

(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
2004年10月21日 (21.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/089433 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61L 27/18, 27/58
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004947
- (22) 国際出願日: 2004年4月6日 (06.04.2004)
- (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2003-102565 2003年4月7日 (07.04.2003) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP]; 〒5410054 大阪府大阪市中央区南本町一丁目6番7号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 三好 孝則 (MIYOSHI, Takanori) [JP/JP]; 〒7400014 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内 Yamaguchi (JP). 小村 伸弥 (KOMURA, Shinya) [JP/JP]; 〒7400014 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内 Yamaguchi (JP). 峯松 宏昌 (MINEMATSU, Hiroyoshi) [JP/JP]; 〒7400014 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内 Yamaguchi (JP). 驚見 芳彦 (SUMI, Yoshihiko) [JP/JP]; 〒1910065 東京都日野市旭が丘四
- (74) 代理人: 三原 秀子 (MIHARA, Hideko); 〒1000011 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号 株式会社帝人知的財産センター内 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

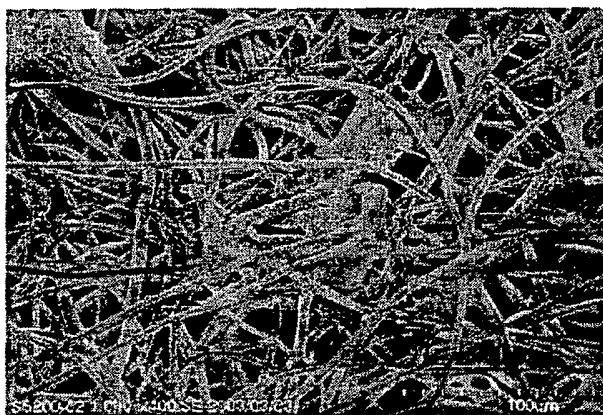
添付公開書類:

— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: ANTI-ADHESIVE MEMBRANE AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: 癒着防止膜およびその製造方法



(57) Abstract: An anti-adhesive membrane which is comprised of a fiber structure of a bio-degradable and -absorbable polymer, characterized in that a fiber forming said fiber structure has an average diameter of 0.05 to 50 μm , and the fiber surface structure of said fiber structure comprises concave portions having a diameter of 0.01 to 1 μm and accounting for 10 to 95 % of the fiber surface.

(57) 要約: 生体内分解吸収性ポリマーの繊維構造体からなる癒着防止膜において、該繊維構造体を形成する繊維の平均直径が0.05～50 μm であり、かつ該繊維構造体の繊維表面構造が0.01～1 μm の直径を有する凹み部を有し、その凹み部が繊維表面の10～95%を占有する癒着防止膜を提供する。

明 細 書

癒着防止膜およびその製造方法

5 技術分野

本発明は癒着防止膜、およびその製造方法に関する。更に詳しくは、取扱性が良く、細胞接着抑制効果が極めて高い癒着防止膜、およびその製造方法に関する。

背景技術

10 心臓外科、整形外科、脳神経外科、腹部外科、産婦人科等の臨床分野において、様々な外科手術後に、あるいは外傷によって、患部の生体組織が癒着することが、重大な問題となっている。組織の癒着が発生すると、例えば、痛みや機能障害を引き起こし、ひどい場合には前記癒着を剥離するための手術が別途必要になることもある。また、癒着により、原疾患に対する再手術が困難になるという問題も生じている。
15 そこで、従来、生体組織の癒着を防止するために、癒着が発生するおそれがある組織を覆い、保護する癒着防止膜が開発されており、実際に、再生酸化セルロース布やヒアルロン酸・カルボキシルセルロース混合膜等が、癒着防止膜として実用化されている。

20 例えば、酸化セルロースの多層フィルムを癒着防止膜として用いることが提案されている(例えば、特許文献1参照。)。また、ヒアルロン酸とカルボキシメチルセルロースを凍結処理したゲル組成物を癒着防止膜として用いることが提案されている(例えば、特許文献2参照。)。

しかしながら、これら癒着防止膜は水分を吸収することによって接着性が生じるため、手術中外科医の手袋に付着するなど、取扱性に難がある。

25 取扱性が良い癒着防止膜として、生体内分解吸収性ポリマーからなる不織布などが提案されている。例えば、コラーゲンを主とする膜よりなる癒着防止膜が提案され

ている(例えば、特許文献3参照。)。しかし、このようなコラーゲンを用いると、コラーゲンが天然由来の材料であるため、抗原性を有するテロペプタイド部分の完全な除去が困難であることとプリオン等混入の危険性を生じる。また、癒着防止膜の分解性を制御するための架橋剤としてアルデヒド類、イソシアネート類を使用しているが、

