



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1954004 B

(45) 授权公告日 2010.08.18

(21) 申请号 200580015858.4

(72) 发明人 北野博巳 源明诚 猿渡欣幸  
向山高广

(22) 申请日 2005.05.18

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

150693/2004 2004.05.20 JP

代理人 孙秀武 吴娟

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.11.17

(51) Int. Cl.

C08F 220/36 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2005/009086 2005.05.18

A61L 33/00 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

W02005/113620 JA 2005.12.01

(56) 对比文件

JP 2002-348205 A, 2002.12.04, 权利要求.

(73) 专利权人 大阪有机化学工业株式会社

地址 日本大阪府

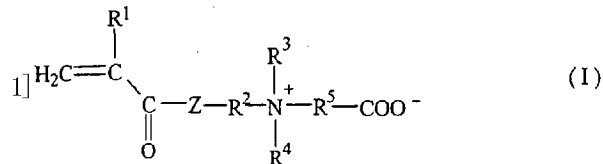
审查员 刘瑶  
权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 2 页

(54) 发明名称

生物相容性材料

(57) 摘要

与蛋白质及血球等生物体成分的相互作用小等的生物相容性优异的生物相容性材料。所述生物相容性材料含有使单体组合物聚合而成的聚合物,所述单体组合物以重量比 1/99 ~ 100/1(氨基酸型甜菜碱单体 / 聚合性单体)含有式 (I) 所示的氨基酸型甜菜碱单体和式 (II) 所示的聚合性单体。所述生物相容性材料可以用于食品、食品添加剂、医药品、医药部外品、医疗用具、化妆品、化妆用具商品等中。[化

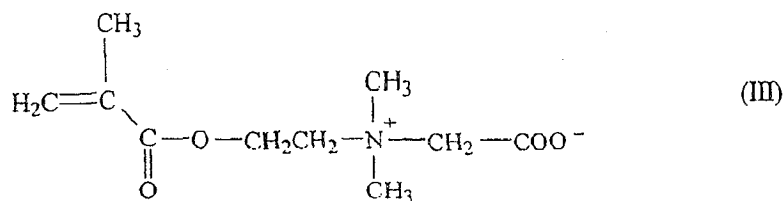


(式中, R<sup>1</sup>表示氢原子或甲基, R<sup>2</sup>表示碳原子数为 1 ~ 6 的亚烷基, R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>各自独立、表示碳原子数为 1 ~ 4 的烷基, R<sup>5</sup>表示碳原子数为 1 ~ 4 的亚烷基, Z 表示氧原子或 -NH 基)、[化



(式中, R<sup>1</sup>与上述相同。R<sup>6</sup>表示 1 价的有机基)。

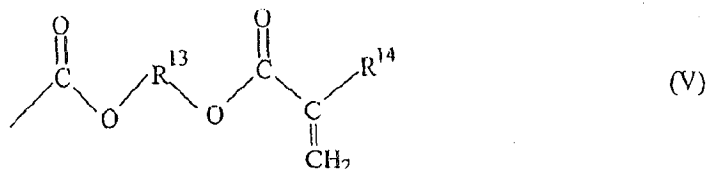
1. 生物相容性材料, 该材料由使下述单体组合物聚合而成的聚合物形成, 所述单体组合物由氨基酸型甜菜碱单体和式 (II) 所示聚合性单体以氨基酸型甜菜碱单体 / 聚合性单体的重量比为 5/95 ~ 95/5 比例构成, 其中所示氨基酸甜菜碱单体为下式 (III) 所示 N-甲基丙烯酰氧乙基 -N, N-二甲基铵 - $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱:



式 (II) 中,  $\text{R}^1$  表示氢原子或甲基,  $\text{R}^6$  表示  $-\text{COOR}^7$  基, 其中  $\text{R}^7$  表示碳原子数为 1 ~ 22 的烷基;  $-\text{COO}-\text{R}^8-\text{OH}$  基, 其中  $\text{R}^8$  表示碳原子数为 1 ~ 4 的链烯基;  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$  基, 其中  $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  各自独立表示氢原子或碳原子数为 1 ~ 4 的烷基;  $-\text{OCO}-\text{R}^{11}$  基, 其中  $\text{R}^{11}$  表示甲基或乙基; 下式 (IV) 所示基团或下式 (V) 所示基团;



式 (IV) 中,  $\text{R}^{12}$  表示碳原子数为 3 或 5 的亚烷基,



式 (V) 中,  $\text{R}^{13}$  表示碳原子数为 2 ~ 9 的烷基,  $\text{R}^{14}$  表示氢原子或甲基。

## 生物相容性材料

### 技术领域

[0001] 本发明涉及生物相容性材料。更详细而言,涉及能够很好地用于食品、食品添加剂、医药品、医药部外品、医疗用具、化妆品、化妆用具商品等的生物相容性材料。

### 背景技术

[0002] 人们期盼生物相容性材料应用到各种领域。现在,硅树脂、聚乙烯、聚氨酯等人工材料被用于医疗用管及导管等医疗用具中。但是,这些材料被生物体识别为异物,因在其表面吸附蛋白质或血球而引起改性,或者该材料自身活化,很可能诱发血液凝固等排斥反应。

