

明 細 書

発明の名称： アニオン性薬剤含有眼用デバイス

技術分野

[0001] 本発明は、アニオン性薬剤含有眼用デバイスに関する。

背景技術

[0002] 緑内障、ドライアイ、花粉症などに代表される眼障害に対する眼内への投薬方法として、点眼、眼軟膏、内服、注射などが挙げられる。眼障害の治療を目的とした注射は、硝子体内注射のように、直接、眼組織に施術を行う侵襲性の治療法である。そのために、注射は、痛みや異物感を伴うという問題がある。さらには、眼内への投薬方法の中には、薬剤の量や投与方法によって、所期の効果が得られないという問題がある。そこで、低侵襲で治療的効果のある眼内への投薬方法について、種々の試みがなされている。

[0003] 例えば、点眼により薬剤を投与する場合、点眼液中の薬剤は、涙液によって希釈され速やかに涙道より排泄される。そこで、眼内での薬剤の有効濃度を維持するためには、点眼液中の薬剤濃度を高く設定するか、又は点眼の頻度を増やさなければならない。眼軟膏を投与する場合、眼軟膏を投与した患者に、一時的な視界不良が生じる。したがって、点眼及び眼軟膏による投薬方法は、患者にとって負担が大きい。

[0004] コンタクトレンズ装用者へ点眼により薬剤を投与する場合、投与した薬剤がコンタクトレンズに対して歪みや変質などの悪影響を与える可能性がある。この場合、市販されている多くの点眼薬に添加されている防腐剤が、コンタクトレンズ内部に取り込まれることにより、使用者に対してアレルギーを引き起こす危険性がある。したがって、点眼による薬剤治療はコンタクトレンズ装用者には適していない。

[0005] そこで、コンタクトレンズ装用者が安全かつ簡便に治療が行えるように、予め薬剤を含有させたコンタクトレンズを装用する投薬方法がある。該投薬方法は、眼組織に薬剤を送達させる、いわゆるドラッグデリバリーシステム（

DDS)に関する技術を利用する。

[0006] 薬剤を含有するコンタクトレンズとして適用可能であるハイドロゲルとして、アニオン性薬剤を4級アンモニウム塩を含む側鎖に吸着保持するハイドロゲル(下記特許文献1を参照、該文献の全記載はここに開示として援用される)や、構成成分であるアニオン性モノマーとカチオン性モノマーとのモル比に偏りを設け、余剰のカチオン性モノマーにアニオン性薬剤をイオン結合により保持するハイドロゲル(下記特許文献2を参照、該文献の全記載はここに開示として援用される)が知られている。

[0007] また、構成成分であるカチオン性モノマーとして、置換又は非置換のアラルキル基を有するアルキル4級アンモニウム化合物及び(メタ)アクリル酸の縮合物又はその塩を用いるハイドロゲルが知られている(下記特許文献3を参照、該文献の全記載はここに開示として援用される)。該ハイドロゲルの使用は、薬剤の内包量を増加させるとともに、ゲル強度及び薬剤放出後の形状安定性への悪影響を低減させる。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1: 特開平06-145456号公報

特許文献2: 特開2004-307574号公報

特許文献3: 国際公開第2015/159942号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 特許文献1～3に記載のハイドロゲルは、ハイドロゲルの構成成分としてカチオン性基を有するカチオン性モノマーを配合する。当該カチオン性基を有するカチオン性モノマーにアニオン性の薬剤がイオン結合により結合する。そこで、ハイドロゲルに内包する薬剤の量を増加するためには、カチオン性モノマーの配合量を増加しなければならない。

[0010] しかし、一般的なカチオン性モノマーは極めて高い親水性を有している。そ

のため、カチオン性モノマーの配合量の増加は、得られるハイドロゲルの含水率の上昇をもたらす。ハイドロゲルの強度は、含水率の上昇に伴い低下する。結果として、カチオン性モノマーの配合量の増加は、薬剤内包量の増加をもたらすだけでなく、含水率の上昇に伴ってハイドロゲルの強度の低下が生じる。この場合、ハイドロゲルの機械的強度を維持するためには、カチオン性モノマーの添加量が制限されるという問題がある。

[0011] さらに、内包する薬剤を放出した後のハイドロゲルは形状不良を発生しやすい。例えば、特許文献1に記載のハイドロゲルは、薬剤放出前は、ハイドロゲル基材と薬剤との相互作用によって、その形状は安定している。しかし、薬剤の放出後は、その相互作用が失われることによって、特許文献1に記載のハイドロゲルの形状は悪化する。特に、カチオン性モノマーの配合量が大きい場合には、薬剤放出後の特許文献1に記載のハイドロゲルの形状悪化は顕著に表れる。

[0012] 特許文献2に記載のハイドロゲルは、構成成分としてカチオン性モノマーに加え、アニオン性モノマーを有する。特許文献2に記載のハイドロゲルにおいて、アニオン性モノマーとカチオン性モノマーとが静電相互作用により結合し、かつ、アニオン性モノマーとカチオン性モノマーとの配合比に大きな偏りがない。したがって、内包した薬剤を放出した後も、特許文献2に記載のハイドロゲルの形状が悪化することはない。しかし、薬剤の内包量を増加させるために、特許文献2に記載のハイドロゲルにおけるアニオン性モノマーとカチオン性モノマーとの配合比の偏りを大きくした場合、薬剤の放出後に特許文献2に記載のハイドロゲルの形状が悪化することが懸念される。そのため、特許文献2に記載のハイドロゲルのアニオン性モノマーの配合量及びカチオン性モノマーの配合量には制限がある。したがって、特許文献2に記載のハイドロゲルは、内包できる薬剤量が制限されるという問題がある。

