

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3662253号

(P3662253)

(45) 発行日 平成17年6月22日(2005.6.22)

(24) 登録日 平成17年4月1日(2005.4.1)

(51) Int.Cl.⁷

G02C 7/04

F I

G02C 7/04

請求項の数 14 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願平7-523947	(73) 特許権者	生化学工業株式会社
(86) (22) 出願日	平成7年3月14日(1995.3.14)		東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号
(65) 公表番号	特表平9-511586	(74) 代理人	弁理士 萩野 平
(43) 公表日	平成9年11月18日(1997.11.18)	(74) 代理人	弁理士 佐々木 清隆
(86) 国際出願番号	PCT/JP1995/000419	(74) 代理人	弁理士 深沢 敏男
(87) 国際公開番号	W01995/025287	(74) 代理人	弁理士 添田 全一
(87) 国際公開日	平成7年9月21日(1995.9.21)	(72) 発明者	松田 武久
審査請求日	平成13年3月5日(2001.3.5)		大阪府箕面市栗生外院1丁目16 箕面東
(31) 優先権主張番号	特願平6-68147		コーポラスエー501
(32) 優先日	平成6年3月14日(1994.3.14)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼部装着材

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

グリコサミノグリカンの官能基に、光反応性基として桂皮酸もしくはその誘導体、1-カルボキシアルキルチミンまたは7-クマリロキシ酢酸に由来するアシル基が共有結合した光反応性基結合グリコサミノグリカンの該光反応性基同志が光線照射による光架橋反応によって架橋して得られた実質的に透明な光架橋グリコサミノグリカン为主要成分として構成され、哺乳動物の眼球に形状適合性を有する曲面を持つ形状であり、眼部生体組織に対する生物学的適合性と表面物性的適合性を有する眼部装着材。

【請求項2】

グリコサミノグリカンがヒアルロン酸またはコンドロイチン硫酸である請求項1記載の眼部装着材。

【請求項3】

材料表面の水濡れ性が、水との後退接触角において約20～50°（度）で表される請求項1記載の眼部装着材。

【請求項4】

波長550nmでの光線透過率が約90%以上である請求項1記載の眼部装着材。

【請求項5】

光架橋グリコサミノグリカンのゲル化率が約50%以上である請求項1記載の眼部装着材。

【請求項6】

光架橋グリコサミノグリカンのゲル化率が約80%以上である請求項1記載の眼部装着材。

10

20

【請求項 7】

光架橋グリコサミノグリカンのゲル化率が80%以上、光反応性基の置換率は1.0～4.0で、視力矯正用コンタクトレンズである請求項 1 に記載の眼部装着材。

【請求項 8】

直径が約 5～20mm、ベースカーブが約 6～9mmである請求項 1 記載の眼部装着材。

【請求項 9】

線膨張率が約 1～40%である請求項 1 記載の眼部装着材。

【請求項 10】

屈折率が約1.3～1.6である請求項 1 記載の眼部装着材。

【請求項 11】

光架橋グリコサミノグリカンが架橋密度の異なる多層構造である請求項 1 記載の眼部装着材。

【請求項 12】

水に対する後退接触角が約20～50°の水濡れ性を有し、波長550nmにおける光線透過率が約90%以上で、屈折率が約1.3～1.6で、かつ光架橋グリコサミノグリカンのゲル化率が約50%以上である請求項 1 記載の眼部装着材。

【請求項 13】

哺乳動物の眼球に形状適合性を有する曲面を持つ形状であり、生物学的適合性と表面物性的適合性を有する眼部装着材の製造のための、グリコサミノグリカンの官能基に、光反応性基として桂皮酸もしくはその誘導体、1-カルボキシアルキルチミンまたは7-クマリ
ロキシ酢酸に由来するアシル基が共有結合した光反応性基結合グリコサミノグリカンの該
光反応性基同志が光線照射による光架橋反応によって架橋して得られる実質的に透明な光
架橋グリコサミノグリカンの使用。

【請求項 14】

眼部装着材が視力矯正用コンタクトレンズである請求項13の使用。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、光架橋グリコサミノグリカンからなる眼部装着材に関し、特に透明で曲面を持つ形状で形状安定性が良好でかつ高い表面濡れ性を有する眼部装着材に関する。

背景技術

コンタクトレンズ（以下「CL」ということもある）は素材の柔軟性によりハードコンタクトレンズ（以下「HCL」という）とソフトコンタクトレンズ（以下「SCL」という）に大別される。従来のHCLの素材は、角膜組織の代謝に必要な酸素を透過しないため、長時間の連続装用が困難であった。このため高い酸素透過性を有する素材が開発され、現在、連続装用が可能な高酸素透過性HCLが普及している。一方、SCLの素材としては、高い酸素透過性を有する含水性高分子が使用されるようになり、連続装用が可能な高含水性SCLが普及している。しかし、CLの長時間連続装用化に伴い、CL材料と角膜、結膜等の眼部生体組織との接触時間が長くなるため、関連分野においてこれまで以上に高い組織適合性（眼部生体組織に対する生体適合性）を持った材料の開発が望まれ、要求されている。

