

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-534515

(P2010-534515A)

(43) 公表日 平成22年11月11日(2010.11.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 15/64 (2006.01)	A 6 1 L 15/04	4 C 0 8 1
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00	Y

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 289 頁)

(21) 出願番号	特願2010-518327 (P2010-518327)	(71) 出願人	509201148
(86) (22) 出願日	平成20年7月22日 (2008.7.22)		ハイパーブランチ メディカル テクノロ
(85) 翻訳文提出日	平成22年1月19日 (2010.1.19)		ジー, インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/070724		アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27
(87) 国際公開番号	W02009/015124		713, ダラム, キャピトラ ドライ
(87) 国際公開日	平成21年1月29日 (2009.1.29)		ブ 801-4
(31) 優先権主張番号	60/951,283	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成19年7月23日 (2007.7.23)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 創傷部位を被覆するための重合マス킹材料、およびその使用方法

(57) 【要約】

本発明の一態様は一般に、接着防止バリアを形成するマス킹材料と、被覆材料とで構成される2成分系を使用して、欠陥、創傷、または空隙をシールする方法に関する。ある実施形態において、被覆材料はインサイチュー重合シーラントを含む。ある実施形態において、インサイチュー重合シーラントは、健常組織に結合するが、マス킹材料の下領域には付着しないままであるハイドロゲルである。ある実施形態において、マス킹材料もハイドロゲルである。ある実施形態において、正常な生物学的プロセスはマス킹材料を溶解させて、創傷部位の上に重合したシーラントの保護カバーを残す。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者の組織の欠陥、創傷、または空隙を包帯、被覆、またはブリッジする方法であって：

該欠陥、創傷、または空隙を第 1 の材料で被覆するステップと；

該第 1 の材料を第 2 の材料で被覆するステップと；

を含み、

該第 1 の材料によって被覆された領域が該欠陥、創傷、または空隙の領域と等しいか、その領域よりも大きく；該第 2 の材料が該第 1 の材料によって被覆された領域を被覆し；該第 2 の材料によって被覆された領域が該第 1 の材料によって被覆された領域よりも大きい、方法。

10

【請求項 2】

前記欠陥、創傷、または空隙が硬膜に位置する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記欠陥、創傷、または空隙が硬膜にある、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 1 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にブラシで適用される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にスプレーされる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 1 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にカニューレで適用される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記第 1 の材料が生分解性である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 1 の材料が第 2 の材料よりも速く実質的に分解、移動または希釈される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記第 1 の材料が約 30 分間で実質的に分解、移動または希釈される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記第 1 の材料が約 2 時間で実質的に分解、移動または希釈される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記第 1 の材料が約 12 時間で実質的に分解、移動または希釈される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記第 1 の材料が約 24 時間で実質的に分解、移動または希釈される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記第 1 の材料がポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、またはそれらのコポリマーである、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 14】

前記第 1 の材料がコラーゲン、ヒアルロン酸、アルブミン、セルロース、エラスチン、フィブリン、フィブロネクチン、ゼラチン、ヘパリン、ヘパリンサルフェート、ポリリジン、ポリ（ビニルアセテート）、ポリビニルピロリドン、ポリ（アクリル酸）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（プロピレングリコール）ーポリ（エチレングリコール）コポリマー、トリメチレンカーボネート、またはトリペプチド A r g - G l y - A s p を含むポリペプチドを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

50

前記第 1 の材料がハイドロゲルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記第 1 の材料が前もって形成されたハイドロゲルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記第 1 の材料がポリアルキレンイミン含有ハイドロゲルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記第 1 の材料がハイドロゲルであり；該ハイドロゲルが直径約 1 ミクロン～約 100 ミクロンの範囲の孔を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記第 1 の材料が薬剤、着色剤、着香剤、芳香剤、繊維添加剤、増粘剤または可塑剤を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-3} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-4} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-5} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-6} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記第 2 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にブラシで適用される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】

前記第 2 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にスプレーされる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 26】

前記第 2 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にカニューレで適用される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】

前記第 2 の材料が生分解性である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 28】

前記第 2 の材料がハイドロゲルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 29】

前記第 2 の材料が前もって形成されたハイドロゲルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 30】

前記第 2 の材料がポリアルキレンイミン含有ハイドロゲルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 31】

前記第 2 の材料がハイドロゲルであり；該ハイドロゲルが直径約 1 ミクロン～約 100 ミクロンの範囲の孔を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 32】

前記第 2 の材料が薬剤、着色剤、着香剤、芳香剤、繊維添加剤、増粘剤または可塑剤を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 33】

前記第 2 の材料が少なくとも約 10^{-3} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 34】

前記第2の材料が少なくとも約 10^{-4} の滅菌保証レベルを有する、請求項1に記載の方法。

【請求項 35】

前記第2の材料が少なくとも約 10^{-5} の滅菌保証レベルを有する、請求項1に記載の方法。

【請求項 36】

前記第2の材料が少なくとも約 10^{-6} の滅菌保証レベルを有する、請求項1に記載の方法。

【請求項 37】

前記欠陥、創傷、または空隙のみが露出されるように、前記第1の材料を該欠陥、創傷、または空隙上に配置する前に滅菌材料片を該欠陥、創傷、または空隙の周囲に配置するステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 38】

患者の創傷、空隙、または組織に溶解性ポリマーまたは無機塩を適用するステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 39】

患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 40】

患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む；該メッシュがメチルメタクリレート、メルシレン、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン-ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 41】

患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む；該メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 42】

患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む；該メッシュが生分解性ポリマーを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 43】

患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む；該メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 44】

前記第1の材料がメッシュを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 45】

前記第1の材料がメッシュを含み；該メッシュがメチルメタクリレート、メルシレン、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン-ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 46】

第1の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 47】

第1の材料がメッシュを含み；該メッシュが生分解性ポリマーを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 48】

第1の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、請求項1に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 49】

第2の材料がメッシュを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 50】

第2の材料がメッシュを含み；該メッシュがメチルメタクリレート、メルシレン、シリコン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン-ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 51】

第2の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 52】

第2の材料がメッシュを含み；該メッシュが生分解性ポリマーを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 53】

第2の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 54】

第1の材料がハイドロゲルであり；前記欠陥、創傷、または空隙を第1の材料によって被覆するステップが；

第1の組成物を該欠陥、創傷、または空隙に適用するステップと；

20

第2の組成物を該欠陥、創傷、または空隙に適用するステップと；

を含み；

第1の時間量の後、該第1の組成物の適用および該第2の組成物の適用が第1の材料の形成をもたらす；

請求項1に記載の方法。

【請求項 55】

前記第1の材料がハイドロゲルであり；前記欠陥、創傷、または空隙を第1の材料によって被覆するステップが；

プレハイドロゲル混合物を該欠陥、創傷、または空隙に適用するステップ；

を含み；

30

該プレハイドロゲル混合物が第1の組成物および第2の組成物を含み；第1の時間量の後、該プレハイドロゲル混合物がゲル化して、それにより第1の材料を形成する；

請求項1に記載の方法。

【請求項 56】

第1の組成物および第2の組成物を合わせるステップと；

第2の時間量を待って、それによりプレハイドロゲル混合物を形成するステップと；

をさらに含む、請求項55に記載の方法。

【請求項 57】

前記第2の材料がハイドロゲルであり；前記第1の材料を第2の材料で被覆するステップが；

40

第1の組成物を該第1の材料の上に適用するステップと；

第2の組成物を該第1の材料の上に適用するステップと；

を含み；

第1の時間量の後、該第1の組成物の適用および該第2の組成物の適用が第2の材料の形成をもたらす；

請求項54～56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

前記第2の材料がハイドロゲルであり；前記第1の材料を第2の材料で被覆するステップが；

プレハイドロゲル混合物を第1の材料の上に適用するステップ；

50

を含み；

該プレハイドロゲル混合物が第 1 の組成物および第 2 の組成物を含み；第 1 の時間量の後、該プレハイドロゲル混合物がゲル化して、それにより第 2 の材料を形成する；請求項 5 4～5 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

第 1 の組成物および第 2 の組成物を合わせるステップと；

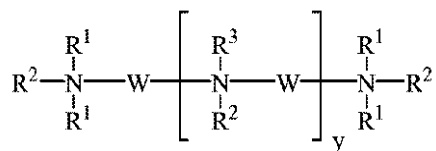
第 2 の時間量を待って、それによりプレハイドロゲル混合物を形成するステップと；
をさらに含む、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記第 1 の組成物が式 I a：

10

【化 1 7 5】



Ia

の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

20

W が、 $-\text{C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2-$ 、または $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2-$ であり；

R が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

R¹ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【化 1 7 6】



【化 1 7 7】



[illegible]

20

30

40

Y が、 $-CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ であり；

R² が、R² が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在するという条件で、電子対、水素、アルキル、またはアラキルであり、
R³ が、水素、または

$$\text{---} \text{W} \text{---} \left[\text{N} \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \text{---} \text{W} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{R}^1 \end{array} \text{---} \text{R}^2 \right]_z \text{---};$$

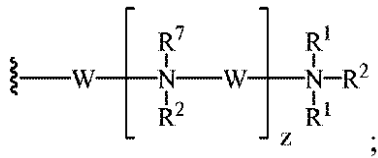
50

R⁴ が、水素、アルキル、アルコキシル、ハロゲンまたはアラルキルであり；

R⁵ が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R⁶ が、水素、または

【化 1 8 0】

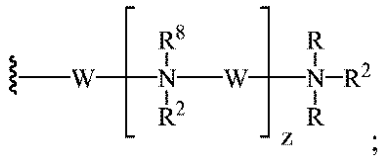


であり；

10

R⁷ が、水素、または

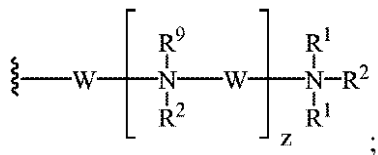
【化 1 8 1】



であり；

R⁸ が、水素、または

【化 1 8 2】

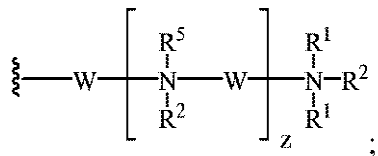


であり；

20

R⁹ が、水素、または

【化 1 8 3】



であり；

30

d が、1 以上 10 以下の整数であり；

n が、1 以上 4 以下の整数であり；

y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

ただし、y および z の和が約 50, 000 未満である；

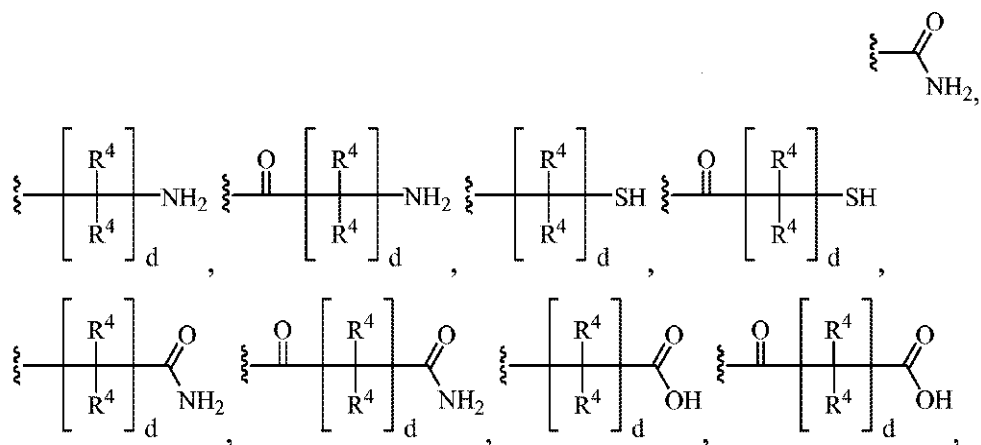
請求項 54～59 のいずれか一項に記載の方法。

40

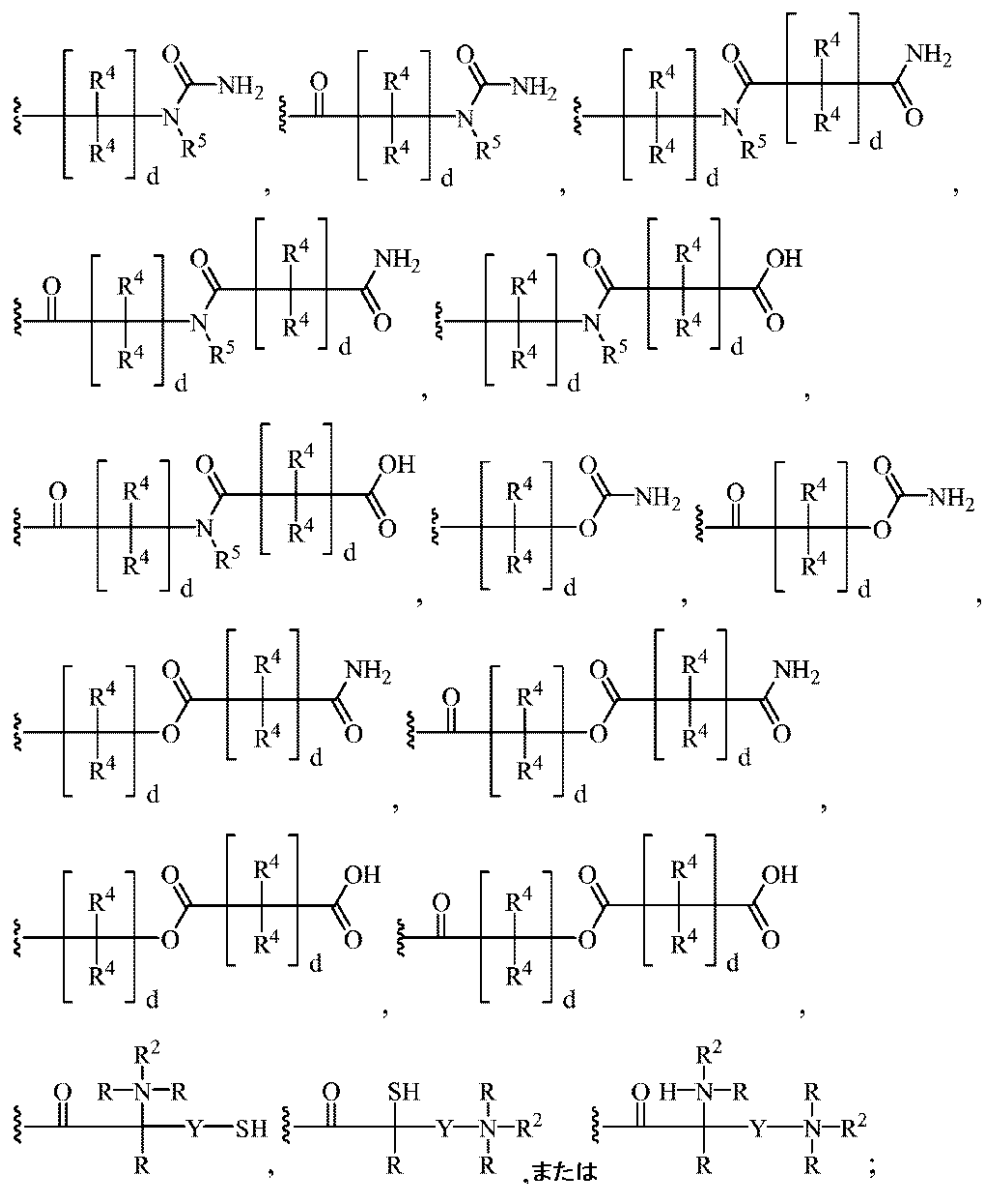
【請求項 61】

R¹ の少なくとも約 5 % が水素、

10



20



30

40

である、請求項 60 に記載の方法。

50

Wが $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ である、請求項60に記載の方法。

【請求項63】

Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項60に記載の方法。

【請求項64】

Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項60に記載の方法。

【請求項65】

R^1 の少なくとも約50%が水素である、請求項60に記載の方法。

【請求項66】

R^1 の少なくとも約70%が水素である、請求項60に記載の方法。

【請求項67】

R^1 の少なくとも約90%が水素である、請求項60に記載の方法。

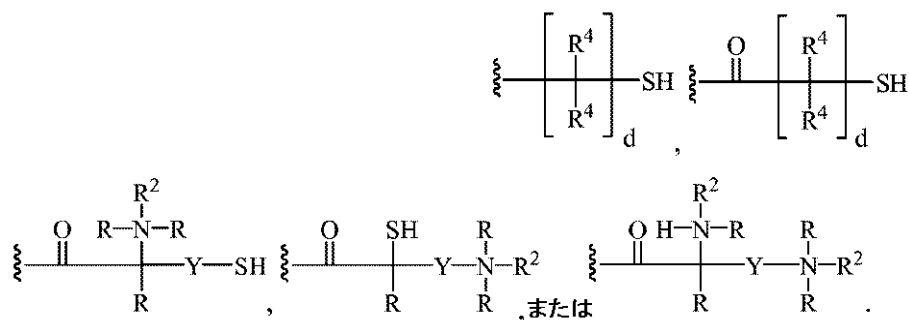
【請求項68】

R^1 の少なくとも約95%が水素である、請求項60に記載の方法。

【請求項69】

R^1 が

【化186】

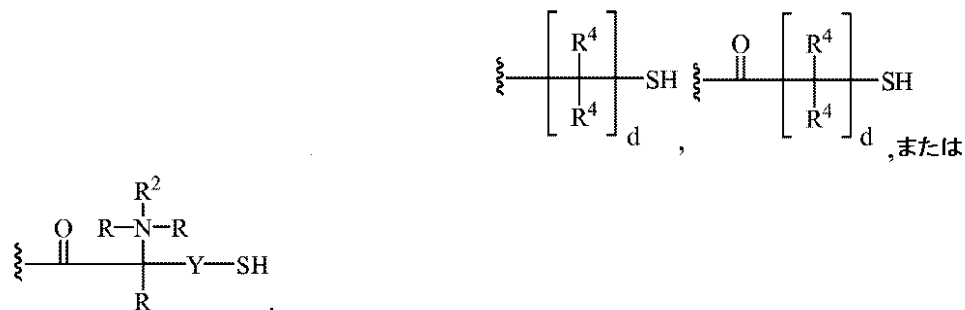


である、請求項60に記載の方法。

【請求項70】

R^1 が

【化187】



である、請求項60に記載の方法。

【請求項71】

Rが水素である、請求項60に記載の方法。

【請求項72】

R^2 が電子対である、請求項60に記載の方法。

【請求項73】

R^6 が水素である、請求項60に記載の方法。

【請求項74】

R^7 が水素である、請求項60に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 75】

R⁸ が水素である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 76】

R⁹ が水素である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 77】

d が 1 以上 8 以下である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 78】

n が 1 または 2 である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 79】

y および z の和が約 50 ～ 約 200 の整数である、請求項 60 に記載の方法。

10

【請求項 80】

前記式 I a の化合物が NH₂ (CH₂)₂ N (H) (CH₂)₄ N (H) (CH₂)₂ NH₂ または NH₂ (CH₂)₃ N (H) (CH₂)₄ N (H) (CH₂)₃ NH₂ である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 81】

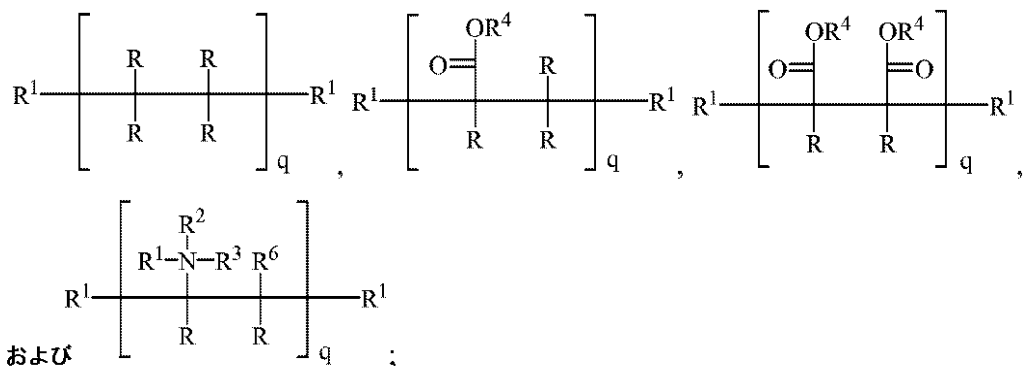
前記式 I a の化合物が約 600 ダルトン～約 10,000 ダルトンの重量平均分子量を有する、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 82】

前記第 1 の組成物が

【化 188】

20



30

から成る群より選択される式 I b の化合物を含み；

式中、各出現で独立して、

R が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R¹ が、水素、アルキル、または重合阻害剤であり；

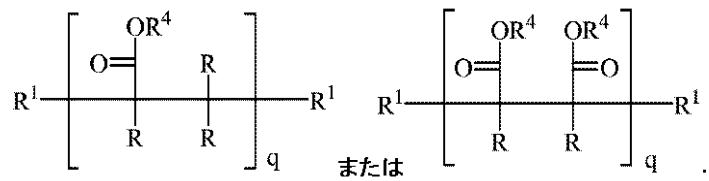
R² が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R² が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し；

R³ が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、

【請求項 85】

式 I b の化合物が

【化 193】



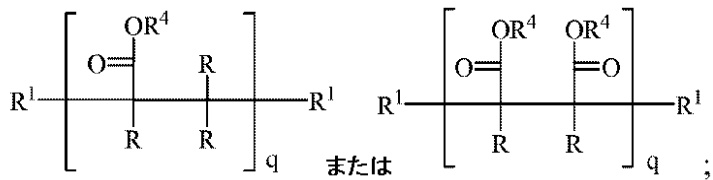
である、請求項 82 に記載の方法。

10

【請求項 86】

式 I b の化合物が

【化 194】

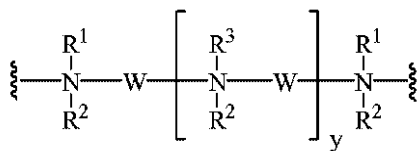
であり； R^4 が $-(\text{CH}_2)_d\text{NH}_2$ である、請求項 82 に記載の方法。

20

【請求項 87】

前記第 1 の組成物が式 I e :

【化 195】

**Ie**

30

によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを含み、

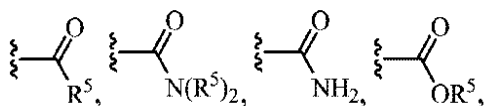
式中、各出現で独立して、

W が、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

R が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

 R^1 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【化 196】

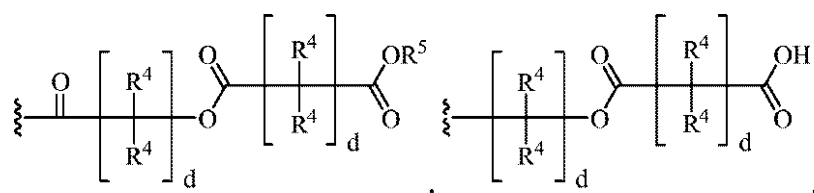
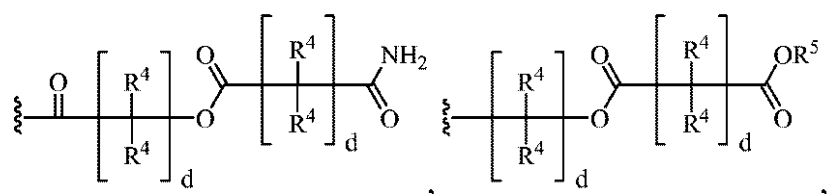
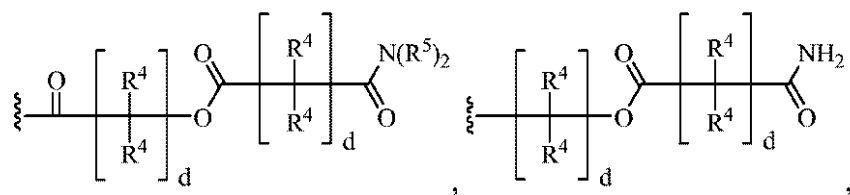
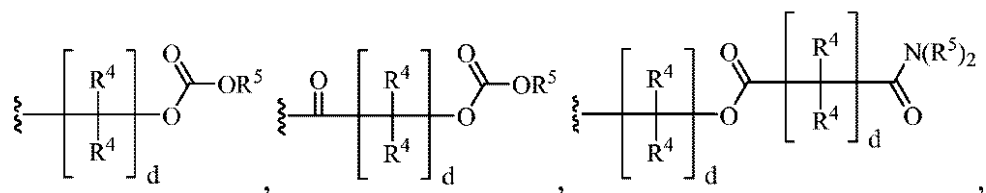
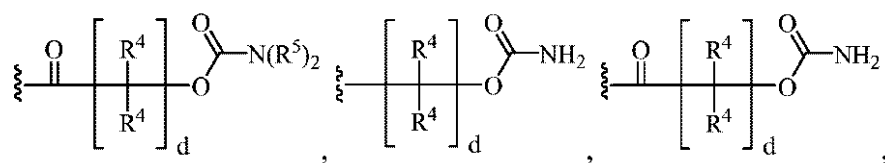
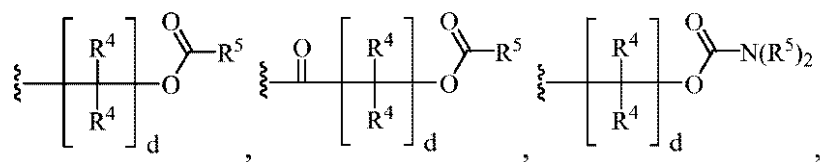
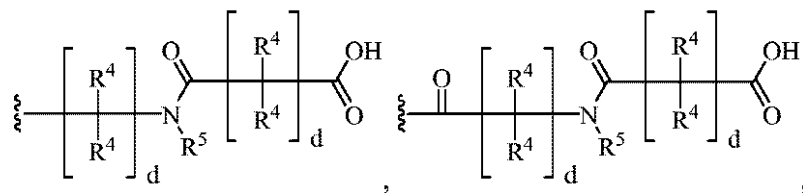


40

[illegible]

20

40

$$\begin{array}{c} \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{C(=O)---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \text{C(=O)OR}^5 \end{array} \right]_d \end{array} \right]_d \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \quad , \quad \begin{array}{c} \text{---} \text{C(=O)---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{C(=O)OR}^5 \end{array} \right]_d \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$$


20

30

40

[illegible]

10

Yが、 $-CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ であり；

R^3 が、水素、または

$$\text{---}W\text{---}\left[\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array}\right]_Z\text{---}W\text{---}\left[\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}\right]\text{---R}^2$$

R⁴ が、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲンまたはアラルキルであり；

R⁶が、水素、または

$$\begin{array}{c} \text{---} \text{W} \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \text{---} \text{W} \text{---} \right]_z \text{---} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array} \text{---} \text{R}^2 \end{array} \quad ;$$

R⁷が、水素、または

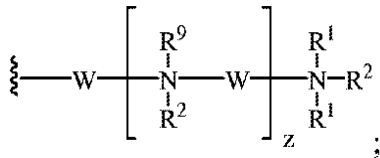
$$\begin{array}{c} \text{---} W \text{---} \left[\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ N \\ | \\ R^2 \end{array} \text{---} W \text{---} \begin{array}{c} R \\ | \\ N \\ | \\ R \end{array} \text{---} R^2 \right]_Z \text{---} \end{array}$$

R⁸が、水素、または

30

40

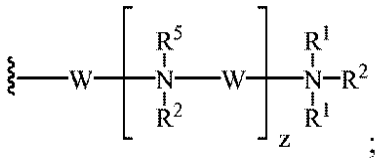
【化 2 0 3】



であり；

R⁹ が、水素、または

【化 2 0 4】



であり；

d が、1 以上 10 以下の整数であり；

n が、1 以上 4 以下の整数であり；

y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

ただし、y および z の和が約 50, 000 未満である；

請求項 54～86 のいずれか一項に記載の方法。

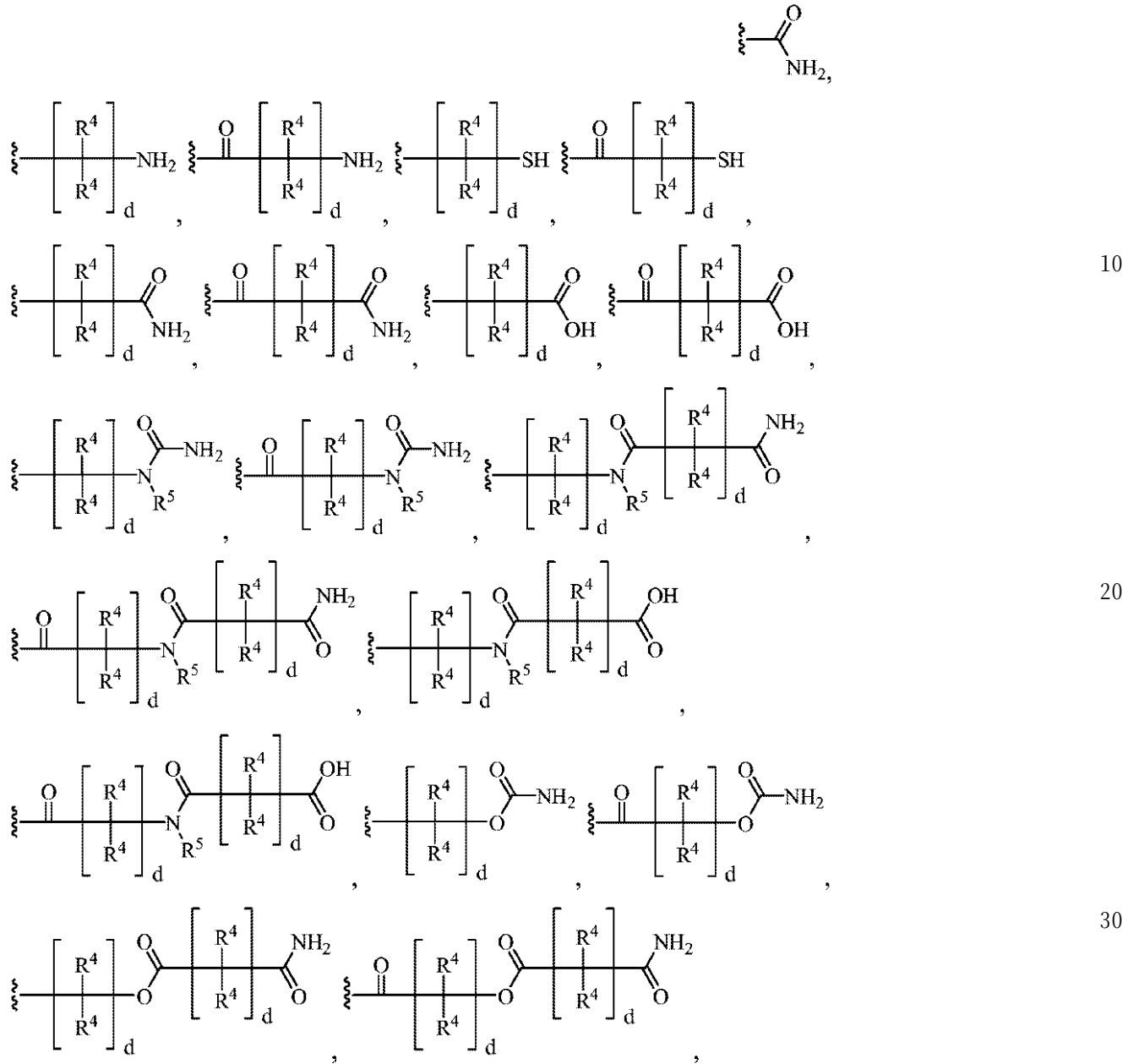
【請求項 88】

R¹ の少なくとも約 5 % が水素、

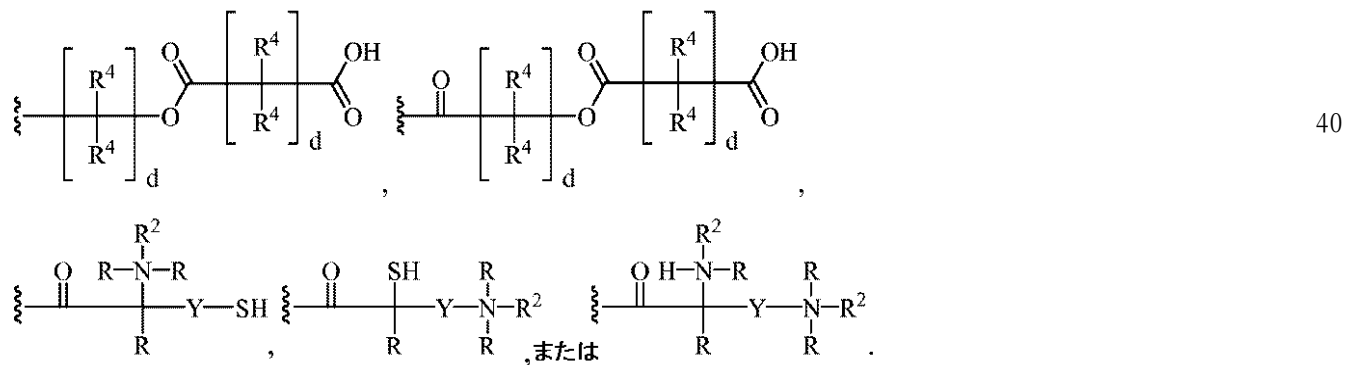
10

20

【化 2 0 5】



【化 2 0 6】



である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 89】

W が $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 50

である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 9 0】

Wが $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、請求項87に記載の方法。

【請求項 9 1】

R¹の少なくとも約50%が水素である、請求項87に記載の方法。

【請求項 9 2】

R¹の少なくとも約70%が水素である、請求項87に記載の方法。

【請求項 9 3】

R¹の少なくとも約90%が水素である、請求項87に記載の方法。

10

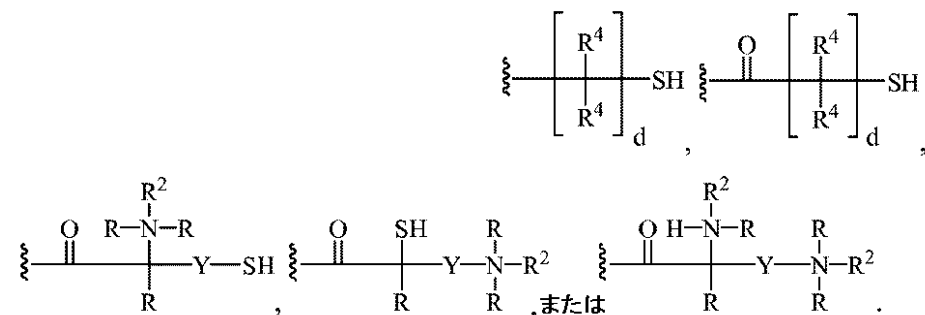
【請求項 9 4】

R¹の少なくとも約95%が水素である、請求項87に記載の方法。

【請求項 9 5】

 R^1 が

【化 2 0 7】

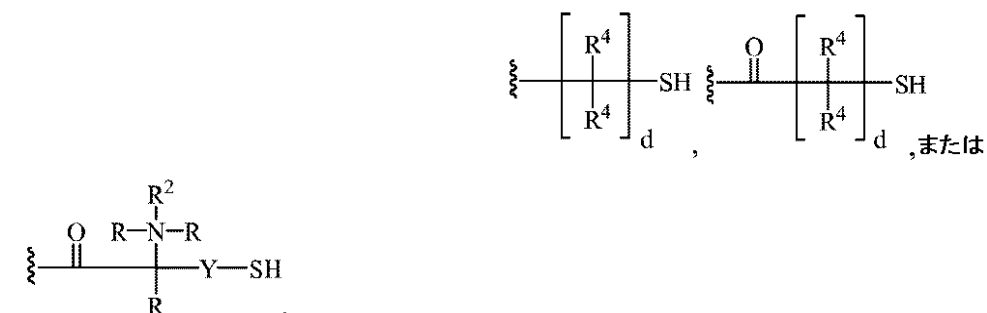


である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 9 6】

 R^1 が

【化 2 0 8】



である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 97】

Rが水素である、請求項87に記載の方法。

40

【請求項 98】

R^2 が電子対である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 99】

R⁶が水素である、請求項87に記載の方法。

【請求項 100】

R⁷が水素である、請求項87に記載の方法。

【請求項 101】

R⁸ が水素である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 102】

R⁹ が水素である、請求項 87 に記載の方法。

50

【請求項 103】

d が 1 以上 8 以下である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 104】

n が 1 または 2 である、請求項 87 に記載の方法。

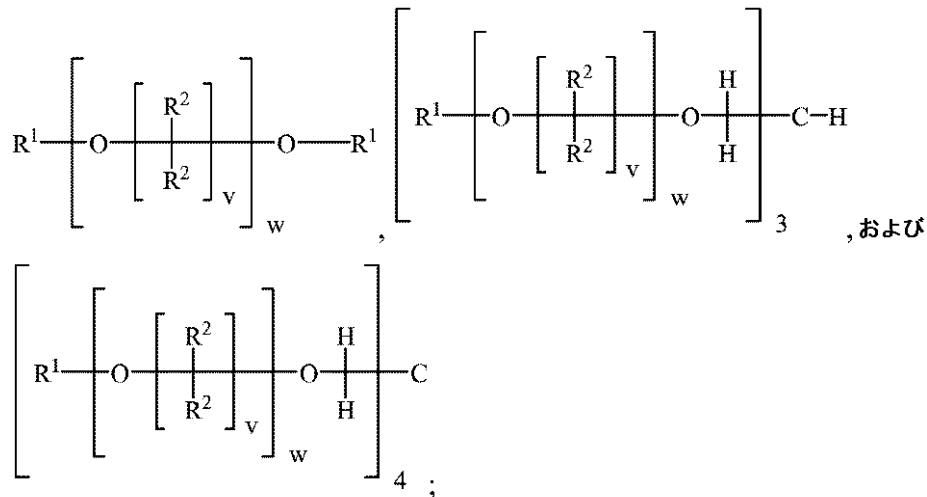
【請求項 105】

y および z の和が約 50 ～ 約 200 の整数である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 106】

前記第 1 の組成物が

【化 209】



10

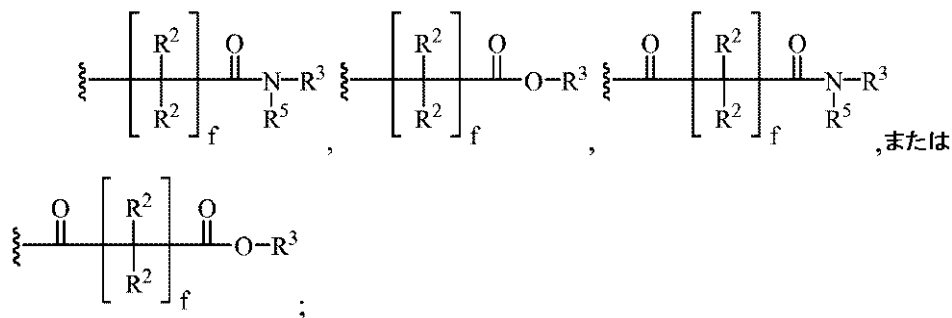
20

から成る群より選択される式 I V の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

R¹ が、

【化 210】



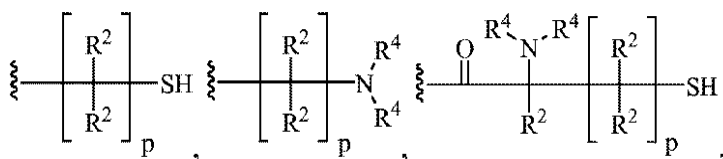
30

であり；

R² が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

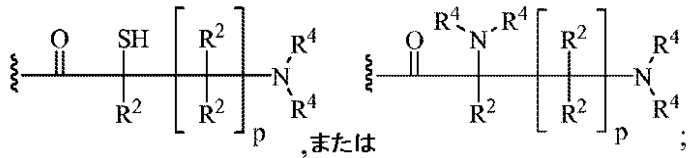
R³ が、

【化 211】



40

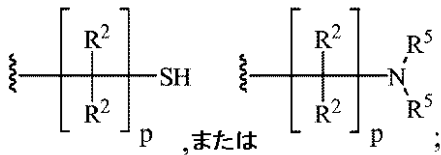
【化 2 1 2】



であり；

R⁴ が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 2 1 3】



であり；

R⁵ が、水素、アルキル、またはアラルキルであり；

f が、1 以上 25 以下の整数であり；

k が、1 以上 25 以下の整数であり；

p が、1 以上 5 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

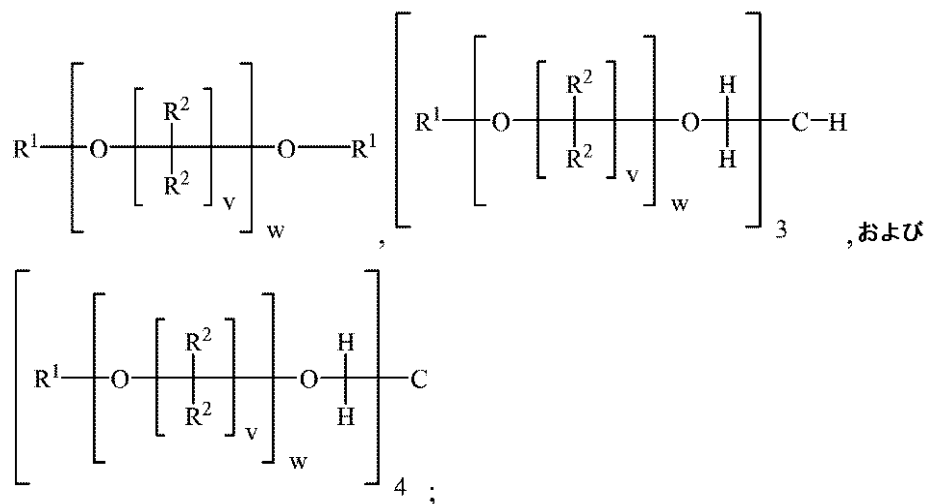
w が、5 以上 1, 000 以下の整数である、

請求項 5 4 ～ 1 0 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 107】

前記第 2 の組成物が $R^1 - (\text{アルキルジラジカル}) - R^1$, $R^1 - (\text{ヘテロアルキルジラジカル}) - R^1$ 、

【化 2 1 4】

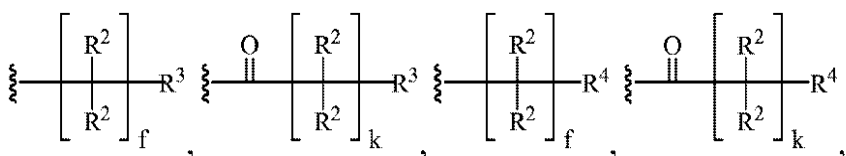


から成る群より選択される式 I I I の化合物を含み；

式中、各出現で独立して、

 $\mathbb{R}^1$ が、

【化 2 1 5】



[illegible]

10

R³ が、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)$ フルオロアルキル、 $-C(O)$ クロロアルキル、 $-C(O)CH_2NO_2$ 、

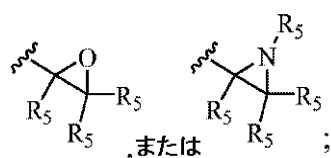
,

, または

;

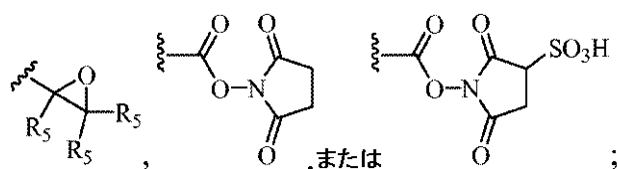
20

【化 2 1 8】



30

【化 2 1 9】



40

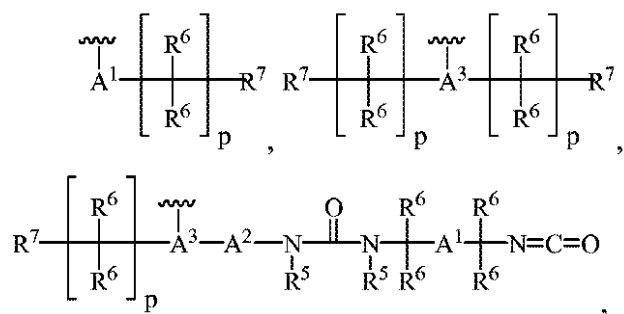
$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R}^6 \quad \text{R}^6 \quad \text{O} \\ \parallel \quad | \quad | \quad \parallel \\ \text{---N---A}^1\text{---N=C=O} \quad , \quad \text{---N---A}^1\text{---N---N---A}^2\text{---R}^9 \\ | \quad | \quad | \quad | \\ \text{R}^5 \quad \text{R}^6 \quad \text{R}^6 \quad \text{R}^5 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R}^6 \quad \text{R}^6 \quad \text{O} \\ \parallel \quad | \quad | \quad \parallel \\ \text{---N---A}^1\text{---N---N---A}^2\text{---R}^9 \\ | \quad | \quad | \quad | \\ \text{R}^5 \quad \text{R}^6 \quad \text{R}^6 \quad \text{R}^5 \end{array}$$

50

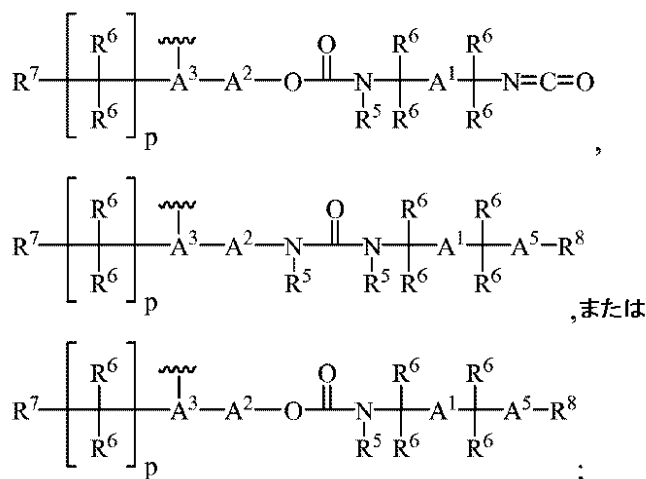
R⁹ が、

【化 2 2 0 - 2】



10

【化 2 2 1】



20

であり；

A¹ が、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、ヘテロシクロアルキルジラジカル、アルケニルジラジカル、アルキニルジラジカル、アリーニルジラジカル、ヘテロアリーニルジラジカル、アラルキルジラジカル、またはヘテロアラルキルジラジカルであり；

30

A² が、結合、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、ヘテロシクロアルキルジラジカル、アルケニルジラジカル、アルキニルジラジカル、アリーニルジラジカル、ヘテロアリーニルジラジカル、アラルキルジラジカル、またはヘテロアラルキルジラジカルであり；

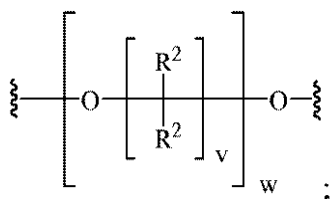
A³ が、アルキルトリラジカル、ヘテロアルキルトリラジカル、シクロアルキルトリラジカル、ヘテロシクロアルキルトリラジカル、アルケニルトリラジカル、アリールトリラジカル、ヘテロアリールトリラジカル、アラルキルトリラジカル、またはヘテロアラルキルトリラジカルであり；

A⁴ が、アルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、アリーニルジラジカル、またはアラルキルジラジカルであり；

40

A⁵ が、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、または

【化 2 2 2】



であり；

f が、1 以上 25 以下の整数であり；

50

k が、1 以上 25 以下の整数であり；

p が、0 以上 5 以下の整数であり；

t が、1 以上 4 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

w が、5 以上 1,000 以下の整数である；

請求項 54～106 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 108】

w が約 50～約 250 の範囲内の整数である、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 109】

w が約 60～約 90 の範囲内の整数である、請求項 107 に記載の方法。

10

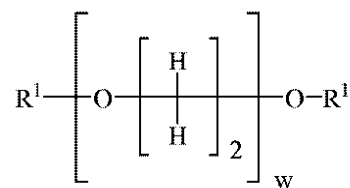
【請求項 110】

w が約 15～約 90 の範囲内の整数である、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 111】

式 I I I の化合物が

【化 223】



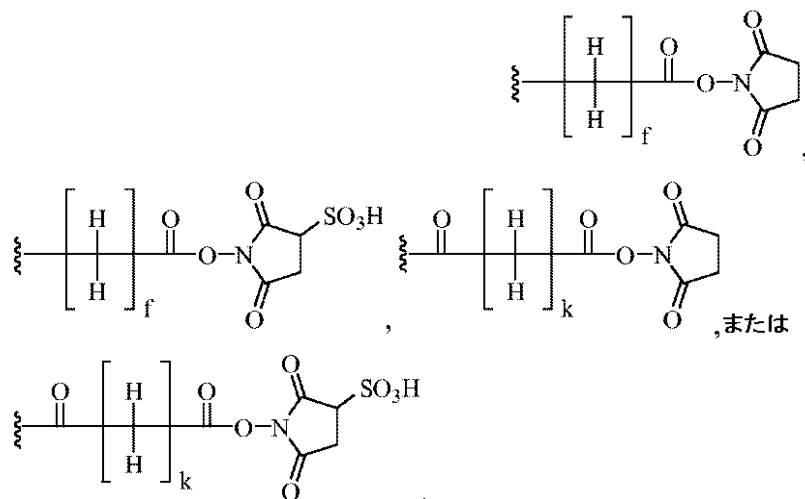
20

である、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 112】

R¹ が

【化 224】



30

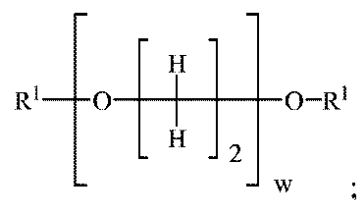
40

である、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 113】

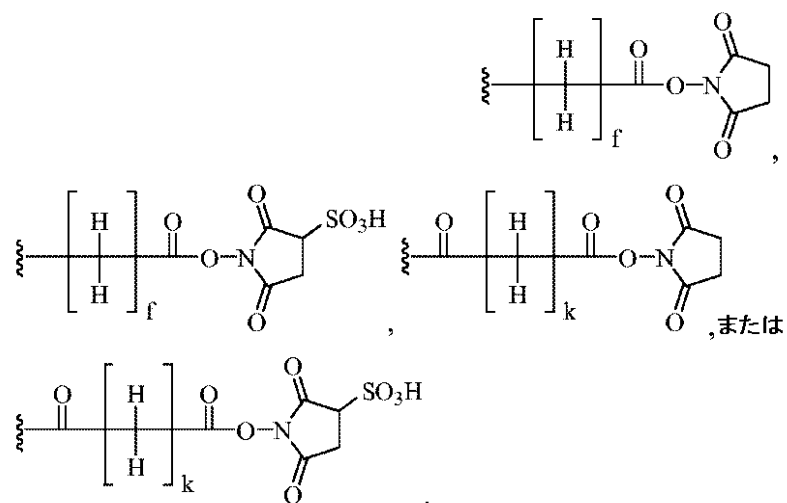
式 I I I の化合物が

【化 2 2 5】



であり; R^1 が

【化 2 2 6】

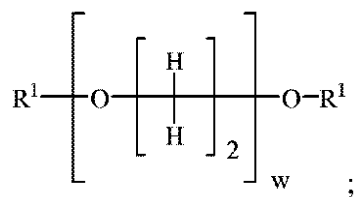


である、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

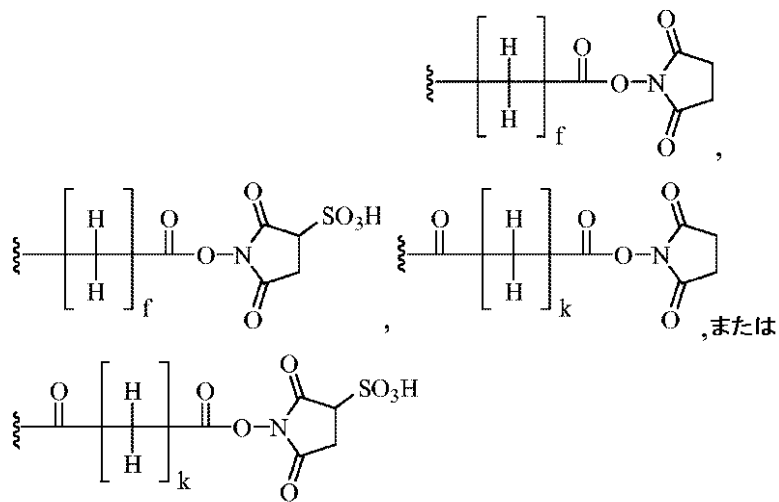
式 I I I の化合物が

【化 2 2 7】



であり ; R^{-1} が

【化 2 2 8】



10

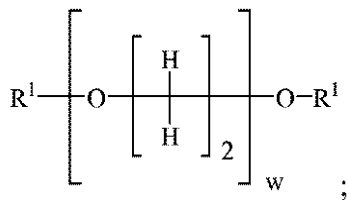
であり；wが約15～約90の範囲内の整数である、請求項107に記載の方法。

【請求項115】

式I I Iの化合物が

【化 2 2 9】

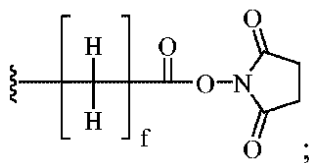
20



であり；R¹が

【化 2 3 0】

30



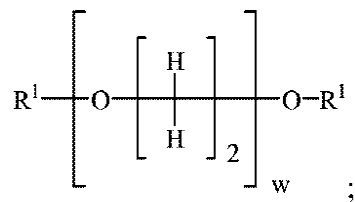
であり；fが3である、請求項107に記載の方法。

【請求項116】

式I I Iの化合物が

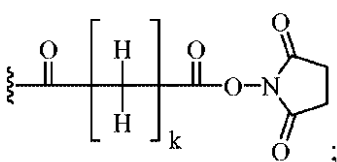
【化 2 3 1】

40



であり；R¹が

【化 2 3 2】



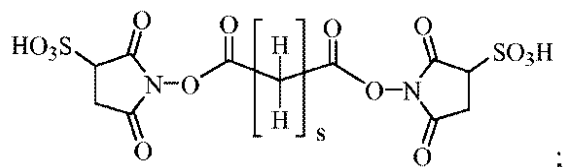
50

であり；kが2、または3である、請求項107に記載の方法。

【請求項117】

式I I Iの化合物が

【化233】



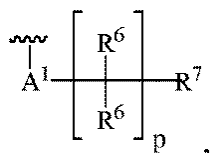
であり；sが1以上20以下の範囲内の整数である、請求項107に記載の方法。

10

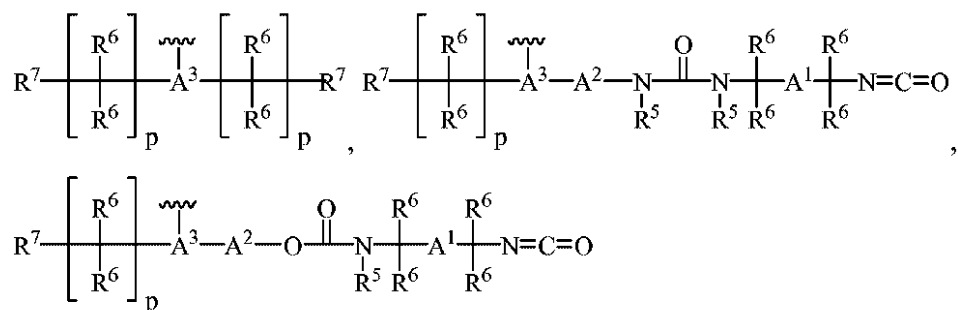
【請求項118】

R⁹が

【化234】



【化235】



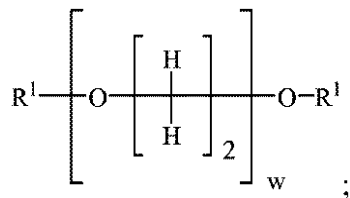
20

である、請求項107に記載の方法。

【請求項119】

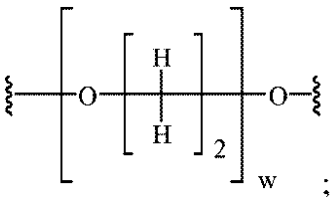
式I I Iの化合物が

【化236】



であり；A⁵が

【化237】



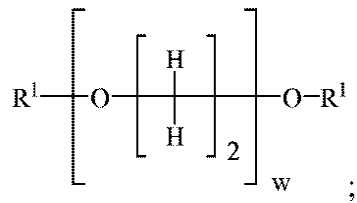
40

であり；A¹がアリールジラジカルである、請求項107に記載の方法。

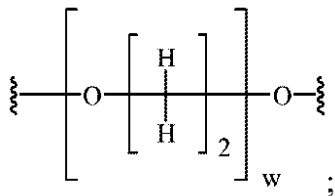
【請求項120】

式I I Iの化合物が

【化 2 3 8】

であり；A⁵が

【化 2 3 9】



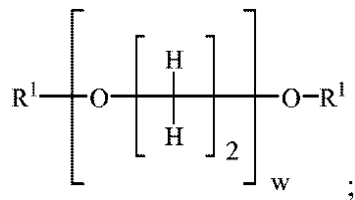
10

であり；A¹が場合により置換されたフェニルジラジカルである、請求項107に記載の方法。

【請求項121】

式 I I I の化合物が

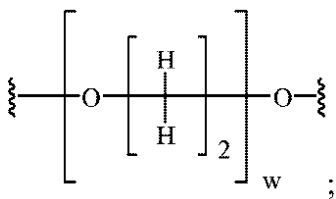
【化 2 4 0】



20

であり；A⁵が

【化 2 4 1】



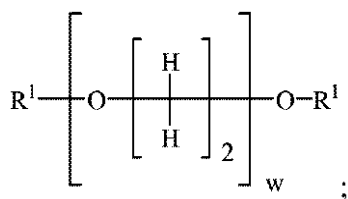
30

であり；A²が結合であり；A¹がアルキルジラジカルである、請求項107に記載の方法。

【請求項122】

式 I I I の化合物が

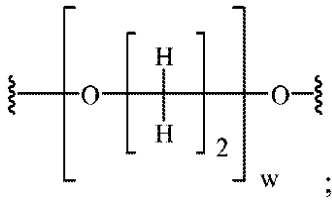
【化 2 4 2】



40

であり；A⁵が

【化 2 4 3】

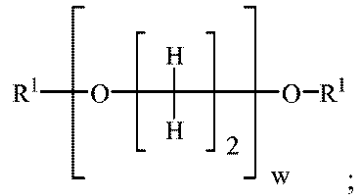


であり； A^2 が結合であり； A^3 がアルキルトリラジカルである、請求項 107 に記載の方法。

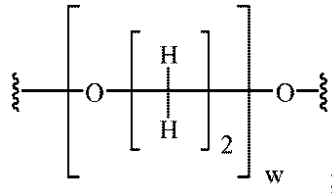
【請求項 123】

式 I I I の化合物が

【化 2 4 4】

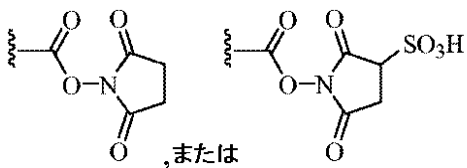
であり； A^5 が

【化 2 4 5】



であり； A^2 が結合であり； A^1 がアルキルジラジカルであり； R^7 が

【化 2 4 6】

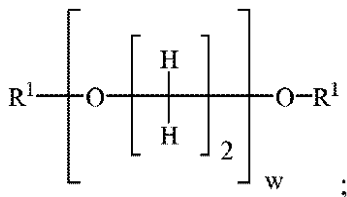


である、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 124】

式 I I I の化合物が

【化 2 4 7】

であり； A^5 が

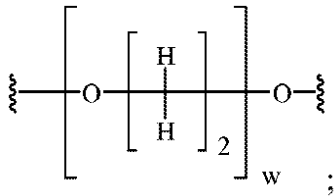
10

20

30

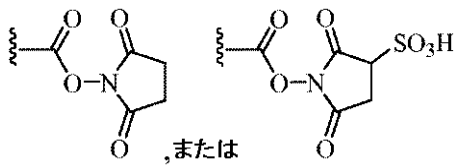
40

【化 2 4 8】



であり； A^2 が結合であり； A^3 がアルキルトリラジカルであり； R^7 が

【化 2 4 9】

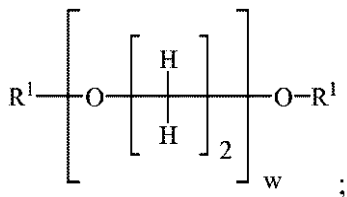


である、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 125】

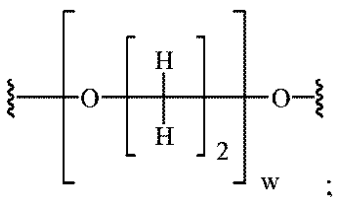
式 I I I の化合物が

【化 2 50】



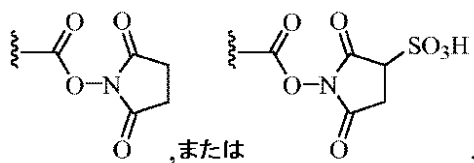
であり； A^5 が

【化 2 51】



であり； A^2 がアリールジラジカルであり； A^1 がアラルキルジラジカルであり； R^7 が

【化 2 52】

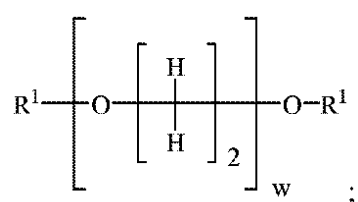


である、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 126】

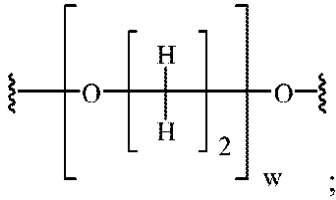
式 I I I の化合物が

【化 2 53】



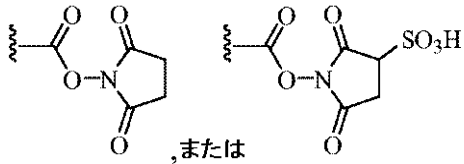
であり； A^5 が

【化 2 5 4】



であり； A^2 がアリールジラジカルであり； A^3 がアラルキルトリラジカルであり； R^7 が

【化 2 5 5】

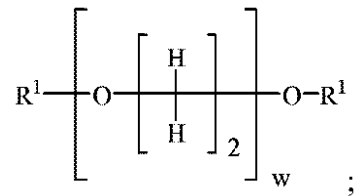


である、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 127】

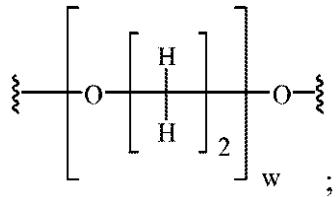
式 I I I の化合物が

【化 2 5 6】



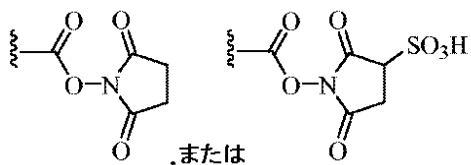
であり； A^5 が

【化 2 5 7】



であり； A^2 が場合により置換されたフェニルジラジカルであり； A^1 が場合により置換されたベンジルジラジカルであり； R^7 が

【化 2 5 8】



である、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 128】

式 I I I の化合物が

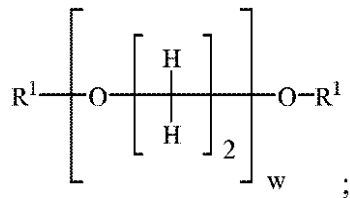
10

20

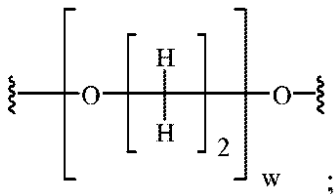
30

40

【化 2 5 9】

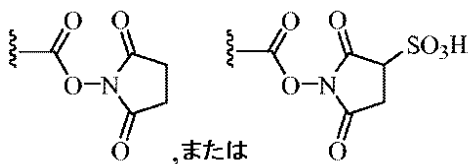
であり；A⁵が

【化 2 6 0】



であり；A²が場合により置換されたフェニルジラジカルであり；A³が場合により置換されたベンジルトリラジカルであり；R⁷が

【化 2 6 1】

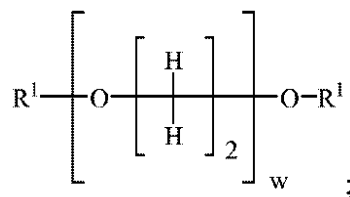


である、請求項 107 に記載の方法。

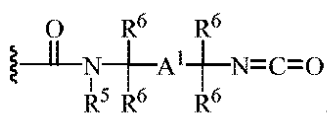
【請求項 129】

式 I I I の化合物が

【化 2 6 2】

であり；R¹が

【化 2 6 3】

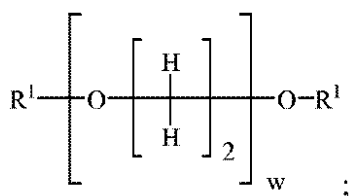


である、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 130】

式 I I I の化合物が

【化 2 6 4】



10

20

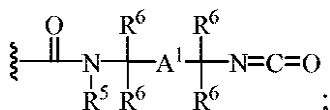
30

40

50

であり； R^1 が

【化265】

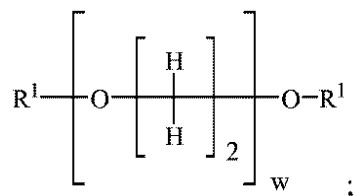


であり； R^6 が $C_1 - C_6$ アルキルであり； A^1 が場合により置換されたフェニルジラジカルである、請求項107に記載の方法。

【請求項131】

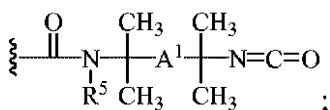
式111の化合物が

【化266】



であり； R^1 が

【化267】

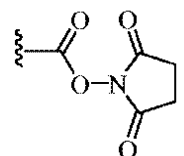


であり； A^1 がフェニルジラジカルである、請求項107に記載の方法。

【請求項132】

R^1 が $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{A}^4-\text{R}^3$ であり； A^4 がアルキルジラジカルであり； R^3 が

【化268】



である、請求項107に記載の方法。

【請求項133】

f が1以上9以下の整数である、請求項107に記載の方法。

【請求項134】

k が1以上9以下の整数である、請求項107に記載の方法。

【請求項135】

前記式111の化合物が約500ダルトン～約20,000ダルトンの重量平均分子量を有する、請求項107に記載の方法。

【請求項136】

式111の化合物が

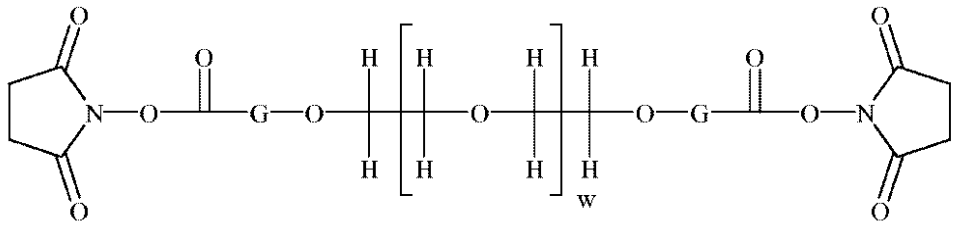
10

20

30

40

【化 2 6 9】



であり、

式中、各出現で独立して、

Gが、 $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ であり；

R が、水素またはメチルである；

請求項 107 に記載の方法。

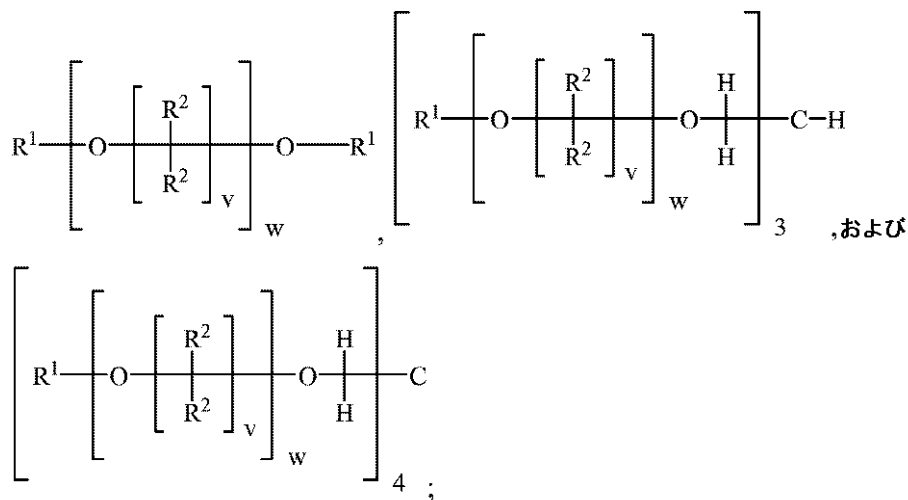
【請求項 1 3 7】

Gが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項136に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

前記第 2 の組成物が

【化 2 7 0】

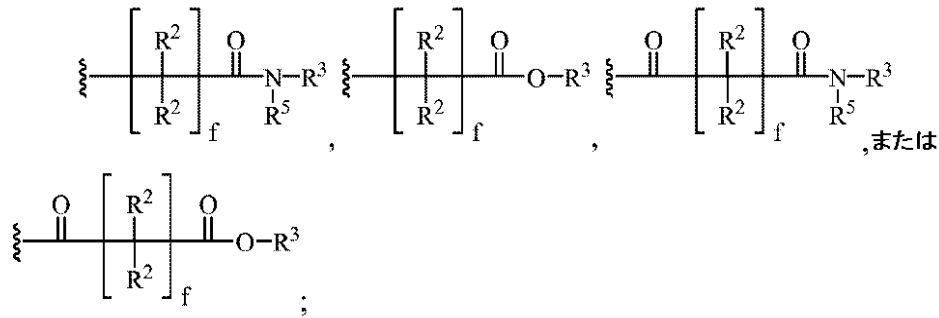


から成る群より選択される式 I V の化合物をさらに含み、

式中、各出現で独立して、

 $\mathbb{R}^1$ が、

【化 2 7 1】

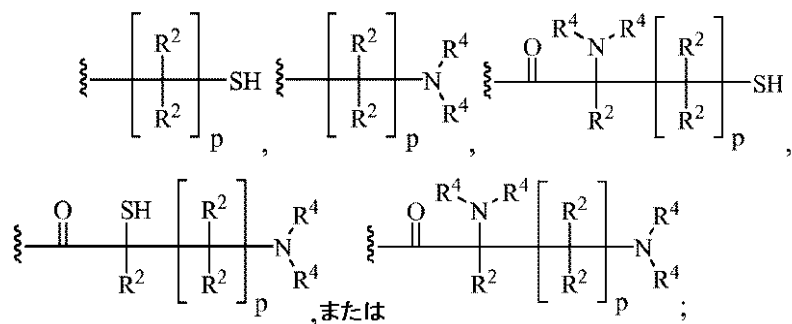


10

であり；

R² が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；R³ が、

【化 2 7 2】

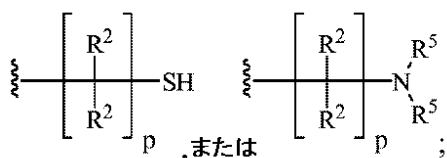


20

であり；

R⁴ が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 2 7 3】



30

であり；

R⁵ が、水素、またはアルキルであり；

f が、1 以上 25 以下の整数であり；

k が、1 以上 25 以下の整数であり；

p が、1 以上 5 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

w が、5 以上 1, 000 以下の整数である；

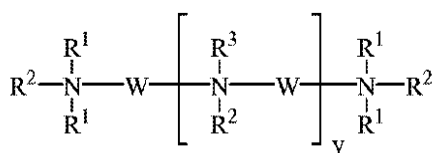
請求項 107～137 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 139】

40

第 1 の組成物が式 Ia：

【化 2 7 4】



Ia

の化合物を含み、

50

【化 2 7 5】



【化 2 7 6】

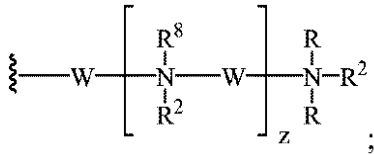


【化 2 7 7】



R⁷が、水素、または

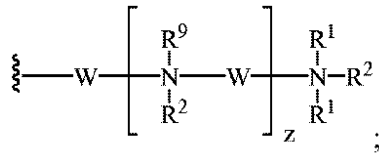
【化 2 7 8】



であり；

 R^8 が、水素、または

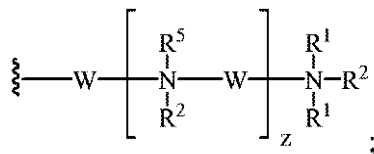
【化 2 7 9】



であり；

 R^9 が、水素、または

【化 2 8 0】



であり；

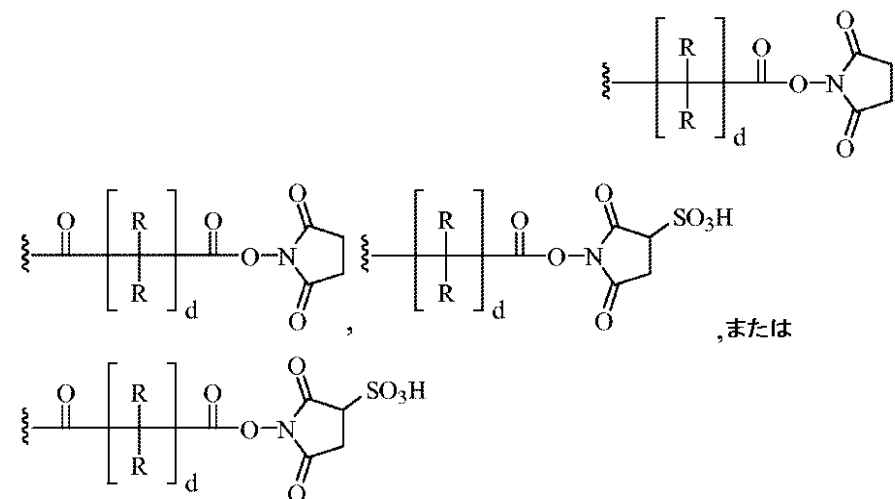
 d が、1 以上 8 以下の整数であり； n が、1 以上 4 以下の整数であり； y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり； z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；ただし、 y および z の和が約 50, 000 未満である；

請求項 54～59 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 140】

 R^1 の 5 % が

【化 2 8 1】



である、請求項 139 に記載の方法。

【請求項 141】

 R^1 の少なくとも約 10 % が

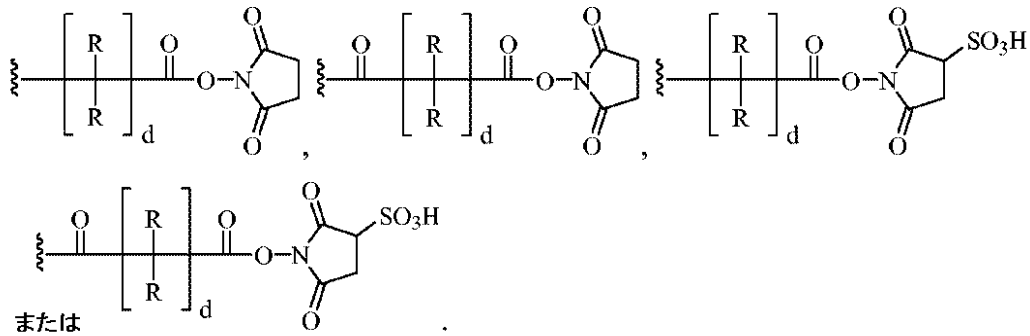
10

20

30

40

【化 2 8 2】



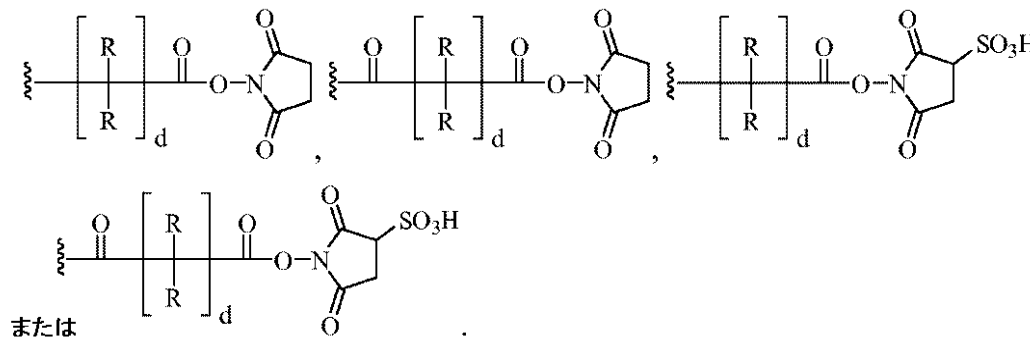
10

である、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

R¹ の少なくとも約 2 5 % が

【化 2 8 3】



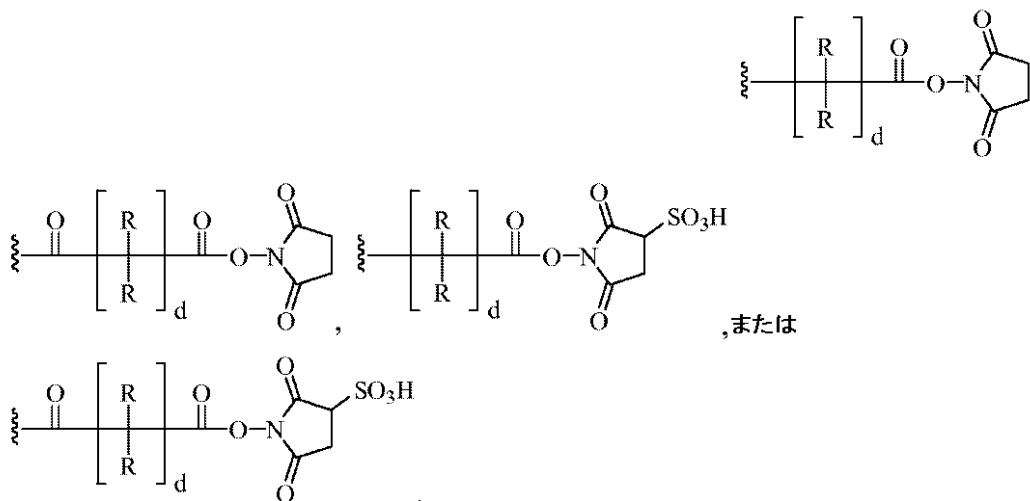
20

である、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

R¹ の少なくとも約 5 0 % が

【化 2 8 4】



30

である、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

R が水素である、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

W が $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ である、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

