

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010 年 9 月 10 日(10.09.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/101031 A1

- (51) 国際特許分類:
A61L 31/00 (2006.01) *A61B 17/12* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/052539
- (22) 国際出願日: 2010 年 2 月 19 日(19.02.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-051009 2009 年 3 月 4 日(04.03.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): テルモ株式会社 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目 4 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安齊 崇王 (ANZAI, Takao) [JP/JP]; 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1500 番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 八田国際特許業務法人 (HATTA & ASSOCIATES); 〒1020084 東京都千代田区二番町 1 1 番地 9 ダイアパレス二番町 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: TREATMENT INSTRUMENT TO BE USED IN BLOOD VESSEL

(54) 発明の名称: 血管内用処置材

(57) Abstract: Disclosed is a treatment instrument to be used in a blood vessel the outflow of which from the blood vessel is prevented, which requires no special catheter, and by which an embolus can be arbitrarily removed in the blood vessel. Specifically disclosed is a treatment instrument to be used in a blood vessel comprising microparticles of a pH-responsive water-swellaable polymer which swell in water at pH 7 or higher and, after swelling in water, have an average particle diameter of 50-100 μm .

(57) 要約: 本発明は、血管からの流出が抑制され、特殊なカテーテルが不要であり、かつ血管内で塞栓を任意に解除しうる血管内用処置材を提供することを目的とする。本発明は、pH 7 以上の条件下で水膨潤し、かつ水膨潤後の平均粒子径が 50 ~ 100 μm である pH 応答性水膨潤性高分子微粒子を含む、血管内用処置材である。



WO 2010/101031 A1

明 細 書

発明の名称： 血管内用処置材

技術分野

[0001] 本発明は、血管内用処置材に関し、さらに詳細には、血管からの流出が抑制され、特殊なカテーテルが不要であり、かつ血管内で塞栓を任意に解除する血管内用処置材に関する。

背景技術

[0002] 動脈瘤、血管奇形、肝癌、子宮筋腫などの血管内疾患の治療法として血管塞栓術が行われている。血管塞栓術は、血管内に血管塞栓材を投与し、血管内腔を塞栓材で充填閉塞することによって、動脈瘤、血管奇形の破裂による出血性疾患（代表的な疾患としては脳梗塞）を予防的に処置したり、あるいは癌、筋腫への栄養血管を塞栓材で充填、閉塞することによって、癌、筋腫を虚血壊死させる治療方法である。血管塞栓材としては、金属コイル、絹糸、樹脂製の粒子、ゼラチンスポンジなどが使用されてきた。これらの塞栓材を使用した場合、血管内において、塞栓材と塞栓材の空隙を血栓が埋める形態で塞栓が達成される。そのため、血栓が血液線溶系の働きによって溶解し、塞栓血管が再開通してしまい、思ったとおりの治療効果が得られないことがあった。それらの欠点を改良した材料として、液状の塞栓材が開発されている。血液中の水分との接触によって重合が開始してポリマー化し、固体として析出することにより血管を塞栓するシアノアクリレートを含む処置材（M. V. Jayaraman, et al., AJNR Am J Neuroradiol 28:352-54, February, 2007）や、あらかじめ血液に不溶のポリマーを有機溶剤に溶かした液体を血管内に注入し、有機溶剤が血液中に拡散することでポリマーが固体として析出することによって血管内を塞栓するポリビニルアルコールがそれに該当する（W. Weber, et al., AJNR Am J Neuroradiol 28:371-77, February, 2007）。いずれの

材料を用いても、血管内腔を塞栓材のみで閉塞することが可能である。

- [0003] また、日本公表特許公報2004-528880号には、乾燥時の直径が100～900 μ mであるpH感受性水膨潤性高分子微粒子が開示されている。

発明の概要

- [0004] しかしながら、M. V. Jayaraman, et al., AJNR Am J Neuroradiol 28:352-54, February, 2007 に記載のシアノアクリレートを用いた場合、血管壁と、血管内へ処置材を投与するマイクロカテーテルとを接着させてしまうという問題があった。また、M. V. Jayaraman, et al., AJNR Am J Neuroradiol 28:352-54, February, 2007 に記載のポリビニルアルコールを用いた場合、固体析出が有機溶剤の拡散速度に依存し、塞栓する血管の血流環境によって析出速度が異なるため、標的血管を塞栓するためにポリビニルアルコールの注入速度を微調整する必要があり、注入操作が面倒になるという問題があった。さらに、有機溶剤（媒体）としてジメチルスルホキシドを用いているため、特殊なカテーテルを用いる必要があった。
- [0005] 加えて、シアノアクリレートおよびポリビニルアルコールは、いずれも血管内で固体になってしまうと、液体状に戻すことができず、塞栓を解除することができなかった。
- [0006] さらに、日本公表特許公報2004-528880号に記載の高分子微粒子を用いた塞栓材では、水膨潤後の微粒子同士の接触面積が小さく摩擦も小さいため、完全に固形化されず塞栓した部位から流動してしまうという問題があった。
- [0007] 本発明は、このような従来技術が有する課題に鑑みてなされたものであり、その目的は、血管からの流出が抑制され、特殊なカテーテルが不要であり、かつ血管内で塞栓を任意に解除しうる血管内用処置材を提供することにある。

