

【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2部門第1区分

【発行日】令和3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-523197(P2020-523197A)

【公表日】令和2年8月6日(2020.8.6)

【年通号数】公開・登録公報2020-031

【出願番号】特願2020-516368(P2020-516368)

【国際特許分類】

B 0 1 J 20/26 (2006.01)

B 0 1 J 20/28 (2006.01)

B 0 1 J 20/30 (2006.01)

B 0 1 D 15/00 (2006.01)

A 6 1 M 1/36 (2006.01)

C 0 8 F 12/08 (2006.01)

C 0 8 F 12/36 (2006.01)

C 0 8 F 20/20 (2006.01)

C 0 8 F 126/10 (2006.01)

C 0 8 F 126/06 (2006.01)

【F I】

B 0 1 J 20/26 G

B 0 1 J 20/28 Z

B 0 1 J 20/30

B 0 1 D 15/00 Z

A 6 1 M 1/36 1 6 5

C 0 8 F 12/08

C 0 8 F 12/36

C 0 8 F 20/20

C 0 8 F 126/10

C 0 8 F 126/06

【手続補正書】

【提出日】令和3年5月14日(2021.5.14)

【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】

ポリマー吸着材を生成する方法であって、以下の工程：

1種又は複数のモノマーを重合又は共重合させる工程であり、前記1種又は複数のモノマーを、少なくとも1種のポリマー性両親媒性化合物、及び少なくとも1種のボロゲンと混合し、絶えず混合しながら、得られた混合物に少なくとも1種の重合開始剤を加えることによる、重合又は共重合させる工程、

重合させる工程の結果得たペレットを、分散媒から分離する工程、

重合ペレットを、触媒の存在下、熱力学的に好適な溶媒中、架橋剤によって架橋させる工程、

得られた超架橋ポリマーペレットをすすぎ、モノマー残留物、重合開始剤残留物、架橋剤残留物、及び触媒残留物を除去する工程、並びに

得られた吸着材を乾燥させる工程を含み、

重合ペレットを分散媒から分離する工程が、18℃～23℃の範囲の温度を有する冷水を、重合の結果得た反応混合物に、1:2の反応混合物:水の体積比で加え、次いでデカンテーションすることによって実施され、得られたペレットを20℃～80℃で乾燥させ、架橋剤によって架橋させることを特徴とし、

前記1種又は複数のモノマーが、スチレン;ジビニルベンゼン;スチレンとジビニルベンゼンとの混合物であって、スチレン:ジビニルベンゼン比が、スチレンとジビニルベンゼンとの混合物の総体積に対して、99.9:0.01体積%～0.01:99.9体積%の範囲である混合物;スチレンとエチレングリコールジメタクリレートとの混合物;ビニルトルエンとジビニルベンゼンとの混合物;スチレンとジビニルベンゼンとの混合物を含む群から選択され、モノマー混合物の総体積に対して10体積%以下の、N-ビニルピロリドン、1-ビニルイミダゾール、アリルグリシジルエーテルからなる群から選択される少なくとも1種のモノマーを更に含有し、

前記ポリマー性両親媒性化合物が、ゼラチン、アルブミン、カラギーナン、グルコマンナン、グアーガム、アラビアゴム、キサンタンガム、カルボキシエチルセルロース塩、ヒアルロン酸塩、ポリ(マレイン酸)塩、マレイン酸/アクリル酸コポリマー塩、マレイン酸/メタクリル酸コポリマー塩、ポリ(イタコン酸)塩、ポリアクリルアミド、ポリ(メタクリルアミド)、アクリルアミド/アクリル酸コポリマー塩、メタクリルアミド/メタクリル酸コポリマー塩、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(ジメチルアミノエチルメタクリレート)、ポリ(ジメチルアミノエチルアクリレート)、ポリ(ジエチルアミノエチルメタクリレート)、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール/ポリプロピレングリコールコポリマー、ポリアクリル酸塩、ポリ(メタクリル酸)塩、及びこれらの任意の混合物からなる群から選択され、

