、とりわけ下記がある：エステル連鎖、グルタレートおよびコハク酸塩の混入により得られる無水物連鎖、オルトエステル連鎖、炭酸トリメチレンなどのオルトカーボナート連鎖、アミド連鎖、リン酸エステル連鎖、乳酸およびグリコール酸の混入により得られるα-ヒドロキシ酸連鎖、カプロラクトン、バレロラクトン、γ-ブチロラクトンおよびp-ジオキサノンの混入により得られるラクトン基の連鎖、および二量体、オリゴマー、またはポリ(アミノ酸)セグメント中に存在するアミド連鎖。非分解性連結基の例には、スクシニミド、プロピオン酸およびカルボキシメチル化連鎖がある。例えば、Coury他に交付されたWO99/07417を参照。酵素分解性連鎖の例には、コラーゲナーゼにより分解されるLeu-Gly-Pro-Alaおよび、プラスミンにより分解されるGly-Pro-Lysがある。

【０５２０】

多様な反応基の反応性を促進または阻止するために連結基を含めることもできる。例えば、スルフヒドリル基の一つまたは二つの炭素内にある電子求引性基は、求核基性の低下により、結合時にその効果が減少するものと予想される。炭素-炭素の二重結合およびカルボニル基もまた同様の効果をもつ。逆に、カルボニル基に隣接する電子求引性基（例：グリタリル-N-ヒドロキシスクシンイミジルの反応性カルボニル）は、流入される求核基に関連して、カルボニル炭素の反応性を上昇させる。対照的に、立体障害率の結果として反応性、しいては結合率を減少させるために、反応基周辺において立体的に巨大な基を使用することもできる。

【０５２１】

一例として、特定の連結基および対応する式を下記の表で示している：

【０５２２】

【表４－１】

表

連結基	成分の構造
-O-$(CH_2)_x$-	-O-$(CH_2)_x$-X -O-$(CH_2)_x$-Y -O-$(CH_2)_x$-Z
-S-$(CH_2)_x$-	-S-$(CH_2)_x$-X -S-$(CH_2)_x$-Y -S-$(CH_2)_x$-Z
-NH-$(CH_2)_x$-	-NH-$(CH_2)_x$-X -NH-$(CH_2)_x$-Y -NH-$(CH_2)_x$-Z
-O-(CO)-NH-$(CH_2)_x$-	-O-(CO)-NH-$(CH_2)_x$-X -O-(CO)-NH-$(CH_2)_x$-Y -O-(CO)-NH-$(CH_2)_x$-Z
-NH-(CO)-O-$(CH_2)_x$-	-NH-(CO)-O-$(CH_2)_x$-X -NH-(CO)-O-$(CH_2)_x$-Y -NH-(CO)-O-$(CH_2)_x$-Z
-O-(CO)-$(CH_2)_x$-	-O-(CO)-$(CH_2)_x$-X -O-(CO)-$(CH_2)_x$-Y -O-(CO)-$(CH_2)_x$-Z
-(CO)-O-$(CH_2)_x$-	-(CO)-O-$(CH_2)_n$-X -(CO)-O-$(CH_2)_n$-Y -(CO)-O-$(CH_2)_n$-Z

【０５２３】

【表４－２】

連結基	成分の構造
-O-(CO)-O-$(CH_2)_x$-	-O-(CO)-O-$(CH_2)_x$-X -O-(CO)-O-$(CH_2)_x$-Y -O-(CO)-O-$(CH_2)_x$-Z
-O-(CO)-CHR^2-	-O-(CO)-CHR^2-X -O-(CO)-CHR^2-Y -O-(CO)-CHR^2-Z
-O-R3-(CO)-NH-	-O-R^3-(CO)-NH-X - O-R^3-(CO)-NH-Y - O-R^3-(CO)-NH-Z

上記の表では、xは通常1～約10の範囲にあり、R^2は通常、ヒドロカルビル、通常はアルキルまたはアリル、好ましくはアルキル、および最も好ましくは低アルキルであり、R^3はヒドロカルビレン、ヘテロ原子含有ヒドロカルビレン、置換ヒドロカルビレン、または置換ヘテロ原子含有ヒドロカルビレン)通常はアルキレンまたはアリーレン(再び、任意的には置換および／またはヘテロ原子を含有)、好ましくは低アルキレン（例：メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレンなど）、フェニレン、またはアミドアルキレン（例：-(CO)-NH-CH_2）ある。

【０５２４】

連結基に関連して考慮すべきその他の一般的原則は下記のとおりである。より高分子量の自己反応化合物の成分を使用すべき場合は、20,000 mol. wt.以上の断片が体内への吸収中に発生しないように、上記のように生分解性連鎖をもつことが好ましい。さらに、水混和性および／または溶解度を促進するために、十分な電荷または親水性を添加することが望ましい。不要な膨張または望まれない圧縮強度の低下を発生させない限り、既知の化学合成を使用して、親水性基を簡単に導入することができる。特に、ポリアルコキシセグメントはゲルの強度を弱める。

【０５２５】

C.　中核

各自己反応化合物の「中核」は、反応基が結合される分子構造からなる。分子はポリマーであることができ、これには合成ポリマーおよび自然発生ポリマーがある。一実施例において、中核は反復モノマーユニットを含有するポリマーである。ポリマーは親水性、疎水性または両親媒性でありうる。分子はまた、C_{2-14}ヒドロカルビルまたはヘテロ原子含有のC_{2-14}ヒドロカルビルなどの低分子量成分でありうる。ヘテロ原子含有のC_{2-14}ヒドロカルビルは、N、OおよびSから選択される1または2ヘテロ原子を有することができる。好ましい実施例において、自己反応化合物は、合成親水性ポリマーの分子からなる。

【０５２６】

1)　親水性ポリマー：

上述したように、本書で用いられる「親水性ポリマー」という用語は、自然にポリマーを「親水性」なものにする、またはポリマーが全体として親水性をもつよう選択される平均分子量および組成物を有するポリマーを意味する。好ましいポリマーは、ポリマーが医薬品として純粋である、または純粋になるよう処理されるような、純粋度の高いまたは高

度の純粋状態へと純化されたポリマーである。水素結合を形成できる十分な数の酸素（またはより頻度は劣るが窒素）原子を水性溶液に混入することで、大部分の親水性ポリマーを水溶性にすることができる。

【０５２７】

合成親水性ポリマーは、ホモポリマー、ジ-ブロックおよびトリ-ブロック共重合体を含むブロック共重合体、ランダム共重合体、またはグラフト共重合体でありうる。さらに、ポリマーは直線型または分岐型、また分岐している場合は最小～高レベル分岐、樹状、多分岐、または星型ポリマーでもよい。ポリマーには、ポリマーの分子構造全体を通して配分されているか、ブロック共重合体での場合のように単一ブロックとして存在する、分解性セグメントおよびブロックが含まれる。生分解性セグメントは、共有結合を破壊するために分解するのが好ましい。通常、生分解性セグメントとは、水の存在下および／または原位置で酵素切断された場合に加水分解されるセグメントである。生分解性セグメントは、エステル連鎖、無水物連鎖、オルトエステル連鎖、オルトカーボナート連鎖、アミド連鎖、ホスホン酸塩連鎖などの小型分子セグメントからなる。より大きな生分解性「ブロック」は一般的に、親水性ポリマー内に混入されるオリゴマーまたはポリマーセグメントからなる。生分解性をもつ具体例としてのオリゴマーおよびポリマーセグメントには、一例として、ポリ(アミノ酸)セグメント、ポリ(オルトエステル）セグメント、ポリ(オルト炭酸塩）セグメントおよび類似物がある。親水性ポリマーの中核の一部を形成するその他の生分解性セグメントには、ポリラクチドなどのポリエステル、ポリアルキレンオキシドなどのポリエーテル、タンパク質などのポリアミド、およびポリウレタンがある。例えば、自己反応化合物の中核は四官能基活性化ポリエチレングリコールおよびポリラクチドのジブロック共重合体でありうる。

【０５２８】

本書において有用な合成親水性ポリマーには下記を含むが、これらに限定はされない：ポリアルキレンオキシド、特にブロックおよびランダム共重合体を含むポリエチレングリコール（PEG）およびポリ(エチレンオキシド)-ポリ(酸化プロピレン）共重合体、グリセロールなどのポリオール、ポリグリセロール（PG）および特に高度分岐ポリグリセロール、プロピレングリコール、ポリ(オキシアルキレン)-置換ジオールおよび、モノ-、ジ-およびトリ-ポリ酸化エチルグリセロール、モノ- およびジ-ポリ酸化エチルプロピレングリコール、およびモノ- およびジ-ポリ酸化エチルトリメチレングリコール、ポリ酸化エチルソルビトール、ポリ酸化エチルグリコース、アクリル酸ポリマーおよびそれらの類似体および共重合体（ポリアクリル酸自体、ポリメタクリル酸、ポリ(ヒドロキシエチル-メタクリル酸塩)、ポリ(ヒドロキシエチル アクリラート)、ポリ(メチルアルキルスルホキシドメタクリル酸塩)、ポリ(メチルアルキルスルホキシド アクリラート）および前文のいかなる共重合体）および／またはアミノエチルアクリラートおよびモノ-2-(アクリルオキシ)-エチルコハク酸塩などの追加的なアクリラート活性種、ポリマレイン酸、ポリアクリルアミド自体、ポリ(メタクリルアミド)、ポリ(ジメチルアクリルアミド）およびポリ(N-イソプロピル-アクリルアミド)などのポリ(アクリルアミド)、ポリ(ビニルアルコール)などのポリ(オレフィンアルコール)、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(N-ビニルカプロラクタム）およびそれらの共重合体などのポリ(N-ビニルラクタム)、ポリ(メチルオキサゾリン）およびポリ(エチルオキサゾリン）を含むポリオキサゾリン、およびポリビニルアミン、および前文の共重合体。上記で列挙されたポリマーは網羅的なものではなく、当業者により評価されるような多様なその他の合成親水性ポリマーを使用することができる。

【０５２９】

本技術における当業者は、実際的には正確な分子量をもつようポリエチレングリコールなどの合成高分子を調製することはできないこと、また、本書で用いられる「分子量」という用語は、本技術において一般に使用されるように任意のサンプルにおける多数の分子の分子量の平均重量を意味することを理解している。そのため、2,000のPEGサンプルは、例えば1,500～2,500ダルトンの重量範囲において統計的なポリマー分子の混合を包含し、一つの分子は該範囲内において多少隣の分子と異なる。分子量範囲の仕様は、平均分子量

は特定された制限内での任意の数値であり、これらの制限外の分子を含む場合もあることを示している。そのため、約800～約20,000の分子量範囲は、平均分子量が少なくとも約800で、最高約20kDaを範囲とすることを示している。

【０５３０】

その他の適切な合成親水性ポリマーには、化学合成ポリペプチド、特に一級アミノ基（リジンなど）を含有するアミノ酸および／またはアミノ酸 チオール基（システインなど）を含有するアミノ酸を混入するよう合成されたポリ求核基ポリペプチドがある。アミノ酸リジン(145 MW) の合成生成されたポリマーであるポリ(リジン) が特に好ましい。ポリ(リジン) は6～約4,000 個の一級アミノ基をもつよう調製されており、約870～約580,000の分子量に対応している。本発明で使用されるポリ(リジン)は、約1,000～約300,000の範囲内の分子量を有することが好ましく、より好ましくは約5,000～約100,000、最も好ましいのは約8,000～約15,000の範囲内である。多様な分子のポリ(リジン)重量は、Peninsula Laboratories, Inc.（カリフォルニア州ベルモント）より市販されている。

【０５３１】

種々な異なる合成親水性ポリマーを現在の化合物において使用することができるにもかかわらず、好ましい合成親水性ポリマーはPEGおよびPG（特に高度分岐PG)である。PEGには毒性、抗原性および免疫原性がない（つまり生体適合性がある）ため、広い範囲の溶解度をもって調剤することができ、通常は酵素活性および／またはペプチドの立体構造に干渉しないため、PEGの多様な形体が生物活性のある分子の修飾において広く使用されている。特定の用途において特に好ましい合成親水性ポリマーは、約100～約100,000mol. wt. 範囲の分子量をもつPEGであるが、高度分岐PEGについては、生分解性部位が混入されることを提供し、すべての分解製品が約30,000以下の分子量をもつよう保証するため、遥かに高い分子量ポリマーを使用(最高1,000,000以上）することができる。しかしながら、大部分のPEGについての好ましい分子量は約1,000～約20,000であり、より好ましくは約7,500～約20,000の範囲内である。ポリエチレングリコール分子量がおおよそ10,000であるのが最も好ましい。

【０５３２】

自然発生の親水性ポリマーには下記を含むがこれらに限定はされない：コラーゲンなどのタンパク質、フィブロネクチン、アルブミン、グロブリン、フィブリノゲン、およびフィブリンおよびトロンビン（特にコラーゲンとの併用が好ましい)、ポリマンヌロン酸およびポリガラクツロン酸などのカルボン酸多糖類、アミノ化多糖類、特にグリコサミノグリカン、例えばヒアルロン酸、キチン、コンドロイチン硫酸A、B、またはC、ケラチン硫酸、ケラト硫酸およびヘパリン、およびデキストランおよびデンプン誘導体などの活性化した多糖類。コラーゲンおよびグリコサミノグリカンが、本書で用いられる自然発生の親水性ポリマーとして好ましい。

【０５３３】

別途規定されない限り、本書で用いられる「コラーゲン」と言う用語は、加工処理またはその他の方法で修正されたものも含めたあらゆる形体のコラーゲンを意味する。それゆえ、例えば、コラーゲンはヒトまたは、ウシまたはブタ真皮およびヒト胎盤などのその他の哺乳類源から抽出・精製する、または組み換え技術またはその他の技術により製造することができる、あらゆる供給源からのコラーゲンが本発明の化合物に使用できる。ウシ皮から得られる溶液中の精製済みで実質的に非抗原であるコラーゲンは、本技術においてよく知られている。例えば、Palefsky 他に交付された米国特許第5,428,022号は、ヒト胎盤からコラーゲンを抽出・精製する方法を開示しており、また、Bergに交付された米国特許第5,667,839号は、遺伝組み換えウシを含む遺伝組み換え動物の乳中において組み換え型ヒトコラーゲンを生成する方法を開示している。酵母およびその他の細胞株における遺伝子組み換えではない組み換えコラーゲンの発現は、Olsen他に交付された米国特許第6,413,742号、Olsen 他に交付された6,428,978号およびBerg 他に交付6,653,450号に説明されている。

【０５３４】

タイプI、II、III、IV、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されないあらゆる種類のコラーゲンを本発明の化合物に使用することができるが、通常はタイプIが好ましい。アテロペプチドまたはテロペプチド含有コラーゲンのいずれかを使用することができる。しかしながら、テロペプチド含有コラーゲンと比較して免疫原性が低下するため、ウシコラーゲンなどの自然な供給源から得られるコラーゲンが使用される場合は、通常はアテロペプチドコラーゲンが好ましい。

【０５３５】

熱、照射、または化学架橋性剤などの方法によりこれまでに架橋したコラーゲンが本発明での使用において好ましいが、以前に架橋したコラーゲンを使用することもできる。

【０５３６】

本発明で使用されるコラーゲンは、必ずしも必要ではないが、通常は、約20 mg/ml～約120 mg/mlの濃度での水性懸濁液であり、約30 mg/ml～約90 mg/mlが好ましい。損傷のないコラーゲンが好ましいが、より一般にはゼラチンとして知られる変形コラーゲンを使用することもできる。ゼラチンには、コラーゲンよりも早く分解するという付加的な利点がある。

【０５３７】

通常は、本発明の化合物における非線維状コラーゲンの使用が好ましいだが、繊維状コラーゲンを使用することもできる。「非線維状コラーゲン」という用語は、実質的に非線維状（つまり繊維を形成するためにその他のコラーゲンと密接に関連していない分子コラーゲン）である修飾または非修飾コラーゲンを意味する。通常、非線維状コラーゲンの溶液は繊維状コラーゲンの溶液よりも透明性が高い。天然型で非線維状（または微小繊維）であるコラーゲンの種類には、タイプIV、VI、およびVIIがある。

【０５３８】

中性pHをもつ非線維状の化学修飾コラーゲンには、サクシニル化コラーゲンおよびメチル化コラーゲンがあり、Miyata他に交付された米国特許第4,164,559号で説明される方法に従いその両方を調製することができる。メチル化コラーゲンは反応アミン基を包含し、本発明の組成物において好ましい求核試薬含有成分である。別の態様においては、メチル化コラーゲンは、本発明の基質形成反応における第一および第二の成分に加えて存在するものである。メチル化コラーゲンは、例えば、Rhee他に交付された米国特許第5,614,587号で説明されている。

【０５３９】

本発明の組成物に使用されるコラーゲンは、初めは繊維状であり、その後一つまたは複数の繊維分解剤を添加することで非線維状にすることができる。上述されたように、繊維分解剤は、pH 7値で非線維状にする上で十分な量で存在する必要がある。本発明で使用される繊維分解剤には、多様な生体適合性アルコール、アミノ酸、無機塩類および炭水化物があるがこれらに限定されず、また生体適合性のあるアルコールが特に好ましい。好ましい生体適合性アルコールには、グリセロールやプロピレングリコールがある。受領側である患者の体内に対する有害効果の可能性があるために、エタノール、メタノールおよびイソプロパノールなどの非生体適合性アルコールは、本発明の使用において好ましくない。好ましいアミノ酸にはアルギニンがある。好ましい無機塩類には、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムがある。蔗糖を含む多様な糖などの炭水化物は本発明の実行において使用することができるものの、生体内で細胞傷害効果を持ちうるために、その他の種類の繊維分解剤ほどは好ましくない。

【０５４０】

繊維状コラーゲンは、本発明の化合物での使用にはあまり好ましくない。しかしながら、Rhee 他に交付された米国特許第5,614,587号で開示されているように、生体内での長期持続性を目的とする化合物での使用に対しては、繊維状コラーゲン、または非線維状および繊維状コラーゲンが好ましい場合もある。

【０５４１】

2)　疎水性ポリマー：

自己反応化合物の中核はまた、低分子量の多官能基種を含む疎水性ポリマーからなることがあるが、大部分での使用においては親水性ポリマーが好ましい。一般的に、本書における「疎水性ポリマー」は、酸素および／または窒素原子の比較的小さな部分を含む。本発明で使用される好ましい疎水性ポリマーは通常、約14炭素を超えない炭素鎖を有する。14炭素よりもかなり長い炭素鎖をもつポリマーは、通常、水溶液における可溶性が非常に低いため、それゆえ、例えば、複数の求核基を含有する合成高分子の水溶液と混合する場合の反応時間が非常に長くなる。そのため、短鎖オリゴマーの使用により、反応中の溶解度に関連する問題を回避することができる。ポリ乳酸およびポリグリコール酸は、特に適切な二つの疎水性ポリマー例である。

【０５４２】

3) 両親媒体ポリマー

一般的に、両親媒性ポリマーには親水性部分および疎水性（または親油性）部分がある。自己反応化合物の両親媒性ポリマー中核を形成するために、親水性部分が中核の一方の端部に、疎水性部分が反対側の端部に置したり、または親水性および疎水性部分がランダムに配分(ランダム共重合体）されていたり、配列またはグラフト（ブロック共重合体）形でありうる。親水性および疎水性部分は上記の任意の親水性および疎水性ポリマーを包含することができる。

【０５４３】

その代わりとして、両親媒性ポリマー中核は、疎水性部分で修飾された親水性ポリマー（例：一つまたは複数の脂肪鎖で修飾されたアルキル化PEGまたは親水性ポリマー）、または親水性部分で修飾された疎水性ポリマー（例：ポリエチレングリコール化リン脂質などの「PEG化された」リン脂質）でもありうる。

【０５４４】

4) 低分子量成分：

上記のように、自己反応化合物の分子中核 はまた、C_{2-14}ヒドロカルビルまたはヘテロ原子含有C_{2-14}ヒドロカルビルと本書において定義される低分子量化合物であることがあり、これにはN、O、Sおよびそれらの組み合わせから選択された1～2ヘテロ原子が包含される。本書で説明した任意の反応基により、かかる分子中核を置換することができる。

【０５４５】

アルカンは適切なC_{2-14}ヒドロカルビル分子中核である。求核基一級アミノ基およびY求電子基で置換された典型的なアルカンには、エチレンアミン(H_2N-CH_2CH_2-Y)、テトラメチレンアミン（H_2N-(CH_4)-Y)、ペンタメチレンアミン(H_2N-(CH_5)-Y）およびヘキサメチレンアミン（H_2N-(CH_6)-Y)がある。

【０５４６】

低分子量ジオールおよびポリオールもまた適切なC_{2-14}ヒドロカルビルであり、トリメチロールプロパン、ジ(トリメチロールプロパン)、ペンタエリスリトール、およびジグリセロールが含まれる。ポリ酸もまた適切なC_{2-14}ヒドロカルビルであり、トリメチロールプロパン基トリカルボン酸、ジ(トリメチロールプロパン)基テトラカルボン酸、ヘプタン二酸、オクタン二酸(スベリン酸）およびヘキサデカン二酸(タプス酸）が含まれる。

【０５４７】

低分子量ジ-およびポリ-求電子試薬も適切なヘテロ原子含有C_{2-14}ヒドロカルビルの分子中核である。これらには、例えば、ポリマーには、ジスクシンイミジルスベリン酸塩(DSS)、ビス（スルホスクシンイミジル）スベリン酸塩（BS_3)、ジチオビス（スクシンイミジルプロピオン酸塩）(DSP)、ビス(2-スクシンイミドオキシカルボニロキシ)エチルスルホネ（BSOCOES）および3,3'-ジチオビス(スルホスクシンイミジルプロピオン酸塩（DTSPP）およびそれらの類似体や誘導体を含むが、これに限定されるものではない。

【０５４８】

本発明の一実施例において、本発明の自己反応化合物は、複数のアクリラート部分および複数のチオール基をもつ低分子量物質の中核からなる。

【０５４９】

D. 調製

自己反応化合物はすぐに合成化して、望ましい官能基（つまり求核基および求電子基）で官能基化され架橋性を可能にする、親水性、疎水性または両親媒性ポリマー中核または低分子量中核を包含する。例えば、ポリエチレングリコール(PEG)中核をもつ自己反応化合物の調製は下記で議論される。しかしながら、下記の説明は例示目的のものであり、その他のポリマーによって類似の技術を採用することができる点が理解されるべきである。

【０５５０】

まず第一に、PEGに関しては、さまざまな官能基化されたPEGは以下のような分野で効果的に使用されている：PEGタンパク質修飾(Abuchowski 他、Enzymes as Drugs, John Wiley & Sons：(ニューヨーク州ニューヨーク)(1981)pp.367-383。およびDreborg他、(1990) Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Syst. 6：315参照)、ペプチド化学(Mutter他、ThePeptides, Academic：(ニューヨーク州ニューヨーク)2：285-332。およびZalipsky他、(1987) Int. J.Peptide Protein Res. 30：740を参照)、およびポリマー薬物の合成(Zalipsky他、(1983) Eur.Polym. J. 19：1177。およびOuchi他、(1987) J. Macromol. Sci. Chem. A24：1011を参照)。

【０５５１】

多官能基化したPEGを含むPEGの官能基型は市販されており、既知の方法を用いて簡単に調製することもできる。例えば、Poly(ethylene Glycol) Chemistry：Biotechnical and Biomedical Applications、J. Milton Harris、編、Plenum Press(ニューヨーク州ニューヨーク) (1992)の第22章を参照。

【０５５２】

多官能基化した形状のPEGは、特に注目すべきであり、PEGスクシンイミジル グルタレート、PEG スクシンイミジルプロピオン酸、スクシンイミジル ブチレート、PEGスクシンイミジル酢酸、PEG スクシンイミジル スクシンアミド、PEG スクシンイミジル炭酸塩、PEGプロピオンアルデヒド、PEG グリシジル基エーテル、PEG-イソシアン酸塩、およびPEG-ビニルスルホンなどが含まれる。かかるPEGの多くの形状は、米国特許第5,328,955号および6,534,591号（両方ともにRhee他に交付）で説明されている。同様に、多様な多アミノPEGの多様な形状は、韓国のSun Bioの一部門であるPEG Shop (www.sunbio.com)、日本油脂株式会社(東京都渋谷区恵比寿4-20-3 恵比寿ガーデンプレイスタワー）、Nektar Therapeutics（カリフォルニア州サンカルロス、旧称Shearwater Polymers、アラバマ州ハンツビル）およびJeffamine(R) ポリオキシアルキレンアミンの名称の下でのHuntsmanのPerformanceChemicals Group（テキサス州ヒューストン）などの供給源より市販されている。本発明で有用な多アミノPEGには、Jeffamineジアミン(「D」シリーズ）およびトリアミン(「T」シリーズ）があり、これらは一分子あたり、二つおよび三つの一級アミノ基を含有している。類似体ポリ(スルフヒドリル) PEGはまた、（例：ペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテル テトラ-スルフヒドリル（分子量10,000）の形状で）Nektar Therapeuticsから入手できる。次いで、その他の望ましい反応基を含有するように、これらの多官能基化したPEGの形状を修飾することができる。

【０５５３】

末端ヒドロキシル基を反応エステルに変換するためのスクシンイミジル基との反応は、求電子基をもつ中核を調製する一つの技術である。次いで、この中核を修飾して一級アミン、チオール、およびヒドロキシル基などの求核基を含有することができる。ヒドロキシル基を変換するその他の薬剤には、カルボニルジイミダゾールおよび塩化スルホニルがある。しかしながら、本書で議論されるように、対応する求核基との反応に対して、幅広い範囲の求電子基を有利に採用することができる。かかる求電子基の例には、酸塩化基、無水物、ケトン、アルデヒド、イソシアン酸塩、イソチオシアン酸塩、エポキシド、およびエテンスルホニル（$-SO_2CH=CH_2$）および類似体官能基などの共役オレフィンを含むオレフィンがある。

【０５５４】

その他の原位置での架橋性物質

本発明に従い、瘢痕化抑制剤と組み合わせて使用することのできる、多数のその他の種類の原位置での形成物質について説明してきた。原位置での形成物質は、原位置で反応および架橋性する能力を備えた求電子基および求核基をもつ水溶性前駆物質から形成される、生体適合性のある架橋性ポリマーでありうる（例：米国特許第6,566,406号を参照）。原位置での形成物質は、物理的・化学的な架橋性過程の組み合わせを介して形成できるヒドロゲルでありえ、ここで物理的な架橋性は、より弾力性のある化学的な架橋性が形成されるのに十分な期間堆積部位でヒドロゲルを形成する前駆物質溶液を安定化させる、一つまたは複数の天然または合成成分により媒介される（例えば米国特許第6,818,018号を参照）。原位置での形成物質は、乾燥ヒドロゲル前駆物質からの生理的環境から水性液体に露出される段階で形成されうる（例えば、米国特許第6,703,047号を参照）。原位置での形成物質は、まず最初に比較的親水性の割合の修飾剤内で治療種を拡張または溶解して混合物を形成し、水溶性の治療薬を制御された方法で放出できるように、生体吸収性ヒドロゲル内に拡散される微粒子に該混合物を形成する、比較的低分子量の治療種の放出制御を提供するヒドロゲル基質でありうる（例えば第6,632,457号）。原位置での形成物質は、多成分ヒドロゲルシステムでありうる（例えば、米国特許第6,379,373号を参照）。原位置での形成物質は、ポリオールの残基などの中央の中核分子、および中央の中核分子に共有結合される少なくとも三つの共重合体アームを含むマルチアームブロック共重合体でありえ、各ポリマーは中央の中核分子に共有結合された内部の疎水性ポリマーセグメントおよび疎水性ポリマーセグメントに共有結合される外側の親水性ポリマーセグメントからなり、ここで中央の中核分子および疎水性ポリマーセグメントにより疎水性中核部位が定義される（例えば、第6,730,334号を参照）。原位置での形成物質は、少なくとも四つのポリマーブロック(少なくともそのうちの二つは疎水性で、少なくとも一つのは親水性であり、架橋可能な基を含む）を含むゲル形成マクロマでありうる（例えば、第6,639,014号を参照）。原位置での形成物質は、炭酸塩またはジオキサノン基から形成される少なくとも一つの加水分解できる連鎖、少なくとも一つの水溶性ポリマーブロック、および少なくとも一つのポリマー可能な基を含む水溶性マクロマでありうる（例えば、米国特許第6,177,095号を参照）。原位置での形成物質は、生理的温度でペースト状の粘着性をもつゲルを提供するために物理的に弱い架橋性を形成するポリオキシアルキレンブロック共重合体からなる（例えば米国特許第4,911,926号を参照）。原位置での形成物質は、ポリオキシアルキレンポリマーおよびイオン多糖類から製造される熱不可逆性ゲルでありうる（例えば、米国特許第5,126,141号を参照）。原位置で形成物質は、キチン誘導体（例えば、米国特許第5,093,319号を参照）、チトサン凝固（例えば、米国特許第4,532,134号を参照）、またはヒアルロン酸（例えば、米国特許第4,141,973を参照）を含むゲル形成組成物でありうる。原位置での形成物質は、原位置でのアルギン酸の修飾でありうる（例えば、米国特許第5,266,326号を参照）。原位置での形成物質は、組織、細胞、および生理活性分子と接触・架橋してゲルを形成することのできる、エチレン不飽和水溶性マクロマから形成することができる（例えば、米国特許第5,573,934号を参照）。原位置での形成物質には、シアノ(メタ)アクリル酸およびそれらのエステルなどの炭素原子に付着されるシアノ基を含有する不飽和シアノ化合物と組み合わせて使用されるウレタンプレポリマーを含むことができる（例えば、米国特許第4,740,534号を参照）。原位置での形成物質は、水溶性マクロマからの光開始フリーラジカル重合により重合する生分解性ヒドロゲルでありうる（例えば、米国特許第5,410,016号を参照）。原位置での形成物質は、約8.0～11.0のpH範囲をもつ水性バッファ中の血清アルブミンタンパク質からなる第一部分と、水との相性がよい、または水溶性で二官能基化した架橋性剤からなる第二の部分を含む、二成分混合物から形成できる（例えば米国特許第5,583,114号を参照）。

【０５５５】

別の態様においては、使用できる原位置での形成物質には、タンパク質の架橋に基づくものが含まれる。例えば、原位置での形成物質は、組み換えまたは天然のヒト血清アルブミンおよびポリ(エチレン)グリコールポリマー溶液から構成された生分解性ヒドロゲルでありえ、それゆえ、シーラントとして作用する機械的な溶液を架橋性させた段階で液体で

はない被覆構造を形成する。例えば、米国特許第6,458,147号および6,371,975号を参照。原位置での形成物質は、フィブリンシーラントを形成するために塗布前または部位への塗布時に混合される際に、生体接着材料を形成するようまとめて拡散されるフィブリノゲンおよびトロンビンに基づく二つの別個の混合物から構成されうる。例えば、米国特許第6,764,467号を参照。原位置での形成物質は、グルタルアルデヒドおよびアミノ酸またはペプチドと化学架橋した際に、粘着特性を発達する粘着性物資を形成する超音波処理されたコラーゲンおよびアルブミンから構成されることができる。例えば、米国特許第6,310,036号を参照。原位置での形成物質は、N-ヒドロキシイミドエステル化合物を架橋した、側鎖にアミノ基（例：ゼラチン、アルブミン）をもつタンパク質から実質的になる水性溶液からなる、水和した粘着性ゲルでありうる。例えば、米国特許第4,839,345号を参照。原位置での形成物質は、架橋性剤（例：ポリエチレンまたはポリアルキレングリコールの多価誘導体）に結合したタンパク質または多糖類バックボーン （例：アルブミンまたはポリマンヌロン酸）から調製されたヒドロゲルでありうる。例えば、米国特許第5,514,379号を参照。原位置での形成物質は、組織に塗布され、次いで開始剤に露出されてコラーゲンを重合化し組織の傷口を塞ぐ、重合可能なコラーゲン組成物からなりうる。例えば、米国特許第5,874,537号を参照。原位置での形成物質は、約8.0～11.0のpH範囲をもつ水性バッファ中のタンパク質（例：血清アルブミン）および水溶性の二官能基化ポリエチレンオキシド種の架橋性剤からなる二成分混合物でありえ、これは液体から強力で柔軟性のある結合組成物に変換して原位置で組織を塞ぐ。例えば、米国特許第5,583,114号およびRE38158およびPCT公報番号WO96/03159を参照。原位置での形成物質は、タンパク質、界面活性剤、および液体担体中のリピドから成りえ、これは、交差リンカーを添加することで架橋性され、原位置でのシーラントまたは結合剤として使用される。 例えば、米国特許出願番号2004/0063613A1およびPCT公報番号WO 01/45761およびWO 03/090683を参照。原位置での形成物質は、血管穿刺部位で展開されるカテーテルチューブに成分を拡散することで混合される、二つの無酵素液体成分からなりえ、ここでは、混合した際に二つの液体成分が化学架橋して、血管穿刺部位を塞ぐ機械的な非液体基質を形成する。米国特許番号2002/0161399A1および2001/0018598A1を参照。原位置での形成物質は、生体接着材料またはシーラントとしてのアルブミンの架橋性の使用を認める条件において混合されるアルブミン調製剤およびカルボジイミド調製剤からなる、架橋したアルブミン組成物でありうる。例えば、PCT公報番号WO99/66964を参照。原位置での形成物質は、コラーゲンが架橋して傷口を塞ぐ半固体ゲルを形成するよう、コラーゲンおよびペルオキシダーゼおよび過酸化水素から形成されうる。例えば、PCT公報番号WO01/35882を参照。

【０５５６】

別の態様においては、使用できる原位置での形成物質には、イソシアン酸塩またはイソチオシアン酸塩でキャップされたポリマーの架橋に基づくものが含まれる。例えば、原位置での形成物質は、体内液または組織と接触した段階での原位置での重合および架橋性により固体の粘着性被膜へと形成される液体組成物である、イソシアン酸塩でキャップされたポリマーから形成されうる。例えば、PCT公報番号WO 04/021983を参照。原位置での形成物質は、分子量が2,000～20,000のポリオール成分とイソシアヌレート化触媒剤を含有する、活性のイソシアナート末端イソシアン酸塩プレポリマーからなる、湿気硬化シーラント組成物でありうる。米国特許番号5,206,331を参照。

【０５５７】

他の実施例において、試薬に求電子－求核性の反応を起こさせ、架橋基質を生成することができる。アミン、スルフヒドリル、ヒドロキシル、$-PH_2$または$CO-NH-NH_2$ などの求核基を含むおよび／または末端とするポリマーは求核性試薬として、また、ペプチド合成などで使用されるようなスクシンイミジル、カルボキシル酸、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、$-S-S-(C_5H_4N)$または活性化エステルなどの求電子基を末端とするポリマーは求電子性試薬として使用することができる。例えば、基本的な条件（pH> 約8）の下、4-アームチオール誘導体化ポリ(エチレングリコール)(ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ-スクシンイミジ

ル)は、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテル テトラ-スルフヒドリルグルタレート)と反応することができる。かかる求電子－求核性の橋反応を起こす組成物の代表的な実施例については、米国特許番号5,752,974、5,807,581、5,874,500、5,936,035、6,051,648、6,165,489、6,312,725、6,458,889、6,495,127、6,534,591、6,624,245、6,566,406、6,610,033、6,632,457、PCT出願公報番号WO 04/060405およびWO 04/060346に記載がある。

【０５５８】

その他の実施例において、求電子末端または求核末端のポリマーはさらに、原位置での形成組成物の機械的特性および／または接着特性を強化できるポリマーを構成することができる。このポリマーは生分解性または非生分解性ポリマーでありえる。例えば、ポリマーはコラーゲンまたはコラーゲン誘導体、例えばメチル化コラーゲンでありうる。原位置での組成物の形成例では、ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテルテトラ-スルフヒドリル) (4-アームチオールPEG)、ペンタエリスリトール ポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ-スクシンイミジルグルタラート) (4-アームNHS PEG)およびメチル化コラーゲンを反応性試薬として使用する。本組成物は、適切なバッファと混合すると、架橋したヒドロゲルを生成する。(例えば、米国特許第5,874,500、6,051,648、6,166,130、5,565,519および6,312,725を参照}。

【０５５９】

他の実施例において、塗布される組織と共有結合を形成できる試薬を使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体または液体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。好ましい実施例において、4アームNHS由来のポリエチレングリコールは、塩基性の条件(pH> 約8)下に塗布される。使用可能なこの性質の組成物のその他の代表実施例は、PCT公報番号WO 04/060405とWO 04/060346、および米国特許出願番号10/749,123に開示されている。

【０５６０】

その他の実施例において、原位置での形成物質ポリマーはポリエステルでありえる。原位置での形成組成物に使用できるポリエステルには、ポリ(ヒドロキシエステル)がある。その他の実施例において、ポリエステルは、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクチン、γ-カプロラクチン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシブチル酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる。これらの種類の組成物の代表例は、米国特許番号5,874,500、5,936,035、6,312,725、6,495,127およびPCT公報番号WO2004／028547 WO 2004/028547で説明されている。

【０５６１】

その他の実施例において、求電子末端ポリマーは、求電子基（例：ジスクシンイミジルグルタラート）から構成される、小分子またはオリゴマーによって一部または完全に交換することができる。

【０５６２】

その他の実施例において、求核末端ポリマーは、求核基（例：ジシステイン、ジリジン、トリイジンなど）から構成される、小分子またはオリゴマーによって一部または完全に交換することができる。

【０５６３】

使用可能な原位置で形成される素材のその他の例には、タンパク質の架橋に基づくものが含まれる(米国特許番号 RE38158、4,839,345、5,514,379、5,583,114、6,310,036、6,458,147、6,371,975、米国公報番号2004/0063613A1、2002/0161399A1、および2001/001859

8A1、ならびにPCT公報番号 WO 03/090683、WO01/45761、WO 99/66964、およびWO 96/03159)および イソシアン酸塩またはイソチオシアン酸塩でキャップされたポリマーの架橋に基づくものが含まれる(PCT公報番号WO04/021983などを参照)。

【０５６４】

原位置での形成物質のその他の例には、一つまたは複数のシアノアクリレート基から構成される試薬がある。これらの試薬は、ポリ(アルキルシアノアクリレート) またはポリ(カルボキシアルキルシアノアクリレート) (例：ポリ(エチルシアノアクリレート)、ポリ(ブチルシアノアクリレート)、ポリ(イソブチルシアノアクリレート)、ポリ(ヘキシルシアノアクリレート)、ポリ(メトキシプロピルシアノアクリレート)、およびポリ(オクチルシアノアクリレート))を調製するために使用することができる。

【０５６５】

本発明で使用できる市販のシアノアクリレートの例には、Dermabond、Indermil、Glustitch、VetBond、histoacryl、TISSUMEND、Histoacryl BLUE およびOrabase SOOTHE-N-Seal LIQUID PROTECTANTがある。

【０５６６】

その他の実施例において、シアノアクリレート組成物はさらに、試薬を安定化および／またはシアノアクリレートの反応率を変え、および／またはポリ(シアノアクリレート)を可塑化し、および／またはポリ(シアノアクリレート)の劣化率を変える添加剤から構成することができる。例えば、炭酸トリメチレン基ポリマーまたはポリ(エチレングリコール)のシュウ酸塩ポリマーまたはε-カプロラクチン基共重合体を、2-アルコキシアルキルシアノアクリレート(例：2-メトキシプロピルシアノアクリレート) と混合することができる。これらの組成物の代表例は、米国特許番号5,350,798および6,299,631に記載されている。

【０５６７】

その他の実施例において、ヘテロ鎖ポリマーをシアノアクリレート基でおおうことで、シアノアクリレート組成物を調製することができる。シアノアクリレートでおおわれたヘテロ鎖ポリマーは、一つの鎖に対して少なくとも二つのシアノアクリレートエステル基を有することが好ましい。ヘテロ鎖ポリマーは、吸収性ポリ(エステル)、ポリ(エステル-炭酸)、ポリ(エーテル-炭酸) およびポリ(エーテル-エステル)から構成することができる。米国特許番号5,653,992および5,714,159号に記載されるポリ(エーテル-エステル)はまた、ヘテロ鎖ポリマーとしても使用することができる。三軸ポリ(ε -カプロラクチン-co-炭酸トリメチレン)は、使用できるポリ(エステル-炭酸) の一例である。ヘテロ鎖ポリマーはポリエーテルでもよい。使用できるポリエーテルの例には、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(プロピレングリコール) およびポリ(エチレングリコール) のブロック共重合体およびポリ(プロピレン グリコール) (例：PLURONIC F127またはF68を含むがこれらに限定されないPLURONICS基のポリマー)。これらの組成物の代表例は、米国特許番第6,699,940号に記載されている。

【０５６８】

発明の別の態様では、生物活性のある抗感染薬および／または繊維形成阻害薬は非高分子化合物(担体など)とともに送達することができる。こうした非高分子担体としては、蔗糖誘導体（蔗糖アセテートイソ酪酸塩、蔗糖オレイン酸塩など）、ステロール（コレステロール、スチグマステロール、β-シトステロール、およびエストラジオールなど）、コレステリルエステル（コレステリルステアリン酸塩など）、C_{12}-C_{24} 脂肪酸（ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、およびリグノセリン酸など）、C_{18}-C_{36} モノ-、ジ-およびトリアシルグリセリド（グリセリルモノオレアート、グリセリルモノリノレアート、グリセリルモノラウラート、グリセリルモノドコサノアート、グリセリルモノミリスタート、グリセリルモノジセノアート、グリセリルジパルミタート、グリセリルジドコサノアート、グリセリルジミリスタート、グリセリルジデセノアート、グリセリルトリドコサノアート、グリセリルトリミリスタート、グリセリルトリデセノアート、グリセリントリステアラート、およびそれらの混合物など）、蔗糖

脂肪酸エステル（蔗糖ジステアラートおよび蔗糖パルミチン酸塩など）、ソルビタン脂肪酸エステル（ソルビタンモノステアラート、ソルビタンモノパルミタートおよびソルビタントリステアラートなど）、C_{16}-C_{18} 脂肪アルコール（セチルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリルアルコール、およびセトステアリルアルコールなど）、脂肪アルコールや脂肪酸のエステル（セチルパルミチン酸塩およびセテアリールパルミチン酸塩など）、脂肪酸の無水物（ステアリン酸無水物など）、リン脂質（ホスファチジルコリン（レシチン）、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、およびそのリソ誘導体など）、スフィンゴシンおよびその誘導体、スピンゴミエリン（ステアリル、パルミトイル、およびトリコサニルスピンゴミエリンなど）、セラミド（ステアリルおよびパルミトイルセラミドなど）、グリコスフィンゴリピド、ラノリンやラノリンアルコール類、リン酸カルシウム、焼結および未焼結のヒドキシアパタイト、沸石、およびそれらの組み合わせや混合物などがある。

【０５６９】

非合分子送達システムおよびその調剤に関連した特許の代表的な実施例としては、米国特許番号5,736,152、5,888,533、6,120,789、5,968,542、および5,747,058号などがある。

【０５７０】

発明の一定の実施例において、(i) 繊維形成阻害剤および／または (ii) 抗感染薬を含む治療組成物が提供されている。治療組成物は(上述したように)一つまたは複数の追加治療薬、例えば、抗炎症薬、抗血栓剤、および／または抗血小板剤を含むことができる。治療組成物と組み合わせることができる他の薬剤には、例えば、界面活性剤(例：F-127、L-122、L-101、L-92、L-81、およびL-61などのPLURONICS)、防腐剤、酸化防止剤などのなどの追加成分がある。

【０５７１】

一つの態様では、本発明はi) 繊維形成阻害剤およびii) ポリマーまたはポリマーを原位置で形成する化合物からなる組成物を提供する。次は、望ましい繊維形成阻害剤および繊維形成阻害剤のクラスの一部(すべてではない)であり、次の発明組成物に含まれる：

1a. 細胞再生が阻害される繊維形成阻害剤。
2a. 血管形成が阻害される繊維形成阻害剤。
3a. 線維芽細胞の遊走が阻害される繊維形成阻害剤。
4a. 線維芽細胞の増殖が阻害される繊維形成阻害剤。
5a. 細胞外基質（ECM）の沈着が阻害される繊維形成阻害剤。
6a. 組織の再造形が阻害される繊維形成阻害剤。
7a. 血管形成阻害剤である繊維形成阻害剤。
8a. 5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である繊維形成阻害薬。
9a. ケモカイン受容体拮抗薬である繊維形成阻害薬。
10a. 細胞周期阻害剤である繊維形成阻害薬。
11a. タキサンである繊維形成阻害薬。
12a. 微小管阻害薬である繊維形成阻害薬。
13a. パクリタキセルである繊維形成阻害薬。
14a. カテプシン阻害剤である繊維形成阻害薬。
15a. パクリタキセルの類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
16a. ビンカアルカロイドである繊維形成阻害薬。
17a. カンプトセシン、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
18a. ポドフィロトキシンである繊維形成阻害薬。
19a. エトポシド、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
20a. アントラサイクリンである繊維形成阻害薬。
21a. ドキソルビシン、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
22a. ミトキサントロン、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
23a. 白金化合物である繊維形成阻害薬。

24a. ニトロソウレアである繊維形成阻害薬。
25a. ニトロイミダゾールである繊維形成阻害薬。
26a. 葉酸拮抗薬である繊維形成阻害薬。
27a. シチジン類似体である繊維形成阻害薬。
28a. ピリミジン類似体である繊維形成阻害薬。
29a. フルオロピリミジン類似体である繊維形成阻害薬。
30a. プリン類似体である繊維形成阻害薬。
31a. ナイトロジェンマスタード、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
32a. ヒドロキシウレアである繊維形成阻害薬。
33a. マイトマイシン、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
34a. アルキルスルホン酸塩である繊維形成阻害薬。
35a. ベンズアミド、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
36a. ニコチンアミド、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
37a. ハロゲン化糖、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
38a. DNAアルキル化剤である繊維形成阻害薬。
39a. 微小管阻害薬である繊維形成阻害薬。
40a. トポイソメラーゼ阻害剤である繊維形成阻害薬。
41a. DNA切断剤である繊維形成阻害薬。
42a. 代謝拮抗薬である繊維形成阻害薬。
43a. アデノシンデアミナーゼが阻害される繊維形成阻害剤。
44a. プリン環合成が阻害される繊維形成阻害剤。
45a. ヌクレオチド転換阻害剤である繊維形成阻害薬。
46a. ジジヒドロ葉酸の還元が阻害される繊維形成阻害剤。
47a. チミジン一リン酸が抑止される繊維形成阻害剤。
48a. DNA損傷が生じる繊維形成阻害剤。
49a. DNA挿入剤である繊維形成阻害薬。
50a. RNA合成阻害剤である繊維形成阻害薬。
51a. ピリミジン合成阻害剤である繊維形成阻害薬。
52a. リボヌクレオチド合成または機能が阻害される繊維形成阻害剤。
53a. チミジン一リン酸合成または機能が阻害される繊維形成阻害剤。
54a. DNA合成が阻害される繊維形成阻害剤。
55a. DNA付加体形成が生じる繊維形成阻害剤。
56a. タンパク質合成が阻害される繊維形成阻害剤。
57a. 微小管機能が阻害される繊維形成阻害剤。
58a. サイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤である繊維形成阻害剤。
59a. 表皮増殖因子キナーゼ阻害剤である繊維形成阻害剤。
60a. エラスターゼ阻害剤である繊維形成阻害剤。
61a. Xa因子阻害剤である繊維形成阻害薬。
62a. ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である繊維形成阻害薬。
63a. フィブリノゲン拮抗薬である繊維形成阻害薬。
64a. グアニル酸シクラーゼである繊維形成阻害薬。
65a. 熱ショックタンパク質90拮抗薬である繊維形成阻害剤。
66a. ゲルダナマイシン、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
67a. グアニル酸シクラーゼである繊維形成阻害薬。
68a. HMGCoAレダクターゼ阻害剤である繊維形成阻害薬。
69a. シンバスタチン、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
70a. ヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である繊維形成阻害薬。
71a. IKK2である繊維形成阻害剤。
72a. IL-1拮抗薬である繊維形成阻害薬。

73a. ICE拮抗薬である繊維形成阻害薬。
74a. IRAK拮抗薬である繊維形成阻害薬。
75a. IL-4作動薬である繊維形成阻害薬。
76a. 免疫調整薬である繊維形成阻害薬。
77a. シロリムス、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
78a. 酸化窒素阻害剤である繊維形成阻害薬。
79a. エベロリムス、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
80a. タクロリムス、またはその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
81a. TNF α阻害剤である繊維形成阻害薬。
82a. バイオリムスかその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
83a. トレスペリムスかその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
84a. オーラノフィンかその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
85a. 27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
86a. グスペリムスかその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
87a. ピメクロリムスかその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
88a. ABT-578かその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
89a. イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ(IMPDH)阻害剤である繊維形成阻害薬。
90a. ミコフェノール酸かその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
91a. 1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である繊維形成阻害剤。
92a. ロイコトリエン阻害剤である繊維形成阻害薬。
93a. MCP-1拮抗薬である繊維形成阻害薬。
94a. MMP阻害剤である繊維形成阻害薬。
95a. NFκB阻害剤である繊維形成阻害剤。
96a. NFκB阻害剤である繊維形成阻害剤で、ここでNFκB阻害剤はBay 11-7082である。
97a. NO拮抗薬である繊維形成阻害薬。
98a. p38 MAPキナーゼ阻害剤である繊維形成阻害薬。
99a. p38 MAPキナーゼ阻害薬である繊維形成阻害剤で、ここでp38 MAPキナーゼ阻害薬はSB 202190である。
100a. ホスホジエステラーゼ阻害剤である繊維形成阻害薬。

【０５７２】

101a. TGFβ阻害剤である繊維形成阻害薬。
102a. トロンボキサンA2拮抗薬である繊維形成阻害薬。
103a. TNFα拮抗薬である繊維形成阻害薬。
104a. TACE阻害剤である繊維形成阻害薬。
105a. チロシンキナーゼ阻害剤である繊維形成阻害薬。
106a. ビトロネクチン阻害剤である繊維形成阻害薬。
107a. 線維芽細胞増殖因子阻害剤である繊維形成阻害薬。
108a. タンパク質キナーゼ阻害剤である繊維形成阻害薬。
109a. PDGF受容体キナーゼ阻害剤である繊維形成阻害剤。
110a. 内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である繊維形成阻害剤。
111a. レチノイン酸受容体拮抗薬である繊維形成阻害薬。
112a. 血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である繊維形成阻害剤。
113a. フィブリノゲン拮抗薬である繊維形成阻害薬。
114a. 抗真菌剤である繊維形成阻害薬。
115a. 抗真菌剤であり、該抗真菌剤がスルコニゾールである繊維形成阻害剤。
116a. ビスフォスフォネートである繊維形成阻害薬。
117a. ホスホリパーゼA1阻害剤である繊維形成阻害薬。
118a. ヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である繊維形成阻害薬。

119a. マクロライド系抗生物質である繊維形成阻害薬。
120a. GPIIb/IIIa受容体拮抗薬である繊維形成阻害薬。
121a. エンドセリン受容体拮抗薬である繊維形成阻害薬。
122a. ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体の作動薬である繊維形成阻害剤。
123a. エストロゲン受容体薬である繊維形成阻害薬。
124a. ソマストスタチン類似体である繊維形成阻害薬。
125a. ニューロキニン1拮抗薬である繊維形成阻害薬。
126a. ニューロキニン3拮抗薬である繊維形成阻害薬。
127a. VLA-4拮抗薬である繊維形成阻害薬。
128a. 骨細胞阻害剤である繊維形成阻害剤。
129a. DNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である繊維形成阻害薬。
130a. アンジオテンシンI変換酵素阻害剤である繊維形成阻害剤。
131a. アンギオテンシンII拮抗薬である繊維形成阻害薬。
132a. エンケファリナーゼ阻害剤である繊維形成阻害剤。
133a. ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体のγ作動薬インスリン増感剤である繊維形成阻害剤。
134a. タンパク質キナーゼC阻害剤である繊維形成阻害薬。
135a. ROCK（rhoキナーゼ）阻害剤である繊維形成阻害薬。
136a. CXCR3阻害剤である繊維形成阻害薬。
137a. Itk阻害剤である繊維形成阻害剤。
138a. 細胞質型ホスホリパーゼA_2α阻害剤である繊維形成阻害薬。
139a. PPAR作動薬である繊維形成阻害薬。
140a. 免疫抑制剤である繊維形成阻害薬。
141a. Erb阻害剤である繊維形成阻害剤。
142a. アポトーシス作動薬である繊維形成阻害薬。
143a. リポコルチン作動薬である繊維形成阻害薬。
144a. VCAM-1拮抗薬である繊維形成阻害薬。
145a. コラーゲン拮抗薬である繊維形成阻害薬。

【０５７３】

上述したように、本発明は前文の146(つまり、1a～145a)で列挙した繊維形成阻害剤または繊維形成阻害剤のクラスのそれぞれからなる組成物を提供し、それぞれには次の98(つまり、1b～97b)のポリマーと化合物がある：

1b. 架橋ポリマー。
2b. 哺乳類の組織に反応するポリマー。
3b. 自然発生ポリマーであるポリマー。
4b. タンパク質であるポリマー。
5b. 炭水化物であるポリマー。
6b. 生物分解性であるポリマー。
7b. 架橋性であり、生物分解性であるポリマー。
8b. 生物分解性でないポリマー。
9b. コラーゲン。
10b. メチル化コラーゲン。
11b. フィブリノゲン。
12b. トロンビン。
13b. アルブミン。
14b. プラスミノーゲン。
15b. フォンヴィルブラント（von Willebrand）因子。
16b. VIII因子。
17b. 低刺激性コラーゲン。
18b. アテロペプチドコラーゲン。

19b. テロペプチドコラーゲン。
20b. 架橋性コラーゲン。
21b. アプロチニン。
22b. ゼラチン。
23b. タンパク質共役体。
24b. ゼラチン共役体。
25b. ヒアルロン酸。
26b. ヒアルロン酸誘導体。
27b. 合成高分子。
28b. 合成イソシアン含有化合物で構成される反応物質から形成されたポリマー。
29b. 合成イソシアン含有化合物。
30b. 反応物質から形成され、合成チオール含有化合物で構成されたポリマー。
31b. 合成チオール含有化合物。
32b. 合成化合物で構成される反応物質から形成され、少なくとも二つのチオール基を含むポリマー。
33b. 少なくとも二つのチオール基を含む合成化合物。
34b. 合成化合物で構成される反応物質から形成され、少なくとも三つのチオール基を含むポリマー。
35b. 少なくとも三つのチオール基を含む合成化合物。
36b. 合成化合物で構成される反応物質から形成され、少なくとも四つのチオール基を含むポリマー。
37b. 少なくとも四つのチオール基を含む合成化合物。
38b. 合成アミノ含有化合物で構成される反応物質から形成されたポリマー。
39b. 合成アミノ含有化合物。
40b. 合成化合物で構成される反応物質から形成され、少なくとも二つのアミノ基を含むポリマー。
41b. 少なくとも二つのアミノ基を含む合成化合物。
42b. 合成化合物で構成される反応物質から形成され、少なくとも三つのアミノ基を含むポリマー。
43b. 少なくとも三つのアミノ基を含む合成化合物。
44b. 合成化合物で構成される反応物質から形成され、少なくとも四つのアミノ基を含むポリマー。
45b. 少なくとも四つのアミノ基を含む合成化合物。
46b. 合成化合物で構成される反応物質で形成され、カルボニル-酸素-スクシインミジル基からなるポリマー。
47b. カルボニル-酸素-スクシインミジル基からなる合成化合物。
48b. 合成化合物で構成される反応物質で形成され、少なくとも二つのカルボニル-酸素-スクシインミジル基からなるポリマー。
49b. 少なくとも二つのカルボニル-酸素-スクシインミジル基からなる合成化合物。
50b. 合成化合物で構成される反応物質で形成され、少なくとも三つのカルボニル-酸素-スクシインミジル基からなるポリマー。
51b. 少なくとも三つのカルボニル-酸素-スクシインミジル基からなる合成化合物。
52b. 合成化合物で構成される反応物質で形成され、少なくとも四つのカルボニル-酸素-スクシインミジル基からなるポリマー。
53b. 少なくとも四つのカルボニル-酸素-スクシインミジル基からなる合成化合物。
54b. 反応物質から形成され、合成酸化ポリアルキレン含有化合物で構成されたポリマー。
55b. 合成酸化ポリアルキレン含有化合物。
56b. 合成化合物で構成される反応物質から形成され、酸化ポリアルキレンと生分解可能なポリエステルブロックの両方からなるポリマー。

57b. 酸化ポリアルキレンと生分解可能なポリエステルブロックの両方からなる合成化合物。
58b. 合成酸化ポリアルキレン含有化合物で構成され、反応性アミノ基を持つ反応物質から形成されポリマー。
59b. 反応性アミノ基を含む、合成酸化ポリアルキレン含有化合物 。
60b. 合成酸化ポリアルキレン含有化合物で構成され、反応性チオール基を持つ反応物質から形成されポリマー。
61b. 反応性チオール基を含む、合成酸化ポリアルキレン含有化合物 。
62b. 合成酸化ポリアルキレン含有化合物で構成され、反応性カルボニル-酸素-スクシンイミジル基を持つ反応物質から形成されポリマー。
63b. 反応性カルボニル-酸素-スクシンイミジル基を含む、合成酸化ポリアルキレン含有化合物 。
64b. 合成化合物で構成される反応物質から形成され、生分解可能なポリエステルブロックからなるポリマー。
65b. 生分解可能なポリエステルブロックからなる合成化合物。
66b. 反応物質から形成され、乳酸またはラクチドのすべてまたは一部で形成される合成ポリマーで構成されるポリマー。
67b. 乳酸またはラクチドのすべてまたは一部で形成される合成ポリマー。
68b. 反応物質から形成され、グリコール酸またはグリコリドのすべてまたは一部で形成される合成ポリマーで構成されるポリマー。
69b. グリコール酸またはグリコリドのすべてまたは一部で形成される合成ポリマー。
70b. 反応物質から形成され、ポリリシンで構成されるポリマー。
71b. ポリリシン。
72b. 反応物質から形成され、(a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレンからなる化合物で構成されるポリマー。
73b. 反応物質から形成され、(a) タンパク質および (b) ポリリシンで構成されるポリマー。
74b. 反応物質から形成され、(a) タンパク質および (b) 少なくとも四つのチオール基を持つ化合物で構成されるポリマー。
75b. 反応物質から形成され、(a) タンパク質および (b) 少なくとも四つのアミノ基を持つ化合物で構成されるポリマー。
76b. 反応物質から形成され、(a) タンパク質および (b) 少なくとも四つのカルボニル-酸素-スクシンイミド基を持つ化合物で構成されるポリマー。
77b. 反応物質から形成され(a) タンパク質および (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、およびエプシロン-カプロラクトンから選択された反応物質から形成された生分解性領域を持つ化合物で構成されるポリマー。
78b. 反応物質から形成され、(a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレンからなる化合物で構成されるポリマー。
79b. 反応物質から形成され、(a) コラーゲンおよび (b) ポリリシンで構成されるポリマー。
80b. 反応物質から形成され、(a) コラーゲンおよび (b) 少なくとも四つのチオール基を持つ化合物で構成されるポリマー。
81b. 反応物質から形成され、(a) コラーゲンおよび (b) 少なくとも四つのアミノ基を持つ化合物で構成されるポリマー。
82b. 反応物質から形成され、(a) コラーゲンおよび (b) 少なくとも四つのカルボニル-酸素-スクシンイミド基を持つ化合物で構成されるポリマー。
83b. 反応物質から形成され(a) コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、およびエプシロン-カプロラクトンから選択された反応物質から形成された生分解性領域を持つ化合物で構成されるポリマー。
84b. 反応物質から形成され、(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン

からなる化合物で構成されるポリマー。
85b. 反応物質から形成され、(a) メチル化コラーゲンおよび (b) ポリリシンで構成されるポリマー。
86b. 反応物質から形成され、(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 少なくとも四つのチオール基を持つ化合物で構成されるポリマー。
87b. 反応物質から形成され、(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 少なくとも四つのアミノ基を持つ化合物で構成されるポリマー。
88b. 反応物質から形成され、(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 少なくとも四つのカルボニル-酸素-スクシンイミド基を持つ化合物で構成されるポリマー。
89b. 反応物質から形成され(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、およびエプシロン-カプロラクトンから選択された反応物質から形成された生分解性領域を持つ化合物で構成されるポリマー。
90b. 反応物質から形成され、ヒアルロン酸で構成されるポリマー。
91b. 反応物質から形成され、ヒアルロン酸誘導体で構成されるポリマー。
92b. 反応物質から形成され、3,000～30,000の平均分子量を持つペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテル テトラ-スルフヒドリルで構成されるポリマー。
93b. 3,000～30,000の平均分子量を持つペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテル テトラ-スルフヒドリル。
94b. 反応物質から形成され、3,000～30,000の平均分子量を持つペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテル テトラ-アミノで構成されるポリマー。
95b. 3,000～30,000の平均分子量を持つペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテル テトラ-アミノ。
96b. 反応物質から形成され、(a) 3,000～30,000の平均分子量を持ち、酸化ポリアルキレン領域と複数の求核基からなる合成化合物、および (b) 3,000～30,000の平均分子量を持ち、酸化ポリアルキレン領域と複数の求電子基からなる合成化合物合成化合物で構成されるポリマー。
97b. (a) 3,000～30,000の平均分子量を持ち、酸化ポリアルキレン領域と複数の求核基からなる合成化合物、および (b) 3,000～30,000の平均分子量を持ち、酸化ポリアルキレン領域と複数の求電子基からなる合成化合物合成化合物の混合物。

【０５７４】

上述したように、本発明は前文の146(1a～145a)で列挙した繊維形成阻害剤または繊維形成阻害剤のクラスのそれぞれからなる組成物を提供し、それぞれには前文の98(1b～97b)のポリマーと化合物がある：従って、別の態様において、発明は146x 98 = 14,308の記載された組成物を提供する。言い換えると、次のそれぞれは本発明の明確な態様である。
1a+1b; 1a + 2b; 1a + 3b;1a+4b; 1a+5b; 1a+6b; 1a+7b; 1a+8b; 1a+9b; 1a+10b; 1a+11b; 1a+12b; 1a+13b;1a+14b; 1a+15b; 1a+16b; 1a+17b; 1a+18b; 1a+19b; 1a+20b; 1a+21b; 1a+22b; 1a+23b;1a+24b; 1a+25b; 1a+26b; 1a+27b; 1a+28b; 1a+29b; 1a+30b; 1a+31b; 1a+32b; 1a+33b;1a+34b; 1a+35b; 1a+36b; 1a+37b; 1a+38b; 1a+39b; 1a+40b; 1a+41b; 1a+42b; 1a+43b;1a+44b; 1a+45b; 1a+46b; 1a+47b; 1a+48b; 1a+49b; 1a+50b; 1a+51b; 1a+52b; 1a+53b;1a+54b; 1a+55b; 1a+55b; 1a+57b; 1a+58b; 1a+59b; 1a+60b; 1a+61b; 1a+62b; 1a+63b;1a+64b; 1a+65b; 1a+66b; 1a+67b; 1a+68b; 1a+69b; 1a+70b; 1a+71b; 1a+72b; 1a+73b;1a+74b; 1a+75b; 1a+76b; 1a+77b; 1a+78b; 1a+79b; 1a+80b; 1a+81b; 1a+82b; 1a+83b;1a+84b; 1a+85b; 1a+86b; 1a+87b; 1a+88b; 1a+89b; 1a+90b; 1a+91b; 1a+92b; 1a+93b;1a+94b; 1a+95b; 1a+96b; 1a+97b; 2a+1b; 2a + 2b; 2a + 3b; 2a+4b; 2a+5b; 2a+6b;2a+7b; 2a+8b; 2a+9b; 2a+10b; 2a+11b; 2a+12b; 2a+13b; 2a+14b; 2a+15b; 2a+16b;2a+17b; 2a+18b; 2a+19b; 2a+20b; 2a+21b; 2a+22b; 2a+23b; 2a+24b; 2a+25b; 2a+26b;2a+27b; 2a+28b; 2a+29b; 2a+30b; 2a+31b; 2a+32b; 2a+33b; 2a+34b; 2a+35b; 2a+36b; 2a+37b; 2a+38b; 2a+39b; 2a+40b; 2a+41b; 2a+42b; 2a+43b; 2a+44b; 2a+45b; 2a+46b;2a+47b; 2a+48b; 2a+49b; 2a+50b; 2a+51b; 2a+52b; 2a+53b; 2a+54b; 2a+55b; 2a+55b;2a+57b; 2a+58b; 2a+59b; 2a+60b; 2a+61b; 2a+62b; 2a+63b; 2a+64b; 2a+65b; 2a+66b;2a+

67b; 2a+68b; 2a+69b; 2a+70b; 2a+71b; 2a+72b; 2a+73b; 2a+74b; 2a+75b; 2a+76b;2a+77b; 2a+78b; 2a+79b; 2a+80b; 2a+81b; 2a+82b; 2a+83b; 2a+84b; 2a+85b; 2a+86b;2a+87b; 2a+88b; 2a+89b; 2a+90b; 2a+91b; 2a+92b; 2a+93b; 2a+94b; 2a+95b; 2a+96b;2a+97b; 3a+22b; 3a+23b; 3a+24b; 3a+25b; 3a+26b; 3a+27b; 3a+28b; 3a+29b; 3a+30b;3a+31b; 3a+32b; 3a+33b; 3a+34b; 3a+35b; 3a+36b; 3a+37b; 3a+38b; 3a+39b; 3a+40b;3a+41b; 3a+42b; 3a+43b; 3a+44b; 3a+45b; 3a+46b; 3a+47b; 3a+48b; 3a+49b; 3a+50b;3a+51b; 3a+52b; 3a+53b; 3a+54b; 3a+55b; 3a+55b; 3a+57b; 3a+58b; 3a+59b; 3a+60b;3a+61b; 3a+62b; 3a+63b; 3a+64b; 3a+65b; 3a+66b; 3a+67b; 3a+68b; 3a+69b; 3a+70b;3a+71b; 3a+72b; 3a+73b; 3a+74b; 3a+75b; 3a+76b; 3a+77b; 3a+78b; 3a+79b; 3a+80b;3a+81b; 3a+82b; 3a+83b; 3a+84b; 3a+85b; 3a+86b; 3a+87b; 3a+88b; 3a+89b; 3a+90b;3a+91b; 3a+92b; 3a+93b; 3a+94b; 3a+95b; 3a+96b; 3a+97b; 4a+12b; 4a+13b; 4a+14b;4a+15b; 4a+16b; 4a+17b; 4a+18b; 4a+19b; 4a+20b; 4a+21b; 4a+22b; 4a+23b; 4a+24b;4a+25b; 4a+26b; 4a+27b; 4a+28b; 4a+29b; 4a+30b; 4a+31b; 4a+32b; 4a+33b; 4a+34b;4a+35b; 4a+36b; 4a+37b; 4a+38b; 4a+39b; 4a+40b; 4a+41b; 4a+42b; 4a+43b; 4a+44b;4a+45b; 4a+46b; 4a+47b; 4a+48b; 4a+49b; 4a+50b; 4a+51b; 4a+52b; 4a+53b; 4a+54b;4a+55b; 4a+55b; 4a+57b; 4a+58b; 4a+59b; 4a+60b; 4a+61b; 4a+62b; 4a+63b; 4a+64b;4a+65b; 4a+66b; 4a+67b; 4a+68b; 4a+69b; 4a+70b; 4a+71b; 4a+72b; 4a+73b; 4a+74b;4a+75b; 4a+76b; 4a+77b; 4a+78b; 4a+79b; 4a+80b; 4a+81b; 4a+82b; 4a+83b; 4a+84b;4a+85b; 4a+86b; 4a+87b; 4a+88b; 4a+89b; 4a+90b; 4a+91b; 4a+92b; 4a+93b; 4a+94b;4a+95b; 4a+96b; 4a+97b; 5a+12b; 5a+13b; 5a+14b; 5a+15b; 5a+16b; 5a+17b; 5a+18b;5a+19b; 5a+20b; 5a+21b; 5a+22b; 5a+23b; 5a+24b; 5a+25b; 5a+26b; 5a+27b; 5a+28b;5a+29b; 5a+30b; 5a+31b; 5a+32b; 5a+33b; 5a+34b; 5a+35b; 5a+36b; 5a+37b; 5a+38b;5a+39b; 5a+40b; 5a+41b; 5a+42b; 5a+43b; 5a+44b; 5a+45b; 5a+46b; 5a+47b; 5a+48b;5a+49b; 5a+50b; 5a+51b; 5a+52b; 5a+53b; 5a+54b; 5a+55b; 5a+55b; 5a+57b; 5a+58b;5a+59b; 5a+60b; 5a+61b; 5a+62b; 5a+63b; 5a+64b; 5a+65b; 5a+66b; 5a+67b; 5a+68b;5a+69b; 5a+70b; 5a+71b; 5a+72b; 5a+73b; 5a+74b; 5a+75b; 5a+76b; 5a+77b; 5a+78b;5a+79b; 5a+80b; 5a+81b; 5a+82b; 5a+83b; 5a+84b; 5a+85b; 5a+86b; 5a+87b; 5a+88b;5a+89b; 5a+90b; 5a+91b; 5a+92b; 5a+93b; 5a+94b; 5a+95b; 5a+96b; 5a+97b; 6a+1b;6a + 2b; 6a + 3b; 6a+4b; 6a+5b; 6a+6b; 6a+7b; 6a+8b; 6a+9b; 6a+10b; 6a+11b;6a+12b; 6a+13b; 6a+14b; 6a+15b; 6a+16b; 6a+17b; 6a+18b; 6a+19b; 6a+20b; 6a+21b;6a+22b; 6a+23b; 6a+24b; 6a+25b; 6a+26b; 6a+27b; 6a+28b; 6a+29b; 6a+30b; 6a+31b;6a+32b; 6a+33b; 6a+34b; 6a+35b; 6a+36b; 6a+37b; 6a+38b; 6a+39b; 6a+40b; 6a+41b;6a+42b; 6a+43b; 6a+44b; 6a+45b; 6a+46b; 6a+47b; 6a+48b; 6a+49b; 6a+50b; 6a+51b;6a+52b; 6a+53b; 6a+54b; 6a+55b; 6a+55b; 6a+57b; 6a+58b; 6a+59b; 6a+60b; 6a+61b;6a+62b; 6a+63b; 6a+64b; 6a+65b; 6a+66b; 6a+67b; 6a+68b; 6a+69b; 6a+70b; 6a+71b;6a+72b; 6a+73b; 6a+74b; 6a+75b; 6a+76b; 6a+77b; 6a+78b; 6a+79b; 6a+80b; 6a+81b;6a+82b; 6a+83b; 6a+84b; 6a+85b; 6a+86b; 6a+87b; 6a+88b; 6a+89b; 6a+90b; 6a+91b;6a+92b; 6a+93b; 6a+94b; 6a+95b; 6a+96b; 6a+97b; 7a+1b; 7a + 2b; 7a + 3b; 7a+4b;7a+5b; 7a+6b; 7a+7b; 7a+8b; 7a+9b; 7a+10b; 7a+11b; 7a+12b; 7a+13b; 7a+14b;7a+15b; 7a+16b; 7a+17b; 7a+18b; 7a+19b; 7a+20b; 7a+21b; 7a+22b; 7a+23b; 7a+24b;7a+25b; 7a+26b; 7a+27b; 7a+28b; 7a+29b; 7a+30b; 7a+31b; 7a+32b; 7a+33b; 7a+34b;7a+35b; 7a+36b; 7a+37b; 7a+38b; 7a+39b; 7a+40b; 7a+41b; 7a+42b; 7a+43b; 7a+44b;7a+45b; 7a+46b; 7a+47b; 7a+48b; 7a+49b; 7a+50b; 7a+51b; 7a+52b; 7a+53b; 7a+54b;7a+55b; 7a+55b; 7a+57b; 7a+58b; 7a+59b; 7a+60b; 7a+61b; 7a+62b; 7a+63b; 7a+64b;7a+65b; 7a+66b; 7a+67b; 7a+68b; 7a+69b; 7a+70b; 7a+71b; 7a+72b; 7a+73b; 7a+74b;7a+75b; 7a+76b; 7a+77b; 7a+78b; 7a+79b; 7a+80b; 7a+81b; 7a+82b; 7a+83b; 7a+84b;7a+85b; 7a+86b; 7a+87b; 7a+88b; 7a+89b; 7a+90b; 7a+91b; 7a+92b; 7a+93b; 7a+94b;7a+95b; 7a+96b; 7a+97b; 8a+12b; 8a+13b; 8a+14b; 8a+15b; 8a+16b; 8a+17b; 8a+18b;8a+19b; 8a+20b; 8a+21b; 8a+22b; 8a+23b; 8a+24b; 8a+25b; 8a+26b; 8a+27b; 8a+28b;8a+29b; 8a+30b; 8a+31b; 8a+32b; 8a+33b; 8a+34b; 8a+35b; 8a+36b; 8a+37b; 8a+38b;8a+39b; 8a+40b; 8a+41b; 8a+42b; 8a+43b; 8a+44b; 8a+45b; 8a+46b;

8a+47b; 8a+48b;8a+49b; 8a+50b; 8a+51b; 8a+52b; 8a+53b; 8a+54b; 8a+55b; 8a+55b; 8a+57b; 8a+58b;8a+59b; 8a+60b; 8a+61b; 8a+62b; 8a+63b; 8a+64b; 8a+65b; 8a+66b; 8a+67b; 8a+68b;8a+69b; 8a+70b; 8a+71b; 8a+72b; 8a+73b; 8a+74b; 8a+75b; 8a+76b; 8a+77b; 8a+78b;8a+79b; 8a+80b; 8a+81b; 8a+82b; 8a+83b; 8a+84b; 8a+85b; 8a+86b; 8a+87b; 8a+88b;8a+89b; 8a+90b; 8a+91b; 8a+92b; 8a+93b; 8a+94b; 8a+95b; 8a+96b; 8a+97b; 9a+1b;9a + 2b; 9a + 3b; 9a+4b; 9a+5b; 9a+6b; 9a+7b; 9a+8b; 9a+9b; 9a+10b; 9a+11b;9a+12b; 9a+13b; 9a+14b; 9a+15b; 9a+16b; 9a+17b; 9a+18b; 9a+19b; 9a+20b; 9a+21b;9a+22b; 9a+23b; 9a+24b; 9a+25b; 9a+26b; 9a+27b; 9a+28b; 9a+29b; 9a+30b; 9a+31b;9a+32b; 9a+33b; 9a+34b; 9a+35b; 9a+36b; 9a+37b; 9a+38b; 9a+39b; 9a+40b; 9a+41b;9a+42b; 9a+43b; 9a+44b; 9a+45b; 9a+46b; 9a+47b; 9a+48b; 9a+49b; 9a+50b; 9a+51b;9a+52b; 9a+53b; 9a+54b; 9a+55b; 9a+55b; 9a+57b; 9a+58b; 9a+59b; 9a+60b; 9a+61b; 9a+62b; 9a+63b; 9a+64b; 9a+65b; 9a+66b; 9a+67b; 9a+68b; 9a+69b; 9a+70b; 9a+71b;9a+72b; 9a+73b; 9a+74b; 9a+75b; 9a+76b; 9a+77b; 9a+78b; 9a+79b; 9a+80b; 9a+81b;9a+82b; 9a+83b; 9a+84b; 9a+85b; 9a+86b; 9a+87b; 9a+88b; 9a+89b; 9a+90b; 9a+91b;9a+92b; 9a+93b; 9a+94b; 9a+95b; 9a+96b; 9a+97b; 10a+1b; 10a + 2b; 10a + 3b;10a+4b; 10a+5b; 10a+6b; 10a+7b; 10a+8b; 10a+9b; 10a+10b; 10a+11b; 10a+12b;10a+13b; 10a+14b; 10a+15b; 10a+16b; 10a+17b; 10a+18b; 10a+19b; 10a+20b;10a+21b; 10a+22b; 10a+23b; 10a+24b; 10a+25b; 10a+26b; 10a+27b; 10a+28b;10a+29b; 10a+30b; 10a+31b; 10a+32b; 10a+33b; 10a+34b; 10a+35b; 10a+36b;10a+37b; 10a+38b; 10a+39b; 10a+40b; 10a+41b; 10a+42b; 10a+43b; 10a+44b;10a+45b; 10a+46b; 10a+47b; 10a+48b; 10a+49b; 10a+50b; 10a+51b; 10a+52b;10a+53b; 10a+54b; 10a+55b; 10a+55b; 10a+57b; 10a+58b; 10a+59b; 10a+60b;10a+61b; 10a+62b; 10a+63b; 10a+64b; 10a+65b; 10a+66b; 10a+67b; 10a+68b;10a+69b; 10a+70b; 10a+71b; 10a+72b; 10a+73b; 10a+74b; 10a+75b; 10a+76b;10a+77b; 10a+78b; 10a+79b; 10a+80b; 10a+81b; 10a+82b; 10a+83b; 10a+84b;10a+85b; 10a+86b; 10a+87b; 10a+88b; 10a+89b; 10a+90b; 10a+91b; 10a+92b;10a+93b; 10a+94b; 10a+95b; 10a+96b; 10a+97b; 11a+1b; 11a + 2b; 11a + 3b;11a+4b; 11a+5b; 11a+6b; 11a+7b; 11a+8b; 11a+9b; 11a+10b; 11a+11b; 11a+12b;11a+13b; 11a+14b; 11a+15b; 11a+16b; 11a+17b; 11a+18b; 11a+19b; 11a+20b;11a+21b; 11a+22b; 11a+23b; 11a+24b; 11a+25b; 11a+26b; 11a+27b; 11a+28b;11a+29b; 11a+30b; 11a+31b; 11a+32b; 11a+33b; 11a+34b; 11a+35b; 11a+36b;11a+37b; 11a+38b; 11a+39b; 11a+40b; 11a+41b; 11a+42b; 11a+43b; 11a+44b;11a+45b; 11a+46b; 11a+47b; 11a+48b; 11a+49b; 11a+50b; 11a+51b; 11a+52b;11a+53b; 11a+54b; 11a+55b; 11a+55b; 11a+57b; 11a+58b; 11a+59b; 11a+60b;11a+61b; 11a+62b; 11a+63b; 11a+64b; 11a+65b; 11a+66b; 11a+67b; 11a+68b;11a+69b; 11a+70b; 11a+71b; 11a+72b; 11a+73b; 11a+74b; 11a+75b; 11a+76b;11a+77b; 11a+78b; 11a+79b; 11a+80b; 11a+81b; 11a+82b; 11a+83b; 11a+84b;11a+85b; 11a+86b; 11a+87b; 11a+88b; 11a+89b; 11a+90b; 11a+91b; 11a+92b;11a+93b; 11a+94b; 11a+95b; 11a+96b; 11a+97b; 12a+1b; 12a + 2b; 12a + 3b;12a+4b; 12a+5b; 12a+6b; 12a+7b; 12a+8b; 12a+9b; 12a+10b; 12a+11b; 12a+12b; 12a+13b;12a+14b; 12a+15b; 12a+16b; 12a+17b; 12a+18b; 12a+19b; 12a+20b; 12a+21b;12a+22b; 12a+23b; 12a+24b; 12a+25b; 12a+26b; 12a+27b; 12a+28b; 12a+29b;12a+30b; 12a+31b; 12a+32b; 12a+33b; 12a+34b; 12a+35b; 12a+36b; 12a+37b; 12a+38b; 12a+39b; 12a+40b; 12a+41b; 12a+42b; 12a+43b; 12a+44b; 12a+45b;12a+46b; 12a+47b; 12a+48b; 12a+49b; 12a+50b; 12a+51b; 12a+52b; 12a+53b;12a+54b; 12a+55b; 12a+55b; 12a+57b; 12a+58b; 12a+59b; 12a+60b; 12a+61b;12a+62b; 12a+63b; 12a+64b; 12a+65b; 12a+66b; 12a+67b; 12a+68b; 12a+69b; 12a+70b;12a+71b; 12a+72b; 12a+73b; 12a+74b; 12a+75b; 12a+76b; 12a+77b; 12a+78b;12a+79b; 12a+80b; 12a+81b; 12a+82b; 12a+83b; 12a+84b; 12a+85b; 12a+86b;12a+87b; 12a+88b; 12a+89b; 12a+90b; 12a+91b; 12a+92b; 12a+93b; 12a+94b;12a+95b; 12a+96b; 12a+97b; 13a+1b; 13a + 2b; 13a + 3b; 13a+4b; 13a+5b; 13a+6b;13a+7b; 13a+8b; 13a+9b; 13a+10b; 13a+11b; 13a+12b; 13a+13b; 13a+14b; 13a+15b;13a+16b; 13a+17b; 13a+18b; 13a+19b; 13a+20b; 13a+21b; 13a+22b; 13a+23b;13a+24b; 13a+25b; 13a+26b; 13a+27b; 13a+28b; 13a+29b; 13a+30b; 13a+3

1b;13a+32b; 13a+33b; 13a+34b; 13a+35b; 13a+36b; 13a+37b; 13a+38b; 13a+39b;13a+40
b; 13a+41b; 13a+42b; 13a+43b; 13a+44b; 13a+45b; 13a+46b; 13a+47b;13a+48b; 13a+49
b; 13a+50b; 13a+51b; 13a+52b; 13a+53b; 13a+54b; 13a+55b;13a+55b; 13a+57b; 13a+58
b; 13a+59b; 13a+60b; 13a+61b; 13a+62b; 13a+63b;13a+64b; 13a+65b; 13a+66b; 13a+67
b; 13a+68b; 13a+69b; 13a+70b; 13a+71b;13a+72b; 13a+73b; 13a+74b; 13a+75b; 13a+76
b; 13a+77b; 13a+78b; 13a+79b;13a+80b; 13a+81b; 13a+82b; 13a+83b; 13a+84b; 13a+85
b; 13a+86b; 13a+87b;13a+88b; 13a+89b; 13a+90b; 13a+91b; 13a+92b; 13a+93b; 13a+94
b; 13a+95b;13a+96b; 13a+97b; 14a+1b; 14a + 2b; 14a + 3b; 14a+4b; 14a+5b; 14a+6b;
14a+7b;14a+8b; 14a+9b; 14a+10b; 14a+11b; 14a+12b; 14a+13b; 14a+14b; 14a+15b; 14a
+16b;14a+17b; 14a+18b; 14a+19b; 14a+20b; 14a+21b; 14a+22b; 14a+23b; 14a+24b;14a+
25b; 14a+26b; 14a+27b; 14a+28b; 14a+29b; 14a+30b; 14a+31b; 14a+32b;14a+33b; 14a+
34b; 14a+35b; 14a+36b; 14a+37b; 14a+38b; 14a+39b; 14a+40b;14a+41b; 14a+42b; 14a+
43b; 14a+44b; 14a+45b; 14a+46b; 14a+47b; 14a+48b;14a+49b; 14a+50b; 14a+51b; 14a+
52b; 14a+53b; 14a+54b; 14a+55b; 14a+55b;14a+57b; 14a+58b; 14a+59b; 14a+60b; 14a+
61b; 14a+62b; 14a+63b; 14a+64b;14a+65b; 14a+66b; 14a+67b; 14a+68b; 14a+69b; 14a+
70b; 14a+71b; 14a+72b;14a+73b; 14a+74b; 14a+75b; 14a+76b; 14a+77b; 14a+78b; 14a+
79b; 14a+80b;14a+81b; 14a+82b; 14a+83b; 14a+84b; 14a+85b; 14a+86b; 14a+87b; 14a+
88b;14a+89b; 14a+90b; 14a+91b; 14a+92b; 14a+93b; 14a+94b; 14a+95b; 14a+96b;14a+9
7b; 15a+1b; 15a + 2b; 15a + 3b; 15a+4b; 15a+5b; 15a+6b; 15a+7b; 15a+8b;15a+9b; 1
5a+10b; 15a+11b; 15a+12b; 15a+13b; 15a+14b; 15a+15b; 15a+16b; 15a+17b;15a+18b; 1
5a+19b; 15a+20b; 15a+21b; 15a+22b; 15a+23b; 15a+24b; 15a+25b;15a+26b; 15a+27b; 1
5a+28b; 15a+29b; 15a+30b; 15a+31b; 15a+32b; 15a+33b;15a+34b; 15a+35b; 15a+36b; 1
5a+37b; 15a+38b; 15a+39b; 15a+40b; 15a+41b;15a+42b; 15a+43b; 15a+44b; 15a+45b; 1
5a+46b; 15a+47b; 15a+48b; 15a+49b;15a+50b; 15a+51b; 15a+52b; 15a+53b; 15a+54b; 1
5a+55b; 15a+55b; 15a+57b;15a+58b; 15a+59b; 15a+60b; 15a+61b; 15a+62b; 15a+63b; 1
5a+64b; 15a+65b;15a+66b; 15a+67b; 15a+68b; 15a+69b; 15a+70b; 15a+71b; 15a+72b; 1
5a+73b;15a+74b; 15a+75b; 15a+76b; 15a+77b; 15a+78b; 15a+79b; 15a+80b; 15a+81b;15
a+82b; 15a+83b; 15a+84b; 15a+85b; 15a+86b; 15a+87b; 15a+88b; 15a+89b;15a+90b; 15
a+91b; 15a+92b; 15a+93b; 15a+94b; 15a+95b; 15a+96b; 15a+97b; 16a+1b;16a + 2b; 16
a + 3b; 16a+4b; 16a+5b; 16a+6b; 16a+7b; 16a+8b; 16a+9b; 16a+10b;16a+11b; 16a+12b
; 16a+13b; 16a+14b; 16a+15b; 16a+16b; 16a+17b; 16a+18b;16a+19b; 16a+20b; 16a+21b
; 16a+22b; 16a+23b; 16a+24b; 16a+25b; 16a+26b;16a+27b; 16a+28b; 16a+29b; 16a+30b
; 16a+31b; 16a+32b; 16a+33b; 16a+34b;16a+35b; 16a+36b; 16a+37b; 16a+38b; 16a+39b
; 16a+40b; 16a+41b; 16a+42b;16a+43b; 16a+44b; 16a+45b; 16a+46b; 16a+47b; 16a+48b
; 16a+49b; 16a+50b;16a+51b; 16a+52b; 16a+53b; 16a+54b; 16a+55b; 16a+55b; 16a+57b
; 16a+58b;16a+59b; 16a+60b; 16a+61b; 16a+62b; 16a+63b; 16a+64b; 16a+65b; 16a+66b
;16a+67b; 16a+68b; 16a+69b; 16a+70b; 16a+71b; 16a+72b; 16a+73b; 16a+74b;16a+75b;
16a+76b; 16a+77b; 16a+78b; 16a+79b; 16a+80b; 16a+81b; 16a+82b;16a+83b; 16a+84b;
16a+85b; 16a+86b; 16a+87b; 16a+88b; 16a+89b; 16a+90b;16a+91b; 16a+92b; 16a+93b;
16a+94b; 16a+95b; 16a+96b; 16a+97b; 17a+1b; 17a +2b; 17a + 3b; 17a+4b; 17a+5b;
17a+6b; 17a+7b; 17a+8b; 17a+9b; 17a+10b; 17a+11b;17a+12b; 17a+13b; 17a+14b; 17a+
15b; 17a+16b; 17a+17b; 17a+18b; 17a+19b;17a+20b; 17a+21b; 17a+22b; 17a+23b; 17a+
24b; 17a+25b; 17a+26b; 17a+27b;17a+28b; 17a+29b; 17a+30b; 17a+31b; 17a+32b; 17a+
33b; 17a+34b; 17a+35b;17a+36b; 17a+37b; 17a+38b; 17a+39b; 17a+40b; 17a+41b; 17a+
42b; 17a+43b;17a+44b; 17a+45b; 17a+46b; 17a+47b; 17a+48b; 17a+49b; 17a+50b; 17a+
51b;17a+52b; 17a+53b; 17a+54b; 17a+55b; 17a+55b; 17a+57b; 17a+58b; 17a+59b;17a+6
0b; 17a+61b; 17a+62b; 17a+63b; 17a+64b; 17a+65b; 17a+66b; 17a+67b;17a+68b; 17a+6
9b; 17a+70b; 17a+71b; 17a+72b; 17a+73b; 17a+74b; 17a+75b;17a+76b; 17a+77b; 17a+7
8b; 17a+79b; 17a+80b; 17a+81b; 17a+82b; 17a+83b;17a+84b; 17a+85b; 17a+86b; 17a+8
7b; 17a+88b; 17a+89b; 17a+90b; 17a+91b;17a+92b; 17a+93b; 17a+94b; 17a+95b; 17a+9

6b; 17a+97b; 18a+1b; 18a + 2b; 18a +3b; 18a+4b; 18a+5b; 18a+6b; 18a+7b; 18a+8b;
18a+9b; 18a+10b; 18a+11b; 18a+12b;18a+13b; 18a+14b; 18a+15b; 18a+16b; 18a+17b; 1
8a+18b; 18a+19b; 18a+20b;18a+21b; 18a+22b; 18a+23b; 18a+24b; 18a+25b; 18a+26b; 1
8a+27b; 18a+28b;18a+29b; 18a+30b; 18a+31b; 18a+32b; 18a+33b; 18a+34b; 18a+35b; 1
8a+36b;18a+37b; 18a+38b; 18a+39b; 18a+40b; 18a+41b; 18a+42b; 18a+43b; 18a+44b;18
a+45b; 18a+46b; 18a+47b; 18a+48b; 18a+49b; 18a+50b; 18a+51b; 18a+52b;18a+53b; 18
a+54b; 18a+55b; 18a+55b; 18a+57b; 18a+58b; 18a+59b; 18a+60b;18a+61b; 18a+62b; 18
a+63b; 18a+64b; 18a+65b; 18a+66b; 18a+67b; 18a+68b;18a+69b; 18a+70b; 18a+71b; 18
a+72b; 18a+73b; 18a+74b; 18a+75b; 18a+76b;18a+77b; 18a+78b; 18a+79b; 18a+80b; 18
a+81b; 18a+82b; 18a+83b; 18a+84b;18a+85b; 18a+86b; 18a+87b; 18a+88b; 18a+89b; 18
a+90b; 18a+91b; 18a+92b;18a+93b; 18a+94b; 18a+95b; 18a+96b; 18a+97b; 19a+1b; 19a
+ 2b; 19a + 3b;19a+4b; 19a+5b; 19a+6b; 19a+7b; 19a+8b; 19a+9b; 19a+10b; 19a+11b
; 19a+12b;19a+13b; 19a+14b; 19a+15b; 19a+16b; 19a+17b; 19a+18b; 19a+19b; 19a+20b
;19a+21b; 19a+22b; 19a+23b; 19a+24b; 19a+25b; 19a+26b; 19a+27b; 19a+28b;19a+29b;
19a+30b; 19a+31b; 19a+32b; 19a+33b; 19a+34b; 19a+35b; 19a+36b;19a+37b; 19a+38b;
19a+39b; 19a+40b; 19a+41b; 19a+42b; 19a+43b; 19a+44b;19a+45b; 19a+46b; 19a+47b;
19a+48b; 19a+49b; 19a+50b; 19a+51b; 19a+52b;19a+53b; 19a+54b; 19a+55b; 19a+55b;
19a+57b; 19a+58b; 19a+59b; 19a+60b;19a+61b; 19a+62b; 19a+63b; 19a+64b; 19a+65b;
19a+66b; 19a+67b; 19a+68b;19a+69b; 19a+70b; 19a+71b; 19a+72b; 19a+73b; 19a+74b;
19a+75b; 19a+76b; 19a+77b;19a+78b; 19a+79b; 19a+80b; 19a+81b; 19a+82b; 19a+83b;
19a+84b; 19a+85b;19a+86b; 19a+87b; 19a+88b; 19a+89b; 19a+90b; 19a+91b; 19a+92b;
19a+93b;19a+94b; 19a+95b; 19a+96b; 19a+97b; 20a+1b; 20a + 2b; 20a + 3b; 20a+4b;
20a+5b;20a+6b; 20a+7b; 20a+8b; 20a+9b; 20a+10b; 20a+11b; 20a+12b; 20a+13b; 20a+
14b;20a+15b; 20a+16b; 20a+17b; 20a+18b; 20a+19b; 20a+20b; 20a+21b; 20a+22b;20a+2
3b; 20a+24b; 20a+25b; 20a+26b; 20a+27b; 20a+28b; 20a+29b; 20a+30b;20a+31b; 20a+3
2b; 20a+33b; 20a+34b; 20a+35b; 20a+36b; 20a+37b; 20a+38b;20a+39b; 20a+40b; 20a+4
1b; 20a+42b; 20a+43b; 20a+44b; 20a+45b; 20a+46b;20a+47b; 20a+48b; 20a+49b; 20a+5
0b; 20a+51b; 20a+52b; 20a+53b; 20a+54b;20a+55b; 20a+55b; 20a+57b; 20a+58b; 20a+5
9b; 20a+60b; 20a+61b; 20a+62b;20a+63b; 20a+64b; 20a+65b; 20a+66b; 20a+67b; 20a+6
8b; 20a+69b; 20a+70b;20a+71b; 20a+72b; 20a+73b; 20a+74b; 20a+75b; 20a+76b; 20a+7
7b; 20a+78b;20a+79b; 20a+80b; 20a+81b; 20a+82b; 20a+83b; 20a+84b; 20a+85b; 20a+8
6b;20a+87b; 20a+88b; 20a+89b; 20a+90b; 20a+91b; 20a+92b; 20a+93b; 20a+94b; 20a+9
5b;20a+96b; 20a+97b; 21a+1b; 21a + 2b; 21a + 3b; 21a+4b; 21a+5b; 21a+6b; 21a+7b;
21a+8b; 21a+9b; 21a+10b; 21a+11b; 21a+12b; 21a+13b; 21a+14b; 21a+15b; 21a+16b;21
a+17b; 21a+18b; 21a+19b; 21a+20b; 21a+21b; 21a+22b; 21a+23b; 21a+24b;21a+25b; 21
a+26b; 21a+27b; 21a+28b; 21a+29b; 21a+30b; 21a+31b; 21a+32b;21a+33b; 21a+34b; 21
a+35b; 21a+36b; 21a+37b; 21a+38b; 21a+39b; 21a+40b;21a+41b; 21a+42b; 21a+43b; 21
a+44b; 21a+45b; 21a+46b; 21a+47b; 21a+48b;21a+49b; 21a+50b; 21a+51b; 21a+52b; 21
a+53b; 21a+54b; 21a+55b; 21a+55b;21a+57b; 21a+58b; 21a+59b; 21a+60b; 21a+61b; 21
a+62b; 21a+63b; 21a+64b;21a+65b; 21a+66b; 21a+67b; 21a+68b; 21a+69b; 21a+70b; 21
a+71b; 21a+72b;21a+73b; 21a+74b; 21a+75b; 21a+76b; 21a+77b; 21a+78b; 21a+79b; 21
a+80b;21a+81b; 21a+82b; 21a+83b; 21a+84b; 21a+85b; 21a+86b; 21a+87b; 21a+88b;21a
+89b; 21a+90b; 21a+91b; 21a+92b; 21a+93b; 21a+94b; 21a+95b; 21a+96b;21a+97b; 22a
+1b; 22a + 2b; 22a + 3b; 22a+4b; 22a+5b; 22a+6b; 22a+7b; 22a+8b;22a+9b; 22a+10b;
22a+11b; 22a+12b; 22a+13b; 22a+14b; 22a+15b; 22a+16b; 22a+17b;22a+18b; 22a+19b;
22a+20b; 22a+21b; 22a+22b; 22a+23b; 22a+24b; 22a+25b;22a+26b; 22a+27b; 22a+28b;
22a+29b; 22a+30b; 22a+31b; 22a+32b; 22a+33b;22a+34b; 22a+35b; 22a+36b; 22a+37b;
22a+38b; 22a+39b; 22a+40b; 22a+41b;22a+42b; 22a+43b; 22a+44b; 22a+45b; 22a+46b;
22a+47b; 22a+48b; 22a+49b;22a+50b; 22a+51b; 22a+52b; 22a+53b; 22a+54b; 22a+55b;
22a+55b; 22a+57b;22a+58b; 22a+59b; 22a+60b; 22a+61b; 22a+62b; 22a+63b; 22a+64b;

22a+65b;22a+66b; 22a+67b; 22a+68b; 22a+69b; 22a+70b; 22a+71b; 22a+72b; 22a+73b; 22a+74b; 22a+75b; 22a+76b; 22a+77b; 22a+78b; 22a+79b; 22a+80b; 22a+81b;22a+82b; 22a+83b; 22a+84b; 22a+85b; 22a+86b; 22a+87b; 22a+88b; 22a+89b;22a+90b; 22a+91b; 22a+92b; 22a+93b; 22a+94b; 22a+95b; 22a+96b; 22a+97b; 23a+1b;23a + 2b; 23a + 3b; 23a+4b; 23a+5b; 23a+6b; 23a+7b; 23a+8b; 23a+9b; 23a+10b;23a+11b; 23a+12b; 23a+13b; 23a+14b; 23a+15b; 23a+16b; 23a+17b; 23a+18b;23a+19b; 23a+20b; 23a+21b; 23a+22b; 23a+23b; 23a+24b; 23a+25b; 23a+26b;23a+27b; 23a+28b; 23a+29b; 23a+30b; 23a+31b; 23a+32b; 23a+33b; 23a+34b;23a+35b; 23a+36b; 23a+37b; 23a+38b; 23a+39b; 23a+40b; 23a+41b; 23a+42b;23a+43b; 23a+44b; 23a+45b; 23a+46b; 23a+47b; 23a+48b; 23a+49b; 23a+50b;23a+51b; 23a+52b; 23a+53b; 23a+54b; 23a+55b; 23a+55b; 23a+57b; 23a+58b;23a+59b; 23a+60b; 23a+61b; 23a+62b; 23a+63b; 23a+64b; 23a+65b; 23a+66b;23a+67b; 23a+68b; 23a+69b; 23a+70b; 23a+71b; 23a+72b; 23a+73b; 23a+74b;23a+75b; 23a+76b; 23a+77b; 23a+78b; 23a+79b; 23a+80b; 23a+81b; 23a+82b;23a+83b; 23a+84b; 23a+85b; 23a+86b; 23a+87b; 23a+88b; 23a+89b; 23a+90b;23a+91b; 23a+92b; 23a+93b; 23a+94b; 23a+95b; 23a+96b; 23a+97b; 24a+1b; 24a +2b; 24a + 3b; 24a+4b; 24a+5b; 24a+6b; 24a+7b; 24a+8b; 24a+9b; 24a+10b; 24a+11b;24a+12b; 24a+13b; 24a+14b; 24a+15b; 24a+16b; 24a+17b; 24a+18b; 24a+19b;24a+20b; 24a+21b; 24a+22b; 24a+23b; 24a+24b; 24a+25b; 24a+26b; 24a+27b;24a+28b; 24a+29b; 24a+30b; 24a+31b; 24a+32b; 24a+33b; 24a+34b; 24a+35b;24a+36b; 24a+37b; 24a+38b; 24a+39b; 24a+40b; 24a+41b; 24a+42b; 24a+43b;24a+44b; 24a+45b; 24a+46b; 24a+47b; 24a+48b; 24a+49b; 24a+50b; 24a+51b;24a+52b; 24a+53b; 24a+54b; 24a+55b; 24a+55b; 24a+57b; 24a+58b; 24a+59b;24a+60b; 24a+61b; 24a+62b; 24a+63b; 24a+64b; 24a+65b; 24a+66b; 24a+67b;24a+68b; 24a+69b; 24a+70b; 24a+71b; 24a+72b; 24a+73b; 24a+74b; 24a+75b;24a+76b; 24a+77b; 24a+78b; 24a+79b; 24a+80b; 24a+81b; 24a+82b; 24a+83b;24a+84b; 24a+85b; 24a+86b; 24a+87b; 24a+88b; 24a+89b; 24a+90b;24a+91b;24a+92b; 24a+93b; 24a+94b; 24a+95b; 24a+96b; 24a+97b; 25a+1b; 25a + 2b; 25a +3b; 25a+4b; 25a+5b; 25a+6b; 25a+7b; 25a+8b; 25a+9b; 25a+10b; 25a+11b; 25a+12b;25a+13b; 25a+14b; 25a+15b; 25a+16b; 25a+17b; 25a+18b; 25a+19b; 25a+20b;25a+21b; 25a+22b; 25a+23b; 25a+24b; 25a+25b; 25a+26b; 25a+27b; 25a+28b;25a+29b; 25a+30b; 25a+31b; 25a+32b; 25a+33b; 25a+34b; 25a+35b; 25a+36b; 25a+37b; 25a+38b; 25a+39b; 25a+40b; 25a+41b; 25a+42b; 25a+43b; 25a+44b;25a+45b; 25a+46b; 25a+47b; 25a+48b; 25a+49b; 25a+50b; 25a+51b; 25a+52b;25a+53b; 25a+54b; 25a+55b; 25a+55b; 25a+57b; 25a+58b; 25a+59b; 25a+60b;25a+61b; 25a+62b; 25a+63b; 25a+64b; 25a+65b; 25a+66b; 25a+67b; 25a+68b;25a+69b; 25a+70b; 25a+71b; 25a+72b; 25a+73b; 25a+74b; 25a+75b; 25a+76b;25a+77b; 25a+78b; 25a+79b; 25a+80b; 25a+81b; 25a+82b; 25a+83b; 25a+84b;25a+85b; 25a+86b; 25a+87b; 25a+88b; 25a+89b; 25a+90b; 25a+91b; 25a+92b;25a+93b; 25a+94b; 25a+95b; 25a+96b; 25a+97b; 26a+1b; 26a + 2b; 26a + 3b;26a+4b; 26a+5b; 26a+6b; 26a+7b; 26a+8b; 26a+9b; 26a+10b; 26a+11b; 26a+12b;26a+13b; 26a+14b; 26a+15b; 26a+16b; 26a+17b; 26a+18b; 26a+19b; 26a+20b;26a+21b; 26a+22b; 26a+23b; 26a+24b; 26a+25b; 26a+26b; 26a+27b; 26a+28b;26a+29b; 26a+30b; 26a+31b; 26a+32b; 26a+33b; 26a+34b; 26a+35b; 26a+36b;26a+37b; 26a+38b; 26a+39b; 26a+40b; 26a+41b; 26a+42b; 26a+43b; 26a+44b;26a+45b; 26a+46b; 26a+47b; 26a+48b; 26a+49b; 26a+50b; 26a+51b; 26a+52b;26a+53b; 26a+54b; 26a+55b; 26a+55b; 26a+57b; 26a+58b; 26a+59b; 26a+60b;26a+61b; 26a+62b; 26a+63b; 26a+64b; 26a+65b; 26a+66b; 26a+67b; 26a+68b;26a+69b; 26a+70b; 26a+71b; 26a+72b; 26a+73b; 26a+74b; 26a+75b; 26a+76b;26a+77b; 26a+78b; 26a+79b; 26a+80b; 26a+81b; 26a+82b; 26a+83b; 26a+84b; 26a+85b;26a+86b; 26a+87b; 26a+88b; 26a+89b; 26a+90b; 26a+91b; 26a+92b; 26a+93b;26a+94b; 26a+95b; 26a+96b; 26a+97b; 27a+1b; 27a + 2b; 27a + 3b; 27a+4b; 27a+5b;27a+6b; 27a+7b; 27a+8b; 27a+9b; 27a+10b; 27a+11b; 27a+12b; 27a+13b; 27a+14b;27a+15b; 27a+16b; 27a+17b; 27a+18b; 27a+19b; 27a+20b; 27a+21b; 27a+22b;27a+23b; 27a+24b; 27a+25b; 27a+26b; 27a+27b; 27a+28b; 27a+29b; 27a+30b;27a+31b; 27a+32b; 27a

+33b; 27a+34b; 27a+35b; 27a+36b; 27a+37b; 27a+38b;27a+39b; 27a+40b; 27a+41b; 27a
+42b; 27a+43b; 27a+44b; 27a+45b; 27a+46b;27a+47b; 27a+48b; 27a+49b; 27a+50b; 27a
+51b; 27a+52b; 27a+53b; 27a+54b;27a+55b; 27a+55b; 27a+57b; 27a+58b; 27a+59b; 27a
+60b; 27a+61b; 27a+62b;27a+63b; 27a+64b; 27a+65b; 27a+66b; 27a+67b; 27a+68b; 27a
+69b; 27a+70b;27a+71b; 27a+72b; 27a+73b; 27a+74b; 27a+75b; 27a+76b; 27a+77b; 27a
+78b;27a+79b; 27a+80b; 27a+81b; 27a+82b; 27a+83b; 27a+84b; 27a+85b; 27a+86b;27a+
87b; 27a+88b; 27a+89b; 27a+90b; 27a+91b; 27a+92b; 27a+93b; 27a+94b;27a+95b; 27a+
96b; 27a+97b; 28a+1b; 28a + 2b; 28a + 3b; 28a+4b; 28a+5b; 28a+6b;28a+7b; 28a+8b;
28a+9b; 28a+10b; 28a+11b; 28a+12b; 28a+13b; 28a+14b; 28a+15b;28a+16b; 28a+17b;
28a+18b; 28a+19b; 28a+20b; 28a+21b; 28a+22b; 28a+23b;28a+24b; 28a+25b; 28a+26b;
28a+27b; 28a+28b; 28a+29b; 28a+30b; 28a+31b;28a+32b; 28a+33b; 28a+34b; 28a+35b;
28a+36b; 28a+37b; 28a+38b; 28a+39b;28a+40b; 28a+41b; 28a+42b; 28a+43b; 28a+44b;
28a+45b; 28a+46b; 28a+47b;28a+48b; 28a+49b; 28a+50b; 28a+51b; 28a+52b; 28a+53b;
28a+54b; 28a+55b;28a+55b; 28a+57b; 28a+58b; 28a+59b; 28a+60b; 28a+61b; 28a+62b;
28a+63b;28a+64b; 28a+65b; 28a+66b; 28a+67b; 28a+68b; 28a+69b; 28a+70b; 28a+71b;2
8a+72b; 28a+73b; 28a+74b; 28a+75b; 28a+76b; 28a+77b; 28a+78b; 28a+79b;28a+80b; 2
8a+81b; 28a+82b; 28a+83b; 28a+84b; 28a+85b; 28a+86b; 28a+87b;28a+88b; 28a+89b; 2
8a+90b; 28a+91b; 28a+92b; 28a+93b; 28a+94b; 28a+95b;28a+96b; 28a+97b; 29a+1b; 29
a + 2b; 29a + 3b; 29a+4b; 29a+5b; 29a+6b; 29a+7b;29a+8b; 29a+9b; 29a+10b; 29a+11
b; 29a+12b; 29a+13b; 29a+14b; 29a+15b; 29a+16b;29a+17b; 29a+18b; 29a+19b; 29a+20
b; 29a+21b; 29a+22b; 29a+23b; 29a+24b;29a+25b; 29a+26b; 29a+27b; 29a+28b; 29a+29
b; 29a+30b; 29a+31b; 29a+32b;29a+33b; 29a+34b; 29a+35b; 29a+36b; 29a+37b; 29a+38
b; 29a+39b; 29a+40b;29a+41b; 29a+42b; 29a+43b; 29a+44b; 29a+45b; 29a+46b; 29a+47
b; 29a+48b;29a+49b; 29a+50b; 29a+51b; 29a+52b; 29a+53b; 29a+54b; 29a+55b; 29a+55
b;29a+57b; 29a+58b; 29a+59b; 29a+60b; 29a+61b; 29a+62b; 29a+63b; 29a+64b;29a+65b
; 29a+66b; 29a+67b; 29a+68b; 29a+69b; 29a+70b; 29a+71b; 29a+72b;29a+73b; 29a+74b
; 29a+75b; 29a+76b; 29a+77b; 29a+78b; 29a+79b; 29a+80b;29a+81b; 29a+82b; 29a+83b
; 29a+84b; 29a+85b; 29a+86b; 29a+87b; 29a+88b;29a+89b; 29a+90b; 29a+91b; 29a+92b
; 29a+93b; 29a+94b; 29a+95b; 29a+96b;29a+97b; 30a+1b; 30a + 2b; 30a + 3b; 30a+4b
; 30a+5b; 30a+6b; 30a+7b; 30a+8b;30a+9b; 30a+10b; 30a+11b; 30a+12b; 30a+13b; 30a
+14b; 30a+15b; 30a+16b; 30a+17b;30a+18b; 30a+19b; 30a+20b; 30a+21b; 30a+22b; 30a
+23b; 30a+24b; 30a+25b;30a+26b; 30a+27b; 30a+28b; 30a+29b; 30a+30b; 30a+31b; 30a
+32b; 30a+33b;30a+34b; 30a+35b; 30a+36b; 30a+37b; 30a+38b; 30a+39b; 30a+40b; 30a
+41b;30a+42b; 30a+43b; 30a+44b; 30a+45b; 30a+46b; 30a+47b; 30a+48b; 30a+49b;30a+
50b; 30a+51b; 30a+52b; 30a+53b; 30a+54b; 30a+55b; 30a+55b; 30a+57b;30a+58b; 30a+
59b; 30a+60b; 30a+61b; 30a+62b; 30a+63b; 30a+64b; 30a+65b;30a+66b; 30a+67b; 30a+
68b; 30a+69b; 30a+70b; 30a+71b; 30a+72b; 30a+73b;30a+74b; 30a+75b; 30a+76b; 30a+
77b; 30a+78b; 30a+79b; 30a+80b; 30a+81b;30a+82b; 30a+83b; 30a+84b; 30a+85b; 30a+
86b; 30a+87b; 30a+88b; 30a+89b;30a+90b; 30a+91b; 30a+92b; 30a+93b; 30a+94b; 30a+
95b; 30a+96b; 30a+97b; 31a+1b;31a + 2b; 31a + 3b; 31a+4b; 31a+5b; 31a+6b; 31a+7b
; 31a+8b; 31a+9b; 31a+10b;31a+11b; 31a+12b; 31a+13b; 31a+14b; 31a+15b; 31a+16b;
31a+17b; 31a+18b;31a+19b; 31a+20b; 31a+21b; 31a+22b; 31a+23b; 31a+24b; 31a+25b;
31a+26b;31a+27b; 31a+28b; 31a+29b; 31a+30b; 31a+31b; 31a+32b; 31a+33b; 31a+34b;3
1a+35b; 31a+36b; 31a+37b; 31a+38b; 31a+39b; 31a+40b; 31a+41b; 31a+42b;31a+43b; 3
1a+44b; 31a+45b; 31a+46b; 31a+47b; 31a+48b; 31a+49b; 31a+50b;31a+51b; 31a+52b; 3
1a+53b; 31a+54b; 31a+55b; 31a+55b; 31a+57b; 31a+58b;31a+59b; 31a+60b; 31a+61b; 3
1a+62b; 31a+63b; 31a+64b; 31a+65b; 31a+66b;31a+67b; 31a+68b; 31a+69b; 31a+70b; 3
1a+71b; 31a+72b; 31a+73b; 31a+74b;31a+75b; 31a+76b; 31a+77b; 31a+78b; 31a+79b; 3
1a+80b; 31a+81b; 31a+82b;31a+83b; 31a+84b; 31a+85b; 31a+86b; 31a+87b; 31a+88b; 3
1a+89b; 31a+90b;31a+91b; 31a+92b; 31a+93b; 31a+94b; 31a+95b; 31a+96b; 31a+97b; 3

2a+1b; 32a +2b; 32a + 3b; 32a+4b; 32a+5b; 32a+6b; 32a+7b; 32a+8b; 32a+9b; 32a+10
b; 32a+11b;32a+12b; 32a+13b; 32a+14b; 32a+15b; 32a+16b; 32a+17b; 32a+18b; 32a+19
b;32a+20b; 32a+21b; 32a+22b; 32a+23b; 32a+24b; 32a+25b; 32a+26b; 32a+27b;32a+28b
; 32a+29b; 32a+30b; 32a+31b; 32a+32b; 32a+33b; 32a+34b; 32a+35b;32a+36b; 32a+37b
; 32a+38b; 32a+39b; 32a+40b; 32a+41b; 32a+42b; 32a+43b;32a+44b; 32a+45b; 32a+46b
; 32a+47b; 32a+48b; 32a+49b; 32a+50b; 32a+51b;32a+52b; 32a+53b; 32a+54b; 32a+55b
; 32a+55b; 32a+57b; 32a+58b; 32a+59b;32a+60b; 32a+61b; 32a+62b; 32a+63b; 32a+64b
; 32a+65b; 32a+66b; 32a+67b;32a+68b; 32a+69b; 32a+70b; 32a+71b; 32a+72b; 32a+73b
; 32a+74b; 32a+75b;32a+76b; 32a+77b; 32a+78b; 32a+79b; 32a+80b; 32a+81b; 32a+82b
; 32a+83b;32a+84b; 32a+85b; 32a+86b; 32a+87b; 32a+88b; 32a+89b; 32a+90b; 32a+91b
;32a+92b; 32a+93b; 32a+94b; 32a+95b; 32a+96b; 32a+97b; 33a+1b; 33a + 2b; 33a +3b
; 33a+4b; 33a+5b; 33a+6b; 33a+7b; 33a+8b; 33a+9b; 33a+10b; 33a+11b; 33a+12b;33a+
13b; 33a+14b; 33a+15b; 33a+16b; 33a+17b; 33a+18b; 33a+19b; 33a+20b;33a+21b; 33a+
22b; 33a+23b; 33a+24b; 33a+25b; 33a+26b; 33a+27b; 33a+28b;33a+29b; 33a+30b; 33a+
31b; 33a+32b; 33a+33b; 33a+34b; 33a+35b; 33a+36b;33a+37b; 33a+38b; 33a+39b; 33a+
40b; 33a+41b; 33a+42b; 33a+43b; 33a+44b;33a+45b; 33a+46b; 33a+47b; 33a+48b; 33a+
49b; 33a+50b; 33a+51b; 33a+52b;33a+53b; 33a+54b; 33a+55b; 33a+55b; 33a+57b; 33a+
58b; 33a+59b; 33a+60b;33a+61b; 33a+62b; 33a+63b; 33a+64b; 33a+65b; 33a+66b; 33a+
67b; 33a+68b;33a+69b; 33a+70b; 33a+71b; 33a+72b; 33a+73b; 33a+74b; 33a+75b; 33a+
76b;33a+77b; 33a+78b; 33a+79b; 33a+80b; 33a+81b; 33a+82b; 33a+83b; 33a+84b;33a+8
5b; 33a+86b; 33a+87b; 33a+88b; 33a+89b; 33a+90b; 33a+91b; 33a+92b;33a+93b; 33a+9
4b; 33a+95b; 33a+96b; 33a+97b; 34a+1b; 34a + 2b; 34a + 3b;34a+4b; 34a+5b; 34a+6b
; 34a+7b; 34a+8b; 34a+9b; 34a+10b; 34a+11b; 34a+12b;34a+13b; 34a+14b; 34a+15b; 3
4a+16b; 34a+17b; 34a+18b; 34a+19b; 34a+20b;34a+21b; 34a+22b; 34a+23b; 34a+24b; 3
4a+25b; 34a+26b; 34a+27b; 34a+28b;34a+29b; 34a+30b; 34a+31b; 34a+32b; 34a+33b; 3
4a+34b; 34a+35b; 34a+36b;34a+37b; 34a+38b; 34a+39b; 34a+40b; 34a+41b; 34a+42b; 3
4a+43b; 34a+44b;34a+45b; 34a+46b; 34a+47b; 34a+48b; 34a+49b; 34a+50b; 34a+51b; 3
4a+52b; 34a+53b;34a+54b; 34a+55b; 34a+55b; 34a+57b; 34a+58b; 34a+59b; 34a+60b; 3
4a+61b;34a+62b; 34a+63b; 34a+64b; 34a+65b; 34a+66b; 34a+67b; 34a+68b; 34a+69b;34
a+70b; 34a+71b; 34a+72b; 34a+73b; 34a+74b; 34a+75b; 34a+76b; 34a+77b;34a+78b; 34
a+79b; 34a+80b; 34a+81b; 34a+82b; 34a+83b; 34a+84b; 34a+85b;34a+86b; 34a+87b; 34
a+88b; 34a+89b; 34a+90b; 34a+91b; 34a+92b; 34a+93b;34a+94b; 34a+95b; 34a+96b; 34
a+97b; 35a+1b; 35a + 2b; 35a + 3b; 35a+4b; 35a+5b;35a+6b; 35a+7b; 35a+8b; 35a+9b
; 35a+10b; 35a+11b; 35a+12b; 35a+13b; 35a+14b;35a+15b; 35a+16b; 35a+17b; 35a+18b
; 35a+19b; 35a+20b; 35a+21b; 35a+22b;35a+23b; 35a+24b; 35a+25b; 35a+26b; 35a+27b
; 35a+28b; 35a+29b; 35a+30b;35a+31b; 35a+32b; 35a+33b; 35a+34b; 35a+35b; 35a+36b
; 35a+37b; 35a+38b;35a+39b; 35a+40b; 35a+41b; 35a+42b; 35a+43b; 35a+44b; 35a+45b
; 35a+46b;35a+47b; 35a+48b; 35a+49b; 35a+50b; 35a+51b; 35a+52b; 35a+53b; 35a+54b
;35a+55b; 35a+55b; 35a+57b; 35a+58b; 35a+59b; 35a+60b; 35a+61b; 35a+62b;35a+63b;
35a+64b; 35a+65b; 35a+66b; 35a+67b; 35a+68b; 35a+69b; 35a+70b;35a+71b; 35a+72b;
35a+73b; 35a+74b; 35a+75b; 35a+76b; 35a+77b; 35a+78b;35a+79b; 35a+80b; 35a+81b;
35a+82b; 35a+83b; 35a+84b; 35a+85b; 35a+86b;35a+87b; 35a+88b; 35a+89b; 35a+90b;
35a+91b; 35a+92b; 35a+93b; 35a+94b;35a+95b; 35a+96b; 35a+97b; 36a+1b; 36a + 2b;
36a + 3b; 36a+4b; 36a+5b; 36a+6b;36a+7b; 36a+8b; 36a+9b; 36a+10b; 36a+11b; 36a+
12b; 36a+13b; 36a+14b; 36a+15b;36a+16b; 36a+17b; 36a+18b; 36a+19b; 36a+20b; 36a+
21b; 36a+22b; 36a+23b;36a+24b; 36a+25b; 36a+26b; 36a+27b; 36a+28b; 36a+29b; 36a+
30b; 36a+31b;36a+32b; 36a+33b; 36a+34b; 36a+35b; 36a+36b; 36a+37b; 36a+38b; 36a+
39b;36a+40b; 36a+41b; 36a+42b; 36a+43b; 36a+44b; 36a+45b; 36a+46b; 36a+47b;36a+4
8b; 36a+49b; 36a+50b; 36a+51b; 36a+52b; 36a+53b; 36a+54b; 36a+55b;36a+55b; 36a+5
7b; 36a+58b; 36a+59b; 36a+60b; 36a+61b; 36a+62b; 36a+63b;36a+64b; 36a+65b; 36a+6

6b; 36a+67b; 36a+68b; 36a+69b; 36a+70b; 36a+71b;36a+72b; 36a+73b; 36a+74b; 36a+7
5b; 36a+76b; 36a+77b; 36a+78b; 36a+79b;36a+80b; 36a+81b; 36a+82b; 36a+83b; 36a+8
4b; 36a+85b; 36a+86b; 36a+87b;36a+88b; 36a+89b; 36a+90b; 36a+91b; 36a+92b; 36a+9
3b; 36a+94b; 36a+95b;36a+96b; 36a+97b; 37a+1b; 37a + 2b; 37a + 3b; 37a+4b; 37a+5
b; 37a+6b; 37a+7b;37a+8b; 37a+9b; 37a+10b; 37a+11b; 37a+12b; 37a+13b; 37a+14b; 3
7a+15b; 37a+16b;37a+17b; 37a+18b; 37a+19b; 37a+20b; 37a+21b; 37a+22b; 37a+23b; 3
7a+24b;37a+25b; 37a+26b; 37a+27b; 37a+28b; 37a+29b; 37a+30b; 37a+31b; 37a+32b;37
a+33b; 37a+34b; 37a+35b; 37a+36b; 37a+37b; 37a+38b; 37a+39b; 37a+40b;37a+41b; 37
a+42b; 37a+43b; 37a+44b; 37a+45b; 37a+46b; 37a+47b; 37a+48b;37a+49b; 37a+50b; 37
a+51b; 37a+52b; 37a+53b; 37a+54b; 37a+55b; 37a+55b;37a+57b; 37a+58b; 37a+59b; 37
a+60b; 37a+61b; 37a+62b; 37a+63b; 37a+64b;37a+65b; 37a+66b; 37a+67b; 37a+68b; 37
a+69b; 37a+70b; 37a+71b; 37a+72b;37a+73b; 37a+74b; 37a+75b; 37a+76b; 37a+77b; 37
a+78b; 37a+79b; 37a+80b;37a+81b; 37a+82b; 37a+83b; 37a+84b; 37a+85b; 37a+86b;
37a+87b; 37a+88b;37a+89b; 37a+90b; 37a+91b; 37a+92b; 37a+93b; 37a+94b; 37a+95b;
37a+96b;37a+97b; 38a+1b; 38a + 2b; 38a + 3b; 38a+4b; 38a+5b; 38a+6b; 38a+7b; 38
a+8b;38a+9b; 38a+10b; 38a+11b; 38a+12b; 38a+13b; 38a+14b; 38a+15b; 38a+16b; 38a+
17b;38a+18b; 38a+19b; 38a+20b; 38a+21b; 38a+22b; 38a+23b; 38a+24b; 38a+25b;38a+2
6b; 38a+27b; 38a+28b; 38a+29b; 38a+30b; 38a+31b; 38a+32b; 38a+33b;38a+34b; 38a+3
5b; 38a+36b; 38a+37b; 38a+38b; 38a+39b; 38a+40b; 38a+41b;38a+42b; 38a+43b; 38a+4
4b; 38a+45b; 38a+46b; 38a+47b; 38a+48b; 38a+49b;38a+50b; 38a+51b; 38a+52b; 38a+5
3b; 38a+54b; 38a+55b; 38a+55b; 38a+57b;38a+58b; 38a+59b; 38a+60b; 38a+61b; 38a+6
2b; 38a+63b; 38a+64b; 38a+65b;38a+66b; 38a+67b; 38a+68b; 38a+69b; 38a+70b; 38a+7
1b; 38a+72b; 38a+73b;38a+74b; 38a+75b; 38a+76b; 38a+77b; 38a+78b; 38a+79b; 38a+8
0b; 38a+81b;38a+82b; 38a+83b; 38a+84b; 38a+85b; 38a+86b; 38a+87b; 38a+88b; 38a+8
9b;38a+90b; 38a+91b; 38a+92b; 38a+93b; 38a+94b; 38a+95b; 38a+96b; 38a+97b; 39a+1
b;39a + 2b; 39a + 3b; 39a+4b; 39a+5b; 39a+6b; 39a+7b; 39a+8b; 39a+9b; 39a+10b;39
a+11b; 39a+12b; 39a+13b; 39a+14b; 39a+15b; 39a+16b; 39a+17b; 39a+18b;39a+19b; 39
a+20b; 39a+21b; 39a+22b; 39a+23b; 39a+24b; 39a+25b; 39a+26b;39a+27b; 39a+28b; 39
a+29b; 39a+30b; 39a+31b; 39a+32b; 39a+33b; 39a+34b;39a+35b; 39a+36b; 39a+37b; 39
a+38b; 39a+39b; 39a+40b; 39a+41b; 39a+42b;39a+43b; 39a+44b; 39a+45b; 39a+46b; 39
a+47b; 39a+48b; 39a+49b; 39a+50b;39a+51b; 39a+52b; 39a+53b; 39a+54b; 39a+55b; 39
a+55b; 39a+57b; 39a+58b;39a+59b; 39a+60b; 39a+61b; 39a+62b; 39a+63b; 39a+64b; 39
a+65b; 39a+66b;39a+67b; 39a+68b; 39a+69b; 39a+70b; 39a+71b; 39a+72b; 39a+73b; 39
a+74b;39a+75b; 39a+76b; 39a+77b; 39a+78b; 39a+79b; 39a+80b; 39a+81b; 39a+82b; 39
a+83b;39a+84b; 39a+85b; 39a+86b; 39a+87b; 39a+88b; 39a+89b; 39a+90b; 39a+91b;39a
+92b; 39a+93b; 39a+94b; 39a+95b; 39a+96b; 39a+97b; 40a+1b; 40a + 2b; 40a +3b; 40
a+4b; 40a+5b; 40a+6b; 40a+7b; 40a+8b; 40a+9b; 40a+10b; 40a+11b; 40a+12b;40a+13b;
40a+14b; 40a+15b; 40a+16b; 40a+17b; 40a+18b; 40a+19b; 40a+20b;40a+21b; 40a+22b;
40a+23b; 40a+24b; 40a+25b; 40a+26b; 40a+27b; 40a+28b;40a+29b; 40a+30b; 40a+31b;
40a+32b; 40a+33b; 40a+34b; 40a+35b; 40a+36b;40a+37b; 40a+38b; 40a+39b; 40a+40b;
40a+41b; 40a+42b; 40a+43b; 40a+44b;40a+45b; 40a+46b; 40a+47b; 40a+48b; 40a+49b;
40a+50b; 40a+51b; 40a+52b;40a+53b; 40a+54b; 40a+55b; 40a+55b; 40a+57b; 40a+58b;
40a+59b; 40a+60b;40a+61b; 40a+62b; 40a+63b; 40a+64b; 40a+65b; 40a+66b; 40a+67b;
40a+68b;40a+69b; 40a+70b; 40a+71b; 40a+72b; 40a+73b; 40a+74b; 40a+75b; 40a+76b;
40a+77b; 40a+78b; 40a+79b; 40a+80b; 40a+81b; 40a+82b; 40a+83b; 40a+84b;40a+85b;
40a+86b; 40a+87b; 40a+88b; 40a+89b; 40a+90b; 40a+91b; 40a+92b;40a+93b; 40a+94b;
40a+95b; 40a+96b; 40a+97b; 41a+1b; 41a + 2b; 41a + 3b;41a+4b; 41a+5b; 41a+6b; 41
a+7b; 41a+8b; 41a+9b; 41a+10b; 41a+11b; 41a+12b;41a+13b; 41a+14b; 41a+15b; 41a+1
6b; 41a+17b; 41a+18b; 41a+19b; 41a+20b;41a+21b; 41a+22b; 41a+23b; 41a+24b; 41a+2
5b; 41a+26b; 41a+27b; 41a+28b;41a+29b; 41a+30b; 41a+31b; 41a+32b; 41a+33b; 41a+3

4b; 41a+35b; 41a+36b;41a+37b; 41a+38b; 41a+39b; 41a+40b; 41a+41b; 41a+42b; 41a+43b; 41a+44b;41a+45b; 41a+46b; 41a+47b; 41a+48b; 41a+49b; 41a+50b; 41a+51b; 41a+52b;41a+53b; 41a+54b; 41a+55b; 41a+55b; 41a+57b; 41a+58b; 41a+59b; 41a+60b;41a+61b; 41a+62b; 41a+63b; 41a+64b; 41a+65b; 41a+66b; 41a+67b; 41a+68b;41a+69b; 41a+70b; 41a+71b; 41a+72b; 41a+73b; 41a+74b; 41a+75b; 41a+76b;41a+77b; 41a+78b; 41a+79b; 41a+80b; 41a+81b; 41a+82b; 41a+83b; 41a+84b;41a+85b; 41a+86b; 41a+87b; 41a+88b; 41a+89b; 41a+90b; 41a+91b; 41a+92b;41a+93b; 41a+94b; 41a+95b; 41a+96b; 41a+97b; 42a+1b; 42a + 2b; 42a + 3b;42a+4b; 42a+5b; 42a+6b; 42a+7b; 42a+8b; 42a+9b; 42a+10b; 42a+11b; 42a+12b;42a+13b; 42a+14b; 42a+15b; 42a+16b; 42a+17b; 42a+18b; 42a+19b; 42a+20b; 42a+21b;42a+22b; 42a+23b; 42a+24b; 42a+25b; 42a+26b; 42a+27b; 42a+28b; 42a+29b;42a+30b; 42a+31b; 42a+32b; 42a+33b; 42a+34b; 42a+35b; 42a+36b; 42a+37b;42a+38b; 42a+39b; 42a+40b; 42a+41b; 42a+42b; 42a+43b; 42a+44b; 42a+45b;42a+46b; 42a+47b; 42a+48b; 42a+49b; 42a+50b; 42a+51b; 42a+52b; 42a+53b;42a+54b; 42a+55b; 42a+55b; 42a+57b; 42a+58b; 42a+59b; 42a+60b; 42a+61b;42a+62b; 42a+63b; 42a+64b; 42a+65b; 42a+66b; 42a+67b; 42a+68b; 42a+69b;42a+70b; 42a+71b; 42a+72b; 42a+73b; 42a+74b; 42a+75b; 42a+76b; 42a+77b; 42a+78b;42a+79b; 42a+80b; 42a+81b; 42a+82b; 42a+83b; 42a+84b; 42a+85b; 42a+86b;42a+87b; 42a+88b; 42a+89b; 42a+90b; 42a+91b; 42a+92b; 42a+93b; 42a+94b;42a+95b; 42a+96b; 42a+97b; 43a+1b; 43a + 2b; 43a + 3b; 43a+4b; 43a+5b; 43a+6b;43a+7b; 43a+8b; 43a+9b; 43a+10b; 43a+11b; 43a+12b; 43a+13b; 43a+14b; 43a+15b;43a+16b; 43a+17b; 43a+18b; 43a+19b; 43a+20b; 43a+21b; 43a+22b; 43a+23b;43a+24b; 43a+25b; 43a+26b; 43a+27b; 43a+28b; 43a+29b; 43a+30b; 43a+31b;43a+32b; 43a+33b; 43a+34b; 43a+35b; 43a+36b; 43a+37b; 43a+38b; 43a+39b; 43a+40b; 43a+41b; 43a+42b; 43a+43b; 43a+44b; 43a+45b; 43a+46b; 43a+47b;43a+48b; 43a+49b; 43a+50b; 43a+51b; 43a+52b; 43a+53b; 43a+54b; 43a+55b;43a+55b; 43a+57b; 43a+58b; 43a+59b; 43a+60b; 43a+61b; 43a+62b; 43a+63b;43a+64b; 43a+65b; 43a+66b; 43a+67b; 43a+68b; 43a+69b; 43a+70b; 43a+71b;43a+72b; 43a+73b; 43a+74b; 43a+75b; 43a+76b; 43a+77b; 43a+78b; 43a+79b;43a+80b; 43a+81b; 43a+82b; 43a+83b; 43a+84b; 43a+85b; 43a+86b; 43a+87b;43a+88b; 43a+89b; 43a+90b; 43a+91b; 43a+92b; 43a+93b; 43a+94b; 43a+95b;43a+96b; 43a+97b; 44a+1b; 44a + 2b; 44a + 3b; 44a+4b; 44a+5b; 44a+6b; 44a+7b;44a+8b; 44a+9b; 44a+10b; 44a+11b; 44a+12b; 44a+13b; 44a+14b; 44a+15b; 44a+16b;44a+17b; 44a+18b; 44a+19b; 44a+20b; 44a+21b; 44a+22b; 44a+23b; 44a+24b;44a+25b; 44a+26b; 44a+27b; 44a+28b; 44a+29b; 44a+30b; 44a+31b; 44a+32b;44a+33b; 44a+34b; 44a+35b; 44a+36b; 44a+37b; 44a+38b; 44a+39b; 44a+40b;44a+41b; 44a+42b; 44a+43b; 44a+44b; 44a+45b; 44a+46b; 44a+47b; 44a+48b;44a+49b; 44a+50b; 44a+51b; 44a+52b; 44a+53b; 44a+54b; 44a+55b; 44a+55b;44a+57b; 44a+58b; 44a+59b; 44a+60b; 44a+61b; 44a+62b; 44a+63b; 44a+64b;44a+65b; 44a+66b; 44a+67b; 44a+68b; 44a+69b; 44a+70b; 44a+71b; 44a+72b;44a+73b; 44a+74b; 44a+75b; 44a+76b; 44a+77b; 44a+78b; 44a+79b; 44a+80b;44a+81b; 44a+82b; 44a+83b; 44a+84b; 44a+85b; 44a+86b; 44a+87b; 44a+88b;44a+89b; 44a+90b; 44a+91b; 44a+92b; 44a+93b; 44a+94b; 44a+95b; 44a+96b;44a+97b; 45a+1b; 45a + 2b; 45a + 3b; 45a+4b; 45a+5b; 45a+6b; 45a+7b; 45a+8b;45a+9b; 45a+10b; 45a+11b; 45a+12b; 45a+13b; 45a+14b; 45a+15b; 45a+16b; 45a+17b;45a+18b; 45a+19b; 45a+20b; 45a+21b; 45a+22b; 45a+23b; 45a+24b; 45a+25b;45a+26b; 45a+27b; 45a+28b; 45a+29b; 45a+30b; 45a+31b; 45a+32b; 45a+33b;45a+34b; 45a+35b; 45a+36b; 45a+37b; 45a+38b; 45a+39b; 45a+40b; 45a+41b;45a+42b; 45a+43b; 45a+44b; 45a+45b; 45a+46b; 45a+47b; 45a+48b; 45a+49b;45a+50b; 45a+51b; 45a+52b; 45a+53b; 45a+54b; 45a+55b; 45a+55b; 45a+57b;45a+58b; 45a+59b; 45a+60b; 45a+61b; 45a+62b; 45a+63b; 45a+64b; 45a+65b;45a+66b; 45a+67b; 45a+68b; 45a+69b; 45a+70b; 45a+71b; 45a+72b; 45a+73b;45a+74b; 45a+75b; 45a+76b; 45a+77b; 45a+78b; 45a+79b; 45a+80b; 45a+81b;45a+82b; 45a+83b; 45a+84b; 45a+85b; 45a+86b; 45a+87b; 45a+88b; 45a+89b;45a+90b; 45a+91b; 45a+92b; 45a+93b; 45a+94b; 45a+95b; 45a+96b; 45a+97b; 46a+1b;46a +

