

(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10月5日(05.10.2017)



(10) 国際公開番号  
WO 2017/169526 A1

- (51) 国際特許分類:  
*A61J 1/10* (2006.01) *C08L 23/20* (2006.01)  
*A61J 1/05* (2006.01) *C08L 53/02* (2006.01)  
*B65D 65/02* (2006.01) *A61K 35/14* (2015.01)  
*C08L 23/08* (2006.01) *A61K 35/16* (2015.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/008668
- (22) 国際出願日: 2017年3月6日(06.03.2017)
- (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 2016-064017 2016年3月28日(28.03.2016) JP
- (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).
- (72) 発明者: 守島 麻 (MORISHIMA Asa); 〒8797153 大分県豊後大野市三重町玉田7番1 川澄化学工業株式会社 三重工場内 Oita (JP). 伊藤 貴俊 (ITO Takatoshi); 〒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 三重工場内 Oita (JP). 森田 哲史 (MORITA Norifumi); 〒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 三重工場内 Oita (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, DJ, 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, KH, KN, KP, KR, KW, 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: COMPOSITION FOR PLATELET STORAGE CONTAINER, SHEET FOR PLATELET STORAGE CONTAINER, AND PLATELET STORAGE CONTAINER

(54) 発明の名称: 血小板保存容器用の組成物、血小板保存容器用のシート及び血小板保存容器

(57) Abstract: A composition for a platelet storage container that enables continuous and stable long-term storage of high-unit platelets has a composition of: (a) 30-40% by weight of a hydrogenated block copolymer comprising a polymer block A composed mainly of a vinyl aromatic compound and a polymer block B composed mainly of a conjugated diene; (b) 35-65% by weight of polyethylene having a density of 0.860-0.900 g/cm<sup>3</sup>, the polyethylene being obtained by copolymerizing ethylene and an  $\alpha$ -olefin; and (c) 5-25% by weight of poly(methylpentene), or of a copolymer composed mainly of methylpentene with ethylene or an  $\alpha$ -olefin, component (c) having an MFR of 3-20 g/10 min, a density of 800-900 g/cm<sup>3</sup>, and a melting point (T<sub>m</sub>) of 180°C or lower as measured by differential scanning calorimetry (DSC).

(57) 要約: 高単位血小板の長期保存を継続して安定に維持することができる血小板保存容器用の組成物は、(a) ビニル芳香族化合物を主体とする重合体ブロックAと、共役ジエン化合物を主体とする重合体ブロックBとからなる水添ブロック共重合体30~40重量%と、(b) エチレンと $\alpha$ -オレフィンとを共重させて得られ、密度が、0.860~0.900 g/cm<sup>3</sup>のポリエチレンが35~65重量%と、(c) ポリ(メチルペンテン)または、メチルペンテンを主体とするエチレンもしくは $\alpha$ -オレフィンとの共重合体5~25重量%の組成を有し、前記(c)成分は、MFRが3~20 g/10分、密度が800~900 g/cm<sup>3</sup>、示差走査熱量測定法(DSC)により測定した融点(T<sub>m</sub>)が、180°C以下である。

WO 2017/169526 A1

## 明 細 書

発明の名称：

血小板保存容器用の組成物、血小板保存容器用のシート及び血小板保存容器

### 技術分野

[0001] 本発明は、柔軟性、透明性、耐熱性、強度、成形性に優れ、特にガス透過性にすぐれた容器を形成しうる熱可塑性エラストマー組成物からなる血小板保存容器用の組成物、及び当該組成物より形成されるシート及び血小板保存容器に関する。

### 背景技術

[0002] 本出願人らは、従来の軟質塩化ビニル樹脂からなる容器のごとく可塑剤（DDP等）の溶出による血小板機能が阻害されることのない、エラストマー系の樹脂組成物からなる発明を提案した。すなわち、特許文献1（特開平8-188687号公報）に於いて、柔軟性、透明性、耐熱性、強度、成形性に優れ、無毒、無臭のエラストマー組成物からなるガス透過性、生体適合性、血小板保存性に優れた医療用容器の発明を開示した。当該医療用容器は、下記の（e）、（f）、（g）、（h）の4成分系エラストマー組成物からなるものである。すなわち、

（e）少なくとも2個のビニル芳香族化合物を主体とする共重合体ブロックAと、少なくとも1個の共役ジエン化合物を主体とする重合体ブロックBとからなるブロック共重合体を水素添加してなるブロック共重合体：30～85重量%、

（f）プロピレン単独共重合体またはプロピレンを主体とする共重合体：5～30重量%、

（g）エチレン共重合体：5～60重量%、

（h）ポリ（メチルペンテン）または、メチルペンテンと $\alpha$ -オレフィンとの共重合体3～20重量%、である。

[0003] 特許文献1に記載の発明は、血小板の保存性とガス透過性の密接な関係に着目してなされたものであって、本出願人は、ガス透過性の高い実施例6や実施例10の医療用容器が、ガス透過性の劣る比較例3よりも、血小板の保存期間が長期に及んでもpHの低下が少ないこと、血小板の凝集能が低下しにくいこと、血小板の変形能が低下しにくいこと、低浸透圧ショック回復率(%HSR)の低下が少ないこと等により血小板の保存性に優れていることを報告している(特許文献1の段落[0028]、[0029]、表5、表10参照。)

