

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6604963号
(P6604963)

(45) 発行日 令和1年11月20日(2019.11.20)

(24) 登録日 令和1年10月25日(2019.10.25)

(51) Int.Cl.

F 1

A61N 1/36 (2006.01)
C08J 3/075 (2006.01)
C08F 220/10 (2006.01)

A 6 1 N 1/36
C 0 8 J 3/075 C E Y
C 0 8 F 220/10

請求項の数 17 (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願2016-553890 (P2016-553890)
(86) (22) 出願日 平成27年2月24日 (2015.2.24)
(65) 公表番号 特表2017-509747 (P2017-509747A)
(43) 公表日 平成29年4月6日 (2017.4.6)
(86) 國際出願番号 PCT/US2015/017379
(87) 國際公開番号 WO2015/130707
(87) 國際公開日 平成27年9月3日 (2015.9.3)
審査請求日 平成30年2月26日 (2018.2.26)
(31) 優先権主張番号 61/944,340
(32) 優先日 平成26年2月25日 (2014.2.25)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31) 優先権主張番号 62/035,221
(32) 優先日 平成26年8月8日 (2014.8.8)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 514263148
オキュリーブ、 インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
80, サウス サンフランシスコ, オ
イスター ポイント ブールバード 39
5, スイート 501
(74) 代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜
(74) 代理人 100088694
弁理士 弟子丸 健
(74) 代理人 100094569
弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人 100084663
弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】鼻涙腺刺激のためのポリマー配合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単官能性アクリレートモノマー、
三官能性アクリレートモノマー、
シロキサンモノマー、
希釈剤、及び
光開始剤、
を含む、鼻組織の電気刺激のためのデバイスの電極用配合物。

【請求項 2】

前記单官能性アクリレートモノマーが、アクリル酸、アクリル酸ブチル、メタクリル酸ブチル、アクリル酸エチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸フルフリル、グリセロールモノメタクリレート、メタクリル酸ヒドロキシエチル、メタクリル酸またはメトキシポリエチレングリコールモノアクリレートである、請求項1記載の配合物。 10

【請求項 3】

前記单官能性アクリレートモノマーが、グリセロールモノメタクリレートである、請求項2に記載の配合物。

【請求項 4】

前記三官能性アクリレートモノマーが、ペンタエリスリトールトリアクリレート、プロポキシ化グリコールトリアクリレート、トリメチルプロパントリアクリレートまたはトリメチロールプロパントリメタクリレートである、請求項1または2に記載の配合物。 20

【請求項 5】

前記三官能性アクリレートモノマーが、トリメチロールプロパントリメタクリレートである、請求項 4 に記載の配合物。

【請求項 6】

前記シロキサンモノマーが、2 - (トリメチルシリルオキシ)エチルメタクリレート、3 - (トリメトキシシリル)プロピルメタクリレート、または3 - (メタクリロイルオキシプロピル)トリス(トリメチルシロキシ)シランである、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の配合物。

【請求項 7】

前記シロキサンモノマーが、3 - (メタクリロイルオキシプロピル)トリス(トリメチルシロキシ)シランである、請求項 6 に記載の配合物。 10

【請求項 8】

1つ以上の追加のモノマーをさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の配合物。

【請求項 9】

前記 1 つ以上の追加のモノマーが、ジメチルアクリルアミド、グリシジルメタクリレート、N - ビニルピロリドン、1 , 4 - ブタンジオールジアクリレート、またはそれらの組み合わせである、請求項 8 に記載の配合物。

【請求項 10】

前記 1 つ以上の追加のモノマーが、ジメチルアクリルアミドおよび N - ビニルピロリドンである、請求項 9 に記載の配合物。 20

【請求項 11】

前記希釈剤が、グリセリン、イソプロパノール、メタノール、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の配合物。

【請求項 12】

前記希釈剤がメタノールを含む、請求項 11 に記載の配合物。

【請求項 13】

前記光開始剤が、2 , 4 , 6 - トリメチルベンゾイル - ジフェニルホスフィンオキシドを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の配合物。

【請求項 14】

前記单官能性アクリレートモノマーがグリセロールモノメタクリレートであり、 30
前記三官能性アクリレートモノマーがトリメチロールプロパントリメタクリレートであり、

前記シロキサンモノマーが3 - (メタクリロイルオキシプロピル)トリス(トリメチルシロキシ)シランであり、

前記 1 つ以上の追加のモノマーが N - ビニルピロリドンおよびジメチルアクリルアミドであり、

前記希釈剤がメタノールであり、及び

前記光開始剤が 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゾイル - ジフェニルホスフィンオキシドである、請求項 8 に記載の配合物。

【請求項 15】

前記配合物が紫外線で硬化されてヒドロゲルを形成する、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の配合物。

【請求項 16】

前記希釈剤が水により置換可能であり、前記電極の水和時の体積変化を最小にする、 請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の配合物。

【請求項 17】

グリセロールモノメタクリレート、トリメチロールプロパントリメタクリレート、ジメチルアクリルアミド、N - ビニルピロリドン、3 - (メタクリロイルオキシプロピル)トリス(トリメチルシロキシ)シラン、2 , 4 , 6 - トリメチルベンゾイル - ジフェニルホスフィンオキシドおよびメタノールを混合して配合物を調製する工程、 50

前記配合物をモールド成形または成形する工程、及び

前記モールド成形または成形された配合物に紫外線を照射して配合物を架橋させる工程、
を含む、鼻組織の電気刺激のためのデバイスの電極の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年2月25日出願の米国特許仮出願第61/944,340号、2014年7月21日出願の米国特許仮出願第62/027,139号、2014年8月8日出願の米国特許仮出願第62/035,221号、及び2014年10月22日出願の米国特許仮出願第62/067,350号の優先権を主張する。上記の開示のそれぞれは、その全体を参考により本明細書に援用する。
10

【0002】

分野

電極と鼻組織または副鼻腔組織との間に電気的接触をもたらすポリマー配合物が本明細書にて記載される。具体的には、紫外線照射を用いて架橋されるヒドロゲル配合物について記載する。ヒドロゲルの製造方法及び当該ヒドロゲルを含む鼻刺激デバイスを用いたドライアイの処置方法についても記載する。

【背景技術】

【0003】

ドライアイ疾患は、現時点で永続的治癒が達成されていない世界で主要な眼の病気である。例えば、ドライアイ疾患の年間平均治療費は、1人当たり850米ドルであると見積もられている(Yu, J., Andre, C.V., and Fairchild, C.J. "The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis." *Cornea* 30 4 (2011) : 379 - 387)。ドライアイ疾患の疫学的推定罹患率は、観察される症状によって大幅に異なる。例えば、Friedmanは、ドライアイ疾患の罹患率が全世界的に5%~35%の範囲であると報告している(Friedman, N. "Impact of dry eye disease and impact on quality of life." *Current Opinion in Ophthalmology* 21 (2010) : 310 - 316)。
20
30

【0004】

現在の治療は、潤滑剤(例えば、一般に人工涙液として知られる、ヒドロキシメチルセルロース及びカルボキシプロピルセルロースナトリウム)、抗炎症治療(例えば、コルチコステロイド及びシクロスボリンなどの免疫調節剤)、涙保持治療(例えば、涙点プラグ)、マイボーム腺機能不全、まぶたの異常などの根本的原因の治療が挙げられる。これらの治療は、患者の生活の質に、軽度から中程度の改善をもたらしている。例えば、眼病用挿入物Lacrisert(登録商標)(Aton Pharma, Lawrenceville, NJ)は、下眼瞼の結膜囊に置かれるヒドロキシプロピルセルロース製の眼病用挿入物であり、McDonaldらによって、眼表面疾患指數スコアが21%改善することが示されている(McDonald, M.B., D'Aversa, Perry H.D., et al. "Hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts (Lacrisert) reduce the signs and symptoms of dry eye syndrome." *Trans Am Ophthalmol Soc* 107 (2009) : 214 - 222)。しかしながら、これらの治療は、多くの場合、1日に複数回の投与を必要とし、通常、投与される化学物質によって引き起こされることが多い眼表面への長期的損傷を防ぐものではない。例えば、防腐剤(例えば、塩化ベンザルコニウム)によって眼表面に損傷が生じ、炎症が引き起こされることがある。
40
50

【0005】

したがって、ドライアイ症候群のための代替治療の開発が有用であると言える。特に、長期的な薬物投与治療を伴わない治療が有益であろう。簡易化された投与レジメンでの治療が更に望ましいと思われる。

【発明の概要】**【0006】**

鼻組織または副鼻腔組織の電気刺激を促進するためのポリマー配合物が本明細書にて記載される。このポリマー配合物は、紫外線または可視光を用いる架橋プロセスによって調製されるヒドロゲルを形成し得る。いくつかの用途において、ヒドロゲルは、ドライアイに罹患している患者の鼻腔または副鼻腔の求心性神経を介して涙腺を電気的に刺激し、涙の産生を改善するデバイス（本明細書にて及び本明細書全体を通して鼻刺激デバイスまたは鼻腔刺激デバイスという）の構成要素として含めることができる。鼻刺激装置は、様々な病因のドライアイを処置するために使用することができる。例えば、年齢、ホルモン失調、投薬の副作用、及びシェーグレン症候群、狼瘡、強皮症、甲状腺疾患などの病状に起因するドライアイを処置するために使用することができる。10

【0007】

概して、このポリマー配合物は、各種モノマーからなる導電性ヒドロゲルを形成することができる。モノマーは、同一であっても異なっていてもよい。導電性ヒドロゲル配合物は、第1のモノマーと、第2のモノマーと、光開始剤とを含み得る。配合物の第1のモノマーまたは単一のモノマーの構成成分として、アクリレートモノマー、シランモノマー、アクリル末端シランモノマー及び／またはアクリル末端シロキサンモノマーを用いることが有益であり得る。導電性ヒドロゲルは、通常、鼻刺激デバイスでの使用に適合する1つまたは複数の特徴を有する。いくつかの場合において、導電性ヒドロゲルは、以下に更に記載するように、含水率の高いヒドロゲルである。本明細書にて及び本明細書全体を通して使用するとき、「配合物」、「ポリマー配合物」、「ヒドロゲル配合物」、「導電性ヒドロゲル配合物」、「ヒドロゲル」及び「導電性ヒドロゲル」という用語は、当該用語が文脈でどのように用いられるかによって、架橋前または架橋後のモノマー及びモノマー混合物を含む配合物を指し得る。未硬化の配合物または硬化済み配合物のいずれも、モノマーまたはモノマー混合物を含むことが理解される。20

【0008】

また、導電性ヒドロゲルを作製するためのプロセスも本明細書にて記載される。プロセスは、概して、第1のモノマー、第2のモノマー及び光開始剤を混合して配合物を調製するステップと、配合物を架橋するために配合物に紫外線を照射するステップを含み、第1のモノマーは、アクリレートモノマーである。配合物は、共有結合またはイオン結合によって架橋され、ヒドロゲルが生じ得る。30

【0009】

また、鼻刺激デバイスを製造するための方法も本明細書にて記載され、この方法は、伝導性ヒドロゲルを、例えば、ヒドロゲルの鼻粘膜への接触を高め得る膨らみを形成するよう成形することと、成形したヒドロゲルを含むまたは含まない先端組立体を、鼻刺激デバイスのベースユニットに取り付けることとを含む。ヒドロゲルを成形するための方法については、以下に更に記載するが、先端組立体をヒドロゲルに浸漬すること、先端組立体を用いてヒドロゲルをすくってその内部に入れること、ヒドロゲルをモールド成形若しくは注入成形すること、または先端組立体を通して配置されたウインドウを介してヒドロゲルを先端組立体に分配することを含み得る。成形したヒドロゲルを含む先端組立体は、以下に更に記載するように、後に鼻刺激デバイスのベースユニットに取り付けるために、分配カセットに保管することができる。40

【0010】

加えて、鼻腔または涙腺を刺激するための方法が本明細書にて記載され、この方法は、鼻刺激デバイスのアームを鼻組織または副鼻腔組織に付けることと、鼻刺激デバイスを作動させて、鼻組織または副鼻腔組織に電気刺激をもたらすこととを含み、このアームは、50

遠位端と、この遠位端に配置された導電性ヒドロゲルとを有する。導電性ヒドロゲルは、通常、鼻刺激デバイスと鼻組織または副鼻腔組織との間の電気的接続を促進するために用いられる。これらの方法は、ドライアイを処置するために使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】調整可能な一対の刺激電極を有する、例示的な鼻刺激デバイスを示す。

【図2】不透明なスリーブによって実質的に囲まれた一対のバネ様電極を含む、別の例示的な鼻刺激デバイスの使い捨て構成要素の平面図を示す。

【図3A】鼻刺激デバイスの使い捨て構成要素に提供される導電性ポリマーの例示的な構造を示す。特に不透明ポリマースリーブに囲まれた刺激電極の斜視図を示す。
10

【図3B】鼻刺激デバイスの使い捨て構成要素に提供される導電性ポリマーの例示的な構造を示す。先端部分内に配置された導電性ポリマーを示す図3Aの刺激電極の断面図である。

【図3C】鼻刺激デバイスの使い捨て構成要素に提供される導電性ポリマーの例示的な構造を示す。特に、導電性ポリマーがポリマースリーブの遠位端を囲んでシェルを形成する、図3Aの刺激電極の様式化図を示す。

【図4】鼻刺激デバイスのヒドロゲル構成要素を形成する際に用いる例示的な使い捨て金型を示す。

【図5】使い捨て構成要素の例示的な組立ステップを示す。

【図6】例示的なアクリル末端シラン及びアクリル末端シロキサンモノマーの化学構造を示す。
20

【図7】鼻刺激デバイスの先端で電気的接触を形成するために硬化されたS B 5ヒドロゲル配合物の提示形態を示す。

【図8A】鼻刺激デバイス先端に含まれるヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。図8Aは、ヒドロゲル成形のための浸漬法を示す。

【図8B】鼻刺激デバイス先端に含まれるヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。ヒドロゲル成形のためのスクーピング法を示す。

【図8C】鼻刺激デバイス先端に含まれるヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。絶縁物を吹き付ける際に、導電性部分がもたらされるように先端の一部がマスクされたヒドロゲル先端を示す。
30

【図9A】モールド成形した後に切断することによって、ヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。

【図9B】モールド成形した後に切断することによって、ヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。

【図9C】モールド成形した後に切断することによって、ヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。

【図9D】モールド成形した後に切断することによって、ヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。

【図9E】モールド成形した後に切断することによって、ヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。
40

【図9F】モールド成形した後に切断することによって、ヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。

【図9G】モールド成形した後に切断することによって、ヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。

【図9H】モールド成形した後に切断することによって、ヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。

【図9I】モールド成形した後に切断することによって、ヒドロゲルを成形するための例示的方法を示す。

【図10A】ヒドロゲルを成形するための例示的な分配法及び分配デバイスを示す。

【図10B】ヒドロゲルを成形するための例示的な分配法及び分配デバイスを示す。
50

【図10C】ヒドロゲルを成形するための例示的な分配法及び分配デバイスを示す。
 【図11A】ヒドロゲルの分配の制御に役立てるために用いることができる例示的な構造及び方法を示す。

【図11B】ヒドロゲルの分配の制御に役立てるために用いることができる例示的な構造及び方法を示す。

【図11C】ヒドロゲルの分配の制御に役立てるために用いることができる例示的な構造及び方法を示す。

【図12A】ヒドロゲルを成形するための例示的なモールド及び注入成形法を示す。

【図12B】ヒドロゲルを成形するための例示的なモールド及び注入成形法を示す。

【図12C】ヒドロゲルを成形するための例示的なモールド及び注入成形法を示す。

10

【図12D】ヒドロゲルを成形するための例示的なモールド及び注入成形法を示す。

【図13】より体積の大きいヒドロゲルを保持することができる、例示的な薄肉先端部を示す。

【図14A】例示的な先端組立体構造、及びこの構造を鼻刺激デバイスのプロングに取り付けるための方法を示す。

【図14B】例示的な先端組立体構造、及びこの構造を鼻刺激デバイスのプロングに取り付けるための方法を示す。

【図14C】例示的な先端組立体構造、及びこの構造を鼻刺激デバイスのプロングに取り付けるための方法を示す。

20

【図14D】例示的な先端組立体構造、及びこの構造を鼻刺激デバイスのプロングに取り付けるための方法を示す。

【図15A】ヒドロゲル予備成形物が先端組立体内に収容され、次いで水和される、例示的な方法を示す。

【図15B】ヒドロゲル予備成形物が先端組立体内に収容され、次いで水和される、例示的な方法を示す。

【図15C】ヒドロゲル予備成形物が先端組立体内に収容され、次いで水和される、例示的な方法を示す。

【図16A】ヒンジを含む、例示的な先端組立体構造及び使用方法を示す。

【図16B】ヒンジを含む、例示的な先端組立体構造及び使用方法を示す。

【図16C】ヒンジを含む、例示的な先端組立体構造及び使用方法を示す。

30

【図16D】ヒンジを含む、例示的な先端組立体構造及び使用方法を示す。

【図17A】例示的な分配力セット及び先端組立体の製造方法を示す。

【図17B】例示的な分配力セット及び先端組立体の製造方法を示す。

【図17C】例示的な分配力セット及び先端組立体の製造方法を示す。

【図17D】例示的な分配力セット及び先端組立体の製造方法を示す。

【図17E】例示的な分配力セット及び先端組立体の製造方法を示す。

【図18A】図17A～17Eの分配力セットを用いて、先端組立体をベースユニットに取り付けるための例示的方法を示す。

【図18B】図17A～17Eの分配力セットを用いて、先端組立体をベースユニットに取り付けるための例示的方法を示す。

40

【図18C】図17A～17Eの分配力セットを用いて、先端組立体をベースユニットに取り付けるための例示的方法を示す。

【図18D】図17A～17Eの分配力セットを用いて、先端組立体をベースユニットに取り付けるための例示的方法を示す。

【図19A】先端組立体をベースユニットから取り出すための例示的なツール及び方法を示す。

【図19B】先端組立体をベースユニットから取り出すための例示的なツール及び方法を示す。

【図19C】先端組立体をベースユニットから取り出すための例示的なツール及び方法を示す。

50

- 【図20A】更なる例示的な先端組立体構造及びその組立方法を示す。
- 【図20B】更なる例示的な先端組立体構造及びその組立方法を示す。
- 【図21A】S B 1 ヒドロゲルの DMA 及び NVP モノマー抽出速度を示す。
- 【図21B】S B 1 ヒドロゲルの DMA 及び NVP モノマー抽出速度を示す。
- 【図22A】S B 2 ヒドロゲルの NVP モノマー及びメタノール抽出速度を示す。
- 【図22B】S B 2 ヒドロゲルの NVP モノマー及びメタノール抽出速度を示す。
- 【図23A】S B 1 及び S B 2 ヒドロゲルの水和に関するデータを電気抵抗との相関として提示する。
- 【図23B】S B 1 及び S B 2 ヒドロゲルの水和に関するデータを電気抵抗との相関として提示する。 10
- 【図24A】S B 2 及び S B 3 ヒドロゲルの水和に関するデータを電気抵抗との相関として提示する。
- 【図24B】S B 2 及び S B 3 ヒドロゲルの水和に関するデータを電気抵抗との相関として提示する。
- 【図25】S B 4 A 及び S B 4 B ヒドロゲルの水和に関するデータを電気抵抗との相関として提示する。
- 【図26A】水和に起因する S B 2 及び S B 3 ヒドロゲルの膨張に関するデータを提示する。
- 【図26B】水和に起因する S B 2 及び S B 3 ヒドロゲルの膨張に関するデータを提示する。 20
- 【図27A】水和に起因する S B 4 A 及び S B 4 B ヒドロゲルの膨張に関するデータを提示する。
- 【図27B】水和に起因する S B 4 A 及び S B 4 B ヒドロゲルの膨張に関するデータを提示する。
- 【図28A】S B 5 ヒドロゲルの DMA 及び NVP モノマー並びにメタノール抽出速度を示す。
- 【図28B】S B 5 ヒドロゲルの DMA 及び NVP モノマー並びにメタノール抽出速度を示す。
- 【図28C】S B 5 ヒドロゲルの DMA 及び NVP モノマー並びにメタノール抽出速度を示す。 30
- 【図29】S B 5 ヒドロゲルの水和に関するデータを電気抵抗との相関として提示する。
- 【図30A】水和に起因する S B 5 ヒドロゲルの膨張に関するデータを提示する。
- 【図30B】水和に起因する S B 5 ヒドロゲルの膨張に関するデータを提示する。
- 【図30C】水和に起因する S B 5 ヒドロゲルの膨張に関するデータを提示する。

【発明を実施するための形態】**【0012】**

本明細書に記載のポリマー配合物は、概して、前述のように、鼻刺激デバイスの電極と鼻組織または副鼻腔組織との間の電気的接続を促進するために使用することができるヒドロゲルである。したがって、ヒドロゲルは、生体適合性であり、鼻組織及び副鼻腔組織に対して非刺激性かつ非擦過性となるように形成される。ヒドロゲルはまた、一般に、挿入中または使用中に破断または破損しないように形成され、接触抵抗、加熱及び接触する組織の熱損傷を最小限にするために、鼻組織または副鼻腔組織に対して穩やかな接着を有するように形成される。ヒドロゲルは、紫外線または可視光を用いて、各種モノマーを架橋することによって調製することができる。鼻刺激デバイスは、使い捨て構成要素及び再利用可能な構成要素を含み得る。使い捨て構成要素は、概して、一対の刺激電極と、導電性ヒドロゲルと、刺激電極のための電気エネルギー源である再利用可能な構成要素とを含み得る。しかしながら、鼻刺激デバイスは、場合によって、完全に使い捨てであるように製造することができる。

【0013】

導電性ヒドロゲル配合物

導電性ヒドロゲル（「伝導性ヒドロゲル」）は、鼻組織または副鼻腔組織との使用に好適であり、かつ鼻刺激デバイス（例えば、手持ち式鼻刺激デバイス）と鼻組織または副鼻腔組織との間の電気的接続を促進するのに好適である配合物を提供することができる、任意のモノマーを含み得る。配合物は、通常、以下で更に記載するように、モノマーの紫外線架橋によって調製される。いくつかの変形形態において、配合物は、導電性アクリレート／メタクリレート／ビニルヒドロゲルをもたらす。他の変形形態において、配合物は、導電性シリコーン・アクリレートヒドロゲルをもたらす。

【0014】

一変形形態において、伝導性ヒドロゲル配合物は、第1のモノマーと、第2のモノマーと、光開始剤とを含み得、第1のモノマーは、アクリレートモノマーである。ここで、アクリレートモノマーは、単官能性モノマー、二官能性モノマー、三官能性モノマーまたはこれらの前駆体若しくは誘導体であってよい。10

