(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
2023年8月31日(31.08.2023)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2023/163170 A1

(51) 国際特許分類:
A61L 31/04 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61L 31/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01) *C08F 220/10* (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/007042

(22) 国際出願日： 2023年2月27日(27.02.2023)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

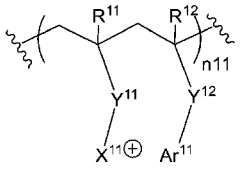
(30) 優先権データ：
特願 2022-030098 2022年2月28日(28.02.2022) JP

(71) 出願人: 国立大学法人北海道大学(**NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION HOKKAIDO UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 Hokkaido (JP).

(72) 発明者: 范 海竜(**FAN Hailong**); 〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP). 長内 俊也(**OSANAI Toshiya**); 〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP). 金 芝萍(**JIN Zhiping**); 〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP). 黒川 孝幸(**KUROKAWA Takayuki**); 〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP). 野々山 貴行(**NONOYAMA Takayuki**);

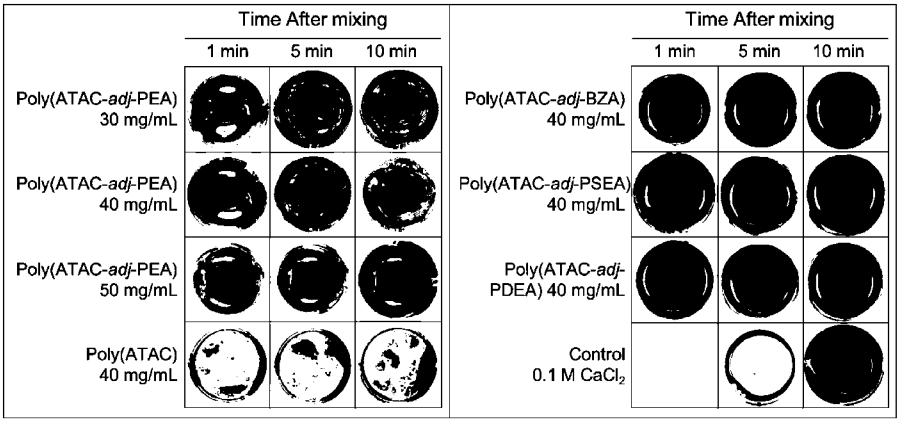
(54) **Title:** EMBOLIC AGENT AND BLOOD VESSEL EMBOLIZATION KIT

(54) 発明の名称： 塞栓剤及び血管塞栓用キット



(I)

[図2B]



(57) **Abstract:** The embolic agent according to the present invention is a copolymer formed from a cationic functional group-containing monomer and an aromatic group-containing monomer, said embolic agent having, as an active ingredient, a copolymer which at least partly has a structure expressed by general formula (I) (In the formula, R^{11} and R^{12} represent a hydrogen atom or an alkyl group, which has 1 to 20 carbon atoms and may have a substituent, and satisfy the relational expression R^{11}=R^{12}. Y^{11} and Y^{12} independently represent a single bond or an alkylene

WO 2023/163170 A1

[続葉有]

〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP).

(74) 代理人：西澤 和純，外(NISHIZAWA Kazuyoshi et al.)；〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目９番２号 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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
一　国際調査報告（条約第21条(3)）

group which has 1 to 20 carbon atoms. Ar^{11} represents an aromatic hydrocarbon group which has 6 to 16 carbon atoms and may have a substituent. X^{11} represents an ammonium group or an amino group. n11 represents an integer of 10 to 1,000.)

(57) 要約：本発明に係る塞栓剤は、カチオン性官能基含有モノマーと、芳香族基含有モノマーとのコポリマーであって、一般式（Ｉ）（式中、Ｒ^{11}及びＲ^{12}は、水素原子、又は、置換基を有してもよい炭素数１以上２０以下のアルキル基であり、且つ、関係式：Ｒ^{11}＝Ｒ^{12}を満たす。Ｙ^{11}及びＹ^{12}は、それぞれ独立に、単結合又は炭素数１以上２０以下のアルキレン基である。Ａｒ^{11}は置換基を有してもよい炭素数６以上１６以下の芳香族炭化水素基である。Ｘ^{11}は、アンモニウム基又はアミノ基である。ｎ１１は１０以上１０００以下の整数である。）で表される構造を少なくとも一部に有するコポリマーを有効成分として含有する。

明　細　書

発明の名称 ： 塞栓剤及び血管塞栓用キット

技術分野

[0001] 本発明は、塞栓剤及び血管塞栓用キットに関する。

本願は、２０２２年２月２８日に日本国に出願された特願２０２２－０３００９８号に基づく優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 塞栓形成は、血管の部分的又は完全な閉塞を伴い、血管を通る血液の流れを制限する。治療における塞栓形成は、脳及び末梢動脈瘤、動静脈奇形、子宮筋腫等、様々な病態を治療し、腫瘍への血流を減少、或いは遮断させるために使用される。ポリマーミクロスフェア、金属コイル、金属プラグ又はポリマープラグ、及び液状塞栓物質の使用等、様々な手段によって塞栓は形成される。これらの手段の内、閉塞されるべき血管の大きさ、所望する閉塞の持続時間、又は、治療すべき疾患若しくは病態の種類等に基づいて、適当な手段が選択される。

[0003] 従来から使用されている液状塞栓物質としては、Ｎ－ブチルシアノアクリレート（ＮＢＣＡ；Ｃｏｄｍａｎ＆Ｓｈｕｒｔｌｅｆｆ社製の商品名「ＴＲＵＦＩＬＬ（登録商標）」等）やエチレンビニルアルコールコポリマー（ＥＶＯＨ；ｅｖ３　Ｅｎｄｏｖａｓｃｕｌａｒ社製の商品名「Ｏｎｙｘ（登録商標）」等）（例えば、特許文献１等参照）等が挙げられる。主要な作用機序としては、ＮＢＣＡは血液との重合反応、ＥＶＯＨは血液内での析出、及び凝集作用によりそれぞれ血管を塞栓する。

[0004] 一方、発明者らは、隣接するカチオン性官能基－芳香族基の配列を有するカチオンπポリマー（ｐｏｌｙ（ｃａｔｉｏｎ－ａｄｊ－π））を開発している（例えば、非特許文献１等参照）。該カチオンπポリマーが、海水と同程度の塩を含む水溶液（０．７Ｍ　ＮａＣｌ水溶液）中で負に帯電した表面に、強力でありながら、可逆的な接着性を有することを報告している。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特表２０００－５１７２９８号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Fan H et al., “Adjacent cationic-aromatic sequences yield strong electrostatic adhesion of hydrogels in seawater.”, NATURE COMMUNICATIONS, Vol. 10, No. 5127, 2019.

非特許文献2：独立行政法人医薬品医療機器総合機構（ＰＭＤＡ）発行、「承認審査報告書（新医療機器）」、一般名称：その他のチューブ及びカテーテルの周辺関連器具（血管塞栓セット　１００４２０９９７）、平成２０年８月１日。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、従来の液状塞栓物質である、ＮＢＣＡ及びＥＶＯＨでは、カテーテル先端に塞栓物質が固着する場合があり、カテーテルの引き抜き等の際に血管内壁やカテーテル挿入部を傷つけ、出血を引き起こす虞がある。ＥＶＯＨは、溶媒としてジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を使用する必要があり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（ＰＭＤＡ）発行の承認審査報告書（新医療機器）（非特許文献２）によると、ＥＶＯＨの市販品に関し、ＤＭＳＯによる局所神経障害や血管壁への障害可能性について記載がある。このことから神経毒性を引き起こさない量のＤＭＳＯに溶解できる量のＥＶＯＨしか投与することができず、２回以上の複数回投与する必要がある場合がある。さらに、ＥＶＯＨは、投与するためにＤＭＳＯを用いるに適した特別なカテーテル及びシリンジを使用する必要があり、コスト面で患者の負担が大きい。

[0008] 本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであって、従来の塞栓剤と同等の血管塞栓性を有しながら、注射器による注入性、並びに、生体内における

安全性及び安定性に優れる塞栓剤及び前記塞栓剤を備える血管塞栓用キットを提供する。

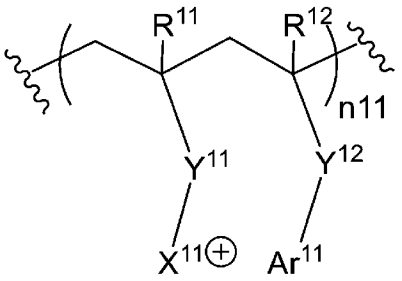
課題を解決するための手段

[0009] 発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、発明者らが開発した、カチオン性官能基含有モノマー単位と、芳香族基含有モノマー単位とが交互に配置された配列からなる構造を少なくとも一部に有するコポリマーが、注射器による注入性が良好であり、血管内でカテーテルを引き抜く際の抵抗もほとんどないこと、及び、該コポリマーを血管内に投与することで、血液構成成分との静電相互作用により、安全且つ安定的な血栓様ゲル塊を形成することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] すなわち、本発明は、以下の態様を含む。

（１） カチオン性官能基含有モノマーと、芳香族基含有モノマーとのコポリマーであって、下記一般式（Ｉ）で表される構造を少なくとも一部に有するコポリマーを有効成分として含有する、塞栓剤。

[0011] [化1]



（Ｉ）

[0012] （一般式（Ｉ）中、Ｒ^{11}及びＲ^{12}は、水素原子、又は、置換基を有してもよい炭素数１以上２０以下のアルキル基であり、且つ、関係式：Ｒ^{11}＝Ｒ^{12}を満たす。Ｙ^{11}及びＹ^{12}は、それぞれ独立に、単結合、又は、水酸基、エステル結合、エーテル結合、スルフィド基、カルボニル基、アミド結合、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでもよい、炭素数１以上２０以下のアルキレン基である。Ａｒ^{11}は置換基を有してもよい炭素数６以上１６以下の芳香族炭化水素基である。Ｘ^{11}は、アンモニウム基又はアミノ基である。ｎ１１は１０以上１０００以下の整数である。）

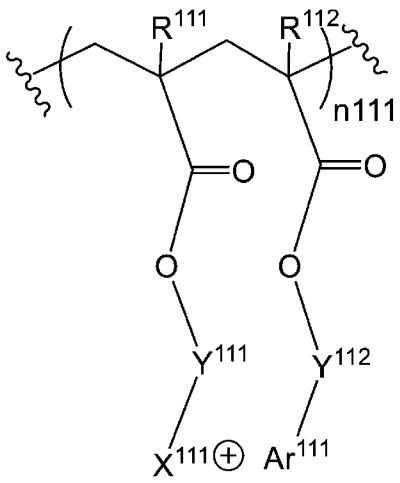
[0013] （２）　前記一般式（Ｉ）において、前記Ａｒ^{11}が置換基を有してもよいフェニル基である、（１）に記載の塞栓剤。

（３）　前記一般式（Ｉ）において、前記Ｘ^{11}が第４級アンモニウム基である、（１）又は（２）に記載の塞栓剤。

（４）　前記一般式（Ｉ）において、前記Ｙ^{11}の炭素数に対する前記Ｙ^{12}の炭素数の差の絶対値が０以上３以下である、（１）～（３）のいずれか一つに記載の塞栓剤。

（５）　前記一般式（Ｉ）で表される構造が、下記一般式（Ｉ－１）で表される構造である、（１）～（４）のいずれか一つに記載の塞栓剤。

[0014] [化2]



(I-1)

[0015] （一般式（Ｉ－１）中、Ｒ^{111}及びＲ^{112}は、水素原子又はメチル基であり、且つ、関係式：Ｒ^{111}＝Ｒ^{112}を満たす。Ｙ^{111}及びＹ^{112}は、それぞれ独立に、水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでもよい、炭素数１以上２０以下のアルキレン基である。Ａｒ^{111}は置換基を有してもよいフェニル基である。Ｘ^{111}は第４級アンモニウム基である。ｎ１１１は１０以上１０００以下の整数である。）

[0016] （６）　前記コポリマーにおいて、前記カチオン性官能基含有モノマーに由来する単位と、前記芳香族基含有モノマーに由来する単位のモル比が１：４～４：１である、（１）～（５）のいずれか一つに記載の塞栓剤。

（７）　（１）～（６）のいずれか一つに記載の塞栓剤と、造影剤と、を備える、血管塞栓用キット。

発明の効果

[0017]　上記態様の塞栓剤によれば、従来の塞栓剤と同等の血管塞栓性を有しながら、注射器による注入性、並びに、生体内における安全性及び安定性に優れる塞栓剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1A]実施例１におけるＮＭＲスペクトラムを示すグラフである。

[図1B]実施例１におけるＮＭＲスペクトラムを示すグラフである。

[図1C]実施例１におけるＮＭＲスペクトラムを示すグラフである。

[図1D]実施例１におけるＮＭＲスペクトラムを示すグラフである。

[図1E]実施例１におけるカチオン性官能基含有モノマー（ＡＴＡＣ）及び芳香族基含有モノマー（ＰＥＡ）の共重合速度を示すグラフである。

[図2A]実施例２における定性的血液凝集試験のプロトコールを示す図である。

[図2B]実施例２における定性的血液凝集試験の結果を示す画像である。

[図3]実施例２における定量的血液凝集試験の結果を示すグラフである。

[図4]実施例２におけるレオロジー試験の結果を示すグラフである。

[図5A]実施例３における注入力試験で使用したシリンジの概略構成図である。

[図5B]実施例３におけるシリンジを使用した注入力試験の結果を示すグラフである。

[図5C]実施例３におけるシリンジを使用した注入力試験の結果を示すグラフである。

[図6A]実施例３における注入力試験で使用したシリンジ及びマイクロカテーテルの概略構成図である。

[図6B]実施例３におけるシリンジ及びマイクロカテーテルを使用した注入力試験の結果を示すグラフである。

[図7A]実施例４における牽引力試験で使用した装置の画像（左側）及び概略構成図（右側）である。

[図7B]実施例４における牽引力試験の結果を示すグラフである。

[図7C]実施例４における牽引力試験の結果を示すグラフである。

[図8A]実施例５における生化学検査の結果を示すグラフである。

[図8B]実施例５におけるポリマーハイドゲルの移植部位の組織切片のヘマトキシリン及びエオシン（Ｈ＆Ｅ）染色像である。

[図9]実施例６における後肢の目視観察像（上側）及びサーモグラフィ画像（下側）である。

[図10]実施例６におけるポリマーを注入した後肢の大腿動脈周辺の組織切片の明視野像（左側）、Ｈ＆Ｅ染色像（中側）、及びアシッドブルー染色像（右側）である。

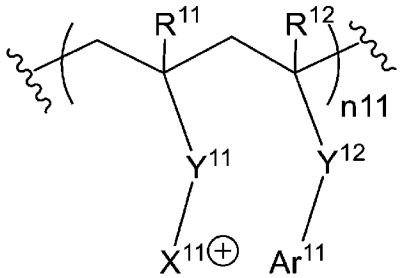
[図11]実施例７におけるコンピュータ断層撮影（ＣＴ）像である。

発明を実施するための形態

[0019] ≪塞栓剤≫

本実施形態の塞栓剤は、カチオン性官能基含有モノマーと、芳香族基含有モノマーとのコポリマーであって、下記一般式（Ｉ）で表される構造（以下、「構造（Ｉ）」と称する場合がある）を少なくとも一部に有するコポリマーを有効成分として含有する。

[0020] [化3]



（Ｉ）

[0021] （一般式（Ｉ）中、Ｒ^{11}及びＲ^{12}は、水素原子、又は、置換基を有してもよい炭素数１以上２０以下のアルキル基であり、且つ、関係式：Ｒ^{11}＝Ｒ^{12}を満たす。Ｙ^{11}及びＹ^{12}は、それぞれ独立に、単結合、又は、水酸基、エステ

ル結合、エーテル結合、スルフィド基、カルボニル基、アミド結合、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでもよい、炭素数１以上２０以下のアルキレン基である。Ａｒ^{11}は置換基を有してもよい炭素数６以上１６以下の芳香族炭化水素基である。Ｘ^{11}は、アンモニウム基又はアミノ基である。ｎ１１は１０以上１０００以下の整数である。なお、波線は結合手を表す。）

[0022] 本実施形態の塞栓剤は、上記構成を有することで、従来の塞栓剤と同等の血管塞栓性を有しながら、注射器による注入性、並びに、生体内における安全性及び安定性に優れる。

[0023] なお、本明細書において、「有効成分として含有する」とは、治療的に有効量のコポリマーを含有することを意味する。なお、ここでいう「治療的に有効な量」とは、望ましい治療措置に従って投与したときに、医師、臨床医、獣医、研究者、又は他の適切な専門家が求める生物学的、医学的効果若しくは応答を誘発するコポリマーの量、又はコポリマー及び１種類以上の活性剤の組み合わせの量を意味する。好ましい治療的に有効な量は、血管内塞栓形成を必要とする疾患の症状を改善する量である。そのような疾患の具体例については後述する。

[0024] ＜コポリマー＞

コポリマーは、カチオン性官能基含有モノマーと、芳香族基含有モノマーとを共重合してなり、上記構造（Ｉ）を少なくとも一部に有する。構造（Ｉ）は、カチオン性官能基含有モノマーと、芳香族基含有モノマーとが交互に配置された配列からなる。或いは、構造（Ｉ）は、カチオン性官能基含有モノマー１分子と、芳香族基含有モノマー１分子と、からなる単位が、連続した構造であるともいえる。

[0025] コポリマーによる血液凝固のメカニズムとしては、負に帯電した血液成分（赤血球、白血球、血小板等）や血液中のタンパク質と、コポリマー中のカチオン性官能基とが静電相互作用を介して結合し、血液を内在した血栓様ゲル塊（以下、血液ゲルと称する）を形成することで、血管を塞栓する。血液

ゲル中において、芳香族基が疎水場を形成することで、生体内で血液ゲルを安定化しているものと推察される。なお、本実施形態の塞栓剤において、上記メカニズムは一例に過ぎず、その効果を奏することができるメカニズムであれば、上記メカニズムに限定されない。

[0026] ［R^{11}及びR^{12}］

R^{11}及びR^{12}は、水素原子、又は、置換基を有してもよい炭素数１以上２０以下のアルキル基である。また、関係式：R^{11}＝R^{12}を満たす。なお、本発明及び本願明細書において、「置換基を有してもよい炭素数１以上２０以下のアルキル基」とは、「置換基を有していない炭素数１以上２０以下のアルキル基」と、「置換基を有している炭素数１以上２０以下のアルキル基」の両方を含む。前記関係式を満たすカチオン性官能基含有モノマー及び芳香族基含有モノマーを用いることで、構造（Ｉ）を少なくとも一部に有するコポリマーを得ることができる。

[0027] R^{11}及びR^{12}における炭素数１以上２０以下のアルキル基としては、鎖状であるものが好ましい。鎖状アルキル基としては、直鎖状であってもよく、分岐鎖状であってもよい。鎖状アルキル基は、炭素数１以上６以下のものが好ましく、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

[0028] R^{11}及びR^{12}における置換基としては、例えば、ハロゲン原子等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。R^{11}及びR^{12}が有する置換基は、１個以上であればよく、１個以上５個以下が好ましく、１個以上３個以下がより好ましい。

[0029] 中でも、R^{11}及びR^{12}としては、水素原子又は炭素数１以上１０以下のアルキル基が好ましく、水素原子、メチル基又はエチル基がより好ましく、水素原子又はエチル基がより好ましい。

[0030] ［Y^{11}及びY^{12}］

Y^{11}及びY^{12}は、それぞれ独立に、単結合、又は、水酸基、エステル結合、エーテル結合、スルフィド基、カルボニル基、アミド結合、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでもよい、炭素数１以上２０以下のアルキレン基である。なお、本発明及び本願明細書において、「水酸基、エステル結合、エーテル結合、スルフィド基、カルボニル基、アミド結合、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでもよい、炭素数１以上２０以下のアルキレン基」とは、「水酸基、エステル結合、エーテル結合、スルフィド基、カルボニル基、アミド結合、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでいない炭素数１以上２０以下のアルキレン基」と、「単結合、又は、水酸基、エステル結合、エーテル結合、スルフィド基、カルボニル基、アミド結合、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでいる炭素数１以上２０以下のアルキレン基」の両方を含む。「水酸基、エステル結合、エーテル結合、スルフィド基、カルボニル基、アミド結合、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでいる炭素数１以上２０以下のアルキレン基」としては、水酸基、エステル結合、エーテル結合、スルフィド基、カルボニル基、アミド結合、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上３種以下を含んでいる炭素数１以上２０以下のアルキレン基が好ましい。

