

I436793

4. 菲力克斯 威加 / VEGA, FELIX

國 籍：(中文/英文)

1.2.3.4. 美國 / U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，
其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國、2006.08.02、60/821,190

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【相關申請案之交互參考】

本案係關於美國專利第 5,874,500 號，第 6,063,061 號，第 6,066,325 號，第 6,166,130 號及第 6,458,889 號，彼等之內容併於此處作為參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於密封應用的組成物、方法和套組。藉著將第一個可交聯之組份與第二個可交聯之組份組合，形成具有間隙的多孔基質，並將該多孔基質與形成水凝膠的組份組合，充滿至少一些間隙，製備組成物。該組成物展現出最低的膨脹性。

【先前技術】

發明背景

Rhee 等人於 1992 年 11 月 10 日發證之美國專利第 5,162,430 號，討論藉著共價結合膠原蛋白與合成的親水性聚合物，如聚乙二醇的各種衍生物，來製備膠原蛋白-合成的聚合物共軛物。Rhee 等人於 1994 年 6 月 28 日發證之美國專利第 5,324,775 號，討論各種插入、天然存在的生物可相容之聚合物(如多醣)，與合成的、非-免疫原的親水性聚乙二醇聚合物共價結合。Rhee 等人於 1994 年 7 月 12 日發證之美國專利第 5,328,955 號，討論聚乙二醇的各種活性形式，以及各種可用以產生具有一系列物理和化學特性之膠原蛋白-合成聚合物共軛物的鍵合。

1995 年 3 月 14 日申請之序號 08/403,358，討論交聯

的生物材料組成物，其係使用疏水性交聯劑，或親水性和疏水性交聯劑的混合物來製備。疏水性交聯劑可包括任何疏水性的聚合物，其含有或可以化學方式衍生成含有二或多個琥珀醯亞胺基(succinimidyl)基團。

Yeung 等人於 1996 年 12 月 3 日發證之美國專利第 5,580,923 號，討論用以預防手術粘連的組成物，包括受質材料和抗-粘連黏合劑，其中該受質材料最好包括膠原蛋白，而該黏合劑最好包括至少一種組織-反應性官能基，以及至少一種受質-反應性官能基。

Rhee 等人於 1997 年 3 月 25 日發證之美國專利第 5,614,587 號，討論生物黏膠組成物，其包括使用具有多活性官能基之合成親水性聚合物交聯的膠原蛋白，以及使用這類組成物完成在第一個表面和第二個表面之間黏著的方法，其中第一和第二個表面中至少有一個可以是天然的組織表面。

日本專利公開案第 07090241 號討論用來暫時將水晶體材料黏在支撐物上，以便將該材料放在機械加工裝置上的組成物，包括具有平均分子量範圍在 1000-5000 之聚乙二醇，和具有平均分子量範圍在 30,000-200,000 之聚-N-乙烯吡咯烷酮的混合物。

West 和 Hubbell, *Biomaterials*(1995) 16:1153-1156 討論使用光聚合的聚乙二醇-共-乳酸丙烯酸鹽水凝膠，以及以物理方式交聯的聚乙二醇-共-聚丙二醇水凝膠，泊洛沙姆(Poloxamer) 407®, 來防止手術後粘連。

美國專利第 5,672,336 號和 5,196,185 號描述傷口敷料，其包括具有顆粒大小 0.5-2.0 微米的微-顆粒纖絲膠原蛋白。該組成物通常包括水相，並可能不形成如在本發明中描述的水凝膠。美國專利第 5,698,213 號描述交聯的脂肪族聚-酯水凝膠，用來作為可吸收的手術裝置和藥物遞送媒介。美國專利第 5,674,275 號描述以丙烯酸鹽或甲基丙烯酸鹽為基礎之水凝膠黏膠。美國專利第 5,306,501 號描述以聚氧化烯為基礎之熱可逆的水凝膠，用來作為藥物遞送媒介。

美國專利第 4,925,677 號和 5,041,292 號描述水凝膠，其包括與多醣或黏多醣交聯的蛋白質組份，並用來作為藥物遞送媒介。

在美國專利第 5,384,333 號和 Jeong 等人 (1997) "Nature" 388:860-862 中描述了生物可降解的注射用藥物遞送聚合物。在美國專利第 4,925,677 號中描述了控制釋放藥物遞送的生物可降解之水凝膠。在美國專利第 4,347,234 和 4,291,013 號中描述了以可吸收性之膠原蛋白為基礎的藥物遞送系統。在美國專利第 5,300,494 號和 4,946,870 號中描述了藥物遞送用的以胺基多醣為基礎之生物可相容薄膜。在美國專利第 5,648,506 號中描述了遞送紫杉醇之水溶性載劑。

已經使用聚合物作為治療劑之載劑，以便引起局限化和持續釋放 (Langer 等人, Rev. Macro. Chem. Phys., C23(1), 61, 1983; 控制藥物釋放 (Controlled Drug Delivery), 第 I

和 II 冊, Bruck, S.D.(編輯), CRC Press, Boca Raton, Fla., 1983; Leong 等人, Adv. Drug Delivery Review, 1:199, 1987)。這些治療劑遞送系統模仿輸液, 並提供提高治療效力和降低系統毒性的可能性。

已經為了控制釋放的藥物遞送, 提出其他種類的合成聚合物, 包括聚酯(Pitt 等人, 在生物活性材料的控制釋放 (Controlled Release of Bioactive Materials), R, Baker, 編輯, Academic Press, New York, 1980 中); 聚醯胺(Sidman 等人, Journal of Membrane Science, 7:227, 1979); 聚胺基甲酸酯 (Maser 等人, Journal of Polymer Science, Polymer Symposium, 66:259, 1979); 聚原酸酯(Heller 等人, Polymer Engineering Scient, 21:727, 1981); 和聚酐(Leong 等人, Biomaterials, 7:364, 1986)。

在美國專利第 5,428,024 號; 5,352,715 號; 和 5,204,382 號中描述了以機械方式粉碎, 以改變其物理特性的含膠原蛋白之組成物。這些專利通常與纖絲且不溶的膠原蛋白有關。在美國專利第 4,803,075 號中描述了注射用的膠原蛋白組成物。在美國專利第 5,516,532 號中描述了注射用的骨/軟骨組成物。以膠原蛋白為基礎之遞送基質, 包括尺寸範圍從 5 微米到 850 微米的乾顆粒, 可將其懸浮在水中, 且其可具有在 WO96/39159 中描述的顆粒表面電荷密度。具有從 1 微米到 50 微米之顆粒大小的膠原蛋白製劑, 可用來作為氣溶膠噴霧, 形成在美國專利第 5,196,185 號中描述的傷口敷料。其他描述膠原蛋白組成物的專利, 包括

美國專利第 5,672,336 號和 5,356,614 號。在 WO96/06883 中描述了可交聯並經由注射筒注射的聚合的、不可腐蝕之水凝膠。

下列申請中的申請案，被讓渡給本申請案的受讓人，含有相關的主題：1997 年 7 月 31 日申請之美國序號 08/903,674；1997 年 6 月 18 日申請之美國序號 60/050,437；1996 年 8 月 27 日申請之美國序號 08/704,852；1996 年 6 月 19 日申請之美國序號 08/673,710；1996 年 2 月 20 日申請之美國序號 60/011,898；1996 年 11 月 7 日申請之美國序號 60/006,321；1996 年 11 月 7 日申請之美國序號 60/006,322；1996 年 11 月 7 日申請之美國序號 60/006,324；和 1995 年 6 月 7 日申請之美國序號 08/481,712。將這些申請案之全部揭示內容，以引用方式納入本文中。在上文和本文中引用的每個公開案，全部以引用方式納入本文中。

有各種材料適合用來作為生物黏膠、組織填充、預防手術粘連、塗覆合成植入物的表面、作為藥物遞送基質、眼科應用，以及類似者。還有在許多場合中，這些材料的凝固時間可能比最佳的差，但對於手術和其他醫學應用，快速作用的材料通常是較佳的。在其他情況下，目前可利用的材料可能出現某些手術應用不想要的膨脹性。因此，需要快速作用的材料，以便在例如止血及/或傷口密封應用上，用來作為組織密封膠。亦想要提供展現出最低膨脹性的材料。

【發明內容】

發明概述

本發明提供關於在活體內，達成止血或其他液體蓄留 (fluid containment)的組成物。在適用於脊椎動物，有助於液體蓄留的組成物中，本發明之組成物包括第一和第二個可交聯之組份，以及至少一個形成水凝膠的組份。組成物包含快速作用的材料，用來作為例如止血及/或傷口密封應用的組織密封膠。組成物展現出最低的膨脹性。

在第一項觀點中，本發明之具體事實提供包括第一個可交聯之組份、第二個可交聯之組份，其在能夠反應的條件下與第一個可交聯之組份交聯，以及形成水凝膠之組份的組成物。第一和第二個可交聯之組份形成具有間隙的多孔基質，而形成水凝膠的組份能夠被水合，形成水凝膠，充滿至少一些間隙。在某些方面，形成水凝膠之組份的 pH 值可影響形成密封膠基質障壁的反應時間。例如，在某些具體事實中，組成物可包含具有 pH6.75 的形成水凝膠之組份，提供比包含具有 pH9.5 之形成水凝膠之組份的組成物，更慢的反應時間。

第一個可交聯之組份可包括多個親核基團，而第二個可交聯之組份可包括多個親電子基團。在某些方面，第一個可交聯之組份包括具有 m 個親核基團的多-親核聚氧化烯烴 (polyalkylene oxide)，而第二個可交聯之組份包括具有 n 個親電子基團的多-親電子聚氧化烯烴，其中 m 和 n 均大於或等於 2，且其中 $m+n$ 大於或等於 5。在某些方面， n 為 2，且 m 大或等於 3。多-親核聚氧化烯烴可以是具有

四個活性官能基的。在某些方面， m 為 2，且 n 大於或等於 3。多-親電子聚氧化烯烴可以是具有四個活性官能基的。在某些情況下，多-親核聚氧化烯烴和多-親電子聚氧化烯烴兩者皆為具有四個活性官能基的。多-親核聚氧化烯烴可包含二或多個親核基團，例如 NH_2 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{PH}_2$ 及 / 或 $-\text{CO-NH-NH}_2$ 。在某些情況下，多-親核聚氧化烯烴包含二或多個一級胺基基團。在某些情況下，多-親核聚氧化烯烴包含二或多個硫醇基團。多-親核聚氧化烯烴可以是聚乙二醇或其衍生物。在某些情況下，聚乙二醇含有二或多個親核基團，其可包括一級胺基基團及 / 或硫醇基團。多-親電子聚氧化烯烴可包含二或多個親電子基團，如 $-\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CHOCH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{COCH})_2$ 及 / 或 $-\text{S-S-}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$ 。多-親電子聚氧化烯烴可包含二或多個琥珀醯亞胺基基團。多-親電子聚氧化烯烴可包含二或多個順丁烯二醯亞胺基基團。在某些情況下，多-親電子聚氧化烯烴可以是聚乙二醇或其衍生物。

在某些方面，組成物包含多醣或蛋白質。該多醣可以是葡萄糖胺聚合醣 (glycosaminoglycan)，如玻尿酸、幾丁質、硫酸軟骨素 A、硫酸軟骨素 B、硫酸軟骨素 C、硫酸角質素 (keratin sulfate)、硫酸角質 (keratosulfate)、肝素或其衍生物。該蛋白質可以是膠原蛋白或其衍生物。多-親核聚氧化烯烴或多-親電子聚氧化烯烴，或多-親核聚氧化烯烴和多-親電子聚氧化烯烴兩者，均可包含連接基團。在某

些情況下，可藉著式：聚合物- Q^1-X_m 提供多-親核聚氧化烯烴。可藉著式：聚合物- Q^2-Y_n 提供多-親電子聚氧化烯烴。 X 可以是親電子基團，而 Y 可以是親核基團， m 和 n 可分別為 2 至 4， $m+n$ 可 ≤ 5 ，且 Q^1 和 Q^2 均可以是連接基團，如 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-S-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-O_2C-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-O_2C-(CH_2)_n-$ 、 $-O_2C-CR^1H$ 及 / 或 $-O-R^2-CO-NH$ 。在某些情況下， n' 可以是 1 至 10， R^1 可以是 $-H$ 、 $-CH_3$ 或 $-C_2H_5$ ， R^2 可以是 $-CH_2-$ 或 $-CO-NH-CH_2CH_2-$ ，且 Q^1 和 Q^2 可以是相同或不同的，或可能沒有。在某些方面， Y 可以是 $-CO_2N(COCH_2)_2$ 或 $-CO_2N(COCH_2)_2$ 。在某些情況下，多-親核聚氧化烯烴或多-親電子聚氧化烯烴，或多-親核聚氧化烯烴和多-親電子聚氧化烯烴兩者，進一步包括生物可降解的基團。該生物可降解之基團可以是乳交酯、乙交酯、 ϵ -己內酯、聚(α -羥基酸)、聚(胺基酸)或聚(酐)。在某些方面，形成水凝膠之組份能夠被水合，形成破碎的生物可相容之水凝膠，其包含明膠並當被遞送至潮濕的組織目標位置時會吸收水分。水凝膠可包含在完全水合時尺寸範圍從大約 0.01 毫米到大約 5 毫米的次單元，且平衡膨脹在從大約 400% 到大約 5000% 的範圍內。在某些情況下，水凝膠具有少於 1 年的活體內降解時間。在某些情況下，水凝膠至少與包括活性劑之含水介質部分水合，其可包含凝結劑，如凝血酶。

在其他方面，本發明之具體事實提供將活性劑遞送至患者的方法。該方法可包括對患者身上之目標位置投與定

量的本文中描述之組成物。在某些方面，具體事實包括將密封劑遞送至患者的方法。該方法可包括對正在出血之目標位置投與足以抑制出血之用量的本文中描述之組成物。在某些方面，具體事實包括將凝血酶遞送至患者的方法。該方法可包括對正在出血之目標位置投與足以抑制出血之用量的本文中描述之組成物。

在另一方面，本發明之具體事實包括一組成物，其包括多-親核聚氧化烯烴、多-親電子聚氧化烯烴和形成水凝膠之組份。該多-親核聚氧化烯烴可進一步包含至少一個一級胺基基團和至少一個硫醇基團。在能夠反應的條件下，多-親核聚氧化烯烴和多-親電子聚氧化烯烴能夠實質上立刻交聯。具體事實包括其中該多-親核聚氧化烯烴含有二或多個硫醇基團，且該親-電子聚氧化烯烴含有二或多個親電子基團，如琥珀醯亞胺基基團及/或順丁烯二醯亞胺基(maleimidyl)基團的組成物。具體事實亦包括其中該多-親核聚氧化烯烴含有二或多個親核基團，如一級胺基基團及/或硫醇基團的組成物。多-親電子聚氧化烯烴可含有具有二或多個琥珀醯亞胺基基團。在某些情況下，具體事實包括含有第一個聚乙二醇，其具有二或多個硫醇基團，第二個聚乙二醇，其具有二或多個琥珀醯亞胺基基團或順丁烯二醯亞胺基基團，以及形成水凝膠之組份的組成物。硫醇基團和琥珀醯亞胺基基團或順丁烯二醯亞胺基基團的總和，可能至少是 5，並在能夠反應的條件下，該第一個聚乙二醇和第二個聚乙二醇能夠實質上立刻交聯。在某些情況

下，該第一個聚乙二醇含有四個硫醇基團，而該第二個聚乙二醇含有四個琥珀醯亞胺基基團。在某些情況下，該組成物包括蛋白質或多醣。多醣可以是葡萄糖胺聚合醣，如玻尿酸、幾丁質、硫酸軟骨素 A、硫酸軟骨素 B、硫酸軟骨素 C、硫酸角質素、硫酸角質、肝素或其衍生物。蛋白質可以是膠原蛋白或其衍生物。

在其他方面，本發明之具體事實包括密封組織通道的方法。該方法可包括以組成物至少部分地充滿組織通道，該組成物包含第一個可交聯之組份、第二個可交聯之組份，其在能夠反應的條件下與第一個可交聯之組份交聯，以及形成水凝膠的組份。該第一和第二個可交聯之組份，可交聯形成具有間隙的多孔基質，而形成水凝膠之組份能夠被水合形成水凝膠，充滿至少一些間隙。在某些場合中，水凝膠包含在完全水合時具有從大約 0.05 毫米到大約 5 毫米之尺寸範圍的次單元，並具有範圍從大約 400% 到大約 1300% 的平衡膨脹，且在組織通道中在大約 1 到大約 120 天之後降解。在某些情況下，該第一個可交聯之組份包含多個親核基團，且該第二個可交聯之組份包含多個親電子基團。

在另一方面，本發明之具體事實包括在患者身體中之目標位置處抑制出血的方法。該方法可包括以足以抑制出血的量，將組成物遞送至目標位置，其中該組成物包括第一個可交聯之組份、第二個可交聯之組份，其在能夠反應的條件下與第一個可交聯之組份交聯，以及形成水凝膠的

組份。該第一和第二個可交聯之組份，可交聯形成具有間隙的多孔基質，而形成水凝膠之組份能夠被水合形成水凝膠，充滿至少一些間隙。水凝膠可包含在完全水合時具有從大約 0.05 毫米到大約 5 毫米之尺寸範圍的次單元，並具有範圍從大約 400% 到大約 1300% 的平衡膨脹，且在組織通道中在大約 1 到大約 120 天之後降解。第一個可交聯之組份可包含多個親核基團，且第二個可交聯之組份可包含多個親電子基團。在另一方面，本發明之具體事實包括將生物活性物質遞送至患者身體中之目標位置的方法。該方法可包括將與該生物活性物質混合的組成物遞送至目標位置，其中該組成物包括第一個可交聯之組份、第二個可交聯之組份，其在能夠反應的條件下與第一個可交聯之組份交聯，以及形成水凝膠的組份。該第一和第二個可交聯之組份，可交聯形成具有間隙的多孔基質，而形成水凝膠之組份能夠被水合形成水凝膠，充滿至少一些間隙。水凝膠可具有在完全水合時具有從大約 0.05 毫米到大約 5 毫米之尺寸範圍的次單元，並具有範圍從大約 400% 到大約 1300% 的平衡膨脹，且在組織通道中在大約 1 到大約 120 天之後降解。在某些場合中，第一個可交聯之組份包含多個親核基團，且第二個可交聯之組份包含多個親電子基團。該生物活性物質可以是止血劑，如凝血酶。

在另一方面，本發明之具體事實包括將可膨脹組成物遞送至組織中之目標位置的方法。該方法可包括將組成物施用於目標位置，其中該組成物包括第一個可交聯之組

份、第二個可交聯之組份，其在能夠反應的條件下與第一個可交聯之組份交聯，以及形成水凝膠的組份。該第一和第二個可交聯之組份，可交聯形成具有間隙的多孔基質，而形成水凝膠之組份能夠被水合形成水凝膠，充滿至少一些間隙。水凝膠可包含在完全水合時具有從大約 0.05 毫米到大約 5 毫米之尺寸範圍的次單元，並具有範圍從大約 400% 到大約 1300% 的平衡膨脹，且在組織通道中在大約 1 到大約 120 天之後降解。當施用於目標位置時，該組成物以低於其平衡膨脹被水合，在那裡膨脹至其平衡膨脹值。在某些方面，第一個可交聯之組份包含多個親核基團，且第二個可交聯之組份包含多個親電子基團。在某些方面，在組織中的目標位置可以是肌肉、皮膚、上皮組織、結締或支持組織、神經組織、眼睛或其他感覺器官組織、血管和心臟組織、胃腸的器官和組織、胸膜和其他肺臟組織、腎臟、內分泌腺體、雄和雌性生殖器官、脂肪組織、肝臟、胰臟、淋巴、軟骨、骨骼、口腔組織和黏膜組織，以及脾臟和其他腹腔器官。在某些方面，目標位置包括在選擇組織內的無效區域，像是一塊掀起的組織、組織通道、椎管內空間或體腔。在某些情況下，水凝膠具有範圍從在平衡膨脹下之水合作用的 50% 到 95% 的水合程度。在某些場合中，水凝膠包含增塑劑，如聚乙二醇、山梨糖醇或甘油。增塑劑可以佔水凝膠組份組成物重量的 0.1% 到 30% 存在。在某些情況下，水凝膠包含交聯的蛋白質水凝膠。該蛋白質可包含明膠、可溶性膠原蛋白、白蛋白、血紅素、血纖

維蛋白原、血纖維蛋白、酪蛋白、纖維網蛋白、彈性蛋白、角質素、昆布胺酸(laminin)及其衍生物和組合。在某些情況下，水凝膠包含交聯的多醣。多醣可包含葡萄糖胺聚合醣、澱粉衍生物、纖維素衍生物、半纖維素衍生物、木聚糖、瓊脂糖、藻酸鹽和脫乙醯殼多糖，及其組合。在某些情況下，水凝膠包含交聯的非-生物聚合物。交聯的非-生物聚合物可包含聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚乙烯樹脂、聚交酯-乙交酯、聚己內酯、聚氧乙烯及其組合。在某些情況下，水凝膠包含至少兩個組份，選自由交聯之蛋白質、交聯之多醣和交聯之非-生物聚合物所組成之群組。水凝膠可包含水凝膠聚合物和水凝膠交聯劑。水凝膠聚合物和水凝膠交聯劑可在產生水凝膠聚合物分子之交聯作用的條件下反應。在某些情況下，水凝膠包含已藉著在產生水凝膠聚合物分子之交聯作用的條件下照射水凝膠而產生的分子交聯之水凝膠聚合物。在某些情況下，水凝膠包含已藉著在產生水凝膠聚合物分子之交聯作用的條件下，單不飽和與多不飽和水凝膠單體之反應而產生的分子交聯之水凝膠。

在另一方面，本發明之具體事實包括形成三維合成聚合物基質的方法。該方法包括提供第一個可交聯之組份，其含有 m 個親核基團，和第二個可交聯之組份，其含有 n 個親電子基團。親電子基團與親核基團反應，隨即形成共價鍵結， m 和 n 均大於或等於 2，且 $m+n$ 大於或等於 5。該方法亦包括將第一個可交聯之組份與第二個可交聯之組

份混合，將形成水凝膠的組份加至第一個可交聯之組份和第二個可交聯之組份中，並容許第一個可交聯之組份與第二個可交聯之組份變成彼此交聯的，形成三維基質。該方法亦包括使第一個組織表面和第二個表面與第一個可交聯之組份、第二個可交聯之組份和形成水凝膠的組份接觸。在某些情況下，第二個表面是天然的組織表面。在某些情況下，第二個表面是非-天然的組織表面，如合成的植入物。合成的植入物可以是捐贈者的角膜、人工血管、心臟瓣膜、人工器官、骨骼置換物、可植入的微透鏡 (implantable lenticule)、血管移植植物、支架 (stent) 或支架/移植植物組合。在某些情況下，以粉劑形式將第一個可交聯之組份、第二個可交聯之組份和形成水凝膠的組份分別施用在第一個組織表面上。在某些情況下，以在單一組合之混合粉劑調配物中的粉劑形式，將第一個可交聯之組份、第二個可交聯之組份和形成水凝膠的組份分別施用在第一個組織表面上。混合的粉劑調配物可含有蛋白質及/或多醣。第一個組織表面可以是在硬組織或軟組織上或之中。第一個組織表面包含手術位置之周圍或鄰近處。該方法亦可包含緊靠手術位置處。在某些情況下，混合的粉劑調配物包含膠原蛋白。在某些情況下，混合的粉劑調配物包含生物活性劑。在某些方面，本發明之具體事實包括混合的粉劑組成物，其含有粉劑形式的第一個可交聯之組份，具有多個親核基團，粉劑形式的第二個可交聯之組份，具有多個親電子基團，以及粉劑形式的形成水凝膠之組份。在能夠反應的條

