

(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  
2017年9月8日(08.09.2017)



(10) 国際公開番号  
WO 2017/149584 A1

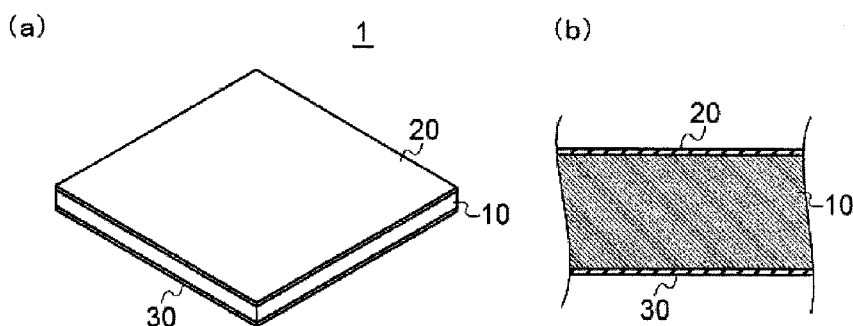
- (51) 国際特許分類:  
A61L 31/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/055988
- (22) 国際出願日: 2016年2月29日(29.02.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 川澄化学工業株式会社 (KAWASUMI LABORATORIES, INC.) [JP/JP]; 〒8760121 大分県佐伯市弥生大字小田1077番地 Oita (JP). 国立大学法人滋賀医科大学 (SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE) [JP/JP]; 〒5202192 滋賀県大津市瀬田月輪町 Shiga (JP).
- (72) 発明者: 向井 智和(MUKAI Tomokazu); 〒8797153 大分県豊後大野市三重町玉田7番地1 川澄化学工業株式会社内 Oita (JP). 清 麻里子(SEI Mariko); 〒8797153 大分県豊後大野市三重町玉田7番地1 川澄化学工業株式会社内 Oita (JP). 谷徹(TANI Tohru); 〒5202192 滋賀県大津市瀬田月輪町 国立大学法人滋賀医科大学内 Shiga (JP). 神谷 純広(KAMITANI Sumihiro); 〒5202192 滋賀県大津市瀬田月輪町 国立大学法人滋賀医科大学内 Shiga (JP).
- (74) 代理人: 小池 信夫(KOIKE Nobuo); 〒1410032 東京都品川区大崎4丁目3番2号秋葉ビル302 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: ADHESION PREVENTION MATERIAL

(54) 発明の名称: 癒着防止材



(57) Abstract: [Problem] To provide an adhesion prevention material that achieves excellent adhesion prevention capability without compromising degradability, handling properties, and adhesive properties during use. [Solution] An adhesion prevention material containing ascorbic acid or an ascorbic acid derivative as an antioxidant on a solid or semi-solid substrate comprising a water-soluble polymer and a poly(aliphatic ester). The substrate of the adhesion prevention material functions as a physical barrier between one wound surface and another wound surface, healing in the wound surfaces is promoted by the sustained release of the ascorbic acid or the derivative thereof from the substrate, and adhesion prevention capability is thus achieved efficiently and in a synergistic manner.

(57) 要約: 【課題】実使用上の分解性、取り扱い性及び密着性を損なうことなく、優れた癒着防止性能を発揮することができる癒着防止材を提供すること。【解決手段】水溶性高分子及びポリ脂肪族エステルからなる固形または半固形の基体に抗酸化物質としてアスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を含む癒着防止材とする。当該癒着防止材は、創傷面と創傷面の物理バリアとして基体が機能すると共に、創傷面における治癒が、徐放されたアスコルビン酸またはその誘導体で促進されることにより、相乗効果的に癒着防止機能が効率よく発現する



WO 2017/149584 A1

## 明 細 書

**発明の名称**：癒着防止材

### 技術分野

[0001] 本発明は、癒着防止材に関する。特に水溶性高分子及び脂肪族エステルからなる固形または半固形の基体と当該基体に含有させた抗酸化物質として、アスコルビン酸またはその誘導体からなる癒着防止材に関する。

### 背景技術

[0002] 本特許出願人は、生体内で（a）生体組織に貼り付けたときの分解性及び（b）癒着防止性能に優れ、従来よりも（c）濡れたときの取り扱い性及び（d）生体組織に貼り付けたときの密着性に優れた癒着防止材を提供することを目的として特許文献1（特許第5686297号）において新規な癒着防止材の発明を開示した。

特許文献1に記載の癒着防止材の要旨は、基体層に水溶性高分子を使用し、当該基体層の少なくとも一方または両面に生体分解性のポリ脂肪族エステルを含む極薄膜（分光エリプソメータを用いて波長380nm～900nmで測定したときの前記被覆層の光学厚みが、27nm以上160nm未満のもの）からなる被覆層を配置したものである。

一方、特許文献2には、トレハロースを有効成分とし、抗酸化物質としてアスコルビン酸誘導体を含有する組織癒着防止液の発明が開示されている。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0003] 特許文献1：特許第5686297号（特許請求の範囲、図1から図4）  
特許文献2：特許第4447640号（特許請求の範囲、請求項1から3）

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0004] 特許文献1に記載の発明は、生体内で（a）生体組織に貼り付けたときの分解性、（c）濡れたときの取り扱い性及び（d）生体組織に貼り付けたと

きの密着性等の幾つかの点で優れた特性を有する癒着防止材を提供する発明であるが、ただ、本発明者らがさらに検討したところ、より充分な（b）癒着防止性能を確保するという点やその他の、さらに優れた癒着防止材を提供することを目的とする点で、まだ改善すべき課題がいくつか残されていることを認識した。

特許文献2に記載の組織癒着防止液は、スプレー方式のものであり、特許文献1に記載のフィルムないしシート状の癒着防止材とは剤型が異なり、その結果、癒着防止機能の発現機序が異なる。

### 課題を解決するための手段

[0005] そこで本発明者は、以上の課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、次の発明に到達した。

[1] 本発明にしたがえば、水溶性高分子及びポリ脂肪族エステルからなる固形または半固形の基体に抗酸化物質として、アスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を含有させてなることを特徴とする癒着防止材、が提供される。

[2] また、本発明にしたがえば、[1]に記載の癒着防止材において、前記固形の基体は、フィルム状、シート状、及びメッシュ状の中から選ばれるいずれか一つの形態であり、

前記フィルム状、前記シート状及びメッシュ状の形態は、当該基体から実質的になる単層構造であるか、または、当該基体の基体層上にさらにポリ脂肪族エステルからなる被覆層を備えた積層構造を有するものであり、

または前記メッシュ状の形態は、固形の水溶性高分子及びポリ脂肪族エステルの基体を棒状に形成した複合体からなる繊維状構造を有し、かつその目付けは $0.8 \text{ g/m}^2 \sim 830 \text{ g/m}^2$ であることを特徴とする癒着防止材、が提供される。

[0006] [3] また、本発明にしたがえば、[1]に記載の癒着防止材において、半固形の基体は、コロイド状を含むゲル状の形態で、単層構造又は積層構造を有し、 $37^\circ\text{C}$ の粘度が $100 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ から $1,000,000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ であるこ

とを特徴する癒着防止材、が提供される。

[4] また、本発明にしたがえば、[2] に記載の癒着防止材において、当該基体の基体層の上に被覆層を備えた積層構造は、その基体層の両面にそれぞれ被覆層を備えた両面被覆層及び基体層の3層で形成されていることを特徴とする癒着防止材、が提供される。