[0031] Y^{11}及びY^{12}における炭素数１以上２０以下のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基、ヘプチレン基、オクチレン基、ノニレン基、デシレン基、ウンデシレン基、ドデシレン基、テトラデシレン基、ヘキサデシレン基、オクタデシレン基、ノナデシレン基、イコシレン基等が挙げられる。中でも、Y^{11}及びY^{12}におけるアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基、ヘプチレン基、オクチレン基、ノニレン基又はデシレン基が好ましく、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基、ヘプチレン

基又はオクチレン基がより好ましく、メチレン基、エチレン基、プロピレン基又はブチレン基がさらに好ましい。

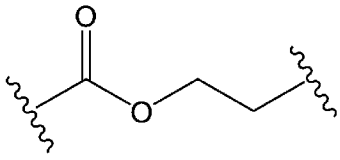
[0032] 中でも、Y^{11}及びY^{12}としては、水酸基、エステル結合、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上、好ましくは１種以上３種以下を含んでもよい、炭素数１以上１０以下のアルキレン基であることが好ましい。

[0033] また、カチオン性官能基と芳香族基との相互作用のしやすさから、それら官能基の距離が近くなるように、リンカーであるY^{11}及びY^{12}の長さは同程度の長さであることが好ましく、Y^{11}の炭素数に対するY^{12}の炭素数の差の絶対値が０以上３以下であることがより好ましい。

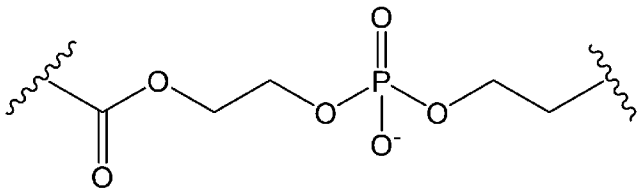
[0034] 好ましいY^{11}及びY^{12}としてより具体的には、例えば、下記一般式（Ｉｙ－１）～（Ｉｙ－７）で表される基（以下、「基（Ｉｙ－１）」等と称する場合がある）が挙げられる。なお、基（Ｉｙ－１）～（Ｉｙ－７）は、好ましいY^{11}及びY^{12}の一例に過ぎず、好ましいY^{11}及びY^{12}はこれらに限定されない。基（Ｉｙ－１）～（Ｉｙ－７）において、左側の波線は、R^{111}又はR^{112}が結合している炭素原子との結合部位であり、右側の波線は、X^{11}又はAr^{11}との結合部位である。

[0035]

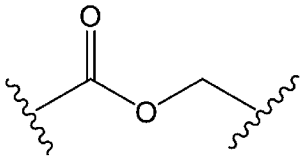
[化4]



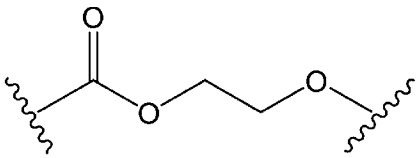
(ly-1)



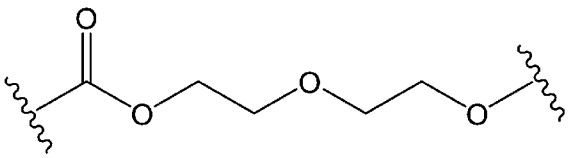
(ly-2)



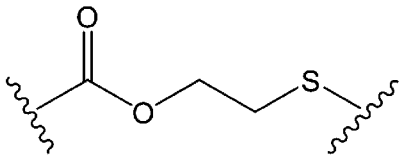
(ly-3)



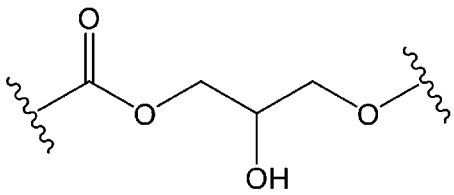
(ly-4)



(ly-5)



(ly-6)



(ly-7)

[0036] ［Ａｒ１１］

Ａｒ１１は置換基を有してもよい炭素数６以上１６以下の芳香族炭化水素基である。Ａｒ１１における炭素数６以上１６以下の芳香族炭化水素基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基等が挙げられる。なお、本発明及び本願明細書において、「置換基を有してもよい炭素数６以上１６以下の芳香族炭化水素基」とは、「置換基を有していない炭素数６以上１６以下の芳香族炭化水素基」と、「置換基を有している炭素数６以上１６以下の芳香族炭化水素基」の両方を含む。

Ａｒ^{11}における置換基としては、アルキル基、ハロゲン原子等が挙げられる。アルキル基及びハロゲン原子としては、上記Ｒ^{11}及びＲ^{12}において例示されたものと同様のものが挙げられる。Ａｒ^{11}が「置換基を有している炭素数６以上１６以下の芳香族炭化水素基」である場合、当該芳香族炭化水素基が有する置換基は、１個以上５個以下が好ましく、１個以上３個以下がより好ましい。

中でも、Ａｒ^{11}としては、置換基を有してもよいフェニル基が好ましく、置換基を有していないフェニル基又は置換基を１個以上３個以下有しているフェニル基がより好ましい。

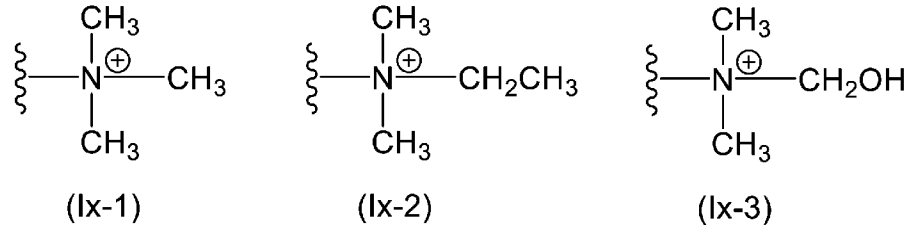
[0037] ［Ｘ^{11}］

Ｘ^{11}は、カチオン性官能基であり、アンモニウム基又はアミノ基である。中でも、Ｘ^{11}は、アンモニウム基であることが好ましく、第４級アンモニウム基であることがより好ましい。

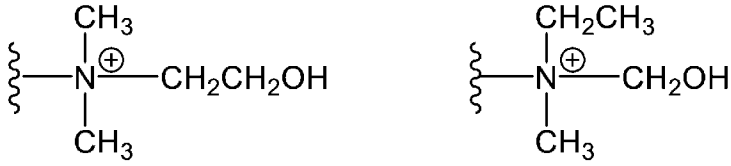
[0038] 好ましい第４級アンモニウム基としては、例えば、下記一般式（Ｉｘ－１）～（Ｉｘ－７）で表される基（以下、「基（Ｉｘ－１）」等と称する場合がある）等が挙げられる。なお、基（Ｉｘ－１）～（Ｉｘ－７）は、好ましい第４級アンモニウム基の一例に過ぎず、好ましい第４級アンモニウム基はこれらに限定されない。波線は、Ｙ^{11}との結合部位を示す。

[0039]

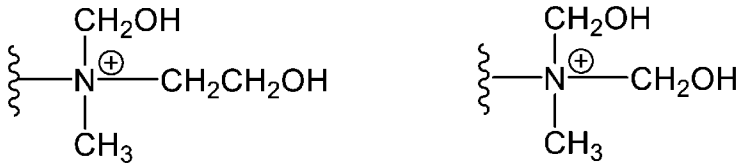
[化5]



(Ix-1) (Ix-2) (Ix-3)



(Ix-4) (Ix-5)



(Ix-6) (Ix-7)

[0040] 第４級アンモニウム基は、通常、適当な陰イオンとイオン結合した状態で供給される。第４級アンモニウム基とイオン結合する陰イオンとしては、例えば塩素イオン、臭素イオン、フッ素イオン、ヨウ素イオン等のハロゲンイオン、水酸化物イオン、硫酸イオン、酢酸イオン等が挙げられ、中でも、塩素イオンが好ましい。

[0041] ［ｎ１１］

ｎ１１は１０以上１０００以下の整数であり、３０以上１０００以下の整数であることが好ましく、５０以上１０００以下の整数であることがより好ましく、７０以上１０００以下の整数であることがさらに好ましく、１００以上１０００以下の整数であることが特に好ましい。

[0042] 構造（Ｉ）において、カチオン性官能基含有モノマー単位側の波線部及び芳香族基含有モノマー単位側の波線部はそれぞれ独立に、以下に示すいずれかとの結合部位である。

１）水素原子；

２）重合開始剤に由来する単位；

３）カチオン性官能基含有モノマー単位側の波線部の場合には、１分子以上のカチオン性官能基含有モノマー単位；

４）芳香族基含有モノマー単位側の波線部の場合には、１分子以上の芳香族基含有モノマー単位。

[0043] コポリマーは、１以上の構造（Ｉ）を有することができる。すなわち、カチオン性官能基含有モノマー単位をＡ、芳香族基含有モノマー単位をＢとした場合に、コポリマーとしては、例えば、以下の配列を有するものが挙げられる。以下の配列は、コポリマーの配列の一例に過ぎず、コポリマーの配列は以下に限定されない。なお、以下の配列において、Ｈは水素原子、Ｍは重合開始剤に由来する単位を表し、ｎ１１は上記ｎ１１と同じものであり、ｎ１２及びｎ１３はそれぞれ独立に１以上の整数である。

１）Ｈ－（ＡＢ）$_{n11}$－Ｈ；

２）Ｍ－（ＡＢ）$_{n11}$－Ｈ；

３）Ｈ－（ＡＢ）$_{n11}$－Ｍ；

４）Ｍ－（ＡＢ）$_{n11}$－Ｍ；

５）Ａ－（ＡＢ）$_{n11}$－Ｂ；

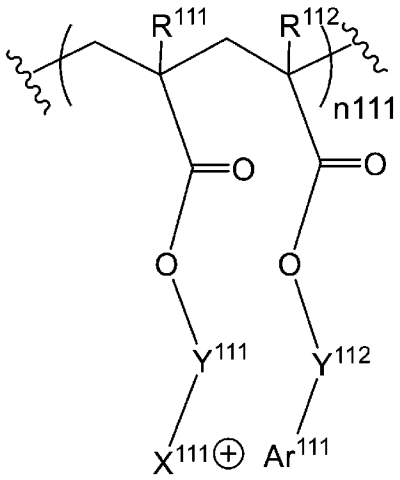
６）Ａ－（ＡＢ）$_{n11}$－（Ｂ）$_{n12}$－（ＡＢ）$_{n11}$－Ｂ；

７）Ａ－（ＡＢ）$_{n11}$－（Ｂ）$_{n12}$－（Ａ）$_{n13}$－（ＡＢ）$_{n11}$－Ｂ

[0044] 好ましい構造（Ｉ）としては、例えば、下記一般式（Ｉ－１）で表される構造（以下、「構造（Ｉ－１）」と称する場合がある）等が挙げられる。なお、構造（Ｉ－１）は、好ましい構造（Ｉ）の一例に過ぎず、好ましい構造（Ｉ）はこれに限定されない。

[0045]

[化6]



(I-1)

[0046] （一般式（Ｉ－１）中、Ｒ１１１及びＲ１１２は、水素原子又はメチル基であり、且つ、関係式：Ｒ１１１＝Ｒ１１２を満たす。Ｙ１１１及びＹ１１２は、それぞれ独立に、水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでもよい、炭素数１以上２０以下のアルキレン基である。Ａｒ１１１は置換基を有してもよいフェニル基である。Ｘ１１１は第４級アンモニウム基である。ｎ１１１は１０以上１０００以下の整数である。なお、波線は結合手を表す。）

[0047] ［Ｒ１１１及びＲ１１２］

Ｒ１１１及びＲ１１２は、水素原子又はメチル基であり、且つ、関係式：Ｒ１１１＝Ｒ１１２を満たす。

[0048] ［Ｙ１１１及びＹ１１２］

Ｙ１１１及びＹ１１２は、それぞれ独立に、水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでもよい、炭素数１以上２０以下のアルキレン基である。なお、本発明及び本願明細書において、「水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでもよい、炭素数１以上２０以下のアルキレン基」とは、「水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでいない、炭素数１以上２０以下のアルキレン基」と、「水酸基、エーテル結合、ス

ルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでいる、炭素数１以上２０以下のアルキレン基」の両方を含む。「水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでいる、炭素数１以上２０以下のアルキレン基」としては、水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上３種以下を含んでいる炭素数１以上２０以下のアルキレン基が好ましい。

[0049] Y^{111}及びY^{112}における炭素数１以上２０以下のアルキレン基としては、上記Y^{11}及びY^{12}において例示されたものと同様のものが挙げられる。

中でも、Y^{111}及びY^{112}としては、水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上、好ましくは１種以上３種以下を含んでもよい、炭素数１以上１０以下のアルキレン基であることが好ましく；水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上、好ましくは１種以上３種以下を含んでもよい、炭素数１以上６以下のアルキレン基であることがより好ましく；水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでもよい、炭素数１以上４以下のアルキレン基であることがさらに好ましく；水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでいない炭素数１以上４以下のアルキレン基、又は、水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上３種以下を含んでいる炭素数１以上４以下のアルキレン基であることがよりさらに好ましい。

[0050] ［Ar^{111}］

Ar^{111}は置換基を有してもよいフェニル基である。置換基としては、上記Ar^{11}において例示されたものと同様のものが挙げられる。Ar^{111}としては、置換基を有していないフェニル基、又は、置換基を１個以上３個以下有しているフェニル基が好ましい。

[0051] ［X^{111}］

X^{111}は、第４級アンモニウム基である。第４級アンモニウム基としては、上記X^{11}において例示されたものと同様のものが挙げられる。

[0052] ［ｎ１１１］

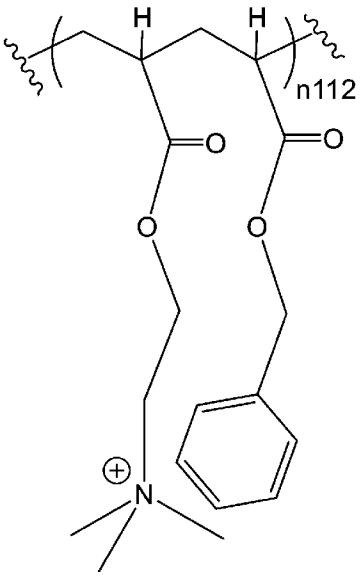
ｎ１１１は１０以上１０００以下の整数であり、３０以上１０００以下の整数であることが好ましく、５０以上１０００以下の整数であることがより好ましく、７０以上１０００以下の整数であることがさらに好ましく、１００以上１０００以下の整数であることが特に好ましい。

[0053] 構造（Ｉ－１）において、カチオン性官能基含有モノマー単位側の波線部及び芳香族基含有モノマー単位側の波線部は、それぞれ上記構造（Ｉ）におけるカチオン性官能基含有モノマー単位側の波線部及び芳香族基含有モノマー単位側の波線部と同じである。

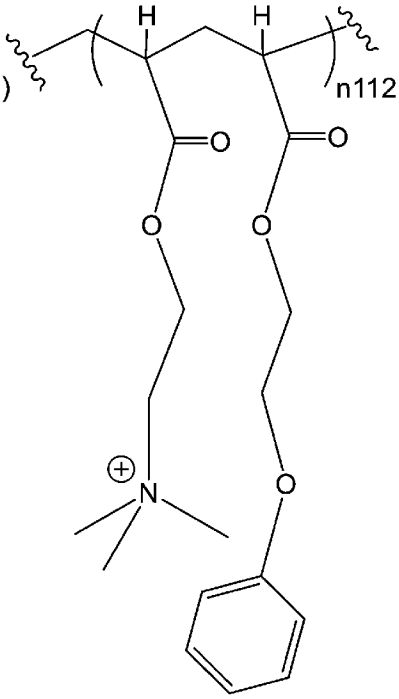
[0054] 好ましい構造（Ｉ－１）としては、例えば、下記一般式（Ｉ－１－１）～（Ｉ－１－６）で表される構造等が挙げられる。なお、構造（Ｉ－１－１）～（Ｉ－１－６）は、好ましい構造（Ｉ－１）の一例に過ぎず、好ましい構造（Ｉ－１）はこれらに限定されない。

[0055]

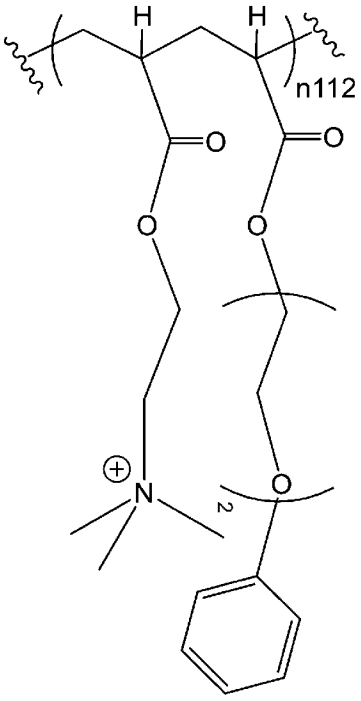
[化7]



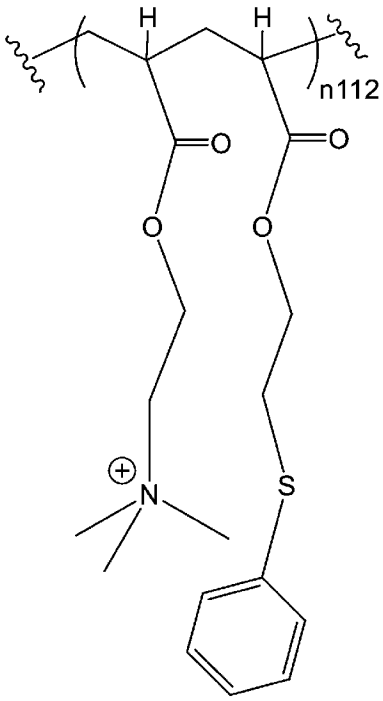
(I-1-1)



(I-1-2)



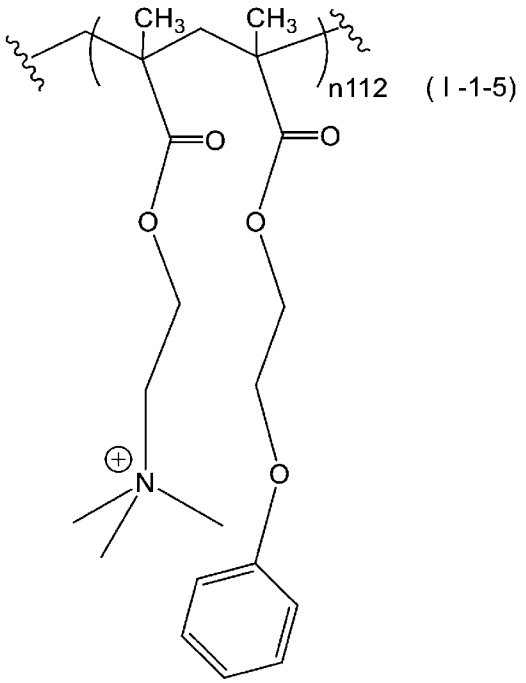
(I-1-3)



