

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 2 区分

【発行日】平成22年7月29日(2010.7.29)

【公表番号】特表2009-545405(P2009-545405A)

【公表日】平成21年12月24日(2009.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2009-051

【出願番号】特願2009-523045(P2009-523045)

【国際特許分類】

A 6 1 L 24/00 (2006.01)

A 6 1 L 15/16 (2006.01)

C 0 8 L 71/02 (2006.01)

C 0 8 L 5/00 (2006.01)

C 0 8 L 89/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 L 25/00 Z N A A

A 6 1 L 15/01

C 0 8 L 71/02

C 0 8 L 5/00

C 0 8 L 89/00

【手続補正書】

【提出日】平成22年6月9日(2010.6.9)

【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】

下記成分：

第 1 の交差結合可能な成分；

反応を可能とする条件下で第 1 の交差結合可能な成分と交差結合する第 2 の交差結合可能な成分；および、

ヒドロゲル形成成分；

を含む組成物であって、ここで第 1 および第 2 の交差結合可能な成分は交差結合して間隙を有する多孔性マトリックスを形成し、そしてここでヒドロゲル形成成分は水和されて間隙の少なくとも一部を充填するヒドロゲルを形成することができる上記組成物。

【請求項 2】

第 1 の交差結合可能な成分が求核性基 m 個を有する多求核性ポリアルキレンオキシドを含み、そして第 2 の交差結合可能な成分が求電子性基 n 個を有する多求電子性ポリアルキレンオキシドを含み、ここで m および n は各々 2 以上であり、そして m + n は 5 以上である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

多求核性ポリアルキレンオキシドまたは多求電子性ポリアルキレンオキシドまたはその両方がポリエチレングリコールまたはその誘導体である請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

ヒドロゲル形成成分が、水和されてゼラチンを含むフラグメント化生体分解性ヒドロゲルを形成することができ、そして湿潤した組織標的部位に送達されると水を吸収し、そして、ヒドロゲルが完全に水和されると約 0.01 mm ~ 約 5 mm の範囲の大きさを有する

サブユニットを含み、そして約 4 0 0 % ~ 約 5 0 0 0 % の範囲の平衡膨潤性を有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 5】

第 1 の交差結合可能な成分が多数の求核性基を含み、かつ粉末形態であり、そして第 2 の交差結合可能な成分が多数の求電子性基を含み、かつ粉末形態であり、ヒドロゲル形成部分は粉末形態であり、そして反応を可能とする条件下で第 1 の交差可能な成分および第 2 の交差可能な成分が実質的に即時に交差結合できる、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

第 2 の交差結合可能な成分に添加された第 1 の交差結合可能な成分が複合化された交差結合可能な成分の組成物を与え、そして第 1 の交差結合可能な成分または第 2 の交差結合可能な成分が複合化された交差結合可能な成分の組成物の約 0 . 5 ~ 約 2 0 重量 % の範囲の濃度において存在する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】

第 1 の交差結合可能な成分の第 2 の交差結合可能な成分に対する重量比が約 4 5 % ~ 約 5 5 % の範囲にある請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】

第 1 および第 2 の交差結合可能な成分とヒドロゲル形成成分との間の重量比が約 1 0 % w / w ~ 約 3 0 % w / w の範囲内にある請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

多糖類またはタンパク質をさらに含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 10】

多糖類をさらに含み、該多糖類が、ヒアルロン酸、キチン、硫酸コンドロイチン A、硫酸コンドロイチン B、硫酸コンドロイチン C、硫酸ケラチン、ケラトスルフェート、ヘパリンおよびこれらの誘導体よりなる群から選択される請求項 1 記載の組成物。

【請求項 11】

タンパク質をさらに含み、該タンパク質が、コラーゲンまたはその誘導体である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 12】

第 1 の交差結合可能な成分、第 2 の交差結合可能な成分、およびヒドロゲル形成成分が混合粉末形態であり、該混合粉末形態は天然のコラーゲン線維を含むコラーゲンスポンジの表面に固定化されている請求項 1 記載の組成物。