### 先行技術文献

### 特許文献

[0004] 特許文献1：特開平8-188687号公報(特許請求の範囲、請求項2)

### 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0005] 血小板は具体的には、血小板製剤として保存され使用に供される。このような血小板製剤の有効期限は、現在国内では3日間であるが、国際的にはすでに5~7日間が主流となっている。また、国内市場では、血小板製剤の大半が10単位製剤(血小板数 $2.0 \times 10^{11}$ 個、容量 $200 \pm 40$  mL)であるが、海外市場では高単位大容量(たとえば、10~30単位、 $250 \sim 350$  mL)の血小板保存が行われているのが現実である。かかる趨勢から、国内においても、今後血小板保存に関しては、より長期間保存、高単位保存、かつ大容量保存を可能とする新規な血小板保存容器が必須であり、医療関係者に強く要望されている。

### 課題を解決するための手段

[0006] そこで本出願人は、以上の課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、特にポリ(メチルペンテン)または、メチルペンテンと $\alpha$ -オレフィンとの共重合体に着目し、その中でも、特異な物性を有する当該共重合体を特定量添加すると共に他の樹脂成分を規定することにより、得られた重合体組成物

からなる血小板保存容器は、極めて高い酸素ガス（ $O_2$ ）透過性を有することを見いだした。すなわち、当該重合体組成物は、血小板保存容器のガス透過性を、特許文献1開示の容器に比較して顕著に改善することができることを知見した。

本発明はかかる知見によりなされるに至ったもので、本発明にしたがえば、血小板の長期保存可能な高いガス透過性を有するエラストマー組成物からなる血小板保存容器用の組成物、当該組成物により成形した血小板保存容器用のシートの発明が提供される。さらに本発明においては、特異な物性を有する共重合体を規定し、特定量比で用いることで、ブレンド性が上がり、シート物性のバラつき低減や良好なヒートシール性へもつながる効果が期待できる。

[0007] すなわち、本発明は以下のとおりである。

[1] 本発明にしたがえば、血小板保存容器用の組成物であって、当該組成物は、(a) 少なくとも2個のビニル芳香族化合物を主体とする重合体ブロックAと、少なくとも1個の共役ジエン化合物を主体とする重合体ブロックBとからなるブロック共重合体を水素添加してなるブロック共重合体30～40重量%と、

(b) エチレンと炭素数3～12の $\alpha$ -オレフィンとをメタロセン触媒を用いて共重合させて得られ、かつ密度が、 $0.860\sim 0.900\text{ g/cm}^3$ 、示差走査熱量測定法(DSC)による最大融解ピーク温度( $T_p$ )が $90^\circ\text{C}$ 以下のポリエチレンが35～65重量%と、

(c) ポリ(メチルペンテン)または、メチルペンテンを主体とするエチレンもしくは $\alpha$ -オレフィンとの共重合体5～25重量%の組成物からなり、前記(c)成分は、MFRが $3\sim 20\text{ g/10分}$ 、密度が $800\sim 900\text{ g/cm}^3$ 、示差走査熱量測定法(DSC)により測定した融点( $T_m$ )が、 $180^\circ\text{C}$ 以下である血小板保存容器用の組成物が提供される。

[0008] [2] また本発明にしたがえば、前記[1]に記載の(a)、(b)及び(c)の組成物より成形したシートの厚さが $150\sim 400\text{ }\mu\text{m}$ で、単位厚さ当

たりの酸素透過率が  $850 \text{ ml} \cdot \text{mm} / \text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$  以上でかつ二酸化炭素透過率が  $4500 \text{ ml} \cdot \text{mm} / \text{m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$  以上であり、かつ酸素と二酸化炭素の透過比 ( $\text{CO}_2 / \text{O}_2$ ) が 6.0 以下である血小板保存容器用のシートが提供される。

[0009] [3] また発明にしたがえば、100%モジュラスが 2.7~5 MPa、破断強度が 20 MPa 以上である、前記 [2] に記載の血小板保存容器用のシートが提供される。

[0010] [4] また本発明にしたがえば、前記 [2] または [3] に記載の血小板保存容器用のシートより袋状に形成した血小板保存容器が提供される。

[0011] [5] また本発明にしたがえば、前記 [1] に記載の (a)、(b) 及び (c) の組成物をチューブ状またはボトル状に成形し、これによりボトル形状に形成した血小板保存容器が提供される。

