

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4989908号
(P4989908)

(45) 発行日 平成24年8月1日(2012.8.1)

(24) 登録日 平成24年5月11日(2012.5.11)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 F 13/00 (2006.01)	A 6 1 F 13/00 3 0 0
	A 6 1 F 13/00 3 0 5
	A 6 1 F 13/00 3 5 5 G
	A 6 1 F 13/00 3 5 5 Z

請求項の数 8 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2006-81921 (P2006-81921)	(73) 特許権者	000003001 帝人株式会社
(22) 出願日	平成18年3月24日 (2006.3.24)		大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
(65) 公開番号	特開2007-252680 (P2007-252680A)	(74) 代理人	100080609 弁理士 大島 正孝
(43) 公開日	平成19年10月4日 (2007.10.4)	(74) 代理人	100109287 弁理士 白石 泰三
審査請求日	平成20年12月5日 (2008.12.5)	(72) 発明者	福平 由佳子 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内
		(72) 発明者	伊東 雅弥 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 止血材

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

100重量部の生体吸収性ポリマーおよび0.1~100重量部のリン脂質からなり、ここで、生体吸収性ポリマーは脂肪族ポリエステルであり、リン脂質はL- -ホスファチジルエタノールアミンであり、平面状に隣接して配置された複数のセルを有し、一つのセルの周辺には6個のセルが存在し、各セルはフィルム中で連通し、各セルは、フィルムの一方向の表面にのみ円形の開口部を有する非貫通性のフィルムよりなる止血材。

【請求項2】

フィルムの一方向の表面からセルの下端までの距離が1~10μmである請求項1に記載の止血材。

【請求項3】

開口部の直径が1~10μmである請求項1に記載の止血材。

【請求項4】

一つの開口部の周りには6個の開口部が隣接して配置されている請求項1に記載の止血材。

【請求項5】

フィルムの一方向の表面上の開口部と隣接する開口部との最短距離が0.5~2μmである請求項1に記載の止血材。

【請求項6】

脂肪族ポリエステルが、ポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリカプロラクトンま

10

20

たはこれらの混合物である請求項 1 記載の止血材。

【請求項 7】

リン脂質が L - - ホスファチジルエタノールアミン - ジオレオイルである請求項 1 記載の止血材。

【請求項 8】

リン脂質の含有量が、100重量部の生体吸収性ポリマーに対し、0.5～10重量部である請求項 1 記載の止血材。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は止血材に関する。さらに詳しくは、止血性、生体吸収性に優れ、湿潤下での取り扱い性に優れた止血材に関する。

【背景技術】

【0002】

傷口では、はじめに組織が損傷を受けると同時に血管も断裂され、出血が生じる。血液中に含まれる血小板は、断裂した膠原繊維に付着することで活性化され、血小板の凝集が起こる。この血小板の凝集塊で血管を塞ぐことで、一次止血が生じる。このような止血のメカニズムを基に、現在までに様々な止血材が研究されてきた。例えば、商品としてコラーゲン、ゼラチンまたは酸化セルロースからなる止血材が販売されている。

コラーゲンは血液と接触し、血小板を活性化させることで止血を行い、ゼラチンはスポンジ状からなる止血材で、スポンジに血液を吸収させることにより止血を行う。酸化セルロースは、血液中のヘモグロビンと親和性があり、血液凝集を促すことで止血が生じる。しかし、コラーゲンは、ウシ、ブタといった異種タンパク質であるため、免疫反応を引き起こす可能性があり、ゼラチンはコラーゲンを酸アルカリ処理し、可溶化したものである。よって、いずれも動物由来であるため、病原体混入の危険性がある。例えば、ウシの海綿状脳症の原因物質がプリオンと呼ばれる伝染性タンパク質であることが挙げられる。そのため、このような止血材の製造工程においては、原料管理や、ウィルスの不活性化および除去処理等の安全対策が行われているが、異種タンパク質を材料に用いることによるウィルス感染のリスクを完全には否定できないため、その使用には慎重にならざるを得ない。

【0003】

酸化セルロースとしてはジョンソン・エンド・ジョンソン社よりサージセル (Surgicel) (登録商標) 等が販売されている。また、特許文献 1 には、カルボキシメチルセルロースを利用した可溶性創傷治癒止血セルロース繊維が開示されている。これらの止血材は、血液を含みゲル化することで、癒着を促進するといった問題点も有している。また、いずれも水に可溶であるため、操作時の器具等に水分などの付着があると止血材にも付着し、取り扱いが困難になるという欠点がある。

