

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年10月21日 (21.10.2004)

PCT

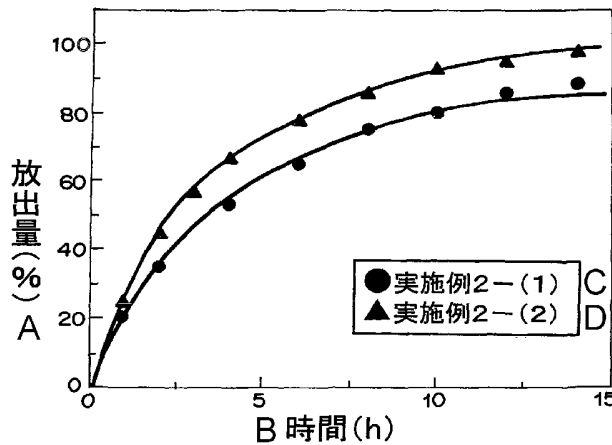
(10) 国際公開番号  
WO 2004/090613 A1

- (51) 国際特許分類: G02C 7/04, 13/00, C08L 43/02, C08F 230/02, A61K 47/32, 47/34, 47/10
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004156
- (22) 国際出願日: 2004年3月25日 (25.03.2004)
- (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2003-100237 2003年4月3日 (03.04.2003) JP  
特願2003-100236 2003年4月3日 (03.04.2003) JP  
特願2003-100238 2003年4月3日 (03.04.2003) JP  
特願2004-082801 2004年3月22日 (22.03.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社シード (SEED CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷二丁目40番2号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 隆郎 (SATO, Takao) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷二丁目40番2号 株式会社シード内 Tokyo (JP). 内田 玲 (UCHIDA, Rei) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷二丁目40番2号 株式会社シード内 Tokyo (JP). 宇野 憲治 (UNO, Kenji) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷二丁目40番2号 株式会社シード内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 山下 穰平 (YAMASHITA, Johei); 〒1050001 東京都港区虎ノ門五丁目13番1号虎ノ門40MTビル 山下国際特許事務所 Tokyo (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,

[続葉有]

(54) Title: OPHTHALMIC LENSES CAPABLE OF SUSTAINED DRUG RELEASE AND PRESERVATIVE SOLUTIONS THEREFOR

(54) 発明の名称: 薬物徐放性眼用レンズ及びそれに用いる保存液



A...QUANTITY OF RELEASE (%)  
 B...TIME (h)  
 C...EXAMPLE 2-(1)  
 D...EXAMPLE 2-(2)

(57) Abstract: The invention aims at providing ophthalmic lenses of practical use which have an effect of efficiently retaining a drug and gradually releasing it and excellent shape stability before and after drug release, and preservative solutions for the lenses. The invention relates to an ophthalmic lens capable of sustained drug release which is made of a copolymer comprising a hydrophilic monomer having a hydroxyl group in the molecule, at least one monomer selected from among specific methacrylates having phosphate groups, a monomer having a nitrogen atom in the side chain, and a monomer copolymerizable with these monomers and which is characterized by containing a cationic drug inside the copolymer; an ophthalmic lens capable of sustained drug release which is made of a copolymer

[続葉有]



WO 2004/090613 A1



LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (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, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

---

comprising a hydrophilic monomer, a cationic monomer, an anionic monomer, and a monomer copolymerizable with these monomers and having an anionic monomer content of 30 to 90 mol % based on the cationic monomer and which is characterized by containing an anionic drug inside the copolymer; and preservative solutions for the lenses.

(57) 要約: 効率的な薬物保持、徐放効果を有し、かつ、薬物放出前後における形状安定性を有する、実用的な眼用レンズ、並びに、該眼用レンズの保存液の提供を目的とする。本発明は、分子内に水酸基を有する親水性モノマーと、特定の、リン酸基を有するメタクリレートより選択される少なくとも1種と、側鎖に窒素原子を含有するモノマー、及びこれら成分と共重合可能なモノマーとの共重合体であって、該共重合体内部にカチオン性基を有する薬物を含有することを特徴とする薬物徐放性眼用レンズ、並びに、親水性モノマー、カチオン性モノマー及びアニオン性モノマー、及びこれら成分と共重合可能なモノマーとの共重合体であり、カチオン性モノマーに対してアニオン性モノマーが30~90mol%の割合で含有する共重合体であって、該共重合体内部にアニオン性基を有する薬物を含有することを特徴とする薬物徐放性眼用レンズ、並びに、該眼用レンズの保存液である。

## 明細書

薬物徐放性眼用レンズ及びそれに用いる保存液

技術分野

- 5 本発明は、薬物徐放性眼用レンズ及びそれに用いる保存液に関するものである。更に詳しくは、良好な薬物包括量、薬物徐放能を有し、薬物徐放に伴うサイズ変化の少ない高分子ゲルからなるコンタクトレンズや眼内レンズ等に用いられる薬物徐放性眼用レンズ及びそれに用いる保存液に関するものである。

背景技術

- 10 一般に、眼科用製剤の中で前眼部に局所投与される製剤には、点眼液、懸濁液、眼軟膏などがあり、それぞれ特徴を有している。点眼液の投与は比較的容易であるが、点眼後速やかに涙液により希釈され、涙道を通り排出されてしまう。すなわち、薬物を十分投与するには角膜と点眼液との接触時間を十分長くする必要があり、一方、懸濁液や眼軟膏は、角膜との接触時間が長くなる点では点眼液より
- 15 優れているが、眼刺激や視野が曇るという欠点がある。

- 眼科領域の薬物を利用する薬物徐放システム(DDS)技術として、水和状態のポリビニルアルコールに電解性基または極性基を持つモノマーを活性線照射処理によりグラフトし、得られる含水ゲルに作用物質を含浸させる薬物徐放性を有する高分子ゲルが開示されている（例えば、特公昭 52-32971 号公報（特許文献1）
- 20 参照）。この高分子ゲルは、網目構造による制御に加えて、グラフトした電解性基または極性基により含有薬物を効率よく徐放させるものである。電解性基または極性基としては、塩の形のカルボキシル基、スルホン酸基、リン酸基などのアニオン性官能基や四級アンモニウム塩基などを挙げている。

- また、アニオン性基を有する薬物を眼用レンズ内部に強く保持し、徐放効果を
- 25 効率よく発現させる技術が開示されている（例えば、特開平 6-145456 号公報（特許文献2）、特開平 6-306250 号公報（特許文献3）参照）。これは、側鎖に四級アンモニウム塩などのカチオン性基を有する高分子ゲルを合成し、その置換基にイオン交換によりアニオン性基を有する薬物を配位させるものである。イオン結合により配位した薬物は、徐放環境下においてそのイオン交換反応により、配位

した薬物が徐々に放出されるメカニズムとなっている。

#### 発明の開示

しかしながら、特許文献 1 に記載された官能基を高分子ゲル中への導入方法は、ガンマ線という特殊な設備を有するものであり、汎用性、実用性といった点で問題となる。また、眼用レンズとしての形状安定性など、実用上必要な網目構造を得るためにはガンマ線の照射量を制御する必要があり、照射量が多すぎると網目構造が完全に形成され、極性基と作用物質との間の相互作用が発揮されず、効果的な薬物徐放性が得られない問題を有している。

一方、特許文献 2、3 では、薬物担持部位であるカチオン性基と薬物中のアニオン性基とのイオン交換反応を利用しているため、立体的に大きな構造を有している薬物においては、レンズ内部への拡散も阻害されることで、そのイオン交換率が非常に低い値となってしまふ。さらに、眼用レンズ中にイオン性基を有するため、温度、pH などの外部環境変化に対して非常に敏感に反応し、眼用レンズとしての視力矯正能が安定して発現され難い問題がある。また、カチオン性基の性質も薬物の徐放前後で異なるため、同様に眼用レンズとしての形状安定性などの物性にも影響を与える。

また、薬物を包括した状態のカチオン性基は、薬物のアニオン性基によって電荷が打ち消された状態で安定するので、カチオン性基同士の電気的な反発が生じず、この高分子ゲルは収縮する。しかし、一旦生理環境下へ高分子ゲルがさらされると包括した薬物は、イオン交換反応により放出され、高分子ゲル中のカチオン性の側鎖が強く電荷を帯びるので、電気的な反発が発生し、膨潤する。この薬物放出前後での高分子ゲルの形状変化量が大きいため、眼用レンズとして用いた場合、安定した視力矯正能が得られない等の問題が生じる。

また、特許文献 1、2、3 の高分子ゲルでは、約 60%の官能基のみが薬物含有量に関与できるので、導入した官能基に相応の薬物を含有させることは困難である。このため、高分子ゲルの設計時に薬物の含有量と徐放量との相関が得られないので実用的ではない。このような問題から、コンタクトレンズを用いた DDS は、実用化に至った例がない。