【0015】

配合物中に含まれ得る単官能性モノマーの例には、限定するものではないが、アクリル酸、アクリル酸ブチル、メタクリル酸ブチル、2-クロロエチルビニルエーテル、アクリル酸エチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸フルフリル、グリセロールモノメタクリレート、メタクリル酸ヒドロキシエチル、メタクリル酸、メトキシポリエチレングリコールジメタクリレート、メトキシポリエチレングリコールモノアクリレート、及びアミノエチルメタクリレートを挙げることができる。

【0016】

配合物中に使用することができる二官能性モノマーには、ジエチレングリコールジアクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、ネオペンチルグリコールジアクリレート、ポリエチレングリコールジアクリレート、ポリエチレングリコールジメタクリレート、トリエチレングリコールジアクリレート、及びN,N'ジメチレンビスアクリルアミドが挙げられるが、これらに限定されない。20

【0017】

三官能性モノマーに関して、例としては、限定するものではないが、ペンタエリスリトールトリアクリレート、プロポキシル化グリコールトリアクリレート、トリメチルプロパントリアクリレート、及びトリメチロールプロパントリメタクリレートが挙げられる。

【0018】

第1のモノマー及び第2のモノマーは、同じ種類のモノマーであってもなくてもよい。第2のモノマーの例は、ジメチルアクリルアミド、グリシジルメタクリレート、N-ビニルピロリドン、及び1,4-ブタンジオールジアクリレートが挙げられるが、これらに限定されない。30

【0019】

また、シランまたはシロキサンモノマーを用いて、導電性ヒドロゲルを形成してもよい。好適なシロキサンモノマーは、通常、



基を含む。一変形形態において、第1及び／または第2のモノマーとして、シランメタクリレートモノマーが伝導性ヒドロゲル配合物中に含まれる。例えば、メタクリルオキシプロピルトリス（トリメチルシロキシ）シラン、メタクリルオキシメチルトリス（トリメチルシロキシ）シラン、メタクリルオキシプロピルビス（トリメチルシロキシ）シラノール、3-メトキシプロピルビス（トリメチルシロキシ）メチルシラン、メタクリルオキシベンタメチルジシロキサン、メタクリルオキシプロピルトリメトキシシラン、及びメタクリルオキシプロピルトリス（メトキシエトキシ）シランモノマーを使用することができる。更なる変形形態において、例えば、図6に示すようなアクリル末端シラン及びアクリル末端シロキサンモノマーを使用してもよい。これらのアクリル末端シラン及びアクリル末端シロキサンモノマーには、トリメチルシリルメタクリレート、2-(トリメチルシリルオキシ)エチルメタクリレート、3-(トリメトキシシリル)プロピルメタクリレート、及び40

(3-メタクリロイルオキシプロピル)トリス(トリメチルシロキシ)シランが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、3-メタクリルオキシプロピルトリス(トリメチルシロキシ)シランをヒドロゲルに含めるのが有益であり得る。ビニル置換されたシランモノマーもまた、ヒドロゲル配合物に使用することができる。ここで、シランモノマーは、-SiR基(式中、Rは、水素またはメチル基、すなわちアルキル基であってよい)を含むモノマーであり得る。

【0020】

シロキサンモノマーを含むヒドロゲルは、長い空気曝露期間にわたって、吸収する水を保持することができ、これによって、その電気伝導率をより長い時間保持することができる。シリコーンヒドロゲル中のシロキサン基のモル比は、約5%～約20%の範囲であり得る。シラン基を用いる場合、ヒドロゲル中のシラン基のモル比は、約5%～約20%であり得る。

10

【0021】

伝導性ヒドロゲルは、紫外線架橋プロセスによって形成することができる。この場合、一般に、光開始剤を配合物中に含める。光開始剤は、光、例えば、約350nm～約450nmの範囲の波長を有する紫外線に曝露したときに、ラジカルに分解される任意の化学的化合物であってよい。このラジカルによって重合が開始され、架橋ヒドロゲルが形成される。一変形形態において、光開始剤は、開環重合を開始する。別の変形形態において、光開始剤は、カチオン重合を開始する。更なる変形形態において、光開始剤は、チオール-エン反応による重合を開始する。

20

【0022】

任意の好適な光開始剤を本明細書に記載の配合物に用いることができる。例えば、光開始剤は、アシルホスフィンオキシド(APO)、ビスマシルホスフィンオキシド(BAP0)、2,2-ジメトキシ-1,2-ジフェニルエタン-1-オン(Igracure(登録商標)光開始剤)、ベンゾインエーテル、ベンジルケタール、-ジアルコキシアセトフェノン、-ヒドロキシアルキルフェノン、-アミノアルキルフェノン、ベンゾフェノン、チオキサントン、並びにこれらの組み合わせ及び誘導体からなる群から選択され得る。いくつかの場合において、配合物中にアシルホスフィンオキシドまたはビスマシルホスフィンオキシドの光開始剤を含めるのが有用であり得る。

30

【0023】

使用することができるアシルホスフィンオキシド光開始剤には、限定するものではないが、2,4,6-トリメチルベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシド(TMDO)、ベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシド(BDPO)、2,4,6-トリメチルベンゾイル-メトキシ-フェニルホスフィンオキシド(TMMPO)、フタロイル-ビス(ジフェニルホスフィンオキシド(PBDPO))、テトラフルオロテレフタノイル-ビス(ジフェニルホスフィンオキシド)(TFBDPO)、2,6-ジフルオロベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシド(DFDPO)、(1-ナフトイル)ジフェニルホスフィンオキシド(NDPO)及びこれらの組み合わせが挙げられる。一変形形態において、2,4,6-トリメチルベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシド(TMDO)が有用な光開始剤である。

40

【0024】

使用することができるビスマシルホスフィンオキシド光開始剤には、限定するものではないが、ビス(2,4,6-トリメチルベンゾイル)-フェニルホスフィンオキシド(BTMPO)、ビス(2,6-ジメトキシベンゾイル)-2,4,4-トリメチル-ペンチルホスフィンオキシド、1-ヒドロキシ-シクロヘキシル-フェニル-ケトン及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0025】

本明細書に記載の伝導性ヒドロゲルは、好適な希釈剤を更に含んでよい。好適な希釈剤は、グリセリン、イソプロパノール、ポリエチレングリコール、水、メタノール及びこれらの組み合わせであってよい。表1は、伝導性ヒドロゲルを製造するために使用すること

50

ができるモノマー、光開始剤（例えば、UV反応開始剤）及び希釈剤の例示的一覧を示している。

表1：配合物のモノマー、希釈剤及びUV反応開始剤の例示的一覧

单官能性モノマー	二官能性モノマー	三官能性モノマー	シラン及びシリカサンモノマー	UV反応開始剤	希釈剤
アクリル酸	エチレンジメタクリレート	ペントエリスリトールトリアクリレート	トリメチルシリルメタクリレート	Irgacure 189 (Ciba/BASF)	水
メタクリル酸	ポリエチレンジメタクリレート(200~1500)	トリメチルプロパントリアクリレート	2(トリメチルシリルオキシ)メタクリル酸エチル	Irgacure 819 (Ciba/BASF)	イソブロパノール
メトキシポリエチレングリコールモノアクリレート(300~550)	ネオペンチルグリコールジアクリレート	プロポキシル化グリコールトリアクリレート	3(トリメトキシリル)プロピルメタクリレート	Irgacure 1173 (Ciba/BASF)	ポリエチレングリコール
メトキシポリエチレングリコールジメタクリレート	ジエチレングリコールジアクリレート	トリメチロールプロパントリメタクリレート	3(メタクリロイルオキシプロピル)トリス(トリメチルシリキシラン)	Lucirin TPO (BASF)	グリセリン
ヒドロキシエチルメタクリレート	トリエチレンジメタクリレート				メタノール
アクリル酸フルフリル	N, N'ジメチレンビスマクリルアミド				
グリセリルモノメタクリレート	ポリエチレンジメタクリレート				

【0026】

いくつかの変形形態において、单官能性モノマーは、表1から選択され、希釈剤の添加前の配合物1モル当たり80モル%を上回らずかつ30モル%を下回らない量で含まれる。他の変形形態において、二官能性モノマーは、表1から選択され、希釈剤の添加前の配合物1モル当たり25モル%を上回らずかつ5モル%を下回らない量で含まれる。更なる変形形態において、三官能性モノマーは、表1から選択され、希釈剤の添加前の配合物1

10

20

30

40

50

0.0モル当たり約0.0～約5.0モル含まれる。

【0027】

伝導性ヒドロゲルは、通常、鼻刺激デバイスでの使用に適合する1つまたは複数の特性を有するように形成される。例えば、電気抵抗率、最大水和度、引張り強度（破断点伸び）、ヤング弾性率、ガラス転移温度及び架橋密度などの特性を調整して、伝導性ヒドロゲルが鼻刺激デバイスでの使用に適合するようにすることができる。

【0028】

伝導性ヒドロゲルの電気抵抗率は、約50～約2,000・cmまたは約150～約800・cmの範囲であり得る。一変形形態において、電気抵抗率は、約400～約800・cmの範囲である。別の変形形態において、電気抵抗率は、約200～約600・cmの範囲である。更なる変形形態において、電気抵抗率は、約150～約500・cmの範囲である。あるいは、電気抵抗率は、約550～約600・cmの範囲であり得る。

【0029】

伝導性ヒドロゲルの他の特性に関して、最大水和度は、約35重量%～約80重量%の範囲であり得、引張り強度（破断点伸び）は、30%相対湿度で、約35%～150%または約35%～約100%の範囲であり得る。ここで、水和度は、 $(W_{\text{水和されたポリマー}} - W_{\text{乾燥ポリマー}}) / W_{\text{水和されたポリマー}}$ と定義する。伝導性ヒドロゲルのヤング弾性率範囲は、約0.1～約1.5MPaまたは約0.1～約1.0MPaの範囲であり得る。伝導性ヒドロゲルのガラス転移温度は、乾燥状態で、摂氏約5～約65度の範囲であり得る。更に、架橋密度は、約0.01～約0.10モル/モルの範囲であり得る。

【0030】

伝導性ヒドロゲル配合物は、機械的特性、美的外観、電気的特性及びコストのうちの1つまたは複数を改善するために充填剤を含有してよい。好適な充填剤には、限定するものではないが、シリカ、アルミナ、二酸化チタン、ポリエチレン微粒子、カーボンブラック、ナノ纖維、ナノ粒子及びこれらの組み合わせを挙げることができる。

【0031】

伝導性ヒドロゲル配合物は、均質な材料であってもよいし、多相ブレンドまたはミクロ相分離を経た比較的疎水性のドメイン及び比較的親水性のドメインを有するブロックコポリマーを含んでもよい。

【0032】

更に、伝導性ヒドロゲル配合物は、可溶性であるか、またはポリマー材料中に分散した形態で存在する添加物を含んでよい。これらの添加物には、親水性分子、カゴ型分子構造、表面改質剤または両親媒性分子を挙げることができる。例示的な両親媒性分子には、限定するものではないが、セルロース、デキストラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、キチン、キトサン、クラウンエーテル誘導体及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0033】

以下の特性を有する伝導性ヒドロゲル配合物が、鼻刺激デバイスと鼻組織または副鼻腔組織との間の電気伝達を促進するのに有用であり得る。

・200～800・cmの範囲の電気抵抗率、引張りモードで50%を超える破断点伸び、及び25～80%の範囲内である水和度（水和度は、平衡膨潤率である $W_h / W_G \times 100$ で表され、式中、 W_h は、特定温度における平衡での水の質量であり、 W_G は、同一条件下で測定した水和ゲルの重量である）

- ・完全に水和した状態にて300～500・cmの範囲の電気抵抗率
- ・35～65%の範囲の平衡膨潤率

・摂氏25度、相対湿度30%以上で、室内空気に15時間連続して曝露して、およそ10%（または水和前と水和後のヒドロゲル重量を比較した場合5.0～30g）を超えて変化しない水和度

- ・完全に水和した状態にて0.10～1.0MPaの範囲のヤング弾性率、及び摂氏5度

10

20

30

40

50

~ 65 度の範囲の乾燥ゲルのガラス転移温度
・ 0.01 ~ 0.10 モル / モルの範囲の架橋密度

【0034】

伝導性材料のいくつかの変形形態は、カーボンブラックまたは金属粒子を充填したポリエチレンまたはポリプロピレンポリマーを含み得る。他の変形形態には、ポリフェニレンスルフィド、ポリアニリンまたはポリピロールなどの伝導性ポリマーを挙げることができる。親水性架橋ポリマー網目構造などのイオン伝導性の変形形態もまた企図される。しかしながら、場合によって、伝導性ヒドロゲルは、中性であってよく、親水性網目構造中に疎水性セグメントまたはドメインを含んでよい。また更なる変形形態において、伝導性ヒドロゲルは、イオン性ペンドント基を含み得、その一部がイオン性架橋または静電的架橋をもたらす。生体適合性であり、疎水性セグメントを含む親水性架橋網目構造であり、かつ摂氏 5 度 ~ 65 度の範囲であるガラス転移温度及び 50 % ~ 150 % の範囲の破断点伸びを有する伝導性ヒドロゲルが有用であり得る。

【0035】

また更なる変形形態において、次式：水百分率 = $(W_{\text{水和されたゲル}} - W_{\text{乾燥ゲル}}) / (W_{\text{水和されたゲル}}) \times 100$ (式中、W は重量である) によって算出した場合、伝導性ヒドロゲルが高含水率、例えば、60 % 以上の含水率を有することが有益であり得る。いくつかの変形形態において、含水率は、約 60 % ~ 約 99 %、約 60 % ~ 約 95 %、約 60 % ~ 約 90 %、約 60 % ~ 約 85 %、約 60 % ~ 約 80 %、約 60 % ~ 約 75 %、約 60 % ~ 約 70 % または約 60 % ~ 約 70 % の範囲であり得る。一般に、下限値は、ヒドロゲルが室温かつ中程度の相対湿度で空気に数時間曝された後、高含水率を維持するために必要とされる吸水量である。含水率の上限値は、約 0.1 MPa よりも大きい引張り弾性率及び 50 % を超える破断点伸びといった、機械的堅牢性を有する必要性に影響され得る。

【0036】

例示的な高含水率の伝導性ヒドロゲルは、アクリルアミド、メタクリルアミド、ジメチルアクリルアミドまたはこれらの組み合わせなどのモノマーを含む架橋網目構造を含み得る。一変形形態において、高含水率ヒドロゲルには、過硫酸カリウムによって架橋されたポリジメチルアクリルアミドが挙げられる。

【0037】

別の変形形態において、高含水率ヒドロゲルは、イオン性コモノマーを含んでもよく、それにはアクリル酸ナトリウム、アクリル酸亜鉛、アクリル酸カルシウムまたはこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。イオン性コモノマーは、0 ~ 約 20 モル % の範囲の濃度で使用することができる。イオン性コモノマーを用いるヒドロゲルは、99 % 以上の含水率パーセントを有し得る。

【0038】

含水率の高いヒドロゲルは、一般に、約 0.001 ~ 0.01 MPa の範囲の弾性率を有する。本明細書にて言及する鼻刺激デバイスに用いる場合、ヒドロゲルは、最小弾性率が約 0.1 MPa となるように、高度な架橋を要することがある。N, N' ジエチルビス - アクリルアミドコモノマーをヒドロゲル配合物に添加することによって、更なる架橋をもたらすことができる。N, N' ジエチルビス - アクリルアミドコモノマーは、配合物の重量に対して、約 0.5 % ~ 約 2.0 % または約 0.5 % ~ 約 1.0 % の範囲の量で添加することができる。例示的な高含水率の伝導性ヒドロゲル配合物について、以下の表 2 に記載する。

表 2 : 例示的な高含水率の導電性ヒドロゲル配合物

モノマー	濃度	機能
N, N'ジメチルアクリルアミド	50-90%	モノマー及び架橋剤
N, N'ジメチルビスアクリルアミド	0.5-2.0%	架橋剤
アクリル酸ナトリウム	0-10%	モノマー
アクリル酸亜鉛	0-10%	モノマー
ポリエチレングリコールジアクリレート	0-10%	架橋剤
クミルヒドロペルオキシド	0-1%	反応開始剤
過硫酸カリウム	0-1%	反応開始剤

10

【0039】

いくつかの変形形態において、親水性基を伝導性ヒドロゲルに含めることができると、これにより、ヒドロゲルが水分子と比較的強い複合体を形成することから、ヒドロゲル網目構造の分子構造における脱水プロセスの活性化エネルギーが増大し、ヒドロゲルの乾燥（またはドライアウト）速度が減少する。例えば、多糖は、生体適合性であり、水と強く結合し、ヒドロゲル網目構造上で化学的に固定化され得るので、親水性添加物としてヒドロゲルに含めることができる。使用することができる多糖には、硫酸デキストラン、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシメチルセルロース、キトサン、アルギン酸ナトリウム及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。多糖添加物を用いる場合、配合物の重量に対して、約0.5%～約20%、約0.5%～約15%、約0.5%～約10%または約0.5%～約5%の範囲の量でヒドロゲルに含めることができる。多糖添加物は、モノマー配合物に添加してもよいし、水和中に網目構造に組み込まれるようにしてよい。

20

【0040】

ヒドロゲルの乾燥速度はまた、水和剤または水和媒体をヒドロゲル配合物に含めることによっても、大幅に下げることができる。例えば、プロピレングリコール及びそのポリマーを水和剤として含めることができる。更に、プロピレングリコールと水の混合物を水和媒体として用いることができる。プロピレングリコールと水の混合物をヒドロゲル配合物に含めると、ヒドロゲル表面上に存在する水が少なくなることから、ヒドロゲル表面から蒸発する水が少なくなる。

30

【0041】

プロピレングリコール及び水は、種々の量または比率で水和媒体に混合することができる。いくつかの変形形態において、水和混合物は、プロピレングリコールを、約5～約85体積%、約5～約80体積%、約5～約75体積%、約5～約70体積%、約5～約65体積%、約5～約60体積%、約5～約55体積%、約5～約50体積%、約5～約45体積%、約5～約40体積%、約5～約35体積%、約5～約30体積%、約5～約25体積%、約5～約20体積%、約5～約15体積%または約5～約10体積%の量で含み得る。他の変形形態において、水和混合物は、プロピレングリコールを、約20～約50体積%または約20～約35体積%の量で含み得る。更なる変形形態において、水和混合物は、プロピレングリコールを、約5体積%、約10体積%、約15体積%、約20体積%、約25体積%、約30体積%、約35体積%、約40体積%、約45体積%、約50体積%、約55体積%、約60体積%、約65体積%、約70体積%、約75体積%、約80体積%または約85体積%の量で含み得る。

40

【0042】

水和混合物の残りは水が占めてよいが、場合によって、他の構成成分を含めてもよい。水和混合物は、水を約15～約95体積%の量で含み得る。例えば、水和混合物は、水を

50

、約15体積%、約20体積%、約25体積%、約30体積%、約35体積%、約40体積%、約45体積%、約50体積%、約55体積%、約60体積%、約65体積%、約70体積%、約75体積%、約80体積%、約85体積%、約90体積%または約95体積%の量で含み得る。水に代えて、生理食塩水を用いることもでき、水に関して記載した量と同じ量で含めることができる。

【0043】

例示的な水和混合物は、プロピレングリコール及び水（または生理食塩水）を、次の量：約5体積%のプロピレングリコール及び約95体積%の水、約10体積%のプロピレングリコール及び約90体積%の水、約15体積%のプロピレングリコール及び約85体積%の水、約20体積%のプロピレングリコール及び約80体積%の水、約25体積%のプロピレングリコール及び約75体積%の水、約30体積%のプロピレングリコール及び約70体積%の水、約35体積%のプロピレングリコール及び約65体積%の水、約40体積%のプロピレングリコール及び約55体積%の水、約50体積%のプロピレングリコール及び約50体積%の水、約55体積%のプロピレングリコール及び約45体積%の水、約60体積%のプロピレングリコール及び約40体積%の水、約65体積%のプロピレングリコール及び約35体積%の水、約70体積%のプロピレングリコール及び約30体積%の水、約75体積%のプロピレングリコール及び約25体積%の水、約80体積%のプロピレングリコール及び約20体積%の水、または約85体積%のプロピレングリコール及び約15体積%の水で含み得る。以下の表3に記載する例示的な水和媒体が、鼻刺激デバイスの電気的接触として用いるヒドロゲルに有用であり得る。

表3：例示的な水和媒体

構成成分／量	水和媒体1	水和媒体2	水和媒体3	水和媒体4
プロピレングリコール（v o 1 %）	3 5	4 0	4 5	5 0
水（v o 1 %）	6 5	6 0	5 5	5 0

【0044】

本明細書に記載するヒドロゲルは、一般に、機能時間及びドライアウト時間有する。機能時間は、通常、機能の実質的損失なくヒドロゲルを使用することができる期間である（例えば、ヒドロゲルのインピーダンスが約2500を超えて上昇しない）。ドライアウト時間は、通常、ヒドロゲルの最大使用期間であり、この期間の終了時にはヒドロゲルの機能（例えば、刺激機能）が大幅に減少している。本明細書に記載する鼻刺激デバイスのヒドロゲル先端部の機能時間とドライアウト時間の両方を、例えば、保管寿命を延長するために、最大化するのが有益であり得る。表4は、4つの例示的なヒドロゲル先端部に関する機能時間、ドライアウト時間及びインピーダンスを示している。4つのヒドロゲルは全て実施例15に記載のSB5配合物を含むが、更にプロピレングリコール量を約35体積%～約50体積%に変化させたプロピレングリコール水和媒体を含めた。

表4：例示的な機能時間、ドライアウト時間及びインピーダンス

10

20

30

40

	プロピレングリコール (PG) 水和媒体を含むヒドロゲル			
	35 vol% PG	40 vol% PG	45 vol% PG	50 vol% PG
機能時間 (時間)	14	17.1	22	24.4
ドライアウト時間 (時間)	17.8	22.1	27.1	31.0
インピーダンス (オーム)	1150	1300	1670	1600

10

【0045】

表4は、水和媒体中のプロピレングリコールの量または比率を変えることで、ヒドロゲル先端部の寿命を所望の指示に合わせて調節できることを示している。例えば、1日使用の鼻刺激デバイスを企図する場合、35体積% (vol%) プロピレングリコールの水和媒体を含めて、ヒドロゲル先端部を形成するのが有用であり得る。ヒドロゲルは、水和剤または水和媒体を含むか含まないかにかかわらず、好適に寸法調整、成形、モールド成形などを行って、鼻刺激デバイスの電気的接触をもたらすことができる。例えば、鼻刺激デバイスのプロング、通常はプロングの先端部の一部としてヒドロゲルを含めることができる。鼻腔または副鼻腔刺激のためのヒドロゲル先端部における水和媒体の使用について記載したが、他の用途のヒドロゲルにも使用できることを理解されたい。