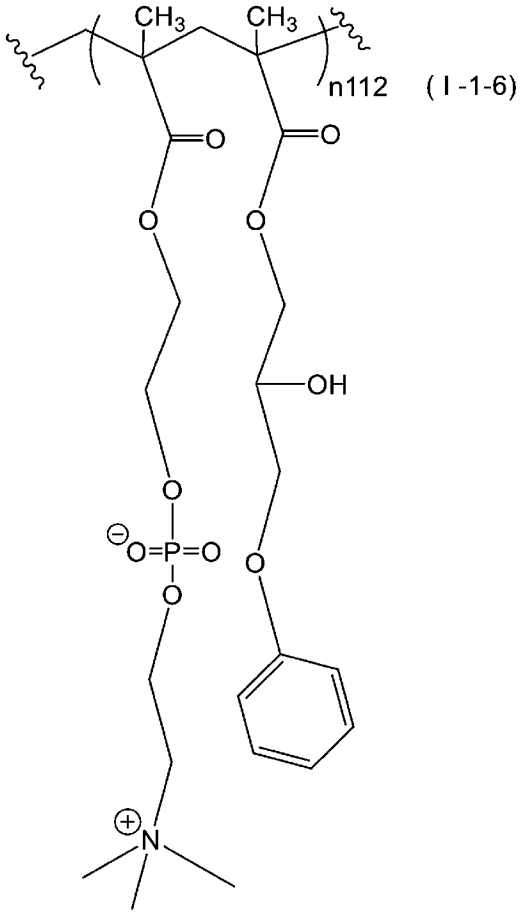
(I-1-4)

[0056]

[化8]



(I-1-5)



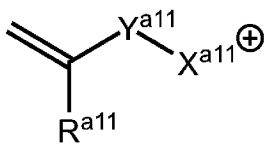
(I-1-6)

[0057] （上記一般式において、ｎ１１２は、上記ｎ１１１と同じである。）

[0058] ［カチオン性官能基含有モノマー］

カチオン性官能基含有モノマーは、カチオン性官能基及び重合性官能基を有するものであればよく、例えば、下記一般式（Ｉａ）で表される化合物（以下、「化合物（Ｉａ）」と称する場合がある）等が挙げられる。

[0059] [化9]



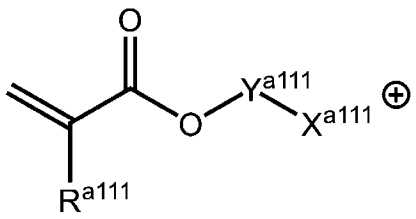
(Ia)

[0060] （一般式（Ｉａ）中、R^{a11}、Y^{a11}、及びX^{a11}はそれぞれ上記R^{11}、Y^{11}、及びX^{11}と同じである。）

[0061] 好ましい化合物（Ｉａ）としては、例えば、下記一般式（Ｉａ－１）で表

される化合物（以下、「化合物（Ｉａ－１）」と称する場合がある）等が挙げられる。化合物（Ｉａ－１）は、（メタ）アクリル酸エステル骨格を有するモノマーである。なお、化合物（Ｉａ－１）は、好ましい化合物（Ｉａ）の一例に過ぎず、好ましい化合物（Ｉａ）はこれに限定されない。

[0062] [化10]



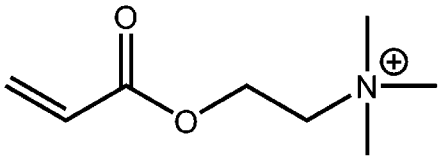
(Ia-1)

[0063] （一般式（Ｉａ－１）中、R^{a111}、Y^{a111}、及びX^{a111}はそれぞれ上記R^{111}、Y^{111}、及びX^{111}と同じである。）

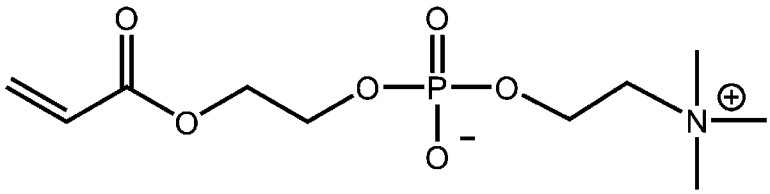
[0064] 好ましい化合物（Ｉａ－１）としては、例えば、下記一般式（Ｉａ－１－１）～（Ｉａ－１－４）で表される化合物（以下、「化合物（Ｉａ－１－１）等」と称する場合がある）等が挙げられる。化合物（Ｉａ－１－１）～（Ｉａ－１－４）は、（メタ）アクリル酸エステル骨格を有するモノマーである。なお、化合物（Ｉａ－１－１）～（Ｉａ－１－４）は、好ましい化合物（Ｉａ－１）の一例に過ぎず、好ましい化合物（Ｉａ－１）はこれらに限定されない。

[0065]

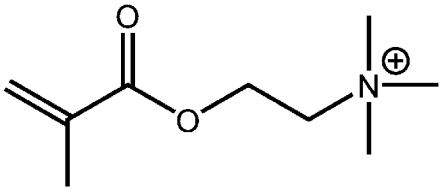
[化11]



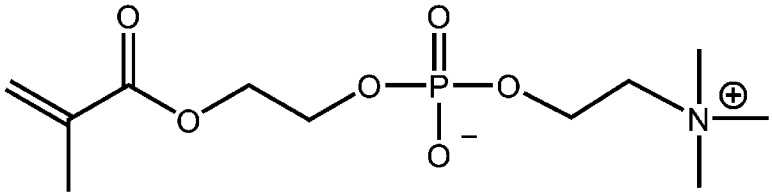
(Ia-1-1)



(Ia-1-2)



(Ia-1-3)



(Ia-1-4)

[0066] 化合物（Ｉａ－１－１）は、２－（ａｃｒｙｌｏｙｌｏｘｙ）ｅｔｈｙｌ ｔｒｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｏｎｉｕｍである。

化合物（Ｉａ－１－２）は、２－（ａｃｒｙｌｏｙｌｏｘｙ）ｅｔｈｙｌ ２－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｏｎｉｏ）ｅｔｈｙｌ ｐｈｏｓｐｈａｔｅである。

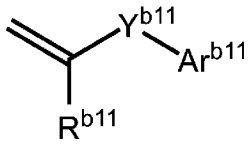
化合物（Ｉａ－１－３）は、２－（ｍｅｔａｃｒｙｌｏｙｌｏｘｙ）ｅｔｈｙｌ ｔｒｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｏｎｉｕｍである。

化合物（Ｉａ－１－４）は、２－（ｍｅｔａｃｒｙｌｏｙｌｏｘｙ）ｅｔｈｙｌ ２－（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｏｎｉｏ）ｅｔｈｙｌ ｐｈｏｓｐｈａｔｅである。

[0067] ［芳香族基含有モノマー］

芳香族基含有モノマーは、芳香族基及び重合性官能基を有するものであればよく、例えば、下記一般式（Ｉｂ）で表される化合物（以下、「化合物（Ｉｂ）」と称する場合がある）等が挙げられる。

[0068] [化12]

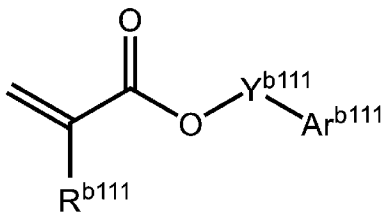


（Ｉｂ）

[0069] （一般式（Ｉｂ）中、R^{b11}、Y^{b11}、及びAr^{b11}はそれぞれ上記R^{12}、Y^{12}、及びAr^{11}と同じである。）

[0070] 好ましい化合物（Ｉｂ）としては、例えば、下記一般式（Ｉｂ－１）で表される化合物（以下、「化合物（Ｉｂ－１）」と称する場合がある）等が挙げられる。化合物（Ｉｂ－１）は、（メタ）アクリル酸エステル骨格を有するモノマーである。なお、化合物（Ｉｂ－１）は、好ましい化合物（Ｉｂ）の一例に過ぎず、好ましい化合物（Ｉｂ）はこれに限定されない。

[0071] [化13]

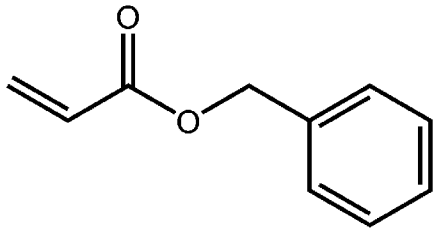


（Ｉｂ-１）

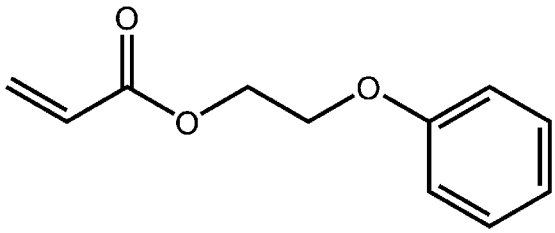
[0072] （一般式（Ｉｂ－１）中、R^{b111}、Y^{b111}、及びAr^{b111}はそれぞれ上記R^{112}、Y^{112}、及びAr^{111}と同じである。）

[0073] 好ましい化合物（Ｉｂ－１）としては、例えば、下記一般式（Ｉｂ－１－１）～（Ｉｂ－１－１０）で表される化合物（以下、「化合物（Ｉｂ－１－１）等」と称する場合がある）等が挙げられる。化合物（Ｉｂ－１－１）～（Ｉｂ－１－１０）は、（メタ）アクリル酸エステル骨格を有するモノマーである。なお、化合物（Ｉｂ－１－１）～（Ｉｂ－１－１０）は、好ましい化合物（Ｉｂ－１）の一例に過ぎず、好ましい化合物（Ｉｂ－１）はこれらに限定されない。

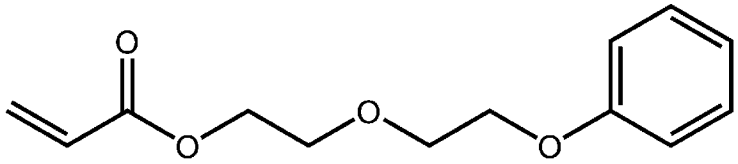
[0074] [化14]



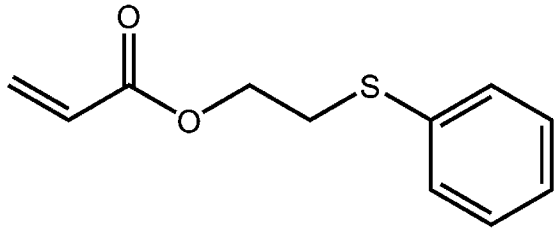
(Ib-1-1)



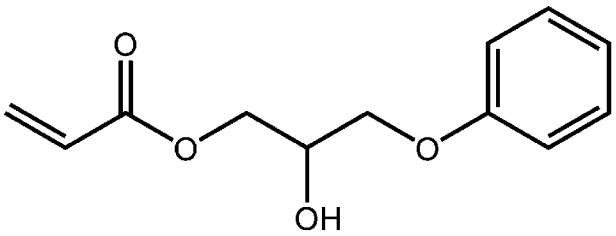
(Ib-1-2)



(Ib-1-3)



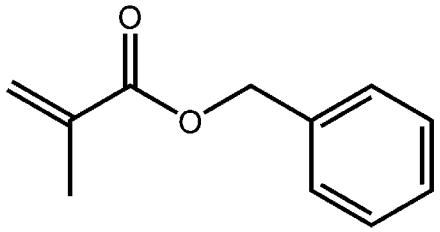
(Ib-1-4)



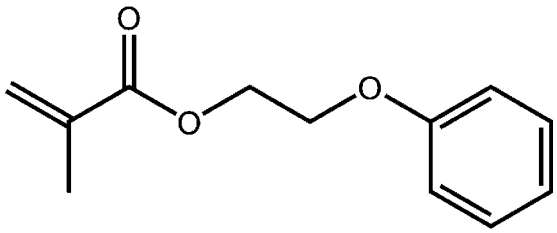
(Ib-1-5)

[0075]

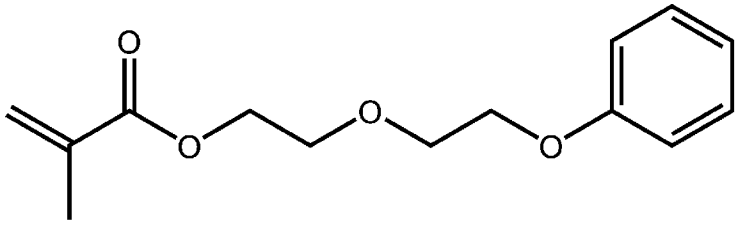
[化15]



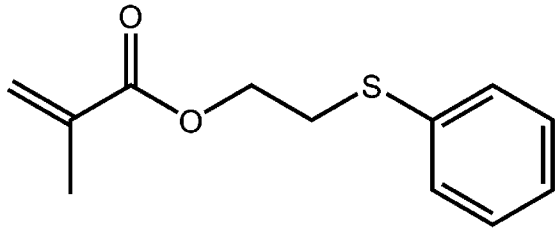
(Ib-1-6)



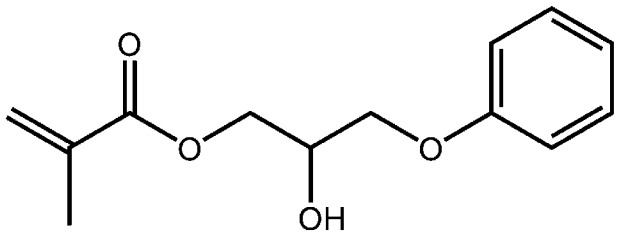
(Ib-1-7)



(Ib-1-8)



(Ib-1-9)



(Ib-1-10)

[0076] 化合物（Ｉｂ－１－１）は、ｂｅｎｚｙｌ　ａｃｒｙｌａｔｅである。

化合物（Ｉｂ－１－２）は、２－ｐｈｅｎｏｘｙｅｔｈｙｌ　ａｃｒｙｌａｔｅ（ＰＥＡ）である。

化合物（Ｉｂ－１－３）は、２－（２－ｐｈｅｎｏｘｙｅｔｈｏｘｙ）ｅｔｈｙｌ　ａｃｒｙｌａｔｅである。

化合物（Ｉｂ－１－４）は、２－（ｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆａｎｙｌ）ｅｔ

ｈｙｌ　ａｃｒｙｌａｔｅである。

化合物（Ｉｂ－１－５）は、２－ｈｙｄｒｏｘｙ－３－ｐｈｅｎｏｘｙｐｒｏｐｙｌ　ａｃｒｙｌａｔｅである。

化合物（Ｉｂ－１－６）は、ｂｅｎｚｙｌ　ｍｅｔａｃｒｙｌａｔｅである。

化合物（Ｉｂ－１－７）は、２－ｐｈｅｎｏｘｙｅｔｈｙｌ　ｍｅｔａｃｒｙｌａｔｅである。

化合物（Ｉｂ－１－８）は、２－（２－ｐｈｅｎｏｘｙｅｔｈｏｘｙ）ｅｔｈｙｌ　ｍｅｔａｃｒｙｌａｔｅである。

化合物（Ｉｂ－１－９）は、２－（ｐｈｅｎｙｌｓｕｌｆａｎｙｌ）ｅｔｈｙｌ　ｍｅｔａｃｒｙｌａｔｅである。

化合物（Ｉｂ－１－１０）は、２－ｈｙｄｒｏｘｙ－３－ｐｈｅｎｏｘｙｐｒｏｐｙｌ　ｍｅｔａｃｒｙｌａｔｅである。

[0077] ［その他モノマー］

コポリマーは、上記カチオン性官能基含有モノマー及び上記芳香族基含有モノマーに由来する単位に加えて、その他モノマーに由来する単位を含んでもよい。

[0078] その他モノマーとしては、カチオン性官能基及び芳香族基を有さず、上記カチオン性官能基含有モノマー及び上記芳香族基含有モノマーと重合し得る重合性官能基を有するものであればよい。そのようなその他モノマーとしては、例えば、以下に示すものが挙げられる。これらを単独で用いてもよく、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

（ｉ）（メタ）アクリル酸メチル、（メタ）アクリル酸エチル、（メタ）アクリル酸プロピル、（メタ）アクリル酸イソプロピル、（メタ）アクリル酸－ｎ－ブチル、（メタ）アクリル酸イソブチル、（メタ）アクリル酸－ｓｅｃ－ブチル、（メタ）アクリル酸－ｔｅｒｔ－ブチル、（メタ）アクリル酸ペンチル、（メタ）アクリル酸イソペンチル、（メタ）アクリル酸ヘキシル、（メタ）アクリル酸－２－エチルヘキシル、（メタ）アクリル酸ヘプチル

、（メタ）アクリル酸オクチル、（メタ）アクリル酸イソオクチル、（メタ）アクリル酸ノニル、（メタ）アクリル酸イソノニル、（メタ）アクリル酸デシル、（メタ）アクリル酸イソデシル、（メタ）アクリル酸ウンデシル、（メタ）アクリル酸ドデシル（（メタ）アクリル酸ラウリル）、（メタ）アクリル酸トリデシル、（メタ）アクリル酸テトラデシル、（メタ）アクリル酸ペンタデシル、（メタ）アクリル酸ヘキサデシル、（メタ）アクリル酸ヘプタデシル、（メタ）アクリル酸ステアリル、（メタ）アクリル酸イソステアリル、（メタ）アクリル酸ノナデシル、（メタ）アクリル酸エイコシル等の（メタ）アクリル酸エステル類。

（ｉｉ）（メタ）アクリル酸－２－ヒドロキシエチル、（メタ）アクリル酸－２－ヒドロキシプロピル、（メタ）アクリル酸－２－ヒドロキシブチル、（メタ）アクリル酸－４－ヒドロキシルブチル、（メタ）アクリル酸－６－ヒドロキシヘキシル、（メタ）アクリル酸－８－ヒドロキシオクチル等の水酸基を持つ（メタ）アクリル酸エステル類。

（ｉｖ）グリセリンの（メタ）アクリル酸モノエステル、トリメチロールプロパンの（メタ）アクリル酸モノエステル等の多価ヒドロキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステル類。

（ｖ）アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、イタコン酸等の不飽和カルボン酸。

（ｖｉ）Ｎ－メチロールアクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、ジメチルアミノプロピルアクリルアミド等の不飽和アミド。

（ｖｉｉ）（メタ）アクリル酸グリシジル等のエポキシ基を有する（メタ）アクリル酸エステル類。

（ｖｉｉｉ）（メタ）アクリル酸－２－カルボシキエチル等のカルボシキ基を有する（メタ）アクリル酸エステル類。

（ｉｘ）酢酸ビニル、（メタ）アクリロニトリル等。

[0079] ［コポリマーの構造］

コポリマーにおいて、カチオン性官能基含有モノマーに由来する単位と、

芳香族基含有モノマーに由来する単位のモル比は、１：１０～１０：１とすることができ、１：８～８：１とすることができ、１：５～５：１とすることができ、１：４～４：１であることが好ましく、１：２～２：１であることがより好ましく、１．５：１～１：１．５であることがさらにより好ましく、１．２：１～１：１．２であることがさらに好ましく、１．１：１～１：１．１であることが特に好ましく、１：１であることが最も好ましい。

[0080] ［コポリマーの製造方法］

コポリマーは、上記カチオン性官能基含有モノマーと、上記芳香族基含有モノマーと、を、所定の溶媒中、重合開始剤存在下で混合し、溶液重合することで、得られる。カチオン性官能基含有モノマー及び芳香族基含有モノマーは、上記一般式（Ｉａ）中のＲ^{11a}及び上記一般式（Ｉｂ）中のＲ^{11b}が同じものを用いる。

[0081] また、重合反応の前に、カチオン性官能基含有モノマーと、芳香族基含有モノマーと、を所定の溶媒中で混合することで、カチオン性官能基と芳香族基との間の相互作用により、カチオン性官能基含有モノマー単位と芳香族基含有モノマー単位とが交互に配置されやすく、コポリマー中の上記構造（Ｉ）の割合を向上させることができる。

[0082] また、カチオン性官能基含有モノマー及び芳香族基含有モノマーに加えて、その他モノマーを用いる場合には、上記カチオン性官能基含有モノマー及び芳香族基含有モノマーの混合の前又は後に混合することができる。

