

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成 29 年 2 月 16 日 (2017.2.16)

【公表番号】特表 2016-520293 (P2016-520293A)

【公表日】平成 28 年 7 月 14 日 (2016.7.14)

【年通号数】公開・登録公報 2016-042

【出願番号】特願 2016-503570 (P2016-503570)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 35/14 (2015.01)

C 1 2 N 5/071 (2010.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 K 35/14 A

C 1 2 N 5/071

C 1 2 N 9/99

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 1 月 12 日 (2017.1.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞含有生体試料に含まれている細胞外核酸集団を安定化するための方法であって、該細胞含有生体試料をブタンアミドと接触させることによる方法。

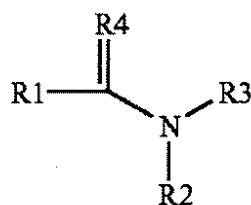
【請求項 2】

前記細胞含有生体試料をカスパーゼ阻害剤とさらに接触させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記細胞含有生体試料を、式 1 に従う少なくとも 1 つの化合物：

【化 1 1】



式1

(式中、R 1 は、水素残基またはアルキル残基、好ましくは C 1 - C 5 アルキル残基、C 1 - C 4 アルキル残基または C 1 - C 3 アルキル残基、より好ましい C 1 - C 2 アルキル残基であり、R 2 および R 3 は、同一であり、または異なり、水素残基、および線状または分岐した様式に配列された 1 ~ 20 原子の炭素鎖長を有する炭化水素残基から選択され、ならびに R 4 は、酸素、硫黄またはセレン残基であり、好ましくは、R 4 は酸素である

)

とさらに接触させる、請求項 1 または 2 に記載の方法であって、

ここで、必要に応じて、式 1 に従う前記化合物が、N, N - ジアルキルプロパンアミド、好ましくは N, N - ジメチルプロパンアミドである、方法。

【請求項 4】

前記細胞含有生体試料を、安定化のために使用されるブタンアミドおよび必要に応じてさらなる添加剤と接触させた後、得られる混合物が、0.25% (w/v) から 15% (w/v)、0.5% (w/v) から 12.5% (w/v)、0.75% (w/v) から 10% (w/v)、1% (w/v) から 9% (w/v)、1.25% (w/v) から 8% (w/v)、1.5% (w/v) から 7% (w/v)、1.75% (w/v) から 6% (w/v)、1.8% (w/v) から 5.5% (w/v)、1.9% (w/v) から 5.25% (w/v)、2% (w/v) から 5% (w/v)、2.1% (w/v) から 4.75% (w/v)、2.2% (w/v) から 4.5% (w/v)、2.3% (w/v) から 4.25% (w/v)、2.4% (w/v) から 4% (w/v)、2.5% (w/v) から 3.75% (w/v) または 0.75% (w/v) から 2% (w/v) の範囲の濃度でブタンアミドを含む、請求項 1 から 3 の一項以上、特に請求項 2、に記載の方法。

【請求項 5】

安定化のために、前記細胞含有試料を、

- a) ブタンアミド；
- b) 少なくとも 1 つの汎カスパーゼ阻害剤；
- c) 必要に応じて、式 1 に従う少なくとも 1 つの化合物、好ましくは、N, N - ジアルキルカルボン酸アミド、さらに好ましい N, N - ジアルキルプロパンアミド；および
- d) 必要に応じて、抗凝固物質、好ましくはキレート剤、さらに好ましくは EDTA を含む安定化組成物と接触させる、請求項 2 から 4 の一項以上に記載の方法。

【請求項 6】

前記安定化が、(i) 添加剤の、該添加剤が有核細胞の溶解を誘導もしくは促進する濃度での使用を含まない、(ii) 該安定化が、タンパク質 - 核酸架橋および/もしくはタンパク質 - タンパク質架橋を誘導する架橋剤の使用を含まない、ならびに/または (iii) 該安定化が、毒性物質の使用を含まない、請求項 1 から 5 の一項以上に記載の方法。

