

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6533776号  
(P6533776)

(45) 発行日 令和1年6月19日 (2019.6.19)

(24) 登録日 令和1年5月31日 (2019.5.31)

(51) Int. Cl. F I  
**A 6 1 B 17/12 (2006.01)**  
**A 6 1 L 31/06 (2006.01)**

A 6 1 B 17/12  
A 6 1 L 31/06

請求項の数 15 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2016-500882 (P2016-500882)  
(86) (22) 出願日 平成26年3月7日 (2014.3.7)  
(65) 公表番号 特表2016-511087 (P2016-511087A)  
(43) 公表日 平成28年4月14日 (2016.4.14)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2014/021928  
(87) 国際公開番号 W02014/159093  
(87) 国際公開日 平成26年10月2日 (2014.10.2)  
審査請求日 平成29年3月7日 (2017.3.7)  
(31) 優先権主張番号 61/785,445  
(32) 優先日 平成25年3月14日 (2013.3.14)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506128064  
エンドーロジックス インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国・92618・カリフォルニア州・アーバイン・ミュージック・2  
(74) 代理人 100064621  
弁理士 山川 政樹  
(74) 代理人 100098394  
弁理士 山川 茂樹  
(72) 発明者 バンカート, チャールズ  
アメリカ合衆国・92054-3857・カリフォルニア州・オーシャンサイド・イーライ ストリート・147

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 患者体内の動脈瘤を治療するシステムおよびその作動方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者体内の動脈瘤を治療するシステムであって、前記システムは、  
前記患者体内に移送し、拡張するように適合した拡張性部材；  
前記拡張性部材内部の空間と流体連通するか又は前記拡張性部材に直接至る管；  
それぞれが末端官能基を有する第1の水溶性ポリマー前駆体及び第2の水溶性ポリマー前駆体、並びに開始剤触媒を含む流動性水溶液；並びに  
粉体状で前記流動性水溶液の中に溶解させる熱活性化低温フリーラジカル開始剤を備え、前記溶液及び前記開始剤は、前記拡張性部材内部の空間に実質的に非生分解性の固体材料を原位置で生成するために、前記第1および第2の水溶性ポリマー前駆体上の前記官能基を共有結合させるように適合する、システム。

【請求項 2】

前記拡張性部材から上流の前記管内に配置した、上流側及び下流側を有するフィルタを更に備える、請求項1に記載のシステムであって、前記フリーラジカル開始剤は、前記流動性水溶液が前記フィルタを通過すると前記フリーラジカル開始剤が前記流動性水溶液中に溶解するように、前記フィルタの前記上流側に配置する、システム。

【請求項 3】

前記フリーラジカル開始剤は、前記フィルタの前記上流側に固定する、請求項2に記載のシステム。

【請求項 4】

10

20

前記フリーラジカル開始剤は、前記拡張性部材内に配置し、それにより、前記フリーラジカル開始剤は、前記流動性水溶液が前記拡張性部材に入ると前記流動性水溶液中に溶解する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記拡張性部材と流体連通する容器

を更に備える、請求項 1 に記載のシステムであって、前記フリーラジカル開始剤は、前記容器内に配置し、前記容器は、前記流動性水溶液の一部を前記拡張性部材から前記容器内に引き抜くように適合され、それにより、前記フリーラジカル開始剤は前記流動性水溶液中に溶解し、得られた混合溶液は前記拡張性部材に再度導入する、システム。

【請求項 6】

前記流動性水溶液は、第 1 の原料溶液と第 2 の原料溶液との混合液であり、前記第 1 の原料溶液は、前記第 1 の水溶性ポリマー前駆体を含み、前記第 2 の原料溶液は、前記第 2 の水溶性ポリマー前駆体を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記フリーラジカル開始剤と接触させる前に、前記第 1 の原料溶液及び前記第 2 の原料溶液を中で混合するマニホールド

を更に備える、請求項 6 に記載のシステムであって、前記マニホールドは、任意選択で、統合したフィルタを含む、システム。

【請求項 8】

前記フリーラジカル開始剤は、過硫酸ナトリウム、過硫酸カリウム又は過硫酸アンモニウムである、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記第 1 の水溶性ポリマー前駆体は、線状ポリマー前駆体であり、前記第 2 の水溶性ポリマー前駆体は、分岐状ポリマー前駆体である、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記第 1 の水溶性ポリマー前駆体は、2 つのアクリル酸基で末端を誘導体化した、20 から 50 キロダルトンの間の分子の質量を有する線状ポリエチレングリコールであり、前記第 2 の水溶性ポリマー前駆体は、3 つのアクリル酸基で末端を誘導体化した、800 ダルトンから 1.2 キロダルトンの分子の質量を有する分岐状ポリエチレングリコールオリゴマーである、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記分岐状ポリマー前駆体対前記線状ポリマー前駆体のモル比は、200 : 1 から 1000 : 1 の間である、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記分岐状ポリマー対前記フリーラジカル開始剤のモル比は、2 : 1 から 15 : 1 の間である、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 13】