件下，第一和第二個可交聯之組份能夠實質上立刻交聯。

在相關的方面，將第一個可交聯之組份加至第二個可交聯之組份中，提供混合的可交聯組份組成物。第一個可交聯之組份，可以佔混合的可交聯組份組成物重量的大約 0.5 到大約 20%範圍之濃度存在。在某些情況下，第二個可交聯之組份，可以佔混合的可交聯組份組成物重量的大約 0.5 到大約 20%範圍之濃度存在。第一個可交聯之組份與第二個可交聯之組份的重量比，可在從大約 45%到大約 55%的範圍內。相關的是，第一個可交聯之組份與第二個可交聯之組份的重量比，可為大約 50%。在某些情況下，在第一個和第二個可交聯之組份與形成水凝膠的組份之間的重量比，可在以重量計從大約 28%到大約 42%的範圍內。相關的是，在第一和第二個可交聯之組份與形成水凝膠的組份之間的重量比，可在以重量計從大約 20%到大約 30%的範圍內。在某些方面，第一個可交聯之組份，可以佔混合的可交聯組份組成物重量之大約 0.5 到大約 20%範圍之濃度存在。相關的是，第二個可交聯之組份，可以佔混合的可交聯組份組成物重量的大約 0.5 到大約 20%範圍之濃度存在。第一個可交聯之組份與第二個可交聯之組份的重量比，可在從大約 45%到大約 55%的範圍內。同樣的，第一個可交聯之組份與第二個可交聯之組份的重量比，可為大約 50%。

在其他方面，本發明之具體事實提供密封膠基質組成物套組。套組可包含，例如容器和配置在該容器中的混合

粉劑組成物。該組成物可包含具有多個親核基團的第一個可交聯之組份，和具有多個親電子基團的第二個可交聯之組份。第一個可交聯之組份、第二個可交聯之組份或兩者，均可以是粉劑形式。套組亦可包含粉劑形式的形成水凝膠之組份。在能夠反應的條件下，第一和第二個可交聯之組份能夠實質上立刻交聯。在某些情況下，容器包含注射筒筒管和注射筒柱塞。套組亦可包含說明在患者之出血目標位置上施用該混合粉劑組成物的書面說明書。在某些情況下，混合的粉劑包含活性劑。活性劑可含有凝血酶。在其他方面，套組可包含膠原蛋白海綿或其他適當的支撐物，並利用海綿或支撐物的表面固定混合粉劑組成物。該組成物可包含具有多個親核基團的第一個可交聯之組份，和具有多個親電子基團的第二個可交聯之組份。第一個可交聯之組份、第二個可交聯之組份或兩者，均可以是粉劑形式。套組亦可包含粉劑形式的形成水凝膠之組份。在能夠反應的條件下，第一和第二個可交聯之組份能夠實質上立刻交聯。

為了更充分地解釋本發明之性質和優點，應該參考隨後的詳細說明，連同附錄的圖式。

【實施方式】

發明之詳細說明

根據一些具體事實，本發明提供乾密封膠基質組成物，藉著密封組織裂縫或缺陷，在活體內達成止血或其他液體蓄留。本發明一些具體事實的組成物，包括第一和第

二個可交聯之組份，以及至少一個形成水凝膠的組份，為適合施用在脊椎動物之組織上的乾組成物，有助於液體的蓄留。在本發明之組成物中，第一和第二個組份在活體內的條件下反應，形成交聯的基質，而形成水凝膠之組份迅速地吸收來自組織裂縫的生物液體，並強化因第一和第二個組份交聯而形成的所得物理密封膠基質障壁。如同在本申請案中描述的，”密封膠基質組成物”可意指在施用於活體內組織位置之前的本發明之組成物，而”密封膠基質障壁”可意指在使本發明之組成物與生物液體接觸，且第一和第二個組份交聯，形成含有水凝膠的多孔交聯基質之後所得的基質障壁。可以各種格式產生密封膠基質組成物，包括粉劑、塊狀物、襯墊，以及類似物。塊狀物之具體事實包括已經將密封膠基質組成物粉劑樣本加熱或烘烤，形成集合體。襯墊之具體事實包括已經將密封膠基質組成物粉劑樣本放在海綿或其他支撐物上，然後將其烘烤，產生與該海綿或支撐物融合之固化粉劑。

雖然本發明可用於蓄留非-血液之生物液體(例如淋巴或脊髓液)，但亦可將由本發明一些具體事實之組成物形成的密封膠基質，稱為”止血基質”，因為這是在本文中描述的主要用途。

除了對周圍組織提供快速止血和具高黏著的障壁之外，本發明一些具體事實之密封膠基質具有數個勝過先前揭示用來達成止血之材料的優點。首先，本發明一些具體事實的密封膠基質，可在組織裂縫非常濕的情況下使用(例

如快速滲出或湧出的動脈出血，如內部器官的侵略性或銳利外傷)。相較之下，許多目前上市的止血用組成物，為了組成物的適當黏著和持續止血，需要相對較乾燥的位置。其次，本發明一些具體事實的密封膠基質，藉著在物理上密封組織裂縫來發揮功能，不依賴脊椎動物任何內源的凝固能力。因此，該密封膠基質可用在其血液中具有低血纖維蛋白原濃度，或甚至利用不含血纖維蛋白原之血液替代品的脊椎動物上。

根據本發明的一些具體事實，可在其中第一和第二個可交聯之組份不交聯的條件下(即缺少濕度、適當的 pH、溫度等等)，將第一個可交聯之組份與第二個可交聯之組份和形成水凝膠的組份混合，來製備密封膠基質組成物。當與生物液體接觸，或在其他能夠反應的條件下時，可交聯的第一和第二個組份交聯，形成具有間隙的多孔基質，而形成水凝膠的組份被水合，形成水凝膠，充滿至少一些間隙。該可交聯之組份亦可視需要與形成水凝膠的組份及/或周圍組織交聯。

I. 密封膠基質可交聯之組份

通常，第一個可交聯之組份含有二或多個親核基團，而第二個可交聯之組份含有二或多個親電子基團，能夠與在第一個可交聯之組份上的親核基團共價結合。第一和第二個組份可交聯形成多孔基質。在美國專利第 5,874,500 號、6,166,130 號、6,312,725 號、6,328,229 號和 6,458,889 號中描述了代表性的第一和第二個組份，以及多孔基質，

將其內容以引用方式納入本文中。

所選的第一和第二個組份，典型地是無-免疫原性的，且在開始治療之前不需要”皮膚測試”。此外，這些組成物和形成水凝膠的組份，可選擇能抵抗被基質金屬蛋白酶(例如膠原蛋白酶)酵素切開的，提供比目前可利用之膠原蛋白組成物更大的活體內長期持續性。或者，第一和第二個組份及形成水凝膠的組份，可選擇在傷口癒合期間被排除或吸收的，以避免在活體內在密封膠基質周圍形成纖維組織。

在一具體事實中，第一個組份可以是含有多個親核基團(在下文中以”X”表示)的合成聚合物，其可與含有多個親電子基團(在下文中以”Y”表示)的第二個組份合成聚合物反應，結果產生共價結合的聚合物網，如下：



其中

$$m \geq 2, n \geq 2, \text{ 且 } m+n \geq 5;$$

$X = -\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{PH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 等等，並可以是相同或不同的；

$Y = -\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CHOCH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{COCH}_2)_2$ 、 $-\text{S}-\text{S}-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$ 等等，並可以是相同或不同的；且

$Z =$ 起因於親核基團(X)和親電子基團(Y)之聯合的官能基。

如上文提及的，X和Y可以是相同或不同的，即第一

個組份可具有兩個不同的親核基團，且/或第二個組份可具有兩個不同的親電子基團。在圖 1 中說明了代表性的第一個組份聚合物，或第一個可交聯之組份。在圖 2 中說明了代表性的第二個組份聚合物，或第二個可交聯之組份。

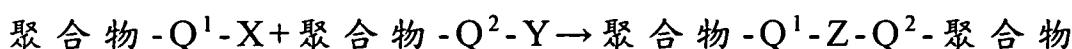
第一和第二個組份聚合物的主鏈，可以是氧化烯，特別是環氧乙烷、環氧丙烷及其混合物。可以以下式代表雙功能氧化烯的實例：

X-聚合物-X

Y-聚合物-Y

其中 X 和 Y 如上文之定義，且”聚合物”一詞代表 - $(CH_2CH_2O)_n$ - 或 - $(CH(CH_3)CH_2O)_n$ - 或 - $(CH_2CH_2O)_n$ -
 $(CH(CH_3)CH_2O)_n$ -。

官能基 X 或 Y 經常藉著連接基團(在下文中以”Q”表示)與聚合物主鏈偶聯，其中有許多是已知的或可能的。雖然本發明之組份具有二或多個官能基，但為了簡化，下文實例僅顯示一個官能基，以及所得的交聯。有許多方式製備各種官能化聚合物，下文列舉其中的一些：



| 其中 Q = | 整體結構 = |
|--|---|
| -O-(CH ₂) _n - | 聚合物-O-(CH ₂) _n -X(或 Y) |
| -S-(CH ₂) _n - | 聚合物-S-(CH ₂) _n -X(或 Y) |
| -NH-(CH ₂) _n - | 聚合物-NH-(CH ₂) _n -X(或 Y) |
| -O ₂ C-NH-(CH ₂) _n - | 聚合物-O O ₂ C-NH-(CH ₂) _n -X(或 Y) |
| -O ₂ C-(CH ₂) _n - | 聚合物-O ₂ C-(CH ₂) _n -X(或 Y) |
| -O ₂ C-CR ¹ H- | 聚合物-O ₂ C-CRH-X(或 Y) |

| | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| $\text{-O-R}^2\text{-CO-NH-}$ | 聚合物 -O-R-CO-NH-X(或 Y) |
|-------------------------------|--------------------------------|

其中

在每個場合中， $n=1-10$ ；

$\text{R}^1=\text{H}、\text{CH}_3、\text{C}_2\text{H}_5、\dots\text{C}_p\text{H}_{2p+1}$ ；

$\text{R}^2=\text{CH}_2、\text{CO-NH-CH}_2\text{CH}_2$ 。

Q^1 和 Q^2 可以是相同或不同的。

例如，當 $\text{Q}^2=\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (在此情況下沒有 Q^1) 時； $\text{Y}=-\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$ ；且 $\text{X}=-\text{NH}_2、-\text{SH}$ 或 $-\text{OH}$ ，所得的反應和 Z 基團將如下：

聚合物 $-\text{NH}_2 +$ 聚合物 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-N}(\text{COCH}_2)_2 \rightarrow -\text{NH-}$
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ 聚合物 (醯胺)

聚合物 $-\text{SH} +$ 聚合物 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-N}(\text{COCH}_2)_2 \rightarrow -\text{S-}$
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ 聚合物 (硫酯)

聚合物 $-\text{OH} +$ 聚合物 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-N}(\text{COCH}_2)_2 \rightarrow -\text{O-}$
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO-}$ 聚合物 (酯)

可將額外的基團，在下文中以”D”表示，插入聚合物和連接基團之間，增加交聯聚合物組成物在活體內的降解，例如，可用在藥物遞送應用中

聚合物 $\text{-D-Q-X} +$ 聚合物 $\text{-D-Q-Y} \rightarrow$ 聚合物 -D-Q-Z-Q-D- 聚合物。

一些有用的生物可降解之基團”D”，包括乳交酯、乙交酯、 ε -己內酯、聚(α -羥基酸)、聚(胺基酸)、聚(酐)，以及各種二-或三肽。

A. 具有聚合物主鏈的第一和第二個組份

如同上文提及的，為了製備本發明之組成物，提供含有二或多個親核基團，如一級胺基基團或硫醇基團的第一個組份聚合物，以及含有二或多個親電子基團，其能夠與在該第一個組份聚合物上之親核基團共價結合的第二個組份聚合物是有用的。該第一和第二個組份聚合物可以是合成的。

當針對第一和第二個組份聚合物，使用”聚合物”一詞時，特別意指聚烷基；二-、三-、寡-和聚胺基酸；以及三-、寡-或多醣。

當針對第一和第二個組份聚合物，使用”合成的聚合物”一詞時，包括並非天然存在，而是經由化學合成產生的聚合物。本身可排除天然存在的蛋白質，如膠原蛋白和天然存在的多醣，如玻尿酸。包含合成的膠原蛋白和合成的玻尿酸及其衍生物。含有親核或親電子基團的合成聚合物，包括”具有多個活性官能基的合成聚合物”。”具有多個活性官能基的”(或簡稱為”有活性的”)一詞，可意指具有，或已經以化學方式修飾而具有二或多個親核或親電子基團，其能夠互相反應(即親核基團與親電子基團反應)，形成共價鍵的合成聚合物。具有多個活性官能基之合成聚合物的類型，包括具有兩個活性官能基、具有四個活性官能基和星型支化的聚合物。

在本發明中使用之具有多個活性官能基的合成聚合物，經常含有至少兩個，或至少三個官能基，以便與含有多個親核基團的合成聚合物(即”多-親核聚合物”)形成三維

交聯網。換句話說，它們典型地是具有至少兩個活性官能基，或三或四個活性官能基的。若第一個合成聚合物是具有兩個活性官能基的合成聚合物，則第二個合成聚合物典型地就含有三或多個官能基，以便獲得三維交聯網。第一和第二個組份聚合物兩者皆可含有至少三個官能基。

B. 第一個組份聚合物

第一個組份聚合物含有多個親核基團，在本文中通常又叫做”多-親核聚合物”。為了在本發明中使用，多-親核聚合物通常含有至少兩個或至少三個親核基團。若使用僅含有兩個親核基團的合成聚合物，則經常會使用含有三或多個親電子基團的合成聚合物，以便獲得三維交聯網。

在本發明之組成物和方法中使用的多-親核聚合物，包括合成的聚合物，其含有或已經修飾成含有多個親核基團，如一級胺基基團或硫醇基團。這類多-親核聚合物可包括：(i)合成的多肽，經過合成而含有二或多個一級胺基基團或硫醇基團；以及(ii)聚乙二醇，已經修飾成含有二或多個一級胺基基團或硫醇基團。通常，硫醇基團與親電子基團的反應，有進行得比一級胺基基團與親電子基團之反應更慢的傾向。

多-親核多肽可以是合成的多肽，其經過合成而併入含有一級胺基基團之胺基酸(如離胺酸)及/或含有硫醇基團之胺基酸(如半胱胺酸)。例如，第一個組份聚合物可以是二離胺酸、三離胺酸、四離胺酸、五離胺酸或二半胱胺酸、三半胱胺酸、四半胱胺酸、五半胱胺酸，或包括二或多個

離胺酸或半胱胺酸及其他胺基酸(例如甘胺酸、丙胺酸)，最好是非-疏水性胺基酸的低聚肽或多肽。經常使用聚(離胺酸)，為胺基酸離胺酸(145MW)以合成方式產生的聚合物。已經製備好的聚(離胺酸)，可在任何地方具有從 6 到大約 4,000 個一級胺基基團，相當於大約 870 到大約 580,000 之分子量。可從 Peninsula Laboratories, Inc.(Belmont, Calif) 買到各種分子量的聚(離胺酸)。

可根據在例如聚(乙二醇)化學：生物技術和生物醫學應用 (Poly(ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications), J. Milton Harris 編輯，Plenum Press, N.Y.(1992)之第 22 章中陳述的方法，以化學方式修飾聚乙二醇，使其含有多個一級胺基或硫醇基團。在本文中將已經修飾成含有二或多個一級胺基基團的聚乙二醇稱為”多-胺基 PEGs”。在本文中將已經修飾成含有二或多個硫醇基團的聚乙二醇稱為”多-硫醇 PEGs”。當在本文中使用時，”聚乙二醇(群)”一詞包括經過修飾及/或衍生的聚乙二醇(群)。

可從 Shearwater Polymers(Huntsville, Ala.)，以及從 Texaco Chemical Company(Houston, Tex.) 以”聚醚胺(Jeffamine)”之名買到各種形式的多-胺基 PEG。可用在本發明中的多-胺基 PEGs 包括 Texaco's 聚醚胺二胺(”D”系列)和三胺(”T”系列)，每分子分別含有二和三個一級胺基基團。

亦可使用聚胺，如乙二胺($H_2N-CH_2CH_2-NH_2$)、四亞甲

基二胺 ($\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$)、五亞甲基二胺(屍胺) ($\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5-\text{N}_2\text{H}$)、六亞甲基二胺 ($\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{N}_2\text{H}$)、雙(2-羥乙基)胺 ($\text{HN}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$)、雙(2-胺乙基)胺 ($\text{HN}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$)和三(2-胺乙基)胺 ($\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$)作為含有多個親核基團的第一個組份合成聚合物。

C. 第二個組份聚合物

第二個組份聚合物含有多個親電子基團，在本文中亦稱為”多-親電子聚合物”。為了在本發明中使用，多-親電子聚合物通常含有至少兩個或至少三個親電子基團，以便與多-親核聚合物形成三維交聯網。

在本發明之組成物中使用的多-親電子聚合物可以是含有二或多個能夠與在其他分子上之親核基團形成共價鍵之琥珀醯亞胺基基團的聚合物。琥珀醯亞胺基基團與含有一級胺基(- NH_2)基團之材料，如多-胺基 PEG、聚(離胺酸)或膠原蛋白有高度反應性。琥珀醯亞胺基基團對含有硫醇(- SH)基團之材料，如多-硫醇 PEG 或含有多個半胱胺酸殘基之合成多肽的反應性稍差。

當在本文中使用”含有二或多個琥珀醯亞胺基基團”一詞時，意指包括市售的，含有二或多個琥珀醯亞胺基基團的聚合物，以及以化學方式衍生而含有二或多個琥珀醯亞胺基基團的那些。當在本文中使用時，”琥珀醯亞胺基基團”企圖包括礦基琥珀醯亞胺基基團和”通用的”琥珀醯亞胺基基團的其他這類變化。在礦基琥珀醯亞胺基基團上出現亞硫酸鈉部分，係用以增加該聚合物之溶解度。

D. 用來作為第一或第二個組份主鏈的親水性聚合物

根據本發明的一些具體事實，可在第一和第二個組份聚合物主鏈中使用親水性聚合物，特別是各種聚乙二醇。當在本文中使用時，"PEG"一詞包括具有重複結構 $(OCH_2CH_2)_n$ 的聚合物。

在圖 3 中出示具有四個活性官能基形式之 PEG 的結構，因為是藉著使具有四個活性官能基之 PEG 與多-胺基 PEG 反應而獲得的廣義反應產物。如同在圖式中敘述的，琥珀醯亞胺基基團是以 $-N(COCH_2)_2$ 代表的五員環結構。在圖 3 中，符號 $^{^\wedge\wedge\wedge}$ 代表開鏈。

具體事實包括具有四個活性官能基之 PEG 琥珀醯亞胺基戊二酸酯，在本文中稱為 SG-PEG 與多-胺基 PEG 的反應，以及藉此獲得的反應產物。將 PEG 的其他活性形式稱為 PEG 琥珀醯亞胺基丙酸酯(SE-PEG)。具體事實包括具有四個活性官能基的 SE-PEG，以及藉著使其與多-胺基 PEG 反應而獲得的反應產物。在某些具體事實中，在 PEG 的任一側有三個重複的 CH_2 基團。更多的具體事實包括共軛物，其包含較不易被水解的"醚"鍵合。這與在其中提供酯鍵合之圖 3 中出示的共軛物不同。酯鍵合在生理學條件下容易被水解。本發明之具體事實考慮到其他具有活性官能基之形式的聚乙二醇，像是藉著使具有四個活性官能基之 PEGs 與多-胺基 PEG 反應而形成的共軛物。在某些具體事實中，共軛物包含醚和醯胺鍵合兩者。這些鍵合在生理學條件下是穩定的。

將其他具有活性官能基之形式的 PEG 稱為 PEG 琥珀醯亞胺基琥珀醯亞胺(SSA-PEG)。具體事實包括該化合物之具有四個活性官能基的形式，以及藉著使其與多-胺基 PEG 反應而獲得的反應產物。在根據本發明之具體事實的組成物中，亦可使用這些及相關化合物。具體事實還包括共軛物，其包含”醯胺”鍵合，像先前描述之醚鍵合一樣，它不易被水解，並因此比酯鍵合更穩定。將在化合物具體事實中提供的其他活性形式之 PEG 稱為 PEG 琥珀醯亞胺基碳酸酯(SC-PEG)。具體事實包含具有四個活性官能基之 SC-PEG，以及藉著使其與多-胺基 PEG 反應而形成的共軛物。

如同上文討論的，在本發明之具體事實中使用的活性聚乙二醇衍生物可含有作為反應基團的琥珀醯亞胺基基團。然而，可將不同的活性基團附接在沿著 PEG 分子之長度的位置處。例如，可衍生 PEG，形成具有活性官能基的 PEG 丙醛(A-PEG)。具體事實包括具有四個活性官能基之形式，以及藉著使 A-PEG 與多-胺基 PEG 反應而形成的共軛物。可將該鍵合稱為 $-(CH_2)_m-NH-$ 鍵合，其中 $m=1-10$ 。

另一種活性聚乙二醇的形式為具有活性官能基的 PEG 縮水甘油醚(E-PEG)。具體事實包括具有四個活性官能基之化合物，以及藉著使其與多-胺基 PEG 反應而形成的共軛物。聚乙二醇的其他活性衍生物是具有活性官能基之 PEG-異氰酸酯(I-PEG)。具體事實包括藉著使其與多-胺基 PEG 反應而形成的共軛物。聚乙二醇的其他活性衍生物是

具有活性官能基之 PEG-乙 烯 碳 (V-PEG)。具體事實包括藉著使其與多-胺基 PEG 反應而形成的共軛物。

在本發明之組成物和其他具體事實中使用的具有多個活性官能基之聚乙二醇，可包括含有琥珀醯亞胺基基團的聚乙二醇，如 SG-PEG 和 SE-PEG，其可能是具有三或四個活性官能基之形式。上述的許多聚乙二醇之活性形式，目前可購自 Shearwater Polymers, Huntsville, Ala., 和 Union Carbide, South Charleston, W. Va.。

E. 將第一和第二個組份聚合物衍生成含有官能基的作用

可將某些聚合物，如多元酸，衍生成含有二或多個官能基，如琥珀醯亞胺基基團。在本發明中使用的多元酸，包括但不限於以三羥甲基丙烷為基礎的三羧酸、以二(三羥甲基丙烷)為基礎的四羧酸、庚二酸、辛二酸(辛二酸)和十六碳二酸(它普酸)。這些多元酸中有許多可購自 DuPont Chemical Company。

根據一般方法，藉著在 N,N'-二環己基碳化二醯亞胺 (DCC) 的存在下，與適當莫耳量的 N-羥基琥珀醯亞胺 (NHS) 反應，可以化學方式將多元酸衍生成含有二或多個琥珀醯亞胺基基團。

可使用各種方法，將多元醇，如三羥甲基丙烷和二(三羥甲基丙烷)轉變為羧酸形式，然後藉著在 DCC 的存在下與 NHS 反應，進一步衍生，分別產生具有三和四個活性官能基的聚合物，如同在美國申請案序號 08/403,358 中描述

的。藉著加入琥珀醯亞胺基基團，產生具有兩個活性官能基之聚合物，來衍生多元酸，如庚二酸($\text{HOOC-(CH}_2)_2\text{-COOH}$)、辛二酸($\text{HOOC-(CH}_2)_2\text{-COOH}$)和十六碳二酸($\text{HOOC-(CH}_2)_{14}\text{-COOH}$)。

可以化學方式將聚胺，如乙二胺($\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$)、四亞甲基二胺($\text{H}_2\text{N-(CH}_2)_4\text{-NH}_2$)、五亞甲基二胺(屍胺)($\text{H}_2\text{N-(CH}_2)_5\text{-N}_2\text{H}$)、六亞甲基二胺($\text{H}_2\text{N-(CH}_2)_6\text{-N}_2\text{H}$)、雙(2-羥乙基)胺($\text{HN-(CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$)、雙(2-胺乙基)胺($\text{HN-(CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$)和三(2-胺乙基)胺($\text{N-(CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$)衍生成多元酸，然後可藉著在 DCC 的存在下，與適當莫耳含量的 N-羥基琥珀醯亞胺反應，將其衍生成含有二或多個琥珀醯亞胺基基團，如同在美國申請案序號 08/403,358 中描述的。這些聚胺中許多可購自 DuPont Chemical Company。

在某些具體事實中，第一個可交聯之組份(例如多-胺基 PEG)以佔總可交聯組份組成物重量之大約 0.5 到大約 20%範圍的濃度存在，而第二個可交聯之組份以佔總可交聯組份組成物重量之大約 0.5 到大約 20%範圍的濃度存在。例如，終可交聯組份組成物具有 1 克(1000 毫克)之總重量，可含有在大約 5 到大約 200 毫克之間的第一個可交聯之組份(例如多-胺基 PEG)，以及在大約 5 到大約 200 毫克之間的第二個可交聯之組份。