【請求項 7】

血液試料に含まれている細胞外核酸集団を安定化するために、該血液試料をブタンアミド、少なくとも 1 つのカスパーゼ阻害剤、式 1 に従う少なくとも 1 つの化合物、および抗凝固物質と接触させるステップを含み、該血液試料に含有されている細胞からの該血液試料の無細胞部分へのゲノム DNA の放出が低減される、請求項 3 から 6 の一項以上に記載の方法。

【請求項 8】

前記細胞含有生体試料を少なくとも 1 つのポリ(オキシエチレン)ポリマーとさらに接触させる、請求項 1 から 7 の一項以上に記載の方法であって、

ここで、必要に応じて、

- a) 前記ポリ(オキシエチレン)ポリマーが、ポリエチレングリコールである；
- b) 前記ポリ(オキシエチレン)ポリマーが、少なくとも 1500 の、好ましくは、2000 から 40000、2500 から 30000、3000 から 20000、3500 から 15000、4000 から 10000、4500 から 9000、5000 から 8000、および 5500 から 7000 より選択される範囲の分子量を有する高分子量ポリ(オキシエチレン)ポリマーである；
- c) 分子量が異なる少なくとも 2 つのポリ(オキシエチレン)ポリマーを安定化のために使用し、それらの分子量の差が、少なくとも 100、好ましくは少なくとも 200、少なくとも 300、少なくとも 400 または少なくとも 500 である；ならびに/あるいは
- d) 前記ポリ(オキシエチレン)ポリマーが、少なくとも 1500 の、好ましくは、2000 から 40000、2500 から 30000、3000 から 20000、3500 から

ら 1 5 0 0 0、4 0 0 0 から 1 0 0 0 0、4 5 0 0 から 9 0 0 0、5 0 0 0 から 8 0 0 0、および 5 5 0 0 から 7 0 0 0 より選択される範囲の分子量を有する高分子量ポリ(オキシエチレン)ポリマーであり、そして、前記細胞含有生体試料を、1 0 0 0 以下の、好ましくは、1 0 0 から 8 0 0、1 5 0 から 7 0 0、2 0 0 から 6 0 0、および 2 0 0 から 5 0 0 より選択される範囲内の分子量を有する低分子量ポリ(オキシエチレン)とさらに接触させる、方法。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 の一項以上に記載の方法であって、前記安定化の期間の後、

- a) 安定化された前記試料を核酸分析および/または検出法に供するステップ；
  - b) 安定化された該試料から細胞外核酸を単離するステップ；
  - c) 安定化された該試料から細胞外核酸を単離し、単離された該核酸を分析および/または検出するステップ；
  - d) 安定化された該試料に含まれている細胞を除去するステップ；
  - e) 安定化された該試料に含まれている細胞を核酸単離、分析および/または検出ステップを実行する前に除去するステップ；
  - f) 安定化された該試料から細胞を除去し、安定化された該試料の無細胞部分または細胞枯渇部分から細胞外核酸を単離するステップ；
  - g) (i) 安定化された該試料、(i i) 細胞が除去された安定化された該試料、および/または (i i i) 該試料から除去された細胞を保管するステップ；
  - h) 安定化された該試料から細胞を除去し、廃棄するステップ；および/または
  - i) 安定化された該試料から細胞を除去し、安定化された該試料から除去された細胞から核酸を単離するステップ；
  - j) 安定化された該試料から細胞を除去し、安定化された該試料の無細胞部分または細胞枯渇部分から、サイズ選択的核酸単離法を用いて細胞外核酸を単離するステップ
- の 1 つ以上を含む、方法。

【請求項 10】

安定化された細胞含有生体試料から核酸を単離するための方法であって、

- a) 請求項 1 から 9 の一項以上に記載の方法に従って該細胞含有生体試料を安定化するステップ；および
  - b) 核酸、特に細胞外核酸を単離するステップ
- を含む方法。