### 発明の効果

[0012] 本発明の血小板保存容器用の組成物は、例えばシート状に成形して使用することにより、当該シート状成形体は、強度（耐物性）、成形性、耐血小板付着に優れ、特に酸素透過性に顕著に優れ、かつ、酸素透過率が高いに拘わらず炭酸ガスと酸素の透過比 ( $\text{CO}_2 / \text{O}_2$ ) のバランスが好ましい範囲に保持されているので、高単位で血小板の長期保存をさらに継続して安定に維持することができるものと期待できる。

### 発明を実施するための形態

[0013] 本発明の血小板保存容器用の組成物（以下、「本発明の組成物」、又は単に「組成物」と記載することがある。）は、(a) スチレン-ブタジエン水添ブロック共重合体、(b) エチレン共重合体及び (c) メチルペンテン共重合体の各成分の 3 成分系樹脂組成物からなる。

[0014] ((a) 水添ブロック共重合体)

成分 (a) の水添ブロック共重合体は、スチレンのような少なくとも 2 個のビニル芳香族化合物を主体とする重合体ブロック A と、ブタジエンのような少なくとも 1 個の共役ジエン化合物を主体とする重合体ブロック B とから成

る、代表的にはスチレンブタジエンブロック共重合体を水素添加して得られるブロック共重合体である。例えば、

$A-B-A$ 、 $B-A-B-A$ 、 $A-B-A-B-A$ 、 $B-A-B-A-B$ 、  
 $(A-B)_4-Si$ 、 $(B-A-B)_4-Si$ 、 $(B-A-B)_4-Sn$ 等の構造  
 (繰り返し単位)を有するものである(但し、式中 $Si$ はケイ素原子、 $Sn$ はスズ原子である。)

[0015] 柔軟性、加工性に優れ、且つ異方性の少ない成形物を得るために特に好適な水添ブロック共重合体の構造は、少なくとも一つの重合末端に共役ジエン化合物を主体とする重合体ブロック $B$ を有するブロック共重合体を、水素添加して得られる構造(繰り返し単位)を有するものであり、例えば

$B-A-B-A$ 、  
 $B-A-B-A-B$ 、  
 $(B-A-B)_4-Si$ 、  
 $(B-A-B)_3-Si-R$ 、  
 $(B-A-B)_4-Sn$ 、  
 $(B-A-B)_3-Sn-R$ 、  
 $(B-A-B)_2-Si-R$ 、 $R'$   
 $(A-B)$ 、 $(B-A-B)-Si-R$ 、 $R'$   
 $(A-B)$ 、 $(B-A-B)_2-Si-R$

等の構造(繰り返し単位)を有する水添ブロック共重合体である(但し、式中 $R$ 、 $R'$ は $C_1\sim C_8$ のアルキル基であり、 $R$ 、 $R'$ は同一でも異なっても良い。 $Si$ はケイ素原子、 $Sn$ はスズ原子である。)

本発明の説明で使用される「主体とする」という表現は、該当モノマー単位が重合体ブロックの少なくとも50質量%以上、好ましくは70質量%以上を占めることを意味する。

[0016] これらのスチレンのようなビニル芳香族化合物を主体とする重合体ブロック $A$ 、ブタジエンのような共役ジエン化合物を主体とする重合体ブロック $B$ は、それぞれの重合体ブロックにおけるビニル芳香族化合物または共役ジエ

ン化合物の分布が、ランダムまたはデーパード（分子鎖に沿ってモノマー成分が増加または減少するもの）または一部ブロック状またはこれらの任意組み合わせであってもよく、また重合体ブロックA、重合体ブロックBがそれぞれ2個以上ある場合は、各重合体ブロックはそれぞれが同一構造であってもよく、異なる構造であってもよい。

[0017] また、本発明における前記水添ブロック共重合体の数平均分子量は、50,000～250,000、好ましくは70,000～200,000の範囲が良い。数平均分子量が50,000未満では、強度及び耐油性が十分でなく、250,000を超えると成形性が悪化するので好ましくない。また当該共重合体の分子量分布〔重量平均分子量（Mw）と数平均分子量（Mn）との比（Mw/Mn）は、10以下、好ましくは5以下、さらに好ましくは2以下である。なお後記実施例においてはこれらの物性を充足するものを使用している。

[0018] （（b）エチレン共重合体）

次に本発明の（b）成分として用いられているエチレン共重合体は、エチレンと $\alpha$ -オレフィンの共重合体（以下、単に「ポリエチレン」と略記することがある。）であって、エチレンと $\alpha$ -オレフィンをメタロセン触媒を用いて重合して得られるものが使用される。前記触媒を用いて製造されるポリエチレンは、分子量分布が狭いため均一に結晶核の成長が進み、結晶のラメラ構造が薄く均一であるためガス透過性が高くなる。

[0019] また、前記エチレン共重合体の密度は、0.860～0.900 g/cm<sup>3</sup>、好ましくは、0.870～0.890 g/cm<sup>3</sup>である。密度が、0.860未満では、強度が低下し、成形品の表面にベタツキが発生し外観を損ねるので好ましくない。また、密度が、0.900 g/cm<sup>3</sup>を超えると酸素透過率が下がるので好ましくない。