【請求項 13】

組成物がさらに活性剤を含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 14】

活性剤がトロンピンである請求項 1 3 記載の組成物。

【請求項 15】

下記要素：

容器；および、

容器内に配置された混合粉末組成物であって、組成物が下記成分：

多数の求核性基を含む第 1 の交差結合可能な成分であって、粉末形態の第 1 の交差結合可能な成分；

多数の求電子性基を含む第 2 の交差結合可能な成分であって、粉末形態の第 2 の交差結合可能な成分；および、

粉末形態のヒドロゲル形成成分；

を含み、ここで反応を可能にする条件下において第 1 および第 2 の交差結合可能な成分が実質的に即時に交差結合できる上記組成物；

を含むキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 1 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 1 8 】

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

下記成分：

第 1 の交差結合可能な成分；

反応を可能とする条件下で第 1 の交差結合可能な成分と交差結合する第 2 の交差結合可能な成分；および、

ヒドロゲル形成成分；

を含む組成物であって、ここで第 1 および第 2 の交差結合可能な成分は交差結合して間隙を有する多孔性マトリックスを形成し、そしてここでヒドロゲル形成成分は水和されて間隙の少なくとも一部を充填するヒドロゲルを形成することができる上記組成物。

(項目 2)

第 1 の交差結合可能な成分が多数の求核性基を含み、そして第 2 の交差結合可能な成分が多数の求電子性基を含む項目 1 記載の組成物。

(項目 3)

第 1 の交差結合可能な成分が求核性基 m 個を有する多求核性ポリアルキレンオキシドを含み、そして第 2 の交差結合可能な成分が求電子性基 n 個を有する多求電子性ポリアルキレンオキシドを含み、ここで m および n は各々 2 以上であり、そして m + n は 5 以上である項目 1 記載の組成物。

(項目 4)

n が 2 であり、そして m が 3 以上である項目 3 記載の組成物。

(項目 5)

多求核性ポリアルキレンオキシドが 4 官能性的に活性化される項目 4 記載の組成物。

(項目 6)

m が 2 であり、そして n が 3 以上である項目 3 記載の組成物。

(項目 7)

多求電子性ポリアルキレンオキシドが 4 官能性的に活性化される項目 6 記載の組成物。

(項目 8)

多求核性ポリアルキレンオキシドおよび多求電子性ポリアルキレンオキシドの両方が 4 官能性的に活性化される項目 3 記載の組成物。

(項目 9)

多求核性ポリアルキレンオキシドがさらに - NH₂、- SH、- H、- PH₂、および - CO - NH - NH₂ よりなる群から選択される求核性基 2 つ以上を含む項目 3 記載の組成物。

(項目 10)

多求核性ポリアルキレンオキシドがさらに第 1 級アミノ基 2 つ以上を含む項目 3 記載の組成物。

(項目 11)

多求核性ポリアルキレンオキシドがさらにチオール基 2 つ以上を含む項目 3 記載の組成物。

(項目 12)

多求核性ポリアルキレンオキシドがポリエチレングリコールまたはその誘導体である項目 3 記載の組成物。

(項目 13)

ポリエチレングリコールがさらに第 1 級アミノ基およびチオール基よりなる群から選択される求核性基 2 つ以上を含む項目 12 記載の組成物。

(項目 14)

多求電子性ポリアルキレンオキシドがさらに $-\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CHOCH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{COCH})_2$ および $-\text{S}-\text{S}-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$ よりなる群から選択される求電子性基 2 つ以上を含む項目 3 記載の組成物。

(項目 15)

多求電子性ポリアルキレンオキシドがさらにスクシンイミジル基 2 つ以上を含む項目 3 記載の組成物。

(項目 16)

多求電子性ポリアルキレンオキシドがさらにマレイミジル基 2 つ以上を含む項目 3 記載の組成物。

(項目 17)

多求電子性ポリアルキレンオキシドがポリエチレングリコールまたはその誘導体である項目 3 記載の組成物。

(項目 18)