在某些具體事實中，第一個可交聯之組份與第二個可交聯之組份的重量比是在從大約 20% 到大約 80% 的範圍內。在相關的具體事實中，該比例是在從大約 45% 到大約

55% 的範圍內。在某些情況下，該比例約為 50%。以凝膠強度試驗為基礎判定重量比。第一個可交聯之組份和第二個可交聯之組份可具有相同的分子量。

II. 在密封膠基質組成物中使用的形成水凝膠之組份

根據本發明使用的形成水凝膠之組份，可包含在美國專利第 4,640,834 號、5,209,776 號、5,292,362 號、5,714,370 號、6,063,061 號和 6,066,325 號中討論的可吸收之生物可相容的分子交聯凝膠和水凝膠，以引用方式納入本文中。藉著在這些專利中描述之技術製造的材料，可以 FLOSEAL 之商標購自 Baxter Healthcare Corporation，為帶有凝血酶溶液之混合物的套組，用來作為止血劑。或者，亦可使用任何可水合的交聯聚合物作為本發明中形成水凝膠之組份。例如可使用藻酸鹽、瓊脂糖、明膠(例如 SURGIFOAM™ 粉劑)或其他合成的、以碳水化合物或蛋白質為基礎的可水合交聯聚合物。有用的形成水凝膠之組份的主要特徵為生物相容性、快速吸收和液體的保留。因此，雖然在本發明中可使用聚丙烯醯胺作為形成水凝膠之組份，但因其在許多內部應用上不良的生物相容性而較不受歡迎。通常，用來作為形成水凝膠之組份的可水合交聯聚合物具有大約 70 到大約 300 微米之顆粒大小，以及大約 6.8 到大約 9.5 的 pH 值。形成水凝膠之組份可對第一和第二個可交聯之組份提供機械穩定性，特別是當密封膠基質受到力、壓力或稀釋時。

在某些具體事實中，在第一和第二個可交聯之組份與

形成水凝膠的組份之間的重量比，是在以重量計從大約 28% 到大約 42% 的範圍內。在某些具體事實中，混合的第一和第二個可交聯之組份組成物可具有 50:50% 的固定重量比 (例如 CoSeal™ 粉劑)，而混合的第一和第二個可交聯之組份組成物對形成水凝膠之組份的重量比 (例如 FloSeal™ 粉劑)，可在從大約 20% 到大約 30% 的範圍內。可以凝膠強度 / 黏著試驗為基礎，來選擇混合的第一和第二個可交聯之組份組成物對形成水凝膠之組份的重量比。形成水凝膠之組份可作為吸收劑，為第一和第二個可交聯之組份提供半-乾的表面，以便聚合。本發明之具體事實包括乾密封膠基質組成物套組，其含有根據這些比例的可交聯組份和形成水凝膠之組份。

根據某些具體事實，"生物可相容的"一詞意指符合在國際標準組織 (International Organization for Standardization) (NAMSA, Northwood, Ohio) 頒布之標準 #ISO10993-1 中之標準的材料。根據一些具體事實，"可吸收的"一詞意指當將其直接放在患者身體中的目標位置內 (且未在植入裝置，如乳房植入物內受到保護) 時，在不超過一年的時間內，通常是從 1 到 120 天，會降解或溶解的組成物。測量吸收和降解的草案是已知的。根據一些具體事實，"分子交聯的"一詞意指包含聚合物分子 (即個別的鏈) 的材料，其藉著由元素、基團或化合物組成的橋附接，其中該聚合物分子的主鏈原子藉著初級化學鍵結連接。可以各種方式影響交聯，將在下文中更詳細地描述。

根據一些具體事實，“水凝膠”一詞包括含有單一相含水膠體的組成物，其中生物或非-生物聚合物，如同在下文中更詳細定義的，會吸收水或含水緩衝溶液。水凝膠可包括多個子網(sub-network)，其中每個子網都是分子交聯的水凝膠，視水合程度而定，具有在上文陳述之範圍內的尺寸。通常，水凝膠會有少許或沒有自由水，即不能藉著簡單過濾從水凝膠中移除的水。

可將”膨脹百分比”定義為濕重減去乾重，除以乾重再乘以 100，其中在從材料外面儘可能完全移除濕潤劑，例如藉著過濾之後測量濕重，並在暴露在升高的溫度下，持續一段足以蒸發濕潤劑的時間，例如在 120°C 下 2 小時之後測量乾重。

可將”平衡膨脹”定義為在可水合之交聯聚合物材料已經浸在濕潤劑中，持續一段足以使水含量成為恆定的時間，典型地為 18 至 24 小時之後，在平衡下的膨脹百分比。

“目標位置”典型地是欲遞送密封膠基質組成物的地方，經常是組織裂縫或缺陷。通常，目標位置是感興趣的組織位置，但在某些情況下，可將密封膠基質組成物投與或分散在接近感興趣位置的地方，例如，當材料就地膨脹時，便會覆蓋感興趣的位置。

在本發明的至少一些具體事實中，用來作為形成水凝膠之組份的可水合交聯聚合物，可由生物和非-生物聚合物形成。適當的生物聚合物包括蛋白質，如明膠、可溶性膠原蛋白、白蛋白、血紅素、酪蛋白、血纖維蛋白原、血纖

維蛋白、纖維網蛋白、彈性蛋白、角質素、昆布胺酸，及其衍生物和組合。可溶性非-纖絲膠原蛋白同樣是適合的。在下文中陳述代表性的明膠調配物。其他適當的生物聚合物包括多醣，如葡萄糖胺聚合醣(例如玻尿酸和硫酸軟骨素)、澱粉衍生物、木聚糖、纖維素衍生物、半纖維素衍生物、瓊脂糖、藻酸鹽、脫乙醯殼多糖，及其衍生物和組合。可選擇適當的非-生物聚合物，以便可藉著兩種機制中的任一種降解，即(1)聚合主鏈的瓦解，或(2)起因於水溶性的側鏈降解。代表性的非生物聚合物包含合成的，如聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚乙烯樹脂、聚交酯-乙交酯、聚己內酯、聚氧乙烯及其衍生物和組合。

用來作為形成水凝膠之組份的可水合交聯聚合物分子，可藉任何適合形成含水水凝膠的方式交聯。例如，這些聚合分子可使用共價附接二或多個聚合物分子鏈的二-或多-官能交聯劑交聯。代表性的雙官能交聯劑包括醛、環氧化物、琥珀醯亞胺、碳化二醯亞胺、順丁烯二醯亞胺、疊氮、碳酸酯、異氰酸酯、乙烯砜、醇、胺、亞胺酸酯、酐、鹵化物、矽烷、重氮乙酸鹽、吖丙啶，以及類似物。或者，可藉著使用氧化劑和其他製劑，如高碘酸鹽，來完成交聯，其激活聚合物上的側鏈或部分，使其得以與其他側鏈或部分反應，形成交聯鍵結。額外的交聯方法包括將聚合物暴露在輻射下，如 γ 輻射，激活側聚合物以允許交聯反應。脫水加熱交聯法也是適合的。可藉著將其維持在升高的溫度下，典型地是 120°C ，持續至少 8 小時，完成明膠的脫

水加熱交聯。可藉著升高維持溫度，延長保溫時間或兩者之組合，出現降低平衡的膨脹百分比，而增加交聯的程度。在降低的壓力下操作可加速交聯反應。在下文中描述交聯明膠分子的較佳方法。

水凝膠可含有增塑劑，以增加水凝膠的延展性、彈性和降解速率。增塑劑可以是醇，如聚乙二醇、山梨糖醇或甘油。通常，增塑劑將是具有範圍從大約 200 到 1000D 之分子量，或具有大約 400D 之分子量的聚乙二醇。增塑劑可以佔聚合物組成物重量的從大約 0.1% 到大約 30%，較佳的是從 1% 到 5%，出現在水凝膠中。增塑劑對於使用具有高固體含量的水凝膠是特別有利的，典型地是佔組成物(無增塑劑)重量的 10% 以上。

產生分子交聯之明膠的代表性方法如下。獲得明膠，並將其放在含水緩衝溶液中，形成非-交聯凝膠，典型地具有從大約 1 重量% 到大約 70 重量% 的固體含量，或從大約 3 重量% 到大約 10 重量%。使明膠交聯，典型地藉著與戊二醛(例如以重量計 0.01% 至 0.05%，在含水緩衝溶液中，在 0°C 至 15°C 下過夜)、高碘酸鈉(例如 0.05M，維持在 0°C 至 8°C 下 48 小時)或 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二醯亞胺("EDC") (例如以重量計 0.5% 至 1.5%，在室溫下過夜)接觸，或藉著暴露在大約 0.3 到 3 百萬雷得的 γ 或電子束輻射下。或者，以按重量計大約 1% 到大約 70%，或大約 3% 到大約 10%，將明膠顆粒懸浮於醇中，如甲醇或乙醇，並藉著與交聯劑，典型地是戊二醛接觸(例如以重量計 0.01%

到 0.1%，在室溫下過夜)來交聯。在醛的案例中，典型地將 pH 值維持在大約 6 到大約 11，或從大約 7 到大約 10 下。當利用戊二醛交聯時，經由席夫(Schiff)鹼形成交聯，可藉著後續的還原作用使其穩定，例如藉著以硼氫化鈉處理。在交聯之後，可以水沖洗所得的顆粒，並可視需要以醇漂洗，脫水並以想要的水合程度，再懸浮於具有想要緩衝溶液和 pH 值的含水介質中。然後可將所得的水凝膠裝在本發明的塗佈器中，如同在後文中更詳細描述的。或者，亦可在交聯之前或之後，以機械方式將水凝膠打破，亦如同在後文中更詳細描述的。

產生具有平衡膨脹百分比在從大約 400% 到大約 1300%，或從大約 600% 到大約 950% 之範圍內的分子交聯明膠組成物的代表性方法如下。獲得明膠，並將其放在含水緩衝溶液(典型地在大約 6 到大約 17 之 pH 值，或在大約 7 到大約 10 之間的 pH 值)中，在溶液中含有交聯劑(經常為戊二醛，典型地以按重量計 0.01% 到 0.1% 之濃度)，形成凝膠，典型地具有從 1 重量% 到 70 重量% 的固體含量，經常是從 3 重量% 到 10 重量%。將凝膠完全混合，並保持在 0°C 至 15°C 下過夜，發生交聯。然後以去離子水漂洗三次，以醇漂洗兩次(較佳的是甲醇、乙醇或異丙醇)，並允許在室溫下脫水。可視需要以硼氫化鈉處理凝膠，進一步使交聯更穩定。在某些情況下，形成水凝膠之組份可包含具有例如大量甘胺酸殘基(例如以每三個殘基中有一個的排列)、脯胺酸和 4-羥基脯胺酸殘基的明膠。在圖 5 中出示

代表性的明膠次單元。明膠之具體事實包括具有下列胺基酸組合的分子：甘胺酸 21%、脯胺酸 12%、羥基脯胺酸 12%、穀胺酸 10%、丙胺酸 9%、精胺酸 8%、天冬胺酸 6%、離胺酸 4%、絲胺酸 4%、亮胺酸 3%、纈胺酸 2%、苯丙胺酸 2%、蘇胺酸 2%、異亮胺酸 1%、羥基離胺酸 1%、甲硫胺酸和組胺酸<1%，以及酪胺酸<0.5%。圖 6 解釋在密封膠組成物中用來作為形成水凝膠之組份的破碎交聯聚合凝膠具體事實，在膨脹百分比和固體百分比之間的關連。

在用來作為形成水凝膠的組份之前，最好先以機械方式分批將分子交聯水凝膠打破。該機械破裂步驟的主要目的是創造多個水凝膠之次單元，它所具有的尺寸，提升了充滿和填塞欲將其遞送之空間的能力。沒有機械破裂的話，分子交聯水凝膠在配合及充滿欲治療之不規則形狀的目標位置時會有困難。藉著將水凝膠打破成較小的次單元，可更有效地充滿這類空間，同時保留交聯水凝膠的機械完整性和持久性。

可在其機械破裂之前或之後，完成水凝膠之聚合物鏈的分子交聯。可以機械方式分批打破水凝膠，如混合，只要使水凝膠組成物破裂成具有上文陳述之 0.01 毫米到 5.0 毫米範圍之大小的次單元即可。其他分批的機械破裂加工包括以幫浦抽吸通過均質機，或混合或通過壓擠、拉長或剪切水凝膠的幫浦，至其超過水凝膠之斷裂屈服應力的程度。在某些情況下，聚合組成物的擠壓，導致水凝膠從實質上連續的網，即跨越原始水凝膠團之尺寸的網，轉變為

具有上述範圍之尺寸的子網或次單元的集合。

在目前較佳的具體事實中，可以一開始就製備可水合之交聯聚合物(例如藉著噴霧乾燥)，及/或在交聯之前，通常是在水合形成水凝膠之前，以機械方式打破。可以細分好的或粉末狀的乾燥固體之形式，提供可水合之交聯聚合物，可藉著進一步細分將其打破，提供具有經常受限於一狹小範圍內之想要尺寸的顆粒。亦可進行更多的尺寸選擇和修飾步驟，如篩分、旋風分類等等。關於在後文中描述的代表性明膠材料，脫水顆粒的大小較佳的是在從大約 0.01 毫米到大約 1.5 毫米的範圍內，更佳的是從大約 0.05 毫米到大約 1.0 毫米。代表性的顆粒尺寸分布將會有超過佔顆粒重量約 95%的顆粒是在從大約 0.05 毫米到大約 0.7 毫米的範圍內。細分聚合起始材料的方法包括均質化作用、研磨、凝聚、粉碎、噴射粉碎，以及類似者。亦可藉著噴霧乾燥形成粉末狀的聚合起始材料。可進一步控制顆粒尺寸分布，並藉著傳統技術精製，如篩分、聚集，進一步研磨，以及類似者。

然後可將乾粉狀的固體懸浮於含水緩衝溶液中，如同在本文其他地方描述的，並進行交聯。在其他情況下，可將可水合的交聯聚合物懸浮於含水緩衝溶液中，交聯然後脫水。然後可打破已經交聯、脫水的聚合物，隨後將打破的材料再懸浮於含水緩衝溶液中。在所有的場合中，所得的材料都包括具有個別子網的交聯水凝膠，其具有上述的尺寸。

用來作為形成水凝膠之組份的可水合交聯聚合物，在機械破裂之後，典型地是可吸收的，即它們在患者體內，在開始使用之後不超過一年的期間，經常是從 1 到 120 天，較佳的是從 1 到 90 天，而更佳的是從 2 至 30 天內，會經生物降解。測量吸收所需之時間長度的技術為已知的。

III. 一組密封膠基質組成物之具體事實的製備和使用： 多孔基質與可水合交聯聚合物的組合

根據本發明之組成物包括第一個可交聯之組份，與第二個可交聯之組份組合，它們能夠交聯形成具有間隙的多孔基質，再將其與可水合之交聯聚合物組合，後者能夠被水合而形成水凝膠，充滿至少一些間隙。應瞭解本發明之組成物可用於各種生物醫學應用上，包括上文提到改變(1)第一和第二個組份(即多孔基質)；和(2)可水合之交聯聚合物時，所討論的每個應用。例如，這類組成物可作為機械密封膠，藉著對血液形成快速的物理障壁而中止或抑制出血。因此，本發明的某些具體事實可提供沒有直接”止血”作用(例如對凝固級聯的生化影響；涉及凝固引發劑)的結果。

形成水凝膠之組份可作為吸收劑(例如對血液)。藉著吸收血液，形成水凝膠之組份可確保在處理位置維持較高濃度的第一和第二個可交聯之組份，並可確保替第一和第二個可交聯之組份提供半-乾的表面，讓彼此交聯，並與周圍組織交聯。在某些具體事實中，第一和第二個組份可在形成水凝膠之組份吸收血液的同時進行交聯。該吸收和交

聯可發生在大約數秒內，而所得的密封膠基質障壁可在 30 分鐘至 1 小時達到充分的強度。

通常，密封膠基質組成物是”乾的”，雖然可能存有極少的水含量，例如在形成水凝膠之組份中。在某些情況下，可水合之交聯聚合物在施用之前可能有部分預-水合，雖然這可能需要比生理 pH 值更高的 pH 值，或是在避免第一和第二個組份在施用於目標位置之前就交聯的其他條件下。密封膠基質組成物通常是粉劑或融合-塊狀物之形式。

用來製備密封膠基質組成物的第一個組份和第二個組份之濃度，可視許多因素而改變，包括所使用之特殊可交聯組份的類型和分子量，以及想要的最終用途。在某些具體事實中，第一和第二個組份對形成水凝膠之組份的重量比，是在以重量計從大約 28 到大約 42% 的範圍內。在某些具體事實中，第一和第二個聚合物的顆粒大小，可在從大約 50 到大約 90 微米的範圍內。在某些具體事實中，可水合之交聯聚合物的顆粒大小，是在從大約 250 到大約 400 微米的範圍內。

在某些具體事實中，可以乾燥顆粒或粉劑形式提供第一和第二個組份。以此形式可將第一和第二個組份組合在一起，並可進一步與也是乾燥顆粒或粉劑形式的形成水凝膠之組份組合。可藉著任何機械混合法，如研磨葉片混合，完成組份的混合。然後可將所得的乾粉密封膠基質組成物包裝在各種容器中，例如紙板盒、信封、廣口瓶以及類似物。可在無菌的條件下進行混合和填裝，或可在包裝之後

再將密封膠基質組成物滅菌，例如藉著 γ 輻射。然後本發明之乾粉具體事實便隨時可用。第一和第二個可交聯之聚合物會在生理學條件(例如血液之 pH 值)下反應而交聯，所以可將組成物的三個組份密封膠基質組成物，以乾燥形式直接施用在想要的地方，密封組織缺陷，只要出現足夠的水合體液即可。因此，可將粉末狀的密封膠基質組成物倒在組織缺陷的目標位置上及其中，並保持在適當地方(例如以紗布墊或手術手套)，直到密封膠基質障壁形成為止。這在創傷場合(例如在急診室或戰場上)是特別有用和方便的，在那裡想要可用於各種組織缺陷尺寸之隨時可用的產品。

在其他的具體事實中，可將第一和第二個組份與形成水凝膠之組份固定在支撐物或襯裡上，形成”密封膠基質墊”。在這些具體事實中，提供支撐物，如膠原蛋白海綿，然後將密封膠基質組成物固定在支撐物上，以供使用。因為密封膠基質組成物容易與組織、有機材料和合成材料結合，故這些具體事實在可用來施用密封膠基質組成物之更容易操作的支撐物方面是有利的。因為產生有效密封膠基質障壁需要相對較少量之密封膠基質組成物的事實，故可在支撐物上固定相對較薄層的密封膠基質組成物。例如，在下述的實例中，僅在表面固定大約 0.5-1.0 克的密封膠基質組成物，產生 3 公分 x3 公分的墊子，便具有極佳的止血特性。如同熟諳手術技術者所熟知的，想要有適合預期之組織缺陷大小，並與粉劑相比較有改善之操作特徵的理

想具體事實。像乾粉具體事實一樣，密封膠基質組成物的密封膠基質墊具體事實可直接施用在組織缺陷上，不需進一步準備，藉著將墊子的密封膠基質組成物面壓在組織缺陷上，直到可交聯組份已經交聯為止。

本發明之密封膠基質墊具體事實的支撐物，可以是任何生物可相容的材料。雖然在本文中詳細描述了膠原蛋白支撐物，但亦可使用其他材料的支撐物。例如，可使用生物可相容之其他蛋白質或多醣的支撐物材料。這些支撐物材料在活體內可以與密封膠基質障壁大約相同的速率降解，或可以與密封膠基質障壁不同的速率降解。膠原蛋白海綿及其製備，為手術技術中已熟知的，並在下文中充分說明膠原蛋白的製備和操作。同樣的，可使用從血纖維蛋白製備的海綿。亦可使用以碳水化合物為基礎的材料，如纖維素(供外部施用)或脫乙醯殼多糖。此外，亦可使用生物可相容或生物可降解的合成聚合物。熟諳手術技術者將承認在本發明之密封膠基質墊具體事實中，可使用海綿以外的形式作為支撐物。例如，可使用薄片或薄膜的膠原蛋白或其他材料。此外，支撐物亦可採用任何有用的形狀，如圓錐形、半球形、桿狀、楔形，以及類似物，以便提供更密切近似組織缺陷形狀的墊子。例如，使用圓錐形膠原蛋白海綿作為支撐物的密封膠基質墊，可用來治療槍傷。

典型地，這類支撐物係作為結構或機械組份。支撐物可具有某種程度的多孔性，容許血液或其他液體滲入支撐物內，並增加與組成物的接觸。這類構造可具有大約 1.3X

到大約 1.5X 的膨脹因數，並因此對手術應用而言是理想的。例如，海綿-支撐的組成物可用在神經外科，密封硬膜，在這裡過度的膨脹可能給予腦不想要的壓力。一般而言，支撐物應該是有彈性的，足以配合典型的組織缺陷，並應該在手術上具有良好操作的特性。

可藉著各種方法將密封膠基質組成物固定在支撐物上。在下述的某些具體事實中，稍微加熱便足以固定含有四-臂 PEG 第一和第二個組份，以及交聯明膠形成水凝膠之組份的粉末狀密封膠基質組成物。在這些具體事實中，可將粉末狀的密封膠基質組成物放在膠原蛋白海綿上，加熱至 60-70°C 大約 1-2 分鐘。在加熱時乾粉基質稍微融化，而使其固定在膠原蛋白海綿的表面上。或者，可使用黏合劑，或其他藥學技術領域中已知的賦形劑，將密封膠基質組成物固定在支撐物上。通常，用來將密封膠基質組成物固定在支撐物上的技術，將視密封膠基質組成物的第一和第二個組份，和形成水凝膠之組份而定。用來將密封膠基質組成物固定在支撐物上的方法，不應可察覺地降低第一和第二個組份在接觸生理學條件時進行交聯的能力，或形成水凝膠之組份吸收生物液體的能力。

在其他的具體事實中，密封膠基質組成物可形成薄片或薄膜，而沒有支撐物。可使用上述在密封膠基質墊之具體事實中，將密封膠基質組成物固定在支撐物上的方法，形成這類的密封膠基質組成物。

IV. 在密封膠基質組成物中添加額外的組份

在本發明額外的具體事實中，可在本發明之密封膠基質組成物中，加入第一和第二個可交聯之組份和形成水凝膠之組份以外的組份。通常，可以乾粉形式，將這些額外的組份與第一和第二個和形成水凝膠之組份混合。額外的組份可增加更多的機械強度，或另行改善本發明之密封膠基質組成物的性能，以供特殊應用。例如，因為它是不透明的，且比非纖絲膠原蛋白更不黏，故在生物黏膠組成物中有時較不喜歡使用纖絲膠原蛋白。然而，如同在美國專利第 5,614,587 號中揭示的，可能較喜歡將纖絲膠原蛋白或非纖絲和纖絲膠原蛋白的混合物用在打算在活體內長期持續的黏膠組成物中。可以類似上述關於膠原蛋白的方式，將各種脫乙醯及/或脫硫酸鹽的葡萄糖胺聚合醣衍生物併入組成物中。

當本發明之第一和第二個組份在生理學條件下反應而交聯時，可將天然存在的蛋白質，如膠原蛋白，以及各種天然存在之多醣的衍生物，如葡萄糖胺聚合醣併入密封膠基質障壁中。此時，這些其他的組份亦含有官能基，其會與在合成聚合物上的官能基反應，在第一和第二個組份在目標位置進行交聯的期間，它們的出現將導致交聯之合成聚合物-天然存在之聚合物基質的形成。特定而言，當天然存在之聚合物(蛋白質或多醣)亦含有親核基團，如一級胺基基團時，在第二個可交聯之組份上的親電子基團會與在這些組份上的一級胺基基團，以及在第一個可交聯之組份上的親核基團交聯，使這些其他的組份變成密封膠基質障

壁的一部分。

通常，藉著脫乙醯作用、脫硫酸鹽作用或兩者，以化學方式衍生葡萄糖胺聚合醣，以便使其含有可用以與在第二個可交聯之組份上的親電子基團反應的一級胺基基團。可根據前述方法的任一或兩者衍生之葡萄糖胺聚合醣，包括下列的：玻尿酸、硫酸軟骨素 A、硫酸軟骨素 B(硫酸皮膚素)、硫酸軟骨素 C、幾丁質(可被衍生成脫乙醯殼多糖)、硫酸角質素、硫酸角質和肝素。在普通指派、許可的美國專利第 5,510,418 號中，更詳細地描述了藉著脫乙醯作用及/或脫硫酸鹽作用衍生葡萄糖胺聚合醣，以及所得之葡萄糖胺聚合醣衍生物與合成親水性聚合物的共價結合，將其內容以引用方式納入本文中。

