

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4917775号
(P4917775)

(45) 発行日 平成24年4月18日(2012.4.18)

(24) 登録日 平成24年2月3日(2012.2.3)

(51) Int.Cl. F 1
A 6 1 L 31/00 (2006.01) A 6 1 L 31/00 T

請求項の数 4 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2005-228641 (P2005-228641)	(73) 特許権者	000001339 グンゼ株式会社
(22) 出願日	平成17年8月5日(2005.8.5)		京都府綾部市青野町膳所 1 番地
(65) 公開番号	特開2007-44080 (P2007-44080A)	(74) 代理人	110000914 特許業務法人 安富国際特許事務所
(43) 公開日	平成19年2月22日(2007.2.22)	(74) 代理人	100086586 弁理士 安富 康男
審査請求日	平成20年7月2日(2008.7.2)	(74) 代理人	100119529 弁理士 諸田 勝保
		(72) 発明者	大谷 斉 京都府綾部市井倉新町石風呂 1 番地 グン ゼ株式会社研究開発センター内
		(72) 発明者	松田 晶二郎 京都府綾部市井倉新町石風呂 1 番地 グン ゼ株式会社研究開発センター内 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癒着防止膜の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式(1)により算出される含水率が60～85%である、熱架橋されたゼラチンフィルムからなる癒着防止材の製造方法であって、未架橋のゼラチンフィルムを、同一の熱伝導性を有する2枚のシート間に挟持した状態で、減圧下にて加熱する熱架橋工程を有することを特徴とする癒着防止材の製造方法。

$$\text{含水率}(\%) = [(Ws - Wd) / Ws] \times 100(\%) \quad (1)$$

式(1)中、Wsは、癒着防止材を25℃においてリン酸緩衝生理食塩水中に1時間浸漬したときの重量(湿潤重量)を表し、Wdは、癒着防止材を真空乾燥機を用いて完全に乾燥したときの重量(乾燥重量)を表す。

【請求項 2】

下記式(1)により算出される含水率が60～85%である、熱架橋されたゼラチンフィルムからなる癒着防止材の製造方法であって、熱伝導性の異なるシートを組み合わせ、熱伝導性を制御することにより熱架橋処理を行うことを特徴とする癒着防止材の製造方法。

$$\text{含水率}(\%) = [(Ws - Wd) / Ws] \times 100(\%) \quad (1)$$

式(1)中、Wsは、癒着防止材を25℃においてリン酸緩衝生理食塩水中に1時間浸漬したときの重量(湿潤重量)を表し、Wdは、癒着防止材を真空乾燥機を用いて完全に乾燥したときの重量(乾燥重量)を表す。

【請求項 3】

更に、シート状の熱源を挟むことを特徴とする請求項1又は2記載の癒着防止材の製造方

法。

【請求項 4】

得られた癒着防止材の厚み方向の架橋度が均一であることを特徴とする請求項 1、2 又は 3 記載の癒着防止材の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体に対して毒性がなく、含水ゲルとして患部にフィットできる柔軟性を有し、かつ、架橋が均質で一定期間は生体内で形態を保持し、その後は速やかに生体に吸収される癒着防止膜に関する。

10

【背景技術】

【0002】

外科手術後には、しばしば生体組織同士の癒着が発生し、痛みや機能障害を引き起こすが、癒着は産婦人科、消化器外科、整形外科及び心臓血管外科分野において特に問題となり、ひどい場合は癒着を剥離するための手術が必要になる。また、このような癒着が起こった場合、原疾患の再手術の時の危険性が高まる。このような生体組織同士の癒着を防止する方法として、癒着の発生する恐れのある部位を癒着防止材と呼ばれる膜を用いて隔離する方法が提案されている。

【0003】

癒着防止材に要求される性能としては、含水ゲルとして患部にフィットできる柔軟性を有すること、及び、一定期間は生体内で形態を保持し、その後は速やかに生体に吸収されること、組織反応が軽微であること等が挙げられる。このような性能を満たす癒着防止材として、ゼラチンを含有するフィルムを用いたものが提案されている（例えば、特許文献 1～6）。ゼラチンは、生体由来の高分子であり、生体適合性等にも優れる。

