

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-221205

(P2014-221205A)

(43) 公開日 平成26年11月27日(2014.11.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 29/00 (2006.01)	A 6 1 L 29/00 W	4 C 0 7 6
A 6 1 B 17/00 (2006.01)	A 6 1 B 17/00 3 2 0	4 C 0 8 1
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 5
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 1 6 0
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 C	
審査請求 有 請求項の数 3 O L 外国語出願 (全 42 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-113975 (P2014-113975)	(71) 出願人	500034653
(22) 出願日	平成26年6月2日 (2014.6.2)		ジェンザイム・コーポレーション
(62) 分割の表示	特願2010-536215 (P2010-536215) の分割		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 4 2, ケンブリッジ, ケンダル ストリート 5 0 0
原出願日	平成20年12月1日 (2008.12.1)	(74) 代理人	100099623
(31) 優先権主張番号	60/991, 049		弁理士 奥山 尚一
(32) 優先日	平成19年11月29日 (2007.11.29)	(74) 代理人	100096769
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 有原 幸一
		(74) 代理人	100107319
			弁理士 松島 鉄男
		(74) 代理人	100114591
			弁理士 河村 英文
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 精製逆感熱性ポリマーを使用する内視鏡的粘膜切除

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】胃腸粘膜切除のための内視鏡手術における、精製逆感熱性ポリマーを含む組成物及び前記組成物の使用方法の提供。

【解決手段】精製逆感熱性ポリマーを含む有効量の組成物を用いる、胃腸粘膜切除の粘膜下投与用処置薬であって、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポリオキシアルキレンブロックコポリマー、ポロキサマーまたはポロキサミンであり、ポロキサマー 4 0 7、ポロキサマー 3 3 8、ポロキサマー 1 1 8、ポロキサミン 1 1 0 7 およびポロキサミン 1 3 0 7 からなる群より選択される、胃腸粘膜切除の粘膜下投与用処置薬。精製逆感熱性ポリマーを含む有効量の組成物を胃腸粘膜の 1 領域に粘膜下投与するステップと、胃腸粘膜の該領域を外科切除するステップを含む胃腸の粘膜切除方法。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

哺乳動物における胃腸粘膜切除のための内視鏡手術における、精製逆感熱性ポリマーを含む組成物の使用。

【請求項 2】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポリオキシアルキレンブロックコポリマーである請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 1 に記載の使用。

10

【請求項 4】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 407、ポロキサマー 338、ポロキサマー 118、ポロキサマー 237、Tetronic（登録商標）1107 および Tetronic（登録商標）1307 からなる群より選択される請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 407 である請求項 1 に記載の使用。

【請求項 6】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 237 である請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】

前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有する請求項 1 に記載の使用。

20

【請求項 8】

前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有する請求項 1 に記載の使用。

【請求項 9】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80% ~ 約 120% である請求項 1 に記載の使用。

【請求項 10】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80% ~ 約 120% であり、前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有する請求項 1 に記載の使用。

【請求項 11】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80% ~ 約 120% であり、前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有する請求項 1 に記載の使用。

30

【請求項 12】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80% ~ 約 120% であり、前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 1 に記載の使用。

【請求項 13】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80% ~ 約 120% であり、前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 1 に記載の使用。

40

【請求項 14】

前記組成物が、約 5% ~ 約 35% の前記精製逆感熱性ポリマーを含む請求項 1 に記載の使用。

【請求項 15】

前記組成物が、約 10% ~ 約 30% の前記精製逆感熱性ポリマーを含む請求項 1 に記載の使用。

【請求項 16】

50

前記精製逆感熱性ポリマーが、約 1.5 ~ 約 1.0 の多分散度を有する請求項 1 に記載の使用。

【請求項 17】

前記精製逆感熱性ポリマーが、約 1.2 ~ 約 1.0 の多分散度を有する請求項 1 に記載の使用。

【請求項 18】

前記組成物が、コントラスト増強剤をさらに含む請求項 1 に記載の使用。

【請求項 19】

前記コントラスト増強剤が、放射線不透過性材料、常磁性材料、重原子、遷移金属、ランタニド、アクチニド、染料および放射性核種含有材料からなる群より選択される請求項 18 に記載の使用。

10

【請求項 20】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の使用。

【請求項 21】

精製逆感熱性ポリマーを含む有効量の組成物を哺乳動物における胃腸粘膜の 1 領域に粘膜下投与するステップと、胃腸粘膜の前記領域を外科切除するステップを含む胃腸の粘膜切除方法。

【請求項 22】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポリオキシアルキレンブロックコポリマーである請求項 21 に記載の方法。

20

【請求項 23】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 407、ポロキサマー 338、ポロキサマー 118、ポロキサマー 237、Tetronic (登録商標) 1107 および Tetronic (登録商標) 1307 からなる群より選択される請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 407 である請求項 21 に記載の方法。

【請求項 26】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 237 である請求項 21 に記載の方法。

30

【請求項 27】

前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有する請求項 21 に記載の方法。

【請求項 28】

前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有する請求項 21 に記載の方法。

【請求項 29】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80% ~ 約 120% である請求項 21 に記載の方法。

【請求項 30】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80% ~ 約 120% であり、前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有する請求項 21 に記載の方法。

40

【請求項 31】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80% ~ 約 120% であり、前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有する請求項 21 に記載の方法。

【請求項 32】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80% ~ 約 120% であり、前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 21 に

50

記載の方法。

【請求項 3 3】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でのその体積の約 80 % ~ 約 120 % であり、前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記組成物が、約 5 % ~ 約 35 % の前記精製逆感熱性ポリマーを含む請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記組成物が、約 10 % ~ 約 30 % の前記精製逆感熱性ポリマーを含む請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記精製逆感熱性ポリマーが、約 1.5 ~ 約 1.0 の多分散度を有する請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記精製逆感熱性ポリマーが、約 1.2 ~ 約 1.0 の多分散度を有する請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記組成物が、コントラスト増強剤をさらに含む請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記コントラスト増強剤が、放射線不透過性材料、常磁性材料、重原子、遷移金属、ランタニド、アクチニド、染料、および放射性核種含有材料からなる群より選択される請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記哺乳動物が、ヒトである請求項 2 1 ~ 3 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 1】

精製逆感熱性ポリマーを含む組成物、注射器およびそれらの使用説明書を含む、哺乳動物における胃腸の内視鏡的粘膜切除において使用するためのキット。

【請求項 4 2】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポリオキシアルキレンブロックコポリマーである請求項 4 1 に記載のキット。

【請求項 4 3】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 4 1 に記載のキット。

【請求項 4 4】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 407、ポロキサマー 338、ポロキサマー 118、ポロキサマー 237、Tetronic (登録商標) 1107 および Tetronic (登録商標) 1307 からなる群より選択される請求項 4 1 に記載のキット。

【請求項 4 5】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 407 である請求項 4 1 に記載のキット。

【請求項 4 6】

前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 237 である請求項 4 1 に記載のキット。

【請求項 4 7】

前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有する請求項 4 1 に記載のキット。

【請求項 4 8】

前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有する請求項 4 1 に記載のキット。

【請求項 4 9】

10

20

30

40

50

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80%～約 120%である請求項 41 に記載のキット。

【請求項 50】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80%～約 120%であり、前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有する請求項 41 に記載のキット。

【請求項 51】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80%～約 120%であり、前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有する請求項 41 に記載のキット。

【請求項 52】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80%～約 120%であり、前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 41 に記載のキット。

【請求項 53】

生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80%～約 120%であり、前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 41 に記載のキット。

【請求項 54】

前記組成物が、約 5%～約 35%の前記精製逆感熱性ポリマーを含む請求項 41 に記載のキット。

【請求項 55】

前記組成物が、約 10%～約 30%の前記精製逆感熱性ポリマーを含む請求項 41 に記載のキット。

【請求項 56】

前記精製逆感熱性ポリマーが、約 1.5～約 1.0 の多分散度を有する請求項 41 に記載のキット。

【請求項 57】

前記精製逆感熱性ポリマーが、約 1.2～約 1.0 の多分散度を有する請求項 41 に記載のキット。

【請求項 58】

前記組成物が、コントラスト増強剤をさらに含む請求項 41 に記載のキット。

【請求項 59】

前記コントラスト増強剤が、放射線不透過性材料、常磁性材料、重原子、遷移金属、ランタニド、アクチニド、染料、および放射性核種含有材料からなる群より選択される請求項 58 に記載のキット。

【請求項 60】

前記哺乳動物が、ヒトである請求項 41～59 のいずれかに記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2007年11月29日出願の米国特許仮出願第 60/991,049 号への優先権の恩典を請求するものである。

【背景技術】

【0002】

内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal resectioning: E M R) は、早期胃腸癌の処置における根治療法として認知されている。これまでは、E M R 中の合併症を最少にするた

10

20

30

40

50

めに食塩水の粘膜下注入が用いられてきた。しかし、食塩水注入後の組織隆起期間は比較的短く、大きな病変に対してEMRを行うには反復注入が必要とされる。ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)などの高粘度を有する溶液がEMRに用いられている事実にもかかわらず、この問題の適切な解決策は依然として分かりにくいままである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明の1つの態様は、胃腸粘膜切除のための内視鏡手術(endoscopic procedure)における、精製逆感熱性ポリマー(inverse thermosensitive polymer)を含む組成物の使用に関する。本発明の別の態様は、精製逆感熱性ポリマーを含む有効量の組成物を哺乳動物における胃腸粘膜の1領域に粘膜下投与するステップと、胃腸粘膜の該領域を外科切除するステップを含む胃腸の粘膜切除方法に関する。本発明のさらに別の態様は、精製逆感熱性ポリマーを含む組成物、注射器およびそれらの使用説明書を含む、胃腸内視鏡的粘膜切除において使用するためのキットに関する。

10

【図面の簡単な説明】

【0004】

【図1】LeGoo Endo(精製ポロキサマー237の20~25%水溶液)および未精製ポロキサマー407の20%水溶液の粘度を温度の関数として図示する。

【図2】LeGoo Endo(精製ポロキサマー237の20~25%水溶液)および未精製ポロキサマー407の20%水溶液の粘度を温度の関数として図示する。

20

【発明を実施するための形態】

【0005】

内視鏡的粘膜切除(EMR)は、胃腸管における低侵襲手術の大きな進歩の代表である。EMRは、内視鏡検査によって視覚化が得られ、粘膜、胃腸管の最内層(食道から直腸までの大部分の胃腸癌がその起源を有する部位)への接近手段が得られるという概念に基づく。この方法は、内視鏡下手術の治療力と切除組織の病理検査の診断力との組み合わせである。

【0006】

EMRは、最初、内視鏡検査医が非常に高い胃癌発生率に直面していた日本において急増した。これは、結腸癌のほうがはるかに一般的な疾患である、米国をはじめとする大部分の西洋諸国と異なる。大部分の結腸癌は、結腸管腔に突出する粘膜ポリープで発生し、そのため結腸癌は、内視鏡検査時にワイヤーループを使用してポリープベースを把持することによって比較的容易に除去される。その後、ポリープは、切断作用と焼灼を同時にもたらす電流を用いて切除される。

30

【0007】

対照的に、胃における大部分の癌はポリープで始まらず、ほんのわずかに隆起した、扁平な、またはわずかに窪んだ粘膜形成異常病変(mucosal dysplastic lesion)で始まる。そのような病変は、単純なワイヤースネアで把持することが非常に難しい。日本の内視鏡検査医は、係蹄が可能になるように罹患した粘膜領域を隆起させる多数の方法を開発するために力を尽くした。これらの技術の大部分は、粘膜を隆起させてスネアでそれを把持できるようにするために、粘膜下組織、粘膜直下の胃腸管の層への流体注入を用いた。残念なことに、今までに用いられた流体は、例えば一般にそれらが、十分持続する隆起面を生じさせるには不十分な粘度であるため、EMRに最適なものでなかった。最適な持続的隆起粘膜面を生じさせることができる流体を利用できれば、EMRは、早期癌および前悪性形成異常が同じく非ポリープ状であり平坦である傾向がある食道においても、また結腸においても有効に用いることができる(結腸の場合は、大小両方の扁平性または無茎性ポリープの除去を助けるために用いることができる)。