2b; 46a + 3b; 46a+4b; 46a+5b; 46a+6b; 46a+7b; 46a+8b; 46a+9b; 46a+10b;46a+11b;
46a+12b; 46a+13b; 46a+14b; 46a+15b; 46a+16b; 46a+17b; 46a+18b;46a+19b; 46a+20b;
46a+21b; 46a+22b; 46a+23b; 46a+24b; 46a+25b; 46a+26b;46a+27b; 46a+28b; 46a+29b;
46a+30b; 46a+31b; 46a+32b; 46a+33b; 46a+34b;46a+35b; 46a+36b; 46a+37b; 46a+38b;
46a+39b; 46a+40b; 46a+41b; 46a+42b;46a+43b; 46a+44b; 46a+45b; 46a+46b; 46a+47b;
46a+48b; 46a+49b; 46a+50b;46a+51b; 46a+52b; 46a+53b; 46a+54b; 46a+55b; 46a+55b;
46a+57b; 46a+58b;46a+59b; 46a+60b; 46a+61b; 46a+62b; 46a+63b; 46a+64b; 46a+65b;
46a+66b;46a+67b; 46a+68b; 46a+69b; 46a+70b; 46a+71b; 46a+72b; 46a+73b; 46a+74b;4
6a+75b; 46a+76b; 46a+77b; 46a+78b; 46a+79b; 46a+80b; 46a+81b; 46a+82b;46a+83b; 4
6a+84b; 46a+85b; 46a+86b; 46a+87b; 46a+88b; 46a+89b; 46a+90b;46a+91b; 46a+92b; 4
6a+93b; 46a+94b; 46a+95b; 46a+96b; 46a+97b; 47a+1b; 47a +2b; 47a + 3b; 47a+4b; 4
7a+5b; 47a+6b; 47a+7b; 47a+8b; 47a+9b; 47a+10b; 47a+11b;47a+12b; 47a+13b; 47a+14
b; 47a+15b; 47a+16b; 47a+17b; 47a+18b; 47a+19b;47a+20b; 47a+21b; 47a+22b; 47a+23
b; 47a+24b; 47a+25b; 47a+26b; 47a+27b;47a+28b; 47a+29b; 47a+30b; 47a+31b; 47a+32
b; 47a+33b; 47a+34b; 47a+35b;47a+36b; 47a+37b; 47a+38b; 47a+39b; 47a+40b; 47a+41
b; 47a+42b; 47a+43b;47a+44b; 47a+45b; 47a+46b; 47a+47b; 47a+48b; 47a+49b; 47a+50
b; 47a+51b;47a+52b; 47a+53b; 47a+54b; 47a+55b; 47a+55b; 47a+57b; 47a+58b; 47a+59
b;47a+60b; 47a+61b; 47a+62b; 47a+63b; 47a+64b; 47a+65b; 47a+66b; 47a+67b;47a+68b
; 47a+69b; 47a+70b; 47a+71b; 47a+72b; 47a+73b; 47a+74b; 47a+75b;47a+76b; 47a+77b
; 47a+78b; 47a+79b; 47a+80b; 47a+81b; 47a+82b; 47a+83b;47a+84b; 47a+85b; 47a+86b
; 47a+87b; 47a+88b; 47a+89b; 47a+90b; 47a+91b;47a+92b; 47a+93b; 47a+94b; 47a+95b
; 47a+96b; 47a+97b; 48a+1b; 48a + 2b; 48a +3b; 48a+4b; 48a+5b; 48a+6b; 48a+7b; 4
8a+8b; 48a+9b; 48a+10b; 48a+11b; 48a+12b;48a+13b; 48a+14b; 48a+15b; 48a+16b; 48a
+17b; 48a+18b; 48a+19b; 48a+20b;48a+21b; 48a+22b; 48a+23b; 48a+24b; 48a+25b; 48a
+26b; 48a+27b; 48a+28b;48a+29b; 48a+30b; 48a+31b; 48a+32b; 48a+33b; 48a+34b; 48a
+35b; 48a+36b;48a+37b; 48a+38b; 48a+39b; 48a+40b; 48a+41b; 48a+42b; 48a+43b; 48a
+44b;48a+45b; 48a+46b; 48a+47b; 48a+48b; 48a+49b; 48a+50b; 48a+51b; 48a+52b;48a+
53b; 48a+54b; 48a+55b; 48a+55b; 48a+57b; 48a+58b; 48a+59b; 48a+60b;48a+61b; 48a+
62b; 48a+63b; 48a+64b; 48a+65b; 48a+66b; 48a+67b; 48a+68b;48a+69b; 48a+70b; 48a+
71b; 48a+72b; 48a+73b; 48a+74b; 48a+75b; 48a+76b;48a+77b; 48a+78b; 48a+79b; 48a+
80b; 48a+81b; 48a+82b; 48a+83b; 48a+84b;48a+85b; 48a+86b; 48a+87b; 48a+88b; 48a+
89b; 48a+90b; 48a+91b; 48a+92b;48a+93b; 48a+94b; 48a+95b; 48a+96b; 48a+97b; 49a+
1b; 49a + 2b; 49a + 3b;49a+4b; 49a+5b; 49a+6b; 49a+7b; 49a+8b; 49a+9b; 49a+10b;
49a+11b; 49a+12b;49a+13b; 49a+14b; 49a+15b; 49a+16b; 49a+17b; 49a+18b; 49a+19b;
49a+20b;49a+21b; 49a+22b; 49a+23b; 49a+24b; 49a+25b; 49a+26b; 49a+27b; 49a+28b;4
9a+29b; 49a+30b; 49a+31b; 49a+32b; 49a+33b; 49a+34b; 49a+35b; 49a+36b;49a+37b; 4
9a+38b; 49a+39b; 49a+40b; 49a+41b; 49a+42b; 49a+43b; 49a+44b;49a+45b; 49a+46b; 4
9a+47b; 49a+48b; 49a+49b; 49a+50b; 49a+51b; 49a+52b;49a+53b; 49a+54b; 49a+55b; 4
9a+55b; 49a+57b; 49a+58b; 49a+59b; 49a+60b;49a+61b; 49a+62b; 49a+63b; 49a+64b; 4
9a+65b; 49a+66b; 49a+67b; 49a+68b;49a+69b; 49a+70b; 49a+71b; 49a+72b; 49a+73b; 4
9a+74b; 49a+75b; 49a+76b;49a+77b; 49a+78b; 49a+79b; 49a+80b; 49a+81b; 49a+82b; 4
9
a+83b;
49a +84b; 49a+85b;49a+86b; 49a+87b; 49a+88b; 49a+89b; 49a+90b; 49a+91b; 49a+92b;
49a+93b;49a+94b; 49a+95b; 49a+96b; 49a+97b; 50a+1b; 50a + 2b; 50a + 3b; 50a+4b;
50a+5b;50a+6b; 50a+7b; 50a+8b; 50a+9b; 50a+10b; 50a+11b; 50a+12b; 50a+13b; 50a+
14b;50a+15b; 50a+16b; 50a+17b; 50a+18b; 50a+19b; 50a+20b; 50a+21b; 50a+22b;50a+2
3b; 50a+24b; 50a+25b; 50a+26b; 50a+27b; 50a+28b; 50a+29b; 50a+30b;50a+31b; 50a+3
2b; 50a+33b; 50a+34b; 50a+35b; 50a+36b; 50a+37b; 50a+38b;50a+39b; 50a+40b; 50a+4
1b; 50a+42b; 50a+43b; 50a+44b; 50a+45b; 50a+46b;50a+47b; 50a+48b; 50a+49b; 50a+5

0b; 50a+51b; 50a+52b; 50a+53b; 50a+54b;50a+55b; 50a+55b; 50a+57b; 50a+58b; 50a+5
9b; 50a+60b; 50a+61b; 50a+62b;50a+63b; 50a+64b; 50a+65b; 50a+66b; 50a+67b; 50a+6
8b; 50a+69b; 50a+70b;50a+71b; 50a+72b; 50a+73b; 50a+74b; 50a+75b; 50a+76b; 50a+7
7b; 50a+78b;50a+79b; 50a+80b; 50a+81b; 50a+82b; 50a+83b; 50a+84b; 50a+85b; 50a+8
6b;50a+87b; 50a+88b; 50a+89b; 50a+90b; 50a+91b; 50a+92b; 50a+93b; 50a+94b;50a+95
b; 50a+96b; 50a+97b; 51a+1b; 51a + 2b; 51a + 3b; 51a+4b; 51a+5b; 51a+6b;51a+7b;
51a+8b; 51a+9b; 51a+10b; 51a+11b; 51a+12b; 51a+13b; 51a+14b; 51a+15b;51a+16b; 51
a+17b; 51a+18b; 51a+19b; 51a+20b; 51a+21b; 51a+22b; 51a+23b;51a+24b; 51a+25b; 51
a+26b; 51a+27b; 51a+28b; 51a+29b; 51a+30b; 51a+31b;51a+32b; 51a+33b; 51a+34b; 51
a+35b; 51a+36b; 51a+37b; 51a+38b; 51a+39b;51a+40b; 51a+41b; 51a+42b; 51a+43b; 51
a+44b; 51a+45b; 51a+46b; 51a+47b;51a+48b; 51a+49b; 51a+50b; 51a+51b; 51a+52b; 51
a+53b; 51a+54b; 51a+55b;51a+55b; 51a+57b; 51a+58b; 51a+59b; 51a+60b; 51a+61b; 51
a+62b; 51a+63b;51a+64b; 51a+65b; 51a+66b; 51a+67b; 51a+68b; 51a+69b; 51a+70b; 51
a+71b;51a+72b; 51a+73b; 51a+74b; 51a+75b; 51a+76b; 51a+77b; 51a+78b; 51a+79b;51a
+80b; 51a+81b; 51a+82b; 51a+83b; 51a+84b; 51a+85b; 51a+86b; 51a+87b;51a+88b; 51a
+89b; 51a+90b; 51a+91b; 51a+92b; 51a+93b; 51a+94b; 51a+95b;51a+96b; 51a+97b; 52a
+1b; 52a + 2b; 52a + 3b; 52a+4b; 52a+5b; 52a+6b; 52a+7b;52a+8b; 52a+9b; 52a+10b;
52a+11b; 52a+12b; 52a+13b; 52a+14b; 52a+15b; 52a+16b;52a+17b; 52a+18b; 52a+19b;
52a+20b; 52a+21b; 52a+22b; 52a+23b; 52a+24b;52a+25b; 52a+26b; 52a+27b; 52a+28b;
52a+29b; 52a+30b; 52a+31b; 52a+32b;52a+33b; 52a+34b; 52a+35b; 52a+36b; 52a+37b;
52a+38b; 52a+39b; 52a+40b;52a+41b; 52a+42b; 52a+43b; 52a+44b; 52a+45b; 52a+46b;
52a+47b; 52a+48b;52a+49b; 52a+50b; 52a+51b; 52a+52b; 52a+53b; 52a+54b; 52a+55b;
52a+55b;52a+57b; 52a+58b; 52a+59b; 52a+60b; 52a+61b; 52a+62b; 52a+63b; 52a+64b;
52a+65b; 52a+66b; 52a+67b; 52a+68b; 52a+69b; 52a+70b; 52a+71b; 52a+72b;52a+73b;
52a+74b; 52a+75b; 52a+76b; 52a+77b; 52a+78b; 52a+79b; 52a+80b;52a+81b; 52a+82b;
52a+83b; 52a+84b; 52a+85b; 52a+86b; 52a+87b; 52a+88b;52a+89b; 52a+90b; 52a+91b;
52a+92b; 52a+93b; 52a+94b; 52a+95b; 52a+96b;52a+97b; 53a+1b; 53a + 2b; 53a + 3b;
53a+4b; 53a+5b; 53a+6b; 53a+7b; 53a+8b;53a+9b; 53a+10b; 53a+11b; 53a+12b; 53a+1
3b; 53a+14b; 53a+15b; 53a+16b; 53a+17b;53a+18b; 53a+19b; 53a+20b; 53a+21b; 53a+2
2b; 53a+23b; 53a+24b; 53a+25b;53a+26b; 53a+27b; 53a+28b; 53a+29b; 53a+30b; 53a+3
1b; 53a+32b; 53a+33b;53a+34b; 53a+35b; 53a+36b; 53a+37b; 53a+38b; 53a+39b; 53a+4
0b; 53a+41b;53a+42b; 53a+43b; 53a+44b; 53a+45b; 53a+46b; 53a+47b; 53a+48b; 53a+4
9b;53a+50b; 53a+51b; 53a+52b; 53a+53b; 53a+54b; 53a+55b; 53a+55b; 53a+57b;53a+58
b; 53a+59b; 53a+60b; 53a+61b; 53a+62b; 53a+63b; 53a+64b; 53a+65b;53a+66b; 53a+67
b; 53a+68b; 53a+69b; 53a+70b; 53a+71b; 53a+72b; 53a+73b;53a+74b; 53a+75b; 53a+76
b; 53a+77b; 53a+78b; 53a+79b; 53a+80b; 53a+81b;53a+82b; 53a+83b; 53a+84b; 53a+85
b; 53a+86b; 53a+87b; 53a+88b; 53a+89b;53a+90b; 53a+91b; 53a+92b; 53a+93b; 53a+94
b; 53a+95b; 53a+96b; 53a+97b; 54a+1b;54a + 2b; 54a + 3b; 54a+4b; 54a+5b; 54a+6b;
54a+7b; 54a+8b; 54a+9b; 54a+10b;54a+11b; 54a+12b; 54a+13b; 54a+14b; 54a+15b; 54
a+16b; 54a+17b; 54a+18b;54a+19b; 54a+20b; 54a+21b; 54a+22b; 54a+23b; 54a+24b; 54
a+25b; 54a+26b;54a+27b; 54a+28b; 54a+29b; 54a+30b; 54a+31b; 54a+32b; 54a+33b; 54
a+34b;54a+35b; 54a+36b; 54a+37b; 54a+38b; 54a+39b; 54a+40b; 54a+41b; 54a+42b;54a
+43b; 54a+44b; 54a+45b; 54a+46b; 54a+47b; 54a+48b; 54a+49b; 54a+50b;54a+51b; 54a
+52b; 54a+53b; 54a+54b; 54a+55b; 54a+55b; 54a+57b; 54a+58b;54a+59b; 54a+60b; 54a
+61b; 54a+62b; 54a+63b; 54a+64b; 54a+65b; 54a+66b;54a+67b; 54a+68b; 54a+69b; 54a
+70b; 54a+71b; 54a+72b; 54a+73b; 54a+74b;54a+75b; 54a+76b; 54a+77b; 54a+78b; 54a
+79b; 54a+80b; 54a+81b; 54a+82b;54a+83b; 54a+84b; 54a+85b; 54a+86b; 54a+87b; 54a
+88b; 54a+89b; 54a+90b;54a+91b; 54a+92b; 54a+93b; 54a+94b; 54a+95b; 54a+96b; 54a
+97b; 55a+1b; 55a +2b; 55a + 3b; 55a+4b; 55a+5b; 55a+6b; 55a+7b; 55a+8b; 55a+9b;
55a+10b; 55a+11b;55a+12b; 55a+13b; 55a+14b; 55a+15b; 55a+16b; 55a+17b; 55a+18b;

55a+19b;55a+20b; 55a+21b; 55a+22b; 55a+23b; 55a+24b; 55a+25b; 55a+26b; 55a+27b; 55a+28b; 55a+29b; 55a+30b; 55a+31b; 55a+32b; 55a+33b; 55a+34b; 55a+35b;55a+36b; 55a+37b; 55a+38b; 55a+39b; 55a+40b; 55a+41b; 55a+42b; 55a+43b;55a+44b; 55a+45b; 55a+46b; 55a+47b; 55a+48b; 55a+49b; 55a+50b; 55a+51b;55a+52b; 55a+53b; 55a+54b; 55a+55b; 55a+55b; 55a+57b; 55a+58b; 55a+59b;55a+60b; 55a+61b; 55a+62b; 55a+63b; 55a+64b; 55a+65b; 55a+66b; 55a+67b;55a+68b; 55a+69b; 55a+70b; 55a+71b; 55a+72b; 55a+73b; 55a+74b; 55a+75b;55a+76b; 55a+77b; 55a+78b; 55a+79b; 55a+80b; 55a+81b; 55a+82b; 55a+83b;55a+84b; 55a+85b; 55a+86b; 55a+87b; 55a+88b; 55a+89b; 55a+90b; 55a+91b;55a+92b; 55a+93b; 55a+94b; 55a+95b; 55a+96b; 55a+97b; 56a+1b; 56a + 2b; 56a +3b; 56a+4b; 56a+5b; 56a+6b; 56a+7b; 56a+8b; 56a+9b; 56a+10b; 56a+11b; 56a+12b;56a+13b; 56a+14b; 56a+15b; 56a+16b; 56a+17b; 56a+18b; 56a+19b; 56a+20b;56a+21b; 56a+22b; 56a+23b; 56a+24b; 56a+25b; 56a+26b; 56a+27b; 56a+28b;56a+29b; 56a+30b; 56a+31b; 56a+32b; 56a+33b; 56a+34b; 56a+35b; 56a+36b;56a+37b; 56a+38b; 56a+39b; 56a+40b; 56a+41b; 56a+42b; 56a+43b; 56a+44b;56a+45b; 56a+46b; 56a+47b; 56a+48b; 56a+49b; 56a+50b; 56a+51b; 56a+52b;56a+53b; 56a+54b; 56a+55b; 56a+55b; 56a+57b; 56a+58b; 56a+59b; 56a+60b;56a+61b; 56a+62b; 56a+63b; 56a+64b; 56a+65b; 56a+66b; 56a+67b; 56a+68b;56a+69b; 56a+70b; 56a+71b; 56a+72b; 56a+73b; 56a+74b; 56a+75b; 56a+76b;56a+77b; 56a+78b; 56a+79b; 56a+80b; 56a+81b; 56a+82b; 56a+83b; 56a+84b;56a+85b; 56a+86b; 56a+87b; 56a+88b; 56a+89b; 56a+90b; 56a+91b; 56a+92b; 56a+93b;56a+94b; 56a+95b; 56a+96b; 56a+97b; 57a+1b; 57a + 2b; 57a + 3b; 57a+4b; 57a+5b;57a+6b; 57a+7b; 57a+8b; 57a+9b; 57a+10b; 57a+11b; 57a+12b; 57a+13b; 57a+14b;57a+15b; 57a+16b; 57a+17b; 57a+18b; 57a+19b; 57a+20b; 57a+21b; 57a+22b;57a+23b; 57a+24b; 57a+25b; 57a+26b; 57a+27b; 57a+28b; 57a+29b; 57a+30b;57a+31b; 57a+32b; 57a+33b; 57a+34b; 57a+35b; 57a+36b; 57a+37b; 57a+38b;57a+39b; 57a+40b; 57a+41b; 57a+42b; 57a+43b; 57a+44b; 57a+45b; 57a+46b;57a+47b; 57a+48b; 57a+49b; 57a+50b; 57a+51b; 57a+52b; 57a+53b; 57a+54b;57a+55b; 57a+55b; 57a+57b; 57a+58b; 57a+59b; 57a+60b; 57a+61b; 57a+62b;57a+63b; 57a+64b; 57a+65b; 57a+66b; 57a+67b; 57a+68b; 57a+69b; 57a+70b;57a+71b; 57a+72b; 57a+73b; 57a+74b; 57a+75b; 57a+76b; 57a+77b; 57a+78b;57a+79b; 57a+80b; 57a+81b; 57a+82b; 57a+83b; 57a+84b; 57a+85b; 57a+86b;57a+87b; 57a+88b; 57a+89b; 57a+90b; 57a+91b; 57a+92b; 57a+93b; 57a+94b;57a+95b; 57a+96b; 57a+97b; 58a+1b; 58a + 2b; 58a + 3b; 58a+4b; 58a+5b; 58a+6b;58a+7b; 58a+8b; 58a+9b; 58a+10b; 58a+11b; 58a+12b; 58a+13b; 58a+14b; 58a+15b;58a+16b; 58a+17b; 58a+18b; 58a+19b; 58a+20b; 58a+21b; 58a+22b; 58a+23b;58a+24b; 58a+25b; 58a+26b; 58a+27b; 58a+28b; 58a+29b; 58a+30b; 58a+31b;58a+32b; 58a+33b; 58a+34b; 58a+35b; 58a+36b; 58a+37b; 58a+38b; 58a+39b;58a+40b; 58a+41b; 58a+42b; 58a+43b; 58a+44b; 58a+45b; 58a+46b; 58a+47b;58a+48b; 58a+49b; 58a+50b; 58a+51b; 58a+52b; 58a+53b; 58a+54b; 58a+55b;58a+55b; 58a+57b; 58a+58b; 58a+59b; 58a+60b; 58a+61b; 58a+62b; 58a+63b;58a+64b; 58a+65b; 58a+66b; 58a+67b; 58a+68b; 58a+69b; 58a+70b; 58a+71b;58a+72b; 58a+73b; 58a+74b; 58a+75b; 58a+76b; 58a+77b; 58a+78b; 58a+79b;58a+80b; 58a+81b; 58a+82b; 58a+83b; 58a+84b; 58a+85b; 58a+86b; 58a+87b;58a+88b; 58a+89b; 58a+90b; 58a+91b; 58a+92b; 58a+93b; 58a+94b; 58a+95b;58a+96b; 58a+97b; 59a+1b; 59a + 2b; 59a + 3b; 59a+4b; 59a+5b; 59a+6b; 59a+7b;59a+8b; 59a+9b; 59a+10b; 59a+11b; 59a+12b; 59a+13b; 59a+14b; 59a+15b; 59a+16b;59a+17b; 59a+18b; 59a+19b; 59a+20b; 59a+21b; 59a+22b; 59a+23b; 59a+24b;59a+25b; 59a+26b; 59a+27b; 59a+28b; 59a+29b; 59a+30b; 59a+31b; 59a+32b;59a+33b; 59a+34b; 59a+35b; 59a+36b; 59a+37b; 59a+38b; 59a+39b; 59a+40b;59a+41b; 59a+42b; 59a+43b; 59a+44b; 59a+45b; 59a+46b; 59a+47b; 59a+48b;59a+49b; 59a+50b; 59a+51b; 59a+52b; 59a+53b; 59a+54b; 59a+55b; 59a+55b;59a+57b; 59a+58b; 59a+59b; 59a+60b; 59a+61b; 59a+62b; 59a+63b; 59a+64b;59a+65b; 59a+66b; 59a+67b; 59a+68b; 59a+69b; 59a+70b; 59a+71b; 59a+72b;59a+73b; 59a+74b; 59a+75b; 59a+76b; 59a+77b; 59a+78b; 59a+79b; 59a+80b;59a+81b; 59a+82b; 59a+8

3b; 59a+84b; 59a+85b; 59a+86b; 59a+87b; 59a+88b;59a+89b; 59a+90b; 59a+91b; 59a+92b; 59a+93b; 59a+94b; 59a+95b; 59a+96b;59a+97b; 60a+1b; 60a + 2b; 60a + 3b; 60a+4b; 60a+5b; 60a+6b; 60a+7b; 60a+8b;60a+9b; 60a+10b; 60a+11b; 60a+12b; 60a+13b; 60a+14b; 60a+15b; 60a+16b; 60a+17b;60a+18b; 60a+19b; 60a+20b; 60a+21b; 60a+22b; 60a+23b; 60a+24b; 60a+25b;60a+26b; 60a+27b; 60a+28b; 60a+29b; 60a+30b; 60a+31b; 60a+32b; 60a+33b;60a+34b; 60a+35b; 60a+36b; 60a+37b; 60a+38b; 60a+39b; 60a+40b; 60a+41b;60a+42b; 60a+43b; 60a+44b; 60a+45b; 60a+46b; 60a+47b; 60a+48b; 60a+49b;60a+50b; 60a+51b; 60a+52b; 60a+53b; 60a+54b; 60a+55b; 60a+55b; 60a+57b;60a+58b; 60a+59b; 60a+60b; 60a+61b; 60a+62b; 60a+63b; 60a+64b; 60a+65b;60a+66b; 60a+67b; 60a+68b; 60a+69b; 60a+70b; 60a+71b; 60a+72b; 60a+73b;60a+74b; 60a+75b; 60a+76b; 60a+77b; 60a+78b; 60a+79b; 60a+80b; 60a+81b;60a+82b; 60a+83b; 60a+84b; 60a+85b; 60a+86b; 60a+87b; 60a+88b; 60a+89b;60a+90b; 60a+91b; 60a+92b; 60a+93b; 60a+94b; 60a+95b; 60a+96b; 60a+97b; など。

【０５７５】

本発明の一定の実施例の範囲内で、治療上の組成物はまた、放射線不透過性の音波発生物質および磁気共鳴映像法（MRI）反応物質（例：MRI造影剤）からなり、超音波、透視および／またはMRIの下での組成物の可視化を支援することができる。例えば、組成物は、（例：粉末タンタル、タングステン、炭酸バリウム、酸化ビスマス、硫酸バリウム、メトラズイミド、イオパミドール、イオヘキソール、イオプロミド、イオビトリドール、イオメプロール、イオペントール、イオベルソール、イオキシラン、イオジキサノール、イオトロラン、アセトリゾ酸誘導体、ジアトリゾ酸誘導体、イオタラム酸誘導体、イオキシタラム酸誘導体、メトリゾ酸誘導体、ヨーダミド、リポフィリック剤、ヨージパミドおよびイオグリカム酸などの物質をもつ音波発生または放射線不透過物質による製造、または吸音表面を提示するミクロスフェアまたは泡の添加による）音波発生または放射線不透過性でありうる。MRIの下での可視化について、造影剤（例：ガドリニウム（III）キレートまたは酸化鉄化合物）を組成物に混入することができる。

【０５７６】

その代わりとしては、組成物はさらに、蛍光、またはその他の分光手段を用いて可視光線の下で可視化することもできる。この目的で含めることのできる可視化剤には、染料、顔料、およびその他の有色剤がある。一つの態様では、組成物はさらに生体内・外での組成物の可視化を改善するために着色剤を含めることもできる。大抵の場合、宿主に送達された段階での組成物の可視化は難しく、特に移植片または組織の縁部ではそうである。この問題の発生または重大度を低減または消去するために、着色剤を組成物に混入することができる。着色剤は独自の色、より高い対照性、独自の蛍光特色を組成物に提供する。一つの態様では、すぐに可視（可視光線の下または蛍光技術を用いて）でき、移植片部位と簡単に区別できるような着色を含有する組成物が提供される。別の態様においては、液体または半固体組成物に着色剤を含有することができる。例えば、二つの成分の混合物からなる一つの成分を、生体外または生体内で混合したとき、その混合物が十分に着色されるように、着色することができる。

【０５７７】

着色剤には、例えば、内因性化合物（例：アミノ酸またはビタミン）または栄養素または食品であり、疎水性または親水性化合物でもありうる。好ましくは、使用される濃度において、着色剤には非常に低い毒性または全く毒性がない。ほかに好ましいものとしては、β-カロチンなどの安全かつ吸収を通して体内に通常取り込まれる着色剤である。着色された栄養素（可視光下）の代表実施例には、ビタミンA（黄色）などの脂肪可溶性ビタミン、ビタミンB12（ピンク-赤色）や葉酸（黄色-オレンジ）などの水溶性ビタミン、β-カロチン（黄色-紫色）やリコペン（赤色）などのカロテノイドがある。着色剤のその他の例には、アントシアニン(紫）およびサフラン抽出物（濃赤)などの天然産物（ベリーおよび果実）抽出物がある。着色剤は、α-トコフェロールキノール（ビタミンE誘導体）またはL-トリプトファン蛍光性またはリン光性の化合物でありうる。

【０５７８】
一つの態様において、本発明の組成には、染料とも呼ばれる一つまたは複数の着色剤も含まれ、これが、ゲルなどの組成物へ観察可能な配色を与える有効量だけ存在する。着色剤の例には、F. D. & C染料として知られている食品に適した染料、およびブドウ皮抽出物、ビーツの赤い粉末、β-カロチン、アナトー、カルミン、ターメリック、パプリカなどのなどの天然着色剤がある。上記の着色化合物の誘導体、類似体、および異性体も使用することができる。着色剤を移植片または治療的組成物に混入する方法は、着色剤の特性および望ましい位置によりさまざまである。例えば、疎水性基質に対しては疎水性着色剤を選択することができる。ミセルなどの担体基質に着色剤を混入することができる。更に、さらに色やその度合いを制御するために、環境のpH値を制御することもできる。

【０５７９】
一つの態様では、本発明の組成物には、組成物を保護および／または組成物内での細菌増殖を阻害する上で効果的な量で存在する、一つまたは複数の防腐剤または静菌剤（例えば、ビスマストリブロモフェノラート、メチルヒドロキシ安息香酸、バシトラシン、エチルヒドロキシ安息香酸、プロピル ヒドロキシ安息香酸、エリスロマイシン、クロロクレゾール、塩化ベンザルコニウム、および類似物など）がある。防腐剤の例には、パラオキシ安息香酸エステル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェンエチルアルコール、脱水酢酸、ソルビン酸などがある。一つの態様では、本発明の組成物には、一つまたは複数の殺菌性（殺菌性としても知られる）薬剤がある。

【０５８０】
一つの態様において、本発明の組成には、有効量だけ含まれる一つまたは複数の酸化防止剤がある。酸化防止剤の例には、亜硫酸塩剤、αトコフェロール、β-カロチンおよびアルコルビン酸がある。

【０５８１】
更に、本発明の治療組成物は、好ましくは少なくとも数カ月間という安定した寿命期間を持つべきであり、滅菌条件下で製造・維持することができる。組成物は、無菌環境の下で調製することで滅菌化でき、および／または当技術分野で知られている方法を用いて終端が滅菌化される。滅菌形体で組成物を調製するために、これらの方法を組み合わせたものを使用することもできる。滅菌はまた、ガンマ放射線または電子ビームでの滅菌方法を終端で使用することでも発生しえる。

【０５８２】
一つの態様では、本発明の化合物と組成物は無菌化されている。多くの医薬品が滅菌状で製造されており、この基準はUSP XXII <1211>で定義されている。「USP」という用語は、米国薬局方（U.S. Pharmacopeia、www.usp.org（メリーランド州ロックビル）を参照）の意味である。この実施例の滅菌は、業界で認められ、USPXXII <1211>に列挙されている多数の方法により達成することができるが、これにはガス滅菌、電離放射、また適切な場合はろ過がある。滅菌は、無菌処理という用語が使われる方法で維持することができ、これはUSPXXII <1211>でまた定義されている。ガス滅菌に使用される認容可能なガスには、エチレンオキシドがある。電離放射方法に使用される認容可能な放射種類には、ガンマ（例えばコバルト60ソース）および電子ビームがある。ガンマ放射の通常の投射量は2.5MRadである。ろ過は、適切な気孔サイズ（0.22 μmなど）で、ポリテトラフルオロエチレン（Teflon、E.I. DuPont De Nemoursand Company（デラウェア州ウィルミントン）製など）の適切な材料のフィルターを使用して達成できる。

【０５８３】
別の面において、本発明の組成物は、その意図された目的（つまり、薬剤の成分として）に使用されるものとして容器に閉じ込められる。重要な容器の特性は、水またはその他の水媒体、例えば生理食塩水などの構成媒体の添加を可能にする空間、光エネルギーによる容器内の組成物の損傷を防ぐための許容光透過率の特性（USP XXII <661>を参照)、容器物質内の抽出物の合格限界（USP XXIIを参照)、湿分（USP XXII<671>を参照）または酸素に対する受容できるバリアー能力である。酸素浸透の場合、これは高純度窒素などの不

活性ガス、アルゴンなどの希ガスの陽圧を容器に含むことで制御することができる。

【０５８４】

医薬品用容器の製造に使用される通常の物質には、USP Type I～III およびType NP ガラス (USP XXII <661>を参照)、ポリエチレン、Teflon、シリコーンおよびグレーブチルゴムがある。非経口薬については、USPTypes I～IIIガラスおよびポリエチレンが好ましい。

【０５８５】

E.　組成物を利用した方法

本発明の組成物は、さまざまな方法で使用することができる。例えば、組成物は(a) 組織の癒着の防止、(b) 炎症性関節炎の処置や防止、(c) 軟骨の喪失の防止、(d) 肥厚性瘢痕／ケロイドの処置または防止、(e)血管系の病気の処置または阻止、および (f) 医療装置や移植片の被膜に対して使用することができる。いくつかの特定の用途については、以下で詳細に説明する。

【０５８６】

癒着防止

癒着の防止は癒着(外科用接着)の防止で使用するための装置を提供する。ポリマー組成物には一つまたは複数の薬理活性剤(瘢痕化抑制剤など)があり、外科癒着の成長および／または進行に含まれる細胞プロセスおよび／または非細胞プロセスの薬理学的代替方法を提供する。薬理活性剤は、繊維性組織または瘢痕組織の形成を阻害することによって外科癒着を低減できると説明されている。別の態様において、本発明は、瘢痕化抑制剤または瘢痕化抑制剤を含む組成物を包含した外科癒着バリアーを提供する。

【０５８７】

外科癒着は瘢痕組織の異常な、繊維帯で、治療過程の結果として体内に形成され、腹部、婦人科、心臓、脊髄、形成、血管、ENT、眼科、泌尿、神経、整形外科を含め、開腹もしくは最小の侵襲的外科処置が続く。外科癒着は一般に、体内の隣接する損傷部位間に形成される結合組織構造である。手短に述べると、損傷部位は炎症反応や治癒反応を引き起こし、ついには治癒や瘢痕組織形成に至る。瘢痕化が繊維性組織帯または隣接する解剖学的構造の付着(分離可能)の原因となる場合、外科癒着の形成が発生したと言う。接着は薄くて、簡単に分離可能な構造から外科的な解剖によってのみ分離可能な密度の高い、強靱な線維構造まで多岐にわたっている。癒着の多くは良性であるものの、重大な臨床問題を引き起こし、反復外科処置の主要な原因となるものも一部にはある。癒着の解離にかかわる外科的外傷がその全過程を繰り返すため、癒着の解離手術(癒着剥離術)が失敗して再発をもたらすことがしばしばある。癒着の外科的解離は重大な臨床問題で、米国では2002年473,000件の癒着剥離術が実施されたと推定される。DRG(診断群別分類)によると、これらの処置で請求された入院費は少なく見積もっても年間100億ドルになると見込まれる。

【０５８８】

すべての処置には手術組織へのある程度の外傷がかかわるため、ほとんどすべての手順(成功裏に行われたものを含む)が臨床的に重要な接着形成を引き起こす可能性を持っている。癒着は、切開、操作、撤回または縫合などの外科的外傷によって、また炎症、感染(真菌やミコバクテリウムなど)、出血または異物の存在から引き起こされることがある。外科的外傷は組織の乾燥、虚血、または温熱性損傷にも起因することがある。外科癒着の原因はさまざまであるため、手術がいわゆる低侵襲(カテーテルベースの治療、腹腔鏡検査法など)によるものであるか、一つまたは複数の比較的大きな切開を含む標準の開腹技術によるものであるとを問わず形成の存在する可能性がある。外科的処置は潜在的な複雑さを抱えているものの、外科癒着はGI手術(腸閉塞症を引き起こす)、婦人科の手術(疼痛および／または不妊症を引き起こす)、腱修復(短縮と屈曲変形を引き起こす)、関節被膜処置(被膜拘縮を引き起こす)、および神経と筋肉の修復処置(機能の低減と喪失を引き起こす)において特に問題がある。

【０５８９】

外科癒着はさまざまな、しばしば深刻で予測不能な臨床上の合併症を引き起こすことが

あるが、その中には元の処置の完了後数年たってからようやく現れるものもある。外科癒着の合併症は外科治療の失敗の大きな原因であり、腸閉塞症状および不妊症の主要原因である。その他の癒着関連の合併症には慢性の背痛と骨盤痛、腸閉塞、尿道閉塞および排尿障害がある。癒着により引き起こされた術後の合併症を取り除くには、通常別の手術を行う必要がある。しかし、その次の手術は前の手術の結果として形成された癒着により、さらに複雑なものとなる。それに加えて、2番目の手術はさらなる癒着を引き起こし、また外科的合併症を併発する可能性が高い。

【０５９０】

医療装置と移植片の配置も、外科癒着が発生する危険性を高める。上記の仕組みに加えて、免疫システムが移植片を異物として認識する場合、移植された装置は「異物」反応を発生させ、これが炎症反応を結果として生み、その後に瘢痕組織の形成が続くことがある。医療装置の配置に対応する異物反応の特定の形態は、瘢痕組織の被膜(被膜化)の移植片に完全に封入(「ウォールオフ」)される。移植された装置と移植片の繊維被膜化は処置を複雑にすることがあるが、豊胸手術と乳房再建手術、関節取り替え手術、ヘルニア修復手術、人工血管グラフト手術、ステント留置、および脳外科的手術は特にこの合併症を引き起こしがちである。それぞれの場合、移植片は繊維性結合組織の被膜により被膜化され、外科移植片(豊胸インプラント、人工関節、外科用メッシュ、血管グラフト、ステンとまたは硬膜パッチ)の機能を充分に発揮しなかったり損なったりする。

【０５９１】

癒着は通常、術後最初の数日以内に始まって形成される。一般に、癒着形成は炎症反応であり、さまざまな因子が放出され、血管透過性が増加し、その結果としてフィブリノゲン流入と線維素沈着がもたらされる。この蓄積は、隣接する組織を架橋する基を形成する。線維芽細胞は蓄積し、基に付着し、コラーゲンを蒸着し、血管形成を誘発する。この被膜化現象が術後4～5日以内に阻止される場合、癒着形成は阻害される。

【０５９２】

(1) 線維素沈着の防止、(2)局所組織炎症の低減、および (3) 線維素沈着の除去を含め、癒着防止のさまざまなモデルを考察した。繊維素沈着は、機械的である物理的バリアーまたは粘着性溶液からなる物理的バリアーの使用を通して阻止される。バリアーには隣接する組織が互いに接触することを物理的に阻止し、それによって互いに瘢痕化する可能性を低減するという利点がある。多くの治験責任医師と市販製品は癒着防止バリアーを利用しているが、技術的な困難が数え切れないほど存在し、かなりの欠陥率が報告されてきた。炎症は、コルチコステロイドや非ステロイド抗炎症剤などの薬剤の投与によって低減される。しかし、動物のモデルでのこれらの薬剤の使用結果は、炎症反応の程度および全身的な副作用による投与量制限により、促進するものとはならなかった。最後に、タンパク質分解および線維素溶解酵素を使用して線維素沈着の除去が調査された。これらの酵素の臨床使用は潜在的な合併症を抱えているため、術後に出血多量を引き起こす可能性がある(処置が成功するには手術による止血が重要である)。

【０５９３】

外科癒着を阻止するために多くのポリマー組成物(外科癒着バリアーなど)が、本発明の実行において、単独で、または一つまたは複数の瘢痕化抑制剤と組み合わせて、使用することができる。特定のポリマー組成物自体が手術部位での繊維性組織の形成を予防することができる点に留意する必要がある。一定の実施例において、ポリマー組成物は組織表面や器官間でバリアーを形成できる。

【０５９４】

例えば、外科癒着バリアーは、組織表面に被覆することができ、また50,000個以上の分子量を有し濃度が重量で0.01～15 %の範囲にわたる親水性の高分子物質 (例：ポリペプチドまたは多糖類) の水溶液から構成することができる。米国特許第6,464,970号を参照。外科癒着バリアーは、少なくとも三つの反応性化合物を持ち、それぞれが少なくとも一つの官能基のある高分子核をもつ、架橋可能なシステムとすることができる。米国特許第6,458,889号を参照。外科癒着バリアーは治療薬の有無に関係なく、ゲル化しないポリオキ

シアルキレン組成物から構成することができる。米国特許第6,436,425号を参照。外科癒着バリアーは、単球またはマクロファージの侵入を防ぐために5%以上の酸性硫酸塩および硫黄の含有量を有する陰イオン性ポリマーから構成できる。米国特許第6,417,173号を参照。外科癒着バリアーは、界面活性剤、ペントキシフィリンおよびポリオキシアルキレンポリエーテルを含む水性組成物でもよい。米国特許第6,399,624号を参照。外科癒着バリアーは、生物学的活性のある化合物を組み込むために使用可能な基質が形成されるように、一方は求核基があり、他方には求電子性基がある、架橋した二つの合成ポリマーで構成することができる。米国特許第6,323,278、6,166,130、6,051,648および5,874,500号を参照。外科癒着バリアーはヒアルロン酸組成物で構成することが可能で、米国特許第6,723,709、6,531,147、および6,464,970号にその記載がある。外科癒着バリアーは、重合化開始剤を組織に塗布し、その後紫外線の影響下においてフリーラジカルを用いて重合化が可能な水溶性マクロマで覆うことで形成されるポリマー組織の被覆でもよい。米国特許第6,177,095および6,083,524号を参照。外科癒着バリアーは、組織表面に発される流動的なプレポリマー物質から構成され、その後、塗布された物質の非流動的ポリマー形状への変換を開始するために原位置で活性化エネルギーに晒すこともできる。米国特許第6,004,547および5,612,050号を参照。外科癒着バリアーは、水環境と接触した時点で従属のヒドロゲル集団と選択的、部分的な関連付けを行える、ヒドロゲルを形成する共重合体、自己溶媒共重合体および吸収性ポリエステル共重合体でもよい。米国特許第5,612,052号を参照。外科癒着バリアーは細胞侵入や繊維形成の阻害(例：デルマタン硫酸、デキストラン硫酸塩、ペントサン多硫化物、またはアルギン酸塩)に有効な陰イオン性ポリマー、および担体が半個体である薬理的に有効な担体でもよい。米国特許第6,756,362、6,127,348および5,994,325号を参照。外科癒着バリアーは、カルボキシ多糖化類および約2.0～約6.0の範囲のpHを持つポリエーテルからなる酸性化ヒドロゲルでもよい。米国特許第6,017,301号を参照。外科癒着バリアーは、神経突起の副産物の阻害に使用され、約40,000～500,000ダルトンの分子量を持つデキストラン硫酸で構成することができる。米国特許第5,705,178号を参照。外科癒着バリアーは、少なくとも部分的に水和され実質的に水相がない断片化した生体適合性ヒドロゲルでもよく、当該ヒドロゲルはゼラチンで構成され、湿潤組織標的部位に送達されるとき吸収される。米国特許第第6,066,325号を参照。外科癒着バリアーは、少なくとも二つの架橋可能な置換基からなる水溶性の、生分解性マクロマーでもよく、重合開始剤の影響下にあるとき局在化された部位で他のマクロマーに架橋する。米国特許第6,465,001号を参照。外科癒着バリアーは、少なくとも一つのアクリルエステルシアノアクリレートモノマーおよび重合化開始剤または加速装置からなる生体適合性接着組成物でもよい。米国特許第6,620,846号を参照。

【０５９５】

一つの実施例において、塗布される組織と共有結合を形成できるポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体または液体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。この実施例では、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコールを酸性溶液(pHは約2～3)に溶かしてから、塩基性バッファ（pH> 約8）を使って組織に同時に塗布される。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸ト

リメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。

【０５９６】

別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０５９７】

単独でまたは繊維形成阻害剤／組成と組み合わせて、繊維性組織の形成予防のために使用できる好ましい高分子基質には、反応性試薬としての、ペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ-スルフヒドリル(4アームのチオールPEG、スルフヒドリル基とポリエチレングリコール バックボーン)の末端の間に連結基を有する構造を含む}およびペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ-サクシニミジルグルタレート(さらにNHS基とポリエチレングリコールバックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む、4アームNHS PE)のいずれか、または双方からなる反応物質から形成される。別の好ましい組成物は、反応性試薬としてのペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラアミノ]（4アームのアミノPEG、アミノ基とポリエチレングリコール バックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む）およびペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-サクシニミジルグルタレート]（さらにNHS基とポリエチレングリコール バックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む、4アームNHS PEG） のいずれかまたは両方を含む。これらの反応物質の化学構造は、例えば米国特許第5,874,500号に示される。状況に応じて、コラーゲンまたはコラーゲン誘

導体(例：メチル化コラーゲン)がポリ(エチレングリコール)含有の反応物質に付加され、治療薬の高分子担体として機能する好ましい交差連結基質または独立した組成物を形成し、繊維性組織の形成予防を助ける。

【０５９８】

本発明に従い一つまたは複数の瘢痕化抑制剤と組み合わせることのできる外科癒着バリアーには、市販の製品も含まれる。繊維形成剤を組み込むことのできる外科癒着バリアー組成物の例には、以下がある。(a) COSTASISまたはCT3 (Angiotech Pharmaceuticals, Inc.、カナダ)などのスプレー可能なコラーゲン含有製剤、(b)COSEALまたはADHIBIT (Angiotech Pharmaceuticals, Inc.)、SPRAYGELまたはDURASEAL (両者ともにConfluent Surgical, Inc.、マサチューセッツ州ボストン)またはfocalseal (Genzyme Corporation、マサチューセッツ州ケンブリッジ)などのスプレー可能なPEG含有製剤、(c)RESTYLANEまたはPERLANE (両者ともにQ-Med AB、スウェーデン)、HYLAFORM (Inamed Corporation、カリフォルニア州サンタバーバラ)、SYNVISC(Biomatrix, Inc.、ニュージャージー州リッジフィールド)、SEPRAFILMまたはSEPRACOAT (両者ともにGenzyme Corporation)などのヒアルロン酸含有製剤、(d) FLOSEAL または TISSEAL (両者ともにBaxter Healthcare Corporation、カリフォルニア州フレモント)などのフィブリノゲン含有製剤、(e) REPEL (Life Medical Sciences, Inc.、ニュージャージー州プリンストン)またはFLOWGEL(Baxter Healthcare Corporation、イリノイ州ディアフィールド)などのポリマーゲル、(f) Dermabond (Johnson & Johnson, Inc.ニュージャージー州ニューブランズウィック)、Indermil (U.S. Surgical Company、コネチカット州ノーウォーク)、Glustitch (Blacklock Medical Products Inc.、カナダ)、Tissumend (VeterinaryProducts Laboratories、アリゾナ州フェニックス)、VetBond(3M Company、ミネソタ州セントポール)、HistoacrylBLUE (Davis & Geck、ミズーリ州セントルイス) およびOrabaseSoothe-N-Seal Liquid Protectant (Colgate-Palmolive Company、ニューヨーク州ニューヨーク)などの外科用接着剤含有シアノアクリレート、(g)Adcon製品群(Wright MedicalTechnology, Inc.で入手可、テネシー州アーリントン)などのデキストラン硫酸塩ゲル 、(h) ADSURF (BritanniaPharmaceuticals Ltd.、英国)などの脂質ベースの組成物および(j) INTERCEED (Ethicon, Inc.、ニュージャージー州サマービル)およびHYDROSORB(MacroPore Biosurgery, Inc.、カリフォルニア州サンディエゴ /Medtronic Sofamor Danek、テネシー州メンフィス)などのフィルム組成物。

【０５９９】

より明確にするために、以下を含む、特定のいくつかの用途と治療の詳細を記載する。

【０６００】

i) 脊髄および脳神経外科手術の癒着防止

背痛は、米国におけるヘルスケア支出の原因として第一位であり、年間500億ドル以上のコスト (世界規模では1,000億ドル) を計上する。米国において1,200万人以上の人々が何らかの形で変性椎間板疾患(DDD) をもち、そのうち10% (120万) について、この問題を矯正すべく手術が必要となる場合がある。

【０６０１】

健康な個人においては、脊柱は強力な関節を形成し移動中に脊髄圧迫を吸収する椎間板により分かれている椎骨プレートから構成されている。椎間板は、線維輪と呼ばれる強靭な線維軟骨被膜に囲まれた髄核と呼ばれるゲル状の内部物質から構成されている。髄核は、グリコサミノグリカンおよび水のゼラチン基質に埋め込まれた、コラーゲン原繊維および結合組織細胞 (線維芽細胞および軟骨細胞に似ている) の緩い枠組みから構成されている。線維輪は、椎体へと固定する線維軟骨の多数の同心円から構成されている。DDDの最も一般的な原因は、線維輪の裂け目が局所的に弱体化した領域を生み、髄核および線維輪の脊柱管および／または脊柱孔への隆起、ヘルニア形成または腐骨化が可能となる場合に発生する。隆起または椎間板ヘルニアは多くの場合、脊髄線維または脊髄神経根線維などの神経組織を圧迫する。損傷した椎間板による脊髄または神経根の圧迫は、神経機能障害(しびれ、弱体化、チクチク感)、壊滅的な疼痛、直腸障害または膀胱障害を招き、長期的障害を引き起こすことがしばしばある。DDDの多くの原因は自然に解決されるが、かなり

の数の患者に対して、低侵襲治療、顕微鏡的ヘルニア摘出術、椎間板の主要な外科的切除、脊椎固定手術(多様な技術および装置を用いた隣接椎骨プレートの固定)、および／または人工的な椎間板の移植などの形式による外科処置が必要となる。本発明は、DDDの外科処置における接着阻害剤または繊維形成阻害剤の塗布または癒着について提供するものである。

【０６０２】

脊椎円板の切除は、大幅な神経脱落症状、特に直腸または膀胱障害が存在する場合に、馬尾症候群において必須かつ緊急性をもつものである。痛みを緩和しより劣る神経学的症状をなくすために選択的に実施することもできる。脊髄神経根は、神経絞扼の共通部位である骨脊柱孔(上下の椎骨間の骨の孔)を通って脊柱管に出る。腰部の手術の間に脊髄孔にアクセスするために、椎弓切除術として知られているプロセスにより、椎骨組織がしばしば切除される。

【０６０３】

破裂椎間板または混入した脊髄神経根管の開腹切除手術（椎弓切除術）について、患者は全身麻酔の下で修正された中腰の姿勢に配置される。後正中線に切開を行い、適切な空間を露出させるために組織を切除し、黄色靱帯を切除し、場合によっては十分な可視化を可能にすべく骨薄膜の一部が除去される。神経根を慎重に後退させてヘルニア形成した断片と輪の欠陥を露出させる。通常、輪における破裂から椎間板の窩洞が開き、髄核の緩い切片は下垂体フォーセップスで除去される。また、椎間板空間の内外側から隔離された椎間板の追加的な切片を慎重に除去し、椎間板空間を強力に灌注して残りの切片もすべて除去する。破裂が硬膜に存在する場合は、フィブリン接着剤でしばしば増強される縫合糸で硬膜を閉じる。組織はその後、吸収性縫合糸で閉じられる。

【０６０４】

Microlumbar 椎間板切除術(顕微鏡下ヘルニア摘出術）は、外来患者手術として実施することができ、椎間板ヘルニア手術または根絞扼の選択肢としては大幅に椎弓切除術に取り代わりつつある。罹患した椎間板の上の棘突起から下の棘突起に1インチの切開を行う。手術用顕微鏡を用いて、黄色靱帯へと切開して、神経根を明確に特定できるまで薄膜から骨を除去する。神経根を慎重に後退させて、輪における破裂が拡大鏡で可視できるようにする。輪状の破裂を通して椎間板の切片を除去するためにマイクロディスクフォーセップスが使用され、また隔離された椎間板切片も除去される。椎弓切除術と同様に、椎間板切片を除去すべく椎間板空間を灌注し、いかなる硬膜の破裂も修復し、組織は吸収性縫合糸で閉じられる。注目すべきは、開腹および内視鏡による椎間板切除術の両方において、前部(腹部）アプローチもまた使用できる点である。頸部および胸部の椎間板切除術は、腰部手術に似ており、後部アプローチ（椎弓切除術と併用して）により、または固定術と併用して後部椎間板切除術を実施することもできる。

【０６０５】

椎弓切除術、椎間板切除術および顕微鏡的ヘルニア摘出術などの腰部の手術では、脊髄硬膜がむき出しにされ、保護されないままになっていることがしあしばある。その結果、硬膜と周囲の組織間で瘢痕組織がしばしば形成される。この瘢痕は損傷した脊柱起立筋から形成され、椎弓切除術部位をオーバーレイする。その結果、筋肉組織ともろい硬膜の間で癒着が発生し、それによって、脊髄と脊髄から出る神経根の流動度が低減し、疼痛、持続性の神経学的症状、術後の回復遅れにつながる。同様に、硬膜外および硬膜組織に発生した癒着は脊髄損傷(例：圧迫と挫滅外傷)症例で合併症を引き起こす。さらに、硬膜内および神経根周辺の瘢痕と接着形成は、実行するのが技術的により困難なその後の(修正および反復)脊髄手術の実施に関係してきた。

【０６０６】

癒着の発生を回避するために、瘢痕を減少するバリアーが硬膜スリーブと椎弓切除後の脊椎傍筋肉組織の間に挿入される。あるいは(またはこれに加えて)、単体でまたは繊維形成阻害剤に含めて、脊髄神経が脊柱管を出椎骨の間のスペース(つまり、椎弓切除術部位)を横切るところで癒着バリアーを脊髄神経の上に被覆(またはその周囲の組織に侵入)でき

る。これにより、オーバレイしている筋肉や露出した海綿質骨から細胞や血管の硬膜上腔内への侵入が低下し、それによって、管筐体、脊髄および／または神経根と関連付けられた合併症が低減する。顕微鏡的ヘルニア摘出術で、バリアーをスプレー、ゲルまたは液体物質として送達し、内視鏡の送達ポートを介して投与できるようにすることは重要である。ここでもまた、単体でまたは繊維形成阻害剤に含めて、脊髄神経が脊柱管を出椎骨の間のスペース(つまり、椎弓切除術部位)を横切るところで癒着バリアーを脊髄神経の上にスプレー(またはその周囲の組織に侵入)できる。本発明はバリアー組成物を開示し、単独でまたは繊維形成阻害剤と組み合わせて使用して、椎間板切除手術および顕微鏡下ヘルニア摘出術中に、直接的、特別送達カテーテルの使用、内視鏡、または針またはその他のアプリケーターによって送達することができる。硬膜欠陥が存在するとき、繊維形成阻害剤は、硬膜の治癒をシエンし、CSFの流れなどの合併症を防止することができる。

【０６０７】

別の態様において、癒着形成は脳神経外科(脳)手術に関連づけられることがある。脳神経外科手術は術後のひどい合併症を伴う可能性があり、外科的外傷および望ましくない繊維形成やグリオーシス(グリオーシスは、グリア細胞活動の結果として脳に発生する瘢痕組織形成である)がしばしば生じる原因となる。頭蓋内出血、感染、脳脊髄液体の漏洩および疼痛の増加は、脳外科的手術後の癒着に起因する合併症を引き起こす。例えば、瘢痕組織が脳外科手術または脊髄手術後に通常の脳脊髄液の循環(CSF)を遮断する場合、流体が蓄積されて周囲組織に圧力を加えて(これにより頭蓋内圧が増し)重度の合併症(鉤回嵌頓、脳損傷、および／または死)を引き起こす。癒着バリアーだけで、または繊維形成阻害剤と組み合わせて、さまざまな脳神経外科手術において、過剰な硬膜瘢痕と接着形成の防止に使用できる。

【０６０８】

脳神経外科手術で外科癒着を防止するために、脊髄手術部位または脳神経外科手術部位(または、人工椎間板、ロッド、ねじ、脊髄ケージ、薬物送達ポンプ、神経刺激装置などの脊椎に配置された移植片の表面、またはドレーン、シャント、薬物送達ポンプ、神経刺激装置などの脳に配置された移植片)に塗布され、単独でまたは治療薬(繊維形成阻害剤または抗感染薬など)が担持された多くの合併症がある。特定のポリマー組成物自体が、脊髄手術または脳神経外科手術部位での繊維性組織の形成を予防することができる点に留意する必要がある。これらの合併症は、単独でまたは繊維形成阻害組成物と組み合わせて、この実施例を行う際に特に有用である。

【０６０９】

外科癒着を防止するための追加治療薬の有無にかかわらず、さまざまなポリマー組成物を脊髄手術または脳神経外科手術部位(例：手術部位の組織に、または移植片と組織界面周辺)に浸漬することができる。

【０６１０】

一つの実施例において、塗布される組織と共有結合を形成できるポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体または液体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。この実施例では、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコールを酸性溶液(pHは約2～3)に溶かしてから、塩基性バッファ（pH> 約8)を使って組織に同時に塗布される。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液または塩基性バッファのいずれかに混入できる。

【０６１１】

別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が

含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ(プロピレングリコール)など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体(BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど)であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。

【０６１２】

別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ(プロピレングリコール)など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体(BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど)であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６１３】

単独でまたは繊維形成阻害剤／組成物と組み合わせて、外科癒着につながる繊維性組織の形成予防のために使用できる好ましい高分子基質は、反応性試薬としての、ペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ-スルフヒドリル(4アームのチオールPEG、スルフヒドリル基とポリエチレングリコール バックボーン)の末端の間に連結基を有する構造を含む)およびペンエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ-サクシニミジルグルタレート(さらにNHS基とポリエチレングリコールバックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む、4アームNHS PEG)がある。別の好ましい組成物は、反応性試薬としてのペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラアミノ](4アームのアミノPEG、アミノ基とポリエチレングリコール バックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む)およびペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ-サクシニミジルグルタレート](さらにNHS基とポリエチレング

リコール バックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む、4アームNHS PEG) のいずれかまたは両方を含む。これらの反応物質の化学構造は、例えば米国特許第5,874,500号に示される。状況に応じて、コラーゲンまたはコラーゲン誘導体(例：メチル化コラーゲン)がポリ(エチレングリコール)含有の反応物質に付加され、治療薬の高分子担体として機能する好ましい交差連結基質または独立した組成物を形成し、繊維性組織の形成予防を助ける。

【０６１４】

外科癒着を防止するための追加繊維形成阻害(および／または抗感染)治療薬の有無にかかわらず、脊髄手術または脳神経外科手術部位(例：手術部位の組織に、または移植片と組織界面周辺)に浸漬することができポリマー組成物のその他の例には、さまざまな市販製品がある。例えば、ConfluentSurgical, Inc.はDURASEALを製造しているが、この薬剤は脳の外科的処置後の縫合された硬膜閉鎖を増強するために設計された合成ヒドロゲルである。Confluent Surgical, Inc.が開発した製品は、例えば、米国特許第号6,379,373に記載されている。FzioMed, Inc. (カリフォルニア州サンルイスオビスポ)はOXIPLEX/SPGelを製造しているが、この薬剤は脊椎手術用の癒着バリアーとして販売されている。OXIPLEX/SP Gelは、椎弓切除術、椎弓切開術、および椎間板切除術の疼痛および神経根症の軽減に使用されている。FzioMed,Inc.が開発している製品は、例えば、米国特許第 6,566,345および6,017,301号に記載されている。Anika Therapeutics,Inc. (マサチューセッツ州ウォバーン)は、脊髄手術後の内部癒着や瘢痕化を阻止するために、INCERT-Sを開発している。INCERT-Sは、ヒアルロン酸を化学的に修正した生体吸収性の潜在的系統群の一部である。Anika Therapeutics, Inc.が開発している製品は、例えば、米国特許第 6,548,081、6,537,979、6,096,727、6,013,679、5,502,081および5,356,883号に記載がある。LifeMedical Sciences, Inc. (ニュージャージー州リトルリバー)は 生体再吸収可能な高分子としてRELIEVEを開発しているが、この薬剤は脊髄手術後の癒着の形成を防止または低減するために設計されたものである。LifeMedical Sciences, Inc.の開発している製品については、米国特許 6,696,499、6,399,624、6,211,249、6,136,333および5,711,958号などで説明されている。Wright Medical Technology, Inc.はAdcon製品群を販売しているが、該薬剤はもともとGliatech,Inc. (オハイオ州ビーチウッド)が、神経経路が露出している後部の腰部椎弓切除術または椎弓切開術で発生する、手術後の硬膜繊維形成を阻害するために開発したデキストラン硫酸ゲルである。ADCONは腰部の脊椎手術後に、脊髄と神経根ぉよび周囲の筋肉と骨の間にバリアーを提供する。ADCON製品群は、例えば、米国特許第6,417,173、6,127,348、6,083,930、5,994,325および5,705,178号で説明されている。

【０６１５】

癒着を予防するために脊髄手術部位または脳神経外科手術部位(または、移植片の表面)に塗布または浸漬され、単独で使用され、または治療薬(例：繊維形成阻害剤および／または抗感染薬)が坦持されたその他の市販物質には、(a)COSTASISまたはCT3などのスプレー可能なコラーゲン含有製剤、(b) COSEAL、ADHIBIT、FocalSeal、またはSPRAYGELなどのスプレー可能なPEG含有製剤、(c) FLOSEALまたはTISSEAL(両者ともに、Baxter Healthcare Corporation、カリフォルニア州フレモント)などのフィブリノゲン含有製剤、(d) RESTYLANE、PERLANE、HYLAFORM、SYNVISC、SEPRAFILMまたはSEPRACOATなどのヒアルロン酸含有製剤、(e)REPELまたはFLOWGELなどの外科移植用ポリマーゲル、(f) Dermabond、Indermil、Glustitch、Tissumend、VetBond、Histoacryl BLUEおよびOrabase Soothe-N-Seal Liquid Protectantなどシアノアクリレートを含有する外科用接着剤、(h)ADSURFなどの脂質ベースの組成物、および (j)INTERCEED (Ethicon, Inc.、ニュージャージー州サマービル)およびHYDROSORB (MacroPore Biosurgery,Inc.、カリフォルニア州サンディエゴ ／Medtronic Sofamor Danek、テネシー州メンフィス)などのフィルム組成物などがある。当業者にとっては、上記で特に引用されていない市販の組成物のみならず次世代および／または今後開発される市販の製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【０６１６】

上述のように、外科癒着を防止するための組成物は脊髄手術部位または脳神経外科手術部位の組織に直接または関節に塗布することができる。ポリマー組成は(治療薬の有無にかかわらず)、本書で説明されたいずれの方法でも投与することができる。典型的な方法には、手術時の直接塗布、内視鏡、超音波、CT、MRI、X線透視による直接塗布、および／または手術部位での装置または移植片の配置と併用した塗布が含まれる。脊髄手術または脳神経外科手術で使用するための装置または移植片の代表実施例としては、硬膜パッチ、人工脊椎(例：人工椎間板、椎間板への注入可能な充填薬剤または膨張性薬剤、脊椎移植片、脊髄核移植片、椎間板スペーサー)、固定ケージ、神経刺激装置、移植可能な薬物送達ポンプ、シャント、ドレーン、電極、および骨固定装置(例：固定プレートおよび骨ねじ)があるが、これらに限定されない。

【０６１７】

繊維形成阻害剤の有無にかかわらず、回復処置または内視鏡による処置の間に、ポリマー組成物を塗布することができる。(a) 外科的処置の前、最中、後で、手術部位の表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置での形成ゲルまたはメッシュとして）に、(b)外科的処置の前、最中、後で、手術部位周辺の組織の表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置での形成ゲルまたはメッシュとして)に 、(c) 手術部位で(硬膜下腔または鞘内など)解剖学的空間への組成物の局所塗布により(この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤)、(d)手術部位の中および周囲の組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (e) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗血小板薬の併用)を使用することもできる。

【０６１８】

医療装置や移植片の配置にかかわる一定の用途において、移植片に隣接する部位(移植片と組織の界面近くが望ましい)で、繊維形成阻害(および／または抗感染)組成物を塗布するのが望ましいこともある。これは、繊維形成阻害剤の有無にかかわらずポリマー組成を塗布することにより、開腹または内視鏡による処置の間に行うことができる。(a)移植処置の前、その間、後に移植片の表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(b) 移植片を移植する直前またはその間、またはその後に、隣接する組織表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(c)移植片の移植前、移植中、または移植後に、移植片および移植片周辺の組織（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)移植片が配置される解剖学的空間(硬膜下腔または鞘内など)への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗血小板薬の併用)を使用することもできる。

【０６１９】

一つの態様において、ポリマー組成物は開腹、内視鏡による処置またはカテーテルベースの処置の形態で組織(または装置／組織の界面)に送達できる。繊維形成阻害剤を外科癒着バリアーに直接混入するか、または上述されるように第二の担体(高分子または非高分子)に混入し、その後癒着バリアーに混入することができる。スプレーまたはゲル状のポリマー組成の代表例には、ポリ(エチレングリコール)基システム、ヒアルロン酸および架橋されたヒアルロン酸組成物がある。これらの組成物は、最終的な組成物として塗布する

か、架橋されたゲルを原位置で形成する物質として塗布することができる。

【０６２０】

別の態様において、活性化ポリマーは生物学的に許容可能なバッファ(pHは6.8未満)に溶解する。生物学的に許容可能な第二のバッファ(pHは7.5超)が存在する場合、結果的に得られた溶液を望ましい組織表面に塗布する。組織部位への反応混合物の塗布は、押し出し、ブラッシング、噴霧、その他の手頃な方法で行う。手術部位への組成の塗布後、余分な溶液は必要に応じて手術部位から取り除く。この時点で、従来の方法(縫合、ステープル、生体接着材料など)により手術部位を閉じることができる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体または液体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。この実施例では、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコールを酸性溶液(pHは約2～3)に溶かしてから、塩基性バッファ（pH> 約8)を使って組織に同時に塗布される。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸

、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６２１】

さらに別の態様では、活性化ポリマーは、固体状で手術部位に塗布することもできる。活性化ポリマーは、ポリマー水和物として塗布された組織表面に反応できる。生物学的に許容可能なバッファ(pH 7.5超)は、固体の活性化ポリマーを塗布する前および／または後に組織に塗布できる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONI

CおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６２２】

ii) 婦人科処置の癒着防止

一つの態様において、癒着形成は婦人科外科手術に関連づけられることがある。術後の癒着は婦人科の大きな手術を受けた患者の60～90%に発生し、工業先進国における不妊の最も一般的な要因の一つとなっている。癒着は卵巣、卵管、腸管または骨盤壁の間で形成される。通常は移動付属器構造(卵巣や卵管)に結合する繊維帯を他の組織に結合することによって、移動付属器構造の移動度、よじれまたは撚りが喪失される。癒着で卵管自体をきつく締め付けたり、圧縮したり、撚ったりする場合、卵巣から卵管への卵子の通路がブロックされ不妊症につながることがある。卵管周囲の癒着は卵子への精子の輸送も干渉され、やはり不妊症の原因となる。その他の癒着関連の合併症には慢性の骨盤痛、性交疼痛症、尿道閉塞および排尿障害がある。

【０６２３】

婦人科癒着の管理用の製品がいくつか市販されており、開発中のものもある。Life Medical Sciences, Inc.ではさまざまな開発段階にあり、婦人科手術やその他の手術における外科癒着の予防に使用できる製品(REPEL、REPEL-CV、RESOLVEおよびRELIEVE)を製造している。LifeMedical Sciences, Inc.の開発している製品については、米国特許 6,696,499、6,399,624、6,211,249、6,136,333および5,711,958などで説明されている。ConfluentSurgical, Inc.は独特のスプレー可能癒着バリアーであり、骨盤や子宮内の外科的処置で使用するために開発されたSPRAYGELを製造している。ConfluentSurgical, Inc.が開発している製品は、例えば、米国特許第6,379,373号などに記載がある。Closure Medical Corp. (ノースカロライナ州ローリー)は内部の外科的切開や移植を封止するために使用でき、婦人科および一般の外科的専門薬と適合性があるシアノアクリレートベースの内部接着剤を開発しており。ClosureMedical, Corp.の開発している製品については、米国特許第 6,620,846、6,579,469、6,565,840、6,547,467および5,981,621などで説明されている。

【０６２４】

開腹または内視鏡婦人科手術で癒着を予防するために婦人科手術部位(または、装置または移植片の表面)に塗布または浸漬され、単独で使用され、または治療薬(例：繊維形成阻害剤および／または抗感染薬)が坦持されたその他の市販物質には、(a)COSTASISまたはCT3などのスプレー可能なコラーゲン含有製剤、(b) COSEAL、ADHIBIT、FocalSealまたはDURASEALなどのスプレー可能なPEG含有製剤、(c) FLOSEALまたはTISSEALなどのフィブリノゲン含有製剤、(d)RESTYLANEまたはPERLANE、HYLAFORM、SYNVISC、SEPRAFILMまたはSEPRACOATなどのヒアルロン酸含有製剤、(e)FLOWGELなどの外科移植用ポリマーゲル、(f) Dermabond、Indermil、Glustitch、Tissumend、VetBond、HistoacrylBLUEおよびOrabase Soothe-N-Seal Liquid Protectantなどシアノアクリレートを含有する外科用接着剤、(g)ADCON群ゲルなどのデキストラン硫酸ゲル、および(h) AdSurfなどの脂質ベースの組成物。当業者にとっては、上記で特に引用されていない市販の組成物のみならず次世代および／または今後開発される市販の製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【０６２５】

婦人科処置は、子宮切除(子宮の除去)、筋腫摘出術(子宮筋腫の除去)、子宮内膜症(焼灼処置)、不妊症(体外受精、癒着剥離術)、妊娠調節(卵管結紮術)、避妊手術の逆、疼痛

、月経困難症、不正子宮出血、子宮外妊娠、卵巣嚢胞、婦人科悪性腫瘍およびその他多くの病状を含め、さまざまな病状に対して実行される。開腹外科技術を通して多くの処置がいまでも実行されているが、婦人科手術は臍孔(へそ)を通して挿入された内視鏡を介して次第に実行されるようになっている。骨盤内器官や骨盤側壁のほとんどすべての操作はカスケードを引き起こし、最終的に骨盤癒着の形成の原因となることがある。多くの場合、疼痛や不妊症の治療のために反復外科処置の間に、癒着を取り除く必要がある。単独、または繊維形成阻害剤(および／または抗感染薬)を含有する癒着バリアーは、開腹または内視鏡による処置の間に直接、影響を受けた部位に(固体、フィルム、ペースト、ゲル、液体、またはその他の形態で)塗布することが最も適している。好ましい実施例において、バリアー(単独で、または繊維形成阻害剤および／または抗感染薬を含めて)は処置の間、直接の鏡観察下で、処置の間、手術中、または操作中の骨盤内器官(および腸管、骨盤および腹部側壁)にスプレーされる。癒着は外科処置の間実際に配置されている組織から離れた領域でしばしば発生するため、(治療薬の有無にかかわらず)バリアーを骨盤の広い領域(場合によっては子宮の付属器、骨盤側壁および骨盤表面全体にさえ)に塗布する必要がある。望ましいバリアーには、内視鏡により送達でき、治療される組織に付着して、治療薬を送達したり癒着の形成を防止したりするに十分な時間、所定位置に留まることができる液体、ゲル、ペースト、スプレー、その他の形態が含まれる。代替的に、癒着や合併症を防ぐために薬剤の投与量と投与時間が十分になるよう(複数回の投与および／または徐放が望ましい)、治療薬を直接、腹膜に注射で(処置の前、最中、または後に)送達することができる。理想的な癒着処置は癒着の発生、件数および執拗さを低減し、疼痛を低下し、受精率を改善し、反復処置の必要性を制限することによって患者の転帰を改善する。

【０６２６】

上述のように、外科癒着を防止するための組成物は婦人科部位の組織に直接または関節に塗布することができる。ポリマー組成物は(繊維形成阻害薬または抗感染薬の有無にかかわらず)、本書で説明されたいずれの方法でも投与することができる。典型的な方法には、手術時の直接塗布、または内視鏡、超音波、CT、MRI、X線透視による直接塗布が含まれる。装置を移植する場合は、手術部位に医療装置か移植片を配置するとともに、癒着防止の組成を移植表面か周辺組織に塗布する。婦人科処置で使用するための移植片の代表的実施例には、泌尿生殖器ステント、膨張性薬剤、不妊用装置(例：弁、クリップおよびクランプ)、および卵管閉塞移植片およびプラグがあるが、これらに限定されない。

【０６２７】

繊維形成阻害剤の有無にかかわらず、回復処置または内視鏡による婦人科手術の間に、ポリマー組成物を塗布することができる。(a) 外科処置の間、骨盤側壁、付属器、子宮および隣接する感染組織(例：注入物質、溶液、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ)の組織表面に、(b)外科処置の前、最中、または後で、移植された装置または移植片、および／または移植片を取り囲む組織(例：注入物質、溶液、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ)の表面に、(c)手術部位で組成物の解剖学的空間(つまり、腹膜または骨盤腔)への腹腔内または内視鏡注入により(この実施例で特に有用なのは、高分子担体を含み、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する移植可能な組成物の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し癒着形成の危険がある部位に送達されうるその他の製剤)、(d)組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(e) 目的の卵管位置で、卵管の内腔への組織の誘導されたカテーテルまたは子宮鏡注入による(つまり、膣、子宮頸管および子宮を通して卵管の内腔に達するまで、カテーテルまたは内視鏡を挿入する)(この実施例で特に有用なのは、高分子担体を含み、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する移植可能な組成物の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し接着形成の危険がある部位に送達されうるその他の製剤)、および／または(f) 前述した方法の組み合わせにより。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗

血小板薬の併用)を上述の方法で使用することもできる。

【０６２８】

婦人科医療装置や移植片の配置にかかわる一定の用途において、移植片に隣接する部位(移植片と組織の界面近くが望ましい)で、繊維形成阻害(および／または抗感染)組成物を塗布するのが望ましいこともある。これは、繊維形成阻害剤の有無にかかわらずポリマー組成を塗布することにより、開腹または内視鏡による処置の間に行うことができる。(a)移植処置の前、その間、後に移植片の表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(b) 移植片を移植する直前またはその間、またはその後に、隣接する組織表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(c)移植片の移植前、間、または後に、移植片および移植片周辺の組織（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)移植片が配置される解剖学的空間(卵管、子宮腔、腹膜腔、または骨盤腔など)への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である-液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗血小板薬の併用)を使用することもできる。

【０６２９】

一つの態様において、ポリマー組成物は開腹、内視鏡による処置またはカテーテルベースの処置の形態で女性骨盤組織(または装置／組織の界面)に送達できる。繊維形成阻害剤を外科癒着バリアーに直接混入するか、または上述されるように第二の担体(高分子または非高分子)に混入し、その後癒着バリアーに混入することができる。スプレーまたはゲル状のポリマー組成の代表例には、ポリ(エチレングリコール)基システム、ヒアルロン酸および架橋されたヒアルロン酸組成物がある。これらの組成物は、最終的な組成物として塗布するか、架橋されたゲルを原位置で形成する物質として塗布することができる。

【０６３０】

別の態様において、活性化ポリマーは生物学的に許容可能なバッファ(pHは6.8未満)に溶解する。生物学的に許容可能な第二のバッファ(pHは7.5超)が存在する場合、結果的に得られた溶液を望ましい組織表面に塗布する。組織部位への反応混合物の塗布は、押し出し、ブラッシング、噴霧、その他の手頃な方法で行う。手術部位への組成の塗布後、余分な溶液は必要に応じて手術部位から取り除く。この時点で、従来の方法(縫合、ステープル、生体接着材料など)により手術部位を閉じることができる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体または液体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。この実施例では、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコールを酸性溶液(pHは約2～3)に溶かしてから、塩基性バッファ（pH> 約8)を使って組織に同時に塗布される。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレ

ロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６３１】

さらに別の態様では、活性化ポリマーは、固体状で手術部位に塗布することもできる。活性化ポリマーは、ポリマー水和物として塗布された組織表面に反応できる。生物学的に許容可能なバッファ(pH 7.5超)は、固体の活性化ポリマーを塗布する前および／または後に組織に塗布できる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクト

ン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６３２】

iii) 腹部処置の癒着防止

一つの態様において、癒着は腹部の外科的処置に関連づけられることがある。腹部手術の後で、癒着の形成は腸の環が組織の繊維帯の回りでねじれたりよれたりし、そのため腸管の流体の通常の動きを損なう原因となる。もつれは、腸管を通る部分的または全体的な流れを妨害して、瘢痕を腸管の周囲で圧縮し、腸軸捻(ねじれ)を発生し、または腸管を通る血流を阻害する原因となる。もつれ、腸軸捻または繊維形成があると、その結果、直ちに減圧する必要がある部分的または全体的な腸閉塞症が発生して、手術が必要となり、死に至る場合もある。癒着または腸軸捻による梗塞形成(腸管への血流の妨害)は医学的な緊急事態で、通常感染した腸管を外科的に除去しなければならず、直ちに処置しなければ死に至ることがある。腹膜癒着(腹壁とその下にある器官の癒着)は、疼痛、腸閉塞症および別の深刻な術後合併症の原因となる別の重大なヘルスケアの問題を意味し、すべてのタイプの腹部手術に関連する(腹壁切開の場合、50～90%の発生率)。

【０６３３】

前述のとおり、開腹および内視鏡処置に続く腹部癒着の管理に癒着バリアーが頻繁に使

用されている。腹部癒着の管理において、市販のさまざまな癒着バリアーを繊維形成阻害剤(および／または抗感染)と組み合わせて使用することができる。Confluent Surgical, Inc.は独特のスプレー可能癒着バリアーであり、腹部および骨盤の外科的処置で使用するために開発されたSPRAYGELを製造している。ConfluentSurgical, Inc.が開発している製品は、例えば、米国特許第6,379,373号などに記載がある。Closure Medical Corp. (ノースカロライナ州ローリー)は内部の外科的切開や移植を封止するために使用でき、胃腸、腫瘍学および一般の外科的専門薬と適合性があるシアノアクリレートベースの内部接着剤を開発している。Closure Medical, Corp.の開発している製品については、米国特許第 6,620,846、6,579,469、6,565,840、6,547,467および5,981,621号などで説明されている。Genzyme Corporationは、腹部および骨盤手術後の癒着の発生率を低減するために、SEPRAFILMおよびSEPRACOATなどのヒアルロン酸含有の生体材料を開発した。(米国特許第6,780,427、6,531,147、6,521,223および6,010,692号を参照。

【０６３４】

開腹または内視鏡腹部処置の間に癒着を予防するために腹部の部位(または、移植された装置または移植片の表面)に塗布または浸漬され、単独で使用され、または治療薬(例：繊維形成阻害剤または抗感染薬)が坦持されたその他の市販物質には、(a)COSTASISまたはCT3などのスプレー可能なコラーゲン含有製剤、(b) COSEAL、ADHIBIT、FocalSealまたはDURASEALなどのスプレー可能なPEG含有製剤、(c)FLOSEALまたはTISSEALなどのフィブリノゲン含有製剤、(d) RESTYLANEまたはPERLANE、HYLAFORM、またはSYNVISCなどのヒアルロン酸含有製剤、(e)REPELまたはFLOWGELなどの外科移植用ポリマーゲル、(f) Dermabond、Indermil、Glustitch、Tissumend、VetBond、HistoacrylBLUEおよびOrabase Soothe-N-Seal Liquid Protectantなどシアノアクリレートを含有する外科用接着剤、(g)ADCON群ゲルなどのデキストラン硫酸ゲル、および(h) AdSurfなどの脂質ベースの組成物。当業者にとっては、上記で特に引用されていない市販の組成物のみならず次世代および／または今後開発される市販の製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【０６３５】

腹部外科処置は、ヘルニア修復(腹部、前面、鼠径、切開)、腸閉塞症、感染性大腸炎(潰瘍性大腸炎、クローン病)、虫垂切除術、外傷(穿通創、鈍的外傷)、腫瘍切除、感染症(膿瘍、腹膜炎)、胆嚢摘出術、胃形成術(肥満手術)、食道および幽門狭窄症、結腸瘻造設術、迂回回腸造瘻術、肛門直腸瘻孔、痔核切除術、脾臓摘出術、肝癌切除、膵炎、腸穿孔、上部下部GI出血、および虚血性腸管を含め、さまざまな症状に対して実行される。開腹外科技術を通して多くの処置がいまでも実行されているが、腹部手術は臍孔(へそ)を通して挿入された内視鏡を介して次第に実行されるようになっている。腹部臓器や腹膜のほとんどすべての操作はカスケードを引き起こし、最終的に腹部癒着の形成の原因となることがある。多くの場合、疼痛や腸閉塞症の治療のために反復外科処置の間に、癒着を取り除く必要がある。単独、または繊維形成阻害剤(および／または抗感染薬)を含有する癒着バリアーは、開腹または内視鏡による処置の間に直接、影響を受けた部位に(固体、フィルム、ペースト、ゲル、液体、またはその他の形態で)塗布することが最も適している。好ましい実施例において、バリアー(単独で、または繊維形成阻害剤および／または抗感染薬を含めて)は処置の間、直接のまたは鏡観察下で、処置の間、手術中、または操作中の骨盤内器官(大小の腸管、胃、肝臓、脾臓、胆嚢など)、臓側腹膜および腹(壁)腹膜にスプレーされる。癒着は外科処置の間実際に配置されている組織から離れた領域でしばしば発生するため、(治療薬の有無にかかわらず)バリアーを腹部の広い領域(場合によっては内臓および腹壁全体にさえ)に塗布する必要がある。望ましいバリアーには、開腹処置の最中または内視鏡により送達でき、治療される組織に付着して、治療薬を送達したり癒着の形成を防止したりするに十分な時間、所定位置に留まることができるフィルムや液体、ゲル、ペースト、スプレー、その他の形態が含まれる。代替的に、癒着や合併症を防ぐために薬剤の投与量と投与時間が十分になるよう(複数回の投与および／または徐放が望ましい)、治療薬を直接、腹膜に注射で(処置の前、最中、または後に)送達することができる

。理想的な癒着処置は癒着の発生、件数および執拗さを低減し、疼痛を低下し、腸閉塞症を防止し、反復処置の必要性を制限することによって患者の転帰を改善する。

【０６３６】

上述のように、外科癒着を防止するための組成物は腹部処置の組織に直接または関節に塗布することができる。ポリマー組成物は(繊維形成阻害薬または抗感染薬の有無にかかわらず)、本書で説明されたいずれの方法でも投与することができる。典型的な方法には、手術時の直接塗布、または内視鏡、超音波、CT、MRI、X線透視による直接塗布が含まれる。装置を移植する場合は、手術部位に医療装置か移植片を配置するとともに、癒着防止の組成を移植表面か周辺組織に塗布する。腹部処置で使用するための代表的実施例には、ヘルニア用メッシュ、肥満症用の制限装置、移植可能なセンサー、移植可能なポンプ、腹膜透析カテーテル、腹膜の薬剤送達カテーテル、排水または栄養補給用のGI管、門脈体静脈シャント、腹水用シャント、胃瘻造設用栄養補給管または経皮的栄養補給管、経皮空腸瘻内視鏡管、人工肛門形成装置、ドレナージ管、胆嚢Tチューブ、止血移植片。経腸栄養補給装置、結腸および胆嚢ステント、低プロファイル装置、胃形成移植片、被膜内視鏡、逆流防止装置、および食道用ステントがあるが、これらに限定されない。

【０６３７】

繊維形成阻害剤の有無にかかわらず、回復処置または内視鏡による腹部手術の間に、ポリマー組成物を塗布することができる。(a) 外科処置の間、腹膜腔、臓側腹膜、腹部器官、腹壁および隣接する感染組織(例：注入物質、溶液、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ)の組織表面に、(b)外科処置の前、最中、または後で、移植された装置または移植片、および／または移植片を取り囲む組織(例：注入物質、溶液、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ)の表面に、(c)手術部位で組成物の解剖学的空間(つまり、腹膜)への腹腔内または内視鏡注入により(この実施例で特に有用なのは、高分子担体を含み、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する移植可能な組成物の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し癒着形成の危険がある部位に送達されうるその他の製剤)、(d)組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(e) 目的の胃腸管位置で、胃腸管の内腔への組織の誘導されたカテーテルまたは内視鏡 (胃鏡、ERCP、結腸)注入による(この実施例で特に有用なのは、高分子担体を含み、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する移植可能な組成物の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し癒着形成の危険がある胃腸官の部位に送達されうるその他の製剤)、および／または(f) 前述した方法の組み合わせによる。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗血小板薬の併用)を上述の方法で使用することもできる。

【０６３８】

腹部または胃腸医療装置や移植片の配置にかかわる一定の用途において、移植片に隣接する部位(移植片と組織の界面近くが望ましい)で、繊維形成阻害(および／または抗感染)組成物を塗布するのが望ましいこともある。これは、繊維形成阻害剤の有無にかかわらずポリマー組成を塗布することにより、開腹または内視鏡による処置の間に行うことができる。(a)移植処置の前、その間、後に移植片の表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(b) 移植片を移植する直前またはその間、またはその後に、隣接する組織表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(c)移植片の移植前、間、または後に、移植片および移植片周辺の組織（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)移植片が配置される解剖学的空間(胃腸管や腹膜腔など)への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるそ

の他の製剤）、(e)移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または（f）上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗血小板薬の併用)を使用することもできる。

【０６３９】

一つの態様において、ポリマー組成物は開腹、内視鏡による処置またはカテーテルベースの処置の形態で腹部(または装置／組織の界面)に送達できる。繊維形成阻害剤を外科癒着バリアーに直接混入するか、または上述されるように第二の担体(高分子または非高分子)に混入し、その後癒着バリアーに混入することができる。スプレーまたはゲル状のポリマー組成の代表例には、ポリ(エチレングリコール)基システム、ヒアルロン酸および架橋されたヒアルロン酸組成物がある。これらの組成物は、最終的な組成物として塗布するか、架橋されたゲルを原位置で形成する物質として塗布することができる。

【０６４０】

別の態様において、活性化ポリマーは生物学的に許容可能なバッファ(pHは6.8未満)に溶解する。生物学的に許容可能な第二のバッファ(pHは7.5超)が存在する場合、結果的に得られた溶液を望ましい組織表面に塗布する。組織部位への反応混合物の塗布は、押し出し、ブラッシング、噴霧、その他の手頃な方法で行う。手術部位への組成の塗布後、余分な溶液は必要に応じて手術部位から取り除く。この時点で、従来の方法(縫合、ステープル、生体接着材料など)により手術部位を閉じることができる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体または液体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。この実施例では、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコールを酸性溶液(pHは約2～3)に溶かしてから、塩基性バッファ（pH> 約8)を使って組織に同時に塗布される。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-$(Y-X)_n$、R-$(X-Y)_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ

(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６４１】

さらに別の態様では、活性化ポリマーは、固体状で手術部位に塗布することもできる。活性化ポリマーは、ポリマー水和物として塗布された組織表面に反応できる。生物学的に許容可能なバッファ(pH 7.5超)は、固体の活性化ポリマーを塗布する前および／または後に組織に塗布できる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)

、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONIC およびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６４２】

iv) 心臓処置の癒着防止

一つの態様において、癒着は心臓の外科的処置に関連づけられることがある。移植、欠陥修復、冠動脈バイパスグラフト（CABG）、先天的な心臓の欠陥、および弁置換術を含む心臓手術の場合、段階的な処置と 再手術(特に反復CABG手術) はきわめて一般的である。従って、心臓手術は以前手術で外傷を受け、そのため繊維形成癒着が厚くなり、切開が困難になった組織に手術を施さなければならないことがしばしばある。最初の手術による術後の心膜癒着(心膜の二つの表面間の癒着)は普通である。心膜癒着は心臓周期の間、通常の運動を制限し心臓に詰まることによって症状を引き起こし、それによって反復心臓手術を受けている患者の危険を増ことがある。再胸骨切開術(胸壁を切開して再び開き心臓を外科的に露出する)およびそれに続く癒着の切開は、心臓、大血管および心外移植片を傷つける危険性を増し、手術時間(患者が心肺バイパスを受ける時間の増加を含む)を増し、処置の疾病率と死亡率を高めることがある。再胸骨切開術は主要な血管外傷の発生の6%に関連し、再胸骨切開術の間に大出血を経験した患者の場合、35%以上の死亡率が報告されている。大動脈冠動脈移植の損傷に関連して、50%の死亡率が報告されている。小児科の段階的な心臓切開手術(心臓が成長するにつれ反復処置が必要となる)も、再手術により合併症がきわめて高い割合で発生する。

【０６４３】

前述のとおり、心臓開腹処置に続く癒着の管理に癒着バリアーが頻繁に使用されている。心臓手術の癒着の管理において、市販のさまざまな癒着バリアーを繊維形成阻害剤(および／または抗感染)と組み合わせて使用することができる。Life Medical Sciences, Inc.ではさまざまな開発段階にあり、心臓開腹手術やその他の手術における外科癒着の予防に使用できる製品(REPEL、REPEL-CV、RESOLVEおよびRELIEVE)を開発している。Life Medical Sciences, Inc.の開発している製品については、米国特許第 6,696,499、6,399,624、6,211,249、6,136,333および5,711,958号などで説明されている。ClosureMedical Corp.(ノースカロライナ州ローリー)は内部の外科的切開や移植を封止するために使用でき、肺および一般の外科的専門薬と適合性があるシアノアクリレートベースの内部接着剤を開発している。ClosureMedical, Corp.の開発している製品については、米国特許第 6,620,846、6,579,469、6,565,840、6,547,467および5,981,621号などで説明されている。Genzyme Corporationは、心臓手術後の癒着の発生率を低減するために、SEPRAFILMおよびSEPRACOATなどのヒアルロン酸含有の生体材料を開発した。(米国特許第6,780,427、6,531,147

、6,521,223および6,010,692号を参照。

【０６４４】

開腹または内視鏡心臓手術の間に癒着を予防するために心臓手術部位(または、移植された装置または移植片の表面)に塗布または浸漬され、単独で使用され、または治療薬(例：繊維形成阻害剤または抗感染薬)が坦持されたその他の市販物質には、(a)COSTASISまたはCT3などのスプレー可能なコラーゲン含有製剤、(b) COSEAL、ADHIBIT、FocalSealまたはDURASEALなどのスプレー可能なPEG含有製剤、(c)FLOSEALまたはTISSEALなどのフィブリノゲン含有製剤、(d) RESTYLANEまたはPERLANE、HYLAFORM、またはSYNVISCなどのヒアルロン酸含有製剤、(e)REPELまたはFLOWGELなどの外科移植用ポリマーゲル、(f) Dermabond、Indermil、Glustitch、Tissumend、VetBond、Histoacryl BLUEおよびOrabase Soothe-N-Seal Liquid Protectantなどシアノアクリレートを含有する外科用接着剤、(g)ADCON群ゲルなどのデキストラン硫酸ゲル、および(h) AdSurfなどの脂質ベースの組成物。当業者にとっては、上記で特に引用されていない市販の組成物のみならず次世代および／または今後開発される市販の製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【０６４５】

胸壁、心膜および心臓のほとんどすべての操作はカスケードを引き起こし、最終的に癒着の形成の原因となることがある。多くの場合、癒着は反復の心臓開腹診療の間に取り除く必要がある。単独、または繊維形成阻害剤(および／または抗感染薬)を含有する癒着バリアーは、開腹または内視鏡による心臓処置の間に直接、影響を受けた部位に(固体、フィルム、ペースト、ゲル、液体、またはその他の形態で)塗布することが最も適している。好ましい実施例において、バリアー(単独で、または繊維形成阻害剤および／または抗感染薬を含めて)は処置の間、直接または鏡観察下で、処置の間、手術中、または操作中の心臓、心膜、肋膜および胸壁にスプレーされる。癒着は外科処置の間実際に配置されている組織から離れた領域でしばしば発生するため、(治療薬の有無にかかわらず)バリアーを胸郭の広い領域(場合によっては心肺内臓全体および心膜のいたるところに浸漬された部分)に塗布する必要がある。望ましいバリアーには、開腹処置の最中または内視鏡により送達でき、治療される組織に付着して、治療薬を送達したり癒着の形成を防止したりするに十分な時間、所定位置に留まることができるフィルムや液体、ゲル、ペースト、スプレー、その他の形態が含まれる。代替的に、癒着や合併症を防ぐために薬剤の投与量と投与時間が十分になるよう(複数回の投与および／または徐放が望ましい)、治療薬を直接、心膜に注射で(処置の前、最中、または後に)送達することができる。理想的な癒着処置は癒着の発生、件数および執拗さを低減し、反復処置の合併症を低減することによって患者の転帰を改善する。

【０６４６】

上述のように、外科癒着を防止するための組成物は心臓手術処置の組織に直接または関節に塗布することができる。ポリマー組成物は(繊維形成阻害薬または抗感染薬の有無にかかわらず)、本書で説明されたいずれの方法でも投与することができる。典型的な方法には、手術時の直接塗布、または内視鏡、超音波、CT、MRI、X線透視による直接塗布が含まれる。装置を移植する場合は、手術部位に医療装置か移植片を配置するとともに、癒着防止の組成を移植表面か周辺組織に塗布する。脊髄手術または脳神経外科手術で使用するための移植片の代表実施例としては、心臓弁(ブタ、人工)、補助人工心臓、心臓ポンプ、人工心臓、ステント、バイパス移植(人工および内生)、パッチ、心臓リード線、除細動器およびペースメーカーがあるが、これらに限定されない。

【０６４７】

繊維形成阻害剤の有無にかかわらず、回復処置または内視鏡による心臓手術の間に、ポリマー組成物を塗布することができる。(a) 外科処置の間、心膜(または心膜に浸漬)、心臓、大血管、肋膜、肺、胸壁および隣接する感染組織(例：注入物質、溶液、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ)の組織表面に、(b)外科処置の前、最中、または後で、移植された装置または移植片、および／または移植片を取り囲む組織(例：注入物質、

溶液、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ)の表面に、(c)手術部位で組成物の解剖学的空間(つまり、心膜)への腹腔内または内視鏡注入により(この実施例で特に有用なのは、高分子担体を含み、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する移植可能な組成物の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し癒着形成の危険がある部位に送達されうるその他の製剤)、(d)組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による(心嚢間注入)、(e) 目的の心臓位置で、心房の壁、心室、大血管、冠状動脈または心膜の内腔への組織の誘導されたカテーテルまたは内視鏡注入による(この実施例で特に有用なのは、高分子担体を含み、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する移植可能な組成物の使用である - 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し癒着形成の危険がある部位に送達されうるその他の製剤)、および／または(f) 前述した方法の組み合わせによる。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗血小板薬の併用)を上述の方法で使用することもできる。

【０６４８】

心臓医療装置や移植片の配置にかかわる一定の用途において、移植片に隣接する部位(移植片と組織の界面近くが望ましい)で、繊維形成阻害(および／または抗感染)組成物を塗布するのが望ましいこともある。これは、繊維形成阻害剤の有無にかかわらずポリマー組成を塗布することにより、開腹、内視鏡またはカテーテルによる処置の間に行うことができる。(a)移植処置の前、その間、後に移植片の表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(b) 移植片を移植する直前またはその間、またはその後に、隣接する組織表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(c)移植片の移植前、間、または後に、移植片および移植片周辺の組織（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)移植片が配置される解剖学的空間(心膜、動脈内)への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗血小板薬の併用)を使用することもできる。

【０６４９】

一つの態様において、ポリマー組成物は開腹、内視鏡による処置またはカテーテルベースの処置の形態で心臓(または装置／組織の界面)に送達できる。繊維形成阻害剤を外科癒着バリアーに直接混入するか、または上述されるように第二の担体(高分子または非高分子)に混入し、その後癒着バリアーに混入することができる。スプレーまたはゲル状のポリマー組成の代表例には、ポリ(エチレングリコール)基システム、ヒアルロン酸および架橋されたヒアルロン酸組成物がある。これらの組成物は、最終的な組成物として塗布するか、架橋されたゲルを原位置で形成する物質として塗布することができる。

【０６５０】

別の態様において、活性化ポリマーは生物学的に許容可能なバッファ(pHは6.8未満)に溶解する。生物学的に許容可能な第二のバッファ(pHは7.5超)が存在する場合、結果的に得られた溶液を望ましい組織表面に塗布する。組織部位への反応混合物の塗布は、押し出し、ブラッシング、噴霧、その他の手頃な方法で行う。手術部位への組成の塗布後、余分な溶液は必要に応じて手術部位から取り除く。この時点で、従来の方法(縫合、ステープル、生体接着材料など)により手術部位を閉じることができる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、

-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体または液体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。この実施例では、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコールを酸性溶液(pHは約2～3)に溶かしてから、塩基性バッファ（pH> 約8)を使って組織に同時に塗布される。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-$(Y-X)_n$、R-$(X-Y)_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-$(Y-X)_n$、R-$(X-Y)_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６５１】

さらに別の態様では、活性化ポリマーは、固体状で手術部位に塗布することもできる。活性化ポリマーは、ポリマー水和物として塗布された組織表面に反応できる。生物学的に

許容可能なバッファ(pH 7.5超)は、固体の活性化ポリマーを塗布する前および／または後に組織に塗布できる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６５２】

v) 整形外科処置の癒着防止

一つの態様において、癒着は整形外科の外科的処置に関連づけられることがある。多くの整形外科手術処置は損傷または外傷(骨折、靭帯損傷、軟骨、腱または筋肉)の結果として実行され、重度の組織損傷を引き起こし過度の瘢痕化や癒着形成へとつながることがある。その結果、整形外科処置は術後のひどい合併症を併発して外傷を生じさせ、手術自体から障害または外傷が引き起こされることがある。一般に、整形外科症状の過度の瘢痕化と癒着形成により次のパターンが続く：(a) 関節損傷で、関節が完全に伸びない、曲がらない、または回らない(痙縮)といった奇形になる、(b) 腱損傷で、通常の運動が妨げられ被膜拘縮を引き起こす、(c)軟骨損傷で、硝子軟骨が線維軟骨に変わり、その結果機能が喪失し関節が不安定になる、(d) 筋肉損傷で、隣接する組織に癒着が発生し、強度の喪失と機能の喪失を引き起こす、(e)神経損傷で、伝導と機能の喪失を引き起こす。神経が瘢痕化によりエントラップし(取り囲まれて締め付けられる)すると、疼痛、感覚障害および運動機能の喪失を引き起こす、および(f)腱と靱帯では、短縮、運動範囲の喪失および機能の低下を引き起こすことがある。癒着の合併症は広まることがある。例えば、脊髄手術の後で形成された癒着は腰痛、下肢痛および括約筋の障害(膀胱と腸管)を引き起こすことがある。この理由で、筋骨格手術の癒着形成を低減するための方法は大きな臨床に関する問題となる。抗癒着組成物の極右投与は、単独でまたは繊維形成阻害剤で担持されて、さまざまな臨床症状で利用され、緊急または緊急でない整形外科処置に続く患者の転帰を改善することができる。

【０６５３】

前述のとおり、整形外科処置に続く癒着の管理に癒着バリアーが頻繁に使用されている。整形外科手術の癒着の管理において、市販のさまざまな癒着バリアーを繊維形成阻害剤(および／または抗感染)と組み合わせて使用することができる。Closure Medical Corp.(ノースカロライナ州ローリー)は内部の外科的切開や移植を封止するために使用でき、整形外科および一般の外科的専門薬と適合性があるシアノアクリレートベースの内部接着剤を開発している。ClosureMedical, Corp.の開発している製品については、米国特許番号6,620,846、6,579,469、6,565,840、6,547,467および5,981,621号などで説明されている。LifeMedical Sciences, Inc.ではさまざまな開発段階にあり、整形外科および脊髄手術における外科癒着の予防に使用できる製品(REPEL、REPEL-CV、RESOLVEおよびRELIEVE)を開発している。LifeMedical Sciences, Inc.の開発している製品については、米国特許第6,696,499、6,399,624、6,211,249、6,136,333および5,711,958号などで説明されている。

【０６５４】

開腹または内視鏡整形下が手術の間に癒着を予防するために整形外科部位(または、移植された装置または移植片の表面)に塗布または浸漬され、単独で使用され、または治療薬(例：繊維形成阻害剤または抗感染薬)が担持されたその他の市販物質には、(a)COSTASISまたはCT3などのスプレー可能なコラーゲン含有製剤、(b) COSEAL、ADHIBIT、FocalSeal、SPRAYGELまたはDURASEALなどのスプレー可能なPEG含有製剤、(c)FLOSEALまたはTISSEALなどのフィブリノゲン含有製剤、(d) RESTYLANE、HYLAFORM、PERLANE、SYNVISC、SEPRAFILM、SEPRACOAT、InterGel、またはLUBRICOATなどのヒアルロン酸含有製剤、(e)REPELまたはFLOWGELなどの外科移植用ポリマーゲル、(f) Osteobond(Zimmer)、LVC (Wright Medical Technology)、SimplexP (Stryker)、Palacos (Smith& Nephew)、およびEndurance(Johnson & Johnson, Inc.)などの人工器官および組織を所定の位置に保持するために使用される整形外科用「セメント」、(g) Dermabond、Indermil、Glustitch、Tissumend、VetBond、HistoacrylBLUE およびOrabase Soothe-N-SealLiquid Protectantなどの外科用接着剤含有シアノアクリレート、(g) ヒドロキシアパタイト(または硫酸カルシウム、VITOSS(Orthovita)およびCORTOSS (Orthovita)などの合成骨物質)を含有する移植片、(h) BioCure、3M CompanyおよびNeomendなどが製造したその他の生体適合性組織充填剤、(i)ADCONシリーズのゲルなどのポリサッカライドゲル、(j) INTERCEED、VICRYLメッシュ、およびGel Foamなどのフィルム、スポンジまたはメッシュ、(o) AdSurfなどの脂質ベースの組成物、および (p) 骨折した骨の治癒を加速するために設計されたOSSIGEL、粘性形態のヒアルロ

ン酸(HA)および基本線維芽細胞増殖因子(bFGF)(Orquest, Inc.)などがある。当業者にとっては、上記で特に引用されていない市販の組成物のみならず次世代および／または今後開発される市販の製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【０６５５】

整形外科手術処置は、骨折(開放型および閉鎖型)、捻挫、関節脱臼、挫滅外傷、靱帯および筋肉裂傷、神経損傷、先天的奇形および先天性異常、全関節および部分関節置換術、および軟骨損傷を含むさまざまな症状に対して実行される。多くの処置は開放型外科技術によって実行されているが、整形外科処置も次第に、関節に挿入された関節鏡を通して実行されるようになってきている。ほとんどすべての筋骨格(筋肉、腱、関節、骨、軟骨)損傷、外傷、または整形外科手術措置は最終的には癒着の形成にいたるカスケードを引き起こすことがある。多くの場合、癒着は反復外科処置(例：切開術、腱の放出、神経絞扼の放出、凍り付いた関節など)の間に取り除く必要がある。単独、または繊維形成阻害剤(および／または抗感染薬)を含有する癒着バリアーは、開放型または関節鏡による整形外科処置の間に直接、影響を受けた部位に(固体、フィルム、ペースト、ゲル、液体、またはその他の形態で)塗布することが最も適している。好ましい実施例において、バリアー(単独でまたは繊維形成阻害剤および／または抗感染薬を含んで)は処置の間、感染した筋骨格で直接または関節鏡観下にスプレーされる。癒着は外科処置の間実際に配置されている組織から離れた領域でしばしば発生するため、(治療薬の有無にかかわらず)バリアーを損傷または修復組織の周辺に塗布する必要がある。望ましいバリアーには、開腹処置の最中または内視鏡により送達でき、治療される組織に付着して、治療薬を送達したり癒着の形成を防止したりするに十分な時間、所定位置に留まることができるフィルムや液体、ゲル、ペースト、スプレー、その他の形態が含まれる。理想的な癒着処置は癒着の発生、件数および執拗さを低減し、疼痛、衰弱および感覚異常を低下し、痙縮を防止し、動作範囲を増し、機能を改善し、肉体的奇形と身体障害を制限し、反復処置の必要性を低減することによって患者の転帰を改善する。

【０６５６】

上述のように、外科癒着を防止するための組成物は整形外科手術処置の組織に直接または関節に塗布することができる。ポリマー組成物は(繊維形成阻害薬または抗感染薬の有無にかかわらず)、本書で説明されたいずれの方法でも投与することができる。典型的な方法には、手術時の直接塗布、または関節鏡、超音波、CT、MRI、X線透視による直接塗布が含まれる。装置を移植する場合は、手術部位に医療装置か移植片を配置するとともに、癒着防止の組成を移植表面か周辺組織に塗布する。整形外科処置で使用するための移植片の代表実施例としては、プレート、ロッド、ねじ、ピン、ワイヤー、全体的および部分的人工関節(人工腰、膝、肩、指関節)、強化パッチ、組織充填剤、合成骨充填剤、骨セメント、合成グラフト物質、同種移植片物質、自家移植片物質、人工椎間板、脊髄ケージ、および脊髄管がある。

【０６５７】

繊維形成阻害剤の有無にかかわらず、回復処置または関節鏡による整形外科手術の間に、ポリマー組成物を塗布することができる。(a) 外科的処置の間に、骨、関節、筋肉、腱、靱帯、軟骨および感染した組織に隣接する部位の組織の表面 (例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置での形成ゲルまたはメッシュとして)に、(b) 外科的処置の前、最中、後で、移植片周辺の移植された整形外科装置または移植片および／または組織の表面 (例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置での形成ゲルまたはメッシュとして)に、(c) 手術部位で(例：関節腔、腱鞘、神経根、脊柱管)解剖学的空間への組成物の関節内または内視鏡管理により(この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤)、(d)組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射(筋肉または関節内注射)による、

(e) 組成物の組織への誘導されたカテーテル注入および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗血小板薬の併用)を上述の方法で使用することもできる。

【０６５８】

整形外科医療装置や移植片の配置にかかわる一定の用途において、移植片に隣接する部位(移植片と組織の界面近くが望ましい)で、繊維形成阻害(または抗感染)組成物を塗布するのが望ましいこともある。これは、繊維形成阻害剤の有無にかかわらずポリマー組成を塗布することにより、開腹、内視鏡またはカテーテルによる整形外科処置の間に行うことができる。(a)移植処置の前、その間、後に移植片の表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(b) 整形外科移植片を移植する直前またはその間、またはその後に、隣接する組織表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(c)移植片の移植前、間、または後に、移植片および移植片周辺の組織（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)移植片が配置される解剖学的空間(関節被膜、脊柱管、骨髄、腱鞘など)への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)整形外科移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗血小板薬の併用)を使用することもできる。

【０６５９】

一つの態様において、ポリマー組成物は開腹、内視鏡による処置またはカテーテルベースの処置の形態で筋骨格組織(または装置／組織の界面)に送達できる。繊維形成阻害剤(および／または抗感染薬)を外科癒着バリアーに直接混入するか、または上述されるように第二の担体(高分子または非高分子)に混入し、その後癒着バリアーに混入することができる。スプレーまたはゲル状のポリマー組成の代表例には、ポリ(エチレングリコール)基システム、ヒアルロン酸および架橋されたヒアルロン酸組成物がある。これらの組成物は、最終的な組成物として塗布するか、架橋されたゲルを原位置で形成する物質として塗布することができる。

【０６６０】

別の態様において、活性化ポリマーは生物学的に許容可能なバッファ(pHは6.8未満)に溶解する。生物学的に許容可能な第二のバッファ(pHは7.5超)が存在する場合、結果的に得られた溶液を望ましい組織表面に塗布する。組織部位への反応混合物の塗布は、押し出し、ブラッシング、噴霧、その他の手頃な方法で行う。手術部位への組成の塗布後、余分な溶液は必要に応じて手術部位から取り除く。この時点で、従来の方法(縫合、ステープル、生体接着材料など)により手術部位を閉じることができる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体または液体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。この実施例では、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコールを酸性溶液(pHは約2～3)に溶かしてから、塩基性バッファ（pH> 約8）を使って組織に同時に塗布される。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる

微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６６１】

さらに別の態様では、活性化ポリマーは、固体状で手術部位に塗布することもできる。活性化ポリマーは、ポリマー水和物として塗布された組織表面に反応できる。生物学的に許容可能なバッファ(pH 7.5超)は、固体の活性化ポリマーを塗布する前および／または後に組織に塗布できる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリ

コール、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６６２】

vi) 再建および美容手術の癒着防止

一つの態様において、癒着は美容または再建外科的処置に関連づけられることがある。美容用途（審美および再建）での軟組織移植片の使用は、数例を挙げれば豊胸、がん手術後の乳房再建、頭蓋顔面骨手術、外傷後の再建、先天性頭蓋顔面骨の再建手術および眼形成手術などで一般的である。

【０６６３】

軟組織移植片の臨床機能は、時が経過しても移植片がその形状を効果的に維持できるかどうかに依存する。多くの例において、これらの装置は、体内に移植した場合などに、周辺の宿主組織から「異物」反応を受けやすい。　移植した装置は体内で異物として認識され、これが炎症反応を引き起こし、続いて繊維質の結合組織による移植片の被膜化が発生する(癒着形成)。外科移植片の被膜化はさまざまな再建・美容整形手術を複雑にするが

、繊維性被膜により豊胸インプラントが被膜化し、生体構造や機能を変えてしまう豊胸手術において特に問題がある。硬化および収縮する（「被膜拘縮」として知られる）瘢痕被膜は、豊胸手術または再建手術の最も一般的な合併症である。被膜（繊維）拘縮は、乳房の硬化、通常の生体構造や胸輪郭の喪失、不快感、インプラントシェルの弱体化や破裂、非対称、感染、および患者の不満の原因となることがある。更に、患者の日常活動によって装置が操作されたり刺激を受ける場合は、移植が成功した後でも任意の軟組織移植片の繊維被膜化が発生することがある。移植片の内部および周辺での出血はまた、最終的には瘢痕組織の過剰形成につながる生物学的カスケードの誘因につながる。更に、特定の種類の移植可能な人工器官（豊胸インプラントなど）には、移植片の外膜から漏洩する傾向があり、周囲組織に慢性の炎症反応を引き起こす可能性のある（組織被膜化と拘縮の形成を促進する）、ゲル充填剤（例：シリコーン）がある。移植片周辺における望ましくない瘢痕の与える影響が、不具合の矯正、瘢痕組織の破壊(切開術または被膜摘除術)、移植片の交換、または移植片を除去する追加手術の主要な原因となっている。抗接着組成物の極右投与は、単独でまたは繊維形成阻害剤で担持されて、さまざまな美容および再建処置で利用され、患者の転帰を改善することができる。

【０６６４】

軟組織移植片は、多様な美容整形手術、形成外科手術、および再建外科手術に使用され、顔面、鼻、乳房、顎先、臀部、胸、唇および頬を含むがこれらに限定されない異なる身体部分に送達することができる。軟組織移植片は、手術または外傷によってできた組織窩洞の再建、組織または臓器の増強、組織の輪郭矯正、老化組織に対するバルクの回復、および軟組織の溝または皺（rhytides）の矯正のために使用される。すべての軟組織の移植処置の中で、増強用の乳房移植片の配置または乳房切除後の乳房再建はもっとも頻繁に実行される美容整形手術の移植片処置である。例えば、2002年だけでも300,000名以上の女性が豊胸手術を受けた。これらの女性のうち約80,000名が、がんによる乳房切除術の後に乳房再建の手術を受けた。

【０６６５】

すべての軟組織移植の中で、失敗のプロセスは解剖学的配置にもかかわらず似ている。しかし、乳房移植片はもっとも広く研究されている軟組織移植年であるため、本発明を説明するために使用されている。一般的に、豊胸手術または再建手術には、生理食塩水またはシリコーンのいずれかを充填した被膜からなる、市販の豊胸インプラントを乳腺の下の組織に配置することが含まれる。豊胸手術では、これまで次の4カ所の切開部が使用されてきた：腋窩（腋の下）、乳輪周囲（乳輪下部周辺）、乳房下部（胸壁と交わる胸の基底部）および臍横断（臍周辺）。組織は、多くの場合、内視鏡を用いて（特に、切開部から胸部に穴を開けることが必要な腋窩および臍横断処置の場合）、小さな切開により切除される。豊胸インプラントを配置するポケットは、腺下または胸筋下の部位のいずれかに作成される。腺下の移植片については、腺組織と乳房下部の襞にまで伸びる大胸筋の間に空間をつくるために組織が切開される。胸筋下の移植片については、大胸筋の下層と胸郭の表層の間に空間をつくるために大胸筋の繊維が慎重に切除される。（被膜拘縮などの合併症に寄与することがあるため）慎重な止血が必要不可欠であり、出血の抑制が不十分な場合は、低侵襲治療（腋窩、臍横断アプローチ法）をより制限の少ない処置（乳輪周囲法など）へと変える必要がある。選択される外科手術アプローチの種類によって、豊胸インプラントは多くの場合、患者に配置するため収縮させ、巻き上げられる。正確に位置付けが行われた後、移植片は望ましい大きさに充填または膨張される。

【０６６６】

患者の多くは最初の処置で満足するものの、高い割合の人々が、矯正のための反復処置が頻繁に必要となる合併症を患う。人工器官周囲にシェル（被膜拘縮と称される）を形成する豊胸用人工器官の被膜化は、豊胸手術後に報告された合併症としては最も一般的なものであり、患者の50％が何らかの不満を報告している。石灰化は繊維性被膜の内部で発生することがあり、その硬度がさらに増すため、乳房X線像の解釈を複雑なものにしている。被膜拘縮については、下記を含む複数の原因が特定されている：異物反応、被膜全体に

わたるまたは組織内部へのシリコーンゲル分子の遊走、自己免疫疾患、遺伝性素因、感染、血腫、および人工器官の表面特性。特定の病因が繰返し特定されたことはないものの、細胞レベルでは、異物により刺激を受けた胸部線維芽細胞の活性が一貫した所見となっている。人工器官周辺での被膜組織には、マクロファージおよび時にはT-およびB-リンパ球が含有されていることから、プロセスに対する炎症成分が示唆される。移植片の表面は、被膜化を低下する試みとして滑らかな部分と質感のある部分の両方が形成されているが、そのいずれも一貫性のある優れた結果を生むとは実証されていない。動物モデルでは、表面での繊維性組織の内植を促進する質感のある表面において、被膜の厚さの増加や拘縮化増大の傾向が高まることが示唆されている。胸筋下の位置への移植片の配置は、滑らかな移植片および目の粗い移植片の両方において、被膜化の割合を低下させると思われる。

【０６６７】

患者の観点からすると、上記で説明された生物学的プロセスは、一連の共通して述べられる病訴につながる。移植片の配置ミス、硬度および好ましくない形状が、最も頻繁に引用される合併症であり、被膜拘縮が起こる最大の要因である。周囲の瘢痕被膜が硬化・拘縮し始めると、該被膜は不快感、シェルの弱体化、非対称、皮膚の陥凹形成や配置ミスの原因となる。実際の被膜拘縮は、豊胸手術後では患者の約10％に、再建手術のケースでは25～30％に発生しているが、患者の多くは審美的な結果について不満を報告している。非対称を招く瘢痕化は、豊胸手術の10％および再建手術の30％に発生し、矯正手術の主要な原因となっている。（拘縮により皮膚が移植片の方向に引っ張られることによる）皮膚の皺化は、10～20％の患者で報告される合併症である。横隔膜弁（移植片の膨張に使用される接触部位）への繊維性組織の内植が、移植片の自制が効かなくなり漏洩する原因となった場合、瘢痕化は、移植片の収縮（1～6％の患者、生理食塩水が移植片から漏洩して移植片を「収縮」させる）にさえ関係してきた。さらに、豊胸手術を行う患者の15％以上が、慢性的な疼痛に苦しみ、これらの大多数の場合が最終的には瘢痕組織の形成の原因となっている。豊胸手術のその他の合併症には、遅発性の漏洩、血腫（患者の約1～6％）、血清腫（2.5％）、肥厚性瘢痕（2～5％）および感染（事例の約1～4％）がある。

【０６６８】

矯正には、移植片の切除、切開術（被膜の切除または外科的放出）、被膜切除術（線維被膜の外科的除去）、または移植片の別の位置への配置（例：腺下から胸筋下）を含むいくつかのオプションが関与することがある。最終的に、追加手術（矯正、切開術、切除、再移植）が豊胸手術患者の20％以上および再建手術患者の40％以上で必要となっているが、瘢痕の形成と被膜拘縮が飛びぬけた共通原因である。瘢痕を破壊する処置は十分ではない場合があり、豊胸手術では約8％、再建手術では25％において、最終的には移植片の外科的除去が実施されている。

【０６６９】

軟組織の移植片から局所送達されるか、豊胸インプラント周辺の組織に局所投与される、繊維形成阻害剤または組成物は、繊維性組織の形成、被膜化および被膜拘縮を最小限に抑えることができる。繊維形成阻害組成物を軟組織移植片の表面に塗布するか、軟組織移植片に混入すると(例：薬剤は移植片内部の生理食塩水、ゲルまたはシリコーンに混入され、被膜全体から周囲組織に受動的に拡散される)、繊維拘縮を最小限に抑えるか、または予防することができる。軟組織の移植片周辺の組織に、または移植片を配置する外科手術により生じたポケットに繊維形成阻害剤または組成物を浸潤させることは、豊胸手術および再建手術における瘢痕および被膜拘縮の形成を予防する他の方法である。

【０６７０】

前述のとおり、美容整形のための移植片の癒着と繊維形成被膜化は、美容整形手術と再建手術の一般的な合併症である。この合併症の管理において、市販のさまざまな癒着バリアーを繊維形成阻害剤(および／または抗感染)と組み合わせて使用することができる。美容整形手術の間に、癒着を予防するために、軟組織移植片の「充填剤」(一般には生理食塩水、シリコーンまたはゲル)内部に含まれた、または移植部位周辺の組織に浸漬された軟組織移植片の表面に塗布され、単独で使用され、または治療薬(例：繊維形成阻害剤ま

たは抗感染薬)が坦持された市販物質には(a)COSTASISまたはCT3などのスプレー可能なコラーゲン含有製剤、(b) COSEAL、ADHIBIT、Focal Seal、SPRAYGELまたはDURASEALなどのスプレー可能なPEG含有製剤、(c)FLOSEALまたはTISSEALなどのフィブリノゲン含有製剤、(d) RESTYLANEまたはPERLANE、HYLAFORM、SYNVISC、SEPRAFILMまたはSEPRACOATなどのヒアルロン酸含有製剤、(e)REPELまたはFLOWGELなどの外科移植用ポリマーゲル、(f) DERMABOND、INDERMIL、GLUSTITCH、TISSUMEND、VETBOND、HISTOACRYLBLUEおよびORABASE SOOTHE-N-SEAL LIQUID PROTECTANTなどシアノアクリレートを含有する外科用接着剤、(g) ADCON群ゲルなどのデキストラン硫酸ゲル、および(h)AdSurfなどの脂質ベースの組成物。上記薬剤のいくつか（例：CoSeal、CT3、Adhibit、CoStasis、Focalseal、Spraygel、Durasseal、TissealおよびFlosealなどPEG、コラーゲンまたはフィブリノゲンを含有する製剤）は、付加利益として止血剤および血管シーラントであり、止血が不十分なことが被膜拘縮の進展に役割を果たしていると考えられることから、本発明の実行においてもまた有用でありうる。当業者にとっては、上記で特に引用されていない市販の組成物のみならず次世代および／または今後開発される市販の製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【０６７１】

上述のように、外科癒着を防止するための組成物は審美インプラント部位の回りの組織に直接または関節に塗布することができる。ポリマー組成は(治療薬の有無にかかわらず)、本書で説明されたいずれの方法でも投与することができる。典型的な方法には、手術時の直接塗布または内視鏡、超音波、CT、MRI、X線透視による直接塗布、および手術部位での審美インプラントの配置と併用した塗布が含まれる。美容手術で使用するための移植片の代表実施例としては、生理食塩水乳房移植片、シリコーン乳房インプラント、頤および下顎の移植片、鼻の移植片、頬の移植片、口唇の移植片、その他の顔面の移植片、胸筋の移植片、頬および頬下の移植片、組織充填剤、および臀部充填剤があるが、これらに限定されない。

【０６７２】

繊維形成阻害剤の有無にかかわらず、回復処置または内視鏡による美容手術の間に、ポリマー組成物を塗布することができる。(a) 移植処置の前、最中、または後に軟組織移植片の表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(b)軟組織移植片を移植する直前またはその間に、移植穴の組織表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)軟組織移植片の移植前、間、後に、軟組織移植片および／または移植片周辺の組織（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)軟組織移植片が配置される解剖学的空間への繊維形成阻害剤の局所適用（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し移植片が挿入される部位に送達できるその他の製剤）、(e)移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射により、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗血小板薬の併用)を使用することもできる。

【０６７３】

瘢痕化抑制剤を含む組成物を、軟組織移植片が移植される空間（外科手術でつくられたポケット）に浸潤することができる。美容整形のための軟組織の移植片の配置にかかわる一定の用途において、移植片に隣接する部位(移植片と組織の界面近くが望ましい)で、繊維形成阻害(または抗感染)組成物を塗布するのが望ましいこともある。これは、繊維形成阻害剤の有無にかかわらずポリマー組成を塗布することにより、開腹、内視鏡またはカテーテルによる美容処置の間に行うことができる。(a)移植処置の前、その間、後に移植片の表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(b) 軟組織移植片を移植する直前またはその間、またはその後に、隣接す

る組織表面（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲル、またはメッシュとして）に、(c)移植片の移植前、間、または後に、軟組織移植片および移植片周辺の組織（例：注入物質、溶液、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)軟組織移植片が配置される解剖学的空間(外科手術により生じたポケット。例えば、乳房移植の場合、これは 腺下または胸筋下の空間である)への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)軟組織移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗感染薬、抗血小板薬の併用)を使用することもできる。

【０６７４】

一つの態様において、ポリマー組成物は開腹、内視鏡による処置またはカテーテルベースの処置の形態で軟組織移植片(または移植片／組織の界面)に送達できる。繊維形成阻害剤(および／または抗感染薬)を外科癒着バリアーに直接混入するか、または上述されるように第二の担体(高分子または非高分子)に混入し、その後癒着バリアーに混入することができる。スプレーまたはゲル状のポリマー組成の代表例には、ポリ(エチレングリコール)基システム、フィブリノゲン含有システム、ヒアルロン酸および架橋されたヒアルロン酸組成物がある。これらの組成物は、最終的な組成物として塗布するか、架橋されたゲルを原位置で形成する物質として塗布することができる。

【０６７５】

別の態様において、活性化ポリマーは生物学的に許容可能なバッファ(pHは6.8未満)に溶解する。生物学的に許容可能な第二のバッファ(pHは7.5超)が存在する場合、結果的に得られた溶液を望ましい組織表面に塗布する。組織部位への反応混合物の塗布は、押し出し、ブラッシング、噴霧、その他の手頃な方法で行う。手術部位への組成の塗布後、余分な溶液は必要に応じて手術部位から取り除く。この時点で、従来の方法(縫合、ステープル、生体接着材料など)により手術部位を閉じることができる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体または液体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレン グリコール)エーテル テトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。この実施例では、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコールを酸性溶液(pHは約2～3)に溶かしてから、塩基性バッファ（pH> 約8）を使って組織に同時に塗布される。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、酸性溶液、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生

分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６７６】

さらに別の態様では、活性化ポリマーは、固体状で手術部位に塗布することもできる。活性化ポリマーは、ポリマー水和物として塗布された組織表面に反応できる。生物学的に許容可能なバッファ(pH 7.5超)は、固体の活性化ポリマーを塗布する前および／または後に組織に塗布できる。一つの実施例では、塗布される組織と共有結合を形成できる活性化ポリマーを使うことができる。スクシンイミジル、アルデヒド、エポキシド、イソシアン酸塩、ビニル、ビニルスルホン、マレイミド、-S-S-(C_5H_4N)または活性化エステルなどの求電子基を含有する、および／またはこれを末端とするポリマーは試薬として使用することができる。例えば、固体の4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール(ペンタエリスリトールポリ(エチレングリコール)エーテルテトラ スクシンイミジル グルタレートなど)を組織に塗布することができる。繊維形成阻害剤は直接、4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、または塩基性バッファのいずれかに混入できる。別の実施例では、繊維形成阻害剤を第二の担体に混入し、該第二の単体を4アームNHS誘導体化ポリエチレングリコール、および／または塩基性バッファに混入することができる。第二の単体には、生分解性ポリマーからなる微小粒子および／または細粒が含まれることがある。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation

(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、まず組織反応ポリマーを塗布してから、被覆が施された組織に繊維形成阻害剤を塗布することができる。繊維形成阻害剤は組織に直接塗布するか、第二の単体に混入することができる。第二の担体には、細粒(上述)、微小粒子(上述)、ゲル(ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物など)、フィルム(生分解性ポリエステルで、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)ブロック共重合体、混合物、連合体、架橋組成物である。

【０６７７】

vii) 繊維形成阻害剤の薬剤と投与量

発明の一定の態様において、手術部位で瘢痕化を低減できる治療薬(つまり、繊維形成阻害剤)を放出できるように組成物が提供される。本発明の一実施例において、外科癒着バリアーは、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する5つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：結合組織細胞(線維芽細胞や平滑筋細胞など)の炎症反応や炎症、遊走や増殖、新生血管の形成(血管新生)、細胞外基質(ECM)の蓄積、および再形成(繊維性組織の成熟および組織化)である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、瘢痕組織の過成長を阻害または低減しうる。

【０６７８】

外科癒着バリアーで使用できる繊維形成抑制剤の例を以下に挙げる。細胞周期阻害剤には、(A) アントラサイクリン(ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど)、(B) タキサン(パクリタキセル、Taxotereおよびドセタキセルなど)、(C) ポドフィロトキシン(エトポシドなど)、(D)免疫調節薬(シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど)、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬(ゲルダナマイシンなど)、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤(シンバスタチンなど)、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤(ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など)、(H) NHκB阻害剤(Bay11-7082など)、(I) 抗真菌薬(スルコニゾールなど)、(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤(SB202190など)、そして上記の類似体や誘導体が含まれる。

【０６７９】

外科癒着を防止するために本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類、治癒部位

、治療する症状の種類を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、瘢痕化抑制剤は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。一つの態様では、薬物は有効な濃度で1～90日間、放出される。

【０６８０】

単独でまたは組み合わせて使用する典型的な繊維形成阻害薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物内の瘢痕化抑制剤の合計量(投与量)は、約0.01 μg～10 μg、10 μg～10 mg、10 mg～250 mg、250 mg～1000 mg、1000mg～2500 mgのいずれかの範囲になりうる。薬剤が塗布される表面の単位面積当たりの瘢痕化抑制剤投与(量)は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、10 μg/mm^2～250μg/mm^2、250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}のいずれかの範囲になりうる。

【０６８１】

下記に、本発明に従い、外科癒着の処置または防止用の組成物と併用できる各種の瘢痕化抑制剤についての模範的投与範囲を記載する。(A) ドキソルビシンおよびミトキサントロンを含む細胞周期阻害剤。ドキソルビシン類似体およびその誘導体：投与合計量は25 mg（0.1μg～25 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1 μg～5 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.01 μg/mm^2～100μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.1 μg/mm^2～10 μg/mm^{2}である。ドキソルビシンの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、移植片またはバリアー表面で維持するものとする。ミトキサントロンおよびその類似体と誘導体： 投与合計量は5 mg（0.01 μg～5 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は0.1μg～1 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.01 μg/mm^2～20 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.05μg/mm^2～3 μg/mm^{2}である。ミトキサントロンの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、移植片またはバリアー表面で維持するものとする。(B) パクリタキセルおよびその類似体と誘導体 （例：ドセタキセル）を含む細胞周期阻害剤： 投与合計量は10mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1 μg～3 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～10μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.25 μg/mm^2～5 μg/mm^{2}である。パクリタキセルの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、移植片またはバリアー表面で維持するものとする。(C) ポドフィロトキシン（例：エトポシド）などの細胞周期阻害剤： 投与合計量は10 mg（0.1 μg～10mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1 μg～3 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～10μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.25 μg/mm^2～5 μg/mm^{2}である。エトポシドの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、移植片またはバリアー表面で維持するものとする。(D) シロリムスおよびエベロリムスを含む免疫抑制薬。シロリムス（例：ラパマイシン、Rapamune）： 投与合計量は10 mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10μg～1 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～100 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.5μg/mm^2～10 μg/mm^{2}である。シロリムスの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、移植片またはバリアー表面で維持するものとする。エベロリムスおよびその類似体と誘導体：投与合計量は10 mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10μg～1 mgとする。表面領域の単位面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～100 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.3μg/mm^2～10 μg/mm^{2}である。エベロリムスの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、移植片またはバリアー表面で維持するものとする。(E) 熱ショックタンパク質90拮抗薬 （例：ゲルダナマイシン）およびその類似体と誘導体：投与合計量は20mg（0.1 μg～20 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1 μg～5 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～10

μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.25 μg/mm^2～5 μg/mm^{2}である。ゲルダナマイシンの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、移植片またはバリアー表面で維持するものとする。(F) HMGCoA還元酵素阻害剤 （例：シンバスタチン）およびその類似体と誘導体：投与合計量は2000mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500μg/mm^{2}である。シンバスタチンの最低濃度である10^{-8}～10^{-3} Mを、移植片またはバリアー表面で維持するものとする。(G)イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤 (例：ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3)およびその類似体と誘導体： 投与合計量は2000mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500μg/mm^{2}である。ミコフェノール酸の最低濃度である10^{-8}～10^{-3} Mを、移植片またはバリアー表面で維持するものとする。(H)NFκB阻害剤(例：Bay 11-7082)およびその類似体および誘導体：投与合計量は200 mg（0.1 μg～200 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～50 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～100 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5μg/mm^2～50 μg/mm^{2}である。Bay 11-7082の最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、移植片またはバリアー表面で維持するものとする。(I) 抗真菌薬 （例：スルコニゾール）およびその類似体と誘導体： 投与合計量は2000 mg（10.0μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500 μg/mm^{2}である。移植片またはバリアー表面ではスルコニゾールの最低濃度を10^{-8}～10^{-3}Mに維持する。また、(J) p38 MAP キナーゼ阻害剤(SB202190など)、その類似体および誘導体でも同様である。投与合計量は2000 mg（10.0μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500 μg/mm^{2}である。SB202190の最低濃度である10^{-8}～10^{-3}Mを、移植片またはバリアー表面で維持するものとする。

【０６８２】

別の態様によると、上記の任意の抗感染薬を外科癒着を防止するために本組成と組み合わせて使用することができる。典型的な抗感染薬には、(A) アントラサイクリン(ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど)、(B) フルオロピリミジン(5-FUなど)、(C) 葉酸拮抗薬(メトトレキサートなど)、(D)ポドフィロトキシン(エトポシドなど)、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体(シスプラチンなど)、および上記の類似体および誘導体が含まれる。

【０６８３】

本発明に基づき感染を予防または阻害するために本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類、治癒部位、治療する症状の種類を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、抗感染薬は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。

【０６８４】

本発明に基づき感染を予防または阻害するために本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類、治癒部位、治療する症状の種類を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投

与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、抗感染薬は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。

【０６８５】

単独でまたは組み合わせにより使用する典型的な抗感染薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物内の抗感染薬の合計量（投与量）は、約0.01 μg～1 μg、約1 μg～10 μg、約10 μg～1 mg、約1 mg～10 mg、約10 mg～100 mg、約100mg～250 mg、約250 mg～1000 mgのいずれかの範囲である。抗感染薬の塗布先である装置または組織表面の単位面積当たりの薬剤の投与量（用量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2のいずれかの範囲である。異なったポリマー化合物は異なる割合で抗感染薬を放出するため、上記の投与パラメーターは、組織表面の薬剤の最低濃度が約10^{-8}M～10^{-7} M、約10^{-7} M～10^{-6} M、約10^{-6} M～10^{-5}M、約10^{-5} M～10^{-4} Mのいずれかで維持されるように、組成物からの薬剤放出率と組み合わせて使用するべきである。

【０６８６】

炎症性関節炎

一つの態様では、本発明は炎症性関節炎の処置と防止のために組成物を提供する。本発明の組成物は、一つまたは複数の高分子担体と瘢痕化抑制剤で構成できる。

【０６８７】

炎症関節炎は、老人の数が増えていることから、先進国では深刻な健康問題となっている。炎症関節炎には関節リウマチ、全身性狼瘡、紅斑、全身性硬化症(強皮症)、混合結合組織病、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、ベーチェット症候群、サルコイドーシス、および変形性関節症があるが、それらには限定されない。これらはすべて顕著な症状として炎症性および／または疼痛性症状を特徴としている。

【０６８８】

一つの態様において、本組成物は変形性関節症(OA)を処置または防止するために使用することができる。変形性関節症は一般的な、衰弱させる、費用のかかる病気で、現在のところ不治の病とされている。この病気は軟骨細胞の異常機能、および最後はOAの開始につながるその最終分化、感染関節の関節軟骨における軟骨基質の破壊よって特徴づけられている。年齢はOAの最も強力な危険要因であるが、重大な関節外傷、太りすぎ、関節の反復使用は、OAの重要な危険因子となる。OAの関節関与のパターンは、その前の仕事や娯楽のしすぎによっても影響を受ける。

【０６８９】

OAは一次（非特異性)タイプと二次タイプからなる。一次OAは、年齢にもっともよく関連している。関節、特に腰、膝および背中の体重を支える関節の反復使用は関節を刺激して炎症を発生させ、関節痛や腫れの原因となる。やがて、軟骨は薄くはがれて小さな劣化を形成して劣化を始める。病気が進行すると、骨と関節の間の軟骨緩衝剤が完全になくなる。軟骨緩衝剤が失われると、骨の間に摩擦が生じ、疼痛が引き起こされ、関節の運動が制限される。軟骨の炎症は、関節の回りに新しい骨の成長を促す(骨刺)。

【０６９０】

二次OAは非特異性OAと病理的に区別できないが、別の疾病や病状を引き起こす原因となる。二次OAにつながる病状には、肥満、たびかさなる外傷(例：靱帯損傷、軟骨損傷)、関節構造の外科手術(靱帯修復、半月版切除、軟骨の除去)、出生時における異常関節(先天性異常)、痛風、糖尿病、およびその他の代謝性疾患がある。

【０６９１】

一つの態様において、本組成物は関節リウマチ(RA)を処置または防止するために使用す

ることができる。関節リウマチはマルチシステムの慢性の、再発する、炎症性疾患で、原因は分かっていない。多くの器官が影響を冒されるが、RAは基本的には慢性的滑膜炎の重傷型で、炎症のある関節の破壊と硬直につながる(Robbins Pathological Basis of Disease、R.S. Cotran, V. Kumarおよび S.L. Robbins著、W.B.Saunders Co.、1989)。病理的に、その病気は滑膜の著しい肥大化という特徴を持ち、絨毛様突起を形成して関節腔に延び、滑膜整列(滑膜増殖)、白血球(マクロファージ、リンパ球、プラズマ細胞、およびリンパ濾胞、「炎症滑膜炎」と呼ばれる)の滑膜への浸潤、および滑膜内で細胞が壊死した繊維素沈着といういくつかの層を形成する。このプロセスの結果として形成された組織はパンヌスと呼ばれ、成長して関節腔を最終的に満たす。パンヌスは血管形成のプロセスを通して、滑膜炎の変化に欠かせない新しい血管の広範なネットワークを作り上げる。パンヌス組織の細胞から放出された消化酵素(コラーゲナーゼやストロメライシンなどのマトリックスメタロプロテイナー)および炎症過程のその他のメディエーター(例：過酸化水素、超酸化物、リソソーム酵素、およびアラキドン酸代謝の製品)は軟骨基質を破壊し、軟骨を次第に破壊する原因となる。パンヌスは関節軟骨に侵入し、軟骨組織を浸食や分解につながる。やがて、関連する関節の軟骨下骨が線維性強直で最終的には骨性強直で浸食される。

【０６９２】

RAは自己免疫疾患で、多くの異なる関節の刺激が免疫遺伝的な感受性宿主で免疫反応を活発にさせると一般に信じられているが、決定的には証明されていない。外因性の感染物質(EBウイルス、風疹ウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス、ヒト細胞Tリンパ球向性ウイルス、マイコプラズマなど)と内生タンパク質(コラーゲン、プロテオグリカン、変質した免疫グロブリン)は、どちらも不適切な宿主免疫反応を引き起こす原因物質と、みこれまでなされてきた。誘因剤には関係なしに、自己免疫は病気に進行に役割を果たしている。特に、関連する抗原は抗原提示細胞(滑膜のマクロファージまたは樹枝状細胞)により取り込まれ、処理され、Tリンパ球に提示される。T細胞は細胞性免疫反応を引き起こし、Bリンパ球の増殖と差別化を刺激してプラズマ細胞に伝える。結果として過剰で、不適切な免疫反応が宿主の組織に対して向けられる(例：タイプIIコラーゲンに対して向けられた抗毒素、自系IgG(「リウマチ因子」と呼ばれる)のFc部分に対して向けられた抗毒素)。これにより、免疫反応がさらに増幅され、軟骨組織の破壊が早められる。このカスケードが開始されると、軟骨を破壊する多くのメディエーターが関節リウマチを進行させる原因となる。

【０６９３】

リウマチ関節がパンヌス組織(炎症細胞、血管、および結合組織から構成される)によって侵入されると、関節軟骨が破壊される。一般に、慢性的な炎症はそれ自体では接合面に損傷を与えるには不十分であるが、線維性血管性組織が軟骨阻止を消化すると永久的な欠損ができる。血管とパンヌス組織の異常な成長により、繊維形成阻害組成物、または繊維形成阻害剤での処置が阻害されることがある。瘢痕抑制剤をこれらの組成物や他の関節内用製剤に組み込むと、病気の進行速度を遅らせることができるアプローチが提供される。

【０６９４】

このように、本発明の一つの態様内で、必要としている患者に治療上有効な量の瘢痕抑制剤または繊維形成阻害剤を含有する組成物を投与する手順を含む方法で、炎症性関節炎を処置または防止する方式が提供される。炎症関節炎は関節リウマチ、全身性狼瘡、紅斑、全身性硬化症(強皮症)、混合結合組織病、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、ベーチェット症候群、サルコイドーシス、および変形性関節症を含むが、それらには限定されない。これらはすべて顕著な症状として炎症性および／または疼痛性症状を特徴としている。

【０６９５】

炎症性関節炎に有効な瘢痕抑制剤療法は、次の一つまたは複数を遂行する：(i) 症状(疼痛、感染した関節の膨張と圧痛、朝のこわばり、衰弱、倦怠感、食欲不振、体重減少)の重症度の低減、(ii) 臨床的症状の重症度の低減(関節被覆の濃縮化、滑膜肥大、関節滲

出液、軟組織痙縮、運動範囲の縮小、硬直と固定関節奇形)、(iii)関節外症状(リウマチ結節、脈管炎、肺結節、間質の線維化、心膜炎、上強膜炎、虹彩炎、フェルティ症候群、骨粗鬆症)の低減、(iv) 病気の寛解期/症状が発現しない頻度と間隔を延ばす、(v)固定された欠陥と障害を防止、および/または (vi) 症状の慢性的進行を防止/軽減する。

【０６９６】

本発明に従い、上記の任意の瘢痕化抑制剤をこの発明の実施に利用できる。本発明の一定の実施例において、組成物は炎症関節炎に関連し、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出する： (a) 新しい血管の形成 (血管形成)、(b) 結合組織細胞（線維芽細胞や滑膜）の遊走および/または増殖、(c) メタロプロテイナーゼ活性による軟骨基質の破壊、(d)サイトカイン(IL-1、TNFα、FGF、VEGFなど)による炎症反応。繊維形成(または瘢痕化)の要素の一つまたは複数を阻害することで、軟骨喪失を阻害または低減することができる。

【０６９７】

一つの態様において、組成物は炎症性関節炎の処置に塗布できる瘢痕化抑制剤と高分子担体を含む。炎症性関節炎の処置用の瘢痕化抑制剤を含む多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。瘢痕化抑制剤は、上記の結果を得るために最低投与量で全身に投与することができる(経口、静脈注射、または筋肉注射や皮下注射による)。感染した関節をわずかしか持たない患者、または限られた数の関節に顕著な症状のある患者の場合、経皮の関節被膜への針挿入を通して、または関節に実行された整形外科処置の一部として、瘢痕化抑制剤を感染した関節(関節内注入)に直接注入できる。望ましい実施例では、関節炎を誘発する可能性が高い損傷(膝十字靭帯や膝半月板の損傷など)が発生した後に、繊維形成阻害剤を含有する関節内用製剤が関節に投与される。薬剤は、軟骨が損傷(または、これを処置するための外科的処置)の結果として破壊されないように、十分な期間(徐放性製剤および／または反復注入を通して)投与される。

【０６９８】

瘢痕化抑制剤は、本書に記載されている任意の方法で投与することができる。しかし、望ましい投与方法には静脈注射、経口、皮下注射、または筋肉注射がある。特に好ましい実施例には、関節内注入として繊維形成阻害化合物の投与がある(関節鏡または放射線誘導下で直接、または開放型外科的処置の一部として関節内に灌注して)。瘢痕化抑制剤は、病気の進行を防止する、病気の寛解期を延ばす、または進行中の病気の症状を緩和するため、低い投与量で慢性的に投与することができる。あるいは、治療薬は、例えば、外傷性関節損傷(下記に説明するとおり、関節内骨折、靱帯損傷、膝半月板損傷など)に続く急性炎症の場合、進行中の重い病気の緩和を誘因するため、「パルス」療法として高い投与量で持続的に投与することができる。これらの目標の達成に使用できる最低の投与量は患者、病気の重症度、投与する薬剤の製剤、薬剤の効力および／または耐性、関節から薬剤のクリアランス、および投与経路によって異なることがある。

【０６９９】

一つの実施例において、繊維形成阻害組成物は関節内に注入可能なヒアルロン酸による組成物でよい。滑膜関節液の通常要素であるヒアルロン酸は通常活動の間(休息、歩行)関節表面を潤滑して、物理的なダメージを防ぎ、高い衝撃活動(ランニング、ジャンプなど)で関節へのショックを低減する。OAのある患者の場合、滑液と滑膜性ヒアルロン酸の濃度の弾性および粘性は低減する。これは、結合内の関節軟骨の破壊を促すと信じられている。関節内に投与されたHA(一般には、ヒアルロン酸ナトリウム)は、注入後一定期間、関節軟骨の表面、滑膜組織、および関節の被膜 に浸透する。ヒアルロン酸を関節に注入することにより(粘性追加として知られる)、滑液の通常環境を開腹し、疼痛を低減し、ダメージと障害を防止することが可能になる。粘性追加で使用されるヒアルロン酸組成物の代表実施例については、米国特許第6,654,120、6,645,945、および6,635,287号に記載がある。従って、HA-含有物質は、従来の治療では痛みを充分に取り除くことができない患者の膝の変形性関節症を処置するために、関節内注入として(一度の治療として、または一連の反復治療サイクルとして)投与される。ときどき、それらの特定結合部の症状を軽減す

るために、腰部(透視法の下で注入)、足首、肩および肘の関節など他の関節もHAとともに注入される。特定の市販製品によっては、HA物質が5～6週間続けて、毎週一度関節に注入される。効果がある場合、患者は6カ月以上症状の軽減が見られたことを報告する。その時点で、サイクルは繰り返されて治療活動が引き延ばされる。一部の患者には持続的効果が見られても、注入されたHAは数日間の間に体内の関節から急速に失われる。HAの破壊を阻害することによって、関節でのHAの滞留時間を引き延ばすと、その効率を上げ、症状の軽減する期間を増すと予想される。繊維形成阻害剤のHAへの追加により、関節内注射は軟骨の損傷防止という追加効果を得られる(「軟骨保護」など)。

【０７００】

炎症性関節炎の処置において、市販のさまざまなHA組成物を、本発明に従い、一つまたは複数の薬剤と組み合わせて使用することができるが、これには下記が挙げられる：Hylan(ヒアルロン酸ナトリウム(ヒアルロナン)の誘導体)を含有する弾粘性のある液体鶏冠由来ポリマーであるSynvisc (Biomatrix, Inc.、ニュージャージー州リッジフィールド)、Hyalgan (Sanofi-Synthelabo Inc.、ニューヨーク州ニューヨーク)、および、高度に精製された高分子量、高粘性HAで、膝に変形性関節炎(OA)をわずらう患者の疼痛緩和および関節の機動性と動作範囲の向上を目的に使用されるORTHOVISC (Ortho Biotech Products、ニュージャージー州ブリッジウォーター)。ORTHOVISCは、滑膜液の弾性および粘性を回復するため膝に注射される。HYVISCは高分子量の注射可能なHA製品で、Anika Therapeutics(マサチューセッツ州ウォバーン)が開発し、現在は変形性関節炎と競走馬の脚を治療するために使われている。他のHAによる変形性関節症の処置用の粘性追加製品には、生化学工業株式会社(日本)製のSUPARTZ、Bioniche Life Sciences, Inc. (カナダ)製のSuplasyn、DePuyOrthopaedics, Inc. (インディアナ州ワルソー)製のARTHREASE、およびQ-Med AB (スウェーデン)製のDurolaneがある。

【０７０１】

一つの態様では、本発明の組成は動物(ウマなど)の変形性関節炎の管理に使用することができる。HA製品の中には(特にHYVISC、Boehringer Ingelheim Vetmedica社製、ミズーリ州セントジョセフ)、獣医学上の用途に使用されるものもある(通常、ウマの変形性関節炎や脚)を言及しておく。

【０７０２】

関節炎の処置に使用されるその他の関節内組成物には、コルチコステロイドがある。炎症性関節炎に現在使用されているもっとも一般的なコルチコステロイドは、酢酸メチルプレドニゾロン(DEPO-MEDROL、Pharmacia & Upjohn Company、ミシガン州カラマズー)、およびトリアムシノロンアセトニド(KENALOG, Bristol-Myers Squibb、ニューヨーク州ニューヨーク)である。繊維形成阻害剤の関節内コルチコステロイド注入への追加により、関節内注射は軟骨の損傷防止という追加効果を得られる(「軟骨保護」など)。

【０７０３】

これらの塗布に使用できる製剤には、溶液、局所製剤(例：溶液、クリーム、軟膏、ゲル)、乳液、ミセル溶液、ゲル(架橋性および非架橋性)、検査液およびペーストがある。製剤の一つの形式は、注入可能な組成物である。製剤の粘性を増すためにさらにポリマーを含有している組成では、ヒアルロン酸(架橋、誘導体化、および／または非架橋)が典型的な物質である。このような製剤はさらにポリマー(コラーゲン、ポリ(エチレングリコール)、デキストランなど)や生体適合性溶剤(エタノール、DMSO、NMPなど)を追加できる。一つの実施例では、繊維形成阻害治療薬を直接、製剤に混入できる。別の実施例において、繊維形成阻害治療薬は第二の担体（上記のミセル、リポソーム、乳濁液、細粒、ナノスフェアなど）に混入できる。細粒およびナノスフェアは生分解性ポリマーで構成することができる。使用できる分解可能なポリマーには、ポリ(ヒドロキシルエステル)(PLGA、PLA、PCL、およびこれに類するものなど)ならびにポリ無水物、ポリオルトエステルおよび多糖類(キトサンおよびアルギン酸塩など)が含まれる。

【０７０４】

一つの実施例では、繊維形成阻害剤はさらに生分解性ポリマーで構成される。生分解性

ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、最終的な組成が18Gニードルを通るよう繊維形成阻害剤／ポリマー組成はさらに、溶剤、液体オリゴマー、または液体ポリマーで構成されうる。使用される試薬には、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するエタノール、NMP、PEG 200、PEG 300および低分子量液体ポリマーが含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステルである。ここで、ポリエステルはラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5ジオキセパン-2オン(例：PLG-PEG-PLG)から選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。Rは多機能開始剤である。

【０７０５】

別の実施例では、繊維形成阻害剤は有機溶剤の溶液または懸濁液、液体オリゴマーまたは液体ポリマーの形態になりうる。この実施例においては、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$ およびX-Y-Xの構造を有するエタノール、NMP、PEG200、PEG 300および低分子量液体ポリマーなどの試薬がある。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステルである。ここで、ポリエステルはラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5ジオキセパン-2オン(例：PLG-PEG-PLG)から選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。Rは多機能開始剤である。

【０７０６】

炎症性関節炎の処置で使用できる繊維形成抑制剤の例を以下に挙げる。細胞周期阻害剤には、(A) アントラサイクリン(ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど)、(B) タキサン(パクリタキセル、Taxotereおよびドセタキセルなど)、(C) ポドフィロトキシン(エトポシドなど)、(D)免疫調節薬(シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど)、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬(ゲルダナマイシンなど)、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤(シンバスタチンなど)、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤(ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など)、(H) NHκB阻害剤(Bay11-7082など)、(I) 抗真菌薬(

スルコニゾールなど)、(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤(SB202190など)、そして上記の類似体や誘導体が含まれる。

【０７０７】

炎症性関節炎の処置用に現在の組成物から投与される薬物投与量は、製剤の種類、治癒部位を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。局所塗布の場合、薬物は、一般に、単一の全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、瘢痕化抑制剤は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。一つの態様では、薬物は有効な濃度で1～90日間、放出される。

【０７０８】

単独でまたは組み合わせて使用する典型的な繊維形成阻害薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成内の瘢痕化抑制剤の合計量(投与量)は、約0.01 μg～10 μg、10 μg～10 mg、10 mg～250 mg、250 mg～1000 mg、1000mg～2500 mgのいずれかの範囲になりうる。薬剤が塗布される表面の単位面積当たりの瘢痕化抑制剤投与(量)は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、10 μg/mm^2～250μg/mm^2、250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2のいずれかの範囲になりうる。

【０７０９】

下記に、本発明に従い、炎症性関節炎の処置用の組成物と併用できる各種の瘢痕化抑制剤についての模範的投与範囲を記載する。次の投与量は、関節内の投与の場合、特に有用である。(A) ドキソルビシンおよびミトキサントロンを含む細胞周期阻害剤。ドキソルビシン類似体およびその誘導体：投与合計量は25 mg（0.1μg～25 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1 μg～5 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.01 μg/mm^2～100μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.1 μg/mm^2～10 μg/mm^2である。関節ではドキソルビシンの最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。ミトキサントロンおよびその類似体と誘導体： 投与合計量は5 mg（0.01 μg～5 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は0.1μg～1 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.01 μg/mm^2～20 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.05μg/mm^2～3 μg/mm^2である。関節ではミトキサントロンの最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。(B) パクリタキセルおよびその類似体と誘導体 （例：ドセタキセル）を含む細胞周期阻害剤： 投与合計量は10 mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～3 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～10 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.25μg/mm^2～5 μg/mm^2である。関節ではパクリタキセルの最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。(C) ポドフィロトキシン（例：エトポシド）などの細胞周期阻害剤： 投与合計量は10 mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～3 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～10 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.25μg/mm^2～5 μg/mm^2である。関節ではエトポシドの最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。(D) シロリムスおよびエベロリムスを含む免疫抑制薬。シロリムス（例：ラパマイシン、Rapamune）： 投与合計量は10 mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10μg～1 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～100 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.5μg/mm^2～10 μg/mm^2である。関節ではシロリムスの最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。エベロリムスおよびその類似体と誘導体：投与合計量は10 mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～1mgとする。表面の単位面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～100 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.3μg/mm^2～10 μg/mm^2である。関節ではエベロリムスの最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。(E) 熱ショックタンパク質90拮抗薬 （例：ゲルダナマイシン）およびその類似

体と誘導体：投与合計量は20 mg（0.1 μg～20 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～5 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～10 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.25μg/mm^2～5 μg/mm^2である。関節ではゲルダナマイシンの最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。(F) HMGCoA還元酵素阻害剤 （例：シンバスタチン）およびその類似体と誘導体：投与合計量は2000 mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり、好ましい投与量は2.5μg/mm^2～500 μg/mm^2である。関節ではシンバスタチンの最低濃度を10^{-8}～10^{-3}Mに維持する。(G) イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤 (例：ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3)およびその類似体と誘導体：投与合計量は2000 mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500μg/mm^2である。関節ではミコフェノール酸の最低濃度を10^{-8}～10^{-3} Mに維持する。(H)NFκB阻害剤(例：Bay 11-7082)およびその類似体および誘導体：投与合計量は200 mg（1.0 μg～200 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～50 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～100 μg/mm^2であり、好ましい投与量は2.5μg/mm^2～50 μg/mm^2である。関節ではBay 11-7082の最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。(I) 抗真菌薬 （例：スルコニゾール）およびその類似体と誘導体： 投与合計量は2000 mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500 μg/mm^2である。関節ではスルコニゾールの最低濃度を10^{-8}～10^{-3}Mに維持する。また、(J) p38 MAP キナーゼ阻害剤(SB202190など)、その類似体および誘導体でも同様である。投与合計量は2000 mg（10.0μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000μg/mm^2であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500 μg/mm^2である。関節ではSB202190の最低濃度を10^{-8}～10^{-3}Mに維持する。

【０７１０】

別の態様において、病状が悪化したり全身的疾患(RAなど)が存在するときに全身的処置が施される。全身に送達される瘢痕化抑制剤は上述されたように、炎症性関節炎の病状の阻害に必要な薬剤のレベルに従って投与される必要がある。全身投与量は患者、病気の重症度、投与する薬剤の製剤、薬剤の効力および／または耐性、および投与経路によって異なる。例えば、パクリタキセル、ドキソルビシンまたはゲルダナマイシンの場合、好ましい実施例は1～4週間ごとに一度10～175mg/m^2、許容される場合、毎日10～75 mg/m^2、許容される場合または症状が治まるまで、毎週10～175mg/m^2である。急性の悪性症状を処置するために、「パルス」全身治療としてパクリタキセルを多めに50～250 mg/m^2投与することができる。薬剤の効力および耐性に対して調整するために、他の瘢痕化抑制剤を同じ量で投与できる。

【０７１１】

別の態様によると、上記の任意の抗感染薬を炎症性関節炎の処置のために組成物と連動して使用することができる。典型的な抗感染薬には、(A) アントラサイクリン(ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど)、(B) フルオロピリミジン(5-FUなど)、(C) 葉酸拮抗薬(メトトレキサートなど)、(D)ポドフィロトキシン(エトポシドなど)、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体(シスプラチンなど)、および上記の類似体および誘導体が含まれる。

【０７１２】

本発明に基づき感染を予防または阻害するために本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類、治癒部位、治療する症状の種類を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、

一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、抗感染薬は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。

【０７１３】

単独でまたは組み合わせにより使用する典型的な抗感染薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物内の抗感染薬の合計量（投与量）は、約0.01 μg～1 μg、約1 μg～10 μg、約10 μg～1 mg、約1 mg～10 mg、約10 mg～100 mg、約100mg～250 mg、約250 mg～1000 mgのいずれかの範囲である。抗感染薬の塗布先である装置または組織表面の単位面積当たりの薬剤の投与量（用量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}のいずれかの範囲である。異なったポリマー化合物は異なる割合で抗感染薬を放出するため、上記の投与パラメーターは、組織表面の薬剤の最低濃度が約10^{-8}M～10^{-7} M、約10^{-7} M～10^{-6} M、約10^{-6} M～10^{-5}M、約10^{-5} M～10^{-4} Mのいずれかで維持されるように、組成物からの薬剤放出率と組み合わせて使用するべきである。

【０７１４】

軟骨の喪失の防止(「軟骨保護」)

別の態様において、損傷(例：十字靭帯の損傷および／または半月板の損傷)に続く軟骨喪失を防いだり低減するために、ポリマー組成物を使用できる。関節の損傷は時間の経過とともに患者の関節に変形性関節症を引き起こす傾向があり、これを防ぐ有効な処置はないと、これまで長い間知られてきた。その代わり、医学界と研究者は定着した関節炎の処置に焦点を合わせてきた。定着した疾患の処置には、抗炎症剤(非ステロイド系およびステロイド系)、滑剤または滑液代替品、ひどい疾患の場合の外科および関節代替がある。

【０７１５】

関節の外傷には多くの形態があり、自然に治癒する単純な捻挫から多くの骨の断片を生じ、関節の再建がほとんど不可能な骨折まで、多岐にわたっている。これらの損傷の処置は、関節を通常の解剖学的状態に回復し、正常な動作を取り戻すようにすることに主眼が置かれている。関節炎を拡大する危険要因は、外傷の程度、関節断裂の程度、骨折または脱臼の程度、体重を支える関節であるかどうか、関節自体の特徴に関連する。一般的に、関節の外傷が大きければ大きいほど、患者が将来、変形性関節症を発症させる危険が大きくなる。その損傷した組織の外科的整復では、必ずしも関節炎を防止できるとは限らない。関節内骨折の場合、例えば、脛骨の分裂骨折の場合、治療では関節を外科的に再建して適切で、滑らかな、無傷の関節面に戻し、「step defects（足踏みの問題になるようなこと）」もなければ、骨のかけらがすべてぴったり収まり、大腿骨の球状関節がその面で妨害されないようにする。これらの骨折の外科的な修復技術は改善されているが、骨折した患者が将来、変形性関節症を発生させる可能性はきわめて高い。

【０７１６】

膝の前十字靭帯(ACL)の損傷は、患者がひどい変形性関節症を引き起こす可能性の高い損傷の典型的な例を示している。ACLは、前脛骨プラトーを後大腿顆間溝に結びつける靱帯である。長さがまちまちな複数の非パラレル繊維で構成され、ひとまとまりの機能として膝の可動範囲全体にわたって、張力と機械的安定性を提供している。ACLの安定化には次の四つの主な役割がある。(a)脛骨の前部転換の抑制、(b) 膝の過伸展の防止、(c) 外反への圧力の二次安定装置として機能し、中央の側副靭帯の強化、および (d) 大腿骨を牽引している間、大腿骨の脛骨の回転を制御し、それによって、サイドステップと回転などの動きを制御。一般的に、ACL欠損症は大腿骨の脛骨の不全脱臼の原因となり、被覆関節包靭帯を限界まで引き延ばし、半月と関節軟骨に異常な剪断力をかける原因となる。診断と処置の遅れは、関節内の損傷を増大させるだけでなく、二次安定被膜構造を限界まで引き延ばすことになる。

【０７１７】
変形性関節症の高い危険性が知られているにもかかわらず、患者は関連する骨折が見られない場合、ACL損傷後の提示時点で通常のX線検査しかしていない。しかし、ACL損傷を被った患者には関節炎を発生する高い確率があることは、すでに立証されている。術後、10年では50%、20年で80%の確率で発生している。一般に、ACL破裂後、ピボット回転したり普通に回転している間、関節で靱帯が安定しないために、患者は不安定な状態に悩まなければならない、こういたことは、例えば、バスケットボールなどの激しいピボットの動きをするスポーツだけでなく、赤ん坊を抱いた母親が冷蔵庫から何かを取り出したりするためにピボットの動きをするといった、日常の活動でも必要になるのである。
【０７１８】
典型的なACL断裂の処置と管理は、グラフトを使用して断裂したACLを交換して、再建することである。グラフトは患者の四肢(自家移植片)のどこからでも取ってかまわない。死体(同種移植片)から摘出してもいいし、合成物質から作成してもいい。自家移植片は、もっとも広く実行されている整形外科のACL再建である。技術には、患者自身の組織(両端に骨を付着させた膝蓋腱の中央3分の1)の摘出、一つまたは二つの内側ハムストリング筋、または片側に骨を付着させた四頭筋腱が含まれる。合成物質にはすぐに使用できるという利点があるが、人工血管移植は自家移植片や同種移植片と比べて故障率が高く、その機械特性も通常の靱帯とはあまり似ていない。ACL再建が成功するかどうかは、外科技術、術後のリハビリおよび関連する二次靱帯の不安定さを含め、多くの要因に依存する。外科処置の間、他に関連する損傷はないか、それらの損傷は半月板損傷または軟骨の外傷などと同時に処置できるかどうかを判断するために関節鏡検査法が使用される外科処置は小さなアクセサリー切開を通して実行され、それによってトンネルは脛骨や大腿骨を通って穴を開けられ、グラフトが挿入され固定できるようになる。
【０７１９】
外科的再建は、初めは恒久的な解決策を提供すると安定した膝を再建し、変性を防止すると考えられていた。しかし、他の研究では、関節損傷の後、炎症活動のカスケードがいったん始まると、関節が壊滅的打撃を受けることがあることを示している。このことは、外科的修復だけでは外傷を受けた関節の変性に影響を与えられないかを説明している。関節を安定化したり、関節を大規模に再建するだけでは、生物学の根本をなす基礎に取り組むことにはならない。残念なことに、長期にわたるデータでは手術で膝を安定化して患者を元通りに活動できるようにできたことが示されているのに、その手術は変形性関節症のその後の成長率に何の影響も与えていない。その結果、今日まで標準のケアは関節を完全に修復し、関節炎が成長したときそれを処置するというものだった。(膝を含めた)すべての関節が外傷の後関節炎になる可能性があることに注意すべきだが、一般に関係する関節には指、親指、中手骨(手首)、肘、肩、骨、脊椎の関節(小関節面、仙腸関節)、側頭下顎骨、耳骨、腰部、足首、足根骨およびつま先、特に第一趾がある。
【０７２０】
パクリタキセルなどの繊維形成阻害剤は動物実験で、十字靭帯の裂傷後に軟骨の破壊を防ぐ能力があることを示している。効果は、関節障害を被った炎症モデルと生体力学的モデルの両方で見られた。ウサギの炎症性カラゲニン誘発関節炎モデルにおいて、パクリタキセルは軟骨を示した。前十字靱帯の外科処置を受けたハートレイモルモットは、関節炎の奇形モデルを示している。一般に、動物の場合では、前十字がひどくなった後数週間以内で関節炎を発症した。繊維形成阻害剤のパクリタキセルを関節に導入すると、関節炎のプロセスが大幅に遅れ、軟骨だけでなく、その下にある骨が破壊されるのを防ぐことができた。
【０７２１】
本発明は、有意な医療上の未解決ニーズに取り組んでいる。外傷の後の進行性関節変性の防止。負傷のすぐ後損傷を受けた関節に繊維形成阻害剤を含む組成物を導入すると(例：関節内注入、関節周囲の投与、を通して、関節鏡を通して、開放的外科処置の間関節洗浄として)、イベントのカスケードに影響がおよび、軟骨基質の破壊を防ぐことができる

。ほとんどの靭帯損傷は重症であるかひどく痛むため、患者は不可逆変化が関節に発生するずっと前(最初の24～48時間以内)に、早急に必要な医療上の注意を求める。初めて医療専門家に見せる場合、(関節および関節を取り囲む組織で)繊維形成阻害剤の関節内注入は関節に投与されて破壊活動を停止するかその速度を落とし、関節軟骨は破壊から保護される。本発明の薬剤の初期導入は、変形性関節症につながるイベントのカスケードを減速、減少または除去する。発明は損傷後直ちに投与され、安定化の手術までの期間繰り返し投与され、および／または手術が完了した後で投与できる。

【０７２２】

このように、本発明の一つの態様内で、必要としている患者に治療上有効な量の瘢痕抑制剤または繊維形成阻害剤を含有する組成物を投与する手順を含む方法で、軟骨喪失を処置または防止する方式が提供される。

【０７２３】

軟骨喪失に有効な瘢痕抑制剤療法は、次の一つまたは複数を遂行する：(i) 症状の重症度の減少(疼痛、感染した関節の隆起と圧痛)、(ii) 疾病の臨床的徴候の重症度の減少(関節軟骨の肥大化、滑液肥大、関節滲出液、軟組織痙縮、運動範囲の減少、硬直および固定関節の奇形)、(iii)疾病回復の頻度と持続時間/症状のない期間の増大、(iv) 以前には損傷を負っていた関節の臨床的に深刻な関節炎の発生の遅れまたは防止、および／または(v) 固定した欠陥および機能障害の防止または低減。

【０７２４】

本発明に従い、上記の任意の瘢痕化抑制剤をこの発明の実施に利用できる。発明の一定の実施例において、組成物は下記を含み関節損傷に関連づけられた繊維形成(または瘢痕化)の過程に対する一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出することができる：(a) 新しい血管の形成(血管形成)、(b)結合組織細胞の移動および／増殖 (線維芽細胞または滑膜細胞)、(c) マトリックスメタロプロテイナーゼ活動による細胞外基質（ECM）の蓄積および再造形、(d)サイトカイン(IL-1、TNFα、FGF、VEGFなど)による炎症反応。繊維症(または瘢痕化)成分の一つまたは複数を阻害することによって、関節損傷と変形性関節症成長は低減するか以前に損傷した関節で防止される。

【０７２５】

一つの態様では、組成物は損傷した関節の処置で塗布するのに適した瘢痕化抑制剤および高分子担体を含む。多数の重合体および非重合体の送達システムおよび軟骨喪失の防止に使用するための瘢痕化抑制剤を含む組成物は、すでに上で説明した。瘢痕化抑制剤は、上記の結果を得るために最低投与量で全身に投与することができる(経口、静脈注射、または筋肉注射や皮下注射による)。わずかな数の関節しか感染していない患者、または限られた数の関節に顕著な疾病がある患者の場合、瘢痕化抑制剤を関節内部の組織に塗布したり、感染した関節に直接注入することができる(関節内注入)。

【０７２６】

瘢痕化抑制剤は、本書に記載されている任意の方法で投与することができる。しかし、好ましい方法の投与には静脈内、経口、または皮下、筋肉内または関節内注入がある。瘢痕化抑制剤は経皮針挿入を介して感染した関節の関節被膜に直接注入することができる(関節内注入)、または関節で実行される関節鏡視下処置の一部として注入することができる。望ましい実施例では、関節炎を誘発する可能性が高い損傷(膝十字靭帯や膝半月板の損傷など)が発生した後に、繊維形成阻害剤を含有する関節内用製剤が関節に投与される。繊維形成阻害剤は十分な期間投与することによって(徐放性製剤および/または反復注入を通して)軟骨が損傷(または処置のために使用される外科処置)の結果による破壊から防ぐことができる。瘢痕化抑制剤は、病気の進行を防止する、病気の寛解期を延ばす、または進行中の病気の症状を緩和するため、低い投与量で慢性的に投与することができる。あるいは、治療薬を「パルス」療法として高い投与量で投与し、進行中の疾病(関節損傷のすぐ後の期間など)の回復を誘発することができる。これらの目標を達成できる最低の投与量を使用できるが、その量は患者、病気の重症度、投与する薬剤の製剤、関節との間隔、間隔、薬剤の有効性および／または許容度、および投与経路によって異なる。

【０７２７】
本発明に従い、一つまたは複数の薬剤を組み合わせることのできる関節内注入用のHA組成物は、下記のような、さまざまなものが市販されている： Hylan(ヒアルロン酸ナトリウム(ヒアルロナン)の誘導体)を含有する弾粘性のある液体鶏冠由来ポリマーであるSynvisc (Biomatrix, Inc.、ニュージャージー州リッジフィールド)、Hyalgan (Sanofi-Synthelabo Inc.、ニューヨーク州ニューヨーク)、および、高度に精製された高分子量、高粘性HAで、膝に変形性関節炎(OA)をわずらう患者の疼痛緩和および関節の機動性と動作範囲の向上を目的に使用されるORTHOVISC (Ortho Biotech Products、ニュージャージー州ブリッジウォーター)。ORTHOVISCは、滑膜液の弾性および粘性を回復するため膝に注射される。HYVISCは高分子量の注射可能なHA製品で、Anika Therapeutics(マサチューセッツ州ウォバーン)が開発し、現在は変形性関節炎と競走馬の脚を治療するために使われている。関節内注入用のその他のHAベースの粘性追加製品には、生化学工業株式会社(日本)製のSUPARTZ、BionicheLife Sciences, Inc. (カナダ)製のSuplasyn、DePuyOrthopaedics, Inc. (インディアナ州ワルソー)製のARTHREASE、およびQ-Med AB (スウェーデン)製のDurolaneがある。繊維形成阻害剤のHAへの追加により、関節内注射は軟骨の損傷防止という追加効果を得られる(「軟骨保護」など)。

【０７２８】
一つの態様では、本発明の組成は動物(ウマなど)の変形性関節炎の管理に使用することができる。HA製品の中には(特にHYVISC、Boehringer Ingelheim Vetmedica社製、ミズーリ州セントジョセフ)、獣医学上の用途に使用されるものもある(通常、ウマの変形性関節炎や脚)を言及しておく。

【０７２９】
軟骨喪失の処置または防止に使用できる繊維形成阻害製剤は溶液、局所製剤(例：溶液、クリーム、軟膏、ゲル)乳液、ミセル溶液、ゲル(架橋性および非架橋性)、検査液および／またはペーストの形態である。製剤の一つとして、関節内または関節鏡視下送達用の注入可能な組成物の形態がある。製剤の粘性を増すためにさらにポリマーを含有している組成では、ヒアルロン酸(架橋、誘導体化、および／または非架橋)が典型的な物質である。このような製剤はさらにポリマー(コラーゲン、ポリ(エチレングリコール)、デキストランなど)や生体適合性溶剤(エタノール、DMSO、NMPなど)を追加できる。一つの実施例では、繊維形成阻害治療薬を直接、製剤に混入できる。別の実施例において、繊維形成阻害治療薬は第二の担体（上記のミセル、リポソーム、乳濁液、細粒、ナノスフェアなど）に混入できる。細粒およびナノスフェアは生分解性ポリマーで構成することができる。使用できる分解可能なポリマーには、ポリ(ヒドロキシルエステル)(PLGA、PLA、PCL、およびこれに類するものなど)ならびにポリ無水物、ポリオルトエステルおよび多糖類(キトサンおよびアルギン酸塩など)が含まれる。

【０７３０】
一つの実施例では、繊維形成阻害剤はさらに生分解性ポリマーで構成される。生分解性ポリマーには、ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンから選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができる)、および、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するブロック重合体が含まれる。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステル(ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オンか

ら選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。PLG-PEG-PLGなど)、Rは多機能開始剤である。別の実施例では、最終的な組成が18Gニードルを通るよう繊維形成阻害剤／ポリマー組成はさらに、溶剤、液体オリゴマー、または液体ポリマーで構成されうる。この実施例においては、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$およびX-Y-Xの構造を有するエタノール、NMP、PEG 200、PEG 300および低分子量液体ポリマーなどの試薬がある。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASF Corporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステルである。ここで、ポリエステルはラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5ジオキセパン-2オン(例：PLG-PEG-PLG)から選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。Rは多機能開始剤である。

【０７３１】

別の実施例では、繊維形成阻害剤は有機溶剤の溶液または懸濁液、液体オリゴマーまたは液体ポリマーの形態になりうる。この実施例においては、X-Y、Y-X-Y、R-(Y-X)$_n$、R-(X-Y)$_n$ およびX-Y-Xの構造を有するエタノール、NMP、PEG200、PEG 300および低分子量液体ポリマーなどの試薬がある。ここで、Xはポリアルキレンオキシド(ポリ(エチレングリコール)、ポリ（プロピレングリコール）など)、およびポリ(酸化エチレン)とポリ(酸化プロピレン)のブロック共重合体（BASFCorporation(ニュージャージー州マウントオリーブ)製、ポリマーのPLURONICおよびPLURONIC Rシリーズなど）であり、Yは生分解性ポリエステルである。ここで、ポリエステルはラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、e-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5ジオキセパン-2オン(例：PLG-PEG-PLG)から選択される一つまたは複数のモノマーの残基から構成することができるもの。Rは多機能開始剤である。

【０７３２】

外傷後の軟骨喪失の処置、または防止で使用するための繊維形成阻害剤の例には、下記がある：細胞周期阻害剤には、(A) アントラサイクリン(ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど)、(B) タキサン(パクリタキセル、Taxotereおよびドセタキセルなど)、(C) ポドフィロトキシン(エトポシドなど)、(D)免疫調節薬(シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど)、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬(ゲルダナマイシンなど)、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤(シンバスタチンなど)、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤(ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など)、(H) NHκB阻害剤(Bay11-7082など)、(I) 抗真菌薬(スルコニゾールなど)、(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤(SB202190など)、そして上記の類似体や誘導体が含まれる。

【０７３３】

軟骨喪失を処置するための本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類や治癒部位を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。局所塗布(関節内または内視鏡投与など)の場合、薬物は単回全身投与において通常使用される濃度を数倍上回る濃度から、50%,20%, 10%、5%さらには1%以下の濃度範囲で使用されるものとする。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、瘢痕化抑制剤は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日

～約180日の範囲である。一つの態様では、薬物は有効な濃度で1～90日間、放出される。

【０７３４】

単独でまたは組み合わせて使用する典型的な繊維形成阻害薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成内の瘢痕化抑制剤の合計量(投与量)は、約0.01 μg～10 μg、10 μg～10 mg、10 mg～250 mg、250 mg～1000 mg、1000mg～2500 mgのいずれかの範囲になりうる。薬剤が塗布される表面の単位面積当たりの瘢痕化抑制剤投与(量)は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、10 μg/mm^2～250μg/mm^2、250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2のいずれかの範囲になりうる。

【０７３５】

下記に、本発明に従い、軟骨喪失の処置用の組成物と併用できる各種の瘢痕化抑制剤についての模範的投与範囲を記載する。(A) ドキソルビシンおよびミトキサントロンを含む細胞周期阻害剤。ドキソルビシン類似体およびその誘導体：投与合計量は25 mg（0.1μg～25 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1 μg～5 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.01 μg/mm^2～100μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.1 μg/mm^2～10 μg/mm^2である。関節ではドキソルビシンの最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。ミトキサントロンおよびその類似体と誘導体： 投与合計量は5 mg (0.01 μg～5 mgの範囲)を超えないものとし、好ましい投与合計量は0.1μg～1 mgとする。表面の単位面積あたりの投与量は0.01 μ～20 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.05 μg/mm^2～3μg/mm^2である。関節ではミトキサントロンの最低濃度を10^{-8}～10^{-4} Mに維持する。(B)パクリタキセルおよびその類似体と誘導体 （例：ドセタキセル）を含む細胞周期阻害剤： 投与合計量は10 mg (0.1 μg～10 mgの範囲)を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～3 mgとする。表面の単位面積あたりの投与量は0.1 μg～10 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.25 μg/mm^2～5μg/mm^2である。関節ではパクリタキセルの最低濃度を10^{-8}～10^{-4} Mに維持する。(C)ポドフィロトキシン（例：エトポシド）などの細胞周期阻害剤： 投与合計量は10 mg (0.1 μg～10 mgの範囲)を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～3 mgとする。表面の単位面積あたりの投与量は0.1 μg～10 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.25 μg/mm^2～5μg/mm^2である。関節ではエトポシドの最低濃度を10^{-8}～10^{-4} Mに維持する。(D) シロリムスおよびエベロリムスを含む免疫抑制薬。シロリムス（例：ラパマイシン、Rapamune）： 投与合計量は10 mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10μg～1 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～100 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.5μg/mm^2～10 μg/mm^2である。関節ではシロリムスの最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。エベロリムスおよびその類似体と誘導体：投与合計量は10 mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～1mgとする。表面の単位面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～100 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.3μg/mm^2～10 μg/mm^2である。関節ではエベロリムスの最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。(E) 熱ショックタンパク質90拮抗薬 （例：ゲルダナマイシン）およびその類似体と誘導体：投与合計量は20 mg (0.1 μg～20 mgの範囲)を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～5 mgとする。表面の単位面積あたりの投与量は0.1 μg～10 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.25 μg/mm^2～5μg/mm^2である。関節ではゲルダナマイシンの最低濃度を10^{-8}～10^{-4} Mに維持する。(F)HMGCoA還元酵素阻害剤 （例：シンバスタチン）およびその類似体と誘導体：投与合計量は2000 mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり、好ましい投与量は2.5μg/mm^2～500 μg/mm^2である。関節ではシンバスタチンの最低濃度を10^{-8}～10^{-3}Mに維持する。(G) イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤 (例：ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3)およびその類似体と誘導体：投与合計量は2000 mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500 μg/mm^2である。関節ではミコフェノール酸の最低濃度を10^{-8}～10^{-3} Mに維持する。(H)NFκB阻害剤(例：Bay 11-7082)およびその類似体および誘導体：投与合計量は200 mg（1.0

μg～200 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～50 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～100 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5μg/mm^2～50 μg/mm^{2}である。関節ではBay 11-7082の最低濃度を10^{-8}～10^{-4}Mに維持する。(I) 抗真菌薬 （例：スルコニゾール）およびその類似体と誘導体： 投与合計量は2000 mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5μg/mm^2～500 μg/mm^{2}である。関節ではスルコニゾールの最低濃度を10^{-8}～10^{-3}Mに維持する。また、(J) p38 MAP キナーゼ阻害剤(SB202190など)、その類似体および誘導体でも同様である。投与合計量は2000 mg（10.0μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500 μg/mm^{2}である。関節ではSB202190の最低濃度を10^{-8}～10^{-3}Mに維持する。

【０７３６】

別の態様によれば、上で説明した抗感染薬を軟骨喪失の処置または防止用の製剤と併用して使用できる。典型的な抗感染薬には、(A) アントラサイクリン(ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど)、(B) フルオロピリミジン(5-FUなど)、(C) 葉酸拮抗薬(メトトレキサートなど)、(D)ポドフィロトキシン(エトポシドなど)、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G) 白金錯体(シスプラチンなど)、および上記の類似体および誘導体が含まれる。

【０７３７】

本発明に基づき感染を予防または阻害するために本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類、治癒部位、治療する症状の種類を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、抗感染薬は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。

【０７３８】

単独でまたは組み合わせにより使用する典型的な抗感染薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物内の抗感染薬の合計量（投与量）は、約0.01 μg～1 μg、約1 μg～10 μg、約10 μg～1 mg、約1 mg～10 mg、約10 mg～100 mg、約100mg～250 mg、約250 mg～1000 mgのいずれかの範囲である。抗感染薬の塗布先である装置または組織表面の単位面積当たりの薬剤の投与量（用量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}のいずれかの範囲である。異なったポリマー化合物は異なる割合で抗感染薬を放出するため、上記の投与パラメーターは、組織表面の薬剤の最低濃度が約10^{-8}M～10^{-7} M、約10^{-7} M～10^{-6} M、約10^{-6} M～10^{-5}M、約10^{-5} M～10^{-4} Mのいずれかで維持されるように、組成物からの薬剤放出率と組み合わせて使用するべきである。

【０７３９】

肥厚性瘢痕/ケロイド

発明の別の面において、薬理活性剤を含む組成物(例：繊維形成阻害剤)および方式は肥大化瘢痕およびケロイドの治療用に提供される。

【０７４０】

肥厚性瘢痕およびケロイドは、傷に対する過度な繊維増殖性の治癒反応の結果、繊維組織が密に過成長したものである。肥厚性瘢痕およびケロイドは、通常皮膚損傷の治癒の後に成長する。手短に述べると、傷の治癒および瘢痕形成は、炎症、増殖、および成熟の3

段階で起こる。最初の段階である炎症は、皮膚を損なうのに十分なだけ重症な外傷に反応して発生する。3～4日続くこの段階では、血液および組織液が癒着性凝固および線維素性ネットワークを形成し、これが創面を一つに結合させる役目を果たす。この後に増殖期が続き、この段階では、創傷の縁から毛細管や結合組織の内殖があり、皮膚の欠損の閉鎖がある。最後に、毛細管および線維芽細胞の増殖が終わると、成熟プロセスが始まり、瘢痕が収縮し、細胞性や血管性が低下し、平坦で白色となる。この最後の段階は、6～12カ月かかることもある。

【０７４１】

結合組織が過度に形成され、かつ傷の細胞性が持続的に残る場合には、瘢痕は赤くなり隆起する。瘢痕が、元の傷の境界内に留まる場合には、肥厚性瘢痕というが、元の瘢痕を超えて周囲組織に拡張する場合には、この病変をケロイドという。肥厚性瘢痕およびケロイドは、瘢痕形成の第二および第三の段階で形成される。一部の傷は、特に過度な内皮細胞や線維芽細胞の増殖を起こしやすく、これには、火傷、開放創、および感染した傷などがある。肥厚性瘢痕では、ある度合いの成熟が起こり、緩やかな回復が起こる。ところが、ケロイドの場合には、実際の腫瘍が形成され、これはかなり大きくなることがある。こうした症例では、自然な改善が起こるのはまれである。

【０７４２】

ほとんどの部位にあるケロイドと肥厚性瘢痕は、本来美容状の関心事であるが、一部のケロイドや肥厚性瘢痕は痙縮の原因となり、関節を覆うと機能の喪失につながったり、顔に発生すると容貌を著しく損なうことにもなる。ケロイドと肥厚性瘢痕は苦痛とかゆみをもたらすことがある。

【０７４３】

本発明の一実施例において、ポリマー組成物は、これらの病変の進行を阻止するために、肥厚性瘢痕またはケロイドに直接的に注射ができる。注射の頻度は、使用するポリマーの放出速度や臨床反応に応じてことなる。この治療は特に、結果的に肥厚性瘢痕やケロイドにいたると認識されている症状の予防治療で有効である(火傷、ケロイドや肥厚性瘢痕の切除部位、素因化された患者の胸部や背中の傷など)。また、増殖段階の前または最中(初日から)で、肥厚性瘢痕やケロイドが発達し始める前(損傷後最初の3ヵ月以内)よりも前に開始することが望ましい。

【０７４４】

一つの態様において、本発明は肥厚性瘢痕またはケロイド上またはその内部に適用するのに適した瘢痕化抑制剤および高分子担体を含む局所的または注射用組成物を提供する。肥厚性瘢痕またはケロイドの処置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【０７４５】

繊維形成抑制剤を局所製剤または注射用製剤に組み込むことは、この状態を処置するための一つの方法である。局所製剤は、溶液、懸濁液、乳濁液、ゲル、軟膏、クリーム、フィルムまたはメッシュの形態とすることができる。注射用製剤は、溶液、懸濁液、乳濁液、またはゲルの形態とすることができる。これらの局所用または注射用組成物の準備に使用可能な重合体および重合体でない成分は、上記に記載のとおりである。

【０７４６】

別の実施例において、繊維形成阻害治療薬は第二の担体（上記のミセル、リポソーム、乳濁液、細粒、ナノスフェアなど）に混入できる。細粒およびナノ球には、分解可能なポリマーが含まれる。使用できる分解可能なポリマーには、ポリ(ヒドロキシルエステル)(PLGA、PLA、PCL、およびこれに類するものなど)ならびにポリ無水物、ポリオルトエステルおよび多糖類(キトサンおよびアルギン酸塩など)が含まれる。

【０７４７】

さらに、肥厚性瘢痕およびケロイドの処置用の他のさまざまな組成物とアプローチが、本発明に従って使用できる。例えば、処置には、過剰な瘢痕化を低減するために、全身または局所療法として有効量の血管形成阻害薬（フマギロール、サリドマイドなど）の投与

も含まれる。米国特許第6,638,949号などを参照。処置は体組織の表面に簡単に吸収されるポリマー（フェニルボロン酸など）と結合した、ポリエチレングリコールなどの親水性高分子でできた共重合体とすることができる。米国特許第6,596,267号を参照。処置は、凍結剤が含まれ、それによって肥厚性瘢痕またはケロイド内に配置されて組織を凍結させるクリオプローブを含む。米国特許第6,503,246号を参照。処置は、治癒が促進されるように皮膚の傷内またはその付近にある量のボツリヌス毒素を局所的に投与する方法としうる。米国特許第6,447,787号を参照。処置は、局所ステロイド、シリコーンゲルおよびビタミンEなどの一つまたは複数の有効成分を含むフィルム形成キャリア（コロジオンなど）で構成される液体組成とすることができる。米国特許第6,337,076号を参照。処置は、繊維形成を阻害する量のフルオロキノロンを投与して瘢痕組織の形成を阻止または治療する方法としうる。米国特許第6,060,474号を参照。処置は、瘢痕部位で基質の劣化を起こして瘢痕形成を調節するのに十分な、有効量のカルシウム拮抗薬およびタンパク質合成阻害薬の組成物としうる。米国特許第5,902,609号を参照。処置は、薬剤として容認できる担体内の相当な表面電荷を持つ非生物分解性細粒の組成物としうる。米国特許第5,861,149号を参照。処置は、局所的な投与や病巣内注射ができる内皮細胞増殖因子およびヘパリンの組成物としうる。米国特許第5,500,409号を参照。

【０７４８】

本発明に従い一つまたは複数の治療薬と組み合わせることのできる肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する処置には、市販の製品が含まれる。代表的な製品には、例えば、創傷治癒用の外部組織拡張製品PROXIDERM（Progressive Surgical Products（ニューヨーク州ウエストバリー）製）、CICA-CAREゲルシート包帯剤製品（Smith& Nephew Healthcare Ltd.（インド）製）、MEPIFORM自己接着式シリコーン包帯剤（Molnlycke Health Care（ペンシルバニア州エディストーン）製）などがある。

【０７４９】

一つの態様において、本発明は肥厚性瘢痕またはケロイドを形成する傾向がある肥厚性瘢痕またはケロイドはまたは部位上またはその内部に適用するのに適した瘢痕化抑制剤および高分子担体を含む局所的または注射用組成物を提供する。

【０７５０】

本発明の一実施例において、瘢痕化抑制剤のみ、または瘢痕化抑制組成物は、上述されたように、これらの病変の進行を阻止するために、肥厚性瘢痕またはケロイドに直接的に注射ができる。注射の頻度は、使用するポリマー（存在する場合）の放出速度や臨床反応に応じてことなる。この治療は特に、結果的に肥厚性瘢痕やケロイドにいたると認識されている症状の予防治療で有効である(火傷、ケロイドや肥厚性瘢痕の切除部位、素因化された患者の胸部や背中の傷など)。また、増殖段階の前または最中(初日から)で、肥厚性瘢痕やケロイドが発達し始める前(損傷後最初の3ヵ月以内)よりも前に開始することが望ましい。

【０７５１】

本発明に従い、上記記載の任意の繊維形成抑制剤を、この実施例の実施に単独でまたは組み合わせて利用できる。発明の一実施例において、肥厚性瘢痕およびケロイドの処置用の組成物を構成する一般的な次の四つの要素のうち、一つまたは複数の要素を抑制する薬剤を放出するように、血管内装置を適応しうる。すなわち新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）。

【０７５２】

肥厚性瘢痕およびケロイドの処置用の組成物において使用される繊維形成抑制剤の例を挙げるとすれば、細胞周期阻害剤には、(A) アントラサイクリン(ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど)、(B) タキサン(パクリタキセル、Taxotereおよびドセタキセルなど)、(C) ポドフィロトキシン(エトポシドなど)、(D)免疫調節薬(シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど)、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬(ゲルダナマイシンなど)、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤(シンバスタチンなど)、(G)イノシン一リン酸塩脱水素

酵素阻害剤(ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など)、(H) NHκB阻害剤(Bay11-7082など)、(I) 抗真菌薬(スルコニゾールなど)、(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤(SB 202190など)、そして上記の類似体や誘導体が含まれる。

【０７５３】

肥厚性瘢痕およびケロイドを処置するための本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類や処置される条件の種類を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、瘢痕化抑制剤は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。一つの態様では、薬物は有効な濃度で1～90日間、放出される。

【０７５４】

単独でまたは組み合わせて使用する典型的な繊維形成阻害薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成内の瘢痕化抑制剤の合計量(投与量)は、約0.01 μg～10 μg、10 μg～10 mg、10 mg～250 mg、250 mg～1000 mg、1000mg～2500 mgのいずれかの範囲になりうる。薬剤が塗布される表面の単位面積当たりの瘢痕化抑制剤投与(量)は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、10 μg/mm^2～250μg/mm^2、250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2のいずれかの範囲になりうる。

【０７５５】

下記に、本発明に従い、肥厚性瘢痕およびケロイドの処置用の組成物と併用できる各種の瘢痕化抑制剤についての模範的投与範囲を記載する。(A) ドキソルビシンおよびミトキサントロンを含む細胞周期阻害剤。ドキソルビシン類似体およびその誘導体：投与合計量は25 mg（0.1μg～25 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1 μg～5 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.01 μg/mm^2～100μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.1 μg/mm^2～10 μg/mm^2である。ドキソルビシンの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕で維持するものとする。ミトキサントロンおよびその類似体と誘導体： 投与合計量は5 mg (0.01 μg～5 mgの範囲)を超えないものとし、好ましい投与合計量は0.1μg～1 mgとする。表面の単位面積あたりの投与量は0.01 μ～20 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.05 μg/mm^2～3μg/mm^2である。ミトキサントロンの最低濃度である10^{-8}～10^{-4} Mを、傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕で維持するものとする。(B) パクリタキセルおよびその類似体と誘導体 （例：ドセタキセル）を含む細胞周期阻害剤： 投与合計量は10 mg (0.1 μg～10 mgの範囲)を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～3 mgとする。表面の単位面積あたりの投与量は0.1 μg～10 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.25 μg/mm^2～5μg/mm^2である。パクリタキセルの最低濃度である10^{-8}～10^{-4} Mを、傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕で維持するものとする。(C)ポドフィロトキシン（例：エトポシド）などの細胞周期阻害剤： 投与合計量は10 mg (0.1 μg～10 mgの範囲)を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～3 mgとする。表面の単位面積あたりの投与量は0.1 μg～10 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.25 μg/mm^2～5μg/mm^2である。エトポシドの最低濃度である10^{-8}～10^{-4} Mを、傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕で維持するものとする。(D)シロリムスおよびエベロリムスを含む免疫抑制薬。シロリムス（例：ラパマイシン、Rapamune）：投与合計量は10 mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～1 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は0.1μg/mm^2～100 μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.5 μg/mm^2～10μg/mm^2である。シロリムスの最低濃度である10^{-8}～10^{-4} Mを、傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕で維持するものとする。エベロリムスおよびその類似体と誘導体：投与合計量は10mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～1 mgとする。表面の単位

面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～100μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.3 μg/mm^2～10 μg/mm^{2}である。エベロリムスの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕で維持するものとする。(E) 熱ショックタンパク質90拮抗薬 （例：ゲルダナマイシン）およびその類似体と誘導体：投与合計量は20mg (0.1 μg～20 mgの範囲)を超えないものとし、好ましい投与合計量は1 μg～5 mgとする。表面の単位面積あたりの投与量は0.1 μg～10 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.25μg/mm^2～5 μg/mm^{2}である。ゲルダナマイシンの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕で維持するものとする。(F) HMGCoA還元酵素阻害剤 （例：シンバスタチン）およびその類似体と誘導体：投与合計量は2000mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500μg/mm^{2}である。シンバスタチンの最低濃度である10^{-8}～10^{-3} Mを、傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕で維持するものとする。(G)イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤 (例：ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3)およびその類似体と誘導体： 投与合計量は2000mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500μg/mm^{2}である。ミコフェノール酸の最低濃度である10^{-8}～10^{-3} Mを、傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕で維持するものとする。(H)NFκB阻害剤(例：Bay 11-7082)およびその類似体および誘導体：投与合計量は200 mg（1.0 μg～200 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～50 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～100 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5μg/mm^2～50 μg/mm^{2}である。Bay 11-7082の最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕で維持するものとする。(I) 抗真菌薬 （例：スルコニゾール）およびその類似体と誘導体： 投与合計量は2000mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500μg/mm^{2}である。傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕ではスルコニゾールの最低濃度を10^{-8}～10^{-3}Mに維持する。また、(J) p38 MAP キナーゼ阻害剤(SB202190など)、その類似体および誘導体でも同様である。投与合計量は2000 mg（10.0μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。ユニット面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500 μg/mm^{2}である。SB202190の最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、傷、ケロイドまたは肥厚性瘢痕で維持するものとする。

【０７５６】

別の態様によれば、上で説明した抗感染薬を肥厚性瘢痕およびケロイドの処置または防止用の製剤と併用して使用できる。典型的な抗感染薬には、(A) アントラサイクリン(ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど)、(B) フルオロピリミジン(5-FUなど)、(C) 葉酸拮抗薬(メトトレキサートなど)、(D)ポドフィロトキシン(エトポシドなど)、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体(シスプラチンなど)、および上記の類似体および誘導体が含まれる。

【０７５７】

本発明に基づき感染を予防または阻害するために本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類、治癒部位、治療する症状の種類を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、抗感染薬は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約

90日～約180日の範囲である。

【０７５８】

単独でまたは組み合わせにより使用する典型的な抗感染薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物内の抗感染薬の合計量（投与量）は、約0.01 μg～1 μg、約1 μg～10 μg、約10 μg～1 mg、約1 mg～10 mg、約10 mg～100 mg、約100mg～250 mg、約250 mg～1000 mgのいずれかの範囲である。抗感染薬の塗布先である装置または組織表面の単位面積当たりの薬剤の投与量（用量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2のいずれかの範囲である。異なったポリマー化合物は異なる割合で抗感染薬を放出するため、上記の投与パラメーターは、組織表面の薬剤の最低濃度が約10^{-8}M～10^{-7} M、約10^{-7} M～10^{-6} M、約10^{-6} M～10^{-5}M、約10^{-5} M～10^{-4} Mのいずれかで維持されるように、組成物からの薬剤放出率と組み合わせて使用するべきである。

【０７５９】

血管系の病気

別の態様において、本発明は、(例えば狭窄、再狭窄またはアテローム性動脈硬化症)など血管系の病気を処置する高分子担体からなるポリマー組成物および一つまたは複数の繊維形成阻害剤の使用も提供する。

【０７６０】

血管周囲への送達

発明の別の態様は、治療薬の組成を提供する。この組成では、血管系の病気(例：狭窄、再狭窄、またはアテローム性動脈硬化症)を処置または防止するために血管周囲に(例：血管の外部部分にまたは血管の外膜に直接)を送達する。

【０７６１】

血管周囲の薬物送達は、超音波、CT、透視法、MRIまたは内視鏡誘導を介して向けられた針またはカテーテルを使用し、皮膚を通しての局所化された(しばしば徐放性)治療製剤を標的とする血管(動脈、静脈、自家バイパスグラフト、合成バイパスグラフト、AV瘻孔)の外膜面まで投与することを含む。あるいは、処置は直視下でまたは追加の画像誘導下(例：バイパス手術中、血液透析アクセス手術)で手術中に実行できる。かかる処置は、血管形成術、アテローム切除術、ステント植込み術などの血管内処置と連動して、または動脈内膜切除、血管またはグラフト修復挿入などの手術動脈処置と関連して実行することもできる。

【０７６２】

例えば、一つの実施例において、重合体のパクリタキセル成分を血管壁に注入したり血管の外膜面に塗布したりすることで、生物活性がもっとも必要とされる領域で薬物濃度をもっとも高く保つことができる。これにより、血管内薬物送達装置(薬剤をコーティングしたステントなど)の表面を流れる連続的な血流によって際立たされた、薬物の局所「流出」を低減できることもある。管の外面に効果的な繊維形成阻害剤を投与することで、動脈、静脈またはグラフトの障害物を低減し、血管内操作(再狭窄、動脈塞栓術、血栓症、プラーク破裂、全身的薬物中毒など)に関連する合併症の危険を軽減できる。

【０７６３】

例えば、浅上大腿動脈狭小の患者の場合、バルーン血管形成が通常通りに実行される(つまり、バルーン血管形成カテーテルを誘導線に沿って動脈まで通し、バルーンを病変部位内に入れて膨張させる)。血管形成術の前、最中、または後で、針を超音波、透視、またはCT誘導の下の皮膚を通して挿入すると、針またはカテーテルの中の繊維形成阻害剤または組成物(例：持続放出ポリマーに含浸したパクリタキセル)が動脈の狭まっている領域の周囲を通って遠回りで直接、浸潤される。これは、動脈、静脈またはグラフトの周囲で実行されるが、この処置は頸動脈、血栓症、腸骨動脈、総大腿、浅上大腿部および膝窩動脈などの疾病に対して、またグラフト接合部位で行うのが望ましい。論理静脈部位には、留置カテーテルを挿入する管の周辺の浸漬が含まれる。同様に、内視鏡または開放的冠動脈バイパス形成手術、周辺バイパス形成手術または血液透析アクセス手術のときに、繊維

形成阻害剤または組成物(例：持続放出ポリマーに含浸したパクリタキセル)が再狭窄の発生が高まる接合領域で遠回りに湿潤、スプレーまたはラップされる。これは、動脈、静脈またはグラフトの周囲で実行されるが、この処置は頸動脈、血栓症、腸骨動脈、総大腿、浅上大腿部および膝窩動脈などの疾病に対して、またAVグラフト吻合部位で行うのが望ましい。

【０７６４】

本発明に従い、上記の任意の瘢痕化抑制剤をこの発明の実施に利用できる。一実施例において、血管周囲の薬物送達用の組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する5つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：結合組織細胞(線維芽細胞や平滑筋細胞など)の炎症反応や炎症、遊走や増殖、新生血管の形成(血管新生)、細胞外基質(ECM)の蓄積、および再形成(繊維性組織の成熟および組織化)である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、新内膜組織の過成長を阻害または低減しうる。

【０７６５】

血管周囲へ送達するための本組成から投与された繊維形成阻害剤の薬物の用量は、製剤の種類、治癒部位、治療する症状の種類を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、瘢痕化抑制剤は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。一つの態様では、薬物は有効な濃度で1～90日間、放出される。

【０７６６】

血管周囲の薬物送達用組成物で使用できる繊維形成抑制剤の例を以下にいくつか挙げる。細胞周期阻害剤には、(A) アントラサイクリン(ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど)、(B) タキサン(パクリタキセル、Taxotereおよびドセタキセルなど)、(C) ポドフィロトキシン(エトポシドなど)、(D)免疫調節薬(シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど)、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬(ゲルダナマイシンなど)、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤(シンバスタチンなど)、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤(ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など)、(H) NHκB阻害剤(Bay11-7082など)、(I) 抗真菌薬(スルコニゾールなど)、(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤(SB202190など)、そして上記の類似体や誘導体が含まれる。

【０７６７】

単独でまたは組み合わせて使用する典型的な繊維形成阻害薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成内の瘢痕化抑制剤の合計量(投与量)は、約0.01 μg～10 μg、10 μg～10 mg、10 mg～250 mg、250 mg～1000 mg、1000mg～2500 mgのいずれかの範囲になりうる。薬剤が塗布される表面の単位面積当たりの瘢痕化抑制剤投与(量)は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、10 μg/mm^2～250μg/mm^2、250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2のいずれかの範囲になりうる。

【０７６８】

下記に、本発明に従い、血管周囲への投与と併用できる各種の瘢痕化抑制剤についての模範的投与範囲を記載する。(A) ドキソルビシンおよびミトキサントロンを含む細胞周期阻害剤。ドキソルビシン類似体およびその誘導体：投与合計量は25 mg（0.1μg～25 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1 μg～5 mgとする。移植片の単位面積当たりの投与量は0.01 μg/mm^2～100μg/mm^2であり、好ましい投与量は0.1 μg/mm^2～10 μg/mm^2である。ドキソルビシンの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、外膜表面で維持するものとする。ミトキサントロンおよびその類似体と誘導体： 投与合計量は5 mg（0.01 μ

g～5 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は0.1μg～1 mgとする。移植片の単位面積当たりの投与量は0.01 μg/mm^2～20 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.05 μg/mm^2～3 μg/mm^{2}である。ミトキサントロンの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、外膜表面で維持するものとする。(B) パクリタキセルおよびその類似体と誘導体 （例：ドセタキセル）を含む細胞周期阻害剤： 投与合計量は10 mg（0.1μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1 μg～3 mgとする。移植片の単位面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～10μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.25 μg/mm^2～5 μg/mm^{2}である。パクリタキセルの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、外膜表面で維持するものとする。(C) ポドフィロトキシン（例：エトポシド）などの細胞周期阻害剤： 投与合計量は10 mg（0.01 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～3 mgとする。移植片の単位面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～10 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.25μg/mm^2～5 μg/mm^{2}である。エトポシドの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、外膜表面で維持するものとする。(D) シロリムスおよびエベロリムスを含む免疫抑制薬。シロリムス (つまり、ラパマイシン、Rapamune)：投与合計量は10mg (0.1 μg～10 mgの範囲)を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～1 mgとする。単位面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～100μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.5 μg/mm^2～10 μg/mm^{2}である。シロリムスの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、外膜表面で維持するものとする。エベロリムスおよびその類似体と誘導体： 投与合計量は10 mg（0.1 μg～10 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10μg～1 mgとする。表面の単位面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～100 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.3μg/mm^2～10 μg/mm^{2}である。エベロリムスの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、外膜表面で維持するものとする。(E) 熱ショックタンパク質90拮抗薬 （例：ゲルダナマイシン）およびその類似体と誘導体： 投与合計量は20 mg（0.1μg～20 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1 μg～5 mgとする。移植片の単位面積当たりの投与量は0.1 μg/mm^2～10μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は0.25 μg/mm^2～5 μg/mm^{2}である。ゲルダナマイシンの最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、外膜表面で維持するものとする。(F) HMGCoA還元酵素阻害剤 （例：シンバスタチン）およびその類似体と誘導体： 投与合計量は2000 mg（10.0μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。移植片の単位面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500 μg/mm^{2}である。シンバスタチンの最低濃度である10^{-8}～10^{-3}Mを、外膜表面で維持するものとする。(G) イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤 (例：ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3)およびその類似体と誘導体：投与合計量は2000 mg（10.0 μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。移植片の単位面積当たりの投与量は1.0μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500μg/mm^{2}である。ミコフェノール酸の最低濃度である10^{-8}～10^{-3} Mを、外膜表面で維持するものとする。(H)NFκB阻害剤(例：Bay 11-7082)およびその類似体および誘導体： 投与合計量は200 mg（1.0 μg～200 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は1μg～50 mgとする。移植片の単位面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～100 μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5μg/mm^2～50 μg/mm^{2}である。Bay 11-7082の最低濃度である10^{-8}～10^{-4}Mを、外膜表面で維持するものとする。(I) 抗真菌薬 （例：スルコニゾール）およびその類似体と誘導体： 投与合計量は2000 mg（10.0 μg～2000mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。移植片の単位面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500 μg/mm^{2}である。外膜表面、静脈またはグラフトではスルコニゾールの最低濃度を10^{-8}～10^{-3}Mに維持する。また、(J) p38 MAP キナーゼ阻害剤(SB202190など)、その類似体および誘導体でも同様である。投与合計量は2000 mg（10.0μg～2000 mgの範囲）を超えないものとし、好ましい投与合計量は10 μg～300 mgとする。移植片の単位面積当たりの投与量は1.0 μg/mm^2～1000μg/mm^{2}であり、好ましい投与量は2.5 μg/mm^2～500 μg/mm^{2}である。SB202190の最低濃度である10^{-8}～10^{-3}Mを、外膜表面で維持するものとする。

【０７６９】

別の態様によると、上記で説明されるあらゆる抗感染薬は単独でまたは繊維形成剤とともに、本実施例の実践に使用することができる。典型的な抗感染薬には、(A) アントラサイクリン(ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど)、(B) フルオロピリミジン(5-FUなど)、(C) 葉酸拮抗薬(メトトレキサートなど)、(D)ポドフィロトキシン(エトポシドなど)、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体(シスプラチンなど)、および上記の類似体および誘導体が含まれる。

【０７７０】

本発明に基づき感染を予防または阻害するために本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類、治癒部位、治療する症状の種類を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、抗感染薬は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。

【０７７１】

単独でまたは組み合わせにより使用する典型的な抗感染薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物内の抗感染薬の合計量（投与量）は、約0.01 μg～1 μg、約1 μg～10 μg、約10 μg～1 mg、約1 mg～10 mg、約10 mg～100 mg、約100mg～250 mg、約250 mg～1000 mgのいずれかの範囲である。抗感染薬の塗布先である装置または組織表面の単位面積当たりの薬剤の投与量（用量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2のいずれかの範囲である。異なったポリマー化合物は異なる割合で抗感染薬を放出するため、上記の投与パラメーターは、組織表面の薬剤の最低濃度が約10^{-8}M～10^{-7} M、約10^{-7} M～10^{-6} M、約10^{-6} M～10^{-5}M、約10^{-5} M～10^{-4} Mのいずれかで維持されるように、組成物からの薬剤放出率と組み合わせて使用するべきである。

【０７７２】

医療装置や移植の被覆材料

本発明の繊維形成阻害剤および組成物は移植片または移植可能な医療装置(例：金属、プラスチックおよび／またはその他の材料などの人工関節、抜け止めピン、頭蓋プレートなど)、乳房移植片(例：シリコーンゲルエンベロープ、フォームフォームなど)、長期使用(3日以上)のための移植されたカテーテルおよびカニューレ、人工臓器と人工血管(例：人工心臓、脾臓、腎臓、血管など)、薬物送達装置(Alzet ミニポン)(DURECT Corporation、カリフォルニア州クパチーノ)などのモノリシック移植片、ポンプおよび放出制御装置を含む、タンパク成長および避妊用ステロイド小粒など、真皮または内蔵の縫合、歯根膜、眼科シールド、角膜レンズなどと組み合わせることもできる。

【０７７３】

繊維形成阻害化合物と組成物の別の使用法には、合成移植片のコーティング材料がある。合成移植片の表面をコーティングする一般的方法において、多機能化合物は修正された環境に対して露出しているため、組成物の薄い層が移植片の表面に塗布され、その後実質的な相互反応が発生する。一つの実施例において、コートされた移植片に対して細胞反応と繊維反応を最小限に抑えるために、化合物が選択されており、基質には純粋に中性な電荷が与えられる。移植片の表面への化合物の塗布は、押し出し、ブラッシング、噴霧、その他の手頃な方法で行う。移植片の表面に化合物を塗布すると、相互反応が続き完全な三次元の基質が形成される。

【０７７４】

この方法は、任意のタイプの合成移植片の表面にコートするために使用できるが、低減

した血栓形成が、人工血管や心臓弁、血管グラフト、血管ステント、吻合、連結装置、およびステント／グラフトの組み合わせなど、考慮すべき重要なものであるような移植片には特に効果がある。この方法は移植可能な外科用膜（例：モノフィラメント糸ポリプロピレン）またはメッシュ（例：ヘルニア修復用）の被覆にも使用することができる。豊胸インプラントも上記の方法で被覆し、被膜拘縮を最小限にすることができる。

【０７７５】

繊維形成を阻害する化合物および組成物で適切な繊維性物質を覆うこともでき、それで骨を被い、骨に構造的完全性を提供することができる。ここで使われている「適切な繊維性物質」と言う用語は、実質的には水溶性ではなく、免疫原性がなく、生体適合性があり、本発明の架橋可能な組成物にと混合しない。繊維性物質はこれらの特長を持つさまざまな物質を含むことがあり、ここにおける架橋可能な物質と組み合わせることができ、それにより、および／または医療または医薬的使用に関連したさまざまな移植片や装置に構造的完全性を提供する。

【０７７６】

本発明の繊維形成を阻害する化合物および組成物でレンズを被覆することもでき、これは自然発生的なあるいは合成ポリマーからできている。

【０７７７】

本発明のポリマー組成で被覆することができる代表的な医療装置としては、血管ステント、胃腸ステント、気管／気管支用ステント、泌尿生殖器ステント、ENTステント、血管内移植片、眼内レンズ、肥厚性瘢痕・ケロイド用の移植片、血管グラフト、吻合による連結装置、移植可能なセンサー、移植可能なポンプ、移植可能な神経刺激装置、移植可能な電気リード線などの移植可能な電気装置、外科用接着バリアー、緑内障ドレナージ装置、フィルムまたはメッシュ、補綴の心臓弁、中耳腔換気用チューブ、陰茎の移植片、気管内チューブおよび気管カニューレ、腹膜透析カテーテル、頭蓋内圧モニター、大動脈フィルター、CVC、補助人工心臓（LVADなど）、人工脊椎、導尿(フォーリー)カテーテル、補綴膀胱括約筋、整形外科用移植片、および胃腸ドレナージ管などがある。

【０７７８】

医療装置および移植片周囲の高分子化合物の浸潤

ここにおいて説明されているポリマー組成のもう一つの使用法は、組成物を医療装置に隣接した組織に浸潤することである。対象ポリマー組成物は繊維形成阻害および／または抗感染薬を含むことがある。

【０７７９】

高分子化合物は、(a)医療装置に隣接する組織、(b) 医療装置と組織の界面の近く、(c) 医療装置の周辺の部位の近く、および(d) 医療装置の周辺の組織の中および／または表面に直接および／または間接に組成物に塗布することにより医療装置の周囲に浸潤することができる。対象ポリマー組成物を医療装置に隣接した組織に浸潤うる方法としては、ポリマー組成物を以下の方法で送達する方法がある：(a)移植処置中に医療装置の表面に対して（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）、(b) 医療装置の移植片を移植する直前またはその間に、移植穴の組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)医療装置の移植直後に、医療装置の表面および／または移植された医療装置（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)医療装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出するポリマー担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)医療装置を取り囲む組織への溶液、注入物、または徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる送達。併用療法（例：治療薬の併用および、抗血栓剤および／または抗血小板薬との併用）を使用することもできる。あらゆる症例で、対象ポリマー組成を装置全体またはその一部に隣接する組織に浸漬することができる。

【０７８０】
医療装置に隣接した組織に浸潤することができるポリマー化合物の代表的な例としては、以下が含まれる： (a) COSTASIS (Angiotech Pharmaceuticals, Inc.、カナダ)などのスプレー可能なコラーゲンを含む製剤および架橋ポリ（エチレングリコール）- メチル化コラーゲン組成物（例：米国特許第 5,874,500号および 5,565,519号に説明}を単体で、あるいは治療薬で担持（例：瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）、そして医療装置に隣接した組織に浸潤、(b) COSEAL (Angiotech Pharmaceuticals, Inc.)、FocalSeal(Genzyme Corporation、マサチューセッツ州ケンブリッジ)、SPRAYGEL または DURASEAL （両者ともマサチューセッツ州ボストンのConfluentSurgical, Inc.）などのスプレー可能なPEGを含む薬剤を単体で、あるいは治療薬で担持（例：瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）、そして医療装置に隣接した組織に浸潤、(c)FLOSEAL または TISSEAL （両者ともカルフォルニア州フレモントのBaxter Healthcare Corporation）などのフィブリノゲンを含む薬剤を単体で、あるいは治療薬で担持（例：瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）、そして医療装置に隣接した組織に浸潤、(d)RESTYLANE または PERLANE（両者ともスウェーデンのQ-Med AB）、HYLAFORM（Inamed Corporation、カルフォルニア州サンタバーバラ）、SYNVISC（Biomatrix,Inc.、ニュージャージー州リッジフィールド）、SEPRAFILM または SEPRACOAT（両者とも Genzyme Corporation）などのヒアルロン酸を含む薬剤を単体で、あるいは治療薬で担持（例：瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）、そして医療装置に隣接した組織に浸潤、(e)REPEL（Life Medical Sciences, Inc.、ニュージャージー州プリンストン）または FLOWGEL（Baxter Healthcare Corporation）などの外科移植用ポリマーゲルを単体で、あるいは治療薬で担持（例：瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）、そして医療装置に隣接した組織に浸潤、(f)Osteobond（Zimmer, Inc.、インディアナ州ワルソー）、低粘性セメント(LVC)（WrightMedical Technology、テネシー、アーリントン）、SimplexP（Stryker Corporation、ミネソタ州カラマズー）、Palacos（Smith& Nephew Corporation、英国）およびEndurance（Johnson& Johnson, Inc.、ニュージャージー州ニューブランズウィック）などの人口器官や組織を所定位置に固定する外科用「セメント」を単体で、あるいは治療薬で担持（例：瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）、そして医療装置に隣接した組織に浸潤、(g)Dermabond (Johnson & Johnson,Inc.), Indermil (U.S. SurgicalCompany、コネチカット州ノーウォーク)、Glustitch（Blacklock Medical Products Inc.、カナダ）、TissuEmend (Veterinary Products Laboratories、アリゾナ州フェニックス)、VetBond(3M Company、ミネソタ州セントポール)、Histoacryl BLUE (Davis & Geck、ミズーリ州セントルイス)、およびOrabase Soothe-N-Seal Liquid Protectant(Colgate-Palmolive Company、ニューヨーク州ニューヨーク)などのシアノアクリレートを含む外科用接着剤を単体で、あるいは治療薬で担持（例：瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）、そして医療装置に隣接した組織に浸潤、(h)ヒドロキシアパタイト（または硫酸カルシウムなどの合成骨物質）、VITOSSおよびCORTOSS（両者ともOrthovita,Inc.、ペンシルバニア州マルバーン）を含む移植片を単体で、あるいは治療薬で担持（例：瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）、そして医療装置に隣接した組織に浸潤、(i)BioCure, Inc（ジョージア州ノークロス）、3M Company（ミネソタ州セントポール）およびNeomend, Inc.（カルフォルニア州サニーベール）などのその他の生物適合性のある組織充填剤を単体で、あるいは治療薬で担持（例：瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）、そして医療装置に隣接した組織に浸潤、(j)ADCON シリーズのゲル（Gliatech, Inc.、オハイオ州クリーブランド）などのポリサッカライドゲルを単体で、あるいは治療薬で担持（例：瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）、そして医療装置に隣接した組織に浸潤、(k)INTERCEED (Gynecare Worldwide（ニュージャージー州ソマービル）のEthicon, Inc.の一部門)、VICRYLメッシュ(Ethicon,Inc.)および GelFoam (Pfizer, Inc.、ニューヨーク州ニューヨーク)などのフィルム、スポンジあるいはメッシュを単体で、あるいは治療薬で担持（例：瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）、そして医療装置に隣接した組織に浸潤する。

【０７８１】

医療デバイスに隣接した組織に浸潤できるポリマー組成物のその他の例としては、反応性試薬としての、ペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-スルフヒドリル（4-アームチオールPEG、スルフヒドリル基とポリエチレングリコール バックボーン）の末端の間に連結基を有する構造を含む）およびペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-サクシニミジルグルタレート（さらにNHS基とポリエチレングリコールバックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む、4-アームNHS PE）がある。別の好ましい組成物は、反応性試薬としてのペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラアミノ]（4-アームアミノPEG、アミノ基とポリエチレングリコール バックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む）およびペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテルテトラ-サクシニミジルグルタレート]（さらにNHS基とポリエチレングリコール バックボーンの末端の間に連結基を有する構造を含む、4-アームNHS PEG） のいずれかまたは両方を含む。これらの反応基の化学構造は、米国特許第5,874,500号などに示されている。オプションとして、コラーゲンもしくはコラーゲン誘導体（例：メチル化コラーゲン）がポリ（エチレングリコール）を含む反応基に追加され、好ましい交差連結基質が形成される。

【０７８２】

対象組成物と利用できる医療装置の代表例が以下に示されている。

【０７８３】

血管内装置

一つの態様において、対象ポリマー組成物は血管内装置に隣接した組織に浸潤することができる。対象ポリマー組成には治療薬(瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など)を含むことができる。「血管内装置」とは、脈管構造（血管など）内部に少なくとも部分的に移植される装置のことである。本発明と使用できる血管内装置の例として、カテーテル、バルーンカテーテル、バルーン、ステント、ステント被覆ステント、ステントグラフト、吻合による連結、およびガイドワイヤーなどがある。

【０７８４】

他方の態様において、対象ポリマー組成物は、血管内ステントに隣接した組織に浸潤することができる。「ステント」とは、血管のある部分から別の部分への血流を維持する円筒型の管（金属、織物、非分解性または分解性のポリエステル、その他の適した物質（生態学的組織など）からなる）で構成される装置を意味する。一つの態様において、ステントは、体内の経路の管腔（動脈など）を維持し、血流を許容する血管内の足場である。対象ポリマー組成物が隣接した組織に浸潤することにより恩恵を受けるステントの代表例としては、血管ステント、末梢ステント、および被覆ステントなどの血管内ステントがある。

【０７８５】

本発明において使用できるステントには、金属ステント、重合体ステント、生物分解性ステントおよび被覆ステントなどがある。ステントには自己拡張式やバルーンによる拡張式のもの、多様な金属化合物や重合体の物質で構成されるもの、無数のデザインで製造されるもの、冠状血管や抹消血管で使用されるもの、分解性や非分解性の成分で構成されるもの、血管グラフト物質で完全または部分的に被覆されるもの（いわゆる「被覆ステント」）や「スリーブ」などがあり、また裸金属や薬物溶出物でもよい。

【０７８６】

ステントは、ステンレス鋼、スプリングテンパー処理済みステンレス鋼、ステンレス鋼合金、金、白金、超弾性合金、コバルトクロム合金およびその他のコバルト含有合金（ELGILOY（Combined Metals of Chicago、イリノイ州グローブビレッジ)、PHYNOX（Alloy WireInternational、英国）およびCONICHROME（Carpenter Technology Corporation、ペンシルバニア州ワイオミッシング）など）、チタン含有合金、白金タングステン合金、ニッケル含有合金、ニッケルチタン合金（ニチノールなど）、可鍛金属（タンタルなど）などの金属や金属合金のほか、複合材料または被覆複合材料、その他の機能面で等価な材料、また重合体（非生物分解性または生物分解性）材料などで構成できる。ステント作成に含

めることのできるポリマーの代表実施例としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリエステル（ポリエチレンテレフタラート（DacronまたはMylar（E. I. DuPont De Nemoursand Company、デラウェア州ウィルミントン）など）、ポリアミド、ポリアラミド（KEVLAR（E.I. DuPont De Nemours andCompany製）、ポリフルオロカーボン（共重合体化したヘキサフルオロプロピレンを伴うか、または伴わないポリ(テトラフロロエチレン)（例えば、商品名Teflon（E. I. DuPont De Nemours and Company)で入手可能）、生糸のほか、これらのポリマーの混和物、混合物および共重合体などがある。また、ステントは、エンジニアリングプラスチック（サーモトロピック液晶ポリマー（LCP）など、p,p'-ジヒドロキシ多核芳香族またはジカルボキシ多核芳香族化合物から形成されるものなど）を原料とするものでもよい。

【０７８７】

本発明で使用できるさらなるステントの種類としては、例えばPCT Publication 番号WO 01/01957 および米国特許番号 6,165, 210、6,099,561、6,071,305、6,063,101、5,997,468、5,980,551、5,980,566、5,972,027、5,968,092、5,951,586、5,893,840、5,891,108、5,851,231、5,843,172、5,837,008、5,766,237、5,769,883、5,735,811、5,700,286、5,683,448、5,679,400、5,665,115、5,649,977、5,637,113、5,591,227、5,551,954、5,545,208、5,500,013、5,464,450、5,419,760、5,411,550、5,342,348、5,286,254および5,163,952に説明されている。除去可能な薬剤溶出ステントは、Lambert,T.（1993) J. Am. Coll. Cardiol.：21：21：483Aなどに記載がある。さらにステントを治療薬を放出するために適応することができる。例えば末端部でのみ、またはステント全体に沿って治療薬を放出するように適応できる。

【０７８８】

Wilensky, R.L.（1993)J. Am. Coll. Cardiol.：21：185Aに記載のあるものなど、バルーン付きステント（balloon over stent）装置も、対象ポリマー組成物の隣接組織への浸潤に適している。

【０７８９】

従来のステントに加え、薬物送達のために特に設計されたステントを使用することもできる。これらの特化した薬物送達ステントおよび従来のステントには、Conor Medsystems（カルフォルニア州パロアルト）（例：米国特許第6,527,799号、6,293,967号、6,290,673号、6,241,762号、米国特許公報番号2003/0199970号、2003/0167085号およびPCT 公報番号WO 03/015664などが含まれる）。

【０７９０】

本発明に従い、対象ポリマー組成物が隣接した組織に浸潤している血管内ステントの例には、市販の製品が含まれる。ステントには、自己拡張式またはバルーンによる拡張式のもの（STRECKERステント（Medi-Tech/Boston Scientific Corporation製）など）や、温度変化により移植するもの（ニチノールステントなど）もある。使用できる自己拡張ステントには、Boston Scientific Corporation（マサチューセッツ州ナティック）社の冠動脈WALLSTENTおよびSciMED RADIUSステント、そしてCook Group, Inc.（インディアナ州ブルーミントン）のGianturcoステントなどが含まれる。使用可能なバルーン拡張式ステントには、CROSSFLEXステント、BX-VELOCITYステント、PALMAZ-SCHATZクラウンおよびらせんステント（Cordis Corporation、フロリダ州マイアミレークス）、V-FLEX PLUSステント（Cook Group, Inc.）、NIRステント、EXPRESSステントおよびLIBRERTEステント（BostonScientific Corporation）、ACS MULTILINKステント、MULTILINK PENTAステント、SPIRITステント、CHAMPIONステント（Guidant Corporation製）、およびMedtronic, Inc.（ミネソタ州ミネアポリス）社製の冠動脈ステントS670およびS7などがある。

【０７９１】

本発明に従い、対象ポリマー組成を隣接する組織に浸漬することができるステントのその他の例としては、Boston Scientific Corporation製（薬物溶出型のTAXUSExpress^2 パクリタキセル溶出型冠動脈ステントシステム、オーバーザワイヤーステント型のステント（Express^2 冠動脈ステントシステムやNIR Elite OTW ステントシステムなど）、急速交

換ステント（Express^2 冠動脈ステントシステムやNIR Elite Monorailステントシステムなど）、および自己拡張ステント（Magic WALLSTENTステントシステムやRadius自己拡張式ステント）など）、Medtronic, Inc.（ミネソタ州ミネアポリス）製（DriverABT578溶出ステント、Driver Zipper MXMulti-Exchange 冠動脈ステントシステム、およびDriverオーバーザワイヤー冠動脈ステントシステム、S7 Zipper MX Multi-Exchange冠動脈ステントシステム、S7、S670、S660、およびDiscreteTechnologyのオーバーザワイヤー冠動脈ステントシステムによる BeStent2)、Guidant Corporation製（コバルトクロムステント（MULTI-LINK VISION冠動脈ステントシステム、MULTI-LINK ZETA冠動脈ステントシステム、MULTI-LINKPIXEL 冠動脈ステントシステム、MULTI-LINK ULTRA冠動脈ステントシステム、およびMULTI-LINK FRONTIERなど）など）、Johnson& Johnson/Cordis Corporation製（CYPHERシロリムス溶出ステント、PALMAZ-SCHATZ バルーン拡張式ステント、およびS.M.A.R.T.室温ステントなど）、AbbottVascular（カルフォルニア州レッドウッド）製（Matrix LOステント、TriMaxxステント、およびDexametステントなど）、Conor Medsystems（カルフォルニア州メンローパーク）製（MedStentおよびCOSTARステント）、AMG GmbH（ドイツ）製（PICOエリートステントなど）、Biosensors International（シンガポール）製（Matrixステント、Championステント（旧称Sステント）、およびChallengeステントなど）、Biotronik（スイス）製（Magic AMSステントなど）、Clearstream Technologies（アイルランド）製（ClearFLEXステントなど）、CookInc.（インディアナ州ブルーミントン）製（V-Flex Plusステント、Zilver PTX自己拡張式血管ステントコーティング、Logix PTXステント（開発中））、Devax（カルフォルニア州アーバイン）製（Axxessステントなど）、DISA Vascular (Pty) Ltd（南アフリカ）製（ChromoFlexステント、S-Flexステント、S-Flexマイクロステント、およびTaxochromeDESなど）、Intek Technology（スイス、バール）製（Apolloステントなど）、OrbusMedical Technologies（オランダ、Hoevelaken）製（Genousなど）、SorinBiomedica（イタリア、Saluggia）製（JanusおよびCarbostent）のほか、Bard/Angiomed GmbH Medizintechnik KG（ニュージャージー州マリーヒル）、およびBlue Medical Supply & Equipment（ジョージア州マリエッタ）、Aachen Resonance GmbH（ドイツ）、Eucatech AG (ドイツ)、Eurocor GmbH（ドイツ、ボン）、Prot、Goodman、テルモ（日本）、TransluminaGmbH（ドイツ）、MIV Therapeutics（カナダ）、Occam International B.V.（オランダ、アイントホーフェン）、SahajanandMedical Technologies PVT LTD.（インド）などによるステント、AVI Biopharma/Medtronic/Interventional Technologies（オレゴン、ポートランド）製（RestenNG被膜ステントなど）、およびJomed（スウェーデン）製（Flexmaster薬物溶出ステントなど）がある。

【０７９２】

一般に、ステントは、治療する部位や病気に関係なく、似たような様式で挿入される。簡単に言えば、普通は、ステント挿入の適正位置を判断する目的で、手術時の画像診断処置、内視鏡検査、または直接可視化といった挿入前の検査がまず実施される。次に、ガイドワイヤーが、病変部位または挿入予定の部位内を進み、この上を送達カテーテルが通過し、これによって折りたたまれた形態のステントが挿入される。血管内ステントは、鼠径部にある大腿動脈などの動脈に挿入し、放射線学的案内下で、冠状または末梢循環内のプラークの解剖学的部位に到達するまで、循環内を進める。一般に、ステントは、カテーテルを経由して極めて小さな窩洞を通して挿入して、その後希望の場所に着いたらより大きな直径に拡張できるように圧縮ができる。次に、送達カテーテルを除去し、ステントが足場としてそのまま残る。いったん拡張すると、ステントは、物理的に経路の壁を押し分け、開いた状態に保持する。挿入後の検査（普通はX線）が、適正な配置を確認するためによく利用される。

【０７９３】

一般に、ステントは、放射線学的または直接的な視覚制御によって特に配慮しながら所定位置に操作され、ステントが治療される血管内に正確に配置される。一定の態様においてステントはさらに、超音波、透視診断法、および／または磁気共鳴像などによる装置の可視化を助けるための放射線不透過、エコー源性材料、またはMRI反応材料（MRI造影剤な

ど）を含めることができる。放射線不透過またはMRI可視物質は、移植可能な処置時に、装置の方向合わせや案内に使用できる一つまたは複数のマーカー（ステントの両端に配置した材料のバンド）の形態とすることもできる。

【０７９４】

別の面において、対象ポリマー組成物は吻合による連結装置に隣接した組織に浸潤することができる。

【０７９５】

「吻合結合装置」とは、吻合の形成において一般に実行されている手作業による縫合をせずに、血管の吻合（つまり、動脈と動脈、静脈と動脈、動脈と静脈、動脈と人工血管、人工血管と動脈、静脈と人工血管、人工血管と静脈の吻合）の形成を機械化する任意の血管装置のことである。また、この用語は、縫合を使用せずに半自動の血管吻合を促進し、結合時間をかなり短縮する（ときには数秒にまで短縮）ように設計された吻合連結装置（下記に説明）も意味し、そうした装置には数多くの種類やデザインがある。また、この用語は、標的血管内の孔やオリフィス（血管の側面または末端）への血管グラフトの結合を促進する装置も意味する。吻合連結装置は、血管の外側や血管の壁内（組織の外膜内、壁内、または内膜層など）に固定させることができ、また装置の一部を血管の管腔内部に留めることもできる。

【０７９６】

また、吻合連結装置は、チャネルまたは迂回分岐を通した、ある構造から別の構造への新しい流れを作り出すためにも使用できる。従って、一般にそうした装置（本書では、「バイパス装置」ともいう）には、少なくとも一つの管状構造があり、その管状構造により管腔が定義される。吻合連結装置には、一つの管状構造または複数の管状構造を含めることができ、それを通して血液を流すことができる。少なくとも管状構造の一部が、血管に対して外側（つまり、血管外）に留まり、迂回経路を提供する。また、装置の一部は、管腔内に留まることも、血管の組織内に留まることもできる。

【０７９７】

吻合による連結装置の例は、「吻合による連結装置」（出願日：2004年5月24日）という題の同時係属中の出願（米国特許出願番号第10/853,023号）に記載している。吻合による連結装置の代表実施例としては、これに限定されないが、血管クリップ、血管縫合、血管ステープル、血管クランプ、縫合装置、吻合連結装置（つまり、吻合カプラー）（これには、血液を運ぶための管状セグメントを含むカプラーが含まれる）、吻合環、および経皮的な原位置での冠状動脈バイパス（PISCABおよびPICVA）装置などがある。大まかには、吻合連結装置は、(1)自動および修正縫合方法・装置、(2) マイクロメカニカル装置、および (3) 吻合結合装置の三つのカテゴリーに分類できる。

【０７９８】

(1) 自動および修正縫合方法・装置

自動縫合および修正縫合方法は、一般に複数の縫合の形成（普通は一段階）を急速化してくれるもので、結び目を作る必要や、大動脈側面にかませるクランプの使用がなくなる。縫合装置には、縫合やその他の装置ポートやその他の小さな開口部を通しての外科用ファスナーを適用することによって、血管と中空器官構造との間に吻合が形成されるように、侵襲性が最小となるよう適応させた装置も含まれる。これらの装置を用いると、接近が限られている身体部位で、縫合やその他のファスナーが、比較的迅速かつ自動化された作法で適用される。吻合の形成において、侵襲性を最小限に抑えた方法をとることで、失血は低減され、手術部位に対して遠位の血流を一時的に停止させる必要がなくなる。例えば、縫合装置は、吻合用に適応したシャフトで保持された血管と、複数の針と血管を通過させる縫合糸を保持するように構成されたシャフト上でスライド可能なカラーとで構成することができる。米国特許第6,709,441号を参照。縫合装置は、移植片を所定の位置に保持するために伸びる「移植片」の腕部分の挿入用の運搬用部分と、コイルファスナーを保持し進めて、血管壁にかみ合わせるための針アセンブリと、吻合を完了させるためのグラフトフランジで構成することもできる。米国特許第6,709,442号を参照。縫合装置には、縫合

用に適応させた分離ブッシュが含まれる2個の長楕円形の結合材を含めることもできる（米国特許第4,350,160号など）。

【０７９９】

縫合装置に代表的例の一つとしては、カルフォルニア州レッドウッドシティーのPerclose-Abbott LabsによるHeartflow装置がある(概略については米国特許第6,358,258号、6,355,050号、6,190,396号および6,036,699号およびPCT公報番号WO 01/19257号を参照）。

【０８００】

ニチノールU-Clip縫合クリップ装置（CoalescentSurgical（カリフォルニア州サニーベール）製）は、軟性材に取り付けられた自動閉鎖式ニチノールワイヤーループと、急速解放の仕組み付の針で構成される。この装置によって、縫合管理を簡単にし、結び目の結束をなくすことで吻合の形成が促進される（概略については、米国特許番号6,074,401号および6,149,658号ならびにPCT公報番号 WO 99/62406、WO 99/62409、WO 00/59380、WO 01/17441を参照）。

【０８０１】

Enclose吻合補助装置（Novare Surgical Systems、カルフォルニア州クパチーノ）により、外科医は、標準的な縫合技法を用いつつも、部分閉塞的な側面取付式の大動脈クランプを用することなく縫合による吻合ができ、大動脈壁の歪曲が回避される（米国特許番号6,312,445および6,165,186を参照）。

【０８０２】

一つの態様において、自動および修正縫合方法・装置によって、対象ポリマー組成物を隣接組織に浸潤するに適する外科用ファスナー（縫合または縫合クリップなど）をもたらしうる。別の態様において、自動および修正縫合方法・装置によって、吻合を完了させるために、対象ポリマー組成物を隣接組織に浸潤した外科用ファスナー（縫合または縫合クリップなど）をもたらしうる。

【０８０３】

(2) マイクロメカニカル装置

マイクロメカニカル装置は、吻合を形成するため、および／またグラフト血管を吻合部位に固定するために使用される。マイクロメカニカル装置の代表実施例としては、ステープル（貫通型または非貫通型の両方）やクリップがある。

【０８０４】

吻合用ステープルおよびクリップ装置には、多様な形態があり、またさまざまな素材で構成され得る。例えば、ステープルやクリップは、金属または金属合金（チタン、ニッケル-チタン合金、ステンレス鋼など）、または重合体の物質（シリコーン、ポリ（ウレタン）、ゴムなど）、または熱可塑性エラストマーで形成され得る。

【０８０５】

重合体の物質は、吻合の完了後に溶解するよう設計された吸収性または生物分解性の物質とし得る。生物分解性ポリマーは、例えば、一つまたは複数のモノマーからなるホモポリマーや共重合体などから成るが、このモノマーは、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、ε-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2オンから選択される。

【０８０６】

また、ステープルおよびクリップを所定位置に誘導するための各種装置についても記載がある。

【０８０７】

吻合形成に使用する非貫通ステープルの製造会社には、United States Surgical Corp.（コネチカット州ノーウォーク）がある。VCSシステム（Autosuture）は、普通は組織端部を高圧縮力で裏返すために断続的に使用する、非貫通式チタン血管クリップを適用する自動ステープル装置である。（U.S.Surgical製の吻合連結装置についての記載は、米国特

許番号6,440,146、6,391,039、6,024,748、5,833,698、5,799,857、5,779,718、5,725,538、5,725,537、5,720,756、5,360,154、5,193,731、および5,005,749を参照）。

【０８０８】

吻合クリップは、開いたU形構造と閉じた形状との間で自動的に閉鎖する形状記憶物質（ニチノールなど）で構成され得る。米国特許第6,641,593号などを参照。吻合クリップは、実質的にらせん状の閉じた形状を定義する形状記憶を持ち、またクリップに取り付けられる着脱可能な針を持つワイヤーで構成され得る。米国特許第6,551,332号などを参照。その他の吻合クリップは米国特許第6,461,365号および第6,514,265号などで説明されている。

【０８０９】

自動ステープル装置には、Bypass/Ethicon, Inc.（ニュージャージー州サマービル）製もあり、これについては、米国特許番号6,193,129、5,632,433、5,609,285、5,533,661、5,439,156、5,350,104、5,333,773、5,312,024、5,292,053、5,285,945、5,275,322、5,271,544、5,271,543および5,205,459ならびにWO03/02016などに記載がある。グリコリド含有量の高い（つまり、65～85重量%の重合したグリコリドを含む）ポリマー混合物を含む再吸収可能外科用ステープルについては、米国特許第4,741,337号および第4,889,119号などに記載がある。ラクチド／グリコリド共重合体と、ポリ（p-ジオキサノン）との混合物を原料とする外科用ステープルについては、米国特許第4,646,741号に記載がある。その他の種類のステープル装置については、米国特許第5,234,447号、第5,904,697号および第6,565,582号、ならびに米国公報第2002/0185517A1号に記載がある。

【０８１０】

別の態様において、マイクロメカニカル装置は吻合クリップとなり得る。例えば、吻合クリップは、開いたU形構造と閉じた形状との間で自動的に閉鎖する形状記憶物質（ニチノールなど）で構成され得る。米国特許第6,641,593号などを参照。吻合クリップは、実質的にらせん状の閉じた形状を定義する形状記憶を持ち、またクリップに取り付けられる着脱可能な針を持つワイヤーで構成され得る。米国特許第6,551,332号などを参照。その他の吻合クリップは米国特許第6,461,365号、第6,187,019号、第6,514,265号などで説明されている。

【０８１１】

一つの態様において、本発明は、隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物を含むマイクロメカニカル吻合装置（ステープルやクリップ）を提供する。

【０８１２】

(3) 吻合結合装置

吻合結合装置は、吻合の完了のために、第一の血管を第二の血管に結合するために使用することができる（グラフト血管のある場合とない場合のどちらもある）。一つの態様において、吻合結合装置によって、縫合やステープルを使用せずに、標的血管内の孔やオリフィス（血管の側面または末端）への移植片や血管の自動結合が促進される。別の面において、吻合結合装置は、その内部を血液が流れうる管腔（下記に記載）を定義する管状構造からなる。

【０８１３】

標的血管内の孔やオリフィスへの移植片や血管の自動結合を促進する吻合結合装置は、多様な形態をとることができ、また多様な原料から製造することができる。一般に、こうした装置は、ポリマーまたは金属や金属合金などの生体適合性物質で製造される。例えば、装置は、W.L. Gore & Associates, Inc.がGORE-TEXの商標名で販売している発泡ポリ(テトラフロロエチレン)（ePTFE）や、フッ化エチレンプロピレン（FEP）などのフルオロポリマー、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリアミド(ナイロン)、ケイ素、ポリプロピレン、ポリスルフォン、またはポリエステルなどの合成材料で形成することができる。

【０８１４】

吻合結合装置には、吻合の完了後に溶解するよう設計された吸収性または生物分解性の物質を含みうる。生物分解性ポリエステルは、例えば、一つまたは複数のモノマーからな

るホモポリマーや共重合体などからなるが、このモノマーは、ラクチド、乳酸、グリコリド、グリコール酸、ε-カプロラクトン、γ-カプロラクトン、ヒドロキシ吉草酸、ヒドロキシ酪酸、β-ブチロラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、γ-デカノラクトン、δ-デカノラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2オンから選択される。

【０８１５】

装置には、金属や金属合金（ニチノール、ステンレス鋼、チタン、鉄、ニッケル、ニッケル-チタン、コバルト、白金、タングステン、タンタル、銀、金、モリブデン、クロム、およびクロムなど）、または金属とポリマーの組み合わせを含みうる。

【０８１６】

装置は、血管の外側で血管の管腔の周辺の組織内に固定させたり、装置の一部分を、血管の管腔内に留めることもできる。

【０８１７】

一つの態様において、吻合カプラーは、人工的に成形された開口連結装置でもよく、管状グラフト導管が標的血管から延長できるように標的血管の側壁に配置される。結合装置には、同心円状に配列された複数の組織貫通部材や保持用フィンガーを含めることができ、これは管状グラフト導管の側壁内を通過させて、移植片を結合装置に流体密封の構造で固定・保持することもできる。米国特許第6,702,829号、第6,699,256号などを参照。

【０８１８】

別の態様において、吻合カプラーは、フレームの形態とすることもできる。例えば、フレームは変形可能でハサミの形に配置することができ、挿入時にグラフト血管が標的血管に固定されるように拡張部材が動く。米国特許第6,179,849号などを参照。

【０８１９】

別の態様において、吻合カプラーは、移植片の管腔と、標的血管の管腔の開口部との吻合の境界面として使用される環状の装置とすることができる。例えば、吻合環は、ステンレス鋼合金、チタン合金、またはコバルト合金で構成することができ、直径が拡張可能なフランジを持たせることができる。米国特許第6,699,257号などを参照。吻合環については、米国特許第6,248,117号などに記載されている。

【０８２０】

別の態様において、吻合カプラーは再吸収可能である。再吸収可能な吻合結合装置には、例えば、グリコリド含有量の高い（つまり、65～85重量%の重合したグリコリドを含む）ポリマー混合物を含むもの（米国特許第4,741,337号、第4,889,119号などを参照）、またはラクチド／グリコリド共重合体とポリ(p-ジオキサノン)の混合物（米国特許第4,646,741号などを参照）などがある。

【０８２１】

別の態様において、吻合カプラーには、生体吸収性のエラストマー物質が含まれる。再吸収可能装置に使用するエラストマー物質の代表実施例については、米国特許第5,468,253号などに記載がある。

【０８２２】

別の態様において、吻合カプラーは、第一の血管を第二の血管に結合するために使用することができる（グラフト血管のある場合とない場合のどちらもある）。例えば、吻合カプラーは、並列した2本の心導管を移植する際など、側々吻合において二つの血管を相互接続する役割をする装置とすることもできる。吻合カプラーは、流れ用の開口部により、周辺に沿って相互接続した二つの部分的に開かれた円筒形のセグメントとして構成して、それにより装置は低侵襲外科的方法で挿入することができ、その後、一致して、本来の構成では、漏れが防止されるように内部壁に対する圧力が提供される。次の米国特許などを参照。第6,464,709号、6,458,140号、6,251,116号、および米国特許出願公報番号2003/0100920A1。

【０８２３】

別の態様において、吻合カプラーは、血管グラフトの設計に組み込んで、配置前の境界

面への取り付け手順を除去することができる。例えば、吻合カプラーは、前進させる際に血管の開口部を広げるための先頭部と後部の花弁状の部分と、移植片の取り付け用に構成され、一方で血管の開口部の封を形成するベースを持たせることができる。米国特許第6,702,828号などを参照。

【０８２４】

別の態様において、吻合カプラーは、フレームの形態とすることもできる。例えば、吻合カプラーは、標的血管に挿入される拡延性部材を用いて、変形が可能なはさみ形構造で構成できる。米国特許第6,179,849号などを参照。

【０８２５】

別の態様において、吻合結合装置には、その反対端に固定メカニズム（コレットまたはグロメットなど）を組み込む移植片と、移植片と血管との間の熱結合を形成する加熱素子を含めることができる（米国特許第6,652,544号および6,293,955号などを参照）。

【０８２６】

別の態様において、吻合結合装置には、バイパスグラフトの末端部を二つの血管に固定するための圧縮可能・拡張可能なフィッティングを含めることができる。このフィッティングは、バイパスグラフトのデザインに組み込んで、配置前に、移植片をフィッティングに取り付ける手順を除去することもできる（米国特許第6,494,889号などを参照）。

【０８２７】

吻合結合装置には、二つの血管を端端または端側の方法で結合するために、一対の結合ディスク部材を含めることができる。この部材の一つには、フック部材を含めることができ、他の部材のには、フック位置に揃えて、めくれた血管の組織をまとめて固定するための、受容のための窪みがある（米国特許第4,523,592号などを参照）。

【０８２８】

Bypass/Ethicon,Inc.の吻合による連結装置の代表的な例については、米国特許出願公報番号 US2002/0082625A1、2003/0100910A1、および米国特許 第6,036,703号、6,036,700号、6,015,416号、および5,346,501号に記載されている。

【０８２９】

その他の吻合結合装置は、以下の米国特許などで説明されているものである。米国特許6,036,702、6,508,822、6,599,303、6,673,084、5,695,504、6,569,173、4,931,057、5,868,763、4,624,257、4,917,090、4,917,091、5,697,943、5,562,690、5,454,825、5,447,514、5,437,684、5,376,098、6,652,542、6,551,334、6,726,694、および米国特許出願公報番号2003/0120293A1、2004/0030348A1。

【０８３０】

吻合結合装置には、近位大動脈結合装置および遠位冠動脈結合装置を含めることができる。例えば、大動脈吻合連結装置には、SYMMETRYバイパス大動脈接続装置（St. Jude Medical, Inc.（ミネソタ州メープルグローブ）製）などの装置があり、これは、大動脈カッターまたはホールパンチアセンブリおよびグラフト送達システムから構成される。大動脈ホールパンチは、突起付の針のある円筒型のカッターで、その針によって、回転カッターのためのアンカーと背圧が提供され、大動脈の壁に丸穴がくりぬかれる。グラフト送達系は、放射状に拡張可能なニチノール装置で、静脈グラフト壁を貫通する小さいフックによって静脈グラフトが保持される。グラフトは、支柱またはフランジの内側または外側の環を使用することで大動脈に固定される。本装置およびSt.Judeの他の吻合による連結装置については、米国特許第6,309,416号、6,302,905号、6,152,937号、およびPCT公報番号WO 00/27312、WO 00/27311などで説明されている。

【０８３１】

Ethicon, Inc.（Johnson& Johnson、ニュージャージー州サマービル）のCardioVations事業部製造のCorLInk自動吻合結合装置では、大動脈に移植した血管を結合するために、ニチノール金属合金ファスナーを使用している。これは、相互接続した楕円アーチからなる中心の円柱状本体と、各端部から放射状に、それぞれ複数個からなる2組のピンで構成される。グラフトは、CorLink挿入器具に装填され、1回の手順で配置されて吻合が形成さ

れる。

【０８３２】

吻合結合装置のその他の例には、Cardica製（米国特許第6,719,769号、6,419,681号および6,537,287号を参照）、ConvergeMedical製（旧称Advanced Bypass Technologies）、Onux Medical製（PCT公報第WO 01/34037号などを参照）、およびVentrica（カリフォルニア州メンロパーク）製（VENTRICA磁気血管ポジショナー）（米国特許第6,719,768号、6,517,558号、6,352,543号などを参照）などがある。

【０８３３】

上記記載のとおり、吻合結合装置は、その内部を血液が流れうる管腔を定義する管状構造からなる。これらの種類の装置（本書では「バイパス装置」ともいう）は、血管間の流体伝達のための人工の経路または導管としての機能を果たすことができ、血管（動脈など）の一部から同じ血管の別の部分へ、または第二の血管（動脈または静脈など）へ、または複数の血管（静脈および動脈）へと血液を迂回（つまり、シャント）させるために使用できる。本発明の一つの態様において、吻合装置はバイパス装置である。

【０８３４】

バイパス装置は、多様な端端および端側の吻合処置で使用できる。バイパス装置は、二つ以上の血管構造間、または同一血管構造の二つの異なる部分の経路形成が望ましい患者に配置できる。例えば、バイパス装置は、動脈（冠動脈、頚動脈、または下肢へ供給する動脈など）の血管が損傷を追った場合や完全または部分的に遮断された場合に、その周囲を血液が流れるようにするための通路を形成するために使用できる。バイパス装置は、冠動脈バイパス手術で、大動脈などの動脈から、その動脈の閉塞部位から冠動脈下流部分へ血流を短絡するために使用できる。

【０８３５】

ある一定の種類の吻合結合装置は、隣接した二つの血管を結合するために構成される。この装置には、さらに管状のセグメントを含めて、別の血管への血流を短絡することができる。これらの種類の結合装置は、血管が切断されたかまたは損傷した場合に、端端吻合に使用されることがよくある。

【０８３６】

バイパス装置には、少なくとも一つの管状構造が含まれ、第一の端部と第二の端部を持ち、これによってその内部を血液が流れうる単一の管腔が定義されるか、または複数の管状構造を持ち、その内部を血液が流れうる複数の管腔が定義される。管状構造には、血管外の部分が含まれ、任意に、血管内の部分も含まれることがある。血管外の部分は、血管の外膜組織の外にあり、一方、血管内の部分は、血管管腔内にあるか、内膜組織、中間組織、外膜組織などの内側にある。

【０８３７】

管状のセグメントの配置は、多様な形態をとりうる。例えば、管状部分は、一般には直線、曲線（L形やらせん形など）、漸減、分岐（二又や三又など）などであるか、またはその中を血液が流れうる導管網が含まれることもある。一般に、直線または曲線の装置には、その中を血液が流れうる単一の管腔があり、一方、分岐した導管（一般にT形やY形の装置）および導管網（下記に記載）にはその中を血液が流れうる複数の管腔がある。管状構造は、例えば、中空円筒の形態をとり、メッシュや多孔性の枠組みなどの支持構造が含まれる場合と、そうでない場合がある。処置に応じて、装置は、生物分解性または非生物分解性、拡張可能または剛体、金属や重合体などがあり、形状記憶物質（ニチノールなど）が組まれることもある。一定の態様において、装置には、自己拡張ステント構造が含まれる。

【０８３８】

バイパス装置は、一般に生体適合性物質で作成される。他の種類の結合装置について上記に記載した任意の材料（合成ポリマーまたは天然由来のポリマー、または金属や金属合金など）を、バイパス装置を作成するために使用できる。例えば、装置は、発泡ポリ(テトラフロロエチレン)（ePTFE）やフッ化エチレンプロピレン（FEP）などのフルオロポリ

マー、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリアミド(ナイロン)、シリコーン、ポリプロピレン、ポリスルフォン、またはポリエステルなどの人工物質のほか、コラーゲンや多糖類などの天然由来の物質でも形成することができる。装置には、金属や金属合金（ニチノール、ステンレス鋼、チタン、ニッケル、ニッケル-チタン、コバルト、白金、鉄、タングステン、タンタル、銀、金、モリブデン、クロム、およびクロムメッキ等）、または金属とポリマーの組み合わせを含みうる。その他の種類の装置には、天然のグラフト物質（自家血管、同種血管、異種移植片など）、または合成的および天然のグラフト物質の組み合わせが含まれる。別の面において、バイパス装置は、吻合の完了後に溶解するよう設計された吸収性または生物分解性の物質（ポリ乳酸、ポリグリコリド、およびラクチドとグリコリドの共重合体）で形成することもできる。また別の態様で、脱塩水骨を使用して、成型しやすい管状の導管を提供することもできる（米国特許第6,290,718号を参照）。

【０８３９】

管状構造には、近位血管との結合用に配置できる近位の端部と、遠位血管との結合用に配置できる遠位の端部がある。上記に記載のとおり、吻合は血管閉塞部との相対的位置によって、「近位」または「遠位」のいずれかとして描写しうる。「近位」の吻合は、近位血管において形成され、「遠位」の吻合は、遠位血管において形成され、これは近位血管と同一の血管の場合もあり、それとは異なる血管の場合もある。また、「遠位」および「近位」という用語は、管状構造内のある血管から別の血管への血流の方向を描写するためにも使用されることがある。例えば、血液は近位血管（大動脈など）から遠位血管（冠動脈など）に流れて冠動脈内の閉塞をバイパスすることがある。

【０８４０】

管状構造は、近位または遠位の血管に直接結合させることができる。別の方法として、バイパス装置は、さらにグラフト血管を含めることも、グラフト血管を受けるように構成することもでき、これは、吻合を完了するために、同一または別の血管に結合することができる。グラフト血管の代表実施例には、例えば、血管グラフトまたは血液透析の用途（動静脈グラフト、動静脈吻合、または動静脈グラフトなど）に使用されるグラフトなどがある。

【０８４１】

一つの態様において、管状の吻合カプラーには、近位血管に結合する近位の端部と、バイパスグラフトに結合するために使用する遠位の端部がある。バイパスグラフトは、吻合を完了するために、遠位血管に固定することができる。血流の方向は、近位血管から、管状構造の近位の端部に流れ込む方向とすることができる。血液は、管状構造の遠位の端部を通ってグラフト血管に流れ込むようにすることができる。

【０８４２】

別の面において、管状の吻合カプラーには、近位血管に固定するグラフト血管に結合する近位の端部と、遠位血管に結合するように構成される遠位の端部がある。血流の方向は、近位血管からグラフト血管へ、そして管状構造の近位の端部に流れ込む方向とすることができる。血液は、管状構造の遠位の端部を通って遠位血管に流れ込むようにすることができる。

【０８４３】

吻合バイパス装置は、多様な方法で血管に固定させることができ、また縫合の使用または非使用による吻合の形成のために血管に結合することができる。バイパス装置は、血管の外側に結合することも、装置の一部を血管内に移植することもできる。例えば、移植した装置の一部を、血管の管腔の内側に（つまり、管腔内）置くことや、移植した装置の一部を血管内に（つまり血管の内膜組織内、壁内組織内、外膜組織内など）に置くこともできる。一つの態様において、少なくとも一つの管状構造、またはその一部分を、血管の端部または血管の側面に挿入することができる。装置は、例えば、縫合糸、ステープル、クリップなどのファスナーや、接着剤を用いて、血管に直接固定できる。バイパス装置には、縫合を使用せずに導管を標的血管に固定する境界面を含めることもできる。境界面は、例えば、フック、かかり、ピン、クランプなどの方式とするか、装置を吻合部位に結合す

るためのフランジや唇状とすることができる。

【０８４４】

少なくとも一つの管状部分のある吻合結合装置の代表実施例には、これに限定されないが、端端吻合処置（吻合ステントや吻合スリーブなど）および端側吻合処置（単一管腔および複数管腔のバイパス装置など）に使用する装置が含まれる。

【０８４５】

本発明の一つの態様において、吻合結合装置は、血液を元の血管からグラフト血管（端側吻合処置でなど）へと迂回させるためのシャントとして使用できる単一管状部分からなる。一つの態様において、管状部分の一端は、上記記載のとおり、標的血管に直接的または間接的に結合することができる。管状部分の反対端は、グラフト血管に結合することができ、このグラフト血管は標的血管に固定して、吻合を完了することができる。

【０８４６】

管状部分は、直線、曲線（L形やらせん形など）とすることができ、また、方向は、直交または血管と結合する相対的な角度とすることができる。一つの態様において、導管は、例えば、ステープル、クランプ、フックなどのファスナーで、または接着剤、高周波封着、または当業者に周知のその他の方法で固定できる。

【０８４７】

一つの態様において、吻合結合装置としては、例えば、管状の金属を編んだグラフトで、縫合環を遠位の端部に溶接したものもあり、標的血管の所定の位置に固定する方法が提供される。米国特許第6,235,054号などを参照。部位に固定されるその他の種類の導管としては、米国特許第4,368,736号と4,366,819号に記載されたものがある。

【０８４８】

一定の種類の単一管腔結合装置において、導管はその端部が血管の管腔内部に留まるフランジである。例えば、導管には結合装置付の管状の本体を持たせることができ、これには、複数の延長部分があり、管状血管内部で環状に配置されるよう構成されている。米国特許第6,660,015号などを参照。その他の装置において、フランジは、血管の外膜組織内またはその表面上に結合することもある。

【０８４９】

その他の種類の単一管腔バイパス装置については、米国特許第6,241,743号、6,428,550号、6,241,743号、6,428,550号、5,904,697号、5,290,298号、6,007,576号、6,361,559号、6,648,901号、4,931,057号、および米国特許出願公報番号2004/0015180A1、2003/0065344A1、および2002/0116018A1などに記載がある。

【０８５０】

本発明の一つの態様において、吻合結合装置は、その内部を血液が移動しうる複数の管腔からなる。複数管腔のバイパス装置には、複数（二つ以上の）血管を相互接続するよう構成された二つ以上の管状部分が含まれうる。複数管腔結合装置は、多様な吻合処置に使用しうる。例えば、こうした装置は、冠動脈バイパスグラフト（CABG）手術で、閉塞した近位血管（動脈など）から、一つまたは複数の標的（つまり、遠位）血管（動脈または静脈など）へ血液を迂回させるために使用することができる。

【０８５１】

一つの態様において、少なくとも一つの管状部分は、元の血管と標的血管との間血液を迂回させるためのシャントとして使用することもできる。別の面において、装置は、グラフト血管を標的血管に固定して、吻合を完了させるための境界面として構成できる。処置に応じて、管状アームは等しい長さと直径または等しくない長さと直径のどちらでもよく、また、拡張可能な管状部分を含めることや、形状記憶物質（ニチノールなど）を含めることができる。さらに、管状部分は、同一材料または異なる材料で作成することができる。

【０８５２】

一つの態様において、管状部分の一つまたは複数の端部は、一つまたは複数の血管の端部または側面に挿入することもできる。その他の実施例において、装置の一つまたは複数

の管状部分は、血管またはグラフト血管の管腔内に留めることができる。装置は、任意に、ファスナーまたは接着剤を用いて、または当業者に周知の別のやり方で、血管に固定することができる。

【０８５３】

複数の管腔結合の少なくとも一つの腕は、グラフト血管に結合できる。グラフト血管は、ePTFEまたはポリエステルグラフトなどの人工血管とすることも、天然のグラフト物質（自家血管、同種血管、異種移植片など）、または合成および天然のグラフト物質の組み合わせとすることができる。一定の実施の形態において、グラフト血管は、装置の管状部分の端部に結合することができ、第二のグラフト血管は、同じ管状部分の反対端に、または別の管状部分の端部に結合することができる。グラフト血管は、さらに標的血管に結合させて吻合を完了させることができる。

【０８５４】

一つの態様において、装置には、接合部位から伸びた三つ以上の管状アームを含めることができる。例えば、複数管腔装置は、一般にT形またはY形（つまり、それぞれ二つまたは三つの管腔を持つ）とすることができる。例えば、複数管腔装置は、標的血管内に伸びる縦方向部材と、血管の外側にあり、代替管状構造との接続を提供する第二の部分を持つ、T形管状グラフト結合とすることができる。次の米国特許などを参照。第6,152,945号および5,972,017号。その他の複数管腔装置については、米国特許第6,152,945号、6,451,033号、5,755,778号、5,922,022号、6,293,965号、6,517,558号および6,626,914号、ならびに米国公報第2004/0015180A1号に記載がある。

【０８５５】

別の態様において、装置は、心臓の一部分（左心室）から冠動脈へ直接的に血流をバイパスするチューブとすることができる。例えば、装置は、一方向弁により、弛緩期は心臓組織の動きに対応して部分的に閉鎖可能で、その一方、収縮期には血流が許容される中空管とすることができる（米国特許第6,641,610号を参照）。装置は、迂回用の管からなる細長い剛体の分岐本体とすることができ、これには二つの開口があり、その一方は左心室の心筋内に配置でき、また他方は、冠動脈内に配置できる（WO00/15146および米国出願公報第2003/0055371A1号などを参照）。装置は、L形またはT形をした弁付の管状器具とすることができ、これは、心臓壁への挿入用に適応させたもので、心臓から冠状血管への血液連絡が提供される（米国特許第6,123,682号などを参照）。

【０８５６】

別の態様において、装置には、相互接続した管状の導管網を含めることができる。例えば、装置には、一般に相互に対して軸方向または直交した向きを持つ二つの管状部分を含めることができる。米国特許第6,241,761号および6,241,764号を参照。二つの環状構造間の伝達は、各管の穴の間での血液の流れを促進する流路により達成できる。

【０８５７】

別の態様において、吻合結合装置は、再吸収可能装置で、縫合の必要なしに血管の境界面が提供される二つまたは三つの終端のある構成とすることができ、バイパスグラフトや代替血管などの交差する管腔によって流体伝達が提供される。米国特許出願公報番号 2002/0052572A1およびPCT公報番号WO 02/24114A2などを参照。また、吻合連結装置は、再吸収可能な管状構造で形成することができ、組織に固定するためのスナップ結合装置またはその他の構成要素、また、血液の漏れを阻止する封着用リングを含む止血で構成される。米国特許第6,056,762号などを参照。吻合連結装置は、3本の脚で設計することができるが、ここで、2本の脚は連続的な血管内に収縮状態で挿入した後で拡大してぴったりとはまるように適応され、第3の脚は、第3の導管と接続・封着されるように適応される。米国特許第6,019,788号などを参照。

【０８５８】

市販の複数管腔の吻合結合装置の一例には、Solemグラフト結合装置（Jomed（スウェーデン）製）がある。この装置については、PCT公報番号WO 01/13820および米国特許 第6,179,848号、D438618号およびD429334号にさらに詳しく記載されているが、これには遠位の

吻合を完了するための、ニチノールおよびePTFEグラフトからなるT形結合が含まれる。

【０８５９】

吻合による連結の別の例としては、CABG Medical, Inc.（ミネソタ州ミネアポリス）製でバイパス手術に使用されるHolly Graftシステム（開発中）があり、米国特許第6,241,761号および6,241,764号などに記載がある。

【０８６０】

一つの態様では、本発明は、対象ポリマー組成物を隣接する組織に浸潤させている吻合結合装置を提供する。一つの態様において、吻合結合装置は、縫合またはステープルを使用しない吻合の形成のために、血管に結合することができる。ある一定の態様において、吻合結合装置は、その内部を血液が流れうる管腔を定義する管状構造と、瘢痕化抑制剤とから構成されうる。この装置には、結合する血管の数に応じて、一つ、二つ、三つ、またはそれ以上の管状構造により定義される一つ、二つ、三つ、またはそれ以上の管腔を含めることができる。

【０８６１】

血管内装置を血管の壁内、管腔、または外膜部分の内部または表面に導入すると、血管の内皮組織に炎症や損傷を起こしたり、血管内の自然な血行動態学的な流れを変化させたり、血管内装置の中や周囲で感染が発生・促進されたりすることがある。この炎症や損傷は、段階的に起こる生物学的現象を刺激し、その結果として繊維性の反応が起こることがあり、これが血管内の瘢痕組織の生成につながったり、感染しやすくなったりすることがある。本発明に従い、対象ポリマー組成物（単独で、または瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む）を装置、または血管に直に接触している装置の部分（装置の末端部分や端部など）に隣接している組織に浸潤すると、一つまたは複数の上記に記載の瘢痕化プロセス（平滑筋細胞増殖、細胞移動、炎症など）が阻害され、血管で内膜増殖や狭窄が形成されにくくなったり、吻合による連結装置の表面や周囲での感染を阻害または阻止したりできる。

【０８６２】

このため、一つの態様では、対象ポリマー組成物は、血液または内皮組織と接触している血管内装置の部分とのみ結びつくことができる。例えば、瘢痕化抑制剤は、装置の血管内の部分の全部または一部に隣接する組織に組み込むことができる。別の態様では、対象ポリマー組成物は、装置の血管外の部分のすべてまたは一部に隣接する組織に浸潤させることができる。

【０８６３】

別の態様では、対象ポリマー組成物は、装置の表面の一部または全体に隣接する組織に浸潤させることができる。別の態様では、対象ポリマー組成物は、装置を血管に固定する固定用部材（ステープルやクリップなどのファスナー）と関連付ける（隣接する組織に浸潤するなど）ことができる。

【０８６４】

上記に記載のとおり、吻合連結装置には、装置の臨床的有効度を高める手段として、繊維形成阻害剤または抗感染薬を含むポリマー組成物を含めることができる。別の方法において、繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は、吻合部位（グラフト血管と血管の交差部分など）に血管周囲的な方法で適用されるフィルムまたはメッシュ（下記に詳細に記載）に、またはその表面に組み込むことができる。これらのフィルムまたはラップは、上記記載の任意の吻合連結装置と併用でき、一般に、手術時に吻合の外側周辺に配置される。その他の実施例において、薬剤を、スプレー、ペースト、ゲル、またはそれに類する形態で吻合部位に送達できる。また別の方法では、結合装置内で血管に固定されているグラフト血管内に隣接する組織に薬剤を浸潤することができる。

【０８６５】

さらに別の態様では、対象ポリマー組成物はその他の特化された血管内装置に隣接する組織に浸潤することができる。該装置には、冠動脈薬物注入ガイドワイヤー（TherOx, Inc.製など）、グラフト、バルーン付ステント装置（Wilensky, R.L. (1993) J. Am. Coll.