[0007] [5] また、本発明にしたがえば、[4] に記載の癒着防止材において、前記被覆層の厚みを、分光エリプソメータを用いて波長380nm~900nmで測定したときの前記被覆層の光学厚みが75nm以上600nm未満であることを特徴とする癒着防止材、が提供される。

[6] また、本発明にしたがえば、[1] に記載の癒着防止材において、アスコルビン酸及びその誘導体は、基体または基体層を構成する基材重量（質量）に対し0.5（w/w）%以上~10（w/w）%以下含有することを特徴とする癒着防止材、が提供される。

[7] また、本発明にしたがえば、[1] から[6] のいずれかに記載の癒着防止材を、牛血漿に浸漬した場合、24時間後に、そのpHは7.5~6.0となることを特徴とする癒着防止材、が提供される。

[0008] [8] また、本発明にしたがえば、[2] ~ [7] のいずれか1項に記載の癒着防止材において、前記被覆層として、前記基体層の一方側の面に配置された第1被覆層と、前記基体層の他方側の面に配置された第2被覆層とを備え、前記第1被覆層及び第2被覆層が同一材料で構成されていることを特徴とする癒着防止材、が提供される。

[9] また、本発明にしたがえば、[2] ~ [7] のいずれか1項に記載の癒着防止材において、前記被覆層として、前記基体層の一方側の面に配置された第1被覆層と、前記基体層の他方側の面に配置された第2被覆層とを備え、前記第1被覆層と前記第2被覆層とが異なる材料で構成されていることを特徴とする癒着防止材、が提供される。

[10] また、本発明にしたがえば、[1] ~ [9] のいずれか1項に記載の癒着防止材において、前記水溶性高分子は、多糖類、蛋白質又は合成高分

子であることを特徴とする癒着防止材、が提供される。

[0009] [11] また、本発明にしたがえば、前記基体を構成する水溶性高分子（A）とポリ脂肪族エステル（B）の重量割合 $\omega$ （=A/B）が1～99/99～1であることを特徴とする[1]～[10]いずれか1項に記載の癒着防止材、が提供される。

[12] また、本発明にしたがえば、水溶性高分子から実質的になる固形または半固形の基体に抗酸化物質として、アスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を含むさせ、またはさらに当該基体の基体層の両面にそれぞれポリ脂肪族エステルからなる被覆層を備えたことを特徴とする癒着防止材、が提供される。

[13] また、本発明にしたがえば、前記[1]の抗酸化物質として、植物の脂溶性色素であるカロチノイド類またはポリフェノール類を含む植物由来の抗酸化物質を含むさせ、なることを特徴とする[2]～[12]いずれか1項に記載の癒着防止材、が提供される。

## 発明の効果

[0010] 本発明の癒着防止材は、基本的に、水溶性高分子及びポリ脂肪族エステルからなる固形または半固形の基体に抗酸化物質として、アスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を含むさせ、なる構成を有することを特徴とする。本発明の癒着防止材はかかる構成を有することにより、

〈1〉創傷面と創傷面の物理バリアとしてポリ脂肪族エステル及び水溶性高分子からなる基体が機能すること、並びに、創傷面の治癒の促進がアスコルビン酸またはその誘導体で促進されることにより、相乗効果的に癒着防止機能がきわめて効率よく発現する。

[0011] 〈2〉また、基体の形状として、固形（フィルム状、シート状、メッシュ状）または半固形（コロイド状を含むゲル状の形態）を有するものとしており、しかもこのような形状の基体または基体層にアスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を含むさせているので、上記物理バリア機能の確保、並びに、創傷面の治癒の促進効果を確実に当該創傷面に発現させることができる。

基体または基体層に含有させたアスコルビン酸等は、粘性を有する溶液を形成する水溶性高分子と共に徐々に溶出して基体表面（創傷面近傍）にとどまり治癒の促進効果に貢献する。

〈3〉また、固相もしくは半固形の基体にアスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を配合して用いる利点として、当該創傷面に対する持続的アスコルビン酸の徐放が可能になる。一般的に創傷の治癒には通常少なくとも24～48時間、場合によっては1～2週間必要であるといわれておりその所要期間にわたってアスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体が創傷面に連続的に徐放されて存在し続けるようにすることができる。

[0012] なお特許文献1に記載の癒着防止材は、基体層の分解吸収性を速くすることを意図するあまりこれらアスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体の徐放を考慮しておらず、癒着防止材成分（創傷の治癒促進成分）としてアスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を加えた場合においても、十分な期間に渡って、当該アスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体の徐放ができず十分な癒着防止効果が得られないおそれがある。

すなわち、特許文献1に記載の癒着防止材は、基体層が水溶性高分子からなるものであり、比較的速やかに当該基体層は水へ溶解し、分解吸収されてしまうのであるから、当該基体層からのアスコルビン酸の徐放を考慮する余地がない。

また特許文献2に記載の組織癒着防止液のように、液体状では同様に薬剤の徐放、創傷面への持続的な薬剤の徐放を考慮できておらず、本発明による癒着防止機能の発現機序は異なる。

この点に関して、本発明者らは鋭意検討した結果、後記する代表例にあらわす適切な形状な場合、最適な徐放性を確保することができることを確認できた。

### 図面の簡単な説明

[0013] [図1]図1は、本発明の代表実施形態に係る癒着防止材1を説明するための図であり、図1(a)は癒着防止材1の斜視図、図1(b)はその一部拡大断

面図である。

[図2]図2は、癒着防止材1の基体層に添加したアスコルビン酸の徐放を経時的に評価したグラフである。

### 発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明の癒着防止材について、図1に示す代表実施形態に基づいて説明する。ただし、本発明の実施形態は、図1に示す実施形態に限定されるものではなく、本発明を特徴づける中核的な発明特定事項を備える限り、種々の実施形態が可能である。

まず、本発明の概要について説明すると、本発明の癒着防止材は、水溶性高分子及びポリ脂肪族エステルからなる、いわゆる固形の基体にアスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体（以下、「アスコルビン酸等」という場合がある。）を含有させてなるものである。

癒着防止材の形態、具体的には固形の基体は、フィルム状、シート状及びメッシュ状の中から選ばれるいずれか一つであり、半固形の基体は、コロイド状を含むゲル状の形態である。

[0015] 固形の基体がフィルム状、シート状の場合、その構造は基本的には単層構造であるが、所望により以下のように基体層の上にさらに被覆層を備えた、積層構造とすることができる。すなわち、このような積層構造の場合は、基体は、水溶性高分子からなる基体層と、その上に形成されるポリ脂肪族エステルからなる被覆層から構成されることになる。

なお、一般的にフィルム状とシート状の両者の区別は確定的なものではないが、本発明においては、厚みが $200\mu\text{m}$ 未満のものをフィルム状とし、シート状とは厚みが $200\mu\text{m}$ 以上のものをいうものとする。メッシュ状の場合は、固形の水溶性高分子及び脂肪族エステルからなる基体を棒状に形成した複合体からなる繊維状構造体であり、その目付けは、 $0.8\text{g}/\text{m}^2\sim 830\text{g}/\text{m}^2$ の範囲に設定される。