20

【0046】

上述のように、伝導性ヒドロゲルは、鼻刺激デバイスのプロングまたは先端部に含めることができ、鼻刺激デバイスと鼻組織または副鼻腔組織との間の電気的接続を促進するために使用することができる。このような鼻刺激デバイスのプロングまたは先端部のいくつかの例は、2014年4月18日出願の「NASAL STIMULATION DEVICE AND METHODS」と題する米国特許出願第14/256,915号(米国特許出願公開第2014/0316485号)に記載されており、その内容の全体を参照により本明細書に援用する(米国特許出願第14/256,915号の伝導性ヒドロゲルをヒドロゲル電極という)。鼻刺激デバイスは、再利用可能な構成要素またはハウジングに着脱可能に取り付けられる使い捨て構成要素を含むように構成され得る。例示的な使い捨て構成要素を図1に示す。この図において、使い捨てユニット(100)は、電極(図示せず)を収容する一对のアームまたはプロング(102、106)から構成され、これらは側面方向に調整可能であり、かつアームまたはプロング間の角度が変えられるよう回動または搖動することができる。各電極は、ポリマースリーブ(104)の中に入れられた金属ロッドの形態で備えられる。各スリーブ(104)は、電極と鼻組織または副鼻腔組織との間の電気的接触をもたらす導電性ポリマー(例えば、ヒドロゲル)が充填される、溝部(108、110)で終わる。

30

【0047】

あるいは、図2に示すように、使い捨てユニット(200)は、電極(図示せず)が中に入っている不透明ポリマースリーブ(206)を含む、一对のアームまたはプロング(202、204)を有する。不透明ポリマースリーブは、電極を完全に覆うようにまたは電極を部分的に覆うように構成され得る。この変形形態において、スリーブ(206)及び電極は、可撓性かつバネ様に作られる。この可撓性は、鼻の幅及び個々の使用者が好む角度方向における差異に適応するように設計される。図1と同様に、導電性ヒドロゲルは、電極と鼻組織または副鼻腔組織との間の電気的接触として機能するように、プロング(202、204)の先端に配置することができる。

40

【0048】

図3A～3Cは、鼻刺激デバイスに用いた場合の伝導性ヒドロゲルの例示的な構造を示す。図3は、ポリマースリーブ(300)を、内部の補助電極を取り囲む不透明なチュー

50

ブとして示している。この変形形態において、スリーブ(300)は、電極と鼻組織または副鼻腔組織との間に電気的接続をもたらす導電性ポリマーが充填される、溝部で終わる。図3Bの断面図に示すように、ポリマー(302)を溝部(304)に充填し、鼻組織との最適な接触のために、わずかに突出した円筒形表面を形成する。このポリマーは、扁平上皮の粘膜で覆われ、その組織が次いで呼吸円柱上皮に移り変わる、鼻腔の輪郭に合致することができるよう、圧縮可能であることが有益であり得る。鼻腔は、副鼻腔及び鼻涙管のための排出を提供することから、極めて湿気のある水分の多い環境を呈する(ヒトの鼻に関する解剖学、Wikipe dia)。図3Bに示す変形形態において、伝導性ポリマーは、スリーブ(300)の末端部を囲むシェル(306)を形成し、このシェルは、溝部を満たし、スリーブの下方に延在して、電極に接触する。

10

【0049】

導電性ヒドロゲルの製造プロセス

本明細書に記載の導電性ヒドロゲルの作製プロセスは、概して、第1のモノマー、第2のモノマー及び光開始剤を混合して配合物を調製するステップと、配合物を架橋するために配合物に紫外線を照射するステップを含み、第1のモノマーは、アクリレートモノマーである。モノマーは、上記のもの、例えば表1に列挙するものであってよい。いくつかの変形形態において、伝導性ヒドロゲルは、共有結合によって架橋される。他の変形形態において、ヒドロゲルは、イオン結合によって架橋される。親水性及び疎水性ドメインを有するヒドロゲルにおいて、疎水性ドメインは、親水性コアの周りにシェルを形成し、コアシェル構造を形成することができる。疎水性シェルを含有する高含水率(例えば、50~70%)のヒドロゲルは、疎水性シェルを含有しないヒドロゲルよりもゆっくりと乾燥し得るので、使用していないときに空気に曝された場合でも、より長い期間その電気伝導率を保持することができる。

20

【0050】

いくつかの変形形態において、ヒドロゲルは、鼻組織と接触する際の皮膚抵抗を更に低減するために、相対的に親水性である表面を持つように表面改質することができる。表面改質は、疎水性シェルを持たせて、その表面を疎水性にしたヒドロゲルに望ましい場合がある。この適用において、表面は、その水の接触角(液滴)が80度を超える場合に一般に疎水性とみなされ、接触角が30度未満である場合に一般に親水性とみなされる。表面改質は、いくつかの方法で行うことができる。1つの方法は、RF放電またはマイクロ波放電によって発生させた低圧のプラズマで、形成したヒドロゲルを処理することである。好適なプラズマ材料には、空気、酸素及び水蒸気が挙げられる。この方法により、表面上の分子が化学修飾され、その表面に疎水性をもたらすヒドロキシル基が形成されると考えられる。別の方法は、プラズマ支援化学気相成長(PACVD)、またはプラズマ開始化学気相成長(PICVD)を含むプラズマ重合を介して、親水性ポリマーを蒸着させることである。プラズマ重合法を用いて蒸着させるのに適した材料には、HEMAまたはGMAが挙げられる。表面上にシロキサン基を有するヒドロゲル(例えば、以下の実施例15~19に記載されるヒドロゲルSB5)に適用することができる、更に別の表面改質法には、例えば、表面を水酸化ナトリウム水溶液(1~10%w/w)で処理し、洗浄して未反応のアルカリを除去し、次いでポリエチレングリコールなどのヒドロキシル末端またはアミノ末端分子と反応させることによる、表面の化学的活性化が挙げられる。更に別の方法において、表面改質は、重合時に表面に移動する界面活性剤をヒドロゲル配合物中に添加することからなってもよい。界面活性剤は、ヒドロゲルの表面で親水性末端を露出する両親媒性分子である。例示的な界面活性剤には、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリウロニ酸塩、Triton X-80などが挙げられる。あるいは、例えば、水和媒体を配合物中に含めることによって、より親水性になるように、ヒドロゲル表面を改質してもよい。例示的な水和媒体は、上述の通りである。

30

【0051】

伝導性ヒドロゲル配合物は、完全に硬化したとき、ヒドロゲルの平衡膨潤率と同じ重量分率で希釈剤が配合される、ゼロまたは低膨張率の固体に硬化するように調製することが

40

50

できる。モノマーと光開始剤の混合物に対する希釈剤の重量比は、約35%～約70%であり得る。用いることができる例示的な希釈剤を表1に列挙する。これらの希釈剤は、水溶性で生体適合性であり、摂氏25度で100CST未満の粘性を有する。

【0052】

硬化プロセスは、任意の好適な光波長によって行うことができる。いくつかの変形形態において、硬化プロセスは、約350nm～約450nmの波長範囲の紫外線を照射することによって生じ、表1から選択される1つまたは複数の光開始剤によって触媒される。他の光開始剤もまた上述のように使用することができる。例えば、生体適合性であり、長波長の紫外線を吸収する、アシルホスフィンオキシド及びビスマルホスフィンオキシドを使用することができる。

10

【0053】

表5は、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシド(TMDPO)を光開始剤として用いて、300nm～480nm、例えば、350nm～450nmの波長範囲の紫外線照射によって、摂氏10度～65度、好ましくは摂氏25度～45度の温度範囲で、10秒～30分、例えば、1分～15分の時間にわたって硬化させた、伝導性ヒドロゲル配合物の例示的な一覧を示す。

20

表5：例示的な伝導性ヒドロゲル配合物

配合物*	含水率(%) **
1 HEMA/DMA 700CL	34
2 GMA/DMA 700CL	NM
3 100% MAA/DMA 700CL	44
4 HEMA/GMA/DMA 700 CL	42
5 HEMA/ HEMA 10/DMA 700 CL	44
6 HEMA/DMAC/DMA (700) 架橋剤	50
7 HEMA/GMA/BDDA CL	41
8 HEMA 10/HEMA/BDDA CL	39
9 HEMA/DMAC/DMA (700) 架橋剤	57
10 NVP/DMAC/HEMA	50
11 NVP/DMAC/HEMA	69
12 NVP/DMAC/HEMA	78
13 NVP/DMAC/HEMA	77
14 グリセロール希釈剤を含むNVP/DMAC/HEM A	77
15 NVP/DMAC/HEMA	70
16 グリセロール希釈剤を含むNVP/DMAC/HEM A	78
17 HEMA/MEMA/PEG希釈剤	34
18 HEMA/MAA/DMA 700/水/PEG 40 0	NM
19 HEMA/MAA/DMA 700/水/PEG 40 0	20

30

40

* HEMA = メタクリル酸ヒドロキシエチル； DMA = ジメチルアクリルアミド； GM
A = グリセロールモノメタクリレート； MAA = メタクリル酸； DMAC = ジメチルアセトアミド； BDDA = 1, 4 - ブタンジオールジアクリレート； NVP = N - ビニルピロ

50

リドン；MEMA = メタクリル酸メトキシエチル；HEMA 10 = ポリエトキシ(10)エチルメタクリレート

** NM = 測定せず

【0054】

他の例示的な伝導性ヒドロゲル配合物は、実施例1～7及び15にて記載する。これらのヒドロゲル配合物を用いて行った実験からのデータに基づくと、質量及び高さ（すなわち、膨潤／膨張）の増加が最小である高水和を呈するヒドロゲルが有用であり得る。ヒドロゲルの膨潤による膨張は、一般に、平衡化を要し得る作用をもたらす。例えば、膨潤は、電気伝導率を高め、ヒドロゲルをより親水性にすることから、皮膚と接触したときにより心地よく、接触抵抗を減少させる。しかしながら、膨潤が大きくなると、ヒドロゲルは、粘着性も大きくなり、堅牢性が小さくなるので、電流印加中に破損しやすくなり、乾燥速度が増大する（ただし、特定のドライアウト時間後に残される水の量は、ドライアウトの速度と最初の含水率の両方に依存する）。これらの作用を考慮すると、例示的な配合物（例えば、配合物SB4A及びSB4B）は、不活性溶媒である希釈剤を組み込むことができ、この不活性溶媒は、入ってくる水が残りの希釈剤と入れ替わり、水和の際の体積変化及び水の膨潤がより少ないので、実質的な膨潤率（または水吸収量）を有するヒドロゲルを形成するが、水和の際に膨張しない。例えば、実施例6（ヒドロゲル配合物SB4A）及び実施例7（ヒドロゲル配合物SB4B）に記載する、アクリル末端シロキサンモノマーを含むヒドロゲル配合物が有用であり得る。SB4A及びSB4Bヒドロゲル配合物は、実施例14に記載するデータにて示されるように、膨張が最小である高レベルの水和を示した。実施例15（ヒドロゲル配合物SB5）に記載する、トリメチロールプロパントリメタクリレートを含めたことに起因して架橋の増加を示したシリコーンヒドロゲル配合物では、実施例18に記載するデータにて示されるように、膨張はゼロを示した。総合すると、実施例16～19に記載するデータにより、SB5配合物（SB5）は、鼻刺激デバイスのヒドロゲル先端部として形成したとき、有用であり得ることが示されている。水和の際のSB5配合物の膨張は、それより前の配合物（例えば、SB1及びSB2）と比べて大幅に少ないことが示され、ヒドロゲルが完全に水和したとき、0.5mm未満で先端部の境界を越えて拡張した。更に、抵抗は、十分に要件範囲内である600未満であり、最大8時間の乾燥時に1000を超えて増加しなかった。SB5配合物が、摂氏55度における生理食塩水中での12～24時間の抽出後に、十分に抽出され水和され、使用できる状態であることもまた結果により示された。しかしながら、その表面の疎水性の性質により、とりわけ、特に水和した鼻組織の部分との接触において、接触抵抗の増加が生じた。この問題は、本明細書で上述のように、親水性表面改質または水和媒体の添加によって解決することができると思われる。高レベルの水吸収量（すなわち、高水和）が可能なヒドロゲルは、通常、導電性もより高い。実施例8～12、16及び17に示すように、モノマー抽出速度及び電気抵抗などのパラメータを測定することができ、得られた値をヒドロゲルの水和度を示すために用いた。実施例9に示すように、希釈剤の添加は、ヒドロゲルの水和に影響しないようであるが、硬化速度に影響を及ぼし得る。

【0055】

製造方法

種々の製造方法についても、本明細書にて記載される。これらのプロセスは、ヒドロゲル配合物を硬化させるための種々の方法、好適なヒドロゲル形状を得るための種々の方法、及び鼻刺激装置の先端部にヒドロゲルを組み立てるための種々の方法を含み得る。製造方法は、図2に記載する鼻刺激装置の使い捨てプロング部分のヒドロゲル接触部、または代替構造を有する鼻刺激装置のプロング／先端部のヒドロゲル接触部、例えば、その内容の全体を参照により本明細書に援用する、2014年4月18日出願の「NASAL STIMULATION DEVICES AND METHODS」と題する米国特許出願第14/256,915号（米国特許出願公開第2014/0316485号）に記載されている（米国特許出願第14/256,915号の伝導性ヒドロゲルをヒドロゲル電極という）、鼻刺激装置のプロング／先端部などを形成するのに有用であり得る。一般に

10

20

30

40

50

、規模拡張性及び成形済みヒドロゲルの保管に役立つ製造方法が有用であり得る。更に、鼻刺激装置の電極先端部にあるヒドロゲルの体積を増加させる製造方法が、ヒドロゲルのドライアウトの減少につがるので、有用であり得る。鼻刺激装置の電極の遠位端でヒドロゲルが膨らみを形成するように調整される製造方法が有用であり得る。

【0056】

ヒドロゲル配合物を硬化する一変形形態において、例えば、図4に示すような使い捨て金型が用いられる。使い捨て金型は、溝部と電極にすぐ隣接したスリーブの内部の空間を充填しつつ、スリーブの周りに伝導性ヒドロゲル配合物の連続シェルを形成する。図に記載するように、このチューブは、紫外線透過性である、例えば、ポリエチレン、ポリフッ化ビニリデン(PVDF)、ポリプロピレン(紫外線吸収グレードでないもの)、ポリスチレン、ABSなどの低価格の加工可能な生体適合性材料から製造することができる。チューブは、通常、一方の端は開いて、もう一方の端は閉じており、約6.0mmの内径、約14mmの長さ及び約0.20～約1.0mmの範囲の肉厚を有し得る。チューブの他の変形形態は、約3.0～約10mmの範囲の内径、及び約5.0mm～約20mmの範囲の長さを有してもよい。

【0057】

使い捨て金型は、硬化プロセスにて使用する時間にちょうど合うように、射出成形され得る。図5に示すように、例示的な組立及び硬化プロセスは、各部分及び小組立体を移動し、それらを自動配置することを辿り得る。このプロセスにおいて、電極は、棒状、バネ状またはホイル状に形成され、別個に射出成形されるスリーブに組み立てられる。前ステップで組み立てた電極及びスリーブ組立体は、保管して図5に示す最終組立体プロセスに供給してもよいし、図5に示すようにオンラインで組み立ててもよい。

【0058】

伝導性ヒドロゲル配合物は、不透明の、かつ空気を遮断した密閉容器内に収容され得る。配合物はまた、容器に充填する前に、脱気され得る。いくつかの変形形態において、使い捨て金型は、オンラインで射出成形され、仕掛品在庫として保管される。使い捨て金型の長期保管は、長期保管によって塵粒子が金型に付き、これにより使用前に使い捨て金型を洗浄または清浄することが必要とされることがあるので、避けるのが好ましい。次に、電極小組立体を使い捨て金型内に配置し、ある指定量のヒドロゲル配合物を使い捨て金型内に投入する。次いで、使い捨て金型の全側面に均一な照射をもたらすために、使い捨て金型を、照射源が置かれたステーションに移動する。温度は、ステーションに窒素を流すことによって制御し、またこれにより、硬化混合物を無酸素環境内に維持する。この場合、硬化温度範囲は、摂氏30～45度であり、硬化時間範囲は、約1～約15分である。次いで、硬化が完了したら、小組立体を使い捨て金型から取り出し、使い捨て金型を廃棄する。

【0059】

いくつかの変形形態において、脱型は、急速な冷却パルスを加えることによって、例えば、摂氏0度の水中に短期間、浸漬させることによって、実施することができる。次いで、未反応のモノマー及び希釈剤を除去するために、ヒドロゲルシェルを含む電極小組立体を脱イオン水中に2～24時間浸漬する。脱イオン水の温度は、摂氏約35度～約50度または摂氏約10度～約40度の範囲であってよい。次いで、電極小組立体(使い捨てユニットとも呼ばれる)を水から取り出し、短時間乾燥させて過剰な水を除去した後に、密封パウチ内に包装して、滅菌準備が整う。

【0060】

ヒドロゲルを、鼻刺激デバイスでの使用に適した形状に形成するための代替製造方法についても本明細書にて記載される。本方法のいくつかの変形形態には、浸漬コーティング及び噴霧技術が挙げられる。例えば、図8Aに示すように、鼻刺激装置のプロング(800)の先端部を繰り返し上下に(矢印方向に)ヒドロゲル(802)中に浸すか、または図8Bに示すように、プロングのある角度で用いてヒドロゲル(802)をくくうことができる。ここで、ヒドロゲルの粘度は、浸漬またはスクーピングの後に、プロング(800)

0) 内のキャビティ(804)がヒドロゲルで満たされるように、調整することができる。更に、浸漬またはスクーピング後のヒドロゲルのプロングへの付着を助けるために、ヒドロゲル配合物中にプライマーを含めることができる。ヒドロゲルの厚さは、浸漬またはスクーピング中のプロングの昇降速度、ヒドロゲルの温度及び/または粘度などの要因によって調節することができる。ヒドロゲルの粘度は、最終硬化前の形状記憶をもたらすのに十分高いものであるように、調整することができる。浸漬またはスクーピングのいずれかによる浸漬コーティングの後、プロング先端部のヒドロゲルの硬化を、紫外線(前述の通り)を用いて、または熱的方法によって行うことができる。複数の浸漬/硬化サイクルを実施することは理解される。次に、図8Cに示すように、ヒドロゲル先端部のうちの1つまたは複数の部分をマスクすることができ、これにより、例えば、噴霧または付着によって、絶縁層(806)をヒドロゲル先端部(800)に施して、導電性であることが意図されない先端部(800)のこれらの部分を被覆し絶縁することができる。絶縁層は、任意の好適な絶縁物、例えば、非導電性ポリマーを含み得る。例えば、噴霧または付着によって絶縁物を塗布すると、先端部(800)のマスクした部分(808)が導電性になることになる。あるいは、マスクを使用しない場合、絶縁領域のみが噴霧または曝露されるように、ヒドロゲル先端部の配向を調節することができる。

【0061】

ヒドロゲルはまた、最初に成形して、次いで、導体の末端部、例えば、鼻刺激装置プロングの先端部に配置することもできる。このような方法を用いると、成形したヒドロゲル部分を事前に作製し、次いで、バルク中で水和させ、かつ/またはバルク中の過剰な希釈剤及び/若しくは過剰な未反応モノマーを取り除き、水和前にヒドロゲル/導体小組立体として保管する若しくは水和作用中で保管する(すなわち、生理食塩水溶液中に残しておくことによって保管する)ことができる。

【0062】

ヒドロゲルの成形は、任意の好適な方式で実施することができる。一変形形態において、ヒドロゲル配合物をトレイ中に注ぎ込み、次いで、導体を配合物中に配置する。次いで、配合物を硬化してヒドロゲルシートを形成し、このシートを、レーザカッター、ダイカッター、ブレードなどを用いて切断することによって成形する。切り取ったヒドロゲルは、ヒドロゲル予備成形物と呼ぶこともある。所望により、硬化ヒドロゲルは、膨らみを含むように成形することができる。あるいは、ヒドロゲル配合物を、所望の形状、例えば、膨らみを有する個々の金型またはキャビティを備えるトレイ中に注ぐことができる。個々の金型またはキャビティによって形状が形成されたヒドロゲルもまた、ヒドロゲル予備成形物と呼ぶこともある。いくつかの場合において、切断及びモールド成形は、ヒドロゲルを切断して、モールド成形された予備成形物にするように組み合わせて用いることができる。

【0063】

より詳細には、図9A~9Iに示すように、最初にヒドロゲル混合物(1)をトレイ(2)中に注ぐ。図9Bに示すように、トレイ(2)は、ヒドロゲル(1)が注入される個々の金型またはキャビティ(3)を備えるように構成することができる。次いで、導体(4)をヒドロゲル(1)内に置き、その後硬化する。導体は、任意の好適な形状を有してよく、任意の好適な伝導性材料から製造され得る。例えば、図9Cに示すように、導体は、孔(7)のある金属ストリップ(5)、コイルバネ(6)、または例えばループ状に曲がる/形成されるワイヤ(8)などに構成され得る。これらの導体構成は、ヒドロゲルと導体との間に機械的固定をもたらすのに有用であり得る。いくつかの場合、金属ストリップ(5)は、孔なしで構成される。

【0064】

導体のヒドロゲル配合物中への配置には、位置決めまたは捕捉機能部の使用を含み得る。位置決め及び捕捉機能部は、導体をヒドロゲル中へ所望の深さまで挿入する支援となり得る。例えば、図9Dに示すように、ペグ(9)またはウェル(10)で構成される位置決め機能部の助けによって、導体(4)の末端部をトレイ上に配置することができる。図

10

20

30

40

50

9 E に示すように、トレイ(2)の上に備えられるプレート(11)などの捕捉機能部の助けによって、導体(4)の末端部を配置することもできる。このような場合、プレート(11)は、導体の幾何学形状に基づいて導体を捕捉するように、例えば、導体が、その末端部の1つでより大きな部分(12)を有し得る、屈曲した/変形した部分(13)を有し得る、またはプレート(11)との締付け若しくは締嵌め(14)を有し得るように構成することができる。導体をヒドロゲル中に配置したら、本明細書に記載の方法のうちのいずれか1つに従って、ヒドロゲルを硬化する。ヒドロゲルをシート状にモールド成形/硬化したら、その後、このヒドロゲルを、例えば、レーザカッター、ダイカッター、ブレードなどによって、所望の形状にすることができる。切断またはモールド成形のいずれかによる成形によって生じた構成要素(図9 G の要素16)は、導体 - ヒドロゲル小組立体(図9 G の要素17)と呼ぶこともある。