50

Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項139に記載の方法。

【請求項147】

Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項139に記載の方法。

【請求項148】

R^2 が電子対である、請求項139に記載の方法。

【請求項149】

R^6 が水素である、請求項139に記載の方法。

【請求項150】

R^7 が水素である、請求項139に記載の方法。

10

【請求項151】

R^8 が水素である、請求項139に記載の方法。

【請求項152】

R^9 が水素である、請求項139に記載の方法。

【請求項153】

dが1以上8以下である、請求項139に記載の方法。

【請求項154】

nが1または2である、請求項139に記載の方法。

【請求項155】

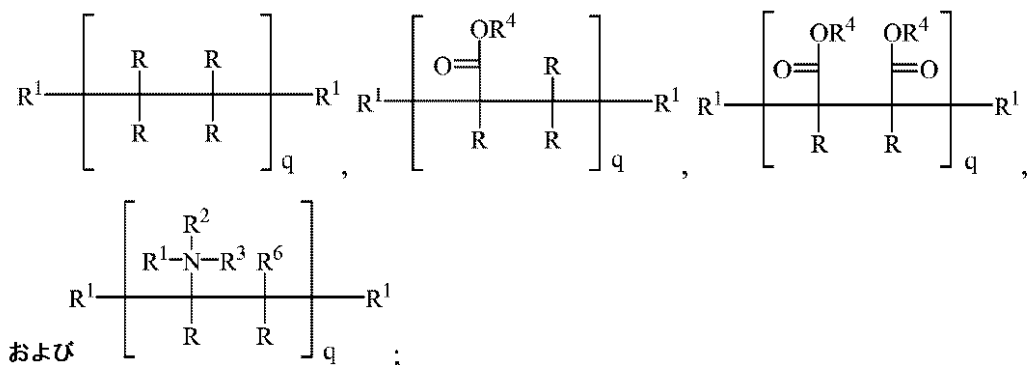
yおよびzの和が約50～約200の整数である、請求項139に記載の方法。

20

【請求項156】

前記第1の組成物が

【化285】



30

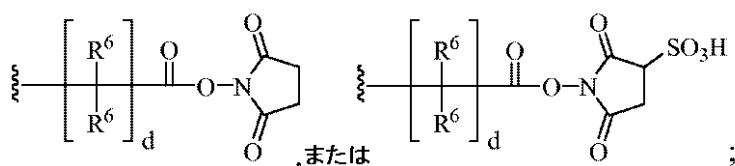
から成る群より選択される式Ibの化合物を含み；

式中、各出現で独立して、

Rが、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^1 が、水素、アルキル、

【化286】



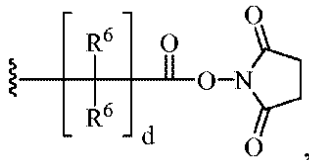
40

であり；

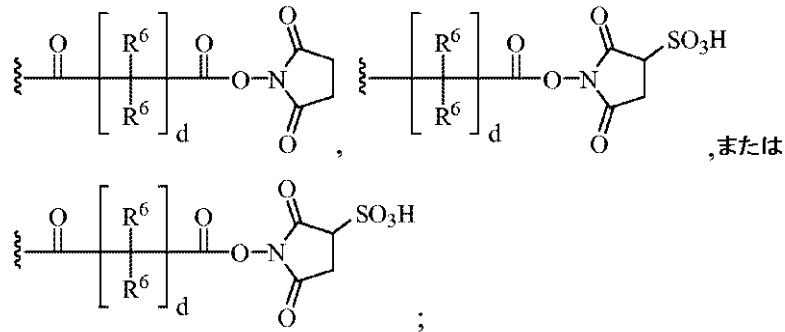
R^2 が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R^2 が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し、

R^3 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、

【化 2 8 7】



【化 2 8 8】



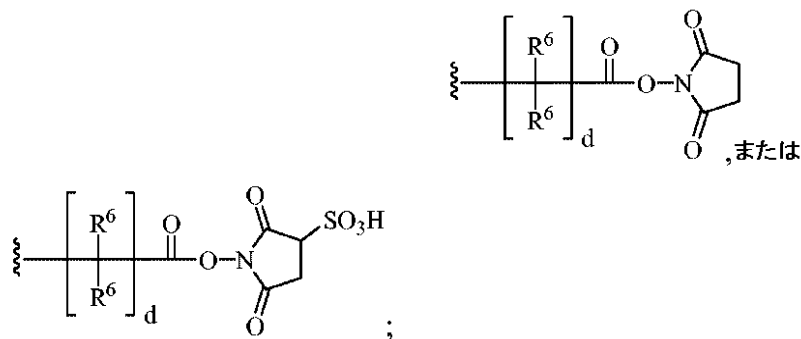
10

であり；

R⁴ が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 2 8 9】

20



30

であり；

R⁵ が、水素、またはアルキルであり；R⁶ が、水素、または C₁ - C₃ アルキルであり；

d が、1 以上 8 以下の整数であり；

p が、1 以上 5 以下の整数であり；

q が、50 以上 100,000 以下の整数である；

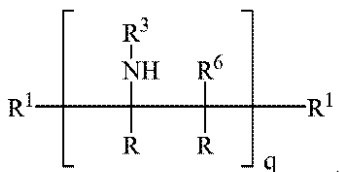
請求項 54～59 および 139～155 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 157】

式 I b の化合物が

【化 2 90】

40

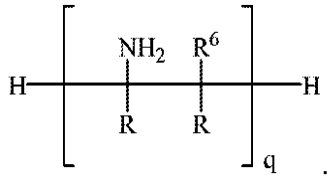


である、請求項 156 に記載の方法。

【請求項 158】

式 I b の化合物が

【化 2 9 1】

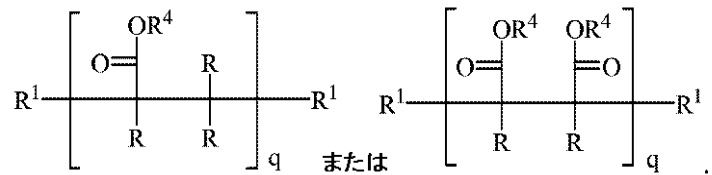


である、請求項 1 5 6 に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

式 I b の化合物が

【化 2 9 2】

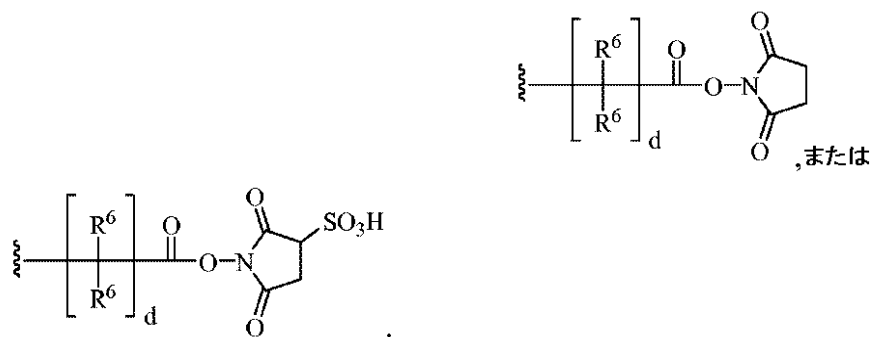


である、請求項 1 5 6 に記載の方法。

【請求項 1 6 0】

R¹ が

【化 2 9 3】

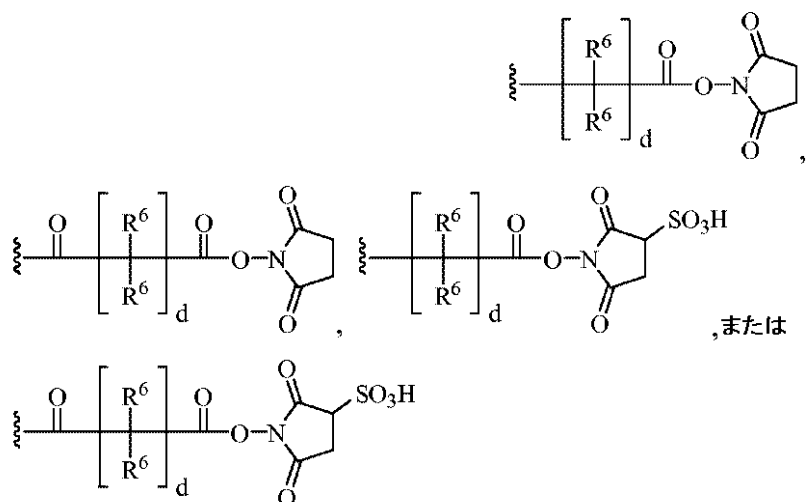


である、請求項 1 5 6 に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

R³ が

【化 2 9 4】



である、請求項 1 5 6 に記載の方法。

10

20

30

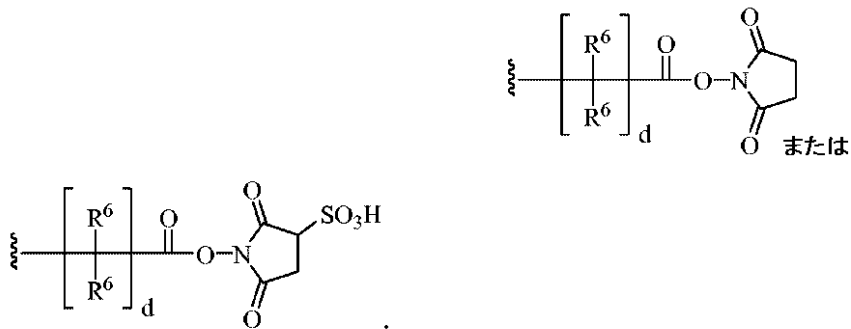
40

50

【請求項 1 6 2】

R⁴ が

【化 2 9 5】



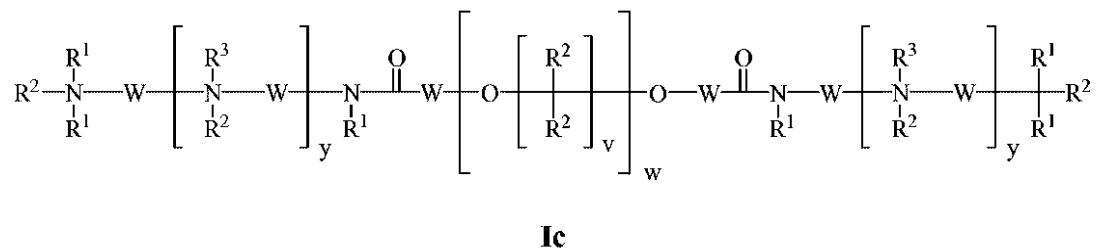
10

である、請求項 1 5 6 に記載の方法。

【請求項 1 6 3】

前記第 1 の組成物が式 I c :

【化 2 9 6】



20

の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

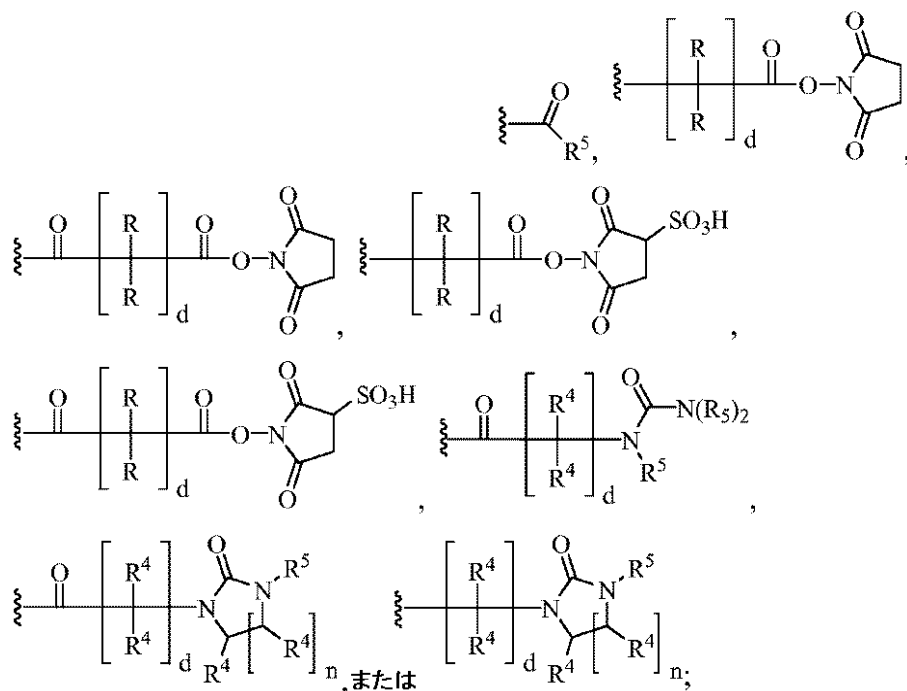
W が、 $-\text{C} \text{R}_2 -$ 、 $-\text{C} \text{R}_2 \text{C} \text{R}_2 -$ 、 $-\text{C} \text{R}_2 \text{C} \text{R}_2 \text{C} \text{R}_2 -$ 、 $-\text{C} \text{R}_2 \text{C} \text{R}_2 \text{C} \text{R}_2$ $\text{C} \text{R}_2 -$ 、または $-\text{C} \text{R}_2 \text{C} \text{R}_2 \text{C} \text{R}_2 \text{C} \text{R}_2 \text{C} \text{R}_2 -$ であり；

R は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

R¹ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

30

【化 2 9 7】

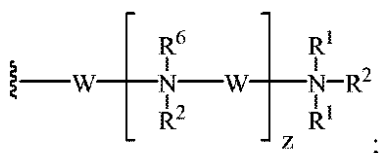


であり；

R² が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R² が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し、

R^3 が、水素、または

【化 2 9 8】



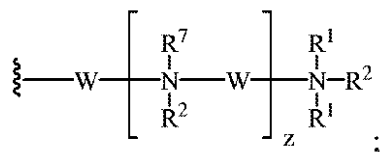
であり；

R⁴ が、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲンまたはアラルキルであり；

R⁵ が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R⁶が、水素、または

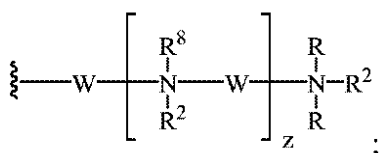
【化 2 9 9】



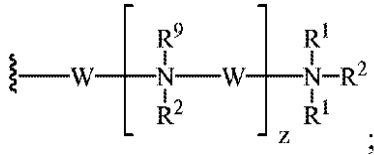
であり；

R⁷ が、水素、または

【化 3 0 0】



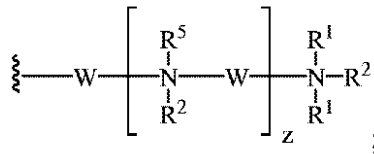
【化 3 0 1】



であり；

R^9 が、水素、または

【化 3 0 2】



であり；

d が、1 以上 8 以下の整数であり；

n が、1 以上 4 以下の整数であり；

p が、1 以上 5 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

w が、5 以上 1, 000 以下の整数であり；

y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

ただし、および z の和が約 50, 000 未満である；

請求項 54～59 および 139～162 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 164】

R が水素である、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 165】

W が $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ である、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 166】

W が $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 167】

R^1 の少なくとも約 50% が水素である、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 168】

R^1 の少なくとも約 70% が水素である、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 169】

R^1 の少なくとも約 90% が水素である、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 170】

R^1 の少なくとも約 95% が水素である、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 171】

R^1 の少なくとも約 5% が

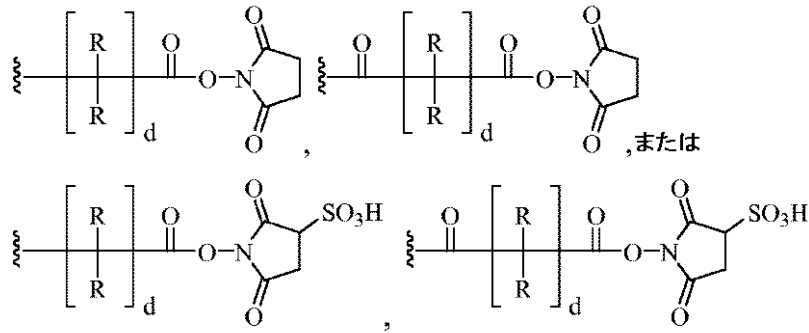
10

20

30

40

【化 3 0 3】



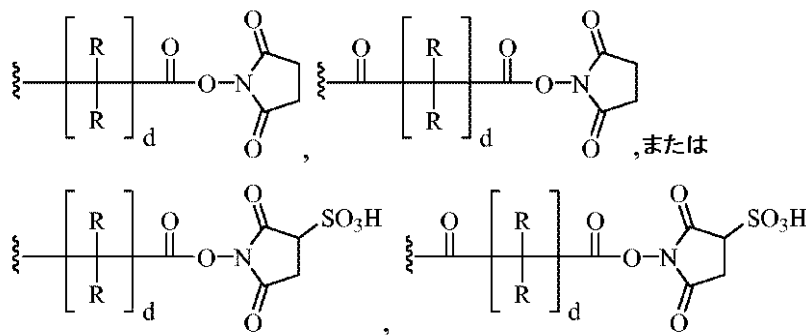
10

である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 2】

R¹ の少なくとも約 1 0 % が

【化 3 0 4】



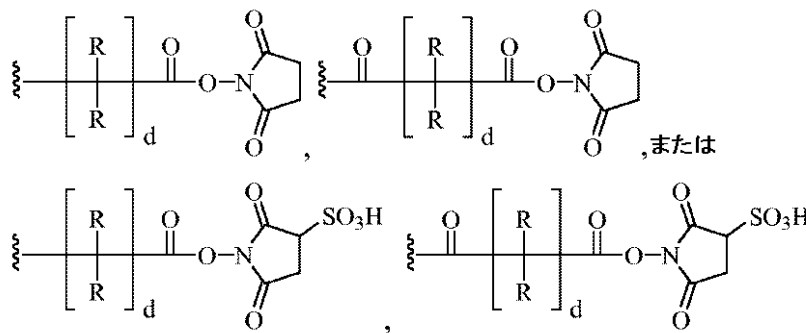
20

である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 3】

R¹ の少なくとも約 2 5 % が

【化 3 0 5】



30

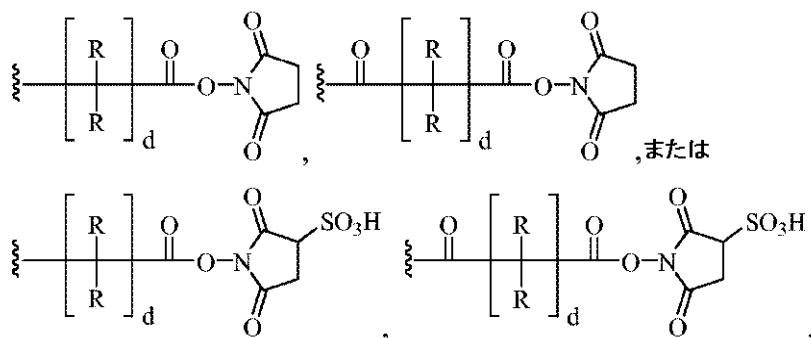
である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 4】

R¹ の少なくとも約 5 0 % が

40

【化 3 0 6】



10

である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 5】

R^2 が電子対である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 6】

R^6 が水素である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 7】

R^7 が水素である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 8】

R^8 が水素である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

20

【請求項 1 7 9】

R^9 が水素である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 8 0】

d が 1 以上 8 以下である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 8 1】

n が 1 または 2 である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 8 2】

y および z の和が約 5 0 ～ 約 2 0 0 の整数である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 8 3】

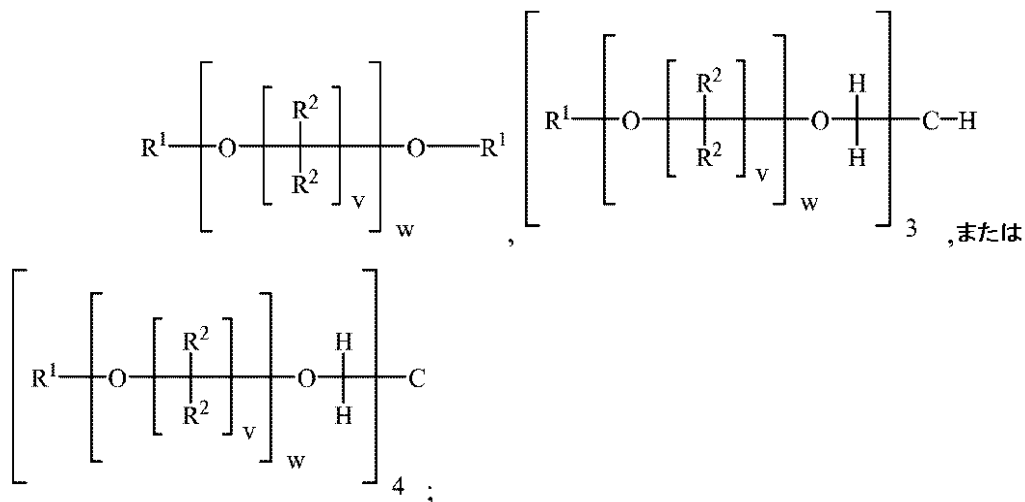
y が約 2 ～ 約 1 0 0 の範囲内の整数である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

30

【請求項 1 8 4】

前記第 2 の組成物が

【化 3 0 7】



40

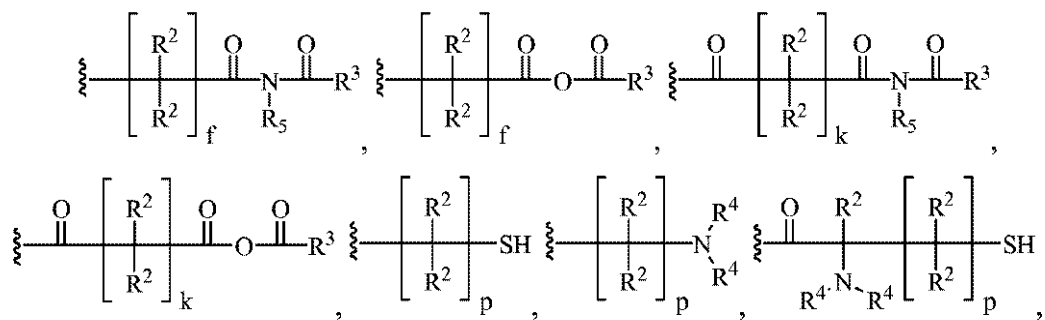
から成る群より選択される式 I I I の化合物を含み；

式中、各出現で独立して、

R^1 が、

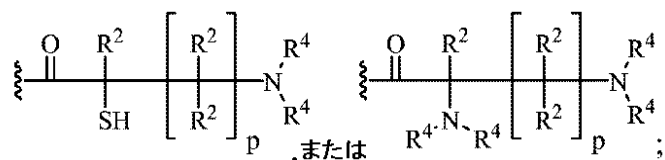
50

【化 3 0 8】



10

【化 3 0 9】

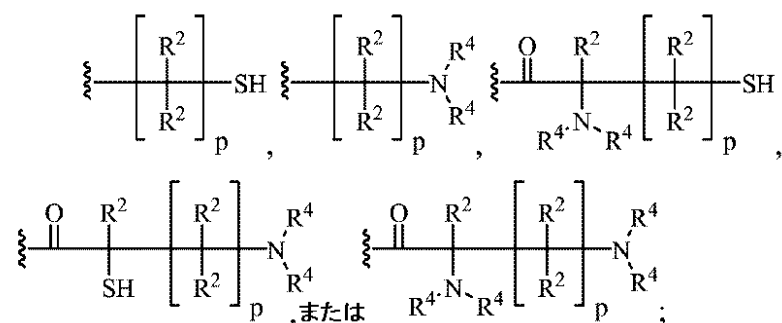


であり；

R² が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；R³ が、

20

【化 3 1 0】

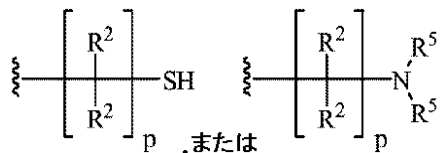


30

であり；

R⁴ が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 3 1 1】



であり；

R⁵ が、水素、またはアルキルであり；

40

f が、1 以上 25 以下の整数であり；

k が、1 以上 25 以下の整数であり；

p が、1 以上 5 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

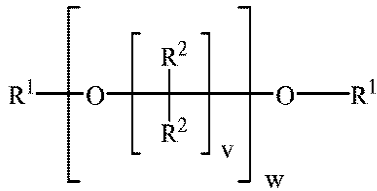
w が、5 以上 1,000 以下の整数である、

請求項 54～59 および 139～183 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 185】

式 I I I の化合物が

【化 3 1 2】



である、請求項 1 8 4 に記載の方法。

【請求項 1 8 6】

R^2 が水素である、請求項 1 8 4 に記載の方法。

10

【請求項 1 8 7】

R^4 が水素である、請求項 1 8 4 に記載の方法。

【請求項 1 8 8】

R^5 が水素である、請求項 1 8 4 に記載の方法。

【請求項 1 8 9】

f が 1 以上 9 以下の整数である、請求項 1 8 4 に記載の方法。

【請求項 1 9 0】

k が 1 以上 9 以下の整数である、請求項 1 8 4 に記載の方法。

【請求項 1 9 1】

前記第 1 の時間量が約 2 分間である、請求項 5 4 ～ 1 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 1 9 2】

前記第 1 の時間量が約 1 分間である、請求項 5 4 ～ 1 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9 3】

前記第 1 の時間量が約 3 0 秒間である、請求項 5 4 ～ 1 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9 4】

前記第 1 の時間量が約 1 0 秒間である、請求項 5 4 ～ 1 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9 5】

前記第 1 の材料、前記第 2 の材料、または該第 1 の材料および該第 2 の材料の両方を第 3 の組成物に曝露して、それにより光重合性材料を形成するステップと；

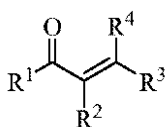
30

該光重合性材料を紫外光または可視光に曝露して、それにより該光重合性材料を重合するステップと；

をさらに含み；

該第 3 の組成物が式 V：

【化 3 1 3】



V

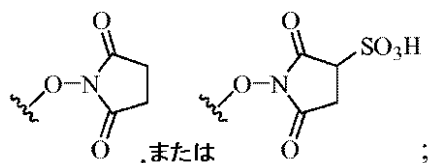
40

の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

R^1 が、ハロゲン、

【化 3 1 4】



であり；

R² が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R³ が、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルであり；

R⁴ が、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルである；

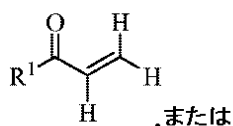
請求項 1～194 のいずれか一項に記載の方法。

10

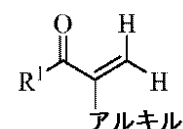
【請求項 196】

前記式 V の化合物が

【化 3 1 5】



【化 3 1 6】



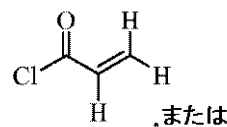
20

である、請求項 195 に記載の方法。

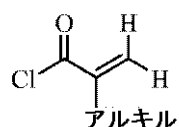
【請求項 197】

前記式 V の化合物が

【化 3 1 7】



30



である、請求項 195 に記載の方法。

【請求項 198】

前記光重合性材料が紫外光のみによって処理される、請求項 195 に記載の方法。

【請求項 199】

前記光重合性材料が可視光のみによって処理され；前記方法が該光重合性材料を光開始剤に曝露するステップをさらに含む、請求項 195 に記載の方法。

40

【請求項 200】

前記光開始剤がエオシニン y である、請求項 199 に記載の方法。

【請求項 201】

前記欠陥、創傷、または空隙を第 1 の材料によって被覆するステップが；

組成物を欠陥、創傷、または空隙に適用するステップと；

該組成物を、該組成物を重合するのに十分な紫外光または可視光によって処理して、それにより第 1 の材料を形成するステップと；

を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 202】

50

前記第 1 の材料を第 2 の材料によって被覆するステップが：

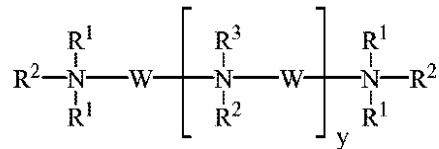
組成物を第 1 の材料を覆うように適用するステップと；

該組成物を、該組成物を重合するのに十分な紫外光または可視光によって処理して、それにより第 2 の材料を形成するステップと；

を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 203】

前記組成物が式 I：



10

I

の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

W が、 $-\text{C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2-$ 、または $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2-$ であり；

R が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

R¹ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

20

[illegible]

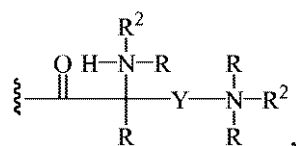
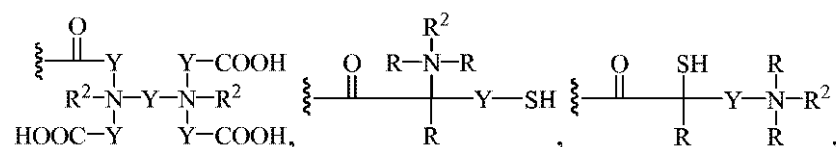
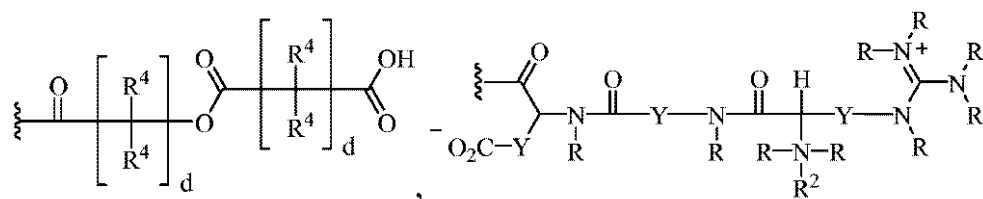
[illegible]

20

30

40

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \sim - \text{C} - \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d - \text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d - \text{C}(=\text{O}) - \text{OR}^5 \\ \text{O} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \sim - \text{C} - \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d - \text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d - \text{C}(=\text{O}) - \text{OH} \\ \text{O} \end{array}$$


20

R³ が、水素、または

$$\text{---W---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \\ \text{---N---W---} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_Z \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{---N---R}^2 \\ | \\ \text{R}^1 \end{array} .$$

30

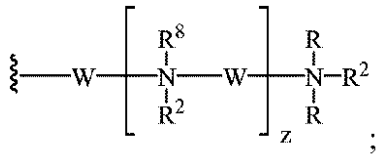
R⁶ が、水素、または

$$\text{---}W\text{---}\left[\text{N} \begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \text{---}W\text{---} \right]_Z \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{R}^1 \end{array} \text{---} \text{R}^2$$

40

R⁷ が、水素、または

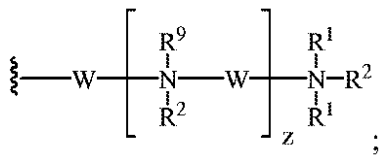
【化 3 2 4】



であり；

R⁸ が、水素、または

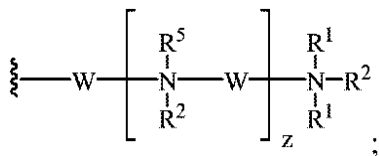
【化 3 2 5】



であり；

R⁹ が、水素、または

【化 3 2 6】



であり；

R¹⁰ が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

d が、1 以上 10 以下の整数であり；

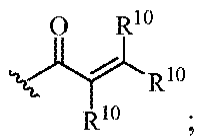
n が、1 以上 4 以下の整数であり；

y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

R¹ の少なくとも約 5 % が

【化 3 2 7】



であり；ただし、y および z の和が約 50, 000 未満である；

請求項 201 または 202 に記載の方法。

【請求項 204】

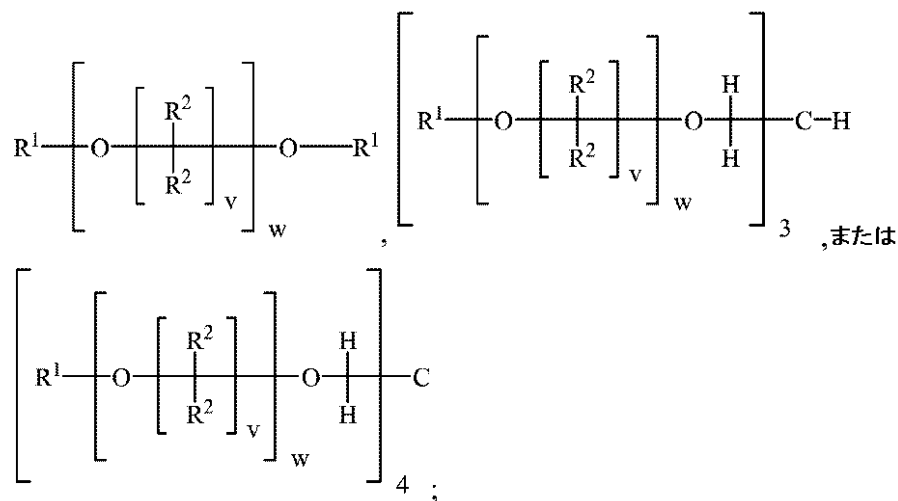
前記組成物が

10

20

30

【化 3 2 8】

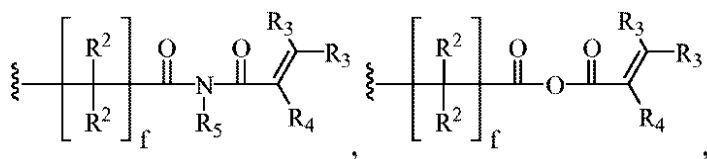


10

から成る群より選択される式 I I I の化合物を含み、
 式中、各出現で独立して、

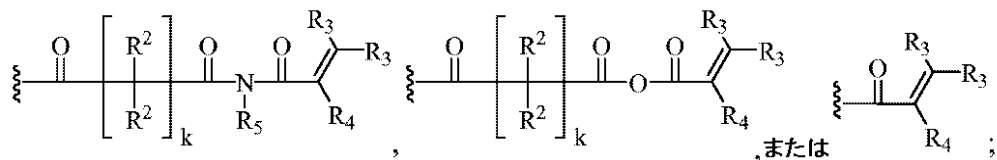
R¹ が、

【化 3 2 9】



20

【化 3 3 0】



30

であり；

R² が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R³ が、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルであり；

R⁴ が、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルであり；

R⁵ が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

f が、1 以上 25 以下の整数であり；

k が、1 以上 25 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

w が、5 以上 1, 000 以下の整数である；

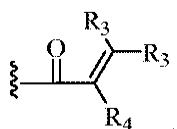
請求項 201～203 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 205】

R¹ が

【化 3 3 1】



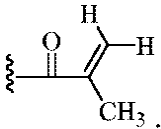
である、請求項 204 に記載の方法。

【請求項 206】

R¹ が

50

【化 3 3 2】



である、請求項 204 に記載の方法。

【請求項 207】

前記組成物が紫外光のみによって処理される、請求項 201～205 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 208】

前記組成物が可視光のみによって処理され；前記方法が該組成物を光開始剤に曝露するステップをさらに含む、請求項 201～206 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 209】

前記光開始剤がエオシニン y である、請求項 208 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2007年7月23日に出願された米国仮特許出願題 60/951, 283 号への優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

背景

包帯または包帯法は、患者が手術または外傷から回復するのを補助するのに重要な役割を果たす。裂傷、断裂、創傷、潰瘍、吻合、および外科処置を含む、各種の内部および局所状態に苦しむ患者を治療するのに有用な包帯に対する要求が存在する。縫合糸またはステープルが現在よく使用される任意の適応症または用途で一般に使用可能である包帯は、縫合糸またはステープルよりも良好な結果を与えるであろう。包帯はまた、負傷部位に、より迅速に施用可能であり、創傷の良好なシールおよび治癒をもたらすことが多い。包帯および包帯法の各種の医療施用について後述する。

【0003】

皮膚裂傷

皮膚裂傷は、事故、外傷により、または外科処置の結果として生じた皮膚の断裂である。裂傷は、皮膚の孔を閉じ、出血を止め、感染を防止するために治療を必要とすることが多い。皮膚の小規模な裂傷は、創傷を被覆する接着性組織を使用して治療され得る。しかしより大きい裂傷は、創傷をシールするのを補助する縫合糸またはグルーを必要とすることが多い。たとえば、ギザギザの縁または緩んだ組織垂下物のある 0.25 インチより深い裂傷を治療するためには、縫合糸またはグルーを使用することが一般に推奨される。裂傷の位置も治療形態に影響を及ぼし得る。たとえば、接着性組織は関節の可動性を制限する傾向があるために、グルーを使用して関節の皮膚裂傷を治療することが好都合である。皮膚裂傷を治療するための縫合糸またはグルーの使用は、瘢痕形成の可能性も低下させることが可能である。本発明の包帯および包帯法は、皮膚裂傷を治療するために使用され得る。

【0004】

肝裂傷

肝臓の裂傷は、外傷から、または外科処置の結果として発生することがある。肝臓は高度に血管化された臓器であり、裂傷または外傷を受けると大量に出血する。肝裂傷は、肝組織の性質のために修復が困難である。肝組織は非常に弱い結合力を有し、結果として、縫合糸およびステープルは肝組織を貫通してしまうのでそれらは満足できるものではない。肝裂傷の満足な創傷治療法がないことは、肝臓に養分を与える静脈に到達することが困

難であるという事実と併せて、肝創傷を特に深刻にしている。実際に、重篤な肝裂傷は、出血により患者の死をもたらすことが多い。それゆえ、肝裂傷を治療するための新たな包帯および包帯法が必要とされている。

【0005】

肺手術

本発明の包帯および包帯法は、肺手術で有用である。肺手術の種類は、葉切除術、肺生検、肺組織除去、肺摘除術、胸腔鏡検査、および開胸術を含む。肺手術に関連するリスクは、創傷感染；術後内出血；肺壁を通じた空気漏れ；切開部位の疼痛または無感覚；および肺の炎症（肺炎）を含む。さらに空気漏れは、胸部処置、たとえば肺切除および被膜剝離の後に頻繁に見られる。重篤な合併症、たとえば長期の胸腔チューブによる気管支瘻ならびに感染、長期回復期間、および肺手術に関連する術後の病的状態から生じる感染症を予防または低減するために気密シールを形成することが重要である。本発明の包帯および包帯法は、肺手術の問題のあるいくつかの側面、たとえば気胸および肺漏出の治療を減少または排除すべきである。

【0006】

角膜－角膜裂傷／穿孔

角膜穿孔は、各種の病状（たとえば感染、炎症、乾燥症、富栄養化および変性）および外傷（化学的、熱的、外科的、および穿通性）によって生じる。残念なことに、角膜穿孔は、失明および個人の生活の質の低下を引き起こすことが多い。穿孔の種類および原因に応じて、創傷の縫合から角膜移植に及ぶ各種の治療法が有効であり得る。しかし外科処置は、角膜の繊細な組成ならびに術後の漏出および重篤な乱視の可能性を上昇させる創傷の重症度を考えると、困難である。ある場合では、たとえば標準的な縫合処置によって治療できない穿孔は、組織接着剤（グルー）を使用して創傷を修復する。この種の治療は、方法が簡単、迅速および安全であり、球の完全性の迅速な回復の要求に対応して、さらなる合併症を回避するために、非常に魅力的である。創傷への容易で高速な適用に加えて、接着剤の特徴は：1）十分な接着力で（壊死している、またはしていないが、非常に湿潤性であることが多い）組織へ結合する；2）非毒性である；3）生分解性または吸収性である；4）滅菌可能である；5）治癒プロセスを妨害しない；ことを含む。包帯または包帯法はこのような用途で有用であり得る。

【0007】

各種のアルキル－シアノアクリレートは小規模な穿孔の修復に利用できる。しかしこれらの「スーパーグルー」は重大な不都合を示す。そのモノマー、特に短いアルキル鎖を有するモノマーは、一部はインサイチューでホルムアルデヒドを生成するその能力のために毒性である可能性がある。モノマーはまた、あまりに迅速に重合して適用が困難となることがあり、いったん重合すると、グルーの表面が粗く硬いため、患者が不快に感じたり、コンタクトレンズの装用が必要となったりする。シアノアクリレートは角膜シーラントとして許容されるが、白内障形成、角膜浸潤、緑内障、巨大乳頭性結膜炎、および瞼球癒着形成を含むいくつかの合併症が報告されている。さらに患者の60%超で、さらなる外科的介入が必要とされる。

【0008】

他のグルーも開発されている。フィブリンをベースとする接着性止血剤は通常、フィブリノゲン、トロンプインおよび第XIII因子で構成される。フィブリノゲンおよび光によって活性化される光増感剤を用いた系も試験されている。接着性止血剤が組織接着の要件を満足する固有の特性を有する場合、患者に対するあらゆる汚染を回避するために臨床使用前に自己生成物（緊急時に時間がかかりすぎる）または厳密な処置が必要とされる。角膜穿孔の理想的なシーラントは1）正常な視力を妨害しない、2）眼内圧（IOP）を迅速に回復する、3）眼の構造的完全性を維持する、4）治癒を促進する、5）湿潤組織表面に付着する、6）分子量依存性であり、正常な角膜機能にとって好適である、溶質拡散特性を所有する、7）創傷へのポリマーの制御された配置を可能にするレオロジー特性を所有する、8）穏やかな条件下で重合するべきである。

【0009】

縫合糸の使用は制限および欠点がある。第1に、縫合糸の配置自体が、特に複数回の通過が必要なときに、角膜組織に外傷を与える。第2に、縫合糸材料は改良されてきたが、10-0ナイロン（角膜および他の箇所好まれる縫合糸である）などの縫合糸は、感染病巣として作用して、角膜の炎症および血管新生を誘発する可能性がある。持続的な炎症および血管新生によって、角膜瘢痕形成の傾向が高まる。第3に、角膜の縫合は不均等な治癒と、結果としての正乱視および不正乱視をもたらすことが多い。術後に、縫合糸は緩むおよび／または破損する傾向もあり、即時に除去するようさらに注意が必要である。最後に、有効な縫合は、外科医の間で大きく異なる獲得された技術的熟練を必要として、長期の手術時間も必要とする。

10

【0010】

眼形成－眼瞼形成切開

眼瞼形成は、眼の周囲から過剰な皮膚、脂肪および筋肉を除去して、眼瞼下垂や眼の袋を修正する手術である。眼瞼形成は、上眼瞼および下眼瞼に同時にまたは個別に実施可能である。手術は従来技法またはレーザ技法のどちらかを使用して実施できる。上眼瞼での手術では、瞼の自然なラインおよび皺に、そして眼角の笑い皺に切開を行う。下眼瞼での手術では、通常、まつげの直下で切開を行う。このことは眼の自然なひだに沿って傷跡が走り、可能な限り傷跡が隠れることを意味する。過剰な脂肪、筋肉および緩んだ皮膚は除去され、切開は縫合糸によって閉じられる。脂肪が除去されれば、場合により切開は下眼瞼の内側に行われ、目に見える傷跡は残らない。本発明の包帯法は、手術中に行われた切開を固定するより効果的な方法を提供し得る。

20

【0011】

消化管吻合

本発明の包帯法は、消化管吻合処置にも有用なはずである。消化管吻合は2片の腸を共に接合する技法である。消化管吻合には、機械的ステープル技法および手縫合処置を含む多くの技法がある。技法は、2片の空腸の単純な端々吻合、より複雑な結腸直腸吻合、または胆嚢消化管接合を含み得る。縫合糸またはステープルを利用する技法での1つの問題は、縫合糸またはステープルの周囲で漏出が発生し得ることである。たとえば5～8%の漏出率を報告している、非特許文献1を参照。しかし本発明のシーラントおよび方法を使用して、腸吻合で使用される縫合糸またはステープルを補い、漏出を減少させるより良好なシールを与えることができる。吻合失敗の結果を適正にシールする組成物および処置は厳密であり、頻繁に生命を脅かす。失敗は不十分な手術技法（たとえば正しく挿入されなかった縫合糸；結び方がきつすぎて端部が虚血している結び目；またはステープルガンの誤った使用）を含む無数の因子によって引き起こされうるが、本発明のシーラントおよび方法は、消化管吻合処置失敗の原因のいくつかを減少または除去するはずである。

30

【0012】

前立腺切除尿道膀胱吻合

本発明の包帯および包帯法は、前立腺切除尿道膀胱吻合処置で有用なはずである。前立腺切除尿道膀胱吻合は、その前立腺除去後に患者の尿道および膀胱を共に接合する技法である。失敗は、不十分な手術技法（たとえば正しく挿入されなかった縫合糸；結び方がきつすぎて端部が虚血している結び目）を含む無数の因子によって引き起こされる。本発明のシーラントおよび方法は、前立腺切除尿道膀胱吻合処置の失敗の原因のいくつかを減少または除去するはずである。

40

【0013】

組織平面適用

本発明の包帯および包帯法は、組織の2つの平面に適用することが可能であり、2つの組織を共にシールすることができる。時間が経つと、包帯は分解して、新たな組織がその範囲内に増殖する。適用はいくつかの美容および組織再建手術を含む。処置、たとえば乳房切除および乳腺腫瘍摘出などの一般外科処置、ならびに腹壁形成、皺切除または鼻形成、乳房形成および再建、額挙上および臀部挙上などの形成外科処置が、皮膚移植、生検閉

50

鎖、口蓋裂再建、ヘルニア修復、リンパ節切除、鼠径部修復、帝王切開、腹腔鏡トロカール修復、膈断裂修復、および手外科手術と同様に、感染症などの関連する合併症と共に漿液腫の形成を引き起こしうる著しい組織平面分離を含むときに、シーラントが使用される。

【0014】

血管および心血管修復

本発明の包帯および包帯法は、血管および心血管組織を修復、閉鎖、および／または固定するために使用され得る。代表的な処置は、冠動脈バイパス移植、冠動脈血管形成、診断用心臓カテーテル法、頸動脈内膜切除、および弁修復を含む。

【0015】

硬膜組織の修復

硬膜組織は、脳および脊髄を被覆して、頭蓋の内面を裏打ちする線維膜である。硬膜修復の標準方法は、結節縫合の適用および硬膜置換材料の使用（硬膜形成術）を含む。これは精細な手術であり、外科用針によって生じたピンホールが漏出を生じ得るという制限を被っている。その上、術中の乾燥は硬膜を収縮させる可能性があり、縁を縫合糸で接合することが困難であるために閉鎖が困難となる。高齢の患者では、硬膜が薄く脆弱なことがあるため、伸長および／縫合時に断裂を受けることがより多い。フィブリンなどの接着剤が硬膜組織の修復のために調査されてきたが、成功は限定されている。非特許文献2；非特許文献3；非特許文献4；および非特許文献5を参照。本発明のシーラントおよび方法は、開頭術または椎弓切除術の後に硬膜を修復するのに有用であり、脳脊髄液の術後漏出を防止するはずである。非特許文献6；およびBalance, C. A. in "Some Points in the Surgery of the Brain and Its Membranes," London, Macmillan & Coを参照。

【0016】

注射部位創傷

多くの治療剤が注射によって患者に投与される。しかし本処置の1つの合併症は、注射部位が感染するか、または治癒不良を受ける可能性があることである。感染が発生しやすい1つの臨床状況は、患者の眼に治療剤が注射されるときである。この投与方式は、加齢黄斑変性症（AMD）の治療で使用され、患者の約2%が感染または眼内炎に苦しむようになる。

【0017】

加齢黄斑変性症は、読書や運転などの「直進」活動に必要な鮮明な中心視がぼやける疾患である。特にAMDは、視野の中央領域（黄斑）の光感知細胞が作用を停止して、最終的に死に至る、網膜の進行性疾患である。該疾患は遺伝因子と環境因子の組合せによって引き起こされ、60歳以上の人々で最も一般的である。実際に、AMDは高齢者集団における視力障害の主な原因である。米国では1500万人の人々がAMDに罹患していると推定され、毎年約200万人の新患が診断されている。2種類のAMD—滲出型と非滲出型がある。滲出型AMDは、網膜の後の異常な血管が黄斑の下で増殖を開始するときに発生する。このような新たな血管はきわめて脆弱性の傾向があり、血液および体液が漏出することが多い。血液および体液は眼の後部の正常な位置から黄斑を上昇させる。黄斑への損傷は迅速に発生し、中心視の消失が急速に起こり得る。これに対して、非滲出型AMDは黄斑における光感知細胞がゆっくりと崩壊するときに発生し、影響を受けた眼の中央視が徐々にぼやける。中央視は徐々に失われる。この疾患では、血管内皮成長因子（VEGF）が主要な成長因子であり、新しい血管の成長を促進する。現在、網膜色素上皮（RPE）細胞が栄養不足から萎縮を開始するときに（すなわち虚血）、VEGFはアップレギュレートされて、新たな血管が生成されると考えられている。また血管が正しく生成されず、漏出が生じる。この漏出は黄斑の瘢痕形成と、最終的に中央視の喪失を引き起こす。この血管新生プロセスを予防または抑制するために、患者には抗血管新生剤が投与される。大半の症例で、薬物は眼球の硝子体に注射され、次に血管が増殖する網膜下腔中へ通過する。これらの薬物はムカゲン・スクアラミンラクテート、コンプレスタチン4プロドラ

ッグ、およびアバスチンを含む。

【0018】

本発明のシーラントおよび方法は、シーリング注射部位の創傷に有用であるはずである。多様な可能性の中で、注射を投与して、次にシーラントを注射部位に適用することが可能であるか、あるいはシーラントを適用して、次にシーラントを通じて注射を投与することが可能である。

【0019】

架橋ポリアルキレンイミンの治療的使用

今日までに、ポリアルキレンイミン (PAI) は主に遺伝子導入剤として使用され、成功は限定されている。一般に、大型の PAI (分子量 25,000 以上) は複合体を形成して、ポリ核酸と縮合するのにより効率的であるが、その関連毒性は分子量の増加と共に上昇することも報告されている。この毒性を低下させる方法として、ポリアルキレングリコール (PAG)、たとえばモノメトキシポリエチレングリコールを、ポリ核酸との縮合の前に、インビトロで PAI にグラフトさせた。いくつかの場合で、PAI は希釈溶液中で 2 官能性活性化 PEG と化合して、PAI および PAG の直鎖ブロックコポリマーを生成するか、乳化重合プロセスで小型の PAI/PAG ミクロスフェアを生成している。どちらの場合でも、遺伝子導入のためにポリ核酸と縮合する目的で、PAI/PAG ブロックコポリマーはインビトロで合成される。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0020】

【非特許文献 1】Bruce ら、Br. J. Surg. 88:1157-1168 (2001)

【非特許文献 2】J. Laryngology and Otolology 1992, 106, 356-57

【非特許文献 3】Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. 1992, 6, 52-54

【非特許文献 4】Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1988, 22, 946-52

【非特許文献 5】Blood Reviews 1991, 5, 240-44

【非特許文献 6】Neurosurgery 2003, 53, 1189-1199

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0021】

要旨

本発明の一態様は、接着防止バリアを形成するマスキング材料と、被覆材料とで構成される 2 成分系を使用する、患者組織の欠陥、創傷、または空隙を包帯、被覆またはブリッジする方法に関するものである。ある実施形態において、被覆材料はインサイチュー重合シーラントを含む。ある実施形態において、インサイチュー重合シーラントは、健常組織に結合するが、マスキング材料の下領域には付着しないままであるハイドロゲルである。ある実施形態において、マスキング材料もハイドロゲルである。ある実施形態において、正常な生物学的プロセスはマスキング材料を溶解させて、欠陥、創傷または空隙の上に重合シーラントの保護カバーを残す。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図 1】本発明の 2 成分系の一実施形態を示す。

【図 2】PEI 化学作用の一般的な描写を示すスキームである。

【図 3】ウレイド、尿素およびアセトアセトキシ部分を示す。

【図 4】ポリアミンにおける遊離アミンの部分中和を示すスキームを示す。

【図 5】アクリルアミドおよびアクリル酸の重合、および続いての修飾を示すスキームを

示す。

【図 6】複動型シングル・バレル・シリンジを示す。

【図 7】ダブル・バレル・シリンジを示す。

【図 8】ハイドロゲルを形成するために求電子基担持ポリアルキレングリコールと反応し得るポリアミンを示す。

【図 9】ハイドロゲルを形成するために求電子基担持ポリアルキレングリコールと反応し得るポリアルキレンイミンを示す。

【図 10】ハイドロゲルを形成するために求電子基担持ポリアルキレングリコールと反応し得るポリアミンを示す。

【図 11】ハイドロゲルを形成するために求核基担持ポリアルキレンイミンと反応し得る活性化ポリエチレングリコールを示し、変数 w は約 5 ～ 約 200 の範囲の整数である。

【図 12】ハイドロゲルを形成するために求核基担持ポリアルキレンイミンと反応し得る活性化ポリエチレングリコールを示し、変数 w は約 5 ～ 約 200 の範囲の整数である。

【図 13】ハイドロゲルを形成するために求核基担持ポリアルキレングリコール、たとえば $\text{PEG}-(\text{NH}_2)_2$ と反応し得る活性化ポリアルキレンイミンを示し、変数 x 、 y 、および z はそれぞれ約 2 ～ 約 200 の範囲の整数を表す。

【図 14】ハイドロゲルを形成するために求電子基担持ポリアルキレンイミンと反応し得る求核基担持ポリエチレングリコールを示し、変数 w は約 5 ～ 約 200 の範囲の整数である。

【図 15】ハイドロゲルを形成するために求電子基担持ポリアルキレンイミンと反応し得る求核基担持ポリエチレングリコールを示し、変数 w は約 5 ～ 約 200 の範囲の整数である。

【図 16】光重合処置で使用するためのアクリレート基を含有するポリアルキレンイミンを示す。

【図 17】光重合処置で使用するためのメタクリレート基を含有するポリアルキレンイミンを示す。

【図 18】[A] コアとして DAB (ジアミノブタン) を持つ第 1 世代 PPI デンドリマーの、ポリアルキレンイミン G1-DAB-PPI ；および [B] コアとして DAB (ジアミノブタン) を持つ第 2 世代 PPI デンドリマーの、ポリアルキレンイミン G2-DAB-PPI を示す。

【図 19】各種のハイドロゲルを生成するのに使用された各種の PAI および活性化 PAG の組合せ (または誘導体化 PAG の組合せ) を表に示す。表では、以下の省略形を使用した：ポリプロピレングリコール (PPG)；ポリエチレングリコール (PEG)；アミノサクシンイミジルグルタレート (ASG)；サクシンイミジルプロピオン酸 (SPA)；サクシンイミジルグルタレート (SG)；サクシンイミジル α -メチルブタン酸 (SMB)；サクシンイミジ 3-メチルグルタレート (S3MG)；サクシンイミジ 3, 3-ジメチルグルタレート (S3, 3DMG)；ポリエチレンイミン (PEI)；ジアミノブタンコアを持つ第 1 世代ポリプロピレンイミンデンドリマー [G1-PPI (DAB)]。

【発明を実施するための形態】

【0023】

詳細な説明

注目すべきことに、患者の組織の下にある欠陥、創傷または空隙に接着しないポリマーマスキング材料が発明されてきた。ある実施形態において、ポリマーマスキング材料は欠陥、創傷または空隙に配置され、重合してフィルムを形成する混合物の適用が続く。ある実施形態において、重合してフィルムを形成する前記混合物はスプレーとして適用される。

【0024】

ある実施形態において、マスキング材料は患者の組織の欠陥、創傷または空隙に適用されて、場合により健常 (非創傷) 組織上に延伸して欠陥、創傷または空隙が完全に被覆され得る。加えて、マスキング材料は場合により描出剤に含浸されるので、マスキング剤が

どれだけの領域を被覆したかを判定することが可能である。ある実施形態において、マスキング材料の適用後にインサイチュー重合シーラントを適用して創傷部位周囲の領域を被覆し、マスキング材料が被覆されて、非創傷組織が被覆されるようにする。ある実施形態において、インサイチュー重合シーラントは、健常組織に結合するが、マスキング材料の下領域には接着しないハイドロゲルである。ある実施形態において、正常な生物学的プロセスはマスキング材料を分解および／または吸収ならびに排出して、創傷部位の上に重合シーラントの保護カバーを残す。インサイチュー重合シーラントの分解速度は、下にある組織の治癒速度に好適であるように調整され得る。

【0025】

本発明のマスキングおよび被覆組成物の使用により形成された包帯は、多種多様の欠陥、創傷、および空隙をシールするために適用可能である。たとえば本発明の組成物は、眼科用途、心臓血管手術、尿路手術（腎切開閉鎖、尿道修復、尿道下裂修復）、肺手術（実質および気管支漏出のシール、気管支瘻修復、持続性空気漏れ修復）、消化管および胃手術（耳下腺皮膚瘻、気管喉頭瘻、消化性潰瘍修復）、関節手術（軟骨修復、半月板修復）、心臓手術（心室破裂修復）、脳手術（硬膜欠陥修復）、耳手術（鼓膜穿孔）、歯槽骨炎（「ドライソケット」）および関連術後口腔適応症ならびに術後ドレナージ減少（乳房切除、補助切開）に使用され得る。

【0026】

さらに、本発明のマスキングおよび被覆組成物は、創傷を閉鎖または固定するために縫合糸またはステープルと共に使用できる。これらの創傷は、外傷、手術処置、感染、または健康状態によって引き起こされた創傷を含む。本方式で使用されるとき、被覆組成物は液体または空気に対して漏れ防止バリアを与え得る。

【0027】

ある実施形態において、本明細書に記載する組成物および方法は、神経手術、たとえば硬膜閉鎖に有用であり得る。特に、いくつかのインサイチュー重合系は硬膜欠陥にスプレーされ得るが、これらの材料は下にある軟膜または皮質（脳）に接着することがある。しかし、これらの下にある構造物上での接着防止バリアの使用によって望ましくない接着が予防され、それによりインサイチュー重合フィルムが欠陥上で露出した硬膜と接触して形成されて、高速形成防水シールが生成される。

【0028】

ある実施形態において、生体適合性液体または溶液がマスキング材料剤として使用され、ブラシまたはスプレー適用によって影響を受ける領域に適用される。使用に好適なマスキング材料の例は、PVA溶液、PEG溶液、水溶性潤滑剤、ヒアルロン酸、またはそれらの組合せを含む材料を含む。ある実施形態において、過剰なスプレーまたは過剰なマスキング材料を回避するために、創傷部位に配置されたときに創傷部位のみが露出されるが、残りの外科部位が被覆されたままであるように、滅菌材料のシートを切断することが可能である。次にマスキング材料を所望の領域に適用することが可能である。このバリアの除去後に、被覆材料（たとえばハイドロゲル）を包囲する領域には不純物がないであろう。

【0029】

ある実施形態において、インサイチュー重合ポリマー系は、より耐久性の高い被覆材料（たとえばハイドロゲル）の適用後に迅速に分解／溶解するであろうマスキング材料として使用され得る。このような実施形態において、PEG-サクシンイミジルサクシネートベースのハイドロゲルまたはPEG-サクシンイミジルグルタレートベースのハイドロゲルはマスキング材料として使用され得る。両方の例において、PEGベースポリマーには少なくとも2つの活性エステルが存在し、PEGベースポリマーは、PEGの活性化エステルと反応可能である少なくとも2個の求核基を持つ別の小型分子またはポリマー成分によって架橋され、成分の少なくとも1つは3個以上の反応性基を有さねばならない。このようなハイドロゲルの創傷部位への適用は、急速分解性マスキング材料ゲルが創傷部位からの体液の流れを減少させて、したがって被覆材料のより良好な接着を可能にして、より

強力な包帯を生じさせるという点で、より耐久性の高い被覆材料の適用に関してより静的な状況をもたらすであろう。

【0030】

インサイチュー重合マスキング材料としてのPEGベースハイドロゲルの別のこのような実施形態において、PEGベースポリマーには少なくとも2つの活性エステルが存在し、PEGベースポリマーは、PEGの活性化エステルと反応可能である少なくとも3個の求核基を持つポリアルキレンイミンによって架橋される。

【0031】

インサイチュー重合マスキング材料としてのPEGベースハイドロゲルの別のこのような実施形態において、PEGベースポリマーには少なくとも2つの活性エステルが存在し、PEGベースポリマーは、PEGの活性化エステルと反応可能である少なくとも2個の求核基を持つ2級および3級アミンを含有する別の小型分子またはポリマー成分によって架橋され、成分の少なくとも1つは3個以上の反応性基を有さねばならない。

【0032】

ある例において、マスキング材料および／または被覆材料は、ポリアルキレンイミン含有ハイドロゲルである。ある実施形態において、ポリアルキレンイミンはポリエチレンイミンである。ポリエチレンイミンの架橋試薬による処理は、ポリエチレンイミンポリマーを重合させてシールを形成させる。ある例において、架橋試薬は反応性末端基を有するポリエチレングリコールである。ある例において、反応性末端基は、活性化エステル、たとえばN-ヒドロキシサクシンイミドエステルである。ある例において、反応性末端基はイソシアネートである。ある例において、ポリエチレンイミンは、ポリマーの周囲に結合したリジン、システイン、イソシステインまたは他の求核基を有する。ある例において、ポリエチレンイミンは、第2のポリマー、たとえば求核基を含有するポリエチレングリコールと混合される。ある例において、創傷または組織平面をシールするのに使用する組成物は、求電子基担持ポリアルキレンイミンを、求核基を含有する架橋試薬と反応させることによって形成する。ある例において、ポリアルキレンイミンの求電子基は、活性化エステル、たとえばN-ヒドロキシサクシンイミドエステルである。ある例において、創傷または組織平面をシールするのに使用する組成物は、光重合性基を担持するポリアルキレンイミンに紫外光または可視光を反応させることによって形成される。重要なことに、PEIまたはPEIの誘導体を含有する被覆材料として使用される組成物は、組織へ密接に接することが見出されている。ある例において、被覆材料は哺乳動物組織に付着する。

【0033】

ハイドロゲルドレッシング

ハイドロゲルドレッシングは、気体および水蒸気に対して半透性である。あるハイドロゲルドレッシングはポリウレタンを含有し得て、それゆえある程度まで閉塞特性を有することに注目されたい。しかしハイドロゲルの（他のドレッシングと区別されるような）独自の特徴の1つは、その内容物中の親水性ポリマーの存在による：形成されたアモルファスゲルは、湿潤および水和環境を維持する。

【0034】

ハイドロゲルは天然または合成ポリマーから産生可能である。天然ポリマーはたとえば、水素化ホウ素ナトリウムによって還元され、エピクロロヒドリンによって架橋されたデキストランを含む。他の天然ポリマーはたとえば、ケラチン誘導体、グルコアミノグリカンおよびコラーゲンを含む。ハイドロゲルの産生に使用され得る合成ポリマーはたとえば、ポリエチレンオキシドならびにヒドロキシル末端プロピレンおよびエチレンオキシドのブロックコポリマーを含む。使用され得る他の合成ポリマーは、ポリアクリルアミドおよびポリウレタンの複合体、ポリビニルアルコールおよびポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）を含む。

【0035】

さらに、本発明のハイドロゲルは、高い水含有量と組合された、親水性ポリマー、たとえばポリアルキレンイミン、カルボキシメチルセルロース（イントラサイトゲル（登録商

10

20

30

40

50

標)) またはポリエチレンオキシド (ビジロン (登録商標)) の 3 次元マトリクスで構成され得る。ある実施形態において、ハイドロゲル調製物はグリセリンおよび／またはペクチンも含み得る。ある実施形態において、ハイドロゲルはシート形状で、または延展型粘性ゲルとして入手され得る。

【0036】

本発明で使用され得る市販のハイドロゲルドレッシング例は、Aquaflo (登録商標) (Kendall)、アクアソープ (登録商標) (Deroyal)、Carrasyngel 創傷ドレッシング (登録商標) (Carrington Laboratories)、Curafil (登録商標) (Kendall)、Cutinova ゲル (登録商標) (Beiersdorf-Jobst)、Dermagran ハイドロゲル亜鉛-食塩水創傷ドレッシング (登録商標) (Derma Sciences)、デュオダーム ハイドロアクティブ (登録商標) (Convatec)、ハイドロソープ (登録商標) (Hartmann)、Hyfil 創傷ゲル (登録商標) (B. Braun Medical)、ハイパーゲル (登録商標) (Molnlycke Health Care)、Iamin 水和ゲル (登録商標) (Smith & Nephew)、マクロプロゲル (登録商標) (Brennen Medical)、MPM エクセルゲル (登録商標) (MPM Medical)、Purilon ゲル (登録商標) (Coloplast)、Sterigel (登録商標) (Seton Scholl) および Viglion (登録商標) (Bard Medical Division) を含むが、これに限定されない。

【0037】

ポリアルキレンイミンハイドロゲル

本発明の一態様において、マスキング材料、被覆材料、または両方はポリアルキレンイミンハイドロゲルである。これらのゲルは、ポリアルキレンイミン (PAI) を架橋剤、たとえば活性化ポリエチレングリコールと反応させることによって調製される。本発明のゲルは、各種の臨床治療、たとえば一般外科手術中に形成される切開または神経外科手術中の硬膜の創傷／切開に適している。本発明のポリアルキレンイミンゲルは、ゲルの 2 級および 3 級アミノ基が細胞付着および細胞内殖を促進し得る 2 級および 3 級アンモニウムカチオンに変換可能であるという利点をもたらす。ある例において、ポリエチレンイミン (PEI) の 2 級および 3 級アミンは、PEI を水溶液中に置くことによってアンモニウムカチオンに変換することが可能である。たとえば図 2 を参照。

【0038】

本発明のポリアルキレンイミン (PAI) ゲルは、優れた接着特性を有する。その優れた組織接着特性は 2 つの因子のためであり得る。第 1 に、PEI のカチオン性特性は、アニオン性組織基質との相互作用を、そしておそらくアニオン性組織基質内への浸透を促進する。Rep. Prog. Phys. 1998, 61, 1325-1365 を参照。カチオン相互作用は、PEI 主鎖の 2 級および 3 級アンモニウムカチオンを通じて、または架橋試薬と反応しなかった 1 級アミノ基を通じて発生することがある。第 2 に、PEI は分子 1 個につき多数の官能基を含有し、それゆえポリマー網目内の架橋性部位の数の増加を促進する。ポリマー網目内の架橋性部位の数の増加は、ハイドロゲルと組織表面との間に密集した相互貫入網目を与える。ハイドロゲル中の遊離アミノ基の数は、PEI の活性化 PEG に対する比を変化させることによって制御可能である。遊離アミノ基の数を制御する能力は、より高いパーセンテージの PEI を含有したハイドロゲルを使用する組織内殖実験でより大規模な細胞内殖が見られるため、重要である。

【0039】

接着の強化に加えて、ある例においては PEI の分子量が約 1,300 g/mol から約 2,000 g/mol に増加すると、得られたハイドロゲルの膨潤が減少することが見出されている。それゆえ PEI の分子量は、得られたハイドロゲルの膨潤効果を微調整するために調節され得る。

【0040】

多種多様の PAI 誘導体は本発明に適している。たとえば PAI のアミノ基は、脂肪酸

、低級アルキル、アルケニル、またはアルキニル基によって修飾され得る。さらに、アミノ基またはアミノ基の一部は、活性剤、医薬品、保存料、放射性同位体イオン、磁気検知イオン、抗体、医療用造影剤、着色料、染料、または他の描出剤を含有するために官能化され得る。ある例において、PEIの1級アミンの約1%～約70%は官能化される。PEI誘導体は、官能性誘導体、活性剤、医薬品、保存料、放射性同位体イオン、磁気検知イオン、抗体、着色料、染料、または他の描出剤を放出可能である加水分解および／または酵素分解性結合を含有し得る。あるいは、別の求核基、たとえばシステイン、イソシステイン、チオール、または他のこのような求核基をPEIに添加することが可能である。たとえばPEIは、すべての1級アミンがシステインによって修飾され、それゆえアミン、チオールまたはアミンおよびチオの両方を使用して架橋ゲル／網目を形成可能であるPEI誘導体を与えるように修飾することが可能である。ある例において、ウレイド、尿素、アセトアセトキシ、RGDペプチド、EDTA、または炭水化物基は、PEIの1個以上のアミノ基に結合され得る。代表的な炭水化物は、エリトロース、トレオース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、スクロース、ラクトースなどを含む。ウレイド基および尿素基がカチオン／アニオン相互作用によって接着を部分的に与えることが可能である。アセトアセトキシ基は、組織表面に金属錯体を生成することによって組織に接着し得る。図3を参照。

10

【0041】

ある例において、PEIは官能化されるので、1級アミノ($-NH_2$)基およびチオール($-SH$)基の両方が求電子基またはそれらの組合せ、たとえばアクリレート、サクシンイミジルエステル、マレイミド、エステル、またはアルデヒドと反応することが可能である。求電子基はポリ(アルキレンオキシド)(たとえばPEG、PPGまたはPEG-PPG)ポリマーに付着することが可能である。2個以上の求電子基が必要である。もちろん、得られたゲルの所望の物理的特性を得るために、PEI官能化度は変更され得る。ある例において、PEIの1級アミノ基の約1%のみが官能化される。他の例において、PEIの1級アミノ基の約5%～約25%が官能化される。他の例において、PEIの1級アミノ基の約25%～約50%が官能化される。他の例において、PEIの1級アミノ基の約99%が官能化される。ある例において、アミノ基の1個以上がエポキシドまたはアシル化剤と反応される。ある例において、図4に示すように、アミノ基の1個以上がイソシアネートと反応される。

20

30

【0042】

PEIの分子量は、架橋剤の添加によって形成されるゲルの物理的特性を微調整するために調節され得る。ある例において、PEIは約400 g/mol～約2,000,000 g/molの重量平均分子量を有する。ある例において、PEIは約400 g/mol～約1,000,000 g/molの重量平均分子量を有する。ある例において、PEIは約400 g/mol～約500,000 g/molの重量平均分子量を有する。ある例において、PEIは約400 g/mol～約100,000 g/molの重量平均分子量を有する。ある例において、PEIは約400 g/mol～約50,000 g/molの重量平均分子量を有する。ある例において、PEIは約400 g/mol～約10,000 g/molの重量平均分子量を有する。ある例において、PEIは約400 g/mol～約5,000 g/molの重量平均分子量を有する。ある例において、PEIは約400 g/mol～約2,000 g/molの重量平均分子量を有する。

40

【0043】

ある例において、ポリアルキレンイミンは約600～10,000ダルトンの重量平均分子量を有し、ポリアルキレングリコールは約500～約20,000ダルトンの重量平均分子量を有し、ポリアルキレンイミンのポリアルキレングリコールに対するモル比は約0.025:1～約0.4:1のモル範囲内である。ある例において、ハイドロゲルは約5～約30時間で平衡膨潤に達する。ある例において、ハイドロゲルは約18時間で平衡膨潤に達する。

50

【0044】

ある例において、上述のポリアルキレンイミン／ポリアルキレングリコールハイドロゲルは、活性剤、医薬品、保存料、放射性同位体イオン、磁気検知イオン、抗体、医療用造影剤、着色料、染料、または他の描出剤を非共有結合的に担持または含有するために使用または修飾され得る。

【0045】

多くの従来のシーラント系は、感知可能な治癒または組織内殖が生じる前にシーラント系が分解し得るために最適ではない。たとえば組織内殖は、シーラント適用後の1週間以内に開始することが多く、完全な組織内殖は非常に多孔性の系でのシーラント適用後28日以内に発生し得る。しかし多くの従来のシーラント系は、感知できる組織内殖が生じる前にハイドロゲルを分解させることが可能である分解性結合を含有する。これらの材料のみの使用は好都合ではないが、これらの材料はマスキング材料として使用され得る。したがって、ある例において、ポリアルキレンイミンハイドロゲルが被覆材料として使用されるとき、被覆物は少なくとも約7日間にわたって機械的強度を維持可能である。ある例において、本発明のポリアルキレンイミン・ハイドロゲル・シーラントは、少なくとも20日間にわたって機械的強度を維持する。この分解速度は、被覆材料を所定の位置に維持しながら、マスキング材料を分解させる。

【0046】

荷電種は組織内殖を促進するので、マスキング材料としてのポリアルキレンイミンは、それらが多数の荷電種の包含を可能にするために好都合である。荷電種は、生理学的条件下で未反応1級アミン、ならびに内部2級および3級アミンをアンモニウムカチオンに変換することによって生成される。下の表1は、18の1級アミンを有するポリマー系に基づいて各種の架橋剤に含有された1級、2級および3級アミンの数を示す。表1に示すように、トリリジン架橋剤は1級アミンおよびペンダントカルボキシレートのみを含有するが、PPI(DAB)-G1デンドリマーが9つの3級アミンの添加と共に、潜在的なカチオン電荷9単位を添加する。PEI₈₀₀は、PPI(DAB)-G1デンドリマーと比較して潜在的な荷電種14単位（すなわち155%多い電荷）を添加するが、PEI₂₀₀₀は、PEI₈₀₀よりも26%多い潜在的な荷電種を添加する。最後に、PEI₂₅₀₀₀は、2級および3級アミンの数の増加のために、PEI₂₀₀₀よりも24%多い潜在的な荷電種を添加する。2級および3級アミノ基の数はポリアルキレンイミンの分子量の増加と共に増加するので、本発明のポリアルキレンイミンハイドロゲルは、ハイドロゲルの組織内殖および分解特性に影響を及ぼすために、異なる分子量、それゆえ電荷密度の架橋剤を包含することによって微調整され得る。

【0047】

【表1】

表1

架橋剤	1級アミン	2級アミン	3級アミン
PEI ₂₅₀₀₀	18	22	14
PEI ₂₀₀₀	18	17	12
PEI ₈₀₀	18	14	9
PPI(DAB)-G1	18	0	9
トリリジン	4	0	0

再度、ポリアルキレンイミン・ハイドロゲル・シーラントがマスキング材料として使用

されるときに、従来のシーラント系に勝る利点をもたらすのは、ポリアルキレンイミン、特に誘導体化ポリアルキレンイミンが抗菌および抗微生物活性を有するはずであるからである。最近の報告は、ポリアルキレンイミンおよびその誘導体の両方が、哺乳動物細胞に対する活性はないものの、抗菌特性を有することを示している。Biotechnol. Bioeng. 2005, 90, 715-722; Biotechnol. Bioeng. 2003, 83, 168-172; Biotechnology Letters 2003, 25, 1661-1665; Biotechnol. Prog. 2002, 18, 1082-1086; Chem. Commun. 1999, 1585-1586; および Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2006, 103, 17667-17671を参照。それゆえ、ポリアルキレンイミンから調製したハイドロゲルは、患者の組織に適用されたときに感染の機会と闘い、感染の機会を抑制、予防または排除さえするのを促進し得る。カチオン基、特に4級アミンの存在はハイドロゲルの抗菌特性に影響し得るので、ある例において、PAIは1つ以上の4級アミンによって誘導体化され得る。ある例において、PAIは4つ以上の4級アミンによって誘導体化され得る。ある例において、PAIは10以上の4級アミンによって誘導体化され得る。カチオン基および疎水性側鎖の存在は組合されると、より良好な抗菌特性を与える傾向があるため、ある例において、PAIは1つ以上の4級アミンおよび1つ以上の脂肪酸、低級アルキル、アルケニル、またはアルキニル基によって誘導体化され得る。

【0048】

マスキング材料および被覆材料としてのポリアルキレンイミンハイドロゲルは、ポリアルキレンイミンのアミノ基が緩衝剤として作用可能であるというさらなる利点を与える。ハイドロゲルの調製中にpHを制御する能力は、あるpHが成分の架橋に最適であるために重要である。特に、架橋成分の混合物のpHは、架橋反応が起こる速度に影響を及ぼすことが可能である。ある例において、所望のpHは、架橋成分を含有する溶液に緩衝剤、たとえばホスフェート、カーボネート、ボラートなどを添加することによって達成可能である。しかし、架橋性成分としてポリアルキレンイミンを使用するとき、1級、2級、および3級アミンは緩衝剤として作用して、広範なpHにわたって多少の緩衝能力を与える。Bioorganic Chemistry 1994, 22, 318-327を参照。さらに、架橋成分が反応するとき、アミンのいくつかは溶液から除去され、それによりpHが低下する。短い固化時間はより高いpHを必要とすることがあるため、pHが混合後ただちにより生理学的なレベルまで低下するように、pHに影響を及ぼす架橋性成分を使用することが好都合である。ポリアルキレンイミンのこの緩衝特徴によって、ハイドロゲルを調製するのに時々使用される高いpHレベルを達成するための強力緩衝剤の必要がなくなる。特に、強力緩衝剤の添加は、このような緩衝剤がシーラント中に残存して患者の組織に炎症を引き起こしうるために、望ましくないことがある。

【0049】

マスキング／被覆材料としての使用に好適な他のアミン含有材料

本発明の方法は、他の種類のアミン含有マスキング材料および被覆材料にも適している。たとえば、アクリルアミドの重合と、続いてのアミド基のアミノ基への部分または完全変換は、ポリアミンを与える。同様に、アクリルアミドと別のモノマー性オレフィンとの共重合は、得られるポリアミンの特性を微調整するために使用され得る。同様に、アクリル酸の重合と、続いてのカルボン酸のアミノ基への部分もしくは完全変換、またはカルボン酸とアジリジンとの部分または完全反応はポリアミンを与えるであろう。加えて、アクリル酸とオレフィンとの共重合と、続いてのカルボン酸のアミノ含有部分への変換はポリアミンを与えるであろう。ある例において、ポリリジンまたはポリリジンコポリマーは本発明の方法で使用され得る。図5を参照。

【0050】

架橋剤

ある実施形態において、本発明のマスキング材料および被覆材料は、ポリアルキレンイミン、または他のアミン含有ポリマーを架橋剤と反応させることによって形成され得る。

多数の架橋剤が本発明に適している。ある例において、架橋剤は活性化ポリエチレングリコールである。活性化基は好ましくは求電子基である。たとえば、ある例において、ポリエチレングリコールはN-ヒドロキシサクシンイミド基をポリマーの各端に含有する。ある例において、サクシンイミドはスルホン酸部分によって官能化される。ある例において、ポリエチレングリコールはアルデヒドをポリエチレングリコールの各端に有する。ある例において、ポリエチレングリコールは3個以上の活性化基を備えた星状、樹状、または分枝ポリマーである。

【0051】

ある例において、ポリエチレングリコール架橋剤は2つ以上の異なる求電子基を含有する。異なる求電子基は同様のまたは異なる反応性を有し得る。異なる求電子基は、同様のまたは異なる分解速度を有する結合を与える。求電子基の選択は、ハイドロゲルを形成する架橋反応、接着特性、および形成されたハイドロゲルの分解速度に対する制御を可能にする。たとえば、ポリエチレングリコールの1端がSPAを含有し、別の端がSGを含有するように、ポリエチレングリコールを誘導体化できる。本例では、両方が活性化エステルであるが、2つの結合の分解速度は異なる。たとえば、PEG-SPAのみで調製したハイドロゲルは一般に37℃にて約4ヶ月超にわたって安定であるが、PEG-SGによって調製したハイドロゲルは約1週間未満にわたって安定であることが多い。特に、PEIおよび60:40のSPA:SG比を有するPEG-SPA/SGより調製した1つのハイドロゲルは約1週間で分解される。

【0052】

ある例において、2つ以上のポリエチレングリコール架橋剤が使用可能である。たとえばPEI/PEG-SPAおよびPEI/PEG-SGの混合物。異なる架橋剤は、同様のまたは異なる分解速度を有する結合を与え得て、それゆえ得られるハイドロゲルの特性が制御可能である。

【0053】

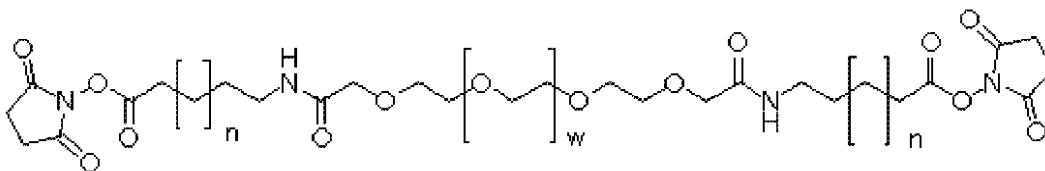
ある例において、ポリエチレングリコール架橋剤は疎水性部分を含有する。ある例において、アルキル基はポリエチレングリコールと架橋剤の末端求電子基との間に配置される。ある例において、アルキル基は約4～約30個の炭素原子を含有する。ある例において、アルキル基は約5～約15個の炭素原子を含有する。ある例において、疎水性部分はアリールまたはアラルキル基である。ある例において、アラルキル基のアルキル部分は5～10個の炭素原子を含有する。