[0008] 上記目的は、下記（１）～（４）により達成される。

[0009] （１）ｐＨ７以上の条件下で水膨潤し、かつ水膨潤後の平均粒子径が５０～１００μｍであるｐＨ応答性水膨潤性高分子微粒子を含む、血管内用処置材。

[0010] （２）前記ｐＨ応答性水膨潤性高分子微粒子が、（メタ）アクリルアミド系単量体（a１）に由来する構成単位および不飽和カルボン酸（a２）に由来する構成単位を含む共重合体を、架橋剤（a３）により架橋したｐＨ応答性水膨潤性架橋高分子（A）から形成される微粒子である、上記（１）に記載の血管内用処置材。

[0011] （３）水性分散液の形態である、上記（１）または（２）に記載の血管内用処置材。

[0012] （４）前記水性分散液中の前記ｐＨ応答性水膨潤性高分子微粒子の濃度が３質量％以上である、上記（３）に記載の血管内用処置材。

[0013] 本発明の血管内用処置材は、血管内を隙間無く充填出来る塞栓材としての効果に優れる。また、本発明の血管内用処置材は、カテーテルなどの医療用具と血管壁とを接着させない水を媒体とすることが可能であるため、特殊なカテーテルが不要である。さらに、水膨潤後の平均粒子径が５０～１００μｍであることから、静脈からの流出による合併症発症のリスクが低い。さらに、本発明のｐＨ応答性水膨潤性高分子微粒子は、特定のｐＨ条件下で膨潤し固形状となるが、酸性水溶液を添加することによって、血管内で固形状の状態から流動性を有する液状に形態を変化させることが可能であることから、塞栓を任意に解除することが可能となる。

[0014] 本発明のさらに他の目的、特徴および特質は、以後の説明に例示される好ましい実施の形態を参酌することによって、明らかになるであろう。

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明の実施の形態について説明する。

[0016] 本発明は、ｐＨ７以上の条件下で水膨潤し、かつ水膨潤後の平均粒子径が５０～１００μｍであるｐＨ応答性水膨潤性高分子微粒子を含む、血管内用

処置材である。

[0017] 前記 pH 応答性水膨潤性高分子微粒子は、血液のような pH 7.3～7.6 の弱アルカリ性条件下で即時に水膨潤して、粒子同士の接触面積が大きくなって摩擦が大きくなり、流動性をほとんど有さない形態になる。したがって、血管内を隙間無く充填出来る塞栓材としての効果を発揮しうる。また、本発明の血管内用処置材は、カテーテルと血管壁とを接着させない水を媒体とすることが可能であるため、特殊なカテーテルが不要であり、さらに膨潤後の平均粒子径が 50～100 μm であることから、例えば、静脈からの流出による合併症発症のリスクを低下させうる。また、前記 pH 応答性水膨潤性高分子微粒子は、酸性水溶液を添加することによって血管内で固形状の状態から流動性がある液状に形態が変化しうるため、塞栓を任意に解除することも可能となる。

[0018] 以下、本発明の血管内用処置材の構成について詳細に説明するが、本発明の技術的範囲は下記の形態のみに制限されるものではない。

[0019] (構成)

[pH 応答性水膨潤性高分子微粒子]

本発明の血管内用処置材は、pH 7 以上の条件下で膨潤し、かつ水膨潤後の平均粒子径が 50～100 μm である pH 応答性水膨潤性高分子微粒子を含む。

[0020] 前記 pH 応答性水膨潤性高分子微粒子は、特に限定されないが、(メタ)アクリルアミド系単量体 (a 1) に由来する構成単位および不飽和カルボン酸 (a 2) に由来する構成単位を含む共重合体を、架橋剤 (a 3) により架橋した pH 応答性水膨潤性架橋高分子 (A) から形成される微粒子であることが好ましい。以下、この pH 応答性水膨潤性架橋高分子 (A) に用いられる単量体成分について詳細に説明するが、本発明の技術的範囲は下記の形態のみに制限されない。

[0021] < (メタ) アクリルアミド系単量体 (a 1) >

pH 応答性水膨潤性架橋高分子 (A) の単量体成分である (メタ) アクリ

ルアミド系単量体（a 1）は、特に制限されない。具体的な例としては、例えば、（メタ）アクリルアミド、N－メチル（メタ）アクリルアミド、N－エチル（メタ）アクリルアミド、N－n－プロピル（メタ）アクリルアミド、N－イソプロピル（メタ）アクリルアミド、N－n－ブチル（メタ）アクリルアミド、N－イソブチル（メタ）アクリルアミド、N－s－ブチル（メタ）アクリルアミド、N－t－ブチル（メタ）アクリルアミド、N，N－ジメチル（メタ）アクリルアミド、N－エチルーN－メチル（メタ）アクリルアミド、N，N－ジエチル（メタ）アクリルアミド、N－メチルーN－イソプロピル（メタ）アクリルアミド、N－メチルーN－n－プロピル（メタ）アクリルアミド、N－エチルーN－イソプロピル（メタ）アクリルアミド、N－エチルーN－n－プロピル（メタ）アクリルアミド、N，N－ジ－n－プロピル（メタ）アクリルアミド、ジアセトン（メタ）アクリルアミドなどが挙げられる。これら（メタ）アクリルアミド系単量体（a 1）は、単独でもまたは2種以上を組み合わせても用いることができる。なお、本明細書において、（メタ）アクリル酸、（メタ）アクリルアミド等の記載は、アクリル酸およびメタクリル酸またはこれらの各誘導体を意味する。