5 これらの使用は生体内に於いては分解生成物が悪影響を及ぼし好ましくない。

一方、コラーゲンに代えて、免疫学的に問題のない乳酸ーグリコール酸共重合体、乳酸ーカプロラクトン共重合体による生体内分解吸収性ポリマーからなる癒着防止膜が提案されている(例えば、特許文献4参照。)。また、静電紡糸法によって作成したポリ乳酸や乳酸ーグリコール酸共重合体の不織布からなる癒着防止膜も提案さ

10 れている(例えば、特許文献5参照。)。

特に、静電紡糸法によって作成した不織布は纖維径が極めて小さいため、柔軟性に優れ、かつ取扱性が良いという利点を有している。

しかしながら、これまで提案してきた癒着防止膜は、その膜に対して細胞や組織が容易に接着、浸透するため癒着を防止する効果は不十分なままであり、細胞や組織の接着抑制効果の高い癒着防止膜が望まれている。

(特許文献1) 特開平10-99422号公報

(特許文献2) 特開2003-19194号公報

(特許文献3) 特開平3-295561号公報

(特許文献4) 特開昭60-14861号公報

20 (特許文献5) US2002/0173213号公報

発明の開示

本発明の課題は、高い癒着防止効果を有し、かつ取扱性に優れる癒着防止膜を提供することにある。また同時に本発明の他の課題は、簡便な操作で、高い癒着防
止効果を有する癒着防止膜の製造方法を提供することにある。

本発明は、以下のとおりである。

1. 生体内分解吸収性ポリマーの纖維構造体からなる癒着防止膜において、該纖維構造体を形成する纖維の平均直径が0.05～50μmであり、かつ該纖維構造体の纖維表面構造が、0.01～1μmの直径を有する凹み部を有し、その凹み部が纖維表面の10～95%を占有することを特徴とする癒着防止膜。
- 5 2. 纖維構造体が不織布である、1. 記載の癒着防止膜。
3. 纖維構造体が主として脂肪族ポリエステルよりなる、1. または2. に記載の癒着防止膜。
4. 纖維構造体が主としてポリ乳酸よりなる、1. または2. に記載の癒着防止膜。
5. 纖維形成性ポリマーを揮発性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液10 を静電紡糸法にて紡糸する段階、および捕集基板に累積される纖維構造体を得る段階を経て、纖維形成性ポリマーよりなる纖維構造体を製造し、該纖維構造体から癒着防止膜を製造する方法であって、該纖維構造体を形成する纖維の平均直径が0.05～50μmであり、かつ該纖維構造体の纖維表面構造が、0.01～1μmの直径を有する凹み部を有し、その凹み部が纖維表面の10～95%を占有する纖維15 構造体からなる癒着防止膜の製造方法。
6. 挥発性溶媒が、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、ブロモホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンよりなる群から少なくとも1種選ばれる、5. に記載の癒着防止膜の製造方法。
7. 静電紡糸法で紡糸する段階において、纖維状物質が形成されるノズルと捕集基20 板の間の相対湿度を20%以上とする5. または6. に記載の癒着防止膜の製造方法。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の製造方法のなかで、紡糸液を静電場中に吐出する静電紡糸法で25 用いる装置の一例である。

図2は、本発明の製造方法のなかで、紡糸液の微細滴を静電場中に導入する静

電紡糸法で用いる装置の一例である。

図3は、実施例1で得られた纖維構造体の表面(2000倍)。

図4は、実施例1で得られた纖維構造体の表面(20000倍)。

図5は、実施例1で得られた纖維構造体への細胞接着性評価結果(1000倍)。

5 図6は、比較例1で得られた纖維構造体の表面(8000倍)。

図7は、比較例1で得られた纖維構造体の表面(20000倍)。

図8は、比較例1で得られた纖維構造体への細胞接着性評価結果(1000倍)。

発明を実施するための最良の形態

10 以下、本発明について詳述する。本発明に用いる纖維構造体とは、単数または複数の纖維が積層され、織り、編まれ若しくはその他の手法により形成された3次元の構造体を指す。単纖維であるフィラメントおよびフィラメントを複数集めたヤーンで形成された3次元の構造体もまた包含されるものとする。

