(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年6月27日(27.06.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/135535 A1

(51) 国際特許分類:
C08L 101/14 (2006.01) *A61L 15/60* (2006.01)
A61L 15/24 (2006.01) *C08L 33/26* (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01) *C08L 39/06* (2006.01)
A61L 15/32 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/044895

(22) 国際出願日： 2023年12月14日(14.12.2023)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2022-204476 2022年12月21日(21.12.2022) JP

(71) 出願人: 東亞合成株式会社 (**TOAGOSEI CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1058419 東京都港区西新橋一丁目１４番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者；および

(71) 出願人: 小山 義之 (**KOYAMA, Yoshiyuki**) [JP/JP]; 〒1580093 東京都世田谷区上野毛１－９－１ Tokyo (JP).

(72) 発明者: 大内 彩歌 (**OUCHI, Ayaka**); 〒4550026 愛知県名古屋市港区昭和町８番地 東亞合成株式会社内 Aichi (JP). 中村 賢一 (**NAKAMURA, Kenichi**); 〒4550026 愛知県名古屋市港区昭和町８番地 東亞合成株式会社内 Aichi (JP). 伊藤 智子 (**ITO, Tomoko**); 〒2740818 千葉県船橋市緑台２－９－５－１０３ Chiba (JP).

(74) 代理人: 山田 強 (**YAMADA, Tsuyoshi**); 〒4500002 愛知県名古屋市中村区名駅三丁目１３番２４号 第一はせ川ビル６階 あいぎ特許事務所 Aichi (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

WO 2024/135535 A1

(54) **Title:** HYDROGEL-FORMING MATERIAL

(54) 発明の名称： ハイドロゲル形成材

(57) **Abstract:** This hydrogel-forming material contains: a polymer (A) that is a carboxyl-group-containing biopolymer different from hyaluronic acid, or a neutralizing material of the biopolymer; and a polymer (B) (other than polymer (A)) having a functional group capable of forming hydrogen bonds with carboxyl groups.

(57) 要約：カルボキシル基を有し且つヒアルロン酸とは異なる生体由来ポリマー又はその中和物である重合体（Ａ）と、カルボキシル基と水素結合を形成し得る官能基を有する重合体（Ｂ）（ただし、重合体（Ａ）を除く）と、を含有するハイドロゲル形成材とする。

明　細　書

発明の名称 ： ハイドロゲル形成材

技術分野

[0001] ［関連出願の相互参照］

本出願は、２０２２年１２月２１日に出願された日本特許出願番号２０２２－２０４４７６号に基づく優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

本開示は、ハイドロゲル形成材に関し、より詳細には、水分との接触によりハイドロゲルを形成するハイドロゲル形成材に関する。

背景技術

[0002] 生体組織に接着するハイドロゲルは、癒着防止材や止血材、創傷被覆材等の各種医療用処置材として有用であり、従来、種々の検討が行われている（例えば、特許文献１参照）。特許文献１には、ポリアクリル酸とポリビニルピロリドンとの水素結合により形成されたハイドロゲルを乾燥させることにより、ハイドロゲル形成材として柔軟な乾燥ゲルを得ることが開示されている。特許文献１に記載のハイドロゲル形成材は、傷口や止血部位等のような濡れた生体組織に貼付されることにより、血液や組織液等の水分を吸収してゲル化し、これにより生体組織に接着する機能を持つ。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開２０１４－１００４６２号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 生体組織にハイドロゲル形成材を貼付した際に、吸水したハイドロゲル形成材（すなわちハイドロゲル）が速やかに生体組織に接着し、これにより傷口や止血部位等を保護したり止血したりする機能が速やかに発現されるようにするには、生体組織上に置かれたハイドロゲル形成材が速やかに（例えば

、数分～十数分程度で）水分を吸収して膨潤することが望ましい。また、ハイドロゲル形成材を患部の保護等の用途に適用する場合、吸水によりゲル化した状態が生体組織上で継続して（例えば、３０分～数時間程度）保持されることにより、ハイドロゲルが生体組織に接着した状態が所定時間持続することが求められることがあり、こうした要求を満たす新たな材料の開発が求められる。

[0005] 本開示は、上記事情に鑑みてなされたものであり、その目的は、水分との接触により水分を速やかに吸収して膨潤し、かつ水分との接触後において膨潤した状態を比較的長時間保持することができるハイドロゲル形成材を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討し、ハイドロゲル形成材を構成する成分の１つとして特定の重合体を用いることで上記課題を解決できることを見出した。具体的には、本開示によれば以下の手段が提供される。

[0007] 〔１〕 カルボキシル基を有し且つヒアルロン酸とは異なる生体由来ポリマー又はその中和物である重合体（Ａ）と、カルボキシル基と水素結合を形成し得る官能基を有する重合体（Ｂ）（ただし、前記重合体（Ａ）を除く）と、を含有する、ハイドロゲル形成材。

[0008] 〔２〕 前記生体由来ポリマーが、多糖類及びポリペプチドよりなる群から選択される少なくとも１種である、上記〔１〕に記載のハイドロゲル形成材。

〔３〕 前記生体由来ポリマーが、酸化セルロース、カルボキシアルキルセルロース、ペクチン、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸及びアルギン酸よりなる群から選択される少なくとも１種である、上記〔１〕又は〔２〕に記載のハイドロゲル形成材。

〔４〕 前記重合体（Ｂ）はアミド基を有する、上記〔１〕～〔３〕のいずれかに記載のハイドロゲル形成材。

〔５〕　前記重合体（Ｂ）は、ポリビニルピロリドン及びポリ（メタ）アクリルアミドよりなる群から選択される少なくとも１種である、上記〔４〕に記載のハイドロゲル形成材。

〔６〕　医療用処置材として用いられる、上記〔１〕～〔５〕のいずれかに記載のハイドロゲル形成材。

発明の効果

[0009]　本開示によれば、上記重合体（Ａ）と重合体（Ｂ）とを含むハイドロゲル形成材とすることにより、水分との接触により速やかに水分を吸収して膨潤する性能を有しつつ、水分との接触後には、水分により膨潤した状態を比較的長時間保持することができる。

発明を実施するための形態

[0010]　以下、本開示について詳しく説明する。なお、本明細書において、「（メタ）アクリル」とは、アクリル及び／又はメタクリルを意味する。「（メタ）アクリレート」とは、アクリレート及び／又はメタクリレートを意味する。

[0011]《ハイドロゲル形成材》

本開示のハイドロゲル形成材は、水分との接触によりハイドロゲルを形成するものである。本開示のハイドロゲル形成材は、カルボキシル基を有し且つヒアルロン酸とは異なる生体由来ポリマー又はその中和物である重合体（Ａ）と、カルボキシル基と水素結合を形成し得る官能基（以下、「官能基Ｅ」ともいう）を有する重合体（Ｂ）（ただし、重合体（Ａ）を除く）と、を含む。以下、本開示のハイドロゲル形成材に含まれる成分、及び必要に応じて任意に配合される成分について説明する。

[0012]＜重合体（Ａ）＞

重合体（Ａ）は、植物や動物等の生体に由来する原料（すなわちバイオマス材料）又はこれを基にして得られるポリマーであり、カルボキシル基及び／又は「－ＣＯＯ⁻」を有する生体由来ポリマーである。ただし、重合体（Ａ）は、ヒアルロン酸又はその中和物とは異なる。ここで、バイオマス材料と

は、太陽光と水と二酸化炭素とが存在することによって持続的な再生産が可能な生物資源（典型的には、光合成を行う植物等）や、微生物が産出する生物資源、又はこれらを基にして作られる材料をいう。生体由来ポリマーの具体例としては、天然物をそのまま用いたり又は天然物を加工した「天然物由来ポリマー」、Ｌ－乳酸やアミノ酸等の有機性の資源をモノマーに用いた重合により得られる「資源由来合成ポリマー」、微生物が産出する「微生物由来ポリマー」等が挙げられる。

