

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7362986号
(P7362986)

(45)発行日 令和5年10月18日(2023.10.18)

(24)登録日 令和5年10月10日(2023.10.10)

(51)国際特許分類		F I			
A 6 1 L	31/16 (2006.01)	A 6 1 L	31/16		
A 6 1 L	31/14 (2006.01)	A 6 1 L	31/14	5 0 0	
A 6 1 L	31/12 (2006.01)	A 6 1 L	31/12		
A 6 1 L	31/04 (2006.01)	A 6 1 L	31/04	1 2 0	
A 6 1 L	31/06 (2006.01)	A 6 1 L	31/06		
請求項の数 8 (全13頁)					
(21)出願番号 特願2019-539490(P2019-539490)		(73)特許権者 000200035			
(86)(22)出願日 平成30年8月27日(2018.8.27)		S B カワスミ株式会社			
(86)国際出願番号 PCT/JP2018/031569		神奈川県川崎市川崎区殿町三丁目2 5 番			
(87)国際公開番号 WO2019/044765		4 号			
(87)国際公開日 平成31年3月7日(2019.3.7)		(74)代理人 110002952			
審査請求日 令和3年8月27日(2021.8.27)		弁理士法人鷺田国際特許事務所			
(31)優先権主張番号 特願2017-163678(P2017-163678)		(72)発明者 向井 智和			
(32)優先日 平成29年8月28日(2017.8.28)		大分県豊後大野市三重町玉田 7 番地 1			
(33)優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)		(72)発明者 白濱 憲昭			
前置審査		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 三重工場内			
		審査官 平井 裕彰			
最終頁に続く					

(54)【発明の名称】 癒着防止材

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】
固体状または半固体状の癒着防止材であって、
アスコルビン酸、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－
ーアスコルビン酸ナトリウム、リン酸－
ー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、およびアスコルビルエチルからなる群から選択される 1 または複数の細胞
増殖抑制因子を有効成分として含み、さらに、
多糖類、蛋白質、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、および無水マレイン酸共重合体系ポリマーからなる群から選択される 1
または複数の水溶性高分子（A）を含み、
前記水溶性高分子（A）を含む基体層への前記細胞増殖抑制因子の添加濃度 C m が、 2
． 0 （w／w）％～ 8 ． 0 （w／w）％である、癒着防止材。

【請求項 2】
生体吸収性の材料を含んでなる請求項 1 に記載の癒着防止材。

【請求項 3】
前記基体層と、前記基体層の両面または片面を覆う被覆層と、を有し、
前記細胞増殖抑制因子は、前記基体層および被覆層の少なくとも一方に含まれる、

請求項 1 または 2 に記載の癒着防止材。

【請求項 4】

前記被覆層は、前記基体層の両面を覆う、請求項 3 に記載の癒着防止材。

【請求項 5】

前記基体層は、前記水溶性高分子（A）を含む、請求項 3 または 4 に記載の癒着防止材。

【請求項 6】

前記被覆層は、ポリ脂肪族エステル（B）を含む、請求項 3 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の癒着防止材。

【請求項 7】

前記水溶性高分子（A）およびポリ脂肪族エステル（B）からなる基体により構成される、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の癒着防止材。

【請求項 8】

前記細胞増殖抑制因子は、アスコルビン酸である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の癒着防止材。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、癒着防止材に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、外科手術や外傷等に起因して発生し得る、生体組織の癒着を低減するための癒着防止材が知られている（例えば、特許文献 1 参照）。この癒着防止材は、創傷部位の組織が修復又は治癒するまでの期間にわたって、当該創傷部位を他の生体組織から物理的に遮蔽・分離するバリアとしての機能が重要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【文献】特許第 5 6 8 6 2 9 7 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

ところで、癒着防止材の物性や形態等の変更により癒着防止効果の向上を図ることができるとも考えられるが、例えば、腹腔鏡等を用いた鏡視下手術における癒着防止材の取り扱い性なども考慮すると、癒着防止材の物性や形態等にも制約がある。この結果、癒着防止材の物性や形態等に起因する物理的なバリアとしての機能だけでは十分でない場合が生じることとなる。

