

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013年2月7日(07.02.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/018759 A1

- (51) 国際特許分類:
A61L 31/00 (2006.01) A61L 15/00 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01) A61P 41/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/069326
- (22) 国際出願日: 2012年7月30日(30.07.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-169585 2011年8月2日(02.08.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大日精化工業株式会社(DAINICHISEIKA COLOR & CHEMICALS MFG. CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038383 東京都中央区日本橋馬喰町一丁目7番6号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 野一色 泰晴(NOISHIKI Yasuharu) [JP/JP]; 〒2360005 神奈川県横浜市金沢区並木二丁目6番11-301号 Kanagawa (JP). 山南 隆徳(SANNAN Takanori) [JP/JP]; 〒1038383 東京都中央区日本橋馬喰町一丁目7番6号 大日精化工業株式会社内 Tokyo (JP). 磯野 康幸(ISONO Yasuyuki) [JP/JP]; 〒1038383 東京都中央区日本橋馬喰町一丁目7番6号 大日精化工業株式会社内 Tokyo (JP). 金尾伸三(KANAO Shinzo) [JP/JP]; 〒1038383 東京都中央区日本橋馬喰町一丁目7番6号 大日精化工業株式会社内 Tokyo (JP). 伊藤 博(ITOHI Hiroshi) [JP/JP]; 〒1038383 東京都中央区日本橋馬喰町一丁目7番6号 大日精化工業株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 近藤 利英子, 外(KONDO Rieko et al.); 〒1010024 東京都千代田区神田和泉町1-13-1 水戸部ビル5階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: ANTI-ADHESION MEDICAL MATERIAL AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: 癒着防止用医用材料及びその製造方法

(57) Abstract: Provided is an anti-adhesion medical material in which a polyhydric alcohol or a polyhydric alcohol aqueous solution containing a polyhydric alcohol is retained in a bioabsorbable base material that contains a bioabsorbable material and has a degree of swelling of 200 to 3,000 mass% and a water elution rate of 10 mass% or lower, and in which the residual amount of polyhydric alcohol after three hours of immersion in 25°C water 50 or more times the total mass of the polyhydric alcohol aqueous solution or the polyhydric alcohol aqueous solution and the bioabsorbable base material is 30 mass% or less of the amount of polyhydric alcohol prior to immersion.

(57) 要約: 生体内吸収性材料を含有する、膨潤度が200~3000質量%及び水溶出率が10質量%以下の生体内吸収性基材に、多価アルコール又は多価アルコールを含有する多価アルコール水溶液が保持されており、多価アルコール水溶液又は多価アルコール水溶液と生体内吸収性基材との合計質量の50倍以上の25°Cの水に3時間浸漬した後の多価アルコールの残存量が、浸漬する前の多価アルコールの量の30質量%以下である癒着防止用医用材料を提供する。



WO 2013/018759 A1

明 細 書

発明の名称：癒着防止用医用材料及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、創傷部とその周囲組織との間、或いは本来は分離している臓器間に生じる結合、すなわち癒着を防止しうる癒着防止用医用材料、及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 手術後の癒着形成（術後癒着）は多くの症例で生じ、腸閉塞、不妊、腹痛、骨盤痛等の様々な病的状態を引き起こすことが知られている（たとえば、非特許文献1参照）。一般に、手術後に傷の修復が起こることにより、本来の目的である手術による治療が達成される。一方で、手術を行ったことにより、本来分離しているべき臓器間に新たな結合、すなわち癒着が引き起こされる場合がある。このような癒着が引き起こされることで、腸閉塞や不妊等の重大な問題が生ずる場合が多い。また、再手術が必要となった際、前回の手術で癒着が生じている場合には、その癒着を剥離することから手術を開始する必要があるので、医療従事者や患者の負担は多大である。さらに、手術部位が胸部等である場合には、癒着剥離が困難な症例も数多くみられる。このため、医療現場において術後癒着の防止は重要な課題であり、安全で確実な癒着防止対策を構築することが望まれている。

[0003] 以上のような状況下において、従来、外科的手術手技の工夫、術後補助薬物投与、及び癒着防止材料の使用等の様々な対策がなされている。これらの対策のうち、補助薬物投与と癒着防止材料の使用については、効果的な補助的手段としての役割が期待されている。しかしながら、補助薬物投与は、（1）癒着防止効果の有無が不明確である、（2）創傷の治癒遅延が生じうる、（3）逆に癒着の原因となる場合がある、等の諸問題を抱えている。このため、補助薬物の技術開発は実質的に滞留しているともいえる。

[0004] これに対して、癒着防止材料は比較的良好な癒着防止効果を有するので、

臨床での使用が期待されている。癒着防止材料は、主として創傷部位付近に埋植して癒着防止を図る材料である。ただし、埋植した癒着防止材料が生体内に長期間残留すると、例えば生体組織によるカプセル化等の異物反応が生じてしまう。その結果、形成されたカプセルが癒着の原因となる等、使用した癒着防止材料に起因する問題が生ずる可能性がある。このため、外科的除去が不要な、生分解性を有する基材によって構成した癒着防止材料を使用することが望ましいと考えられる。

[0005] 現在、Genzyme Corporation社が製造する癒着防止材料が臨床で広く使用されている。この癒着防止材料は、ヒアルロン酸とカルボキシメチルセルロース（CMC）を、カルボジイミド化合物を用いて架橋して得られるポリアニオン系の親水性生分解性ポリマーからなるものであり、「Seprafilm（登録商標）」の名称で販売されている。この癒着防止材料は、腹部や婦人科領域における術後の癒着防止を目的とした製品である。この癒着防止材料は、蠕動運動を行う腹部等の臓器において有効な癒着防止効果が観察される。しかしながら、蠕動運動による癒着の低減が期待できない部位において癒着防止効果を期待することはできない。例えば、動物実験で胸部外科領域にこの癒着防止材料を実際に用いても、癒着防止効果を確認することはできない。

[0006] 従来の癒着防止材料は、大きく分けて以下の三つのタイプのものが存在することが知られている。

（１）物理的障壁として挿入されて癒着を予防するもの。

（２）その材料自身に細胞を排除する性質を持たせることで癒着を予防するもの。

（３）癒着防止に効果を持つ物質により癒着を防止するもの。

（１）及び（２）のタイプの癒着防止材料は、癒着防止可能な部位が限定されている、或いは材料自体の生体との親和性に問題がある等、確実な癒着防止が困難であり、満足な性能を発揮するとは言い難い。

[0007] 一方、（３）のタイプの癒着防止材料は、比較的有望な性能を有するもの

が存在している。例えば、リポソーム介在の非ステロイド性抗炎症剤、活性酸素種の阻害剤、レチノイド誘導体、ハロフギノン、プラスミノゲン、プラスミノゲン活性剤の合成・分泌促進剤、特定の菌より産生されるプロテアーゼ、シクロプロパン酸アミド化合物、血清アルブミン、ヘパリン、ヘパリン酸化処理されたメチオニン、ロイシン、多価アルコール等を含む癒着防止材料が知られている。