前記フリーラジカル開始剤及び前記開始剤触媒は、1 : 1 のモル比で存在する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 14】

前記第 1 の原料溶液又は前記第 2 の原料溶液のいずれかは、前記開始剤触媒を含む、請求項 6 に記載のシステム。

【請求項 15】

患者体内の動脈瘤の治療に使用するシステムの作動方法であって、

前記システムは、前記患者体内に移送し、拡張するように適合した拡張性部材を備え、

a . それぞれが末端官能基を有する第 1 の水溶性ポリマー前駆体及び第 2 の水溶性ポリマー前駆体、並びに開始剤触媒を含む流動性水溶液が、前記拡張性部材内部の空間と連通する管に導入されるか、又は前記拡張性部材内に直接導入されるステップと；

b . 前記ステップ ( a ) からの前記流動性水溶液に、粉体状の熱活性化低温フリーラジカル開始剤が導入されるステップと；

10

20

30

40

50

- c. 前記フリーラジカル開始剤が前記流動性水溶液中に溶解するステップと；
- d. 前記ステップ（a）において、前もって前記開始剤触媒が導入されなかった場合は、前記ステップ（c）からの溶液に前記開始剤触媒が導入されるステップと；並びに
- e. 前記拡張性部材内部の空間に実質的に非生分解性の固体材料を生成するために、前記第1および第2の水溶性ポリマー前駆体上の官能基が共有結合されるステップとを含む

動脈瘤の治療に使用するシステムの作動方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2013年3月14日出願、「医療デバイス内の原位置で材料を生成する方法（Method for Forming Materials In Situ Within a Medical Device）」という名称の米国仮特許出願第61/785,445号による優先権の利益を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

腹部大動脈瘤（AAA）は、ほぼ腹部において風船状のふくらみ又は嚢を形成する、大動脈内の脆弱な部位である。血液が大動脈を流れるときに、血液がその脆弱な血管壁を押圧し、それにより脆弱な血管壁を拡大させ、しばしば破裂させることもある。このAAAの破裂は、死亡率を増加させている。

【0003】

過去において、クリップ及び開腹手術がAAAに対する従来のインターベンション治療であった。より最近では、動脈瘤壁に対する圧力を低減し、動脈瘤の拡大及び破裂を防止するために、安定性を加えるステントを伴うこともあるエンドグラフトを動脈瘤全体に設置している。

【0004】

かなり最近では、低侵襲外科（MIS）技法、例えば、この目的で患者体内に導入したガイドワイヤを使用してヒト患者の血管系に誘導することによって、デバイスの拡張性部材を動脈瘤嚢に導入するシステムが記載されている。流動性前駆体材料を拡張性部材に導入し、前駆体材料を化学反応させ、拡張性部材を拡張させ、動脈瘤嚢の形状に一致させる。材料は、硬化すると、拡張性部材を患者体内の所定の位置に固定し、動脈瘤を安定させる。例えば、米国特許第7,872,068号；第8,044,137号；及び米国特許出願公開第2006/0222596号を参照されたい。これらの内容は、全文が参照により本明細書に組み込まれる。拡張性部材は、例えば一重壁又は二重壁バルーン或いは膨張性カフとすることができる。膨張又は拡張性部材を有するデバイスの他の例は、例えばPCT出願公開第WO00/51522号、米国特許第5,334,024号；第5,330,528号；及び第6,1312,462号；第6,964,667号；第7,001,431号；米国特許出願公開第2004/0204755号及び第2006/0025853A1号に提供され、これらの内容は、全文が参照により本明細書に組み込まれる。流動性前駆体材料は、典型的には、重合化し、架橋してハイドロゲルを生成するポリマー前駆体である。ポリマー前駆体の1つの好ましい種類は、フリーラジカル重合化によって重合できる材料である。典型的には、重合化には、各々がフリーラジカル重合化を受けやすい、アクリル酸及びメタクリル酸等の末端反応基を有する2つのプレポリマーの重合化／架橋を必要とする。

【0005】

重合化は、両方のプレポリマーと、熱活性化低温フリーラジカル開始剤及び開始剤触媒とを生理的温度で合わせることによって実現する。

【0006】

早期重合化を回避するために、即ち、全ての成分を混合し、拡張性デバイス内の原位置でこれらを重合化させる前に、成分は、典型的には、一方の溶液が一方のポリマー前駆体

10

20

30

40

50

及びフリーラジカル開始剤を含み、他方の溶液が他方のポリマー前駆体及び開始剤触媒を含む、2つの個別の水溶液中に貯蔵する。このようにして、2つのポリマー前駆体は、フリーラジカル開始剤及び開始剤触媒と同様に、離して保存される。