【請求項 11】

ステップ a) およびステップ b) の間に前記細胞含有生体試料から細胞を除去するステップを含み、かつステップ b) が、安定化された前記試料の無細胞部分または細胞枯渇部分から細胞外核酸を単離することを含む、ならびに/あるいは  
ここで、単離された該細胞外核酸をさらなるステップ c) において処理および/または分析する、好ましくは、

- i) 改変する；
- i i) 少なくとも 1 つの酵素と接触させる；
- i i i) 増幅する；
- i v) 逆転写する；
- v) クローニングする；
- v i) 配列決定する；
- v i i) プローブと接触させる；
- v i i i) 検出する；
- i x) 定量する；および/または
- x) 同定する、

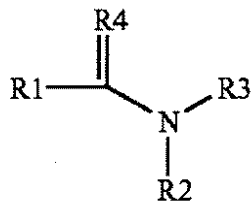
請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

細胞含有生体試料を安定化するのに好適な組成物であって、ブタンアミドと、アボトーシ

ス阻害剤、抗凝固物質および式 1 に従う化合物

【化 1 2】



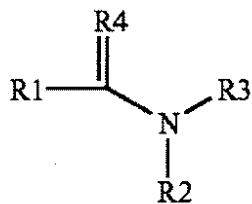
式1

(式中、R 1 は、水素残基またはアルキル残基、好ましくは C 1 - C 5 アルキル残基、C 1 - C 4 アルキル残基または C 1 - C 3 アルキル残基、好ましくは C 1 - C 2 アルキル残基であり、R 2 および R 3 は、同一であり、または異なり、水素残基、および線状または分岐した様式に配列された 1 ~ 2 0 原子の炭素鎖長を有する炭化水素残基から選択され、ならびに R 4 は、酸素、硫黄またはセレン残基であり、好ましくは、R 4 は酸素である) から成る群より選択される少なくとも 1 つのさらなる添加剤とを含む組成物。

【請求項 1 3】

カスパーゼ阻害剤および / もしくは式 1 に従う少なくとも 1 つの化合物

【化 1 3】



式1

(式中、R 1 は、水素残基またはアルキル残基、好ましくは C 1 - C 5 アルキル残基、C 1 - C 4 アルキル残基または C 1 - C 3 アルキル残基、好ましくは C 1 - C 2 アルキル残基であり、R 2 および R 3 は、同一であり、または異なり、水素残基、および線状または分岐した様式に配列された 1 ~ 2 0 原子の炭素鎖長を有する炭化水素残基から選択され、ならびに R 4 は、酸素、硫黄またはセレン残基であり、好ましくは、R 4 は酸素である) を含む、ならびに / または  
少なくとも 1 つの抗凝固物質、好ましくはキレート剤を含む、  
請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 2 または 1 3 に記載の組成物であって、以下：

a) 細胞を安定化することおよび前記細胞含有生体試料に含有されている細胞から該試料の無細胞部分へのゲノム DNA の放出を低減させることが可能である；

b) 安定化された該試料中に存在する核酸、特にゲノム DNA、の分解を低減させることが可能である；

c) 安定化された該生体試料に含有されている細胞に由来するゲノム DNA での該試料に含まれている細胞外 DNA 集団の汚染を低減させるまたは防止することが可能である；

d) 安定化された該生体試料に含有されている細胞に由来する細胞内核酸での該試料に含まれている細胞外核酸集団の汚染を低減させるまたは防止することが可能である；

e) 該安定化組成物が、添加剤を、該添加剤が細胞溶解を誘導または促進する濃度で含まない；

f) 該安定化組成物が、タンパク質 - DNA 架橋および / またはタンパク質 - タンパク質架橋を誘導する架橋剤を含まない；

g) 該安定化組成物が、ホルムアルデヒド、ホルマリン、パラホルムアルデヒドまたは

ホルムアルデヒド放出剤を含まない；

h) 該安定化組成物が、毒性物質を含まない；および／または

i) 該細胞含有生体試料に含まれている細胞外核酸集団を冷蔵せずに、好ましくは室温で、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも2日から3日、少なくとも2日から6日、および／または少なくとも2日から7日より選択される期間、安定化することが可能である；