前記エチレン共重合体の示差走査熱量測定法（DSC）による最大融解ピーク温度（T<sub>m</sub>p）は、90℃以下である。ここで最大融解ピーク温度とは、示差走査熱量計を用いて、4℃/minの速度で昇温した時に得られるサ

ーモグラムの最高ピーク温度であることが好ましい。これは本発明の血小板保存用容器の高い酸素透過度を得るためには、当該エチレン共重合体の示差走査熱量測定法（DSC）による最大融解ピーク温度（ $T_m$ ）は $90^{\circ}\text{C}$ 以下であることが好ましいからである。なお後記実施例においてはこれらの物性を充足するものを使用している。

[0020] （（c）メチルペンテン共重合体）

次に本発明における（c）成分として用いられているメチルペンテン共重合体としては、メチルペンテンの単独重合体[ポリ（メチルペンテン）]または、メチルペンテンを主体とするメチルペンテンとエチレン、プロピレン等の $\alpha$ -オレフィンとの共重合体の両者を意味するものとする。これら単独重合体及び共重合体は、単独で用いるかあるいは単独重合体と共重合体の混合物として使用することができる。

当該（c）成分のメチルペンテン重合体は、MFR（Melt Flow Rate）が $3\sim 20\text{ g}/10\text{ 分}$ 、密度 $\rho$ が $800\sim 900\text{ g}/\text{cm}^3$ であるものが好ましい。

特にDSCで測定した融点（ $T_m$ ）が、 $180^{\circ}\text{C}$ 以下の範囲、好ましくは $130^{\circ}\text{C}$ 以下にあるものがガス透過性に優れるので望ましい。後記実施例においてはこれらの物性を充足するものを使用している。

なお、上記物性を有する（a）スチレン-ブタジエン水添ブロック共重合体、（b）エチレン共重合体及び（c）メチルペンテン共重合体は、全て市販のものを容易に入手して使用することができる。

[0021] （樹脂成分の配合比）

本発明の樹脂組成物において成分（a）水添ブロック共重合体の配合量は、 $30\sim 40$ 重量%である。 $30$ 重量%未満では混合性が悪くなり、 $40$ 重量%を超えると耐遠心強度、破断強度が低下するので好ましくない。

成分（b）エチレン共重合体の配合量は、 $35\sim 65$ 重量%である。 $35$ 重量%未満では耐遠心強度、破断強度が低下し、 $65$ 重量%を超えるとシートのベタツキが発生するので好ましくない。

成分(c)メチルペンテン共重合体の配合量は、5～25重量%、好ましくは5～15重量%である。

5重量%未満では後述するガス透過性が低下し、25重量%を越えるとシートが硬くなってシールしにくいことや透明度が失われることなど血小板保存容器として成形加工しにくくなるので好ましくない。

[0022] (組成物の調整)

上記の組成からなる樹脂組成物(以下エラストマー組成物と称することがある。)を製造する方法としては、特に限定するものではなく、樹脂成分(重合体成分)をブレンドするために従来技術で知られているいかなる方法を使用しても良い。最も均質なブレンド物を得るためには、例えばミキシングロール、ニーダー、バンバリーミキサー及び押出機のような各種の混練機を使用して溶融混練する方法が好ましい。さらに、溶融混練する前に、これらの配合物をヘンシェルミキサー、タンブラーのような混合機を用いてあらかじめドライブレンドし当該混合物を溶融混練することにより均質なエラストマー組成物が得られるので好ましい。

[0023] (他の配合成分)

なお本発明の樹脂組成物には、上記必須主要成分のほかに用途に応じて適量の可塑剤、シリコンオイル、ブロッキング防止剤、紫外線吸収剤、滑剤、加工助剤等を含有することも可能である。

[0024] (成形)

上記のようにして調整した本発明のエラストマー組成物を医療用容器に形成するには、インフレーション、Tダイ、カレンダー成形の方法でまずシート化し、当該2枚のシートを重ねて袋形状(バッグ状)にして熱溶着(ヒートシール)したり、或いは射出成形やブロー成形法により直接容器形状に中空成形したりする方法などが採用できる。

以上のようにして、本発明の樹脂組成物をシートに成形し、これにより袋状に形成した血小板保存容器や中空成形した保存容器は、同材質の他の容器や、他の材質で出来た容器とチューブで接続して多連バッグとして使用する

こともできる。

[0025] (シート厚みL)

本発明の組成物より成形したシートの厚さは、 $150 \sim 400 \mu\text{m}$ 、好ましくは $250 \sim 350 \mu\text{m}$ の範囲に設定されることが好ましい。

シートの厚みLが $150 \mu\text{m}$ 未満ではシートの物性が充分でなく遠心時にシートの部分的延伸、ピンホールを引き起こして好ましくない。

厚みLが $400 \mu\text{m}$ を越えると成形困難であり、成形しても厚くなりすぎて柔軟性が損なわれ、血小板保存性の上で必要な酸素透過性が低くなってしまい好ましくない。