本発明の目的は、イオン交換反応により薬物徐放効果を有する高分子ゲルにおいて、効率的な薬物保持、徐放効果を有し、かつ、薬物放出前後における形状安定性を有する、実用的な眼用レンズを提供することであり、使用する薬物の薬効に合わせてその包括量を制御することが可能な薬物徐放性を有するイオン性高分子ゲルを提供するものである。

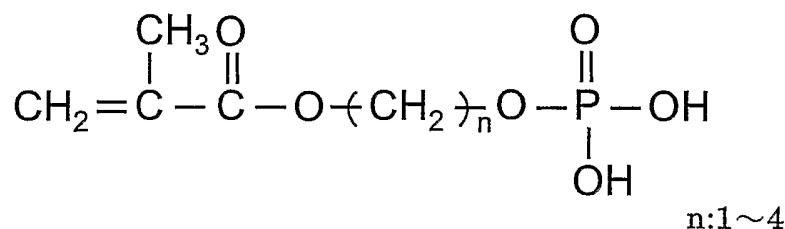
ところで、本発明のイオン交換反応を用いた薬物徐放性 SCL の場合、その保存液にイオン性成分を含有するとリガンドに捕捉された薬物イオンと保存液中のイオンが交換され、薬物が速やかに溶出してしまうので好ましくない。一般的に用いられる保存液は、緩衝剤及び浸透圧調整剤としてイオン性物質を含有するため、本件の薬物徐放性 SCL の保存液としては用いることが出来ない。

本発明のもう 1 つの目的は、イオン交換反応を用いた薬物徐放性 SCL 保存液の提供であって、特に、包括した薬物の溶出を抑制でき、保存中のレンズ自体の形状を安定した状態で保ち、かつ、保存液からそのまま眼に装用できる保存液を提供することである。

## 15 発明の概要

本発明は、分子内に水酸基を有する親水性モノマーと、下記構造式 (I) で示されるリン酸基を有するメタクリレートより選択される少なくとも 1 種と、側鎖に窒素原子を含有するモノマー、及びこれら成分と共重合可能なモノマーとの共重合体であって、該共重合体内部にカチオン性基を有する薬物を含有することを特徴とする薬物徐放性眼用レンズである。

式 (I)



25

また、本発明は、親水性モノマー、カチオン性モノマー及びアニオン性モノマー、及びこれら成分と共重合可能なモノマーとの共重合体であり、カチオン性モノマーに対してアニオン性モノマーが 30~90mol% の割合で含有する共重合体で

あって、該共重合体内部にアニオン性基を有する薬物を含有することを特徴とする薬物徐放性眼用レンズ。

更に、本発明は、上記薬物徐放性眼用レンズの保存液であって、非イオン性界面活性剤と、非イオン性浸透圧調整剤を含有してなり、イオン性化合物を含まないことを特徴とする保存液である。

本発明によれば、イオン交換反応と分子間相互作用を利用することで薬物を高効率で包括・徐放でき、薬物徐放前後でレンズサイズの変化が少なく、またレンズ強度に優れた薬物徐放性眼用レンズが得られる。

更に、本発明の保存液は、本発明のレンズ中に包括された薬物を溶出させることなく、ディメンジョンの変化を抑えた状態で保存することができ、また、保存したレンズは良好な濡れ性を有し、保存液中のレンズを純水等ですすぐ必要が無く、そのまま眼に装用することが出来る。

#### 図面の説明

図 1 は MAm 含有眼用レンズの薬物徐放効果を示す図である。

図 2 は薬物徐放性と化学構造との関係を示す図である。

図 3 は薬物放出挙動におけるアニオン性モノマーの効果を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

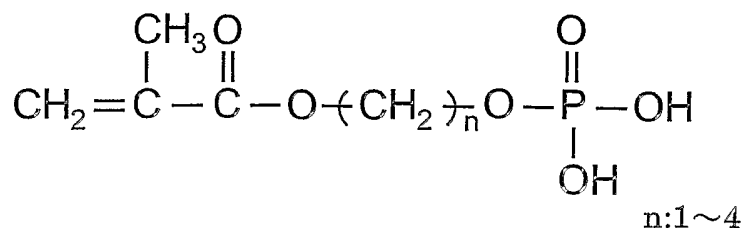
本発明は、電解性基や極性基を有する各種モノマーについて鋭意検討を重ねた結果、得られた知見に基づくものである。

すなわち、本発明は、リン酸基を有する特定構造のモノマーを共重合した高分子ゲルの場合、カチオン性基を有する薬物の良好な薬物包括力、適度なイオン性、優れた透明性と形状安定性を有するという知見に基づくものである。本発明ではさらに、側鎖に窒素原子を含有するモノマーを共重合成分として導入することで、ポリマー中の窒素原子と包括したカチオン性基を有する薬物中の窒素原子とが相互作用をし、高効率で薬物を担持・放出するという知見に基づくものである。すなわち本発明は、リン酸基と窒素原子とを側鎖に有する高分子ゲルの場合、カチオン性基を有する薬物をリン酸基でイオン結合により強く保持し、さらにポリマー中の窒素原子と薬物分子内の窒素原子との比較的弱い分子間相互作用により安定した薬物包括様式を形成することが可能となるため、薬物を効果的に保持して

徐放させることができ、かつ、透明性、形状安定性及び強度にも優れる薬物徐放性眼用レンズである。また、包括する薬物量は高分子ゲル中に生じるより強い相互作用に支配されるため、高分子ゲル中に導入したリン酸基に相応した量の薬物を包括することができる。

- 5 更に本発明は、アニオン性基を有する薬物を包括するための眼用レンズの場合は、カチオン性モノマーに対して適量のアニオン性モノマーを共重合させると、カチオン性モノマーとアニオン性モノマーとの含有量の差で計算される割合で、アニオン性基を有する薬物を高分子ゲル中に包括でき、かつ薬物放出前後における形状変化も少ないという知見に基づくものである。
- 10 本発明における親水性モノマーとしては、少なくとも1種以上の親水基を分子内に有するものである。例えば、水酸基を有する親水性モノマーとしては、2-ヒドロキシメチル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート、2,3-ジヒドロキシプロピル（メタ）アクリレートなどが挙げられ、その他の親水性モノマーとしては、例えば、
- 15 2-ポリエチレングリコールモノ（メタ）アクリレート、2-ポリプロピレングリコール（メタ）アクリレート、N,N-ジメチル（メタ）アクリルアミド、N,N-ジエチル（メタ）アクリルアミド、N-ビニルピロリドンなどが挙げられ、これらを2種以上併用することもできる（本明細書の「（メタ）アクリレート」は、アクリレートとメタクリレートの両方を意味する）。
- 20 本発明において、リン酸基を有するモノマーは、共重合体中のリン酸基がイオン相互作用によりカチオン性薬物を強く保持し、良好な徐放効果を奏するものであり、具体的には、下記構造式（I）で示されるメタクリレートである。これらのうち、 $n$ は1~4の整数であり、特に $n=2$ が好ましい。 $n$ が5以上になると分子中のアルキレン鎖が長くなり薬物との相互作用が十分に図れず、包括量や徐放
- 25 量に影響が出、また良好な徐放効果も得られない。

式 (I)



5

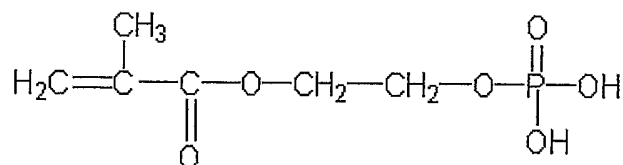
このリン酸基含有モノマー (式 (I)) の使用量は、親水性モノマーに対して、好ましくは、0.1~40wt%の範囲で、特に好ましくは、1~20wt%の範囲である。リン酸基含有モノマーが 0.1wt%未満では、十分な薬物包括量が得られにくく、

10 また 40wt%を越えると、高分子ゲルとしての形状安定性や機械的強度が低下する場合がある。

さらに本発明では、上記式 (I) 以外に、下記構造式 (II) と(III)のリン酸基含有モノマーを使用することもできる。この場合、構造式 (II) と(III)の合計使用量はモノマー総量に対して 0.5~20 wt%であり、かつ構造式 (II) の化合物の

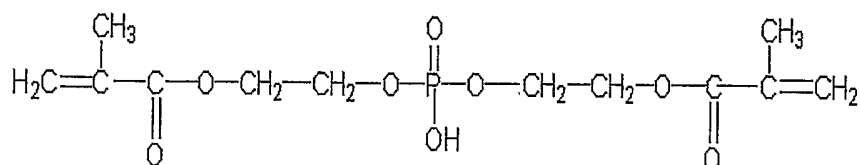
15 量は構造式 (II) と(III)の合計量に対して 75~85 wt%で用いることが好ましい。

式 (II)