[0016] 固形の基体が半固形の場合は、コロイド状を含むゲル状の形態であり、単層構造または積層構造を有し、その $37^\circ\text{C}$ における粘度は $100\text{Pa}\cdot\text{s}$ か

ら1, 000, 000 Pa・sであり、この範囲の物性のものは有効な物理バリア機能を発現する。

いずれの形態の基体においても、水溶性高分子及び脂肪族エステルからなるいわゆる固形または半固形の基体であって、アスコルビン酸等が含有され、それらが、創傷面と創傷面の物理バリアとなるとともに、当該創傷面に徐放されるアスコルビン酸等が創傷面の治癒の促進をすることによる相乗的な癒着防止機能が効率的に確実に発揮されることを基礎としたものである

[0017] [代表実施形態の説明]

図1は、本発明の代表実施形態に係る癒着防止材1を説明するために示す図である。本発明は下記の代表実施形態に限定されるものではない。あえて図示するまでもなく特許文献1の図2のような基体層の片面にのみ被覆層を形成した場合や、図4のような基体層の両面に被覆層を形成しこれを棒状に形成した複合体からなる繊維状（メッシュ状）構造の形態とすることもできる。

図1（a）は癒着防止材1の斜視図であり、図1（b）は癒着防止材1の一部拡大断面図である。なお、図1（a）及び図1（b）においては、発明の理解を容易にするため、基体層10の層厚並びに基体層10に対する第1被覆層20及び第2被覆層30の層厚をある程度誇張して表している。

[0018] 代表実施形態に係る癒着防止材1は、図1に示すように、フィルム状からなる基体層10と、所望により設けられる基体層10の一方側の面に配置された第1被覆層20と、基体層10の他方側の面に配置された第2被覆層30とを備えるものである。

[0019] （基体の基本構成）

本発明の癒着防止材においては、基体は、単層構造の場合は、溶性高分子及び生体分解性のポリ脂肪族エステルからなる二成分樹脂組成物（樹脂の均一混合物）からなり、積層構造の場合は、水溶性高分子からなる基体層と生体分解性のポリ脂肪族エステルからなる固形または半固形の基体を備えることを特徴とする。この点において、水溶性高分子のみ（単一成分）から構成

される基体層をベースとする特許文献1に開示された従来のものとは根本的に異なる。

本発明における基体は、水溶性高分子及び生体分解性のポリ脂肪族エステルからなる二成分組成物の単層構造であるか、前記積層構造から構成されるものであるため、これが生体中に置かれた場合、ポリ脂肪族エステル部分は、（水溶性高分子部分とは異なり）速やかには分解せず、相当長期間層状（フィルム状又はシート状）の形態を保持している（フィルム形状保持部分）。一方、水溶性高分子部分は、形状保持部分である生体分解性のポリ脂肪族エステルと互いに混合しているか、または互いに接して存在するので（単一成分層の場合のように比較的速やかに溶解することが無く）当該基体の表面の生体液中に接触している部分から徐々に溶出することになる。

このように基体から徐々に溶出する（徐放性）水溶性高分子成分は創傷面に対し治癒促進作用を奏するものである。

[0020] （抗酸化物質／アスコルビン酸等）

本発明の癒着防止材においては、このように構成された二成分組成物からなる単層構造の基体、または前記積層構造からなる基体に抗酸化物質として、アスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を含むことを特徴としている。

本発明者らの検討によると、基体にアスコルビン酸等を配合し、当該基体から徐放させることを企図した場合、特許文献1記載のごとく、プルラン等水溶性高分子のみからなる基体層の場合は、上記したように基体層自体が比較的短時間で溶解してしまい、マトリックス層（形態保持層）としての機能を奏さなくなるので、十分な徐放性を実現することはできない。一方、本発明における水溶性高分子及びポリ脂肪族エステルからなる二成分組成物からなる単層構造の基体、または、積層構造の基体の場合は、生体分解性のポリ脂肪族エステルがマトリックス（骨格形成）の機能を奏するので、基体は長時間その形態を保持する。

[0021] 一方本発明においては、基体中に配合されたアスコルビン酸等は、基体表

面から溶出するのであるが、当該二成分組成物からなる単層構造の基体、または、積層構造からなる基体においては、上記したように、たとえば水溶性高分子部分が、形状保持部分である生体分解性ポリ脂肪族エステルと互いに混合しているか、互いに接して存在し、当該基体の表面から徐々に溶出することになる。当該溶出する水溶性高分子部分とともに、（この部分に含有されている）アスコルビン酸等も共に溶出すると考えられる。このように基体から溶出する水性高分子成分とともにアスコルビン酸等は徐々に溶出し、創傷面において常に存在するので、高い治癒促進作用を奏すると考えられる。

[0022] （徐放性の制御）

本発明において基体中に含有させたアスコルビン酸等の徐放メカニズムは上記のようなものと考えられることから、アスコルビン酸等の徐放速度も広範囲に制御することができる。すなわち、水溶性高分子及び生体分解性のポリ脂肪族エステルからなる二成分組成物からなる単層構造の基体、または、積層構造において、水溶性高分子の割合を大きくすればするほど、当該水溶性高分子の溶出量（溶出速度）が大きくなる。（但し、水溶性高分子の割合をあまり大きくすると、ポリ脂肪族エステルが減少するのでフィルム状の形態保持力は低下する。）

一方、ポリ脂肪族エステルの割合を増加させると、フィルム状等の基体の形態は長時間安定的に保持されるが、逆に水溶性高分子、ひいてはアスコルビン酸等の溶出速度は低下する。以上の点を考慮して、その目的に応じて、最適な徐放性を実現することができる。

[0023] かかる観点から、本発明においては、前記基体を構成する水溶性高分子（A）とポリ脂肪族エステル（B）の重量割合 $\omega$ （ $=A/B$ ）が $1\sim 99/99\sim 1$ 、より好ましくは $\omega$ （ $=A/B$ ）を $20\sim 80/80\sim 20$ 、さらに好ましくは $\omega$ （ $=A/B$ ）を $30\sim 70/70\sim 30$ であることが望ましい。水溶性高分子（A）の割合がこれよりあまり少ないと、その溶出速度が小さく、また配合したアスコルビン酸等の徐放速度がきわめて少なくなる。一方、ポリ脂肪族エステル（B）の量がこれよりあまり大きいと、形状保持性

は向上するが、水溶性高分子（A）及びアスコルビン酸等の徐放性が少なくなりすぎる。

[0024] 本発明の癒着防止材は、は単層構造の場合、基体は水溶性高分子及び生体分解性のポリ脂肪族エステルから構成され、積層構造の場合、基体層10は、上記のように、水溶性高分子から構成され、被覆層は、ポリ脂肪族エステルから構成されている。まず、水溶性高分子について説明する。

（水溶性高分子）

水溶性高分子としては、多糖類、蛋白質又は合成高分子を好ましく用いることができる。

[0025] 多糖類としては、例えば、デンプン、アミロース、アミロペクチン、グリコーゲン、グルコマンナン、デキストリン、グルカン、フルクタンなどの動植物の貯蔵多糖類；セルロース、ペクチン、キチンなどの動植物の構造多糖類；カラギーナン、アガロースなどの海藻由来の多糖類；プルランなどの微生物多糖類；ローカストビーンガム、グアーガムなどの植物ゴム多糖類；ヘパリン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸などのグリコサミノグリカン；その他これら多糖類の誘導体を好適に用いることができる。