Cardiol.：21：185Aに記載のあるもの）などが含まれる。

【０８６６】

上記に記載のとおり、本発明では、血管内装置（吻合連結装置、ステント、薬物送達バルーン、血管内カテーテルなど）に隣接する組織に浸潤されたポリマー組成物が提供される。該ポリマー組成物には、治療薬（瘢痕化抑制剤や抗感染薬など）を含むことができる。装置に隣接する組織（装置と組織の界面近くであることが望ましい）に浸潤させ、血管内装置と併用する多くのポリマー組成物については、すでに上述した。

【０８６７】

ポリマー組成物は、(a)血管内装置に隣接する組織、(b) 血管内装置と組織の界面周辺、(c) 血管内装置のまわりの部位、(d) 血管内装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された血管内装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を血管内装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に血管内装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 血管内装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) 血管内装置の移植直後に、血管内装置および／または移植された血管内装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)血管内装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である - 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)血管内装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる症例で、対象ポリマー組成を装置全体またはその一部に隣接する組織に浸漬することができる。

【０８６８】

ある態様によると、上記の任意の繊維形成抑制剤および／または抗感染薬を本発明で使用することができる。本発明の一態様において、血管内装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する四つの一般要素の一つまたは複数を阻害する瘢痕化阻害剤を含むことができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【０８６９】

本発明で使用できる繊維形成抑制剤の例を以下に挙げる。細胞周期阻害剤には、(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、Taxotereおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NHκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190など）、そして上記の類似体や誘導体が含まれる。

【０８７０】

本発明に基づき繊維症を予防または阻害するための本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類、治癒部位、治療する症状の種類を含むさまざまな要素に左右される。血管内装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量も装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を

適用することができる。薬物投与量は（治療部位の）単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することもできる。薬物は、化学療法の単回全身投与において通常使用される濃度の数倍から50%、20%、10%、5%、または1%未満の範囲で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、瘢痕化抑制剤は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。

【０８７１】

単独でまたは組み合わせて使用する典型的な繊維形成阻害薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成内の瘢痕化抑制剤の合計量（投与量）は、約0.01 μg～10 μg、約10 μg～10 mg、約10 mg～250 mg、約250 mg～1000 mg、約1000 mg～2500mgのいずれかの範囲になりうる。薬剤が塗布される装置または組織表面の単位面積当たりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2のいずれかの範囲になりうる。

【０８７２】

別の態様によると、上記の任意の抗感染薬を本発明で使用することができる。典型的な抗感染薬には、(A) アントラサイクリン(ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど)、(B) フルオロピリミジン(5-FUなど)、(C) 葉酸拮抗薬(メトトレキサートなど)、(D)ポドフィロトキシン(エトポシドなど)、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および(G) 白金錯体(シスプラチンなど)、および上記の類似体および誘導体が含まれる。

【０８７３】

本発明に基づき感染を予防または阻害するために本組成から投与された薬物の用量は、製剤の種類、治癒部位、治療する症状の種類を含むさまざまな要素に左右される。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は(治療部位の)単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬剤の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、装置に隣接する組織への浸漬時点から測定される期間にわたり、約1日未満～約180日の範囲で、抗感染薬は有効濃度でポリマー化合物から放出される。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日、約7日～約14日、約14日～約28日、約28日～約56日、約56日～約90日、約90日～約180日の範囲である。

【０８７４】

単独でまたは組み合わせにより使用する典型的な抗感染薬は、下記の投薬ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なったポリマー化合物は異なる割合で抗感染薬を放出するため、上記の投与パラメーターは、組織表面の薬剤の最低濃度が約10^{-8}～10^{-7}、約10^{-7}～10^{-6}、約10^{-6}～10^{-5}、約10^{-5}～10^{-4}のいずれかで維持されるように、組成物からの薬剤放出率と組み合わせて使用するべきである。

【０８７５】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン(例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン)、フルオロピリミジン(例：5-フルオロウラシル)、葉酸拮抗薬(例：メトトレキサート)および／またはポドフィロトキシン(エトポシド)は、組成物の抗菌作用を高

めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【０８７６】

胃腸用ステント

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は胃腸用（GI）ステント周辺組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。「GI」ステントという用語は、胆管、膵管、結腸、および食道を含めた消化管に位置する装置を意味する。GIステントは、悪性腫瘍や良性疾患を含めた病気や損傷により遮断された腔内体内経路を治療するために使用される足場材料であるか、それによって構成される。

【０８７７】

一つの態様では、GIステントは、食道を開いた状態に保ち、それによって食物が口から胃へと移動できるようにするために使用される食道用ステントである。例えば、食道用ステントは、円筒状の保持用メッシュ内層、保持用メッシュ外層、およびその間に挟んだ半浸透性の膜により構成できる。米国特許第6,146,416号などを参照。食道用ステントは、編み目の粗い構成の放射状の自己拡張ステントで、そのステントに沿って組織の内殖を阻止するために形成されたエラストマーフィルムと、ステント遊走を阻害する遠位カフスが付いたものとすることができる。米国特許第5,876,448号などを参照。食道用ステントは、円筒形の管を形成する軟性ワイヤー構造で構成することができ、この管は固定圧力を得るために直径が大きくなった異形末端部を持つ。米国特許第5,876,445号などを参照。食道用ステントは、縦軸に沿って少なくとも一つの切断した円錐状のセグメントを組み込んだ柔軟性の高い自己拡張可能な尿細管壁とすることができる。米国特許第6,533,810号などを参照。

【０８７８】

別の面において、GIステントは、胆管を開いた状態に保ち、それによって胆汁が小腸へと排出できるようにするために使用される胆嚢ステントである。例えば、胆嚢ステントは、形状記憶合金で構成することができる。米国特許第5,466,242号などを参照。胆嚢ステントは、らせん状の芯から突き出した溝のある多数の放射状に拡張する翼状とすることができる。米国特許第5,776,160号および第5,486,191号などを参照。

【０８７９】

別の態様において、GIステントは、結腸ステントでもよい。例えば、結腸ステントは放射状に拡張し、ゆるい嵌め合いで器官の内壁に固定される中空管体となり得る。欧州特許出願番号EP1092400A2などを参照。

【０８８０】

別の面において、GIステントは、膵管を開いた状態に保ち、小腸への分泌物の分泌を促す脾臓ステントである。例えば、脾臓ステントは、管の湾曲に適するほか、ドレナージを促す穿孔を持つ、弾性面で適した軟性の生体適合性物質で構成することができる。米国特許第6,132,471号などを参照。

【０８８１】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が周辺組織に浸潤することで有効となり得るGIステントには、NIR胆汁ステントシステムやWALLSTENT内部人工器官（Boston Scientific Corporation製）などの市販の製品が含まれる。

【０８８２】

一つの態様では、本発明は周辺組織に浸潤する対象ポリマー組成物を含むGI装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含む場合がある。GIステントと併用する多数の重合体および非重合体の送達システムは、すでに上記に説明した。

【０８８３】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に（a）GIステントに隣接する組織、(b) GIステントと組織の界面周辺、(c) GIステント周辺部位、(d) GIステントを取り囲む組織の内部および／または上に塗布することで、移植したGIステント周辺で浸潤し得る

。対象となるポリマー組成物をGIステントに隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処置中にGIステントの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) GIステントを移植する直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)GIステントの移植直後に、GIステントおよび／または移植されたGIステントを取り囲む組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)GIステントが配置される解剖学的空間への繊維形成阻害剤の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し移植片が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)GIステントを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射を介して、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【０８８４】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は、本発明の実行に使用することができる。本発明の一態様において、GIステントに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する四つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【０８８５】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【０８８６】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。GIステントは、多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。ある態様においては、瘢痕化抑制剤が装置周辺組織への浸潤時から測定され得る特定期間は濃度が有効であるポリマー組成物から放出され、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０８８７】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドライ

ンに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}であり得る。

【０８８８】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【０８８９】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０８９０】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【０８９１】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【０８９２】

気管ステントおよび気管支ステント

本発明は、気管ステントおよび気管支ステント装置に隣接する組織に隣接する、対象となるポリマー組成物を浸潤させる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【０８９３】

対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤することで有効となる気管ステントまたは気管支ステントの代表例としては、気管ステントまたは気管支ステントがあるが、これには金属製やポリマー製の気管ステントまたは気管支ステント、または外部に被覆（ポ

リウレタン、ポリ(エチレンテレフタラート)、四フッ化エチレン樹脂（PTFE）、またはシリコーンゴムなど）のある気管ステントまたは気管支ステントが含まれる。

【０８９４】

気管ステントおよび気管支ステントは、例えば、金属製止め金具付の弾性プラスチックシャフトで構成することができ、これによって、気管の患部部分にすきまを作るために軸方向に沿って管腔が形成され、またこれには気管の自然な形状を模倣する三つの部分がある。米国特許第5,480,431号などを参照。気管／気管支ステントは、気管切開口から外側に突き出し、閉じるように構成され液体を封鎖する、気管切開術用の管状部分のあるT形とすることができる。米国特許第5,184,610号および第3,721,233号などを参照。気管／気管支ステントは、壁に取り付けられ、組織損傷を最低限に抑えるために交差部に特有の曲線を持たせたT-Y形として配置された分岐した気管支末端がある、気管切開チューブ付の柔軟な人工ポリマー樹脂で構成できる。米国特許第4,795,465号などを参照。気管／気管支ステントは、幾何学的パターンがあり、上皮化を阻止するための十分な厚さの被覆を有する、実質的に円筒型で形状記憶の枠を持つ構造のある足場材料とすることができる。米国特許出願公報番号2003/0024534A1などを参照。

【０８９５】

本発明に従って、対象となるポリマー組成を隣接する組織に浸潤させることで有効となる気管／気管支ステントは、WALLSTENT気管支内部人工器官およびULTRAFLEX気管支ステントシステム（Boston ScientificCorporation製）ならびにDUMON気管支シリコーンステント（Bryan Corporation（マサチューセッツ州ウォバーン）製）などの市販の製品がある。

【０８９６】

一つの態様では、本発明は周辺組織に浸潤する対象ポリマー組成物を含む気管および気管支ステントを提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含む場合がある。気管ステントおよび気管支ステント用の多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【０８９７】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 気管／気管支ステントに隣接する組織、(b) 気管／気管支ステントと組織の界面周辺、(c) 気管／気管支ステント周辺部位、(d)気管／気管支ステントを取り囲む組織の内部および／または上に塗布することで、移植した気管／気管支ステント周辺で浸潤し得る。対象となるポリマー組成物を気管／気管支ステントに隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処置中に気管／気管支ステントの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 気管／気管支を移植する直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)気管／気管支の移植直後に、気管／気管支および／または移植された気管／気管支を取り囲む組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)気管／気管支が配置される解剖学的空間への繊維形成阻害剤の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し移植片が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)気管／気管支を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射を介して、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【０８９８】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、気管／気管支ステントに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕

化）の過程に対する四つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【０８９９】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【０９００】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。気管ステントおよび気管支ステントは、多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。ある態様においては、瘢痕化抑制剤が装置周辺組織への浸潤時から測定され得る特定期間は濃度が有効であるポリマー組成物から放出され、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９０１】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【０９０２】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【０９０３】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50

%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９０４】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なったポリマー化合物は異なる割合で抗感染薬を放出するため、上記の投与パラメーターは、組織表面の薬剤の最低濃度が約10^{-8}M～10^{-7} M、約10^{-7} M～10^{-6} M、約10^{-6} M～10^{-5}M、約10^{-5} M～10^{-4} Mのいずれかで維持されるように、組成物からの薬剤放出率と組み合わせて使用するべきである。

【０９０５】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【０９０６】

泌尿生殖器ステント

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は泌尿生殖器(GU)ステント装置に隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【０９０７】

対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤することで有効となる泌尿生殖器(GU)ステントの代表例としては、尿管ステントや尿道ステント、ファロピウス管ステント、前立腺ステントがあるが、これには金属製やポリマー製のGUステント、または外部に被覆（ポリウレタン、ポリ（エチレンテレフタラート）、四フッ化エチレン樹脂（PTFE）、またはシリコーンゴムなど）のあるGUステントが含まれる。

【０９０８】

一つの態様では、泌尿生殖器ステントには、尿管ステントおよび尿道ステントが含まれる。尿管ステントは、移動を阻止するために側面に沿って穴があり、両側にコイルのある中空管である。尿管ステントは、閉塞（結石または悪性腫瘍を原因とする）を軽減する、結石の通過を促す、または手術または外傷の後の尿管の吻合や漏れの治癒を促すなどの目的で使用される。これらは、内視鏡を用いて膀胱を経由して、または腎臓を経由して経皮的に配置される。

【０９０９】

尿道ステントは、再発性尿道狭搾、排尿筋外括約筋失調および良性前立腺肥大症による膀胱排尿開口部閉塞などの治療用に使用される。さらに、外部放射線や近接照射療法などの前立腺について実施される処置が、それらの処置を原因とする組織の傷害による繊維形成および／または感染につながることがある。外部ビーム放射線による治療をうけた前立腺がん患者において、尿道狭搾の発生率は約2%である。尿道狭搾の発症は、泌尿器のカテーテル処置や手術の後などその他の状態においても発生することがあり、この結果、尿道の上皮の損傷が起こる。尿路閉塞の臨床徴候には、尿腺の力の低下や口径の減少、間欠、放尿後滴下、躊躇および夜間多頻尿などがある。尿道が完全閉鎖すると、最終的な腎不全を含めた数多くの問題が発生し得る。尿道の開存性を維持するために、尿道ステントを使

用できる。ステントは、一般的に、自己拡張式で、金属超合金、チタン、ステンレス鋼またはポリウレタンから成る。

【０９１０】

例えば、尿管／尿道ステントは、入口部末端が広がり、体液と接触した際に溶解する親水性の先端がある、軟性高分子材料の主要カテーテル本体で構成することができる。米国特許第5,401,257号などを参照。尿管／尿道ステントは、膀胱の末端部に、液体通路がなく腎臓への尿の逆流を阻止するための逆流防止装置としての役割を果たす閉じた部分などを持つ、マルチセクションで構成することができる。米国特許第5,647,843号などを参照。尿管／尿道ステントは、尿管を固定するための保持コイルのあるステントを形成する形状記憶物質で作成した中心カテーテル用タブで構成することができる。米国特許第5,681,274号などを参照。尿管／尿道ステントは、両端で予めカールをした細長い軟性管状ステントと、外付け尿管カテーテルとしての組み合わせ機能を持たせることのできる、末端部取り付け式の細長い管状剛性の延長部とで構成され得る。米国特許第5,221,253号および第5,116,309号などを参照。尿管／尿道ステントは、細長い部材、近位保持構造、およびそれらをまとめて連結して、それにより相互に流体伝達をし、格納および拡張位置を提供するスライド可能な部分のある弾力部分から構成できる。米国特許第6,685,744号などを参照。尿管／尿道ステントは、拡張や選択的な収縮ができる、柔軟な連結手段と位置決めの手段のある中空円筒管とすることができる。米国特許第5,322,501号などを参照。尿管／尿道ステントは、尿管内を進めるための優れた柱と軸の強度をもつ硬い高分子体と、炎症のリスクを低減するための比較的柔らかい膀胱コイル部分とで構成することができる。米国特許第5,141,502などを参照。尿管／尿道ステントは、基部に柔軟な壁を持つ細長い管状セグメントと、圧縮時に起こる廃液の詰まりを阻止する多数の部材とで構成することができる。米国特許第6,676,623号などを参照。尿管／尿道ステントは、解体作業中にカテーテルを囲む封着用部材を提供することで、尿路への非汚染挿入ができるアセンブリの一部である導管で構成されるカテーテルでもよい。米国特許出願公報第2003/0060807A1号などを参照。

【０９１１】

別の態様において、泌尿生殖器ステントには、前立腺ステントが含まれる。例えば、前立腺ステントは、環を平行に連結する多数のアーム部材のある管で構築された2個のポリマー製の環で構成することができる。米国特許第5,269,802号などを参照。前立腺ステントは、強固な機械的支持を得られる一方で、尿道前立腺部の自然な解剖学的屈曲に適応するだけの柔軟性があるよう、熱可塑性物質と、周辺を強化するコイルばねとで構成することができる。米国特許第5,069,169号などを参照。

【０９１２】

別の面において、泌尿生殖器ステントには、ファロピウスステントおよびその他の女性泌尿生殖器装置が含まれる。例えば、泌尿生殖器装置は、膣壁に対して拡張し、尿道開口部に対して延長することでそれ自体での保持が可能な弾力性と柔軟性のある膣挿入可能な保持部分からなる女性用尿失禁用装置である。米国特許第3,661,155号などを参照。泌尿生殖器装置には、その壁と一体となる身体に当たる周辺端への開口部があり、ひだ状部分のある管状部材が付いた、卵型球状の凹面壁からなる排尿装置もある。米国特許第6,041,448号などを参照。

【０９１３】

本発明に従って、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤することで有効となる泌尿生殖器ステントには、UROLUME内部人工器官ステント（American Medical Systems, Inc. 製（ミネソタ州Minnetonka））、RELIEVE前立腺／尿道内視鏡装置（InjecTx, Inc.（カリフォルニア州サンノゼ）製）、PERCUFLEX尿道ステント製（Boston Scientific Corporation）、およびTARKINGTON 尿道ステントとFIRLIT-KLUGE尿道ステント（Cook Group Inc製（インディアナ州ブルーミントン））などの市販の製品がある。

【０９１４】

一つの態様では、本発明は周辺組織に浸潤する対象ポリマー組成物を含むGUステントを

提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含む場合がある。GUステントと併用する多数の重合体および非重合体の送達システムは、すでに上記に説明した。

【０９１５】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) GUステントに隣接する組織、(b) GUステントと組織の界面周辺、(c) GUステント周辺部位、(d) GUステントを取り囲む組織の内部および／または上に塗布することで、移植したGUステント周辺で浸潤し得る。対象となるポリマー組成物をGUステントに隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処置中にGUステントの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) GUステントを移植する直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)GUステントの移植直後に、GUステントおよび／または移植されたGUステントを取り囲む組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)GUステントが配置される解剖学的空間への繊維形成阻害剤の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し移植片が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)GUステントを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射を介して、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【０９１６】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、GUステントに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する四つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A)アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【０９１７】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。GUステントは多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。ある態様においては、瘢痕化抑制剤がポリマー組成物（その濃度は

装置周辺組織への浸潤時から測定され得る特定期間中は有効）から放出され、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９１８】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【０９１９】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【０９２０】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９２１】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【０９２２】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【０９２３】

耳ステントおよび鼻ステント

一つの態様では、対象となる該ポリマー組成物は耳鼻咽喉用(ENT)ステント装置（涙管ス

テント、耳管ステント、鼻ステント、副鼻腔ステントなど）に隣接する組織に浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【０９２４】

副鼻洞は、頭蓋の骨格内に収容された4対の中空領域で、それらが位置する骨にちなんだ名称がある（篩骨洞、上顎洞、前頭洞、および蝶形骨洞）。全部が、骨に直接に付着した呼吸粘膜によって一列に並んでいる。上部呼吸道感染やアレルギー性鼻炎などの炎症性傷害の後、化膿性の形態の副鼻腔炎が発症することがある。時折、繊毛機能の変化または副鼻腔の排液をする開口部（ostea）の閉塞によって、分泌物が副鼻腔内に留まることがある。排液が不完全であると、副鼻腔は一般に、インフルエンザ菌、肺炎球菌、モラクセラカタル性（Moraxellacatarrhalis）、ベイヨネラ菌、ペプトコッカス属（Peptococcus）、ざ瘡菌のほか、一定種の菌類などに感染しやすくなる。

【０９２５】

抗生物質、鼻腔内ステロイド噴霧および抗鼻閉薬などの初期治療が効果のないときには、感染した副鼻腔の外科的な排液が必要となる。外科的な治療には、解剖学的閉塞を除去するためのosteaの壊死組織切除や、粘膜の部分的な除去が関与することがよくある。時には、術後の腫脹がある場合にでも排液が確保されるように、ステント（物理的にosteaの管腔を開いた状態に保つ円筒形の管）がosta内に残ることがよくある。ENTステントは、一般にステンレス鋼またはプラスチックで作成されるが、除去するまでに数日または数週間の間、所定位置に留まる。

【０９２６】

本発明に従って、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤することで有効となるENTステントの代表例として涙管ステント、耳管ステント、鼻ステント、副鼻洞ステントなどが含まれる。

【０９２７】

一つの態様では、本発明は、隣接する組織に浸潤した治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含むポリマー組成物を有する涙管ステントを提供する。

【０９２８】

別の態様では、本発明は、隣接する組織に浸潤した治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含むポリマー組成物を有する耳管ステントを提供する。

【０９２９】

さらに別の態様では、本発明は、隣接する組織に浸潤した治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含むポリマー組成物を有する副鼻腔ステントを提供する。

【０９３０】

さらに別の態様では、本発明は、隣接する組織に浸潤した治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含むポリマー組成物を有する鼻ステントを提供する。

【０９３１】

ENTステントには、軟性横行小管により架橋された二本の長い中空チューブから構成される後鼻孔閉鎖ステントもある。米国特許第6,606,995号などを参照。ENTステントには、非常に多穴性で成形しやすい吸収性発泡材料からなり、外側方向に拡張が可能で非付着性表面を持つ術後鼻填塞材用の拡張可能な鼻ステントもある。米国特許第5,336,163号などを参照。ENTステントには、手術の後で鼻腔に填塞するために使用される平滑な外側の非吸収性表面を持ち、換気経路のある変形可能な円柱で構成される鼻ステントもある。米国特許第5,601,594号などを参照。ENTステントには、内視鏡による洞フィステル形成の後に副鼻腔に使用され、方形屈曲性フランジのある柔軟なプラスチック製の管状通気孔からなる換気用管もある。米国特許第5,246,455号などを参照。ENTステントには、中耳と外耳の間の圧力を均等にするために使用される軸と拡張つまみからなる通気管もある。米国特許第6,042,574号などを参照。ENTステントには、非圧縮性の管状ベースおよび偏心フランジからなる中耳換気用管もある。米国特許第5,047,053号などを参照。

【０９３２】

本発明に従って、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤することで有効となるENTステントの例には、Genzyme Corporation製（ニュージャージー州リッジフィールド）のSEPRAGEL副鼻腔ステントや、Medtronic Xomed Surgical Products, Inc.製（フロリダ州ジャクソンビル）のMEROGEL鼻用ドレッシングおよび副鼻腔ステントなどの市販の製品が含まれる。

【０９３３】

一つの態様では、本発明は周辺組織に浸潤する対象ポリマー組成物を含むENTステントを提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含む場合がある。ENTステントと併用する多数の重合体および非重合体の送達システムは、すでに上記に説明した。

【０９３４】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) ENTステントに隣接する組織、(b) ENTステントと組織の界面周辺、(c) ENTステント周辺部位、(d) ENTステントを取り囲む組織の内部および／または上に塗布することで、移植したENTステント周辺で浸潤し得る。対象となるポリマー組成物をENTステントに隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処置中にENTステントの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) ENTステントを移植する直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)ENTステントの移植直後に、ENTステントおよび／または移植されたENTステントを取り囲む組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)ENTステントが配置される解剖学的空間への繊維形成阻害剤の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し移植片が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)ENTステントを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射を介して、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【０９３５】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、ENTステントに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する四つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【０９３６】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【０９３７】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投

与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。ENTステントは、多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。ある態様においては、瘢痕化抑制剤がポリマー組成物（その濃度は装置周辺組織への浸潤時から測定され得る特定期間中は有効）から放出され、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９３８】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}であり得る。

【０９３９】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【０９４０】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９４１】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【０９４２】
本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。
【０９４３】
耳換気チューブ
別の態様では、対象となるポリマー組成物は耳換気チューブ（中耳腔換気用チューブとも呼ばれる）に隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。急性中耳炎は、最も一般的な細菌感染症であり、最も頻度の高い外科治療の指標となり、聴力喪失の主要原因であり、小児の言語発達傷害の共通要因である。年齢5歳未満の小児におけるこの症状の治療にかかるコストは、米国だけでも年間50億ドルと予測される。事実、毎年、85%の小児が中耳炎を少なくとも1回発症し、60万人が外科治療を必要とする。中耳炎の有病率は増大しつつあり、重傷の症例では、伝統的な対応よりも外科治療の方が費用対効果が高いといえる。
【０９４４】
急性中耳炎（中耳の細菌感染）は、耳管の機能不全で特徴付けられ、中耳クリアランス作用の不全につながる。中耳炎の最も一般的な要因は、肺炎球菌（30%）、インフルエンザ菌（20%）、モラクセラ カタラーリス（Branhamella catarrhali）（12%）、化膿レンサ球菌（3%）、および黄色ブドウ球菌（1.5%）である。最終的に、バクテリア、白血球および液体が蓄積し、これが、耳管による排液能力が不在の場合に、中耳内の圧力の増加を招く。多くの症例において、抗生物質療法は十分な治療で、病状は解消される。ところが、相当数の患者で、病状が頻繁に再発するようになるか、または完全には解消されないことがある。再発性中耳炎または滲出を伴う慢性中耳炎では、液体とバクテリアの連続的な蓄積があり、鼓膜を境にした圧力の勾配ができ、苦痛や聴覚障害の原因となる。鼓膜の開窓術（一般に、中耳腔換気用チューブの配置を伴う）により、圧力差が解消され、中耳の排液が促進される（耳管によってではなく外耳による―「耳管バイパス」の一形態）。
【０９４５】
再発性中耳炎または滲出を伴う中耳炎は、上記に記載した中耳腔換気用チューブまたは人工ユースタキオ管／ステントを用いて治療することもできる。これらの換気管は、小児における滲出を伴う慢性中耳炎、再発性急性中耳炎、鼓膜拡張不全（tympanic membrane atelectasis）、および急性中耳炎の合併症で指示される。これらの装置周辺で肉芽組織が過剰形成すると、これらの装置の機能が低下することになる。その後、これによって、閉塞を除去するか、新しい装置を挿入するかどちらかの二度目の処置をする結果を招くことがある。繊維形成抑制剤を換気管に、またはその表面上に組み込むことで、肉芽組織の過成長を阻止することもできる。
【０９４６】
中耳腔換気用チューブの外科的配置は、治癒的ではないにせよ、聴力が改善され（これによって、言語開発が改善される）、急性中耳炎の発生が減少するため、慢性中耳炎について最も広く使用されている治療である。中耳腔換気用チューブの配置は、米国で最も一般的な外科的処置の一つで、年間130万件の外科的置換が実施されている。
【０９４７】
対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤することで有効となる耳換気チューブの代表例として、グロメット型管、T型管、中耳腔換気用チューブ、排液チューブ、鼓膜管、耳鼻科用チューブ、鼓膜切開術用チューブ、人口欧氏管、欧氏人工器官、欧氏ステントが含まれるが、これに限られたものではない。耳換気チューブはポリ四フッ化エチレン（TEFLONなど）、シリコーン、ナイロン、ポリエチレン、ならびに他のポリマー、ステンレス鋼、チタン、金メッキ鋼などから作成される。
【０９４８】

一つの態様において、耳換気チューブは、外耳道を経由した中耳窩洞の換気をするための代替導管を提供するために使用される中耳腔換気用チューブとしうる。一般に、中耳の換気は、鼓膜切開術を実施することで行われるが、ここで中耳窩洞内における蓄積や圧力低下を軽減し、蓄積した液体を排出するために、鼓膜のスリットまたは開口部が外科的に作成される。中耳腔換気用チューブは、鼓膜の外科的スリットに挿入して、通常の状態下で中耳窩洞の排液をする通常の耳管用のバイパスとしての役目をさせることができる。例えば、中耳腔換気用チューブは、フランジを形成する一方の端から内向きに間隔をおいて配置された窪みのある純チタンまたはチタン合金からなる細長い均等な管状部材とすることができる。米国特許第5,645,584号などを参照。中耳腔換気用チューブは、中耳を換気するために使用される、フランジがなく微小な窪みのあるチタン製外部表面で構成することができる。米国特許第4,971,076号などを参照。中耳腔換気用チューブは、軸の底面から垂直に外側へ伸びるタブのある軸で構成することができる。米国特許第6,042,574号などを参照。中耳腔換気用チューブは、非圧縮性物質で作成し偏心的に連結したフランジのある細長い管状の基部からなる永久耳換気装置で構成することができる。米国特許第5,047,053号などを参照。中耳腔換気用チューブは、まとまって管内で多数の管腔を形成するキャッププラグ、中央の本体および末端キャップで構成することができる。米国特許第5,851,199号などを参照。中耳腔換気用チューブは、硬貨させてガス浸透可能な基質を形成したマイクロポーラス樹脂で構成することができ、これには、チューブ側壁の表面に移動して抗菌活性を提供する能力のある均質に分散した銀粒子が含まれる。米国特許第6,361,526号などを参照。中耳腔換気用チューブは、管状の本体と、外方向に突き出し、管状の本体の周囲をらせん状に進むチャネルを定義するリブ構造とで構成することができる。米国特許第5,775,336号などを参照。中耳腔換気用チューブは、鼓膜を切開するするためのグロメットの二つあるフランジのうちの一つから伸びた一体型の切刃で構成することができる。米国特許第5,827,295号および第5,643,280号などを参照。中耳腔換気用チューブは、相対する二つのフランジを持つ管状の部材で構成することができ、鼓膜の切開を引き起こすフランジの切刃によって管の挿入が容易になる。米国特許第5,489,286号、第5,466,239号、第5,254,120号、第5,207,685号を参照。その他の中耳腔換気用チューブについては、米国特許第6,406,453号、第5,178,623号、第4,808,171号、第4,744,792号などに記載されている。

【０９４９】

別の態様において、耳換気チューブは、欧氏管の通常の機能を確立するため、通常の機能を妨げる狭窄を解消する試みに使用できる。中耳窩洞内の液体は、通常は鼓膜から外に分泌されるため、欧氏管の通常の機能が回復され、最適な換気および排出がされ得る。例えば、換気管は、開存性を維持するために欧氏管内に配置された、接続された2本の平行な腕部のある圧縮性の芯と、放射状に並んだフランジとがある中空管体から構成される欧氏管ステントとすることができる。米国特許第6,589,286号などを参照。換気管は、耳管通路内での位置決め用に放射状に伸びたフランジのある軟性の管で構成された耳管人工器官とすることができる。米国特許第4,015,607号などを参照。

【０９５０】

本発明に従って、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤することで有効となり得る中耳腔換気用チューブには市販の製品も含まれる。例えば、Medtronic Xomed, Inc.（フロリダ州ジャクソンビル）は、長期用換気管およびグロメット型の換気管など多様な耳換気チューブを販売しており、これには、ARMSTRONGグロメット、GOODETグロメット、VENTURI型換気管、SHEEHY型カラーボタン、REUTER ボビン、COHEN Tグロメット、およびSOILEAU TYTANチタンチューブなどがある。Micromedics,Inc.（ミネソタ州イーガン）も、多様な耳換気チューブを販売しており、BAXTERベベルボタン、TINY TOUMA、SPOONER、TOUMA Tチューブ、SHOEHORNボビン、SHAH、およびSILVERSTEINMICROWICK耳管などがある。Gyrus ENT LLC（テネシー州バートレット）も、多様な耳換気チューブを販売しており、ULTRASIL換気管、RICHARDSCOLLARボビン、BALDWIN BUTTERFLY換気管およびPAPARELLA 2000チューブなどがある。

【０９５１】
別の態様では、装置には対象となるポリマー組成物を含む耳換気チューブが含まれ、該ポリマー組成物は装置が移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。耳換気チューブで使用する多数の重合体および非重合体の送達システムは、すでに上で説明した。
【０９５２】
高分子化合物は、組成物を直接および／または間接的に (a) 耳換気チューブ装置に隣接する組織、(b) 耳換気チューブ装置と組織界面の周辺、(c) 耳換気チューブ装置周辺部位、(d) 耳換気チューブ装置を取り囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した耳換気チューブ装置周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を耳換気チューブ装置に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処置中に耳換気チューブ装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 耳換気チューブ装置を移植する直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) 耳換気チューブ装置の移植直後に、耳換気チューブ装置および／または耳換気チューブ装置周辺の組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)耳換気チューブ装置が配置される解剖学的空間への繊維形成阻害剤の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し移植片が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)耳換気チューブ装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射を介して、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。
【０９５３】
一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、耳換気チューブに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する四つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。
【０９５４】
繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。
【０９５５】
本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。耳換気チューブは、多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり

投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。ある態様においては、瘢痕化抑制剤がポリマー組成物（その濃度は装置周辺組織への浸潤時から測定され得る特定期間中は有効）から放出され、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９５６】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}であり得る。

【０９５７】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【０９５８】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９５９】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【０９６０】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用

を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【０９６１】

眼球内移植片

別の態様では、対象となるポリマー組成物は眼球内移植片に隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【０９６２】

一つの態様において、眼球内移植片は、レンズ（前房レンズや後房レンズなど）の不透明化を予防するための眼内レンズ装置である。眼内レンズを用いて治療できる視力不足には、これに限定はされないが、白内障、近視、遠視、乱視およびその他の眼の病気がある。眼内レンズは、白内障手術の際に除去される自然水晶体の代わりに、最も一般的に利用されている。白内障は、眼内の通常の水晶体の透明性が変化することによる。レンズがカルシウム沈着（黄色や混濁状態）によって不透明になると、光が適切に眼に入らず、視力が損なわれる。

【０９６３】

眼への眼内レンズの移植は、病気または損傷した目の有効視力を回復するための標準技法の一つである。米国内で移植された眼内レンズの数は、過去10年間で指数関数的に増加した。現時点で、年間100万個を超える眼内レンズが移植されており、その大部分（90%）は、眼の後房への配置である。眼内レンズの意図は、自然水晶体を置き換えること（つまり、無水晶体眼）または屈折異常の補助や矯正をすること（つまり、有水晶体眼、自然水晶体は除去されない）である。

【０９６４】

移植した眼内レンズによって、機械的トラウマ、炎症、感染症または目の問題を原因とする合併症が発症することがある。機械的および炎症性の損傷が、視力低下、慢性の痛み、二次白内障、角膜代償機能不全、嚢胞様黄斑浮腫、前房出血、ブドウ膜炎または緑内障につながることがある。白内障摘出で発生する一般的な問題の一つに、不透明化があるが、これは外科的処置または人工レンズに対する組織の反応によるものである。不透明化は、眼内レンズの混濁につながり、よって長期的な利益が低減される。一般に不透明化は、上皮細胞の増殖や移動が眼内レンズの後ろにある後嚢に沿って発生するときに起こる。この反応を矯正するには、その後の手術が必要となることもあるが、これには、複雑な技術的プロセスが関与し、さらに重症の失明しかねない合併症につながることもある。従って、眼内レンズに繊維形成抑制剤の被覆を施すことや組み込むことによって、こうした合併症が低減されうる。

【０９６５】

対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤することで有効となり得る眼内レンズの代表例として、これに限定されないが、ポリメタクリル酸メチル（PMMA）眼内レンズ、シリコーン眼内レンズ、色消しレンズ、偽水晶体、有水晶体レンズ、無水晶体レンズ、多焦点眼内レンズ、親水性および疎水性アクリル眼内レンズ、眼球内移植片、光学レンズおよびガス浸透性ハード（RGP）レンズが含まれるが、これに制限されるものではない。

【０９６６】

一つの態様において、眼内レンズは、折りたたみ可能または固形である。折りたたみ可能レンズは、極めて小さなチューブを用いて小切開部位に挿入することができる一方、ハードレンズは、比較的大きな切開部位を通して挿入される。折りたたみ可能レンズは、シリコーン、アクリルまたはヒドロゲルで構成でき、ハードレンズは、硬質の高分子化合物（PMMA）で構成できる。

【０９６７】

一つの態様において、眼内レンズは、眼の自然水晶体が除去された白内障の治療用の移植片として使用できる（つまり無水晶体レンズ）。例えば、眼内レンズは、眼の後房内または前房内に結合できる色消しレンズとして一体に接合された、異なる屈折指標および異なる光出力を持つ2個のレンズで構成できる。米国特許第5,201,762号などを参照。眼内レ

ンズは、止め輪に取り付けた虹彩を通して突き出した支柱からなるシステムにより後房に固定できる。米国特許第4,053,953号などを参照。眼内レンズは、眼内に挿入するために変形でき、通常の体温で硬化する形状記憶の硬質レンズとすることができる。米国特許第4,946,470号などを参照。眼内レンズは、移植片の表面に結合させたタンパク質、ポリペプチド、ポリアミノ酸、ポリアミンまたは炭水化物で被覆することができる。米国特許第6,454,802号および第6,106,554号などを参照。有水晶体眼内レンズのその他の例については、米国特許番号6,599,317、6,585,768、6,558,419、6,533,813、6,210,438、5,266,074、4,753,654、4,718,904、4,704,123などに記載がある。

【０９６８】

別の態様において、眼内レンズは、眼の自然水晶体が除去されていない視力障害の矯正用移植片として使用できる（つまり、有水晶体レンズ）。例えば、眼内レンズは、視覚域と、直接的なグレアを最小限に抑えるために湾曲した形状を持つ移行帯とで構成しうる、グレアを抑えた薄い側面の有水晶体前房レンズとすることができる。米国特許第6,596,025号などを参照。眼内レンズは、後房レンズ内に挿入された自動求心有水晶体レンズとすることができ、虹彩によってレンズを所定位置に保つための求心力が供給されるように、外側に拡張し瞳孔を通り突き出した腕（つまり、触覚）がある。米国特許第6,015,435号などを参照。眼内レンズは、周辺の縁と、その端部から実質的に直線またはレンズ方向内側に曲がった横部材に伸びた2個の触覚で構成できる。米国特許第6,241,777号を参照。その他の有水晶体眼内レンズの例は、米国特許第6,228,115号、第5,480,428号、第5,222,981号などで説明されている。

【０９６９】

別の態様においては、眼内レンズは、利用者がレンズの異なる部分を通して見て、異なるレベルの焦点合わせを達成できるように、可変適応が可能な多焦点レンズとすることができる。例えば、眼内レンズは、二つのレンズの部分から構成される可変焦点レンズとすることができ、このレンズ間に、帯電した溶液の入った液体の容器とチャネルを入れることができる光学域がある。米国特許第5,443,506号などを参照。

【０９７０】

別の面において、眼内レンズは、トンネル切開を通して挿入するためにレンズを折り曲げることができるように、変形可能なレンズとすることができる。例えば、眼内レンズは、眼内にレンズを固定するための固定用部材のあるレンズで構成でき、レンズを切開部を通過させて眼に入れることができるように、通常の光学状態から挿入状態に折り曲げたり巻いたりできるような構造とすることができる。米国特許第5,476,513号などを参照。眼内レンズは、レンズを眼内に保持するためにレンズに固定する手段のある、弾力のある変形可能なシリコーンベースのレンズで構成することができる。米国特許第5,201,763号などを参照。眼内レンズは、その原型から変形が可能な、三つの構成要素からなる共重合体で構成することができる。米国特許第5,359,021号などを参照。眼内レンズは、内部に袋（sac）のある透明な柔軟な膜と、それに付着した袋（bladder）で構成することができ、ここで光学的流体媒体は、光学素子から袋へと短絡される。米国特許第6,048,364号などを参照。眼内レンズは、折り曲げが可能な含水性の高いヒドロゲルでできたレンズ部分と、強度と剛性のある含水性の低いヒドロゲルでできた触覚部分で構成される生体合成物とすることができる。米国特許第5,211,662号を参照。その他の変形可能な眼内レンズの例は、米国特許第6,267,784号、第5,507,806号、ならびに米国特許出願番号2003/0114928A1などで説明されている。

【０９７１】

眼内レンズとの併用ができるその他の関連する装置や組成（挿入装置など）については、米国特許第6,629,979号、第6,187,042号、第6,113,633号、第4,740,282号ならびに米国特許出願公報番号2003/0212409A1および2003/0187455A1などに記載されている。

【０９７２】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤すると有効となる眼内の移植片には、市販の製品も含まれる。例えば、Alcon Laboratories, Inc.（テキサス州

フォートワース）は、折りたたみ可能なACRYSOF眼内レンズを販売している。Bausch& Lomb Surgical, Inc.（カリフォルニア州サンディマス）は、折りたたみ可能SOFLEX SE眼内レンズを販売している。Advanced Medical Optics, Inc（カリフォルニア州サンタアナ）は、CLARIFLEX折りたたみ可能眼内レンズ、SENSARアクリル製眼内レンズ、およびPHACOFLEXII SI40NBおよびSI30NBを販売している。

【０９７３】

本発明の眼球内移植片は、さまざまな外科的処置に使用できる。例えば、眼内の移植片は、角膜の移植に併せて使用することができる。変性角膜により視力を失いかけている患者には、人工角膜を使用することができる。移植した合成角膜は、患者の視力を回復させることができるが、その使用を制限する繊維質の異物反応を誘発することがよくある。本発明の眼球内移植片により、人工角膜への異物反応を阻止し、角膜寿命を延長させることができる。別の例において、人工角膜自体に、本発明のポリマー組成物で被覆を施し、それによって角膜移植への組織の反応を最小限に抑えることができる。

【０９７４】

別の態様において、眼内レンズは、嚢外白内障摘出後の二次白内障の治療と併せて使用できる。

【０９７５】

上記のように、本発明は隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物を含む眼内レンズおよび他の移植片を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含む。一つの態様においては、瘢痕化抑制剤は、パクリタキセルまたはその誘導体ではないものとすることができる。

【０９７６】

眼球内移植片用の多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【０９７７】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 眼球内移植片に隣接する組織、(b) 眼球内移植片と組織の界面周辺、(c) 眼球内移植片周辺部位、(d) 眼球内移植片を囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した眼球内移植片周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を眼球内移植片に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処置中に眼球内移植片の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 眼内の移植片を移植する直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)眼球内移植片の移植直後に、眼球内移植片および／または眼球内移植片周辺の組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)眼球内移植片が配置される解剖学的空間への繊維形成阻害剤の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し移植片が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)眼球内移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射を介して、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【０９７８】

対象となるポリマー組成物をこれらの移植片に隣接する組織に浸潤させる過程や、これらの過程で選択される物質は、眼球内移植片の屈折率または移植片やレンズの可視光透過を著しく変化させるものではない。

【０９７９】

ある態様によると、上記の任意の繊維形成抑制剤および／または抗感染薬を本発明で使

用することができる。本発明の一態様において、眼球内移植片に隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する四つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【０９８０】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【０９８１】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。眼球内移植片は、多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。ある態様においては、瘢痕化抑制剤がポリマー組成物（その濃度は装置周辺組織への浸潤時から測定され得る特定期間中は有効）から放出され、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９８２】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【０９８３】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【０９８４】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与

される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９８５】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【０９８６】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【０９８７】

肥厚性瘢痕およびケロイド

別の態様においては、対象となるポリマー組成物は肥厚性瘢痕およびケロイドの治療に試用する装置に隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【０９８８】

肥厚性瘢痕およびケロイドを治療するための各種装置について記載した。例えば、装置は、接着剤付き発泡性クッションのある二枚の縫合鋼板で構成される外部組織拡張装置とすることができ、これは、肥厚性瘢痕やケロイドを除去するための一定で連続的な低い勾配の力を皮膚や組織にかけるものである。米国特許第6,254,624号などを参照。装置は、調節可能な力で瘢痕組織を圧迫するマスク用の要素とすることができ、これは圧力制御ユニットによるもので、マスク用の要素内の膨張可能または吸引用の部材と連結される。米国特許第6,013,094号などを参照。治療は、ロック用の要素と掴むための構造を持つ装置とすることができるが、傷が最少の瘢痕化で閉じうるように、皮膚の傷の真皮層および表皮層を、組織の縁が隣接するように互いに押し付けができる。米国特許第5,591,206号などを参照。

【０９８９】

別の態様においては、肥厚性瘢痕またはケロイドは、装置を、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を単独に送達、または上記に記載のとおり瘢痕化抑制剤の組成を送達するために使用し得る被覆またはシートと併用して治療することもできる。例えば、被覆やシートは、体組織の表面に簡単に吸収されるポリマー（フェニルボロン酸など）と結合した、ポリエチレングリコールなどの親水性高分子でできた共重合体とすることができる。米国特許第6,596,267号を参照。被膜またはシートは、酸化防止剤や抗菌薬に含浸する自己接着シリコーンシートとなり得る。米国特許第6,572,878号を参照。被膜またはシートは、傷と接する包帯の役目をする外側の成形しやすい層と内側の自己接着性ゲル状内張りとで構成される創傷用包帯剤付の衣類とすることができる。米国特許第6,548,728号を参照。

被覆またはシートは、局所ステロイド、シリコーンゲルおよびビタミンEなどの一つまたは複数の有効成分を含むフィルム形成キャリア（コロジオンなど）で構成される液体組成とすることができる。米国特許第6,337,076号を参照。被覆またはシートは、シリコーン弾性樹脂またはシリコーンゲルの層のある瘢痕治療用パッドで包帯することもできる。米国特許第6,284,941号および第5,891,076号などを参照。

【０９９０】

対象となるポリマー組成物を隣接する組織または肥厚性瘢痕およびケロイド組織への浸潤と組み合わせる可能性がある、本発明に従った肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する治療および装置には、市販の製品も含まれる。代表的な製品には、例えば、創傷治癒用の外部組織拡張製品PROXIDERM（Progressive Surgical Products製（ニューヨーク州ウェストベリー））、CICA-CAREゲルシート包帯剤製品（Smith& Nephew Healthcare Ltd.製（インド））、MEPIFORM自己接着式シリコーン包帯剤（MolnlyckeHealth Care製（ペンシルバニア州エディストーン））などがある。

【０９９１】

別の態様では、肥厚性瘢痕およびケロイドを治療する装置は隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物を含む場合があり、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含み得る。該ポリマー組成物は局所的または注射用のポリマー組成物であり、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬、ならびに肥厚性瘢痕またはケロイドの上または内部への塗布に適した高分子担体を含む。繊維形成抑制剤または／および抗感染薬を局所製剤または注射用製剤に組み込むことは、この状態を処置するための一つの方法である。局所製剤は、溶液、懸濁液、乳濁液、ゲル、軟膏、クリーム、フィルムまたはメッシュの形態とすることができる。注射用製剤は、溶液、懸濁液、乳濁液、またはゲルの形態とすることができる。これらの局所用または注射用組成物の準備に使用可能な重合体および重合体でない成分は、上記に記載のとおりである。

【０９９２】

高分子化合物は、組成物を直接および／または間接的に (a) 肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置に隣接する組織、(b) 肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置と組織界面の周辺、(c) 肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置周辺部位、(d)肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置を取り囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置周辺で浸潤し得る。対象となるポリマー組成物を肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処置中に肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置を移植する直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置の移植直後に、肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置および／または肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置周辺の組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置が配置される解剖学的空間への繊維形成阻害剤の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し移植片が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)肥厚性瘢痕およびケロイドに使用する装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射を介して、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【０９９３】

ある態様によると、上記の任意の繊維形成抑制剤および／または抗感染薬を本発明で使

用することができる。本発明の一つの態様において、肥厚性瘢痕およびケロイドの治療用装置に隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する四つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【０９９４】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【０９９５】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。肥厚性瘢痕およびケロイドを治療する装置は、多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。ある態様においては、瘢痕化抑制剤がポリマー組成物（その濃度は装置周辺組織への浸潤時から測定され得る特定期間中は有効）から放出され、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９９６】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【０９９７】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【０９９８】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与

される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【０９９９】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１０００】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１００１】

血管グラフト

一つの態様では、本発明は対象となるポリマー組成物を血管グラフトに隣接する組織に浸潤させる。隣接する組織に浸潤する繊維形成抑制剤および／または抗感染薬を含むポリマー組成物を有する血管グラフト装置は、肉芽組織の過成長を阻害または低減する能力を持つため、これらの装置の臨床的有効度を高めることができる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１００２】

血管グラフトとしては、余分な血管グラフトまたは血管内（つまり、管腔内の）移植片がある。血管グラフトは、これに限定されないが、末梢バイパス用途または冠動脈バイパスの用途の形態がある。血管グラフトは、限定されないが、動脈瘤、内膜増殖および血栓症などにより損傷した血管を含めた損傷したまたは患部の静脈および動脈を置換または代用するために使用できる。血管グラフトは、例えば、血液透析アクセスなど、血管へのアクセスを提供するためにも使用できる。血管グラフトは、例えば、限定されないが、動脈瘤、内膜増殖および血栓症などにより損傷した血管など、静脈および動脈の損傷したまたは患部の領域を通る血流のための代替導管を提供するために移植されるが、移植が、限定はされないが、炎症、血栓症および内膜増殖などを含めたさらなる合併症につながることがある。血管グラフトの長期開存性の欠如は、例えば、外科手術の損傷および異常血行動態および縫合ラインにおける材料の不適合などが考えられる。一般に、さらに血管の病気（再狭窄など）が動脈の床部に沿って発生する。

【１００３】

吻合部位で発生する再狭窄を低減するための試みにおいて、血管グラフトに対するいくつかの形態の改善がなされてきた。改善には、以下が含まれる。(a) 動脈の開口部や前立腺グラフトに縫い合わせることで結合した短いカフを形成するための自然静脈の小片であるミラーカフの使用、(b) それによってグラフトの端部に裾またはカフを持たせて端側吻合を容易にするフランジ付グラフトの使用、(c)吻合部位での縫合のための大きな直径を

持つ拡大した腔のあるグラフトの使用、および（d）血栓症や内膜増殖を阻止する薬剤を分注するグラフトの使用などがある。

【１００４】

血管グラフトの代表実施例には、これに限定されないが、合成バイパスグラフト（大腿膝窩、大腿部間、腋窩大腿、およびこれに類するものなど）、静脈グラフト（末梢性および冠状など）、内胸（冠状など）グラフト、分岐した血管グラフト、管腔内グラフト、血管グラフト内グラフトおよび前立腺グラフトなどがある。人工血管は、例えば、ポリテトラフルオロエチレン（ePTFEなど）、DACRONなどのポリエステル、ポリウレタン、各種の重合体の物質、および重合体の物質の組み合わせから製造できる。

【１００５】

腔内血管グラフトは、動脈瘤の治療に使用できる。例えば、血管グラフトは、侵襲性の低い外科処置の手段で、動脈瘤の処置をするために移植できる二つの管状自己拡張ステントのある管状グラフトで構成できる。米国特許第6,168,620号などを参照。血管グラフトは、軟性管状体および管状物体を保持するためにそれに対する位置にあり、表面上に内殖を促進するための細孔がある圧縮性の枠で構成することができる。米国特許第5,693,088号などを参照。血管グラフトは、管状トランクおよび二つの管状肢のある分岐した血管内グラフトとすることができる。米国特許第6,454,796号などを参照。血管グラフトは、単一管腔部分で接触した二つの別個の管腔を持つ、よじれ耐性のある腔内分岐グラフトとすることができる。米国特許第6,551,350号などを参照。血管グラフトは、微小構造小繊維が直角方向になるように端部で重なって形成された縫い目があるePTFEで構成される腔内管とすることができる。米国特許第5,718,973号などを参照。

【１００６】

別の面において、血管グラフトは、血管狭窄またはその他の血管異常をバイパスするための導管として使用することができる。例えば、血管グラフトは、内部表面に沿って配置された多穴性の中空繊維の層を持ち、治癒過程において組織の成長を許容しつつ一方で出血を抑制する多穴性の物質から構成できる。米国特許第5,024,671号などを参照。血管グラフトは、微小孔性のePTFE管状材と外壁から外側に突き出した外部ePTFE肋材を持つ柔軟性のある単一の強化ポリマー管とすることができる。米国特許第5,609,624号などを参照。血管グラフトは、血圧の変化に対して屈曲して反応し、一方でよじれを減らすための高いしなやかさを維持する、縦方向に伸びるプリーツを持つ管状壁で構成することができる。米国特許第5,653,745号などを参照。血管グラフトは、密度の高い環状領域で補強された放射状に保持されたePTFEチューブで構成できる。米国特許第5,747,128号などを参照。血管グラフトは、外壁にエラストマーの被覆のある原繊維によって相互接続された微小構造の節からなる多穴性のPTFE管材料とすることができる。米国特許番号5,152,782および4,955,899などを参照。血管グラフトは、一つに編んだ多数の高分子繊維とすることができ、少なくとも三つの異なる繊維からなり、そのうち二つの繊維は吸収性で、一つは非吸収性である。米国特許第4,997,440号、第4,871,365号、第4,652,264号などを参照。

【１００７】

別の態様においては、血管グラフトは吻合部位での血栓形成または内膜増殖を低減するために改造することができる。例えば、血管グラフトには、管状壁の軸に対して平行な第一の直径と、管の軸を横断する第二の直径を持つ拡大した腔をもたせることができる。米国特許第6,589,278号を参照。血管グラフトには、動脈とフランジ付のバイパスグラフトの端部との間の端側直接吻合を容易にするフランジ状の裾またはカフ部を持たせることができる。米国特許第6,273,912号を参照。血管グラフトは、管腔層内の非血栓形成薬剤と血栓形成層を持ち、これが血管グラフトの外部を形成する管状壁で構成することができる。米国特許第6,440,166号を参照。血管グラフトは、閉塞性血液成分の固着を低減する小さい気孔サイズのePTFEでできた平滑管腔表面で構成することができる。米国特許第6,517,571号を参照。血管グラフトは、多穴性のePTFE移植の外壁を螺旋的に包み込んだ薬物が含まれる中空の管で構成することができ、それによってグラフト壁の多穴性の隙間を通って注入されることで薬物が分注される。米国特許第6,355,063号などを参照。

【１００８】
別の態様において、血管グラフトは採取した血管でバイパス用グラフトに使用されるものでもよい。例えば、血管グラフトは、内胸動脈または下腹壁動脈など、宿主から採取した動脈血管で構成することができる。米国特許第5,797,946号を参照。血管グラフトは、宿主から採取して、冠動脈バイパスまたは末梢バイパス処置に使用ができる、伏在静脈で構成することができる。米国特許第6,558,313号などを参照。
【１００９】
血管グラフトの他の例は、以下の米国特許番号に記載されている： 3,096,560、3,805,301、3,945,052、4,140,126、4,323,525、4,355,426、4,475,972、4,530,113、4,550,447、4,562,596、4,601,718、4,647,416、4,878,908、5,024,671、5,104,399、5,116,360、5,151,105、5,197,977、5,282,824、5,405,379、5,609,624、5,693,088、5,910,168。
【１０１０】
本発明に従い、隣接する組織に対象ポリマー組成物が浸潤し得る血管グラフトには、市販の製品も含まれる。GORE-TEX 血管グラフトおよびGORE-TEX INTERING 血管グラフトが、Gore Medical Division（W.L. Gore & Associates, Inc.（デラウェア州ニューアーク）から販売されている。C.R. Bard,Inc.（ニュージャージー州マリーヒル）は、DISTAFLOバイパスグラフトおよびIMPRA CARBOFLO血管グラフトを販売している。
【１０１１】
一つの態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む血管グラフトを提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。
【１０１２】
血管グラフト用と併用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。
【１０１３】
高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 血管グラフトに隣接する組織、(b) 血管グラフトと組織の界面周辺、(c) 血管グラフト周辺部位、(d) 血管グラフトを囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した血管グラフト周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を血管グラフトに隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処置中に血管グラフトの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 血管グラフトを移植する直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)血管グラフトの移植直後に、血管グラフトおよび／または血管グラフト周辺の組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)血管グラフトが配置される解剖学的空間への繊維形成阻害剤の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し移植片が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)血管グラフトを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射を介して、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。
【１０１４】
繊維形成抑制剤および／または抗感染薬に加えて、血管グラフト装置に隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、さらに抗炎症薬（デキサメタゾンまたはアスピリンなど）や抗血栓薬（ヘパリン、ヘパリン錯体、疎水性ヘパリン誘導体、ジピリダモール、またはアスピリンなど）も含み得る。薬剤の組み合わせは、血栓形成や繊維形成が低減または阻害されるように、血管グラフトに隣接する組織に浸潤するポリマー組成物に含まれ得る

。特定の実施例においては、これらの薬剤は生分解性ポリマーに含まれ得る。例えば、移植片の細孔内やその表面上でゲルの形態をとる重合体の物質も使用でき、これには、アルギン酸塩、キトサンおよび硫酸キトサン、ヒアルロン酸、デキストラン硫酸塩、pluronicポリマー、長連鎖のpluronicポリマー、各種構成のポリエステル-ポリエテルブロック共重合体（MePEG-PLA、PLA-PEG-PLA、およびこれに類するものなど）などがある。

【１０１５】

一つの態様によると、上記で説明される瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様においては、血管グラフトに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する四つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１０１６】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１０１７】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。血管グラフトは多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。ある態様においては、瘢痕化抑制剤がポリマー組成物（その濃度は装置周辺組織への浸潤時から測定され得る特定期間中は有効）から放出され、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１０１８】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１０１９】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)ポドフィロト

キシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１０２０】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１０２１】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１０２２】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１０２３】

血液透析アクセス装置

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は血液透析アクセス装置周辺組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。繊維形成抑制剤および／または抗感染薬を含む血液透析アクセス装置は、肉芽組織の過成長を阻害または低減したり、感染を阻害または予防したりする能力を持ち、これによって、これらの装置の臨床的有効度を高めることができる。

【１０２４】

血液透析アクセス装置は、血液を除去し、浄化した後、体内に戻すことが必要な場合に使用できる。血液透析により、体液のバランスや化学的バランスが調整されるとともに、病気や損傷により正常に機能している腎臓では浄化できない老廃物が血流から除去される。血液透析のための血液は、血液透析アクセスまたは血管アクセスを介して得ることができ、この際、小手術を行い、肺動静脈瘻または動静脈アクセスグラフトを通してアクセスできるようにる。これらの血液透析アクセス装置によって、関連した血管の感染、炎症、血栓症および内膜増殖を含めた合併症が発症することがある。血液透析の長期開存性の欠如は、外科手術の損傷および異常血行動態および縫合ラインにおける材料の不適合などが考えられる。一般に、さらに血管の病気（再狭窄など）が動脈の床部や吻合部位に沿って発生する。

【１０２５】

上記記載の肺動静脈瘻や動静脈アクセスグラフトに加え、市販のカテーテル、ポート、および分岐などの移植可能な皮下血液透析アクセスシステムも、血液透析患者に使用できる。これらのアクセスシステムは、小型の金属製か重合体の装置または皮膚下に移植した装置で構成することもできる。これらの装置は、血液アクセスを流すための血管に挿入された軟性の管に接続することもできる。

【１０２６】

血液透析アクセス装置の代表実施例には、これには限定されないが、動静脈アクセスグラフト、静脈カテーテル、血管グラフト、埋め込み可能なポート、および動静脈シャントなどがある。合成血液透析アクセス装置は、金属、またはポリテトラフルオロエチレン（ePTFEなど）、ポリエステル（Dacronなど）、ポリウレタン、またはこれらの材料の組み合わせなどのポリマーで製造できる。

【１０２７】

一つの態様において、血液透析アクセス装置は、動静脈アクセスグラフトとすることができる。例えば、動静脈アクセスグラフトは、端部が圧縮可能な目の粗い構造があり、その長さの一部分に沿って並べられた弾性層を持つ、埋め込み可能な自己拡張式で柔軟性のある経皮ステントグラフトで構成できる。次の米国特許番号を参照。第5,755,775号および第5,591,226号。動静脈アクセスグラフトは、全体的に一定の直径があり、静脈末端に向かいだんだん細くなる管状の部分で構成できる。米国特許第6,585,762号などを参照。動静脈アクセスグラフトは、グラフトがセルフシールとなり、上橈骨の抗張力および縫合穴の伸びに対する耐性を持つように、円周方向に相互に覆う形で配置されて間に高分子層をはさんだ2本のマイクロポーラスePTFE管で構成することができる。米国特許第6,428,571号などを参照。動静脈アクセスグラフトは、管の間にセルフシールの非生物分解性高分子接着剤のある内側および外側の管のある同軸性の二重内腔管で構成することができる。米国特許第4,619,641号などを参照。動静脈アクセスグラフトは、穿刺状態の後でセルフシールが可能な弾性線維を持つ管状の人工器官を形成するために、織るかまたは編んだ、高いベロア状の外面（highexternal velour profile）を持つ合成繊維で構成することができる。米国特許第6,547,820号などを参照。動静脈アクセスグラフトは、管腔側と反対の表面を多穴性フィルムなどの偏向可能な材料で覆われた塩基チューブを持ち、移動ができるように隣接的に配置された管状の形態とすることができる。米国特許第5,910,168号などを参照。

【１０２８】

別の態様において、血液透析アクセス装置は、カテーテルシステムでもよい。例えば、カテーテルシステムは、体内の血管系内に配置するために適応させ、皮下連結ポートに接続した吸い込み管と戻り管で構成できる。次の米国特許番号を参照。第6,620,118号および第5,989,206号。カテーテルシステムは、一つのカテーテルを静脈へ、一つのカテーテルを隣接する動脈へ挿入することにより肺動静脈瘻を形成することで、静脈を動脈化するために使用する装置とすることもできる。米国特許第6,464,665号を参照。カテーテルシステムは、血管壁の穿孔を通して瘻孔生成血管カテーテルを経皮的に導入し、カテーテルにより隣接する血管の間に人工血管瘻孔が要求に従い形成されるようにした、中空外筒で構成することができる。米国特許番号第6,099,542号および第5,830,224号を参照。

【１０２９】

別の態様において、血液透析アクセス装置は、肺動静脈瘻用に使用できる。例えば、血液透析アクセス装置は、らせん状に伸び巻かれたコイル状の合成ステントグラフトで構成され、肺動静脈瘻の機能を高めるために使用されるギャップのある肺動静脈瘻アセンブリとすることができる。米国特許第6,585,760号などを参照。

【１０３０】

別の態様において、血液透析アクセス装置は、埋め込み可能なアクセスポート、シャントまたは弁とすることができる。これらの装置は、血液供給との連絡を持たせて皮下に移植でき、経皮的穿刺を用いてアクセスする。例えば、血液透析アクセス装置は、通路への入口ポートと出口ポートを持つハウジングから構成することができ、これには、出口ポー

トへの針のアクセス口となるエラストマー密封弁がある。米国特許第5,741,228号などを参照。血液透析アクセス装置は、動脈および静脈の末端の間に流体伝達管のあるスライド可能な弁と軟性の蓋から構成されるシャントとすることができる。米国特許第5,879,320号などを参照。血液透析アクセス装置は、自然の血管に挿入された2本の脚のある結合装置を持つジャンクションの形態のシャントとすることができ、一方の脚は他方の血管に穿刺することなく封着できるよう適応されている。米国特許第6,019,788号などを参照。血液透析アクセス装置は、血液透析アクセス用の動静脈グラフトの壁に取り付けることができる表面アクセス二重止血弁とすることができる。米国特許番号第6,004,301号および第6,090,067号を参照。

【１０３１】

本発明に従い隣接する組織に浸潤される対象ポリマー組成物を持つことにより利点を得られる血液透析アクセス装置には、市販の製品が含まれる。例えば、血液透析アクセス装置には、LIFESITE（Vasca Inc.製、マサチューセッツ州チュークスベリー）およびDIALOCKカテーテル（Biolink Corp.製、マサチューセッツ州ミドルボロ）、VECTRA血管アクセスグラフトおよびVENAFLO血管グラフト（C.R.Bard, Inc.、ニュージャージー州マレーヒル）、およびGORE-TEX血管グラフトおよび伸縮性血管グラフト（Gore Medical Division（W.L. Gore & Associates, Inc.）製、デラウェア州ニューアーク）などの製品がある。

【１０３２】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含む血液透析アクセス装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。血液透析アクセス装置と併用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１０３３】

ポリマー組成物は、(a)血液透析アクセス装置に隣接する組織、(b) 血液透析アクセス装置と組織の界面周辺、(c) 血液透析アクセス装置のまわりの部位、(d) 血液透析アクセス装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された血液透析アクセス装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を血液透析アクセス装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に血液透析アクセス装置の表面に（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）、(b) 血液透析アクセス装置を移植する直前またはその最中、組織表面に（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）、(c)血液透析アクセス装置の移植直後に、血液透析アクセス装置および／または移植された血液透析アクセス装置周辺の組織の表面に（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）、(d)血液透析アクセス装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)血液透析アクセス装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１０３４】

繊維形成抑制剤および／または抗感染薬に加えて、血液透析アクセス装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物には、さらに抗炎症薬（デキサメタゾンまたはアスピリンなど）や抗血栓薬（ヘパリン、ヘパリン錯体、疎水性ヘパリン誘導体、ジピリダモール、またはアスピリンなど）も含みうる。

【１０３５】

一つの様態によると、上記で説明される瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬は本発明

の実践に使用することができる。本発明の一態様において、血液透析アクセス装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる。新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１０３６】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTERE およびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１０３７】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。また、血液透析アクセス装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１０３８】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織の表面の単位面積当たりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2でありうる。

【１０３９】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１０４０】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与

される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１０４１】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織の表面の単位面積当たりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１０４２】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１０４３】

フィルムおよびメッシュ

一つの態様では、対象となるポリマー組成物はフィルムまたはメッシュに隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。繊維形成抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物をフィルムまたはメッシュに隣接する組織に浸潤することにより、移植片の近傍における繊維形成（または瘢痕化）を最小限に抑え、移植片と周囲組織との癒着の形成を低減または阻止できるほか、移植部位の近傍における感染を阻害または予防できることもある。ある一定の態様において、フィルムまたはメッシュは、薬物送達の媒体（吻合部位での新内膜過形成を予防するための血管周囲の送達装置として、など）として使用できる。

【１０４４】

フィルムまたはメッシュは、多様な形態をとることができ、これに限定はされないが、外科的バリアー、外科用接着バリアー、膜（隔膜など）、外科用シート、外科用パッチ（硬膜パッチなど）、外科用ラップ（血管用、血管周囲用、外膜用、外膜周囲用のラップ、および外膜シートなど）、メッシュ（血管周囲用メッシュなど）、包帯、液体包帯、縫合剤、ガーゼ、織物、テープ、外科用膜、ポリマー基質、シェル、包膜、組織カバー、およびその他の種類の外科用基質、足場、および被覆などがある。

【１０４５】

一つの態様において、装置は、フィルムを有するか、またはフィルムの形態とすることができる。フィルムは、一つまたは多数の幾何的形状に形成することができる。用途に応じて、フィルムはチューブ形状成型したり、またはポリマー製の薄い弾性シートとすることができる。一般に、フィルムは、厚みが5、4、3、2、または1 mm未満であることが望ましく、さらには厚み0.75 mm、0.5 mm、0.25 mm、または0.10 mm 未満であることが望ましい。フィルムはまた、厚さ50μm、25 μmまたは10 μm以下で成形することもできる。かかるフィルムには、良好な抗張力 （例：50以上、または100以上であることが好ましく、

150または200N/cm^{2}以上であることがさらに好ましい)、良質の接着特性（例：湿潤または濡れた表面にも接着する）を有する柔軟性があり、また透過率が制御されている。ポリマーフィルム（多穴性、非多穴性のどちらでもよい）は、組織、窩洞または臓器の表面だけでなく、装置または移植片の表面への塗布において特に有用である。

【１０４６】

フィルムは、例えば、鋳造による、塗布による、または治療部位の原位置で形成するなど、いくつかのプロセスで製造できる。例えば、スプレー可能な製剤を、治療部位に塗布した後、個体フィルムに成型することもできる。

【１０４７】

別の面において、装置は、ポリマーを含むかその形態とすることができ、ここで少なくともポリマーの一部は、メッシュの形態をとる。多数のファイバーまたはフィラメント（つまり、繊維性物質）で構成される材料のことで、ここでファイバーまたはフィラメントは、多穴性の構造を形成するような方法（織り合わせる、結ぶ、編み組みする、重ね合わせる、ループ状にする、編む、織り交ぜる、絡み合わせる、網状に編む、フェルト状に絡める、およびこれに類するものなど）で配列される一般に、メッシュは、体内の経路または窩洞の外面、またはその一部分を包む十分な柔軟性を持つなど、成形しやすい物質である。メッシュは、構造（血管または窩洞壁）の保持をする能力があり、ある分量の治療薬を放出するよう適応させることもできる。

【１０４８】

メッシュ材料は、多様な形態をとりうる。例えば、メッシュは、織物、編物、または不織布の形態とすることができ、相互に対して無作為な方向を向いているか、秩序の取れた配列またはパターンで配置されているファイバーまたはフィラメントを含みうる。一実施例において、例えば、メッシュは、編物、編み組み、カギ針編み、織物、不織布（メルトブローまたは湿式など）網状に編んだ繊維といった繊維の形態とすることができる。一実施例において、メッシュには、ニットメッシュ、織物メッシュ、塗布によるメッシュ、網状メッシュ、編み組みメッシュ、ループ型メッシュ、およびこれに類するものに形成しうる天然または合成の生分解性ポリマーを含めることができる。メッシュまたはラップは、例えば編み状、織り状、または網状などの多孔構造を形成する、絡み合った糸を有することが好ましい。

【１０４９】

装置に使用するメッシュの構造および性質は、選択した治療薬の用途および希望する機械的性質（つまり、柔軟性、抗張力、および弾性）、劣化性質、および希望する付加特性および放出特性に依存する。メッシュは、周囲組織が治癒するまで装置が十分な強度を保つような機械的性質を持つべきである。メッシュの柔軟性および機械強度に影響を及ぼす要因には、例えば、有孔性、繊維の厚さ、繊維の直径、ポリマー化合物（モノマーおよび発動因子の種類など）、プロセスの条件、およびその材料を準備するために使用する添加物などがある。

【１０５０】

一般に、メッシュには、繊維ネットワークの細孔を通した流体の流れを許容し、また組織の内殖を促進する十分な有孔性を有する。一般に、メッシュの隙間は、細孔を通して可視光、または流体を通過させるのに十分な広さがあるべきである。ただし、より小型の構造を持つ材料を使用することもできる。メッシュの隙間を通した流体の流れは、例えば、網目の数や糸の密度などの多様な要因に依存する。メッシュの有孔性は、気孔サイズを減少させて非繊維の領域を形成するために、メッシュの隙間を別の材料（粒子またはポリマーなど）で埋めるか、メッシュを処理（加熱によるなど）することで、さらに調節することができる。本発明のメッシュを通過する流体の流れは、粘性、親水性／疎水性、イオン濃度、温度、弾性、擬似可塑性、粒子含有量、およびこれに類するものなど、流体の性質により変化する。隙間によってメッシュからの含浸または被覆した治療薬の放出が阻止されないことが望ましく、また、隙間によって、適用部位で組織液の交換が阻止されないことが望ましい。

【１０５１】
メッシュ材料は、十分な柔軟さがあり、体内の経路または窩洞の外面全体またはその一部を包み込む能力があるべきである。軟性メッシュ物質は、一般に、柔軟性のある織物または編物のシートの形態をとり、厚みが約25ミクロン～約3000ミクロンの範囲を持ち、約50～1000ミクロンであることが望ましい。動脈および静脈を包むのに適したメッシュ材料は、一般に、厚みが約100～400ミクロンの範囲である。
【１０５２】
ファイバーまたはフィラメントの直径および長さは、材料の形態（編物、織物、または不織布など）、ならびに望ましい弾性、有孔性、表面積、柔軟性、および抗張力により変動がある。ファイバーは、短いフィラメントから長い繊維まで（つまり、長さ数ミクロン～数百メートル）、任意の長さとすることができる。用途に応じて、ファイバーには、単一繊維または多繊維構造を持たせることができる。
【１０５３】
メッシュには、同一寸法または異なる寸法のファイバーを含むことができ、またファイバーは、同一または異なる種類の生物分解可能なポリマーから形成することができる。例えば、織物材料には、規則的または不規則な配列の縦糸および横糸を含めることができ、また、横糸方向にはある種類のポリマー、縦糸方向には別の種類（最初のポリマーと同一または異なる劣化プロフィールを持つ）を含めることができる。横糸ポリマーの分解プロフィールは、縦糸ポリマーの分解プロフィールとは異なるか、またはそれと同じにすることができる。同様に、編物物質には、一つまたは複数の種類（単一繊維、多繊維など）およびサイズのファイバーを含めることができ、同一または異なる種類の生物分解可能なポリマーから作成したファイバーを含めることもできる。
【１０５４】
メッシュの構造（繊維密度および有孔性など）が、装置内またはその表面に装填しうる治療薬の量に影響しうる。例えば、低い繊維密度と高い有孔性で特徴付けられる目の粗い織りの繊維は、スレッド数が減り、その結果、合計繊維量および表面積が減る。その結果、一定の担体：治療薬の割合で繊維内部または繊維上に充填される薬剤量は、高い繊維密度と低い多孔性を持つ布よりも低くなる。メッシュは、生物学的に有害な炎症または毒性反応を引き起こさず、体内で完全な新陳代謝の能力を持つべきで、許容可能な有効期間を持ち、簡単に滅菌できることも望ましい。
【１０５５】
装置には、任意の組み合わせまたは配置の複数のメッシュ材料を含むことができる。例えば、装置の一部を編物の材料とし、別の部分を織物の材料とすることもできる。別の実施例において、装置は、複数の層（織物の材料の層を、編物の材料の層に融合したり、同一種類または異なる種類の織物の材料の別の層に融合するなど）とすることができる。一部の実施例において、例えば、装置の性能の特性を高めるため（装置の剛性を高める、または装置の有孔性、弾性、または抗張力を変化させるなど）、または薬物装填量を増やすために、多層構造（2層以上の材料の層を持つ装置など）を使用することもできる。
【１０５６】
多層構造は、複数の種類の治療薬を含む装置などで有用であると考えられる。例えば、最初の層のメッシュ材料にはある種の薬剤を装填し、第二の層には別の種類の薬剤を装填しうる。2つの層は、非結合状態としたり、または結合（熱溶接または超音波溶接などで一つに融合するなど）することができ、また、同じ種類の繊維を形成することも、異なるポリマー化合物や構造を持つ異なる種類の繊維を形成することもできる。
【１０５７】
ある一定の面において、メッシュには、メッシュの形態ではない部分を含めることができる。例えば、装置には、フィルム、シート、ペースト、およびそれに類する形態またはその組み合わせを含めることができる。例えば、装置には、治療薬および一層または複数層のメッシュ材料のあるフィルム層を持つ多層構造を持たせることができる。例えば、フィルム層を、二層のメッシュの間に挟んだり、メッシュ材料の一方側にのみ配置するする

こともできる。フィルム層には、第一の治療薬を含め、その一方、1層または複数層のメッシュに同一または異なる薬剤を含めることができる。別の実施例において、装置には、少なくとも2層のメッシュを含めることができる。一面において、少なくとも2層のメッシュのうち少なくとも2層を一つに融合することができる。

【１０５８】

一面において、さらにフィルム層を含むこともできるような多層装置が提供される。フィルム層は、少なくとも2層のメッシュのうち2つの間に置くことができる。さらに別の実施例において、送達装置は、メッシュを含むものとして描写されるが、ここで、メッシュには、生物分解可能なポリマーおよび第一の治療薬が含まれる。装置には、さらに第二の治療薬を含むフィルムを含めることもでき、これは、第一の治療薬と同一または異なる組成とすることができる。例えば、一つの実施例において、静脈または動脈を包むのに適した装置には、メッシュの層と治療薬を装填したフィルム層を含めることができる。装置は、フィルム層が通路または窩洞の外面と接するように体内の経路または窩洞を包むこともできる。こうして、装置は、適切な投薬量の薬剤を送達させることができ、また体内の経路または窩洞の構造的完全性を改善し維持するための十分な機械強度を提供させることができる。

【１０５９】

一つの態様において、メッシュまたはフィルムには、ポリマーが含まれる。ポリマーは生物分解可能なポリマーとすることができる。メッシュを準備するために使用できる生分解性組成物としては、アルブミン、コラーゲン、ヒアルロン酸およびその誘導体、アルギン酸ナトリウムおよびその誘導体、キトサンおよびその誘導体、ゼラチン、デンプン、セルロースポリマー（メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸塩セルロース、酢酸コハク酸塩セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸塩など）、カゼイン、デキストランおよびその誘導、多糖類、ポリ(カプロラクトン)、フィブリノゲン、ポリ(ヒドロキシル酸)、ポリ(L-ラクチド) ポリ(D,L ラクチド), ポリ(D,L-ラクチド-co-グリコリド),ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)、乳酸とグリコール酸の共重合体、ε-カプロラクトンとラクチドの共重合体、グリコリドとε -カプロラクトンの共重合体、ラクチドと1,4-ジオキサン-2-オンの共重合体、一つまたは複数の残基単位のあるモノマー（D-ラクチド、L-ラクチド、D,L-ラクチド、グリコリド、ε-カプロラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オンまたは1,5-ジオキセパン-2-オン、ポリ(グリコリド)、ポリ(ヒドロキシブチラート)、ポリ(アルキルカルボナート)およびポリ(オルトエステル)、ポリエステル、ポリ(ヒドロキシ吉草酸)、ポリジオキサノン、ポリ(エチレンテレフタラート)、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(タルトロン酸)、ポリ無水物、ポリホスファゼン、ポリ(アミノ酸)などを含むポリマーや共重合体から構成される。これらの組成には、上記のポリマーの共重合体のほかに、上記ポリマーの混合物や組み合わせも含まれる。（通常は下記を参照のこと。Illum,L., Davids, S.S. (編) "Polymers in Controlled Drug Delivery" Wright,Bristol, 1987。Arshady, J. Controlled Release 17:1-22, 1991。Pitt, Int.J. Phar. 59:173-196, 1990。Holland他、J. Controlled Release 4:155-0180,1986）。

【１０６０】

一面において、メッシュまたはフィルムには、ラクチド、グリコリド、e-カプロラクトン、炭酸トリメチレン、1,4-ジオキサン-2-オン、1,5-ジオキセパン-2-オン、1,4-ジオキセパン-2-オン、ヒドロキシ吉草酸塩、およびヒドロキシブチラートからなる群から選択した一つまたは複数のモノマーで構成される生物分解性または再吸収可能な高分子が含まれる。一つの態様において、ポリマーには、例えば、ラクチドとグリコリドの共重合体を含めることができる。別の態様において、ポリマーには、ポリ(カプロラクトン)が含まれる。また別の態様で、ポリマーには、ポリ(乳酸)、ポリ(L-ラクチド)／ポリ(D,L-ラクチド)の混合物またはL-ラクチドおよびD,L-ラクチドの共重合体が含まれる。また別の態様で、ポリマーには、ラクチドとe-カプロラクトンの共重合体が含まれる。また別の態様で、ポリマーには、ポリエステル（ポリ(ラクチド-co-グリコリド)など）が含まれる。ポリ

(ラクチド-co-グリコリド)は、ラクチド：グリコリドの割合が約20：80～約2：98、ラクチド：グリコリドの割合が約10：90、またはラクチド：グリコリドの割合が約5：95であるラクチド：グリコリドの割合を有する。一つの態様において、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)はポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)である。生物分解性物質のその他の例としては、ポリグラクチン、ポリグリコール酸、自原性、異質、および異種間の組織（心膜または小腸粘膜下組織など）、および酸化型の再生セルロースなどがある。これらのメッシュは、編物、織物、または不織布のメッシュとすることができる。不織布の例には、エレクトロスパン材料が含まれる。

【１０６１】

メッシュおよびフィルムは、非生物分解性ポリマーから準備できる。非生分解性組成物の代表実施例には、エチレン-co-酢酸ビニル共重合体、アクリルベースおよびメタクリルベースのポリマー（ポリ(アクリル酸)、ポリ(メチルアクリル酸)、ポリ(メチルメタクリラート)、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリル酸)、ポリ(アルキルシノアクリル酸)、ポリ(アクリル酸アルキル)、ポリ(メタクリル酸アルキル)など）、ポリオレフィン（ポリ(エチレン)またはポリ(プロピレン)など）、ポリアミド（ナイロン6,6など）、ポリ(ウレタン)（ポリ(エステルウレタン)、ポリ(エーテルウレタン)、ポリ(炭酸ウレタン)、ポリ(エステル-尿素)など）、ポリエステル（PET、ポリブチレンテレフタル酸、およびポリヘキシレンテレフタル酸など）、ポリエーテル（ポリ(酸化エチレン)、ポリ(酸化プロピレン)、ポリ(酸化エチレン)-ポリ(酸化プロピレン)共重合体、ジブロックおよびトリブロック共重合体,ポリ(テトラメチレングリコール)など）、シリコーン含有高分子およびビニールベースのポリマー（ポリビニルピロリドン、ポリ(ビニールアルコール)、ポリ(酢酸ビニルフタル酸塩)、ポリ(スチレン-co-イソブチレン-co-スチレン)など）、フルオロポリマー（フッ化エチレンプロピレン(FEP)など）またはポリテトラフルオロエチレン（発泡PTFEなど）がある。

【１０６２】

メッシュまたはフィルム材料は、上述の生物分解性および非分解性高分子の組み合わせで構成することができる。使用可能なポリマーのその他の例には、陰イオン性（アルギン酸塩、カラゲニン、ヒアルロン酸、デキストラン硫酸塩、コンドロイチン硫酸、カルボキシメチルデキストラン、カボキシメチルセルロースおよびポリ(アクリル酸)など）、または陽イオン性（キトサン、ポリ-l-リジン、ポリエチレンイミン、およびポリ(アリルアミン)など）のいずれかがある（一般的には、Dunn他、J.Applied Polymer Sci. 50:353, 1993。Cascone他、J. Materials Sci.:Materials in Medicine 5:770, 1994。Shiraishi他、Biol. Pharm. Bull. 16:1164,1993。ThacharodiおよびRao, Int'l J. Pharm. 120:115, 1995。Miyazaki他、Int'lJ. Pharm. 118:257, 1995などを参照。）。望ましいポリマー（それらのポリマーの共重合体および混合物を含む）には、ポリ(エチレン-co-酢酸ビニル)、ポリ(炭酸ウレタン)、ポリ(ヒドロキシル酸)（例えば、ポリ(D,L-乳酸)オリゴマーおよびポリマー、ポリ(L-乳酸) オリゴマーおよびポリマー、ポリ(D-乳酸) オリゴマーおよびポリマー, ポリ(グリコール酸)、乳酸とグリコール酸の共重合体、ラクチドとグリコリドの共重合体、ポリ(カプロラクトン)、ラクチドまたはグリコリドとε-カプロラクトンの共重合体など）、ポリ(バレロラクトン)、ポリ(無水物)のほか、カプロラクトン、ラクチド、グリコリド、ポリエチレングリコールなどから準備した共重合体がある。

【１０６３】

多様な重合体および非重合体のフィルムおよびメッシュが描写されてきたが、これらを瘢痕化抑制剤と組み合わせることができる。例えば、フィルムまたはメッシュは、組織に適合し、調節された放出方法で薬剤を放出する生分解性高分子基質とすることができる。米国特許第6,461,640号などを参照。フィルムまたはメッシュは、酸化防止剤や抗菌薬の浸透性のある自己接着シリコーンシートとすることができる。米国特許第6,572,878号などを参照。フィルムまたはメッシュは、脊柱の骨切開を覆うために適応させた、接続用ポートと開窓のある成型しやすい遮蔽とすることができる。米国特許第5,868,745号および米国特許出願第2003/0078588号などを参照。フィルムまたはメッシュは、単一層のポリ-

ラクチド非多孔ポリマー基材を有する再吸収可能なミクロ被膜とすることができる。米国特許第6,531,146号および米国特許出願第2004/0137033号などを参照。フィルムまたはメッシュは、管内の神経を包んだとき繊維増殖を低減するための微小構造で較正された外側表面を有する、柔軟性のある神経減圧装置とすることができる。米国特許第6,106,558号などを参照。フィルムまたはメッシュは、細胞癒着を阻止するために脊髄を包む、再吸収可能なコラーゲン被膜とすることができる。米国特許第6,221,109号などを参照。フィルムまたはメッシュは、傷と接する包帯の役目をする外側の成形しやすい層と内側の自己接着性ゲル状内張りとで構成される創傷用包帯剤付の衣類とすることができる。米国特許第6,548,728号などを参照。フィルムまたはメッシュは、シリコーン弾性樹脂またはシリコーンゲルの層のある瘢痕治療用パッドで包帯することもできる。次の米国特許番号を参照。第6,284,941号および第5,891,076号。フィルムまたはメッシュは、少なくとも3つの反応性化合物を持ち、それぞれが少なくとも一つの官能基のある高分子核をもつ、架橋可能なシステムとすることができる。米国特許第6,458,889号などを参照。フィルムまたはメッシュは、2つの面を分離する3次元構造を持ち、その一つの面が術後の細胞コロニー形成のために開放性であり、もう一方の面が膠原性物質のフィルムに連結された補綴の繊維とすることができる。米国特許第6,451,032号などを参照。フィルムまたはメッシュは、生物学的活性のある化合物を組み込むために使用可能な基質が形成されるように、一方は求核基があり、他方には求電子性基がある、架橋した2つの合成ポリマーで構成することができる。次の米国特許番号を参照。第6,323,278号、6,166,130号、6,051,648号および5,874,500号。フィルムまたはメッシュは、コラーゲンなどの基質材料を受容性組織に共有結合的に連結する作用のあるヘテロ二官能性の接着結合阻害剤からなるフィルムとすることができる。米国特許第5,580,923号などを参照。フィルムまたはメッシュは、術後の癒着を阻止するための物理的バリアーのような役割を果たす、同化可能な縦編み構造の酸化再生セルロースまたはその他の生体吸収性物質とすることができる。米国特許第5,007,916号などを参照。本発明の実施で使用されるメッシュはまた、米国特許第6,575,887号、および「室周囲ラップ（PerivascularWraps）」という題の同時係属出願（2003年9月26日出願、米国特許出願番号第10/673,046号）にも記載がある。

【１０６４】

一つの態様において、メッシュは、ヘルニア修復手術または別の種類の外科的処置での使用に適しているものもある。ヘルニア修復と関連して使用されるメッシュ繊維は、米国特許第6,638,284号、5,292,328号、4,769,038号および2,671,444号に開示されている。外科用メッシュは、編む方法、織る方法、編み組みする方法、または多数の編み糸（ポリプロピレンやポリエステルなどの重合体の物質でできた単一繊維またはマルチフィラメント糸など）を保持用の格子に入れて形成するその他の方法によって製造することができる。多様な合成繊維で構成され、外科的修復で使用される、編物および織物の繊維については、米国特許第3,054,406号、3,124,136号、4,193,137号、4,347,847号、4,452,245号、4,520,821号、4,633,873号、4,652,264号、4,655,221号、4,838,884号および5,002,551号、ならびに欧州特許出願第334,046号にも考察がある。移植可能なヘルニア用メッシュは、米国特許第6,610,006号、6,368,541号および6,319,264号に記載がある。裂孔ヘルニアの修復用のヘルニア用メッシュは、米国特許第6,436,030号などに記載がある。腹部（腹側や臍付近などの）ヘルニア修復用のヘルニア用メッシュは、米国特許第6,383,201号などに記載がある。抗感染ヘルニア用メッシュは、米国特許第6,375,662号などに記載がある。上記に列挙した特許で記載したものなどのヘルニア用メッシュは、繊維誘発剤と組み合わせて、繊維性組織の成長を促進するメッシュを形成するのに適している。

【１０６５】

一つの態様において、繊維形成抑制剤を、生物分解性または溶解可能なフィルムまたはメッシュに組み込んでおいて、人工的補助物／移植片の移植前または移植後に、治療部位に適用することができる。これらのフィルムやメッシュの製造用に模範的な物質は、ヒアルロン酸（架橋または非架橋）、繊維素誘導体（ヒドロキシプロピルセルロースなど）、PLGA、コラーゲンおよび架橋したポリ(エチレングリコール)などがある。

【１０６６】
フィルムまたはメッシュは、組織グラフトの形態をとることができ、これには自家移植片、同種移植片、生体グラフト、生物起源のグラフトまたは異種移植片などがある。組織グラフトには、各種組織に由来するものもある。生体グラフトの準備に使用しうる組織の代表実施例としては、これに限定されないが、直筋外筒、腹膜、膀胱、心膜、静脈、動脈、横隔膜および胸膜などがある。生体グラフトは、瘢痕化抑制剤を投与した宿主から採取した後、病変や内膜増殖が進行しうる部位（吻合部位など）に血管周囲的な方法で適用することができる。移植した後は、薬剤（パクリタキセルなど）がグラフトから放出され、血管壁を浸透し、治療部位での内膜増殖の形成を阻止しうる。生体グラフトは、組成（瘢痕化抑制剤を入れたゲルまたはペースト）を封じる裏打ち層として使用することができる。

【１０６７】
本発明に従い隣接する組織に浸潤される対象ポリマー組成物を持つことにより利点を得られるフィルムとメッシュには、市販の製品が含まれる。繊維形成剤を組み込むことのできるフィルムとメッシュの例には、INTERCEED（Johnson & Johnson, Inc.）、Preclude（W.L. Gore）、およびPolyActive（ポリ(エーテルエステル）多ブロック共重合体（Osteotech, Inc.、ニュージャージー州シュルーズベリー）、ポリ(エチレングリコール)およびポリ(ブチレンテレフタラート)をベースとしたもの）、およびSURGICAL吸収性止血用ガーゼ様シート（Johnson& Johnson）などがある。別のメッシュは、SEPRAMESH生体外科複合体（Biosurgical Composite）と呼ばれる生体吸収性被覆のある補綴ポリプロピレンメッシュである（GenzymeCorporation、マサチューセッツ州ケンブリッジ）。メッシュの一方の側は、ヒアルロン酸ナトリウムおよびルボキシメチルセルロースの生体吸収性層で被覆して、根底にある細胞および臓器の表面をメッシュから分離する一時的な物理的バリアーが提供される。メッシュの他方の側には被覆はなく、裸のポリプロピレンメッシュと似た完全な組織内殖がなされる。一実施例において、ヒアルロン酸ナトリウム／ルボキシメチルセルロースを被覆した側ではなく、SEPRAMESHの被覆のない側だけに繊維誘発剤を適用することができる。その他のフィルムやメッシュには、以下が含まれる。(a)非常に密度の高い編物繊維構造で有孔性が低いBARD MARLEXメッシュ（C.R. Bard, Inc.）、(b) Ethicon, Inc.（ニュージャージー州サマービル）より入手できるPROLENEなどのモノフィラメントポリプロピレンメッシュ（米国特許第5,634,931号および5,824,082号などを参照）、(c)開腹術および腹腔鏡手術における鼠径ヘルニアの修復のために軟組織を補強すべく使用するよう特別構成された装置であるSURGISIS GOLD およびSURGISISIHM軟組織移植片（双方ともにCook Surgical, Inc.）、(d) PROLITE、PROLITE ULTRA、およびLITEMESHという商標名で販売されているAtrium Medical Corporation（ニューハンプシャー州ハドソン） の薄壁ポリプロピレン外科用メッシュ、(e) 平坦な構成において装置を硬化・維持するためにフィラメントを含むメッシュパッチ（パッチはニ層の不活性合成メッシュを含み、一般的にポリプロピレン製であり、米国特許第6,280,453号で説明されている)を混入する、COMPOSIXヘルニアメッシュ（C.R. Bard、ニュージャージー州マレーヒル）、(f) モノフィラメント ポリプロピレンで構成されているポリプロピレンメッシュであるVISILEXメッシュ（C.R.Bard, Inc.）、(g) C.R. Bard, Inc. から入手できるその他のメッシュ（PERFIXプラグ、Kugelヘルニアパッチ、3D maxメッシュ、LHIメッシュ、Dulexメッシュ、およびVentralexヘルニアパッチ）、および、(h) その他の種類のポリプロピレンモノフィラメント ヘルニア用メッシュおよびプラグ製品（Hernia Mesh USA, Inc.、ニューヨーク州グレートネック）のHERTRAメッシュ 1、2、および2A、HERMESH3、4 & 5 およびHERNIAMESH プラグT1、T2、およびT3。

【１０６８】
対象ポリマー組成物を隣接組織に浸潤させることにより利点を得られる市販メッシュのその他の例は、以下に記載のとおりである。一例としては、SEPRAMESH生体外科複合体（Biosurgical Composite）（Genzyme Corporation製）の商品名で販売されている生体吸収性被覆のある補綴ポリプロピレンメッシュがある。メッシュの一方の側は、ヒアルロン酸

ナトリウムおよびルボキシメチルセルロースの生体吸収性層で被覆して、根底にある細胞および臓器の表面をメッシュから分離する一時的な物理的バリアーが提供される。メッシュの他方の側には被覆はなく、裸のポリプロピレンメッシュと似た完全な組織内殖がなされる。一実施例において、繊維誘発剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物は、ヒアルロン酸ナトリウム／カルボキシメチルセルロースを被覆した側ではなく、SEPRAMESHの被覆のない側だけに隣接する組織に浸潤できる。Boston Scientific Corporationは、独自に編んだポリプロピレン材料で構成されるTRELEX NATURALメッシュを販売している。Ethicon,Inc.は、吸収性VICRYL（ポリグラクチン910）メッシュ（編物および織物）およびMERSILENEポリエステル繊維メッシュを製造している。DowCorning Corporation（ミシガン州ミッドランド）は、SILASTIC Rx医用シーティング（白金硬化済み）として知られるシリコーン弾性樹脂で作成されたメッシュ材料を販売している。United States Surgical / Syneture（コネチカット州ノーウォーク）は、吸収性ポリグリコール酸から製造したメッシュを、商品名DEXONメッシュ製品として販売している。Membrana Accurel Systems（ドイツ、オベルンバーグ（Obernburg））は、CELGARD微小孔性ポリプロピレンファイバーおよび薄膜を販売している。Ethicon,Inc.の一事業部であるGynecare Worldwideは、INTERCEED TC7として知られる酸化型の再生セルロースで製造したメッシュ材料を販売している。IntegraLifeSciences Corporation（ニュージャージー州プレーンズボロ）は、脊髄や頭蓋の手術の後で、また硬膜の修復用に接着剤に対するバリアーとして使用可能なDURAGENPLUS接着バリアー基質を製造している。MacroPore Biosurgery, Inc.（カリフォルニア州サンディエゴ）製のHYDROSORBシールドは、一時的に外傷を保持するための膜で、特定の脊髄の用途での接着剤の形成を抑制するものである。

【１０６９】

フィルムやメッシュと併用できる多数の重合体および非重合体の担体システムを、すでに上記に記載した。フィルムまたはメッシュの表面または内部へ繊維形成阻害組成を組み込む方法としては、以下の方法がある。すなわち、(a) フィルムまたはメッシュに繊維形成阻害組成物を直接的または間接的に付着させる方法（上記記載のスプレーまたは浸せきのいずれかのプロセスにより、担体の有無を問わない）、(b)フィルムまたはメッシュに繊維形成阻害組成物を組み込むまたは含浸させる方法（上記記載のスプレーまたは浸せきのいずれかのプロセスにより、担体の有無を問わない）、(c)フィルムまたはメッシュに、望ましい繊維形成阻害組成物を吸収するヒドロゲルなどの物質で被膜を施すことによる方法、(d) フィルムまたはメッシュ自体またはフィルムまたはメッシュの一部分を、繊維形成阻害組成物で作成する方法、(e)繊維形成抑制剤を、フィルムまたはメッシュの表面に直接、またはフィルムまたはメッシュの表面に塗布または付着させたリンカー（小規模の分子またはポリマー）に共有結合的に結合する方法である。被覆された装置については、(a)フィルムまたはメッシュの一つの面のみを被覆する、または (b) フィルムまたはメッシュの両側を全てまたは一部被覆するような方法で、被覆過程を実施することができる。

【１０７０】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含むフィルムまたはメッシュを提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。いくつかの実施例では、ポリマー組成物は外科用接着バリアーとして機能できるポリマー組成物である。

【１０７１】

本発明のフィルムメッシュと併用できる多様な高分子組成物が説明されてきた。かかる組成物の形状は、例えばゲル、スプレー、液体、およびペーストであり、または原位置でのモノマーまたはプレポリマーの成分から重合化することもできる。例えば、組成物は、重合化開始剤を組織に塗布し、その後紫外線の影響下においてフリーラジカルを用いて重合化が可能な水溶性マクロマで覆うことで形成されるポリマー組織の被覆でもよい。米国特許番号第6,177,095号および6,083,524号を参照。組成物は、界面活性剤、ペントキシフィリンおよびポリオキシアルキレン ポリエーテルを含む水性組成物でもよい。米国特許

第6,399,624号などを参照。組成物は、水環境と接触した時点で従属のヒドロゲル集団と選択的、部分的な関連付けを行える、ヒドロゲルを形成する共重合体、自己溶媒共重合体および吸収性ポリエステル共重合体でもよい。米国特許第5,612,052号などを参照。組成物は、組織表面に発される流動性のプレポリマー物質から構成され、その後、塗布された物質の非流動的ポリマー形状への変換を開始するために原位置で活性化エネルギーに晒すこともできる。次の米国特許番号を参照。第6,004,547号および5,612,050号。組成物は、体積比1～20%で存在する酸素のガス混合物から構成することもできる。米国特許第6,428,500号などを参照。組成物は、単球またはマクロファージの侵入を防ぐために5%以上の酸性硫酸塩および硫黄の含有量を有する陰イオン性ポリマーから構成できる。米国特許第6,417,173号などを参照。組成物は、治療薬の有無に関係なく、ゲル化しないポリオキシアルキレン組成物から構成することができる。米国特許第6,436,425号などを参照。組成物は、組織表面に被覆することができ、50,000以上の分子量を持ち、濃度の範囲が重量で0.01%～15%の親水性重合体の物質（ポリペプチドまたは多糖類など）の水溶液で構成することができる。米国特許第6,464,970号などを参照。

【１０７２】

フィルムまたはメッシュに隣接する組織に浸潤することのできるポリマー組成物のその他の代表例には、ポリ(エチレングリコール)基システム、ヒアルロン酸および架橋されたヒアルロン酸組成物がある。これらの組成物は、最終的な組成物として塗布するか、架橋されたゲルを原位置で形成する物質として塗布することができる。

【１０７３】

フィルムおよびメッシュと併用できるその他の組成物には下記が含まれるが、これらに限定されない：(a) COSEAL、SPRAYGEL、focalsealまたはDURASEALなどのスプレー可能なPEG含有製剤、(b)RESTYLANE、HYLAFORM、PERLANE、SYNVISC、SEPRAFILM、SEPRACOAT、InterGEL、などのヒアルロン酸含有製剤、(c) REPELまたはFLOWGELなどの高分子ゲル、(d) Adcon群製品などのデキストラン硫酸ゲル、および (e) AdSurf（Brittania Pharmaceuticals）などの脂質ベースの組成物。

【１０７４】

フィルムまたはメッシュ（あるいはフィルムやメッシュを含む装置）は、無菌環境の下で調整して滅菌するか、ガンマ放射線または電子ビームによる滅菌方法あるいはこの両方の組み合わせなどにより本技術においてよく知られている方法を使って一定期間滅菌することができる。

【１０７５】

フィルムとメッシュは、繊維症または内膜増殖が発達しやすい身体的な導管または組織に塗布することができる。埋め込みの前に、フィルムまたはメッシュを切り取って形を整えたり、膨張性物質のシートから切り抜いて、より広い孔、管、または切断領域の構造と一致するように、または最低でも、暴露された組織領域をがかぶさるようにすることができる。フィルムまたはメッシュは、配置領域の特定の構造と一致するよう曲げたり形を整えることができる。フィルムまたはメッシュはまた、カフ形状またはシリンダー形状で延ばし、望ましい組織の外側周辺に配置することができる。フィルムまたはメッシュは、比較的大きなバルクシートで提供し、包まれる対象の組織または装置の特定の構造や表面形状を成型するための形状に切断することができる。別の方法として、フィルムまたはメッシュは、その後の使用のために一つまたは複数のパターンに前もって成形することができる。フィルムおよびメッシュの形状は通常、長方形であり、直接的な手術による配置または内視鏡技術により手術部位内部の望ましい場所に配置することができる。フィルムまたはメッシュは、それ自身を包むことで（つまり自己接着）、または縫合、ステープル、封止剤などで固定することで、所定の位置に固定することができる。別の方法として、フィルムまたはメッシュは、簡単に組織に癒着することができ、そのため、別の固定メカニズムが必要とされない。

【１０７６】

本発明のフィルムまたはメッシュは、以下を含む多様な指標に使用できるが、これに限

られるものではない。(a) 手術後の組織間の外科癒着の予防（婦人科手術、精管吻合術、ヘルニア修復、神経根減圧術、椎弓切除術など）、(b) 肥厚性瘢痕やケロイドの予防（組織の火傷や他の傷の結果生じるものなど）、(c)内膜増殖および／または再狭窄の予防（血管グラフトや血液透析アクセス装置の挿入の結果生じるものなど）、(d) 本書で説明されている瘢痕化にいたる装置や移植片に関して使用可能（瘢痕化を低減または阻害するため乳房移植片の周囲にあるスリーブやメッシュとして使用するなど）、(e)感染の予防（組織の火傷、手術、その他の傷の結果生じるものなど）、または (f) 本書で説明されている感染にいたる装置や移植片に関して使用可能。

【１０７７】

一つの実施例では、フィルムやメッシュは手術、損傷、または病気の後の組織間の癒着を防止するために使用できる。癒着の形成は、通常は別個の体組織がともに成長する複雑なプロセスであり、最も一般的には外科処置および／または心的外傷の結果発生する。通常、癒着の形成は因子が放出される炎症性の反応であり、血管透過率が上昇してフィブリノゲン流入やフィブリン蓄積が発生する。この蓄積は、隣接する組織の架橋基質を形成する。線維芽細胞が蓄積し、基質に付着してコラーゲンを堆積し、血管形成を誘発する。この段階的に起こる事象は手術後4～5日以内に予防でき、癒着の形成を阻害できる。癒着の形成または望ましくない瘢痕組織の蓄積や封入により、多様な外科処置のほか、ほぼすべての開腹または内視鏡による腹腔あるいは骨盤腔の外科処置が複雑化する。また、外科用移植片の封入により乳房再建手術や関節の置換手術、ヘルニア修復手術、人工血管グラフト、神経外科が複雑化する。いずれの場合にも、移植片は、外科移植片（豊胸インプラント、人工関節、外科用メッシュ、血管グラフト、硬膜パッチなど）の機能を低減または弱化させ、繊維性結合組織により被膜化される。また、慢性の炎症と瘢痕化も手術の最中に発生し、慢性副鼻腔炎や、他の慢性炎症部位（異物、感染、真菌、ミコバクテリアなど）の除去を矯正する。外科癒着につながる可能性のある外科処置には、心臓、脊椎、神経病、胸膜、胸部、婦人科の手術が含まれる。ただし、癒着は他の処置の結果、発生する可能性もある。この中には、外科以外の機械的損傷、虚血、出血、放射線治療、感染性炎症、骨盤炎症性疾患、異物反応が含まれるが、これに限られない。この異常な瘢痕化は、通常の生理的機能を干渉し、昏睡の場合は追跡、矯正、またはその他の外科手術を強制したり、これに干渉したりすることがある。例えば、手術後の外科癒着は主要な婦人科手術を行った患者の60～90％で発生しており、先進国では腸閉塞の最も一般的な原因の一つとなっている。このような癒着は、外科療法が失敗する主要な原因であり、腸閉塞と不妊の主な原因である。その他の癒着治療の合併症には、慢性骨盤痛、尿道閉塞、排尿機能障害が含まれる。

【１０７８】

現在、予防療法は手術後4～5日実施され、癒着の形成を阻害するために使用されている。癒着防止の多様な方法として、(1) フィブリン蓄積の予防、(2) 局部組織炎症の低減、(3)フィブリン蓄積物の除去などの方法が検討された。フィブリン蓄積は、機械的な身体的癒着バリアーまたは粘着性溶液を含む身体的癒着バリアーを使って予防する。調査担当者の多くは癒着防止バリアーを活用しているが、技術的な難点も多い。

【１０７９】

一つの態様では、本発明は、対象ポリマー組成物を持つフィルムとメッシュを提供している。該対象ポリマー組成物には、外科癒着バリアーとして使用するため隣接する組織に浸潤した瘢痕化抑制剤が含まれている。

【１０８０】

一つの態様では、隣接する組織に浸潤された瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物を持つフィルムとメッシュは、硬膜外組織および硬膜組織の外科癒着を防止するために使用できる。該組織は、背中の手術が失敗したり、脊椎の損傷（圧迫や粉砕による損傷など）に関連する合併症が発生したりする要因となる。硬膜内および神経根周囲での瘢痕の形成は、結果的に脊椎の動作を技術的にさらに困難にするとされてきた。背中の手術中に椎孔にアクセスできるよう、脊椎骨組織は頻繁に破壊される。椎弓切除術や椎間板切除術など

の背中の手術では頻繁に脊椎の硬膜が露出し、保護されないままになる。その結果、瘢痕組織が硬膜と周囲の組織との間に形成されることが多い。この瘢痕は、椎弓切除部位を覆う、
損傷を受けた脊柱起立筋から形成される。これにより、筋肉組織と虚弱な硬膜の間に癒着が発生し、脊椎と神経根の可動性が低減して疼痛が起き、手術後の回復が遅れる。癒着の発達を阻止するには、瘢痕化低減バリアーを硬膜スリーブと椎弓切除後の脊柱傍筋組織の間に挿入することができる。これにより、重なっている筋肉や露出している多孔質の骨から細胞や血管が硬膜の空間に侵入する可能性が低減され、脊髄および／または神経根を収容する管に関連する合併症が減る。

【１０８１】

別の態様では、ヘルニア修復メッシュと周囲の組織との間に繊維症が発生することを阻止するため、隣接する組織に浸潤した瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物を持つフィルムとメッシュを使用できる。ヘルニアは、器官やその他の体組織の異常な突起であり、被膜や筋肉、骨の欠陥または自然な開口部を通して突出するものである。ヘルニア自体は危険ではないが、嵌頓ヘルニアになると大きな問題になりうる。ヘルニアの修復に使用される外科プロテーゼ（ここでは「ヘルニア用メッシュ」と称す）には、メッシュまたはガーゼ様の物質が含まれる。該物質は、治癒過程において修復されたヘルニアやその他の体組織を保持する。感染症を阻止するため、ヘルニアは外科的に修復されることが多い。ヘルニア用メッシュを使用する必要のある病状には、鼠径ヘルニア（つまり、腿の付け根のヘルニア）、臍ヘルニア、腹壁ヘルニア、大腿ヘルニア、腹部ヘルニア、横隔膜ヘルニア、上腹壁ヘルニア、胃食道ヘルニア、裂孔ヘルニア、筋間ヘルニア、腸間膜ヘルニア、腹膜ヘルニア、直腸膣ヘルニア、直腸ヘルニア、子宮ヘルニアおよび膀胱ヘルニアなどの修復が含まれるが、これに限られない。ヘルニアの修復には通常、内蔵を通常の位置に戻すことが含まれ、壁の欠陥は主に縫合により閉じられるが、裂孔が大きい場合はメッシュを欠陥の上に配置してヘルニアの開口部を閉じる。瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物をヘルニア修復メッシュに隣接する組織に浸潤させると、移植されたヘルニア用メッシュに近接する繊維症を低減または阻止する可能性があり、腹壁やその他の組織とメッシュとの間に癒着が発生する可能性を最小限に抑え、さらなる合併症や腹部の疼痛を低減することができる。

【１０８２】

また別の態様では、瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物を隣接する組織に浸潤させたフィルムまたはメッシュは、肥厚性瘢痕やケロイド（組織の火傷やその他の傷を原因とするものなど）を阻止するために使用されることもある。肥厚性瘢痕およびケロイドは、傷に対する過度な繊維増殖性の治癒反応の結果である。手短に述べると、傷の治癒および瘢痕の形成は、炎症、増殖、および成熟の3段階で起こる。最初の段階である炎症は、皮膚を損なうのに十分なだけ重症な外傷に反応して発生する。3～4日続くこの段階では、血液および組織液が癒着性凝固および線維素性ネットワークを形成し、これが創面を一つに結合させる役目を果たす。この後に増殖期が続き、この段階では、創傷の縁から毛細管や結合組織の内殖があり、皮膚の欠損の閉鎖がある。最後に、毛細管および線維芽細胞の増殖が終わると、成熟プロセスが始まり、瘢痕が収縮し、細胞性や血管性が低下し、平坦で白色となる。この最後の段階は、6～12カ月かかることもある。結合組織が過度に形成され、かつ傷の細胞性が持続的に残る場合には、瘢痕は赤くなり隆起する。瘢痕が元の傷の境界内に留まる場合には肥厚性瘢痕というが、元の瘢痕を超えて周囲組織に拡張する場合には、この病変をケロイドという。肥厚性瘢痕およびケロイドは、瘢痕形成の第二および第三の段階で形成される。一部の傷は、特に過度な内皮細胞や線維芽細胞の増殖を起こしやすく、これには、火傷、開放創、および感染した傷などがある。肥厚性瘢痕では、ある度合いの成熟が起こり、緩やかな回復が起こる。ところが、ケロイドの場合には、実際の腫瘍が形成され、これはかなり大きくなることがある。こうした症例では、自然な改善が起こるのはまれである。瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物を隣接する組織に浸潤させたフィルムやメッシュは、肥厚性瘢痕やケロイドを阻止するために傷や火傷の部位に接

触して配置することができる。

【１０８３】

さらに別の態様では、瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物を隣接する組織に浸潤させたフィルムおよびメッシュは、瘢痕化抑制剤を体内通路または窩洞の外部（表面）に送達するために使用されることもある。体内の通路には、動脈、静脈、心臓、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、胆管、尿管、膀胱、尿道、涙管、気管、気管支、気管支梢、経鼻呼吸チューブ、耳管、外耳道、輸精管およびファロピウス管などがある。窩洞の例としては、腹腔、頬側口腔、腹腔、心膜窩洞、骨盤窩洞、内蔵周囲腔、胸腔および子宮窩などがある。

【１０８４】

瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物を隣接する組織に浸潤させたフィルムおよびメッシュを使って治療または阻止する症状には、動脈および静脈のカテーテル法の医原性合併症、血管切開の合併症、胃腸路破裂および切開の合併症、血管外科手術（バイパス手術など）に伴う再狭窄合併症、ならびに内膜増殖などがある。

【１０８５】

一つの態様では、瘢痕化抑制剤は、フィルムまたはメッシュに隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物から体内の通路または窩洞の外壁に送達されることがある。これは、該通路や窩洞の最適な機能を妨害または阻害する可能性のある生物学的な増殖反応を阻止および／または低減することを目的としている。この中には、動脈および静脈のカテーテル法による医原性合併症、大動脈の切開、心臓破裂、動脈瘤、噴門弁の裂開、グラフトの配置（AVバイパス、末梢バイパス、CABGなど）、瘻管の形成、通路の破裂および手術による傷の修復が含まれる。

【１０８６】

フィルムまたはメッシュは、血管グラフトや血液透析アクセス装置を挿入した結果発生する吻合部位での再狭窄を阻止するために、血管周囲用ラップの形態で使用されうる。この場合、瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物を隣接組織に浸潤させた血管周囲用ラップは、吻合部位での瘢痕化を阻害するために血管グラフトと併用することができる。これらのフィルムまたはメッシュ材料は、手術の際に吻合の外側付近に血管周囲（血管外膜周囲）的な方法で配置またはラップすることができる。瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物を隣接組織に浸潤させたフィルムおよびメッシュの移植片は、合成バイパスグラフト（大腿膝窩、大腿部間、腋窩大腿など）、静脈グラフト（末梢性および冠状）、内胸（冠状）のグラフトまたは血液透析用グラフト（肺動静脈瘻、動静脈アクセスグラフト）と併用できる。

【１０８７】

このような症状をさらに理解するため、体内の通路または窩洞の異常につながる代表的な合併症について以下に詳しく説明する。

【１０８８】

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は冠動脈バイパスグラフト（CABG）に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１０８９】

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は末梢バイパス手術部位周辺組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１０９０】

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は動静脈瘻に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１０９１】

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は末梢バイパス手術部位周辺組織へ浸潤し

うる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１０９２】

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は吻合閉鎖装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１０９３】

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は移植手術部位に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１０９４】

一つの態様によると、上記で説明される瘢痕化抑制剤は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、フィルムおよびメッシュに隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維症（または瘢痕化）の過程における4つの一般要素のうち一つまたは複数を阻害する薬剤を含有および／または放出するよう適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。

【１０９５】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１０９６】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。フィルムおよびメッシュは多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１０９７】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1$\mu g/mm^2$、または約1 $\mu g/mm^2$～10 $\mu g/mm^2$、または約10 $\mu g/mm^2$～250$\mu g/mm^2$、または約250 $\mu g/mm^2$～1000 $\mu g/mm^2$、または約1000 $\mu g/mm^2$～2500$\mu g/mm^2$でありうる。

【１０９８】
別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。
【１０９９】
本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。
【１１００】
単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。
【１１０１】
本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。
【１１０２】
緑内障ドレナージ装置
一つの態様では、対象となるポリマー組成物は緑内障ドレナージ装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。
【１１０３】
本態様の実行において、多様な種類の緑内障ドレナージ装置を使用することができる。緑内障ドレナージ装置の中には、プレートや管を含むものもある。管の機能は、目の中から強膜プレートの上側表面に水様液を送達することである。強膜プレートは強膜にしっかりと縫合され、厚いテノン組織弁と結膜に覆われている。プレートの機能は、円形の大きなブレブを形成することである。該ブレブは、特別な繊維組織と道管組織から成るブレブ内層を発達させ、水様液により膨張される。この維管ブレブ内層が、目からの水様液の漏出を制御し、移植片の挿入後に達成される眼圧（IOP）の最終的なレベルを決定する。維管反応が大きすぎると、装置のドレナージ能力が低減される。本発明の一つの態様では、放出された繊維形成阻害剤が治癒反応を調整し、装置が適正に機能するよう、繊維形成阻

害剤を含むポリマー組成物が装置全体または装置の一部に隣接する組織に浸潤される。本発明の別の態様では、放出された抗感染薬が感染を阻害または阻止するよう、抗感染薬（単独で、または繊維形成阻害剤と併用）を含むポリマー組成物が装置全体または装置の一部に隣接する組織に浸潤される。

【１１０４】

緑内障ドレナージ装置は、例えば、強膜ドレナージプレートに付着された導管である場合もある。該プレートは、細胞の内部成長や強膜の付着用に多孔性の後端面を持っている。米国特許第5,882,327号などを参照。緑内障ドレナージ装置は、折りたたみ・回転可能な強膜プレートとドレナージチューブで構成され、注射送達システムにより移植部位に送達されうる。米国特許第6,589,203号などを参照。緑内障ドレナージ装置は、薄く柔軟性のあるゴム素材（シリコーンゴムなど）製のベースプレートから成り、チューブに付着されている取り付けハウジングを持つ圧力調整器である場合もある。米国特許第5,752,928号などを参照。緑内障ドレナージ装置は、分泌液を制限するため強膜に適合する密封要素を持ち、バルブのないエラストマードレナージチューブが取り付けられたエラストマープレートで構成することができる。米国特許第5,476,445号などを参照。緑内障ドレナージ装置は、隆起があり外向きに伸びるプレートで構成することができる。該プレートは、強膜の湾曲に一致するよう一方がくぼみ、強膜に並んで付着できるよう適応されており、隆起プレート間に連絡用のチューブが伸びている。米国特許第4,457,757号などを参照。緑内障ドレナージ装置は、薄い楕円形のエラストマープレートで構成することができる。該プレートは、瘢痕組織の成長用に中央に穴が配置され、目に流体を伝達できるようエラストマードレナージチューブが付着されている。米国特許第5,397,300号などを参照。緑内障ドレナージ装置は、外周穴のあるチューブで構成できる。眼球表面に配置するため、該チューブの放出口にはディスクが接続されている。米国特許第5,868,697号などを参照。緑内障ドレナージ装置は、流動制御構造を持つチューブで構成できる。該構造はチューブ内での流体の移動を抑制し、一時的に吸収性のある素材で遮断されているチューブ内には少なくとも一つの外周穴がある。米国特許第6,203,513号などを参照。緑内障ドレナージ装置は、固定手段を持ち、多孔性で液体を吸収するプラグのあるチューブで構成できる。液体の流れを大幅に制限するフィラメント状の伸張部が付着される。米国特許第5,300,020号などを参照。緑内障ドレナージ装置は、弾性のある重合体ドレーン移植片でもよい。該移植片は、終端間に伸びる導管と体内から放射状に突き出したフランジを持つ。米国特許第4,968,296号などを参照。緑内障ドレナージ装置は、眼内の房水を前眼房からシュレム管に沿ってどちらかの方向に流体を伝達する分岐装置の一部に迂回させるシャントでもよい。米国特許第6,626,858号などを参照。

【１１０５】

本発明に従い一つまたは複数の瘢痕化抑制剤と組み合わせることのできる緑内障ドレナージ装置には、市販の製品が含まれる。例えば、Aquaflowコラーゲン緑内障ドレナージ装置（STAAR Surgical Company、カリフォルニア州モンロビア）などの円筒形の管を本発明の実施に使用できる。その他の緑内障ドレナージ装置の例としては、Molteno緑内障移植片（シングルプレートMolteno移植片、プレッシャーリッジ・シングルプレート・モルテノ移植片（D1）、微小プレートMolteno移植片（M1）、ダブルプレートMolteno移植片（R2/L2）、およびプレッシャーリッジ・ダブルプレーMolteno移植片（DR2/DL2）、MoltenoOphthalmic Limited（ニュージーランド）製）、BAERVELDT緑内障移植片（モデルBG-101-350、BG-102-350、BG-103-250、Pfizer（ニューヨーク州ニューヨーク）製）、ならびにAhmed緑内障バルブ（モデルFP7、S2、S3、PS2、PS3、B1、NewWorld Medical, Inc.（カリフォルニア州ランチョクカモンガ）製）などがある。

【１１０６】

一つの態様では、本発明は対象ポリマー組成物が隣接組織に浸潤されている緑内障ドレナージ装置を提供する。該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含む場合がある。緑内障ドレナージ装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムは、すでに上で説明した。

【１１０７】
ポリマー組成物は、(a)緑内障ドレナージ装置に隣接する組織、(b) 緑内障ドレナージ装置と組織の界面周辺、(c) 緑内障ドレナージ装置のまわりの部位、(d) 緑内障ドレナージ装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された緑内障ドレナージ装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を緑内障ドレナージ装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に緑内障ドレナージ装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 緑内障ドレナージ装置を移植する直前またはその最中に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)緑内障ドレナージ装置の移植直後に、緑内障ドレナージ装置および／または移植された緑内障ドレナージ装置周辺の組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)緑内障ドレナージ装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)緑内障ドレナージ装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に浸潤することができると理解されている。

【１１０８】
一つの態様では、上記の方法は対象ポリマー組成物を装置のプレート全体またはその一部に隣接する組織に浸潤させるために使用することができる。

【１１０９】
別の態様では、上記の方法は対象ポリマー組成物を装置のチューブ全体またはその一部に隣接する組織に浸潤させるために使用することができる。

【１１１０】
また別の態様では、上記の方法は対象ポリマー組成物を装置のプレートとチューブの双方全体またはその一部に隣接する組織に浸潤させるために使用することができる。

【１１１１】
本発明に従い、上記の任意の繊維形成阻害剤および／または抗感染薬を本発明の実行に利用できる。本発明の一態様において、緑内障ドレナージ装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A)アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１１１２】
本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存

する。また、緑内障ドレナージ装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１１１３】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成阻害薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}でありうる。

【１１１４】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１１１５】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１１１６】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１１１７】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１１１８】

補綴の心臓弁

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は補綴の心臓弁に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１１１９】

補綴の心臓弁は、先天的な奇形や感染、部分的な閉塞、または磨耗が原因で欠陥のある自然の心臓弁を交換するために使用される装置である。補綴の心臓弁は通常、閉塞器の基部に取り付けられている閉塞器で構成されている。該ベースは、装置を心臓組織に固定する縫合環に取り付けられている。閉塞器の基部は環状になっており、血流の通路を提供する。一つまたは複数の閉塞器が交互に開閉して血流を制御する場合がある。補綴の心臓弁を心臓組織に固定するため、縫合環（通常は編物チューブから成る）がドーナツ形に丸められ、補綴心臓弁の閉塞器の基部周辺に固定される。縫合環の心臓組織への固着は通常、縫合糸、シーラント、接着剤、ステープルを使用するか、金属製またはポリマー製のワイヤーで締めることにより実行される。

【１１２０】

補綴の心臓弁の設計は徐々に改良されているが、合併症が引き続き発生している。縫合環は合成材料で作られていることが多いため、補綴心臓弁の周囲で血栓や繊維症、パンヌスが頻繁に発生する。この瘢痕の発生により、心臓弁の機能が頻繁に妨害され、時間が経過すれば2回目の外科処置と交換が必要になる場合がある。縫合環は通常、合成ポリマーで構成されており、この中にはポリエステル（Dacronなど）、ポリテトラフルオロエチレン（Teflonなど）、シリコーン、ポリプロピレンなどが含まれるが、これに限られない。縫合環は、充填剤で作られていることが多く、該充填剤には織物材料が縫いこまれている。縫合環の表面は、布材料で覆われており目が粗い。このため、縫合環は手術後の早い時期に瘢痕化を形成する傾向があり、移植後数カ月で深刻なパンナスや繊維症が発達する。繊維症が補綴心臓弁に侵入した場合の結果は甚大であり、悲劇的な結末にいたる可能性がある。例えば、繊維症は心臓弁の閉塞器の適切な開閉を制限することにより、その機能を阻害する場合がある。繊維症は縫合環から弁膜にまで拡張することがある。このような繊維症は接合部で弁膜を融合させ、個々の弁膜を変形させたり、弁膜を硬直させたりするため、適切に開閉しなくなる。このような繊維症の結果、通常、心臓弁が狭窄状態になり十分に機能しなくなる。補綴の心臓弁はまた、移植部位周辺組織の感染源ともなる。

【１１２１】

補綴心臓弁には、機械的なものと生物学上補綴的なものの2種類がある。一般に、機械的補綴心臓弁と生物学的補綴心臓弁は双方とも合成縫合環を使用している。両者の相違点は主に、使用している閉塞器の種類である。機械的補綴心臓弁の閉塞器は、ボールとケージを使ったアセンブリ、シングル弁膜ディスクバルブ、または二重弁膜ディスクバルブで構成されている。生物学的補綴心臓弁の閉塞器は、交換対象である自然の心臓弁に外見、機能ともに似通った動物または人間の組織で構成されている。生物学的補綴心臓弁の弁膜は通常、化学的に処理された組織から成っている。採取された弁は、人間への移植に適するようグルタルアルデヒドか同様の定着剤で固定される。

【１１２２】

一つの態様では、補綴の心臓弁は、通常、生物学的に互換性のある物質（熱分解炭素、チタン、Dacronなど）でできた硬い弁膜から成る機械的な人工器官である。機械的な補綴心臓弁は、ボールとケージからなるアセンブリ、二重弁膜、三重弁膜、または傾斜ディスクである可能性がある。最も一般的なのは二重弁膜である。これは、この弁の血流力学がより優れており、血流がよりスムーズで荒れることが少ないためである。例えば、機械的

補綴心臓弁は、血流向けに外部縫合環と内部リム、および少なくとも2枚の閉鎖弁膜のついたベースで構成されうる。米国特許第6,068,657号などを参照。機械的な人工器官は、中央に開口部がある環状のバルブハウジングで構成され、第一および第二バルブ弁膜がバルブハウジングの中央に取り付けられている場合がある。次の米国特許番号を参照。第4,808,180号および第5,026,391号。機械的な人工器官は、少なくとも一つの弁膜が中央に取り付けられ、環状形にデザインされる場合がある。該弁膜は、決められた圧力で弁膜に力を加える磁石により開閉できる。米国特許第6,638,303号などを参照。機械的な人工器官は、複数のヒンジがついた環状形でもよい。該ヒンジは、入口傾斜路を形成し、バルブ本体に対して少なくとも一つの弁膜を補佐する。米国特許番号第6,645,244号および第5,919,226号を参照。機械的な人工器官は、柔軟性のある円筒形の支持フレームと、バルブ三重弁膜装置用の先端支持ステントを形成するカバー、付着面としての縫製リングから構成することができる。米国特許第5,258,023号などを参照。機械的な人工器官は、一つのバルブ開口部ハウジングから成る増加バルブ管腔を持つ。該ハウジングは、ハウジングを心臓組織に付着するためにハウジングと縫合カフを結び付けた少なくとも一つの移動可能な閉塞器のを持つ。米国特許番号第6,007,577号および第6,391,053号を参照。機械的な人工器官は、縫製リングおよび、該リングの中核に滑り込ませる取り外し可能なバルブアセンブリから構成されうる。米国特許第5,032,128号を参照。機械的な人工器官は、非常に柔軟性の高い円筒形のステントでもよい。該ステントは、別々に隣接する複数のステント部材から構成され、先端と接合部が交互になり、半径方向に動いて多数の柔軟な弁膜を補佐する。次の米国特許番号を参照。第6,558,418号および第6,338,740号。他の機械的な補綴心臓弁については、米国特許第6,395,025号、6,358,278号、6,176,877号、6,139,575号および5,984,958号で説明されている。

【１１２３】

別の態様では、補綴心臓弁は生物学的な装置で、通常、生物学的な材料（ブタの弁やウシの心膜弁など）で作られた柔軟な弁膜である。組織弁は、弁膜の構造と耐久性をより高くするステントフレームで補佐されうる。ブタの大動脈が付着したままのブタの弁を採取して、ステントのない組織弁を移植することもできる。例えば、生物学的な補綴心臓弁はドナー（ブタなど）から入手し、移植後の炎症反応を阻止するために抗原を減らすべく処理できる。米国特許第6,592,618号を参照。生物学的な補綴心臓弁は、少なくとも縫製リングの一部を提供するため機械的な環状サポートの周囲に配置された生物学的な組織材料から構成されうる。米国特許第6,582,464号などを参照。生物学的な補綴心臓弁は、異種移植僧帽弁（ブタなど）および縫製チューブ、僧帽便に取り付けられた柔軟な材料のカバーから構成されうる。米国特許第5,662,704号を参照。生物学的な補綴心臓弁は、織地カバーで覆われた人工ステントフレームに取り付けられた自然の心臓組織から構成されうる。次の米国特許番号を参照。第3,983,581号、4,035,849号、5,861,028号、6,350,282号および6,585,766号。生物学的な補綴心臓弁は、自立したステントのない弁である場合がある。該自立弁は、哺乳動物を起源とする管状部分から構成されうる。次の米国特許番号を参照。第5,156,621号および第6,342,070号。

【１１２４】

別の態様では、補綴心臓弁は、侵襲性を最小限に抑えた技術を使用して定位置に挿入することができる。例えば、補綴心臓弁は拡張可能な装置であり、衰弱した状態で移植部位に送達されるよう適応され、ステントシステムに取り付けられている多数の弁膜に拡張できる。米国特許第6,454,799号などを参照。

【１１２５】

別の態様では、装置は心臓弁の構成要素でもよい。例えば、装置は補綴心臓弁を受け入れる移植可能な環状リングである。米国特許第6,106,550号などを参照。装置は、補綴心臓弁を取り付けるための先細りした外周スレッドを持つ縫合環である場合もある。米国特許第6,113,632号などを参照。装置は、強化リング付着物と編物縫製カフ、固定リングから構成された機械的な心臓弁用の縫合環でもよい。米国特許第5,071,431号などを参照。

【１１２６】

補綴の心臓弁およびその構成要素（環状縫合輪など）は、本発明によって一つまたは複数の薬物と組み合わせができるが、これには、Carpentier-Edwards PERIMOUNT（CEP）心膜生体弁、Carpentier-Edwards S.A.V.大動脈生体弁およびEdwardsPRIMA PLUS STENTLESS BIOPROSTHESIS（Edwards Lifesciences（カリフォルニア州アーバイン）製）、SJM REGENT弁（St.Jude Medical（ミネソタ州セントポール）製）、およびMOSAIC 生体人工心臓弁（Medtronic（ミネソタ州ミネアポリス）製）などの市販の製品が含まれる。

【１１２７】

別の態様では、本発明は、隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤した補綴心臓弁を提供する。該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含む。補綴心臓弁で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムは、すでに上で説明した。

【１１２８】

ポリマー組成物は、(a)補綴心臓弁に隣接する組織、(b) 補綴心臓弁と組織の界面周辺、(c) 補綴心臓弁のまわりの部位、(d) 補綴心臓弁の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された補綴心臓弁の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を補綴心臓弁に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に補綴心臓弁の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 補綴心臓弁を移植する直前またはその最中に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) 補綴心臓弁の移植直後に、補綴心臓弁および／または移植された補綴心臓弁周辺の組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)補綴心臓弁が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である - 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)補綴心臓弁を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１１２９】

態様によっては、対象ポリマー組成物は以下に隣接する組織に浸潤しうる。(a) 環状リングの表面（特に機械的な補綴心臓弁の場合）、(b) 弁膜の表面（特に生物学的な補綴心臓弁の場合）、および／または (c) 上記の組み合わせ。

【１１３０】

一つの様態によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、補綴心臓弁に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１１３１】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノ

ール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１１３２】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。補綴心臓弁は多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１１３３】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2でありうる。

【１１３４】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１１３５】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１１３６】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2

、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１１３７】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１１３８】

陰茎の移植片

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は陰茎移植装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。一つの態様では、陰茎の移植片に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物に瘢痕化抑制剤を装填して、繊維被膜化を阻止する。別の態様では、陰茎の移植片に隣接する組織に浸潤した対象ポリマー組成物に抗感染薬（単独で、または瘢痕化抑制剤と併用）を装填して、繊維感染および／または被膜化を阻止する。