【0054】

ある例において、ポリエチレングリコール架橋剤は、下の一般式(i)によって表され、式中、wは約5～10, 000の範囲内の整数であり、nは約5～約30の範囲の整数である。

【0055】

【化1】



(i)

ある例において、ポリエチレングリコール架橋剤は、下の一般式(ii)によって表され、式中、wは約5～10, 000の範囲内の整数であり、mは約1～約50の範囲の整数である。

【0056】

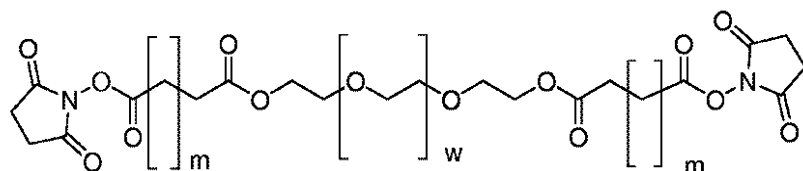
10

20

30

40

【化 2】



(ii)

ある例において、疎水性部分は発泡剤として使用され得る。ポリエチレングリコールと疎水性部分との間の結合は、エステル、アミド、カルバメート、カルボネート、尿素、ウレタンなどであり得る。

10

【0057】

本発明のさらなる実施形態は、樹状ポリマーを含む架橋ゲルを生成するための化学ペプチド連結反応の使用である。本反応において、アルデヒド、アルデヒド-酸またはアルデヒド-エステルはシステイン官能化ポリマーと反応して、ゲルまたは架橋網目を形成する。ある例において、樹状ポリマーは、小型分子の求電子基、たとえばアクリレート、サクシンイミジルエステル、マレイミド、エステルアルデヒド、またはアルデヒドと反応可能である求核基、たとえば1級アミノ基またはチオール基を有する。ある例において、樹状ポリマーは、セバシン酸の活性化ジエステルと反応可能である求核基を有する。

20

【0058】

発明の方法

本発明の一態様は、患者の組織の欠陥、創傷、または空隙を包帯、被覆、またはブリッジする方法であって：

欠陥、創傷、または空隙を第1の材料で被覆するステップと；

第1の材料を第2の材料で被覆するステップと；

を含み；

第1の材料によって被覆された領域は、欠陥、創傷、または空隙の領域と等しいか、その領域よりも大きく；第2の材料は第1の材料によって被覆された領域を被覆し；第2の材料によって被覆された領域は第1の材料によって被覆された領域よりも大きい；

30

方法に関する。

【0059】

ある実施形態において、本発明は、欠陥、創傷、または空隙が硬膜に位置する、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0060】

ある実施形態において、本発明は、欠陥、創傷、または空隙が硬膜にある、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0061】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が欠陥、創傷、または空隙上にブラシで適用される、上述の方法のいずれか1つに関する。

40

【0062】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が欠陥、創傷、または空隙上にスプレー適用される、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0063】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が欠陥、創傷、または空隙上にカニューレを介して適用される、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0064】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が生分解性である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0065】

50

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が第2の材料よりも実質的に速く分解、置換、または希釈される、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0066】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が約30分間で実質的に分解、置換、または希釈される、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0067】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が約2時間で実質的に分解、置換、または希釈される、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0068】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が約12時間で実質的に分解、置換、または希釈される、上述の方法のいずれか1つに関する。

10

【0069】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が約24時間で実質的に分解、置換、または希釈される、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0070】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料がポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、またはそれらのコポリマーである、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0071】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料がコラーゲン、ヒアルロン酸、アルブミン、セルロース、エラスチン、フィブリン、フィブロネクチン、ゼラチン、ヘパリン、ヘパリンサルフェート、ポリリジン、ポリ（ビニルアセテート）、ポリビニルピロリドン、ポリ（アクリル酸）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（プロピレングリコール）ーポリ（エチレングリコール）コポリマー、トリメチレンカーボネート、またはトリペプチド Arg-Gly-Asp を含むポリペプチドを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

20

【0072】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料がハイドロゲルである、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0073】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が前もって形成されたハイドロゲルである、上述の方法のいずれか1つに関する。

30

【0074】

ある実施形態において、本発明は、第1のポリアルキレンイミン含有ハイドロゲルである、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0075】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料がハイドロゲルであり；ハイドロゲルが直径約1ミクロン～約100ミクロンの範囲の孔を有する、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0076】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が薬剤、着色剤、着香剤、芳香剤、繊維添加剤、増粘剤または可塑剤を含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

40

【0077】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が少なくとも約 10^{-3} の滅菌保証レベルを有する、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0078】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が少なくとも約 10^{-4} の滅菌保証レベルを有する、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0079】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が少なくとも約 10^{-5} の滅菌保証レベルを有する、上述の方法のいずれか1つに関する。

50

【0080】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料が少なくとも約 10^{-6} の滅菌保証レベルを有する、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0081】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料が欠陥、創傷、または空隙上にブラシで適用される、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0082】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料が欠陥、創傷、または空隙上にスプレー適用される、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0083】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料が欠陥、創傷、または空隙上にカニューレを介して適用される、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0084】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料が生分解性である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0085】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料がハイドロゲルである、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0086】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料が前もって形成されたハイドロゲルである、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0087】

ある実施形態において、本発明は、第2のポリアルキレンイミン含有ハイドロゲルである、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0088】

ある実施形態において、本発明は、前記第2の材料がハイドロゲルであり；前記ハイドロゲルが直径約1ミクロン～約100ミクロンの範囲の孔を有する、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0089】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料が薬剤、着色剤、着香剤、芳香剤、繊維添加剤、増粘剤または可塑剤を含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0090】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料が少なくとも約 10^{-3} の滅菌保証レベルを有する、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0091】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料が少なくとも約 10^{-4} の滅菌保証レベルを有する、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0092】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料が少なくとも約 10^{-5} の滅菌保証レベルを有する、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0093】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料が少なくとも約 10^{-6} の滅菌保証レベルを有する、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0094】

ある実施形態において、本発明は、欠陥、創傷、または空隙のみが露出されるように、第1の材料を欠陥、創傷、または空隙上に配置する前に滅菌材料片を欠陥、創傷、または空隙の周囲に配置するステップをさらに含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0095】

ある実施形態において、本発明は、患者の創傷、空隙、または組織に溶解性ポリマーまたは無機塩を適用するステップをさらに含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

10

20

30

40

50

【0096】

ある実施形態において、本発明は、患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0097】

ある実施形態において、本発明は、患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む；メッシュがメチルメタクリレート、メルシレン（mersilene）、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（Dacron）（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン-ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0098】

ある実施形態において、本発明は、患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを当てるステップをさらに含む；メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0099】

ある実施形態において、本発明は、患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを当てるステップをさらに含む；メッシュが生分解性ポリマーを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0100】

ある実施形態において、本発明は、患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを当てるステップをさらに含む；メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0101】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料がメッシュを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0102】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料がメッシュを含み；メッシュがメチルメタクリレート、メルシレン、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン-ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0103】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料がメッシュを含み；メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0104】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料がメッシュを含み；メッシュが生分解性ポリマーを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0105】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料がメッシュを含み；メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0106】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料がメッシュを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0107】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料がメッシュを含み；メッシュがメチルメタクリレート、メルシレン、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン-ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0108】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料がメッシュを含み；メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

10

20

30

40

50

【0109】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料がメッシュを含み；メッシュが生分解性ポリマーを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0110】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料がメッシュを含み；メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0111】

ハイドロゲルを形成するための重合剤の使用

ある実施形態において、本発明は、第1の材料がハイドロゲルであり；欠陥、創傷、または空隙を第1の材料によって被覆するステップが；

10

第1の組成物を欠陥、創傷、または空隙に適用するステップと；

第2の組成物を欠陥、創傷、または空隙に適用するステップと；
を含み；

第1の時間量の後、第1の組成物の適用および第2の組成物の適用が第1の材料の形成をもたらす；

上述の方法のいずれか1つに関する。

【0112】

ある実施形態において、本発明は、第1の材料がハイドロゲルであり；欠陥、創傷、または空隙を第1の材料によって被覆するステップが；

20

プレハイドロゲル混合物を欠陥、創傷、または空隙に適用するステップ；
を含み；

前記プレハイドロゲル混合物が第1の組成物および第2の組成物を含み；第1の時間量の後、プレハイドロゲル混合物がゲル化して、それにより第1の材料を形成する；

上述の方法のいずれか1つに関する。

【0113】

ある実施形態において、本発明は：

第1の組成物および第2の組成物を合わせるステップと；

第2の時間量を待って、それによりプレハイドロゲル混合物を形成するステップと；

をさらに含む、上述の方法のいずれか1つに関する。

30

【0114】

ある実施形態において、本発明は、第2の材料がハイドロゲルであり；第1の材料を第2の材料で被覆するステップが；

第1の組成物を第1の材料上に適用するステップと；

第2の組成物を第1の材料上に適用するステップと；

を含み；

第1の時間量の後、第1の組成物の適用および第2の組成物の適用が第2の材料の形成をもたらす；

上述の方法のいずれか1つに関する。

【0115】

40

ある実施形態において、本発明は、第2の材料がハイドロゲルであり；第1の材料を第2の材料で被覆するステップが；

プレハイドロゲル混合物を第1の材料上に適用するステップ；

を含み；

前記プレハイドロゲル混合物が第1の組成物および第2の組成物を含み；第1の時間量の後、プレハイドロゲル混合物がゲル化して、それにより第2の材料を形成する；

上述の方法のいずれか1つに関する。

【0116】

ある実施形態において、本発明は：

第1の組成物および第2の組成物を合わせるステップと；

50

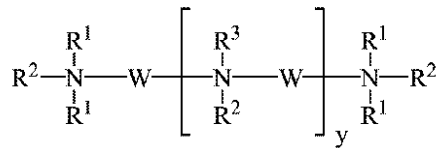
第 2 の時間量を待って、それによりプレハイドロゲル混合物を形成するステップと；
をさらに含む、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【 0 1 1 7 】

ある実施形態において、本発明は、第 1 の組成物が式 I a：

【 0 1 1 8 】

【 化 3 】



10

Ia

の化合物を含む、上述の方法のいずれか 1 つに関し、

式中、各出現で独立して、

W は、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

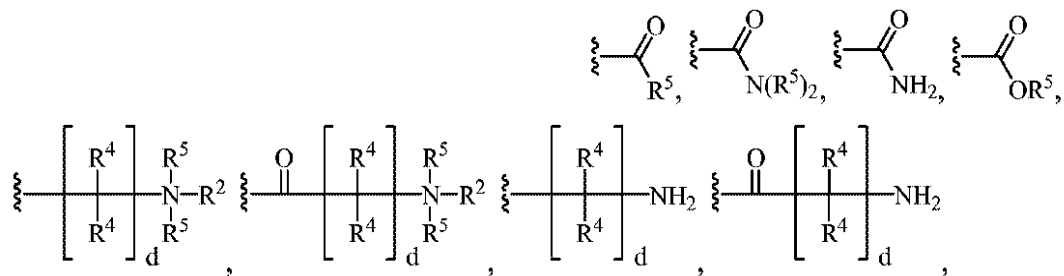
R は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

R¹ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【 0 1 1 9 】

【 化 4 】

20



【 0 1 2 0 】

30

[illegible]

40

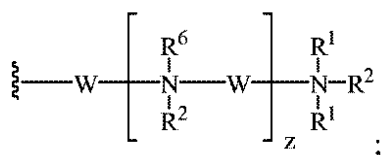
【 0 1 2 1 】

[illegible]

Yは、 $-CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ であり；

R³ は、水素、または

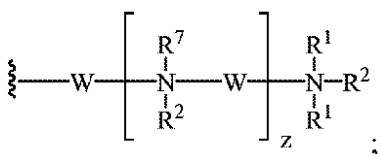
【化 7】



R⁴ は、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲンまたはアラルキルであり；

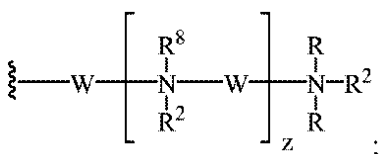
R⁶ は、水素、または

【化 8】



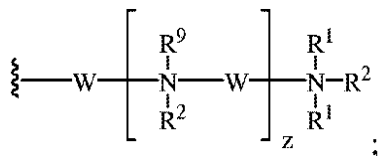
R⁷ は、水素、または

【化 9】



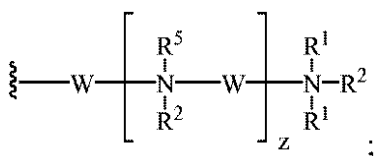
R⁸ は、水素、または

【化 1 0】



R⁹ は、水素、または

【化 1 1】



d は、 1 以上 10 以下の整数であり；

n は、1 以上 4 以下の整数であり；

y は、5 以上 40、000 以下の整数であり；

z は、0 以上 20、000 以下の整数であり；

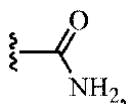
ただし、y および z の和は約 50、000 未満である。

【0127】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 5 % が水素、

【0128】

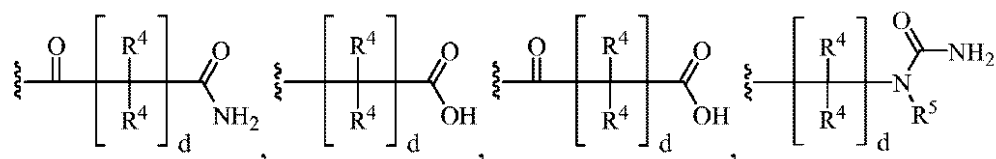
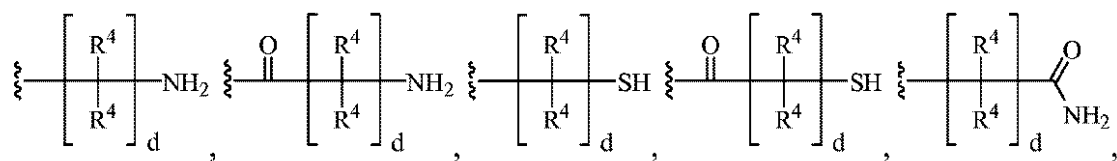
【化12】



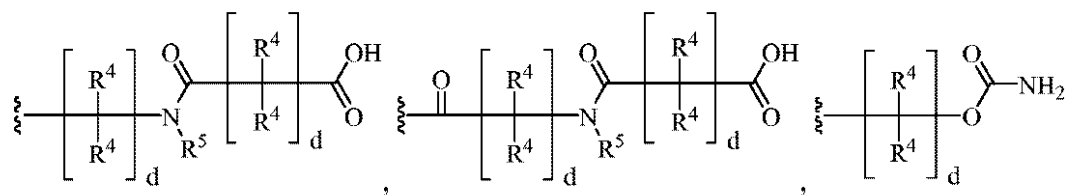
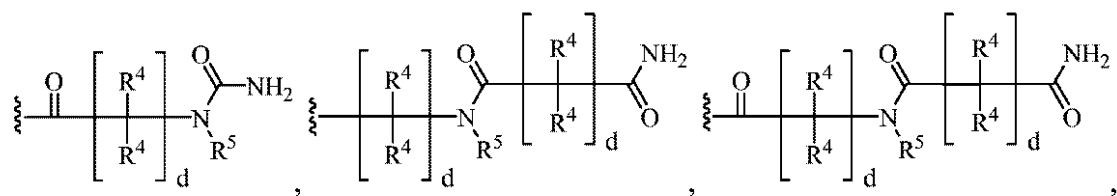
10

【0129】

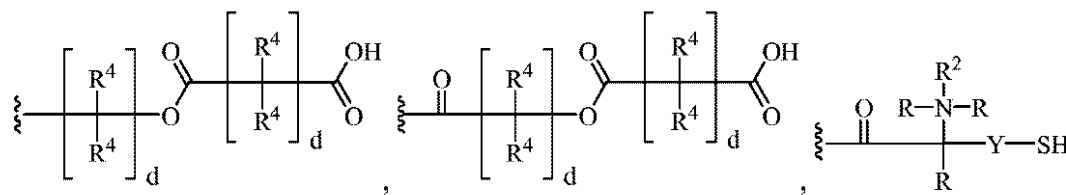
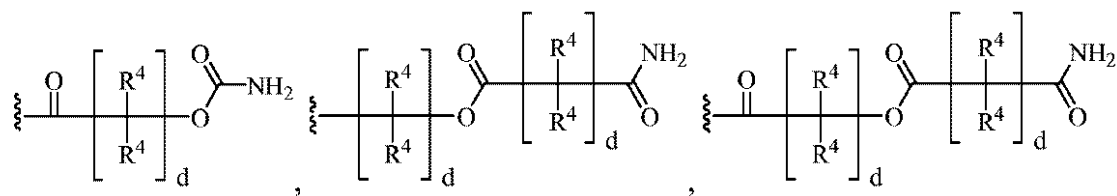
【化13】



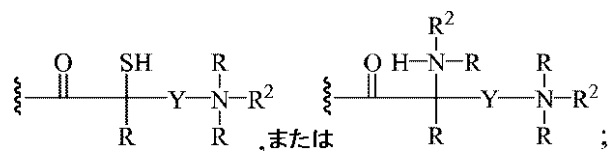
20



30



40



である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

50

【0130】

ある実施形態において、本発明は、Wが $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、または $CR_2CR_2CR_2-$ である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0131】

ある実施形態において、本発明は、Wが $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $CH_2CH_2CH_2-$ である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0132】

ある実施形態において、本発明は、Wが $-CH_2CH_2-$ である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0133】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約50%が水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0134】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約70%が水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0135】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約90%が水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0136】

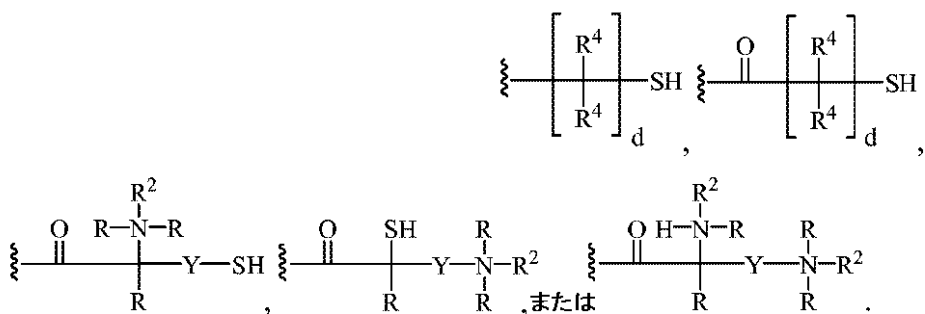
ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約95%が水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0137】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 が

【0138】

【化14】



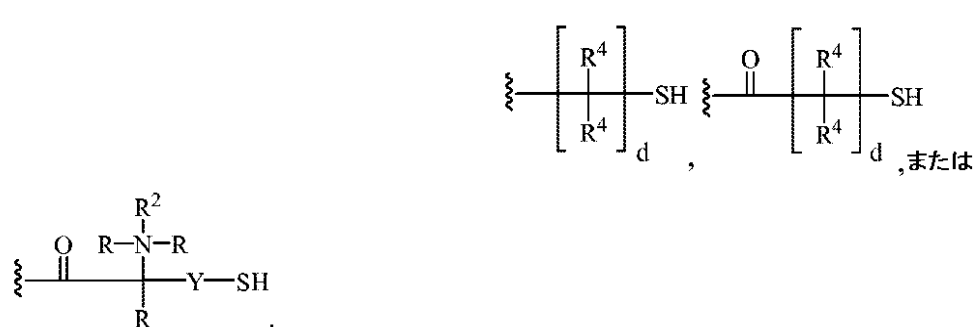
である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0139】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 が

【0140】

【化15】



である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0141】

ある実施形態において、本発明は、Rが水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0142】

ある実施形態において、本発明は、R²が電子対である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0143】

ある実施形態において、本発明は、R⁶が水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0144】

ある実施形態において、本発明は、R⁷が水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

10

【0145】

ある実施形態において、本発明は、R⁸が水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0146】

ある実施形態において、本発明は、R⁹が水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0147】

ある実施形態において、本発明は、dが1以上8以下である、上述の方法のいずれか1つに関する。

20

【0148】

ある実施形態において、本発明は、nが1または2である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0149】

ある実施形態において、本発明は、yおよびzの和が約50～約200の整数である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0150】

ある実施形態において、本発明は、前記式Iaの化合物が

$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$

または $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ である、上述の方法のいずれか1つに関する。

30

【0151】

ある実施形態において、本発明は、前記式Iaの化合物が約600ダルトン～約10,000ダルトンの重量平均分子量を有する、上述の方法のいずれか1つに関する。

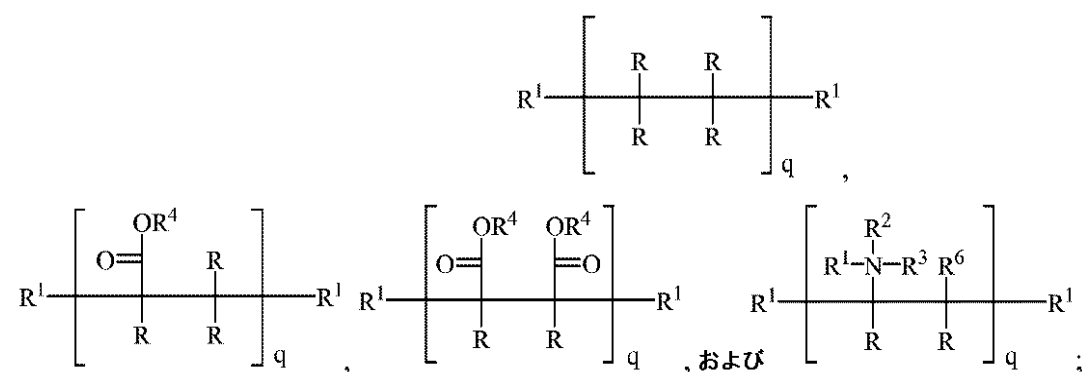
【0152】

ある実施形態において、本発明は、第1の組成物が

【0153】

【化16】

40



から成る群より選択される式Ibの化合物を含む、上述の方法のいずれか1つに関し；

式中、各出現で独立して、

50

R は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

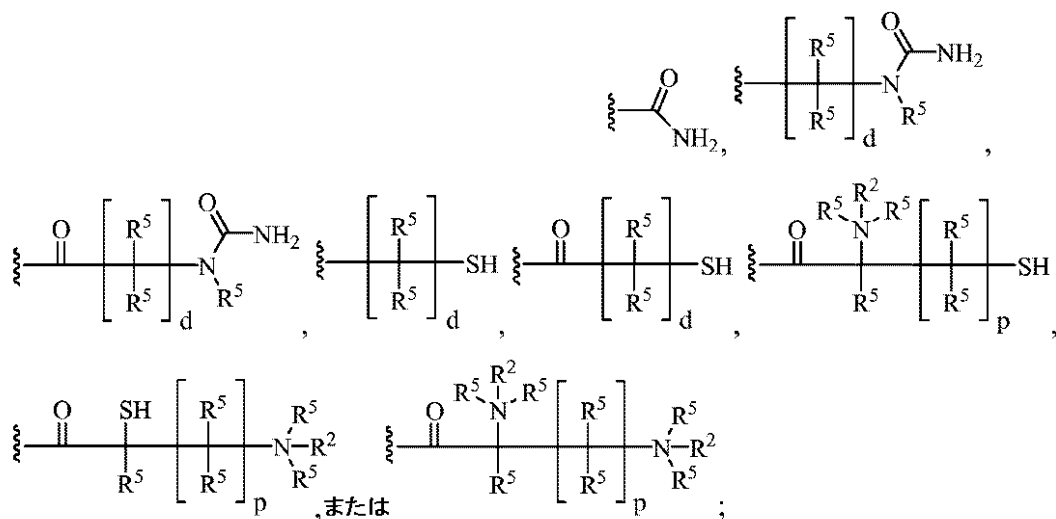
R¹ は、水素、アルキル、または重合阻害剤であり；

R² が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R² が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し；

R³ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、

【0154】

【化17】



10

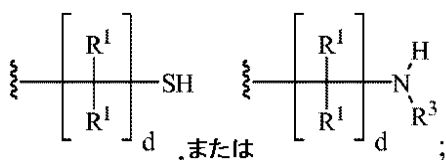
20

であり；

R⁴ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【0155】

【化18】



30

であり；

R⁵ は、水素、またはアルキルであり；

R⁶ は、水素、アルキル、アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、または $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ であり；

d は、1 以上 8 以下の整数であり；

p は、1 以上 5 以下の整数であり；

q は、50 以上 100,000 以下の整数である。

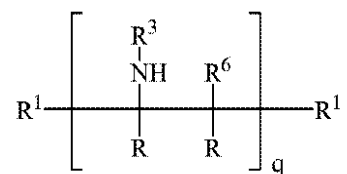
【0156】

ある実施形態において、本発明は、式 I b の化合物が

40

【0157】

【化19】



である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

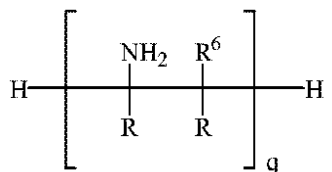
【0158】

50

ある実施形態において、本発明は、式 I b の化合物が

【0159】

【化20】



である、上述の方法のいずれか1つに関する。

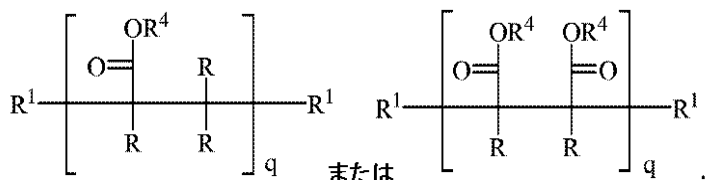
【0160】

10

ある実施形態において、本発明は、式 I b の化合物が

【0161】

【化21】



である、上述の方法のいずれか1つに関する。

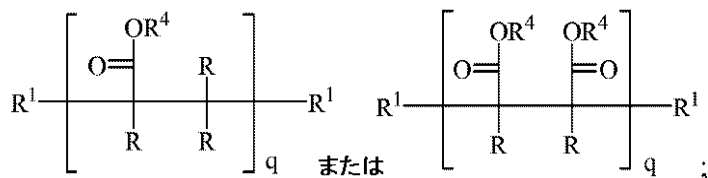
20

【0162】

ある実施形態において、本発明は、式 I b の化合物が

【0163】

【化22】



30

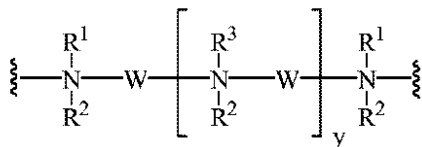
であり； R^4 が $-(\text{CH}_2)_d\text{NH}_2$ である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0164】

ある実施形態において、本発明は、第1の組成物が式 I e：

【0165】

【化23】



Ie

40

によって表される1つ以上のモノマー単位を有するポリマーを含む、上述の方法のいずれか1つに関し：

式中、各出現で独立して、

Wは、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

Rは、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、または*i*-プロピルであり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【0166】

50

$\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^5 \end{array} \text{---} \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^5 \end{array} \text{---} \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$,
 $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{SR}^5 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{SR}^5 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{SH} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{SH} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}^5 \end{array} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$,
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}^5 \end{array} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{N}(\text{R}^5)_2 \end{array} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{N}(\text{R}^5)_2 \end{array} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_d \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{NH}_2 \end{array} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$,

10

【 0 1 6 7 】

10



30

40

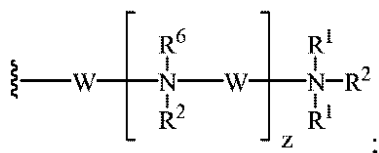
【 0 1 6 8 】

[illegible]

Yは、 $-CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ であり；

R³ は、水素、または

【化 2 7】



であり；

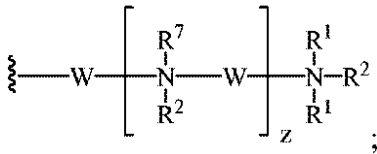
R⁴ は、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはアラルキルであり；

R⁵ は、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルであり；

R⁶ は、水素、または

【0170】

【化28】



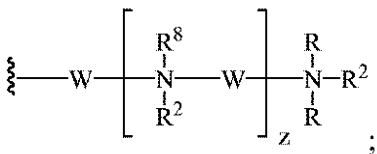
10

であり；

R⁷ は、水素、または

【0171】

【化29】



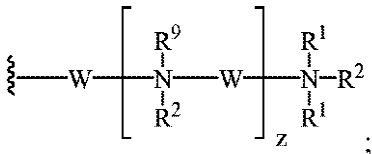
20

であり；

R⁸ は、水素、または

【0172】

【化30】



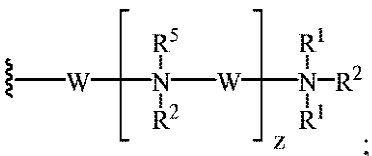
30

であり；

R⁹ は、水素、または

【0173】

【化31】



40

であり；

d は、1 以上 10 以下の整数であり；

n は、1 以上 4 以下の整数であり；

y は、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

z は、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

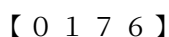
ただし、y および z の和は約 50, 000 未満である。

【0174】

ある実施形態において、本発明は、R¹ の少なくとも約 5 % が水素、

【0175】

10



20



【 0 1 7 7 】

【 0 1 7 8 】

【 0 1 7 9 】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約50%が水素である、上述の方 50

法のいずれか 1 つに関する。

【0180】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 70 % が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0181】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 90 % が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0182】

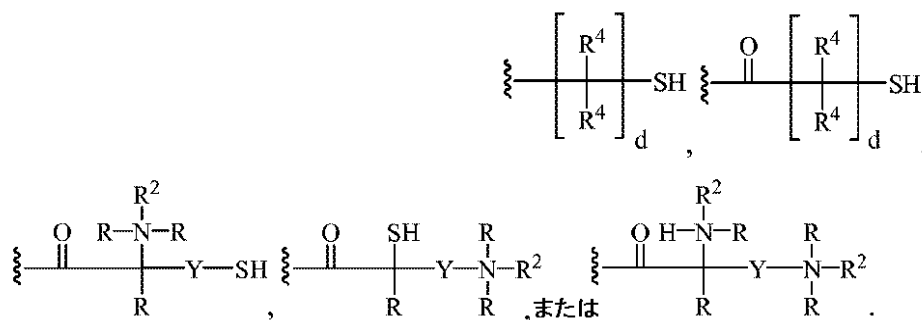
ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 95 % が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0183】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 が

【0184】

【化 3 4】



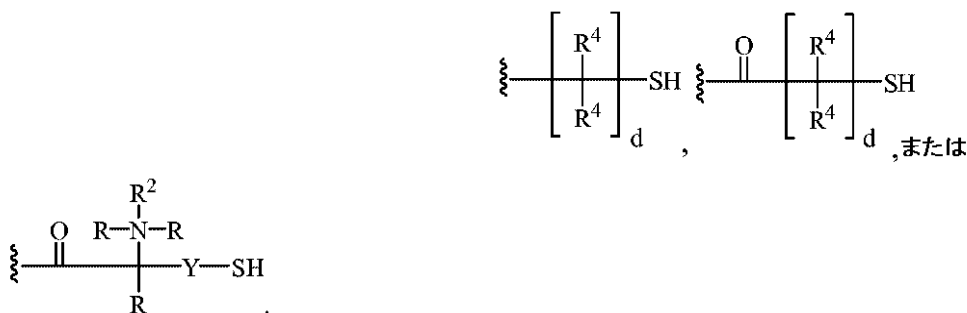
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0185】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 が

【0186】

【化 3 5】



である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0187】

ある実施形態において、本発明は、 R が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0188】

ある実施形態において、本発明は、 R^2 が電子対である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0189】

ある実施形態において、本発明は、 R^6 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0190】

ある実施形態において、本発明は、 R^7 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

する。

【0191】

ある実施形態において、本発明は、 R^8 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0192】

ある実施形態において、本発明は、 R^9 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0193】

ある実施形態において、本発明は、 d が 1 以上 8 以下である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

10

【0194】

ある実施形態において、本発明は、 n が 1 または 2 である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0195】

ある実施形態において、本発明は、 y および z が約 50 ～ 約 200 の整数である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

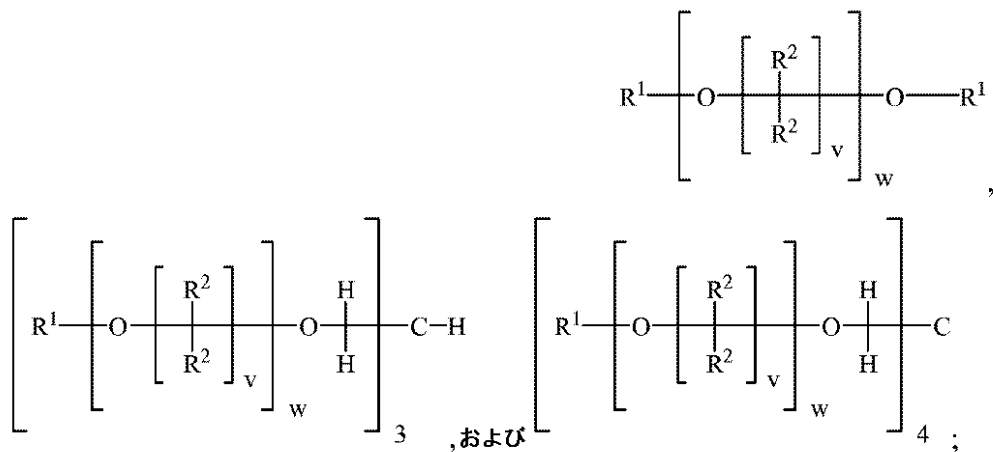
【0196】

ある実施形態において、本発明は、第 1 の組成物が

【0197】

【化 36】

20



30

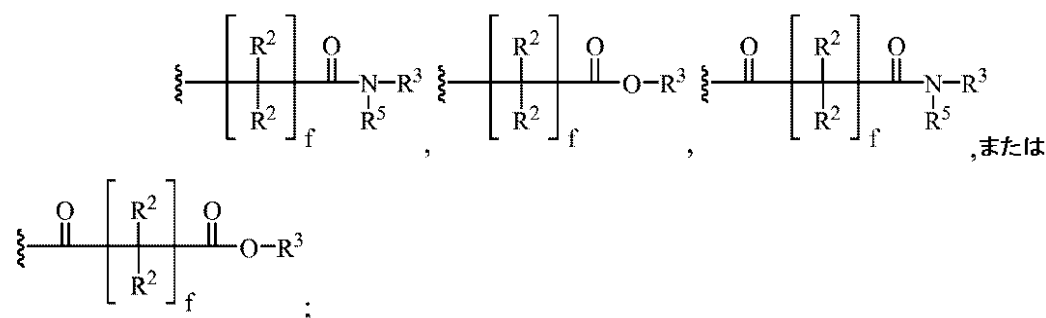
から成る群より選択される式 I V の化合物を含む、上述の方法のいずれか 1 つに関し；

式中、各出現で独立して、

R^1 は、

【0198】

【化 37】



40

であり；

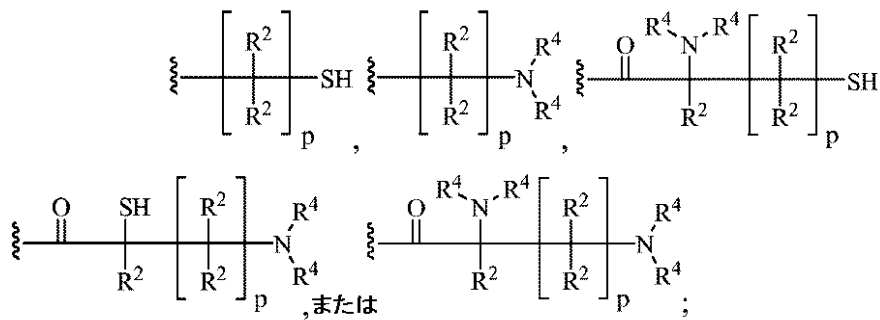
R^2 は、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R^3 は、

50

【0199】

【化38】



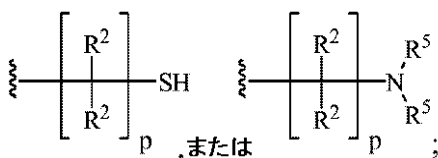
10

であり；

 R^4 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【0200】

【化39】



20

であり；

 R^5 は、水素、アルキル、またはアラルキルであり； f は、1以上25以下の整数であり； k は、1以上25以下の整数であり； p は、1以上5以下の整数であり； v は、2以上4以下の整数であり； w は、5以上1,000以下の整数である。

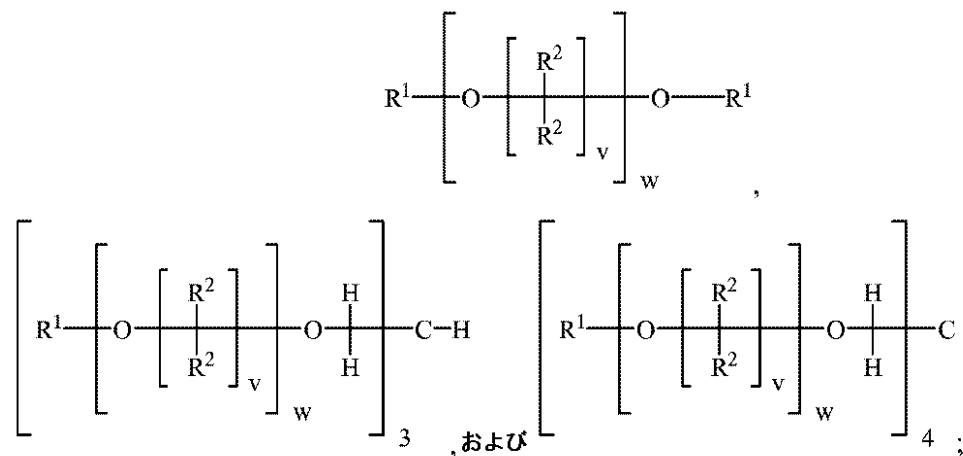
【0201】

ある実施形態において、本発明は、第2の組成物が R^1 （アルキルジラジカル）— R^1 、
 R^1 （ヘテロアルキルジラジカル）— R^1 、

30

【0202】

【化40】



40

から成る群より選択される式 I I I の化合物を含む、上述の方法のいずれか1つに関し；

式中、各出現で独立して、

 R^1 は、

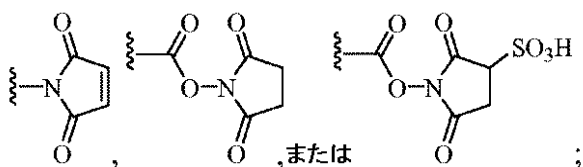
【0203】

$$\begin{aligned} & \left[\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_f \text{---R}^3, \quad \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_k \text{---R}^3, \quad \left[\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_f \text{---R}^4, \quad \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_k \text{---R}^4, \\ & \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_f \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \end{array} \left[\text{A}^4 \right]_t \text{---R}^3, \quad \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_f \text{---} \text{O} \left[\text{A}^4 \right]_t \text{---R}^3, \quad \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array} \right] \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \end{array} \text{A}^1 \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \end{array} \text{N}=\text{C}=\text{O}, \\ & \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array} \right] \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \end{array} \text{A}^1 \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array} \text{---} \text{A}^2 \text{---R}^9, \quad \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array} \right] \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \end{array} \text{A}^1 \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array} \text{---} \text{A}^2 \text{---R}^9, \\ & \text{または} \quad \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array} \right] \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \end{array} \text{A}^1 \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^5 \\ | \\ \text{R}^6 \end{array} \text{---} \text{A}^2 \text{---R}^9; \end{aligned}$$

10

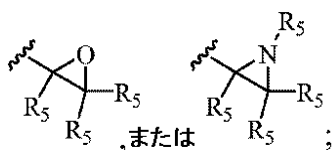
【化 4 2】

20



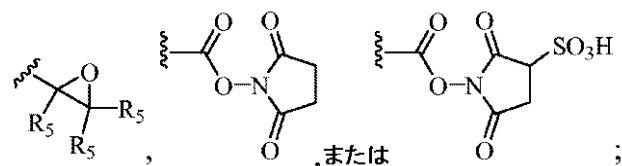
【化 4 3】

30



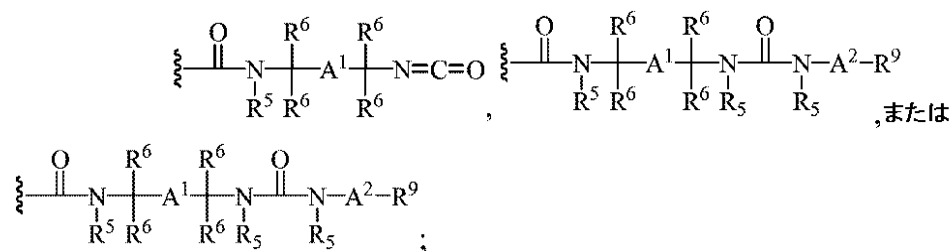
【化 4 4】

40



【 0 2 0 7 】

【化 4 5】

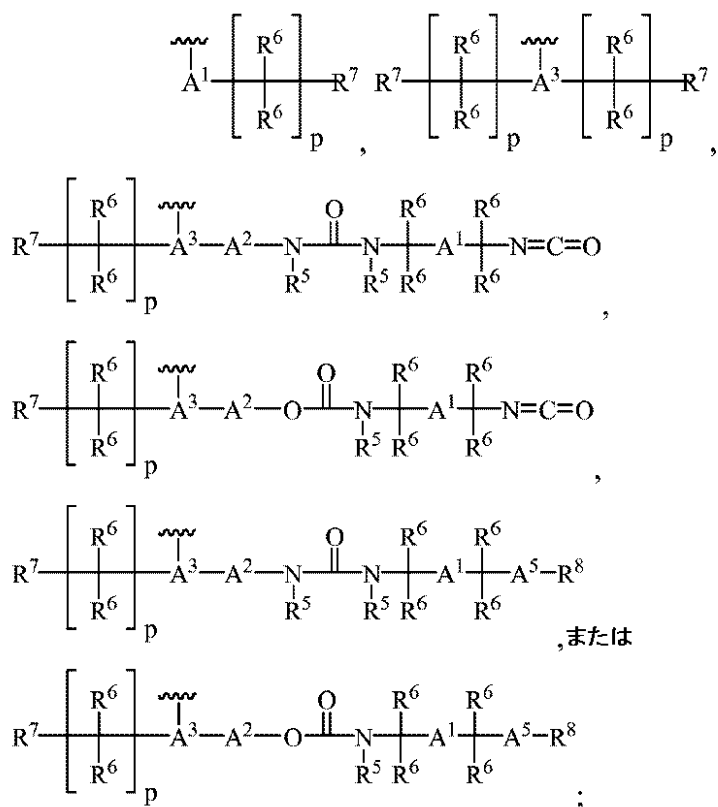


であり；

R⁹ は、

【0208】

【化 4 6】



であり；

A¹ は、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、ヘテロシクロアルキルジラジカル、アルケニルジラジカル、アルキニルジラジカル、アリールジラジカル、ヘテロアリールジラジカル、アラルキルジラジカル、またはヘテロアラルキルジラジカルであり；

A² は、結合、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、ヘテロシクロアルキルジラジカル、アルケニルジラジカル、アルキニルジラジカル、アリールジラジカル、ヘテロアリールジラジカル、アラルキルジラジカル、またはヘテロアラルキルジラジカルであり；

A³ は、アルキルトリラジカル、ヘテロアルキルトリラジカル、シクロアルキルトリラジカル、ヘテロシクロアルキルトリラジカル、アルケニルトリラジカル、アリールトリラジカル、ヘテロアリールトリラジカル、アラルキルトリラジカル、またはヘテロアラルキルトリラジカルであり；

A⁴ は、アルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、アリールジラジカル、またはアラルキルジラジカルであり；

A⁵ は、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、または

10

20

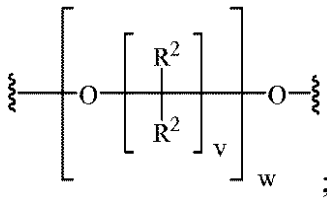
30

40

50

【 0 2 0 9 】

【 化 4 7 】



であり；

f は、1 以上 2 5 以下の整数であり；

10

k は、1 以上 2 5 以下の整数であり；

p は、0 以上 5 以下の整数であり；

t は、1 以上 4 以下の整数であり；

v は、2 以上 4 以下の整数であり；

w は、5 以上 1, 0 0 0 以下の整数である。

【 0 2 1 0 】

ある実施形態において、本発明は、w が約 5 0 ～約 2 5 0 の範囲内の整数である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【 0 2 1 1 】

ある実施形態において、本発明は、w が約 6 0 ～約 9 0 の範囲内の整数である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

20

【 0 2 1 2 】

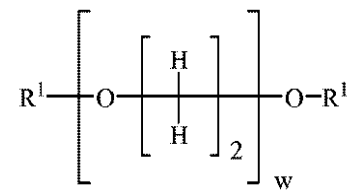
ある実施形態において、本発明は、w が約 1 5 ～約 9 0 の範囲内の整数である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【 0 2 1 3 】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【 0 2 1 4 】

【 化 4 8 】



30

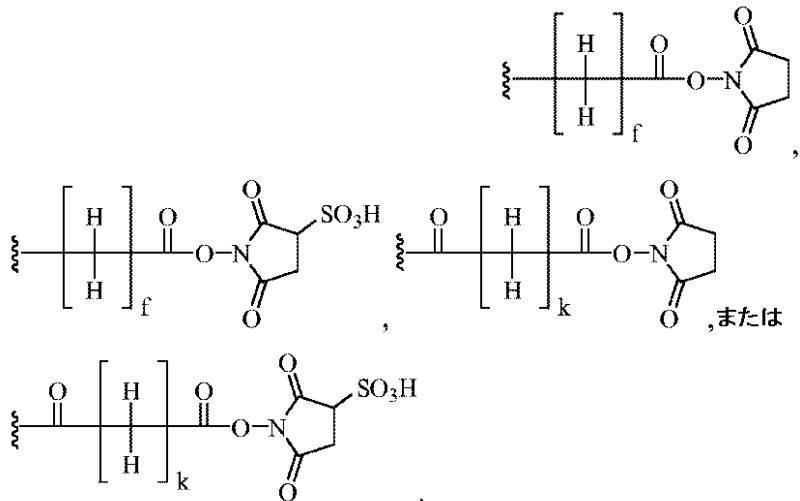
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【 0 2 1 5 】

ある実施形態において、本発明は、R¹ が

【 0 2 1 6 】

【化 4 9】



10

である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

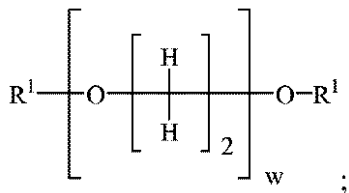
【 0 2 1 7】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【 0 2 1 8】

【化 5 0】

20

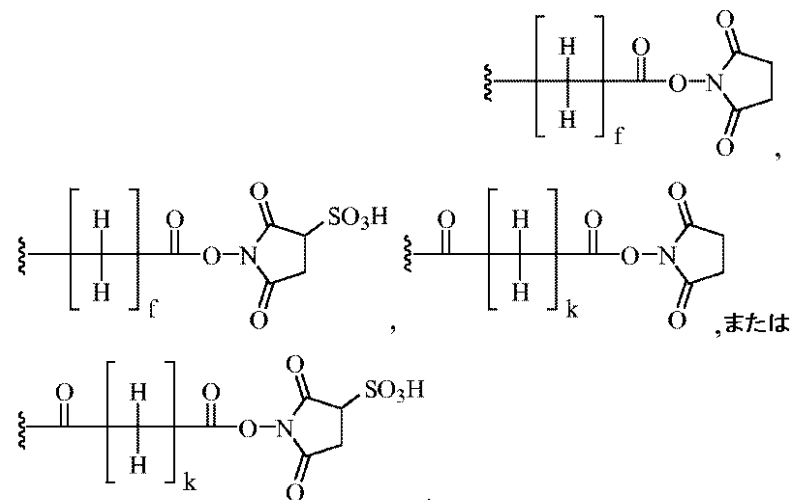


であり；R¹が

【 0 2 1 9】

【化 5 1】

30



40

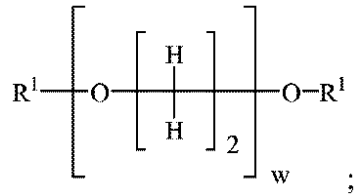
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【 0 2 2 0】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【 0 2 2 1】

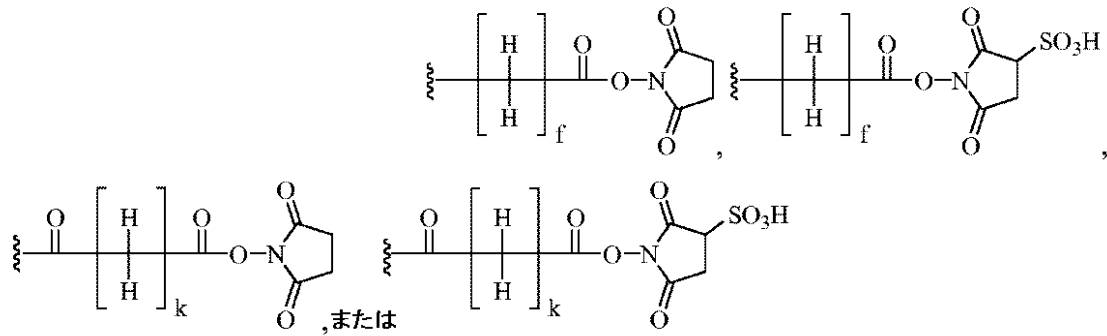
【化 5 2】

であり； R^1 が

【 0 2 2 2】

【化 5 3】

10



20

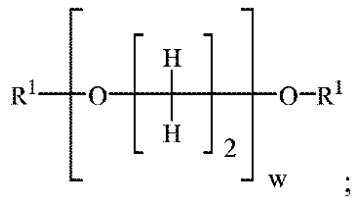
であり； w が約 15 ～ 約 90 の範囲内の整数である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【 0 2 2 3】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【 0 2 2 4】

【化 5 4】

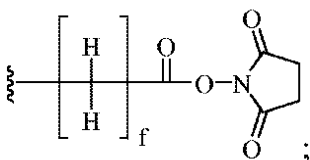


30

であり； R^1 が

【 0 2 2 5】

【化 5 5】



40

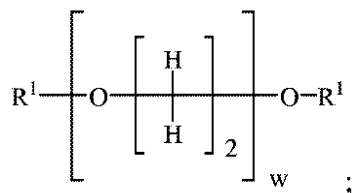
であり； f が 3 である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【 0 2 2 6】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

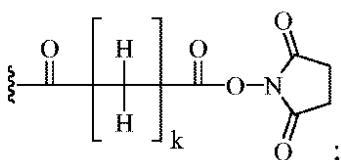
【 0 2 2 7】

【化 5 6】

であり； R^1 が

【0 2 2 8】

【化 5 7】

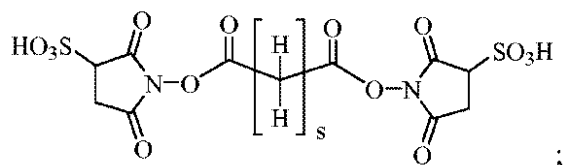
であり； k は2、または3である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0 2 2 9】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【0 2 3 0】

【化 5 8】

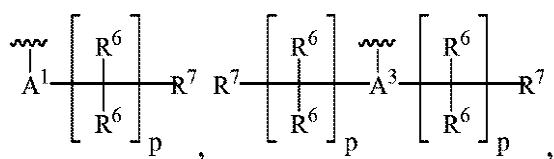
であり； s が1以上20以下の範囲の整数である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0 2 3 1】

ある実施形態において、本発明は、 R^9 が

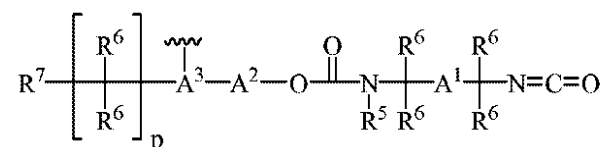
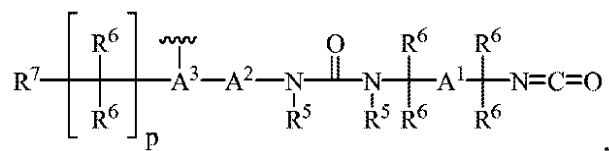
【0 2 3 2】

【化 5 9】



【0 2 3 3】

【化 6 0】



である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0 2 3 4】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【0 2 3 5】

10

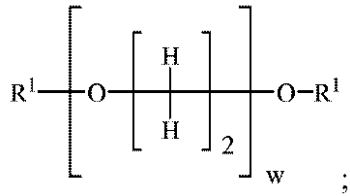
20

30

40

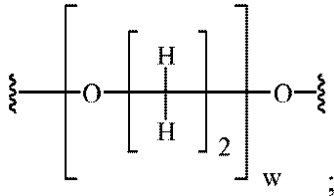
50

【化 6 1】

であり；A⁵が

【0 2 3 6】

【化 6 2】

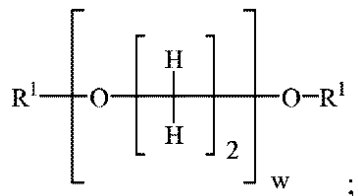
であり；A¹がアリールジラジカルである、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0 2 3 7】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

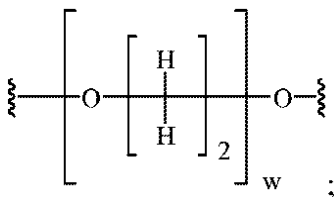
【0 2 3 8】

【化 6 3】

であり；A⁵が

【0 2 3 9】

【化 6 4】

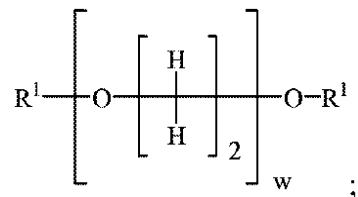
であり；A¹が場合により置換されたフェニルジラジカルである、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0 2 4 0】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【0 2 4 1】

【化 6 5】

であり；A⁵が

【0 2 4 2】

10

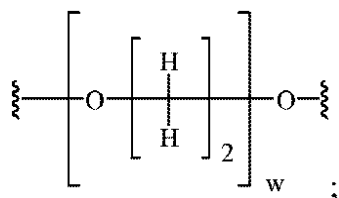
20

30

40

50

【化 6 6】



であり； A^2 が結合であり； A^1 がアルキルジラジカルである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

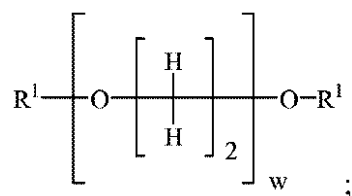
【0 2 4 3】

10

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【0 2 4 4】

【化 6 7】

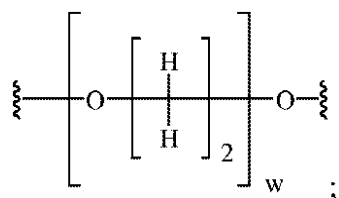


であり； A^5 が

20

【0 2 4 5】

【化 6 8】



であり； A^2 が結合であり； A^3 がアルキルトリラジカルである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

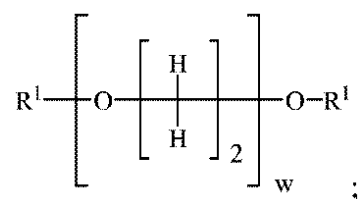
30

【0 2 4 6】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【0 2 4 7】

【化 6 9】

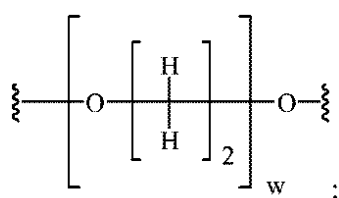


40

であり； A^5 が

【0 2 4 8】

【化 7 0】

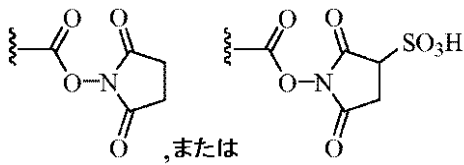


であり； A^2 が結合であり； A^1 がアルキルジラジカルであり； R^7 が

50

【 0 2 4 9 】

【 化 7 1 】



である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

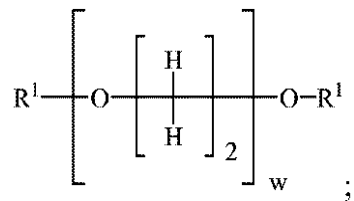
【 0 2 5 0 】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

10

【 0 2 5 1 】

【 化 7 2 】

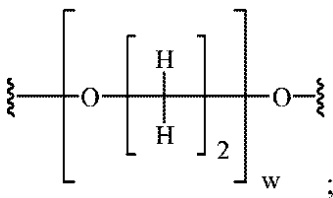


であり； A ⁵ が

【 0 2 5 2 】

20

【 化 7 3 】

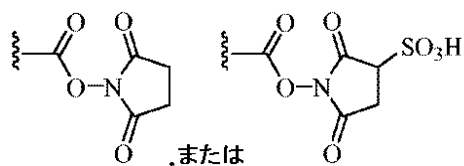


であり； A ² が結合であり； A ³ がアルキルトリラジカルであり； R ⁷ が

【 0 2 5 3 】

【 化 7 4 】

30



である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

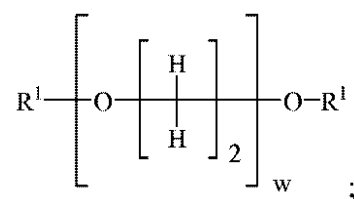
【 0 2 5 4 】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【 0 2 5 5 】

【 化 7 5 】

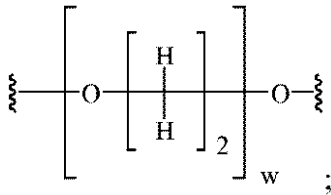
40



であり； A ⁵ が

【 0 2 5 6 】

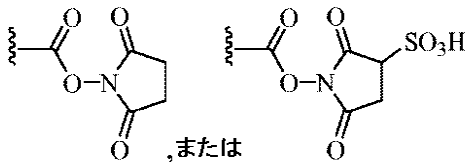
【化 7 6】



であり； A^2 がアリールジラジカルであり； A^1 がアラルキルジラジカルであり； R^7 が

【0 2 5 7】

【化 7 7】



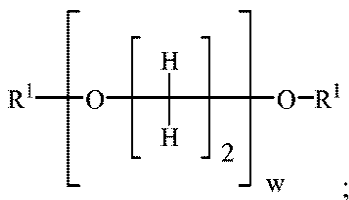
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 2 5 8】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【0 2 5 9】

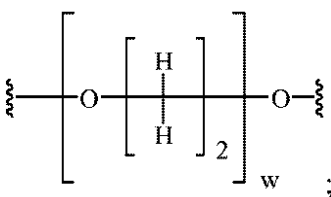
【化 7 8】



であり； A^5 が

【0 2 6 0】

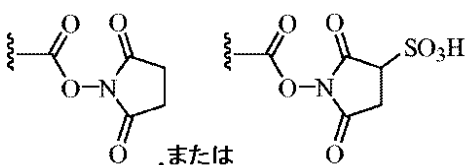
【化 7 9】



であり； A^2 がアリールジラジカルであり； A^3 がアラルキルトリラジカルであり； R^7 が

【0 2 6 1】

【化 8 0】



である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 2 6 2】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【0 2 6 3】

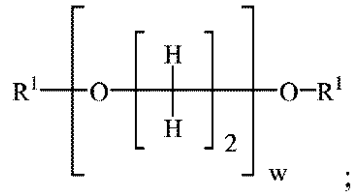
10

20

30

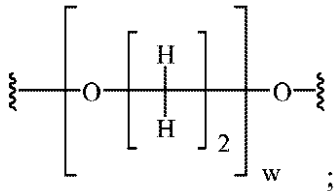
40

【化 8 1】

であり；A⁵が

【0 2 6 4】

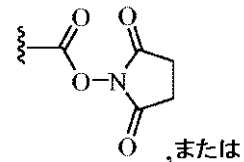
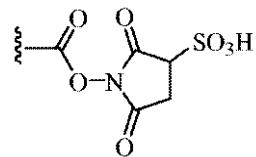
【化 8 2】



であり；A²が場合により置換されたフェニルジラジカルであり；A¹が場合により置換されたベンジルジラジカルであり；R⁷が

【0 2 6 5】

【化 8 3】



,または

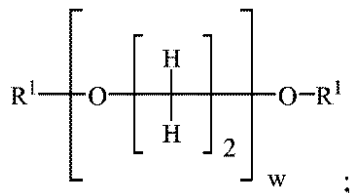
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 2 6 6】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

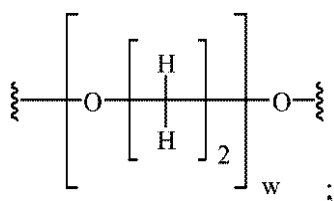
【0 2 6 7】

【化 8 4】

であり；A⁵が

【0 2 6 8】

【化 8 5】



10

20

30

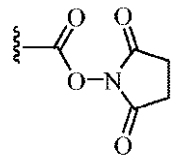
40

50

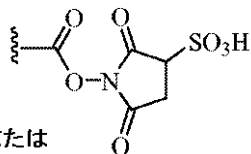
であり；A²が場合により置換されたフェニルジラジカルであり；A³が場合により置換されたベンジルトリラジカルであり；R⁷が

【0269】

【化86】



10



または

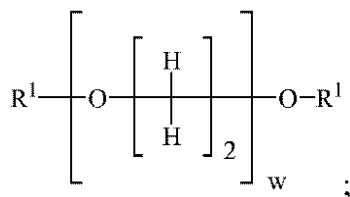
である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0270】

ある実施形態において、本発明は、式IIIの化合物が

【0271】

【化87】

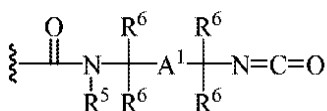


20

であり；R¹が

【0272】

【化88】



30

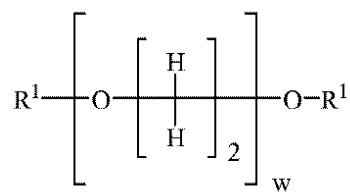
である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0273】

ある実施形態において、本発明は、式IIIの化合物が

【0274】

【化89】

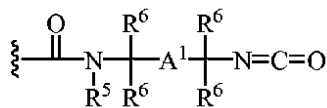


40

であり；R¹が

【0275】

【化90】



であり；R⁶がC₁ - C₆アルキルであり；A¹が場合により置換されたフェニルジラジ

50

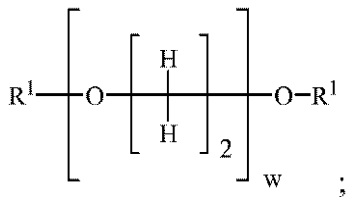
カルである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0276】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【0277】

【化91】

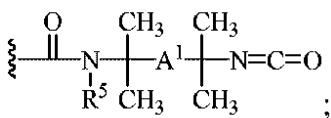


10

であり； R^1 が

【0278】

【化92】



であり； A^1 がフェニルジラジカルである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

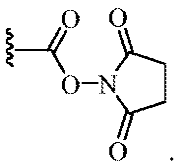
【0279】

20

ある実施形態において、 R^1 が $-CH_2C(O)N(H)-A^4-R^3$ であり； A^4 がアルキルジラジカルであり； R^3 が

【0280】

【化93】



である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

30

【0281】

ある実施形態において、本発明は、 f が 1 以上 9 以下である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0282】

ある実施形態において、本発明は、 k が 1 以上 9 以下である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0283】

ある実施形態において、本発明は、前記式 I I I の化合物が約 500 ダルトン～約 20,000 ダルトンの重量平均分子量を有する、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

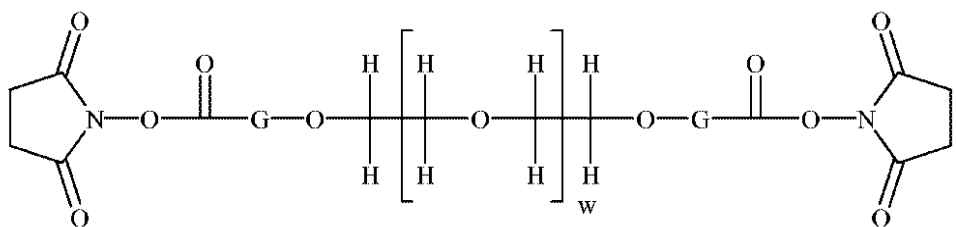
【0284】

40

ある実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物が

【0285】

【化94】



50

である、上述の方法のいずれか 1 つに関し、
式中、各出現で独立して、

G は、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

R は、水素またはメチルである。

【0286】

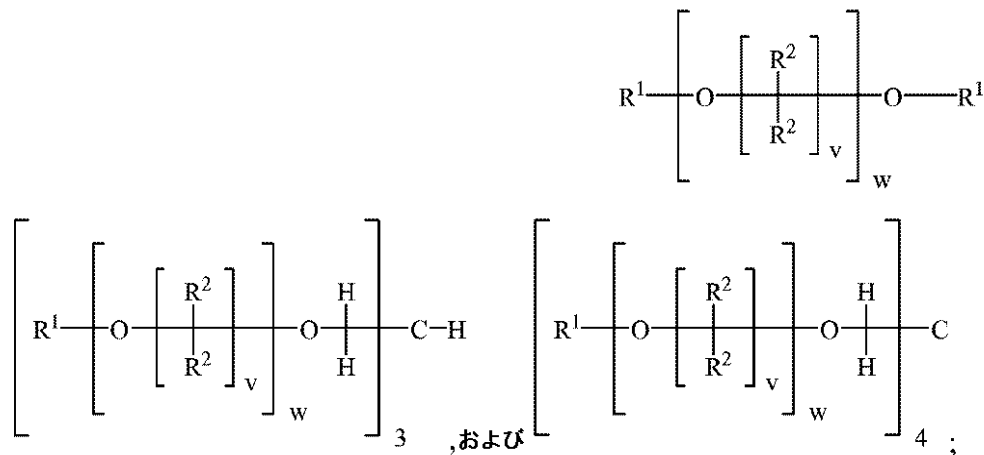
ある実施形態において、本発明は、G が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0287】

ある実施形態において、本発明は、第 2 の組成物が

【0288】

【化 9 5】



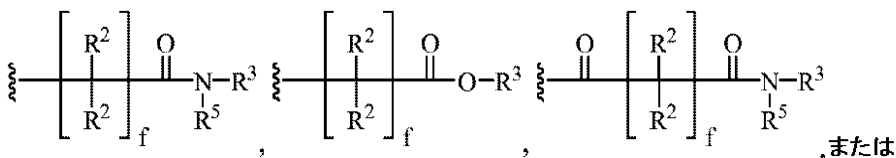
から成る群より選択される式 I V の化合物をさらに含む、上述の方法のいずれか 1 つに関し；

式中、各出現で独立して、

R¹ は、

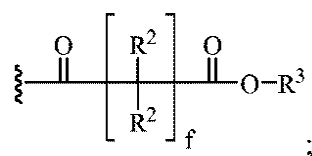
【0289】

【化 9 6】



【0290】

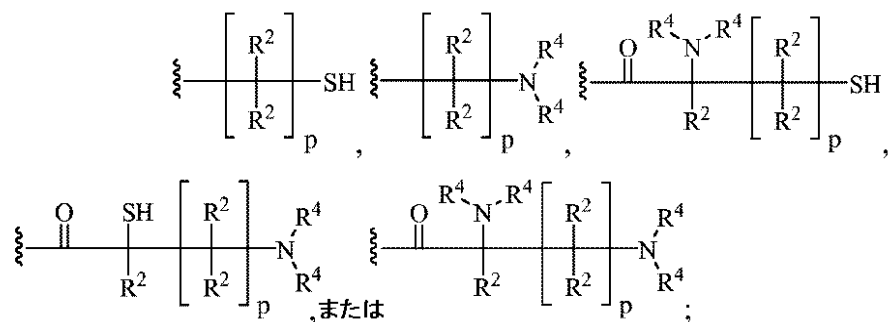
【化 9 7】



であり；

$\mathbb{R}^3$ は、

【化 9 8】

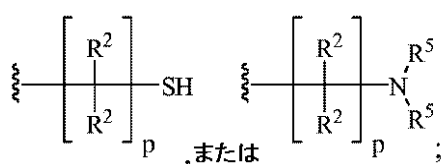


10

であり；

R⁴ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 9 9】



20

であり；

R⁵ は、水素、またはアルキルであり；

f は、1 以上 25 以下の整数であり；

k は、1 以上 25 以下の整数であり；

p は、1 以上 5 以下の整数であり；

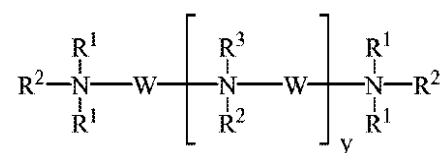
v は、2 以上 4 以下の整数であり；

w は、5 以上 1, 000 以下の整数である。

30

ある実施形態において、本発明は、第 1 の組成物が式 I a :

【化 1 0 0】

**Ia**

40

の化合物を含む、上述の方法のいずれか1つに関し、

式中、各出現で独立して、

Wは、 $-CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-$ であり；

Rは、水素、メチル、エチル、n-プロピル、またはi-プロピルであり；

R¹ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【 0 2 9 5 】

10



【化 1 0 2】

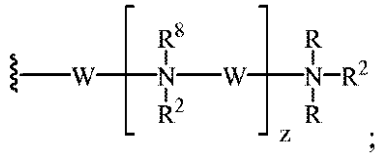


【化 1 0 3】



【 0 2 9 8 】

【化 1 0 4】

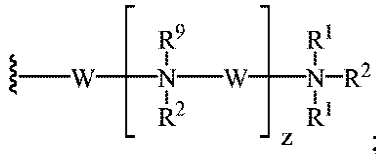


であり；

R⁸ は、水素、または

【0 2 9 9】

【化 1 0 5】

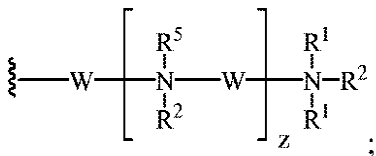


であり；

R⁹ は、水素、または

【0 3 0 0】

【化 1 0 6】



であり；

d は、1 以上 8 以下の整数であり；

n は、1 以上 4 以下の整数であり；

y は、5 以上 40、000 以下の整数であり；

z は、0 以上 20、000 以下の整数であり；

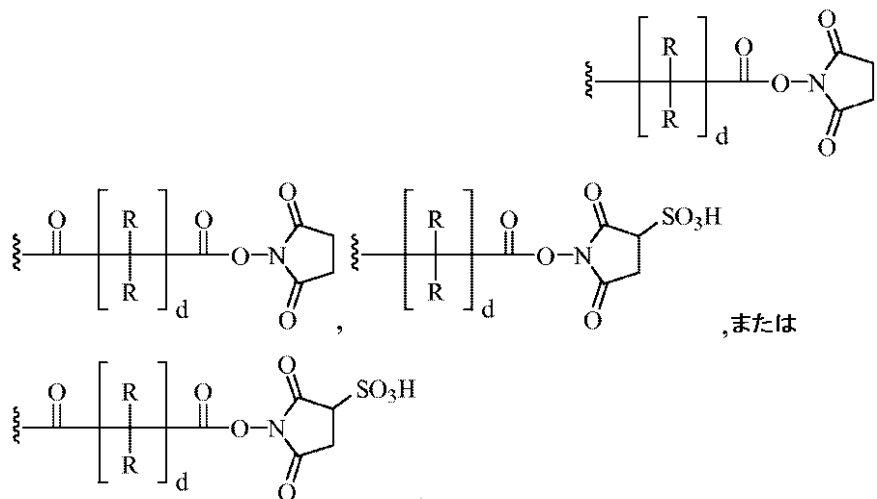
ただし、y および z の和は約 50、000 未満である。

【0 3 0 1】

ある実施形態において、本発明は、R¹ の 5 % が

【0 3 0 2】

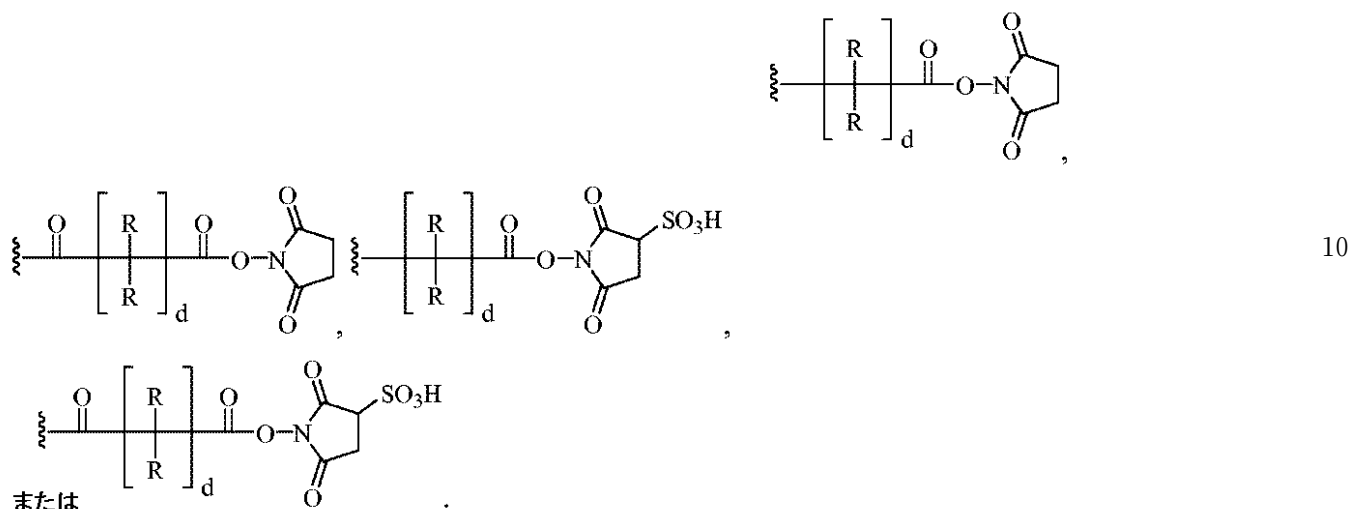
【化 1 0 7】



である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 0 3】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約10%が【0304】
【化108】



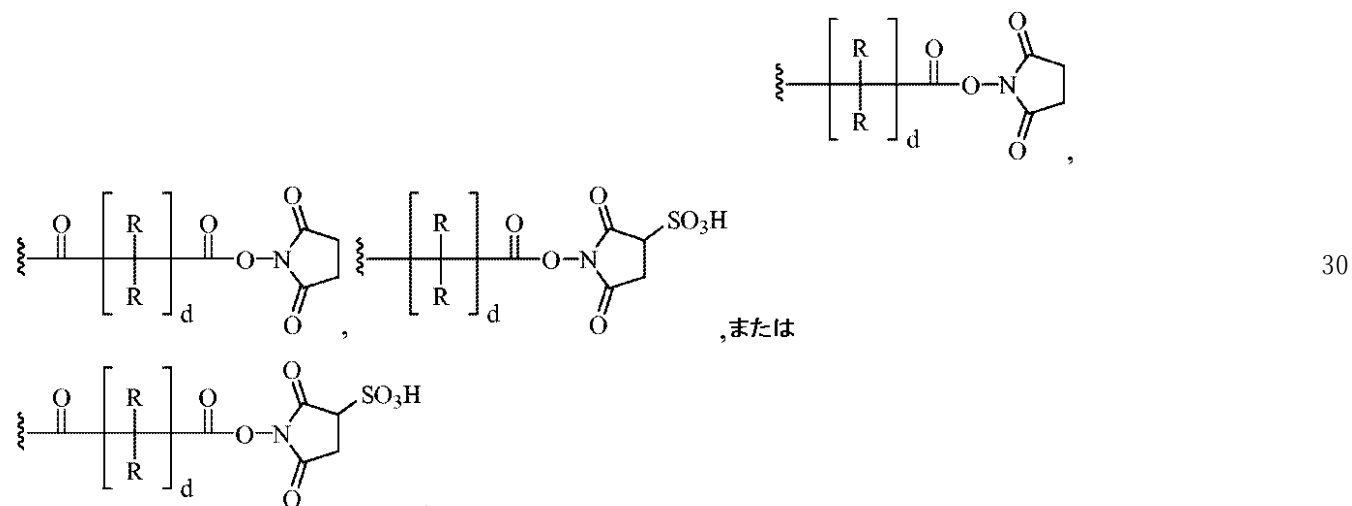
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【 0 3 0 5 】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 25 % が

【 0 3 0 6 】

【化 1 0 9】



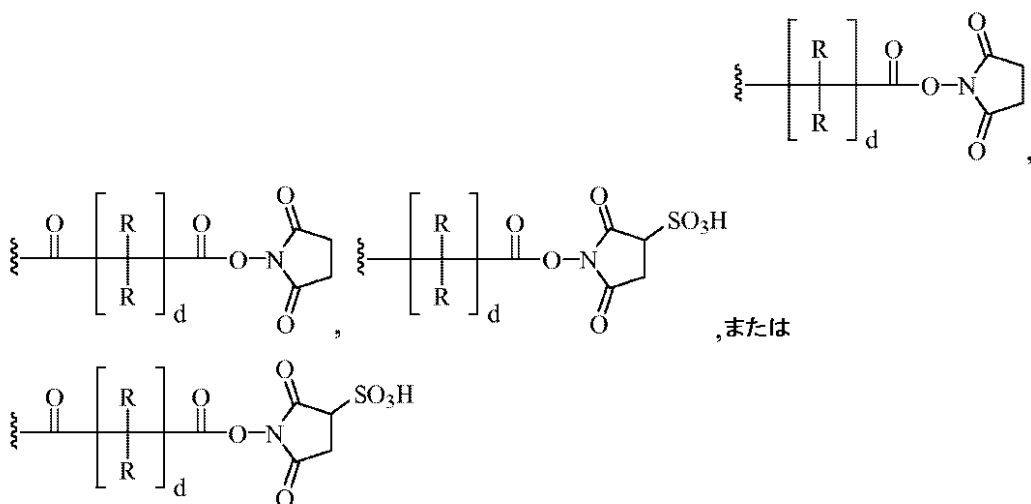
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【 0 3 0 7 】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 50 % が

【 0 3 0 8 】

【化 1 1 0】



10

である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 0 9】

ある実施形態において、本発明は、R が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 1 0】

20

ある実施形態において、本発明は、W が $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 1 1】

ある実施形態において、本発明は、W が $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 1 2】

ある実施形態において、本発明は、W が $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 1 3】

ある実施形態において、本発明は、 R^2 が電子対である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

30

【0 3 1 4】

ある実施形態において、本発明は、 R^6 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 1 5】

ある実施形態において、本発明は、 R^7 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 1 6】

ある実施形態において、本発明は、 R^8 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

40

【0 3 1 7】

ある実施形態において、本発明は、 R^9 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 1 8】

ある実施形態において、本発明は、d が 1 以上 8 以下である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 1 9】

ある実施形態において、本発明は、n が 1 または 2 である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 2 0】