【0007】

実際には、2つの溶液は、生体外のマニホールドの中、又は拡張性デバイス自体の中で同時に送出し、次に混合する。

【0008】

熱活性化低温フリーラジカル開始剤の不安定さのために、成分を含有する溶液は、必要とするまで、必ず冷凍で、即ち摂氏0度以下で保存しなければならない。そうであってさえ、そのような溶液を含むデバイス又はキットの有効な保管寿命は、12から18ヶ月にすぎない。

10

【0009】

溶液を冷凍保存する必要性は、溶液を容易に解凍できず、且つ患者が直ちに治療を必要とするAAAを呈する際にすぐに使用できる状態ではないために、実用において重大な欠点である。具体的には、大きな温度差を用いる従来の技法による急速解凍、例えば温水又はマイクロ波による解凍は、開始剤の熱活性化のために使用できないためである。

【0010】

治療に使用する水溶液を周囲温度又はほぼ周囲温度で貯蔵でき、必要な場合にすぐに使用が可能であり、少なくとも2年の有効な保管寿命を有するような材料、及びそのような材料の使用方法を有することが望ましいと思われる。

20

【0011】

2つの溶液ではなく1つの溶液のみを投与でき、したがってマニホールド又は他のデバイス内で混合する必要性を回避し、且つ重合化する材料の均質性を保証することが更に望ましいと思われる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】米国特許第7,872,068号

【特許文献2】米国特許第8,044,137号

【特許文献3】米国特許出願公開第2006/0222596号

30

【特許文献4】PCT出願公開第WO00/51522号

【特許文献5】米国特許第5,334,024号

【特許文献6】米国特許第5,330,528号

【特許文献7】米国特許第6,1312,462号

【特許文献8】米国特許第6,964,667号

【特許文献9】米国特許第7,001,431号

【特許文献10】米国特許出願公開第2004/0204755号

【特許文献11】米国特許出願公開第2006/0025853A1号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

40

【0013】

必要とされるのは、AAA治療デバイスを安定化する、改良された方法である。流動性前駆体材料を導入することによって植込み型医療デバイスを安定化する材料及び方法を含む、これらの方法を本明細書で説明する。流動性前駆体材料は、デバイスの拡張性部材を拡張してデバイスを所定の位置に設置し、次に前駆体が硬化してデバイスを所定の位置に保持する。以前のデバイス及び方法は、例えば上記で引用した米国特許第8,044,137号に詳細に記載されており、その内容は、全文が参照により本明細書に組み込まれる。

【0014】

本明細書に記載する実施形態は、植込み型医療デバイスのより単純でより実用的な安定

50

化を可能にする方法を提供するものであり、具体的には、材料を使用まで冷凍保管する必要性をなくし、保管寿命を増加させ、方法を開始するために1つの溶液のみを使用できることである。具体的には、一実施形態は、医療デバイスの拡張性部材の体積を患者体内で増大させることによって、材料を原位置で生成する方法であって、

a. それぞれが末端官能基を有する第1の水溶性ポリマー前駆体及び第2の水溶性ポリマー前駆体、並びに任意選択で開始剤触媒を含む流動性水溶液を、拡張性部材内部の空間と連通する管に導入するか、又は拡張性部材に直接導入すること、

b. ステップ(a)からの流動性水溶液に粉体状の熱活性化低温フリーラジカル開始剤を導入すること、

c. フリーラジカル開始剤を流動性水溶液中に溶解させること、

d. ステップ(a)において、前もって開始剤触媒を導入しなかった場合は、ステップ(c)からの溶液に開始剤触媒を導入すること、並びに

e. 拡張性部材内部の空間に実質的に非生分解性の固体材料を生成するために、ポリマー前駆体上の官能基を共有結合させること

による、方法を対象とする。流動性水溶液は、それぞれが個別の充填管に導入される第1の原料溶液と第2の原料溶液との混合によって生成でき、各原料溶液は、ポリマー前駆体のうち一方を含み、又は第1のポリマー前駆体及び第2のポリマー前駆体の両方を含むただ1つの原料溶液を利用する場合は、流動性水溶液は、一方の原料溶液と同一であり、単一充填管に導入する。触媒は、原料溶液中に存在できるか、又は開始剤の導入前若しくは導入後に添加できる。

【0015】

本方法は、導入する原料溶液にフリーラジカル開始剤が存在しないことを可能にするものであり、その代わり、フリーラジカル開始剤は、粉体状で保持し、重合化が望ましいときにのみ流動性水溶液に導入する。この粉体状材料は、拡張性部材から上流のフィルタの中、拡張性部材自体の中、又は拡張性部材と連通する容器の中に存在できる。フリーラジカル開始剤が原料溶液(複数可)中に存在しないために、今や、ポリマー前駆体の両方を1つの原料溶液内で合わせ、それにより単一原料溶液を投与して重合化工程を開始することが可能であり、且つそのことが望ましい。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】従来技術装置の概略断面図である。

