

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

**特許第3561740号
(P3561740)**

(45) 発行日 平成16年9月2日(2004.9.2)

(24) 登録日 平成16年6月11日(2004.6.11)

(51) Int. Cl.⁷ F I
C08F 289/00 C O 8 F 289/00
G02C 7/04 G O 2 C 7/04
//(C08F 289/00 C O 8 F 289/00
C08F 220:10) C O 8 F 220:10

請求項の数 17 (全 14 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平8-505864 (86) (22) 出願日 平成7年7月21日(1995.7.21) (65) 公表番号 特表平10-503794 (43) 公表日 平成10年4月7日(1998.4.7) (86) 国際出願番号 PCT/US1995/009202 (87) 国際公開番号 W01996/003456 (87) 国際公開日 平成8年2月8日(1996.2.8) 審査請求日 平成14年7月22日(2002.7.22) (31) 優先権主張番号 08/279,303 (32) 優先日 平成6年7月22日(1994.7.22) (33) 優先権主張国 米国(US) (31) 優先権主張番号 08/475,574 (32) 優先日 平成7年6月7日(1995.6.7) (33) 優先権主張国 米国(US)</p>	<p>(73) 特許権者 スター サージカル カンパニー アメリカ合衆国 91016 カリフォル ニア州 モンロビア ウォーカー アベニ ュー 1911 (73) 特許権者 オシポフ, アレクサイ, ヴイ. アメリカ合衆国 92653 カリフォル ニア州 ラグナ ヒルズ ナンバー315 ロス アリソス 24531 (74) 代理人 弁理士 阿部 和夫</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体適合性の、光学的に透明なコラーゲン基ポリマー材料およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

1種もしくは2種以上の親水性アクリルまたはアリルモノマーと1種もしくは2種以上の疎水性アクリルまたはアリルモノマー；および
 テロ-ペプチドを含有するテロ-コラーゲン
 を含んでなり、

前記1種または2種以上の親水性アクリルまたはアリルモノマーおよび前記1種もしくは2種以上の疎水性アクリルまたはアリルモノマーは前記テロ-コラーゲンとグラフト-重合して生体適合性の、光学的に透明なコラーゲン基ポリマー材料を形成していることを特徴とする生体適合性の、光学的に透明なコラーゲン基ポリマー材料。

【請求項2】

前記テロ-コラーゲンは粘度が1000cPs以上であることを特徴とする請求項1に記載のポリマー材料。

【請求項3】

前記1種もしくは2種以上の親水性アクリルまたはアリルモノマーは、2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)(アクリル)；ヒドロキシプロピルメタクリレート(アクリル)；2-ヒドロキシエチルメタクリレート(アクリル)；ヒドロキシプロピルメタクリレート(アクリル)；アリルアルコール(アリル)；ポリ(エチレングリコール)nモノメタクリレート(アクリル)；4-ヒドロキシブチルメタクリレート(アクリル)；およびアリルグルコールカーボネート(アリル)よりなる群から選ばれ、

前記 1 種もしくは 2 種以上の疎水性アクリルまたはアリルモノマーは、4 - メタクリロキシ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン (MHBPH) (アクリル) ; アリルベンゼン (アリル) ; アリルブチレート (アリル) ; 4 - アリルアニソール (アリル) ; 3 - アリル - 4 - ヒドロキシアセトフェノン (アリル) ; エチル - 3 - ベンゾイルアクリレート (アクリル) ; 2 - (2' - ヒドロキシ - 3' - アリル - 5' - メチルフェニル) - 2H - ベンゾトリアゾール (アリル) ; N - プロピルメタクリレート (アクリル) ; エチルメタクリレート (アクリル) ; メチルメタクリレート (アクリル) ; エチル - 3 - ベンゾイルアクリレート (アクリル) ; および n - ヘプチルメタクリレート (アクリル) よりなる群から選ばれ、そして前記 1 種または 2 種以上の疎水性モノマーは前記 1 種または 2 種以上の親水性モノマーに溶解性である

10

ことを特徴とする請求項 1 に記載のポリマー材料。

【請求項 4】

前記親水性モノマーは HEMA であり、そして前記疎水性モノマーは MHBPH であることを特徴とする請求項 3 に記載のポリマー材料。

【請求項 5】

前記生体適合性の、光学的に透明なポリマー材料は屈折率が 1.44 ~ 1.48 の範囲内であることを特徴とする請求項 1 に記載のポリマー材料。

【請求項 6】

前記屈折率は 1.45 ~ 1.47 の範囲内であることを特徴とする請求項 5 に記載のポリマー材料。

20

【請求項 7】

前記生体適合性の、光学的に透明なポリマー材料は屈折率が 1.45 ~ 1.46 の範囲内であることを特徴とする請求項 1 または 4 のいずれかに記載のポリマー材料。

【請求項 8】

酸 - テロ - コラーゲン溶液を 1 種または 2 種以上の親水性モノマーに溶解してコラーゲン / 親水性溶液を形成し ;

1 種または 2 種以上の疎水性モノマーを 1 種または 2 種以上の親水性モノマーに溶解して疎水性 / 親水性溶液を形成し ;

前記コラーゲン / 親水性溶液および前記疎水性 / 親水性溶液結合して溶液を形成し ; そして

30

前記形成された溶液をグラフト重合して生体適合性の、光学的に透明なコラーゲン基ポリマー材料を形成する

工程を備えた方法により製造された請求項 1 に記載のポリマー材料。

【請求項 9】

酸 - テロ - コラーゲン溶液を 1 種または 2 種以上の親水性モノマーに溶解してコラーゲン / 親水性溶液を形成し ;

1 種または 2 種以上の疎水性モノマーを 1 種または 2 種以上の親水性モノマーに溶解して疎水性 / 親水性溶液を形成し ;