多糖類またはタンパク質をさらに含む項目 3 記載の組成物。

(項目 19)

グルコサミノグリカンである多糖類をさらに含む項目 3 記載の組成物。

(項目 20)

グルコサミノグリカンがヒアルロン酸、キチン、硫酸コンドロイチン A、硫酸コンドロイチン B、硫酸コンドロイチン C、硫酸ケラチン、ケラトスルフェート、ヘパリンおよびこれらの誘導体よりなる群から選択される項目 19 記載の組成物。

(項目 21)

コラーゲンまたはその誘導体であるタンパク質をさらに含む項目 3 記載の組成物。

(項目 22)

多求核性ポリアルキレンオキシドまたは多求電子性ポリアルキレンオキシド、または多求核性ポリアルキレンオキシドおよび多求電子性ポリアルキレンオキシドの両方がさらに連結基を含む項目 3 記載の組成物。

(項目 23)

多求核性ポリアルキレンオキシドが下記式：

重合体 $-\text{Q}^1-\text{X}_m$

により与えられ、そして多求電子性ポリアルキレンオキシドが下記式：

重合体 $-\text{Q}^2-\text{Y}_n$

により与えられ、

ここで X は求電子性基であり、そして Y は求核性基であり；

ここで m および n は各々 2 ~ 4 であり；

ここで $m+n \leq 5$ であり；

ここで Q^1 および Q^2 の各々は $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{O}_2\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{O}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{O}_2\text{C}-\text{CR}^1\text{H}$ 、および $-\text{O}-\text{R}^2-\text{CO}-\text{NH}$ 、よりなる群から選択される連結基である；

ここで $n' = 1 \sim 10$ であり；

ここで $\text{R}^1 = -\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{C}_2\text{H}_5$ であり；

ここで $\text{R}^2 = -\text{CH}_2-$ または $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；そして、

ここで Q^1 および Q^2 は同じかまたは異なっていてよく、あるいは非存在であってよい、項目 3 記載の組成物。

(項目 24)

Y が下記式：

$-\text{CO}_2\text{N}(\text{COCH}_2)_2$

により与えられる項目 23 記載の組成物。

(項目 25)

Y が下記式：

- N (C O C H)₂

により与えられる項目 2 3 記載の組成物。

(項目 2 6)

多求核性ポリアルキレンオキシドまたは多求電子性ポリアルキレンオキシド、または多求核性ポリアルキレンオキシドおよび多求電子性ポリアルキレンオキシドの両方がさらに生体分解性基を含む項目 3 記載の組成物。

(項目 2 7)

生体分解性基がラクチド、グリコリド、 ϵ -カプロラクトン、ポリ(ϵ -ヒドロキシ酸)、ポリ(アミノ酸)、およびポリ(無水物)よりなる群から選択される項目 2 6 記載の組成物。

(項目 2 8)

ヒドロゲル形成成分が、水和されてゼラチンを含むフラグメント化生体分解性ヒドロゲルを形成することができ、そして湿潤した組織標的部位に送達されると水を吸収し、そして、ヒドロゲルが完全に水和されると約 0 . 0 1 mm ~ 約 5 mm の範囲の大きさを有するサブユニットを含み、そして約 4 0 0 % ~ 約 5 0 0 0 % の範囲の平衡膨潤性を有する項目 1 記載の組成物。

(項目 2 9)

ヒドロゲルが 1 年未満のインビボの分解時間を有する項目 2 8 記載の組成物。

(項目 3 0)

ヒドロゲルが活性剤を含む水性媒質により少なくとも部分的に水和される項目 2 8 および 2 9 記載の組成物。

(項目 3 1)

活性剤が凝固剤である項目 3 0 記載の組成物。

(項目 3 2)

凝固剤がトロロンピンである項目 3 1 記載の組成物。

(項目 3 3)

患者に活性剤を送達するための方法であって、方法が項目 3 0 記載の組成物のある量を患者における標的部位に投与することを含む上記方法。

(項目 3 4)