従来、組織適合性を有するCL材料としては、コラーゲンが知られており（特公昭62-42487号公報、米国特許第4,223,984号、米国特許第4,260,228号、米国特許第4,264,155号）、コラーゲンレンズ（米国、ボシュロム社製）として商品化されている。また、特公昭62-42487号公報にはコラーゲンに、コンドロイチン硫酸等のムコ多糖（グリコサミノグリカン）を混合して成形したCLが開示されている。しかしながら、コラーゲンは蛋白質であるため、抗原性を有するという欠点がある。眼は、特に異物に対して感受性が強く、特に抗原性のある場合は炎症を起こしたりすることもある。また、CL等の眼部装着材の素材として、ポリビニルアルコールを骨格材料とするゲルにコンドロイチン硫酸等の酸性多糖類を含む素材（特公昭51-11139号公報）、キチンまたはキトサン（特開昭56-94322号公報、特表昭61-501729号公報、特開昭63-50816号公報、特開平4-176459号公報、特開平4-275346号公報等）、グルコマンナン（特開平5-163384号公報）、絹フィブロイン（特

10

20

30

40

50

開平5-313105号公報)等色々のものが知られているが、何れも主たる成分は生体物質(脊椎動物)由来の成分ではなく、素材として組織適合性の点で問題がある。

上記の通りCLの素材としてグリコサミノグリカンを含むものは知られていたが、本質的にグリコサミノグリカンのみからなるCLはなかった。

本発明は、結合組織の細胞外マトリックス成分等として生体内に存在するグリコサミノグリカン(ムコ多糖)を主構成素材として利用し、形状安定性、透明性、表面の水濡れ性、組織適合性(非刺激性、安全性)、酸素透過性等の条件を満足する半球状の視力矯正用もしくは治療用のコンタクトレンズ、角膜保護剤(角膜バンデージ)、薬剤徐放性コンタクトレンズ等の眼部装着材を提供することを目的とする。

発明の開示

10

本発明は、

(1) グリコサミノグリカンの官能基に、光反応性基として桂皮酸もしくはその誘導体、1-カルボキシアルキルチミンまたは7-クマリロキシ酢酸に由来するアシル基が共有結合した光反応性基結合グリコサミノグリカンの該光反応性基同志が光線照射による光架橋反応によって架橋して得られた実質的に透明な光架橋グリコサミノグリカン为主要成分として構成され、哺乳動物の眼球に形状適合性を有する曲面を持つ形状であり、眼部生体組織に対する生物学的適合性と表面物性的適合性を有する眼部装着材である。

その好ましい態様は、

(2) グリコサミノグリカンがヒアルロン酸またはコンドロイチン硫酸である(1)の眼部装着材；

20

(3) 材料表面の水濡れ性が、水との後退接触角において約20~50°(度)で表される(1)の眼部装着材；

(4) 波長550nmでの光線透過率が約90%以上である(1)の眼部装着材。

(5) 光架橋グリコサミノグリカンのゲル化率が約50%以上である(1)の眼部装着材；

(6) 光架橋グリコサミノグリカンのゲル化率が約80%以上である(1)の眼部装着材；

(7) 光架橋グリコサミノグリカンのゲル化率が80%以上、光反応性基の置換率は1.0~4.0で、視力矯正用コンタクトレンズである(1)の眼部装着材；

(8) 直径が約5~20mm、ベースカーブが約6~9mmである(1)の眼部装着材；

(9) 線膨張率が約1~40%である(1)の眼部装着材；

30

(10) 屈折率が約1.3~1.6である(1)の眼部装着材；

(11) 光架橋グリコサミノグリカンが架橋密度の異なる多層構造である(1)の眼部装着材；

(12) 水に対する後退接触角が約20~50°の水濡れ性を有し、波長550nmにおける光線透過率が約90%以上で、屈折率が約1.3~1.6で、かつ光架橋グリコサミノグリカンのゲル化率が約50%以上である(1)の眼部装着材；

(13) 哺乳動物の眼球に形状適合性を有する曲面を持つ形状であり、生物学的適合性と表面物性的適合性を有する眼部装着材の製造のための、グリコサミノグリカンの官能基に、光反応性基として桂皮酸もしくはその誘導体、1-カルボキシアルキルチミンまたは7-クマリロキシ酢酸に由来するアシル基が共有結合した光反応性基結合グリコサミノグリカンの該光反応性基同志が光線照射による光架橋反応によって架橋して得られる実質的に透明な光架橋グリコサミノグリカンの使用；

40

(14) 眼部装着材が視力矯正用コンタクトレンズである(13)の使用；

等である。

ここで使用している用語、「眼部装着材」とは、基本的には眼球に形状適合性を有する曲面を持つ形状、すなわち適度な曲率半径を有する曲面体であり、具体的には、眼球(前眼部表面)の少なくとも角膜部分をほぼ密着して覆うことができる形状および大きさを有し、涙液によって前眼部表面に保持できるもの、あるいは半月状もしくは長円状の曲面体で、下眼瞼内に挿入して眼球表面に保持できるような形状および大きさを有するものであって、視界を妨げない程度に透明である視力矯正用および/または治療用の部材であり、視

50

力矯正用コンタクトレンズ、治療用コンタクトレンズ、角膜保護剤（角膜バンデージ）、薬剤徐放性コンタクトレンズ等と通常呼ばれているものを包含する。従って、本発明の眼部装着材は、眼球に形状適合性を有する曲面を持つ形状であるが、それは球面の一部を切り取った形状のみを指すのではなく、一部穴、切れ込みあるいは溝等が設けられたものであってもかまわない。