[0008] 多価アルコールを用いた癒着防止材としては、生体親和性基材に多価アルコールを40重量%以上含有させた癒着防止材料が開示されている（特許文献1参照）。この癒着防止材料は、従来の癒着防止（技術）の対象である腹部や骨盤部のみならず、いかなる組織や部位であっても確実に癒着を阻止しうるとされている。なお、特許文献1においては、多価アルコールの好適例としてグリセリンを用いた実施例が開示されている。

[0009] 特許文献1に記載の癒着防止材料を用いれば、本来目的とする癒着防止は効果的に達成されうる。しかしながら、グリセリン等の吸水性を有する多価アルコールを用いた場合、多価アルコール自体の性質に起因する新たな問題が生ずることが懸念される。例えば、グリセリンの臨床投与において、高濃度のグリセリンが血管に入った場合には溶血が発生することがある。そして、溶血を防止するために、グリセリンの投与速度や投与間隔を制限することが提言されている（非特許文献2参照）。また、実験動物を用いた基礎研究においても、50重量%濃度のグリセリン液（グリセリン浣腸液）が直腸粘膜の損傷部位等から血液中に移行すると、溶血が発生することが明らかになっている（非特許文献3及び4参照）。さらには、溶血による腎不全の発症につながることも懸念されている。

[0010] 同様に、平衡膨潤が特定の範囲内である生体適合性架橋ヒドロゲルに、グリセリンを可塑剤として含有させた、手術等による組織癒着（例えば、脊髄組織の癒着）を防止又は抑制するための組成物が開示されている（特許文献2参照）。また、紫外線架橋ゼラチンからなる成形物にグリセリンを添加した癒着防止材料が開示されている（特許文献3参照）。特許文献3に記載の

癒着防止材料は、グリセリンを添加することで柔軟性を向上させ、生体への密着性を高めようとしている。

- [0011] 柔軟性向上及び保湿剤としてのグリセリンが大量に含有された癒着防止材料は、体内植え込み後に周囲の水分をグリセリンが吸収し、高含水状態となる。高含水状態となった癒着防止材料は、組織内浮腫状態を生じさせてしまい、組織治癒が遅延する或いは細菌感染に対して無防備になる等の問題を生じさせることが知られている（特許文献4参照）。なお、特許文献4によれば、グリセリンの濃度は、グリセリンを含む医療材料の乾燥重量に対して20%以下であることが望ましいとされている。

先行技術文献

特許文献

- [0012] 特許文献1：特開2008-155014号公報
特許文献2：特開2006-231090号公報
特許文献3：特開2000-37450号公報
特許文献4：特開2010-213984号公報

非特許文献

- [0013] 非特許文献1：藤下晃、吉田至幸、下村友子、松本亜由美：「癒着防止法、癒着防止対策の総論－婦人科関連の文献を中心に－」、産婦人科の実際、第59巻、第8号、第1159頁～第1167頁、2010年
非特許文献2：杉原尚：「Glycerolによる赤血球溶血」、臨床血液、第24巻、第8号、第1012頁～第1019頁、1983年
非特許文献3：武田利明、石田陽子、川島みどり：「グリセリン浣腸液と溶血に関するラットを用いた実験的研究」、日本看護研究学会雑誌、第26巻、第4号、第81頁～第88頁、2003年
非特許文献4：武田利明：「グリセリン浣腸による溶血誘発に関する実験動物を用いた実証的研究」、日本看護技術学会誌、第5巻、第1号、第45頁～第50頁、2006年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] グリセリン等の多価アルコールを含有する医用材料を用いると、多価アルコールの浸透圧によって医用材料の周囲に水が集まって水層が形成される。このようにして形成される水層に対しては細胞が極めて侵入し難いので、いかなる組織や部位であっても確実に癒着を防止しうる医用材料の提供が可能となる。しかしながら、たとえ柔軟性向上が目的であったとしても、多価アルコールを高濃度に含有する医用材料を用いた場合には、組織内浮腫や溶血等の有害事象が発生しやすくなるといった臨床上的問題点が顕在化してくる。

[0015] さらに、前述の通り、多価アルコールに起因して形成された水層には細胞が侵入し難いために癒着が防止される一方で、体内における基材の分解及び吸収速度が遅くなるといった問題もある。このため、癒着を防止可能であるとともに、組織内浮腫等の有害事象が生じ難く、かつ、癒着防止後には速やかに分解及び吸収される医用材料の開発が望まれている。

[0016] 本発明は、このような従来技術の有する問題点に鑑みてなされたものである。本発明の課題とするところは、様々な組織や部位における術後癒着を確実に防止可能であるとともに、組織内浮腫や溶血等の有害事象や、基材の体内残留に起因する有害事象が生じ難く、かつ、癒着防止後には速やかに分解及び吸収される癒着防止用医用材料、及びその製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0017] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、その内部に存在させた多価アルコールの大部分が埋植後に速やかに放出されるような特定条件を満たす生体内吸収性基材を用いることで、癒着防止に十分な効果をもたらすと同時に、埋植部位の周囲組織に悪影響を及ぼし難く、かつ、多価アルコールの放出後には、速やかに体内で分解吸収されることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0018] すなわち、本発明によれば、以下に示す癒着防止用医用材料が提供される。

[0019] [1] 生体内吸収性材料を含有する、膨潤度が200～3000質量%及び水溶出率が10質量%以下の生体内吸収性基材に、多価アルコール又は多価アルコールを含有する多価アルコール水溶液が保持されてなり、前記多価アルコール又は前記多価アルコール水溶液と前記生体内吸収性基材との合計質量の50倍以上の25℃の水に3時間浸漬した後の前記多価アルコールの残存量が、浸漬する前の前記多価アルコールの量の30質量%以下である癒着防止用医用材料。

[2] 前記多価アルコールがグリセリンであり、前記生体内吸収性基材の質量に対する、前記グリセリンの割合が70質量%以下である前記[1]に記載の癒着防止用医用材料。

[3] 前記生体内吸収性材料が、ゼラチン、コラーゲン、キチン、部分脱アセチル化キチン、キトサン、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、これらの誘導体、及びこれらの塩からなる群より選択される少なくとも一種である前記[1]又は[2]に記載の癒着防止用医用材料。

[4] 前記生体内吸収性基材の形状が、膜状、球状、紐状、棒状、板状、管状、方形状、粉体状、コロイド状、液状、又はスポンジ状である前記[1]～[3]のいずれかに記載の癒着防止用医用材料。

[5] 生体内における形態維持日数(T)が $1 < T < 21$ である前記[1]～[4]のいずれかに記載の癒着防止用医用材料。

[0020] また、本発明によれば、以下に示す癒着防止用医用材料の製造方法が提供される。

[0021] [6] 前記[1]～[5]のいずれかに記載の癒着防止用医用材料の製造方法であって、多価アルコール又は多価アルコールを含有する多価アルコール水溶液を生体内吸収性基材に保持させる工程を含む癒着防止用医用材料の製造方法。

[7] 前記生体内吸収性基材を水不溶化処理した後に、前記多価アルコー

ル水溶液を保持させる前記〔6〕に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。

〔8〕前記多価アルコールを含有する前記生体内吸収性基材を水不溶化処理する前記〔6〕に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。

〔9〕前記生体内吸収性材料が、中性領域で溶解する塩である場合に、所定の形状に成形する前又は後に、pHを調整して前記生体内吸収性基材を水不溶化処理する前記〔6〕に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。