同樣的，在第二個可交聯之組份上的親電子基團可與在某些天然存在之蛋白質的離胺酸殘基上的一級胺基基團或在半胱胺酸殘基上的硫醇基團反應。富含離胺酸的蛋白質，如膠原蛋白及其衍生物，對在合成聚合物上的親電子基團是特別有反應性的。當在本文中使用時，“膠原蛋白”一詞企圖包括任何類型、來自任何來源的膠原蛋白，包括但不限於從組織中萃取或以重組方式產生的膠原蛋白、膠原蛋白類似物、膠原蛋白衍生物、經修飾之膠原蛋白和變性的膠原蛋白，如明膠。在 Rhee 等人於 1992 年 11 月 10 日發證之普通指派的美國專利第 5,162,430 號中詳細描述了膠原蛋白與合成親水性聚合物的共價結合。

通常，在本發明之組成物中可使用得自任何來源的膠

原蛋白，例如可從人類或其他哺乳動物來源，如牛或豬真皮和人類胎盤中萃取並純化膠原蛋白，或可以重組方式或另行產生。在技術領域中已熟知從牛皮製備在溶液中之經過純化，實質上不含抗原的膠原蛋白。Palefsky 等人於 1995 年 6 月 27 日發證之美國專利第 5,428,022 號，揭示從人類胎盤中萃取及純化膠原蛋白的方法。美國專利第 5,667,839 號揭示了在基因轉殖之動物，包括基因轉殖乳牛的乳汁中，產生重組人類膠原蛋白的方法。當在本文中使用”膠原蛋白”或”膠原蛋白材料”一詞時，意指所有形式的膠原蛋白，包括已經經過加工或另行修飾的那些。

在本發明之組成物中，可使用任何類型的膠原蛋白，包括但不限於第 I、II、III、IV 型，或其任何組合，雖然第 I 型通常是較佳的。可使用含有無端肽(atelopeptide)或端肽(telopeptide)的膠原蛋白；然而，當使用得自異種基因來源的膠原蛋白，如牛膠原蛋白時，通常最好是無端肽膠原蛋白，因為與含端肽之膠原蛋白相比較，它具有降低的免疫原性。

可在本發明之組成物中，使用之前未曾藉著像加熱、輻射或化學交聯劑之類方法交聯的膠原蛋白，也可以使用之前已經交聯的膠原蛋白。未-交聯的無端肽纖絲膠原蛋白，可分別以商標 Zyderm® I 膠原蛋白和 Zyderm® II 膠原蛋白，以 35 毫克/毫升和 65 毫克/毫升的膠原蛋白濃度，購自 Collagen Corporation(Palo Alto, Calif.)。戊二醛交聯之無端肽纖絲膠原蛋白，可以商標 Zyplast® 膠原蛋白，以

35 毫克/毫升的膠原蛋白濃度，購自 Collagen Corporation。用於本發明中的膠原蛋白，通常是脫水的冷凍乾燥粉劑形式。

因其黏稠性，將非纖絲膠原蛋白典型地用在打算作為生物黏膠的本發明之組成物中。”非纖絲膠原蛋白”一詞包括任何經修飾或未經修飾的膠原蛋白材料，其在 pH7 下實質上是非纖絲的形式，藉著該膠原蛋白之含水懸浮液的光學透明度來表示。

在本發明之組成物中，可使用業已是非纖絲形式的膠原蛋白。當在本文中使用”非纖絲的膠原蛋白”一詞時，企圖包括在天然形式中為非纖絲的膠原蛋白類型，以及經過化學修飾使其在或大約中性之 pH 值下為非纖絲形式的膠原蛋白。在天然形式中為非纖絲(或微纖絲)的膠原蛋白類型，包括第 IV、VI 和 VII 型。

在中性 pH 值下為非纖絲形式的經過化學修飾之膠原蛋白，包括琥珀醯化之膠原蛋白和甲基化之膠原蛋白，兩者均可根據在 Miyata 等人於 1979 年 8 月 14 日發證之美國專利第 4,164,559 號中描述的方法來製備，將其全部以引用方式納入本文中。因其固有的黏性，通常在生物黏膠組成物中使用甲基化的膠原蛋白，如同在美國專利第 5,614,587 號中揭示的。

用在本發明之密封膠基質組成物中的膠原蛋白，可從纖絲形式開始，然後藉著添加一或多個纖維拆解劑，使其變成非纖絲的。纖維拆解劑典型地是以足以如上述使膠原

蛋白在 pH7 下變成實質上非纖絲的量存在。在本發明中使用的纖維拆解劑包括，但不限於各種生物可相容的醇、胺基酸、無機鹽和碳水化合物，其中特佳的是生物可相容的醇。較佳的生物可相容之醇，包括甘油和丙二醇。在某些情況下，非-生物可相容的醇，如乙醇、甲醇和異丙醇，可能不想要用在本發明的第一和第二個聚合物中，因為它們或許對接受其之患者的身體有不利的影響。胺基酸的實例包括精胺酸。無機鹽的實例包括氯化鈉和氯化鉀。雖然碳水化合物，如各種糖類，包括蔗糖，可用以實行本發明，但它們不像其他類型的纖維拆解劑那麼好，因為它們在活體內可能有細胞毒性效應。

關於在組織黏著上的用途，除了密封之外，可能也希望將蛋白質，如白蛋白、血纖維蛋白或血纖維蛋白原併入密封膠基質組成物內，以促進細胞黏著。此外，水膠體，如羧甲基纖維素的導入，亦可提高組織黏著及/或膨脹性。

本發明之密封膠基質組成物亦可包括一或多個額外的生物活性劑或化合物。在一具體事實中，可將生物活性劑，如紫杉醇衍生物加至密封膠基質組成物中，防止粘連在組織缺陷位置。在其他具體事實中，可將生物活性劑，如抗生素或抗微生物劑加至密封膠基質中，用在例如創傷-引起的傷口狀況(例如刀或子彈傷口)，病原生物可從那裡進入組織缺陷位置或傷口內。在其他具體事實中，可將生物活性劑，如生長因子，從組成物中遞送至局部組織位置，以便促進傷口癒合和再生。在更進一步的具體事實中，可加

入血液凝結劑，如凝血酶，藉著激活凝固級聯進一步改良密封和組織再生。代表性的生物活性組份包括，但不限於蛋白質、碳水化合物、核酸，以及無機和有機生物活性分子，如酵素、抗生素、抗腫瘤劑、抑菌劑、防粘連形成劑(如紫杉醇衍生物)、殺菌劑、抗病毒劑、止血劑、局部麻醉劑、消炎藥、激素、抗血管生成劑、抗體、神經遞質、精神藥物、影響生殖器官的藥物，以及寡核苷酸，如反義寡核苷酸。當在本文中使用”生物活性劑”或”活性劑”一詞時，包括在活體內發揮生物作用的有機或無機分子。活性劑之實例包括，但不限於酵素、受體拮抗劑或激動劑、激素、生長因子、自體骨髓、抗生素、防粘連形成劑、抗微生物劑、其他藥學製劑和抗體。”活性劑”一詞亦企圖包括二或多個如上文定義之活性劑的組合或混合物。

這類生物活性組份，典型地是以相對上較低的濃度存在，典型地低於組成物的 10 重量%，經常低於 5 重量%，且通常低於 1 重量%。可將二或多個這類的活性劑混合成單一的組成物，及/或可使用二或多個組成物遞送不同的活性組份，該組份可在遞送位置產生交互作用。代表性的止血劑包括凝血酶、血纖維蛋白原和凝固因子。可以例如從每毫升水凝膠大約 50 到大約 10,000 單位凝血酶，或從每毫升水凝膠大約 100 到大約 1000 單位凝血酶的濃度範圍，添加像凝血酶之類的止血劑。

亦可製備含有各種顯影劑，如硫酸碘或鋇，或氯的交聯之第一和第二個聚合物組成物，以便在投藥之後，分別

經由 X-光或 ^{19}F -MRI 幫助組成物的顯像。

用在本發明之組成物中的較佳活性劑，包括生長因子，如轉化生長因子(TGFs)、纖維母細胞生長因子(FGFs)、血小板衍生之生長因子(PDGFs)、上皮生長因子(EGFs)、結締組織激活肽(CTAPs)、成骨因子，以及這類生長因子的生物活性類似物、片段和衍生物。特佳的是轉化生長因子(TGF)超基因家族的成員，其為多功能的調節蛋白質。TGF超基因家族的成員包括 β 轉化生長因子(例如 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3)；骨形態發生蛋白質(例如 BMP-1、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7、BMP-8、BMP-9)；肝素-結合生長因子(例如纖維母細胞生長因子(FGF)、上皮生長因子(EGF)、血小板-衍生之生長因子(PDGF)、類胰島素生長因子(IGF))；抑制素(例如抑制素 A、抑制素 B)；生長分化因子(例如 GDF-1)；以及促進素(activin)(例如促進素 A、促進素 B、促進素 AB)。

可從天然或自然來源分離生長因子，如從哺乳動物細胞中，或可以合成方式製備，如藉著重組 DNA 技術或藉著各種化學加工。此外，亦可使用這些因子的類似物、片段或衍生物，只要它們表現出該天然分子的至少一部分生物活性即可。例如，可藉著以指定位置之突變生成作用或其他遺傳工程技術改變之基因的表現，來製備類似物。

可藉著混合，將生物活性劑併入密封膠基質組成物內。在一具體事實中，可以脫水或冷凍乾燥之形式，將活性劑混合到粉末狀之密封膠基質組成物內。在另一具體事

實中，可將該混合物固定在如上文對密封膠基質組成物描述的固體支撑物，如膠原蛋白上。在其他的具體事實中，可按照上述，藉著使這些劑與在第一或第二個組份之合成聚合物上的官能基結合，將其併入密封膠基質組成物內。在 Rhee 等人於 1992 年 11 月 10 日發證的普通指派之美國專利第 5,162,430 號中，描述了使用具有活性官能基之聚乙二醇，共價結合生物活性劑，如生長因子的製程。這類組成物最好含有可輕易被生物降解的鍵合，例如由於酵素降解的結果，導致將活性劑釋放到目標組織內，它將在那裡發揮其想要之治療效果。

將含有親核基團之生物活性劑併入交聯聚合物組成物內的簡單方法，涉及在以脫水狀態投藥之前，先將該活性劑與第一個組份、第二個組份和形成水凝膠之組份混合。當將密封膠基質組成物施用在組織缺陷上，並與生物液體接觸時，該生物活性劑會與第二個組份反應，並在第一和第二個組份的多孔交聯基質內交聯，因為形成水凝膠之組份吸收了生物液體。該程序結果形成活性劑與密封膠基質障壁之交聯組份聚合物基質部分的共價結合，產生極為有效的持續釋放組成物。

所使用之活性劑的類型和用量，在眾多因素中，將視欲治療之特定位置和情況，以及所選用之活性劑的生物活性和藥物動力學而定。

V. 密封膠基質組成物作為生物黏膠的用途

本發明之密封膠基質組成物通常是有黏性的，並與組

織堅固地接合，因為在第二個可交聯之組份上的親電子基團與在膠原蛋白上的親核基團，在目標位置的組織中反應。本發明的一些多孔基質組成物可具有罕見的高黏性。因此，除了作為止血之障壁基質的用途之外，本發明之密封膠基質組成物亦可用來作為生物黏膠，在生理學條件下接合濕或含水的組織。當在本文中使用時，名詞”生物黏膠”、”生物學黏膠”和”手術黏膠”可交替使用，並包括生物可相容的組成物，能夠在兩個天然組織的表面之間，或在天然組織表面與非-天然組織表面或合成植入物的表面之間，實現暫時或永久的附接。

在實現附接第一個表面與第二個表面的普通方法中，將密封膠基質組成物(例如，以乾粉或薄片之形式)施用在第一個表面上。然後讓第一個表面與第二個表面接觸，最好是馬上，在兩個表面之間進行黏著。第一和第二個表面中至少有一個是天然的組織表面。當在組成物中使用機械穩定的形成水凝膠之組份時，像是在實施例中使用的交聯明膠，所得的多孔基質展現出增加的機械強度，與僅含有第一和第二個可交聯之組份的組成物相反。因此，亦增加了在兩個組織表面之間的黏著強度，因為在組織之間的多孔基質層在生理學機械應力下，較不可能從內部分離。

可用手或使用其他適當的工具，將兩個表面靠在一起，同時讓交聯反應進行至完成。典型地在施用密封膠基質組成物之後的 5 到 60 分鐘內，完成交聯。然而，完成交聯所需的時間將視若干因素而定，包括第一和第二個可

交聯之組份的類型和分子量，而最特別的是兩個組份在目標位置的有效濃度(即濃度越高，交聯的時間就越快)。

在第一和第二個表面中，最好至少有一個是天然的組織表面。當在本文中使用”天然組織”一詞時，包括對欲治療之特定患者的身體是天然的生物組織。當在本文中使用時，”天然組織”一詞包括已經從患者身體的一部分中舉起或移出的生物組織，以供植入相同患者身體的另一部分(如骨骼自體移植、皮瓣自體移植等等)。例如，可使用本發明一些具體事實的組成物，將一片得自患者身體一部分的皮膚黏在身體的另一部分，如在燒傷受害者的案例中。

其他的表面可以是天然的組織表面、非-天然的組織表面或合成移植物的表面。當在本文中使用時，”非-天然組織”一詞包括已經從捐贈者(可能是與接受患者相同的物種或不同的物種)之身體中移出的生物組織，以供移植到接受患者的身體內(例如組織和器官移植)。例如，可使用本發明之交聯聚合物組成物，將異種心臟瓣膜固定在患者的心臟內，並密封心臟瓣膜周圍以防滲漏。

當在本文中使用時，”合成的植入物”一詞包括打算移植到患者體內的任何生物可相容之材料，但不包括上文定義的天然組織和非-天然組織。合成的植入物包括，例如人工血管、心臟瓣膜、人工器官、骨骼置入物(bone prostheses)、可植入之微透鏡(imiplantable lenticules)、血管移植物、支架(stent)及支架/移植物組合等等。

VI. 密封膠基質組成物在防粘連上的用途

本發明之密封膠組成物的其他用途是塗覆組織，以防止在手術或傷害內部組織或器官後形成粘連。在塗覆組織以防止手術後形成粘連的普通方法中，將第一和第二個合成的聚合物與可水合的交聯聚合物混合或預混，然後在第一個合成聚合物上的親核基團與在第二個合成聚合物上的親電子基團之間發生實質的交聯之前，將一層薄薄的反應混合物塗在包括周圍及/或鄰近手術位置的組織上。可藉著擠壓、噴灑、刷塗、噴霧(如上述)粉末狀的組成物，藉著在組織上放置密封膠基質組成物的薄膜或薄片，或藉著任何其他便利的方法，將反應混合物施用在組織位置上。

在手術位置施用反應混合物之後，在關閉手術切口之前，允許就地繼續交聯。一旦交聯達到平衡，與塗覆過之組織接觸的組織便不會黏住塗覆過的組織。在此時可使用傳統方法(縫合等等)關閉手術位置。

通常，組成物在相對上較短的時間(即在混合第一個合成聚合物和第二個合成聚合物之後的 5-15 分鐘)內達到完全交聯，對於用來防止手術粘連是較佳的，因為可在完成手術過程之後，較快關閉手術位置。此外，在該組成物中最好是使用具有相對較高之機械強度的可水合交聯聚合物，如在實施例中使用的交聯明膠，以便增加塗料的機械穩定性。

下列的實施例描述第一個可交聯之組份與第二個可交聯之組份，以及形成水凝膠之組份，形成密封膠基質組成物的產生和特徵，並盡力提供一般技藝人士如何製造共軛

物、組成物和裝置之較佳具體事實的完整揭示內容和說明，但並非企圖限制本發明者看待其發明的範圍。已經盡力確保所使用之數字(例如用量、溫度、分子量等等)的精確性，但仍應考慮一些實驗錯誤和偏差。除非另行指定，否則部分均為按重量計之部分，分子量為重均分子量，溫度按攝氏度計，且壓力是在或接近大氣壓。

VII. 實施例

實施例 1：用於密封膠基質中的第一和第二個組份組成物：交聯之多-胺基 PEG 組成物的製備

製備下列各種二-胺基 PEGs 的母液：將 10 克的聚醚胺 ED-2001(獲自 Texaco Chemical Company, Houston, Tex.)溶解於 9 毫升水中。將 10 克的聚醚胺 ED-4000(亦獲自 Texaco Chemical Company)溶解於 9 毫升水中。將 0.1 克的二-胺基 PEG(3400MW，獲自 Shearwater Polymers, Huntsville, Ala.)溶解於 300 微升的水中。按照在下文表 1 中的陳述，將如上製備的三種二-胺基 PEG 溶液分別與具有三個活性官能基之 SC-PEG(TSC-PEG，5000MW，亦獲自 Shearwater Polymers)的水溶液混合。

表 1

| 交聯聚合物組成物的製備 | |
|-------------|--------------------|
| 二-胺基 PEG | TSC-PEG+含水溶劑 |
| 50 微升 | 0 毫克 + 50 微升水 |
| 50 微升 | 10 毫克 + 50 微升 PBS |
| 50 微升 | 10 毫克 + 100 微升 PBS |

| | |
|--------|--------------------|
| 250 微升 | 50 毫克 + 500 微升 PBS |
|--------|--------------------|

使用注射筒-對-注射筒混合，將二-胺基 PEG 的溶液與 TSC-PEG 混合。從注射筒中擠出每種材料，並容許靜置在 37°C 下 1 小時。材料分別形成凝膠。通常，增加水含量會使凝膠變得較軟；含有最少量含水溶劑(水或 PBS)的凝膠是最堅實的。

實施例 2：用於密封膠基質中的第一和第二個組份組成物：交聯聚(離胺酸)組成物的製備

將在 0.1 毫升磷酸緩衝溶液(0.2M, pH=6.6)中之 10 毫克聚-L-離胺酸氫溴酸鹽(8,000MW, 獲自 Peninsula Laboratories, Belmont, Calif.)，與在 0.1 毫升 PBS 中之 10 毫克具有四個活性官能基之 SE-PEG(10,000MW, 獲自 Shearwater Polymers, Huntsville, Ala.)混合。該組成物幾乎立刻形成軟凝膠。

實施例 3：用於密封膠基質中的第一和第二個組份組成物：pH 值對四-胺基 PEG/四 SE-PEG 調配物之凝膠形成之影響

在陪替氏培養皿中，在 pH6、7 和 8 下製備包括各種濃度之四-胺基 PEG 和四 SE-PEG 的凝膠。在混合四-胺基 PEG 與四 SE-PEG 之後，重複傾斜培養皿；將調配物停止流動的時間視為凝膠化時間。在下文表 2 中出示在室溫下，pH 值對各種四-胺基 PEG/四 SE-PEG 調配物之凝膠化時間

的影響。

表 2

| pH 值對四-胺基 PEG/四 SE-PEG 調配物之凝膠形成的影响 | | | |
|------------------------------------|------------------------|------|----------|
| 四-胺基 PEG 濃度 (毫克/毫升) | 四 SE-PEG 濃度 (毫克/毫升) | pH 值 | 凝膠化時間 |
| 20 | 20 | 6 | >90.0 分鐘 |
| 20 | 20 | 7 | 20.0 分鐘 |
| 20 | 20 | 8 | 1.4 分鐘 |
| 50 | 50 | 6 | 24.0 分鐘 |
| 50 | 50 | 7 | 3.5 分鐘 |
| 50 | 50 | 8 | 10.0 秒 |
| 100 | 100 | 6 | 9.0 分鐘 |
| 100 | 100 | 7 | 47.0 秒 |
| 100 | 100 | 8 | 10.0 秒 |
| 200 | 200 | 6 | 2.0 分鐘 |
| 200 | 200 | 7 | 9.0 秒 |
| 200 | 200 | 8 | 5.0 秒 |

凝膠形成所需的時間，隨著漸增之 pH 值和漸增之四-胺基 PEG 與四 SE-PEG 濃度而降低。

實施例 4：評估形成水凝膠之組份材料，以及交聯的方法，並測量膨脹百分比

容許明膠顆粒在含有交聯劑(例如 0.005 至 0.5 重量% 的戊二醛)的含水緩衝溶液(例如 0.2M 磷酸鈉，pH9.2)中膨

脹。將該反應混合物保持冷藏過夜，然後以去離子水漂洗三次，以乙醇漂洗兩次，並容許在周圍溫度下脫水。在周圍溫度下，以低固體濃度(2-3%)將脫水、交聯的明膠再懸浮於含水緩衝溶液中一段固定時間。緩衝溶液是實際超過平衡膨脹所需的濃度，並出現兩相(水凝膠相和緩衝溶液)。然後藉著在名義上 0.8 微米的截止濾膜(Millipore, Bedford, Mass)上施加真空，過濾含有濕水凝膠的懸浮液。在移除外部的緩衝溶液之後，記錄保留濕水凝膠和濕濾膜的混合重量。然後在大約 120°C 下將水凝膠和膜脫水至少 2 小時，並記錄乾水凝膠殘餘物和乾濾膜的混合重量。亦進行不含水凝膠殘餘物之濕濾膜，以及不含水凝膠之乾濾膜試樣的數個測量，並用來推論濕水凝膠和乾水凝膠的淨重。然後如下計算”膨脹百分比”：

膨脹百分比 = $100 \times [(水凝膠濕重 - 水凝膠乾重) / 水凝膠乾重]$

以至少一式三份來進行膨脹測量，並求特定明膠試樣的平均值。將在測量濕重之前，再懸浮於緩衝溶液中 18 至 24 小時之試樣的膨脹百分比值定義為”平衡膨脹”。

所得的交聯明膠材料，展現出範圍從 400% 到 1300% 的平衡膨脹值。平衡膨脹的程度視交聯的方法和程度而定。

實施例 5：用於密封膠基質中的形成水凝膠之組份：
由使用 EDC 交聯之明膠組成的破碎可水合之交聯聚合產

物

容許在 70°C 下，以 1 至 10% 固體(以重量計)(較佳的是 8%)將明膠(Atlantic Gelatin, General Foods Corp., Woburn, Mass.)溶解於蒸餾水中。然後以 0.2% 至 3.5%(或 0.2% 至 0.3%)加入 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二醯亞胺(EDC)(Sigma, St. Louis, Mo.)。將在攪拌時形成的所得水凝膠留在室溫下 1 小時。使用 Freezone 12 冷凍乾燥系統(Labconco, Mo.)將水凝膠脫水，並使用 Waring Blender 型號 31BC91(VWR, Willard, Ohio)精細地磨碎。然後將脫水的聚合組成物裝入注射筒中，並以緩衝溶液平衡。判定平衡膨脹為至少 1000%。在表 3 中出示結果。

表 3

| 明膠(毫克) | EDC | 膨脹(%) |
|-----------|-----------------|-------|
| 500(8%) | 13.5 毫克(0.25%) | 1080 |
| 500(8%) | 13.5 毫克(0.25%) | 1126 |
| 100(7.4%) | 0.945 毫克(0.35%) | 1620 |
| 100(7.4%) | 9.45 毫克(3.5%) | 1777 |

實施例 6：用於密封膠基質中的形成水凝膠之組份：
由使用 EDC 交聯之明膠和聚(L)穀胺酸組成的破碎可水合
之交聯聚合產物

容許在 70°C 下，以 1 至 10% 固體(w/w)(較佳的是在 6 到 8%)，將明膠(Atlantic Gelatin, General Foods Corp., Woburn, Mass.)溶解於蒸餾水中。然後加入 0 至 10%(w/w)(較

佳的是 2-5% 的聚(L)穀胺酸(PLGA) (Sigma, St. Louis, Mo.) 和 0.2 至 3.5% (或 0.2 至 0.4%) 的 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基) 碳化二醯亞胺(EDC) (Sigma)。將在攪拌時形成的所得水凝膠留在室溫下 1 小時。容許水凝膠在過量的鹽水中膨脹一段固定時間(例如 20 小時)。然後藉著在濾膜 (Millipore, Bedford, Mass.) 上施加真空，過濾水凝膠。判定平衡膨脹為至少 1500%。在表 4 中出示結果。