患者に密封剤を送達するための方法であって、方法が出血を抑制するために十分な項目 1 記載の組成物のある量を出血標的部位に投与することを含む上記方法。

(項目 3 5)

患者に活性剤を送達するための方法であって、方法が出血を抑制するために十分な項目 3 2 記載の組成物のある量を出血標的部位に投与することを含む上記方法。

(項目 3 6)

多求核性ポリアルキレンオキシド、多求電子性ポリアルキレンオキシド、およびヒドロゲル形成成分を含む組成物であって、多求核性ポリアルキレンオキシドがさらに第 1 級アミノ基少なくとも 1 つおよびチオール基少なくとも 1 つを含み、そして反応を可能とする条件下で多求核性ポリアルキレンオキシドおよび多求電子性ポリアルキレンオキシドが実質的に即時に交差結合できる上記組成物。

(項目 3 7)

多求核性ポリアルキレンオキシド、多求電子性ポリアルキレンオキシド、およびヒドロゲル形成成分を含む組成物であって、多求核性ポリアルキレンオキシドがさらにチオール基 2 つ以上を含み、そして多求電子性ポリアルキレンオキシドがさらにスクシンイミジル基およびマレイミジル基よりなる群から選択される求電子性基 2 つ以上を含み、そして反応を可能とする条件下で多求核性ポリアルキレンオキシドおよび多求電子性ポリアルキレンオキシドが実質的に即時に交差結合できる上記組成物。

(項目 3 8)

多求核性ポリアルキレンオキシド、多求電子性ポリアルキレンオキシド、およびヒドロ

ゲル形成成分を含む組成物であって、多求核性ポリアルキレンオキシドがさらに第 1 級アミノ基およびチオール基よりなる群から選択される求核性基 2 つ以上を含み、そして多求電子性ポリアルキレンオキシドがさらにスクシンイミジル基及 2 つ以上を含み、そして反応を可能とする条件下で多求核性ポリアルキレンオキシドおよび多求電子性ポリアルキレンオキシドが実質的に即時に交差結合できる上記組成物。

(項目 39)

チオール基 2 つ以上を含む第 1 のポリエチレングリコール、スクシンイミジル基またはマレイミジル基 2 つ以上を含む第 2 のポリエチレングリコール、およびヒドロゲル形成成分を含む組成物であって、チオール基およびスクシンイミジル基またはマレイミジル基の合計が少なくとも 5 つであり、そして反応を可能とする条件下で第 1 のポリエチレングリコールおよび第 2 のポリエチレングリコールが実質的に即時に交差結合できる上記組成物。

(項目 40)

第 1 のポリエチレングリコールがさらにチオール基 4 つを含み、そして第 2 のポリエチレングリコールがさらにスクシンイミジル基 4 つを含む項目 39 記載の組成物。

(項目 41)

タンパク質または多糖類をさらに含む項目 39 記載の組成物。

(項目 42)

グリコサミノグリカンである、多糖類をさらに含む項目 39 記載の組成物。

(項目 43)

グリコサミノグリカンがヒアルロン酸、キチン、硫酸コンドロイチン A、硫酸コンドロイチン B、硫酸コンドロイチン C、硫酸ケラチン、ケラトスルフェート、ヘパリンおよびこれらの誘導体よりなる群から選択される項目 42 記載の組成物。

(項目 44)

コラーゲンまたはその誘導体であるタンパク質をさらに含む項目 39 記載の組成物。

(項目 45)

組織管を密閉するための方法であって、方法が下記成分：

第 1 の交差結合可能な成分；

反応を可能とする条件下で第 1 の交差結合可能な成分と交差結合する第 2 の交差結合可能な成分；および、

ヒドロゲル形成成分；

を含む組成物で組織管を少なくとも部分的に充填することを含み、

ここで第 1 および第 2 の交差結合可能な成分は交差結合して間隙を有する多孔性マトリックスを形成し、そしてヒドロゲル形成成分は水和されて間隙の少なくとも一部を充填するヒドロゲルを形成することができ、ヒドロゲルは完全に水和されると約 0.05 mm ~ 約 5 mm の範囲の大きさを有し、約 400% ~ 約 1300% の範囲の平衡膨潤性を有し、そして約 1 ~ 約 120 日後に組織管内で分解するサブユニットを含む上記方法。