前記ポロゲンとして、3～18個の炭素原子を有する少なくとも1種の脂肪族アルコールを使用し、

前記重合開始剤として、過酸化ベンゾイル又はアゾビスイソブチロニトリルを使用し、

前記架橋剤が、クロロメチルメチルエーテル、塩化チオニル、p-キシレンジクロリド、トリス(クロロメチル)-トリメチルベンゼン、ビス(クロロメチル)ジフェニルブタン、1,4-ビス(クロロメチル)ビフェニル、ジメトキシメタン、クロロホルム、及びこれらの任意の混合物を含む群から選択され、

熱力学的に好適な前記溶媒が、トルエン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ニトロベンゼン、クロロベンゼン、及びこれらの混合物を含む群から選択され、

ポリマーペレットを架橋させる工程で使用される前記触媒が、塩化アルミニウム、塩化鉄(III)、塩化スズ(IV)、塩化亜鉛、及び塩化チタン(IV)を含む群から選択され、

前記重合が、60℃～90℃の範囲の温度で2～12時間、好ましくは60℃で6時間実施され、

前記重合中の回転速度を、得られるエマルジョンが液滴を有し、得られるポリマーペレットが1μm～1.5mm、好ましくは50μm～1000μm(1mm)、最も好ましくは100μm～800μmのサイズとなるように制御し、

前記ポリマー性両親媒性化合物を、モノマー又はモノマー混合物の総質量に対して、0.25質量%～5.00質量%、好ましくはモノマー又はモノマー混合物の総質量に対して、1.00質量%～5.00質量%、又は1.00質量%～4.00質量%、又は1.00質量%～3.00質量%、又は1.00質量%～2.00質量%、最も好ましくはモノマー又はモノマー混合物の総質量に対して、1.00質量%～1.50質量%の範囲の量で使用し、

前記ポロゲンを、使用するモノマー又はモノマー混合物の総体積に対して、5体積%～20体積%、好ましくは30体積%～200体積%、又は50体積%～200体積%、又は50体積%～150体積%、又は75体積%～100体積%の範囲の量で使用し、

前記架橋剤を、得られたポリマーの量に対して、10モル%～500モル%、好ましくは25モル%～500モル%、又は50モル%～500モル%、又は75モル%～500モル%、又は100モル%～500モル%、又は150モル%～500モル%、又は200モル%～500モル%、又は10モル%～450モル%、又は25モル%～450モル%、又は50モル%～400モル%、又は100モル%～350モル%、又は150モル%～300モル%、又は150モル%～250モル%の範囲の量で使用し、

熱力学的に好適な前記溶媒を、得られたポリマーの総体積に対して、200体積%～1000体積%、好ましくは250体積%～1000体積%、又は300体積%～1000体積%、又は350体積%～1000体積%、又は450体積%～1000体積%、又は500体積%～1000体積%、又は550体積%～1000体積%、又は600体積%～1000体積%、又は700体積%～1000体積%、又は200体積%～900体積%、又は200体積%～800体積%、又は200体積%～700体積%、又は200体積%～600体積%、又は200体積%～500体積%の範囲の量で使用し、

架橋触媒を、得られたポリマーの量に対して、0.1モル%～5.0モル%、好ましくは1.0モル%～5.0モル%、若しくは1.5モル%～5.0モル%、若しくは2.0モル%～5.0モル%、若しくは2.5モル%～5.0モル%、若しくは3.0モル%～5.0モル%、若しくは3.5モル%～5.0モル%、若しくは4.0モル%～5.0モル%、若しくは0.1モル%～4.5モル%、若しくは1.0モル%～4.5モル%、若しくは1.0モル%～4.0モル%、若しくは1.5モル%～3.5モル%、若しくは2.0モル%～3.0モル%の範囲の量、又は上の範囲内、中間の範囲内、若しくは組み合わせた範囲内の任意の量で使用する、方法。

【請求項2】

ポリマー吸着材を生成する方法であって、以下の工程：

1種又は複数のモノマーを重合又は共重合させる工程であり、前記1種又は複数のモノマーを、少なくとも1種のポリマー性両親媒性化合物、及び少なくとも1種のポロゲンと混合し、絶えず混合しながら、得られた混合物に少なくとも1種の重合開始剤を加えることによる、重合又は共重合させる工程、

