

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成17年11月10日(2005.11.10)

【公表番号】特表2001-520539(P2001-520539A)

【公表日】平成13年10月30日(2001.10.30)

【出願番号】特願平10-543886

【国際特許分類第7版】

A 6 1 L 33/10

【F I】

A 6 1 L 33/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成17年3月2日(2005.3.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手続補正書

平成17年3月2日



特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第543886号

2. 補正をする者

住所 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92614, アーバイン,
ワン エドワーズ ウエイ (番地なし)

名称 エドワーズ ライフサイエンシーズ コーポレイション

3. 代理人

住所 〒540-6015 大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号

クリスタルタワー15階



氏名 (7828) 弁理士 山本 秀策

電話 (大阪) 06-6949-3910



4. 補正対象書類名

請求の範囲

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 補正の内容

請求の範囲を別紙のとおり補正します。



請求の範囲

1. 結合組織タンパク質分子上に存在するアミノ基およびカルボキシル基を有する結合組織タンパク質分子を含む架橋した生体材料をヘパリン化するための方法であって、該方法は以下の工程を包含する：

- a) 該生体材料を架橋剤に接触させて、結合組織タンパク質分子の間に架橋を形成する工程；
- b) 該生体材料を、カルボキシル活性化化合物と接触させて、該結合組織タンパク質分子上に存在するカルボキシル基を、アミン反応性中間体に変換する工程；
- c) 該生体材料を、ポリアミン化合物上に存在するアミノ基が該結合組織タンパク質上に形成された該アミン反応性中間体と反応するように、カルボキシル基（単数または複数）を含むポリアミン化合物と接触させて、該生体材料自身上にアミノ官能基を有する共有結合アミン側鎖を形成する工程；および
- d) 該生体材料を、ヘパリン上のカルボキシル基が活性化され、次いで該共有結合アミン側鎖上に存在するアミノ官能基の少なくともいくつかと共有結合し得るように、ヘパリンと接触させる工程。

2. 工程aが、前記生体材料を、以下からなる架橋剤の群より選択される架橋剤と接触させる工程を含む、請求項1に記載の方法：

- a) グルタルアルデヒド；
- b) ジアルデヒド化合物；
- c) ポリエポキシ化合物；
- d) ビスイミドエステル；
- e) ビス-N-スクシンイミジル；および
- f) ジイソシアネート。

3. 工程bが、前記生体材料を、以下からなるカルボキシル活性化化合物の群より選択されるカルボキシル活性化化合物と接触させる工程を含む、請求項1に記

載の方法：

カルボジイミド；
1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(EDC)；
ジヘキシルカルボジイミド(DCC)；および
1-エチル-3-(4-アゾニア-4,4-ジメチルペンチル)カルボジイミドヨージド(EA C)。

4. 工程aが、前記生体材料を、以下からなる架橋剤の群より選択される架橋剤と接触させる工程を包含する、請求項3に記載の方法：

- a) グルタルアルデヒド；
- b) ジアルデヒド化合物；
- c) ポリエポキシ化合物；
- d) ビスイミドエステル；
- e) ビス-N-スクシンイミジル；および、
- f) ジイソシアネート。

5. 前記方法がさらに以下の工程を含む、請求項4に記載の方法：

e) 前記材料を、前記組織の滅菌化を引き起こすのに十分な時間の間、滅菌剤溶液中に置く工程。

6. 前記方法がさらに以下の工程を含む、請求項5に記載の方法：

f) 前記材料を前記滅菌剤溶液から取り出す工程の後、該材料をグルタルアルデヒド含有溶液中に保存する工程。

7. 前記方法の工程cで利用されるポリアミン化合物が、以下からなるポリアミン化合物の群より選択される、請求項3に記載の方法：

- a) リジン；
- b) ヒドロキシリジン；
- c) オルニチン；

- d) 複数のアミノ基およびカルボキシル基を含むオリゴペプチド；および
- e) 複数のアミノ基およびカルボキシル基を含むポリペプチド。

8. 工程bおよびcが、前記生体組織を、カルボキシル活性化化合物およびポリアミン化合物を含む混合物と接触させることにより同時に行われて、該組織と該ポリアミン化合物との間で共有結合の形成をもたらす、請求項3に記載の方法。

9. 前記方法の工程cで利用されるポリアミン化合物が、以下からなるポリアミン化合物の群より選択される、請求項1に記載の方法：

リジン；

ヒドロキシリジン；

オルニチン；

複数のアミノ基およびカルボキシル基を含むオリゴペプチド；および

複数のアミノ基およびカルボキシル基を含むポリペプチド。

10. 工程bおよびcが、前記生体組織を、カルボキシル活性化化合物およびポリアミン化合物を含む混合物と接触させることにより同時に行われて、該組織と該ポリアミン化合物との間で共有結合を形成する、請求項1に記載の方法。