20

式(III)



25

本発明に用いられる側鎖に窒素原子を含有するモノマーとは、1つの (メタ) アクリル基と、その末端に窒素原子を有するものであり、例えば、(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-ジエチルアミノエチル



(メタ) アクリレート、N,N-ジメチルアミノプロピル (メタ) アクリルアミド、N,N-ジエチル (メタ) アクリルアミドなどが挙げられるが、これらの化合物に限定されるものではない。上記例示化合物の中で、メタクリルアミドが特に好ましく、また、上記例示化合物を2種以上併用することもできる。

- 5 側鎖に窒素原子を含有するモノマーの使用量は、0.05~40wt%の範囲が好ましい。0.05wt%未満では、薬物包括力の向上への影響が少なく、また、40wt%を越えると、高分子鎖の窒素原子同士の相互作用が優先してしまい、包括薬物と高分子鎖中の窒素原子との相互作用が低下して良好な徐放制御が得られにくい。薬物包括量は、側鎖に窒素原子を含有するモノマー含有量が15wt%でピークとなるが、
- 10 レンズ強度としての引張伸度は、側鎖に窒素原子を含有するモノマーの含有量が30wt%を越えると低下する傾向がある。したがって、薬物包括量とレンズ強度の面から考えると、1~30wt%が特に好ましい。すなわち、上記範囲で眼用レンズ中の薬物動態に関しての制御が可能であり、実用可能なレンズ強度を有する。

本発明は、上記成分に加えて、架橋性モノマーを使用することができる。架橋性モノマーは、使用しなくても良いが、使用することで高分子ゲルの網目構造の形成及び機械強度の調節を図ることができる。架橋性モノマーとしては、例えばエチレングリコールジメタクリレート、メチレンビスアクリルアミド、2-ヒドロキシ-1,3-ジメタクリロキシプロパン、トリメチロールプロパントリアクリレートなどが挙げられる。架橋性モノマーの使用量は、総モノマー使用量に対して

15 0.1~4.0wt%が好ましい。特に好ましくは、0.1~1.0wt%である。これは、架橋性モノマー量が少な過ぎると高分子ゲルの形状安定性の調節効果が見られない。逆に架橋性モノマー量が多過ぎると網目構造が過剰となり、高分子ゲルが脆くなる。

本発明において、カチオン性基を側鎖に有するモノマーは、共重合体中でイオン相互作用によりアニオン性薬物を強く保持するものである。例えば、ビニルベンジルジメチルメチルエチルアンモニウム塩、ビニルベンジルジメチルn-ブチルアンモニウム塩、ビニルベンジルトリエチルアンモニウム塩等のビニルベンジルトリアルキルアンモニウム塩 (特にアンモニウムクロライド)、2-メタクリロキシエチルトリメチルアンモニウム塩、2-メタクリロキシエチルジメチルエチルアンモニウム塩、2-メタクリロキシエチルジメチルn-ペンチルアンモニウム塩等のエ

25

チルメタクリレート（特にアンモニウムクロライド）などが挙げられ、これらを 2 種以上併用することもできる。本発明の特徴を効果的に発揮するために、カチオン性基とアニオン性基の数を緻密に制御する必要があり、このためイオン性モノマー配合量はモル百分率で計算することが望ましい。本発明においてカチオン性モノマーの使用量は、親水性モノマーの量より少ない量であることが望ましく、  
5 具体的には親水性モノマー 1 モルに対して 2~50mol%の範囲であることが好ましい。特に好ましくは、5~20mol%の範囲である。2mol%未満では、薬物の高分子ゲル内への包括量が少なくなる傾向がある。50mol%を超えると、高分子ゲルが高含水率となるので形状安定性や機械的強度の維持が困難となる。

10 また、本発明において、アニオン性基を側鎖に有するモノマーは、そのアニオン性基が共重合体中でカチオン性基に強くイオン相互作用を及ぼすので、薬物放出前後での高分子ゲルの形状安定性に効果を奏する。例えば、アニオン性基とカチオン性基の割合が 1 : 1 であれば共重合体中でのイオン相互作用が強く働くので、形状安定性の優れた高分子ゲルとなる。また、カチオン性基が過剰な場合は、  
15 余剰分のカチオン性基が薬物配位子として作用し、分子内にアニオン性基を有する薬物の包括に寄与する。薬物を包括した高分子ゲルは生理環境下では、その環境下に存在する塩化物イオン等とのイオン交換反応によって包括薬物を放出する。薬物放出後の共重合体中のカチオン性基はカチオン電荷を帯びることになるが、共重合体中のアニオン性基のイオン相互作用の影響を受けるので、相互の分子間  
20 距離を一定に保てるのである。この機構により、本発明の高分子ゲルは、共重合体中のカチオン性基が薬物放出後にカチオン性に帯電した状態になっても、分子間のイオン反発が生じないために、形状変化が生じず、形状安定性に優れるのである。

この機構を発現させるために必要なアニオン性基を側鎖に有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸、(メタ)アクリロイルオキシエチルコハク酸、  
25 (メタ)アクリロイルオキシエチルホスフェート、(メタ)アクリロイルオキシメチルホスフェート、(メタ)アクリロイルオキシプロピルホスフェートなどが挙げられ、これらを 2 種以上併用することもできる。アニオン性モノマーはカチオン性モノマーに対して 30~90mol%の範囲で用いる。好ましくは 40~80mol%の範

5 圈内である。90mol%を越えると、高分子ゲル中で薬物配位子として作用するカチオン性基の電荷が打ち消され、アニオン性基を持つ薬物とイオン相互作用が生じないので、薬物を包括出来ない。また、30mol%未満では、カチオン性基の作用が大きく、アニオン性基との相互作用による影響が小さくなるので、高分子ゲルの薬物放出前後における形状変化が大きくなり安定性に欠ける。

10 以上のように本発明はカチオン性モノマー及びアニオン性モノマーの配合量に特徴を有するものである。すなわち、包括される薬物量は、添加したカチオン性モノマー量により調節が可能である。薬物の水に対する溶解度、薬効発現の最少有効濃度、最大安全濃度などにより、カチオン性モノマーの量はそれぞれの薬物によって適宜設定され、薬物量に応じたモノマー組成を設計することが可能である。

15 さらに、本発明の特徴である、効果的な徐放効果と優れた形状安定性のためには、カチオン性モノマーに対してアニオン性モノマーを配合比が 90~30 mol% の範囲で添加することが必要である。カチオン性モノマーに対してアニオン性モノマーを 100mol% 添加した場合は、薬物が全く包括されない。これは、カチオン性モノマーとアニオン性モノマーの量が等しいために電荷が打ち消され薬物とイオンの相互作用できないことに起因する。また、アニオン性モノマーの添加量が 30mol% 未満の場合、薬物放出前後の形状変化が著しく大きくなり実用性に欠ける。これは、アニオン性モノマーの添加量が少ないため、薬物の放出後のカチオン性基とアニオン性基との相互作用の影響を受けられないので、カチオン電荷同士の反発を制御することが出来ず、結果として放出前後の形状変化が大きくなる。

25 本発明のカチオン性高分子ゲルを薬物徐放性シートとして用いる場合、形状変化がほとんどないために薬物放出後におけるシートの剥離は生じない。しかし、アニオン性モノマーを一定量含まない場合は、薬物放出後にサイズが変化するので剥離が生じる。すなわち、カチオン性モノマーとアニオン性モノマーとを適宜混合することで、実用的な高分子ゲルシートが提供できる。

本発明は、さらに任意の共重合可能なモノマーを使用することができる。例えば、疎水性モノマーを用いれば、得られる高分子ゲルの含水率や膨潤率の調節作

用、高分子ゲル内への薬物包括量の微調整などが期待できる。使用する疎水性モノマーとしては、本発明で用いる親水性モノマー及びリン酸基含有モノマー、アニオン性モノマー及びカチオン性モノマーと相溶性があればいかなるものでも可能であるが、例えばメチル(メタ)アクリレート、イソブチル(メタ)アクリレート、  
5 2,2,2-トリフルオロ(メタ)アクリレート、シクロヘキシル(メタ)アクリレートなどが好ましい。また、分子内に水酸基を有する親水性モノマー及び、側鎖に窒素原子を含有するモノマー以外の親水性モノマーを使用することもできる。

本発明の薬物徐放性眼用レンズに使用できるカチオン性基を有する薬物は、分子構造内に四級アンモニウム塩基、一〜三級アンモニウム塩基などの置換基を少なくとも1種以上含有する有機化合物である。好ましい薬理効果を発現するもの  
10 として、例えばメチル硫酸ネオスチグミン、塩酸オキシブプロカイン、硝酸ナファゾリン、塩酸ナファゾリン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、塩酸ピロカルピン、臭化ジスチグミン、ヨウ化エコチオパート、エピネフェリン、酒石酸水素エピネフェリン、塩酸カルテオロール、塩酸ベフノロール、フマル酸ケトチフェン、  
15 アシクロビル、リゾチームクロリド、トブラマイシン、ラタノプロスト、ウノプロストンイソプロリルエステルなどが挙げられる。

