

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-46538

(P2005-46538A)

(43) 公開日 平成17年2月24日(2005.2.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/00	A 6 1 L 27/00	4 C 0 7 6
A 6 1 F 2/02	A 6 1 L 27/00	4 C 0 8 1
A 6 1 K 47/32	A 6 1 F 2/02	4 C 0 9 7
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/32	
	A 6 1 K 47/34	
審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 7 頁)		
(21) 出願番号	特願2003-284110 (P2003-284110)	(71) 出願人 000153030
(22) 出願日	平成15年7月31日 (2003. 7. 31)	株式会社ジェイ・エム・エス 広島県広島市中区加古町1 2 番 1 7 号
		(74) 代理人 100090446 弁理士 中島 司朗
		(72) 発明者 田所 英記 広島県広島市中区加古町1 2 番 1 7 号 株 株式会社ジェイ・エム・エス内
		Fターム(参考) 4C076 AA94 EE02A EE17A FF03 FF31 4C081 AB01 AB11 BA12 BA16 BB06 BB09 CA011 CA031 CA041 CA071 CA151 CA161 CA171 CA211 CB011 CD041 DA01 DB03 EA02 4C097 AA30 BB01 DD02 EE02 EE03 EE08 EE09 MM05

(54) 【発明の名称】 医療用多孔質体およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 凍結乾燥装置を用いることなく高分子からなる医療用多孔質体を製造する方法を提供する。

【解決手段】 医療用多孔質体の材料となる高分子を溶媒に溶解させて高分子溶液を作製する。この高分子溶液を所望の形状となる鑄型に流し込み冷凍庫にて凍結させ、高分子溶液の凍結体を得る。その後、凍結体に含まれる高分子に難溶または不溶でありかつ溶媒に可溶である抽出溶媒を用いて凍結体から溶媒を抽出する。最後に多孔質体に含まれる抽出用溶媒を取り除くために乾燥を行う。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

高分子からなる医療用多孔質体の製造方法であって、
高分子を溶媒に溶解させた溶液を凍結させて凍結体を作製し、前記高分子が難溶または不溶でありかつ前記溶媒が可溶である抽出溶媒を用いて前記凍結体から溶媒を抽出することを特徴とする医療用多孔質体の製造方法。

【請求項 2】

前記高分子は、熱可塑性高分子であることを特徴とする請求項 1 に記載の医療用多孔質体の製造方法。

【請求項 3】

前記熱可塑性高分子は、ウレタン系樹脂、塩化ビニル系樹脂、アクリル系樹脂、スチレン系樹脂、ポリエステル類、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリアルギン酸からなる群から選択された高分子であることを特徴とする請求項 2 に記載の医療用多孔質体の製造方法。

10

【請求項 4】

前記溶媒は、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、メチルエーテルケトン、アセトン、塩化メチレン、ジメチルサルフォキシド、ジオキサンからなる群から選択された溶媒であることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医療用多孔質体の製造方法。

【請求項 5】

前記抽出溶媒は、エタノール、メタノールの群から選択された抽出溶媒であることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医療用多孔質体の製造方法。

20

【請求項 6】

前記溶媒の抽出は、前記溶媒の凝固点以下で行うことを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の医療用多孔質体の製造方法。

【請求項 7】

前記凍結体は、高分子と溶媒とが相分離した複相構造をなしていることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の医療用多孔質の製造方法。

【請求項 8】

高分子からなる医療用多孔質体であって、
表皮部と内部との多孔度が略等しい
ことを特徴とする医療用多孔質体。

30

【請求項 9】

前記多孔度は、80% ~ 98%であることを特徴とする請求項 8 に記載の医療用多孔質体。

【請求項 10】

前記高分子は、乳酸 - カプロラクトン共重合体からなることを特徴とする請求項 8 または 9 に記載の医療用多孔質体。

【請求項 11】

前記乳酸 - カプロラクトン共重合体は、分子量が10万 ~ 30万であることを特徴とする請求項 10 に記載の医療用多孔質体。

40

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、細胞増殖や生体内埋設に用いる医療用多孔質体およびその製造方法に関し、特に、その製造コストを抑制する技術に関するものである。

【背景技術】**【0002】**

近年、医療分野や再生医工学の分野においては、組織再生の足場材料として高分子からなる医療用の多孔質体が用いられている。この多孔質体は、組織の導入により細胞の分化

50

誘導や組織形成に用いられるほか、構造的に表面積が大きいことから徐放薬剤の担体としても用いられる。

このような多孔質体の製造方法としては、特許文献1～5に見られるように高分子溶液を凍結した後真空減圧下にて溶媒を揮発させる凍結乾燥法を用いることが一般的である。

【0003】

凍結乾燥法は、上記のように低温かつ高真空下において処理されるので、材料となる高分子の化学的劣化を抑制しながら多孔質体を製造することができる。

【特許文献1】特開平05-43734号公報

【特許文献2】特開平09-99051号公報

【特許文献3】特開平11-319066号公報

【特許文献4】特開平2000-329761号公報

【特許文献5】特開平2002-146084号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、上記凍結乾燥法においては、高価な高真空装置や低温トラップなどを備える凍結乾燥装置を用いる必要があり、多孔質体を製造する際には、そのイニシャルコストが上昇するとともに高真空に保持するためのランニングコストもかさみ、多孔質体の製造コストが高くなるという問題がある。