また、特許文献 2 には、ハニカム構造を有する生体吸収性フィルムを癒着防止材として使用した例が記載されている。さらに特許文献 3 には、セルロースとポリプロピレンからなる多孔質の止血材が開示されているが、ポリプロピレンは生体吸収性でないため、止血後、取り除く必要がある。

【特許文献 1】特許第 3057446 号公報

【特許文献 2】WO2004/089434 号公報

【特許文献 3】特開 2005-279074 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、湿潤下での取り扱い性に優れた止血材を提供することにある。また本発明の目的は、止血性に優れた止血材を提供することにある。さらに本発明の目的は、生体吸収性に優れた止血材を提供することにある。加えて本発明の目的は、動物由来の異種

10

20

30

40

50

タンパク質を含まない止血材を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

そこで本発明者は、生体吸収性の材料について鋭意検討した結果、リン脂質を含有する生体吸収性ポリマーからなる一方の表面にのみ凹凸部を有するフィルムが、止血性、生体吸収性に優れ、湿潤下での取り扱い性にも優れることを見出し、本発明を完成した。

【0006】

また、特定の一方の表面にのみ凹凸部を有するフィルムが、血漿成分および血小板を優位にフィルム内に取り込み、血小板を活性化する膠原繊維代替となり止血を促進することを見出し、本発明を完成した。さらに、生体吸収性ポリマーからなる一方の表面にのみ凹凸部を有するフィルムが湿潤下でも膨潤することなく取り扱い性に優れていることを見出し、本発明を完成した。また本発明に用いるリン脂質は、生体膜系を構成している物質であり、元来、生体内にあるため、生体適合性が高い。

【0007】

即ち本発明は、100重量部の生体吸収性ポリマーおよび0.1～100重量部のリン脂質からなり、ここで、生体吸収性ポリマーは脂肪族ポリエステルであり、リン脂質はL - -ホスファチジルエタノールアミンであり、平面状に隣接して配置された複数のセルを有し、一つのセルの周辺には6個のセルが存在し、各セルはフィルム中で連通し、各セルは、フィルム的一方の表面にのみ円形の開口部を有する非貫通性のフィルムよりなる止血材である。

【発明の効果】

【0008】

本発明の止血材は、非常に微細な構造を有し、血小板を活性化させる膠原繊維の代わりとして働く。その結果、血小板を活性化させ、止血を促進させる。また、本発明の止血材中に含有されたリン脂質は、血漿タンパクの吸着を促進させ、血液凝固に適した環境を与える。さらには、本発明の止血材は、生体吸収性ポリマーで構成されているので、湿潤下でも膨潤することなく、取り扱い性に優れ、かつ体内に埋入して使用することができる。また本発明の止血材は、動物由来のタンパク質を含有していないので、病原体混入の危険性が小さい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

(生体吸収性ポリマー)

生体吸収性ポリマーは、脂肪族ポリエステルであることが有機溶媒への溶解性の観点から好ましい。脂肪族ポリエステルとして、ポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリエチレンアジペート、ポリブチレンアジペートなどが挙げられる。これらは、単独、共重合体、混合物でもよい。中でも、ポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリカプロラクトンが入手の容易さ、価格等の観点から望ましい。

【0010】

(リン脂質)

リン脂質は、動物組織から抽出したもので、また人工的に合成して製造したものでその起源を問うことなく使用できる。リン脂質はL - -ホスファチジルエタノールアミンであり、好ましくはL - -ホスファチジルエタノールアミン-ジオレオイルである。

リン脂質の含有量は、100重量部の生体吸収性ポリマーに対し、0.1～100重量部、好ましくは0.5～10重量部である。リン脂質が100重量部の生体吸収性ポリマーに対して0.1未満では均一な構造が得られず、また、100重量部を超えると自己支持性がなく、コストも高く、経済性に乏しいため好ましくない。

【0011】

(止血材の構造)

本発明の止血剤は一方の表面にのみ凹凸部を有する非貫通性のフィルムである。ここで

10

20

30

40

50

凹凸部はフィルムの一方向の表面にのみ開口部を有する複数のセルが隣接して配置された構造であることが好ましい。

本発明の止血材の好ましい態様を図1に基づき説明する。フィルムは、平面状に隣接して配置された複数のセル(1)を有する。セルはポリマー中に形成された水滴の蒸発により形成された空間であり球面状である。