20

【0004】

しかし、ゼラチンフィルムは、そのままでは生体中の水分を吸収して大きく膨潤してしまったり、ごく短期間の間に分解されて形態を失ってしまうため、使いにくく、十分な癒着防止効果を発揮できないという問題があった。この問題に対して、特許文献 1～6 においては、ゼラチン含有フィルムを適当な方法により架橋することにより、適当な含水性と分解性とを付与することが行われている。例えば、特許文献 1、4、5、6 では紫外線架橋

30

が、また、特許文献 2、3 では化学的な架橋剤を併用することが記載されている。しかしながら、紫外線架橋したゼラチンフィルムからなる癒着防止材は、高架橋にもかかわらず生体内で早期に形態を失ってしまうことがあるという問題があった。

一方、化学的な架橋剤を用いる方法は、架橋剤が残留したり、体内で分解されるときに架橋剤由来の副産物が発生したりする問題があった。

【特許文献 1】特開平 11-47258 号公報

【特許文献 2】特開平 11-279296 号公報

【特許文献 3】特開 2000-212286 号公報

【特許文献 4】特開 2003-62063 号公報

【特許文献 5】特開 2004-209228 号公報

40

【特許文献 6】特許第 3517358 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明者らは、紫外線架橋したゼラチンフィルムからなる癒着防止材が高架橋にもかかわらず生体内で早期に形態を失ってしまう原因が、癒着防止材中における架橋の不均一にあることを見出した。即ち、ゼラチンフィルムに紫外線を照射して架橋を施す場合、紫外線がゼラチンに吸収されることから、比較的表面付近では高い架橋が施されるのに対して、厚み方向の深い部分での架橋が低くなる。とりわけ、ゼラチンに不純物が含まれる場合には、不純物に紫外線が照射されることによりゼラチンの一部が変質、変色して、なおさら

50

紫外線を吸収しやすくなる。このような厚み方向で架橋が不均一なゼラチンフィルムを用いた癒着防止材を生体内に置いた場合、手術直後には形態が安定しているように見えても、低架橋の中央部付近の分解が急速に進み、やがて中央部が消失して形状を保てなくなる。更に、架橋が不均一である場合には、全体として同程度の架橋が施されたものに比べて引張強度等が劣るという問題も生じる。

また、化学的な架橋剤を用いる方法は、架橋剤の残留や、架橋部が分解することによる低分子量物質の放出が問題となる。

本発明は、上記現状に鑑み、生体に対して毒性がなく、含水ゲルとして患部にフィットできる柔軟性を有し、かつ、架橋が均質で、一定期間は生体内で形態を保持し、その後は速やかに生体に吸収される癒着防止膜を提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、下記式(1)により算出される含水率が60～85%である、熱架橋されたゼラチンフィルムからなる癒着防止材の製造方法であって、未架橋のゼラチンフィルムを、同一の熱伝導性を有する2枚のシート間に挟持した状態で、減圧下にて加熱する熱架橋工程を有する癒着防止材の製造方法である。

含水率(%) = $[(W_s - W_d) / W_s] \times 100$ (%) (1)

式(1)中、 W_s は、癒着防止材を25℃においてリン酸緩衝生理食塩水中に1時間浸漬したときの重量(湿潤重量)を表し、 W_d は、癒着防止材を真空乾燥機を用いて完全に乾燥したときの重量(乾燥重量)を表す。

20

以下に本発明を詳述する。

【0007】

本発明者らは、鋭意検討の結果、ゼラチンフィルムに熱架橋を施した場合には、紫外線架橋に比べて均一な架橋を施すことができ、かつ、化学的な架橋剤を用いる方法に比べて毒性の高い低分子量物質も発生しないことを見出し、本発明を完成するに至った。ゼラチンの熱架橋については、特許文献6等においても言及されているが、癒着防止材としての性能を満たす架橋度や架橋方法について詳細に述べられていない。

