

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年11月22日 (22.11.2007)

PCT

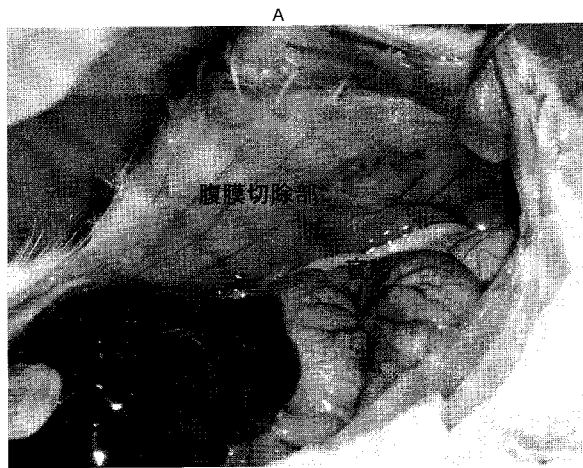
(10) 国際公開番号
WO 2007/132785 A1

- (51) 国際特許分類:
A61L 31/00 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01) A61P 41/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/059770
- (22) 国際出願日: 2007年5月11日 (11.05.2007)
- (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2006-136991 2006年5月16日 (16.05.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人慶應義塾 (KEIO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田二丁目15番45号 Tokyo (JP). 明治
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 泉 陽太郎 (IZUMI, Yotaro) [JP/JP]; 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP). 川村 雅文 (KAWAMURA, Masafumi) [JP/JP]; 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP). 小林 紘一 (KOBAYASHI, Koichi) [JP/JP]; 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学医学部内 Tokyo (JP). 遠藤 剛 (ENDO, Takeshi) [JP/JP]; 〒8208555 福岡県飯塚市柏の森11-6 近畿大学分子工学研究所内 Fukuoka (JP). 永井 篤志 (NAGAI, Atsushi) [JP/JP]; 〒2218686 神奈川県神奈川区六角橋三丁目27番1号 神奈川大学工学部内 Kanagawa (JP). 七戸 誠 (SHICHINOHE, Makoto)

[続葉有]

(54) Title: AGENT FOR PREVENTING ORGAN ADHESION AND METHOD FOR PREVENTING ADHESION USING THE SAME

(54) 発明の名称: 臓器癒着防止剤およびそれを用いた癒着防止方法



A. PERITONEUM REMOVED REGION
B. CECUM

(57) Abstract: An agent for preventing organ adhesion containing a γ -polyglutamic acid chemically crosslinked substance as an active ingredient and a method for preventing organ adhesion characterized by contacting or adhering the agent for preventing organ adhesion to the local surface of, or as the case may be, around an organ whose postoperative adhesion is desired to prevent are disclosed. According to the invention, the adhesion of the surface of the organ can be prevented effectively and the agent for preventing organ adhesion which is absorbed in the body, is highly safe, can be easily produced, and is highly practical, and the method for preventing organ adhesion using the same are provided.

(57) 要約: γ -ポリグルタミン酸化学架橋体を有効成分として含む臓器癒着防止剤、および前記臓器癒着防止剤を、手術後癒着を防止したい局所臓器表面に、および場合によってはその周辺に、接触または付着させることを特徴とする臓器癒着防止方法が開示されている。本発明によれば、臓器表面の癒着を効果的に防止することができ、体内で吸収されて安全性が高く、かつ製造が容易で実用性の高い臓器癒着防止剤およびそれを用いた臓器の癒着防止方法が提供される。



WO 2007/132785 A1



[JP/JP]; 〒1048002 東京都中央区京橋二丁目4番
16号 明治製菓株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒
1000005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士
ビル323号 協和特許法律事務所 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, BH,
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, 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, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, 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,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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:

— 国際調査報告書

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
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

臓器癒着防止剤およびそれを用いた癒着防止方法

関連出願

- [0001] 本出願は、2006年5月16日に出願された日本国特許出願2006-136991号の優先権を主張するものであり、この日本出願の明細書は引用することにより本願の開示の一部とされる。

発明の背景

[0002] 技術分野

本発明は、臓器癒着防止剤およびそれを用いた癒着防止方法に関し、さらに詳しくは、臓器表面の癒着を効果的に防止することができ、体内で吸収されて安全性が高く、かつ製造が容易な臓器癒着防止剤、およびそれを用いた癒着防止方法に関する。

