

明 細 書

発明の名称：癒着防止又は止血に有用な医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、癒着防止用の医用材料又は止血剤として有効な医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 従来、癒着防止や止血等に使用される医用材料において、アルギン酸塩等のゲル化剤が使用されている。

[0003] 癒着とは、本来互いに近接して存在するが、遊離している臓器間あるいは組織間に連続性が生ずる状態を言う。手術後の縫合部癒着は人工的に生じさせた炎症性癒着の一種であり、程度の差はあるにせよ手術により高い確率で引き起こされる合併症である。癒着は何も症状がない場合は問題とはならないが、時に、腹痛、腸閉塞（イレウス）、不妊症等の原因となり得ることから、癒着防止のためにこれまで様々な手段が講じられている。従来、ゲル化剤を利用した癒着防止用の医用材料として、アルギン酸カルシウムを主構成成分とする細胞遮断膜（特許文献1参照）や、アルギン酸等の多糖類、カルボン酸基含有化合物および水を含有する組成物（特許文献2参照）等が報告されている。これらの癒着防止用の医用材料は、用時（術中）に、ゲル化剤を水に溶解して、適度なゲル強度になった時点で患部に投与される。

[0004] このようなゲル化剤を利用した癒着防止用の医用材料は、組成によってゲル化速度が異なり、カルシウム等のゲル化促進剤に接触して接触面が瞬時にゲル化するものからゲル化に相当の時間を要するものまで様々である。癒着防止用の医用材料では、用時に、患部への適用に適した粘性を呈することが求められており、ゲル化剤のゲル化速度が速すぎたり、遅すぎたりすると、操作性が損なわれてしまう。しかしながら、ゲル化剤を利用した従来の癒着防止用の医用材料は、ゲル化速度の制御が困難であり、操作性に劣るという欠点がある。特に、アルギン酸をゲル化剤として利用した場合は、水に溶か

すには相当の回転数を持つモーターが必要となることから、エタノール等の分散媒が必要とされている。

[0005] 一方、ゲル化剤の止血作用を利用した医用材料としては、例えば、アルギン酸塩を含有するシート状又はスポンジ状の創傷被覆材が報告されている（特許文献3参照）。しかしながら、このようにゲル化剤をシート状又はスポンジ状に成型した医用材料では、予めゲル化された創傷被覆が損傷部位の表面を被覆するに止まり、損傷部位の内部でゲル化して止血するものではないため、止血作用が十分なものではなかった。

[0006] このような従来技術を背景として、水への溶解性に優れ、ゲル化剤のゲル化速度が適度であって、癒着防止用の医用材料として有効な医薬組成物の開発が望まれている。更に、ゲル化剤による止血効果に優れた医薬組成物の開発が望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開平11-253547号公報

特許文献2：特開2003-153999号公報

特許文献3：特開平7-136240号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の一つの目的は、水への溶解性に優れ、しかもゲル化剤のゲル化速度が適度な範囲を備えており、癒着防止用の医用材料として有用な医薬組成物を提供することを目的とする。また、本発明の他のもう一つの目的は、優れた止血効果を奏することができる医薬組成物を提供することも目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、ゲル化剤、有機酸及び／又は無機酸と2価の金属との塩、並びにポリエチレングリコー

ルを併用することによって、水への溶解性に優れ、水と接触した際に適度なゲル化速度でゲル化させることができ、癒着防止用の医用材料として好適な特性を備えていることを見出した。更に、上記成分を併用した医薬組成物は、粉末状の状態で出血を伴う患部に適用すると、患部でゲル化することにより効果的に止血でき、止血剤として有効であることを見出した。本発明は、これらの知見に基づいて更に検討を行うことにより、完成されたものである。

[0010] 即ち、本発明は、下記に掲げる態様の発明を提供する。

項 1. (A)ゲル化剤、(B)有機酸及び無機酸よりなる群から選択される少なくとも 1 種の酸と 2 価の金属との塩、並びに(C)ポリエチレングリコールを含有することを特徴とする、固体状の医薬組成物。

項 2. 更に(D)有機酸又はそのアルカリ金属塩を含有する、項 1 に記載の医薬組成物。

項 3. 前記(A)成分が、アルギン酸、アルギン酸の薬学的に許容される塩、又はペクチンである、項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

項 4. 前記(B)成分における 2 価の金属が、カルシウムである、項 1 ～ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 5. 前記(B)成分が、第 2 リン酸カルシウム及びグルコン酸カルシウムよりなる群から選択される少なくとも 1 種である、項 1 ～ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 6. 前記(C)成分の平均分子量が約 1 0 0 0 ～ 約 2 0 0 0 0 である、項 1 ～ 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 7. 前記(C)成分が、マクロゴール 4 0 0 0 である、項 1 ～ 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 8. 前記(D)成分が、グルコン酸又はグルコノ- δ -ラクトンである、項 1 ～ 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 9. 前記(B)成分 1 重量部に対して前記(D)成分を 3 ～ 5 0 重量部含有する、項 1 ～ 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 1 0. 癒着防止用の医用材料として使用される、項 1 ～ 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 1 1. 止血剤として使用される、項 1 ～ 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 1 2. 癒着防止用の医用材料の製造のための、(A)ゲル化剤、(B)有機酸及び無機酸よりなる群から選択される少なくとも 1 種の酸と 2 価の金属との塩、並びに(C)ポリエチレングリコールを含有する固体状の医薬組成物の使用。

項 1 3. 止血剤の製造のための、(A)ゲル化剤、(B)有機酸及び無機酸よりなる群から選択される少なくとも 1 種の酸と 2 価の金属との塩、並びに(C)ポリエチレングリコールを含有する固体状の医薬組成物の使用。

項 1 4. (A)ゲル化剤、(B)有機酸及び無機酸よりなる群から選択される少なくとも 1 種の酸と 2 価の金属との塩、並びに(C)ポリエチレングリコールを含有する固体状の医薬組成物を水性溶媒に混合して、溶解液を調製する工程、及び

前記溶解液を癒着防止が求められる患部に投与する工程を含む、癒着防止方法。

項 1 5. (A)ゲル化剤、(B)有機酸及び無機酸よりなる群から選択される少なくとも 1 種の酸と 2 価の金属との塩、並びに(C)ポリエチレングリコールを含有する固体状の医薬組成物を、止血が求められる患部に投与する工程を含む、止血方法。

発明の効果

[0011] 本発明の医薬組成物によれば、ゲル化剤の溶解性が向上しており、水等の溶媒中に均一に分散した状態でゲル化反応を開始することができるので、ダマを生じることなく均質なゲルを調製することが可能である。更に、本発明の医薬組成物は、水等の溶媒に混合されると、ポリエチレングリコール（以下、(C)成分）によって、ゲル化剤（以下、(A)成分）と、有機酸及び／又は無機酸と 2 価の金属との塩（以下、(B)成分）が、溶媒中に均一に分散され、

当該(B)成分から2価の金属が徐放されるので、ゲル化を徐々に進行させることができる。即ち、本発明の医薬組成物では、(A)成分と(B)成分の配合比率を調整することによって容易にゲル化速度を適切に制御することができる。また、本発明の医薬組成物によれば、(A)成分と(B)成分の配合比率の調整によって、ゲル強度についても適切な範囲に制御することが可能になっている。更に、本発明の医薬組成物を溶媒と混合することにより製造されるゲルは、腱、神経、血管部、臓器等の生体組織、脳神経系等の癒着を効果的に抑制することができる。このように、本発明の医薬組成物は、水への溶解性に優れ、しかもゲル化剤のゲル化速度を適度に調整できるので、医療現場での操作性に優れており、しかも生体組織の癒着防止効果も優れているので、癒着防止用の医用材料として有効である。特に、本発明の医薬組成物は、腱、神経、血管部等の整形外科分野、及び臓器等の消化器外科分野における癒着防止用の医用材料として有効である。

[0012] また、本発明の医薬組成物は、粉末状の状態で出血を伴う患部に適用すると、血部位にゲルを形成することによって優れた止血効果を奏することができる。特に、本発明の医薬組成物は、粉末状のままで患部に適用できるため、適用部位の形状を問わず、止血を必要とする患部に沿って適用でき、しかも患部に密着させた状態でゲルを形成できるので、効率的な止血が可能になっている。