【0008】

本発明の癒着防止材は、熱架橋されたゼラチンフィルムからなる。

上記ゼラチンフィルムの原料となるゼラチンとしては特に限定されず、例えば、牛、豚、鶏、鮭等の骨、腱、皮等に由来するものを用いることができる。

30

上記ゼラチンフィルムの原料となるゼラチンは、GPCでの測定による重量平均分子量の好ましい下限が10万、好ましい上限が30万である。10万未満であると、得られる本発明の癒着防止材の引張強度が低くなることがあり、一方、ゼラチンの性質上その上限が30万を越えることはないのをこれを上限とする。なお、より好ましい下限は15万、より好ましい上限は30万である。

【0009】

上記ゼラチンフィルムの原料となるゼラチンは、ゼリー強度の好ましい下限が150g、好ましい上限が350gである。150g未満であると、得られる本発明の癒着防止材の変形率が大きくなるあるいは引張強度が低くなることがあり、350gを超えるようなものを製造することは困難であることがその理由である。より好ましい下限は250g、より好ましい上限は350gである。

40

なお、本明細書においてゼリー強度とは、JIS K 6503-2001に定められているゼリー強度を意味し、6.67重量%ゼラチン水溶液を、10℃で17時間冷却して調製したゼリーの表面を、12.7mm径のプランジャーで秒速1mmの速さで4mm押し下げるのに必要な荷重を読み取ることにより測定することができる。

【0010】

上記ゼラチンフィルムの原料となるゼラチンは、エンドトキシン含有量が極めて少ない、安全性に優れたアルカリ処理ゼラチンが好ましく、具体的には、株式会社ニッピ社製のウシ由来アルカリ処理ゼラチン、ブタ由来アルカリ処理ゼラチン等が例示できる。

50

【0011】

上記ゼラチンフィルムの原料となるゼラチンには、本発明の目的を阻害しない範囲において、例えば、フィルムに柔軟性を付与する目的でグリセリン、ポリエチレングリコール、ヒアルロン酸等を添加してもよく、また、抗菌剤、抗炎症剤等の従来公知の添加物を配合してもよい。

【0012】

上記ゼラチンフィルムは、上記原料ゼラチンを適当な溶媒に溶解してゼラチン溶液を調製し、該ゼラチン溶液を撥水処理したガラス板やポリスチレンシート（トレイ）やフッ素樹脂シート（トレイ）等の離型シート上に流延した後、乾燥することにより得ることができる。

10

即ち、まず、原料ゼラチンを加温状態の溶媒に溶解させる。上記溶媒としては、例えば、蒸留水、ジメチルスルホキシド（DMSO）等や、これらの混合液等が使用でき、この中でも取扱いの点で蒸留水が好ましい。

ゼラチンの添加割合は特に限定されないが、好ましい下限は溶媒100mL当たり0.1g、好ましい上限は50gである。0.1g未満であると、成膜が困難であることがあり、50gを超えると、溶液の粘度が高くて均一に流延するのが困難となることがある。より好ましい下限は1g、より好ましい上限は30gである。

溶解温度としては特に限定されないが、好ましい下限は30℃、好ましい上限は70℃である。30℃未満であると、溶解に長時間を要することがあり、70℃を超えると、ゼラチンが分解、低分子化しゼリー強度が低下することがある。より好ましい下限は40℃、より好ましい上限は60℃である。

20

【0013】

得られたゼラチン溶解液をポリスチレンやフッ素樹脂性のシャーレ等に流延し、乾燥させることによって、未架橋ゼラチンフィルムが製造できる。

上記乾燥方法としては特に限定されず、例えば、自然乾燥、加熱乾燥、減圧乾燥（真空乾燥）、強制排気乾燥、強制循環対流等により行うことができる。

上記乾燥温度の好ましい下限は-40℃、好ましい上限は60℃である。-40℃未満であると、乾燥に必要な以上に時間を要することがあり、60℃を超えると、ゼラチンが分解、低分子化する。より好ましい下限は0℃、より好ましい上限は40℃である。