特に、生体吸収性の材料から構成されている癒着防止材の場合、あまりにも速やかに吸収されてしまうと、バリアとしての機能を十分に発揮し得ない一方で、吸収速度を低下させ過ぎると、創傷部位の修復が完了してもいつまでも生体内に異物が滞留してしまう虞もある。このため、適正な生体吸収性能を具備しつつ、バリア性能をより向上させた癒着防止材が望まれている。

【0005】

そこで、本発明は、このような問題を解決するためになされたもので、バリア性能をより向上させた癒着防止材を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

上記課題を解決するため、本発明の一の態様は、

固体状または半固体状の癒着防止材であって、

アスコルビン酸、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

10

20

30

40

50

酸グルコシド、およびアスコルビルエチルからなる群から選択される1または複数の細胞増殖抑制因子を有効成分として含み、さらに、多糖類、蛋白質、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、および無水マレイン酸共重合体系ポリマーからなる群から選択される1または複数の水溶性高分子（A）を含み、前記水溶性高分子（A）を含む基体層へのアスコルビン酸の添加濃度Cmが、2.0（w/w）%～8.0（w/w）%であることを特徴としている。

【発明の効果】

【0007】

本発明によれば、バリア性能をより向上させた癒着防止材を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】本発明に係る一実施形態の癒着防止材を模式的に示す図である。

【図2】細胞増殖阻害評価試験の結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

以下、本発明の実施形態について図面を参照して説明する。

図1は、本発明に係る一実施形態の癒着防止材1を模式的に示す図であり、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。なお、図1（a）及び図1（b）においては、基体層10、第1被覆層20及び第2被覆層30の厚さを誇張して模式的に表している。

【0010】

本実施形態の癒着防止材1は、生体吸収性の材料を含んでなる固体状または半固体状の癒着防止材1であって、細胞増殖を抑制する効果を有する細胞増殖抑制因子を有効成分として含むものである。

【0011】

癒着防止材1の形態である固体状としては、例えば、フィルム状、シート状、メッシュ状等が挙げられ、半固体状としては、例えば、コロイド状を含むゲル状が挙げられる。

癒着防止材1を構成する基体は、実質的に水溶性高分子（A）及びポリ脂肪族エステル（B）からなる（詳細後述）。具体的には、基体層10の表面（両面または片面）を覆うように被覆層20、30が形成された積層構造をなす場合、基体層10は、例えば、実質的に水溶性高分子（A）のみから構成され、また、基体層10に対して相対的に薄い被覆層20、30は、例えば、実質的にポリ脂肪酸エステル（B）のみから構成されるようにすることができる。なお、実質的とは、製造中等に不可避免的に混入する微量の不純物を含んでもよいが、意図的に他の成分を添加したものではないことを意味する。

また、癒着防止材1を構成する基体は、単層構造としてもよく、この場合の基体を「基体層」という。また、単層構造の場合は、例えば、実質的に水溶性高分子（A）及びポリ脂肪酸エステル（B）の2成分組成物（A/B）から構成されるようにすることができる。なお、癒着防止材1を構成する基体は、実質的に水溶性高分子のみ（単一成分）から構成されてもよい。

【0012】

また、フィルム状とシート状の両者の明確な区別はないが、本発明においては、厚さが200[μm]未満のものをフィルム状とし、200[μm]以上のものをシート状というものとする。また、メッシュ状の場合は、実質的に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0.800～830[g/m²]の範囲に設定される。

半固体状の癒着防止材1の場合は、単層構造または積層構造を有し、バリア機能の発現を考慮すると、37[°C]における粘度が100～1,000,000[Pa・s]程度が好ましい。

10

20

30

40

50

【0013】

図1(a)及び図1(b)に示すように、癒着防止材1は、フィルム状からなる基体層10と、この基体層10の一方側(図中、上側)の面に配置された第1被覆層20と、基体層10の他方側(図中、下側)の面に配置された第2被覆層30とを備える。

【0014】

＜基体の基本構成＞

本発明における基体は、実質的に水溶性高分子(A)及びポリ脂肪族エステル(B)からなる二成分組成物の単層構造であるか、水溶性高分子(A)から構成される基体層10並びにポリ脂肪酸エステル(B)から構成される被覆層(第1被覆層20及び第2被覆層30)を有する積層構造であるため、生体中に置かれた場合、ポリ脂肪族エステル(B)部分は、水溶性高分子(A)部分に比して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。一方、水溶性高分子(A)部分は、形状保持部分であるポリ脂肪族エステル(B)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、例えば、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なく、当該基体の表面の生体液に接触している部分から徐々に溶出することになる。