40

【0008】

この指摘について未精製逆感熱性ポリマーを考慮することができたが、残念なことに、体温でゲル化するこれらのポリマーは、注入のために使用するカテーテル内でゲル化する

50

。カテーテルは結腸または胃の中に配置されるとすぐに体温に温まるからである。

【0009】

驚くべきことに、急速な可逆的液体 - ゲル転移を示す精製逆感熱性ポリマー (Le Goo - endo (商標)) は、ヒト内視鏡的胃腸粘膜切除 (EMR) のエキスピボおよびインピボのブタモデルにおいて、粘膜下注入溶液として効能のあることが、今般、証明された。精製特性の結果として達成される急速な可逆的液体 - ゲル転移により、Le Goo - endo は室温で液体であり、EMR 部位でカテーテルから出て初めてゲル化する。Le Goo - endo (商標) で得られる粘膜隆起は、他の一般に使用されている物質で得られるものより持続性であった。さらに、Le Goo - endo (商標) での結果は、大きさおよび整合性の点で有意な変動を受けなかった。Le Goo - endo (商標) は、インピボ結腸 EMR において十分に機能した。これらの結果は、Le Goo - endo (商標) または他の精製逆感熱性ポリマーの使用が、ヒト EMR 手術の安全性および効率を増加させ得ることを示している。

10

【0010】

ある特定の実施形態において、精製逆感熱性ポリマーからインピボで形成されたブレブ (すなわち、粘膜隆起を生じさせるゲル) は、約 30 ~ 180 分間、約 45 ~ 150 分間、約 60 ~ 120 分間、約 75 ~ 100 分間、約 90 分間、約 80 分間、約 70 分間、約 60 分間、約 50 分間、約 40 分間、または約 30 分間存続する。

【0011】

上述の結果を得るために、体温でゲルに転移する精製逆感熱性ポリマー溶液を結腸または胃にカテーテルによって注入する方法を開発する必要があった。その挑戦の中で、カテーテルは体内に在る間に急速に体温に達するため、精製逆感熱性ポリマーが、所望の EMR 部位に達する前にカテーテル内でゲル化することになるという事実を克服した。例えば、カテーテル内でのゲル形成のため、カテーテルに接続された注射器のプランジャーを押すことによる手動での注入を実行できず、1200 psi より低い圧力では機械式注入器で補助する注入も実行できず；さらに、1200 psi より高い圧力は、従来のいずれのカテーテルも破裂させるのに十分であるため、除外される。言い換えると、この方法は、精製逆感熱性ポリマーがカテーテル内で (すなわち、EMR 部位に達する前に) ゲル化する場合、および従来のカテーテルが耐えることができる圧力では、精製逆感熱性ポリマーを流体状で EMR 部位に送達するのに不十分である場合には、実行できない。

20

30

【0012】

驚くべきことに、これらの送達問題は、精製逆感熱性ポリマーを充填した注射器に接続した高圧針カテーテルを含む系で解決された。ここで、該高圧針カテーテルは、手動 (例えば、スクリュウ)、電氣的または加圧ガス機構によって注射器のプランジャーに対して圧力を生じさせる投与器具 (例えば、シリンジポンプ) の中に含まれている。該系を用いて利用可能であり、かつ耐えられる、より高い圧力は、2つの機能を有する：(a) 粘性流体をカテーテルに押し通す機能；および (b) 室温注射器からカテーテルに入る精製逆感熱性ポリマーが、そのポリマーが停留時間中にカテーテル内でゲル化せず、カテーテルから出てはじめてゲル化し、EMR 部位と直接接触するように、カテーテルの温度を常に調節にする、十分速い注入に備える機能。

40

【0013】

要するに、Le Goo - Endo (図中の「PS 137 - 25」を意味する) は、弾性粘膜が及ぼす圧力に耐えることができる永続ブレブの形成を可能にする、体温で未精製 20% ポロキサマー 407 の粘度の 3.9 倍の粘度を有する精製ポロキサマー 237 の水溶液であり；さらに、25℃ および室温での Le Goo - Endo の粘度は、それぞれの温度での未精製 20% ポロキサマー 407 の粘度の 10 分の 1 未満であり、そのために、1 つには加圧下で新たな Le Goo - Endo がカテーテルに入るとその新たな Le Goo - Endo によってカテーテルが継続的に冷却されるという理由で、Le Goo - Endo の投与中のカテーテル内でのゲル形成が防止される。

【0014】

50

逆感熱性ポリマー

一般に、体温でまたは体温付近でゲルになる、本発明の方法において使用する逆感熱性ポリマーは、液体またはソフトゲル形で患者の体内に注入することができる。注入された材料は、体温に達すると液体またはソフトゲルからハードゲルに転移される。本発明の方法に関連して使用する逆感熱性ポリマーは、逆熱ゲル化特性を有するブロックコポリマーを含むことができる。一般に、体温ではゲルとしておよび体温より下では液体として存在する生体適合性で生体分解性のブロックコポリマーも本発明に従って使用することができる。また、逆感熱性ポリマーは、治療剤、例えば、抗血管新生剤、ホルモン、麻酔薬、抗微生物剤（抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤）、抗炎症剤、診断剤または創傷治癒剤を含むことができる。同様に、低濃度の染料（例えば、メチレンブルー）または充填剤を逆感熱性ポリマーに添加することができる。

10

【0015】

逆感熱性ポリマーの分子量は、1,000と50,000の間、または5,000と35,000の間であり得る。概して、該ポリマーは、水溶液の状態である。例えば、典型的な水溶液は、ポリマーを約5%～約30%または約10%～約25%含有する。適する逆感熱性ポリマー（例えば、ポロキシマーまたはポロキサミン）の分子量は、例えば、5,000と25,000の間、または7,000と20,000の間であり得る。

【0016】

哺乳動物に投与される逆感熱性ポリマー調合剤(formulation)のpHは、一般に、約6.0～約7.8であり、これは哺乳動物の身体への注入に適するpHレベルである。このpHレベルは、任意の適する酸または塩基、例えば塩酸または水酸化ナトリウム、によって調節することができる。

20

【0017】

ポロキサマー(Pluronic)

注目に値することとして、Pluronic（登録商標）ポリマーは、ユニークな界面活性剤能力および極端に低い毒性および免疫原性応答を有する。これらの製品は、急性経口毒性および皮膚毒性が低く、刺激または感作を引き起こす可能性が低く、一般的な慢性および亜慢性毒性が低い。実際、Pluronic（登録商標）ポリマーは、医療用途での直接使用に対しおよび食品添加物としてFDAにより認可されている数少ない界面活性剤である(BASF(1990)Pluronic（登録商標）およびTetronic（登録商標）界面活性剤、BASF Co., Mount Olive, N.J.）。最近、一部のPluronic（登録商標）ポリマーは、薬物の治療効果、およびアデノウイルスによって媒介される遺伝子導入効率を向上させることが判明した(March K L, Madison J E, Trapell B C. 「Pharmacokinetics of adenoviral vector-mediated gene delivery to vascular smooth muscle cells: modulation by poloxamer 407 and implication for cardiovascular gene therapy」Hum Gene Therapy 1995, 6, 41-53)。

30

【0018】

ポロキサマー（またはPluronic）は、非イオン性界面活性剤として、多様な工業用途に広く用いられている。(Nonionic Surfactants: polyoxyalkylene block copolymers, Vol. 60. Nace VM, Dekker M(editors), New York, 1996. 280 pp)。それらの界面活性特性は、洗浄力、分散、安定化、発泡および乳化に有用であった。(Cabana A, Abdellatif AK, Juhasz J. 「Study of the gelation process of polyethylene oxide, polypropylene oxide-polyethylene oxide copolymer (poloxamer 407) aqueous solutions.」Journal of Colloid and Interf

40

50

ace Science, 1997; 190: 307 - 312)。ある特定のポロキサミン、例えばポロキサミン1307および1107も逆感熱性を示す。

【0019】

これらのポリマーの一部は、鎌状赤血球貧血ばかりでなく、様々な心血管用途について考慮されてきた。(Maynard C, Swenson R, Paris JA, Martin JS, Hallstrom AP, Cerqueira MD, Weaver WD. Randomized, controlled trial of RheothRx (poloxamer 188) in patients with suspected acute myocardial infarction. RheothRx in Myocardial Infarction Study Group. Am Heart J. 1998 May; 135(5 Pt 1): 797 - 804; O'Keefe JH, Grines CL, DeWood MA, Schaer GL, Browne K, Magorien RD, Kalbfleisch JM, Fletcher WO Jr, Bateman TM, Gibbons RJ. Poloxamer-188 as an adjunct to primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1996 Oct 1; 78(7): 747 - 750; および Orringer EP, Casella JF, Ataga KI, Koshy M, Adams-Graves P, Luchtman-Jones L, Wun T, Watanabe M, Shafer F, Kutlar A, Abboud M, Steinberg M, Adler B, Swerdlow P, Terregino C, Saccente S, Files B, Ballas S, Brown R, Wojtowicz-Praga S, Grindel JM. Purified poloxamer 188 for treatment of acute vasoocclusive crisis of sickle cell disease: A randomized controlled trial. JAMA. 2001 Nov 7; 286(17): 2099 - 2106)。

【0020】

重要なことに、このクラスのポリマーの一部のメンバー、例えば、ポロキサマー188、ポロキサマー407、ポロキサマー338、ポロキサマー1107および1307は、生理温度範囲内で逆感熱性を示す。(Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2001 Dec 31; 53(3): 321 - 339; および Ron ES, Bromberg LE. Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery. Adv Drug Deliv Rev. 1998 May 4; 31(3): 197 - 221)。言い換えると、これらのポリマーは、低温で水溶液に可溶であるがより高い温度ではゲルであるクラスのメンバーである。ポロキサマー407は、約12,500の平均分子量および約30%のポリオキシプロピレンフラクションを有する、生体適合性ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンブロックコポリマーであり；ポロキサマー188は、約8400の平均分子量および約20%のポリオキシプロピレンフラクションを有し；ポロキサマー338は、約14,600の平均分子量および約20%のポリオキシプロピレンフラクションを有し；ポロキサミン1,107は、約14,000の平均分子量を有し、ポロキサミン1307は、約18,000の平均分子量を有する。このタイプのポリマーは、それらの粘度が温度の上昇および低下に伴ってそれぞれ上昇および低下するため、可逆的にゲル化するといわれる。そのような可逆的ゲル化系は、流体状態で材料を取り扱うことが望ましいが、機能遂行が好ましくはゲル化した状態またはより粘性な状態である場合、有用である。上で述べたように、ある特定のポリ(エチレンオキシド

）／ポリ（プロピレンオキシド）ブロックコポリマーは、これらの特性を有し；それらは、Pluronic（登録商標）ポロキサマーおよびTetronic（登録商標）ポロキサミン（BASF, Ludwigshafen, Germany）から市販され、ポロキサマーおよびポロキサミンとしてそれぞれ一般に公知である。米国特許第4,188,373号、同第4,478,822号および4,474,751号参照（これらのすべてが引用することにより本明細書の一部をなす）。

【0021】

ポロキサマーの平均分子量は、約1,000ダルトンから16,000ダルトンを超える範囲にわたる。ポロキサマーは、逐次的な一連の反応の生成物であるため、個々のポロキサマー分子の分子量は、平均分子量あたりの統計分布を構成する。加えて、市販のポロキサマーは、相当量のポリ（オキシエチレン）ホモポリマーおよびポリ（オキシエチレン）／ポリ（オキシプロピレン）ジブロックポリマーを含有する。これらの副生成物の相対量は、そのポロキサマーの成分ブロックの分子量が増加するにつれて増加する。製造業者に依存して、これらの副生成物は、ポリマーの総質量の約15～約50%を構成し得る。

【0022】

逆感熱性ポリマーの精製

逆感熱性ポリマーは、水溶性ポリマーを分画(fractionation)するプロセスを用いて精製することができ、該プロセスは、既知量のポリマーを水に溶解するステップ、ポリマー溶液に可溶性抽出塩を添加するステップ、2つの異なる相が出現するために適する時間、一定した最適温度で溶液を維持するステップ、およびそれらの相を物理的に分離するステップを含む。加えて、好ましい分子量のポリマーフラクションを含有する相を水で原容積に希釈することができ、抽出塩を添加して原濃度を達成することができ、ならびに必要な場合には、出発原料より狭い分子量分布および最適な物理特性を有するポリマーを回収できるまで分離プロセスを繰り返すことができる。

【0023】

ある特定の実施形態において、精製ポロキサマーまたはポロキサミンは、約1.5～約1.0の多分散度を有する。ある特定の実施形態において、精製ポロキサマーまたはポロキサミンは、約1.2～約1.0の多分散度を有する。