[0003] 背景技術

臓器は、相対抗する面で接触している場合であっても、一般的には自由に移動離開しうる状態にある。しかし、手術やその他何らかの原因で生じる炎症により、臓器間に癒着が起こることがあり、それにより局所臓器の機能低下などの続発症をもたらすことがある。臓器癒着が生じた場合には再手術が必要となり、患者への負担が増加するため、その手術は非常に困難なものとなる。

- [0004] したがって、このような臓器の癒着を防止するための癒着防止基材がこれまでに提案されている。

- [0005] 癒着防止基材は、非吸収性のものと吸収性のものに大別される。非吸収性のものとしては、シリコンのシート、ゴアテックス(GoreTex:商品名)シート、ポリビニルアルコールと所定の水溶性高分子からなる混合高分子の含水ゲルのフィルムからなる臓器癒着防止用フィルム(特開平8-266615号公報、この公報の開示内容は引用することにより本願の開示の一部とされる)などがある。これらのシートは、障害部位に貼り付けられることにより物理的に障害部位を隔てるので、当然癒着が防止されるが、体内に吸収されないため、人工物が体内に残ってしまう問題がある。

- [0006] また、貼り付けられた非吸収シートやフィルム自体が臓器と癒着し、機能障害をもたらすこともある。この場合、例え再度手術を行なったとしても癒着したシート等を除去できないことになってしまう。
- [0007] そこで、体内に吸収され、安全性の高い吸収性の基材の開発が進められている。
- [0008] 吸収性の基材としては、ゼラチン、フィブリン糊、ヒアルロン酸およびその塩、またはセルロースの他、ポリ(γ -グルタミン酸)塩のカルボキシアニオンにキトサンなどが水素結合してなるポリ(γ -グルタミン酸)塩複合体からなる癒着防止材(特開平11-276572号公報、この公報の開示内容は引用することにより本願の開示の一部とされる)、生体内で利用される高分子にトリアリルイソシアヌレートなどの多官能トリアジン化合物を含有させた放射線滅菌可能な医用材料(特開2003-695号公報、この公報の開示内容は引用することにより本願の開示の一部とされる)等が提案されている。
- [0009] さらに、ポリ(γ -グルタミン酸)を単独の高分子として架橋して得られるポリ(γ -グルタミン酸)架橋体としては、 γ 線によるポリ(γ -グルタミン酸)放射線架橋体(特開平6-322358号公報、この公報の開示内容は引用することにより本願の開示の一部とされる)、化学反応により得られるポリ(γ -グルタミン酸)の高分子ゲル(特開平6-256220号公報、この公報の開示内容は引用することにより本願の開示の一部とされる)、ポリ(γ -グルタミン酸)がポリプロピレングリコールまたはポリエチレンイミンとの化学反応によるポリ(γ -グルタミン酸)グラフト化物(特開平4-298533号公報、この公報の開示内容は引用することにより本願の開示の一部とされる)などが提案されている。さらに、特開平11-343339号公報および特開2002-128899号公報(これら公報の開示内容は引用することにより本願の開示の一部とされる)にもポリ(γ -グルタミン酸)架橋体の開示がある。しかしながら、これらの文献には術後の癒着防止剤としての用途の開示はなされていない。
- [0010] また、本発明者らの一部は、吸水性ポリ γ -グルタミン酸架橋体を含んでなる癒着防止材の先行出願を行っている(PCT/JP2005/021094号、この公報の開示内容は引用することにより本願の開示の一部とされる)。

発明の概要

- [0011] 本発明者らは、今般、ポリ(γ -グルタミン酸) (以下、 γ -ポリグルタミン酸と記載する) 化学架橋体が、臓器の癒着防止に有用であることを見出した。本発明はかかる知見に基づくものである。
- [0012] 従って、本発明は、臓器癒着防止剤(材) および前記癒着防止剤を用いた癒着防止方法の提供をその目的としている。
- [0013] そして、本発明の一つの態様によれば、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体を有効成分として含んでなる、臓器癒着防止剤が提供される。
- [0014] また、本発明の別の態様によれば、前記臓器癒着防止剤を、手術後癒着を防止したい局所臓器表面に、および場合によってその周辺に、接触または付着させることを特徴とする、臓器の癒着防止方法が提供される。
- [0015] 本発明の一つの態様によれば、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体の利用は、その製造が容易であり、また、周囲の水分によって容易に流されない程度の粘度を有し、また創面からの滲出液を効果的に吸収することができる点で有利である。また、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体は、体内で吸収され、副作用の心配が無く、高い安全性を有する点でも有利である。さらに、本発明の一つの態様によれば、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体は、手術後等の局所臓器表面の癒着を効果的に防止するだけでなく、少量の出血であれば止血できるとの利点も有する。