【0015】

このように、水溶性高分子(A)成分は、基体から徐々に溶出し(徐放性)、この徐放性により当該癒着防止材1に含有されている添加物(細胞増殖抑制因子)も同様に徐々に溶出すると考えられる。

【0016】

また、基体を構成する水溶性高分子(A)の割合を大きくすればするほど、当該水溶性高分子(A)の溶出量(溶出速度)が大きくなる。ただし、水溶性高分子(A)の割合をあまり大きくすると、ポリ脂肪族エステル(B)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(B)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(A)の溶出速度は低下する。

かかる観点から、本発明においては、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 ω ($=A/B$)が $1\sim 99/99\sim 1$ 、より好ましくは ω ($=A/B$)を $20\sim 80/80\sim 20$ 、さらに好ましくは ω ($=A/B$)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、また癒着防止材1に含有される添加物(細胞増殖抑制因子)等の徐放速度がきわめて小さくなる。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)の溶出速度及び添加物の徐放速度が小さくなりすぎる。

【0017】

＜水溶性高分子＞

まず、水溶性高分子(A)について説明する。

水溶性高分子(A)としては、例えば、多糖類、蛋白質、合成高分子等を好ましく用いることができる。

【0018】

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、デルマトン硫酸、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。

【0019】

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。

【0020】

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 1 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 (A) のなかでも、プルランを特に好適に用いることができる。

【0021】

<ポリ脂肪族エステル>

次に、ポリ脂肪族エステル (B) について説明する。

ポリ脂肪族エステル (B) 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- ϵ -グリコリド) 類；ポリ (乳酸) 類；ポリ (グリコール酸) 類；ポリ (乳酸- ϵ -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／ ϵ -カプロラクトンの三元共重合体 (LA/GA/ ϵ -CLT) で、分子量 20,000~300,000 程度のものが好適である。

【0022】

<基体層>

基体層 10 の厚さは、例えば、1~5,000 [μ m] 程度に設定されている。なお、基体層 10 は、積層構造の癒着防止材 1 を構成するもののほか、単層構造の癒着防止材の基体も含むものとする。

【0023】

フィルム状の癒着防止材の場合は、基体層 10 の厚さは 200 [μ m] 未満、好ましくは 1~150 [μ m]、さらに好ましくは 10~100 [μ m]、最も好ましくは 30~80 [μ m] である。

シート状の癒着防止材の場合は、基体層 10 の厚さは 200 [μ m] 以上、好ましくは 200~5,000 [μ m]、より好ましくは 300~3,000 [μ m]、さらに好ましくは 500~2,000 [μ m]、最も好ましくは 800~1,000 [μ m] である。

基体層 10 の厚さは、例えば、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。

【0024】

<被覆層>

被覆層 (第 1 被覆層 20 及び第 2 被覆層 30) は、分光エリプソメータを用いて波長 380~900 [nm] で測定したときの光学厚さが 50~7,000 [nm]、好ましくは 100~5,000 [nm]、より好ましくは 1000~3,000 [nm] 程度に設定されている。ここで、被覆層の光学厚さを、例えば、50~100 [nm] 程度としても、後述するように、本発明においては細胞増殖抑制因子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。

【0025】

また、実質的に水溶性高分子 (A) からなる基体層 10 と、その上に実質的にポリ脂肪族エステル (B) からなる被覆層 (第 1 被覆層 20 及び第 2 被覆層 30) が形成された積層構造の癒着防止材 1 の場合、被覆層の機能は、基本的には、基体層 10 の水溶性高分子 (A) の溶出速度及び添加物の徐放速度の制御であると考えられる。

このため、被覆層をあまりにも厚くしすぎると、基体層 10 の水溶性高分子 (A) の溶出速度及び添加物の徐放速度が小さくなりすぎる虞があるが、基体層 10 や癒着防止材 1

10

20

30

40

50

全体の強度の維持（形態の保持）の観点からは、被覆層自体が容易には破れない程度の強度を有するようにある程度の厚さを有していることが望ましい。すなわち、サルおよび類人猿のように二足歩行可能な動物やヒトのように二足歩行動物では、腹腔内圧の上昇や胃や腸等の臓器の移動によって癒着防止材１の基体層１０や被覆層（第１被覆層２０及び第２被覆層３０）を構成するフィルム状やシート状の膜が破れる虞がある。そこで、被覆層の機械的強度を確保することを優先する場合、被覆層の光学厚さは、例えば、８００～７,０００[nm]、好ましくは９００～５,０００[nm]、より好ましくは１,０００～３,０００[nm]程度が望ましいと考えられる。