[0013] 更に、本発明の医薬組成物は、適用される患部でゲル状態になり、患部に一定期間留まることから、本発明の医薬組成物に薬剤を配合することによって、患部で当該薬剤を徐放させることもできる。また、本発明の医薬組成物は固体状で保存することができるため、温度等の影響を受けにくく、保存安定性に優れたものでもある。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]図1は、試験例8において、各群の術部の深趾屈筋腱の可動域（負荷前後の屈折角度の差）を測定した結果を示す図である。

[図2]図2のAは、試験例8において、コントロール群のラットの術部（深趾

屈筋腱)の状態を観察した写真である。Bは、試験例8において、投与群1のラットの術部(深趾屈筋腱)の状態を観察した写真である。

[図3]図3は、試験例9において、各群の総癒着スコアを評価した結果を示す図である。

[図4]図4のAは、試験例10において、ラットのクランプ部分に実施例15の粉末状の医薬組成物を散布した際の写真である。Bは、試験例10において、散布から5分後にゲル化した医薬組成物を除去した際の写真である。Cは、試験例10において、ラットのクランプ部分にアルギン酸ナトリウムの粉末を散布した際の写真である。

[図5]図5は、試験例11において、各群の出血量を測定した結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0015] <医薬組成物>

本発明の医薬組成物は、(A)ゲル化剤、(B)有機酸及び無機酸よりなる群から選択される少なくとも1種の酸と2価の金属との塩、並びに(C)ポリエチレングリコールを含有し、固体状であることを特徴とする。以下、本発明の医薬組成物について詳述する。なお、本明細書において、単位「w/v%」はg/100mLを示す。

[0016] (A)成分

本発明に使用されるゲル化剤((A)成分)としては、特に限定されないが、生体に適用されることから、生体適合性または生体吸収性であることが好ましく、例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸プロピレングリコール、ペクチン、ゲランガム、カラギーナン、グルコマンナン、グアーガム、ローカストビンガム、キサンタンガム、グルコース、カルボキシメチルデンプン、マンノース、ガラクトース、アラビノース、フコース、リボース、フルクトース、デキストラン等を挙げることができる。好ましくは、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸プロピレングリコール、ペクチン

、ゲランガム、カラギーナン、グルコマンナン、グアーガム等が挙げられる。

[0017] 適度な範囲のゲル化速度にコントロールする作用や止血作用を一層有効に備えさせるという観点から、これらのゲル化剤の中でも、アルギン酸、アルギン酸の薬学的に許容される塩（例えばアルカリ金属塩）、アルギン酸の誘導体、及びペクチンが好適である。このような好適なゲル化剤として、具体的には、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸プロピレングリコール、ペクチン；更に好ましくはアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸ナトリウム、ペクチン；特に好ましくはアルギン酸ナトリウムが挙げられる。

[0018] このようなアルギン酸ナトリウムは、商業的に入手可能であり、例えば、キミカアルギンHigh・Gシリーズ IL-6G（1w/v%水溶液、20℃での粘度50～80mPa・s；重量平均分子量約68万）、I-1G（1w/v%水溶液、20℃での粘度100～200mPa・s；重量平均分子量約72万）、I-3G（1w/v%水溶液、20℃での粘度300～400mPa・s；重量平均分子量約80万）等；キミカアルギンIシリーズ IL-6（1w/v%水溶液、20℃での粘度50～80mPa・s；重量平均分子量約69万）、I-1（1w/v%水溶液、20℃での粘度80～200mPa・s；重量平均分子量約86万）、I-3（1w/v%水溶液、20℃での粘度300～400mPa・s；重量平均分子量約77万）、I-5（1w/v%水溶液、20℃での粘度500～600mPa・s；重量平均分子量約80万）、I-8（1w/v%水溶液、20℃での粘度800～900mPa・s；重量平均分子量約79万）、IL-1（1w/v%水溶液、20℃での粘度15mPa・s程度；重量平均分子量約26万）、IL-2（1w/v%水溶液、20℃での粘度20～50mPa・s；重量平均分子量約58万）等；キミカアルギンULVシリーズ ULV-5（10w/v%水溶液、20℃での粘度500～600mPa・s；1w/v

v %水溶液、20℃での粘度4 mPa・s程度；重量平均分子量約8万）、ULV-10（1w/v %水溶液、20℃での粘度7 mPa・s程度；重量平均分子量約9万）、ULV-20（1w/v %水溶液、20℃での粘度10 mPa・s程度；重量平均分子量約20万）等（いずれも株式会社キミカ製）が挙げられ、好ましくはI-1G、I-3G、I-1、IL-1、ULV-5、ULV-10、ULV-20等である。

[0019] これらの(A)成分は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0020] また、(A)成分として使用されるゲル化剤の重量平均分子量が高すぎると、粘度が高くなり適用部位の細部まで本発明の医薬組成物が行きわたらない可能性があり、また、癒着防止もしくは止血に必要な時間を超えて、本発明の医薬組成物が残存してしまう可能性がある。一方、(A)成分として使用されるゲル化剤の重量平均分子量が低すぎると、患部において滞留し難くなる。そのため、ゲル化剤の重量平均分子量は、本発明の医薬組成物の用途や適用部位等を考慮して適宜設定すればよい。

[0021] 例えば、ゲル化剤としてアルギン酸ナトリウムを使用し、本発明の医薬組成物を癒着防止剤として用いる場合には、患部において適度な滞留性を備えさせるために、重量平均分子量が60万以下のものを使用することが好ましく、また癒着防止効果に必要とされるゲル強度を備えさせるために重量平均分子量が5万以上のものを使用することが好ましい。ゲル化剤としてアルギン酸ナトリウムを使用し、本発明の医薬組成物を癒着防止剤として用いる場合、アルギン酸ナトリウムの重量平均分子量として、更に好ましくは8～50万が挙げられる。

[0022] また、例えば、ゲル化剤としてアルギン酸ナトリウムを使用し、本発明の医薬組成物を止血剤として用いる場合には、止血効果に必要とされる粘性を備えさせるために、重量平均分子量が10万以上のものを使用することが好ましく、10万～90万のものを使用することが更に好ましい。

[0023] なお、2種以上のアルギン酸ナトリウムを組み合わせ使用する場合、前

記のアルギン酸ナトリウムの重量平均分子量は、2種以上のアルギン酸ナトリウムの混合物として算出される値である。

[0024] 本発明の医薬組成物における(A)成分の含有量としては、例えば、医薬組成物の総重量に対して1～99重量%が挙げられる。より具体的には、癒着防止剤として使用する場合であれば、(A)成分の医薬組成物全体への分散性、及び溶媒への溶解性の観点から、好ましくは1～50重量%、より好ましくは5～25重量%が挙げられる。止血剤として使用する場合であれば、好ましくは、40～99重量%、より好ましくは50～80重量%が挙げられる。

[0025] (B)成分

本発明に使用される有機酸及び／又は無機酸と2価の金属との塩((B)成分)としては、薬学的に許容される限り、特に制限されない。

[0026] (B)成分を構成する酸としては、例えば、グルコン酸、乳酸、シュウ酸、クエン酸、酢酸等の有機酸；硫酸、塩酸、リン酸、硝酸等の無機酸が挙げられる。

[0027] また、(B)成分を構成する2価の金属としては、バリウム、マグネシウム、カルシウム、鉄等が挙げられる。これらの2価の金属の中でも、好ましくはカルシウムが挙げられる。

[0028] (B)成分として、具体的には、乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、硫酸カルシウム、クエン酸カルシウム、第2リン酸カルシウム(リン酸一水素カルシウム・2水和物)等が挙げられる。これらの(B)成分の中でも、適度な範囲のゲル化速度にコントロールする作用や止血作用を一層有効に備えさせるという観点から、水難溶性の塩が好適である。水難溶性の塩としては硫酸カルシウム、クエン酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム・2水和物や炭酸カルシウムが挙げられ、イオン化促進剤や遅延剤を用いて均質なゲルを作成することが出来る。本明細書において、「水難溶性」とは、第一六改正日本薬局法に規定される「溶けにくい」から「ほとんど溶けない」に対応するものである。すなわち、溶質((B)成分)1gを溶かすのに100mL以上の