【0024】

前述のプロセスは、水中の該ポリマーおよび適切な塩から構成される水性二相系を形成することから成る。そのような系では、相分離を誘導するために可溶性塩を単相ポリマー-水系に添加して高塩低ポリマー下相と低塩高ポリマー上相が生じる。より低い分子量のポリマーが、高塩低ポリマー相に優先的に分配される。このプロセスを用いて分画することができるポリマーとしては、ポリエーテル、例えばポリ（エチレングリコール）およびポリ（エチレンオキシド）等のグリコール、例えばポロキサマー、ポロキサミンおよびポリオキシプロピレン／ポリオキシブチレンコポリマー等のポリオキシアлкレンブロックコポリマー、ならびに例えばポリビニルアルコール等の他のポリオールが挙げられる。これらのポリマーの平均分子量は、約800ダルトンから100,000ダルトンを超える範囲にわたり得る。米国特許第6,761,824号参照（引用により本明細書の一部をなす）。上述の精製プロセスは、ポロキサマー分子、ポリ（オキシエチレン）ホモポリマー、およびポリ（オキシエチレン）／ポリ（オキシプロピレン）ジブロック副生成物におけるサイズおよび極性の差、従って、溶解度の差を本質的に活用する。より低い分子量フラクションおよび副生成物を一般に含む、ポロキサマーの極性フラクションを除去し、それによって、ポロキサマーのより高い分子量フラクションを回収することができる。この方法によって回収される、より高い分子量の精製ポロキサマー（精製逆感熱性ポリマーの一例）は、より高い平均分子量、より低い多分散性および水溶液中でのより高い粘度をはじめとする、出発原料または市販のポロキサマーとは実質的に異なる物理特性を有する。

【0025】

他の精製方法を用いて所望の結果を達成することができる。例えば、WO 92/16484（引用より本明細書の一部をなす）には、潜在的に有害な副作用を引き起こすこと

なく有益な生物学的作用を示すポロキサマー 188 のフラクションを単離するための、ゲル透過クロマトグラフィーの使用が開示されている。このようにして得られたコポリマーは、1.07 以下の多分散度を有し、実質的に飽和されていた。潜在的に有害な副作用は、低分子量、およびポリマーの不飽和部分と関連し、一方、医学的に有益な作用は均一でより高い分子量の材料に存在することが示された。他の同様に改善されたコポリマーが、コポリマーの合成中にポリオキシプロピレンセンターブロックを精製することによって、またはコポリマー生成物自体を精製することによって得られた（例えば、米国特許第 5,523,492 号および米国特許第 5,696,298 号参照。両方とも引用により本明細書の一部をなす）。

【0026】

さらに、米国特許第 5,567,859 号（引用により本明細書の一部をなす）に開示されているように、ポリオキシアルキレンブロックコポリマーを分画するために超臨界流体抽出技術が用いられている。1.17 未満の多分散性を有する相当に均一なポリオキシアルキレンブロックコポリマーから構成される精製フラクションが得られた。この方法によると、2200 ポンド毎平方インチ (psi) の圧力および 40 °C の温度で維持された二酸化炭素流中で、より低い分子量フラクションが除去された。

【0027】

加えて、米国特許第 5,800,711 号（引用により本明細書の一部をなす）には、塩抽出および液相分離技術を用いる低分子量種のバッチ式除去によるポリオキシアルキレンブロックコポリマーの分画プロセスが開示されている。ポロキサマー 407 およびポロキサマー 188 は、この方法によって分画された。それぞれの場合、出発原料と比較して高い平均分子量および低い多分散度を有するコポリマーフラクションが得られた。しかし、多分散度の変化はわずかであり、ゲル透過クロマトグラフィーによる分析から、一部の低分子量材料が残存することが示された。分画ポリマーの水溶液の粘度は、10 と 37 °C の間の温度で市販ポリマーの粘度（一部の医療および薬物送達用途にとって重要な特性）より有意に大きかった。それにもかかわらず、これらのポリマーの低分子量不純物の一部は、体内で用いると有害な副作用を引き起こすと考えられ、そのため分画プロセスではそれらを除去することが特に重要となる。結果として、このプロセスによって分画されたポリオキシアルキレンブロックコポリマーは、すべての医療用途に適切でない。

【0028】

上で述べたように、ヒトにおいてより高濃度でこれらのポリマーを使用するには、市販の製剤中に存在する、より低い分子量の不純物を除去する必要がある。米国特許第 5,567,859 号（引用により本明細書の一部をなす；実施例 8 および 9）において示されているように、より低い分子量の不純物が、見られる毒性作用の主たる原因である。未精製ポロキサマー 188 を使用する臨床試験では、許容できないレベルの一過性腎機能不全が見出され (Maynard C, Swenson R, Paris JA, Martin JS, Hallstrom AP, Cerqueira MD, Weaver WD. Randomized, controlled trial of RheothRx (poloxamer 188) in patients with suspected acute myocardial infarction. RheothRx in Myocardial Infarction Study Group. Am Heart J. 1998 May; 135 (5 Pt 1): 797-804)、一方、精製ポロキサマー 188 を使用する別の臨床試験は、腎機能不全が見出されなかったことに具体的に触れている (Ortinger EP, Casella JF, Ataga KI, Koshy M, Adams-Graves P, Luchtman-Jones L, Wun T, Watanabe M, Shafer F, Kutlar A, Abboud M, Steinberg M, Adler B, Swerdlow P, Terregino C, Saccente S, Files B, Ballas S, Brown R, Wojtowicz-Praga S, Grindel JM. Purified poloxamer 188 for treatment of acute

10

20

30

40

50

e vasoocclusive crisis of sickle cell disease: A randomized controlled trial. JAMA. 2001 Nov 7; 286(17): 2099-2106)。従って、ここで構想するようなEMR用途では、分画されたポロキサマーおよびポロキサミンのみを利用することが肝要であるようである。さらに、これらの感熱性ポリマーの分画は、より強い機械的抵抗を有する改善されたゲルをもたらし、その改善された感熱性のため、ゲル化を達成するためにさほどポリマーを必要としない（精製スキームおよび結果として生ずる粘度に関しては、例えば、米国特許第6,761,824号（引用により本明細書の一部をなす）を参照のこと）。

【0029】

精製逆感熱性ポリマーを使用するEMRと併用される薬物送達

多くのタイプの生物活性分子の治療的に有効な使用は、簡単には実現されなかった。処置が治療恩恵をもたらす患者の特定の細胞へのそのような物質の治療有効量の送達を果たすための方法が得られないからである。適切な時間で、制御された様式で、最小限の副作用、および用量当たりより大きな効率で薬物を送達する新たな方法が、薬物送達および製薬業界によって捜し求められている。

【0030】

本発明のEMR方法において使用する可逆的ゲル化ポリマーは、新たな高分子（例えば、ペプチド）薬または他の治療製品ばかりでなく、従来の小分子薬にも適する送達ビヒクルとする物理化学特性を有する。従って、精製逆感熱性ポリマーを含む組成物は、予め選択された医薬効果をもたらすために選択された医薬剤をさらに含むことができる。医薬効果は、疾患または身体的障害の根源または症状を処置するために捜し求められるものである。医薬品は、消費者製品ばかりでなく、FDA医薬品ガイドラインのもとでの規制を受ける製品を含む。重要なこととして、本発明のEMR法で使用される組成物は、生物活性材料を安定化および放出することができる。可溶化は、バルク水性相への溶解の結果として起こるか、またはポロキサマーの疎水性ドメインにより作られるミセルに溶質が取り込まれることによって起こると予想される。薬物の放出は、拡散またはネットワーク浸食機構によって起こる。

【0031】

本発明のEMR方法において使用する組成物が、多種多様な医薬用途およびパーソナルケア用途を達成するために同時に利用できることは、当業者には理解される。医薬組成物を製造するために、望ましい医薬効果を付与する有効量の医薬活性薬剤を、本発明のEMR方法において使用する可逆的ゲル化組成物に組み込む。好ましくは、選択される薬剤は水溶性であり、これは、可逆的ゲル化組成物全体にわたって容易に均一分散する。該薬剤が組成物と非反応性であることも好ましい。水溶性でない材料については、組成物全体にわたって親油性材料を分散または懸濁させることも本発明のEMR方法の範囲内である。本発明の方法を用いて無数の生物活性材料を送達することができ；送達される生物活性材料としては、麻酔薬、抗微生物剤（抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤）、抗炎症剤、診断剤または創傷治癒剤が挙げられる。

【0032】

本発明の方法において使用する可逆的ゲル化組成物は、様々な生理条件下での適用に適するため、多種多様な医薬活性薬剤を組成物に組み込み、該組成物から投与することができる。精製逆感熱性ポリマーのポリマーネットワークに入れる医薬剤は、タンパク質、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、核タンパク質、多糖類、糖タンパク質、リポタンパク質、ならびにそれらの合成および生物学的に操作された類似体をはじめとする、生物活性を有するいずれの物質であってもよい。

【0033】

本発明の方法において使用するポリマーに、非常に多数の治療剤を組み込むことができる。一般に、本発明の方法によって投与することができる治療剤としては、限定ではないが、抗生物質および抗ウイルス剤等の抗感染薬；鎮痛薬および鎮痛薬配合剤；食欲抑制薬

10

20

30

40

50

；駆虫薬；抗関節炎薬；抗喘息剤；抗癲癇薬；抗うつ薬；抗利尿薬；下痢止め薬；抗ヒスタミン薬；抗炎症剤；抗偏頭痛製剤；制吐薬；抗新生物薬；抗パーキンソン病薬；鎮痒薬；抗精神病薬；解熱薬、鎮痙薬；抗コリン作動薬；交感神経様作動薬；キサンチン誘導体；心血管用製剤（カルシウムチャネル遮断薬およびベータ遮断薬、例えばピンドロール、および抗不整脈薬を含む）；抗高血圧薬；利尿薬；血管拡張薬（一般的な冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬および脳血管拡張薬を含む）；中枢神経系刺激薬；咳および感冒用製剤（うっ血除去薬を含む）；ホルモン、例えば、エストラジオールおよび他のステロイド（コルチコステロイドを含む）；催眠剤；免疫抑制薬；筋弛緩薬；副交感神経遮断薬；神経刺激薬；鎮静薬；および精神安定剤；ならびに天然由来かまたは遺伝子操作されたタンパク質、多糖類、糖タンパク質もしくはリポタンパク質が挙げられる。非経口投与に適する医薬品は、Lawrence A. Trissel, American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, MD. による Handbook on Injectable Drugs, 6th Edition, 1990によって例示されるように、周知である。

10

20

30

40

50

【0034】

医薬活性化合物は、タンパク質、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、核タンパク質、多糖類、糖タンパク質、リポタンパク質、ならびにそれらの合成および生物学的に操作された類似体をはじめとする、生物活性を有するいずれの物質であってもよい。用語「タンパク質」は、当該技術分野において認知され、および本発明の目的のためにペプチドも包含する。タンパク質またはペプチドは、自然由来かまたは合成の、いずれの生物活性タンパク質またはペプチドであってもよい。

【0035】

タンパク質の例としては、抗体、酵素、成長ホルモンおよび成長ホルモン放出ホルモン、ゴナドトロピン放出ホルモン、ならびにそのアゴニストおよびアンタゴニスト類似体、ソマトスタチンおよびその類似体、例えば黄体化ホルモンおよび卵胞刺激ホルモン等のゴナドトロピン、ペプチドT、サイロカルシトニン、副甲状腺ホルモン、グルカゴン、パソプレッシン、オキシトシン、アンギオテンシンIおよびII、ブラジキニン、カリジン、副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、インスリン、グルカゴンならびに上述の分子の非常に多数の類似体および同族体が挙げられる。医薬剤は、インスリン；MMR（流行性耳下腺炎、麻疹および風疹）ワクチン、腸チフスワクチン、A型肝炎ワクチン、B型肝炎ワクチン、単純疱疹ウイルス、細菌性トキソイド、コレラ毒素Bサブユニット、インフルエンザワクチンウイルス、百日咳(bordetella pertussis)ウイルス、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、カナリア痘、ポリオワクチンウイルス、熱帯性マラリア原虫、カルメット・ゲラン桿菌（BCG）、クレブシエラ・ニューモニエ、HIVエンベロープ糖タンパク質およびサイトカインからなる群より選択される抗原；ならびにウシソマトロピン（時にはBSTと呼ばれる）、エストロゲン、アンドロゲン、インスリン成長因子（時にはIGFと呼ばれる）、インターロイキンI、インターロイキンIIおよびサイトカインからなる群より選択される他の薬剤から選択することができる。3つのそのようなサイトカインがインターフェロン-β、インターフェロン-γおよびタフトシンである。

【0036】

本発明のEMR方法において使用する組成物に組み込むことができる細菌性トキソイドの例は、破傷風、ジフテリア、シュドモナスA、マイコバクテリウム・ツベルクロシスである。本発明のEMR法において使用する組成物に組み込むことができるものの例は、AIDSワクチンのためのHIVエンベロープ糖タンパク質、例えばgp120またはgp160である。抗潰瘍H₂受容体アンタゴニストの例としては、ラニチジン、シメチジンおよびファモチジンが挙げられ、他の抗潰瘍薬は、オンパラジド(omparazide)、セスプリド(cespride)およびミソプロストールである。血糖降下剤の例は、グリジピド(glizipide)である。

