

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
【部門区分】第1部門第2区分  
【発行日】平成19年6月21日(2007.6.21)

【公開番号】特開2005-312623(P2005-312623A)  
【公開日】平成17年11月10日(2005.11.10)  
【年通号数】公開・登録公報2005-044  
【出願番号】特願2004-133432(P2004-133432)  
【国際特許分類】

**A 6 1 B 17/12 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 B 17/12

【手続補正書】

【提出日】平成19年4月27日(2007.4.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

飽和含水状態において、圧縮弾性率が280MPa以下であることを特徴とする生分解性粒子。

【請求項2】

飽和含水状態において、圧縮体積5%歪み時の強度が10MPa以下であることを特徴とする生分解性粒子。

【請求項3】

飽和含水状態において、圧縮体積5%歪み時の強度が10MPa以下であることを特徴とする請求項1に記載の生分解性粒子。

【請求項4】

飽和含水状態において、圧壊強度が700kPa以上を特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の生分解性粒子。

【請求項5】

飽和含水状態の重量が、乾燥状態の重量に比べて、105%以上であることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の生分解性粒子。

【請求項6】

ポリエチレングリコール系コポリマーからなることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の生分解性粒子。

【請求項7】

平均粒子径が60～2000μmであることを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載の生分解性粒子。

【請求項8】

粒子径分布が、平均粒子径±100μmであることを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載の生分解性粒子。

【請求項9】

形状が37において球状であることを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載の生分解性粒子。

【請求項10】

37のリン酸緩衝生理食塩水浸漬28日後における残存重量が、浸漬前の重量の80

%以下であることを特徴とする請求項1～9のいずれかに記載の生分解性粒子。

【請求項11】

医療用途に用いることを特徴とする請求項1～10のいずれかに記載の生分解性粒子。

【請求項12】

生体内の管状の器官を塞栓するための粒子であることを特徴とする請求項11記載の生分解性粒子。

【請求項13】

水溶性X線造影剤を粒子内に保持し、X線透視化において塞栓部位や塞栓状態の確認が可能であることを特徴とする請求項12に記載の生分解性粒子。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

本発明の目的は、以下の構成により達成される。

(1) 飽和含水状態において、圧縮弾性率が280MPa以下であることを特徴とする生分解性粒子。

(2) 飽和含水状態において、圧縮体積5%歪み時の強度が10MPa以下であることを特徴とする生分解性粒子。

(3) 飽和含水状態において、圧縮体積5%歪み時の強度が10MPa以下であることを特徴とする請求項1に記載の生分解性粒子。

(4) 飽和含水状態において、圧壊強度が700kPa以上を特徴とする(1)～(3)のいずれかに記載の生分解性粒子。

(5) 飽和含水状態の重量が、乾燥状態の重量に比べて、105%以上であることを特徴とする(1)～(4)のいずれかに記載の生分解性粒子。

(6) ポリエチレングリコール系コポリマーからなることを特徴とする(1)～(5)のいずれかに記載の生分解性粒子。

(7) 平均粒子径が60～2000μmであることを特徴とする(1)～(6)のいずれかに記載の生分解性粒子。

(8) 粒子径分布が、平均粒子径±100μmであることを特徴とする(1)～(7)のいずれかに記載の生分解性粒子。

(9) 形状が37において球状であることを特徴とする(1)～(8)のいずれかに記載の生分解性粒子。

(10) 37のリン酸緩衝生理食塩水浸漬28日後における残存重量が、浸漬前の重量の80%以下であることを特徴とする(1)～(9)のいずれかに記載の生分解性粒子。

(11) 医療用途に用いることを特徴とする(1)～(10)のいずれかに記載の生分解性粒子。

(12) 生体内の管状の器官を塞栓するための粒子であることを特徴とする(11)記載の生分解性粒子。

(13) 水溶性X線造影剤を粒子内に保持し、X線透視化において塞栓部位や塞栓状態の確認が可能であることを特徴とする(12)に記載の生分解性粒子。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

また、本発明のうちの第2の発明の生分解性粒子は、飽和含水状態での圧縮体積5%歪み強度が10MPa以下であることが必要である。さらに好ましくは10Pa～8MPa

である。含水状態において、10MPa以下の圧縮体積5%歪み強度を有する粒子は硬くなることなく、マイクロカテーテル、および血管内で使用する材料として適当なものとなる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

また、本発明のうちの第1~3の発明においては、さらに飽和含水状態での圧壊強度が700kPa以上であることが好ましい。さらに好ましくは1MPa以上である。含水状態において、700kPa以上の圧壊強度を有することにより粒子は脆くならず、マイクロカテーテル内で圧潰物が詰まるという可能性を排除できるため、マイクロカテーテルおよび血管内で使用する材料としてより適当なものとなる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