【図2A】フィルタ・ユニットの一実施形態の概略断面図である。

【図2B】フィルタ・ユニットの別の実施形態の概略断面図である。

【図2C】統合したマニホールド/フィルタ・ユニットの一実施形態の概略断面図である。

【図3】拡張性部材の一実施形態の概略断面図である。

【図4】本明細書に記載する方法の実行に使用する装置の一実施形態の概略断面図である。

。

【図5】本明細書に記載する方法の実行に使用する装置の別の実施形態の概略断面図である。

【図6】本明細書に記載する方法の実行に使用する装置の別の実施形態の概略断面図である。

【図7】図6の拡張性部材の拡大概略断面図である。

【図8】本明細書に記載する方法の実行に使用する装置の別の実施形態の一部分の概略断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

図面は、様々な構成要素及びこれらの相互関係を示すことを意図する。構成要素は、一定の縮尺で示すものではない。

【0018】

上記で説明したように、AAAを治療する以前の方法は、医療デバイスの拡張性部材の

10

20

30

40

50

体積を増大させることによって、材料を原位置で生成することを含んでいた。流動性材料により拡張させた場合の拡張性部材は、拡張性部材の中に収容する動脈瘤の形状に一致し、一度硬化させると、医療デバイスを所定位置に固定するものである。材料は、熱活性化フリーラジカル開始剤及び開始剤触媒の存在下、水溶液中の2つのポリマー前駆体のフリーラジカル重合化によって生成される。重合化は、例えば一重壁又は二重壁バルーンを備えるエンドグラフト内部で行われる。

#### 【0019】

図1は、以前の方法の実行に使用する典型的な従来技術装置10の一実施形態を示す。2つの溶液13A、13Bは、充填管12A、12Bと連通する容器11A、11B、例えば注射器の中にある。この構成では、一方の溶液は、第1のポリマー前駆体、及び開始剤又は触媒のいずれか一方を含み、もう一方の溶液は、第2のポリマー前駆体、及び開始剤及び触媒のもう一方を含む。溶液13A、13Bは、圧力下、マニホールド16に送出され、ここで混合される。マニホールドは、完全な混合を保証する様々な構造を備えることができる。次に、得られた溶液は、管14を介して拡張性部材15に送出し、ここで重合化が生じ、拡張性部材は、周囲の動脈瘤（図示せず）の形状に一致するように拡張し、重合化を進行可能にする時間を経過させる。一度溶液の送達が終わると（溶液注入の終了は、加圧管類、例えば管14に取り付けた圧力センサに基づくか、又は充填が望ましい動脈瘤空間を充填するのに必要な容量を事前測定又は計算し、この容量の送出を達成したことに基づくことができる）、管14を拡張性部材から引き抜き、重合混合物を拡張性部材15内に封止可能にする。拡張性部材を備える医療デバイスは、典型的には、ガイドワイヤ上の正しい位置に置かれたカテーテルにより患者体内の動脈瘤部位に送られる。別の実施形態では、マニホールドはなく、2つの溶液は、拡張性部材内で混合される。

#### 【0020】

導入する溶液のうち1つにある開始剤の存在は、開始剤が、溶液、したがって装置全体を冷凍保存し、患者の治療のためにカテーテル内に送出する直前にのみ解凍を必要とするという点で、問題がある。温水又はマイクロ波処理等の、大きな温度差を伴う従来の手段による解凍は、開始剤の熱活性化のために可能ではない。周囲温度では、溶液中の開始剤は、不安定であり、早期重合化等及び早期重合化を含むポリマー前駆体の劣化をもたらすことがあり、その結果、保管寿命は容認できないものになる。

#### 【0021】

現在、驚くべきことに、開始剤を溶液から除き、後の工程において開始剤を粉体状で導入することによって、(i) 溶液を含有する装置を冷凍器温度で貯蔵する必要性を回避できること、(ii) 全体の保管寿命を改善できること、(iii) 両方のポリマー前駆体を送出用に1つの溶液で混合でき、手順をかなり単純にすること、及び(iv) 得られたハイドロゲルは、以前の方法により調製したものと実質的に同じ質であることが見出された。

#### 【0022】

したがって、本発明の最も広い態様では、記載する方法は、医療デバイスの拡張性部材の体積を患者体内で増大させることによって、材料を原位置で生成する方法であって、

a. それぞれが末端官能基を有する第1の水溶性ポリマー前駆体及び第2の水溶性ポリマー前駆体、並びに任意選択で開始剤触媒を含む流動性水溶液を、拡張性部材内部の空間と連通する管に導入するか、又は拡張性部材に直接導入すること、