【0037】

本発明のEMR方法において使用する組成物に組み込むことができるものに負荷させる

ことができる医薬活性化合物のクラスとしては、抗AIDS物質、抗癌物質、抗生物質、免疫抑制薬（例えば、シクロスポリン）抗ウイルス物質、酵素阻害薬、神経毒、オピオイド、催眠薬、抗ヒスタミン薬、潤滑剤、精神安定剤、抗痙攣薬、筋弛緩薬および抗パーキンソン病薬、鎮痙薬および筋収縮薬、収腫薬および抗コリン作用薬、抗緑内障化合物、抗寄生虫および/または抗原虫化合物、抗高血圧薬、鎮痛薬、解熱薬および抗炎症剤、例えばNSAID、局所麻酔薬、点眼薬、プロスタグランジン、抗うつ薬、抗精神病物質、制吐薬、造影剤、特異的ターゲティング剤、神経伝達物質、タンパク質、細胞応答調節薬、およびワクチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0038】

本発明のEMR方法において使用する組成物への組み込みに特に適すると考えられる例示的医薬剤としては、例えばミコナゾール、エコナゾール、テルコナゾール、サベルコナゾール、イタコナゾール、メトロニダゾール、フルコナゾール、ケトコナゾールおよびクロトリマゾール等のイミダゾール、黄体化ホルモン放出ホルモン（LHRH）およびその類似体、ノンオキシノール-9、GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、天然または合成プロゲステリン（progestrin）（例えば、プロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン等の17-ヒドロキシプロゲテロン（17-hydroxyprogesterone）誘導体、およびノルエチンドロン等の19-ノルテストステロン類似体から選択される）、天然または合成エストロゲン、結合型エストロゲン、エストラジオール、エストロピペート、およびエチニルエストラジオール、ビスホスホネート（エチドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、レセドロネート、クロドロネートおよびパミドロネートを含む）、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、フェルバマートおよびドルゾラミド等の炭酸脱水素酵素阻害薬、例えばキセステルベルグステロール-A（xesterolbergsterol-A）、ロドキサミンおよびクロモリン等の肥満細胞安定剤、ジクロフェナクおよびケトロラク等のプロスタグランジン阻害薬、例えばプレドニゾン、デキサメタゾン、フルロメチロン（fluromethylone）、リメキソロンおよびロテペドノール（lotepednol）等のステロイド、例えばアンタゾリン、フェニラミンおよびヒスチナーゼ等の抗ヒスタミン薬、硝酸ピロカルピン、例えばレボブノロールおよびマレイン酸チモロール等のベータ遮断薬が挙げられるが、これらに限定されない。当業者には理解されるように、特定の効果のために2つ以上の医薬剤を併用してもよい。活性成分の必要量は、簡単な実験によって決めることができる。

【0039】

単なる一例として、本発明の方法において使用する精製逆感熱性ポリマーに任意の多数の抗生物質および抗微生物薬を含めてもよい。本発明のEMR方法において使用する組成物に含まれるのに好ましい抗微生物薬としては、ラクタム薬、キノロン薬、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、アミカシン、トリクロサン、ドキシサイクリン、カプレオマイシン、クロルヘキシジン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クリンダマイシン、エタンブトール、イセチオン酸ヘキサジン、メトロニダゾール、ペンタミジン、ゲンタマイシン、カナマイシン、リネオマイシン、メタサイクリン、メテナミン、ミノサイクリン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ミコナゾールおよびアマンファジンなどの塩が挙げられる。

【0040】

単なる一例として、抗炎症薬の場合、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェンおよびブクロクス酸などを含むが、これらに限定されないプロピオン酸誘導体、酢酸、フェナム酸誘導体、ピフェニルカルボン酸誘導体、オキシカムを、本発明のEMR方法において使用する組成物に組み込むことができる。

【実施例】

【0041】

本発明を一般的に説明してきたが、本発明は、以下の実施例を参照することによってよ

10

20

30

40

50

り容易に理解される。これらの実施例は、本発明のある特定の態様および実施形態を単に例証するために含まれるものであり、本発明を限定するものではない。

【0042】

エキスピボ

新鮮なエキスピボのブタ胃において、3つの異なる溶液：規定食塩溶液（ $n = 40$ ）；HPMC（ $n = 40$ ）；およびLeGoo - endo（商標）（ $n = 40$ ）を使用して、胃の内視鏡的粘膜切除（120）を行った。それぞれの粘膜下注入は、25ゲージ針を有する10mL注射器を使用することによって5mLの溶液を注入することにより行った。視覚的に妥当な粘膜下組織隆起を作った後、針を短時間、適所に保持して穿刺部位をふさぎ、時期尚早の溶液漏出を防止した。定温（35～37）を確保するために温熱パッド上にその胃を置いた。すべての場合において、プレブの高さおよび大きさならびに粘膜下組織隆起の持続期間を測定した。隆起が適所で120分見え続けたとき、試験を終了した。

10

【0043】

最初の粘膜組織隆起の高さは、食塩水（ 8.3 ± 2.6 mm、 $p < 0.01$ ）およびHPMC（ 9.05 ± 2.3 mm、 $p = ns$ ）より、LeGoo - endo（商標）（ 10.3 ± 2.2 mm）のほうが高かった。LeGoo - endo（商標）（ 34.7 ± 4.4 mm）と食塩水（ 36.7 ± 4 mm）またはHPMC（ 33.7 ± 4 mm）の間で隆起の大直径に関する有意な差は観察されなかった。LeGoo - endo（商標）でのすべての粘膜下組織隆起が120分より長く続き、この時間は、食塩水（ 20.9 ± 11 分、 $p < 0.01$ ）およびHPMC（ 89 ± 32 分、 $p < 0.01$ ）より長かった。適所で120分後、LeGoo - endo（商標）で行った隆起は、大きさ、形状および整合性の点での相違を示さなかった。

20

【0044】

インビボ

2匹のブタの結腸において、23ゲージ硬化療法(sclerotherapy)針を有する5mL注射器およびバルーン拡張器ガンを使用して、LeGoo - endo（商標）で5回のEMRを行った。この介入の間、LeGoo - endo（商標）は氷の上で保持した。ポロキサマー注入直前にカテーテルを冷却するために食塩水が入っている注射器も氷の上で保持した。視覚的に妥当な粘膜下組織隆起を作製した後、それを「小」、「中」または「大」と評定した。その後、ニードルナイフまたはポリペクトミースネアを使用して、病変の「集団」切除を行った。すべての手術を記録し、写真を撮った。すべての場合において、切除した検体の大きさを測定し、組織評価によって表面を評定した。

30

【0045】

5回のEMRは、肛門縁から18cmと25cmの間のS字結腸内に定めた。最初の粘膜隆起の高さは、2つの場合で大、2つの場合で中、および1つの場合で小であった。ポリマー注入後、針の位置を変えなかった。注入した平均体積は、 6 ± 2.5 mL（範囲、3～10mL）であり、切除した検体の平均的な大きさは、 2.6 ± 1.1 cm（範囲0.9～4cm）であった。切除の平均時間は、 5 ± 2 分（範囲、2～8分）であった。切除中、粘膜下と粘膜との間に大量のゲルが観察された。漿膜表面における熱傷は観察されず、穿孔は報告されなかった。電気メス設定に変える必要はなかった。1つの場合では、粘膜下血管からの一時的な出血が観察された。組織検査は、粘膜下層がすべての検体中に存在することを示した。

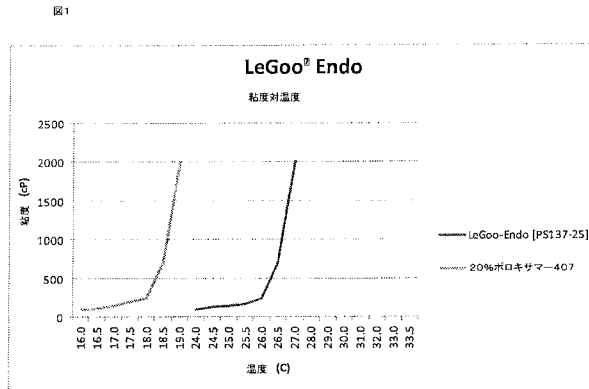
40

【0046】

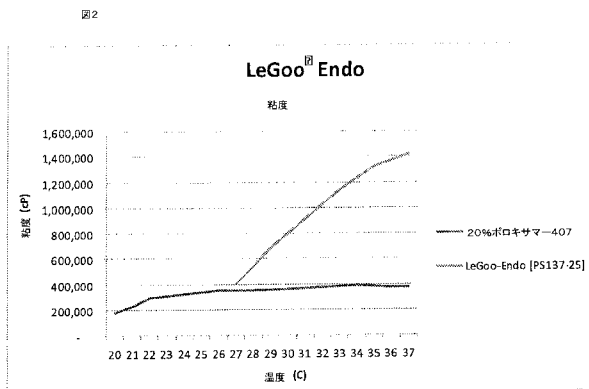
均等物

当業者は、本明細書に記載する本発明の特定の実施形態の多くの均等物を、ルーチン実験のみを用いて認識するか、または確認することができる。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることを意図する。

【図 1】



【図 2】



【手続補正書】

【提出日】平成26年6月25日(2014.6.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

精製逆感熱性ポリマーを含む有効量の組成物を用いる、胃腸粘膜切除の粘膜下投与用処置薬であって、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポリオキシアルキレンブロックコポリマー、ポロキサマーまたはポロキサミンであり、ポロキサマー407、ポロキサマー338、ポロキサマー118、ポロキサミン1107およびポロキサミン1307からなる群より選択される、胃腸粘膜切除の粘膜下投与用処置薬。

【請求項 2】

精製逆感熱性ポリマーを含む組成物、注射器およびそれらの使用説明書を含み、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポリオキシアルキレンブロックコポリマー、ポロキサマーまたはポロキサミンであり、ポロキサマー407、ポロキサマー338、ポロキサマー118、ポロキサミン1107およびポロキサミン1307からなる群より選択される、哺乳動物における胃腸の内視鏡的粘膜切除において使用するためのキット。

【請求項 3】

精製逆感熱性ポリマー溶液を含む有効量の組成物を用いる胃腸粘膜切除の粘膜下投与用処置薬であって、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポリオキシアルキレンブロックコポリマー、ポロキサマーまたはポロキサミンであり、ポロキサマー407、ポロキサマー338、ポロキサマー118、ポロキサミン1107およびポロキサミン1307からなる群よ

り選択され、前記溶液が、少なくとも 25 の温度で注入できるような組成を有する医薬
粘膜切除の粘膜下投与用処置薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

均等物

当業者は、本明細書に記載する本発明の特定の実施形態の多くの均等物を、ルーチン実験のみを用いて認識するか、または確認することができる。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることを意図する。

なお、原出願（特願 2010 - 536215）の出願当初の特許請求の範囲は以下の通りである。

【請求項 1】 哺乳動物における胃腸粘膜切除のための内視鏡手術における、精製逆感熱性ポリマーを含む組成物の使用。

【請求項 2】 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポリオキシアルキレンブロックコポリマーである請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 407、ポロキサマー 338、ポロキサマー 118、ポロキサマー 237、Tetronic（登録商標）1107 および Tetronic（登録商標）1307 からなる群より選択される請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 407 である請求項 1 に記載の使用。

【請求項 6】 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 237 である請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】 前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有する請求項 1 に記載の使用。

【請求項 8】 前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有する請求項 1 に記載の使用。

【請求項 9】 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80%～約 120%である請求項 1 に記載の使用。

【請求項 10】 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80%～約 120%であり、前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有する請求項 1 に記載の使用。

【請求項 11】 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80%～約 120%であり、前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有する請求項 1 に記載の使用。

【請求項 12】 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80%～約 120%であり、前記組成物が、約 10 と約 40 の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 1 に記載の使用。

【請求項 13】 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 80%～約 120%であり、前記組成物が、約 15 と約 30 の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 1 に記載の使用。

【請求項 14】 前記組成物が、約 5%～約 35%の前記精製逆感熱性ポリマーを含む請求項 1 に記載の使用。

〔請求項１５〕 前記組成物が、約１０％～約３０％の前記精製逆感熱性ポリマーを含む請求項１に記載の使用。

〔請求項１６〕 前記精製逆感熱性ポリマーが、約１．５～約１．０の多分散度を有する請求項１に記載の使用。

〔請求項１７〕 前記精製逆感熱性ポリマーが、約１．２～約１．０の多分散度を有する請求項１に記載の使用。

〔請求項１８〕 前記組成物が、コントラスト増強剤をさらに含む請求項１に記載の使用。

〔請求項１９〕 前記コントラスト増強剤が、放射線不透過性材料、常磁性材料、重原子、遷移金属、ランタニド、アクチニド、染料および放射性核種含有材料からなる群より選択される請求項１８に記載の使用。