の特徴の1つ以上を有する、組成物。

【請求項15】

請求項12から14の一項以上に記載の組成物であって、以下；

i) 該組成物が、ブタンアミドを5% (w/v) から50% (w/v)、7.5% (w/v) から40% (w/v)、10% (w/v) から35% (w/v)、12.5% (w/v) から30% (w/v)、または15% (w/v) から25% (w/v) の濃度で含む；

ii) 該組成物が、少なくとも1つのカスパーゼ阻害剤を含む；

iii) 該組成物が、式1に従う少なくとも1つの化合物、好ましくはN-N-ジメチルプロパンアミドを、2%から50%、3%から40%、3.5%から30%、4%から25%、4.5%から20%、または5%から17.5%の濃度で含む、および／または

iv) 該組成物が、抗凝固物質を含む；

の特徴の1つ以上を有する、組成物。

【請求項16】

少なくとも1つのポリ(オキシエチレン)ポリマーを含む、請求項12から14の一項以上に記載の組成物であって、ここで、必要に応じて、

a) 前記ポリ(オキシエチレン)ポリマーが、ポリエチレングリコールである；

b) 前記ポリ(オキシエチレン)ポリマーが、少なくとも1500の、好ましくは、2000から40000、2500から30000、3000から20000、3500から15000、4000から10000、4500から9000、5000から8000、および5500から7000より選択される範囲の分子量を有する高分子量ポリ(オキシエチレン)ポリマーである；

c) 該組成物が、分子量が異なる少なくとも2つのポリ(オキシエチレン)ポリマーを含み、該分子量の差が、少なくとも100、好ましくは少なくとも200、少なくとも300、少なくとも400または少なくとも500である；ならびに／あるいは

d) 前記ポリ(オキシエチレン)ポリマーが、少なくとも1500の、好ましくは、2000から40000、2500から30000、3000から20000、3500から15000、4000から10000、4500から9000、5000から8000、および5500から7000より選択される範囲の分子量を有する高分子量ポリ(オキシエチレン)ポリマーであり、前記組成物は、1000以下の、好ましくは100から800、150から700、200から600、および200から500より選択される範囲の分子量を有する低分子量ポリ(オキシエチレン)をさらに含む、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

本出願の他の目的、特徴、利点および態様は、以下の記載および添付の特許請求の範囲から当業者に明らかになる。しかし、以下の記載、添付の特許請求の範囲および特定の実施例は、本出願の好ましい実施形態を示すものであるが、単に実例として与えるものに過ぎないことを理解されたい。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

細胞含有生体試料に含まれている細胞外核酸集団を安定化するための方法であって、該細胞含有生体試料をブタンアミドと接触させることによる方法。

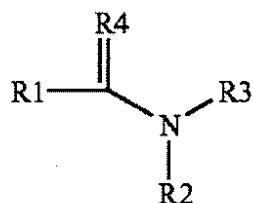
(項目2)

前記細胞含有生体試料をカスパーゼ阻害剤とさらに接触させる、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記細胞含有生体試料を、式1に従う少なくとも1つの化合物：

【化11】



式1

(式中、R1は、水素残基またはアルキル残基、好ましくはC1 - C5アルキル残基、C1 - C4アルキル残基またはC1 - C3アルキル残基、より好ましいC1 - C2アルキル残基であり、R2およびR3は、同一であり、または異なり、水素残基、および線状または分岐した様式に配列された1 ~ 20原子の炭素鎖長を有する炭化水素残基から選択され、ならびにR4は、酸素、硫黄またはセレン残基であり、好ましくは、R4は酸素である)

とさらに接触させる、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

式1に従う前記化合物が、N, N - ジアルキルプロパンアミド、好ましくはN, N - ジメチルプロパンアミドである、項目3に記載の方法。

(項目5)