b. ステップ(a)からの流動性水溶液内に、粉体状の熱活性化低温フリーラジカル開始剤を導入すること、

c. フリーラジカル開始剤を流動性水溶液中に溶解させること、

d. ステップ(a)において、前もって開始剤触媒を導入しなかった場合は、ステップ(c)からの溶液内に開始剤触媒を導入すること、並びに

e. 拡張性部材内部の空間に実質的に非生分解性の固体材料を生成するために、ポリマー前駆体上の官能基を共有結合させること

による、方法を含む。

## 【 0 0 2 3 】

特に好ましいポリマー前駆体は、重合化及び架橋結合時に、ハイドロゲルをもたらすことになるものであり、このハイドロゲルは、ある所望の特性を有し、中でも注目すべきは、約 20 % v / v 未満の膨張性及び少なくとも約 100 キロパスカルのヤング率を有する非生分解性固体材料であることである。M I S（低侵襲外科）手術に必要な時間を最小にする一方で、拡張性部材から充填管を除去するのに十分な時間を与えるために、完全なハイドロゲルを生成する時間は、重合化反応の開始から約 30 秒から約 30 分であることが好ましい。重合化反応は、両方のポリマー前駆体、開始剤及び触媒を溶液中で混合することによって開始される。

## 【 0 0 2 4 】

ポリマー前駆体は、水溶性であり、互いに対して可溶性であり、ハイドロゲルがランダムコポリマーであることを保証する同様の重合反応を有し、末端官能基を有することが好ましい。ポリエチレンオキシド単位、即ちポリエチレングリコール（PEG）を含み、末端アクリル酸又はメタクリル酸官能基を有するポリマー前駆体が、特に好ましい。線状である第 1 のポリマー前駆体及び分岐状である第 2 のポリマー前駆体が存在することも、好ましい。線状ポリマー前駆体は、ハイドロゲルに堅牢で柔軟な長鎖基をもたらし、分岐状ポリマー前駆体は、ハイドロゲルに高度の架橋結合をもたらし、ネットワーク構造は、所望の膨張性及び硬度を有する。特に好ましい線状ポリマー前駆体は、2 つのアクリル酸基で末端を誘導体化した、約 20 から 50 キロダルトンの間、最も好ましくは約 35 キロダルトンの分子の質量を有するポリエチレングリコールである。特に好ましい分岐状ポリマー前駆体は、3 つのアクリル酸基で末端を誘導体化した、約 800 ダルトンから 1.2 キロダルトンの間、最も好ましくは約 1 キロダルトンの分子の質量を有する分岐状ポリエチレングリコールオリゴマーである。分岐状ポリマー前駆体対線状ポリマーのモル比は、最も好ましくは約 200 : 1 から約 1000 : 1 の間、最も好ましくは約 400 : 1 である。

## 【 0 0 2 5 】

熱活性化低温フリーラジカル開始剤は、生理的体温又はほぼ生理的体温でフリーラジカル架橋反応を開始することになる。特に好ましい開始剤は、過硫酸ナトリウム、過硫酸カリウム及び過硫酸アンモニウムである。過硫酸アンモニウムは、その高い水溶性のために特に好ましく、それにより、記載する工程の間、過硫酸アンモニウムの完全な溶解性が保証される。

## 【 0 0 2 6 】

開始剤触媒は、開始剤との反応によって重合化反応を開始するために使用する。好ましい触媒には、トリエタノールアミン及びテトラメチルエチレンジアミンを含む。トリエタノールアミンが特に好ましい。開始剤及び触媒は、およそ等モル量で存在すること、並びに分岐状ポリマー前駆体対開始剤のモル比は約 2 : 1 から約 15 : 1、最も好ましくは約 7 : 1 であることが一般に好ましい。

## 【 0 0 2 7 】

上述の成分（ポリマー前駆体の両方及び任意選択の触媒）は、1 つ又は 2 つの原料溶液、最も好ましくは、リン酸緩衝溶液等の緩衝水溶液中に溶解し、この緩衝水溶液は、エステル結合の安定性に望ましい pH、最も好ましくは中性からわずかに酸性、pH 4 ~ 7 を有し、生理条件に対して中立の浸透圧を有するハイドロゲルをもたらす。粉体としての開始剤は、後で溶解させる。十分な緩衝原料溶液を使用して粘度を低下させ、原料溶液（複数可）が流動性であることを保証する。2 つの原料溶液を利用する場合、第 1 の原料溶液は、第 1 のポリマー前駆体を含み、第 2 の原料溶液は、第 2 のポリマー前駆体を含む。触媒は、原料溶液のうち 1 つに存在できるか、又は後で、開始剤の導入前若しくは導入後のいずれかで添加してもよい。最も好ましくは、触媒は、原料溶液のうち 1 つに存在する。更に、原料溶液のうち 1 つは、典型的には、X 線で見えるように、ジアトリゾ酸ナトリウム等の放射線不透過性薬剤も含む。送出を容易にするために、ほぼ等量の 2 つの原料溶液を用いることが好ましい。1 つの原料溶液のみを用いる場合、両方のポリマー前駆体、任意選択の触媒

、及び放射線不透過性薬剤が存在する。好ましくは、触媒は、原料溶液中に存在する。

【0028】

図2Aに示す一実施形態では、フィルタ・ユニット20Aは、フィルタ18を備える。粉体状の開始剤17Aは、フィルタの上流側に配置する。フィルタ・ユニットは、拡張性部材から上流の管14内に配置する。流動性水溶液がフィルタ・ユニットを通過すると、開始剤がフィルタ・ユニット内で溶解する。