具体的な纖維構造体の形態としては、例えば不織布、織布、編布、チューブ、メッシュ、などが好ましく挙げられる。より好ましい形態は、不織布である。

本発明に用いる纖維構造体の纖維表面構造は、 $0.01 \sim 1 \mu\text{m}$ の直径を有する凹み部を有する。凹み部の直径が上記範囲外では組織の接着抑制効果が小さく、好ましくない。より好ましくは、 $0.02 \sim 0.5 \mu\text{m}$ である。その凹み部が纖維表面の1～95%を占有する。

20 本発明に用いる纖維構造体の纖維表面構造は、該凹み部が纖維表面の10～95%を占有することが望ましい。凹み部が纖維表面を占有する割合が上記範囲外では組織の接着抑制効果が小さく、好ましくない。凹み部が纖維表面を占有する割合は好ましくは40～95%であり、より好ましくは60～95%、さらに好ましくは60～80%である。

25 本発明の癒着防止膜は、該纖維構造体を有することを必須とする。すなわち、本発明の癒着防止膜は該纖維構造体のみで形成されていても良く、他の部材と組み

合わせても良い。組み合わせる部材としては、例えば癒着防止膜を手術した患部に固定するための組織接着性成分や、縫合に対する耐性を強化するための補強材などが挙げられる。組織接着性成分を組み合わせる場合は、例えば該纖維構造体の一方の面に組織接着性成分を固定し、該組織接着性成分を固定した面を手術した患部に貼ることで癒着防止膜を固定し、他方の面へ他の組織が癒着することを防止するといった構造を形成出来る。

本発明に用いる纖維構造体を形成する纖維の平均纖維径は0.05～50μmであることが好ましい。平均纖維径が0.05μmより小さいと、該纖維構造体の強度が保てないため好ましくない。また、平均纖維径が50μmより大きいと柔軟性が乏しくなり好ましくない。より好ましい平均纖維径は0.07～30μmである。

本発明に用いる纖維構造体が主として生体内分解吸収性ポリマーになると、生体組織面に残存し組織の修復を遅らせる恐れがなく、好ましい。生体内分解吸収性ポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリジオキサン、ポリカプロラクトン、トリメチレンカーボネート、ポリブチレンサクシネット、あるいはこれらの共重合体などの合成ポリマーやコラーゲン、キチン、キトサン、アルギン酸、ヒアルロン酸、デンプンや、これらの誘導体など天然ポリマーが挙げられるが、抗原性や品質制御の観点から、合成ポリマーが好ましい。このうち、脂肪族ポリエステルが力学物性と生体内での分解性からより好ましく、特にポリ乳酸が好ましい。ポリ乳酸の重量平均分子量が10万以上であると更に力学強度や生体内分解性の観点からより好ましい。

これらの生体内分解吸収性ポリマーは単独で用いても良く、また複数種を用いても良い。

本発明に用いる纖維構造体を製造する方法としては、先述の表面構造を有する纖維等が得られる手法であれば特に限定されないが、静電紡糸法が好ましい。以下静電紡糸法により製造する方法について詳細に説明する。

本発明で用いる静電紡糸法では纖維形成性ポリマーを揮発性溶媒に溶解した溶液を電極間で形成された静電場中に吐出し、溶液を電極に向けて曳糸し、形成され

る纖維状物質を捕集基板に累積することによって纖維構造体を得ることができる。

纖維状物質とは既に溶液の溶媒が完全に留去されて纖維構造体となっている状態のみならず、いまだ溶液の溶媒を含んでいる状態も示している。

まず静電紡糸法で用いる装置について説明する。本発明で用いられる電極は、金属、無機物、または有機物のいかなるものでも導電性を示しさえすれば良い。また、絶縁物上に導電性を示す金属、無機物、または有機物の薄膜を持つものであっても良い。本発明における静電場は一対又は複数の電極間で形成されており、いずれの電極に高電圧を印加しても良い。これは例えば電圧値が異なる高電圧の電極が2つ(例えば15kVと10kV)と、アースにつながった電極の合計3つの電極を用いる場合も含み、または3本を越える数の電極を使う場合も含むものとする。