一方、本発明の薬物徐放性高分子ゲルに使用できるアニオン性基を有する薬物は分子構造内にスルホ基、カルボキシル基、リン酸基などのアニオン性基を少なくとも1種以上含有する有機化合物である。眼科分野において使用可能な薬物は、  
20 例えばグアイアズレンスルホン酸ナトリウム、クロモグリク酸ナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウム、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、スルベニシリンナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、パントテン酸ナトリウム、フラビンアデニンヌクレオチドナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、  
25 エカベトナトリウム等が挙げられる。

本発明の薬物徐放性を有する高分子ゲルは各種用途に使用できる。薬物放出システム(DDS)としてはコンタクトレンズ等の眼用レンズ以外に、殺菌シート、抗菌シート、創傷被覆材、湿布材などが挙げられ、使用する薬物も用途に応じて適宜選択することができる。

本発明の眼用レンズの製造に際しては、まず上記モノマーの混合物に重合開始剤を添加し、さらに攪拌・溶解させる。重合開始剤としては、一般的なラジカル重合開始剤であるラウロイルパーオキシド、クメンハイドロパーオキシド、ベンゾイルパーオキシドなどの過酸化物やアゾビスバレロニトリル、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)などが使用できる。上記重合開始剤の添加量としては、モノマー総量に対して10~3500ppm程度が好ましい。

上記モノマー混合液を金属、ガラス、プラスチックなどの眼用レンズの成形型に入れ、密閉し、恒温槽などにより段階的もしくは連続的に25~120℃の範囲で昇温し、5~120時間で重合を完結させる。重合に際しては、紫外線や電子線、ガンマ線などを利用することも可能である。また、上記モノマー混合液に水や有機溶媒を添加し、溶液重合を適用することもできる。

上記の重合終了後、室温に冷却し、得られた重合体を成形型から取り出し、必要に応じて切削、研磨加工する。得られた眼用レンズは水和膨潤させて含水ゲルとする。この水和膨潤に使用される液体(膨潤液)としては、例えば水、生理食塩水、等張性緩衝液などが挙げられる。前記膨潤液を60~100℃に加温し、一定時間浸漬させ、速やかに水和膨潤状態にする。また、前記膨潤処理により、重合体中に含まれる未反応性モノマーを除去することも可能となる。

次に、本発明における薬物包括手順を説明する。使用目的に応じたイオン性を有する薬物を溶解させた薬物溶液を調整し、その薬物溶液中に前記含水ゲルを浸漬することにより、含水ゲル中に薬物を包括した薬物徐放性眼用レンズとする。

薬物を溶解させる溶媒としては、水、親水性溶媒、水と親水性溶媒との混合溶媒などがあり、親水性溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、イソプロパノール、n-ブタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。

前記薬物溶液中に含有される薬物濃度は、薬物の溶解度、薬効が発現するための最小有効濃度、最大安全濃度などにより、それぞれの薬物によって適宜選定されるものであるが、 $1.0 \times 10^{-6} \sim 10^{-2} \text{mol/L}$ の濃度が一般的に好ましい。

本発明のレンズ保存液としては、非イオン性界面活性剤と非イオン性浸透圧調整剤を含有してなり、イオン性化合物を含まないものを用いる。本発明でいう非

イオン性界面活性剤は、SCL 表面に界面活性剤による層を形成し、包括された薬物の溶出を抑制する効果がある。また、SCL 表面に親水性を付与するので、浸漬後のレンズの濡れ性を向上させて装用感を良好にできる。例えば、ポリオキシエチレンエーテル系、ポリオキシプロピレンエーテル系、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体系、等を挙げることができ、その中でもポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体系が好ましい。

本発明で好ましく用いられる非イオン性界面活性剤は、ポリプロピレングリコールの両末端にエチレンオキサイドを付加させたブロックポリマー(ポロキサマー型)であり、分子内のエチレンオキサイド含有率は 60~80wt%で分子量が 4000 以上のものが好ましい。エチレンオキサイド含有率が 60wt%より低いと、水溶液が濁りやすくなり実用的でない。また分子量が小さすぎると、ハイドロゲルである SCL 材料の網目構造中に入り込み、薬物の溶出が促進される傾向にあり、また、レンズ自体の安全性の低下やディメンジョン変化の原因となり好ましくない。

一般的に、界面活性剤の親水性と親油性の相対的バランスを表す指標として、HLB 値 (hydrophile-lipophile balance) が用いられている。本発明の場合では、HLB 値が 12~16 のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン非イオン性界面活性剤が用いられる。HLB 値が 12 より小さい場合は、十分な親水性が得られず SCL 表面との親和性が低下し、濡れ性の低下や薬物の溶出の抑制に十分な効果が得られない。また、16 より大きい場合は、SCL 周囲の水分子と界面活性剤が相互作用し、水分子がゲル内に入り込み、安定したディメンジョンを有するレンズが得られない。

本発明で用いる非イオン性界面活性剤 (ポロキサマー型) としては、上記条件を満たすものであればよいが、具体例として、旭電化 (株) のプルロニック (登録商標) のうち、分子中のエチレンオキサイド含有率が 80%の Lutrol F108、F98、F88、F68、F38、とエチレンオキサイド含有率が 70%の F127、F77 などを挙げることができる。

また、薬物徐放性 SCL はレンズ中に薬物を包括させているため、眼に装用する場合、純水等で洗浄することは好ましくない。このため、保存液中の非イオン性界面活性剤及び浸透圧調整剤は、眼に対して刺激を与えず、かつレンズ中の薬物

を溶出しない添加量が求められる。

例えば、非イオン性界面活性剤の添加量は、一般的に純水に対して 0.005~1.0 wt% 重量であることが好ましい。特に好ましくは 0.01~0.5wt% である。0.005wt% より少ないと添加した非イオン性界面活性剤の効果が十分に発揮できず、SCL 表面の濡れ性が低下し良好な装用感が得られない。また、SCL 表面に非イオン性界面活性剤の層が形成されないために、包括された薬物の溶出を抑制する効果が期待できない。1.0wt% を超えた量では眼に対して刺激性を有し好ましくない。

ところで、ハイドロゲルからなる SCL を純水中あるいは浸透圧が著しく異なる保存液に浸漬すると、ゲル内外の浸透圧差によりディメンジョンが変化するため、保存液の浸透圧は涙液と同等に調整する必要があり、一般的には塩化カリウムや塩化ナトリウム等のイオン性浸透圧調整剤が用いられる。しかしながら、本発明が対象とする、イオン交換反応を利用した薬物徐放性 SCL の場合には、イオン性の浸透圧調整剤を用いた保存液では、包括した薬物が溶出する課題も生じる。

したがって、本発明の保存液の場合、イオン性化合物を用いることができず、非イオン性化合物で浸透圧が実質的に生理的浸透圧に等しい範囲の、200~400 mmol/kg に調整する。好ましくは 220~380 mmol/kg の範囲内である。浸透圧が 200 mmol/kg より小さいと浸漬した SCL の浸透圧が涙液と比較し低くなる。このため涙液が SCL 中に流入して、レンズのディメンジョンが大きくなり眼球に吸着する。また、400 mmol/kg より大きいとレンズ内部の浸透圧調整剤が急激に放出され、ディメンジョンが小さくなり、装用時の痛みの原因となる。

本発明における非イオン性浸透圧調整剤としては、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、シクロデキストリン、トレハロース、等の中から、単独あるいは適宜組み合わせで配合することもできる。

また、本発明では、溶液中で非イオン性を示す各種増粘剤、例えばメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の任意成分を添加することができる。また、防腐剤、殺菌剤、抗菌剤、緩衝剤等の溶液中で

イオン性を示すもの、例えばポリヘキサメチレンビグアニド(PHMB)などのカチオン性高分子であっても、本発明で使用する薬物徐放性 SCL の機能に影響しない範囲の量、例えば 2ppm 程度であれば、任意成分として添加することもできる。

5 本発明の保存液の調整方法は、一定量の非イオン性界面活性剤及び非イオン性の浸透圧調整剤を室温下で純水に溶解し攪拌することで容易に得られる。得られた保存液は、滅菌方法に関してはろ過、加熱・加圧、電子線照射などの方法で滅菌すればよい。この保存液を用いる場合は、薬物を包括させた SCL を、この液に浸漬し、密閉した状態で滅菌すれば衛生的な状態で流通させることができる。

#### 実施例

10 以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### (実施例 1)