10

【0065】

図9 G に示すように、導体 - ヒドロゲル小組立体(17)は、その後、水和し、水性環境下にて鼻刺激デバイスの先端部の更なる組立に用いるまで保管してもよいし、後で処理するために乾燥状態で保管してもよい。図9 H に示す一変形形態によれば、導体 - ヒドロゲル小組立体(17)をモールド成形部(20)に組み立てて、所望の最終先端組立体を作製することには、ヒドロゲル(16)が、軸(21)内部の段の付いた部分(22)に留まるように、小組立体(17)をモールド成形部(20)の中空軸(21)に嵌めることを含み得る。ここで、導体(4)は、例えば、小組立体(17)とモールド成形部(20)との間に機械的固定が生じるように、軸(21)から出る位置で屈曲/変形してよい。図9 I を参照すると、キャップ(24)を、例えばヒンジ様機構(23)によって、モールド成形部(20)の一部として含めてよい。

20

【0066】

ヒドロゲルはまた、鼻刺激デバイス先端部に、ヒドロゲル配合物の制御分配によって、例えば、計算機数値制御(CNC)若しくはロボット工学または手動で直接、先端組立体のキャビティに組み込むことができる。制御分配は、ウインドウの垂直アライメントを確実にするための傾斜機構、またはガイドの使用によって達成することができるが、これらに限定されない。他の好適な制御分配プロセスを用いることができるることは理解される。制御分配法は、ヒドロゲル先端部の膨らみの大きさを調節するのに有用であり得る。

30

【0067】

一変形形態において、ヒドロゲルのデバイス先端部への導入を制御するのに、分配プロセス中に傾斜させることが有用であり得る。例えば、図10 A に示すように、分配装置(28)からのヒドロゲル配合物(26)の分配中に、先端部分(25)を傾けることができる。傾斜量は、可変であってよく、約5 ~ 約45度の範囲であってよい。傾斜量は、充填されるウインドウの幾何学形状によって決定され得る。一般に、鼻刺激デバイスは、ウインドウの壁が開口部の垂直中心線を中心にして等距離となるように傾けられ、これにより、重力が液体ヒドロゲル配合物の等しい分散を可能にする。例えば、充填されるウインドウの中心線が中心線から45度である場合、鼻刺激デバイスは45度傾斜(回転)される。傾斜は、一般に、ピン、ローラ及び/またはプレートなどの傾斜機構を用いて行うことができる。図10 B は、ヒドロゲル配合物を分配し硬化させた後、変位ローラ(27)をどのように用いて先端部分(25)を傾斜させるかを示している。先端部分(25)の1つの先端部にヒドロゲル配合物を分配した後、配合物を硬化し、変位ローラ(27)を動かして先端部分(25)を反対方向に傾斜させる。傾斜機構は、一般に、キャビティが通常配向(先端部分が固定具上に配置されたとき)では内側に向いており、分配のために先端部分の開口部が上向き方向に向いている必要があるので、先端部分が配置されたら、固定具(例えば、プレートなどの平面)を傾斜させて各キャビティを分配機に向ける。いくつかの場合において、固定具は、鼻刺激装置のベース部に設けられた孔に相補的な位置合わせピンを有してもよい。

40

【0068】

分配プロセス中に、先端部分の1つまたは複数を傾斜させてもよい。例えば、図10 C

50

に示すように、ヒドロゲル分配機(28)は、複数の分配先端(29)と、プレート(30)上に配置された複数の先端部分(25)とを含む。複数のローラ(31)に連結したスライド(図示せず)を用いて、複数の先端部分(25)を傾斜させる。プレート(30)を矢印の方向に前後に動かして、揺動／傾斜運動を得ることができる。

【0069】

別の変形形態において、先端部分の一部分内または一部分上に配置された1つまたは複数のガイドが、キャビティがヒドロゲル分配機に対して実質的に垂直になるように、先端部分の傾斜または屈曲を可能にすることによって、ヒドロゲルを制御分配するように機能し得る。このガイドは、先端部分を固定具に可逆的に取り付けて先端部分を傾斜または屈曲させてキャビティを充填できるようにする、固定具に対応する構造または幾何学的形状に整合した、レール及び／または溝部／割溝部であってよい。例えば、図11A～11Cに示すように、先端部分(33)に内側溝部(32)を設けてもよいし(図11A)、先端部分(33)の内腔(35)内にまたは先端部分(33)の外表面(36)上にレールまたは溝部(34)を設けてもよいし(図11B)、先端部分(33)の先端部(38)に錐と鍵の組み合わせに類似した溝部(37)を設けてもよい(図11C)。

【0070】

また更なる変形形態において、先端部分のヒドロゲルは、注入成形プロセスを用いて成形することができる。ここで、所望の形状の中空キャビティを備える金型中にヒドロゲル配合物を注ぎ、次いで、固化させる。金型のいくつかの変形形態は、図12Aに示すように構成することができる。図を参照すると、金型(39)は、ベースブロック(44)、ロッカープレート(42)、ネジ(43)及び圧縮バネ(45)を含む。ベースブロック(44)は、ヒドロゲル先端に膨らみを形成するように構成された1つまたは複数の注入成形表面(41)(すなわち、膨らんだ注入成形表面)を含む。膨らんだ注入成形表面は、通常、先端部分の遠位端(図12Bの要素48を参照)と同じ半径を有し、注入成形中に膨らみを生じさせるための凹部(40)などの凹部を含む。ロッカープレート(42)は、ネジ(43)及び圧縮バネ(45)を用いて、先端部分(図12C参照)をベースブロック(44)に押し付けて固定する。ロッカープレートは、紫外線を透過する材料、例えば、アクリル材料から製造され得る。ネジ(43)の高さを調整して、プレート(42)によって加えられる圧縮量を調節することができる。より具体的には、図12B～12Dに示すように、注入成形によるヒドロゲル先端の製造は、ウインドウ(47)を有するプロング使い捨て先端部(46)を提供することと、ウインドウ(47)が金型(39)のベースブロック(44)の注入成形表面(41)に対面するように、遠位端(48)を配向することとを含む(図12B)。次いで、ロッカープレート(42)がベースブロック(44)に対して押し付けられるように、ネジ(43)を締めることによって、プロング先端部(46)の遠位端(48)をベースブロック(44)に固定する(図12C)。ここでも、先端部(46)は、ウインドウが注入成形表面に対向する状態で金型に挿入される。次いで、本明細書に記載のUV硬化性ヒドロゲル配合物を、ウインドウ及び注入成形表面にヒドロゲルを供給するように遠位端(48)に流体接続している、使い捨て先端部(46)の流路(49)を通して注入することができる(図12C)。上述のように、注入成形表面は、ヒドロゲルに膨らみを形成するための凹部を備える。ヒドロゲル配合物を先端部分(46)に注入した後、ヒドロゲルを硬化するために紫外線を当てる。ロッカープレートまたはベースブロックのいずれかは、紫外線を透過する材料から製造され得る。例示的なUV透過性材料には、ガラスが含まれる。ここで、紫外線は、ベースブロック(44)及び遠位端(48)を透過することができる。次いで、ロッカープレート(42)を解放することにより、遠位端(48)をベースブロック(44)から取り外すことができる。図12Dに示すように、注入成形プロセスによって形成して得られるヒドロゲルは、ウインドウ(47)から突き出た膨らみ(50)を有する。図12A～12Dには1つの金型を示しているが、金型の運動アレイを構成して大規模生産に用いることは理解される。

【0071】

10

20

30

40

50

いくつかの製造方法は、ヒドロゲルの量が先端部分で増加し得るように、先端部分の末端部で肉厚を減少させることを含む。一変形形態において、これは、先端部を単一の構成要素からモールド成形して、マイクロモールド成形プロセス及び材料を用いて、行われる。このプロセスを用いると、例えば、先端部分の肉厚を、図13の厚さA（左側に矢印と矢印の間で示す）から厚さB（右側に矢印と矢印の間で示す）に減らすことができ、これにより、先端部末端内の体積を増やすことができる。他の方法は、ヒドロゲルの所望の水和度を維持するために、高い体積対表面積比をもたらすステップを含み得る。

【0072】

先端部組立方法

鼻刺激デバイスの先端部分を組み立てるための方法が、更に本明細書にて記載される。これらの組立方法は、上述のヒドロゲルの各種成形方法を組み合わせて適合させてもよい。方法はまた、図2に示す使い捨て先端部分または他の構造を有する先端部分を組み立てるために用いることができる。先端部分のいくつかの変形形態は、ヒドロゲルを添加する前に、部分的な組立体のみを必要とし得る。一般に、組立方法は、機械的に（例えば、ヒドロゲルを先端部内に入れた後の水和、締め、ネジ締めなどによって）または化学的に（例えば、エポキシ化、生体接着剤、超音波などによって）ヒドロゲルを先端部分の内部に固定するステップを含む。

【0073】

ヒドロゲル配合物が先端部分のウインドウに分配される変形形態において、先端部は、図14Aに示すように、キャップ（52）にインサート成形される遠位端（59）と、アーム（61）を備える可撓性、脆いまたはバネ様の近位端（60）とを有する電極（51）を含み得る。電極（51）は、先端組立体（図14Bの要素55）のキャビティ（図14Bの要素54）内でヒドロゲルの機械的保持をもたらすように機能する溝部（53）を含み得る。図14Bに示すように、この部分的に組み立てた状態で、上述の分配システム及び方法を用いて、ウインドウ（56）を通してキャビティ（54）にヒドロゲルを注入することができる。ここで、ヒドロゲルの膨らみの形成は、未硬化のヒドロゲルの表面張力及び／または粘度によって調節することができる。

【0074】

ヒドロゲルの硬化後、先端組立体を、図14Cに示すように鼻刺激デバイスに取り付けることができる。図14Cを参照すると、先端組立体（55）は、傾斜表面（62）を伴う先端保持部（62b）を有する、フレックスチューブ（58）（刺激デバイスのプロング内）の遠位端で、保持ロック（57）を介して、使い捨て先端部分の残りの部分に取り付けられる。先端組立体（55）の電極（51）を矢印の方向に押し付けることにより、傾斜表面（62）に従うように押し込む。電極アーム（61）は可撓性／脆い性質であるので、完全に挿入すると元の構造にすぐ戻ることが可能となり、先端保持部（62b）を実質的に取り囲む。電極アーム（61）は、図14Dに示すように、矢印方向に上に引っ張り、先端保持部（62b）から外したとき、先端組立体が再利用されないように、恒久的に形を損なうように構成してもよい。

【0075】

例えば上記の方法のいずれかを用いてヒドロゲルを予備成形する変形形態において、ヒドロゲルは、図15Aに示すように、電極（65）を受けるための溝部（64）を有する円柱（63）に予備成形することができる。ここで、ヒドロゲルは、水和されていない予備成形物であり、先端組立体が完全に組み立てられた後、水和される。ヒドロゲル予備成形物は、先端組立体に一体化する前に、過剰の未反応モノマーの洗い出しを行わなくてよいことは理解される。水和ステップ中、ヒドロゲル予備成形物（63）は、一般に、矢印の方向に膨潤し、空間を満たし、ウインドウ（66）を通って膨張して、刺激（接触）表面（67）をもたらす。更に、電極（65）と溝部（64）との隙間が小さければ、電極は、通常、水和の初期段階（例えば、20%水和時）に、ヒドロゲルに完全に接触する。これは、患者が鼻刺激デバイスを使用するときに、電極の全表面で電流が伝わることを確実にするので、有益な安全機能である。更に以下に記載するように、ウンド

10

20

30

40

50

ウ(66)の反対側にある先端組立体の外側上の角付溝部(68)を用いて、製造プロセス中に、先端組立体の位置を合わせ、分配力セット中の対応する構造にかみ合わせることができる。

【0076】

他の変形形態において、ヒドロゲル予備成形物を、ヒンジ、例えば、一体ヒンジを備える先端組立体内に配置してもよい。例えば、図16Aに示すように、先端組立体(69)は、ヒドロゲル予備成形物(図示せず)を配置するためのキャビティ(77a)を有する第1の側面(70)と、ヒドロゲル予備成形物の膨張を可能にするウインドウ(71)と、電極(図示せず)を摺動可能に係合するためのチャネル(72)と、穴(73)とを含むように構成することができる。第1の側面(70)は、一体ヒンジ(75)を介して、第2の側面(74)と結合する。第2の側面(74)は、キャビティ(77b)と、第2の側面(74)を第1の側面(70)に接触するように一体ヒンジ(75)で折りたたんだときに穴(73)によって受けられるテーパボス(76)とを含む。テーパボス(76)及び穴(73)は、締嵌めを有し、ヒドロゲル予備成形物の水和に先立って、溶接してもよい。別の例にて、先端組立体は、図16Bに示すように、ヒドロゲル予備成形物(79)を先端組立体に取り付けることができるよう矢印方向に偏向することができる、偏向可能な電極(78)を備えてもよい。ここで、電極は、第1の側面(70)及び第2の(74)側面を一体ヒンジ(75)において回して両側を開めたときにテーパボス(76)を受けるための穴(73)を備える。テーパ突起ボス及び穴に代えて、実接構造を用いて共に固定してもよい。例えば、図16Cに示すように、雌テーパ凹部(80)を、雄テーパ凸部(81)との締嵌めを有するように構成することができる。先端組立体の他の変形形態を図16Dに示す。この変形形態は、先端部内にヒドロゲルを固定するのに役立つヒドロゲル保持バー(82)、及びノまたは鼻組織の擦過防止に役立つ先端表面に備えられた溝部(83)内に埋め込まれた一体ヒンジ(84)を備える。

10

20

30

40

50

【0077】

製造方法はまた、先端組立体を大量に組み立てるための分配力セットの使用を採用してもよい。バラ包装は、包装材料の量及び体積を減らすことができ、最終使用者にとって好都合である。例示的な分配力セットを図17A～17Fに示す。図17Aを参照すると、分配力セット(90)は、近位端(86)及び遠位端(87)を有するカセットハウジング(85)と、近位端(86)に連結した位置合わせブロック(88)と、定荷重バネ(89)とを含み得る。複数の先端組立体(91)は、カセットハウジング(85)内に収容され、定荷重バネ(89)によって所定位置に保持することができ、このバネが先端部(91)を位置合わせブロック(88)に押し出す。先端組立体(91)の長さに等しい距離で隔置される複数の穴(93)が定荷重バネ(89)上に設けられる。分配力セット(90)が静止状態であるとき、位置合わせブロック(88)のピン(92)は、定荷重バネ(89)の穴(93)に係合されていない。図17Bにより詳細に示すように、分配力セットが静止状態であるとき、バネ(94)は、その非制約状態でピン(92)を定荷重バネ(89)の穴(93)から押し出し、定荷重バネ(89)は、先端部(91)(図17A参照)を位置合わせブロック(88)の表面(95)に対して後ろに押し戻す。図17Cに示すように、先端部(91)を鼻刺激デバイス(図示せず)の残りの部分に取り付けるために、分配力セットが使用者によって作動されると、位置合わせブロック(88)が押し下げられてバネ(94)を圧縮し、ピン(92)と定荷重バネ穴(93)が係合して、定荷重バネ(89)によって先端部(91)に対して加えられていた荷重が解除されると同時に、先端部が取り付けられる。また、先端部(91)内のヒドロゲルが早い段階で乾燥しないように、芯(96)を設けて分配力セットにおける水分供給を維持することができる。芯(96)は、生理食塩水などの流体を染みこませることができる。上述のように、先端組立体は、カセットハウジング(99)の相補的構造に係合するように構成された溝部(97)を含み得(図17Dに示す通り)、これにより、電極の角度位置を合わせることができる。例えば、図17Eに示すように、先端部(91)の溝部(97)がカセットハウジング(99)のリブ(98)に係合する。

【0078】

製造方法のいくつかの変形形態は、図18A～18Dに示すように、図14Cに示す電極及び先端保持部と、図17A～17Cに示す分配力セットとを組み合わせる。まず、位置合わせブロック(88)を矢印の方向に(図18A)押し下げて新しい先端組立体(91)を露出させ、鼻刺激デバイス(103)のプロング部分(101)が先端組立体(91)に接触できるようにする(図18B)。電極(105)は、プロング(101)のコネクタに結合するように位置合わせされる。次に、デバイス(103)及びプロング(101)を、先端部(図示せず)が図14Cに示すように取り付けられるまで、位置合わせブロック(88)のアクセス穴(107)の中を前進させる。図18Dに示すように、取付け後、デバイス(103)を位置合わせブロック(88)から引き出すことができ、位置合わせブロック(88)の圧縮力を矢印の方向に解除することができる。10

【0079】

先端部の脱離が望まれる場合、図19A～19Cに示す、先端部除去ツールを用いることができる。図19Aを参照すると、先端組立体(91)を、留め金に似た先端部除去ツール(113)のキャビティ(111)に挿入することができる。次いで、図19Bに示すように、先端部除去ツール(113)を挟み、先端部除去ツール(113)内の先端組立体(91)を圧縮することができる。図19Cに示すように、圧縮力が維持されている間、先端部除去ツール(113)からデバイス(103)を引き離し、デバイス(103)を先端組立体(91)から外すことができる。20

【0080】

また更なる変形形態において、製造方法は、可撓性ベースユニットを剛性先端組立体に取り付けるステップを含む。例えば、図20Aに示すように、ヒドロゲル予備成形物(117)上にキャップ(115)を設けることができる。このキャップ(115)から、可撓性ベース(121)の中を前進させるために剛性細長電極(119)が延在し得る。ウインドウ(125)を含むセグメント(123)を可撓性ベース(121)に取り付ける。図に示すように、セグメント(123)は、開口上部(127)を有し、これにより、ヒドロゲル予備成形物(117)をその中に充填することができる。電極(119)を可撓性ベース(121)に前進させたら、キャップ(115)を可撓性ベースに、例えば、溶接によって固定することができる。別の例では、図20Bに示すように、細長電極(119)の遠位端(133)の近くにある相補的構造(131)を受けるテーパ末端部(129)を含めるように可撓性ベース(121)を構成する。30

【0081】

使用方法

鼻組織または副鼻腔組織(及び涙腺)を刺激するための方法についても本明細書にて記載される。一変形形態において、方法は、鼻刺激デバイスのアームを鼻組織または副鼻腔組織に付けることと、鼻刺激デバイスを作動させて、鼻組織または副鼻腔組織に電気刺激をもたらすこととを含み、このアームは、遠位端と、遠位端に配置された導電性ヒドロゲルとを有し、導電性ヒドロゲルは、鼻刺激デバイスと鼻組織または副鼻腔組織との間の電気的接続を促進するために用いられる。上述のように、伝導性ヒドロゲルは、第1のモノマーと、第2のモノマーと、光開始剤とを含み得、第1のモノマーはアクリレートモノマーであり、導電性ヒドロゲルは鼻刺激デバイスでの使用に適合する1つまたは複数の特性を有する。伝導性ヒドロゲルは、モノマーと、希釈剤と、光開始剤と、本明細書に記載の他の構成成分、例えば、表1及び表3に記載の構成成分とを含み得る。繰り返しになるが、配合物を紫外線照射に供し、架橋した伝導性ヒドロゲルを形成する。これらの方法に使用される伝導性ヒドロゲルは、表2及び5に列挙されるものを含み得る。40

【0082】

一般に、1つまたは複数の鼻腔または副鼻腔の求心性神経(嗅覚求心性神経とは対照的な三叉求心性神経)が刺激されると、鼻涙腺反射を経て流涙応答が活性化される。この刺激は、慢性ドライアイ、一過性ドライアイ、季節性ドライアイを含む(がこれらに限定されない)、種々の形態のドライアイを処置するために使用することができる。ドライアイ50

の症状を連続的に緩和するためには、1日1～5回の鼻涙刺激が必要とされ得る。いくつかの場合において、刺激は、ドライアイを発症するリスクが高いと思われる使用者、例えば、レーザ視覚矯正及び白内障手術などの眼科手術を受けた患者などを処置するための予防措置として使用することができる。他の場合において、刺激は、眼アレルギーを処置するために使用することができる。例えば、涙の産生を増やすことで、アレルゲン及び他の炎症性メディエータを眼から流し出すことができる。いくつかの場合において、刺激は、アレルギー性応答中に活性化される神経路の馴化を（例えば、長期間にわたって連続的に刺激シグナルを送達することによって）引き起こすように構成され得る。これにより、使用者がアレルゲンに対して通常有するであろう応答を抑制し得る反射馴化が生じ得る。

実施例

10

【0083】

以下の実施例は、本明細書に開示する伝導性ヒドロゲル配合物を更に説明するものであり、その範囲を限定するものとして解釈すべきではない。

【0084】

実施例1：鼻刺激デバイスでの使用のための導電性ヒドロゲルを製造する方法

電磁攪拌器を備えたアルミホイルで包んだ丸底フラスコ中に、第1のモノマー、第2のモノマー及び光開始剤を投入する。追加のモノマー（例えば、第3または第4の種類のモノマーなど）及び／または希釈剤を添加してもよい。窒素バージ管を取り付けた電磁攪拌器／ヒーターの上部にフラスコをクランプで固定する。電磁攪拌器及び窒素バージを作動させてから、フラスコの内容物を5分間混合して、モノマー混合物を形成する。モノマーを混合している間、鼻デバイスのスリーブ（例えば、図3A～3Cに示すスリーブ（300））を、紫外線を中に入れるために開くウインドウまたはルーバを有する使い捨て金型（例えば、図4に示す通り）に挿入する。スリーブは、金型内で垂直に配向されなければならない。次に、フラスコからモノマー混合物をシリジン中に吸い上げ、シリジンをホイルで包む。針、例えば、30ゲージの鈍針をシリジンに取り付ける。針をスリーブ内に挿入し、モノマー混合物をスリーブに充填する。次に、ルーバを開き、金型に紫外線を約3分間照射する。その後、金型を回して水平にしてルーバを上方に向か、金型に紫外線を約7分間照射する。金型を冷却した後、スリーブを金型から取り外す。

20

【0085】

実施例2：メタクリルオキシプロピルトリス（トリメトキシシロキシ）シラン及びメタノール希釈剤を含むシリコーンヒドロゲルの調製

30

電磁攪拌器を備えたアルミホイルで包んだ丸底フラスコ中に、以下を添加した。

E G M D A（エチレングリコールジメタクリレート）（0.081g）

N V P（N-ビニルピロリドン）（2.179g）

G M A（グリセリルモノメタクリレート）（1.112g）

D M A（ジメチルアクリルアミド）（3.917g）

メタクリルオキシプロピルトリス（トリメトキシシロキシ）シラン（2.712g）

L u c i r i n（T P O）（0.081g）

メタノール（2.88g）

【0086】

40

窒素バージ管を取り付けた電磁攪拌器／ヒーターの上部にフラスコをクランプで固定した。次いで、フラスコの内容物を5分間混合して、モノマー混合物を形成した。モノマーを混合している間、鼻デバイスのスリーブ及び使い捨て金型を実施例1に記載するよう作製した。次いで、実施例1に記載するように、モノマー混合物をシリジン中に吸い上げ、スリーブ内に挿入し、照射した。金型を冷却した後、スリーブを金型から取り外した。

