

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4947512号
(P4947512)

(45) 発行日 平成24年6月6日(2012.6.6)

(24) 登録日 平成24年3月16日(2012.3.16)

(51) Int.Cl.		F I		
C09K	3/00	(2006.01)	C09K	3/00 103M
A61L	17/00	(2006.01)	C09K	3/00 103L
A61L	27/00	(2006.01)	A61L	17/00
			A61L	27/00 Z

請求項の数 2 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2006-39275 (P2006-39275)
 (22) 出願日 平成18年2月16日(2006.2.16)
 (65) 公開番号 特開2007-21751 (P2007-21751A)
 (43) 公開日 平成19年8月30日(2007.8.30)
 審査請求日 平成21年2月13日(2009.2.13)

(73) 特許権者 000173924
 公益財団法人野口研究所
 東京都板橋区加賀1-8-1
 (72) 発明者 川上 宏子
 神奈川県川崎市多摩区登戸3192-301
 (72) 発明者 戸潤 一孔
 神奈川県相模原市陽光台4-8-36
 審査官 中野 孝一

最終頁に続く

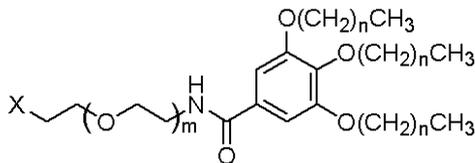
(54) 【発明の名称】 生体適合性ヒドロゲル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)で示されるベンズアミド誘導体を有効成分とするヒドロゲル化剤。

【化1】



(1)

(式中で、XはOHまたはNH₂を、mは1から100までの整数を、nは11から17までの整数を表す。)

【請求項2】

請求項1に記載した化合物を有効成分とするヒドロゲル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体適合性を持つヒドロゲルを形成するゲル化剤、及び、生体適合性を持つ

ヒドロゲルに関するものである。

【背景技術】

【0002】

低分子ゲルは、低分子化合物が分子間力による自己組織化により繊維状の構造を形成し、それが複雑に絡み合った3次元ネットワークを形成することによって、溶媒分子を捕捉したゲルである（例えば、非特許文献1参照）。

ゲルを形成する低分子化合物の分子設計が可能なことから、分離膜、センサー、触媒、無機材料、電子材料、バイオ素材等、様々な分野への応用が期待されている（例えば、非特許文献2参照）。

我々も、新規な構造を有する3, 4, 5 - 長鎖アルキルオキシベンズアミド誘導体を合成し（特許文献1参照）、その一部の化合物が有機溶媒をゲル化することを見出し、高いゲル化能を有する化合物を提供した（特許文献2参照）。

しかし、バイオ素材への応用を考えた場合、有機溶媒をゲル化したオルガノゲルよりも、水をゲル化したヒドロゲルが望ましいことは明らかであるが、低分子が形成するヒドロゲルの報告は少ない（例えば、非特許文献3参照）。また、得られたヒドロゲルをバイオ素材として利用する場合、ヒドロゲル自体が生体適合性を持つことが望ましいが、こうした観点からの報告はほとんど無い。

【0003】

我々は、これまでに、オリゴエチレングリコールを結合した3, 4, 5 - 長鎖アルキルオキシベンズアミド誘導体を合成し、これらの化合物が医療用材料等に生体適合性を付与する目的で使用できること（特許文献3参照）、また、これらの化合物が有機溶媒をゲル化すること（特許文献4参照）を開示している。しかし、これらの化合物のヒドロゲル形成能に関しては検討が行われていなかった。

【特許文献1】特開2001-122889号公報

【特許文献2】特開2004-262809号公報

【特許文献3】特開2005-232061号公報

【特許文献4】特開2005-232278号公報

【非特許文献1】ケミカル・レビュー（Chem. Rev.）、1997年、97巻、p. 3133 - 3159

【非特許文献2】アンゲバンテ・ヘミー・インターナショナル・エディション（Angew. Chem. Int. Ed.）、2000年、39巻、p. 2263 - 2266

【非特許文献3】ケミカル・レビュー（Chem. Rev.）、2004年、104巻、p. 1201 - 1217

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題は、生体適合性を持つヒドロゲルを形成するゲル化剤、及び、生体適合性を持つヒドロゲルを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

上記課題に関して鋭意検討した結果、本発明者らは、式(1)で示されるオリゴエチレングリコールを結合した3, 4, 5 - 長鎖アルキルオキシベンズアミド誘導体が、親水性のオリゴエチレングリコール部分の長さm、疎水性のアルキル部分の長さn、及び、ゲル化の条件の適切な選択によって、ヒドロゲルを形成することを見出し、本発明を完成するに至った。

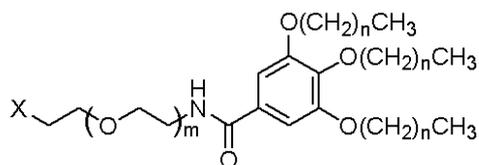
10

20

30

40

【化 2】



(1)

(式中で、XはOHまたはNH₂を、mは1から100までの整数を、nは11から17までの整数を表す。)

すなわち、本発明は、式(1)で示される化合物を有効成分とし、生体適合性を持つヒドロゲルを形成するゲル化剤、及び、式(1)で示される化合物を有効成分とし、生体適合性を持つヒドロゲルを提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

式(1)で示される化合物は、例えば、エチレングリコールのオリゴマーまたはポリマーのアミン誘導体と3,4,5-トリス(アルキルオキシ)安息香酸とのアミド縮合によって得られる(特開2005-232061号公報)。