[0022] なかでも、整形外科領域等で使用実績があり、生体内において安全性が高い（メタ）アクリルアミドが好ましい。

[0023] <不飽和カルボン酸（a 2）>

前記pH応答性水膨潤性架橋高分子（A）の単量体成分である不飽和カルボン酸（a 2）は、特に制限されず、具体的な例としては、例えば、（メタ）アクリル酸、マレイン酸、フマル酸、グルタコン酸、イタコン酸、クロトン酸、ソルビン酸などが挙げられる。また、前記不飽和カルボン酸のナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩などの塩も、pH応答性水膨潤性架橋高分子（A）の製造の際に用いることができる。不飽和カルボン酸の塩を共重合に用いた場合は、後述する酸処理を行うことにより、不飽和カルボン酸（a 2）の構成単位がpH応答性水膨潤性架橋高分子（A）に導入されうる。これら不飽和カルボン酸（a 2）（またはその塩）は、単独でもまたは2

種以上を組み合わせても用いることができる。

[0024] なかでも、pH7以上の中性からアルカリ性領域において膨潤性を示するという観点から、(メタ)アクリル酸または(メタ)アクリル酸ナトリウムが好ましい。

[0025] <架橋剤(a3)>

前記pH応答性水膨潤性架橋高分子(A)に用いられる架橋剤(a3)としては、特に制限されず、例えば、重合性不飽和基を2個以上有する架橋剤(イ)、重合性不飽和基と重合性不飽和基以外の反応性官能基とをそれぞれ1つずつ有する架橋剤(ロ)、重合性不飽和基以外の反応性官能基を2個以上有する架橋剤(ハ)などが挙げられる。これら架橋剤は、単独でもまたは2種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0026] 前記架橋剤(イ)のみを用いる場合は、(メタ)アクリルアミド系単量体(a1)と不飽和カルボン酸(a2)(またはその塩)との共重合を行う際に、重合系内に架橋剤(イ)を添加して共重合させればよい。前記架橋剤(ハ)のみを用いる場合は、(a1)と(a2)との共重合を行ったあとに架橋剤(ハ)を添加して、例えば加熱による後架橋を行えばよい。前記架橋剤(ロ)のみを用いる場合ならびに前記架橋剤(イ)、(ロ)、および(ハ)の2種以上を用いる場合は、(メタ)アクリルアミド系単量体(a1)と不飽和カルボン酸(a2)との共重合を行う際に重合系内に架橋剤を添加して共重合させ、さらに、例えば加熱による後架橋を行えばよい。

[0027] 重合性不飽和基を2個以上有する架橋剤(イ)の具体例としては、例えば、N,N'-メチレンビスアクリルアミド、N,N'-メチレンビスメタクリルアミド、N,N'-エチレンビスアクリルアミド、N,N'-エチレンビスメタクリルアミド、N,N'-ヘキサメチレンビスアクリルアミド、N,N'-ヘキサメチレンビスメタクリルアミド、N,N'-ベンジリデンビスアクリルアミド、N,N'-ビス(アクリルアミドメチレン)尿素、エチレングリコールジ(メタ)アクリレート、ポリエチレングリコールジ(メタ)アクリレート、プロピレングリコールジ(メタ)アクリレート、グリセリ

ン（ジ又はトリ）アクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート、トリアリルアミン、トリアリルシアヌレート、トリアリルイソシアヌレート、テトラアリロキシエタン、ペンタエリスリトールトリアリルエーテル、（ポリ）エチレングリコールジ（メタ）アクリレート、（ポリ）プロピレングリコールジ（メタ）アクリレート、トリメチロールプロパントリ（メタ）アクリレート、グリセリントリ（メタ）アクリレート、グリセリンアクリレートメタクリレート、エチレンオキサイド変性トリメチロールプロパントリ（メタ）アクリレート、ペンタエリスリトールヘキサ（メタ）アクリレート、トリアリルシアヌレート、トリアリルイソシアヌレート、トリアリルホスフェート、トリアリルアミン、ポリ（メタ）アリロキシアルカン、（ポリ）エチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセロールジグリシジルエーテル、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ペンタエリスリトール、エチレンジアミン、エチレンカーボネート、プロピレンカーボネート、グリシジル（メタ）アクリレート等を挙げることができる。

[0028] 重合性不飽和基と重合性不飽和基以外の反応性官能基とをそれぞれ1つずつ有する架橋剤（ロ）の具体例としては、例えば、ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、N-メチロール（メタ）アクリルアミド、グリシジル（メタ）アクリレート等が挙げられる。