前記細胞含有生体試料を、安定化のために使用されるブタンアミドおよび必要に応じてさらなる添加剤と接触させた後、得られる混合物が、0.25% (w/v) から15% (w/v)、0.5% (w/v) から12.5% (w/v)、0.75% (w/v) から10% (w/v)、1% (w/v) から9% (w/v)、1.25% (w/v) から8% (w/v)、1.5% (w/v) から7% (w/v)、1.75% (w/v) から6% (w/v)、1.8% (w/v) から5.5% (w/v)、1.9% (w/v) から5.25% (w/v)、2% (w/v) から5% (w/v)、2.1% (w/v) から4.75% (w/v)、2.2% (w/v) から4.5% (w/v)、2.3% (w/v) から4.25% (w/v)、2.4% (w/v) から4% (w/v)、2.5% (w/v) から3.75% (w/v) または0.75% (w/v) から2% (w/v) の範囲の濃度でブタンアミドを含む、項目1から4の一項以上、特に項目2、に記載の方法。

(項目6)

安定化のために、前記細胞含有試料を、

a) ブタンアミド；

b) 少なくとも1つの汎カスパーゼ阻害剤；

c) 必要に応じて、式1に従う少なくとも1つの化合物、好ましくは、N, N - ジアルキルカルボン酸アミド、さらに好ましいN, N - ジアルキルプロパンアミド；および

d) 必要に応じて、抗凝固物質、好ましくはキレート剤、さらに好ましくはEDTAを含む安定化組成物と接触させる、項目2から5の一項以上に記載の方法。

(項目7)

前記安定化が、(i) 添加剤の、該添加剤が有核細胞の溶解を誘導もしくは促進する濃度での使用を含まない、(ii) 該安定化が、タンパク質 - 核酸架橋および/もしくはタンパク質 - タンパク質架橋を誘導する架橋剤の使用を含まない、ならびに/または(iii)

）該安定化が、毒性物質の使用を含まない、項目 1 から 6 の一項以上に記載の方法。

（項目 8）

血液試料に含まれている細胞外核酸集団を安定化するために、該血液試料をブタンアミド、少なくとも 1 つのカスパーゼ阻害剤、式 1 に従う少なくとも 1 つの化合物、および抗凝固物質と接触させるステップを含み、該血液試料に含有されている細胞からの該血液試料の無細胞部分へのゲノム DNA の放出が低減される、項目 3 から 7 の一項以上、特に項目 7 から 25 の一項以上に記載の方法。

（項目 9）

前記細胞含有生体試料を少なくとも 1 つのポリ（オキシエチレン）ポリマーとさらに接触させる、項目 1 から 8 の一項以上に記載の方法。

（項目 10）

前記ポリ（オキシエチレン）ポリマーが、ポリエチレングリコールである、項目 9 に記載の方法。

（項目 11）

前記ポリ（オキシエチレン）ポリマーが、少なくとも 1500 の分子量、好ましくは、2000 から 40000、2500 から 30000、3000 から 20000、3500 から 15000、4000 から 10000、4500 から 9000、5000 から 8000、および 5500 から 7000 より選択される範囲の分子量を有する高分子量ポリ（オキシエチレン）ポリマーである、項目 9 または 10 に記載の方法。

（項目 12）

分子量が異なる少なくとも 2 つのポリ（オキシエチレン）ポリマーを安定化のために使用し、それらの分子量の差が、少なくとも 100、好ましくは少なくとも 200、少なくとも 300、少なくとも 400 または少なくとも 500 である、項目 9 から 11 の一項以上に記載の方法。

（項目 13）

前記細胞含有生体試料を、1000 以下の、好ましくは、100 から 800、150 から 700、200 から 600、および 200 から 500 より選択される範囲内の分子量を有する低分子量ポリ（オキシエチレン）とさらに接触させる、項目 11 に記載の方法。