次の方法によりメタクリルアミド(MAm)の有効添加量を包括薬物量と引張伸度から確認した。

15 2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)94.8wt%、メタクリルオキシエチルホスフェート(構造式(I):n=2)(MOEP)5wt%、エチレングリコールジメタクリレート(EDMA) 0.2wt%、AIBN 2000ppm を混合したものに対して MAm を 0%、0.05%、0.1%、1%、15%、30%、40% ずつ添加したものを調整し、十分に窒素置換をしながら約 1 時間攪拌した。なお、0%は比較例とした。攪拌後、  
20 各モノマー混合液を眼用レンズ用の成形型に入れ、50~100℃の範囲で 25 時間かけて昇温させ、重合体を得た。得られた重合体を室温に戻し、容器から取り出し、約 80℃の蒸留水中に約 4 時間浸漬することで水和膨潤させた。得られた眼用レンズは、いずれも含水率 43%の無色透明な含水ゲルであった。これらの眼用レンズをあらかじめ調製しておいた薬物モデルである硝酸ナファゾリンの 0.5wt%水溶  
25 液 10mL 中に 25℃、48 時間浸漬して硝酸ナファゾリンを包括させた。次に、硝酸ナファゾリンを包括した眼用レンズを蒸留水 20mL 中に 25℃、24 時間浸漬し、リン酸基とイオン相互作用していない遊離の薬物を除去した。

硝酸ナファゾリンを包括した眼用レンズを 25℃、10mL の生理食塩水中に浸漬させ、その浸漬液を経時的に 24 時間サンプリングし、それらに含有される硝酸



ナファゾリン量を HPLC（日本分光（株）製）を用いて定量した。この定量を、浸漬液中に完全に薬物放出が確認できなくなるまで繰り返し、その薬物の積算溶出量から眼用レンズ中の薬物包括量を算出した。さらに、引張試験は、 $2 \times 10$  mmの短冊形状に加工したレンズ片を引張試験機にて測定した。これらの結果を表 1 に示す。

（実施例 2）

次の方法により薬物の包括挙動を確認した。

表 2 に示す割合で HEMA、MOEP（構造式（I）： $n=2$ ）、MAm、EDMA 及び AIBN 2000ppm を混合し、十分に窒素置換をしながら約 1 時間攪拌し、実施例 1 と同様の方法で眼用レンズを得た。得られた眼用レンズを実施例 1 に従い、薬物モデルである硝酸ナファゾリンを包括させた。さらに、実施例 1 に従い、薬物包括量を定量した。なお、実施例 2-(2)は比較例とした。

薬物徐放曲線を図 1 に示した。この結果、MAm が含有された実施例 2-(1)の眼用レンズは、実施例 2-(2)に比較して、徐放速度が緩和された。すなわち、眼用レンズ中に窒素原子を含有することで良好な薬物保持性能と高効率の薬物徐放性能を得ることが確認できる。

架橋性モノマーを使用しない実施例 2-(3)眼用レンズと実施例 2-(1)の薬物徐放性眼用レンズは、同一の徐放挙動を示した。その薬物徐放曲線を図 2 に示した。すなわち、本発明による薬物徐放性は、架橋成分が形成する網目構造による薬物の制御ではなく、リン酸基とのイオン交換反応と窒素原子間の相互作用による影響が大きいことが確認できる。

（実施例 3）

実施例 2-(1)、(2)、(3)の薬物徐放前後における眼用レンズの生理食塩水でのサイズを測定した結果を表 2 に示す。実施例 2-(3)の眼用レンズは、実施例 2-(1)の眼用レンズと同様にサイズ変化が少なく、優れた形状安定性が認められたが、実施例 2-(2)の MAm を含有しないレンズでは、サイズ変化が大きくなった。すなわち、本発明の薬物徐放性眼用レンズは、架橋性モノマーを含有しない場合でも優れた形状安定性を有することが確認できる。

表 1

実施例 1	MAm(wt%)	薬物包括量( $\times 10^{-5}$ mol)	引張伸度(%)
(1)	0	7.29	230
(2)	0.05	7.42	230
(3)	0.10	7.41	250
(4)	1.00	8.30	260
(5)	15.0	9.80	265
(6)	30.0	9.36	270
(7)	40.0	8.20	255

表 2

実施例 2	HEMA (wt%)	MOEP (wt%)	MAm (wt%)	EDMA (wt%)	徐放前 (mm)	徐放後 (mm)
(1)	84.8	5	10	0.2	14.0	14.0
(2)	94.8	5	0	0.2	14.0	14.5
(3)	85.0	5	10	0	14.0	14.1

## 5 (実施例 4)

2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)1mol に対して、メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロライド(MAPTAC)を表 3 に示す割合で添加し、この MAPTAC に対して、2-メタクリロイルオキシエチルホスフェート(MOEP)を各々 50mol% で混合し、さらにエチレングリコールジメタクリレート(EDMA)3000ppm (外部)、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)3000ppm (外部)を添加して十分に窒素置換をしながら約 1 時間攪拌した。攪拌後、モノマー混合液を眼用レンズ用の成形型に入れ、50~100℃の範囲で 25 時間かけて昇温させ、重合体を得た。得られた重合体を室温に戻し、容器から取り出し、約 80℃の蒸留水中に約 4 時間浸漬することで水和膨潤させた。この高分子ゲルをあらかじめ調製しておいたモデル薬物であるグアイアズレンスルホン酸ナトリウム (水溶性アズレン) の 0.5wt% 水溶液 10 mL 中に 25℃、48 時間浸漬させることで水溶性ア

ズレンを包括させた。さらに、水溶性アズレンが包括した眼用レンズを蒸留水 20 mL 中に 25℃、24 時間浸漬し、MAPTAC とイオン相互作用していない遊離の水溶性アズレンを除去した。前記の水溶性アズレンを包括した眼用レンズを 25℃、10 mL の生理食塩水中に浸漬させ、その浸漬液を経時的に 24 時間サンプリングし、HPLC を用いてそれらに含有される水溶性アズレンを定量した。この定量を、浸漬液中に完全に薬物放出が確認できなくなるまで繰り返し、その薬物の積算溶出量から眼用レンズ中の薬物包括率を算出した。

薬物包括率は、モノマー配合量と高速液体クロマトグラフィー (HPLC、日本分光 (株) 製) で測定した薬物の積算溶出量を薬物包括量として、次式で算出した。

$$\text{薬物包括率 (\%)} = \frac{\text{薬物包括量(mol)}}{(\text{カチオン性モノマー配合量(mol)} - \text{アニオン性モノマー配合量(mol)})} \times 100$$

また、形状安定性は薬物放出前後の眼用レンズを生理食塩水中で、コンタクトレンズ投影機を用いて評価した。良好な形状の場合は◎、歪みや変形が認められた場合は×とした。

それぞれの結果は表 3 に示す。

(実施例 5)

HEMA 1mol に対して MAPTAC を 10 mol% 及び MAPTAC 10mol% に対して表 4 に示す割合で MOEP を混合し、さらに EDMA 3000ppm (外部)、AIBN 3000ppm (外部) を添加し、十分に窒素置換をしながら約 1 時間攪拌した。なお、実施例 5-(1)、(5)、(6) は比較例とした。攪拌後、実施例 4 と同様に重合、水和膨潤させた。この眼用レンズに、実施例 4 と同様の方法で水溶性アズレンを包括させた。遊離の水溶性アズレンを除去した後、実施例 4 と同様に眼用レンズ中に包括した水溶性アズレンの生理食塩水中への放出量を定量し、薬物包括量を算出した。結果を表 4 に示す。これにより、カチオン性モノマーの MAPTAC に対するアニオン性モノマーの MOEP の量が 30~90mol% の範囲内で、各々の眼用レンズは高い薬物包括率を維持しつつ優れた形状安定性を有することが確認できる。また、適量のアニオン性モノマー量である実施例 5-(3) とアニオン性モノマーを含まない実施例 5-(6) の薬物の放出挙動を図 3 に示す。図 3 の薬物放出曲線によりア

ニオン性モノマー配合の効果を確認できる。

(実施例 6)

参考までにシートとしての評価を記載する。実施例 5-(3)、実施例 5-(6)と同様の割合で混合したモノマーを透明プラスチックシート上に塗布し、紫外線を照射して硬化させた。得られたフィルムを実施例 4 と同様に水和膨潤、薬物包括をさせた。さらに、実施例 4 と同様に包括した薬物を放出させた。薬物放出前後におけるフィルムの透明プラスチックシートへの密着性が良好なものを◎、剥離したものを×とした評価結果を表 5 に示す。これによって、アニオン性モノマー配合による形状安定性の効果を確認できる。

10

表 3

実施例 4	MAPTAC (mol%)	MOEP (mol%)	形状	サイズ (mm)		含水率 (%)	薬物包括 率 (%)
				放出前	放出後		
(1)	2	50	◎	13.7	13.7	48	95
(2)	5	50	◎	13.6	13.6	50	98
(3)	10	50	◎	13.5	13.5	55	98
(4)	20	50	◎	13.2	13.3	58	95
(5)	50	50	◎	13.0	13.1	63	97