[0003] 另一方面,作为侧链具有甘氨酸型甜菜碱单体的材料,已知通过将甲基丙烯酸 N, N-二甲氨基乙酯单独聚合,或者使其与其他单体共聚,将得到的聚合物用一氯醋酸钠等使其甜菜碱化而得到的甘氨酸型甜菜碱树脂等(例如,参照专利文献 1~3)。

[0004] 但是,这些甜菜碱树脂难以完全地完成甜菜碱化反应,因此残存 N, N-二甲氨基,该残存的 N, N-二甲氨基具有对生物相容性带来不良影响的缺点。

[0005] 专利文献 1:日本特开昭 51-9732 号公报

[0006] 专利文献 2:日本特开昭 55-104209 号公报

[0007] 专利文献 3:日本特开昭 56-92809 号公报

### 发明内容

[0008] 本发明要解决的技术问题

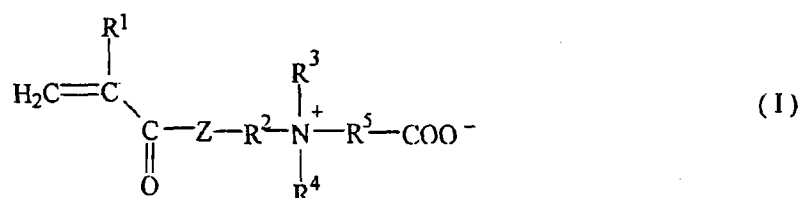
[0009] 本发明是鉴于上述以往技术而完成的,其课题在于提供用于开发下一代尖端医疗用具或人工脏器的、与蛋白质及血球等生物体成分的相互作用小等的生物相容性优异的生物相容性材料。

[0010] 用于解决技术问题方法

[0011] 本发明涉及生物相容性材料,该材料含有使单体组合物聚合而得到的聚合物,所述单体组合物以重量比 1/99~100/1(氨基酸型甜菜碱单体/聚合性单体)含有式(I)所示的氨基酸型甜菜碱单体和式(II)所示的聚合性单体。

[0012] [化 1]

[0013]



[0014] (式中, R<sup>1</sup> 表示氢原子或甲基, R<sup>2</sup> 表示碳原子数为 1~6 的亚烷基, R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自独立、表示碳原子数为 1~4 的烷基, R<sup>5</sup> 表示碳原子数为 1~4 的亚烷基, Z 表示氧原子或 -NH 基)

[0015] [化 2]

[0016]

[0017] (式中,  $\text{R}^1$  与上述相同。 $\text{R}^6$  表示 1 价的有机基)。

[0018] 发明效果

[0019] 本发明的生物相容性材料是用于开发下一代尖端医疗用具或人工脏器的、与蛋白质及血球等生物体成分没有相互作用的优异的生物相容性。本发明的生物相容性材料由于使用以式 (I) 表示的甜菜碱单体, 所以具有能够自由地进行根据其用途的分子设计的优点。

### 附图说明

[0020] 图 1: 表示实验例 1 中牛血清白蛋白的非特异性吸附的评价 ( $d\Delta E_p$ ) 结果的图。[0021] 图 2: 表示实验例 1 中牛血清白蛋白的非特异性吸附的评价 ( $\Delta I$ ) 结果的图。[0022] 图 3: 表示实验例 1 中溶菌酶的非特异性吸附的评价 ( $d\Delta E_p$ ) 结果的图。

### 具体实施方式

[0023] 用式 (I) 表示的甜菜碱单体中,  $\text{R}^1$  表示氢原子或甲基;  $\text{R}^2$  表示碳原子数为 1~6 的亚烷基;  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  各自独立, 表示碳原子数为 1~4 的烷基;  $\text{R}^5$  表示碳原子数为 1~4 的亚烷基;  $Z$  表示氧原子或 -NH 基。

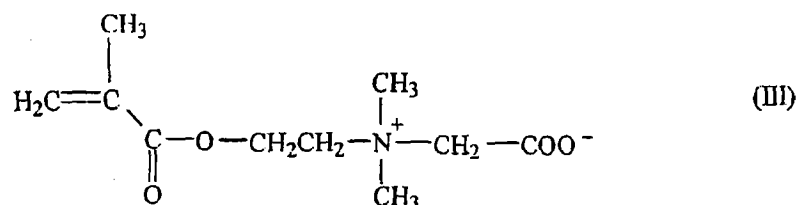
[0024] 作为用式 (I) 表示的甜菜碱单体的具体例子, 可以举出 N-(甲基)丙烯酰氧甲基-N, N-二甲基铵- $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱、N-(甲基)丙烯酰氧乙基-N, N-二甲基铵- $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱、N-(甲基)丙烯酰氧丙基-N, N-二甲基铵- $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱、N-(甲基)丙烯酰氧甲基-N, N-二乙基铵- $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱、N-(甲基)丙烯酰氧乙基-N, N-二乙基铵- $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱、N-(甲基)丙烯酰氧丙基-N, N-二乙基铵- $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱等, 这些物质可以分别单独使用或将 2 种以上混合使用。

