



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95190362.4

[51]Int.Cl⁶

G02B 1/04

[43]公开日 1996年7月31日

[22]申请日 95.3.14

[30]优先权

[32]94.3.14 [33]JP[31]68147/94

[86]国际申请 PCT/JP95/00419 95.3.14

[87]国际公布 WO95/25287 英 95.9.21

[85]进入国家阶段日期 95.12.28

[71]申请人 生化学工业株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 T·松田 H·中尾

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

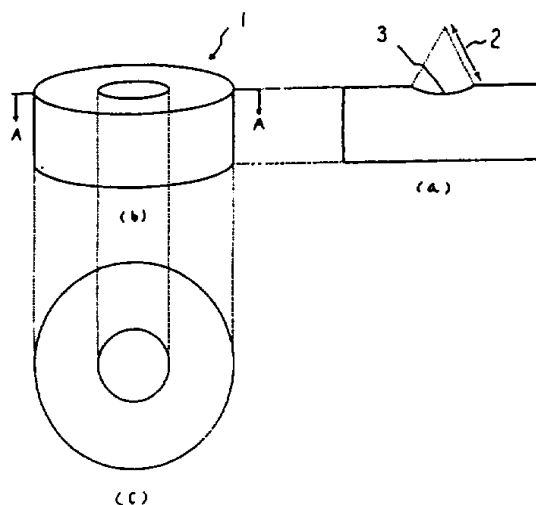
代理人 关立新 杨丽琴

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 戴在眼球上的材料

[57]摘要

本发明提供载在眼球上的半球形材料,例如用于视力校正或医疗用的接触镜、角膜保护材料、控制药物释放接触镜等,它包含:作为主要组份的存在于生物体内作为连结组织的细胞外基质成分的葡糖氨基聚糖,并满足各种需要,例如尺寸稳定性、透明性、表面水润湿性、组织相容性、氧气渗透性等等。换言之,戴在眼球上的材料具有在形状上与哺乳动物类眼球一致的半球形表面的形状,并与眼组织具有生物和表面物理相容性,包含,作为主要组份的一种通过使与葡糖氨基聚糖共价键合的光反应性基团经光辐射作用而相互交联得到的基本上透明的光硫化交联的葡糖氨基聚糖。



权 利 要 求 书

1. 一种具有在形状方面与哺乳动物类眼球一致的半球形表面形状, 并与眼组织具有生物和表面物理相容性的戴在眼球上的材料, 它包括, 作为主要组份的一种通过使与葡糖氨基聚糖共价键结合的光反应性基团经光辐射作用而相互交联得到的基本上透明的光硫化交联葡糖氨基聚糖。

2. 根据权利要求1的戴在眼球上的材料, 其中所述与与葡糖氨基聚糖共价键结合的光反应性基团是肉桂酸或它的衍生物的酰基基团, 1-羧烷基胸腺嘧啶或7-香豆酰氧乙酸的酰基基团。

3. 根据权利要求1的戴在眼球上的材料, 其中所述葡糖氨基聚糖是透明质酸或硫酸软骨素。

4. 根据权利要求1的戴在眼球上的材料, 其中材料表面具有高的水润湿性。

5. 根据权利要求4的戴在眼球上的材料, 其中将所述材料表面的水润湿性定义为约20至50°与水接触的后退接触角。

6. 根据权利要求1的戴在眼球上的材料, 其中所述材料在波长为550nm时具有约90%或更大的百分光学透射率。

7. 根据权利要求1的戴在眼球上的材料, 其中所述的光硫化交联葡糖氨基聚糖的凝胶率为约50%或更大。

8. 根据权利要求1的戴在眼球上的材料, 其中所述的光硫化交联葡糖氨基聚糖的凝胶率为约80%或更大。

9. 根据权利要求1的戴在眼球上的材料, 其中所述材料具有作为用于视力校正的接触镜的特性。

1 0 . 根据权利要求 1 的戴在眼球上的材料，其中材料的直径为约 5 至 2 0 m m ，且此材料的底弧线为约 6 至 9 m m 。

1 1 . 根据权利要求 1 的戴在眼球上的材料，其中材料的线性溶胀率范围为约 1 至 4 0 % 。

1 2 . 根据权利要求 1 的戴在眼球上的材料，其中材料的折光指数范围为约 1 . 3 至 1 . 6 。

1 3 . 根据权利要求 1 的戴在眼球上的材料，其中所述光硫化交联的葡糖氨基聚糖具有不同交联密度的多层结构。

1 4 . 戴在眼球上的材料，其中在上述权利要求 1 中的所述材料具有作为约 2 0 至 5 0 ° 的与水的接触的后退接触角的材料表面水润湿性，在波长为 5 5 0 n m 时具有约 9 0 % 或更大的百分光学透射率，具有折光指数为约 1 . 3 至 1 . 6 ，而且它的光硫化交联葡糖氨基聚糖的凝胶率为约 5 0 % 或更大。

1 5 . 使用通过使与葡糖氨基聚糖共价键合的光反应性基团经辐射作用而相互交联得到的一种基本上透明的光硫化交联葡糖氨基聚糖，制造一种具有在形状方面与哺乳动物类眼球一致的半球形表面形状，并具有生物和表面物理相容性的材料的用途。

1 6 . 根据权利要求 1 5 的用途，其中戴在眼球上的材料就是用于视力校正的接触镜。

说明书

戴在眼球上的材料

技术领域

本发明涉及戴在眼球上的包括光硫化交联的葡糖氨基聚糖类的材料，尤其涉及一种戴在眼球上的透明的且具有优良尺寸稳定性（形状稳定性）的半球形表面形状及高的表面湿润性的材料。