[0013] ところで、特許文献3に記載の眼用デバイスにおけるハイドロゲル基剤は、構成成分として、アラルキル基を有するアルキル4級アンモニウム化合物及

び（メタ）アクリル酸の縮合物又はその塩からなるカチオン性モノマーを利用する。アラルキル基は、分子内のベンゼン環に起因する疎水性効果を有する。このようなカチオン性モノマーを利用することによって、カチオン性モノマーの配合量を増加した場合においても、特許文献3に記載の眼用デバイスにおけるハイドロゲル基材における、含水率の上昇、及びこれに起因する強度の低下が抑制される。結果として、特許文献3に記載の眼用デバイスは、薬剤放出前後に、優れた形状安定性を示す。さらに、特許文献3に記載の眼用デバイスは、内包できる薬剤量が特許文献2に記載のハイドロゲルと比べて多い。

[0014] しかしながら、特許文献3に記載の眼用デバイスに対する形状安定性の評価は、薬剤を放出する前と、薬剤を完全に放出した後とを比較してなされている。したがって、特許文献3では、薬剤の放出過程における形状安定性の評価は行われていない。

[0015] 一般的に、コンタクトレンズ及び眼内レンズなどの眼用レンズの装用中における形状不良の発生は、機械的刺激による眼障害、及び光学特性への悪影響を引き起こす原因となる。このような形状不良の一つとしては、曲率半径の変動が挙げられる。コンタクトレンズにおいて、曲率半径の変動は、レンズの屈折率を変化させる。そのため、曲率半径の変動は、視力不良の原因となる。また、曲率半径の変動は、吸盤効果による角膜への吸着、及びレンズの中心部又は周辺部が角膜に接触することにより発生する眼障害を引き起こす。したがって、眼用レンズの装用中における形状安定性は、薬剤の放出前後のみではなく、放出過程においても評価されるべきである。

[0016] そこで、本発明者らは、特許文献3に記載の眼用デバイスを作製し、アニオン性薬剤の放出中の形状安定性について評価を行った。結果として、アニオン性薬剤の放出前後の比較では、該眼用デバイスの形状変化は見られなかった。しかし、アニオン性薬剤の放出過程においては、該眼用デバイスの直径や曲率半径が変動することを確認した。

[0017] また、これまでに、構成成分であるカチオン性モノマーの配合量が増加した

場合において、以下の特性を示す、眼用レンズに応用可能な眼用デバイスは知られていない：眼用デバイス基材の含水率の上昇を抑制すること；この含水率の上昇に起因する基材強度の低下を抑制すること；アニオン性薬剤の放出前後に優れた形状安定性を示すこと；及びアニオン性薬剤の放出過程において優れた形状安定性を示すこと。

- [0018] そこで、本発明の目的は、特許文献3に記載の眼用デバイスに比して、内包するアニオン性薬剤の放出後のみならず、アニオン性薬剤の放出過程においても優れた形状安定性を有するハイドロゲル及び該ハイドロゲルを応用したアニオン性薬剤含有眼用デバイスを提供することにある。

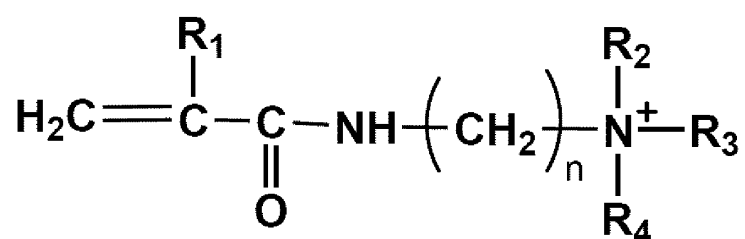
課題を解決するための手段

- [0019] 本発明者らは、上記課題を解決するべく鋭意研究を進め、カチオン性モノマーの構造とデバイス基材の含水性及び形状安定性との関係について検討した。その結果、本発明者らは、（メタ）アクリル酸及びアラルキル基とアミノ基とを有するアミノアルキル4級アンモニウム化合物の縮合物に着眼するに至った。
- [0020] そして、遂に、本発明者らは、以下の方法によりアニオン性薬剤含有眼用デバイスを作製することに成功した：（メタ）アクリル酸と、アラルキル基とアミノアルキル基とを有する4級アンモニウム化合物とがアミド縮合した縮合物を、カチオン性モノマーとして使用してハイドロゲルを作製すること；及び、該ハイドロゲルにアニオン性薬剤を含浸させてアニオン性薬剤含有眼用デバイスを作製すること。そして、本発明者らは、得られた眼用デバイスが以下の特性を示すことを見出した：含水率の上昇が抑制されること；特許文献3に記載の眼用デバイスが有する問題であった、アニオン性薬剤の放出過程における眼用デバイスの形状変化が抑制されること；及び、アニオン性薬剤の放出過程及び放出後において優れた形状安定性を示すこと。本発明は、これらの成功例や知見に基づき完成された発明である。
- [0021] したがって、本発明によれば、（１）アニオン性薬剤；及び（２）カチオン性モノマーと、これらと共重合可能なモノマーとを含む共重合体を含み、か

つ、前記カチオン性モノマーは、構成成分として、（メタ）アクリル酸及び置換又は非置換のアラルキル基を有するアミノアルキル４級アンモニウム化合物の縮合物又はその塩を含む、アニオン性薬剤含有眼用デバイスが提供される。

[0022] 本発明において、好ましくは、（メタ）アクリル酸及び置換又は非置換のアラルキル基を有するアミノアルキル４級アンモニウム化合物の縮合物が、下記一般式（Ⅰ）