[0013] 重合体（Ａ）は、カルボキシル基及び／又は「－ＣＯＯ⁻」を有する。したがって、重合体（Ａ）は、カルボキシル基を有する未中和の生体由来ポリマーであってもよく、生体由来ポリマーが有するカルボキシル基の一部が中和された部分中和物であってもよく、生体由来ポリマーが有するカルボキシル基の全部が中和された完全中和物であってもよい。なお、本明細書では、重合体（Ａ）のうち未中和の重合体を「カルボキシル基を有する生体由来ポリマー」又は「カルボキシル基含有生体由来ポリマー」といい、カルボキシル基の一部又は全部が中和された重合体を「カルボキシル基を有する生体由来ポリマーの中和物」又は「カルボキシル基含有生体由来ポリマーの中和物」という。

[0014] 重合体（Ａ）としてカルボキシル基含有生体由来ポリマーの中和物を用いる場合、当該中和物は、カルボキシル基含有生体由来ポリマーの少なくとも一部のカルボキシル基が中和されていればよい。中和物において、「－ＣＯＯ⁻」の対イオンとしては、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオン、アンモニウムイオン等の種々の陽イオンが挙げられる。ハイドロゲル形成材の水膨潤性を良好にする観点や医療用途に適用する観点から、これらのうち、アルカリ金属イオンが好ましく、ナトリウムイオン又はカリウムイオンがより好ましく、ナトリウムイオンが更に好ましい。

[0015] 重合体（Ａ）が中和物である場合、重合体（Ａ）の中和度は、水系溶媒への溶解性を確保する観点から、１０モル％以上であることが好ましく、２０

モル％以上であることがより好ましく、３０モル％以上であることが更に好ましく、４０モル％以上であることがより更に好ましく、５０モル％以上であることが一層好ましい。なお、重合体（Ａ）の中和度は、重合体溶液を水酸化カリウム溶液で滴定することによりその重合体の酸価（ｍｇＫＯＨ／ｇ）を求め、得られた酸価から算出される値である。酸価の測定方法の詳細は、後述する実施例に記載の方法に従う。

[0016] 重合体（Ａ）の重量平均分子量は特に限定されないが、水分との接触により速やかに膨潤するハイドロゲル形成材を得る観点や、重合体（Ａ）及びこれを含む重合体溶液の取り扱い性を良好にする観点から、例えば１８０万以下であり、１５０万以下であることが好ましい。重合体（Ａ）の重量平均分子量は、１２０万以下であってもよく、８０万以下であってもよく、７０万以下であってもよく、５０万以下であってもよく、３０万以下であってもよい。重合体（Ａ）の重量平均分子量の下限についても特に限定されず、１万以上であってもよく、３万以上であってもよい。

[0017] カルボキシル基含有生体由来ポリマーとしては、水膨潤性に優れたハイドロゲル形成材を得る観点や、生体組織に対する接着性に優れたハイドロゲルを得る観点から、多糖類及びポリペプチドよりなる群から選択される少なくとも１種を好ましく使用できる。カルボキシル基含有生体由来ポリマーは、これらの中でも、酸化セルロース、カルボキシアルキルセルロース、ペクチン、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸及びアルギン酸よりなる群から選択される少なくとも１種であることが好ましい。カルボキシアルキルセルロースとしては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシプロピルセルロース等が挙げられる。

[0018] 酸化セルロースは、セルロース系原料が酸化剤で酸化されたセルロースである。セルロース系原料はセルロースを主体とする材料であればよく、例えば、パルプ、天然セルロース、再生セルロース、セルロースを機械的処理することにより解重合した微細セルロース等が挙げられる。また、セルロース系原料としては、パルプを原料とする結晶セルロース等の市販品をそのまま

使用することもできる。酸化剤としては、例えば、２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジン－Ｎ－オキシラジカル（ＴＥＭＰＯ）や、次亜塩素酸又はその塩等が挙げられる。セルロース系原料の酸化処理は、公知の方法を適宜採用して行うことができる。

[0019] 本開示においてカルボキシル基含有生体由来ポリマーとして用いられる酸化セルロースは、セルロース系原料を酸化剤で酸化することにより得られる繊維状セルロース（すなわち、解繊前の酸化セルロース）であってもよく、セルロース系原料を酸化剤で酸化することにより得られる繊維状セルロースを解繊してナノ化することにより得られるナノセルロース（すなわち、解繊後の酸化セルロース）であってもよい。ナノセルロースは、セルロースナノファイバーやセルロースナノクリスタル等を含む。

[0020] 酸化セルロース又はその中和物としては市販品を使用することもできる。このような市販品としては、アロンフィブロ（登録商標）（東亞合成社製）、セレンピア　ＴＥＭＰＯ酸化ＣＮＦ（日本製紙社製）、レオクリスタ（第一工業製薬社製）等が挙げられる。

[0021] カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）は、セルロースを構成するグルコースユニットの水酸基の一部又は全部にカルボキシメチル基が導入されたセルロース系水溶性高分子である。カルボキシメチルセルロースの市販品としては、例えば、セロゲン（第一工業製薬社製）；ＣＭＣダイセル　１１１０、同１１２０、同１１３０、同１１４０、同１１５０、同１１６０（以上、ダイセルミライズ社製）等が挙げられる。

[0022] ペクチンは、植物組織（例えば、細胞壁や中葉等）に含まれる多糖類であり、ガラクツロン酸単位と、ガラクツロン酸の一部がメチルエステル化されたガラクツロン酸メチルエステル単位とを有するポリガラクツロン酸である。ペクチンは、柑橘類やリンゴ、ビートパルプ等から酸抽出することにより得ることができる。ペクチンの市販品としては、例えば、住友ファーマフード＆ケミカル社製のＨＭペクチン、ＬＭペクチン；ＧＥＮＵペクチンシリーズ（ＣＰ　Ｋｅｌｃｏ社製）、ＵＮＩＰＥＣＴＩＮＥシリーズ（ユニテック

フーズ社製）等が挙げられる。

[0023] ポリグルタミン酸としては、α－ポリグルタミン酸、γ－ポリグルタミン酸等が挙げられる。ポリグルタミン酸は、Ｄ－グルタミン酸及びＬ－グルタミン酸のうち一方により構成されていてもよく、それら両方により構成されていてもよい。ポリグルタミン酸は、例えば、各種菌株又は微生物（例えば、納豆菌やバチルス属の微生物等）の産生物から分離することによって得ることができる。ポリグルタミン酸又はその中和物の市販品としては、明治ポリグルタミン酸（明治フードマテリア社製）等が挙げられる。

[0024] ポリアスパラギン酸は、アスパラギン酸の熱重合やリン触媒重合により得ることができる。ポリアスパラギン酸は、Ｄ－アスパラギン酸及びＬ－アスパラギン酸のうち一方により構成されていてもよく、それら両方により構成されていてもよい。ポリアスパラギン酸又はその中和物の市販品としては、ポリ－（α，β）－ＤＬ－アスパラギン酸ナトリウム塩　Ｐ３４１８（シグマアルドリッチ社製）等が挙げられる。

[0025] アルギン酸は、褐藻類や紅藻類等の海藻に含まれる多糖類であり、例えば、海藻を酸処理した後にアルカリ存在下で加熱し、抽出することにより得ることができる。原料となる海藻としては、コンブやオオウキモ等が挙げられる。アルギン酸又はその中和物としては市販品を用いることもできる。アルギン酸の市販品としては、例えば、キミカアルギンＩＬ－２、同ＩＬ－６、同Ｉ－１、同Ｉ－３、同Ｉ－５（以上、キミカ社製）等が挙げられる。