【0029】

別の実施形態では、粉体状の開始剤17Bは、フィルタ18の上流側に固定する。このことは、図2Bに示す。固定化は、例えば、開始剤をスポンジ又は足場内に捕捉し、開始剤を小孔又は浸食性固体内に閉じ込めることによって実現できる。

10

【0030】

図2Cに示す更に別の実施形態では、2つの原料溶液を利用し、マニホールド及びフィルタを単一ユニット20Cに統合したものとして示す。

【0031】

図2A～図2Cにおける上述の実施形態では、フィルタは、開始剤粉体の中を通過しないような十分に小さな孔を有するが、障害のない圧力下では溶液の通過を可能にするPTFE、PVDF、ポリスルホン、ポリプロピレン及び他の適合性材料から構成できる。矢印は、流れの方向を示す。上記の特性を有する様々な市販のフィルタ・ユニット、例えば33mm Millex GP 0.22µmフィルタを使用できる。

【0032】

20

図3に示す別の実施形態では、粉体状の開始剤17Cは、拡張性部材15内に配置する。次に、この材料は、拡張性部材に流入すると、流動性水溶液中で溶解する。

【0033】

記載する方法の実行に使用する装置40の一実施形態を図4に示す。それぞれが1つのポリマー前駆体を含み、一方の原料溶液が触媒を含む、2つの原料溶液19A、19Bをマニホールド16に送出し、次に、得られた流動性水溶液を、フィルタ18の上流側に配置した粉体状の開始剤17A（又は17B）を有するフィルタ18に送出し、粉体が溶解した後、得られた溶液をフィルタに通し、拡張性部材15に送出する。

【0034】

記載する方法の実行に使用する装置50の別の実施形態を図5に示す。本実施形態では、1つの原料溶液21のみを利用する。この溶液は、両方のポリマー前駆体及び触媒を含み、フィルタ18の上流側に配置した粉体状の開始剤17A（又は17B）を有するフィルタ18に送出し、粉体が溶解した後、得られた溶液をフィルタに通し、拡張性部材15に送出する。

30

【0035】

記載する方法の実行に使用する装置60の別の実施形態を図6に示す。単一原料溶液は、部分的に拡大して示す拡張性部材15に直接送出する。わずかな分量、例えば5～10%の量の送出溶液26を、管22を介して容器23、例えば粉体状の開始剤17Dを含有する注射器内に引き抜く。粉体が送出溶液26中で溶解した後、得られた溶液を拡張性部材に管22を介して戻し、拡張性部材内の送出溶液26と混合し、重合反応を進行させる。本実施形態の変形形態では、2つの原料溶液を拡張性部材に最初に送出する。

40

【0036】

図7は、開始剤含有溶液を管22を介して戻した後の、図6からの拡張性部材15の詳細な実施形態を示す。得られた溶液24は、重合化を受ける。拡張性部材において、戻された開始剤含有溶液と送出溶液26との完全な混合を保証するために、管22の遠位部分は、拡張性部材の遠位端まで本質的に延在するものとして示す。管22の遠位端は、管22の遠位部分周囲に環状に離間した極めて多くのポート25を有するものとしても示す。このようにすると、管22を介して戻された溶液は、送出溶液26とより完全に混合され、より均質な混合溶液が保証でき、所望の特性を有する均一なハイドロゲル・ポリマーが得られる。

50



## 【 0 0 3 7 】

前述のように、触媒は、原料溶液内に導入できるか、或いは後の工程で、開始剤の導入前又は導入後のいずれかで導入できる。図 8 は、本発明の実行に使用する装置 8 0 の一実施形態の一部分を示す。本実施形態では、2つのフィルタ・ユニット 2 0 A 及び 2 7 は、直列に接続する。フィルタ・ユニット 2 0 A は、開始剤 1 7 A (又は 1 7 B) を収容し、フィルタ・ユニット 2 7 は触媒 2 9 を収容する。ポリマー前駆体の両方を含む流動性水溶液は、フィルタ・ユニット 2 0 A に流入し、それにより開始剤はフィルタ・ユニット 2 0 A 内で溶解し、次にフィルタ・ユニット 2 7 に流入し、それにより触媒 2 9 は、拡張性部材 1 5 に送出される前にフィルタ・ユニット 2 7 内で溶解する。本実施形態に対する一変形形態では、2つのフィルタ・ユニットは、触媒を開始剤の前に流動性水溶液に導入するように入れ替える。触媒用フィルタ・ユニットは、開始剤用フィルタ・ユニットと同じ種類のものとして行うことができる。