図面の簡単な説明

- [0016] [図1]は、実施例1における γ -ポリグルタミン酸化学架橋体無処置の癒着状況を示す。

[図2]は、実施例1における γ -ポリグルタミン酸化学架橋体の癒着防止状況を示す。

発明の具体的説明

- [0017] 本発明において用いられる γ -ポリグルタミン酸化学架橋体とは、側鎖にカルボキシル基を有する生分解性の γ -ポリグルタミン酸を、同一分子内にカルボキシル基と反応する二個以上の官能基を有する化合物(すなわち、架橋剤)により、化学反応により架橋されてなる吸水性高分子をいう。

- [0018] γ -ポリグルタミン酸化学架橋体は、親水性ポリマー分子である γ -ポリグルタミン

酸が架橋を形成してマトリックス構造を取り、その中に水分を保持する能力を持つものである。本発明の好ましい態様によれば、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体はゲル状態であることが好ましいが、架橋反応後の溶液がゲル化されない状態でも、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体は臓器癒着防止効果を有する限り、本発明において利用可能である。 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体の吸水性は、その重量の数百倍以上の水を保持できる。

[0019] 上記 γ -ポリグルタミン酸が架橋を形成するとは、 γ -ポリグルタミン酸に、別の γ -ポリグルタミン酸が直接架橋したり、架橋剤を介して別の γ -ポリグルタミン酸が架橋したりすること等をいう。

[0020] ここで、 γ -ポリグルタミン酸とは、グルタミン酸の重合体であり、D型およびL型のグルタミン酸が γ 位で連結した、好ましくは分子量20~200万の酸性の水溶性高分子を意味する。 γ -ポリグルタミン酸は塩の形態とされていてもよく、その例としてはアルカリ金属、アルカリ土類金属の塩が挙げられる。また、この γ -ポリグルタミン酸は、D型のグルタミン酸のみからなるもの、またはL型のグルタミン酸のみからなるものであってもよい。

[0021] γ -ポリグルタミン酸は納豆の粘性物質の主成分であることから、古来より食用に供されており、生物に対する安全性は確立されている。また、土壌中で生分解されることから、環境汚染の原因となる危険性もない。また、この化合物は肌の保湿性に有効であることが認められ、化粧品にも使用されている。

[0022] γ -ポリグルタミン酸化学架橋体は、 γ -ポリグルタミン酸と架橋剤とを、さらに必要に応じて縮合剤の存在下、化学反応により γ -ポリグルタミン酸同士を架橋することにより製造することができる。反応の条件は、架橋剤や必要に応じて用いる縮合剤の量や種類に応じて適宜条件を選択して行なうことができる。

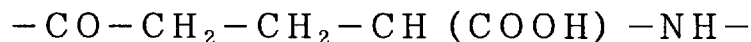
[0023] γ -ポリグルタミン酸化学架橋体の製造は、具体的には、特開平4-298533号公報、特開平6-256220号公報、特開平11-343339号公報、および特開2002-128899号公報等に記載の方法に従って行うことができる。すなわち、原料である γ -ポリグルタミン酸またはその塩と、同一分子内にカルボキシル基と反応し得る官能基を二個以上有する化合物(架橋剤)とを、溶媒中で直接反応させ、あるいは架橋剤

と共に縮合剤を用いて溶媒中で反応させることにより、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体を得ることができる。

[0024] 未架橋の γ -ポリグルタミン酸は、特に限定されず、例えばバチルス・ズブチルス、バチルス・アントラシス、バチルス・メガテリウム、またはバチルス・ナットウ等のバチルス属微生物により産生されたもの（例えば、Biosci. Biotech. ,56, 1031~1035(1992) および特開平1-174397号公報、これら文献の開示内容は引用することにより本願の開示の一部とされる）であっても良く、化学合成法などにより得られるものであっても良い。また、得られた γ -ポリグルタミン酸の精製法について特に限定されないが、例えば、特開平7-316286号公報に記載の方法に従って行うことができる（この特許文献の開示内容は引用することにより本願の開示の一部とされる）。