〔請求項２０〕 前記哺乳動物がヒトである、請求項１～１９のいずれかに記載の使用。

〔請求項２１〕 精製逆感熱性ポリマーを含む有効量の組成物を哺乳動物における胃腸粘膜の１領域に粘膜下投与するステップと、胃腸粘膜の前記領域を外科切除するステップを含む胃腸の粘膜切除方法。

〔請求項２２〕 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポリオキシアルキレンブロックコポリマーである請求項２１に記載の方法。

〔請求項２３〕 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項２１に記載の方法。

〔請求項２４〕 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー４０７、ポロキサマー３３８、ポロキサマー１１８、ポロキサマー２３７、Tetronic（登録商標）１１０７およびTetronic（登録商標）１３０７からなる群より選択される請求項２１に記載の方法。

〔請求項２５〕 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー４０７である請求項２１に記載の方法。

〔請求項２６〕 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー２３７である請求項２１に記載の方法。

〔請求項２７〕 前記組成物が、約１０ と約４０ の間の転移温度を有する請求項２１に記載の方法。

〔請求項２８〕 前記組成物が、約１５ と約３０ の間の転移温度を有する請求項２１に記載の方法。

〔請求項２９〕 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約８０％～約１２０％である請求項２１に記載の方法。

〔請求項３０〕 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約８０％～約１２０％であり、前記組成物が、約１０ と約４０ の間の転移温度を有する請求項２１に記載の方法。

〔請求項３１〕 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約８０％～約１２０％であり、前記組成物が、約１５ と約３０ の間の転移温度を有する請求項２１に記載の方法。

〔請求項３２〕 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約８０％～約１２０％であり、前記組成物が、約１０ と約４０ の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項２１に記載の方法。

〔請求項３３〕 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約８０％～約１２０％であり、前記組成物が、約１５ と約３０ の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項２１に記載の方法。

〔請求項３４〕 前記組成物が、約５％～約３５％の前記精製逆感熱性ポリマーを含む請求項２１に記載の方法。

〔請求項３５〕 前記組成物が、約１０％～約３０％の前記精製逆感熱性ポリマーを含む

請求項 2 1 に記載の方法。

[請求項 3 6] 前記精製逆感熱性ポリマーが、約 1 . 5 ~ 約 1 . 0 の多分散度を有する請求項 2 1 に記載の方法。

[請求項 3 7] 前記精製逆感熱性ポリマーが、約 1 . 2 ~ 約 1 . 0 の多分散度を有する請求項 2 1 に記載の方法。

[請求項 3 8] 前記組成物が、コントラスト増強剤をさらに含む請求項 2 1 に記載の方法。

[請求項 3 9] 前記コントラスト増強剤が、放射線不透過性材料、常磁性材料、重原子、遷移金属、ランタニド、アクチニド、染料、および放射性核種含有材料からなる群より選択される請求項 3 8 に記載の方法。

[請求項 4 0] 前記哺乳動物が、ヒトである請求項 2 1 ~ 3 9 のいずれかに記載の方法。

[請求項 4 1] 精製逆感熱性ポリマーを含む組成物、注射器およびそれらの使用説明書を含む、哺乳動物における胃腸の内視鏡的粘膜切除において使用するためのキット。

[請求項 4 2] 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポリオキシアルキレンブロックコポリマーである請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 4 3] 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 4 4] 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 4 0 7、ポロキサマー 3 3 8、ポロキサマー 1 1 8、ポロキサマー 2 3 7、T e t r o n i c (登録商標) 1 1 0 7 および T e t r o n i c (登録商標) 1 3 0 7 からなる群より選択される請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 4 5] 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 4 0 7 である請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 4 6] 前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマー 2 3 7 である請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 4 7] 前記組成物が、約 1 0 と約 4 0 の間の転移温度を有する請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 4 8] 前記組成物が、約 1 5 と約 3 0 の間の転移温度を有する請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 4 9] 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 8 0 % ~ 約 1 2 0 % である請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 5 0] 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 8 0 % ~ 約 1 2 0 % であり、前記組成物が、約 1 0 と約 4 0 の間の転移温度を有する請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 5 1] 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 8 0 % ~ 約 1 2 0 % であり、前記組成物が、約 1 5 と約 3 0 の間の転移温度を有する請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 5 2] 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 8 0 % ~ 約 1 2 0 % であり、前記組成物が、約 1 0 と約 4 0 の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 5 3] 生理温度での前記組成物の体積が、その転移温度より下でその体積の約 8 0 % ~ 約 1 2 0 % であり、前記組成物が、約 1 5 と約 3 0 の間の転移温度を有し、前記精製逆感熱性ポリマーが、ポロキサマーおよびポロキサミンからなる群より選択される請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 5 4] 前記組成物が、約 5 % ~ 約 3 5 % の前記精製逆感熱性ポリマーを含む請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 5 5] 前記組成物が、約 1 0 % ~ 約 3 0 % の前記精製逆感熱性ポリマーを含む請求項 4 1 に記載のキット。

[請求項 56] 前記精製逆感熱性ポリマーが、約 1.5 ~ 約 1.0 の多分散度を有する請求項 41 に記載のキット。

[請求項 57] 前記精製逆感熱性ポリマーが、約 1.2 ~ 約 1.0 の多分散度を有する請求項 41 に記載のキット。

[請求項 58] 前記組成物が、コントラスト増強剤をさらに含む請求項 41 に記載のキット。

[請求項 59] 前記コントラスト増強剤が、放射線不透過性材料、常磁性材料、重原子、遷移金属、ランタニド、アクチニド、染料、および放射性核種含有材料からなる群より選択される請求項 58 に記載のキット。

[請求項 60] 前記哺乳動物が、ヒトである請求項 41 ~ 59 のいずれかに記載のキット。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02	A
	A 6 1 K 49/00	A

(72)発明者 ヴォージェル, ジャン - マリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 7 7 3, リンカーン, オーク・メドウ・ロード 5

F ターム(参考) 4C076 AA11 BB21 CC01 CC04 CC05 CC12 CC16 CC27 CC30 CC32
CC33 CC34 CC35 EE23
4C081 AC08 BB06 CA181 CC02 CE01 CE02 DA15 EA02
4C085 HH03 HH07 HH13 KA28 KA29 KB07 KB12 LL18
4C160 MM43

***Endoscopic Mucosal Resectioning Using Purified
Inverse Thermosensitive Polymers***

Related Applications

- 5 This application claims the benefit of priority to United States Provisional Patent Application serial number 60/991,049, filed November 29, 2007.

Background of the Invention

- Endoscopic mucosal resectioning (EMR) is acknowledged as a curative therapeutic modality in the treatment of early gastrointestinal cancers. Heretofore, submucosal
10 injection with saline has been used to minimize complications during EMR. However, the duration of tissue elevation after saline injection is relatively short, and repeated injections are needed to perform EMR on large lesions. Notwithstanding the fact that solutions with high viscosity, such as hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), have been used in EMR, an adequate solution to this problem has remained elusive.

15 **Summary of the Invention**

- One aspect of the invention relates to use of a composition comprising a purified inverse thermosensitive polymer in an endoscopic procedure for gastrointestinal mucosal resectioning. Another aspect of the invention relates to a method of gastrointestinal mucosal resectioning, comprising administering submucosally to a region of a
20 gastrointestinal mucosa in a mammal an effective amount of a composition comprising a purified inverse thermosensitive polymer; and surgically resecting said region of gastrointestinal mucosa. Yet another aspect of the invention relates to a kit for use in gastrointestinal endoscopic mucosal resectioning, comprising a composition comprising a purified inverse thermosensitive polymer; a syringe; and instructions for use thereof.

25 **Brief Description of the Figures**

Figure 1 depicts graphically the viscosities of LeGoo Endo (a 20-25% aqueous solution of purified poloxamer 237) and a 20% aqueous solution of unpurified poloxamer 407 as a function of temperature.

- Figure 2** depicts graphically the viscosities of LeGoo Endo (a 20-25% aqueous
30 solution of purified poloxamer 237) and a 20% aqueous solution of unpurified poloxamer 407 as a function of temperature.

Detailed Description of the Invention

Endoscopic mucosal resection (EMR) represents a major advance in minimally invasive surgery in the gastrointestinal tract. EMR is based on the concept that endoscopy provides visualization and access to the mucosa, the innermost lining of the gastrointestinal tract -- the site where most gastrointestinal cancers from the esophagus to the rectum have their origin. The method combines the therapeutic power of endoscopic surgery with the diagnostic power of pathology examination of resected tissue.

EMR first proliferated in Japan, where endoscopists were faced with a very high incidence of stomach cancer. This differs from most Western countries, including the United States, where colon cancer is a much more common disease. Most colon cancers arise in mucosal polyps, which project into the lumen of the colon, making them relatively easy to remove at endoscopy using wire loops to grasp the polyp base. The polyps are then excised with electric current, producing simultaneous cutting action and cauterization.

In contrast, in the stomach most cancers do not begin in polyps, but in only slightly elevated, flat, or slightly depressed mucosal dysplastic lesions. Such lesions are very difficult to grasp with a simple wire snare. Japanese endoscopists worked to develop a number of methods to elevate the diseased mucosal area so that snaring would be possible. Most of these techniques used fluid injection into the submucosa, the layer of the gastrointestinal tract immediately below the mucosa, to elevate the mucosa and allow it to be grasped with a snare. Unfortunately, the fluids used to date have not been optimal for the EMR because, for example, they are typically insufficiently viscous to provide a sufficiently durable, elevated surface. Were fluids available that were capable of providing the optimal durable, elevated mucosal surface, EMR could also be used effectively in the esophagus, where early cancer and premalignant dysplasia also tends to be nonpolypoid and flat, and also in the colon, where it can be used to assist in removal of both small and large flat or sessile polyps.

Unpurified inverse thermosensitive polymers could be considered for this indication, but unfortunately these polymers, which gel at body temperature, gel in the catheter used for injection because the catheter warms to body temperature soon after it is deployed within the colon or stomach.

Remarkably, a purified inverse thermosensitive polymer (LeGoo-endoTM), which displays a rapid reversible liquid to gel transition, has now been shown to be efficacious as a submucosal injection solution in *ex vivo* and *in vivo* porcine models of human endoscopic

gastrointestinal mucosal resectioning (EMR). The rapid reversible liquid to gel transition achieved as a result its purified nature allows LeGoo-endo to be liquid at room temperature and to gel only as it emerges from the catheter at the EMR site. The mucosal elevation obtained with LeGoo-endoTM was more durable than that obtained with other commonly used substances. Moreover, results with LeGoo-endoTM were not subject to significant variations in terms of size and consistency. LeGoo-endoTM performed well in *in vivo* colonic EMR. These results indicate that use of LeGoo-endoTM or other purified inverse thermosensitive polymers may increase the safety and efficiency of human EMR procedures.

In certain embodiments, the bleb (i.e., the gel that provides the mucosal elevation) formed *in vivo* from the purified inverse thermosensitive polymer persists for about 30-180 minutes, about 45-150 minutes, about 60-120 minutes, about 75-100 minutes, about 90 minutes, about 80 minutes, about 70 minutes, about 60 minutes, about 50 minutes, about 40 minutes, or about 30 minutes.

In order to obtain the aforementioned results it was necessary to develop a method of injecting through a catheter into the colon or stomach a purified inverse thermosensitive polymer solution that transitions to a gel at body temperature. Among the challenges overcome was the fact that because the catheter quickly reaches body temperature while resident inside the body, the purified inverse thermosensitive polymer will gel inside the catheter prior to reaching the desired site for EMR. For example, due to gel formation in the catheter manual injection by pushing on the plunger of a syringe connected to a catheter is not workable, nor is injection assisted with a mechanical injector at pressures lower than 1200 psi; further, pressures higher than 1200 psi are precluded because they are sufficient to burst any conventional catheter. In other words, the method is not workable if the purified inverse thermosensitive polymer gels in the catheter (i.e., prior to reaching the EMR site), and pressures that can be tolerated by conventional catheters are insufficient to deliver in fluid form the purified inverse thermosensitive polymer to the EMR site.

Remarkably, the delivery problems were solved with a system comprising a high-pressure needle catheter connected to a syringe filled with purified inverse thermosensitive polymer, wherein said high-pressure needle catheter is contained within an administration device (e.g., a syringe pump) that generates pressure on the plunger of the syringe through a manual (e.g., screw), electrical or pressurized-gas mechanism. The higher pressures available and tolerated using said system have two functions: (a) pushing the viscous fluid

through the catheter; and (b) allowing for a sufficiently rapid injection that purified inverse thermosensitive polymer entering the catheter from the room-temperature syringe constantly regulates the temperature of the catheter so that the polymer does not gel in the catheter during the residence time, and only gels after it emerges from the catheter and is brought into direct contact with the EMR site.