【１１３９】

陰茎の移植片は勃起機能障害を治療するために使用され、通常は柔軟性のあるロッド、ヒンジのついたロッド、または膨らますことができるポンプ付きの装置である。陰茎の移植片は、ロッド、コイル、膨らますことのできるチューブおよび／または圧力室から成り、勃起機能の提供、拡張、奇形または損傷を受けた陰茎の成形に使用できる。例えば、陰茎の移植片は移植可能な高分子材料で、男性生殖器の亀頭を拡大するために亀頭の粘膜固有層に注入することができる。米国特許第6,418,934号などを参照。陰茎の移植片は、アーチ型の細長い一対のシリコーンゴムで構成されうる。これは左右対称で、外周壁の厚さは異なっている。米国特許第6,537,204号などを参照。陰茎の移植片は、陰茎の体積を増やすために使用することができる。これは、海綿体の上部および下部を覆うことなく外側の側面を覆って適応することにより行われる。米国特許第6,015,380などを参照。陰茎の移植片は、膨らませることができる自己充足的な移植片でもよい。該移植片は、貯蔵器官から圧力室（圧力リリーフ弁を備えている）に液体を移動するポンプの付いた円筒形の主要部分を含む。米国特許番号第4,898,158号および第4,823,779号を参照。陰茎の移植片は、比較的短い基幹のある引き伸ばされた棒で構成されうる。該基幹は、多数の開口部を含み、水分を吸収すると膨張する親水性の材料の層で覆われている。米国特許第4,611,584号などを参照。陰茎の移植片は、膨らますことができる少なくとも一つのチューブで構成できる。該チューブは、陰嚢に移植された手動ポンプで制御される取り付けベースと体液を交換する。米国特許第6,475,137号などを参照。陰茎の移植片は柔軟性があり部分的に円筒形になっている二重壁のスリーブでもよい。該スリーブは、陰茎の奇形に適するようベロー（じゃばら）のような構造になっている。米国特許第5,669,870などを参照。陰茎の移植片は、勃起不能を矯正するために使用することができる。この場合、バルブが開くと体液の流れが加圧されるよう、液体の入った蓄積器にチューブでつないだ圧力室を持つ、柔軟な主要部分が少なくとも一つ含まれる。米国特許第4,917,110号などを参照。陰茎の移植片は、多数の糸状体に補佐されたステンレススチール製パッドで構成されうる。該パッドは、陰茎の拡張または収縮に反応して縦に動くシリコーン製リングのついた円柱に囲まれている。米国特許第5,433,694号などを参照。陰茎の移植片は、伸縮性のある外部シートと伸縮性のない内部シートを備えた円柱形のスリーブで構成することにより、外周と長さを増やすことができる。該内部シートは、体液源からの圧力を受けて、体液を受け取る閉鎖液嚢を形成する。米国特許第5,445,594号などを参照。陰茎の移植片は、外部エラストマー表面と内部表面を持つ編み組みスリーブで構成されうる。移植片が、曲げられる構成と曲げられない固定した構成を持ち適応性を保てるよう、内部表面は、らせん状の

溝と畝を持つ。米国特許第5,512,033号などを参照。陰茎の移植片は、高分子基質から構成され、該基質に堆積した分離軟骨形成細胞を持つことができる。軟骨性構造は移植後に形成され、制御された生体力学性質と張力を持つ。米国特許第6,547,719号などを参照。陰茎の移植片は、勃起不能を治療するために血管拡張剤が勃起部分に送達されるよう、埋め込み可能な供給ポンプ、変形可能なレザバー、導体・分配カテーテルから構成されうる。米国特許第6,679,832号を参照。その他の陰茎移植片については以下の米国特許などで説明されている。第6,579,230号、5,704,895号、5,250,020号、5,048,510号および4,875,472号。

【１１４０】

繊維形成剤を、装置内部、その表面、またはその付近に組み込むことができる。本発明に従い一つまたは複数の薬剤と組み合わせができる陰茎の移植片には、例えば、TITAN膨張可能な人工陰茎（Inflatable Penile Prosthesis）（Mentor Corporation（カリフォルニア州サンタバーバラ）製）、ならびにAMS700 CX CXM、AMS AMBICOR、およびAMS Malleable 600Mなどの人工陰茎を含めたAMS人工陰茎製品ライン（AmericanMedical Systems, Inc.（ミネソタ州ミネトンカ）製）などの市販の製品が含まれる。

【１１４１】

一つの態様では、本発明は対象ポリマー組成物を隣接組織に浸潤させた陰茎移植装置を提供し、該対象ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含む。陰茎移植片の使用における、多数の重合体または非重合体送達システムが上に記載されている。

【１１４２】

ポリマー組成物は、(a)陰茎移植片に隣接する組織、(b) 陰茎移植片と組織の界面周辺、(c) 陰茎移植片のまわりの部位、(d) 陰茎移植片の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された陰茎移植片の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を陰茎移植片に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に陰茎移植片の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 陰茎移植片を移植する直前またはその最中に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) 陰茎移植片の移植直後に、陰茎移植片および／または移植された陰茎移植片周辺の組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)陰茎移植片が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である - 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)陰茎移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１１４３】

陰茎移植片の配置は、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌感染症（表皮ブドウ球菌を含む）や黄色武道球菌、緑膿菌、腸球菌、セラチア、カンジダの感染により複雑化することがある（通常は手術後最初の6カ月間）。感染は、熱や紅斑、硬結、手術部位からの排膿といった特徴がある。感染の一般的な経路は手術時の切開であり、最良の滅菌外科技術を使用しても最高3%の陰茎移植で感染が発生する。これに対処するため、抗生物質溶液を使った手術時の洗浄が頻繁に実施される。

【１１４４】

抗感染薬を含むポリマー組成物を陰茎移植片に近接する組織に浸潤すると、殺菌薬のレベルを局所的に達成して、細菌移植（その結果、局所的な感染と装置の故障）の発生率を低減し、薬物に対する全身の露出がごくわずかに抑えられる。

【１１４５】
一つの様態によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、陰茎の移植片に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１１４６】
繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１１４７】
本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。陰茎移植片は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１１４８】
単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2でありうる。

【１１４９】
別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１１５０】
本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する

。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１１５１】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１１５２】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１１５３】

気管内チューブおよび気管カニューレ

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は気管内チューブおよび気管カニューレ装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。瘢痕化抑制剤と気管内または気管カニューレ（胸部チューブなど）または隣接する組織との結合は、人工気道の狭窄および／または感染を阻止するために使用することができる。

【１１５４】

気管内チューブおよび気管カニューレは、呼吸補助が必要な場合に気道を維持するために使用される。気管内チューブは、急性の場合に気道を確保するために使用される傾向があり、気管カニューレは、長期間換気が必要な場合や上部気道に閉塞がある場合に使用される。

【１１５５】

一つの態様では、気管内チューブは、損傷や手術中、肺の換気に必要な場合に機械的な空気の通路を提供するために使用することができる。気管内チューブは一重または二重の管腔を持ち、気管内で位置を固定するためのフランジかバルーンを備えている。例えば、気管内チューブは、柔軟性のある内部および外部チューブから構成されうる。該チューブには、喉頭よりも先に行かないように放射状に伸びるフランジが備えられている。米国特許第5,259,371号などを参照。気管内チューブは、取り外しできるよう固着された二重管腔を備えている場合がある。最初の管腔は気道から取り外すことができるが、2番目の管腔はそのままの位置に維持される。米国特許第6,443,156号などを参照。気管内チューブは、気管部分と気管支部分があり、一重管腔を形成するよう角度をつけて装着することができる。チューブ内に配置されたバルーンを膨らませると、これが気管支部分への気体の流れを妨げる。米国特許第6,609,521号などを参照。気管内チューブは、声門を補佐する

よう円形ではない先細りの部分で接続され、直径が異なる2つの円筒形部分で構成することができる。該接続部分には、先細りした部分から伸びる、薄く柔軟なシーリングギルが多数備えられている。米国特許第5,429,127号などを参照。気管内チューブは、視覚的なインジケータの付いた管状の部分で構成することができる。これは、気道に沿って伸びている、末端部の斜角になった先端の回転方位を指示するためである。米国特許第6,568,393号などを参照。気管内チューブは、画像の伝達を促進するために軽い反射性のある素材で被覆された内径を持つ場合がある。また、柔軟性のある多くの導管が備えられ、一つは光ファイバー束を受け入れるように適応され、別の導管は膨らますことができるカフに接続されている。また別の導管は、挿入と取り外しを補佐するために柔軟なスタイレットを受け入れるよう適応されている。米国特許第6,629,924号などを参照。気管内チューブは、柔軟性のある中空の円筒形チューブで構成することができる。該チューブは先端に環状フランジが備えられ、チューブ外側の基部表面に同心を有するよう取り付けられた環状の内部隆起部を持つコネクターがある。米国特許第5,251,617号などを参照。気管内チューブは、シーリング用に膨らますことのできるカフの付いた主要チューブで構成できる。該チューブには、洗浄用の二重管腔と、気管内にたまる可能性がある分泌物を取り除くための吸入管が備えられている。米国特許第5,143,062号を参照。その他の気管内チューブについては以下の米国特許などで説明されている。第6,321,749号、5,765,559号、5,353,787号、5,291,882号および4,977,894号。

【１１５６】

気管内チューブは、喉がふさがれている場合に空気をバイパスして供給するために使用できる。気管カニューレは、呼吸を補佐する目的で隣接する軟骨の間にある首の瘻孔から気管内に経皮的挿入を行うための栓塞子と併用される。例えば、気管カニューレは、やわらかく柔軟性のあるプラスチック素材でできた管状のカニューレでもよい。先細りした末端部は斜角で細く、気管内で固定できるよう角度がつけられ下向きに湾曲される。米国特許第5,058,580号などを参照。気管カニューレは、取り外し可能な器具が露出した端（チューブに密閉されうる）に取り付けられたチューブで構成することができる。米国特許第5,606,966号などを参照。気管カニューレは、横方向に外側に伸びるフランジと、回転可能でカニューレに流体を接続する管状のひじ継手が付いたアーチ型のカニューレで構成することができる。次の米国特許番号を参照。第5,259,376号および第5,054,482号。気管カニューレは、空気振動器のついた2つの気道で構成することができる。該振動器は、音声を聞き取れるよう音波振動を発生させる。米国特許第4,773,412号などを参照。気管カニューレは、取り外し可能な内部カニューレで構成することができる。該カニューレは、外部カニューレと気管の間にあり、シール用カフの付いた外部カニューレ内で受け入れられる。これにより、空気の気管からの漏出を大幅に阻止して、内部および外部カニューレの間で形成される第二の通路により発生を可能にすることができる。米国特許第4,573,460号などを参照。気管カニューレは、装着者の首の外側で調整するための最初のポートと、気管内で調整するための2番目のポート、およびバルブを通して気体の流れを提供、制御する3番目の接続ポートで構成することができる。米国特許第5,957,978号を参照。気管カニューレは、中空のチューブ、膨らますことのできるバルーン（直交隆起部を持つ）、および喉の外部での固定に使われるフランジで構成することができる。米国特許第6,612,305号などを参照。気管カニューレは、ワイヤーによる補強を伴った非常に柔軟性の高い材料と、チューブに沿ってスライドできるカラー部分の付いたネックプレートで構成することができる。米国特許第5,443,064号などを参照。その他の気管カニューレは次の米国特許などで説明されている。第6,662,804号、6,135,110号および5,983,895号。

【１１５７】

気管内チューブは、本発明に従い一つまたは複数の薬剤と組み合わせることができるが、これには、HI-LO気管チューブ、LASER-FLEX気管チューブ、およびENDOTROL気管（Nellcor Puritan BennettInc.（カリフォルニア州プレザントン）製）、SHERIDAN気管内チューブ（Hudson RCI （カリフォルニア州テメキュラ）製）、およびカフ付きBARD気管内チューブ（C.R.Bard, Inc.（ニュージャージー州マレーヒル）製などの市販の製品がある。

【１１５８】
気管カニューレは、本発明に従い一つまたは複数の薬剤と組み合わせることができるが、これには、SHILEY TRACHEOSOFT XLT気管カニューレ、PHONATE発声弁、および再利用可能なカニューレ カフレス気管カニューレ（NellcorPuritan Bennett Inc.（カリフォルニア州プレザントン）製）、PER-FIT経皮拡張型気管開口キット、PORTEX BLUE LINEカフ付き気管カニューレ、およびBIVONAカフなし気管カニューレ（Portex,Inc.（ニューハンプシャー州キーン）製）、ならびにCRYSTALCLEAR気管カニューレ（Rusch（ドイツ）製）などの市販の製品がある。
【１１５９】
一つの態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含む気管内チューブおよび気管カニューレ装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。気管内チューブおよび気管カニューレ装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムは、すでに上で説明した。
【１１６０】
ポリマー組成物は、(a)気管内チューブまたは気管カニューレ装置に隣接する組織、(b)気管内チューブまたは気管カニューレ装置と組織の界面周辺、(c) 気管内チューブまたは気管カニューレ装置のまわりの部位、(d)気管内チューブまたは気管カニューレ装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された気管内チューブおよび気管カニューレ装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を気管内チューブまたは気管カニューレ装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に気管内チューブまたは気管カニューレ装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 気管内チューブまたは気管カニューレ装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)気管内チューブまたは気管カニューレ装置の移植直後に、気管内チューブまたは気管カニューレ装置および／または移植された気管内チューブまたは気管カニューレ装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)気管内チューブまたは気管カニューレ装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)気管内チューブまたは気管カニューレ装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。
【１１６１】
一つの様態によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、気管内チューブおよび気管カニューレ装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。
【１１６２】
繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTERE

およびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１１６３】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。気管内および気管カニューレ装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１１６４】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1$\mu g/mm^2$、または約1 $\mu g/mm^2$～10 $\mu g/mm^2$、または約10 $\mu g/mm^2$～250$\mu g/mm^2$、または約250 $\mu g/mm^2$～1000 $\mu g/mm^2$、または約1000 $\mu g/mm^2$～2500$\mu g/mm^2$でありうる。

【１１６５】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１１６６】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１１６７】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、ま

たは約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１１６８】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１１６９】

腹膜透析カテーテル

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は薬物を送達するために腹膜透析カテーテルまたは腹膜移植片に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１１７０】

腹膜透析カテーテルは通常、カフが二重になったトンネル状のカテーテルで、腹膜へのアクセスを提供する。最も一般的な腹膜透析カテーテルの設計は、Tenckhoffカテーテル、Swan Neck Missouriカテーテル、およびToronto Westernカテーテルである。腹膜透析では、腹膜は半透性の膜として作用し、溶質はより低い濃度勾配に交換できる。連続的腹膜アクセスカテーテルは、腹膜へのアクセスが繰返し必要な患者に恒久的に移植される。移植された腹膜カテーテルは、腹膜透析用に、または薬物を腹膜に送達する手段として使用できる。このようなカテーテルは、シリコーンやゴム、ポリウレタン、柔軟性を提供するその他のポリマーなどの合成材料で構成できる。該カテーテルは、真っ直ぐなチューブとして、または曲げたり多様な形に成型したりして異なった形状（らせん状やコイル状など）になるよう設計できる。腹膜カテーテルは、一つの連続的要素として構成したり、カテーテルを定位置に固定するため端にフランジやカフ、ビーズ、ディスクを備えた複数の部分に分離したりできる。

【１１７１】

例えば、腹膜カテーテルは弾性があり、折りたたみ可能なT型の収容容器で、透析液などの液体を収集または分配するための柔軟性があり細長い液体チャネルを持つアクセスポートが備えられる場合もある。米国特許第5,322,519号などを参照。腹膜カテーテルは、2本の直線状の流入・流出導管で構成することができる。該導管は、縦溝のある液体移送ブランチをつなぐ円形の交差部として成形される。米国特許第6,659,134号などを参照。腹膜カテーテルは、液体用の穴が付いた複数のチューブの管路で構成でき、液体は流れるものの組織は粘着しないよう細長い切り込みの入った液体浸透外被構造で取り囲むことができる。米国特許第5,254,084号などを参照。腹膜カテーテルは、放射状の流れを提供するために半らせん状の湾曲部を持ち、その周囲と長さに配置された多数の入口・出口ポートで構成し、腹腔内に超低温等方性炭素の被膜を持つことができる。米国特許第5,098,413号などを参照。腹膜カテーテルは、柔軟性のある細長いチューブで、間隔をあけた一対のシートに一方の端を接続することができる。該チューブは、カテーテルの感染を防止するため少なくとも一つのカフが付き、体腔内に伸びている。米国特許第4,368,737号などを参照。腹膜カテーテルは、恒久的に腹壁内に向けて成長する維持装置と、透析物を送達、回収するための柔軟性のある細長いセクションを含む2つのセクションで構成できる。米国特許第4,278,092号などを参照。腹膜カテーテルは柔軟性のあるチューブで、基部と末端の間に自然に曲がった部分を持つことができる。この中には、カテーテル管の軸線に比

較して、直角ではない角度で外周に伸びるフランジを含む。米国特許第4,687,471号などを参照。腹膜カテーテルは経皮的アクセス装置で、皮膚の突出部向けの円筒形連結部と、真皮／皮下組織に固定するための環状スカート、首とスカート部分に通して90度に形成できる柔軟なベロー（じゃばら）を有するカテーテル管から構成することができる。米国特許第4,886,502号などを参照。腹膜カテーテルは、液体を通すため管壁に穴があいた細長い柔軟なチューブで、チューブの中央部をしっかりと巻かれた円筒形のらせん状にすることができる。米国特許第4,681,570号などを参照。その他の腹膜カテーテルについては、米国特許6,290,669、5,752,939、および5,171,227などで説明されている。

【１１７２】

別の態様では、腹膜カテーテルは、薬物を腹膜に投与するために使用することができる。例えば、腹膜カテーテルは皮下注射カテーテル装置で、注射針に適応できるよう貫通可能な部材の受入チャンバーを持ち、中空の軸で腹腔につなぐことができる。米国特許第4,400,169号などを参照。腹膜カテーテルは、多孔性の外部ケーシングで構成できる。該ケーシングは、2つの通路を形成するために外部ケーシングの開口部との連絡を維持する、穴のない材料でできた入口・出口カテーテルで内部空間を明確にする。米国特許第5,100,392号などを参照。

【１１７３】

腹膜カテーテルを長期間使用すると、感染が発生したり、フィブリン形成が原因でカテーテルが詰まったりする可能性がある。瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物を隣接する組織に取り入れた合成腹膜カテーテルおよび送達装置は、狭窄を阻止できる。抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を隣接する組織に取り入れた合成腹膜カテーテルおよび送達装置は、感染を阻止または阻害できる。

【１１７４】

本発明に従い一つまたは複数の治療薬と組み合わせることのできる腹膜カテーテルの例には、市販の製品が含まれる。例えば、Cook Critical Care（インディアナ州ブルーミントン）は、脊柱慢性腹膜透析カテーテルおよびTenckhoff慢性腹膜透析カテーテルを販売している。BardAccess Systems（ユタ州ソルトレークシティー）は、Tenckhoffカテーテルおよび HEMOSPLIT腹膜透析カテーテルを販売している。CardioMedSupplies, Inc（カナダ、オンタリオ）は、単一カフおよび二重カフの直線型腹膜透析カテーテルと、単一カフおよび二重カフのコイル型腹膜透析カテーテルを販売している。単一カフおよび二重カフの直線型およびコイル型Tenckhoffカテーテルおよびその他の種類の腹膜カテーテルを販売する他の会社には、BaxterInternational, Inc.（イリノイ州ディアフィールド）、Fresenius Medical Care（マサチューセッツ州レキシントン）およびGambroAB（スウェーデン）などがある。

【１１７５】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含む腹膜アクセスカテーテルおよび移植片を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。腹膜透析移植片およびカテーテルの使用における、多数の重合体または非重合体送達システムが上に記載されている。

【１１７６】

ポリマー組成物は、(a)腹膜アクセスカテーテルまたは移植片に隣接する組織、(b) 腹膜アクセスカテーテルまたは移植片と組織の界面周辺、(c) 腹膜アクセスカテーテルまたは移植片のまわりの部位、(d)腹膜アクセスカテーテルまたは移植片の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された腹膜アクセスカテーテルおよび移植片の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を腹膜アクセスカテーテルまたは移植片に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に腹膜アクセスカテーテルまたは移植片の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 腹膜アクセスカテーテルまたは移植片を移植する直前またはその最中に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)腹膜アクセスカテーテルまたは移植片の移植直後に、

腹膜アクセスカテーテルまたは移植片および／または移植された腹膜アクセスカテーテルまたは移植片周辺の組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)腹膜アクセスカテーテルまたは移植片が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)腹膜アクセスカテーテルまたは移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または（f）上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１１７７】

一つの様態によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、腹膜透析移植片およびカテーテルに隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１１７８】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１１７９】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。腹膜透析移植片およびカテーテルは多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１１８０】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表

面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}でありうる。

【１１８１】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１１８２】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１１８３】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１１８４】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１１８５】

中枢神経系シャントおよび圧力モニター装置

一つの態様では、対象ポリマー組成物は中枢神経系（CNS）装置（CNSシャントまたは圧力モニター装置）に隣接する組織に浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物を隣接する組織に浸潤させたCNS装置は、脳水腫や頭蓋内圧の増加につながる狭窄や装置の妨害を阻止できる。抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を隣接する組織に浸潤させたCNS装置は、装置周辺の組織の感染を阻止または阻害できる。

【１１８６】

脳水腫、または脳内での脳脊髄液（CSF）の蓄積は、頻繁に発生する神経外科の症状であり、先天的な奇形、感染、出血または悪性腫瘍を原因とする。圧縮できない液体が脳で圧力を発し、脳に損傷を与え、治療されない場合は死亡につながる場合もある。CNSシャ

ントは脳室に配置された導管で、CSFの流れを脳から体内の他の部位に変え、液体の圧力を軽減する。脳室CSFは人工分岐により多数のドレナージ部位に回される。この中には、胸膜（脳室胸腔の分岐）、頸静脈、大動脈（VAシャント）、胆嚢および腹膜（VPシャント、最も一般的）が含まれる。

【１１８７】

CNS装置の例には、脳室胸腔の分岐や頸静脈、大動脈（VA）シャント）などのCNSシャントのほか、胆嚢や腹膜の分岐などの脳室腹腔の分岐（VPシャント）、外部脳室ドレナージ（EVD）装置、頭蓋内圧（ICP）監視装置がある。その他のCNS装置には、椎弓切除後の硬膜繊維形成を阻止する硬膜パッチや移植片、連続的くも膜下注入用装置などがある。

【１１８８】

一つの態様では、CNS装置は脳内の液体を排出するドレナージシャントである場合がある。例えば、CNS装置は2つのチューブから成る脳脊髄の分岐で、内側のチューブは液体を脳室から腹腔部位に供給し、外側のチューブは該チューブ内の液体量が増えるにつれて内側のチューブに圧力を加えるよう配置することができる。米国特許第5,405,316号などを参照。CNS装置は、脳脊髄液を受け取るため脳室ドレナージカテーテルに接続するよう適応されている脳室ドレナージシステムで、液体の流れを制御するためにバルブを備えることができる。米国特許第5,772,625などを参照。CNS装置は脳室分岐システムであり、脳脊髄液の逆流を防ぐためのチェックバルブと、脳脊髄液が脳室カテーテルから腹腔または耳介カテーテルに流れるようにする流量切替メカニズムから構成することができる。米国特許第4,781,673号などを参照。CNS装置は、カテーテルに接続された流動制限経路を持つ分岐部材であり、脳脊髄液を脳室から矢状静脈洞に排出できる。米国特許第6,283,934号を参照。CNS装置は、脳室心臓分岐の脳室側の端であり、隣接する横方向の通路の付いた閉鎖末端部を備えることができる。該通路は、妨害を阻止しつつ液体が流れるよう傘状のライナーを提供するため、多孔性で膨張が可能である。米国特許第3,690,323号などを参照。CNS装置は、脳水腫バルブであり、脳脊髄液を制御された圧力で脳から送り出すための入口・出口バルブの付いたチャンバーで構成することができる。米国特許第5,069,663号などを参照。CNS装置は、柔軟性のある外部シェルで構成された脳水腫装置でもよい。該シェルは、液体レザバーを形成するほか、スリットのような開口部を形成する折りたたまれた部材を持ち入口・出口チューブの付いた非妨害的な自己制御バルブを収納する。米国特許第5,728,061号などを参照。CNS装置は、移植可能な主要制御ユニットから成る脳脊髄液ドレナージシャントであり、液体を体内の窩洞に排出するカテーテルと脳脊髄間カテーテルを連結できる。米国特許第6,585,677号などを参照。CNS装置は、脳脊髄液分岐であり、柔軟性のあるドレナージチューブに接続された脳室カテーテルで構成できる。該チューブは、外部に柔軟な管状カバーを備え、そこからドレナージチューブを引くことができる。米国特許第4,950,232号などを参照。CNS装置は、頭蓋内分岐チューブであり、脳室チューブ端の開口部から放射状に外向きに伸びる薄いフィルムで構成することができる。該チューブは、側面に多数の孔があいており、脳室の脳脊髄液を脳表面の硬膜下に迂回させる。米国特許第5,000,731号などを参照。その他のCNSシャントについては以下の米国特許などで説明されている。第6,575,928号、5,437,626号、および4,631,051号。

【１１８９】

別の態様では、CNS装置は圧力モニター装置でもよい。例えば、圧力モニター装置は、原位置で頭蓋内に取り付けられた頭蓋内圧センサーで、ここで圧力が監視され、圧力を頭蓋から外側に移送する手段となりうる。米国特許第4,003,141号などを参照。圧力モニター装置は、差動圧力に反応する遠隔計器であり、薄い平面の伝導性閉鎖ループで構成できる。該ループは、体内の反対側にある2つの圧力の差が変化すると、柔軟な隔膜を用いて動く。米国特許第4,593,703号などを参照。圧力モニター装置は、圧縮可能な弾性のあるシラスチック素材の容器に含まれている陽性造影液で構成することができる。液体の量は、容器に加えられる圧力や力の機能に応じて変化する。米国特許第3,877,137号などを参照。圧力モニター装置は、管腔と固定ロックナットを備えたスレッド付きシャフトから成るプローブでもよい。該プローブは、頭皮の開口部からくも膜下の空間に挿入される。米

国特許第4,600,013号などを参照。圧力モニター装置は、外部トランシーバーユニットと移植可能な窩洞共振器で構成することができる。該共振器は、高周波電磁波向けにあらかじめ決められた共振周波数で、誘導体の詰まった窩洞を持つ。米国特許第5,873,840号などを参照。圧力モニター装置は、生理学的なパラメーター（脳脊髄液の流れなど）を検知し、その後、信号を発生、処理して外部受信機に転送する、移植可能なセンサーでもよい。米国特許第6,533,733号などを参照。その他のCNS圧力モニター装置については米国特許6,248,080および6,210,346などで説明されている。

【１１９０】

本発明に従い一つまたは複数の薬剤と組み合わせ可能なCNSシャントには、Codman HAKIMプログラマブル バルブ（Johnson &Johnson Company系列会社Codman & Shurtleff, Inc.（マサチューセッツ州レインハム）製）などの市販の製品がある。その他の例としては、IntegraNeuro Sciences（ニュージャージー州プレーンズボロ）のHEYER-SCHULTE神経外科シャント、HERMETIC CSFドレナージシステム、およびOSVII SMART VALVEシステムのほか、Medtronic, Inc.（ミネソタ州ミネアポリス）のシャントアセンブリがあり、これにはSTRATA、DELTA、CSF-SnapおよびCSF-Flow管理シャントアセンブリなどがある。

【１１９１】

圧力モニターCNS装置は、本発明に従い一つまたは複数の薬剤と組み合わせることができ、これにはVENTRIX圧力モニターキットおよびCAMINOマイクロ脳室ボルトICPモニタリングカテーテル（IntegraNeuro Sciences（ニュージャージー州プレーンズボロ）製）などの市販の製品がある。

【１１９２】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含むCNS装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。CNS装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムは、すでに上で説明した。

【１１９３】

ポリマー組成物は、(a)CNS装置に隣接する組織、(b) CNS装置と組織の界面周辺、(c) CNS装置のまわりの部位、(d) CNS装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植されたCNS装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物をCNS装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中にCNS装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) CNS装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)CNS装置の移植直後に、CNS装置および／または移植されたCNS装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)CNS装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である -液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)CNS装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１１９４】

一つの様態によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、CNS装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞な

ど）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１１９５】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NFκB阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１１９６】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。CNS装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１１９７】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1$\mu g/mm^2$、または約1 $\mu g/mm^2$～10 $\mu g/mm^2$、または約10$\mu g/mm^2$～250 $\mu g/mm^2$、または約250 $\mu g/mm^2$～1000 $\mu g/mm^2$、または約1000$\mu g/mm^2$～2500 $\mu g/mm^2$でありうる。

【１１９８】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１１９９】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周

辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１２００】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１２０１】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１２０２】

下大静脈フィルター

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は下大静脈フィルター装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。下大静脈フィルターは、塞栓を捕え、これが血流を通して移動することを阻止するための装置である。下大静脈フィルターの例には、血管フィルター、血液フィルター、移植可能な血液フィルター、大静脈フィルター、大静脈フィルタリング装置、血栓症フィルター、血栓フィルター、抗移動フィルター、フィルタリング装置、経皮的フィルターシステム、血管内トラップ、血管内フィルター、クロットフィルター、静脈フィルター、体内脈管フィルターなどがあるが、これに限られない。

【１２０３】

下大静脈フィルターは凝血塊を捕え、これが体内の他の部位に移動して塞栓を形成することを阻止する。プラークや凝血塊が血流を通して移動し、肺に達して肺塞栓症を引き起こすと生命が脅かされる可能性がある。このような事態を阻止するため、下大静脈フィルターは体内の大きな静脈に配置され、深部静脈血栓症の患者（または該血栓症にかかる危険がある患者）の肺塞栓を阻止する。このようなフィルターは、合成ポリマーまたは金属で構成されていることが最も多い。該フィルターはさまざまな形状で、バスケット、コーン、傘、ループ形などがあるが、これに限られない。フィルターの形状は、十分な血流を許可する一方で適切なトラップ能力を提供するものでなくてはならない。機能的な形状のほか、フィルターは調整用の周辺ループや移動を阻止するための固定機能（隆起や筋交い、鋭利なポイントなど）といった他の設計機能も備えている。固定のためフィルターが血管壁に接触する場所では、繊維形成反応が発生する可能性がある。この繊維形成反応の結果、フィルターの取り外しが困難になりうる。これは特に、比較的短期間、配置される予定のフィルターで問題となる。フィルターはまた、感染が発生する部位ともなりうる。繊維形成阻害剤および／または抗感染薬を含むポリマー組成物をフィルターに隣接する組織に浸潤させると、狭窄症や、繊維増殖反応による装置の妨害を低減または阻止でき、フィルターの配置部位での感染を阻止または阻害できることもある。

【１２０４】

一つの態様では、下大静脈フィルターは多様な形状で設計することができる。例えば、下大静脈フィルターは、フィルター形状内で維持装置により支えられた多数の管腔内要素

で構成できる。該要素は、開口ステント様の形状に放出される。米国特許第6,267,776号などを参照。下大静脈フィルターは、多数の細長いフィルターワイヤーを持つ塞栓捕捉部分と多数の筋交いを持つ固定部分で構成できる。該ワイヤーはらせん状に分岐して、円すい面を形成する。米国特許第6,391,045号などを参照。下大静脈フィルターは、フィルターの位置を超音波で視覚的に決定できるよう、きめの粗いエコー源性機能で構成できる。米国特許第6,436,120号などを参照。下大静脈フィルターは、多数の中核ワイヤー筋交いで構成できる。該筋交いは、外側に向けて放射状に広がるよう固定され、フィルターバスケットを形成するよう圧縮材料で互いに連結される。米国特許第5,370,657号などを参照。下大静脈フィルターは、円すい形に分岐し、血管に固定できるようフックやパッドを持つ多数の脚が付いた先端ヘッドで構成できる。米国特許第5,059,205号などを参照。下大静脈フィルターは、形状記憶・超弾性材料でできたフィルタリング装置で構成できる。該装置は、配置の侵襲性を最小限に抑えられるよう展開・回収ワイヤー部分末端で形成される。米国特許第5,893,869号などを参照。下大静脈フィルターは、維持装置で結んだ多数の管腔内要素で構成できる。維持装置を解除すると、管腔内フィルター要素は血管内で開いた形に変わる。米国特許番号第6,517,559号および第6,267,776号などを参照。下大静脈フィルターは、末端に折りたためるメッシュ様のフィルターバスケットを持つ外部カテーテルと内部カテーテルで構成できる。該バスケットはスプリングワイヤーまたはプラスチック製モノフィラメント製である。米国特許第5,549,626号などを参照。下大静脈フィルターは、多数の放射状筋交いで構成できる。該筋交いは身体的な要素に付着し、二層表面処理により内皮細胞の成長と抗増殖性を提供する。米国特許第6,273,901号などを参照。下大静脈フィルターは、金属製の織物で構成できる。該織物は、粒子をトラップするスクリーンとして形成され、ガイドワイヤーに沿ってスライドできる。米国特許第6,605,102号などを参照。下大静脈フィルターは、円筒形および円錐形の部分を持つ一つの高記憶コイルワイヤーを使った非恒久的なものでもよい。米国特許第6,059,825号などを参照。その他の下大静脈フィルターについては以下の米国特許などで説明されている。第6,623,506号、6,391,044号、6,231,589号、5,984,947号、5,695,518号および4,817,600号。

【１２０５】

本発明に従い隣接する組織に浸潤される対象ポリマー組成物を持つことにより恩恵を得られる下大静脈フィルターには、市販品が含まれる。繊維形成阻害剤を取り入れることにより恩恵を受けられる下大静脈フィルターの例には、Cook, Inc.（インディアナ州ブルーミントン）の販売するGUNTHER TULIP 大静脈フィルターおよびGIANTURCO-ROEHMBIRD’S NEST フィルターがあるが、これに限られない。C.R. Bard（ニュージャージー州マレーヒル）は、SIMON-NITINOL フィルターおよびRECOVERYフィルターを販売している。Cordis Corporation（フロリダ州マイアミレークス）子会社のCordis Endovascularは、TrapEase Permanent 大静脈フィルターを販売している。B.Braun Medical Inc.（ペンシルバニア州ベスレヘム）は、VenaTech LP 大静脈フィルターおよびVena TecH- LGM 大静脈フィルターを販売している。Boston Scientific Corporation（マサチューセッツ州ナティック）は、Over-the-WireGREENFIELD 大静脈フィルターを販売している。

【１２０６】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含む下大静脈フィルターを提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。下大静脈フィルターの使用における、多数の重合体または非重合体送達システムが上に記載されている。これらのポリマー組成物に、一つまたは複数の繊維形成阻害剤が含まれることにより肉芽組織の過成長が阻害または低減される、および／または一つまたは複数の抗感染薬が含まれることにより感染が阻害または低減される。

【１２０７】

ポリマー組成物は、(a)下大静脈フィルター装置に隣接する組織、(b) 下大静脈フィルター装置と組織の界面周辺、(c) 下大静脈フィルター装置のまわりの部位、(d) 下大静脈フィルター装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植さ

れた下大静脈フィルター装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を下大静脈フィルター装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に下大静脈フィルター装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 下大静脈フィルター装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)下大静脈フィルター装置の移植直後に、下大静脈フィルター装置および／または移植された下大静脈フィルター装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)下大静脈フィルター装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)下大静脈フィルター装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用)を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１２０８】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、大静脈フィルター（下大静脈フィルターなど）に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１２０９】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１２１０】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。また、下大静脈フィルター装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90

日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１２１１】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}でありうる。

【１２１２】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１２１３】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１２１４】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１２１５】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１２１６】

胃腸用装置

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は胃腸用（GI）装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。補給およびドレナージ用として使用される胃腸用チューブ装置は数多くある。このようなチューブの機能は、装置に対する繊維増殖反応が過剰な場合、

または装置のある部位で感染が発生した場合は十分に発揮されない。繊維形成阻害剤および／または抗感染薬を含むポリマー組成物を装置に隣接する組織に浸潤すると、この繊維増殖反応を調整でき（狭窄症および／または装置の妨害を阻止するためなど）、装置の性能を維持したり、装置のある部位での感染を阻止または阻害したりできる。

【１２１７】

本発明では、ドレナージまたは補給用の多様なGIチューブを使用できる。このような装置には、ドレナージまたは補給用のGIチューブ、門脈体静脈シャント、腹水用シャント、鼻腔または経鼻的腸チューブ、胃瘻造設用栄養補給チューブまたは経皮的栄養補給チューブ、空調造瘻用内視鏡チューブ、人工肛門形成装置、ドレナージチューブ、胆嚢Tチューブ、生検鉗子、胆石除去装置、内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）装置、拡張バルーン、経腸栄養補給装置、ステント、低プロフィール装置、仮想結腸鏡検査（VC）装置、カプセル内視鏡、および回収装置が含まれるが、これに限られない。

【１２１８】

GI装置は合成材料で構成でき、この中にはステンレススチール、金属、ニチノール、ガラス、樹脂またはポリマーが含まれるがこれに限られない。

【１２１９】

別の態様では、GI装置は胃腸管内部の検査やアクセス提供に使用される道具になりうる。この中には、静止画像またはビデオ録画といった形式による診断目的での光学撮影が含まれる。このような装置を使う処置には、内視鏡を食道や肛門管に挿入してGI管の一部を査定する直腸検鏡法、結腸鏡検査法または食道胃十二指腸鏡検査法が含まれるが、これに限られない。例えば、GI装置は、視覚レンズを受け入れる管状のシャフトと治療器具を持つ内視鏡の場合もある。米国特許第5,421,323号などを参照。GI装置は、複数の管腔を持つ内視鏡カテーテルで、内視鏡的逆行性胆道膵管造影を実行するために内視鏡を通して挿入できる。最初の管腔はスレッドの付いたワイヤーを持ち、2番目の管腔は妨害物を識別するために陽性造影剤を注入する導管を提供する。また、3番目の管腔は、バルーンを膨張させるための導管を提供する。米国特許番号第5,788,681号および第5,843,028号などを参照。GI装置は、飲み込むことができるカプセル、送信機、および受信システムで構成されたビデオ内視鏡システムでもよい。米国特許第5,604,531号などを参照。GI装置は、カプセルに包まれた超音波交換器から成る内視鏡でもよい。自己充足的な電気機械セクタースキャナーを持ち、食道通過超音波心臓検査に使用できる。米国特許番号第4,977,898号および第4,834,102号などを参照。GI装置は、滅菌可能な内視鏡で、円筒形カプセルに取り付けた画像センサーと分離可能な使い捨てチャネルを持つことができる。米国特許第5,643,175号などを参照。GI装置は、体内導管侵入器具で、双方向表面摩擦で構成できる。該摩擦は、穿刺の危険を低減するほか、カテーテルやガイドワイヤー、内視鏡を体の窩洞や導管から挿入する時間を短縮するため、操作中に組織に固定する。米国特許第6,589,213号などを参照。GI装置は、柔軟なチューブで構成され、結腸鏡から放出するためのつなぎ綱の付いた結腸アクセス装置でもよい。結腸病を監視、治療するために最高数日間、結腸に配置することができる。米国特許第6,149,581号などを参照。GI装置は、十二指腸に挿入する親内視鏡と、鉗子チャネルを通して乳頭突起に挿入される子内視鏡で構成され、胆管または膵管用に適応できる。米国特許第4,979,496号などを参照。

【１２２０】

別の態様では、GI装置はチューブによる長期的な栄養補給用の導管として使用できる。このようなGI装置には、経皮的栄養補給チューブ、経腸栄養補給装置／カテーテル、胃瘻造設用栄養補給チューブ、低プロフィール装置、鼻腔チューブが含まれるが、これに限られない。このような長期的栄養補給チューブは、鼻管のGI管または胃瘻造設術による腹壁を通して挿入できる。例えば、GI装置は、腹壁を通して体内に栄養を移動する導管として機能するよう適応された経腸栄養補給カテーテルでもよい。これは、維持装置と伸縮自在の固定手段を持つ。米国特許第4,826,481号などを参照。GI装置は、先細りした細いガイドチューブとバルーンボルスタが付き、挿入や取り外しが容易なカテーテルを持つ経腸栄養補給チューブでもよい。米国特許第6,582,395号などを参照。GI装置は、液体を胃に投

与するための経腸栄養補給装置でもよい。雌コネクターや柔軟な栄養補給チューブ、液体放出チューブ、プローブで構成され、ガイドワイヤーの雄側に接続されている。米国特許第5,242,429号などを参照。GI装置は、スプリングバイアスバルブの付いた細い中空の円筒形でもよい。固定用の伸張同軸フランジにより胃壁の外科開口部から維持される。米国特許第4,344,435号などを参照。GI装置は、チューブに沿って縦に伸びる柔軟な添加シースが付き、末端に開口部のある鼻腔チューブでもよい。米国特許第5,334,167号などを参照。栄養補給チューブまたは関連装置として使用されるその他のGI装置については、以下の米国特許などで説明されている。第6,582,395号、5,989,225号、5,720,734号、5,716,347号、5,503,629号、5,342,321号、4,861,334号、4,758,219号および4,057,065号。

【１２２１】

別の態様では、GI装置はGI管の灌注または吸引用に使用できる。このようなGI装置は、例えば、摂取された毒物や血液の除去、吸収に関する症状の治療、胃の減圧、GI管が空であるという手術前の確認、手術後のガスの排除、腸閉塞や麻痺性イレウスなどの病気の治療に使用できる。例えば、GIチューブは、GI管に挿入できるよう細長い形状で、出血を制御できるようスライド可能な治療用装置を備え、チューブに連結された液体レザバーを持つことができる。米国特許第5,947,926号などを参照。GIチューブは、柔軟な鼻腔チューブでもよい。食道や胃に解剖学的に適合し、挿入しやすいよう端がカーブ状になっているか、曲がっている。米国特許第5,690,620号などを参照。GIチューブは細長い鼻腔チューブでもよい。無理に操作したために鼻の中で圧力壊死が発生しないよう、鼻孔から固定されずに伸び、曲げられた形で固定できる。米国特許第4,363,323号などを参照。GI装置は、吸引、栄養補給、膨張管腔で構成でき、腹壁や胃壁を通して外科的に挿入する。米国特許第4,543,089号などを参照。GI装置は、排出チューブと灌注チューブで構成され、腸の一方向の灌注に使用されるカフの付いた液体シーリングを持つことができる。米国特許第4,637,814号などを参照。GI装置は、端が開き、壁の薄いバルーン様のチューブでもよい。消化された食物固体を通過させ、吸収関連の病気を治療できるよう、栄養管の少なくとも一部を通して伸びるような形状にする。米国特許番号第4,315,509号および第4,134,405号などを参照。

【１２２２】

別の態様では、GI装置は人口肛門形成装置でもよい。例えば、人工肛門形成装置は、中空の管状サポートと円筒形の主要部分で構成され、部材を固定するために放射状に伸びた一対のフランジを持つ人工肛門でもよい。米国特許第4,781,176号などを参照。人工肛門形成装置は、チューブで接続された内部および外部バルーン、瘻孔や直腸に付着するための環状の支持プレートで構成できる。米国特許第5,569,216号などを参照。

【１２２３】

別の態様では、GI装置は、GI出血を制御するために使用される機械的な止血装置でもよい。血流を抑制するために使用される止血装置には、クランプ、クリップ、ステープル、縫合が含まれるが、これに限られない。例えば、止血装置は、固定装置と横向きの穴が付いた軸、軸に沿って固定したり移動したりできるボルスタで構成された圧縮クリップでもよい。米国特許第6,387,114号などを参照。止血装置は、変形可能な材料と組織に貫通する一対の中空ジョーから成る内視鏡クリップでもよい。米国特許第5,989,268号などを参照。

【１２２４】

別の態様では、GI装置は、詰まったGI管をきれいにする手段となる。例えば、GI装置は、膨張バルーンの形状を変えるために使われる歪み解除チューブの付いた、シュラウドチューブから成る膨張カテーテルでもよい。米国特許第6,537,247号などを参照。

【１２２５】

別の態様では、GI装置は薬物をGI管に送達するために機能する。例えば、GI装置は経口で投与でき、水を透過する2室の部分で構成できる。第1室には、圧力を受けた場合に液状の薬剤を放出する開口部があり、第2室には第1室が薬剤を放出するよう圧力をかけるためにガスを生成する電気回路が含まれている。米国特許第5,925,030号などを参照。GI装置

は折りたたみ可能で楕円形の胃固定装置でもよい。つなぎ綱と、長く細い腸ペイロードモジュールが付いており、徐放薬や結合酵素、または非病原性の微生物が含まれる。米国特許第4,878,905号などを参照。GI装置は、GI内の選択された部位に物質を送達するための摂取可能な装置でもよい。この中には、物質を挿入または分配する装置の開口部に給電するための電磁放射線の受信機が含まれる。米国特許第6,632,216号などを参照。

【１２２６】

別の態様では、GI装置は、2つの体内システム間を連絡する短絡（シャント）装置でもよい。短絡装置は、体内の通路の閉塞をバイパスしたり、望ましくない液体の蓄積を窩洞から体が処理できる部位に移動したりするなど、異常な症状を治療するために使用できる。例えば、短絡装置は、腹水症の治療として、腹膜腔内の液体を全身の静脈血液循環に置き換えるために使用できる。短絡装置には、門脈体静脈シャントと腹腔静脈シャントが含まれるが、これに限られない。例えば、短絡は円筒形のチャンバーとポートから成り、液体を吸引および放出するためのポンプ手段を持った移植可能なポンプでもよい。米国特許第4,725,207号などを参照。シャントは、2室の腹水回収装置およびポンプ（磁石作動または圧力作動など）、抗逆流カテーテルで構成された移植可能な腹腔静脈シャントシステムで、柔軟なチューブですべてを接続できる。米国特許第4,657,530号および4,610,658号などを参照。シャントは、移植可能な中空のプラスチック製バルブアセンブリに接続された腹膜チューブで構成できる。該アセンブリは、圧力を受けると静脈チューブに液体を通過させる。米国特許第5,520,632号などを参照。シャントは、多数の金属製ストランドの付いた折りたたみ可能な形状記憶金属織物でもよい。中央に液体用の通路が備えられ、体内の経路には折りたたまれた形で送達されて門脈体静脈シャントを生成する。米国特許第6,468,303号などを参照。GI装置は、膨らませるバルーンと先端の尖っていない栓子から成る中空の腹腔鏡トンネル解剖器具でもよい。該栓子は、腹腔鏡処置に必要な解剖学的な作業空間を提供する穴を開けるために使われる。米国特許番号第5,836,961号および第5,817,123号などを参照。

【１２２７】

本発明に従い、隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を得られる可能性のあるGI装置の例には、市販品が含まれる。

【１２２８】

一つの態様では、栄養補助目的で使用されるGI装置にはさまざまな装置が含まれる。例えば、Abbott Laboratories傘下のRoss Products（オハイオ州コロンバス）が販売するDURA-GPolyurethane Gastrostomy TubesやMAGNA-PORT Gastrostomy Tubesなどの胃瘻造設用チューブである。MossTubes, Inc.（ニューヨーク州ウエストサンドレーク）は、MossG-Tube Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Kitsを販売している。その他のチューブには、例えば、AbbottLaboratories傘下のRoss Products（オハイオ州コロンバス）が販売するEASY-FEED Enteral Feeding Setsがある。COMPATEnteral Delivery Systemsは、Novartis AG（スイス、バーゼル）が販売している。CORFLO Feeding Tubesは、VIASYSHealthcare Medsystems Division（イリノイ州ウィーリング）が販売している。ENDOVIVE Enteral FeedingSystemsは、Boston Scientific Corporationが販売している。Mark IV Nasal (SIL) Tubesなどの鼻腔チューブは、MossTubes, Inc.（ニューヨーク州ウエストサンドレーク）が販売している。C.R. Bard, Inc.傘下のBard Medical Division（ジョージア州コビントン）およびAndersenProducts Limited（英国）もさまざまな鼻腔栄養補給チューブを販売している。Low-Profile Replacement GastrostomyDevicesおよびBard Button Replacement Gastrostomy Devicesなどの低プロフィール装置は、C.R. Bard,Inc.傘下のBard Endoscopic Technologies（マサチューセッツ州ビレリカ）が販売している。

【１２２９】

別の態様では、GI装置にはNellcorPuritan Bennett Inc.（カリフォルニア州プレザントン）の販売するLAVACUATOR Gastro Intestinal TubesやVENTROLLevine Tubesなどの灌注または吸引用胃腸チューブが含まれる。

【１２３０】

別の態様では、GI装置には門脈体静脈シャントやその他のシャント装置として使用されるものが含まれる。W.L.Gore & Associates, Inc.（デラウェア州ニューアーク）の販売するVIATORR TIPS Endoprosthesesなどである。DenverAscites Shuntsは、Denver Biomedical, Inc.（コロラド州ゴールデン）が販売している。LEVEEN ShuntsはBecton,Dickinson and Company（ニュージャージー州フランクリンレークス）が販売している。

【１２３１】

別の態様では、GI装置にはColoplastCorporation（ジョージア州マリエッタ）の販売するASSURA PouchesやCOLOPLAST Pouchesなどの人工肛門形成装置が含まれる。ESTEEMSYNERGY Standard Closed-End PouchesおよびSUR-FIT NATURA Closed-End Pouchesは、Bristol-MyersSquibb Companyの一部門ConvaTec（ニュージャージー州プリンストン）が販売している。Cymed Ostomy Company（カリフォルニア州バークレー）は、MICROSKINColostomy Pouching Systemsを販売している。KARAYA 5 One-Piece Pouching Systems、CONTOUR IOne-Piece Ostomy Pouching Systems、およびCENTERPOINTLOCK (CPL) Two-PiecePouching Systemsは、Hollister Inc.（イリノイ州リバティービル）が販売している。C.R. Bard, Inc.傘下のBardMedical Division（ジョージア州コビントン）は、多様な人工肛門形成用袋も販売している。

【１２３２】

別の態様では、GI装置には膨張カテーテルが含まれる。C.R. Bard, Inc.の一部門Bard EndoscopicTechnologies（マサチューセッツ州ビレリカ）の販売しているELIMINATOR Multi-Stage BalloonDilatorsや、Boston Scientific Corporation（マサチューセッツ州ナティック）の販売するCREFixed Wire and Wireguided Balloon Dilatorsなどである。

【１２３３】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含むGI装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。GI装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムは、すでに上で説明した。これらのポリマー組成物に、一つまたは複数の繊維形成阻害剤が含まれることにより肉芽組織の過成長が阻害または低減される、および／または一つまたは複数の抗感染薬が含まれることにより感染が阻害または低減される。

【１２３４】

ポリマー組成物は、(a)GI装置に隣接する組織、(b) GI装置と組織の界面周辺、(c) GI装置のまわりの部位、(d) GI装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植されたGI装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物をGI装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中にGI装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) GI装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)GI装置の移植直後に、GI装置および／または移植されたGI装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)GI装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である -液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)GI装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１２３５】

一つの態様によると、上記で説明される瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、GI装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つ

の一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１２３６】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１２３７】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。GI装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１２３８】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2でありうる。

【１２３９】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１２４０】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から

、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１２４１】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１２４２】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１２４３】

中心静脈カテーテル

一つの態様では、対象ポリマー組成物は中心静脈カテーテル（CVC）装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。本発明の目的において、「中心静脈カテーテル」には液体を体内の大きな（中心）静脈（頸静脈、肺静脈、大腿静脈、腸骨静脈、下大静脈、上大静脈、腋窩静脈など）に送達するために使用されるカテーテルやラインすべてが含まれるものと解釈されるべきである。CVC装置は一般的に、管状の中空カニューレで、注射をしたり体液を抜いたりできるよう体内の通路に挿入される。CVCは、上大静脈などの大きな静脈に挿入できる。カテーテルの一部が体内に配置され、循環系にアクセスできるよう接続ポートが体外に延びている。CVCは、薬物の投与（化学療法や抗生物質による治療など）や静脈注射による栄養補給、圧力監視、定期的な血液検査のために使用できる。

【１２４４】

CVCは、カフやフランジがあるものとないものがある。カフは、カテーテルが外れたり感染したりしないようにするために使われる。CVCは、一つまたは複数の管腔を持ち、必要に合わせてさまざまなサイズのものがある。合成材料でできており、この中にはポリウレタンやポリエチレン、シリコーン、コポリマー、その他のポリマー組成物が含まれるが、これに限られない。

【１２４５】

CVCは通常、長期間にわたり体内に残されるため、カテーテルに反応して感染や炎症が発生する場合がある。CVCアクセス管腔が凝血塊や血栓の形成により塞がれることもある。CVCの中には、感染および／または炎症の危険を最小限に抑えられるよう、被膜化されたり表面が処理されたりしたものもある。繊維形成阻害剤および／または抗感染薬を含むポリマー組成物を装置に隣接する組織に浸潤すると、この繊維増殖反応を調整し、狭窄症および／または装置の妨害を阻止したり、装置のある部位での感染を阻止または阻害したりできる。

【１２４６】

一つの態様では、CVCは特定の症状や目的で循環系に特別にアクセスできるよう設計で

きる。例えば、針状の二重管腔を使ってCVCを細長くし、特に血液透析用のCVCを作成することができる。該管腔は、AVアクセス瘻管やグラフトを通して薬剤や添加物を体内に投与するための導管として使用できる。米国特許第5,876,366号などを参照。CVCは、上大静脈内に配置できるよう適応された留置カニューレで構成できる。薬液が主にカニューレ周囲の皮下組織に送達されるよう末端に出口ポートが備えられている。米国特許第5,817,072号などを参照。

【１２４７】

別の態様では、CVCは循環系にアクセスできるよう複数の導管を提供すべく設計することができる。例えば、CVCは柔軟な細長い合成カテーテルでもよい。独立した管腔が多数備えられ、個別の液体移送装置に装着するよう適応できる。このため、液体は混ざり合うことなく、別個に静脈に注入される。また、液体の注入と同時に血液を採取したり、静脈内の圧力を監視したりできる。米国特許第4,072,146号などを参照。CVCは、柔軟な中央管腔を持つ複数の管腔から成るカテーテルでもよい。成形された液体通路を持ち、多数の折りたたみ可能な管腔が中央管腔の周辺に取り付けられ、ここにも成形された液体通路が設けられている。米国特許第4,406,656号などを参照。

【１２４８】

別の態様では、CVCは長期的な使用の結果発生する感染を阻止する手段を持つことができる。例えば、CVCは、表面が親水性の薄い層になったポリウレタンで構成できる。挿入後のカテーテルへの細菌定着を阻害するため、ラモプラニン（Ramoplanin）族の抗生物質を表面に装填する。米国特許第5,752,941号などを参照。CVCは、外面に殺菌性金属（銀など）の原子を埋め込んだ重合体材料で構成できる。該原子は、非浸出性の表面処理を形成するため表面下の層にも広がる。米国特許第5,520,664号などを参照。

【１２４９】

別の態様では、CVCは、CVCを通して注射や体液の抜き取りを制御する手段を提供する機器と併用できる。例えば、CVC機器は、2つの個別の液体導管を持ち、独立したプランジャーの付いた2つの胴部を伴う注射器と一つのバルブ本体で構成できる。米国特許第5,411,485号などを参照。CVC機器は、上部および下部の成形シートおよび多数の注射器チャネルおよび胴部（注射器のプランジャーにより個々に操作可能）から構成できる。米国特許第5,417,667号などを参照。CVC機器は、向かい合うスライドバルブ壁を形成する合成成形ベースでもよい。該バルブ壁には、入口ポートに液体を伝達できるよう多数の注射器が取り付けられている。米国特許第5,454,792号などを参照。CVC機器は、より簡単にアクセスできるようアクセス装置で構成できる。マニフォルドとCVC間で液体が双方向で流れるようコネクターを使う。米国特許第5,308,322号などを参照。CVC機器は、カテーテルから血流通路（カテーテルが挿入されている）への液体の通過を制御するため、CVCの末端にバルブアセンブリを設けることができる。米国特許第5,030,210号などを参照。

【１２５０】

中心静脈カテーテルのその他の例には、完全非経口栄養補給カテーテル、周囲に挿入される中心静脈カテーテル、流動を管理し先端にバルーンのついた肺動脈カテーテル、長期中心静脈アクセスカテーテル（HickmanラインやBroviacカテーテルなど）がある。これらのカテーテルの代表例は、以下の米国特許で説明されている。第3,995,623号、4,072,146号、4,096,860号、4,099,528号、4,134,402号、4,180,068号、4,385,631号、4,406,656号、4,568,329号、4,960,409号、5,176,661号、および5,916,208号。

【１２５１】

本発明に従い、隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を得られる可能性のあるCVCの例には、市販品が含まれる。例えば、C.R. Bardの一部門であるBard Access Systems（ユタ州ソルトレークシティ）はHICKMAN、BROVIACおよびLEONARDCentral Venous Catheterを販売しており、SureCuff組織内部成長カフおよびVitaCuff Antimicrobial Cuffモデルがある。EdwardLifesciences（カリフォルニア州アーバイン）は、VANTEXカテーテルおよびPRESEP CENTRAL VENOUS OXIMETRYカテーテルを販売している。CookCritical Care（インディアナ州ブルーミントン）は、SPECTRUM Antibiotic Impregnate

dカテーテルや他のCVCセットおよびトレイを販売している。Arrow International（ペンシルバニア州レディング）は、一つまたは複数の管腔を備えたARROWGARDBLUE カテーテルを販売している。

【１２５２】

血液透析では多様な中心静脈カテーテルが使用できる。この中には、Lifesite（Vasca Inc.、マサチューセッツ州チュークスベリー）やDialock（Biolink Corp.、マサチューセッツ州ミドルボロ）など完全に移植されるカテーテルも含まれるが、これに限られない。中心静脈カテーテルは感染に弱いが、感染を阻止または阻害するための本発明の態様は上記に説明している。

【１２５３】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含むCVC装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。CVC装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムは、すでに上述した。これらのポリマー組成物に、一つまたは複数の繊維形成阻害剤および／または一つまたは複数の抗感染薬が含まれると、肉芽組織の過成長が阻害または低減されたり、CVC装置の部位における感染が阻害または阻止されたりする。

【１２５４】

ポリマー組成物は、(a)CVC装置に隣接する組織、(b) CVC装置と組織の界面周辺、(c) CVC装置のまわりの部位、(d) CVC装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植されたCVC装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物をCVC装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中にCVC装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) CVC装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)CVC装置の移植直後に、CVC装置および／または移植されたCVC装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)CVC装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である -液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)CVC装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用)を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１２５５】

態様によっては、対象ポリマー組成物は以下に隣接する組織に浸潤しうる。(a) CVC装置の血管内部分および／またはCVC装置の皮膚を横切る部分の外面、(b) CVC装置の血管内部分および／またはCVC装置の皮膚を横切る部分の外面で、CVC装置の内面および／または外面が治療薬（抗感染薬など）を含むポリマー組成物で被覆されている部分、(c)CVC装置周囲の皮下「カフ」の表面、(d) CVC装置のその他の表面、および (e) 上記のあらゆる組み合わせ。

【１２５６】

一つの様態によると、上記で説明される瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、CVC装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制する

ことで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１２５７】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１２５８】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。CVC装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１２５９】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1$\mu g/mm^2$、または約1 $\mu g/mm^2$～10 $\mu g/mm^2$、または約10 $\mu g/mm^2$～250$\mu g/mm^2$、または約250 $\mu g/mm^2$～1000 $\mu g/mm^2$、または約1000 $\mu g/mm^2$～2500$\mu g/mm^2$でありうる。

【１２６０】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１２６１】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間

～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１２６２】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１２６３】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１２６４】

補助人工心臓

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は補助人工心臓（VAD）に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１２６５】

VADは、自然の心臓が血液を体内に送り込めるよう補佐するためのものである。VADやその他の関連装置の例には、補助人工左心室、補助人工右心室、補助人工二心室、心臓補助装置、機械的補助装置、人工心臓補助装置、移植可能な心臓補助システム、移植可能な心室補助装置、心臓補助ポンプ、心室内心臓補助装置が含まれるが、これに限られない。

【１２６６】

VADは、十分な血流の維持に必要な心拍で心臓が体内に血液を送り込むことができなくなる、心機能不全を治療するために使われる。心機能不全には、急性心筋梗塞症、心筋症、心臓弁膜の機能障害、大規模な心臓手術、制御不可能な不整脈が含まれるが、これに限られない。VADは、ポンプ機能を向上させ、心臓が通常のポンプ機能を回復できるよう休ませることにより、機能不全に陥っている心臓を補佐する。VADは一般的に、心室と大動脈の間に装着された血液ポンプ、ポンプと心臓をつなぐカニューレ、装置に給電してこれを制御する駆動制御装置から構成される。最も一般的な既存のVADは、左心室用VADである。これは、右心室よりも左心室の方が病気になりやすいためである。ただし、人工補助心臓は、左心室、右心室、または双方の心室から血液をポンプするために使用できる。VADは、ポンプ駆動装置として分類できる。これは、拍動性（大動脈内のバルーンポンプなど）または連続的（ピストン式ポンプ、または遠心性あるいは中軸性渦巻きタイプの回転式ポンプなど）なもののいずれかとして機能する。

【１２６７】

ただし、VADでは、組織の損傷のほか、血液の凝固や鬱血による血栓症への反応として、感染や敗血症塞栓、出血、炎症など、移植や長期的な使用に関連した合併症が発生する可能性がある。このような合併症により、VADの有用性が妨害され、生命を脅かすような事態が発生することもある。瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含むポリマー組成物をVADに隣接する組織に浸潤させると、狭窄症および／または装置の妨害を阻止したり、装置のある部位での感染を阻止または阻害したりできる。

【１２６８】

一つの態様において、VADは拍動性ポンプでもよい。このような装置は、拍動性ポンプ

動作を行うよう圧縮されたり解除されたりする柔軟な袋や隔膜を持つ。拍動性ポンプの一種に、大動脈内バルーンポンプ（IABP）がある。これは袋状の拍動性装置で、侵襲性を最小限に抑えた処置で実行でき、左心室が血液を排出して全身の動脈圧を維持できる場合に最もよく機能する。例えば、VADが、大動脈弓内の取り外し可能な一次的サポートであるIABPの場合もある。これは、ポンプおよびブロックバルーンにより維持され、減圧および加圧された部分の双方がある大動脈内を下降する。米国特許第6,228,018号などを参照。VADは、大小双方の直径を持ち、柔軟な隔膜・薄膜により分離された、IABPカテーテルおよびポンプ室である場合もある。米国特許第5,928,132号などを参照。VADは拍動性ポンプで、外部シースと管腔を備えたカニューレ、入口・出口バルブ、液体レザバー、および水圧ポンプ（カニューレを通して血液の拍動性ポンプ動作を発生させる）から構成できる。米国特許第6,007,479号などを参照。

【１２６９】

別の態様では、VADは連続的ポンプで、ほぼ安定した血流を提供できる。この中には、微細な拍動性要素が含まれうる。連続的ポンプには、空気作用で駆動する装置や磁石で操作される装置などのピストン式ポンプのほか、遠心性または中軸性の推進器などの回転式ポンプが含まれる。例えば、VADは、固定子部分と磁石で取り付けた回転部分（遠心ポンプとして機能）の付いた移植可能な装置でもよい。渦巻きポンプが左心室から血液を引き出し、これを大動脈に送り込んで左心室の圧力を低減する。米国特許第5,928,131号などを参照。VADは、移植された血液ポンプメカニズムを駆動するための移植可能なピストンで構成でき、外部の電磁石で制御する。米国特許第5,089,017号などを参照。

【１２７０】

別の態様では、VADは左心室または右心室のいずれかのポンプ能力を補佐する装置でもよい。例えば、VADは一対のチャンバーを備え、入口・出口ポート、少なくとも1本の心室流出導管、および作動装置のついたハウジング装置で構成でき、一方のチャンバーを収縮させながら、もう片方を拡張させて肯定的な置換えポンプを提供する。米国特許第6,264,601号などを参照。VADはポンプ、ポンプ上のチャンバー、伝達手段として液体と気体を使いポンプとチャンバーをつなぐチューブから構成できる。米国特許第6,146,325号などを参照。

【１２７１】

別の態様では、VADは特に左心室用に設計された装置である。例えばVADは、センサーの反応を基にポンプ速度を調節できる制御装置および流入の流圧センサーを使用して、左心室および大動脈間の血液の流れに組み込まれるように適応された血液ポンプである。米国特許第6,623,420号などを参照。VADは、血液を充填して拡張し、血液を放出して収縮するよう適応された袋、および導管から収容ケーシングまで気体を使って袋の抵抗を変化させる手段から構成できる。米国特許第6,569,079号などを参照。VADは、入口と出口の付いた変形可能な袋で構成されたポンプシステムで、袋を変形させるために袋の反対側に一対のプレートを配置できる。米国特許第5,599,173号などを参照。

【１２７２】

別の態様では、VADは両心室補助装置として設計された装置である。例えば、VADは、自立した杯状の部分で構成された両心室補助装置で、心臓の窩洞周囲で液体チャンバーを形成する環状隔膜を持つことができる。また、液体チャンバーと連絡を取る圧力入口／ポートにより正圧と負圧を制御できる。米国特許第5,908,378号、5,749,839号、および5,738,627号などを参照。

【１２７３】

別の態様では、VADは移植されたシステムで、心臓の外側から血液循環ポンプ機能を補足するために使用できる。例えば、VADは心外ポンプシステムで、ポンプ（拍動性または回転式ポンプなど）に接続された流入・流出導管、およびポンプを同期的に作動させるための制御盤で構成できる。米国特許番号第6,610,004号、6,428,464号、および6,200,260号などを参照。

【１２７４】

別の態様では、VAD関連装置は、心不全患者を治療するためにVADと併用するか、独立して使用できる。例えば、VAD関連装置は補強装置であり、心臓の拡張をあらかじめ定められた限度に抑制するため、心臓に適用されるジャケットで構成できる。米国特許番号第6,582,355号、6,567,699号、6,241,654号、および6,169,922号などを参照。

【１２７５】

本発明に従い、隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を得られる可能性のあるVADの例には、市販品が含まれる。例えば、Thoratec Corporation（カリフォルニア州プレザントン）はHEARTMATELeft Ventricular Assist Systemsを販売している。WorldHeart Corporation（カナダ、オンタリオ）は、WORLDHEARTNOVACOR Left Ventricular Assist Systemを販売している。Arrow International（ペンシルバニア州レディング）は、LIONHEARTLeft Ventricular Assist Systemを販売している。

【１２７６】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含むLVADを提供し、該ポリマー組成物は瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含むことができる。VADで使用する多数の重合体および非重合体の送達システムについては、すでに上述した。これらのポリマー組成物に、一つまたは複数の繊維形成阻害剤および／または一つまたは複数の抗感染薬が含まれると、肉芽組織の過成長が阻害または低減されたり、VADの部位における感染が阻害または阻止されたりする。

【１２７７】

ポリマー組成物は、(a)VADに隣接する組織、(b) VADと組織の界面周辺、(c) VADのまわりの部位、(d) VADの周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植されたVADの周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物をVADに隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中にVADの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) VADを移植する直前またはその最中に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)VADの移植直後に、VADおよび／または移植されたVAD周辺の組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)VADが配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である - 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)VADを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用)を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１２７８】

一つの様態によると、上記で説明される瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、VAD（LVADなど）に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１２７９】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E)

熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１２８０】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。VADは、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１２８１】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1$\mu g/mm^2$、または約1 $\mu g/mm^2$～10 $\mu g/mm^2$、または約10 $\mu g/mm^2$～250$\mu g/mm^2$、または約250 $\mu g/mm^2$～1000 $\mu g/mm^2$、または約1000 $\mu g/mm^2$～2500$\mu g/mm^2$でありうる。

【１２８２】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１２８３】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１２８４】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が

塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１２８５】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１２８６】

脊椎の移植片

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は脊椎の移植片（人工脊椎など）に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。本書で使用される場合、「人工脊椎」とは、脊椎の内部、上またはその近くに位置し、宿主内でその機能を果たすための脊椎能力を高める装置を意味する。人工脊椎は、脊椎または組成物、あるいはその一部が退化もしくは損傷した後、脊柱を治療するために使用できる。健康な宿主においては、脊柱は強力な関節を形成し脊髄圧迫を吸収する椎間板により分かれている椎骨プレートから構成されている。椎間板は、線維輪と呼ばれる強靭な線維軟骨被膜とともに髄核と呼ばれるゲル状の内部物質から構成されている。椎間板を損傷すると、宿主は脊椎機能不全、深刻な疼痛、長期的な障害を患う可能性がある。通常、椎間板の損傷では手術が必要になり、さまざまな技術や装置を使って隣接する脊椎骨板が固定されることが多い。脊椎セグメントの固定は、脊椎の動きを損傷した椎間板に限定させることで疼痛を緩和する。一つの脊椎セグメントを固定した場合、宿主は目立った動作の制限を受けない。ただし、2個以上のセグメントが固定されると、背中の通常の動作が制限され、残りの脊椎関節全体にさらに圧力がかかるため、痛みが緩和されないこともある。

【１２８７】

一つの態様では、脊椎プレート間の固定を促す人工脊椎を使用して、損傷した脊椎セグメントを治療できる。これは、損傷を受けた脊椎セグメントが1個の場合にのみ実施できる。別の態様では、脊椎関節内における脊椎の動きを維持する人工脊椎を使用して、損傷した脊椎セグメントを治療することができる。これは、複数の脊椎セグメントが発生した際に実施できる。

【１２８８】

人工脊椎の例には、脊椎移植片、人工椎間板、椎間板移植片、頸椎椎間板移植片、椎間円板、移植可能な人工脊椎、人工脊椎、人工椎間板、人工移植片、人工脊椎円板、椎間円板移植片、移植可能な脊椎グラフト、移植可能な骨グラフと、人口椎間板、脊髄核移植片、および椎間円スペーサーを含む脊椎円板および関連装置があるが、これらに限定されない。また、人工脊椎には、固定用ケージと関連装置（固定用バスケットなど）、固定用ケージ機器、椎体間ケージ、椎体間移植片、固定装置、固定用ケージの固定装置、骨固定機器、骨固定器具、骨固定装置、固定安定化チャンバー、固定用ケージの固定プレート、固定骨プレート、骨ねじが含まれる。

【１２８９】

本発明に基づく人工脊椎は、同種移植片骨物質（米国特許第6,143,033号などを参照）、金属（米国特許第4,955,908号を参照）、および／または合成物質（米国特許第6,264,695号、6,419,706号、5,824,093号および4,911,718号などを参照）を含むがこれらに限定されない、単一の物質または多様な物質から構成することができる。人工器官は生体適合性がなくてはならない。また、意図される装置の機能により、生物分解性または非生物分

解性成分から構成することができる。米国特許第4,772,287号などを参照。人工脊椎は生物活性がなく、脊柱を安定化させる機械的手段として機能するか（米国特許第4,955,908号および5,716,415号などを参照）、または、生物活性を持ち、隣接する脊椎骨プレートにより固定を促進するよう作用するものでもよい（米国特許第5,489,308号および6,520,993号を参照）。

【１２９０】

一つの態様において、人工器官は、隣接の脊椎間の動きを制限するために、脊椎固定を促進するよう設計された固定用ケージでもよい。固定用ケージは、椎間腔に収まる椎体間装置、または椎間腔と脊柱の前部内部の双方を取り囲む椎体間装置である。固定用ケージにはさまざまな形状がある。例えば、固定用ケージは長方形や円筒形でもよく、多数の開口部や、らせん状のスレッドを持つ場合もある。固定用ケージは、骨固定を刺激するために骨促進物質の挿入に使用されることもされないこともある本体外側および空洞の窩洞を持つことができる。例えば、人工器官は、プレート、留め具および骨ねじの組立を用いて固定される半球形の外端から突出し外部にスレッドのある軸をもつ椎体間固定用ケージでもよい。米国特許第6,156,037号などを参照。人工器官は、骨成長誘発物質がケージ本体に実装される場合には、骨構造との固定を促進するよう適応されたスレッドのある外面をもつ固定用ケージでもよい。米国特許第4,961,740号、5,015,247号、4,878,915号および4,501,269号などを参照。人工器官は、骨内植および機械的固定を促進するために、穴の開いた複数の柱が突出したらせん状の糸を持つ管状シェルでもよい。米国特許第6,071,310号および5,489,308号などを参照。スレッドのある脊椎移植片について説明したその他の米国特許には、米国特許第5,263,953号、5,458,638号および5,026,373号がある。

【１２９１】

別の態様において、人工器官は、隣接の脊椎間の動きを制限するために、脊椎固定を促進するよう設計された骨固定装置でもよい。例えば、脊椎セグメントを所定の位置に固定すべく、骨ダボ、ロッド、フック、ワイヤー、くさび、プレート、ねじおよびその他の成分を使用することができる。固定は椎間腔内部に収めるか、または椎間腔および脊柱の前部の両方を包み込むものでも、脊柱の前部のみを包み込むものでもよい。椎間領域内部での装置の安定化を支援するために、固定用ケージと併用して骨固定装置を使用することができる。例えば、人工器官は、上・下面に突出した骨に噛み合う離散的な複数の歯と、骨促進物質で充填された中心の開口部をもつ輪状の固体形状をとることができる。米国特許第6,520,993号などを参照。人工器官には、原位置での横安定性を高めるために、反対側の表面に配置される溶接されたような隆起部分をもつ円盤状の本体を持つことができる。米国特許第4,917,704号などを参照。人工器官は、直径がより小さい合成中心要素により椎間腔の高さを維持する反対側の末端部から構成することができ、ここに骨形成物質が末端部の環状のポケット間の内部に配置される。米国特許第6,146,420号などを参照。隣接の脊椎に噛み会う上下面と並行して延びている第一および第二の側面から人工器官を構成することができる。米国特許第5,716,415号などを参照。人工器官は、空洞の椎間スペーサーおよび周囲の骨に添着するため少なくとも一つの穴をもつ端部から構成される固定安定化チャンバーでもよい。米国特許第6,066,175号などを参照。人工器官は、腹部から背部に円錐形に先細りし、骨ねじ用の開口部を持ちつつ反対側から延びる複数の継ぎ目プレートを持つ金属本体から構成することができる。米国特許第4,955,908号などを参照。人工器官は、前彎性配列にプレートを維持するために、隣接の脊椎と噛み合う突出部と、プレートを分けるために噛み合うプレートの間に配置される配列装置を持つ一対のプレートから構成することができる。米国特許第6,576,016号などを参照。人工器官は、椎間腔全体にわたり骨固定を促進する、椎間板空間に並んで挿入される複数の移植片でもよい。米国特許第5,522,899号などを参照。人工器官は、脊椎移植片（例：固定用ケージ)に付着するよう構成された中心部分と、椎骨の骨セグメントに固定する形で留めるよう適応された端部を持つ固定プレートから構成される固定装置でもよい。米国特許第6,306,170号などを参照。人工器官は、骨プレートおよび留め具機器（骨ねじなど）から構成される骨固定機器でもよい。米国特許第6,342,055号、6,454,769号、6,602,257号および6,620,163号を

参照。

【１２９２】

別の態様において、人工器官は、脊椎固定の代替策ともなりえる。人工器官は、脊椎骨プレートの間の通常の動きを提供するよう設計された椎間板でもよい。人工椎間板の目的は、天然椎間板の自然なショック吸収機能を擬似することである。隣接の椎骨に対して椎間板を支える中核および末端要素から人工椎間板を構成でき、または自然な椎間板（髄核など）の一部分のみを交換するよう意図することもできる。例えば、人工椎間板は、二つの堅牢なプレートに挟まれたエラストマーセクションという形状でもよい。米国特許第6,162,252号、5,534,030号、5,017,437号および5,031,437号を参照。椎間板は、ヒドロゲル中核および該中核を変形・改良することのできる対照的な柔軟性ジャケットから構成される細長い人工椎間板核でもよい。米国特許第5,824,093号などを参照。人工椎間板は、堅牢な上下の凹凸要素および移動が可能なように凹表面間に位置する核体から構成することができる。米国特許第6,156,067号などを参照。人工椎間板は、隣接の脊椎と接触した剛体材料からできた筐体により覆われているシリコーンポリマーまたはエラストマーなどの弾性物質からできた中核から構成された部分的な人工脊椎でもよい。米国特許第6,419,706号などを参照。人工椎間板は、自然のサイズおよび形状に適合するよう原位置で拡張できる疎水相および親水相をもつ膨張可能で生体模倣的なプラスチックから構成される脊椎核移植片を用いることで、髄核組織のみを交換することができる。米国特許第6,264,695号などを参照。人工椎間板は、エラストマーおよび繊維からできる複数層の薄膜に包まれる、生物適合性エラストマーから形成される中核から構成することができる。米国特許第4,911,718号などを参照。人工椎間板は、組織内植を促進する生物吸収性物質と交じり合う強力で不活性繊維からできた外層を持つ液体で充填された内側の膀胱から構成することができる。米国特許第4,772,287号などを参照。

【１２９３】

別の態様では、脊椎移植片は、脊椎の圧縮を軽減し、脊椎の手術および／または心的外傷の結果発生する癒着を低減する装置でもよい。例えば、後面に少なくとも一つの薄膜を配した遮蔽から成る保護装置であれば、手術後の脊椎硬膜への癒着形成を阻止できる。米国特許番号第5,437,672号および5,868,745号、および米国特許出願番号第2003/0078588号などを参照。装置は、パッチ下の組織が遮蔽され、効果的に瘢痕の成長に癒着しないよう、パッチフランジと、該パッチ周辺に伸びる縫合フランジを持つ人工器官でもよい。米国特許第5,634,944号などを参照。装置は、手術後の脊髄神経との結合による癒着を阻止するため、脊髄内手術または脊椎手術後に使用される、生体適合性のある遮蔽から成る保護介入バリアーでもよい。米国特許第4,013,078号などを参照。装置は、神経減圧向けに使用できる。この一方で、外向きに伸びる微小構造を用いて表面を粗くすることにより、神経組織周辺での繊維増殖を低減する。米国特許第6,106,558号、米国特許出願第2003/0078673号などを参照。

【１２９４】

本発明に従い隣接する組織に浸潤される対象ポリマー組成物を持つことにより恩恵を得られる人工脊椎とその他の脊椎移植片には、市販品が含まれる。Medtronic Sofamor Danek（テネシー州メンフィス）は、固定用ケージ製品INTERFIX Threaded FusionDeviceを販売している。Centerpulse Spine-Tech（ミネソタ州ミネアポリス）は、BAK/C CervicalInterbody Fusion System固定用ケージ製品とCERVI-LOK Cervical Fixation System固定装置を販売している。SpinalConcepts（テキサス州オースティン）は、SC-ACUFIX Anterior Cervical Plate Systemを販売している。DePuySpine, Inc.（マサチューセッツ州レインハム）は、脊椎板ACROFLEX TDRプロテーゼおよびCHARITE Artificial Discを販売している。Synthes-Stratec（スイス）は、PRODISCシステム（PRODISCCervical-C IDE交換ディスクを含む）を販売している。Raymedica, Inc.（ミネソタ州ミネアポリス）は、PDN (PROSTHETICDISC NUCLEUS)を販売している。

【１２９５】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含む脊椎移

植片を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。脊椎移植片と併用できる多数の重合体および非重合体の担体システムについては、すでに上述した。繊維形成抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を脊椎移植片に隣接する組織に浸潤することにより、移植片の近傍における繊維形成（または瘢痕化）を最小限に抑え、移植片と周囲組織との癒着の形成を低減または阻止したり、移植部位の近傍における感染を阻害または阻止したりできる。

【１２９６】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤した脊椎移植片を提供する。該対象ポリマー組成物には、瘢痕化や装置と周囲の骨との癒着を阻害したり、移植部位での感染を阻害または阻止したりするために治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）が含まれることがある。

【１２９７】

ポリマー組成物は、(a)脊椎移植片に隣接する組織、(b) 脊椎移植片と組織の界面周辺、(c) 脊椎移植片のまわりの部位、(d) 脊椎移植片の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された脊椎移植片の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を脊椎移植片に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に脊椎移植片の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 脊椎移植片を移植する直前またはその最中に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) 脊椎移植片の移植直後に、脊椎移植片および／または移植された脊椎移植片周辺の組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)脊椎移植片が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である - 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)脊椎移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法(つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用)を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１２９８】

一つの態様では、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物が、脊椎移植片（移植可能なケージや脊椎板など）に隣接する組織に浸潤される。一定の態様において、脊椎移植片は、装置の一部で繊維誘発剤（絹やタルクなど）により被覆される（または、該誘発剤を含むよう適応される）。また、瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物は、装置の別の場所に隣接する組織に浸潤できる。例えば、移植片（脊椎移植片など）の外面を繊維誘発剤で被覆し、装置と周囲組織間の癒着を促進することができる。この一方で、瘢痕化抑制剤を含む対象ポリマー組成物は、装置の内側に隣接する組織に浸潤して、移植片内側への組織の癒着を最小限に抑える。繊維誘発剤および、繊維誘発剤を脊椎移植片と併用する方法の例は、2003年11月20日に「Medical Implants and Fibrosis-Inducing Agents」という題名で提出された同時係属出願（米国出願番号60/524,023）および2004年6月9日に提出された該出願（米国出願番号60/578,471）で説明されている。

【１２９９】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる癒着または繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は、本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、脊椎移植片に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つま

たは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１３００】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１３０１】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。脊椎移植片は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３０２】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1$\mu g/mm^2$、または約1 $\mu g/mm^2$～10 $\mu g/mm^2$、または約10 $\mu g/mm^2$～250$\mu g/mm^2$、または約250 $\mu g/mm^2$～1000 $\mu g/mm^2$、または約1000 $\mu g/mm^2$～2500$\mu g/mm^2$でありうる。

【１３０３】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１３０４】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間

～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３０５】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１３０６】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１３０７】

神経刺激装置

一つの態様において、対象ポリマー組成物を神経刺激装置に隣接する組織に浸潤できる。パルス発生装置は、その活動を調整するために電気的衝撃を神経組織（CNS、末梢神経、自律神経など)に伝達する。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１３０８】

繊維性の反応の発生により、装置の機能、またはその装置が移植または使用されている生態学的問題に対して逆効果がもたらされる多数の神経刺激装置がある。一般に、リード線の繊維被膜化(またはリード線と標的組織間の線維性組織の成長)は装置から組織への衝撃の電送を遅らせ、損ない、または遮断する。これが原因で、装置は最高の機能を発揮できないかまったく機能しなくなる、または介在する瘢痕(またはグリア)組織によって課せられた電気抵抗を克服するためにエネルギーの増大が要求される結果、電池寿命を過度に消耗することがある。神経刺激装置の移植が移植部位周辺で感染を発生または促進させることもありうる。

【１３０９】

神経刺激装置は慢性的、神経変性病の代替または補助療法として使用され、一般には薬物療法、侵襲的療法、または行動／ライフスタイルの変化で処置される。神経刺激は体内の電気的信号をブロック、マスク、または刺激して、疼痛、発作、不安障害、鬱病、潰瘍、深部静脈血栓、筋萎縮、肥満、関節硬直、筋けいれん、骨粗しょう症、脊柱側弯症、脊椎板の変性、脊髄損傷、難聴、泌尿器機能障害、胃不全麻痺などを含むがこれに限定されない機能障害を治療するために使用される。神経刺激は脊髄、脳、迷走神経、仙骨神経、胃神経、聴神経、および器官、骨、筋肉、組織など神経系の多くの異なる部分に送達されうる。従って、神経刺激装置は異なる解剖学的構造や神経系の特性に一致するように開発される。本発明に従い、隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を得られる、神経学的および脳神経外科移植片および装置の代表実施例としては、疼痛を軽減する神経刺激装置、持続的くも膜下注入用装置、移植可能な電極、刺激電極、移植可能なパルス発生装置、リード線、刺激カテーテルリード線、神経刺激システム、電気刺激装置、移植蝸牛刺激装置、聴覚刺激装置およびマイクロ刺激装置がある。

【１３１０】

神経刺激装置はまた、以下を含む電源に基づいて分類できる。電池式、無線周波式、または両方の組み合わせなどである。電池式神経刺激装置の場合、移植した、充電不能電池

が電源として使用される。電池とリード線はすべて外科手術で移植されているため、神経刺激装置は内部にすっぽり覆われている。完全に移植された神経刺激装置の設定は、外部磁石を通して患者によって制御される。移植片の寿命は、一般に電池の寿命によって制限され、使用法と電源条件によって2年～4年までである。無線周波式神経刺激装置の場合、無線周波は身に着けた発信源から移植した受動受信機に送信される。電源は急速充電または交換が可能であるため、無線周波システムでは大きな電池容量が使用可能で、これらのシステムで複数のリード線を使用することができる。具体例には、電源を内蔵して電力を8時間以上供給する神経刺激装置がある。この場合、電力は外部の無線周波結合装置(米国特許第5,807,397号を参照)またはデータ信号を使用する外部送信機により制御され、無線周波によって電力を供給されるマイクロ刺激装置(米国特許第6,061,596号を参照)により補充される。

【１３１１】

市販の神経刺激製品の例には、Medtronic, Inc.（ミネソタ州ミネアポリス)社製の3272 MATTRIX Receiver、3210 MATTRIXTransmitterおよび3487A PISCES-QUAD Quadripolar Leadsからなる無線周波式神経刺激装置がある。Medtronic社では、泌尿器を制御するための仙骨神経刺激用に電池式のITREL3神経刺激装置とSYNERGY神経刺激装置、および3998 SPECIFYリードと3587A RESUME IIリードなどのリード線も販売している。

【１３１２】

神経刺激装置のもう一つの例として胃ペースメーカーがある。胃ペースメーカーでは、複数の電極が消化管に沿って配置され段階的に電気刺激を送達し、消化管を通して材料の蠕動運動を調整する。米国特許第5,690,691号を参照。胃刺激の代表的施例としては、Medtronic, Inc.（ミネソタ州ミネアポリス)社製のENTERRAGastric Electrical Stimulation (GES)がある。

【１３１３】

特にリード線のような神経刺激装置は、その刺激が神経系の正しい解剖学的位置に確実に送達されるよう正確に位置付けられなければならない。神経刺激装置のすべてまたは一部が、手術後に遊走したり、過剰な瘢痕(グリア)組織の成長が移植片周囲に発生して(前述のとおり)これらの装置の効力低下につながることがある。対象ポリマー組成物を電極と組織の界面に隣接する組織に浸潤させている神経刺激装置は、移植片の有効性および／または活性期間を高めるために使用することができる（特に完全移植された電池式装置の場合）。神経刺激装置には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。本発明は、対象ポリマー組成物を隣接する組織に浸潤させた神経刺激リード線を提供する。該対象ポリマー組成物には、治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。神経刺激装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムは、すでに上述した。

【１３１４】

ポリマー組成物は、(a)神経刺激装置に隣接する組織、(b) 神経刺激装置と組織の界面周辺、(c) 神経刺激装置のまわりの部位、(d) 神経刺激装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された神経刺激装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を神経刺激装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に神経刺激装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 神経刺激装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)神経刺激装置の移植直後に、神経刺激装置および／または移植された神経刺激装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)神経刺激装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)神経刺激装置を取り囲む組織

への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または（f）上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１３１５】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、神経刺激装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１３１６】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１３１７】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。神経刺激装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３１８】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1$\mu g/mm^2$、または約1 $\mu g/mm^2$～10 $\mu g/mm^2$、または約10 $\mu g/mm^2$～250$\mu g/mm^2$、または約250 $\mu g/mm^2$～1000 $\mu g/mm^2$、または約1000 $\mu g/mm^2$～2500$\mu g/mm^2$でありうる。

【１３１９】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)

ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１３２０】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３２１】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１３２２】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（例：エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１３２３】

より明確にするために、いくつかの特定の神経刺激装置と治療について以下に詳述する。

【１３２４】

(1) 慢性的疼痛の治療用の神経刺激装置

一つの態様では、慢性的疼痛を管理するため、対象ポリマー組成物は神経刺激装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１３２５】

慢性的疼痛は、すべての薬剤においてもっとも重要な臨床問題の一つである。例えば、米国では500万人以上の人々が背痛に悩んでいると推定される。慢性的背痛の経済的コストは膨大で、年間で1億日の作業日を失い、500億ドルから1,000億ドルのコストが費やされていると推定される。約4,000万人の米国人が再発性頭痛に苦しみ、これに投じられる薬剤費は年間40億ドルを超える。さらに、800万人の米国人が慢性的な頸痛または顔面痛を経験し、治療に年約20億ドル費やしていると報告されている。腫瘍患者の痛みを治療するコストは、120億ドルに達すると考えられる。慢性的疼痛は癌や心臓疾患より多くの人々を無力にし、癌と心臓疾患を合わせた以上のコスト負担を米国国民に強いている。身体におよぼす影響だけでなく、慢性的疼痛には雇用喪失、夫婦間の不和および処方薬依存症を含め、他にも多くのコストがかかる。従って、疾病率と持続性の痛みに関連するコスト

を削減することがヘルスケアシステムにとって引き続き重要な課題となることは明白である。

【１３２６】

損傷、疾患、脊柱側弯症、脊椎板の変性、脊髄損傷、悪性腫瘍、くも膜炎、慢性病、疼痛症候群(例：医原性術後不安定性腰痛、複合性局所疼痛症候群)およびその他の原因に起因する頑固な激痛は、衰弱化を招き医療の一般的な問題となっている。多くの患者の場合、鎮痛薬、特に麻薬のような薬の継続的使用は耐性、有効性の喪失、および依存症の可能性があるため、実行可能な解決策とはならない。これと闘う目的で、神経刺激装置が開発され、薬物療法、侵襲的療法(手術)または、行動／ライフスタイルの変化など、他の伝統的な処置療法に耐性がある頑固な激痛を治療する。

【１３２７】

基本的には、神経刺激は低電圧電気刺激を脊髄または特定の末梢神経に送達し痛覚を遮断することによって機能する。『Gate Control Theory of Pain』（Ronald Melzack／Patrick Wall共著)では、末梢受容体から脳への疼痛信号の流れを制御する脊髄の背角に、「門」があるという仮説を立てている。体は背角の領域で他の（非疼痛)繊維を活性化することにより、信号を阻害できる（「門を閉じる」)と思われる。神経装置は脊髄の硬膜上腔に移植され、背角の非侵害性神経繊維に刺激を与えて痛覚をマスクする。その結果、患者は一般的に疼痛の代わりに(錯感覚として知られている)チクチクする感じを経験する。神経刺激装置を使うと、患者の大多数は苦痛の軽減の改善(50%低減)、活動レベルの増大および麻薬の使用の軽減を報告するはずである。

【１３２８】

疼痛管理神経刺激システムは電気刺激を生成する電源、電気刺激を脊髄または標的の末梢神経に送達するリード線(一般的には1または2)、および電源をリード線に接続する電気接続からなる。神経刺激システムは電池式、無線周波式、または両方の組み合わせが可能である。一般的に、神経刺激装置には次の2つのタイプがある。外科手術によって移植され完全に体内に埋め込まれた(つまり、電池とリード線が移植されている)神経刺激装置と、内部(リード線と無線周波受信機)組成物と外部(電源とアンテナ)組成物からなる神経刺激装置である。内部の場合、電池式神経刺激装置、移植された、充電不能電池およびリード線はすべて外科手術によって移植されている。完全な移植が施された神経刺激装置の設定は外部磁石を使用して宿主によって制御され、移植片には2年～4年間の寿命がある。無線周波式神経刺激装置の場合、無線周波は身に着けた発信源から移植した受動受信機に送信される。無線周波システムではより大きな電池容量が使用可能であるため、複数のリード線を使用することができる。

【１３２９】

疼痛管理、体位の位置決めおよびその他の障害の管理には、脊髄刺激に使用できる多数の神経刺激装置がある。特定の神経刺激装置の例には、脊椎の位置を検出するセンサーと、仰向けの場合に振幅が減少するパルスを自動的に放出する刺激装置が含まれる。米国特許番号第5,031,618号および5,342,409号などを参照。神経刺激装置は電極と制御回路からなり、該制御回路が身体活動に対応する間隔の安静期間と疼痛の処置としての再生期間からなる。米国特許第5,354,320号などを参照。脊髄の軸に平行な硬膜上腔内に移植される神経刺激装置は、データを受信機に送信し、結合された多電極を介して送達される脊髄刺激パルスを生成する。米国特許第6,609,031号などを参照。神経刺激装置は一つのシースと少なくとも3つの電極の付いた刺激カテーテルリード線からなり、刺激を神経組織に送る。米国特許第6,510,347号などを参照。神経刺激装置はリード線を安定させるためのピボット領域のある自己救心型硬膜外脊髄リード線で、硬化剤を注入された時に膨張する。米国特許第6,308,103号などを参照。脊髄に電気的活動を誘発するために使用されるその他の神経刺激装置は、米国特許第6,546,293号、6,236,892号、4,044,774号および3,724,467号などで説明されている。

【１３３０】

本発明に従い、隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を得ら

れる可能性のある、慢性的疼痛管理向けの神経刺激装置には、市販品が含まれる。慢性的疼痛の管理用に市販されている神経刺激装置にはMedtronic, Inc.製のSYNERGY、INTREL、X-TRELおよびMATTRIX神経刺激システムが含まれる。このシステムの経皮リード線はPISCES-QUAD、PISCES-QUADPLUSおよびPISCES-QUAD Compactなどの四極式(4つの電極)、またはOCTADリード線などの八極(8つの電極)とすることができる。外科用リード線自体はSPECIFYリード、RESUMEIIリード、RESUME TLリードおよびON-POINT PNSリードなど四極式で、複数の刺激組み合わせと錯感覚の広い領域を作成する。このような神経刺激システムおよび関連リード線は、米国特許第6,671,544号、6,654,642号、6,360,750号、6,353,762号、6,058,331号、5,342,409号、5,031,618号および4,044,774号などで説明されている。このような神経刺激リード線は治療薬の放出から恩恵を受けて、電極と組織の界面での瘢痕化を低減して衝撃伝達の効率を向上させ、リード線が臨床的に機能する期間を延ばすことができる。このような神経刺激リード線には、移植部位周辺の感染を阻止または阻害する治療薬の放出も有効である。一つの態様において、装置には、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を、装置やリード線が存在する部位、または移植される予定の部位に隣接する組織に浸潤させた慢性的疼痛管理用の神経刺激装置および／またはリード線が含まれる。別の態様では、本発明は、リード線が移植されている、または移植される予定の硬膜上腔に隣接する組織に、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を浸潤させたリード線を提供する。上述したように本発明の実行に有用と思われるその他の市販システムには、最大16の電極を駆動できる充電式PRECISIONSpinal Cord Stimulation System（Boston Scientific Companyの子会社、Advanced BionicsCorporation、カリフォルニア州シルマー)が含まれる(米国特許第6,735,474、6,735,475、6,659,968、6,622,048、6,516,227および6,052,624号を参照)。AdvancedNeuromodulation Systems, Inc.（テキサス州プレーノ）のGENESIS XP Spinal Cord Stimulator（米国特許第6,748,276号、6,609,031号および5,938,690号を参照）や、Cyberonics,Inc.（テキサス州ヒューストン）のVagus Nerve Stimulation (VNS) TherapySystem（米国特許第6,721,603号および5,330,515号を参照）も、本発明に従い、対象ポリマー組成物を隣接する組織に浸潤させることから恩恵を得られる。

【１３３１】

特定の設計機能に関係なく、神経刺激が疼痛の軽減において効果を持つには、リード線が電気的に刺激される脊髄部分または標的の末梢神経に隣接して正確に配置される必要がある神経刺激装置が手術後に遊走したり、過剰な組織成長または細胞外基質の蓄積が神経刺激装置周辺で発生したりして、これらの装置の機能低下をもたらすことがある。電極と組織の界面に隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させた神経刺激装置は、これらの装置が臨床的に機能する期間を高めるために使用できる。神経刺激装置には、移植部位周辺の感染を阻止または阻害する治療薬の放出も有効である。一つの態様では、本発明は対象ポリマー組成物を移植部分（特にリード線）に隣接する組織に浸潤させた、慢性的疼痛管理用の神経刺激装置を提供する。該対象ポリマー組成物には、治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる。慢性的疼痛管理用の神経刺激装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムについては、すでに上述した。

【１３３２】

ポリマー組成物は、(a)慢性的疼痛管理用の神経刺激装置に隣接する組織、(b) 慢性的疼痛管理用の神経刺激装置と組織の界面周辺、(c) 慢性的疼痛管理用の神経刺激装置のまわりの部位、(d)慢性的疼痛管理用の神経刺激装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された慢性的疼痛管理用の神経刺激装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を慢性的疼痛管理用の神経刺激装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に慢性的疼痛管理用の神経刺激装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 慢性的疼痛管理用の神経刺激装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) 慢性的疼痛管理用の神経刺激装置の移植直後に、慢性的疼痛管理用の神経刺激装置および

／または移植された慢性的疼痛管理用の神経刺激装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)慢性的疼痛管理用の神経刺激装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である-液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)慢性的疼痛管理用の神経刺激装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または（f）上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に浸潤することができると理解されている。

【１３３３】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、慢性的疼痛管理用の神経刺激装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１３３４】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１３３５】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。慢性的疼痛管理用の神経刺激装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３３６】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表

面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}でありうる。

【１３３７】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１３３８】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３３９】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１３４０】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１３４１】

(2) パーキンソン病の処置用の神経刺激

一つの態様では、対象ポリマー組成物はパーキンソン病の処置用の神経刺激装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１３４２】

脳に移植された神経刺激装置は、パーキンソン病または本態性振戦に関連づけられた症状を制御するために使用される。一般に、これらの装置は2つのチャンバーがある(心臓ペースメーカーに似た)神経刺激装置で、双方の刺激を運動機能を制御する脳の部位に送達する。電気刺激はパーキンソン病自体(震え、硬直、動作緩慢、運動不能)または、病気(運動障害)の治療のために使用される薬剤の副作用の結果として発生する症状による、筋肉症状を軽減するために使用される。2つの刺激電極がレボドパに反応するパーキンソン

病の処置のために脳(通常、視床下核または淡蒼球間)に移植され、一つの刺激電極が震えの処置のために(視床の中間腹側核に)移植される。電極は定位固定のヘッドフレームまたはMRIまたはCT誘導を使用して、定位脳手術により脳に移植される。電極は(頭皮と頸の皮膚の下を走る)延長部分を通して、鎖骨近くの皮膚の下に移植された神経刺激(パルス発生)装置に接続される。神経学者は遠隔測定法を介して神経刺激装置と通信を行う非侵襲性制御装置を使用しながら刺激パラメーターを調整することによって、症状制御を最適化することができる。患者は磁石を使用してシステムのオン／オフを切り替え、制御装置を使用して装置設定を（神経学者によって設定された制限内で)制御することもできる。この形態の脳深部刺激は疼痛、癲癇、精神状態（強迫神経障害)および失調に対しても調査されている。

【１３４３】

例えば、神経刺激装置および柔軟な、不伝導の被覆材料を持つ、脳とその他の組織の皮質組織の組織モニタリングと刺激に対して使用される、移植可能電極を含むこのような用途に対して、いくつかの装置が説明されている。米国特許第6,024,702号を参照。神経刺激装置(パルス発生装置)は頭蓋内で移植可能な電気制御モジュールと多数の電極からなり、一定の周波数の電気信号で脳の組織を刺激する。米国特許第6,591,138号を参照。神経信号装置は頭蓋に適合させた少なくとも2つの電極と出力電気信号を送信するために頭皮の下に移植できるように適合させた制御モジュール、さらに双方向通信を行うための外部機器からなるシステムである。米国特許第6,016,449号を参照。神経刺激装置は一つのセンサーと2つの電極からなる移植可能なアセンブリで、脳の電気的活動を変更するために使用される。米国特許第6,466,822号を参照。

【１３４４】

本発明に従い、隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を得られる可能性のある、パーキンソン病処置用の神経刺激装置には、市販品が含まれる。パーキンソン病と本態性振戦の処置に使用される装置の市販品の例には、Medtronic, Inc.社製のACTIVA Systemが含まれる(米国特許第6,671,544号および6,654,642号などを参照)。このシステムはKINETRADual Chamber神経刺激装置、SOLETRA神経刺激装置またはINTREL神経刺激装置からなり、延長部部(絶縁線)に接続され、さらにDBSリード線に接続されている。DBSリード線は4つの細い、絶縁され、ポリウレタンで束ねられたコイル線からなる。4本のワイヤーはそれぞれ、末端が1.5mm長の電極になっている。一つの態様では、本発明は、パーキンソン病処置用の神経刺激装置および／またはリード線が移植されている、または移植される予定の部位に隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させた該神経刺激装置を提供する。該対象ポリマー組成物は、治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含む場合がある。別の態様では、本発明は、リード線が移植されている、または移植される予定の組織に隣接する組織に、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を浸潤させたリード線（DBSリード線など）を提供する。別の態様では、本発明は、リード線の電極が移植されている、または移植される予定の部位に隣接する脳組織に、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を浸潤させたDBSリード線を提供する。

【１３４５】

パーキンソン病処置用の神経刺激装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムについては、すでに上述した。

【１３４６】

ポリマー組成物は、(a)パーキンソン病処置用の神経刺激装置に隣接する組織、(b) パーキンソン病処置用の神経刺激装置と組織の界面周辺、(c) パーキンソン病処置用の神経刺激装置のまわりの部位、(d)パーキンソン病処置用の神経刺激装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植されたパーキンソン病処置用の神経刺激装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物をパーキンソン病処置用の神経刺激装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中にパーキンソン病処置用の神経刺激装置の表面（例：注入物質、ペースト

、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) パーキンソン病処置用の神経刺激装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)パーキンソン病処置用の神経刺激装置の移植直後に、パーキンソン病処置用の神経刺激装置および／または移植されたパーキンソン病処置用の神経刺激装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)パーキンソン病処置用の神経刺激装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)パーキンソン病処置用の神経刺激装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１３４７】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、パーキンソン病処置用の神経刺激装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１３４８】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１３４９】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。パーキンソン病処置用の神経刺激装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３５０】
単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2でありうる。
【１３５１】
別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。
【１３５２】
本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。
【１３５３】
単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。
【１３５４】
本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。
【１３５５】
(3) 癲癇の処置のための迷走神経刺激
一つの態様では、癲癇を処置するため、対象ポリマー組成物は神経刺激装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。
【１３５６】
神経刺激装置は薬耐性癲癇(つまり、抗癲癇薬による適切な薬物療法にも関わらず抑制

されない癲癇)の管理で迷走神経を刺激するためにも使用される。薬物療法で病気を制御するさまざまな試みにもかかわらず、癲癇患者の約30%が引き続き発作を起こしたり、それらの薬物の副作用に耐えることができない。米国では約250万人の患者が処置耐性癲癇で苦しんでおり、迷走神経刺激療法から恩恵を受けると推定される。このように、不適切な発作制御では重要な医学上の問題が残るだけでなく、多くの患者が自尊心や学業成績の低下、およびこの疾患の結果、限られた生活スタイルに苦しむことになる。

【１３５７】

迷走神経(10番目の脳神経とも呼ばれる)には主に求心神経感覚繊維が含まれ、頸、胸部と腹部から脳幹の神経核皮質ソルタリウスおよび脳と脊髄の複数のノルアドレナリン作動性およびセロトニン作動性神経モジュレータシステムに情報を運ぶ。迷走神経刺激(VNS)は進行性EEG変化を誘発し、脳の両側の血流を変更するために示されている。発作制御の正確なメカニズムは知られていないが、VNSは発作が始まった後に発作を終わらせ、発作の激しさと頻度を軽減し、長期にわたって予防的に使用されるときに発作を阻止し、生活の質を向上させ、抗癲癇薬物の投薬量、数、副作用を減少できることが臨床的に示されている(その結果、敏捷性、気分、記憶の改善につながる)。

【１３５８】

VNSでは、二極のリード線がパルス発生装置から頸の左迷走神経に電気的刺激を送るように、外科的に移植されている。パルス発生装置は移植された、炭酸リチウムモノフルオロ電池式装置で、正確な刺激パターンを迷走神経に送達する。パルス発生装置は患者個人の症状に合うように(プログラミングソフトウエアを使用して)神経学者によってプログラムできるが、患者は外部磁石を使用して装置のオン／オフを切り替えることができる。癲癇の直接処置として使用できる慢性的な電気刺激については、米国特許第6,016,449号などに記載があるが、それによると、移植可能な神経刺激装置は半永久的な脳深部電極に結合される。移植可能な神経刺激装置は2つ以上の分離端部分に分岐、または分割、遠位部を持つ移植可能なリード線からなる。分離端部分はそれぞれ少なくとも一つの検出用または刺激用電極を含み、癲癇やその他の神経障害を処置するために使用される。米国特許第6,597,953号などを参照。

【１３５９】

本発明に従い、隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を得られる可能性のある、癲癇処置用の神経刺激装置には、市販品が含まれる。VNSシステムの市販品の例には、Cyberonics, Inc.社製のModel 300およびModel 302リード線、Model101とModel 102Rパルス発生装置、Model 201プログラミングソフトウエアとModel 250プログラミングソフトウエア、およびModel220磁石などの製品が含まれる。Cyberonics, Inc.が製造したこれらの製品は、米国特許第5,540,730号および5,299,569号などで説明されている。

【１３６０】

特定の設計機能に関係なく、迷走神経刺激が癲癇において効果を持つには、リード線が左迷走神経に隣接して正確に配置される必要がある。過剰な瘢痕組織の成長または細胞外基質の蓄積がVNSリード線の周囲に発生する場合、装置の有効性の低下につながることがある。隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させたVNS装置は、衝撃伝達の効率を向上させ、これらの装置が臨床的に機能する期間を延ばすことができる。VNS装置には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様において、装置は対象となるポリマー組成物を含むVNS装置および／またはリード線を含み、該ポリマー組成物はVNS装置および／またはリード線を移植した部位または移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物を含むリード線を提供し、該ポリマー組成物はリード線が移植される迷走神経周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。

【１３６１】

別の態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含む癲癇処置

用の神経刺激装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含む場合がある。癲癇処置用の神経刺激装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムについては、すでに上述した。

【１３６２】

ポリマー組成物は、(a)癲癇処置用の神経刺激装置に隣接する組織、(b) 癲癇処置用の神経刺激装置と組織の界面周辺、(c) 癲癇処置用の神経刺激装置のまわりの部位、(d) 癲癇処置用の神経刺激装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された癲癇処置用の神経刺激装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を癲癇処置用の神経刺激装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に癲癇処置用の神経刺激装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 癲癇処置用の神経刺激装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)癲癇処置用の神経刺激装置の移植直後に、癲癇処置用の神経刺激装置および／または移植された癲癇処置用の神経刺激装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)癲癇処置用の神経刺激装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)癲癇処置用の神経刺激装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１３６３】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、癲癇処置用の神経刺激装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１３６４】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１３６５】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。癲癇処置用の神経刺激装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体

積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３６６】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2でありうる。

【１３６７】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１３６８】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３６９】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１３７０】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用

を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１３７１】

(4) その他の障害の処置のための迷走神経刺激

一つの態様では、神経障害を処置するため、対象ポリマー組成物は神経刺激装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１３７２】

癲癇の処置でVNSを使用している間、患者の中には治療の間に気分の改善を体験したものもいることが分かった。従って、VNSは鬱病な不安などの処置耐性気分障害の管理に使用するために現在検査中である。欧米では鬱病は相変わらず臨床に関わる大きな問題となっており、人口の1%(米国では2500万人)以上が不適切な薬物療法による鬱病に苦しんでいる。迷走神経刺激は不安（パニック障害、強迫神経障害、心的外傷後障害)、肥満、偏頭痛、睡眠障害、痴呆、アルツハイマー病およびその他の慢性または変性神経障害など、さまざまな症状の管理で検査されてきた。医学的に重要な肥満の処置で使用するために、VNSも検査されてきた。

【１３７３】

精神障害の処置に対する移植可能な神経刺激装置は2つ以上の分離端部分に分岐、または分割、遠位部を持つ移植可能なリード線からなる。分離端部分はそれぞれ少なくとも一つの検出用または刺激用電極を含む。米国特許第6,597,953号を参照。移植可能な神経刺激装置はアルツハイマー病と痴呆、特に神経変調を処置するため、または左迷走神経を刺激するための機器で、移植可能なリード線と受信機、外部刺激装置、および一次コイルからなる。米国特許第6,615,085号などを参照。

【１３７４】

本発明に従い、隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を得られる可能性のある、神経障害処置用の神経刺激装置には、市販品が含まれる。Cyberonics, Inc.社ではModel 300 and Model 302リード線、Model 101とModel 102Rパルス発生装置、Model201プログラミングソフトウエアとModel 250プログラミングソフトウエア、およびModel 220磁石を含む、VNSシステムを製造し市販している。Cyberonics,Inc.社が開発したこれらの製品とその他の製品は、鬱病(米国特許第5,299,569号)、痴呆(米国特許第5,269,303号)、偏頭痛(米国特許第5,215,086号)、睡眠障害(米国特許第5,335,657号)および肥満(米国特許第6,587,719号、6,609,025号、5,263,480号および5,188,104号)を含む神経障害を処置するために使用される。

【１３７５】

処置の基本が癲癇に対して上述した処置と同じであることに注意するのは、重要である。採用された装置と療法の基本も同じである。癲癇の処置に対して上記で説明したように、過剰な瘢痕組織の成長または細胞外基質の蓄積がVNSリード線の周囲に発生する場合、装置の有効性の低下につながることがある。VNS装置は電極と組織の界面で瘢痕化を低減できる治療薬を放出することにより恩恵を得られ、衝撃伝達の効率を向上させ、これらの装置が憂鬱、不安、肥満、睡眠障害および痴呆の処置に対して臨床的に機能する期間を延ばすことができる。VNS装置には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様において、装置は対象となるポリマー組成物を含むVNS装置および／またはリード線を含み、該ポリマー組成物はVNS装置および／またはリード線を移植した部位または移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物を含むリード線を提供し、該ポリマー組成物はリード線が移植される迷走神経周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。

【１３７６】

別の態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含む神経障害処置用の神経刺激装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含む場合がある。神経障害処置用の神経刺激装置で使用する多数の重

合体および非重合体の送達システムについては、すでに上述した。

【１３７７】

ポリマー組成物は、(a)神経障害処置用の神経刺激装置に隣接する組織、(b) 神経障害処置用の神経刺激装置と組織の界面周辺、(c) 神経障害処置用の神経刺激装置のまわりの部位、(d) 神経障害処置用の神経刺激装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された神経障害処置用の神経刺激装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を神経障害処置用の神経刺激装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に神経障害処置用の神経刺激装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 神経障害処置用の神経刺激装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)神経障害処置用の神経刺激装置の移植直後に、神経障害処置用の神経刺激装置および／または移植された神経障害処置用の神経刺激装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)神経障害処置用の神経刺激装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)神経障害処置用の神経刺激装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１３７８】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、神経障害処置用の神経刺激装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１３７９】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１３８０】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。神経障害処置用の神経刺激装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定

可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３８１】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}でありうる。

【１３８２】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１３８３】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３８４】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１３８５】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１３８６】

(5) 膀胱の制御問題に対する仙骨神経刺激

一つの態様では、対象ポリマー組成物は膀胱の症状を処置するために神経刺激システムに隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１３８７】

仙骨神経の刺激は急迫性尿失禁、非閉塞性尿閉、または逼迫頻繁など、泌尿器に問題のある患者の管理に使用される。何百万人もの人々が膀胱の制御問題に苦しんでおり、かなりの割合の人々(60%を超えると見込まれる)が薬物療法、吸収パッド、外部収集装置または膀胱拡大などその他の使用可能な療法による適切な治療を受けていない。これは衰弱化していき、深刻な社会的不安を引き起こし、人々を孤立させ憂鬱にさせる原因となる。

【１３８８】

仙骨神経の軽い電気刺激は膀胱、泌尿括約筋、および骨盤底筋(仙骨神経から神経供給を受診するすべての構造)の機能に影響をおよぼすために使用される。リード線は仙骨神経に隣接して外科手術で移植され、神経刺激装置は上部臀部または腹部の皮下に移植される。すず被覆したリード線を使用することで、局所麻酔下でリード線の縫合なし固着とリード線の最小の侵襲的配置が可能になる。主治医が携帯プログラマーで装置を調整したり、患者が操作するプログラマーで設定の調整や装置のオン／オフの切り替えを行うことができる。パルスは、膀胱制御を提供し患者の症状を軽減するために提供される。

【１３８９】

電気的刺激による仙骨神経の刺激については、膀胱、骨盤底筋、直腸および／または生殖器を標的とするいくつかの神経刺激システムが説明されている。例えば、神経刺激装置は絶縁体シースを含む電気刺激装置とリード線からなる電気刺激システムであり、低侵襲外科的手術を使用して仙骨に固定される。米国特許第5,957,965号を参照。別の面において、神経刺激装置は骨盤、括約筋または膀胱筋肉組織を適正な状態にするために使用される。例えば、神経刺激装置はパルス発生装置と細長い医療用リード線からなる筋肉電気刺激装置であり、電気的に刺激したり、筋肉組織から由来する電気信号を検出したりするために使用される。米国特許第6,434,431号を参照。別の神経刺激システムはリード線のない、管状のマイクロ刺激装置からなり、骨盤底筋または尿失禁を処置するために刺激する必要のある結合神経組織に移植される。米国特許第6,061,596号を参照。

【１３９０】

本発明に従い、隣接する組織に浸潤される対象ポリマー組成物を持つことにより恩恵を得られる、膀胱の症状処置用神経刺激システムには、市販品が含まれる。膀胱障害を処置する市販の神経刺激システムの例には、Medtronic, Inc.社製のINTERSTIM Sacral Nerve Stimulation Systemがある。米国特許第6,104,960号、6,055,456号、および5,957,965号などを参照。

【１３９１】

特定の設計機能に関係なく、膀胱制御療法が効果を持つには、リード線が仙骨神経、膀胱、括約筋または骨盤筋(使用される特定のシステムによって異なる)に隣接して正確に配置される必要がある。過剰な瘢痕組織の成長または細胞外基質の蓄積がリード線の周囲に発生する場合、効力が十分に発揮されない場合がある。電極と組織の界面に隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤した仙骨神経刺激装置（INTERSTIMなど）は、衝撃伝達の効率を向上させ、これらの装置が臨床的に機能する期間を延ばすことができる。このような神経刺激装置には、移植部位周辺の感染を阻止または阻害する治療薬の放出も有効である。一つの態様において、装置には、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を、仙骨神経刺激装置および／またはリード線を移植した部位または移植が予定されている部位に隣接する組織に浸潤した仙骨神経刺激装置および／またはリード線が含まれる。別の態様では、本発明は、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を、リード線が移植される予定の仙骨神経に隣接する組織に浸潤させたリード線を含む。

【１３９２】
膀胱または骨盤筋組織を直接刺激するように設計された装置の場合、わずかに異なる実施例が必要となる。この態様では、装置には、膀胱または骨盤筋刺激装置、リード線、および／またはセンサーが含まれる。瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物が、仙骨神経刺激装置および／またはリード線を移植した部位、または移植する予定の部位に隣接する組織に浸潤されている。別の態様では、本発明は、衝撃を伝達するか筋肉の活動を監視しているリード線および／またはセンサーを提供する。瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物が、リード線および／またはセンサーを移植する予定の組織（筋肉など）に隣接する組織に浸潤されている。
【１３９３】
別の態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含む膀胱の症状を処置するための神経刺激システムを提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含む場合がある。膀胱の症状を処置する神経刺激システムで使用する多数の重合体および非重合体の送達システムについては、すでに上述した。
【１３９４】
ポリマー組成物は、(a)膀胱の症状処置用の神経刺激システムに隣接する組織、(b) 膀胱の症状処置用の神経刺激システムと組織の界面周辺、(c) 膀胱の症状処置用の神経刺激システムのまわりの部位、(d)膀胱の症状処置用の神経刺激システムの周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された膀胱の症状処置用の神経刺激システムの周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を膀胱の処置用神経刺激システムに隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に膀胱の処置用神経刺激システムの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 膀胱の処置用神経刺激システムを移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)膀胱の処置用神経刺激システムの移植直後に、膀胱の処置用神経刺激システムおよび／または移植された膀胱の処置用神経刺激システム周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)膀胱の処置用神経刺激システムが配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)膀胱の処置用神経刺激システムを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。
【１３９５】
一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、膀胱の症状処置用神経刺激システムに隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。
【１３９６】
繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ド

キソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１３９７】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。膀胱の症状処置用神経刺激システムは、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１３９８】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1$\mu g/mm^2$、または約1 $\mu g/mm^2$～10 $\mu g/mm^2$、または約10 $\mu g/mm^2$～250$\mu g/mm^2$、または約250 $\mu g/mm^2$～1000 $\mu g/mm^2$、または約1000 $\mu g/mm^2$～2500$\mu g/mm^2$でありうる。

【１３９９】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１４００】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４０１】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿

って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１４０２】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１４０３】

(6) 消化管障害の処置のための胃神経刺激

一つの態様では、対象ポリマー組成物はGI障害を処置するための装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１４０４】

胃神経の神経刺激装置(胃および上部消化管の他の部分に供給)は臨床的に重要な肥満または消化管運動性の低下に関連する問題の管理において、胃内容排出と満腹感に影響を与えるために使用される。病的肥満は流行伝染病のような勢いで広がり、2500万人を超える米国人に影響をおよぼしており、糖尿病、心臓発作、脳卒中および死亡などの重要な健康問題につながると考えられている。胃神経の軽い電気刺激は上部消化管と胃(胃神経から神経供給を受信するすべての構造)の機能に影響をおよぼすために使用される。リード線は胃神経のすぐ近傍に外科手術で移植され、神経刺激装置は皮下に移植される。この2つの装置は連結線によって接続される。主治医が携帯プログラマーで装置を調整したり、患者が操作するプログラマーで設定の調整や装置のオン／オフの切り替えを行うことができる。パルスは、患者が体験する満腹感と空腹感を提供するために調整される。これにより食事(つまりカロリー)の摂取量を減らすことが可能になり、患者は体重を減らすことに成功する。関連する装置には、胃運動機能の低下により患者の胃内容排出の刺激に使用される神経刺激装置、便秘に悩む患者の腸排出を促す神経刺激装置(刺激は結腸に送達される)、および他の消化管運動異常をわずらう患者の腸を標的にした装置がある。

【１４０５】

例えば、パルス発生装置に連結され、自然の胃腸電気的活動に基づいて非同期の刺激パルス列を放出し、阻害する消化管の電気的活動を検出するセンサーを含め、そのような装置のいくつかが説明されている。米国特許第5,995,872号を参照。他の神経刺激装置は衝撃を結腸と直腸に送達して便秘を管理し、リード線、電極および移植された刺激発生装置からなる。米国特許第6,026,326号を参照。神経刺激装置は、肥満を処置するために内臓の神経筋組織を電気的に刺激するパルス発生装置と電極であってもよい。米国特許第6,606,523号を参照。神経刺激装置は密閉された移植可能なパルス発生装置で、電気的に消化管に結合され2つの段階の電気的刺激を放出して、胃内容排出の低下した患者の胃不全麻痺を処置している。米国特許第6,091,992号を参照。神経刺激装置は電気的信号コントローラー、接続ワイヤー、付着リード線からなり、連続的な低電圧電気刺激を胃の底に生成して食欲を制御する。米国特許第6,564,101号を参照。消化管を電気的に刺激するために使用されるその他の神経刺激装置は、米国特許第6,453,199号、6,449,511号、および6,243,607号などで説明されている。

【１４０６】

本発明に従い、隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を得られる可能性のあるGI障害処置用装置の例には、市販品が含まれる。本発明で使用される胃神経刺激装置の市販品の例にはTRANSCEND ImplantableGastric Stimulator (IGS)があり、Transneuronix, Inc.(ニュージャージー州マウントアーリントン)で現在開発されている。IGSはプログラム可能な、双極式パルス発生装置で、リード線を通して胃壁にわずかな量の電気パルスを送達し肥満を治療している。米国特許番号第6,684,104号および6,165,084号などを参照。

【１４０７】

特定の設計機能に関係なく、胃神経刺激が満腹制御(または胃不全麻痺)において効果を持つには、リード線が胃神経に隣接して正確に配置される必要がある。過剰な瘢痕組織の成長または細胞外基質の蓄積がリード線の周囲に発生する場合、効力が十分に発揮されない場合がある。電極と組織の界面に隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤した胃神経刺激装置（およびGIの運動性に影響を与えるよう設計された、その他の移植装置）は、衝撃伝達の効率を向上させ、これらの装置が臨床的に機能する期間を延ばすことができる。胃神経刺激装置（およびGIの運動性に影響を与えるよう設計された、その他の移植装置）では、移植部位周辺の感染を阻止または阻害できる治療薬の放出も有効である。一つの態様において、装置には、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を、胃神経刺激装置および／またはリード線を移植した部位または移植が予定されている部位に隣接する組織に浸潤した胃神経刺激装置および／またはリード線が含まれる。別の態様では、本発明は、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を、リード線が移植される胃神経周辺の組織に浸潤させたリード線を提供する。

【１４０８】

別の態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含むGI障害処置用装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含む場合がある。GI障害処置用装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムについては、すでに上述した。

【１４０９】

ポリマー組成物は、(a)GI障害処置用装置に隣接する組織、(b) GI障害処置用装置と組織の界面周辺、(c) GI障害処置用装置のまわりの部位、(d) GI障害処置用装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植されたGI障害処置用装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物をGI障害処置用装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中にGI障害処置用装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) GI障害処置用装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)GI障害処置用装置の移植直後に、GI障害処置用装置および／または移植されたGI障害処置用装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)GI障害処置用装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)GI障害処置用装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１４１０】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、GI障害処置用装置

に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１４１１】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１４１２】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。GI障害処置用装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４１３】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1$\mu g/mm^2$、または約1 $\mu g/mm^2$～10 $\mu g/mm^2$、または約10 $\mu g/mm^2$～250$\mu g/mm^2$、または約250 $\mu g/mm^2$～1000 $\mu g/mm^2$、または約1000 $\mu g/mm^2$～2500$\mu g/mm^2$でありうる。

【１４１４】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１４１５】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができ

る。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４１６】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１４１７】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１４１８】

(7) 難聴の処置用の移植蝸牛刺激装置

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は移植蝸牛刺激装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１４１９】

神経刺激は移植蝸牛刺激装置の形態でも使用され、感音難聴を是正するために聴覚神経を刺激する。サウンドプロセッサーは環境から音を捕捉し、その音をデジタル信号に加工し、アンテナを介して皮膚から移植蝸牛刺激装置に転送する聴覚神経に隣接する蝸牛に外科手術で移植された移植蝸牛刺激装置は、デジタル情報を電気信号に変換し、電極配列を介して聴覚神経に伝達する。効果的に、移植蝸牛刺激装置は機能していない蝸牛変換器をバイパスし、求心性聴覚神経繊維を直接減極する役割を果たす。これにより脳の聴覚中枢に信号を送信するように神経が刺激されるため、患者はサウンドプロセッサーにより検出された音を「聞く」ことができる。処置は、70 dB以上の聴力損失のある(そして、補聴器を使用して1センテンスで最大50%を理解できる)成人、または両方の耳で90 dBの聴力損失のある12カ月以上の子供に対して使用される。

【１４２０】

多くの移植は問題なく実施されるものの、約12～15%の患者が何らかの合併症を起こしている。移植蝸牛刺激装置の組織学的評価では、いくつかの形態の損傷と瘢痕が発生しうることを明らかにしている。外科的外傷により膜蝸牛で蝸牛繊維形成、蝸牛骨化および損傷(感音要素の損失を含む)が誘発されることがある。移植片と電極に沿った異物反応は、電極の故障に関連づけられた電極列に沿って繊維組織反応を引き起こすことができる。神経刺激装置の移植が移植部位周辺で感染を発生または促進させることもありうる。

【１４２１】

本発明に関連して使用するための適切な移植蝸牛刺激装置システムまたは「人工耳」が、さまざまに説明されてきた。例えば、神経刺激装置は複数の変換器からなり、振動を検出して刺激信号を脳神経に接続された対応神経に対して生成する。米国特許第5,061,282

号を参照。神経刺激装置は音声対電気刺激符号器、体内移植可能な受信刺激装置および電極からなる移植蝸牛刺激装置で、受信した電気信号に基づいてパルスを発生する。米国特許第4,532,930号を参照。神経刺激装置は蝸牛内機器で、音声進行を電気信号に変換する変換器および聴覚神経の所定の場所を電気的に刺激する電極配列からなる。米国特許第4,400,590号を参照。神経刺激装置は、通常、電気的刺激を8番目の神経の分岐に対して、音声変調とは無関係に、一定の速度で適用する刺激発生装置である。このため、音声変調は実際の沈黙として知覚される。米国特許第6,175,767号を参照。神経刺激装置は頭蓋下に移植された入力変換器および出力刺激装置からなる電気機械システムで、機械音の振動を電気信号に変換する。米国特許第6,235,056号を参照。神経刺激装置は移植蝸牛刺激装置で、電力を蓄えたり供給したりするための充電式電池を移植片内部に収納している。米国特許第6,067,474号を参照。移植蝸牛刺激装置として使用されるその他の神経刺激装置は米国特許第6,358,281号、6,308,101号、および5,603,726号などで説明されている。

【１４２２】

本発明に従い、隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を得られる可能性のある移植蝸牛刺激装置の例には、市販品が含まれる。市販されているいくつかの装置は、かなりの感音難聴がある患者の治療に使用でき、本発明での使用に適している。例えば、HIRESOLUTION Bionic Ear System（Boston Scientific Corp.、マサチューセッツ州ナティック)はHIRESAURIAプロセッサーからなり、サウンドを加工してデジタル信号を外科手術的に内耳に移植されたHIRES 90Kインプラントに送る。米国特許番号第6,636,768号、6,309,410号、および6,259,951号などを参照。HIRES90Kインプラントで生成された衝撃を神経に送る電極配列は、電極と神経の界面に隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を受けられる。PULSARci移植蝸牛刺激装置（MED-ELGMBH、（オーストリア、インスブルック）、米国特許第6,556,870号および6,231,604号などを参照）およびNUCLEUS 3移植蝸牛刺激装置システム（CochlearCorp.、オーストラリア・レーンコーブ、米国特許第6,807,445号、6,788,790号、6,554,762号、6,537,200号および6,394,947号などを参照）も、電極と神経の界面に隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させることにより恩恵を得られる電極を持つ、移植蝸牛刺激装置の市販品の例である。

【１４２３】

特定の設計機能に関係なく、移植蝸牛刺激装置が感音難聴において効果を持つには、電極配列が求心性聴覚神経繊維に隣接して正確に配置される必要がある。過剰な瘢痕組織の成長または細胞外基質の蓄積がリード線の周囲に発生する場合、効力が十分に発揮されない場合がある。電極と組織の界面に隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させた移植蝸牛刺激装置は、衝撃伝達の効率を向上させ、これらの装置が臨床的に機能する期間を延ばすことができる。移植蝸牛刺激装置には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様において、装置は対象となるポリマー組成物を含む移植蝸牛刺激装置および／またはリード線を含み、該ポリマー組成物は移植蝸牛刺激装置および／またはリード線を移植した部位または移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。別の態様では、本発明は、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物がリード線の周囲の移植蝸牛刺激装置に隣接している組織に浸潤されたリード線を提供する。

【１４２４】

別の態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含む移植蝸牛刺激装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。移植蝸牛刺激装置の使用における、多数の重合体または非重合体送達システムが上に記載されている。

【１４２５】

ポリマー組成物は、(a)移植蝸牛刺激装置に隣接する組織、(b) 移植蝸牛刺激装置と組織の界面周辺、(c) 移植蝸牛刺激装置のまわりの部位、(d) 移植蝸牛刺激装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された移植蝸牛刺激装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を移植蝸牛刺激装置に隣接する組織に浸潤させる方

法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に移植蝸牛刺激装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 移植蝸牛刺激装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)移植蝸牛刺激装置の移植直後に、移植蝸牛刺激装置および／または移植された移植蝸牛刺激装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)移植蝸牛刺激装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)移植蝸牛刺激装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１４２６】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、移植蝸牛刺激装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１４２７】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１４２８】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。移植蝸牛刺激装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４２９】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}でありうる。

【１４３０】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１４３１】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４３２】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１４３３】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１４３４】

(8) 骨成長を促す電気刺激

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は電気骨刺激装置に隣接する組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１４３５】

電気刺激は、骨成長を刺激するためにも使用できる。例えば、刺激装置は菌株反応圧電材料を有する電極と発生装置で、該発生装置が変更を生成し移植された人工の骨の、自然

の骨への固定を促進することによって菌株に反応する。米国特許第6,143,035号を参照。過剰な瘢痕組織の成長または細胞外基質の蓄積がリード線周辺に発生する場合、効力が十分に発揮されない場合がある。電極と組織の界面に隣接する組織に対象ポリマー組成物を浸潤させた電気骨刺激装置は、衝撃伝達の効率を向上させ、これらの装置が臨床的に機能する期間を延ばすことができる。電気骨刺激装置には、移植部位周辺の感染を阻止または阻害する治療薬の放出も有効である。一つの態様において、装置には、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物を、電気骨刺激装置および／またはリード線を移植した部位または移植が予定されている部位に隣接する組織に浸潤した、電気骨刺激装置および／またはリード線が含まれる。別の態様では、本発明は、瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む対象ポリマー組成物がリード線の周囲の骨組織に隣接している組織に浸潤されたリード線を提供する。

【１４３６】

別の態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含む電気骨刺激装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。電気骨刺激装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムについては、すでに上述した。

【１４３７】

ポリマー組成物は、(a)電気骨刺激装置に隣接する組織、(b) 電気骨刺激装置と組織の界面周辺、(c) 電気骨刺激装置のまわりの部位、(d) 電気骨刺激装置の周囲の組織に直接および／または間接的に塗布することにより、移植された電気骨刺激装置の周囲に浸潤できる。対象ポリマー組成物を電気骨刺激装置に隣接する組織に浸潤させる方法には、以下に対するポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に電気骨刺激装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 電気骨刺激装置を移植する直前またはその最中、組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)電気骨刺激装置の移植直後に、電気骨刺激装置および／または移植された電気骨刺激装置周辺の組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)電気骨刺激装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)電気骨刺激装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１４３８】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、電気骨刺激装置に隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（線維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１４３９】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周

期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E)熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１４４０】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。電気骨刺激装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によって異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、癒痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４４１】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の癒痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり癒痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2でありうる。

【１４４２】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および (G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１４４３】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、活性の薬物の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４４４】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～1

00mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１４４５】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１４４６】

多数の神経刺激装置について上述したが、そのすべてが類似の設計機能を持っており、移植後の望ましくない類似した組織反応の原因となり、移植部位で感染を引き起こしたり促進したりする。当業者にとっては、本書で特に引用されていない市販の神経刺激装置のみならず次世代および／または今後開発される市販の神経刺激製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。特にリード線のような神経刺激装置は、その刺激が神経系の正しい解剖学的位置に確実に送達されるよう正確に位置付けられなければならない。神経刺激装置のすべてまたは一部が、手術後に遊走したり、過剰な瘢痕(グリア)組織の成長が移植片周辺で発生してこれらの装置の性能低下につながることがある。対象ポリマー組成物を電極と組織の界面に隣接する組織に浸潤させた神経刺激装置は、移植片の有効性および／または活性期間を高めるために使用することができる（特に完全移植された電池式装置の場合）。神経刺激装置には、移植部位周辺の感染を阻止または阻害する治療薬の放出も有効である。一つの態様では、本発明は隣接する組織に浸潤された対象ポリマー組成物を含む神経刺激装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことができる。神経刺激装置で使用する多数の重合体および非重合体の送達システムについては、すでに上述した。これらの組成物には、さらに一つまたは複数の繊維形成阻害剤を加えて肉芽や繊維質、グリオ組織の過成長を阻害または低減したり、一つまたは複数の抗感染薬を加えて移植部位周辺の感染を阻害または阻止したりできる。

【１４４７】

心臓律動管理(CRM)装置

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は心臓律動管理装置に隣接している組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１４４８】

電気装置は心臓ペースメーカー装置で、そのパルス発生装置が電気的衝撃を移植されたリード線を介して心筋組織(しばしば特別な伝導ファイバー)に送達し心臓律動を調整することができる。一般に、電気的リード線は接続アセンブリ、リード線本体(つまり、導体)および電極からなる。電気的リード線は単極で、一つの電極でのみ効果的治療を提供するように適応させることができる。双極リード線、三極リード線、四極リード線などの多極リード線も使用できる。電気リード線には絶縁シースもあるが、これにはポリウレタンまたはシリコーンゴム被覆が含まれる。電気リード線の代表的実施例には、限定はされないが、医療リード線、心臓リード線、ペーサーリード線、ペーシングリード線、ペースメーカーリード線、心内膜リード線、心内膜ペーシングリード線、電気的除細動機/除細動機リード線、電気的除細動機リード線、心外膜リード線、心外膜除細動機リード線、パッチ除細動機、パッチリード線、電気パッチ、経静脈リード線、活性固定リード線、非活性固