次に静電紡糸法による本発明の製造手法について詳細に説明する。まず纖維形成性ポリマーを揮発性溶媒に溶解した溶液を製造する段階がある。本発明の製造方法における溶液中の纖維形成性ポリマーの濃度は1～50重量%であることが好ましい。纖維形成性ポリマーの濃度が1重量%より小さいと、濃度が低すぎるため纖維構造体を形成することが困難となり好ましくない。また、50重量%より大きいと溶液の粘度が増大するために、電極間により高電圧をかける必要が生じるため好ましくない。より好ましい纖維形成性ポリマーの濃度は2～30重量%である。

本発明で溶液を形成する揮発性溶媒は、脂肪族ポリエステルを溶解し、常圧での沸点が200°C以下であり、常温(例えば27°C)で液体である物質である。具体的な揮発性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、ブロモホルム、アセトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロパノール、1, 4-ジオキサン、四塩化炭素、シクロヘキサン、シクロヘキサン、アセトニトリルなどが挙げられる。これらのうち、上記表面構造を有する纖維を容易に形成できることから、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、ブロモホルム、テトラヒド

ロフラン、1, 4-ジオキサンが好ましく、特に塩化メチレンが好ましい。

これらの揮発性溶媒は単独で用いても良く、複数の揮発性溶媒を組み合わせても良い。また、本発明においては、本目的を損なわない範囲で、他の不揮発性溶媒を併用しても良い。

5 次に前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階について説明する。該溶液を静電場中に吐出するには、任意の方法を用いることが出来る。例えば、一例として図1を用いて以下説明する。溶液2をノズルに供給することによって、溶液を静電場中の適切な位置に置き、そのノズルから溶液を電界によって曳糸して纖維化させる。このためには適宜な装置を用いることができ、例えば注射器の筒状の溶液保持槽3の先端
10 部に適宜の手段、例えば高電圧発生器6にて電圧をかけた注射針状の溶液噴出ノズル1を設置して、溶液をその先端まで導く。接地した纖維状物質捕集電極5から適切な距離に該噴出ノズル1の先端を配置し、溶液2が該噴出ノズル1の先端を出るときにこの先端と纖維状物質捕集電極5の間にて纖維状物質を形成させる。

また当業者には自明の方法で該溶液の微細滴を静電場中に導入することもできる。
15 一例として図2を用いて以下に説明する。その際の唯一の要件は液滴を静電場中に置いて、纖維化が起こりうるような距離に纖維状物質捕集電極5から離して保持することである。例えば、ノズル1を有する溶液保持槽3中の溶液2に直接、直接纖維状物質捕集電極4に対抗する電極4を挿入しても良い。

該溶液をノズルから静電場中に供給する場合、数個のノズルを用いて纖維状物質
20 の生産速度を上げることもできる。電極間の距離は、帯電量、ノズル寸法、紡糸液流量、紡糸液濃度等に依存するが、10kV程度のときには5~20cmの距離が適当であった。また、印加される静電気電位は、一般に3~100kV、好ましくは5~50kV、一層好ましくは5~30kVである。所望の電位は任意の適切な方法で作れば良い。

上記説明は、電極が捕集基板を兼ねる場合であるが、電極間に捕集基板となりうる物を設置することで、電極と別に捕集基板を設け、そこに纖維構造体を捕集することが出来る。この場合、例えばベルト状物質を電極間に設置して、これを捕集基板と

することで、連続的な生産も可能となる。

本発明において、ノズルと捕集基板の間の相対湿度を20%以上に維持すると、上記表面構造を有する纖維を簡便に得ることができ、好ましい。より好ましい相対湿度は25~95%以上である。

- 5 最後に捕集基板に累積される纖維積層体を得る段階について説明する。本発明においては、該溶液を捕集基板に向けて曳糸する間に、条件に応じて溶媒が蒸発して纖維状物質が形成される。通常の室温であれば捕集基板上に捕集されるまでの間に溶媒は完全に蒸発するが、もし溶媒蒸発が不十分な場合は減圧条件下で曳糸しても良い。また、曳糸する温度は溶媒の蒸発挙動や紡糸液の粘度に依存するが、
10 通常は、0~50°Cである。

本発明の癒着防止膜は、その特徴を損なわない範囲であれば、抗腫瘍剤、抗癌剤、抗炎症剤あるいは活性型ビタミンD等のビタミン類、甲状腺刺激ホルモン等のポリペプタイドのような生理活性物質等の薬剤を組み合わせ、組織修復を促進させることもできる。また、該纖維構造体が生体内分解吸収性ポリマーとなるときは、その纖維
15 中に上記薬剤を含有させることで、徐放化機能をもたせることも出来る。