背景技术

根据原材料的柔韧性，大致将接触镜（下文称作“CL”）分成硬接触镜（下文称作“HCL”）和软接触镜（下文称作“SCL”）。常规HCL原材料因其不透氧性（氧气是角膜组织的新陈代谢必需的），因此不能应用于连续戴用很长一段时间。因而已研制出高透氧性的原材料，并且现在普遍应用于具有高透氧性的连续可戴用HCL。另一方面，就SCL原材料而论，已经使用高透氧性的含水高聚物且目前普遍应用于连续戴用含水高的SCL。然而，鉴于CL材料与眼组织（例如角膜、眼球的结膜等等）的接触时间随着延长CL的连续可戴用而变长，因此人们一直希望研制一种在相关领域一直需要的具有更高组织相容性（与眼组织的生物相容性）的材料。

人们知道，胶原已用作其有组织相容性的CL材料（JP-B 62-42487, US 4,223,984, US 4,260,228, US 4,264,155），并已商品化为胶原镜片（Collagen Len）（Bausoh & Lomb, U.S.A）（在此使用的术语“JP-B”是指“已审查的日本专利公告”）。JP-B

62-42487也公开一种在将胶原与硫酸软骨素或类似的粘多糖（葡糖氨基聚糖）混合之后而形成的一种CL。但是胶原是一种蛋白质，它具有抗原性的缺点。眼睛尤其对外源材料具高度敏感，并当外源材料具有抗原性时，它容易引起发炎。

此外，已知各种戴在眼球上的CL原材料和类似的材料，例如包括含有硫酸软骨素或类似的酸多糖的聚乙烯醇基凝胶的一种原材料（JP-B 51-11139），壳多糖或脱乙酰壳多糖（JP-A 56-94322, JP-W 61-501729, JP-A 63-50816, JP-A 4-176459, JP-A 4-275346等等），葡甘露聚糖（JP-A 5-163384），丝纤蛋白（JP-A 5-313105）等（在此使用的术语“JP-A”是指“未审查公开的日本专利申请”，及在此使用的术语“JP-W”是指“未审查的公开的日本国际专利申请”）。然而，所有这类原材料在组织相容性方面都存在一个问题，原因是它们的基本组分不是来源于生物材料（脊椎动物的）。

如上所述，包含葡糖氨基聚糖的CL原材料是已知的，但基本上没有只包含葡糖氨基聚糖的CL。

本发明的一个目的就是提供戴在眼球上的具有半球形形状。例如用于视力校正或医疗的接触镜、角膜保护材料（角膜绷带）或控制药物释放的角膜镜的一些材料，它们包括：作为主要组分的存在于生物体内作为一种连结组织等的细胞外的基质组分的葡糖氨基聚糖（粘多糖），并且这些材料满足各种需要，例如尺寸稳定性、透明性、表面湿润性、组织相容性（无刺激、安全）、透氧性等等。

本发明的公开

本发明涉及

（1）一种具有在形状上与哺乳动物类眼球一致的半球形表面形

状，并与眼组织具有相容的生物和表面物理相容性的材料，其包括：作为一主要组份的通过使与葡糖氨基聚糖共价结合的光反应性基团经光辐射作用而交联得到的一种基本上透明的光硫化交联葡糖氨基聚糖。

它的优选实施方案包括：

(2) 根据上述实施方案(1)的戴在眼球上的材料，其中与葡糖氨基聚糖共价结合的光反应性基团是肉桂酸或它的衍生物的酰基基团，1-羧烷基胸腺嘧啶或7-香豆酰氧乙酸(7-Coumaryloxyacetic acid)的酰基基团。

(3) 根据上述实施方案(1)的戴在眼球上的材料，其中葡糖氨基聚糖是透明质酸或硫酸软骨素；

(4) 根据上述实施方案(1)的戴在眼球上的材料，其中材料表面具有高的水润湿性；

(5) 根据上述实施方案(4)的戴在眼球上的材料，其中将材料表面的水润湿性定义为约20至50°作为与水接触的后退接触角。

(6) 根据上述实施方案(1)的戴在眼球上的材料，其中所述材料在波长为550 nm时具有约90%或更大的百分光学透射率。

(7) 根据上述实施方案(1)的戴在眼球上的材料，其中光硫化交联葡糖氨基聚糖的凝胶率为50%或更大；

(8) 根据上述实施方案(1)的戴在眼球上的材料，其中光硫化交联葡糖氨基聚糖的凝胶率为约80%或更大；

(9) 根据上述实施方案(1)的戴在眼球上的材料，其中所述材料具有作为用于视力校正的接触镜的特性；

(10) 根据上述实施方案(1)的戴在眼球上的材料，其中所述材料的直径为约5至20 mm，且此材料的底弧线为约6至9 mm。

(11) 根据上述实施方案(1)的戴在眼球上的材料,其中材料的线性溶胀率范围为约1至40%。

(12) 根据上述实施方案(1)的戴在眼球上的材料,其中材料的折光指数范围为约1.3至1.6。

(13) 根据上述实施方案(1)的戴在眼球上的材料,其中光硫化交联的葡糖氨基聚糖具有不同交联密度的多层结构。

(14) 戴在眼球上的材料,其中在上述实施方案(1)中的所述材料具有作为约20至50°的与水的接触的后退接触角的材料表面水润湿性,在波长为550nm时具有约90%或更大的百分光学透射率,具有折光指数为约1.3至1.6,而且它的光硫化交联葡糖氨基聚糖的凝胶率为约50%或更大。

(15) 使用通过使与葡糖氨基聚糖共价结合的光反应性基团经辐射作用而相互交联得到的一种基本上透明的光硫化交联葡糖氨基聚糖,制造一种具有在形状上与哺乳动物类眼球一致的半球形表面形状,并具有生物和表面物理相容性的材料的用途。

(16) 根据上述实施方案(15)的用途,其中戴在眼球上的材料就是用于视力校正的接触镜。

在此所用的术语“戴在眼球上的材料”基本上是指在形状方面与眼球一致的半球形表面物体,或具有适合的曲率半径。更确切地说,它是用于视力校正和/或医疗的一员,它具有不干扰视野的透明度且具有能紧密覆盖至少大部分眼球的角膜部分(眼睛的前面表面)并能通过眼泪的调解保留在眼睛的前方表面形状或尺寸,或者具有通过将它嵌入下眼睑内使其能保留在眼睛表面上的月牙形、镰刀形或椭圆形曲面体及尺寸,这些材料包括一般称为视力校正用的接触透镜、医疗