[0029] 重合性不飽和基以外の反応性官能基を2個以上有する架橋剤（ハ）の具体例としては、例えば、多価アルコール（例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、トリメチロールプロパン等）、アルカノールアミン（例えば、ジエタノールアミン等）、およびポリアミン（例えば、ポリエチレンジアミン等）等が挙げられる。

[0030] これらのうち、重合性不飽和基を2個以上有する架橋剤（イ）が好ましく、N, N'-メチレンビスアクリルアミドがより好ましい。

[0031] 前記pH応答性水膨潤性架橋高分子（A）の製造方法は、特に制限されないが、（メタ）アクリルアミド系単量体（a1）、不飽和カルボン酸（a2

）（またはその塩）、および必要に応じて架橋剤（a 3）を共重合させ、さらに必要に応じて後架橋を行うことにより製造することが好ましい。

[0032] 共重合の方法は、特に制限されず、例えば、重合開始剤を使用する溶液重合法、乳化重合法、懸濁重合法、逆相懸濁重合法、薄膜重合法、噴霧重合法など従来公知の方法を用いることができる。重合制御の方法としては、断熱重合法、温度制御重合法、等温重合法などが挙げられる。また、重合開始剤により重合を開始させる方法の他に、放射線、電子線、紫外線等を照射して重合を開始させる方法を採用することもできる。好ましくは、重合開始剤を使用した逆相懸濁重合法である。

[0033] 前記逆相懸濁重合を行なう場合の連続相の溶媒としては、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、*n*-オクタン、*n*-デカン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、流動パラフィン等の脂肪族系有機溶媒、トルエン、キシレン等の芳香族系有機溶媒、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系有機溶媒等の有機溶媒が使用できるが、ヘキサン、シクロヘキサン、流動パラフィン等の脂肪族系有機溶媒がより好ましい。なお、前記溶媒は、単独でもまたは2種以上を混合して用いることもできる。

[0034] 前記連続相には、分散安定剤を添加することができる。この分散安定剤の種類や使用量を適宜選択することにより、得られるpH応答性水膨潤性高分子微粒子の粒径を制御することができる。

[0035] 前記分散安定剤の例としては、例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリステアレート、グリセロールモノステアレート、グリセロールモノオレエート、ステアリン酸グリセリル、カプリル酸グリセリル、ステアリン酸ソルビタン、オレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、ヤシ脂肪酸ソルビタンなどの非イオン系界面活性剤が好適に用いられる。

- [0036] 前記分散安定剤は、連続相の溶媒に対して、好ましくは0.04～20質量%の範囲、より好ましくは1～12質量%の範囲で用いられる。上記の範囲であれば、重合時に得られる重合体が凝集をほとんど起こさないかまったく起こさず、また、得られる微粒子の粒径のばらつきが低減されうる。
- [0037] 前記逆相懸濁重合法における単量体成分の濃度は、従来公知の範囲であれば特に限定されず、例えば、2～7質量%が好ましく、3～5質量%がより好ましい。
- [0038] 前記逆相懸濁重合法で用いられる重合開始剤としては、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム、過硫酸ナトリウム等の過硫酸塩、メチルエチルケトンパーオキシド、メチルイソブチルケトンパーオキシド、ジ-*t*-ブチルパーオキシド、*t*-ブチルクミルパーオキシド、*t*-ブチルパーオキシアセテート、*t*-ブチルパーオキシイソブチレート、*t*-ブチルパーオキシピバレート、過酸化水素等の過酸化物、2,2'-アゾビス〔2-(*N*-フェニルアミジノ)プロパン〕2塩酸塩、2,2'-アゾビス〔2-(*N*-アリルアミジノ)プロパン〕2塩酸塩、2,2'-アゾビス〔2-[1-(2-ヒドロキシエチル)-2-イミダゾリン-2-イル]プロパン〕2塩酸塩、2,2'-アゾビス〔2-メチル-*N*-〔1,1-ビス(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]プロピオンアミド〕、2,2'-アゾビス〔2-メチル-*N*-(2-ヒドロキシエチル)-プロピオンアミド〕、4,4'-アゾビス(4-シアノ吉草酸)等のアゾ化合物等が挙げられ、これらは、単独で用いても2種以上を併用してもよい。これらのなかでは、入手が容易で取り扱いが容易であるという観点から、過硫酸塩が好ましく、過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム及び過硫酸ナトリウムがより好ましい。
- [0039] なお、上記重合開始剤は、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、硫酸第一鉄、*L*-アスコルビン酸、*N*、*N*、*N'*、*N'*-テトラメチルエチレンジアミン等の還元剤と併用して、レドックス重合開始剤として用いることもできる。
- [0040] 重合開始剤の使用量は、単量体の総量100質量部に対して、2～6質量

部が好ましく、3～5質量部がより好ましい。上記の使用量の範囲であれば、重合反応が効率よく進行し、また、得られる重合体の分子量が大きくなり粘性が小さくなるため重合体の凝集を抑制することができる。