【００２６】

また、上述したように、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 ω （＝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、添加物の徐放速度）を制御することが可能であるが、さらに被覆層（第１被覆層２０と第２被覆層３０）を形成し、その厚さを上記の範囲で変化させることによってより精妙に水溶性高分子（Ａ）の溶出速度及び添加物の徐放速度の制御を行うことができる。

【００２７】

したがって、癒着防止材１の置かれる腹腔内圧、力の環境、対象臓器の種類、所要徐放期間等の諸条件を考慮し、水溶性高分子（Ａ）の溶出速度及び添加物の徐放速度を優先するか、形態保持性を優先するか、あるいは、これらの両方を優先するかにより、被覆層の厚さが決定される。

【００２８】

<細胞増殖抑制因子>

次に、細胞増殖抑制因子について説明する。

細胞増殖抑制因子は、癒着防止材１が生体内の創傷部に貼付された状態で、当該癒着防止材１が接する細胞の増殖を抑制する効果を有する。

また、細胞増殖抑制因子は、積層構造の癒着防止材１の場合、基体層１０に含有されてもよいし、被覆層（第１被覆層２０及び第２被覆層３０）に含有されてもよいし、両方に含有されてもよい。基体層１０に細胞増殖抑制因子を含有させる場合、基体層１０の水溶性高分子（Ａ）の溶出に伴って細胞増殖抑制因子も徐放されることとなる。また、被覆層（第１被覆層２０及び第２被覆層３０）に細胞増殖抑制因子を含有させる場合には、癒着防止材１が貼付された初期段階においても、当該癒着防止材１が接する細胞の増殖を抑制する効果を発揮する。すなわち、溶出した水溶性高分子（Ａ）であるプルラン等は粘性のある溶液を形成するので、当該溶液は細胞増殖抑制因子を含有したままその位置にとどまると推定される。これにより、細胞増殖抑制因子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、当該創傷部は細胞増殖抑制因子とプルラン等の相乗的效果で保護されることにより癒着防止効果が発揮されることが考えられる。

なお、被覆層（第１被覆層２０及び第２被覆層３０）の厚さは、基体層１０の厚さに比してはるかに薄いので、当該被覆層に含有させる細胞増殖抑制因子の総量をそれほど大きくすることはできないため、基体層１０に含有させた細胞増殖抑制因子の補助的效果を奏すると考えられる。

【００２９】

細胞増殖抑制因子としては、例えば、酸、抗がん剤、細胞阻害剤、抗炎症剤、ステロイド、抗菌剤、抗生剤等が挙げられ、癒着防止材１は、これらのうち、少なくともいずれか一を含む。

【００３０】

酸は、有機酸であってもよいし、無機酸であってもよく、例えば、アスコルビン酸（やアスコルビン酸誘導体）、塩酸等が挙げられる。

アスコルビン酸は、例えば、ビタミンＣとして知られているＬ体（Ｌ－アスコルビン）を好適に用いることができる。また、アスコルビン酸誘導体としては、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

10

20

30

40

50

ー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が挙げられる。

【0031】

抗がん剤としては、例えば、シスプラチンなど公知のものを適宜用いることができる。

細胞阻害剤としては、例えば、ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛（ZDEC）など公知のものを適宜用いることができる。

抗炎症剤としては、例えば、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェンなど公知のものを適宜用いることができる。

ステロイドとしては、例えば、デキサメタゾンなど公知のものを適宜用いることができる。

抗菌剤としては、例えば、ノルフロキサシンなど公知のものを適宜用いることができる。

抗生剤としては、例えば、セフォペラゾンナトリウム（セフォム系第3世代）など公知のものを適宜用いることができる。

【0032】

なお、細胞増殖抑制因子としては、例えば、ビタミンE； α -カロチン、 β -カロチン、 γ -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）等を用いてもよい。

【実施例】

【0033】

<実施例1-3>

癒着防止材は、基体層の材料に所定量のL-アスコルビン酸（和光純薬社製）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被覆層が配置されたものであり、pHが所定の範囲となるように調整したものを実施例1-3の試料とした。