治疗用接触透镜、角膜保护材料（角膜绷带）、控制药物释放的接触透镜等材料。因此，本发明的戴在眼球上的材料具有在形状上与眼球一致的半球形表面形状，它不仅意指从球面切割的一部分形成的形状，而且意指从其上部分排列的孔、凹坑或狭缝的形状。

此外，尽管本发明的戴在眼球上的材料基本上由光硫化交联葡糖氨基聚糖构成，但它可以进一步含有根据需要的各种物质，这些物质包括，例如，生理活性化合物，颜料（优选天然颜料），染料和如胶原蛋白、角蛋白、弹性蛋白或其它类似的结构蛋白质。

[光硫化交联的葡糖氨基聚糖]

用作本发明戴在眼球上的材料主要组份的光硫化交联的葡糖氨基聚糖是一种基本上不溶于水和有机溶剂的化合物，它是由通过将一种光（优选波长约为 260 至 400 nm 的紫外线射线，更优选波长约为 290 至 400 nm 的紫外线射线）辐射在具有与其共价结合的光反应性基团的葡糖氨基聚糖上（在下文称作“光反应性基团键合葡糖氨基聚糖”）的方法得到的，以使光反应性基团进行二聚，并导致葡糖氨基聚糖链的交联（参看 EP-A2-0554898；J.Am.Soc. Artif.Jutern. Organs. 38,154-157,1992；和 Jinko Zoki (Artificial Organs), 22(2), 376-379. 1993)。

在此所用的术语“葡糖氨基聚糖”是指一组酸性多糖类，每一个具有由氨基糖和糖醛酸（或半乳糖）构成的二糖的重复单元，也称为粘多糖。它的说明性的例子包括透明质酸（下面称作“HA”）、硫酸软骨素（下面称作“CS”）、软骨素、硫酸皮肤素、肝素、硫酸乙酰肝素、硫酸角质素等等。为了本发明的目的，将价格、可得到性等考虑在内，HA 和 CS 是优选的。HA 具有的平均分子量可优选

为约 50,000 至 3,500,000, 更优选为约 600,000 至 3,000,000, CS 具有的平均分子量可优选为约 1,000 至 100,000, 更优选为约 20,000 至 80,000, 就 CS 而论, 硫酸软骨素 A (4-硫酸软骨素)、硫酸软骨素 C (6-硫酸软骨素)、硫酸软骨素 D、软骨素 E、硫酸软骨素 K 等等是已知的, 并在本发明中用作葡糖氨基聚糖。从价格、可得到性等方面考虑, 硫酸软骨素 A 和硫酸软骨素 C 是最优选的。

尽管可将能够产生光二聚反应的各种取代基用作光反应基团, 但从可生物容性、安全性、价格等方面考虑, 起源于肉桂酸或其衍生物的酰基基团, 1-羧烷基胸腺嘧啶或 7-香豆酰氧乙酸的酰基基团是优选的。肉桂酸衍生物的说明性例子包括: 具有优选 1-6 个碳原子的低级烷基基团 (例如, 甲基或乙基)、具有优选 1-6 个碳原子的低级烷氧基基团 (例如, 甲氧基或乙氧基)、硝基基团、氨基基团或在苯环上的类似取代基。1-羧烷基胸腺嘧啶的例子是 1-(2-羧乙基)胸腺嘧啶, 能够为本发明的目的, 赋予最合适物理性能的光反应性基团是起源于肉桂酸的酰基基团的肉桂酰基基团。

当光反应性基团为酰基基团时, 它与葡糖氨基聚糖的共价键合就是葡糖氨基聚糖中的羟基基团与酰基基团之间的酯键合。该酯键合反应可通过在 0℃ 至 100℃, 优选 70℃ 至 90℃ 条件下, 在有机溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲亚砜 (DMSO)、六甲基磷酸酰胺 (HMPA)、四氢呋喃 (THF)、二噁烷、N-甲基-2-吡咯烷酮或其类似物中, 在有机碱如吡啶存在下, 使含酰基基团的酸酐和酰基卤 (酰氯或其类似物) 与葡糖氨基聚糖的有机溶剂可溶性盐 (例如: 三-正丁胺盐、三乙胺盐或吡啶盐) 形式的葡糖氨基聚糖的羟基反应数 10 小时, 优选 1 至 10 小时而实现; 或通过 0℃ 至

100℃，优选70℃至90℃条件下，在含水溶剂（水（优选纯化水）、缓冲溶液（例如：磷酸盐缓冲溶液、碳酸盐缓冲溶液或其类似物））中，在催化剂如4-二甲基氨基吡啶、4-吡啶烷酮吡啶或其类似物和碱如三乙胺或碳酸氢钠存在下，使含酰基的酸酐和酰基卤（酰氯或其类似物）与葡糖氨基聚糖的水可溶性盐（例如钠盐）形式的葡糖氨基聚糖的羟基反应数10小时，优选1至10小时而实现。