[0026] 蛋白質としては、例えば、ゼラチン、カゼイン、コラーゲンなどを好適に用いることができる。

[0027] 合成高分子としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール誘導体、ポリアクリル酸系水溶性ポリマー、ポリアクリルアミド、ポリアクリルアミド誘導体、ポリエチレンオキシド、ポリエチレンオキシド誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン誘導体、ポリアミド系ポリマー、ポリアルキレンオキシド系ポリマー、ポリエーテルグリコール系ポリマー、無水マレイン酸共重合体系ポリマーなどを好適に用いることができる。

癒着防止材全体のしなやかさを高める観点から言えば、例示した水溶性高分子のなかでも、プルランを特に好適に用いることができる。

## [0028] (ポリ脂肪族エステル)

つぎにポリ脂肪族エステルについて説明する。

ポリ脂肪族エステルとしては、例えば、ポリ(ラクチド)類；ポリ(グリコリド)類；ポリ(ラクチド- $\epsilon$ -グリコリド)類；ポリ(乳酸)類；ポリ(グリコール酸)類；ポリ(乳酸- $\epsilon$ -グリコール酸)類；ポリカプロラクトン類；ポリエステルアミド類；ポリアンヒドリド類；ポリオルトエステル類；ポリシアノアクリレート類；ポリエーテルエステル類；ポリ(ジオキサノン)類；ポリ(アルキレンアルキレート)類；ポリエチレングリコールとポリオルトエステルとのコポリマー、その他これらの共重合体；ポリマーアロイなどを好適に用いることができる。特に、生体内適合性及び生体分解性に優れることから、ポリ(乳酸)類、ポリ(グリコール酸)類、ポリカプロラクトン類、及びこれらの共重合体のうちの少なくとも1種を用いることが好ましい。特に好ましくは乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトンの三元共重合体(LA/GA/ $\epsilon$ -CLT)で、分子量20,000~300,000程度のものが好適である。

## [0029] (基体層厚み)

基体または基体層10(以下単に基体層10という場合がある。)の層厚は、例えば、1 $\mu$ m~5000 $\mu$ m、に設定されている。

フィルム状の癒着防止材の場合は、基体層10の層厚は200 $\mu$ m未満、好ましくは1 $\mu$ m~150 $\mu$ m、さらに好ましくは10 $\mu$ mから100 $\mu$ m、最も好ましくは30 $\mu$ m~80 $\mu$ mである。

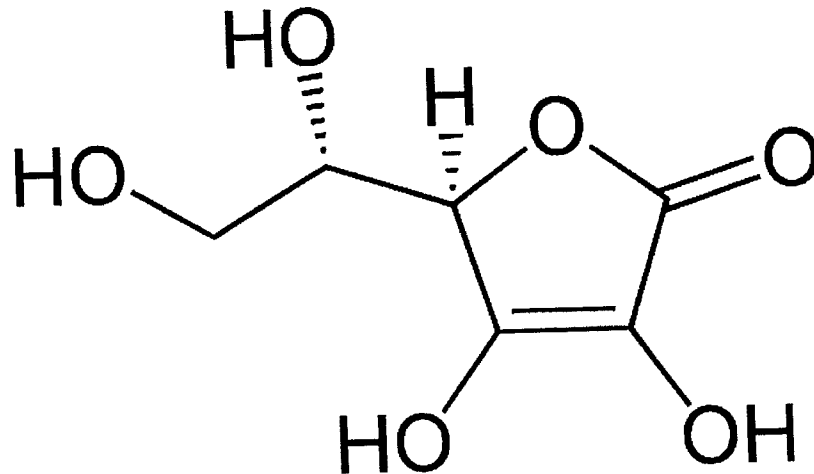
シート状の癒着防止材の場合は、基体層10の層厚は200 $\mu$ m以上に形成する。好ましくは200 $\mu$ mから5000 $\mu$ m、より好ましくは300 $\mu$ m~3000 $\mu$ m、さらに好ましくは500~2000 $\mu$ m、最も好ましくは800~1000 $\mu$ mである。基体層10の厚みは、ノギス、マイクロゲージ等直接接触による測定のほか、赤外線膜厚計、静電容量式厚み計、レーザ変位センサー等適当なものを採用して測定することが可能である。

## [0030] (アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体)

本発明においては抗酸化成分として、アスコルビン酸またはその誘導体を癒着防止材から徐放させる最も好ましいものとして使用し、これを基体または基体層に含有させる。

アスコルビン酸( ascorbic acid) は、栄養素ビタミンCとしてはたらく、ラクトン構造を持つ有機化合物の1種で、化学式は以下に示すとおりである。(IUPAC命名法)では、フランの誘導体と見なして、(R)-3,4-ジヒドロキシ-5-((S)-1,2-ジヒドロキシエチル)フラン-2(5H)-オンと表される。分子量は176.13 g/mol、融点は190℃、沸点は553℃の、光学活性化合物である。本発明では、ビタミンCとして知られているL体、すなわちL-アスコルビン酸を好適に使用することができる。

[0031] [化1]



[0032] 本発明においては、その他に使用可能なアスコルビン酸誘導体として、アスコルビン酸カルシウム、アスコルビン酸ナトリウム、リン酸-L-アスコルビン酸ナトリウム、リン酸-L-アスコルビン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アスコルビルエチル等などが含まれる。

[0033] アスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体は、癒着防止材全体の重量(質量)に対して、通常0.5 (w/w) %以上~10 (w/w) %以下、好ま

しくは1.0 (w/w) %以上～9.0 (w/w) %以下、さらに好ましくは1.5 (w/w) %以上～8.0 (w/w) %以下添加するのが望ましい。アスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を、上記の割合で基体または基体層に添加、含有させた本発明の癒着防止材を100×100mm/30mL牛血漿に浸漬した場合、24時間後に、そのpHは7.5～6.0となる。これは創傷面の治癒を促進するために最も好ましいpHである。

[0034] このことは、本発明の癒着防止材を生体内に配置した場合、その基体または基体層中に含有させたアスコルビン酸等が徐放され続ける限り、癒着防止材の配置部分近傍のpHは、初期の値から変化せず、治癒に最適の7.5～6.0の値を維持することができることを意味する。このように本発明の癒着防止材は、徐放性を目的に応じて広範囲に変化させることが可能であると共に、創傷面近傍を長期間一定の所望のpHを維持することができる。

[0035] この点についてさらに敷衍すると、本発明においては、水溶性高分子部分が、基体の表面から徐々に溶出するとアスコルビン酸等も共に溶出する。特筆すべきは、溶出した水溶性高分子であるプルラン等は粘性のある溶液を形成するので当該溶液はアスコルビン酸等を溶解したまま基体表面を覆うようにその位置にとどまると推定されることである。そして粘性ある水溶性高分子溶液中のアスコルビン酸等の濃度は基体中の濃度とほぼ等しい筈である。(基体中に8%配合させた場合は、溶出水溶性高分子溶液中の濃度もほぼ8%となると考えるのが合理的である。)

このようにしてアスコルビン酸等を含有するプルラン等の粘性溶液が創傷部を安定的に覆っているので、当該創傷部はアスコルビン酸とプルラン等の相乗的効果で保護されることにより癒着防止効果が促進されると考えられる。