表 4

| 明膠(毫克) | PLGA(毫克) | EDC | 膨脹(%) |
|-----------|-----------|-----------------|-------|
| 375(6%) | 125(2%) | 13.5 毫克(.25%) | 1510 |
| 375(6%) | 125(2%) | 13.5 毫克(.25%) | 1596 |
| 250(4%) | 250(4%) | 13.5 毫克(.25%) | 2535 |
| 250(4%) | 250(4%) | 13.5 毫克(.25%) | 2591 |
| 250(4%) | 250(4%) | 13.5 毫克(.25%) | 2548 |
| 250(4%) | 250(4%) | 13.5 毫克(.25%) | 2526 |
| 200(3.2%) | 300(4.8%) | 13.5 毫克(.25%) | 2747 |
| 200(3.2%) | 300(4.8%) | 13.5 毫克(.25%) | 2677 |
| 200(3.2%) | 300(4.8%) | 13.5 毫克(.25%) | 2669 |
| 150(2.4%) | 350(5.6%) | 13.5 毫克(.25%) | 3258 |
| 150(2.4%) | 350(5.6%) | 13.5 毫克(.25%) | 3434 |
| 150(2.4%) | 350(5.6%) | 13.5 毫克(.25%) | 3275 |
| 75(5.5%) | 25(1.9%) | 0.945 毫克(0.35%) | 2437 |
| 50(3.7%) | 50(3.7%) | 0.945 毫克(0.35%) | 2616 |

| | | | |
|----------|----------|-----------------|------|
| 25(1.9%) | 75(5.5%) | 0.945 毫克(0.35%) | 5383 |
| 75(5.5%) | 25(1.9%) | 9.45 毫克(3.5%) | 1976 |
| 50(3.7%) | 50(3.7%) | 9.45 毫克(3.5%) | 2925 |
| 25(1.9%) | 75(5.5%) | 9.45 毫克(3.5%) | 4798 |

**實施例 7：用於密封膠基質中的形成水凝膠之組份：
破碎可水合之交聯聚合水凝膠的產生**

在 2°C 到 30°C (最好是 22°C 至 30°C) 的溫度下，在含水氫氧化鈉 (Spectrum Chemical Co., CA) 溶液 (0.1M 至 1.5M 或 0.4 至 1.2M) 中，攪拌牛真皮 (Spears Co. PA) 1 至 18 小時 (或 1 至 4 小時)。然後使用無機酸，如鹽酸、磷酸或硫酸 (Spectrum Chemical Co., CA) 中和真皮淤漿，然後藉著通過篩子過濾，從不溶的真皮中分離經過中和的液相。然後以無熱原的水和醇，如異丙醇 (Spectrum Chemical Co., CA) 沖洗真皮。在三到十二次沖洗之後，將真皮懸浮於無熱原的水中，然後將真皮、水淤漿加熱至 50°C 到 90°C，較佳的是 60°C 到 80°C，藉著熱使真皮凝膠化。在凝膠化循環期間，將真皮、水淤漿的 pH 值調整並控制在 pH3 到 pH11，或 pH7 到 pH9。此外，藉著攪拌及/或均質化，將在淤漿中的不溶真皮打破。可在加熱凝膠化循環之前或之後打破。加熱凝膠化進行 1 至 6 小時。在凝膠化之後，藉著過濾使淤漿澄清。藉著在 15°C 至 40°C，較佳的是 20°C 至 35°C 下風乾，將明膠淤漿脫水。然後藉著磨碎打破乾明膠，其中乾表示水含量低於 20 重量%。

將乾明膠加至冰冷的(5°C 至 15°C)含有 0.0025 重量% 至 0.075 重量% 之戊二醛(Amresco Inc., OH.)，pH 值在 7 到 10 之間的水溶液中。在該溶液中的明膠濃度是在 1 重量% 到 10 重量% 之間。戊二醛在 1 至 18 小時的期間內，交聯明膠顆粒，隨後藉著過濾或沉降，將明膠與液相分離。然後將明膠顆粒加至含有 0.00833 重量% 到 0.0667 重量% 之硼氫化鈉(Spectrum Chemical Co., CA)的水溶液中，再度將明膠濃度維持在 1 重量% 到 10 重量% 之間，並使 pH 值在 7 到 12 之間，或在 7 到 9 之間。在 1 至 6 小時之後，藉著過濾或沉降，將交聯的明膠與液相分離，然後可將明膠再懸浮於無熱原的水中，使明膠濃度維持在 1 重量% 到 10 重量% 之間，移除殘餘的交聯和還原劑，接著藉著過濾或沉降與液相分離。最後在濾網或篩子上收集交聯的明膠，並以無熱原的水對明膠進行最後的漂洗。將濕的交聯明膠放在 15°C 至 40°C 的乾燥室內。從乾燥室中移出乾的交聯明膠(即含有低於 20 重量% 之水含量的交聯明膠)，然後使用機械研磨機磨碎，產生具有從 0.020 毫米到 2.000 毫米之典型顆粒尺寸分布的粉劑。

實施例 8：快速作用的乾止血密封膠粉劑

藉著混合第一個可交聯之組份、第二個可交聯之組份和形成水凝膠之組份，製備快速作用的乾止血密封膠粉劑。第一個可交聯之聚合物(PEG-A)是 PEG-琥珀醯亞胺基粉劑，第二個可交聯之聚合物(PEG-B)是 PEG-硫醇粉劑，

而形成水凝膠之組份是交聯的明膠粉劑。

實施例 9：快速作用的乾密封膠墊

藉著混合第一個可交聯之組份、第二個可交聯之組份和形成水凝膠之組份，製備快速作用的乾密封膠墊。將所得的組成物，粉末狀的密封膠基質組成物，放在冷凍乾燥的膠原蛋白海綿上，並加熱至 60-70°C 大約 1-2 分鐘。在此熱度下乾粉基質稍微融化，使其固定在膠原蛋白海綿的表面上，藉此形成密封膠基質墊。或者，可使用黏合劑或在藥學技術領域中已知的其他賦形劑，將密封膠基質組成物固定在支撑物上。通常，用以將密封膠基質組成物固定在支撑物上的技術，可視密封膠基質組成物的第一和第二個組份，以及形成水凝膠之組份而定。本發明之密封膠基質墊的具體事實，提供藉此經由海綿或其他適當的支撑物工具，操作並遞送密封膠基質組成物至手術位置的便利格式。

實施例 10：治療脾臟動脈穿孔的密封膠粉劑

圖 7A-E 根據本發明之具體事實，解釋密封膠基質組成物在治療脾臟動脈穿孔上的應用。將豬以肝素抗凝至大約 3X 基準線。如在圖 7A 中敘述的，利用 18 號針頭 700，以手術方式引起豬的脾臟動脈穿孔。在穿孔之後，從動脈 710 觀察到過量的出血 705。如在圖 7B 和 7C 中所示，經由注射筒 730 將大約 700 毫克的密封膠粉劑基質組成物 720

施用在穿孔處，並用戴了手套的手指 740 輕輕地壓住或放在該位置 2 分鐘。觀察到密封膠粉劑形成凝結塊 750，適當地阻止了出血。如同在圖 7D 中解釋的，在施用後 5 分鐘，以洗淨裝置 760 洗淨該位置，並洗掉過量的粉劑組成物。當以鑷子夾住凝結塊時，它似乎與組織黏得相當好，且有良好的完整性。如同在圖 7E 中所示，在施用後 44 分鐘，藉著以鑷子 770 剝離，移出凝結塊 750，觀察到又開始出血 715。

實施例 11：治療肝臟切除的密封膠粉劑

圖 8A-E 根據本發明之具體事實，解釋密封膠基質組成物在治療肝臟切除上的應用。將豬以肝素抗凝至大約 3X 基準線。如在圖 8A 中所示，使用剪刀 810，切除豬肝臟 805 之中葉尖端 800 或邊緣。在切除之後，觀察到該位置有過量的出血 815。如同在圖 8B 中的敘述，將大約 6 毫升(2 克)的密封膠基質組成物 820 施用在該處，並以注射筒 825 的尖端抵在該處 2 分鐘。如同在圖 8C 中所示，可使用戴了手套的手指 830 將粉劑壓在或保持在病灶處。觀察到密封膠粉劑形成凝結塊 835，適當地阻止了出血。如同在圖 8D 中解釋的，在施用後 8 分鐘，以洗淨裝置 840 洗淨該位置。當以鑷子夾住凝結塊時，它似乎與組織黏得相當好，且有良好的完整性。在施用後 28 分鐘，藉著以鑷子 845 剝離，移出凝結塊 835，觀察到又開始出血 850。

實施例 12：治療脾臟病灶的密封膠粉劑

利用 6 毫米生檢組織鑽孔器以手術方式引起豬的脾臟病灶，並以剪刀移出組織核心。將豬以肝素抗凝至大約 $2.5 \times$ 基準線。在組織鑽孔之後，觀察到脾臟有過量的出血。使用 12 毫升注射筒的邊緣，將大約 700 毫克(2 毫升)的密封膠基質組成物粉劑施用在穿孔處。不用壓迫將材料維持在該處。觀察到密封膠粉劑形成凝結塊，適當地阻止了出血。在施用後 4 分鐘，洗淨該位置。當以鑷子夾住凝結塊時，它似乎與組織黏得相當好，且有良好的完整性。在施用後 25 分鐘，藉著剝離移出凝結塊，觀察到又開始出血。

實施例 13：機械應力試驗

在塑膠模型上，藉著使 0.60 至 0.65 克密封膠基質組成物粉劑與 1 毫升豬血漿反應，製備密封膠基質障壁。容許將該混合物保存在室溫下大約 30 分鐘。以氰基丙烯酸酯膠貼住 $3 \times 1 \times 0.3$ 公分之凝膠塊的兩端，產生拉開用的抓握空間(1x1 公分)。以預先安置好的夾子抓住膠帶末端。使用 Chatillon TCD2000 測試器對長方形的凝膠施加正常應力測試直到斷裂為止，判定拉伸強度。延伸凝膠直到斷裂，測量高峰力(N)和在最大負荷處的偏斜(毫米)。凝膠的有效表面積是 1×0.3 公分，且凝膠的原始有效長度為 1 公分。密封膠凝膠的拉伸強度約為 $15.3 \text{N}/\text{平方公分}$ 。對包括第一個可交聯之組份和第二個可交聯之組份，但沒有形成水凝膠之組份的凝膠組成物進行類似的試驗，並觀察拉伸

強度約為 5.1 N/平方公分。

實施例 14：剝離強度試驗

在某些具體事實中，混合的粉劑包括第一和第二個可交聯之組份，以及形成水凝膠之組份，且在將其溶解於生理學液體，如血液或其他體液中時會自我-聚合。材料可藉著共價結合緊密地黏在組織或其他施用處上。可使用機械夾具從組織，如皮膚拉開密封膠基質，檢查組織黏著的機械強度。在本實施例中，在如下形成密封膠基質障壁之後，進行多個拉伸試驗。藉著以三種不同的濃度(10%、20%和30%可交聯之組份)，將可交聯之組份與交聯的明膠混合，製備含有第一個可交聯之組份(季戊四醇聚(乙二醇)醚四-琥珀醯亞胺基戊二酸酯)和第二個可交聯之組份(季戊四醇聚(乙二醇)醚四-硫醇)，以及交聯之明膠(FloSealTM)的一系列三種組份粉劑。在放置在雞皮試樣上方的 3x1x0.3 公分塑膠模型上，將三種組份粉劑各大約 0.40 克到大約 0.45 克加至大約 0.6 毫升豬血漿中，並容許保存在室溫下大約 60 分鐘。形成密封膠基質障壁，並緊緊黏住皮膚。將所形成的密封膠基質障壁黏在平板上，並夾在 Chatillon TCD200 測試器上。從密封膠基質障壁上拉開皮膚，測量最大高峰力(N)。觀察到黏著強度，幾乎以線性關係隨著 PEG 混合物(第一和第二個可交聯之組份)的濃度增加而增加。在表 4A 中出示結果。

表 4A

| PEG 混合 物的濃度 | 皮膚 | 速度， 毫米/分鐘 | 保存時間， 分鐘 | 拉邊， 公分 | 力 N |
|----------------|----|--------------|-------------|-----------|-----------------|
| 10% | 雞 | 12.7 | 80 | 1 | 2.00 |
| 10% | 雞 | 12.7 | 80 | 1 | 2.10 |
| 10% | 雞 | 12.7 | 80 | 1 | 1.70 |
| | | | | | 1.93 平均值 |
| | | | | | 0.21 標準偏差 |
| | | | | | |
| 20% | 雞 | 12.7 | 60 | 1 | 3.24 |
| 20% | 雞 | 12.7 | 60 | 1 | 2.13 |
| 20% | 雞 | 12.7 | 60 | 1 | 3.41 |
| 20% | 雞 | 12.7 | 70 | 1 | 2.10 |
| | | | | | 2.72 平均值 |
| | | | | | 0.71 標準偏差 |
| | | | | | |
| 30% | 雞 | 12.7 | 70 | 1 | 3.86 |
| 30% | 雞 | 12.7 | 70 | 1 | 7.86 |
| 30% | 雞 | 12.7 | 80 | 1 | 1.53 |
| 30% | 雞 | 12.7 | 80 | 1 | 2.65 |
| 30% | 雞 | 12.7 | 80 | 1 | 2.59 |
| 30% | 雞 | 12.7 | 80 | 1 | 3.83 |
| 30% | 雞 | 12.7 | 105 | 1 | 3.32 |
| 30% | 雞 | 12.7 | 107 | 1 | 3.00 |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|-----------|
| | | | | | 3.58 平均值 |
| | | | | | 1.89 標準偏差 |

實施例 15：製備作為融合墊之海綿襯裡的纖絲膠原蛋白

白

如下製備第一個纖絲膠原蛋白試樣。在 25°C 的溫度下將 40 克 NaOH 溶解於 450cc H₂O 中。在該 NaOH 溶液中加入大約 50 克切成薄片的牛真皮。攪拌真皮 80 分鐘。傾倒出 NaOH 溶液，並以 H₂O 沖洗真皮。將真皮溶解於 2M HCl 中，使 pH 值在 2.3 至 2.4 的範圍內。持續攪拌 18 小時。在 18°C 下，以 1M NaOH 滴定 1250 毫升溶液狀的濃稠膠原蛋白(CIS)至 pH7.25。在 10 小時的期間內形成膠原蛋白纖維，並將其過濾。240 毫升在 pH7.4 下形成沉澱，並在 8°C 下與 33 微升 25% 戊二醛(GA)溶液交聯 23 小時。藉著處方循環，使用 Virtis 冷凍乾燥機將纖絲膠原蛋白冷凍乾燥。

如下製備第二個纖絲膠原蛋白試樣。使用 240 克黏性溶液(例如 CIS)，使纖絲膠原蛋白交聯。藉著加入 60cc H₂O 稀釋該溶液。藉著加入大約 1.8cc 2M NaOH，使 pH 值升高到 9.2。將溶液之溫度調整到 8°C，並加入 33 微升 25% GA。攪拌該溶液 23 小時，並獲得大約 54 克沉澱的纖維。藉著處方循環，使用 Virtis 冷凍乾燥機將纖絲膠原蛋白冷凍乾燥。

實施例 16：形成水凝膠之組份的脫-緩衝溶液作用

在某些具體事實中，可能想要從形成水凝膠之組份，

如 FloSeal™ 中移除磷酸鹽，而得以藉著周圍液體輕易地影響形成水凝膠之組份的 pH 值。形成水凝膠之組份的就地交聯，有助於密封膠基質化合物在施用後就黏住組織。在某些情況下，黏著可能在某種 pH 值下是較有效的。例如，一些以明膠為基礎之材料，在低於 6 或 7 之 pH 值下，可經歷較迅速的黏著。按 1:50 之比例，以 H_2O 沖洗 FloSeal™，並以 0.01M HCl 或 0.01M NaOH 將淤漿的 pH 值調整或酸化至 2 到 7 之間。過濾濕明膠塊，並在 32°C 的強制空氣烘箱中脫水 12 至 20 小時，然後以研鉢和研杵輕輕磨碎。將脫水的明膠粉劑加至混合的 PEG 溶液中，以便就地交聯。混合淤漿 30 秒，並立刻施用在完全浸透 pH7.4 之 25mM 磷酸緩衝溶液的秤重紙之表面上。記錄聚合時間，並在表 5 中出示結果。

表 5

| 試樣 | FloSeal™ 之 pH 值 | PEG 之緩衝溶液的 pH 值 (A/B) | 時間(分鐘)凝膠化 |
|----|-----------------|--------------------------|-----------|
| 1 | 7.6 | 6 | 3 |
| 2 | 7.6 | 6 | 5 |
| 3 | 6.0 | 6 | 30 |
| 4 | 6.5 | 6 | 20 |
| 5 | 4.0 | 6 | 90 |

實施例 17：PEG 塊狀物的製備

在一具體事實中，藉著搖動徹底混合 0.8 克 PEG-琥珀

醯亞胺粉劑與 0.8 克 PEG-硫醇粉劑，並放在 100 毫升完全充滿 N_2 的圓底燒瓶中。使混合的粉劑在 40°C - 50°C 油浴中融化，同時溫和地以手工攪拌 30 分鐘，並容許冷卻。使用抹刀從燒瓶中移出固體薄膜。在另一具體事實中，將 PEG-琥珀醯亞胺和 PEG-硫醇的混合粉劑溶解於膠原蛋白(例如 0.3%)或明膠(例如 2%)的酸性溶液中，並將其冷凍乾燥。認為纖絲膠原蛋白或明膠有助於鬆開基質，並改善 PEG 塊狀物的操作。

在比較組成物中，將 1.2 克膠原蛋白纖維溶解於 100cc pH2 的 HCl 中，在 35°C 水浴中加溫 1 至 2 小時，並以 pH2 之 HCl 稀釋，獲得 0.3% CIS 產物。將 0.2 克 PEG-琥珀醯亞胺和 0.2 克 PEG-硫醇溶解於 2cc 的 0.3% CIS 中。將所得的混合物倒入托盤內，並經由 22 小時循環冷凍乾燥，產生 PEG 塊狀物。在另一具體事實中，在 35°C 的水浴中，將 2 克明膠溶解於 100cc pH2 之 HCl 中。將 4 克兩種組份之 PEG 粉劑混合物溶解於 2cc 明膠溶液中，並冷凍乾燥，提供 PEG 塊狀物。

在相關的具體事實中，藉著將 pH2.0 之 PEG-SG、PEG-SH 和膠原蛋白的混合溶液冷凍乾燥，製備 PEG 塊狀物。以肝素抗凝的豬模式，在磨損的肝臟被囊上進行動物研究。將 2 滴 0.2M 磷酸緩衝溶液(pH9.0)加至正在慢慢出血的肝臟表面。將一片塊狀物放在該處，不需任何按壓。在 5 和 10 分鐘時，測試每個 PEG 塊狀物對該處的黏著。觀察到 PEG-SG 的活性，在製備加工期間並沒有降低，且

PEG 塊狀物藉著共價結合黏在磨損的肝臟組織上。在表 6 中概述測試試樣的組合和在活體內的效能。

| 表 6 | | | | | | |
|-----|----------------------|----------------------|-----------------|-------------------|------------------------|-------------|
| 試樣 | PEG-GS 之濃度(%, 重量/體積) | PEG-SH 之濃度(%, 重量/體積) | 明膠之濃度(%, 重量/體積) | CIS 之濃度(%, 重量/體積) | 在冷凍乾燥後，在 PEG 中膠原蛋白的質量% | 在活體內的效能(黏著) |
| 1 | 20 | 20 | 2 | 0 | 1.0% | 優異 |
| 2 | 20 | 20 | 0 | 0.29 | 1.5% | 優異 |
| 3 | 20 | 20 | 0 | 0.52 | 2.6% | 良好 |

實施例 18：粉碎的 PEG 塊狀材料

將 400 毫克預混的 CoSeal™、1 克 FloSeal™ (例如 pH7.1 至 9.5；顆粒直徑 70 至 400 微米) 和 2 至 3cc H₂O 混合成混合的糊狀物，並在 22 小時循環下冷凍乾燥，形成塊狀物。如在圖 9 中的敘述，然後將塊狀物 900 弄破 910、壓扁，並將打破的粉劑形式 920，再放在注射筒 930 (例如 5cc 和 10cc 注射筒) 中。以刀片移除注射筒筒管的尖端 940，將粉末狀的混合物 920 施用在受傷位置 950，並就地觀察密封膠活性。在實施例 10-12 中討論了代表性的結果。在另一具體事實中，按照在表 7 中的描述，從三種組份淤漿製備塊狀物。

| 表 7 | | | | |
|-----|--------------|----------|------------------|------|
| 試樣 | 預混的二個-組份 PEG | FloSeal™ | H ₂ O | PEG% |
| 1 | 360 毫克 | 500 毫克 | 2.3cc | 42% |
| 2 | 200 毫克 | 500 毫克 | 1.2cc | 48% |

對根據一些具體事實之代表性調配物的試驗結果，顯示在表 8 中出示的下列特徵。

| 表 8 | | | | |
|-----|-------------|------------------|------------|---------------|
| 試樣 | FloSeal™ pH | FloSeal™ 的重量(比例) | 混合 PEG 的重量 | 顆粒直徑 FloSeal™ |
| 1 | 9.2 | 5 克 | 2.5 克 | 294 微米 |
| 2 | 7.7 | 5 克 | 2.5 克 | 308 微米 |

實施例 19：密封膠基質組成物融合墊的製備

利用融化的 CoSeal™ 預混物製備 PEG 墊。根據各種重量比，藉著混合具有不同 pH 值之 FloSeal™ 粉劑和預混的 CoSeal™ (例如粉劑形式的兩種 PEG 組份)，製備三種組份的粉劑。利用冷凍乾燥的膠原蛋白海綿作為背後的支撐物墊，安置融化的三種組份混合物。在一具體事實中，如同在圖 10 中的敘述，將 0.5 到 1 克的密封膠基質組成物 1000 放在 3X3 平方公分之海綿片 1010 的上方。在 60 至 70°C 的烘箱中烘烤海綿和密封膠基質 1 至 2 分鐘，並容許在乾燥箱中冷卻，避免或使與空氣的接觸減至最少。觀察到密封膠基質粉劑形成粗糙的薄膜，並附著在海綿上，形成融合墊 1020。在相關的具體事實中，製備數個海綿，分別具有 3X3X0.3 立方公分之尺寸。以第一和第二個可交聯之組份，以及形成水凝膠之組份的三種組份混合物塗覆一些海綿。有些海綿僅以第一和第二個可交聯之組份的兩種組份混合物來塗覆。在肝臟病灶處就地測試所有的融合墊。在表 9

中出示結果。

| 融合塊狀物的海綿試樣 | 三種組份的調配物 | | | | 活體內的效能 |
|------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|--------|
| | FloSeal™ pH 值 | FloSeal™ 重量(克) | CoSeal™ 重量(克) | 放在海綿上三種組份的重量(克) | |
| 1 | 9 | 0.5 | 0.2 | 0.4 | 最少或無密封 |
| 2 | 8 | 0.5 | 0.2 | 0.4 | 最少或無密封 |
| 3 | 8 | 0.5 | 0.2 | 0.4 | 最少或無密封 |
| 4 | n/a | 0 | 0.5 | 0.4 | 最少或無密封 |
| 5 | n/a | 0 | 0.5 | 0.4 | 最少或無密封 |
| 6 | 9 | 1 | 0.4 | 0.8 | 密封 |

在相關的具體事實中，製備數個粉末狀的組成物。一些組成物包含第一和第二個可交聯之組份，以及形成水凝膠之組份的三種組份混合物。一些組成物僅包含第一和第二個可交聯之組份的兩種組份混合物。在肝臟病灶處就地測試所有的組成物。在表 10 中出示結果。

| 試樣 | 三種組份的調配物 | | | | 活體內的效能 |
|----|---------------|----------------|---------------|-------------------|--------|
| | FloSeal™ pH 值 | FloSeal™ 重量(克) | CoSeal™ 重量(克) | 施用在病灶上之三種組份的重量(克) | |
| 1 | 9 | 0.5 | 0.2 | 0.4 至 0.5 | 最少或無密封 |
| 2 | 8 | 0.5 | 0.2 | 0.4 至 0.5 | 最少或無密封 |
| 3 | 9 | 0.5 | 0.2 | 0.4 至 0.5 | 最少或無密封 |
| 4 | n/a | 0 | 0.5 | 0.4 至 0.5 | 最少或無密封 |
| 5 | n/a | 0.01 離胺酸 | 0.5 | 0.4 至 0.5 | 最少或無密封 |