[0025] 本発明において用いられる γ -ポリグルタミン酸化学架橋体の製造に用いられる架橋剤は、 γ -ポリグルタミン酸の構成単位であるグルタミン酸（以下、モノマー単位ともいう）の中のカルボキシル基と架橋剤の官能基とが反応して γ -ポリグルタミン酸化学架橋体を得られる限り、特に限定されないが、その具体例としては例えばポリエポキシ化合物、ポリオール、ポリアミン、またはポリイソシアナート、並びにジオール、ジアミン、およびジイソシアナートなどが挙げられる。なお、上記モノマー単位は、下記式で表される。

[0026] [化1]



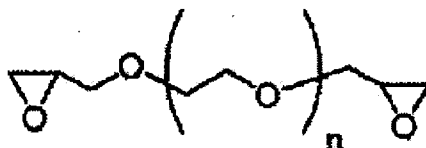
[0027] 本発明の好ましい態様によれば、モノマー単位であるグルタミン酸中のカルボキシル基の総数と架橋剤の分子数との比率を制御することにより所望の性状の γ -ポリグルタミン酸架橋体を得ることができる。

[0028] 本発明の好ましい態様によれば、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体は、架橋剤と γ -ポリグルタミン酸とを、該架橋剤の総mol数と該 γ -ポリグルタミン酸の構成単位であるグルタミン酸（モノマー単位）の総mol数とで表した比率で1:100~1:2の範囲で使用して製造されたものであることが好ましい。架橋剤の使用量がこの範囲にあることで十分な架橋反応が進行し、また高い吸水率を確保することができる。本発明の好ま

しい態様によれば、上記比率は、より好ましくは1:40~3:8、さらに好ましくは1:35~1:10である。

[0029] 架橋剤としてのポリエポキシ化合物の具体例としては、(ポリ)エチレングリコールジグリシジルエーテル(分子内のエチレングリコール単位の数は、好ましくは1~6、より好ましくは1~4)、(ポリ)プロピレングリコールジグリシジルエーテル(分子内のプロピレングリコール単位の数は、好ましくは1~6、より好ましくは1~4)、グリセリンジグリシジルエーテル(好ましくは、グリセリン-1, 3-ジグリシジルエーテル)等が挙げられる。本発明の好ましい態様によれば、下記の化学式で示される(ポリ)エチレングリコールジグリシジルエーテルが好ましく、より好ましくはジエチレングリコールジグリシジルエーテル(下記式中 $n=2$)、エチレングリコールジグリシジルエーテル(下記式中 $n=1$)が挙げられる。

[0030] [化2]



(式中、 n は1~6の整数を表し、好ましくは1~4の整数を表す)

[0031] また、ポリオール、ポリアミン、ポリイソシアナートとしては、ジオール、ジアミン、またはジイソシアナートなどの官能基を二個有するものが好ましく、 C_{3-8} アルカンジオール、 C_{3-8} アルカンジイソシアナートがより好ましい例として挙げられ、さらに好ましい例としては1, 6-ヘキサジオールまたはヘキサメチレンジイソシアナートが挙げられる。

[0032] γ -ポリグルタミン酸の構成単位であるグルタミン酸の中のカルボキシル基と、架橋剤中の水酸基とを反応させる場合、縮合剤の利用が好ましく、その例としてはジメチルアミノピリジン、ジシクロヘキシルカルボジイミドが挙げられる。

[0033] 本発明において架橋剤は市販の試薬(例えば、ALDRICH社、東京化成工業社などから供給される)をそのまま用いても良く、また適宜精製して使用することもできる。