（項目 14）

項目 1 から 13 の一項以上に記載の方法であって、前記安定化の期間の後、

- a) 安定化された前記試料を核酸分析および / または検出法に供するステップ；
- b) 安定化された該試料から細胞外核酸を単離するステップ；
- c) 安定化された該試料から細胞外核酸を単離し、単離された該核酸を分析および / または検出するステップ；
- d) 安定化された該試料に含まれている細胞を除去するステップ；
- e) 安定化された該試料に含まれている細胞を核酸単離、分析および / または検出ステップを実行する前に除去するステップ；
- f) 安定化された該試料から細胞を除去し、安定化された該試料の無細胞部分または細胞枯渇部分から細胞外核酸を単離するステップ；
- g) (i) 安定化された該試料、(ii) 細胞が除去された安定化された該試料、および / または (iii) 該試料から除去された細胞を保管するステップ；
- h) 安定化された該試料から細胞を除去し、廃棄するステップ；および / または
- i) 安定化された該試料から細胞を除去し、安定化された該試料から除去された細胞から核酸を単離するステップ；
- j) 安定化された該試料から細胞を除去し、安定化された該試料の無細胞部分または細胞枯渇部分から、サイズ選択的核酸単離法を用いて細胞外核酸を単離するステップの 1 つ以上を含む、方法。

（項目 15）

安定化された細胞含有生体試料から核酸を単離するための方法であって、

- a) 項目 1 から 14 の一項以上に記載の方法に従って該細胞含有生体試料を安定化する

ステップ；および

b) 核酸、特に細胞外核酸を単離するステップ

を含む方法。

(項目16)

ステップa) およびステップb) の間に前記細胞含有生体試料から細胞を除去するステップを含み、かつステップb) が、安定化された前記試料の無細胞部分または細胞枯渇部分から細胞外核酸を単離することを含む、項目15に記載の方法。

(項目17)

単離された前記細胞外核酸をさらなるステップc) において処理および/または分析する、好ましくは、

i) 改変する；

ii) 少なくとも1つの酵素と接触させる；

iii) 増幅する；

iv) 逆転写する；

v) クローニングする；

vi) 配列決定する；

vii) プローブと接触させる；

viii) 検出する；

ix) 定量する；および/または

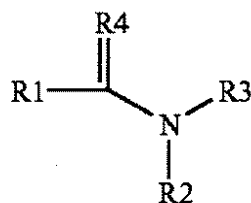
x) 同定する、

項目15または16に記載の方法。

(項目18)

細胞含有生体試料を安定化するのに好適な組成物であって、ブタンアミドと、アポトーシス阻害剤、抗凝固物質および式1に従う化合物

【化12】



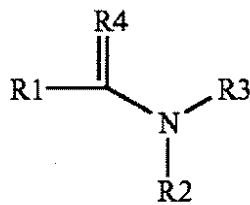
式1

(式中、R1は、水素残基またはアルキル残基、好ましくはC1 - C5アルキル残基、C1 - C4アルキル残基またはC1 - C3アルキル残基、好ましくはC1 - C2アルキル残基であり、R2およびR3は、同一であり、または異なり、水素残基、および線状または分岐した様式に配列された1～20原子の炭素鎖長を有する炭化水素残基から選択され、ならびにR4は、酸素、硫黄またはセレン残基であり、好ましくは、R4は酸素である) から成る群より選択される少なくとも1つのさらなる添加剤とを含む組成物。

(項目19)

カスパーゼ阻害剤および/もしくは式1に従う少なくとも1つの化合物

## 【化 1 3】



式1

(式中、R 1 は、水素残基またはアルキル残基、好ましくはC 1 - C 5 アルキル残基、C 1 - C 4 アルキル残基またはC 1 - C 3 アルキル残基、好ましくはC 1 - C 2 アルキル残基であり、R 2 およびR 3 は、同一であり、または異なり、水素残基、および線状または分岐した様式に配列された1 ~ 20原子の炭素鎖長を有する炭化水素残基から選択され、ならびにR 4 は、酸素、硫黄またはセレン残基であり、好ましくは、R 4 は酸素である)

を含む、ならびに / または

少なくとも1つの抗凝固物質、好ましくはキレート剤を含む、

項目18に記載の組成物。

(項目20)