本発明の基体の形成は所定のアスコルビン酸等樹脂組成物をフィルム押出法、シート押出法で形成してもよいし、また当該樹脂組成物の溶液から流延法などにより形成してもよい。

[0036] (他の抗酸化物質)

本発明においては、アスコルビン酸等が最も効果を有するが、所望により、アスコルビン酸等の代わりに、例えば以下の抗酸化剤を用いることができる。すなわち、ビタミンE； $\alpha$ -カロチン、 $\beta$ -カロチン、 $\gamma$ -カロチン、リコピン、キサントフィル等植物の脂溶性色素であるカロチノイド類；フラボノイド、カテキン、タンニン、アントシアニン、イソフラボン、ケルセチン等植物の花や葉・樹皮・茎等に含まれるポリフェノール類を含む植物由来の抗酸化物質（SOD用物質）等を用いることもできる。

[0037] （被覆層）

本発明においては、基本的に、上記したような、基体から実質的になる単層構造であり、被覆層を備えなくてもアスコルビン酸等の徐放性を奏することができるが、所望により、当該基体の基体層上にさらにポリ脂肪族エステルからなる被覆層を備えた積層構造を有するものとすることができる。このような積層構造の場合は、すでに述べたように、基体は、水溶性高分子からなる基体層と、その上に形成されるポリ脂肪族エステルからなる被覆層から構成されることになる。

すなわち、積層構造の場合は、図1に示すように、基体層10の一面に被覆層20（第1被覆層）を、他の面に被覆層30（第2被覆層）を形成することができる。

[0038] 被覆層としての第1被覆層20及び第2被覆層30は、好ましくは、ともに生体分解性ポリ脂肪族エステルから構成されている。すなわち、基体の構成成分であるポリ脂肪族エステルと同じものを使用することができる。念のため、煩を厭わずに再度例示する。雑脂肪族エステルとしては、例えば、ポリ（ラクチド）類、ポリ（グリコリド）類；ポリ（ラクチド- $\epsilon$ -グリコリド）類；ポリ（乳酸）類；ポリ（グリコール酸）類；ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）類；ポリカプロラクトン類；ポリエステルアミド類；ポリアンヒドリド類；ポリオルトエステル類；ポリシアノアクリレート類；ポリエーテルエステル類；ポリ（ジオキサノン）類；ポリ（アルキレンアルキレート）類；ポリエチレングリコールとポリオルトエステルとのコポリマー、その他

これらの共重合体；ポリマーアロイなどを好適に用いることができる。特に、基体層を構成する場合と同様にして、生体内適合性及び生体分解性に優れることから、ポリ（乳酸）類；ポリ（グリコール酸）類；ポリカプロラクトン類；及びこれらの共重合体のうちの少なくとも1種を用いることが好ましい。特に好ましくは前記した特に好ましくは乳酸／グリコール酸／ $\epsilon$ -カプロラクトンの三元共重合体（LA／GA／ $\epsilon$ -CLT）である。なお、代表実施形態において、第1被覆層20及び第2被覆層30は、これら例示した材料の中から同じ材料で構成されていることが好ましい。

[0039] なお、基本的に、被覆層はこれらポリ脂肪族エステルから構成されるが、所望により当該被覆層にアスコルビン酸等を含有させてもよい。被覆層に含有させることにより特に癒着防止材を創傷部にセットした場合の初期段階においての徐放を確実に行うことができる。但し、被覆層の厚みは、すでに述べたように基体層に比較してはるかに薄いので、当該被覆層に含有させるアスコルビン酸等の総量をそれほど大きくすることはできず、あまり長時間（長期間）徐放を続けることは困難であり、基体層に含有させたアスコルビン酸等の補助的効果を奏させるために行うことが好ましい。

[0040] （被覆層の厚み）

被覆層の機能は基本的には徐放性（徐放速度）の制御である。例えば後記実施例に示すように、生分解性であるポリ脂肪族エステルからなる被覆層を設けその厚みを光学厚みが75nm以上600nm未満の範囲で制御することにより、アスコルビン酸の徐放性を変化させることができる。さらに言えば、本発明においては、すでに述べたように、基本的には、基体層を構成する水溶性高分子（A）とポリ脂肪族エステル（B）の重量割合 $\omega$ （= $A/B$ ）を変えることにより、水溶性高分子（A）の溶出速度（及び、ひいてはアスコルビン酸等の溶出速度）を制御することが可能であるが、さらに被覆層を形成し、その厚み（ $L_d$ ）を上記の範囲で変化させることによってもより精妙に徐放性の制御を行うことができる。

被覆層（第1被覆層20と第2被覆層30）は、分光エリプソメータを用

いて波長380nm～900nmで測定したときの光学厚みは、基体層10にアスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を添加する場合は、75nm以上600nm未満に形成する。好ましくは75nm以上500nm以下に形成する。

被覆層（第1被覆層20と第2被覆層30）の光学厚みが薄くても（75nm）、本発明においては基体層10にアスコルビン酸等を添加しているので、十分な癒着防止性能が発揮できる。

なお、被覆層をあまり厚くしすぎる（600nm以上）と生体中における被覆層の分解性能が低下するので、好ましくない。

## 実施例

### [0041] [実施例]

上述の図1に示すような代表実施形態に係る癒着防止材1の構成をもとに、基体層の材料に所定量のL-アスコルビン酸（和光純薬製社製）を添加して、フィルム状に成型した基体層の両面に同一材料からなる第1被覆層及び第2被覆層（以下、単に「被覆層」と省略する場合もある。）が配置され、前記したように、pHが所定の範囲となるように調整したものを実施例の試料とした。（また、L-アスコルビン酸を添加しないものを比較例の試料とした。）

### [0042] （基体層の形成）

具体的には、まず、基体層の材料として水溶性高分子であるプルランを使用しこれに所定量のアスコルビン酸を添加して、100mm×120mm×厚さ50μmのプルランからなる膜を流延法により成膜して、アスコルビン酸含有基体層を形成した。

### [0043] （被覆層の形成）

次に、常法であるディッピング法により、被覆層の形成を行った。すなわち、所定濃度に調整したポリ脂肪族エステルであるポリ乳酸-ポリグリコール酸-ポリε-カプロラクトンのトルエン溶液（以下、コーティング液という。）を作製し、当該コーティング液中に上記調製した基体層を浸し、当該

基体層の両表面にポリ乳酸-ポリグリコール酸-ポリ $\epsilon$ -カプロラクトン三元共重合体からなる被覆層を形成した。ディッピング後に30分~1時間程度室温で乾燥させ、これを実施例に係る試料（試験片）とした。

[0044] [比較例]

前記実施例の基体層にアスコルビン酸を添加しない（含まない）他は、前記実施例と同様にして癒着防止材を作製し、比較例に係る試料（試験片）とした。

[0045] （被覆層の光学厚みの測定方法）

本発明における被覆層はきわめて薄膜であるため、光学厚み（ $Ld$ ）で表示することが好ましい。

基体層に積層された被覆層の光学厚み（ $Ld$ ）の測定は、分光エリプソメータ（ジェー・エー・ウーラム・ジャパン社製「 $\alpha$ -SE（米国登録商標）」）を用いた。なお、測定波長は、380nm~900nmとした。