[0026] (引張物性)

また本発明の組成物より成形したシートは、引張物性に関しては、 $100\%$ モジュラスが $2.7 \sim 5.0 \text{ MPa}$ 、破断強度が $20 \text{ MPa}$ 以上、伸びが $550 \sim 750\%$ であり、血小板保存容器用シートに要求される十分な引張物性を有する。

[0027] (酸素透過率、二酸化炭素透過率、透過比)

本発明の組成物により成形したシートについての、単位厚さ当たりの酸素透過率 ( $P_{O_2}$ ) は  $P_{O_2} \geq 850 (\text{ml} \cdot \text{mm} / \text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$  で、かつ単位厚さ当たりの二酸化炭素透過率 ( $P_{CO_2}$ ) は、 $P_{CO_2} \geq 4500 (\text{ml} \cdot \text{mm} / \text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$  であり、酸素と二酸化炭素の透過比 ( $CO_2/O_2$ ) は、 $CO_2/O_2 \leq 6.0$  である。

[0028] 本出願人らの検討によれば、単位厚さ当たりの酸素透過率 ( $P_{O_2}$ ) は、 $850 (\text{ml} \cdot \text{mm} / \text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$  以上あれば良いことが見いだされた。これは、 $850 (\text{ml} \cdot \text{mm} / \text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$  未満では本発明が課題とする $20 \sim 30$ 程度の高単位の、長期間の血小板保存性が十分に達成できないので好ましくないからである。(後記実施例に示すように、本発明の組成物からなるシートの酸素透過率 ( $P_{O_2}$ ) ( $\text{ml} \cdot \text{mm} / \text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ ) は、実際には $1000$ 以上、さらには $1100$ 以上という極めて高いものが得られている。)

このように本発明においては、好ましい酸素透過率  $P O_2 \geq 850$  ( $m l \cdot m m / m^2 \cdot 24 h \cdot a t m$ ) のものが実現できる。

[0029] また単位厚さ当りの二酸化炭素透過率 ( $P C O_2$ ) は、 $4500$  ( $m l \cdot m m / m^2 \cdot 24 h \cdot a t m$ ) 以上、酸素と二酸化炭素の透過比 ( $C O_2 / O_2$ ) は、 $6.0$  以下であれば良い。透過比がこの値を超えた場合は、酸素透過性以上に不必要に炭酸ガスの透過性が高すぎることになるために、血小板の保存初期に血小板が十分な代謝を行わず、生成する炭酸ガスの量が少ないため、容器の外に抜けていく炭酸ガス量が過剰になり血漿中の量炭酸系緩衝作用のバランスがくずれ  $p H$  の上昇を招いてしまう。

[0030] かかる観点から、保存初期の  $p H$  の上昇が起こらないようにするためには、容器の外に抜け出していく炭酸ガスの量と、血小板の代謝によって産出する炭酸ガスの量が平衡した関係となるように、酸素と二酸化炭素の透過比は  $6.0$  以下、好ましくは  $5.5$  以下であれば良いのである。後記実施例に示すように、本発明のシートの透過比 ( $C O_2 / O_2$ ) はすべて  $5.5$  以下のものである。

[0031] 以上総括するに、本発明の組成物より成形したシートにおいて、厚さおよび  $P O_2$ 、 $P C O_2$  を上記範囲に設定することにより、これらの範囲で血小板保存性、ガス透過性、およびシートの加工性のそれぞれについて最も良い効果が得られる。

[0032] すでに述べたように、また、本発明の前記 (a)、(b) 及び (c) の樹脂成物は、シートのみならず、例えば押出機によりチューブ状にも成形することが出来る。また、射出成形やブロー成形に供することができ、いわゆるボトル状にも成形することが出来る。これにより袋状の血小板保存容器の他にもボトル状の血小板保存容器を製造することができる。

## 実施例

[0033] 次に、実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、これらは本発明の実施態様の一例であり、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

(a) スチレン-ブタジエンブロック共重合体、(b) エチレン共重合体、(c) メチルペンテン共重合体の各成分を表1に示すように各種組成(実施例1から9)にブレンドした樹脂組成物を準備し、これを250-350 $\mu$ mの範囲の種々の厚さのシートに成形し、このシートを用いて次の各種試験((1) ガス透過試験、(2) 物性試験、(3) シール強度試験、(4) 血小板付着数評価試験)を行い、結果を表1から表4に示した。なお、(c) メチルペンテン共重合体としてMFR: 15g / 10分、 $\rho$ : 850g / cm<sup>3</sup>のものを使用した。

また比較例1として、表1に示すように、(c)メチルペンテン共重合体を含まない原料であってその代わりにポリプロピレンを配合した樹脂組成物を、実施例1から9と同様に成形し、各種試験を行った結果を、合わせて表1から表4に示した。