(項目 46)

第 1 の交差結合可能な成分が多数の求核性基を含み、そして第 2 の重合体が多数の求電子性基を含む項目 45 記載の方法。

(項目 47)

患者の身体内の標的部位における出血を抑制するための方法であって、方法が出血を抑制するために十分な量において標的部位に組成物を送達することを含み、組成物が下記成分：

第 1 の交差結合可能な成分；

反応を可能とする条件下で第 1 の交差結合可能な成分と交差結合する第 2 の交差結合可能な成分；および、

ヒドロゲル形成成分；

を含み、

ここで第 1 および第 2 の交差結合可能な成分は交差結合して間隙を有する多孔性マトリ

ックスを形成し、そしてヒドロゲル形成成分は水和されて間隙の少なくとも一部を充填するヒドロゲルを形成することができ、ヒドロゲルは完全に水和されると約 0.05 mm ~ 約 5 mm の範囲の大きさを有し、約 400% ~ 約 1300% の範囲の平衡膨潤性を有し、そして約 1 ~ 約 120 日後に組織管内で分解するサブユニットを含む上記方法。

(項目 48)

第 1 の交差結合可能な成分が多数の求核性基を含み、そして第 2 の交差結合可能な成分が多数の求電子性基を含む項目 47 記載の方法。

(項目 49)

患者の身体内の標的部位に生物活性物質を送達するための方法であって、方法が標的部位に生物活性物質と組み合わせて組成物を送達することを含み、組成物が下記成分：

第 1 の交差結合可能な成分；

反応を可能とする条件下で第 1 の交差結合可能な成分と交差結合する第 2 の交差結合可能な成分；および、

ヒドロゲル形成成分；

を含む組成物を含み、

ここで第 1 および第 2 の交差結合可能な成分は交差結合して間隙を有する多孔性マトリックスを形成し、そしてヒドロゲル形成成分は水和されて間隙の少なくとも一部を充填するヒドロゲルを形成することができ、ヒドロゲルは完全に水和されると約 0.05 mm ~ 約 5 mm の範囲の大きさを有し、約 400% ~ 約 1300% の範囲の平衡膨潤性を有し、そして約 1 ~ 約 120 日後に組織管内で分解するサブユニットを含む上記方法。

(項目 50)

第 1 の交差結合可能な成分が多数の求核性基を含み、そして第 2 の交差結合可能な成分が多数の求電子性基を含む項目 49 記載の方法。

(項目 51)

生物活性物質が止血剤である項目 49 記載の方法。

(項目 52)

生物活性物質がトロンビンである項目 49 記載の方法。

(項目 53)

組織における標的部位に膨潤可能な組成物を送達するための方法であって、方法は標的部位に組成物を適用することを含み、組成物は下記成分：

第 1 の交差結合可能な成分；

反応を可能とする条件下で第 1 の交差結合可能な成分と交差結合する第 2 の交差結合可能な成分；および、

ヒドロゲル形成成分；

を含み、

ここで第 1 および第 2 の交差結合可能な成分は交差結合して間隙を有する多孔性マトリックスを形成し、そしてヒドロゲル形成成分は水和されて間隙の少なくとも一部を充填するヒドロゲルを形成することができ、ヒドロゲルは完全に水和されると約 0.05 mm ~ 約 5 mm の範囲の大きさを有し、約 400% ~ 約 1300% の範囲の平衡膨潤性を有し、そして約 1 ~ 約 120 日後に組織管内で分解するサブユニットを含み、組成物は標的部位への適用時にはその平衡膨潤性よりも低値において水和しており、その部位において平衡膨潤値まで膨潤する上記方法。

(項目 54)

第 1 の交差結合可能な成分が多数の求核性基を含み、そして第 2 の交差結合可能な成分が多数の求電子性基を含む項目 53 記載の方法。

(項目 55)