[0046] （実施例1-3）（アスコルビン酸の添加濃度の検討）

上記したポリ乳酸-ポリグリコール酸-ポリ $\epsilon$ -カプロラクトンからなる被覆層の厚み（ $Ld$ ）を300nmと固定し、アスコルビン酸の添加濃度 $C_m$ （w/w）%を変え、牛血漿に浸漬後24時間後のpH（24）を測定した。結果を表1に示した。すなわち、実施例1はアスコルビン酸の添加濃度 $C_m=2.0$ （w/w）%で、pH（24）=7.0、実施例2は $C_m=4.0$ （w/w）%でpH（24）=7.0、実施例3は $C_m=8.0$ （w/w）%でpH（24）=6.0であった。

[0047] （比較例1）（アスコルビン酸の添加無しの場合）

比較例1として、アスコルビン酸を添加しない（ $C_m=0\%$ ）ほかは実施例1-3と同様の試験（被覆層の厚み（ $Ld$ ）=300nm）を行った。牛血漿に浸漬後24時間後のpH（24）=7.3であった。結果を表1に示した。

[0048] （実施例4）（被覆層の厚み（ $Ld$ ）の検討）

被覆層の厚み (L d) を 75 nm とする他は、実施例 3 と同じ試験を行った。結果は表 2 に示すように、C m = 8. 0% の場合、L d = 300 nm の場合の p H (24) = 6. 0 との差は認められなかった。

[0049] (比較例 2 - 3) (被覆層の厚み (L d) の検討)

被覆層の厚み (L d) を 75 nm (比較例 2) 又は 600 nm (比較例 3) とする他は、比較例 1 と同じ試験を行った。結果を比較例 1 (L d = 300 nm) とともに表 2 に示す。アスコルビン酸の添加しない (C m = 0%) 比較例の場合は、被覆層の厚み (L d) を 75 nm → 300 nm → 600 nm と変化させても p H (24) = 7. 3 (一定) であった。

(アスコルビン酸添加量と p H)

[0050] [表1]

	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3
被覆層の光学厚み L d (nm)	300 nm	300 nm	300 nm	300 nm
アスコルビン酸濃度 C m (w/w) (%)	0%	2. 0%	4. 0%	8. 0%
牛血漿浸漬時の p H (24hr)	7. 3	7. 0	7. 0	6. 0

(被覆層の光学厚みアスコルビン酸添加量)

[0051] [表2]

	比較例 2	比較例 1	比較例 3	実施例 4
被覆層の光学厚み L d (nm)	75 nm	300 nm	600 nm	75 nm
アスコルビン酸濃度 C m (w/w) (%)	0%	0%	0%	8. 0%
牛血漿浸漬時の p H (24hr)	7. 3	7. 3	7. 3	6. 0

[0052] [試験例Ⅰ] (癒着防止性能評価)

本試験例Ⅰは、癒着防止材の癒着防止性能を評価するための試験である（なお、本試験例Ⅰは、本出願人らによる特許文献1の試験例2に対応する）。

癒着防止性能を評価するにあたっては、実施例及び比較例に係る試料から試験片を作製し、試験片をブタの腹腔内に貼り付けて癒着の程度を観察及びスコア化することにより、癒着防止性能を評価した。

[0053] (1) 試験片の準備

上記した実施例1-4及び比較例1-3に係る試料を裁断して、100mm×120mmの長方形の試験片を作製した。

[0054] (2) 試験方法 (癒着モデルの作製)

まず、ブタを全身麻酔下で15cmの腹部正中切開によって開腹し、小腸を創外に露出させた。次に、露出させた小腸の一定面積(1×5cm程度)について、ヤスリを用いて点状出血が生じるまで擦過した。点状出血が生じた後は、正確に10分間空气中に曝露した。そして小腸を腹腔内に戻し、切開した部分の真下に上記した試験片に係る癒着防止材を貼付した。腹壁を吸収性縫合糸(2-0)を用いて2層で連続縫合し、閉鎖し、癒着モデルを作製した。なお、実施例、比較例とも各群5例程度の例数とした。

[0055] (3) 試験方法 (癒着程度の観察、癒着スコアの算出)

癒着モデル作製から14日後、ブタを全身麻酔下で放血、犠牲死させ、開腹し正中創直下の癒着を肉眼観察し癒着の発生確率をもとめた。なお、本件下腹部の評価のため上腹部の肝臓の癒着は無視した。

[0056] 試験結果を以下、表3、表4に示す。表3と表4の見方は、例えば表3の「実施例1」(被覆層の厚み(Ld)300nm、アスコルビン酸の添加濃度Cm=2.0%)の欄が、表4の「癒着発生率 $\sigma$ :20%(1/5)」(被覆層の厚み(Ld)300nm、アスコルビン酸の添加濃度Cm=2.0(w/w)%の欄)に対応し、表3の「比較例2」(被覆層の厚み(Ld)75nm、アスコルビン酸の添加濃度Cm=0%)の欄が、表4の「癒着発

生率  $\sigma$  : 75% (3/4) (被覆層の厚み (L d) 75 nm、アスコルビン酸の添加濃度  $C_m = 0\%$  の欄) に対応する。

[0057] [表3]

アスコルビン酸濃度 $C_m$ (w/w) (%)	被覆層の光学厚み L d (nm)		
	75 nm	300 nm	600 nm
0%	比較例 2	比較例 1	比較例 3
2.0%		実施例 1	
4.0%		実施例 2	
8.0%	実施例 4	実施例 3	

[0058] [表4]

肝臓以外の癒着発生率 $\sigma$ (癒着したブタ数 / ブタ実績頭数)	被覆層の光学厚み L d (nm)		
	75 nm	300 nm	600 nm
$C_m = 0\%$	75% (3/4)	66% (2/3)	50% (2/4)
$C_m = 2.0\%$		20% (1/5)	
$C_m = 4.0\%$		0% (0/5)	
$C_m = 8.0\%$	50% (3/6)	0% (0/5)	

[0059] (考察 1)

(1) (アスコルビン酸の添加濃度  $C_m$  の検討 (i))

表 4 より、被覆層の厚み (L d) を 300 nm とした場合において、アスコルビン酸を所定の添加濃度  $C_m$  (2.0 (w/w) % から 8.0 (w/w) %) と変えた実施例 1 (癒着発生率  $\sigma$  が 20%) 及び実施例 2-3 (癒着発生率  $\sigma$  が 0%) の結果を、同じ被覆層の厚み (L d) が 300 nm であってアスコルビン酸を添加していない比較例 1 (癒着発生率  $\sigma$  が 66%) と対比すると、実施例の場合は、癒着発生率が顕著に低減することが確認できた。また実施例 1 と実施例 2-3 を比較すると、アスコルビン酸の添加濃度  $C_m$  が 2.0 (w/w) % から 4.0-8.0 (w/w) % へと増加すると、癒

着発生率 $\sigma$ が20%→0%へとさらに低減することが確認できた。

(2) (アスコルビン酸の添加濃度 $C_m$ の検討 (i i))

被覆層の光学厚み(Ld)を75nmに固定して、アスコルビン酸を高濃度( $C_m=8.0$ (w/w)%)添加した実施例4(癒着発生率 $\sigma=50\%$ )は、アスコルビン酸を添加していない比較例2(癒着発生率 $\sigma=75\%$ )と比較して、癒着発生率 $\sigma$ が低減することが確認できた。

[0060] [試験例11]