可通过控制反应条件按所要求，控制光反应性基团对葡糖氨基聚糖的取代程度（DS）。

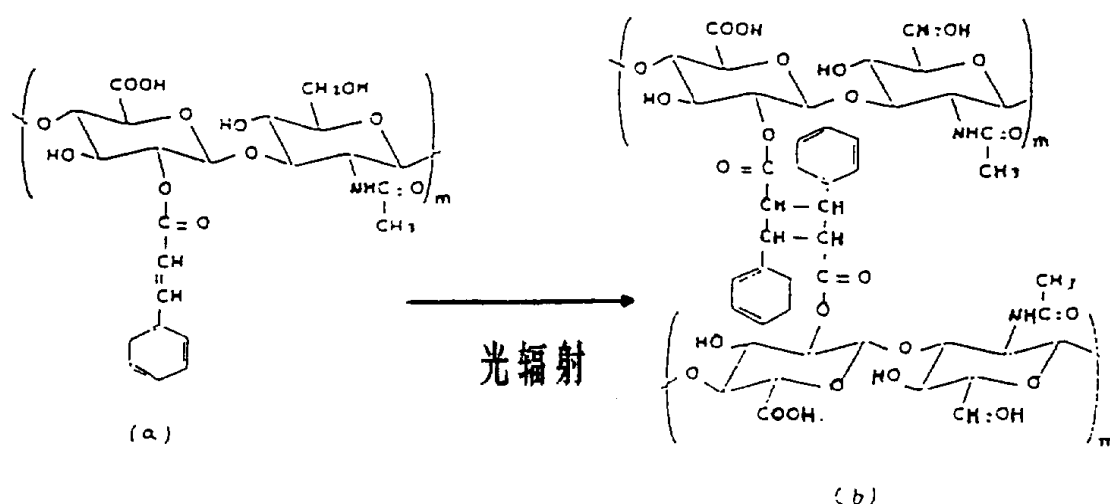
在此所用的术语光反应性基团的“取代程度（DS）”定义为每一个葡糖氨基聚糖的二糖重复单元的羟基基团被光反应性基团取代的数目（就HA来说，当所有羟基基团被取代时， $DS = 4.0$ ）。可用H-NMR测定DS值。

例如，通过增加具有上述的酰基基团的酸的摩尔比例，相对于原始葡糖氨基聚糖包含光反应性基团或其反应性衍生物和/或延长反应时间的方法能够增加DS值。

在光硫化和交联反应以前，从反应混合物中回收如此制得到的光反应性基团键合葡糖氨基聚糖，并将其溶解在有机溶剂中（例如DMF，DMSO）或溶解在水溶剂（例如水（优选纯化水）和缓冲溶液（例如磷酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂）中。

在从光反应性基团键合葡糖氨基聚糖的有机或水溶剂溶液中除去溶剂，形成薄的薄膜以后，仅薄膜暴露于光中，由光硫化和交联反应得到不溶解性的光硫化交联葡糖氨基聚糖。

例如，光反应性基团键合的葡糖氨基聚糖为肉桂酸键合的HA的典型反应示意图如下：



在上面式子中，(a)代表肉桂酸键合的HA，其中HA的重复单元的数目为 m ，它是从HA的分子量计算得到的。尽管此图表示了肉桂酰基基团被引入糖醛酸的2-羟基基团的例子以便简化图解，但是除2-羟基基团以外的其它羟基基团可被酰基基团取代，及(b)表示由肉桂酰基基团的相互光二聚作用而完成的交联，在这种情况下，所有重复单元不必都被交联，但至少在一些分子之间发生的分子之间交联已足够了。由上述可光二聚作用基团的二聚反应机理为任何包含光反应性基团并具有其它光可硫化和可交联基团的葡糖氨基聚糖所共有的。

随着光反应性基团对葡糖氨基聚糖的取代程度(DS)的增加，交联密度增大而且平衡水吸附性减小。结果，被键合在HA的肉桂酸来说，例如葡糖氨基聚糖变成了低取代度(DS, 0.2或更小)的溶胶、中等取代度值(DS, 0.2至1.0)的凝胶或在较高取代度数值时的具有低水吸附系数的塑胶。

光反应性基团的交联密度的变化还取决于光辐射时间和光度。因此，通过固定和/或移动(包括方向的改变)光源和/或被辐射的材

料的方法，可以进行对含有光反应性基团和葡糖氨基聚糖的光辐射。通过下面将描述的模具也可实现辐射。

例如，当采取将 290 nm 或更大的紫外光（辐射强度，0.26 mW/cm²）辐射在由肉桂酸上的酰基基团与 HA 中的羟基基团偶联所产生的肉桂酸键合的 HA 上的方法，能够得到凝胶率为约 80 % 的光硫化交联的 HA 的时候，有必要在使用具有用肉桂酸取代的取代度（DS）为 1.7 的肉桂酸键合 HA 的时候，辐射 15 分钟或更长时间（辐射约 30 分钟以后，凝胶率达约 85 %；且进一步辐射，凝胶率几乎不增加），而且当使用 DS 值为 2.9 的肉桂酸键合 HA 时，需要辐射 5 分钟或更长时间（在辐射约 7 - 10 分钟以后，凝胶率达约 90 %；而且进一步辐射，凝胶率几乎不增加）。此外，当使用 DS 值为 1.7 的肉桂酸键合 HA 的时候，辐射约 10 至 15 分钟也可得到凝胶率为约 50 至 80 % 的光硫化交联的 HA。在此所用的术语“凝胶率”是指由下列方法计算的数值，此方法即把在用有机溶剂（DMF 或其类似物）清洗以除去非交联的葡糖氨基聚糖以后测量的光硫化交联的葡糖氨基聚糖的重量，除以在交联以前的光反应性基团键合的葡糖氨基聚糖的重量，然后用 100 乘以所除的数值。

根据本发明，选择恰当的 DS 值、辐射时间和辐射强度，以便赋予所希望的交联密度和凝胶率，与戴在眼球上的材料的各种应用相适应（视力校正用接触镜、医疗治疗用接触镜、角膜保护材料、控制药物释放接触镜等等）。

例如，当必须保持相当长的时间段的恒定形状，如用于视力校正接触镜的情况时，对于肉桂酸键合的 HA 材料可以优选具有凝胶率为约 80 % 或更大及 DS 值为约 1.0 或更大。特别是当 DS 值为约