【0034】

（基体層の形成）

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、100[mm]×120[mm]×厚さ50[μ m]の実質的に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。

【0035】

（被覆層の形成）

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実質的にポリ乳酸-ポリグリコール酸-ポリ ϵ -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1-3に係る試料（試験片）とした。

なお、被覆層の光学厚さの測定は、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、380～900[nm]とした。

【0036】

（アスコルビン酸の添加濃度）

上記した実質的にポリ乳酸-ポリグリコール酸-ポリ ϵ -カプロラクトンからなる被覆層の厚さを300[nm]と固定し、基体層へのアスコルビン酸の添加濃度Cm（w/w）%を変え、牛血漿に浸漬後24時間後のpHを測定した。

実施例1は、アスコルビン酸の添加濃度Cmは2.0（w/w）%で、pH7.0、実施例2はCm4.0（w/w）%でpH7.0、実施例3はCm8.0（w/w）%でpH6.0であった。

【0037】

10

20

30

40

50

<比較例 1>

比較例 1 は、基体層にアスコルビン酸を添加しないものであり、それ以外の構成は、実施例 1－3 と同様にして癒着防止材を作製した。

なお、被覆層の厚さは300[nm]であり、牛血漿に浸漬後24時間後のpHは7.3であった。

【0038】

[癒着防止性能評価試験]

癒着防止性能を評価するにあたっては、実施例 1－3 及び比較例 1 に係る試料（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。

【0039】

(癒着モデルの作製)

ブタを全身麻酔下で15[cm]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（1×5[cm]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分間空気中に曝露した。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。

【0040】

(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求めた。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。

【0041】

試験結果を表 1 に示す。

【表 1】

	癒着発生率 σ (癒着したブタ数/ブタ実績頭数)
比較例1	66% (2/3)
実施例1 (C _m =2.0%)	20% (2/5)
実施例2 (C _m =4.0%)	0% (0/5)
実施例3 (C _m =8.0%)	0% (0/5)

【0042】

(考察)

基体層にアスコルビン酸を添加した実施例 1－3 は、アスコルビン酸を添加していない比較例 1 に対して、癒着発生率 σ が顕著に低減することが確認できた。また、アスコルビン酸の添加濃度 C_m を2.0 (w/w) %から増加すると (C_m4.0 (w/w) %、C_m8.0 (w/w) %)、癒着発生率 σ が20%から0%へとさらに低減することが確認できた。

これにより、癒着防止材が創傷部どうしの物理的なバリアとなるとともに、基体層のプルラン（水溶性高分子（A））の溶出に伴って徐放される細胞増殖抑制因子（アスコルビン酸）によって創傷部の細胞増殖が抑制されて、細胞増殖抑制因子とプルラン等の相乗的效果で適正な生体吸収性能を具備しつつ、バリア性能をより向上させることができると考えられる。

【0043】

<実施例 11－18>

癒着防止材は、フィルム状に成型した基体層の両面に、所定の添加物を添加した同一材

料からなる第1被覆層及び第2被覆層が配置されたものを実施例11-18の試料とした。

【0044】

(基体層の形成)

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、所定の添加物を添加して所定濃度に調整し、100[mm]×120[mm]×厚さ50[μm]の実質的にプルランからなる膜を流延法により成膜して、添加物含有基体層を形成した。

【0045】

(被覆層の形成)

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톤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実質的にポリ乳酸-ポリグリコール酸-ポリε-カプロラク톤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11-18に係る試料(試験片)とした。

なお、被覆層の光学厚さの測定は、分光エリブソメータ(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、380～900[nm]とした。

【0046】

(添加物)

試料2×2[cm]あたりアスコルビン酸(和光純薬社製)が6.13[mg]添加されたものを実施例11の試験片とした。

同様に、試料2×2[cm]あたり塩酸(和光純薬社製)が3.07[mg]添加されたものを実施例12の試験片とした。

同様に、試料2×2[cm]あたりシスプラチン(日本化薬社製)が0.31[mg]添加されたものを実施例13の試験片とした。

同様に、試料2×2[cm]あたりジエチルジチオカルバミン酸亜鉛(東京化成工業社製)が3.07[mg]添加されたものを実施例14の試験片とした。

同様に、試料2×2[cm]あたりアセチルサリチル酸(和光純薬社製)が3.07[mg]添加されたものを実施例15の試験片とした。

同様に、試料2×2[cm]あたりアセトアミノフェン(Toronto Research chemical社製)が3.07[mg]添加されたものを実施例16の試験片とした。