また、本発明の眼部装着材は、基本的には光架橋グリコサミノグリカンから構成されるが、目的により種々の物質、例えば、生理学的に活性な化合物、色素（好ましくは天然色素）、染料、コラーゲン、ケラチン、エラスチン等の構造蛋白質等を包含し得る。

〔光架橋グリコサミノグリカン〕

本発明の眼部装着材の主構成素材である光架橋グリコサミノグリカンは、光反応性基を共有結合したグリコサミノグリカン（以下「光反応性基結合グリコサミノグリカン」ということもある）に光線（好ましくは波長約260～400nm程度、より好ましくは波長約290～400nm程度の紫外線）を照射することによって光反応性基を二量体化し、グリコサミノグリカン鎖を架橋させたもので、実質的に水および有機溶媒に不溶性である（詳細はヨーロッパ公開特許公報EP-A2-0554898、J Am Soc Artif Intern Organs 38:154-157,1992、人工臓器22(2),376-379,1993等を参照）。

ここで使用する用語、グリコサミノグリカンとは、アミノ糖とウロン酸（またはガラクトース）から成る二糖の繰り返し構造をもつ一群の酸性多糖であり、別名ムコ多糖と呼ばれているものを意味する。具体的には、ヒアルロン酸（以下「HA」と略称することもある）、コンドロイチン硫酸（以下「CS」と略称することもある）、コンドロイチン、デルマトン硫酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸等を包含する。経済性、入手の容易さ等を考慮すると、本発明の目的にはHAおよびCSが好適である。HAの平均分子量は約5万～350万程度が好ましく、約60万～300万がより好ましい。CSの平均分子量は約1000～10万が好ましく、約2万～8万がより好ましい。尚、コンドロイチン硫酸としては、コンドロイチン硫酸A（コンドロイチン4-硫酸）、コンドロイチン硫酸C（コンドロイチン6-硫酸）、コンドロイチン硫酸D、コンドロイチン硫酸E、コンドロイチン硫酸Kなどの分子種が知られており、いずれも本発明のグリコサミノグリカンとして使用できるが、経済性、入手の容易さ等からコンドロイチン硫酸Aおよびコンドロイチン硫酸Cが最も好ましい。光反応性基としては、光二量化反応を起こす種々の置換基が利用可能であるが、生体適合性、安全性、経済性等を考慮すると、桂皮酸もしくはその誘導体、1-カルボキシアルキルチミンまたは7-クマリロキシ酢酸に由来するアシル基が好ましい。桂皮酸の誘導体としては、ベンゼン環に好ましくは炭素数1～6の低級アルキル基（例、メチル、エチル）、好ましくは炭素数1～6の低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ニトロ基、アミノ基等の置換基を有する誘導体が例示される。また、1-カルボキシアルキルチミンとしては、1-(2-カルボキシエチル)チミンが例示される。本発明の目的に最適の物性を与える光反応性基は桂皮酸由来のアシル基であるシンナモイル基である。

光反応性基がアシル基である場合、グリコサミノグリカンとの共有結合は、グリコサミノグリカンの水酸基と該アシル基とのエステル結合である。該エステル結合反応は、グリコサミノグリカンの有機溶媒可溶性塩（例、トリ-n-ブチルアミン塩、トリエチルアミン塩またはピリジン塩）としてジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ヘキサメチルホスホルアミド（HMPA）、テトラヒドロフラン（THF）、シオキサン、N-メチル-2-ピロリドン等の有機溶媒中、ピリジン等の塩基の存在下において、またはグリコサミノグリカンの水溶性塩（例、ナトリウム塩）として水性溶媒（例、水（好ましくは精製水）、緩衝液（例えば、リン酸塩緩衝液等）中、4-ジメチルアミノピリジンまたは4-ピロリジノピリジン等の触媒およびトリエチルアミンまたは炭酸水素ナトリウムのような塩基の存在下において、上記アシル基を有する酸無水物または酸ハロゲン化物（塩化アシル等）と該グリコサミノグリカンの水酸基とを0～100℃、好ましくは70～90℃で、数十分～数十時間、好ましくは1～10時間反応させて行うことができる。

尚、反応条件を調節することによって、グリコサミノグリカンに対する光反応性基の置換率（Degree of Substitution;DS）を任意に調節することができる。

10

20

30

40

50

ここで光反応性基の置換率 (Degree of Substitution; DS) の用語は、グリコサミノグリカンの二糖繰返し単位あたりの水酸基に対する光反応性基の置換数 (HA の場合、全水酸基が置換されたとき、 $DS=4.0$ となる) と定義される。DS の定量は、 ^1H-NMR により求めることができる。