[0026] ＜重合体（Ｂ）＞

重合体（Ｂ）は、カルボキシル基と水素結合を形成し得る官能基（官能基Ｅ）を有し、かつ重合体（Ａ）とは異なる重合体である。官能基Ｅとしては、例えばアミド基、シアノ基、カルボニル基、アミノ基、水酸基等が挙げられる。重合体（Ｂ）が有する官能基Ｅは１種でもよく２種以上でもよい。水膨潤性に優れたハイドロゲル形成材を得ることができる点において、官能基Ｅは中でも、アミド基及び／又は水酸基が好ましく、アミド基が特に好ましい。

[0027] 重合体（Ｂ）の具体例としては、アミド基を有する重合体として、アミド基を有するエチレン性不飽和単量体に由来する構造単位を含む重合体が挙げられる。具体的には、（メタ）アクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチル（メタ）アクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロピル（メタ）アクリルアミド、Ｎ－メチル（メタ）アクリルアミド、Ｎ－ビニル－２－ピロリドン、１－ビニル－４－メチル－２－ピロリドン等の単量体を用いて得られる重合体が挙げられる。アミド基を有する重合体は、これらのうち、ポリビニルピロリドン及びポリ（メタ）アクリルアミドよりなる群から選択される少なくとも１種が好ましい。

[0028] 水酸基を有する重合体としては、ポリエチレングリコール（市販品として、例えば日油社製のマクロゴール４０００、マクロゴール６０００及びマクロゴール２００００）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（市販品として、例えばＢＡＳＦ社製のクレモファーＲＨ４０、日光ケミカルズ社製のＨＣＯ－４０及びＨＣＯ－６０）、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（市販品として、例えばＡＤＥＫＡ社製のプルロニック（登録商標）Ｆ６８）、ポリビニルアルコール等が挙げられる。水酸基を有する重合体は、これらのうち、ポリエチレングリコールが好ましい。

[0029] 重合体（Ｂ）は、上記の中でも、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリビニルアルコール及びアミド基を有する重合体よりなる群から選択される少なくとも１種が好ましい。中でも、水分と接触した際の膨潤性に優れたハイドロゲル形成材を得る観点から、重合体（Ｂ）は、アミド基を有する重合体が好ましく、ポリビニルピロリドン及びポリ（メタ）アクリルアミドよりなる群から選択される少なくとも１種であることがより好ましい。これらの中でも特に、構成単量体の重合性に優れ、重合体（Ｂ）の製造が容易である点において、重合体（Ｂ）は、ポリビニルピロリドン及びポリアクリルアミドの少なくともいずれかであることが好ましい。

[0030] ポリビニルピロリドンは、典型的には、Ｎ－ビニル－２－ピロリドンから

なる重合体である。ただし、本開示の効果を損なわない範囲において、Ｎ－ビニル－２－ピロリドンとは異なる単量体（以下、「その他の単量体」ともいう）に由来する構造単位を含んでいてもよい。その他の単量体としては、（メタ）アクリル酸アルキルエステル、（メタ）アクリル酸の脂肪族環式エステル、（メタ）アクリル酸の芳香族エステル、（メタ）アクリル酸アルコキシアルキルエステル、（メタ）アクリル酸ヒドロキシアルキルエステル、ポリアルキレングリコールモノ（メタ）アクリレート等が挙げられる。

[0031] ポリビニルピロリドンにおいて、その他の単量体に由来する構造単位の含有量は、ポリビニルピロリドンを構成する全構造単位に対して、３質量％以下が好ましく、１質量％以下がより好ましく、０．５質量％以下が更に好ましい。

[0032] また同様に、ポリアクリルアミドは、典型的には、アクリルアミドからなる重合体である。ただし、本開示の効果を損なわない範囲において、アクリルアミドとは異なる単量体に由来する構造単位を含んでいてもよい。アクリルアミドとは異なる単量体の具体例としては、上記においてその他の単量体として例示した化合物等が挙げられる。ポリアクリルアミドにおいて、アクリルアミドとは異なる単量体に由来する構造単位の含有量は、ポリアクリルアミドを構成する全構造単位に対して、３質量％以下が好ましく、１質量％以下がより好ましく、０．５質量％以下が更に好ましい。

[0033] ポリメタクリルアミドは、典型的には、メタクリルアミドからなる重合体である。ただし、本開示の効果を損なわない範囲において、メタクリルアミドとは異なる単量体に由来する構造単位を含んでいてもよい。メタクリルアミドとは異なる単量体の具体例としては、上記においてその他の単量体として例示した化合物等が挙げられる。ポリメタクリルアミドにおいて、メタクリルアミドとは異なる単量体に由来する構造単位の含有量は、ポリメタクリルアミドを構成する全構造単位に対して、３質量％以下が好ましく、１質量％以下がより好ましく、０．５質量％以下が更に好ましい。

[0034] 生体組織に対する接着性により優れたハイドロゲルを得ることができる点

で、重合体（Ｂ）としては、架橋重合体及び重量平均分子量が６，０００以上の重合体（以下、「高分子量重合体（ＢＨ）」ともいう）の少なくともいずれかを好ましく用いることができる。重合体（Ｂ）としては、これらの中でも、高分子量重合体（ＢＨ）をより好ましく用いることができる。

[0035] 重合体（Ｂ）として高分子量重合体（ＢＨ）を用いる場合、高分子量重合体（ＢＨ）の重量平均分子量（Ｍｗ）は、ハイドロゲルの力学的強度及び増粘効果を確保するとともに、生体組織に対する接着性に優れたハイドロゲルを得る観点から、好ましくは１万以上であり、より好ましくは３万以上であり、更に好ましくは５万以上である。また、重合体及び重合体溶液の取り扱い性の観点から、高分子量重合体（ＢＨ）のＭｗは、好ましくは１０，０００万以下であり、より好ましくは５，０００万以下であり、更に好ましくは３，０００万以下である。なお、重合体（Ｂ）の重量平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（ＧＰＣ）により測定されるポリスチレン換算値である。

[0036] 以上説明した重合体（Ａ）の１種以上と、重合体（Ｂ）の１種以上とを適宜組み合わせることにより本開示のハイドロゲル形成材を製造することができる。原料の入手容易性や重合体の製造が容易である等の観点から、重合体（Ａ）と重合体（Ｂ）との組み合わせの好ましい具体例としては、重合体（Ａ）が、酸化セルロース、カルボキシアルキルセルロース、ペクチン、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸及びアルギン酸よりなる群から選択される少なくとも１種又はその中和物であって、重合体（Ｂ）が、ポリビニルピロリドン及びポリ（メタ）アクリルアミドよりなる群から選択される少なくとも１種である態様が挙げられる。

[0037] ハイドロゲル形成材に含まれる重合体（Ａ）と重合体（Ｂ）との合計量は、力学的強度が高く、かつ水分との接触により膨潤しやすいハイドロゲル形成材を得る観点、及び生体組織に対する接着性に優れたハイドロゲルを得る観点から、ハイドロゲル形成材の全量に対し、７０質量％以上が好ましく、８０質量％以上がより好ましく、９０質量％以上が更に好ましく、９５質量

％以上がより更に好ましい。

[0038] ハイドロゲル形成材における各重合体の含有量は、重合体（Ａ）１００質量部に対して、重合体（Ｂ）が２０～５００質量部となるように調整することが好ましい。重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）の含有量が上記範囲であると、力学的強度の改善効果が高く、また生体組織に対して優れた接着性を示すハイドロゲルを形成できる点で好適である。このような観点から、重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）の含有量は、重合体（Ａ）１００質量部に対して、重合体（Ｂ）が３０～４００質量部となる量とすることがより好ましく、５０～３００質量部となる量とすることが更に好ましく、５０～２００質量部となる量とすることがより更に好ましく、７５～１５０質量部となる量とすることが一層好ましい。