[化1]



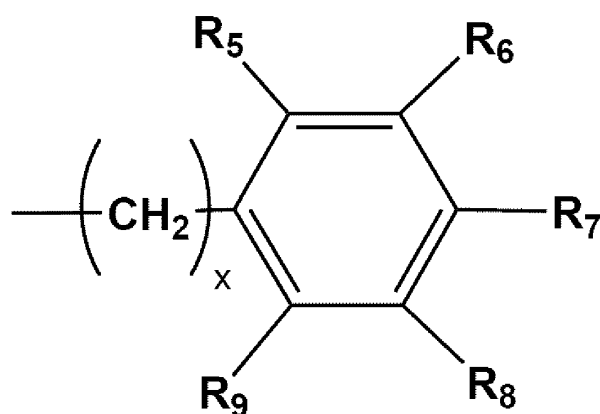
（Ⅰ）

（式中、

R_1 は水素原子又は CH_3 を表わし；

$\text{R}_2 \sim \text{R}_4$ は、そのうち１～３個がそれぞれ独立して下記一般式（ⅠⅠ）

[化2]



（ⅠⅠ）

（式中、 x は１～３の整数を表わし；及び、 $\text{R}_5 \sim \text{R}_9$ はそれぞれ独立して水

素原子又は $C_1 \sim C_6$ の直鎖状若しくは分岐鎖状の炭化水素基を表わす)
で表わされる官能基を表わし、かつ、そのうち残りの2～0個が $C_1 \sim C_3$ の
直鎖状若しくは分岐鎖状の炭化水素基を表わし；及び、
nは1～4の整数を表わす)
で示される化合物である。

[0023] 本発明において、好ましくは、前記(2)の共重合体が構成成分として親水性モノマーをさらに含み、かつ、前記アニオン性薬剤含有眼用デバイスがハイドロゲルである。

[0024] 本発明において、好ましくは、前記(2)の共重合体が、構成成分としてアニオン性モノマーを含まない。

[0025] 本発明において、好ましくは、前記カチオン性モノマーの含有量が、親水性モノマー1モルに対し、0.5～20モル%である。

[0026] 本発明において、好ましくは、前記アニオン性薬剤が、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム又はクロモグリク酸ナトリウムである。

発明の効果

[0027] 本発明の一態様の眼用デバイスは、カチオン性モノマーを高比率で含有して、高濃度でアニオン性薬剤を内包させたとしても、眼用デバイスの含水率の増加を抑制すること、内包したアニオン性薬剤の放出後のみならず放出過程においても、眼用デバイスの形状変化を抑制すること、及び優れた形状安定性を示すことが可能である。

[0028] したがって、本発明の一態様の眼用デバイスには、眼疾患治療を効果的に行うこと、眼用デバイスの装用中の異物感や光学特性への悪影響を抑止することが期待される。また、本発明の一態様のデバイスには、眼用デバイス基材の共重合体の構成成分としてアニオン性モノマーを含まなくてもよいことから、構成成分内の全てのカチオン性基がアニオン性薬剤と結合することが期待される。

図面の簡単な説明

[0029] [図1]図1は、後述する実施例に記載があるとおりの、実施例(1)～(2)

及び比較例（１）～（２）について、アニオン性薬剤の取込量を表わした図である。

[図2]図２は、後述する実施例に記載があるとおりの、実施例（３）～（４）及び比較例（３）～（４）について、アニオン性薬剤の取込量を表わした図である。

[図3]図３は、後述する実施例に記載があるとおりの、実施例（１）及び比較例（１）について、アニオン性薬剤放出における直径の経時的変化の実測値を表わした図である。

[図4]図４は、後述する実施例に記載があるとおりの、実施例（１）及び比較例（１）について、アニオン性薬剤放出における直径の経時的変化の変化率を表わした図である。

[図5]図５は、後述する実施例に記載があるとおりの、実施例（１）及び比較例（１）について、アニオン性薬剤放出における曲率半径の経時変化の実測値を表わした図である。

[図6]図６は、後述する実施例に記載があるとおりの、実施例（１）及び比較例（１）について、アニオン性薬剤放出における曲率半径の経時変化の変化率を表わした図である。

発明を実施するための形態

[0030] 以下、本発明の一態様である眼用デバイスの詳細について説明する。しかし、本発明の技術的範囲は以下の説明によって限定されるものではなく、本発明は、その目的を達成する限り、種々の態様をとり得る。

[0031] 本発明の一態様の眼用デバイスは、アニオン性薬剤を含有及び放出することができる、眼内に装着可能なアニオン性薬剤含有眼用デバイスである。本発明の一態様の眼用デバイスは、（１）アニオン性薬剤及び（２）共重合体を少なくとも含む。上記（２）の共重合体は、構成成分として、（メタ）アクリル酸及び置換又は非置換のアラルキル基を有するアミノアルキル４級アンモニウム化合物の縮合物又はその塩を含むカチオン性モノマーと、これらと共重合可能なモノマーとを少なくとも含む。

[0032] 本発明の一態様の眼用デバイスは、アニオン性薬剤の担持体であり、かつ、眼用デバイスの基材となる、共重合体の構成成分として、（メタ）アクリル酸及び置換又は非置換のアラルキル基とアミノ基とを有するアミノアルキル4級アンモニウム化合物の縮合物を含むカチオン性モノマーを含有することに特徴がある。