【0014】

30

上記一連のゼラチンフィルムの製造工程は、例えば、クリーンベンチ、クリーンルーム内で無菌的に行うことが好ましい。これは、作業中における雑菌の繁殖によって、ゼラチンフィルムが汚染することを防止するためである。したがって、使用する製造器具は、例えば、オートクレーブ、EOG（エチレンオキシドガス）、乾熱、電子線等で滅菌処理されたものを使用することが好ましい。また、上記ゼラチン溶解液も、例えば、従来公知のフィルターろ過滅菌を行ってから上記工程に供することが好ましい。

【0015】

このようにして得られたゼラチンフィルムは、熱架橋が施される。

熱架橋により、紫外線架橋に比べて均一な架橋を施すことができ、かつ、化学的な架橋剤を用いる方法に比べて毒性の高い低分子量物質も発生しない。

40

【0016】

上記熱架橋の方法としては特に限定されないが、フィルムの両面から均一に加熱することが好ましい。両面から加熱することにより、厚さ方向にも均一な架橋を施すことができる。

加熱は、1 Torr以下の減圧下にて行うことが好ましい。減圧することにより、加熱によりゼラチンの熱分解が生じるのを抑えることができる。

【0017】

上記ゼラチンフィルムの熱架橋法としては、未架橋のゼラチンフィルムを同一の熱伝導性を有する2枚のシート間に挟持した状態で減圧下にて加熱する方法が好適である。このような方法によれば、2枚のシートから未架橋のゼラチンフィルムに均一に熱が伝導すること

50

から、ゼラチンフィルムの厚さ方向及び平面方向に均一な架橋を施すことができる。
未架橋のゼラチンフィルムを、同一の熱伝導性を有する２枚のシート間に挟持した状態で、減圧下にて加熱する熱架橋工程を有する癒着防止材の製造方法もまた、本発明の１つである。

【００１８】

また、多数の未架橋ゼラチンフィルムに同時に熱架橋を施す場合には、未架橋のゼラチンフィルムが同一の熱伝導性を有する２枚のシート間に挟持した状態となるように、交互にゼラチンフィルムとシートとを重ねればよい。ただし、積層枚数が多くなると、積層部分の端の方と中央部分とでは熱が不均一となることがある。即ち、熱源からの距離により、熱伝導が変化する可能性がある。このような場合には、適当な間隔でアルミ板等の熱伝導性に優れる部材を挟み込むことにより、均一に熱伝導を行い、ロット内での架橋の不均一を防止することができる。このように熱伝導性の異なるシートを組み合わせ、熱伝導性を制御することにより熱架橋処理することにより、より均一な熱架橋を施すことができる。

10

【００１９】

図１に、多数の未架橋ゼラチンフィルムに同時に熱架橋を施す場合の好ましい態様を示す模式図を示した。図１では、真空乾燥機１内に、未架橋のゼラチンフィルム２を２枚のフッ素樹脂シート３間に挟持した状態となるように、交互にゼラチンフィルム２とフッ素樹脂シート３とを重ねている。また、フッ素樹脂シート３の５枚毎にアルミニウム板４を設置し、熱伝導が全体として均一となるようにしている。

熱伝導性の異なるシートを組み合わせ、熱伝導性を制御することにより熱架橋処理する癒着防止材の製造方法もまた、本発明の１つである。

20

更に、シート状の熱源を挟むことも、本発明の１つである。かかる方法により、更に、より均一な熱架橋を施すことができる。

【００２０】

上記シート状の熱源としては、例えば、電熱用ニッケルクロムをガラス繊維強化シリコンゴムシートで挟み温度コントローラーと組み合わせたシリコンラバーヒーター、シリコンシートヒーター、金属ヒーター等が挙げられる。

これらのシート状の熱源を直接用いたり、前記アルミ板と交互に重ねて用いたり、アルミ板でシート状の熱源をサンドイッチ状に挟んで用いることにより、より面全体を均一に加熱することができる。