50

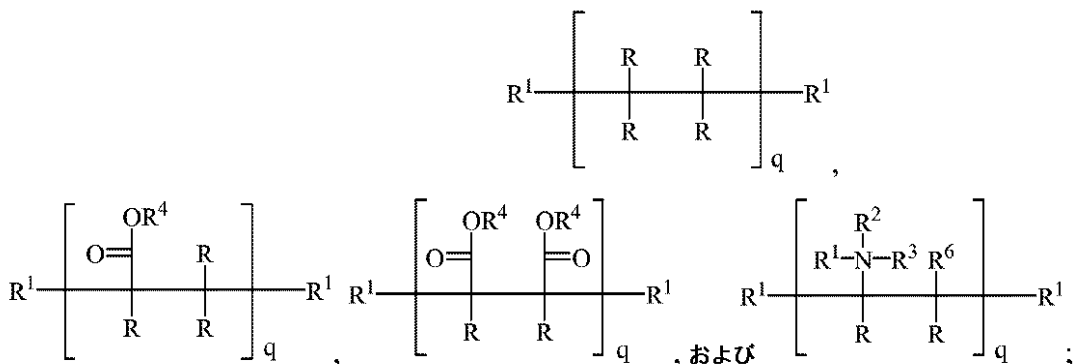
ある実施形態において、本発明は、 y および z の和が約 50 ～ 約 200 の整数である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0321】

ある実施形態において、本発明は、第 1 の組成物が

【0322】

【化 111】



10

から成る群より選択される式 I b の化合物を含む、上述の方法のいずれか 1 つに関し；

式中、各出現で独立して、

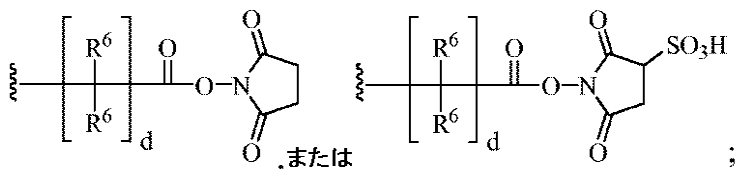
R は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^1 は、水素、アルキル、

20

【0323】

【化 112】



であり；

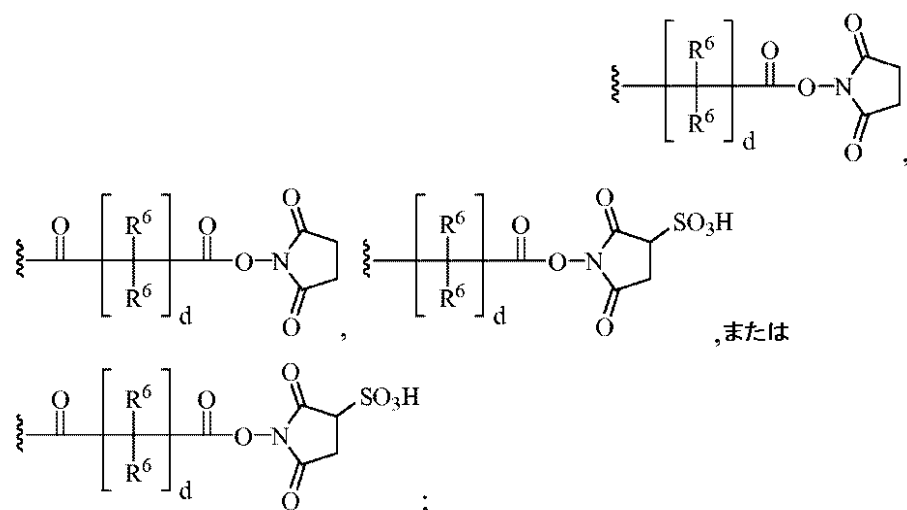
30

R^2 は、 R^2 が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在するという条件で、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、

R^3 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、

【0324】

【化 113】



40

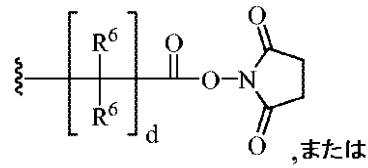
50

であり；

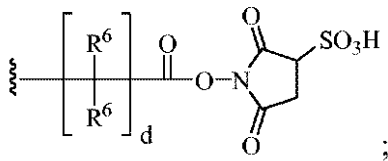
R⁴ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【0325】

【化114】



10



であり；

R⁵ は、水素、またはアルキルであり；

R⁶ は、水素、またはC₁ - C₃ アルキルであり；

d は、1 以上 8 以下の整数であり；

p は、1 以上 5 以下の整数であり；

q は、50 以上 100, 000 以下の整数である。

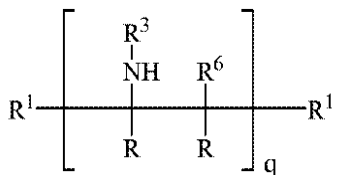
20

【0326】

ある実施形態において、本発明は、式 I b の化合物が

【0327】

【化115】



30

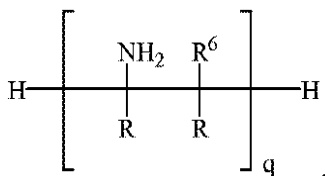
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0328】

ある実施形態において、本発明は、式 I b の化合物が

【0329】

【化116】



40

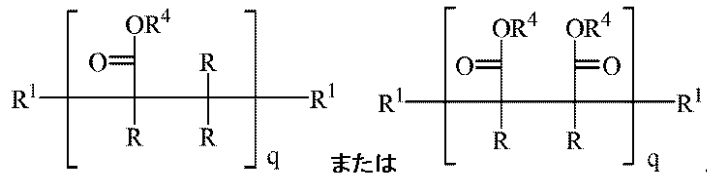
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0330】

ある実施形態において、本発明は、式 I b の化合物が

【0331】

【化 1 1 7】



である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

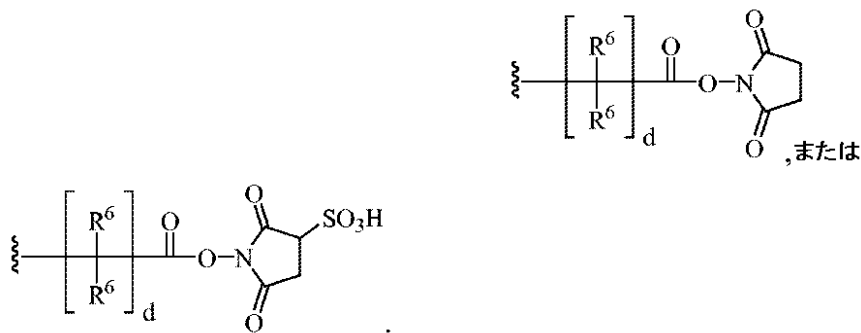
【0 3 3 2】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 が

10

【0 3 3 3】

【化 1 1 8】



20

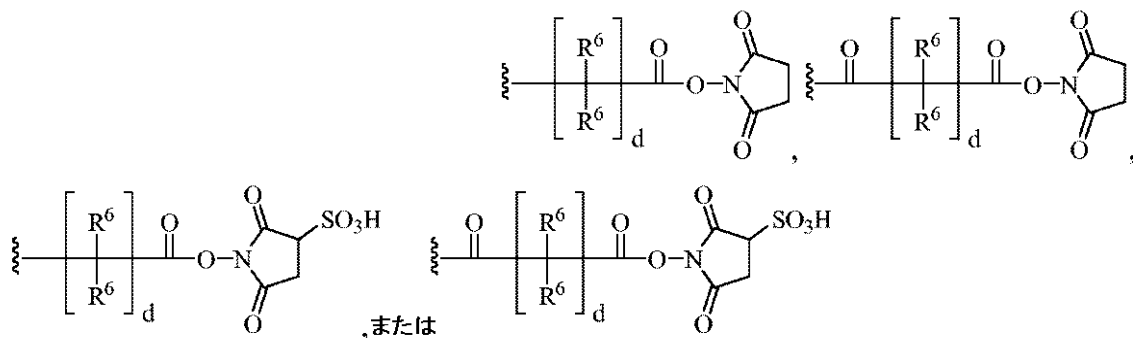
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 3 4】

ある実施形態において、本発明は、 R^3 が

【0 3 3 5】

【化 1 1 9】



30

である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

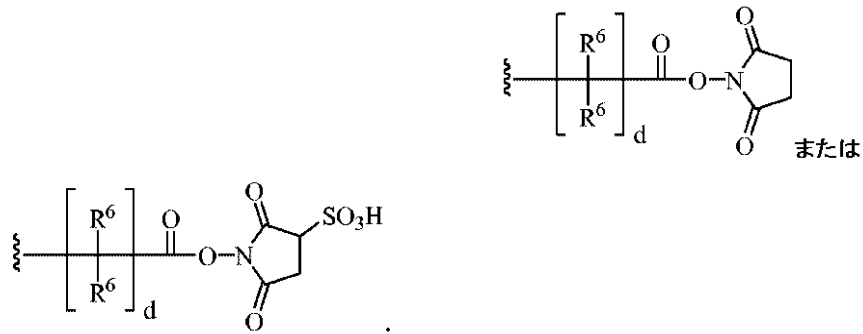
【0 3 3 6】

ある実施形態において、本発明は、 R^4 が

40

【0 3 3 7】

【化 1 2 0】



10

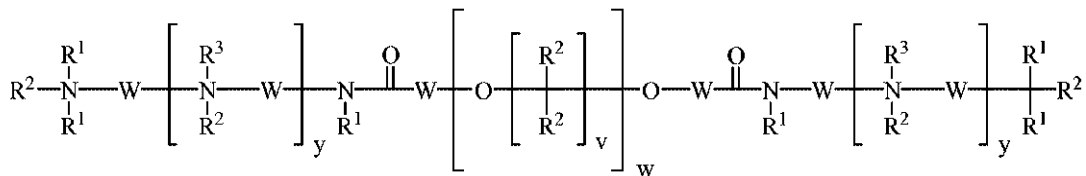
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 3 8】

ある実施形態において、本発明は、第 1 の組成物が式 I c :

【0 3 3 9】

【化 1 2 1】



20

Ic

の化合物を含む、上述の方法のいずれか 1 つに関し、

式中、各出現で独立して、

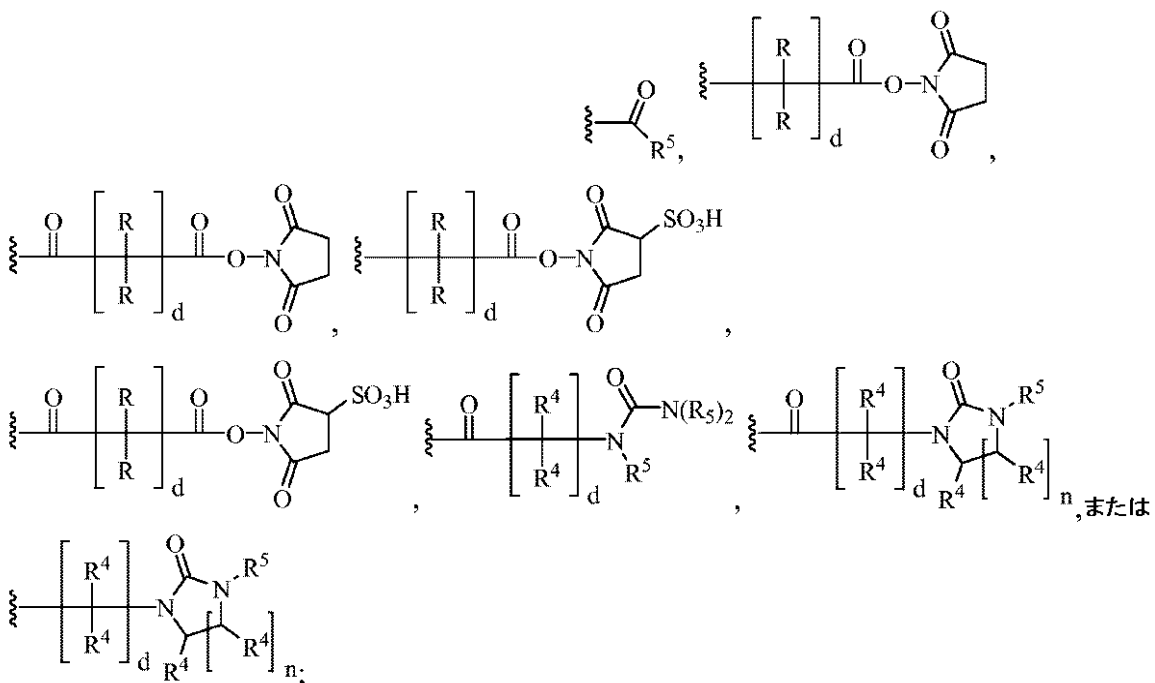
W は、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

R は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

R¹ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【0 3 4 0】

【化 1 2 2】



40

であり；

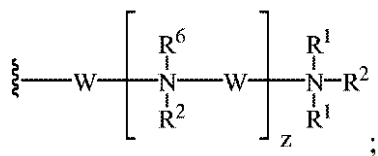
50

R^2 は、 R^2 が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在するという条件で、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、

R^3 は、水素、または

【0341】

【化123】



10

であり；

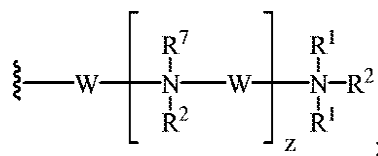
R^4 は、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲンまたはアラルキルであり；

R^5 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^6 は、水素、または

【0342】

【化124】



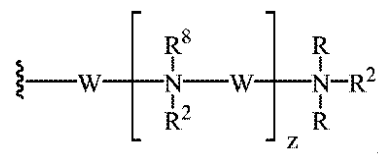
20

であり；

R^7 は、水素、または

【0343】

【化125】



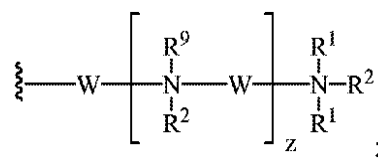
30

であり；

R^8 は、水素、または

【0344】

【化126】



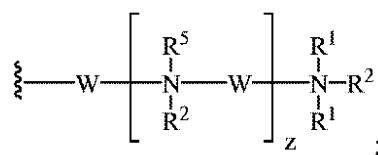
40

であり；

R^9 は、水素、または

【0345】

【化127】



であり；

d は、1 以上 8 以下の整数であり；

50

n は、1 以上 4 以下の整数であり；
 p は、1 以上 5 以下の整数であり；
 v は、2 以上 4 以下の整数であり；
 w は、5 以上 1, 0 0 0 以下の整数であり；
 y は、5 以上 4 0, 0 0 0 以下の整数であり；
 z は、0 以上 2 0, 0 0 0 以下の整数であり；
 ただし、y および z の和は約 5 0, 0 0 0 未満である。

【0346】

ある実施形態において、本発明は、R が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

10

【0347】

ある実施形態において、本発明は、W が $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、または $CR_2CR_2CR_2-$ である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0348】

ある実施形態において、本発明は、W が $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $CH_2CH_2CH_2-$ である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0349】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 5 0 % が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0350】

20

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 7 0 % が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0351】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 9 0 % が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0352】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 9 5 % が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

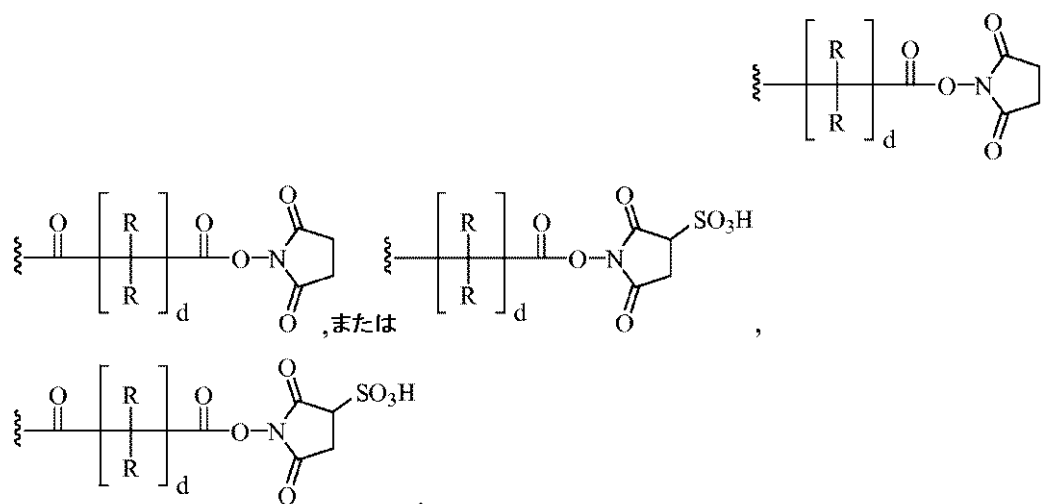
【0353】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 5 % が

30

【0354】

【化128】



40

である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

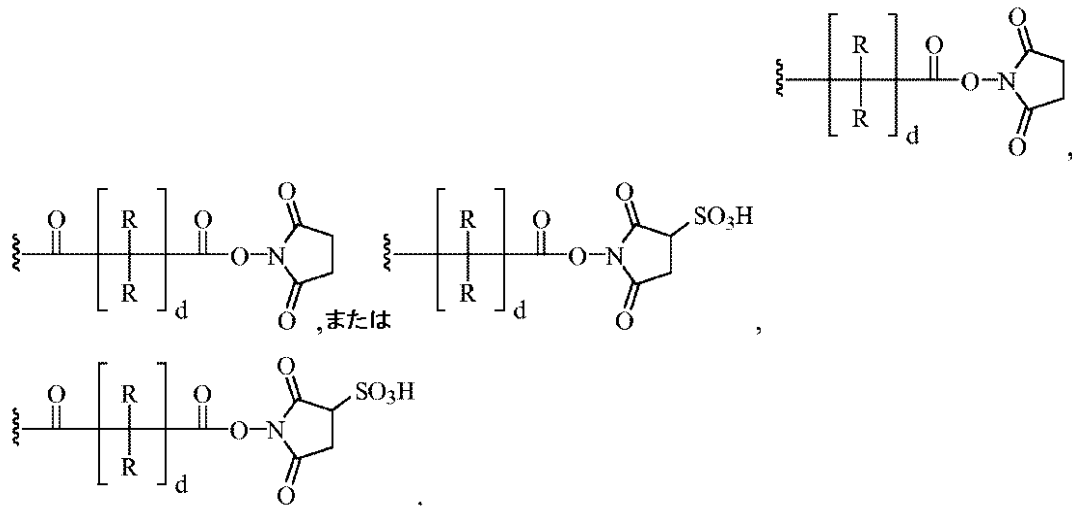
【0355】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 1 0 % が

【0356】

50

【化 1 2 9】



10

である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

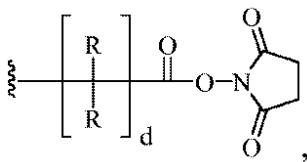
【 0 3 5 7】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 2 5 % が

【 0 3 5 8】

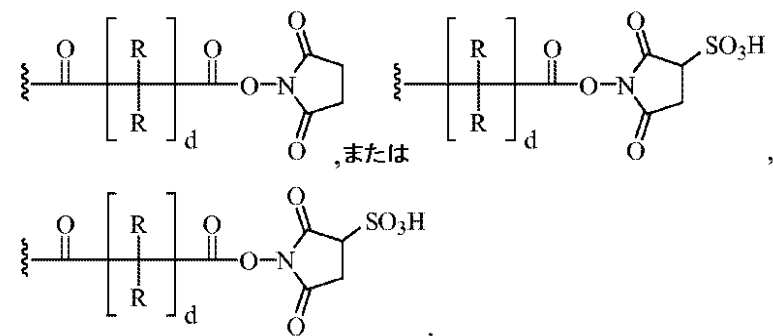
【化 1 3 0】

20



【 0 3 5 9】

【化 1 3 1】



30

である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

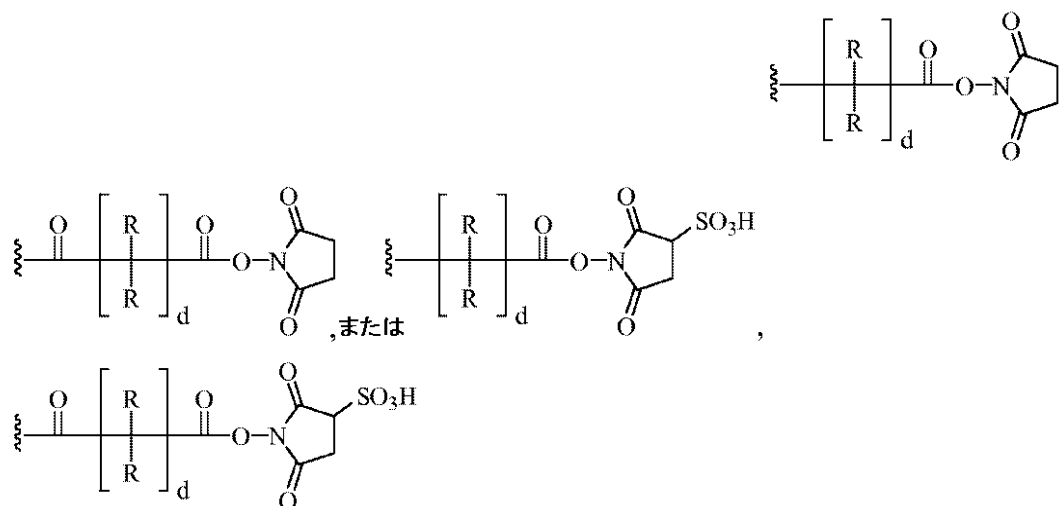
【 0 3 6 0】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 の少なくとも約 5 0 % が

【 0 3 6 1】

40

【化 1 3 2】



10

である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 6 2】

ある実施形態において、本発明は、 R^2 が電子対である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 6 3】

ある実施形態において、本発明は、 R^6 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

20

【0 3 6 4】

ある実施形態において、本発明は、 R^7 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 6 5】

ある実施形態において、本発明は、 R^8 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 6 6】

ある実施形態において、本発明は、 R^9 が水素である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

30

【0 3 6 7】

ある実施形態において、本発明は、 d が 1 以上 8 以下である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 6 8】

ある実施形態において、本発明は、 n が 1 または 2 である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 6 9】

ある実施形態において、本発明は、 y および z の和が約 50 ～ 約 200 の整数である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

40

【0 3 7 0】

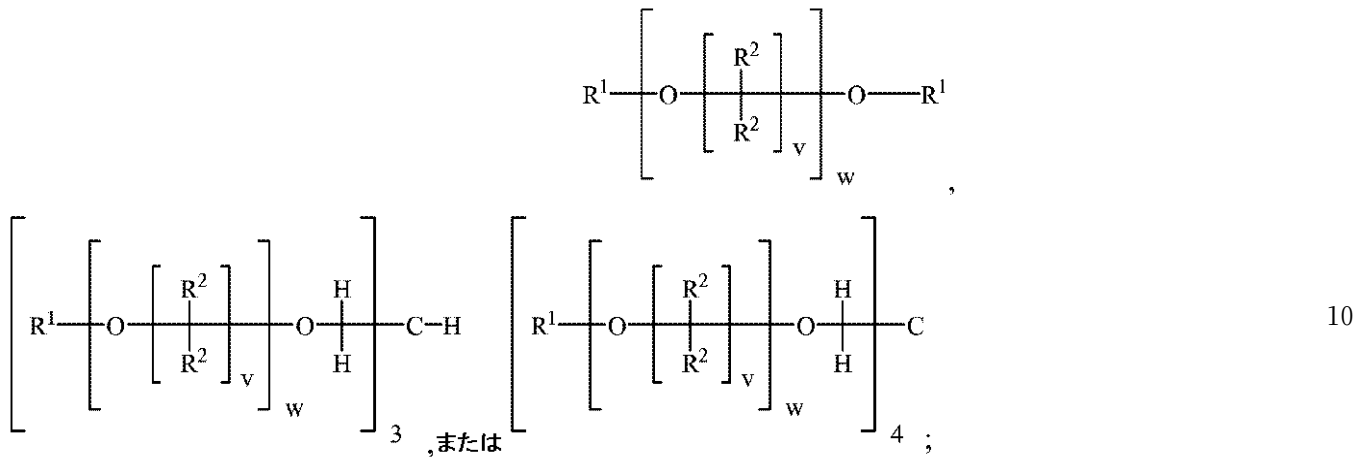
ある実施形態において、本発明は、 y が約 2 ～ 約 100 の範囲内の整数である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 3 7 1】

ある実施形態において、本発明は、第 2 の組成物が

【0 3 7 2】

【化 1 3 3】

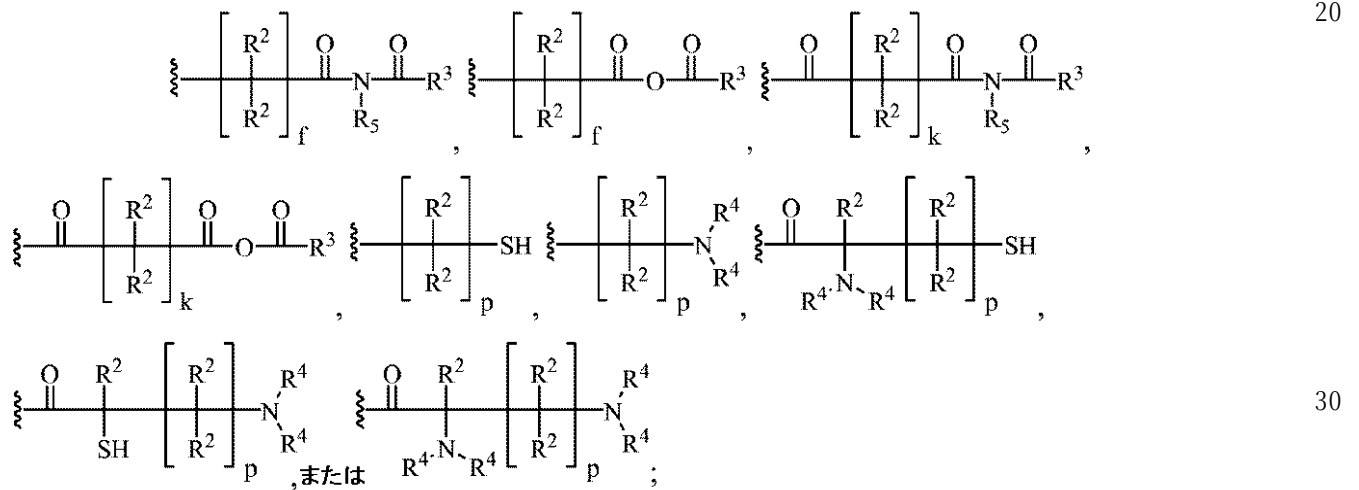


から成る群より選択される式 I I I の化合物を含む、上述の方法のいずれか 1 つに関し；
 式中、各出現で独立して、

R^1 は、

【0 3 7 3】

【化 1 3 4】



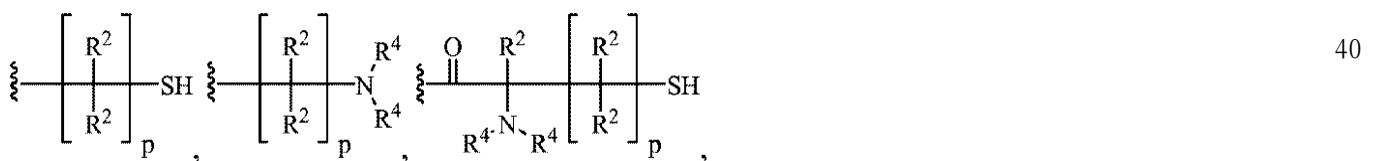
であり；

R^2 は、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R^3 は、

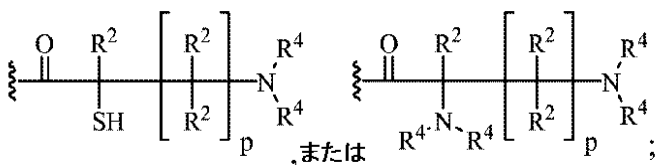
【0 3 7 4】

【化 1 3 5】



【0 3 7 5】

【化 1 3 6】

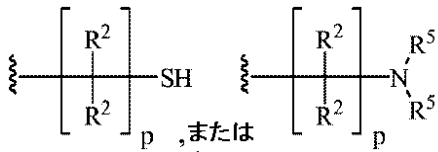


であり；

R^4 は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【0376】

【化137】



であり；

R^5 は、水素、またはアルキルであり；

f は、1以上25以下の整数であり；

k は、1以上25以下の整数であり；

p は、1以上5以下の整数であり；

v は、2以上4以下の整数であり；

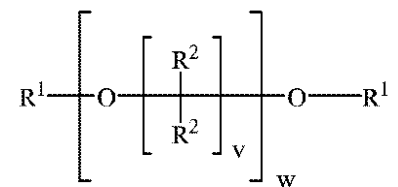
w は、5以上1,000以下の整数である。

【0377】

ある実施形態において、本発明は、式IIIの化合物が

【0378】

【化138】



である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0379】

ある実施形態において、本発明は、 R^2 が水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0380】

ある実施形態において、本発明は、 R^4 が水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0381】

ある実施形態において、本発明は、 R^5 が水素である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0382】

ある実施形態において、本発明は、 f が1以上9以下である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0383】

ある実施形態において、本発明は、 k が1以上9以下である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0384】

ある実施形態において、本発明は、第1の時間量が約2分間である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0385】

ある実施形態において、本発明は、第1の時間量が約1分間である、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0386】

ある実施形態において、本発明は、第1の時間量が約30秒間である、上述の方法のい

10

20

30

40

50

いずれか 1 つに関する。

【0387】

ある実施形態において、本発明は、第 1 の時間量が約 10 秒間である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0388】

ハイドロゲルを形成するための、重合剤、および可視光または紫外光の使用

ある実施形態において、本発明は：

第 1 の材料、第 2 の材料、または第 1 の材料および第 2 の材料の両方を第 3 の組成物に曝露して、それにより光重合性材料を形成するステップと；

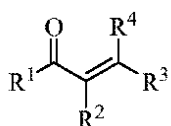
光重合性材料を紫外光または可視光に曝露して、それにより光重合性材料を重合するステップと；

をさらに含み；

前記第 3 の組成物が式 V：

【0389】

【化 139】



V

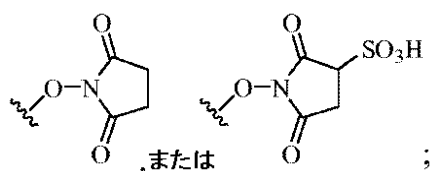
の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

R¹ は、ハロゲン、

【0390】

【化 140】



であり；

R² は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R³ は、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルであり；

R⁴ は、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルである；

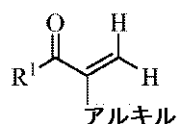
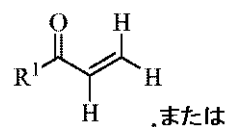
上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0391】

ある実施形態において、本発明は、式 V の化合物が

【0392】

【化 141】



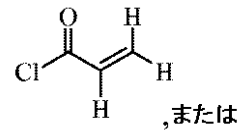
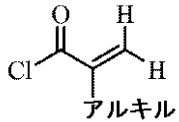
である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0393】

ある実施形態において、本発明は、式 V の化合物が

【0394】

【化142】



10

である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0395】

ある実施形態において、本発明は、前記光重合性材料が紫外光のみによって処理される、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0396】

ある実施形態において、本発明は、前記光重合性材料が可視光のみによって処理され；前記方法が前記光重合性材料を光開始剤に曝露するステップをさらに含む、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

20

【0397】

ある実施形態において、本発明は、前記光開始剤がエオシン y である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0398】

ある実施形態において、本発明は、欠陥、創傷、または空隙を第 1 の材料によって被覆するステップが：

組成物を欠陥、創傷、または空隙に適用するステップと；

組成物を、前記組成物を重合するのに十分な紫外光または可視光によって処理して、それにより第 1 の材料を形成するステップと；

を含む、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

30

【0399】

ある実施形態において、本発明は、第 1 の材料を第 2 の材料によって被覆するステップが：

組成物を第 1 の材料を被覆するように適用するステップと；

組成物を、前記組成物を重合するのに十分な紫外光または可視光によって処理して、それにより第 2 の材料を形成するステップと；

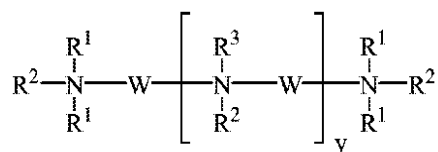
を含む、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0400】

ある実施形態において、本発明は、第 1 の組成物が式 I：

【0401】

【化143】



I

の化合物を含む、上述の方法のいずれか 1 つに関し、

式中、各出現で独立して、

50

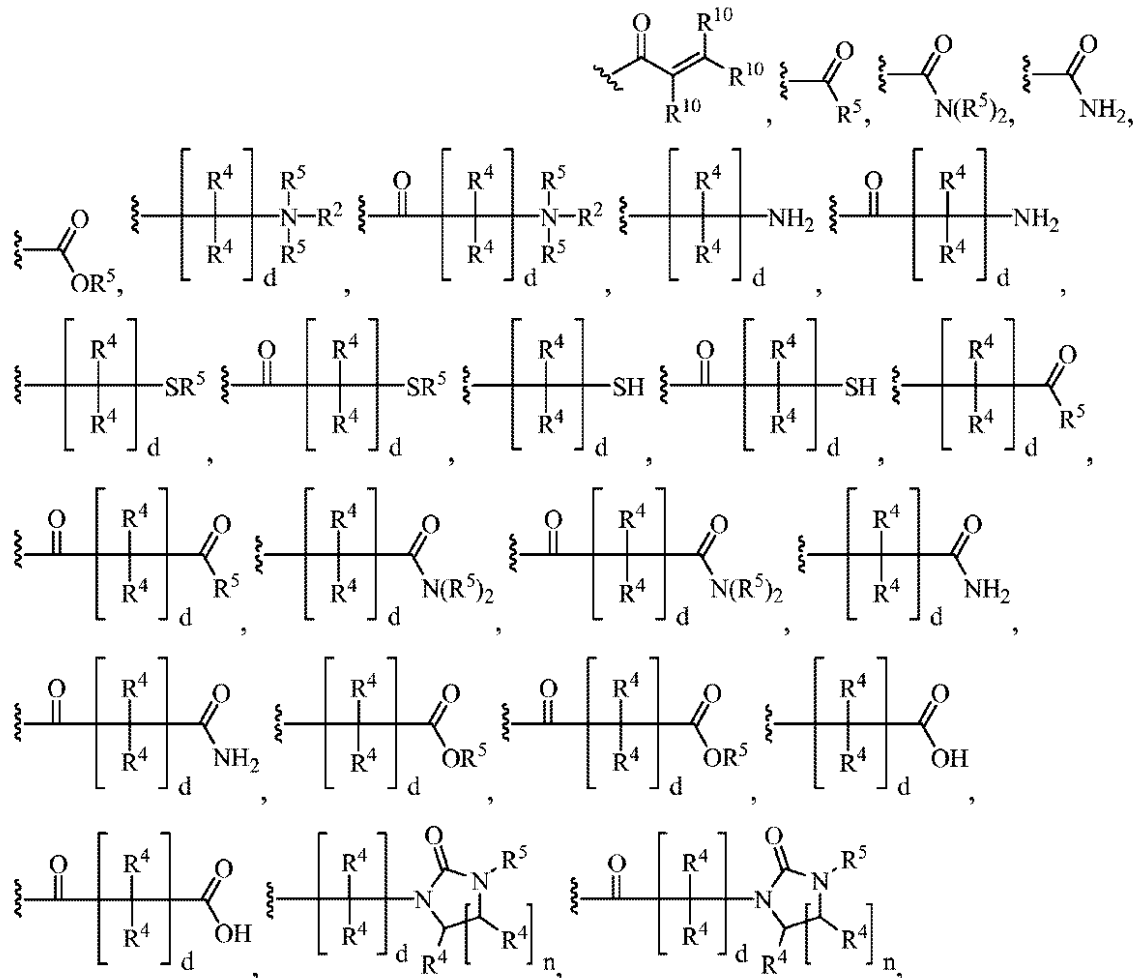
Wは、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、
 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

Rは、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、または*i*-プロピルであり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【0402】

【化144】



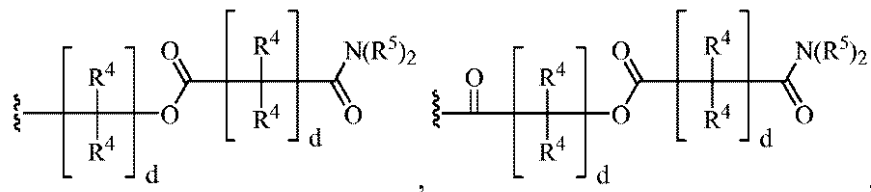
10

20

30

【0403】

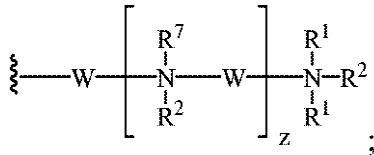
10



$$\begin{array}{c} \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{NH}_2 \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{NH}_2 \end{array}$$
[illegible]
$$\sim -W-\left[\begin{array}{c} R^6 \\ | \\ N \\ | \\ R^2 \end{array} -W-\left[\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ N \\ | \\ R^1 \end{array} -R^2 \right]_Z \right]$$

【 0 4 0 6 】

【化 1 4 8】

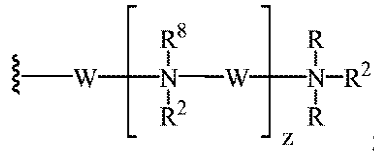


であり；

R⁷ は、水素、または

【0 4 0 7】

【化 1 4 9】

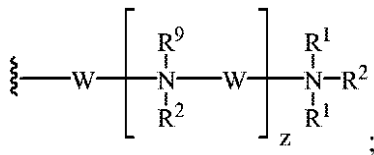


であり；

R⁸ は、水素、または

【0 4 0 8】

【化 1 5 0】

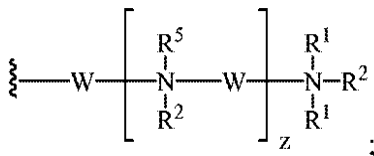


であり；

R⁹ は、水素、または

【0 4 0 9】

【化 1 5 1】



であり；

R¹⁰ は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

d は、1 以上 10 以下の整数であり；

n は、1 以上 4 以下の整数であり；

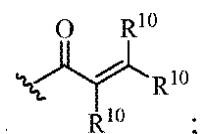
y は、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

z は、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

R¹ の少なくとも約 5 %が

【0 4 1 0】

【化 1 5 2】



であり；ただし、y および z の和が約 50, 000 未満である。

【0 4 1 1】

ある実施形態において、本発明は、前記組成物が

【0 4 1 2】

10

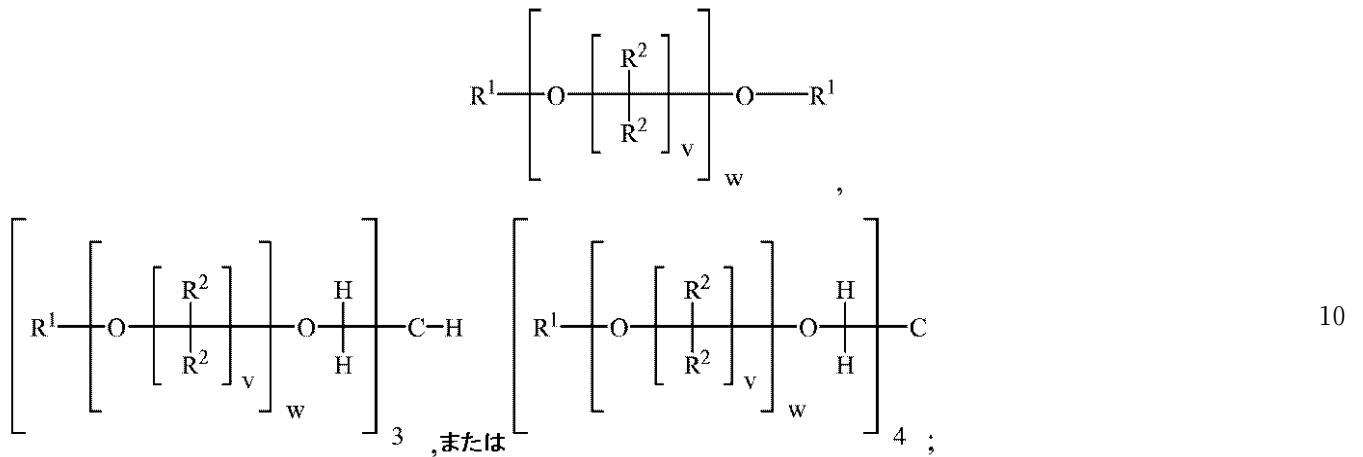
20

30

40

50

【化 1 5 3】



10

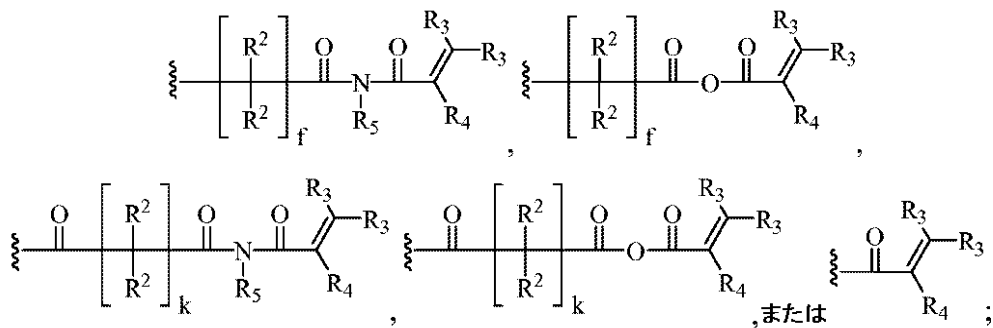
から成る群より選択される式 I I I の化合物を含む、上述の方法のいずれか 1 つに関し；
 式中、各出現で独立して、

R^1 は、

【0 4 1 3】

【化 1 5 4】

20



30

であり；

R^2 は、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R^3 は、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルであり；

R^4 は、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルであり；

R^5 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

f は、1 以上 25 以下の整数であり；

k は、1 以上 25 以下の整数であり；

v は、2 以上 4 以下の整数であり；

w は、5 以上 1, 000 以下の整数である。

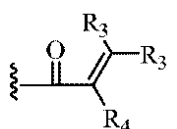
【0 4 1 4】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 が

40

【0 4 1 5】

【化 1 5 5】



である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

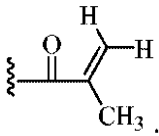
【0 4 1 6】

ある実施形態において、本発明は、 R^1 が

【0 4 1 7】

50

【化 1 5 6】



である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 4 1 8】

ある実施形態において、本発明は、前記組成物が紫外光のみによって処理される、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 4 1 9】

ある実施形態において、本発明は、前記組成物が可視光のみによって処理され；前記方法が前記組成物を光開始剤に曝露するステップをさらに含む、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 4 2 0】

ある実施形態において、本発明は、前記光開始剤がエオシニン y である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 4 2 1】

患者および創傷の種類の場合

ある実施形態において、本発明は、前記患者が霊長類、ウシ、ウマ、ネコ、またはイヌである、上述の方法に関する。

【0 4 2 2】

ある実施形態において、本発明は、前記患者がヒトである、上述の方法に関する。

【0 4 2 3】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が硬膜に位置する、上述の方法に関する。

【0 4 2 4】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が肺組織に位置する、上述の方法に関する。

【0 4 2 5】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が組織平面である、上述の方法に関する。

【0 4 2 6】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が静脈または動脈にある、上述の方法に関する。

【0 4 2 7】

ある実施形態において、本発明は、創傷が眼の創傷である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 4 2 8】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が上皮欠陥、角膜切開、角膜裂傷、角膜穿孔、角膜潰瘍、網膜裂孔、濾過胞、角膜移植、線維柱帯切除切開、強膜切開、眼瞼形成、または皮膚切開である、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 4 2 9】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が肝臓にある、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 4 3 0】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が肺にある、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 4 3 1】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が心臓にある、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0 4 3 2】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が脾臓にある、上述の方法のいずれか 1 つ

10

20

30

40

50

に関する。

【0433】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が硬膜にある、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0434】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が動脈または静脈にある、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0435】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が乳房切除に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

10

【0436】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が腫瘍摘除に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0437】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が腹壁形成に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0438】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が皺切除または鼻形成に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0439】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が乳房形成に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

20

【0440】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が額または臀部挙上に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0441】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が皮膚移植に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0442】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が生検閉鎖に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

30

【0443】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が口蓋裂再建に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0444】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷がヘルニアまたは鼠径部修復に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0445】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が帝王切開に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

40

【0446】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が腹腔鏡トロカール修復に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0447】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が膣断裂修復に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0448】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が消化管吻合に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0449】

50

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が前立腺切除尿道膀胱吻合に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0450】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が心筋梗塞に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0451】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が鼓膜穿孔に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0452】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が部分全層角膜移植に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

10

【0453】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が神経系の硬膜にある、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0454】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が心動脈または心静脈にある、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0455】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が実質器官にある、上述の方法のいずれか1つに関する。

20

【0456】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が脾臓にある、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0457】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が消化器系にある、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0458】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が泌尿生殖系にある、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0459】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が頤形成に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

30

【0460】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が腕形成に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0461】

ある実施形態において、本発明は、前記創傷が女性化乳房縮小に関連している、上述の方法のいずれか1つに関する。

【0462】

マスキングおよび／または被覆材料でのメッシュまたは足場の使用

40

上述のように、本発明のマスキングおよび被覆材料は、組織部位を固定するために分解性または非分解性メッシュと組合せて使用可能である。メッシュおよび接着剤の組合せによって強度の改善がもたらされる。本プロトコルは、組織修復領域が大きいときに特に有用である。

【0463】

ある実施形態において、好適な接着防止マスキング材料（すなわち被覆材料の適用後に短期間で溶解するであろうマスキング材料）を含浸させたポリマーメッシュが使用される。このような実施形態において、マスキング材料は、サイズに切断され、次に創傷、空隙、または損傷組織および創傷、空隙、または損傷組織の縁周囲に延在する領域に適用される。次に被覆材料は固体ポリマー材料を覆って、創傷、空隙、または損傷組織部位周囲

50

の未被覆領域上に適用され、部位全体を覆う均質なハイドロゲルフィルムを形成するであろう。数時間にわたって、下にある接着防止フィルムは溶解して、被覆材料および創傷、空隙、または損傷組織部位を覆う保護バリアとしてのポリマーメッシュのみを残すであろう。この時点で、被覆材料は接着剤として周辺部に結合されるが、創傷、空隙、または損傷組織部位自体には接着しない。

【0464】

なお他の実施形態において、ポリマーメッシュが好適な接着防止マスキング材料（すなわち被覆材料の適用後に短時間で溶解するであろうマスキング材料）を覆って適用され得る。このような実施形態において、材料は、サイズに切断され、次に創傷、空隙、または損傷組織部位および創傷、空隙、または損傷組織部位の縁周囲に延在する領域に適用される。次に被覆物は固体ポリマー材料を覆って、創傷、空隙、または損傷組織部位周囲の未被覆領域上に適用され、部位全体を覆う均質な被覆フィルムを形成するであろう。数時間にわたって下にある接着防止マスキング材料は溶解して、被覆材料および創傷、空隙、または損傷組織部位を覆う保護バリアとしてのポリマーメッシュのみを残すであろう。この場合では、ポリマーメッシュはインサイチュー重合被覆材料中に包含され、材料の不可欠な部分となるであろう。あるいは、ポリマーメッシュは生分解性であり、創傷、空隙、または損傷組織を覆う被覆材料のみ残すことがある。どちらの場合でも、この時点で、被覆材料は接着剤として周辺部に結合されるが、創傷、空隙、または損傷組織部位自体には接着しない。

【0465】

ある例において、足場は創傷、空隙、または損傷組織部位に配置され、次にマスキング材料が創傷、空隙、または損傷組織に適用され；さらに被覆組成物が続いて適用される。この手法は、組織および足場が創傷、空隙、または損傷組織部位にて固定されることを定めている。あるいは、マスキング材料は創傷、空隙、または損傷組織に添加されて、足場を含む被覆材料がマスキング材料を覆って配置される。

【0466】

ある実施形態において、メッシュはメチルメタクリレート、メルシレン、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタンダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せから形成され得る。特に、ポリプロピレンメッシュは、全身外科手術においてはもちろんのこと、形成再建、泌尿器、婦人科、および胸部手術においても良好な結果で使用されている。ある実施形態において、メッシュはポリプロピレンまたはポリエステルを含む。

【0467】

上述のように、本発明の一態様は、分解性足場を含むマスキングまたは被覆材料に関する。ある例において、分解性足場は分解性ポリマーを含む。ある例において、分解性足場はポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む。ある例において、分解性足場はポリ（乳酸）を含む。ある例において、分解性ポリマーは約500 g/mol～約500,000 g/molの重量平均分子量を有する。ある例において、分解性ポリマーは約500 g/mol～約100,000 g/molの重量平均分子量を有する。

【0468】

なお他の実施形態において、上述のようなポリマーメッシュを使用可能であり、ポリマーメッシュの表面は、インサイチュー重合ポリマー材料の求電子部分と反応可能である求核部位、すなわちアミン官能基を含有するように修飾されている。実際に、メッシュを重合材料に共有結合すること。

【0469】

前もって形成されたマスキングおよび／または被覆材料の使用

上述のように、本発明の別の側面は、本発明の前もって形成されたハイドロゲルを患者の創傷、空隙、または組織に適用するステップを含む、患者の創傷、空隙、または組織を修復する方法に関する。マスキング組成物、被覆組成物、または両方のどれかが前もって

形成されたハイドロゲルであり得る。ある例において、前もって形成されたハイドロゲルは組織部位に配置され、次に被覆組成物が添加される。あるいは、マスキング材料（たとえばハイドロゲル）は創傷、空隙、または損傷組織部位に適用され、前もって形成されたハイドロゲルが被覆組成物として添加され、次に創傷、空隙、または損傷組織部位はそれにより閉鎖される。

【0470】

ある実施形態において、前もって形成されたハイドロゲルは、2次包帯プロセスで使用する被覆材料と同じ材料であり得るか、あるいは被覆材料よりも高速に分解するゲルであり得るかのどちらかである。たとえば、前もって形成されたハイドロゲルはサイズに切断され、創傷を覆って配置することができる。重ねスプレーすなわち「重ね塗装」がないため、医師は、この予備成形マスキング材料の適用に関してあまり厳格でなくてもよい。ある実施形態において、創傷被覆の両方の部分（マスキング材料および被覆材料）に同じ材料が使用される。

10

【0471】

ある実施形態において、被覆材料（たとえばハイドロゲル）の適用後に短期間で溶解するポリマーフィルムは、マスキング材料として使用される。ある材料は空気固体バリアとして使用可能であり、これらの材料が、材料に水を添加する曝露時に溶解することが周知である。この場合、マスキング材料はサイズに切断され、次に創傷部位および創傷部位の縁周囲に延在する領域に適用されるであろう。次に被覆材料は固体ポリマー材料を覆って、創傷部位周囲の未被覆領域上に適用され、部位全体を覆う均質な被覆フィルムを形成するであろう。数時間にわたって下にあるポリマーフィルムは溶解して、創傷部位を覆う保護バリアとしての被覆材料のみを残すであろう。この時点で、被覆材料は接着剤として周辺部に結合されるが、創傷部位自体には接着しない。

20

【0472】

薬学的に許容される塩

本明細書で述べるように、本マスキング材料および被覆材料のある実施形態は、塩基性官能基、たとえばアミノまたはアルキルアミノを含有し得て、それゆえ薬学的に許容される酸と共に薬学的に許容される塩を形成することが可能である。この点で「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の、無機および有機酸添加塩を指す。これらの塩は、投与ビヒクルもしくは投薬形製造プロセスにおいて、または本発明の精製化合物をその遊離塩基形で好適な有機もしくは無機酸と別個に反応させて、続いての精製中にそのように形成された塩を単離することによって、インサイチューで調製可能である。代表的な塩は、ヒドロブロミド、ヒドロクロライド、サルフェート、ビスルフェート、ホスフェート、ニトレート、アセテート、バレレート、オレアート、パルミテート、ステアレート、ラウレート、ベンゾアート、ラクテート、ホスフェート、トシレート、シトレート、マレアート、フマレート、サクシネート、タートレート、ナフチレート、メシレート、ナフチレート、グルコヘプトナート、ラクトビオナート、およびラウリルスルホナート塩などを含む。たとえば J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19 を参照。

30

【0473】

主題化合物の薬学的に許容される塩は、たとえば非毒性有機または無機酸からの化合物の従来の非毒性塩またはアンモニウム塩を含む。たとえば、このような従来の非毒性塩は、無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などに由来する塩；および有機酸、たとえば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イソチオン酸などから調製された塩を含む。

40

【0474】

他の場合では、本発明の化合物は、1個以上の酸性官能基を含有し得て、それゆえ薬学

50

的に許容される塩基によって薬学的に許容される塩を形成することが可能である。これらの例において、「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の、無機および有機塩基添加塩を指す。これらの塩は同様に、投与ビヒクルもしくは投薬形製造プロセスにおいて、または精製化合物をその遊離塩基形で好適な塩基、たとえば薬学的に許容される金属カチオンのヒドロキシド、カーボネートもしくはバイカーボネートと、アンモニアと、または薬学的に許容される有機1級、2級もしくは3級アミンと別個に反応させることによって、インサイチューで調製可能である。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ならびにアルミニウム塩などを含む。塩基添加塩の形成に有用な代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む。（たとえばB e r g eら、上記を参照）。

10

【0475】

生物活性剤および製薬活性剤

ある例において、生物活性剤はマスキング材料、被覆材料、または両方に包含され得る。本発明の組成物での使用に適した活性剤は、成長因子、たとえば形質転換成長因子（TGF）、線維芽細胞成長因子（FGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、上皮成長因子（EGF）、結合組織活性化ペプチド（CTAP）、骨形成因子、ならびにこのような成長因子の生物活性類似体、フラグメント、および誘導体を含む。多官能性制御タンパク質である、形質転換成長因子（TGF）スーパーファミリのメンバが特に好ましい。TGFスーパーファミリのメンバは、ベータ形質転換成長因子（たとえばTGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3）；骨形成タンパク質（たとえばBMP-1、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7、BMP-8、BMP-9）；ヘパリン結合成長因子（たとえば線維芽細胞成長因子（FGF）、上皮成長因子（EGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、インスリン様成長因子（IGF））；インヒビン（たとえばインヒビンA、インヒビンB）；成長分化因子（たとえばGDF-1）；およびアクチビン（たとえばアクチビンA、アクチビンB、アクチビンAB）を含む。

20

【0476】

上述のような生物活性剤に加えて、多数の製薬剤が当分野で公知であり、本発明の組成物での使用に適している。「製薬剤」という用語は、制限なく、医薬品；ビタミン；ミネラルサプリメント；疾患または疾病の治療、予防、診断、治癒もしくは緩和に使用される物質；または体の構造もしくは機能に影響を及ぼす物質；またはそれらが所定の生理学的環境に配置された後に生物活性もしくはより活性になる、プロドラッグを含む。

30

【0477】

有用な製薬剤の広範なカテゴリの非制限的な例は、以下の治療カテゴリ：同化剤、制酸剤、抗喘息剤、抗コレステロール血症剤および抗高脂血症剤、抗凝血剤、抗痙攣剤、下痢止め剤、制吐剤、抗感染症剤、抗炎症剤、抗躁剤、制嘔吐剤、抗腫瘍剤、抗肥満剤、解熱剤および鎮痛剤、鎮痙剤、抗血栓剤、抗尿酸血症剤、抗狭心症剤、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、食欲抑制薬、生物製剤、脳血管拡張薬、冠動脈拡張薬、うっ血除去薬、利尿薬、診断剤、赤血球生成剤、去痰薬、消化管鎮静薬、血糖上昇剤、催眠薬、血糖降下剤、イオン交換樹脂、下剤、ミネラルサプリメント、粘液溶解薬、神経筋薬、末梢血管拡張薬、向精神薬、鎮静薬、刺激薬、甲状腺および抗甲状腺剤、子宮弛緩薬、ビタミン、ならびにプロドラッグを含む。

40

【0478】

さらに詳細には、有用な製薬剤の非制限的な例は、以下の治療カテゴリ：鎮痛剤、たとえば非ステロイド性抗炎症薬、アヘン拮抗薬およびサリチレート；抗ヒスタミン薬、たとえばH₁ブロッカおよびH₂ブロッカ；抗感染症剤、たとえば駆虫薬、抗嫌気性菌薬、抗生剤、アミノグリコシド抗生剤、抗真菌抗生剤、セファロスポリン抗生剤、マクロリド抗生剤、種々のベータラクタム抗生剤、ペニシリン抗生剤、キノロン抗生剤、スルホンアミド抗生剤、テトラサイクリン抗生剤、抗ミコプラズマ薬、抗結核抗ミコプラズマ薬、抗原虫薬、抗マラリア抗原虫薬、抗ウイルス剤、抗レトロウイルス剤、殺疥癬虫薬、およ

50

び尿路感染症薬；抗腫瘍薬、たとえばアルキル化剤、窒素マスタードアルキル化剤、ニトロソ尿素アルキル化剤、代謝拮抗物質、プリン類似体代謝拮抗物質、ピリミジン類似体代謝拮抗物質、ホルモン抗腫瘍薬、天然抗腫瘍薬、抗生天然抗腫瘍薬、およびビンカアルカロイド天然抗腫瘍薬；自律神経薬、たとえば抗コリン薬、抗ムスカリン性抗コリン薬、麦角アルカロイド、副交感神経作動薬、コリン作動性副交感神経作動薬、コリンエステラーゼ阻害性副交感神経作動薬、交感神経遮断薬、アルファブロッカ交感神経遮断薬、ベータブロッカ交感神経遮断薬、交感神経模倣薬およびアドレナリン作動性交感神経模倣薬；心臓血管薬、たとえば抗狭心症薬、ベータブロッカ抗狭心症薬、カルシウム・チャンネル・ブロッカ抗狭心症薬、ニトレート抗狭心症薬、抗不整脈薬、強心配糖体抗不整脈薬、クラスⅠ抗不整脈薬、クラスⅡ抗不整脈薬、クラスⅢ抗不整脈薬、クラスⅣ抗不整脈薬、降圧剤、アルファブロッカ降圧薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）降圧薬、ベータブロッカ降圧薬、カルシウム・チャンネル・ブロッカ降圧薬、中枢作用性アドレナリン作動性降圧薬、利尿降圧剤、末梢血管拡張降圧薬、抗脂血薬、胆汁酸捕捉抗脂血薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬抗脂血薬、変力物質、強心配糖体変力物質、および血栓溶解剤；皮膚用剤、たとえば抗ヒスタミン薬、抗炎症剤、コルチコステロイド抗炎症剤、鎮痒／局所麻酔薬、局所抗感染薬、抗真菌局所抗感染薬、抗ウイルス局所抗感染薬、および局所抗腫瘍薬；電解および腎臓剤、たとえば酸性化剤、アルキル化剤、利尿薬、炭酸脱水酵素阻害薬利尿薬、ループ利尿薬、浸透圧利尿薬、カリウム保持性利尿薬、チアジド利尿薬、電解質代替物、および尿酸排泄剤；酵素、たとえば腭酵素および血栓溶解酵素；胃腸剤、たとえば下痢止め薬、制吐薬、消化管抗炎症剤、サリチレート消化管抗炎症剤、制酸抗潰瘍剤、胃酸ポンプ阻害薬抗潰瘍剤、胃粘膜抗潰瘍剤、H₂ブロッカ抗潰瘍剤、胆石溶解剤、消化薬、催吐薬、下剤および便柔軟剤、ならびに運動促進剤；全身麻酔薬、たとえば吸入麻酔薬、ハロゲン化吸入麻酔薬、静脈麻酔薬、バルビツール系静脈麻酔薬、ベンゾジアゼピン静脈麻酔薬、およびアヘン作動薬静脈麻酔薬；血液剤、たとえば抗貧血剤、造血貧血剤、凝血剤、抗凝血薬、止血性凝血剤、血小板抑制薬凝血剤、血栓溶解酵素凝血剤、および血漿増量剤；ホルモンおよびホルモン修飾薬、たとえば墮胎薬、副腎剤、コルチコステロイド副腎剤、アンドロゲン、抗アンドロゲン、抗糖尿病剤、スルホニル尿素抗糖尿病剤、抗血糖降下剤、経口避妊薬、プロゲスチン避妊薬、エストロゲン、交配因子、分娩促進薬、副甲状腺剤、下垂体ホルモン、プロゲスチン、抗甲状腺薬、甲状腺ホルモン、および子宮収縮抑制薬；免疫生物学的薬剤、たとえば免疫グロブリン、免疫抑制トキシノイド、およびワクチン；局所麻酔薬、たとえばアミド局所麻酔薬およびエステル局所麻酔薬；筋骨格剤、たとえば抗痛風抗炎症剤、コルチコステロイド抗炎症剤、金化合物抗炎症剤、免疫抑制抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、サリチレート抗炎症剤、骨格筋弛緩薬、神経筋遮断薬骨格筋弛緩薬、および逆神経筋遮断薬骨格筋弛緩薬；神経剤、たとえば抗痙攣薬、バルビツール系抗痙攣薬、ベンゾジアゼピン抗痙攣薬、抗片頭痛剤、抗パーキンソン病剤、抗目まい剤、アヘン作動薬、およびアヘン拮抗薬；眼科用剤、たとえば抗緑内障剤、ベータブロッカ抗緑内障剤、縮瞳性抗緑内障剤、散瞳薬、アドレナリン作動薬散瞳薬、抗ムスカリン散瞳薬、眼科用麻酔薬、眼科用抗感染薬、眼科用アミノ配糖体抗感染薬、眼科用マクロリド抗感染薬、眼科用キノロン抗感染薬、眼科用スルホンアミド抗感染薬、眼科用テトラサイクリン抗感染薬、眼科用抗炎症剤、眼科用コルチコステロイド抗炎症剤、および眼科用非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）；向精神剤、たとえば抗うつ薬、複素環式抗うつ薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、三環系抗うつ薬、抗躁薬、抗精神病薬、フェノチアジン抗精神病薬、抗不安薬、鎮静薬、および催眠薬、バルビツール系鎮静薬および催眠薬、ベンゾジアゼピン抗不安薬、鎮静薬、および催眠薬、ならびに精神刺激薬；呼吸器剤、たとえば鎮咳薬、気管支拡張薬、アドレナリン作動性気管支拡張薬、抗ムスカリン気管支拡張薬、去痰薬、粘液溶解剤、呼吸器抗炎症剤、および呼吸器コルチコステロイド抗炎症剤；毒性学剤、たとえば解毒剤、重金属拮抗薬／キレート剤、物質乱用剤、物質乱用抑止剤、および離脱物質乱用剤；無機物；およびビタミン、たとえばビタミンA、ビタミンB、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、およびビタミンKを含む。

【0479】

上のカテゴリからの有用な製薬剤の好ましいクラスは：（１）非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）鎮痛薬、たとえばジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、およびナプロキセン；（２）アヘン作動薬鎮痛薬、たとえばコデイン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、およびモルヒネ；（３）サリチレート鎮痛薬、たとえばアスピリン（ASA）（腸溶コーティングASA）；（４）H₁ブロッカ抗ヒスタミン薬、たとえばクレマスチンおよびテルフェナジン；（５）H₂ブロッカ抗ヒスタミン薬、たとえばシメチジン、フェモチジン、ニザジン、およびラニチジン；（６）抗感染症剤、たとえばムピロシン；（７）抗嫌気性菌抗感染症薬、たとえばクロラムフェニコールおよびクリンダマイシン；（８）抗真菌抗生抗感染症薬、たとえばアンホテリシンb、クロトリマゾール、フルコナゾール、およびケトコナゾール；（９）マクロリド抗生抗感染症薬、たとえばアジスロマイシンおよびエリスロマイシン；（１０）種々のベータラクタム抗生抗感染症薬、たとえばアズトレオナムおよびイミペネム；（１１）ペニシリン抗生抗感染症薬、たとえばナフシリン、オキサシリン、ペニシリンG、およびペニシリンV；（１２）キノロン抗生抗感染症薬、たとえばシプロフロキサシンおよびノルフロキサシン；（１３）テトラサイクリン抗生抗感染症薬、たとえばドキシサイクリン、ミノサイクリン、およびテトラサイクリン；（１４）抗結核抗ミコバクテリア抗感染症薬、たとえばイソニアジド（INH）、およびリファンピン；（１５）抗原虫抗感染症薬、たとえばアトバコンおよびダブソン；（１６）抗マラリア抗原虫抗感染症薬、たとえばクロロキンおよびピリメタミン；（１７）抗レトロウイルス抗感染症薬、たとえばリトナビルおよびジドブジン；（１８）抗ウイルス抗感染症薬、たとえばアシクロビル、ガンシクロビル、インターフェロンアルファ、およびリマンタジン；（１９）アルキル化抗腫瘍剤、たとえばカルボプラチンおよびシスプラチン；（２０）ニトロソ尿素アルキル化抗腫瘍剤、たとえばカルムスチン（BCNU）；（２１）代謝拮抗抗腫瘍剤、たとえばメトトレキセート；（２２）ピリミジン類似体代謝拮抗抗腫瘍剤、たとえばフルオロウラシル（5-FU）およびゲムシタビン；（２３）ホルモン抗腫瘍剤、たとえばゴセレリン、ロイプロリド、およびタモキシフェン；（２４）天然抗腫瘍剤、たとえばアルデスロイキン、インターロイキン-2、ドセタキセル、エトポシド（VP-16）、インターフェロンアルファ、パクリタキセル、およびトレチノイン（ATRA）；（２５）抗生天然抗腫瘍剤、たとえばブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、およびミトマイシン；（２６）ビンカアルカロイド天然抗腫瘍剤、たとえばビンブラスチンおよびビンクリスチン；（２７）自律神経剤、たとえばニコチン；（２８）抗コリン作動性自律神経剤、たとえばベンズトロピンおよびトリヘキシフェニジル；（２９）抗ムスカリン抗コリン作動性自律神経剤、たとえばアトロピンおよびオキシブチニン；（３０）麦角アルカロイド自律神経剤、たとえばプロモクリプチン；（３１）コリン作動薬副交感神経作動薬、たとえばピロカルピン；（３２）コリンエステラーゼ阻害薬副交感神経作動薬、たとえばピリドスチグミン；（３３）アルファブロッカ交感神経遮断薬、たとえばプラゾシン；（３４）ベータブロッカ交感神経遮断薬、たとえばアテノロール；（３５）アドレナリン作動薬交感神経遮断薬、たとえばアルブテロールおよびドブタミン；（３６）心臓血管剤、たとえばアスピリン（ASA）（腸溶コーティングASA）；（３７）ベータブロッカ抗狭心症薬、たとえばアテノロールおよびプロプラノロール；（３８）カルシウム・チャネル・ブロッカ抗狭心症薬、たとえばニフェジピンおよびベラパミル；（３９）ニトレート抗狭心症薬、たとえばイソソルビドジニトレート（ISDN）；（４０）強心配糖体抗不整脈薬、たとえばジゴキシン；（４１）クラスI抗不整脈薬、たとえばリドカイン、メキシレチン、フェニトイン、プロカインアミド、およびキニジン；（４２）クラスII抗不整脈薬、たとえばアテノロール、メトプロロール、プロプラノロール、およびチモロール；（４３）クラスIII抗不整脈薬、たとえばアミオダロン；（４４）クラスIV抗不整脈薬、たとえばジルチアゼムおよびベラパミル；（４５）αブロッカ降圧薬、たとえばプラゾシン；（４６）アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）降圧薬、たとえばカプトプリルおよびエナラプリル；（４７）βブロッカ降圧薬、たとえばアテノロール、メトプロロール、ナドロー

10

20

30

40

50

ル、およびプロプラノロール；（４８）カルシウム・チャネル・ブロッカ降圧薬、たとえばジルチアゼムおよびニフェジピン；（４９）中枢作用性アドレナリン作動性降圧薬、たとえばクロニジンおよびメチルドパ；（５０）利尿降圧剤、たとえばアミロライド、フロセミド、ヒドロクロロチアジド（HCTZ）、およびスピロノラクトン；（５１）末梢血管拡張降圧薬、たとえばヒドララジンおよびミノキシジル；（５２）抗脂血剤、たとえばゲムフィブロジルおよびプロブコール；（５３）胆汁酸捕捉抗脂血薬、たとえばコレスタミン；（５４）HMG-CoA還元酵素阻害薬抗脂血薬、たとえばロバスタチンおよびプラバスタチン；（５５）変力物質、たとえばアムリノン、ドブタミン、およびドーパミン；（５６）強心配糖体変力物質、たとえばジゴキシン；（５７）血栓溶解剤、たとえばアルテプララーゼ（TPA）、アニストレプララーゼ、ストレプトキナーゼ、およびウロキナーゼ；（５８）皮膚用剤、たとえばコルヒチン、イソトレチノイン、メトトレキセート、ミノキシジル、トレチノイン（ATRA）；（５９）皮膚用コルチコステロイド抗炎症剤、たとえばベタメタゾンおよびデキサメタゾン；（６０）抗真菌局所抗感染薬、たとえばアンホテリシンB、クロトリマゾール、ミコナゾール、およびナイスタチン；（６１）抗ウイルス局所抗感染薬、たとえばアシクロビル；（６２）局所抗腫瘍薬、たとえばフルオロウラシル（5-FU）；（６３）電解および腎臓剤、たとえばラクツロース；（６４）ループ利尿薬、たとえばフロセミド；（６５）カリウム保持性利尿薬、たとえばトリウムテレン；（６６）チアジド利尿薬、たとえばヒドロクロロチアジド（HCTZ）；（６７）尿酸排泄剤、たとえばプロベネシド；（６８）酵素、たとえばRNアーゼおよびDNアーゼ；（６９）血栓溶解酵素、たとえばアルテプララーゼ、アニストレプララーゼ、ストレプトキナーゼ、およびウロキナーゼ；（７０）制吐薬、たとえばプロクロルペラジン；（７１）サリチレート消化管抗炎症剤、たとえばスルファサラジン；（７２）胃酸ポンプ阻害薬抗潰瘍剤、たとえばオメプラゾール；（７３）H₂ブロッカ抗潰瘍剤、たとえばシメチジン、ファモチジン、ニザチジン、およびラニチジン；（７４）消化薬、たとえばパンクレリパーゼ；（７５）運動促進薬、たとえばエリスロマイシン；（７６）アヘン作動薬静脈麻酔薬、たとえばファンタニル；（７７）造血抗貧血剤、たとえばエリスロポエチン、フィルグラスチム（G-CSF）、およびサルグラモスチン（GM-CSF）；（７８）凝血剤、たとえば抗血友病因子1-10（AHF 1-10）；（７９）抗凝血薬、たとえばワーファリン；（８０）血栓溶解酵素凝血剤、たとえばアルテプララーゼ、アニストレプララーゼ、ストレプトキナーゼ、およびウロキナーゼ；（８１）ホルモンおよびホルモン修飾薬、たとえばプロモクリプチン；（８２）墮胎薬、たとえばメトトレキセート；（８３）抗糖尿病剤、たとえばインスリン；（８４）経口避妊薬、たとえばエストロゲンおよびプロゲステン；（８５）プロゲステン避妊薬、たとえばレボノルゲストレルおよびノルゲストレル；（８６）エストロゲン、たとえば結合型エストロゲン、ジェチルスチルベストロール（DES）、エストロゲン（エストラジオール、エストロンおよびエストロピペート）；（８７）交配因子、たとえばクロミフェン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）、およびメノトロピン；（８８）副甲状腺剤、たとえばカルシトニン；（８９）下垂体ホルモン、たとえばデスマプレシン、ゴセレリン、オキシトシン、およびバソプレシン（ADH）；（９０）プロゲステン、たとえばメドロキシプロゲステロン、ノルエチンドロン、およびプロゲステロン；（９１）甲状腺ホルモンたとえばレボチロキシン；（９２）免疫生物学的薬剤、たとえばインターフェロンベータ-1bおよびインターフェロンガンマ-1b；（９３）免疫グロブリン、たとえば免疫グロブリンIM、IMIG、IGIMおよび免疫グロブリンIV、IVIG、IGIV；（９４）アミド局所麻酔薬、たとえばリドカイン；（９５）エステル局所麻酔薬、たとえばベンゾカインおよびプロカイン；（９６）筋骨格コルチコステロイド抗炎症剤、たとえばベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、およびプレドニゾン；（９７）筋骨格抗炎症免疫抑制薬、たとえばアザチオプリン、シクロホスファミド、およびメトトレキセート；（９８）筋骨格非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、たとえばジクロフェナク、イブプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、およびナプロキセン；（９９）筋骨格弛緩薬、たとえばバクロフェン、シクロベンザプリン、およびジアゼパム；（１００）逆

神経筋遮断薬骨格筋弛緩薬、たとえばピリドスチグミン；（１０１）神経剤、たとえばニモジピン、リルゾール、タクリンおよびチクロピジン；（１０２）抗痙攣薬、たとえばカルバマゼピン、ガバペチン、ラモトリジン、フェニトイン、およびバルプロ酸；（１０３）バルピツール系抗痙攣薬、たとえばフェノバルビタールおよびプリミドン；（１０４）ベンゾジアゼピン抗痙攣薬、たとえばクロナゼパム、ジアゼパム、およびロラゼパム；（１０５）抗パーキンソン病剤、たとえばプロモクリプチン、レボドパ、カルビドパ、およびベルゴリド；（１０６）抗目まい剤、たとえばメクリジン；（１０７）アヘン作動薬、たとえばコデイン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、メタドン、およびモルヒネ；（１０８）アヘン拮抗薬、たとえばナロキソン；（１０９） β -ブロッカ抗緑内障剤、たとえばチモロール；（１１０）縮瞳性抗緑内障剤、たとえばピロカルピン；（１１１）眼科用アミノ配糖体抗感染薬、たとえばゲンタマイシン、ネオマイシン、およびトブラマイシン；（１１２）眼科用キノロン抗感染薬、たとえばシプロフロキサシン、ノルフロキサシン、およびオフロキサシン；（１１３）眼科用コルチコステロイド抗炎症剤、たとえばデキサメタゾンおよびプレドニゾロン；（１１４）眼科用非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）、たとえばジクロフェナク；（１１５）抗精神病薬、たとえばクロザピン、ハロペリドール、およびリスペリドン；（１１６）ベンゾジアゼピン抗不安薬、鎮静薬、および催眠薬、たとえばクロナゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、およびプラゼパム；（１１７）精神刺激薬、たとえばメチルフェニデートおよびペモリン；（１１８）鎮咳薬、たとえばコデイン；（１１９）気管支拡張薬、たとえばテオフィリン；（１２０）アドレナリン作動性気管支拡張薬、たとえばアルブテロール；（１２１）呼吸器コルチコステロイド抗炎症剤、たとえばデキサメタゾン；（１２２）解毒剤、たとえばフルマゼニルおよびナロキソン；（１２３）重金属拮抗薬／キレート剤、たとえばペニシラミン；（１２４）物質乱用抑止剤、たとえばジスルフィラム、ナルトレキソン、およびニコチン；（１２５）離脱物質乱用剤、たとえばプロモクリプチン；（１２６）無機物、鉄、カルシウムおよびマグネシウム；（１２７）ビタミンB化合物、たとえばシアノコバラミン（ビタミンB₁₂）およびナイアシン（ビタミンB₃）；（１２８）ビタミンC化合物、たとえばアスコルビン酸；および（１２９）ビタミンD化合物、たとえばカルシトリオールを含む。

【０４８０】

上記に加えて、以下のあまり一般的でない薬物も使用され得る：クロルヘキシジン；油中のエストラジオールシピオネート；油中のエストラジオールバレレート；フルルビプロフェン；フルルビプロフェンナトリウム；イベルメクチン；レボドパ；ナファレリン；およびソマトロピン。さらに、以下の薬物も使用され得る：組換えベータグルカン；ウシ免疫グロブリン濃縮物；ウシスーパーオキシドジスムターゼ；フルオロウラシル、エピネフリン、およびウシコラーゲンを含む製剤；組換えヒルジン（r-Hir）、HI V-1免疫原；ヒト抗TAC抗体；組換えヒト成長ホルモン（r-hGH）；組換えヒトヘモグロビン（r-Hb）；組換えヒトメカセルミン（r-IGF-1）；組換えインターフェロン β -1a；レノグラスチム（G-CSF）；オランザピン；組換え甲状腺刺激ホルモン（r-TSH）；およびトポテカン。

【０４８１】

なおさらに、以下の静脈内製品も使用され得る；アシクロビルナトリウム；アルデスロイキン；アテノロール；プレオマイシンサルフェート、ヒトカルシトニン；サケカルシトニン；カルボプラチン；カルムスチン；ダクチノマイシン、ダウノルビシンHCl；ドセタキセル；ドキソルビシンHCl；エポエチンアルファ；エトポシド（VP-16）；フルオロウラシル（5-FU）；ガンシクロビルナトリウム；ゲンタマイシンサルフェート；インターフェロンアルファ；ロイプロリドアセテート；メペリジンHCl；メタドンHCl；メトトレキセートナトリウム；パクリタキセル；ラニチジンHCl；ビンブラスチンサルフェート；およびジドブジン（AZT）。

【０４８２】

上のカテゴリによる有用な製薬剤のさらなる例は：（a）抗腫瘍薬、たとえばアンドロ

10

20

30

40

50

ゲン阻害薬、代謝拮抗物質、細胞毒性剤、および免疫調節薬；（b）鎮咳薬、たとえばデキストロメトルファン、デキストロメトルファンヒドロブロミド、ノスカピン、カルベタペンタンシトレート、およびクロフェジアノールヒドロクロライド；（c）抗ヒスタミン薬、たとえばクロルフェニラミンマレアート、フェニルダミンタートレート、ピリラミンマレアート、ドキシラミンサクシネート、およびフェニルトロキサミンシトレート；（d）うっ血除去薬、たとえばフェニレフリンヒドロクロライド、フェニルプロパノールアミンヒドロクロライド、プソイドエフェドリンヒドロクロライド、およびエフェドリン；（e）各種のアルカロイド、たとえばコデインホスフェート、コデインサルフェートおよびモルヒネ；（f）ミネラルサプリメント、たとえばカリウムクロライド、亜鉛クロライド、カルシウムカーボネート、マグネシウムオキシド、ならびに他のアルカリ金属およびアルカリ土類金属塩；（g）イオン交換樹脂、たとえばコレスチラミン；（h）抗不整脈薬、たとえばN-アセチルプロカインアミド；（i）解熱薬および鎮痛薬、たとえばアセトアミノフェン、アスピリンおよびイブプロフェン；（j）食欲抑制薬、たとえばフェニルプロパノールアミンヒドロクロライドまたはカフェイン；（k）去痰薬、たとえばグアイフェネシン；（l）制酸薬、たとえばアルミニウムヒドロキシドおよびマグネシウムヒドロキシド；（m）生物製剤、たとえばペプチド、ポリペプチド、タンパク質およびアミノ酸、ホルモン、インターフェロンまたはサイトカイン、ならびに他の生物活性ペプチド性化合物、たとえば突然変異体および類似体を含むインターロイキン1～18、RNアーゼ、DNアーゼ、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）および類似体、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）、形質転換成長因子-β（TGF-β）、線維芽細胞成長因子（FGF）、腫瘍壊死因子-αおよびβ（TNF-αおよびβ）、神経成長因子（NGF）、成長ホルモン放出因子（GHRF）、上皮成長因子（EGF）、線維芽細胞成長因子相同因子（FGFHF）、肝細胞成長因子（HGF）、インスリン成長因子（IGF）、浸潤阻害因子-2（IIF-2）、骨形成タンパク質1～7（BMP1～7）、ソマトスタチン、サイモシン-α、ガンマグロブリン、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、補体因子、hGH、tPA、カルシトニン、ANF、EPOおよびインスリン；（n）抗感染症剤、たとえば抗真菌薬、抗ウイルス薬、消毒薬および抗生剤を含む。