重合させる工程の結果得たペレットを、分散媒から分離する工程、

重合ペレットを、触媒の存在下、熱力学的に好適な溶媒中、架橋剤によって架橋させる工程、

得られた超架橋ポリマーペレットをすすぎ、モノマー残留物、重合開始剤残留物、架橋剤残留物、及び触媒残留物を除去する工程、並びに

得られた吸着材を乾燥させる工程を含み、

重合ペレットを分散媒から分離する工程が、濾過し、分離したペレットを60℃～70℃の範囲の温度を有する熱水によって1:1～1:4の範囲のペレット：水の体積比ですすぎ、次いでペレットを18℃～23℃の範囲の温度を有する冷水によって1:1～1:4の範囲のペレット：水の体積比ですすぎ、次いでモノマー残留物を除去するためにアセトンによって1:1～1:4の範囲のペレット：アセトンの体積比ですすぎ、水が6～7のpHに達するまで水によってすすぎ、次いですすいだペレットを20℃～80℃で乾燥させ、架橋剤によって架橋させることによって実施されることを特徴とし、

前記1種又は複数のモノマーが、スチレン；ジビニルベンゼン；スチレンとジビニルベンゼンとの混合物であって、スチレン：ジビニルベンゼン比が、スチレンとジビニルベンゼンとの混合物の総体積に対して、99.9:0.01体積%～0.01:99.9体積%の範囲である混合物；スチレンとエチレングリコールジメタクリレートとの混合物；ビニルトルエンとジビニルベンゼンとの混合物；スチレンとジビニルベンゼンとの混合物を含む群から選択され、モノマー混合物の総体積に対して10体積%以下の、N-ビニルピロリドン、1-ビニルイミダゾール、アリルグリシジルエーテルを含む群から選択される少なくとも1種のモノマーを更に含有し、

前記ポリマー性両親媒性化合物が、ゼラチン、アルブミン、カラギーナン、グルコマンナン、グアーガム、アラビアゴム、キサンタンガム、カルボキシエチルセルロース塩、ヒアルロン酸塩、ポリ(マレイン酸)塩、マレイン酸/アクリル酸コポリマー塩、マレイン酸/メタクリル酸コポリマー塩、ポリ(イタコン酸)塩、ポリアクリルアミド、ポリ(メタクリ

ルアミド)、アクリルアミド/アクリル酸コポリマー塩、メタクリルアミド/メタクリル酸コポリマー塩、ヒドロキシルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(ジメチルアミノエチルメタクリレート)、ポリ(ジメチルアミノエチルアクリレート)、ポリ(ジエチルアミノエチルメタクリレート)、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール/ポリプロピレングリコールコポリマー、ポリアクリル酸塩、ポリ(メタクリル酸)塩、及びこれらの任意の混合物を含む群から選択され、

前記ポロゲンとして、3~18個の炭素原子を有する少なくとも1種の脂肪族アルコールを使用し、

前記重合開始剤として、過酸化ベンゾイル又はアゾビスイソブチロニトリルを使用し、前記架橋剤が、クロロメチルメチルエーテル、塩化チオニル、p-キシレンジクロリド、トリス(クロロメチル)-トリメチルベンゼン、ビス(クロロメチル)ジフェニルブタン、1,4-ビス(クロロメチル)ジフェニル、ジメトキシメタン、クロロホルム、及びこれらの任意の混合物を含む群から選択され、

熱力学的に好適な前記溶媒が、トルエン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ニトロベンゼン、クロロベンゼン、及びこれらの混合物を含む群から選択され、

ポリマーペレットを架橋させる工程で使用される前記触媒が、塩化アルミニウム、塩化鉄(III)、塩化スズ(IV)、塩化亜鉛、及び塩化チタン(IV)を含む群から選択され、

前記重合が、60℃~90℃の範囲の温度で2~12時間、好ましくは60℃で6時間実施され、前記重合中の回転速度を、得られるエマルジョンが液滴を有し、得られるポリマーペレットが1µm~1.5mm、好ましくは50µm~1000µm(1mm)、最も好ましくは100µm~800µmのサイズとなるように制御し、