溶媒を必要とすることを指す。

[0029] 好適な(B)成分としては、第2リン酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム・2水和物、及び炭酸カルシウムが挙げられる。

[0030] これらの(B)成分は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0031] 本発明の医薬組成物における(B)成分の含有量としては、例えば、医薬組成物の総重量に対して0.1～50重量%、好ましくは1～20重量%、より好ましくは1～10重量%が挙げられる。

[0032] 本発明の医薬組成物において、(A)及び(B)成分の比率については、特に制限されないが、(A)成分に対する(B)成分の比率が高くなる程、ゲル化速度が速くなり、ゲル強度が強くなる傾向を示すので、これらの挙動を考慮した上で、用途や適用部位等を勘案して適宜設定される。例えば、本発明の医薬組成物を癒着防止剤として使用する場合であれば、(A)成分1重量部当たり(B)成分が1重量部以下を充足させることによって、水性溶媒との混合後から投与するまでの間は、ゲル強度を低く維持することができる。

[0033] 適度な範囲のゲル化速度にコントロールする作用や、癒着防止作用又は止血作用を一層有効に備えさせるという観点から、(A)成分1重量部当たり、(B)成分が0.01～1重量部、好ましくは0.02～1重量部、更に好ましくは0.03～0.3重量部を充足することが望ましい。

[0034] (C)成分

本発明で使用されるポリエチレングリコール(PEG)((C)成分)については、薬学的に許容される限り、特に制限されない。

[0035] 本発明で使用されるポリエチレングリコールは、常温で固形状を呈することが望ましく、その平均分子量としては、例えば、1000以上程度、好ましくは3000以上程度が挙げられ、具体的には約1000～約20000、好ましくは約4000～約20000程度が挙げられる。ポリエチレングリコールの平均分子量が1000を下回ると常温で固体にならず、平均分子量が20000を超えると粘度が大きくなるため製造の際に扱いづらくなる

。ここで、ポリエチレングリコールの平均分子量は、第一六改正日本薬局法「マクロゴール400」平均分子量法によって測定される値である。

[0036] (C)成分として、具体的には、第一六改正日本薬局方及び医薬品添加物に製剤原料として収載される、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール3000、マクロゴール3350、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール8000、マクロゴール20000等が挙げられる。これらの中でも、適度な範囲のゲル化速度にコントロールする作用や止血作用を一層有効に備えさせるという観点から、好ましくはマクロゴール3350、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール20000が挙げられ、更に好ましくはマクロゴール3350やマクロゴール4000が挙げられる。

[0037] これらの(C)成分は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0038] 効率的に他の成分((A)成分及び(B)成分)を分散・溶解させ、均一に反応させるという観点、並びにポリエチレングリコール自体の溶解速度を利用して適度な範囲のゲル化速度にコントロールする作用や止血作用を一層有効に備えさせるという観点から、(C)成分は、少なくとも上記(A)成分を被覆(コーティング)する形態で本発明の医薬組成物に含まれていることが望ましい。

[0039] 本発明の医薬組成物における(C)成分の含有量は、当該医薬組成物の用途に応じて異なるが、通常、医薬組成物の総重量に対して1～99重量%の範囲で適宜設定すればよい。より具体的には、本発明の医薬組成物を癒着防止用の医用材料として使用する場合であれば、(C)成分の含有量は、医薬組成物の総重量に対して20～99重量%が好ましく、50～80重量%が更に好ましい。また、本発明の医薬組成物を止血剤として使用する場合であれば、血液の吸収性と患部での滞留性とを両立させて、止血作用を一層有効に備えさせるという観点から、(C)成分の含有量は、医薬組成物の総重量に対して1～20重量%が好ましく、1～10重量%が更に好ましい。

[0040] (D)成分

また、本発明の医薬組成物は、上記(A)～(C)成分に加えて、更に有機酸又はそのアルカリ金属塩 ((D)成分) を含有してもよい。(D)成分を含有することにより、適度な範囲のゲル化速度にコントロールする作用や止血作用を一層向上させることができる。

[0041] 本発明で使用される有機酸としては特に限定されないが、例えば、グルコノ- δ -ラクトン、グルコン酸、グルクロン酸、ガラツクロン酸、シュウ酸、クエン酸、酢酸等が挙げられる。また、有機酸の塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられる。これらの中でも、本発明の医薬組成物にゲル化速度を適度な範囲に調整する作用や止血作用を一層有効に備えさせるという観点から、好ましくはグルコノ- δ -ラクトン、グルコン酸、グルコン酸のアルカリ金属塩が挙げられ、更に好ましくはグルコン酸ナトリウムやグルコノ- δ -ラクトンが挙げられる。なお、グルコノ- δ -ラクトンは、水と接触すると、グルコン酸に加水分解されて酸性を呈する化合物である。

[0042] これらの(D)成分は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0043] 本発明の医薬組成物における(D)成分の含有量としては、例えば、医薬組成物の総重量に対して1～60重量%、好ましくは2～50重量%が挙げられる。より具体的には、本発明の医薬組成物を癒着防止剤として使用する場合であれば、(D)成分の含有量として3～15重量%が挙げられ、本発明の医薬組成物を止血剤として使用する場合であれば、(D)成分の含有量として15～40重量%が挙げられる。

[0044] 本発明において(B)成分と(D)成分の配合比率については、特に制限されないが、ゲル化速度を適度な範囲に調整する作用、並びに癒着防止作用及び止血作用を一層向上させるという観点から、(B)成分1重量部に対して(D)成分が0.01～80重量部が好ましく、2～50重量部、さらに好ましくは3～30重量部を充足することが望ましい。(B)成分1重量部に対して(D)成分が0.01重量部を下回ると、ゲル化速度が遅くなり、癒着防止作用や止血

作用を有効に発揮し難くなる傾向が見られ、また80重量部を上回ると、ゲル化速度が速くなり過ぎて操作性が劣る傾向が見られる。

[0045] 他の配合成分

本発明の医薬組成物は、上記成分の他に、必要に応じて、治療効果の促進や細菌感染の防止等を目的として、抗菌剤、抗生剤、抗炎症剤、血行改善剤、ステロイド剤、酵素阻害剤、増殖因子、各種ビタミン等の薬理成分を含んでいてもよい。本発明の医薬組成物は、適用される患部においてゲル化し、そこに一定期間留まることから、上記薬理成分を含有することによって、薬理成分の徐放を目的とするドラッグデリバリーシステム的一种として利用することもできる。

[0046] 更に、本発明の医薬組成物には、必要に応じて、賦形剤、結合剤、滑沢剤、pH調整剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、防湿剤等の添加剤を含んでいてもよい。

[0047] ゲル化速度

本発明の医薬組成物は、上記(A)～(C)成分、及び必要に応じて(D)成分を含有することにより、ゲル化速度を適度な範囲に調整でき、しかも優れた止血作用を備えることができる。ここで、適度なゲル化速度とは、患部に適用するまでに十分な時間を確保できる速度であり、例えば、粘弾性測定において、 25°C 、 $\omega = 3.142 \text{ rad/s}$ 、 $f = 0.5000 \text{ Hz}$ の条件において、貯蔵弾性率(G')＝損失剛性率(G'')の状態になるまでの時間が、1～60分、好ましくは3～40分が挙げられる。ゲル化速度の測定は、レオメーターを用いて行うことができる。

[0048] 形状

本発明の医薬組成物は、固体状である限り、その形状については、特に制限されないが、粉末状であることが好ましい。本発明の医薬組成物が粉末状である場合、その粒子径については、特に制限されないが、例えば、篩分け法によって測定される粒子径として、約200～2000 μm 、好ましくは約355～1000 μm が挙げられる。

[0049] 調製方法

本発明の医薬組成物は、上記(A)～(C)成分、必要に応じて(D)成分及び他の薬理成分や添加剤を混合して、所望の形態にすることにより調製される。本発明の医薬組成物の調製法の好適な例として、以下の方法が挙げられる。