セルは最密充填された水滴により形成されるため、1つのセルの周辺には6個のセルが存在する。また、隣接するセル同士は、互いにそれらの一部分が重なり合う。その結果、各セルはフィルム中で連通する。連通部(2)は、各セルの境界であって、それぞれのセルの中心を結ぶ直線を中心とする一定の範囲である。連通部の形状は円形若しくは楕円形である。連通部の最大径は、好ましくは0.5~5 μm 、より好ましくは1~3 μm である。連通部により、血小板血漿の吸着性が良好となる。

10

フィルムの一方向の表面からセルの下端までの距離を、孔の深さという。孔の深さは、好ましくは1~10 μm 、より好ましくは3~8 μm である。セルの下端には、非貫通性の底部(3)を有する。

【0012】

各セルは、フィルムの一方向の表面にのみ円形の開口部(4)を有する。開口部の直径は、好ましくは1~10 μm 、より好ましくは3~8 μm である。一つの開口部の周りには6個の開口部が隣接して配置されている。隣接する開口部と開口部との間には縁部(5)を有する。縁部の最狭部分の幅は、好ましくは0.5~2 μm 、より好ましくは0.8~1.5 μm である。即ち、フィルムの一方向の表面上の開口部と隣接する開口部との最短距離は、好ましくは0.5~2 μm 、より好ましくは0.8~1.5 μm である。

20

底部と縁部とは支柱(6)により結合された構造とも言える。支柱は各セルを取り巻く位置に、各セルごとに6個有する。支柱の最も細い部分の一辺の長さは、好ましくは0.1~1 μm である。ここでの支柱とは、フィルム表面と孔の底面を結ぶ部位を示す。隣接するセル同士は、底部、縁部、支柱により形成された孔とも言える。

フィルムの厚みは、好ましくは10 μm 以上、より好ましくは10~100 μm である。厚みは開口部を有する一方の表面から他方の表面までの距離のことを言う。止血材の支持性を高めるために、他のフィルム、繊維体、多孔体などを積層してもよい。本発明の止血材は、目的に応じて種々の形状、たとえば、円形、楕円形、正方形、長方形などに行うことができる。

30

【0013】

(フィルムの製造)

本発明の止血材は、

(1) 生体吸収性ポリマーおよび有機溶媒を含有するドープを、基板上にキャストし、液状膜を形成する工程、

(2) 相対湿度50~95%の大気中で、有機溶媒を蒸発させると共に水蒸気を結露させ、液状膜の表面に水滴を形成させる工程、および

(3) 水滴を蒸発させる工程、

からなる方法により製造することができる。

【0014】

(ドープ)

ドープは、生体吸収性ポリマー、リン脂質および有機溶媒を含有する。生体吸収性ポリマーおよびリン脂質は前述の通りである。

有機溶剤は、非水溶性のものを用いる。これは、上記方法においては液状膜上に水蒸気を結露させ微小な水滴粒子を形成させることが必須であるからである。よって有機溶媒として、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン系有機溶剤、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、メチルイソブチルケトン、などの非水溶性ケトン類、二硫化炭素などが挙げられる。これらの有機溶媒は単独またはこれらの溶媒を混合して使用してもよい。

40

ドープ中の生体吸収性ポリマーとリン脂質とを合計した溶質濃度は、好ましくは0.0

50

1 ~ 10 重量%、より好ましくは0.05 ~ 5 重量%である。溶質濃度が0.01 重量%より低いと得られるフィルムの力学強度が不足し望ましくない。また、10 重量%を超えると溶液濃度が高くなりすぎ、最適な構造が得られない。リン脂質の含有量は、ポリマー100 重量部に対し、好ましくは0.1 ~ 100 重量部、より好ましくは0.5 ~ 10 重量部、さらに好ましくは、0.5 ~ 2 重量部である。またドープ中には、ポリマーの他、両親媒性ポリマーを含有していても良い。ドープ中の両親媒性ポリマーの含有量は、ポリマー100 重量部に対し、好ましくは1 ~ 50 重量部、より好ましくは10 ~ 50 重量部、さらに好ましくは20 ~ 40 重量部である。

【0015】

(キャスト工程)