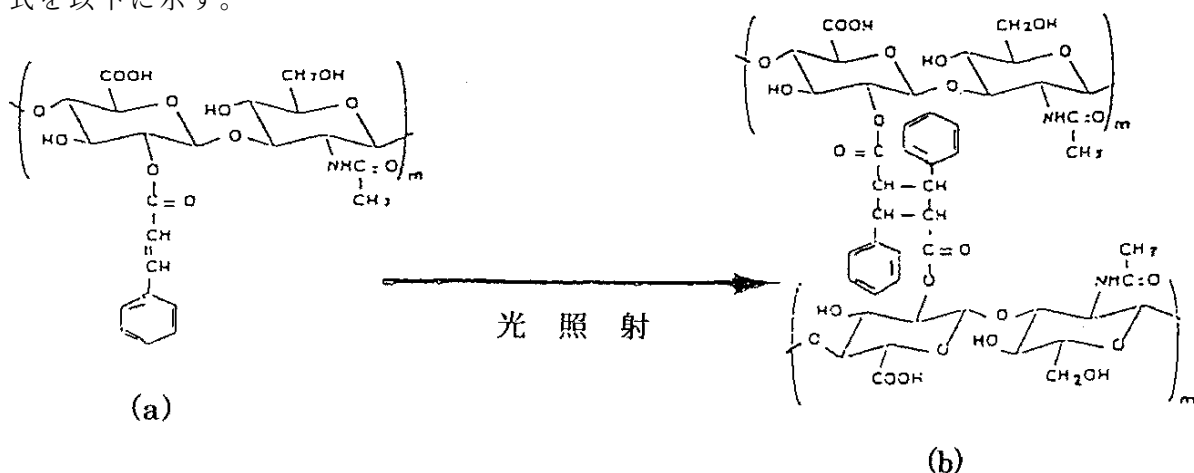
例えば、原料グリコサミノグリカンに対する上記光反応性基含有アシル基を有する酸またはその反応性誘導体のモル比を増加させ、および／または反応時間を延長することによって DS を増加させることができる。

このようにして得られた光反応性基結合グリコサミノグリカンは上記反応混合液から回収され、光架橋反応前に有機溶媒 (例えば、DMF、DMSO) または水性溶媒 (例えば、水 (好ましくは精製水) および緩衝溶液 (例えば、リン酸塩緩衝液、炭酸塩緩衝液等) に溶解される。

10

光反応性基結合グリコサミノグリカンの有機溶媒溶液または水性溶媒溶液から溶媒を除去し、薄膜状とした後、光線を照射して光架橋反応によって不溶化させ、光架橋グリコサミノグリカンを得る。

例えば、光反応性基結合グリコサミノグリカンが、桂皮酸結合 HA である場合の代表的反応式を以下に示す。



20

ここで、(a) は HA の繰返し単位の数 m の桂皮酸結合 HA で、 m はヒアルロン酸の分子量から計算される。また、スキームではウロン酸の 2 位水酸基にシンナモイル基が導入された例を示したが、これはスキームを単純化するために 2 位のみとしたのであって、2 位水酸基以外の水酸基もシンナモイル基で置換され得る。(b) は、シンナモイル基同志の光 2 量化反応により架橋したことを示す。ただし、この分子間架橋は分子間で少なくとも生ずればよく、各繰返し単位がかならず架橋しなくてはならないことを示すものではない。また、上記光 2 量化性基による 2 量化の反応機構は、他の光架橋性基を有した任意の光反応性基含有グリコサミノグリカンにおいても同様である。

30

グリコサミノグリカンへの光反応性基の置換率 (DS) が増加するにつれて架橋密度が増大し、平衡吸水率が低下する。その結果、例えば、桂皮酸結合 HA の場合、低い置換率 ($DS0.2$ 以下) ではゼル、中間値 ($DS0.2 \sim 1.0$) ではゲル、さらに DS 値を増大させると吸水率の低いプラスチックとなる。

40

また、光反応性基の架橋密度は光線の照射時間および照射強度によっても異なる。従って、光反応性基含有グリコサミノグリカンへの光線の照射方法は、光源および／または被照射体を固定および／または移動 (方向を変化させることを含む) させて行うことができる。また、後述の型を通して照射することもできる。

例えば、HA の水酸基に桂皮酸由来のアシル基を結合させた桂皮酸結合 HA に、290nm 以上の紫外光 (照射強度: $0.26mW/cm^2$) を照射して光架橋 HA を得る場合、ゲル化率が約 80% の光架橋 HA を得るためには、桂皮酸置換率 (DS) が 1.7 の桂皮酸結合 HA を用いた場合、15 分以上の光照射を必要とし (約 30 分の照射でゲル化率約 85% に達し、それ以上照射してもゲル化率の増加はほとんどない)、DS 値が 2.9 の桂皮酸結合 HA を用いた場合、5 分以上の光照射を必要とする (約 7~10 分の照射でゲル化率は約 90% に達し、それ以上照射してもゲル

50

化率の増加はほとんどない)。また、ゲル化率が約50～80%の光架橋HAを得るためには、DS値が1.7の桂皮酸結合HAを用いた場合、約10～15分光照射すればよい。なお、ここで使われている用語、ゲル化率とは、光架橋グリコサミノグリカンを含む有機溶媒（DMF等）で洗浄して未架橋のグリコサミノグリカンを除いた後、重量を測定し、得られた重量を架橋前の光反応性基結合グリコサミノグリカンの重量で除した値を100倍して求めた値である。

本発明においては、眼部装着材の種々の用途（視力矯正用コンタクトレンズ、治療用コンタクトレンズ、角膜保護剤、薬剤徐放性コンタクトレンズ等）に応じた架橋密度およびゲル化率を得られるような、適切なDS値、光線の照射時間、照射強度を選択する。