實施例 20： γ -輻射對活體內效能的影響

製備粉末狀的密封膠基質組成物和放在海棉上之密封膠基質組成物，並以 γ -輻射照射其中一些，判定 γ -射線對活體內效能的影響。沒有觀察到有任何影響，如在圖 11 中所示。

表 11

| 海綿試樣 | 三種組份的調配物 | | | | 活體內的效能 |
|---------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------------|--------|
| | FloSeal™ pH 值 | FloSeal™ 重量(克) | CoSeal™ 重量(克) | 放在海綿上之三種 組份的重量(克) | |
| 1 | 9 | 0.5 | 0.2 | 0.7 | 密封 |
| 2 | 8 | 0.5 | 0.2 | 0.7 | 密封 |
| 3(γ) | 9 | 0.5 | 0.2 | 0.7 | 密封 |
| 4(γ) | 8 | 0.5 | 0.2 | 0.7 | 密封 |
| 5 | 9 | 0.5 | 0.2 | 0.7 | 密封 |
| 6 | 8 | 0.5 | 0.2 | 0.65 | 密封 |
| 7 | 8 | 0.5 | 0.2 | 0.6 | 密封 |
| 粉劑試樣 | 三種組份的調配物 | | | | 活體內的效能 |
| | FloSeal™ pH 值 | FloSeal™ 重量(克) | CoSeal™ 重量(克) | 施用在病灶上之三 種組份的重量(克) | |
| 1 | 9 | 0.5 | 0.2 | 0.5 | 密封 |
| 2 | 8 | 0.5 | 0.2 | 0.5 | 密封 |
| 3(γ) | 9 | 0.5 | 0.2 | 0.5 | 密封 |
| 4(γ) | 8 | 0.5 | 0.2 | 0.5 | 密封 |

實施例 21：pH 值對活體內效能的影響

進行在活體內的研究，以評估形成水凝膠之組份的 pH 值，以及手工施用法對就地交聯的影響。比較在第一個密封膠組成物中之 pH6.75 的 FloSeal™ 和在第二個密封膠組成物中之 pH9.5 的 FloSeal™。在某些情況下，用手將密封膠基質組成物按在病灶上，而在其他的情況下，將密封膠基質組成物施用或放置在病灶上，不必按住。具有 pH6.75 之 FloSeal™ 的組成物似乎比具有 pH9.5 之 FloSeal™ 的組成物，提供慢了大約 10 至 30 秒的反應時間。在表 12 中出示代表性的研究結果。認為形成水凝膠之組份的 pH 值可能在交聯反應的早期扮演某種角色。形成水凝膠之組份的 pH 值可能在潮濕環境下(例如已經發生出血的地方)，影響凝膠形成的速度。在某些場合中，若交聯發生得不夠快，便可能將密封膠組成物推離病灶位置。

表 12

| 粉 剂 試樣 | 三種組份之調配物 | | | | 活體內的效能 | |
|-----------|------------------|-------------------|------------------|---------------------------|--------|-----------|
| | FloSeal™ pH 值 | FloSeal™ 重量(克) | CoSeal™ 重量(克) | 施用在病灶 上之三種組 份的重量(克) | 出血流 | 施用位置/方法 |
| P 7 | 0.5 | 0.2 | 0.5 | 0.5 | 無密封 | 肝區塊(沒有按住) |
| P 9 | 0.5 | 0.2 | 0.5 | 0.5 | 密封 | 肝區塊(沒有按住) |
| P 7 | 0.5 | 0.2 | 0.5 | 0.5 | 密封 | 肝區塊(有按住) |
| P 9 | 0.5 | 0.2 | 0.5 | 0.5 | 密封 | 肝區塊(有按住) |
| P 7 | 0.5 | 0.2 | 0.5 | 0.5 | 密封 | 脾靜脈(有按住) |
| P 9 | 0.5 | 0.2 | 0.5 | 0.5 | 密封 | 脾靜脈(有按住) |

實施例 22：SURGIFOAM™ 作為形成水凝膠之組份的用途

按重量比 1:1:2、1:1:4 和 1:1:8 摻合粉末狀 COH102(季戊四醇四價-[1-(1'-氧化-5'琥珀醯基戊酸鹽)-2-聚(氧乙烯)乙二醇]醚)、粉末狀 COH206(季戊四醇四價-[疏乙基-聚(氧乙烯)乙二醇]醚)和 SURGIFOAM™ 可吸收的明膠粉劑 (Ethicon, Somerville, NJ)，並裝入經過修飾的 5 毫升注射筒中。所得的混合物實質上是乾燥、自由流動的粉劑。將每種組成物各 2 克，施用在豬肝臟上以手術產生的病灶(大約 1 公分 x 1 公分 x 0.3 公分深)上，並輕輕壓住。每種組成物均壓按 1 分鐘。在每種組成物中的 COH102 和 COH206，在病灶的潮濕環境下互相反應，產生交聯的水凝膠，其併入 SURGIFOAM™ 粉劑，並在物理上密封該病灶位置。在任何以組成物處理的地方都沒有觀察到出血。在施用之後 5 分鐘，以鹽水溶液洗淨經處理的病灶之後，並沒有看到出血。2 小時後檢查經處理的位置，亦未顯示出血。

實施例 23：帶有凝結劑之密封膠基質組成物的活體內效能

製備含有按 4:1 重量比之 FloSeal™ 和 CoSeal™(預先混合)的密封膠基質組成物粉劑。在某些具體事實中，該比例提供有效達到想要之化學聚合程度和組成物與組織黏著的交聯程度。以各種濃度，將凝血酶粉劑加至該密封膠基質組成物粉劑中。在涉及在肝區塊中測量出血分數的動物

研究中，測試所得的混合物，並與不含凝血酶的密封膠基質組成物比較所得之混合物的止血效力。

試驗材料包括 0.1 克的季戊四醇四價[疏乙基聚(氧乙烯)]醚、0.1 克的季戊四醇四價[1-1'-氧化-5'-琥珀醯亞胺基戊酸鹽]-2-聚(氧乙烯)乙二醇]醚、0.8 克交聯的明膠顆粒(FloSeal™)和各種濃度(5k、2.5k、1.25k 和 0.625k 單位/克)的凝血酶。在混合的實驗中，以轉鼓混合機混合所得混合物的四種組份。在重建實驗中，將四毫升凝血酶溶液(1250 單位/毫升)與 0.8 克 FloSeal™ 混合，然後冷凍乾燥 22 小時。然後使用轉鼓混合機將乾燥的混合物與 CoSeal™ 粉劑混合。不與任何特定的理論結合，認為重建的凝血酶調配物含有已經滲入 FloSeal™ 之基質內的凝血酶分子，故可將凝血酶保留在密封膠基質障壁中，提高止血效力。在墊子實驗中，藉著將四種組份之混合物(密封膠基質組成物加凝血酶)放在 Gelfoam 海綿的上方，融化該混合物，並容許其冷卻並固化，製備墊子。將烘箱溫度設定在大約 60°C 到大約 65°C，持續大約 1 分鐘。

在活體內的試驗中，以肝素抗凝動物，使激活凝固時間達到比基準線更高 3-5 倍。在豬肝臟上以手術方式產生肝區塊(1 公分 x 1 公分 x 0.2 公分)的出血處上，檢查調配物。在指示過了 5 分鐘之後，立刻洗淨病灶，移除過量的粉劑。然後在 1、5、10 和 30 分鐘，替經處理之病灶區評分。材料在與血液接觸時聚合，然後緊緊黏在病灶上。密封膠基質障壁以機械方式密封住出血處，藉著與組織結合而具有

機械密封膠之作用。在試管內的試驗中，將凝血酶加熱至大約 60°C 5 分鐘，並發現它是完全活化的。在製備好的 Gelfoam 墊中，發現它喪失了凝血酶活性。

在表 13 中提供了急性和活體內評估的結果。從沒有出血的“0”到嚴重出血的“4”，記錄病灶處出血的分數。以在此觀察到的出血分數為基礎，所有受試的試樣均顯示沒有出血。在密封膠基質組成物中添加凝血酶，並沒有觀察到顯著的優點。凝血酶的使用，在初步止血中並未顯示有任何益處，雖然它可能增加二次止血/凝塊形成和傷口癒合。

表 13

| 批號 | 密封膠基質組成物 | 凝血酶(單位/克)混合或重建 | 1' | 5' | 10' | 20' |
|----|----------|----------------|----|----|-----|-----|
| 1 | 無凝血酶 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 2 | 有凝血酶 | 625，混合的 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 有凝血酶 | 2500，混合的 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 有凝血酶 | 5000，混合的 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 有凝血酶 | 1250，混合的 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 無凝血酶 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 有凝血酶 | 1250，混合的 | 失敗 | | | |
| 5 | 有凝血酶 | 1250，混合的 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 有凝血酶 | 5000，混合的 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 有凝血酶 | 5000，混合的 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 無凝血酶 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|---|----------|----------|----|---|---|---|
| 6 | 有凝血酶 | 625，重建的 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 有凝血酶 | 2500，重建的 | 失敗 | | | |
| 7 | 有凝血酶 | 2500，重建的 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 有凝血酶 | 2500，重建的 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 無凝血酶(海綿) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 有凝血酶(海綿) | 2500，混合的 | 0 | 0 | 0 | 0 |

實施例 24：PEG 濃度對凝膠強度的影響

根據本發明之一具體事實，在表 14 和圖 11 中出示 PEG 濃度對凝膠強度的影響。在凝膠形成之後進行拉伸試驗。藉著在塑膠模型 (3x1x0.3 公分) 上容許三種組份粉劑 (例如密封膠基質組成物，其包含第一和第二個可交聯之組份，以及形成水凝膠之組份) 反應，來製備凝膠。將豬血漿 (1 毫升，Baxter 動物第 S-264 號) 加至密封膠基質組成物粉劑 (0.60-0.65 克) 中，開始凝膠形成，然後容許在室溫下保存大約 30 分鐘。使用氰基丙烯酸酯膠，以思高 (scotch) 膠帶貼住凝膠的兩端，產生拉開用的抓握空間 (1x1 公分)。從拉伸試驗中，延伸凝膠直到斷裂，測量高峰力 (N) 和在最大負荷處的偏斜 (公分)。1x0.3 公分是有效表面積。凝膠的原始有效長度為 1.0 公分。使用 Chatillon TCD2000 測試器對長方形的凝膠施加正常應力，直到它斷裂為止，為拉伸強度的判斷因素。試驗的結果顯示較高濃度的聚合物，可增加密封膠基質組成物凝膠的強度。

表 14

| 試樣編號 | 受試的材料 | 有效面積， 平方公分 | 速度 毫米/分鐘 | 保存時間 分鐘 | 力 N | F/0.3 平方公分 F/0.1 平方公分 |
|----------|--------|---------------|-------------|------------|-------------|--------------------------|
| 334-25-1 | 10%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 60 | 2.69 | 8.97 |
| 334-25-2 | 10%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 60 | 2.12 | 7.07 |
| 334-25-3 | 10%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 60 | 2.11 | 7.03 |
| 平均值 | | | | | 2.31 | 7.69 |
| 標準偏差 | | | | | 0.33 | 1.11 |
| | | | | | | |
| 334-25-4 | 20%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 55 | 3.80 | 12.67 |
| 334-25-5 | 20%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 60 | 3.93 | 13.10 |
| 334-25-6 | 20%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 55 | 3.47 | 11.57 |
| 334-25-7 | 20%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 60 | 2.33 | 7.76 |
| 平均值 | | | | | 3.38 | 11.28 |
| 標準偏差 | | | | | 0.73 | 2.43 |
| | | | | | | |
| 316-80-1 | 30%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 70 | 4.04 | 13.46 |
| 316-80-2 | 30%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 60 | 4.55 | 15.17 |
| 316-80-3 | 30%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 60 | 5.12 | 17.06 |
| 316-80-4 | 30%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 60 | 4.68 | 15.60 |
| 316-80-5 | 30%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 55 | 4.49 | 14.97 |
| 316-80-6 | 30%PEG | 1x0.3 | 12.7 | 60 | 4.52 | 15.07 |
| 平均值 | | | | | 4.57 | 15.68 |
| 標準偏差 | | | | | 0.35 | 0.97 |

實施例 25：PEG 濃度對膨脹比例的影響

根據本發明之一具體事實，在圖 12、13 和 14 中出示 PEG 濃度對膨脹比例的影響。為了定出密封膠基質組成物凝膠的特徵，進行膨脹研究。當與含水環境接觸時，親水性聚合物膨脹形成水凝膠。一旦形成凝膠，水分子便自由擴散通過由膨脹之 FloSeal™ 顆粒形成的稍微鬆散的網。當加入更多的水時，COH102-COH206 接觸被打破，並使個別的聚合物分子溶解於水中。藉著以四種不同的聚合物濃度(以重量計 5%、10%、20%和 30%)將 CoSeal™ 與 FloSeal™ 混合，並藉著與相同量的豬血漿(1.7 毫升/克粉劑)反應，製備密封膠基質組成物凝膠。將凝膠保存 30 分鐘，然後容許在室溫下在鹽水中膨脹。定期地排出緩衝溶液，並判定剩餘凝膠的重量。監視凝膠重量的改變。從下式來計算膨脹比例 Q：

$$Q = W^* / W$$

其中 W^* 為濕重，而 W 為原始重量。膨脹比例隨著聚合物濃度的增加而增加。不與任何特定的理論結合，可將膨脹比例的顯著下降，解釋成因為凝膠慢慢腐蝕，而喪失了凝膠材料。實驗最後是按凝膠崩解成數個小碎片的時間來記分，或因為它是如此黏稠和稀薄，以致於不可能從凝膠中倒出自由緩衝溶液。水持續向核心滲透，最後使凝膠轉變成有黏性的 PEG 溶液和明膠顆粒。所有材料崩解，花費大約 2-3 週(圖 14)。CoSeal™在密封膠基質組成物粉劑中的百分比，對密封膠基質組成物凝膠的穩定性似乎有深

遠的影響。密封膠基質組成物凝膠的溶解率，視聚合物的交聯程度而改變。結果顯示較高濃度的 CoSeal™ 可產生較強的凝膠穩定性，且亦可引起較多的膨脹。可預期這類凝膠在試管內的相對持久性，類似在活體內的。

以上的實施例對於根據本發明之組成物可能是有效的密封劑，提供了足夠的解釋。該組成物可與生理液體或血液就地聚合，並可非常緊密地密封或黏住組織。

雖然已經藉著解釋和實例詳細描述了前述發明，但為了清楚瞭解，顯然可進行某些在附錄之申請專利範圍內的改變和修飾。所有在本文中討論的專利、公開案、文獻、書籍和其他參考文獻，均為了引用納入本文中。

【圖式簡單說明】

圖 1 列舉說明根據本發明的一些具體事實之第一個可交聯之組份。

圖 2 列舉說明根據本發明的一些具體事實之第二個可交聯之組份。

圖 3 顯示從根據本發明的一些具體事實之親水性聚合物形成交聯的基質組成物。

圖 4 顯示從根據本發明的一些具體事實之疏水性聚合物形成交聯的基質組成物。

圖 5 列舉說明根據本發明的一些具體事實之形成水凝膠的組份次單元。

圖 6 列舉說明根據本發明的一些具體事實，在密封膠組成物中用來作為形成水凝膠之組份的破碎交聯聚合凝膠

之膨脹百分比和固體百分比之間的關連。

圖 7A-E 列舉說明根據本發明之具體事實，密封膠基質組成物在治療脾臟動脈穿孔上的應用。

圖 8A-E 列舉說明根據本發明之具體事實，密封膠基質組成物在治療肝臟切除上的應用。

圖 9 列舉說明根據本發明之具體事實，密封膠基質組成物的加工和包裝。

圖 10 列舉說明根據本發明之具體事實，密封膠基質組成物的加工和包裝。

圖 11 列舉說明根據本發明之具體事實，PEG 濃度對凝膠強度的影響。

圖 12 列舉說明根據本發明之具體事實，PEG 濃度對膨脹比例的影響。

圖 13 列舉說明根據本發明之具體事實，PEG 濃度對膨脹比例的影響。

圖 14 列舉說明根據本發明之具體事實，PEG 濃度對膨脹比例的影響。

【主要元件符號說明】

700：18 號針頭

705：過量出血

710：動脈

715：開始出血

720：密封膠粉劑基質組成物

730：注射筒

740：戴了手套的手指
750：凝結塊
760：洗淨裝置
770：鑷子
800：尖端
805：肝臟
810：剪刀
815：過量出血
820：密封膠粉劑基質組成物
825：注射筒
830：戴了手套的手指
835：凝結塊
840：洗淨裝置
845：鑷子
850：開始出血
900：塊狀物
910：弄破的塊狀物
920：打破的粉劑形式
930：注射筒
940：尖端
950：受傷位置
1000：密封膠基質組成物
1010：海綿
1020：融合墊

五、中文發明摘要：

本發明係提供密封應用的組成物、方法和套組。藉著將第一個可交聯之組份與第二個可交聯之組份組合，形成具有間隙的多孔基質，並將該多孔基質與形成水凝膠的組份組合，充滿至少一些間隙，製備組成物。該組成物展現出最低的膨脹性。

六、英文發明摘要：

Compositions, methods, and kits are provided for sealing applications. Compositions are prepared by combining a first cross-linkable component with a second cross-linkable component to form a porous matrix having interstices, and combining the porous matrix with a hydrogel-forming component to fill at least some of the interstices. The compositions exhibit minimal swelling properties.

例如, PEG
 $[\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_N-\text{H}]$

親核基團

聚合物 $-X_M$

圖 1

例如, PEG
 $[\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_N-\text{H}]$

親電子基團

聚合物 $-X_N$

圖 2

-ALA-GLY-PRO-ARG-GLY-GLU-4HYP-GLY-PRO-

圖 5

SG-PEG: 具有四個活性官能基的 PEG 琥珀醯亞胺基戊二酸鹽

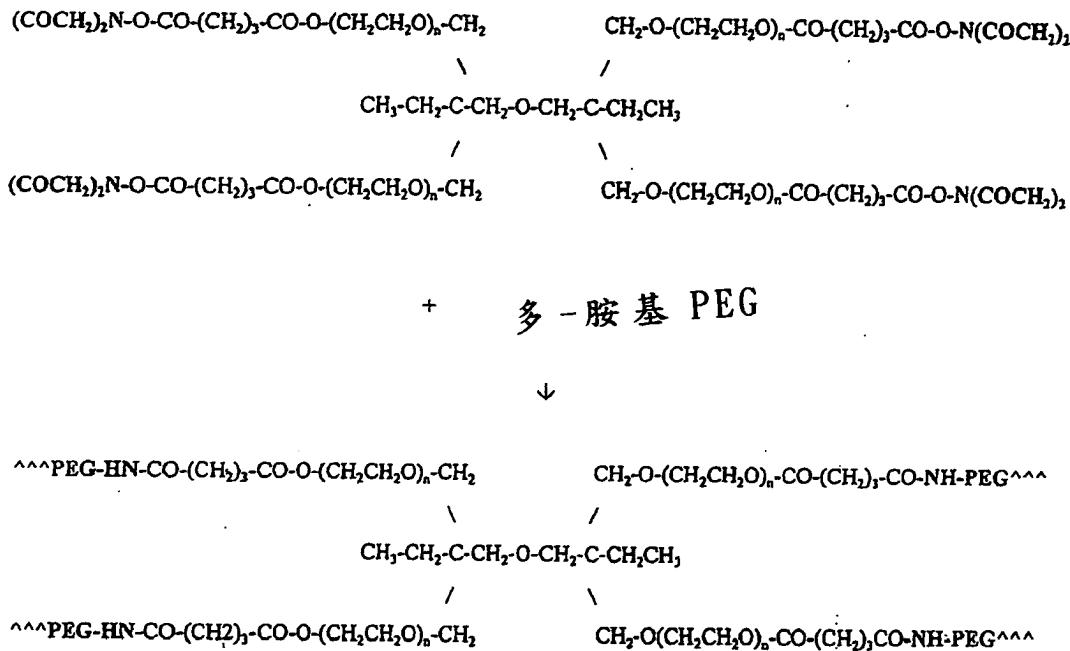
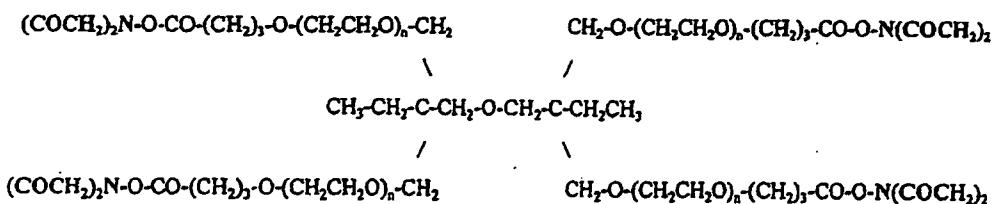


圖 3

SE-PEG, m=3: 具有四個活性官能基的 PEG 琥珀醯亞胺基丁酸鹽
(醚鍵合)