【0087】

実施例3：シリコーンヒドロゲルS B 1

シリコーンヒドロゲル配合物S B 1を、実施例1に記載するように、調製し、スリーブにモールド成形した。S B 1ヒドロゲルの構成成分を以下に記載する。S B 1ヒドロゲル配合物には、希釈剤を含めなかった。

50

モノマー	SB1 14020(動態試験用(2014年3月13日に配合))						
	分子量(g/gmole)	モル	質量(g)	モル分率	10グラムバッチ(g)	主要モノマーに対するモル比	wt%
HEMA	130.14	0.0768	10.0000	0.0964	0.9606	0.2152	9.5299
EGDMA	198.00	0.0018	0.3500	0.0022	0.0336	0.0049	0.3335
NVP	111.14	0.2969	33.0000	0.3726	3.1700	0.8315	31.4167
DMA	99.13	0.3571	35.4000	0.4481	3.4006	1.0000	33.7356
メタクリル酸アリル	126.16	0.0028	0.3500	0.0035	0.0336	0.0078	0.3335
メタクリルオキシブロピルトリリストリメトキシシロキシシラン	422.82	0.0591	25.0000	0.0742	2.4015	0.1656	23.8248
lucenin	348.00	0.0024	0.8320	0.0030	0.0800	0.0067	0.7937
合計		0.7969	104.9320	1.0000	10.0800		100.0000

【0088】

実施例4：シリコーンヒドロゲルSB2

シリコーンヒドロゲルSB2を実施例1と同様に調製した。SB2ヒドロゲルの構成成分を以下に記載する。メタノール希釈剤をSB2ヒドロゲル配合物に含めた。

モノマー	SB2 14021(動態試験用(2014年3月13日に配合))						
	分子量(g/gmole)	モル	質量(g)	モル分率	10グラムバッチ(g)	主要モノマーに対するモル比	wt%
HEMA	130.14	0.0768	10.0000	0.0443	0.9606	0.2152	7.4582
EGDMA	198.00	0.0018	0.3500	0.0019	0.0336	0.0049	0.2610
NVP	111.14	0.2969	33.0000	0.1714	3.1700	0.8315	24.6120
DMA	99.13	0.3571	35.4000	0.2061	3.4006	1.0000	26.4020
メタクリル酸アリル	126.16	0.0028	0.3500	0.0016	0.0336	0.0078	0.2610
メタクリルオキシブロピルトリリストリメトキシシロキシシラン	422.82	0.0591	25.0000	0.0341	2.4015	0.1656	18.6455
lucenin	348.00	0.0024	0.8320	0.0014	0.0800	0.0067	0.6211
希釈剤							
メタノール	32.04	0.9357	29.9808	0.5401	2.88	2.6203	22.3602
希釈剤+ヒドロゲル合計		1.7327	134.9128	1.0000	12.88		100.0000

【0089】

実施例5：シリコーンヒドロゲルSB3

シリコーンヒドロゲルSB3を、実施例1と同様に調製し、スリーブにモールド成形した。SB3ヒドロゲルの構成成分を以下に記載する。SB3ヒドロゲル配合物にはメタノール希釈剤を含め、HEMAモノマーを、HEMAモノマーよりも親水性の高いEGDMAモノマーに置き換えた。

10

20

30

40

SB3 (動態試験3)					
モノマー	分子量 (g/gmole)	モル分率	10グラム ヒドロゲル バッチ (g)	主要モノマーに対する モル比	重量分率
EGDMA	198.00	0.0025	0.081	0.0103	0.0062
NVP	111.14	0.1203	2.179	0.4963	0.1681
GMA	160.00	0.0426	1.112	0.1759	0.0858
DMA	99.13	0.2424	3.917	1.0000	0.3022
(3-メタクリルオキシプロピルトリス(トリメトキシロキシ)シラン	422.82	0.0393	2.712	0.1623	0.2092
lucerin	348.00	0.0014	0.080	0.0058	0.0062
希釈剤					
メタノール	32.04	0.5514	2.88	2.2751	0.2222
合計		1.0000	12.9600		1.0000

【0090】

実施例6：シリコーンヒドロゲルSB4A

シリコーンヒドロゲルSB4Aを、実施例1と同様に調製し、スリーブにモールド成形した。SB4Aヒドロゲルの構成成分を以下に記載する。SB4Aヒドロゲル配合物には、メタノール希釈剤と、2つの異なるアクリル末端シロキサンモノマーとを含めた。

SB4A (動態試験3)					
モノマー	分子量 (g/gmole)	モル分率	10グラム ヒドロゲル バッチ (g)	主要モノマーに対する モル比	重量分率
トリメチロールプロパントリメタクリレート	338.00	0.0019	0.131	0.0103	0.0091
NVP	111.14	0.0908	2.074	0.4963	0.1440
GMA	160.00	0.0322	1.058	0.1759	0.0735
DMA	99.13	0.1830	3.727	1.0000	0.2588
(3-メタクリルオキシプロピルトリス(トリメトキシロキシ)シラン	422.82	0.0347	3.010	0.1894	0.2091
lucerin	348.00	0.0011	0.080	0.0061	0.0056
希釈剤					
メタノール	32.04	0.6563	4.32	3.5863	0.3000
希釈剤+ヒドロゲル合計		1.0000	14.400		1.0000

【0091】

実施例7：シリコーンヒドロゲルSB4B

シリコーンヒドロゲルSB4Bを、実施例1と同様に調製し、スリーブにモールド成形した。SB4Bヒドロゲルの構成成分を以下に記載する。SB4Bヒドロゲル配合物にも同様に、メタノール希釈剤と、2つの異なるアクリル末端シロキサンモノマーとを含めた。

SB4B (動態試験3)					
モノマー	分子量 (g/gmole)	モル分率	10グラム ヒドロゲル バッヂ (g)	主要モノマーに対する モル比	重量分率
トリメチロール プロパントリメ タクリレート	338.00	0.0019	0.137	0.0103	0.0095
NVP	111.14	0.0939	2.167	0.4963	0.1505
GMA	160.00	0.0833	1.106	0.1759	0.0768
DMA	99.13	0.1893	3.894	1.0000	0.2704
(3-メタクリルオキシブ ロピルトリズ(トリメトキ シシロキシ)シラン	422.82	0.0307	2.695	0.1623	0.1872
lucerin	348.00	0.0011	0.080	0.0059	0.0056
希釈剤					
メタノール	32.04	0.6497	4.32	3.4321	0.3000
合計		1.0000	14.4000		1.0000

【0092】

実施例8：モノマー抽出速度に対するSB1ヒドロゲルの水和の測定

以下に示すように、硬化後、SB1ヒドロゲル配合物の水和を、未反応DMAモノマー及びNVPモノマーの抽出速度との相関として測定した。スリーブ当たりおよそ60mgのポリマーを含むスリーブ当たり3.5mLの生理食塩水を用いて、配合物を生理食塩水(脱イオン水中NaCl、0.9%w/w)中に浸漬した。温度を55℃に一定に保ち、溶液をインキュベーターシェーカで100rpmにて振盪した。1、2、3、4、6、8、12及び24時間で抽出を行い、各期間後、生理食塩水抽出溶媒を新しい生理食塩水溶液に替えた。抽出プロセスにより、未反応の不純物がポリマーから除去され、ポリマーがまた水和を受けることが可能になる。電気抵抗は、ポリマーの水和度に依存すると考えられる。

【0093】

Agilent四重極型質量選択検出器5975Cを備えたAgilent7890A GCで、GC-MSクロマトグラフィーによって抽出物を分析し、N-ビニルピロリドン(NVP)、ジメチルアクリルアミド(DMA)をモニターした。全イオンクロマトグラムを各溶出で記録し、純粋なNVP、DMA及びメタノールを標準物質に用いて、ピークを同定した。

【0094】

SB1ヒドロゲル配合物の抽出速度は、抽出(抽出と水和の用語は、本出願にて区別なく用いられる)の約1時間後で、DMAが約170μg/時(図21Aに示す)、NVPが約450μg/時(図21Bに示す)であった。

【0095】

実施例9：モノマー抽出速度に対するSB2ヒドロゲルの水和の測定

図22Aに示す通り、かつ実施例8に記載の通りに、硬化後、SB2ヒドロゲル配合物の水和を、未反応NVPモノマーの抽出速度との相関として測定し、また、図22Bに示すように、メタノールの抽出速度との相関として測定した。SB2ヒドロゲル配合物の抽出速度は、硬化の約1時間後で、NVPが約1,150μg/時であった。これは、SB1ヒドロゲル配合物で得られたものよりも極めて速かった。上述のように、SB1配合物とSB2配合物の違いは、SB2がメタノール希釈剤を含んだ点である。SB2とSB1からのNVPの抽出の相対速度(1,150μg/時対450μg/時)によって示されるように、希釈剤が存在することで、未反応モノマーのSB2からの抽出が大幅に加速さ

10

20

30

40

50

れた。しかしながら、希釈剤の存在はまた、モノマーのそれぞれの効率的なモル分率を下げる事から、SB1と比較して、SB2の硬化速度が遅くなった（データ図示せず）。

【0096】

実施例10：電気抵抗に対するSB1及びSB2ヒドロゲルの水和の測定

硬化後、SB1及びSB2ヒドロゲル配合物の水和を、72時間の抽出時間（モノマー抽出は、ヒドロゲルの完全な水和を助ける工程である）にわたる電気抵抗との相関として測定した。電気抵抗は、直列抵抗モードでの読み取りに設定したマルチメータによって測定した。マルチメータの一方のリード線を参照スリープのバネに接触させ、もう一方は試験スリープのバネに接触させた。30秒以内で抵抗測定値を読み取った。回路の抵抗、すなわち、試験スリープ以外の抵抗は、2k Ω と推定された。実施例において言及される「スリープ抵抗」とは、スリープに固有の抵抗値、すなわち2k Ω を除いた値を意味する。

【0097】

図23A及び23Bに提示するデータから、いずれのヒドロゲル配合物についても、水和／抽出の1時間後では電気抵抗が高い（およそ145～175k Ω ）が、ヒドロゲルが水和されるにつれて、抵抗は低下する（すなわち、より導電性になる）ことが示されている。水和の8時間以降のデータは、値が極めて低いので、プロットしていない。

【0098】

実施例11：電気抵抗に対するSB2及びSB3ヒドロゲルの水和の測定

実施例10に記載する通りに、硬化後、SB2及びSB3ヒドロゲル配合物の水和を、1～8時間及び4～72時間の期間にわたる電気抵抗との相関として測定した。図24A及び24Bに提示するデータは、水和が長期間（ここでは72時間）にわたって継続することを示している。これらのヒドロゲルは、水和の8時間後でもまだ使用可能であった（依然として導電性であった）。更に、水和後のSB3のゲル質量は、SB2のゲル質量よりも極めて大きかった。SB3のゲル質量はSB2のゲル質量よりも大きいが、ゲル高さはSB3のほうが低かった点に留意されたい。これは、希釈剤の存在に起因する。

【0099】

実施例12：電気抵抗に対するSB4A及びSB4Bヒドロゲルの水和の測定

硬化後、SB4A及びSB4Bヒドロゲル配合物の水和を、144時間にわたる電気抵抗との相関として測定した。図25に提示するデータも同じく、ヒドロゲルが長期間にわたって水和を維持し、水和が増えるにつれて、より導電性になることが示されている。

【0100】

実施例13：SB2及びSB3ヒドロゲルの水和による膨張

SB2及びSB3ヒドロゲル注入成形物の質量及び高さを測定し、水和との相関としてヒドロゲルの膨潤を特定した。図26A及び26Bに測定値を提示する。SB3において、HEMAモノマーをEGDMAモノマーに置き換えると、SB3はより親水性になり、SB2と比較して水吸収量が増大し、したがって、質量がより大きくなつた。

【0101】

実施例14：SB4A及びSB4Bヒドロゲルの水和による膨張

図27A及び27Bに示すように、SB4A及びSB4Bヒドロゲルの質量及び高さを測定し、SB3ヒドロゲルの質量及び高さと比較して、水和との相関としてヒドロゲルの膨潤を特定した。SB4A及びSB4Bヒドロゲルは、高い水和（実施例12参照）を示したが、親水性SB3ヒドロゲルよりも膨張しなかつた。したがって、SB4A及びSB4Bヒドロゲルを用いると、少ない膨潤／膨張により高いコンダクタンスが得られた。

【0102】

実施例15：シリコーンヒドロゲルSB5

シリコーンヒドロゲル配合物SB5を、実施例1に記載するように、調製し、スリープにモールド成形した。SB5ヒドロゲルの構成成分を以下に記載する。SB5ヒドロゲル配合物にはメタノール希釈剤を含めた。

SB5

モノマー	分子量 (g/gmole)	モル分率	10グラム ヒドロゲル バッチ (g)	主要モノ マーに対するモル比	重量分率
トリメチロールプロパントリメタクリレート	338.00	0.0021	0.119	0.0151	0.01186
NVP	111.14	0.0686	1.278	0.4957	0.12779
GMA	160.00	0.0243	0.653	0.1760	0.06530
DMA	99.13	0.1383	2.299	1.0000	0.22992
(3-メタクリルオキシプロピルトリス(トリメトキシ)シラン	422.82	0.0224	1.591	0.1623	0.15914
Lucerin	348.00	0.0011	0.067	0.0082	0.00666
希釈剤					
メタノール	32.04	0.7431	3.993	5.3738	0.39934
合計		1.0000	10.0000		1.0000

【0103】

SB5配合物では、スリーブ材料（Versaflex OM3060-1、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンコポリマー）を透過する帯域である波長範囲400~450nmでの紫外線照射による活性化が可能であることから、UV反応開始剤のジフェニル（2,4,6-トリメチルベンゾイル）ホスフィンオキシド（CAS#75980-60-8、Lucirin TPO）を選択した。トリメチロールプロパントリメタクリレートを添加すると、架橋密度が向上し、混合物がよりドライアウトしにくくなつた。

【0104】

実施例16：モノマー抽出に対するSB5ヒドロゲルの水和の測定

図28A~28Cに示す通り、かつ実施例8の記載と同様に、硬化後、SB5ヒドロゲルの水和を、未反応DMAモノマー及びNVPモノマー、並びにメタノールの抽出速度との相関として測定した。簡潔に述べれば、Agilent四重極型質量選択検出器5975Cを備えたAgilent 7890A GCで、GC-MSクロマトグラフィーによって抽出物を分析し、N-ビニルピロリドン（NVP）、ジメチルアクリルアミド（DMA）及びメタノール（MeOH）をモニターした。全イオンクロマトグラムを各溶出で記録し、純粋なNVP、DMA及びメタノールを参照物質に用いて、ピークを同定した。図28A~28Cに提示するグラフ中のデータは、メタノールの抽出速度が最も速く、DMAの抽出速度がこれに続くことを示している。NVPの抽出が最も遅い。ヒドロゲル網目構造の膨張は、全ての場合において同じであるので、抽出速度は、水和の温度（摂氏55度）での生理食塩水中における各化学種の溶解度にのみ左右される。グラフに示すように、全ての化学種の抽出速度は、水和の24時間後に、低い横ばい状態に達すると思われる。これらの結果に基づき、SB5ヒドロゲルは、水和の24時間後に使用できる状態であると結論付けられた。

【0105】

実施例17：電気抵抗に対するSB5ヒドロゲルの水和の測定

実施例10~12の記載と同様に、硬化後、SB5ヒドロゲル配合物の水和を、異なる期間にわたる電気抵抗との相関として測定した。図29に示すように、電気抵抗は、生理食塩水での抽出によって生じた水和により大幅に低下した。SB5ヒドロゲルの電気抵抗

10

20

30

40

50

は、抽出の12時間後に、0.6k超のレベルになり、抽出のおよそ24時間後に、低い横ばい状態に達した。

【0106】

実施例18：SB5ヒドロゲルの水和による膨張

SB5ヒドロゲル注入成形物の質量及び高さ（膨張）を測定し、水和（及び抽出期間）との相関としてヒドロゲルの膨潤を特定した。図30Aのデータ表を参照すると、48時間におけるSB5（42-05）の水和率（ $100 \times (M_{48\text{時間}} - M_0\text{時間}) / M_{48\text{時間}}$ ）は、式中、Mはグラム単位の質量として定義）を計算すると、約35.5%であり、これは、SB1（42-01）及びSB2（42-02）の水和率よりも大幅に低かった。水和率の減少は、SB1及びSB2と比較した、SB5の架橋密度の増加及び疎水性の増加に起因するものと思われる。したがって、SB5ヒドロゲルの利点は、比較的低い水和度を有しつつ、その電気的機能を果たすのに十分なレベルの電気伝導率を達成することができ、その加工性が改善される点であると考えられる。架橋密度の増大はまた、水和していないヒドロゲル網目構造のガラス転移温度を上げるようであった（データ図示せず）。SB1及びSB2ヒドロゲルと比較したSB5ヒドロゲルの組成物におけるこれらの変化は、その乾燥時間、及び鼻組織を擦ることによって生じる剪断力に対する堅牢性を改善し得る。

【0107】

図30Bに提示するゲル質量対水和持続時間のグラフを参考すると、SB5ヒドロゲルは、水和によってゲル質量が約72時間まで増加し続けたSB1及びSB2ヒドロゲルとは対照的に（例えば、実施例13のSB2のデータを参照）、抽出の約24時間で水和の閾値に達した。これは、SB5の低い水和率と一致する。

【0108】

図30Cにはゲル膨張対水和持続時間のグラフを提示するが、このグラフは、水和したスリープの光学写真から取得したSB5ヒドロゲルの高さの増加を記録することにより得たデータを示す。このデータから、ゲル高さが抽出の約24時間後に横ばい状態に達したことが示された。これは、同一条件下での生理食塩水による抽出の72時間まで、また72時間を超えてゲル高さが増加し続けたSB1及びSB2ヒドロゲルとは対照的である（例えば、実施例13のSB2のデータを参照）。

【0109】

全体的に、SB5ヒドロゲルに関するデータは、その平衡含水率が約35%であることを示した。実施例15を参考すると、この配合物に使用したメタノール（希釀剤）の量は約39.9%である。これらの値は、SB5ヒドロゲルが、膨張ゼロのヒドロゲルであることを示している。ゲル高さ膨張に関して示すデータは、5.0mm（水和の前に測定）から5.2mm（約24時間での水和完了後）までの増加を示し、これは、約4%の増加が、メタノールに対するポリマー網目構造による水分子の更なる複合体形成に起因し得ることを示している。

【0110】

実施例19：シリコーンSB5ヒドロゲル配合物の接触角

鼻刺激デバイスの先端部における電気的接触として使用されるSB5ヒドロゲルの接触角を、その表面上に1μlの脱イオン水を置き、次いで、L80nmnmデジタルカメラ及びLASバージョン4.3.0光学キャプチャソフトウェアを有するLeica M-80顕微鏡を用いて、その滴の写真を撮ることによって、測定した。接触角を写真から推定した。測定の直前に、脱イオン水中に30分間浸漬されることによって水和させた電気的接触先端部を用いて、測定を繰り返した。接触角を測定すると、両方の場合で90度であった。これらの結果は、ゲル全体が高親水性であるものの、SB5の表面が疎水性であることを示している。したがって、SB5ヒドロゲルは、例えば、図7に示す、親水性コアと疎水性表面からなる複雑なポリマー形態を有すると考えられる。

【0111】

実施例20：SB5ヒドロゲル配合物の生体適合性

10

20

30

40

50

以下に示すように、生理食塩水中で摂氏55度にて12時間及び24時間水和させたSB5ヒドロゲル試料に関して、M E M検査を実施して、ヒドロゲルの生体適合性を特定した。この検査は、U S P 3 6 / N F 3 1 S u p p l e m e n t 2 , (8 7) B i o l o g i c a l A c t i v i t y T e s t s , I n V i t r o , E l u t i o n T e s tに従って、A c t a L a b o r a t o r i e s , I n cによって行われた。

KS5 14043 12 hrs						
溶出結果						
培地	細胞質顆粒%	コンフルエント単層	丸く軽い付着%	細胞溶解%	グレード	反応度
試料#1	100	(+)	0	0	0	なし
試料#2	100	(+)	0	0	0	なし
試葉対照#1	100	(+)	0	0	0	なし
試葉対照#2	100	(+)	0	0	0	なし
陰性対照#1	100	(+)	0	0	0	なし
陰性対照#2	100	(+)	0	0	0	なし
陽性対照#1	0	(-)	0	100	4	著しい
陽性対照#2	0	(-)	0	100	4	著しい

KS5 14043 24 hrs						
溶出結果						
培地	細胞質顆粒%	コンフルエント単層	丸く軽い付着%	細胞溶解%	グレード	反応度
試料#1	100	(+)	0	0	0	なし
試料#2	100	(+)	0	0	0	なし
試葉対照#1	100	(+)	0	0	0	なし
試葉対照#2	100	(+)	0	0	0	なし
陰性対照#1	100	(+)	0	0	0	なし
陰性対照#2	100	(+)	0	0	0	なし
陽性対照#1	0	(-)	0	100	4	著しい
陽性対照#2	0	(-)	0	100	4	著しい

本発明は以下の態様を含む。

< 1 >

第1のモノマーと、

第2のモノマーと、

光開始剤とを含み、

前記第1のモノマーがアクリレートモノマーであり、鼻刺激デバイスでの使用に適合する1つまたは複数の特性を有する、導電性ヒドロゲル。

< 2 >

前記第1のモノマー及び前記第2のモノマーと同じである、< 1 >に記載の導電性ヒドロゲル。

< 3 >

前記アクリレートモノマーが単官能性モノマー、二官能性モノマー、三官能性モノマーまたはこれらの前駆体若しくは誘導体である、< 1 >に記載の導電性ヒドロゲル。

< 4 >

前記単官能性モノマーが、アクリル酸、アクリル酸ブチル、メタクリル酸ブチル、2-クロロエチルビニルエーテル、アクリル酸エチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸フルフリル、グリセロールモノメタクリレート、メタクリル酸ヒドロキシエチル、メタクリル酸、メトキシポリエチレングリコールジメタクリレート、及びメトキシポリエチレングリコールモノアクリレートからなる群から選択される、< 3 >に記載の導電性ヒドロゲル。