前記コラーゲン / 親水性溶液および前記疎水性 / 親水性溶液結合して溶液を形成し ; そして

40

前記形成された溶液をグラフト重合して生体適合性の、光学的に透明なコラーゲン基ポリマー材料を形成する

工程を備えたことを特徴とする生体適合性の、光学的に透明なコラーゲン基ポリマー材料の製造方法。

【請求項 10】

前記グラフト重合工程は前記得られた溶液を照射することを含むことを特徴とする請求項 9 に記載の製造方法。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の生体適合性の、光学的に透明なコラーゲン基ポリマー材料を含んでなることを特徴とする変形可能なレンズ。

50

【請求項 1 2】

前記変形可能なレンズはコンタクトレンズであることを特徴とする請求項11に記載の変形可能なレンズ。

【請求項 1 3】

前記変形可能なレンズはソフト眼内レンズであることを特徴とする請求項11に記載の変形可能なレンズ。

【請求項 1 4】

前記変形可能なレンズは屈折性眼内レンズであることを特徴とする請求項11に記載の変形可能なレンズ。

【請求項 1 5】

前記ポリマー材料は引張り強さが約591kPa～約1578kPaであることを特徴とする請求項11に記載のポリマー材料。

【請求項 1 6】

前記変形可能なレンズは引張り強さが約591kPa～約1578kPaであることを特徴とする請求項11に記載の変形可能なレンズ。

【請求項 1 7】

請求項4に記載の生体適合性の、光学的に透明なポリマー材料を含んでなることを特徴とする変形可能なレンズ。

【発明の詳細な説明】

関連出願

この出願は米国特許出願第08/279,303号(1994年7月22日出願)の一部継続出願であり、当該出願の出願番号を引用することにより当該出願の記載内容がこの出願の内容の一部を構成するものとする。

技術分野

この発明は、疎水性および親水性アクリルおよび/またはアリルモノマー類、の混合物と、グルコプロテイン類およびプロテオグルカン類から予備精製したテロ-コラーゲンとの共重合生成物を含有する生体適合性ポリマーに関する。この材料は、たとえば無水晶体症、近視および遠視を矯正するのに有用なソフト眼内レンズ、屈折性眼内コンタクトレンズおよび標準的なコンタクトレンズの製造に有用である。

背景技術

純粋な非ポリエンアクリレートまたはアリルモノマーをベースとする通常のポリマーは、タンパクの収着が起きないように緩衝された水-溶媒イオン層を表面に持たない。ポリマーの表面に水-溶媒イオン層を設けることが望ましいのは、そのような層があると、レンズと装着者の眼の細胞膜との生体適合性が改善されるからである。

ポリエン水-溶媒イオンモノマーを使用して水-溶媒層を生成してもよいが、このようにすると、そのような共重合体の膨潤に対する耐性が低下する。たとえば、アクリルアミドまたはアクリル酸とHEMAとをベースとするポリエン共重合体の系では、膨潤が過剰になる傾向がある。これが起きるのは、この系に含有されている純粋なホモポリマー、ポリアクリルアミドまたはポリアクリル酸、が水に溶解するからである。従って、そのような重要な水-溶媒層を形成することができるような、そしてポリマーの膨潤耐性に悪影響を与えないようなポリマーを生成するのは有利である。

コラーゲンのグラフト共重合体に関する文献には、米国特許第4,388,428号公報(1983年6月14日発行)および米国特許第4,452,925号公報(1994年6月5日発行)がある。これらの特許には、水-溶媒モノマーとAテロ-コラーゲンの系が用いられている。しかしながら、この系は、加水分解に対しては安定ではなく、そして光学的透明さが不十分である。米国特許第4,452,925号公報においては、透明ポリマー製品に要求される特別な光学的条件にはまったく言及がない。この特許に開示されている水-溶媒Aテロ-コラーゲンは有機モノマー溶液中でゲルを形成する能力をもたないので、コラーゲンは沈殿または凝集する。

発明の開示

10

20

30

40

50

この発明の目的は、生体適合性の、光学的に透明なポリマー材料を提供することである。この発明の別の目的は、疎水性および親水性アクリルおよび/またはアリル型モノマーの混合物とテロ-コラーゲンとの共重合生成物を含有する生体適合性ポリマーを提供することである。

この発明の目的は、生体適合性の、光学的に透明なコラーゲン基ポリマー材料の製造方法を提供することである。

この発明の別の目的は、疎水性および親水性アクリルおよび/またはアリル型モノマーの混合物とテロ-コラーゲンとの共重合生成物を含有する生体適合性ポリマーの製造方法を提供することである。

この発明は、変形可能なレンズの製造に使用される生体適合性のコラーゲン基ポリマー材料の製造方法を指向している。 10

この発明は、また、この光学的に透明な、生体適合性のポリマー材料を含んでなる変形可能なレンズを指向している。

この発明は、さらに、変形可能なレンズの製造方法を指向している。

この発明は、また、患者の無水晶体症（眼のレンズが存在しない）、近視または遠視を、患者の眼にこの変形可能なレンズを外科的に移植することにより、矯正する方法を指向している。

この発明に従う生体適合性のポリマー材料は疎水性および親水性アクリルおよび/またはアリルモノマーの混合物をテロ-コラーゲンとグラフト重合させた共重合体生成物として製造される。たとえば、1種または2種以上の疎水性アクリルおよび/またはアリルモノマーを1種または2種以上の親水性アクリルおよび/またはアリルモノマーと混合し、得られた溶液を、ついで1種または2種以上の親水性アクリルおよび/またはアリルモノマーに溶解したテロ-コラーゲンと混合する。ついで、得られた材料を照射してこの発明の生体適合性の、光学的に透明なポリマー材料を形成する。 20