1.5 或更大时，戴在眼球上的所得材料在机械性能方面坚硬并且它的表面水润滑性能优良，但它的含水量低，而且它的物理性能接近于商用 HCL 制品。因而，HCL 型的 DS 值优选为 1.0 至 4.0，更优选为 1.0 至 3.5。当将此材料用于治疗目的，如用于医疗治疗的接触镜、角膜保护材料等情况期望角膜疾病治愈效果或角膜保护效果时，保持它的形状所需的时间周期就相对地短（大约 1 至 20 天），且这类戴在眼球上的材料可以具有凝胶率为约 50% 或更大，DS 值为约 0.2 或更大。当材料的 DS 值低于约 1.0 时，它的线性溶胀比率和氧渗透性就增加，但它的强度和折射指数减小，同时含水量减小。因此，SCL 型的 DS 值优选为 0.1 至 1.0，更优选为 0.2 至 0.9。

当在材料中进一步包括生理活性化合物（将在下面描述）时，理想的是在光硫化和交联反应以前，将此化合物光反应性基团键合的葡糖氨基聚糖混合。此外，在光硫化和交联反应以后，可以通过用此化合物的溶液浸渍光硫化交联的葡糖氨基聚糖的方法，或者采用电泳的方法将此化合物引入。

[成型]

可用已知 CL 成型方法（JP-W61-501729, JP-A 63-50816, JP-A 5-93889），例如切断抛光、旋转流延（离心流延）、压合、模塑等方法成型戴在眼球上的本发明的材料，其中旋转铸造是特别优选。

例如，如图 1 所示制备模具 1 而进行旋转流延成型（在图中，（a）是沿 A-A 线的模具剖视图，（b）为它的透视图，及（c）为它的俯视图），将模具安装在旋转涂布机内，将光反应性基团键合的葡糖氨基聚糖的有机或水溶剂溶液倒入所示的凹下的部位 3 内，然后旋转蒸发溶剂。虽然没有特别限制，可是通过加热和/或减压可以

实现溶剂的蒸发。由模具的形状能够确定戴在眼球上的材料的直径和基弧线 2，即凹下的部位 3，由光反应性基团键合的葡糖氨基聚糖溶液的浓度或粘度来确定它的厚度，可通过改变模具旋转速度的方法控制其中心部位的厚度与其圆周部位的厚度的比率。

下表表示一种 C L 在各部位厚度变化的检验结果，采用使 D S 值为 1.62 的肉桂酸键合 H A 的 D M F 溶液 (100mg/ml) 在 60℃ 下旋转铸造，紫外线辐射 30 分钟，同时变换旋转涂布机的旋转速率的方法制备 C L (当镜片的中心部位厚度定义为 1 时，数据以比值表示)。

表 1

旋转速率	镜片的中心部位	镜片最外面的圆周部位
50 rpm	1	0.632
100 rpm	1	0.912
200 rpm	1	1.000
300 rpm	1	2.196

上述结果表明：将旋转速率设置为约 100 至 200 rpm，可模压具有几乎均匀厚度的镜片，以约 300 rpm 或更大的旋转速率进行旋转流延就可得到具有厚的圆周部位的镜片；以约 100 rpm 或更小的旋转速率就可制得具有厚的中心部位的镜片。尽管戴在眼球上的材料的厚度随各用途而变化，但作为平均膜厚，它可以为约 0.03 至 5 μm 优选 0.05 至 0.5 μm。

因而，由模具的凹下部位确定直径（镜片尺寸）和底弧线（镜片外部的曲率半径），由上述溶液特性、旋转速率、模具的底弧线等确定镜片内部的曲率半径。

尽管直径和底弧线的最佳范围的变化取决于要使用的治疗者（病人等），但是直径一般为约 5 至 20 mm，底弧线一般为约 6 至 9 mm，优选为约 7 至 8.5 mm。一般可从塑料（例如聚对苯二酸丁二醇酯）、玻璃、金属等中选择模具材料，不过只要其它材料具有光滑表面且能易于加工也可以使用。

在完成成型之后，在模具上或从模具分离后，通过辐射光（优选波长为约 260 至 400 nm，更优选波长为约 290 至 400 nm 的紫外线）这样一段时间以此得到与上述目的一致的凝胶率的方法进行交联。当在模具上进行交联时，使已交联的产品在纯化水、生理盐水、缓冲剂、含生理活性化合物的溶液或其类似物中浸泡并溶胀，然后从模具中取出。

优选地，本发明戴在眼球上的材料的生产可以在无菌气氛中自动进行。

本发明的戴在眼球上的材料不仅包括具有由单一原材料制作的单层结构，而且也包括具有多层结构的材料。换句话说，通过使用硬的光硫化交联葡糖氨基聚糖作为基材并在此硬的基材接触眼组织的表面涂覆一层薄的柔软原材料薄膜的方法，有可能在某种程度上赋予材料 HCL 和 SCL 两者的优点。例如，分别使用两种不同的光反应性葡糖氨基聚糖（一种高 DS 值的原材料和一种低 DS 值的原材料）作为基材和薄的薄膜。当将低 DS 值原材料的溶液涂覆到由上述铸造方法成型的高 DS 值原材料的表面，接着在干燥后，使其受到光辐射时

(如果需要)。在基底部位、在薄的薄膜部位和它们的交界面发生光硫化和交联反应，以使戴在眼球上的材料整体成型，所述整体成型具有一个三层的结构，其中基底部位的内、外表面涂覆有薄的薄膜。也可能成型戴在眼球上的双层材料，其中只在接触角膜组织的内表面涂覆一层薄的薄膜。薄的薄膜部位变为高度吸水性并形成与眼组织具有极好相容性的柔软接触表面，而基底部位由于它的低吸水性作为光学稳定透镜的功能，确保其硬度和机械强度。制备戴在眼球上的多层材料的方法不限制在上述内容。例如，可以用包括如下步骤的一种方法得到上述材料：第一步，形成如上所述的光硫化交联的葡糖氨基聚糖；第二步，接着通过光硫化和交联反应在其上形成光硫化和交联基团键合的葡糖氨基聚糖，及如果需要以与第二步骤相同的方式进行第三步或更多的其它步骤。