10

20

30

40

50

< 5 >

前記二官能性モノマーが、ジエチレングリコールジアクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、ネオペンチルグリコールジアクリレート、ポリエチレングリコールジアクリレート、トリエチレングリコールジアクリレート、及びN,N'ジメチレンビスアクリルアミドからなる群から選択される、<3>に記載の導電性ヒドロゲル。

< 6 >

前記三官能性モノマーが、ペンタエリスリトールトリアクリレート、プロポキシル化グリコールトリアクリレート、トリメチルプロパントリアクリレート、及びトリメチロールプロパントリメタクリレートからなる群から選択される、<3>に記載の導電性ヒドロゲル。

10

< 7 >

前記第2のモノマーが、ジメチルアクリルアミド、グリシジルメタクリレート、N-ビニルピロリドン、及び1,4-ブタンジオールジアクリレートからなる群から選択される、<1>に記載の導電性ヒドロゲル。

< 8 >

前記光開始剤が、アシルホスフィンオキシド、ビスマシルホスフィンオキシド、2,2-ジメトキシ-1,2-ジフェニルエタン-1-オン(Igracure(登録商標)光開始剤)、ベンゾインエーテル、ベンジルケタール、-ジアルコキシアセトフェノン、-ヒドロキシアルキルフェノン、-アミノアルキルフェノン、ベンゾフェノン、チオキサントン、並びにこれらの組み合わせ及び誘導体からなる群から選択される、<1>に記載の導電性ヒドロゲル。

20

< 9 >

前記アシルホスフィンオキシドが、2,4,6-トリメチルベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシド、ベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシド、2,4,6-トリメチルベンゾイル-メトキシ-フェニルホスフィンオキシド、フタロイル-ビス(ジフェニルホスフィンオキシド)、テトラフルオロテレフタノイル-ビス(ジフェニルホスフィンオキシド)、2,6-ジフルオロベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシド、(1-ナフトイル)ジフェニルホスフィンオキシド、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、<8>に記載の導電性ヒドロゲル。

< 10 >

30

前記光開始剤が、2,4,6-トリメチルベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシドである、<9>に記載の導電性ヒドロゲル。

< 11 >

前記ビスマシルホスフィンオキシドが、ビスマス(2,4,6-トリメチルベンゾイル)-フェニルホスフィンオキシド、ビスマス(2,6-ジメトキシベンゾイル)-2,4,4-トリメチル-ペンチルホスフィンオキシド、1-ヒドロキシ-シクロヘキシリ-ケトン、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、<8>に記載の導電性ヒドロゲル。

< 12 >

40

前記鼻刺激デバイスでの使用に適合する1つまたは複数の特性が、電気抵抗率、最大水和度、引張り強度、ヤング弾性率、ガラス転移温度及び架橋密度からなる群から選択される、<1>に記載の導電性ヒドロゲル。

< 13 >

前記電気抵抗率が約150～約800・cmの範囲である、<12>に記載の導電性ヒドロゲル。

< 14 >

前記電気抵抗率が約400～約800・cmの範囲である、<12>に記載の導電性ヒドロゲル。

< 15 >

前記電気抵抗率が約200～約600・cmの範囲である、<12>に記載の導電性

50

ヒドロゲル。

< 1 6 >

前記電気抵抗率が約 1 5 0 ~ 約 5 0 0 • cm の範囲である、< 1 2 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 1 7 >

前記電気抵抗率が約 5 5 0 ~ 約 6 0 0 • cm の範囲である、< 1 2 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 1 8 >

前記最大水和度が、約 3 5 重量 % ~ 約 8 0 重量 % の範囲である、< 1 2 > に記載の導電性ヒドロゲル。

10

< 1 9 >

前記引張り強度が、3 0 % 相対湿度で、約 3 5 % ~ 1 5 0 % の範囲である、< 1 2 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 2 0 >

前記引張り強度が、3 0 % 相対湿度で、約 3 5 % ~ 1 0 0 % の範囲である、< 1 2 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 2 1 >

前記ヤング弾性率が約 0 . 1 ~ 約 1 . 5 MPa の範囲である、< 1 2 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 2 2 >

20

前記ヤング弾性率が約 0 . 1 ~ 約 1 . 0 MPa の範囲である、< 1 2 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 2 3 >

前記ガラス転移温度が摂氏約 5 度 ~ 約 2 5 度の範囲である、< 1 2 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 2 4 >

前記架橋密度が約 0 . 0 1 ~ 約 0 . 1 0 モル / モルである、< 1 2 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 2 5 >

希釈剤を更に含む、< 1 > に記載の導電性ヒドロゲル。

30

< 2 6 >

前記希釈剤が、グリセリン、イソプロパノール、メタノール、ポリエチレングリコール、水、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、< 2 5 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 2 7 >

前記アクリレートモノマーがアクリル末端シランモノマーまたはアクリル末端シロキサンモノマーである、< 1 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 2 8 >

前記アクリレートモノマーが、トリメチルシリルメタクリレート、2 (トリメチルシリルオキシ) エチルメタクリレート、3 - (トリメトキシシリル) プロピルメタクリレート、または (3 - メタクリロイルオキシプロピル) トリス (トリメチルシロキシ) シランである、< 2 7 > に記載の導電性ヒドロゲル。

40

< 2 9 >

水和媒体を更に含む、< 1 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 3 0 >

前記水和媒体がプロピレングリコールを含む、< 2 9 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 3 1 >

前記水和媒体が約 5 ~ 約 8 5 体積 % のプロピレングリコールを含む、< 3 0 > に記載の導電性ヒドロゲル。

< 3 2 >

50

前記水和媒体が約35体積%のプロピレングリコールを含む、<31>に記載の導電性ヒドロゲル。

<33>

前記水和媒体が約40体積%のプロピレングリコールを含む、<31>に記載の導電性ヒドロゲル。

<34>

前記水和媒体が約45体積%のプロピレングリコールを含む、<31>に記載の導電性ヒドロゲル。

<35>

前記水和媒体が約50体積%のプロピレングリコールを含む、<31>に記載の導電性ヒドロゲル。 10

<36>

第1のモノマーと、第2のモノマーと、光開始剤とを混合して、配合物を調整するステップであって、前記第1のモノマーはアクリレートモノマーである、ステップと、前記配合物を硬化するために前記配合物に紫外線を照射するステップとを含む、導電性ヒドロゲルを作製するためのプロセス。

<37>

前記配合物に紫外線を照射するステップが、約350～約450nmの範囲である波長で実施される、<36>に記載のプロセス。

<38>

20

前記第1のモノマー及び前記第2のモノマーが同じである、<36>に記載のプロセス。

<39>

前記アクリレートモノマーが単官能性モノマー、二官能性モノマー、三官能性モノマーまたはこれらの前駆体若しくは誘導体である、<36>に記載のプロセス。

<40>

前記単官能性モノマーが、アクリル酸、アクリル酸ブチル、メタクリル酸ブチル、2-クロロエチルビニルエーテル、アクリル酸エチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸フルフリル、グリセロールモノメタクリレート、メタクリル酸ヒドロキシエチル、メタクリル酸、メトキシポリエチレングリコールジメタクリレート、及びメトキシポリエチレングリコールモノアクリレートからなる群から選択される、<36>に記載のプロセス。 30

<41>

前記二官能性モノマーが、ジエチレングリコールジアクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、ネオペンチルグリコールジアクリレート、ポリエチレングリコールジアクリレート、トリエチレングリコールジアクリレート、及びN,N'-ジメチレンビスマクリルアミドからなる群から選択される、<39>に記載のプロセス。

<42>

前記三官能性モノマーが、ペンタエリスリトールトリアクリレート、プロポキシル化グリコールトリアクリレート、トリメチルプロパントリアクリレート、及びトリメチロールプロパントリメタクリレートからなる群から選択される、<39>に記載のプロセス。 40

<43>

前記第2のモノマーが、ジメチルアクリルアミド、グリシジルメタクリレート、N-ビニルピロリドン、及び1,4-ブタンジオールジアクリレートからなる群から選択される、<36>に記載のプロセス。

<44>

前記アクリレートモノマーがアクリル末端シランモノマーまたはアクリル末端シロキサンモノマーである、<36>に記載のプロセス。

<45>

前記アクリレートモノマーが、トリメチルシリルメタクリレート、2(トリメチルシリ 50

ルオキシ)エチルメタクリレート、3-(トリメトキシシリル)プロピルメタクリレート、または(3-メタクリロイルオキシプロピル)トリス(トリメチルシロキシ)シランである、<44>に記載のプロセス。

<46>

前記光開始剤が、アシルホスフィンオキシド、ビスマルホスフィンオキシド、2,2-ジメトキシ-1,2-ジフェニルエタン-1-オン(Igracure(登録商標)光開始剤)、ベンゾインエーテル、ベンジルケタール、-ジアルコキシアセトフェノン、-ヒドロキシアルキルフェノン、-アミノアルキルフェノン、ベンゾフェノン、チオキサントン、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、<36>に記載のプロセス。

<47>

前記アシルホスフィンオキシドが、2,4,6-トリメチルベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシド、ベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシド、2,4,6-トリメチルベンゾイル-メトキシ-フェニルホスフィンオキシド、フタロイル-ビス(ジフェニルホスフィンオキシド)、テトラフルオロテレフタノイル-ビス(ジフェニルホスフィンオキシド)、2,6-ジフルオロベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシド、(1-ナフトイル)ジフェニルホスフィンオキシド及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、<46>に記載のプロセス。

<48>

前記光開始剤が、2,4,6-トリメチルベンゾイル-ジフェニルホスフィンオキシドである、<47>に記載のプロセス。

<49>

前記ビスマルホスフィンオキシドが、ビスマス(2,4,6-トリメチルベンゾイル)-フェニルホスフィンオキシド、ビスマス(2,6-ジメトキシベンゾイル)-2,4,4-トリメチル-ペンチルホスフィンオキシド、1-ヒドロキシ-シクロヘキシル-フェニル-ケトン、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、<46>に記載のプロセス。

<50>

前記配合物が共有結合によって架橋される、<36>に記載のプロセス。

<51>

前記配合物がイオン結合によって架橋される、<36>に記載のプロセス。

<52>

前記配合物が水和媒体を更に含む、<36>に記載のプロセス。

<53>

前記水和媒体がプロピレングリコールを含む、<52>に記載のプロセス。

<54>

前記水和媒体が約5～約85体積%のプロピレングリコールを含む、<53>に記載のプロセス。

<55>

前記水和媒体が約35体積%のプロピレングリコールを含む、<54>に記載のプロセス。

<56>

前記水和媒体が約40体積%のプロピレングリコールを含む、<54>に記載のプロセス。

<57>

前記水和媒体が約45体積%のプロピレングリコールを含む、<54>に記載のプロセス。

<58>

前記水和媒体が約50体積%のプロピレングリコールを含む、<54>に記載のプロセス。

10

20

30

40

50

< 5 9 >

第1のモノマーと、第2のモノマーと、光開始剤とを混合して配合物を調製することであって、前記第1のモノマーはアクリレートモノマーである、調製することと、前記配合物をモールド成形または成形することと、前記配合物を架橋するために前記配合物に紫外線を照射することによって作製された、架橋済み導電性ヒドロゲル。

< 6 0 >

疎水性セグメントを有する親水性架橋網目構造を含む、< 5 9 >に記載の架橋済み導電性ヒドロゲル。

< 6 1 >

10
鼻刺激デバイスのアームを鼻組織または副鼻腔組織に付けることと、
前記鼻刺激デバイスを作動させて、前記鼻組織または前記副鼻腔組織に電気刺激をもたらすこととを含み、
前記アームは、遠位端と、前記遠位端に配置された導電性ヒドロゲルとを有し、
前記導電性ヒドロゲルは、前記鼻刺激デバイスと前記鼻組織または前記副鼻腔組織との間の電気的接続を促進するために用いられる、涙腺を刺激するための方法。

< 6 2 >

前記導電性ヒドロゲルが、
第1のモノマーと、
第2のモノマーと、
光開始剤とを含み、
20
前記第1のモノマーがアクリレートモノマーであり、前記導電性ヒドロゲルが鼻刺激デバイスでの使用に適合する1つまたは複数の特性を有する、< 6 1 >に記載の方法。

< 6 3 >

前記アクリレートモノマーが、アクリル末端シランモノマーまたはアクリル末端シロキサンモノマーである、< 6 2 >に記載の方法。

< 6 4 >

前記電気刺激がドライアイを処置するために使用される、< 6 1 >に記載の方法。

< 6 5 >

前記導電性ヒドロゲルが、鼻組織に対して非擦過性となるように形成される、< 6 1 >
30
に記載の方法。

< 6 6 >

前記導電性ヒドロゲルが、0.1～1.5 MPaの範囲であるヤング弾性率を有する、
< 6 5 >に記載の方法。

< 6 7 >

前記導電性ヒドロゲルが水和媒体を更に含む、< 6 2 >に記載の方法。

< 6 8 >

前記水和媒体がプロピレングリコールを含む、< 6 7 >に記載の方法。

< 6 9 >

前記水和媒体が約5～約85体積%のプロピレングリコールを含む、< 6 8 >に記載の
40
方法。

< 7 0 >

前記水和媒体が約35体積%のプロピレングリコールを含む、< 6 9 >に記載の方法。

< 7 1 >

前記水和媒体が約40体積%のプロピレングリコールを含む、< 6 9 >に記載の方法。

< 7 2 >

前記水和媒体が約45体積%のプロピレングリコールを含む、< 6 9 >に記載の方法。

< 7 3 >

前記水和媒体が約50体積%のプロピレングリコールを含む、< 6 9 >に記載の方法。

< 7 4 >

再利用可能なハウジングと、
50

前記再利用可能なハウジングに着脱可能に取り付けられ、かつ前記再利用可能なハウジングに取り付けられたときに前記再利用可能なハウジングから延在する遠位端を有するアームを含む、使い捨て構成要素と、

前記アーム内に配置された電極と、

前記アームの前記遠位端に導電性ヒドロゲルとを含み、

前記導電性ヒドロゲルは、第1のモノマーと、第2のモノマーと、光開始剤とを含み、前記第1のモノマーは、アクリレートモノマーであり、前記導電性ヒドロゲルは、鼻刺激デバイスでの使用に適合する1つまたは複数の特性を有する、鼻刺激デバイス。

< 7 5 >

鼻刺激デバイスを製造するための方法であって、前記デバイスの先端組立体にヒドロゲルを成形することと、前記デバイスのベースユニットに前記先端組立体を取り付けることとを含む、方法。 10

< 7 6 >

前記ヒドロゲルが、第1のモノマーと、第2のモノマーと、光開始剤とを含み、前記第1のモノマーがアクリレートモノマーである、< 7 5 >に記載の方法。

< 7 7 >

前記ヒドロゲルを成形するステップが、前記先端組立体を前記ヒドロゲル中に浸漬することを含む、< 7 5 >に記載の方法。

< 7 8 >

前記浸漬するステップが繰り返される、< 7 7 >に記載の方法。 20

< 7 9 >

前記ヒドロゲルを成形するステップが、前記ヒドロゲルを金型内に入れることを含む、< 7 5 >に記載の方法。

< 8 0 >

前記金型が、複数のキャビティを含み、前記キャビティのそれぞれがヒドロゲル予備成形物を形成する、< 7 9 >に記載の方法。

< 8 1 >

前記ヒドロゲルをヒドロゲル予備成形物に切断するステップを更に含む、< 8 0 >に記載の方法。 30

< 8 2 >

前記切断するステップが、レーザ、ダイまたはブレードを用いて実施される、< 8 1 >に記載の方法。

< 8 3 >

前記ヒドロゲルが、複数の硬化済みまたは未硬化のモノマーを含む、< 7 5 >に記載の方法。

< 8 4 >

前記ヒドロゲルを成形するステップが、前記ヒドロゲルに膨らみを形成することを含む、< 7 5 >に記載の方法。

< 8 5 >

前記ヒドロゲルを成形するステップが、前記ヒドロゲルを前記先端組立体のウインドウを通して分配することを含む、< 7 5 >に記載の方法。 40

< 8 6 >

前記ヒドロゲルを成形するステップが、硬化性の多層のヒドロゲルを分配することによって膨らみを形成することを含む、< 8 5 >に記載の方法。

< 8 7 >

前記先端組立体を傾斜させることを更に含む、< 8 5 >に記載の方法。

< 8 8 >

前記ヒドロゲルを成形するステップが、注入成形固定具で膨らみを形成することを含む、< 7 5 >に記載の方法。

< 8 9 >

50

前記先端組立体がヒンジを含む、<75>に記載の方法。

<90>

前記先端組立体が分配力セットに保管される、<75>に記載の方法。

<91>

前記先端組立体を前記ベースユニットに取り付けるために、前記ベースユニットが前記分配力セットに挿入される、<90>に記載の方法。

<92>

鼻刺激デバイスの電気的接触として使用するためのヒドロゲルを製造するための方法であって、前記ヒドロゲル上に親水性表面をもたらすことを含む、方法。

<93>

前記親水性表面が、前記ヒドロゲルを低圧プラズマで処理することによってもたらされる、<92>に記載の方法。

<94>

前記親水性表面が、プラズマ重合を用いて、前記ヒドロゲル上に親水性ポリマーを蒸着させることによってもたらされる、<92>に記載の方法。

<95>

前記親水性表面が、前記ヒドロゲルを化学改質プロセスに供することによってもたらされる、<92>に記載の方法。

<96>

前記化学改質プロセスが、前記ヒドロゲルを水酸化ナトリウム水溶液に供することを含む、<95>に記載の方法。

<97>

前記親水性表面が、前記ヒドロゲルの配合中に、前記ヒドロゲルに界面活性剤を添加することによってもたらされる、<92>に記載の方法。

<98>

ヒドロゲルを製造することと、前記ヒドロゲル上に親水性表面をもたらすこととを含み、前記親水性表面が、前記ヒドロゲルを低圧プラズマで処理すること、プラズマ重合を用いて前記ヒドロゲル上に親水性ポリマーを蒸着させること、前記ヒドロゲルを水酸化ナトリウム水溶液に供すること、または前記ヒドロゲルの配合中に界面活性剤を前記ヒドロゲルに添加することによってもたらされる、鼻刺激デバイスの電極と鼻組織または副鼻腔組織との間の電気的接触を改善する方法。

<99>

親水性添加物を更に含む、<1>に記載の導電性ヒドロゲル。

<100>

前記親水性添加物が多糖を含む、<99>に記載の導電性ヒドロゲル。

<101>

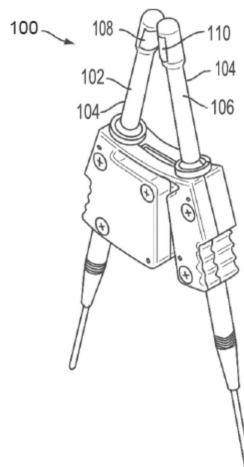
前記多糖が、硫酸デキストラン、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシメチルセルロース、キトサン、アルギン酸ナトリウム及びこれらの組み合わせからなる群から選択される<100>に記載の導電性ヒドロゲル。