この発明で用いたテロ-コラーゲンは、本質的に、ブタの眼の強膜（sclera）または角膜（cornea）から得たIV型コラーゲンである。このコラーゲンは天然状態で安定なポリエーテルであり、疎水性のヒドロキシルおよび極性アミノ酸を含んでなる（マツムラ、ティー、アミノ酸組成物とコラーゲンの分化との関係、ルテティア ジャーナル オブ バイオケミストリー、第3巻15号第265~274頁（1974年）（Matsumura, T., Relationship Between Amino-Acid Composition and Differentiation of Collagen, *Lut. J. Biochem.* 3 (15): 265-274 (1974)）、およびトラウブ ダブリュ、およびピエス ケー、エー、コラーゲンの化学的性質と構造、アドバンシズ イン プロテイン ケミストリー、第25巻第243~352頁（1971年）（Traub W., and Piez K.A., The Chemistry and Structure of Collagen, *Advances in Protein Chem* 25:243-352, (1971)）。この発明の系では変性コラーゲンをを用いるのは推奨できない。その理由は、このコラーゲンは時間が立つと生分解するからである（米国特許第4,987,352号、1990年12月18日発行）。 30

得られた生分解性ポリマー材料は弾性バイオポリマーであり、疎水性および親水性モノマーの混合物とテロ-コラーゲンをベースとしている。疎水性モノマーと親水性モノマーの共重合の生成物は加水分解に対する安定性が高く、かつ親水性モノマーのみをベースとするポリマーと比べて屈折率がずっと高い。 40

テロ-コラーゲン分子の高分子質量（320,000D）、その大きさ（1000オングストローム）、分子が空間的に配向していないこと、屈折率が1.47であること（ホーガン ジェイ、ジェイ、ら、ヒトの眼の組織学、アトラスと教科書、フィラデルフィア、ロンドン、トロント、（1971年（Hogan J.J. et al., *Histology of Human Eyes, An Atlas and Textbook*, Philadelphia, London, Toronto, (1971)）および他のコラーゲンの特性のせいで、コラーゲン単独からなる光学的に透明なヒドロゲル移植体を製造することは不可能である。ヒドロゲル基物質の屈折率、水性度（aqueous number）は1.336であり、これはコラーゲンの屈折率1.47とは実質的に異なっており、その結果、コラーゲンを水性モノマーにけん濁すると、ゲルは不透明になる。

有機モノマーの混合物中で光学的に均質なゲルを製造するためには、テロ-ペプチドを含 50

有するテロ - コラーゲンをを用いる必要がある。テロ - ペプチドはコラーゲン分子同士の相互作用の基本的要素である。これがあるため、疎水性モノマーと親水性モノマーの混合物中で安定なゲルが生成され、そしてこのゲルは沈殿も凝集もしない。

この系の光学的透明度と均質度を向上させる目的で、ポリマーの屈折率とテロ - コラーゲンの屈折率をほぼ等しくして、光の拡散強度がレイリーの等式 (ユー . ジー . フロロフ、コース・オブ・コライド・ケミストリー、モスクワ・ケミア、1989年 (U.G.Frolof, Course of Collide Chemistry, Moskva Chemia, 1989)) ゼロに近くなるようにする必要がある

$$I = I_0 \frac{N_1^2 - N_0^2}{N_1^2 + 2N_0^2} \frac{C \cdot V^2}{\lambda^4 P_r} (1 + \cos^2 w) \quad (10)$$

I_0 = 入射光の強度

I = 単位照射体積当たりの拡散光の強度

P_r = 検知器の距離

w = 光拡散角度

C = 単位体積当たりの粒子濃度
= 入射光波長

N_1 = 粒子の屈折率

N_0 = ベース物質の屈折率 ; および

V = 粒子の体積

$N_1 = N_0$ ならば、 $I_p = 0$ である。従って、光拡散強度はゼロである。

この発明で用いるのに好適な親水性アクリルモノマーは 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) であり、この発明で用いるのに好適な疎水性モノマーは 4 - メタクリロキシ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノンである。テロ - コラーゲンはブタの強膜または角膜から製造するのが好ましい。

好適な実施の形態の詳細な説明

1. 定義

下記の定義は、明細書および請求項を明瞭かつ矛盾なく理解するのに役立ち、用語に与えられるべき範囲を含む。 30

テロ - コラーゲン 「テロ - コラーゲン」という用語は、この発明では、天然状態で安定なポリエンであって、疎水性、親水性および極性アミノ酸を含む (マツムラ、ティー . . .、アミノ酸組成物とコラーゲンの分化との関係、ルテティア ジャーナル オブ バイオケミストリー、第 3 巻 15 号 第 265 ~ 274 頁 (1974 年) (Matsumura, T., Relationship Between Amino - Acid Composition and Differentiation of Collagen, Lut. J. Biochem. 3 (15) : 265 - 274 (1974))) 。

このテロ - コラーゲンは、本質的に IV 型テロ - コラーゲンであり、好ましくはブタの眼の強膜または角膜から作られ、そして粘度が 1000cPs 以上である。このテロ - コラーゲンはテロ - ペプチドを保持し、そして屈折率が約 1.44 ~ 1.48 である。 40

生体適合性ポリマー材料 「生体適合性ポリマー材料」という用語は 1 種または 2 種以上の疎水性モノマー (アクリルおよび / またはアリルモノマー) と 1 種または 2 種以上の親水性モノマー (アクリルおよび / またはアリルモノマー) とを結合または混合し、そして得られた混合物をテロ - コラーゲン / 親水性モノマー / 酸溶液でグラフト共重合させることにより作られる材料をいう。

モノマー 「モノマー」という用語は、繰り返しにより大きな構造すなわちポリマーを構成する分子単位を示す。たとえば、エチレン $\text{CH}_2 = \text{CH}_2$ はポリエチレン $\text{H} (\text{CH}_2)_n \text{H}$ のモノマーである。

アリル 「アリル」という用語は、2 - プロペニル、すなわち、一価の残基 $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2 -$ を示す。 50

有機酸 「有機酸」という用語は、有機残基を含有する分子から成り立つ酸をいう。そのような酸には、たとえば蟻酸 ($\text{H} - \text{COOH}$)、酢酸 (CH_3COOH) およびクエン酸 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) があり、これらはすべてイオン化可能な $-\text{COOH}$ 基を含む。