例えば、視力矯正用コンタクトレンズのように比較的長時間一定形状を保持する必要があるときには、ゲル化率は約80%以上とすることが好ましく、桂皮酸結合HAにおいてはDS値が1.0以上のものが好適に使用される。特にDS値が約1.5以上の場合、作成した眼部装着材は力学的に硬く、表面の水濡れ性は良好であるが、含水率は低く、物性は市販のHCLに近くなる。従って、HCLタイプの好ましいDSは、1.0～4.0、更に好ましくは1.0～3.5である。

また、治療用コンタクトレンズ、角膜保護剤等の治療用途に使用する場合で角膜疾患治療作用または角膜保護作用を期待する場合、比較的短時間（例えば、約1～20日程度）形状を保持できればよく、そのような眼部装着材はゲル化率が約50%以上であればよく、DS値は約0.2以上のものを使用することができる。なお、DS値が約1.0より低い場合は含水率の増加に伴い線膨張率、酸素透過性は増加するが、強度、屈折率は低下する。従って、SCLタイプの好ましいDSは、0.1～1.0、更に好ましくは0.2～0.9である。

材料中に、さらに生理学的に活性な化合物（後述）を含ませる場合、光架橋前に、光反応性基結合グリコサミノグリカン溶液に該化合物を混合した後、光架橋させる方法が好ましい。また、光架橋後、該化合物を含む溶液を浸透させ、または該化合物を電気泳動によって光架橋体に取り込ませてもよい。

〔成型〕

本発明の眼部装着材の成型加工は、CLの成型加工法として公知の方法（特表昭61-501729号公報、特開昭63-50816号公報、特開平5-93889号公報）である切削研磨法、スピニングキャスト法（遠心鋳造法）、プレス法、モールド法等の一般的加工法を適用して行うことができる。そのなか、特にスピニングキャスト法が好ましい。

スピニングキャストによる成型は、例えば第1図（（a）はモールドのA-A線に沿った縦断を、（b）は斜めから、（c）は真上から夫々見た図）に示すような型1を用意し、型をスピニングコーターに装着し、光反応性基結合グリコサミノグリカンの有機溶媒溶液または水性溶媒溶液を窪み部3に注ぎ、回転させながら溶媒を蒸発させる。溶媒の蒸発方法は限定されないが、加温または／および減圧によって溶媒を蒸発させることができる。眼部装着材の直径およびベースカーブ（Base Curve）2は型の形状、即ち、窪み部3により、厚さは光反応性基結合グリコサミノグリカン溶液の濃度または粘度によって決定され、中央部と周辺部の厚さの比は型の回転速度を変化させることにより、調節することができる。

DS値1.62の桂皮酸結合ヒアルロン酸のDMF溶液（100mg/mL）を、スピニングコーターの回転数を変化させて60℃でスピニングキャストし、30分間紫外線を照射してCLを作成したとき、レンズの厚さが部位によりどの様に変化するかを調べた結果（レンズ中央部の厚さを1とした時の比率で表す）を次の表に示す。

表1

回転数	レンズ中央部	レンズ最周辺部
50rpm	1	0.632
100rpm	1	0.912
200rpm	1	1.000
300rpm	1	2.196

以上の結果から明らかな様に、回転速度を約100～200rpmとしたときには、厚さのほぼ均

一なレンズを成型することができ、周辺部を厚くしたい場合は約300rpm以上で、中央部を厚くしたい場合は約100rpmより低い回転数でスピんキャストすればよいことが分かる。なお、眼部装着材の厚さは、用途によって異なるが、平均膜厚が約0.03～5mm程度、好ましくは0.05～0.5mm程度である。

従って、直径（レンズサイズ）とベースカーブ（レンズの外側の曲率半径）はこの型の窪み部によって決定され、レンズの内側の曲率半径は前記溶液特性、回転速度およびベースカーブ等により決定される。

直径とベースカーブの最適な範囲は適用対象（患者等）によって異なるが、通常、直径は約5～20mm程度、ベースカーブは約6～9mm程度、好ましくは約7～8.5mmである。型の材料は、滑らかな表面を持ち加工性のよい材料であれば特に限定されないが、通常プラスチック（例、ポリブチレンテレフタレート等）、ガラス、金属等が挙げられる。

上記のように成型後、型上で、あるいは型から分離した後、光線（好ましくは波長約260～400nm程度、より好ましくは波長約290～400nm程度の紫外線）を前述の通り目的に応じたゲル化率を得るような時間、照射することによって架橋させる。型上で架橋した場合、精製水、生理食塩水、緩衝液、生理学的に活性な化合物を含有した溶液等に浸漬・膨潤させ、型から剥離させる。

本発明の眼部装着材の製造は、無菌的な環境で自動的に行われることが好ましい。

本発明の眼部装着材は、単一素材からなる単層構造のものだけでなく、階層構造のものを含する。すなわち、硬質の光架橋グリコサミノグリカンを基材部とし、眼部生体組織と接触する表面を柔軟な素材で薄膜コーティングすることにより、HCLとSCLの長所をある程度合わせ持たせることが可能である。具体的には、2種類の光反応性グリコサミノグリカン（高DS原料および低DS原料）をそれぞれ基材部および薄膜に使用する。上記方法によりキャスト成型した高DS材料の表面に低DS原料の溶液を塗布し、必要に応じて乾燥処理した後、光線照射すると、基材部、薄膜部および両部の相間で光架橋反応が起こり、基材部の内面および外面に薄膜コーティングした三層型の眼部装着材の一体成型が可能である。また、角膜組織と接触する内面にのみ薄膜コーティングした二層型の眼部装着材の成型加工も可能である。薄膜部は高含水性となり、柔軟な眼部生体組織との良好な適合性を持ち、一方基材部は吸水率が低いため硬質で機械的強度を確保し、光学的に安定なレンズとして機能する。また、多層構造の眼部装着材の製法は上記に限定されず、例えば、第一工程として前記のように光架橋グリコサミノグリカンを形成し、第二工程でその上に光架橋性基結合グリコサミノグリカンを設け、次いでこれを光架橋し、必要により第三工程以降を第二工程と同様に処理する方式でもよい。