定リード線および検出用リード線がある。リード線を利用するCRM装置の代表的実施例には、ペースメーカー、LVAD、除細動機、移植可能なセンサーおよびその他の電気心臓刺激装置がある。

【１４４９】

繊維性反応の発生が装置の機能に対して悪影響をおよぼす、または心筋組織が損傷を被る原因となる多くのペースメーカー装置がある。一般に、ペースメーカーリード線の繊維被膜化(またはリード線と標的心筋組織間の繊維性組織の成長)は装置から心筋への衝撃の電送を遅らせ、損ない、または遮断する。例えば、繊維形成は心臓の電極と心筋界面でしばしば見つかり、電気リード線の焦点から電気損傷が生じる原因となる。繊維性損傷は三尖弁におよぶことがあり、穿孔の原因となる。繊維形成は、命にかかわる鎖骨下静脈の血栓症につながることがある。対象となるポリマー組成物が電極と組織の界面に隣接している組織に浸潤されている電気リード線は、これらの装置の臨床性能を延ばす上で役に立つ。繊維形成のみが原因で装置が最高の機能を発揮できないかまったく機能しなくなるのではなく、介在する瘢痕組織によって課せられた電気抵抗を克服するためにエネルギーの増大が要求される結果、電池寿命を過度に消耗することもある。同様に、速度反応性ペースメーカーの検出用組成物を繊維被膜化(下記で説明)することにより、ペースメーカーが心臓の不適切なペーシングまたは必要なときに正しく機能できないことにつながる律動異常を特定し矯正する能力を損なうことがある。心臓ペースメーカー装置および／または電気リード線は、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。

【１４５０】

いくつかの異なる電気ペーシング装置は、ペースメーカー、移植可能な除頻拍除細動機(ICD)、左補助人工心臓(LVAD)、および迷走神経刺激(迷走神経の繊維を刺激し、次に心臓を刺激する)を含め、さまざまな心臓律動異常の処置で使用される。装置のパルス発生部分は、移植されたリード線を介して電気的信号を筋肉(心筋)または伝導組織に送り、振動律動または収縮に影響を与える。ペーシングは一つまたは複数の心室を対象とすることができる。心臓ペースメーカーは心臓の電気的信号をブロック、マスク、または刺激して心房律動異常、伝導異常、心室リズム異常などを含むがこれに限定されない機能障害を治療するために使用することができる。心室性不整脈(収縮不全や心室心悸亢進など)が発生しLVADが心不全の心室収縮を支援するために使用される場合、ICDが心室を減極し律動を回復するために使用される。

【１４５１】

ペースメーカーとペースメーカーリード線を説明する特許の代表実施例としては、米国特許番号第4,662,382号、4,782,836号、4,856,521号、4,860,751号、5,101,824号、5,261,419号、5,284,491号、6,055,454号、6,370,434号、および 6,370,434号がある。電気リード線を説明する特許の代表実施例としては、振動刺激装置(米国特許番号第6,584,351と6,115,633号を参照)、ペースメーカー(米国特許番号第6,564,099号、6,246,909号および5,876,423号を参照)、移植可能な除頻拍除細動機(ICD)、その他の除細動機装置(米国特許番号第6,327,499号を参照)、除細動機または要求ペーサーカテーテル(米国特許番号第5,476,502号を参照)および左補助人工心臓(米国特許番号第5,503,615号を参照)など、さまざまな心臓装置で見られるリード線がある。

【１４５２】

心臓律動装置、および特に電気的脈拍を送達するリード線はその刺激が心臓の正しい解剖学的位置に送達されるように、きわめて正確に配置する必要がある。ペーシング装置のすべて、または一部が、手術後に遊走したり、過剰な瘢痕組織の成長がリード線周囲に発生して(前述された)これらの装置の性能低下につながることがある。対象となるポリマー組成物が電極と組織の界面に隣接している組織に浸潤されている心臓律動管理装置は、(特に完全移植された電池式装置の場合) 移植片の有効性および／または活性期間を高めるために使用することができる。心臓律動管理装置装置は、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様において、本発明は対象となるポリマー組成物を含む心臓律動管理装置および／またはリード線を提供し、そのポリマー組成物

は瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含み、心臓律動管理装置および／またはリード線を移植する部位に隣接した組織を湿潤する。別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物を含むリード線を提供し、該ポリマー組成物は瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含み、リード線を移植する部位に隣接した組織を湿潤する。

【１４５３】

別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物が隣接している組織に湿潤されている心臓律動管理装置を提供し、その対象ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことがある。心臓律動管理装置と関連して使用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１４５４】

重合体の組成物は、組成物を (a) 心臓律動管理装置に隣接している組織、(b) 心臓律動管理装置の組織界面周辺、(c) 心臓律動管理装置周辺の領域および (d) 心臓律動管理装置周辺の組織に対して直接および／または間接的に、そしてその中、およびその上に塗布することにより、移植された心臓律動管理装置の周辺を湿潤することができる。心臓律動管理装置に隣接している組織に、対象となるポリマー組成物を湿潤する方法には、以下に対してポリマー組成物を送達する方法が含まれる：(a)心臓律動管理装置の表面に対して（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 心臓律動管理装置の移植片を移植する直前またはその間に、移植穴の組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)心臓律動管理装置の移植直後に、心臓律動管理装置の表面および／または移植された心臓律動管理装置（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)心臓律動管理装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出するポリマー担体の使用である～液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)心臓律動管理装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１４５５】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一実施例において、心臓律動管理装置に隣接している組織に湿潤されている対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１４５６】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１４５７】
本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。心臓律動管理装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４５８】
単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000 mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500 μg/mm^{2}でありうる。

【１４５９】
別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１４６０】
本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４６１】
単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物のの抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100 mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}

、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１４６２】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１４６３】

より明確にするために、特定のいくつかの心臓律動管理装置と治療の詳細を以下に記載する。

【１４６４】

(1) 心臓ペースメーカー

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は心臓ペースメーカーに隣接している組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１４６５】

心臓律動異常は標準的治療法では珍しくない症状で、高齢および内在する冠(状)動脈疾患または心筋梗塞症が共に存在する場合、発生率は高まる。不整脈は繰り返し表われるが、一般には心拍がきわめて遅い(徐脈性不整脈- 心臓ブロック、洞結節機能障害など)かきわめて速い(頻拍性不整脈 - 心房細動、WPW症候群、心室細動など)かの状態に分類される。電気リード線を介して(リード線の先端にある)電極に移動する電気的パルス(ペーシングパルス)を送ることにより、ペースメーカー機能は心臓に電気的衝撃を送達して心拍を打たせる。リード線と電極は一つの室(右心房または右心室のどちらか～1室のペースメーカーと呼ばれる)に位置することができる。または右心房と右心室の両方(2室のペースメーカーと呼ばれる)に電極があることもある。電気リード線は外科的処置により心臓の外側に移植(例:心外膜リード線)したり、カテーテル、ガイドワイヤーまたはスタイレットを介して心臓の心内膜面に接続することができる。一部のペースメーカーでは、装置は心臓の機能を生成する律動を前提とし、一定の速度で作動させる。他のペースメーカーの場合、装置は心臓自体のペーシング機能を単に増大するだけで、「要求に応じて」作動し必要に応じてペーシング支援を提供する(「適応速度ペースメーカーと呼ばれている」)。ペースメーカーはリード線にある電極センサーから心臓律動(および、作動するとき)にフィードバックを受け取る。速度反応性ペースメーカーと呼ばれる他のペースメーカーには、身体活動(腕や脚の動き、呼吸数など)の変化を検出し、それに従ってペーシングの上昇または下降を調整する特殊なセンサーが付いている。

【１４６６】

多くのペースメーカーとペースメーカーリード線は、本発明での使用に適している。例えば、ペーシングリード線は、リード線本体の内腔内部に埋め込まれた細長いコイル導体から構成することによって抵抗を増し、折れやすくなるため、標準導体に電気的に連結されることがある。米国特許番号第6,061,598号と6,018,683号を参照。ペーシングリード線はそのコイル導体に絶縁されたシースの付いているため抵抗があり、肋骨と鎖骨の間の領域で疲労粉砕する。米国特許番号第5,800,496号を参照。ペーシングリード線は導体を含む、スライド可能な内部と外部の重なりチューブから構成することにより、最初の、短い構成から2番目の、長い構成に拡張可能である。米国特許番号第5,897,585号を参照。ペーシングリード線には、磁場にさらされたとき硬くなる窩洞の磁石レオロジー流動体を使用して、リード本体の最初の部分を一時的により硬くする方法がある。米国特許番号第5,800,497号を参照。ペーシングリード線は複数のワイヤーまたは二層チタン合金で作られたワイヤーの束からなるコイル構成であってもよい。米国特許番号第5,423,881号を参照。ペーシングリード線は少なくとも22%のニッケルと2%のモリブデンの組成を持つステンレススチールからなるワイヤーを、コイルに巻き付けた構成のワイヤーからなる。米国特許

番号第5,433,744号を参照。その他のペーシングリード線は米国特許番号6,489,562号、6,289,251号、および5,957,967号に記載されている。

【１４６７】

別の面において、本発明の実行において使用される電気リード線は組織に付着させるために活性固定要素を有することがある。例えば、電気リード線は狭い針溝の剛体固定らせんを持ち、移植後の異物反応を最小限にするような寸法に作られている。米国特許番号第6,078,840号を参照。電気リード線には、血管壁に付着するための二重テイパード自力推進らせん電極の付いた、電極/固定部分がある。米国特許番号第5,871,531号を参照。電気リード線はらせん電極を運ぶ剛体絶縁性電極ヘッドを持つことがある。米国特許番号第6,038,463号を参照。電気リード線は導入時にシースを通した血液の流れを最小限にするために、添加シースで設計された固定スリーブを持つことがある。米国特許番号第5,827,296号を参照。電気リード線は絶縁された電気導体部分と縦方向に堅牢ならせん部材を含み、組織にねじ込められた導入固定部分からなる。米国特許番号4,000,745号を参照。

【１４６８】

本発明の実行において使用に適したリード線には、リード線本体に複数の電極を接続した多極リード線もある。例えば、電気リード線は多電極リード線であるため、リード線には2つの内部導体と3つの電極があり、2つの電極がリード線と一体になった蓄電器により連結されている。米国特許番号第5,824,029号を参照。電気リード線は2つのまっすぐな部分と導体や双極になった電極に結びついた、曲がった3番目の部分があるリード線本体である。米国特許番号第5,995,876号を参照。別の面において、電気リード線はカテーテル、ガイドワイヤーまたはスタイレットを使用して移植されることがある。例えば、電気リード線はリード線本単内部に埋め込まれた導体と内腔を含む細長い絶縁性リード線本体およびガイドワイヤーが通る拡張可能な部分を含む弾力性シールからなる。米国特許番号6,192,280号を参照。

【１４６９】

本発明に従い、対象のポリマー組成物を隣接している組織に浸潤することにより、恩恵を受ける可能性のある心臓ペースメーカーには、市販の製品も含まれる。発明の実行に適する市販のペースメーカーには、Medtronic, Inc.製のKAPPA SR 400シリーズの1室速度反応性ペースメーカーシステム、KAPPA DR 400シリーズの2室速度反応性ペースメーカーシステム、KAPPA 900と700シリーズの1室速度反応性ペースメーカーシステム、およびKAPPA 900と700シリーズの2室速度反応性ペースメーカーシステムなどがある。Medtronicのペースメーカーシステムは CAPSUREZ Novus、CAPSUREFIX Novus、CAPSUREFIX、CAPSURE SP Novus、CAPSURE SP、CAPSURE EPIおよびCAPSUREVDDを含むさまざまなリード線を活用しているが、それらは隣接している組織に対象のポリマー組成物を浸潤することにより恩恵をうけることがある。Medtronic 製のペースメーカーシステムおよび関連リード線は、以下の米国特許番号などに説明されている。6,741,893号、5,480,441号、5,411,545号、5,324,310号、5,265,602号、5,265,601号、5,241,957号および5,222,506号。Medtronicではまた、以下の米国特許番号に記載があるリード線を含めさまざまなステロイド溶離リード線も製造している。5,987,746号、6,363,287号、5,800,470号、5,489,294号、5,282,844 および 5,092,332。Guidant Corp. (インディアナ州インディアナポリス) 製の INSIGNIA 1室および2室システム、PULSAR MAXII DR 2室速度反応性ペースメーカー、PULSAR MAX II SR 1室速度反応性ペースメーカー、DISCOVERY II DR 2室速度反応性ペースメーカー、DISCOVERYII SR 1室速度反応性ペースメーカー、DISCOVERY II DDD 2室ペースメーカーおよびDISCOVERY II SSI 1室ペースメーカーシステムも本発明を使用するに適したペースメーカーシステムである。Guidantペースメーカーシステムからのリード線も、隣接している組織に対象のポリマー組成物を浸潤することにより恩恵をうけることがある。Guidant製のペースメーカーシステムおよび関連リード線は、以下の米国特許番号などに説明されている。6,473,648号、6,345,204号、6,321,122号、6,152,954号、5,769,881号、5,284,136号、5,086,773号および5,036,849号などに記載がある。St. JudeMedical, Inc. (ミネソタ州セントポール)のAFFINITY DR、AFFINITY VDR、AFFINITY SR、AFFINITY DC、ENTITY

、IDENTITY、IDENTITY ADX、INTEGRITY、INTEGRITY DR、INTEGRITY ADx、MICRONY、REGENCY、TRILOGY、およびVERITY ADxペースメーカーシステムとリード線も、ペースメーカーリード線での電送と検出を向上させるために、本発明と使用するのに適している。St. Jude Medical 製のペースメーカーシステムおよび関連リード線は、以下の米国特許番号などに説明されている。6,763,266号、6,760,619号、6,535,762号、6,246,909号、6,198,973号、6,183,305号、5,800,468号および5,716,390号。あるいは、繊維形成阻害剤は本発明下で電極と心筋界面周辺の領域に浸漬されることもある。当業者にとっては、本書で特に引用されていない市販のペースメーカーのみならず次世代および／または今後開発される市販のペースメーカー製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【１４７０】

特定の設計機能に関係なく、ペースメーカーが心臓律動障害において効果を持つには、リード線が標的の心臓筋肉組織に隣接して正確に配置される必要がある。過剰な瘢痕組織の成長または細胞外基質の蓄積がリード線の周囲に発生する場合、効力が十分に発揮されない場合がある。対象ポリマー組成物を電極と組織の界面および／またはセンサーと組織の界面に隣接している組織に浸潤しているペースメーカーリード線は、衝撃伝達と律動検出の効率を高め、それによって有効度を増し電池寿命を延ばしている。ペースメーカーリード線は、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。対象となるポリマー組成物を含む心臓ペースメーカー装置および／またはリード線においては、該ポリマー組成物は瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含み、心臓ペースメーカー装置および／またはリード線を移植した部位または移植される部位周辺の組織を湿潤している。別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物を含むペースメーカーリード線を提供し、該ポリマー組成物は瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含み、リード線を移植する部位に隣接した筋肉組織を湿潤する。

【１４７１】

別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物が隣接している組織に湿潤されている心臓ペースメーカーを提供し、その対象ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことがある。心臓ペースメーカーと関連して使用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１４７２】

重合体の組成物は、組成物を (a) 心臓ペースメーカーに隣接している組織、(b) 心臓ペースメーカーの組織界面周辺、(c) 心臓ペースメーカー周辺の領域および(d) 心臓ペースメーカー周辺の組織に対して直接および／または間接的に、そしてその中、およびその上に塗布することにより、移植された心臓ペースメーカーの周辺を湿潤することができる。心臓ペースメーカーに隣接している組織に、対象となるポリマー組成物を湿潤する方法には、以下に対してポリマー組成物を送達する方法がある：(a) 心臓ペースメーカーの表面に対して（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 心臓ペースメーカーの移植片を移植する直前またはその間に、移植穴の組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) 心臓ペースメーカーの移植直後に、心臓ペースメーカーの表面および／または移植された心臓ペースメーカー（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d) 心臓ペースメーカーが配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出するポリマー担体の使用である～液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e) 心臓ペースメーカーを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこ

れらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１４７３】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一実施例において、心臓ペースメーカーに隣接している組織に湿潤されている対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１４７４】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１４７５】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。心臓ペースメーカーは、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４７６】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000 mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500 μg/mm^2でありうる。

【１４７７】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１４７８】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量

は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４７９】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物のの抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100 mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１４８０】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１４８１】

(2) 移植可能な除頻拍除細動機(ICD)システム

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は移植可能な除頻拍除細動機(ICD)システムに隣接している組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１４８２】

移植可能な除頻拍除細動機(ICD)システムはペースメーカーに似ている(そして、多くの機能がペースメーカーシステムに含まれている)が、心室心悸亢進または心室細動など頻拍性不整脈の処置に使用される。ICDは電子式のミニコンピューターからなり、蓄電器に接続されてICDを充電し充分な電力を蓄えて治療が必要になったときに送達する。ICDはセンサーを使用して心臓の活動のモニタリングし、コンピューターはデータを分析して不整脈がいつ存在したかまた不整脈が存在するかどうかを判断する。静脈を介して挿入されるICDリード線(「経静脈法」リード線と呼ばれる。一部のシステムでは、リード線は外科手術的に移植され- 心外膜リード線と呼ばれる ～心臓の表面に縫いつけられる)は、ペーシング／コンピューター装置に接続される。通常右心室に配置されるリード線は絶縁されたワイヤーと電極の先端からなり、(心臓律動を検出する)検出用組成物と衝撃コイルを包含する。1室ICDでは心室に1本のリード線が配置され、心室の細動を止めて速度を整え、2室ICDは心房と心室の細動を止めて速度を整える。場合によっては、追加リード線が必要となり胸部に隣接する皮膚の下または心臓の表面に配置される。心室と心房の頻脈性不整脈管理を必要とする患者の場合、2番目のコイルが心房に配置されて頻拍、心房性細動およびその他の不整脈を処置する。頻脈性不整脈が検出されると、パルスが生成されリード線を介して衝撃コイルに伝搬され、筋肉と心変換を消極したり心臓の細動を止めたりする。

【１４８３】

本発明の実行において使用に適するいくつかのICDシステムが説明されている。これらの ICD のおよび関連する組成物の代表例は、米国特許番号3,614,954号、3,614,955号、4,375,817号、5,314,430号、5,405,363号、5,607,385号、5,697,953号、5,776,165号、6,067,471号、6,169,923および6,152,955に記載されている。複数のICD リード線が本発明と使用するに適している。例えば、除細動機リード線はループに形成されたセンサーとコイルの線形アセンブリであり、ループシステムをパルス生成装置に連結するための導体システムを含む。米国特許番号第5,897,586号を参照。除細動機リード線はリード線本体から伸びる細長い電極の付いた細長いリード線本体を含むため、その絶縁性管状シースは電極周辺にスライド可能なように埋め込まれている。米国特許番号第5,919,222号を参照。除細動機リード線は取り付けパッドの付いた一時的リード線で、導体を絶縁性スリーブに一時的に付着され、それによって複数のワイヤー電極が取り付けられる。米国特許番号第5,849,033号を参照。その他の除細動機リード線については米国特許番号第6,052,625号に記載がある。別の面において、電気リード線はペーシング、除細動または両方の用途で使用するのに適している。例えば、電気リード線は電気的に絶縁された、細長い、リード線本体シースで、互いに接触しないように分離した複数のリード線導体を取り囲んでいる。米国特許番号第6,434,430号を参照。電気リード線は硬化部材(例:ガイドワイヤー)を受け取るのに適した内腔からなり、フルオロビジブル媒体を送達する。米国特許番号第6,567,704号を参照。電気リード線は電気的に導電性の経路内に含まれた細長い、柔軟な、電気的に導電性のない探触子からなり、支配要素によって検出されたニーズに応じて、除細動パルスとペーサーパルスをなどの電気信号を送る。米国特許番号第5,476,502号を参照。電気リード線は導電性ワイヤーコアをらせんコイルに形成し、電気的に導電性のある材料と電気的に絶縁されたシース被覆の層で覆うことによって、循環的ストレスに対して低い電気抵抗と優れた機械抵抗を有している。米国特許番号第5,330,521号を参照。ペーシングおよび／または除細動用途で使用するのに適したその他の電気リード線については、米国特許番号第6,556,873号に記載がある。

【１４８４】

本発明に従い、対象のポリマー組成物を隣接している組織に浸潤することにより、恩恵を受ける可能性のあるICDには、市販の製品も含まれる。発明の実行に適する市販のICDには、Medtronic, Inc.のGEM III DR 2室ICD、GEMIII VR ICD、GEM II ICD、GEM ICD、GEM III AT心房および心室不整脈ICD arrhythmia、JEWEL AF 2室ICD、MICROJEWEL ICD、MICRO JEWEL II ICD、JEWEL Plus ICD、JEWEL ICD、JEWEL ACTIVE CAN ICD、JEWELPLUS ACTIVE CAN ICD、MAXIMO DR ICD、MAXIMO VR ICD、MARQUIS DR ICD、MARQUIS VRシステム、およびINTRINSIC2室ICDがある。Medtronic ICDシステムはSPRINT FIDELIS、SPRINT QUATRO SECUREステロイド溶出双極リード線、SubcutaneousLead System Model 6996SQ皮下リード線、TRANSVENE 6937A経静脈リード線、および6492 Unipolar AtrialPacing リードを含めさまざまなリード線を活用しているが、それらは隣接している組織に対象のポリマー組成物を浸潤することにより恩恵をうけることがある。Medtronic製のICDシステムおよび関連リード線は、以下の米国特許番号などに説明されている。6,038,472号、5,849,031号、5,439,484号、5,314,430号、5,165,403号、5,099,838号および4,708,145号に記載がある。GuidantCorp.が製造したVITALITY 2 DR 2室ICD、VITALITY 2 VR 1室ICD、VITALITY AVT 2室ICD、VITALITYDS 2室ICD、VITALITY DS VR 1室ICD、VITALITY EL 2室ICD、VENTAK PRIZM 2 DR 2室ICD、およびVENTAKPRIZM 2 VR 1室ICDシステムは本発明の実行に適したICDシステムでもある。Guidant ICD システムからのリード線も、隣接している組織に対象のポリマー組成物を浸潤することにより恩恵をうけることがある。GuidantのFLEXTENDBipolar リード、EASYTRAK Lead System、FINELINE リードおよびENDOTAK RELIANCE ICD リード。Guidant 製のICDシステムおよび関連リード線は、以下の米国特許番号などに説明されている。6,574,505号、6,018,681号、5,697,954号、5,620,451号、5,433,729号、5,350,404号、5,342,407号、5,304,139および 5,282,837号。Biotronik, Inc. （ドイツ）は POLYROX Epicardialリード線、KENTROX SLQuadripolar ICD リード線、AROX Bipolarリード線およびMAPOX Bipolar Epicardial リード線を販売している（例：米国特許番号6,449,506号

、6,421,567号、6,418,348号、6,236,893号および5,632,770号を参照。St.Jud Medicale製のCONTOUR MD ICD、PHOTON μ DR ICD、PHOTON μ VR ICD、ATLAS+ HF ICD、EPICHF ICD、EPIC+ HF ICDシステムおよびリード線は、ICDリード線により電送と検出を改善するために、対象のポリマー組成物を隣接している組織に浸潤することにより、恩恵を受ける可能性がある(米国特許番号5,944,746号、5,722,994号、5,662,697号、5,542,173号、5,456,706号および5,330,523号を参照）。あるいは、繊維形成阻害剤は本発明下で電極と心筋界面周辺の領域に浸漬されることもある。当業者にとっては、本書で特に引用されていない市販のICDのみならず次世代および／または今後開発される市販のICD製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【１４８５】

特定の設計機能に関係なく、ICDが心臓律動障害において効果を持つには、リード線が標的の心臓筋肉組織に隣接して正確に配置される必要がある。過剰な瘢痕組織の成長または細胞外基質の蓄積がリード線の周囲に発生する場合、効力が十分に発揮されない場合がある。対象ポリマー組成物を電極と組織の界面および／またはセンサーと組織の界面に隣接している組織に浸潤しているICDリード線は、衝撃伝達と律動検出の効率を高め、不適切な電気的除細動を阻止し、電池寿命を延ばしている。ICDは、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様では、装置は対象となるポリマー組成物を含むICDおよび／またはリード線からなり、該ポリマー組成物は瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含み、ICDおよび／またはリード線を移植した部位または移植される部位周辺の組織を湿潤している。別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物を含むICDリード線を提供し、該ポリマー組成物は瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含み、リード線に隣接した筋肉組織を湿潤する。

【１４８６】

別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物が隣接している組織に湿潤されているICDを提供し、その対象ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことがある。ICDと関連して使用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１４８７】

重合体の組成物は、組成物を (a) ICDに隣接している組織、(b) ICDの組織界面周辺、(c) ICD周辺の領域および (d) ICD周辺の組織に対して直接および／または間接的に、そしてその中、およびその上に塗布することにより、移植されたICDの周辺を湿潤することができる。ICDに隣接している組織に、対象となるポリマー組成物を湿潤する方法には、以下に対してポリマー組成物を送達する方法がある：(a)ICDの表面に対して（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) ICDの移植片を移植する直前またはその間に、移植穴の組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)ICDの移植直後に、ICDの表面および／または移植されたICD（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)ICDが配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出するポリマー担体の使用である～液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)ICDを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１４８８】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染

薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一実施例において、ICDに隣接している組織に湿潤されている対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１４８９】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１４９０】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。ICDは、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４９１】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000 mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1 $\mu g/mm^2$、または約1 $\mu g/mm^2$～10 $\mu g/mm^2$、または約10 $\mu g/mm^2$～250 $\mu g/mm^2$、または約250 $\mu g/mm^2$～1000 $\mu g/mm^2$、または約1000 $\mu g/mm^2$～2500 $\mu g/mm^2$でありうる。

【１４９２】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１４９３】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与

される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１４９４】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物のの抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100 mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１４９５】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１４９６】

(3) 不整脈の処置のための迷走神経刺激

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は迷走神経刺激（VNS）装置に隣接している組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１４９７】

神経刺激装置もまた、迷走神経を刺激し心臓の律動に影響を及ぼすために使用することがある。迷走神経は(SAを含む)伝導システムを含め、心臓に神経分布を提供し、迷走神経の指摘は上室性不整脈、狭心症、心房性頻拍、心房性粗動、心房細動およびその他の低心拍出量を引き起こす不整脈などの症状を治療するために用いられることがある。

【１４９８】

上述したように、VNSでは、二極の電気リード線がパルス発生装置から頸の左迷走神経に電気的刺激を送るように、外科的に移植されている。パルス発生装置は移植された、炭酸リチウムモノフルオロ電池式装置で、正確な刺激パターンを迷走神経に送達する。パルス発生装置は特定の不整脈を治療するために心臓内科医により(プログラミングソフトウエアを使用して)プログラムすることができる。

【１４９９】

このような製品は、例えば、米国特許番号6,597,953号および6,615,085号において説明されている。例えば、神経刺激装置は迷走神経の興奮率に基づき自動的に変わる頻度でパルスを生成する迷走神経刺激機器である。米国特許番号5,916,239号および 5,690,681号を参照。神経刺激装置は電気記録図に基づいて頻拍の特性を検出し、現在の電気刺激を神経系に送達して心拍数を低下させるための機器である。米国特許番号第5,330,507号を参照。神経刺激装置は移植可能な心臓刺激システムで、2つのセンサー(一つは心房信号用で、一つは心室信号用)、パルス発生装置および制御装置からなり、交感神経と迷走神経の刺激バランスを確実にする。米国特許番号第6,477,418号を参照。神経刺激装置は電気パルスをプログラム可能な頻度で迷走神経に適用する装置で、低い心拍数を維持するために

調整される。米国特許番号第6,473,644号を参照。神経刺激装置は電気刺激を迷走神経に提供して癲癇の治療として脳波図の測定値の変化を誘発する一方、通常のパラメーター内で心臓の動作を制御する。例えば、米国特許番号第6,587,727号を参照。

【１５００】

本発明に従い、対象のポリマー組成物を隣接している組織に浸潤することにより、恩恵を受ける可能性のあるVNS装置には、市販の製品も含まれる。VNSシステムの市販品の例には、Cyberonics, Inc.社製のModel 300とModel302リード線、Model 101とModel 102Rパルス発生装置、Model 201プログラミングソフトウエアとModel 250プログラミングソフトウエア、およびModel220マグネットなどの製品が含まれる。Cyberonics, Inc.が製造したこれらの製品は、米国特許番号5,928,272号、5,540,730号および5,299,569号などで説明されている。

【１５０１】

特定の設計機能に関係なく、迷走神経刺激が不整脈の処置に効果を持つには、リード線が左迷走神経に隣接して正確に配置される必要がある。過剰な瘢痕組織の成長または細胞外基質の蓄積がVNSリード線の周囲に発生する場合、装置の有効性の低下につながることがある。電極と組織の界面に隣接している組織を対象となるポリマー組成物で湿潤しているVNS装置は、衝撃伝達の効率を向上させ、これらの装置が臨床的に機能する期間を延ばすことができる。VNS装置には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様において、装置は対象となるポリマー組成物を含むVNS装置および／またはリード線を含み、該ポリマー組成物はVNS装置および／またはリード線を移植した部位または移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物を含むリード線を提供し、該ポリマー組成物はリード線が移植される迷走神経周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。

【１５０２】

別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物が隣接している組織に湿潤されているVNS装置を提供し、その対象ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことがある。VNS装置と関連して使用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１５０３】

重合体の組成物は、組成物を (a) VNS装置に隣接している組織、(b) VNS装置の組織界面周辺、(c) VNS装置周辺の領域および (d) VNS装置周辺の組織に対して直接および／または間接的に、そしてその中、およびその上に塗布することにより、移植されたVNS装置の周辺を湿潤することができる。VNS装置に隣接している組織に、対象となるポリマー組成物を湿潤する方法には、以下に対してポリマー組成物を送達する方法がある：(a)VNS装置の表面に対して（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) VNS装置の移植片を移植する直前またはその間に、移植穴の組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)VNS装置の移植直後に、VNS装置の表面および／または移植されたVNS装置（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)VNS装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出するポリマー担体の使用である～液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e)VNS装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、リード線のみ、電極のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１５０４】
一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一実施例において、VNS装置に隣接している組織に湿潤されている対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１５０５】
繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１５０６】
本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。VNS装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１５０７】
単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000 mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500 μg/mm^2でありうる。

【１５０８】
別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１５０９】
本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する

。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１５１０】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物のの抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100 mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１５１１】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１５１２】

多数の心臓律動管理(CRM)装置について上述してきたが、そのすべてが類似の設計機能を持ち、移植後の望ましくない類似組織反応の原因となっている、そして移植部位に感染を導入または促進することがある。当業者にとっては、本書で特に引用されていない市販のCRM装置のみならず次世代および／または今後開発される市販のCRM製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。特にリード線のようなCRM装置は、その刺激が心房および／または心室内の正しい解剖学的位置に確実に送達されるよう正確に位置付けられなければならない。CRM装置のすべて、または一部が、手術後に遊走したり、過剰な瘢痕組織の成長が移植片周囲に発生してこれらの装置の性能低下につながることがある。対象となるポリマー組成物が電極と組織の界面に隣接している組織に浸潤されているCRM装置は、（特に完全移植された電池式装置の場合）移植片の有効性および／または活性期間を高めるために使用することができる。CRM装置は、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様では、本発明は対象となるポリマー組成物が隣接している組織に湿潤されているCRM装置を提供し、その対象ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことがある。これらの組成物に、一つまたは複数の繊維形成阻害剤が含まれることにより、肉芽組織の過成長またはグリオーシス組織が阻害または低減される、および／または一つまたは複数の抗感染薬が含まれることにより移植部位の感染が阻害または低減される。

【１５１３】

移植可能なセンサー

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は移植可能なセンサーに隣接している組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染

薬など）が含まれる場合がある。

【１５１４】

移植可能なセンサーは身体の生理学的レベルあるいは変化を検出するために提供されている。繊維性の反応の発生により、装置の機能、またはその装置が移植または使用されている生態学的問題に対して逆効果がもたらされる多数のセンサー装置がある。移植された組織の適切な臨床機能は、対象となる組織および／または体内液との親密な解剖学的接触に依存する。移植した装置周辺で瘢痕が発生する場合、装置と組織の界面の電気的成分および特性が悪化し、装置が正しく機能しないことがある。検出装置および隣接した（対象とする）組織との間で瘢痕が形成されると、センサーの検出メカニズムに物理的、化学的および／または生物学的情報（例：液体のレベル、薬物のレベル、代謝生成物のレベル、ブドウ糖のレベル、圧力など）が届かないことがある。同様に「異物」反応が生じ、移植センサーが瘢痕に覆われると（つまり体が繊維性組織でセンサーを「遮断」する）、センサーは生体全体を反映していない生物学的情報を受信する。センサーが被膜内の条件（つまり微小環境において検出されるレベル）を検出しており、これらの条件が被膜外の条件と一貫していない場合（つまり、体全体内、微小環境内で一貫していない）、全身性レベルを代表していない情報を記録する。移植可能なセンサーの移植が移植部位周辺で感染を発生または促進させることもありうる。

【１５１５】

センサーまたは変換器が体の奥深くに位置しており、温度、圧力、歪み、液体の流れ、代謝生成物のレベル（例：電気分解、ブドウ糖）、薬物のレベル、化学的特性、電気的特性、磁性特性などの生理的特性をモニターすることがある。本発明の実行のために使用する移植可能なセンサーの代表的例としては、血中および組織内糖度モニター、電解質センサー、血液濃度センサー、温度センサー、pH センサー、光センサー、電流測定用センサー、圧力センサー、バイオセンサー、検出用トランスポンダー、歪みセンサー、活動センサーおよび磁気抵抗センサーなどが含まれる。

【１５１６】

数多くの移植可能なセンサーおよび変換器を説明してきた。例えば、移植可能なセンサーは、必要に応じて肛門の内容物を検出し、蠕動拘縮を刺激する、大腸周辺に移植されるマイクロエレクトロニック装置がある。米国特許番号 6,658,297号を参照。移植可能なセンサーは GI 管の pH を測定するために使用できる。このような pH 検出装置の代表例は Medtronic, Inc.(ミネソタ州、ミネアポリス)社製BRAVO pH Monitoring Systemである。移植可能なセンサーは GI カテーテルのまたはプローブの一部で、電気または光測定装置に接続されているセンサー部位および外部媒体の累積活動に遭遇すると、不可逆性変化を生じる、感受性のあるポリマー材料を含む。米国特許番号第6,006,121号を参照。移植可能なセンサーは中心静脈カテーテル(CVC) （例：頚静脈カテーテル）システムの成分でありうる。例えば、装置は一つ以上の酸素センサーおよび、カテーテル本体が冷媒供給および戻り管腔からなり、重度の脳外傷または脳卒中のために起きた虚血による加熱を阻止するために、身体内で熱交換を提供する遠位熱交換領域からなりうる。米国特許番号第6,652,565号を参照。CVC は血液温度を測定するための熱分量および温度センサーが含まれることがある。米国特許番号第6,383,144号などを参照。

【１５１７】

一つの態様では、本発明は対象となるポリマー組成物が隣接している組織に湿潤されている移植可能なセンサーを提供し、その対象ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことがある。移植可能なセンサーと関連して使用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１５１８】

重合体の組成物は、組成物を (a) 移植可能なセンサーに隣接している組織、(b) 移植可能なセンサーの組織界面周辺、(c) 移植可能なセンサー周辺の領域および(d) 移植可能なセンサー周辺の組織に対して直接および／または間接的に、そしてその中、およびその上に塗布することにより、移植された移植可能なセンサーの周辺を湿潤することができる

。移植可能なセンサーに隣接している組織に、対象となるポリマー組成物を湿潤する方法には、以下に対してポリマー組成物を送達する方法がある：(a) 移植可能なセンサーの表面に対して（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 移植可能なセンサーの移植片を移植する直前またはその間に、移植穴の組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) 移植可能なセンサーの移植直後に、移植可能なセンサーの表面および／または移植された移植可能なセンサー（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d) 移植可能なセンサーが配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出するポリマー担体の使用である～液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e) 移植可能なセンサーを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、センサーのみ、検出器のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１５１９】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一実施例において、移植可能なセンサーに隣接している組織に湿潤されている対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１５２０】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１５２１】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。移植可能なセンサーは、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１５２２】
単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000 mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500 μg/mm^2でありうる。
【１５２３】
別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。
【１５２４】
本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。
【１５２５】
単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物のの抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100 mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。
【１５２６】
本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。
【１５２７】

特定のいくつかの移植可能なセンサー装置と治療の詳細を下記に記載する。
【１５２８】
(1) 血液およびブドウ糖のモニター
一つの態様では、対象となるポリマー組成物はブドウ糖モニターに隣接している組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬

など）が含まれる場合がある。

【１５２９】

ブドウ糖モニターは血液中のブドウ糖の変化を検出するために使用され、特に糖尿病患者の管理および処置に使用される。糖尿病は世界の開発国における数多くの人々を苦しめている、ブドウ糖代謝の代謝異常である。この病気の特長は、体が炭水化物、特にブドウ糖を利用および代謝できないことにある。通常、血液中のブドウ糖と身体組織細胞のブドウ糖との間の微妙なバランスは、すい臓により生成されるインスリンというホルモンにより維持されている。すい臓に不具合が生じ、血液中のブドウ糖のレベルを低下させるために不適切な量のインスリンが生成される（糖尿病タイプ Ｉ）、またはすい臓が適切にインスリンを生成しているにもかかわらず、体がブドウ糖低下効果に反応しなくなると（糖尿病タイプ II）、結果として糖尿病になる。インスリンおよび／またはその他の低血糖剤の投与およびタイミングは薬物に対するブドウ糖レベルの変化により変わるので、糖尿病患者の管理には、血液中のブドウ糖のレベルの正確な検出は不可欠である。投与量が多すぎると、血液中のブドウ糖レベルは低くなりすぎ、混乱を招き、意識不明につながることがある。投与量が低すぎると、血液中のブドウ糖のレベルが高すぎる状態となり、ケトアシドーシスとして知られている、過度な喉の渇き、頻尿および代謝に変化が生じる。薬物投与のタイミングが不適切であると、血液中のブドウ糖レベルは二極端の間を激しく変化することがあり、これにより心臓病、腎不全および盲目など、糖尿病による長期合併症につながると考えられている。極端な症状が生じた場合、命にかかわる、糖尿病管理において、ブドウ糖のレベルに対する注意深いそして継続的な監視が重要になる。糖尿病患者において、ブドウ糖のレベルの変化を検出し、ブドウ糖のレベルが高過ぎるあるいは低過ぎる場合のために継続的に検出する方法の一つは、ブドウ糖モニターを移植することである。ブドウ糖モニターは血液中のブドウ糖レベルの変化を検出するので、血液中のブドウ糖レベルを適切な生理学的範囲に維持するために、インスリンを外部注射あるいは移植可能なインスリンポンプにより投与することができる。

【１５３０】

本発明の実行において使用に適するいくつかの血液および組織におけるブドウ糖モニターがある。例えば、カテーテルまたはステントプラットフォームを使用して、ブドウ糖モニターを血管系内に経腔的に送達することができる。米国特許番号 6,442,413号を参照。ブドウ糖モニターは、血液中のブドウ糖レベルをモニターし、ブドウ糖濃度の変化に対応して、検出可能な電気あるいは光信号を生成する、ブドウ糖に感受性がある生体細胞からなりうる。米国特許番号5,101,814号および5,190,041号を参照。ブドウ糖モニターは電気化学的ブドウ糖モニターとして設計されている、分析反応型酵素を含む、皮下に移植される、直径の小さい柔軟性のある電極でありうる。米国特許番号6,121,009号および6,514,718号を参照。移植可能なセンサーは、クローズループのインスリン送達システムで、それには電気信号に基づき患者の血液中のブドウ糖レベルを検出し、次にインスリンを提供するためにインスリンポンプあるいはすい臓を刺激する検出用機器でありうる。米国特許番号6,558,345号および6,093,167号を参照。その他のブドウ糖モニターについては、米国特許番号6,579,498号、6,565,509号および5,165,407号に説明されている。最小侵襲的ブドウ糖モニターには Cygnus Inc.（cygn.comを参照）社製の GLUCOWATCH G2BIOGRAPHER がある。米国特許番号6,546,269号、6,687,522号、6,595,919号および 米国特許申請番号 20040062759A1号、20030195403A1号および20020091312A1号を参照。

【１５３１】

本発明に従い、対象のポリマー組成物を隣接している組織に浸潤することにより、恩恵を受ける可能性のあるブドウ糖モニターには、市販の製品も含まれる。本発明の実行に適している、数多くの市販の血液および組織のブドウ糖モニター装置がある。ほとんどいずれのブドウ糖モニターを使用することが可能であるが、より明確にするために、下記に複数の特定な商業および開発段階例を説明する。

【１５３２】

Medtronic MiniMed, Inc.（カルフォルニア州ノースブリッジ、minimed.comを参照）社

製のCONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM (CGMS)、米国特許番号 6,520,326号、6,424,847号、6,360,888号、5,605,152号、6,804,544号および米国特許申請番号20040167464A1号を参照。CGMS システムは腹部の皮下組織に外科的に移植され、5 分おきに組織ブドウ糖測定値を保存する。装置に対する局所的組織の反応のために感度が低下するので、数日後（約3日）に取り外す必要がしばしば生じるので、センサーに隣接している組織に対象となるポリマー組成物を浸潤すると、この装置の活動を伸ばす可能性がある。

【１５３３】

Thera Sense（カルフォルニア州アラメダ、therasense.comを参照）社製のCONTINUOUS GLUCOSE MONITORING DEVICEは、使い捨ての小型電気化学的センサーを利用し、これがばね仕掛けの挿入装置を使って、患者の皮下に挿入される。センサーは5分おきに間質液のブドウ糖レベルを測定し、将来の分析のためにその結果を保存できる。US20040186365A1号、US20040106858A1号およびUS20030176183A1号を参照。装置は最高1カ月までのデータを保存し、高レベルおよび低レベルブドウ糖レベルに対するアラーム機能があるが、移植片に対する異物反応のために精度が落ちるので、数日おきに交換する必要がある。このセンサーに隣接している組織に対象となるポリマー組成物を浸潤することにより、その活動を延長することがでてき、交換頻度を減少することができる。本発明から恩恵を受ける可能性のある、電気化学的センサーとして、Isense（オレゴン州ポートランド）社製のマルチレイヤー電気化学的センサーがある。このシステムは、ブドウ糖が存在する場合に電流を発生する、半浸透性の膜、触媒膜があり、そして他の物質からの干渉を低下させるための、特別な膜がある。

【１５３４】

SMSI glucosesensor (Sensors for Medicine and Sciences, Inc.社製、メリーランド州モンゴメリー郡)は、短い外来処置により皮下に移植できる。このセンサーは、ユーザーの介入なしに、数分おきに間質ブドウ糖を自動的に測定する。センサー移植片は小型の外部読み取り器と無線通信し、ユーザーは継続的あるいは必要に応じてブドウ糖レベルをモニターできる。読み取り器はブドウ糖のレベルの変化率を追跡し、ユーザーに低血糖および高血糖の警告を出す。センサー移植片の動作ライフ約 6～12 カ月で、その後交換可能である。

【１５３５】

AnimasCorporation （ペンシルバニア州ウエストチェスター、animascorp.com）は血管周囲に配置されている分光法または光センサーに基いた、血液吸収による近赤外線を測定する、移植可能なブドウ糖センサーを開発している。Animasブドウ糖モニターはインスリン注入ポンプに取り付け、血液中のブドウ糖レベルのグローズループ制御を提供する。センサー上の瘢痕組織は、装置が光センサーにより正しく情報を収集する能力を侵すので、センサーは本発明から恩恵を受ける。

【１５３６】

DexCom, Inc. （カルフォルニア州サンディエゴ、dexcom.comを参照）)社は自社製の継続ブドウ糖監視システムを開発しており、これは外部受信機に血液中のブドウ糖測定値を継続的にワイヤーレスで送信する、移植可能なセンサーである。受信機は30秒毎に現時点でのブドウ糖値を表示し（一時間、三時間および九時間に渡る傾向値も表示）、ブドウ糖のレベルが高いときおよび低いときにアラームを発する。この装置は皮下組織に配置される移植可能なセンサーからなり、糖尿病タイプ1およびタイプ2の患者の両者に対して、組織（間質液）におけるブドウ糖のレベルを継続的にモニターする。この装置はまたセンサー領域に固有のマイクロアーキテクチャ配列を含み、これにより長期にわたり正確なデータを入手できる。DexCom,Incの開発しているブドウ糖モニター装置および関連システムについては、米国特許番号 6,741,877号、6,702,857号および6,558,321号に説明されている。ただし、モニター装置の電池および回路は長期にわたり機能可能であるが、異物反応および／または移植片の封入は、移植片の何割かにおいて、長期にわたり正確にブドウ糖レベルを検出する装置の能力に影響を与えてしまう。対象となるポリマー組成物をこの装置に隣接している組織に浸潤することにより、移植後より長期にわたりブドウ糖レベルの正

確な検出を可能にし、故障する装置の数を減らし、交換頻度を低下させうる。

【１５３７】

また、本発明において特に興味深いことは、検出機構の一部として、ブドウ糖反応性ポリマーを使用する、ブドウ糖モニターシステムである。M-Biotech（ユタ州ソルトレークシティー）社は圧力変換器と組み合わせた、ブドウ糖反応性ヒドロゲルの皮下移植を含む、継続的モニターシステムを開発している。次の米国特許番号を参照。ヒドロゲルは縮小あるいは肥大することにより、ブドウ糖濃度の変化に反応し、その拡大あるいは縮小が圧力変換器により検出される。変換器は情報を電気信号に変換し、表示装置に無線信号を送信する。Cybersensors（英国バークシャー）社は皮下に移植された被膜のようなセンサーおよびデータを捕らえ、RF信号を介して被膜に電源を供給する外部受信機／送信機を製造している（例：GB2335496 および米国特許番号 6,579,498を参照）イギリス特許および商標事務所により発行}。センサー被膜はブドウ糖親和性ポリマーを含み、物理センサーおよびRF マイクロチップがあり、被膜全体はさらに半浸透性膜に覆われている。ブドウ糖親和性ポリマーは、ブドウ糖に接触すると、ブドウ糖濃度が高くなるにつれて（3～15nMの範囲）、薄くなり、粘着性が低下する。この可逆性反応は、物理センサーにより検出され、信号に変換される。前述のシステムは、本発明に提供されているように、移植センサーに隣接している組織に、対象となるポリマー組成物を浸潤するに適している。

【１５３８】

Advanced Biosensors（オハイオ州メントー）社により開発中のブドウ糖検出装置は、小型（幅150 μm、縦2 mm）で、生体適合性があり、シリコーンベースのニードルを含み、皮下に移植される。装置は真皮のブドウ糖レベルを検出し、データを無線で送信する。ただし、移植片に対する異物反応および／または封入により、装置は7日を越えて正確にブドウ糖レベルの検出をすることができない。この装置に隣接している組織に対象のポリマー組成物を浸潤すると、より長期にわたりブドウ糖レベルを正確に検出し、装置の有効ライフスパンを延長しうる。

【１５３９】

移植可能な血液、組織あるいは質間液ブドウ糖モニター装置にかかわらず、物理的、化学的および／または生理的特性の正確な検出を行うには、装置を組織の隣に正確に配置する必要がある。特に、検出機構の検出器は血液中と同一（あるいは代表的）であるブドウ糖レベルを測定する必要がある。装置の周囲に過度な瘢痕組織の形成または細胞外基質の累積が生じた場合、これは組織から検出器へのブドウ糖の動きを損ね、効力をなくす。同様に、「異物」反応が生じ、移植したブドウ糖センサーが繊維性組織に封入されると、センサーは被膜中のブドウ糖レベルを検出することになる。被膜内のブドウ糖のレベルが被膜外のブドウ糖のレベルと同一でないと（つまり、体内全体で）、全身性レベルを代表していない情報を記録してしまう。これにより医者または患者は（インスリンなどの）低血糖剤を誤った量で処方してしまい、重大な結果を招きうる。移植片に隣接している組織に対象となるポリマー組成物を浸潤している、血液、組織または質間液用のブドウ糖モニター装置は、移植片の瘢痕化および／または封化を低減し、ブドウ糖検出の効率および精度を増し、インスリン処方エラーを最小限にし、正しい血液ブドウ糖レベルの維持を助け、これらの装置の臨床機能を延長し、および／または移植片の交換頻度を減らす。このようなブドウ糖モニター装置は、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様では、装置は対象となるポリマー組成物を含む、血液、組織および質間液用のブドウ糖モニター装置であり、該ポリマー組成物は装置が移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物が隣接している組織に湿潤されているブドウ糖モニター装置を提供し、その対象ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことがある。ブドウ糖モニター装置と関連して使用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１５４０】

重合体の組成物は、組成物を (a) ブドウ糖モニター装置に隣接している組織、(b) ブ

ドウ糖モニター装置の組織界面周辺、(c) ブドウ糖モニター装置周辺の領域および(d) ブドウ糖モニター装置周辺の組織に対して直接および／または間接的に、そしてその中、およびその上に塗布することにより、移植されたブドウ糖モニター装置の周辺を湿潤することができる。ブドウ糖モニター装置に隣接している組織に、対象となるポリマー組成物を湿潤する方法には、以下に対してポリマー組成物を送達する方法がある：(a) ブドウ糖モニター装置の表面に対して（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) ブドウ糖モニター装置の移植片を移植する直前またはその間に、移植穴の組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) ブドウ糖モニター装置の移植直後に、ブドウ糖モニター装置の表面および／または移植されたブドウ糖モニター装置（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d) ブドウ糖モニター装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出するポリマー担体の使用である～液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e) ブドウ糖モニター装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、センサーのみ、検出器のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１５４１】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一実施例において、ブドウ糖モニター装置に隣接している組織に湿潤されている対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１５４２】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１５４３】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。ブドウ糖モニター装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃

度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１５４４】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000 mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500 μg/mm^{2}でありうる。

【１５４５】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。代表的な抗感染薬の例には(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G) 白金錯体（シスプラチンなど）などが含まれ、また先日の類似体および誘導体も含まれる。

【１５４６】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１５４７】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物のの抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100 mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１５４８】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１５４９】

(2) 圧力およびストレスセンサー

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は圧力および／またはストレスセンサーに隣接している組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１５５０】

圧力およびストレスモニターは身体の圧力またはストレスの上昇を検出するために使用される。移植可能な変換器およびセンサーを使用して、器官、組織あるいは血管上において、一時的あるいは慢性的に使用し、絶対圧を記録する。数多くの異なるデザインおよび動作システムが提案され、さまざまな病状の患者に対して、一時的あるいは慢性的に配置されている。数日あるいは数週間使用するための、内在圧力センサーもあるが、慢性的あるいは恒久的移植可能な圧力センサーも使用されている。圧力センサーはさまざまな種類の身体上の圧力を検出し、血圧と液体圧のみではなく、動脈瘤、頭蓋内圧および骨折と関連している機械的圧力も検出しうる。

【１５５１】

本発明の実行において使用に適するいくつかの圧力モニターがある。例えば、移植可能なセンサーは、リード線、センサーモジュール、センサー回路（電気導体を含む）および電圧を提供するための機器により、選択した部位での体内液の絶対圧および周囲の動作気温を検出しうる。米国特許番号5,535,752号を参照。移植可能なセンサーは、デジタルパルスに電子的に変換される、アナログデータ信号を提供する頭蓋内圧モニターでありうる。米国特許番号6,533,733号を参照。移植可能なセンサーは、ペースメーカーなどの移植可能な医療装置と組み合わせて使用する、参照圧力データを導くために使用されるエアチャンバーに覆われている、気圧センサーでありうる。米国特許番号6,152,885号を参照。移植可能なセンサーは、腔内移植片（例：ステント）を通る液体の流れに関連しているパラメーターをモニターするための、身体経路に挿入するために適応しうる。米国特許番号5,967,986号を参照。移植可能なセンサーは、頭蓋内圧を感知するために、患者の頭蓋骨のために適応された共鳴周波数を持つ、インダクター蓄電器回路のある、非活性センサーでありうる。米国特許番号6,113,553号を参照。移植可能なセンサーは、骨固定装置で生成されるストレスに反応して歪み信号を発生する、自己電源供給の歪み感知システムでありうる。米国特許番号6,034,296号を参照。移植可能なセンサーは微量注入器用カテーテルの成分でありうる。カテーテルはワイヤーの周囲に生理食塩水を微量注入するためのワイヤー電極および内腔を含み、これらはGI 壁での電位差を測定するためおよび圧力の同時測定のために設計されている。米国特許番号5,551,425を参照。移植可能なセンサーはCNS装置の一部でありうる。例えば、圧力をモニターする原位置において、頭蓋骨に取り付けられる頭蓋内圧センサーで、それは頭蓋骨から外部より圧力を送信する。米国特許番号4,003,141を参照。移植可能なセンサーは左補助人工心臓の成分でありうる。例えば、VADは、センサーの反応を基にポンプ速度を調節できる制御装置および流入の流圧センサーを使用して、左心室および大動脈間の血液の流れに組み込まれるように適応された血液ポンプでありうる。米国特許第6,623,420号などを参照。

【１５５２】

本発明に従い、対象のポリマー組成物を隣接している組織に浸潤することにより、恩恵を受ける可能性のある圧力および／またはストレスセンサー装置には、市販の製品も含まれる。本発明の実行には、数多くの市販の、あるいは実験段階の圧力およびストレスセンサー装置がある。図を用いて、これらの装置および移植片のいくつかが、次の段落で説明されている。

【１５５３】

CardioMEMS （ジョージア州アトランタ、@cardiomems.com、ジョージア工科大学およびクリーブランドクリニックとのパートナーシップ）製の装置は、動脈瘤に挿入し、袋内の圧力をモニターし、破裂する可能性のあるレベルまで液体が満たされたとき、医療専門家に警告を発する。血管内動脈瘤治療(EVAR)はしばしばステントグラフトを使用して実行され、これにより動脈瘤は循環から隔離される。しかしながら動脈瘤に持続的に血液が漏れると、圧力が増し、結果として破裂の恐れがある。CardioMEMS製の装置は、EVAR の後に

動脈瘤に移植され、隔離された袋の圧力をモニターし、その患者が破裂の恐れがあるかを検出する。圧力センサーは可変コンデンサー付きの、誘導コンデンサー共鳴回路を特長とする。電気容量はコンデンサーが配置されている環境の圧力に依存するので、局所圧の変化を検出することができる。データは外部興奮システムを使って作成され、それによりセンサーに振動電流が誘発され、振動周波数が検出される（そしてそれが圧力を計算するために使われる）。しかしながら、回路は長期機能が可能であるが、異物反応および/ あるいは移植片の封入により、装置が動脈瘤において正確な圧力レベルを検出する能力に影響が及ぼされる（つまり、装置は被膜のマイクロ環境の圧力を検出し、動脈瘤全体の圧力を検出しない）。センサーの移植が移植部位周辺で感染を発生または促進させることもありうる。対象となるポリマー組成物をこの装置に隣接している組織に浸潤することにより、移植後より長期にわたり圧力レベルの正確な検出を可能にする。

【１５５４】

MicroStrain Inc.（バーモント州ウィリストン、@microstrain.com）は身体内の歪み、位置および動きを測定するための、一連の移植可能なセンサーを開発した。これらのセンサーは例えば、目の震え、角膜移植の深さ、歯冠準備改善のための方位センサー、主要なじん帯に対する歪み、脊椎じん帯の歪み、脊椎骨の歪み、肘のじん帯の歪み、emgおよびekgデータ、方向性および動作を測定するための3DM-G、手首のじん帯の歪み、マイクロモーションを測定するための股関節交換センサー、移植片の沈下、膝のじん帯のひずみ、足首のじん帯の歪み、アキレス腱のひずみ、足底弓サポートの歪み、靴内における力を測定できる。この会社は生体で圧縮力を測定し、リアルタイムでデータを送信できる人工膝を提供している。この技術を説明する特許およびこの技術の装置を製造するための成分については米国特許番号 6,714,763号、6,625,517号、6,622,567号、6,588,282号、6,529,127号、6,499,368号、6,433,629号、5,887,351号、5,777,467号、5,497,147号および4,993,428号が含まれる。この技術を説明する特許申請およびこの技術の装置を製造するための成分については20040113790号、20040078662号、20030204361号、20030158699号、20030047002号、20020190785号、20020170193号、20020088110号、20020085174号、20010054317号および20010033187号が含まれる。

【１５５５】

Mesotec （ドイツ、ハノーバー、@mesotec.com）は複数のドイツ機関と共同で（例：Fraunhofer Institute of Microelectronic Circuits and Systems）MESOGRAPHと呼ばれる、移植可能な眼圧センサーシステムを開発し、これにより継続的に眼圧を測定できる。これは、例えば、緑内障の開始を確認するためなどに役に立つ。CMOSをベースにしたセンサーは、標準的な手術で移植でき、メガネのフレームと一体化された外部ユニットと誘導的にリンクされている。メガネは、ケーブルを介して、ポータブルのデータ記録装置にリンクされている。データは13.56MHzで動作する変調 RF 搬送波および切り換え可能な負荷により上流にリレーされ、電源はセンサーから下流に来る。チップ上のマイクロメカニカル真空ギャップ蓄電器のポリシリコーン横隔膜の直径を変えることにより、センサーが反応する圧力範囲は50kNm-2 および 3.5MNm-2間に適応できる。装置は繊細な、遠隔測定カップリング用の折りたたみ可能のコイルおよび極小ミニチュア圧力センサーからなる。このセンサーはマイクロ技術に基いて製造され、眼圧の継続的な、長期読み取りおよびモニターを果たす。チップおよびコイルはソフトな修正眼内レンズに統合され、これは今日の一般的な外科処置において、患者の目に移植されます。しかしながら、異物反応および／または移植片の封入が眼圧レベルの正確な検出能力に影響を及ぼす（つまり、装置は移植片周辺の被膜のマイクロ環境における圧力を検出し、眼圧全体を検出しない）ので、当初は移植に成功しても、後に装置は失敗する。センサーの移植が移植部位周辺で感染を発生または促進させることもありうる。この装置に隣接している眼の組織に対象となるポリマー組成物を湿潤すると、移植後より長期間にわたり正確に圧力を測定することを可能にし、故障する装置の数の減少が可能になる。

【１５５６】

物理的および／または生理学的特性（圧力など）の正確な検出のために、圧力および／

またはストレスセンサーの特定の設計機能に関係なく、装置は組織内正確に配置され、条件全体を代表する情報を受信する必要がある。装置の周囲に過度な瘢痕組織の形成または細胞外基質の累積が生じた場合、センサーは有効性を損ねるような間違った情報を受信し、または瘢痕組織はセンサーへの生物学的情報の流れを阻止することがある。例えば、多くの装置は移植片の封入により該当しない圧力の検出が行われるので（つまり装置は移植片周囲の被膜のマイクロ環境内の圧力を検出し、環境全体の圧力を検出しない）当初移植に成功しても後に失敗する。移植片に隣接している組織を対象となるポリマー組成物で湿潤している圧力およびストレス検出装置は、検出の効率を向上させ、これらの装置が臨床的に機能する期間を延ばすことができる。このような圧力およびストレス検出装置は、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様では、装置には対象となるポリマー組成物を含む移植可能なセンサー装置が含まれ、該ポリマー組成物は装置が移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物が隣接している組織に湿潤されている圧力またはストレス検出装置を提供し、その対象ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことがある。圧力およびストレス検出装置と関連して使用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１５５７】

重合体の組成物は、組成物を (a) 圧力またはストレス検出装置に隣接している組織、(b) 圧力またはストレス検出装置の組織界面周辺、(c) 圧力またはストレス検出装置周辺の領域および(d) 圧力またはストレス検出装置周辺の組織に対して直接および／または間接的に、そしてその中、およびその上に塗布することにより、移植された圧力またはストレス検出装置の周辺を湿潤することができる。圧力またはストレス検出装置に隣接している組織に、対象となるポリマー組成物を湿潤する方法には、以下に対してポリマー組成物を送達する方法がある：(a) 圧力またはストレス検出装置の表面に対して（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 圧力またはストレス検出装置の移植片を移植する直前またはその間に、移植穴の組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) 圧力またはストレス検出装置の移植直後に、圧力またはストレス検出装置の表面および／または移植された圧力またはストレス検出装置（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d) 圧力またはストレス検出装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出するポリマー担体の使用である～液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e) 圧力またはストレス検出装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、センサーのみ、検出器のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１５５８】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一実施例において、圧力またはストレス検出装置に隣接している組織に湿潤されている対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し

うる。

【１５５９】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１５６０】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。圧力またはストレス検出装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１５６１】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000 mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500 μg/mm^2でありうる。

【１５６２】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１５６３】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約5

6日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１５６４】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物のの抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100 mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１５６５】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１５６６】

(3) 心臓センサー

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は心臓センサー装置に隣接している組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１５６７】

別の態様では、移植可能なセンサーは、心臓あるいは心筋組織の性質を検出するために設定されている装置でありうる。心臓センサーは、長期間にわたり、ある時点においてモニターされた心臓の働き具合と関連しているパラメーターを検出するために使用される。通常、心臓のモニターは慢性心不全(CHF)などの心臓病に関連した変化を検出するために行われる。心臓機能に関連したパターンをモニターすることにより、血行動態学的な変化に基づいた衰退が検出される（心拍出量、駆出率、圧力、心室壁の動きなどのパラメーター）。この一定した直接モニターがCHFを患っている患者の病気管理に重要である。移植可能なセンサーを使用して血行動態学的な測定値をモニターすることにより、血行動態学的な危機を検出し、適切な薬物および医療行為が行える。

【１５６８】

本発明の実行において使用に適するいくつかの心臓センサーがある。例えば、移植可能なセンサーは磁石および磁気抵抗センサーを含む活動センサーで、心臓装置の一部として活性信号を提供する場合がある。米国特許番号6,430,440号および6,411,849号を参照。移植可能なセンサーは遠隔装置に無線通信を送信し、心室の血圧をモニターする場合がある。米国特許番号6,409,674号を参照。移植可能なセンサーは電気信号を使用して心臓組織の促進を変換して心臓刺激装置に送る、加速度計を基にした心臓壁モーションセンサーでありうる。米国特許番号5,628,777を参照。移植可能なセンサーを心臓の窩洞に移植し、追加のセンサーを血管に移植し、心臓の窩洞内の圧力および流れを検出しうる。米国特許番号第6,277,078号などを参照。

【１５６９】

本発明に従い、対象のポリマー組成物を隣接している組織に浸潤することにより、恩恵を受ける可能性のある心臓センサーには、市販の製品も含まれる。本発明の実行に適切な市販の心臓センサー装置としては、Biotronik（Biotronik GmbH & Co.（ドイツ、ベルリン）、biotronik.comを参照）社製のCARDIACAIRBAG ICD SYSTEMがあり、これは最高3回の心室細動に対して、30ジュールのショック治療を行うことにより救急ショック能力を提供する、律動モニター装置である。救急ショック能力に加え、このシステムは徐脈ページン

グおよびVT モニターを提供することができる。Biotronik（biotronikusa.comを参照）社製のPROTOSシリーズペースメーカーは、クローズループシミュレーションと呼ばれているページングセンサー能力を持っている。

【１５７０】

血流および組織微量注入モニターは、非心臓組織をモニターするために使用することもできる。オークリッジ国立研究所の研究者は、移植拒否の早期検出のために、移植臓器への血流をモニターする無線センサーを開発した。

【１５７１】

Medtronic（ミネソタ州ミネアポリス、medtronic.comを参照）社は自社製のCHRONICLE移植可能な製品を開発しており、これは心室に直接配置されたセンサーを使用し、患者の心臓内の圧力、心拍および物理的活動を継続的にモニターするよう設計されている。患者は定期的にこの情報を自宅ベースの装置にダウンロードし、この生理学的データはインターネットを介して医者に安全な状態で送信される。

【１５７２】

物理的および／または生理学的性質（圧力、流量など）の正確な検出のために、心臓センサーの特定な設計機能に関係なく、装置は心筋、心室あるいは主要血管内に正確に配置され、状態全体を代表する情報を受信する必要がある。センサー装置の周囲に過度な瘢痕組織の形成または細胞外基質の累積が生じた場合、センサーは有効性を損ねるような間違った情報を受信し、または瘢痕組織はセンサーへの検出機構への生物学的情報の流れを阻止することがある。例えば、多くの心臓センサーは移植片の封入により該当しないレベルの検出が行われるので（つまり装置は移植片周囲の被膜のマイクロ環境内の状態を検出し、環境全体の圧力を検出しない）当初移植に成功しても後に失敗する。このような心臓センサー装置は、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。移植片に隣接している組織を対象となるポリマー組成物で湿潤している心臓センサー装置は、検出の効率を向上させ、これらの装置が臨床的に機能する期間を延ばすことができる。一つの態様では、装置は対象となるポリマー組成物を含む、移植可能な装置であり、該ポリマー組成物は装置が移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物が隣接している組織に湿潤されている心臓センサー装置を提供し、その対象ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことがある。心臓センサー装置と関連して使用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１５７３】

重合体の組成物は、組成物を (a) 心臓センサー装置に隣接している組織、(b) 心臓センサー装置の組織界面周辺、(c) 心臓センサー装置周辺の領域および (d) 心臓センサー装置周辺の組織に対して直接および／または間接的に、そしてその中、およびその上に塗布することにより、移植された心臓センサー装置の周辺を湿潤することができる。心臓センサー装置に隣接している組織に、対象となるポリマー組成物を湿潤する方法には、以下に対してポリマー組成物を送達する方法がある：(a) 心臓センサー装置の表面に対して（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 心臓センサー装置の移植片を移植する直前またはその間に、移植穴の組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) 心臓センサー装置の移植直後に、心臓センサー装置の表面および／または移植された心臓センサー装置（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d) 心臓センサー装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出するポリマー担体の使用である～液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e) 心臓センサー装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用

することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、センサーのみ、検出器のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１５７４】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一実施例において、心臓センサー装置に隣接している組織に湿潤されている対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１５７５】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１５７６】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。心臓センサー装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１５７７】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000 mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500 μg/mm^2でありうる。

【１５７８】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１５７９】
本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１５８０】
単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物のの抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100 mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１５８１】
本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１５８２】
(4) 呼吸センサー
一つの態様では、対象となるポリマー組成物は呼吸センサーに隣接している組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１５８３】
移植可能なセンサーは呼吸システムの性質を検出するように設定された装置でありうる。呼吸センサーは呼吸パターンの変化を検出するために使用することができる。例えば、呼吸センサーは気道障害である睡眠時無呼吸を検出するために使用できる。睡眠時無呼吸には二種類ある。一方の状態において、身体は適切な時間に呼吸サイクルを開始そして制御するために必要な神経筋刺激を自動的に発生することができない。他方の状態においては、上部気道の筋肉が呼吸時に収縮し、気道が遮断される。無呼吸により心血管は心臓律動障害（徐脈、房室ブロック、期外収縮）および血行動態学的障害（肺封および全身性高血圧）などが生じる。これにより自律神経系は刺激代謝および機械的効果の影響を受け、疾病率の向上につながる可能性がある。この状態を処置するには、移植センサーを使用して呼吸機能をモニターして無呼吸を検出し、適切な応対（例：上部気道筋の神経への電気刺激）またはその他の治療を提供することである。

【１５８４】
本発明の実行において使用に適するいくつかの呼吸センサーがある。例えば、移植可能なセンサーは、宿主にガスを提供するための呼吸システムの一部として呼吸信号を発生することができる、胸部の窩洞に移植された呼吸要素でありうる。米国特許番号6,357,438

を参照。移植可能なセンサーはリード線本体に接続された検知要素を含み、骨に挿入することができ（例：胸骨柄）、呼吸の変化を検出する胸郭内窩洞と通信する。米国特許番号第6,572,543号などを参照。

【１５８５】

呼吸センサーの特定の設計機能に関係なく、物理的および／または生理学的性質の正確な検出のために、装置は組織に隣接して正確に配置される必要がある。肺機能または気道センサー装置の周囲に過度な瘢痕組織の形成または細胞外基質の累積が生じた場合、センサーは有効性を損ねるような間違った情報を受信し、または瘢痕組織はセンサーへの検出機構への生物学的情報の流れを阻止することがある。例えば、多くの呼吸センサー（肺機能検知装置）は移植片の封入により該当しないレベルの検出が行われるので（つまり装置は移植片周囲の被膜のマイクロ環境内の状態を検出し、呼吸系全体の機能を検出しない）当初移植に成功しても後に失敗する。このような呼吸センサー装置は、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。移植片に隣接している組織を対象となるポリマー組成物で湿潤している呼吸センサー装置は、検出の効率を向上させ、これらの装置が臨床的に機能する期間を延ばすことができる。一つの態様では、装置には対象となるポリマー組成物を含む移植可能なセンサー装置が含まれ、該ポリマー組成物は装置が移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。別の態様では、本発明は対象となるポリマー組成物が隣接している組織に湿潤されている呼吸センサー装置を提供し、その対象ポリマー組成物は治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含むことがある。呼吸センサー装置と関連して使用する多数の重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１５８６】

重合体の組成物は、組成物を (a) 呼吸センサー装置に隣接している組織、(b) 呼吸センサー装置の組織界面周辺、(c) 呼吸センサー装置周辺の領域および (d) 呼吸センサー装置周辺の組織に対して直接および／または間接的に、そしてその中、およびその上に塗布することにより、移植された呼吸センサー装置の周辺を湿潤することができる。呼吸センサー装置に隣接している組織に、対象となるポリマー組成物を湿潤する方法には、以下に対してポリマー組成物を送達する方法がある：(a) 呼吸センサー装置の表面に対して（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 呼吸センサー装置の移植片を移植する直前またはその間に、移植穴の組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c) 呼吸センサー装置の移植直後に、呼吸センサー装置の表面および／または移植された呼吸センサー装置（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d) 呼吸センサー装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり繊維形成阻害剤を放出するポリマー担体の使用である～液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達されうるその他の製剤）、(e) 呼吸センサー装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、および／または (f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、センサーのみ、検出器のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１５８７】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一実施例において、呼吸センサー装置に隣接している組織に湿潤されている対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維

性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１５８８】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１５８９】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。呼吸センサー装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（処置部位の）単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することもできる。薬物は、化学療法で全身投与の用途において通常使用される濃度の数倍から50%、20%、10%、5%または1%未満の範囲の範囲で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１５９０】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000 mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500 μg/mm^2でありうる。

【１５９１】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１５９２】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は

約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１５９３】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物のの抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100 mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１５９４】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１５９５】

(5) 聴覚センサー

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は聴覚センサー装置に隣接している組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１５９６】

移植可能センサーは、聴覚系の性質を検出するよう構成された装置であり得る。聴覚センサーは、完全な感音難聴または伝音性と内耳性難聴の組み合わせのリハビリ目的における移植可能な聴覚系の一部として使用される。聴覚系には電気信号を送達する移植可能センサーが含まれ得る。該信号は移植可能プロセッサによって処理され、中耳または内耳に作用する電気機械変換器へと送達される。聴覚センサーは聴覚系のマイクとして機能し、入射する空気中の音を電気信号に変換する。

【１５９７】

本発明の使用において、多種の聴覚系の一部としての聴覚センサーが適している。例えば、移植可能センサーは、難聴のリハビリにおいて聴覚系の一部として電気音声信号を生成することができる。米国特許第6,334,072号を参照。移植可能センサーは、槌骨といった振動性聴覚要素（振動によって生じる時間依存性の容量値を検出）と機械的または磁気的に結合した容量性センサーであり得る。米国特許第6,190,306号などを参照。移植可能センサーは、永久磁石およびコイル、ならびに蝸牛の機械的または電気的刺激として出力刺激装置に与えられる振動に基づいた時間依存性の磁束連鎖を有している電磁石センサーであり得る。米国特許第5,993,376号などを参照。

【１５９８】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が隣接することで有効となる聴覚センサーには、市販の製品も含まれる。本発明の実行に適する市販の聴覚センサー装置には、下記が含まれる：Advanced Bionics（カリフォルニア州シルマーのBoston Scientific Company、advancedbionics.comを参照）よりHIRES90K Bionic Earインプラント、HIRESOLUTION SOUND、CLARION CII Bionic Ear、およびCLARION 1.2。以下の米国特許番号も参照：6,778,858、6,754,537、6,735,474、6,731,986、6,658,302、6,636,768、6,631,296、6,628,991、6,498,954、6,487,453、6,473,651、6,415,187、および6,415,185。Cochlear（オーストラリア、ニューサウスウェールズ州レーンコーブ、cochlear.comを参照）製のNUCLEUS3人口内耳。以下の米国特許番号も参照： 6,810,289、6,807,455、6,788,790、6,782,619

、6,751,505、6,736,770、6,700,982、6,697,674、6,678,564、6,620,093、6,575,894、6,570,363、6,565,503、6,554,762、6,537,200、6,525,512、6,496,734、6,480,820、6,421,569、6,411,855、6,394,947、6,392,386、6,377,075、6,301,505、6,289,246、6,116,413、5,720,099、5,653,742、5,645,585、ならびに以下の米国特許出願公開番号：2004/0172102A1 および 2002/0138115A1。Med-El（オーストリア、medel.comを参照）PULSAR CI 100およびCOMBI40+ 人口内耳。米国特許出願公開番号20040039245A1ならびに以下の米国特許番号も参照： 6,600,955、6,594,525、6,556,870、および5,983,139。AllHear,Inc.（オレゴン州オーロラ、allhear.comを参照）よりALLHEAR 移植片。特許WO 01/50816、EP 1 245 134も参照。MXM（フランス、mxmlab.comを参照）よりDIGISONICCONVEX、DIGISONIC AUDITORY BRAINSTEM、DIGISONIC MULTI-ARRAY 移植片。以下の米国特許番号も参照：5,123,422、EP 0 219 380、WO 04/002193、EP 1 244 400 A1、US 6,428,484、US20020095194A1、WO 01/50992。

【１５９９】

聴覚センサーにおける特定の設計上の特徴に関係なく、音声を正確に検出するには装置を耳の内部で正確に配置する必要がある。聴覚センサー周辺で瘢痕組織が過剰に成長したり細胞外基質が蓄積されたりすると、センサーが誤った情報を受けて有効性が低下するか、または瘢痕組織がセンサーの検出装置への音波の流れを遮断し得る。これらの聴覚センサー装置には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。移植片に隣接した組織に浸潤する対象ポリマー組織物を含む聴覚検出装置は、音声検出の効率を上げ、これらの装置が臨床的に機能する期間を延長する。一つの態様では、装置には対象となるポリマー組成物を含む移植可能なセンサー装置が含まれ、該ポリマー組成物は装置が移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。別の態様では、本発明は隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物を含む聴覚センサー装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。聴覚センサー装置の移植片と併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１６００】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 聴覚センサー装置に隣接する組織、(b) 聴覚センサー装置と組織の界面周辺、(c) 聴覚センサー装置周辺部位、(d) 聴覚センサー装置を取り囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した聴覚センサー装置周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を聴覚センサー装置に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に聴覚センサー装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 聴覚センサー装置の移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)聴覚センサー装置の移植直後に、聴覚センサー装置および／または移植した聴覚センサー装置を囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)聴覚センサー装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である - 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)聴覚センサー装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、センサーのみ、検出器のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１６０１】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、聴覚センサー装置

の移植片に隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１６０２】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１６０３】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。聴覚センサー装置は、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（処置部位の）単位面積あたり投与量の機能として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することもできる。薬物は、化学療法で全身投与の用途において通常使用される濃度の数倍から50%、20%、10%、5%または1%未満の範囲の範囲で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６０４】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１６０５】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50

%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６０６】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１６０７】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１６０８】

(6) 電解質および代謝体センサー

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は電解質および／または代謝体センサー装置に隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１６０９】

別の態様では、移植可能センサーが血液中の電解質および代謝体を検出するために使用され得る。例えば、移植可能センサーは、出力信号を提供する複数の検出器と相互作用するよう放射源を血液に向けて放つことにより、血液中の代謝体または電解質の構成割合を監視する装置であり得る米国特許第6,122,536号などを参照。移植可能センサーは、環境の変化に応じて光学的性質を変化させる染料から成る生体内感知トランスポンダー、光学的変化を検出するフォトセンサー、そしてデータを遠隔の読取機に送信するトランスポンダーであり得る。米国特許第5,833,603号などを参照。移植可能センサーは、動物の体内に少なくとも一つの検体を検出するためのモノリシック生体電子装置であり得る。米国特許第6,673,596号を参照。その他の化学検体を測定するセンサーは、米国特許第6,625,479号および第6,201,980号などで説明されている。

【１６１０】

センサー周辺で瘢痕組織が過剰に成長したり細胞外基質が蓄積されたりすると、センサーが誤った情報を受けて有効性が低下するか、または瘢痕組織がセンサーの検出装置への代謝体または電解質の流れを遮断し得る。例えば、多くの代謝体／電解質検出装置は、最初に移植が成功した場合でも故障する。これは、移植片の被膜化によって無関係の濃度まで検出してしまうためである（即ち、該装置は血中濃度ではなく、移植片を取り囲む被膜の微環境の状態を検出する）。移植片に隣接した組織に浸潤する対象ポリマー組織物を含む検出装置は、代謝体／電解質の検出の効率を上げ、これらの装置が臨床的に機能する期間を延長する。これらの電解質および／または代謝体センサー装置には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様では、装置には対象となるポリマー組成物を含む移植可能な代謝体／電解質センサー装置が含まれ、該ポリマー組成物は装置が移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗

感染薬を含む。別の態様では、本発明は隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物を含む代謝体／電解質センサー装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。代謝体／電解質センサー装置の移植片と併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１６１１】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 代謝体／電解質センサー装置に隣接する組織、(b) 代謝体／電解質センサー装置と組織の界面周辺、(c) 代謝体／電解質センサー装置周辺部位、(d)代謝体／電解質センサー装置を取り囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した代謝体／電解質センサー装置周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を代謝体／電解質センサー装置に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に代謝体／電解質センサー装置の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 代謝体／電解質センサー装置の移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)代謝体／電解質センサー装置の移植直後に、代謝体／電解質センサー装置および／または移植した代謝体／電解質センサー装置を囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)代謝体／電解質センサー装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)代謝体／電解質センサー装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、センサーのみ、検出器のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１６１２】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、代謝体／電解質センサー装置の移植片に隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１６１３】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１６１４】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。代謝体／電解質センサー装置は、多様な形状および寸法で作成されるため、投与す

る正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６１５】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}であり得る。

【１６１６】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１６１７】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６１８】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１６１９】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミト

キサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１６２０】

多数の移植可能センサー装置について上述したが、そのすべてが類似した設計上の特徴を持ち、移植後の類似した望ましくない異物組織反応を引き起こすため、移植部において感染が生じたり感染の原因となっている場合がある。当業者にとっては、上記で特に引用されていない市販のセンサー装置のみならず次世代および／または今後開発される市販のセンサー製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。特に検出要素のような検出装置は、確実に身体の正しい解剖学的位置で検出されるよう、極めて正確に位置付ける必要がある。センサー装置のすべて、または一部が、手術後に遊走したり、過剰な瘢痕組織の成長が移植片周囲に発生したりして、これらの装置の性能低下につながることがある。センサー周辺に線維被膜が形成されると、検出器への生体情報の流れが遮断されたり、装置が生理的に無関係な濃度を検出したりする可能性がある（即ち、適切な被膜外側の生理的濃度ではなく、被膜内側の濃度を検出する）。これにより不完全または不正確な読み取りが行われるだけでなく、発信される情報によって医師または患者が不適切な治療の判断を行う危険性がある。センサーと組織の界面に隣接した組織に浸潤する対象ポリマー組成物を含む移植可能センサーは、効率および／または移植片の活性期間を向上するために使用することができる。移植可能なセンサー装置には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む移植可能センサー装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。これらの組成物に対してさらに、一つまたは複数の繊維形成阻害剤が含まれることにより肉芽組織、繊維組織、または新内膜組織の過成長が阻害または低減される、および／または一つまたは複数の抗感染薬が含まれることにより移植部周辺での感染が阻害または予防される。

【１６２１】

移植可能な薬物送達装置およびポンプ

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は移植可能な薬物送達装置またはポンプに隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１６２２】

移植可能な薬物送達装置およびポンプは、さまざまな症状を管理するために長期にわたって特定の部位に治療薬を放出する手段である。薬物送達移植片およびポンプは一般的に、薬剤の効果を局部的に与えたい場合（即ち、特定の部位にのみ作用させる）、または薬剤の全身的な送達が非効率的／無効の場合（即ち、毒性または深刻な副作用が生じる、対象の組織に到達する前に薬物が不活性になる、症状／病気の管理が十分にできない、および／または薬物に依存するようになる）に使用される。移植可能ポンプはまた、一定または規定の方法で長期間全身の薬物濃度を保ち、間欠的に全身に投与することによる血中の薬物濃度の「乱高下」を防ぐ手助けを患者に対して行う。移植可能ポンプのもう一つの利点は患者による協力の改善である。多くの患者は薬剤を定期的に飲むことを忘れてしまうが（特に若者、高齢者、慢性的な体調不良患者、知的障害者において）、移植可能ポンプならばこういった問題は軽減される。多くの患者にとってこれは症状管理の改善（多くの場合症状の深刻度によって投与量を滴定する）、優れた病気の管理（特に糖尿病におけるインスリンの送達）、そして薬物の必要性の低下（特に鎮痛剤）につながる。

【１６２３】

無数の薬物送達移植片およびポンプが、以下を含むさまざまな臨床応用に使用されている：糖尿病治療用のプリグラム可能なインスリンポンプ、苦痛（癌、腰痛、HIV、術後など）を緩和するための薬剤（モルヒネやフェンタニールなど）を投与するくも膜下腔内（脊椎内）ポンプ、癌を治療する化学療法の局部または全身的送達（肝臓癌における肝臓動

脈5-FU注入など）、心臓病治療における薬剤（心調律異常における抗不整脈薬物など）、神経障害（多発性硬化症、脊髄損傷患者、脳損傷患者、脳性小児麻痺）による痙縮に際した抗痙縮剤（バクロフェンなど）のくも膜下腔内送達、または感染予防（骨髄炎や敗血症性関節炎など）のための局所／局部的への抗生物質。通常は、薬物送達ポンプは皮下に移植され、薬物容器および柔軟性に富んだカテーテル（薬物を対象の組織に送達）が備わったポンプユニットから成っている。ポンプは規定された量の薬剤を保存し、カテーテルを介して治療薬剤の所定濃度が達成されるまで局部または全身に放出される（用途に応じて異なる）。ポンプの中央には隔壁によって覆われているセルフシール式のアクセスポートがあり、針を経皮的に挿入して（皮膚と隔壁の両方を通して）必要に応じて薬剤をポンプに補充できる。一般的に移植可能な薬物送達ポンプには二種類ある。定速ポンプは通常ガスによって駆動し、加圧下で薬物を拡散するように設計されている（事前にプログラムされた定速で継続的に投与）。薬物の流れの量および速度は、使用されるカテーテルの長さ、温度、高さによって制御されており、長期間に渡る固定した薬物送達が必要な際に最適である。速度プログラム可能なポンプは、電池式ポンプおよび定圧容器を使用して、医師または患者がプログラム可能な周期で薬物を送達する。プログラム可能注入装置に関しては、プログラムされた方式（個々の臨床反応に応じて変更可能）に基づいて少量の薬物が別個に送達される。

【１６２４】

一般的には、送達ポンプは規定した量の薬物を送達するために移植され、特定の用途においては、薬物送達の調整に使用する情報を収集する移植可能センサーと併用される（多くの場合「閉回路」システムと呼ばれる）。移植可能薬物送達ポンプは、以下を含めたさまざまな方法で機能して薬物を送達するが、これに限られたものではない：(a) 体内の変化を検出した場合にのみ薬物を送達（例：センサーが刺激を受ける）、(b) 継続的に低速で薬物を送達（例：一定の流量）(c)規定された分量の薬物を送達（例：不規則な流量）、(d) プログラムされた方法で薬物を送達、(e) 特定の解剖学的位置用に設計された装置を使用して薬物を送達（例：眼球内、くも膜下腔内、腹腔内、動脈内、心臓内）。薬物送達ポンプは特定の方法または特定の位置への薬物の送達に加え、機械的送達技術によっても分類される（例：薬物送達が生じる原動力）。例えば、薬物を送達する方法には以下が含まれるが、これに制限されるものではない：浸透圧ポンプ、計量システム、ぜん動（ローラー）ポンプ、電子駆動ポンプ、目の薬物送達ポンプおよび移植片、エラストマー系ポンプ、バネ収縮ポンプ、ガス駆動ポンプ（例：電解槽または化学反応によって誘発）、油圧ポンプ、ピストン依存型ポンプおよびピストン非依存型ポンプ、拡散チェンバー、注入ポンプ、受動ポンプ、注入剤ポンプ、および浸透圧式液体ディスペンサー。

【１６２５】

移植可能な薬物送達装置またはポンプの臨床機能は、装置、特にカテーテルまたは薬物拡散部が対象組織（脊髄の硬膜下腔、動脈内腔、腹膜、間質液など）への解剖学的な密着を効果的に維持できるか、および瘢痕組織による被胞または閉塞が発生しないかなどの要因に影響される。前述のように、不幸なことに多くの例において、これらの装置を体内に移植した場合などに、周辺の宿主組織から「異物」としての反応を受けやすい。移植可能なポンプに対し、薬物到達カテーテル内腔、カテーテル先端、薬物拡散部、または送達膜が瘢痕組織による閉塞を起こし、この結果薬物の流れが完全に遮断または中断される可能性がある。その代わりとして、ポンプ、カテーテルおよび／または拡散部品全体が瘢痕によって被胞され（即ち、装置が繊維組織で囲まれ）、その結果薬物が対象組織への拡散が不完全（即ち、瘢痕が適切な薬物移動および移植可能なポンプの被胞外部の組織への拡散を阻止）となる。いずれの場合においても、適切な対象組織または臓器に対して不適切または不完全な薬物の流れが導かれる（また臨床的メリットが喪失する）一方で、被胞は局所的な薬物蓄積（被胞内）および付加的な臨床的合併症（局所的薬物毒性、周辺組織への唐突かつ多量の薬物「投棄」が引き起こされる薬物の一時差し押さえなど）を引き起こす。また、移植可能ポンプを取り囲む組織は炎症性の異物反応によって不用意に損傷を受け、機能の損失および／または組織の損傷（例：脊柱管の瘢痕組織による痛みまたは脳脊髄

液の流れが遮断）を引き起こす可能性がある）。移植可能な薬物送達装置またはポンプの移植が移植部位周辺で感染を発生または促進させることもあり得る。

【１６２６】

一つまたは複数の治療薬を放出する移植可能薬物送達ポンプは、装置と組織の界面における瘢痕を減少させることができるため（特に薬物送達カテーテルまたは薬物拡散部の中および周辺）、これらの装置の臨床効果を延長する補助となる。繊維形成を防止することにより、適切な量の薬物が適切な速度で装置から拡散され、有毒の可能性のある薬物が繊維被膜内で隔離しないことを確証する。電気または電池構成部品を有する装置に関しては、繊維形成が原因で装置が最高の機能を発揮できないかまったく機能しなくなるだけでなく、介在する瘢痕組織によって課せられた電気抵抗を克服するためにエネルギーの増大が要求される結果、電池寿命を過度に消耗することもある。移植可能な薬物送達装置またはポンプの移植が移植部位周辺で感染を発生または促進させることもありうる。

【１６２７】

事実上、あらゆる移植可能ポンプは本発明の恩恵を受けることができる。一つの態様では、薬物送達ポンプは、薬物を継続的に一定の流量でゆっくり放出する。例えば、薬物送達ポンプは、薬物を一定流量で提供するよう適応した受動ポンプであり得る。これは、圧力検出チェンバーおよび弁チェンバーにおいて一定流速を新しい一定流速へ変化することで調整される。米国特許第6,589,205号を参照。別の態様では、薬物送達ポンプは、規定された用量の薬物を不規則な流量でまたは拍動的に送達する。例えば、薬物送達ポンプは、継続的にチェンバーを補充してから弁を放して薬物のボーラス脈を得ることにより、規則的にポンプ作動をして拍動的な液体薬物の流れを作る。米国特許第6,312,409号を参照。別の態様では、薬物送達ポンプは、細かくはっきり規定された方法で薬物を拡散するようプログラムすることができる。例えば、薬物送達ポンプは、さまざまな容量の注入剤チェンバー、さまざまな容量管理液体圧力および変位容器から成るプログラム可能な注入剤ポンプであり得る。液体の流れはプログラムされた値に基づいてマイクロプロセッサーによってサンプルがとられ、プログラムされた液体の流れを維持するため調整が適宜行われる。米国特許第4,443,218号などを参照。

【１６２８】

別の態様では、本発明の使用に適した薬物配送ポンプは、薬物を送達する異なる機械技術（原動力など）に基づいて作成されている。例えば、薬物送達ポンプは、2つのチェンバーに分かれたピストン（一つのチェンバーは水で膨張する薬剤を含み、もう一つのチェンバーは送達用のロイプロリド製剤を含む）から成る移植片であり得る。米国特許第5,728,396号などを参照。薬物送達ポンプは、薬物を注入するにあたりピストンに依存しない非円筒型の浸透圧ポンプであり得、移植の解剖学的位置に適合する。米国特許第6,464,688号などを参照。薬物送達ポンプは、柔軟性に富んだ内側の袋（薬物組成物および組成物が送達されるポートを含む）から成る浸透圧式の液体ディスペンサーであり得る。米国特許第3,987,790号を参照。薬物送達ポンプは、液体の経路に浸透する組成物を含む区画から成る液体吸収送達移植片からなり得、一時的な機械力に抵抗する延長した硬いスリーブが備わっている。米国特許第5,234,692号および第5,234,693号などを参照。薬物送達ポンプは、分離した油圧容器、計測装置、変位容器、薬物貯蔵容器、薬物注入ポート（すべて筐体装置に含まれている）が含まれるポンプから成り得る。米国特許第6,629,954号を参照。薬物送達ポンプは、薬物の一方通行の流れを可能とするよう圧縮力がかかる拡散経路および弁を含む、拡散チェンバーから成り得る。米国特許第6,283,949号を参照。薬物送達ポンプはバネ式であり得、バネがさまざまな容量の薬物チェンバーにおける圧力差を制御する。米国特許第4,772,263号を参照。その他の薬物送達ポンプの例は米国特許第6,645,176号、第6,471,688号、第6,283,949号、第5,137,727号、第5,112,614号などで説明されている。

【１６２９】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤すると有効となる薬物送達装置およびポンプは、市販されている製品である。例えば、市販されている浸透圧式

の薬物送達ポンプは、本発明の実行に適している。これらの浸透圧ポンプには、Alza Corporation（カリフォルニア州マウンテンビュー）のDUROS移植片およびALZET浸透圧ポンプが含まれ、幅広い種類の薬物および他の治療薬を浸透圧によって送達するために使用される（米国特許第6,283,953号、第6,270,787号、第5,660,847号、第5,112,614号、第5,030,216号、第4,976,966号を参照）。

【１６３０】

上述の通り、対象となるポリマー組成物が薬物送達ポンプに隣接する組織に浸潤すると、装置の性能が向上し、および／または移植個所周辺の感染を防止または低減することができる。一つの態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む移植可能な薬物送達装置およびポンプを提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。移植可能な薬物送達装置およびポンプと併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１６３１】

高分子化合物は、組成物を直接および／または間接的に (a) 移植可能な薬物送達装置およびポンプに隣接する組織、(b) 移植可能な薬物送達装置およびポンプと組織界面の周辺、(c) 移植可能な薬物送達装置およびポンプ周辺部位、(d)移植可能な薬物送達装置およびポンプを取り囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した移植可能な薬物送達装置およびポンプ周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を移植可能な薬物送達装置およびポンプに隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中の移植可能な薬物送達装置またはポンプの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 移植可能な薬物送達装置またはポンプの移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)移植可能な薬物送達装置またはポンプの移植直後に、移植可能な薬物送達装置またはポンプおよび／または移植した移植可能な薬物送達装置またはポンプを囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)移植可能な薬物送達装置またはポンプが配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である～液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)移植可能な薬物送達装置またはポンプを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、ポンプのみ、カテーテルのみ、薬物拡散部のみおよび／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１６３２】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、移植可能な薬物送達装置およびポンプに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（線維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１６３３】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周

期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１６３４】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。移植可能な薬物送達装置およびポンプは、多様な形状および寸法で製作されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６３５】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１６３６】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１６３７】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６３８】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～1

00mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１６３９】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１６４０】

当業者にとっては、本書で特に引用されていない市販の薬物送達ポンプのみならず次世代および／または今後開発される市販の薬物送達製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【１６４１】

特定のいくつかの薬物送達ポンプおよび治療の詳細を以下に記載する。

【１６４２】

(1) 糖尿病用の移植可能インスリンポンプ

一つの態様では、対象となるポリマー組成物はインスリンポンプに隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１６４３】

インスリンポンプは糖尿病の患者に対して、日常的なインスリンの手動注射による血液のブドウ糖レベルの制御を行う代わりに使用される。投薬量の正確な滴定およびインスリン投与のタイミングは、糖尿病を効果的に管理する上で重要な要素である。インスリン投与量が多すぎる血液のブドウ糖レベルは急激に下がり、意識が混濁したり場合によっては意識を失うこともあり得る。インスリン投与量が低すぎると、血液のブドウ糖レベルが高くなりすぎ、過度の乾きや尿、ならびにケトアシドーシスと呼ばれる代謝における変化が生じる。インスリン投与のタイミングが適切でないと、血液のブドウ糖レベルは2つの極度の間で激しく変動する。これは、心臓病、腎不全、神経損傷、失明といった糖尿病の長期的な合併症のいくつかに関与していると考えれれている状況である。これらの状態は生命を脅かす可能性が極めて高いため、インスリンの正確な投与量と投与のタイミングは、糖尿病の短期的および長期的な合併症を防ぐにあたり最も重要なことである。

【１６４４】

移植可能ポンプはインスリンの投与を自動化し、健康に長期的な影響を与え得る投与量およびタイミングにおける人為的なミスをなくす。ポンプはインスリンを定期的に（少量を一日複数回）血流、腹膜腔、皮下組織へと注射する機能が備わっている。ポンプには、月に1～2回直接ポンプチェンバーへと注射することにより、インスリンが補充される。これにより、患者に行うべき注射による外部投与を減らすと同時に、事前にプログラムされたさまざまな量のインスリンを異なる時間で血流に放出することも可能となる。これは、膵臓の通常の機能と酷似している状況であり、血液のブドウ糖レベルの変動を抑える。患者が血液を一滴取り出し、それを分析にかけ、送達するべき量のインスリンを特定した後に、該インスリンポンプを外部で発生した信号によって起動することができる。しかしながら、この技術においてもっとも幅広く実行されている用途は、閉回路の「人工膵臓」の生成である。これは、移植したセンサーを介して血液のブドウ糖レベルを継続的に検出し、移植可能ポンプへとフィードバックを与えることにより、糖尿病患者へのインスリン

の投与を調節する。

【１６４５】

本発明の実行において、多種のインスリンポンプが使用に適している。例えば、薬物送達ポンプは、大量の生体細胞およびブドウ糖／グルカゴン／インスリンの送達を制御する電気的信号から成っているため、移植可能センサーと薬物送達ポンプの両方が含まれる場合がある。米国特許第5,474,552号などを参照。薬物送達ポンプはセンサーが付いた単一の経路カテーテルから成り得る（該センサーは、血液成分を皮下に移植された注入装置へと伝送し、カテーテルを介して薬剤を拡散する管に移植される）。米国特許第5,109,850号などを参照。

【１６４６】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤することで有効となるインスリンポンプには、市販の製品も含まれる。本発明の実行に適した市販のインスリンポンプ装置として、Medtronic Mini Med, Inc.（カリフォルニア州ノースリッジ）のMINIMED 2007移植可能インスリンポンプシステムがある。MINIMEDポンプは、要約すればインスリンを腹膜腔に送達し、頻繁に放出通常の膵臓と同様にインスリンを身体に提供する（米国特許第6,558,345号および第6,461,331号などを参照）。MINIMED2001移植可能インスリンポンプシステム（Medtronic Mini Med Inc.、カリフォルニア州ノースリッジ）は、負圧容器から拍動するように腹膜内へのインスリン注射を行う。これらの装置両方には、インスリンを皮下に移植されたポンプから腹膜腔へと運ぶ長いカテーテルが備わっている。上記のように、腹膜の薬物到達カテーテル内腔またはカテーテル先端が瘢痕組織による部分的または完全な閉塞を起こし、この結果薬物の流れが減速または完全に遮断される場合がある。このようなインスリンポンプ装置には、カテーテルおよび／または移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。本発明の一つの態様では、装置は対象となるポリマー組成物を持つ送達カテーテルを含み、該ポリマー組成物は送達カテーテルを移植した部位または移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。この湿潤は送達カテーテル管腔特許の維持および／または周辺組織の繊維発生防止および／またはカテーテルまたは移植部位周辺の感染防止または低減を目的としている。別の態様では、本発明は隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物を含むインスリンポンプを提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。インスリンポンプと併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１６４７】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) インスリンポンプに隣接する組織、(b) インスリンポンプと組織の界面周辺、(c) インスリンポンプ周辺部位、(d) インスリンポンプを取り囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植したインスリンポンプ周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物をインスリンポンプに隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中のインスリンポンプの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) インスリンポンプの移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)インスリンポンプの移植直後に、インスリンポンプおよび／または移植したインスリンポンプを囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)インスリンポンプが配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である - 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)インスリンポンプを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、

ポンプのみ、カテーテルのみ、薬物拡散部のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１６４８】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、インスリンポンプに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１６４９】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１６５０】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。インスリンポンプは、多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６５１】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１６５２】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D)ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G) 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１６５３】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６５４】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１６５５】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１６５６】

当業者にとっては、本書で特に引用されていない市販の薬物送達ポンプのみならず次世代および／または今後開発される市販の薬物送達製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【１６５７】

(2) くも膜下腔内薬物送達ポンプ

一つの態様では、対象となるポリマー組成物はくも膜下腔内薬物送達ポンプに隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。ポンプに隣接する組織へ浸潤し得る対象ポリマー組成物を有するくも膜下腔内薬物送達ポンプは、疼痛管理や運動障害に際して薬物を脊髄に送達するために使用できる。

【１６５８】

慢性的疼痛は、すべての薬剤においてもっとも重要な臨床問題の一つである。例えば、米国では500万人以上の人々が背痛に悩んでいると推定される。慢性的背痛の経済的コストは膨大で、年間1億日の作業日を失い、500億ドルから1,000億ドルのコストが費やされていると推定される。腫瘍患者の痛みを治療するコストは、120億ドルに達すると考えられる。慢性的疼痛は癌や心臓疾患より多くの人々を無力にし、癌と心臓疾患を合わせた以上のコスト負担を米国国民に強いている。身体におよぼす影響だけでなく、慢性的疼痛には雇用喪失、夫婦間の不和および処方薬依存症を含め、他にも多くのコストがかかる。従って、疾病率と持続性の痛みに関連するコストを削減することがヘルスケアシステムにとって引き続き重要な課題となることは明白である。

【１６５９】

損傷、疾患、脊柱側弯症、脊椎板の変性、脊髄損傷、悪性腫瘍、くも膜炎、慢性病、疼痛症候群(例:医原性術後不安定性腰痛、複合性局所疼痛症候群)およびその他の原因に起因する頑固な激痛は衰弱化を招き医療の一般的な問題となっている。多くの患者の場合、鎮痛薬、特に麻薬のような薬の継続的使用は耐性、有効性の喪失、および依存症の可能性があるため、実行可能な解決策とはならない。これと闘う目的で、くも膜下腔内薬物送達装置が開発され、薬物療法、侵襲的療法(手術)または、行動／ライフスタイルの変化など、他の伝統的な処置療法に耐性がある頑固な背痛を治療する。

【１６６０】

くも膜下腔内薬物送達ポンプは、脊髄を取り囲むくも膜下腔内空間の脳脊髄液に鎮痛剤を直接送達することで、疼痛を緩和するよう設計されており、その目的で使用する。通常この治療では、痛覚を直接脳へと送る脊髄の中に含まれる痛み受容器に鎮痛剤が局部的に送達されるため、少量の鎮痛剤で痛みを軽減することができる。モルヒネおよび他の麻薬（通常はフェンタニールおよびサフェンタニル）がもっとも一般的に送達される薬剤であり、多くの患者において全身的な送達と比較して苦痛が大いに軽減される。くも膜下腔内薬物送達はまた、血液脳関門を通ることができない鎮痛剤（Elan Pharmaceuticalsが製作するN形カルシウム経路遮断薬であるジコノチド（Ziconotide）など）の投与を可能とするため、この経路での投与のみ効果的である。

【１６６１】

くも膜下腔内ポンプは神経障害および運動障害の管理においても使用される。バクロフェン（NovartisからLioresalとして市販）は痙縮を治療し、多発性硬化症や嚢胞性線維症、および脊髄を損傷した患者の運動性を改善するために使用する抗痙攣剤／筋肉弛緩薬である。この薬物は、くも膜下腔内薬物送達ポンプを使用してCSFに投与すればより効果的であり、副作用も少ないことが証明されている。全身に送達すると有害となる薬剤、または血液脳関門を通ることができない薬剤をくも膜下腔内へと投与することにより、癲癇、脳腫瘍、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS- ルーゲーリック病）も治療できるよう取り組まれている。例えば、組換え体の脳由来神経栄養因子（Amgenが製作するr-BDNF）をくも膜下腔内で投与する試験がALS患者に対して行われている。

【１６６２】

くも膜下腔内薬物送達システムは、くも膜下腔内薬物注入ポンプおよびくも膜下腔内カテーテルから成っており、この両方が完全に移植される。ポンプ装置は腹部（ベルトラインの少し上または下）の皮膚の下に移植され、容器へと薬物を皮内注射することによって補充できる。カテーテルは皮膚の下でトンネル状にされ、ポンプから脊椎のくも膜下腔内空間までを通る。作動中は、ポンプは規定された量の薬剤を脳脊髄液に継続的、または症状に応じて医師または患者が制御できる方法で投与する。

【１６６３】

本発明の実行において、多種の移植可能なくも膜下腔内ポンプが使用に適している。例えば、薬剤を送達するために使用される移植可能ポンプは、2つまでの薬物送達方式を異なる速度で送達するように構成されている半透膜を備えた2つの浸透圧ポンプから成っており、さらに主要送達システムがその耐用年数を終えたり予期せぬ故障が発生する場合でも薬物の送達を可能とするために内蔵型のバックアップ用薬物送達システムも備えている。米国特許第6,471,688号などを参照。移植可能ポンプは電池式ポンプユニットから成っており、液体の鎮痛剤をカテーテルから希望の場所へと送達することができるよう、患者の硬膜上腔に薬物容器、カテーテル、電極が移植されている。米国特許第5,458,631号などを参照。

【１６６４】

同様の薬物送達ポンプに関しても、さまざまな慢性神経生成病（くも膜下腔内送達として上記に説明のものなど）の治療において、神経細胞に局所的に刺激を与えるために脳一帯へ薬剤を注入することについて説明されている。移植可能ポンプは腹部に移植され、該ポンプは薬物をトンネル状のカテーテルにより腹部の移植個所から首を介して頭部の全個所に拡散させ、次に脳内の局在的な治療個所へと拡散させる。薬物を脳に送達するポン

プは薬物を以下を含むさまざまな場所に放出するが、これらに限られたものではない：視床前部、腹側両面の視床、淡蒼球の内部区分、黒質網様部、視床下核、淡蒼球の外部区分、および新線条体など。例えば、薬物送達ポンプは、センサーが神経障害（発作など）を治療できるといた症状を検出する際に、脳の事前に規定された場所に薬物の注入を行えるよう移植可能ポンプの一部がカテーテルに連結されている場合がある。米国特許第5,978,702号などを参照。移植可能ポンプは、事前に規定された最低一つの薬物の投与量が注入して神経変性を予防および／または治療できるよう、事前に規定された脳の注入個所に隣接して移植される場合がある。米国特許第5,735,814号などを参照。移植可能ポンプには、被検者の帽状腱膜と頭蓋の間に保存されている治療薬用の容器が含まれている場合があり、薬物はポンプ動作によって希望の場所に拡散される。米国特許第6,726,678号などを参照。

【１６６５】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤すると有効となるくも膜下腔内薬物送達ポンプは、市販されている製品である。本発明の実行に適している、移植可能なくも膜下腔内薬物搬送システムが多く市販されている。Medtronic, Inc.のSYNCHROMED EL注入システムは慢性的なくも膜下腔内バクロフェン治療（ITB治療）（米国特許第6,743,204号、第6,669,663号、第6,635,048号、第6,629,954号、第6,626,867号、第6,102,678号、第5,978,702号、第5,820,589号などを参照）に適応しているSYNCHROMEDポンプはプログラム可能な電池式装置であり、プログラムされた投与方式に基づいて薬剤を保存および送達する。Medtronic,Inc.（ミネソタ州ミネアポリス）はまた、慢性的な疼痛の治療としてモルヒネ硫酸塩を直接くも膜下腔内空間に送達するISOMED一定流量注入システムを販売している。Arrow Internationalは、モルヒネおよびバクロフェンといった薬剤を一定の流量でくも膜下腔内空間に投与するModel 3000注入ポンプを製造している。Tricumed Medizintechnik GmbH（ドイツ、キール）は、鎮痛剤および抗痙攣剤をくも膜下腔内に投与するArchimedes(R)一定流量注入ポンプ（移植可能）を製造している。Advanced Neuromodulation Systems（テキサス州プレーノー）は、疼痛および神経筋障害を治療するAccuRx(R)注入ポンプを製造している。これらの装置すべてに長いカテーテルが備わっており、活性薬剤を皮下に移植したポンプから脊髄のくも膜下腔内空間へと運ぶ。上記のように、くも膜下腔内の薬物送達カテーテル内腔またはカテーテル先端が瘢痕組織による部分的または完全な閉塞を起こし、この結果薬物の流れが減速または完全に遮断される可能性がある。くも膜下腔内薬物送達との他の可能な合併症として、硬膜下腔での繊維性組織の形成がある。これはCSFの流れを遮断し、深刻な合併症を引き起こす可能性がある（例：水頭、くも膜下腔内の圧力上昇）。このようなくも膜下腔内薬物送達装置には、カテーテルおよび／または移植部位周辺の感染を予防または阻害する治療薬の放出も有効である。本発明の一つの態様では、装置は対象となるポリマー組成物を持つ送達カテーテルを含み、該ポリマー組成物は送達カテーテルを移植した部位または移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。この湿潤は送達カテーテル管腔特許の維持および／または周辺組織の繊維発生防止および／またはカテーテルまたは移植部位周辺の感染防止または低減を目的としている。別の態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含むくも膜下腔内薬物送達装置を提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。くも膜下腔内薬物送達装置と併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１６６６】

高分子化合物は、組成物を直接および／または間接的に (a) くも膜下腔内薬物送達装置に隣接する組織、(b) くも膜下腔内薬物送達装置と組織界面の周辺、(c) くも膜下腔内薬物送達装置周辺部位、(d)くも膜下腔内薬物送達装置を取り囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植したくも膜下腔内薬物送達装置周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物をくも膜下腔内薬物送達装置に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中のくも膜下腔内薬物送達装置の

表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) くも膜下腔内薬物送達装置の移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)くも膜下腔内薬物送達装置の移植直後に、くも膜下腔内薬物送達装置および／または移植したくも膜下腔内薬物送達装置を囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)くも膜下腔内薬物送達装置が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)くも膜下腔内薬物送達装置を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、ポンプのみ、カテーテルのみ、薬物拡散部のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１６６７】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、くも膜下腔内薬物送達装置に隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１６６８】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１６６９】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。くも膜下腔内薬物送達装置は、多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６７０】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドライ

ンに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１６７１】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１６７２】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６７３】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１６７４】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１６７５】

当業者にとっては、本書で特に引用されていない市販のくも膜下腔内薬物送達ポンプのみならず次世代および／または今後開発される市販の薬物送達製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【１６７６】

(3) 化学療法用の移植可能な薬物送達ポンプ

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は化学療法薬物送達ポンプに隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染

薬など）が含まれる場合がある。

【１６７７】

薬物送達ポンプとは、癌を治療する化学療法薬物を拡散するポンプにもなる。癌を治療する薬物を拡散するポンプは、化学療法薬剤を身体の局部に送達するために使用される。あらゆる悪性腫瘍は事実上この方法で治療される可能性があるが（つまり、充実性腫瘍または腫瘍に供給している血管に薬物を直接注入）、今日の治療は肝癌（肝臓癌）の管理を中心に展開している。例えば、FUDR（2'-デオキシ-5-フルオロシチジン）は、肝臓に転移した腺癌（結腸、乳房、胃）の一時的な管理に使用される。肝臓動脈注入療法では、薬物が移植可能なポンプを介して血液を肝臓へと供給する動脈まで送達される。これにより、より高い濃度の薬物を肝臓に到達させることが可能となり（血液中では薬物は静脈内投与のように希釈されない）、肝臓によるクリアランスを予防することができる（薬物が静脈注射で投与される場合、肝臓によって代謝されるため血流から迅速に消えてしまう場合がある）。両方の効果により、高い濃度の薬物を腫瘍に到達させることができる。

【１６７８】

本発明の実行において、多種の移植可能ポンプが化学療法薬剤の送達に適している。例えば、移植可能ポンプには拡散経路およびアクチュエーターが付いた拡散チェンバー、受け部が付いた容器ハウジング、そして容器補充用の隔壁がある。米国特許第6,283,949号などを参照。Medtronic, Inc.は、原発性癌または転移性癌を治療するフロクスウリジンの慢性血管注入を一定の流速で送達するために使用するISOMED一定流量注入システムを販売している。Tricumed Medizintechnik GmbH（ドイツ、キール）は、化学療法を一定の流速で腫瘍付近内にて送達するよう適応しているARCHIMEDES DC移植可能注入ポンプを販売している（米国特許第5,908,414号および第5,769,823号などを参照）。Arrow International は、化学療法薬剤を一定速度で腫瘍に投与するModel 3000注入ポンプを製造している。これらの装置には、皮下に移植したポンプから直接腫瘍または腫瘍に供給している動脈へと化学療法薬剤を運ぶカテーテルが備わっている。上記のように、薬物到達カテーテル内腔またはカテーテル先端が瘢痕組織による部分的または完全な閉塞を起こし、この結果薬物の流れが減速または完全に遮断される可能性がある。血管内に配置されると、薬物到達カテーテル内腔またはカテーテル先端が新内膜組織による部分的または完全な閉塞を起こし、この結果薬物の血管への流れを遮断する可能性がある。このような化学療法薬物送達ポンプには、カテーテルおよび／または移植部位周辺の感染を予防または阻害する治療薬の放出も有効である。本発明の一つの態様では、装置は対象となるポリマー組成物を持つ送達カテーテルを含み、該ポリマー組成物は送達カテーテルを移植した部位または移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。この湿潤は送達カテーテル管腔特許の維持および／または周辺組織の繊維発生防止および／またはカテーテルまたは移植部位周辺の感染防止または低減を目的としている。別の態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む化学療法薬物送達ポンプを提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。化学療法薬物送達ポンプと併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１６７９】

高分子化合物は、組成物を直接および／または間接的に (a) 化学療法薬物送達ポンプに隣接する組織、(b) 化学療法薬物送達ポンプと組織界面の周辺、(c) 化学療法薬物送達ポンプ周辺部位、(d)化学療法薬物送達ポンプを取り囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した化学療法薬物送達ポンプ周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を化学療法薬物送達ポンプに隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に化学療法薬物送達ポンプの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 化学療法薬物送達ポンプの移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)化学療法薬物送達ポンプの移植直後に、化学療法薬物送達ポンプおよび／または移植化学療法薬物送達ポンプを囲む組織の表面（例：注入物質、

ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)化学療法薬物送達ポンプが配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)化学療法薬物送達ポンプを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、ポンプのみ、カテーテルのみ、薬物拡散部のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１６８０】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、化学療法薬物送達ポンプに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１６８１】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１６８２】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。化学療法薬物送達ポンプは、多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６８３】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1$\mu g/mm^2$、または約

1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}であり得る。

【１６８４】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１６８５】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６８６】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１６８７】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１６８８】

当業者にとっては、本書で特に引用されていない市販の化学療法薬物送達ポンプおよび移植片のみならず次世代および／または今後開発される市販の化学療法薬物送達製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。

【１６８９】

(4) 心臓病治療用の薬物送達ポンプ

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は心臓病治療用の薬物送達ポンプに隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１６９０】

薬物送達ポンプとは、心臓病を治療する薬物を拡散するポンプであり得る。心臓病を治療する薬物を拡散するポンプは、心房性細動および他の心臓律動障害を含む状態を治療す

るために使用するが、これに限られたものではない。心房性細動は心臓病の一種であり、何百万の人々をも苦しめている。これは、主に心臓の心房が異常を起こして制御されなくなることにより、心臓の通常の整った収縮が阻害される症状である。通常収縮は、心臓の他の房の収縮に併せて制御された順序で起こる。右の心房が収縮しなくなる、順序通りに収縮しない、効果的に収縮しないと、心房から寝室への血液の流れが遮断される。心房性細動は心室充満の低下および心拍出量の低下により、脱力感、息切れ、狭心症、ふらつき、そして他の症状を引き起こす場合がある。正常に収縮しない心房に血塊が形成され、それが放出され血流を介して脳の動脈へと移動し、固着して血流を遮断する結果、脳卒中が発生する場合がある（脳障害や死亡する恐れもある）。通常心房性細動は医学療法および電気療法（除細動機）によって治療されるが、治療によって多大な疼痛が生じたり生命を脅かすことになる心室性不整脈が潜在的に発生する合併症が存在する場合がある。電気ショックによる痛みは激しく、また意識があり、いつ装置が電気療法を実行するか警戒するため、多くの患者にとって耐え難いものである。医学療法では、抗不整脈薬物を静脈に注射、口から投与、または薬物送達ポンプで局部的に送達する。

【１６９１】

心臓病を治療する薬物の拡散について多種の移植可能ポンプが説明されており、本発明の実行において使用に適している。例えば、薬物送達ポンプは、刺激エネルギーを送達して刺激個所の横に薬物を拡散する、移植可能な心臓電極であり得る。米国特許第5,496,360号などを参照。薬物送達ポンプには複数の隔壁がある。これは、皮下に移植したポンプ（鎖骨下静脈経由で上大静脈を介して右心房へと薬物を送達する、経静脈を走っているカテーテル付き）内の薬物容器の充填を円滑にするためである。米国特許第6,296,630号などを参照。上記のように、薬物到達カテーテル内腔またはカテーテル先端が瘢痕組織による部分的または完全な閉塞を起こし、この結果薬物の流れが減速または完全に遮断される可能性がある。血管内に配置されると、薬物到達カテーテル内腔またはカテーテル先端が新内膜組織による部分的または完全な閉塞を起こし、この結果薬物の血管または右心房への流れを遮断する可能性がある。このような薬物送達ポンプには、カテーテルおよび／または移植部位周辺の感染を予防または阻害する治療薬の放出も有効である。本発明の一つの態様では、装置は対象となるポリマー組成物を持つ送達カテーテルを含み、該ポリマー組成物は送達カテーテルを移植した部位または移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。この湿潤は送達カテーテル管腔特許の維持および／または周辺組織の繊維発生防止および／またはカテーテルまたは移植部位周辺の感染防止または低減を目的としている。別の態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む心臓病治療用の薬物送達ポンプを提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。心臓病治療用の薬物送達ポンプと併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１６９２】

高分子化合物は、組成物を直接および／または間接的に (a) 心臓病治療用の薬物送達ポンプに隣接する組織、(b) 心臓病治療用の薬物送達ポンプと組織界面の周辺、(c) 心臓病治療用の薬物送達ポンプ周辺部位、(d)心臓病治療用の薬物送達ポンプを取り囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した心臓病治療用の薬物送達ポンプ周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を心臓病治療用の薬物送達ポンプに隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に心臓病治療用の薬物送達ポンプの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 心臓病治療用の薬物送達ポンプの移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)心臓病治療用の薬物送達ポンプの移植直後に、心臓病治療用の薬物送達ポンプおよび／または移植した心臓病治療用の薬物送達ポンプを囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)心臓病治療用の薬物送達ポンプが配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間

から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)心臓病治療用の薬物送達ポンプを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、ポンプのみ、カテーテルのみ、薬物拡散部のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１６９３】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、心臓病治療用の薬物送達ポンプに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１６９４】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１６９５】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。心臓病治療用の薬物送達ポンプは、多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１６９６】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１６９７】
別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。
【１６９８】
本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。
【１６９９】
単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01 $\mu g/mm^2$～1 $\mu g/mm^2$、または約1 $\mu g/mm^2$～10 $\mu g/mm^2$、または約10 $\mu g/mm^2$～100 $\mu g/mm^2$、または約100 $\mu g/mm^2$～250 $\mu g/mm^2$、または約250 $\mu g/mm^2$～1000 $\mu g/mm^2$であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。
【１７００】
本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。
【１７０１】
当業者にとっては、本書で特に引用されていない市販の心臓病の薬物送達ポンプのみならず次世代および／または今後開発される市販の心臓病の薬物送達製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。
【１７０２】
(5) 他の薬物送達移植片
一つの態様では、対象となるポリマー組成物は医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプに隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。
【１７０３】
本発明において有用ないくつかの他の移植可能ポンプが、医薬品を継続的に送達する目的で開発された。例えば、Debiotech S.A（スイス）は、プログラム可能な薬物送達用途に対して移植可能な圧電作動シリコンマイクロポンプであるMIP装置を開発した。この高性能マイクロポンプは、低流速の維持を可能とさせるMEMS（マイクロ・エレクトロ・メカ

ニカル）システムに基づいている。DurectCorporation（カリフォルニア州クパチーノ）のDUROSサフェンタニル移植片は、薬物容器を含むチタンシリンダーであり、浸透圧機関によって駆動するピストンである。AlzaCorporation（カリフォルニア州マウンテンビュー）から入手できるVIADUR（酢酸ロイプロリド）移植片は同じDUROS移植片技術を使用しており、ロイプロリドを12カ月間送達し、テストステロンのレベルを下げて前立腺がんを治療する（米国特許第6,283,953号、第6,270,787号、第5,660,847号、第5,112,614号、第5,030,216号、第4,976,966号などを参照）。装置の繊維被膜化は、以下を含むいくつかの過程で障害を起こす場合がある：半透膜を遮断（浸透圧機関への液体の流れを阻害することによって該機関の機能を損なう）、出口ポートの遮断（装置から出る薬物の流れを阻害）および／または完全な被膜化（薬物の拡散を阻害する微環境を作成）。他の多くの薬物送達移植片や浸透圧ポンプなども同じ問題を抱えている（繊維被膜化が薬物の周囲の組織への適切な放出を阻害している）。このような送達装置には、カテーテルおよび／または移植部位周辺の感染を予防または阻害する治療薬の放出も有効である。本発明の一つの態様では、薬物送達装置は対象となるポリマー組成物を持ち、該ポリマー組成物は装置を移植した部位または移植される部位周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。この湿潤は被膜化の防止または阻害、半透膜の閉塞防止、送達カテーテル内腔特許の維持、周辺組織の繊維形成防止および／またはカテーテルまたは移植部位周辺の感染防止または低減を目的としている。別の態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプを提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプと併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１７０４】

高分子化合物は、組成物を直接および／または間接的に (a) 医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプに隣接する組織、(b) 医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプと組織の界面周辺、(c) 医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプ周辺部位、(d)医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプを取り囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプ周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプに隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプの移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプの移植直後に、医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプおよび／または移植した医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプを囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプが配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は装置全体または一部（装置のみ、ポンプのみ、カテーテルのみ、薬物拡散部のみ、および／またはこれらの組み合わせ）の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１７０５】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維

形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１７０６】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１７０７】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。医薬品の継続的送達用の移植可能ポンプは、多様な形状および寸法で作成されるため、投与する正確な用量は装置の寸法、表面積、設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１７０８】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１７０９】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１７１０】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができ

る。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は装置周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１７１１】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の装置または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１７１２】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１７１３】

多数の移植可能ポンプについて上述したが、そのすべてが類似の設計機能を持ち、移植後の望ましくない類似繊維組織反応の原因となっており、移植部において感染が生じたり感染の原因となっている場合がある。当業者にとっては、上記で特に引用されていない市販のセンサー装置のみならず次世代および／または今後開発される市販の移植可能ポンプ製品もまた、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。移植可能な薬物送達装置またはポンプの臨床機能は、装置、特にカテーテルまたは薬物拡散部が対象組織（脊髄の硬膜下腔、動脈内腔、腹膜、間質液など）への解剖学的な密着を効果的に維持できるか、および瘢痕組織による被胞または閉塞が発生しないかなどの要因に影響される。移植可能なポンプに対し、薬物到達カテーテル内腔、カテーテル先端、薬物拡散部、または送達膜が瘢痕組織による閉塞を起こし、この結果薬物の流れが減速または完全に遮断される可能性がある。その代わりとして、ポンプ、カテーテルおよび／または拡散部品全体が瘢痕によって被胞され（即ち、装置が繊維組織で囲まれ）、その結果薬物が対象組織への拡散が不完全（即ち、瘢痕が適切な薬物移動および移植可能なポンプの被胞外部の組織への拡散を阻止）となる。いずれの場合においても、適切な対象組織または臓器に対して不適切または不完全な薬物の流れが導かれる（また臨床的メリットが喪失する）一方で、被胞は局所的な薬物蓄積（被胞内）および付加的な臨床的合併症（局所的薬物毒性、周辺組織への唐突かつ多量の薬物「投棄」が引き起こされる薬物の一時差し押さえなど）を引き起こす。電気または電池構成部品を有する移植可能ポンプに関しては、繊維形成が原因で装置が最高の機能を発揮できないかまったく機能しなくなるだけでなく、介在する瘢痕組織によって課せられた電気抵抗を克服するためにエネルギーの増大が要求される結果、電池寿命を過度に消耗することもある。装置と組織の界面における瘢痕化を低減するために治療薬を放出する移植可能ポンプは、有効性の向上、臨床機能の延長、適切な量の薬物が適切な割合で装置から拡散されていることの確認、そして潜在的に有毒な薬物が線維被膜において隔離するというリスクを削減するために使用することができる。移植可能なセンサー装置には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。一つの態様では、本発明は隣接する組織に

移植される対象ポリマー組成物を含む移植可能ポンプを提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。これらの組成物に対してさらに、一つまたは複数の繊維形成阻害剤が含まれることにより肉芽組織または繊維組織の過成長が阻害または低減される、および／または一つまたは複数の抗感染薬が含まれることにより移植部周辺での感染が阻害または予防される。

【１７１４】

軟組織移植片

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は軟組織移植片に隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１７１５】

繊維性反応の発生により移植片または移植片周囲の組織の機能または外観に悪影響を与えるような、多数の種類の軟組織移植片が存在する。通常は、軟組織移植片の繊維被膜化（または移植片と周囲組織の間の繊維性組織の成長）は、繊維拘縮および最適状態に及ばない外観や患者の快適感につながりえるその他の問題を招くことがある。従って、本発明は対象となるポリマー組成物を持つ軟組織移植片を提供し、該ポリマー組成物は周辺の組織に湿潤している瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を含む。この湿潤は瘢痕組織の形成を最小限に抑え、軟組織移植片の被膜化（ならびに関連した繊維拘縮）を防止し、移植部位周辺の感染防止または低減を目的としている。

【１７１６】

軟組織移植片は、多様な美容整形手術、形成外科手術、および再建外科手術に使用され、顔面、鼻、乳房、顎、殿部、胸郭、唇および頬を含むがこれらに限定されない異なる身体部分に送達することができる。軟組織移植片は、手術または外傷によってできた組織窩洞の再建、組織または臓器の増強、組織の輪郭矯正、老化組織に対するバルクの回復、および軟組織の溝または皺（rhytides）の矯正のために使用される。軟組織移植片は、美容整形（審美）のため、または疾患または外科的切除後の再建手術に関連して使用できる。本発明に従って、対象となるポリマー組成物が周辺組織へと湿潤することで有効となる軟組織移植片の代表的な例には、例えば、生理食塩水の豊胸インプラント、シリコンの豊胸インプラント、トリグリセリド充填の豊胸インプラント、顎・下顎の移植片、鼻の移植片、頬の移植片、口唇の移植片およびその他の顔面の移植片、胸筋の移植片、頬および頬下の移植片および臀部の移植片が含まれる。

【１７１７】

軟組織移植片は多数の構成からなり、周囲の解剖学的構造および特性に適合するよう多様な材料から形成され得る。一つの態様では、本発明における使用に適している軟組織移植片は、シリコン、ポリ（テトラフルオロエチレン）、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリメタクリル酸メチル、ポリエステル、ポリアミドおよびポリプロピレンなどのポリマーから形成される。軟組織移植片は、生理食塩水などの液体物質で充填されたシェル（またはエンベロープ）形状でもよい。

【１７１８】

一つの態様では、軟組織移植片には、シリコンまたはジメチルシロキサンが含有されるか、またはこれらから形成される。シリコン移植片は固体だが柔軟性があり、高い耐久性と安定性がある。これらは、柔らかいようにも極めて堅いようにもさまざまなデュロメーター（硬度）で製造され、重合の程度により決定される。短いポリマー鎖は、結果的に低粘着性の液状シリコンとなり、一方で、鎖の伸びによってゲルタイプの物質が生成され、結果的にポリマー鎖の架橋性が高粘着性シリコンゴムとなる。シリコンはまた、繊維性組織の内植を可能にするため、粒子として水やヒドロゲル担体と混合することもできる。これらの移植片は、下にある骨構造ではなく軟組織の領域を強化するよう設計されている。一定の態様において、シリコンベースの移植片（例：頤の移植片）を一つまたはいくつかのチタンねじによって下にある骨に固定することができる。シリコン移植片は、例えば、胸、鼻、頤、頬骨（例：頬）および胸／筋部を含む、多様な身体部位の組織を増強する

ために使用することができる。低粘着性シリコンゲルは、豊胸インプラントを充填するために主に使用されてきており、一方で、高粘着性シリコンは組織のエクスパンダーや、生理食塩水およびシリコン充填の両方の豊胸インプラントの外側のシェルに使用される。例えば、豊胸インプラントは、Inamed Corporation（カリフォルニア州サンタバーバラ）およびMentor Corporation（カリフォルニア州サンタバーバラ）の両社により製造されている。

【１７１９】

別の態様においては、軟組織移植片には、ポリ（テトラフルオロエチレン）（PTFE）が含有されるか、またはこれらから形成される。一定の態様において、ポリ（テトラフルオロエチレン）は発泡テトラフルオロエチレン（ePTFE）である。軟組織移植片に使用されるPTFEは、グリッドパターンを形成する、相互接続している薄いPTFE原繊維を有する固体のPTFE結節の発泡ポリマーで形成することができ、結果的に柔軟かつ耐久性に優れ、生体適合性のある材料が得られる。PTFEから作られる軟組織移植片は多くの場合、簡単に輪郭矯正ができ、望ましい厚さに重ねることができるシート、ならびに固体状のブロックにおいても利用できる。これらの移植片は多孔性で、該移植片が解剖学的に適切な場所に維持されるよう助ける周囲組織に組み込むことができる。PTFE移植片は通常、シリコン移植片ほどは硬くない。更に、シリコン移植片に比べて、ePTFE移植片の下で骨吸収が少ない。PTFEから構成される軟組織移植片は、例えば、顔面、胸、口唇、鼻、頤のみならず下顎および頬部を含む、多様な身体部位の組織を増強するため、また鼻唇および眉間のしわの治療にも使用され得る。例えば、GORE-TEX（W.L.Gore & Associates, Inc.、デラウェア州ニューアーク）は、増強の目的で顔面の移植片を形成する上で使用できる発泡合成PTFEである。

【１７２０】

さらに別の態様では、軟組織移植片には、ポリエチレンが含有されるか、またはこれらから形成される。ポリエチレン移植片は、例えば、顎を増強するために頻繁に使用される。ポリエチレン移植片は多孔性の場合があり、周囲組織に組み込むことができるため、この点で、安定性を得るためのチタンねじの使用に対する代替案を提供する。ポリエチレン移植片は、耐薬品性、抗張力および硬度を含む、多様な生化学的性質を有するものとして利用できる。ポリエチレン移植片は、頬、顎、鼻および頭蓋の移植片を含む、顔面の再建ために使用できる。例えば、Porex Surgical Products Group（ジョージア州ニューマン）はMEDPORを製造しており、これは顔面の再建手術で使用される高密度の多孔性ポリエチレン移植片である。多孔性により、移植片を取り組む上での血管および軟組織の内植が可能となる。

【１７２１】

さらに別の態様では、軟組織移植片には、ポリプロピレンが含有されるか、またはこれらから形成される。ポリプロピレン移植片は、ポリエチレンと似た性質を有する、織り目の緩い高密度ポリマーである。これらの移植片は、正当な抗張力を有し、PROLENE（Ethicon, Inc.、ニュージャージー州ソマービル）またはMARLEX（C.R.. Bard, Inc.、マサチューセッツ州ビルリカ）などのメッシュ織りとして利用できる。ポリプロピレン移植片は、例えば、胸筋の移植片として使用できる。

【１７２２】

さらに別の態様では、軟組織移植片には、ポリアミドが含有されるか、またはこれらから形成される。ポリアミドは、顔面の再建手術や増強手術での使用において移植されることができるメッシュに織り込まれるナイロン化合物である。これらの移植片は簡単に成形、縫合することができ、時間の経過に伴い吸収される。SUPRAMIDおよびSUPRAMESH（S. Jackson, Inc.、ミネソタ州ミネアポリス）は、増強のために使用することができるナイロンベースの製品であるが、その吸収性の特質により用途の範囲は限られる。

【１７２３】

さらに別の態様では、軟組織移植片には、ポリエステルが含有されるか、またはこれから形成される。MERSILENEメッシュ（Ethicon, Inc.）およびDACRON（カンザス州ウィチタ

のInvistaより入手可能）などの生物分解性でないポリエステルは、胸筋、頤および鼻の増強など、抗張力と安定性の両方が必要な用途での移植片として適切である。

【１７２４】

さらに別の態様では、軟組織移植片には、ポリメタクリル酸メチルが含有されるか、またはこれから形成される。これらの移植片は、高い多孔性があるものの、高分子量を有し、圧縮強度や剛性がある。U.S. Surgical Corporation（コネチカット州ノーウォーク）が製造しているHard Tissue Replacement（HTR）などのポリメタクリル酸メチルは、頤および頬の増強のみならず、頭蓋・頤骨顔面の再建手術に使用することができる。

【１７２５】

さらに別の態様では、軟組織移植片には、ポリウレタンが含有されるか、またはこれから形成される。ポリウレタンは、豊胸インプラントを覆う発泡体として使用することができる。このポリマーは、豊胸インプラントの被膜拘縮率の低下につながる組織の内植を促進する。