以下に、図1~2に用いられている符号の簡単な説明を記載する。

1. ノズル
2. 紡糸液
3. 紡糸液保持槽
20 4. 電極
5. 繊維状物質捕集電極
6. 高電圧発生器

【実施例】

以下本発明を実施例により説明するが、本発明は、これらの実施例に限定される
25 ものではない。また以下の各実施例、比較例における評価項目は以下のとおりの手法にて実施した。

[繊維表面構造の凹み部]

得られた繊維構造体の表面の走査型電子顕微鏡写真(倍率20000倍)を撮影し、その写真からn=20にて、凹み部の直径を測定した平均値を算出した。

- また、n=5にて、繊維表面に対する凹み部の占有割合を測定した平均値を算出した。
- 5 た。

[平均繊維径]

得られた繊維構造体の表面の走査型電子顕微鏡写真(倍率2000倍および800倍)を撮影し、その写真からn=20にて繊維径を測定した平均値を算出した。

[細胞接着性評価]

- 10 得られた繊維構造体を直径24mmの円形に切り出し、滅菌のために70%エタノール水溶液に浸漬し風乾させた後、セルカルチャーアンサート(BD Biosciences)にセットした。フィルムは培地に浸すことなく2x105Cells/ml/wellでマウス胎児線維芽細胞を播種し、wellプレート内に3mlの培地を入れて2日間、5%CO₂、37°Cの条件でインキュベーター(Heraeus)内で培養を行った。

- 15 培養後培地を取り除き、2.5%グルタルアルデヒド/リン酸緩衝液(0.2Mリン酸1ナトリウム 19ml、0.2Mリン酸2ナトリウム 81ml、イオン交換水100ml)=1/9(体積比)を1ml加え、4°Cで2時間放置した。2時間後リン酸緩衝液で洗浄した後、50、70、90、95、99.5%エタノールの順で脱水を行った。

- 走査型電子顕微鏡写真を撮影した。(倍率:1,000倍)繊維構造体面積に占める、20 細胞および細胞外マトリクスの付着面積の割合を、n=3にて測定した平均値を算出した。

[実施例1]

- ポリ乳酸(島津製作所:商品名「Lacty 9031」、重量平均分子量168,000)1重量部を塩化メチレン(和光純薬工業、特級)9重量部に室温(22°C)にて溶解し、溶25 液を作成した。図2にしめす装置を用いて、該溶液を繊維状物質捕集電極5に5分間吐出した。噴出ノズル1の内径は0.8mm、電圧は12kV、噴出ノズル1から繊維

状物質捕集電極5までの距離は12cm、相対湿度35%であった。得られた纖維構造体を走査型電子顕微鏡(日立製作所S-2400)で測定したところ、平均纖維径は3 μmであり、纖維表面の凹み部の平均直径は0. 15 μm、凹み部の面積が纖維表面に占める割合は68%であった。纖維構造体の走査型電子顕微鏡写真を図3, 5 4に示す。

該纖維構造体の細胞接着性評価結果は約10%であり、細胞接着が抑制されていることが分かった。細胞接着後の走査型電子顕微鏡写真を図5に示す。

[比較例1]

10 ポリ乳酸(島津製作所:商品名「Lacty 9031」、重量平均分子量168, 000)1重
量部を塩化メチレン(和光純薬工業、特級)4. 5重量部、N, N-ジメチルホルムアミド4. 5重量部(和光純薬工業、特級)に室温(22°C)にて溶解し、溶液を作成した。
15 図2にしめす装置を用いて、該溶液を纖維状物質捕集電極5に5分間吐出した。噴出ノズル1の内径は0. 8mm、電圧は12kV、噴出ノズル1から纖維状物質捕集電極5までの距離は10cm、相対湿度32%であった。得られた纖維構造体を走査型
電子顕微鏡(日立製作所S-2400)で測定したところ、平均纖維径は0. 5 μmであり、纖維表面には凹み部が観察されなかった。纖維構造体の走査型電子顕微鏡写真を図6, 7に示す。

20 該纖維構造体の細胞接着性評価結果は約70%であり、細胞および細胞外マトリクスが纖維構造体をほぼ多い尽くしていることが分かった。細胞接着後の走査型電子顕微鏡写真を図8に示す。