標的部位が筋肉、皮膚、上皮組織、結合または支持組織、神経組織、眼および他の感覚器官の組織、血管および心臓の組織、胃腸の臓器および組織、胸膜および他の肺の組織、腎臓、内分泌腺、雄性および雌性の生殖器官、脂肪組織、肝臓、脾臓、リンパ、軟骨、骨、口腔組織、および粘膜組織、および脾臓および他の腹部の臓器よりなる群から選択され

る組織中にある項目 5 3 記載の方法。

(項目 5 6)

標的部位が選択された組織内部の空隙領域である項目 5 5 記載の方法。

(項目 5 7)

空隙領域が組織のくぼみ、組織管、椎骨間空間、および体腔よりなる群から選択される項目 5 6 記載の方法。

(項目 5 8)

ヒドロゲルが平衡膨潤時の水和の 5 0 % ~ 9 5 % の範囲の水和度を有する項目 5 3 記載の方法。

(項目 5 9)

ヒドロゲルが可塑剤を含む項目 5 3 記載の方法。

(項目 6 0)

可塑剤がポリエチレングリコール、ソルビトールおよびグリセロールよりなる群から選択される項目 5 9 記載の方法。

(項目 6 1)

可塑剤がヒドロゲル成分の組成物の 0 . 1 重量 % ~ 3 0 重量 % において存在する項目 5 9 記載の方法。

(項目 6 2)

ヒドロゲルが交差結合タンパク質ヒドロゲルを含む項目 4 5 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 3)

タンパク質がゼラチン、可溶性コラーゲン、アルブミン、ヘモグロビン、フィブロジェン、フィブリン、カゼイン、フィブネクチン、エラスチン、ケラチン、ラミニン、およびこれらの誘導体および組み合わせよりなる群から選択される項目 6 2 記載の方法。

(項目 6 4)

ヒドロゲルが交差結合多糖類を含む項目 4 5 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 5)

多糖類がグリコサミノグリカン、澱粉誘導体、セルロース誘導体、ヘミセルロース誘導体、キシラン、アガロース、アルギネート、およびキトサンおよびこれらの組み合わせよりなる群から選択される項目 6 4 記載の方法。

(項目 6 6)

ヒドロゲルが交差結合非生物重合体である項目 4 5 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法

。

(項目 6 7)

交差結合非生物重合体がポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリビニル樹脂、ポリアクチド - グリコリド、ポリカプロラクトン、ポリオキシエチレン、およびこれらの組み合わせよりなる群から選択される項目 6 6 記載の方法。

(項目 6 8)

ヒドロゲルが交差結合タンパク質、交差結合多糖類、および交差結合非生物重合体よりなる群から選択される少なくとも 2 つの成分を含む項目 4 5 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 9)

ヒドロゲルがヒドロゲル重合体およびヒドロゲル交差結合剤を含み、ここでヒドロゲル重合体およびヒドロゲル交差結合剤はヒドロゲル重合体分子の交差結合をもたらす条件下で反応されている項目 4 5 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 0)

ヒドロゲルがヒドロゲル重合体分子の交差結合をもたらす条件下の照射により生成されているヒドロゲルの分子交差結合ヒドロゲル重合体を含む項目 4 5 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 1)

ヒドロゲルがヒドロゲル重合体分子の交差結合をもたらす条件下のモノ不飽和および多不飽和のヒドロゲル単量体の反応により生成されている分子交差結合ヒドロゲルを含む項目 4 5 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 2)

下記工程：

求核性基 m 個を含有する第 1 の交差結合可能な成分および求電子性基 n 個を含有する第 2 の交差結合可能な成分を提供すること、ここで求電子性基は求核性基と反応してそれとの共有結合を形成し、ここで m および n は各々 2 以上であり、そしてここで $m + n$ は 5 以上であること；

第 1 の交差結合可能な成分および第 2 の交差結合可能な成分を組み合わせること；

第 1 の交差結合可能な成分および第 2 の交差結合可能な成分にヒドロゲル形成成分を添加すること；

第 1 の交差結合可能な成分および第 2 の交差結合可能な成分を相互に交差結合させて 3 次元マトリックスを形成すること；

を含む 3 次元合成重合体マトリックスを形成する方法。

(項目 7 3)