[0041] 必要に応じて、共重合の際に連鎖移動剤を使用してもよい。前記連鎖移動剤の例としては、例えば、チオール類（*n*-ラウリルメルカプタン、メルカプトエタノール、トリエチレングリコールジメルカプタン等）、チオール酸類（チオグリコール酸、チオリンゴ酸等）、2級アルコール類（イソプロパノール等）、アミン類（ジブチルアミン等）、次亜リン酸塩類（次亜リン酸ナトリウム等）等を挙げることができる。

[0042] 前記逆相懸濁重合法における重合条件は特に制限されず、例えば、重合温度は使用する触媒の種類によって適宜設定することができるが、好ましくは35～75℃、より好ましくは40～50℃である。上記の温度範囲であれば、重合反応が効率よく進行し、また、分散媒が揮発しにくくなるため、単量体成分の分散状態が良好となる。重合時間は、好ましくは1時間以上である。

[0043] 重合系内の圧力は、特に限定されるものではなく、常圧（大気圧）下、減圧下、加圧下のいずれであってもよい。また、反応系内の雰囲気も、空気雰囲気であってもよいし、窒素、アルゴンなどの不活性ガス雰囲気下であってもよい。

[0044] 架橋剤（a3）として、上記の重合性不飽和基以外の反応性官能基を2個以上有する架橋剤（ハ）を用いる場合、架橋剤（ハ）を添加する時期は単量体の重合反応終了後であればよく、特に限定されない。

[0045] 後架橋反応を行う際の反応温度は、使用する架橋剤（a3）の種類等によっても異なるため、一概には決定できないが、通常50～150℃である。また、反応時間は、通常1～48時間である。

[0046] また、共重合を行う際、単量体溶液中に造孔剤を過飽和懸濁させることによって多孔質とすることもできる。この際、単量体溶液には不溶であるが洗浄溶液には可溶である造孔剤を用いることが好ましい。造孔剤の例としては

、塩化ナトリウム、塩化カリウム、氷、スクロース、または炭酸水素ナトリウムなどが好ましく挙げられ、より好ましくは塩化ナトリウムである。造孔剤の好ましい濃度は、単量体溶液中、好ましくは5～50質量%、より好ましくは10～30質量%の範囲である。

[0047] 共重合の際に不飽和カルボン酸（a2）の塩を用いた場合、共重合後に酸処理を行い、pH応答性水膨潤性架橋高分子（A）のカルボン酸塩の部分をカルボキシル基に変換しておくことが好ましい。酸処理の条件は特に限定されず、例えば、塩酸水溶液などの低pH水溶液中で、好ましくは15～60℃の温度範囲で、好ましくは1～24時間処理すればよい。

[0048] このようにして得られるpH応答性水膨潤性架橋高分子（A）は、必要に応じて、加熱乾燥、解砕等を行うことにより、本発明で用いられるpH応答性水膨潤性高分子微粒子となる。本発明で用いられるpH応答性水膨潤性高分子微粒子の形状は、球状、破碎状、不定形状等特に限定されるものではないが、球状であることが好ましい。

[0049] 前記pH応答性水膨潤性高分子微粒子の水膨潤後の平均粒子径は、50～100μmであり、好ましくは50～80μmであり、より好ましくは50～60μmである。上記の粒子径の範囲であれば、pH応答性水膨潤性高分子微粒子が動脈と静脈との吻合部を通過して静脈へ流出することがほとんどないか全くないため、健常な臓器への栄養血管を塞栓する可能性がほとんどないか全くない。また、pH膨潤性水膨潤性高分子微粒子同士の接触面積が大きくなり摩擦も大きくなるため、水膨潤後の高分子微粒子の流動性が低下しうる。

[0050] 上記のような範囲の水膨潤後の平均粒子径とするためには、前記pH応答性水膨潤性高分子微粒子の水膨潤前（乾燥時）の平均粒子径を、好ましくは20～50μm、より好ましくは20～40μm、さらに好ましくは20～30μmの範囲に制御すればよい。

[0051] 上記のpH応答性水膨潤性高分子微粒子の形状および平均粒子径は、pH応答性水膨潤性高分子微粒子の製造条件（単量体の種類、共重合時の温度・

時間、分散安定剤の量・種類等)により制御されうる。なお、本発明において、水膨潤前(乾燥時)のpH応答性水膨潤性高分子微粒子の平均粒子径は、コールターカウンターにより測定した値を採用するものとする。また、水膨潤後のpH応答性水膨潤性高分子微粒子の平均粒子径は、CCDカメラで撮影した該微粒子を100個選択して、それぞれの粒子径を測定したときの平均値を採用するものとする。

[0052] 本発明の血管内用処置材は、上記のようにして得られるpH応答性水膨潤性高分子微粒子を粉末状でそのまま用いることができるが、取り扱いの容易さ、カテーテルなどの医療用具と血管壁との接着を防ぐなどの観点から、pH5～6の蒸留水を用いて水性分散液の形態とすることが好ましい。

[0053] この際、該水性分散液中のpH応答性水膨潤性高分子微粒子の濃度は、3質量%以上であることが好ましく、3～20質量%であることがより好ましく、3～10質量%であることがさらに好ましい。上記範囲であれば、pH応答性水膨潤性高分子微粒子が水膨潤した際に微粒子間の摩擦が大きくなり、流動性が低下しうる。