[物理性能]

本发明戴在眼球上的材料所需的基本物理性能如下。

(1) 透明性

具有不影响视野的透明度即足够。

百分光学透明度，在波长为 550 nm 时优选为约 50% 或更高，特别地当期望镜片为无色透明时为约 90% 或更高。在某些情况时，对光反应性基团键合的葡糖氨基聚糖的光辐射会引起轻微变色，其原因是由氧化反应等副反应造成的。当这种变色成为一个问题时，可以通过增加辐射强度或减少辐射时间的方法避免。

另一方面，使用颜料、染料等必定会造成变色。此时，就会减小光学透明度。

在此所用的术语“光学透明度”是指通过在上述波长时，室温条

件下，使用分光光度计（Ubest-30，由Jasco制造）测量可见光学透明度的方法得到的数值。

（2）足够在所需时间内保持形状的凝胶率

当将戴在眼球上的材料用作视力校正时，优选地，光硫化交联葡糖氨基聚糖具有凝胶率为约50%或更大，特别地为约80%或更大。

（3）表面物理相容性（材料表面的高水润湿性）

优选地，材料表面具有的后退水接触角为约20至50°及前进水接触角为约20至70°。最佳后退水接触角大致为约30至40°。例如，可以通过调节模具表面粗糙度的方法将内表面粗糙度控制到所需程度。

可把接触角度和表面粗糙度用作控制微孔粘着性的指示。

根据本发明，通过使用与戴在眼球上的材料相同原材料的薄膜，用接触角测量仪（CA-D, Kyowa 制造）进行水滴滴定的方法，可以测定后退和前进水接触角的数值。

（4）与眼组织的生物可容性（对眼组织无刺激）

理想的是在至少连续一周戴用以后，不发生球结膜充血、浅层角膜炎、角膜糜烂等症状。

（5）形状一致性

镜片具有半球形形状，它在形状上与哺乳动物类的眼睛一致。

当戴在眼球上的材料具有比要戴接触镜的眼球角膜曲率半径大的底弧线时，保持在角膜上的CL型能够稳固地戴在眼球上。底弧线优选为约6至9mm。更优选为约7至8.5mm。

既然角膜是非球状的椭圆形，因此可通过角膜与材料之间的间隙中的眼泪表面张力的作用保持戴在眼球上的半圆形材料。因而，有必

要通过每一次眨眼睛随着上眼睑的运动使材料能在角膜上一定范围内移动。这类移动范围一般可为约 1 至 5 mm，优选为约 2 至 3 mm，不过它随戴在眼球上的材料的用途而变化。

另一方面，此材料可具有适当尺寸的半圆形或椭圆形状，使其能够容易地将它嵌入下眼睑内并且它与所嵌入的眼球部位的形状相适合，在长轴方向它的尺寸可以为 4 至 10 mm，在短轴方向可以为 2 至 5 mm。不指望这类材料具有折射校正作用或角膜保护作用，但可用作控制释放包含在其内的各种药物的基本材料。

(6) 含水量

含水量一般为约 5 至 80%，但它的优选范围随用途而变化。就比较硬的 HCL 类型材料来说，它可为约 5 至 30%，对于柔软的 SCL 类型材料，含水量可以进一步增加。随着含水量的增加，线性溶胀率增加，且尺寸稳定性、强度和折射指数减小，以致视力校正效果降低，但提高了组织相容性。因此，当材料用作视力校正的 CL 时，可将含水量调至比较低的程度；当材料用作医疗时，可将含水量调至比较高的程度。

在室温时测量平衡水吸收以后 (W_w) 及溶胀以前 (W_d)，戴在眼球上材料的重量，然后将结果 $(W_w - W_d)/W_w$ 乘以 100，就计算出含水量。也可用 $100 \times (W_w - W_d)/W_d$ 表示吸水率。5% 的含水量相当于 5.2% 的吸水率，80% 的含水量相当于 400% 的吸水率。

(7) 氧气渗透性

本发明戴在眼球上的材料甚至在连续戴用一周以后，在眼睛的前表面也不引起糜烂等严重症状，因而显示了此材料优良的氧气渗透性。通过增加材料的含水量或减少它的厚度（尤其在它的中央部位），能

够提高氧气渗透性。

(8) 尺寸稳定性 (形状稳定性)

理想的是本发明的材料具有使其形状不因高压消毒而改变这样的尺寸稳定性。

由于尺寸稳定性随上面所述的 D S、光辐射条件、凝胶率、含水量等而变化, 因此根据每一目的优化这些条件。

作为尺寸稳定性指数的线性溶胀率的范围根据每一个目的而变化, 但一般为约 1 至 40%, 对于比较硬的产品, 特别地为约 1 至 10%, 优选为约 2 至 5%, 对于比较软的产品, 为约 10 至 40%, 优选为约 15 至 35%。

在这种情况下时, 通过测量用与戴在眼球上材料相同的原材料制成的薄膜, 在平衡水吸收以后 (D_w) 和溶胀以前 (D_d) 的直径, 将结果 $(D_w - D_d)/D_w$ 乘以 100, 就计算出线性溶胀比率。

(9) 折光指数

尽管在将戴在眼球上的材料的用作医疗目的时, 不总是需要规定折光指数, 但当它用作视力校正时, 具有与通常用作视力校正的 C L 相似的折光指数是理想的。折光指数一般为约 1.3 至 1.6, 优选为约 1.4 至 1.5。

在这种情况下时, 通过使用 Abbe 折射仪 (IT, Atago 制造), 用白光及在 20° 条件下测量用与戴在眼球上材料相同的原材料制成的薄膜, 在平衡水吸收以后得到的数值。

[用途]

(视力校正用途 (折射校正用途))