前記ポリマー性両親媒性化合物を、モノマー又はモノマー混合物の総質量に対して、0.25質量%~5.00質量%、好ましくはモノマー又はモノマー混合物の総質量に対して、1.00質量%~5.00質量%、又は1.00質量%~4.00質量%、又は1.00質量%~3.00質量%、又は1.00質量%~2.00質量%、最も好ましくはモノマー又はモノマー混合物の総質量に対して、1.00質量%~1.50質量%の範囲の量で使用し、

前記ポロゲンを、使用するモノマー又はモノマー混合物の総体積に対して、5体積%~200体積%、好ましくは30体積%~200体積%、又は50体積%~200体積%、又は50体積%~150体積%、又は75体積%~100体積%の範囲の量で使用し、

前記架橋剤を、得られたポリマーの量に対して、10モル%~500モル%、好ましくは25モル%~500モル%、又は50モル%~500モル%、又は75モル%~500モル%、又は100モル%~500モル%、又は150モル%~500モル%、又は200モル%~500モル%、又は10モル%~450モル%、又は25モル%~450モル%、又は50モル%~400モル%、又は100モル%~350モル%、又は150モル%~300モル%、又は150モル%~250モル%の範囲の量で使用し、

熱力学的に好適な前記溶媒を、得られたポリマーの総体積に対して、200体積%~1000体積%、好ましくは250体積%~1000体積%、又は300体積%~1000体積%、又は350体積%~1000体積%、又は450体積%~1000体積%、又は500体積%~1000体積%、又は550体積%~1000体積%、又は600体積%~1000体積%、又は700体積%~1000体積%、又は200体積%~900体積%、又は200体積%~800体積%、又は200体積%~700体積%、又は200体積%~600体積%、又は200体積%~500体積%の範囲の量で使用し、

架橋触媒を、得られたポリマーの量に対して、0.1モル%~5.0モル%、好ましくは1.0モル%~5.0モル%、若しくは1.5モル%~5.0モル%、若しくは2.0モル%~5.0モル%、若しくは2.5モル%~5.0モル%、若しくは3.0モル%~5.0モル%、若しくは3.5モル%~5.0モル%、若しくは4.0モル%~5.0モル%、若しくは0.1モル%~4.5モル%、若しくは1.0モル%~4.5モル%、若しくは1.0モル%~4.0モル%、若しくは1.5モル%~3.5モル%、若しくは2.0モル%~3.0モル%の範囲の量、又は上の範囲内、中間の範囲内、若しくは組み合わせた範囲内の任意の量で使用する、方法。

【請求項 3】

ポリマー性両親媒性化合物を水中に溶解させることによって、溶液1を調製する工程；重合開始剤を1種又は複数のモノマーに加えること及び得られた溶液にボロゲンを加えることによって、溶液2を調製する工程；溶液1と溶液2とを混合し、重合を開始する工程を更に含むことを特徴とする、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

得られた超架橋ポリマーベレットを、塩素イオンがすすぎ水中に残らなくなるまで、アセトン及び水ですすぐことを特徴とする、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