[0083] 混合時の温度としては、例えば、１９℃以上３５℃以下とすることができる。

[0084] カチオン性官能基含有モノマーと芳香族基含有モノマーの使用量比（モル比）は、１：１０～１０：１とすることができ、１：８～８：１とすることができ、１：５～５：１とすることができ、１：４～４：１であることが好ましく、１：２～２：１であることがより好ましく、１．５：１～１：１．５であることがさらにより好ましく、１．２：１～１：１．２であることがさらに好ましく、１．１：１～１：１．１であることが特に好ましく、１：

１であることが最も好ましい。

[0085] その他モノマーの使用量としては、カチオン性官能基含有モノマー単位と芳香族基含有モノマー単位とが交互に配置されることの妨げにならない範囲で決定されればよく、具体的には、カチオン性官能基含有モノマー及び芳香族基含有モノマーの総モル量に対して、５０モル％以下とすることができ、３０モル％以下とすることができ、１０モル％以下が好ましく、５モル％以下がより好ましく、１モル％以下がさらに好ましく、０モル％が特に好ましい。

[0086] 重合開始剤としては、熱又は光によって重合反応を開始する化合物であればよく、例えば、２－オキソグルタル酸、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリル、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム等が挙げられる。

[0087] 重合開始剤の使用量は、重合反応に使用するモノマーの総モル量に対して、０．００１モル％以上０．１００モル％以下とすることができ、０．００５モル％以上０．０５０モル％以下とすることができ、０．０１０モル％以上０．０３０モル％以下とすることができる。

[0088] 溶液重合に用いられる有機溶媒としては、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）が好ましい。

[0089] 有機溶媒の使用量は、重合反応に使用するモノマーの総濃度が１ｍｏｌ／Ｌ以上となる量が好ましい。なお、反応溶液中のモノマーの総濃度の上限は、反応溶液の粘度が高くなりすぎない程度の濃度であればよく、例えば、２ｍｏｌ／Ｌとすることができる。

[0090] 反応溶液の温度が例えば５０℃以上１００℃以下程度となるように加熱する、或いは、ＵＶ等の光を照射することで、重合反応を開始する。

[0091] 重合反応温度は、使用するモノマーや重合開始剤の種類に応じて適宜設定することができるが、例えば、２０℃以上１００℃以下とすることができる。

[0092] 重合反応時間は、１時間以上１２時間以下とすることができる。

[0093] 重合反応後に、コポリマーの精製を行ってもよい。

コポリマーの精製は、公知の手法によって、必要に応じて後処理を行い、コポリマーを取り出す。具体的には、適宜必要に応じて、ろ過、洗浄、抽出、ｐＨ調整、脱水、濃縮等の後処理操作をいずれか単独で、又は２種以上組み合わせて行い、濃縮、再沈殿、カラムクロマトグラフィー等により、コポリマーを精製する。

[0094] コポリマーは、例えば、核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法、赤外分光法（ＩＲ）等、公知の手法で構造を確認できる。

[0095] また、得られたコポリマーは、生体への毒性を有する有機溶媒をできる限り取り除くために、透析等によって、溶媒を有機溶媒から水に溶媒を置換することが好ましい。

[0096] 上記コポリマーの精製又は溶媒置換の後に、乾燥を行ってもよい。乾燥方法としては、例えば通風乾燥、恒温槽中での乾燥、減圧乾燥、熱風循環式乾燥、凍結乾燥等が挙げられる。中でも、凍結乾燥が好ましい。凍結乾燥を行う場合に、コポリマーが形成する微粒子の粒径の増大をより効果的に抑制する観点から、凍結保護剤を更に含むことができる。

[0097] 凍結保護剤は、「凍結保護剤」又は「凍結乾燥保護剤」として知られているものであれば特に限定されず、例えば、二糖類、ソルビトール、デキストラン、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、グリセロール、ポリビニルピロリドン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

[0098] 二糖類としては特に限定されず、例えば、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハロース、セロビオース、コージビオース、ニゲロース、イソマルトース、イソトレハロース、ネオトレハロース、ソホロース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、ツラノース、マルツロース、パラチノース、ゲンチオビウロース、マンノビオース、メリビオース、メリビウロース、ネオラクトース、ガラクトスクロース、シラビオース、ネオヘスペリドース、ルチノース、ルチヌロース、ビシアノース、キシロビオース、プリメベロース等が挙げられる。

[0099] 凍結保護剤の使用量は、特に限定されず、公知の方法に従い、当業者が適

宜設定することができる。

[0100] コポリマーは、固体、半固体又は液体の形態とすることができる。

固体の場合、粉末、顆粒、錠剤等の形態が挙げられる。中でも、固体としては、凍結乾燥粉末であることが好ましい。

半固体の場合、ゲル等の形態が挙げられる。

液体の場合、粉末を水等により溶解した水溶液又は懸濁した懸濁液等の形態が挙げられる。

[0101] 本実施形態の塞栓剤が液体である場合に、コポリマーの濃度が１０ｍｇ／Ｌ以上１００ｍｇ／Ｌ以下、好ましくは２０ｍｇ／Ｌ以上７０ｍｇ／Ｌ以下、より好ましくは３０ｍｇ／Ｌ以上５０ｍｇ／Ｌ以下となる水溶液であることが好ましい。コポリマーの濃度が上記下限値以上であることで、血液と相互作用して塞栓をより効率的に形成することができる。一方で、上記上限値以下であることで、１カ月程度の長期間保存した場合にも粘度の上昇がより抑制されて安定した状態で保存することができる。また、後述する実施例に示すように、生体内に投与した際に、注射器やマイクロカテーテルによる注入性により優れ、且つ、それらを血管から引き抜く際もほとんど抵抗なく、より安全に引き抜くことができる。

[0102] 本実施形態の塞栓剤を投与する対象としては、限定されるものではないが、例えば、ヒト、サル、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ウサギ、マウス、ラット、モルモット、ハムスター等が挙げられる。中でも、哺乳動物が好ましく、ヒトが特に好ましい。

[0103] 患者又は患畜への投与は、コポリマーが血液と相互作用してゲルを形成することから、塞栓を形成させたい部位への局所投与であることが好ましい。

[0104] 具体的な投与方法としては、例えば、動脈内注射、静脈内注射等、注射器やマイクロカテーテル等を用いた当業者に公知の方法により行うことができる。

[0105] 投与量は、患者の体重や年齢、患者の症状、投与方法等により変動するが、当業者であれば適当な投与量を適宜選択することが可能である。本実施形

態の塞栓剤は、注射剤の形で、コポリマーの濃度が好ましくは２０ｍｇ／Ｌ以上６０ｍｇ／Ｌ以下の濃度で、投与される。

[0106] 市販品であるＯｎｙｘは、投与量が、一般的に成人（体重６０ｋｇとして）においては、溶媒であるＤＭＳＯの毒性から、１日あたり約４．５ｍＬ以下に制限されている。しかしながら、本実施形態の塞栓剤は、水溶性であることから、ＤＭＳＯを使用することなく投与できる。よって、本実施形態の塞栓剤は、Ｏｎｙｘよりも多い投与量、例えば、一般的に成人（体重６０ｋｇとして）においては、１日あたり約４．５ｍＬ超とすることもできる。或いは、投与箇所における必要量が少ない場合には、例えば、一般的に成人（体重６０ｋｇとして）においては、１日あたり約４．５ｍＬ以下の量とすることもできる。

[0107] 投与回数は、上述した投与量の単回投与であってもよく、上述した投与量を、１週間、２週間、３週間、４週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、又は半年毎に１回、或いは２回以上の複数回投与であってもよい。なお、本実施形態の塞栓剤は水溶性を有し、ＥＶＯＨ等の従来の塞栓剤と異なり、ＤＭＳＯ等の生体に有害な有機溶媒を含まない組成とすることができるため、局所に必要な投与量を単回投与することができる。

[0108] ≪医薬組成物≫

本実施形態の塞栓剤は、薬学的に許容される担体と組み合わせて、医薬組成物として用いることができる。

[0109] 薬学的に許容される担体としては、通常医薬組成物の製剤に用いられるものを特に制限なく用いることができる。より具体的には、例えば、水、エタノール、グリセリン等の注射剤用溶剤等が挙げられる。

[0110] 医薬組成物は添加剤を更に含んでいてもよい。添加剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤；ベンジルアルコール、フェノール等の安定剤；安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等の溶解補助剤；酸化防止剤；防腐剤等が挙げられる。

[0111] 医薬組成物は、上記塞栓剤と、上記薬学的に許容される担体及び添加剤を

適宜組み合わせて、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することができる。

[0112] 医薬組成物の剤形としては、注射剤であることが好ましい。

[0113] 医薬組成物は、公知の塞栓剤が適用される疾患の治療に好ましく用いられる。そのような疾患としては、脳動静脈奇形；子宮筋腫、脳腫瘍、肝がん（本実施形態の塞栓剤は、これら疾患における動脈塞栓術に適用され得る）；脳動脈瘤；硬膜動静脈瘻；冠動静脈瘻；外傷による血管損傷による出血；鼻出血；産科出血（弛緩出血、胎盤早期剥離）等が挙げられる。

[0114] ≪その他実施形態≫

一実施形態において、本発明は、治療的に有効量の上記塞栓剤を、治療を必要とする患者に投与することを含む、疾患の治療方法を提供する。

疾患としては、上記医薬組成物において例示されたものと同様のものが挙げられる。

[0115] また、一実施形態において、本発明は、疾患の治療のための医薬組成物を製造するための上記塞栓剤の使用を提供する。

[0116] 一実施形態において、上記塞栓剤と、造影剤とは、これらを包含する、血管塞栓用キットとすることができる。

造影剤としては、例えば、ガドリニウム、Ｇｄ－ＤＴＰＡ、Ｇｄ－ＤＴＰＡ－ＢＭＡ、Ｇｄ－ＨＰ－ＤＯ３Ａ、ヨード、鉄、酸化鉄、クロム、マンガン、タンタル、並びに、その錯体及びそのキレート錯体等が挙げられる。

実施例

[0117] 以下、実施例により本発明を説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0118] ［実施例１］

（カチオンπポリマー（ｐｏｌｙ（ｃａｔｉｏｎ－ａｄｊ－π））の製造）

カチオンπポリマー（ｐｏｌｙ（ｃａｔｉｏｎ－ａｄｊ－π））は、カチオン性官能基含有モノマー（０．５Ｍ）、芳香族基含有モノマー（０．５Ｍ）、及び光重合開始剤として２－オキソグルタル酸（０．２５ｍＭ）をＤＭ

ＳＯに溶解し、得られた混合物に３６５ｎｍのＵＶ光（４ｍＷ／ｃｍ^2）を室温（２５℃程度）下で１１時間照射して、共重合させてカチオンπポリマーを得た。

使用したカチオン性官能基含有モノマー及び芳香族基含有モノマーの組み合わせは以下の表に示すとおりである。

[0119] [表1]

カチオン性官能基含有モノマー	芳香族基含有モノマー
2-(acryloyloxy)ethyl trimethylammonium chloride (ATAC)	benzyl acrylate (BZA)
	2-phenoxyethyl acrylate (PEA)
	2-(2-phenoxyethoxy)ethyl acrylate (PDEA)
	2-(phenylsulfanyl)ethyl acrylate (PSEA)
2-(methacryloyloxy)ethyl trimethylammonium chloride	2-phenoxyethyl methacrylate
	2-Hydroxy-3-phenoxypropyl methacrylate

[0120] 代表的な結果として、ＡＴＡＣとＰＥＡを用いて製造したＤＭＳＯに溶解した状態のカチオンπポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））のＮＭＲスペクトラムを図１Ａに示す。図１Ａにおいて、Ｐ（ＡＴＡＣ－ｃｏ－ＰＥＡ）は、ＡＴＡＣとＰＥＡのランダムコポリマーであって、カチオン性官能基含有モノマー（０．５Ｍ）、芳香族基含有モノマー（０．５Ｍ）、及び光重合開始剤として２－オキソグルタル酸（０．２５ｍＭ）をジメチルスルフィド（ＤＭＳ）に溶解し、得られた混合物に３６５ｎｍのＵＶ光を室温（２５℃程度）下で１１時間照射して、ランダム共重合させて製造したものである。Ｐ（ＰＥＡ）は、ＰＥＡを単独重合したホモポリマーである。丸で囲まれた＋は、ＡＴＡＣを示し、六角形はＰＥＡを示す。

[0121] また、^{1}Ｈ－ＮＭＲの測定条件としては、各ポリマーを１～５ｍｇ／ｍＬの濃度の重水素化ＤＭＳＯ（ＤＭＳＯ－$_{d6}$）溶液に溶解し、^{1}Ｈ－ＮＭＲ（Ａｇｉｌｅｎｔ　５００ＭＨｚ）を使用して分析した。

[0122] 図１Ａに示すように、Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ）では、フェニルプロトンシグナルは、芳香族基含有モノマーのフェニルプロトンのピークの周辺で対称的な広がりを示し、カチオン性官能基及び芳香族基がポリマー鎖上

において隣接して分散していることを示した。一方、Ｐ（ＡＴＡＣ－ｃｏ－ＰＥＡ）では、フェニルプロトンシグナルは、芳香族基含有モノマーのホモポリマーのシグナルと同様に、高磁場に新しい広いピークを持ち、芳香族基含有モノマーがポリマー差の長いセグメントに単独重合されていることを示した。

[0123] また、Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＢＺＡ）、Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＤＥＡ）、及びＰ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＳＥＡ）のＮＭＲスペクトラムをそれぞれ図１Ｂ～図１Ｄに示す。

[0124] 図１Ｂ～図１Ｄに示すように、Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＢＺＡ）、Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＤＥＡ）、及びＰ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＳＥＡ）では、フェニルプロトンシグナルが、芳香族基含有モノマーのホモポリマーのシグナルよりも高い化学シフトに位置していた。さらに、Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＢＺＡ）、Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＤＥＡ）、及びＰ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＳＥＡ）では、フェニルプロトンシグナルのピークは、芳香族基含有モノマーのホモポリマーのフェニルプロトンシグナルのピークよりも、広い形状を示した。これらの違いから、Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＢＺＡ）、Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＤＥＡ）、及びＰ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＳＥＡ）では、カチオン性官能基及び芳香族基がポリマー鎖上において隣接して分散していることを示した。

[0125] さらに、総モノマー濃度を１．０Ｍ、重合開始剤として２－オキソグルタル酸０．２５ｍＭ、溶媒としてＤＭＳＯを用いて、ＡＴＡＣとＰＥＡのモル比をふって、上記と同様の方法でＰ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ）を製造した。異なる反応時間のポリマーを^{1}Ｈ－ＮＭＲ（Ａｇｉｌｅｎｔ　５００ＭＨｚ）を使用して分析することで、カチオン性官能基含有モノマー（ＡＴＡＣ）及び芳香族基含有モノマー（ＰＥＡ）の共重合速度を決定した。結果を図１Ｅに示す。図１Ｅにおいて、ｆはＰＥＡのモル比を示す。例えば、ｆ０．２４３では、０．７５７ＭのＡＴＡＣ、及び０．２４３ＭのＰＥＡを用いた。

[0126] 図１Ｅに示すように、ＡＴＡＣ：ＰＥＡ＝０．７５７Ｍ：０．２４３Ｍ～０．３４６Ｍ：０．６５４Ｍの範囲において同程度の速度でポリマーが形成された。よって、上記モル比の範囲内においてＰ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ）を製造できることが確認された。

[0127] 次いで、得られた各カチオンπポリマーは、透析により溶媒をＤＭＳＯから蒸留水に変更し、凍結乾燥（量に応じて、数時間から数日間、真空（＜３０Ｐａ）、－４０℃で保持）させた後、水に溶解させて、３０ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ、及び５０ｍｇ／ｍＬの各ポリマー水溶液を調整した。

[0128] ［実施例２］

（定性的及び定量的血液凝集試験）

定性的血液凝集試験は、異なる濃度（３０ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ、又は５０ｍｇ／ｍＬ）のポリマー溶液１５０μＬをウェルプレートに添加し、底面全体をポリマーで覆った。次に、同量のクエン酸処理した血液を各ウェルに加えた。溶液が透明になるまで、生理食塩水でウェルを繰り返し洗浄し、凝集していないすべての血液成分を除去した（図２Ａ参照）。０．１Ｍの塩化カルシウム（$CaCl_2$）を含む１５０μＬのクエン酸血液をコントロールとして使用した。結果を図２Ｂに示す。

[0129] 図２Ｂに示すように、各カチオンπポリマーを用いて形成された血液ゲルは、生理食塩水で洗浄しても安定していた。一方、ＡＴＡＣのホモポリマーを用いて形成された血液ゲルは、生理食塩水による洗浄で崩壊し流れ出していた。

上記結果から、カチオンπポリマーは、生理的環境下において血液と安定したゲルを形成できることが明らかとなった。

[0130] 続いて、定量的血液凝集試験を以下のように実施した。まず、５００μＬのクエン酸血液を最初にマイクロ遠心チューブに加え、異なる濃度（３０ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ、又は５０ｍｇ／ｍＬ）で異なる量（４２μＬ以上３２０μＬ以下）のポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））水溶液をゆっくりと血液に加えた。注入後、すぐに凝集物を取り出し、表面の液体

を取り除いた。その後、凝集体の重量を測定した。結果を図３に示す。

[0131] 図３に示すように、いずれの濃度においても、ポリマー水溶液１００μＬ以上で、血液ゲルの質量がほぼ一定となった。すなわち、一定量の血液において、血液ゲルの飽和質量が存在することが明らかとなった。

[0132] また、１ｍＬのクエン酸血液に対して、４０ｍｇ／ｍＬのポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））水溶液６００μＬを加えて得られた凝集物について、レオロジー試験を、ＡＲＥＳ－Ｇ２レオメーター（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ社製）を使用して実施した。５００μＬのクエン酸血液に対して、０．１Ｍの塩化カルシウム（$CaCl_2$）水溶液１５０μＬを加えて、コントロールの凝固物を得た。結果を図４に示す。図４において、「ａｓ－ｐｒｅｐａｒｅｄ ｃｏａｇｕｌａｔｉｏｎ」はコントロールの凝固物を示し、「ａｓ－ｐｒｅｐａｒｅｄ ａｇｇｌｏｍｅｒａｔｅ」はポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））水溶液を用いて形成された血液ゲルを示し、「６０ｄａｙｓ ａｇｇｌｏｍｅｒａｔｅ」は前記血液ゲルを６０日間、３７℃の生理食塩水中（毎日交換）で保存したものを示す。グラフ縦軸は、せん断応力（Ｐａ）を示し、「Ｇ’」は貯蔵弾性率（バネ弾性）、「Ｇ’’」は損失弾性率（粘性部分）を示す。横軸は周波数（ｒａｄ／ｓ）を示す。

[0133] 図４に示すように、血液ゲルは、柔らかく、粘弾性を有し、且つ長期間安定していることが明らかとなった。

[0134] ［実施例３］

（注入試験）

１ｍＬプラスチックシリンジを使用した注入力試験を行った（図５Ａ参照）。試験中に注射器が動かないように、注射器（ニードルのサイズ：３２ゲージ（Ｇ）、Ｉ．Ｄ．０．２６ｍｍ）をテスターに固定し、それぞれ１ｍＬ／分及び１．５ｍＬ／分の速度で注入し、注入圧（Ｎ）を測定した。注射針注入試験では、異なる濃度（３０ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ、又は５０ｍｇ／ｍＬ）のポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））水溶液１ｍＬをシリンジに添加し、注入した。生理食塩水をコントロールとして同様の試験

を行った。結果を図５Ｂ及び図５Ｃに示す。

[0135] 図５Ｂ及び図５Ｃに示すように、いずれの濃度のポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））水溶液においても、４Ｎ以上８Ｎ以下程度の比較的少ない力でスムーズに注入できることが確かめられた。