エチレングリコールのオリゴマーまたはポリマーのアミン誘導体は、例えば、市販のエチレングリコールのオリゴマーまたはポリマー、あるいは、市販で入手出来ない長さのオリゴマーについては、オリゴエチレングリコールの一端を保護し、他の一端をトシル化して、合計が必要な長さとなるオリゴエチレングリコールと縮合の後、脱保護して得られる化合物(ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)2004年、69巻、p.639-647)の一端、または、両端を、順次、トシル化、トシル基のヨウ素化、ヨウド基のフタルイミドへの変換、ヒドラジンによる脱保護によって得られる(バイオケミストリー(Biochemistry)1980年、19巻、p.4595-4600)。

3,4,5-トリス(アルキルオキシ)安息香酸は、例えば、3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸メチルをアルキルブロミドによってエーテル化、次いで、加水分解することによって得られる(バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー(Bioorg. Med. Chem.)2002年、10巻、p.4013-4022)。

尚、式(1)で、mは1から100までの整数、nは11から17までの整数が許容されるが、室温付近でヒドロゲル化剤あるいはヒドロゲルの有効成分として用いる場合、好ましくは、mが10から35の整数、nが11から16の整数で示される化合物である。

【0007】

式(1)で示される化合物は、そのまま単独で、あるいは、そのヒドロゲル化を妨げない物質との混合物として、ヒドロゲル化剤として用いることができる。

ヒドロゲルは、式(1)で示される化合物を有効成分とするゲル化剤を、適当量(好ましくは、水に対する濃度として1mMから1Mとなる量)、水に懸濁させ、そのままヒドロゲルを用いる温度で攪拌するか、または、一旦、100以下の適当な温度まで加熱の後、ヒドロゲルを用いる温度に放置するか、または、さらに冷却することによって作成する。

【0008】

以下に、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の記述に限定されるものではない。

【実施例1】

【0009】

(ヒドロゲルの作成)

化合物サンプルを適当量秤量し、純水を加えて一定濃度とし、超音波照射器、ボルテッ

10

20

30

40

50

クスミキサー等を用いて分散させる。この水分散溶液を、一旦、40 付近まで加熱した後、室温で放置、室温でヒドロゲルを形成しない場合は、さらに、氷冷してヒドロゲルの形成を検討した。

式(1)において、XがOH、mが23、nが11の化合物は、室温、20 mMから30 mMの濃度でヒドロゲルを与えた。

式(1)において、XがNH₂、mが17、nが11の化合物は、室温、5 mMから60 mMの濃度でヒドロゲルを与えた。

以上の結果から、式(1)で示される化合物がヒドロゲルを形成することが示された。

【実施例2】

【0010】

10

(ヒドロゲル形成に対する塩等の効果)

実施例1と同様の方法で、純水の代わりに、0.1 M HCl水溶液、0.1 M NaOH水溶液、0.1 M CaCl₂水溶液、あるいは、0.1 M Na₂SO₄水溶液を用いてヒドロゲルの形成を検討した。

【0011】

0.1 M HCl水溶液の場合、式(1)において、XがOH、mが17、nが11の化合物は、氷冷下、15 mMから25 mMの濃度で、XがOH、mが23、nが11の化合物は、室温、15 mMから25 mMの濃度で、ヒドロゲルを与えた。式(1)において、XがNH₂、mが11、nが11の化合物は、室温、15 mMから25 mMの濃度で、XがNH₂、mが17、nが11の化合物は、室温、15 mMの濃度で、XがNH₂、mが23、nが11の化合物は、室温、15 mMから25 mMの濃度で、ヒドロゲルを与えた。

20

【0012】

0.1 M NaOH水溶液の場合、式(1)において、XがOH、mが17、nが11の化合物は、氷冷下、15 mMから25 mMの濃度で、XがOH、mが23、nが11の化合物は、室温、15 mMから25 mMの濃度で、ヒドロゲルを与えた。式(1)において、XがNH₂、mが17、nが11の化合物は、氷冷下、25 mMの濃度で、XがNH₂、mが23、nが11の化合物は、室温、15 mMから25 mMの濃度で、ヒドロゲルを与えた。

【0013】

0.1 M CaCl₂水溶液の場合、式(1)において、XがOH、mが17、nが11の化合物は、氷冷下、25 mMの濃度で、XがOH、mが23、nが11の化合物は、室温、15 mMから25 mMの濃度で、ヒドロゲルを与えた。式(1)において、XがNH₂、mが17、nが11の化合物は、氷冷下、25 mMの濃度で、XがNH₂、mが23、nが11の化合物は、氷冷下、15 mMの濃度で、ヒドロゲルを与えた。

30

【0014】

0.1 M Na₂SO₄水溶液の場合、式(1)において、XがOH、mが17、nが11の化合物は、氷冷下、15 mMから25 mMの濃度で、XがOH、mが23、nが11の化合物は、室温、15 mMから25 mMの濃度で、ヒドロゲルを与えた。式(1)において、XがNH₂、mが17、nが11の化合物は、氷冷下、15 mMから25 mMの濃度で、XがNH₂、mが23、nが11の化合物は、氷冷下、15 mMから25 mMの濃度で、ヒドロゲルを与えた。

40

【0015】

以上の結果から、式(1)で示される化合物は、適切な条件を選択することにより、ヒドロゲルの形成が起こり易くなること、及び、広範なX、m、nにおいてヒドロゲルを形成することが示された。

【産業上の利用可能性】

【0016】

本発明が提供するヒドロゲルは、3次元細胞培養、細胞や蛋白質の分離・精製、蛋白質医薬品の徐放等に、生体適合性をもつソフトマテリアルとして、利用することができる。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開2005-232061(JP,A)
特開2005-232278(JP,A)
特開2004-262809(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C09K3/00、
A61L17/00、
A61L27/00、
CAplus(STN)、
REGISTRY(STN)