[0033] （メタ）アクリル酸及び置換又は非置換のアラルキル基とアミノ基とを有するアミノアルキル4級アンモニウム化合物の縮合物（以下、本明細書では単に「縮合物」とよぶ場合がある。）は、親水性を有する。縮合物が有する分子内のベンゼン環の疎水性作用は、縮合物が共重合体に高比率で含有される場合において、共重合体の含水率が著しく増加することを抑制する。すなわち、本発明の技術的範囲はいかなる理論や推測にも拘泥されるわけではないが、本発明の一態様の眼用デバイスによれば、共重合体の成分としてカチオン性モノマーを高比率で含有することにより、眼用デバイスが内包する薬剤量の増加と、眼用デバイスの含水率の上昇の抑制とを実現することができる。この結果として、本発明の一態様の眼用デバイスは、眼用デバイス自体の強度の低下を抑制すること、及び眼用デバイスに内包する薬剤を初期に高濃度で放出されることを抑止することが可能である。また、本発明の一態様の眼用デバイスは、縮合物をカチオン性モノマーとして高比率で含有したとしても、縮合物分子内のベンゼン環及びアミド結合の作用により形状安定性が安定している。これにより、本発明の一態様の眼用デバイスは、高濃度で内包した薬剤の放出過程においても、形状の変化を抑制して、優れた形状安定性を示す。

[0034] 本発明の一態様の眼用デバイスにおいて使用するカチオン性モノマーは、（メタ）アクリル酸及び置換又は非置換のアラルキル基とアミノ基とを有するアミノアルキル4級アンモニウム化合物の縮合物又はその塩を少なくとも含む。縮合物は、構成単位である（メタ）アクリル酸のカルボキシル基と、置換又は非置換のアラルキル基とアミノアルキル基とを有する4級アンモニウム化合物のアミノアルキル基との間で、外形上、アミド縮合した構造を形成

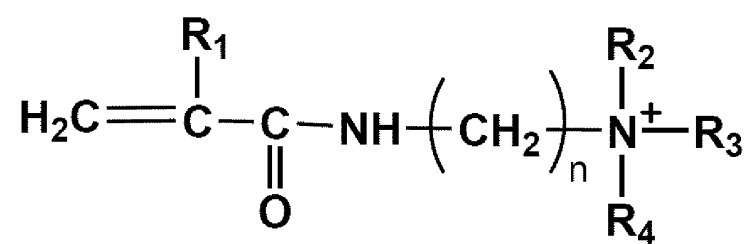
するものである限り、特に限定されない。

[0035] 縮合物を製造する方法は、（メタ）アクリル酸と、置換又は非置換のアラルキル基を有するアミノアルキル４級アンモニウム化合物とをアミド縮合することを含む方法である限り、特に限定されない。縮合物又はその塩の具体例としては、３－（メタクリルアミド）プロピルジメチルベンジルアンモニウムクロライド（MAPBAC）などが挙げられる。MAPBACは、例えば、MRCユニテック社から入手が可能である。

[0036] カチオン性モノマーは、縮合物又はその塩と、別のカチオン性基を有するモノマーとの混合物であってもよい。

[0037] 縮合物の具体的態様として、例えば、下記一般式（Ⅰ）

[化3]



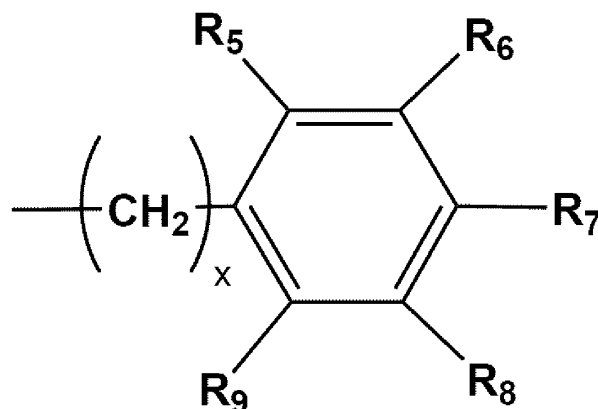
（Ⅰ）

（式中、

R₁は水素原子又はCH₃を表わし；

R₂～R₄は、そのうち１～３個がそれぞれ独立して下記一般式（Ⅱ）

[化4]



(11)

(式中、 x は1～3の整数を表わし；及び、 $R_5 \sim R_9$ はそれぞれ独立して水素原子又は $C_1 \sim C_6$ の直鎖状若しくは分岐鎖状の炭化水素基を表わす)

で表わされる官能基を表わし、かつ、そのうち残りの2～0個が $C_1 \sim C_3$ の直鎖状若しくは分岐鎖状の炭化水素基を表わし；及び、

n は1～4の整数を表わす)

で示される化合物などが挙げられる。上記一般式(1)の化合物のうち、本発明に好適に用いられる化合物は、例えば、 R_1 が水素原子又は CH_3 であり； $R_2 \sim R_4$ はそのうち1個がベンジル基であり、残りの2個が CH_3 又は C_2H_5 であり； n は1～2の整数である化合物である。上記一般式(1)の化合物のうち、本発明により好適に用いられる化合物は、3-((メタ)アクリルアミド)プロピルジメチルベンジルアンモニウムクロライドである。

[0038] カチオン性モノマーの含有量はデバイスが一定の形状を維持できる量である限り、特に限定されない。カチオン性モノマーの含有量は、例えば、後述する第二の重合成分である親水性モノマーの含有量に対し数モル%～数十モル%である。カチオン性モノマーの含有量の具体例は、親水性モノマー1モルに対して30モル%を超過しない範囲であることが好ましく、0.5～20モル%(0.005～0.2モル)の範囲であることがより好ましく、0.5～10モル%(0.005～0.1モル)の範囲であることがさらに好ま