本試験例11は、癒着防止性能発現のためのアスコルビン酸の徐放性を評価するための試験である。すなわちアスコルビン酸の添加濃度 $C_m=8.0$ w/w%(一定)で、ただ被覆層の厚みLdが異なるもの([実施例3](Ld=75nm)及び[実施例]4(Ld=300nm))を比較し、最適な徐放が達成されているかどうかを確認した。

(1) 試験片の準備

上記した実施例及び比較例に係る試料を裁断して、50mm×50mmの正形状の試験片を作製した。

[0061] (2) 試験方法

リン酸緩衝液(pH7.4)100mLに、前述の実施例3(Ld=75nm)及び実施例4(Ld=300nm)の癒着防止材を1枚浸漬し、リン酸緩衝液中のアスコルビン酸濃度を経時的に24時間まで測定した。アスコルビン酸の定量はビタミンC定量キット(コスモ・バイオ社製)を用い比色定量法にて行なった。

また癒着防止材に含まれるアスコルビン酸量が全量リン酸緩衝液に溶け出した時の濃度を100%として各測定点の徐放率( $\phi$ )をもとめた。

さらに試験に用いた材料は24時間に形状を観察した。

[0062] (試験結果)

試験結果を図2に示す。なお24時間を超えるデータはアスコルビン酸が分解してしまったため採取しなかった。

24時間までのデータでは実施例3は徐放率 $\phi$ が60~70%であり実施

例4は徐放率 $\phi$ は20~30%程度であった。両者を比較すると、被覆層厚みが薄い実施例4 ( $Ld = 75 \text{ nm}$ )は、被覆層厚みが大きい実施例4 ( $Ld = 300 \text{ nm}$ )より、徐放速度はずっと大きく経過時間 $T = 10 \text{ hr}$ において70%以上が溶出してしまっている。これに対して、より厚い被覆層を有する実施例4 ( $Ld = 300 \text{ nm}$ )は、徐放はずっと緩慢である ( $T = 24 \text{ hr}$ においても $\phi = 30\%$ 程度) ことがわかる。

しかしながら $T = 14$ 日後の癒着発生率 $\sigma$ については、実施例3の癒着発生率 $\sigma$ は0%であり、実施例4の50%より遙かにすぐれた癒着防止効果が奏されている。これは実施例3においては $T = 14$ 日に渡って、最適に徐放速度が維持されているためと推定される。逆に実施例4の場合は徐放速度が大きすぎて短時間で当該基体層中のアスコルビン酸が枯渇してしまうためと思われる。

また、試験に用いた材料(試験片)は24時間後にほぼゲル化しており形状は維持しているものの半固形といえるものであった。

[0063] (考察2)

固形または半固形の材料を用いることによってその徐放率は異なることがわかった。より具体的には、生分解性であるポリ脂肪族エステルからなる被覆層を設けその厚みを光学厚みが75 nm以上600 nm未満の範囲で制御することにより、アスコルビン酸の徐放性を長時間に渡って維持することができる。このことは、適応する損傷の部位や損傷の深さによって材料特性を調整することが可能であることが示されている。また液性のもの(例えば特許文献2)のように直後に(全量が一時に)徐放されることはなく、本発明の基体層の形態を有する癒着防止材によれば、経時的(長期間、例えば実施例で示されたように14日)に渡って徐放を維持することが可能である、すなわち長期間徐放が進んでいることが示された。

[0064] なお特許文献1に記載の下記試験例1、試験例3、試験例4についても念のため対応する試験を行ったが、下記のように、実使用上、機能的に問題ないことがわかったので、あえて詳細は記載しない。すなわち、

(i) (試験例1) (癒着防止材を生体組織に貼り付けたときの分解性評価) :

生体に貼り付けて強度を発現するまでの時間は若干長くなるが、機能に影響はない。

(ii) (試験例3) (癒着防止材が濡れたときの取り扱い性評価) :

試験例2において、フタの腹腔内での貼付を行ったが、問題なく貼付できた。

(iii) (試験例4) (生体組織に癒着防止材を貼り付けたときの密着性を評価) :

試験例2において、フタの腹腔内での貼付を行ったが、問題なく貼付できた。

### 産業上の利用可能性

[0065] 本発明の癒着防止材は、基本的に、水溶性高分子及びポリ脂肪族エステルからなる固形または半固形の基体に、抗酸化物質として、アスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を含有させてなる構成を有しているので、創傷面と創傷面の物理バリアとして水溶性高分子及びポリ脂肪族エステルからなる基体が機能すると共に、創傷面における治癒が、徐放されたアスコルビン酸またはその誘導体で促進されることにより、相乗効果的に癒着防止機能がきわめて効率よく発現するので医療分野における産業上の利用可能性はきわめて大きい。

### 符号の説明

[0066] 1 癒着防止材  
10 基体層  
20 第1被覆層  
30 第2被覆層

## 請求の範囲

- [請求項1] 水溶性高分子及びポリ脂肪族エステルからなる固形または半固形の基体に抗酸化物質として、アスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体含有させてなることを特徴とする癒着防止材。
- [請求項2] 請求項1に記載の癒着防止材において、前記固形の基体は、フィルム状、シート状、及びメッシュ状のいずれか一つの中から選ばれる形態であり、  
前記フィルム状、前記シート状及びメッシュ状の形態は、当該基体から実質的になる単層構造であるか、または、当該基体の基体層上にさらにポリ脂肪族エステルからなる被覆層を備えた積層構造を有するものであり、  
または前記メッシュ状の形態は、固形の水溶性高分子及びポリ脂肪族エステルの基体を棒状に形成した複合体からなる繊維状構造を有し、かつその目付けは $0.8\text{ g/m}^2\sim 830\text{ g/m}^2$ であることを特徴とする癒着防止材。
- [請求項3] 請求項1に記載の癒着防止材において、半固形の基体は、単層構造または積層構造を有し、コロイド状を含むゲル状の形態で、 $37^\circ\text{C}$ の粘度が $100\text{ Pa}\cdot\text{s}$ から $1,000,000\text{ Pa}\cdot\text{s}$ であることを特徴する癒着防止材。
- [請求項4] 請求項2に記載の癒着防止材において、当該基体の基体層の上に被覆層を備えた積層構造は、その基体層の両面にそれぞれ被覆層を備えた両面被覆層及び基体層の3層で形成されていることを特徴とする癒着防止材。
- [請求項5] 請求項4に記載の癒着防止材において、前記被覆層の厚みを、分光エリプソメータを用いて波長 $380\text{ nm}\sim 900\text{ nm}$ で測定したときの前記被覆層の光学厚みが $75\text{ nm}$ 以上 $600\text{ nm}$ 未満であることを特徴とする癒着防止材。
- [請求項6] 請求項1に記載の癒着防止材において、アスコルビン酸及びその誘

導体は、基体または基体層を構成する基材重量に対し0.5 (w/w) %以上～10 (w/w) %以下含有することを特徴とする癒着防止材。

[請求項7] 請求項1から請求項6のいずれかに記載の癒着防止材を、牛血漿に浸漬した場合、24時間後に、pHは7.5～6.0となることを特徴とする癒着防止材。

[請求項8] 請求項2～請求項7のいずれか1項に記載の癒着防止材において、前記被覆層として、前記基体層の一方側の面に配置された第1被覆層と、前記基体層の他方側の面に配置された第2被覆層とを備え、前記第1被覆層及び第2被覆層が同一材料で構成されていることを特徴とする癒着防止材。