(C)成分を溶解させる第1工程、

第1工程で得られた(C)成分の溶解液に、(A)成分、(B)成分、必要に応じて(D)成分及び他の薬理成分や添加剤を添加して混合する第2工程、及び

第2工程で得られた混合物を固化させて、所望の形状に成型する第3工程。

[0050] 上記第1工程における(C)成分の溶解は、例えば、加熱溶解させる方法や、溶媒に溶解させる方法によって行うことができる。(C)成分を加熱溶解させる場合、その温度条件については、使用する(C)成分の種類に応じて適宜設定されるが、例えば、50～90℃、好ましくは60～80℃が挙げられる。また、(C)成分を溶媒に溶解させる場合、例えば、90～99容量%のエタノール水溶液等の溶媒に対して、(C)成分を5～20重量%程度となるように混合すればよい。本発明の医薬組成物における(C)成分の含有量が比較的多い場合（例えば、癒着防止用の医用材料として使用する場合）、上記第1工程は加熱溶解によって行うことが好ましく、また、(C)成分の含有量が比較的小さい場合（例えば、止血剤として使用する場合）、上記第1工程は溶媒への溶解によって行うことが好ましい。

[0051] 上記第1工程において(C)成分を溶媒に溶解させた場合には、上記第2工程における混合時又は混合後に、当該溶媒が除去される。上記第3工程における所望の形状への成型は、粉碎、造粒等の、目的の形状に応じた公知の成型方法によって行うことができる。

[0052] 本発明の医薬組成物は、生体に適用されることから、滅菌処理に供されることが望ましい。滅菌方法としては特に制限されないが、例えば、EOG滅菌、電子線滅菌、 γ 線滅菌、紫外線照射等が挙げられ、ゲル化剤の安定性を保持する観点から、好ましくは電子線滅菌、EOG滅菌や γ 線滅菌が挙げられる。

[0053] 用途

本発明の医薬組成物は、癒着防止用の医用材料、又は止血剤として使用することができる。

[0054] 本発明の医薬組成物を癒着防止用の医用材料として使用する場合、当該医薬組成物を適量の水性溶媒（水、生理食塩水等）と混合して溶解液を調製し、これが適度な粘性を呈した時点で、癒着防止が求められる患部に投与すればよい。本発明の医薬組成物の溶解液が、癒着防止が必要とされる患部に投与されると、当該患部においてゲル化が進行して、癒着防止機能を発揮する適度な強度のゲルが形成される。本発明の医薬組成物の溶解液を調製するに際して、水性溶媒の混合比については、特に制限されないが、例えば、本発明の医薬組成物 1 重量部当たり、水性溶媒を 1 ～ 99 重量部程度、好ましくは 3 ～ 90 重量部程度に設定すればよい。また、本発明の医薬組成物の溶解液を患部に投与する方法については、特に制限されず、例えば、シリンジ、刷毛等で患部に適用すればよい。癒着防止用の医用材料として使用する場合、本発明の医薬組成物の投与量は、患部の状態に応じて適宜設定すればよいが、例えば、癒着防止が求められる患部 1 cm² 当たり、本発明の医薬組成物から調製したゲルを 0.005 ～ 0.1 g 程度の範囲が挙げられる。癒着防止用の医用材料として使用する場合、その適用部位については、特に制限されないが、腹腔内臓器等の外科分野や、腱、神経、関節への整形外科分野において好適に使用される。

[0055] また、本発明の医薬組成物を止血剤として使用する場合、当該医薬組成物を適量の水と混合した溶解液を止血が求められる患部に適用したり、当該医薬組成物をゲル化させてペースト状にしたものを止血が求められる患部に適用したりしてもよいが、当該医薬組成物を固体状のままで止血が求められる患部に適用することが望ましい。本発明の医薬組成物が患部に投与されると、当該患部においてゲル化が起こり、止血機能を発揮する適度な強度のゲルが形成される。また、発明の医薬組成物を固体状のまま患部に投与する場合には、必要に応じて、当該医薬組成物を投与した後に、水、生理食塩水等水

性溶媒を散布することにより当該医薬組成物のゲル化を促進させてもよい。本発明の医薬組成物を固体状のまま患部に投与する方法については、特に制限されず、例えば、スプレードライ法等で造粒化された本発明の医薬組成物を、患部に散布等により投与すればよい。止血剤として使用する場合、本発明の医薬組成物の投与量は、患部の状態に応じて適宜設定すればよいが、例えば、止血が求められる患部 1 cm^2 当たり、本発明の医薬組成物から調製したゲルが $0.01 \sim 0.1 \text{ g}$ 程度の範囲が挙げられる。

実施例

[0056] 以下に、実施例等に基づいて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

試験例 1. 粉末状の医薬組成物のゲル化速度の評価 - 1

調製

約 70°C で融解させたマクロゴール 4000（三洋化成工業（株）製）に、アルギン酸ナトリウム（種類は表 1 に示す通り、全て（株）キミカ製）、リン酸水素カルシウム・2水和物（和光純薬工業（株）製）およびグルコノ- δ -ラクトン（Spectrum Chemical Mfg. Corp. USP 製）を加え、攪拌子を用いて十分に混合した後、自然冷却した。その後、混合物を粉碎し、日本薬局方ふるい番号 22 号（ふるい目 $710 \mu\text{m}$ ）の篩にかけて、当該篩を通過した粉末状の医薬組成物を得た。各成分の配合量は下表 1 の通りである。

[0057] ゲル化速度の測定

上記で得られた粉末状の医薬組成物のゲル化速度を測定した。具体的には、粉末状の医薬組成物 0.3 g に精製水 3 mL を添加した後 30 秒攪拌し、調製 1 分後に 25°C の条件下で粘度・粘弾性測定装置（レオメーター）（HAAKE MARS III：サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社製）でゲル化時間を測定した。具体的測定条件は以下の通りである。

温度制御ユニット：ペルチェプレート

測定ジオメトリー：直径 35 mm の平行プレート

ギャップ：1 mm

サンプル量：1 mL

印加応力：11.90 Pa

周波数：0.5000 Hz

角速度：3.142 rad/s

[0058] 貯蔵弾性率 (G') と損失剛性率 (G'') の重なる点 (クロスオーバー点) をゲル化点とし、ゲル化点に到達するまでの時間をゲル化時間とした。結果を下表1に併せて示す。

[0059] [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
含有成分	アルギン酸 Na (上段：種類、下段：含有量)	I-1G 5	I-1G 10	I-1G 15	I-1G 20	I-1G 25	I-1 5	I-3G 5	I-8 5
	マクロゴール 4000	90	80	70	60	50	90	90	90
	リン酸水素カルシウム・2水和物	2.5	5	7.5	10	12.5	2.5	2.5	2.5
	グルコノ- δ -ラクトン	2.5	5	7.5	10	12.5	2.5	2.5	2.5
	ゲル化時間 (min)	6.475	5.341	2.882	2.012	<1	>10	4.066	4.631

※ 表中、各配合成分の含有量の単位は、「重量%」である。

※ 表中、アルギン酸 Na について次の通りである。I-1G はキミカルギン High-G シリーズの I-1G を示し、粘度 100~200 mPa・s、重量平均分子量約 68 万であり、I-1 はキミカルギン I シリーズの I-1 を示し、粘度 80~200 mPa・s、重量平均分子量約 86 万であり、I-3G はキミカルギン High-G シリーズの I-3G を示し、粘度 300~400 mPa・s、重量平均分子量約 80 万であり、I-8 はキミカルギン I シリーズの I-8 を示し、粘度 800~900 mPa・s、重量平均分子量約 79 万である。ここで、粘度は、いずれも 20℃における 1w/v%水溶液の粘度である。

[0060] 実施例 1~8 では、いずれも、水への溶解性が向上しており、ダマを生じることなく均質なゲルを形成できることが確認された。一方、マクロゴール 4000 を配合しないこと以外は、実施例 1 と同じ組成の医薬組成物を使用して、同様に試験したところ、水に溶解させる際に、ダマの形成が認められる等、不均一に分散し、均質なゲルの調製が困難であった。また、リン酸水素カルシウム・2水和物を配合しないこと以外は、実施例 1 と同じ組成の医薬組成物を使用して、同様に試験したところ、十分なゲル強度を備えることができなかった。