アクリル 「アクリル」という用語は、アクリル酸から誘導される合成プラスチック樹脂を示す。

光学的に透明 「光学的に透明」という用語は、ポリマー材料が視覚しきい値以上の光 (すなわち、視覚を惹起する最小量の光強度) の通過を許容する性質を示す。好ましくは、コラマー (COLLAMER) を含むこの生体適合性ポリマー材料は屈折率が1.44~1.48、さらに好ましくは、1.45~1.47、もっとも好ましくは1.45~1.46、の範囲内である。この発明の最良の実施の形態は、生体適合性ポリマー材料コラマーである。

10

重合 「重合」という用語は、モノマーが結合してポリマーを形成する方法を示す。そのような重合には、モノマーが結合して他の生成物が生じない「付加重合」と、副生成物 (たとえば、水) も形成される「縮重合」とを含めることができる。公知の適した重合方法は、この発明の属する技術分野に通常の技量をもつ者 (当業者) が容易に選択し、この生体適合性ポリマー材料の製造に使用することができるものである。

ポリエー 「ポリエー」という用語は一連の共役 (交互) 二重結合をもつ化合物、たとえばカロチノイドを示す。

屈折率 「屈折率」という用語は、半透明/透明物質、特に眼の媒質における屈折の度合いの測定値を示す。「屈折率」は (このポリマー材料のような) 他の媒質中の光の速度を空気中の光の速度と比較した相対速度として測定される。たとえば、空気からクラウンガラスへの場合の屈折率 (n) は1.52であり、空気から水への屈折率は $n = 1.33$ である。

20

引張り強さ 「引張り強さ」という用語は、材料が支持することができる最大応力または負荷をkPaで表したものを示す。コラマーを含むこの生体適合性ポリマー材料は、約391~1778kPa、好ましくは591~1578kPa、さらに好ましくは791~1378kPa、およびもっとも好ましくは991~1178kPaの範囲の引張り強さをもつ。この発明の材料「コラマー (COLLAMER)」は引張り強さが好ましくは $1085 \pm 493\text{kPa}$ である。ポリマー材料の引張り強さは当業者であれば公知の方法を用いて容易に決定することができる。

遠視 「遠視」 ($h.$) という用語は、遠眼が利くこと/遠くまで見えること、すなわち、収束光線のみが網膜上に焦点を結ぶようにできる光学的条件である遠目または遠視である。そのような条件には: (1) 絶対遠視 - - 調節努力では克服できない; (2) 軸性遠視 - - 眼球の前後の直径が短くなることに起因する; (3) 曲面性遠視 - - 眼球の前方の直径の屈折が減少することに起因する; (4) 発現遠視 - - 調節によって補償することができる; (5) 通性遠視 - - 発現遠視; (6) 潜在遠視 - - 全遠視と発現遠視との相違; (7) 全遠視 - - 毛様体筋麻痺により調節を完全に麻痺させた後決定することができる; (8) 屈折性遠視 - - レンズの屈折度 (refractivity) がある。

30

近視 「近視」 (m) という用語は、近眼; 近視; 眼から無限遠の光線のみが網膜上に焦点を結ぶ光学的条件である。そのような条件には、(1) 軸性近視 - - 眼球の伸びに起因する近視; (2) 曲面性近視 - - 角膜が過剰に湾曲しているため生じた屈折エラーに起因する近視; (3) 変性近視 - - 病理学的近視; (4) 屈折性近視 - - 核の硬化のように、レンズの屈折率が増加することに起因する新規; (5) 悪性近視 - - 病理学的近視; (6) 夜間性近視 - - 遠い光源からの光線は網膜の前方で焦点を結ぶので、普通の正視眼で起きる近視; (7) 病理学的近視 - - 変性または悪性近視であり、進行性、眼底の変化、背側のブドウ膜腫および正常以下の矯正視力を特徴とする; (8) 未熟性近視 - - 低体重の幼児にまたは水晶体後線維増殖と関連して観察される; (9) 老年性水晶体近視 - - 近視; (10) 単純近視 - - 眼球の前部の屈折力と長さの相関がうまくゆかないことに起因する近視; (11) 空間性近視 - - 網膜上に輪郭がイメージを結ばないことに起因する近視のタイプ; (12) 一過性近視 - - 虹彩網様体炎または眼の打撲に付随して起きる調節痙縮で観察される近視がある。

40

親水性アリルモノマー 「親水性アリルモノマー」という用語は、この発明の目的では、アリル基を含有する水溶性の任意のモノマーをいう。

50

親水性アクリルモノマー 「親水性アクリルモノマー」という用語は、アクリル基を含有する水溶性の任意のモノマーを示す。たとえば、HEMAは親水性アクリルモノマーであるが、これは親水性基と疎水性基の両方を含有するけれども水溶性であるためである。

疎水性アクリルモノマー 「疎水性アクリルモノマー」という用語は、この発明の目的では、アクリル基を含有する、水に不溶性の任意のモノマーをいう。

疎水性アクリルモノマー 「疎水性アクリルモノマー」という用語は、この発明の目的では、アクリル基を含有する、水に不溶性の任意のモノマーをいう。

変形可能なレンズ 「変形可能なレンズ」という用語は、任意のタイプの変形可能なレンズ、たとえば遠視または近視の矯正用のレンズであって、レンズがこの発明の材料を含んでなるものをいう。そのようなレンズには米国特許出願第08/318,991号および同第08/225,060号に開示されているものがある。上述の出願はすべてそれらの番号を引用することによりそれらの記載内容がこの明細書の内容の一部を構成するものとする。そのようなレンズには、患者の眼の中に、たとえ前室の中に、袋 (bag) 内にまたは溝 (sulcus) 内に移植する眼内レンズ；患者の眼の中に、たとえば前室の中にまたは溝に移植するための屈折性眼内レンズ；および標準的ソフトコンタクトレンズがある。