11. 結合組織タンパク質分子上に存在するアミノ基およびカルボキシル基を有する結合組織タンパク質分子を含む架橋した生体材料に、ヘパリン化するための方法であって、該方法は以下の工程を包含する：

- a) 該生体材料をエチレンジグリジルエーテルと接触させて、該結合組織タンパク質のアミノ基の間に架橋を形成する工程；
- b) 該生体材料をリジン溶液と0.5～20時間接触させる工程；
- c) 工程bの該リジン溶液に、EDC溶液を加えてリジン／EDC混合物を提供し、その後該生体材料を、ほぼ1時間より長く、リジン／EDC混合物と接触した状態に保って、該リジンと該組織との間に共有結合を形成する工程；
- d) 該生体材料をリジン／EDC混合物から取り出す工程；

- e) 該生体材料をヘパリン溶液と0.5～20時間接触させる工程；
- f) 工程eの該ヘパリン溶液に、EDC溶液を加えてEDC／ヘパリン混合物を提供し、そして該生体材料を、0.5～20時間、EDC／ヘパリン混合物と接触した状態に保つて、該ヘパリンと該共有結合したリジンとの間に共有結合を形成する工程。

1 2. 前記方法がさらに以下の工程を含む、請求項1 1に記載の方法：

- g) 前記生体材料を、前記組織の滅菌化を引き起こすのに十分な時間の間、滅菌剤溶液中に置く工程。

1 3. 前記方法がさらに以下の工程を含む、請求項1 2に記載の方法：

- h) 前記生体材料を前記滅菌剤溶液から取り出す工程の後、該生体材料をグルタルアルデヒド含有溶液中に保存する工程。

1 4. 工程aおよびbの間に以下のさらなる工程が行われる、請求項1 1に記載の方法：

前記生体組織を、グルタルアルデヒド、エタノール、および界面活性剤を含む生体負荷低減溶液と接触させ、該溶液は6.5～8.0のpHを有する、工程。

1 5. 前記生体材料が前記生体負荷低減溶液と接触した状態に置かれた後に、しかし工程bを始める前に、以下のさらなる工程が行われる、請求項1 4に記載の方法：

該生体材料を水でリシスする工程。

1 6. 前記生体材料を水でリシスするさらなる工程が以下を含む、請求項1 5に記載の方法：

該生体材料を脱イオン水で4回リシスする工程であって、各リシスをほぼ10分間継続する、工程。

17. 前記工程aで使用されるエチレンジグリシジルエーテル溶液がエチレンジグリシジルエーテルの4%水溶液である、請求項11に記載の方法。

18. 前記工程bで使用されるリジン溶液が4%のリジン水溶液である、請求項11に記載の方法。

19. 前記4%のリジン水溶液がほぼ5.0のpHを有する、請求項18に記載の方法。

20. アミノ基をその上有する結合組織タンパク質分子を含む生体材料をヘパリン化するための方法であつて、該方法は以下の工程を包含する：

- a) 該生体材料を架橋剤と接触させて、該結合組織タンパク質分子の間に共有結合架橋を形成する工程；
- b) 該生体材料を、i)カルボキシル基をその上有するポリアミン化合物、およびii)カルボキシル活性化化合物と接触させて、該ポリアミン分子上に存在するアミノ基の少なくともいくつかが、該ポリアミン分子上に形成されるアミン反応性中間体の少なくともいくつかと共有結合的に (covalently) 反応し、それにより該結合組織タンパク質分子と連結した共有結合ポリアミンネットワークを形成するように、該ポリアミン分子上に存在するカルボキシル基の少なくともいくつかをアミン反応性中間体へ変換する工程；
- c) 該生体材料を、ヘパリンが該ポリアミンネットワーク上に存在するアミノ基の少なくともいくつかと共有結合するように、ヘパリンおよびカルボキシル基活性化化合物と接触させる工程。

21. 工程aが、前記生体材料を、以下からなる架橋剤の群より選択される架橋剤と接触させる工程を含む、請求項20に記載の方法：

- a) グルタルアルデヒド；
- b) ジアルデヒド化合物；
- c) ポリエポキシ化合物；

- d) ビスイミドエステル；
- e) ビス-N-スクシンイミジル；および
- f) ジイソシアネート。

2.2. 前記方法の工程りで利用されるポリアミン化合物が、以下からなるポリアミン化合物の群より選択される、請求項2.0に記載の方法：

リジン；

ヒドロキシリジン；

オルニチン；

複数のアミノ基およびカルボキシル基(単数または複数)を含むオリゴペプチド；および

複数のアミノ基およびカルボキシル基を含むポリペプチド。

2.3. 結合組織タンパク質分子上に存在するアミノ基を有する結合組織タンパク質分子を含む架橋した生体材料をヘパリン化するための方法であって、該方法は以下の工程を包含する：