〔10〕放射線照射により前記生体内吸収性基材を水不溶化処理する前記〔7〕に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。

〔11〕放射線照射量が10～60kGyである前記〔10〕に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。

〔12〕多価カチオンを用いて前記生体内吸収性基材を水不溶化処理する前記〔7〕又は〔8〕に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。

〔13〕前記多価カチオンが、カルシウムイオン、チタンイオン、マグネシウムイオン、鉄イオン、及びジルコニウムイオンの少なくともいずれかである前記〔12〕に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。

〔14〕分子内に二以上の官能基を有する化合物を用いて前記生体内吸収性基材を水不溶化処理する前記〔7〕又は〔8〕に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。

〔15〕生体内吸収性材料の水溶液を凍結乾燥してスポンジ状の前記生体内吸収性基材を得る工程をさらに含む前記〔6〕～〔14〕のいずれかに記載の癒着防止用医用材料の製造方法。

発明の効果

[0022] 本発明の癒着防止用医用材料は、放出される多価アルコールが埋植部周辺から水を呼び込むことで周囲に水分層が形成され、形成された水分層によって、様々な組織や部位において効果的に癒着防止が達成される。また、多価アルコールの大部分が埋植後に速やかに放出されるので、長期にわたる多価アルコールの放出が抑止される。このため、組織内浮腫や溶血等の有害事象が生じ難い。また、多価アルコールの放出後は、生体内吸収性基材が速やか

に体内で分解吸収されるので、基材の体内残留に起因する有害事象も生じ難い。

[0023] また、本発明の癒着防止用医用材料の製造方法によれば、様々な組織や部位における術後癒着を確実に防止可能であるとともに、組織内浮腫や溶血等の有害事象や、基材の体内残留に起因する有害事象が生じ難く、かつ、癒着防止後には速やかに分解及び吸収される癒着防止用医用材料を製造することができる。

発明を実施するための形態

[0024] 本発明の癒着防止用医用材料は、生体内吸収性材料を含有する生体内吸収性基材に、多価アルコール、又は多価アルコールを含有する多価アルコール水溶液が保持されてなるものである。そして、多価アルコール又は多価アルコール水溶液と生体内吸収性基材との合計質量の50倍以上の25℃の水に3時間浸漬した後の多価アルコールの残存量が、浸漬する前の多価アルコールの量の30質量%以下となるものである。以下、好ましい実施の形態を挙げて本発明の癒着防止用医用材料を詳細に説明する。

[0025] 多価アルコールは、癒着防止機能を示す成分である。多価アルコールは、生体に対する負荷が少なく、埋植部位の周囲に速やかに放散されうるものであればよい。多価アルコールの具体例としては、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、メチルグリセロール、ポリオキシエチレングリコシド、マルチトール、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、還元水飴、ジプロピレングリコール、ブチレングリコール、バリン、プロピレングリコール、グリセリン（グリセロール）、ポリグリセリン、グリセリン脂肪酸エステル等を挙げることができる。なかでも、グリセリン、キシリトール、ソルビトール、低分子ポリエチレングリコール等、医療分野や食品分野で使用されている多価アルコールが好適に用いられる。これらの好適に用いられる多価アルコールは、市場から入手してそのまま使用できる。グリセリン、ソルビトール等については、日本薬局方に適合したものをを用いることが望ましい。グリセリンは、静脈への注射剤としても使用され

るほど安全性の高い素材であるために特に好ましい。

[0026] 本発明者らは、この安全な素材を用いた癒着防止について鋭意研究した。その結果、癒着防止用医用材料（埋植材料）に含まれる多価アルコールの大部分が速やかに放出されれば、具体的には、水中保持3時間後の多価アルコール残存率が30質量%以下になれば、創傷部周辺より水を呼びこむことで、創傷部周囲に水分層が形成される。そして、形成された水分層の周囲からの細胞遊走（侵入）を抑止することで、癒着防止が達成できることを見出した。

[0027] また、多価アルコールは吸水性を有するので、高濃度で生体中に存在する場合には、この吸水性に起因する組織浮腫等の有害事象が引き起こされる可能性も存在する。多価アルコールの初期濃度を限定すれば、具体的には埋植材料中に含まれる多価アルコール水溶液の濃度が1～20重量%の範囲であれば、長期にわたる多価アルコールの放出が抑えられ、埋植材料周辺組織に存在する多価アルコール水溶液の濃度も問題の生じない低い濃度に抑えられるため、上記の多価アルコールに起因する有害事象を回避できることを見出した。なお、癒着防止用医用材料に多価アルコールが含まれる場合には、この癒着防止用医用材料が水を吸収して膨潤し、膨潤後の多価アルコール水溶液の濃度が上記の濃度の範囲となっていればよい。

[0028] また、多価アルコールを放出した後の癒着防止用医用材料が長期間にわたって体内に残留すると、生体内組織によるカプセル形成等の様々な事象が発生することが予想される。これに対して、本発明者らは、癒着防止用医用材料の基材の構成材料として、生体内吸収性材料を用いる。すなわち、多価アルコールが基材に含まれる埋植初期には、多価アルコールが基材の分解を阻止し基材が埋植部位に留まり、多価アルコールを放出することで癒着防止に貢献する。一方、多価アルコールが基材より放出された後は、基材が体内で速やかに分解吸収される。これにより、体内残留による弊害を招来せず、かつ、安全性の高い癒着防止用医用材料の提供が可能になることを見出して本発明を完成するに至った。

[0029] 本発明の癒着防止用医用材料は、通常、埋植後約3日以内にほとんどの多価アルコールが放出され、創傷部位の癒着防止が達成される。このような多価アルコールの放出速度は、*in vitro*では、癒着防止医用材料を、多価アルコール又は多価アルコール水溶液と生体内吸収性基材との合計質量の50倍以上の25℃の水に3時間浸漬した後の多価アルコールの残存量が、浸漬する前の多価アルコールの量の30質量%以下となることに概ね相当する。以下、この*in vitro*において測定される多価アルコールの残存量を「多価アルコール保持率（質量%）」ともいう。この「多価アルコール保持率（A（%）」は、下記式（1）により算出される。なお、下記式（1）中、Aは多価アルコール保持率（%）であり、Bは多価アルコール又は多価アルコール水溶液と生体内吸収性基材との合計質量の50倍以上の25℃の水に3時間浸漬した後の多価アルコールの残存量（g）であり、Cは浸漬前の多価アルコールの量（g）である。

$$A(\%) = (B/C) \times 100 \quad \dots (1)$$

[0030] 上記のような多価アルコール保持率が実現され、十分短時間で多価アルコールが放出されれば、安全で有効な癒着防止が達成される。一方、多価アルコール保持率が30質量%を超えると、残留した多価アルコールにより生体内吸収性基材の分解吸収が阻害され、体内残留しやすくなる傾向にある。例えば、生体内吸収性材料がヒアルロン酸であれば、ヒアルロニダーゼ、キチンであればキチナーゼ及びリゾチーム、キトサンであればキトサナーゼ及びリゾチーム、コラーゲンであればコラゲナーゼ、ゼラチンであればトリプシン等のプロテアーゼによる生体内吸収性基材の分解が阻害されることが分かり、体内に残留しやすくなる。