30

【００２１】

上記熱架橋は、下記式（１）により算出される含水率が６０～８５％である程度に施す。上記含水率は、架橋の程度を反映する指標とすることができ、含水率が低いほど架橋度が高い。

$$\text{含水率（％）} = [(W_s - W_d) / W_s] \times 100 \text{（％）} \quad (1)$$

式（１）中、 W_s は、癒着防止材を２５℃においてリン酸緩衝生理食塩水中に１時間浸漬したときの重量（湿潤重量）を表し、 W_d は、癒着防止材を真空乾燥機を用いて完全に乾燥したときの重量（乾燥重量）を表す。

【００２２】

上記含水率が６０％未満であると、ゴム状弾性を有し、保形性に優れるものの、生体内に置いたときの分解が遅く、癒着防止性能が低下することがある。８５％を超えると、保形性が低下し、生体内に置いたときの分解が早く、早期に形状を失ってしまう。好ましい下限は６５％、好ましい上限は８０％である。

40

このような含水率を与えるには、熱架橋条件として、減圧下（１Ｔorr）、１２０～１７０℃、３０分～７２時間程度の条件を適宜設定することが好ましい。

一般的に、熱処理温度が高いほど、また、処理時間が長いほど架橋が多く入り、架橋度は高い。また、含水率は架橋度が高いほど低い。

従って、所望の品質を得るために、その条件を適宜設定して行うのであるが、低い温度に設定すると架橋に長時間を要し、逆に高い温度で行うとフィルムが脆くなって割れやすい。

50

本発明の癒着防止材を得るためのより好ましい熱架橋条件の一例を挙げると、120～150℃、5～30時間である。

【0023】

本発明の癒着防止膜は、JIS L 1912-1997に準ずる方法により、幅1cmの試料にて25℃においてリン酸緩衝生理食塩水中に1時間浸漬した後で測定した引張力の好ましい下限が1Nである。1N未満であると、実用上、使用が困難となることがある。上限については特に限定はないが、現実的には10Nを超えるのは困難である。架橋度が高いほど強力は増加するが、高くなりすぎると脆くなり、伸びも強力も低下する。また、架橋度が低いと強度が低い為、十分に伸びる前に破断する。

【0024】

本発明の癒着防止膜は、下記式(2)により算出される変形率の好ましい下限が95%、好ましい上限が120%である。上記変形率は、使用時の操作性を反映する指標とすることができ、変形率が100%から大きく離れるほど操作性が悪くなる。

$$\text{変形率}(\%) = (S_s / S_d) \times 100(\%) \quad (2)$$

式(2)中、 S_s は、癒着防止材を25℃においてリン酸緩衝生理食塩水中に1時間浸漬したときの面積を表し、 S_d は、癒着防止材を浸漬する前の面積を表す。95%未満であると、患部を覆うために必要な面積が確保できなくなることがあり、120%を超えると、操作しにくくなることがある。(特に補強材が入っている場合、丸まったりして扱いにくくなることがある。)より好ましい下限は100%、より好ましい上限は110%である。

なお、架橋度が高いほど変形率は低くなる。

【0025】

本発明の癒着防止膜は、更に、生体分解吸収性高分子からなる補強材により補強されてもよい。生体分解吸収性高分子からなる補強材は、生体内で分解吸収されるものであることから、このような補強材により補強することにより本発明の癒着防止膜は、再手術等の必要が生じることもなく、縫合等により破損しないだけの強度を付与することができる。

【0026】

上記生体内分解吸収性高分子としては特に限定されないが、適度な強度と分解性を示すことから、ポリ乳酸、乳酸-カプロラクトン共重合体、ポリグリコール酸等が好適である。

【0027】

上記補強材の態様としては特に限定されず、例えば、不織布、織物、編物、組紐、フィルム等が挙げられる。好ましくは、縫合糸で固定した場合のほつれにくさの観点から、長繊維不織布、ゴース織り、及び、経て編み等が適切である。