[0054] かような構成を有する本発明の血管内用処置材に含まれるpH応答性水膨潤性高分子微粒子は、pH7以上、好ましくは血液のようなpH7.3～7.6の弱アルカリ性の条件下で水膨潤する。pHが7以上であれば、本発明の血管内用処置材は、流動性がほとんどない固形状の状態となる。一方、pHが7未満の場合、前記pH応答性水膨潤性高分子微粒子は水膨潤せず、本発明の血管内用処置材は流動性を有する。そして、水膨潤した前記pH応答性水膨潤性高分子微粒子をpHが4未満の酸性水溶液に接触させた場合、前記pH応答性水膨潤性高分子微粒子は収縮する。したがって、この特性を利用し、例えばカテーテル等を用いて該酸性水溶液を血管内に注入して、塞栓を形成するpH応答性水膨潤性高分子微粒子に接触させることにより、本発明の血管内用処置材に再度流動性を付与させて、塞栓を任意に解除することができる。

実施例

[0055] 本発明の効果を、下記の実施例および比較例を用いてさらに詳細に説明する。ただし、本発明の技術的範囲が、下記の実施例のみに制限されるわけではない。なお、水膨潤前（乾燥時）のpH応答性水膨潤性高分子微粒子の平均粒子径は、コールターカウンターにより測定した。また、水膨潤後のpH応答性水膨潤性高分子微粒子の平均粒子径は、CCDカメラで撮影した該微粒子を100個選択して、それぞれの粒子径を測定したときの平均値である。

[0056] （製造例1：水膨潤前の平均粒子径が $20\mu\text{m}$ のpH応答性水膨潤性高分子微粒子の製造）

300mLのビーカーにシクロヘキサン150g、流動パラフィン150g、セスキオレイン酸ソルビタン15.9gを添加、マグネチックスターラーで攪拌し、逆相懸濁重合の連続相を調製した。窒素気流を30分間通じて溶存酸素の除去を行った。一方、50mL容量の褐色ガラス瓶にアクリルアミド3.8g、アクリル酸ナトリウム2.2g、N,N'-メチレンビスアクリルアミド0.013g、塩化ナトリウム5.4gを秤量し、蒸留水19.9gを添加、マグネチックスターラーで攪拌、溶解しモノマー水溶液を調製した。過硫酸アンモニウム0.27gを2.0gの蒸留水に溶解したものを前記モノマー水溶液に添加した後、前記連続相溶媒に、全量加えた。300rpmの回転数で攪拌し、モノマー溶液を連続相溶媒中に分散させた。30分間攪拌した後、40℃まで昇温し、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン100 μL を添加した。更に攪拌を1時間継続した後、ビーカー内容物を3Lのビーカーに移した。n-ヘキサン1Lを加え、5分間攪拌した後、デカンテーションして上澄みを除去した。沈殿物を500mLのノルマルヘキサンで2回洗浄した。蒸留水を1L加え沈殿物を溶解した後、エタノール2Lを加え、重合物を析出させた。デカンテーションして沈殿した重合物のみを回収、エタノール中で攪拌、解砕した。解砕物に2.5規定の塩酸を添加し、55℃のオーブンに24時間静置した。酸処理後の解砕物を蒸留水中に移し、蒸留水のpH変化がなくなるまで蒸留水を交換した。

洗浄後の解砕物にエタノールを添加し、脱水後、ステンレス製篩で分球し、平均粒子径が $20\text{ }\mu\text{m}$ である微粒子を得た。

[0057] (製造例2：水膨潤前の平均粒子径が $34\text{ }\mu\text{m}$ のpH応答性水膨潤性高分子微粒子の製造)

300mLのビーカーにシクロヘキサン150g、流動パラフィン150g、セスキオレイン酸ソルビタン15.9gを添加、マグネチックスターラーで攪拌し、逆相懸濁重合の連続相を調製した。窒素気流を30分間通じて溶存酸素の除去を行った。一方、50mL容量の褐色ガラス瓶にアクリルアミド3.8g、アクリル酸ナトリウム2.2g、N,N'-メチレンビスアクリルアミド0.013g、塩化ナトリウム5.4gを秤量し、蒸留水19.9gを添加、マグネチックスターラーで攪拌、溶解し、モノマー水溶液を調製した。過硫酸アンモニウム0.27gを2.0gの蒸留水に溶解したものを前記モノマー水溶液に添加した後、前記連続相溶媒に全量加えた。300rpmの回転数で攪拌し、モノマー溶液を連続相溶媒中に分散させた。30分間攪拌した後、40℃まで昇温し、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン100 μL を添加した。更に攪拌を1時間継続した後、ビーカー内容物を3Lのビーカーに移した。n-ヘキサン1Lを加え、5分間攪拌した後、デカンテーションして上澄みを除去した。沈殿物を500mLのノルマルヘキサンで2回洗浄した。蒸留水を1L加え沈殿物を溶解した後、エタノール2Lを加え、重合物を析出させた。デカンテーションして沈殿した重合物のみを回収、エタノール中で攪拌、解砕した。解砕物に2.5規定の塩酸を添加し、55℃のオーブンに24時間静置した。酸処理後の解砕物を蒸留水中に移し、蒸留水のpH変化がなくなるまで蒸留水を交換した。洗浄後の解砕物にエタノールを添加し、脱水後、ステンレス製篩で分球し、平均粒子径 $34\text{ }\mu\text{m}$ の微粒子を得た。