【１７２６】

本発明に従って、対象となるポリマー組成物が周辺組織へと湿潤することで有効となる市販のポリマー軟組織移植片の例には、Surgiform Technology, Ltd.（オハイオ州コロンビアステーション）、Implant Tech Associates（カリフォルニア州ベンチュラ）、Inamed Corporation（カリフォルニア州サンタバーバラ、M766A Spectrum Catalogを参照）、Mentor Corporation（カリフォルニア州サンタバーバラ）およびAlliedBiomedical（カリフォルニア州ベンチュラ）が含まれる。生理食塩水を充填した豊胸インプラントは、InamedおよびMentorの両社で製造されており、繊維形成阻害剤と組み合わせた移植片から利益を得ることができる。繊維形成阻害剤と組み合わせた使用に適する市販のポリ（テトラフルオロエチレン）軟組織移植片には、W.L. Gore & Associates, Inc.（デラウェア州ニューアーク）のポリ（テトラフルオロエチレン）の頬、頤および鼻の移植片がある。本発明に従って、対象となるポリマー組成物が周辺組織へと湿潤することで有効となる市販のポリエチレン軟組織移植片には、MEDPORBiomaterialという商標名で販売されているPorex Surgical Inc.（ジョージア州フェアバーン）のポリエチレン移植片が含まれる。MEDPORBiomaterialは、気孔を相互接続する全方位性の格子を有する多孔性の高密度ポリエチレン材料から構成されており、これにより宿主組織への統合が可能になる。

【１７２７】

移植に応じて、移植片の全体または一部周辺に過剰な瘢痕組織が成長することとがあり、（上述したとおり）これらの装置の性能低下につながることがある。移植部位周辺の組織に浸潤する対象ポリマー組成物移植片を有する軟組織移植片は、外観の向上、耐用期間の延長、矯正手術または反復処置の必要性の低減、疼痛の事例やその他の兆候の低減、および移植片臨床機能の改善のために使用することができる。軟組織移植片には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。従って一つの態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む軟組織移植片を提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）。軟組織移植片との併用における、多数の重合体および非重合体の送達システムが上記に記載されている。

【１７２８】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 軟組織移植片に隣接する組織、(b) 軟組織移植片と組織の界面周辺、(c) 軟組織移植片周辺部位、(d) 軟組織移植片を囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した軟組織移植片周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を軟組織移植片に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に軟組織移植片の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 軟組織移植片の移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)軟組織移植片の移植直後に、軟組織移植片および／または移植した軟組織移植片を囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成され

るゲルまたはメッシュ）に、(d)軟組織移植片が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)軟組織移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は移植全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１７２９】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、軟組織移植片に隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１７３０】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１７３１】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。軟組織移植片は、多様な構成およびサイズから形成され、正確な投与量は移植サイズ、表面面積および設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１７３２】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１７３３】
別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。
【１７３４】
本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。
【１７３５】
単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。
【１７３６】
本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。
【１７３７】

より明確にするために、豊胸インプラントおよびその他の審美のための移植片を含む、特定のいくつかの軟組織移植片および治療の詳細を以下に記載する。
【１７３８】
(1) 豊胸インプラント
一つの態様では、対象となるポリマー組成物は豊胸インプラントに隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。
【１７３９】
乳房切除術後に豊胸のためにまたは乳房を再建するために豊胸インプラントを配置することは、最も頻繁に実施される美容整形手術の一つである。例えば、2002年には300,000名以上の女性が豊胸手術を受けた。これらの女性のうち約80,000名が、癌による乳房切除術の後に乳房再建の手術を受けた。豊胸手術数の増大は、乳癌の発症率および美容整形手術の現在の傾向を考えれば、大いにあり得ることである。

【１７４０】
一般的に、豊胸手術または再建手術には、生理食塩水またはシリコンのいずれかを充填した被膜からなる、市販の豊胸インプラントを乳腺の下の組織に配置することが含まれる。豊胸手術では、これまで次の4カ所の切開部が使用されてきた：腋窩（腋の下）、乳輪周囲（乳輪下部周辺）、乳房下部（胸壁と交わる胸の基底部）および臍横断（臍周辺）。組織は、多くの場合、内視鏡を用いて（特に、切開部から胸部に穴を開けることが必要な腋窩および臍横断処置の場合）、小さな切開により切除される。豊胸インプラントを配置するポケットは、腺下または胸筋下の部位のいずれかに形成される。腺下の移植片については、腺組織と乳房下部の襞にまで伸びる大胸筋の間に空間をつくるために組織が切開される。胸筋下の移植片については、大胸筋の下層と胸郭の表層の間に空間をつくるために大胸筋の繊維が慎重に切除される。（被膜拘縮などの合併症に寄与することがあるため）慎重な止血が必要不可欠であり、出血の抑制が不十分な場合は、低侵襲治療（腋窩、臍横断アプローチ法）をより制限の少ない処置（乳輪周囲法など）へと変える必要がある。選択される外科手術アプローチの種類によって、豊胸インプラントは多くの場合、患者に配置するため収縮させ、巻き上げられる。正確に位置付けが行われた後、移植片は望ましい大きさに充填または膨張される。

【１７４１】
患者の多くは最初の処置で満足するものの、高い割合の人々が、矯正のための反復処置が頻繁に必要となる合併症を患う。人工器官周囲にシェル（被膜拘縮と称される）を形成する豊胸用人工器官の被膜化は、豊胸手術後に報告された合併症としては最も一般的なものであり、患者の50％が何らかの不満を報告している。石灰化は繊維性被膜の内部で発生することがあり、その硬度がさらに増すため、乳房Ｘ線像の解釈を複雑なものにしている。被膜拘縮については、下記を含む複数の原因が特定されている：異物反応、被膜全体にわたるまたは組織内部へのシリコンゲル分子の遊走、自己免疫疾患、遺伝性素因、感染、血腫、および人工器官の表面特性。特定の病因が繰返し特定されたことはないものの、細胞レベルでは、異物により刺激を受けた胸部繊維芽細胞の活性が一貫した所見となっている。人工器官周辺での被膜組織には、マクロファージおよび時にはTリンパ球およびBリンパ球が含有されていることから、プロセスに対する炎症成分が示唆される。移植片の表面は、被膜化を低下する試みとして滑らかな部分と質感のある部分の両方が形成されているが、そのいずれも一貫性のある優れた結果を生むとは実証されていない。動物モデルでは、表面での繊維性組織の内植を促進する質感のある表面において、被膜の厚さの増加や拘縮化増大の傾向が高まることが示唆されている。胸筋下の位置への移植片の配置は、滑らかな移植片および目の粗い移植片の両方において、被膜化の割合を低下させると思われる。

【１７４２】
患者の観点からすると、上記で説明された生物学的プロセスは、一連の共通して述べられる病訴につながる。移植片の配置ミス、硬度および好ましくない形状が、最も頻繁に引用される合併症であり、被膜拘縮が起こる最大の要因である。周囲の瘢痕被膜が硬化・拘縮し始めると、該被膜は不快感、シェルの弱体化、非対称、皮膚の陥凹形成や配置ミスの原因となる。実際の被膜拘縮は、豊胸手術後では患者の約10％に、再建手術のケースでは25～30％に発生しているが、患者の多くは審美的な結果について不満を報告している。非対称を招く瘢痕化は、豊胸手術の10％および再建手術の30％に発生し、矯正手術の主要な原因となっている。（拘縮により皮膚が移植片の方向に引っ張られることによる）皮膚の皺化は、10～20％の患者で報告される合併症である。横隔膜弁（移植片の膨張に使用される接触部位）への繊維性組織の内植が、移植片の自制が効かなくなり漏洩する原因となった場合、瘢痕化は、移植片の収縮（1～6％の患者、生理食塩水が移植片から漏洩して移植片を「収縮」させる）にさえ関係してきた。さらに、豊胸手術を行う患者の15％以上が、慢性的な疼痛に苦しみ、これらの大多数の場合が最終的には瘢痕組織の形成の原因となっている。豊胸手術のその他の合併症には、遅発性の漏洩、血腫（患者の約1～6％）、血清腫（2.5％）、肥大性瘢痕（2～5％）および感染（事例の約1～4％）がある。

【１７４３】
傷口の感染、移植片内の生理食塩水の汚染、外科移植時における豊胸インプラントの汚染、およびその他の原因の結果生じる、明らかな移植片感染（事例の約1～4％で発生）により、移植片の切除が必要となる。抗感染薬を移植片周辺の組織へと放出すると、豊胸インプラントの感染を軽減させ、感染誘発性の被膜拘縮の形成予防に有効である。
【１７４４】
矯正には、移植片の切除、切開術（被膜の切除または外科的放出）、被膜切除術（線維被膜の外科的除去）、または移植片の別の位置への配置（例：腺下から胸筋下）を含むいくつかのオプションが関与することがある。最終的に、追加手術（矯正、切開術、切除、再移植）が豊胸手術患者の20％以上および再建手術患者の40％以上で必要となっているが、瘢痕の形成と被膜拘縮が飛びぬけた共通原因である。瘢痕を破壊する処置は十分ではない場合があり、豊胸手術では約8％、再建手術では25％において、最終的には移植片の外科的除去が実施されている。瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を包含する対象ポリマー組成物が乳房の移植部位、または移植が行われる部位に隣接する組織に浸潤すると、繊維組織の形成、被膜化、被膜拘縮を最小限に抑え、および／または移植部位周辺の感染を防止または軽減することができる。例えば、豊胸インプラントから、または対象の乳房のポケットへの浸漬のいずれかにより、ステロイドを投与する試みが行われてきたが、これは軟組織組織の萎縮または奇形の原因となった。理想的な繊維形成阻害剤は、繊維被膜の構成要素のみを対象とし、周囲の軟組織は損なわない。対象となるポリマー組成物を乳房の移植部位周辺の組織に湿潤させることにより、胸筋下または腺下に配置されたゲルまたは生理食塩水を含有する豊胸インプラントに反応して生じる繊維拘縮を最小限に抑えるか、または予防することができる。対象となるポリマー組成物を乳房の移植部位に隣接する組織（豊胸インプラントまたは移植片が配置される外科手術ポケットを取り囲む組織を含む）へと湿潤させることにより、豊胸および再建外科において瘢痕の形成および被膜拘縮を防止し、移植部位周辺の感染を防止または軽減することができる。
【１７４５】
多数の豊胸インプラントは、本発明の実行において使用に適しており、美容整形および再建手術の目的で使用することができる。豊胸インプラントは、生理食塩水、ポリシロキサンまたはシリコンゲルなどの液体で充填された、柔軟性のある軟かいシェルから構成することができる。例えば、豊胸インプラントは、生理食塩水を含有する変形しやすい弾力材料でできた、複数の中空体で充填された窩洞をもつ外側ポリマーシェルから構成することができる。米国特許第6,099,565号などを参照。豊胸インプラントは、ポリエチレングリコールの水溶液を含有し中空が密閉された不透水性シェルを形成する加硫シリコンゴムのエンベロープから構成することができる。米国特許第6,312,466号などを参照。豊胸インプラントは、柔軟性のある非吸収性材料およびショートニング成分（例：植物油）である充填剤からできたエンベロープから構成することができる。米国特許第6,156,066号などを参照。豊胸インプラントは、軟らかく柔軟性のある外膜と、コンパートメントの内部構造により支持される部分的には変形可能な弾力性のある充填剤から構成することができる。米国特許第5,961,552号などを参照。豊胸インプラントは、弾力圧縮性をもつ繊維へと形成されたモノフィラント糸の層で充填された、非生物分解性の円錐シェルから構成することができる。米国特許第6,432,138号などを参照。豊胸インプラントは、ポリオレフィンまたはポリプロピレンの連続糸からできた滅菌性の連続充填剤を含有するシェルから構成することができる。米国特許第6,544,287号などを参照。豊胸インプラントは、ケラチンヒドロゲルを含有するエンベロープから構成することができる。米国特許第6,371,984号などを参照。豊胸インプラントは、弾力性があり変形不可能な員で基底部分が増強され、粘着性のある充填剤をその内部に含有した、柔軟で伸縮可能な材料から形成される、中空の折り畳みシェルから構成することができる。米国特許第5,104,409号などを参照。豊胸インプラントは、軟らかい充填剤を含有したポリカーボネートウレタンポリマーの押出し繊維かできた不織性かつ多孔性の外層が添着された、滑らかな非多孔性のポリマーエンベロープから構成することができる。米国特許第5,376,117号などを参照。豊胸インプ

ラントは、胸筋下に外科手術で移植され、第二の人工器官が胸筋と乳房組織の間に移植されるように構成することができる。米国特許第6,464,726号などを参照。豊胸インプラントは、被膜拘縮を予防する組織の内植を促進するために、内部充填剤と、ランダムに形成された連続気泡を有するきめの粗い外面をもつ、単一構造の均質シリコンエラストマー柔軟シェルから構成することができる。米国特許第5,674,285号などを参照。豊胸インプラントは、ヘパリンで被覆を施したプラスチック移植片でもよく、該移植片は、血液が乾いた組織の窩洞での被膜形成および／または収縮を予防または治癒するために表面に結合される。米国特許第4,713,073号などを参照。豊胸インプラントは、所定形状を提供するために粘着・弾力性を持つ材料（例：コンドロイチン硫酸の塩類）で充填された微孔構造を有する、シールされた弾力ポリマーエンベロープでもよい。米国特許第5,344,451号などを参照。

【１７４６】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤すると有効となる豊胸インプラントには、市販の製品も含まれる。市販の豊胸インプラントには、生理食塩水充填およびシリコン充填の豊胸インプラントの両方を販売するINAMED Corporation（カリフォルニア州サンタバーバラ）のものがある。INAMEDの生理食塩水充填の豊胸インプラントには、Style68 Saline Matrix およびStyle 363LF、ならびに多様なモデル、輪郭、形状、サイズがある。INAMEDのシリコン充填の豊胸インプラントには、Style10、Style 20、Style 40、ならびに多様な形状、輪郭、サイズがある。INAMEDはまた、INAMED Style 133Vシリーズ組織エクスパンダーなどの乳房組織エクスパンダーも販売しており、これらはエクスパンダーの不可動性を最大限に高めるべく急速な組織装着性を促進するために使用される。Mentor Corporation（カリフォルニア州サンタバーバラ）は、生理食塩水充填のContour Profile Style Breast Implant（多様なモデル、形状、輪郭、サイズで入手可能）および術後六ヵ月後の簡単な医院内の処置により生理食塩水を追加・除去することで乳房サイズの調整を可能にするSpectrum Postoperatively Adjustable Breast Implantを販売している。Mentorはまた、多様なモデル、形状、輪郭およびサイズでContourProfile(R) Gel（シリコン）豊胸インプラントも製造している。これらの豊胸インプラントは、治療薬の放出から恩恵を受けて、繊維拘縮の発生率を最小限に抑えるために移植片と組織の界面での瘢痕化を低減することができる。これらの豊胸インプラントには、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。

【１７４７】

上述されたとおり、移植片の配置ミス（配置後の移植片の移動または遊走）は、非対称や乳房下部の襞下での移動など多様な合併症につながることがあり、患者の不満や矯正手術の主要な原因となっている。一実施例において、豊胸インプラントには繊維症促進剤または組成物で下面（例：腺下の豊胸インプラントについては胸筋に向き合う表面、または胸筋下の豊胸インプラントについては胸壁に向き合う表面）に被覆が施され、繊維形成を阻害する薬剤または組成物で別の表面（例：腺下の豊胸インプラントについては胸筋に向き合う表面、または胸筋下の豊胸インプラントについては胸壁に向き合う表面）に被覆が施される。このような被覆は直接、または希望する薬剤を含む対象ポリマー組成物を希望する表面周辺の組織へ浸潤、あるいは該組み合わせで行うことができる。この実施例には、豊胸インプラントの表面上の被膜化に関連する合併症を防ぐ一方で、繊維形成および豊胸インプラントが配置された解剖学的部位への定着を促進する（即ち豊胸インプラントを腺下または胸筋下の空間へと固定して移植片の遊走を防ぐ）という利点がある。繊維症を促進し豊胸用移植片の下（深い）面からの送達に適する薬剤の代表例には、生糸、ウール、シルカ、ブレオマイシン、ネオマイシン、タルカムパウダー、金属ベリリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、銅、サイトカイン（例：サイトカインは、骨形態形成タンパク質、脱塩類骨基質、TGFb、PDGF、VEGF、bFGF、TNFa、NGF、GM-CSF、IGF-1、IL-1-b、IL-8、IL-6、および成長ホルモンからなる基から選ばれる)、細胞増殖を刺激する薬剤（例：細胞増殖を刺激する薬剤は、デキサメタゾン、イソトレチノイン、17-bエストラジオール、エストラジオール、1-a-25 ジヒドロキ

シビタミンD_3、ジエチルスチルベストロール、シクロスポリンA、N（オメガ-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル（N（オメガ-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル））、およびすべてのレチノイン酸（ATRA）から選ばれる）のみならずそれらの類似体および誘導体が含まれる。繊維症促進剤を含有する組成物での下面の被覆に代わるまたはそれに追加するものとして、繊維誘発剤を含有する対象ポリマー組成物を、豊胸インプラントが基礎となる組織に並置される空間（外科手術で作られたポケットの基底部）に浸潤することができる。

【１７４８】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む豊胸インプラントを提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。豊胸インプラントと併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１７４９】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 豊胸インプラントに隣接する組織、(b) 豊胸インプラントと組織の界面周辺、(c) 豊胸インプラント周辺部位、(d) 豊胸インプラントを囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した豊胸インプラント周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を豊胸インプラントに隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に豊胸インプラントの表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 豊胸インプラントの移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)豊胸インプラントの移植直後に、豊胸インプラントおよび／または移植した豊胸インプラントを取り囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)豊胸インプラントが配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である - 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)豊胸インプラントを取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は移植全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１７５０】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、豊胸インプラントに隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１７５１】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB20219

0）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１７５２】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。豊胸インプラントは、多様な構成およびサイズから形成され、正確な投与量は移植サイズ、表面面積および設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１７５３】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１７５４】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１７５５】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１７５６】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラ

メーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１７５７】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１７５８】

(2) 顔面の移植片

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は顔面の移植片に隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。

【１７５９】

軟組織移植片は顔面の移植片となり得て、頬・中顔面部位または頬下部位（例：頬の移植）を含む。頬および頬下の増強は多くの場合、老齢化（例：頬の窩洞化および中顔面軟組織の下垂症）、中顔面の形成不全（皿状顔貌奇形）、外傷後および腫瘍後の切除による変形、および中度の片側顔面萎縮症に関連する明らかな変化が発生した場合に実施される。頬および頬下の増強はまた、頬の輪郭を劇的に高くしたり鋭角にするための美容目的でも実施することができる。頬・頬下の移植片の配置は多くの場合、顔面との調和の取れたバランスをさらに提供することで、皺切除および造鼻術の結果を高める。

【１７６０】

美容整形および再建の目的で使用できる、多数の顔面の移植片が存在する。例えば、顔面の移植片は、頬のふっくら感を回復し柔らかさを増すために、中顔面または顔面の頬下部位用に広い頭部と先細りした端部を有する涙型の薄い輪郭でもよい。米国特許第4,969,901号などを参照。顔面の移植片は、通常凹状の下面と凸状の上面を有する柔軟材から構成することができ、これが頬下部位の増強に使用される。米国特許第5,421,831号などを参照。顔面の移植片は、重複する組織に望ましい輪郭を提供する、薄い平面シェルおよびシムからなるモジュール状の人工器官でもよい。米国特許第5,514,179号などを参照。顔面の移植片は、組織の内植を促進するために、凹骨に面した裏面に平行・垂直の溝格子を有する成形用シリコンから構成することができる。米国特許第5,876,447号などを参照。顔面の移植片は、閉細胞、架橋の、シェルに形成される発泡ポリエチレンおよび人間の顔面に密接に適合する形状から構成することができる。米国特許第4,920,580号などを参照。顔面の移植片は、表皮の層を隔離するためのレーザー光を加え、それによって真皮を露出させ、真皮プラグを顔面皮膚の陥凹部位に挿入した後に、提供者の皮膚から該真皮プラグを採取する方法でもよい。米国特許第5,817,090号などを参照。顔面の移植片は、開細胞構造を有するシリコン-エラストマーから構成することができ、それによって層が硬化される前に該シリコンエストラマーが固体として表面に塗布される。米国特許第5,007,929号などを参照。顔面の移植片は、隣接ストラップで歯槽堤に固定される経骨性ボルト受容体から構成される、中空に穴のある下顎または上顎の人工歯根でもよい。米国特許第4,828,492号などを参照。

【１７６１】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤すると有効となる顔面の移植片には、市販の製品も含まれる。本発明の実行に適する市販の顔面の移植片には、下記が含まれる：Tissue Technologies, Inc.（カリフォルニア州サンフランシスコ）は、顔面の軟組織増強に使用される、柔らかく成形しやすい合成e-PTFEから製造されるUltraSoft-RC Facial Implantを販売している。TissueTechnologies, Inc.はまた、顔面野の軟組織増強用に適応した管状e-PTFEから製造される、ULTRASOFTも販売している。ImplanTechAssociatesからはBINDER SUBMALAR顔面の移植片、BINDER SUBMALAR II FACIAL IMPLANT、TERINOMALAR SHELL、COMBINED SUBMALAR SHELL、FLOWERS TEAR TROUGH移植片が、Alli

ed Biomedicalからは固体シリコンの顔面用・頬の移植片が、W.L. Gore & Associates, Incからは急速な組織混入を支える微小孔性ePTFEから製造されるSubcutaneous Augmentation Material（S.A.M.）および成形TRIMENSIONAL 3-D Implants など、多様な顔面の移植片が利用できる。

【１７６２】

これらの顔面の移植片は、治療薬の放出から恩恵を受けて、繊維拘縮の発生率を最小限に抑えるために移植片と組織の界面での瘢痕化を低減することができる。これらの顔面の移植片には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を包含する対象ポリマー組成物が顔面の移植部位、または移植が行われる部位に隣接する組織に浸潤すると、整形または再建目的で顔面に配置される顔面の移植片に反応した被膜拘縮を軽減または防止し、および／または移植部位周辺の感染を防止または軽減することができる。繊維形成阻害剤は、被膜拘縮、非対称、皮膚の陥凹形成、硬化、および反復外科処置（例：切開術、被膜摘除術、矯正手術および切除手術）の発生率を低下し、手術に対する患者の満足感を改善することができる。

【１７６３】

特定の設計機能に関係なく、顔面の移植片が美容整形または再建手術において効果を持つには、移植片が体内に正確に配置される必要がある。顔面の移植片は、手術後に遊走することがあり、移植片を基礎となる骨膜および骨組織にきちんと付着させることが重要である。顔面の移植片は、組織の内植を促進するために凹骨に面した裏面に平行・垂直の溝格子を有するものと記載されている。顔面の移植片の配置ミス（移植片配置後の移動または遊走）は、非対称につながることがあり、患者の不満と矯正手術の主要な原因となっている。一実施例において、顔面の移植片の下面（例：骨膜および骨に向き合う表面）には、繊維誘発剤または組成物で被覆が施され、繊維形成を阻害する薬剤または組成物で別の表面（例：皮膚および皮下組織に向き合う表面）に被覆が施される。このような被覆は直接、または希望する薬剤を含む対象ポリマー組成物を希望する表面周辺の組織へ浸潤、あるいは該組み合わせで行うことができる。この実施例には、移植片の表面上の被膜化に関連する合併症を防ぐ一方で、繊維形成および顔面の移植片が配置された解剖学的部位への定着を促進する（即ち顔面の移植片を基礎となる骨に固定して移植片の遊走を防ぐ）という利点がある。繊維症を促進し顔面の移植片の下（深い）面からの送達に適する薬剤の代表例には、絹糸、ウール、シルカ、ブレオマイシン、ネオマイシン、タルカムパウダー、金属ベリリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、銅、サイトカイン（例：サイトカインは、骨形態形成タンパク質、脱塩類骨基質、TGFb、PDGF、VEGF、bFGF、TNFa、NGF、GM-CSF、IGF-1、IL-1-b、IL-8、IL-6、および成長ホルモンからなる基から選択される)、細胞増殖を刺激する薬剤（例：細胞増殖を刺激する薬剤は、デキサメタゾン、イソトレチノイン、17-bエストラジオール、エストラジオール、1-a-25ジヒドロキシビタミンD_3、ジエチルスチルベストロール、シクロスポリンA、N（オメガ-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル（N（オメガ-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル）およびすべてのレチノイン酸（ATRA）から選択される）ならびにそれらの類似体および誘導体が含まれる。繊維症促進剤を含有する組成物による顔面の移植片の下面の被覆に代わるまたはそれに追加するものとして、繊維誘発剤を含有する対象ポリマー組成物を、顔面の移植片が基礎となる組織に並置される表面または空間（例：骨膜の表面）に隣接する組織に浸潤することができる。

【１７６４】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む顔面の移植片を提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。顔面の移植片と併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１７６５】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 顔面の移植片に隣接する組織、(b) 顔面の移植片と組織の界面周辺、(c) 顔面の移植片周辺部位、(d) 顔面の移植片

を囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した顔面の移植片周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を顔面の移植片に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に顔面の移植片の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 顔面の移植片の移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)顔面の移植片の移植直後に、顔面の移植片および／または移植した顔面の移植片を取り囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)顔面の移植片が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)顔面の移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は移植全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１７６６】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、顔面の移植片に隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１７６７】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１７６８】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。顔面の移植片は、多様な構成およびサイズから形成され、正確な投与量は移植サイズ、表面面積および設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１７６９】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^{2}であり得る。

【１７７０】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１７７１】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１７７２】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１７７３】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１７７４】

(3) 顎および下顎の移植片

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は顎または下顎の移植片に隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。対象となるポリマー組成物を移植部位周辺の組織に湿潤させることにより、整形または再生目的の移植に反応して起こる繊維拘縮を最小限に抑えるか、または予防することができる。

【１７７５】

多数の顎または下顎の移植片を、美容整形および再建の目的で使用することができる。例えば、顎の移植片は、半月の形状をし、左右対称に先細りして両側に端部を形成し、湾曲した突起面を外側の下顎表面に配置して自然な顎の輪郭を形成し顎を増強する、固体移植片でもよい。米国特許第4,344,191号などを参照。顎の移植片は、45度の対称軸を持つ固体の半月体でもよく、これは脂肪体を刺激するために顎の先端により柔らかく低いデュロメーター材を有する。米国特許第5,195,951号などを参照。顎の移植片は、下顎の不均整な骨表面と調和するために凹状の後面を持ち、自然な顎の輪郭を増強・提供する隆起のある凸状の前面でもよい。米国特許第4,990,160号などを参照。頤の移植片は、軟組織の内植を可能にする十分なサイズの空隙を有するポリテトラフルオロエチレンでできた多孔性の凸面をもつものでもよく、一方で、シリコンでできた凹面は骨組織の内植を実質的に予防するために無孔である。米国特許第6,277,150号などを参照。

【１７７６】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤すると有効となる顎または下顎の移植片には、市販の製品も含まれる。市販の顎または下顎の移植片の例には、下記が含まれる：Implant Tech AssociatesのTERINO EXTENDED ANATOMICAL 顎用移植片、GLASGOLDWAFER、FLOWERS MANDIBULAR GLOVE、MITTELMAN PRE JOWL-CHIN、GLASGOLD WAFER移植片ならびにその他のモデル、およびAlliedBiomedicalによる固体シリコン顎用移植片。

【１７７７】

瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を包含する対象ポリマー組成物が顎または下顎の移植部位、または移植が行われる部位に隣接する組織に浸潤すると、移植片と組織の界面における瘢痕化を軽減して被膜拘縮の発生を最小限に抑え、および／または移植部位周辺の感染を防止または軽減することができる。対象となるポリマー組成物を顎または下顎の移植部位周辺の組織に湿潤させることにより、整形または再建目的で顎または下顎に配置した移植片に反応して起こる繊維拘縮を最小限に抑えるか、防止することができる。繊維形成阻害剤は、被膜拘縮、非対称、皮膚の陥凹形成、硬化、および反復外科処置（例：切開術、被膜摘除術、矯正手術および切除手術）の発生率を低下し、手術に対する患者の満足感を改善することができる。

【１７７８】

特定の設計機能に関係なく、顎および下顎の移植片が美容整形または再建手術において効果を持つには、移植片が顔部内に正確に配置される必要がある。顎および下顎の移植片は、手術後に遊走することがあり、移植片を基礎となる骨膜および骨組織にきちんと付着させることが重要である。顎および下顎の移植片の配置ミス（移植片配置後の移動または遊走）は、非対称につながることがあり、患者の不満と矯正手術の主要な原因となっている。一実施例において、顎または下顎の移植片の下面（例：骨膜および下顎に向き合う表面）には、繊維症促進剤または組成物で被覆が施され、繊維症を阻害する薬剤または組成物で別の表面（例：皮膚および皮下組織に向き合う表面）に被覆が施される。このような被覆は直接、または希望する薬剤を含む対象ポリマー組成物を希望する表面周辺の組織へ浸潤、あるいは該組み合わせで行うことができる。この実施例には、移植片の表面上の被膜化に関連する合併症を防ぐ一方で、繊維形成および顎または下顎の移植片の基礎となる下顎への定着を促進する（即ち移植片を基礎となる下顎に固定して遊走を防ぐ）という利点がある。繊維症を促進し顎または下顎の移植片の下（深い）面からの送達に適する薬剤の代表例には、絹糸、ウール、シルカ、ブレオマイシン、ネオマイシン、タルカムパウダー、金属ベリリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、銅、炎症性サイトカイン（例：炎症性サイトカインは、骨形態形成タンパク質、脱塩類骨基質、TGFb、PDGF、VEGF、bFGF、TNFa、NGF、GM-CSF、IGF-1、IL-1-b、IL-8、IL-6、および成長ホルモンからなる基から選択される）、細胞増殖を刺激する薬剤（例：細胞増殖を刺激する薬剤は、デキサメタゾン、イソトレチノイン、17-bエストラジオール、エストラジオール、1-a-25ジヒドロキシビタミンD_3、ジエチルスチルベストロール、シクロスポリンA、N（オメガ-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル（N（オメガ-ニトロ-L

-アルギニンメチルエステル）およびすべてのレチノイン酸（ATRA）から選択される）ならびにそれらの類似体および誘導体が含まれる。繊維誘発剤を含有する組成物による顎または下顎の移植片の下面の被覆に代わるまたはそれに追加するものとして、繊維誘発剤を含有する対象ポリマー組成物を、移植片が基礎となる組織に並置される表面または空間（例：骨膜の表面）周辺の組織に浸潤することができる。

【１７７９】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む顎または下顎の移植片を提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。顎または下顎の移植片と併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１７８０】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 顎または下顎の移植片に隣接する組織、(b) 顎または下顎の移植片と組織の界面周辺、(c) 顎または下顎の移植片周辺部位、(d)顎または下顎の移植片を囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した顎または下顎の移植片周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を顎または下顎の移植片に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に顎または下顎の移植片の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 顎または下顎の移植片の移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)顎または下顎の移植片の移植直後に、顎または下顎の移植片および／または移植した顎または下顎の移植片を取り囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)顎または下顎の移植片が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e) 顎または下顎の移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は移植全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１７８１】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、顎または下顎の移植片に隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１７８２】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１７８３】
本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。顎または下顎の移植片は、多様な構成およびサイズから形成され、正確な投与量は移植サイズ、表面面積および設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１７８４】
単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１７８５】
別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１７８６】
本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１７８７】
単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10

$^{-7}$、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１７８８】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１７８９】

(4) 鼻の移植片

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は鼻の移植片に隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。対象となるポリマー組成物を移植部位周辺の組織に湿潤させることにより、整形または再生目的の移植に反応して起こる繊維拘縮を最小限に抑えるか、または予防することができる。

【１７９０】

多数の鼻の移植片は、本発明の実行における使用に適しており、整形および再建手術の目的で使用することができる。例えば、鼻の移植片は、正面からの外観および輪郭を向上させるために鼻筋への配置に適応した鼻筋支持体の端を定めるために、選択した側面の凹面上で伸張・輪郭矯正することができる。米国特許第5,112,353号などを参照。鼻の移植片は、軟シリコンを先端部に持つ砂時計型に構成された、実質的に高硬度のシリコンから構成することができる。米国特許第5,030,232号などを参照。鼻の移植片は、アリルアクリル疎水性モノマーである主成分と、架橋性モノマーである残りの材料、およびオプションとして、紫外線吸収成分および青色光吸収成分から構成される基から選ばれた一つまたは複数の追加成分から実質的に構成することができる。米国特許第6,528,602号などを参照。鼻の移植片は、繊維性組織を配置するため材料全体にわたり調整されたサイズでランダムに配分された気孔を有する、親水性の合成軟骨性材料から構成することができる。米国特許第4,912,141号などを参照。

【１７９１】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤すると有効となる鼻の移植片には、市販の製品も含まれる。本発明の実行において使用に適する市販の鼻の移植片の例には、Implant Tech AssociatesのFLOWERS DORSAL、RIZZO DORSAL、SHIRAKABE、およびDORSAL COLUMELLA鼻の移植片およびAllied Biomedicalの固体シリコン鼻の移植片がある。

【１７９２】

これらの鼻の移植片は、治療薬の放出から恩恵を受けて、繊維拘縮の発生率を最小限に抑えるために移植片と組織の界面での瘢痕化を低減することができる。これらの鼻の移植片には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を包含する対象ポリマー組成物が鼻の移植部位、または移植が行われる部位に隣接する組織に浸潤すると、整形または再建の目的で鼻に配置された移植片に反応する繊維拘縮を最小限に抑えるか、または予防することができる。繊維形成阻害剤は、被膜拘縮、非対称、皮膚の陥凹形成、硬化、および反復外科処置（例：切開術、被膜摘除術、矯正手術および切除手術）の発生率を低下し、手術に対する患者の満足感を改善することができる。

【１７９３】

特定の設計機能に関係なく、鼻の移植片が美容整形または再建手術において効果を持つには、移植片が顔部内に正確に配置される必要がある。鼻の移植片は、手術後に遊走することがあり、移植片を基礎となる軟骨および／または鼻の骨組織にきちんと付着させることが重要である。鼻の移植片の配置ミス（移植片配置後の移動または遊走）は、非対称につながることがあり、患者の不満と矯正手術の主要な原因となっている。一実施例において、鼻の移植片の下面（例：鼻軟骨および／または骨に向き合う表面）には、繊維誘発剤

または組成物で被覆が施され、繊維症を阻害する薬剤または組成物で別の表面（例：皮膚および皮下組織に向き合う表面）に被覆が施される。このような被覆は直接、または希望する薬剤を含む対象ポリマー組成物を希望する表面周辺の組織へ浸潤、あるいは該組み合わせで行うことができる。この実施例には、移植片の表面上の被膜化に関連する合併症を防ぐ一方で、繊維形成および鼻の移植片が基礎となる鼻軟骨または骨へと定着することを促進する（即ち移植片を基礎となる鼻の軟骨または骨に固定して遊走を防ぐ）という利点がある。繊維症を促進し鼻の移植片の下（深い）面からの送達に適する薬剤の代表例には、絹糸、ウール、シルカ、ブレオマイシン、ネオマイシン、タルカムパウダー、金属ベリリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、銅、炎症性サイトカイン（例：炎症性サイトカインは、骨形態形成タンパク質、脱塩類骨基質、TGFb、PDGF、VEGF、bFGF、TNFa、NGF、GM-CSF、IGF-1、IL-1-b、IL-8、IL-6、および成長ホルモンからなる基から選択される)、細胞増殖を刺激する薬剤（例：細胞増殖を刺激する薬剤は、デキサメタゾン、イソトレチノイン、17-bエストラジオール、エストラジオール、1-a-25ジヒドロキシビタミンD_3、ジエチルスチルベストロール、シクロスポリンA、N（オメガ-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル（N（オメガ-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル）およびすべてのレチノイン酸（ATRA）から選択される）ならびにそれらの類似体および誘導体が含まれる。繊維誘発剤を含有する組成物による鼻の移植片の下面の被覆に代わるまたはそれに追加するものとして、繊維誘発剤を含有する対象ポリマー組成物を、移植片が基礎となる組織に並置される表面または空間（例：鼻軟骨または骨の表面）周辺の組織に浸潤することができる。

【１７９４】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む鼻の移植片を提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。鼻の移植片と併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１７９５】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 鼻の移植片に隣接する組織、(b) 鼻の移植片と組織の界面周辺、(c) 鼻の移植片周辺部位、(d) 鼻の移植片を囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した鼻の移植片周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を鼻の移植片に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に鼻の移植片の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 鼻の移植片の移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)鼻の移植片の移植直後に、鼻の移植片および／または移植した鼻の移植片を取り囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)鼻の移植片が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)鼻の移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は移植全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１７９６】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、鼻の移植片に隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞な

ど）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１７９７】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１７９８】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまなな要因に依存する。鼻の移植片は、多様な構成およびサイズから形成され、正確な投与量は移植サイズ、表面面積および設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１７９９】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１８００】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１８０１】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまなな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周

辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１８０２】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１８０３】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１８０４】

(5) 唇の移植片

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は唇の移植片に隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。対象となるポリマー組成物を移植部位周辺の組織に湿潤させることにより、整形または再生目的の移植に反応して起こる繊維拘縮を最小限に抑えるか、または予防することができる。

【１８０５】

美容整形および再建の目的で使用できる、多数の唇の移植片が存在する。例えば、唇の移植片は、内部窩洞が縦方向に拡張することで軟組織を増強するための繊維性組織の内植が発生する、非生物分解性で膨張化・小繊維化されたポリテトラフルオロエチレンから構成することができる。米国特許第5,941,910号および第5,607,477号などを参照。唇の移植片は、粗く不均整な質感の表面をもつ、柔軟性・可鍛性・弾力性があり吸収性のない人工粒子から構成することができ、これは保持力がなく適合性のある生理学的な媒介物に分散される。米国特許第5,571,182号などを参照。

【１８０６】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤すると有効となる唇の移植片には、市販の製品も含まれる。本発明の実行において使用に適する市販の唇の移植片には、合成ePTFEからできた管状設計のTissue Technologies, Inc.（カリフォルニア州サンフランシスコ）のSOFTFORMがあり、Life Cell Corporation（ニュージャージー州ブランチバーグ）が販売するALLODERM シート（Allograft Dermal Matrix Grafts）も唇増強用の移植片として使用することができる。ALLODERMシートは非常に柔らかく、拡散方法で唇を簡単に増強する。W.L.Gore and Associates（デラウェア州ニューアーク）は、唇の移植片にも使用できるしっかりした移植可能な糸を販売している。

【１８０７】

瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬を包含する対象ポリマー組成物が唇の移植部位、または移植が行われる部位に隣接する組織に浸潤すると、移植片と組織の界面における瘢痕化を軽減して被膜拘縮の発生を最小限に抑え、および／または移植部位周辺の感染を防止または軽減することができる。対象となるポリマー組成物を移植部位周辺の組織に湿潤させることにより、整形または再建生目的で唇に配置される移植片に反応して起こる繊維

拘縮を最小限に抑えるか、または予防することができる。繊維形成阻害剤は、非対称、皮膚の陥凹形成、硬化および反復処置の発生率を低下させ、処置に対する患者の満足感を改善することができる。

【１８０８】

本発明の一実施例の範囲内で、唇の移植片は、一つの態様では繊維形成を阻害する組成物で被覆が施され、また別の態様では、繊維性組織の内植を促進する組成物または化合物で被覆が施される。このような被覆は直接、または希望する薬剤を含む対象ポリマー組成物を希望する表面周辺の組織へ浸潤、あるいは該組み合わせで行うことができる。この実施例には、移植片の表面上の繊維被膜化に関連する合併症を防ぐ一方で、隣接組織への唇の移植片の繊維形成および定着を促進するという利点がある。繊維症を促進し唇の移植片の下（深い）面からの送達に適する薬剤の代表例には、絹糸、ウール、シルカ、ブレオマイシン、ネオマイシン、タルカムパウダー、金属ベリリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、銅、炎症性サイトカイン（例：炎症性サイトカインは、骨形態形成タンパク質、脱塩類骨基質、TGFb、PDGF、VEGF、bFGF、TNFa、NGF、GM-CSF、IGF-1、IL-1-b、IL-8、IL-6、および成長ホルモンからなる基から選択される)、細胞増殖を刺激する薬剤（例：細胞増殖を刺激する薬剤は、デキサメタゾン、イソトレチノイン、17-bエストラジオール、エストラジオール、1-a-25ジヒドロキシビタミンD_3、ジエチルスチルベストロール、シクロスポリンA、N（オメガ-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル（N（オメガ-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル）およびすべてのレチノイン酸（ATRA）から選択される）ならびにそれらの類似体および誘導体が含まれる。繊維誘発剤を含有する対象ポリマー組成物による唇の移植片の下面への被覆に代わるまたはそれに追加するものとして、移植片が配置される唇に繊維誘発剤を含有する組成物を直接注射することができる。

【１８０９】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む唇の移植片を提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。唇の移植片と併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１８１０】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 唇の移植片に隣接する組織、(b) 唇の移植片と組織の界面周辺、(c) 唇の移植片周辺部位、(d) 唇の移植片を囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した唇の移植片周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を唇の移植片に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に唇の移植片の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 唇の移植片の移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)唇の移植片の移植直後に、唇の移植片および／または移植した唇の移植片を取り囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)唇の移植片が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)唇の移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は移植全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１８１１】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、唇の移植片に隣接

する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１８１２】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１８１３】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。唇の移植片は、多様な構成およびサイズから形成され、正確な投与量は移植サイズ、表面面積および設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１８１４】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１８１５】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１８１６】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができ

る。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１８１７】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^{2}であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１８１８】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１８１９】

(6) 胸筋の移植片

一つの態様では、対象となるポリマー組成物は胸筋の移植片に隣接する組織へ浸潤し得る。対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）が含まれる場合がある。対象となるポリマー組成物を移植部位周辺の組織に湿潤させることにより、整形または再生目的の移植に反応して起こる繊維拘縮を最小限に抑えるか、または予防することができる。

【１８２０】

繊維形成阻害剤と組み合わせて、整形および再建の目的で使用することのできる、多数の胸筋の移植片が存在する。例えば、胸筋の移植片は、端面でセクションに別れる多少凹のある断面部を有する単一の四角形体から構成することができる。米国特許第5,112,352号などを参照。胸筋の移植片は、ポリアクリルアミドおよびポリアクリルアミドの誘導体を含有するゲルまたは粘度液体を充填した、柔軟なエラストマーエンベロープから形成される中空シェルから構成することができる。米国特許第5,658,329号などを参照。

【１８２１】

本発明に従い、対象となるポリマー組成物が隣接する組織に浸潤すると有効となる胸筋の移植片には、市販の製品も含まれる。本発明での使用に適した市販の胸筋の移植片には、Allied Biomedicalの固体シリコン移植片がある。これらの胸筋の移植片は、治療薬の放出から恩恵を受けて、繊維拘縮の発生率を最小限に抑えるために移植片と組織の界面での瘢痕化を低減することができる。これらの胸筋の移植片には、移植部位周辺の感染を防止または低減する治療薬の放出も有効である。

【１８２２】

前述されたとおり、移植片の配置ミス（配置後の移植片の移動または遊走）は、非対称など多様な合併症につながることがあり、患者の不満や矯正手術の主要な原因となっている。一実施例において、胸筋の移植片の下面（例：胸壁に向き合う表面）には、繊維症促進剤または組成物で被覆が施され、繊維形成を阻害する薬剤または組成物で別の表面（例：胸筋に向き合う表面）に被覆が施される。このような被覆は直接、または希望する薬剤

を含む対象ポリマー組成物を希望する表面周辺の組織へ浸潤、あるいは該組み合わせで行うことができる。この実施例には、胸筋の移植片の表面上の被膜化に関連する合併症を防ぐ一方で、繊維形成および胸筋の移植片が配置された解剖学的部位への定着を促進する（即ち胸筋の移植片を胸筋下の空間へと固定して移植片の遊走を防ぐ）という利点がある。繊維症を促進し胸筋の移植片の下（深い）面からの送達に適する薬剤の代表例には、絹糸、ウール、シルカ、ブレオマイシン、ネオマイシン、タルカムパウダー、金属ベリリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、銅、サイトカイン（例：サイトカインは、骨形態形成タンパク質、脱塩類骨基質、TGFb、PDGF、VEGF、bFGF、TNFa、NGF、GM-CSF、IGF-1、IL-1-b、IL-8、IL-6、および成長ホルモンからなる基から選択される)、細胞増殖を刺激する薬剤（例：細胞増殖を刺激する薬剤は、デキサメタゾン、イソトレチノイン、17-bエストラジオール、エストラジオール、1-a-25ジヒドロキシビタミンD_3、ジエチルスチルベストロール、シクロスポリンA、N（オメガ-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル）およびすべてのレチノイン酸（ATRA）から選択される）ならびにそれらの類似体および誘導体が含まれる。繊維症促進剤を含有する組成物での下面の被覆に代わるまたはそれに追加するものとして、繊維誘発剤を含有する対象ポリマー組成物を、胸筋の移植片が基礎となる組織に並置される空間（外科手術で作られた胸筋下のポケットの基底部）に隣接する組織に浸潤することができる。

【１８２３】

一つの態様では、本発明は隣接する組織に移植される対象ポリマー組成物を含む胸筋の移植片を提供し、該ポリマー組成物は治療薬を含む場合がある（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）。胸筋の移植片と併用するさまざまな重合体および非重合体の送達システムを、すでに上記に記載した。

【１８２４】

高分子化合物は組成物を直接および／または間接的に (a) 胸筋の移植片に隣接する組織、(b) 胸筋の移植片と組織の界面周辺、(c) 胸筋の移植片周辺部位、(d) 胸筋の移植片を囲む組織の内部および／または上に塗布すると、移植した胸筋の移植片周辺で浸潤する場合がある。対象となるポリマー組成物を胸筋の移植片に隣接する組織に浸潤させる方法として、ポリマー組成物の送達が含まれる：(a)移植処理中に胸筋の移植片の表面（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）に、(b) 胸筋の移植片の移植の直前またはその間に組織表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）に、(c)胸筋の移植片の移植直後に、胸筋の移植片および／または移植した胸筋の移植片を取り囲む組織の表面（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）に、(d)胸筋の移植片が配置される解剖学的空間への組成物の局所塗布（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、マイクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し装置が挿入される部位に送達され得るその他の製剤）、(e)胸筋の移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射による、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は移植全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１８２５】

一つの態様によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一態様において、胸筋の移植片に隣接する組織に浸潤する対象ポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の一つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい血管の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞など）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち一つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減し得る。

【１８２６】
繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに(J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１８２７】
本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。胸筋の移植片は、多様な構成およびサイズから形成され、正確な投与量は移植サイズ、表面面積および設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１８２８】
単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2であり得る。

【１８２９】
別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１８３０】
本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位面積あたりの投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１８３１】
単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲であり得る。薬剤が塗布される対象の移植片または組織表面の単位面積あたりの抗感染薬投与（量）は、約0.01μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2であり得る。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメーターは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１８３２】
本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１８３３】
(7) 自家組織の移植片
一つの態様では、対象となるポリマー組成物は自家組織移植片の周辺組織へ浸潤しうる。対象となるポリマー組成物は、治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含みうる。自家組織移植片には、脂肪組織、自家脂肪移植片、皮膚移植片、皮膚または組織プラグ、筋肉組織弁、および細胞抽出移植片があり、これらに限定されない。脂肪組織移植片はまた、自家脂肪移植片、脂肪グラフト、遊離脂肪移動／移送、皮膚脂肪移植片、リポスカルプチャー、リポストラクチャー、唇の厚み修復、ミクロ脂肪注入および脂肪注射としても知られている。

【１８３４】
自家組織移植片は、美容整形手術および再建手術において、長年にわたり軟組織を増強するために使用されてきた。自家組織移植片は、例えば、軟組織部位の拡大（例：豊胸または陰茎の増強）、顔面瘢痕の最小化（例：ニキビ跡）、病気による顔面の大きさの改善（例：片側顔面萎縮）および、頬のこけや顔の線などの顔面の老齢化（例：シワ）を最小限に抑えるために使用することができる。注射可能なこれらの自家組織移植片は生物適合性があり、用途が広く安定性を持ち、持続性があって、外観が自然である。自家組織移植片には、組織または細胞を体内の一つの分野から切除し（例：胸部または大腿部からの過剰脂肪）、その後、再建または増強が必要な体内の別の分野に再移植されるという簡単な処置が関与する。自家組織は柔らかく、自然な感触である。自家軟組織移植片は、ファットまたは脂肪、皮膚組織、繊維芽細胞、筋肉組織またはその他の結合組織および関連細胞を含むがこれらに限定されない、多様な結合組織から構成することができる。自家組織移植片は、多様な欠陥を修正するために導入されるもので、免疫原性がなく、直ちに利用できて安価である。

【１８３５】
一つの態様では、自家組織移植片はファットまたは脂肪から構成することができる。脂肪組織の抽出および移植には、皮下層からの脂肪吸引、通常は吸引シリンジという方法による胸壁脂肪の吸引が関与し、その後、陥凹形成部を覆う皮下組織に注射される。自家脂肪は、体内表面の陥凹形成部に対する充填剤（例：身体上の欠陥または美容目的）として、またはその他の組織を保護する（例：手術後の神経根の保護）ために一般的に使用されている。脂肪グラフトはまた、圧力に対する感応性を防ぐために軟組織のパディングを必要とする、身体の隆起に対しても使用することができる。脂肪のパディングが欠如する場合、覆っている皮膚が骨に付着して、不快感、また疼痛にさえつながることがあり、例えばこれは、踵骨の足底部位に踵骨骨棘または骨突起が生じる（踵骨筋膜炎としても知られ

ている）場合に発生する。この場合には、脂肪グラフトが骨と皮膚の間に必要なパディングの介在物となる場合がある。例えば米国特許第5,681,561号では、体内に一旦移植された脂肪細胞の生存率を改善する同化ホルモン、アミノ酸、ビタミンおよび無機イオンを含有する自家脂肪グラフトについて述べている。

【１８３６】

別の態様においては、自家組移植片は、背中（例：広背筋の筋肉皮弁）または腹部（例：横腹直筋の筋肉皮弁またはTRAM皮弁）から通常由来する有茎皮弁から構成することができる。有茎皮弁はまた、臀部、大腿部または鼠径部から由来する場合もある。これらの皮弁は、体内から隔離され、その後、顕微鏡での処置を用いて血管を再付着することで移植される。これらの筋肉組織皮弁は、乳腺切除手術後の閉鎖および再建の手術で最も頻繁に使用される。筋肉組織皮弁に対するその他の一般的な閉鎖用途のいくつかには、頭部および頚部における欠陥の被覆、特に主要な頭部および頚部の癌切除によりできた欠陥があり、更なる用途には、乳腺切除術による変形以外の胸壁の欠陥の被覆がある。広背筋はまた、二分脊椎または髄膜脊髄瘤などの脊椎の先天性欠陥を閉鎖するために、腰椎の穿通枝を基にして、逆皮弁として使用することもできる。例えば、米国特許第5,765,567号では、乳房組織の再建に対する輪郭矯正または増大に使用することのできる皮膚の島をもつ組織皮弁という形での自家組織移植片を使った方法を説明する。組織皮弁は、遊離皮弁でも自然な血管茎を経由して付着される皮弁でもよい。

【１８３７】

別の態様においては、自家組織移植片は、美容整形上の増大を提供するために使用することのできる自家皮膚繊維芽細胞の懸濁液でもよい。次の米国特許番号5,858,390、5,665,372および5,591,444を参照。この米国特許第は、欠陥に隣接する真皮または皮下組織への自家皮膚繊維芽細胞の注射による、美容および審美上の皮膚欠陥の矯正方法を説明する。この方法で矯正できる典型的な欠陥には、シワ切除、皮膚線条、陥凹性瘢痕、非外傷性の皮膚の陥凹形成、尋常性座瘡、および口唇の形成不全がある。注入される繊維芽細胞は、被験者と組織適合性があり、タンパク質を含有しない媒体で一定期間、細胞培養系の通過によって膨張されたものである。

【１８３８】

別の態様においては、自家組織移植片は、表皮の層を隔離するためのレーザー光を加え、それによって真皮を露出させ、真皮プラグを顔面皮膚の陥凹形成部位に挿入した後に、提供者の皮膚から採取された該真皮プラグでもよい。米国特許第5,817,090号などを参照。この自家組織移植片は、ニキビ瘢痕の陥没やシワなどの顔面皮膚の陥没を治療するために使用することができる。皮膚グラフトはまた、皮膚剥離により表皮が除去された皮膚の陥没を矯正するために使用することもできる。

【１８３９】

（上述された）合成移植片のその他の種類と同様に、自家組織移植片もまた、遊走、押し出し、感染する傾向があり、また痛みを伴い変形する被膜拘縮の原因となることがある。治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染）を含む対象となるポリマー組成物の、自家組織移植片が存在または移植される部位の隣接組織への浸潤により、美容整形または再建の目的で体内に配置される自家組織移植片に反応した繊維拘縮を最小限に抑えるか、予防が可能であり、また移植部位の近傍の感染症を阻止または予防することができる。

【１８４０】

これらの自家組織移植片は、治療薬の放出から恩恵を受けて、繊維拘縮を最小限に抑えるために移植片と組織の界面での瘢痕化を低減することができる。これらの自家組織移植片は、移植部位周辺の感染性を予防または阻止する治療薬の放出による恩恵を受けることもできる。ある態様では、本発明は、対象となるポリマー組成物を隣接組織に浸潤させる自家組織移植片を提供し、対象となるポリマー組成物には治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬）を含めることができる。自家組織移植片に関連して使用される、多数のポリマーまたは非ポリマー送達システムが上記に記載されている。

【１８４１】

ポリマー組成物は、(a)自家組織移植片に隣接する組織、(b) 自家組織移植片と組織の界面の近傍、(c) 自家組織移植片の周辺部位、(d) 自家組織移植片の周囲組織の中および／または表面に直接および／または間接に組成物を塗布することにより、移植された自家組織移植片の周辺に浸潤することができる。対象となるポリマー組成物を自家組織移植片の隣接組織に浸潤させる方法には、次のポリマー組成物の送達が含まれる。(a)移植処置中に自家組織移植片の表面に（例：注入物質、ペースト、ゲルまたはメッシュとして）、(b) 自家組織移植片を移植する直前またはその間に、組織表面に（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュとして）、(c)自家組織移植片の移植直後に、自家組織移植片および／または移植片周辺の組織（例：注入物質、ペースト、ゲル、原位置で形成されるゲルまたはメッシュ）の表面に、(d)自家組織移植片が配置される解剖学的空間への組成物の局所適用（この実施例で特に有用なのは、数時間から数週間に及ぶ期間にわたり治療薬を放出する高分子担体の使用である- 液体、懸濁液、乳濁液、ミクロエマルジョン、ミクロスフェア、ペースト、ゲル、微粒子、スプレー、エアロゾル、固体移植片および、薬剤を放出し移植片が挿入される部位に送達できるその他の製剤）、(e)自家組織移植片を取り囲む組織への溶液、注入物、および徐放性製剤の皮内注射により、(f) 上述した方法の組み合わせによる塗布。併用療法（つまり、治療薬の併用および抗血栓薬や抗血小板薬の併用）を使用することもできる。あらゆる場合において、対象となるポリマー組成物は移植全体または一部の周辺組織に湿潤することができると理解されている。

【１８４２】

一つの様態によると、上記で説明されるあらゆる繊維形成阻害剤および／または抗感染薬は本発明の実践に使用することができる。本発明の一様態では、自家組織移植片の隣接組織に浸潤した対象となるポリマー組成物は、下記を含む繊維形成（または瘢痕化）の過程に対する4つの一般要素の1つまたは複数を阻害する薬剤を放出するように適応させることができる：新しい欠陥の形成（血管形成）、結合組織細胞（繊維芽細胞や平滑筋細胞）の遊走や増殖、細胞外基質（ECM）の蓄積、および再形成（繊維性組織の成熟および組織化）である。繊維形成（または瘢痕化）を構成する要素のうち1つまたは複数の要素を抑制することで、肉芽組織の過成長を阻害または低減しうる。

【１８４３】

繊維形成阻害剤の本発明への使用例には下記が含まれる：(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) タキサン（パクリタキセル、TAXOTEREおよびドセタキセルなど）、(C) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）といった細胞周期阻害剤のほか、(D)免疫調節薬（シロリムス、エベロリムス、タクロリムスなど）、(E) 熱性ショックタンパク質90拮抗薬（ゲルダナマイシンなど）、(F) HMGCoAレダクターゼ阻害剤（シンバスタチンなど）、(G)イノシン一リン酸塩脱水素酵素阻害剤（ミコノフェミコフェノール酸、1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3など）、(H) NF κ B阻害剤（Bay11-7082など）、(I) 抗真菌薬（スルコニゾールなど）、ならびに (J) p38 MAPキナーゼ阻害剤（SB202190）および上記の類似体ならびに誘導体。

【１８４４】

本発明に従って繊維形成を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。自家組織移植片は、多様な構成およびサイズから構成され、正確な投与量は移植のサイズ、表面面積および設計によっても異なる。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の化学療法的な全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、瘢痕化抑制剤はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間

～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１８４５】

単独または組み合わせで使用される典型的な繊維形成抑制剤は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の瘢痕化抑制剤の合計量（投与）は、約0.01 μg～10 μg、または約10 μg～10 mg、または約10 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、または約1000mg～2500 mgの範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり瘢痕化抑制剤投与（量）は、約0.01 μg/mm^2～1μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10 μg/mm^2～250μg/mm^2、または約250 μg/mm^2～1000 μg/mm^2、または約1000 μg/mm^2～2500μg/mm^2でありうる。

【１８４６】

別の態様によると、上記で説明されるすべての抗感染薬は本発明の実践に使用できる可能性がある。(A) アントラサイクリン（ドキソルビシンおよびミトキサントロンなど）、(B) フルオロピリミジン（5-FUなど）、(C) 葉酸拮抗薬（メトトレキサートなど）、(D) ポドフィロトキシン（エトポシドなど）、(E) カンプトセシン、(F) ヒドロキシウレア、および（G） 白金錯体（シスプラチンなど）が抗感染薬の例に含まれる。

【１８４７】

本発明に従って感染を防止または阻害するために本組成物から投与される薬物の投与量は、製剤の種類、治療部位の位置、および治療後の状態を含むさまざまな要因に依存する。しかしながら、この技術を適用する際には、一定の原則を適用することができる。薬物投与量は、（治療部位の）単位体積あたり投与量の関数として計算することができ、投与される薬物投与量合計は測定可能で、有効薬の適切な表面濃度を決定することができる。薬物は、一般に、単一の抗感染における全身投与の用途で用いられる濃度の数倍から、50%、20%、10%、5%、またさらには1%未満までの範囲の濃度で使用される。一定の態様において、抗感染薬はある期間有効濃度のポリマー組成物から放出され、該期間は移植周辺組織への浸潤時から測定でき、該範囲は1日未満～約180日にわたる。一般的に、放出期間は約1日未満～約180日間であり、約7日間～約14日間、約14日間～約28日間、約28日間～約56日間、約56日間～約90日間、約90日間～約180日間の範囲である。

【１８４８】

単独または組み合わせで使用される典型的な抗感染薬は、下記の投与ガイドラインに沿って投与すべきである。組成物の抗感染薬の合計量（投与）は、約0.01 μg～1 μg、または約1 μg～10 μg、または約10 μg～1 mg、または約1 mg～10 mg、または約10 mg～100mg、または約100 mg～250 mg、または約250 mg～1000 mg、の範囲でありうる。薬剤が塗布される対象の移植または組織表面の単位面積あたり抗感染薬投与(量) は、約0.01 μg/mm^2～1 μg/mm^2、または約1 μg/mm^2～10 μg/mm^2、または約10μg/mm^2～100 μg/mm^2、または約100 μg/mm^2～250 μg/mm^2、または約250μg/mm^2～1000 μg/mm^2でありうる。異なるポリマー組成物は異なる速度で抗感染薬を放出するため、上記の投与量のパラメータは、組成物からの薬物の放出速度との組み合わせで利用し、最低濃度約10^{-8}～10^{-7}、または約10^{-7}～10^{-6}、または約10^{-6}～10^{-5}、または約10^{-5}～10^{-4}の薬剤が組織表面で維持されるようにすべきである。

【１８４９】

本書で提供される議論に基づき、アントラサイクリン（例：ドキソルビシンまたはミトキサントロン）、フルオロピリミジン（例：5-フルオロウラシル）、葉酸拮抗薬（例：メトトレキサートおよび／またはポドフィロトキシン（エトポシド）は、組成物の抗菌作用を高めるために使用できることが、直ちに明白になるべきである。

【１８５０】

多数の軟組織移植片の例について上述してきたが、そのすべてが類似の設計機能を持ち、移植後の望ましくない類似組織反応の原因となっており、移植部位の領域に感染症を導入または助長する可能性がある。当業者にとっては、本書で特に引用されていない市販の軟組織移植片のみならず次世代および／または今後開発される市販の軟組織移植片製品も

また、本発明に基づき使用されることが予想され、またその使用に適していることが明らかでなければならない。審美上の移植片は、増強が体内の正確な解剖学的位置に実施されたことを保証するべく、極めて高い精度で配置されるべきである。審美上の移植片のすべてまたは一部が手術後に遊走したり、過剰な瘢痕組織の成長が移植片周囲に発生したり、あるいは／および移植部位の付近で感染症が発生して、これらの装置の性能低下につながることがある。移植片と組織の界面に隣接する組織内に対象となるポリマー組成物を浸潤させる軟組織移植片は、移植片の有効性および／または活性期間を高めるために使用することができる。軟組織移植片は、移植部位周辺の感染性を予防または阻止できる治療薬の放出による恩恵を受けることもできる。一つの態様では、本発明は対象となるポリマー組成物を隣接組織に浸潤させる軟組織移植片を提供し、対象となるポリマー組成物に治療薬（瘢痕化抑制剤および／または抗感染薬など）を含めることができる。軟組織移植片と併用する多数のポリマーまたは非ポリマー送達システムが上記に記載されている。これらの組成物には更に、造粒の過成長または繊維性組織が阻害または低減されるような1つまたは複数の繊維形成阻害剤を含めることが可能であり、および／または感染が阻害または予防されるような1つまたは複数の抗感染薬を含めることができる。

【１８５１】

本発明は、多様な態様および実施例で、下記の医療装置の移植方法を提供する：

1. 医療装置

一面において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、または vi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植。

【１８５２】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。

【１８５３】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その装置は血管内装置である。その装置は胃腸用ステントである。その装置は気管および気管支用ステントである。その装置は泌尿生殖器ステントである。その装置は耳鼻用ステントである。その装置は耳換気装置である。その装置は眼球内移植片である。その装置は血管グラフトである。その装置はフィルムまたはメッシュからなる。その装置は緑内障ドレナージ装置である。その装置は補綴の心臓弁またはその組成物である。その装置は陰茎の移植片である。その装置は気管内チューブまたは気管カニューレである。その装置は腹膜透析カテーテルである。その装置は中枢神経系シャントまたは圧力モニタリング装置である。その装置は下大静脈フィルターである。その装置は胃腸用装置である。その装置は中心静脈カテーテルである。その装置は補助人工心臓である。その装置は脊椎の移植片である。その装置は移植可能な電気装置である。その装置は移植可能なセンサーである。その装置は移植可能

なポンプである。および／またはその装置は軟組織移植片である。

【１８５４】

2. 血管内装置

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は血管内装置である）。

【１８５５】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。

【１８５６】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置はカテーテルである。その医療装置はバルーンカテーテルである。その医療装置はバルーンである。その医療装置はステントグラフトである。その医療装置はガイドワイヤーである。その医療装置はステントである。その医療装置は血管内ステントである。その医療装置は金属ステントである。その医療装置は重合体ステントである。その医療装置は生物分解性ステントである。その医療装置は非生物分解性ステントである。その医療装置は自己拡張式ステントである。その医療装置はバルーン拡張式ステントである。その医療装置は被覆ステントである。その医療装置は薬剤溶出ステントである。その医療装置は放射線不透過材料からなるステントである。その医療装置は音波発生材料からなるステントである。その医療装置はMRI反応材料からなるステントである。その医療装置は吻合による連結装置である。その医療装置は動脈対動脈吻合による連結装置である。その医療装置は静脈対動脈吻合による連結装置である。その医療装置は動脈対静脈吻合による連結装置である。その医療装置は動脈対合成グラフト吻合による連結装置である。その医療装置は合成グラフト対動脈吻合による連結装置である。その医療装置は静脈対合成グラフト吻合による連結装置である。その医療装置は合成グラフト対静脈吻合による連結装置である。その医療装置は血管クリップである。その医療装置は血管縫合である。その医療装置は血管クランプである。その医療装置は縫合装置である。その医療装置は吻合カプラーである。その医療装置は自動または修正縫合装置である。その医療装置はマイクロメカニカル吻合による連結装置である。その医療装置は縫合やステープルを使用せずに、標的血管内の孔やオリフィスへ移植片や血管の自動結合を促進する吻合結合装置である。その医療装置は、管状グラフト導管からなり、管状グラフト導管が標的血管から延長できるように標的血管の側壁に配置できる吻合結合装置である。その医療装置はフレーム形態の吻合カプラーである。その医療装置はリング形態の吻合カプラーである。その医療装置は再吸収可能な吻合結合装置である。その医療装置は生体吸収性のエラストマー物質からなる吻合カプラーである。その医療装置は、第一の血管をグラフト血管のある第二の血管に結合するために適応し

た吻合カプラーである。その医療装置は、第一の血管をグラフト血管のない第二の血管に結合するために適応した吻合カプラーである。その医療装置は、血管グラフトの設計に組み込まれた吻合カプラーである。その医療装置は、固定メカニズムを組み込む移植片からなる吻合カプラーである。その医療装置は、バイパスグラフトの末端部を二つの血管に固定するための圧縮可能・拡張可能なフィッティングからなる吻合カプラーである。その医療装置は、二つの血管を端端または端側の方法で結合するための一対の結合ディスク部材からなる吻合カプラーである。その医療装置は近位大動脈結合装置である。その医療装置は遠位冠動脈結合装置である。その医療装置は生体適合性物質で作成されたバイパス装置である。その医療装置は少なくとも部分的に金属または金属合金で作成されたバイパス装置である。その医療装置は少なくとも部分的に合成高分子で作成されたバイパス装置である。その医療装置は少なくとも部分的に天然由来の高分子で作成されたバイパス装置である。その医療装置は、近位の血管に直接結合させることができる管状構造からなる管状の吻合カプラーである。その医療装置は、遠位の血管に直接結合させることができる管状構造からなる管状の吻合カプラーである。その医療装置は、近位血管に結合される近位の端部と、バイパスグラフトに結合される遠位の端部がある管状の吻合カプラーである。その医療装置は、近位血管に固定するグラフト血管に結合される近位の端部と、遠位血管に結合される遠位の端部がある管状の吻合カプラーである。その医療装置は、端端吻合処置に適応した吻合による連結装置である。その医療装置は吻合ステントである。その医療装置は吻合スリーブである。その医療装置は、端側吻合処置に適応した吻合による連結装置である。その医療装置は単一管腔のバイパス装置である。その医療装置は複数管腔のバイパス装置である。その医療装置は、血液を元の血管からグラフト血管へと迂回させるためのシャントとして使用できる単一管状部分からなる吻合結合装置である。その医療装置は、複数の管状部分からなり、そのうち少なくとも1つの管状部分は元の血管と標的血管との間で血液を迂回させるためのシャントとして使用できる吻合結合装置である。その医療装置は、1つの管状部分からなり、その管状部分の1つまたは複数の端部は1つまたは複数の血管の端部または側面に挿入することもできる、吻合による連結装置である。その医療装置は、少なくとも装置の1つのアームをグラフト血管に結合できる複数管腔の吻合による連結装置である。その医療装置は、接合部位から伸びた3つ以上の管状アームを含めることができる吻合による連結装置である。その医療装置は複数管腔の吻合による連結装置であり、通常はT形をしている。その医療装置は複数管腔の吻合による連結装置であり、通常はY形をしている。その医療装置は、心臓の一部分から冠動脈へ直接的に血流をバイパスするチューブからなる吻合による連結装置である。その医療装置は、相互接続した管状の導管網からなる吻合による連結装置である。および、その医療装置は、縫合の必要なしに血管の境界面が提供される二つまたはそれ以上の終端のある構成の、交差する管腔によって流体伝達が提供される吻合による連結装置である。

【１８５７】

3. 胃腸用ステント

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植 (ここで、医療装置は胃腸用ステントである)。

【１８５８】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療

装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。

【１８５９】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は食道用ステントである。その医療装置は胆管ステントである。その医療装置は結腸ステントである。また、その医療装置は脾臓ステントである。

【１８６０】

4.　　気管ステントおよび気管支ステント

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は気管ステントまたは気管支ステントである)。

【１８６１】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８６２】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は気管ステントである。その医療装置は気管支ステントである。その医療装置は金属製気管ステントである。その医療装置は金属製気管支ステントである。その医療装置はポリマー製気管支ステントである。また、その医療装置はポリマー製気管支ステントである。

【１８６３】

5.　　泌尿生殖器ステント

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、または vi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は泌尿生殖器ステントである)。

【１８６４】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a

) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８６５】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は尿管ステントである。その医療装置は尿道ステントである。その医療装置は卵管ステントである。その医療装置は前立腺ステントである。その医療装置は金属製泌尿生殖器ステントである。また、その医療装置はポリマー製泌尿生殖器ステントである。

【１８６６】

6. 耳ステントおよび鼻ステント

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植 (ここで、医療装置は耳ステントまたは鼻ステントである)。

【１８６７】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８６８】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は涙管ステントである。その医療装置は耳管ステントである。その医療装置は鼻ステントである。また、その医療装置は副鼻腔ステントである。

【１８６９】

7. 耳換気チューブ

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑

制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は耳換気チューブである)。

【１８７０】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８７１】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置はグロメット形チューブである。その医療装置はTチューブである。その医療装置は中耳腔換気用チューブである。その医療装置はドレーンチューブである。その医療装置は鼓膜チューブである。その医療装置は耳鼻科用チューブである。その医療装置は鼓膜切開術用チューブである。その医療装置は人工耳管である。その医療装置は耳管人工器官である。およびその医療装置は耳管ステントである。

【１８７２】

8.　　眼球内移植片

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は眼球内移植片である)。

【１８７３】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８７４】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置はレ

ンズの不透明化を予防するための眼内レンズ装置である。その医療装置はポリメタクリル酸メチル眼内レンズである。その医療装置はシリコーン眼内レンズである。その医療装置は色消しレンズである。その医療装置は偽水晶体である。その医療装置は有水晶体レンズである。その医療装置は無水晶体レンズである。その医療装置は多焦点眼内レンズである。その医療装置は親水性および疎水性アクリル眼内レンズである。その医療装置は眼球内移植片である。その医療装置は光学レンズである。その医療装置はガス浸透性ハードレンズである。その医療装置は折りたたみ可能眼内レンズである。その医療装置は眼内ハードレンズである。その医療装置は視力障害の矯正用移植片である。その医療装置は、角膜の移植に併せて使用できるように適応した眼球内移植片である。また、その医療装置は、嚢外白内障摘出後の二次白内障の治療と併せて使用できるよう適応された眼球内移植片である。

【１８７５】

9. 肥厚性瘢痕またはケロイドの処置用医療装置

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は肥厚性瘢痕またはケロイドの処置用医療装置である)。

【１８７６】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８７７】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は、外部組織拡張装置からなる肥厚性瘢痕またはケロイドの処置用装置である。その医療装置は、マスク用の要素および瘢痕組織を圧迫するマスク用の要素からなる肥厚性瘢痕またはケロイドの処置用装置である。また、その医療装置は、皮膚の傷の真皮層および表皮層を互いに押し付けができるようにロック用の要素と掴むための構造からなる肥厚性瘢痕またはケロイドの処置用装置である。

【１８７８】

10. 血管グラフト

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は血管グラフトである)。

【１８７９】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８８０】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は血管外移植片である。その医療装置は血管内移植片である。その医療装置は、動脈瘤により損傷を受けた血管を交換するために適応された血管グラフトである。その医療装置は、内膜過形成により損傷した血管を交換するために適応された血管グラフトである。その医療装置は、血栓形成により損傷した血管を交換するために適応された血管グラフトである。その医療装置は血管へのアクセスを提供するために適応された血管グラフトである。その医療装置は、静脈の損傷または病変した領域を通る血流のための代替導管を提供するために適応された血管グラフトである。その医療装置は、動脈の損傷または病変した領域を通る血流のための代替導管を提供するために適応された血管グラフトである。その医療装置は合成バイパスグラフトである。その医療装置は大腿膝窩バイパスグラフトである。その医療装置は大腿部間バイパスグラフトである。その医療装置は腋窩大腿バイパスグラフトである。その医療装置は静脈グラフトである。その医療装置は末梢静脈グラフトである。その医療装置は冠静脈グラフトである。その医療装置は内胸動脈グラフトである。その医療装置は分岐血管グラフトである。その医療装置は管腔内グラフトである。また、その医療装置は補綴の血管グラフトである。

【１８８１】

11.　　血液透析アクセス装置

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植 (ここで、医療装置は血液透析アクセス装置である)。

【１８８２】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およ

びポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８８３】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は肺動静脈瘻グラフトである。医療装置は動静脈アクセスグラフトである。その医療装置は静脈カテーテルである。その医療装置は血管グラフトである。その医療装置は移植可能なポートである。また、その医療装置は動静脈シャントである。

【１８８４】

12. フィルムまたはメッシュからなる医療装置

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置はフィルムまたはメッシュからなる装置である）。

【１８８５】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療組織移植。

【１８８６】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は外科用バリアーである。その医療装置は外科用接着バリアーである。その医療装置は外科用シートである。その医療装置は外科用パッチである。その医療装置は外科用ラップである。その医療装置は血管用ラップである。その医療装置は血管周囲ラップである。その医療装置は外膜ラップである。その医療装置は外膜周囲用ラップである。その医療装置は外膜シートである。その医療装置は血管周囲用メッシュである。その医療装置は包帯である。その医療装置は液体包帯である。その医療装置は縫合剤である。その医療装置はガーゼである。その医療装置は織物である。その医療装置はテープである。その医療装置は外科用膜である。その医療装置はポリマー基質である。その医療装置は組織カバーである。その医療装置は外科用基質である。その医療装置は包膜である。また、その医療装置は組織カバーである。

【１８８７】

13. 緑内障ドレナージ装置

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は緑内障ドレナー

ジ装置である)。

【１８８８】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８８９】

一定の実施例において、医療装置はプレートおよびチューブからなる緑内障ドレナージ装置である。

【１８９０】

14.　　補綴の心臓弁またはその組成物

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植 (ここで、医療装置は補綴の心臓弁またはその組成物である)。

【１８９１】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８９２】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は機械的補綴の心臓弁である。その医療装置は生体心臓弁である。その医療装置は補綴の心臓弁を受けるための移植可能な環状リングである。その医療装置は、心臓弁人工器官を結合するための外側周辺テーパーネジのある縫合環である。また、その医療装置は機械的心臓弁用の縫合環である。

【１８９３】

15.　　陰茎の移植片

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置

が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は陰茎の移植片である)。

【１８９４】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８９５】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は柔軟性のあるロッドの陰茎移植片である。その医療装置はヒンジ付きロッドの陰茎移植片である。また、その医療装置はポンプにより膨張可能な陰茎移植片である。

【１８９６】

16.　　気管内チューブまたは気管カニューレ

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は気管チューブまたは気管カニューレである)。

【１８９７】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１８９８】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は気管内チューブである。その医療装置は単一の管腔付き気管内チューブである。その医療装

置は二つの管腔付き気管内チューブである。また、その医療装置は気管カニューレである。

【１８９９】

17.　腹膜透析カテーテル

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は腹膜透析カテーテルである)。

【１９００】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１９０１】

一定の実施例において、医療装置は薬剤を腹膜に送達するよう適応された腹膜透析カテーテルである。

【１９０２】

18.　中枢神経系シャントまたは圧力モニタリング装置

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は中枢神経系シャントまたは圧力モニタリングである)。

【１９０３】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１９０４】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は脳室胸膜シャントである。その医療装置は頚静脈シャントである。その医療装置は大静脈シャントである。その医療装置は脳室腹腔シャントである。その医療装置は胆嚢シャントである。その医療装置は腹膜シャントである。その医療装置は脳室外ドレナージ装置である。その医療装置は頭蓋内圧モニタリング装置である。その医療装置は硬膜パッチである。その医療装置は椎弓切除後硬膜外繊維化を予防するための移植片である。その医療装置は連続的くも膜下注入用装置である。その医療装置は脳内体液の排出に役立つドレナージシャントである。また、その医療装置は圧力モニタリング装置である。

【１９０５】

19.　　下大静脈フィルター

一定の実施例において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植 (ここで、医療装置は下大静脈フィルターである)。

【１９０６】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１９０７】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は血管フィルターである。その医療装置は血液フィルターである。その医療装置は静脈フィルターである。その医療装置は大静脈フィルターである。その医療装置は血栓フィルターである。その医療装置は抗移動フィルターである。その医療装置は経皮的フィルターシステムである。その医療装置は血管内トラップである。その医療装置は血管内フィルターである。その医療装置は血塊フィルターである。その医療装置は静脈フィルターである。また、その医療装置は血管フィルターである。

【１９０８】

20.　　胃腸用装置

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植 (ここで、医療装置は胃腸用装置である)。

【１９０９】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a

) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１９１０】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置はドレナージチューブである。その医療装置は栄養補給チューブである。その医療装置は門脈体静脈シャントである。その医療装置は腹水用シャントである。その医療装置は鼻腔チューブまたは経鼻的腸チューブである。その医療装置は胃瘻造設用または経皮的栄養補給チューブである。その医療装置は空腸造瘻術用内視鏡チューブである。その医療装置は人工肛門形成装置である。その医療装置は胆嚢Tチューブである。その医療装置は生検鉗子である。その医療装置は胆石除去装置である。その医療装置は内視鏡による逆行性胆管造影膵管造影装置である。その医療装置は拡張バルーンである。その医療装置は経腸栄養補給装置である。その医療装置はステントである。その医療装置は低収縮性装置である。その医療装置は仮想結腸内視装置である。その医療装置はカプセル内視鏡である。その医療装置は回収装置である。その医療装置は、胃腸管の内部を検査するために適応された胃腸用装置である。その医療装置は、胃腸管の洗浄または吸引用に適応された胃腸用装置である。その医療装置は人工肛門形成装置である。その医療装置は、胃腸出血抑制のために適応された機械的止血装置である。その医療装置は、遮断された胃腸管を洗浄するために適応された胃腸用装置である。その医療装置は、二つの身体システム間の伝達を提供する胃腸用装置である。その医療装置は門脈体静脈シャントである。また、その医療装置は拡張カテーテルである。

【１９１１】

21.　　中央静脈カテーテル

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植 (ここで、医療装置は中央静脈カテーテルである)。

【１９１２】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移

植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１９１３】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置はカフ付き中央静脈カテーテルである。その医療装置はカフなしの中央静脈カテーテルである。その医療装置はフランジ付き中央静脈カテーテルである。その医療装置はフランジなし中央静脈カテーテルである。その医療装置は循環系へのアクセスを提供するために適応された中央静脈カテーテルである。その医療装置は、循環系へのアクセスに複数の導管を提供するために適応された中央静脈カテーテルである。その医療装置は、長期使用の結果として感染を予防する手段からなる中央静脈カテーテルである。その医療装置は、感染の抑制手段を提供する装置との併用に適応でき、また、中央静脈カテーテルからの体液の回収に適応できる中央静脈カテーテルである。その医療装置は非経口栄養法カテーテルである。その医療装置は局所挿入の中央静脈カテーテルである。その医療装置は血流指向性先端バルーン付き肺動脈カテーテルである。また、その医療装置は長期の中央静脈アクセスカテーテルである。

【１９１４】

22.　　補助人工心臓

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は補助人工心臓である）。

【１９１５】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１９１６】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は左心補助循環装置である。その医療装置は右心補助循環装置である。その医療装置は両心補助循環装置である。その医療装置は補助人工心臓装置である。その医療装置は機械的補助装置である。その医療装置は補助人工心臓装置である。その医療装置は移植可能な心臓補助システムである。その医療装置は心臓補助ポンプである。また、その医療装置は心室内補助人工心臓装置である。

【１９１７】

23.　　脊椎の移植片

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置

が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は脊椎の移植片である)。

【１９１８】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１９１９】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。その医療装置は脊椎板である。その医療装置は脊椎移植片である。その医療装置は人口椎間円板である。その医療装置は椎間板移植片である。その医療装置は頸椎椎間板移植片である。その医療装置は椎間板である。その医療装置は脊髄用人工器官である。その医療装置は人工椎間板である。その医療装置は脊椎板内部人工器官である。その医療装置は椎間移植片である。その医療装置は移植可能な脊椎移植片である。その医療装置は移植可能な骨移植である。その医療装置は人工椎間板である。その医療装置は脊髄核移植片である。その医療装置は椎間板スペーサーである。その医療装置は固定用ケージである。その医療装置は固定バスケットである。その医療装置は固定用ケージ機器である。その医療装置は椎体間ケージである。その医療装置は椎体間移植片である。その医療装置は固定用ケージの固定装置である。その医療装置は骨固定装置である。その医療装置は固定安定化チャンバーである。その医療装置は固定骨プレートである。また、その医療装置は骨ねじである。

【１９２０】

24.　　電気装置

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は電気装置である)。

【１９２１】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以

下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１９２２】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。医療装置は神経刺激装置である、医療装置は脊髄刺激装置である、医療装置は脳刺激装置である、医療装置は迷走神経刺激装置である、医療装置は仙骨神経刺激装置である、医療装置は胃神経刺激装置である、医療装置は聴神経刺激装置である、医療装置は刺激を器官に送達する、医療装置は刺激を骨に送達する、医療装置は刺激を筋肉に送達する、医療装置は刺激を組織に送達する、医療装置は連続的くも膜下注入用装置である、医療装置は移植可能な電極である、医療装置は移植可能なパルス発生装置である、医療装置はリード線である、医療装置は刺激リード線である、医療装置は刺激カテーテルリード線である、医療装置は移植蝸牛刺激装置である、医療装置は微小刺激装置である、医療装置は電池式である、医療装置は無線周波式である、医療装置は電池式と無線周波式の両方である、医療装置は心臓律動管理装置である、医療装置は心臓ペーサーである、医療装置は移植可能な除頻拍除細動機システムである、医療装置は心臓リード線である、医療装置はペースメーカーリード線である、医療装置は心内膜リード線である、医療装置は電気的除細動／除細動機リード線である、医療装置は心外膜リード線である、医療装置は心外膜除細動機リード線である、医療装置はパッチ除細動機である、医療装置はパッチ除細動機リード線である、医療装置は電気的パッチである、医療装置は経静脈リード線である、医療装置は活性固定リード線である、医療装置は非活性固定リード線である、医療装置は検出用リード線である、医療装置は除細動機である、医療装置は移植可能なセンサーである、医療装置は左心補助循環装置である、医療装置はパルス発生装置である、医療装置はパッチリード線である、医療装置は電気的パッチである、医療装置は心臓刺激装置である、医療装置は電気的デバイス可能なセンサーである、医療装置は電気的デバイス可能なポンプである、医療装置は硬膜パッチである、医療装置は心室腹膜シャントである、医療装置は心室心房シャントである、医療装置は椎弓切除後の硬膜繊維形成を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は心臓律動異常を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は心房律動異常を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は伝導異常を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は心室リズム異常を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は疼痛を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は癲癇を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置はパーキンソン病を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は運動障害を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は肥満を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は鬱病を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は不安を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は聴力損失を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は潰瘍を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は深部静脈血栓を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は筋萎縮を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は関節硬直を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は筋痙攣を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は骨粗しょう症を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は脊柱側弯症を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は脊椎板の変性を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は脊髄損傷を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は泌尿器機能障害を処置または阻止するために適応している電気装置である

、医療装置は胃不全麻痺を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は悪性腫瘍を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置はくも膜炎を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は慢性疾患を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は偏頭痛を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は睡眠障害を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置は痴呆を処置または阻止するために適応している電気装置である、医療装置はアルツハイマー病を処置または阻止するために適応している電気装置である。

【１９２３】

25.　　センサー

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植 (ここで、医療装置はセンサーである)。

【１９２４】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１９２５】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。医療装置は血中または組織内糖度モニターである。医療装置は電解質センサーである。医療装置は血液濃度センサーである。医療装置は温度センサーである。医療装置はpHセンサーである。医療装置は光センサーである。医療装置は電流測定用センサーである。医療装置は圧力センサーである。医療装置はバイオセンサーである。医療装置は検出用トランスポンダーである。医療装置は歪センサーである。医療装置は磁気抵抗センサーである。医療装置は心臓センサーである。医療装置は呼吸センサーである。医療装置は聴覚センサーである。医療装置は代謝生成物センサーである。医療装置は機械的変化を検出するセンサーである。医療装置は物理的変化を検出するセンサーである。医療装置は電気化学の変化を検出するセンサーである。医療装置は磁気変化を検出するセンサーである。医療装置は促進変化を検出するセンサーである。医療装置は電離放射線の変化を検出するセンサーである。医療装置は音波の変化を検出するセンサーである。医療装置は化学的変化を検出するセンサーである。医療装置は薬剤濃度の変化を検出するセンサーである。医療装置はホルモンの変化を検出するセンサーである。医療装置は気圧の変化を検出するセンサーである。

【１９２６】

26.　　ポンプ

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポ

リマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置はポンプである）。

【１９２７】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１９２８】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。医療装置はインスリンの送達に適応しているポンプである。医療装置は麻酔剤の送達に適応しているポンプである。医療装置は化学療法薬の送達に適応しているポンプである。医療装置は不整脈抑制薬の送達に適応しているポンプである。医療装置は痙攣抑制薬の送達に適応しているポンプである。医療装置は鎮痙剤の送達に適応しているポンプである。医療装置は抗生物質の送達に適応しているポンプである。医療装置は宿主での変化が検出された場合にのみ薬剤の送達に適応しているポンプである。医療装置は薬剤の連続した緩慢な送出による送達に適応しているポンプである。医療装置は規定の服用量の薬剤を脈動により送達するのに適応しているポンプである。医療装置はプログラム可能な薬剤送達ポンプである。医療装置は薬剤の眼内への送達に適応しているポンプである。医療装置は薬剤の腹膜内への送達に適応しているポンプである。医療装置は薬剤の動脈内への送達に適応しているポンプである。医療装置は薬剤の心臓内への送達に適応しているポンプである。医療装置は移植可能な浸透圧ポンプである。医療装置は眼の薬物送達ポンプである。医療装置は計量方式である。医療装置は蠕動（ローラー）ポンプである。医療装置は電子駆動式ポンプである。医療装置はエラストマーポンプである。医療装置はバネ収縮式ポンプである。医療装置はガス駆動式ポンプである。医療装置は水圧ポンプである。医療装置はピストンに依存したポンプである。医療装置はピストンに依存しないポンプである。医療装置は調剤室である。医療装置は注入ポンプである。医療装置は受動型ポンプである。

【１９２９】

27.　　軟組織移植片

別の態様において、本発明は、下記を含む医療装置の移植方法を提供する：(a) 医療装置が、i) 繊維形成抑制剤、ii) 抗感染薬、iii) ポリマー、iv) 繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物、v)抗感染薬およびポリマーからなる組成物、またはvi) 繊維形成抑制剤、抗感染薬およびポリマーからなる組成物、を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置の移植（ここで、医療装置は軟組織移植片である）。

【１９３０】

随意的に、別の面で、以下の内容を提供する：以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および (b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a)医療装置が抗感

染薬を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および（b）宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置がポリマーを伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。以下を含む医療装置を移植する方法：(a) 医療装置が繊維形成抑制剤／抗感染薬およびポリマーからなる組成物を伴って移植されるまたは移植された宿主の組織浸潤、および(b) 宿主への医療装置移植。

【１９３１】

上述される各態様について、更に下記の1つまたは複数（例えばいずれか二つ）の特長を用いて発明方法による装置の使用に関する発明の定義がおこなえる。医療装置は審美インプラントである。医療装置は再建のための移植である。医療装置は豊胸手術である。医療装置はシリコーンからなる豊胸手術である。医療装置は生理食塩水からなる豊胸手術である。医療装置は顔面用の移植片である。医療装置は顎の移植片である。医療装置は下顎の移植片である。医療装置は唇の移植片である。医療装置は鼻の移植片である。医療装置は頬の移植片である。医療装置は胸筋の移植片である。医療装置は臀部の移植片である。医療装置は自家組織移植片である。医療装置は脂肪組織からなる自家組織移植片である。医療装置は自家脂肪組織からなる自家組織移植片である。医療装置は皮膚移植片からなる自家組織移植片である。医療装置は皮膚プラグからなる自家組織移植片である。医療装置は組織プラグからなる自家組織移植片である。医療装置は筋肉組織弁からなる自家組織移植片である。医療装置は有茎皮弁からなる自家組織移植片である。医療装置は有茎皮弁からなり、該有茎皮弁が背部、腹部、臀部、大腿部、または鼠径部からのものである自家組織移植片である。医療装置は、細胞抽出移植片からなる自家組織移植片である。医療装置は自家皮膚繊維芽細胞の懸濁液からなる自家組織移植片である。医療装置は組織充填剤である。医療装置は脂肪移植である。

【１９３２】

本発明は、多様な態様および実施例で、外科用接着を予防する下記の方法を提供する：一つの態様において、本発明により、被覆された組織を提供する必要がある部位に、組織反応型の高分子組成物を送達し、繊維形成阻害剤を被覆された組織に送達することを含む、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９３３】

別の態様において、本発明により、椎弓切除後の患者の硬膜スリーブと脊椎傍筋肉組織の間に外科用接着を防ぐ組成物を送達することを含む、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９３４】

別の態様において、本発明により、患者の椎弓切除部位の脊髄神経を外科用接着を防ぐ組成物で被覆することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９３５】

別の態様において、本発明により、患者の椎弓切除部位にある脊髄神経周囲の組織に、外科用接着を防ぐ組成物を浸潤させることからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９３６】

別の態様において、本発明により、患者の椎間板切除手術の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９３７】

別の態様において、本発明により、患者の顕微鏡下ヘルニア摘出術の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９３８】

別の態様において、本発明により、患者の（脳）神経外科手術の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９３９】

別の態様において、本発明により、患者の脊髄外科手術の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を浸潤させることからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９４０】

別の態様において、本発明により、患者の硬膜外組織の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９４１】

別の態様において、本発明により、患者の硬膜組織の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９４２】

別の態様において、本発明により、患者の必要な婦人科部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９４３】

別の態様において、本発明により、患者の必要な骨盤側壁の組織表面に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９４４】

別の態様において、本発明により、患者の必要な腹膜腔に外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９４５】

別の態様において、本発明により、患者の必要な骨盤腔に外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９４６】

別の態様において、本発明により、患者の必要な開腹部位に外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９４７】

別の態様において、本発明により、患者の必要な内視鏡手術部位に外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９４８】

別の態様において、本発明により、患者のヘルニア修復の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９４９】

別の態様において、本発明により、患者の胆嚢摘出術の必要な部位に外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９５０】

別の態様において、本発明により、患者の心臓手術の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９５１】

別の態様において、本発明により、患者の心臓移植手術の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９５２】

別の態様において、本発明により、患者の心臓血管修復の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９５３】

別の態様において、本発明により、患者の心臓弁交換の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。

【１９５４】

別の態様において、本発明により、患者の心膜手術の必要な部位に外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用心膜接着を予防する方法を提供する。

【１９５５】
別の態様において、本発明により、患者の整形外科用処置の必要な部位に外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。
【１９５６】
別の態様において、本発明により、患者の断裂した靱帯の必要な部位に外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。
【１９５７】
別の態様において、本発明により、患者の関節損傷の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。
【１９５８】
別の態様において、本発明により、患者の腱損傷の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。
【１９５９】
別の態様において、本発明により、患者の軟骨損傷の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。
【１９６０】
別の態様において、本発明により、患者の筋肉損傷の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。
【１９６１】
別の態様において、本発明により、患者の神経損傷の必要な部位に、外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。
【１９６２】
別の態様において、本発明により、患者の美容整形外科処置の必要な部位に外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。
【１９６３】
別の態様において、本発明により、患者の再建外科処置の必要な部位に外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。
【１９６４】
別の態様において、本発明により、患者の豊胸手術の必要な部位に外科用接着を防ぐ組成物を送達することからなる、外科用接着を予防する方法を提供する。
【１９６５】
ここで説明されている外科的接着を予防する方法は、さらに下記の1つ、二つ、またはそれ以上の特徴により定義することもできる：組成物は医療用移植片の配置とともに送達される。組成物は医療用移植片の配置とともに送達され、その組成物は医療用移植片の隣接組織に配置される。組成物は医療用移植片の配置とともに送達され、その組成物は医療用移植片の上に配置される。組成物は内視鏡により送達される。組成物は針から送達される。組成物はカテーテルから送達される。組成物は手術時に送達される。組成物は蛍光透視法の誘導を使用して送達される。
【１９６６】
本発明は、多様な態様および実施例で、炎症性の関節炎を治療する下記の方法も提供する：
1つの態様において、本発明により、患者に必要な治療薬の組成を患者に送達することからなる、炎症性の関節炎の治療法を提供する。この組成には、a)高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、b) 繊維形成抑制剤を含む。
【１９６７】
別の態様において、本発明により、患者に必要な治療薬の組成を患者に送達することからなる、炎症性の関節炎の予防方法を提供する。この組成には、高分子および繊維形成抑制剤が含まれる。
【１９６８】
別の態様において、本発明により、患者に必要な治療薬の組成を患者に送達することか

らなる、変形性関節症の治療法を提供する。この組成には、高分子および繊維形成抑制剤が含まれる。

【１９６９】

別の態様において、本発明により、患者に必要な治療薬の組成を患者に送達することからなる、変形性関節症の予防法を提供する。この組成には、高分子および繊維形成抑制剤が含まれる。

【１９７０】

別の態様において、本発明により、患者に必要な治療薬の組成を患者に送達することからなる、原発性変形性関節症の治療法を提供する。この組成には、高分子および繊維形成抑制剤が含まれる。

【１９７１】

別の態様において、本発明により、患者に必要な治療薬の組成を患者に送達することからなる、原発性変形性関節症の予防法を提供する。この組成には、高分子および繊維形成抑制剤が含まれる。

【１９７２】

別の態様において、本発明により、患者に必要な治療薬の組成を患者に送達することからなる、後発性変形性関節症の治療法を提供する。この組成には、高分子および繊維形成抑制剤が含まれる。

【１９７３】

別の態様において、本発明により、患者に必要な治療薬の組成を患者に送達することからなる、後発性変形性関節症の予防法を提供する。この組成には、高分子および繊維形成抑制剤が含まれる。

【１９７４】

別の態様において、本発明により、患者に必要な治療薬の組成を患者に送達することからなる、リウマチ様関節炎の治療法を提供する。この組成には、高分子および繊維形成抑制剤が含まれる。

【１９７５】

別の態様において、本発明により、患者に必要な治療薬の組成を患者に送達することからなる、リウマチ様関節炎の予防方法を提供する。この組成には、高分子および繊維形成抑制剤が含まれる。

【１９７６】

ここで説明されている炎症性の関節炎を治療する方法は、更に下記の1つ、二つ、またはそれ以上の特徴により定義することができる：組成物は静脈注射により送達される。組成物は経口投与により送達される。組成物は皮下注射により送達される。組成物は筋肉注射により送達される。組成物は関節内注射により送達される。

【１９７７】

本発明は、多様な態様および実施例で、下記の肥厚性瘢痕またはケロイドの治療方法を提供する：

1つの態様において、本発明により、患者に必要なa)繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、肥厚性瘢痕を治療する方法を提供する。

【１９７８】

別の態様において、本発明により、患者に必要なa) 繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、ケロイドを治療する方法を提供する。

【１９７９】

特定の実施例において、薬剤または組成物は瘢痕またはケロイドに直接注入される。その他の特定の実施例において、薬剤または組成物は一般的に瘢痕またはケロイドに塗布さ

れる。
【１９８０】
本発明は、多様な態様および実施例で、下記の軟骨の喪失を低減する方法も提供する：
1つの態様において、本発明により、患者に必要なa)繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、関節損傷後の軟骨の喪失を低減する方法を提供する。
【１９８１】
別の態様において、本発明により、患者に必要なa) 繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、関節損傷後の軟骨の喪失を予防する方法を提供する。
【１９８２】
別の態様において、本発明により、患者に必要なa) 繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、十字靱帯断裂後の軟骨の喪失を低減する方法を提供する。
【１９８３】
別の態様において、本発明により、患者に必要なa) 繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、十字靱帯断裂後の軟骨の喪失を予防する方法を提供する。
【１９８４】
別の態様において、本発明により、患者に必要なa) 繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、半月靱帯断裂後の軟骨の喪失を低減する方法を提供する。
【１９８５】
別の態様において、本発明により、患者に必要なa) 繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、半月靱帯断裂後の軟骨の喪失を予防する方法を提供する。
【１９８６】
一定の実施例において、薬剤または組成物は関節内注射により送達される。
【１９８７】
本発明は、多様な態様および実施例で、下記の血管疾患の治療方法を提供する：
1つの態様において、本発明により、患者に必要なa)繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、血管疾患を治療する方法を提供する。一定の実施例においては、薬剤または組成物は血管周囲に送達される。
【１９８８】
別の態様において、本発明により、患者に必要なa) 繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、狭窄を治療する方法を提供する。一定の実施例においては、薬剤または組成物は血管周囲に送達される。
【１９８９】
別の態様において、本発明により、患者に必要なa) 繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、再狭窄を治療する方法を提供する。一定の実施例においては、薬剤または組成物は血管周囲に送達される。

【１９９０】
別の態様において、本発明により、患者に必要なa) 繊維形成抑制剤、または b) 次のものからなる組成物：i) 繊維形成抑制剤および ii) 高分子および／または原位置で高分子を形成する化合物、を患者に送達することからなる、アテローム性動脈硬化症を治療する方法を提供する。一定の実施例においては、薬剤または組成物は血管周囲に送達される。
【１９９１】
本発明は、多様な様態および実施例において、i) 繊維形成阻害薬、および ii) 高分子または原位置で高分子を形成する化合物、からなる組成物を提供する。
【１９９２】
方法と組成物に関する追加的特徴
また、前述の各様態では、以下の1つまたは複数（例えば、任意の二つなど）の特徴を、繊維形成阻害薬に関して本発明をさらに定義するために使用することができ、これらの特徴は前述の任意の1つまたは複数の装置と組み合わせることができる（例えば、前述のある態様は、前述の装置によりさらに定義され、また以下のようにさらに定義される）：繊維形成阻害薬は細胞再生を阻害する。繊維形成阻害薬は血管形成を阻害する。繊維形成阻害薬は繊維芽細胞の遊走を阻害する。繊維形成阻害薬は繊維芽細胞の増殖を阻害する。繊維形成阻害薬は細胞外基質の沈着を阻害する。繊維形成阻害薬は組織の再造形を阻害する。繊維形成阻害薬は血管形成阻害剤である。繊維形成阻害薬は5-リポキシゲナーゼ阻害剤または拮抗薬である。繊維形成阻害薬はケモカイン受容体拮抗薬である。繊維形成阻害薬は細胞周期阻害剤である。繊維形成阻害薬はタキサンである。繊維形成阻害薬は微小管阻害薬である。繊維形成阻害薬はパクリタキセルである。繊維形成阻害薬はパクリタキセルではない。繊維形成阻害薬はパクリタキセルの類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はビンカアルカロイドである。繊維形成阻害薬はカンプトセシンまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はポドフィロトキシンである。繊維形成阻害薬はポドフィロトキシンであり、そこでポドフィロトキシンはエトポシドまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はアントラサイクリンである。繊維形成阻害薬はアントラサイクリンであり、そこでアントラサイクリンはドキソルビシンまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はアントラサイクリンであり、そこでアントラサイクリンはミトキサントロンまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬は白金化合物である。繊維形成阻害薬はニトロソウレアである。繊維形成阻害薬はニトロイミダゾールである。繊維形成阻害薬は葉酸拮抗薬である。繊維形成阻害薬はシチジン類似体である。繊維形成阻害薬はフルオロピリミジン類似体である。繊維形成阻害薬はプリン類似体である。繊維形成阻害薬はナイトロジェンマスタードまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はヒドロキシウレアである。繊維形成阻害薬はマイトマイシンまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はアルキル・スルフォン酸塩である。繊維形成阻害薬はベンズアミドまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はニコチンアミドまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はハロゲン化糖またはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はDNAアルキル化剤である。繊維形成阻害薬は微小管阻害薬である。繊維形成阻害薬は微小管阻害薬である。繊維形成阻害薬はトポイソメラーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はDNA切断剤である。繊維形成阻害薬は代謝拮抗剤である。繊維形成阻害薬はアデノシン・デアミナーゼを阻害する。繊維形成阻害薬はプリン環合成を阻害する。繊維形成阻害薬はヌクレオチド転換阻害剤である。繊維形成阻害薬はヒドロ葉酸の還元を阻害する。繊維形成阻害薬はチミジン一リン酸を抑止する。繊維形成阻害薬はDNA損傷を引き起こす。繊維形成阻害薬はDNA挿入剤である。繊維形成阻害薬はRNA合成阻害剤である。繊維形成阻害薬はピリミジン合成阻害剤である。繊維形成阻害薬はリボヌクレオチド合成または機能を阻害する。繊維形成阻害薬はチミジン一リン酸合成または機能を阻害する。繊維形成阻害薬はDNA合成を阻害する。繊維形成阻害薬はDNA付加物形成を引き起こす。繊維形成阻害薬はタンパク質合成を阻害する。繊維形成阻害薬は微小管機能を阻害する。繊維形成阻害薬はサイクリン依存性タンパク質キナーゼ阻害剤

である。繊維形成阻害薬は上皮細胞増殖因子キナーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はエラスターゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はXa因子阻害剤である。繊維形成阻害薬はファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はフィブリノゲン拮抗薬である。繊維形成阻害薬はグアニル酸シクラーゼ刺激剤である。繊維形成阻害薬は熱ショックタンパク質90拮抗薬である。繊維形成阻害薬は熱ショックタンパク質90拮抗薬であり、ここでショックタンパク質90拮抗薬はゲルダナマイシンまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はグアニル酸シクラーゼ刺激剤である。繊維形成阻害薬はHMGCoAレダクターゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はHMGCoAレダクターゼ阻害剤であり、ここでHMGCoAレダクターゼ阻害剤はシンバスタチンまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はヒドロオロチン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はIKK2阻害剤である。繊維形成阻害薬はIL-1拮抗薬である。繊維形成阻害薬はICE拮抗薬である。繊維形成阻害薬はIRAK拮抗薬である。繊維形成阻害薬はIL-4拮抗薬である。繊維形成阻害薬は免疫調整薬である。繊維形成阻害薬はシロリムスまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はシロリムスではない。繊維形成阻害薬はエベロリムスまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はタクロリムスまたはその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はタクロリムスではない。繊維形成阻害薬はバイオリムスかその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はトレスペリムスかその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はオーラノフィンかその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬は27-0-デメチルラパマイシンかその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はグスペリムスかその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はピメクロリムスかその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はABT-578かその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はイノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤である。繊維形成阻害薬はIMPDH阻害剤であり、ここでIMPDH阻害剤はミコフェノール酸かその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はIMPDH阻害剤であり、ここでIMPDH阻害剤は1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3かその類似体または誘導体である。繊維形成阻害薬はロイコトリエン阻害剤である。繊維形成阻害薬はMCP-1拮抗薬である。繊維形成阻害薬はMMP阻害剤である。繊維形成阻害薬はNFκB阻害剤である。繊維形成阻害薬はNFκB阻害剤であり、ここでNFκB阻害剤はBay11-7082である。繊維形成阻害薬はNO拮抗薬である。繊維形成阻害薬はp38 MAPキナーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はp38 MAPキナーゼ阻害剤であり、ここでp38MAPキナーゼ阻害剤はSB 202190である。繊維形成阻害薬はホスホジエステラーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はTGFβ阻害剤である。繊維形成阻害薬はトロンボキサンA2拮抗薬である。繊維形成阻害薬はTNFα拮抗薬である。繊維形成阻害薬はTACE阻害剤である。繊維形成阻害薬はチロシンキナーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はビトロネクチン阻害剤である。繊維形成阻害薬は繊維芽細胞増殖因子阻害剤である。繊維形成阻害薬はタンパク質キナーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はPDGF受容体キナーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬は内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はレチノイン酸受容体拮抗薬である。繊維形成阻害薬は血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はフィブリノゲン拮抗薬である。繊維形成阻害薬は抗真菌薬である。繊維形成阻害薬は抗真菌薬であり、ここで抗真菌薬はスルコニゾールである。繊維形成阻害薬はビスフォスフォネートである。繊維形成阻害薬はホスホリパーゼA1阻害剤である。繊維形成阻害薬はヒスタミンH1/H2/H3受容体拮抗薬である。繊維形成阻害薬はマクロライド系抗生物質である。繊維形成阻害薬はGPIIb/IIIa受容体拮抗薬である。繊維形成阻害薬はエンドセリン受容体拮抗薬である。繊維形成阻害薬はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体拮抗薬である。繊維形成阻害薬はエストロゲン受容体薬である。繊維形成阻害薬はソマストスタチン類似体である。繊維形成阻害薬はニューロキニン1拮抗薬である。繊維形成阻害薬はニューロキニン3拮抗薬である。繊維形成阻害薬はVLA-4拮抗薬である。繊維形成阻害薬は破骨細胞阻害剤である。繊維形成阻害薬はDNAトポイソメラーゼATP加水分解阻害剤である。繊維形成阻害薬はアンギオテンシンI変換酵素阻害剤である。繊維形成阻害薬はアンギオテンシンII拮抗薬である。繊維形成阻害薬はエンケファリナーゼ阻害剤である。繊維形成阻害薬はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ作動薬インスリン増感剤である。繊

維形成阻害薬はタンパク質キナーゼC阻害剤である。繊維形成阻害薬はROCK（Rhoキナーゼ）阻害剤である。繊維形成阻害薬はCXCR3阻害剤である。繊維形成阻害薬はItk阻害剤である。繊維形成阻害薬は細胞質型ホスホリパーゼA_2α阻害剤である。繊維形成阻害薬はPPAR作動薬である。繊維形成阻害薬は免疫抑制剤である。繊維形成阻害薬はErb阻害剤である。繊維形成阻害薬はアポトーシス作動薬である。繊維形成阻害薬はリポコルチン作動薬である。繊維形成阻害薬はVCAM-1拮抗薬である。繊維形成阻害薬はコラーゲン拮抗薬である。繊維形成阻害薬はα2インテグリン拮抗薬である。繊維形成阻害薬はTNFα阻害剤である。繊維形成阻害薬は酸化窒素阻害剤である。繊維形成阻害薬はカテプシン阻害剤である。繊維形成阻害薬は抗炎症薬ではない。繊維形成阻害薬はステロイドではない。繊維形成阻害薬は糖質コルチコステロイドではない。繊維形成阻害薬はデキサメタゾンではない。繊維形成阻害薬はベクロメサゾンではない。繊維形成阻害薬はプロピオン酸ではない。繊維形成阻害薬は抗感染薬ではない。繊維形成阻害薬は抗生物質ではない。および／または繊維形成阻害薬は抗真菌薬ではない。

【１９９３】

また、前述の各様態では、以下の1つまたは複数（例えば、任意の二つなど）の特徴を、抗感染薬に関して本発明をさらに定義するために使用することができ、これらの特徴は前述の任意の1つまたは複数の装置と組み合わせることができる（例えば、前述のある態様は、前述の装置によりさらに定義され、また以下のようにさらに定義される）：抗感染薬はアントラサイクリンである。抗感染薬はドキソルビシンである。抗感染薬はミトキサントロンである。抗感染薬はフルオロピリミジンである。抗感染薬は5-フルオロウウラシル(5-FU) である。抗感染薬は葉拮抗薬である。抗感染薬はメトトレキサートである。抗感染薬はポドフィロトキシンである。抗感染薬はエトポシドである。抗感染薬はカンプトセシンである。抗感染薬はヒドロキシウレアである。抗感染薬は白金錯体である。および／または抗感染薬はシスプラチンである。組成物はさらに選択的に抗血栓剤を含むことができる。

【１９９４】

また、前述の各様態では、以下の1つまたは複数（例えば、任意の二つなど）の特徴を、ポリマーに関して本発明をさらに定義するために使用することができ、これらの特徴は前述の任意の1つまたは複数の装置、繊維形成阻害薬および抗感染薬と組み合わせることができる（例えば、前述のある態様は、特定の装置および特定の繊維形成阻害薬によりさらに定義され、また以下のようにさらに定義される）：ポリマーは自然発生ポリマーからなる反応物質から形成される。ポリマーはタンパク質からなる反応物質から形成される。ポリマーは炭水化物からなる反応物質から形成される。ポリマーは生分解性ポリマーからなる反応物質から形成される。ポリマーは非生分解性ポリマーからなる反応物質から形成される。ポリマーはコラーゲンからなる反応物質から形成される。ポリマーはメチル化コラーゲンからなる反応物質から形成される。ポリマーはフィブリノゲンからなる反応物質から形成される。ポリマーはトロンビンからなる反応物質から形成される。ポリマーは血漿からなる反応物質から形成される。ポリマーはカルシウム塩からなる反応物質から形成される。ポリマーは抗線維素溶解薬からなる反応物質から形成される。ポリマーはフィブリノゲン類似体からなる反応物質から形成される。ポリマーはアルブミンからなる反応物質から形成される。ポリマーはプラスミノーゲンからなる反応物質から形成される。ポリマーはフォンヴィルブラント因子からなる反応物質から形成される。ポリマーは因子VIIIからなる反応物質から形成される。ポリマーは低刺激性コラーゲンからなる反応物質から形成される。ポリマーはアテロペプチドコラーゲンからなる反応物質から形成される。ポリマーはテロペプチド コラーゲンからなる反応物質から形成される。ポリマーは架橋したコラーゲンからなる反応物質から形成される。ポリマーはアプロチニンからなる反応物質から形成される。ポリマーはイプシロンアミノ-n-カプロ酸からなる反応物質から形成される。ポリマーはゼラチンからなる反応物質から形成される。ポリマーはタンパク質共役体からなる反応物質から形成される。ポリマーはゼラチン共役体からなる反応物質から形成される。ポリマーは合成ポリマーからなる反応物質から形成される。ポリマーは合成

イソシアン酸塩含有化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは合成チオール含有化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは少なくとも二つのチオール基を含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは少なくとも3つのチオール基を含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは少なくとも4つのチオール基を含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは合成アミノ含有化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは少なくとも二つのアミノ基を含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは少なくとも3つのアミノ基を含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは少なくとも4つのアミノ基を含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーはカルボニル酸素サクシニミジル基を含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは少なくとも二つのカルボニル酸素サクシニミジル基を含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは少なくとも3つのカルボニル酸素サクシニミジル基を含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは少なくとも4つのカルボニル酸素サクシニミジル基を含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは合成酸化ポリアルキレン含有化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは酸化ポリアルキレンおよび生分解性ポリエステルの両ブロックを含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは反応性アミノ基を持つ酸化ポリアルキレン含有合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは反応性チオール基を持つ酸化ポリアルキレン含有合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは反応性カルボニル酸素サクシニミジル基を持つ酸化ポリアルキレン含有合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは生物分解性ポリエステルのブロックを含む合成化合物からなる反応物質から形成される。ポリマーは全体または一部が乳酸かラクチドから形成された合成ポリマーからなる反応物質から形成される。ポリマーは全体または一部がグリコール酸かグリコリドから形成された合成ポリマーからなる反応物質から形成される。ポリマーはポリリシンからなる反応物質から形成される。ポリマーは(a) タンパク質および (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは (a) タンパク質および (b) ポリリシン、からなる反応物質から形成される。ポリマーは(a) タンパク質および (b) 少なくとも4つのチオール基を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは (a) タンパク質および (b) 少なくとも4つのアミノ基を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは(a) タンパク質および (b) 少なくとも4つのカルボニル酸素スクシニミド基を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは (a) タンパク質および(b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、およびe-カプロラクトンから選択した反応物質から形成された生物分解性部位を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは(a) コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは (a) コラーゲンおよび (b) ポリリシン、からなる反応物質から形成される。ポリマーは(a) コラーゲンおよび (b) 少なくとも4つのチオール基を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは (a) コラーゲンおよび (b) 少なくとも4つのアミノ基を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは(a) コラーゲンおよび (b) 少なくとも4つのカルボニル酸素スクシニミド基を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは (a) コラーゲンおよび(b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、およびe-カプロラクトンから選択した反応物質から形成された生物分解性部位を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 酸化ポリアルキレン部分を含む化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは (a) メチル化コラーゲンおよび(b) ポリリシン、からなる反応物質から形成される。ポリマーは (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 少なくとも4つのチオール基を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは(a) メチル化コラーゲンおよび (b) 少なくとも4つのアミノ基を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは (a) メチル化コラーゲンおよび (b)少なくとも4つのカルボニル酸素スクシニミド基を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーは (a) メチル化コラーゲンおよび (b) 乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、およ

びe-カプロラクトンから選択した反応物質から形成された生物分解性部位を持つ化合物、からなる反応物質から形成される。ポリマーはヒアルロン酸からなる反応物質から形成される。ポリマーはヒアルロン酸誘導体からなる反応物質から形成される。ポリマーは3,000から30,000の間の平均分子量のペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテル テトラ スルフヒドリルからなる反応物質から形成される。ポリマーは3,000から30,000の間の平均分子量のペンタエリスリトールポリ（エチレングリコール）エーテル テトラ アミノからなる反応物質から形成される。ポリマーは（a）3,000から30,000の間の平均分子量を持つ合成化合物および酸化ポリアルキレン部位および多求核基、および(b) 3,000から30,000の間の平均分子量を持つ合成化合物および酸化ポリアルキレン部位および多求電子基、からなる反応物質から形成される。組成物は着色剤からなる。また、組成物は滅菌性である。

【１９９５】

下記の例は、実例として提供されるもので、制限を設けるものではない。

【実施例】

【１９９６】

例1

噴霧乾燥による薬物充填ミクロスフェアの調製

3.6 グラムのメトキシポリ(エチレングリコール5000））-ブロック-（ポリ（DL-ラクチド）。(65：35 MePEG：PDLLA 荷重配分比）を200 ml のジクロロメタンに溶解した。400グラムの薬剤(ミコフェノール酸（MPA））、クロルプロマジン（CPZ）またはパクリタキセル(PTX)）を添加し、結果としての溶液を噴霧乾燥した。入口温度50°C、出口温度 < 39°C、吸引機 100%、流速 700 l/hr。収集したミクロスフェアを真空下で室温により一晩乾燥させ、約10ミクロン（通常は約0.5から約2ミクロン)以下の範囲の大きさを持った均一で球状の粒子を生成させた。

【１９９７】

例2

w/o/w乳化処理によるMPA充填ミクロスフェア（<10 ミクロン）

新に準備した10% ポリビニールアルコール（PVA）溶液 100 ml およびMPAで飽和した pH 3 の酢酸溶液10 ml を600 ml のビーカーに加えた。酸性化したPVA溶液を2000 rpm の速度で30分間攪拌した。一方で、20 ml のジクロロメタンに400 mgのMPAおよび800 mgのMePEG5000-PDLLA(65：35) の溶液を調製した。Fisher Dyna-Mix攪拌器により2000rpmの速度で攪拌しながら、ポリマー／ジクロロメタン溶液を滴下によりPVA溶液に添加した。添加を完了した後、溶液がさらに45分間攪拌されるようにした。ミクロスフェア溶液はいくつかの使い捨ての目盛付きポリプロピレン製円錐形遠心分離機チューブに移し、MPAで飽和したpH3の酢酸溶液で洗浄し、2600 rpmで10分間遠心分離機にかけた。水溶液の層をデカンターに移し、洗浄、遠心分離およびデカンターへの移動を3回行った。合体し、洗浄したミクロスフェアは凍結乾燥され、過剰な水分を除去するために真空乾燥された。

【１９９８】

例3

乳化処理によるミクロスフェア（50～100ミクロ）を含有するMPA

1%の PVA溶液と500rpmの攪拌速度を使って、例2で説明した同じ手順により、約 50～100ミクロンの平均サイズを持つミクロスフェアを調製した。

【１９９９】

例4

w/o/w乳化処理によるミクロスフェアを含有するCPZおよびPTX

PVA溶液および洗浄溶液を酸性化せず、薬剤で飽和する必要がないことを除き、例2で説明した手順を使って、ミクロスフェアを含有するPTXおよびCPZを調製した。

【２０００】

例5

ミセルを含有するパクリタキセル

MePEG2000 (41g) およびMePEG2000-PDLLA (60：40) (410 g) を容器に混合し、攪拌しながら75°C まで過熱した。ポリマーが完全に融解され、混合された後、その温度を55°Cまで下げた。その間に、テトラヒドロフラン(46 g / 200 ml) のPTX溶液を調製し、常に攪拌した状態のポリマーに注いだ。攪拌はさらに1時間継続された。ミセル を含有するPTXは、溶媒を除去するために真空下で50°Cで乾燥され、冷却した後で、2 mmの網目スクリーン上ですりつぶされた。

【２００１】

例6

4官能性ポリ (エチレングリコール) スクシンイミジルグルタレート、(PEG-SG4) 、ゲル化しない製剤

ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4 (100 mg) (Sunbio, Inc.、カリフォルニア州オリンダ) を計量した。キャップされた1mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液 （pH 2.1）を0.25 ml計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ3）に0.12 M の燐酸一ナトリウムおよび0.2Mの炭酸ナトリウム（pH 9.7）のバッファを0.25 ml計量した。シリンジ1の固体内容物およびシリンジ2の酸性溶液は、内容物を一方のシリンジからもう一方のシリンジに繰り返し移すことにより、混合コネクターを通じて混合された。混合を完了した後、全混合物を1つのシリンジに押し出した。次に、混合物を含んだシリンジをアプリケーターの1つの流入口に取り付けた(Micromedics 空気援用噴霧アプリケーター (モデルSA-6105))。pH 9.7溶液入りのシリンジ3 をアプリケーターの別の流入口に取り付けた。アプリケーター製造業者の説明に従って組織表面に製剤を適用した。

【２００２】

例7

ゲル化製剤 (事前混合) I

ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4 (50 mg) およびPEG-SH4 (4官能性ポリ (エチレングリコール) チオール)(50 mg) (Sunbio, Inc.) (「事前混合」と呼ぶ) の混合物を計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液（pH 2.1）を0.25 ml計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ3）に0.12 M の燐酸一ナトリウムおよび0.2 Mの炭酸ナトリウム（pH9.7）のバッファを0.25 ml計量した。組成物を混合し、例6で説明される手順に従って組織表面に塗布した。

【２００３】

例8

4官能性ポリ (エチレングリコール) アミン、(PEG-N4) ゲル化製剤

ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4 (50 mg) およびPEG-SH4 (4官能性ポリ (エチレングリコール) チオール)(10、25または40 mg) を計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液 （pH 2.1）を0.25 ml計量した。キャップされた1mlシリンジ（シリンジ3）に0.12 M の燐酸一ナトリウムおよび0.2 Mの炭酸ナトリウム（pH 9.7）のバッファを0.25 ml計量した。ルアロック混合コネクター付き1mlシリンジ（シリンジ4）にPEG-N4 (Sunbio, Inc.) (40、25または10 mg) を計量し、PEG-SH4 (シリンジ1) およびPEG-N4 (シリンジ4) の混合物 (合計50 mg) を作成した。シリンジ1およびシリンジ2の内容物は、内容物を一方のシリンジからもう一方のシリンジに繰り返し移すことにより、混合コネクターを通じて混合された。混合を完了した後、すべての製剤をシリンジの1つに押し出し、続いて、そのシリンジをアプリケーターの1つの流入口に取り付けた(Micromedics 空気援用噴霧アプリケーター (モデルSA-6105))。混合コネクターで、シリンジ4をpH 9.7溶液を含んだシリンジ3に取り付けた。シリンジ3とシリンジ4の内容物の混合を完了した後、混合物をシリンジの1つに押し出し、続いてそれをアプリケーターの2番目の流入口に取り付けた。アプリケーター製造業者の説明に従って組織表面に製剤を適用した。

【２００４】

例9

PEG-SG4におけるMPA (Na_2MPA) のミコフェノール酸およびジナトリウム塩

MPA (Na_2MPA)のジナトリウム塩の調製：Na_2MPAは、MPA(1、10、または100 g) をIPA (それぞれ44 ml、440 ml、または4.4 L) に溶解することにより調製され、1M NaOH (aq) の2モル等価を活発に攪拌した溶液に素早く添加した。結果として生じた懸濁液を、澄んだ黄色の溶液になるまで沸騰させた。攪拌を中止し、溶液が室温になるまで冷却した。結果として生じた結晶片を機械的に移動し、濾過し、多量のIPAで洗浄し、さらに真空下で乾燥させて、Na_2MPAの黄白色の高結晶質繊維にした (通常70～80% を産出)。

【２００５】

ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4 (100 mg) を計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液（pH 2.1）を0.25 ml計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ3）に0.12 M の燐酸一ナトリウムおよび0.2 Mの炭酸ナトリウム（pH9.7）のバッファを0.25 ml計量した。ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ4）に、100 ミクロン未満にふるったMPA (5 mg) およびNa_2MPA(95 mg) を計量した。シリンジ4およびシリンジ2の内容物は、内容物を一方のシリンジからもう一方のシリンジに繰り返し移すことにより、混合コネクターを通じて混合された。続いて、シリンジ1の固形物を再構成するために、この溶液を使用した。混合を完了した後、すべての製剤をシリンジの1つに押し出し、続いて、そのシリンジをアプリケーターの1つの流入口に取り付けた(Micromedics 空気援用噴霧アプリケーター (モデルSA-6105))。pH 9.7溶液入りのシリンジ3 をアプリケーターの別の流入口に取り付けた。アプリケーター製造業者の説明に従って組織表面に製剤を適用した。

【２００６】

例10

事前混合内のミコフェノール酸

ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SH4 (50 mg) 、PEG-SG4 (50 mg) およびMPA (100 mg、<100 ミクロン）の混合物を計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液（pH 2.1）を0.25 ml計量した。キャップされた1mlシリンジ（シリンジ3）に0.24 M の燐酸一ナトリウムおよび0.4 Mの炭酸ナトリウム（pH 10.0）のバッファを0.35 ml計量した。組成物を混合し、例6で説明される手順に従って組織表面に塗布した。

【２００７】

例11

事前混合におけるMPA (Na_2MPA) のミコフェノール酸およびジナトリウム塩

ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4 (50 mg) およびPEG-SH4 (50 mg) の混合物を計量した。キャップされた1mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液 （pH 2.1）を0.25 ml計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ3）に0.12 M の燐酸一ナトリウムおよび0.2Mの炭酸ナトリウム（pH 9.7）のバッファを0.25 ml計量した。ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ4）に、100 ミクロン未満にふるったMPA(5 mg) およびNa_2MPA (95 mg) を計量した。組成物を混合し、例9で説明される手順に従って組織表面に塗布した。

【２００８】

例12

事前混合内のクロルプロマジン

ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4 (50 mg) 、PEG-SH4 (50 mg) およびCPZ (5または10 mg) の混合物を計量した。キャップされた1mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液 （pH 2.1）を0.25 ml計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ3）に0.12 M の燐酸一ナトリウムおよび0.2Mの炭酸ナトリウム（pH 9.7）のバッファを0.25 ml計量した。組成物を混合し、例6で説明される手順に従って組織表面に塗布した。

【２００９】

例13

事前混合内のパクリタキセル充填ミクロスフェア

ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4（50 mg）、PEG-SH4（50 mg）および噴霧乾燥（0.5または0.2mg）により調製した10%のPTXを充填したMePEG5000-PDLLA（65：35）ミクロスフェア（例17で説明する手順を使用して調整）の混合物を計量した。キャップされた1mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液（pH 2.1）を0.25 ml計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ3）に0.12 M の燐酸一ナトリウムおよび0.2Mの炭酸ナトリウム（pH 9.7）のバッファを0.25 ml計量した。組成物を混合し、例1で説明される手順に従って組織表面に塗布した。

【２０１０】

例14

事前混合内のCPZ充填ミクロスフェア

ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4（50 mg）、PEG-SH4（50 mg）および噴霧乾燥（50または100mg）により調製した10%のCPZを充填したMePEG5000-PDLLA（65：35）ミクロスフェア（例17で説明する手順を使用して調整）の混合物を計量した。キャップされた1mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液（pH 2.1）を0.25 ml計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ3）に0.12 M の燐酸一ナトリウムおよび0.2Mの炭酸ナトリウム（pH 9.7）のバッファを0.25 ml計量した。組成物を混合し、例6で説明される手順に従って組織表面に塗布した。

【２０１１】

例15

事前混合内のMPA充填ミクロスフェア

ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4（50 mg）、PEG-SH4（50 mg）および噴霧乾燥（25または75mg）により調製した10%のMPAを充填したMePEG5000-PDLLA（65：35）ミクロスフェア（例17で説明する手順を使用して調整）の混合物を計量した。キャップされた1mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液（pH 2.1）を0.25 ml計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ3）に0.24 M の燐酸一ナトリウムおよび0.4Mの炭酸ナトリウム（pH 10.0）のバッファを0.35 ml計量した。組成物を混合し、例6で説明される手順に従って組織表面に塗布した。

【２０１２】

例16

PTX充填ミセルの事前混合への組み込み

ルアロック混合コネクター付き1 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4（50 mg）およびPEG-SH4（50 mg）の混合物を計量した。2 mlの血清バイアルに6.3mMのHCl溶液（pH 2.1）を1.5 ml計量した。キャップされた1 mlシリンジ（シリンジ2）に0.12 M の燐酸一ナトリウムおよび0.2 Mの炭酸ナトリウム（pH9.7）のバッファを0.25 ml計量した。A 2 mlの血清バイアルに、10%のPTXを充填したミセル（2 mgまたは8 mg）（例21の説明に従って調製）を計量し、pH 2.1の溶液1 ml で再構成した。0.25 mlのミセル溶液を1 mlのシリンジで取り除き、そのシリンジを固形物PEG-SG4およびPEG-SH4を含んだシリンジ1に取り付け、その構成成分は、内容物を一方のシリンジからもう一方のシリンジに繰り返し移すことにより、混合コネクターを通じて混合された。混合を完了した後、すべての混合物をシリンジの1つに押し出し、続いて、そのシリンジをアプリケーターの1つの流入口に取り付けた(Micromedics 空気援用噴霧アプリケーター（モデルSA-6105））。pH 9.7溶液入りのシリンジ3 をアプリケーターの別の流入口に取り付けた。アプリケーター製造業者の説明に従って組織表面に製剤を適用した。

【２０１３】

例17

4官能性ポリ（エチレングリコール）スクシンイミジルグルタレート、(PEG-SG4）、ゲル化しない製剤

ルアロック混合コネクター付き3 mlシリンジ（シリンジ1）に含まれるPEG-SG4（400 mg）を計量した。キャップされた3 mlシリンジ（シリンジ2）に6.3mMのHCl溶液（pH 2.1）

を1.0 ml計量した。キャップされた3 mlシリンジ（シリンジ3）に0.12 M の燐酸一ナトリウムおよび0.2 Mの炭酸ナトリウム（pH9.7）のバッファを1 ml計量した。組成物を混合し、例6で説明される手順に従って組織表面に塗布した。

【２０１４】

例18

ゲル化製剤（事前混合）II

ルアロック混合コネクター付き3 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4（200 mg）およびPEG-SH4（200 mg）の混合物を計量した。キャップされた3mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液（pH 2.1）を1.0 ml計量した。キャップされた3 mlシリンジ（シリンジ3）に0.12 M の燐酸一ナトリウムおよび0.2Mの炭酸ナトリウム（pH 9.7）のバッファを1 ml計量した。組成物を混合し、例6で説明される手順に従って組織表面に塗布した。

【２０１５】

例19

MPAを充填した事前混合

ルアロック混合コネクター付き3 mlシリンジ（シリンジ1）にPEG-SG4（200 mg）、PEG-SH4（200 mg）およびMPA（200 mgまたは400mg）の混合物を計量した。キャップされた3 mlシリンジ（シリンジ2）に6.3 mMのHCl溶液（pH 2.1）を1 ml計量した。キャップされた3 mlシリンジ（シリンジ3）に0.24M の燐酸一ナトリウムおよび0.4 Mの炭酸ナトリウム（pH 10）のバッファを1.5 ml計量した。組成物を混合し、例6で説明される手順に従って組織表面に塗布した。

【２０１６】

例20

マクロファージが生成する酸化窒素に対する多様な化合物の効力を評価するためのスクリーニング試験法

マウスのマクロファージ細胞株RAW 264.7を、フラスコから細胞を除去するためにトリプシン処理し、6ウェルプレートの個々のウェルに配置した。5%の加熱不活性化したウシ胎仔血清（FBS）を含有する2mlの媒体に、約2 x 10^6の細胞を配置した。プラスチックに付着できるよう、37°Cで1.5時間、RAW 264.7細胞を培養した。DMSOにおいて濃度10^{-2}Mでミトキサントロンを調製し、株の濃度に幅をもたせる（10^{-8} M～10^{-2} M）ために10倍で連続希釈した。次いで該媒体を除去し、5%のFBSを含有する新鮮な媒体にミトキサントロンが存在するか否かに関係なく、組み換え型マウスIFNγの1ng/mlおよびLPSの5 ng/ml において培養した。これまでに調製されたミトキサントロンDMSO株溶液を1/1000希釈度で各ウェルに直接添加することで、細胞にミトキサントロンを添加した。IFNγ、LPS（ミトキサノン有りまたは無し）を含むプレートを37°Cで24時間培養した（Chem.Ber. (1879) 12：426。J. AOAC (1977) 60-594。Ann. Rev. Biochem. (1994) 63：175)。

【２０１７】

24時間後、細胞から上清を収集し、窒素の生成について評価を行った。96ウェルプレートの上清を50μLを96ウェルプレートで分割し、50 μLのGreiss試薬A（0.5 g スルファニルアミド、1.5 ml H_3PO_4、48.5ml ddH_2O）および50 μLのGreiss試薬B（0.05 g N-（1-ナフチル）-エチレンジアミン、1.5 ml H_3PO_4、48.5ml ddH_2O）を添加することで、各サンプルを3通りで試験した。562 nm吸収度において、マイクロプレート光度計での光学密度を即座に測定した。3回測定用ウェルに対する吸収度は、バックグラウンドを差し引いた後に平均化され、亜硝酸塩の検量線(1 μM ～2 mM）が得られた。50%阻害濃度（IC_{50}）は、亜硝酸塩の平均濃度を（IFNγ およびLPSにより細胞が刺激を受けた)対照薬と比較することで決定された。ミトキサントロンのIC_{50}値を決定する上で、平均してn=4の反復実験が使用された（図2（IC_{50}= 927 nM）を参照)。下記のさらなる化合物のIC_{50}値が、この試験法を用いて決定された：IC_{50}（nM)：パクリタキセル、7。CNI-1493、249。ハロフジノン、12。ゲルダナマイシン、51。アニソマイシン、68。17-AAG、840。エピルビチン塩酸塩、769。