In sum, LeGoo-Endo -- denoted "PS137-25" in the Figures -- is an aqueous solution of purified poloxamer 237 with a viscosity at body temperature 3.9 times that of unpurified 20% poloxamer 407, allowing for the formation of a lasting bleb capable of withstanding the pressure exercised by the elastic mucosal membrane; moreover, the viscosities of LeGoo-Endo at 25 C and room temperature are less than a tenth of the viscosities of unpurified 20% poloxamer 407 at those temperatures, respectively, thereby preventing gel formation within the catheter during administration of LeGoo-Endo, in part because the catheter is continuously cooled by new LeGoo-Endo as it enters the catheter under pressure.

Inverse Thermosensitive Polymers

In general, the inverse thermosensitive polymers used in the methods of the invention, which become a gel at or about body temperature, can be injected into the patient's body in a liquid or soft gel form. The injected material once reaching body temperature undergoes a transition from a liquid or soft gel to a hard gel. The inverse thermosensitive polymers used in connection with the methods of the invention may comprise a block copolymer with inverse thermal gelation properties. In general, biocompatible, biodegradable block copolymers that exist as a gel at body temperature and a liquid at below body temperature may also be used according to the present invention. Also, the inverse thermosensitive polymer can include a therapeutic agent, such as anti-angiogenic agents, hormones, anesthetics, antimicrobial agents (antibacterial, antifungal, antiviral), anti-inflammatory agents, diagnostic agents, or wound healing agents. Similarly, low concentrations of dye (such as methylene blue) or fillers can be added to the inverse thermosensitive polymer.

The molecular weight of the inverse thermosensitive polymer may be between 1,000 and 50,000, or between 5,000 and 35,000. Typically the polymer is in an aqueous solution. For example, typical aqueous solutions contain about 5% to about 30% polymer, or about 10% to about 25%. The molecular weight of a suitable inverse thermosensitive polymer (such as a poloxamer or poloxamine) may be, for example, between 5,000 and 25,000, or between 7,000 and 20,000.

The pH of the inverse thermosensitive polymer formulation administered to the mammal is, generally, about 6.0 to about 7.8, which are suitable pH levels for injection into the mammalian body. The pH level may be adjusted by any suitable acid or base, such as hydrochloric acid or sodium hydroxide.

5 *Poloxamers (Pluronics)*

Notably, Pluronic[®] polymers have unique surfactant abilities and extremely low toxicity and immunogenic responses. These products have low acute oral and dermal toxicity and low potential for causing irritation or sensitization, and the general chronic and sub-chronic toxicity is low. In fact, Pluronic[®] polymers are among a small number of
 10 surfactants that have been approved by the FDA for direct use in medical applications and as food additives (BASF (1990) Pluronic[®] & Tetronic[®] Surfactants, BASF Co., Mount Olive, N.J.). Recently, several Pluronic[®] polymers have been found to enhance the therapeutic effect of drugs, and the gene transfer efficiency mediated by adenovirus. (March K L, Madison J E, Trapnell B C. "Pharmacokinetics of adenoviral vector-mediated gene
 15 delivery to vascular smooth muscle cells: modulation by poloxamer 407 and implication for cardiovascular gene therapy" *Hum Gene Therapy* **1995**, 6, 41-53).

Poloxamers (or Pluronics), as nonionic surfactants, are widely used in diverse industrial applications. (Nonionic Surfactants: polyoxyalkylene block copolymers, Vol. 60. Nace VM, Dekker M (editors), New York, 1996. 280 pp.) Their surfactant properties
 20 have been useful in detergency, dispersion, stabilization, foaming, and emulsification. (Cabana A, Abdellatif AK, Juhasz J. "Study of the gelation process of polyethylene oxide. polypropylene oxide-polyethylene oxide copolymer (poloxamer 407) aqueous solutions." *Journal of Colloid and Interface Science*. 1997; 190: 307-312.) Certain poloxamines, e.g., poloxamine 1307 and 1107, also display inverse thermosensitivity.

Some of these polymers have been considered for various cardiovascular
 25 applications, as well as in sickle cell anemia. (Maynard C, Swenson R, Paris JA, Martin JS, Hallstrom AP, Cerqueira MD, Weaver WD. Randomized, controlled trial of RheothRx (poloxamer 188) in patients with suspected acute myocardial infarction. RheothRx in Myocardial Infarction Study Group. *Am Heart J*. 1998 May; 135 (5 Pt 1): 797-804; O'Keefe
 30 JH, Grines CL, DeWood MA, Schaer GL, Browne K, Magorien RD, Kalbfleisch JM, Fletcher WO Jr, Bateman TM, Gibbons RJ. Poloxamer-188 as an adjunct to primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996 Oct 1;78(7):747-750; and Orringer EP, Casella JF, Ataga KI, Koshy M,

Adams-Graves P, Luchtman-Jones L, Wun T, Watanabe M, Shafer F, Kutlar A, Abboud M, Steinberg M, Adler B, Swerdlow P, Terregino C, Saccente S, Files B, Ballas S, Brown R, Wojtowicz-Praga S, Grindel JM. Purified poloxamer 188 for treatment of acute vasoocclusive crisis of sickle cell disease: A randomized controlled trial. JAMA. 2001 Nov 5 7;286 (17):2099-2106.)

Importantly, several members of this class of polymer, e.g., poloxamer 188, poloxamer 407, poloxamer 338, poloxamines 1107 and 1307, show inverse thermosensitivity within the physiological temperature range. (Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2001 Dec 10 31;53(3):321-339; and Ron ES, Bromberg LE Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery Adv Drug Deliv Rev. 1998 May 4;31(3):197- 221.) In other words, these polymers are members of a class that are soluble in aqueous solutions at low temperature, but gel at higher temperatures. Poloxamer 407 is a biocompatible polyoxypropylene-polyoxyethylene block copolymer having an average molecular weight of about 12,500 and a polyoxypropylene fraction of about 30%; 15 poloxamer 188 has an average molecular weight of about 8400 and a polyoxypropylene fraction of about 20%; poloxamer 338 has an average molecular weight of about 14,600 and a polyoxypropylene fraction of about 20 %; poloxamine 1,107 has an average molecular weight of about 14,000, poloxamine 1307 has an average molecular weight of about 18,000. Polymers of this type are also referred to as reversibly gelling because their 20 viscosity increases and decreases with an increase and decrease in temperature, respectively. Such reversibly gelling systems are useful wherever it is desirable to handle a material in a fluid state, but performance is preferably in a gelled or more viscous state. As noted above, certain poly(ethyleneoxide)/poly(propyleneoxide) block copolymers have 25 these properties; they are available commercially as Pluronic® poloxamers and Tetronic ® poloxamines (BASF, Ludwigshafen, Germany) and generically known as poloxamers and poloxamines, respectively. See U.S. Pat. Nos. 4,188,373, 4,478,822 and 4,474,751 (all of which are incorporated by reference).

The average molecular weights of the poloxamers range from about 1,000 to greater 30 than 16,000 Daltons. Because the poloxamers are products of a sequential series of reactions, the molecular weights of the individual poloxamer molecules form a statistical distribution about the average molecular weight. In addition, commercially available poloxamers contain substantial amounts of poly(oxyethylene) homopolymer and

poly(oxyethylene)/poly(oxypropylene diblock polymers. The relative amounts of these byproducts increase as the molecular weights of the component blocks of the poloxamer increase. Depending upon the manufacturer, these byproducts may constitute from about 15 to about 50% of the total mass of the polymer.

5 *Purification of Inverse Thermosensitive Polymers*

The inverse thermosensitive polymers may be purified using a process for the fractionation of water-soluble polymers, comprising the steps of dissolving a known amount of the polymer in water, adding a soluble extraction salt to the polymer solution, maintaining the solution at a constant optimal temperature for a period of time adequate for
10 two distinct phases to appear, and separating physically the phases. Additionally, the phase containing the polymer fraction of the preferred molecular weight may be diluted to the original volume with water, extraction salt may be added to achieve the original concentration, and the separation process repeated as needed until a polymer having a narrower molecular weight distribution than the starting material and optimal physical
15 characteristics can be recovered.

In certain embodiments, a purified poloxamer or poloxamine has a polydispersity index from about 1.5 to about 1.0. In certain embodiments, a purified poloxamer or poloxamine has a polydispersity index from about 1.2 to about 1.0.

The aforementioned process consists of forming an aqueous two-phase system
20 composed of the polymer and an appropriate salt in water. In such a system, a soluble salt can be added to a single phase polymer-water system to induce phase separation to yield a high salt, low polymer bottom phase, and a low salt, high polymer upper phase. Lower molecular weight polymers partition preferentially into the high salt, low polymer phase. Polymers that can be fractionated using this process include polyethers, glycols such as
25 poly(ethylene glycol) and poly(ethylene oxide)s, polyoxyalkylene block copolymers, such as poloxamers, poloxamines, and polyoxypropylene/ polyoxybutylene copolymers, and other polyols, such as polyvinyl alcohol. The average molecular weight of these polymers may range from about 800 to greater than 100,000 Daltons. See U.S. Patent 6,761,824 (incorporated by reference). The aforementioned purification process inherently exploits
30 the differences in size and polarity, and therefore solubility, among the poloxamer molecules, the poly(oxyethylene) homopolymer and the poly(oxyethylene)/poly(oxypropylene) diblock byproducts. The polar fraction of the poloxamer, which generally includes the lower molecular weight fraction and the

byproducts, is removed allowing the higher molecular weight fraction of poloxamer to be recovered. The larger molecular weight purified poloxamer (an example of a purified inverse thermosensitive polymer) recovered by this method has physical characteristics substantially different from the starting material or commercially available poloxamer including a higher average molecular weight, lower polydispersity and a higher viscosity in aqueous solution.

Other purification methods may be used to achieve the desired outcome. For example, WO 92/16484 (incorporated by reference) discloses the use of gel permeation chromatography to isolate a fraction of poloxamer 188 that exhibits beneficial biological effects, without causing potentially deleterious side effects. The copolymer thus obtained had a polydispersity index of 1.07 or less, and was substantially saturated. The potentially harmful side effects were shown to be associated with the low molecular weight, unsaturated portion of the polymer, while the medically beneficial effects resided in the uniform higher molecular weight material. Other similarly improved copolymers were obtained by purifying either the polyoxypropylene center block during synthesis of the copolymer, or the copolymer product itself (e.g., U.S. Pat. No. 5,523,492 and U.S. Pat. No. 5,696,298, both of which are incorporated by reference).

Further, a supercritical fluid extraction technique has been used to fractionate a polyoxyalkylene block copolymer as disclosed in U.S. Pat. No. 5,567,859 (incorporated by reference). A purified fraction was obtained, which was composed of a fairly uniform polyoxyalkylene block copolymer having a polydispersity of less than 1.17. According to this method, the lower molecular weight fraction was removed in a stream of carbon dioxide maintained at a pressure of 2200 pounds per square inch (psi) and a temperature of 40 °C.

Additionally, U.S. Pat. No. 5,800,711 (incorporated by reference) discloses a process for the fractionation of polyoxyalkylene block copolymers by the batchwise removal of low molecular weight species using a salt extraction and liquid phase separation technique. Poloxamer 407 and poloxamer 188 were fractionated by this method. In each case, a copolymer fraction was obtained which had a higher average molecular weight and a lower polydispersity index as compared to the starting material. However, the changes in polydispersity index were modest and analysis by gel permeation chromatography indicated that some low-molecular-weight material remained. The viscosity of aqueous solutions of the fractionated polymers was significantly greater than the viscosity of the commercially

available polymers at temperatures between 10 °C and 37 °C, an important property for some medical and drug delivery applications. Nevertheless, some of the low molecular weight contaminants of these polymers are thought to cause deleterious side effects when used inside the body, making it especially important that they be removed in the
5 fractionation process. As a consequence, polyoxyalkylene block copolymers fractionated by this process are not appropriate for all medical uses.