第 1 の組織表面および第 2 の組織表面を第 1 の交差結合可能な成分、第 2 の交差結合可能な成分、およびヒドロゲル形成成分に接触させることをさらに含む項目 7 2 記載の方法。

(項目 7 4)

第 2 の表面が天然の組織表面である項目 7 3 記載の方法。

(項目 7 5)

第 2 の表面が非天然の組織表面である項目 7 3 記載の方法。

(項目 7 6)

非天然の組織表面が合成インプラントである項目 7 5 記載の方法。

(項目 7 7)

合成インプラントがドナー角膜、人工血管、心臓弁、人工臓器、結合補綴物、インプラント可能なレンズ核、血管移植片、ステント、およびステント / 移植片の組み合わせよりなる群から選択される項目 7 6 記載の方法。

(項目 7 8)

第 1 の交差結合可能な成分、第 2 の交差結合可能な成分、およびヒドロゲル形成成分が第 1 の組織表面において粉末形態において各々適用される項目 7 2 記載の方法。

(項目 7 9)

第 1 の交差結合可能な成分、第 2 の交差結合可能な成分、およびヒドロゲル形成成分が第 1 の組織表面において単一の複合化混合粉末製剤における粉末として各々適用される項目 7 2 記載の方法。

(項目 8 0)

混合粉末製剤がさらにタンパク質または多糖類を含む項目 7 9 記載の方法。

(項目 8 1)

第 1 の組織表面が硬組織または軟組織の上または中にある項目 7 2 記載の方法。

(項目 8 2)

第 1 の組織表面が外科的部位を含むか、包囲するか、またはそれに隣接しており、そしてさらに外科的部位を閉鎖する工程を含む項目 7 2 記載の方法。

(項目 8 3)

混合粉末製剤がさらにコラーゲンを含む項目 7 2 記載の方法。

(項目 8 4)

混合粉末製剤がさらに生物活性剤を含む項目 7 2 記載の方法。

(項目 8 5)

下記成分：

多数の求核性基を含む第 1 の交差結合可能な成分であって、粉末形態の第 1 の交差結合

可能な成分；

多数の求電子性基を含む第2の交差結合可能な成分であって、粉末形態の第2の交差結合可能な成分；および、

粉末形態のヒドロゲル形成成分；

を含む混合粉末組成物であって、ここで反応を可能にする条件下において第1および第2の交差結合可能な成分が実質的に即時に交差結合できる上記組成物。

(項目86)

第2の交差結合可能な成分に添加された第1の交差結合可能な成分が複合化された交差結合可能な成分の組成物を与え、そして第1の交差結合可能な成分が複合化された交差結合可能な成分の組成物の約0.5～約20重量%の範囲の濃度において存在する項目85記載の混合粉末組成物。

(項目87)

第2の交差結合可能な成分に添加された第1の交差結合可能な成分が複合化された交差結合可能な成分の組成物を与え、そして第2の交差結合可能な成分が複合化された交差結合可能な成分の組成物の約0.5～約20重量%の範囲の濃度において存在する項目85記載の混合粉末組成物。

(項目88)

第1の交差結合可能な成分の第2の交差結合可能な成分に対する重量比が約45%～約55%の範囲にある項目85記載の混合粉末組成物。

(項目89)

第1の交差結合可能な成分の第2の交差結合可能な成分に対する重量比が約50%である項目85記載の混合粉末組成物。

(項目90)

第1および第2の交差結合可能な成分とヒドロゲル形成成分との間の重量比が約28% w/w～約42% w/wの範囲内にある項目85記載の混合粉末組成物。

(項目91)

第1および第2の交差結合可能な成分とヒドロゲル形成成分との間の重量比が約20% w/w～約30% w/wの範囲内にある項目85記載の混合粉末組成物。

(項目92)