10

## 【 0 0 3 8 】

以下の実施例は、例示的にすぎず、あらゆる形で記載する他の実施形態の範囲を限定することを意図しない。

## 【 実施例 1 】

## 【 0 0 3 9 】

ほぼ等しい重量の 0 . 0 1 M pH 7 . 0 リン酸緩衝液とエトキシ化 ( 2 0 ) トリメチロールプロパントリアクリレート ( P E G - T ) ( S a r t o m e r C o . 、ペンシルベニア州 E x t o n ) とを混合することによって、第 1 の原料溶液を調製する。0 . 0 1 M pH 7 . 0 リン酸緩衝液中 4 % ( w / w ) ポリエチレングリコールジアクリレート 3 5 , 0 0 0 D a ( P E G - D ) ( J e n K e m T e c h n o l o g y 、テキサス州 A l l e n ) を含有する第 2 の原料溶液を調製する。これらの原料溶液のそれぞれの 2 2 ~ 2 3 m l をキャップ付二重円筒注射器の個々の平行チャンバに移した。3 8 m g の過硫酸アンモニウム粉体 ( A P S ) を 3 3 m m M i l l e x G P 0 . 2 2 μ m フィルタ・ディスクの入り口側に置き、ディスクを軽くたたいて粉体を更に良好に分散させた。5 5 m g のトリエタノールアミン液 ( T E A ) を第 2 の 3 3 m m M i l l e x G P 0 . 2 2 μ m ディスクの入り口側に置いた。多要素スタティック・ミキサを二重円筒注射器の端部に取り付けた。二重円筒注射器は、ミキサを通して 2 つの溶液を等量で分注できる分注装置内に置いた。A P S を収容するフィルタをミキサに取り付け、T E A を収容するフィルタを A P S フィルタの出口に直列に取り付けた。各原料溶液 ( 計 3 0 m l ) のうち約 1 5 m l を 1 0 ~ 2 0 秒かけてミキサ及び両方のフィルタに連続的に通し、3 7 °C の水浴内に置いた 3 つのガラス・バイアル内に、各バイアルにつき約 1 0 m l で分注した。7 分後に第 1 のバイアルで重合化が観察され、白色固体のハイドロゲルが得られた。

20

30

## 【 実施例 2 】

## 【 0 0 4 0 】

実施例 1 から等量 (それぞれ約 2 5 m l ) の第 1 の原料溶液及び第 2 の原料溶液を混合して単一原料溶液を生成した。1つのキャップ付二重円筒注射器のみが利用可能であったので、得られた単一原料溶液をそれぞれ約 2 2 ~ 2 3 m l で注射器の平行チャンバの両方に移し、混合の目的ではなく適切な接続器を設けるために混合管を注射器に接続した。2 7 m g の T E A 液を含有する 3 3 m m M i l l e x G P 0 . 2 2 μ m フィルタ・ディスクを混合管の端部に取り付け、3 2 m g の A P S 粉体を含有する第 2 の 3 3 m m M i l l e x G P 0 . 2 2 μ m フィルタ・ディスクを第 1 のフィルタの出口に直列に取り付けた。二重円筒注射器は、2つの溶液を等量で分注できる分注装置内に置いた。各円筒注射器 ( 計 3 0 m l ) のうち約 1 5 m l を、1 0 ~ 2 0 秒かけてフィルタを通して連続的に 3 7 °C の水浴内に置いた 3 つのガラス・バイアル内に各バイアルにつき約 1 0 m l で分注した。9 分後に第 1 のバイアルで重合化が観察され、白色固体のハイドロゲルが得られた。

40

## 【 実施例 3 】

## 【 0 0 4 1 】

50

TEAを有するフィルタをミキサの端部に取り付け、APSを有するフィルタを第1のフィルタの出口に直列に取り付けるようにフィルタを入れ替えることを除いて、実施例1を繰り返す。重合化が観察され、白色固体のハイドロゲルが得られる。

【実施例4】

【0042】

APSを有するフィルタを混合管の端部に取り付け、TEAを有するフィルタを第1のフィルタの出口に直列に取り付けるようにフィルタを入れ替えることを除いて、実施例2を繰り返す。重合化が観察され、白色固体のハイドロゲルが得られる。

【実施例5】

【0043】

92mgのTEAを、フィルタ内に收容せずに第1の原料溶液に溶解させることを除いて、実施例1を繰り返す。重合化が観察され、白色固体のハイドロゲルが得られる。

【実施例6】

【0044】

45mgのTEAを、フィルタ内に收容せずに単一原料溶液に溶解させることを除いて、実施例2を繰り返す。重合化が観察され、白色固体のハイドロゲルが得られる。

【実施例7】

【0045】

112.8gの0.01M pH5.0リン酸緩衝液中4.8gのPEG-D及び2.4gのジアトリゾ酸ナトリウムを溶解することによって、第1の原料溶液を調製した。64.8gの0.01M pH5.0リン酸緩衝液中64.2gのPEG-T及び1.128gのトリエタノールアミンを溶解することによって、第2の原料溶液を調製した。2.009gの過硫酸アンモニウムをポリウレタン製エンドバッグ内部に置いた。原料溶液のうちそれぞれ60mlを15分間混合して単一原料溶液を生成した。この原料溶液を注射器内に入れ、21でエンドバッグ内に攪拌せずに注入してハイドロゲルを硬化させた。22分24秒後、重合化の完了が観察され、白色固体のハイドロゲルが得られた。