移植 「移植」という用語は、患者の眼の中に、たとえば前室の中に、袋内にまたは溝内にこの発明のレンズを導入する外科的方法をいい、この方法は、米国特許出願第08/195,717号、同第08/318,991号および08/220,999号に記載された方法により、米国特許出願第08/197,604号、同第08/196,855号、同第08/345,360号および同第08/221,013号に開示された外科手術装置を用いて行うものである。上述の出願はすべてそれらの番号を引用することによりそれらの記載内容がこの明細書の内容の一部を構成するものとする。

この発明の親水性モノマーおよび疎水性モノマーは疎水性モノマー（複数）が親水性モノマー（複数）中に溶解性であるように選択する必要がある。親水性モノマーは疎水性モノマーの溶媒として働く。好適なモノマー類はこの発明の属する技術分野において通常のコ量をもち者（当業者）が容易に選択することができる。

好適な疎水性モノマーには、次のものがある：

- 1) 4 - メタクリロキシ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン (アクリル) ；
- 2) エチル - 3 - ベンゾイル アクリレート (アクリル) ；
- 3) 3 - アリル - 4 - ヒドロキシアセトフェノン (アリル) ；
- 4) 2 - (2' - ヒドロキシ - 3' - アリル - 5' - メチルフェニル) - 2H - ベンゾトリアゾール (アリル) ；
- 5) N - プロピル メタクリレート (アクリル) ；
- 6) アリルベンゼン (アリル) ；
- 7) アリル ブチレート (アリル) ；
- 8) アリルアニソール (アリル) ；
- 9) N - プロピル メタクリレート (アクリル) ；
- 10) エチル メタクリレート (アクリル) ；
- 11) メチル メタクリレート (アクリル) ；
- 12) n - ヘプチル メタクリレート (アクリル) 。

好適な親水性モノマーの種々の例としては、次のものがある：

- 1) 2 - ヒドロキシエチル メタクリレート (HEMA) (アクリル) ；
- 2) ヒドロキシプロピル メタクリレート (アクリル) ；
- 3) 2 - ヒドロキシエチル メタクリレート (アクリル) ；
- 4) ヒドロキシプロピル メタクリレート (アクリル) ；
- 5) アリルアルコール (アリル) ；
- 6) ポリ (エチレングリコール) n モノメタクリレート (アクリル) ；
- 7) 4 - ヒドロキシブチル メタクリレート (アクリル) ；
- 8) アリル グルコール カーボネート (アリル) ；

11. コラーゲンに基づくこの発明のポリマー材料の製造方法

以下にこの発明に従う生体適合性ポリマー材料の好適な製造方法を説明する。

工程1:

親水性モノマーを酸、特に蟻酸、と混合する。親水性モノマーの酸に対する重量比は好ましくは約5:1~約50:1、好ましくは14:1~20:1、の範囲内、そしてもっとも好ましくは14:1である。この溶液は、0.2ミクロンのフィルターを通して濾過するのが好ましい。

工程2:

独立の工程として、酸性テロ-コラーゲン溶液を、テロ-コラーゲンを有機酸（好ましくは蟻酸）と混合することにより調製する。この溶液は好ましくは1M蟻酸中に2重量%のテロ-コラーゲンを溶解した溶液である。

工程3:

工程1および工程2から得られた溶液を相互に混合した。得られた溶液を好ましくは約10分間~60分間、もっとも好ましくは20分間15~30で混合する。テロ-コラーゲンの親水性モノマーに対する比は約1:2~約1.7、好ましくは1:3~1:6、そしてもっとも好ましくは1:4である。

10

工程4:

独立の工程として、疎水性モノマーと親水性モノマーを、約10:1~1:1、好ましくは8:1~3:1、そしてもっとも好ましくは5:1の重量比で相互に混合する。これらのモノマーは約30~90分間、好ましくは60分間、70~95で、好ましくは80~95で、そしてもっとも好ましくは80~92で攪拌混合する。得られた溶液を0.2ミクロンのフィルターを通して濾過するのが好ましい。

工程5:

工程3および工程4から得られた溶液を、約1:1~50:1、好ましくは2:1~5:1の範囲内、そしてもっとも好ましくは3:1の重量比で相互に混合する。この溶液を、加熱せずに25~40の温度で20分間混合するのが好ましい。混合はホモジナイザーで行うのが好ましい。

20

工程6:

工程5で得られた材料を好ましくは脱泡する（すなわち、遠心または当業者に周知の手段を用いて）。

工程7

工程6から得られた材料を照射して最終製品を形成するが、この最終製品は乾燥し、そして貯蔵（すなわち、吸湿性があるためデシケータ内に貯蔵）することができる。工程6からの材料も照射に先立って、冷蔵庫に、たとえば5~10で貯蔵することができる。

30

この発明に従うポリマー材料は、1Mrad/時間で全線量0.20~0.80Mrad、好ましくは0.30~0.60Mrad、そしてもっとも好ましくは0.35~0.50Mrad（1Mrad=10Kgray）照射する条件下で、テロ-コラーゲン複合体の溶液と親水性モノマーおよび疎水性モノマーとを相互作用させることにより得られる。

少なくとも工程3および工程5の溶液を混合するには、ホモジナイザーのようなターボ型ミキサーを用いるのが好ましく、上述の混合時間はターボ型ミキサーを使用する場合に基づいている。当業者は容易に他の公知のミキサーおよび方法並びに時間範囲を選択し、使用することができる。

好適な実施の形態において、この発明のポリマー材料は、疎水性モノマーを2段階で混合して溶液の粘度を増加させることにより、製造するが、この場合、第1段階では、テロ-コラーゲン複合体と、蟻酸と2-ヒドロキシエチルメタクリレートの混合物とを超コロイド状態溶液の安定剤として用い、第2段階では、少なくとも1種のモノマーの疎水性ブレンドを生成されたゲルに導入する。

40

III. この発明のコラマー（COLLAMER）の標準化された配合方法

A. 酸性コラーゲン溶液の調製

1M酸溶液、好ましくは1M蟻酸を調製する。膨潤した組織の溶解に要する酸溶液の量を、膨潤したコラーゲン組織：（強膜または角膜）酸溶液の比、約40:0.5~55:2、好ましくは約45:1~約52:1.5、もっとも好ましくは約50:1を用いて計算する。