[0136] 次いで、１ｍＬプラスチックシリンジ及びマイクロカテーテルを使用した注入試験も行った（図６Ａ参照）。タンタル粉末（０．２５ｍｇ／ｍＬ）を含むポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））水溶液（４０ｍｇ／ｍＬ）をシリンジから、臨床に用いられている長さ１５０ｃｍマイクロカテーテル（Ｉ．Ｄ．０．０１７インチ（０．４３ｍｍ））から抗凝固処理された血液に向けて、１ｍＬ／分の速度で、７秒間の注入、３秒間の停止を４回繰り返して注入し、注入圧（Ｎ）を測定した。従来の塞栓物質ＥＶＯＨ（ｅｖ３　Ｅｎｄｏｖａｓｃｕｌａｒ社製の商品名「Ｏｎｙｘ（登録商標）」）をコントロールとして同様の試験を行った。結果を図６Ｂに示す。

[0137] 図６Ｂに示すように、Ｏｎｙｘでは、注入／一時停止の回数が増すごとに注入圧が増加する傾向がみられた。一方で、ポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））水溶液では、１１Ｎ以下程度の注入圧で、注入／一時停止を繰り返しても、注入圧が増すことなくマイクロカテーテルによってスムーズに注入できることが確かめられた。

[0138] ［実施例４］

（牽引力試験）

異なる濃度（３０ｍｇ／ｍＬ、４０ｍｇ／ｍＬ、又は５０ｍｇ／ｍＬ）のポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））水溶液を満たしたポリエチレンチューブ（Ｉ．Ｄ．０．２８ｍｍ、Ｏ．Ｄ．０．６１ｍｍ）を、０．１ｍＬのクエン酸血液を含む太いポリエチレンチューブ（Ｉ．Ｄ．１．４ｍｍ、Ｏ．Ｄ．１．９ｍｍ）に通し、同量の各ポリマー溶液を注入した。３０分間放置した後、細いポリエチレン管を１．０ｍｍ／分の速度で引き抜いた際の力（Ｎ）を測定した（図７Ａ参照）。従来の塞栓物質ＥＶＯＨ（ｅｖ３　Ｅｎｄｏｖａｓｃｕｌａｒ社製の商品名「Ｏｎｙｘ（登録商標）」）及び生理

食塩水をコントロールとして同様の試験を行った。結果を図７Ｂ及び図７Ｃに示す。

[0139] 図７Ｂ及び図７Ｃに示すように、Ｏｎｙｘでは、固着による固定化によって、引き抜くために、０．２５Ｎ程度の力が必要であった。一方で、ポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））水溶液では、血液と反応後において、固着による固定化はなく、引き抜く力は、生理食塩水とほぼ同じレベルであった。

[0140] ［実施例５］

（生体内安全性試験）

麻酔下で８週齢の雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットの右背側に１ｃｍの長さの皮膚切開を行い、皮下ポケットを作製した。４０ｍｇ／ｍＬポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））、ポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））のハイドロゲルのディスク（直径５ｍｍ、厚さ１ｍｍ）を皮下ポケットに入れた。

[0141] なお、ポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））のハイドロゲルは、以下の方法で作製した後、上記サイズに切り出した。まず、モノマー（ＡＴＡＣ　１．２M及びＰＥＡ　１．２M）、並びに、重合開始剤として２－オキソグルタル酸（６ｍM）をＤＭＳＯに溶解した。次に、混合物をガラス板のペアからなる反応セルに注いだ。グローブボックス内で１ｍｍ間隔で、３６５ｎｍのＵＶ光（４ｍW／ｃｍ^2）を室温（２５℃程度）下で１１時間照射して、重合させた。重合後、調製されたハイドロゲルを大量の生理食塩水に浸して、ＤＭＳＯと残留モノマーを洗い流して、ハイドロゲルを得た。

[0142] 次に、切開を縫合した。外科的切開のみを行ったラットをコントロールとした。術後７日目、及び２８日目に、血液の生化学検査を行う。検査のためにラットの静脈血を遠心し、血清を獲得した。血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、クレアチニン（ＣＲＥＡ）、及び尿素窒素（ＢＵＮ）の濃度を専門機構（ＳＲＬ，Ｉｃｎ．，Ｔｏｋｙｏ，Ｊａｐａｎ）で測定した。一般に、

血液中のＡＬＴ量及びＡＳＴ量は肝機能の指標であり、血液中のＣＲＥＡ量及びＢＵＮ量は腎機能の指標である。結果を図８Ａに示す。

[0143] 図８Ａに示すように、術後２８日目においても、血液中のＡＬＴ量及びＡＳＴ量、並びに、血液中のＣＲＥＡ量及びＢＵＮ量はコントロールと同程度であり、肝機能及び腎機能に異常は認められなかった。

[0144] また、術後７日目、及び２８日目にラットを安楽死させた後、４０ｍｇ／ｍＬポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））を注入した部分、ハイドロゲルを移植した部分、及び外科的切開した部分の組織切片を作製し、組織学的分析（ヘマトキシリン及びエオシン（Ｈ＆Ｅ）染色）も行った。結果を図８Ｂに示す。図８Ｂにおいて、スケールバーは２ｍｍである。

[0145] 図８Ｂに示すように、移植後に、移植部において重度の炎症反応は認められなかった。

[0146] ［実施例６］

（血管内投与試験）

麻酔下で８週齢の雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットの右後肢の前腿に縦方向に１ｃｍの切開を行い、大腿動脈を外科用顕微鏡下で露出させ、次に、３２ゲージの針を使用して、４０ｍｇ／ｍＬのポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））水溶液０．１ｍＬを動脈の遠位に注入した。その後、切開を閉じ、ラットを麻酔から回復させた。同量の生理食塩水を注入したラットをコントロールとした。手術の５分後に、後肢の皮膚の色が目視で観察した。また、サーモグラフィ（Ｏｐｔｒｉｓ社製、ＰＩ６４０ｉ）により後肢の表面温度を測定した。結果を図９に示す。

[0147] 図９に示すように、手術の５分後には、後肢の皮膚の色が変化し、表面温度も低下していたことから、塞栓が認められた。

[0148] 手術の５分後にラットを安楽死させた後、右後肢を採取して、組織切片を作製し、組織学的分析（組織観察のためのＨ＆Ｅ染色、及び、ポリマーを観察するためのアシッドブルー染色）も行った。結果を図１０に示す。図１０において、スケールバーは１００μｍである。染色像中の矢印はそれぞれへ

マトキシリンで染色された白血球の核である。

[0149] 図１０に示すように、塞栓物質が血液成分とポリマーによって形成されていることが確かめられた。

[0150] ［実施例７］

（コンピュータ断層撮影（ＣＴ）イメージング）

タンタル粉末（０．２５ｇ／ｍＬ）を含む４０ｍｇ／ｍＬのポリマー（Ｐ（ＡＴＡＣ－ａｄｊ－ＰＥＡ））水溶液を手術前に調製し、異なる注射用量（０．１ｍＬ又は２μＬ以上３μＬ以下）で試験を行った。最初の試験では、０．１ｍＬのタンタル粉末含有ポリマー水溶液を、８週齢の雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットの右大腿動脈に５秒以内で注入した。注入の４５分後に、塞栓形成を確認するために右後肢のＣＴスキャンを撮影した。結果を図１１の左側に示す。

次の試験では、タンタル粉末含有ポリマー水溶液をワンショット注射（２μＬ以上３μＬ以下）で、上記と同じ手順で８週齢の雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットの右大腿動脈に注射した。注入の３時間後に、塞栓形成を確認するために右後肢のＣＴスキャンを撮影した。結果を図１１の右側に示す。

[0151] 図１１の左側のＣＴ像から、塞栓が注入箇所から遠位にまで達していることが確認された。

図１１の右側のＣＴ像から、注入箇所における塞栓形成が確認された。

これらの結果から、注入量を適宜調整し、且つ、注入箇所を適宜選択することで、生体内の所望の箇所及び範囲で塞栓を形成できることが明らかとなった。

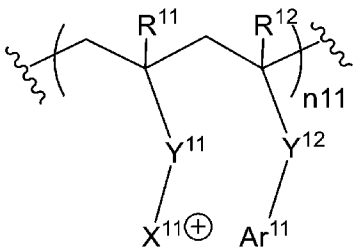
産業上の利用可能性

[0152] 本実施形態の塞栓剤によれば、従来の塞栓剤と同等の血管塞栓性を有しながら、注射器による注入性、並びに、生体内における安全性及び安定性に優れる塞栓剤を提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] カチオン性官能基含有モノマーと、芳香族基含有モノマーとのコポリマーであって、下記一般式（Ｉ）で表される構造を少なくとも一部に有するコポリマーを有効成分として含有する、塞栓剤。

[化1]



（Ｉ）

（一般式（Ｉ）中、Ｒ^{11}及びＲ^{12}は、水素原子、又は、置換基を有してもよい炭素数１以上２０以下のアルキル基であり、且つ、関係式：Ｒ^{11}＝Ｒ^{12}を満たす。Ｙ^{11}及びＹ^{12}は、それぞれ独立に、単結合、又は、水酸基、エステル結合、エーテル結合、スルフィド基、カルボニル基、アミド結合、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでもよい、炭素数１以上２０以下のアルキレン基である。Ａｒ^{11}は置換基を有してもよい炭素数６以上１６以下の芳香族炭化水素基である。Ｘ^{11}は、アンモニウム基又はアミノ基である。ｎ１１は１０以上１０００以下の整数である。）

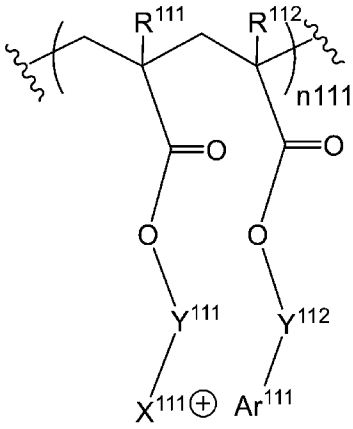
[請求項2] 前記一般式（Ｉ）において、前記Ａｒ^{11}が置換基を有してもよいフェニル基である、請求項１に記載の塞栓剤。

[請求項3] 前記一般式（Ｉ）において、前記Ｘ^{11}が第４級アンモニウム基である、請求項１又は２に記載の塞栓剤。

[請求項4] 前記一般式（Ｉ）において、前記Ｙ^{11}の炭素数に対する前記Ｙ^{12}の炭素数の差の絶対値が０以上３以下である、請求項１～３のいずれか一項に記載の塞栓剤。

[請求項5] 前記一般式（Ｉ）で表される構造が、下記一般式（Ｉ－１）で表される構造である、請求項１～４のいずれか一項に記載の塞栓剤。

[化2]



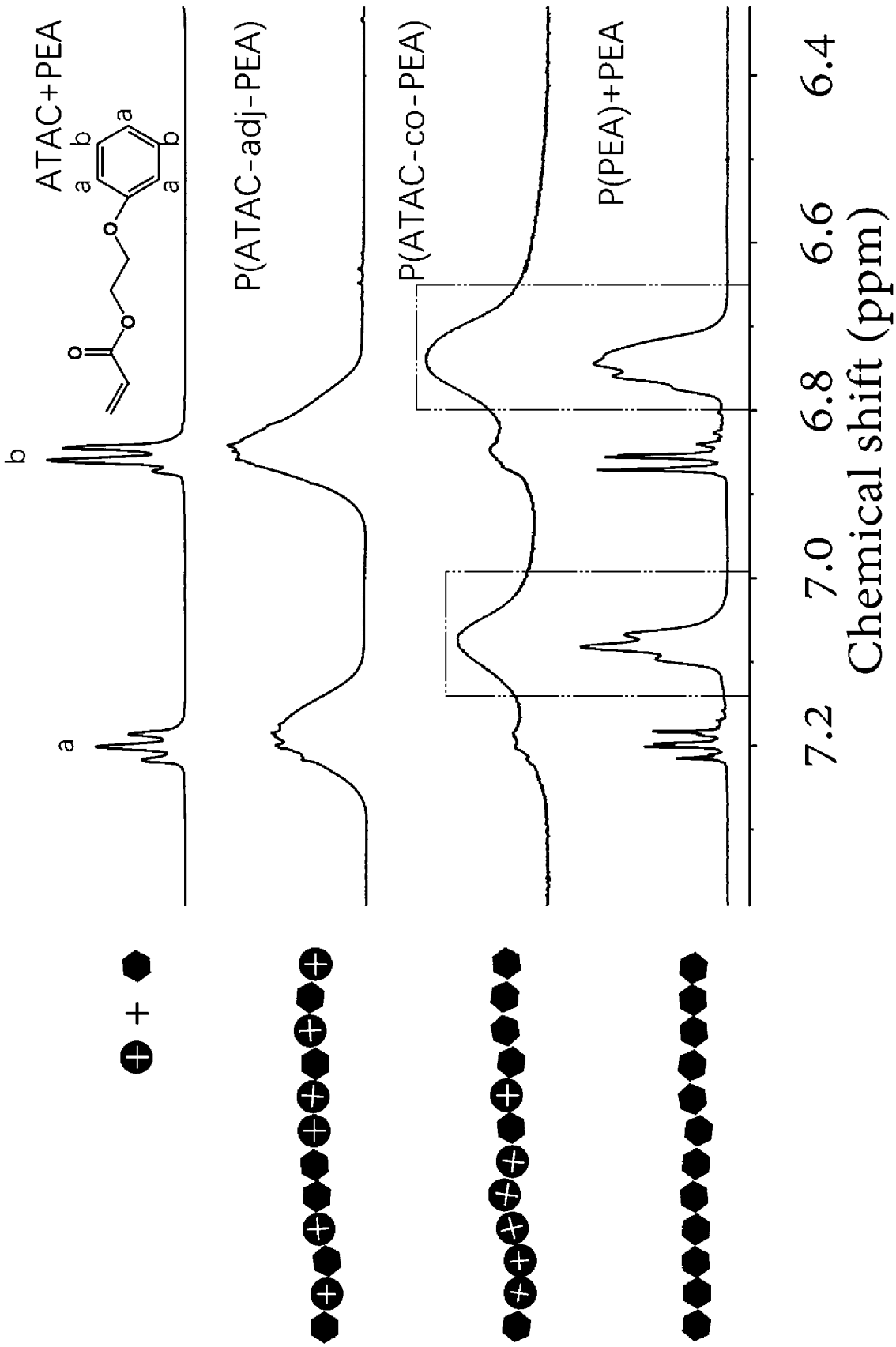
(I-1)

（一般式（Ｉ－１）中、Ｒ１１１及びＲ１１２は、水素原子又はメチル基であり、且つ、関係式：Ｒ１１１＝Ｒ１１２を満たす。Ｙ１１１及びＹ１１２は、それぞれ独立に、水酸基、エーテル結合、スルフィド基、及びホスホジエステル結合からなる群より選ばれる１種以上を含んでもよい、炭素数１以上２０以下のアルキレン基である。Ａｒ１１１は置換基を有してもよいフェニル基である。Ｘ１１１は第４級アンモニウム基である。ｎ１１１は１０以上１０００以下の整数である。）

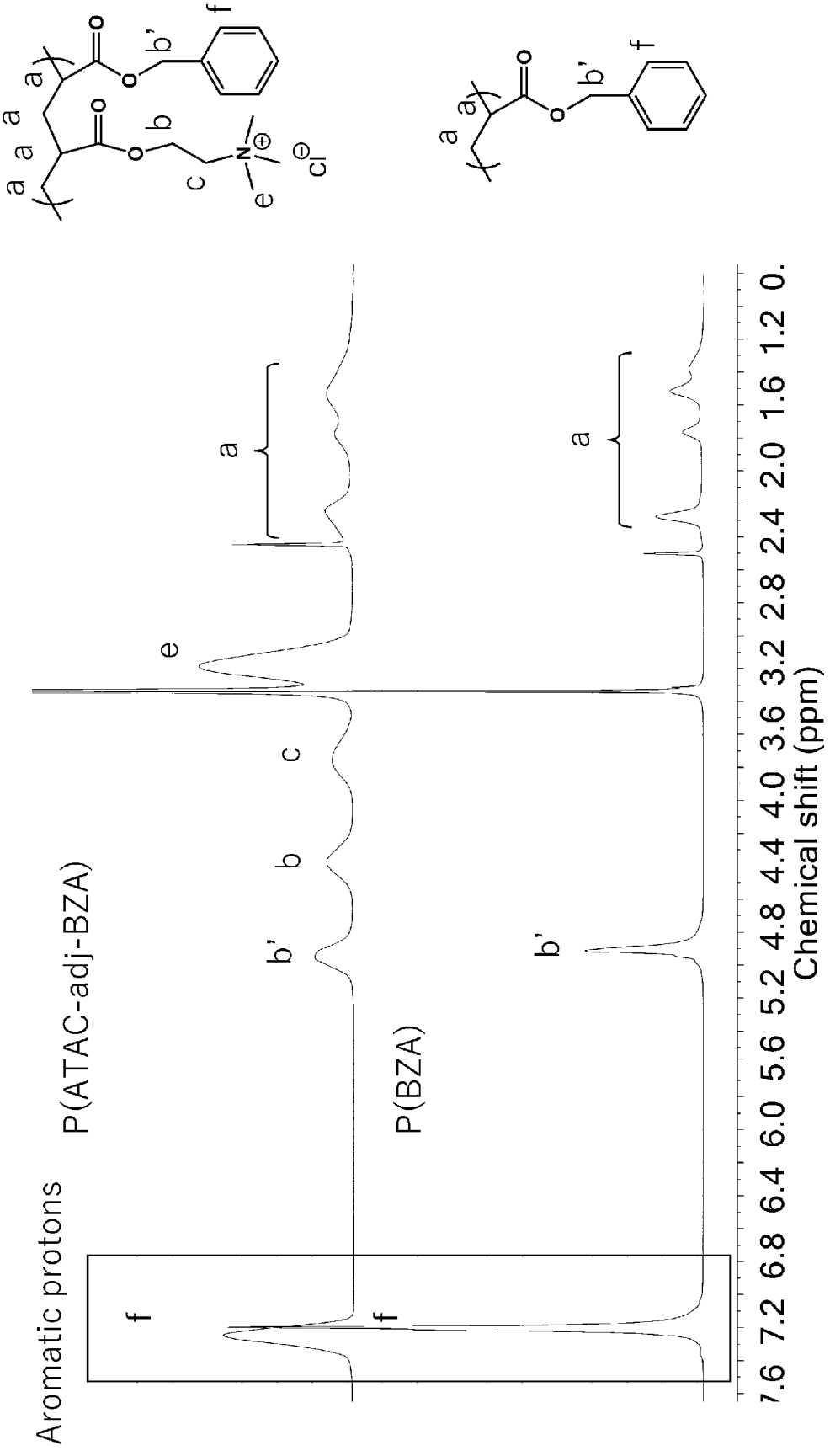
[請求項6] 前記コポリマーにおいて、前記カチオン性官能基含有モノマーに由来する単位と、前記芳香族基含有モノマーに由来する単位のモル比が１：４～４：１である、請求項１～５のいずれか一項に記載の塞栓剤。