しい。カチオン性モノマーの含有量が0.5モル%未満の場合、内包できるアニオン性薬剤量が少なくなり、治療効果を有するアニオン性薬剤含有眼用デバイスが構成できない可能性がある。また、カチオン性モノマーの含有量が30モル%を超過する場合、得られる眼用デバイスの柔軟性が低下し、さらには眼用デバイスとして使用する際の十分な強度が保てないので、装用感が損なわれる可能性がある。

[0039] 本発明の一態様の眼用デバイスは、カチオン性モノマーに加え、第二の重合成分として親水性モノマーを含有することにより、ハイドロゲルであり得る。親水性モノマーは、分子内に少なくとも1つの親水性基及び（メタ）アクリロイル基又はビニル基を有する重合可能な化合物である限り、特に限定されない。親水性モノマーの例としては、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）アクリレート及び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る。親水性モノマーとしては、これらのうちの1種を単独で 사용할 ことができ、又は2種以上を混合して使用することができる。

[0040] 親水性モノマーの含有量は、共重合して得られる重合体がハイドロゲルの形状をなすことができる量である限り、特に限定されない。親水性モノマーの含有量は、例えば、全重合成分の総重量に対して、50～90wt%であり、好ましくは60～80wt%である。親水性モノマーの含有量が50wt%を下回る場合、得られる眼用デバイスの軟質性が低下し、装用感が損なわれる可能性がある。また、親水性モノマーの含有量が90wt%を上回る場合、カチオン性モノマーを十分量で含有できない可能性がある。

[0041] 本発明の一態様の眼用デバイスの重合成分として、疎水性モノマーを含有することができる。疎水性モノマーは、アニオン性薬剤の涙液への放出速度を

制御することができる。疎水性モノマーは、水への溶解性が低く、かつ、1つ以上の（メタ）アクリロイル基又はビニル基を有する重合可能な化合物である限り、特に限定されない。疎水性モノマーとしては、例えば、トリフルオロエチルメタクリレート、メタクリルアミド、メチルメタクリレート、*n*-ブチルメタクリレート、*tert*-ブチルメタクリレート、ベンジルメタクリレート、エチルヘキシルメタクリレート、ラウリル（メタ）アクリレートなどの（メタ）アクリル系モノマーや；シロキサニルメタクリレート、 α -モノ（メタクリロイルオキシメチル）ポリジメチルシロキサン、 α , ω -ジ（メタクリルオキシメチル）ポリジメチルシロキサン、 α -モノ（3-メタクリロイルオキシプロピル）ポリジメチルシロキサン、 α , ω -ジ（3-メタクリロイルオキシプロピル）ポリジメチルシロキサン、 α -モノ（3-メタクロイルオキシブチル）ポリジメチルシロキサン、 α , ω -ジ（3-メタクリロイルオキシブチル）ポリジメチルシロキサン、 α -モノビニルポリジメチルシロキサン、 α , ω -ジビニルポリジメチルシロキサン、3-トリリス（トリメチルシロキシ）シリルメチル（メタ）アクリレート、3-トリリス（トリメチルシロキシ）シリルプロピル（メタ）アクリレート、3-メチルビス（トリメチルシロキシ）シリルメチル（メタ）アクリレート、3-メチルビス（トリメチルシロキシ）シリルプロピル（メタ）アクリレート、3-トリメチルシロキシジメチルシリルメチル（メタ）アクリレート、3-トリメチルシロキシジメチルシリルプロピル（メタ）アクリレート、3-メチルジメトキシシリルプロピル（メタ）アクリレートなどのシリコン含有モノマーが挙げられる。疎水性モノマーとしては、これらのうちの1種を単独で 사용할ことができ、又は2種以上を混合して使用することができる。

[0042] 疎水性モノマーの含有量は、特に限定されない。疎水性モノマーの含有量は、例えば、全重合成分の総重量に対して、0～30wt%であり、好ましくは0～20wt%である。疎水性モノマーの含有量が30wt%を上回る場合、得られる眼用デバイスの軟質性が低下し、装用感が損なわれる可能性がある。

- [0043] 本発明の一態様の眼用デバイスの構成成分として、上記成分に加えて、架橋性モノマーを配合することができる。架橋性モノマーは、ハイドロゲルの網目構造の形成や機械的強度を調整することができる。架橋性モノマーは、分子内に2つ以上の（メタ）アクリル基又はビニル基を有する化合物である限り、特に限定されない。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）アクリレート、メチレンビス（メタ）アクリルアミド、2-ヒドロキシ-1, 3-ジ（メタ）アクリロキシプロパン、トリメチロールプロパントリ（メタ）アクリレートなどが挙げられる。架橋性モノマーとしては、これらのうちの1種を単独で 사용할 ことができ、又は2種以上を混合して使用することができる。
- [0044] 架橋性モノマーの含有量は、特に限定されない。架橋性モノマーの含有量は、例えば、全重合成分の総モルに対して、0.3～10モル%であり、好ましくは0.7～3モル%である。架橋性モノマーの含有量が10モル%を超える場合、得られるアニオン性薬剤含有眼用デバイスとしての軟質性が低下し、装用感が損なわれる可能性がある。
- [0045] 本発明の一態様の眼用デバイスにおける共重合体は、カチオン性モノマー、親水性モノマー、疎水性モノマー、架橋性モノマーなどのモノマー成分を重合反応に供して得られ得る。本発明の一態様の眼用デバイスにおいては、カチオン性モノマーとアニオン性薬剤とがイオン結合で結合することによりイオン性薬剤が眼用デバイスの内部及び表面に保持される。ただし、共重合体のモノマー成分としてアニオン性基を側鎖に有するアニオン性モノマーが含まれている場合、上記イオン結合が阻害される可能性がある。そこで、本発明の一態様の眼用デバイスにおける共重合体は、モノマー成分としては、（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、（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及び（メタ）アクリロイルオキシプロピルホスフェートからなる群から選ばれるアニオン性モノマーを含まないこと、又はアニオン性モノマーを含むとしても本発明の課題解決に影響しない程度の含有量でアニオ