産業上の利用可能性

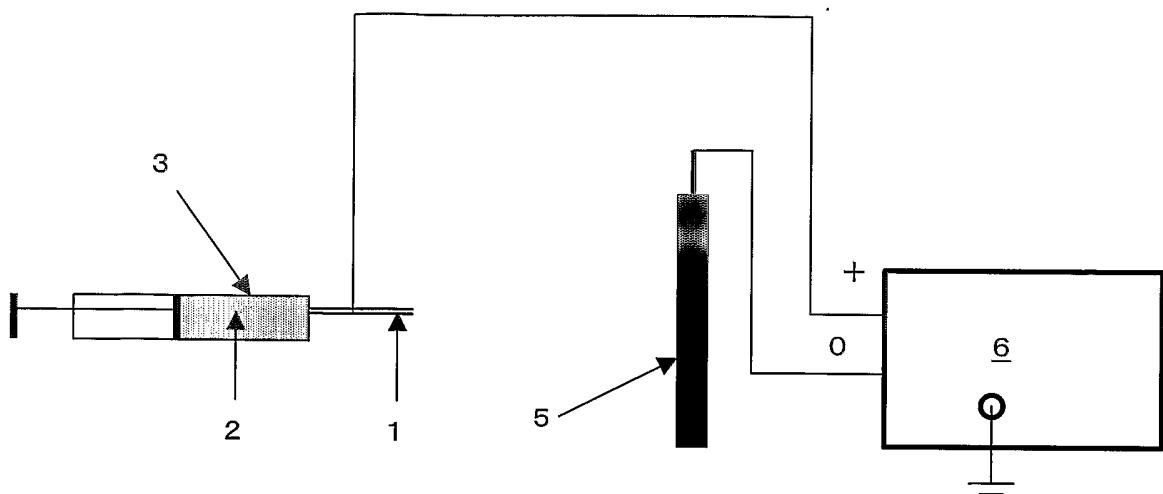
本発明は特異な表面構造を有する纖維からなる纖維構造体を有することで、極めて高い癒着防止効果を有する癒着防止膜、およびその製造方法を提供できる。

請　　求　　の　　範　　囲

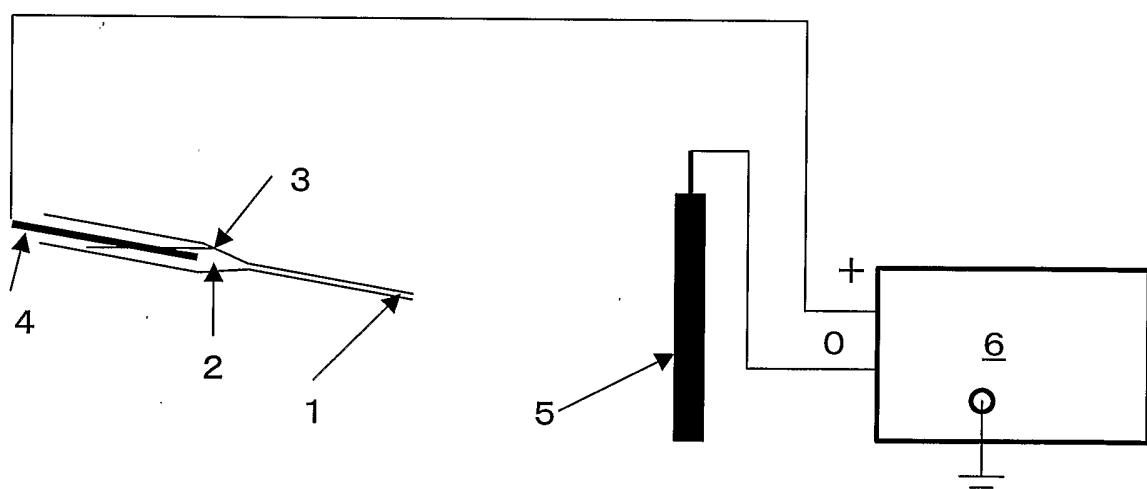
1. 生体内分解吸収性ポリマーの纖維構造体からなる癒着防止膜において、該纖維構造体を形成する纖維の平均直径が0.05～50μmであり、かつ該纖維構造体の纖維表面構造が、0.01～1μmの直径を有する凹み部を有し、その凹み部が纖維表面の10～95%を占有することを特徴とする癒着防止膜。
2. 纖維構造体が不織布である、請求項1記載の癒着防止膜。
3. 該纖維構造体が主として脂肪族ポリエステルよりなる、請求項1または2に記載の癒着防止膜。
4. 該纖維構造体が主としてポリ乳酸よりなる、請求項1または2に記載の癒着防止膜。
5. 纖維形成性ポリマーを揮発性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、および捕集基板に累積される纖維構造体を得る段階を経て、纖維形成性ポリマーよりなる纖維構造体を製造し、該纖維構造体から癒着紡糸膜を製造する方法であって、該纖維構造体を形成する纖維の平均直径が0.05～50μmであり、かつ該纖維構造体の纖維表面構造が、0.01～1μmの直径を有する凹み部を有し、その凹み部が纖維表面の10～95%を占有する纖維構造体からなる癒着防止膜の製造方法。
6. 該揮発性溶媒が、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、ブロモホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンよりなる群から少なくとも1種選ばれる、請求項5に記載の癒着防止膜の製造方法。
7. 該静電紡糸法で紡糸する段階において、纖維状物質が形成されるノズルと捕集基板の間の相対湿度を20%以上とする請求項5または6に記載の癒着防止膜の製造方法。