本発明は、上記課題に鑑み、凍結乾燥装置を用いることなく医療用の多孔質体を製造することができる医療用多孔質体の製造方法等を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

上記課題を解決するために、本発明に係る医療用多孔質体の製造方法は、高分子を溶媒に溶解させた溶液を凍結させて凍結体を作製し、高分子が難溶または不溶でありかつ溶媒が可溶である抽出溶媒を用いて凍結体から溶媒を抽出することを特徴としている。

これによれば、一般家庭にあるようなフリーザを用いて多孔質体を製造することができるので、高価な凍結乾燥装置を用いる必要がなく、製造コストを抑制することができる。

【0006】

具体的な高分子材料としては、熱可塑性高分子を用いることができ、例えばウレタン系樹脂、塩化ビニル系樹脂、アクリル系樹脂、スチレン系樹脂、ポリエステル類、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリアルギン酸からなる群から選択された高分子を挙げることができる。

溶媒としては、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、メチルエーテルケトン、アセトン、塩化メチレン、ジメチルサルフォキサイド、ジオキサンからなる群から選択された溶媒を用いることができる。

【0007】

また、抽出溶媒としては、エタノール、メタノールの群から選択された抽出溶媒を用いることができる。

ここで、溶媒の抽出は、その際に凍結体の形が崩れないように溶媒の凝固点以下で行うことが好ましい。

なお、凍結体は、凍結を行うことによって高分子と溶媒とが相分離した複相構造をなしていると考えられる。

【0008】

このような製造方法によって形成される医療用多孔質体は、表皮部と内部との多孔度が略等しくなるので、再生医工学などの分野に適したものとなる。

上記多孔度は、80%～98%のものが組織再生の用途においては好ましい。

具体的な高分子としては、分子量が10万～30万の乳酸-カプロラクトン共重合体を用いることができる。

【発明の効果】

10

20

30

40

50

【0009】

上述したように、本発明によれば、高分子を溶媒に溶解させた溶液を凍結させて凍結体を作製し、高分子に難溶または不溶でありかつ溶媒に可溶である抽出溶媒を用いて凍結体から溶媒を抽出して多孔質体を形成させているので、一般家庭にあるようなフリーザを用いて多孔質体を製造することができる。したがって、高価な凍結乾燥装置を用いる必要がなく、イニシャルコスト並びにランニングコストを低くでき、製造コストを抑制することができる。

【0010】

また、本発明によれば、医療用多孔質体の表皮部と内部との多孔度が略等しくなるので、再生医工学などの分野に適したものを提供することができる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

以下、本発明に係る医療用多孔質体（以下、「多孔質体」という。）およびその製造方法の一実施の形態について説明する。

まず、多孔質体の材料に使用する高分子について説明する。

本発明に係る多孔質体を構成する高分子は、例えば、熱可塑性の高分子であり、溶媒に可溶なものであれば特に制限されることなく用いることができる。例えば、熱可塑性高分子としては、熱可塑性ウレタン系樹脂、塩化ビニル系樹脂、アクリル系樹脂、スチレン系樹脂、ポリエステル類、およびポリビニルアルコールやポリアクリル酸、ポリアルギン酸等の水溶性高分子を使用することができる。また、これらの高分子を複数ブレンドしたものを

20

【0012】

ここで、熱可塑性ポリウレタン系樹脂や塩化ビニル系樹脂といった生体吸収性を示さない高分子は、生体の外部に貼付する薬剤担体に用いることが望ましい。一方、生体吸収性を示す高分子である、ポリエステル類に属するポリ乳酸やポリグリコール酸、ポリリンゴ酸、ポリカプロラクトン、およびこれらの共重合体などは、生体内に埋植可能な組織再生用のスキャホールドとして用いることが望ましい。

【0013】

次に、このような高分子を溶媒に溶解させて高分子溶液を作製し、この溶液を型に流し込んで冷凍庫にて凍結させ、高分子溶液の凍結体を得る。ここで、凍結体においては、その凍結を行うことによって溶媒と高分子とが相分離した複相構造をなしていると考えられる。

30

使用する溶媒としては、多孔質体に用いる高分子を溶解させることができるとともに、冷凍庫程度の温度において凝固するものが好ましい。

【0014】

例えば、クロロホルム、テトラヒドロフラン（THF）、トルエン、キシレン、メチルエーテルケトン（MEK）、アセトン、塩化メチレン、ジメチルスルフォキシド（DMF）、ジオキサンなどの有機溶媒を用いることができる。特に、ジオキサンやキシレンなどは、一般家庭において使用されている冷凍庫の温度（-20）程度において凝固するため、特殊な冷凍庫が不要でありイニシャルコストを下げ、多孔質体のコストを下げる