[0025] 应说明的是, 在本说明书中, “(甲基)丙烯”是指“丙烯”或“甲基丙烯”。

[0026] 在用式 (I) 表示的甜菜碱单体中, 优选式 (III) 表示的 N-甲基丙烯酰氧乙基-N, N-二甲基铵- $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱。以 N-甲基丙烯酰氧乙基-N, N-二甲基铵- $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱为代表的式 (I) 所示甜菜碱单体, 可以用例如日本特开平 9-95474 号公报、日本特开平 9-95586 号公报、日本特开平 11-222470 号公报等中记载的方法来容易地获得高纯度。

[0027] [化 3]

[0028]

[0029] 用式 (II) 表示的聚合性单体中,  $\text{R}^1$  与上述相同,  $\text{R}^6$  表示 1 价的有机基。作为  $\text{R}^6$  的

代表例,可以举出  $-\text{COOR}^7$  基 ( $\text{R}^7$  表示碳原子数为 1 ~ 22 的烷基)、 $-\text{COO}-\text{R}^8-\text{OH}$  基 ( $\text{R}^8$  表示碳原子数为 1 ~ 4 的链烯基)、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$  基 ( $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  各自独立、表示氢原子或碳原子数为 1 ~ 4 的烷基)、 $-\text{OCO}-\text{R}^{11}$  基 ( $\text{R}^{11}$  表示甲基或乙基)、用式 (IV) 表示的基团、用式 (V) 表示的基团等。 $\text{R}^6$  之中,从生物相容性考虑,优选  $-\text{COO}-\text{R}^8-\text{OH}$  基、 $-\text{COOR}^7$  基、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$  基及用式 (IV) 表示的基团。

[0030] [化 4]

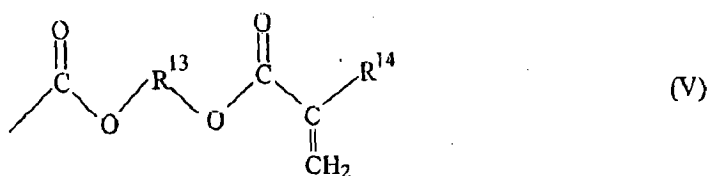
[0031]



[0032] 式 (IV) 中,  $\text{R}^{12}$  表示碳原子数为 3 或 5 的亚烷基。

[0033] [化 5]

[0034]



[0035] 式 (V) 中,  $\text{R}^{13}$  表示碳原子数为 2 ~ 9 的烷基,  $\text{R}^{14}$  表示氢原子或甲基。

[0036] 作为用式 (II) 表示的聚合性单体的具体例子,可以举出 (甲基) 丙烯酸甲酯、(甲基) 丙烯酸乙酯、(甲基) 丙烯酸正丁酯、(甲基) 丙烯酸异丁酯、(甲基) 丙烯酸叔丁酯、(甲基) 丙烯酸新戊酯、(甲基) 丙烯酸环己酯、(甲基) 丙烯酸苄酯、(甲基) 丙烯酸辛酯、(甲基) 丙烯酸月桂酯、(甲基) 丙烯酸十八烷基酯、(甲基) 丙烯酸十六烷基酯、(甲基) 丙烯酸乙基卡必醇酯、(甲基) 丙烯酸羟基乙酯、(甲基) 丙烯酸羟基丙酯、(甲基) 丙烯酸羟基丁酯、(甲基) 丙烯酸甲氧基乙酯、(甲基) 丙烯酸甲氧基丁酯、N-甲基 (甲基) 丙烯酰胺、N-乙基 (甲基) 丙烯酰胺、N-丙基 (甲基) 丙烯酰胺、N-异丙基 (甲基) 丙烯酰胺、N-丁氧甲基 (甲基) 丙烯酰胺、N-叔丁基 (甲基) 丙烯酰胺、N-辛基 (甲基) 丙烯酰胺、N,N-二甲基 (甲基) 丙烯酰胺、N,N-二乙基 (甲基) 丙烯酰胺、(甲基) 丙烯酰基吗啉、双丙酮 (甲基) 丙烯酰胺、苯乙烯、衣康酸甲酯、衣康酸乙酯、乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、N-乙基吡咯烷酮、N-乙烯己内酰胺等单官能单体,二 (甲基) 丙烯酸 1,4-丁二醇酯、二 (甲基) 丙烯酸 1,6-己二醇酯、二 (甲基) 丙烯酸 1,9-壬二醇酯、二 (甲基) 丙烯酸 2-正丁基-2-乙基-1,3-丙二醇酯、二缩三丙二醇二 (甲基) 丙烯酸酯、三缩四乙二醇二 (甲基) 丙烯酸酯、亚甲基双丙烯酰胺、三羟甲基丙烷三 (甲基) 丙烯酸酯、季戊四醇三 (甲基) 丙烯酸酯等的多官能单体等,这些单体可以分别单独使用,也可以将 2 种以上混合使用。