As mentioned above, the use of these polymers in larger concentrations in humans requires removal of lower molecular weight contaminants present in commercial preparations. As was demonstrated in US Patent 5,567,859 (incorporated by reference;
10 Examples 8 & 9), the lower molecular weight contaminants are mostly responsible for the toxic effects seen. In a clinical trial using unpurified poloxamer 188, an unacceptable level of transient renal dysfunction was found (Maynard C, Swenson R, Paris JA, Martin JS, Hallstrom AP, Cerqueira MD, Weaver WD. Randomized, controlled trial of RheothRx (poloxamer 188) in patients with suspected acute myocardial infarction. RheothRx in
15 Myocardial Infarction Study Group. Am Heart J. 1998 May; 135(5 Pt 1):797-804), while another clinical trial using purified poloxamer 188 specifically mentioned that no renal dysfunction was found (Orringer EP, Casella JF, Ataga KI, Koshy M, Adams-Graves P, Luchtman-Jones L, Wun T, Watanabe M, Shafer F, Kutlar A, Abboud M, Steinberg M, Adler B, Swerdlow P, Terregino C, Saccente S, Files B, Ballas S, Brown R, Wojtowicz-
20 Praga S, Grindel JM. Purified poloxamer 188 for treatment of acute vasoocclusive crisis of sickle cell disease: A randomized controlled trial. JAMA. 2001 Nov 7;286(17):2099-2106.) Therefore, it seems imperative to utilize only fractionated poloxamers and poloxamines in EMR applications like the ones envisioned here. Furthermore, fractionation of these thermosensitive polymers leads to improved gels with stronger mechanical resistance and
25 due to the improved thermosensitivity requires less polymer to achieve gelation (See for example US patent No. 6,761,824 (incorporated by reference) on a purification scheme and the resultant viscosities).

Drug Delivery in Conjunction with EMR Using Purified Inverse Thermosensitive Polymers

Therapeutically effective use of many types of biologically active molecules has not
30 been realized simply because methods are not available to effect delivery of therapeutically effective amounts of such substances into the particular cells of a patient for which treatment would provide therapeutic benefit. New ways of delivering drugs at the right

time, in a controlled manner, with minimal side effects, and greater efficacy per dose are sought by the drug-delivery and pharmaceutical industries.

The reversibly gelling polymers used in the EMR methods of the invention have physico-chemical characteristics that make them suitable delivery vehicles for conventional small-molecule drugs, as well as new macromolecular (*e.g.*, peptides) drugs or other therapeutic products. Therefore, the composition comprising the purified inverse thermosensitive polymer may further comprise a pharmaceutical agent selected to provide a pre-selected pharmaceutical effect. A pharmaceutical effect is one which seeks to treat the source or symptom of a disease or physical disorder. Pharmaceuticals include those products subject to regulation under the FDA pharmaceutical guidelines, as well as consumer products. Importantly, the compositions used EMR methods of the invention are capable of solubilizing and releasing bioactive materials. Solubilization is expected to occur as a result of dissolution in the bulk aqueous phase or by incorporation of the solute in micelles created by the hydrophobic domains of the poloxamer. Release of the drug would occur through diffusion or network erosion mechanisms.

Those skilled in the art will appreciate that the compositions used in the EMR methods of the invention may simultaneously be utilized to deliver a wide variety of pharmaceutical and personal care applications. To prepare a pharmaceutical composition, an effective amount of pharmaceutically active agent(s), which imparts the desirable pharmaceutical effect is incorporated into the reversibly gelling composition used in the EMR methods of the invention. Preferably, the selected agent is water soluble, which will readily lend itself to a homogeneous dispersion throughout the reversibly gelling composition. It is also preferred that the agent(s) is non-reactive with the composition. For materials, which are not water soluble, it is also within the scope of the EMR methods of the invention to disperse or suspend lipophilic material throughout the composition. Myriad bioactive materials may be delivered using the methods of the present invention; the delivered bioactive material includes anesthetics, antimicrobial agents (antibacterial, antifungal, antiviral), anti-inflammatory agents, diagnostic agents, and wound healing agents.

Because the reversibly gelling composition used in the methods of the present invention are suited for application under a variety of physiological conditions, a wide variety of pharmaceutically active agents may be incorporated into and administered from the composition. The pharmaceutical agent loaded into the polymer networks of the purified inverse thermosensitive polymer may be any substance having biological activity, including

proteins, polypeptides, polynucleotides, nucleoproteins, polysaccharides, glycoproteins, lipoproteins, and synthetic and biologically engineered analogs thereof.

A vast number of therapeutic agents may be incorporated in the polymers used in the methods of the present invention. In general, therapeutic agents which may be administered via the methods of the invention include, without limitation: antiinfectives such as antibiotics and antiviral agents; analgesics and analgesic combinations; anorexics; antihelmintics; antiarthritics; antiasthmatic agents; anticonvulsants; antidepressants; antidiuretic agents; antidiarrheals; antihistamines; antiinflammatory agents; antimigraine preparations; antinauseants; antineoplastics; antiparkinsonism drugs; antipruritics; antipsychotics; antipyretics, antispasmodics; anticholinergics; sympathomimetics; xanthine derivatives; cardiovascular preparations including calcium channel blockers and beta-blockers such as pindolol and antiarrhythmics; antihypertensives; diuretics; vasodilators including general coronary, peripheral and cerebral; central nervous system stimulants; cough and cold preparations, including decongestants; hormones such as estradiol and other steroids, including corticosteroids; hypnotics; immunosuppressives; muscle relaxants; parasympatholytics; psychostimulants; sedatives; and tranquilizers; and naturally derived or genetically engineered proteins, polysaccharides, glycoproteins, or lipoproteins. Suitable pharmaceuticals for parenteral administration are well known as is exemplified by the Handbook on Injectable Drugs, 6th Edition, by Lawrence A. Trissel, American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, Md., 1990.

The pharmaceutically active compound may be any substance having biological activity, including proteins, polypeptides, polynucleotides, nucleoproteins, polysaccharides, glycoproteins, lipoproteins, and synthetic and biologically engineered analogs thereof. The term "protein" is art-recognized and for purposes of this invention also encompasses peptides. The proteins or peptides may be any biologically active protein or peptide, naturally occurring or synthetic.

Examples of proteins include antibodies, enzymes, growth hormone and growth hormone-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone, and its agonist and antagonist analogues, somatostatin and its analogues, gonadotropins such as luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone, peptide T, thyrocalcitonin, parathyroid hormone, glucagon, vasopressin, oxytocin, angiotensin I and II, bradykinin, kallidin, adrenocorticotrophic hormone, thyroid stimulating hormone, insulin, glucagon and the numerous analogues and congeners of the foregoing molecules. The pharmaceutical agents

may be selected from insulin, antigens selected from the group consisting of MMR (mumps, measles and rubella) vaccine, typhoid vaccine, hepatitis A vaccine, hepatitis B vaccine, herpes simplex virus, bacterial toxoids, cholera toxin B-subunit, influenza vaccine virus, bordetella pertussis virus, vaccinia virus, adenovirus, canary pox, polio vaccine virus, plasmodium falciparum, bacillus calmette geurin (BCG), klebsiella pneumoniae, HIV envelop glycoproteins and cytokins and other agents selected from the group consisting of bovine somatotropine (sometimes referred to as BST), estrogens, androgens, insulin growth factors (sometimes referred to as IGF), interleukin I, interleukin II and cytokins. Three such cytokins are interferon- β , interferon- γ and tuftsin.

Examples of bacterial toxoids that may be incorporated in the compositions used in the EMR methods of the invention are tetanus, diphtheria, pseudomonas A, mycobacterium tuberculosis. Examples of that may be incorporated in the compositions used in the EMR methods of the invention are HIV envelope glycoproteins, *e.g.*, gp 120 or gp 160, for AIDS vaccines. Examples of anti-ulcer H₂ receptor antagonists that may be included are ranitidine, cimetidine and famotidine, and other anti-ulcer drugs are omeprazole, cefupride and misoprostol. An example of a hypoglycaemic agent is glizipide.

Classes of pharmaceutically active compounds which can be loaded into that may be incorporated in the compositions used in the EMR methods of the invention include, but are not limited to, anti-AIDS substances, anti-cancer substances, antibiotics, immunosuppressants (*e.g.*, cyclosporine) anti-viral substances, enzyme inhibitors, neurotoxins, opioids, hypnotics, antihistamines, lubricants tranquilizers, anti-convulsants, muscle relaxants and anti-Parkinson substances, anti-spasmodics and muscle contractants, miotics and anti-cholinergics, anti-glaucoma compounds, anti-parasite and/or anti-protozoal compounds, anti-hypertensives, analgesics, anti-pyretics and anti-inflammatory agents such as NSAIDs, local anesthetics, ophthalmics, prostaglandins, anti-depressants, anti-psychotic substances, anti-emetics, imaging agents, specific targeting agents, neurotransmitters, proteins, cell response modifiers, and vaccines.

Exemplary pharmaceutical agents considered to be particularly suitable for incorporation in the compositions used in the EMR methods of the invention include but are not limited to imidazoles, such as miconazole, econazole, terconazole, saperconazole, itraconazole, metronidazole, fluconazole, ketoconazole, and clotrimazole, luteinizing-hormone-releasing hormone (LHRH) and its analogues, nonoxynol-9, a GnRH agonist or antagonist, natural or synthetic progestin, such as selected progesterone, 17-

hydroxyprogesterone derivatives such as medroxyprogesterone acetate, and 19-nortestosterone analogues such as norethindrone, natural or synthetic estrogens, conjugated estrogens, estradiol, estropipate, and ethinyl estradiol, bisphosphonates including etidronate, alendronate, tiludronate, resedronate, clodronate, and pamidronate, calcitonin, parathyroid hormones, carbonic anhydrase inhibitor such as felbamate and dorzolamide, a mast cell stabilizer such as xesterbergsterol-A, lodoxamine, and cromolyn, a prostaglandin inhibitor such as diclofenac and ketorolac, a steroid such as prednisolone, dexamethasone, fluomethylone, rimexolone, and lotepednol, an antihistamine such as antazoline, pheniramine, and histaminase, pilocarpine nitrate, a beta-blocker such as levobunolol and timolol maleate. As will be understood by those skilled in the art, two or more pharmaceutical agents may be combined for specific effects. The necessary amounts of active ingredient can be determined by simple experimentation.

By way of example only, any of a number of antibiotics and antimicrobials may be included in the purified inverse thermosensitive polymers used in the methods of the invention. Antimicrobial drugs preferred for inclusion in compositions used in the EMR methods of the invention include salts of lactam drugs, quinolone drugs, ciprofloxacin, norfloxacin, tetracycline, erythromycin, amikacin, triclosan, doxycycline, capreomycin, chlorhexidine, chlortetracycline, oxytetracycline, clindamycin, ethambutol, hexamidine isethionate, metronidazole, pentamidine, gentamicin, kanamycin, lineomycin, methacycline, methenamine, minocycline, neomycin, netilmicin, paromomycin, streptomycin, tobramycin, miconazole and amanfadine and the like.

By way of example only, in the case of anti-inflammation, non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDS) may be incorporated in the compositions used in the EMR methods of the invention, such as propionic acid derivatives, acetic acid, fenamic acid derivatives, biphenylcarboxylic acid derivatives, oxicams, including but not limited to aspirin, acetaminophen, ibuprofen, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenbufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, and bucloxic acid and the like.

Exemplification

The invention now being generally described, it will be more readily understood by reference to the following examples, which are included merely for purposes of illustration of certain aspects and embodiments of the present invention, and are not intended to limit the invention.

Ex Vivo

Gastric endoscopic mucosal resections (120) were performed in fresh *ex vivo* porcine stomachs using three different solutions: normal saline solution (n = 40); HPMC (n = 40); and LeGoo-endoTM (n = 40). Each submucosal injection was performed by injecting 5 mL of solution by using a 10-mL syringe with a 25-gauge needle. After creating a visually adequate submucosal elevation, the needle was kept in position for a short time to block the puncture site and prevent premature escape of solution. The stomachs were placed on a thermal pad for assuring a constant temperature (35-37° C). In all cases, the height and size of the bleb and the duration of the submucosal elevation were measured. When the elevation lasted visible in place 120 minutes, the test was finished.

The height of initial mucosal elevations was higher with LeGoo-endoTM (10.3 ± 2.2 mm) than with saline (8.3 ± 2.6 mm, $p < 0.01$) and HPMC (9.05 ± 2.3 mm, $p = \text{ns}$). No significant differences were observed regarding the large diameter of the elevations between LeGoo-endoTM (34.7 ± 4.4 mm) and saline (36.7 ± 4 mm) or HPMC (33.7 ± 4 mm). All the submucosal elevations with LeGoo-endoTM lasted more than 120 minutes and the time was longer than with saline (20.9 ± 11 min, $p < 0.01$) and HPMC (89 ± 32 min, $p < 0.01$). After 120 minutes in place, the elevations performed with LeGoo-endoTM showed no differences in size, shape and consistency.

In Vivo

Five EMR were performed in the colon of 2 pigs with LeGoo-endoTM using a 23-gauge sclerotherapy needle with a 5-mL syringe and a balloon dilator gun. LeGoo-endoTM was kept on ice during the intervention. Saline containing syringes were also kept on ice to cool the catheter immediately before poloxamer injections. After creating a visually adequate submucosal elevation, it was assessed as “small”, “medium” or “big”. Then, an “en bloc” resection of the lesion was performed using a needle knife or a polypectomy snare. All procedures were recorded and pictures were taken. In all cases, the size of the resected specimen was measured and surfaces were assessed by histologic evaluation.