1/4

【図1】

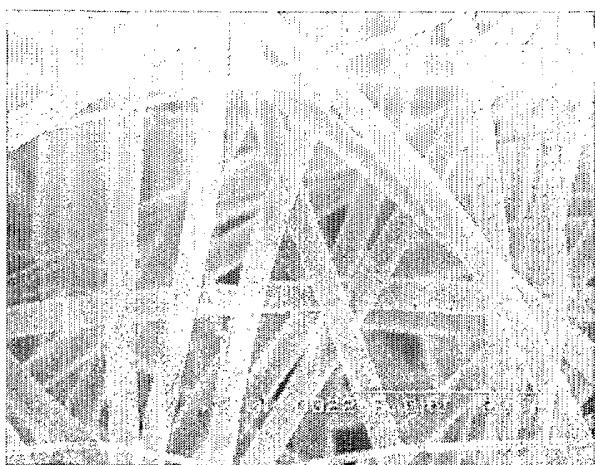


【図2】

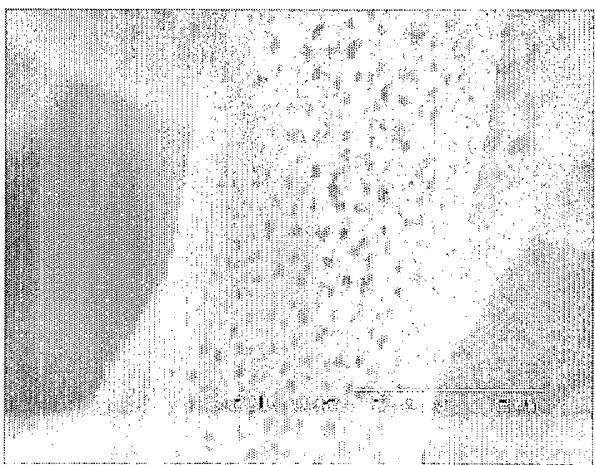


2/4

【図3】

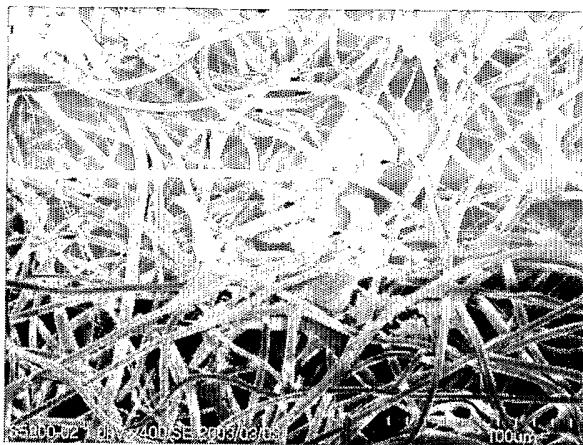


【図4】

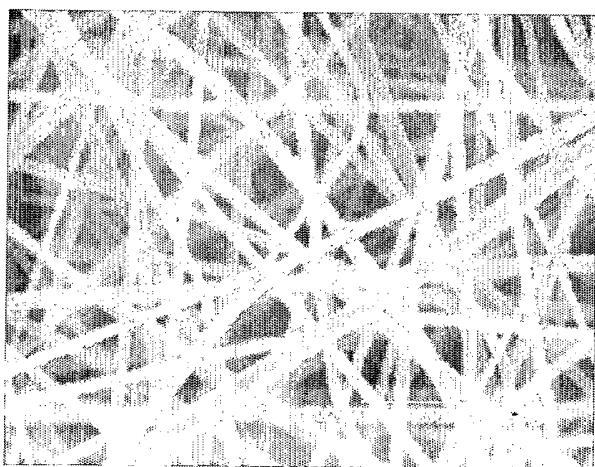


3/4

【図5】



【図6】

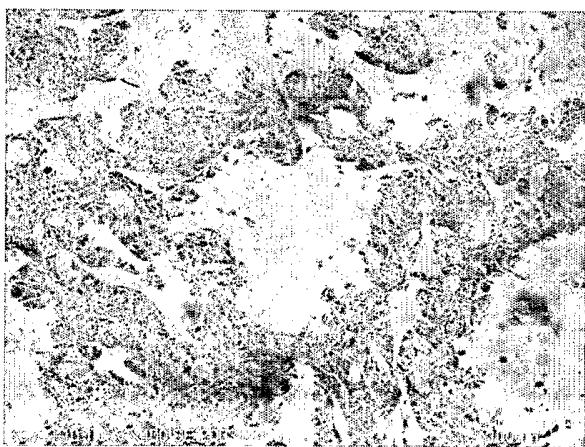


4/4

【図7】



【図8】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004947

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61L 27/18, 27/58

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)
Int.Cl⁷ A61L 27/18, 27/58

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/0173213 A1 (Benjamin CHU et al.), 21 November, 2002 (21.11.02), Par. No. [0117]; Claim 49 & WO 02/092339 A1	1-7
A	El-Refaie KENAWY et al., Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly (ethylene-co-vinylacetate), poly (lactic acid), and a blend, Journal of Controlled Release, 81, pages 57 to 64, 2002, "2.3 Electrospinning"	1-7
A	Eugene D. BOLAND et al., Electrospinning of Tissue Engineering Scaffolds, Polymeric Materials: Science & Engineering, 85, pages 51 to 52, 2001, "EXPERIMENTAL"	1-7

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

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"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)
"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
"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
"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
"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
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 06 July, 2004 (06.07.04)	Date of mailing of the international search report 27 July, 2004 (27.07.04)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004947

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Eugene D. BOLAND et al., Tailotong tissue engineering scaffolds using electrostatic processing techniques: A study of poly (glycolic acid) electrospinning, J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem. A38(12), pages 1231 to 1243, 2001, page 1234, line 12	1-7