[請求項9] 請求項2～請求項7のいずれか1項に記載の癒着防止材において、前記被覆層として、前記基体層の一方側の面に配置された第1被覆層と、前記基体層の他方側の面に配置された第2被覆層とを備え、前記第1被覆層と前記第2被覆層とが異なる材料で構成されていることを特徴とする癒着防止材。

[請求項10] 請求項1～請求項9のいずれか1項に記載の癒着防止材において、前記水溶性高分子は、多糖類、蛋白質又は合成高分子であることを特徴とする癒着防止材。

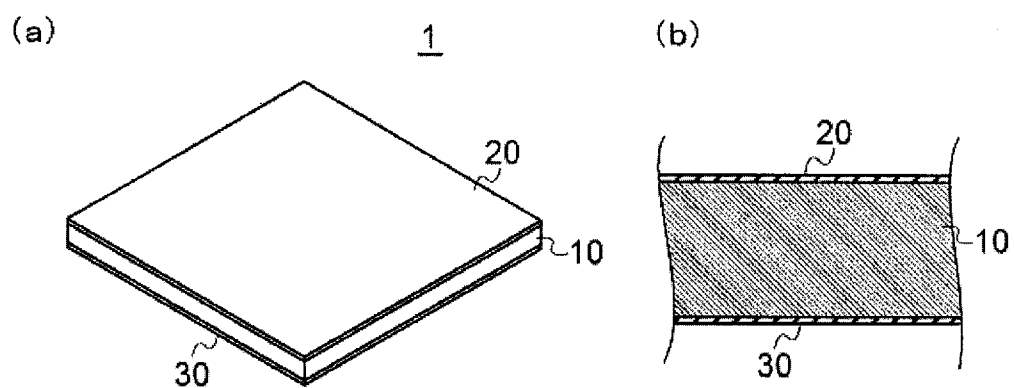
[請求項11] 前記基体を構成する水溶性高分子(A)とポリ脂肪族エステル(B)の重量割合 $\omega$  ( $=A/B$ )が1～99/99～1であることを特徴とする請求項1～10のいずれか1項に記載の癒着防止材。

[請求項12] 水溶性高分子から実質的になる固形または半固形の基体に抗酸化物質として、アスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体を含むことを特徴とする癒着防止材。

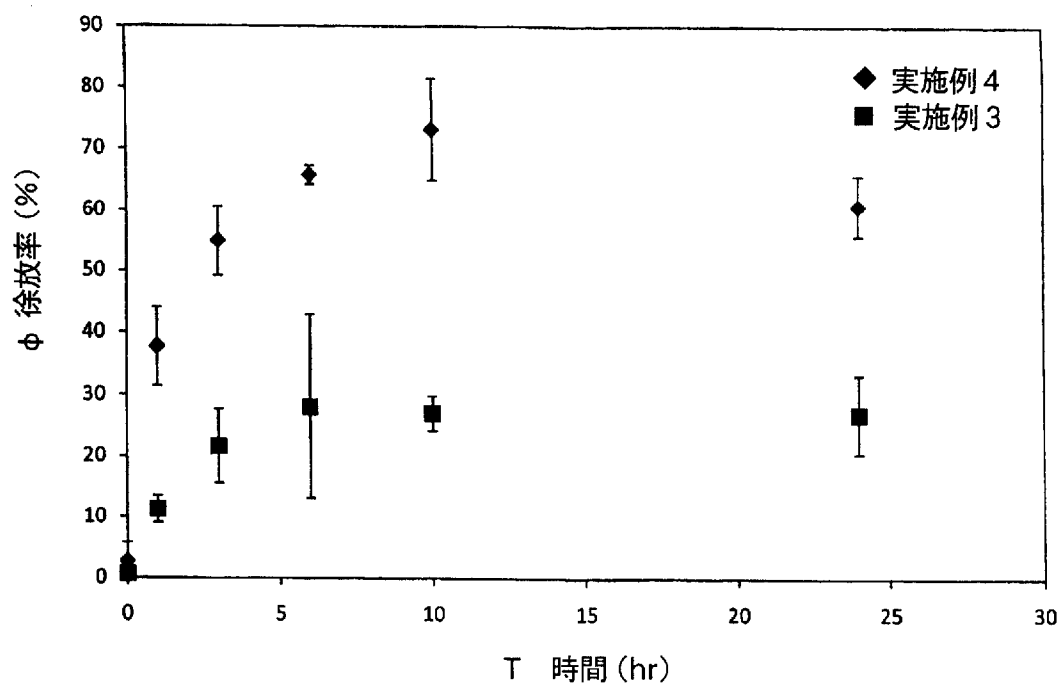
[請求項13] 請求項1の抗酸化物質として、植物の脂溶性色素であるカロチノイド類またはポリフェノール類を含む植物由来の抗酸化物質を含むことを特徴とする癒着防止材。

てなることを特徴とする請求項 2 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の癒着防止材。

[図1]



[図2]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2016/055988

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
A61L31/00(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61L31/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/141983 A1 (Toray Industries, Inc.), 18 September 2014 (18.09.2014), claims & US 2016/0002422 A1 & EP 2974862 A1	1-13
A	WO 2011/081162 A1 (Kawasumi Laboratories, Inc.), 07 July 2011 (07.07.2011), claims & JP 5686297 B2 & US 2012/0301515 A1 & EP 2522374 A1	1-13
A	JP 2008-109979 A (Kawasumi Laboratories, Inc.), 15 May 2008 (15.05.2008), claims (Family: none)	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 11 March 2016 (11.03.16)	Date of mailing of the international search report 22 March 2016 (22.03.16)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/055988

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2007-209748 A (Kabushiki Kaisha ITO), 23 August 2007 (23.08.2007), claims & JP 2007-216041 A & JP 2012-213658 A & JP 2014-73417 A	1-13
A	JP 2005-224445 A (Terumo Corp.), 25 August 2005 (25.08.2005), paragraph [0067] (Family: none)	1-13
A	JP 2002-515086 A (Fusion Medical Technologies, Inc.), 21 May 2002 (21.05.2002), claim 26 & US 6063061 A & WO 98/08550 A1 & EP 927053 A1	1-13

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

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

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	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2014/141983 A1(東レ株式会社) 2014.09.18, 特許請求の範囲 &US 2016/0002422 A1 &EP 2974862 A1	1-13

☑ 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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

11.03.2016

国際調査報告の発送日

22.03.2016

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)

近藤 政克

4C

9734

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2011/081162 A1(川澄化学工業株式会社) 2011. 07. 07, 特許請求の範囲 &JP 5686297 B2 &US 2012/0301515 A1 &EP 2522374 A1	1-13
A	JP 2008-109979 A(川澄化学工業株式会社) 2008. 05. 15, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-13
A	JP 2007-209748 A(株式会社アイ・ティー・オー) 2007. 08. 23, 特許請求の範囲 &JP 2007-216041 A &JP 2012-213658 A &JP 2014-73417 A	1-13
A	JP 2005-224445 A(テルモ株式会社) 2005. 08. 25, 段落 [0067] (ファミリーなし)	1-13
A	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, 請求項 2 6 &US 6063061 A &WO 98/08550 A1 &EP 927053 A1	1-13