[請求項7] 請求項１～６のいずれか一項に記載の塞栓剤と、造影剤と、を備える、血管塞栓用キット。

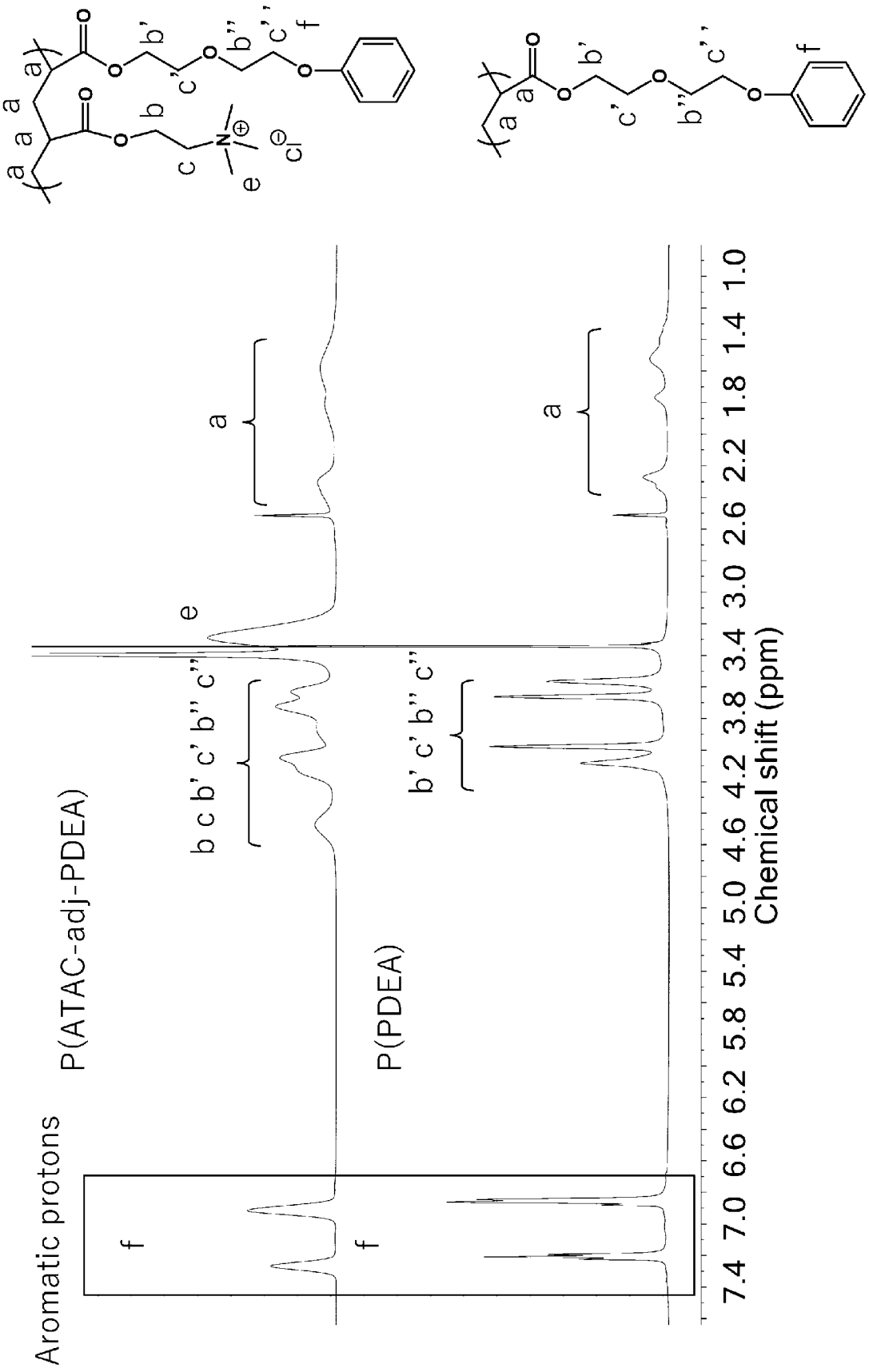
[図1A]


ATAC+PEA
P(ATAC-adj-PEA)
P(ATAC-co-PEA)
P(PEA)+PEA
a
b
7.2
7.0
6.8
6.6
6.4
Chemical shift (ppm)

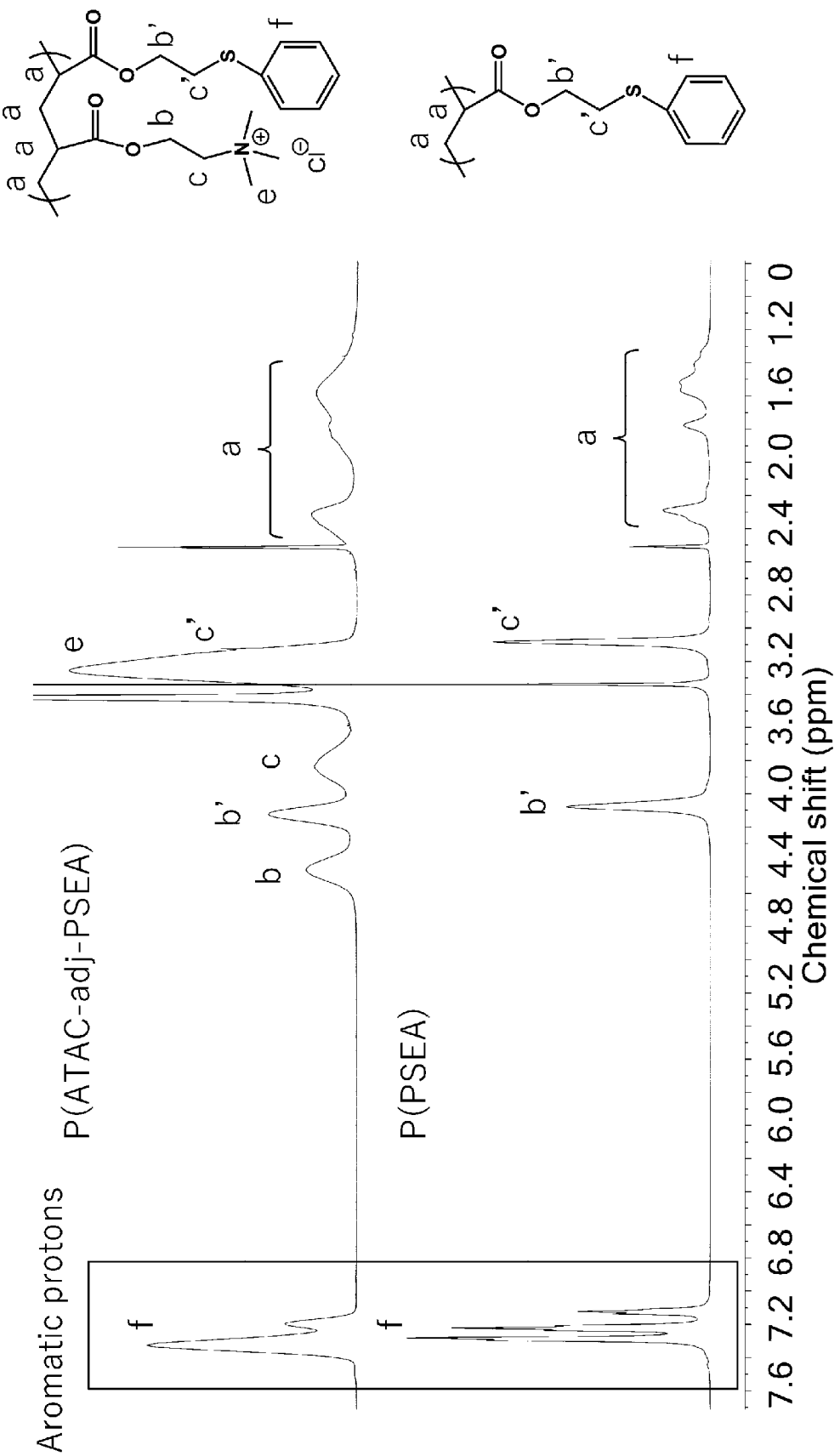
[図1B]


Aromatic protons
P(ATAC-adj-BZA)
P(BZA)
f
b'
b
c
e
a
7.6 7.2 6.8 6.4 6.0 5.6 5.2 4.8 4.4 4.0 3.6 3.2 2.8 2.4 2.0 1.6 1.2 0.
Chemical shift (ppm)

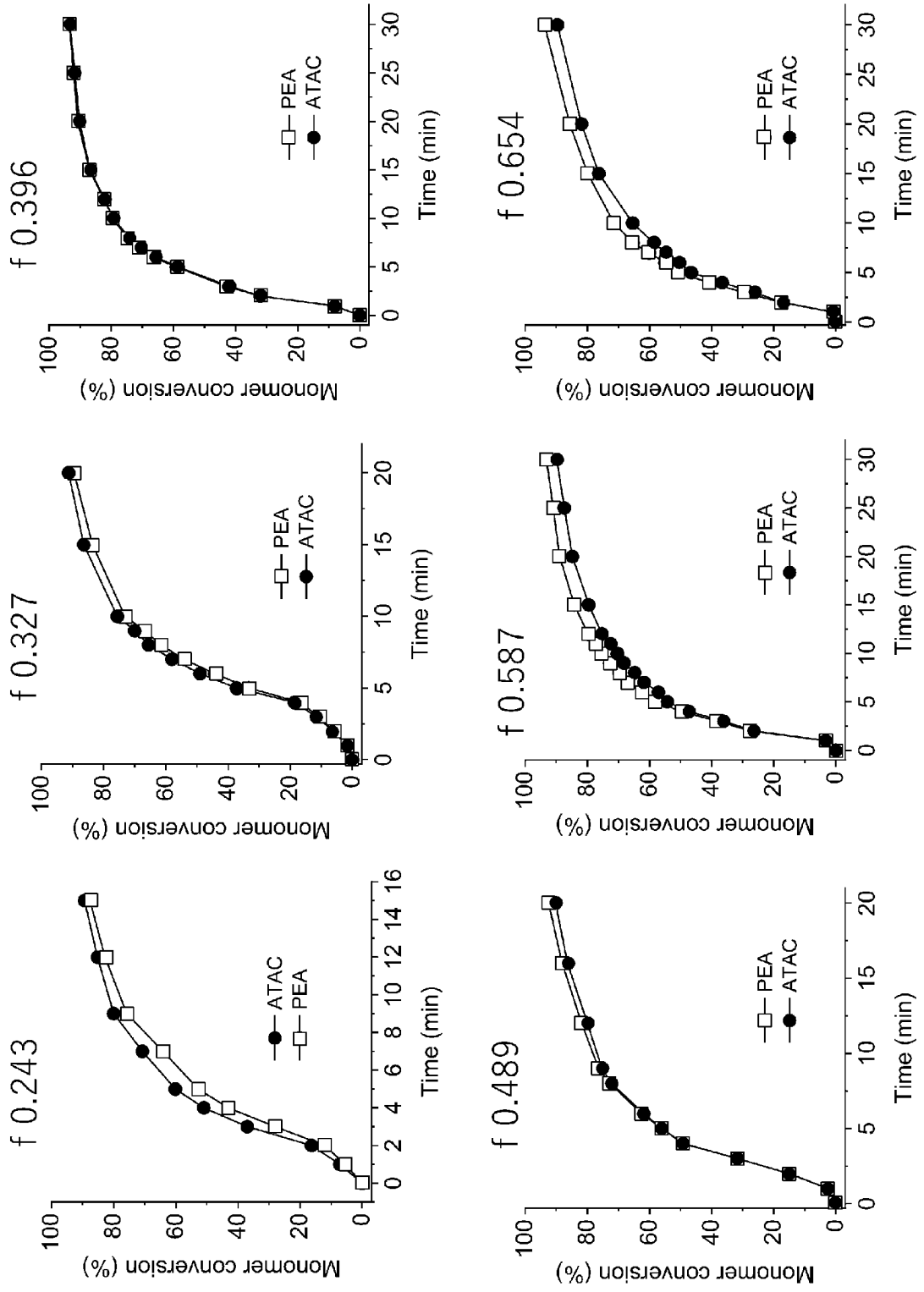
[図1C]


P(ATAC-adj-PDEA)
P(PDEA)
Aromatic protons
b c b' c' b'' c''
b' c' b'' c''
a
e
f
Chemical shift (ppm)
7.4 7.0 6.6 6.2 5.8 5.4 5.0 4.6 4.2 3.8 3.4 3.0 2.6 2.2 1.8 1.4 1.0

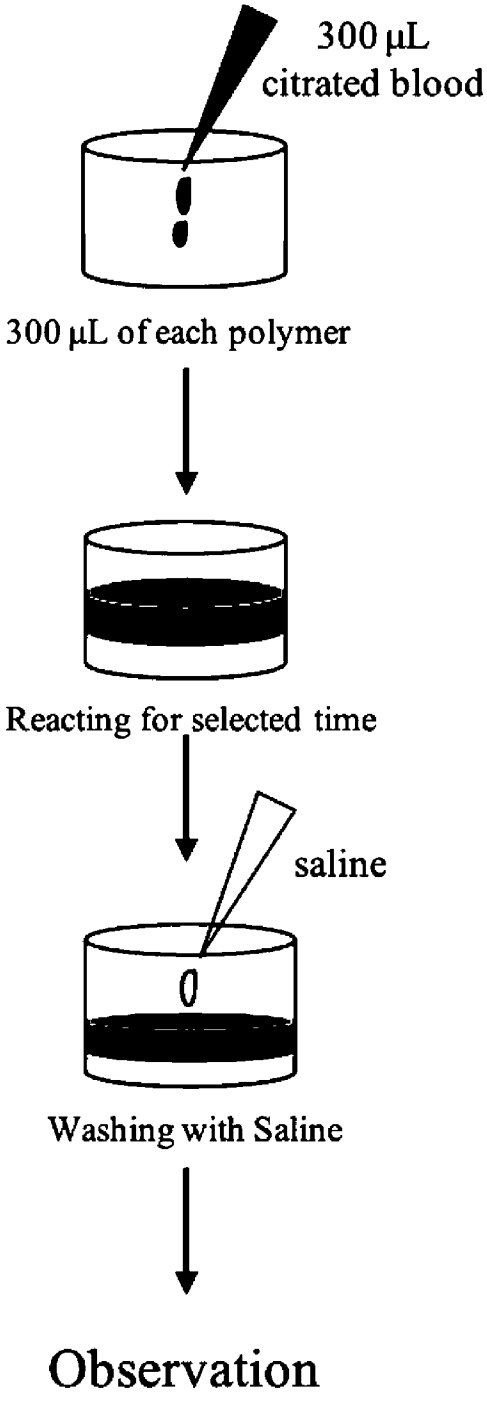
[図1D]


P(ATAC-adj-PSEA)
P(PSEA)
Aromatic protons
a
b
b'
c
c'
e
f
7.6 7.2 6.8 6.4 6.0 5.6 5.2 4.8 4.4 4.0 3.6 3.2 2.8 2.4 2.0 1.6 1.2 0
Chemical shift (ppm)

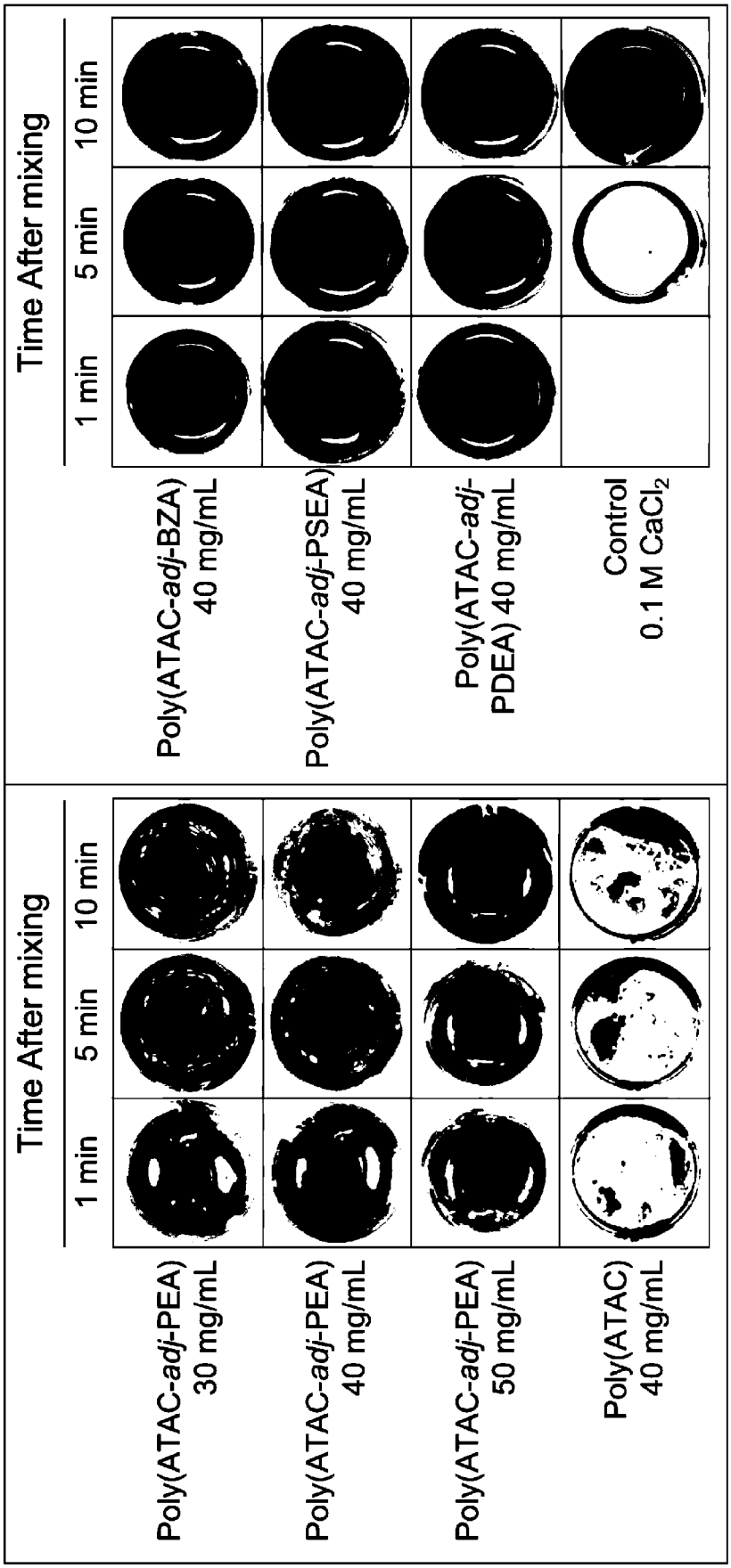
[図1E]


f 0.396
f 0.654
f 0.327
f 0.587
f 0.243
f 0.489
Monomer conversion (%)
Time (min)
PEA
ATAC

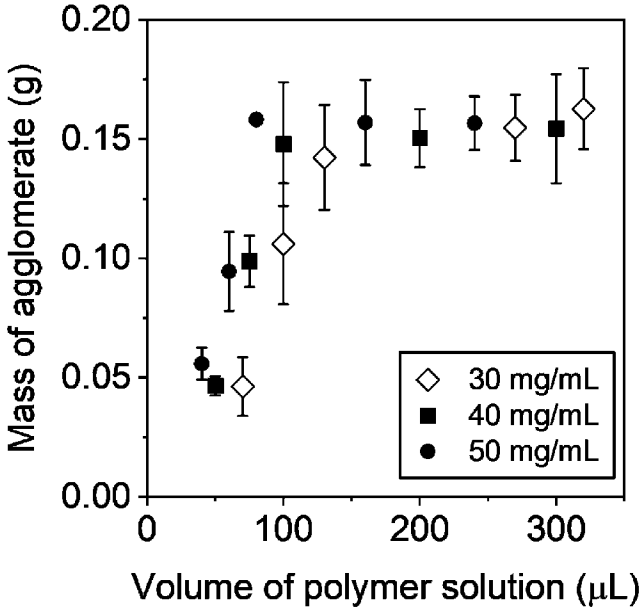
[図2A]


300 μL
citrated blood
300 μL of each polymer
Reacting for selected time
saline
Washing with Saline
Observation