C₁～C₁₈脂肪族化合物から選択される少なくとも1種のN-アシル化剤又はN-アルキル化剤によって任意に改質された、アンモニア、メチルアミン、ブチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、2-エタノールアミン、イミダゾール、1-メチルイミダゾール、2-メチルイミダゾール、ヒスタミン、ヒスチジン、リジン、アルギニン、ε-ポリリジン、ジエチレントリアミン、ジエチレンテトラミン、トリエチレンテトラミン、テトラエチレンペンタミン、ポリエチレンポリアミン、ポリエチレンイミン、キトサン、ポリミキシンB、コリスチンを含む群から選択される少なくとも1種のリガンドによって、超架橋ポリマーベースの吸着材を改質する工程を更に含むことを特徴とする、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記少なくとも1種のリガンドが、塩化アセチル、無水酢酸、塩化プロピオニル、プロピオン酸無水物、塩化ブチリル、塩化バレロイル、塩化ヘキサノイル、塩化ヘプタノイル、塩化オクタノイル、塩化ノナノイル、塩化デカノイル、塩化ウンデカノイル、塩化ドデカノイル、塩化トリデカノイル、塩化テトラデカノイル、塩化ペンタデカノイル、塩化ヘキサデカノイル、塩化ヘプタデカノイル、塩化オクタデカノイルを含む群から選択される少なくとも1種のN-アシル化剤によって改質されることを特徴とする、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記少なくとも1種のリガンドが、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル、ヨウ化エチル、ブromoエタン、1-ブromoプロパン、1-クロロプロパン、2-ブromoプロパン、2-クロロプロパン、1-ブromoブタン、1-クロロブタン、1-ブromoペンタン、1-クロロペンタン、1-ブromo-2-メチルプロパン、1-クロロ-2-メチルプロパン、1-ブromo-3-メチルブタン、1-クロロ-3-メチルブタン、1-ブromoヘキサン、1-クロロヘキサン、1-ブromoヘプタン、1-クロロヘプタン、1-ブromoオクタン、1-クロロオクタン、1-ブromoノナン、1-クロロノナン、1-ブromoデカン、1-クロロデカン、1-ブromoウンデカン、1-クロロウンデカン、1-ブromoドデカン、1-クロロドデカン、1-ブromotリデカン、1-クロロトリデカン、1-ブromotテトラデカン、1-クロロテトラデカン、1-ブromoペンタデカン、1-クロロペンタデカン、1-ブromoヘキサデカン、1-クロロヘキサデカン、1-ブromoヘプタデカン、1-クロロヘプタデカン、1-ブromoオクタデカン、1-クロロオクタデカンを含む群から選択される少なくとも1種のN-アルキル化剤によって改質されることを特徴とする、請求項5に記載の方法。

【請求項 8】

得られた吸着材をふるいにかけ、300 μm～1.0mm、又は300 μm～800 μm、又は300 μm～500 μmの範囲の粒径を有するサイズ画分を得る工程を更に含むことを特徴とする、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

体液、無機塩を含有するタンパク質水溶液及び/又は有機化合物水溶液を含む群から選択される流体から、サイトカイン及び菌体内毒素を吸着除去するための吸着材であって、請求項1から8のいずれか一項に従って生成され、610～1025m²/gの比表面積、170～5990EU/mLの菌体内毒素に対する吸着容量、3.4～17.2mg/gのミオグロビンに対する吸着容量、1.1～2.3mL/gの質量当たりの膨潤、0%～5.6%の溶血活性を有し、

1 μm～1.5mm、好ましくは50 μm～1000 μm(1mm)、最も好ましくは100 μm～800 μmの範囲

のサイズを有するペレットからなり、好ましくは、

300 μ m $\sim$ 1.0mm、又は300 μ m $\sim$ 800 μ m、又は300 μ m $\sim$ 500 μ mの範囲のサイズを有するペレットからなることを特徴とする、吸着材。

【請求項10】

体液、無機塩を含有する、タンパク質及び/又は有機化合物の水溶液を含む群から選択される流体から、サイトカイン及び菌体内毒素を吸着除去する方法であって、前記流体を請求項9に記載の吸着材と接触させる工程を含む方法における使用のための、請求項9に記載の吸着材。

【請求項11】

処理する流体が体液であり、

処理する体液が、血液、リンパ、血漿、脳脊髄液、又は腹腔液であり、

処理する流体が、1時間 $\sim$ 12時間、好ましくは2時間 $\sim$ 4時間の間、前記吸着材との接触を保つことを特徴とする使用のための、請求項10に記載の吸着材。

む、方法。

【請求項12】

処理する体液を患者の体から採取し、外部回路において、前記吸着材を充填したカートリッジを通過させ、請求項11に記載の吸着材と接触させた後、体へ戻し、

カートリッジを通る流体の流速が50mL/分 $\sim$ 250mL/分の範囲であり、流体の圧力が100mmHg $\sim$ 400mmHgに達することを特徴とする使用のための、請求項11に記載の吸着材。