[0037] 用式 (II) 表示的聚合性单体中,从生物相容性方面考虑,优选 (甲基) 丙烯酸丁酯、(甲基) 丙烯酸十八烷基酯、N,N-二甲基丙烯酰胺、N-乙基吡咯烷酮、(甲基) 丙烯酸羟基乙酯等。

[0038] 用式 (I) 表示的甜菜碱单体和用式 (II) 表示的聚合性单体的量,随着生物相容性材料所使用的生物体部位、使用目的等不同,因而不能一概而论,但从生物相容性、亲水性、耐水性、生物体成分吸附性、刚性、加工性等方面考虑,将式 (I) 所示的甜菜碱单体 / 式

(II) 所示的聚合性单体(重量比)调整为 1/99 ~ 100/0、优选 5/95 ~ 95/5、更优选 10/90 ~ 90/10。

[0039] 应说明的是,单体组合物仅由式(I)所示的甜菜碱单体构成时,所得聚合物是式(I)所示甜菜碱单体的均聚合物,当由式(I)所示甜菜碱单体和式(II)所示聚合性单体构成时,所得聚合物是式(I)所示甜菜碱单体和式(II)所示聚合性单体的共聚物。

[0040] 例如,可以通过使用水或有机溶剂作为溶剂的溶剂聚合,将单体组合物聚合,由此来调制构成生物相容性材料的聚合物。更详细而言,可以将含有规定量的式(I)所示甜菜碱单体和式(II)所示聚合性单体的单体组合物溶解于精制水或有机溶剂中,一边搅拌所得溶液,一边向该溶液添加聚合引发剂,在惰性气体环境中使单体组合物聚合,由此得到。

[0041] 上述有机溶剂可例举出甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇、丙二醇等醇类,丙酮、甲乙酮等酮类,乙醚、四氢呋喃等烷基醚类,苯、甲苯、二甲苯等芳香族化合物类,正己烷等脂肪烃化合物类,环己烷等脂环烃化合物类,乙酸甲酯、乙酸乙酯等乙酸酯等,但本发明不限于所述示例。

[0042] 考虑到聚合的操作性等,用于溶液聚合的单体组合物溶液中的单体组合物的浓度优选为 10 ~ 80 重量%左右。

[0043] 聚合时,优选使用聚合引发剂。聚合引发剂没有特别的限定,例如,以偶氮异丁腈、偶氮异丁酸甲酯、偶氮双二甲基戊腈、过氧化苯甲酰、过硫酸钾、过硫酸铵等普通的偶氮类聚合引发剂或过氧化物类聚合引发剂等为代表,可以举出二苯甲酮衍生物、氧化膦衍生物、苯酮衍生物、苯基硫醚衍生物、叠氮化物衍生物、重氮衍生物、二硫化物衍生物等的光聚合引发剂等。相对于单体组合物 100 重量份,聚合引发剂的量通常优选为 0.01 ~ 5 重量份左右。

[0044] 聚合时,根据需要可以使用链转移剂。作为链转移剂,可例举出月桂硫醇、十二烷基硫醇、硫代甘油等具有硫醇基的化合物及次亚磷酸钠、亚硫酸氢钠等无机盐等,但本发明不限于所述示例。相对于单体组合物 100 重量份,链转移剂的量通常优选为 0.01 ~ 10 重量份左右。

[0045] 单体组合物的聚合温度随所用聚合引发剂的种类而不同,因此不能一概决定,但通常优选设为聚合引发剂的 10 小时半衰期温度。从避免残存未反应单体考虑,聚合时间为 2 小时以上、优选 2 ~ 24 小时左右。单体组合物的聚合可以在惰性气体的环境中进行。惰性气体可例举出氮气、氩气等。

[0046] 应说明的是,反应体系内的未反应单体的有无可以用气相色谱等一般的分析方法确认。

[0047] 由此,通过使单体组合物聚合,可以得到聚合物。所得聚合物可以用超滤膜等分离,根据需要利用常法进行洗涤,从而进行回收。

[0048] 从制造时的处理性和生成物的加工性方面考虑,所得聚合物的重均分子量优选为 500 ~ 200 万,更优选为 1000 ~ 100 万。

[0049] 本发明的生物相容性材料含有上述聚合物。本发明的生物相容性材料可以仅由上述聚合物构成,也可以根据需要,在不妨碍本发明的目的的范围,由上述聚合物和其他聚合物构成。

[0050] 本发明的生物相容性材料的生物相容性优异,因此可以很好地用于食品、食品添

加剂、医药品、医药部外品、医疗用具、化妆品、化妆用具商品等中。

[0051] 作为食品及食品添加剂,可例举出在普通的食品类中使用的增粘剂、pH调整剂、成形辅助剂、包装材料等。作为医药品、医药部外品及医疗用具,可例举出药物传输系统药物、人工血管、血液透析膜、导管、接触透镜、血液滤器、血液保存袋、人工脏器等。作为化妆品及化妆用具商品,可例举出洗发剂、冲洗剂、护发素、乳液、保湿霜、肥皂、皮肤洗涤剂、面膜、去死皮膏、发用定型剂、染发剂、毛发脱色剂、烫发剂、香水、抑汗剂、清凉剂、纸尿布、生理用品、浴池洗涤剂、食器洗涤剂、自来水过滤器等,但本发明不限于所述示例。