〔物性〕

本発明の眼部装着材として要求される基礎物性は以下の通りである。

（1）透明であること

視界を妨げない程度に透明であればよい。

波長550nmでの光線透過率が約50%以上、特に無色透明を期待する場合、約90%以上であることが好ましい。なお、光反応性基結合グリコサミノグリカン光線を照射すると、酸化などの副反応によって僅かに着色することはあるが、このような着色が問題となる場合は、照射強度を増加させるか、あるいは照射時間を短縮することによって着色を抑制することが可能である。

また、色素、染料等を用いて積極的に着色してもよい。この場合、光線透過率は低下する。

ここで使用する用語、光線透過率は、上記波長の可視光透過率を室温で分光光度計（Ubest-30、Jasco社製）を用いて測定した値である。

（2）形状を一定期間保つのに十分なゲル化率であること

光架橋グリコサミノグリカンのゲル化率が約50%以上であることが好ましい。特に、眼部装着材を視力矯正用を使用する場合は約80%以上であることが好ましい。

（3）表面物性的適合性（材料表面が高い水濡れ性を有すること）

水との後退接触角において約20～50°（度）であることが好ましい。また、水との前進接

10

20

30

40

50

触角は約20～70°であることが好ましい。最適な水との後退接触角は約30～40°程度である。また、内側の表面粗さは、型の表面粗さ調整すること等により所望のレベル値に制御することができる。

接触角、表面粗さは、細胞の接着性を制御する上で指標とすることができる。

本発明において、水との後退および前進接触角は、眼部装着材と同一素材のフィルムを用いて接触角計（CA-D、Kyowa社製）を用いて、水液滴法で測定した値である。

（4）眼部生体組織に対する生物学的適合性（眼部組織に対して非刺激性であること）少なくとも1週間の連続装用において結膜充血、表層角膜炎、角膜糜爛などの前眼部症状を惹起しないことが好ましい。

（5）形状適合性

レンズは哺乳動物の眼球に形状適合性を有する半球状である。

角膜上に保持させるCL型の場合、適用する眼球の角膜曲率半径値よりも一段大きなベースカーブの眼部装着材であると安定した眼内保持が可能である。特に、ベースカーブは約6～9mm程度が好ましく、より好ましくは約7～8.5mmである。

また、角膜は非球面楕円体であるが、球面を有する眼部装着材を置くと両者間には隙間を生じ、それを涙液が満たすことによって表面張力で保持される。従って瞬目ごとに上眼瞼の動きにつれて、角膜上を一定範囲内で滑動する必要がある。このような滑動範囲は、眼部装着材の用途によって異なるが、通常約1～5mm程度、好ましくは約2～3mm程度である。

また、下眼瞼内に容易に挿入し、挿入部位の眼球形状に適用し得る半月状または長円状の形状および大きさを有するものであってもよい。長軸方向の長さは4～10mm、短軸方向の長さは2～5mmである。このものは、屈折矯正効果や角膜保護効果を期待するものではなく、種々の薬剤を含有させ、これらの薬剤の徐放化基材として使用する。

（6）含水率

含水率は通常約5～80%程度であるが、好適な範囲は用途によって異なる。比較的硬質のHCL的なものとする場合は、約5～30%程度であり、柔軟性のあるSCL的なものとするときは、より含水率を増加させる。また、含水率の増加に伴い、線膨張率が増加し、形状安定性、強度および屈折率が低下するので視力矯正効果は低下するが、組織適合性は向上する。従って、視力矯正用CLとして使用する場合は、比較的低い含水率となるように調整し、治療的用途に使用する場合は比較的高い含水率に調整する。

なお、含水率は、平衡吸水させた眼部装着材の重量（ W_w ）および未膨潤時の重量（ W_d ）を室温で測定し、 $(W_w - W_d) / W_w$ を100倍した値である。また、吸水率は、 $100 \times (W_w - W_d) / W_d$ で表わすことができる。含水率5%は、吸水率5.2%、含水率80%は、吸水率400%となる。

（7）酸素透過性

本発明の眼部装着材は、1週間の連続装用においても角膜糜爛等の重篤な前眼部症状を惹起しないことから、良好な酸素透過性を有する。なお、酸素透過性を向上させるには含水率を増加させるか、あるいは厚さ、特に中央部の厚さを薄くすればよい。

（8）形状安定性

本発明の眼部装着材は高圧蒸気滅菌しても変形しない程度の形状安定性を有することが望ましい。

前記の通り、DS、光線照射条件、ゲル化率、含水率等によって形状安定性は変動するので、目的に応じて、これらの条件を最適化する。

形状安定性の指標としての線膨張率の範囲は、目的によって異なるが、通常、約1～40%程度である。特に、比較的硬質のものの場合、約1～10%程度、好ましくは約2～5%程度であり、比較的硬質なものの場合、約10～40%程度、好ましくは約15～35%程度である。