【0483】

あるいは、製薬剤は、放射線増感剤、たとえばメトクロプラミド、sensamideまたはneusensamide（Oxigene製）；プロフィロマイシン（Vion製）；RSR13（Allos製）；チミタク（Agouron製）、エタニダゾールまたはlobenguane（Nycomed製）；ガドリニウムテキサフィリン（Pharmacyclics製）；BuDR/Broxine（NeoPharm製）；IPdR（Sparta製）；CR2412（Cell Therapeutic製）；LlX（Terrapin製）などであり得る。好ましくは、生物活性物質は、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、アミノ酸、ポリサッカライド、成長因子、ホルモン、抗血管新生因子、インターフェロンまたはサイトカイン、およびプロドラッグから成る群より選択される。特に好ましい実施形態において、生物活性物質は治療薬またはプロドラッグ、最も好ましくは化学療法剤および他の抗腫瘍薬、たとえばバクリタキセル、抗体、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗炎症薬、および抗凝血薬から成る群より選択される薬物である。

【0484】

生物活性物質は、治療的に有効である量で使用される。生物活性物質の有効量は使用される特定の物質の量によって変わるが、約1%～約65%の生物活性物質の量が所望であり得る。より少ない量が、ある生物活性物質の治療の有効レベルを達成するために使用され得る。

【0485】

他の添加剤の選択された例

本発明のマスキング組成物および被覆組成物は、天然ポリマー、たとえばコラーゲン、ヒアルロン酸、ゼラチン、ヘパリン、フィブリンおよび／またはヘパリンサルフェートと

も混合され得る。ある例において、架橋反応に関与し得るまたは関与し得ない合成または天然ポリマーが、ポリアルキレンイミンおよび重合剤の混合の前、間、および／または後のいずれかに添加される。合成または天然ポリマーは、機械的特性を向上させ、接着に影響を及ぼし、分解速度を変化させ、粘度を変化させ、および／または特定の細胞にシグナル伝達を与えることができる。マスキング材料および／または被覆材料に添加可能である天然ポリマーの代表的な例は、コラーゲン、ヒアルロン酸、アルブミン、セルロース、エラスチン、フィブリン、フィブロネクチン、ポリリジン、およびRGD含有ペプチドを含む。合成ポリマーの例は、ポリ（ビニルアセテート）、ポリビニルピロリドン、ポリ（アクリル酸）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（プロピレングリコール）ーポリ（エチレングリコール）コポリマー、およびトリメチレンカーボネートを含む。添加される合成または天然ポリマーは、水溶液に溶解可能であるか、または水溶液に不溶性であり、複合材料を生成するためにマスキング材料および／または被覆材料全体に分散させることが可能である。

10

【0486】

ある例において、求核基を含有するポリアルキレングリコールは、求核基を含有するポリアルキレングリコールとポリアルキレンイミンを混合する前に、ポリアルキレンイミンに添加される。ある例において、PEGは修飾されてアミン基および／またはチオール基を含有する。修飾PEGはポリアルキレンイミンと混合されて、次にポリアルキレンイミン／修飾PEG溶液はPEGー求電子基溶液に添加され、ハイドロゲルを形成する。この第3の活性成分のハイドロゲルへの包含は、ハイドロゲルの特性に影響を及ぼすことが可能である。たとえば得られたハイドロゲルは、求核基を含有するPEGを用いずに調製したハイドロゲルと比較して、より膨潤し、機械的強度がより小さく、および／またはより急速に分解し得る。

20

【0487】

ある例において、求核基を含有するポリアルキレングリコールは、求電子基を含有するポリアルキレンイミンに添加される。ある例において、ポリアルキレングリコールはアミノおよび／またはチオール基を含有する。ある例において、ポリアルキレンイミンは、スルホン酸基によって場合により置換されたNーヒドロキシサクシニイミドを含有する。

【0488】

ある例において、ポリアルキレンイミンと重合剤との反応によって形成されたハイドロゲルは、アクリレートによって処理されて光重合剤を形成する。次に、光重合剤は、光重合剤を重合するのに十分な可視光または紫外光によって処理される。

30

【0489】

ある例において、複数の光重合性基を含有するポリアルキレンイミンは、場合により、複数の光重合性基を含有するポリアルキレングリコールの存在下で、ポリアルキレンイミンを重合するのに十分な可視光または紫外光によって処理される。ある例において、光重合性基はアクリレート、たとえばメタクリレートである。ある例において、可視光を使用してポリアルキレンイミンを重合するとき、光開始剤をポリアルキレンイミンと混合する。多数の光開始剤が当分野で公知であり、本発明に適している。たとえばエオシンyは、本明細書に記載するポリアルキレンイミンと使用され得る光開始剤である。

40

【0490】

滅菌手順

化学組成物を滅菌するための各種の手順が当分野で公知である。滅菌は、化学的、物理的、または照射技法によって達成され得る。化学方法の例は、エチレンオキシドまたは過酸化水素蒸気への曝露を含む。物理的方法の例は、熱（乾燥または湿潤）、レトルト缶詰化、および濾過による滅菌を含む。英国薬局方は、有効な滅菌のためには、最低160℃で2時間以上、最低170℃で1時間以上および最低180℃で30分以上の加熱を推奨している。加熱滅菌の例については、参照により本明細書に援用されている米国特許第6,136,326を参照。化学組成物を膜に通過させることは、組成物を滅菌するために使用可能である。たとえば、組成物は、濾過される組成物に対して不活性の材料を含む0

50

． 22 ミクロンフィルタなどの小孔径フィルタで濾過される。ある例において、濾過はクラス 100, 000 以上のクリーンルームで実施される。照射方法の例は、ガンマ照射、電子ビーム照射、マイクロ波照射、および可視光を使用する照射を含む。好ましい一方法は、そのそれぞれが参照により本明細書に援用されている、米国特許第 6, 743, 858 ; 6, 248, 800 ; および 6, 143, 805 に記載されているような電子ビーム照射である。

【0491】

複数の電子ビーム照射源がある。2つの主要な群の電子ビーム加速器は：(1) 絶縁コア変圧器を使用するダイナミトロン、および(2) 高周波(RF)線形加速器(リニアックス)である。ダイナミトロンは、電子にエネルギーを付与するように設計された粒子加速器(4.5 MeV)である。高エネルギー電子は、ガラス絶縁ビーム管(加速管)の長さの中に配置された加速器電極の静電場によって発生および加速される。これらの電子は、真空ビーム管の延長部およびビーム輸送(ドリフトパイプ)を通じて移動して、ビームウィンドウを通じて真空筐体から出る前に、「走査ビーム」を生成するために磁石偏向系を受けさせる。線量は、走査パーセント、ビーム電流、およびコンベヤ速度の制御によって調整可能である。ある例において、利用される電子ビーム放射は、少なくとも約 $2 \mu\text{Ci}/\text{cm}^2$ 、少なくとも約 $5 \mu\text{Ci}/\text{cm}^2$ 、少なくとも約 $8 \mu\text{Ci}/\text{cm}^2$ 、または少なくとも約 $10 \mu\text{Ci}/\text{cm}^2$ の初期フルエンスで維持され得る。ある例において、利用される電子ビーム放射は、約 2 ～ 約 25 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$ の初期フルエンスを有する。ある例において、電子ビーム線量は約 5 ～ 50 k グレイ、または約 15 ～ 約 20 k グレイであり、比線量は、電子ビーム放射を受ける材料の密度に対してももちろんのこと、その中に存在すると推定される生物汚染度の量に対しても選択される。このような因子は十分に当分野の技術の範囲内である。

【0492】

滅菌される組成物は、ガラスまたはプラスチックなどのいずれの種類の少なくとも部分的に電子ビーム透過性の容器の中にあってもよい。本発明の実施形態において、容器はシールされ得るか、または開口を有し得る。ガラス容器の例は、アンプル、バイアル、シリンジ、ピペット、アプリケーションタなどを含む。電子ビーム照射の透過は包装の関数である。定常電子ビーム側からの透過が十分でない場合、十分な透過を達成するために容器を動かし、回転したり、回転したりしてもよい。あるいは電子ビーム源を静止パッケージの周囲で移動することが可能である。製品負荷での線量分布および線量透過を決定するために、線量マップを実施可能である。線量マップは製品内の最小および最大線量区域を特定するであろう。

【0493】

可視光を使用する滅菌の手順は、参照により本明細書に援用されている米国特許第 6, 579, 916 に記載されている。滅菌用可視光は、滅菌を行うのに十分な出力および波長幅のいずれの従来の発生器を使用しても発生させることができる。発生器は、Pure Pulse Technologies, Inc. 4241 Ponderosa Ave, San Diego, Calif. 92123, USA より、商標名 Pure Bright (登録商標) インライン滅菌システムで市販されている。Pure Bright (登録商標) インライン滅菌システムは、可視光を利用して、透明液体を表面太陽光の約 90000 倍の強度で滅菌する。紫外光透過の量が問題である場合、従来の紫外光吸収材を使用して紫外光を除去することが可能である。

【0494】

好ましい実施形態において、組成物は滅菌されて少なくとも約 10^{-3} の滅菌保証レベル(SAL)を与える。滅菌保証レベル測定規格はたとえば、その開示全体が参照により本明細書に援用されている、ISO/CD 14937 に記載されている。ある実施形態において、滅菌保証レベルは少なくとも約 10^{-4} 、少なくとも 10^{-5} 、または少なくとも約 10^{-6} である。

【0495】

10

20

30

40

50

上述のように、本発明のある実施形態において、キットの組成物、試薬、または構成要素は滅菌されている。滅菌は、ガンマ放射、電子ビーム放射、乾熱滅菌、エチレンオキシド滅菌、またはそのいずれの組合せを使用しても達成され得る。キットの組成物、試薬、または構成要素は水溶液または純物質中で滅菌することも可能である。

【0496】

ある実施形態において、本発明の化合物（たとえば本明細書に記載するような、式 I a、式 I b、または式 I I I の化合物）は、2～40 k グレイの電子ビーム放射によって滅菌されている。

【0497】

ある実施形態において、本発明の化合物（たとえば本明細書に記載するような、式 I a、式 I b、または式 I I I の化合物）は、3～20 k グレイの電子ビーム放射によって滅菌されている。

10

【0498】

ある実施形態において、本発明の化合物（たとえば本明細書に記載するような、式 I a、式 I b、または式 I I I の化合物）は、5～12 k グレイの電子ビーム放射によって滅菌されている。

【0499】

ある実施形態において、本発明の化合物（たとえば本明細書に記載するような、式 I a、式 I b、または式 I I I の化合物）は、場合により緩衝された水溶液で希釈されており；前記水溶液は2～40 k グレイの電子ビーム放射によって滅菌されている。

20

【0500】

ある実施形態において、本発明の化合物（たとえば本明細書に記載するような、式 I a、式 I b、または式 I I I の化合物）は、場合により緩衝された水溶液で希釈されており；前記水溶液は3～20 k グレイの電子ビーム放射によって滅菌されている。

【0501】

ある実施形態において、本発明の化合物（たとえば本明細書に記載するような、式 I a、式 I b、または式 I I I の化合物）は、場合により緩衝された水溶液で希釈されており；前記水溶液は5～12 k グレイの電子ビーム放射によって滅菌されている。

【0502】

ある実施形態において、本発明の化合物（たとえば本明細書に記載するような、式 I a、式 I b、または式 I I I の化合物）は、電子ビーム放射によって滅菌されている。ある実施形態において、前記電子ビーム放射は2～40 k グレイである。ある実施形態において、前記電子ビーム放射は3～20 k グレイである。ある実施形態において、前記電子ビーム放射は5～12 k グレイである。ある実施形態において、前記滅菌は30℃以下で実施される。ある実施形態において、前記滅菌は20℃以下で実施される。ある実施形態において、前記滅菌は10℃以下で実施される。ある実施形態において、前記滅菌は0℃以下で実施される。

30

【0503】

ある実施形態において、本発明は、前記重合剤を滅菌するステップをさらに含む、上述の方法に関する。

40

【0504】

ある実施形態において、本発明は、前記式 I I I の化合物を滅菌するステップをさらに含む、上述の方法に関する。

【0505】

ある実施形態において、本発明は、前記滅菌がエチレンオキシド、過酸化水素、熱、ガンマ照射、電子ビーム照射、マイクロ波照射、または可視光照射による処理によって実施される、上述の方法に関する。

【0506】

ある実施形態において、本発明は、前記重合剤および前記式 I I I の化合物が少なくとも約 10^{-3} の滅菌保証レベルを有する、上述の方法に関する。

50

【0507】

ある実施形態において、本発明は、前記重合剤および前記式 I I I の化合物が少なくとも約 10^{-6} の滅菌保証レベルを有する、上述の方法に関する。

【0508】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a、I b、または I I I の化合物を溶解させるステップをさらに含む、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0509】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップをさらに含む、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

10

【0510】

ある実施形態において、本発明は、電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップをさらに含み；前記電子ビームが約 2 ～ 40 k グレイである、上述の方法に関する。

【0511】

ある実施形態において、本発明は、電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップをさらに含み；前記電子ビームが約 3 ～ 20 k グレイである、上述の方法に関する。

【0512】

ある実施形態において、本発明は、電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップをさらに含み；前記電子ビームが約 5 ～ 12 k グレイである、上述の方法に関する。

20

【0513】

ある実施形態において、本発明は、場合により緩衝された滅菌水溶液に酸化防止剤、および式 I a、I b、または I I I の化合物を溶解させるステップをさらに含む、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0514】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に酸化防止剤、および式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップをさらに含む、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

30

【0515】

ある実施形態において、本発明は、電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップをさらに含み；前記電子ビームが約 2 ～ 40 k グレイである、上述の方法に関する。

【0516】

ある実施形態において、本発明は、電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップをさらに含み；前記電子ビームが約 3 ～ 20 k グレイである、上述の方法に関する。

【0517】

ある実施形態において、本発明は、電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップをさらに含み；前記電子ビームが約 5 ～ 12 k グレイである、上述の方法に関する。

40

【0518】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量% ～ 約 50 重量% を構成し；前記電子ビーム放射が約 2 ～ 40 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0519】

50

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量%～約 50 重量%を構成し；前記電子ビーム放射が約 2～40 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0520】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量%～約 25 重量%を構成し；前記電子ビーム放射が約 2～40 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

10

【0521】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量%～約 25 重量%を構成し；前記電子ビーム放射が約 2～40 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0522】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量%～約 10 重量%を構成し；前記電子ビーム放射が約 2～40 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

20

【0523】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量%～約 10 重量%を構成し；前記電子ビーム放射が約 2～40 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0524】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量%～約 5 重量%を構成し；前記電子ビーム放射が約 2～40 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

30

【0525】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量%～約 5 重量%を構成し；前記電子ビーム放射が約 2～40 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

40

【0526】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量%～約 50 重量%を構成し；前記電子ビーム放射が約 3～20 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0527】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させる

50

ステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量％～約 50 重量％を構成し；前記電子ビーム放射が約 3～20 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0528】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量％～約 25 重量％を構成し；前記電子ビーム放射が約 3～20 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0529】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量％～約 25 重量％を構成し；前記電子ビーム放射が約 3～20 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0530】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量％～約 10 重量％を構成し；前記電子ビーム放射が約 3～20 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0531】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量％～約 10 重量％を構成し；前記電子ビーム放射が約 3～20 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0532】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量％～約 5 重量％を構成し；前記電子ビーム放射が約 3～20 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0533】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量％～約 5 重量％を構成し；前記電子ビーム放射が約 3～20 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0534】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量％～約 50 重量％を構成し；前記電子ビーム放射が約 5～12 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0535】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量％～約 50 重量％を構成し；前記電子ビーム

10

20

30

40

50

放射が約 5 ～ 12 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0536】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量% ～ 約 25 重量% を構成し；前記電子ビーム放射が約 5 ～ 12 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0537】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量% ～ 約 25 重量% を構成し；前記電子ビーム放射が約 5 ～ 12 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0538】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量% ～ 約 10 重量% を構成し；前記電子ビーム放射が約 5 ～ 12 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0539】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量% ～ 約 10 重量% を構成し；前記電子ビーム放射が約 5 ～ 12 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0540】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I a または I b の化合物を溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記式 I a または I b の化合物が前記混合物の約 0.01 重量% ～ 約 5 重量% を構成し；前記電子ビーム放射が約 5 ～ 12 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0541】

ある実施形態において、本発明は、混合物を生成するために場合により緩衝された滅菌水溶液に式 I e によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを溶解させるステップと；電子ビーム放射を使用して前記混合物を滅菌するステップとをさらに含み；前記ポリマーが前記混合物の約 0.01 重量% ～ 約 5 重量% を構成し；前記電子ビーム放射が約 5 ～ 12 k グレイである、上述の方法のいずれか 1 つに関する。

【0542】

送達システム

本発明のマスキング材料または被覆材料を形成するために使用される材料は、多数の公知の送達デバイスを使用して患者の創傷、空隙、または損傷組織に送達され得る。たとえば、送達システムはシングル・バレル・シリンジ・システムである。ある例において、シングル・バレル・シリンジは、図 6 に示すような複動型シングル・バレル・シリンジである。ある状況においては、図 7 に示すような 2 または多バレル・シリンジ・システムが好ましいこともある。重合性ポリアルキレンイミンが重合剤に混合されてから、溶液が患者の創傷、空隙、または損傷組織に送達される例では、混合チャンバ内に 2 つ以上の液体流を流す送達デバイスが好ましいことがある。あるいは、2 つの固体および 2 つの液体を混合して、次にこれらの液体流を別々に混合チャンバに流す送達デバイスが好都合であり得る。ある例において、送達は機械、圧縮空気または気体などによって補助され得る。もちろん送達デバイスのサイズ、送達デバイスの長さ、および／または送達を補助する機械の

10

20

30

40

50

使用に変更を行ってもよい。

【0543】

ある例では、少なくとも2つの無水反応性成分が無水状態で共に貯蔵され、使用時に液体成分中に導入され、混合物が形成されてハイドロゲルを形成する送達システムを使用して、材料が患者の創傷、空隙、または損傷組織に送達される。

【0544】

ある例では、ハイドロゲルを形成するために使用される成分を蛇行パス混合要素などのスタティック混合機器を使用して混合することが好都合であり得る。一例として、両方の成分は使用前に水溶液に溶解される。いったん混合されると、溶液は所定の時間量で重合するであろう。

【0545】

本発明の別の態様は、混合物を得るために第1の成分の水溶液と、純粋形の第2の成分とを合わせるステップと；混合物を組織部位に適用するステップとを含む、ハイドロゲルを調製する方法に関する。ある実施形態において、本発明は、前記混合物を得るための前記化合ステップが、前記適用ステップの直前に行われる、上述の方法に関する。ある実施形態において、本発明は、前記混合物を得るための前記化合ステップが、前記適用ステップの約30分前以内に行われる、上述の方法に関する。ある実施形態において、本発明は、前記混合物を得るための前記化合ステップが、前記適用ステップの約20分前以内に行われる、上述の方法に関する。ある実施形態において、本発明は、前記混合物を得るための前記化合ステップが、前記適用ステップの約10分前以内に行われる、上述の方法に関する。ある実施形態において、本発明は、前記混合物を得るための前記化合ステップが、前記適用ステップの約5分前以内に行われる、上述の方法に関する。

【0546】

本発明の別の態様は、架橋に不適な範囲の最終溶液pHを有する、1個の容器内の水溶液中で2つの成分を合わせることと、溶液pHの架橋に好適な範囲までの下降または上昇のどちらかを行うために、溶液をイオン交換樹脂に通すことによって、2成分ハイドロゲル系の重合を制御する方法に関する。たとえば、2成分は、混合物を患者に適用する前に（ゲル化せずに）混合することが可能である。混合溶液のpHは、ハイドロゲル成分の架橋を遅延または防止するために調整され得る。ハイドロゲルを形成するために使用される成分がいったん混合されたら、得られた溶液を、架橋に好適なレベルにpHを上昇または下降させるように設計されたフリットまたは樹脂と接触させ得る。

【0547】

本発明の別の態様は、第1の成分の水溶液と架橋に不適な範囲の最終溶液pHを有する純粋形の第2の成分を合わせることと、溶液pHの架橋に好適な範囲までの下降または上昇のどちらかを行うために、溶液をイオン交換樹脂に通すことによって、2成分ハイドロゲル系の重合を制御する方法に関する。

【0548】

たとえば、PEG-NHSおよびPEIは包装中に混合して、pHが約6の溶液を与えるように設計された緩衝液に、使用前に溶解させることが可能である。溶液を混合して、次に送達デバイスに埋込まれた樹脂に接触させる。樹脂は、架橋を開始するためにpHを約7または8まで上昇させるであろう。

【0549】

本発明の別の態様は、成分がPEG-NHSおよびPEI Mw2000であり、合せた成分を含有する溶液のpHが約pH7以下であり、イオン交換樹脂がアニオン交換樹脂（MTO-Dowex M43、Dowex 66、またはDowex 1X2-200を含むが、これに限定されるわけではない）である、創傷、空隙、または損傷組織をシールするための、本明細書に記載した方法の1つに関する。

【0550】

本発明の別の態様は、架橋に不適な範囲の最終溶液pHを有する、1個の容器内の水溶液中で2つの成分を合わせることと、溶液pHを架橋に好適な範囲まで下降または上昇さ

10

20

30

40

50

せるために、溶液を酸性または塩基性媒体でコートされた／酸性または塩基性媒体を添加したフリット／樹脂に通すことによって、2成分ハイドロゲル系の重合を制御する方法に関する。

【0551】

本発明の別の態様は、架橋に不適な範囲の最終溶液pHを有する、1個の容器内の水溶液中に2つの成分を合わせることと、溶液pHの架橋に好適な範囲まで下降または上昇させるために、溶液を酸性または塩基性媒体のどちらかを添加したアプリケーションタに接触させることによって、2成分ハイドロゲル系の重合を制御する方法に関する。

【0552】

上の方法は特に、架橋に好適な溶液を送達する機器のサイズおよび形状を変更することによって最適化され得ることが認識される。たとえば架橋溶液ホルダチャンバの直径および／もしくは長さは変更可能であり、または酸性もしくは塩基性媒体を添加したフリット／樹脂を収容するチャンバの直径および／もしくは長さは変更可能である。同様に、送達機器のアプリケーションタチップは耐久性があっても、または使い捨てでもよい。送達機器は、マスキング材料および／または被覆材料がスプレー、ミスト、または液体として適用できるように構築され得る。ある例において、送達機器はシングルまたはダブルバレルシリンジである。さらに、上の方法は架橋溶液の空気補助送達を含み得ることが認識されるであろう。ある例において、上の方法はハイドロゲルを組織に送達するためにブラシまたはスポンジを利用し得る。

【0553】

発明のキット

本発明の別の態様は、マスキング材料として使用するためのハイドロゲル材料と；一時パッチとしてのハイドロゲルの使用、広範囲の分解速度を有することが可能である予備成形ハイドロゲルの使用、溶解性フィルムの使用、または既存の同時マスキング材料（たとえば市販の硬膜パッチ材料）などのさらに耐久性のパッチの使用について記載する説明書と；を備えた、第1の材料および／または第2の材料の調製のためのキットに関する。

【0554】

ある実施形態において、キットは、デバイスが特定の材料に必要なならば、材料を外科部位へ送達するためのデバイスも含有するであろう。

【0555】

本発明の別の態様は、接着防止層（マスキング材料）を被覆するであろうハイドロゲル外層（被覆層）と；ハイドロゲルを外科部位に送達するデバイスと；を備えたキットに関する。

【0556】

ある実施形態において、キットは、キットの最終組立て前に、共にまたは別個の構成要素としてのどちらかで滅菌されるであろう。

【0557】

本発明の別の態様は、現在の硬膜形成材料と、インサイチュー重合シーラントとを備えたキットに関する。

【0558】

本発明の別の態様は、式I aまたはI bが上で定義された通りである、式I aまたは式I bの化合物から成る群より選択される重合剤と；前記ゲルを調製するための説明書と；を備えた、第1の材料および／または第2の材料の調製のためのキットに関する。

【0559】

本発明の別の態様は、式I a、I bおよびI cが上で定義された通りである、式I a、式I b、またはI cの化合物から成る群より選択される重合剤と；前記ゲルを調製するための説明書と；を備えた、第1の材料および／または第2の材料の調製のためのキットに関する。

【0560】

本発明の別の態様は、式IおよびI I Iが上で定義された通りである、式Iおよび式I

I I の化合物と；前記ゲルを調製するための説明書と；を備えた、第 1 の材料および／または第 2 の材料の調製のためのキットに関する。

【0561】

本発明の別の態様は、式 I c が上で定義された通りである、式 I c の化合物と；前記ゲルを調製するための説明書と；を備えた、第 1 の材料および／または第 2 の材料の調製のためのキットに関する。

【0562】

ある実施形態において、本発明は、式 I I I が上で定義した通りである、式 I I I の化合物をさらに備えた、上述のキットに関する。

【0563】

ある実施形態において、本発明は、乾燥剤をさらに備えた、上述のキットに関する。

【0564】

ある実施形態において、本発明は、酸化防止剤をさらに備えた、上述のキットに関する。

【0565】

ある実施形態において、本発明は、前記酸化防止剤がナトリウムメタビスルファイト、クエン酸、およびアスコルビン酸から成る群より選択される、上述のキットに関する。

【0566】

ある実施形態において、本発明は、不活性雰囲気をさらに備えた、上述のキットに関する。

【0567】

ある実施形態において、本発明は、前記キットが少なくとも約 10^{-3} の滅菌保証レベルを有する、上述のキットに関する。

【0568】

ある実施形態において、本発明は、前記キットが少なくとも約 10^{-6} の滅菌保証レベルを有する、上述のキットに関する。

【0569】

ある実施形態において、本発明は、前記キットが電子ビームまたはガンマ放射を使用して滅菌された、上述のキットに関する。

【0570】

ある実施形態において、本発明は、前記キットが電子ビーム放射を使用して滅菌された、上述のキットに関する。

【0571】

ある実施形態において、本発明は、前記電子ビーム放射が $2 \sim 100 \text{ kGy}$ である、上述のキットに関する。

【0572】

ある実施形態において、本発明は、前記電子ビーム放射が $10 \sim 80 \text{ kGy}$ である、上述のキットに関する。

【0573】

ある実施形態において、本発明は、前記電子ビーム放射が $15 \sim 40 \text{ kGy}$ である、上述のキットに関する。

【0574】

ある実施形態において、本発明は、前記電子ビーム放射が $2 \sim 40 \text{ kGy}$ である、上述のキットに関する。

【0575】

ある実施形態において、本発明は、前記電子ビーム放射が $3 \sim 20 \text{ kGy}$ である、上述のキットに関する。

【0576】

ある実施形態において、本発明は、前記電子ビーム放射が $5 \sim 12 \text{ kGy}$ である、上述のキットに関する。

10

20

30

40

50

【0577】

ある実施形態において、本発明は、前記キットが電子ビームまたはガンマ放射への複数回の曝露によって滅菌された、上述のキットに関する。

【0578】

ある実施形態において、本発明は、前記キットが式 I I I の 1 つ以上の化合物を備えた、上述のキットに関する。

【0579】

ある実施形態において、本発明は、前記キットが式 I a または I b の 1 つ以上の化合物を備えた、上述のキットに関する。

【0580】

ある実施形態において、本発明は、前記キットが薬剤、着色剤、着香剤、芳香剤、繊維添加剤、増粘剤または可塑剤をさらに備えた、上述のキットに関する。

【0581】

ある実施形態において、本発明は、防湿要素をさらに備えた、上述のキットに関する。防湿要素は、本発明による方法で使用される溶液の調製での使用のために調整され得る。あるいは、キットの第 2 の構成成分が防湿要素内に含有され得る。たとえば水感受性試薬、たとえば P E G - ビス (N H S エステル) は防湿要素中に含有され得て、それによりキットの製造日と使用日との間での水感受性試薬の加水分解を制限または防止する。さらに、キットは複数の防湿要素を含有し得て、そのそれぞれは同じまたは別の方法で使用のために調整され得る。たとえば、複数の防湿要素を含有するキットでは、そのそれぞれは個別の防湿要素に含有され得る。あるいは、防湿要素は複数の水感受性試薬を含有し得る。

【0582】

防湿要素は、複数の方法またはそれらの組合せで特徴付けされ得る。たとえば、防湿要素は、その形状（たとえばパウチ、バイアル、サシェ、アンプル）；組成（たとえばガラス、フォイル、テフロン（登録商標）、ステンレス鋼）；によって特徴付けされ得る、および／または機能的品質（たとえば水蒸気透過度（M V T R））によって特徴付けされ得る。M V T R は、当業者が材料の M V T R を測定する方法を理解していること；各種の材料の M V T R 値が公知であること；そして防湿要素の M V T R が、その内容物から水を排除するその能力を定量することから、防湿要素を特徴付ける重要な手段である。

【0583】

ある実施形態において、本発明は、約 0 . 1 5 グラム / 1 0 0 平方インチ / 日以下の水蒸気透過率（M V T R）を持つ防湿要素をさらに備えた、上述のキットに関する。

【0584】

ある実施形態において、本発明は、約 0 . 0 2 グラム / 1 0 0 平方インチ / 日以下の水蒸気透過率（M V T R）を持つ防湿要素をさらに備えた、上述のキットに関する。

【0585】

ある実施形態において、本発明は、約 0 . 1 5 グラム / 1 0 0 平方インチ / 日以下の水蒸気透過率（M V T R）を持つ防湿要素をさらに備え；前記防湿要素が式 I a および式 I b の化合物から成る群より選択される前記重合剤を備えた、上述のキットに関する。

【0586】

ある実施形態において、本発明は、約 0 . 0 2 グラム / 1 0 0 平方インチ / 日以下の水蒸気透過率（M V T R）を持つ防湿要素をさらに備え；前記防湿要素が式 I a および式 I b の化合物から成る群より選択される前記重合剤を備えた、上述のキットに関する。

【0587】

ある実施形態において、本発明は、カテーテルをさらに備えた、上述のキットに関する。

【0588】

ある実施形態において、本発明は、シリンジをさらに備えた、上述のキットに関する。

【0589】

ある実施形態において、本発明は、ブラシをさらに備えた、上述のキットに関する。

【0590】

ある実施形態において、本発明は、スプレー容器および／またはエアゾール容器をさらに備えた、上述のキットに関する。

【0591】

ある実施形態において、本発明は、内視鏡送達のためのデバイスをさらに備えた、上述のキットに関する。内視鏡検査は、外科医が非常に小さい切開を通じて体の内部構造の画像を見ることができるようにする特殊観察機器である内視鏡の使用を含む、外科的技法である。内視鏡手術は、数十年にわたって、胆嚢摘出、卵管結紮、および膝手術を含む各種の処置で使用されてきた。内視鏡は通例、2つの基本的な部品：小さい切開を通じて挿入される、小型カメラおよび明るい照明を備えた管状プローブと；送信された体の内部構造の画像を拡大する、観察外面と；より構成される。手術の間、外科医は、手術範囲で内視鏡の管を移動させながら画面を見ている。

10

【0592】

ある実施形態において、本発明は、腹腔鏡送達のためのデバイスをさらに備えた、上述のキットに関する。腹腔鏡手術は、「低侵襲」外科技法である。腹腔鏡は、婦人科での問題、胆嚢疾患を処置して、結腸直腸手術を実施するために、長年にわたって順調に使用されてきた。「腹腔鏡検査」という用語は、特殊なカメラ、すなわち「スコープ」で腹腔内部を観察することを意味する。腹腔鏡検査はまた、「キーホール」手術としても公知であり、腹腔内部の病状を診断するために長年にわたって使用されてきた。

【0593】

20

キットのある実施形態において、液体試薬はバイアル内に含有され、粉末状試薬はシングルバレル型シリンジに含有される。使用時に、バイアルおよびシリンジは液体連通させられて、液体がバイアルから粉末の充填されたシリンジ内に吸引され、それにより2つの試薬が混合される。

【0594】

別の実施形態において、液体部分は外部ハウジング内に収容され、外部ハウジング内には少なくとも1個の中空内部ピストンが配置されている。少なくとも1個の中空内部ピストンは次に、ハイドロゲル調合物の粉末状部分が充填される。少なくとも1個の中空内部ピストンは、それが手動で押下げされるまで液体部分を排除するように設計されている。押下げられると、ピストンの底が外部ハウジングのシーリングリングを通過して、液体が少なくとも1個のピストンの中空の中央部へ通過させられて、それにより粉末と接触して、粉末を溶解させる。粉末はそれにより溶解され、場合によりアプリケーション構成部品、たとえばブラシ、スワブまたはシリンジカニューレを使用して混合される。混合物は次に、増強、シールまたは結合される組織の表面に適用される。

30

【0595】

別の実施形態において、ハイドロゲル調合物を生成する液体および粉末試薬は、形成／充填／シールパウチまたはサシェの2個の独立した、しかし隣接して形成されたウェル内にシールされる。2個のウェル間のシールは、壊れやすく設計されている。使用時に、使用者は液体含有ウェルを手で加圧して、それにより壊れやすいシールを破壊して、液体を粉末含有ウェルに流入させる。次に混合物は、混練作用によって混合して、別の壊れやすいシール、弁を通じて、またはパウチもしくはサシェを破くもしくは切ることによってのどちらかで、形成／充填／シールパウチから放出させることが可能である。

40

【0596】

別の実施形態において、ハイドロゲル調合物を生成する液体および固体試薬は離れており、固体試薬はブラシに吸収されて、液体からは隔離されている。使用時に、ユーザは液体をブラシ中へ手で押して、そこで固体および液体が混合してマスキング材料および／または被覆材料を与え、次にこれが続いて適用される。

【0597】

定義

便宜上、明細書および添付請求項で使用するある用語をここに集める。これらの定義は

50

、開示全体に照らして判読され、当業者によるように理解されるべきである。

【0598】

不定冠詞「a」および「an」は、ここで本明細書および請求項にて使用されるように、明らかにそれとは反対に指摘されない限り、「少なくとも1個の」を意味すると理解されるべきである。

【0599】

「および／または（and／or）」という句は、ここで本明細書および請求項にて使用するように、そのように結合された要素の、すなわち一部の 경우에는結合されて存在し、他の場合には分離して存在する要素の「一方または両方」を意味すると理解されるべきである。「および／または」を用いて挙げられた複数の要素、すなわちそのように結合された要素の「1個以上」は、同じ方法で解釈されるべきである。「および／または」節によって特に示された要素以外の他の要素は、特に示されたこれらの要素に関連するか関連しないかにかかわらず、場合により存在し得る。それゆえ、非制限的な例として、「Aおよび／またはB」への言及は、「含む（comprising）」などのオープンエンド言語と併せて使用されるときに、1つの実施形態においてAのみ（B以外の要素を場合により含む）；別の実施形態においてBのみ（A以外の要素を場合により含む）；また別の実施形態においてAおよびBの両方（他の要素を場合により含む）；などを指すことが可能である。

10

【0600】

ここで本明細書および請求項にて使用するように、1つ以上の要素のリストに関して「少なくとも1つの」という句は、要素のリストにおけるいずれか1つ以上の要素から選択される少なくとも1つの要素を意味するが、必ずしも要素のリスト内に特に挙げられた1つ1つの要素の少なくとも1つを含まず、要素のリストにおける要素のいずれの組合せも除外しないと理解されるべきである。この定義によってまた、「少なくとも1つの」という句が指す、要素のリスト内に特に示された要素以外の要素が、特に示されたこれらの要素に関連しているか関連していないかにかかわらず、場合により存在し得ることが可能となる。それゆえ、非制限的な例として、「AおよびBの少なくとも1つ」（または同等に、「AまたはBの少なくとも1つ」、または同等に「Aおよび／またはBの少なくとも1つ」）は、1つの実施形態において、1つを超えるAを場合により含み、Bが存在しない（B以外の要素を場合により含む）、少なくとも1つのA；別の実施形態において、1つを超えるBを場合により含み、Aが存在しない（A以外の要素を場合により含む）、少なくとも1つのB；また別の実施形態において、（他の要素を場合により含む）1つを超えるAを場合により含む少なくとも1つのA、および、1つを超えるBを場合により含む少なくとも1つのB；などを指すことができる。

20

30

【0601】

明らかにそれとは反対に指摘されない限り、1つ以上のステップまたは動作を含む本明細書で請求するいずれの方法においても、方法のステップまたは動作の順序は、本発明のステップまたは動作が列挙される順序に必ずしも限定されないことも理解されるべきである。

【0602】

請求項においては、上の明細書においてと同様に、「含む（comprising）」、「含む（including）」、「担持する」、「有する」、「含有する」、「包含する」、「保持する」、「構成される」などのすべての移行句は、オープンエンドである、すなわち含むが、限定されないことを意味することが理解されるべきである。「成る（consisting of）」および「本質的に成る（consisting essentially of）」という移行句のみが、United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03で述べられているように、クローズまたはセミクローズ移行句であるものとする。

40

【0603】

50

「求核基」という用語は当分野で認識されており、本明細書で使用するように反応性電子対を有する化学部分を意味する。

【0604】

「求電子基」という用語は当分野で認識されており、上で定義した求核基から電子対を受容できる化学部分を指す。本発明の方法で有用な求電子部分はハライドおよびスルホネートを含む。

【0605】

「組織平面」という用語は、露出した表面区域を有する組織を指す。

【0606】

「重合する」という用語は本明細書で使用するように、モノマーをモノマー鎖であって、少なくとも約5個のモノマーを含むモノマー鎖に変換するプロセスを指す。ある例において、モノマー鎖は少なくとも約10または15個のモノマーを含む。ある例において、モノマー鎖は少なくとも約25または40個のモノマーを含む。ある例において、モノマー鎖は少なくとも約50または75個のモノマーを含む。ある例において、モノマー鎖は少なくとも約100または150個のモノマーを含む。モノマー単位が重合反応で結合を形成可能である1個を超える官能基を有する例において、「重合する」という用語は、重合反応で結合を形成可能である官能基の少なくとも1個が別の化合物と結合を形成すること、一般的に言えば、他の化合物が別のモノマーであることを示す。ある例において、重合反応において結合を形成可能である官能基の少なくとも約10%は、他のモノマーへの結合を形成する。ある例において、重合反応において結合を形成可能である官能基の少なくとも約25%は、他のモノマーへの結合を形成する。ある例において、重合反応において結合を形成可能である官能基の少なくとも約50%は、他のモノマーへの結合を形成する。ある例において、重合反応において結合を形成可能である官能基の少なくとも約75%は、他のモノマーへの結合を形成する。ある例において、重合反応において結合を形成可能である官能基の約20%～約50%は、他のモノマーへの結合を形成する。

10

20

【0607】

「シール」という用語は本明細書で使用するように、保護バリアが創傷を覆って形成されることを示す。ある例において、保護バリアは連続層である。ある例において、保護バリアは不連続層、すなわち層に穴または孔を有する層である。ある例において、不連続層は約25%未満の孔を含む。ある例において、不連続層は約15%未満の孔を含む。ある例において、不連続層は約5%未満の孔を含む。保護バリアが連続層である例では、ある実施形態において、ある流体または気体は層に浸透可能である。

30

【0608】

本発明の目的のために、化学元素はPeriodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, inside coverに従って同定される。

【0609】

「ヘテロ原子」という用語は当分野で認識されており、炭素または水素以外のいずれの元素の原子も指す。例証的なヘテロ元素は、ボロン、窒素、酸素、リン、硫黄およびセレンを含む。

40

【0610】

「アルキル」という用語は当分野で認識されており、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含む、飽和脂肪族基を含む。ある実施形態において、直鎖または分枝鎖アルキルは、その主鎖に約30個以下の炭素原子（たとえば直鎖では $C_1 \sim C_{30}$ 、分枝鎖では $C_3 \sim C_{30}$ ）、あるいは20個以下を含む。同様にシクロアルキルは、その環構造に約3～約10個の炭素原子を、あるいは環構造に約5、6または7個の炭素を有する。

【0611】

50

炭素の数が別途規定されない限り、「低級アルキル」は、上で定義した通りであるが、1～約10個の、あるいは1～約6個の炭素原子をその主鎖構造に有するアルキル基を指す。同様に、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は同様の鎖長を有する。

【0612】

「アラルキル」という用語は当分野で認識され、アリール基（たとえば芳香族またはヘテロ芳香族基）によって置換されたアルキル基を指す。

【0613】

「アルケニル」および「アルキニル」という用語は当分野で認識され、上記のアルキルと長さ、考えられる置換が類似しているが、少なくとも1個の二重または三重結合をそれぞれ含む不飽和脂肪族基を指す。

【0614】

「アリール」という用語は当分野で認識され、0～4個のヘテロ原子を含み得る5、6および7員単環芳香族基、たとえばベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピレン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどを指す。環構造にヘテロ原子を有するこれらのアリール基は、「アリール複素環」または「ヘテロ芳香族」とも呼ばれ得る。芳香環は、1つ以上の環位置にて本明細書に記載するような置換基、たとえばハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、トリフルオロアルキル、シアノなどによって置換され得る。「アリール」という用語は、環の少なくとも1つが芳香族であり、たとえば残りの環式環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、および／またはヘテロシクリルであり得る、2個の隣接する環（環は「縮合環」である）と2個以上の炭素が共通である、2個以上の環式環を有する多環式環系も含む。

【0615】

オルト、メタおよびパラという用語は当分野で認識され、それぞれ1, 2-, 1, 3-および1, 4-2置換ベンゼンを指す。たとえば1, 2-ジメチルベンゼンおよびオルト-ジメチルベンゼンという名称は同意である。

【0616】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロアリール」、または「複素環式基」という用語は当分野で認識され、3～約10員環構造、あるいは3～約7員環を指し、その環構造は1～4個のヘテロ原子を含む。複素環は多環でもあり得る。ヘテロシクリル基はたとえば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサントゲン、フェノキサントゲン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキシラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム、たとえばアゼチジノンおよびピロリジノン、スルタム、スルトンなどを含む。複素環式環は、1つ以上の環位置にて上述したような置換基、たとえばハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、トリフルオロアルキル、シアノなどによって置換され得る。

【0617】

「ポリシクリル」または「多環式基」という用語は当分野で認識され、2個以上の炭素が2個の隣接する環と共通であり、たとえば環が「縮合環」である、2個以上の環（たとえばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび／またはヘテロシクリル）を指す。隣接しない原子を通じて結合される環は「架橋」環と呼ばれる。多環の環それぞれは、上述したような置換基、たとえばハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフィドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、トリフルオロアルキル、シアノなどによって置換され得る。

10

【0618】

「炭素環」という用語は当分野で認識され、環の各原子が炭素である芳香環または非芳香環を指す。

【0619】

「ニトロ」という用語は当分野で認識されており、 $-\text{NO}_2$ を指す；「ハロゲン」という用語は当分野で認識されており、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ または $-\text{I}$ を指す；「スルフィドリル」という用語は当分野で認識されており、 SH を指す；「ヒドロキシル」という用語は $-\text{OH}$ を意味する；「スルホニル」という用語は当分野で認識されており、 $-\text{SO}_2-$ を指す。「ハライド」はハロゲンの対応するアニオンを示し、「ブソイドハライド」は Cotton および Wilkinson による「Advanced Inorganic Chemistry」の560ページに記載された定義を有し、すなわちたとえば、ハライドと少なくとも等しい陽性ハメットシグマ値を示すのに十分に電気陰性である1価アニオン基（たとえば CN 、 OCN 、 SCN 、 SeCN 、 TeCN 、 N_3 、および $\text{C}(\text{CN})_3$ ）である。

20

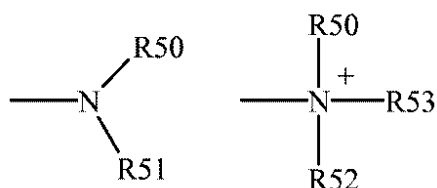
【0620】

「アミン」および「アミノ」という用語は当分野で認識されており、非置換および置換アミンの両方、たとえば一般式：

【0621】

【化157】

30



によって表され得る部分を指し、式中、 R50 、 R51 、 R52 および R53 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$ を示し、または R50 および R51 もしくは R52 はそれらが結合されたN原子とひとまとめにされて、環構造内に4～8個の原子を有する複素環を完成し； R61 は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表し； m は、ゼロまたは1～8の範囲内の整数である。他の実施形態において、 R50 および R51 （ならびに場合により R52 ）はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、または $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$ を表す。それゆえ、「アルキルアミン」という用語は、置換または非置換アルキル基がそれに結合された、上で定義したようなアミン基を含み、すなわち R50 および R51 の少なくとも1つはアルキル基である。

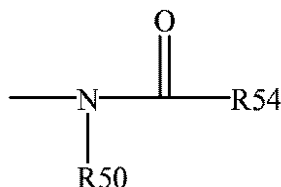
40

【0622】

「アシルアミノ」という用語は当分野で認識されており、一般式：

【0623】

【化 1 5 8】



によって表され得る部分を指し、式中、R 5 0 は上で定義した通りであり、R 5 4 は、水素、アルキル、アルケニルまたは $(CH_2)_m - R 6 1$ を表し、m および R 6 1 は上で定義した通りである。

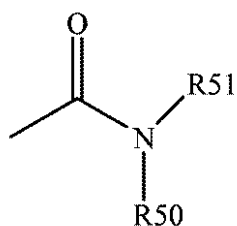
10

【0 6 2 4】

「アミド」という用語は、アミノ置換カルボニルとして当分野で認識されており、一般式：

【0 6 2 5】

【化 1 5 9】



20

によって表され得る部分を含み、式中、R 5 0 および R 5 1 は上で定義した通りである。本発明のアミドのある実施形態は、不安定であり得るイミドを含まないであろう。

【0 6 2 6】

「アルキルチオ」という用語は、硫黄ラジカルがそれに結合された、上で定義したようなアルキル基を指す。ある実施形態において、「アルキルチオ」部分は、 $-S-$ アルキル、 $-S-$ アルケニル、 $-S-$ アルキニル、および $-S-(CH_2)_m - R 6 1$ の1つによって表され、m および R 6 1 は上で定義した通りである。代表的なアルキルチオ基は、メチルチオ、エチルチオなどを含む。

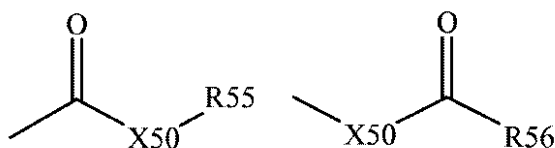
30

【0 6 2 7】

「カルボキシル」という用語は当分野で認識されており、一般式：

【0 6 2 8】

【化 1 6 0】



によって表され得るような部分を含み、式中、X 5 0 は結合であるか、または酸素もしくは硫黄を表し、ならびに R 5 5 および R 5 6 は、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m - R 6 1$ または薬学的に許容される塩を表し、R 5 6 は、水素、アルキル、アルケニルまたは $-(CH_2)_m - R 6 1$ を表し、m および R 6 1 は上で定義した通りである。X 5 0 が酸素であり、R 5 5 または R 5 6 が水素でない場合、式は「エステル」を表す。X 5 0 が酸素であり、R 5 5 が上で定義した通りである場合、該部分は本明細書ではカルボキシル基と呼ばれ、特に R 5 5 が水素であるとき、式は「カルボン酸」を表す。X 5 0 が酸素であり、R 5 6 が水素である場合、式は「ホルメート」を表す。一般に、上の式の酸素原子が硫黄によって置換される場合、式は「チオールカルボニル」基を表す。X 5 0 が硫黄であり、R 5 5 または R 5 6 が水素でない場合、式は「チオールエステル」を表す。X 5 0 が硫黄であり、R 5 5 が水素である場合、式は「チオールカルボン酸」を表す。

40

50

X 5 0 が硫黄であり、R 5 5 が水素である場合、式は「チオールホルメート」を表す。これに対して、X 5 0 が結合であり、R 5 5 が水素でない場合、上の式は「ケトン」基を表す。X 5 0 が結合であり、R 5 5 が水素である場合、上の式は「アルデヒド」を表す。

【 0 6 2 9 】

「カルバモイル」という用語は $-O(C=O)NR R'$ を指し、R および R' は独立して、H、脂肪族基、アリール基またはヘテロアリール基である。

【 0 6 3 0 】

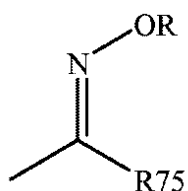
「オキシ」 という用語は、カルボニル酸素 ($=O$) を指す。

【 0 6 3 1 】

「オキシム」 および 「オキシムエーテル」 という用語は当分野で認識されており、一般式：

【 0 6 3 2 】

【 化 1 6 1 】



によって表され得る部分を指し、式中、R 7 5 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、または $-(CH_2)_m-R 6 1$ である。該部分は、R が H であるときに、「オキシム」であり；R がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、または $-(CH_2)_m-R 6 1$ であるときには、「オキシムエーテル」である。

【 0 6 3 3 】

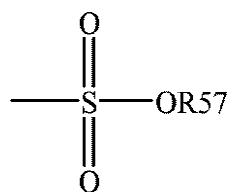
「アルコキシル」または「アルコキシ」という用語は当分野で認識され、酸素ラジカルがそれに結合された、上で定義したようなアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどを含む。「エーテル」は、酸素によって共有結合された 2 個の炭化水素である。したがって、そのアルキルをエーテルにするアルキルの置換基は、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アルケニル、 $O-$ アルキニル、 $-O-(CH_2)_m-R 6 1$ の 1 つによって表され得るような、アルコキシルであるか、またはアルコキシルに似ており、m および R 6 1 は上で定義した通りである。

【 0 6 3 4 】

「スルホネート」という用語は当分野で認識されており、一般式：

【 0 6 3 5 】

【 化 1 6 2 】



によって表され得る部分を指し、式中、R 5 7 は、電子対、水素、アルキル、シクロアルキル、またはアリールである。

【 0 6 3 6 】

「サルフェート」という用語は当分野で認識されており、一般式：

【 0 6 3 7 】

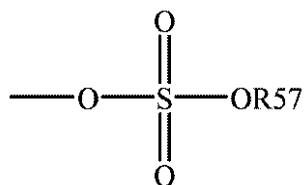
10

20

30

40

【化 1 6 3】



によって表され得る部分を含み、式中、R 5 7 は上で定義した通りである。

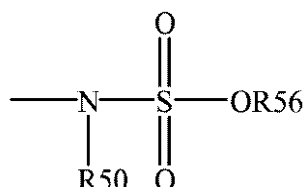
【0 6 3 8】

「スルホンアミド」という用語は当分野で認識されており、一般式：

10

【0 6 3 9】

【化 1 6 4】



によって表され得る部分を含み、式中、R 5 0 および R 5 6 は上で定義した通りである。

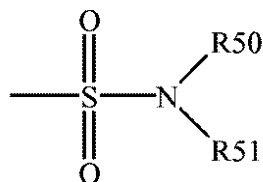
【0 6 4 0】

20

「スルファモイル」という用語は当分野で認識されており、一般式：

【0 6 4 1】

【化 1 6 5】



によって表され得る部分を指し、式中、R 5 0 および R 5 1 は上で定義した通りである。

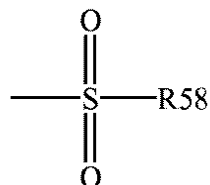
30

【0 6 4 2】

「スルホニル」という用語は当分野で認識されており、一般式：

【0 6 4 3】

【化 1 6 6】



40

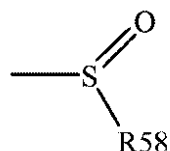
によって表され得る部分を指し、式中、R 5 8 は、以下：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールの 1 つである。

【0 6 4 4】

「スルホキシド」という用語は当分野で認識されており、一般式：

【0 6 4 5】

【化 1 6 7】



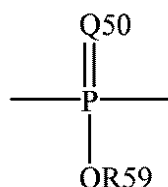
によって表され得る部分を指し、式中、R 5 8 は上で定義した通りである。

【0 6 4 6】

「ホスホリル」という用語は当分野で認識されており、一般に式：

【0 6 4 7】

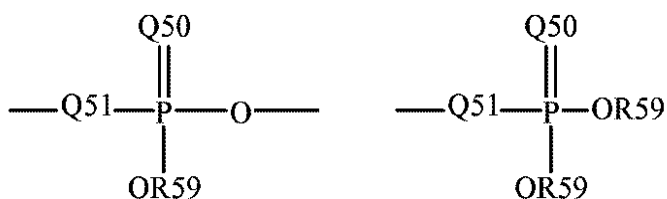
【化 1 6 8】



によって表され得て、Q 5 0 は S または O を表し、R 5 9 は、水素、低級アルキルまたはアリールを表す。たとえばアルキルを置換するのに使用されるとき、ホスホリルアルキルのホスホリル基は、一般式：

【0 6 4 8】

【化 1 6 9】



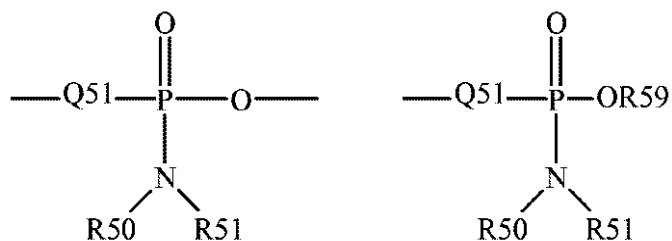
によって表され得て、式中、Q 5 0 および R 5 9 はそれぞれ独立して上で定義した通りであり、Q 5 1 は O、S または N である。Q 5 0 が S であるとき、ホスホリル部分は「ホスホロチオアート」である。

【0 6 4 9】

「ホスホラミダイト」という用語は当分野で認識されており、一般式：

【0 6 5 0】

【化 1 7 0】



によって表され得て、式中、Q 5 1、R 5 0、R 5 1 および R 5 9 は上で定義した通りである。

【0 6 5 1】

「ホスホンアミダイト」という用語は当分野で認識されており、一般式：

【0 6 5 2】

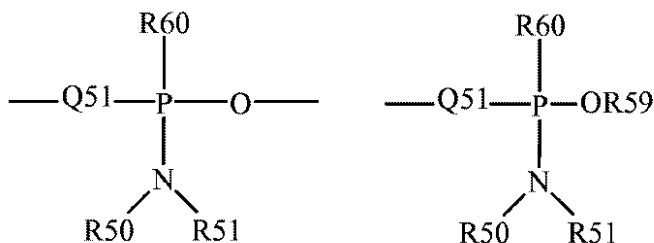
10

20

30

40

【化 1 7 1】



によって表され得て、式中、Q 5 1、R 5 0、R 5 1 および R 5 9 は上で定義した通りであり、R 6 0 は低級アルキルまたはアリアルを表す。

10

【0 6 5 3】

アルケニルおよびアルキニル基に類似の置換が行われて、たとえばアミノアルケニル、アミノアルキニル、アミドアルケニル、アミドアルキニル、イミノアルケニル、イミノアルキニル、チオアルケニル、チオアルキニル、カルボニル置換アルケニルまたはアルキニルが生成され得る。

【0 6 5 4】

「セレノアルキル」という用語は当分野で認識され、置換セレノ基がそれに結合されたアルキル基を指す。アルキルにて置換され得る例示的な「セレノエーテル」は、 $-Se-$ アルキル、 $-Se-$ アルケニル、 $-Se-$ アルキニル、および $-Se-(CH_2)_m-R$

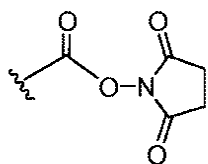
20

【0 6 5 5】

「PEG (NHS)₂」という用語は、ポリマー鎖の両端に以下の官能基を有するポリエチレングリコールを指す：

【0 6 5 6】

【化 1 7 2】



30

PEG (NHS)₂ は、以下の方法のいずれかを使用して調製可能である。方法 1 では、ポリエチレングリコールは、2 個の末端を対応するカルボン酸 $[HO_2CCH_2O-PEG-OCH_2CO_2H]$ に酸化するための酸化条件を、続いてビス (NHS エステル) への変換を受ける。方法 2 では、PEG (NHS)₂ は、 $NCCH_2CH_2O-PEG-OCH_2CH_2CN$ を与えるためのポリエチレングリコールの 2 個の末端のアクリルニトリルによるアルキル化、続いてのビス (酸) $[HO_2CCH_2CH_2O-PEG-OCH_2CH_2CO_2H]$ への加水分解、次にビス (NHS エステル) への変換によって調製される。

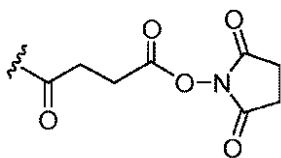
【0 6 5 7】

40

「SS」という用語は以下の化学基を指す：

【0 6 5 8】

【化 1 7 3】

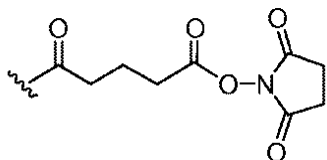


「SG」という用語は以下の化学基を指す：

【0 6 5 9】

50

【化 1 7 4】



トリフリル、トシル、メシル、およびノナフリルの用語は当分野で認識されており、トリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル、およびノナフルオロブタンスルホニル基をそれぞれ指す。トリフレート、トシレート、メシレート、およびノナフレートという用語は当分野で認識されており、トリフルオロメタンスルホネートエステル、p-トルエンスルホネートエステル、メタンスルホネートエステル、およびノナフルオロブタンスルホネートエステル官能基および前記基を含有する分子をそれぞれ指す。

10

【0660】

各表現、たとえばアルキル、m、nなどの定義は、任意の構造で2回以上出現する場合には、同じ構造中の別の箇所でのその定義とは無関係であるものとする。

【0661】

省略形Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、およびMsは、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびメタンスルホニルをそれぞれ表す。当分野の有機化学者によって利用される省略形のより包括的なリストは、Journal of Organic Chemistryの各巻の最初の号に記載されている；本リストは通例、Standard List of Abbreviationsという題の表に示されている。

20

【0662】

本発明の組成物に含有されたある化合物は、特に幾何または立体異性形で存在しうる。さらに、本発明のポリマーは光学活性でもあり得る。本発明は、本発明の範囲に含まれるようなシスまたはトランス異性体、R-およびS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、そのラセミ混合物、およびその他の混合物を含めて、このようなすべての化合物を考慮する。追加の不斉炭素原子は、アルキル基などの置換基に存在し得る。このようなすべての異性体は、その混合物と同様に本発明の含まれるものとする。

30

【0663】

たとえば本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、不斉合成によって、または得られたジアステレオマー混合物が分離され、補助基は開裂して純粋な所望のエナンチオマーを提供するキラル補助基による誘導によって調製され得る。あるいは分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、ジアステレオマー塩が適切な光学活性酸または塩基によって形成され、当分野で周知の分別結晶またはクロマトグラフィー手段によるこのように形成されたジアステレオマーの分割と、純粋なエナンチオマーの続いての回収が続く。

【0664】

「置換」または「によって置換された」は、このような置換が置換原子および置換基の許容される原子価と一致しており、置換がたとえば転位、環化、脱離、または他の反応などによる変換を自発的に受けない安定な化合物を生じるという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。

40

【0665】

「置換された」という用語も、有機化合物のすべての許容可能な置換基を含むことが考慮される。広範な態様において、許容可能な置換基としては、有機化合物の非環式および環式、分枝および非分枝、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基が挙げられる。例証的な置換基はたとえば、本明細書で上述した置換基を含む。許容可能な置換基は、適切な有機化合物について1個以上で、同じまたは異なることがある。本発明の目

50

的では、窒素などのヘテロ原子は水素置換基および／またはヘテロ原子の原子価を満足する本明細書に記載した有機化合物のいずれの許容される置換基も有し得る。本発明は、有機化合物の許容される置換基によっていかなる方式においても限定されないものとする。

【0666】

「保護基」という句は本明細書で使用するように、潜在的に反応性の官能基を所望でない化学変換から保護する一時的な置換基を意味する。このような保護基の例は、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、ならびにアルデヒドおよびケトンそれぞれのアセタールおよびケタールを含む。保護基化学の分野は総説されている (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991)。本発明の保護形は、本発明の範囲内に含まれる。

10

【0667】

本発明の複数の実施形態を本明細書に記載および例証したが、当業者は機能を実施するためのならびに／または本明細書に記載した結果および／もしくは利点の1つ以上を得るための、多種多様の他の手段および／または構造を想定するであろうし、このような変形態態および／または修飾形態はそれぞれ本発明の範囲内であると見なされる。さらに一般的には、当業者は、本明細書に記載したすべてのパラメータ、寸法、材料、および構成が例示であるとされることが、実際のパラメータ、寸法、材料、および／または構成が、本発明の教示が使用される特定の適用または複数の適用に応じて変わるであろうことをただちに認識するであろう。当業者は、せいぜい日常的な実験を用いて、本明細書に記載した本発明の具体的な実施形態の多くの等価物を認識する、またはそれを確認できるであろう。したがって、上述の実施形態が例示のためのみに与えられていることと、添付請求項およびその等価物の範囲内で、本発明が、特に記載および請求されているのと違うふう

20

【実施例】

【0668】

本発明はここで一般に説明されており、本発明のある態様および実施形態の例証の目的のためだけに含まれており、本発明を制限するものではない以下の実施例への参照により、本発明がより容易に理解されるであろう。

30

【0669】

(実施例1)

油を含まないコラーゲン1片(約4cm×約15cm)は、アセトンで徹底的にすすぎ、続いて乾燥させることによって調製した。洗浄後、コラーゲンを脱イオン水中に置き、使用直前まで水和させた。コラーゲンに約1cm×1cmの穴を切り込んで、コラーゲンシートが折り返されてシート自体に重ねられて、下にあるコラーゲン基材によって穴が生じるようにした。上層の穴は創傷と見なされ、穴周囲の領域は健常組織と見なされ、穴内側の穴領域は接着が望ましくない創傷組織または下にある基質と見なされた。PEG-3350サクシンイミジルセバケート280mgをバイアル内に秤量して、次に脱イオン水680μL中に溶解させた。PEI溶液は、PEI2,000(Lugallvan G50、50%固体)850mgおよびナトリウムボラート570mgを25mLメスフラスコ内で脱イオン水25mLに溶解させることによって調製した。PEG溶液0.85mLを1mLシリンジに装填し、PEI溶液0.85mLを第2のシリンジに装填した。次にシリンジをデュアルシリンジ噴霧器スプレーアプリータに連結した。材料の使用直前に、コラーゲンシートをプラスチックシート材料片の上に置いた。K-Y液の層をコラーゲンへ穴の反対側に適用した。ここで正方形の穴がK-Y液でコートされたコラーゲンの部分の上に位置するように、シートを折り返した。この時点で、穴によって露出された下に

40

50

あるコラーゲンはK-Y液によってコートされたが、穴周囲のコラーゲン上層はいずれもK-Y液によって被覆されなかった。ハイドロゲルの適用直前に、K-Y液の2回目のコーティングを正方形の領域の内側のコラーゲンに適用した。次に、デュアル・シリンジ・スプレー・アプリケーター内の液は、デバイスから搾り出されて、滑らかなスweep動作で穴および周囲のコラーゲンを覆った。ハイドロゲルを約30～40秒間硬化させた。次にコラーゲンシートを慎重に開き、コラーゲンの上層のみに連結されて、下にあるコラーゲンから固定されずに下がっているハイドロゲルのシートを得た。ゲルの小切片（約10%）は、剥離動作中に主ハイドロゲルから離脱しなかった。本切片は下にあるコラーゲンの全域を容易に滑動して、表面に固定されなかった。このことは、ハイドロゲルの適用が完全に均質でなく、ゲルに弱い箇所をもたらしただけであることを示すものである。

10

【0670】

（実施例2）

油を含まないコラーゲン1片（約4cm×約15cm）は、アセトンで徹底的にすすぎ、続いて乾燥させることによって調製した。洗浄後、コラーゲンを脱イオン水中に置き、使用直前まで水和させた。コラーゲンに約1cm×1cmの穴を切り込んで、コラーゲンシートが折り返されてシート自体に重ねられて、下にあるコラーゲン基材によって穴が生じるようにした。上層の穴は創傷と見なされ、穴周囲の領域は健常組織と見なされ、穴内側の穴領域は接着が望ましくない創傷組織または下にある基質と見なされた。PEG-3350サクシンイミジルセバケート280mgをバイアル内に秤量して、次に脱イオン水680μL中に溶解させた。PEI溶液は、PEI2,000（Lugavan G50、50%固体）850mgおよびナトリウムボラート570mgを25mLメスフラスコ内で脱イオン水25mLに溶解させることによって調製した。PEG溶液0.85mLを1mLシリンジに装填し、PEI溶液0.85mLを第2のシリンジに装填した。次にシリンジをデュアルシリンジ噴霧器スプレーアプリケーターに連結した。材料の使用直前に、コラーゲンシートをプラスチックシート材料片の上に置いた。K-Yゼリーの層をコラーゲンへ穴の反対側に適用した。ここで正方形の穴がK-Yゼリーでコートされたコラーゲンの部分の上に位置するように、シートを折り返した。この時点で、穴によって露出された下にあるコラーゲンはK-Yゼリーによってコートされたが、穴周囲のコラーゲン上層はいずれもK-Yゼリーによって被覆されなかった。ハイドロゲルの適用直前に、K-Yゼリーの2回目のコーティングを正方形の領域の内側のコラーゲンに適用した。次に、デュアル・シリンジ・スプレー・アプリケーター内の液は、デバイスから搾り出されて、滑らかなスweep動作で穴および周囲のコラーゲンを覆った。ハイドロゲルを30～40秒間硬化させた。次にコラーゲンシートを慎重に開き、コラーゲンの上層のみに連結されて、下にあるコラーゲンから固定されずに下がっているハイドロゲルのシートを得た。この場合、完全に無傷のハイドロゲルは露出されたコラーゲン下層から離昇した。

20

30

【0671】

（実施例3）

油を含まないコラーゲン1片（約4cm×約15cm）は、アセトンで徹底的にすすぎ、続いて乾燥させることによって調製した。洗浄後、コラーゲンを脱イオン水中に置き、使用直前まで水和させた。コラーゲンに約1cm×1cmの穴を切り込んで、コラーゲンシートが折り返されてシート自体に重ねられて、下にあるコラーゲン基材によって穴が生じるようにした。上層の穴は創傷と見なされ、穴周囲の領域は健常組織と見なされ、穴内側の穴領域は接着が望ましくない創傷組織または下にある基質と見なされた。PEG-3350サクシニルサクシネート287mgをバイアル内に秤量して、次に脱イオン水690μL中に溶解させた。本溶液を1mLシリンジに入れた。PEI溶液は、PEI2,000（Lugavan G50、50%固体）839mgおよびナトリウムボラート570mgを25mLメスフラスコ内で脱イオン水25mLに溶解させることによって調製した。PEI溶液980μLを第2の1mLシリンジに装填した。次に2本のシリンジをデュアル・シリンジ・スプレー・アプリケーターに連結した。次にコラーゲンシートをプラスチック片の上に置いた。次にサクシニルサクシネートゲルを正方形の穴に隣接する側に

40

50

適用した。ハイドロゲルを数分間硬化させた。この時間の間に、コラーゲンを脱水を防止するためにプラスチックで被覆した。PEG-3350サクシンイミジルプロピオン酸 (SPA) 280 mgをバイアル内に秤量して、次に脱イオン水680 μ L中に溶解させた。PEI溶液は、PEI 2,000 (Lugavan G50、50%固体) 850 mgおよびナトリウムボラート570 mgを25 mLメスフラスコ内で脱イオン水25 mLに溶解させることによって調製した。PEG溶液960 μ Lを1 mLシリンジに装填し、PEI溶液960 μ Lを第2のシリンジに装填した。次にシリンジをデュアルシリンジ噴霧器スプレーアプリータに連結した。プラスチックシートをコラーゲンシートから取外した。次にシートを半分に折畳んで、穴のあるコラーゲン部分が第1のハイドロゲルがスプレーされた部分を被覆するようにした。コラーゲン上層を押下げて、穴の縁が下にある面に対して平坦であるようにした。次にPEG-SPAハイドロゲルを上面にスプレーして、穴の上に均質なハイドロゲル層を生成させ、コラーゲン上に延在させた。ハイドロゲルを5分間硬化させた。この時点で、上面のハイドロゲルは下にあるハイドロゲルに接着された。次にコラーゲンシートをプラスチック瓶内のpH 7.4のPBS溶液の中に入れた。瓶に蓋をして、次に37℃の乾燥器に入れ、1.5時間静置した。PBS溶液からの取出し時に、SPAハイドロゲルは下の表面から層状に剥離していることが示され、このことによってSSハイドロゲルが分解したことが示された。SPAハイドロゲルは、1 cm $\times$ 1 cm穴に及ぶ完全ゲルであった。

10

【0672】

(実施例4)

20

油を含まないコラーゲン1片(約4 cm $\times$ 約1.5 cm)は、アセトンで徹底的にすすぎ、続いて乾燥させることによって調製した。洗浄後、コラーゲンを脱イオン水中に置き、使用直前まで水和させた。コラーゲンに約1 cm $\times$ 1 cmの穴を切り込んで、コラーゲンシートが折り返されてシート自体に重ねられて、下にあるコラーゲン基材によって穴が生じるようにした。上層の穴は創傷と見なされ、穴周囲の領域は健常組織と見なされ、穴内側の穴領域は接着が望ましくない創傷組織または下にある基質と見なされた。PEG-3350サクシニルサクシネート287 mgをバイアル内に秤量して、次に脱イオン水690 μ L中に溶解させた。本溶液を1 mLシリンジに入れた。PEI溶液は、PEI 2,000 (Lugavan G50、50%固体) 839 mgおよびナトリウムボラート570 mgを25 mLメスフラスコ内で脱イオン水25 mLに溶解させることによって調製した。PEI溶液980 μ Lを第2の1 mLシリンジに装填した。次に2本のシリンジをデュアル・シリンジ・スプレー・アプリータに連結した。次にコラーゲンシートをプラスチック片の上に置いた。次にPEGサクシニルサクシネートゲルを正方形の穴に隣接する側に適用した。ハイドロゲルを数分間硬化させた。この時間の間に、コラーゲンを脱水を防止するためにプラスチックで被覆した。PEG-3350-SPA 295 mgをバイアル内に秤量して、次に脱イオン水710 μ L中に溶解させた。PEI溶液は、PEI 2,000 (Lugavan G50、50%固体) 850 mgおよびナトリウムボラート570 mgを25 mLメスフラスコ内で脱イオン水25 mLに溶解させることによって調製した。PEG-サクシンイミジルサクシネート溶液を1 mLシリンジに装填し、PEI溶液1001 μ Lを第2のシリンジに装填した。次にシリンジをデュアルシリンジ噴霧器スプレーアプリータに連結した。プラスチックシートをコラーゲンシートから取外した。次にシートを半分に折畳んで、穴のあるコラーゲン部分が第1のハイドロゲルがスプレーされた部分を被覆するようにした。コラーゲン上層を押下げて、穴の縁が下にある面に対して平坦であるようにした。次にPEG-SPAハイドロゲルを上面にスプレーして、穴の上に均質なハイドロゲル層を生成して、コラーゲン上に延在させた。ハイドロゲルを5分間硬化させた。この時点で、上面のハイドロゲルは下にあるハイドロゲルに接着された。次にコラーゲンシートをプラスチック瓶内のpH 7.4のPBS溶液の中に入れた。瓶に蓋をして、次に37℃の乾燥器に入れ、1.5時間静置した。PBS溶液からの取出し時に、SPAハイドロゲルは下の表面から層状に剥離していることが示され、このことによってSSハイドロゲルが分解したことが示された。SPAハイドロゲルは、1 c

30

40

50

m × 1 c m 穴に及ぶ完全ゲルであった。

【0673】

(実施例5)

コラーゲン片は実施例4と同様に調製した。実施例4で上層、すなわちPEGサクシンイミジルサクシネートハイドロゲルを調製するプロセスでは、コラーゲンが配置されていたプラスチック上にゲルをスプレーした。このゲルの一部をシートとしてプラスチックから取外した。このゲル片を切断して、約2 c m × 2 c mである未処置ハイドロゲル片を得た。次にこのゲル片を、コラーゲンの正方形の穴の上に配置した。この場合、ハイドロゲル保護被覆物は、正方形の穴を覆ってコラーゲン上に延在した。実施例3で調製したPEG-3350-SPAハイドロゲルを穴、ハイドロゲル、および周囲のコラーゲンの上に適用した。次にハイドロゲルを約5分間硬化させた。硬化後、コラーゲン層は容易に分離して、穴を覆う均質なハイドロゲルを得た。コラーゲンをpH 7.4のPBS溶液に入れて、37℃にて一晚膨潤させた。溶液からの取出し時に、ゲルに皺が寄り、ハイドロゲル上層が、下にあるハイドロゲルの縁から外側のコラーゲンシートの縁までコラーゲン上層に連結されているだけであることが観察された。

10

【0674】

参照による援用

本明細書で引用した米国特許および米国公開特許出願はすべて、参照により本明細書に援用されている。

【0675】

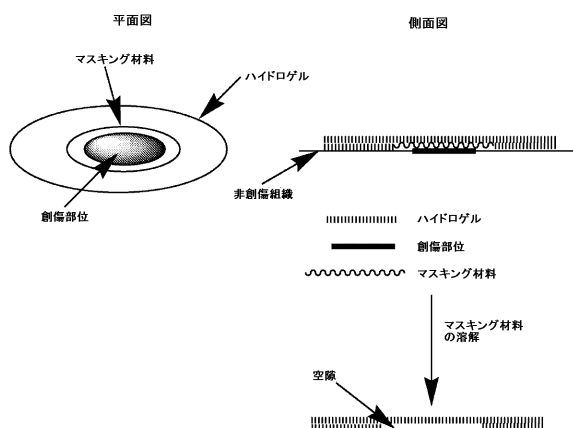
等価物

当業者は、せいぜい日常的な実験を用いて、本明細書に記載した本発明の具体的な実施形態の多くの等価物を認識する、またはそれを確認できるであろう。このような等価物は、以下の請求項に含まれるものである。