本発明の生分解性ポリマーとして、生分解性ポリマーと水溶性ポリマーからなるコポリマーの製造方法を例示する。水不溶性ポリマーの合成方法は特に限定されないが、溶融重合、開環重合などが挙げられる。例えば、乾燥空気あるいは乾燥窒素気流中、攪拌翼を備えた重合槽中に、原料である所定の平均分子量の水溶性ポリマーと生分解性ポリマー原料を投入し、加熱して混合物を触媒とともに攪拌することにより得られる。使用する触媒としては、通常のポリエステル重合に使用される触媒であれば特に限定されない。例えば、塩化スズ等のハロゲン化スズ、2-エチルヘキサン酸スズ等の有機酸スズ、ジエチル亜鉛、乳酸亜鉛、乳酸鉄、ジメチルアルミニウム、カルシウムハイドライド、ブチルリチウムやt-ブトキシカリウム等の有機アルカリ金属化合物、金属ポルフィリン錯体またはジエチルアルミニウムメトキシド等の金属アルコキシド等を挙げることができる。また、ペント付き二軸混練押出機またはそれに類似する攪拌および送り機能を有する装置を用いて、生分解性ポリマー原料および触媒を溶融状態で攪拌、混合、脱気しつつ、連続的に生成した水不溶性ポリマーを取り出すことにより重合を遂行することもできる。さらに、生成した水不溶性ポリマーを良溶媒に溶解し、貧溶媒を滴下し沈殿が生成した後の白濁物の温度を変化させて、一度沈殿物を溶解させた後に再び元の温度にゆっくりと戻して沈殿を生成させることにより、分別精度を上げることができる。前記分別沈殿法に使用する良溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランやハロゲン系有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム)またはこれらの混合溶媒を例示することができる。前記分別沈殿法に使用する貧溶媒としては、アルコール系や炭化水素系の有機溶媒が好ましい。そして、生分解性ポリマーと水溶性ポリマーの種類、さらにはその分子量を適宜選択することによって飽和含水状態での圧縮弾性率が280MPa以下、圧縮体積5%歪み時の強度が10MPa以下のいずれかを達成し、さらには圧壊強度が700kPa以上となる生分解性粒子を得ることができる。例えば、生分解性ポリマーにポリ乳酸-ポリエチレングリコール-ポリ乳酸のコポリマーを選択した場合、ポリ乳酸部分の重量平均分子量を上述の1000~30000、ポリエチレングリコール部分の重量平均分子量を200~50000の範囲内とすることによって、飽和含水状態で圧縮弾性率が280MPa以下、圧縮体積5%歪み時の強度が10MPa以下のいずれかを達成し、さらには圧壊強度が700kPa以上とすることができる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 2 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 2 8 】

本発明の生分解性粒子の形状は特に限定されないが、球状粒子であることが好ましい。棒状、直方体、立方体などの形状はその粒子径が不明確で、血管に塞栓する場合に粒子の向きによって塞栓状態が異なるが、球状粒子であればより完全な閉塞が可能となる。造粒方法としては、転動造粒法、流動層造粒法、噴霧層造粒法、攪拌造粒法、解砕造粒法、圧縮造粒法、押出造粒法、液滴固化造粒法など公知の方法を採用することができる。例えば、液滴固化造粒法では、水不溶性ポリマーをジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、イソプロピルエーテルなどに溶解し、これを界面活性剤、保護コロイド剤などを含有する水相に分散し、公知のO/W型またはW/O/W型液中乾燥法あるいはそれに準じた方法、スプレードライ法などの方法により粒子状の塞栓材料とすることができる。ここで用いる界面活性剤、保護コロイド剤としては安定な油/水エマルションを形成しうるものであれば特に限定されないが、例えばアニオン性界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリエキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体など）、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられる。これらの中から、1種類あるいは複数を組み合わせて使用してもよい。とりわけ、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、ゼラチンが好ましい。その濃度は、0.01～80wt%、より好ましくは0.05～60wt%の中から選ばれ、この濃度を調整することにより、飽和含水状態で圧縮弾性率が280MPa以下、圧縮体積5%歪み時の強度が10MPa以下のいずれかを達成し、さらには圧壊強度が700kPa以上とすることができる。このようにして製造された粒子は一般的に球状粒子であるが、一部に不定形の粒子が混じることがある。このような粒子を取り除く目的で、適当な目開きのふるいを複数使用して目的の平均粒子径、目的の粒子径分布の粒子を得ることができる。