- a) 該生体材料をエチレングリジルエーテルと接触させて、該結合組織タンパク質のアミノ基の間に共有架橋を形成する工程；
- b) 該生体材料をリジン溶液と0.5～20時間接触させる工程；
- c) 工程bの該リジン溶液に、EDC溶液を加えてリジン／EDC混合物を提供し、その後該生体材料を、0.5～20時間、リジン／EDC混合物と接触させて維持し、該リジンと該組織との間に共有結合を形成する工程；
- d) 該生体材料をリジン／EDC混合物から取り出す工程；
- e) 該生体材料をヘパリン溶液と0.5～20時間接触させる工程；
- f) 工程eの該ヘパリン溶液に、EDC溶液を加えてEDC／ヘパリン混合物を提供し、そして該生体材料を、0.5～20時間、EDC／ヘパリン混合物と接触させて維持し、該共有結合したリジンと該ヘパリンとの間に共有結合を形成する工程。

24. 前記方法がさらに以下の工程を含む、請求項23に記載の方法：

g) 前記生体材料を、前記組織の滅菌化を引き起こすのに十分な時間の間、滅菌剤溶液中に置く工程。

25. 前記方法がさらに以下の工程を含む、請求項24に記載の方法：

h) 前記生体材料を前記滅菌剤溶液から取り出す工程の後、該生体材料をグルタルアルデヒド含有溶液中に保存する工程。

26. 工程aおよびbの間に以下のさらなる工程が行われる、請求項23に記載の方法：

前記生体組織を、グルタルアルデヒド、エタノール、および界面活性剤を含む生体負荷低減溶液 (bioburden reduction solution) と接触させ、該溶液はpH 6.5～8.0を有する、工程。

27. 前記生体材料が前記生体負荷低減溶液と接触させて置かれた後に、しかし工程bを始める前に、以下のさらなる工程が行われる、請求項26に記載の方法：

該生体材料を水でリシスする工程。

28. 前記生体材料を水でリシスするさらなる工程が以下を包含する、請求項27に記載の方法：

前記生体材料を脱イオン水で4回リシスする工程であって、各リシスをほぼ10分間継続する、工程。

29. 前記工程aで使用されるエチレンジグリシジルエーテル溶液がエチレンジグリシジルエーテルの4%水溶液である、請求項23に記載の方法。

30. 前記工程bで使用されるリジン溶液が4%のリジン水溶液である、請求項23に記載の方法。

3.1. 前記4%のリジン水溶液がほぼ5.0のpHを有する、請求項3.0に記載の方法。

3.2. ポリマー分子間に形成された分子間架橋を有するポリマー分子を含む透過性ポリマー材料をヘパリン化する方法であって、該方法は以下の工程を包含する：

- a) 該材料を、その上に存在するカルボキシル基を有するポリアミン化合物、およびカルボキシル活性化化合物と接触させて、該ポリアミン分子上に存在するアミノ基の少なくともいくつかが、該ポリアミン分子上に形成されるアミン反応性中間体の少なくともいくつかと共有結合的に反応し、それにより該ポリマー分子内に連結された（interlocked）ポリアミンネットワークを形成するように、該ポリアミン分子上に存在するカルボキシル基の少なくともいくつかをアミン反応性中間体へ変換する工程；および、その後
- b) 該材料を、ヘパリンが該ポリアミンネットワーク上に存在するアミノ基の少なくともいくつかと共有結合するように、ヘパリンおよびカルボキシル活性化化合物と接触させる工程；
- c) 該材料を、該組織の滅菌化を引き起こすのに十分な時間の間、共有結合したヘパリンと共に滅菌剤溶液中に置く工程；および
- d) 該材料を該滅菌剤溶液から取り出す工程の後、該材料をグルタルアルデヒド含有溶液中に保存する工程。

3.3. 以下のさらなる工程を含む、請求項3.2に記載の方法：

前記材料を、pH 6.5～8.0 で、グルタルアルデヒド、エタノール、および界面活性剤を含む生体負荷低減溶液と接触させる工程。

3.4. ポリマー分子間に形成された分子間架橋を有するポリマー分子を含む透過性ポリマー材料をヘパリン化する方法であって、該方法は以下の工程を包含する：

- a) 該材料を、その上に存在するカルボキシル基を有するポリアミン化合物、

およびカルボキシル活性化化合物と接触させて、該ポリアミン分子上に存在するアミノ基の少なくともいくつかが、該ポリアミン分子上に形成されるアミン反応性中間体の少なくともいくつかと共有結合的に反応し、それにより該ポリマー分子内に連結されたポリアミンネットワークを形成するように、該ポリアミン分子上に存在するカルボキシル基の少なくともいくつかをアミン反応性中間体へ変換する工程；および、その後

b) 該材料を、ヘパリンが該ポリアミンネットワーク上に存在するアミノ基の少なくともいくつかと共有結合するように、ヘパリンおよびカルボキシル活性化化合物と接触させる工程；

c) 該材料を、pH 6.5～8.0 で、グルタルアルデヒド、エタノール、および界面活性剤を含む生体負荷低減溶液と接触させる工程。