20

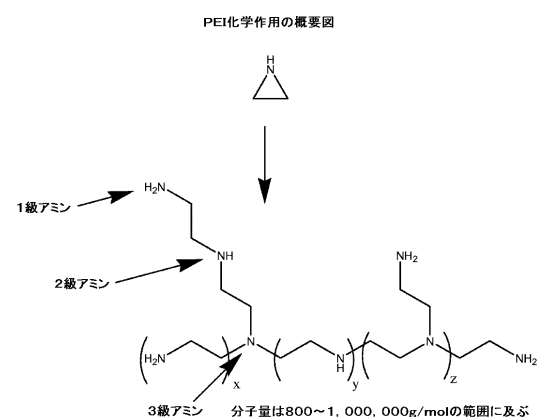
【図1】

Figure 1



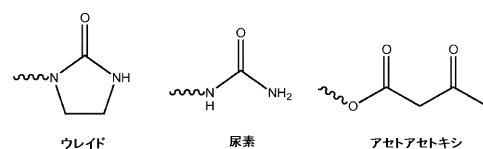
【図2】

Figure 2



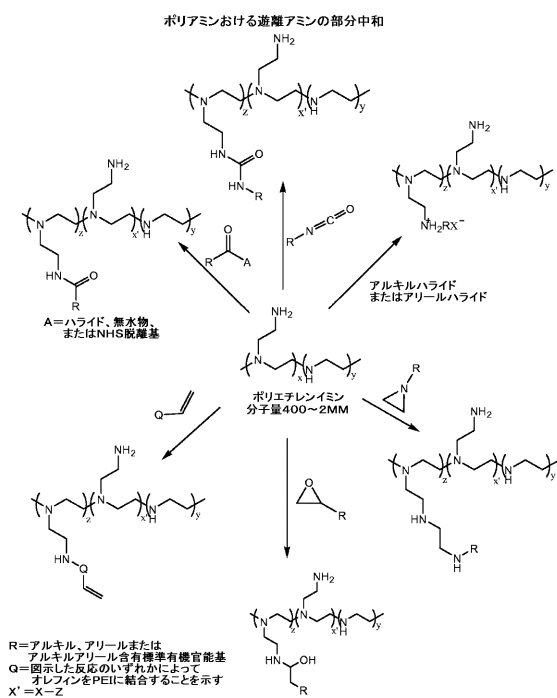
【図3】

Figure 3



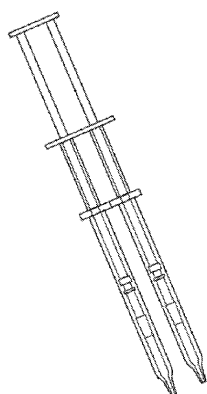
【图 4】

Figure 4



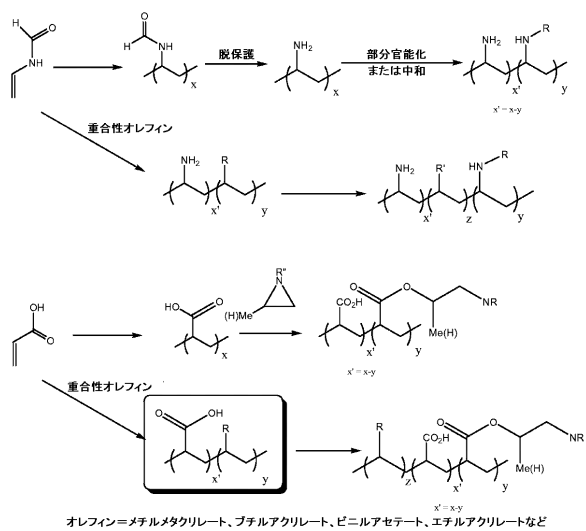
【图 7】

Figure 7



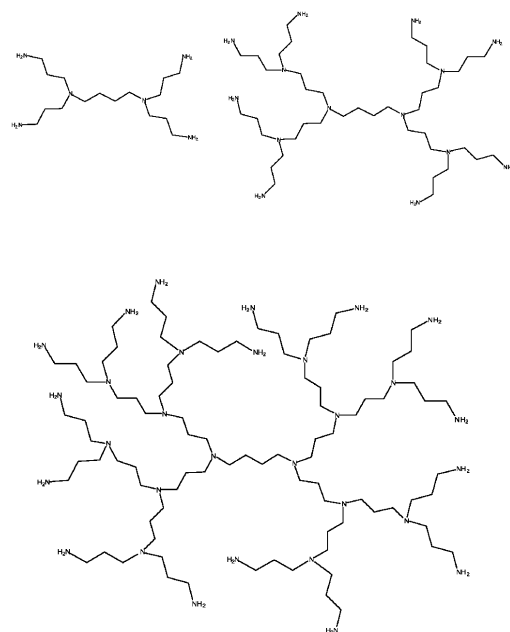
【図 5】

Figure 5



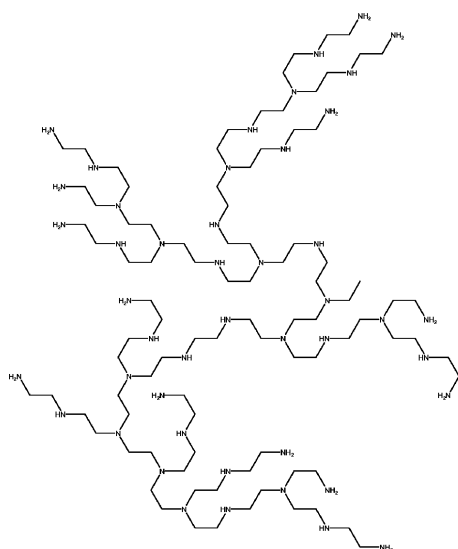
【图 8】

Figure 8



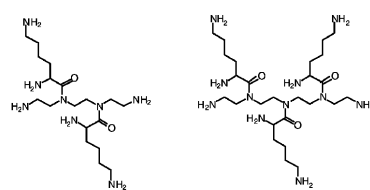
【図 9】

Figure 9



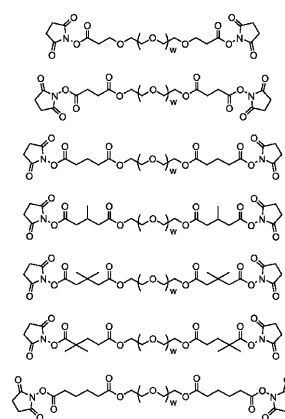
【図 10】

Figure 10



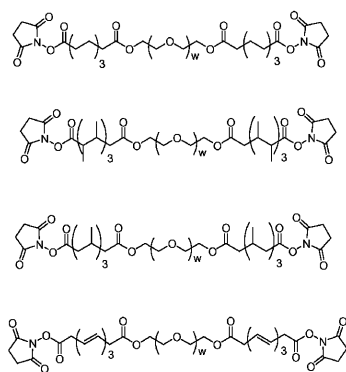
【図 11】

Figure 11



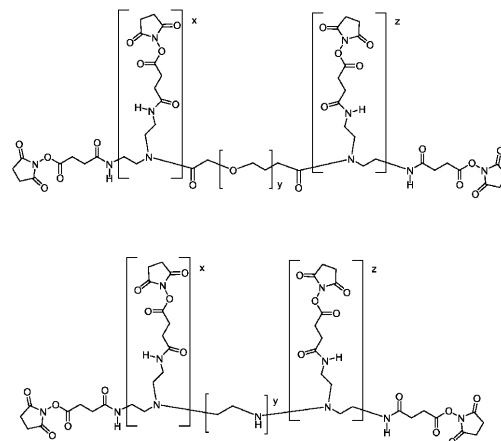
【図 12】

Figure 12



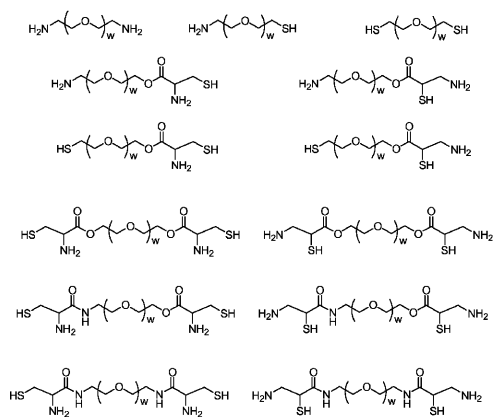
【図 13】

Figure 13



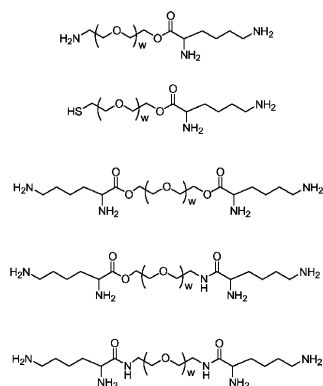
【 図 1 4 】

Figure 14



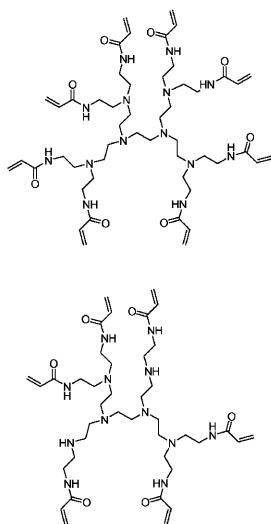
【 図 1 5 】

Figure 15



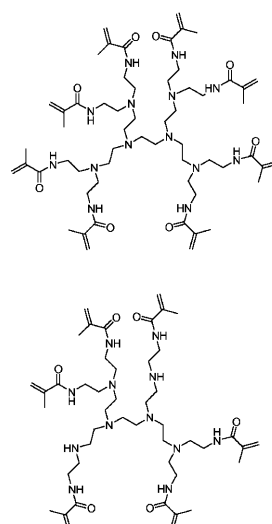
【 図 1 6 】

Figure 16



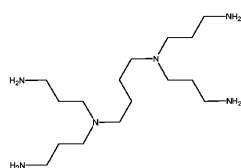
【 図 1 7 】

Figure 17

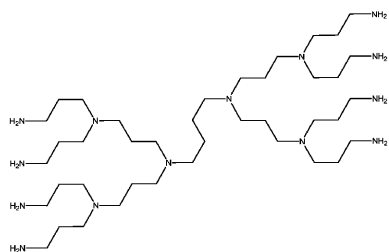


【 図 1 8 】

Figure 18



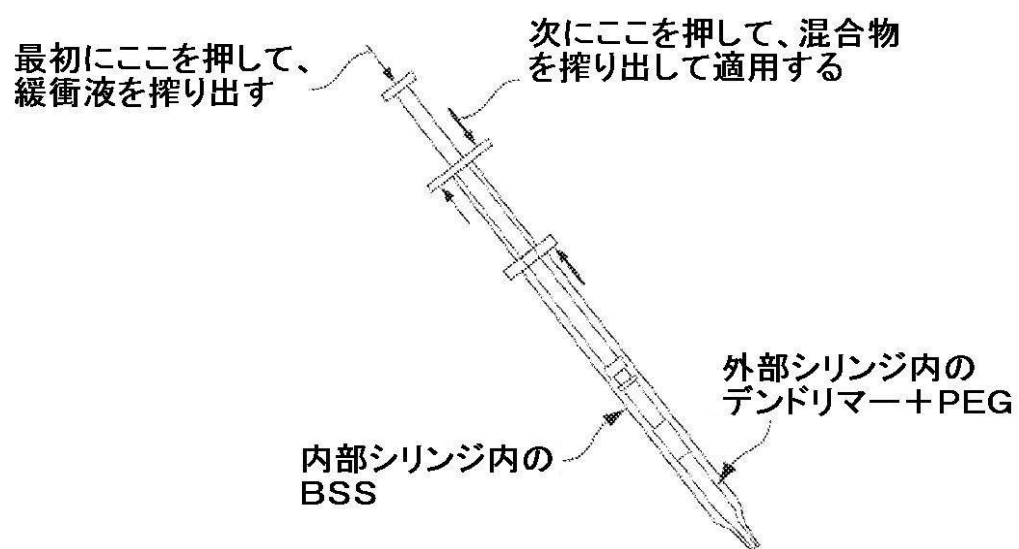
[A]



[B]

【 図 6 】

Figure 6



【図 19】

Figure 19

PAG-NHS	PAIまたはトリリジン	重量% 架橋成分	比 PEG:PAI (w/w)	24時間、 37℃での 膨潤(%)	固化時間 (秒)	ホスフェート 濃度(mM)	ボラート 濃度 (mM)	カーボネート 濃度(mM)
PPG-PEG-PPG ₂₀₀₀ -(ASG) ₂	PEI ₂₀₀₀	10	9:1	8	30	130.2	24.3	24.3
PPG-PEG-PPG ₂₀₀₀ -(ASG) ₂	PEI ₂₀₀₀	30	8.1:1	144	35	398.5*	35	0
PPG-PEG-PPG ₂₀₀₀ -(ASG) ₂	G1-PPi(DAB)	30	18.4:1	242	66	160.2*	25	0
ブルロニックF-127-(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	15	58:1	-	9	63	35	25
PEG ₃₄₀₀ -(SMB) ₂	PEI ₂₀₀₀	15	15:1	-	33	53	-	25
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₂₅₀₀₀	15	14.5:1	-	23	溶液pH8.6までH ₃ PO ₄ を添加		
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₂₀₀₀	30	15:1	-	25	451	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₂₀₀₀	15	15:1	60	20	141	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₂₀₀₀	10	16.4:1	45	35	75	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₂₀₀₀	9	16.4:1	39	33	85	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₂₀₀₀	8	16.4:1	30	28	70	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₂₀₀₀	7.5	16.4:1	39	29	60	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₂₀₀₀	7	16.4:1	27	30	50	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₂₀₀₀	6	16.4:1	20	34	50	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₁₃₀₀	15	17.2:1	NR	29	142.8	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	G1-PPi(DAB)	15	29:1	52	27	51	28	-
PEG ₃₄₀₀ -(SPA) ₂	トリリジン	15	14.7:1	109	22	-	66	-
PEG ₁₀₀₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₂₀₀₀	7.5	46.1:1	100	27	23	25	25
PEG ₁₀₀₀₀ -(SPA) ₂	PEI ₂₀₀₀	15	46.1:1	208	29	75	35	25
PEG ₃₄₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	15	16.6:1	92	27	158	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	9	16.4:1	66	31	85	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	8	16.4:1	70	27	70	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	7.5	12.6:1	96	40	97.5	25	-
PEG ₃₄₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	7	16.4:1	65	29	60	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	6	16.4:1	67	32	50	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SG) ₂	PEI ₁₃₀₀	15	17.2:1	98	29	142	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(SG) ₂	G1-PPi(DAB)	15	29:1	52	27	51	28	-
PEG ₃₄₀₀ -(SG) ₂	トリリジン	15	14.7:1	109	22	-	66	-
PEG ₃₄₀₀ -(S3MG) ₂	PEI ₂₀₀₀	15	15:1	-	19	143	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(S3,3DMG) ₂	PEI ₂₀₀₀	15	15:1	191	21	0	25	25
PEG ₃₄₀₀ -(S3,3DMG) ₂	G1-PPi(DAB)	15	15:1	-	141	51	28	0
PEG ₄₉₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	15	18.5:1	143	16	130.4	35	0
PEG ₄₉₀₀ -(SG) ₂	PEI ₁₃₀₀	15	22.9:1	-	35	144	25	25
PEG ₆₀₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	15	23.6:1	99	18	123.7	35	0
PEG ₈₀₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	15	30.8:1	190	33	116.6	35	0
PEG ₁₀₀₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₅₀₀₀	15	41:1	-	30	溶液pH8.32までH ₃ PO ₄ を添加		
PEG ₁₀₀₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	7.5	45:1	113	30	75	25	25
PEG ₁₀₀₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	10	45:1	153	36	83	25	25
PEG ₁₀₀₀₀ -(SG) ₂	PEI ₂₀₀₀	15	40.4:1	222	26	130	25	25
PEG ₁₀₀₀₀ -(SG) ₂	PEI ₁₃₀₀	15	47.5:1	-	25	94	25	25
PEG ₁₀₀₀₀ -(SG) ₂	PEI ₈₀₀	15	51:1	-	57	92.4	25	25
PEG ₁₀₀₀₀ -(SG) ₄	PEI ₂₀₀₀	15	22.5:1	163	25	53	0	5
PEG ₂₀₀₀₀ -(SG) ₄	PEI ₂₀₀₀	15	51:1	130	9	101	35	25
PEG ₂₀₀₀₀ -(ASG) ₄	PEI ₂₀₀₀	10	46.6:1	45	15	50	25	25
PEG ₂₀₀₀₀ -(ASG) ₄	PEI ₂₀₀₀	15	39.6:1	76	17	90	25	25
PEG ₂₀₀₀₀ -(ASG) ₄	PEI ₂₀₀₀	25	46.6:1	-	29	144.8	25	25
Ethox CO-200-(SG) ₃	PEI ₂₀₀₀	15	30.5	51	32	138.2	25	25
TMXDI(1000)	PEI ₂₀₀₀	15	100:1	95	30	溶液pH9.0までH ₃ PO ₄ を添加		
TMXDI(1000)	PEI ₁₃₀₀	15	100:1	125	30	溶液pH8.8までH ₃ PO ₄ を添加		

*リン酸を示す

【手続補正書】

【提出日】平成22年3月31日(2010.3.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

要旨

本発明の一態様は、接着防止バリアを形成するマスキング材料と、被覆材料とで構成される2成分系を使用する、患者組織の欠陥、創傷、または空隙を包帯、被覆またはブリッジする方法に関するものである。ある実施形態において、被覆材料はインサイチュー重合シーラントを含む。ある実施形態において、インサイチュー重合シーラントは、健常組織に結合するが、マスキング材料の下領域には付着しないままであるハイドロゲルである。ある実施形態において、マスキング材料もハイドロゲルである。ある実施形態において、正常な生物学的プロセスはマスキング材料を溶解させて、欠陥、創傷または空隙の上に重合シーラントの保護カバーを残す。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

患者の組織の欠陥、創傷、または空隙を包帯、被覆、またはブリッジする方法であって：

該欠陥、創傷、または空隙を第1の材料で被覆するステップと；

該第1の材料を第2の材料で被覆するステップと；

を含み、

該第1の材料によって被覆された領域が該欠陥、創傷、または空隙の領域と等しいか、その領域よりも大きく；該第2の材料が該第1の材料によって被覆された領域を被覆し；該第2の材料によって被覆された領域が該第1の材料によって被覆された領域よりも大きい、方法。

(項目2)

前記欠陥、創傷、または空隙が硬膜に位置する、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記欠陥、創傷、または空隙が硬膜にある、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記第1の材料が欠陥、創傷、または空隙上にブラシで適用される、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記第1の材料が欠陥、創傷、または空隙上にスプレーされる、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記第1の材料が欠陥、創傷、または空隙上にカニューレで適用される、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記第1の材料が生分解性である、項目1に記載の方法。

(項目8)

前記第1の材料が第2の材料よりも速く実質的に分解、移動または希釈される、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記第1の材料が約30分間で実質的に分解、移動または希釈される、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記第1の材料が約2時間で実質的に分解、移動または希釈される、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記第1の材料が約12時間で実質的に分解、移動または希釈される、項目1に記載の方法。

(項目12)

前記第1の材料が約24時間で実質的に分解、移動または希釈される、項目1に記載の方法。

(項目 1 3)

前記第 1 の材料がポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、またはそれらのコポリマーである、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記第 1 の材料がコラーゲン、ヒアルロン酸、アルブミン、セルロース、エラスチン、フィブリン、フィブロネクチン、ゼラチン、ヘパリン、ヘパリンサルフェート、ポリリジン、ポリ（ビニルアセテート）、ポリビニルピロリドン、ポリ（アクリル酸）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（プロピレングリコール）ーポリ（エチレングリコール）コポリマー、トリメチレンカーボネート、またはトリペプチド Arg-Gly-Asp を含むポリペプチドを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記第 1 の材料がハイドロゲルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記第 1 の材料が前もって形成されたハイドロゲルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記第 1 の材料がポリアルキレンイミン含有ハイドロゲルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記第 1 の材料がハイドロゲルであり；該ハイドロゲルが直径約 1 ミクロン～約 1 0 0 ミクロンの範囲の孔を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記第 1 の材料が薬剤、着色剤、着香剤、芳香剤、繊維添加剤、増粘剤または可塑剤を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-3} の滅菌保証レベルを有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-4} の滅菌保証レベルを有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-5} の滅菌保証レベルを有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-6} の滅菌保証レベルを有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記第 2 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にブラシで適用される、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記第 2 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にスプレーされる、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記第 2 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にカニューレで適用される、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記第 2 の材料が生分解性である、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記第 2 の材料がハイドロゲルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記第 2 の材料が前もって形成されたハイドロゲルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記第 2 の材料がポリアルキレンイミン含有ハイドロゲルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記第 2 の材料がハイドロゲルであり；該ハイドロゲルが直径約 1 ミクロン～約 1 0 0 ミクロンの範囲の孔を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記第 2 の材料が薬剤、着色剤、着香剤、芳香剤、繊維添加剤、増粘剤または可塑剤を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記第 2 の材料が少なくとも約 10^{-3} の滅菌保証レベルを有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記第 2 の材料が少なくとも約 10^{-4} の滅菌保証レベルを有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記第 2 の材料が少なくとも約 10^{-5} の滅菌保証レベルを有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記第 2 の材料が少なくとも約 10^{-6} の滅菌保証レベルを有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記欠陥、創傷、または空隙のみが露出されるように、前記第 1 の材料を該欠陥、創傷、または空隙上に配置する前に滅菌材料片を該欠陥、創傷、または空隙の周囲に配置するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 8)

患者の創傷、空隙、または組織に溶解性ポリマーまたは無機塩を適用するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 9)

患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 0)

患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む；該メッシュがメチルメタクリレート、メルシレン、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン-ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 1)

患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む；該メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 2)

患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む；該メッシュが生分解性ポリマーを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

患者の創傷、空隙、または組織にメッシュを適用するステップをさらに含む；該メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記第 1 の材料がメッシュを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記第 1 の材料がメッシュを含み；該メッシュがメチルメタクリレート、メルシレン、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン-ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 6)

第 1 の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、
項目 1 に記載の方法。

(項目 4 7)

第 1 の材料がメッシュを含み；該メッシュが生分解性ポリマーを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 8)

第 1 の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 9)

第 2 の材料がメッシュを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5 0)

第 2 の材料がメッシュを含み；該メッシュがメチルメタクリレート、メルシレン、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン－ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、
項目 1 に記載の方法。

(項目 5 1)

第 2 の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、
項目 1 に記載の方法。

(項目 5 2)

第 2 の材料がメッシュを含み；該メッシュが生分解性ポリマーを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

第 2 の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5 4)

第 1 の材料がハイドロゲルであり；前記欠陥、創傷、または空隙を第 1 の材料によって被覆するステップが；

第 1 の組成物を該欠陥、創傷、または空隙に適用するステップと；

第 2 の組成物を該欠陥、創傷、または空隙に適用するステップと；

を含み；

第 1 の時間量の後、該第 1 の組成物の適用および該第 2 の組成物の適用が第 1 の材料の形成をもたらす；

項目 1 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記第 1 の材料がハイドロゲルであり；前記欠陥、創傷、または空隙を第 1 の材料によって被覆するステップが；

プレハイドロゲル混合物を該欠陥、創傷、または空隙に適用するステップ；

を含み；

該プレハイドロゲル混合物が第 1 の組成物および第 2 の組成物を含み；第 1 の時間量の後、該プレハイドロゲル混合物がゲル化して、それにより第 1 の材料を形成する；

項目 1 に記載の方法。

(項目 5 6)

第 1 の組成物および第 2 の組成物を合わせるステップと；

第 2 の時間量を待って、それによりプレハイドロゲル混合物を形成するステップと；

をさらに含む、項目 5 5 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記第 2 の材料がハイドロゲルであり；前記第 1 の材料を第 2 の材料で被覆するステップが；

第 1 の組成物を該第 1 の材料の上に適用するステップと；

第 2 の組成物を該第 1 の材料の上に適用するステップと；
を含み；

第 1 の時間量の後、該第 1 の組成物の適用および該第 2 の組成物の適用が第 2 の材料の形成をもたらす；

項目 5 4 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記第 2 の材料がハイドロゲルであり；前記第 1 の材料を第 2 の材料で被覆するステップが；

プレハイドロゲル混合物を第 1 の材料の上に適用するステップ；
を含み；

該プレハイドロゲル混合物が第 1 の組成物および第 2 の組成物を含み；第 1 の時間量の後、該プレハイドロゲル混合物がゲル化して、それにより第 2 の材料を形成する；

項目 5 4 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

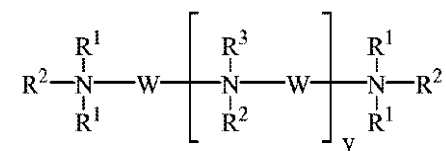
第 1 の組成物および第 2 の組成物を合わせるステップと；

第 2 の時間量を待って、それによりプレハイドロゲル混合物を形成するステップと；
をさらに含む、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記第 1 の組成物が式 I a：

【化 1 7 5】



Ia

の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

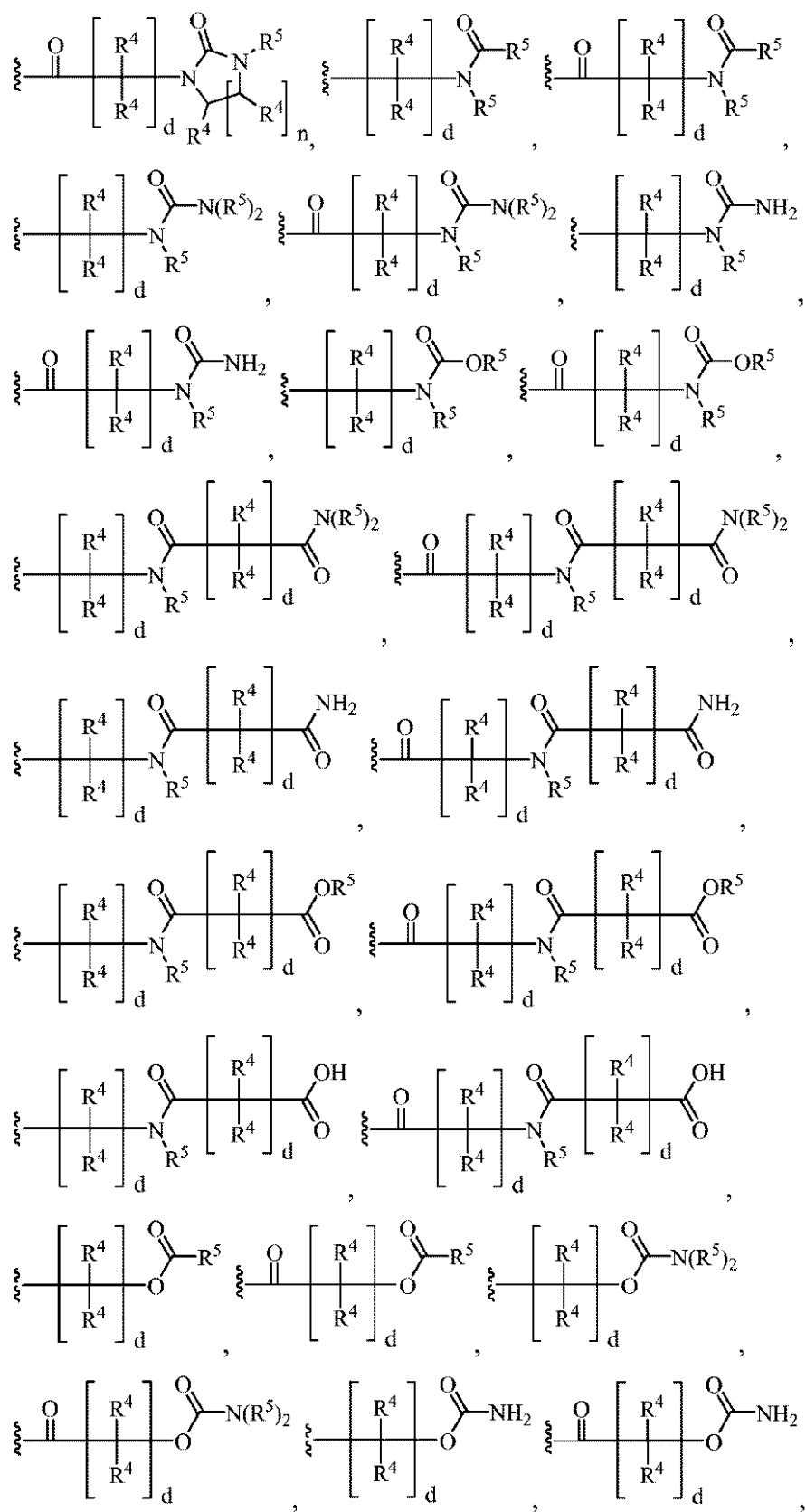
W が、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

R が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

R¹ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

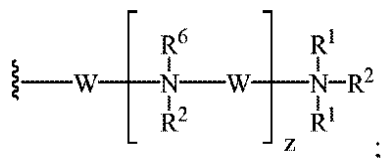
[illegible]

【化 1 7 7】



[illegible]

【化 1 7 9】



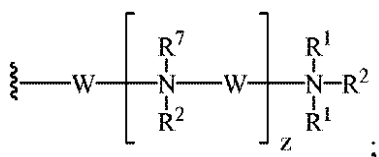
であり；

R^4 が、水素、アルキル、アルコキシル、ハロゲンまたはアラルキルであり；

R^5 が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^6 が、水素、または

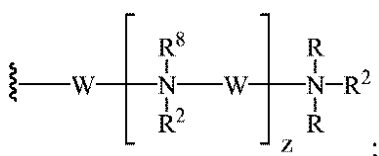
【化 1 8 0】



であり；

R^7 が、水素、または

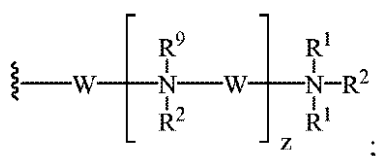
【化 1 8 1】



であり；

R^8 が、水素、または

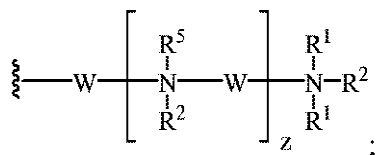
【化 1 8 2】



であり；

R^9 が、水素、または

【化 1 8 3】



であり；

d が、1 以上 10 以下の整数であり；

n が、1 以上 4 以下の整数であり；

y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

ただし、 y および z の和が約 50, 000 未満である；

項目 54～59 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 61)

R^1 の少なくとも約 5% が水素、

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH}_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{ccccccc} \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---NH}_2 & \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---NH}_2 & \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---SH} & \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---SH} \\ & & & & & & \\ \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---C}(=\text{O})\text{NH}_2 & \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---C}(=\text{O})\text{NH}_2 & \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---C}(=\text{O})\text{OH} & \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---C}(=\text{O})\text{OH} \end{array}$$

[illegible]

である、項目 60 に記載の方法。

(項目 62)

W が $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ である、項目 60 に記載の方法。

(項目 63)

W が $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、項目 60 に記載の方法。

(項目 64)

W が $-CH_2CH_2-$ である、項目 60 に記載の方法。

(項目 65)

R^1 の少なくとも約 50% が水素である、項目 60 に記載の方法。

(項目 66)

R^1 の少なくとも約 70% が水素である、項目 60 に記載の方法。

(項目 67)

R^1 の少なくとも約 90% が水素である、項目 60 に記載の方法。

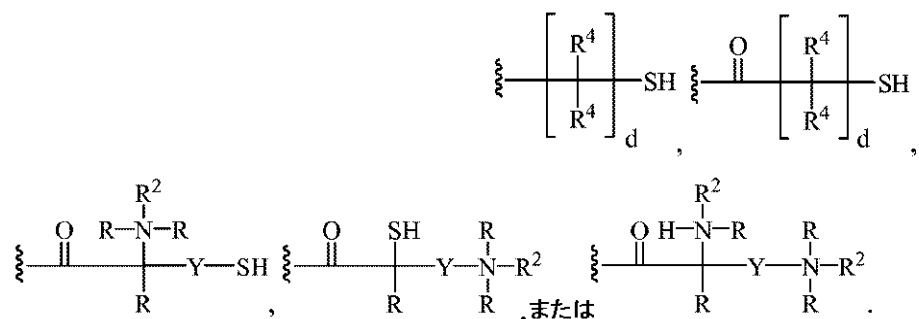
(項目 68)

R^1 の少なくとも約 95% が水素である、項目 60 に記載の方法。

(項目 69)

R^1 が

【化 186】

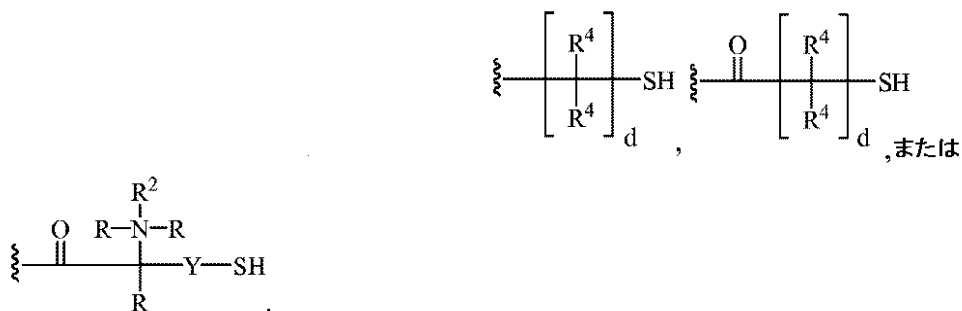


である、項目 60 に記載の方法。

(項目 70)

R^1 が

【化 187】



である、項目 60 に記載の方法。

(項目 71)

R が水素である、項目 60 に記載の方法。

(項目 72)

R^2 が電子対である、項目 60 に記載の方法。

(項目 7 3)

R^6 が水素である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 7 4)

R^7 が水素である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 7 5)

R^8 が水素である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 7 6)

R^9 が水素である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 7 7)

d が 1 以上 8 以下である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 7 8)

n が 1 または 2 である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 7 9)

y および z の和が約 5 0 ～ 約 2 0 0 の整数である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記式 I a の化合物が $NH_2 (CH_2)_2 N(H) (CH_2)_4 N(H) (CH_2)_2 NH_2$ または $NH_2 (CH_2)_3 N(H) (CH_2)_4 N(H) (CH_2)_3 NH_2$ である、項目 6 0 に記載の方法。

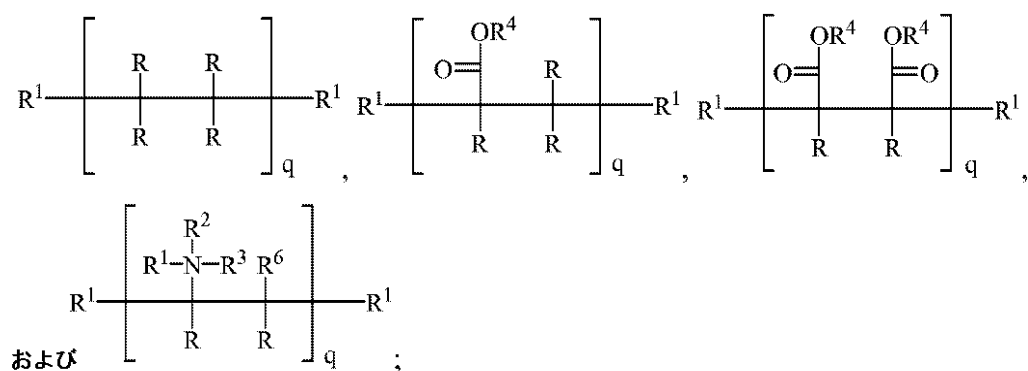
(項目 8 1)

前記式 I a の化合物が約 6 0 0 ダルトン～約 1 0, 0 0 0 ダルトンの重量平均分子量を有する、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記第 1 の組成物が

【化 1 8 8】



から成る群より選択される式 I b の化合物を含み；

式中、各出現で独立して、

R が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

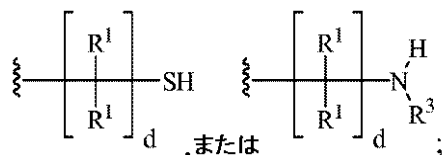
R^1 が、水素、アルキル、または重合阻害剤であり；

R^2 が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R^2 が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し；

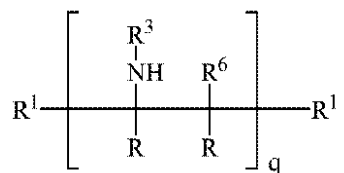
R^3 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、

[illegible]

【化 1 9 0】

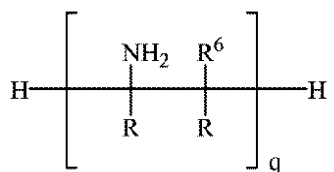


【化 1 9 1】



式 I b の化合物が

【化 1 9 2】

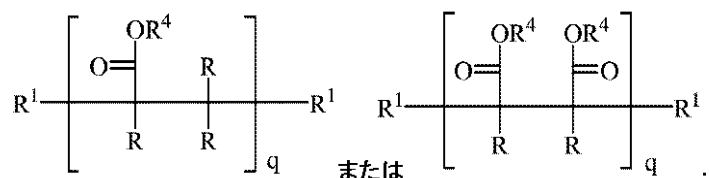


である、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 5)

式 I b の化合物が

【化 1 9 3】

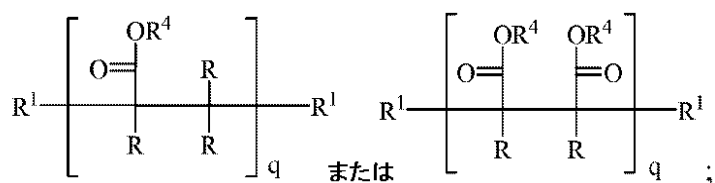


である、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 6)

式 I b の化合物が

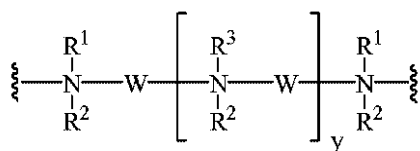
【化 1 9 4】

であり； R^4 が $-(\text{CH}_2)_d\text{NH}_2$ である、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記第 1 の組成物が式 I e：

【化 1 9 5】

**Ie**

によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを含み、

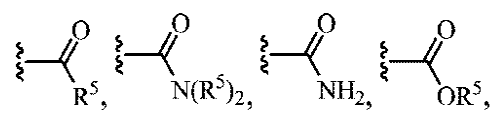
式中、各出現で独立して、

W が、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、
 CR_2- 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

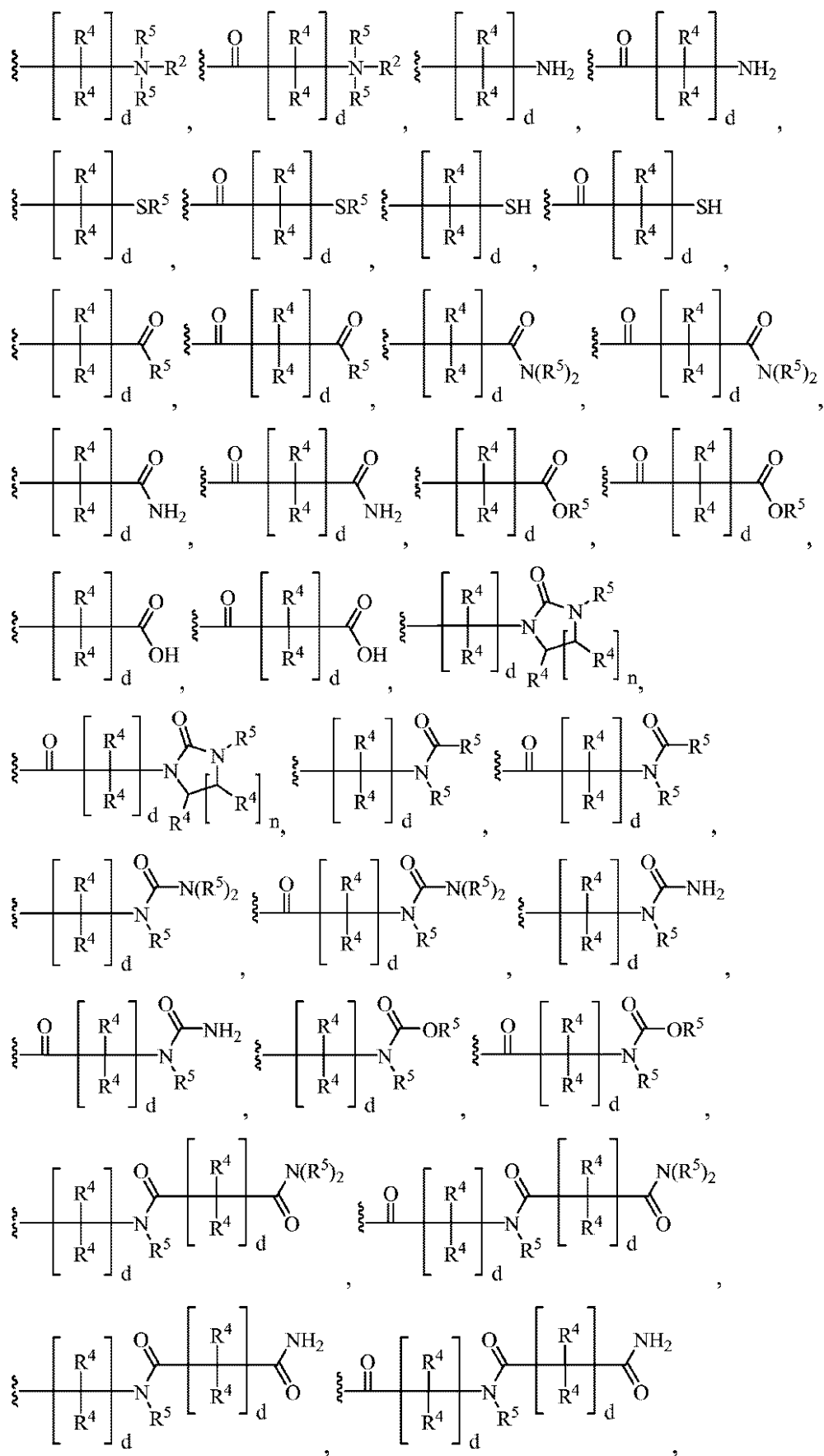
R が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

R¹ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【化 1 9 6】



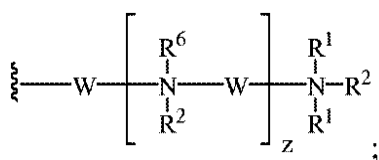
【化 1 9 7】



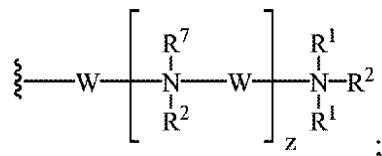
[illegible]

$$\begin{array}{c}
 \text{~} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\text{C}(\text{R}^4) \right]_d \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\text{C}(\text{R}^4) \right]_d \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{OH} \\
 \text{~} \text{---} \text{O}_2\text{C} \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}(\text{R}) \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{C}(\text{R})=\text{N}^+(\text{R}) \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{R} \\
 \text{~} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}^2) \text{---} \text{Y} \text{---} \text{COOH} \\
 \text{HOOC} \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}^2) \text{---} \text{Y} \text{---} \text{COOH} \\
 \text{~} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\text{C}(\text{R}) \right]_d \text{---} \text{Y} \text{---} \text{SH} \\
 \text{~} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\text{C}(\text{R}) \right]_d \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{R}^2 \\
 \text{~} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\text{C}(\text{R}) \right]_d \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{R}^2
 \end{array}$$

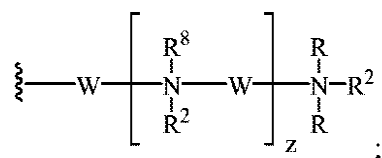
【化 2 0 0】



【化 2 0 1】



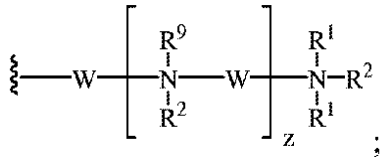
【化 2 0 2】



であり；

R^8 が、水素、または

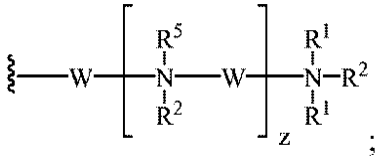
【化 2 0 3】



であり；

R^9 が、水素、または

【化 2 0 4】



であり；

d が、1 以上 10 以下の整数であり；

n が、1 以上 4 以下の整数であり；

y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

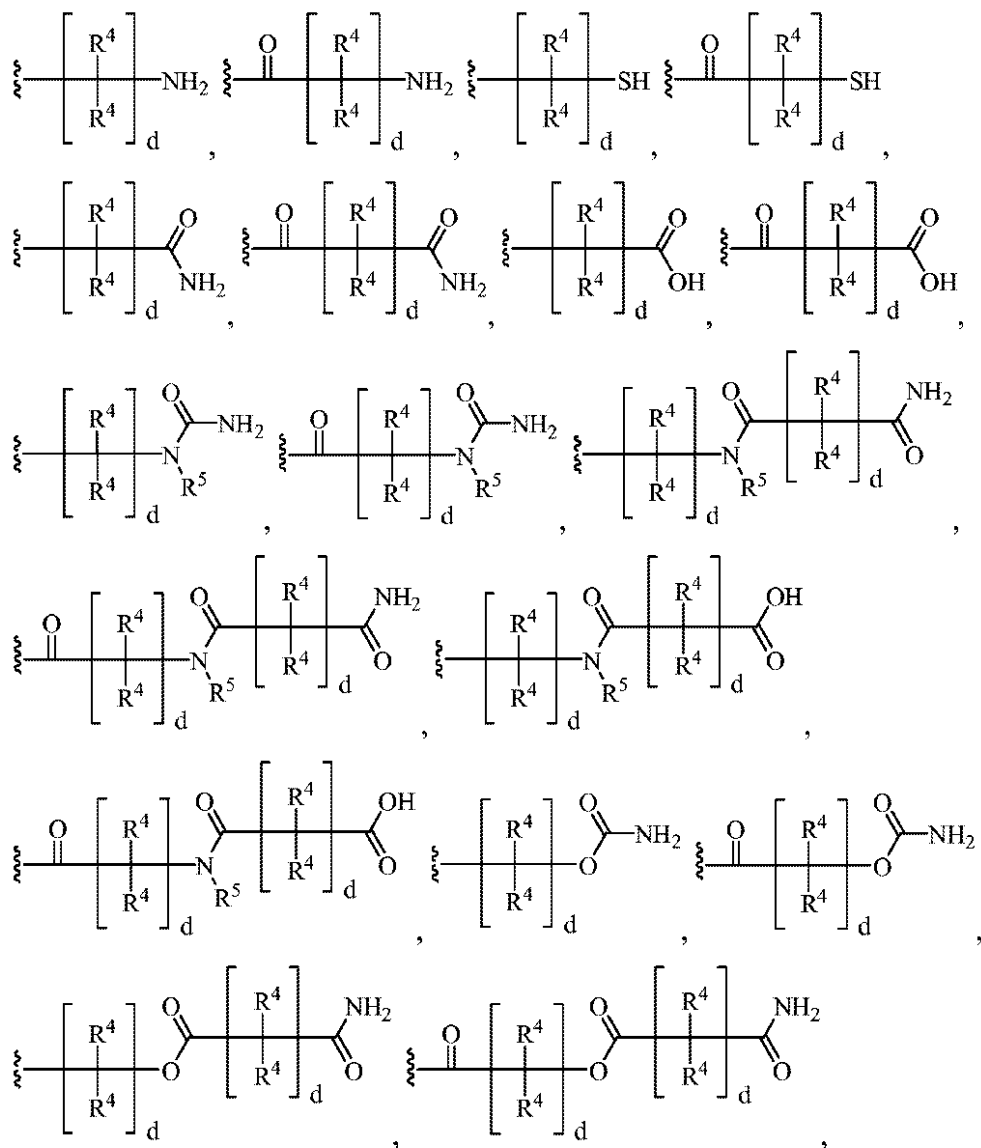
z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

ただし、 y および z の和が約 50, 000 未満である；

項目 54～86 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 88)

R^1 の少なくとも約 5% が水素、

$$\text{---} \text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$$

$$\begin{array}{c} \text{---} \left[\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ \text{---} O - C(=O) - \left[\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ \text{---} O - C(=O) - OH \\ | \\ R^4 \end{array} \right]_d \\ | \\ R^4 \end{array} \right]_d \\ , \\ \text{---} \left[\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ \text{---} O - C(=O) - \left[\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ \text{---} O - C(=O) - OH \\ | \\ R^4 \end{array} \right]_d \\ | \\ R^4 \end{array} \right]_d \\ , \\ \text{---} \left[\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ \text{---} N(R) - Y - SH \\ | \\ R \end{array} \right] \\ , \\ \text{---} \left[\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ \text{---} N(R) - Y - N(R)_2 \\ | \\ R \end{array} \right] \quad \text{または} \quad \text{---} \left[\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ \text{---} N(H)(R) - Y - N(R)_2 \\ | \\ R \end{array} \right] \end{array}$$

である、項目 87 に記載の方法。

(項目 8 9)

Wが $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 0)

Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 1)

R^1 の少なくとも約 5 0 % が水素である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 2)

R^1 の少なくとも約 7 0 % が水素である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 3)

R^1 の少なくとも約 9 0 % が水素である、項目 8 7 に記載の方法。

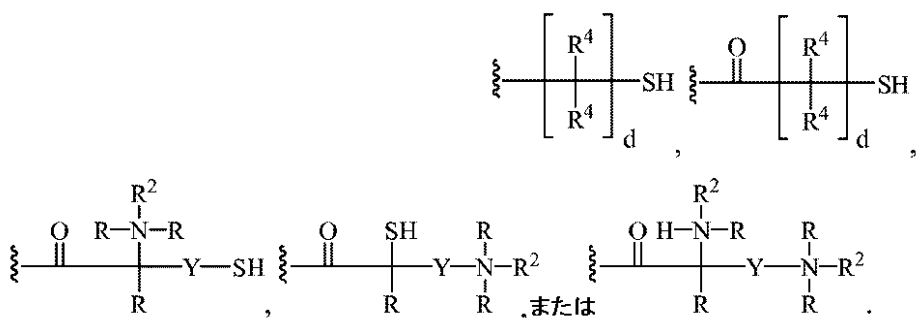
(項目 9 4)

R^1 の少なくとも約 9 5 % が水素である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 5)

R^1 が

【化 2 0 7】

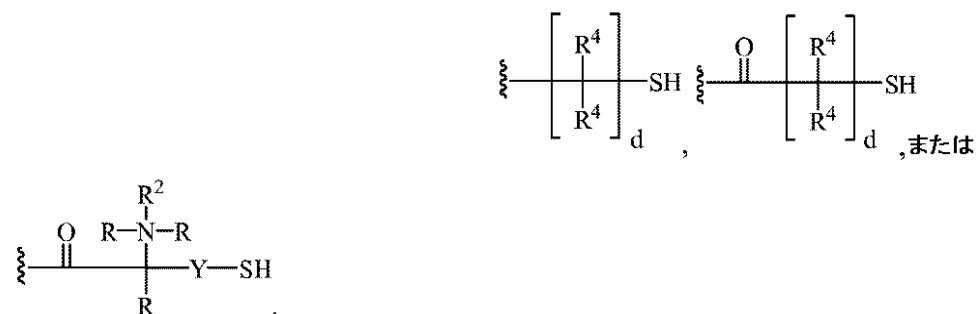


である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 6)

R^1 が

【化 2 0 8】



である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 7)

R が水素である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 8)

R^2 が電子対である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 9 9)

R^6 が水素である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

R^7 が水素である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

R^8 が水素である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

R^9 が水素である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

d が 1 以上 8 以下である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

n が 1 または 2 である、項目 8 7 に記載の方法。

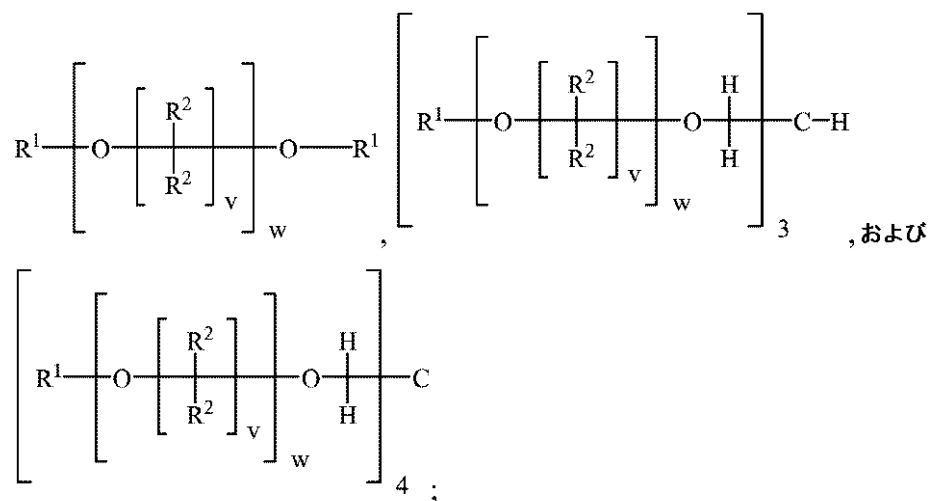
(項目 1 0 5)

y および z の和が約 5 0 ～ 約 2 0 0 の整数である、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 1 0 6)

前記第 1 の組成物が

【化 2 0 9】

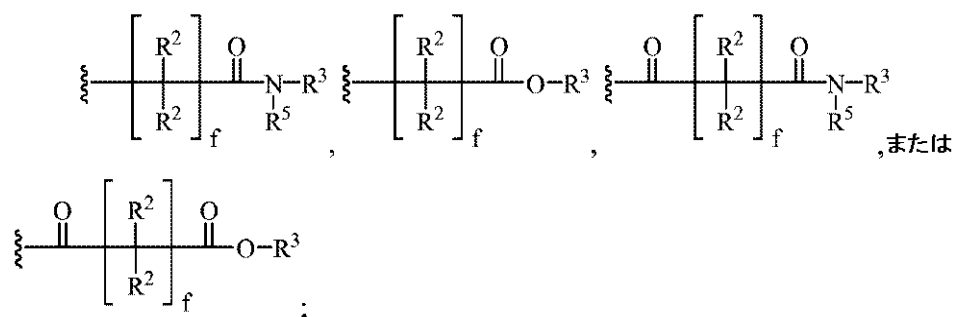


から成る群より選択される式 I V の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

R^1 が、

【化 2 1 0】

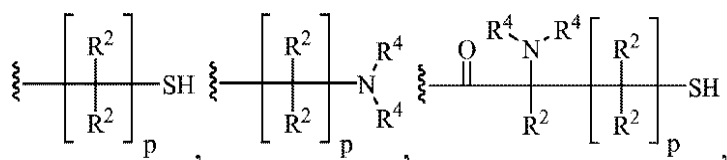


であり；

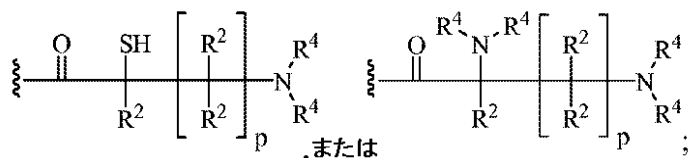
R^2 が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R^3 が、

【化 2 1 1】



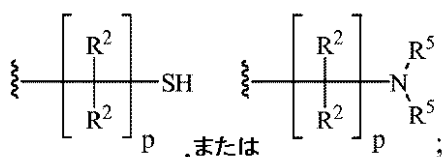
【化 2 1 2】



であり；

 R^4 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 2 1 3】



であり；

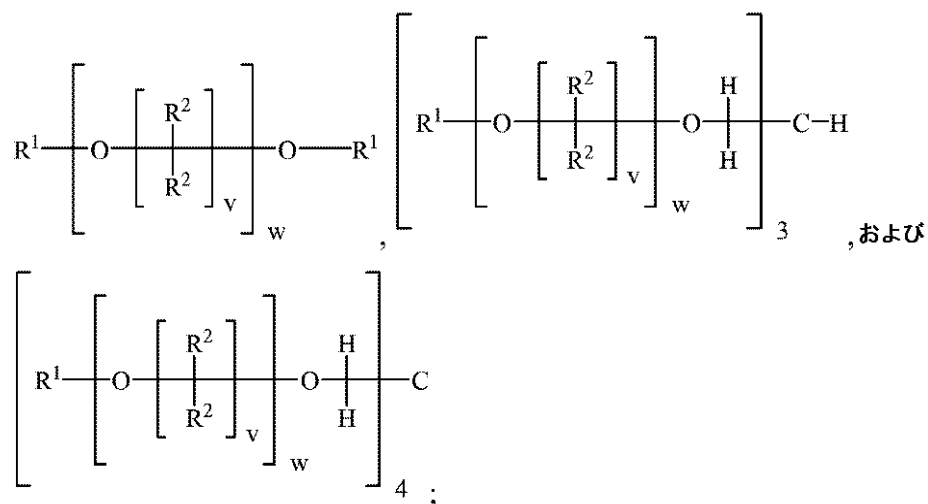
 R^5 が、水素、アルキル、またはアラルキルであり； f が、1 以上 25 以下の整数であり； k が、1 以上 25 以下の整数であり； p が、1 以上 5 以下の整数であり； v が、2 以上 4 以下の整数であり； w が、5 以上 1,000 以下の整数である、

項目 54～105 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 107)

前記第 2 の組成物が $\text{R}^1 - (\text{アルキルジラジカル}) - \text{R}^1$ 、 R^1 (ヘテロアルキルジラジカル) - R^1 、

【化 2 1 4】

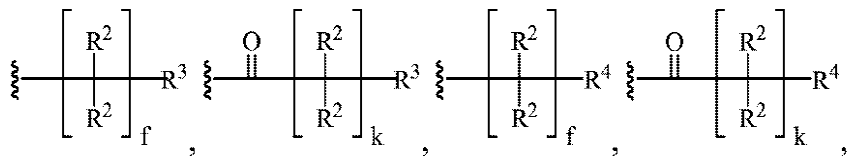


から成る群より選択される式 I I I の化合物を含み；

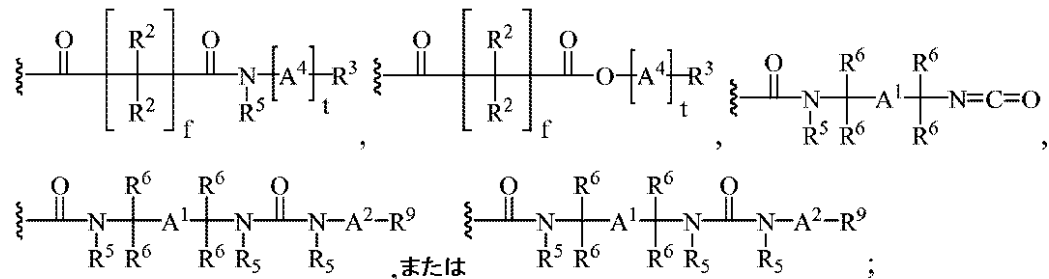
式中、各出現で独立して、

R^1 が、

【化 2 1 5】



【化 2 1 6】

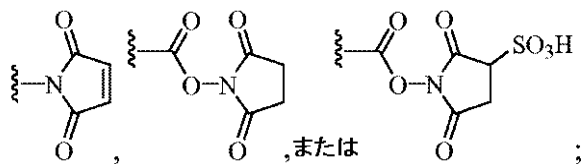


であり；

R^2 が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R^3 が、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)$ フルオロアルキル、 $-C(O)$ クロロアルキル、 $-C(O)CH_2NO_2$ 、

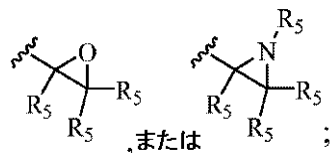
【化 2 1 7】



であり；

R^4 が、 $-N=C=O$ 、 $-N=C=S$ 、

【化 2 1 8】



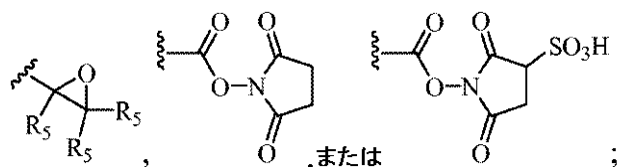
であり；

R^5 が、水素、アルキル、またはアラルキルであり；

R^6 が、水素、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^7 が、 $-CO_2H$ 、 $-(CR^6)_pN=C=O$ 、

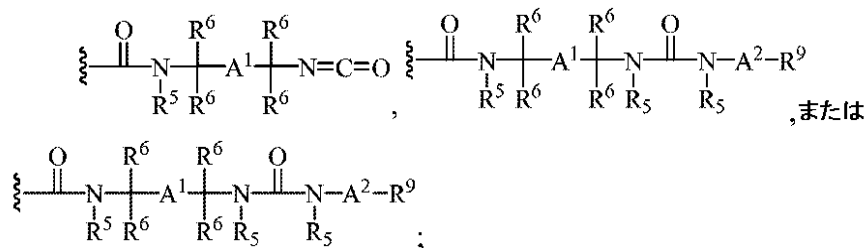
【化 2 1 9】



であり；

R^8 が、

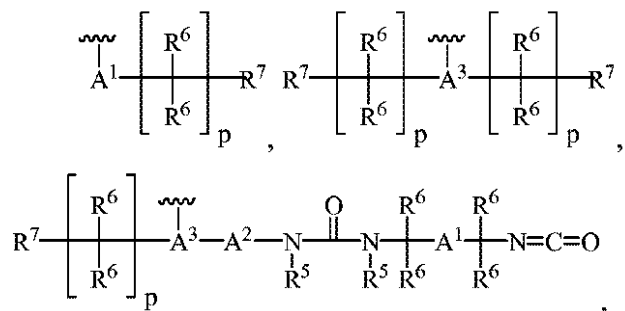
【化 2 2 0 - 1】



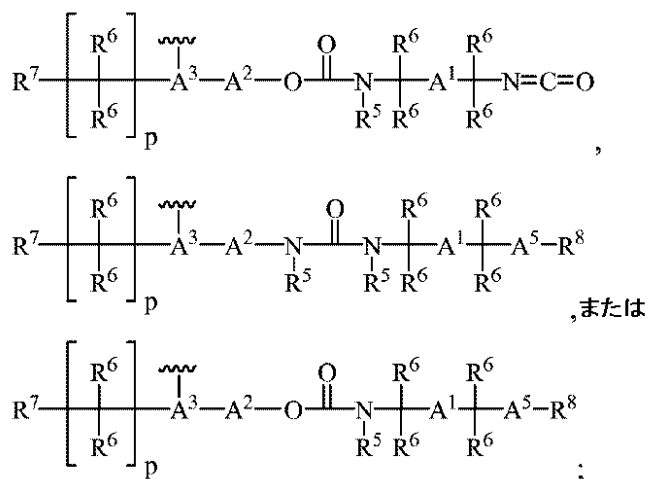
であり；

R^9 が、

【化 2 2 0 - 2】



【化 2 2 1】



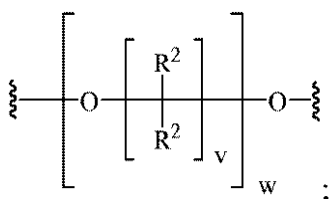
であり；

A^1 が、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、ヘテロシクロアルキルジラジカル、アルケニルジラジカル、アルキニルジラジカル、アリーニルジラジカル、ヘテロアリーニルジラジカル、アラルキルジラジカル、またはヘテロアラルキルジラジカルであり；

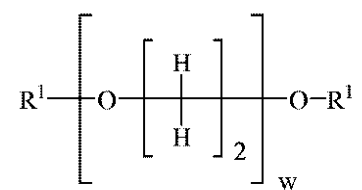
A^2 が、結合、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、ヘテロシクロアルキルジラジカル、アルケニルジラジカル、アルキニルジラジカル、アリーニルジラジカル、ヘテロアリーニルジラジカル、アラルキルジラジカル、またはヘテロアラルキルジラジカルであり；

A^3 が、アルキルトリラジカル、ヘテロアルキルトリラジカル、シクロアルキルトリラジ

A⁵が、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、または【化222】



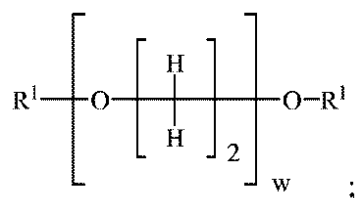
【化 2 2 3】



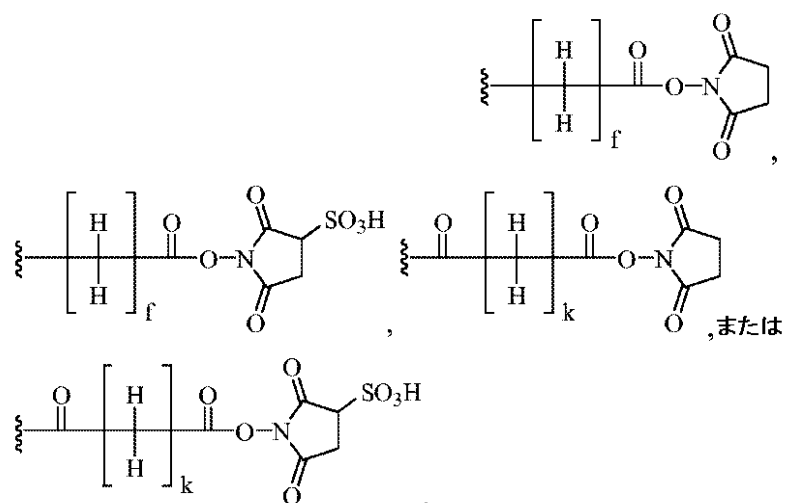
 $\mathbb{R}^1$ が

$$\begin{array}{c} \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{H} \end{array} \right]_f \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{O} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{---} \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{---} \\ // \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{SO}_3\text{H} \\ \text{,} \quad \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{H} \end{array} \right]_k \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{O} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{---} \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{---} \\ // \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{SO}_3\text{H} \\ \text{, または} \\ \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{H} \end{array} \right]_k \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{O} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{---} \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{---} \\ // \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{SO}_3\text{H} \end{array}$$

【化 2 2 5】

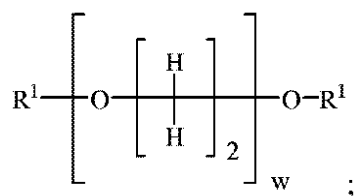


【化 2 2 6】

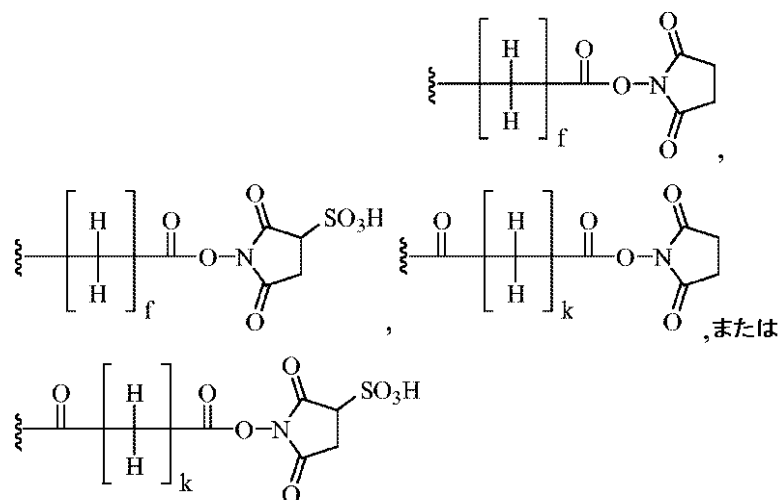


式 I I I の化合物が

【化 2 2 7】

であり； R^1 が

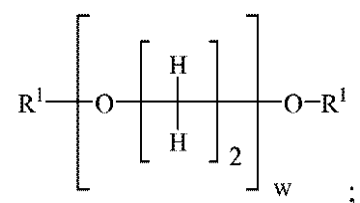
【化 2 2 8】

であり； w が約 15 ～ 約 90 の範囲内の整数である、項目 107 に記載の方法。

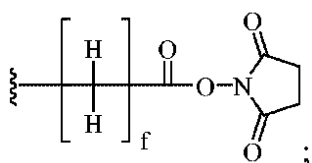
(項目 115)

式 I I I の化合物が

【化 2 2 9】

であり； R^1 が

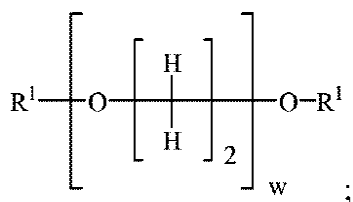
【化 2 3 0】

であり； f が 3 である、項目 107 に記載の方法。

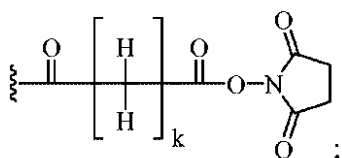
(項目 116)

式 I I I の化合物が

【化 2 3 1】

であり； R^1 が

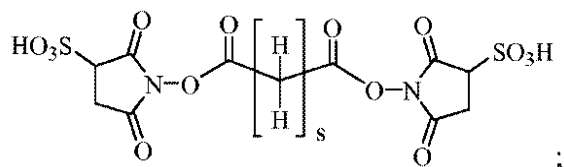
【化 2 3 2】

であり； k が 2、または 3 である、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 1 7)

式 I I I の化合物が

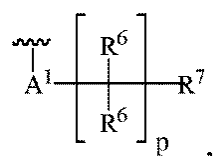
【化 2 3 3】

であり； s が 1 以上 2 0 以下の範囲内の整数である、項目 1 0 7 に記載の方法。

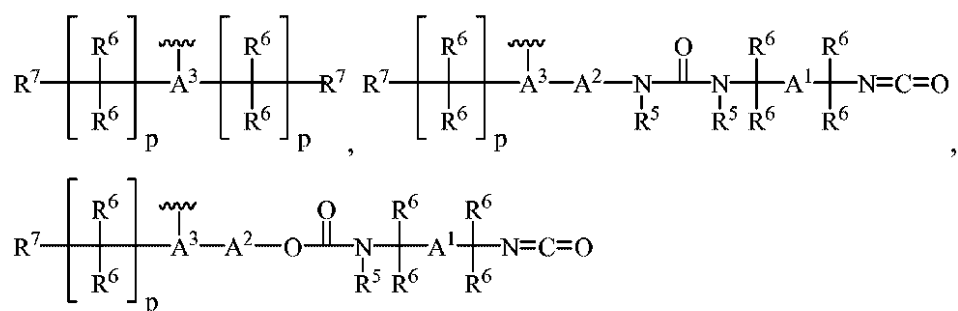
(項目 1 1 8)

 R^9 が

【化 2 3 4】



【化 2 3 5】

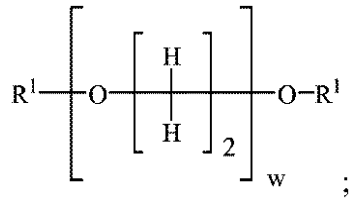


である、項目 1 0 7 に記載の方法。

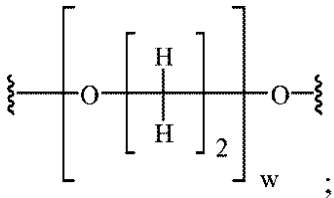
(項目 1 1 9)

式 I I I の化合物が

【化 2 3 6】

であり；A⁵が

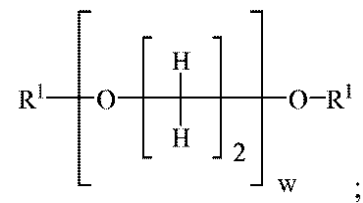
【化 2 3 7】

であり；A¹がアリールジラジカルである、項目107に記載の方法。

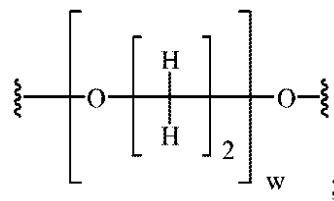
(項目120)

式I I Iの化合物が

【化 2 3 8】

であり；A⁵が

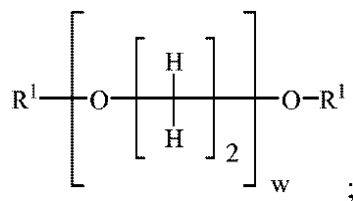
【化 2 3 9】

であり；A¹が場合により置換されたフェニルジラジカルである、項目107に記載の方法。

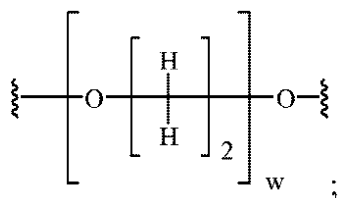
(項目121)

式I I Iの化合物が

【化 2 4 0】

であり；A⁵が

【化 2 4 1】

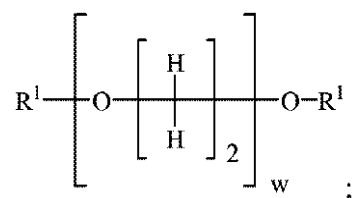


であり； A^2 が結合であり； A^1 がアルキルジラジカルである、項目 1 0 7 に記載の方法

°
(項目 1 2 2)

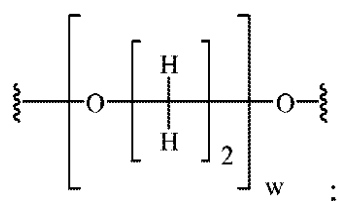
式 I I I の化合物が

【化 2 4 2】



であり； A^5 が

【化 2 4 3】

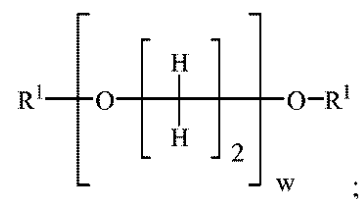


であり； A^2 が結合であり； A^3 がアルキルトリラジカルである、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

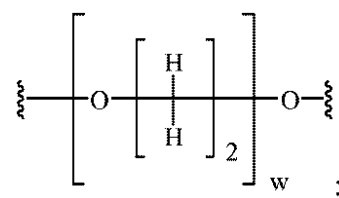
式 I I I の化合物が

【化 2 4 4】

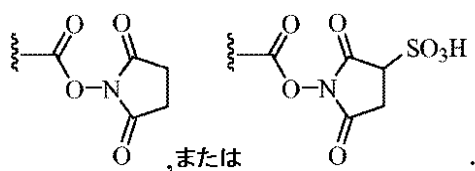


であり； A^5 が

【化 2 4 5】



であり； A^2 が結合であり； A^1 がアルキルジラジカルであり； R^7 が
【化 2 4 6】

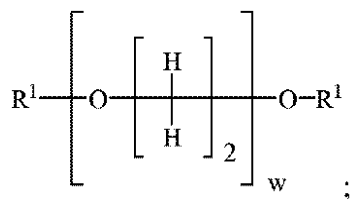


である、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

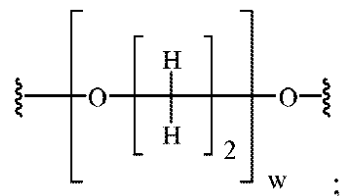
式 I I I の化合物が

【化 2 4 7】



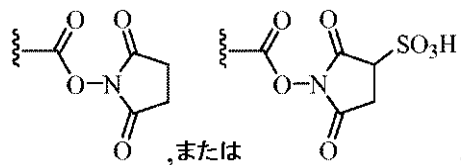
であり； A^5 が

【化 2 4 8】



であり； A^2 が結合であり； A^3 がアルキルトリラジカルであり； R^7 が

【化 2 4 9】

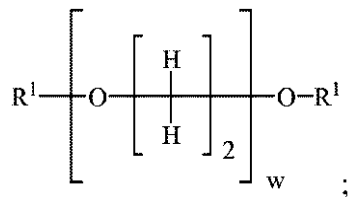


である、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

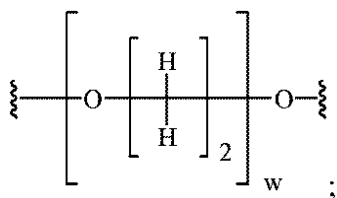
式 I I I の化合物が

【化 2 5 0】



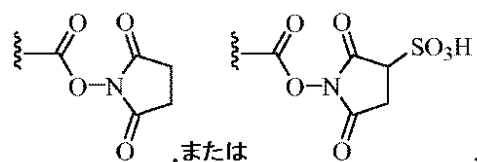
であり； A^5 が

【化 2 5 1】



であり； A^2 がアリールジラジカルであり； A^1 がアラルキルジラジカルであり； R^7 が

【化 2 5 2】

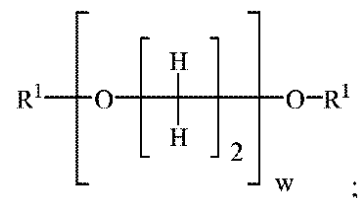


である、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 2 6)

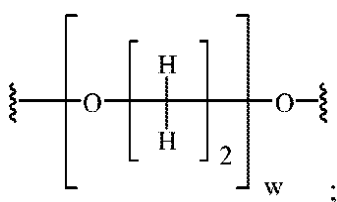
式 I I I の化合物が

【化 2 5 3】



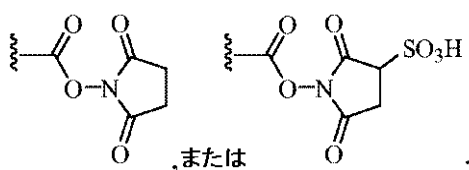
であり； A^5 が

【化 2 5 4】



であり； A^2 がアリールジラジカルであり； A^3 がアラルキルトリラジカルであり； R^7 が

【化 2 5 5】

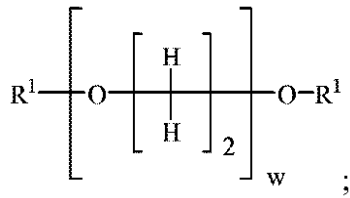


である、項目 1 0 7 に記載の方法。

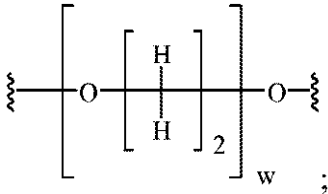
(項目 1 2 7)

式 I I I の化合物が

【化 2 5 6】

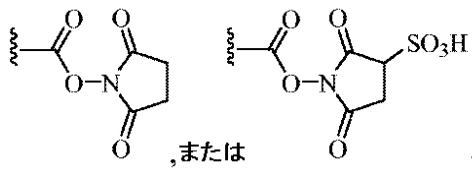
であり；A⁵が

【化 2 5 7】



であり；A²が場合により置換されたフェニルジラジカルであり；A¹が場合により置換されたベンジルジラジカルであり；R⁷が

【化 2 5 8】

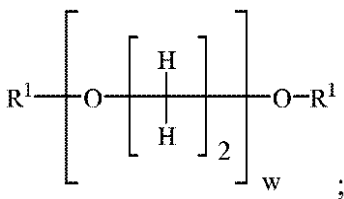


である、項目 1 0 7 に記載の方法。

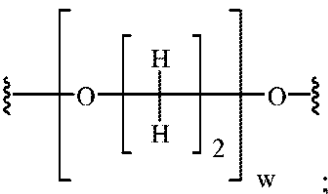
(項目 1 2 8)

式 I 1 1 の化合物が

【化 2 5 9】

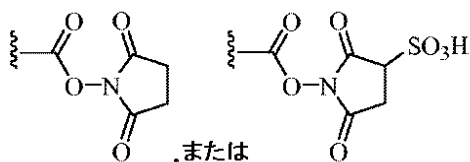
であり；A⁵が

【化 2 6 0】



であり；A²が場合により置換されたフェニルジラジカルであり；A³が場合により置換されたベンジルトリラジカルであり；R⁷が

【化 2 6 1】

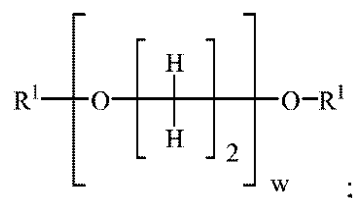


である、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 2 9)

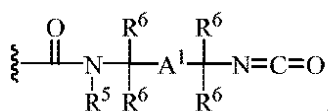
式 I I I の化合物が

【化 2 6 2】



であり； R^1 が

【化 2 6 3】

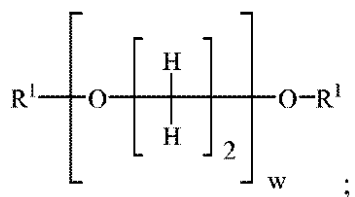


である、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 3 0)

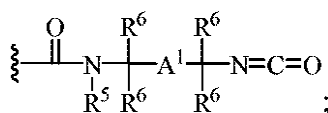
式 I I I の化合物が

【化 2 6 4】



であり； R^1 が

【化 2 6 5】



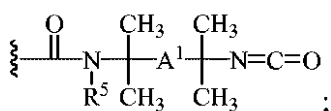
であり； R^6 が $C_1 - C_6$ アルキルであり； A^1 が場合により置換されたフェニルジラジカルである、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

式 I I I の化合物が

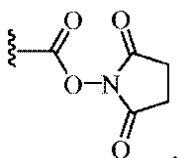
$$\text{R}^1-\left[\text{O}-\left[\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array}\right]_2-\text{O}-\text{R}^1\right]_w ;$$

【化 2 6 7】



(項目 1 3 2)

【化 2 6 8】



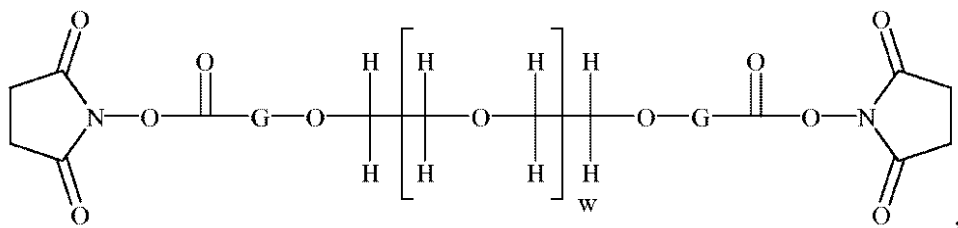
(項目 1 3 3)

(項目 1 3 4)

(項目 1 3 5)

(項目 1 3 6)

【化 2 6 9】


$$\frac{\overline{GR_2CR_2-}, -\overline{CR_2CR_2CR_2-}, -\overline{CR_2CR_2CR_2CR_2-}, -\overline{CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-}}{\overline{CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-}, -\overline{CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-}, -\overline{CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2CR_2-}}$$

$\text{—CR}_2\text{CR}_2\text{—}$ 、 $\text{—CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{—}$ 、または $\text{—CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{—}$ であり；

Rが、水素またはメチルである；

項目107に記載の方法。

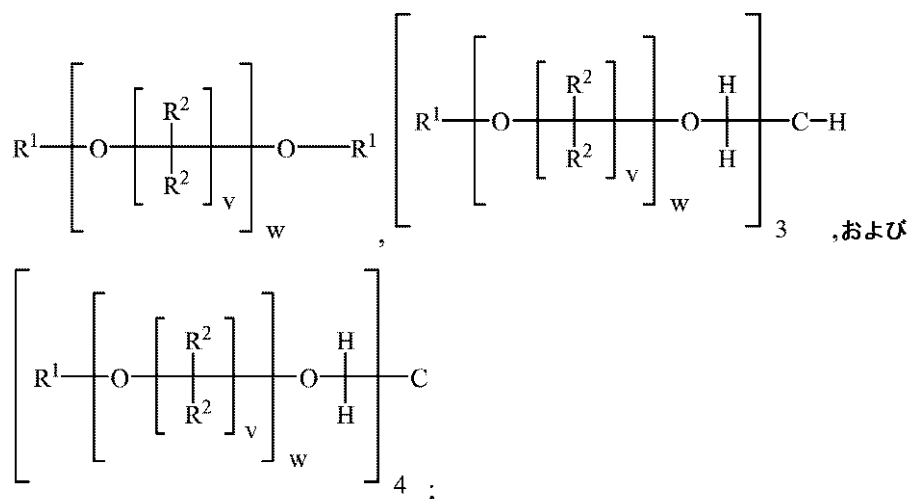
(項目137)

Gが $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 、または $\text{—C(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ である、項目136に記載の方法。

(項目138)