40

【0015】

次に、凍結体を凍結させた状態にて、溶質である高分子が難溶または不溶であり、かつ溶媒と相溶性のある抽出溶媒にて溶媒を抽出する。この抽出においては、凍結した高分子溶液の形状が崩れない温度、すなわち溶媒の凝固点以下（例えば、上記冷凍庫内にて-20）に管理する必要がある。ここで、抽出溶媒としては、エタノールやメタノールなどを用いることができる。

【0016】

この抽出によって、高分子は多孔質体の形状となりながら析出する一方、溶媒が抽出溶媒と溶け合って置換されるので、抽出により形成される多孔質体には抽出溶媒が含浸され

50

た状態となる。

最後に、この抽出溶媒を蒸発させることによって多孔質体を得ることができる。

このような方法によれば、凍結乾燥装置を用いることなく一般的に使用されている冷凍庫にて多孔質体を製造することができる。したがって、多孔質体製造時におけるイニシャルコストを低減することができ、多孔質体の製造コストを下げるすることができる。

【0017】

さらに、本発明に係る多孔質体の製造方法によれば、得られた多孔質体は、外表面に近い部分が緻密になり内部が粗となるいわゆるスキン - コア構造が見られなくなる。したがって、多孔質体は、全体的に均一な多孔度を有する構造となり、足場材料などに適用する場合にはスキン - コア構造を有するものよりも適したものとなる。

10

【実施例1】

【0018】

以下、本発明に係る製造方法を用いて、生体吸収性高分子であるL乳酸 - カプロラクトン共重合体の多孔質体を製造する方法について説明する。

(1) 組成比75 : 25のL乳酸 - カプロラクトン共重合体(以下、P(LA75 / CL25)という。)を溶媒である1,4-ジオキサンの溶液に溶解し、4質量%の溶液を調整する。

【0019】

(2) 次に、そのP(LA75 / CL25)溶液を内径12mmのチューブ状鑄型に静かに流し込み、家庭用フリーザー(温度-20)にて24時間凍結させた。

20

(3) その後、凍結したP(LA75 / CL25)溶液を鑄型から取り出し、12mm x 80mmの円柱状の凍結体を得た。

(4) この円柱状の凍結体を、抽出溶媒である-20に冷却したエタノール500mL中に浸漬させ、24時間放置することによって、1,4-ジオキサン溶媒の抽出を行った。ここで、エタノールは、P(LA75 / CL25)に難溶または不溶であり、かつ1,4-ジオキサンに可溶であり、抽出効率を向上させるため、抽出開始から12時間後に新しいものと交換した。

【0020】

(5) まだ完全には1,4-ジオキサン溶媒が抽出されていないと考えられるため、さらに室温にてエタノールを用いてP(LA75 / CL25)を洗浄した。

30

(6) その後、洗浄されたP(LA75 / CL25)を24時間真空乾燥することによって多孔質体を得た。

このようにして得られた多孔質体は、図1に示すように、連続した気泡を有するとともに、スキン - コア構造が無く、表皮部分と内部との孔径(2 μ m ~ 500 μ m)および多孔度(80% ~ 98%)が略等しいものとなった。このような多孔度を有する多孔質体は、組織再生用のスキャホールドの用途に適していると考えられる。

【0021】

なお、上記実施の形態においては、高分子を溶媒に溶解させた高分子溶液を凍結させていたが、高分子溶液にさらに粒子状の造孔剤を加えるようにしてもよい。ここで、造孔剤としては、溶媒に難溶または不溶かつ抽出溶媒に可溶なものを選択することが望ましく、例えばNaClを用いることができる。これにより、凍結させた高分子溶液を抽出溶媒を用いて抽出する際、抽出溶媒が粒子状の造孔剤を溶媒とともに溶解するため、多孔質体においては、造孔剤の大きさの孔が形成されるようになる。なお、造孔剤として、NaClを用いる場合には、NaClが可溶性水系溶剤を用いてこれを抽出する必要がある。

40

【0022】

また、上記実施の形態においては、高分子を溶媒に溶解させて凍結させていたが、凍結前に徐放薬剤を混合するようにしてもよい。このようにすれば、生体の外部に貼付する薬剤を多孔質体の製造時において担持させることができ、多孔質体の製造後に薬剤を外部から浸透させる方法と比べて多孔質体内部にまで薬剤を含浸させることができる。

【産業上の利用可能性】

50

【 0 0 2 3 】

本発明に係る医療用多孔質体の製造方法は、特にコストの安さが求められる医療用多孔質体に有効である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 4 】

【 図 1 】 本発明に係る医療用多孔質体の走査型電子顕微鏡写真である。

【 図 1 】