[0039] なお、重合体（Ｂ）を製造するための重合方法は特段制限されるものではない。重合体（Ｂ）は、例えば、溶液重合法、懸濁重合法、乳化重合法、塊状重合等の公知の重合方法を採用して、単量体を重合することにより得ることができる。溶液重合法による場合、例えば、有機溶剤及び単量体を反応器に仕込み、重合開始剤（例えば、アゾ化合物）を添加して、４０～２５０℃に加熱して重合することにより、目的とする重合体を得ることができる。

[0040] ＜その他の成分＞

ハイドロゲル形成材には、使用する目的等に応じて、その他の成分が更に含有されていてもよい。その他の成分としては、例えば、ヒアルロン酸又はその中和物が挙げられる。また、ハイドロゲル形成材を医療用途等に適用する場合、その他の成分として、抗菌剤、抗炎症剤、血液凝固剤、抗凝固剤、局所麻酔剤、血管収縮剤及び血管拡張剤等の各種薬剤をハイドロゲル形成材に配合してもよい。なお、その他の成分としては、１種又は複数種を含有させることができる。その他の成分の含有量は、本開示の効果を損なわない範囲において、各成分に応じて適宜選択することができる。

[0041] ハイドロゲル形成材がヒアルロン酸又はその中和物を含有する場合、ヒアルロン酸又はその中和物の含有量は、重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）の合計

量１００質量部に対して、０．０１～２０質量部とすることが好ましい。ヒアルロン酸又はその中和物の含有量を上記範囲とすることにより、ハイドロゲル形成材の柔軟性を良好に保ちつつハイドロゲルの保水性を改善することが可能である。こうした観点から、ヒアルロン酸又はその中和物の含有量は、重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）の合計量１００質量部に対して、０．１質量部以上がより好ましく、０．５質量部以上が更に好ましい。また、ヒアルロン酸又はその中和物の含有量の上限については、重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）の合計量１００質量部に対して、１５質量部以下がより好ましく、１０質量部以下が更に好ましい。ヒアルロン酸又はその中和物としては１種を単独で使用してもよく、２種以上を組み合わせて使用してもよい。

[0042] ＜ハイドロゲル形成材の製造方法＞

本開示のハイドロゲル形成材を製造するための方法は特段制約されるものではない。本開示のハイドロゲル形成材は、例えば以下の方法〔１〕、方法〔２〕又は方法〔３〕を用いることにより得ることができる。

[0043] 方法〔１〕：重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）のうち一方の重合体を含むフィルム状固形物に対し、他方の重合体を含む溶液を接触させた後に乾燥する方法

方法〔２〕：ヒアルロン酸又はその中和物の存在下において、重合体（Ａ）を含む溶液と、重合体（Ｂ）を含む溶液とを混合し、溶媒を除去する方法

方法〔３〕：重合体（Ａ）を含むアルコール溶液と、重合体（Ｂ）を含むアルコール溶液とを混合し、溶媒を除去する方法

[0044] ここで、重合体（Ａ）の水溶液と重合体（Ｂ）の水溶液とを単に混合するものとすると、重合体（Ａ）と重合体（Ｂ）との官能基同士の水素結合が非常に速やかに形成される一方で、繊維状の凝集塊が形成されてハイドロゲルが得られないことがある。また、ハイドロゲルが得られても、その得られたハイドロゲルは水に対する溶解性及び膨張性が十分でなく、生体組織に対する接着性にも劣る。これに対し、上記方法〔１〕、方法〔２〕及び方法〔３〕によれば、優れた水溶性及び水膨潤性を示すハイドロゲル形成材を製造す

ることができる。

[0045] （方法〔１〕について）

方法〔１〕では、まず、重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）のうち一方の重合体（以下、「第１重合体」ともいう）を含むフィルム状固形物を製造する。フィルム状固形物を製造するには、例えば溶液乾燥法、熱プレス法等が挙げられる。これらのうち、気泡の発生を抑制でき、平滑なフィルムを作製できる点で溶液乾燥法が好ましい。溶液乾燥法によりフィルム状固形物を製造する場合、第１重合体を溶媒に溶解してなる重合体溶液（以下、「第１重合体溶液」ともいう）を調製し、次いで、第１重合体溶液を支持体に塗工し、乾燥することが好ましい。なお、フィルム状固形物を構成する第１重合体は、重合体（Ａ）でもよく、重合体（Ｂ）でもよい。

[0046] 第１重合体を溶解する溶媒としては、水のほか、水に溶解可能な有機溶媒と水との混合液、及び水に溶解可能な有機溶媒が挙げられる。水に溶解可能な有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、アセトン等が挙げられる。第１重合体を溶解する溶媒としては、これらのうち、水、エタノール、又は水とエタノールとの混合液が好ましい。第１重合体溶液における重合体濃度は、特に限定されないが、例えば０．０１～１０質量％であり、好ましくは０．１～５質量％である。

[0047] 支持体上にフィルム状固形物を形成する方法は特段制限されるものではなく、公知の成膜方法を適宜採用することができる。例えば、第１重合体溶液を支持体上に塗工し、好ましくは加熱して溶媒を除去することにより、第１重合体を含むフィルム状固形物を支持体上に形成することができる。加熱処理を行う場合、その加熱温度は、例えば５０～１２０℃であり、加熱時間は、例えば０．１～３０時間である。また、加熱処理は、減圧下あるいは送風下において実施されてもよい。支持体上に形成されるフィルム状固形物の厚みは、例えば１～５，０００μｍである。フィルム状固形物の水分含有量は、例えば１０質量％以下である。

[0048] 続いて、支持体上に形成されたフィルム状固形物と、重合体（Ａ）及び重

合体（Ｂ）のうち第１重合体とは異なる重合体（以下、「第２重合体」ともいう）を溶媒に溶解してなる重合体溶液（以下、「第２重合体溶液」ともいう）とを接触させる。第２重合体を溶解する溶媒としては、第１重合体を溶解する溶媒として例示したものと同様の溶媒が挙げられる。第２重合体溶液における重合体濃度は、例えば０．１～３０質量％であり、好ましくは１～２０質量％である。

[0049] 第１重合体を含むフィルム状固形物と第２重合体溶液とを接触させる方法は特に制限されるものではない。フィルム状固形物と第２重合体溶液とを接触させる方法としては、例えば、フィルム状固形物の表面に第２重合体溶液を塗布、滴下又は噴霧する方法；フィルム状固形物を第２重合体溶液に浸漬する方法等が挙げられる。好ましい一態様としては、フィルム状固形物の表面に第２重合体溶液を滴下等することにより、第２重合体溶液からなる液体層をフィルム状固形物上に形成し、所定時間（例えば、１０～１８０分）静置する態様が挙げられる。液体層の厚みは特に限定されないが、例えば０．１～５０，０００μｍである。これにより、フィルム状固形物中の第１重合体が第２重合体溶液に徐々に溶解し、ハイドロゲルが形成される。

[0050] 第１重合体を含むフィルム状固形物と第２重合体溶液とを接触させる場合、フィルム状固形物に対し接触させる第２重合体溶液の量は、得られるハイドロゲルにおいて架橋構造が適度に形成されるように選択することが好ましい。具体的には、重合体（Ａ）が有するカルボキシル基及び「－ＣＯＯ⁻」の合計１モルに対し、重合体（Ｂ）が有する官能基Ｅのモル数が、好ましくは０．１～１０モル、より好ましくは０．２～８モル、更に好ましくは０．５～２モルとなるように、フィルム状固形物及び第２重合体溶液の量及び重合体濃度を調整することが好ましい。

[0051] ハイドロゲル形成材としてヒアルロン酸又はその中和物を含む乾燥体を得る場合、ヒアルロン酸又はその中和物は、フィルム状固形物が含んでいてもよく、第２重合体溶液が含んでいてもよい。ハイドロゲルの形成を好適に行わせる観点からすると、これらのうち、第２重合体溶液がヒアルロン酸又は