含水率 (%) = (含水重量 - 乾燥重量) / (乾燥重量) × 100  
 MOEP(mol%): MAPTAC に対して

表 4

実施例 5	MOEP (mol%)	形状	サイズ (mm)		含水率 (%)	薬物包括率 (mol%)
			放出前	放出後		
(1)	100	◎	13.2	13.2	55	0
(2)	90	◎	13.2	13.2	55	95
(3)	60	◎	13.6	13.6	55	96
(4)	30	◎	13.8	13.9	58	95
(5)	20	×	形状安定せず		70	97
(6)	0	×	形状安定せず		76	95

$$\text{含水率 (\%)} = (\text{含水重量} - \text{乾燥重量}) / (\text{乾燥重量}) \times 100$$

表 5

	放出前	放出後
実施例 5-(3)	◎	◎
実施例 5-(6)	◎	×(剥離)

## 5 (保存液の評価方法)

上記で得られた、カチオン性またはアニオン性のリガンドを有する薬物徐放性 SCL を保存液に浸漬し、滅菌直後及び 30 日間保存後のレンズから保存液へ溶出した薬物量を、高速液体クロマトグラフィー (HPLC、日本分光 (株) 製) を用いて定量する。

- 10 薬物の溶出量が 0~1 ppm 未満であるものを○、1ppm 以上の場合は薬物徐放レンズ用として実用的でないので×とした。

(実施例 7)

- 15 本実施例では実施例 1~4 で製造したレンズの保存液中における薬物の溶出を確認した。カチオン性基を有する薬物として硝酸ナファゾリン、アニオン性基を有する薬物として水溶性アズレンを用いた。また、レンズを(I)、(II)、(III)、(IV) のイオン性と具体的構成成分及びその配合量は、表 6 に示した。

プロピレングリコール 4.0 g、非イオン性界面活性剤 Lutrol F127 0.1 g を純水

に入れ、室温で攪拌し溶解させた後、純水で定容し 100 mL とし、pH 5.0~7.5、浸透圧 220~380 mmol/kg となるよう調製した。得られた液 5.0 mL をガラス製のバイアルに注入し、上記(I)~(IV)の薬物徐放性 SCL をそれぞれ封入し、121°C で 20 分間滅菌し、上記評価方法に従って薬物溶出量を定量した。

5 滅菌直後の溶出量及び 30 日経過後の溶出量は共にほとんど見られなかった。

30 日経過後の評価結果については表 7 にて示した。

(実施例 8 ~ 17)

以下、表 7 に記載した配合において実施例 7 と同様の操作にて実施し評価した。実施例 7 同様、滅菌直後の溶出量及び 30 日経過後の溶出量は共にほとんど見ら

10 れなかった。30 日経過後の評価結果は表 7 に示した。

(比較例 1)

実施例 1 と同様の操作において、非イオン性浸透圧調整剤の代わりに、イオン性の浸透圧調整剤として塩化ナトリウムと塩化カリウムで浸透圧を 220~380mmol/kg 程度に調整し、同様に評価した。滅菌直後の溶出量及び 30 日経過

15 後の溶出量は、(I)~(IV)のいずれのレンズも 1000ppm 以上の溶出が見られ実用に適さなかった。30 日経過後の評価結果については表 7 にて示した。

表 6

分類	SCL の種類	HEMA	MOEP	MAPTAC	MAm	ED	AIBN(ppm)
(I)	アニオン性 SCL	84.8	5.0		10.0	0.2	2000
(II)	アニオン性 SCL	94.8	5.0			0.2	2000
(III)	カチオン性 SCL	93.0	2.3	4.7		0.2	2000
(IV)	カチオン性 SCL	87.0	4.3	8.7		0.2	2000

・モノマー量の単位: アニオン性 SCL;wt%、カチオン性 SCL;mol%

20 ・HEMA; 2-ヒドロキシエチルメタクリレート

・MOEP; メタクリルオキシエチルホスフェート

・MAPTAC; メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロライド

・MAm; メタクリルアミド

・ED; エチレングリコールジメタクリレート

25

表 7

	浸透圧調整剤 量(wt%)	界面活性剤量 (wt%)	各タイプに対する 30 日後の薬物溶出評価 結果 (ppm)			
			レンズ (I)	レンズ (II)	レンズ (III)	レンズ (IV)
実施例 1	PG(4.0)	F127(0.1)	○	○	○	○
実施例 2	PG(4.0)	F127(0.5)	○	○	○	○
実施例 3	PG(4.0)	F127(0.05)	○	○	○	○
実施例 4	PG(4.0)	F127(0.01)	○	○	○	○
実施例 5	PG(4.0)	F108(0.1)	○	○	○	○
実施例 6	PG(4.0)	F68(0.1)	○	○	○	○
実施例 7	PG(4.0)	F38(0.1)	○	○	○	○
実施例 8	PG(4.5)	F127(0.1)	○	○	○	○
実施例 9	PG(3.5)	F127(0.1)	○	○	○	○
実施例 10	PG(2.5)	F127(0.1)	○	○	○	○
実施例 11	Glycerol(4.0)	F127(0.1)	○	○	○	○
比較例 1	NaCl+KCl	F127(0.1)	×	×	×	×

## 産業上の利用可能性

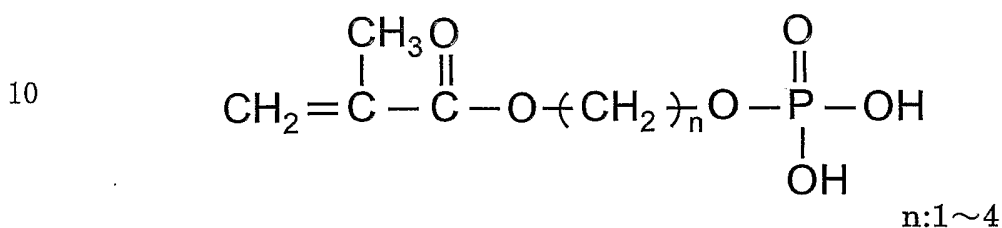
本発明によれば、イオン交換反応と分子間相互作用を利用することで薬物を高  
5 効率で包括・徐放でき、薬物徐放前後でレンズサイズの変化が少なく、またレン  
ズ強度に優れた薬物徐放性眼用レンズが得られる。

更に、本発明の保存液は、本発明のレンズ中に包括された薬物を溶出させるこ  
となく、ディメンジョンの変化を抑えた状態で保存することができ、また、保存  
10 したレンズは良好な濡れ性を有し、保存液中のレンズを純水等ですすぐ必要が無  
く、そのまま眼に装用することが出来る。

## 請求の範囲

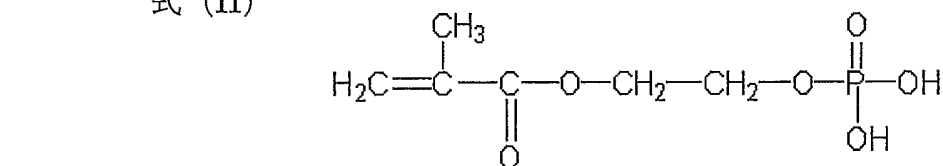
1. 分子内に水酸基を有する親水性モノマーと、下記構造式 (I) で示されるリン酸基を有するメタクリレートより選択される少なくとも1種と、側鎖に窒素原子を含有するモノマー、及びこれら成分と共重合可能なモノマーとの共重合体であって、該共重合体内部にカチオン性基を有する薬物を含有することを特徴とする薬物徐放性眼用レンズ。

式 (I)

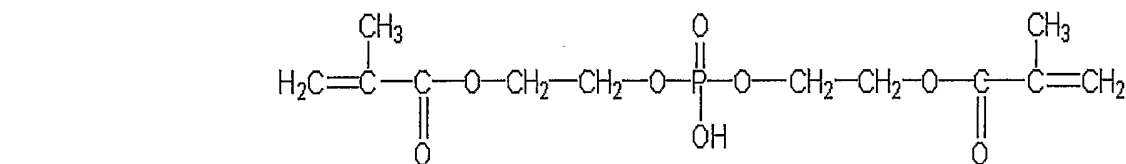


2. 前記リン酸基を有するメタクリレートとして、下記構造式 (II) と (III) との混合物を用いることを特徴とする請求項1記載の薬物徐放性眼用レンズ。

式 (II)



式 (III)



3. 前記側鎖に窒素原子を含有するモノマーの含有量が、0.05~40wt%であることを特徴とする請求項1または2記載の薬物徐放性眼用レンズ。
4. 前記側鎖に窒素原子を含有するモノマーが (メタ) アクリルアミドである