[0034] 架橋剤としてポリエポキシ化合物を用いて γ -ポリグルタミン酸化学架橋体を製造

する場合は、例えば以下の方法により製造することができる。

- [0035] すなわち、非架橋の γ -ポリグルタミン酸および炭酸水素ナトリウム等の塩基性化合物、あるいは非架橋の γ -ポリグルタミン酸塩を室温で溶媒に溶解した後、ここにポリエポキシ化合物を添加・攪拌して反応させることにより、無色透明な γ -ポリグルタミン酸化学架橋体を得ることができる。
- [0036] この場合、添加・攪拌する際の温度は0～100℃の範囲で適宜設定することができる。
- [0037] また、使用できる溶媒は特に限定はされないが、その例としては水またはジメチルスルホキシドなどが挙げられ、特に水が好ましい。
- [0038] 架橋剤としてジオールを用いて γ -ポリグルタミン酸化学架橋体を製造する場合は、例えば以下の方法により製造することができる。
- [0039] すなわち、非架橋の γ -ポリグルタミン酸とジオールを溶媒中で、必要に応じて縮合剤(例えば、ジメチルアミノピリジンおよび/またはジシクロヘキシルカルボジイミド)の存在下、-60～80℃程度の温度で0.1～48時間縮合反応させることによって製造することができる。
- [0040] ここで使用できる溶媒としては高極性溶媒が好ましく、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、またはN-メチルピロリドンなどが挙げられ、特にN,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。
- [0041] 上記のようにして架橋することにより製造された γ -ポリグルタミン酸化学架橋体は、必要に応じて常法により未反応の γ -ポリグルタミン酸、架橋剤、および縮合剤などを除去した後、本発明において用いることができる。
- [0042] 本発明において、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体をそのまま、または他の成分の場合によって添加して、臓器癒着防止剤として用いる。本発明による臓器癒着防止剤は、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体を有効成分として含有し、臓器癒着防止の効果を奏する限りにおいて、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体の含有割合について特に限定されず、また、必要に応じて安定剤、酸化防止剤、着色剤等の薬学的に許容される添加剤を含有させることができる。
- [0043] また、本発明において、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体の形態は特に限定されず

、例えばそのままのゲル状で用いることができ、また凍結乾燥法などにより粉末状として用いてもよい。

[0044] また、本発明による癒着防止剤の形態について特に限定はなく、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体を含み、例えば粉末、顆粒、溶液、ゾル状、ゲル(ゼリー)状、またはシート状とされてよい。本発明の好ましい態様によれば、ある程度固体状のものが好ましい場合があり、操作性の点からは粉末が最も好ましい。

[0045] さらに、本発明による癒着防止剤は、癒着防止に有効な他の成分、例えばフィブリン糊やヒアルロン酸ナトリウム、癒着形成に関連する分子を標的とした分子標的治療薬などと混合して用いることもできる。また、他のシート状癒着防止基材の表面に包埋させることによる組み合わせ使用も可能である。

[0046] 本発明による癒着防止剤は、局所臓器表面の癒着を効果的に防止するとともに局所臓器表面の外傷部分の治癒を早め、副作用がなく体内で吸収されるので、安全性が高い。また、少量の出血程度なら止血できる可能性もあり、このような効果は従来の癒着防止剤にはない。

[0047] また、本発明の別の態様によれば、臓器の癒着防止方法が提供される。本発明による臓器の癒着防止方法は、上記癒着防止剤を、手術後癒着防止したい局所臓器表面、および場合によってその周辺に、接触または付着させることを特徴とする。ここで、接触または付着させるとは、癒着防止したい局所臓器表面、および場合によってその周辺に癒着防止剤を塗布または散布することなどにより接触、または付着させることを意味する。

[0048] 局所臓器表面とは、外科的手術等の手術や、その他何らかの原因で炎症が生じ、癒着を防止する必要性の生じた臓器の表面の全部もしくは一部を意味する。

[0049] 臓器の部位や種類などについて、特に限定されないが、ヒトの他、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ等の実験動物、家畜等の哺乳動物の体表(外皮)以外の臓器であることが好ましい。例えば、胃、小腸、または大腸などの消化器官、子宮または卵巣等の生殖器官、心臓、肺などの呼吸器官、筋肉、骨、または靭帯などの運動器官、眼球などの感覚器官などを挙げることができる。

[0050] 臓器の手術内容は特に限定されないが、上記局所臓器表面が手術の直接的な対

象であっても良く、また手術の直接的な対象ではないが手術の結果、傷ついた部分であっても良い。

[0051] 局所臓器表面の状態についても、特に限定されないが、本発明の癒着防止剤は吸水性であるので、湿潤状態であっても流されることなく適用することができる。

[0052] 本発明による臓器の癒着防止方法において、癒着防止剤を、手術後癒着を防止したい局所臓器表面に、および場合によってその周辺に、接触または付着させる方法において、癒着防止剤の形態や有効成分の割合については、臓器の種類、外傷部分の状態により適宜定めることができる。本発明の癒着防止剤は副作用がなく、安全性が高いので、癒着防止剤の局所臓器表面への接触量は、表面を覆う程度とすることができる。

[0053] 本発明による臓器の癒着防止の効果は、癒着防止剤がゲル状の場合を例にとって説明すると、癒着防止剤を局所臓器表面(例えば、湿潤状態とする)に塗布した後、1週間経過した時点で、癒着の有無を目視で観察することにより行なう。本発明によれば、一般的に、塗布してから48時間程度の時点で、癒着防止剤の存在が肉眼的に観察できなくなる。なお、臓器の種類や臓器表面の状態にもよるが、この時点で癒着が生じていなければ、癒着が有効に防止されていると判断できる。