その中和物を含むことが好ましい。また、ヒアルロン酸又はその中和物を第２重合体溶液が含む場合、ヒアルロン酸又はその中和物を予め第２重合体溶液に配合しておき、ヒアルロン酸又はその中和物を含む第２重合体溶液をフィルム状固形物と接触させてもよい。あるいは、フィルム状固形物と第２重合体溶液とを接触させた後、ヒアルロン酸又はその中和物を第２重合体溶液に添加してもよい。ハイドロゲルの形成を好適に行わせる観点から、これらのうち、ヒアルロン酸又はその中和物を予め含む第２重合体溶液をフィルム状固形物に接触させることが好ましい。

[0052] ヒアルロン酸又はその中和物を含む第２重合体溶液とフィルム状固形物とを接触させる場合、第２重合体溶液中におけるヒアルロン酸又はその中和物の含有量は、第２重合体の１００質量部に対して、０．０１～３０質量部とすることが好ましく、０．１～２０質量部とすることがより好ましく、０．５～１５質量部とすることが更に好ましい。

[0053] その後、形成されたハイドロゲル、すなわち、第１重合体を含むフィルム状固形物と第２重合体溶液とを接触させることにより得られた生成物（以下、「ハイドロゲル生成物」ともいう）を乾燥することにより、ハイドロゲル形成材として目的物の乾燥体を得ることができる。ハイドロゲルを乾燥する方法としては特段の制約はなく、公知の乾燥処理方法を適宜採用することができる。

[0054] 例えば、溶液乾燥法によりハイドロゲル生成物を乾燥させる場合、凍結乾燥により行うことが好ましい。凍結乾燥処理において、凍結温度は例えば－７０℃～－５℃であり、好ましくは－６０℃～－５℃である。凍結乾燥による乾燥処理は室温減圧下で行うことが好ましい。凍結乾燥時の圧力は、例えば５０Ｐａ以下であり、好ましくは２０Ｐａ以下であり、より好ましくは１０Ｐａ以下である。

[0055] スポンジ状のハイドロゲル形成材を製造する場合、凍結乾燥処理は、ハイドロゲル生成物を過冷却の状態にした後、凍結させる方法を用いるとよい。その際、冷却温度が異なる複数の工程によりハイドロゲル生成物を冷却する

ことが好ましい。この方法によれば、力学的強度が高く、水膨潤状態において生体組織に対する接着性に優れたスポンジ状のハイドロゲル形成材を比較的簡便な方法により得ることができる。

[0056] 具体的には、第１冷却処理としてまず、ハイドロゲル生成物を０℃以下－１０℃以上の温度で冷却することによりハイドロゲル生成物を過冷却の状態にし、その後、第２冷却処理として、ハイドロゲル生成物を－１０℃よりも低い温度で冷却することによりハイドロゲル生成物を凍結させることが好ましい。その際、第１冷却処理では、過冷却の状態を効率良く生じさせる観点から、緩やかに温度を下げていくことが好ましい。第２冷却処理では、力学的強度が高く、かつ水膨潤状態における生体組織への接着性に優れたハイドロゲル形成材を得る観点から、冷却温度を－１５℃以下とすることが好ましく、－２０℃以下とすることがより好ましく、－２５℃以下とすることが更に好ましい。第１冷却工程及び第２冷却工程のそれぞれの冷却時間は特に限定されず、適宜設定し得るが、例えば３分～５時間である。第１冷却処理及び／又は第２冷却工程では、冷却温度が異なる多段階の工程により冷却処理が実施されてもよい。

[0057] なお、本明細書において「乾燥」とは、水分が完全に除去された状態のほか、乾燥過程において水分が残存している状態を含む意味である。乾燥処理により得られる乾燥体の水分含有量は、例えば１０質量％以下であり、好ましくは５質量％以下である。

[0058] このようにして、重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）のうち一方の重合体を含むフィルム状固形物に対し、他方の重合体を含む溶液が接触されることにより得られたハイドロゲル生成物が乾燥されて形成された乾燥体を得ることができる。

[0059] （方法〔２〕について）

方法〔２〕では、ヒアルロン酸又はその中和物の存在下において、重合体（Ａ）を含む溶液と、重合体（Ｂ）を含む溶液とを混合した後、得られた混合液から溶媒を除去することにより、ハイドロゲル形成材としての乾燥体を

製造する。

[0060] 重合体（Ａ）を含む溶液（以下、「重合体溶液Ａ」ともいう）、及び重合体（Ｂ）を含む溶液（以下、「重合体溶液Ｂ」ともいう）において、重合体を溶解する溶媒としては、第１重合体を溶解する溶媒として例示したものと同様の溶媒が挙げられる。これらのうち、乾燥工程を効率良く行う観点から、水を単独で使用することが好ましい。重合体溶液Ａ及び重合体溶液Ｂにおいて、重合体濃度は、例えば０．００１～５質量％であり、好ましくは０．０１～１質量％である。

[0061] 重合体溶液Ａ及び重合体溶液Ｂにおいて、重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）のそれぞれの含有量は、重合体（Ａ）１００質量部に対して、重合体（Ｂ）が２０～５００質量部となるように重合体溶液Ａ及び重合体溶液Ｂの量及び濃度を調整することが好ましい。重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）の量は、重合体（Ａ）１００質量部に対して、重合体（Ｂ）が３０～４００質量部となる量とすることがより好ましく、５０～３００質量部となる量とすることが更に好ましい。

[0062] 方法〔２〕において、ヒアルロン酸又はその中和物の使用量は、重合体（Ａ）１００質量部に対して、０．０１～３０質量部とすることが好ましく、０．１～３０質量部とすることがより好ましく、０．５～２０質量部とすることが更に好ましい。ヒアルロン酸又はその中和物は水溶液として使用されることが好ましい。

[0063] 続いて、上記により得られた重合体（Ａ）、重合体（Ｂ）、及びヒアルロン酸又はその中和物を含む混合液に対し、溶媒を除去するための乾燥処理を施すことにより、目的物である乾燥体を得ることができる。乾燥処理は凍結乾燥とすることが好ましい。凍結乾燥は常法に従って行うことができる。例えば、上記混合液をモールドに入れて凍結し、その成形された凍結品を凍結乾燥することにより、所望の形状を有する目的物（乾燥体）を得ることができる。凍結乾燥処理は、ハイドロゲル生成物を過冷却の状態にした後、凍結させる方法によることが好ましい。当該方法の詳細は、方法〔１〕において

説明した通りである。

[0064] （方法〔３〕について）

方法〔３〕では、重合体（Ａ）を含むアルコール溶液と、重合体（Ｂ）を含むアルコール溶液とを混合した後、得られた混合液から溶媒を除去することにより、ハイドロゲル形成材としての乾燥体を製造する。なお、方法〔３〕では、ヒアルロン酸又はその中和物の存在下で重合体溶液同士を混合しなくても良質なハイドロゲル形成材を得ることができる点で有意である。

[0065] 重合体（Ａ）を含むアルコール溶液（以下、「アルコール溶液Ａ」ともいう）、及び重合体（Ｂ）を含むアルコール溶液（以下、「アルコール溶液Ｂ」ともいう）において、アルコールとしては、炭素数１～５の直鎖状又は分岐状のアルコールが好ましく用いられる。なお、アルコール溶液Ａ及びアルコール溶液Ｂの調製に用いられるアルコールは同一種類であってもよく、異なる種類であってもよい。また、アルコール溶液Ａ及びアルコール溶液Ｂの各溶液を調製する際には、１種のアルコールを単独で使用してもよく、２種以上のアルコールを組み合わせて使用してもよい。