ドープを基板の上にキャストし、液状膜を得る工程である。かかる工程はドープを基板の上に流し込むことを行なうことができる。基板としては、無機材料、ポリマーまたは液体を使用することができる。無機材料として、ガラス、金属、シリコンウェハー等が挙げられる。ポリマーとして、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエーテルケトン等が挙げられる。液体として、水、流動パラフィン、液状ポリエーテル等が挙げられる。基板に水を使用した場合、フィルムの特徴である自立性を生かすことで、フィルムを単独で容易に基板から取り出すことが出来る。

【0016】

(有機溶媒の蒸発工程)

液状膜を相対湿度50 ~ 95%の大気下、静置し、有機溶媒を蒸発させる工程である。相対湿度は好ましくは50 ~ 85%である。相対湿度が50%未満では液状膜上への結露が不十分になり、また、95%を超えると湿度のコントロールが難しく好ましくない。温度は、有機溶媒が徐々に蒸発する温度であればよく、好ましくは10 ~ 30、より好ましくは室温である。

この工程では、有機溶媒が蒸発すると共に、水蒸気が液状膜表面に結露し水滴が形成される。これは有機溶媒が蒸発するとき潜熱を奪い、液状膜表面の温度が下がり、雰囲気中の水蒸気が液状膜表面に結露するからである。ポリマー中の親水基の働きによって結露した水蒸気と有機溶媒との間の表面張力が減少し、結露した水蒸気は凝集し微小な水滴となる。有機溶媒が蒸発するに伴い、液状膜表面にヘキサゴナル配置で最密充填された微小な水滴が並ぶ。有機溶媒の蒸発が進むに伴い、液状膜中に水滴は沈下し、液状膜の表面は、ポリマーに囲まれた水滴が規則正しく配置された構造となり、液状膜中の有機溶媒が完全に蒸発し、フィルムを形成する。

【0017】

(水滴の蒸発工程)

有機溶媒が蒸発した後は、結露により生じた水滴が蒸発する。水滴が蒸発することにより、ポリマー表面に均一に配置された細孔が残る。

【0018】

(止血作用)

本発明の止血作用について説明する。本発明の止血材は、傷口に貼付することにより止血を行う。本発明の止血材が傷口に貼付されると、止血材に施された各孔内に血液が浸潤する。血液を含んだ本発明の止血材は、傷口に接着し、傷口を塞ぎ止める。本発明の止血材が傷口に貼付している間、自己修復能力により、止血材内部で血液凝固作用が生じ、完全な止血が達成される。また、本発明の止血材は、生体吸収性ポリマーからなることから、生体内に埋入して使用することが可能であり、止血に必要な期間滞在後、体内で加水分解などを受けて、吸収分解されるため、体内で異物として生涯留まることはない。また、生体吸収性ポリマーからなることから、言うまでもなく動物由来の病原体混入の危険性を低減することが可能である。

本発明の止血材は、例えば、エタノール滅菌、線滅菌、電子線滅菌、エチレンオキシドガス滅菌などの滅菌処理が可能であり、それらの処理を施すことによって安全性を高めることができる。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0019】

以下、実施例により本発明の実施の形態を説明するが、これらは本発明の発明を制限するものではない。

[実施例1]

ポリ乳酸（島津製作所製、ラクティ（登録商標）、分子量100,000）のクロロホルム溶液（5g/L）に界面活性剤としてホスファチジルエタノールアミン-ジオレオイルを重量比200：1の割合で混合し、ガラス基板の上にキャストし室温、湿度70%の条件下に静置し、溶媒を徐々に飛ばすことで孔の深さ約4μm、縁部の最小幅約0.7μmのフィルムを調製した。得られたフィルムの拡大写真を図1に示す。

10

【0020】

[比較例1]

ポリ乳酸（島津製作所製、ラクティ（登録商標）、分子量100,000）のクロロホルム溶液（5g/L）をガラス基板の上にキャストし、室温下に静置することで、キャストフィルムを得た。

【0021】

[実施例2] 血小板血漿の吸着量の吸着量評価

実施例1で得られたフィルムを直径15mmにくり貫きサンプルとして、チャンバーに挟み、血小板血漿の吸着量を確認した。即ち、サンプルをリン酸緩衝液中で12時間平衡化した。次にサンプルを5重量%のラット貧血小板血漿（PPP）を含有するリン酸緩衝液溶液に37℃、1時間接触させ血小板血漿を吸着させた。次に、吸着した血小板血漿を1重量% SDS水溶液により抽出し、この抽出液を用いMicro BCA法により発色、分光定量し、血小板血漿の吸着量を測定した。その結果、血小板血漿の吸着量は24.4μg/mLであった。