[0061] また、実施例 1~5 の結果から、マクロゴール 4000 の含量が増えるにつれて、ゲル化時間を短縮できることが確認された。更に、実施例 6~8 の

結果から、アルギン酸ナトリウムが呈する粘度が高くなるにつれてゲル化時間が短縮されることも確認された。また、実施例5～8のゲル強度の測定値については示していないが、実施例1～8（特に実施例2～8）のゲル強度は、癒着防止作用を発揮する上で良好な範囲を示していた。

[0062] 以上の結果から、アルギン酸ナトリウム（ゲル化剤）とリン酸水素カルシウム・2水和物（酸と2価の金属との塩）とマクロゴール4000（ポリエチレングリコール）とを組み合わせることにより、アルギン酸ナトリウム（ゲル化剤）の水への溶解性が向上し、ダマを生じることなく均質なゲルを調製することが明らかとなった。また、アルギン酸ナトリウム（ゲル化剤）とリン酸水素カルシウム・2水和物（酸と2価の金属との縁）とマクロゴール4000（ポリエチレングリコール）の組成を適宜設定することにより、所望のゲル化速度に調整し得ることも明らかとなった。これらの結果から、実施例1～8の医薬組成物は、癒着防止用の医用材料として、適した特性を備えていることが確認された。

[0063] 試験例2. 粉末状の医薬組成物のゲル化速度の評価－2

調製

約70℃で融解させたマクロゴール4000（三洋化成工業（株）製）に、アルギン酸ナトリウム（キミカアルギンIシリーズのIL-6、1w/v%水溶液、20℃での粘度50～80mPa・s；重量平均分子量約69万、（株）キミカ製）、リン酸水素カルシウム（和光純薬工業（株）製）およびグルコノ-δ-ラクトン（Spectrum Chemical Mfg. Corp. USP製）を加え、攪拌子を用いて十分に混合した後、自然冷却した。その後、混合物を粉碎し、日本薬局方ふるい番号30号（ふるい目500μm）の篩にかけて、当該篩を通過した粉末状の医薬組成物を得た。各成分の配合量は下表2の通りである。

[0064] ゲル化速度の測定

上記で得られた粉末状の医薬組成物のゲル化速度を測定した。具体的には、粉末状の医薬組成物0.25gを精製水5mLに添加し、10秒攪拌し、

調製 1 分後に 37℃ の条件下で粘度・粘弾性測定装置（レオメーター）（HAAKE MARS III：サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社製）でゲル化時間を測定した。具体的測定条件は、以下の通りである。

温度制御ユニット：ペルチェプレート

測定ジオメトリー：直径 35 mm の平行プレート

ギャップ：1 mm

サンプル量：1 mL

印加応力：1 Pa

周波数：0.5000 Hz

角速度：3.142 rad/s

[0065] 貯蔵弾性率 (G') と損失剛性率 (G'') の重なる点（クロスオーバー点）をゲル化点とし、ゲル化点に到達留守までの時間をゲル化時間とした。クロスオーバー点における貯蔵弾性率 (G') と損失剛性率 (G'') の値、ゲル化時間、クロスオーバー点における粘度 ($|\eta^*|$) を表 2 に併せて示す。

[0066] [表2]

		実施例						
		9	10	11	12	13	14	15
含有成分	アルギン酸 Na	5	10	15	20	25	30	50
	リン酸水素 Ca	1	2	3	4	5	6	10
	グルコノ- δ -ラクトン	3	6	9	12	15	18	30
	マクロゴール 4000	91	82	73	64	55	46	10
ゲル化時間 (min)		84.89	72.26	38.58	25.12	16.68	12.91	7.25
クロスオーバー点の G', G'' (Pa)		0.195	0.865	1.228	2.356	4.175	4.195	12.53
クロスオーバー点の粘度 $ \eta^* $ (mPa·s)		88	374	578	1038	1972	1906	5970

※ 表中、各配合成分の含有量の単位は、「重量%」である。

[0067] 以上の結果から、アルギン酸ナトリウムの含量が増えるにつれて、ゲル化時間が短縮され、粘度も高まることが確認された。即ち、アルギン酸ナトリウムの濃度を調節することによって、水と接触させた際のゲル化時間及びゲル強度を制御できることが明らかとなった。

[0068] 試験例 3. 粉末状の医薬組成物のゲル化速度の評価－3

調製

約 70℃で融解させたマクロゴール 4000（三洋化成工業（株）製）に、アルギン酸ナトリウム（キミカアルギン I シリーズの IL-1、1w/v %水溶液、20℃での粘度約 15 mPa・s、重量平均分子量約 26 万、（株）キミカ製）、リン酸水素カルシウム（和光純薬工業（株）製）およびグルコノ-δ-ラクトン（Spectrum Chemical Mfg. Corp. USP 製）を加え、攪拌子を用いて十分に混合した後、自然冷却した。その後、混合物を粉砕し、日本薬局方ふるい番号 30 号（ふるい目 500 μm）の篩にかけて、当該篩を通過した粉末状の医薬組成物を得た。各成分の配合量は下表 3 の通りである。

[0069] ゲル化速度の測定

上記で得られた粉末状の医薬組成物のゲル化速度を測定した。具体的には、粉末状の医薬組成物を表 3 に示す濃度となるように精製水に添加し、10 秒攪拌し、調製 1 分後に 37℃の条件下で粘度・粘弾性測定装置（レオメーター）（HAAKE MARS III：サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社製）でゲル化時間を測定した。具体的測定条件は、試験例 2 と同様である。得られた結果を表 3 に示す。

[0070] [表3]

	実施例 16	実施例 17	実施例 18	実施例 19	実施例 20	実施例 21	実施例 22	実施例 23	実施例 24	実施例 25	実施例 26	実施例 27
含有成分	アルギン酸 Na	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	10
	マクロゴール 4000	78.8	77.6	76	74	72	70	68	64	60	60	40
	リン酸水素 Ca	0.2	0.4	0.67	1	1.3	1.7	2	4	6	10	20
	グルコノ-δ-ラクトン	1	2	3.33	5	6.7	8.3	10	12	14	10	20
精製水への添加濃度 (g/100mL)		20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10
ゲル化時間(min)		130.20	74.11	51.78	78.93	64.91	37.13	25.52	12.98	7.77	8.58	4.72
クロスオーバー点の G', G'' (Pa)		4.525	5.386	5.539	1.246	0.999	0.887	1.135	1.623	1.406	1.704	1.257
クロスオーバー点の粘 度 η* (mPa・s)		2024	2412	2510	562	450	402	505	724	619	752	557

※ 表中、各配合成分の含有量の単位は、「重量%」である。

[0071] 以上の結果から、アルギン酸ナトリウムに対するリン酸水素カルシウムの比率が高まる程、ゲル化時間が短くなり、粘度が上昇することが確認された。即ち、アルギン酸ナトリウムとリン酸水素カルシウムの比率を調節するこ

とによって、水と接触させた際のゲル化時間及びゲル強度を制御できることが明らかとなった。

[0072] 試験例 4. 粉末状の医薬組成物のゲル化速度の評価－4

調製

約 70℃で融解させたマクロゴール 4000（三洋化成工業（株）製）に、アルギン酸ナトリウム（キミカアルギン I シリーズの IL-1、1w/v %水溶液、20℃での粘度約 15 mPa・s、重量平均分子量約 26 万、（株）キミカ製）、リン酸水素カルシウム（和光純薬工業（株）製）およびグルコノ-δ-ラクトン（Spectrum Chemical Mfg. Corp. USP 製）を加え、攪拌子を用いて十分に混合した後、自然冷却した。その後、混合物を粉碎し、日本薬局方ふるい 30 号（ふるい目 500 μm）の篩にかけて、当該篩を通過した粉末状の医薬組成物を得た。各成分の配合量は下表 4 の通りである。