[0052] 实施例

[0053] 接着,根据实施例进一步详细说明本发明,但本发明不限于所述实施例。

[0054] 实施例 1

[0055] 在含有 N-甲基丙烯酰氧乙基 -N,N-二甲基铵 - $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱 234mg 和双 [4-(N,N-二甲基二硫代氨基甲酰甲基)苯甲酰胺乙基硫醚] 13.6mg 的单体组合物中,添加作为光聚合引发剂的四乙基秋兰姆二硫化物 11.9mg 后,使其溶解于甲醇 2.5mL 和四氢呋喃 1mL 的混合溶剂中,在所得溶液中通入氮气 15 分钟之后,在 25°C 的温度下于氮气环境中照射紫外线 4 小时,由此使单体组合物光聚合。

[0056] 接着,用超滤(馏分分子量 3000 ~ 10000)进行分离,进行冻干,由此回收生成的聚合物(收量 45mg)。通过  $H^1$ -NMR 研究所得聚合物的聚合度和重均分子量,结果如下:其聚合度为 23.1,重均分子量为 5500。 $H^1$ -NMR 的测定结果如下。

[0057]  $^1H$ -NMR (400MHz,  $D_2O$ ): 1.08 (t, m, 3H, 2H- $CH_3$ , - $CH_2$ -), 2.21 (m, 2H, - $CH_2$ -), 3.38 (t, 2H, 3H, N- $CH_2$ -, N- $CH_3$ ), 3.70 (m, 2H, 2H, N- $CH_2$ -, - $CH_2$ -COOH), 4.76 (d, 2H, O- $CH_2$ -), 7.2-7.8 (m, 4H, -Ph-)

[0058] 实施例 2

[0059] 除了将实施例 1 中的单体组合物变更为甲基丙烯酸丁酯和 N-甲基丙烯酰氧乙基 -N,N-二甲基铵 - $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱的混合物 [甲基丙烯酸丁酯 / N-甲基丙烯酰氧乙基 -N,N-二甲基铵 - $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱的重量比:4/6] 250mg 之外,与实施例 1 同样地操作,得到聚合物。

[0060] 接着,用超滤(馏分分子量 3000 ~ 10000)进行分离,进行冻干,由此回收生成的聚合物(收量 50mg)。通过  $H^1$ -NMR 研究所得聚合物的重均分子量,结果为 18000。

[0061] 实施例 3

[0062] 在 N-甲基丙烯酰氧乙基 -N,N-二甲基铵 - $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱 5.0g 中加入甲醇 25ml,接着加入作为聚合引发剂的 2,2-偶氮双异丁腈 70.8mg、作为链转移剂的 2-巯基乙醇 0.15ml,使其在 70°C 下聚合 24 小时后,进行浓缩,进而使其溶解在水中,通过透析进行分离(馏分分子量 1000),进行冻干,由此回收生成的聚合物(收量 3.6g)。用凝胶渗透色谱法(流动相:含有 0.5% 溴化锂的 0.1M 的溴化钠水溶液)研究所得聚合物的重均分子量,为 11400。

[0063] 实施例 4

[0064] 使用 N-甲基丙烯酰氧乙基 -N,N-二甲基铵 - $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱和甲基丙烯酸丁酯 2.23mL (N-甲基丙烯酰氧乙基 -N,N-二甲基铵 - $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱 / 甲基丙烯酸丁酯的重量比:45/55) 来代替实施例 2 中的 N-甲基丙烯酰氧乙基 -N,N-二甲基

铵- $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱 5.0g, 在 70°C 下聚合 24 小时之后, 加入到正己烷中使其沉淀, 进而使其溶解在水中, 通过透析进行分离 (馏分分子量 3500), 进行冻干, 由此回收生成的聚合物 (收量 1.6g)。用凝胶渗透色谱法 (流动相: 含有 0.5% 溴化锂的 0.1M 的溴化钠水溶液) 研究所得聚合物的重均分子量, 为 17800。

[0065] 比较例 1

[0066] 除了使用甲基丙烯酸 234mg 来代替实施例 1 的 N-甲基丙烯酰氧乙基-N,N-二甲胺- $\alpha$ -N-甲基羧基甜菜碱 234mg 之外, 与实施例 1 同样地操作, 得到聚合物。通过  $^1\text{H-NMR}$  研究所得聚合物的聚合度和重均分子量, 结果如下: 其聚合度为 16, 重均分子量为 2700。