20

【0022】

[比較例2]

比較例1で得られたフィルムを実施例2と同様の方法で血小板血漿の吸着量を確認した。その結果、血小板血漿の吸着量は12.1μg/mLであった。この結果、本発明にある特異的な微細構造をもたせることで、血小板血漿の吸着量を上昇させ、血液凝固を促進させることがわかる。

30

【0023】

[実施例3] 止血材の止血効果の評価

実施例1で得られた止血材を、以下のようにして、ラットの胃に作製した傷口に対して用い、その止血効果を確認した。即ち、ラットを麻酔下、外科的に開腹し胃を露呈させた後、1cm×1cmの上皮剥離創を作製した。創部に止血材を押し当てて止血効果を確認した。その結果、孔内に血液を吸収し、患部に密着し、止血効果が見られた。

【0024】

[比較例3]

比較例1で得られたフィルムを用い、実施例3と同様の方法で、止血効果を確認した。しかし、比較例1の止血材は、フィルム表面に微細構造を有していないため、止血材料の脇から血液の漏出が認められ、血液を抱え込むことができず、最終的に止血効果を示すことはできなかった。

40

【産業上の利用可能性】

【0025】

本発明の止血材は、手術、傷治療などの体内での止血が必要とされる分野へ応用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0026】

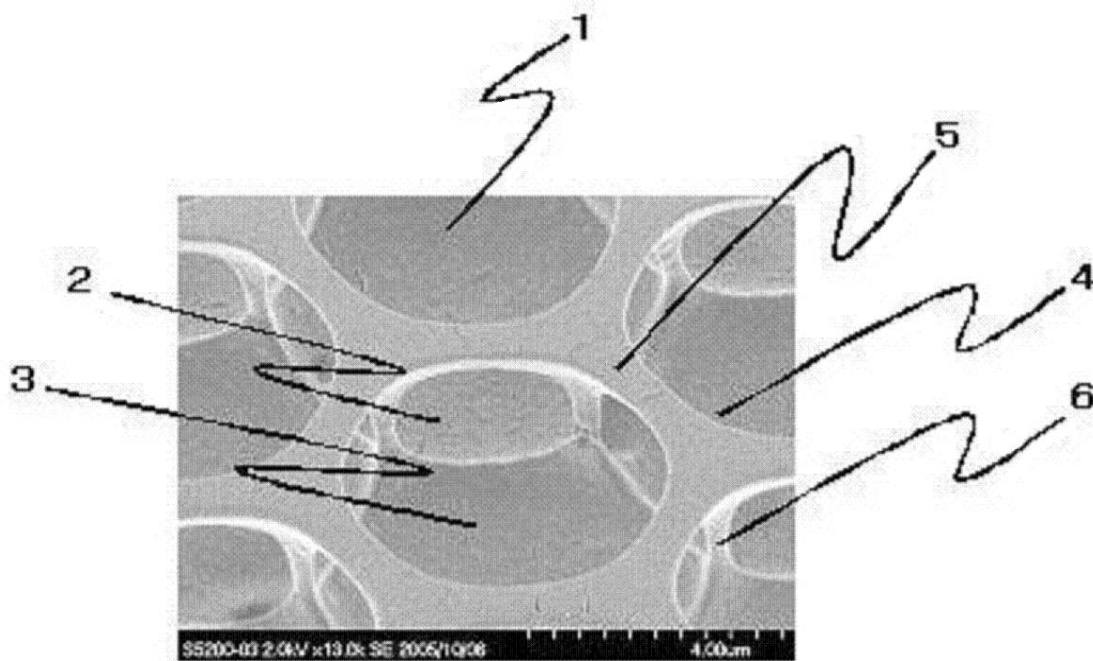
【図1】実施例1で得られたフィルムの電子顕微鏡写真である。

【符号の説明】

50

- 【 0 0 2 7 】
- 1 セル
- 2 連通部
- 3 底部
- 4 開口部
- 5 縁部
- 6 支柱

【 図 1 】



フロントページの続き

(72)発明者 兼子 博章

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

審査官 中尾 奈穂子

(56)参考文献 国際公開第2004/089434(WO, A1)

国際公開第2006/022358(WO, A1)

特開2005-279074(JP, A)

特開2002-335949(JP, A)

国際公開第2005/049104(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 13/00 - 13/02

A61L 31/00