ン性モノマーを含むことが好ましい。

[0046] 本発明の一態様の眼用デバイスは、当業者により知られている工程を組み合わせることで製造することができる。本発明の一態様の眼用デバイスの製造方法は、特に限定されない。本発明の一態様の眼用デバイスの製造方法は、例えば、下記工程を含む：

アニオン性薬剤含有眼用デバイスの基材となる共重合体を構成するモノマー成分の混合物へ重合開始剤を添加した溶液を攪拌及び溶解することによりモノマー混合液を得る工程；得られたモノマー混合液を所望の成型型に入れて共重合反応に供することにより共重合体を得る工程；成型型を冷却し、及び成型型から共重合体を剥離し、得られた共重合体を、必要に応じて切削及び／又は研磨した後に、水和膨潤させてハイドロゲルを得る工程；及び、得られたハイドロゲルを、薬剤を溶解させた溶液中に浸漬して、ハイドロゲルの内部に薬剤を保持させたアニオン性薬剤含有眼用デバイスを得る工程。

[0047] ただし、ハイドロゲル内部に薬剤を保持する方法としては、例えば、以下の工程を含む方法が挙げられる：

（１）モノマー成分の混合物中に薬剤及び重合開始剤を添加及び混合して得られたモノマー混合液を共重合反応に供した後、得られた共重合体を膨潤し、任意に所定の溶液中に移送することを含む工程。ただし、該所定の溶液は、薬剤を含む溶液又は薬剤を含まない溶液であり得る。

（２）上記の共重合体を得る工程によって得られた共重合体を、薬剤溶液にて薬剤の保持と膨潤とを一つの工程により行い、任意に所定の溶液中に移送する工程。ただし、該所定の溶液は、薬剤を含む溶液又は薬剤を含まない溶液であり得る。

（３）上記のハイドロゲルを得る工程で得られたハイドロゲルを、薬剤溶液中に浸漬して薬剤を保持した後、異なる所定の溶液中に移送する工程。ただし、該所定の溶液は、薬剤を含む溶液又は薬剤を含まない溶液であり得る。

（４）上記工程（１）～（３）からなる群から選ばれる工程を適宜組み合わせる工程。

- [0048] モノマー混合液を得る工程において、モノマー混合液中に予めアニオン性薬剤を溶解する場合、共重合体を得る工程において、内部にアニオン性薬剤を保持した共重合体を得られる。この場合、ハイドロゲルを得る工程を完了することにより、内部に薬剤を保持させたアニオン性薬剤含有眼用デバイスを得ることができる。また、ハイドロゲルを得る工程において、アニオン性薬剤を溶解させた水溶液に共重合体を浸漬する場合、共重合体の水和膨潤及び内部にアニオン性薬剤を保持させることを同時に達成することができ、結果として、作業工程を一つ省略することが可能である。
- [0049] 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サイド、クメンハイドロパーオキサイド、ベンゾイルパーオキサイドなどの過氧化物系重合開始剤；アゾビスジメチルバレロニトリル、アゾビスイソブチロニトリルなどのアゾ系重合開始剤などを単独又は二種以上を組み合わせ使用できる。重合開始剤の含有量は、モノマーの共重合反応を促進する十分量である限り、特に限定されない。重合開始剤の含有量は、例えば、全重合成分の総重量に対して、10～7,000ppmが好ましい。
- [0050] 共重合体を得る工程は、例えば、モノマー混合液を金属、ガラス、プラスチックなどの成形型に入れて、密閉すること；密閉した成形型を、恒温槽などで段階的又は連続的に25～120℃の範囲で昇温し、5～120時間にて静置する共重合反応に供することにより実施できる。共重合反応に関しては、紫外線、電子線、ガンマ線などを用いることが可能である。また、モノマー混合液に水や有機溶媒を添加することによる溶液重合を適応することが可能である。
- [0051] ハイドロゲルを得る工程は、共重合反応の終了後、成形型を室温にまで冷却し、成形型から共重合体を剥離し、得られた共重合体を、必要に応じて切削及び／又は研磨した後に、水和膨潤させてハイドロゲルとする。使用する液体（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。共重合体を入れた膨潤液を60～100℃に加温し、一定時間浸漬させる膨潤処理により、共重合体を膨潤状態とすることができる。膨潤処理

は、共重合体に含まれる未重合のモノマー成分を除去するように実施することが好ましい。膨潤液にアニオン性薬剤を添加及び混合することにより、共重合体の水和膨潤及び内部へのアニオン性薬剤の保持を同時に達成することが可能である。

[0052] アニオン性薬剤含有眼用デバイスを得る工程は、予めモノマー混合液中にアニオン性薬剤を添加及び混合すること；膨潤液にアニオン性薬剤を添加及び混合すること；ハイドロゲルを、アニオン性薬剤を溶解させた溶液中に浸漬させ、ハイドロゲルの内部に薬剤を保持させることなど、当業者により知られる手段を採用して実施することができる。