The five EMR were located in the sigma between 18 and 25 cm from the anus margin. The height of initial mucosal elevation was large in 2 cases, medium in 2 cases, and small in 1 case. After the injection of the polymer, no reposition was needed. The mean volume injected was 6 ± 2.5 mL (range, 3-10 mL) and the mean size of the specimen resected was 2.6 ± 1.1 cm (range 0.9-4 cm). The mean time for the resection was 5 ± 2 minutes (range, 2-8 minutes). During the resection, a large amount of gel was observed between the submucosa and the mucosa. No thermal injury was observed in the serosa

surface and no perforations were reported. No changes were needed to electrocautery settings. In one case, a temporary bleeding from a submucosal vessel was observed. Histologic examination showed that submucosa layer was present in all the specimens.

Equivalents

- 5 Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, many equivalents to the specific embodiments of the invention described herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the following claims.

We Claim:

1. Use of a composition comprising a purified inverse thermosensitive polymer in an endoscopic procedure for gastrointestinal mucosal resectioning in a mammal.
2. The use of claim 1, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is a polyoxyalkylene block copolymer.
3. The use of claim 1, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is selected from the group consisting of poloxamers and poloxamines.
4. The use of claim 1, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is selected from the group consisting of poloxamer 407, poloxamer 338, poloxamer 118, poloxamer 237, Tetronic® 1107 and Tetronic® 1307.
5. The use of claim 1, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is poloxamer 407.
6. The use of claim 1, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is poloxamer 237.
7. The use of claim 1, wherein said composition has a transition temperature between about 10 °C and about 40 °C.
8. The use of claim 1, wherein said composition has a transition temperature between about 15 °C and about 30 °C.
9. The use of claim 1, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature.
10. The use of claim 1, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature; and said composition has a transition temperature between about 10 °C and about 40 °C.
11. The use of claim 1, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature; and said composition has a transition temperature between about 15 °C and about 30 °C.
12. The use of claim 1, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature; said composition has a transition temperature between about 10 °C and about 40 °C; and said purified inverse thermosensitive polymer is selected from the group consisting of poloxamers and poloxamines.
13. The use of claim 1, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature;

said composition has a transition temperature between about 15 °C and about 30 °C; and
said purified inverse thermosensitive polymer is selected from the group consisting of
poloxamers and poloxamines

14. The use of claim 1, wherein said composition comprises about 5% to about 35% of
5 said purified inverse thermosensitive polymer.
15. The use of claim 1, wherein said composition comprises about 10% to about 30% of
said purified inverse thermosensitive polymer.
16. The use of claim 1, wherein said purified inverse thermosensitive polymer has a
polydispersity index from about 1.5 to about 1.0.
- 10 17. The use of claim 1, wherein said purified inverse thermosensitive polymer has a
polydispersity index from about 1.2 to about 1.0.
18. The use of claim 1, wherein said composition further comprises a contrast-
enhancing agent.
19. The use of claim 18, wherein said contrast-enhancing agent is selected from the
15 group consisting of radiopaque materials, paramagnetic materials, heavy atoms, transition
metals, lanthanides, actinides, dyes, and radionuclide-containing materials.
20. The use of any one of claims 1-19, wherein said mammal is a human.
21. A method of gastrointestinal mucosal resectioning, comprising administering
submucosally to a region of a gastrointestinal mucosa in a mammal an effective amount of
20 a composition comprising a purified inverse thermosensitive polymer; and surgically
resecting said region of gastrointestinal mucosa.
22. The method of claim 21, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is a
polyoxyalkylene block copolymer.
23. The method of claim 21, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is
25 selected from the group consisting of poloxamers and poloxamines.
24. The method of claim 21, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is
selected from the group consisting of poloxamer 407, poloxamer 338, poloxamer 118,
poloxamer 237, Tetronic® 1107 and Tetronic® 1307.
25. The method of claim 21, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is
30 poloxamer 407.
26. The method of claim 21, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is
poloxamer 237.

27. The method of claim 21, wherein said composition has a transition temperature between about 10 °C and about 40 °C.
28. The method of claim 21, wherein said composition has a transition temperature between about 15 °C and about 30 °C.
- 5 29. The method of claim 21, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature.
30. The method of claim 21, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature; and said composition has a transition temperature between about 10 °C and about 40 °C.
- 10 31. The method of claim 21, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature; and said composition has a transition temperature between about 15 °C and about 30 °C.
32. The method of claim 21, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature;
- 15 said composition has a transition temperature between about 10 °C and about 40 °C; and said purified inverse thermosensitive polymer is selected from the group consisting of poloxamers and poloxamines.
33. The method of claim 21, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature;
- 20 said composition has a transition temperature between about 15 °C and about 30 °C; and said purified inverse thermosensitive polymer is selected from the group consisting of poloxamers and poloxamines
34. The method of claim 21, wherein said composition comprises about 5% to about 35% of said purified inverse thermosensitive polymer.
- 25 35. The method of claim 21, wherein said composition comprises about 10% to about 30% of said purified inverse thermosensitive polymer.
36. The method of claim 21, wherein said purified inverse thermosensitive polymer has a polydispersity index from about 1.5 to about 1.0.
37. The method of claim 21, wherein said purified inverse thermosensitive polymer has
- 30 a polydispersity index from about 1.2 to about 1.0.
38. The method of claim 21, wherein said composition further comprises a contrast-enhancing agent.

39. The method of claim 38, wherein said contrast-enhancing agent is selected from the group consisting of radiopaque materials, paramagnetic materials, heavy atoms, transition metals, lanthanides, actinides, dyes, and radionuclide-containing materials.
40. The method of any one of claims 21-39, wherein said mammal is a human.
- 5 41. A kit for use in gastrointestinal endoscopic mucosal resectioning in a mammal, comprising a composition comprising a purified inverse thermosensitive polymer; a syringe; and instructions for use thereof.
42. The kit of claim 41, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is a polyoxyalkylene block copolymer.
- 10 43. The kit of claim 41, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is selected from the group consisting of poloxamers and poloxamines.
44. The kit of claim 41, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is selected from the group consisting of poloxamer 407, poloxamer 338, poloxamer 118, poloxamer 237, Tetronic[®] 1107 and Tetronic[®] 1307.
- 15 45. The kit of claim 41, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is poloxamer 407.
46. The kit of claim 41, wherein said purified inverse thermosensitive polymer is poloxamer 237.
47. The kit of claim 41, wherein said composition has a transition temperature between
20 about 10 °C and about 40 °C.
48. The kit of claim 41, wherein said composition has a transition temperature between about 15 °C and about 30 °C.
49. The kit of claim 41, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature.
- 25 50. The kit of claim 41, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature; and said composition has a transition temperature between about 10 °C and about 40 °C.
51. The kit of claim 41, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature; and
30 said composition has a transition temperature between about 15 °C and about 30 °C.
52. The kit of claim 41, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature; said composition has a transition temperature between about 10 °C and about 40 °C; and

said purified inverse thermosensitive polymer is selected from the group consisting of poloxamers and poloxamines.

53. The kit of claim 41, wherein the volume of said composition at physiological temperature is about 80% to about 120% of its volume below its transition temperature;
- 5 said composition has a transition temperature between about 15 °C and about 30 °C; and said purified inverse thermosensitive polymer is selected from the group consisting of poloxamers and poloxamines
54. The kit of claim 41, wherein said composition comprises about 5% to about 35% of said purified inverse thermosensitive polymer.
- 10 55. The kit of claim 41, wherein said composition comprises about 10% to about 30% of said purified inverse thermosensitive polymer.
56. The kit of claim 41, wherein said purified inverse thermosensitive polymer has a polydispersity index from about 1.5 to about 1.0.
57. The kit of claim 41, wherein said purified inverse thermosensitive polymer has a
- 15 polydispersity index from about 1.2 to about 1.0.
58. The kit of claim 41, wherein said composition further comprises a contrast-enhancing agent.
59. The kit of claim 58, wherein said contrast-enhancing agent is selected from the group consisting of radiopaque materials, paramagnetic materials, heavy atoms, transition
- 20 metals, lanthanides, actinides, dyes, and radionuclide-containing materials.
60. The kit of any one of claims 41-59, wherein said mammal is a human.

Abstract

One aspect of the invention relates to use of a composition comprising a purified inverse thermosensitive polymer in an endoscopic procedure for gastrointestinal mucosal resectioning in a mammal. Another aspect of the invention relates to a method of gastrointestinal mucosal resectioning, comprising administering submucosally to a region of a gastrointestinal mucosa in a mammal an effective amount of a composition comprising a purified inverse thermosensitive polymer; and surgically resecting said region of gastrointestinal mucosa. Yet another aspect of the invention relates to a kit for use in gastrointestinal endoscopic mucosal resectioning in a mammal, comprising a composition comprising a purified inverse thermosensitive polymer; a syringe; and instructions for use thereof.

Figure 1

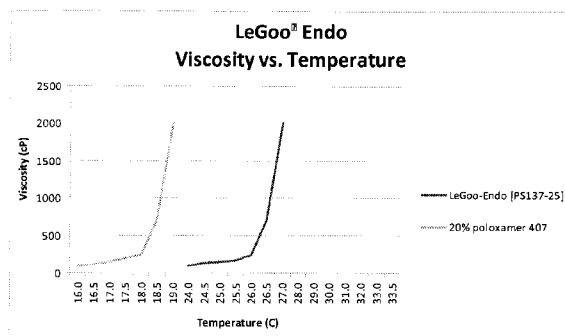
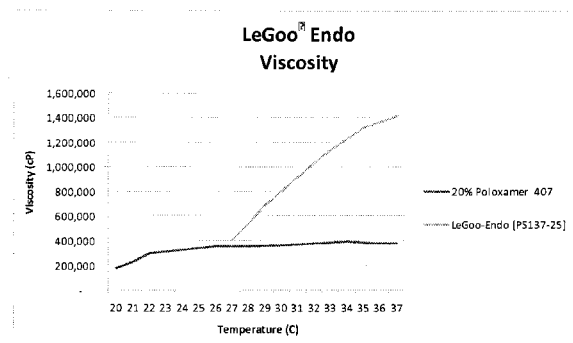


Figure 2



专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2014221205A5	公开(公告)日	2015-01-15
申请号	JP2014113975	申请日	2014-06-02
[标]申请(专利权)人(译)	建新公司		
申请(专利权)人(译)	Genzyme公司		
[标]发明人	ヴォージェルジャンマリー		
发明人	ヴォージェル,ジャン-マリー		
IPC分类号	A61L29/00 A61B17/00 A61K47/34 A61K9/08 A61K49/00 A61K51/00		
CPC分类号	A61B17/3478 A61B2017/00269 A61K31/765 A61L24/001 A61L24/0031 A61L24/046 C08G65/30 C08L7/02 A61K9/0024 A61L2400/06		
FI分类号	A61L29/00.W A61B17/00.320 A61K47/34 A61K9/08 A61K49/00.C A61K49/02.A A61K49/00.A		
F-TERM分类号	4C076/AA11 4C076/BB21 4C076/CC01 4C076/CC04 4C076/CC05 4C076/CC12 4C076/CC16 4C076/CC27 4C076/CC30 4C076/CC32 4C076/CC33 4C076/CC34 4C076/CC35 4C076/EE23 4C081/AC08 4C081/BB06 4C081/CA181 4C081/CC02 4C081/CE01 4C081/CE02 4C081/DA15 4C081/EA02 4C085/HH03 4C085/HH07 4C085/HH13 4C085/KA28 4C085/KA29 4C085/KB07 4C085/KB12 4C085/LL18 4C160/MM43		
代理人(译)	河村 英文		
优先权	60/991049 2007-11-29 US		
其他公开文献	JP6049658B2 JP2014221205A		

摘要(译)

解决的问题：提供一种在内窥镜手术中用于胃肠道粘膜切除的包含纯化的逆热敏聚合物的组合物，以及使用该组合物的方法。使用有效量的包含纯化的反向热敏聚合物的组合物进行胃肠道粘膜切除的粘膜下给药的治疗剂，其中所述纯化的反向热敏聚合物是聚氧化烯嵌段共聚物，泊洛沙姆或泊洛沙明。胃肠道粘膜切除术的粘膜下给药治疗剂选自泊洛沙姆407，泊洛沙姆338，泊洛沙姆118，泊洛沙明1107和泊洛沙明1307。切除肠胃粘膜的方法，该方法包括以下步骤：将粘膜下有效量的含有纯化的反向热敏聚合物的组合物施用于肠胃粘膜区域，并通过外科手术切除肠胃粘膜区域。[选择图]无