以与惯用 C L 相同的方式, 能够用本发明戴在眼球上的材料校正

视力（折射校正）。即可用它校正散光、近视、远视等。特别地，当此材料具有介于常用HCL和SCL硬度之间的中间硬度的时候，它对校正近视有用。

（医疗用途）

光硫化交联葡糖氨基聚糖，尤其光硫化交联HA显示了如同葡糖氨基聚糖基本特性一样的作用和效果，例如，组织非粘附性、生物降解性、增加水分的效果（水保持效果）、角膜上皮创伤治愈增加效果（角膜上皮伸展增强效果）等等（见JP-A 1-238530 关于HA的这类作用），并具有控制释放效果，以便以恒定的释放速率，在预定时间期间释放包含在原材料内的生理活性化合物（具有药理效果的化合物；药物）。由于上述作用和效果，可将它用于各种治疗目的，例如，角膜损伤和角膜溃疡的治疗、外科手术后角膜的保护、眼睛内药物的投入和药物透过粘膜进入体内。

使用本发明材料的说明性实例包括：角膜上皮紊乱的治愈增强，例如点状色斑（KSD）、迟延的角膜上皮缺乏、角膜溃疡等等；屈光校正、白内障、眼创伤、青光眼等外科手术后角膜创伤治愈的增强；眼泪分泌作用缺乏症状的缓减；以及包容在此材料中药物的控制释放，这类药物的例子有：透明质酸（未硫化，未改性的）、抗病毒剂（无环鸟苷、碘苷、5-溴乙烯基阿糖呋喃尿嘧啶、腺嘌呤阿拉伯糖化物、多IC等等）、抗菌素（卡那霉素、卡那霉素B硫酸盐、氨基羟丁基卡那霉素A、艮他霉素、小诺米林（micronomicin）、氯霉素、粘霉素、多粘霉素B等等）、抗霉剂（两性霉素B、双氯苯咪唑等等）、抗原生动物剂、抗青光眼剂（噻吗心安、 β -肾上腺功能的阻滞药物等）、抗炎药物、甾族化合物、抗阻胺剂、缩瞳药、抗胆碱能的药、散瞳药、

减充血剂或肾上腺素（胰岛素、高血糖素等等）（对于说明性的实例，参见 JP-A 1-238530、JP-A 1-279836、JP-W 61-501729、JP-A 4-230636 和 JP-A 5-93889）。

附图简介

图 1 表示一个用来制备本发明戴在眼球上的材料的模具的图形说明实例。在图中，1 代表模具，2 代表底弧线，3 代表凹下部位。实现本发明的最好方式。

提供下列实施例进一步说明本发明，但并不是对本发明范围的限制。

实验性的实例 1

在 DMF 溶剂体系中，在吡啶碱存在下，通过 HA（分子量，880,000）三一正丁胺盐与肉桂酰氯的如下酯化反应合成两种 DS 值分别为 1.7 和 2.9 的肉桂酸键合的 HA：

在把无水吡啶（40 ml）加到溶于 DMF 的透明质酸（分子量，880,000）三一正丁胺盐溶液中（200 ml，HA 的含量为约 1 g）以后，在室温，剧烈搅拌条件下将相对于 HA 羟基基团摩尔数过量 2.2 摩尔的肉桂酰氯加入到溶液中，使酯化反应在 75℃，充分搅拌下进行 2 小时。反应结束后，用真空浓缩反应混合物。将浓缩溶液加到被醋酸钠饱和的乙醇（2 l）当中。过滤出反应沉淀物，用乙醇彻底清洗，然后真空干燥，得到肉桂酸键合 HA。产量：0.97 g，DS：1.7。

采用与上述相同材料和程序制备肉桂酸键合 HA，不同的是使用相对于 HA 羟基基团摩尔数过量 3.0 摩尔的肉桂酰氯。产量：1.20 g，DS：2.9。

把每一种肉桂酸键合HA的溶液(100 mg/ml)浇注在直径为15 mm的盖玻片上。干燥后,用高压汞灯(H-400P,400W,Toshiba制造),用波长为290 nm或更大的紫外线(辐射强度, 0.26 mW/cm²)辐射30分钟。观察因此所得光硫化交联-HA薄膜(膜厚约0.08 mm)的物理性能。观察结果示于表2中。

表 2

D S	1.7	2.9
凝胶率	84	91
光透射率(%)	95	90
折光指数	1.432	1.465
含水量(%)	11.3	8.4
线性溶胀比率(%)	3.1	2.1
后退水接触角(度)	32.2	40.1
前进水接触角(度)	67.0	65.6

这些薄膜呈淡黄色并且透明,具有DS值为1.7和2.9的光固化交联-HA薄膜显示可见光透射率分别为95%和90%。两种薄膜都呈现约8至11%的低含水量。与高DS值的薄膜相比,低DS值薄膜呈现含水量和线性溶胀比率较高,及水接触角较低。

实施例 1

在如图1所示的模具中,装入70 ml在实验性实例1中合成的

每一种肉桂酸键合HA的DMF溶液(100mg/ml), 放置在旋转涂布机(1H-DXII, Mikasa 制造)中, 然后在60℃时旋转速率为100 rpm 条件下使其旋转流延。在采用与实验性实例1中所述相同的方式进行光辐射30分钟以后, 使由此所得的交联镜片形状薄膜在蒸馏水中浸泡并溶胀, 然后从模具中取出就得到由每一种光硫化交联的HA制成的CL样品。以这种方法, 制备三个分别具有直径为约7.6 mm, 约7.9 mm和约8.2 mm的底弧线, 并具有镜片尺寸为约8.8 mm和中心部位厚度为约0.1 mm的CL样品。