[0066] 生体組織に対する接着性により優れたハイドロゲルを得る観点から、アルコール溶液Ａ及びアルコール溶液Ｂの調製の際に使用するアルコールは、上記のうち、炭素数１～３の直鎖状又は分岐状のアルコールが好ましい。また、医療用途に適用することを考慮すると、中でもエタノール、ｎ－プロパノール及びイソプロパノールよりなる群から選択される少なくとも１種が好ましく、エタノールが特に好ましい。アルコール溶液Ａ及びアルコール溶液Ｂにおける重合体濃度は、例えば０．１～３０質量％であり、好ましくは０．５～２０質量％である。

[0067] アルコール溶液Ａ及びアルコール溶液Ｂにおいて、重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）のそれぞれの含有量は、重合体（Ａ）１００質量部に対して、重合体（Ｂ）が２０～５００質量部となるようにアルコール溶液Ａ及びアルコール溶液Ｂの量及び濃度を調整することが好ましい。重合体（Ａ）及び重合体（Ｂ）の量は、重合体（Ａ）１００質量部に対して、重合体（Ｂ）が３０～

４００質量部となる量とすることがより好ましく、５０～３００質量部となる量とすることが更に好ましい。また、ヒアルロン酸又はその中和物を含有するハイドロゲル形成材を得る場合、アルコール溶液Ａ及びアルコール溶液Ｂの少なくとも一方にヒアルロン酸又はその中和物を含有させてもよい。アルコール溶液Ａ及び／又はアルコール溶液Ｂにおけるヒアルロン酸又はその中和物の含有量は、重合体１００質量部に対して、例えば０．０１～１５質量部である。

[0068] 続いて、上記により得られた重合体（Ａ）、重合体（Ｂ）及びアルコールを含む混合液に対し、溶媒を除去するための乾燥処理を施すことにより、目的物である乾燥体を得ることができる。乾燥処理の方法は特段制限されず、例えば、自然乾燥により行ってもよく、加熱や送風等の１種又は組み合わせにより行ってもよく、また凍結乾燥により行ってもよい。凍結乾燥処理の詳細は、方法〔１〕及び方法〔２〕において説明した通りである。

[0069] ＜ハイドロゲル形成材の物性＞

上記の如くして得られるハイドロゲル形成材は、体液等のイオン緩衝液に溶解しないか又は溶解しにくく、水分との接触により適度に膨潤する。ハイドロゲル形成材を無風乾燥機により１５０℃で６０分間乾燥させた後のハイドロゲル形成材の質量（ｇ）をW_1とし、ハイドロゲル形成材をイオン緩衝液により所定時間膨潤させた後のハイドロゲル形成材の質量（ｇ）をW_2として、W_1に対するW_2の比を「水膨潤度θ」と定義した場合、水膨潤度θは下記数式（１）で表される。

水膨潤度$\theta = W_2 / W_1$ …（１）

W_1＝無風乾燥機により１５０℃で６０分間乾燥させた後の質量（ｇ）

W_2＝イオン緩衝液により所定時間膨潤させた後の質量（ｇ）

[0070] 水分との接触により速やかに吸水し、生体組織に対する接着性を速やかに発現するハイドロゲル形成材を得る観点から、本開示のハイドロゲル形成材は、イオン緩衝液により１０分間膨潤させたときの水膨潤度θ（以下、「水膨潤度θ_{10}」とも表記する）が３以上であることが好ましく、５以上である

ことがより好ましく、８以上であることが更に好ましい。また、イオン緩衝液により１０分間膨潤させたときの水膨潤度θ_{10}の上限については、吸水後のハイドロゲル形成材（すなわちハイドロゲル）の体積が過大になることを抑制し、これにより生体組織への圧迫を抑制する観点から、６０以下であることが好ましく、５５以下であることがより好ましく、５０以下であることが更に好ましい。

[0071] また、本開示のハイドロゲル形成材は、水分との接触により吸水して水膨潤状態となった後には、その水膨潤状態を比較的長く維持することができる。これにより、本開示のハイドロゲル形成材は、吸水により生体組織に接着した後には、比較的長い時間（例えば、３０分～数時間程度）、生体組織に接着した状態を保持して生体組織を保護することが可能である。具体的には、本開示のハイドロゲル形成材は、イオン緩衝液により６０分間膨潤させたときの水膨潤度θ（以下、「水膨潤度θ_{60}」とも表記する）が２以上であることが好ましく、４以上であることがより好ましく、５以上であることが更に好ましい。また、イオン緩衝液により６０分間膨潤させたときの水膨潤度θ_{60}の上限については、水膨潤状態のハイドロゲル形成材が適度な大きさになるようにして、生体組織への圧迫を抑制する観点から、５０以下であることが好ましく、４０以下であることがより好ましく、３０以下であることが更に好ましい。

[0072] ＜ハイドロゲル形成材の使用態様＞

本開示のハイドロゲル形成材は、使用前は乾燥した状態の固形物（すなわち乾燥体）であり、水分と接触すると吸水して膨潤することによりハイドロゲル（すなわち膨潤体）となる。ここで、水分としては、水に限らず、例えば、水に溶解可能な有機溶媒（エタノール等）、体液（血液、組織液等）、及びこれらの混合液が挙げられる。

[0073] 本開示のハイドロゲル形成材（乾燥体）の形状は特に限定されず、例えばフィルム状、シート状、スポンジ状、粉末状等が挙げられる。また、その大きさも特に限定されない。例えば、得られる乾燥体がフィルム状である場合

、乾燥体の厚みは、通常０．１～５０，０００μｍ程度である。

[0074] 本開示のハイドロゲル形成材は、支持体上に保持された状態で提供されてもよく、フィルム等の包装体に包含された状態で提供されてもよく、スプレーの状態で提供されてもよい。本開示のハイドロゲル形成材が支持体上に保持された状態で提供される場合、支持体の形状及び材質としては特に限定されないが、例えば、織布や不織布等の布地；ポリスチレンやポリプロピレン、ポリエチレン等の樹脂基材等が挙げられる。本開示のハイドロゲル形成材は、力学的強度が高く、かつ柔軟性に優れていることから、ハイドロゲル形成用フィルム又はハイドロゲル形成用スポンジとして好ましく用いることができる。

[0075] 本開示のハイドロゲル形成材は、水分との接触前は柔軟性を有する乾燥体であり、水分との接触により乾燥体から膨潤体に変化し、これにより生体組織に対する接着性を示す。また、本開示のハイドロゲル形成材は、生体吸収性を有さず、また生理条件下において徐々に分解して可溶化する。このため、本開示のハイドロゲル形成材は安全性が高く、生体内に留置することも可能である。このような本開示のハイドロゲル形成材は医療用処置材として好適であり、具体的には、癒着防止材や止血材、創傷被覆材等の各種医療用処置材として特に好適である。

実施例

[0076] 以下、実施例に基づいて本開示を具体的に説明するが、本開示はこれらの実施例により限定されるものではない。以下において「部」及び「％」は、特に断らない限り「質量部」及び「質量％」をそれぞれ意味する。

[0077] ハイドロゲル形成材の製造に用いた重合体の中和度は以下の方法により測定した。

（重合体の中和度）

ポリプロピレン製のカップに重合体を０．２ｇ精秤し、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）約５０ｍＬを加え、マグネチックスターラーで撹拌溶解した。得られた重合体溶液に純水約５ｍＬを添加したものを測定用試料として、自

動滴定装置（ＨＩＲＡＮＵＭＡ社製　ＣＯＭ－Ａ１９）により、０．１ｍｏｌ／Ｌ水酸化カリウム／エタノール溶液で滴定し、重合体の酸価（ｍｇＫＯＨ／ｇ）を測定した。得られた酸価から重合体の中和度（モル％）を算出した。

[0078] ＜ハイドロゲル形成材の製造＞

［実施例１］

ポリビニルピロリドン（重合体（Ｂ）、以下「ＰＶＰ」ともいう）２．０ｇ及びヒアルロン酸ナトリウム（以下「ＨＡ」ともいう）０．２６ｇを水で５０ｍＬにメスアップした混合水溶液４５ｍＬを調製した。この混合水溶液４５ｍＬと、４．６３質量％の９０モル％中和ポリグルタミン酸ナトリウム（重合体（Ａ）、これを「９０モル％中和ＰＧｌｕＮａ」とも表記する）水溶液５１ｍＬとの混合溶液を作製した。