[0034] (1) ガス透過性試験 (表2)

上記方法で作製したシートをJIS K7126-1に準拠して測定装置GTR-31A (GTRテック社製)を用いて、P: 単位厚さ当たりのガス透過率 (ml $\cdot$ mm / m<sup>2</sup>  $\cdot$  24h  $\cdot$  atm) を温度23 $^{\circ}$ Cで測定し、結果を表2に示した。表2の結果より、本発明の実施例1から9は比較例1と比較して酸素と炭酸ガス透過率がずっと良好であることが確認できた。また、酸素と二酸化炭素の透過比 (CO<sub>2</sub> / O<sub>2</sub>) が安定期に6.0以下、さらには5.5以下であることが確認された。なお、この酸素透過率(及び炭酸ガス透過率)は、本出願人が先に開示した特許文献1のものより遙かに高い値を示すものであることについては、後述する考察において詳細に検討を行った。

[0035] (2) 物性試験 (表1)

JIS K6301及びJIS K7127に準拠して100%モジュラス、引張破断強度及び伸びを測定した。結果を表1に示した。表1の結果より、本発明の実施例1から9と比較例は、同程度の値を示し、ともに引張応力が大きく引張強度が優れていることが確認できた。すなわち、すべての実施例のシートにおいて、これらは本発明で好ましい100%モジュラスが2.

7～5 MP a、伸びが550～750%、破断強度が20 MP a以上という好ましい範囲のものであることが確認された。

[0036] (3) シール強度試験 (表3)

代表例として実施例1～5と比較例の2枚のシートを熱溶着し、引張試験を行うことによりシール強度を調べた。結果を表3に示した。表3の結果より、本発明の実施例1～5と比較例はともにシール強度が大きく引張強度が優れていることが確認できた。特に約220℃付近でシール強度は最大となる。ただし、実施例4と5はこのシール強度の値を示すのにシール温度を高温にする必要があることに留意した。

[0037] (4) 血小板付着数評価試験 (表4)

代表例として実施例1～5と比較例の血小板付着数評価試験を実施した。血小板付着数試験は以下の方法により行った。すなわち、血小板濃度を $3.0 \pm 0.2 \times 10^5$ 個/ $\mu$ Lに調整した試験液2 mL中に、上記のようにして成形したシート5 mm×15 mmを浸し、37℃-1 hインキュベートしたのち超純水で軽くすすいだ後2.5重量%のグルタルアルデヒド水溶液5 mLを加えて24時間静置した。自然乾燥後、SEM観察を行って表面に付着した血小板をカウントした。

[0038] 表4は試験片シート5 mm×15 mmの両面に付着した血小板数の結果である。表4の結果より、試験片に付着していた血小板数は、浸していた試験液内の血小板数の0.07%以下であった。よって本発明の実施例1～5及び比較例1とともに、血小板数は少なく耐血小板付着性が優れていることが確認できた。

[0039] 以上の結果より、本発明の組成物を用いて成形した(実施例1～9)の血小板保存容器用シートは、強度(耐物性)、成形性、耐血小板付着に優れ、特に酸素透過性に顕著に優れるので、高単位血小板の長期保存をさらに継続して安定に維持することができるものと期待できる。

[0040] (配合表および物性試験結果)

[表1]

		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	比較例1	
組成・重量%	(a) スチレン-ブタジエン-ブ ロック共重合 体	40	40	40	40	40	40	40	30	30	40	
	(b) エチレン 共重合体	55	50	45	40	35	50	45	65	45	45	
	(c) メチル ペン テン 共重 合体	(i)	5	10	15	20	25	-	-	5	25	-
		(ii)	-	-	-	-	-	10	15	-	-	-
	ポリプロピレン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	
物性	破断強度 (MPa)	26.6	25.7	22.4	22.0	23.7	24.0	27.2	27.9	24.1	22.0	
	伸び(%)	645	623	612	605	575	672	669	675	612	667	
	100% モジュラス (MPa)	3.9	3.0	3.1	3.4	4.8	2.9	3.0	2.8	3.6	3.2	

(注) (C) (i)は融点:130°C以下、(ii)は融点:180°C以下

[0041] (ガス透過測定結果)

[表2]

	(ml・mm/m <sup>2</sup> ・day・atm)		CO <sub>2</sub> /O <sub>2</sub>
	O <sub>2</sub> 透過率	CO <sub>2</sub> 透過率	
	AVE	AVE	
実施例1	947	4897	5.2
実施例2	1055	4849	4.6
実施例3	1135	5066	4.5
実施例4	1144	5504	4.8
実施例5	1188	5561	4.7
実施例6	970	5034	5.2
実施例7	1056	5098	4.8
実施例8	865	4382	5.1
実施例9	1094	5175	4.7
比較例1	749	3395	4.5

[0042] (シール強度測定結果)

[表3]