实施例2

用角膜形状分析仪(角膜分析系统; 眼系, Nidek 制造)检验3只有色兔子的6只眼睛全部角膜的曲率半径(平均值), 并用超声波角膜厚度仪(光学回声测厚计; 回声扫描, US-2000, Nidek 制造)检验它们的角膜厚度。将由实施例1中制备的DS值为1.7的肉桂酸键合HA制成的CL浸泡在生理盐水中, 高压蒸气消毒30分钟, 然后戴在每一只兔子(本发明的)的右眼上, 而在它的左眼上戴一只连续可戴的市购透氧的HCL(GPHCL)(Menicon O₂, Toyo Contact Lens 制造)作为对照(见表3)。在连续戴用一周之后(在此期间时时进行缝隙灯检查), 取出镜片检测角膜厚度。观察结果示于表3。此后, 用过量的戊巴比妥静脉麻醉弄死兔子以制取角膜组织样本。

表 3

兔子 眼睛		兔子角膜		C L		角膜增厚
No.		曲率半径 (mm)	厚度 (um)	类型	底弧线 (mm)	比例
1	右眼	7.39	407	本发明	7.60	8.85
	左眼	7.18	397	GPHCL	7.20	8.82
2	右眼	7.32	404	本发明	7.60	5.94
	左眼	7.26	405	GPHCL	7.30	6.67
3	右眼	7.62	396	本发明	7.90	4.04
	左眼	7.45	401	GPHCL	7.50	4.74

从表 3 所示的结果表明, 当戴用具有此角膜曲率半径测量值大的底弧线的本发明 C L 时, 它可以稳固地固定在眼球上。另外, 由于眨眼而引起的每一个 C L 的运动都在 2 至 3 mm 范围内。在连续戴用试验期间, 没有观察到眼睛前面表面上的球结膜充血、浅层角膜炎等症状。在连续戴用一周以后, 与戴用前厚度进行比较, 本发明组中的角膜厚度平均增加了 6.28%, 而在对照组中的角膜厚度平均增加了 6.74 %, 但在这两组之间没有显著的差别, 在这种情况下, 把角膜增厚率定义为 $100 \times (\text{戴用之后角膜厚度} - \text{戴用之前角膜厚度}) / (\text{戴用之前角膜厚度})$ 。通过组织检验这两组在连续戴用一周以后所得到

的角膜试样，结果没有发现问题，换言之，本发明镜片具有与对照物相等或更高的氧气渗透性。

工业应用

本发明提供了用于各种目的（例如视力校正或医疗用接触镜、角膜保护材料、控制药物释放接触镜等）的戴在眼球上半球形材料，它包括，作为主要组分，一种存在于生物体内作为一种连结组织细胞外的基质成分的与光反应性基团键合的葡糖氨基聚糖交联产物，其中，可通过任意性取舍地选择D S值，交联密度等满足各种需要，例如，尺寸稳定性、透明性、表面湿润性、组织相容性、氧气渗透性等等。

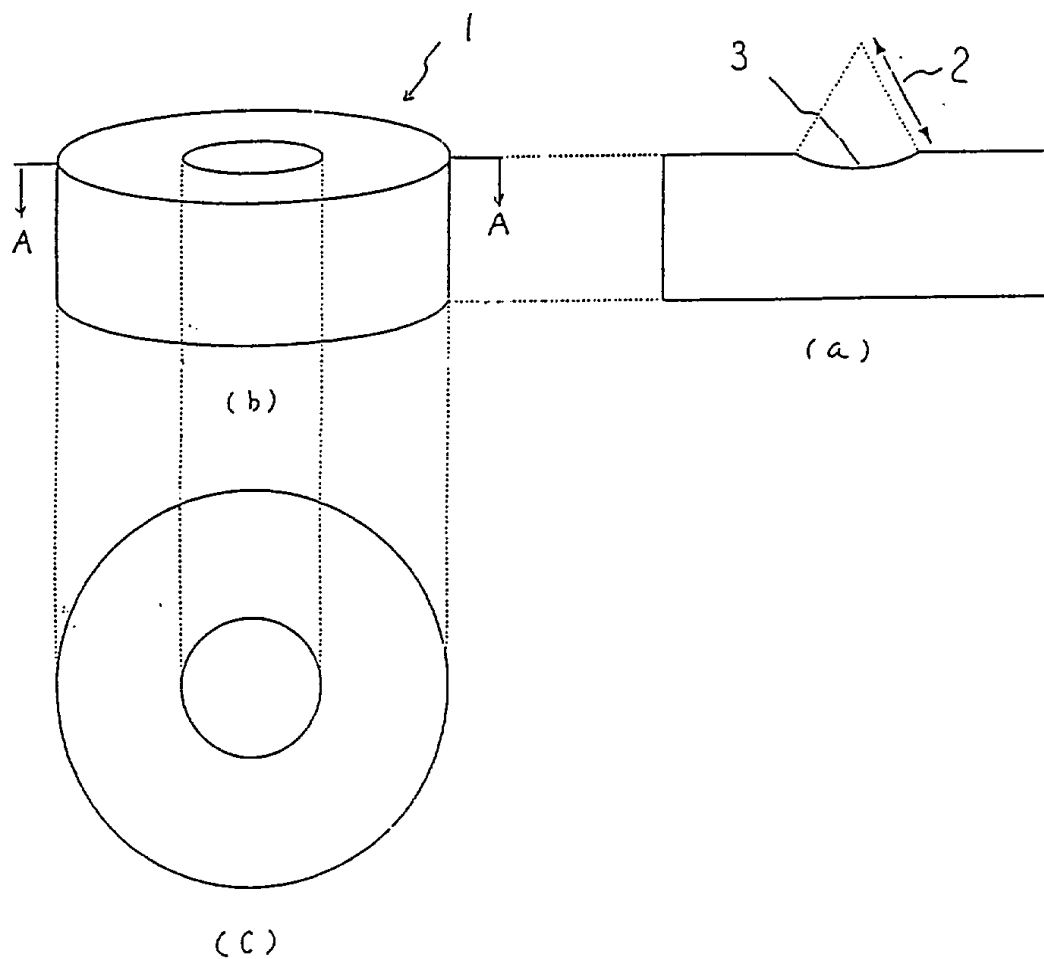


图 1