なお、線膨張率は、平衡吸水させた眼部装着材と同一の素材フィルムの直径（ D_w ）および未膨潤時の直径（ D_d ）を室温で測定し、 $(D_w - D_d) / D_d$ を100倍した値である。

（9）屈折率

眼部装着材を治療用用途に使用する場合は、必ずしも特定の屈折率を要求されないが、視力矯正用として使用する場合は、通常使用されている矯正用CLと同様の屈折率であることが望ましい。通常、屈折率は約1.3～1.6程度であり、好ましくは約1.4～1.5程度である。なお、屈折率は、平衡吸水させた眼部装着材と同一素材のフィルムを、アッペ屈折計（IT、Atago社製）を用いて白色光、20℃の条件下で測定した値である。

〔用途〕

＜視力矯正用（屈折矯正用）＞

本発明の眼部装着材を、通常のCLと同様に視力矯正用（屈折矯正用）に使用することができる。すなわち、乱視、近視、遠視等の矯正に使用することができる。特に従来のHCLとSCLの中間程度の硬さのものは、乱視矯正用に有用である。

10

＜治療用＞

光架橋グリコサミノグリカン、特に光架橋HAは、グリコサミノグリカンの基本特性である組織非接着性、生分解性、保湿効果（保水効果）、角膜上皮創傷治療促進作用（角膜上皮層伸展促進作用）等の作用効果を有しており（HAのこのような作用については特開平1-238530号公報参照）、また、素材内の含有された生理学的に活性な化合物（薬理効果を有する化合物；薬剤）を一定放出速度で一定時間放出させる徐放機能を有する。その様な作用と効果のために、角膜の損傷、角膜潰瘍、手術後の角膜の保護、眼内への薬剤の投与、粘膜を経由する体内への薬剤の投与等のさまざまな治療の用途に使用することができる。

本発明の眼部装着材の具体的な用途例として、例えば点状染色（KSD）、遅延性角膜上皮欠損、角膜潰瘍等の角膜上皮障害の治癒促進；屈折矯正手術、白内障手術、眼外傷手術、緑内障手術等の手術後の角膜治療促進；涙液分泌不全症の症状緩和；ヒアルロン酸（未架橋、未修飾）、抗ウイルス剤（アシクロビル、イドクスウリジン、5-ブロモビニルアラビノフラノシルウラシル、アデニンアラビノシド、ポリIC等）、抗生物質（カナマイシン、ベカナマイシン、アミカシン、ゲンタマイシン、ミクロノマイシン、クロラムフェニコール、コリスチン、ポリミキシンB等）、抗真菌剤（アンフォテリシンB、ミコナゾール等）、抗原虫剤、抗緑内障剤（チモロール、 β -遮断剤等）、抗炎症剤、ステロイド、抗ヒスタミン剤、縮瞳剤、抗コリン作動剤、散瞳剤、鬱血除去剤、ホルモン（インスリン、グルカゴン等）等の薬剤（具体例は、特開平1-238530、特開平1-279836、特表昭61-501729、特開平4-230636、特開平5-93889号各公報参照）を材料中に含有させ、これら薬剤の徐放化に使用することができる。

20

30

【図面の簡単な説明】

第1図は、本発明の眼部装着材を作成するために使用する型の一例を説明する図である。

図において、1は型、2はベースカーブ、3は窪み部を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の具体的実施例について説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1

HA（分子量88万）トリ- n -ブチルアミン塩と桂皮酸クロリドのDMF溶媒系中ピリジン塩基存在下でのエステル化反応により、DS値1.7および2.9の2種類の桂皮酸結合HAを合成した。

40

ヒアルロン酸（分子量80万）のトリ- n -ブチルアミン塩のDMF溶液（200mL、含有HA量約1g）に脱水乾燥したピリジン40mLを加えた後、激しく攪拌しながら室温で、HAの水酸基のモル数に対して2.2倍モルの桂皮酸クロリドを加えた。75℃に加熱し、充分攪拌しながら2時間エステル化反応させた。反応混合後、反応液を減圧下濃縮し、その濃縮液を酢酸ナトリウム飽和のエタノール溶液（2L）中に添加し、生じた沈殿を濾取した。エタノールで充分洗浄後、減圧下乾燥し、桂皮酸結合HAを得た。収量：0.97g DS：1.7

HAの水酸基のモル数に対して3.0倍モルの桂皮酸クロリドを用いる以外、上記と全く同様な材料を使い、同様な操作により、桂皮酸結合HAを得た。収量：1.20g DS：2.9

該各桂皮酸結合HAのDMF溶液（100mg/mL）を直径15mmのカバーガラス上にキャストした。

乾燥後、高圧水銀灯（H-400P、400W、東芝社製）を用い、290nm以上の紫外光（照射強

50

度:0.26mW/cm²)を30分照射し、得られた光架橋HAフィルム(膜厚約0.08mm)の物性を測定し、その結果を表2に示した。

表2

DS	1. 7	2. 9
ゲル化率	8 4	9 1
光線透過率 (%)	9 5	9 0
屈折率	1. 4 3 2	1. 4 6 5
含水率 (%)	1 1. 3	8. 4
線膨張率 (%)	3. 1	2. 1
水との後退接触角 (度)	3 2. 2	4 0. 1
水との前進接触角 (度)	6 7. 0	6 5. 6