前記第2の組成物が

【化270】

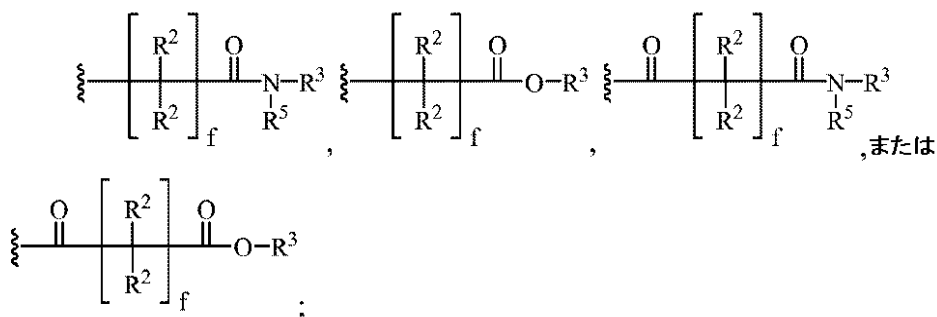


から成る群より選択される式IVの化合物をさらに含み、

式中、各出現で独立して、

R^1 が、

【化271】

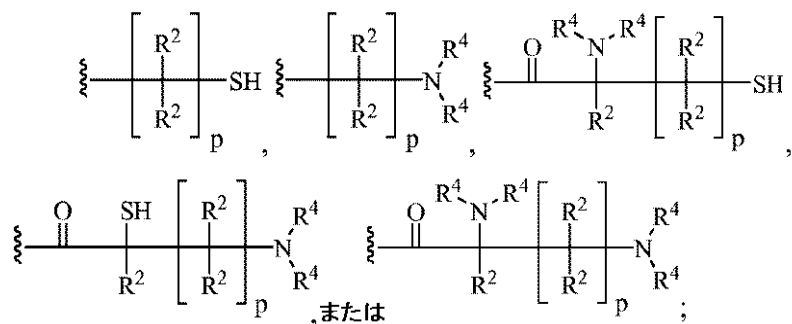


であり；

R^2 が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R^3 が、

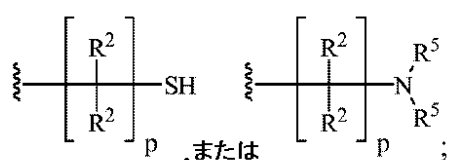
【化 2 7 2】



であり ;

 R^4 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 2 7 3】



であり ;

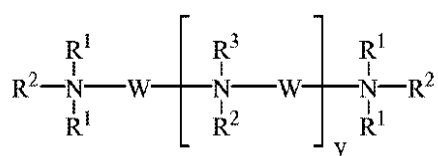
 R^5 が、水素、またはアルキルであり ; f が、1 以上 25 以下の整数であり ; k が、1 以上 25 以下の整数であり ; p が、1 以上 5 以下の整数であり ; v が、2 以上 4 以下の整数であり ; w が、5 以上 1, 000 以下の整数である ;

項目 107 ~ 137 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 139)

第 1 の組成物が式 Ia :

【化 2 7 4】

**Ia**

の化合物を含み、

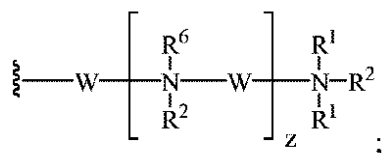
式中、各出現で独立して、

 W が、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり ; R が、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、または i -プロピルであり ; R^1 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

$$\begin{aligned} & \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{R}^5, \quad \text{---} \left[\text{C} \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{R} \end{array} \right]_d \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{O} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \\ & \text{---} \left[\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \right]_d \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{O} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \text{SO}_3\text{H}, \\ & \text{---} \left[\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \right]_d \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{O} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \text{SO}_3\text{H}, \\ & \text{---} \left[\text{C} \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \text{N}(\text{R}_5)_2, \\ & \text{---} \left[\text{C} \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \text{N}(\text{R}_5)_2, \\ & \text{---} \left[\text{C} \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \text{N}(\text{R}_5)_2, \end{aligned}$$

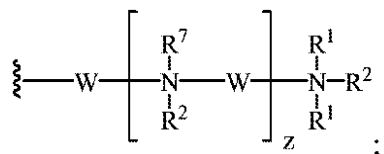
R² が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R² が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し、

【化 2 7 6】



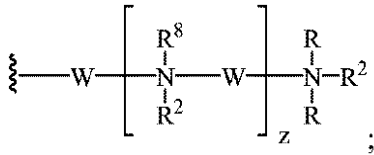
R⁶ が、水素、または

【化 2 7 7】



R⁷ が、水素、または

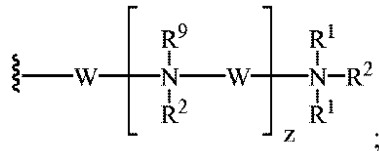
【化 2 7 8】



であり；

 R^8 が、水素、または

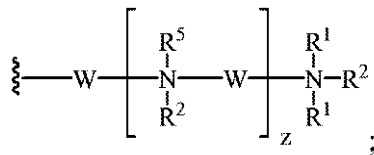
【化 2 7 9】



であり；

 R^9 が、水素、または

【化 2 8 0】



であり；

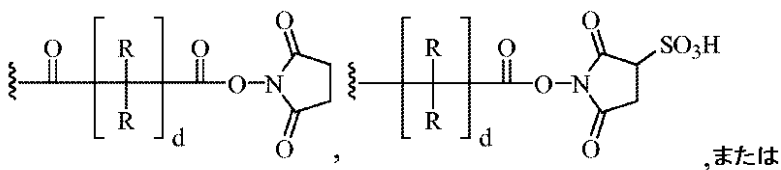
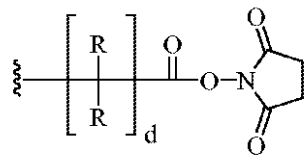
 d が、1 以上 8 以下の整数であり； n が、1 以上 4 以下の整数であり； y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり； z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；ただし、 y および z の和が約 50, 000 未満である；

項目 5 4 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

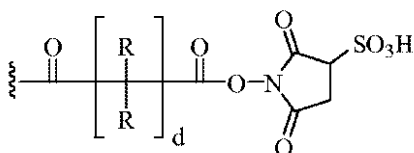
(項目 1 4 0)

 R^1 の 5 % が

【化 2 8 1】



, または

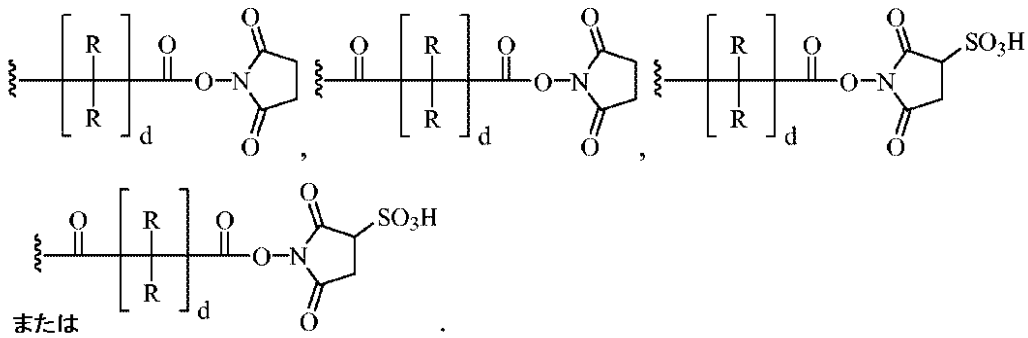


である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 1)

R^1 の少なくとも約 1 0 % が

【化 2 8 2】

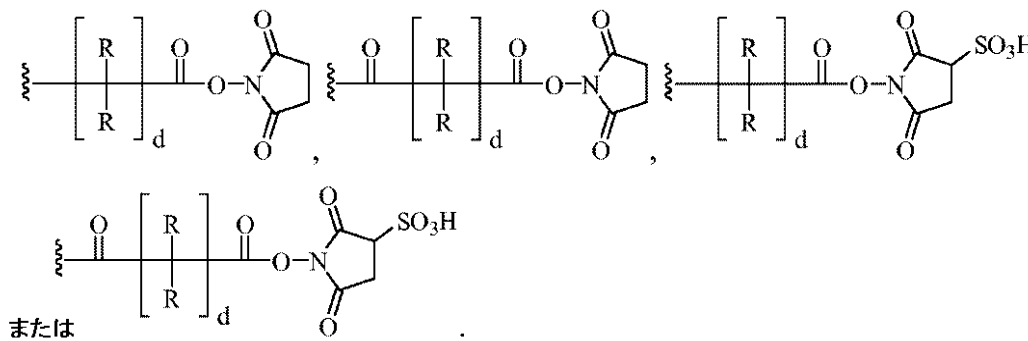


である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 2)

R^1 の少なくとも約 2 5 % が

【化 2 8 3】

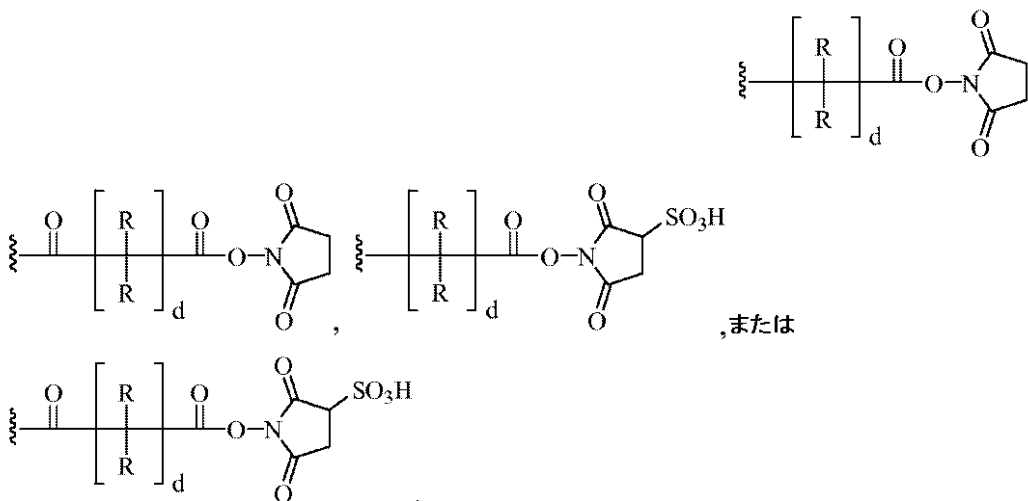


である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 3)

R^1 の少なくとも約 5 0 % が

【化 2 8 4】



である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 4)

R が水素である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 5)

W が $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 6)

W が $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 7)

W が $-CH_2CH_2-$ である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 8)

R^2 が電子対である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 9)

R^6 が水素である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 5 0)

R^7 が水素である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 5 1)

R^8 が水素である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 5 2)

R^9 が水素である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 5 3)

d が 1 以上 8 以下である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 5 4)

n が 1 または 2 である、項目 1 3 9 に記載の方法。

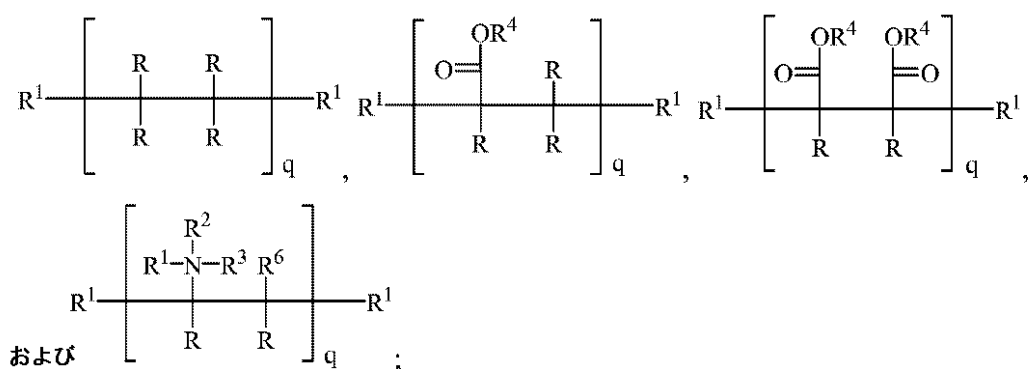
(項目 1 5 5)

y および z の和が約 50 ～ 約 200 の整数である、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 5 6)

前記第 1 の組成物が

【化 2 8 5】



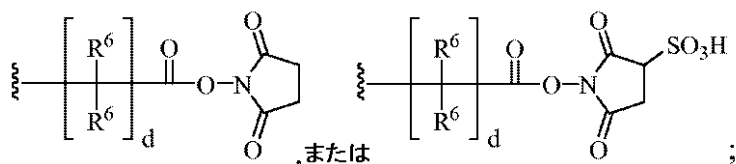
から成る群より選択される式 I b の化合物を含み；

式中、各出現で独立して、

R が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^1 が、水素、アルキル、

【化 2 8 6】

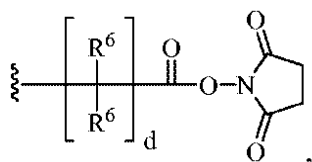


であり ;

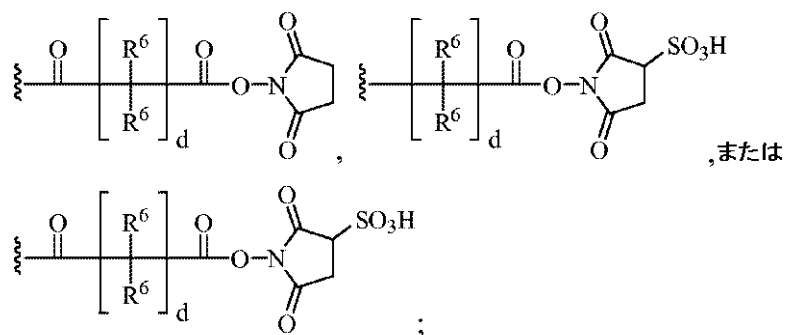
R^2 が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R^2 が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し、

R^3 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、

【化 2 8 7】



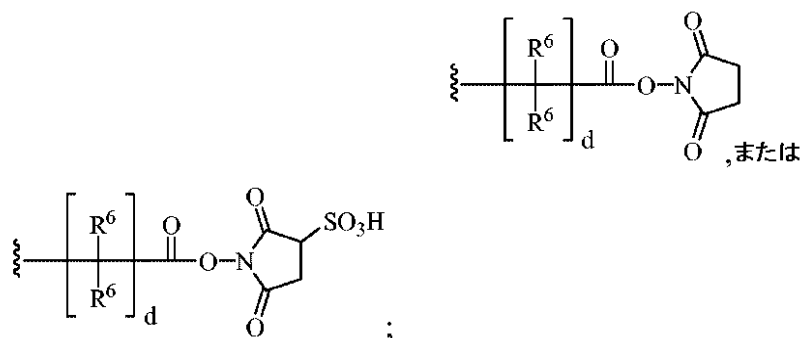
【化 2 8 8】



であり ;

R^4 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 2 8 9】



であり ;

R^5 が、水素、またはアルキルであり ;

R^6 が、水素、または $C_1 - C_3$ アルキルであり ;

d が、1 以上 8 以下の整数であり ;

p が、1 以上 5 以下の整数であり ;

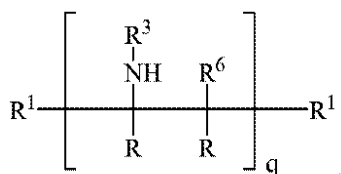
q が、50以上100、000以下の整数である；

項目54～59および139～155のいずれか一項に記載の方法。

(項目157)

式I bの化合物が

【化290】

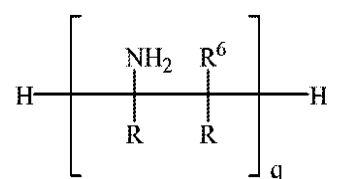


である、項目156に記載の方法。

(項目158)

式I bの化合物が

【化291】

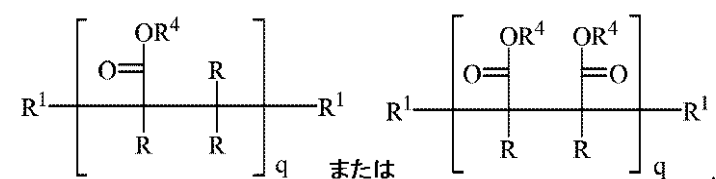


である、項目156に記載の方法。

(項目159)

式I bの化合物が

【化292】

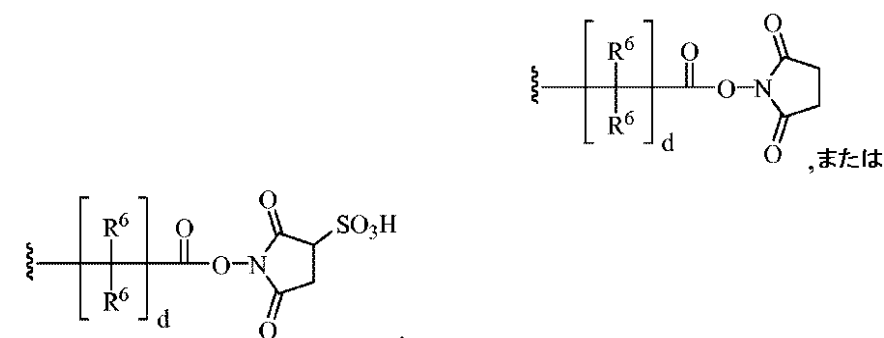


である、項目156に記載の方法。

(項目160)

R^1 が

【化293】

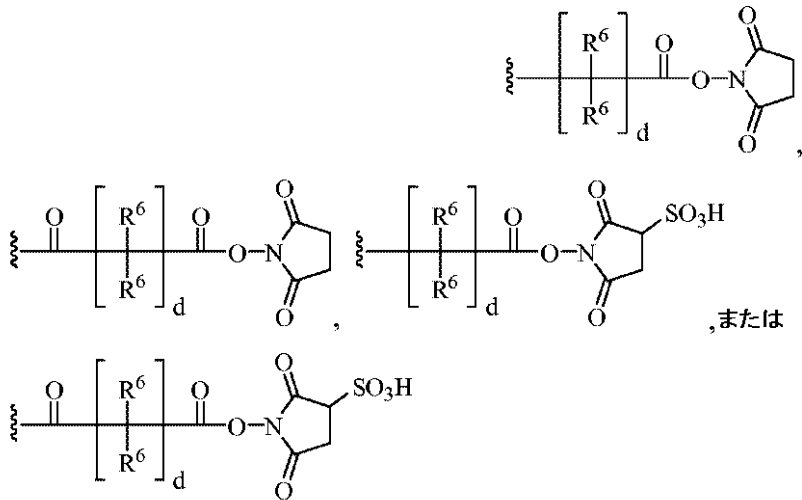


である、項目156に記載の方法。

(項目 1 6 1)

 R^3 が

【化 2 9 4】



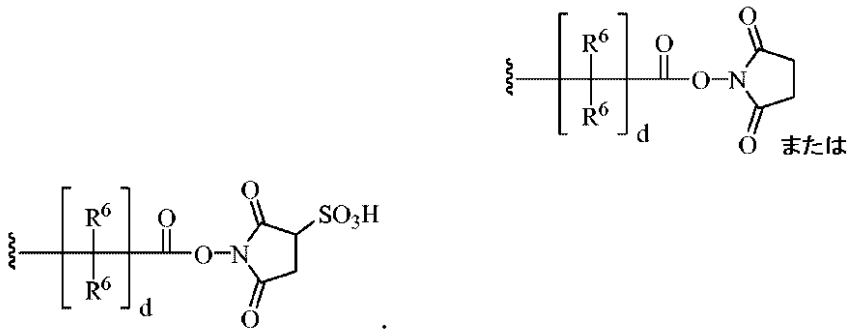
, または

である、項目 1 5 6 に記載の方法。

(項目 1 6 2)

 R^4 が

【化 2 9 5】

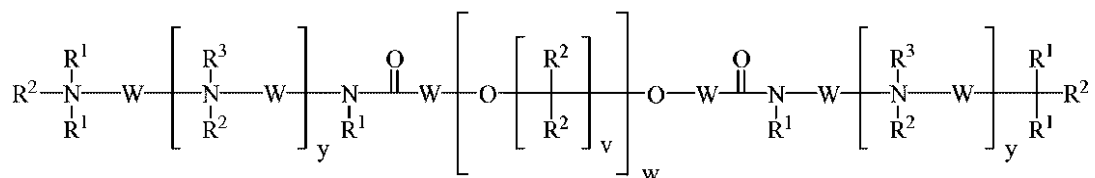


である、項目 1 5 6 に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記第 1 の組成物が式 I c :

【化 2 9 6】

**Ic**

の化合物を含み、

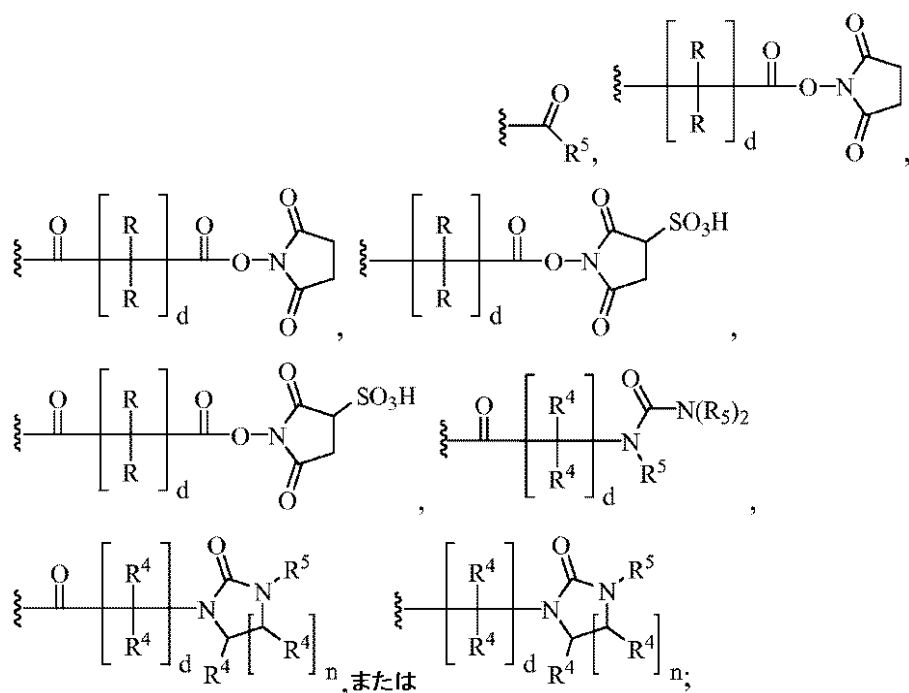
式中、各出現で独立して、

W が、 $-\text{C}R_2-$ 、 $-\text{C}R_2\text{C}R_2-$ 、 $-\text{C}R_2\text{C}R_2\text{C}R_2-$ 、 $-\text{C}R_2\text{C}R_2\text{C}R_2\text{C}R_2-$ 、
 $\text{C}R_2-$ 、または $-\text{C}R_2\text{C}R_2\text{C}R_2\text{C}R_2\text{C}R_2-$ であり；

R は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

R¹ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【化 2 9 7】

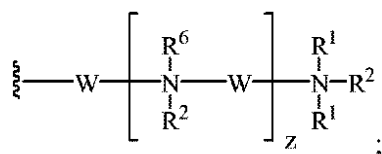


であり；

R² が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R² が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し、

R³ が、水素、または

【化 2 9 8】



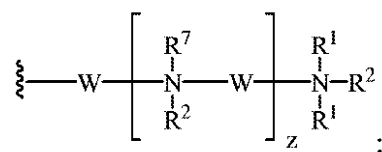
であり；

R⁴ が、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲンまたはアラルキルであり；

R⁵ が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R⁶ が、水素、または

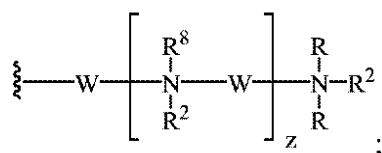
【化 2 9 9】



であり；

R⁷ が、水素、または

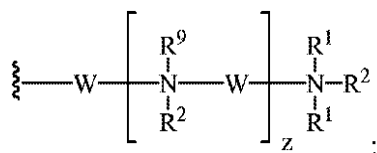
【化 3 0 0】



であり；

 R^8 が、水素、または

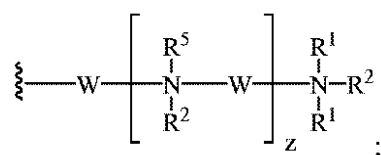
【化 3 0 1】



であり；

 R^9 が、水素、または

【化 3 0 2】



であり；

 d が、1 以上 8 以下の整数であり； n が、1 以上 4 以下の整数であり； p が、1 以上 5 以下の整数であり； v が、2 以上 4 以下の整数であり； w が、5 以上 1, 0 0 0 以下の整数であり； y が、5 以上 4 0, 0 0 0 以下の整数であり； z が、0 以上 2 0, 0 0 0 以下の整数であり；ただし、および z の和が約 5 0, 0 0 0 未満である；

項目 5 4～5 9 および 1 3 9～1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 4)

 R が水素である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 6 5)

 W が $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 6 6)

 W が $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 6 7)

 R^1 の少なくとも約 5 0 % が水素である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 6 8)

 R^1 の少なくとも約 7 0 % が水素である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 6 9)

 R^1 の少なくとも約 9 0 % が水素である、項目 1 6 3 に記載の方法。

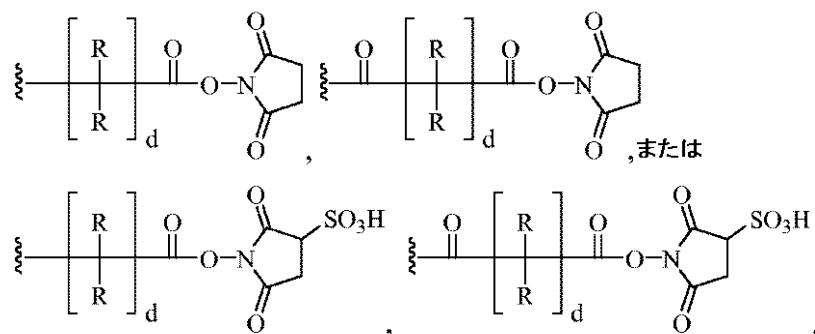
(項目 1 7 0)

R^1 の少なくとも約 95% が水素である、項目 163 に記載の方法。

(項目 171)

R^1 の少なくとも約 5% が

【化 303】

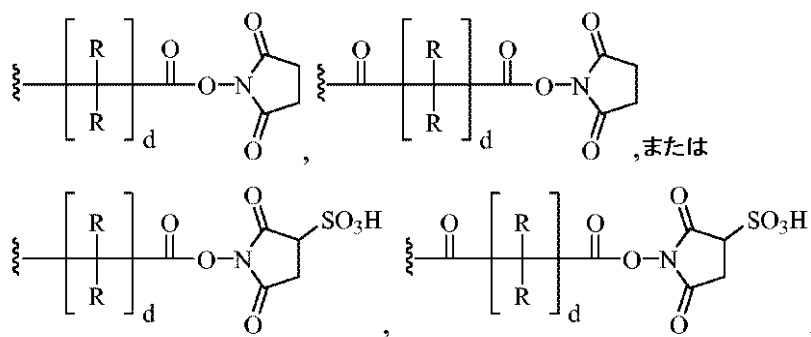


である、項目 163 に記載の方法。

(項目 172)

R^1 の少なくとも約 10% が

【化 304】

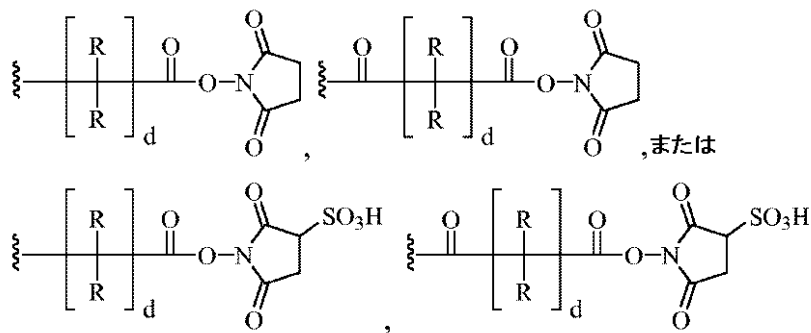


である、項目 163 に記載の方法。

(項目 173)

R^1 の少なくとも約 25% が

【化 305】

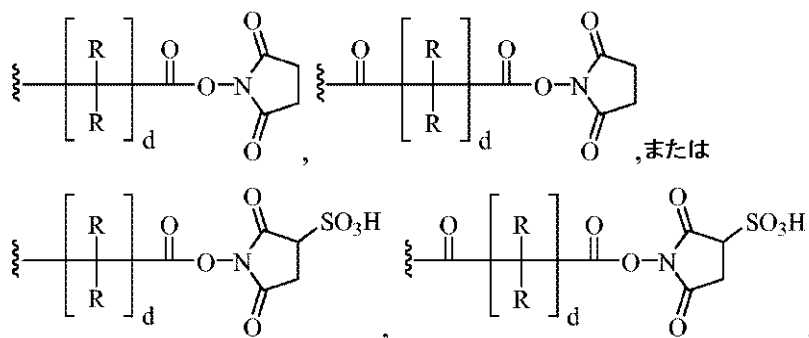


である、項目 163 に記載の方法。

(項目 174)

R^1 の少なくとも約 50% が

【化 3 0 6】



である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 7 5)

R^2 が電子対である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 7 6)

R^6 が水素である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 7 7)

R^7 が水素である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 7 8)

R^8 が水素である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 7 9)

R^9 が水素である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 8 0)

d が 1 以上 8 以下である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 8 1)

n が 1 または 2 である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 8 2)

y および z の和が約 5 0 ～ 約 2 0 0 の整数である、項目 1 6 3 に記載の方法。

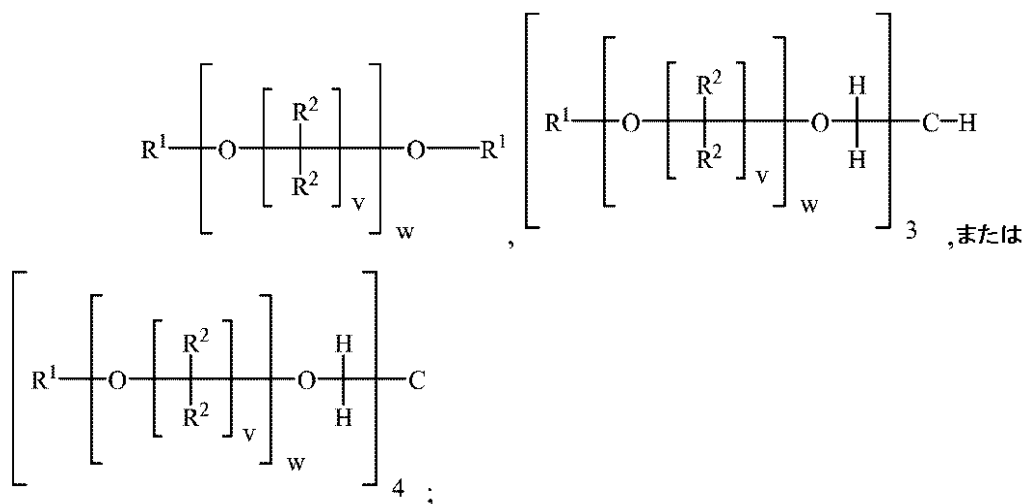
(項目 1 8 3)

y が約 2 ～ 約 1 0 0 の範囲内の整数である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 8 4)

前記第 2 の組成物が

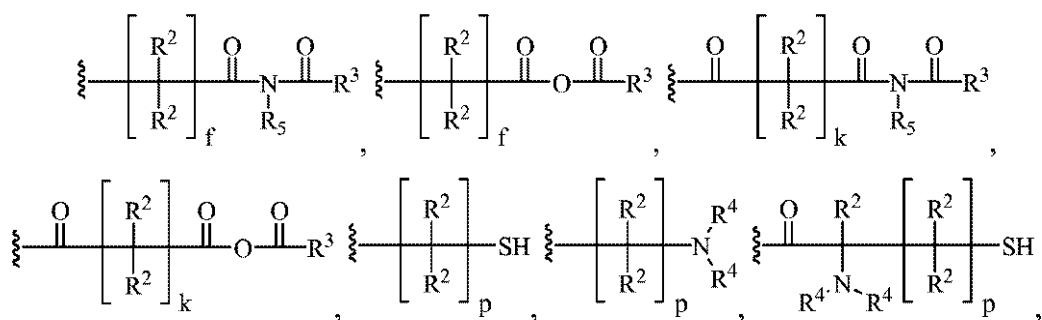
【化 3 0 7】



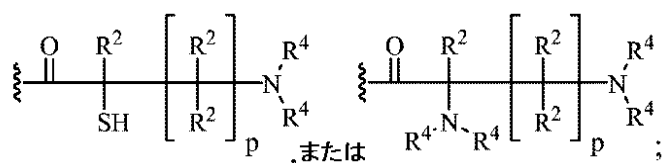
から成る群より選択される式 I I I の化合物を含み；

式中、各出現で独立して、
 R^1 が、

【化 3 0 8】



【化 3 0 9】

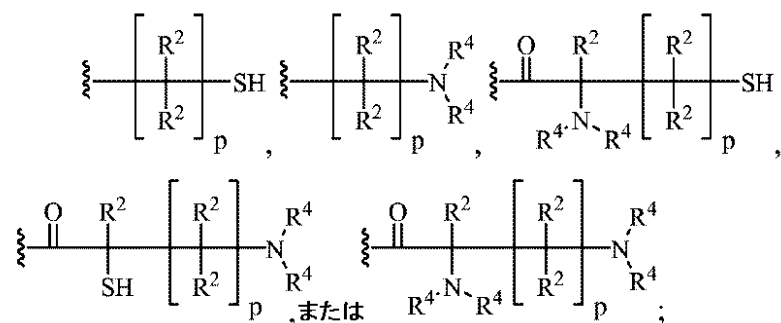


であり；

R^2 が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R^3 が、

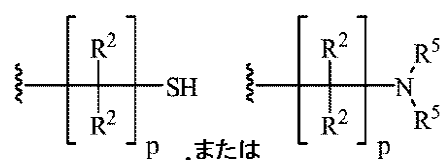
【化 3 1 0】



であり；

R^4 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 3 1 1】



であり；

R^5 が、水素、またはアルキルであり；

f が、1 以上 25 以下の整数であり；

k が、1 以上 25 以下の整数であり；

p が、1 以上 5 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

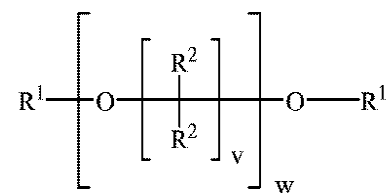
w が、5 以上 1, 0 0 0 以下の整数である、

項目 5 4 ~ 5 9 および 1 3 9 ~ 1 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 5)

式 I I I の化合物が

【化 3 1 2】



である、項目 1 8 4 に記載の方法。

(項目 1 8 6)

R² が水素である、項目 1 8 4 に記載の方法。

(項目 1 8 7)

R⁴ が水素である、項目 1 8 4 に記載の方法。

(項目 1 8 8)

R⁵ が水素である、項目 1 8 4 に記載の方法。

(項目 1 8 9)

f が 1 以上 9 以下の整数である、項目 1 8 4 に記載の方法。

(項目 1 9 0)

k が 1 以上 9 以下の整数である、項目 1 8 4 に記載の方法。

(項目 1 9 1)

前記第 1 の時間量が約 2 分間である、項目 5 4 ~ 1 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 2)

前記第 1 の時間量が約 1 分間である、項目 5 4 ~ 1 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 3)

前記第 1 の時間量が約 3 0 秒間である、項目 5 4 ~ 1 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 4)

前記第 1 の時間量が約 1 0 秒間である、項目 5 4 ~ 1 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 5)

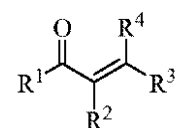
前記第 1 の材料、前記第 2 の材料、または該第 1 の材料および該第 2 の材料の両方を第 3 の組成物に曝露して、それにより光重合性材料を形成するステップと；

該光重合性材料を紫外光または可視光に曝露して、それにより該光重合性材料を重合するステップと；

をさらに含み；

該第 3 の組成物が式 V：

【化 3 1 3】



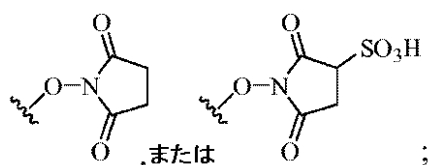
V

の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

R¹ が、ハロゲン、

【化 3 1 4】



であり ;

R^2 が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり ;

R^3 が、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルであり ;

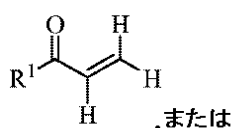
R^4 が、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルである ;

項目 1 ~ 1 9 4 のいずれか一項に記載の方法。

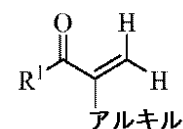
(項目 1 9 6)

前記式 V の化合物が

【化 3 1 5】



【化 3 1 6】

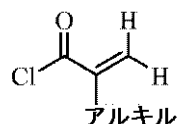
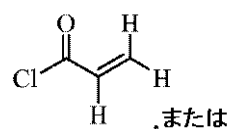


である、項目 1 9 5 に記載の方法。

(項目 1 9 7)

前記式 V の化合物が

【化 3 1 7】



である、項目 1 9 5 に記載の方法。

(項目 1 9 8)

前記光重合性材料が紫外光のみによって処理される、項目 1 9 5 に記載の方法。

(項目 1 9 9)

前記光重合性材料が可視光のみによって処理され ; 前記方法が該光重合性材料を光開始剤に曝露するステップをさらに含む、項目 1 9 5 に記載の方法。

(項目 2 0 0)

前記光開始剤がエオシン y である、項目 1 9 9 に記載の方法。

(項目 2 0 1)

前記欠陥、創傷、または空隙を第 1 の材料によって被覆するステップが ;

組成物を欠陥、創傷、または空隙に適用するステップと ;

該組成物を、該組成物を重合するのに十分な紫外光または可視光によって処理して、そ

れにより第 1 の材料を形成するステップと；
を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 0 2)

前記第 1 の材料を第 2 の材料によって被覆するステップが：

組成物を第 1 の材料を覆うように適用するステップと；

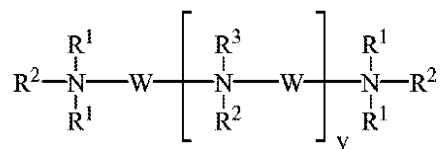
該組成物を、該組成物を重合するのに十分な紫外光または可視光によって処理して、それにより第 2 の材料を形成するステップと；

を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 0 3)

前記組成物が式 I：

【化 3 1 8】



I

の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

W が、 $-\text{C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2-$ 、または $-\text{C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2 \text{ C R}_2-$ であり；

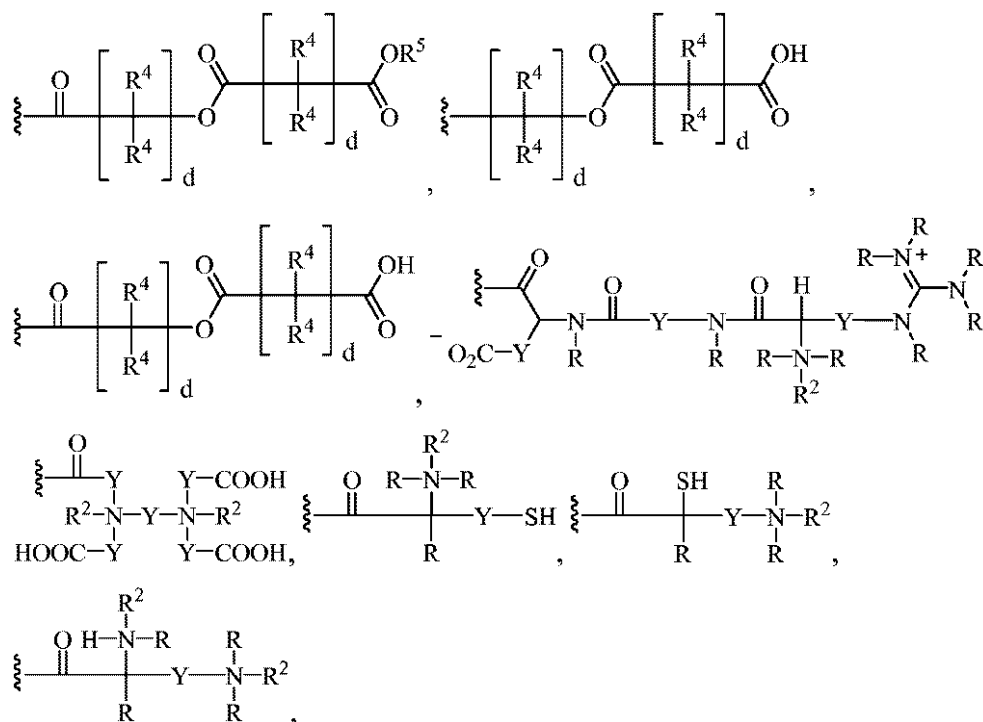
R が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

R¹ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

[illegible]

[illegible]

【化 3 2 1】



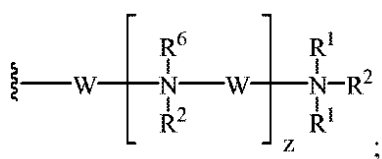
または炭水化物ラジカルであり；

Yが、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

R^2 が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R^2 が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し、

R^3 が、水素、または

【化 3 2 2】



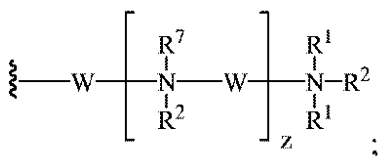
であり；

R^4 が、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲンまたはアラルキルであり；

R^5 が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^6 が、水素、または

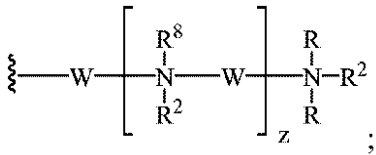
【化 3 2 3】



であり；

R^7 が、水素、または

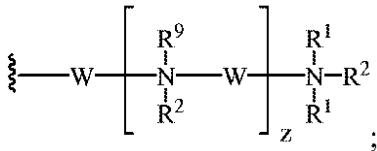
【化 3 2 4】



であり；

 R^8 が、水素、または

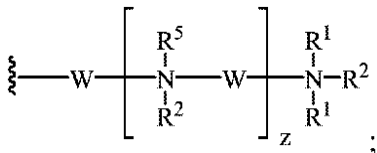
【化 3 2 5】



であり；

 R^9 が、水素、または

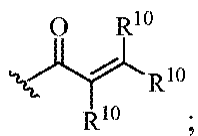
【化 3 2 6】



であり；

 R^{10} が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり； d が、1 以上 10 以下の整数であり； n が、1 以上 4 以下の整数であり； y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり； z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり； R^1 の少なくとも約 5 % が

【化 3 2 7】

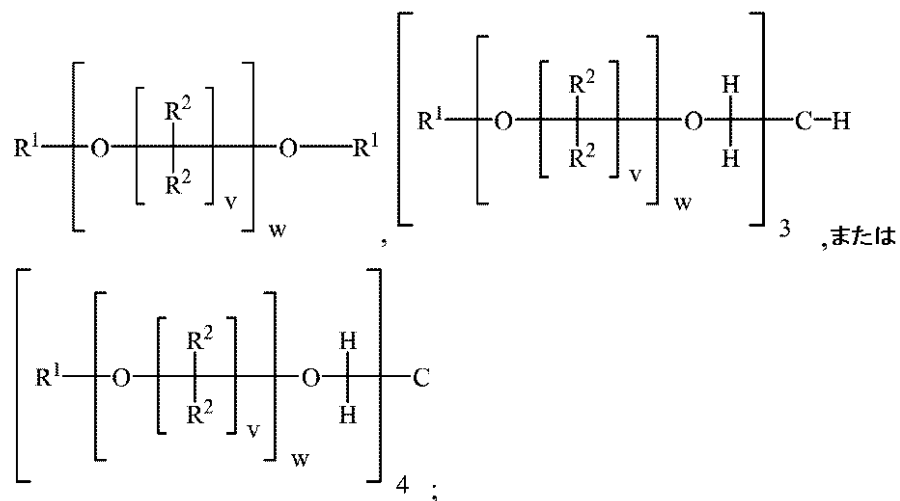
であり；ただし、 y および z の和が約 50, 000 未満である；

項目 201 または 202 に記載の方法。

(項目 204)

前記組成物が

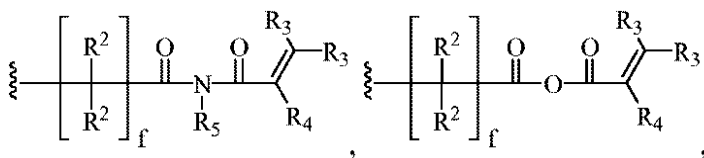
【化 3 2 8】



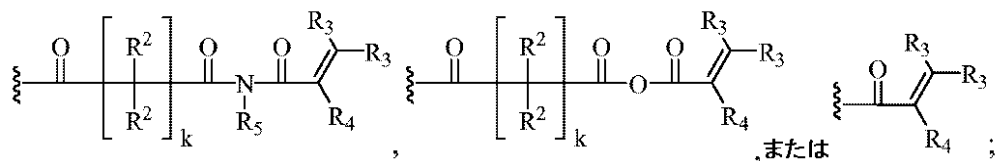
から成る群より選択される式 I I I の化合物を含み、
 式中、各出現で独立して、

R^1 が、

【化 3 2 9】



【化 3 3 0】



であり；

R^2 が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R^3 が、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルであり；

R^4 が、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルであり；

R^5 が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

f が、1 以上 25 以下の整数であり；

k が、1 以上 25 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

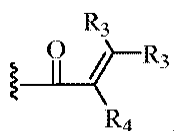
w が、5 以上 1, 000 以下の整数である；

項目 201～203 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 205)

R^1 が

【化 3 3 1】

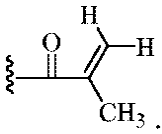


である、項目 204 に記載の方法。

(項目 206)

R¹ が

【化 332】



である、項目 204 に記載の方法。

(項目 207)

前記組成物が紫外光のみによって処理される、項目 201～205 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 208)

前記組成物が可視光のみによって処理され；前記方法が該組成物を光開始剤に曝露するステップをさらに含む、項目 201～206 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 209)

前記光開始剤がエオシニン y である、項目 208 に記載の方法。

【手続補正 2】

【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】

患者の組織の欠陥、創傷、または空隙を包帯、被覆、またはブリッジするためのキットであって、該キットは

該欠陥、創傷、または空隙を被覆するための第 1 の材料と；

該第 1 の材料を被覆するための第 2 の材料と；

を含み、

該第 1 の材料によって被覆された領域が該欠陥、創傷、または空隙の領域と等しいか、その領域よりも大きく；該第 2 の材料が該第 1 の材料によって被覆された領域を被覆し；該第 2 の材料によって被覆された領域が該第 1 の材料によって被覆された領域よりも大きい、キット。

【請求項 2】

前記欠陥、創傷、または空隙が硬膜に位置する、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 3】

前記欠陥、創傷、または空隙が硬膜にある、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 4】

前記第 1 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にブラシで適用されることを特徴とする、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 5】

前記第 1 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にスプレーされることを特徴とする、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 6】

前記第 1 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にカニューレで適用されることを特徴とする、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 7】

前記第 1 の材料が生分解性である、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 8】

前記第 1 の材料が第 2 の材料よりも速く実質的に分解、移動または希釈される、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 9】

前記第 1 の材料が約 30 分間で実質的に分解、移動または希釈される、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 10】

前記第 1 の材料が約 2 時間で実質的に分解、移動または希釈される、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 11】

前記第 1 の材料が約 12 時間で実質的に分解、移動または希釈される、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 12】

前記第 1 の材料が約 24 時間で実質的に分解、移動または希釈される、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 13】

前記第 1 の材料がポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、またはそれらのコポリマーである、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 14】

前記第 1 の材料がコラーゲン、ヒアルロン酸、アルブミン、セルロース、エラスチン、フィブリン、フィブロネクチン、ゼラチン、ヘパリン、ヘパリンサルフェート、ポリリジン、ポリ（ビニルアセテート）、ポリビニルピロリドン、ポリ（アクリル酸）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（プロピレングリコール）ーポリ（エチレングリコール）コポリマー、トリメチレンカーボネート、またはトリペプチド Arg-Gly-Asp を含むポリペプチドを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 15】

前記第 1 の材料がハイドロゲルである、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 16】

前記第 1 の材料が前もって形成されたハイドロゲルである、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 17】

前記第 1 の材料がポリアルキレンイミン含有ハイドロゲルである、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 18】

前記第 1 の材料がハイドロゲルであり；該ハイドロゲルが直径約 1 ミクロン～約 100 ミクロンの範囲の孔を有する、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 19】

前記第 1 の材料が薬剤、着色剤、着香剤、芳香剤、繊維添加剤、増粘剤または可塑剤を含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 20】

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-3} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 21】

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-4} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 22】

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-5} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 23】

前記第 1 の材料が少なくとも約 10^{-6} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 24】

前記第 2 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にブラシで適用されることを特徴とする、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 25】

前記第 2 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にスプレーされることを特徴とする、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 26】

前記第 2 の材料が欠陥、創傷、または空隙上にカニューレで適用されることを特徴とする、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 27】

前記第 2 の材料が生分解性である、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 28】

前記第 2 の材料がハイドロゲルである、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 29】

前記第 2 の材料が前もって形成されたハイドロゲルである、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 30】

前記第 2 の材料がポリアルキレンイミン含有ハイドロゲルである、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 31】

前記第 2 の材料がハイドロゲルであり；該ハイドロゲルが直径約 1 ミクロン～約 100 ミクロンの範囲の孔を有する、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 32】

前記第 2 の材料が薬剤、着色剤、着香剤、芳香剤、繊維添加剤、増粘剤または可塑剤を含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 33】

前記第 2 の材料が少なくとも約 10^{-3} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 34】

前記第 2 の材料が少なくとも約 10^{-4} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 35】

前記第 2 の材料が少なくとも約 10^{-5} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 36】

前記第 2 の材料が少なくとも約 10^{-6} の滅菌保証レベルを有する、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 37】

前記欠陥、創傷、または空隙のみが露出されるように、前記第 1 の材料を該欠陥、創傷、または空隙上に配置する前に、該欠陥、創傷、または空隙の周囲に配置するための滅菌材料片をさらに含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 38】

患者の創傷、空隙、または組織に適用するための溶解性ポリマーまたは無機塩をさらに含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 39】

患者の創傷、空隙、または組織に適用するためのメッシュをさらに含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 40】

患者の創傷、空隙、または組織に適用するためのメッシュをさらに含む；該メッシュがメ

チルメタクリレート、メルシレン、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン－ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 4 1】

患者の創傷、空隙、または組織に適用するためのメッシュをさらに含み；該メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 4 2】

患者の創傷、空隙、または組織に適用するためのメッシュをさらに含み；該メッシュが生分解性ポリマーを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 4 3】

患者の創傷、空隙、または組織に適用するためのメッシュをさらに含み；該メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 4 4】

前記第 1 の材料がメッシュを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 4 5】

前記第 1 の材料がメッシュを含み；該メッシュがメチルメタクリレート、メルシレン、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン－ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 4 6】

第 1 の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 4 7】

第 1 の材料がメッシュを含み；該メッシュが生分解性ポリマーを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 4 8】

第 1 の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 4 9】

第 2 の材料がメッシュを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 5 0】

第 2 の材料がメッシュを含み；該メッシュがメチルメタクリレート、メルシレン、シリコーン、テフロン（登録商標）、ダクロン（登録商標）、ポリエチレン、ポリエステル、チタン－ダクロン（登録商標）、ヒドロキシルアパタイト、またはそれらの組合せを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 5 1】

第 2 の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリプロピレンまたはポリエステルを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 5 2】

第 2 の材料がメッシュを含み；該メッシュが生分解性ポリマーを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 5 3】

第 2 の材料がメッシュを含み；該メッシュがポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、またはそれらのコポリマーを含む、請求項 1 に記載のキット。

【請求項 5 4】

第 1 の材料がハイドロゲルであり；該第 1 の材料が：

前記欠陥、創傷、または空隙に適用するための第 1 の組成物と；

該欠陥、創傷、または空隙に適用するための第 2 の組成物と；

を含み；

第 1 の時間量の後、該第 1 の組成物の適用および該第 2 の組成物の適用が第 1 の材料の形成をもたらす；

請求項 1 に記載の キット。

【請求項 55】

前記第 1 の材料がハイドロゲルであり；該第 1 の材料が：

該欠陥、創傷、または空隙に適用する ためのプレハイドロゲル混合物；
を含み；

該プレハイドロゲル混合物が第 1 の組成物および第 2 の組成物を含み；第 1 の時間量の後、該プレハイドロゲル混合物がゲル化して、それにより第 1 の材料を形成する；

請求項 1 に記載の キット。

【請求項 56】

前記第 1 の組成物および前記第 2 の組成物は 合わせられることを特徴とし；

第 2 の時間量を待った後に、該第 1 の組成物と第 2 の組成物が合わせられてプレハイドロゲル混合物の形成がもたらされる、請求項 55 に記載の キット。

【請求項 57】

前記第 2 の材料がハイドロゲルであり；該第 2 の材料が：

前記第 1 の材料の上に適用する ための第 1 の組成物と；
該第 1 の材料の上に適用するステップと；
を含み；

第 1 の時間量の後、該第 1 の組成物の適用および該第 2 の組成物の適用が第 2 の材料の形成をもたらす；

請求項 54～56 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 58】

前記第 2 の材料がハイドロゲルであり；

該第 2 の材料は、第 1 の材料の上に適用する ためのプレハイドロゲル混合物を含み；

該プレハイドロゲル混合物が第 1 の組成物および第 2 の組成物を含み；第 1 の時間量の後、該プレハイドロゲル混合物がゲル化して、それにより第 2 の材料を形成する；

請求項 54～56 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 59】

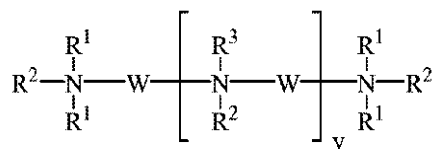
前記第 1 の組成物および前記第 2 の組成物は 合わせられることを特徴とし；

第 2 の時間量を待った後に、該第 1 の組成物と第 2 の組成物が合わせられてプレハイドロゲル混合物の形成がもたらされる、請求項 50 に記載の キット。

【請求項 60】

前記第 1 の組成物が式 Ia：

【化 175】



Ia

の化合物を含み、

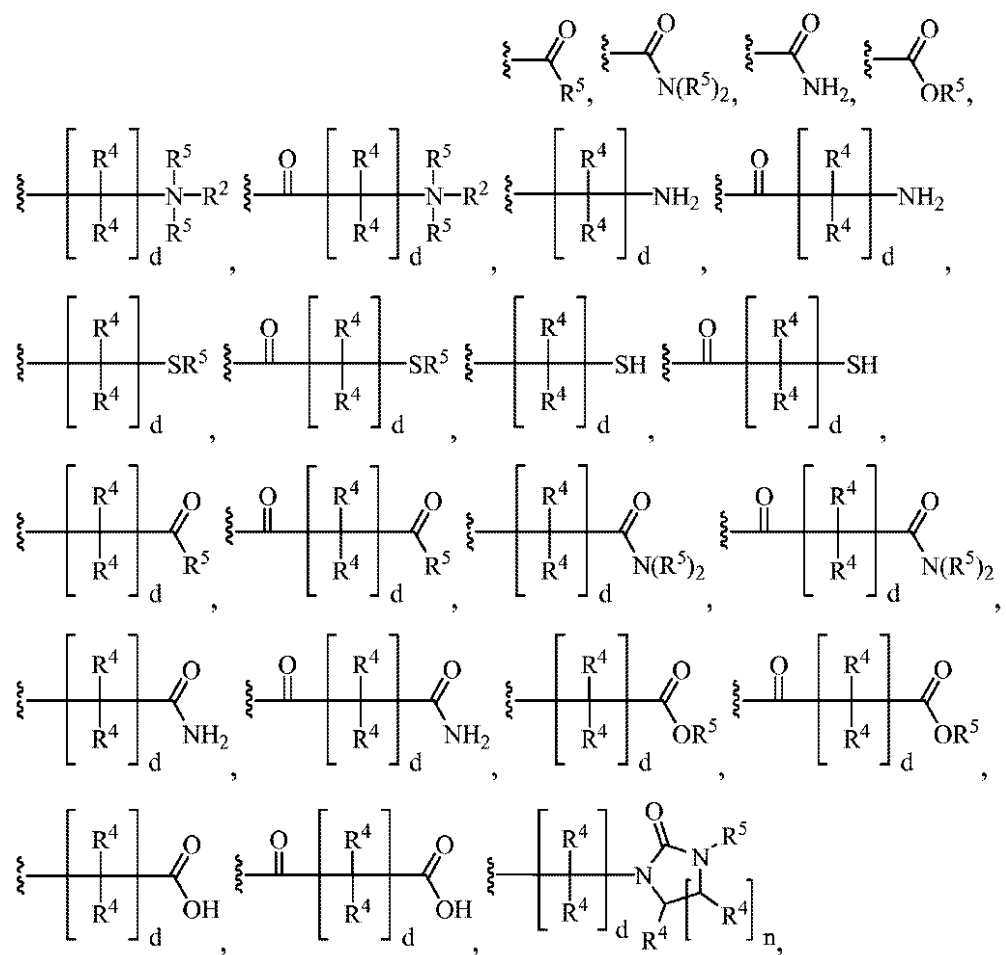
式中、各出現で独立して、

W が、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

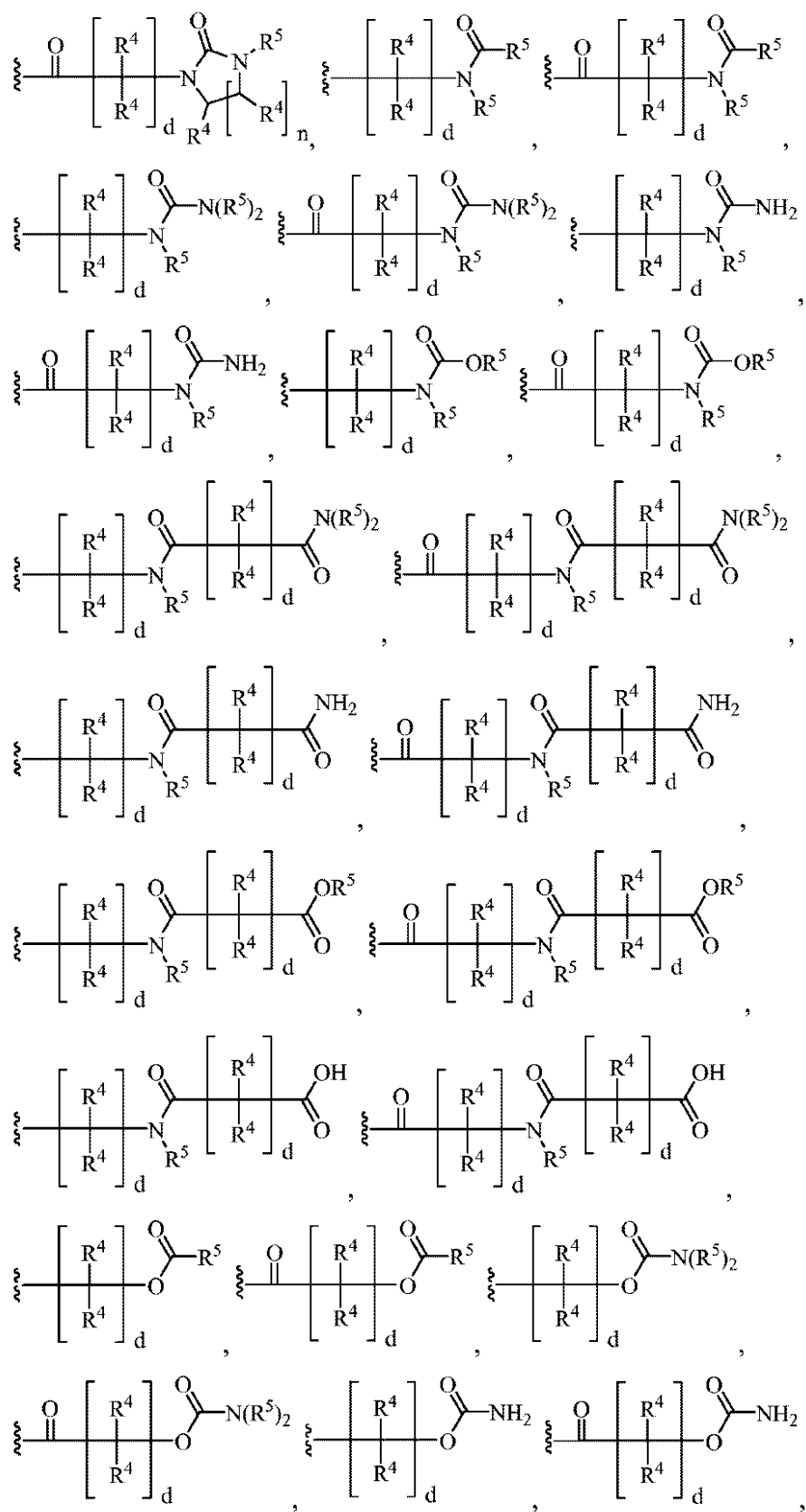
R が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

R¹ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【化 1 7 6】



【化 1 7 7】



[illegible]

R² が、R² が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在するという条件で、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、
R³ が、水素、または

$$\text{---}W\text{---}\left[\begin{array}{c} R^6 \\ | \\ N \\ | \\ R^2 \end{array}\right]_z\text{---}W\text{---}\left[\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ N \\ | \\ R^1 \end{array}\right]R^2$$

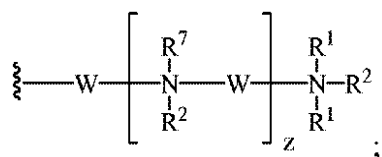
であり；

R⁴ が、水素、アルキル、アルコキシル、ハロゲンまたはアラルキルであり；

R⁵ が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R⁶ が、水素、または

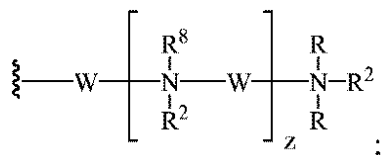
【化 1 8 0】



であり；

R⁷ が、水素、または

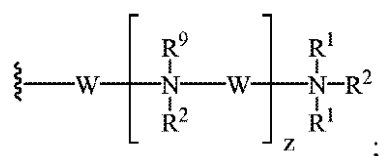
【化 1 8 1】



であり；

R⁸ が、水素、または

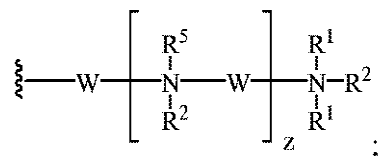
【化 1 8 2】



であり；

R⁹ が、水素、または

【化 1 8 3】



であり；

d が、1 以上 10 以下の整数であり；

n が、1 以上 4 以下の整数であり；

y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

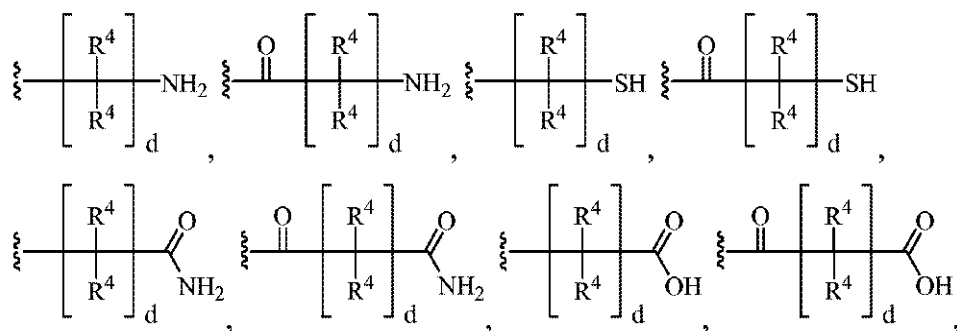
z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

ただし、y および z の和が約 50, 000 未満である；

請求項 54～59 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 61】

R¹ の少なくとも約 5 % が水素、

$$\text{---} \text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$$
[illegible]

【請求項 6 2】

Wが $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ である、請求項60に記載のキット。

【請求項63】

Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項60に記載のキット。

【請求項64】

Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項60に記載のキット。

【請求項65】

R^1 の少なくとも約50%が水素である、請求項60に記載のキット。

【請求項66】

R^1 の少なくとも約70%が水素である、請求項60に記載のキット。

【請求項67】

R^1 の少なくとも約90%が水素である、請求項60に記載のキット。

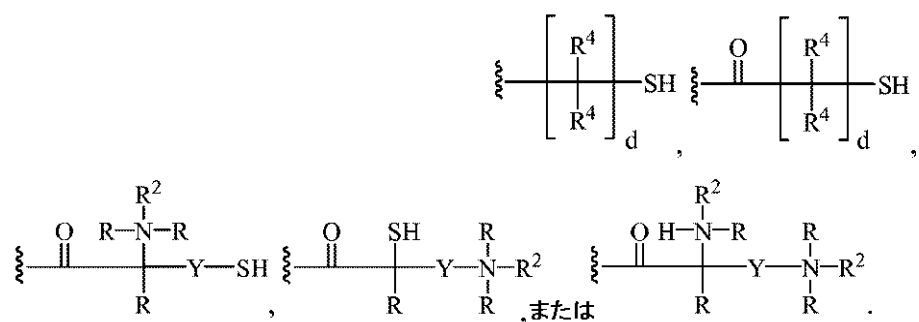
【請求項68】

R^1 の少なくとも約95%が水素である、請求項60に記載のキット。

【請求項69】

R^1 が

【化186】

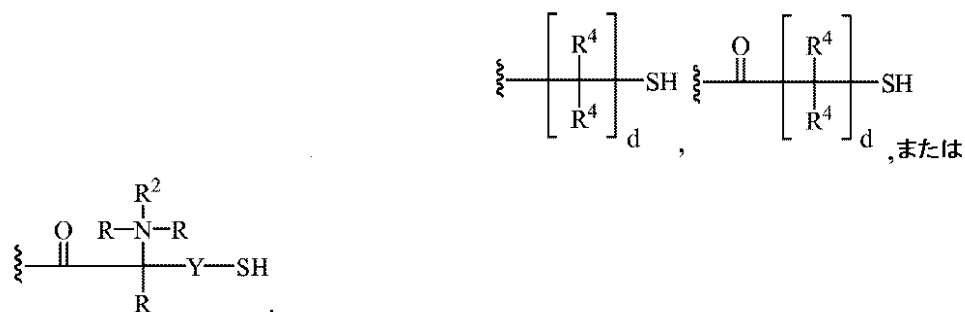


である、請求項60に記載のキット。

【請求項70】

R^1 が

【化187】



である、請求項60に記載のキット。

【請求項71】

Rが水素である、請求項60に記載のキット。

【請求項72】

R^2 が電子対である、請求項60に記載のキット。

【請求項73】

R^6 が水素である、請求項60に記載のキット。

【請求項74】

R^7 が水素である、請求項60に記載のキット。

【請求項 75】

R⁸ が水素である、請求項 60 に記載の キット。

【請求項 76】

R⁹ が水素である、請求項 60 に記載の キット。

【請求項 77】

d が 1 以上 8 以下である、請求項 60 に記載の キット。

【請求項 78】

n が 1 または 2 である、請求項 60 に記載の キット。

【請求項 79】

y および z の和が約 50 ～ 約 200 の整数である、請求項 60 に記載の キット。

【請求項 80】

前記式 I a の化合物が NH₂ (CH₂)₂ N (H) (CH₂)₄ N (H) (CH₂)₂ NH₂ または NH₂ (CH₂)₃ N (H) (CH₂)₄ N (H) (CH₂)₃ NH₂ である、請求項 60 に記載の キット。

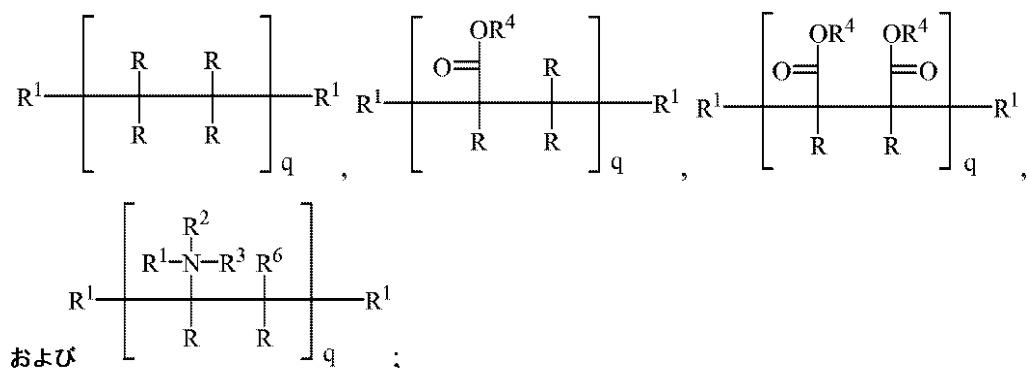
【請求項 81】

前記式 I a の化合物が約 600 ダルトン～約 10,000 ダルトンの重量平均分子量を有する、請求項 60 に記載の キット。

【請求項 82】

前記第 1 の組成物が

【化 188】



から成る群より選択される式 I b の化合物を含み；

式中、各出現で独立して、

R が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R¹ が、水素、アルキル、または重合阻害剤であり；

R² が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R² が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し；

R³ が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、

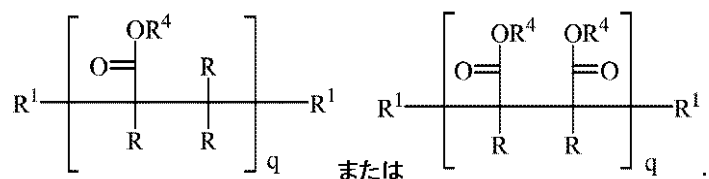
[illegible]
$$\left[\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ -[CH_2-CH]_d- \\ | \\ R^1 \end{array} \right] - SH \quad \text{または} \quad \left[\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ -[CH_2-CH]_d- \\ | \\ R^1 \end{array} \right] - N \begin{array}{l} H \\ \diagup \\ R^3 \end{array}$$
$$R^1 - \left[\begin{array}{cc} R^3 & R^6 \\ | & | \\ NH & \\ | & | \\ R & R \end{array} \right]_q - R^1$$
$$\text{H}-\left[\begin{array}{cc} \text{NH}_2 & \text{R}^6 \\ | & | \\ \text{R} & \text{R} \end{array} \right]_q\text{H}$$

である、請求項 82 に記載のキット。

【請求項 85】

式 I b の化合物が

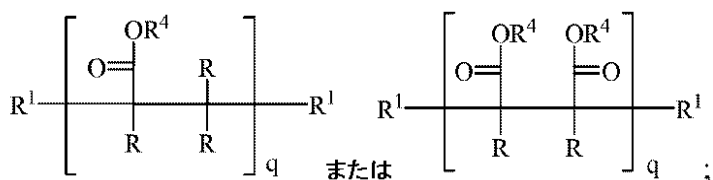
【化 193】

である、請求項 82 に記載の キット。

【請求項 86】

式 I b の化合物が

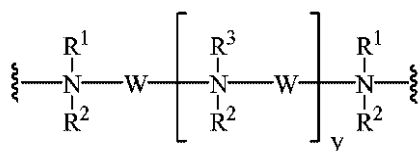
【化 194】

であり； R^4 が $-(\text{CH}_2)_d\text{NH}_2$ である、請求項 82 に記載の キット。

【請求項 87】

前記第 1 の組成物が式 I e :

【化 195】

**Ie**

によって表される 1 つ以上のモノマー単位を有するポリマーを含み、

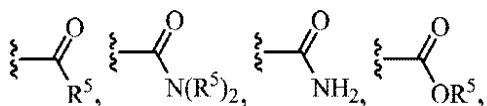
式中、各出現で独立して、

W が、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

R が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

 R^1 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【化 196】



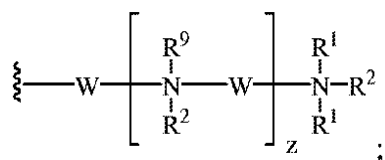
[illegible]

[illegible]

$$\begin{array}{c}
 \text{~} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\text{C}(\text{R}^4) \right]_d \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\text{C}(\text{R}^4) \right]_d \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{OH} \\
 \text{~} \text{---} \text{O}_2\text{C} \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{CH}(\text{R}) \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{C}(\text{R})=\text{N}^+(\text{R}) \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{R} \\
 \text{~} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}^2) \text{---} \text{Y} \text{---} \text{COOH} \\
 \text{HOOC} \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}^2) \text{---} \text{Y} \text{---} \text{COOH} \\
 \text{~} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\text{C}(\text{R}) \right]_d \text{---} \text{Y} \text{---} \text{SH} \\
 \text{~} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\text{C}(\text{SH}) \right]_d \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{R}^2 \\
 \text{~} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \left[\text{C}(\text{H}) \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{R}^2 \right]_d \text{---} \text{Y} \text{---} \text{N}(\text{R}) \text{---} \text{R}^2
 \end{array}$$
$$\text{---}W\text{---}\left[\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array}\right]_Z\text{---}W\text{---}\left[\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}\right]\text{---R}^2$$
$$\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{---W---} \left[\text{N} \right] \text{---W---} \left[\text{N} \right] \text{---R}^2 \\ | \qquad \qquad | \\ \text{R}^2 \qquad \qquad \text{R}^1 \\ \text{Z} \end{array}$$
$$\text{---} \text{W} \text{---} \left[\text{N} \begin{array}{c} \text{R}^8 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \text{---} \text{W} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R} \end{array} \text{---} \text{R}^2 \right]_z \text{---} ;$$

R⁸ が、水素、または

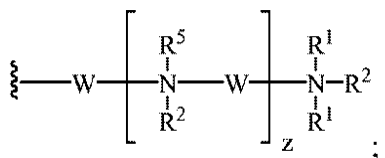
【化 2 0 3】



であり；

R⁹ が、水素、または

【化 2 0 4】



であり；

d が、1 以上 10 以下の整数であり；

n が、1 以上 4 以下の整数であり；

y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

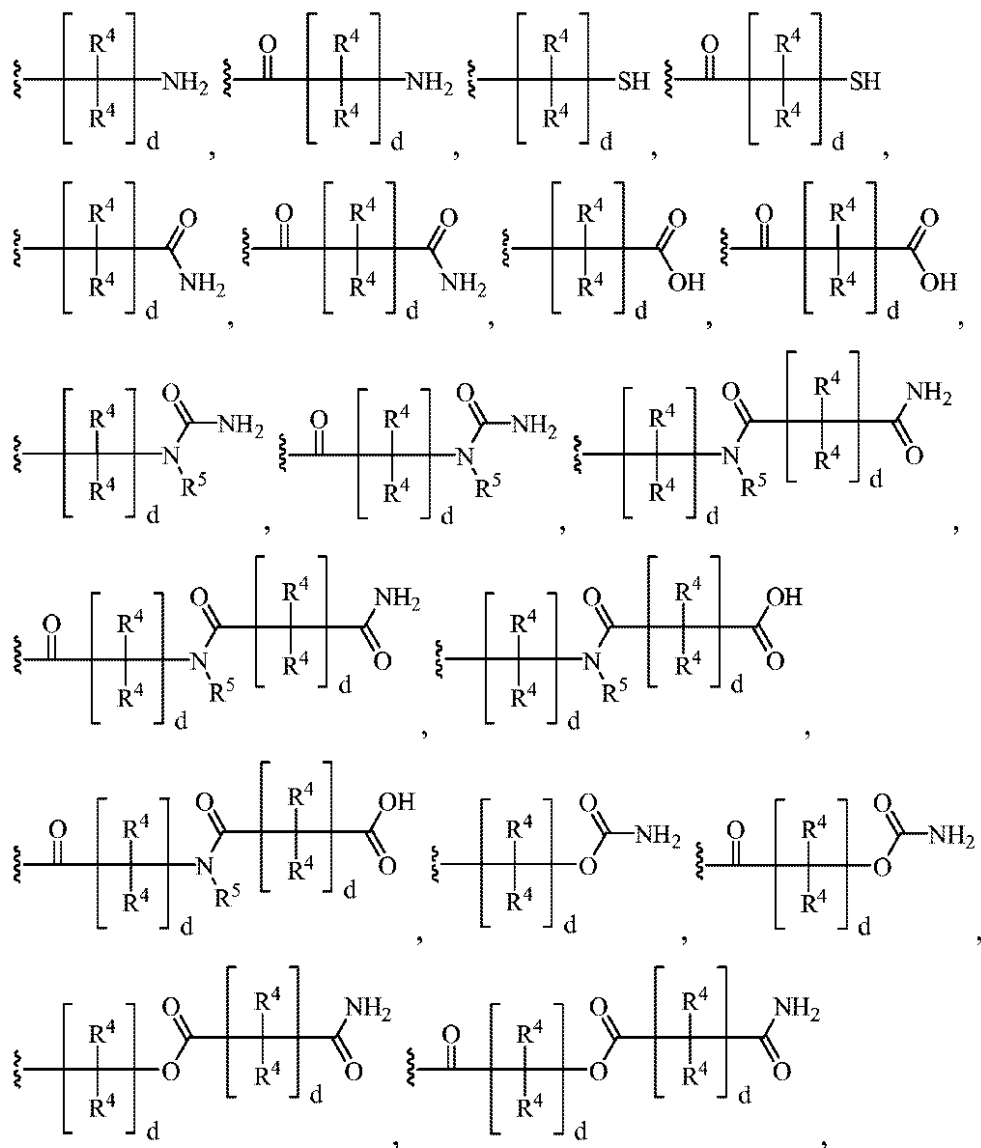
z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

ただし、y および z の和が約 50, 000 未満である；

請求項 54～86 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 88】

R¹ の少なくとも約 5 % が水素、

$$\text{---} \text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$$
[illegible]