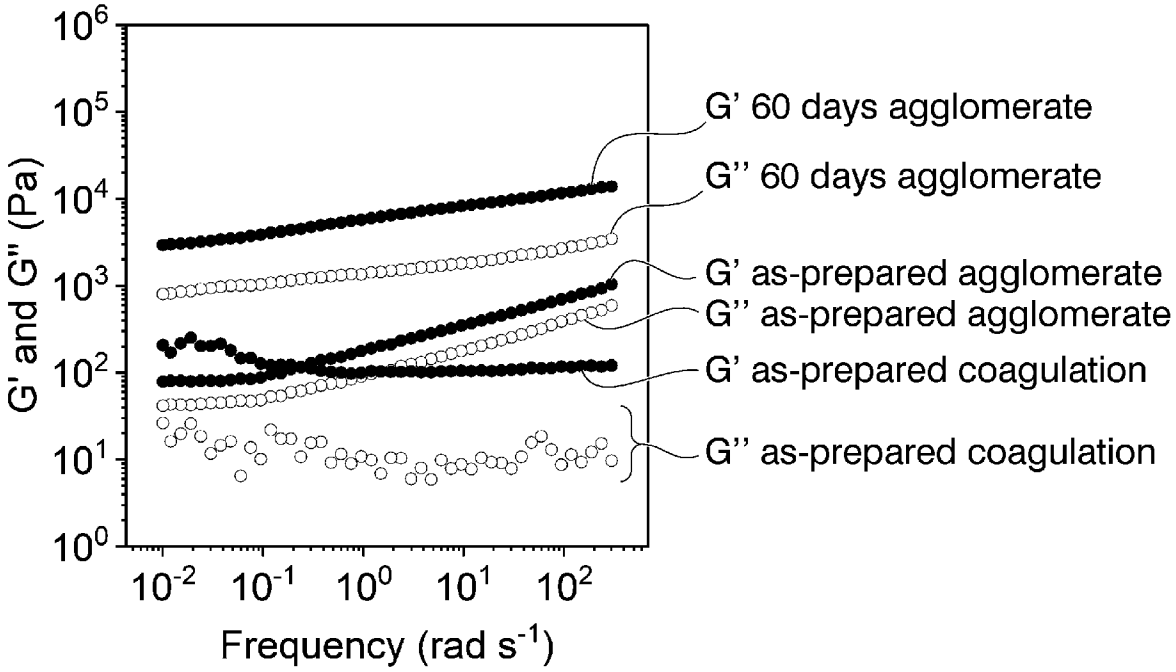
[図2B]


Time After mixing
1 min
5 min
10 min
Poly(ATAC-adj-BZA) 40 mg/mL
Poly(ATAC-adj-PSEA) 40 mg/mL
Poly(ATAC-adj-PDEA) 40 mg/mL
Control 0.1 M CaCl2
Time After mixing
1 min
5 min
10 min
Poly(ATAC-adj-PEA) 30 mg/mL
Poly(ATAC-adj-PEA) 40 mg/mL
Poly(ATAC-adj-PEA) 50 mg/mL
Poly(ATAC) 40 mg/mL

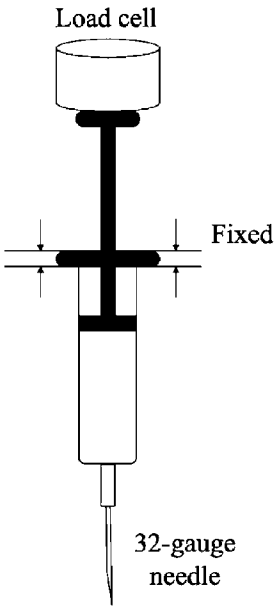
[図3]


Mass of agglomerate (g)
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0
100
200
300
Volume of polymer solution (μL)
30 mg/mL
40 mg/mL
50 mg/mL

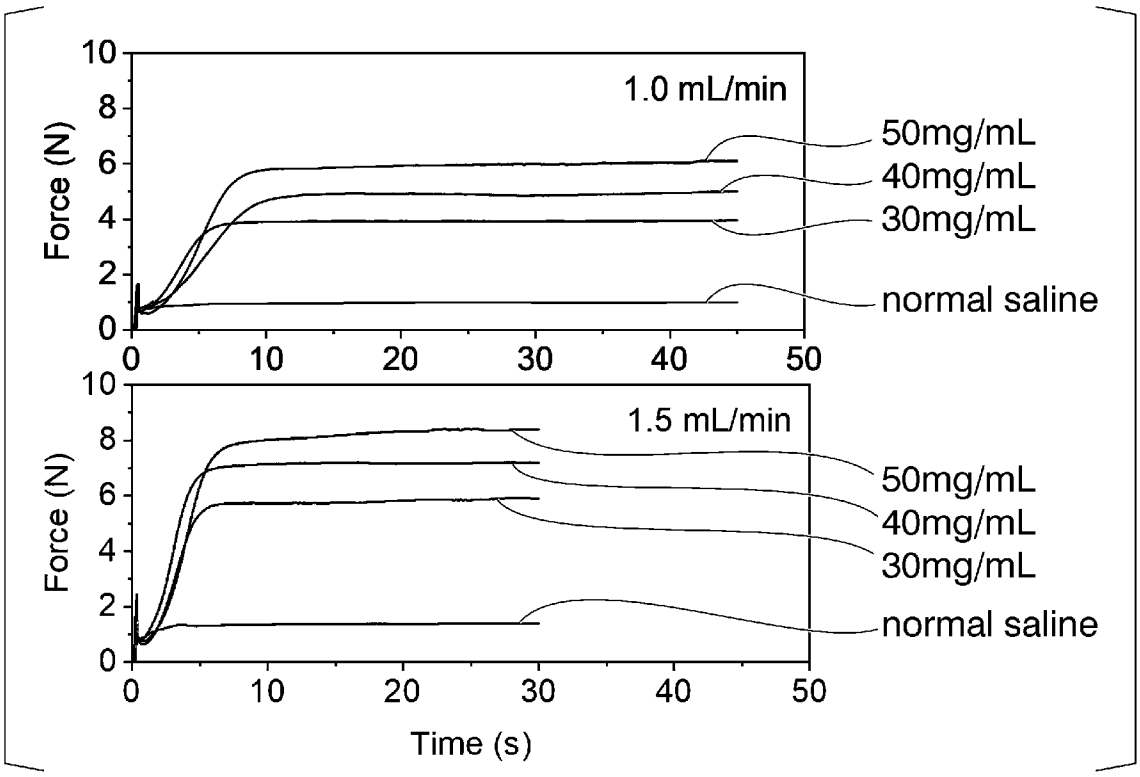
[図4]


G' and G'' (Pa)
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
10^{-2}
10^{-1}
10^0
10^1
10^2
Frequency (rad s^{-1})
G' 60 days agglomerate
G'' 60 days agglomerate
G' as-prepared agglomerate
G'' as-prepared agglomerate
G' as-prepared coagulation
G'' as-prepared coagulation

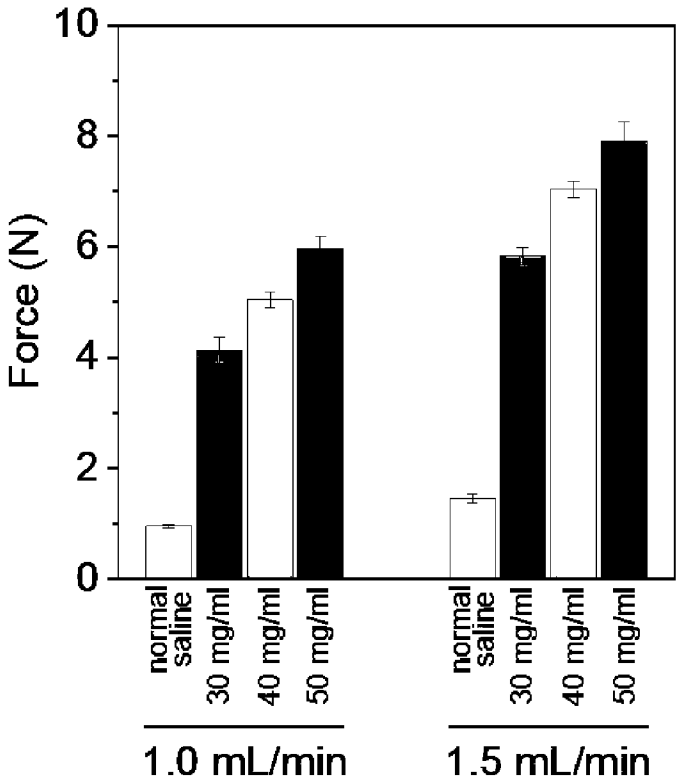
[図5A]


Load cell
Fixed
32-gauge
needle

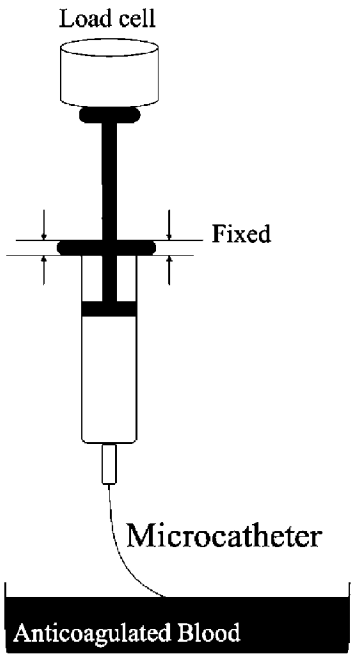
[図5B]


1.0 mL/min
1.5 mL/min
Force (N)
Time (s)
50mg/mL
40mg/mL
30mg/mL
normal saline
0
2
4
6
8
10
0
10
20
30
40
50

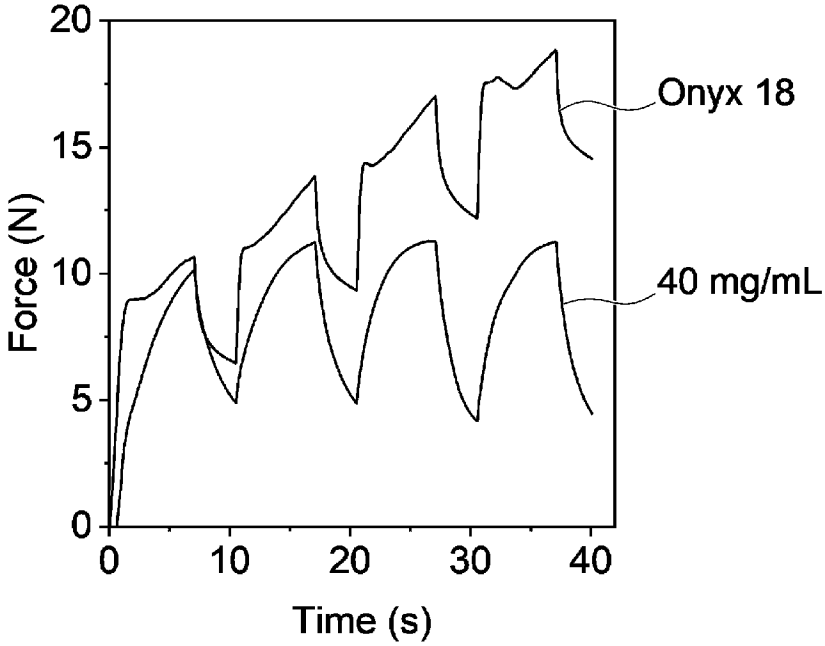
[図5C]


Force (N)
10
8
6
4
2
0
normal saline
30 mg/ml
40 mg/ml
50 mg/ml
normal saline
30 mg/ml
40 mg/ml
50 mg/ml
1.0 mL/min
1.5 mL/min

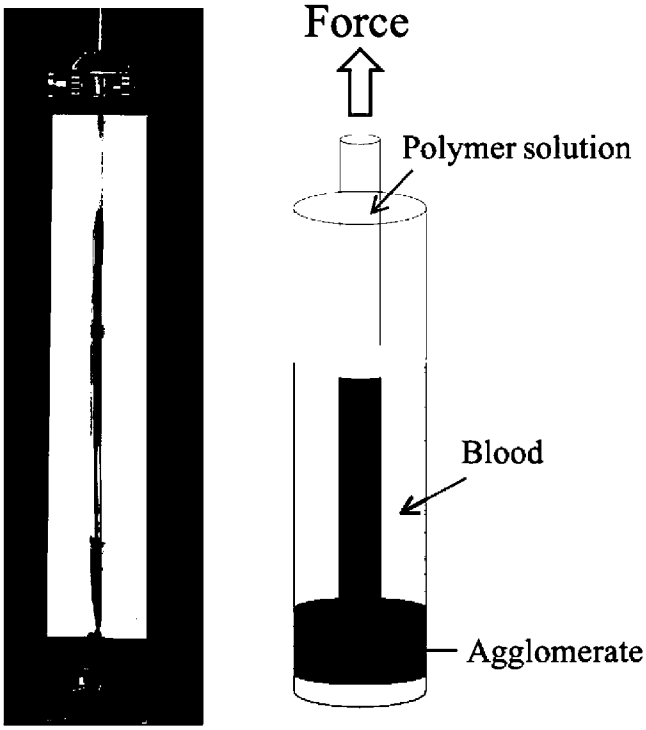
[図6A]


Load cell
Fixed
Microcatheter
Anticoagulated Blood

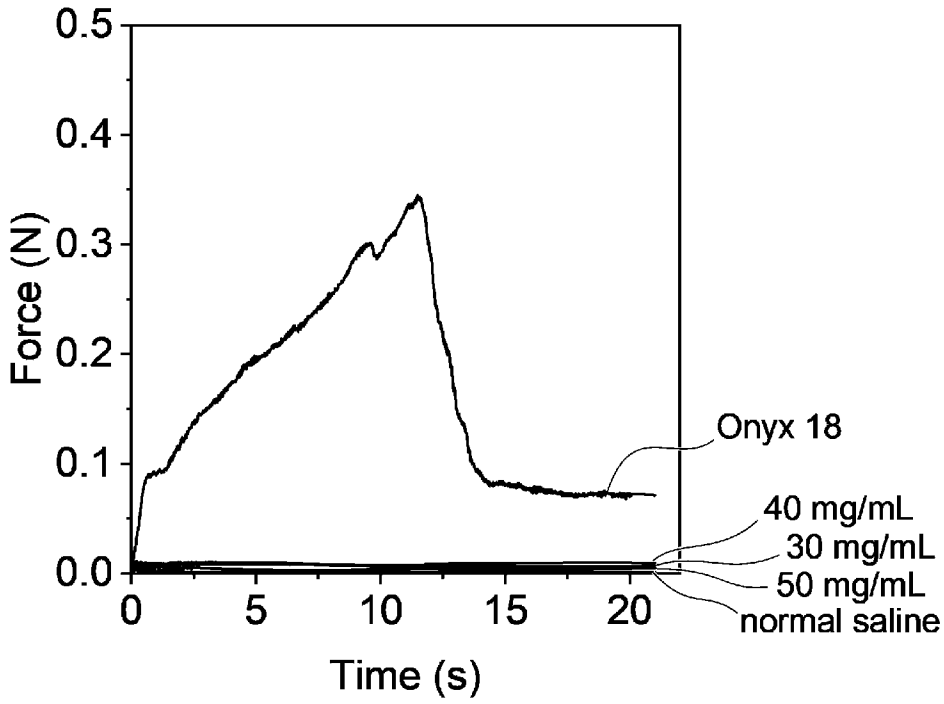
[図6B]


20
15
10
5
0
Force (N)
0
10
20
30
40
Time (s)
Onyx 18
40 mg/mL

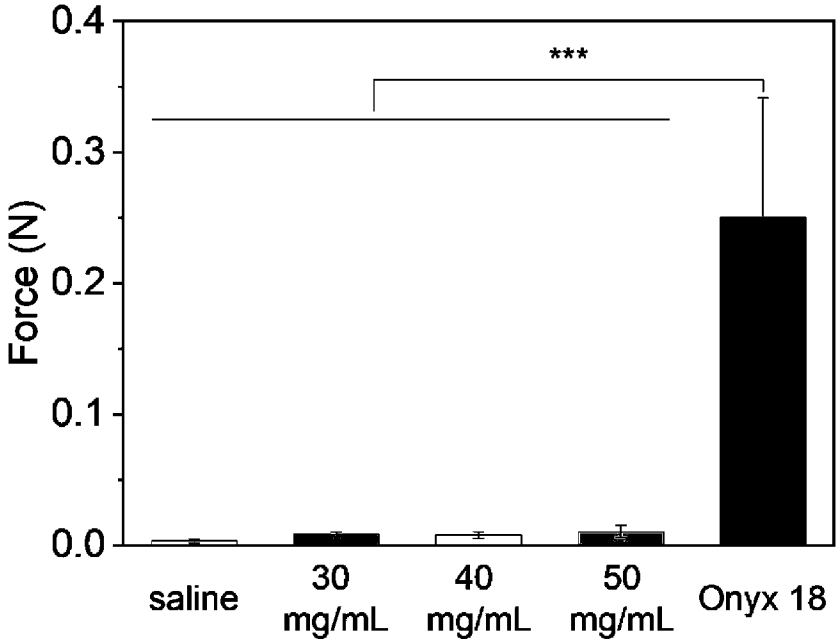
[図7A]


Force
Polymer solution
Blood
Agglomerate

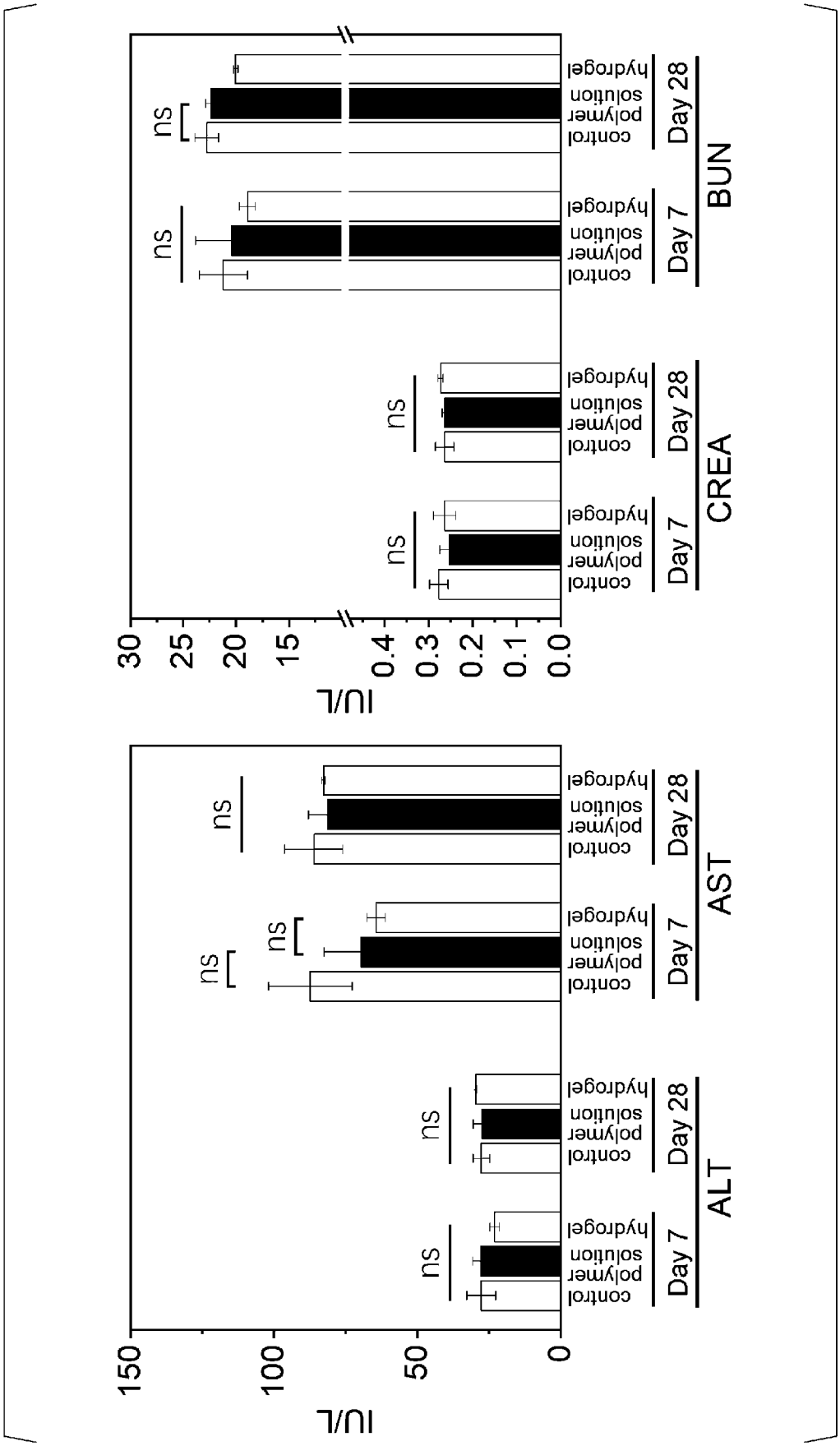
[図7B]