[0031] 多価アルコール保持率は、以下に示す方法により測定することができる。すなわち、癒着防止用医用材料の試料片を、多価アルコール水溶液と生体内吸収性基材の合計質量の50倍以上の水に入れ、25℃にて3時間放置する。3時間後に試料片を取り出し、HPLC分析等により水中の多価アルコール濃度を測定する。測定した多価アルコール濃度から、水中の多価アルコー

ルの全量を計算し、さらに試料片に保持されている（残存した）多価アルコールの量を算出する。

[0032] 多価アルコール保持率は、生体内吸収性基材の膨潤度を変更することによって、適宜調整することができる。例えば、生体内吸収性基材の膨潤度が高い（生体内吸収性基材の密度が低い）場合には、多価アルコールの放出速度が速まり、多価アルコール保持率は低下する。なお、生体内吸収性基材の膨潤度が高すぎると、埋植後に埋植部位周囲に十分な期間水層が形成され難くなるので、癒着防止効果が不十分となる。一方、生体内吸収性基材の膨潤度が低い（生体内吸収性基材の密度が高い）場合には、多価アルコールの放出速度が遅くなり、多価アルコール保持率は上昇する。なお、生体内吸収性基材の膨潤度が低すぎると、生体内吸収性基材内に多価アルコールが長期間残留するので、生体内吸収性基材の分解及び吸収が遅れてしまう。以上の観点から、本発明の癒着防止用医用材料を構成する生体内吸収性基材の膨潤度は200～3000質量%であり、好ましくは500～2000質量%である。

[0033] なお、本明細書における「膨潤度」とは、「水分保持前（膨潤前）の生体内吸収性基材の質量」に対する、「水分保持後（膨潤後）の生体内吸収性基材の質量」の割合（質量%）を意味する。生体内吸収性基材の膨潤度は、例えば、生体内吸収性基材の製造条件を制御することで調整することができる。具体的には、生体内吸収性材料がゼラチンである場合には、ゼラチン水溶液を乾燥させて所定形状の生体内吸収性基材（膨潤前）を得る際の温度（乾燥温度）を制御したり、或いは架橋処理の度合いを制御したりすることで、得られる生体内吸収性基材の膨潤度を前記数値範囲内に制御することができる。また、生体内吸収性材料がヒアルロン酸ナトリウムである場合には、ヒアルロン酸ナトリウムの濃度、水不溶化処理（架橋処理）の度合い等を制御することで、得られる生体内吸収性基材の膨潤度を前記数値範囲内に制御することができる。なお、水不溶化処理（架橋処理）の度合いを制御するには、例えば、使用するカルシウムイオン、チタンイオン、マグネシウムイオン

、鉄イオン、及びジルコニウムイオン等の多価カチオンの濃度を調整すればよい。

[0034] また、生体内吸収性基材の水溶出率を変更することによっても、多価アルコール保持率を適宜調整することができる。例えば、水溶出率が低い場合には膨潤度が低下するので、多価アルコール保持率は上昇する。一方、水溶出率が高い場合には膨潤度が上昇するので、多価アルコール保持率は低下する。以上の観点から、本発明の癒着防止用医用材料を構成する生体内吸収性基材の水溶出率は10質量%以下であり、好ましくは2～10質量%である。なお、水溶出率が10質量%超であると、埋植部周囲に多価アルコールによる水層が形成されにくくなる。一方、水溶出率が2質量%未満であると、埋植部の臓器への密着性が低くなり、所望の部位に配置することが困難となる場合がある。

[0035] なお、本明細書における「水溶出率」とは、生体内吸収性基材を水中40℃で20分間保持した場合において、「保持前の生体内吸収性基材の質量」に対する、「保持後に水に溶出した生体内吸収性基材の質量」の割合（質量%）を意味する。生体内吸収性基材の水溶出率は、例えば、生体内吸収性基材を構成する生体内吸収性材料の架橋度を変更することで適宜調整することができる。

[0036] 上述のように、本発明の癒着防止用医用材料を構成する生体内吸収性基材は、その膨潤度と水溶出率が所定の数値範囲内に制御されている。換言すれば、この生体内吸収性基材は、その内部に存在させた多価アルコールの大部分が埋植後に速やかに放出されるように設計されている。このため、多価アルコールが比較的高い濃度で含有されていても速やかに放出されるので、組織内浮腫や溶血等の有害事象が発生し難く、癒着防止後には速やかに分解及び吸収される。このような観点から、生体内吸収性基材の質量に対する多価アルコールの割合（多価アルコール含有割合）は、70質量%以下であることが好ましく、40質量%未満であることがさらに好ましく、30質量%以下であることが特に好ましい。多価アルコール含有割合が70質量%超であ

ると、組織内浮腫や溶血等の有害事象が発生する可能性が高まる。一方、多価アルコール含有割合が少なすぎると、十分な癒着防止効果が得られなくなる場合がある。このため、多価アルコール含有割合は10質量%以上であることが好ましく、20質量%以上であることがさらに好ましい。なお、本明細書における「多価アルコール含有割合」を算出する基準となる「生体内吸収性基材の質量」とは、多価アルコールあるいは多価アルコール水溶液等を除いた、正味の生体内吸収性基材自体の質量（生体内吸収性材料の質量）を意味する。

[0037] 生体内吸収性基材は、生体内吸収性材料を含有してなるものであり、癒着防止用医用材料の骨格となる。生体内吸収性材料は、生体内で分解及び吸収可能な成分であれば、天然高分子材料と合成高分子材料のいずれであってもよい。天然高分子材料は、各材料のリコンビナントによる生成も含め、由来や採取方法等は問わない。なお、生体内吸収性基材に含まれる生体内吸収性材料の割合は、生体内吸収性基材の質量（膨潤前）を基準として70質量%以上であることが好ましく、90質量%以上であることがさらに好ましい。

[0038] 天然高分子材料の具体例としては、ヒアルロン酸、キチン、部分脱アセチル化キチン、キトサン、デキストラン、アルギン酸、プルラン、セルロース、カルボキシメチルセルロース（CMC）、カルボキシエチルセルロース、澱粉、アミロース、アミロペクチン等の天然多糖類、これらの誘導体、これらの塩、及びこれらの分解物；コラーゲン、ゼラチン等のタンパク質、これらの誘導体等を挙げることができる。なかでも、ゼラチン、コラーゲン、キチン、部分脱アセチル化キチン、キトサン、ヒアルロン酸、CMC、これらの誘導体、及びこれらの塩からなる群より選択される少なくとも一種が好ましい。これらの天然高分子材料は、市場から入手することもできるし、必要に応じて合成したものをを用いてもよい。なお、ゼラチン、ヒアルロン酸、及びカルボキシメチルセルロース（CMC）については、日本薬局方に適合したものをを用いることが望ましい。

[0039] 合成高分子材料の具体例としては、ポリビニルアルコール、ポリエチレン

グリコール、ジオキサノン、ポリカブロン酸、ポリアラキドン酸、ポリメチレンカーボネート、トリメチレンカーボネート、これらの誘導体、これらの塩、及びこれら共重合体；ポリフォスファゼン等の無機・有機ハイブリッド材料等を挙げることができる。これらの合成高分子材料は、市場から入手することもできるし、必要に応じて合成したものをを用いてもよい。