フィルムは微黄色・透明で、DS値1.7の光架橋HAフィルムは95%、DS2.9では90%の可視光透過率を示した。含水率は、いずれも低く約8~11%であった。DSの低いフィルムは高いフィルムと比較して、高い含水率および線膨張率、低い接触角を示した。

実施例1

第1図に示した型へ、実験例1で合成した該各桂皮酸結合HAのDMF溶液(100mg/ml)を70μL注ぎスピコート(1H-DXII、Mikasa社製)に接着し、回転数100rpm、60℃の条件下にスピキャストした。実験例1と同様に30分間光照射し、架橋させたレンズ状のフィルムを、蒸留水に浸漬・膨潤させ、型から剥離させ各光架橋HAからなるCLを作成した。レンズサイズは、約8.8mm、中心厚は約0.1mmで、ベースカーブは約7.6mm、約7.9mm、約8.2mmの3種のCLを作成した。

実施例2

有色家兎3羽、6眼の角膜の曲率半径(平均値)を角膜形状解析装置(角膜分析システム;eye sys、Nidek社製)により測定し、角膜厚を超音波角膜厚計(オプティカル エコーパッチメーター、Echo Scan、US-2000、Nidek社製)により、測定した。実施例1のDS値1.7の桂皮酸結合HAから作成したCL(本発明例)を生理食塩水に浸漬し、30分間高圧蒸気滅菌した後、家兎の右眼に装着し、左眼にはコントロールとして連続装着が可能な市販の酸素透過性HCL(GPHLC)(東洋コンタクトレンズ(株)製のメニコン0₂)を装着させた(表3)。装着後、定期的な細隙灯検査を行い、1週間連続装着させた後、レンズを装脱、角膜厚を測定した。その結果を表3に示した。その後、家兎をペントバルビタール過剰静脈麻酔にて致死させ、角膜組織標本を作成した。

表3

兎No.	眼	兎角膜		CL		角膜厚増加率 (%)
		曲率半径 (mm)	厚さ (μm)	型	ベースカーブ (mm)	
1	右	7. 3 9	4 0 7	本発明例	7. 6 0	8. 8 5
	左	7. 1 8	3 9 7	GPHCL	7. 2 0	8. 8 2
2	右	7. 3 2	4 0 4	本発明例	7. 6 0	5. 9 4
	左	7. 2 6	4 0 5	GPHCL	7. 3 0	6. 6 7
3	右	7. 6 2	3 9 6	本発明例	7. 9 0	4. 0 4
	左	7. 4 5	4 0 1	GPHCL	7. 5 0	4. 7 4

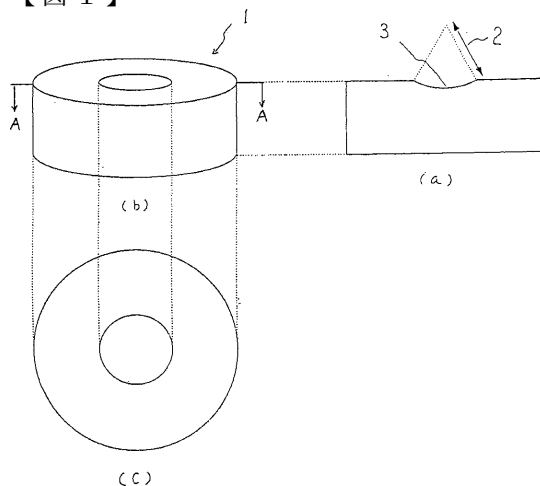
表3の結果から明らかな様に、角膜曲率半径の測定値より1段大きなベースカーブの本発明例を装着させると、安定した眼内保持が可能であった。また、瞬目によるCLの動きはいずれも2～3mmの範囲内であった。装着経過観察中、いずれの群にも結膜充血、表層角膜炎などの前眼部症状を認めなかった。そして、1週間連続装着により角膜厚は、装着前と比べ本発明例群で平均6.28%、コントロール群で平均6.74%増加したが、両群に有意差はなかった。尚、角膜増加率 $=100 \times (\text{装着後の角膜厚} - \text{装着前の角膜厚}) / (\text{装着前の角膜厚})$ 、とした。連続装着1週間後の角膜の組織学的検査では、両群いずれにも問題となる所見を認めなかった。即ち、本発明のレンズは、コントロールと同程度以上の酸素透過性を有していることを示している。

産業上の利用可能性

本発明は、結合組織の細胞外マトリックス成分として生体内に存在するグリコサミノグリカンの主構成素材として利用し、これに光反応性基を結合し、光架橋したものを使用するため、DS値および架橋密度等を種々選定することにより、形状安定性、透明性、表面の水濡れ性、組織適合性、酸素透過性等の条件を満足する半球状の視力矯正用もしくは治療用のコンタクトレンズ、角膜保護剤、薬剤徐放性コンタクトレンズ等目的に応じた種々の眼部装着材を提供することができる。

10

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 中尾 浩
大阪府大阪市北区豊崎7丁目3番16号

審査官 森内 正明

(56)参考文献 特表平2-504163 (JP, A)
欧州特許出願公開第0554898 (EP, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
G02C 7/04