0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
Force (N)
0
5
10
15
20
Time (s)
Onyx 18
40 mg/mL
30 mg/mL
50 mg/mL
normal saline

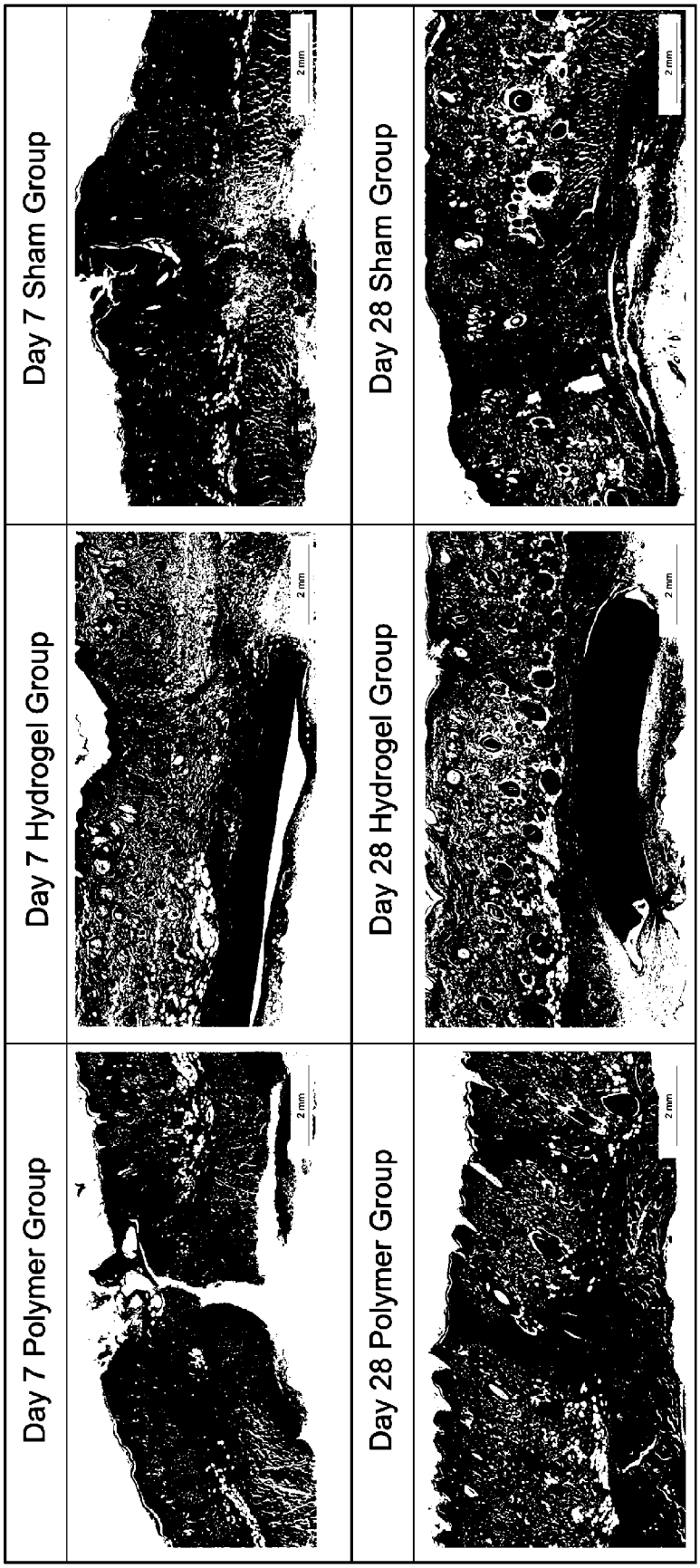
[図7C]


0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
Force (N)
***
saline
30 mg/mL
40 mg/mL
50 mg/mL
Onyx 18

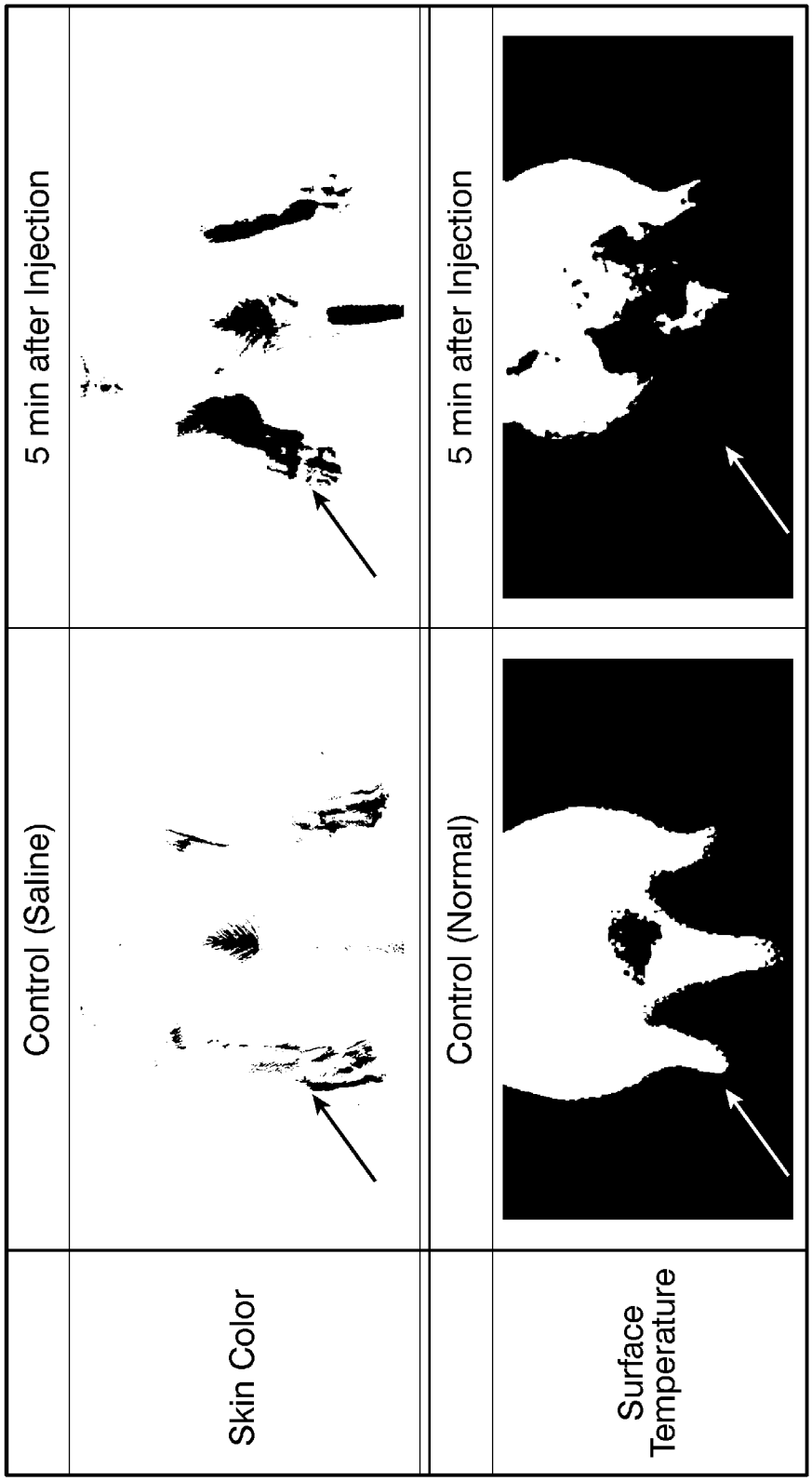
[図8A]


ALT
AST
CREA
BUN
IU/L
IU/L
150
100
50
0
30
25
20
15
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
ns
control
polymer solution
hydrogel
Day 7
Day 28

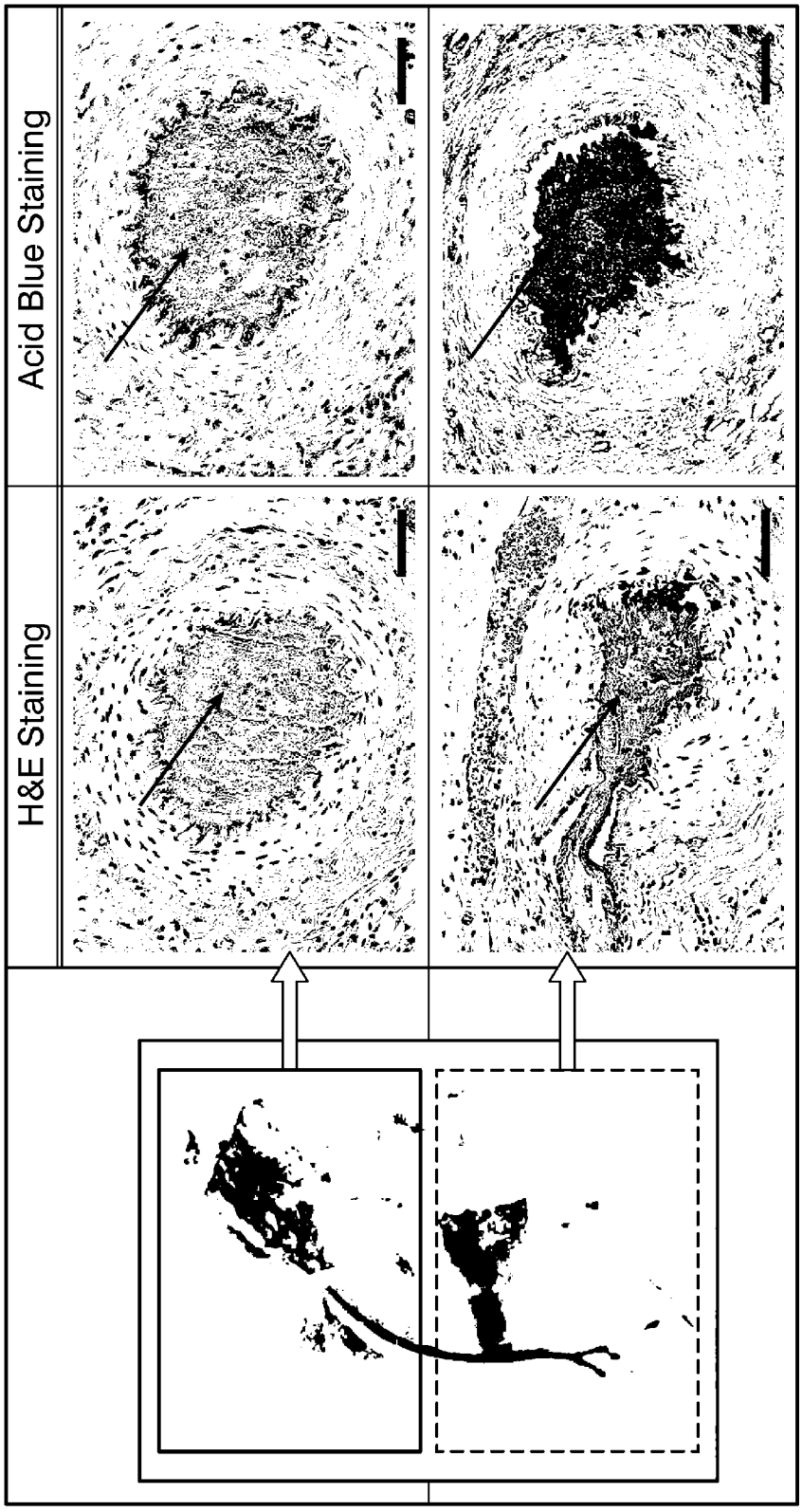
[図8B]


Day 7 Sham Group
Day 7 Hydrogel Group
Day 7 Polymer Group
Day 28 Sham Group
Day 28 Hydrogel Group
Day 28 Polymer Group
2 mm

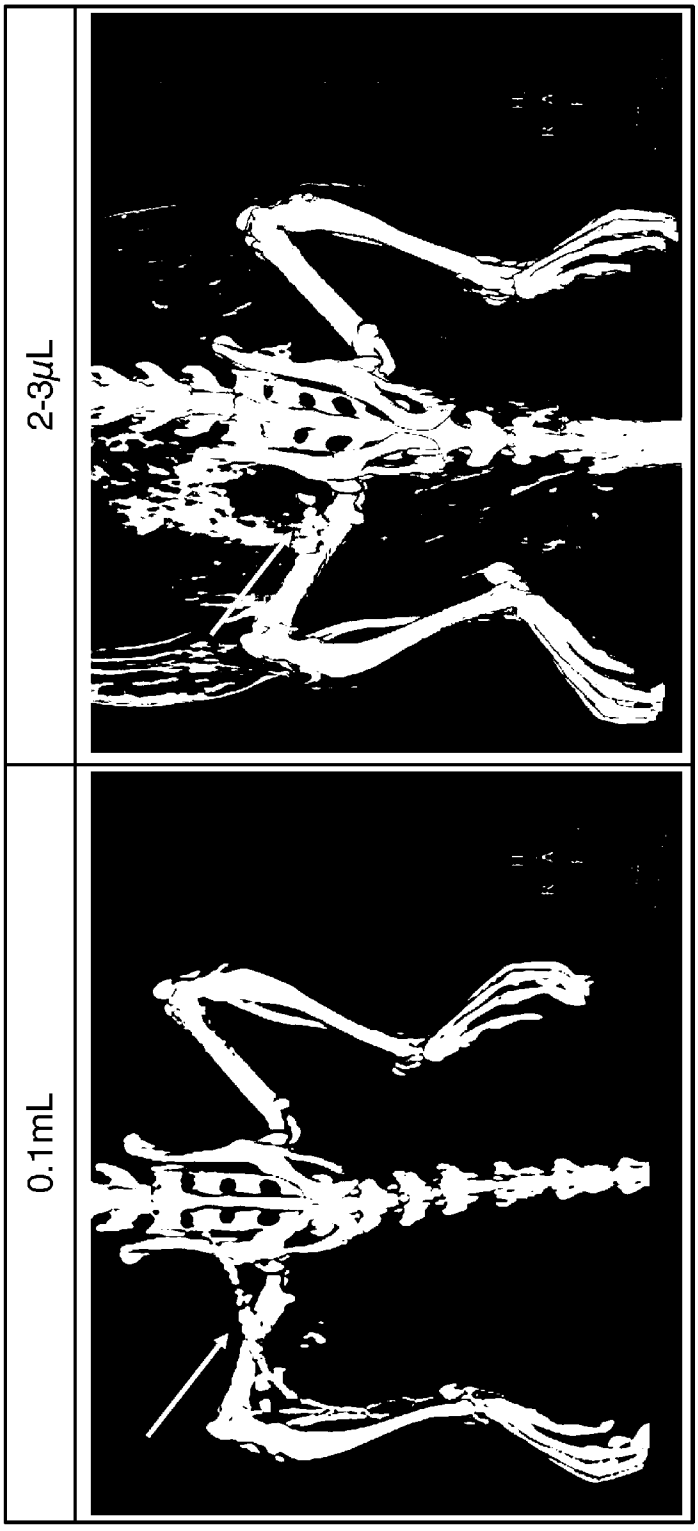
[図9]


Control (Saline)
5 min after Injection
Skin Color
Control (Normal)
5 min after Injection
Surface Temperature

[図10]



[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/007042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 31/04(2006.01)i; ***A61L 31/12***(2006.01)i; ***A61L 31/14***(2006.01)i; ***A61P 7/04***(2006.01)i; ***A61P 9/00***(2006.01)i; ***A61P 35/00***(2006.01)i; ***C08F 220/10***(2006.01)i
FI: A61L31/04 120; A61L31/12 110; A61L31/14 300; A61P7/04; A61P9/00; A61P35/00; C08F220/10

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)

A61L31/04; A61L31/12; A61L31/14; A61P7/04; A61P9/00; A61P35/00; C08F220/10

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIANG, R. et al. Highly Tough Hydrogels with the Body Temperature-Responsive Shape Memory Effect. ACS Applied Materials & Interfaces. 2019, vol. 11, no. 46, pp. 43563-43572 abstract, section 1, subsection 3.6, section 4, fig. 1, 5	1-6
Y		7
X	CN 110559470 A (UNIV ZHEJIANG) 13 December 2019 (2019-12-13) claims, examples	1-6
Y		7
Y	JP 2000-506514 A (MICRO THERAPEUTICS, INC.) 30 May 2000 (2000-05-30) claims, examples	7
A	FAN, H. et al. Adjacent cationic-aromatic sequences yield strong electrostatic adhesion of hydrogels in seawater. Nature Communications. 2019, vol. 10, no. 1, pp. 1-8 entire text	1-7

☑ 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	Date of mailing of the international search report
04 April 2023	**18 April 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TAMURA, G. et al. Endovascular Embolization of Brain Arteriovenous Malformations with Eudragit-E. Neurologia Medico-Chirurgica. 2015, vol. 55, no. 3, pp. 253-260 entire text	1-7
A	JP 5-253283 A (JAPAN AS REPRESENTED BY PRESIDENT OF NATIONAL CARDIOVASCULAR CENTER) 05 October 1993 (1993-10-05) entire text	1-7
A	JP 5-57014 A (DOW CORNING KK) 09 March 1993 (1993-03-09) entire text	1-7
A	CN 104130348 A (SHANDONG INSTITUTE OF MEDICAL INSTRUMENTS) 05 November 2014 (2014-11-05) entire text	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/007042

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 110559470 A	13 December 2019	(Family: none)	
JP 2000-506514 A	30 May 2000	US 5702361 A claims, examples WO 1997/027888 A1 EP 885024 A4	
JP 5-253283 A	05 October 1993	(Family: none)	
JP 5-57014 A	09 March 1993	(Family: none)	
CN 104130348 A	05 November 2014	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/007042

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61L 31/04(2006.01)i; A61L 31/12(2006.01)i; A61L 31/14(2006.01)i; A61P 7/04(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C08F 220/10(2006.01)i
FI: A61L31/04 120; A61L31/12 110; A61L31/14 300; A61P7/04; A61P9/00; A61P35/00; C08F220/10

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（ＩＰＣ））

A61L31/04; A61L31/12; A61L31/14; A61P7/04; A61P9/00; A61P35/00; C08F220/10

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　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０２３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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

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
X	LIANG, R. et al., Highly Tough Hydrogels with the Body Temperature-Responsive Shape Memory Effect, ACS Applied Materials & Interfaces, 2019, Vol.11, No.46, pp.43563-43572 Abstract, 第1項, 第3.6項, 第4項, Figs 1,5	1-6
Y		7
X	CN 110559470 A (浙江大学) 13.12.2019 (2019-12-13) 特許請求の範囲, 実施例	1-6
Y		7
Y	JP 2000-506514 A (マイクロ セラピューティックス インコーポレイテッド) 30.05.2000 (2000-05-30) 特許請求の範囲, 実施例	7
A	FAN, H. et al., Adjacent cationic-aromatic sequences yield strong electrostatic adhesion of hydrogels in seawater, Nature Communications, 2019, Vol.10, No.1, pp.1-8 全文	1-7

☑ 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抵触するものではなく、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	国際調査報告の発送日
04.04.2023	18.04.2023

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
石井　裕美子 4C 3402

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
A	TAMURA, G. et al., Endovascular Embolization of Brain Arteriovenous Malformations with Eudragit-E, Neurologia Medico-Chirurgica, 2015, Vol.55, No.3, pp.253-260 全文	1-7
A	JP 5-253283 A (国立循環器病センター総長) 05.10.1993 (1993-10-05) 全文	1-7
A	JP 5-57014 A (ダウコーニング株式会社) 09.03.1993 (1993-03-09) 全文	1-7
A	CN 104130348 A (山東省医療器械研究所) 05.11.2014 (2014-11-05) 全文	1-7

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/007042

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 110559470 A	13.12.2019	（ファミリーなし）	
JP 2000-506514 A	30.05.2000	US 5702361 A Claims, Examples WO 1997/027888 A1 EP 885024 A4	
JP 5-253283 A	05.10.1993	（ファミリーなし）	
JP 5-57014 A	09.03.1993	（ファミリーなし）	
CN 104130348 A	05.11.2014	（ファミリーなし）	