シール強度[N/10mm]								
MD	180℃	190℃	200℃	210℃	220℃	230℃	240℃	250℃
実施例1	26.34	28.11	29.23	30.18	32.18	30.27	29.84	33.75
実施例2	19.20	23.38	29.03	30.08	30.95	30.27	34.24	33.67
実施例3	16.06	19.49	24.51	28.72	32.63	31.28	31.59	32.22
実施例4	10.78	12.53	16.00	24.37	23.93	30.98	33.25	33.50
実施例5	8.16	11.51	13.88	19.79	26.76	28.79	33.49	31.20
比較例1	26.44	28.43	32.22	40.08	36.79	37.80	38.15	38.12

[0043] (血小板付着数測定結果)

[表4]

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1
N=1 (個)	283554	425331	170132	113422	241021	311909
N=2 (個)	198488	311909	326087	241021	113422	368620
N=3 (個)	170132	425331	311909	85066	297732	226843
平均 (個)	217391	387524	269376	146503	217391	302457
付着 率 (%)	0.036	0.065	0.045	0.024	0.036	0.050

(注) 150mm<sup>2</sup>あたり(試験片1枚両面の表面積)

[0044] (考察)

以上の実施例の結果から、特に本発明のO<sub>2</sub>透過率(及びCO<sub>2</sub>透過率)について検討する。

表2より、実施例1-9において、単位厚みあたりのO<sub>2</sub>透過率(P O<sub>2</sub>) [ (ml · mm / m<sup>2</sup> · 24 h · atm) ] は、少なくとも850以上、好ましくは1000以上、更に好ましくは1100以上という従来にない高い数値を示すことが特筆される。又CO<sub>2</sub>の透過率(P CO<sub>2</sub>)も、少なくとも4300以上、好ましくは4800以上、さらに好ましくは5000以上と極めて高い。

本出願人らが先に開示した引用文献1においては、その代表的な実施例6においてO<sub>2</sub>透過率(P O<sub>2</sub>)とCO<sub>2</sub>透過率(P CO<sub>2</sub>)は、P O<sub>2</sub>=703、P CO<sub>2</sub>=3194であり(引用文献1、表1)、同様に実施例10においては、P O<sub>2</sub>=545、P CO<sub>2</sub>=2454(同文献、表7)と、本実施例の最大透過率P O<sub>2</sub>=1100、P CO<sub>2</sub>=5000と比較するとはるかに低い。

[0045] この透過率値(P O<sub>2</sub>とP CO<sub>2</sub>)を有する容器において120時間血小板製剤を保存した場合のpHの変化は、実施例6の10単位保存では(pH: 7.09→7.24)、20単位保存では(pH: 7.15→7.14)であ

り（同文献、表5）、実施例10の10単位保存では（pH：6.97→7.16）、20単位保存では（pH：7.03→6.91）であった（同文献、表10）。

この結果を踏まえると、本発明は、本出願人らの先行技術である特許文献1のものよりはるかに高い酸素透過率（ $PO_2$ ）を有し、しかも $PCO_2/P O_2$ バランスも安定的に好ましい範囲に維持されているのであるから、20単位の保存はもちろん30単位の保存にも効果的であることが合理的に期待できる。

[0046] この点について、さらに検討すると、血小板は系内の $O_2$ （溶存 $O_2$ 濃度）が低いと、嫌気性解糖系が作動し、乳酸が産生される。乳酸濃度が高くなるとpH値が低くなり、血小板機能が低下する。このため、 $O_2$ の透過性の高いシートによる血小板保存容器を形成することはpH低下を防止するため極めて重要な意義を有するのである。本発明の血小板保存容器は、従来にない高い $O_2$ 透過率を有する（しかも $CO_2/O_2$ バランスは好ましい範囲に維持されている）ので、高保存単位での血小板保存容器として好適に使用できることが期待される。

### 産業上の利用可能性

[0047] 本発明の血小板保存容器用の組成物は、例えばシート状に成形して使用することにより、当該シート状成形体は、強度（耐物性）、成形性、耐血小板付着に優れ、特に酸素透過性に顕著に優れ、かつ、酸素透過率が高いに拘わらず炭酸ガスと酸素の透過比（ $CO_2/O_2$ ）のバランスが好ましい範囲に保持されているので、高単位で血小板の長期保存をさらに継続して安定に維持することができ、その医療産業分野における利用可能性は極めて大きい。