ついで、膨潤した組織をホモジナイザー内で約10~20分間、好ましくは約15分間、室温にて2~10RPM、好ましくは4~5RPMで分散する。生成された溶液を孔隙径100~150ミクロ

50

ンの漏斗ガラスフィルターを通して濾過し、濾液を孔隙径75～100ミクロンの第2の漏斗ガラスフィルターを通して濾過する。ついで、生成された均質な溶液を容器に移す。

B. 疎水性および親水性溶液の調製

1. 親水性モノマー、好ましくはHEMAを疎水性モノマー、好ましくはMHBPHと約5:1の重量比で混合し、80～92で1時間（たとえば、スターラー・ホット・プレートを用いて）加熱攪拌する。この加熱溶液を、ついで、5.0ミクロンフィルターを通して濾過した。

2. HEMAを有機酸（好ましくは、蟻酸）と、好ましくは約14:1の重量比で混合する。この混合物を、（A）で生成されたコラーゲン溶液にHEMA溶液：コラーゲン溶液の重量比が約1:3となるように添加する。混合は、ホモジナイザーを用いて6000RPMの速度で行うのが好ましい。

3. B.（1）のHEMA-MHBPH溶液をB.（2）のHEMAテロ-コラーゲン溶液と少量ずつ混合する。この混合はホモジナイザーで室温で10分間行うのが好ましい。

C. コラマー（COLLAMER）の製造

ガラス・バイアルを約7mmのパラフィンワックスで被覆する。ついで、B.（3）の溶液をガラス・バイアルに注入し脱泡する（たとえば、15分間遠心して空気を除去する）。引き続き、バイアルを5Kgrayで照射する。（ただし、照射前は、バイアルは冷蔵庫内に、たとえば5～10で、貯蔵することができる。）

IV. この発明のモノマーを選択するための案内

下記の式を使用して所望の範囲の屈折率（1.44～1.48、好ましくは1.45～1.47、そしてもっとも好ましくは1.45～1.46）をもつこの発明のポリマー材料を生じるのに必要な適当な濃度のモノマーを選択する一助とすることができる。

テロ-コラーゲン複合体と共重合するモノマーは次のようにして選ばれる：

$$N = (N_s \cdot N_a) + (1 - K_s) N_p = N_c \pm 0.02$$

K_s = 膨潤係数

N_a = 水の屈折率（1.336）

N_p = 乾燥ポリマーの屈折率

N_c = テロ-コラーゲンの屈折率（約1.45～1.46）

ここに、

$$i=n$$

$$N_p = A \sum_{i=n} N_i \cdot C_i$$

$$i=n$$

N_i = i - モノマーの屈折率

C_i = i - モノマーの濃度

A = 重合による屈折率の増加係数

n = モノマー数

i = モノマー番号

疎水性モノマーおよび親水性モノマーは親水性モノマーが疎水性モノマーの溶媒であるように、すなわち、疎水性モノマーが親水性モノマーに溶解性であるように選択する必要がある。

この発明を実施する態様および方法は以下の実施例を参照することにより当業者にはより十分に理解されるであろう。ただし、これらの実施例はこの発明およびそれに向けられた請求項の範囲をなんら限定するものではない。

実施例

実施例1: コラマー（COLLAMER）の配合

A. 酸性コラーゲン溶液の調製

排気フードの下で、1リットルの蒸留水を3リットル容ガラスビーカー内に計量して装入した。蟻酸52gをこのビーカーに添加し、溶解するまで混合した。（ブタの眼からの）組織を含む膨潤したコラーゲンをこの酸溶液に下記の膨潤組織：酸溶液の比で添加した。

10

20

30

40

50

膨潤組織 酸溶液

1. 517.00グラム 10.21グラム
2. 50.64グラム 1.00グラム

この混合物を冷蔵庫に5 で貯蔵した後、ホモジナイザーで室温で15分間4 ~ 5RPMで分散した。

生成された溶液を孔隙径100 ~ 150ミクロンの漏斗ガラスフィルターを通して濾過した。その後、濾液を孔隙径75 ~ 100ミクロンの漏斗ガラスフィルターを通して濾過した。ついで、この最終均質溶液を250ml容器に移した。

B. MHBPHおよびHEMA溶液の調製

1. 527.4gのHEMAを106.2gのMHBPHと混合し、スターラー・ホット・プレートを用いて80 10
で1時間加熱した。この加熱溶液をアクロ (Acro) 50の5.0ミクロンフィルターを通して濾過した。
2. ついで、テフロン製蓋をもつ気密性ガラス容器内で1415.6gのHEMAを99.4gの蟻酸と混合した。HEMA/酸溶液の100g分を333gのテロ - コラーゲン溶液に添加し、室温で20分間混合した。混合はホモジナイザーで6000RPMの速度で行った。
3. ついで、HEMA/MHBPH溶液をHEMAテロ - コラーゲン溶液に少量ずつ添加した。混合はホモジナイザーで室温で10分間行った。

C. コラマー (COLLAMER) の製造

ガラス・バイアルを約7mmのパラフィンワックスで被覆した。ついで、B. (3) の溶液をガラス・バイアルに注入し、15分間遠心して空気を除去した。ついで、バイアルを5Kgray 20
で照射してこの発明の材料を重合および架橋した。

実施例2: 生体適合性の、ポリマー性透明材料の調製

この実施例では、ブタの眼の強膜を用いた。300gの2 - メチルメタクリレートと16gの蟻酸と混合した。50gのテロ - コラーゲンを、200gのNaOHと200gのNa₂SO₄で2.5リットルの水中でアルカリ加水分解して強膜から濾過精製し、100ミクロンフィルターを通して濾過した。テロ - コラーゲンを2 - ヒドロキシエチルメタクリレートおよび2 - ヒドロキシエチルメタクリレートを含む蟻酸溶液と混合した。HEMAに溶解した20gの4 - メタクリロキシ - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン (MHBPH) を添加した。この混合物に3.5 ~ 5.0Kgray
の - 線を照射してすべての成分を重合し、架橋した。