同様に、試料2×2[cm]あたりデキサメタゾン(Toronto Research chemical社製)が0.31[mg]添加されたものを実施例17の試験片とした。

同様に、試料2×2[cm]あたりノルフロキサシン(和光純薬社製)が3.07[mg]添加されたものを実施例18の試験片とした。

【0047】

<比較例11-16>

比較例11-16は、基体層に添加する添加物の種類が実施例11-18とは異なるものであり、それ以外の構成は、実施例11-18と同様にして癒着防止材を作製した。

【0048】

(添加物)

試料2×2[cm]あたりクエン酸(和光純薬社製)が3.07[mg]添加されたものを比較例11の試験片とした。

同様に、試料2×2[cm]あたり水酸化ナトリウム(和光純薬社製)が3.07[mg]添加されたものを比較例12の試験片とした。

同様に、試料2×2[cm]あたり炭酸水素ナトリウム(和光純薬社製)が3.07[mg]添加されたものを比較例13の試験片とした。

同様に、試料2×2[cm]あたりクエン酸ナトリウム(和光純薬社製)が3.07[mg]添加されたものを比較例14の試験片とした。

同様に、試料2×2[cm]あたりサリチル酸(和光純薬社製)が3.07[mg]添加されたもの

10

20

30

40

50

を比較例 15 の試験片とした。

同様に、試料 2×2[cm]あたり塩化ナトリウム（和光純薬社製）が7.67[mg]添加されたものを比較例 16 の試験片とした。

【0049】

〔細胞増殖阻害評価試験〕

細胞増殖阻害性能を評価するにあたっては、実施例 11-18 及び比較例 11-16 に係る試料（試験片）をマウスL929線維芽細胞を培養した培地に貼り付けて、細胞増殖の程度を観察（目視）することにより、細胞増殖阻害性能を評価した。

【0050】

（試料の作製）

マウスL929線維芽細胞を最小必須培地（MEM培地）で培養して、細胞数を1[ml]あたり 10^5 個に調整し、調整液5[ml]を25[cm²]のシャーレに播種した。そして、37℃、二酸化炭素5%の環境下で24時間静置培養した。

その後、試験片2×2[cm]を培養済みのシャーレに貼り付けて、37℃、二酸化炭素5%の環境下で5日間静置培養した。

そして、培養済みのシャーレにギムザ染色液を滴下して、細胞を染色した。

【0051】

（細胞増殖度合いの観察、評価）

試験結果を図2に示す。

試験片を貼り付けていないものをBlank（左上）とし、このBlankの染色度合い（細胞増殖度合い）を基準にして、各試験片の細胞増殖阻害性能を目視により確認した。

【0052】

（考察）

図2に示すように、添加物として、アスコルビン酸、塩酸、シスプラチン、ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛（ZDEC）、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、デキサメタゾン、ノルフロキサシンを添加した癒着防止材（実施例 11-18）では、細胞増殖阻害性を有することが顕著に確認できた。

すなわち、塩酸、シスプラチン、ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛（ZDEC）、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、デキサメタゾン、ノルフロキサシンを添加した癒着防止材（実施例 12-18）は、アスコルビン酸を添加した癒着防止材（実施例 11）と同様に、細胞増殖を抑制してバリア性能をより向上させることができると考えられる。さらに、仮に、基体層に細胞増殖抑制因子を添加した場合には、細胞増殖抑制因子と基体層のプルラン（水溶性高分子（A））等の相乗の効果で適正な生体吸収性能を具備しつつ、バリア性能をより向上させることができると考えられる。

【0053】

なお、細胞増殖阻害評価試験では、添加物として、例えば、セフォペラゾンナトリウムなどの抗生剤を用いた試験を行っていないが、抗生剤は細胞の増殖や機能を阻害することから、癒着防止材に含有させる細胞増殖抑制因子として有効であると考えられる。