実施例

[0054] 以下、本発明を実施例により以下具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0055] 製造例1

非架橋の γ -ポリグルタミン酸(以下、非架橋PGAという。製造番号:90630、分子量:32.0万(プルランを標準物質としてゲル浸透クロマトグラフィー-光散乱検出法(GPC)により測定))2g(モノマー単位であるグルタミン酸の総mol数として15.5mmolに相当する)に純水15.5mLと炭酸水素ナトリウム0.65gを加え、完全に溶解させた。この溶液に架橋剤として、ジエチレングリコールジグリシジルエーテル(n=2、試験区1~6)またはエチレングリコールジグリシジルエーテル(n=1、試験区7~9)(いずれも、ALDRICH社製)を添加し、80°Cで1.5時間攪拌させながら反応を行った。その結果、得られた反応液の性状は以下の通りであった。なお、ここで架橋剤の分子

数： γ -ポリグルタミン酸中に含まれるカルボキシル基の総数＝使用された架橋剤の総mol数：使用された γ -ポリグルタミン酸の構成単位であるグルタミン酸の総mol数、である。

[0056] [表1]

試験区	架橋剤の添加量 (mmol)	使用された架橋剤の総mol数と、使用された γ -ポリグルタミン酸の構成単位であるグルタミン酸の総mol数との比率	n	反応液の性状
1	0.38	1 : 40	2	ゲル化せず
2	0.78	1 : 20		ゲル化
3	1.16	1 : 13.3		ゲル化
4	1.94	1 : 8		ゲル化
5	3.88	1 : 4		ゲル化
6	5.81	1 : 2.67		ゲル化
7	0.38	1 : 40	1	ゲル化せず
8	0.78	1 : 20		ゲル化
9	1.16	1 : 13.3		ゲル化

[0057] 反応終了後、生成したゲルに炭酸水素ナトリウム0.65gと純水を適量加え、ゲルを膨潤させた後、72時間、減圧0.08Torrの条件下で凍結乾燥し、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体(以下、PGA-CCCということもある。)を得た。

[0058] 製造例2

非架橋PGA(製造例1と同一ロット)2gおよび、1,6-ヘキサンジオール0.78mmol(架橋剤)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)31mLに溶解した後、氷冷下触媒(縮合剤)としてジメチルアミノピリジン3.12mmol、ジシクロヘキシルカルボジイミド塩酸塩3.12mmolを加え、80℃で1.5時間攪拌させながら反応を行った。その結果、 γ -ポリグルタミン酸が架橋されてゲル状となった。

[0059] 反応終了後、生成したゲルに純水を適量加え、ゲルを膨潤させた後、72時間、減圧0.08Torrの条件下で凍結乾燥し、PGA-CCCを得た。

[0060] 製造例3

非架橋PGA(製造例1と同一ロット)2gに純水15.5mLと炭酸水素ナトリウム0.65gを加え、完全に溶解させた。この溶液に、架橋剤として、下記表2に示す規定添加量のエチレングリコールジグリシジルエーテル(ethylene glycol diglycidyl ether、ALDRICH社製を蒸留により精製、密度 $1.12\text{g}/\text{cm}^3$)を添加し、 80°C で2時間攪拌させながら反応を行った。

[0061] 反応終了後、生成したゲルに炭酸水素ナトリウム0.325gと純水を適量加え、ゲルを膨潤させた後、72時間、減圧0.08Torrの条件下で凍結乾燥し、PGA-CCCを得た。

[0062] その結果、ゲルの性状は下記表2に示されるとおり、試験区1~2は粘性のあるゲルであり、試験区3は緩いゲルであり、試験区4~7は水っぽいゲルであった。

[0063] 製造した試験区1~4の各試料約0.1gを精密に量り、1Lビーカー内に入れ、これに脱イオン水1Lを加え、アルミホイルでビーカー上部を覆い、温度の影響を避けて、 5°C の低温室内で一晩静置した。2Lビーカーの上に、四重に重ねたガーゼ(日局、タイプI)を被せ、その上から1Lビーカーの中身を静かに注いだ。全量を注いだ後、1Lビーカー内にゲルが残った場合はスパーテルでかき取り、ガーゼの上に載せた。1時間静置後、ガーゼに残ったゲルを、風体重量を測定した500mLビーカーに入れた。ガーゼにこびり付いたゲルもスパーテルでかきとり、500mLビーカーに入れた。このときの500mLビーカーの総重量から風体重量を差し引いて、得られる数値を吸水量とした。さらに、次式によって吸水率(単位:g/g)を求めた。その結果は下記表2に示されるとおり、得られた γ -ポリグルタミン酸化学架橋体の吸水率は数百程度と高い値を示した。