項目18または19に記載の組成物であって、以下：

a) 細胞を安定化することおよび前記細胞含有生体試料に含有されている細胞から該試料の無細胞部分へのゲノムDNAの放出を低減させることが可能である；

b) 安定化された該試料中に存在する核酸、特にゲノムDNA、の分解を低減させることが可能である；

c) 安定化された該生体試料に含有されている細胞に由来するゲノムDNAでの該試料に含まれている細胞外DNA集団の汚染を低減させるまたは防止することが可能である；

d) 安定化された該生体試料に含有されている細胞に由来する細胞内核酸での該試料に含まれている細胞外核酸集団の汚染を低減させるまたは防止することが可能である；

e) 該安定化組成物が、添加剤を、該添加剤が細胞溶解を誘導または促進する濃度で含まない；

f) 該安定化組成物が、タンパク質 - DNA 架橋および / またはタンパク質 - タンパク質架橋を誘導する架橋剤を含まない；

g) 該安定化組成物が、ホルムアルデヒド、ホルマリン、パラホルムアルデヒドまたはホルムアルデヒド放出剤を含まない；

h) 該安定化組成物が、毒性物質を含まない；および / または

i) 該細胞含有生体試料に含まれている細胞外核酸集団を冷蔵せずに、好ましくは室温で、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも2日から3日、少なくとも2日から6日、および / または少なくとも2日から7日より選択される期間、安定化することが可能である；

の特徴の1つ以上を有する、組成物。

(項目21)

項目18から20の一項以上に記載の組成物であって、以下；

i) 該組成物が、ブタンアミドを5% (w/v) から50% (w/v)、7.5% (w/v) から40% (w/v)、10% (w/v) から35% (w/v)、12.5% (w/v) から30% (w/v)、または15% (w/v) から25% (w/v) の濃度で含む；

ii) 該組成物が、少なくとも1つのカスパーゼ阻害剤を含む；

iii) 該組成物が、式1に従う少なくとも1つの化合物、好ましくはN - N - ジメチルプロパンアミドを、2%から50%、3%から40%、3.5%から30%、4%から25%、4.5%から20%、または5%から17.5%の濃度で含む、および / または

i v) 該組成物が、抗凝固物質を含む；  
の特徴の１つ以上を有する、組成物。

(項目 2 2)

少なくとも１つのポリ（オキシエチレン）ポリマーを含む、項目 1 8 から 2 0 の一項以上に記載の組成物。

(項目 2 3)

前記ポリ（オキシエチレン）ポリマーが、ポリエチレングリコールである、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 4)

前記ポリ（オキシエチレン）ポリマーが、少なくとも 1 5 0 0 の分子量、好ましくは、2 0 0 0 から 4 0 0 0 0、2 5 0 0 から 3 0 0 0 0、3 0 0 0 から 2 0 0 0 0、3 5 0 0 から 1 5 0 0 0、4 0 0 0 から 1 0 0 0 0、4 5 0 0 から 9 0 0 0、5 0 0 0 から 8 0 0 0、および 5 5 0 0 から 7 0 0 0 より選択される範囲の分子量を有する高分子量ポリ（オキシエチレン）ポリマーである、項目 2 2 または 2 3 に記載の組成物。

(項目 2 5)

分子量が異なる少なくとも２つのポリ（オキシエチレン）ポリマーを含み、該分子量の差が、少なくとも 1 0 0、好ましくは少なくとも 2 0 0、少なくとも 3 0 0、少なくとも 4 0 0 または少なくとも 5 0 0 である、項目 2 2 から 2 4 の一項以上に記載の組成物。

(項目 2 6)

1 0 0 0 以下の分子量、好ましくは 1 0 0 から 8 0 0、1 5 0 から 7 0 0、2 0 0 から 6 0 0、および 2 0 0 から 5 0 0 より選択される範囲の分子量を有する低分子量ポリ（オキシエチレン）をさらに含む、項目 2 4 に記載の組成物。