【0028】

上記補強材は、表面に親水化処理が施されていてもよい。補強材表面が親水化されることによって、ゼラチンフィルムとの密着性が向上し、補強材とゼラチンフィルムとが剥離し難くなる。上記親水化処理の方法としては特に限定されず、例えば、プラズマ処理、グロー放電処理、コロナ放電処理、オゾン処理、表面グラフト処理、コーティング処理、薬品処理、紫外線照射処理等が挙げられる。

【0029】

上記補強材による補強の態様としては特に限定されないが、例えば、上記ゼラチンフィルムの表面及び／又は内部に補強材が配置され、一体化している態様が好適である。また、補強の箇所としては特に限定されず、ゼラチンフィルムの全体が補強されていてもよいし、縫合等が行われる一部のみが補強されていてもよい。

【0030】

上記補強材により補強する方法としては特に限定されず、例えば、上記ゼラチン溶液をシャーレ等に流延したところに、補強材を浸漬させ、補強材内部にゼラチン溶液を染み込ませた後、乾燥させる方法(第1の方法)；上記ゼラチン溶液をシャーレ等に流延した後、ゼラチンのゲル化を開始する。そして、完全にゼラチンがゲル化する前に、ゲル化直前の

10

20

30

40

50

ゼラチン上に補強材を載せ、更に完全にゲル化し、乾燥させる方法（第2の方法）；第2の方法により一体化させた補強材とゼラチンフィルムとの複合体を、補強材が対面するようにゼラチン溶液に浸漬し、乾燥する方法（第3の方法）；予め、所望の厚みとなるように対抗させたガラス板とガラス板との間に所望の形状の補強材を保持させ、該ガラス板の間にゼラチン溶液を流し込み、これを冷却してゲル化した後、乾燥する方法（第4の方法）等が挙げられる。

【発明の効果】

【0031】

本発明の癒着防止材は、一定の含水率となるように熱架橋が施されたゼラチンフィルムからなることにより、全体としての架橋度が均一であり、紫外線架橋が施されたゼラチンフィルムからなる癒着防止材に比較して、強度等が高く、また、生体内での形状安定性にも優れる。更に、化学的架橋剤を用いて架橋が施されたゼラチンフィルムからなる癒着防止材に比較しても、低分子量の毒性物質の放出の心配がない等の利点がある。

本発明の癒着防止材は、特に心膜の癒着防止の用途に好適である。本発明の癒着防止材からなる心膜用癒着防止材もまた、本発明の1つである。

本発明によれば、生体に対して毒性がなく、含水ゲルとして患部にフィットできる柔軟性を有し、かつ、架橋が均質で一定期間は生体内で形態を保持し、その後は速やかに生体に吸収される癒着防止膜を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0032】

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0033】

（実施例1）

ゼラチン（ニッピ社製、ブタ由来アルカリ処理品、重量平均分子量13,200、ゼリー強度257g）を5重量%になるように蒸留水に溶解し、これをポリスチレン樹脂製のシャーレ（大きさ14cm×10cm）に13mL流し込み、そのまま風乾して、厚さ約40μmの未架橋ゼラチンフィルムを調製した。

この未架橋ゼラチンフィルム4枚を重ねて、厚さ約160μmの未架橋ゼラチンフィルム積層体を得た。なお、この未架橋ゼラチンフィルム積層体を構成する未架橋ゼラチンフィルムについて、上から1、2、3、4と番号をふった。

【0034】

得られた未架橋ゼラチンフィルム積層体を両側から厚さ1mmのフッ素樹脂シートで挟持し、更にその両側を厚さ3mmのアルミ板に挟持した状態で真空乾燥機の棚上に置いた。この状態で圧力1Torr以下、135℃、8時間、熱架橋を行った。

【0035】

（比較例1）

実施例1と同様の方法により得た未架橋ゼラチンフィルム積層体について、フィルム1側から0.25mW/cm²の強度（15W殺菌ランプ、距離50cm）で紫外線を10時間照射し、紫外線架橋を行った。