５０ｍｍ×５０ｍｍのポリプロピレン製の基材上に、２５ｍｍ×７ｍｍの開口部を有するシリコンゴムシート（厚み１０ｍｍ）を設置し、ＰＶＰ、ＨＡ及び９０モル％中和ＰＧｌｕＮａを含む上記混合溶液を１．５ｍＬキャストして、０℃×０．５ｈ、－４℃×０．５ｈの順に冷却（予備冷却）処理を行った後、－３５℃×１ｈの条件で凍結した。

凍結品を室温減圧（５Ｐａ）下で凍結乾燥することにより、ハイドロゲル形成材（大きさ：２５ｍｍ×７ｍｍ×７ｍｍ）を得た。なお、重合体の混合比は、９０モル％中和ＰＧｌｕＮａ：ＰＶＰ：ＨＡ＝１：０．７５：０．１（質量比）とした。

[0079] ［実施例２］

重合体（Ａ）水溶液を、３０モル％エステル化ペクチンを３．４２質量％の濃度で含む重合体水溶液とし、重合体の混合比を３０モル％エステル化ペクチン：ＰＶＰ：ＨＡ＝１：０．５４：０．０７（質量比）とした以外は実施例１と同様の操作を行い、ハイドロゲル形成材を得た。

[0080] ［実施例３］

５０ｍｍ×５０ｍｍのポリプロピレン製の基材上に、２５ｍｍ×７ｍｍの

開口部を有するシリコンゴムシート（厚み１０ｍｍ）を設置し、５．１３質量％の１００モル％Ｎａ中和酸化セルロース（重合体（Ａ））水溶液１．５ｍＬをキャストして７０℃で２０時間乾燥させ、１００モル％Ｎａ中和酸化セルロースのフィルムを作製した。次に、４．６質量％のＰＶＰ（重合体（Ｂ））水溶液０．６ｍＬと０．４質量％のＨＡ水溶液０．９ｍＬとの混合水溶液１．５ｍＬを、１００モル％Ｎａ中和酸化セルロースのフィルムの表面に滴下し、６０分静置した後、０℃×０．５ｈ、－４℃×０．５ｈの順に冷却（予備冷却）処理を行い、その後、－３５℃×１ｈの条件で凍結した。

凍結品を室温減圧（５Ｐａ）下で凍結乾燥することにより、ハイドロゲル形成材（大きさ：２５ｍｍ×７ｍｍ×７ｍｍ）を得た。なお、重合体の混合比は、１００モル％Ｎａ中和酸化セルロース：ＰＶＰ：ＨＡ＝１：０．３６：０．０５（質量比）とした。

[0081] ［実施例４］

原料を表１に記載した通りに変更した以外は実施例３と同様の操作を行い、ハイドロゲル形成材を得た。

[0082] ［実施例５］

重合体（Ａ）水溶液を、３０モル％エステル化ペクチンを３．４２質量％の濃度で含む重合体水溶液とし、重合体の混合比を３０モル％エステル化ペクチン：ＰＶＰ：ＨＡ＝１：０．５４：０．０７（質量比）とした以外は実施例３と同様の操作を行い、ハイドロゲル形成材を得た。

[0083] ［比較例１］

５０ｍｍ×５０ｍｍのポリプロピレン製の基材上に、２５ｍｍ×７ｍｍの開口部を有するシリコンゴムシート（厚み１０ｍｍ）を設置し、１．２質量％の未架橋ポリアクリル酸（以下「ＰＡＡ」ともいう）水溶液１．５ｍＬをキャストして７０℃で２０時間乾燥させ、ＰＡＡのフィルムを作製した。次に、４．６質量％のＰＶＰ（重合体（Ｂ））水溶液０．６ｍＬと０．４質量％のＨＡ水溶液０．９ｍＬとの混合水溶液１．５ｍＬを、ＰＡＡのフィルムの表面に滴下し、６０分静置した後、０℃×０．５ｈ、－４℃×０．５ｈの

順に冷却（予備冷却）処理を行い、その後、－３５℃×１ｈの条件で凍結した。

凍結品を室温減圧（５Ｐａ）下で凍結乾燥することにより、ハイドロゲル形成材（大きさ：２５ｍｍ×７ｍｍ×７ｍｍ）を得た。なお、重合体の混合比は、ＰＡＡ：ＰＶＰ：ＨＡ＝１：１．５３：０．２（質量比）とした。

[0084] ＜評価＞

実施例１～５及び比較例１により得られた各ハイドロゲル形成材の水膨潤度θを下記数式（１）により求めた。

水膨潤度$\theta = W_2 / W_1$　…（１）

W_1＝無風乾燥機により１５０℃で６０分間乾燥させた後の質量（ｇ）

W_2＝イオン緩衝液により所定時間膨潤させた後の質量（ｇ）

水膨潤度θの測定方法の詳細は以下のとおりである。評価結果を表１に示す。

[0085] ・水膨潤度θの測定

上記で得られたハイドロゲル形成材を無風乾燥機（装置名：ヤマト科学社製　ＤＸ－４０）により１５０℃で６０分間乾燥させ、ハイドロゲル形成材の質量（上記数式（１）中のW_1、単位：ｇ）を測定した。次いで、乾燥後のハイドロゲル形成材を、イオン緩衝液としてのリン酸緩衝液（０．１ｍｏｌ／Ｌ　リン酸緩衝液、ｐＨ７．２、富士フイルム和光純薬社製）中に投入し、１０分間放置した。イオン緩衝液中に１０分間放置した後のハイドロゲル形成材の質量（上記数式（１）中のW_2、単位：ｇ）を測定し、上記数式（１）により、ハイドロゲル形成材をイオン緩衝液により１０分間膨潤させたときの水膨潤度θ_{10}を算出した。

また、ハイドロゲル形成材をリン酸緩衝液中に投入した後の放置時間を１０分から６０分に変更し、イオン緩衝液により６０分間膨潤させた後のハイドロゲル形成材の質量（上記数式（１）中のW_2、単位：ｇ）を測定した以外は上記と同様の操作を行うことにより、ハイドロゲル形成材をイオン緩衝液により６０分間膨潤させたときの水膨潤度θ_{60}を算出した。

[0086] [表1]

	ハイドロゲル形成材			評価	
	重合体(A)	重合体(B)	その他の成分	水膨潤度θ (g/g)	
				10分 (θ_{10})	60分 (θ_{60})
実施例1	90モル%中和PGluNa	PVP	HA	9.3	8.4
実施例2	30モル%エステル化ペクチン	PVP	HA	12.7	8.1
実施例3	100モル%Na中和酸化セルロース	PVP	HA	12.0	7.1
実施例4	未中和酸化セルロース	PVP	HA	7.6	6.9
実施例5	30モル%エステル化ペクチン	PVP	HA	10.5	7.3
比較例1	PAA	PVP	HA	10.1	1.7

[0087] 表１において用いた化合物の詳細を以下に示す。

・９０モル%中和ＰＧｌｕＮａ：ポリグルタミン酸ナトリウム〔明治フードマテリア社製、明治ポリグルタミン酸、中和度９０モル%、重量平均分子量＝１００万〕

・３０モル%エステル化ペクチン：メチルエステル化ペクチン〔住友ファーマフード&ケミカル社製、Ｈ&Ｆペクチンクラシックａｆ７０１、エステル化度３０モル%、重量平均分子量＝２０万〕