[0067] 比较例 2

[0068] 为了与实施例 2 比较, 使用聚乙烯磺酸钠 (重均分子量: 2200)。

[0069] 比较例 3

[0070] 为了与实施例 2 比较, 使用聚-L-赖氨酸溴化氢 (重均分子量: 2700)。

[0071] 比较例 4

[0072] 为了与实施例 2 比较, 使用聚乙二醇 (重均分子量: 2000)。

[0073] 比较例 5

[0074] 为了与实施例 2 比较, 使用聚-N-乙烯基吡咯烷酮 (重均分子量: 2300)。

[0075] 实验例 1

[0076] 接着, 研究含有在实施例 1 和比较例 1 中所得聚合物的自身组织化单分子膜的循环·伏安。

[0077] 更具体而言, 用氧化铝粉研磨作为电极的金电极 (AUE6.0 $\times$ 1.6mm; BAS) 之后, 对该金属极照射超声波 (Sine Sonic150, Sine) 30 秒。重复该操作几次之后, 使用循环·伏安测量仪 [ポテンシオ・スタツト; 北斗电工 (株) 制造、商品号: HA-301]、功能发生器 [北斗电工 (株) 制造、商品号: HA-104]、电源及交流-直流转换器 [EPSON 公司制造、商品名: PC-486 SE], 在 0.1N 硫酸水溶液或 0.5N 氢氧化钾水溶液中浸渍电极, 施加电压。使用 0.1N 硫酸水溶液时, 施加 -0.4 ~ 1.5V 的电压; 使用 0.5N 氢氧化钾水溶液时, 施加 0 ~ -1.5V 的电压。

[0078] 接着, 将金电极的表面洗涤之后, 将该金电极浸渍在含有 0.5M 氯化钾和 5mM 铁氰化钾的水溶液中, 以扫描速度 10mV/s 和施加电压 0.6 ~ -0.3V 来检查循环·伏安, 确认电位差 (以下称为  $\Delta E_p$ ) 达到 65mV 以下之后, 使用该金电极。

[0079] 在实施例 1 和比较例 1 中所得材料的水溶液 1mg/mL 中浸渍上述金电极 24 小时之后, 用精制水洗涤几次。

[0080] 使用含有 1mM 氢醌和 0.1mM 硫酸钠、pH 为 7.0 的 10mM 磷酸缓冲液 (以下称为 HQ 溶液), 观察蛋白质对修饰有在实施例 1 和比较例 1 中所得材料的金电极的非特异性吸附。

[0081] 将牛血清白蛋白 (BSA, pI: 4.8, 66kD) 或者溶菌酶 (pI: 10.9, 1.4kD) 溶于 pH 为 7.0 的 10mM 磷酸缓冲液中, 制成蛋白质溶液 (1mg/mL)。浸渍到蛋白质溶液之前, 在 HQ 溶液中研究循环·伏安, 确认其电位差达到 0mV。然后, 浸渍于蛋白质溶液中, 每隔一定时间取出, 用精制水洗涤几次之后, 在 HQ 溶液中测定循环·伏安。

[0082] 从浸渍后的  $\Delta E_p$  中减去浸渍于蛋白质之前的  $\Delta E_p$ , 将该值作为  $d\Delta E_p$  的值。

[0083] 自身组织化单分子膜的表面上没有吸附蛋白质等时, 由于除了吸附质以外, 没有



妨碍氧化还原物质移动的物质,因此  $d \Delta E_p$  的值成为 0mV。而自身组织化单分子膜上的环境因非特异性吸附等而改变时,由于妨碍了氧化还原物质的移动,因此  $d \Delta E_p$  的值增加。利用这种现象观测蛋白质的非特异性吸附等。其结果示于图 1 ~ 3 中。

[0084] 图 1 表示实验例 1 的牛血清白蛋白非特异性吸附的评价 ( $d \Delta E_p$ ) 结果。由图 1 所示的结果可知,在使用没有形成单分子膜的金电极时(图 1 中的裸 Au)和比较例 1 中, $d \Delta E_p$  的值增加,与此相对,实施例 1 的  $d \Delta E_p$  值接近 0,几乎没有变化。由此可知,形成了含有实施例 1 的生物相容性材料的自身组织化单分子膜的金电极,由于蛋白质在其表面的吸附量少,因此生物相容性优异。

[0085] 图 2 表示实施例 1 的牛血清白蛋白非特异性吸附的评价 ( $\Delta I$ ) 结果。由图 2 所示的结果可知,使用没有形成单分子膜的金电极时(图 2 中的裸 Au), $\Delta I$  的值大幅度地减少,与此相对,实施例 1 中的  $\Delta I$  值几乎没有变化。由此可知,形成了含有实施例 1 的生物相容性材料的自身组织化单分子膜的金电极,由于蛋白质在其表面的吸附量少,因此生物相容性优异。

[0086] 图 3 表示实验例 1 的溶菌酶非特异性吸附的评价 ( $d \Delta E_p$ ) 结果。由图 3 所示的结果可知,在使用没有形成单分子膜的金电极时(图 3 中的裸 Au)和比较例 1 中, $d \Delta E_p$  的值增加,与此相对,实施例 1 的  $d \Delta E_p$  值接近 0,几乎没有变化。由此可知,形成了含有实施例 1 的生物相容性材料的自身组织化单分子膜的金电极,由于蛋白质在其表面的吸附量少,因此生物相容性优异。