[0058] (製造例3：水膨潤前の平均粒子径が $150\text{ }\mu\text{m}$ のpH応答性水膨潤性高分子微粒子の製造)

300mLのビーカーにシクロヘキサン150g、流動パラフィン150

g、セスキオレイン酸ソルビタン2.0 gを添加、マグネチックスターラーで攪拌し、逆相懸濁重合の連続相を調製した。窒素気流を30分間通じて溶存酸素の除去を行った。一方、50 mL容量の褐色ガラス瓶にアクリルアミド3.8 g、アクリル酸ナトリウム2.2 g、N, N'-メチレンビスアクリルアミド0.013 g、塩化ナトリウム5.4 gを秤量し、蒸留水19.9 gを添加、マグネチックスターラーで攪拌、溶解しモノマー水溶液を調製した。過硫酸アンモニウム0.27 gを2.0 gの蒸留水に溶解したものを前記モノマー水溶液に添加した後、前記連続相溶媒に、全量加えた。300 rpmの回転数で攪拌し、モノマー溶液を連続相溶媒中に分散させた。30分間攪拌した後、40℃まで昇温し、N, N, N', N'-テトラメチルエレンジアミン 100 μ Lを添加した。更に攪拌を1時間継続した後、ビーカー内容物を3 Lのビーカーに移した。ノルマルヘキサン1 Lを加え、5分間攪拌した後、デカンテーションして上澄みを除去した。沈殿物を500 mLのn-ヘキサンで2回洗浄した。蒸留水を1 L加え沈殿物を溶解した後、エタノール2 Lを加え、重合物を析出させた。デカンテーションして沈殿した重合物のみを回収、エタノール中で攪拌、解砕した。解砕物に2.5規定の塩酸を添加し、55℃のオーブンに24時間静置した。酸処理後の解砕物を蒸留水中に移し、蒸留水のpH変化がなくなるまで蒸留水を交換した。洗浄後の解砕物にエタノールを添加し、脱水後、ステンレス製篩で分球し、平均粒子径150 μ mの微粒子を得た。

[0059] (実施例1)

製造例1で作製した平均粒子径20 μ mの微粒子0.03 gをガラス製試験管（ラルボ清浄試験管）に秤量し、pH 5.5の注射用蒸留水を加え1.00 gとし、濃度が3質量%である微粒子分散液を得た。

[0060] (実施例2)

製造例1で作製した平均粒子径20 μ mの微粒子0.05 gをガラス製試験管（ラルボ清浄試験管）に秤量し、pH 5.5の注射用蒸留水を加え1.00 gとし、濃度が5質量%である微粒子分散液を得た。

[0061] (実施例 3)

製造例 1 で作製した平均粒子径 $20\ \mu\text{m}$ の微粒子 $0.07\ \text{g}$ をガラス製試験管（ラルボ清浄試験管）に秤量し、 $\text{pH} 5.5$ の注射用蒸留水を加え $1.00\ \text{g}$ とし、濃度が 7 質量% である微粒子分散液を得た。

[0062] (実施例 4)

製造例 2 で作製した平均粒子径 $34\ \mu\text{m}$ の微粒子 $0.03\ \text{g}$ をガラス製試験管（ラルボ清浄試験管）に秤量し、 $\text{pH} 5.5$ の注射用蒸留水を加え $1.00\ \text{g}$ とし、濃度が 3 質量% である微粒子分散液を得た。

[0063] (実施例 5)

製造例 2 で作製した平均粒子径 $34\ \mu\text{m}$ の微粒子 $0.05\ \text{g}$ をガラス製試験管（ラルボ清浄試験管）に秤量し、 $\text{pH} 5.5$ の注射用蒸留水を加え $1.00\ \text{g}$ とし、濃度が 5 質量% である微粒子分散液を得た。

[0064] (実施例 6)

製造例 2 で作製した平均粒子径 $34\ \mu\text{m}$ の微粒子 $0.07\ \text{g}$ をガラス製試験管（ラルボ清浄試験管）に秤量し、 $\text{pH} 5.5$ の注射用蒸留水を加え $1.00\ \text{g}$ とし、濃度が 7 質量% である微粒子分散液を得た。

[0065] (比較例 1)

製造例 3 で作製した平均粒子径 $150\ \mu\text{m}$ の微粒子 $0.02\ \text{g}$ をガラス製試験管（ラルボ清浄試験管）に秤量し、 $\text{pH} 5.5$ の注射用蒸留水を加え $1.00\ \text{g}$ とし、濃度が 2 質量% である微粒子分散液を得た。

[0066] (比較例 2)