ことを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の薬物徐放性眼用レンズ。

5. 前記カチオン性基を有する薬物が、分子内に少なくとも1つ以上の四級アンモニウム塩基、または一～三級アミン塩基を有する有機化合物である請求項1～4のいずれかに記載の薬物徐放性眼用レンズ。

5 6. 親水性モノマー、カチオン性モノマー及びアニオン性モノマー、及びこれら成分と共重合可能なモノマーとの共重合体であり、カチオン性モノマーに対してアニオン性モノマーが30～90mol%の割合で含有する共重合体であって、該共重合体内部にアニオン性基を有する薬物を含有することを特徴とする薬物徐放性眼用レンズ。

10 7. 前記アニオン性基を有する薬物が、分子内に少なくとも1つ以上のカルボキシル基、スルホ基、リン酸基を有する有機化合物である請求項6記載の薬物徐放性眼用レンズ。

8. 請求項1～7に記載の薬物徐放性眼用レンズの保存液であって、非イオン性界面活性剤と、非イオン性浸透圧調整剤を含有してなり、イオン性化合物を含まないことを特徴とする保存液。

9. 前記非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン非イオン性界面活性剤（ポロキサマー型）であることを特徴とする請求項8記載の保存液。

10. 前記非イオン性浸透圧調整剤が、プロピレングリコールまたはグリセリンであることを特徴とする請求項8または9記載の保存液。

図 1

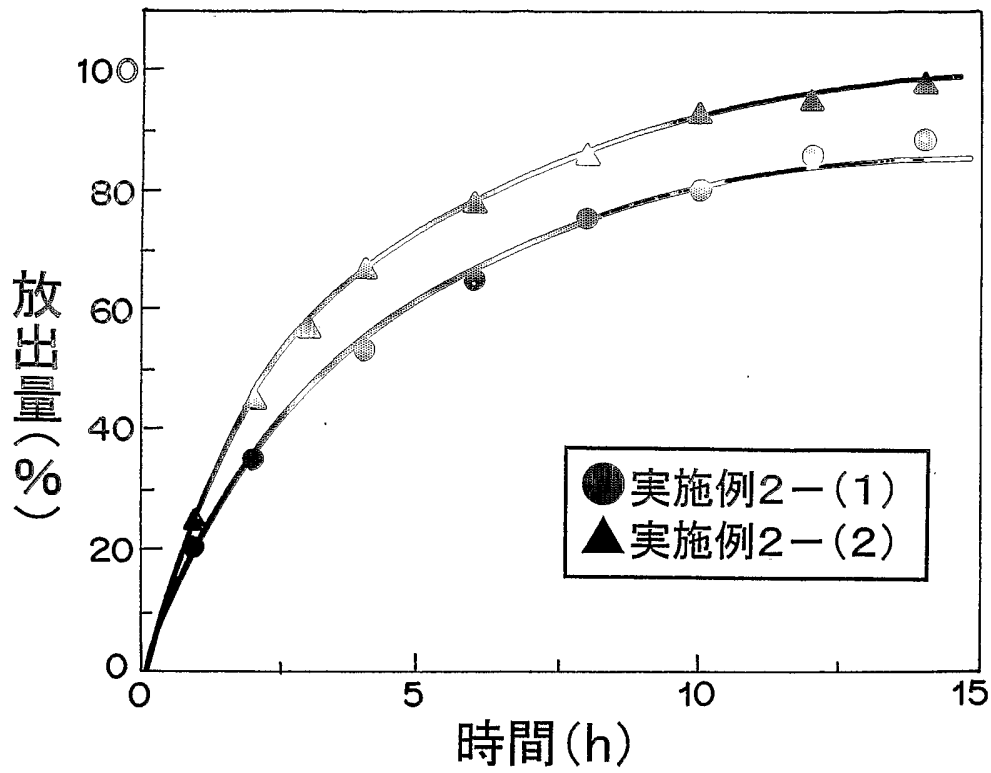


図 2

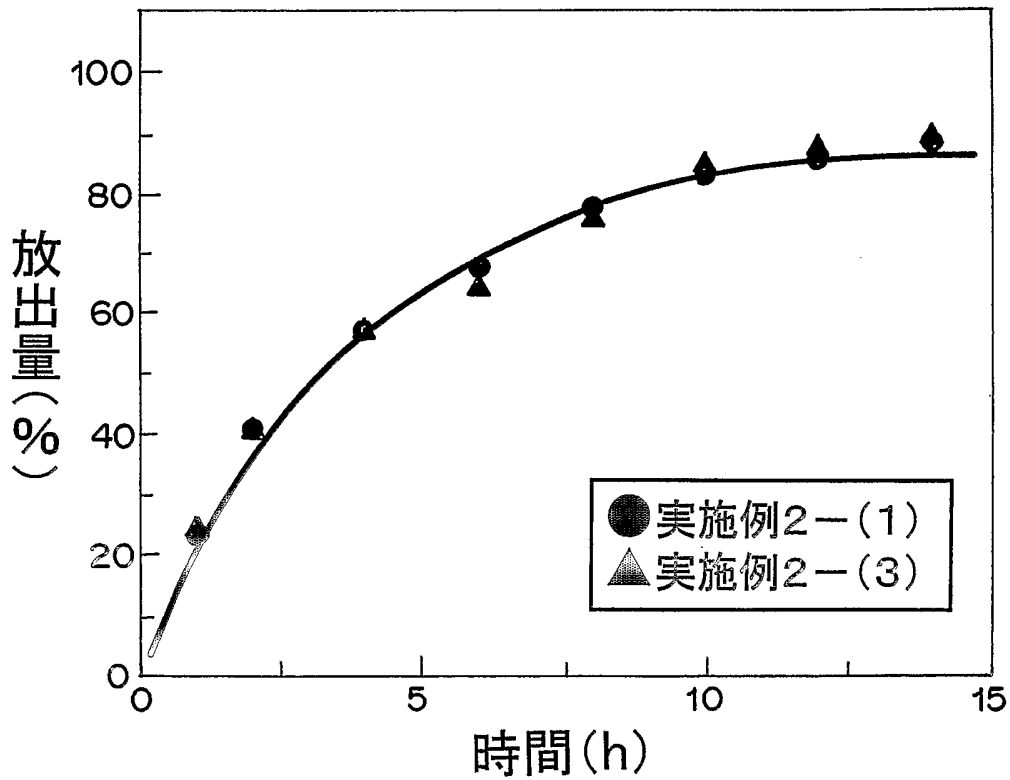
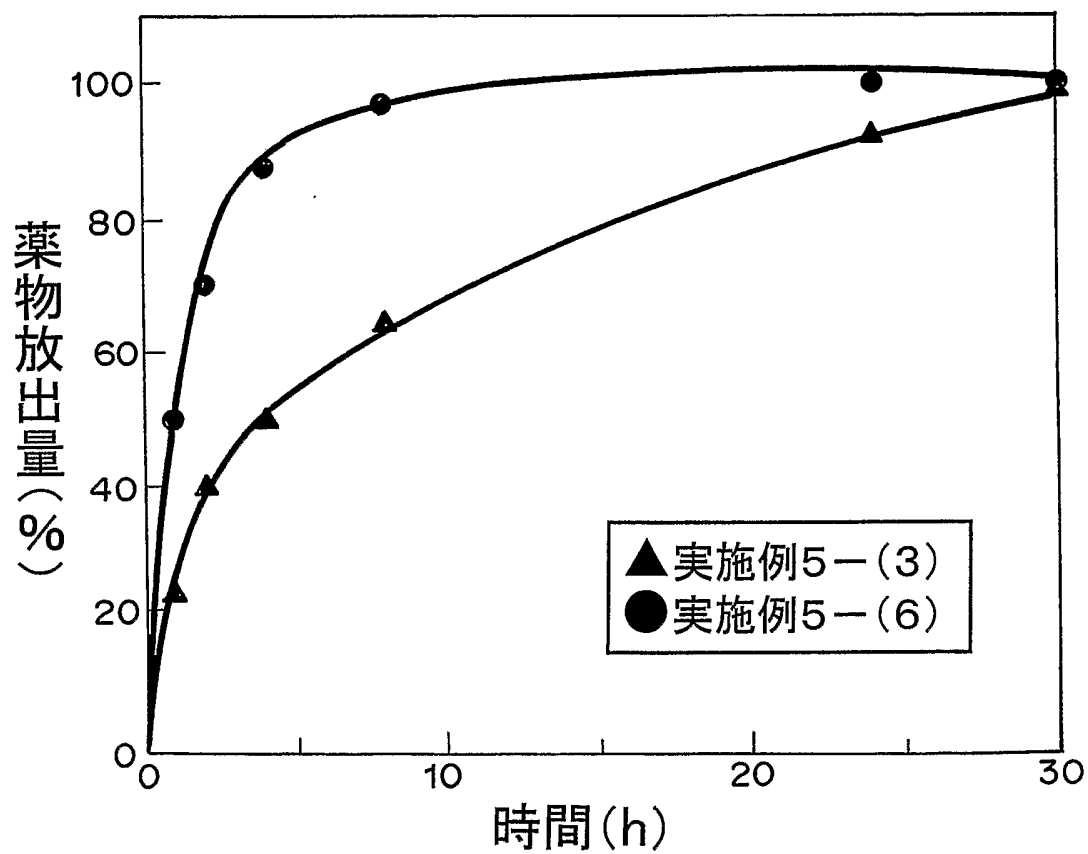