[数1]

$$\text{吸水率}(\text{g}/\text{g}) = \text{吸水量}(\text{g}) / \text{試料量}(\text{g})$$

[0064] [表2]

試験区	架橋剤の添加量 (mmol)	使用された架橋剤の総mol数と、使用されたγ-ポリグルタミン酸の構成単位であるグルタミン酸の総mol数との比率	反応液の性状	吸水率
1	1.09	1 : 14	粘性のあるゲル	230~540
2	0.96	1 : 16	粘性のあるゲル	600~690
3	0.77	1 : 20	緩いゲル	610~710
4	0.64	1 : 24	水っぽいゲル	340~390
5	0.45	1 : 34	水っぽいゲル	
6	0.32	1 : 48	水っぽいゲル	

[0065] 実施例1:臓器の癒着防止効果

PGA-CCCの臓器の癒着防止効果を確認するため、製造例1で製造した試験区2のPGA-CCCを用い、PGA-CCC無処置のもの(対照)と比較した。

[0066] donryuラット(雄、5~7週齢)を2匹用いた。全身麻酔下で開腹して(腹部正中切開)、大腸の回盲部直上の腹壁を約1×2cmに渡って切除した。次に、回盲部を腹腔外へ取り出し、その漿膜面を小出血斑ができるまでガーゼによる擦加を行った。さらにドライヤーで温風を約20秒間当てた後、約10分間室内気で乾燥させた。

[0067] そして、回盲部の擦加部分と腹膜および腹壁を切除した部分に、PGA-CCC 0.2gを塗布した。

[0068] 約1週間後に開腹して、上記表1のPGA-CCCの試験区2の癒着の程度を観察したところ、2匹とも癒着が全く見られず、臓器の癒着防止の効果があることが確認された。なお、約1週間後に開腹した際のPGA-CCC無処置の状況は図1に、PGA-CCCの癒着防止の状況は図2に示されるとおりであった。

[0069] 実施例2:臓器の癒着防止効果

製造例3で製造した試験区1~5のPGA-CCCを用い、実施例1と同様の方法で臓器の癒着防止効果を確認した。

[0070] 約1週間後に開腹して、各群の癒着の程度を観察し、癒着がなかったものを「なし」、鈍的に剥離可能であったものを「軽度」、鋭的に剥離可能であったものを「中度」、

および剥離により臓器が損傷する程度の癒着があったものを「高度」として評価した。下記表3に示したように、無処置群では、実施例1と同様に全ての個体で高度で、試験区1～5の全ての試験区で全5例とも癒着が全く見られず、臓器の癒着防止の効果があることが確認された。

[0071] [表3]

癒着程度 試料	なし	軽度	中度	高度	合計
試験区1	5例	0例	0例	0例	5例
試験区2	5例	0例	0例	0例	5例
試験区3	5例	0例	0例	0例	5例
試験区4	5例	0例	0例	0例	5例
試験区5	5例	0例	0例	0例	5例
無処置群	0例	0例	0例	5例	5例