[0040] 生体内吸収性基材の膨潤度の好適な数値範囲は、癒着防止用医用材料の使用方法や形状等によって若干異なる。具体的には、癒着防止用医用材料をピンセット等で把持して適応部位に乗せる又は巻く等の、癒着防止用医用材料の形状を維持したまま使用する場合には、生体内吸収性基材の膨潤度を200~1000質量%とすることが好ましい。一方、癒着防止用医用材料を直に把持せず、紙等の除去可能な支持体を用いて適応部位に乗せる、或いは粒状の癒着防止用医用材料をスプレーで噴霧する等して使用する場合には、密着性を高めるために、膨潤度を1000~3000質量%とすることが好ましい。

[0041] 生体内吸収性基材の形状（形態）については特に制限はない。生体内吸収性基材の好ましい形状の例としては、膜状、球状、紐状、棒状、板状、管状、方形状、粉体状、コロイド状、液状、及びスポンジ状等を挙げることができる。生体内吸収性基材のより好ましい形状は、使用される部位（術部）によって異なる。また、これらの形状のうち、厚みを有する形状の場合、その厚みは10~2000 μm であることが好ましい。厚みが10 μm 未満であると、物理的障壁としての機能が不十分となる傾向にある。一方、厚みが2000 μm 超であると、生体組織の機能維持の障害になりやすくなる傾向にある。なお、生体内吸収性基材の形状が膜状（フィルム状）である場合には、生体内吸収性基材の一方の面に、多価アルコール非透過性の膜状物を配置した癒着防止用医用複合材料とすることもできる。

[0042] 生体内における癒着防止用医用材料の形態維持日数（T）は、 $1 < T < 28$ であることが好ましく、 $1 < T < 21$ であることがさらに好ましい。なお、形態維持日数とは、*in vivo*の埋植で元の形態が残存している日数

を意味する。すなわち、癒着防止用医用材料の残骸が確認されても、元の形態ではなくバラバラであった場合には、形態維持日数が経過している。形態維持日数が1日以下であると、十分な癒着防止効果を得ることが困難になる傾向にある。一方、形態維持日数が28日以上であると、生体残留による有害事象が引き起こされる可能性が高まる傾向にある。癒着組織が形成される際には、前段階として、まず傷の上にフィブリンのネットワークが形成される。次いで、形成されたネットワークに線維芽細胞が侵入し、コラーゲン線維を産生して癒着組織が形成され始める。この一連の現象は、術後1日から開始され、7日程度で極めて活発となる。このため、フィブリンネットワークの形成やコラーゲン線維の産生が開始される1日以上は、癒着防止用医用材料の形態が維持されることが望ましい。一方、形態維持日数があまりにも長すぎる場合には、カプセルが形成される等の問題が生ずる場合がある。

[0043] 生体内吸収性基材を水不溶化処理することで、癒着防止用医用材料の形態維持日数を調整することができる。さらには、生体内吸収性基材を水不溶化処理することで、水溶出率を所定の数値範囲内に制御することもできる。具体的な水不溶化処理の方法としては、生体内吸収性材料を架橋処理する方法を挙げることができる。架橋処理としては、架橋剤を用いる化学的架橋；紫外線、 γ 線、及び電子線等の放射線を照射して行う放射線架橋；加熱による熱架橋；繰り返しの凍結・融解による架橋等を挙げることができる。なお、架橋剤を使用した際には、架橋剤が残存して細胞毒性を生じるといった不都合を回避する必要がある。

[0044] また、中性領域（ $\text{pH} = 5.0 \sim 8.0$ ）で溶解する塩を生体内吸収性材料として用いる場合には、所定の形状に成形する前又は後に pH を調整し、塩をフリーのカルボキシル基やアミノ基等とすることにより水不溶化された生体内吸収性基材を得ることができる。なお、中性領域で溶解する塩としては、ヒアルロン酸塩、キトサン塩、コンドロイチン硫酸塩、ポリリジン塩、アルギン酸塩等を挙げることができる。また、 pH は、例えば酸やアルカリで処理することで調整することができる。以上述べてきた不溶化方法は、一

種単独で又は二種以上を組み合わせる用いることができる。

[0045] 生体内吸収性基材が疎水性である場合には、本発明の癒着防止用医用材料を埋植した際に、多価アルコールとともに癒着防止用医用材料の周囲に放散しうる生体系保湿剤を用いることが好ましい。生体系保湿剤を用いることで、癒着防止用医用材料に柔軟性を付与することができる。生体系保湿剤の具体例としては、NMF（自然保湿因子）、アクアライザーEJ、プロデュウ、混合異性化糖（ベンタバイテン）、アミノ酸、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、DL-アラニン、L-アルギニン、L-イソロイシン、塩酸リジン（L-リジン塩酸塩）、グリシン（アミノ酢酸）、L-グルタミン、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、ガンマーアミノ絡酸（ピペリジン）、L-スレオニン（L-トレオニン）、セリシン、セリン、レチロシン（L-チロジン）、L-トリプトファン、L-バリン、L-ヒスチジン塩酸塩、L-ヒドロキシプロリン（L-オキシプロリン）、フェニルアラニン、L-プロリン、L-ロイシン、DL-ピロリドンカルボン酸（PCA）、DL-ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム、尿素、尿酸、酸性ムコ多糖類、臍帯抽出液、鶏冠抽出液、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、グルクロン酸、グルクロン、コラーゲン、可溶性コラーゲン、コラーゲン加水分解物（ゼラチン）、アテロコラーゲン、エラスチン、水溶性エラスチン、細胞間脂質、スフィンゴ脂質（セラミド）、HSオイル、ケラチン、加水分解ケラチン、ケラチンアミノ酸、シスチン、L-メチオニン、シスチン、核酸、デオキシリボ核酸（DNA）、リボ核酸（RNA）、グアノシン、グアニン、リン酸、アデノシン3リン酸（ATP）、トリプトファンアデノシン、リン酸リボフラビンナトリウム、リン脂質、レシチン、大豆リン脂質（大豆レシチン）、大豆リゾリン脂質（リゾレシチン）、卵黄レシチン（卵黄リン脂質）、酵素、植物性複合酵素、蛋白分解酵素、脂肪分解酵素（リパーゼ）等を挙げることができる。これらの生体系保湿剤は、一種単独で又は二種以上を組み合わせる用いることができる。これらの生体系保湿剤の含有量は、癒着

防止用医用材料に柔軟性が付与されるとともに、癒着防止用医療材料の特性が阻害されない範囲で適宜設定される。

[0046] 多価アルコール、及び必要に応じて用いられる生体系保湿剤は、生体内吸収性基材の内部に含有されていればよいが、化学的又は物理的手段で生体内吸収性基材に固定化されていてもよい。多価アルコールや生体系保湿成分が生体内吸収性基材に固定化されている場合、生体内吸収性基材は周囲から持続的に水を吸収するとともに、多価アルコールや生体系保湿成分は癒着防止用医用材料の外に放出される。このため、癒着防止用医用材料の外部においても水を抱え込んで、癒着防止の効果をもたらすこととなる。