10

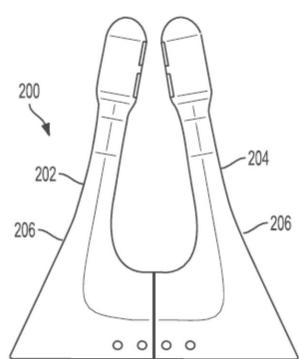
20

30

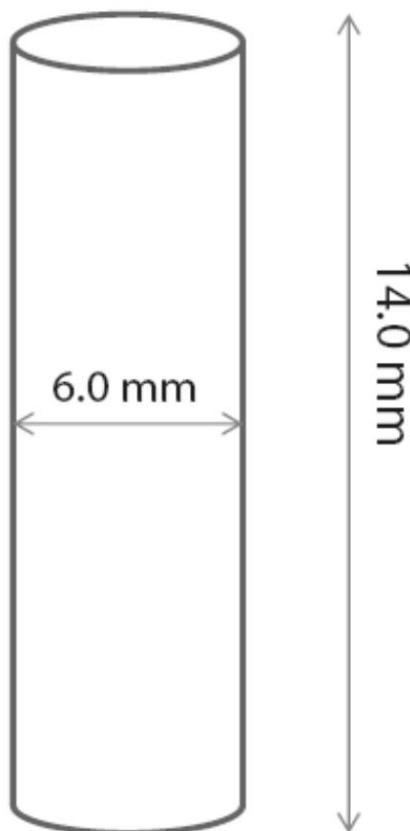
【図1】



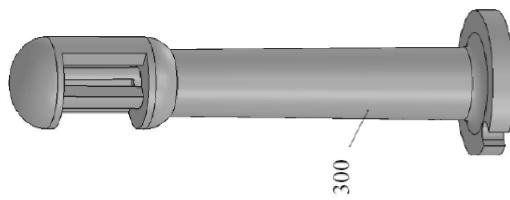
【図2】



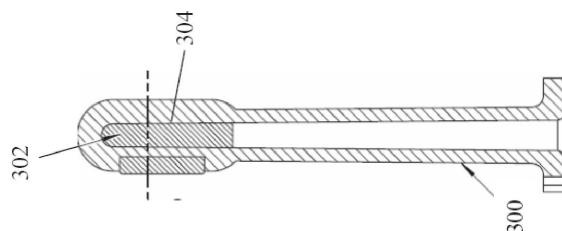
【図4】



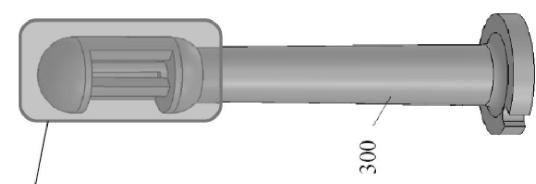
【図3A】



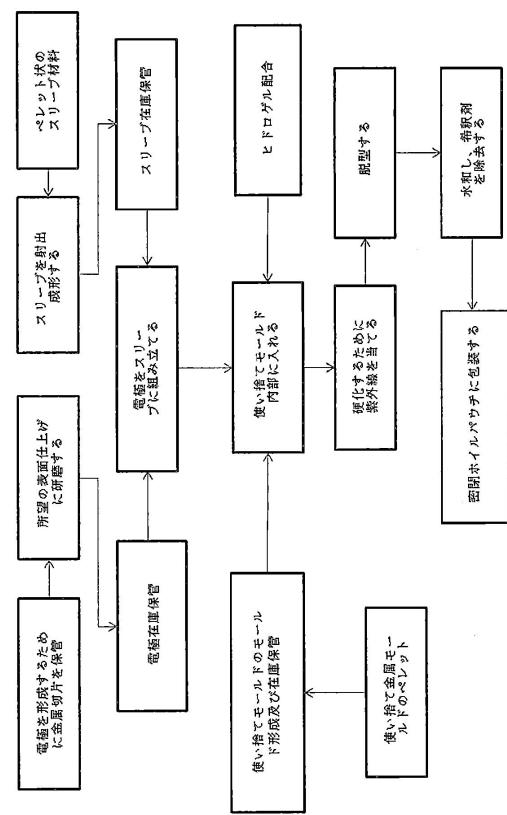
【図3B】



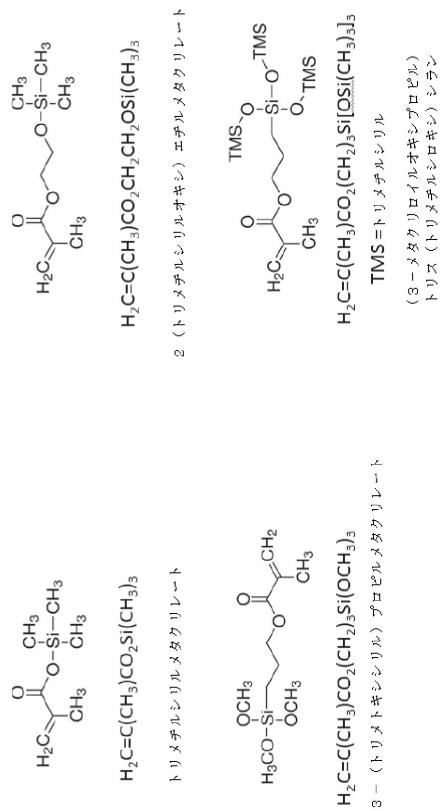
【図3C】



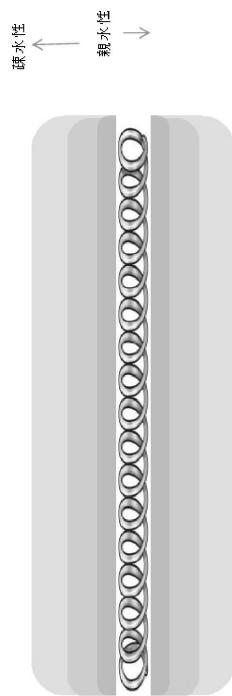
【図5】



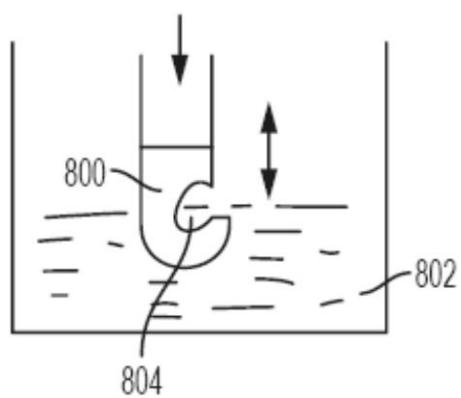
【図6】



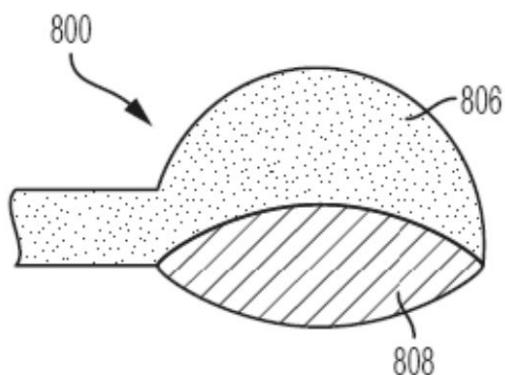
【図7】



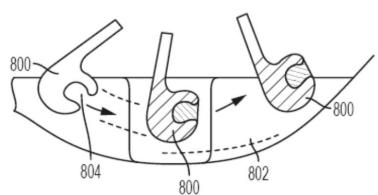
【図8 A】



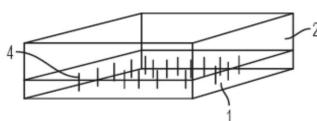
【図8 C】



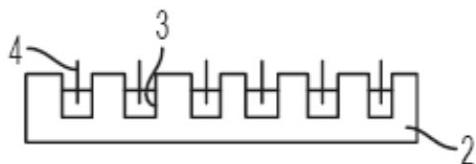
【図8 B】



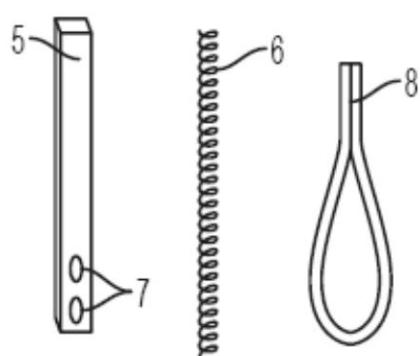
【図9 A】



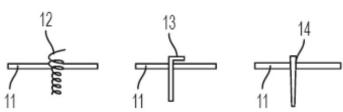
【図9 B】



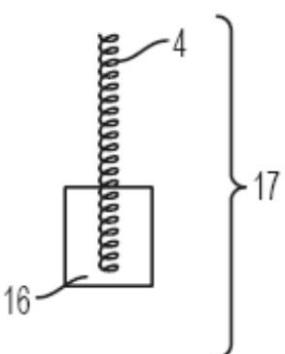
【図 9 C】



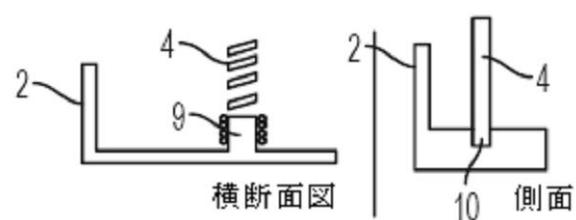
【図 9 F】



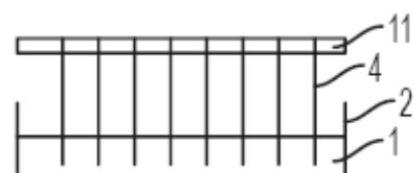
【図 9 G】



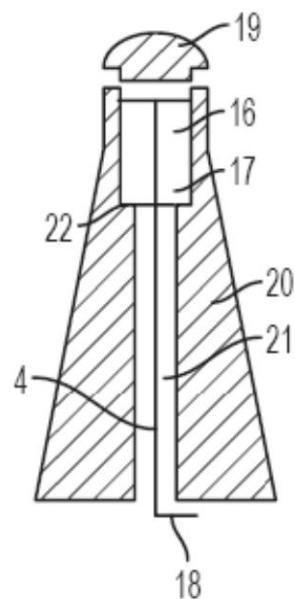
【図 9 D】



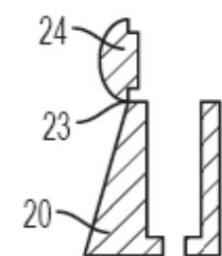
【図 9 E】



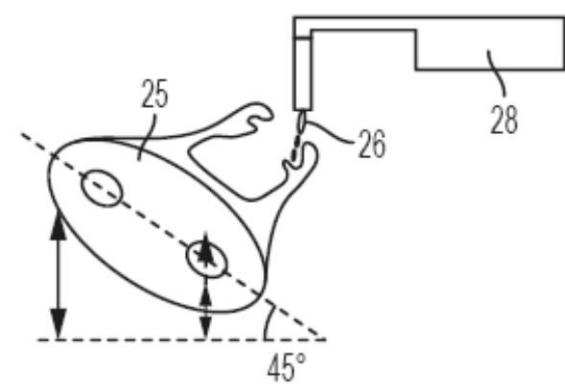
【図 9 H】



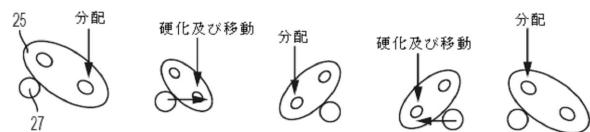
【図 9 I】



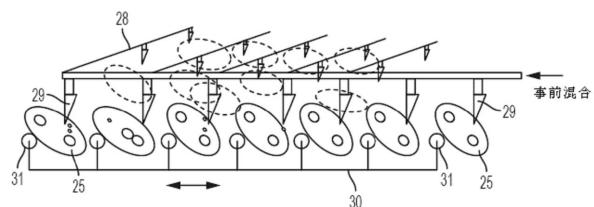
【図 10 A】



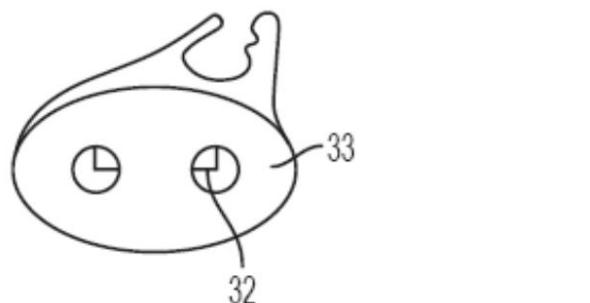
【図 10 B】



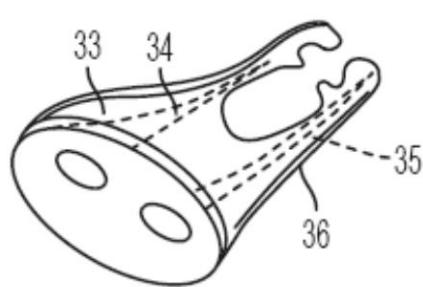
【図 10 C】



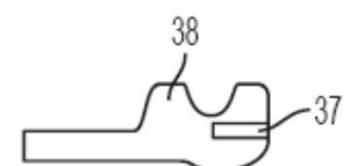
【図 11 A】



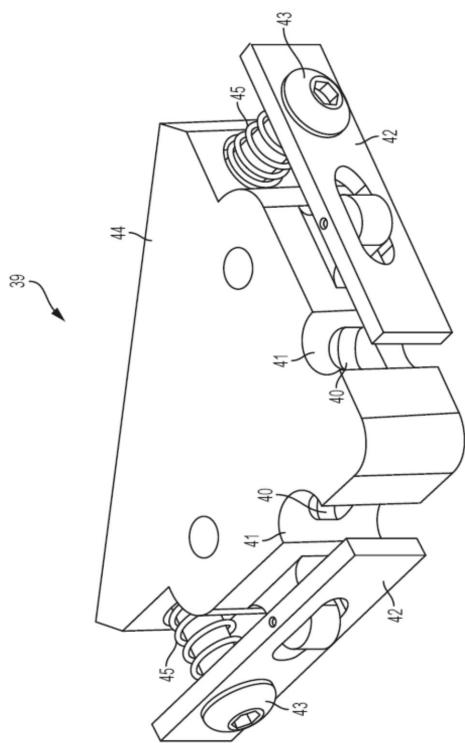
【図 11 B】



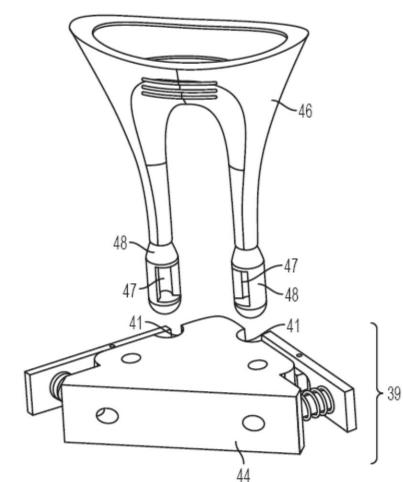
【図 11 C】



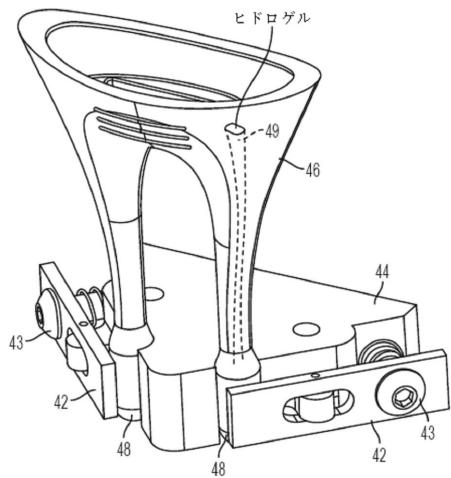
【図 12 A】



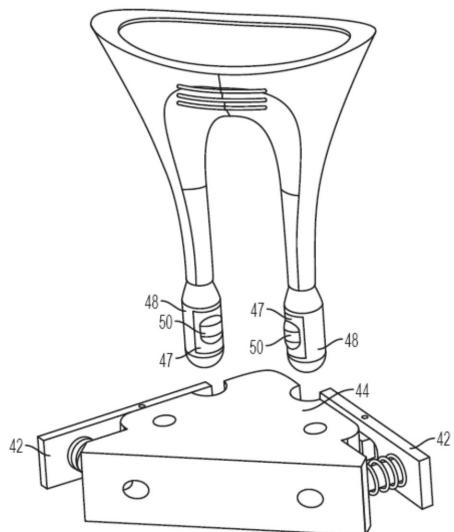
【図 12 B】



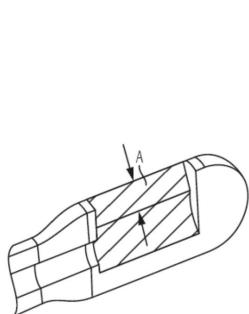
【図 1 2 C】



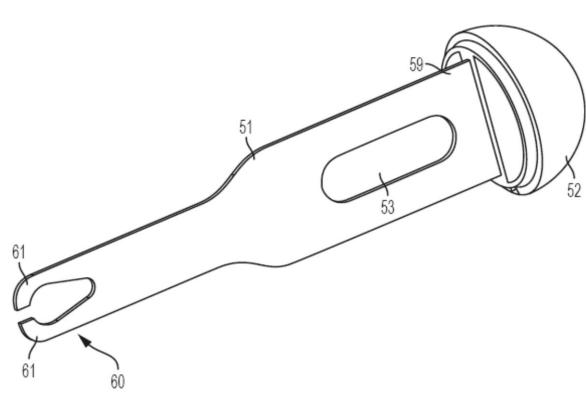
【図 1 2 D】



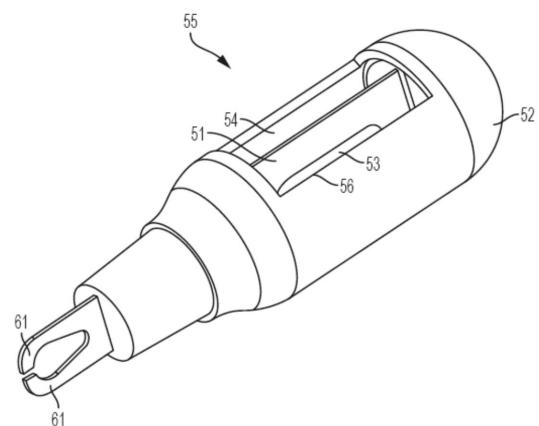
【図 1 3】



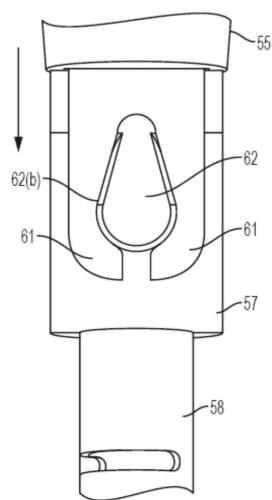
【図 1 4 A】



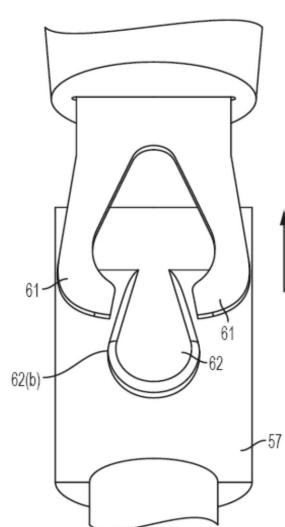
【図 1 4 B】



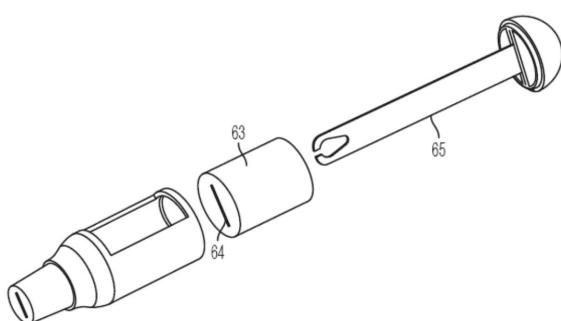
【図 14 C】



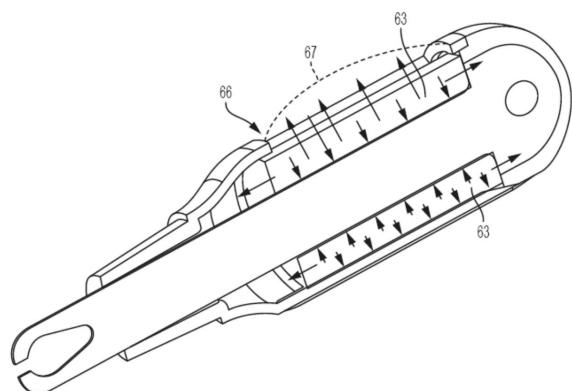
【図 14 D】



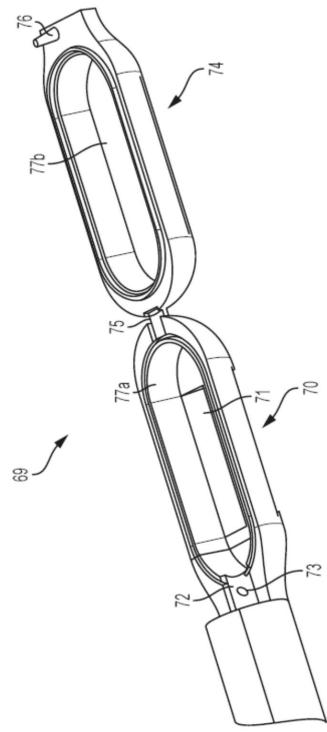
【図 15 A】



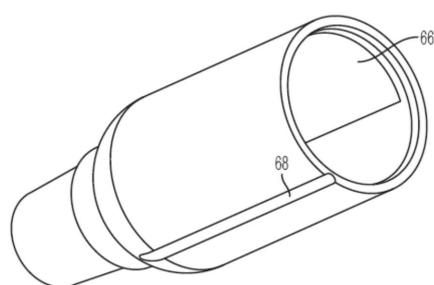
【図 15 B】



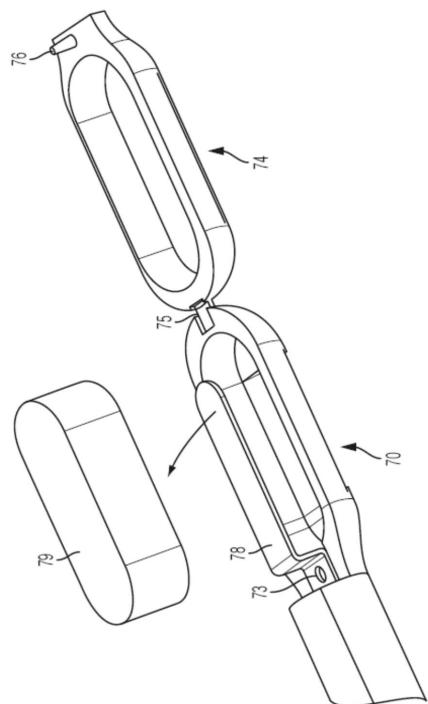
【図 16 A】



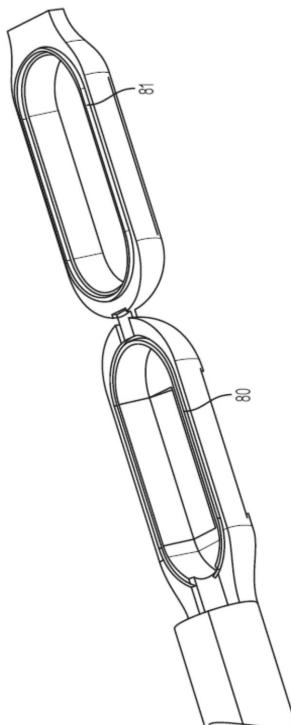
【図 15 C】



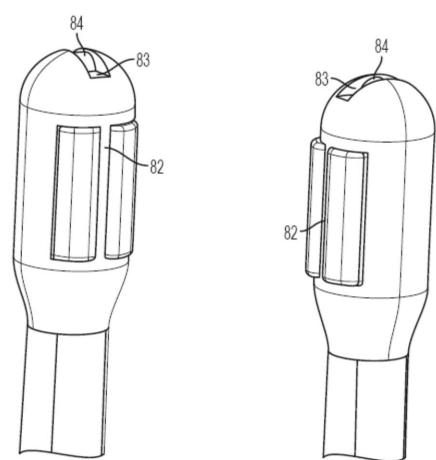
【図16B】



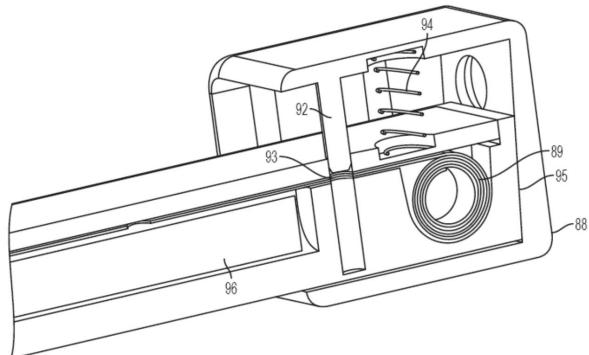
【図16C】



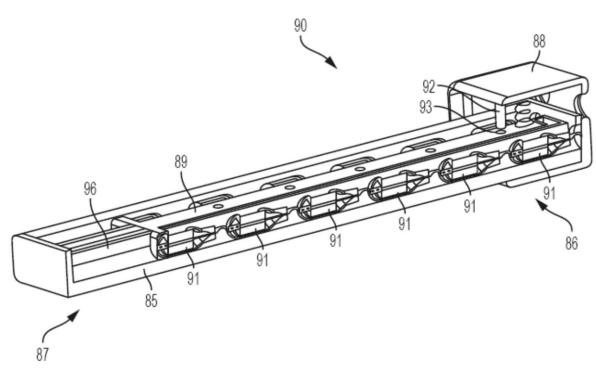
【図16D】



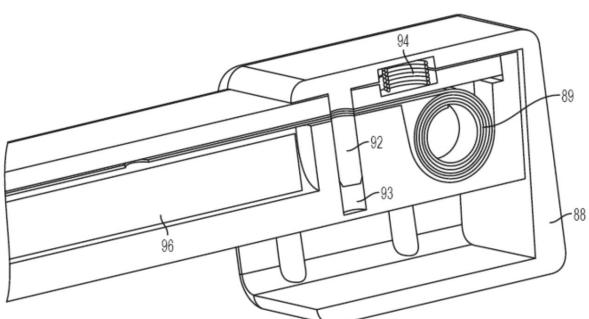
【図17B】



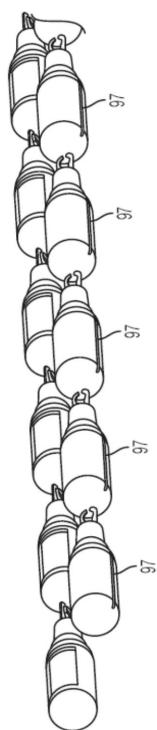
【図17A】



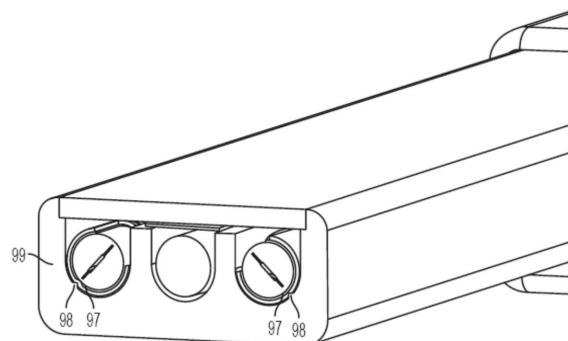
【図17C】



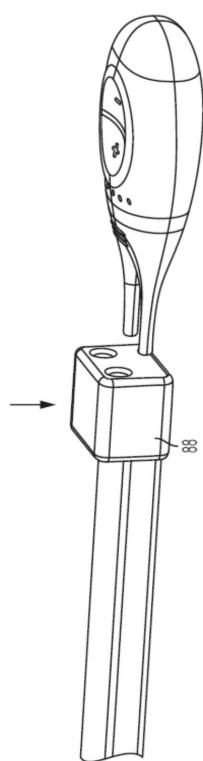
【図17D】



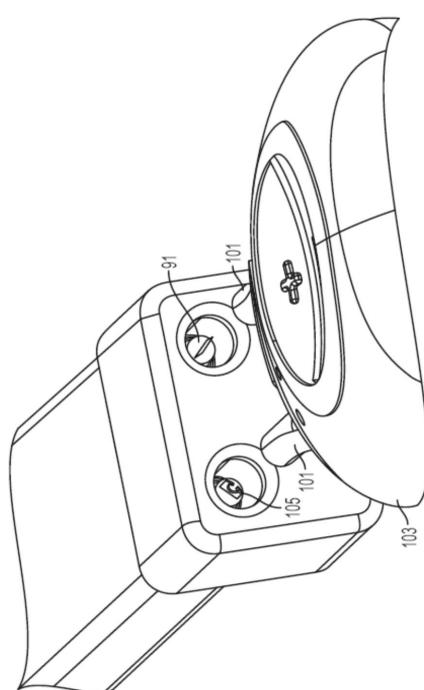
【図17E】



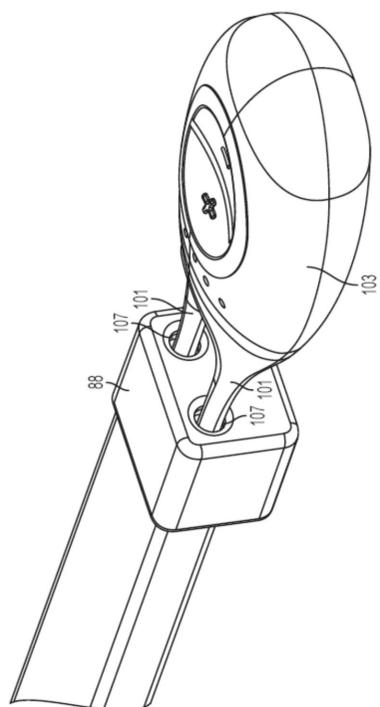
【図18A】



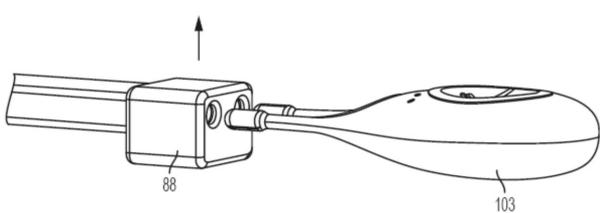
【図18B】



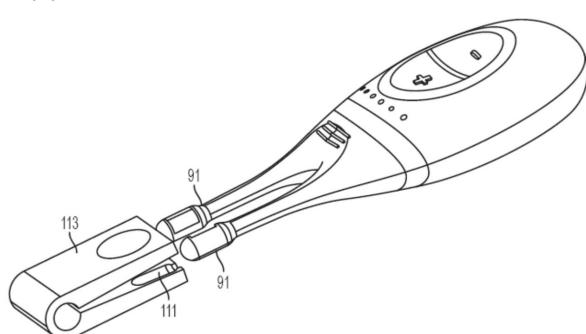
【図 18 C】



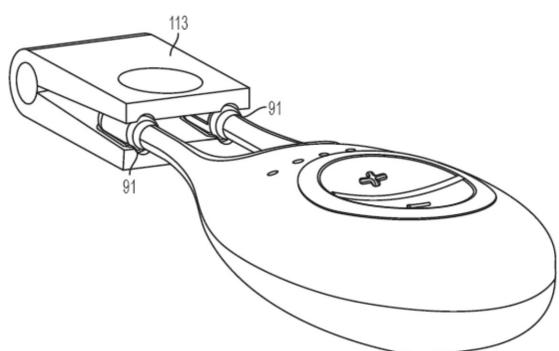
【図 18 D】



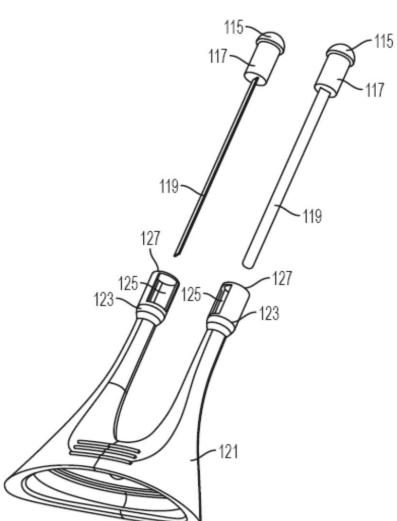
【図 19 A】



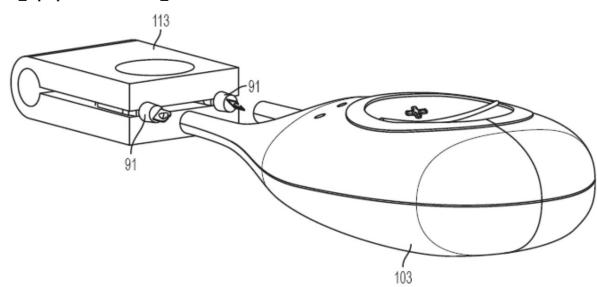
【図 19 B】



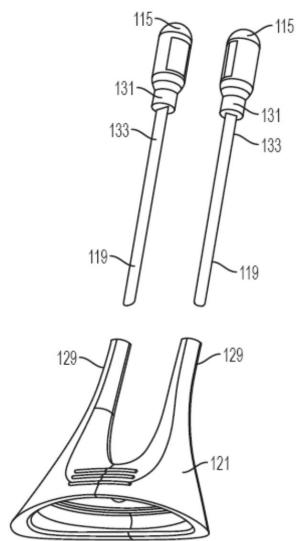
【図 20 A】



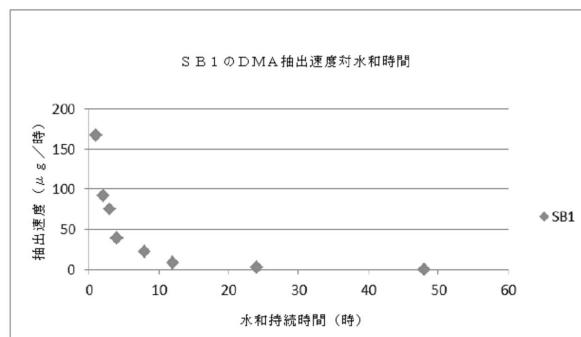
【図 19 C】



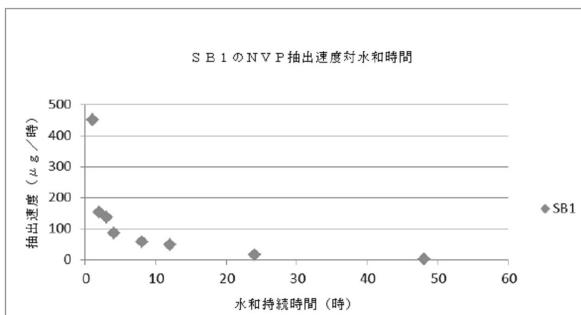
【図 2 0 B】



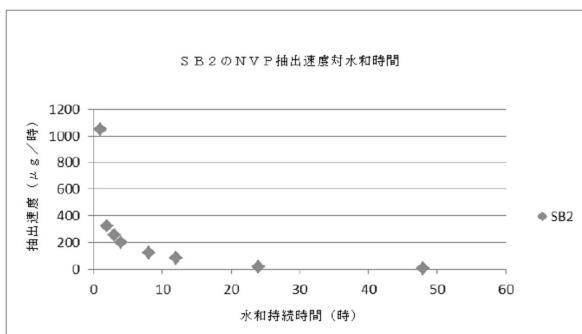