【２０１８】

例21

マクロファージが生成するTNF-αに対する多様な瘢痕抑制剤の効力を評価するためのスクリーニング試験法

10%のFCSを含有する2mlの媒体において各ウェルに1X 10^6細胞が含まれるよう、ヒトのマクロファージ細胞株であるTHP-1を12ウェルプレートに配置した。2 mlのddH_2Oにおいて20mgのザイモサンAを再浮遊させ、均一な浮遊が得られるまで均質化することで、オプソニン化ザイモサンが調製された。均質化されたザイモサンは、250 gでペレットされ、最終濃度が5mg/mlとなるよう4 mLのヒト血清で再浮遊され、オプソニン化を可能にすべく20分間、37°Cの水浴で培養された。DMSOにおいて濃度10^{-2}Mで Bay11-7082を調製し、株の濃度に幅をもたせる（10^{-8} M～10^{-2} M）ために10倍で連続希釈する（J.Immunol.（2000）165：411-418。J. Immunol.（2000）164：4804-4811。J. ImmunolMeth.（2000）235（1-2）：33-40）。

【２０１９】

THP-1細胞は、1mg/mlのオプソニン化ザイモサンを添加することでTNFαを生成するよう刺激された。これまでに調製されたDMSO株溶液を1/1000希釈度で各ウェルに直接添加することで、細胞にBay11-7082を添加した。各薬物濃度は、3回測定用のウェルで試験された。プレートを37°Cで24時間培養した。

【２０２０】

24時間刺激を与えた後、TNFα生成を定量化するために上清が収集された。上清のTNFα濃度は、検量線を得るために組み換え型ヒトTNFαを使用してELISAにより決定された。96ウェルのMaxiSorbプレートには、夜間中4°Cで被覆バッファ(0.1M0.1M 炭酸ナトリウム ph 9.5) で希釈された100μL μlの抗ヒトTNFα捕捉抗体で被覆を施した。使用された捕捉抗体の希釈はロット固有であり、実験的に決定された。捕捉抗体を次いで吸引し、プレートを洗浄バッファ(PBS、0.05% Tween-20) で3回洗浄した。プレートは、200μL μl/ウェルのアッセイ希釈剤 (PBS、10% FCS pH 7.0) により1時間、室温でブロックされた。封鎖の後、プレートを洗浄バッファで3回洗浄した。標準希釈物およびサンプル希釈物は、下記の通り調製した：(a)サンプル上清は、$^1/_8$および$^1/_{16}$で、(b) 組み換え型ヒトTNFαは500pg/mlで調製され、検量線7.8 pg/ml～500 pg/mlを生むよう連続希釈された。サンプル上清および検量線は3回測定され、捕捉抗体で被覆されたプレートを添加した後2時間、室温で培養された。プレートを5回洗浄し、100μL のWorking Detector (ビオチニル化された抗ヒトTNFα検知抗体 + アビジン-HRP) で1時間、室温で培養した。この培養後、プレートを7回洗浄し、100μLの基質溶液 (テトラメチルベンジジン、H_2O_2) をプレートに添加して、室温で30分間培養した。次いで、停止液(2 N H_2SO_4) をウェルに添加し、λ 矯正が570 nmである450 nm で黄色反応を測定した。3回行った測定データ値をもとに平均吸収度を決定し、平均バックグラウンドが差し引かれた。TNFα濃度値は、検量線から得られた。50%阻害濃度（IC_{50}） は、TNFα平均濃度を（オプソイン化ザイモサンによりTHP-1細胞が刺激を受けた）対照薬と比較することで決定された。Bay11-7082（図3、IC_{50} = 810 nMを参照）およびラパマイシン（IC_{50} = 51 nM、図4）のIC_{50}値を決定する上で、平均してn=4の反復実験が使用された。下記のさらなる化合物のIC_{50}値が、この試験法を用いて決定された：IC_{50}(nM) ：ゲルダナマイシン、14。ミコフェノール酸、756。モフェチル、792。クロルプロマジン、6。CNI-1493、0.15。SKF 86002、831。15-デオキシプロスタグランジンJ2、742。ファスカプリシン、701。ポドフィロトキシン、75。ミトラマイシン、570。ダウノルビチン、195。セラストロール、87。クロモマイシン A3、394。ビノレルビン、605。ビンブラスチン、65。

【２０２１】

例22

ラットにおける繊維形成阻害剤を評価する外科用接着剤モデル

生体内での製剤の繊維形成能力を評価するために、ラットの盲腸側壁モデルが使用される。ハロタンでSDラット（Sprague Dawleyラット）を麻酔する。無菌的な予備処置を利用して、腹部正中切開する。盲腸を露出させ、腹部窩洞から取り出す。#10外科用メスの刃

を利用して、末端1.5 cmに対して盲腸の背側面および腹側面を合計45回連続して削り取る。刃の角度および圧力は、重度の組織損傷を回避しつつ点状出血を生むように制御される。盲腸に隣接して位置する腹膜壁の一部を露出させるように、腹部左側を引っ込めたり裏返す。1X 2 cm^2の領域で筋肉の表層（腹部横）を切除し、筋肉の第二の層（内腹斜筋）からの破れた繊維を置き残す。出血が止まるまで、擦過された表面にタンポン挿入を行う。次いで、擦過した盲腸を側壁傷口の上に位置付け、二つの縫合糸で付着する。製剤を、擦過した盲腸の両側および擦過した腹膜側壁に塗布する。更に二つの縫合糸を配置し、合計4つの縫合糸により盲腸を損傷した側壁に取り付け、二層にて腹部切開を閉じる。7日後、癒着の程度および重大度を量と質の両面から採点して、動物を死後評価する。

【２０２２】

例23

ウサギにおける繊維形成阻害剤を評価する外科用接着剤モデル

生体内での製剤の繊維形成能力を評価するために、ウサギの子宮角モデルが使用される。成熟したニュージーランド白（NZW）ウサギを一般麻酔する。無菌的な予備処置を利用して、ニ層にて正中腹部切開して子宮を露出させる。両方の子宮角を腹部窩洞から取り出し、カテーテルのフレンチスケールでサイズを測定する。フレンチスケールで#8～#14（直径2.5～4.5 mm）間の角が、このモデルに適すると考えられる。子宮角および反対側の腹膜側壁の両方について、点状出血が観察されるまで、#10外科用メスの刃により長さ2.5 cm、幅0.4 cmの領域に対して45度の角度で擦過を行う。出血が止まるまで、擦過された表面にタンポン挿入を行う。次いで、個々の角は腹膜側壁に対置され、擦過領域の縁部から2mm超えて二つの縫合糸で固定される。製剤を塗布し、腹部を三層にて閉じる。14日後、癒着の程度および重大度を量と質の両面から採点して、動物を死後評価する。

【２０２３】

例24

細胞増殖に対する多様な化合物の効果を評価するためのスクリーニング試験法

細胞密集度が70～90%の繊維芽細胞をトリプシン処理し、96ウェルプレートの媒体において600細胞/ウェルで置換し、一晩付着させる。DMSOにおいて濃度10^{-2} Mでミトキサントロンを調製し、株の濃度に幅をもたせる（10^{-8}M～10^{-2} M）ために10倍で希釈する。薬物希釈物を媒体内で1/1000に希釈し、合計量が200 μL/ウェルとなるように細胞に添加した。各薬物濃度は、3回測定用のウェルで試験された。繊維芽細胞およびミトキサントロンを含有するプレートを37°Cにて72時間培養した（Invitro toxicol. (1990) 3：219。Biotech. Histochem. (1993) 68：29。Anal. Biochem.(1993) 213：426。）。

【２０２４】

試験を終了するには、軽い吸引により媒体を除去する。CyQuant 400X GR 色素指示器（Molecular Probes、オレゴン州ユージーン）の1/400 希釈物を1X 細胞溶解バッファに添加し、混合物200μl をプレートウェルに添加した。光から保護した状態で3～5分間、プレートを室温で培養した。励磁波長は480 nm以下、発光極大は520 nm以下で、蛍光マイクロプレート測定器により蛍光値を測定した。50%の抑制濃度(IC_{50}）は、3組の測定用ウェルの平均値を計り、平均相対蛍光ユニットをDMSO対照群と比較して決定する。IC_{50}値の決定には、平均でn=4 反復実験が使用された。下記の化合物のIC_{50}値が、この試験法を用いて決定された：IC_{50}(nM) ：ミトキサントロン、20 (図5)。ラパマイシン、19 (図6)。パクリタキセル、23 (図7)。ミコフェノール酸、550。モフェチル、601。GW8510、98。シンバスタチン、885。ドキソルビシン、84。ゲルダナマイシン、11。アニソマイシン、435。17-AAG、106。ブレオマイシン、86。ハロフジノン、36。ゲムフィブロジル、164。シプロフィブラート、503。ベザフィブラート、184。エピルビチン塩酸塩、57。トポテマイ、81。ファスカプリシン、854。タモキシフェン、13。エタニダゾール、55。ゲムシタビン、7。ピューロマイシン、254。ミトラマイシン、156。ダウノルビチン、51。L(-) -ペリリル アルコール、966。セラストロール、271。アナシタバイン、225。オキサリプラチン、380。クロモマイシンA3、4。ビノレルビン、4。イダルビチン、34。ノガラマイシン、5。17-DMAG、5。エポシロンD、2。ビンブラスチン、2。ビンクリスチン、7。シタラビン、137

。

【２０２５】

例25

繊維形成阻害剤を評価する一例としての、ラットのバルーン損傷頚動脈モデルにおける内膜過形成の進展に対するパクリタキセル含有メッシュの評価

配置日から14日後の内膜過形成の進展に対する、メッシュシステムを備えたパクリタキセルの効力を実証するために、ラットのバルーン損傷頚動脈モデルを使用した。

【２０２６】

対照群

酵素中1.5%のハロタンで、重量400～500gのウィスターラットを麻酔し、左外頸動脈を露出させた。大動脈の左総頚動脈の下にある外頚動脈の動脈切開術により、A 2 French Fogartyバルーン塞栓摘出術カテーテル（Baxter、カリフォルニア州アーバイン）を押し進めた。十分な生理食塩水でバルーンを膨張させて軽度の抵抗性(約0.02 ml）を発生させ、該バルーンをねじりながら頸動脈分岐部へと引き入れた。バルーンは次いで収縮され、該手順がさらに2回繰り返された。この技術は、動脈壁の拡張と内皮の削剥を生んだ。カテーテルを除去した後に、外頚動脈を結紮した。右総頚動脈には損傷がなく、対照群として使用した。

【２０２７】

局所血管周囲のパクリタキセル処理

左総頚動脈を損傷させた直後、長さ1 cm の動脈末節を露出させ、1x1 cm パクリタキセル含有メッシュ（10：90 PLGメッシュ上の50：50 PLG被覆におけるパクリタキセル345μg）で処理した。傷口を次いで閉鎖し、動物を14日間生存させた。

【２０２８】

組織学および免疫組織化学

殺す時点で、二酸化炭素で動物を麻酔し、10%のリン酸塩バッファ化ホルムアルデヒド100 mmHgで15分間、圧力かん流した。両方の頚動脈を採取し、一晩、固定液に浸した。固定された動脈を処理し、パラフィンワックスに埋め込んだ。損傷した左頚動脈の移植片部位の範囲内および外側から2mmごとに、また対照群の右頚動脈についても対応するレベルで、連続横断面を厚さ 3 μmに切断した。横断面は、細胞数はMayerのhematoxin-and-erosion法を、細胞外基質組成物の評価に対する形態計測分析はMovatのペンタクローム染色法を使って染色した。

【２０２９】

結果

図8～10により、パクリタキセルメッシュ製剤を使った血管周囲へのパクリタキセル送達は、内膜過形成の劇的な低下をもたらすことが明らかである。

【２０３０】

例26

マトリクス・メタロプロテイナーゼ生成に対するパクリタキセルおよびその他の微小管阻害薬の効果

J. 材料および方法

1) IL-1刺激AP-1転写活性をパクリタキセルで阻害する

軟骨細胞にAP-1励振CATレポーター遺伝子を含有する構造物を導入し、IL-1、IL-1(50 ng/ml）で刺激を行い、これをさまざまな濃度で、パクリタキセルの存在下または不在下で添加し、24時間培養した。パクリタキセル処理は、濃度に依存性する方法(平均± SD）でCAT活性を低下した。アステリスク（*）のあるデータは、t-試験によればIL-1-誘発CAT 活性に比べて有意性をもつものである（P<0.05）。表示される結果は、独立した3種の実験の代表例である。

【２０３１】

2) IL-1誘発AP-1 DNA結合活性、AP-1 DNAに対するパクリタキセルの効果

放射性標識ヒトAP-1列プローブおよびゲル移動度シフト試験法により結合活性を試験した。軟骨細胞から得られた抽出物は、未処理または多様な量のパクリタキセル(10^{-7}～10^{-5} M) で処理し、その後、IL-1b (20 ng/ml) を氷上の過剰プローブで30 分間培養し、次いで未変性ゲル電気泳動を行った。「com」レーンは、標識されていないAP-1 オリゴヌクレオチドを包含している。表示される結果は、独立した3種の実験の代表例である。

【２０３２】

3) IL-1誘発MMP-1およびMMP-3 mRNA発現に対するパクリタキセルの効果

さまざまな濃度(10^{-7}～10^{-5} M) のパクリタキセルで24時間、細胞を処理し、次いでさらに18 時間、パクリタキセルの存在下でIL-1b(20 ng/ml) による処理を行った。合計RNAを隔離し、MMP-1 mRNAレベルをノーザンブロット分析で決定した。ブロットをその後に剥離し、^{32}P-放射性標識ラットGAPDHcDNAで再プローブし、これをハウスキーピング遺伝子として使用した。表示される結果は、独立した4種の実験の代表例である。コラゲナーゼ-1およびストロメリシン-発現mRNAレベルの定量化を実施した。MMP-1およびMMP-3発現レベルは、GAPDHにより正規化された。

【２０３３】

4) コラゲナーゼ発現に対するその他の微小管阻害薬の効果

主要な軟骨細胞培養を子牛軟骨から新たに隔離した。細胞を100 x 20 mm 培養皿において2.5 x 10^{6}/mlで配置し、5%のFBSを含有するHamのF12媒体で一晩、37℃にて培養した。細胞は一晩、無血清媒体の状態で放置され、さまざまな濃度で6時間、微小管阻害薬により処理された。次いで、IL-1(20 ng/ml) を各プレートに添加し、該プレートをさらに18時間培養した。合計RNAは、酸性化したグアニジンイソチオシアン酸塩方法で隔離し、変性ゲル上で電気泳動を行った。変性RNAサンプル(15μg) を1%の変性ゲル中でゲル電気泳動によって分析し、ナイロン膜に移動し、^{32}P-標識コラゲナーゼcDNAプローブで交配を行った。その均等な充填を保証するための社内基準としての、^{32}P-標識グリセルアルデヒドリン酸塩脱水酵素(GAPDH) cDNA。露出されたフィルムをスキャンし、ImageQuantで定量分析した。

【２０３４】

K. 結果

1) マトリックスメタロプロテイナーゼ群の促進剤

図11Aは、すべてのマトリックスメタロプロテイナーゼに、転写要素AP-1およびPEA-3(ゲラチナーゼBを例外) が包含されたことを示している。コラゲナーゼおよびストロメリシンなどのマトリックスメタロプロテイナーゼの発現が転写因子AP-1の活性化に依存することは、既に高く確立されている。そのためAP-1の阻害剤は、マトリックスメタロプロテイナーゼの発現を阻害する場合がある。

【２０３５】

2) AP-1 DNA転写活性に対するパクリタキセルの効果

図11Bに示されるように、IL-1はAP-1転写活性を5倍刺激した。過渡的に導入される軟骨細胞のパクリタキセルによる前処理は、IL-1誘発AP-1レポーター遺伝子CAT活性を低下させた。そのため、軟骨細胞におけるIL-1誘発AP-1活性は、濃度に依存する方法(10^{-7}～10^{-5} M) でパクリタキセルによって低下した。これらのデータは、パクリタキセルが軟骨細胞におけるAP-1活性の強力阻害剤であることを実証した。

【２０３６】

3) AP-1結合活性に対するパクリタキセルの効果

AP-1活性のパクリタキセルによる阻害が非特異性効果によるものではないことを確認するため、軟骨細胞の核溶解物を使用して、オリゴヌクレオチドへのIL-1誘発AP-1結合に対するパクリタキセルの効果を考察した。図11Cに示されるように、濃度10^{-7}～10^{-5}Mにおいて24時間パクリタキセルで前処置した、軟骨細胞から得た溶解物のIL-1誘発結合活性は低下した。AP-1転写活性のパクリタキセルによる阻害は、DNAとのAP-1結合率の低下と密接な相関性がある。

【２０３７】

4) コラゲナーゼおよびストロメリシン発現に対するパクリタキセルの効果

パクリタキセルはAP-1活性の強力阻害剤であるため、パクリタキセルの効果またはIL-1誘発コラゲナーゼおよびストロメリシンの発現、炎症性疾患に関与する二種の重要なマトリックスメタロプロテイナーゼを考察した。手短にいえば、図11Dに示されるように、IL-1誘発は、軟骨細胞のコラゲナーゼおよびストロメリシンmRNAレベルを増加させる。軟骨細胞をパクリタキセルで24時間前処置した場合、コラゲナーゼおよびストロメリシンmRNAレベルが大幅に低下した。10^{-5}Mパクリタキセルにおいては、完全な阻害が行われた。該結果は、AP-1活性を阻害する濃度と類似した濃度で、パクリタキセルが二種のマトリックスメタロプロテイナーゼの発現を完全に阻害したことを示している。

【２０３８】

5) コラゲナーゼ発現に対するその他の微小管阻害薬の効果

図12A-Hは、微小管阻害薬がコラゲナーゼ発現を阻害したことを実証している。コラゲナーゼの発現は、炎症性サイトカインであるIL-1の添加により刺激された。多様な微小管阻害薬、具体的にはLY290181、ヘキシレングリコール、重水、グリシンエチルエステル、エチレングリコールビス-(スクシンイミジルコハク酸塩)、ツベルシジン、AlF_3、およびエポシロンなどによる軟骨細胞のプレインキュベーションはすべて、1x 10^{-7} M程度の低い濃度において、IL-1-誘発コラゲナーゼ発現を予防した。

【２０３９】

L. 議論

パクリタキセルには、濃度10^{-6} Mにおいて生体内でのコラゲナーゼおよびストロメリシンの発現を阻害する能力があった。この阻害は、すべてのマトリックスメタロプロテイナーゼ(ゲラチナーゼBを除く)の誘発において必要な手順である、AP-1活性の阻害によっても説明できることから、パクリタキセルはAP-1依存性をもつその他のマトリックスメタロプロテイナーゼを阻害する場合があると予想される。これらのマトリックスメタロプロテイナーゼのレベルは、すべての炎症性疾患において上昇し、基質の劣化、細胞移動および増殖、および血管形成において主要な役割を果たした。そのため、コラゲナーゼおよびストロメリシンなどのマトリックスメタロプロテイナーゼの発現に対するパクリタキセル阻害剤は、炎症性疾患において有益な効果がある。

【２０４０】

コラゲナーゼ発現も対するパクリタキセルの阻害効果に加え、LY290181、ヘキシレングリコール、重水、グリシンエチルエステル、AlF_3、ツベルシジンエポシロン、およびエチレングリコールビス-(スクシンイミジルコハク酸塩)のすべてが、1 x 10^{-7} M程度の低い濃度において、IL-1-誘発コラゲナーゼ発現を予防した。そのため、微小管阻害薬には、異なる濃度においてAP-1経路を阻害する能力がある。

【２０４１】

例27

パクリタキセルによる血管形成の阻害

M. ヒヨコ絨毛尿膜(「CAM」)試験法

受精した国産ヒヨコ胚芽を、卵殻のない培養に先立ち3日間培養した。この手順において、気腔周囲にある殻を除去して卵の内身を空にした。次いで卵の内側膜を切断し、殻の反対側縁部には孔を開けて卵の中身が鈍化縁部から緩やかに流れるようにした。卵の中身を空にして滅菌済み丸底ガラスボウルに入れ、ペトリ皿カバーで覆った。これらは次いで、相対湿気90%および3%のCO_2において培養器に配置され、3日間培養された。

【２０４２】

パクリタキセル(Sigma、ミズーリ州セントルイス)を、0.5%の水性メチルセルロースの10 ml アリコートあたり濃度が0.25、0.5、1、5、10、30 μgとなるように混合した。パクリタキセルは不水溶性のため、ガラス玉を使用して微粒子を産出した。この溶液の10マイクロリットルアリコートを1時間パラフィルム上で乾燥させて、直径2mmのディスクを形

成した。次いでパクリタキセルを含有する乾燥ディスクを、培養6日目に、各CAM の成長中の縁部に慎重に配置した。同じ時間帯に、パクリタキセルなしのメチルセルロースディスクをCAMに配置して対照群を得た。2 日間露出 (培養8日目) した後に、実体顕微鏡の支援の下に脈管構造を考察した。不透明な白色溶液であるLiposynIIをCAMに注入して、血管詳細の可視性を高めた。未染色の生きた胚芽の脈管構造は、ビデオカメラ (Dage-MTI Inc.、インディアナ州ミシガンシティー)とのインターフェースをもつZeiss 実体顕微鏡を用いて撮像された。これらのビデオ信号は、160x 倍率で表示され、画像分析システム (Vidas、Kontron、Etching、ドイツ)を用いて捕捉された。次いで、画像ネガがグラフィックリコーダー (モデル3000、Matrix Instruments、ニューヨーク州オレンジバーグ) で製作された。

【２０４３】

0.1Mカコジル酸ナトリウムバッファにおいて、生後8日の卵殻のない胚芽の膜に、2%のグルタルアルデヒドを注ぎ、さらに固定液をCAMの下に注入した。10分間、原位置で置いた後にCAMを取り出し、新鮮な固定液に室温にて2時間配置した。次いで、6%の蔗糖を含有するカコジル酸塩バッファで一晩、組織を洗浄した。関心領域は4°Cにて1.5時間、1%の四酸化オスミウムでかん流した。次いで組織を等級シリーズのエタノールで脱水し、溶剤を酸化プロピレンに取り替え、スパー樹脂（Spurr 樹脂）に埋め込んだ。薄い切片をダイアモンドナイフで切断し、鉄格子に配置し、染色し、Joel1200EX 電子顕微鏡で考察した。同様に、0.5 mmの切片を切断し、光学顕微鏡用にトルエンブルーに染色した。

【２０４４】

進展があってから11日目に、腐食鋳造技術にヒヨコ胚芽を使用した。30ゲージ皮下注射針を使用して、CAM脈管構造にMercox 樹脂 (Ted Pella、Inc.、カリフォルニア州レディング)を注入した。鋳造材は、2.5 グラムのMercox CL-2B ポリマーおよび重合時間が5分間の0.05グラムの触媒(55% 過酸化ベンゾイル) から構成された。注入後、室温にて1時間、プラスチックを原位置で放置し、次いで、65°Cにて一晩オーブンに放置した。水酸化ナトリウムの50%の水性溶液にCAMを配置してすべての有機成分を消化させた。プラスチック鋳造を希釈水で頻繁に洗浄し、空気乾燥させ、金/パラジウムで被覆を施し、Philips501B スキャン用電子顕微鏡で観察した。

【２０４５】

試験法の結果は、下記の通りである。培養6日目、胚芽は放射状に拡張する血管網へと中心的に位置付けられ、CAMは胚芽に隣接して成長した。これらの成長する血管は表面近辺に位置し簡単に観察できることから、このシステムが血管形成研究に対する理想的なモデルとなっている。CAMの生きた未染色の毛細血管網を、実体顕微鏡で非浸襲的に撮像することもできる。

【２０４６】

CAMを横断する横断面は、二重の細胞層、外胚葉に隣接して位置する毛細血管を含むより広い中胚葉層、外膜細胞、および内側の単一中胚葉細胞層から構成される外胚葉を示している。電子顕微鏡レベルで、CAM毛細血管の典型的な構造の詳細が示されている。典型的には、これらの血管は、外胚葉の内部細胞層と密接な関連を持ちつつ位置している。

【２０４７】

0.25、0.5、1、5、10、または30μgの濃度でパクリタキセルに48時間露出した後、血管形成の効果を評価するためにビデオ／コンピューターインターフェースを装備した実体顕微鏡を使用して、生存状況の下で各CAMを考察した。この画像設定は160x倍率で使用され、これにより毛細血管内の血液細胞の直接的な可視化が可能となり、それゆえ関心領域内の血流を簡単に評価・記録することができる。この研究のために、血管形成阻害剤とは、毛細血管網および血管血流のない(直径2～6 mmと測定される) CAM領域と定義される。実験全体を通して、4 地点での無血管勾配 (表1) で無血管帯を評価した。この基準は、最大阻害度が無血管勾配基準で3と示される全体的な阻害の程度を示すものである。パクリタキセルには高い一貫性があり、濃度によるが48時間以内に最大無血管帯(直径 6 mmまたは無血管勾配基準の3) を誘発した。

【２０４８】
【表５】

表１無血管勾配

0 -- 通常の血管増生
1 -- 微血管の運動が多少欠如している
2*-- 直径約２mmの小さな無血管帯
3*-- ディスクを越えて拡張する血管増生(直径6 mm)

* - 陽性の血管形成阻害反応を示している

表2に、投薬量に依存する、異なる濃度でのパクリタキセルの効果に対する実験データが示される。

【２０４９】
【表６】

表２

薬剤	送達手段	濃度	阻害/n
パクリタキセル	メチルセルロース(10 ul)	0.25 ug	2/11
	メチルセルロース(10 ul)	0.5 ug	6/11
	メチルセルロース(10 ul)	1 ug	6/15
	メチルセルロース(10 ul)	5 ug	20/27
	メチルセルロース(10 ul)	10 ug	16/21
	メチルセルロース(10 ul)	30 ug	31/31

典型的なパクリタキセル処理を施されたCAMはまた、直径6 mmの無血管帯上の中央に位置付けられた透明なメチルセルロース ディスクとも共に示されている。多少高い倍率では、かかる無血管帯の周辺は明らかに明確であり、周囲の機能血管をパクリタキセルの発生源から遠ざけるように頻繁に再位置付けする。角度ある血液のかかる移行は、通常の状況では全く観察されなかった。パクリタキセルの効果のその他の機能は、血液細胞の凝集を意味する無血管帯内の血液島の形成である。

【２０５０】
要約すると、この研究は、パクリタキセルをCAMに塗布してから48時間後に血管形成が阻害されたことを示している。血管の阻害は、パクリタキセルの効果に関する3つの移行

期により表示される無血管帯を形成した。中央の、溢血した赤血球細胞により分裂した毛細血管は、最も影響を受けた無血管帯を包含しており、これは、内皮細胞間の細胞間結合が不在なことを示している。内胚葉および外胚葉の細胞は、その細胞間結合を維持し、それゆえこれらの胚葉は原形を保つが、多少厚さが増す。通常の血管領域は近似し、血管は接合部複合体を保持し、それゆえ原形も保たれた。パクリタキセル処理区域の周辺では、血管の典型的な移行または「エルボーイング」効果により明らかである、更に血管の成長が阻害された。

【２０５１】

例28

平滑筋細胞遊走に対するパクリタキセルの効果を評価するためのスクリーニング試験法

この試験法に先立ち16時間、主要なヒト平滑筋細胞は、インスリンを含有する平滑筋細胞基本培地およびヒトの塩基性繊維芽細胞増殖因子(bFGF) を無血清の状態に置かれた。遊走試験法では、細胞をトリプシン化して細胞をフラスコから取り出し、遊走媒体で洗浄し、遊走媒体において2-2.5 X10^5 細胞/mlの濃度で希釈した。遊走媒体は、0.35%のヒト血清アルブミンを含有する、フェノールレッドフリーのDulbeccoのModifiedEagle 媒体 (DMEM) からなる。100 μL量の平滑筋細胞 (約20,000～25,000 細胞) を、Boyden チャンバー組立て(Chemicon QCM Chemotaxis 96-ウェル遊走プレート)の上部に添加した。下部のウェルには、走化性薬剤、組み換え型ヒト血小板由来増殖因子 (rhPDGF-BB) を、合計量150 μLにおいて濃度 10 ng/mlで添加した。DMSOにおいて濃度10^{-2}Mでパクリタキセルを調製し、株の濃度に幅をもたせる (10^{-8}～10^{-2} M) ために10倍で連続希釈する。これまでに調製されたパクリタキセルDMSO株溶液を1/1000希釈度で各ウェルに直接添加することで、細胞にパクリタキセルを添加した。細胞遊走できるようプレートを4時間培養した。

【２０５２】

4 時間が終了した後、上部チャンバーの細胞を廃棄し、細胞分離溶液(Chemicon) 内で37°Cにて30分間、フィルターの裏側に付着した平滑筋細胞を分離した。取り出された細胞は、DNA 結合CyQuant GR 染料を含有する溶解バッファで溶解され、室温にて15 分間培養された。励磁波長は480nm以下、発光極大は520 nm以下で、蛍光マイクロプレート測定器により蛍光値を測定した。3回測定用ウェルから得られた相対蛍光ユニットは、バックグラウンド蛍光(遊走促進のない対照群チャンバー) を差し引いて平均化し、遊走する細胞数平均は、25,000 細胞/ウェルから98 細胞/ウェルへと連続希釈される平滑筋細胞の検量線から得られる。50%阻害濃度(IC_{50}) は、パクリタキセルの存在下で遊走する細胞数平均を陽性対照群 (rhPDGF-BBに反応した平滑筋細胞走化性) と比較することで決定する。図13(IC_{50} = 0.76 nM) を参照。参考文献：Biotechniques (2000) 29：81。J. ImmunolMethods (2001) 254：85。

【２０５３】

例29

マクロファージが生成するIL-1βに対する多様な化合物の効力を評価するためのスクリーニング試験法

10%のFCSを含有する2mlの媒体において各ウェルに1X 10^6細胞が含まれるよう、ヒトのマクロファージ細胞株であるTHP-1を12ウェルプレートに配置した。2 mlのddH_2Oにおいて20mgのザイモサンAを再浮遊させ、均一な浮遊が得られるまで均質化することで、オプソニン化ザイモサンが調製された。均質化されたザイモサンは、250 gでペレットされ、最終濃度が5mg/mlとなるよう4 mLのヒト血清で再浮遊され、オプソニン化を可能にすべく20分間、37°Cの水浴で培養された。DMSOにおいて濃度10^{-2}Mでゲルダナマイシンを調製し、株の濃度に幅をもたせる (10^{-8} M～10^{-2} M) ために10倍で連続希釈する。

【２０５４】

THP-1細胞は、1mg/mlのオプソニン化ザイモサンを添加することでIL-1 βを生成するよう刺激された。これまでに調製されたDMSO株溶液を1/1000希釈度で各ウェルに直接添加することで、THP-1細胞にゲルダナマイシンを添加した。各薬物濃度は、3回測定用のウェルで試験された。プレートを37°Cで24時間培養した。

【２０５５】
24時間刺激を与えた後、IL-1β生成を定量化するために上清が収集された。上清のIL-1β濃度は、検量線を得るために組み換え型ヒトIL-1βを使用してELISAにより決定された。96ウェルのMaxiSorbプレートには、夜間中4°C Cで被覆バッファ (0.10.1M炭酸ナトリウムph 9.5) で希釈された100 μL μlの抗ヒトIL-1 β 1β捕捉抗体で被覆を施した。使用された捕捉抗体の希釈はロット固有であり、実験的に決定された。捕捉抗体を次いで吸引し、プレートを洗浄バッファ(PBS、0.05% TWEEN-20) で3回洗浄した。プレートは、200 μL μl/ウェルのアッセイ希釈剤 (PBS、10% FCS pH 7.0) により1時間、室温でブロックされた。封鎖の後、プレートを洗浄バッファで3回洗浄した。標準希釈物およびサンプル希釈物は、下記の通り調製した：(a)サンプル上清は、1/4および1/8で、(b) 組み換え型ヒトIL-1βは1000 pg/mlで調製され、検量線15.6 pg/ml～1000 pg/mlを生むよう連続希釈された。サンプル上清および検量線は3回測定され、捕捉抗体で被覆されたプレートを添加した後2時間、室温で培養された。プレートを5回洗浄し、100μL μlのWorking Detector (ビオチニル化された抗ヒトIL-1β検知抗体 + アビジン-HRP) で1時間、室温で培養した。この培養後、プレートを7回洗浄し、100 μLの基質溶液 (テトラメチルベンジジン、H_2O_2)をプレートに添加して、室温で30分間培養した。次いで、停止液 (2 N H_2SO_4) をウェルに添加し、λ 矯正が570nmである450 nm で黄色反応を測定した。3回行った測定データ値をもとに平均吸収度を決定し、平均バックグラウンドが差し引かれた。IL-1 β濃度値は、検量線から得られた。50%阻害濃度（IC_{50}） は、IL-1 β1β平均濃度を(オプソイン化ザイモサンによりTHP-1細胞が刺激を受けた) 対照薬と比較することで決定された。ゲルダナマイシンのIC_{50}値を決定する上で、平均してn=4の反復実験が使用された(IC_{50} = 20 nM)。図14を参照。下記のさらなる化合物のIC_{50}値が、この試験法を用いて決定された：IC_{50}(nM) ：ミコフェノール酸、2888 nM。アニソマイシン、127。ラパマイシン、0.48。ハロフジノン、919。IDN-6556、642。エピルビチン塩酸塩、774。トポテマイ、509。ファスカプリシン、425。ダウノルビチン、517。セラストロール、23。オキサリプラチン、107。クロモマイシンA3、148。

【２０５６】
参考文献：J.Immunol. (2000) 165：411-418。J. Immunol. (2000) 164：4804-4811。J. Immunol Meth.(2000) 235 (1-2) ：33-40。

【２０５７】
例30
マクロファージが生成するIL-8に対する多様な化合物の効力を評価するためのスクリーニング試験法
10%のFCSを含有する2mlの媒体において各ウェルに1X 10^6細胞が含まれるよう、ヒトのマクロファージ細胞株であるTHP-1を12ウェルプレートに配置した。2 mlのddH_2Oにおいて20mgのザイモサンAを再浮遊させ、均一な浮遊が得られるまで均質化することで、オプソニン化ザイモサンが調製された。均質化されたザイモサンは、250 gでペレットされ、最終濃度が5mg/mlとなるよう4 mlのヒト血清で再浮遊され、オプソニン化を可能にすべく20分間、37°Cの水浴で培養された。DMSOにおいて濃度10^{-2}Mでゲルダナマイシンを調製し、株の濃度に幅をもたせる (10^{-8} M～10^{-2} M) ために10倍で連続希釈する。

【２０５８】
THP-1細胞は、1mg/mlのオプソニン化ザイモサンを添加することでIL-8を生成するよう刺激された。これまでに調製されたDMSO株溶液を1/1000希釈度で各ウェルに直接添加することで、THP-1細胞にゲルダナマイシンを添加した。各薬物濃度は、3回測定用のウェルで試験された。プレートを37°Cで24時間培養した。

【２０５９】
24時間刺激を与えた後、IL-8生成を定量化するために上清が収集された。上清のIL-8濃度は、検量線を得るために組み換え型ヒトIL-8を使用してELISAにより決定された。96ウェルのMaxiSorbプレートには、夜間中4°Cで被覆バッファ (0.1M炭酸ナトリウムph 9.5) で希釈された100 μL μlの抗ヒトIL-8捕捉抗体で被覆を施した。使用された捕捉抗体の

希釈はロット固有であり、実験的に決定された。捕捉抗体を次いで吸引し、プレートを洗浄バッファ(PBS、0.05% TWEEN-20)で3回洗浄した。プレートは、200μL μl/ウェルのアッセイ希釈剤 (PBS、10% FCSpH 7.0) により1時間、室温でブロックされた。封鎖の後、プレートを洗浄バッファで3回洗浄した。標準希釈物およびサンプル希釈物は、下記の通り調製した：(a)サンプル上清は、$^{1}/_{100}$および$^{1}/_{1000}$で、(b) 組み換え型ヒトIL-8は200pg/mlで調製され、検量線3.1 pg/ml～200 pg/mlを生むよう連続希釈された。サンプル上清および検量線は3回測定され、捕捉抗体で被覆されたプレートを添加した後2時間、室温で培養された。プレートを5回洗浄し、100μL μlのWorking Detector (ビオチニル化された抗ヒトIL-8検知抗体+ アビジン-HRP) で1時間、室温で培養した。この培養後、プレートを7回洗浄し、100 μlの基質溶液 (テトラメチルベンジジン、H_2O_2)をプレートに添加して、室温で30分間培養した。次いで、停止液 (2 N H_2SO_4) をウェルに添加し、λ 矯正が570nmである450 nm で黄色反応を測定した。3回行った測定データ値をもとに平均吸収度を決定し、平均バックグラウンドが差し引かれた。IL-8濃度値は、検量線から得られた。50%阻害濃度 (IC_{50}) は、IL-8平均濃度を (オプソイン化ザイモサンによりTHP-1細胞が刺激を受けた) 対照薬と比較することで決定された。ゲルダナマイシンのIC_{50}値を決定する上で、平均してn=4の反復実験が使用された(IC_{50} = 27 nM)。図15を参照。下記のさらなる化合物のIC_{50}値が、この試験法を用いて決定された：IC_{50}(nM) ：17-AAG、56。ミコフェノール酸、549。レスベラトロール、507。ラパマイシン、4。41。SP600125、344。ハロフジノン、641。D-マンノース-6-リン酸塩、220。エピルビチン塩酸塩、654。トポテマイ、257。ミトラマイシン、33。ダウノルビチン、421。セラストロール、490。クロモマイシンA3、36。

【２０６０】

参考文献：J.Immunol. (2000) 165：411-418。J. Immunol. (2000) 164：4804-4811。J. Immunol Meth.(2000) 235 (1-2) ：33-40。

【２０６１】

例31

マクロファージが生成するMCP-1に対する多様な化合物の効力を評価するためのスクリーニング試験法

10%のFCSを含有する2mlの媒体において各ウェルに1X 10^6細胞が含まれるよう、ヒトのマクロファージ細胞株であるTHP-1を12ウェルプレートに配置した。2 mlのddH_2Oにおいて20mgのザイモサンを再浮遊させ、均一な浮遊が得られるまで均質化することで、オプソニン化ザイモサンが調製された。均質化されたザイモサンは、250 gでペレットされ、最終濃度が5mg/mlとなるよう4 mLのヒト血清で再浮遊され、オプソニン化を可能にすべく20分間、37°Cの水浴で培養された。DMSOにおいて濃度10^{-2}Mでゲルダナマイシンを調製し、株の濃度に幅をもたせる (10^{-8} M～10^{-2} M) ために10倍で連続希釈する。

【２０６２】

THP-1細胞は、1mg/mlのオプソニン化ザイモサンを添加することでMCP-1を生成するよう刺激された。これまでに調製されたDMSO株溶液を1/1000希釈度で各ウェルに直接添加することで、THP-1細胞にエルダナマイシンを添加した。各薬物濃度は、3回測定用のウェルで試験された。プレートを37°Cで24時間培養した。

【２０６３】

24時間刺激を与えた後、MCP-1生成を定量化するために上清が収集された。上清のMCP-1濃度は、検量線を得るために組み換え型ヒトMCP-1を使用してELISAにより決定された。96ウェルのMaxiSorbプレートには、夜間中4°Cで被覆バッファ(0.1M炭酸ナトリウム pH 9.5) で希釈された100 μlの抗ヒトMCP-1捕捉抗体で被覆を施した。使用された捕捉抗体の希釈はロット固有であり、実験的に決定された。捕捉抗体を次いで吸引し、プレートを洗浄バッファ(PBS、0.05% TWEEN-20) で3回洗浄した。プレートは、200μL μl/ウェルのアッセイ希釈剤 (PBS、10% FCSpH 7.0) により1時間、室温でブロックされた。封鎖の後、プレートを洗浄バッファで3回洗浄した。標準希釈物およびサンプル希釈物は、下記の通り調製した：(a)サンプル上清は、$^{1}/_{100}$および$^{1}/_{1000}$で、(b) 組み換え型ヒトMCP-1は500pg

/mlで調製され、検量線7.8 pg/ml～500 pg/mlを生むよう連続希釈された。サンプル上清および検量線は3回測定され、捕捉抗体で被覆されたプレートを添加した後2時間、室温で培養された。プレートを5回洗浄し、100μL μlのWorking Detector (ビオチニル化された抗ヒトMCP-1検知抗体+ アビジン-HRP) で1時間、室温で培養した。この培養後、プレートを7回洗浄し、100 μLの基質溶液 (テトラメチルベンジジン、H_2O_2)をプレートに添加して、室温で30分間培養した。次いで、停止液 (2 N H_2SO_4) をウェルに添加し、λ 矯正が570nmである450 nm で黄色反応を測定した。3回行った測定データ値をもとに平均吸収度を決定し、平均バックグラウンドが差し引かれた。MCP-1濃度値は、検量線から得られた。50%阻害濃度 (IC_{50}) は、MCP-1平均濃度を (オプソイン化ザイモサンによりTHP-1細胞が刺激を受けた) 対照薬と比較することで決定された。ゲルダナマイシンのIC_{50}値を決定する上で、平均してn=4の反復実験が使用された(IC_{50} = 7 nM)。図16を参照。下記のさらなる化合物のIC_{50}値が、この試験法を用いて決定された：IC_{50}(nM) ：17-AAG、135。アニソマイシン、71。ミコフェノール酸、764。モフェチル、217。ミトキサントロン、62。クロルプロマジン、0.011。1-α-25ジヒドロキシビタミンD_3、1。Bay 58-2667、216。15-デオキシプロスタグランジンJ2、724。ラパマイシン、0.05。CNI-1493、0.02。BXT-51072、683。ハロフジノン、9。CYC202、306。トポテマイ、514。ファスカプリシン、215。ポドフィロトキシン、28。ゲムシタビン、50。ピューロマイシン、161。ミトラマイシン、18。ダウノルビチン、570。セラストロール、421。クロモマイシンA3、37。ビノレルビン、69。ツベルシジン、56。ビンブラスチン、19。ビンクリスチン、16。

【２０６４】

参考文献：J.Immunol. (2000) 165：411-418。J. Immunol. (2000) 164：4804-4811。J. Immunol Meth.(2000) 235 (1-2) ：33-40。

【２０６５】

例32

細胞増殖に対するパクリタキセルの効果を評価するためのスクリーニング試験法

細胞密集度が70～90%の平滑筋細胞をトリプシン処理し、96ウェルプレートの媒体において600細胞/ウェルで置換し、一晩付着させる。DMSOにおいて濃度10^{-2} Mでパクリタキセルを調製し、株の濃度に幅をもたせる (10^{-8}M～10^{-2} M) ために10倍で希釈する。薬物希釈物を媒体内で1/1000に希釈し、合計量が200 μL/ウェルとなるように細胞に添加した。各薬物濃度は、3回測定用のウェルで試験された。細胞およびパクリタキセルを含有するプレートを37°Cで72時間、培養した。

【２０６６】

試験を終了するには、軽い吸引により媒体を除去する。CyQuant 400X GR 色素指示器 (Molecular Probes、オレゴン州ユージーン) の1/400 希釈物を1X 細胞溶解バッファに添加し、混合物200μl をプレートウェルに添加した。光から保護した状態で3～5分間、プレートを室温で培養した。励磁波長は480 nm以下、発光極大は520 nm以下で、蛍光マイクロプレート測定器により蛍光値を測定した。50%の抑制濃度(IC_{50}) は、3組の測定用ウェルの平均値を計り、平均相対蛍光ユニットをDMSO対照群と比較して決定する。IC_{50}値の決定には、平均でn=3 反復実験が使用された。図17 (IC_{50} = 7 nM) を参照。下記のさらなる化合物のIC_{50}値が、この試験法を用いて決定された：IC_{50}(nM) ：ミコフェノール酸、579。モフェチル、463。ドキソルビシン、64。ミトキサントロン、1。ゲルダナマイシン、5。アニソマイシン、276。17-AAG、47。シタラビン、85。ハロフジノン、81。マイトマイシンC、53。エトポシド、320。クラドリビン、137。ロバスタチン、978。エピルビチン塩酸塩、19。トポテマイ、51。ファスカプリシン、510。ポドフィロトキシン、21。サイトカラシンA、221。ゲムシタビン、9。ピューロマイシン、384。ミトラマイシン、19。ダウノルビチン、50。セラストロール、493。クロモマイシンA3、12。ビノレルビン、15。イダルビチン、38。ノガラマイシン、49。イトラコナゾール、795。17-DMAG、17。エポシロンD、5。ツベルシジン、30。ビンブラスチン、3。ビンクリスチン、9。

【２０６７】

この試験法はまた、繊維芽細胞およびネズミマクロファージ細胞株RAW 264.7の増殖に

対する化合物の効果を評価するために使用できる。ネズミRAW 264.7 マクロファージ細胞株の増殖に対するパクリタキセルの効果を評価する試験法の結果は、図18(IC_{50}=134 nM)に示される。

【２０６８】

参考文献：Invitro toxicol. (1990) 3：219。Biotech. Histochem. (1993) 68：29。Anal. Biochem.(1993) 213：426。

【２０６９】

例33

繊維症の阻害を評価するためのパクリタキセルの血管周囲への投与

Innovar (0.33ml/kg) の筋肉注射により、重量250～300 gのウィスターラットを麻酔する。一旦麻酔されたら、次いでハロタン麻酔にかける。全身麻酔が定着したら、頸部部位の毛皮を剃り、皮膚はクランプして、ベタジンで消毒する。左頚動脈および露出された外頚動脈に縦切開を行う。外頚動脈周囲に二つの結紮を配置し、横断動脈切開術を行う。次いで、#2 French Fogarty バルーンカテーテルを頚動脈に入れ、左頚動脈に通し、生理食塩水でバルーンを膨張させる。カテーテルは、頚動脈を3回上下行き来するようにする。次いでカテーテルを取り外し、結紮を左外頚動脈で行い縛った。

【２０７０】

エチレン酢酸ビニル(EVA) 内のパクリタキセル (33%) を次いで、ラット10匹の総頚動脈周囲に円を描くように注入した。EVAのみを、他のラット10匹の総頚動脈周囲に注入した。(パクリタキセルはまた、EVAフィルムに被覆し、これを次いで総頚動脈周囲に円を描くように配置することもできる。)各群から5匹のラットを14日目に、最後の5匹は28日目に死なせる。減量または全身性疾患のその他の兆候について、ラットを観察した。14日または28日後、動物に麻酔をかけ、左頚動脈を最初の実験の方法で露出させる。頚動脈を隔離し、10%のバッファ化ホルムアルデヒドで固定し、その組織学を考察した。

【２０７１】

標準的な形態計測による分析により測定される内膜過形成の程度において、統計的に有意な低下が見られた。この点は、薬物が繊維性反応の低下を誘発したことを示唆している。

【２０７２】

例34

マイクロタイター培養液希釈物によるMICの決定方法

A.　　多様なグラム陰性および陽性バクテリアに対するMIC 試験法

MIC 試験法を、実質的にはLoman、V.、（編）Antibioticsin Laboratory Medicine、4版、Williams and Wilkins (メリーランド州ボルティモア) 内のAmsterdam、D. 1996、"SensitivityTesting of antimicrobials in liquid Media"、p.52-111で説明されるとおりに実施した。手短にいえば、多様な化合物を、抗バクテリア活性について試験した。MICにおけるP. aeruginosa、K. pneumoniae、E. coli、S. epidermidis、およびS. aureusの分離株 (96 ウェル ポリスチレンマイクロタイタープレート (Falcon 1177) を使用した好気条件下での最小阻害濃度試験法、およびMuellerHinton 培養液を37°C にて24 時間培養した。(Todd Hewitt 培養液を使用したC721 (S. pyogenes) およびHaemophilus試験媒体 (HTM) を使用したHaemophilus influenzaeを除き、大部分の試験でMHBが使用された)。試験は3回測定で実施された。結果は下記の表1で提供される。

【２０７３】

【表７】

表１：多様なグラム陰性および陽性バクテリアに対する治療薬剤の最小阻害濃度

バクテリア菌株	P. *aeruginosa*	K. *pneumoniae*	E. *coli*	S. *aureus*	S. *epidermidis*	S. *pyogenes*
	PAE/ K799	ATCC13883	UB1005	ATCC25923		
	H187	C238	C498	C622	C621	C721
	Wt	wt	wt	wt	wt	wt
薬物	グラム陰性	グラム陰性	グラム陰性	グラム陽性	グラム陽性	グラム陽性
ドキソルビシン	10^{-5}	10^{-6}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
ミトキサントロン	10^{-5}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-6}
5-フルオロウラシル	10^{-5}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-7}	10^{-4}
メトトレキサート	N	10^{-6}	N	10^{-5}	N	10^{-6}
エトポシド	N	10^{-5}	N	10^{-5}	10^{-6}	10^{-5}
カンプトセシン	N	N	N	N	10^{-4}	N
ヒドロキシウレア	10^{-4}	N	N	N	N	10^{-4}
シスプラチン	10^{-4}	N	N	N	N	N
ツベルシジン	N	N	N	N	N	N
2-メルカプトプリン	N	N	N	N	N	N
6-メルカプトプリン	N	N	N	N	N	N
シタラビン	N	N	N	N	N	N

モル濃度での活性
Wt = 野生型
N = 非活性

【２０７４】

N. 耐抗生物質のバクテリアのMIC

上述されたとおりのMIC試験における、メチシリン耐性S.aureus の臨床分離株およびaバンコマイシン耐性pediococcus の臨床分離株に対する抗菌活性について、下記の化合物、ミトキサントロン、シスプラチン、ツベルシジン、メトトキサレート、5-フルオロウラシル、エトポシド、2-メルカプトプリン、ドキソルビシン、6-メルカプトプリン、カンプトセシン、ヒドロキシウレア、およびシタラビンの多様な濃度を試験した。成長の阻害(MIC値：$<1.0 \times 10^{-3}$）を示す化合物には、ミトキサントロン（両方の菌株）、メトトキサレート（バンコマイシン耐性ペジオコックス)、5-フルオロウラシル（両方の菌株）、エトポシド（両方の菌株）および2-メルカプトプリン（バンコマイシン耐性ペジオコックス

）があった。

【２０７５】

例35

放出バッファの調製

8.22 gの塩化ナトリウム、0.32gのリン酸ナトリウム一塩基（一水化）および2.60 g のリン酸塩二塩基（無水）をビーカーに添加して、放出バッファを調製する。1 Lの HPLC級水を添加し、すべての塩が溶解するまで該溶液を攪拌する。必要な場合は、0.1N NaOHまたは0.1 N リン酸を使用して、溶液のpH値をpH 7.4 ± 0.2に調整する。

【２０７６】

例36

高分子化合物からの治療薬剤の放出特性を決定するための放出研究

高分子化合物からの治療薬の放出特性は、次の手順に従って決定できる。

【２０７７】

放出と抽出

サンプルは16 x125 mm のネジキャップされた培養管に配置される。16 mlの放出バッファ（例 35）を培養管に添加する。サンプルは37°Cのオーブンの回転ホイール(30rpm) 上に配置する。さまざまな時間間隔（2時間、5時間、8時間、24時間そして毎日）でサンプル管をオーブンから取り出し、ラックに置いて、ヒュームフードのキャップを取り外す。できる限り多くの放出バッファを取り外し、第二の培養管に配置する。16mlの放出媒体を、オックスフォードピペットボトルを使って管に含まれているサンプルに添加する。サンプルは新しいPTFEネジキャップで蓋がされる。すべてのサンプルをオーブンの回転ホイール装置に戻す。

【２０７８】

p1000 ピペット(PIPETMAN) と清潔なピペット先端を使って、各サンプルから放出媒体を1 ml取り出し、廃棄する。オックスフォードピペットボトルを使って、1 mlのジクロロメタンを各サンプルに添加する。各サンプル管をそれぞれのPTFEネジキャップで蓋をする。各サンプルを5秒間勢いよく手で振る。サンプルを試験用振動回転装置に配置して、15分間回転する。サンプルを1500rpmの速度で10分間遠心分離機にかける。サンプル管をヒュームフードに移して、キャップを外す。パスツールピペットと真空システムを使って、ほとんどの上清（水相)を除去する。ガラスシリンジで上清の最後の部分を除去する。サンプル管をピアス乾燥システムに移し、加熱ブロックを1.5 （45度（°c)） に設定して、システムの電源を入れる。ピアス乾燥システムのすべてのサンプルを窒素ガスの気流により乾燥させる(約45分)。サンプル管を再度キャップして、ビニール袋にいれ、袋にサンプルの日時のラベルを付け、分析まで -20°c (冷凍庫) で保管する。

【２０７９】

外部標準の調製

Hauser Chemical Research, Inc. からのパクリタキセル (GMP 等級) をこの試験法の参照標準として使用する。パクリタキセル (100 mg) の重量を正確に計量し、量的に移動して、100ml の容量フラスコ (1 mg/ml) でACNの容積になるようにする。容積測定ピペットを使って、この標準溶液5 mlを100 ml容積フラスコ に移し、ACNの容量(50 µg/ml) にする。連続希釈法 (5 ml qsおよびACN に10 ml) を使用して、それぞれ25、12.5、6.25、3.13、1.56、0.781および 0.391 µg/ml の溶液を調製する。サンプルのHPLC分析の日に、各標準の等分した部分 (¯100 ml) を小容量挿入により自動サンプラーの個別のバイアルに配置して、HPLCに移す。

【２０８０】

制御とシステムの適合サンプルの調製

Hauser Chemical Research, Inc. からのパクリタキセルおよび 7エピタキシャルはこの試験法の制御基準として使用される。正確に計量し、適量の25 mgの7-エピタキセルを25mlの容量フラスコに移し、ACN (1mg/ml) の容量とする。容積測定ピペットを使って、この標準溶液5 mlを100 mlのフラスコ に移し、ACN(50 µg/ml 7-エピタキセル) の容量とす

る。パクリタキセル標準（25 μg/ml）および 7-エピタキセル標準（25 μg/ml）の50/50混合物が、対照群およびシステム適合サンプルとして使用される。ACN（50 μg/ml パクリタキセル）に溶解した各パクリタキセル5 mlおよびACN(50 μg/ml 7-Epi-エピタキセル）に溶解した7-エピタキセルを同じ培養管に添加することにより調整する。キャップで蓋い、振る。使用する準備が整うまで冷蔵する。サンプルのHPLC分析の日に、アプリコート(¯ 150 ml）を小容量挿入付きの二つの個別自動サンプラーバイルに配置して、HPLCにする。1つのサンプルをシステムの適合性を調べるために使用する。そのたのサンプルは対照サンプルとして使用する。

【２０８１】

サンプルの再構成

分析するサンプルを冷凍庫から取り出し、ヒュームフードに配置して、管が室温になるようにする。キャップを外して、1 mlの水/アセトニトリル（50/50）をオックスフォードピペットで各管に添加する。サンプルの管に再びキャップをして、60秒間ボルテックスする。サンプルの管を1500rpmで15分間遠心分離機にかける。ヒュームフードで、各サンプルの約500 mlを清潔なパスツールピペットで個別のHPLC自動サンプラーバイアルに移す。各自動サンプラーバイアルをキャップで蓋をして、HPLCに移す。サンプルの管とパスツールピペットを処分する。

【２０８２】

HPLC分析

以下のクロマトグラフの条件はパクリタキセル分析に使用される。

【２０８３】

【表８】

固定相	ODS (Hypersil ODS、Hewlett Packard、125 x 4 mm ID、5 μm)
ガードカラム	Hypersil ODS ガードカラム
移動相	アセトニトリル (ACN) /水 (H_2O) 45/55
流速	1.0 ml/分
注入量	10 μL
検出	232 nm の紫外線
実行時間	15 分
カラム温度	28.0°C

つり合いを取るために、初めにアセトニトリルサンプルを5回 注入する。アセトニトリルサンプルの後に、制御サンプルを5回注入し、標準曲線サンプルの後に1回、サンプルのセットを通じて10サンプルごとに1回、システムのパフォーマンスを確認するためにサンプルセットの終わりに1回注入する。サンプルの各セットの開始時点で1回注入することにより、標準曲線サンプルを色層分析する。

【２０８４】

データ分析

HP ChemStationのバッチモードを使用して、すべての標準、制御サンプルおよび放出サンプルのパクリタキセルのピークエリアを統合し、xls形式で保存したバッチレポートを生

成する。Excelを使用して、バッチレポートのデータを評価する。制御サンプルのピークエリアの標準偏差(Excel：記述的統計）および％変動係数（100 x 標準偏差/平均）を計算する。調製された濃度および10 mLの注入に基づいて各標準曲線サンプルに注入(μg)されたパクリタキセル量を計算する。標準曲線の勾配および遮断（ピークエリア対注入されたパクリタキセルの量）をExcelを使って計算する：回帰分析。注入された各放出サンプルでパクリタキセルの量を計算する。式を使って、16ml サンプルごとに放出されるパクリタキセル（μg）の量を規定する。規定された時間に放出されたパクリタキセルの量を、サンプルごとのパクリタキセルの量とサンプルが採取された時間を使って規定する。

【２０８５】

例37

トリブロック共重合体を含有する媒体における薬物の製剤

パクリタキセルは、周囲温度で少なくとも2時間攪拌してパクリタキセルを希釈剤に溶解し、続いてトリブロック共重合体を添加し、再び少なくとも2時間攪拌することにより、トリブロック共重合体および希釈剤(以下に説明）を含有する製剤に組み込まれる。より濃度の高いトリブロック共重合体の添加には、より長い時間を使用した。例えば、33%トリブロック共重合体の添加は、少なくとも15時間(一晩）の攪拌により達成された。希釈剤は、炭酸トリメチレン90%／グリコリドを400：100の割合で添加が終わるまでに誘導されたPEG 300 NFまたはPEG400であった。トリブロック共重合体はABA共重合体で、ブロックAには重合された炭酸トリメチレン（90%）およびグリコリド（10%）が含まれ、約900 g/molの総分子量を持っており、ブロックBにはPEG 400が含まれている。パクリタキセルは0.015から0.45 mg/mlの濃度で効果的にこの製剤に組み込まれた。製剤におけるトリブロック共重合体の量はPEG400を希釈剤として使用することにより2.3～50%w/wまで異なった。この製品は約2.5 kGyのガンマ放射線の照射により滅菌された。

【２０８６】

例38

同等溶剤媒体における薬物の製剤

パクリタキセルは、水およびPEG 300 NFからなる製剤に組み込まれた。パクリタキセルは、周囲温度で少なくとも2時間の攪拌により、初めにPEG 300 NFの混合物：水が90：10で溶解された。薬物が溶解されると、組成物はPEG 300 NF：水の混合物が50：50 の同等パーツで組み込まれた。最終組成物は、PEG 300 NF：水が70：30の混合物に溶解されたパクリタキセルとなった。パクリタキセルは0.45～4.5mg/mlの濃度で組み込まれた。組成物は滅菌するために0.22 μmのフィルターで濾過された。

【２０８７】

例39

関節内注射後の薬物の最大耐量（MTD）の決定

少なくとも生後6週間の雄のハートレイモルモットに、囲われた室内で5%のイソフルレンを使って麻酔を施した。この動物は体重を計量され、手術台に移して、ここで麻酔は2%のイソフルレンでノーズコーンにより維持された。両脚の膝周辺の毛を剃り、両膝の大腿骨頭部における膝幅を測定した。右膝の皮膚を消毒した。25Gの針が中間アプローチを使って滑膜の窩洞に導入され、0.1mLの試験製剤が注射された。注射後3日または7日で、該動物を深い麻酔（5%イソフルレン）の下で0.7 mLのEuthanylの心臓注射により安楽死させた。サンプルの大きさは各製剤用にN=3 であった。

【２０８８】

膝機能は、安楽死させる前に、歩行動作および圧痛の兆候における変化を記録することにりより、評価された。該動物は安楽死した直後に体重を計量された。次に、両膝の大腿頭部の幅がキャリパーにより計測された。膝関節は、大腿四頭筋の腱を横に切開し、外側および内側の関節包を通じて切開し、脛骨上の膝蓋骨 を反転させることにより切開された。膝の炎症は、腫脹、脈管化、体液貯留、皮下組織の色の変化および内関節構造などの兆候を記録することにより評価された。所見を文書化するために写真を撮影した。すべてのデータは治療グループを見ることができない観察者により記録された。

【２０８９】
試験製剤における薬物のMTDは、膝の炎症が観察されなかったものであることが判定された。
【２０９０】
例Aのトリブロックゲル製剤におけるパクリタキセルのMTDは、7日での評価に基づき0.075mg/mlであることが判明した。3日後のこの炎症の評価では、用量は0.15 mg/mlまで許容されることを示した。0.015 mg/mlの用量では、7日後にのみ炎症の兆候が示された。同等の溶剤製剤におけるパクリタキセルのMTDは、3日の評価に基づき1.5mg/mlであることが判明した。
【２０９１】
例40
関節内注射後の局部組織における薬物分布評価
動物は、上記4.2で説明したように、膝関節に、各製剤に特定されたパクリタキセルのMTD用量が注射された。動物への注射後3日または7日で、その動物はEuthanylの心臓注射により安楽死させた。膝関節は切開され、滑膜、前十字靱帯、脂肪体、膝関節半月板および軟骨が採取された。各組織は食塩水の中で素早くすすがれ、拭きとって乾かし、パクリタキセルの分析までシンチレーションのバイルに-20°Cで個別に保管した。
【２０９２】
パクリタキセルは、Polytron PT2000ホモジナイザーを使って均一化された三体の動物の計量されプールされたサンプルから抽出された。同装置の設定は、3～9とし、抽出時間は1分とした。抽出溶液は1mLの50/50アセトニトリル（ACN）/0.2 μg/mLの10-デアセチルタキソール（10-DAT）および0.1%の蟻酸を含んだ水であった。抽出物は、BeckmanJ6-HC遠心分離機を使用して3000 rpmの速度で10分間遠心分離された。上清は、Acrodisc CR（13 mm、0.45 μ）シリンジフィルターからLC/MS/MS分析用HPLCバイル内に濾過された。澄んだ上清を生成しなかった一部の脂肪体サンプルは、濾過の前に、IECMicromax遠心分離機を使って10000 rpmの速度で10分間再度遠心分離を行った。
【２０９３】
抽出物のパクリタキセル内容物は、内部キャリブレーションを使って、LC/MS/MS法により判定された。キャリブレーション曲線は、0.2 μg/mLの10-DATを持つパクリタキセルでは、0.01～1μg/mLの範囲となった。LC/MS/MSシステムは、Waters 2695分離モジュールおよびWaters Micromass Quatto Microtriple-Quad質量分析計により構成されている。LC法およびMS/MS法の説明を以下に示す。
【２０９４】

【表９】

LC 法の説明	
分析カラム	HPLC カラム：ACE 3 C18、75 mm x 2.1 mm、3 μm（粒径）
ガードカラム	Upchurch C282 ODS 10 mm（長さ）x 2 mm（内径）、10 μm（粒径）
移動相	60/40 ACN/水 (0.2% の蟻酸を含む)
流速	0.3 mL/分
実行時間	5 分
注入量	10 μL
カラム温度	30°C
サンプル温度	25°C

MS/MS 法の説明	
スキャン型	MRM
	チャネル 1：m/z 812.70 → 285.90
	チャネル 2：m/z 853.80 → 285.90
コーン電圧	20.00 V
衝突エネルギー	30.00 eV
ドゥエル時間	0.50 秒
遅滞	0.10 秒
実行時間	5 分

この方法を使用すると、測定可能なレベルのパクリタキセルが、処置を行った動物の軟骨、膝関節半月板、靱帯、脂肪および滑膜から回収されることが示された。薬物組織のレベルは少なくとも7日間維持され、追加の調査では、投与されたパクリタキセルの用量によって、組織レベルは21日間～28日間以上維持できることが示された。0.015mg/ml のパクリタキセルを使って、例Aの製剤の注射により、さらに多くのパクリタキセルを送達すると、靱帯、脂肪、滑膜、および半月板の組織における組織の濃度は、Paxceedの15 mg/mlで送達されたパクリタキセルより6倍～11倍高くなった。従って、これは本薬物の有効な送達システムである。

【２０９５】

例41

関節内注射後の局部組織における薬物分布評価

動物を例39で説明した方法で処置した。ウサギは0.5mlの製剤の関節内注射により評価される。パクリタキセルは、Freezer/Mill、SPEX CertiPrep 6850を使用して均質化された三体の動物の個々の組織サンプルから抽出される。すり潰したサンプルは、50/50ACN/水で酢酸（3.4 mM）および LiCl（4～8 μm）を含む12 mLの溶液で抽出される。抽出は、室温にて、Tube Rotator、Labquake Shaker上で30分間実行される。抽出物は、Acrodisc CR（13 mm、0.45 μ）シリンジフィルターからLC/MS/MS分析用HPLCバイアル内に濾過される。

【２０９６】

抽出物のパクリタキセル内容物は、外部キャリブレーションを使って、LC/MS/MS法により判定される。キャリブレーション曲線は、パクリタキセルでは、0.01～1 μg/mLの範囲となる。LC/MS/MSシステムは、Waters2695分離モジュールおよびWaters Micromass QUATTOMICRO triple-Quad質量分析計により構成されている。LC法およびMS/MS法の説明を以下に示す。

【２０９７】

【表１０】

LC法の説明	
分析カラム	HPLCカラム：ACE 3 C18、75 mm x 2.1 mm、3 μm（粒径）
ガードカラム	Upchurch C282 ODS 10 mm（長さ）x 2 mm（内径）、10 μm（粒径）
移動相	60/40 ACN/水 (酢酸、3.4 mMおよびLiCl、4～8 μMを含む)
流速	0.3 mL/分
実行時間	5分
注入量	10 μL
カラム温度	30°C
サンプル温度	25°C

MS/MS法の説明	
スキャン型	MRMチャネル：m/z 860 → 292
コーン電圧	20.00 V
衝突エネルギー	30.00 eV
ドゥエル時間	0.50秒
遅滞	0.10秒
実行時間	5分

この方法を使用すると、パクリタキセルが、最大3.25 μg/gまでの濃度で組織に 処置を行った動物の軟骨、膝関節半月板、靱帯、脂肪および滑膜に存在することが示された。薬物組織のレベルは少なくとも14日間維持され、投与されたパクリタキセルの用量によって、その組織レベルは21日間～28日間以上維持できることが示された。

【２０９８】

例42

ウサギにおける繊維形成阻害剤を評価する脊髄外科用接着剤モデル

広範囲にわたる瘢痕形成および接着は、脊椎に関連する腰椎の手術後にしばしば発生する。脊椎や隣接する筋肉に接着した高密度の厚い繊維組織は、手術により除去しなければならない。残念ながら、繊維の接着は一般的に二次手術の後にも形成される。接着は、手

術部位の周辺組織からの繊維芽細胞の増殖や遊走により形成される。これらの細胞は、組織の損傷後の治癒反応をつかさどっている。それらが創傷に移送すると、損傷した組織を修復するためにコラーゲンなどのタンパク質が生み出される。これらの細胞による過増殖および分泌は、副作用を伴う周辺組織の局所障害、圧迫および収縮を誘発する。

【２０９９】

ここで記載したウサギの椎弓切除の脊椎接着モデルは、繊維形成阻害薬の緩慢な局所放出による脊椎接着の予防を調査するために使用される。

【２１００】

有意義な統計分析を可能にするため、5～6匹の動物が各実験グループに含まれる。さまざまな濃度の繊維形成阻害薬を持った製剤が、接着形成の阻害評価のために、対象動物により試験される。

【２１０１】

ウサギはケタミン／ジラジンのIM注入により麻酔を施される。気管内チューブはハロタンによる麻薬維持のために挿入される。動物を手術台のヒーティングパッド上に腹臥させ、背部の下半分の皮膚を剃り、手術の滅菌準備をする。縦中線の皮膚切開をL-1～L-5に対して行い、腰仙骨腹膜に沿って実施する。腹膜を切開し、棘突起の端を露出させる。傍脊柱筋を切開し、L-4の棘突起および薄膜から後退させる。注意深く両側の薄膜を切除して棘突起を除去することにより、椎弓切除術をL-4で行う。これにより、5x10 mmの椎弓切除術の小欠陥を作り出す。止血ゲルフォーム（Gelfoam）で行われる。試験製剤は損傷部位に塗布され、創傷はバイクリル縫合糸で層にて閉じる。動物は麻酔から回復するまでインキュベーターの中に入れ、その後にかごに戻される。

【２１０２】

手術から二週間後に、上記の手順に従って動物に麻酔を施す。動物をEuthanylにより安楽死させる。皮膚を切開して、椎弓切除術部位を解剖により細部に渡って検討し、この種の損傷についての科学文献で公表された採点方式を使用して、接着の量を採点した。

【２１０３】

例43

ウサギにおける腱の繊維形成阻害剤を評価する外科用接着モデル

このモデルは、繊維症を阻害することが知られている薬物の局所での緩慢な放出により、腱の接着を予防できるかどうかを調査するために使用される。高分子製剤は薬物が充填され、ウサギの損傷した腱の周辺に移植される。繊維形成阻害製剤なしの動物においては、屈筋腱の損傷から3週間以内に腱が固定化されると、その期間中に接着が発生する。ウサギの利点は、腱の治癒速度がウサギの方がはるかに速いことを除き、腱の解剖学的構造や治癒時の細胞の動作が人体のそれに類似していることである。

【２１０４】

ウサギは麻酔を施され、右後ろ足の皮膚を剃り、滅菌手術の準備がなされる。滅菌手術は手術用顕微鏡に補助されて実施される。縦中線の皮膚切開を第2指および第4指の 近位雄蕊束の軸面で行う。腱の滑液鞘を注意しながら露出させ、深指屈筋の端から浅指屈筋の分岐までアクセスするように横に切開する。先が曲がったピンセットで深指屈筋を静かに持ち上げ、その半分を横に切開して腱を損傷させる。試験薬物を含有した製剤を、任意に選択した二つの指の一方の鞘にある腱の周囲に塗布する。もう一方の指は無処置のままにし、対照物として使用する。鞘はその後、6-0ナイロン縫合糸で修復される。6-0ナイロン縫合糸の固定は、横中手骨靱帯から腱/鞘複合体に挿入して、腱と鞘を単一の単位として固定し、接着の形成が起こり易くする。傷口を4-0結節縫合糸で閉じる。包帯は、さらに指の固定を補強するために後足の周囲に適用し、動物の快適性と移動性を確保する。動物は回復したら、かごに戻される。

【２１０５】

手術後3週間したら、その動物に麻酔を施す。皮膚を切開した後で、滑液鞘の周囲の組織面を切開し、腱-鞘複合体をブロックで採取し、組織病理分析用の10%のリン酸緩衝ホルムアルデヒドに移す。その動物を安楽死させる。パラフィン包埋した後、5-um厚の連続横

断面を鞘・腱複合体から2 mmごとに切断する。切片はH&EおよびMovatの染色液で染色して、接着の成長を評価する。各スライドを、コンピューターに接続されたデジタル顕微鏡カメラ（Nikon Micropublisher 冷却カメラ）を使用してデジタル化する。次に、画像分析ソフトウエア（ImagePro）を使用して、形態計測分析を実施する。骨膜空間閉塞性物質として定義される接着の厚さと領域を測定し、製剤で処置された動物と対照動物とを比較する。

【２１０６】

例44

ACL傷害のハートレイモルモットの変形性関節症モデルでの軟骨損傷の阻害におけるパクリタキセルの評価

この試験の目的は、ヒアルロン酸製剤で投与されるパクリタキセルはモルモットの膝の変形性関節症の発生を遅延または予防できるかどうかを判断することである。

【２１０７】

手術の手順.

少なくとも生後6週間の雄のハートレイモルモットに、囲われた室内で5%のイソフルレンを使って麻酔を施した。この動物は体重を計量され、手術台に移して、ここで麻酔は2%のイソフルレンでノーズコーンにより維持された。両脚の膝周辺の毛を剃り、両膝の大腿骨頭部における膝幅を測定した。右膝の皮膚を消毒した。20Gの針が中間アプローチを使って膝関節に導入され、前十字靱帯を針の鋭利な端により切断した。この手順は予備実験で実施され、前十字靱帯がこの技法の使用により確実に区分できることを示した。

【２１０８】

最初の手順実施の2週間後に、その動物をイソフルレン(導入5% - 維持2%) で麻酔を施し、体重を測定した。両脚の膝周辺の毛を剃り、両膝の大腿骨頭部における膝幅を測定した。負傷した膝の皮膚を消毒した。25Gの針が中間アプローチを使って滑膜の窩洞に導入され、0.1mlの試験製剤が注射された。合計5回の注射を毎週繰り返し行った。サンプルの大きさは各製剤用に N=12 であった。パクリタキセルの二つの用量および対照製剤が試験された。

【２１０９】

注射後10週間で、該動物を深い麻酔(5%イソフルレン) の下で0.7 mLのEuthanylの心臓注射により安楽死させ、体重を測定した。膝の最終測定を行った。膝領域の皮膚を皮下組織を損傷させずに除去した。次いで、膝関節はをブロックで採取し、固定用のホルムアルデヒド(37%) ／酢酸溶液（5：1 の割合）に入れた。サンプルは独立したラボラトリーに送付して、関節の組織学的前処理を実施し、軟骨の損傷の兆候がないか病理学者が評価を行った。

【２１１０】

手短に言えば、膝の切片を作成し、軟骨を検査し、スライドをH&E染色液で染色した。病理学者は、対応する膝切片を使用し、各動物を視認しないやり方で、以下の尺度に従ってスライドを採点した。軟骨に損傷がないこと、プロテオグリカンの損失がないこと、軟骨の摩損がないこと、水位マークに対して軟骨の損失がないこと、骨に対して軟骨の損失がないこと。棒グラフが各グループされ作成され、比較を行った。低用量(用量1) および中用量（用量2）でのパクリタキセルの治療は、対照 例との比較において軟骨損傷の統計的減少を示した。図19および20を参照。

【２１１１】

例45

パクリタキセルでの治療後の関節炎のウサギモデルのカラゲニン誘発および抗原誘発におけるプロテオグリカン損失指標

すべてのミクロスフェアは、LigginsおよびBurt（2001）により説明された水中内油溶剤蒸発法を使用して作成された。外相は1～5% PVA含有の水が100mlであった。内相は、5% w/v全固形分（ポリマーおよびパクリタキセル）を含有するジクロロメタン溶液10 mlであった。ミクロスフェアを形成するため、室温での2時間の攪拌を行った。攪拌速度を900

～2100rpmの間で変更することにより、PVA濃度、さまざまなサイズ範囲が生成された。ミクロスフェアは外相から分離され、蒸留水ですすがれた。一部のミクロスフェアは、38、53、75および106μmのメッシュサイズを持ったふるいを通してミクロスフェア懸濁液をふるい分けすることにより、さらに別個のサイズ範囲に分割された。ミクロスフェアのサイズ分布はCoulter LS130粒径アナライザーを使って測定された。ミクロスフェアは、粒径を分析する前の凝集を防ぐために、少量のTween 80 を含む水の中で浮遊させた。キトサンの微粒子サイズの範囲は、5μmグラデーションの顕微鏡用スライドを使用して光学顕微鏡により測定された。光学顕微鏡は乾燥サンプルおよび湿潤サンプルの両方で使用された。

【２１１２】

ミクロスフェアの熱特性は、Dupont Thermal Analysis DSCを使用して測定された。約5 mgのミクロスフェアを封印されていないアルミ皿に入れ、10oC/分の加熱速度で熱重量変化記録を取得した。結晶の証拠を、RigakuX線回折計を使用してX線粉末回折計測 により取得した。サンプルは、5～35o2θの範囲をステップ当り0.02o2θの増分で1o2θ/分の速度により、CuKαX線ソースでスキャンされた。

【２１１３】

ミクロスフェアの表面形態はHitachi走査型電子顕微鏡を使用して測定された。ミクロスフェアは100 Aの金／パラジウムで被覆されており、1000倍の倍率で可視化された。

【２１１４】

パクリタキセル内容物およびミクロスフェアからの試験管内での放出は、Liggins & Burt (2001) 法を使用して測定された。総内容物の分析としては、約5 mg (正確な計量)のミクロスフェアは、アセトニトリル：水が60：40の15 mlの水溶液と活発に混合した後、1 mlのジクロロメタンに溶解された。溶剤の混合物は、ほとんど同容量の二つに分離できた。また、これらには、二つの間のポリマーの沈殿物があった。次いで、二つの各パクリタキセルの量は、WatersHPLCシステムを使用してHPLCにより測定された。移動相は、58：37：5のアセトニトリル：水：メタノールが1 ml/分の流速度であった。20 μlの注入量、NovapakC18カラムおよび232 nmでのUV検出が使用された。

【２１１５】

関節炎誘発抗原は、前述した方法 (Kim他、J. Rheumatol 1995：22：1714-21。) を使用して、ウサギに再現された。手短に述べると、体重が2.5kg～2.8 kgの雌のニュージーランド白ウサギを生体適合性および有効性調査に使用した。動物は、食物や水が自由に取れる吊り下げられたかごに入れられた。動物はすべての実験の前に、7日間環境に慣らされた。生体適合性試験および有効性調査での対照群として使用するために、関節炎を一部の動物に引き起こした。すべての膝関節の注射は、ケタミンHCl(40 mg/kg) およびキシラジン (5 mg/kg) の筋肉内注射により麻酔を施した状態で実施された。生存中の調査の終わりに、動物はT-61の静脈注射により安楽死させる。膝関節は安楽死後直ちに切開され、組織分析を行う前に、10%のホルマリンで固定される。

【２１１６】

関節炎誘発抗原は、フロイント完全アジュバント (FCA) でのウシ血清アルブミン (BSA) の3回の注射により実現された。最初の注射は、1 mlのFCAで乳化され、1 mlのPBSで希釈された5mgのBSAで構成された。3週間後に、各ウサギは1 mlのFCAで乳化され、1mlのPBSで希釈された2.5 mgのBSAの皮下ブースター注射を受けた。4週間後に、各ウサギは発熱物質なしの0.3mLのPBSに0.5 mgのBSAの 二番目のブースター注射を膝関節に受けた。最後のブースター注射の5日後に、ウサギは被験物質の関節内注射により治療が施された。

【２１１７】

カラゲナン誘発関節炎がウサギに実施され、そのウサギは抗原誘発関節炎モデルと同じ方法で治療された。カラゲナングループのすべてのウサギは、1日目、3日目、8日目、16日目、21日目に発熱物質なしのPBSに1%のカラゲナン0.3 mlを注射された。また、動物の半分は6日目に、20%のパクリタキセル充填ミクロスフェア35 mgを注射された。すべての動物は29日目に安楽死させられ、関節は組織分析のために切開された。

【２１１８】
骨膜炎症はウサギの安楽死後に評価された。関節はホルマリンで固定され、繰り返し変更しながら10%の蟻酸で脱灰された。脱灰された関節をパラフィンで包埋し、滑膜、軟骨、骨を含んだ切片を調製した。断面は、細胞質用にヘマトキシリンおよびエオシン(H&E)で、プロテオグリカン内容物用にサフラニン0で染色した。骨膜炎症および軟骨劣化は、それぞれ膝蓋滑膜および大腿顆状関節軟骨の組織評価により評価された。絨毛過形成、繊維芽細胞増殖、繊維症、血管形成、単核球および多形核細胞浸潤は、滑膜炎症の指標として等級付けられた。軟骨の劣化としては、表面侵食、プロテオグリカン内容物および軟骨細胞壊死が等級化された。細胞浸潤および腫脹の等級付けは、紅斑、腫脹、細胞浸潤の増加に基づいて0～4の整数で採点された(0：通常、4：最大)。多少影響がある場合は、0.5の得点が割り当てられた。これだけが非整数の得点となった。プロテオグリカンの損失も0（通常）～4（染色されたプロテオグリカンのほとんどすべての損失)の得点が与えられた。

【２１１９】
抗原誘発関節炎の治療において、関節内注射により与えられたパクリタキセル充填ポリエステルミクロスフェアの効力は、対照群および20%充填10～35 および35～105 μm PLAミクロスフェアを使用して評価された。5匹のウサギのグループは、40 mgのミクロスフェアで治療され、または右の関節はPBSだけで治療された。左の関節はPBSだけを受けた。それらの動物は治療の14日後、安楽死させ、上記のように滑膜の炎症および軟骨の劣化について組織学的な検査を行った。

【２１２０】
20%のパクリタキセルを含有するPLAミクロスフェアが効力試験のために選択された。表1に、抗原誘発関節炎を持ったウサギにおける40mgの対照薬および パクリタキセル充填PLAミクロスフェアの注射結果を示す。抗原誘発関節炎を持ったウサギにおける関節炎未治療のウサギは関節腫脹の評価が3となり、細胞は滑膜関節液内に4.9×10^7 個であった。10～35 umサイズ範囲におけるパクリタキセル充填ミクロスフェアは、抗原誘発関節炎を低下させなかった。実際、このグループでは、関節炎未治療のウサギ(表1) に対して細胞浸潤の量は高くなった。ただし、35～105 μmパクリタキセル充填ミクロスフェアの注射では、関節腫脹および関節液中の細胞数 (約50%減少)の両方が対照群に対して大幅に低下した (表1)。プロテオグリカンの損失および軟骨細胞壊死として表された軟骨の劣化も、対照群およびパクリタキセル充填35～105μmミクロスフェア群において評価がおこなわれた。病状を持つ動物における対照PLAミクロスフェアの注射は、プロテオグリカン損失または軟骨細胞壊死 のいずれにも影響を及ぼさなかった。しかし、パクリタキセル充填ミクロスフェアにより治療を受けた動物は、未治療の動物に比べて大幅なプロテオグリカン損失の減少となった(表1および図21A～21C)。図21A は、連続した軟骨の上層および正常なプロテオグリカン容量を示す染色の損失がない (得点 0) 、正常な組織学的外観を持つ膝を示している。図21Bは、対照ミクロスフェアの関節炎を示している。断面の下から三番目の層でプロテオグリカンの損失が見られ、これは大きな損失(得点 3) と呼べる。図21Cは、パクリタキセルミクロスフェアの治療が施された関節炎の膝で、軟骨の表層でプロテオグリカンの損失が僅かに見られ、表面は損なわれていない(得点1) ことを示している。

【２１２１】
カラゲナン誘発関節炎でのプロテオグリカン損失を予防するパクリタキセル充填ミクロスフェアの効力は、抗原誘発関節炎においてほど顕著ではなかった (図21D～F)。図21Eは、軟骨のすべての層を通じてプロテオグリカンの激しい損失を示しているが、表層は原型を保っている (得点4)。パクリタキセルミクロスフェアによるカラゲナン誘発の膝の治療は、染色の減少が少なくなる結果 (図21F、得点2) となったが、抗原誘発モデルで観察された保護的効果は見られなかった(図21C)。

【２１２２】
これらの調査では、効力を測定するために抗原誘発関節炎が使用された。この動物モデルは開発するために多少時間がかかるが、炎症性サイトカイン (TNF-a など) 、プロテオ

グリカンの損失および慢性炎症のある関節への白血球の浸潤など、人体のリウマチ様関節炎の多くの様態を反映している。このモデルの結果は、ウサギにおいて速やかに確立され、再現可能なレベルの激しい（慢性ではない）急性関節炎の形態を誘発する方法を提供する、カラゲナン誘発関節炎の結果と比較される。カラゲナン誘発関節炎はプロテオグリカンの激しい損失を特徴としているため、プロテオグリカン損失に関して、このモデルも関節内のパクリタキセルの効力を測定するために本試験で使用された。関節腫脹、細胞浸潤、プロテオグリカン損失および軟骨細胞壊死の測定を含む効力試験は、20%パクリタキセル充填の35～105μmミクロスフェア40 mgの1回の注射が 、ウサギにおける慢性関節炎状態のすべての様態を大幅に軽減することを実証した（表1および図21A～C）。カラゲナン誘発関節炎モデルでのプロテオグリカン損失の予防におけるパクリタキセル充填ミクロスフェアの効力は、抗原誘発関節炎モデルにおいて示されたほど顕著ではなかった。

【２１２３】

表1　　10～35および35～105 μmのサイズ範囲における、40 mgの対照群および20%のパクリタキセル充填PLAミクロスフェアの効力を、腫脹、細胞浸潤、プロテオグリカン損失および軟骨細胞壊死に対する平均得点(n=5) で評価した。

【２１２４】

【表１１】

治療	腫脹の得点 (0～4)	関節液中の細胞の数	プロテオグリカン損失 (0～4)	軟骨細胞壊死 (0～3)
健康な、未治療の対照群	0	7.0 x 105	未試験	未試験
35～105 μm、対照群	3	4.9×10^7	2 ± 0.6	1 ± 0.3
10～35 μm、20% パクリタキセル	3	8.4×10^7	未試験	未試験
35～105 μm、20%パクリタキセル	1	2.4×10^7	1 ± 0.3	0 ± 0.1

当該明細書に付託されるおよび／または申請書データ用紙に一覧される上記の米国特許、米国特許出願広報、米国特許出願書類、外国特許、外国特許出願書類および非特許広報は完全な状態で参考文献として本文書に組み込まれている。

【２１２５】

[注記： 重要事項は、外国特許、外国特許申請または非特許文献からの参照により組み込むことはできない。但し、米国PTOが、出願日に影響を与えずに訂正する方法で、不適切に組み込まれた主題を仕様に明確に追加することを許可する場合を除く。ADSへの参照による組み込み能力は試験されていない。参照により組み込むことを望むそれらの参照事項を、文中の適切な箇所に明記することを強く推奨する。

【２１２６】

前文から考えて、本発明の一定の実施例を例示の目的のために説明してきたが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく多様な修正を行うと理解される。従って、添付の

請求項による場合を除き、本発明は限定されるものではない。
【図面の簡単な説明】
【２１２７】
【図１】図1は、生物学的経路において細胞周期阻害剤が一つまたは複数の手順で作用するしくみを示す図表である。
【図２】図2は、THP-1マクロファージによる酸化窒素生成に対するミトキサントロンの影響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図３】図3は、THP-1マクロファージによるTNF-α生成に対するBay11-7082の影響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図４】図4は、THP-1マクロファージによるTNFα生成に対するラパマイシン濃度の影響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図５】図5は、ミトキサントロンのヒト線維芽細胞の細胞増殖に対する影響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図６】図6はラパマイシンのヒト線維芽細胞の細胞増殖に対する影響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図７】図7はパクリタキセルのヒト線維芽細胞の細胞増殖に対する影響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図８】図8は、ラットのバルーン損傷モデルから未損傷の頚動脈を示す図である。
【図９】図9は、ラットのバルーン損傷モデルから損傷のある頚動脈を示す図である。
【図１０】図10は、ラットのバルーン損傷モデルからパクリタキセル／メッシュで処置した頚動脈を示す図である。
【図１１Ａ】図11Aは、マトリクス・メタロプロテイナーゼの転写調節を図式的に描写したものである。
【図１１Ｂ】図11Bは、IL-1によるAP-1転写活性への刺激を例証するブロットである。
【図１１Ｃ】図11Cは、IL-1誘導的結合活性が、パクリタキセルで前処理した軟骨細胞からの可溶化液において減少したことを示すグラフである。
【図１１Ｄ】図11Dは、IL-1による誘発によって、軟骨細胞におけるコラゲナーゼおよびストロメライシンのRNAレベルが増大し、この誘発がパクリタキセルによる前処理によって阻害されうることを示すブロットである。
【図１２Ａ】図12A-Hは、コラゲナーゼ発現を阻害する際のさまざまな微小管毒の薬剤の効果を示すブロットである。
【図１２Ｂ】図12A-Hは、コラゲナーゼ発現を阻害する際のさまざまな微小管毒の薬剤の効果を示すブロットである。
【図１２Ｃ】図12A-Hは、コラゲナーゼ発現を阻害する際のさまざまな微小管毒の薬剤の効果を示すブロットである。
【図１２Ｄ】図12A-Hは、コラゲナーゼ発現を阻害する際のさまざまな微小管毒の薬剤の効果を示すブロットである。
【図１２Ｅ】図12A-Hは、コラゲナーゼ発現を阻害する際のさまざまな微小管毒の薬剤の効果を示すブロットである。
【図１２Ｆ】図12A-Hは、コラゲナーゼ発現を阻害する際のさまざまな微小管毒の薬剤の効果を示すブロットである。
【図１２Ｇ】図12A-Hは、コラゲナーゼ発現を阻害する際のさまざまな微小管毒の薬剤の効果を示すブロットである。
【図１２Ｈ】図12A-Hは、コラゲナーゼ発現を阻害する際のさまざまな微小管毒の薬剤の効果を示すブロットである。
【図１３】図13は、パクリタキセルの平滑筋細胞移動に対する影響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図１４】図14は、THP-1マクロファージによるIL-1β生成に対するゲルダナマイシンの影響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図１５】図15は、THP-1マクロファージによるIL-8生成に対するゲルダナマイシンの影

響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図１６】図16は、THP-1マクロファージによるMCP-1生成に対するゲルダナマイシンの影響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図１７】図17は、パクリタキセルの平滑筋細胞増殖に対する影響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図１８】図18は、マウスのRAW264.7マクロファージ株細胞の増殖に対するパクリタキセルの影響を評価するためのスクリーニング試験法の結果を示すグラフである。
【図１９】図19は、ACL損傷のあるハートレイ系モルモットの膝をパクリタキセルで処理を施した関節スコアの平均ランクを示すグラフである。スコアの低減は、軟骨スコアの改善を示す。用量反応は統計的に重要である(p< 0.02)。
【図２０】図20A-Cはパクリタキセル処理を施された、ハートレイ系モルモットの膝の横断面例である。図20A.骨の軟骨の浸食を示す対照種。図20B.軟骨の摩損を示すパクリタキセル投与量1(少量)。図20C.軟骨の微小な欠損を示すパクリタキセル投与量2 (中程度の量)。
【図２１－１】図21A-Fは、完璧なフロイントアジュバント(図21Bと21C)またはカラギナン(図E21Eと21F)内のアルブミンの管理により誘発された、健康な膝(図21Aと21D)および関節炎のある膝から得られた、それぞれの骨液組織のサフラニン-O染色組織のスライドである。関節炎のある膝は、コントロール(図21Bと21E)または20%のパクリタキセルを取り込んだ細粒(図21Cと21F)を得た。データは、パクリタキセルを取り込んだ形態のコントロール細粒およびプロテオグリカン保護用特性で処置された関節炎の膝の、赤く染色されたプロテオグリカンが減少していることを示している。
【図２１－２】図21A-Fは、完璧なフロイントアジュバント(図21Bと21C)またはカラギナン(図E21Eと21F)内のアルブミンの管理により誘発された、健康な膝(図21Aと21D)および関節炎のある膝から得られた、それぞれの骨液組織のサフラニン-O染色組織のスライドである。関節炎のある膝は、コントロール(図21Bと21E)または20%のパクリタキセルを取り込んだ細粒(図21Cと21F)を得た。データは、パクリタキセルを取り込んだ形態のコントロール細粒およびプロテオグリカン保護用特性で処置された関節炎の膝の、赤く染色されたプロテオグリカンが減少していることを示している。

【図１】

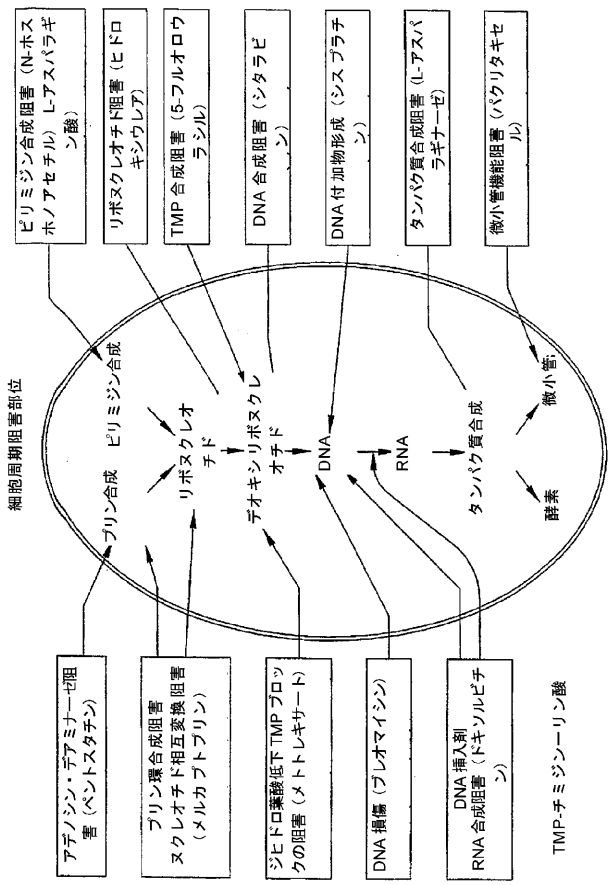
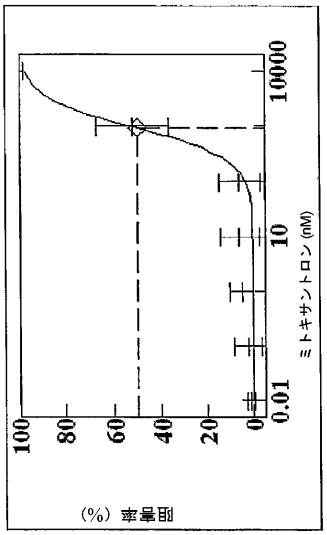


図１

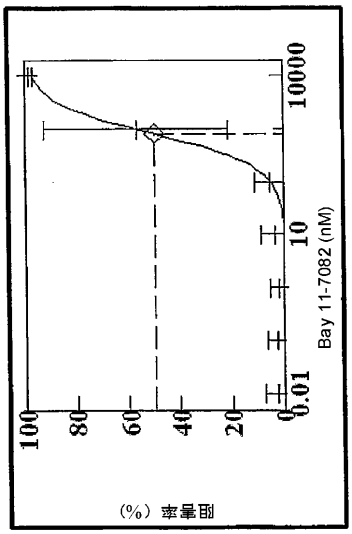
【図２】



ミトキサントロン IC_{50} = RAW 264.7 細胞においてグリース法では 927 nM。

図２

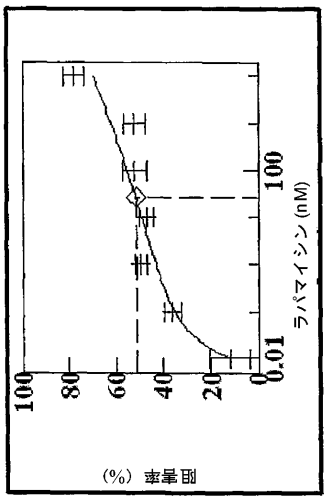
【図３】



Bay 11-7082 IC_{50} = THP-1 細胞による TNFα 生成は 810 nM。

図３

【図４】



ラパマイシン IC_{50} = THP-1 細胞による TNFα 生成は 51 nM。

図４

【図５】

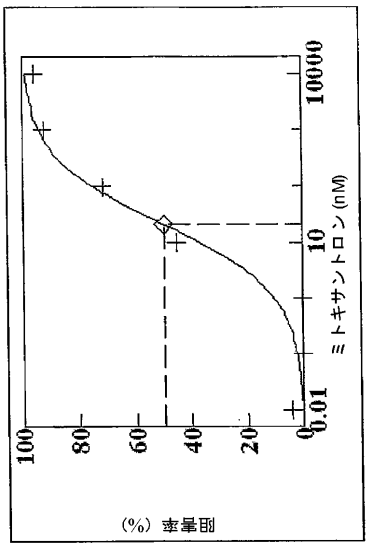
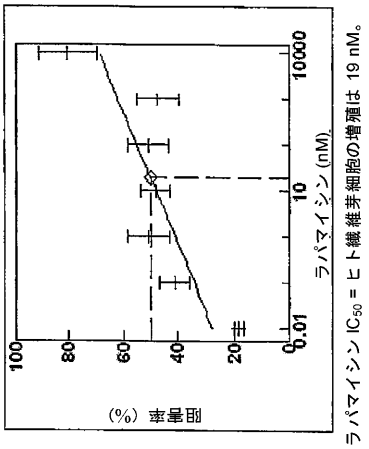


図５

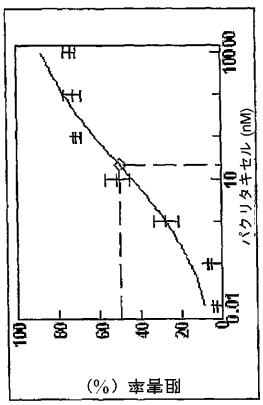
【図６】



ラパマイシン IC_{50} = ヒト繊維芽細胞の増殖は 19 nM。

図６

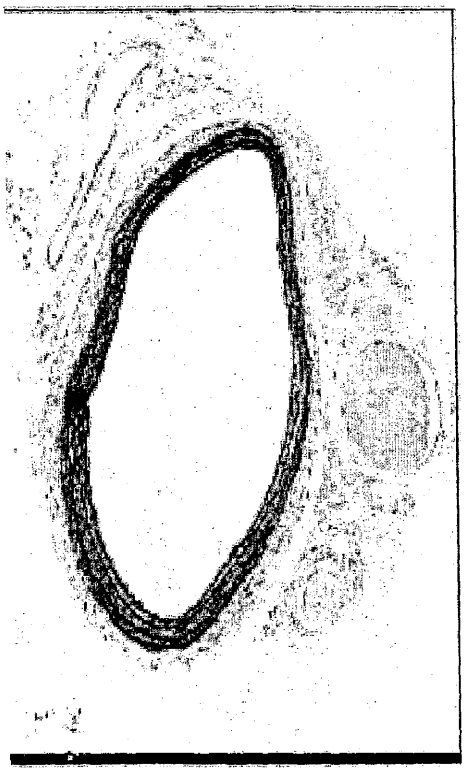
【図７】



パクリタキセル IC_{50} = ヒト繊維芽細胞の増殖は 23 nM。

図７

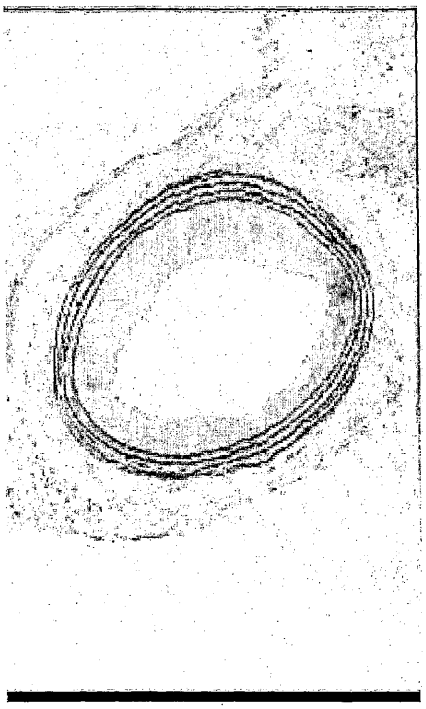
【図８】



損傷していない頚動脈－ラットバルーン損傷モデル

図８

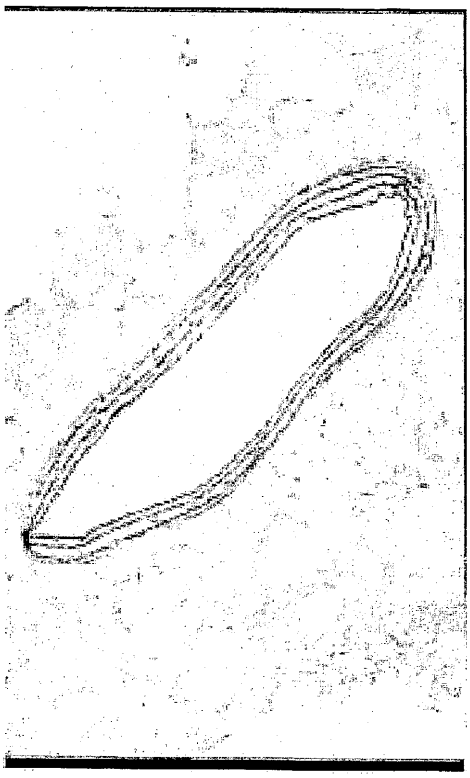
【図９】



損傷した頚動脈（対照）－ラットバルーン損傷モデル

図９

【図１０】



パクリタキセル／メッシュで治療した頚動脈－ラットバルーン損傷モデル
（10:90 PLG メッシュ上の 50:50 PLG 被覆における 345 ug パクリタキセル）

図 10

【図１１Ａ】

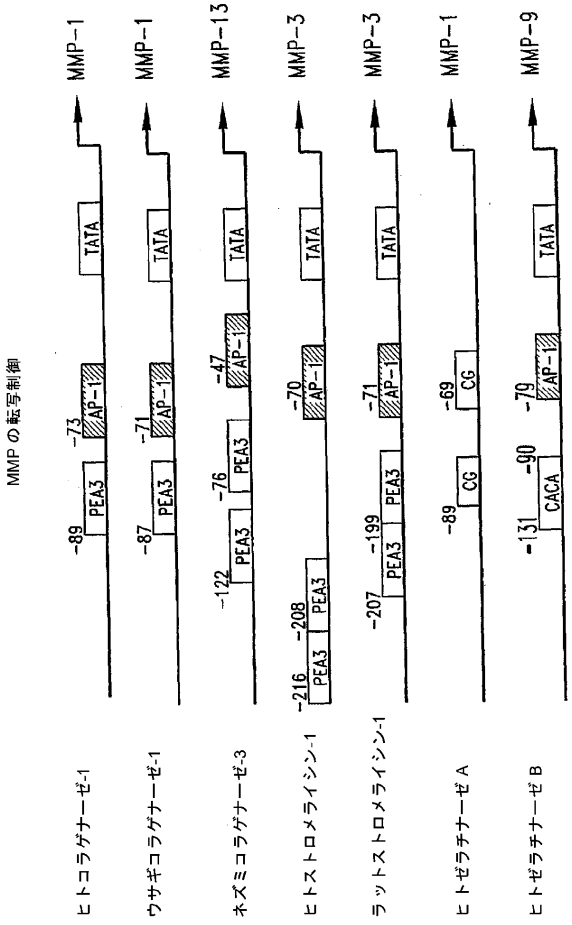


図 11A

【図１１Ｂ】

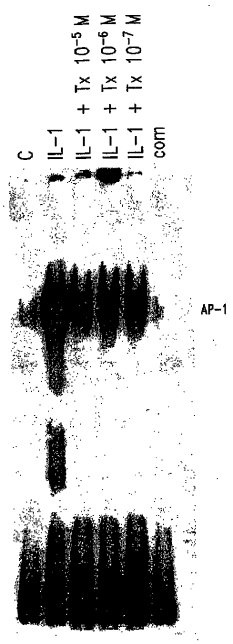
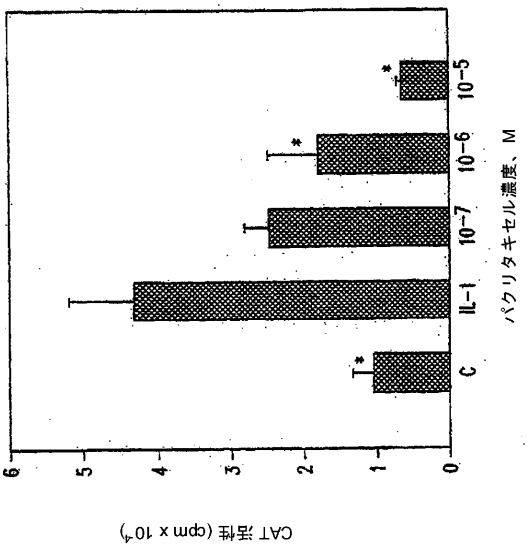


Fig. 11B

【図１１Ｃ】



【図１１Ｄ】

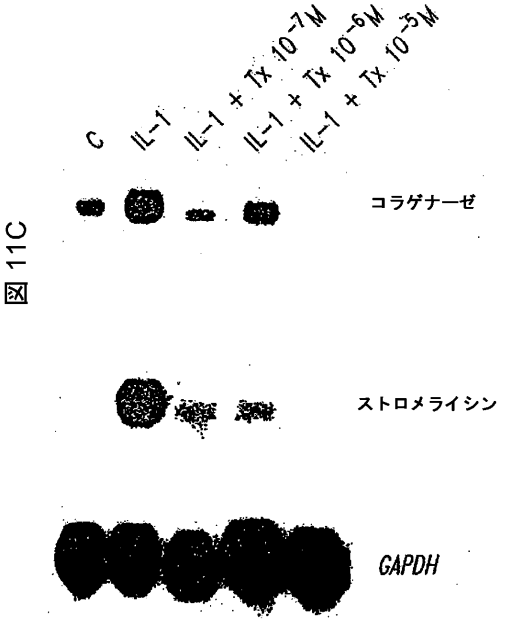


図 11C

図 11D

【図１２Ａ】

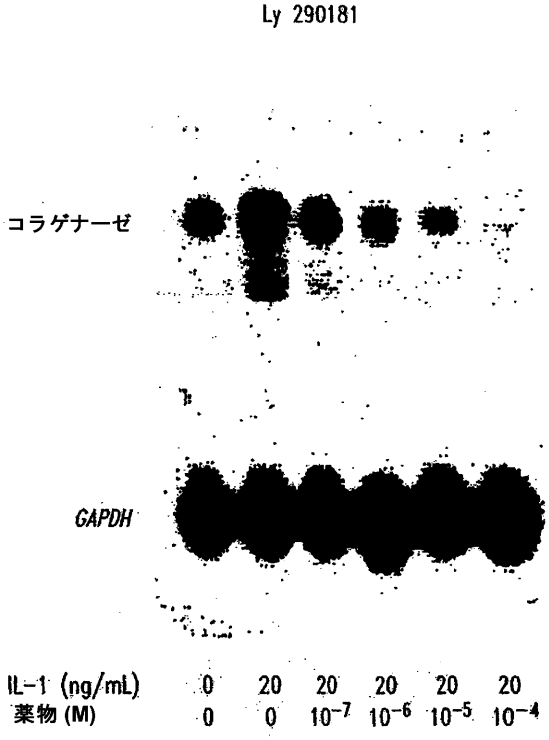


図 12A

【図１２Ｂ】

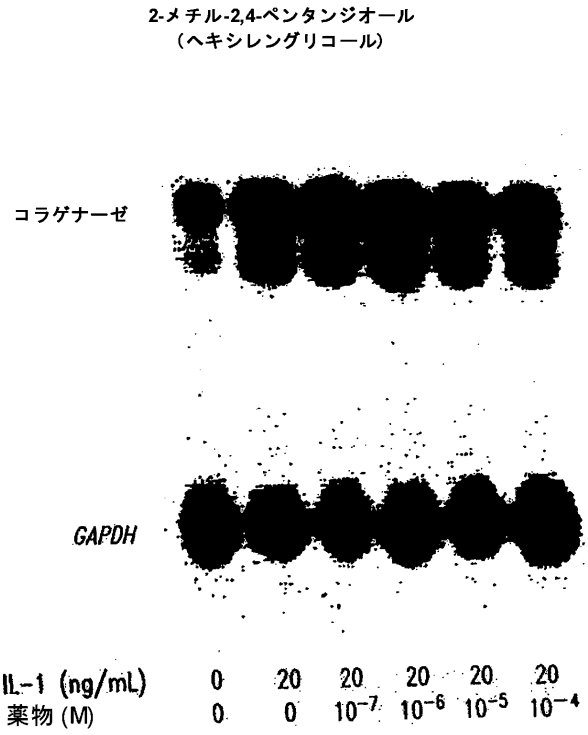


図 12B

【図１２Ｃ】

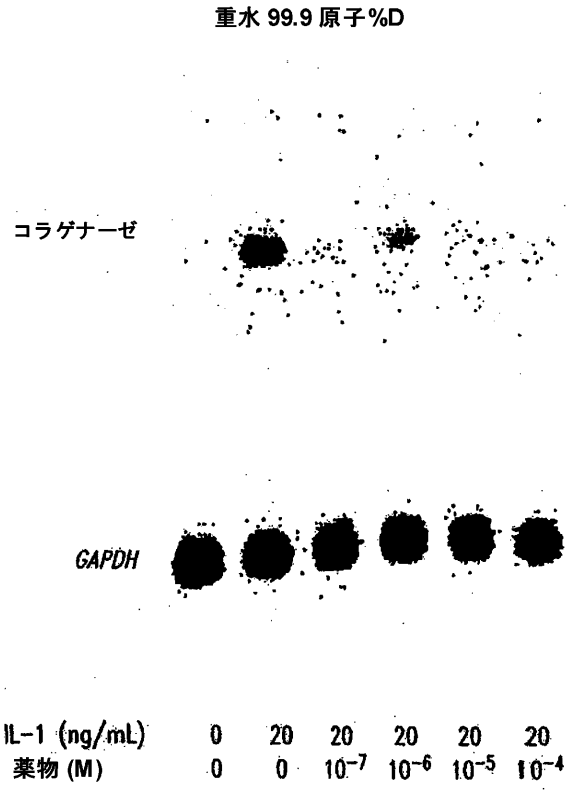


図 12C

【図１２Ｄ】

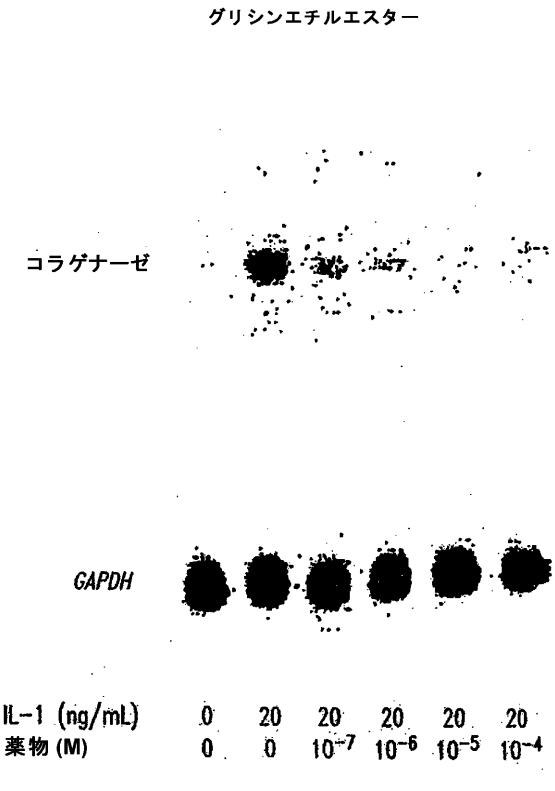


図 12D

【図１２Ｅ】

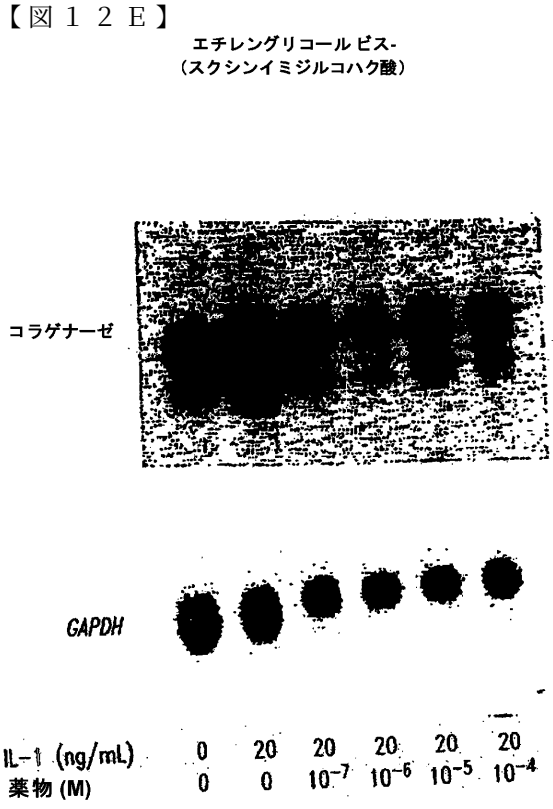


図 12E

【図１２Ｆ】

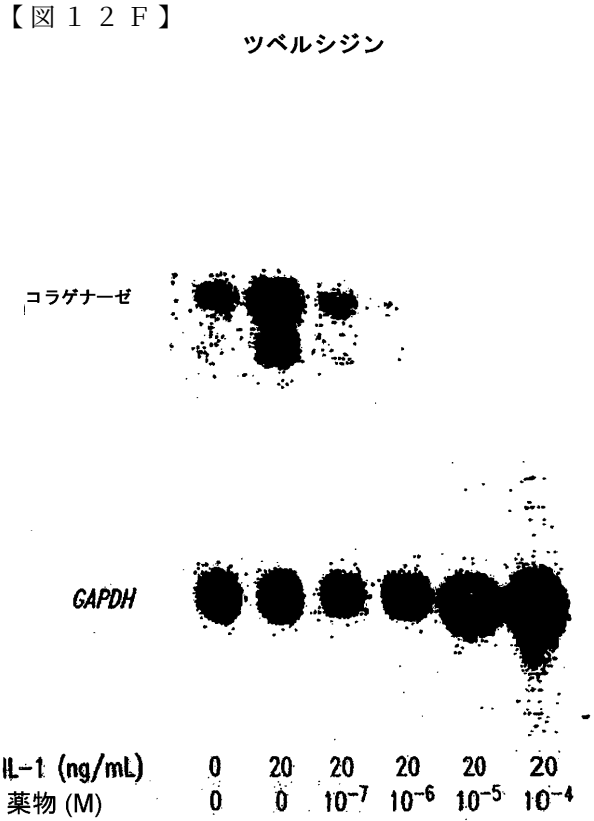


図 12F

【図１２Ｇ】

フッ化アルミニウム

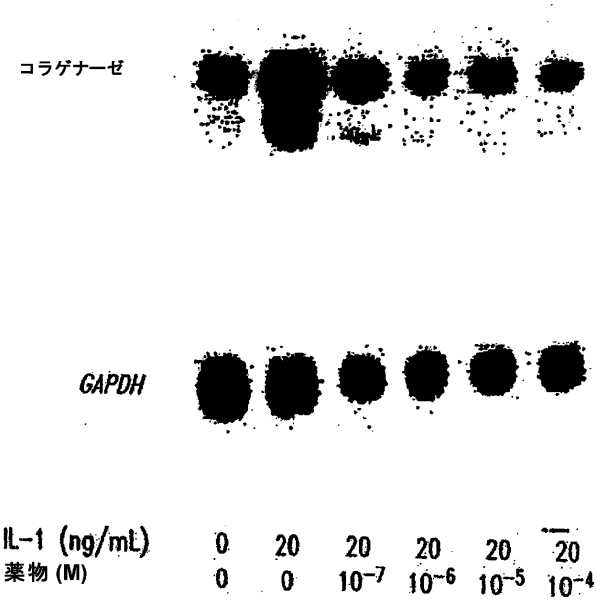


図 12G

【図１２Ｈ】

エポチロンＢ

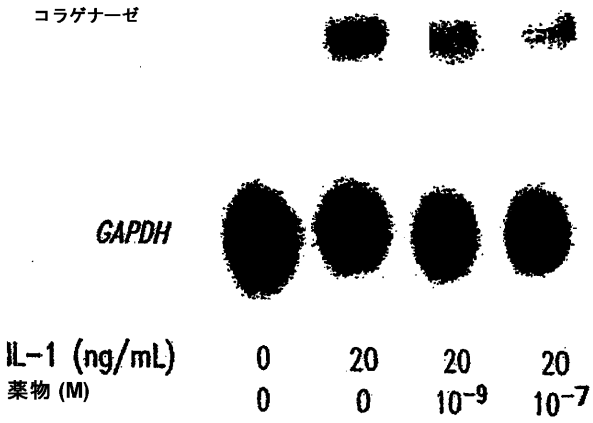


図 12H

【図１３】

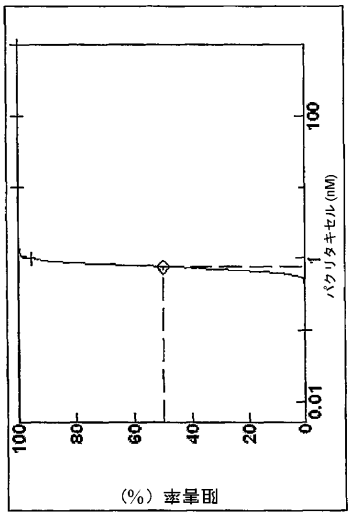


図13

【図１４】

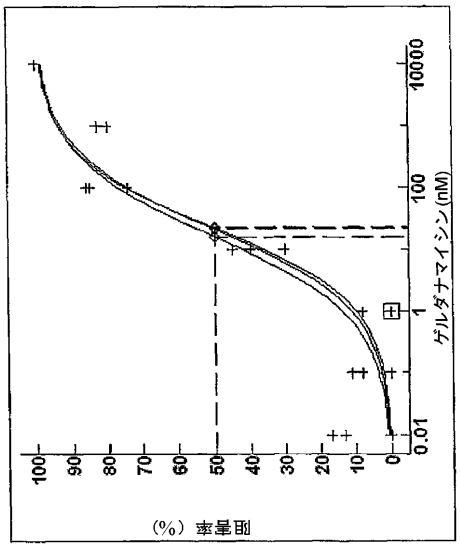


図14

【図１５】

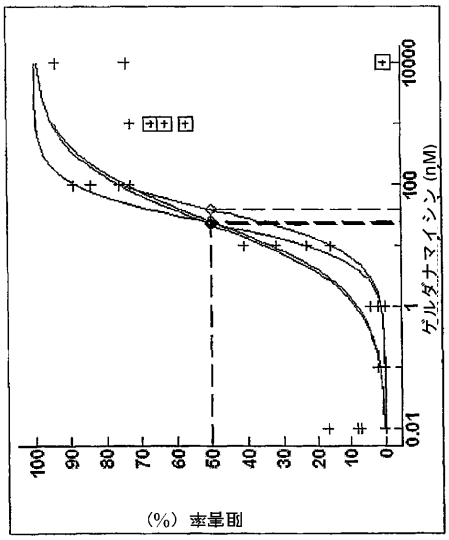


図 15

【図１６】

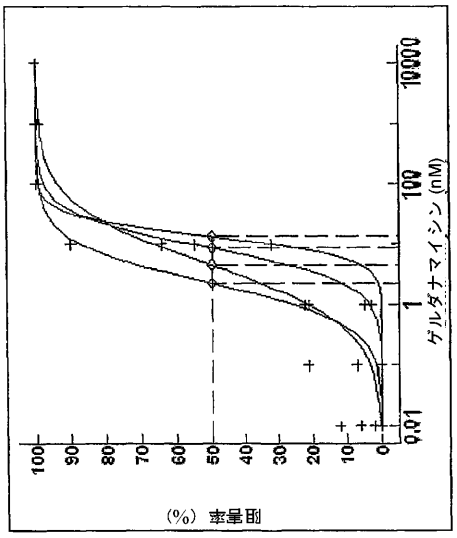
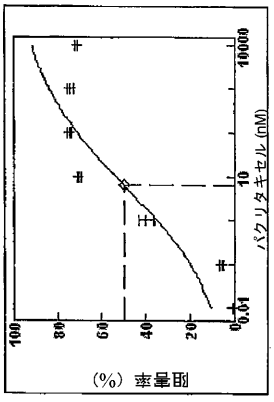


図 16

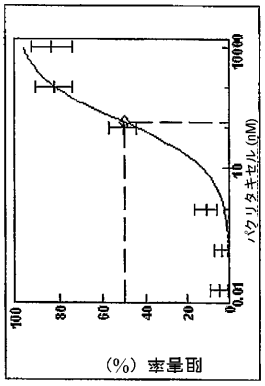
【図１７】



パクリタキセル IC_{50} = ヒト平滑筋細胞の増殖は 7 nM。

図 17

【図１８】



パクリタキセル IC_{50} = マウス RAW 264.7 マクロファージ細胞株の増殖は 134 nM。

図 18

【図１９】

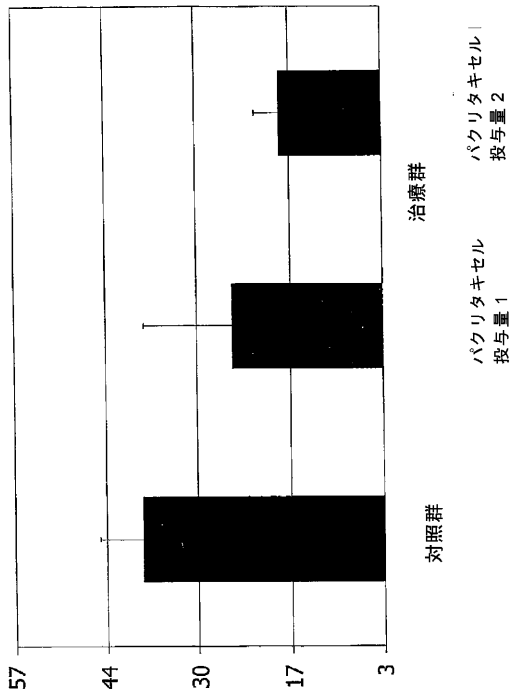


図19

【図２０Ａ】

Fig. 20A

【図２０Ｂ】

Fig. 20B

【図２０Ｃ】

Fig. 20C

【図２１－１】

抗原誘導性関節炎

図 21A

図 21B

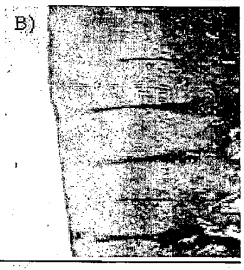
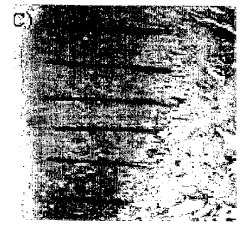


図 21C



【図２１－２】

カラギナン誘導性関節炎

図 21D

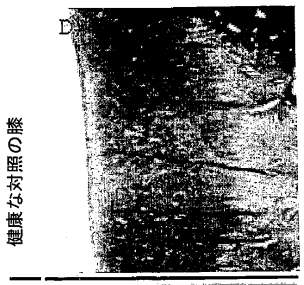


図 21E

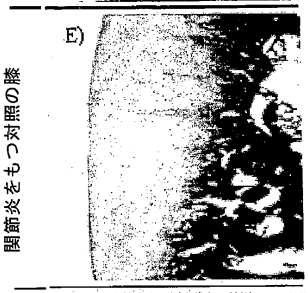
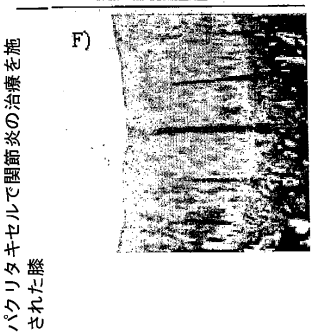


図 21F



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｍ	***25/01***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｍ	29/02		４Ｃ１６７
Ａ６１Ｆ	***2/06***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｍ	25/00	４１０	
Ａ６１Ｆ	***2/20***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｍ	25/00	４５０Ｂ	
Ａ６１Ｆ	***2/16***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｆ	2/06		
Ａ６１Ｆ	***2/24***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｆ	2/20		
Ａ６１Ｆ	***2/26***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｆ	2/16		
Ａ６１Ｆ	***2/44***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｆ	2/24		
Ａ６１Ｆ	***2/02***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｆ	2/26		
Ａ６１Ｂ	***17/068***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｆ	2/44		
Ａ６１Ｂ	***17/12***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｆ	2/02		
Ａ６１Ｋ	***45/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｂ	17/10	３２０	
Ａ６１Ｐ	***9/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｂ	17/12	３２０	
Ａ６１Ｐ	***17/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｐ	***29/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｍ	***1/12***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/00		
			Ａ６１Ｐ	29/00		
			Ａ６１Ｍ	1/12		

(31)優先権主張番号 60/566,569
(32)優先日 平成16年4月28日(2004.4.28)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/586,861
(32)優先日 平成16年7月9日(2004.7.9)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/611,077
(32)優先日 平成16年9月17日(2004.9.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 10/986,231
(32)優先日 平成16年11月10日(2004.11.10)
(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 グラベット, デイビッド エム.
カナダ国 ブイ５ゼット １ワイ８ ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェスト ２１エスティー アベニュー ６１６
(72)発明者 トレイキス, フィリップ エム.
カナダ国 ブイ６ピー ５エヌ８ ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ラバーナム ストリート ８０１１
(72)発明者 マイティ, アーピタ
カナダ国 ブイ５ゼット ４エー６ ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, アッシュ ストリート ２９２０ － ナンバー２１１

(72)発明者 リギンズ, リチャード ティー.
カナダ国 ブイ３ケー ５ケー７ ブリティッシュ コロンビア, コキットラム, レイクビュー ストリート ４０７
(72)発明者 タカクス－コックス, アニコ
カナダ国 ブイ７ジー １エル２ ブリティッシュ コロンビア, ノース バンクーバー, ギャラント アベニュー ４３９０ － ナンバー１０３
(72)発明者 アベラル, ルイ
カナダ国 ブイ６ジェイ ２ダブリュー７ ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, キング エドワード アベニュー ウェスト １９８９
(72)発明者 ロス, トロイ エー. イー.
カナダ国 ブイ７エル ３ジー１ ブリティッシュ コロンビア, ノース バンクーバー, イースタン アベニュー １５３６ － ナンバー３
(72)発明者 グアン, ダーチ
カナダ国 ブイ６ピー ３ワイ１ ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ショーネシー ストリート ８３６３
(72)発明者 ワン, カイユエ
カナダ国 ブイ５ジェイ １ダブリュー１ ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ワトリング ストリート ４６

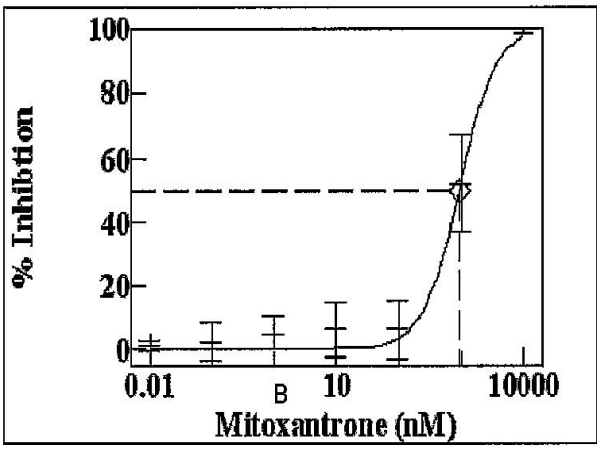
Ｆターム(参考) 4C060 CC02 CC03 CC06 DD02 DD03 DD11
4C077 AA09 DD01 DD30
4C081 AB04 AB12 AB17 AB22 AB31 AC03 AC09 BA13 BA17 CA16
CC02 CD08 CD11 CD12 CD15 CE02 CG07
4C084 AA17 MA02 ZA36 ZA45 ZA96 ZB11 ZB15
4C097 AA10 AA15 AA16 AA17 AA20 AA25 AA27 AA28 BB01 DD02
DD05 DD09 DD15 EE02 EE08 EE11 EE12 SA00 SB00
4C167 AA14 AA28 AA41 AA50 BB27 BB63 CC08 CC14 CC15 CC20
CC21 CC22 CC23 CC24 EE08 GG07 GG08 GG11 GG12 GG16
GG21 GG43

专利名称(译)	高分子化合物及其用途		
公开(公告)号	JP2007517543A	公开(公告)日	2007-07-05
申请号	JP2006541670	申请日	2004-11-22
[标]申请(专利权)人(译)	血管技术药物公司		
申请(专利权)人(译)	安妮土力国际公司		
[标]发明人	ハンターウィリアムエル グラベットデイビッドエム トレイキスフィリップエム マイティアーピタ リギンズリチャードティー タカクスコックスアニコ アベラルルイ ロストロイエーイー グアンダーチ ワンカイユエ		
发明人	ハンター, ウィリアム エル. グラベット, デイビッド エム. トレイキス, フィリップ エム. マイティ, アーピタ リギンズ, リチャード ティー. タカクス-コックス, アニコ アベラル, ルイ ロス, トロイ エー. イー. グアン, ダーチ ワン, カイユエ		
IPC分类号	A61L27/00 A61L29/00 A61L31/00 A61F2/84 A61M25/00 A61M25/01 A61F2/06 A61F2/20 A61F2/16 A61F2/24 A61F2/26 A61F2/44 A61F2/02 A61B17/068 A61B17/12 A61K45/00 A61P9/00 A61P17/00 A61P29/00 A61M1/12 A61L31/10 A61L31/16		
CPC分类号	A61L31/10 A61L31/16 A61L2300/404 A61L2300/416 A61P17/00 A61P17/02 A61P19/02 A61P29/00		
FI分类号	A61L27/00.P A61L29/00.Z A61L31/00.Z A61L27/00.E A61L27/00.Z A61M29/02 A61M25/00.410 A61M25/00.450.B A61F2/06 A61F2/20 A61F2/16 A61F2/24 A61F2/26 A61F2/44 A61F2/02 A61B17/10.320 A61B17/12.320 A61K45/00 A61P9/00 A61P17/00 A61P29/00 A61M1/12		
F-TERM分类号	4C060/CC02 4C060/CC03 4C060/CC06 4C060/DD02 4C060/DD03 4C060/DD11 4C077/AA09 4C077/DD01 4C077/DD30 4C081/AB04 4C081/AB12 4C081/AB17 4C081/AB22 4C081/AB31 4C081/AC03 4C081/AC09 4C081/BA13 4C081/BA17 4C081/CA16 4C081/CC02 4C081/CD08 4C081/CD11 4C081/CD12 4C081/CD15 4C081/CE02 4C081/CG07 4C084/AA17 4C084/MA02 4C084/ZA36 4C084/ZA45 4C084/ZA96 4C084/ZB11 4C084/ZB15 4C097/AA10 4C097/AA15 4C097/AA16 4C097/AA17 4C097/AA20 4C097/AA25 4C097/AA27 4C097/AA28 4C097/BB01 4C097/DD02 4C097/DD05 4C097/DD09 4C097/DD15 4C097/EE02 4C097/EE08 4C097/EE11 4C097/EE12 4C097/SA00 4C097/SB00 4C167/AA14 4C167/AA28 4C167/AA41 4C167/AA50 4C167/BB27 4C167/BB63 4C167/CC08 4C167/CC14 4C167/CC15 4C167/CC20 4C167/CC21 4C167/CC22 4C167/CC23 4C167/CC24 4C167/EE08 4C167/GG07 4C167/GG08 4C167/GG11 4C167/GG12 4C167/GG16 4C167/GG21 4C167/GG43		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	60/523908 2003-11-20 US		

	60/525226 2003-11-24 US 60/526541 2003-12-03 US 60/566569 2004-04-28 US 60/586861 2004-07-09 US 60/611077 2004-09-17 US 10/986231 2004-11-10 US
其他公开文献	JP2007517543A5
外部链接	Espacenet

摘要(译)

组合物，包含纤维形成抑制剂和/或聚合化合物，防止手术粘连的形成，炎症性关节炎的治疗中，瘢痕和瘢痕疙瘩，治疗血管疾病的治疗，并防止软骨的损失它可以应用于各种医学治疗。在一个实施方案中，本发明提供包含纤维形成抑制剂和聚合物或预聚物（即形成聚合物的化合物）的组合物。在一个实施方案中，当将前体递送到身体内的部位或移植物的部位时，原位形成这些组合物。



Mitoxantrone IC_{50}=927 nM for Greiss assay in RAW 264.7 cells.