[0047] 癒着防止用医用材料の形状が膜状又は板状である場合には、例えば、癒着を予防したい組織の間に挿入して用いることができる。なお、大きさや形は使用時に調整してもよい。癒着防止用医用材料の形状が球状又は方形状である場合には、例えば、癒着防止が望まれる欠損部に充填して用いることができる。癒着防止用医用材料の形状が紐状である場合には、例えば、癒着防止が望まれる筒状部位の周囲に巻き付けて用いることができる。癒着防止用医用材料の形状が棒状である場合には、例えば、癒着防止が望まれる腔や瘻等に挿入して用いることができる。癒着防止用医用材料の形状が管状である場合には、例えば、ドレナージ用チューブ等の管状で周囲との癒着を防止したい部材に対して用いることができる。また、癒着防止用医用材料の形状を工夫すれば、スプレー噴霧することも可能である。具体的には、微細な粉体状にした癒着防止用医用材料を加圧容器を用いて噴霧させる、又は粉体状の生体内吸収性基材と多価アルコールが、噴霧時に一体化するようにしてもよい。

[0048] 本発明の癒着防止用医用材料は、癒着防止が困難であった蠕動運動の少ない組織等であっても、効果的に癒着防止することができる。また、腹腔部のみならず、胸部等の癒着剥離が困難な部位にも使用することができる。使用可能な部位としては、腹腔内、胸腔内、頭蓋内、心嚢内、心室内、心筋内、血管内、肝臓内、眼球周囲、眼球内、涙管内、鼻腔内、結合組織内、腱鞘内

、硬膜内、脊髓腔内、気管内、気管支内等の創傷部位を挙げることができる。本発明の癒着防止用医用材料を上記の部位に埋植することで、癒着防止効果に加えて、血栓付着防止効果や細胞付着防止効果も発現されうる。

[0049] 本発明の癒着防止用医用材料の推測される癒着防止機序について以下に説明する。癒着が生じている部分では、組織修復部位の細胞やマクロファージ等の貪食細胞が、細胞成長因子等のサイトカインを産出している。これらのサイトカインが局所的に高濃度に貯留することによって、周囲から組織修復を行う線維芽細胞等が活発に遊走及び侵入する。そして、これらの細胞が多量のコラーゲン線維を産生するため、急速に癒着組織が形成される。このため、癒着防止のためには、(1)局所的に高濃度に貯留したサイトカインを取り除いて健常な部分へと分散させること、(2)創傷部位に侵入してくるマクロファージの活動を抑制すること、が必要となる。したがって、サイトカインの処理を行いつつ、癒着防止用医用材料により創傷部位を保持して周囲組織から遠ざけながら創傷部位を自然に治癒させることで、癒着防止が達成できる。

[0050] 本発明の癒着防止用医用材料を使用すれば、多価アルコールが癒着防止用医用材料の周辺に放散される。放散された多価アルコールは水分と混和することによって、癒着防止用医用材料の周囲に一層の水分層が形成される。形成された水分層は、周囲から細胞が侵入することを防ぐとともに、創傷部位に形成されたフィブリンネットワークの周囲に産生されたサイトカイン類の影響も極めて受け難い。このため、創傷部位で産生されたコラーゲンによる癒着を防止することができる。例えば、本発明の癒着防止用医用材料を、創傷を受けた部位と周囲組織との間隙へ挿入して埋植すると、間隙に存在する癒着防止用医用材料が上記の挙動を示し、創傷を受けた部位と周囲組織とがフィブリンネットワークによって結びつくことを阻止する。このため、創傷部と周囲組織間の癒着組織形成を抑えることができる。

[0051] 以下、本発明の癒着防止用医用材料の製造方法について説明する。本発明の癒着防止用医用材料の製造方法は、多価アルコール又は多価アルコールを

含有する多価アルコール水溶液を生体内吸収性基材に保持させる工程を含む。多価アルコール又は多価アルコール水溶液を生体内吸収性基材に保持させる方法としては、(1) 生体内吸収性基材の成形時に多価アルコールを原材料に含有させておき、乾燥状態の癒着防止用材料を製造する方法と、(2) 所定形状に成形後の生体内吸収性基材を多価アルコール又は所定濃度の多価アルコール水溶液に浸漬し、湿潤状態の癒着防止用材料を製造する方法がある。

[0052] 上記(1)の方法では、生体内吸収性材料を含む原材料に多価アルコールを混ぜておき、所定の形状に成形した後に乾燥させることで、多価アルコールを含有する生体内吸収性基材を得る。また、上記(2)の方法においては、所定の形状に成形した生体内吸収性基材を多価アルコール水溶液に浸漬し、生体内吸収性基材の内部を多価アルコール水溶液で置換することで、所望とする濃度の多価アルコール水溶液を保持させて、所望とする癒着防止用医用材料を得ることができる。

[0053] 生体内吸収性基材の水溶出率を所定の数値範囲内とするには、生体内吸収性基材を水不溶化処理すればよい。この水不溶化処理は、生体内吸収性基材に多価アルコール又は多価アルコール水溶液を保持させる前であってもよく、生体内吸収性基材に多価アルコール又は多価アルコール水溶液を保持させた後であってもよい。

[0054] 生体内吸収性材料を架橋処理すること等により、生体内吸収性基材を水不溶化することができる。生体内吸収性基材を水不溶化処理する方法としては、例えば、10~60 kGyの照射線量となるように放射線を照射する放射線架橋法や、架橋剤を用いる化学的架橋法等を挙げることができる。架橋剤としては、分子内に二以上の官能基を有する化合物を用いることが好ましい。この「分子内に二以上の官能基を有する化合物」の具体例としては、グルタルアルデヒド、ホルムアルデヒド、ジアルデヒド澱粉等のアルデヒド化合物；グリセロールポリグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル等の水溶性多官能エポキシ化合物；1-エチル-3-(3-ジメ

チルアミノプロピル)カルボジイミド、シクロヘキシル-3-(2-モルフォリノエチル)カルボジイミド等)、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の水溶性カルボジイミド化合物;ヘキサメチレンジイソシアネート等のイソシアネート化合物等を挙げることができる。これらの架橋剤は、一種単独で又は二種以上を組み合わせて用いることができる。また、生体内吸収性材料の種類によっては、多価カチオンを用いて生体内吸収性基材を水不溶化処理することもできる。多価カチオンの具体例としては、カルシウムイオン、チタンイオン、マグネシウムイオン、鉄イオン、及びジルコニウムイオン等を挙げることができる。

[0055] また、スポンジ状の生体内吸収性基材を得るには、例えば、生体内吸収性材料の水溶液を凍結乾燥すればよい。

実施例

[0056] 次に、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。なお、文中の「部」又は「%」は質量基準である。又、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

[0057] [多価アルコール(グリセリン)保持率の測定方法]

グリセリン濃度を変えたグリセリン標準液(水溶液)をHPLC分析し、グリセリンのピーク面積に基づいてグリセリンの検量線を作成した。癒着防止用医用材料からなる試験片0.5gを20℃の水30mLに入れて3時間放置した。試験片を水から取り出した後、その水を1mL採取してHPLC分析を行い、作成した検量線からグリセリン濃度を測定し、グリセリン保持率を算出した。なお、HPLC分析の条件は以下に示す通りである。