【0036】

（比較例2）

実施例1と同様の方法により得た未架橋ゼラチンフィルム積層体について、（比較例1）と同様の方法でフィルム1側から紫外線を照射した。次いで、フィルム4側からも同様の方法で紫外線を照射し、両面に紫外線処理を行った。（片面各10時間、合計20時間照射）

【0037】

（評価）

架橋後のゼラチンフィルム積層体を構成する各々4枚のゼラチンフィルムについて、以下の方法により含水率を測定した。即ち、ゼラチンフィルムを真空乾燥機で、1Torr以

10

20

30

40

50

下の減圧下、25℃、24時間程度乾燥して乾燥重量を測定した。一方、ゼラチンフィルムを25℃のリン酸緩衝生理食塩水中に1時間浸漬し、湿潤重量を測定した。得られた乾燥重量及び湿潤重量から、上記式(1)により含水率を求めた。

結果を表1に示した。

【0038】

【表1】

	含水率(%)		
	実施例1	比較例1	比較例2
フィルム1	67.7	74.2	72.0
フィルム2	68.2	81.8	77.7
フィルム3	68.2	84.4	77.6
フィルム4	67.6	87.5	73.9

10

【0039】

表1より、実施例1の熱架橋の場合には、4枚のゼラチンフィルムの含水率はほぼ同程度であるのに対し、比較例1の紫外線架橋の場合には、直接紫外線を照射していない側のフィルムの含水率が高く(即ち、架橋度が低く)、また、比較例2の紫外線架橋の場合には、紫外線が照射された1、4に比べて2、3の含水率が高く(即ち、架橋度が低く)、いずれも熱架橋の場合に比べて不均一である結果であった。

20

この結果は、厚さ約160μmの未架橋ゼラチンフィルムに熱架橋、片面のみあるいは両面の紫外線架橋を行なった場合の深さ方向の含水率の分布を40μm毎に示している。すなわち熱架橋により、紫外線架橋に比べて均一な架橋が施こされることを示している。

【0040】

(実施例2)

ゼラチン(ニッピ社製、ブタ由来アルカリ処理品、重量平均分子量19.1万、ゼリー強度255g)を5重量%になるように蒸留水に溶解し、これをポリスチレン樹脂製のシャーレ(大きさ14cm×10cm)に50mL流し込み、そのまま風乾して、厚さ約160μmの未架橋ゼラチンフィルムを20枚調製した。

この未架橋ゼラチンフィルムを、図1に示した態様で真空乾燥機内に静置した。即ち、ゼラチンフィルムと厚さ1mmのフッ素樹脂シートとを交互に重ねて、必ず未架橋ゼラチンフィルム積層体が2枚のフッ素樹脂シートで挟持されるようにした。更に、未架橋ゼラチンフィルム5枚ごとに厚さ3mmのアルミ板を挟むようにした。

30

なお、この未架橋ゼラチンフィルムについて、下から1、2、3、・・・、20と番号をふった。

この状態で圧力1Torr以下、135℃、8時間の条件で熱架橋を行った。

【0041】

(評価)

架橋後の20枚のゼラチンフィルムの中から、3、8、13、18の4枚を選択し、上述の方法により含水率を測定した。

40

結果を表2に示した。

【0042】

【表2】

	含水率(%)
フィルム3	69.3
フィルム8	69.9
フィルム13	71.4
フィルム18	71.6

50

【0043】

表2より、真空乾燥機内での設置位置にかかわらずほぼ一定の含水率が得られることが判った。

【0044】

(実施例3)

ゼラチン（ニッピ社製、ブタ由来アルカリ処理品、重量平均分子量13.2万、ゼリー強度257g）を5重量%になるように蒸留水に溶解し、これをポリスチレン樹脂製のシャーレ（大きさ14cm×10cm）に50mL流し込み、そのまま風乾して、厚さ約160μmの未架橋ゼラチンフィルムを得た。