また、半固体状の癒着防止材についても、同様に、細胞増殖抑制因子を含有することで、癒着防止材が創傷部どうしの物理的なバリアとなるとともに、基体の溶出に伴って徐放される細胞増殖抑制因子によって創傷部の細胞増殖が抑制されて、バリア性能をより向上させることができると考えられる。

【0054】

以上のように、本実施形態の癒着防止材1によれば、固体状または半固体状の癒着防止材1であって、細胞増殖を抑制する効果を有する細胞増殖抑制因子を有効成分として含むので、癒着防止材1の物性や形態等に起因する物理的なバリアにより創傷部の癒着を防止することができるだけでなく、細胞増殖抑制因子により創傷部の細胞増殖を抑制することができ、バリア性能をより向上させた癒着防止材1を提供することができる。

特に、癒着防止材1は、生体吸収性の材料から構成されているので、適正な生体吸収性能も具備しつつ、細胞増殖抑制因子の含有によってバリア性能をより向上させることがで

10

20

30

40

50

きる。

【0055】

なお、本発明は、上記実施形態に限定されることなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、種々の改良並びに設計の変更を行ってもよい。

また、癒着防止材は、温度に応答してゾルーゲル転移現象を示す構成としてもよく、当該癒着防止材の具体的な構成については、例えば、特開2014-221736号公報や特開2016-189894号公報に開示されているため、ここでは詳細な説明については省略する。

【0056】

加えて、今回開示された実施形態は、全ての点で例示であって制限的なものではないと考えられるべきである。本発明の範囲は、上記した説明ではなくて特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲と均等の意味及び範囲内での全ての変更が含まれることが意図される。

【0057】

本出願は、2017年8月28日出願の日本国出願番号2017-163678号に基づく優先権を主張する出願であり、当該出願の特許請求の範囲、明細書および図面に記載された内容は本出願に援用される。

【符号の説明】

【0058】

- 1 癒着防止材
- 10 基体層
- 20 第1被覆層
- 30 第2被覆層

10

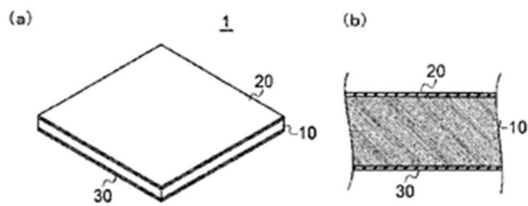
20

30

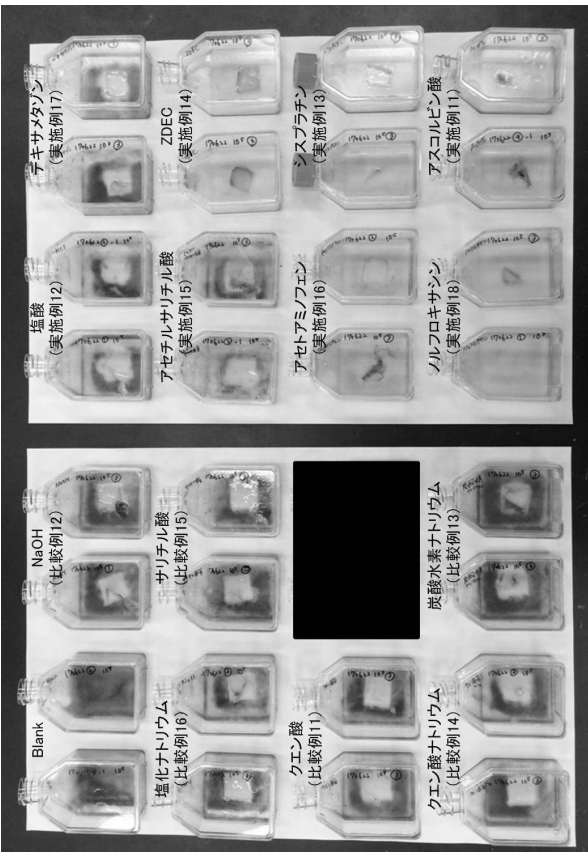
40

50

【図面】
【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 特表2008-505705 (JP, A)
特表2004-529667 (JP, A)
特開2000-116765 (JP, A)
国際公開第2011/081162 (WO, A1)
特開2005-261608 (JP, A)
特開2008-284257 (JP, A)
特開2008-109979 (JP, A)
J. Obstet. Gynaecol. Res., 2015年, Vol.41 No.3, pp.418-423
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61L31/00~31/18
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)