この系では、疎水性モノマーを使用して、眼の水性媒体中に導入されたときの水の吸収と重合された材料の膨潤を低減した。さらに、疎水性モノマーは得られたポリマーの屈折率がテロ - コラーゲンの屈折率にほぼ等しくなるまで増加するように選択した。 30

実施例3

下記のモノマーを代替することができる以外は実施例2と同じ手順を使用することができる。

- 1) エチル - 3 - ベンゾイルアクリレート (疎水性アクリルモノマー)、プラス
- 2) 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) (親水性アクリルモノマー)。

実施例4

下記のモノマーを代替することができる以外は実施例2と同じ手順を使用することができる。 40

- 1) 3 - アリル - 4 - ヒドロキシアセトフェノン (疎水性アリルモノマー)、プラス
- 2) 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) (親水性アクリルモノマー)。

実施例5

下記のモノマーを代替することができる以外は実施例2と同じ手順を使用することができる。

- 1) 2 - (2' - ヒドロキシ - 3' - アリル - 5' - メチルフェニル) - 2H - ベンゾトリアゾール (疎水性アリルモノマー)、プラス
- 2) ヒドロキシプロピルメタクリレート (親水性アクリルモノマー)。

実施例6

下記のモノマーを代替することができる以外は実施例2と同じ手順を使用することができる。 50

る。

- 1) メチルメタクリレート（疎水性アクリルモノマー）、プラス
- 2) ヒドロキシプロピルメタクリレート（HEMA）（親水性アクリルモノマー）

実施例 7

下記のモノマーを代替することができる以外は実施例 2 と同じ手順を使用することができる。

- 1) 2 - (2' - ヒドロキシ - 3' - アリル - 5' - メチルフェニル) - 2H - ベンゾトリアゾール（疎水性アリルモノマー）、プラス
- 2) ヒドロキシプロピルメタクリレート（親水性アクリルモノマー）。

実施例 8:

A. コラマー（COLLAMER）材料の引張り強さ試験

この試験の目的はこの発明のコラマー材料の引張り特性を決定することであった。この試験には、引張り強さ、ヤング率および破壊時伸びパーセントが含まれる。集めたデータを用いて検査標準を構築した。引張り試験シリコン引張り試験と同様である。サンプルの形状は異なっているが、応力の原理は同じである。

B. 材料

コラマー（COLLAMER）サンプル

インストロン引張り試験機（モデル1122）

ピンセット

記録表（log book）

C. 手順

1. サンプルの調製

a. 乾燥材料サンプルをリングに切断した。寸法は：外径 = $10 \pm .1$ mm、内径 = $8 \pm .1$ mm、厚さ = $1.0 \pm .01$ mmである。この材料をレンズ製造に用いる手順に従って調製した。レンズをMSOP # 113 AGに従って水和した。

2. 試験

a. インストロン試験機を、ESOP 202、RMX - 3 スラブ引張り試験（Slab Pull Test）Rev Bに従って引張り試料用に設定した。取付具（fixture）をジョー（jaw）内に配置し、クロスヘッドを上下させることにより、取付具を合わせて頂部と底部が接触するようにした。取付具が接触しているときには、2つのピンの間はほぼ8mmであった。これはジョーの分離の出発位置であり、インストロンの位置座標はゼロに設定されている。

b. 負荷ダイヤルを2kgのフルスケール出力に、クロスヘッド速度を500mm/分に、そしてチャートレコーダーを500mm/分に設定した。チャート速度はジョーの分離に対応しており、これを記録した。「ペン（PEN）」と「時間（TIME）」と記されたチャートボタンを解除した。

湿った試験サンプルをバイアルから取り出し、2つのピンの間にほとんど伸張されているように置いた。サンプルが正しい位置に置かれると、クロスヘッド・コントロール・パネル上の「上昇（UP）」ボタンを直ちに押した。ついで、このサンプルに負荷をかけて破断させた。

d. サンプルが破断すると、クロスヘッド・コントロール・パネル上の「停止（STOP）」ボタンを押した。「ペン（PEN）」と「時間（TIME）」と記されたチャートボタンを解除して上昇位置にした。クロスヘッド・コントロール・パネル上の「復帰（RETURN）」を押してクロスヘッドを出発位置に復帰させた。

e. チャートの破断点を破断時負荷（kg）およびジョー分離を筆記することによりマークした。

f. 工程2aないし2eを繰り返してすべてのサンプルを試験した。

C. データ

最終引張り強さの計算

$$(1) \quad = F/A$$

ここで、

10

20

30

40

50

= 最終引張り強さ、パスカル (Pa)

F = 試験標品を破壊するのに要する力、ニュートン (N)

A = 標品の水和断面積、平方メートル、

= 膨潤係数、1.17

w = 幅、mm

t = 厚さ、mm

$$F = .29\text{kg} \times 9.81\text{m/s}^2 = 2.84\text{N}$$

$$A = 2 [(w) \times (t)] = 2 [(1.17 \times 1.0) \times (1.17 \times 1.0)] = 2.74\text{mm}^2$$

mm² から m² に変換すると : $2.74\text{mm}^2 = 2.74 \times 10^{-6}\text{m}^2$

$$A = 2.74 \times 10^{-6}\text{m}^2$$

10

が与えられているときの、

最終引張り強さを求めると、

その解は、

$$= F/A = 2.84\text{N}/2.74 \times 10^{-6}\text{m}^2 = 1038.3\text{kPa}$$

kPaをpsiに変換するために、 145.04×10^{-3} を乗ずると、

$$1038.3\text{kPa} \times 145.04 \times 10^{-3} = 150.6\text{psi}$$

$$= 1038.3\text{kPa} = 150.6\text{psi}$$

伸びパーセントの計算

$$(2) \quad = 200 [L/MC_{(TS)}]$$

ここで、

20

= 伸び (特定値)、パーセント

L = 特定の伸びにおけるジョーの分離の増加、(mm)、

MC_(TC) = 試験標品の平均周囲長、mm

周囲長 = d

$$L = 41.5\text{mm}$$

$$MC_{(TS)} = (d_1 + d_2) / 2 = (\quad \times 10\text{mm} + \quad \times 8\text{mm}) / 2 = 28.27\text{mm}$$