+ 多 - 胺 基 PEG

↓

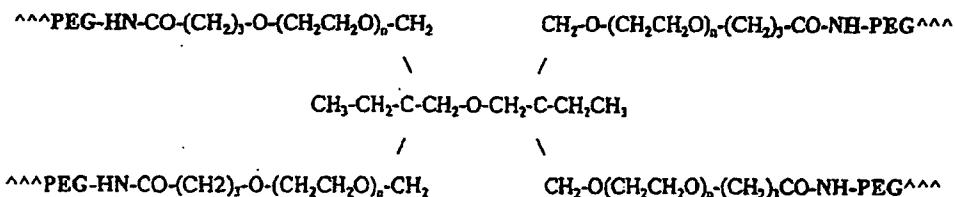


圖 4

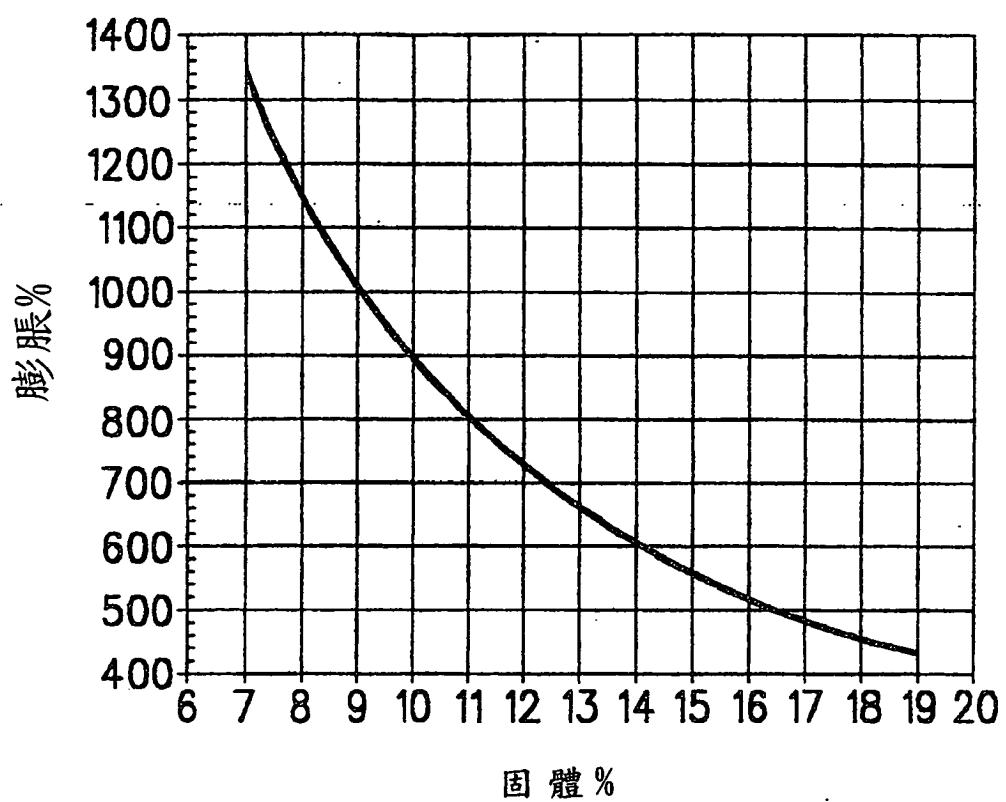


圖 6

I436793

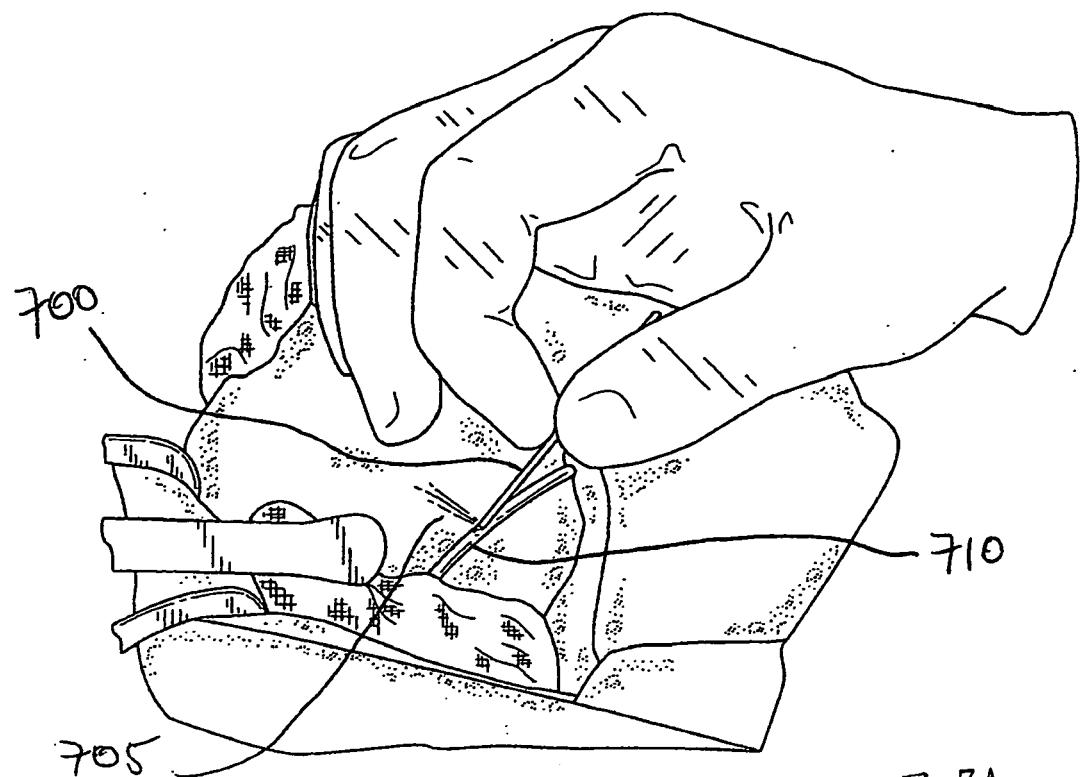


圖 7A

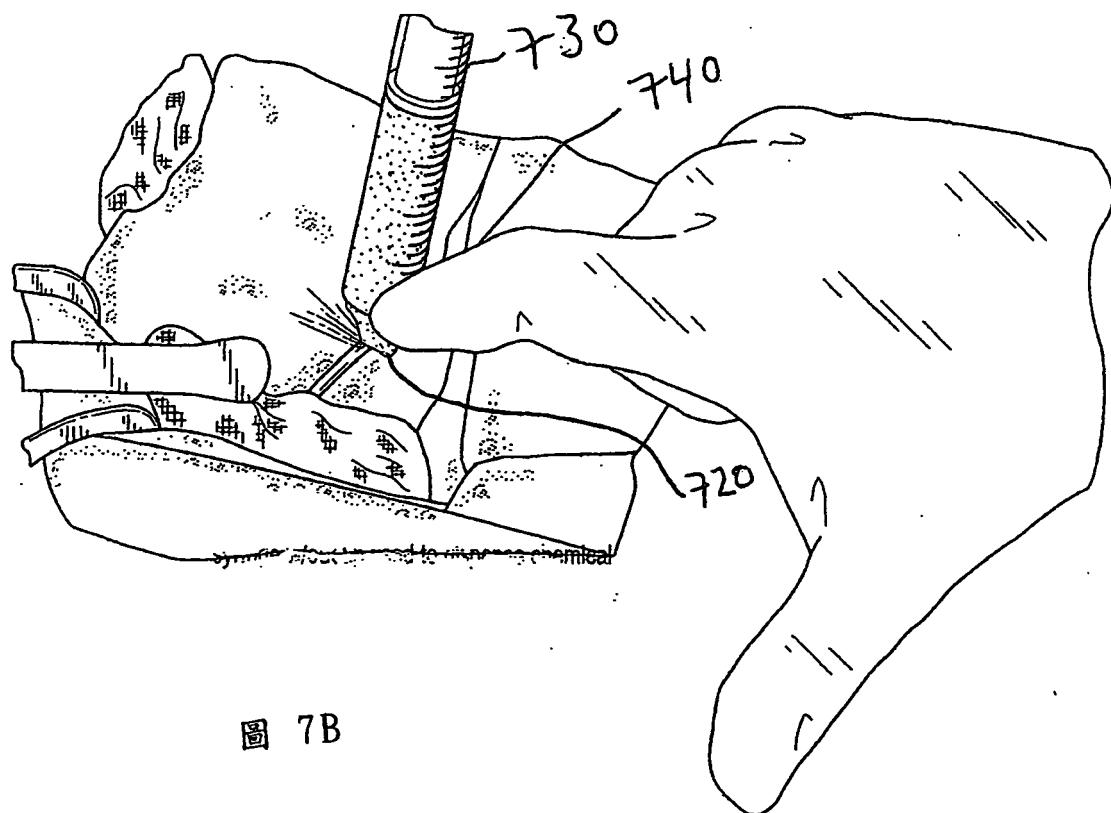


圖 7B

I436793

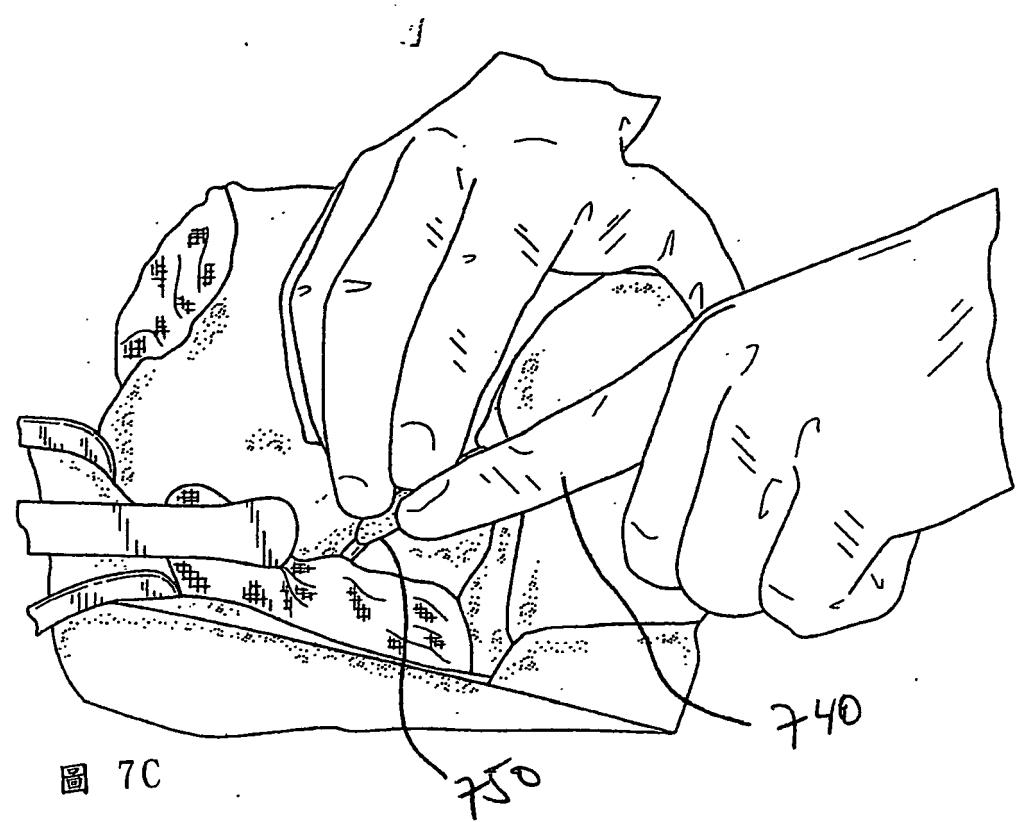


圖 7C

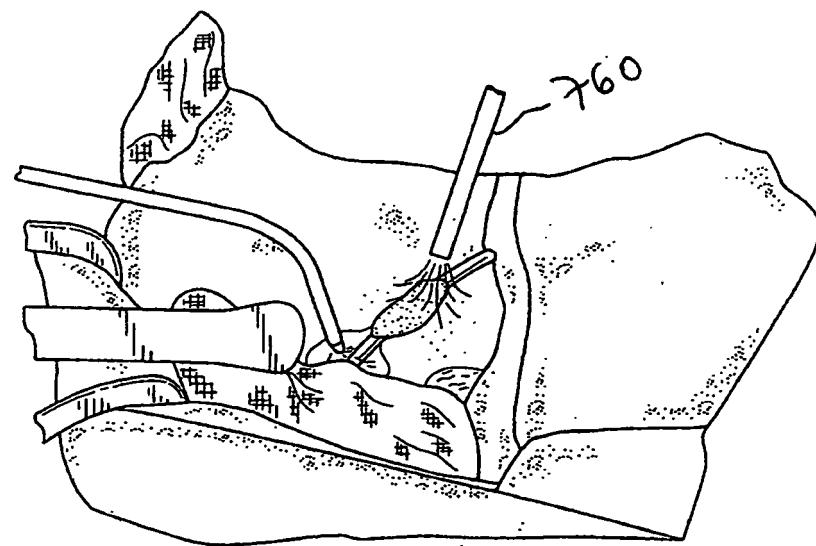


圖 7D

I436793

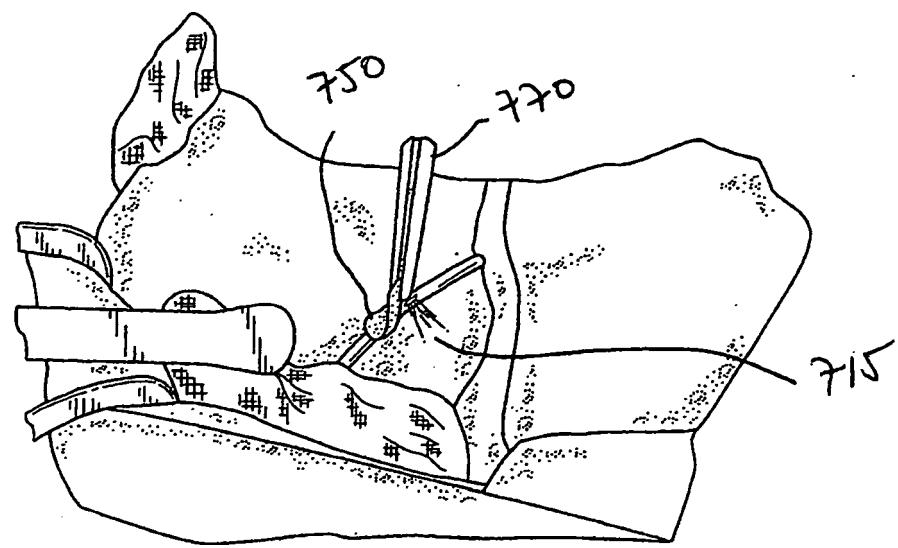


圖 7E

I436793

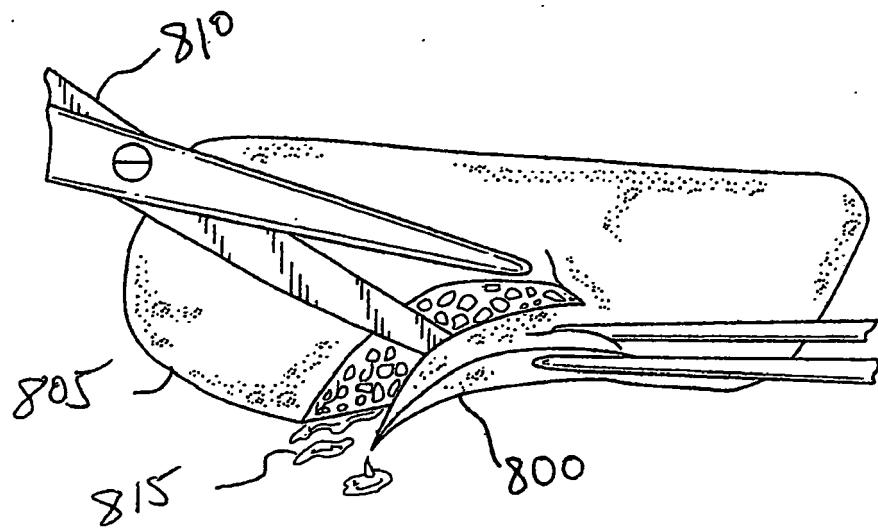


圖 8A

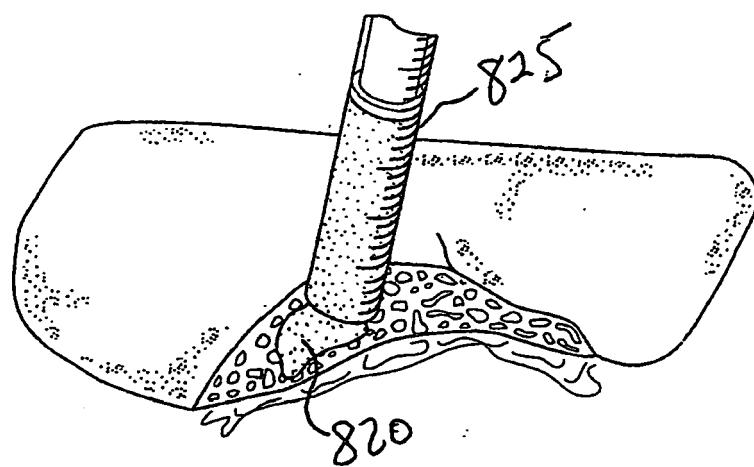


圖 8B

I436793

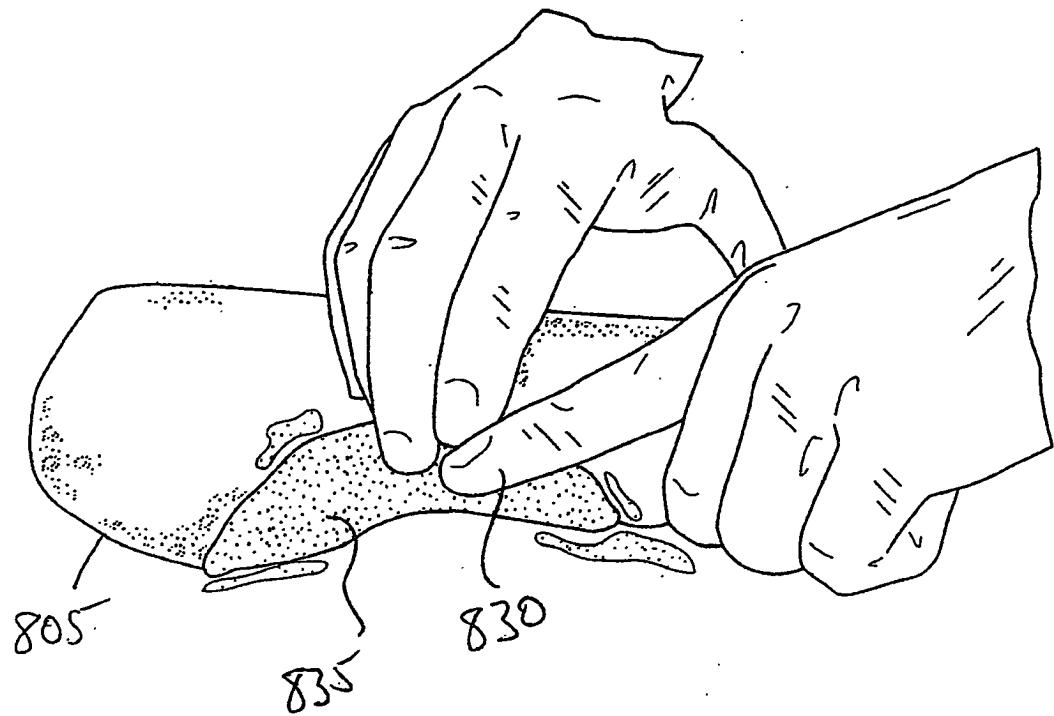


圖 8C

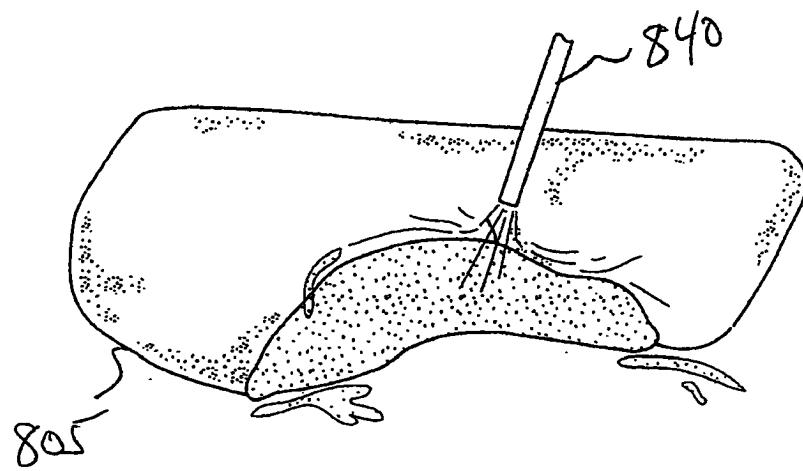


圖 8D

I436793

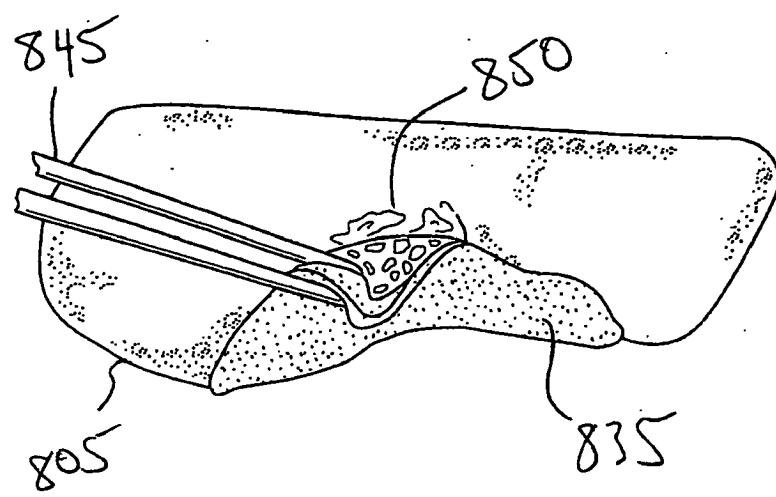
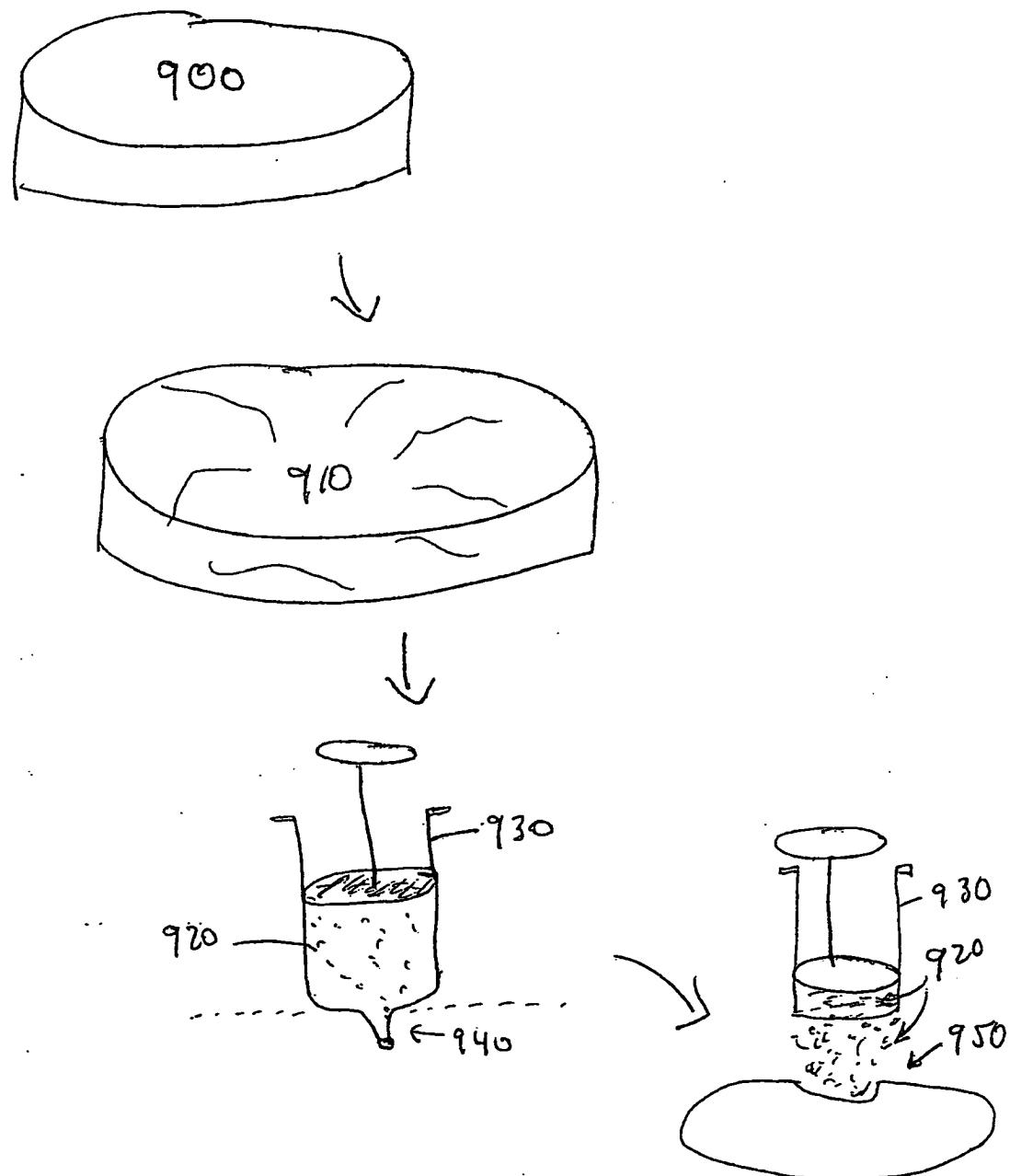