[0073] ゲル化速度の測定

上記で得られた粉末状の医薬組成物のゲル化速度を測定した。具体的には、粉末状の医薬組成物 1 g を精製水 10 mL に添加し、10 秒攪拌し、調製 1 分後に 37℃の条件下で粘度・粘弾性測定装置（レオメーター）（HAAKE MARS III：サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社製）でゲル化時間を測定した。具体的測定条件は、試験例 2 と同様である。得られた結果を表 4 に示す。

[0074]

[表4]

	実施例 28	実施例 29	実施例 30	実施例 31	実施例 32	実施例 33	実施例 34	実施例 35	実施例 36	実施例 37	実施例 38
含有成分	アルギン酸 Na	20	20	20	20	20	20	20	20	20	10
	マクロゴール 4000	69.9	69.5	69	60	74	69	49	29	19	9
	リン酸水素 Ca	10	10	10	10	1	1	1	1	1	1
	グルコノ- δ -ラクトン	0.1	0.5	1	10	5	10	30	50	60	80
リン酸水素 Ca : グルコノ- δ -ラクトン		1 : 0.01	1 : 0.05	1 : 0.1	1 : 1	1 : 5	1 : 10	1 : 30	1 : 50	1 : 60	1 : 70
アルギン酸 Na : リン酸水素 Ca		1 : 0.5	1 : 0.5	1 : 0.5	1 : 0.5	1 : 0.05	1 : 0.05	1 : 0.05	1 : 0.05	1 : 0.05	1 : 0.1
ゲル化時間 (min)		158.9	48.10	40.37	35.25	63.63	12.80	10.23	7.033	5.113	3.175
クロスオーバー点の G' , G'' (Pa)		4.493	2.347	2.731	0.8822	1.311	1.607	1.010	0.8837	0.9616	1.595
クロスオーバー点の粘度 η^* (mPa·s)		2103	1034	1254	377.6	607.7	745.9	409.1	375.5	367.8	426.7

※ 表中、各配合成分の含有量の単位は、「重量%」である。

[0075] 以上の結果から、リン酸水素カルシウムに対するグルコノ- δ -ラクトン比率が高まるにつれて、ゲル化時間を短縮できることが確認された。即ち、リン酸水素カルシウムとグルコノ- δ -ラクトンの比率を調節することによって、水と接触させた際のゲル化時間を制御できることが明らかとなった。

[0076] 試験例 5. 粉末状の医薬組成物のゲル化速度の評価－5

調製

約 70℃で融解させたマクロゴール 4000（三洋化成工業（株）製）に、アルギン酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム（和光純薬工業（株）製）およびグルコノ- δ -ラクトン（Spectrum Chemical Mfg. Corp. USP製）を加え、攪拌子を用いて十分に混合した後、自然冷却した。その後、混合物を粉碎し、日本薬局方ふるい 30号（ふるい目 500 μ m）の篩にかけて、当該篩を通過した粉末状の医薬組成物を得た。各成分の配合量は下表 5～9 の通りである。また、表 5～9 中、アルギン酸 Na の種類は以下の通りである。

A : キミカルアルギン ULV シリーズ ULV-5（10 w/v % 水溶液、20℃での粘度 500～600 mPa·s；（株）キミカ製）90 重量部と、キミカルアルギン I シリーズ I-1（1 w/v % 水溶液、20℃での粘度 80～200 mPa·s、重量平均分子量約 86 万；（株）キミカ製）10 重量部

の混合物

B：ULV-10（1w/v%水溶液、20℃での粘度7mPa・s程度、重量平均分子量約9万；（株）キミカ製）

C：ULV-20（1w/v%水溶液、20℃での粘度10mPa・s程度、重量平均分子量約20万；（株）キミカ製）

D：キミカアルギンヒグ・Gシリーズ1-1（1w/v%水溶液、20℃での粘度約15mPa・s、重量平均分子量約26万；（株）キミカ製）

E：キミカアルギン1シリーズ6（1w/v%水溶液、20℃での粘度50～80mPa・s、重量平均分子量約69万；（株）キミカ製）

[0077] ゲル化速度の測定

上記で得られた粉末状の医薬組成物のゲル化速度を測定した。具体的には、粉末状の医薬組成物を表5から9に示す濃度となるように精製水に添加し、10秒攪拌し、調製1分後に37℃の条件下で粘度・粘弾性測定装置（オメーター）（HAKKE MARS III：サーモフィッシャーサイエンスイソテック株式会社製）でゲル化時間を測定した。更に、測定開始時の粘度（ η^* ）についても測定した。具体的測定条件は、試験例2と同様である。得られた結果を表5に示す。

[表5] [0078]

	アルギン酸Na種類	含有量	含有成分			精製水への添加濃度 (g/100mL)	測定開始時の点の粘度 η^* (mPa・s)	ゲル化時間(min)	クロスオーバー点の G', G'' (Pa)		クロスオーバー点の粘度 η^* (mPa・s)
			アコロコル4000	リン酸水素Ca	グルコノ-δ-ラクトブ						
実施例 28	A	20	68	2	10	5	15	69.50	0.374	0.890	168
実施例 29	B	20	68	2	10	25	160	7.30	2.669	2.870	416
実施例 30	C	20	68	2	10	25	22	43.23	0.991	1.113	428
実施例 31	D	20	68	2	10	25	28	8.48	3.798	1653	488
実施例 32	D	20	64	4	10	10	42	15.09	0.872	383	1653
実施例 33	E	20	64	4	12	25	1482	1.15	6.655	2907	1250
実施例 34	D	20	68	2	10	10	2	2.98	2.765	505	505

※ 表中、各配合成分の含有量の単位は、「重量%」である。

[0079] [表6]

		実施例 35		実施例 36		実施例 37		実施例 38	
含有成分	アルギン 種類	A		A		A		A	
	酸 Na 含有量	20		20		20		20	
	マクロゴール 4000	68		70		72		74	
	リン酸水素 Ca	2		1.7		1.3		1	
	グルコノ- δ -ラクトン	10		8.3		6.7		5	
精製水への添加濃度 (g/100mL)		7	14	10	14	10	14	10	14
測定開示時の点の粘度 η^* (mPa·s)		15	46	25	44	24	37.28	25	42
ゲル化時間 (min)		43.52	10.24	29.37	13.4	41.49	26.02	63.51	47.54
クロスオーバー点の G' , G'' (Pa)		0.7153	1.306	0.8877	1.193	0.8167	1.012	0.9244	1.021
クロスオーバー点の粘度 η^* (mPa·s)		319.6	569	403.9	549.4	366.5	452.8	415.2	458.5

※ 表中、各配合成分の含有量の単位は、「重量%」である。

[0080] [表7]

		実施例 39		実施例 40		実施例 41		実施例 42	
含有成分	アルギン 種類	B		B		B		B	
	酸 Na 含有量	20		20		20		20	
	マクロゴール 4000	68		70		72		74	
	リン酸水素 Ca	2		1.7		1.3		1	
	グルコノ δ ラクトン	10		8.3		6.7		5	
精製水への添加濃度 (g/100mL)		10	14	10	14	10	14	10	14
測定開示時の点の粘度 η^* (mPa·s)		22	37	18	33	18	33	20	34
ゲル化時間 (min)		43.23	20.96	48.97	22.55	63.01	43.18	78.47	65.72
クロスオーバー点の G' , G'' (Pa)		0.991	1.22	0.9263	1.023	0.755	0.9921	0.864	1.01
クロスオーバー点の粘度 η^* (mPa·s)		427.6	547.8	416.4	460	338.2	447.1	388.6	463

※ 表中、各配合成分の含有量の単位は、「重量%」である。

[0081]

[表8]