【0046】

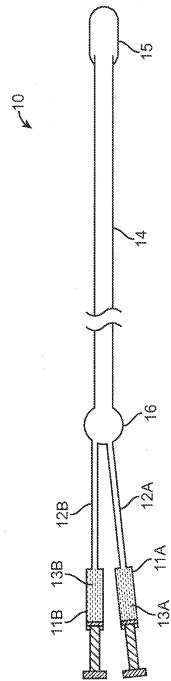
本発明による上述の実施形態、及びそのような実施形態の実行に使用する装置は、例示的なものにすぎず、以下の特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。上記実施形態の変形形態、修正形態及び組合せは、当業者にとって明らかであり、これらは本明細書内記載された本発明の技術範囲に含まれるものである。

10

20

30

【図 1】

FIG. 1  
(従来技術)

【図 2 A】

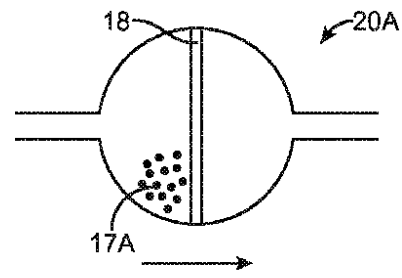


FIG. 2A

【図 2 B】

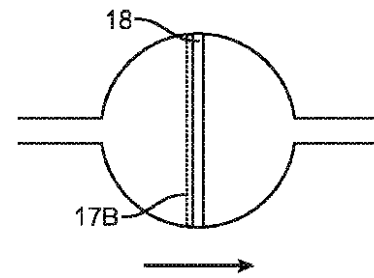


FIG. 2B

【図 2 C】

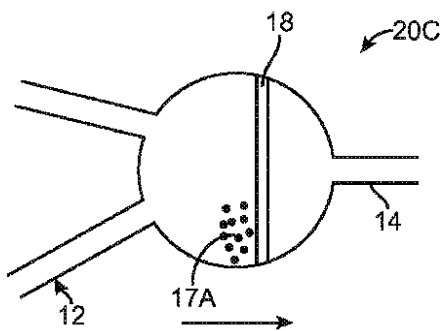


FIG. 2C

【図 3】

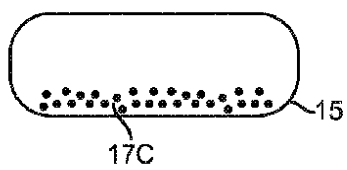


FIG. 3

【図 4】

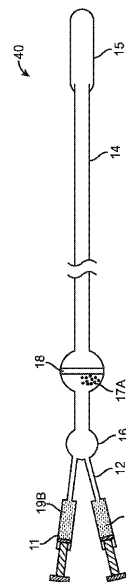


FIG. 4

【図 5】

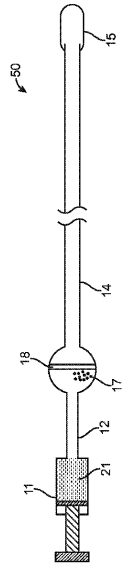


FIG. 5

【図 6】

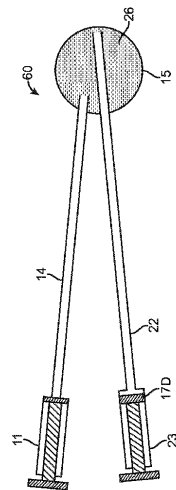


FIG. 6

【図 7】

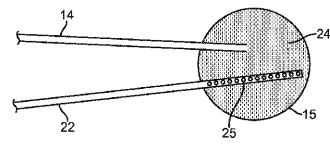


FIG. 7

【図 8】

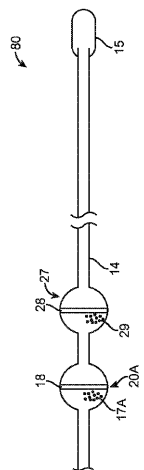


FIG. 8

---

フロントページの続き

- (72)発明者 メンドーサ, パオロ  
アメリカ合衆国・92649・カリフォルニア州・ハンティントンビーチ・ドラド ドライブ・5  
146・ユニット・212
- (72)発明者 シュレック, ステファン  
アメリカ合衆国・92672・カリフォルニア州・サンクレメンテ・エスプラネード・107

審査官 宮崎 敏長

- (56)参考文献 特表2009-538695(JP, A)  
国際公開第2000/051522(WO, A1)  
特表2008-539050(JP, A)  
特表2003-509157(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 B	17 / 12		
A 61 F	2 / 02	-	A 61 F 2 / 07
A 61 L	31 / 00	-	A 61 L 31 / 18