圖 8E

I436793

圖 9



I436793

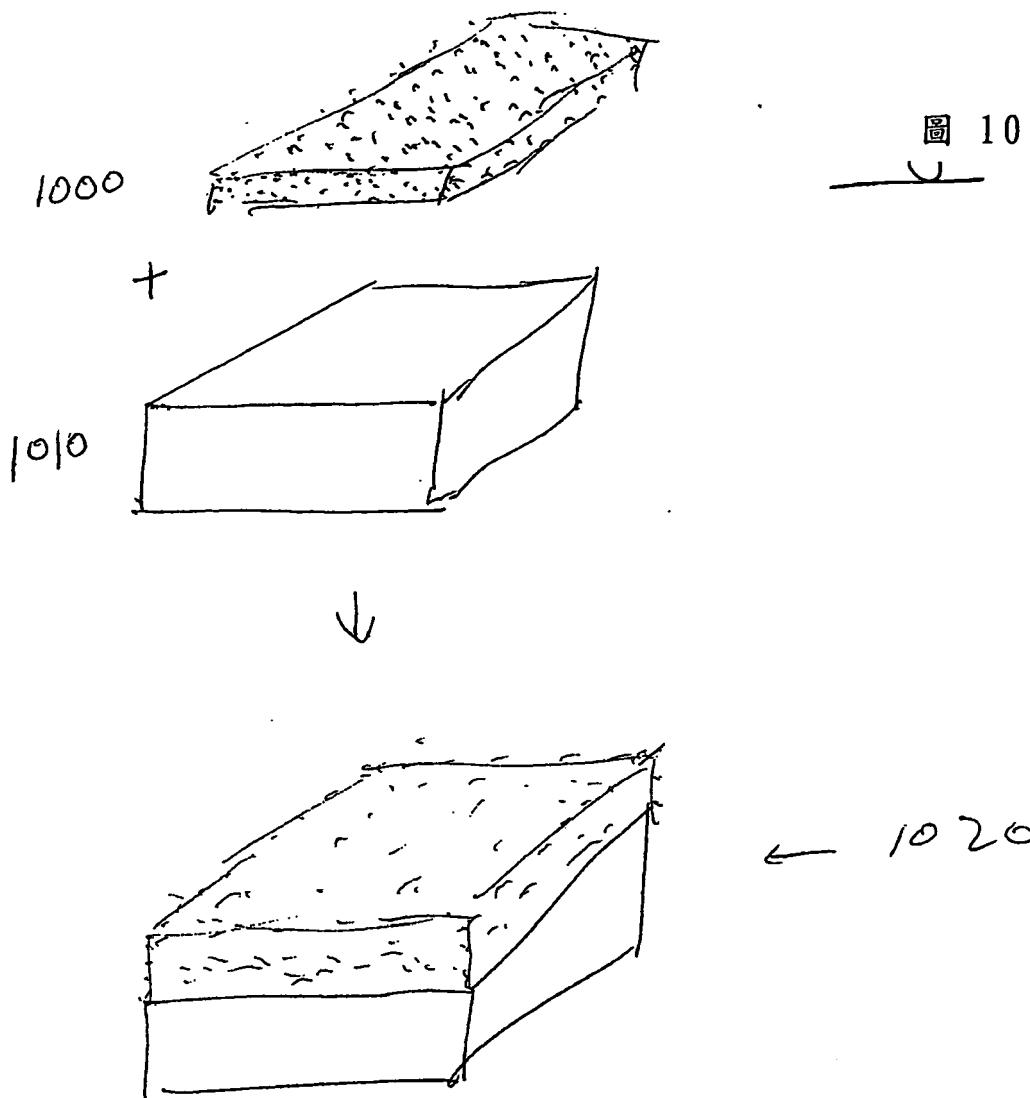
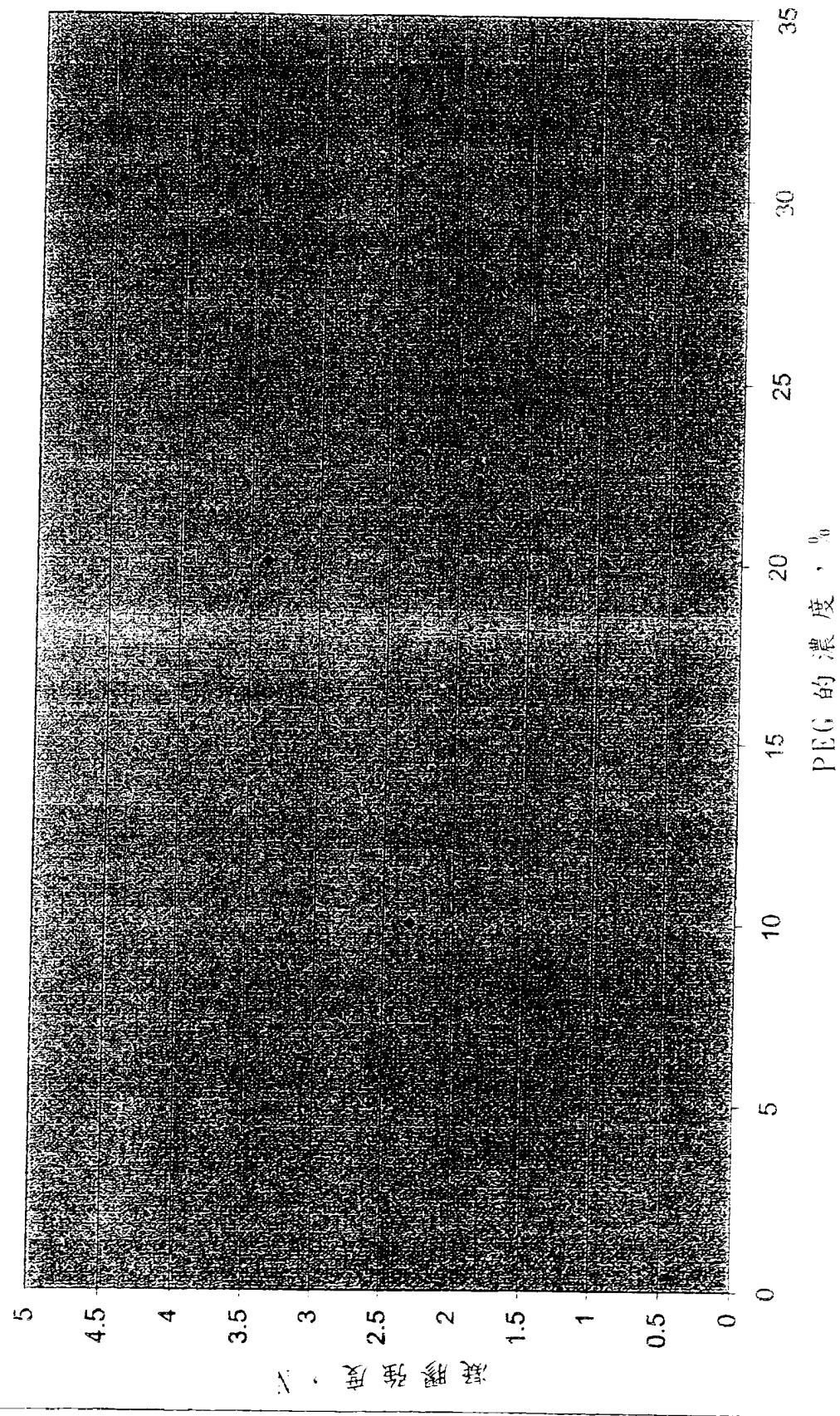


圖 11

PEG 濃度對凝膠強度的影響



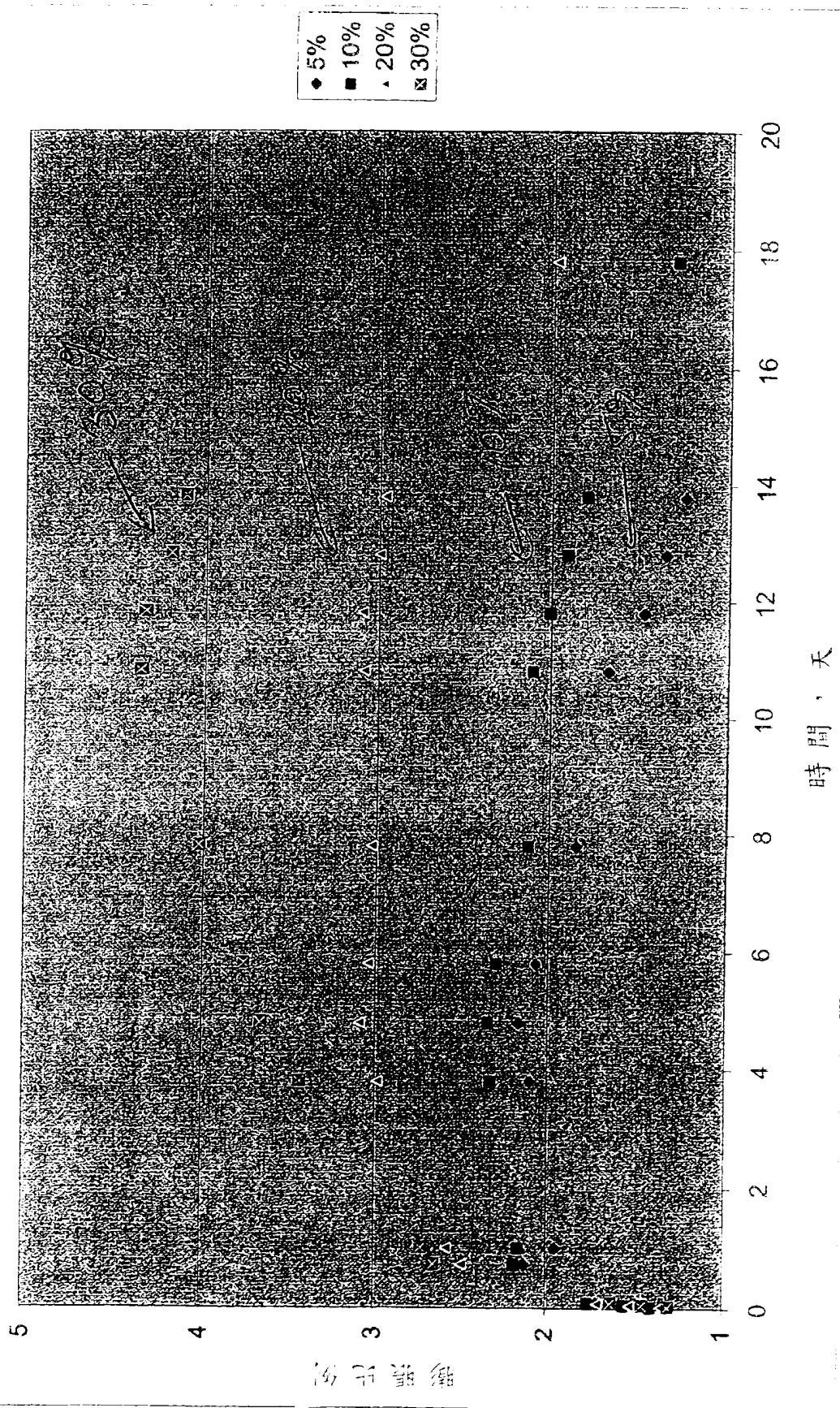
12

圖 13

| | 36分鐘 | 73分鐘 | 2小時 | 17.4小時 | 1天 | 3.8天 | 4.8天 | 5.8天 | 7.8天 | 10.8天 | 11.8天 | 12.8天 | 13.8天 | 17.8天 |
|--------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|----------|----------|-----------|-------|
| 0.025d | 0.05d | 0.08d | 0.73 d | 1d | | | | | | | | | | |
| 1.338 | 1.500 | 1.700 | 2.772 | 2.936 | 3.540 | 3.786 | 3.854 | 4.109 | 4.462 | 4.414984 | 4.154998 | 4.104045 | 3.145939 | |
| 1.270 | 1.402 | 1.558 | 2.536 | 2.695 | 3.276 | 3.483 | 3.582 | 3.797 | 4.119 | 4.149548 | 4.081253 | 3.998871 | 2.9198639 | |
| 1.306 | 1.450 | 1.627 | 2.661 | 2.558 | 3.496 | 3.724 | 3.852 | 4.166 | 4.508 | 4.461564 | 4.360065 | 4.259805 | 2.972638 | |
| 1.305 | 1.451 | 1.629 | 2.656 | 2.730 | 3.437 | 3.664 | 3.763 | 4.024 | 4.363 | 4.342032 | 4.198772 | 4.120907 | 3.012739 | |
| 0.034 | 0.049 | 0.071 | 0.118 | 0.191 | 0.142 | 0.160 | 0.157 | 0.199 | 0.213 | 0.168315 | | | | |
| 1.387 | 1.559 | 1.771 | 2.590 | 2.656 | 3.094 | 3.199 | 3.119 | 3.118 | 3.139 | 3.265 | 3.084 | 3.110 | 2.299098 | |
| 1.377 | 1.577 | 1.774 | 2.561 | 2.635 | 2.977 | 3.065 | 3.026 | 2.961 | 2.981 | 2.938 | 2.830 | 2.777 | 1.921773 | |
| 1.268 | 1.419 | 1.559 | 2.335 | 2.449 | 2.876 | 3.001 | 2.971 | 3.000 | 3.123 | 3.083 | 3.073 | 3.005 | 1.714088 | |
| 1.344 | 1.518 | 1.701 | 2.495 | 2.580 | 2.982 | 3.088 | 3.039 | 3.026 | 3.081 | 3.095 | 2.996 | 2.964 | 1.978319 | |
| 0.066 | 0.086 | 0.123 | 0.140 | 0.114 | 0.109 | 0.101 | 0.075 | 0.082 | 0.087 | 0.164 | 0.143 | 0.170 | | |
| 1.426 | 1.577 | 1.820 | 2.370 | 2.259 | 2.446 | 2.506 | 2.456 | 2.346 | 2.360 | 2.265 | 2.119 | 2.052 | 1.510321 | |
| 1.291 | 1.430 | 1.601 | 1.865 | 1.867 | 2.041 | 2.041 | 1.973 | 1.682 | 1.734 | 1.661 | 1.611 | 1.486 | 1.003033 | |
| 1.489 | 1.650 | 1.854 | 2.326 | 2.376 | 2.513 | 2.501 | 2.475 | 2.342 | 2.221 | 2.090 | 1.991 | 1.859 | 1.376667 | |
| 1.402 | 1.552 | 1.758 | 2.187 | 2.168 | 2.333 | 2.349 | 2.301 | 2.124 | 2.105 | 2.005 | 1.907 | 1.799 | 1.296674 | |
| 0.101 | 0.112 | 0.137 | 0.280 | 0.266 | 0.255 | 0.267 | 0.264 | 0.382 | 0.329 | 0.311 | 0.285 | 0.288 | | |
| 1.406 | 1.474 | 1.668 | 1.953 | 1.800 | 2.025 | 2.104 | 2.014 | 1.800 | 1.672 | 1.522 | 1.476 | 1.316 | 0.570789 | |
| 1.356 | 1.456 | 1.580 | 1.877 | 1.829 | 1.909 | 1.982 | 1.900 | 1.604 | 1.524 | 1.320 | 1.336 | 1.252 | 0.563527 | |
| 1.465 | 1.480 | 1.875 | 2.571 | 2.214 | 2.384 | 2.432 | 2.300 | 2.134 | 1.817 | 1.571 | 1.245 | 1.164 | 0.573336 | |
| 1.409 | 1.470 | 1.708 | 2.133 | 1.947 | 2.106 | 2.173 | 2.071 | 1.846 | 1.671 | 1.471 | 1.352 | 1.244 | 0.569225 | |
| 0.055 | 0.013 | 0.151 | 0.381 | 0.231 | 0.248 | 0.233 | 0.206 | 0.268 | 0.147 | 0.133 | 0.116 | 0.076 | | |

圖 14

PEG 濃度對膨脹比例的影響



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

公告本

98年11月4日

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96124189

※ 申請日期：96.07.03

※IPC 分類：A61L 24/00, (2006.01)

24/10, (2006.01)

25/40, (2006.01)

25/56, (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

快速作用之乾密封膠及其使用和製造方法

RAPIDLY ACTING DRY SEALANT AND METHODS FOR USE AND
MANUFACTURE

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 巴克斯特國際公司 / Baxter International Inc.
2. 巴克斯特保健公司 / Baxter Healthcare S.A.

代表人：(中文/英文)

寶拉 凱莉 / KELLY, PAULA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 美國伊利諾州 60015 鹿場巴克斯特公園路 1 號
One Baxter Parkway, Deerfield, IL 60015, U.S.A.
2. 瑞士蘇黎世 8152 歐普肯 葛拉特帕克 蘇高斯粹司 130 號
Thurgauerstrasse 130, 8152 Glattpark (Opfikon) Switzerland

國籍：(中文/英文)

1. 美國 / U.S.A.
2. 瑞士 / SWITZERLAND

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 翁薩 M 茲 / RHEE, WOONZA M.
2. 卡利 J 瑞屈 / REICH, CARY J.
3. A 愛德華 歐薩瓦 / OSAWA, A. EDWARD

十、申請專利範圍：

1. 一種乾固體密封膠基質組成物，其包括：

第一可交聯之組份；

第二可交聯之組份；以及

形成水凝膠的組份；

其中經組合之第一和第二可交聯之組份的濃度為該組成物總質量的 5%至 75%且該形成水凝膠之組份的濃度為該組成物總質量的 95%至 25%；且

其中該第一和第二可交聯之組份藉由在該乾固體密封膠基質組成物與組織之間接觸後交聯被配置以進行反應，以形成具有間隙的多孔基質，且其中該形成水凝膠之組份能夠被水合而形成水凝膠，以充滿至少一些間隙。

2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該第一可交聯之組份包括多個親核基團，且該第二可交聯之組份包括多個親電子基團。

3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該第一可交聯之組份包括多-親核聚氧化烯烴(polyalkylene oxide)，其具有 m 個親核基團，且該第二可交聯之組份包括多-親電子聚氧化烯烴，其具有 n 個親電子基團，其中 m 和 n 各大於或等於 2，且其中 $m+n$ 大於或等於 5。

4. 如申請專利範圍第 3 項之組成物，其中 n 為 2，且其中 m 大於或等於 3。

5. 如申請專利範圍第 3 項之組成物，其中 m 為 2，且其中 n 大於或等於 3。

6.如申請專利範圍第3項之組成物，其中該多-親核聚氧化烯烴進一步包括二或多個親核基團，其係選自由-NH₂、-SH、-H、-PH₂和-CO-NH-NH₂所組成之群組。

7.如申請專利範圍第3項之組成物，其中該多-親核聚氧化烯烴為聚乙二醇或其衍生物。

8.如申請專利範圍第7項之組成物，其中該聚乙二醇進一步包括二或多個親核基團，其係選自由一級胺基基團和硫醇基團所組成之群組。

9.如申請專利範圍第3項之組成物，其中該多-親電子聚氧化烯烴進一步包括二或多個親電子基團，其係選自由-CO₂N(COCH₂)₂、-CO₂H、-CHO、-CHOCH₂、-N=C=O、-SO₂CH=CH₂、-N(COCH)₂和-S-S-(C₅H₄N)所組成之群組。

10.如申請專利範圍第1項之組成物，其中該第一可交聯之組份、第二可交聯之組份、與形成水凝膠的組份之每一者係以存放在套組容器內之混合的粉劑組成物呈現。

11.如申請專利範圍第1項之組成物，其中該形成水凝膠之組份的功能係作為吸收劑。

12.如申請專利範圍第1項之組成物，其中該水凝膠係包含交聯明膠之破碎的生物可相容之水凝膠。

13.如申請專利範圍第1項之組成物，其中該組織包含與快速出血部位有關的急性止血模式，且其中該快速出血部位包含防止內源性凝血的血流。

14.如申請專利範圍第1項之組成物，其中該形成水凝膠的組份的濃度為該組成物之約80%質量百分比。

15.如申請專利範圍第1項之組成物，其中由該第一及第二可交聯之組份的反應所形成的基質被配置以維持固定在出血部位，在該出血部位上之血流防止內源性凝血。

16.如申請專利範圍第1項之組成物，其中該組織包含與快速出血部位有關的急性止血模式，且其中該第一與第二可交聯之組份及形成水凝膠的組份被配置以形成密封膠基質障壁，其物理性地密封該快速出血部位。

17.如申請專利範圍第1項之組成物，其中該形成水凝膠之組份具有範圍從大約400%到大約5000%的平衡膨脹。

18.如申請專利範圍第1項之組成物，其中該形成水凝膠之組份具有範圍從大約400%到大約1300%的平衡膨脹。

19.如申請專利範圍第1項之組成物，其中該形成水凝膠之組份具有範圍從大約600%到大約950%的平衡膨脹。

20.一種混合的粉劑組成物，其包括：

包括多個親核基團的第一可交聯之組份，該第一可交聯之組份為粉劑化形式；

包括多個親電子基團的第二可交聯之組份，該第二可交聯之組份為粉劑化形式；以及

粉劑化形式的形成水凝膠之組份；

其中該第一和第二可交聯之組份在該混合的粉劑組成物與組織接觸後能夠實質上立刻交聯以形成具有間隙的多孔基質，且其中該形成水凝膠之組份未與第一可交聯之組份或第二可交聯之組份交聯。

21.如申請專利範圍第20項之混合粉劑組成物，其中將

該第一可交聯之組份加至該第二可交聯之組份中，提供組合的可交聯組份組成物，且該第一可交聯之組份以佔該組合的可交聯組份組成物之大約 0.5 到大約 20 重量%範圍的濃度存在。

22.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中將該第一可交聯之組份加至該第二可交聯之組份中，提供組合的可交聯組份組成物，且該第二可交聯之組份以佔該混合的可交聯組份組成物之大約 0.5 到大約 20 重量%範圍的濃度存在。

23.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該第一可交聯之組份對該第二可交聯之組份的重量比是在從大約 45%到大約 55%的範圍內。

24.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該第一和第二可交聯之組份與該形成水凝膠之組份的重量比是在從大約 10%到大約 30%(w/w)的範圍內。

25.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該第一和第二可交聯之組份與該形成水凝膠之組份的重量比約為 20%(w/w)。

26.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該混合粉劑進一步包括活性劑。

27.如申請專利範圍第 26 項之混合粉劑組成物，其中該活性劑包括凝血酶。

28.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該混合粉劑組成物被存放在套組容器內。

29.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該該形成水凝膠的組份的濃度在該組成物 25%至 95%之間的質量百分比。

30.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該形成水凝膠之組份的功能係作為吸收劑。

31.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該水凝膠包含交聯的蛋白質水凝膠，其中該蛋白質可包含明膠、可溶性膠原蛋白、白蛋白、血紅素、血纖維蛋白原、血纖維蛋白、酪蛋白、纖維網蛋白(fibronectin)、彈性蛋白、角質素、或昆布胺酸(laminin)中至少一者。

32.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該組織包含與快速出血部位有關的急性止血模式，且其中該快速出血部位包含防止內源性凝血的血流。

33.如申請專利範圍第 32 項之混合粉劑組成物，其中該急性止血模式包含動脈穿孔或器官穿刺。

34.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該組織包含與快速出血部位有關的急性止血模式，且其中該第一與第二可交聯之組份及形成水凝膠的組份被配置以形成密封膠基質障壁，其物理性地密封該快速出血部位。

35.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該形成水凝膠之組份具有範圍從大約 400%到大約 500%的平衡膨脹。

36.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該形成水凝膠之組份具有範圍從大約 400%到大約 1300%的平

衡膨脹。

37.如申請專利範圍第 20 項之混合粉劑組成物，其中該形成水凝膠之組份具有範圍從大約 600%到大約 950%的平衡膨脹。

38.一種組成物，其包括：

包含天然膠原蛋白纖維之膠原蛋白海綿；和
以海綿表面固定的混合粉劑組成物，該混合粉劑組成物包括：

包括多個親核基團的第一可交聯之組份，該第一可交聯之組份為粉劑化形式且構成混合粉劑之約 10%；

包括多個親電子基團的第二可交聯之組份，該第二可交聯之組份為粉劑化形式且構成混合粉劑之約 10%；以及
粉劑化形式的形成水凝膠之組份，其構成混合粉劑之約 80%；

其中在能夠反應的條件下，該第一和第二可交聯之組份能夠實質上立刻交聯，以形成具有間隙的多孔基質，且該形成水凝膠之組份能夠被水合而形成水凝膠，以充滿至少一些間隙。

39.如申請專利範圍第 38 項之組成物，其中該第一可交聯之組份包括多個親核基團，且該第二可交聯之組份包括多個親電子基團。

40.如申請專利範圍第 38 項之組成物，其中該第一可交聯之組份包括多-親核聚氧化烯烴，其具有 m 個親核基團，且該第二可交聯之組份包括多-親電子聚氧化烯烴，其具有

n 個親電子基團，其中 m 和 n 各大於或等於 2，且其中 $m+n$ 大於或等於 5。

41. 如申請專利範圍第 40 項之組成物，其中 n 為 2，且其中 m 大於或等於 3。

42. 如申請專利範圍第 40 項之組成物，其中 m 為 2，且其中 n 大於或等於 3。

43. 如申請專利範圍第 40 項之組成物，其中該多-親核聚氧化烯烴進一步包括二或多個親核基團，其係選自由 -NH₂、-SH、-H、-PH₂ 和 -CO-NH-NH₂ 所組成之群組。

44. 如申請專利範圍第 40 項之組成物，其中該組成物被存放在套組中。

45. 如申請專利範圍第 38 項之組成物，其中該形成水凝膠之組份具有範圍從大約 400% 到大約 5000% 的平衡膨脹。

46. 如申請專利範圍第 38 項之組成物，其中該形成水凝膠之組份具有範圍從大約 400% 到大約 1300% 的平衡膨脹。

47. 如申請專利範圍第 38 項之組成物，其中該形成水凝膠之組份具有範圍從大約 600% 到大約 950% 的平衡膨脹。

十一、圖式：

如次頁