## 請求の範囲

- [請求項1] 血小板保存容器用の組成物であって、当該組成物は、(a) 少なくとも2個のビニル芳香族化合物を主体とする重合体ブロックAと、少なくとも1個の共役ジエン化合物を主体とする重合体ブロックBとからなるブロック共重合体を水素添加してなるブロック共重合体30～40重量%と、
- (b) エチレンと炭素数3～12の $\alpha$ -オレフィンとをメタロセン触媒を用いて共重合させて得られ、かつ密度が、 $0.860\sim 0.900\text{ g/cm}^3$ 、示差走査熱量測定法(DSC)による最大融解ピーク温度( $T_p$ )が $90^\circ\text{C}$ 以下のポリエチレンが35～65重量%と、
- (c) ポリ(メチルペンテン)または、メチルペンテンを主体とするエチレンもしくは $\alpha$ -オレフィンとの共重合体5～25重量%の組成物からなり、
- 前記(c)成分は、MFRが $3\sim 20\text{ g/10分}$ 、密度が $800\sim 900\text{ g/cm}^3$ 、示差走査熱量測定法(DSC)により測定した融点( $T_m$ )が、 $180^\circ\text{C}$ 以下であることを特徴とする血小板保存容器用の組成物。
- [請求項2] 請求項1に記載の(a)、(b)及び(c)の組成物より成形したシートの厚さが $150\sim 400\ \mu\text{m}$ で、単位厚さ当たりの酸素透過率が $850\text{ ml}\cdot\text{mm}/\text{m}^2\cdot\text{day}\cdot\text{atm}$ 以上でかつ二酸化炭素透過率が $4500\text{ ml}\cdot\text{mm}/\text{m}^2\cdot\text{day}\cdot\text{atm}$ 以上であり、かつ酸素と二酸化炭素の透過比( $\text{CO}_2/\text{O}_2$ )が6.0以下であることを特徴とする血小板保存容器用のシート。
- [請求項3] 100%モジュラスが $2.7\sim 5\text{ MPa}$ 、破断強度が $20\text{ MPa}$ 以上、伸びが $550\sim 750\%$ であることを特徴とする請求項2に記載の血小板保存容器用のシート。
- [請求項4] 請求項2または3に記載の血小板保存容器用のシートより袋状に形成した、ことを特徴とする血小板保存容器。

[請求項5]           請求項1に記載の（a）、（b）及び（c）の組成物をチューブ状またはボトル状に成形し、これによりボトル形状に形成した、ことを特徴とする血小板保存容器。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2017/008668

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
A61J1/10(2006.01)i, A61J1/05(2006.01)i, B65D65/02(2006.01)i, C08L23/08(2006.01)i, C08L23/20(2006.01)i, C08L53/02(2006.01)i, A61K35/14(2015.01)n, A61K35/16(2015.01)n  
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)  
A61J1/10, A61J1/05, B65D65/02, C08L23/08, C08L23/20, C08L53/02, A61K35/14, A61K35/16

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 1996-2017  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-17817 A (Kawasumi Laboratories, Inc.), 22 January 2002 (22.01.2002), entire text (Family: none)	1-5
A	WO 2010/023906 A1 (Mitsui Chemicals, Inc.), 04 March 2010 (04.03.2010), entire text; all drawings (Family: none)	1-5
A	JP 62-246950 A (Mitsui Petrochemical Industries, Ltd.), 28 October 1987 (28.10.1987), entire text (Family: none)	1-5

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 17 May 2017 (17.05.17)	Date of mailing of the international search report 30 May 2017 (30.05.17)
---	--

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/JP2017/008668

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 11-189689 A (JSR Corp.), 13 July 1999 (13.07.1999), entire text (Family: none)	1-5
A	JP 2015-189872 A (Mitsui Chemicals, Inc.), 02 November 2015 (02.11.2015), entire text; all drawings (Family: none)	1-5
P,A	JP 2016-121322 A (Mitsui Chemicals, Inc.), 07 July 2016 (07.07.2016), entire text (Family: none)	1-5
P,A	JP 2016-150953 A (Mitsui Chemicals, Inc.), 22 August 2016 (22.08.2016), entire text (Family: none)	1-5

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61J1/10(2006.01)i, A61J1/05(2006.01)i, B65D65/02(2006.01)i, C08L23/08(2006.01)i, C08L23/20(2006.01)i, C08L53/02(2006.01)i, A61K35/14(2015.01)n, A61K35/16(2015.01)n

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. A61J1/10, A61J1/05, B65D65/02, C08L23/08, C08L23/20, C08L53/02, A61K35/14, A61K35/16

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	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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）

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	JP 2002-17817 A（川澄化学工業株式会社） 2002.01.22, 全文 （ファミリーなし）	1-5
A	WO 2010/023906 A1（三井化学株式会社） 2010.03.04, 全文, 全図 （ファミリーなし）	1-5

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 17.05.2017	国際調査報告の発送日 30.05.2017
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） 武内 大志 電話番号 03-3581-1101 内線 3346

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	JP 62-246950 A (三井石油化学工業株式会社) 1987. 10. 28, 全文 (ファミリーなし)	1-5
A	JP 11-189689 A (ジェイエスアール株式会社) 1999. 07. 13, 全文 (ファミリーなし)	1-5
A	JP 2015-189872 A (三井化学株式会社) 2015. 11. 02, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-5
P, A	JP 2016-121322 A (三井化学株式会社) 2016. 07. 07, 全文 (ファミリーなし)	1-5
P, A	JP 2016-150953 A (三井化学株式会社) 2016. 08. 22, 全文 (ファミリーなし)	1-5