図 3



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004156

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> G02C7/04, G02C13/00, C08L43/02, C08F230/02, A61K47/32,  
A61K47/34, A61K47/10

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)

Int.Cl.<sup>7</sup> G02C7/04, G02C13/00, C08L43/02, C08F230/02, A61K47/32,  
A61K47/34, A61K47/10

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

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

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.
A	JP 6-145456 A (Hoya Corp.), 24 May, 1994 (24.05.94), Full text; all drawings & EP 595226 A2 & AU 9350299 A & CA 2108920 A	1-7
A	JP 6-306250 A (Hoya Corp.), 01 November, 1994 (01.11.94), Full text; all drawings & EP 595226 A2 & AU 9350299 A & CA 2108920 A	1-7
A	JP 6-9725 A (Kuraray Co., Ltd.), 18 January, 1994 (18.01.94), Full text & EP 537774 A1 & US 5408022 A & US 5494987 A & DE 69223902 E	1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search  
28 June, 2004 (28.06.04)

Date of mailing of the international search report  
13 July, 2004 (13.07.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004156

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95/02617 A1 (Seiko Epson Corp.), 26 January, 1995 (26.01.95), Full text & EP 663409 A1 & US 5520910 A & DE 69413790 E	1-5
A	JP 6-508858 A (Allergan, Inc.), 06 October, 1994 (06.10.94), Full text & WO 92/11301 A1 & EP 563299 A1 & US 5270415 A & EP 751404 A2 & EP 751405 A2 & EP 751406 A2 & EP 751407 A2	6-7
A	JP 11-52303 A (Director General of National Institute of Sericultural and Entomological Science Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries), 26 February, 1999 (26.02.99), Full text (Family: none)	6-7
A	JP 2003-84248 A (Menicon Co., Ltd.), 19 March, 2003 (19.03.03), Full text (Family: none)	8-10
A	JP 10-197831 A (Kabushiki Kaisha Shido), 31 July, 1998 (31.07.98), Full text (Family: none)	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004156

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The technical feature of claim 1 is an ophthalmic lens capable of sustained drug release which is made of a copolymer comprising a hydrophilic monomer having a hydroxyl group in the molecule, at least one monomer selected from among methacrylates having phosphate groups as represented by the structural formula (I), a monomer having a nitrogen atom in the side chain, and a monomer copolymerizable with these monomers and which contains a cationic drug inside the copolymer.

The technical feature of claim 6 is an ophthalmic lens capable of sustained drug release which is made of a copolymer comprising a hydrophilic monomer, a cationic monomer, an anionic monomer, and a monomer copolymerizable with these monomers and having an anionic monomer content of 30 to 90 mole% based on the cationic monomer and which contains an anionic drug inside the copolymer.

However, an ophthalmic lens capable of sustained drug release has been known and the lens is not novel to the prior art and is therefore not a technical feature that defines a contribution made over the prior art. Further, no other common matter considered to be the same or corresponding special technical feature is present between a group of inventions of claim 1 and a group of inventions of claim 6. Thus, there is no technical relationship among the inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence. The above groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

The groups of inventions do not satisfy the requirement of unity of invention.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))                  Int. Cl<sup>7</sup> G02C 7/04, G02C 13/00,                  C08L 43/02, C08F 230/02,                  A61K47/32, A61K 47/34, A61K 47/10</p>														
<p>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))                  Int. Cl<sup>7</sup> G02C 7/04, G02C 13/00,                  C08L 43/02, C08F 230/02,                  A61K47/32, A61K 47/34, A61K 47/10</p>														
<p>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 1926-1996年                  日本国公開実用新案公報 1971-2004年                  日本国登録実用新案公報 1994-2004年                  日本国実用新案登録公報 1996-2004年</p>														
<p>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)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP 6-145456 A (ホーヤ株式会社) 1994.05.24、全文、全図 EP 595226 A2 &amp; AU 9350299 A &amp; CA 2108920 A</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 6-306250 A (ホーヤ株式会社) 1994.11.01、全文、全図 EP 595226 A2 &amp; AU 9350299 A &amp; CA 2108920 A</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 6-9725 A (株式会社クラレ) 1994.01.18、全文 &amp; EP 537774 A1 &amp; US 5408022 A &amp; US 5494987 A &amp; DE 69223902 E</td> <td>1-5</td> </tr> </tbody> </table>			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 請求の範囲の番号	A	JP 6-145456 A (ホーヤ株式会社) 1994.05.24、全文、全図 EP 595226 A2 & AU 9350299 A & CA 2108920 A	1-7	A	JP 6-306250 A (ホーヤ株式会社) 1994.11.01、全文、全図 EP 595226 A2 & AU 9350299 A & CA 2108920 A	1-7	A	JP 6-9725 A (株式会社クラレ) 1994.01.18、全文 & EP 537774 A1 & US 5408022 A & US 5494987 A & DE 69223902 E	1-5
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 請求の範囲の番号												
A	JP 6-145456 A (ホーヤ株式会社) 1994.05.24、全文、全図 EP 595226 A2 & AU 9350299 A & CA 2108920 A	1-7												
A	JP 6-306250 A (ホーヤ株式会社) 1994.11.01、全文、全図 EP 595226 A2 & AU 9350299 A & CA 2108920 A	1-7												
A	JP 6-9725 A (株式会社クラレ) 1994.01.18、全文 & EP 537774 A1 & US 5408022 A & US 5494987 A & DE 69223902 E	1-5												
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<p>* 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                  「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矛盾するものではなく、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                  「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>														
<p>国際調査を完了した日 28.06.2004</p>	<p>国際調査報告の発送日 13.7.2004</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先                  日本国特許庁 (ISA/JP)                  郵便番号100-8915                  東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 森内 正明</p>	<p>2V 9222</p>												
<p>電話番号 03-3581-1101 内線 3269</p>														



C (続き) . 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 請求の範囲の番号
A	WO 95/02617 A1 (セイコーエプソン株式会社) 1995.01.26、全文 EP 663409 A1 & US 5520910 A & DE 69413790 E	1-5
A	JP 6-508858 A (アラーガン、インコーポレイテッド) 1994.10.06、全文 & WO 92/11301 A1 & EP 563299 A1 & US 5270415 A & EP 751404 A2 & EP 751405 A2 & EP 751406 A2 & EP 751407 A2	6-7
A	JP 11-52303 A (農林水産省蚕糸・昆虫農業技術研究所長) 1999.02.26、全文 (ファミリーなし)	6-7
A	JP 2003-84248 A (株式会社メニコン) 2003.03.19、全文 (ファミリーなし)	8-10
A	JP 10-197831 A (株式会社シード) 1998.07.31、全文 (ファミリーなし)	1-7

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

特別ページ第III欄の続きを参照

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第III欄の続き

請求の範囲1の発明の技術的特徴は、薬物徐放性眼用レンズにおいて、分子内に水酸基を有する親水性モノマーと、構造式(I)で示されるリン酸基を有するメタクリレートより選択される少なくとも1種と、側鎖に窒素原子を含有するモノマー、及びこれらを共重合可能なモノマーとの共重合体であって、該共重合体内部にカチオン性基を有する薬物を含有することである。

請求の範囲6の発明の技術的特徴は、薬物徐放性眼用レンズにおいて、親水性モノマー、カチオン性モノマー及びアニオン性モノマー、及びこれらと共重合可能なモノマーとの共重合体であり、カチオン性モノマーに対してアニオン性モノマーが30~90mol%の割合で含有する共重合体であって、該共重合体内部にアニオン性基を有する薬物を含有することである。

しかしながら、薬物徐放性眼用レンズ自体は、従来から知られているので、薬物徐放性眼用レンズ自体は、従来技術に対して新規でない、先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴とはならず、その他の点において、請求の範囲1の発明の群と請求の範囲6の発明の群との間には、同一又は対応する特別な技術的特徴と考えられる共通事項は存在してなく、すなわち、PCT規則13.2、第2文の意味において、同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的關係は存在してなく、前記発明の群同士は、単一の一般的発明概念を形成する連関している一群の発明であるとはいえない。

したがって、発明の群同士は、単一性を満足する関係であるとはいえない。