【請求項 89】

W が $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$

【請求項 90】

【請求項 9 1】

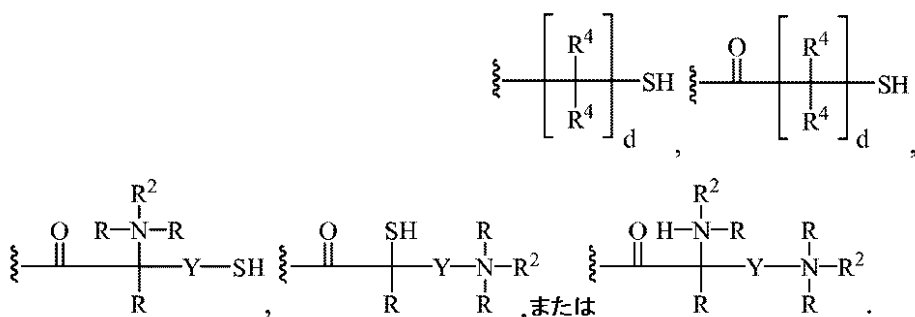
【請求項 9 2】

【請求項 9 3】

【請求項 9 4】

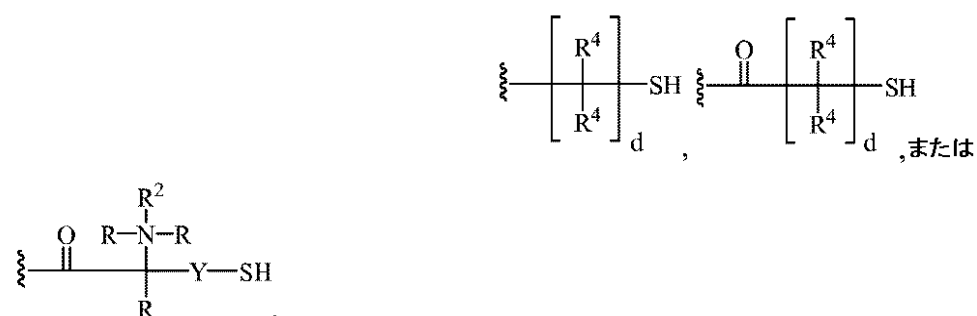
【請求項 9 5】

【化 2 0 7】



【請求項 96】

【化 2 0 8】



【請求項 97】

【請求項 98】

【請求項 99】

【請求項 10 C】

【請求項 10】

【請求項 102】

R⁹ が水素である、請求項 87 に記載の キット。

【請求項 103】

d が 1 以上 8 以下である、請求項 87 に記載の キット。

【請求項 104】

n が 1 または 2 である、請求項 87 に記載の キット。

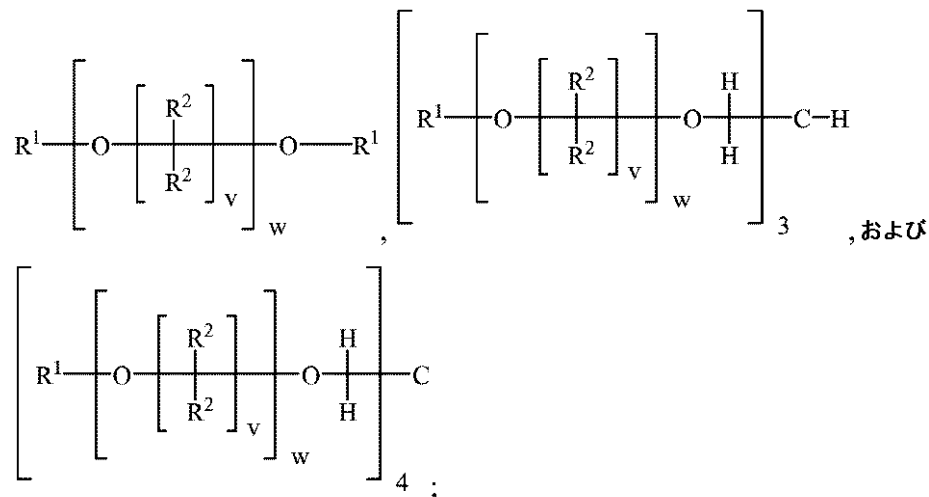
【請求項 105】

y および z の和が約 50 ～ 約 200 の整数である、請求項 87 に記載の キット。

【請求項 106】

前記第 1 の組成物が

【化 209】

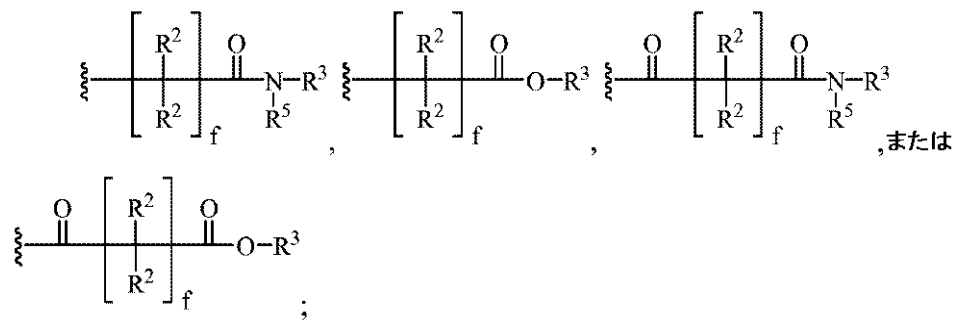


から成る群より選択される式 I V の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

R¹ が、

【化 210】

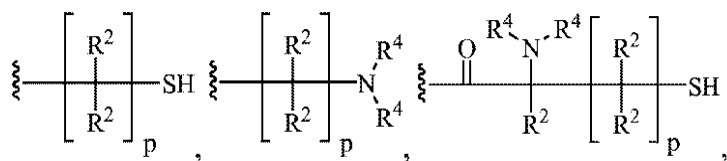


であり；

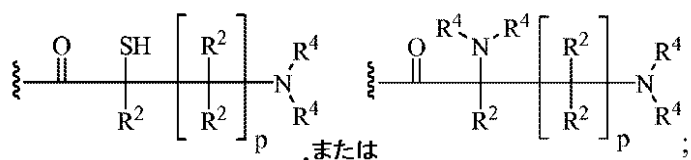
R² が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R³ が、

【化 211】



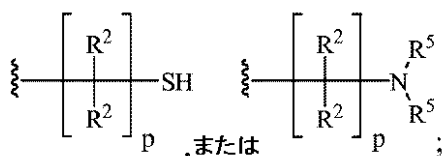
【化 2 1 2】



であり；

R⁴ が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 2 1 3】



であり；

R⁵ が、水素、アルキル、またはアラルキルであり；

f が、1 以上 25 以下の整数であり；

k が、1 以上 25 以下の整数であり；

p が、1 以上 5 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

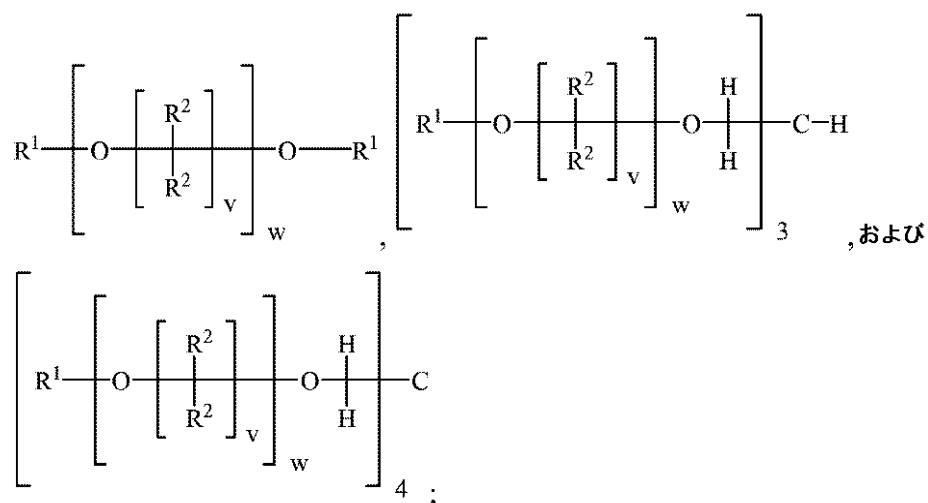
w が、5 以上 1,000 以下の整数である、

請求項 54～105 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 107】

前記第 2 の組成物が R¹ - (アルキルジラジカル) - R¹ , R¹ (ヘテロアルキルジラジカル) - R¹、

【化 2 1 4】

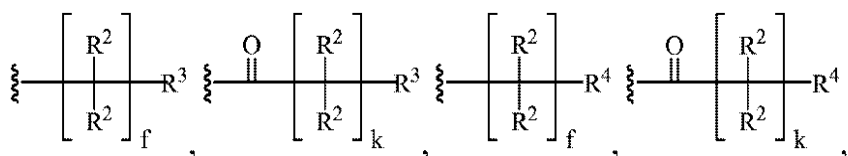


から成る群より選択される式 I I I の化合物を含み；

式中、各出現で独立して、

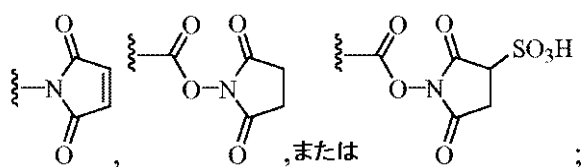
R¹ が、

【化 2 1 5】

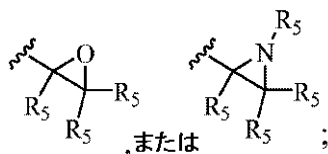


[illegible]

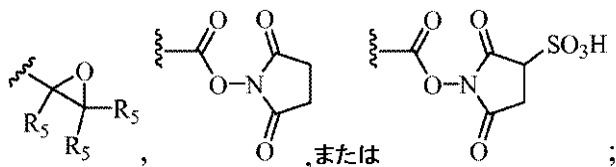
【化 2 1 7】



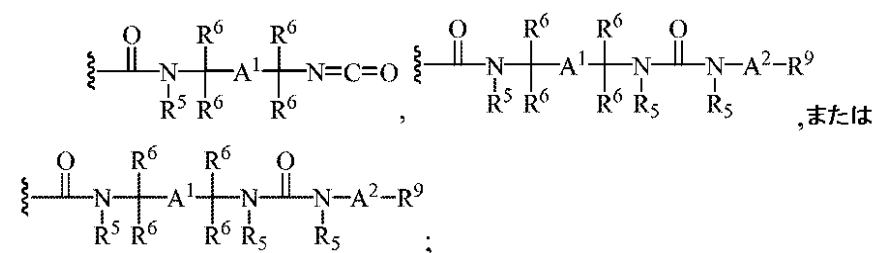
【化 2 1 8】



【化 2 1 9】



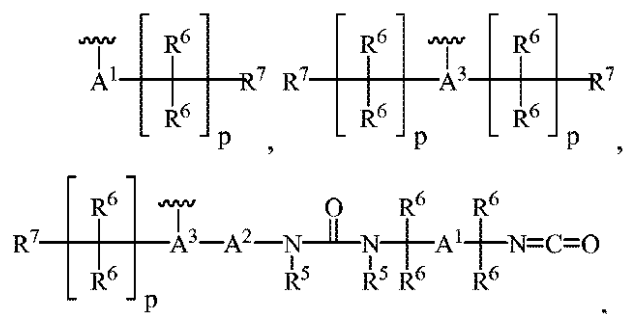
【化 2 2 0 - 1】



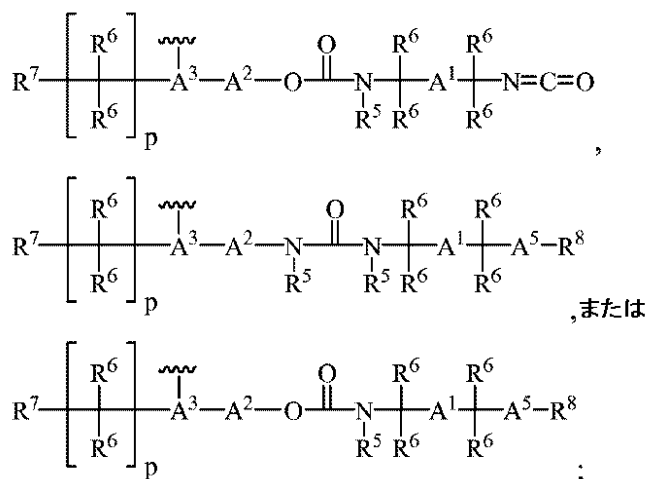
であり；

R⁹ が、

【化 2 2 0 - 2】



【化 2 2 1】



であり；

A¹ が、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、ヘテロシクロアルキルジラジカル、アルケニルジラジカル、アルキニルジラジカル、アリールジラジカル、ヘテロアリールジラジカル、アラルキルジラジカル、またはヘテロアラルキルジラジカルであり；

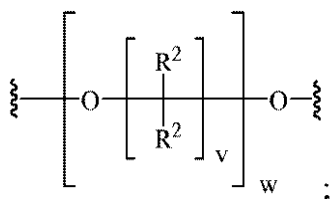
A² が、結合、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、ヘテロシクロアルキルジラジカル、アルケニルジラジカル、アルキニルジラジカル、アリールジラジカル、ヘテロアリールジラジカル、アラルキルジラジカル、またはヘテロアラルキルジラジカルであり；

A³ が、アルキルトリラジカル、ヘテロアルキルトリラジカル、シクロアルキルトリラジカル、ヘテロシクロアルキルトリラジカル、アルケニルトリラジカル、アリールトリラジカル、ヘテロアリールトリラジカル、アラルキルトリラジカル、またはヘテロアラルキルトリラジカルであり；

A⁴ が、アルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、アリールジラジカル、またはアラルキルジラジカルであり；

A⁵ が、アルキルジラジカル、ヘテロアルキルジラジカル、または

【化 2 2 2】



であり；

f が、1 以上 25 以下の整数であり；

k が、1 以上 25 以下の整数であり；

p が、0 以上 5 以下の整数であり；

t が、1 以上 4 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

w が、5 以上 1,000 以下の整数である；

請求項 54～106 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 108】

w が約 50～約 250 の範囲内の整数である、請求項 107 に記載の キット。

【請求項 109】

w が約 60～約 90 の範囲内の整数である、請求項 107 に記載の キット。

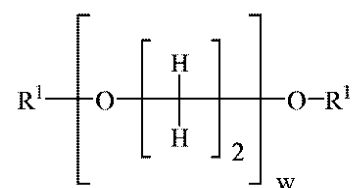
【請求項 110】

w が約 15～約 90 の範囲内の整数である、請求項 107 に記載の キット。

【請求項 111】

式 I I I の化合物が

【化 223】

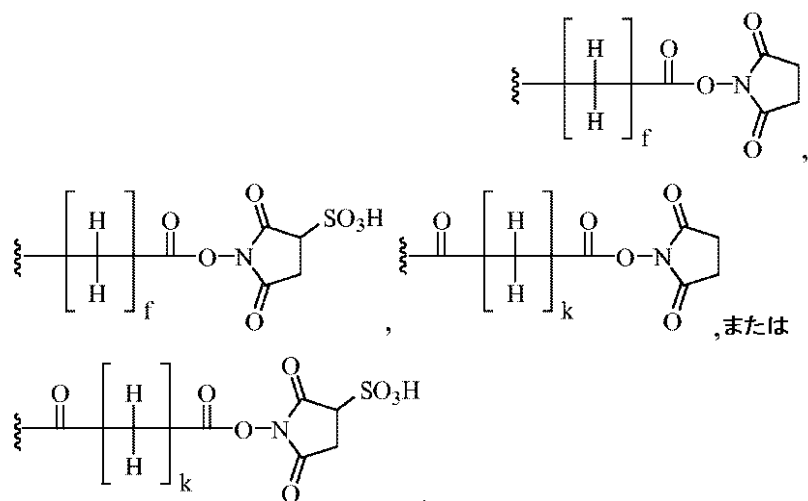


である、請求項 107 に記載の キット。

【請求項 112】

R¹ が

【化 224】

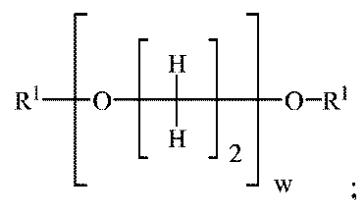


である、請求項 107 に記載の キット。

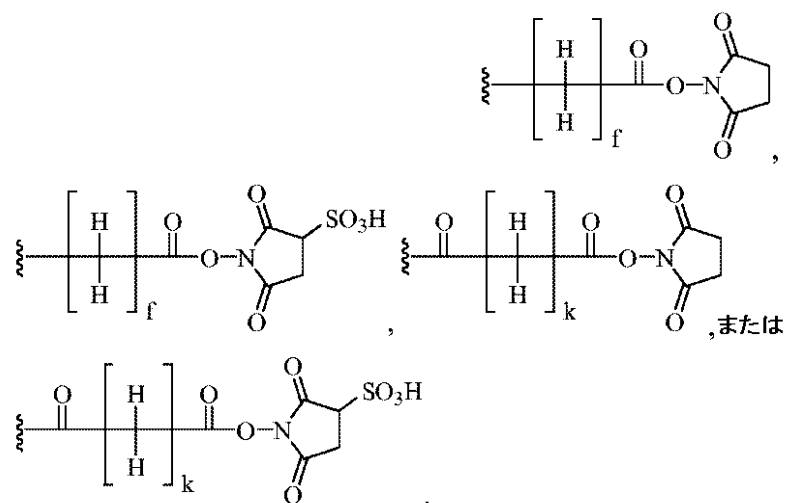
【請求項 113】

式 I I I の化合物が

【化 2 2 5】

であり； R^1 が

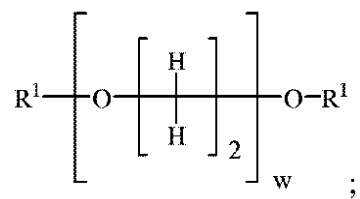
【化 2 2 6】

である、請求項 107 に記載の キット。

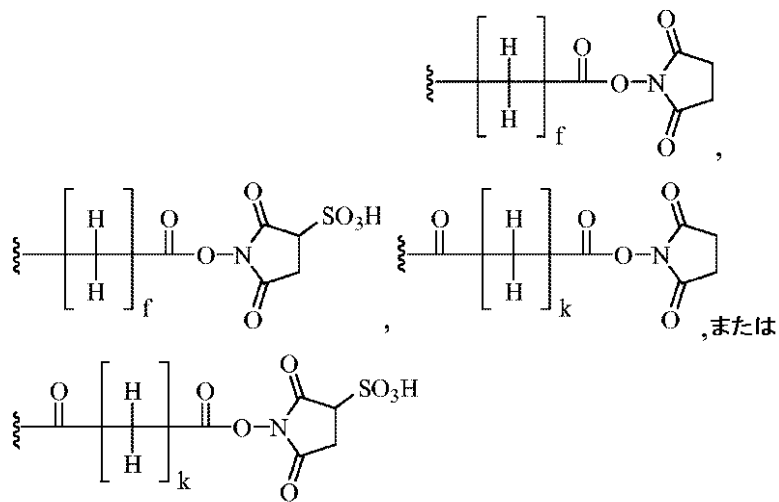
【請求項 114】

式 I I I の化合物が

【化 2 2 7】

であり； R^1 が

【化 2 2 8】

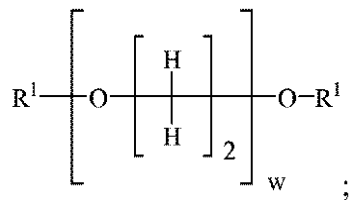


であり；wが約15～約90の範囲内の整数である、請求項107に記載のキット。

【請求項115】

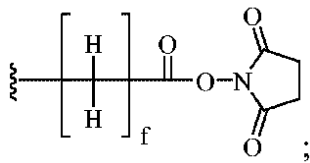
式I I Iの化合物が

【化 2 2 9】



であり；R¹が

【化 2 3 0】

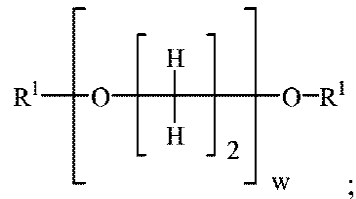


であり；fが3である、請求項107に記載のキット。

【請求項116】

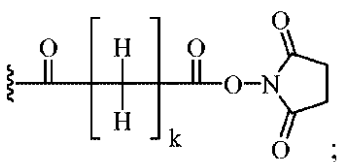
式I I Iの化合物が

【化 2 3 1】



であり；R¹が

【化 2 3 2】

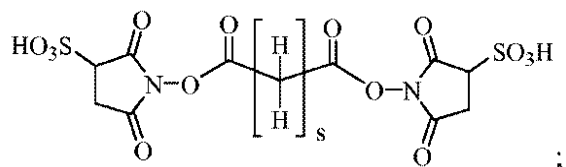


であり；kが2、または3である、請求項107に記載のキット。

【請求項117】

式I I Iの化合物が

【化233】

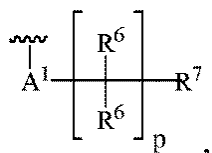


であり；sが1以上20以下の範囲内の整数である、請求項107に記載のキット。

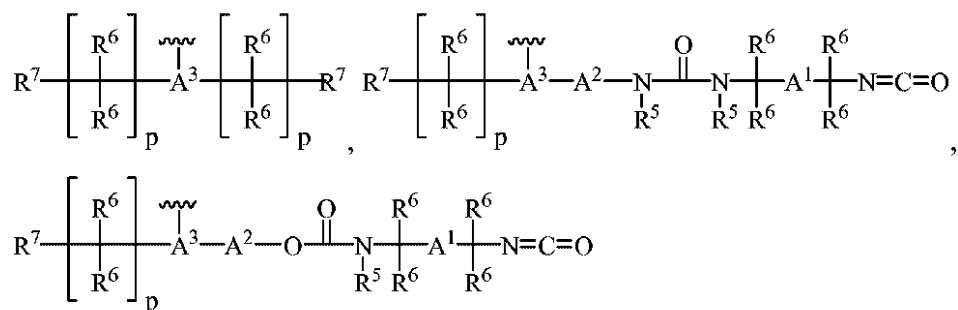
【請求項118】

R⁹が

【化234】



【化235】

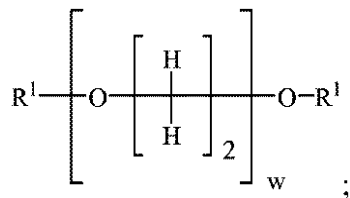


である、請求項107に記載のキット。

【請求項119】

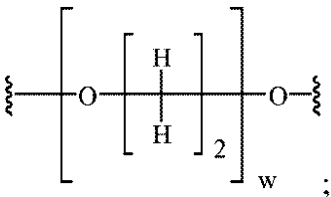
式I I Iの化合物が

【化236】



であり；A⁵が

【化237】

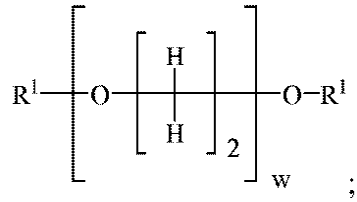


であり；A¹がアリールジラジカルである、請求項107に記載のキット。

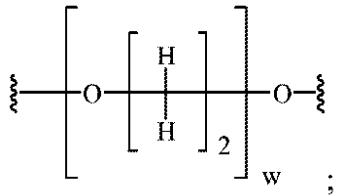
【請求項120】

式I I Iの化合物が

【化 2 3 8】

であり；A⁵が

【化 2 3 9】

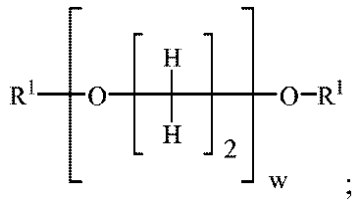


であり；A¹が場合により置換されたフェニルジラジカルである、請求項107に記載のキット。

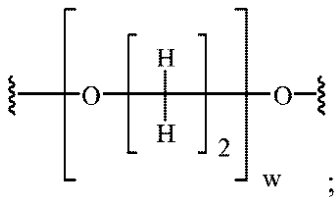
【請求項121】

式 I I I の化合物が

【化 2 4 0】

であり；A⁵が

【化 2 4 1】

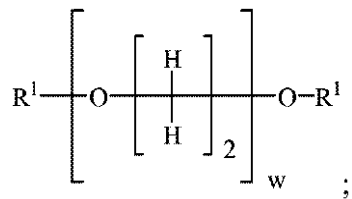


であり；A²が結合であり；A¹がアルキルジラジカルである、請求項107に記載のキット。

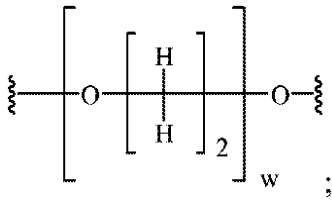
【請求項122】

式 I I I の化合物が

【化 2 4 2】

であり；A⁵が

【化 2 4 3】

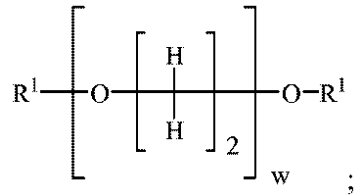


であり； A^2 が結合であり； A^3 がアルキルトリラジカルである、請求項 1 0 7 に記載の キット。

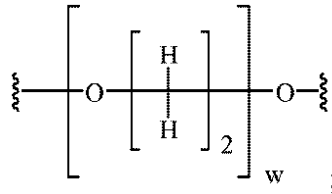
【請求項 1 2 3】

式 I I I の化合物が

【化 2 4 4】

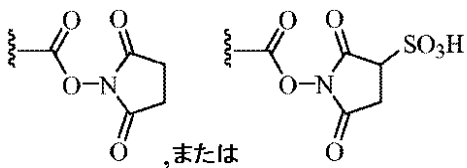
であり； A^5 が

【化 2 4 5】



であり； A^2 が結合であり； A^1 がアルキルジラジカルであり； R^7 が

【化 2 4 6】

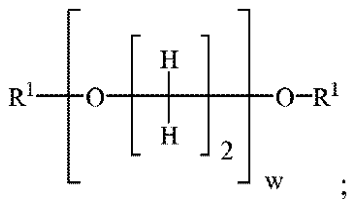


である、請求項 1 0 7 に記載の キット。

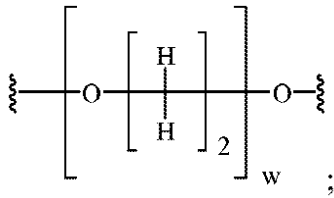
【請求項 1 2 4】

式 I I I の化合物が

【化 2 4 7】

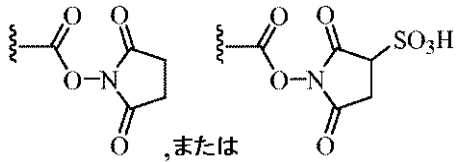
であり； A^5 が

【化 2 4 8】



であり； A^2 が結合であり； A^3 がアルキルトリラジカルであり； R^7 が

【化 2 4 9】

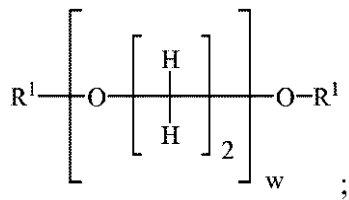


である、請求項 107 に記載の キット。

【請求項 125】

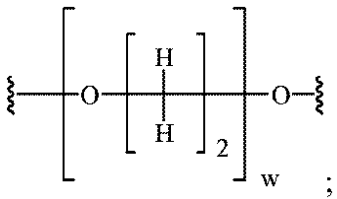
式 I I I の化合物が

【化 2 5 0】



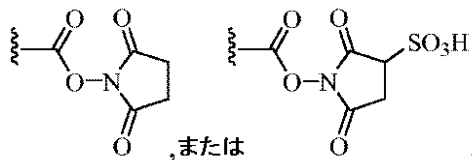
であり； A^5 が

【化 2 5 1】



であり； A^2 がアリールジラジカルであり； A^1 がアラルキルジラジカルであり； R^7 が

【化 2 5 2】

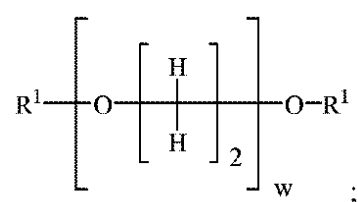


である、請求項 107 に記載の キット。

【請求項 126】

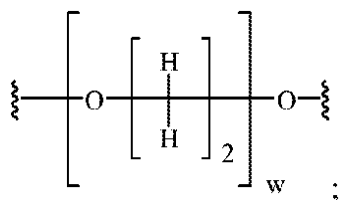
式 I I I の化合物が

【化 2 5 3】



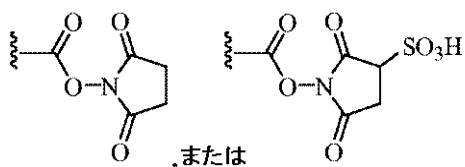
であり； A^5 が

【化 2 5 4】



であり； A^2 がアリールジラジカルであり； A^3 がアラルキルトリラジカルであり； R^7 が

【化 2 5 5】

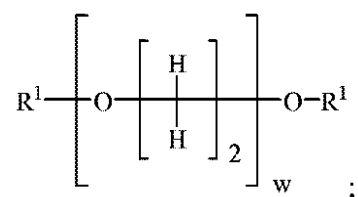


である、請求項 107 に記載の キット。

【請求項 127】

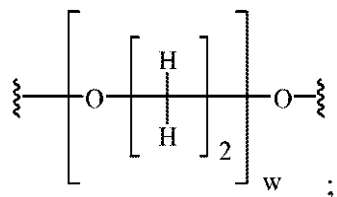
式 I I I の化合物が

【化 2 5 6】



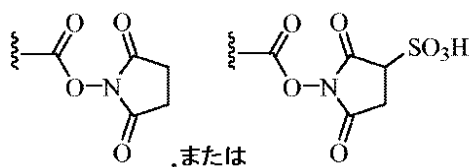
であり； A^5 が

【化 2 5 7】



であり； A^2 が場合により置換されたフェニルジラジカルであり； A^1 が場合により置換されたベンジルジラジカルであり； R^7 が

【化 2 5 8】

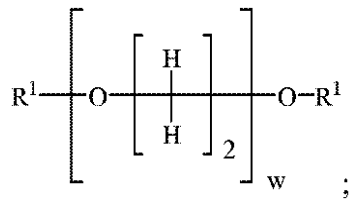


である、請求項 107 に記載の キット。

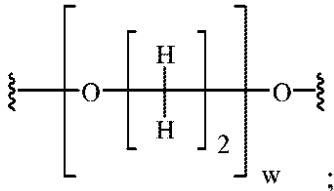
【請求項 128】

式 I I I の化合物が

【化 2 5 9】

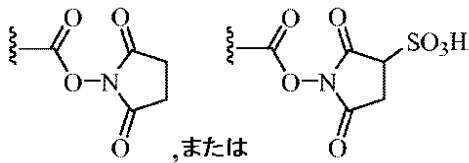
であり；A⁵が

【化 2 6 0】



であり；A²が場合により置換されたフェニルジラジカルであり；A³が場合により置換されたベンジルトリラジカルであり；R⁷が

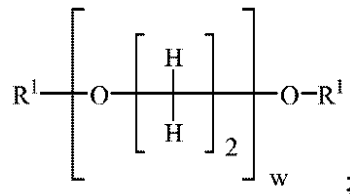
【化 2 6 1】

である、請求項 1 0 7 に記載の キット。

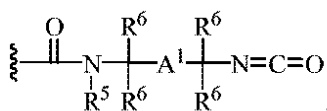
【請求項 1 2 9】

式 I I I の化合物が

【化 2 6 2】

であり；R¹が

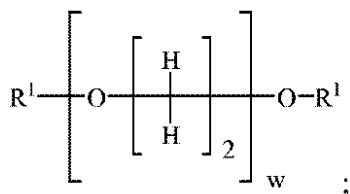
【化 2 6 3】

である、請求項 1 0 7 に記載の キット。

【請求項 1 3 0】

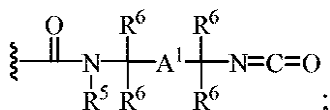
式 I I I の化合物が

【化 2 6 4】



であり； R^1 が

【化265】

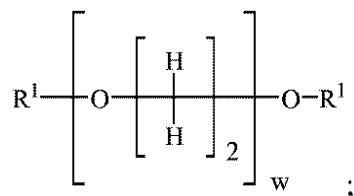


であり； R^6 が $C_1 - C_6$ アルキルであり； A^1 が場合により置換されたフェニルジラジカルである、請求項107に記載のキット。

【請求項131】

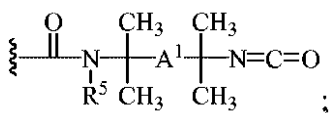
式111の化合物が

【化266】



であり； R^1 が

【化267】

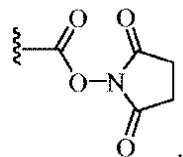


であり； A^1 がフェニルジラジカルである、請求項107に記載のキット。

【請求項132】

R^1 が $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{A}^4-\text{R}^3$ であり； A^4 がアルキルジラジカルであり； R^3 が

【化268】



である、請求項107に記載のキット。

【請求項133】

f が1以上9以下の整数である、請求項107に記載のキット。

【請求項134】

k が1以上9以下の整数である、請求項107に記載のキット。

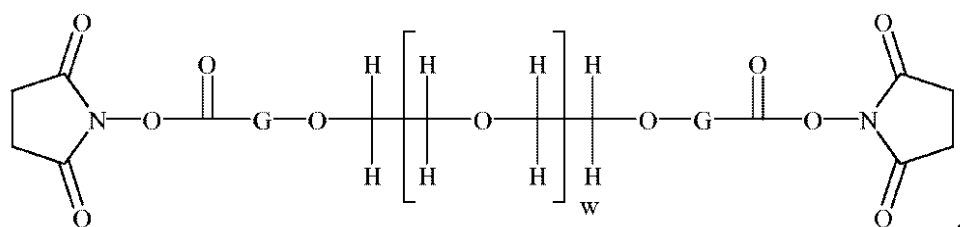
【請求項135】

前記式111の化合物が約500ダルトン～約20,000ダルトンの重量平均分子量を有する、請求項107に記載のキット。

【請求項136】

式111の化合物が

【化 2 6 9】



であり、

式中、各出現で独立して、

Gが、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

Rが、水素またはメチルである；

請求項 1 0 7 に記載の キット。

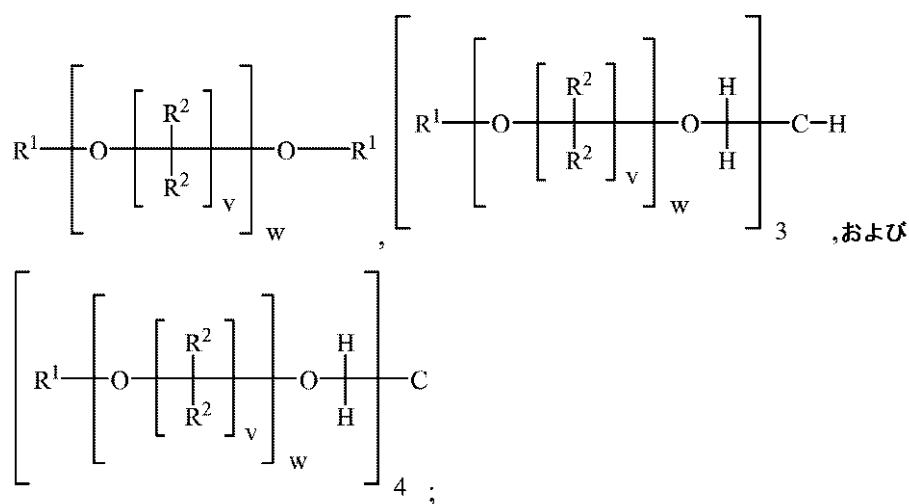
【請求項 1 3 7】

Gが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項 1 3 6 に記載の キット。

【請求項 1 3 8】

前記第 2 の組成物が

【化 2 7 0】

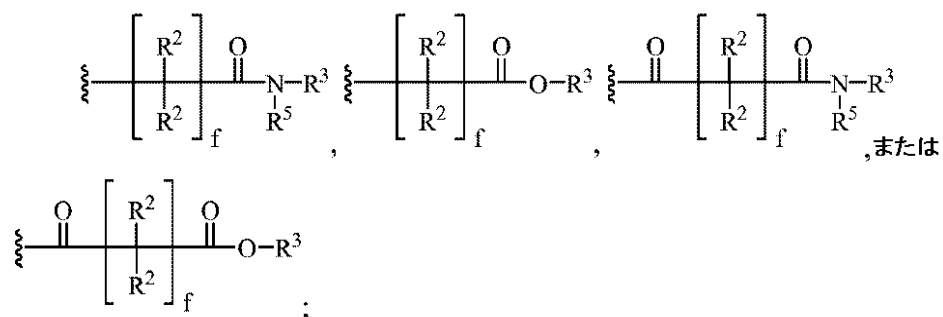


から成る群より選択される式 I V の化合物をさらに含み、

式中、各出現で独立して、

R¹ が、

【化 2 7 1】

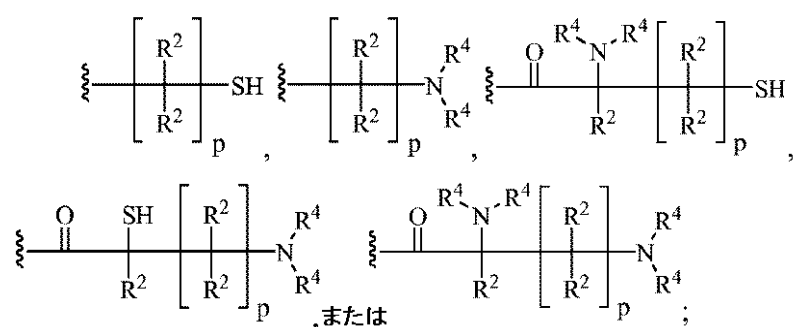


であり；

R² が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R³ が、

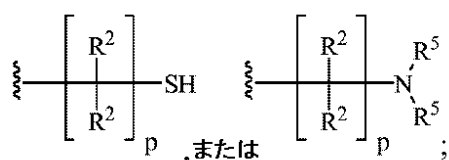
【化 2 7 2】



であり；

R⁴ が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 2 7 3】



であり；

R⁵ が、水素、またはアルキルであり；

f が、1 以上 25 以下の整数であり；

k が、1 以上 25 以下の整数であり；

p が、1 以上 5 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

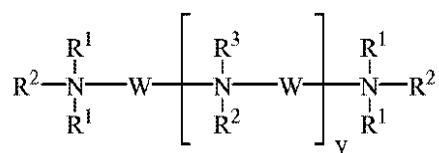
w が、5 以上 1, 000 以下の整数である；

請求項 107～137 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 139】

第 1 の組成物が式 Ia：

【化 2 7 4】



Ia

の化合物を含み、

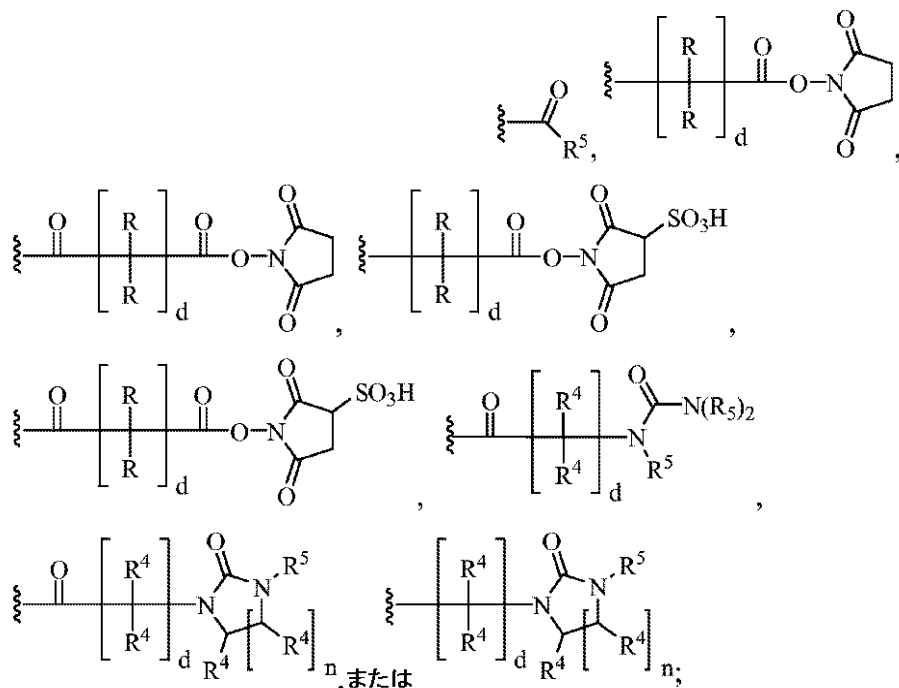
式中、各出現で独立して、

Wが、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

Rが、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、または*i*-プロピルであり；

R^1 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

【化275】

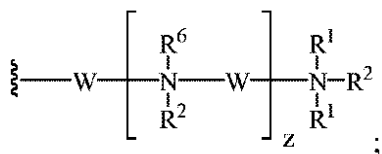


であり；

R^2 が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R^2 が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し、

R^3 が、水素、または

【化276】



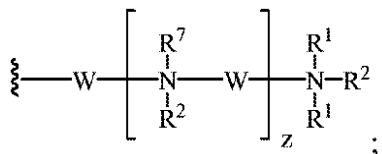
であり；

R^4 が、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲンまたはアラルキルであり；

R^5 が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^6 が、水素、または

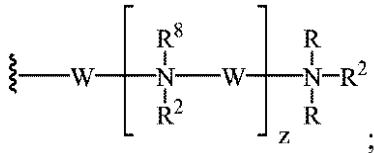
【化277】



であり；

R^7 が、水素、または

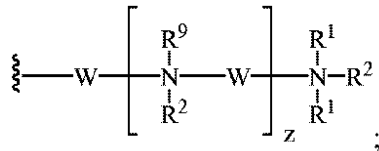
【化 2 7 8】



であり；

R⁸ が、水素、または

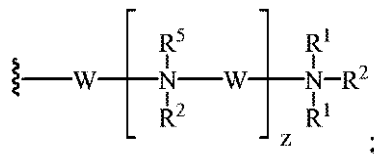
【化 2 7 9】



であり；

R⁹ が、水素、または

【化 2 8 0】



であり；

d が、1 以上 8 以下の整数であり；

n が、1 以上 4 以下の整数であり；

y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

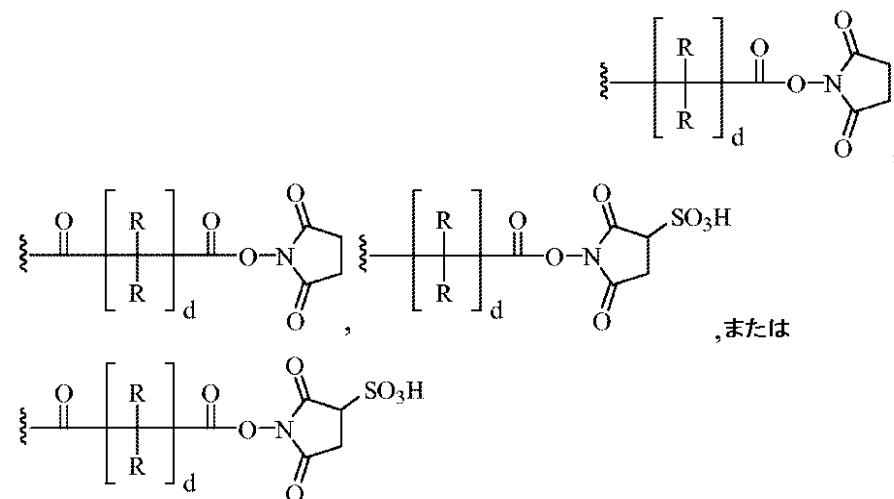
ただし、y および z の和が約 50, 000 未満である；

請求項 54～59 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 140】

R¹ の 5 % が

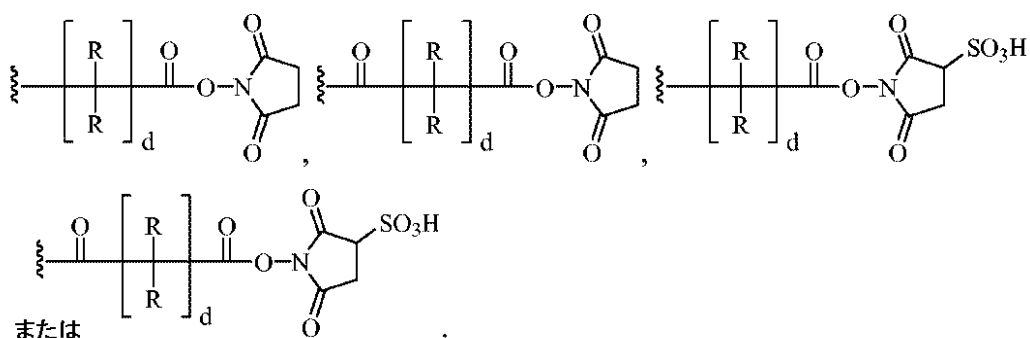
【化 2 8 1】

である、請求項 139 に記載の キット。

【請求項 141】

R¹ の少なくとも約 10 % が

【化 2 8 2】

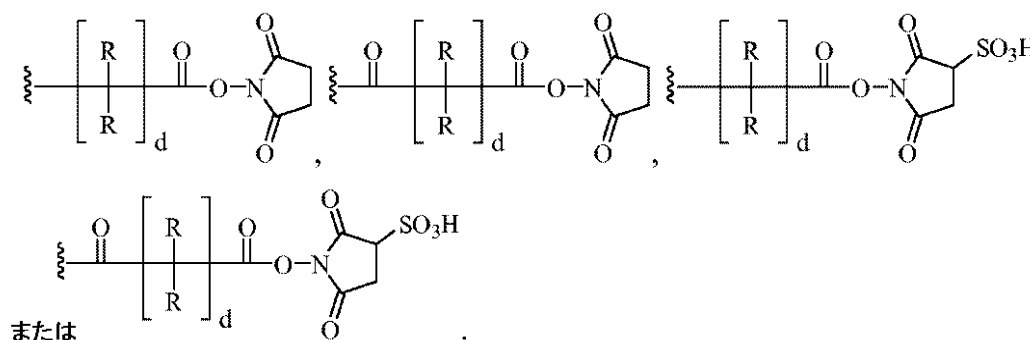


である、請求項 1 3 9 に記載の キット。

【請求項 1 4 2】

R¹ の少なくとも約 2 5 % が

【化 2 8 3】

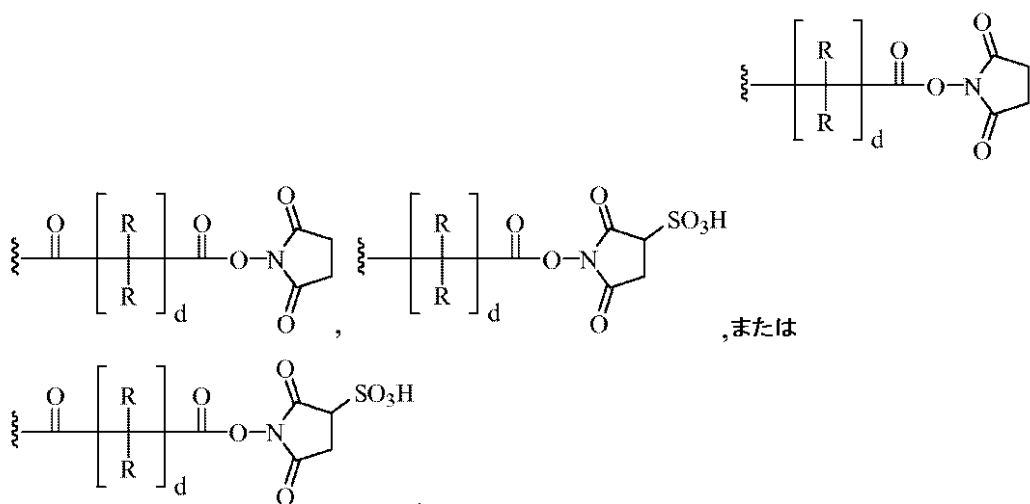


である、請求項 1 3 9 に記載の キット。

【請求項 1 4 3】

R¹ の少なくとも約 5 0 % が

【化 2 8 4】



である、請求項 1 3 9 に記載の キット。

【請求項 1 4 4】

R が水素である、請求項 1 3 9 に記載の キット。

【請求項 1 4 5】

W が $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ である、請求項 1 3 9 に記載の キット。

【請求項 1 4 6】

Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項139に記載のキット。

【請求項147】

Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である、請求項139に記載のキット。

【請求項148】

R^2 が電子対である、請求項139に記載のキット。

【請求項149】

R^6 が水素である、請求項139に記載のキット。

【請求項150】

R^7 が水素である、請求項139に記載のキット。

【請求項151】

R^8 が水素である、請求項139に記載のキット。

【請求項152】

R^9 が水素である、請求項139に記載のキット。

【請求項153】

dが1以上8以下である、請求項139に記載のキット。

【請求項154】

nが1または2である、請求項139に記載のキット。

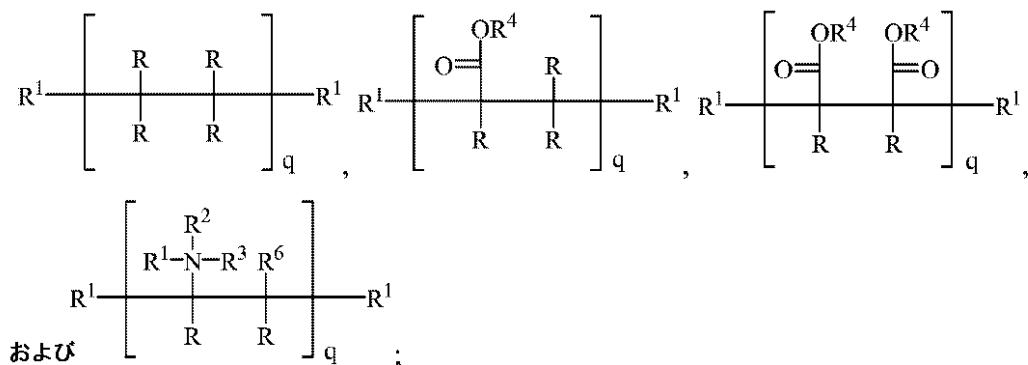
【請求項155】

yおよびzの和が約50～約200の整数である、請求項139に記載のキット。

【請求項156】

前記第1の組成物が

【化285】



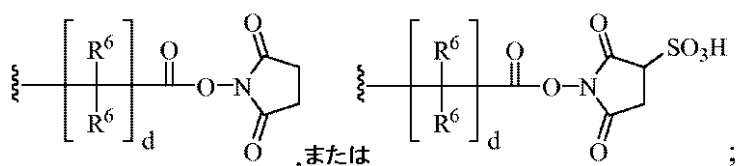
から成る群より選択される式I bの化合物を含み；

式中、各出現で独立して、

Rが、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^1 が、水素、アルキル、

【化286】

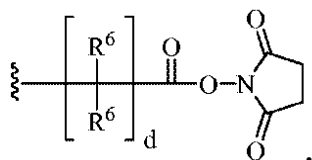


であり；

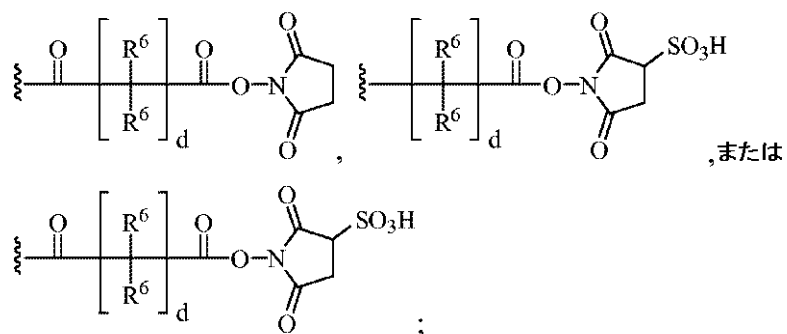
R^2 が、電子対、水素、アルキル、またはアラルキルであり、ただし R^2 が電子対でないときに薬学的に許容される対イオンが存在し、

R^3 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、アシル、

【化 2 8 7】



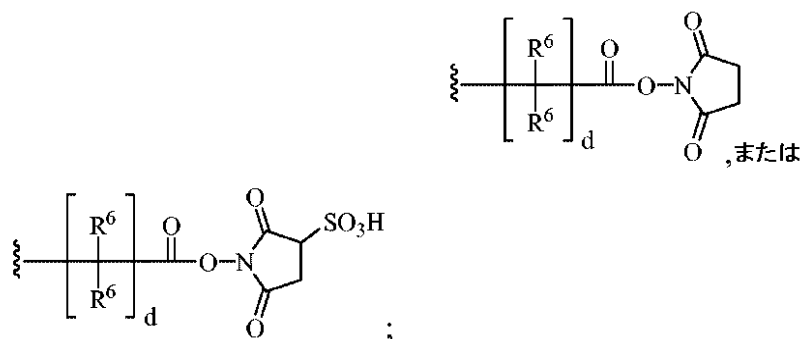
【化 2 8 8】



であり；

R⁴ が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 2 8 9】



であり；

R⁵ が、水素、またはアルキルであり；R⁶ が、水素、または C₁ - C₃ アルキルであり；

d が、1 以上 8 以下の整数であり；

p が、1 以上 5 以下の整数であり；

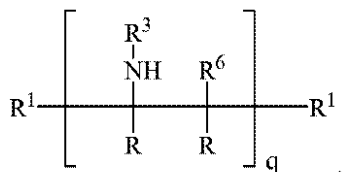
q が、50 以上 100,000 以下の整数である；

請求項 54～59 および 139～155 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 157】

式 I b の化合物が

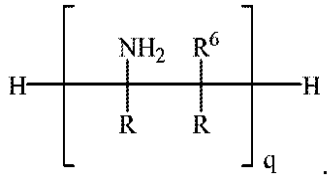
【化 2 90】

である、請求項 156 に記載の キット。

【請求項 158】

式 I b の化合物が

【化 2 9 1】

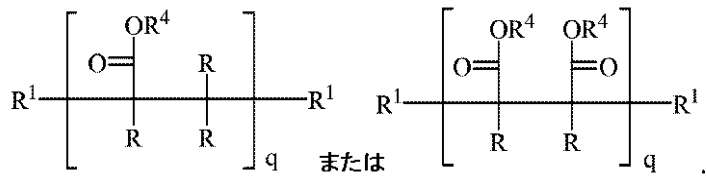


である、請求項 1 5 6 に記載の キット。

【請求項 1 5 9】

式 I b の化合物が

【化 2 9 2】

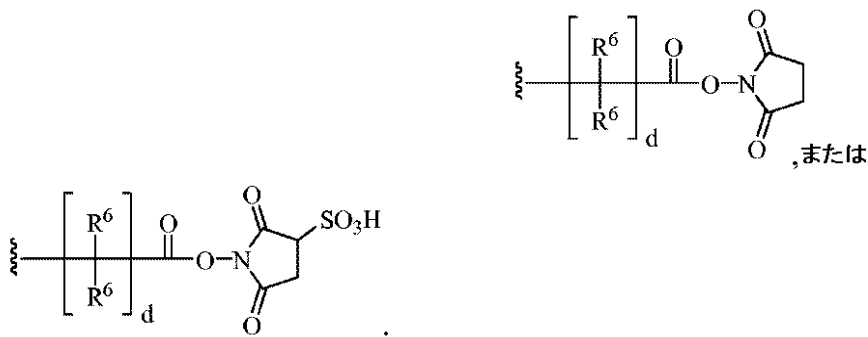


である、請求項 1 5 6 に記載の キット。

【請求項 1 6 0】

R¹ が

【化 2 9 3】

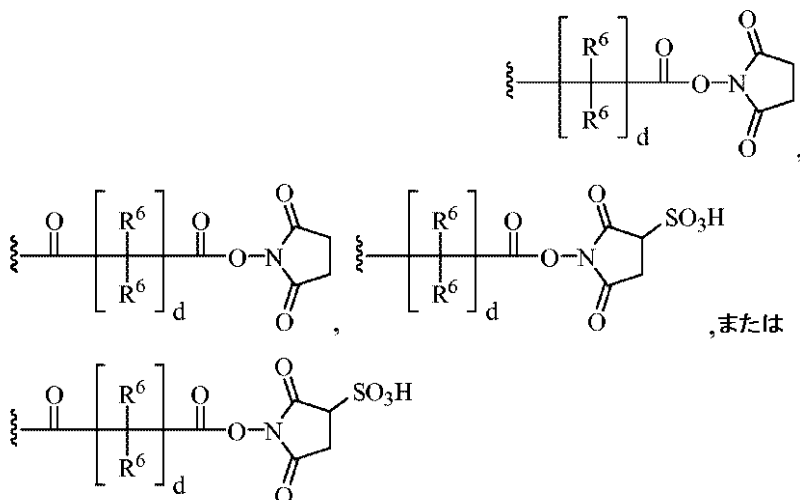


である、請求項 1 5 6 に記載の キット。

【請求項 1 6 1】

R³ が

【化 2 9 4】

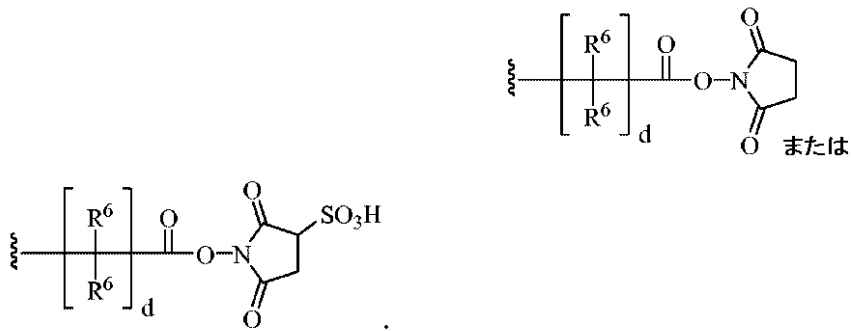


である、請求項 1 5 6 に記載の キット。

【請求項 1 6 2】

R⁴ が

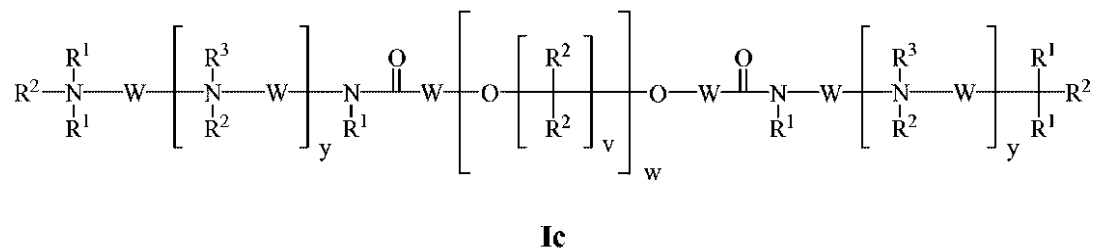
【化 2 9 5】

である、請求項 1 5 6 に記載の キット。

【請求項 1 6 3】

前記第 1 の組成物が式 I c :

【化 2 9 6】



の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

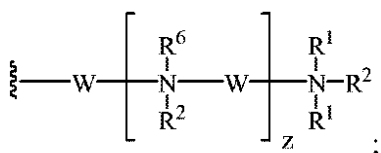
W が、 $-\text{C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{C R}_2 \text{C R}_2-$ 、 $-\text{C R}_2 \text{C R}_2 \text{C R}_2 \text{C R}_2-$ 、または $-\text{C R}_2 \text{C R}_2 \text{C R}_2 \text{C R}_2 \text{C R}_2-$ であり；

R は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、または i-プロピルであり；

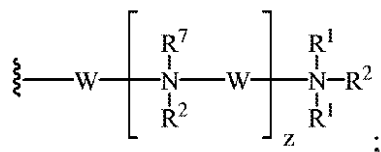
R¹ が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

$$\begin{array}{l} \text{~~~~~} \text{C}(=\text{O})\text{R}^5, \quad \text{~~~~~} \left[\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R} \end{array} \right]_d \text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ // \\ \text{O} \end{array} \\ \text{~~~~~} \left[\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R} \end{array} \right]_d \text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ // \\ \text{O} \end{array} \text{SO}_3\text{H}, \\ \text{~~~~~} \left[\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R} \end{array} \right]_d \text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ // \\ \text{O} \end{array} \text{SO}_3\text{H}, \\ \text{~~~~~} \text{C}(=\text{O}) \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ // \\ \text{O} \end{array} \text{N}(\text{R}^5)_2, \\ \text{~~~~~} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ // \\ \text{O} \end{array} \text{N}(\text{R}^5)_2, \\ \text{~~~~~} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ // \\ \text{O} \end{array} \text{N}(\text{R}^5)_2 \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_n, \text{ または } \\ \text{~~~~~} \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_d \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ // \\ \text{O} \end{array} \text{N}(\text{R}^5)_2 \left[\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \right]_n, \end{array}$$

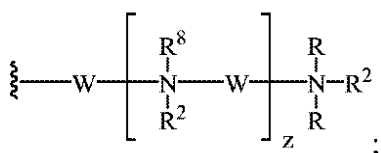
【化 2 9 8】



【化 2 9 9】

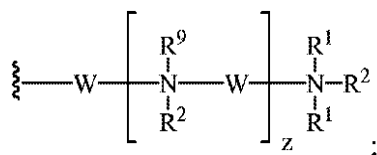


【化 3 0 0】



R⁸ が、水素、または

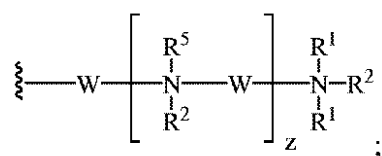
【化 3 0 1】



であり；

R⁹ が、水素、または

【化 3 0 2】



であり；

d が、1 以上 8 以下の整数であり；

n が、1 以上 4 以下の整数であり；

p が、1 以上 5 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

w が、5 以上 1, 000 以下の整数であり；

y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

ただし、および z の和が約 50, 000 未満である；

請求項 54～59 および 139～162 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 164】

R が水素である、請求項 163 に記載の キット。

【請求項 165】

W が $-CR_2CR_2-$ 、 $-CR_2CR_2CR_2-$ 、または $-CR_2CR_2CR_2CR_2-$ である、請求項 163 に記載の キット。

【請求項 166】

W が $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、請求項 163 に記載の キット。

【請求項 167】

R¹ の少なくとも約 50% が水素である、請求項 163 に記載の キット。

【請求項 168】

R¹ の少なくとも約 70% が水素である、請求項 163 に記載の キット。

【請求項 169】

R¹ の少なくとも約 90% が水素である、請求項 163 に記載の キット。

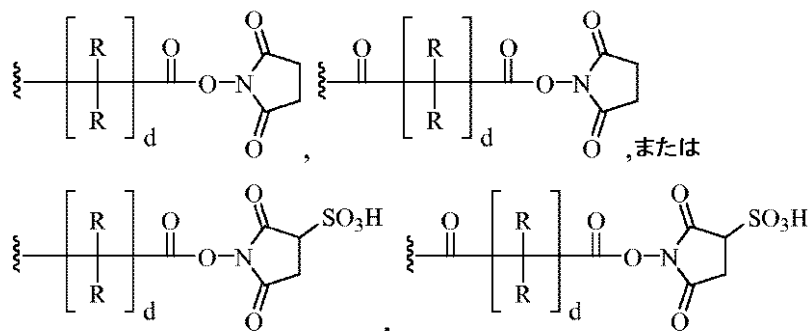
【請求項 170】

R¹ の少なくとも約 95% が水素である、請求項 163 に記載の キット。

【請求項 171】

R¹ の少なくとも約 5% が

【化 3 0 3】

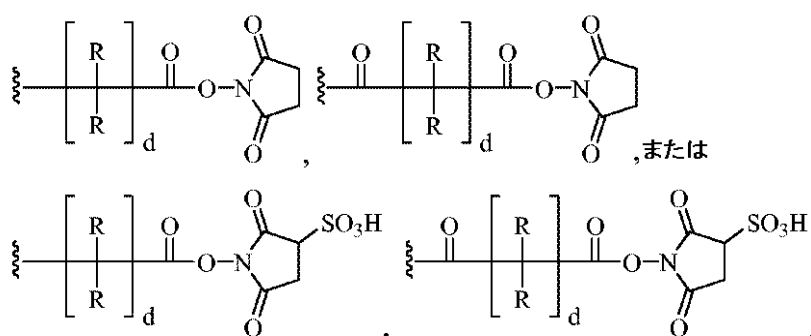


である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 7 2】

R¹ の少なくとも約 1 0 % が

【化 3 0 4】

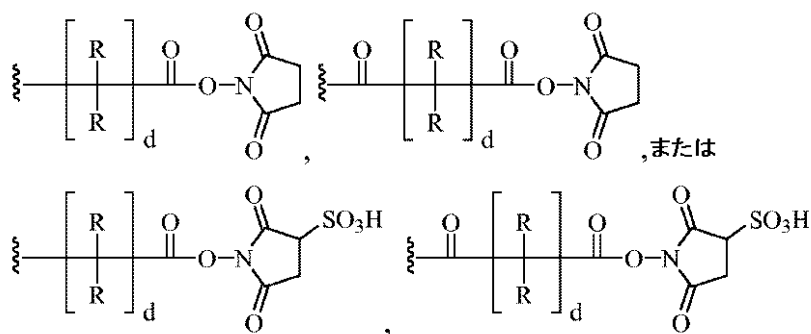


である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 7 3】

R¹ の少なくとも約 2 5 % が

【化 3 0 5】

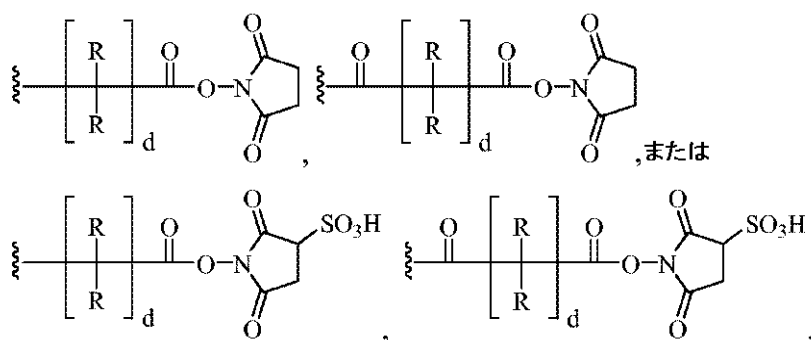


である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 7 4】

R¹ の少なくとも約 5 0 % が

【化 3 0 6】



である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 7 5】

R² が電子対である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 7 6】

R⁶ が水素である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 7 7】

R⁷ が水素である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 7 8】

R⁸ が水素である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 7 9】

R⁹ が水素である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 8 0】

d が 1 以上 8 以下である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 8 1】

n が 1 または 2 である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 8 2】

y および z の和が約 5 0 ～ 約 2 0 0 の整数である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

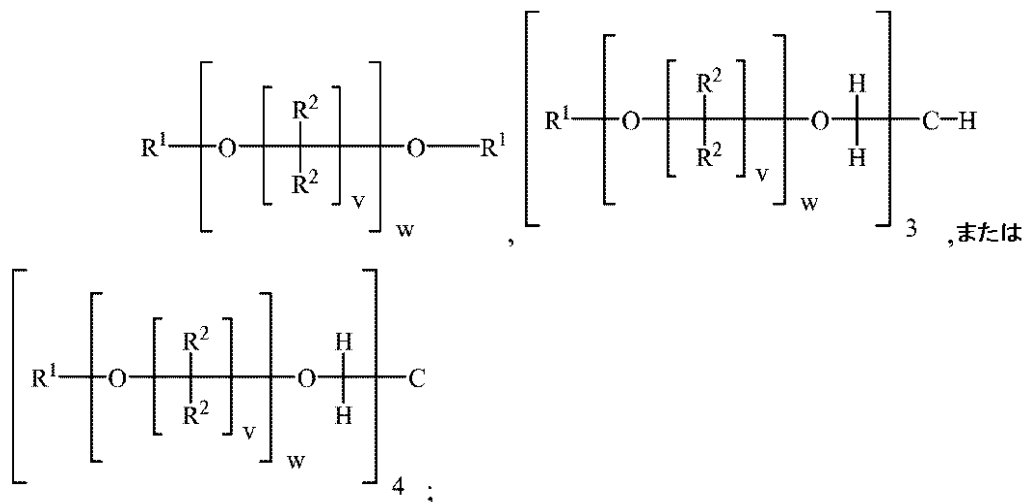
【請求項 1 8 3】

y が約 2 ～ 約 1 0 0 の範囲内の整数である、請求項 1 6 3 に記載の キット。

【請求項 1 8 4】

前記第 2 の組成物が

【化 3 0 7】

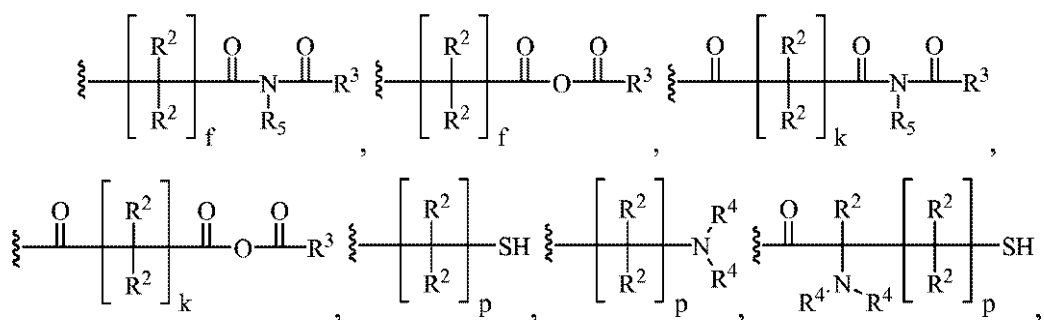


から成る群より選択される式 I I I の化合物を含み；

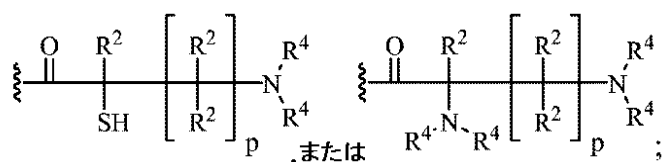
式中、各出現で独立して、

R¹ が、

【化 3 0 8】



【化 3 0 9】

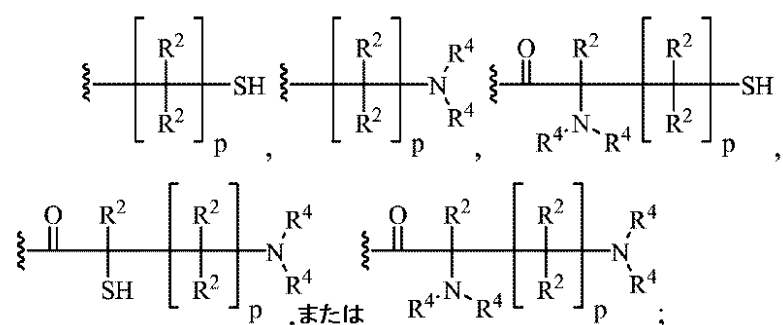


であり；

R² が、水素、アルキル、またはハロゲンであり；

R³ が、

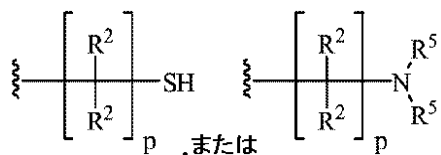
【化 3 1 0】



であり；

R⁴ が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、

【化 3 1 1】



であり；

R⁵ が、水素、またはアルキルであり；

f が、1 以上 25 以下の整数であり；

k が、1 以上 25 以下の整数であり；

p が、1 以上 5 以下の整数であり；

v が、2 以上 4 以下の整数であり；

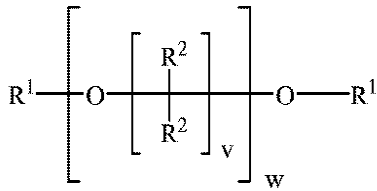
w が、5 以上 1,000 以下の整数である、

請求項 54～59 および 139～183 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 185】

式 I I I の化合物が

【化 3 1 2】



である、請求項 184 に記載の キット。

【請求項 186】

R^2 が水素である、請求項 184 に記載の キット。

【請求項 187】

R^4 が水素である、請求項 184 に記載の キット。

【請求項 188】

R^5 が水素である、請求項 184 に記載の キット。

【請求項 189】

f が 1 以上 9 以下の整数である、請求項 184 に記載の キット。

【請求項 190】

k が 1 以上 9 以下の整数である、請求項 184 に記載の キット。

【請求項 191】

前記第 1 の時間量が約 2 分間である、請求項 54～190 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 192】

前記第 1 の時間量が約 1 分間である、請求項 54～190 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 193】

前記第 1 の時間量が約 30 秒間である、請求項 54～190 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 194】

前記第 1 の時間量が約 10 秒間である、請求項 54～190 のいずれか一項に記載の キット。

【請求項 195】

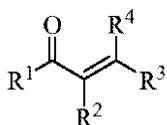
請求項 1～194 のいずれか一項に記載の キット であって、該 キット は第 3 の組成物を含み；

前記第 1 の材料、前記第 2 の材料、または該第 1 の材料および該第 2 の材料の両方は第 3 の組成物に曝露され、それにより光重合性材料が形成されることを特徴とし；そして

該光重合性材料は紫外光または可視光に曝露され、それにより該光重合性材料が重合されることを特徴とし；

該第 3 の組成物が式 V：

【化 3 1 3】



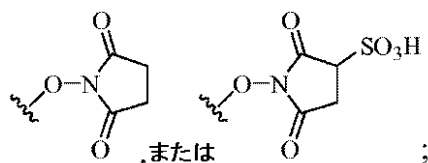
V

の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

R^1 が、ハロゲン、

【化 3 1 4】



であり ;

R^2 が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり ;

R^3 が、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルであり ;

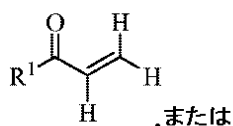
R^4 が、水素、アルキル、アリール、またはアラルキルである ;

キット。

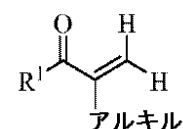
【請求項 1 9 6】

前記式 V の化合物が

【化 3 1 5】



【化 3 1 6】

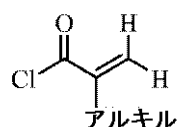
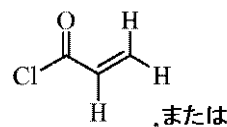


である、請求項 1 9 5 に記載の キット。

【請求項 1 9 7】

前記式 V の化合物が

【化 3 1 7】



である、請求項 1 9 5 に記載の キット。

【請求項 1 9 8】

前記光重合性材料が紫外光のみによって処理される ことを特徴とする、請求項 1 9 5 に記載の キット。

【請求項 1 9 9】

前記光重合性材料が可視光のみによって処理され ; 前記 キット が該光重合性材料が光開始剤に曝露されることを特徴とする、請求項 1 9 5 に記載の キット。

【請求項 2 0 0】

前記光開始剤がエオシン y である、請求項 1 9 9 に記載の キット。

【請求項 2 0 1】

前記第 1 の材料が、前記欠陥、創傷、または空隙に適用する ための組成物 を含み ;

該組成物は、該組成物を重合するのに十分な紫外光または可視光によって処理 されて、それにより第 1 の材料が形成 されることを特徴とする、請求項 1 に記載の キット。

【請求項 2 0 2】

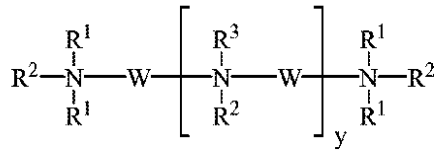
前記第 2 の材料が、前記第 1 の材料を被覆する ための組成物 を含み ;

該組成物は、該組成物を重合するのに十分な紫外光または可視光によって処理されて、それにより第2の材料が形成されることを特徴とする、請求項1に記載のキット。

【請求項203】

前記組成物が式I：

【化318】



I

の化合物を含み、

式中、各出現で独立して、

Wが、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、 $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ 、または $-\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2\text{CR}_2-$ であり；

Rが、水素、メチル、エチル、n-プロピル、またはi-プロピルであり；

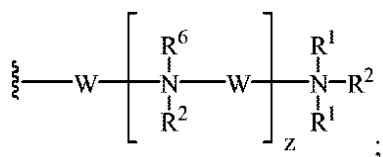
R^1 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

[illegible]

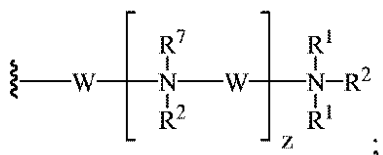
[illegible]

[illegible]

【化 3 2 2】

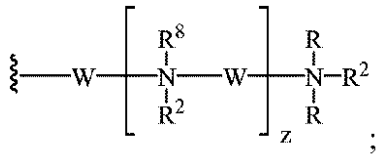


【化 3 2 3】



R⁷ が、水素、または

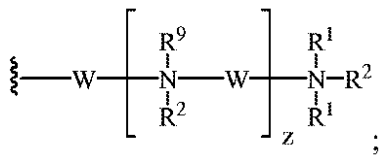
【化 3 2 4】



であり；

R⁸ が、水素、または

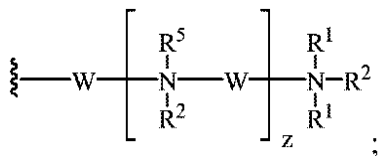
【化 3 2 5】



であり；

R⁹ が、水素、または

【化 3 2 6】



であり；

R¹⁰ が、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

d が、1 以上 10 以下の整数であり；

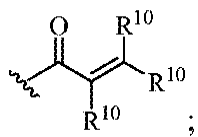
n が、1 以上 4 以下の整数であり；

y が、5 以上 40, 000 以下の整数であり；

z が、0 以上 20, 000 以下の整数であり；

R¹ の少なくとも約 5 % が

【化 3 2 7】



であり；ただし、y および z の和が約 50, 000 未満である；

請求項 201 または 202 に記載の キット。

【請求項 204】

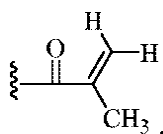
前記組成物が

$$\begin{aligned} & \left[\text{R}^1 - \text{O} - \left[\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_v - \text{O} - \text{R}^1 \right]_w, \quad \left[\text{R}^1 - \text{O} - \left[\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_v - \text{O} - \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array} - \text{C} - \text{H} \right]_w \Bigg]_3, \text{または} \\ & \left[\text{R}^1 - \text{O} - \left[\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_v - \text{O} - \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H} \end{array} - \text{C} \right]_w \Bigg]_4; \end{aligned}$$
 $\mathbb{R}^1$ が、
$$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_f \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{N}(\text{R}_5) \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4) \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \quad , \quad \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{---} \left[\text{---} \right]_f \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4) \\ | \\ \text{R}^2 \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_k \text{---} \text{O} \parallel \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_5 \end{array} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{array} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \right]_k \text{---} \text{O} \text{---} \text{O} \parallel \text{C} \begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{array} \end{array} \quad \text{または} \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{array} \end{array};$$

請求項 201～203 のいずれか一項に記載のキット。

$$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}_4 \end{array}$$
 R^{-1} が

【化 3 3 2】



である、請求項 2 0 4 に記載のキット。

【請求項 2 0 7】

前記組成物が紫外光のみによって処理されることを特徴とする、請求項 2 0 1 ～ 2 0 5 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 2 0 8】

前記組成物が可視光のみによって処理され；該組成物が光開始剤に曝露されることを特徴とする、請求項 2 0 1 ～ 2 0 6 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 2 0 9】

前記光開始剤がエオシニ y である、請求項 2 0 8 に記載のキット。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2008/070724
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C09K 3/10(2006.01)i, C08G 75/14(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 8 : C09K 3/10		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean Utility models and applications for Utility models since 1975 Japanese Utility models and applications for Utility models since 1975		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKIPASS (KIPO internal) "defect" "patient" "area" "dura" "biodegradable"		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y --- A	US 5158081 A, (Trillion Medical Resources, Inc.), 27 Oct. 1992 (27.10.1992) see columns 4-6	1, 4-6 and 24-26 ----- 2, 3, 7-23, 27-59 and 201-203
Y --- A	US 6248811 B1, (Huels Aktiengesellschaft), 19 Jun. 2001 (19.06.2001) see columns 12-15	1, 4-6 and 24-26 ----- 2, 3, 7-23, 27-59 and 201-203
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 FEBRUARY 2009 (16.02.2009)		Date of mailing of the international search report 16 FEBRUARY 2009 (16.02.2009)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer LEE, Young Jae Telephone No. 82-42-481-8305 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2008/070724

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 60-200 and 204-209
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2008/070724

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5158081 A	27.10.1992	None	
US 6248811	19.06.2001	CA 2226132 A1	03.07.1998
		DE 19700081 A1	09.07.1998
		DE 19732588 A1	04.02.1999
		EP 0860213 A2	26.08.1998
		EP 0860213 A3	16.10.2002
		JP 10-249277 A	22.09.1998
		NO 980018 A	06.07.1998
		NO 980018 D0	02.01.1998

フロントページの続き

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

(72)発明者 クラーク, ジェフリー ジー.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27615, ラーレー, ベニントン ドライブ 903

(72)発明者 ナスランド, ロバート

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27615, ラーレー, スウィンドン コート 1313

(72)発明者 ストックマン, ケネス イー.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27606, ラーレー, ベネベントム コート 2128

Fターム(参考) 4C081 AA02 AA14 BA13 CA022 CA082 CA151 CA162 CC02 CF032 DA12

DC03