カラム: TSK gel G4000PWXL (東ソー社製、7.8mm × 30.0mm) × 2本

流速: 1.0mL/min

検出: RI

サンプル量: 10μL

溶出液: 0.2N リン酸カリウムバッファー (pH 6.88)

圧力：20 kg / cm²

温度：50℃

[0058] (実施例1)

酸性法ゼラチン（ブタ皮膚由来、シグマ社製）10gを水に溶解させて全量を100gとし、10%のゼラチン水溶液を調製した。調製したゼラチン水溶液を、ポリテトラフルオロエチレンで内面をコーティングした15cm×15cmのトレーに30gずつ分注した。32℃に設定した乾燥機（商品名「プログラムインキュベーター IN800」、ヤマト化学社製）にトレーを入れ、分注したゼラチン水溶液を風乾して3gのゼラチン膜を得た。得られたゼラチン膜を5℃に冷却した水に入れて水和させた後、 γ 線を20kGy照射してゼラチン膜を水不溶化処理した。水不溶化処理したゼラチン膜の膨潤度は600%であり、水溶出率は3.5%であった。水不溶化処理したゼラチン膜を5%濃度のグリセリン水溶液50mLに2時間ずつ3回浸漬し、ゼラチン膜の内部に5%グリセリン水溶液を保持させて癒着防止用医用材料を得た。得られた癒着防止用医用材料のグリセリン含有割合は25%であり、グリセリン保持率は0%であった。

[0059] (実施例2)

乾燥機の温度を50℃としたこと以外は、前述の実施例1と同様にして3gのゼラチン膜を得た。得られたゼラチン膜を5体積%のグルタルアルデヒド水溶液100mL中に浸漬し、室温で6時間反応させてゼラチン膜を水不溶化処理した。水不溶化処理したゼラチン膜の膨潤度は550%であり、水溶出率は3.6%であった。水不溶化処理したゼラチン膜を水で十分に洗浄後、5%濃度のグリセリン水溶液50mLに2時間ずつ3回浸漬し、ゼラチン膜の内部に5%グリセリン水溶液を保持させて癒着防止用医用材料を得た。得られた癒着防止用医用材料のグリセリン含有割合は22.5%であり、グリセリン保持率は0%であった。

[0060] (実施例3)

前述の実施例1と同様にして3gのゼラチン膜を得た。得られたゼラチン

膜を5体積%のヘキサメチレンジイソシアナートを含有するエタノール溶液100 mL中に浸漬し、室温で18時間反応させてゼラチン膜を水不溶化処理した。水不溶化処理したゼラチン膜の膨潤度は450%であり、水溶出率は4.0%であった。水不溶化処理したゼラチン膜をエタノールで十分に洗浄後、5%濃度のグリセリン水溶液50 mLに2時間ずつ3回浸漬し、ゼラチン膜の内部に5%グリセリン水溶液を保持させて癒着防止用医用材料を得た。得られた癒着防止用医用材料のグリセリン含有割合は17.5%であり、グリセリン保持率は0%であった。

[0061] (実施例4)

ヒアルロン酸ナトリウム(分子量80万、資生堂社製)1g、グリセリン(日本薬局方グリセリン、阪本薬品工業社製)0.5g、及び水を混合し、全量100 mLの溶液を調製した。調製した溶液をポリテトラフルオロエチレン製のトレー(直径13 cm)に50gずつ分注した。分注した溶液を30°Cで風乾して、グリセリンを含有する合計1.3gの膜を得た。次に、得られた膜をトレーに残したまま、1%の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 水溶液5 mL加え、30°Cで風乾して膜を水不溶化処理して癒着防止用医用材料を得た。なお、水不溶化処理した膜の膨潤度は2000%であり、水溶出率は9%であった。また、得られた癒着防止用医用材料のグリセリン含有割合は50%であり、グリセリン保持率は0%であった。

[0062] (実施例5)

前述の実施例4と同様にしてグリセリンを含有したヒアルロン酸ナトリウム水溶液を30°Cで風乾して合計1.3gの膜を得た。次に、得られた膜をトレーに残したまま、チタンの水系キレート剤(製品名TC-315、マツモト交商製)を水にて10倍に希釈後、5 mLを加え膜を水不溶化した。水不溶化処理した膜の膨潤度は1800%であり、水溶出率は2%であった。水不溶化処理した膜を水で十分に洗浄後、5%濃度のグリセリン水溶液50 mLに2時間ずつ3回浸漬し、膜の内部に5%グリセリン水溶液を保持させて癒着防止用医用材料を得た。得られた癒着防止用医用材料のグリセリン含

有割合は50%であり、グリセリン保持率は0%であった。

[0063] (実施例6)

カルボキシメチルセルロース (CMC) (第一工業社製 セロゲン P R - S ニッキョク) 3 g に水を加え、全量 100 g の CMC 溶液を調製した。調製した CMC 溶液を前述の実施例 1 と同様にして分注及び風乾し、CMC 膜を得た。得られた CMC 膜を 120°C のインキュベータに入れ、乾熱架橋により水不溶化処理した。水不溶化した CMC 膜の膨潤度は 250% であり、水溶出率は 2% であった。水不溶化処理した CMC 膜を 5% 濃度のグリセリン水溶液 50 mL に 2 時間ずつ 3 回浸漬し、CMC 膜の内部に 5% グリセリン水溶液を保持させて癒着防止用医用材料を得た。得られた癒着防止用医用材料のグリセリン含有割合は 7.5% であり、グリセリン保持率は 0% であった。

[0064] (実施例7)

ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 80 万、資生堂社製) 1 g、グリセリン (日本薬局方グリセリン、阪本薬品工業社製) 0.5 g、及び水を混合し、全量 100 mL の溶液を調製した。調製した溶液をポリテトラフルオロエチレン製のトレー (直径 13 cm) に 50 g ずつ分注した。分注した溶液を 30°C で風乾して、グリセリン水溶液を含有する合計 1.5 g の膜を得た。次に、得られた膜をトレーに残したまま、0.2 mol/L 塩酸水溶液 5 mL を加え、30°C で風乾して膜を水不溶化処理して癒着防止用医用材料を得た。なお、水不溶化処理した膜の膨潤度は 1000% であり、水溶出率は 10% であった。また、得られた癒着防止用医用材料のグリセリン含有割合は 10% であり、グリセリン保持率は 0% であった。

[0065] (実施例8)

ヒアルロン酸ナトリウム (分子量 80 万、資生堂社製) 1 g、グリセリン (日本薬局方グリセリン、阪本薬品工業社製) 0.5 g、及び水を混合し、全量 100 mL の溶液を調製した。調製した溶液をポリテトラフルオロエチレン製のトレー (直径 13 cm) に 50 g ずつ分注した。分注した溶液を 3

0℃で風乾して、グリセリン水溶液を含有する合計1.5gの膜を得た。次に、得られた膜をトレーに残したまま、0.2mol/L塩酸水溶液5mLを加え、30℃で風乾して膜を水不溶化処理した。次に、この膜を減圧下、120℃で14時間加熱して癒着防止用医用材料を得た。なお、水不溶化処理した膜の膨潤度は900%であり、水溶出率は6%であった。また、得られた癒着防止用医用材料のグリセリン含有割合は10%であり、グリセリン保持率は0%であった。