得られた未架橋ゼラチンフィルムを両側から厚さ1mmのフッ素樹脂シートで挟持し、更にその両側を厚さ3mmのアルミ板に挟持した状態で真空乾燥機の棚上に置いた。この状態で圧力1 Torr以下、135℃、8時間、熱架橋を行った。

10

【0045】

(比較例3)

実施例3と同様の方法により、厚さ約160μmの未架橋ゼラチンフィルムを作製した。得られた未架橋ゼラチンフィルムに0.25mW/cm²の強度（15W殺菌ランプ、距離50cm）で紫外線を片面10時間ずつ照射し、両面を紫外線架橋した。

【0046】

(評価)

実施例3及び比較例3で作製した癒着防止材について、以下の方法により評価を行った。結果を表3に示した。

20

【0047】

(1) 引張強力の測定

JIS L 1912-1997に準ずる方法により測定した。即ち、試料を幅1cm、長さ3cmに切断し、25℃のリン酸緩衝生理食塩水中に1時間浸漬した。次いで、表面の余分な水分をふき取った後、チャック間距離1cmで引張試験機（インストロン社製4302型）にセットし、クロスヘッドスピード100mm/minで引張り、破断したときの応力を引張強力として求めた。

【0048】

(2) 変形率の測定

試料を幅約1cm、長さ約3cmに切断し、ノギスを用いて正確な長さを測定し、面積S_dを計算した。25℃のリン酸緩衝生理食塩水中に1時間浸漬した後、表面の余分な水分をふき取り、再びノギスを用いて長さを正確に測定し、面積S_sを計算した。上記式(2)により変形率を算出した。

30

【0049】

(3) 含水率の測定

実施例1の場合と同様の方法により測定した。

【0050】

(4) 動物実験評価

得られた癒着防止材を1cm×1.5cmの大きさに切断した。これをウィスターラット（5週齢）の腹腔内に埋入した。1、2、3、4、6、8週後に切開し、癒着防止材の状態を目視により観察し、以下の基準により評価した。

40

○：4週まで癒着防止材は形状を保持しており、6週には完全に消失していた。

×：3週段階で癒着防止材は形状を失ってしまい、ほとんど消失していた。

【0051】

【表 3】

	引張強度 (N)	変形率 (%)	含水率 (%)	動物実験 評価
実施例3	4. 52	107. 8	77. 4	○
比較例3	2. 89	109. 8	76. 2	×

【産業上の利用可能性】

【0052】

本発明によれば、生体に対して毒性がなく、含水ゲルとして患部にフィットできる柔軟性を有し、かつ、架橋が均質で一定期間は生体内で形態を保持し、その後は速やかに生体に吸収される癒着防止膜を提供することができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】多数の未架橋ゼラチンフィルムに同時に熱架橋を施す場合の好ましい態様を示す模式図である。

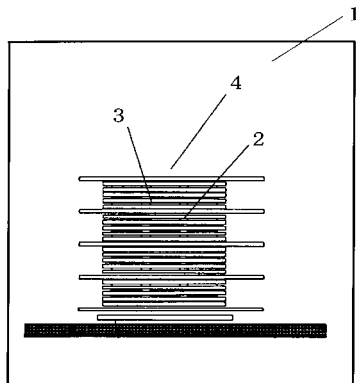
【符号の説明】

【0054】

- 1 真空乾燥機
- 2 未架橋のゼラチンフィルム
- 3 フッ素樹脂シート
- 4 アルミニウム板

20

【図 1】



フロントページの続き

(72)発明者 平 嗣良

京都府綾部市井倉新町石風呂1番地 グンゼ株式会社研究開発センター内

(72)発明者 森川 訓行

京都府綾部市井倉新町石風呂1番地 グンゼ株式会社研究開発センター内

審査官 關 政立

(56)参考文献 特開2004-065780 (JP, A)

特開2004-209228 (JP, A)

特開平10-113384 (JP, A)

特開平11-279296 (JP, A)

特開平10-265590 (JP, A)

特開2004-117831 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 31/00

C08J 5/18