請求の範囲

- [1] γ -ポリグルタミン酸化学架橋体を有効成分として含んでなる、臓器癒着防止剤。
- [2] 前記 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体が、架橋剤と γ -ポリグルタミン酸とを、該架橋剤の総mol数と該 γ -ポリグルタミン酸の構成単位であるグルタミン酸の総mol数とで表した比率で1:100~1:2の範囲で使用して製造されたものである、請求項1に記載の臓器癒着防止剤。
- [3] 前記比率が1:40~3:8である、請求項2に記載の臓器癒着防止剤。
- [4] 前記比率が1:35~1:10である、請求項2に記載の臓器癒着防止剤。
- [5] 前記 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体が、ポリエポキシ化合物、ポリオール、ポリアミン、ポリイソシアナート、ジオール、ジアミン、およびジイソシアナートからなる群から選択される架橋剤によって化学架橋されたものである、請求項1~4のいずれか一項に記載の臓器癒着防止剤。
- [6] 前記ポリエポキシ化合物が、(ポリ)エチレングリコールジグリシジルエーテル、(ポリ)プロピレングリコールジグリシジルエーテル、 C_{3-8} アルカンジオール、または C_{3-8} アルカンジイソシアナートである、請求項5に記載の臓器癒着防止剤。
- [7] 前記架橋剤が、ジエチレングリコールジグリシジルエーテル、エチレングリコールジグリシジルエーテル、1,6-ヘキサジオール、またはヘキサメチレンジイソシアナートである、請求項6に記載の臓器癒着防止剤。
- [8] 前記 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体が、 γ -ポリグルタミン酸またはその塩と架橋剤とを溶媒中で反応させることにより得られるものである、請求項1~7のいずれか一項に記載の臓器癒着防止剤。
- [9] 前記臓器癒着防止剤が、粉末、顆粒、溶液、ゾル状、ゲル状、またはシート状である、請求項1に記載の臓器癒着防止剤。
- [10] 請求項1に記載の臓器癒着防止剤を、手術後癒着を防止したい局所臓器表面、および場合によってはその周辺に、接触または付着させることを特徴とする、臓器の癒着防止方法。
- [11] 前記臓器表面が湿潤状態にある、請求項10に記載の臓器の癒着防止方法。
- [12] 臓器癒着防止剤としての、 γ -ポリグルタミン酸化学架橋体の使用。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/059770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L31/00(2006.01) i, A61K31/785(2006.01) i, A61P7/04(2006.01) i, A61P41/00(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, A61K31/785, A61P7/04, A61P41/00

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	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 10-155892 A (Kuraray Co., Ltd.), 16 June, 1998 (16.06.98), Par. Nos. [0016] to [0018], [0049], [0101] & EP 838224 A2 & US 5980883 A	1, 5, 8, 9 2-4, 6, 7
X Y	JP 2006-95097 A (Terumo Corp.), 13 April, 2006 (13.04.06), Claims; Par. Nos. [0052], [0054] (Family: none)	1, 8, 9 2-7
Y	JP 2002-145990 A (Mitsui Chemicals, Inc.), 22 May, 2002 (22.05.02), Par. Nos. [0095], [0100] to [0101]; example 5 (Family: none)	2-4

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
06 June, 2007 (06.06.07)

Date of mailing of the international search report
19 June, 2007 (19.06.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/059770

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-145908 A (Nishikawa Rubber Co., Ltd.), 09 June, 2005 (09.06.05), Claims; example 2 (Family: none)	2-4
Y	JP 7-310021 A (Nippon Shokubai Co., Ltd.), 28 November, 1995 (28.11.95), Par. No. [0049] & EP 668080 A2 & US 5610208 A & US 2002/0013394 A1 & US 2003/0092849 A1	5-7
P,X	WO 2006/054624 A1 (Keio University), 26 May, 2006 (26.05.06), Full text (Family: none)	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/059770

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.: 10-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 10 to 12 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- the
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

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, A61K31/785(2006.01)i, A61P7/04(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, A61K31/785, A61P7/04, 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 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007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) BIOSIS(STN), CPlus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(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 Y	JP 10-155892 A (株式会社クラレ) 1998.06.16, 段落【0016】～【0018】、【0049】、【0101】 & EP 838224 A2 & US 5980883 A	1, 5, 8, 9 2-4, 6, 7	
X Y	JP 2006-95097 A (テルモ株式会社) 2006.04.13, 特許請求の範囲, 段落【0052】、【0054】 (ファミリーなし)	1, 8, 9 2-7	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> 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		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 06.06.2007		国際調査報告の発送日 19.06.2007	
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) 關 政立	4 P 3957
		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		
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
Y	JP 2002-145990 A (三井化学株式会社) 2002. 05. 22, 段落【0095】、【0100】－【0101】、実施例5 (ファミリーなし)	2-4
Y	JP 2005-145908 A (西川ゴム工業株式会社) 2005. 06. 09, 特許請求の範囲、実施例2 (ファミリーなし)	2-4
Y	JP 7-310021 A (株式会社日本触媒) 1995. 11. 28, 段落【0049】 & EP 668080 A2 & US 5610208 A & US 2002/0013394 A1 & US 2003/0092849 A1	5-7
P, X	WO 2006/054624 A1 (学校法人慶應義塾) 2006. 05. 26, 全文 (ファミリーなし)	1-9

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 10-12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 10-12 は治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。