[0066] (比較例1)

γ線を5kGy照射して水不溶化処理したこと以外は、前述の実施例1と同様にして水不溶化処理したゼラチン膜を得た。水不溶化処理したゼラチン膜の膨潤度は3500%であり、水溶出率は60%であった。その後同様に、5%濃度のグリセリン水溶液50mLに2時間ずつ3回浸漬し、ゼラチン膜の内部に5%グリセリン水溶液を保持させた後に、膜を風乾し乾燥した癒着防止用医用材料を得た。得られた癒着防止用医用材料のグリセリン含有割合は25%であり、グリセリン保持率は0%であった。

[0067] (比較例2)

0.5%のCaCl₂・2H₂O水溶液2mLを用いて水不溶化処理したこと以外は、前述の実施例4と同様にして、ヒアルロン酸ナトリウムを生体内吸収性材料とする癒着防止用医用材料を得た。なお、水不溶化処理した膜の膨潤度は5000%であり、水溶出率は80%であった。また、得られた癒着防止用医用材料のグリセリン含有割合は25%であり、グリセリン保持率は0%であった。

[0068] (評価)

成犬(ビーグル犬、雌、1.5才)を全身麻酔処置後に開胸し、左肺を露出させた。実施例1~8で得られた癒着防止用医用材料(フィルム)をγ線滅菌後に肺表面に配置し、閉胸した。2週間後、同犬を全身麻酔処置後に開胸したところ、癒着は生じていなかった。また、フィルムは分解されていた。これに対して、フィルムを配置せず、同様の処置をおこなった犬は肺と胸

膜に著しい癒着が観察された。

[0069] また、比較例1及び2で得られた癒着防止用医用材料（フィルム）を用いて上記と同様の処置を行ったところ、癒着が観察された。実施例及び比較例をまとめたものを表1に示す。

[0070] 表1

	生体内吸収性材料	多価アルコール	膨潤度 (%)	水溶出率 (%)	グリセリン 含有割合 (%)	グリセリン 保持率 (%)	評価
実施例1	ゼラチン	グリセリン	600	3.5	25	0	癒着なし
実施例2	ゼラチン	グリセリン	550	3.6	22.5	0	
実施例3	ゼラチン	グリセリン	450	4	17.5	0	
実施例4	ヒアルロン酸Na	グリセリン	2000	9	50	0	
実施例5	ヒアルロン酸Na	グリセリン	1800	2	50	0	
実施例6	CMC	グリセリン	250	2	7.5	0	
実施例7	ヒアルロン酸Na	グリセリン	1000	10	10	0	
実施例8	ヒアルロン酸Na	グリセリン	900	6	10	0	
比較例1	ゼラチン	グリセリン	3500	60	25	0	癒着あり
比較例2	ヒアルロン酸Na	グリセリン	5000	80	25	0	癒着あり

産業上の利用可能性

[0071] 本発明の癒着防止用医用材料を用いれば、様々な組織や部位における術後癒着を安全かつ確実に防止することができる。

請求の範囲

- [請求項1] 生体内吸収性材料を含有する、膨潤度が200～3000質量%及び水溶出率が10質量%以下の生体内吸収性基材に、多価アルコール又は多価アルコールを含有する多価アルコール水溶液が保持されてなり、
- 前記多価アルコール又は前記多価アルコール水溶液と前記生体内吸収性基材との合計質量の50倍以上の25℃の水に3時間浸漬した後の前記多価アルコールの残存量が、浸漬する前の前記多価アルコールの量の30質量%以下である癒着防止用医用材料。
- [請求項2] 前記多価アルコールがグリセリンであり、
- 前記生体内吸収性基材の質量に対する、前記グリセリンの割合が70質量%以下である請求項1に記載の癒着防止用医用材料。
- [請求項3] 前記生体内吸収性材料が、ゼラチン、コラーゲン、キチン、部分脱アセチル化キチン、キトサン、ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、これらの誘導体、及びこれらの塩からなる群より選択される少なくとも一種である請求項1又は2に記載の癒着防止用医用材料。
- [請求項4] 前記生体内吸収性基材の形状が、膜状、球状、紐状、棒状、板状、管状、方形状、粉体状、コロイド状、液状、又はスポンジ状である請求項1～3のいずれか一項に記載の癒着防止用医用材料。
- [請求項5] 生体内における形態維持日数（T）が $1 < T < 21$ である請求項1～4のいずれか一項に記載の癒着防止用医用材料。
- [請求項6] 請求項1～5のいずれか一項に記載の癒着防止用医用材料の製造方法であって、
- 多価アルコール又は多価アルコールを含有する多価アルコール水溶液を生体内吸収性基材に保持させる工程を含む癒着防止用医用材料の製造方法。
- [請求項7] 前記生体内吸収性基材を水不溶化処理した後に、前記多価アルコール水溶液を保持させる請求項6に記載の癒着防止用医用材料の製造方

法。

- [請求項8] 前記多価アルコールを含有する前記生体内吸収性基材を水不溶化処理する請求項6に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。
- [請求項9] 前記生体内吸収性材料が、中性領域で溶解する塩である場合に、所定の形状に成形する前又は後に、pHを調整して前記生体内吸収性基材を水不溶化処理する請求項6に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。
- [請求項10] 放射線照射により前記生体内吸収性基材を水不溶化処理する請求項7に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。
- [請求項11] 放射線照射量が10～60kGyである請求項10に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。
- [請求項12] 多価カチオンを用いて前記生体内吸収性基材を水不溶化処理する請求項7又は8に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。
- [請求項13] 前記多価カチオンが、カルシウムイオン、チタンイオン、マグネシウムイオン、鉄イオン、及びジルコニウムイオンの少なくともいずれかである請求項12に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。
- [請求項14] 分子内に二以上の官能基を有する化合物を用いて前記生体内吸収性基材を水不溶化処理する請求項7又は8に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。
- [請求項15] 生体内吸収性材料の水溶液を凍結乾燥してスポンジ状の前記生体内吸収性基材を得る工程をさらに含む請求項6～14のいずれか一項に記載の癒着防止用医用材料の製造方法。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61L31/00(2006.01)i, A61K31/047(2006.01)i, A61L15/00(2006.01)i, A61P41/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61L31/00, A61K31/047, A61L15/00, A61P41/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2012年
 日本国実用新案登録公報 1996-2012年
 日本国登録実用新案公報 1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2002-515086 A (フュージョン・メディカル・テクノロジーズ・インコーポレイテッド) 2002.05.21, 【特許請求の範囲】, 第13頁第20行-第22頁第11行, 実施例 & US 6063061 A & US 6066325 A & US 2002/0193448 A1 & US 2004/0214770 A1 & US 2008/0085316 A1 & EP 927053 A & WO 1998/008550 A1	1-15
A	JP 10-085318 A (テルモ株式会社) 1998.04.07, 全文 (ファミリーなし)	1-15

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
 01.10.2012

国際調査報告の発送日
 09.10.2012

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 石井 裕美子
 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 3402