[0087] 由以上结果可知,在实施例 1 中得到的生物相容性材料难以吸附牛血清白蛋白或溶菌酶等蛋白质,生物相容性优异。

[0088] 实施例 2

[0089] 用拉曼分光法测定在实施例 3 ~ 4 和比较例 2 ~ 5 中所得材料的水的 O-H 伸缩振动。

[0090] 更具体而言,使用在实施例 3 ~ 4 和比较例 2 ~ 5 中所得各材料的 10 重量%水溶液,通过拉曼分光法,测定水的 O-H 伸缩振动。其结果示于表 1 中。拉曼分光法的测定条件及表 1 中的 N 值和  $N_{corr}$  值的测定方法如下。

[0091] [拉曼分光法的测定条件]

[0092] ジヤスコ公司制造,拉曼分光测定仪(商品号:NR-1100)

[0093] 光源:Ar<sup>+</sup>激光

[0094] 波长:488nm

[0095] 光量:200mW

[0096] 分辨率: $5\text{cm}^{-1}$

[0097] [N 值和  $N_{corr}$  值的测定方法]

[0098] 由于溶剂的相互作用而导致不优选的位置和取向,因此用 Pd 表示从水分子的氢键网眼中排除 O-H 振动的可能性。Pd 可以用下述式求出。

[0099] 
$$Pd = (C_w - C_x) \div C_w$$

[0100] (式中, $C_w$  表示水固有的 O-H 振动强度, $C_x$  表示溶液的 O-H 振动强度。)

[0101] N 值表示在聚合物的每 1 单体单元的水的氢键网眼结构中导入的氢键的欠缺数。N 值可以通过下述式求出。

[0102]  $N \text{ 值} = Pd/Fx$

[0103] (式中,  $Fx$  表示每 1 个 O-H 的单体数。)

[0104] C 值表示缔合的 O-H 伸缩振动的相对强度。由于相对于纯水的 C 值 ( $C_w$ ) 小于相对于完全冰的 C 值 ( $C_{ice}$ ), 因此利用该因子校正 N 值, 从而获得作为 N 值校正值的  $N_{corr}$  值。  $N_{corr}$  值可以根据下式求出。

[0105]  $N_{corr} \text{ 值} = (Cw/C_{ice}) \times N \text{ 值}$

[0106] 此外, C 值可以根据下述两式求出。

[0107]  $C \text{ 值} = \int I_c(w) dw / \int I_{//}(w) dw$

[0108] (式中,  $I_c$  表示校正强度,  $I_{//}$  表示平行强度。)

[0109] 以及  $I_c = I_{//} - I_{\perp} / \rho$

[0110] (式中,  $I_{//}$  与上述相同。  $I_{\perp}$  表示垂直强度,  $\rho$  表示偏光解消度。)

[0111] [表 1]

[0112]

实施例编号	重均分子量	N 值	$N_{corr}$ 值
3	11400	-0.27	-0.18
4	17800	0.02	0.02
比较例 2	2200	7.5	5.1
3	2700	8.1	5.5
4	2000	1.0	0.7
5	2300	0.9	0.6

[0113] 由表 1 所示的结果可知, 与比较例 2 ~ 5 相对比, 由于实施例 3 ~ 4 所得材料的 N 值和  $N_{corr}$  值小, 因此聚合物附近的水的氢键的网眼结构几乎没有被破坏, 生物相容性优异。