		実施例 43		実施例 44		実施例 45		実施例 46	
含有成分	アルギン 種類	C		C		C		C	
	酸 Na 含有量	20		20		20		20	
	マクロゴール 4000	68		70		72		74	
	リン酸水素 Ca	2		1.7		1.3		1	
	グルコノ- δ -ラクトン	10		8.3		6.7		5	
精製水への添加濃度 (g/100mL)		10	14	10	14	10	14	10	14
測定開示時の点の粘度 η^* (mPa·s)		28	43.89	19.01	45	23	42	25	46
ゲル化時間 (min)		35.16	23.44	48.96	27.3	59.11	37.75	76.87	60.86
クロスオーバー点の G' , G'' (Pa)		1.113	1.205	0.9645	1.253	1.177	1.353	1.203	1.288
クロスオーバー点の粘度 η^* (mPa·s)		487.6	530	434	557	534	606.9	542.5	582.4

※ 表中、各配合成分の含有量の単位は、「重量%」である。

[0082] [表9]

		実施例 47		実施例 48		実施例 49		実施例 50	
含有成分	アルギン 種類	D		D		D		D	
	酸 Na 含有量	20		20		20		20	
	マクロゴール 4000	68		70		72		74	
	リン酸水素 Ca	2		1.7		1.3		1	
	グルコノ- δ -ラクトン	10		8.3		6.7		5	
精製水への添加濃度 (g/100mL)		10	14	10	14	10	14	10	14
測定開示時の点の粘度 η^* (mPa·s)		42	84	—	—	—	—	—	—
ゲル化時間 (min)		15.09	9.358	—	—	—	—	—	—
クロスオーバー点の G' , G'' (Pa)		0.872	2.395	—	—	—	—	—	—
クロスオーバー点の粘度 η^* (mPa·s)		383	1075	—	—	—	—	—	—

※ 表中、各配合成分の含有量の単位は、「重量%」である。

※ 表中、「—」は未測定であることを示す。

[0083] 実施例 28～50 の医薬組成物は、いずれも、ゲル化速度及びゲル強度が適度な範囲を備えており、癒着防止用医療材料として求められる特性を十分に満足していた。

[0084] 試験例 6. 粉末状の医薬組成物の調製

調製

アルギン酸ナトリウム（キミカアルギン High・G シリーズ I-1G：1w/v% 水溶液、20℃での粘度 100～200 mPa·s；重量平均分子量約 72 万（株）キミカ製）、リン酸水素カルシウム・2水和物（和光純

薬工業（株）製）およびグルコノ- δ -ラクトン（Spectrum Chemical Mfg. Corp. USP製）を十分に混合した後、マクロゴール4000の5重量％溶液（溶媒は水）に添加し、温風に晒しながら瑪瑙乳鉢で混練して混合物を得た。その後、混合物を粉碎し、日本薬局方ふるい番号22号（ふるい目 $710\mu\text{m}$ ）の篩にかけて、粉末状の医薬組成物を得た。各成分の配合量は下表10の通りである。これらの粉末状の医薬組成物は、止血剤として好適な特性を備えるものである。

[0085] [表10]

	実施例 51	実施例 52	実施例 53	実施例 54	実施例 55	実施例 56	実施例 57	実施例 58	実施例 59	実施例 60	実施例 61	実施例 62
アルギン酸Na	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4	4	4
マクロゴール 4000	0.25	0.5	1	0.25	0.5	1	0.1	0.2	0.5	0.2	0.3	0.4
リン酸水素Ca・ 2水和物	0.8	0.8	0.8	0.4	0.4	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
グルコノ- δ -ラ クトン	4	4	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1
合計	7.05	7.3	7.8	4.65	4.9	5.4	3.3	3.4	3.7	5.4	5.5	5.6

※ 表中、各配合成分の含有量の単位は、「g」である。

[0086] 試験例7. 粉末状の医薬組成物のゲル化速度の評価ー6

アルギン酸ナトリウムの代わりにペクチン（SM-666及びビストップD-1382；共に三栄源エフ・エフ・アイ株式会社製）を用いたこと以外は、試験例5と同様の方法で、粉末状の医薬組成物を得た。各成分の配合量は下表11に示す通りである。また、得られた各粉末状の医薬組成物を用いて、試験例5と同様の方法でゲル化速度の測定を行った。結果を下記表11に示す。

[0087]

[表11]

			実施例 6 3	実施例 6 4
含有成分	ペクチン	種類	SM-666	ビストップ® D-1382
		含有量	20	20
	リン酸水素カルシウム		2	2
	グルコノ-δ-ラクトン		10	10
	マクロゴール-4000		68	68
精製水への添加濃度 (g/100mL)			10	10
測定開示時の点の粘度 η^* (mPa・s)			9516	24
ゲル化時間 (min)			1.49	4.73
クロスオーバー点の G' , G'' (Pa)			3.900	3.096
クロスオーバー点の粘度 η^* (mPa・s)			1727	1339

※ 表中、各配合成分の含有量の単位は、「重量%」である。

[0088] 実施例 6 3 及び 6 4 の医薬組成物は、いずれも、ゲル化速度及びゲル強度が適度な範囲を備えており、癒着防止用医療材料として求められる特性を十分に満足していた。

[0089] 試験例 8. 腱癒着防止効果－1

雄性ラット (Crlj:WI) (日本チャールス・リバー株式会社より入手) を用いて、腱の癒着防止効果を評価した。具体的には、まず、ラットの足底部の膜性腱鞘を縦切開後、深趾屈筋腱を露出させ半切りすることにより、腱損傷モデルラットを作製した。次いで、半切りした術部及びその周辺に、表 1 2 に示す各試験物質 50 μ L 投与した。その後、半切りした腱が、ラット自身の運動により断裂するのを避けるために、坐骨神経を切断して、自動運動を制限した状態で、4 週間飼育した。4 週間後に、各ラットの長趾屈筋のみをつけた状態で足を足首から切り離した。切り離した足の長趾屈筋に 60 g の荷重を負荷し、負荷前後の第 2 趾の中足指節関節 (MTP) 及び近位指節間関節 (PIP) の角度を測定した。下記式に従って、負荷前後の屈折角度の差を算出した。また、比較のために、深趾屈筋腱を半切りしなかった正常趾の負荷前後の屈折角度の差についても測定した。

[0090]

[数1]

負荷前後の屈折角度の差 (°) =

(負荷後のMT Pの角度+負荷後P I Pの角度) - (負荷前のMT Pの角度+負荷前P I Pの角度)

[0091] [表12]

	試験物質
コントロール群	生理食塩水
投与群 1	実施例 28 の医薬組成物を 10g/100mL となるように生理食塩水に添加して 10 秒攪拌し、調製 1 分以内の溶液を投与に使用した。
投与群 2	実施例 28 の医薬組成物を 25g/100mL となるように精製水に添加して 10 秒攪拌し、調製 1 分以内の溶液を投与に使用した。
投与群 3	実施例 34 の医薬組成物を 10g/100mL となるように生理食塩水に添加して 10 秒攪拌し、調製 1 分以内の溶液を投与に使用した。
投与群 4	実施例 22 の医薬組成物を 10g/100mL となるように生理食塩水に添加して 10 秒攪拌し、調製 1 分以内の溶液を投与に使用した。
投与群 5	実施例 23 の医薬組成物を 25g/100mL となるように精製水に添加して 10 秒攪拌し、調製 1 分以内の溶液を投与に使用した。

[0092] 得られた結果を図 1 に示す。この結果から、投与群 1～5 では、コントロール群に比べて負荷前後の屈折角度の差が大きな値を示しており、術部の深趾屈筋腱の可動域が広がっており、術後の癒着が有効に抑制されていることが確認できた。

[0093] また、手術から 4 週間後に、コントロール群のラットの術部（深趾屈筋腱）の状態を観察した結果を図 2 の A に示し、投与群 1 のラットの術部（深趾屈筋腱）の状態を観察した結果を図 2 の B に示す。図 2 の A から明らかなように、生理食塩水を投与したコントロール群では、腱に付着した癒着組織と周囲組織との強い癒着が認められた。一方、図 2 の B から明らかなように、実施例 28 の医薬組成物を生理食塩水と共に投与した投与群 1 では、腱に癒着組織は殆どなく、癒着が大幅に抑制されていた。