製造例 3 で作製した平均粒子径 $150\ \mu\text{m}$ の微粒子 $0.03\ \text{g}$ をガラス製試験管（ラルボ清浄試験管）に秤量し、 $\text{pH} 5.5$ の注射用蒸留水を加え $1.00\ \text{g}$ とし、濃度が 3 質量% である微粒子分散液を得た。

[0067] (比較例 3)

製造例 3 で作製した平均粒子径 $150\ \mu\text{m}$ の微粒子 $0.05\ \text{g}$ をガラス製試験管（ラルボ清浄試験管）に秤量し、 $\text{pH} 5.5$ の注射用蒸留水を加え $1.00\ \text{g}$ とし、濃度が 5 質量% である微粒子分散液を得た。

(評価)

実施例 1 ～ 6 および比較例 1 ～ 3 で得られた微粒子分散液に、1 M 炭酸水素ナトリウムを 0.1 mL 添加し、分散液の pH を 7.3 ～ 7.6 にしたときの微粒子分散液の流動性を試験し、さらに膨潤後の微粒子の平均粒子径を測定した。なお、流動性試験は、試験管を逆さまにしたときに内容物の落下がない場合「固形化」とし、落下した場合「固形化していない」とした。結果を表 1 に示す。

[0068] [表1]

	流動性試験	水膨潤後の 平均粒子径 (μm)
実施例 1	固形化	52
実施例 2	固形化	52
実施例 3	固形化	52
実施例 4	固形化	97
実施例 5	固形化	96
実施例 6	固形化	98
比較例 1	固形化していない	240
比較例 2	固形化していない	240
比較例 3	固形化していない	240

[0069] 表 1 から明らかなように、水膨潤後の平均粒子径が本発明の範囲である実施例 1 ～ 6 の血管内用処置材は、水膨潤後固形状になり内容物が落下しなかった。一方、水膨潤後の平均粒子径が本発明の範囲外である比較例 1 ～ 3 の血管内用処置材は、水膨潤後でも固形状にならず内容物が落下した。

[0070] なお、本出願は、2009 年 3 月 4 日に出願された日本特許出願第 2009-051009 号に基づいており、その開示内容は、参照により全体として引用されている。

請求の範囲

- [請求項1] pH 7以上の条件下で水膨潤し、かつ水膨潤後の平均粒子径が50～100 μm であるpH応答性水膨潤性高分子微粒子を含む、血管内用処置材。
- [請求項2] 前記pH応答性水膨潤性高分子微粒子が、（メタ）アクリルアミド系単量体（a 1）に由来する構成単位および不飽和カルボン酸（a 2）に由来する構成単位を含む共重合体を、架橋剤（a 3）により架橋したpH応答性水膨潤性架橋高分子（A）から形成される微粒子である、請求項1に記載の血管内用処置材。
- [請求項3] 水性分散液の形態である、請求項1または2に記載の血管内用処置材。
- [請求項4] 前記水性分散液中の前記pH応答性水膨潤性高分子微粒子の濃度が3質量%以上である、請求項3に記載の血管内用処置材。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052539

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L31/00 (2006.01) i, A61B17/12 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L31/00, A61B17/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), JSTPLUS (JDreamII), JMEDPLUS (JDreamII),
JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-528880 A (Microvention, Inc.), 24 September 2004 (24.09.2004), entire text; particularly, examples 2 to 4 & WO 2002/071994 A1 & EP 1372553 A1 & US 6878384 B	1-4
Y	JP 2004-345966 A (Clinical Supply Co., Ltd.), 09 December 2004 (09.12.2004), entire text; particularly, paragraphs [0021], [0028] (Family: none)	1-4
Y	JP 2004-339497 A (Toray Industries, Inc.), 02 December 2004 (02.12.2004), example 3 (Family: none)	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 March, 2010 (25.03.10)

Date of mailing of the international search report
06 April, 2010 (06.04.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052539

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-023108 A (Toray Industries, Inc.), 27 January 2005 (27.01.2005), example 2 (Family: none)	1-4
Y	JP 2005-104910 A (Yasuhiko TABATA), 21 April 2005 (21.04.2005), paragraph [0014]; example 1 (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61L31/00(2006.01)i, A61B17/12(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61L31/00, A61B17/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), MEDLINE (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2004-528880 A (マイクロ ベンション インコーポレイテッド) 2004. 09. 24, 文献全体、特に、実施例 2 ~ 4 & WO2002/071994 A1 & EP 1372553 A1 & US 6878384 B	1-4

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 5 . 0 3 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

0 6 . 0 4 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小森 潔

4 C

3 7 6 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2004-345966 A (株式会社クリニカル・サプライ) 2004. 12. 09, 文献全体、特に、【0021】【0028】 (ファミリーなし)	1-4
Y	JP 2004-339497 A (東レ株式会社) 2004. 12. 02, 実施例 3 (ファミリーなし)	1-4
Y	JP 2005-023108 A (東レ株式会社) 2005. 01. 27, 実施例 2 (ファミリーなし)	1-4
Y	JP 2005-104910 A (田畑泰彦) 2005. 04. 21, 【0014】、実施例 1 (ファミリーなし)	1-4