が与えられたときの

伸び、を求めると、

その解は、

$$= 200 [L/MC_{(TS)}] = 200 [41.5\text{mm}/28.27\text{mm}] = 293.6\%$$

$$= 293.6\%$$

30

ヤング率の計算

$$(3) \quad E = Pl/Ae$$

ここで、

E = ヤング率、パスカル、(Pa)

P = 力、ニュートン、(N)

l = サンプル長、メートル、(m)

A = 断面積、平方メートル、(m²)

e = 全長変形、メートル、(m)

である。

40

$$P = .29\text{kg} \times 9.81\text{m/s}^2 = 2.84\text{N}$$

$$l = .008\text{m}$$

$$A = A = 2 [(w) \times (t)] = 2 [(1.17 \times 1.0) \times (1.17 \times 1.0)] = 2.74\text{mm}^2$$

mm² から m² に変換すると : $2.74\text{mm}^2 = 2.74 \times 10^{-6}\text{m}^2$

$$A = 2.74 \times 10^{-6}\text{m}^2$$

$$e = .0415\text{m}$$

が与えられたときの

ヤング率、E

を求めると、

その解は、

50

$$E = P/Ae = (2.84N \times .008m) / (.0415m \times 2.74 \times 10^{-6}m^2) = 200.2kPa$$

kPaをpsiに変換するために、 145.04×10^{-3} を乗ずると、

$$199.8kPa \times 145.04 \times 10^{-3} = 29.0psi$$

$$E = 199.8kPa = 29.0psi$$

である。

E. ディスカッション

インストロンを設定し、ESOP # 202に従って較正した。試験取付具を合わせて中心線が一線にそろうようにしたところ、ポスト間はほぼ8mmであった。これはゼロと湿され、取付具を試験終了後毎回この位置に復帰させた。クロスヘッド速度とチャートレコーダー速度500mm/分に設定した。

各試験の前毎にチャートレコーダーを、負荷および偏倚をゼロに設定した。チャートレコーダーはキログラム・力負荷およびジョー分離を記録した。負荷は最終引張り強さ、サンプルが破断する応力、を決定するのに用いる(式1、試験データの節を参照)。サンプルは、標準ゲージ長を要した試験伸張に設定しなかったが、ASTM D412標準中の式を用いて伸びを計算する(データの節、式2参照)。

標品の性能から、この発明の材料は弾力性であり、応力は破断まで直線的に増加することがわかった。直線的増加は2つのうちの一つであり得る：(1)標品が内径上に応力集中部(risers)をもっている可能性がある。応力集中部はミリング工程中に惹起されるであろう。というのは、ミリング工程は旋盤にかけた外径の表面仕上げをしないからである。従って、これにより材料は試験における塑性変形の間にくびれを生じる(neck down)ことがない。応力の大部分は内周面に集中し、それにより応力集中部はそれらが外周面上に存在する場合よりも負荷が多くなる；(2)カプトン(Kapton)フィルムのような他のプラスチック材料はくびれを生じるが、この発明の材料はくびれを生じる(塑性変形)ことがない。それはRMX-3のように反応し、伸びが増加するにつれて断面積が小さくなるが、これはフックの法則に従っていることを示している。

この発明の材料はコラマー(COLLAMER)のもつ引き裂きに対する良好な抵抗を示したが、これは任意の応力集中部で起きたであろう。破断部分の断面領域は平坦であり、弾性破壊であったことを示していた。

E. 結論

この発明のコラマー(COLLAMER)サンプルから得たデータを組み合わせると、平均引張り強さ1084.6キロパスカル(kPa)、平均伸び324.9パーセント(%)であった。平均引張り強さの公差は標準偏差値の±3倍として計算して、上限公差1578kPa(229psi)および下限公差591kPa(86psi)を得た。伸びの公差は同様に計算する。上限公差は395%および下限公差は255%と計算される。引張り強さ標準値は $1085 \pm 493kPa$ ($157 \pm 71psi$)および伸びは $325\% \pm 70$ である。ヤング率標準値は $189 \pm 25kPa$ ($27 \pm 11psi$)である。

F. 引用文献

ASTM D412引張り状態のゴムの性質(Properties of Rubber in tension)

ESOP 202 - RMX - 3スラブ引張り試験(Slab Pull Test) Rev B

マークス・スタンダード・ハンドブック・フォー・メカニズム・エンジニアズ、第9版(Mark's Standard Handbook for Mechanical Engineers, Ninth Edition)

引用文献はすべてそれらを引用することによりこの明細書の一部を構成するものとする。この発明を詳細に説明したが、この発明は、広く均等の条件、パラメータ当の範囲内で、実施することができ、特定の実施と形態、実施例に限定されないことが当業者には了解されるであろう。

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 08/475,578
(32)優先日 平成7年6月7日(1995.6.7)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 08/485,252
(32)優先日 平成7年6月7日(1995.6.7)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 08/485,253
(32)優先日 平成7年6月7日(1995.6.7)
(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 フェインゴールド, ウラジミール
アメリカ合衆国 9 2 6 7 7 カリフォルニア州 ラグナ ナイゲル アイル ビスタ 3 1 7 3
2
(72)発明者 オシポフ, アレクサイ, ヴイ.
アメリカ合衆国 9 2 6 5 3 カリフォルニア州 ラグナ ヒルズ ナンバー 3 1 5 ロス アリ
ソス 2 4 5 3 1

審査官 中島 庸子

- (56)参考文献 特開昭57-178217(JP, A)
特表昭58-500287(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C08F289/00