[0094] 試験例 9. 腹膜-盲腸癒着防止効果-2

雄性ラット (Crlj:WI) (日本チャールス・リバー株式会社より入手) を用いて、Side-wall と盲腸の癒着防止効果を評価した。具体的には、まず、ラット右腹膜外腹斜筋及び内腹斜筋の 1 × 4 c m の筋片を切除し、Side-wall を作製した。次いで、Side-wall 内をガーゼで擦過した。また、ラットから盲腸を摘出し、全域をガーゼで擦過し、その後、20 分間、空气中に曝露

した状態で室温にて静置した。その後、乳酸リンゲル液（株式会社大塚製薬工場社製）で盲腸を洗浄し、表 13 に示す各試験物質を盲腸の全域に投与した。次いで、Side-wall部分に上記で処理した盲腸を充てて腹腔内に戻して閉腹し、1 週間飼育した。1 週間後に開腹し、Side-wallと盲腸の癒着の状態を観察した。癒着の状態は、下記に示す判定基準に従って、癒着部位スコアと癒着程度スコアを求め、これらの合計スコアを総癒着スコアとして算出した。

<癒着部位スコア>

スコア：状態

0：癒着なし

1：Side-wall切離部位にのみ癒着が認められる。

2：Side-wall切離部位とSide-wall内の双方に癒着が認められる。

<癒着程度スコア>

スコア：状態

1：軽度癒着；手指で容易に癒着剥離可能な癒着

2：中等度癒着；鈍的な剥離を必要とし、癒着剥離可能な癒着

3：重度癒着；鈍的な剥離を必要とし、組織障害なしでは剥離不可能な癒着

[0095] [表13]

	試験物質
コントロール群A	なし
コントロール群B	乳酸リンゲル液（株式会社大塚製薬工場社製）
投与群A	実施例 28 の医薬組成物を 14g/100mL となるように精製水に添加して 10 秒撹拌し、調製 1 分以内の溶液を投与に使用した。
投与群B	実施例 22 の医薬組成物を 14g/100mL となるように精製水に添加して 10 秒撹拌し、調製 1 分以内の溶液を投与に使用した。

[0096] 得られた結果を図 3 に示す。この結果、乳酸リンゲル液を投与したコントロール群Bでは、6 例全てで癒着が認められたのに対して、投与群Aでは 6 例中 5 例で癒着が認められず、投与群Bでは 6 例中 4 例で癒着が認められなかった。以上の結果から、本発明の医薬組成物を利用することにより、臓器の癒着を効果的に抑制できることが明らかとなった。

[0097] 試験例 10. 止血効果 - 1

＜a 法：非持続的な出血に対する止血効果の評価＞

雄（Crlj：WI）ラット（日本チャールス・リバー株式会社より入手）を開腹し、左腎を露出して左腎動静脈をクランプし、そこからしみ出る血液を除去して実施例 57 の粉末状の医薬組成物を約 0.3 g 散布し、生理食塩水で湿らせたガーゼで 1 分間圧迫した。その後、クランプを解除して 5 分間に亘って出血の有無を目視により観察した。比較例として、アルギン酸ナトリウムの粉末を散布して同様に測定を行った。

[0098] ＜b 法：持続的な出血に対する止血効果の評価＞

組成物を散布する前にクランプの解除を行う以外は、a 法と同様に試験した。

a 法において、実施例 57 の粉末状の医薬組成物を散布し、クランプ解除から 5 分後の状態を図 4 の A に、また、ゲル化した実施例 57 の医薬組成物を取り除いた状態を図 4 の B に、比較例（アルギン酸ナトリウムの粉末）を散布し、クランプ解除から 5 分後の状態を図 4 の C に示す。図 4 に示されるように、実施例 57 の粉末状の医薬組成物を散布した場合、クランプ解除から 5 分後には出血がないことを目視で確認できた。また、ゲル化した組成物を除去しても、出血は確認されなかった。一方、比較例（アルギン酸ナトリウムの粉末を散布）では、クランプ解除から 5 分後でも、明らかな出血が続き、止血効果は認められなかった。また、b 法においても、実施例 57 の粉末状の医薬組成物は、ほぼ同様の止血効果を示したが、比較例のアルギン酸ナトリウムの粉末では止血効果は認められなかった。

[0099] 試験例 11. 止血効果－2

雄性ラット（Crlj：WI）（日本チャールス・リバー株式会社より入手）を用いて、止血効果の評価した。具体的には、ラットの左腎動静脈をクランプした後に、腎の 1/3 を切除した。次いで、染み出てきた血液を除去し、腎の切断部位に表 14 に示す試験物質を投与した。その後、スプレーノズル付きシリンジを用いて、生理食塩水約 2 mL を、腎の切断部位に投与した試験物質の上に撒布し、1 分間放置した。その後クランプを解除した。ク

ランプ解除から5分後までの間に、腎の切断部位から出血した血液を医療用ガーゼで吸い取り、吸い取り前後のガーゼの重量の差を出血量として算出した。

[0100] [表14]

	試験物質
コントロール群 I	なし
コントロール群 II	アルギン酸ナトリウム（キミカアルギン I シリーズの I- 1、1w/v% 水溶液、20℃での粘度 80~ 200mPa・s；（株）キミカ製）； 投与量 45.0±7.1mg
投与群 I	アルギン酸ナトリウム（キミカアルギン I シリーズの I- 1、1w/v% 水溶液、20℃での粘度 80~ 200mPa・s；（株）キミカ製）60.6 重量%、マクロゴール 4000 3.0 重量%、リン酸水素 Ca（和光純薬工業（株）製）6.1 重量%、及びグルコノ-δ-ラクトン（Spectrum Chemical Mfg. Corp. USP 製）30.3 重量%を含む粉末状医薬組成物（製法は実施例 1 と同様）； 投与量 60.0±14.1mg

[0101] 得られた結果を図 5 に示す。この結果から、投与群 I では、コントロール群 I 及び II に比して、出血量を格段に低減できており、本発明の医薬組成物には優れた止血効果があることが確認された。

請求の範囲

- [請求項1] (A)ゲル化剤、(B)有機酸及び無機酸よりなる群から選択される少なくとも1種の酸と2価の金属との塩、並びに(C)ポリエチレングリコールを含有することを特徴とする、固体状の医薬組成物。
- [請求項2] 更に(D)有機酸又はそのアルカリ金属塩を含有する、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記(A)成分が、アルギン酸、アルギン酸の薬学的に許容される塩、又はペクチンである、請求項1又は2に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 前記(B)成分における2価の金属が、カルシウムである、請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記(B)成分が、第2リン酸カルシウム及びグルコン酸カルシウムよりなる群から選択される少なくとも1種である、請求項1～4のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記(C)成分の平均分子量が約1000～約20000である、請求項1～5のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項7] 前記(C)成分が、マクロゴール4000である、請求項1～6のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項8] 前記(D)成分が、グルコン酸又はグルコノ- δ -ラクトンである、請求項1～7のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項9] 前記(B)成分1重量部に対して前記(D)成分を3～50重量部含有する、請求項1～8のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項10] 癒着防止用の医用材料として使用される、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項11] 止血剤として使用される、請求項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項12] 癒着防止用の医用材料の製造のための、(A)ゲル化剤、(B)有機酸及び無機酸よりなる群から選択される少なくとも1種の酸と2価の金属との塩、並びに(C)ポリエチレングリコールを含有する固体状の医薬

組成物の使用。

[請求項13] 止血剤の製造のための、(A)ゲル化剤、(B)有機酸及び無機酸よりなる群から選択される少なくとも1種の酸と2価の金属との塩、並びに(C)ポリエチレングリコールを含有する固体状の医薬組成物の使用。

[請求項14] (A)ゲル化剤、(B)有機酸及び無機酸よりなる群から選択される少なくとも1種の酸と2価の金属との塩、並びに(C)ポリエチレングリコールを含有する固体状の医薬組成物を水性溶媒に混合して、溶解液を調製する工程、及び

前記溶解液を癒着防止が求められる患部に投与する工程を含む、癒着防止方法。

[請求項15] (A)ゲル化剤、(B)有機酸及び無機酸よりなる群から選択される少なくとも1種の酸と2価の金属との塩、並びに(C)ポリエチレングリコールを含有する固体状の医薬組成物を、止血が求められる患部に投与する工程を含む、止血方法。