第2の交差結合可能な成分に添加された第1の交差結合可能な成分が複合化された交差結合可能な成分の組成物を与え、そして第1の交差結合可能な成分が複合化された交差結合可能な成分の組成物の約0.5～約20重量%の範囲の濃度において存在する項目91記載の混合粉末組成物。

(項目93)

第2の交差結合可能な成分に添加された第1の交差結合可能な成分が複合化された交差結合可能な成分の組成物を与え、そして第2の交差結合可能な成分が複合化された交差結合可能な成分の組成物の約0.5～約20重量%の範囲の濃度において存在する項目91記載の混合粉末組成物。

(項目94)

第1の交差結合可能な成分の第2の交差結合可能な成分に対する重量比が約45%～約55%の範囲にある項目91記載の混合粉末組成物。

(項目95)

第1の交差結合可能な成分の第2の交差結合可能な成分に対する重量比が約50%である項目91記載の混合粉末組成物。

(項目96)

下記要素；

容器；および、

容器内に配置された混合粉末組成物であって、組成物が下記成分；

多数の求核性基を含む第1の交差結合可能な成分であって、粉末形態の第1の交差結合可能な成分；

多数の求電子性基を含む第 2 の交差結合可能な成分であって、粉末形態の第 2 の交差結合可能な成分；および、

粉末形態のヒドロゲル形成成分；

を含み、ここで反応を可能にする条件下において第 1 および第 2 の交差結合可能な成分が実質的に即時に交差結合できる上記組成物；

を含むキット。

(項目 9 7)

容器がシリンジ胴部およびシリンジプランジャー部を含む項目 9 6 記載のキット。

(項目 9 8)

患者の出血標的部位に混合粉末組成物を適用するための書面による説明書をさらに含む項目 9 6 のキット。

(項目 9 9)

混合粉末がさらに活性剤を含む項目 9 6 のキット。

(項目 1 0 0)

活性剤がトロンビンを含む項目 9 9 記載のキット。

(項目 1 0 1)

下記要素：

コラーゲンスポンジ；および、

スポンジ表面に固定化された混合粉末組成物を含むキットであって、混合粉末組成物が下記成分：

多数の求核性基を含む第 1 の交差結合可能な成分であって、粉末形態の第 1 の交差結合可能な成分；

多数の求電子性基を含む第 2 の交差結合可能な成分であって、粉末形態の第 2 の交差結合可能な成分；および、

粉末形態のヒドロゲル形成成分；

を含み、ここで反応を可能にする条件下において第 1 および第 2 の交差結合可能な成分が実質的に即時に交差結合できる、キット。

(項目 1 0 2)

下記成分：

天然のコラーゲン線維を含むコラーゲンスポンジ；および、

スポンジ表面に固定化された混合粉末組成物を含む組成物であって、混合粉末組成物が下記成分：

多数の求核性基を含む第 1 の交差結合可能な成分であって、粉末形態であり混合粉末の約 1 0 % を含む第 1 の交差結合可能な成分；

多数の求電子性基を含む第 2 の交差結合可能な成分であって、粉末形態であり混合粉末の約 1 0 % を含む第 2 の交差結合可能な成分；および、

粉末形態であり混合粉末の約 8 0 % を含むヒドロゲル形成成分；

を含み、ここで反応を可能にする条件下において第 1 および第 2 の交差結合可能な成分は実質的に即時に交差結合することにより間隙を有する多孔性マトリックスを形成することができ、そしてここでヒドロゲル形成成分は水和されて間隙の少なくとも一部を充填するヒドロゲルを形成することができる、組成物。

発明の簡単な要旨

[0 0 1 7] 本発明はインビボの関連において止血または他の体液の封じ込めを達成するための組成物を提供する。本発明の組成物は体液を封じ込めるための脊椎動物への適用に適する組成物中に第 1 および第 2 の交差結合可能な成分および少なくとも 1 つのヒドロゲル形成成分を含む。組成物は例えば止血および / または創傷密閉用途のための組織密閉材としての使用のための急速作用性の材料を包含する。組成物は最小限の膨潤特性を示す。