P,A	Xinhua ZONG et al., Prevention of post-surgical adhesions using electrospun bioabsorbable non-woven nanofiber membranes, Polymer Preprints, 44(2), pages 89 to 90, 2003, pages 89, left column, line 43	1-7

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. C1' A61L 27/18, 27/58

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. C1' A61L 27/18, 27/58

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

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）
CAPLUS (STN)

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 請求の範囲の番号
X	US 2002/0173213 A1 (Benjamin CHU et al.) 2002. 11. 21, [0117], クレーム49 & WO 02/092339 A1	1-7
A	El-Refaie KENAWY et al., Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly(ethylene-co-vinylacetate), poly(lactic acid), and a blend, Journal of Controlled Release, 81, p. 57-64, 2002, "2.3 Electrospinning"	1-7

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」国際出願目前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の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
06. 07. 2004

国際調査報告の発送日
27. 7. 2004

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
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）
田名部 拓也

4P

9738

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C(続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
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	
A	Eugene D. BOLAND et al., Electrospinning of Tissue Engineering Scaffolds, Polymeric Materials: Science & Engineering, 85, pp. 51-52, 2001, "EXPERIMENTAL"	1-7
A	Eugene D. BOLAND et al., Tailotong tissue engineering scaffolds using electrostatic processing techniques: A study of poly(glycolic acid) electrospinning, J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem., A38(12), pp. 1231-1243, 2001, 第1234頁第12行	1-7
PA	Xinhua ZONG et al., Prevention of post-surgical adhesions using electrospun bioabsorbable non-woven nanofiber membranes, Polymer Preprints, 44(2), pp. 89-90, 2003, 第89頁左欄第43行	1-7