[0114] 产业实用性

[0115] 本发明的生物相容性材料由于生物相容性优异, 因此可以很好地用于如食品、食品添加剂、医药品、医药部外品、医疗用具、化妆品、化妆用具商品等中。

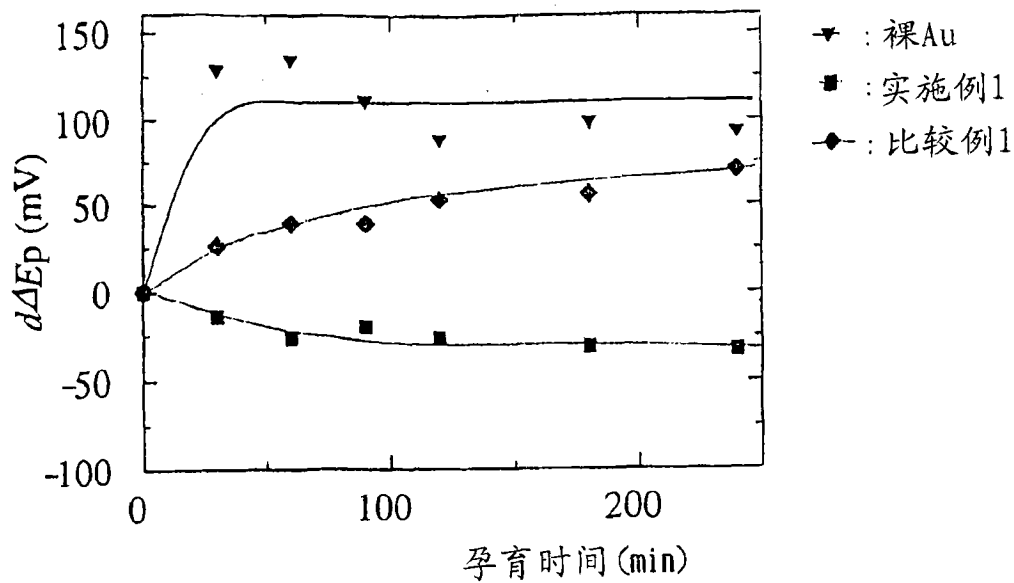


图 1

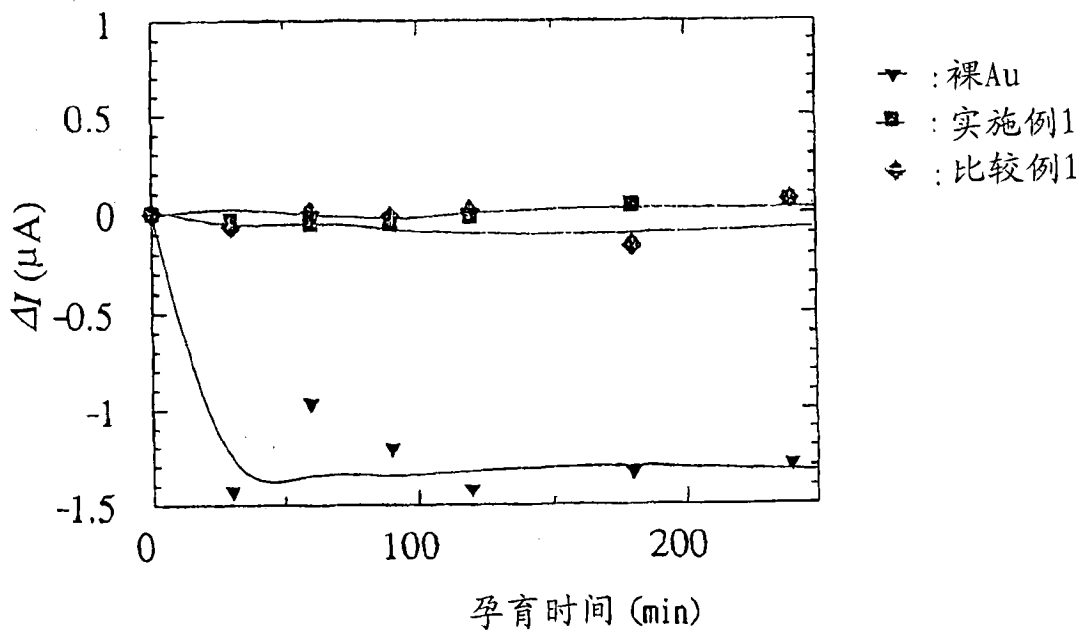


图 2

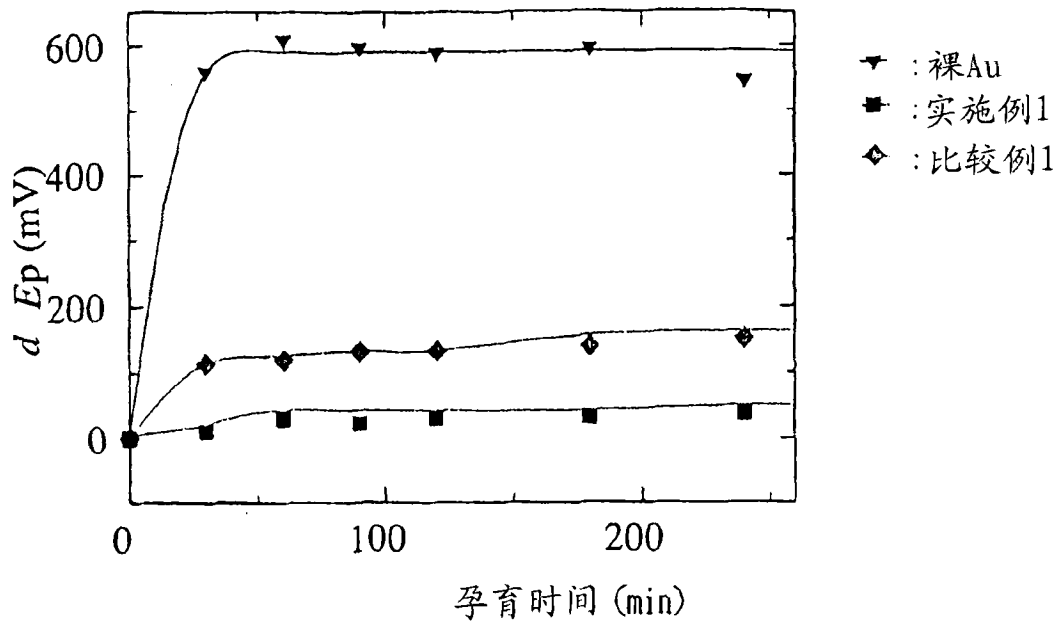


图 3