[0053] アニオン性薬剤を共重合体又はハイドロゲルの内部に保持させる手段としては、上記した手段のいずれか1種を単独で用いてもよいし、2種以上を適宜組み合わせ用いてもよい。アニオン性薬剤含有眼用デバイスを得る工程では、アニオン性薬剤を溶解させた溶液中にハイドロゲルを浸漬し、内部に薬剤を保持した後、得られた眼用デバイスを生理食塩水などの異なる液体に移送してもよい。また、アニオン性薬剤を共重合体又はハイドロゲルの内部に保持させる手段の1種又は2種以上を適用して得られたアニオン性薬剤含有眼用デバイスを、再度、アニオン性薬剤を溶解させた溶液に浸漬する場合、内部に保持されるアニオン性薬剤の量を向上させることが期待される。アニオン性薬剤は、ハイドロゲルの構成成分であるカチオン性モノマーに依拠するカチオン性基とのイオン結合によってハイドロゲル内に保持される。

[0054] ハイドロゲルは、常法にしたがって、滅菌処理に供することができる。滅菌処理に供するハイドロゲルは、薬剤を保持したハイドロゲル（すなわち、眼用デバイス）であってもよく、薬剤を保持する前のハイドロゲルであってもよい。滅菌処理に供するハイドロゲルを浸漬する溶液は、薬剤を溶解した溶液であってもよく、薬剤を溶解していない溶液であってもよい。

[0055] アニオン性薬剤は、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有する薬剤である限り、特に限定されない。スルホ基を有する薬剤としては、好ましくはアズレンスルホン酸ナトリウム、デキサメタゾンメタスル

ホ安息香酸エステルナトリウム、コンドロイチン硫酸エステルナトリウムなどが挙げられる。カルボキシル基を有する薬剤としては、例好ましくはクロモグリク酸ナトリウム、クロモグリク酸カリウム、ブロモフェナクナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、バルサルタン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、モキシフロキサシン、アンレキサノクス、プラノプロフェン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸エステルナトリウムなどが挙げられる。リン酸基を有する薬剤としては、好ましくはデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムなどが挙げられる。本発明の一態様の眼用デバイスにおいて、これらのアニオン性薬剤の1種又は2種以上を使用することができる。アニオン性薬剤としては、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム及びクロモグリク酸ナトリウムがより好ましい。

[0056] 薬剤を溶解させる溶媒としては、例えば、水、親水性溶媒、水と親水性溶媒との混合溶媒などが挙げられる。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、緩衝液などが挙げられる。

[0057] 薬剤溶液中に含有される薬剤濃度は、特に限定されない。薬剤溶液中に含有される薬剤濃度は、薬剤の溶解度、薬効が治療効果を発現するための最小有効濃度、最大安全濃度などにより、それぞれの薬剤によって適宜設定できる。

[0058] 本発明の一態様の眼用デバイスは、形状を加工することによって種々の用途に使用することが可能である。眼用デバイスの具体例は、曲率及び屈折力を有するコンタクトレンズなどの眼用レンズである。また、眼用デバイスの具体例は、強膜部分を覆う形状を有する眼用レンズであり、該形状により強膜表面から後眼部組織へ薬剤を効率よく送達することができる。なお、本発明の一態様の眼用デバイスのさらなる発展的な態様としては、シート状に成形した、創傷被覆材、湿布剤などの医療用デバイスである。

[0059] 以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではなく、本発明の課題を解決し得る限り、本発明は種々の態様をとることができる。

実施例

[0060] [実施例（１）～（４）の調製]

２－ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）と、HEMA 1 モルに対し後述する表 1 に示す割合（モル％）の３－（メタクリルアミド）プロピルジメチルベンジルアンモニウムクロライド（MAPBAC）とを含む混合物に、全モノマー成分の総重量に対し 0.5％（外部）のエチレングリコールジメタクリレート（EDMA）及び全モノマー成分の総重量に対し 2,500 ppm（外部）のアゾビスイソブチロニトリル（AIBN）を加え、攪拌混合してモノマー混合液を得た。

得られたモノマー混合液を、成形型に入れ、30～110℃の範囲で17時間かけて昇温させて共重合反応に供した。共重合反応後に室温に戻した成形型より取出した共重合体を、60℃のエタノール含有リン酸緩衝液、次いで60℃のリン酸緩衝液中に各々1時間浸漬させ、さらに室温で純水に2時間以上浸漬させることにより、水和膨潤したハイドロゲルを得た。得られたハイドロゲルを、実施例（１）～（２）についてはクロモグリク酸ナトリウム（DSCG） 1.0 wt％水溶液中に、実施例（３）～（４）についてはデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（DSP） 0.2 wt％水溶液中に浸漬させた後、121℃、30分間高圧蒸気滅菌を行うことによって、実施例（１）～（４）の定型デバイスを得た。

[0061] [比較例（１）～（４）の調製]

MAPBACの代わりに表 1 に示す割合で特許文献 3 に記載の２－（メタクリロイルオキシ）エチルジメチルベンジルアンモニウムクロライド（MOEBAC）を用いたことを除いては、実施例（１）～（４）と同様にして水和膨潤したハイドロゲルを得た。得られたハイドロゲルを、比較例（１）～（２）についてはDSCG 1.0 wt％水溶液中に、比較例（３）～（４）

についてはD S P 0.2 w t %水溶液中に浸漬させた後、121℃、30分間高圧蒸気滅菌を行うことによって、比較例(1)～(4)の定型デバイスを得た。

[0062] [アニオン性薬剤含有眼用デバイスの評価方法]