・１００モル%Ｎａ中和酸化セルロース：酸化セルロースの１００モル%中和のナトリウム塩〔東亞合成社製、アロンフィブロ、中和度１００モル%、重量平均分子量＝１０万〕

・未中和酸化セルロース：酸化セルロース〔東亞合成社製、アロンフィブロ〕の未中和品

・ＰＡＡ：未架橋ポリアクリル酸〔東亞合成社製、ジュリマーＡＣ－１０ＬＨＰＫ、重量平均分子量＝１２０万〕

・ＰＶＰ：ポリビニルピロリドン〔ＢＡＳＦ社製、Ｋｏｌｌｉｄｏｎ ９０Ｆ、ポリスチレン換算重量平均分子量＝３２万（ジメチルホルムアミド溶離液）〕

・ＨＡ：ヒアルロン酸ナトリウム〔キューピー社製、ヒアルロンサンＨＡ－

ＬＱＨ、重量平均分子量＝１２０万〕

[0088] ＜評価結果＞

表１の結果から明らかなように、カルボキシル基を有する生体由来ポリマー又はその中和物である重合体（Ａ）と、カルボキシル基と水素結合を形成し得る官能基を有する重合体（Ｂ）とを含有するハイドロゲル形成材（実施例１～５）は、水分に接触させてから１０分後及び６０分後の水膨潤度θ（θ_{10}、θ_{60}）がいずれも高かった。これらのことから、実施例１～５のハイドロゲル形成材は、血液や組織液等の水分を速やかに吸収して膨潤することができ、かつその膨潤した状態を比較的長い時間保持できるといえる。

[0089] これに対して、実施例１～５の重合体（Ａ）に代えて、カルボキシル基を有する重合体として未架橋ポリアクリル酸を用いた比較例１のハイドロゲル形成材は、水分に接触させてから１０分後の水膨潤度θ_{10}は実施例１～５と同等であったものの、水に接触させてから６０分後の水膨潤度θ_{60}が実施例１～５に比べて低く、水膨潤状態の消失が早かった。

[0090] 以上の結果から、カルボキシル基を有する生体由来ポリマー又はその中和物である重合体（Ａ）と、カルボキシル基と水素結合を形成し得る官能基を有する重合体（Ｂ）とを含有するハイドロゲル形成材によれば、水分との接触により速やかに水分を吸収する性能を有し、かつ水分との接触後において水分により膨潤した状態を比較的長時間保持できることが明らかになった。

[0091] 本発明は、上記の実施の形態に限定されるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、様々な変形例や均等範囲内の変形をも包含する。したがって、上記教示に照らして様々な組み合わせや形態、更には、それらに一要素のみ、それ以上、あるいはそれ以下を含む他の組み合わせや形態をも、本発明の範疇や思想範囲に入るものと理解されるべきである。

請求の範囲

[請求項1] カルボキシル基を有し且つヒアルロン酸とは異なる生体由来ポリマー又はその中和物である重合体（Ａ）と、

カルボキシル基と水素結合を形成し得る官能基を有する重合体（Ｂ）（ただし、前記重合体（Ａ）を除く）と、

を含有する、ハイドロゲル形成材。

[請求項2] 前記生体由来ポリマーが、多糖類及びポリペプチド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に記載のハイドロゲル形成材。

[請求項3] 前記生体由来ポリマーが、酸化セルロース、カルボキシアルキルセルロース、ペクチン、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸及びアルギン酸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又は２に記載のハイドロゲル形成材。

[請求項4] 前記重合体（Ｂ）はアミド基を有する、請求項１又は２に記載のハイドロゲル形成材。

[請求項5] 前記重合体（Ｂ）は、ポリビニルピロリドン及びポリ（メタ）アクリルアミド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４に記載のハイドロゲル形成材。

[請求項6] 医療用処置材として用いられる、請求項１又は２に記載のハイドロゲル形成材。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/044895

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08L 101/14(2006.01)i; ***A61L 15/24***(2006.01)i; ***A61L 15/28***(2006.01)i; ***A61L 15/32***(2006.01)i; ***A61L 15/60***(2006.01)i; ***C08L 33/26***(2006.01)i; ***C08L 39/06***(2006.01)i
FI: C08L101/14; A61L15/24 100; A61L15/28 100; A61L15/32 100; A61L15/60 100; C08L33/26; C08L39/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08L101/14; A61L15/24; A61L15/28; A61L15/32; A61L15/60; C08L33/26; C08L39/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2019-92530 A (TOHOKU UNIVERSITY) 20 June 2019 (2019-06-20) claims, paragraph [0019], examples	1-6
X	CN 114478923 A (QINGDAO SCIENCE AND TECHNOLOGY UNIVERSITY) 13 May 2022 (2022-05-13) claims, examples	1-6
X	CN 103319831 A (TIANJIN POLYTECHNIC UNIVERSITY) 25 September 2013 (2013-09-25) claims, examples	1-6
X	CN 109045301 A (TAICANG HONGLU NEW MATERIAL CO., LTD.) 21 December 2018 (2018-12-21) claims, examples	1-6
A	JP 2003-512095 A (OXIBIO, INC.) 02 April 2003 (2003-04-02) entire text	1-6

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 February 2024	**20 February 2024**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/044895

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2014-100462 A (JAPAN ANTI-TUBERCULOSIS ASSOC.) 05 June 2014 (2014-06-05) entire text	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/044895

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2019-92530 A	20 June 2019	WO 2017/170929 A1	
CN 114478923 A	13 May 2022	(Family: none)	
CN 103319831 A	25 September 2013	(Family: none)	
CN 109045301 A	21 December 2018	(Family: none)	
JP 2003-512095 A	02 April 2003	US 6592890 B1 entire text WO 2001/028600 A1 EP 1221985 A1	
JP 2014-100462 A	05 June 2014	US 2015/0224222 A1 entire text WO 2014/065291 A1 CN 104717986 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/044895

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C08L 101/14(2006.01)i; A61L 15/24(2006.01)i; A61L 15/28(2006.01)i; A61L 15/32(2006.01)i; A61L 15/60(2006.01)i; C08L 33/26(2006.01)i; C08L 39/06(2006.01)i
FI: C08L101/14; A61L15/24 100; A61L15/28 100; A61L15/32 100; A61L15/60 100; C08L33/26; C08L39/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C08L101/14; A61L15/24; A61L15/28; A61L15/32; A61L15/60; C08L33/26; C08L39/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	JP 2019-92530 A (国立大学法人東北大学) 20.06.2019 (2019-06-20) 特許請求の範囲, [0019], 実施例	1-6
X	CN 114478923 A (QINGDAO SCIENCE AND TECHNOLOGY UNIVERSITY) 13.05.2022 (2022-05-13) 請求の範囲, 実施例	1-6
X	CN 103319831 A (TIANJIN POLYTECHNIC UNIVERSITY) 25.09.2013 (2013-09-25) 請求の範囲, 実施例	1-6
X	CN 109045301 A (TAICANG HONGLU NEW MATERIAL CO., LTD.) 21.12.2018 (2018-12-21) 請求の範囲, 実施例	1-6
A	JP 2003-512095 A (オキシバイオ・インコーポレイテッド) 02.04.2003 (2003-04-02) 全文	1-6

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
02.02.2024	20.02.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
櫛引　智子 4J 3235

電話番号 03-3581-1101 内線 3457

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2014-100462 A (公益財団法人結核予防会) 05.06.2014 (2014-06-05) 全文	1-6

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/044895

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2019-92530 A	20.06.2019	WO 2017/170929 A1	
CN 114478923 A	13.05.2022	（ファミリーなし）	
CN 103319831 A	25.09.2013	（ファミリーなし）	
CN 109045301 A	21.12.2018	（ファミリーなし）	
JP 2003-512095 A	02.04.2003	US 6592890 B1 全文 WO 2001/028600 A1 EP 1221985 A1	
JP 2014-100462 A	05.06.2014	US 2015/0224222 A1 全文 WO 2014/065291 A1 CN 104717986 A	