【図 2 1 A】



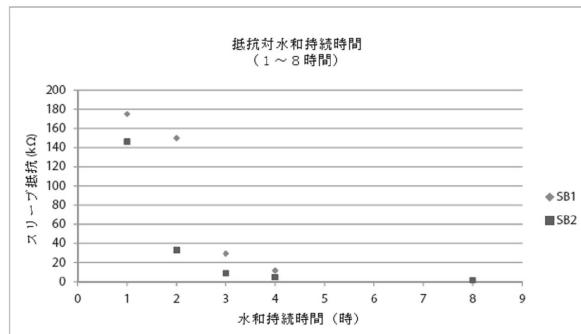
【図 2 1 B】



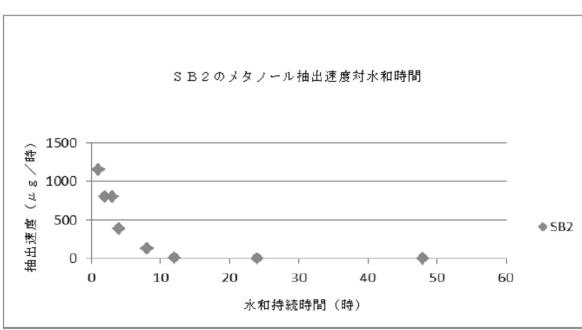
【図 2 2 A】



【図 2 3 A】



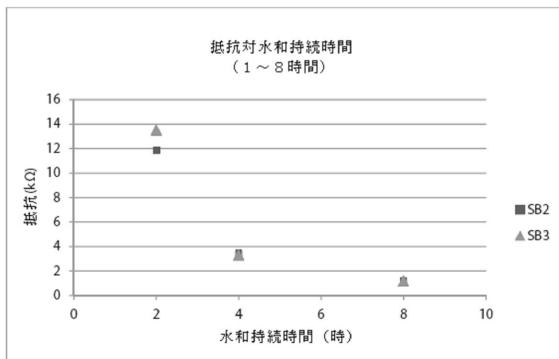
【図 2 2 B】



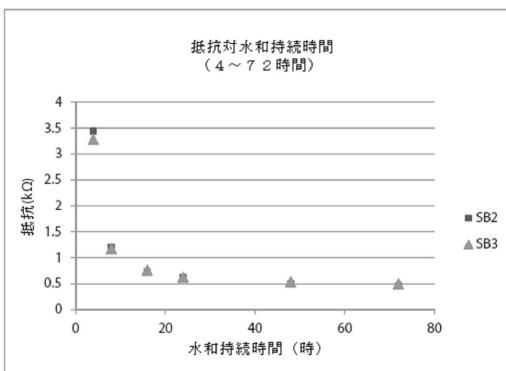
【図 2 3 B】

抽出時間	S B 1 のスリープ抵抗 ($\times 10^3 \Omega$)	S B 2 のスリープ抵抗 ($\times 10^3 \Omega$)
1	175	146
2	149.7	33.4
3	29.6	9.1
4	11.9	4.7
8	1.8	1.6
12	0.9	1.1
24	0.6	0.7
48	0.5	0.6
72	0.4	0.4

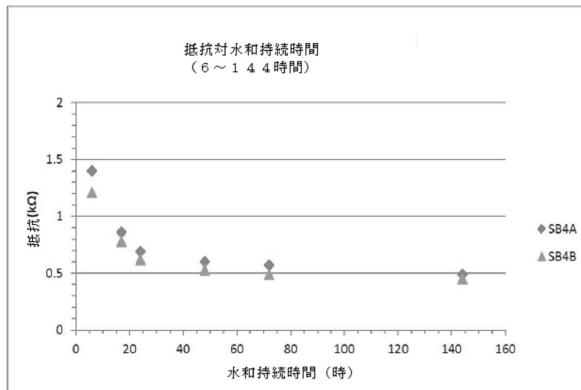
【図 2 4 A】



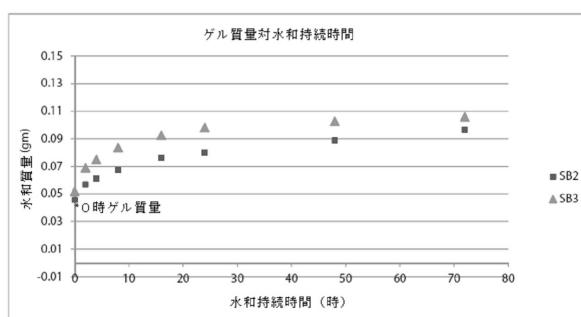
【図 2 4 B】



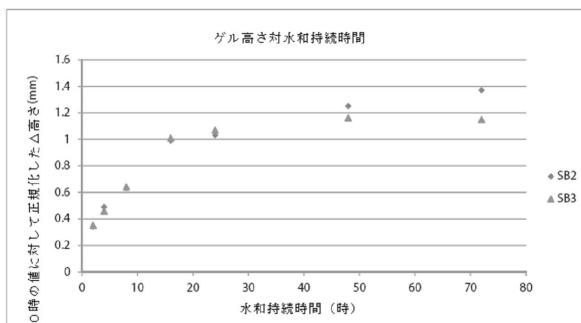
【図 2 5】



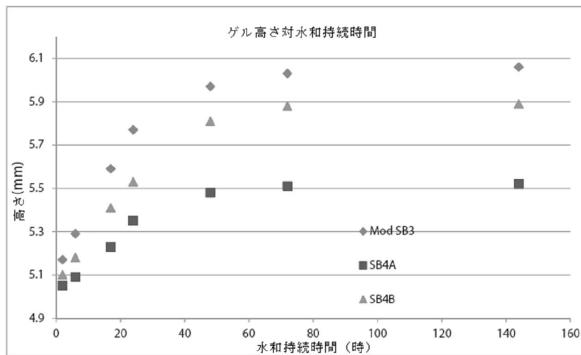
【図 2 6 A】



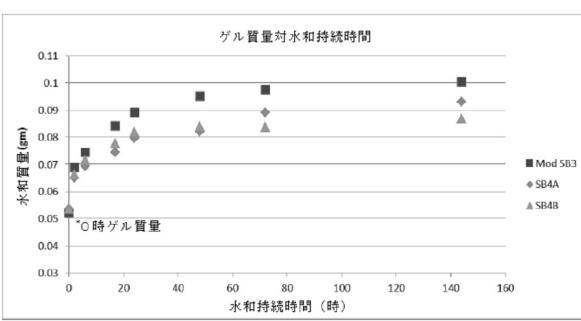
【図 2 6 B】



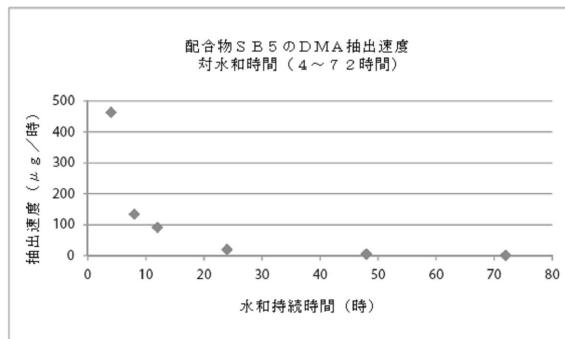
【図 2 7 B】



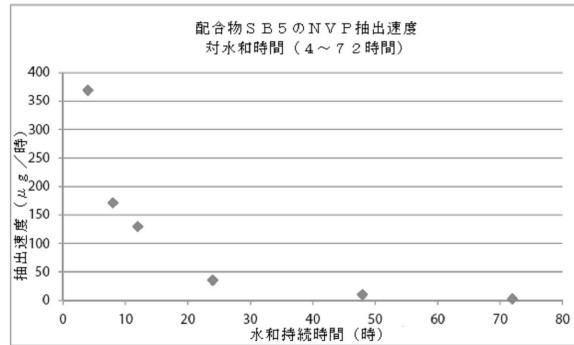
【図 2 7 A】



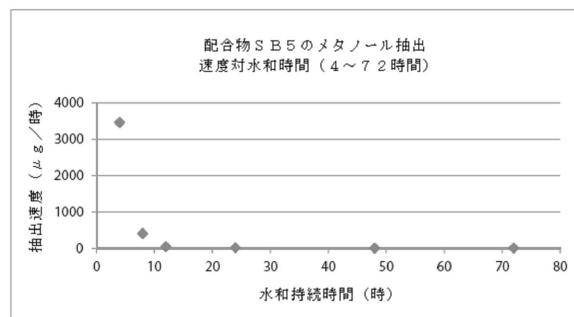
【図 2 8 A】



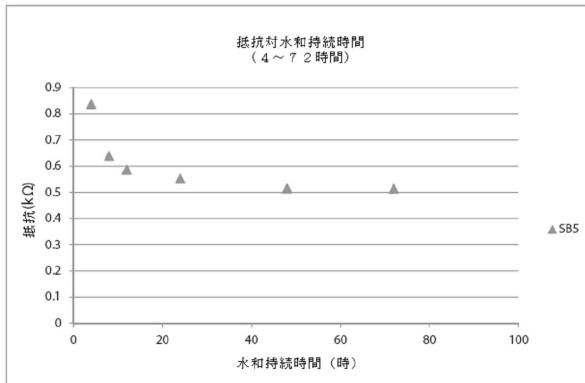
【図 28B】



【図 28C】



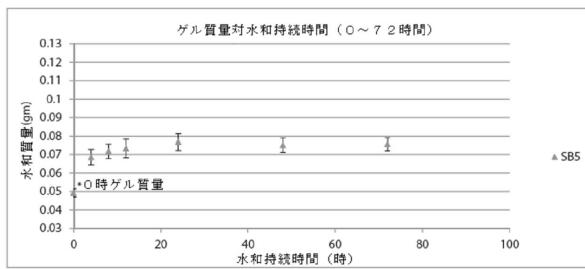
【図 29】



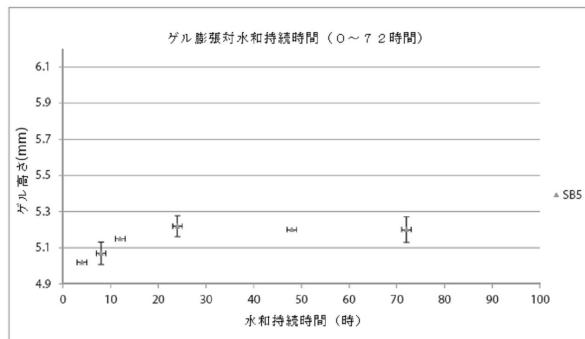
【図 30A】

風袋 時間 (時)	42-01		42-02		42-03		42-04		42-05	
	合計重量	ゲル質量								
0	0.44515	0.04672	0.4464	0.05176	0.44163	0.04925	0.44419	0.05101	0.44007	0.04745
4	0.46014	0.06171	0.46721	0.07257	0.46015	0.06777	0.46313	0.06995	0.46349	0.07087
8	0.46184	0.06341	0.4674	0.07276	0.46226	0.06988	0.46478	0.07116	0.46526	0.07264
12	0.46308	0.05465	0.46792	0.07328	0.46322	0.07084	0.46654	0.07336	0.46675	0.07413
24	0.46566	0.05723	0.47008	0.07544	0.46573	0.07335	0.46966	0.07648	0.46948	0.07686
48	0.46681	0.05838	0.47166	0.07702	0.46686	0.07448	0.47008	0.0769	0.47137	0.07875
72	0.46813	0.0697	0.47163	0.07699	0.46767	0.07529	0.47081	0.07763	0.4712	0.07858
144	0.46982	0.07139	0.50563	0.11099	0.46972	0.07734	0.47283	0.07965	0.47388	0.08126
192	0.4682	0.06977	0.50428	0.10964	0.46913	0.07675	0.47096	0.07778	0.47399	0.08137
240	0.46922	0.07079	0.5047	0.11006	0.46979	0.07741	0.47233	0.07915	0.47457	0.08795

【図 30B】



【図 30C】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/027,139

(32)優先日 平成26年7月21日(2014.7.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/067,350

(32)優先日 平成26年10月22日(2014.10.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 ラウディン ジェームズ ドナルド

アメリカ合衆国 テキサス州 77024 ヒューストン キルツ ドライヴ 203

(72)発明者 グブタ アミタヴァ

アメリカ合衆国 ヴァージニア州 24018 ロアノーク フォックス デン ロード 532

2

(72)発明者 ウォードル ジョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92672 サン クレメンテ アリバ レーン 1802

(72)発明者 スタイヴァーズ クリストファー ウィリアム

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94107 サンフランシスコ テネシー ストリート 6
35 401

(72)発明者 ドライスワニー アナンド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94103 サンフランシスコ テハマ ストリート 35
7 スイート 1

(72)発明者 キリスト マリー ドヴォラク

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92651 ラグーナ ビーチ ロンバーディ レーン 6
50

(72)発明者 キリスト エフ リチャード

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92651 ラグーナ ビーチ ロンバーディ レーン 6
50

審査官 宮崎 敏長

(56)参考文献 特表2007-521385(JP,A)

特表2013-542838(JP,A)

米国特許出願公開第2013/0270491(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 N 1 / 36

A 61 N 1 / 04

- A 61 N 1 / 06

C 08 J 3 / 075