(1) 含水率の測定

高圧蒸気滅菌後の実施例(1)～(4)及び比較例(1)～(4)の定型デバイスを薬液から取出し、余分な水分を拭き取った後、含水状態のデバイスの質量(W1)を測定した。その後、各定型デバイスを60℃の乾燥機にて24時間乾燥させた後、乾燥状態のデバイスの重量(W2)を測定し、各々の重量から下式に従い、含水率を算出した。結果を表1に示す。

$$\text{含水率(重量\%)} = [(W1 - W2) / W1] \times 100$$

[0063] (2) 8時間装用におけるレンズの装用感評価

高圧蒸気滅菌後の実施例(1)～(2)及び比較例(1)～(2)の定型デバイスについて、パネラーであるヒト10人を対象として、8時間装用した際の異物感の評価を行った。装用中に異常を感じたと0～2人が回答した場合の定型デバイスは「○」、異常を感じたと3～5人が回答した場合の定型デバイスは「△」、6人以上が異常を感じたと回答した場合の定型デバイスは「×」と評価した。結果を表1に示す。

[0064] (3) アニオン性薬剤の取込量の測定

高圧蒸気滅菌後の実施例(1)～(4)及び比較例(1)～(4)の定型デバイスを生理食塩水中に室温にて浸漬し、内包したアニオン性薬剤を生理食塩水中へ放出(徐放)させ、経時的に生理食塩水中のアニオン性薬剤を常法に従って高速液体クロマトグラフィー(HPLC、日本分光(株)社製)を用いて定量した。得られた値から単位デバイスあたりのアニオン性薬剤の取込量($\mu\text{g/g}$)を算出した。結果を図1及び図2に示す。

[0065] (4) 形状安定性

アニオン性薬剤の取込量を測定した後の実施例(1)～(2)及び比較例(1)～(2)の定型デバイスについて、直径(mm)及び曲率半径(mm)

を、オプティメックアナライザー（Optimic社製is830）を用いて経時的に計測した。

また、得られた計測結果から、下式に従い、アニオン性薬剤をt分間徐放したときのデバイスの直径及び曲率半径の変化率を算出した。直径の実測値の結果を表2及び図3に示し、直径の変化率の結果を表2及び図4に示す。また、曲率半径の実測値の結果を表3及び図5に示し、曲率半径の変化率の結果を表3及び図6に示す。

変化率（％）＝〔徐放時間（0分）〕÷〔（徐放時間（t分））〕×100

[0066] [表1]

組成	10mol%				15mol%				10mol%				15mol%			
	実施例1		比較例1		実施例2		比較例2		実施例3		比較例3		実施例4		比較例4	
	モル比	重量	モル比	重量	モル比	重量	モル比	重量	モル比	重量	モル比	重量	モル比	重量	モル比	重量
HEMA	90	79.8	90	80.5	85	71.3	85	72.2	90	79.8	90	80.5	85	71.3	85	72.2
MAPBAC	10	20.2	-	-	15	28.7	-	-	10	20.2	-	-	15	28.7	-	-
MOEBAC	-	-	10	19.5	-	-	15	27.8	-	-	10	19.5	-	-	15	27.8
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ED		0.5		0.5		0.5		0.5		0.5		0.5		0.5		0.5
AIBN		0.25		0.25		0.25		0.25		0.25		0.25		0.25		0.25
薬剤	DSCG		DSCG		DSCG		DSCG		DSP		DSP		DSP		DSP	
含水率（％）	37.5		35.8		37.0		35.3		37.3		36.1		37.4		35.1	
装用感	○		△		○		△		-		-		-		-	

[0067]

[表2]

時間 (min)	実施例 1		比較例 1	
	D I A 実測値 (mm)	変化率 (%)	D I A 実測値 (mm)	変化率 (%)
0	14.00	100.00	14.00	100.00
5	13.95	99.64	13.90	99.29
10	14.00	100.00	14.00	100.00
30	14.10	100.71	14.20	101.43
60	14.20	101.43	14.40	102.86
90	14.20	101.43	14.55	103.93
120	14.25	101.79	14.80	105.71
180	14.30	102.14	14.90	106.43
240	14.30	102.14	14.80	105.71
300	14.30	102.14	14.65	104.64
360	14.20	101.43	14.55	103.93
420	14.20	101.43	14.30	102.14
480	14.10	100.71	14.20	101.43
最大値	14.30	102.14	14.90	106.43
最小値	13.95	99.64	13.90	99.29

[0068]

[表3]

時間 (min)	実施例 1		比較例 1	
	BC		BC	
	B. C. 実測値 (mm)	変化率 (%)	B. C. 実測値 (mm)	変化率 (%)
0	8.80	100.00	8.80	100.00
5	8.80	100.00	8.90	101.14
10	8.75	99.43	8.80	100.00
30	8.75	99.43	8.55	97.16
60	8.70	98.86	8.50	96.59
90	8.70	98.86	8.50	96.59
120	8.70	98.86	8.55	97.16
180	8.75	99.43	8.55	97.16
240	8.80	100.00	8.95	101.70
300	8.85	100.57	9.00	102.27
360	8.85	100.57	9.10	103.41
420	8.85	100.57	9.10	103.41
480	8.85	100.57	9.20	104.55
最大値	8.85	100.57	9.20	104.55
最小値	8.70	98.86	8.50	96.59

[0069] 表中の略記の意味は以下の通りである；

HEMA：2-ヒドロキシエチルメタクリレート

MOEBAC：メタクリルオキシエチルジメチルベンジルアンモニウムクロライド

MAPBAC：3-（メタクリルアミド）プロピルジメチルベンジルアンモニウムクロライド

EDMA：エチレングリコールジメタクリレート

AIBN : アゾビスイソブチルニトリル

DSCG : クロモグリク酸ナトリウム

DSP : デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム

DIA : 直径

B, C : 曲率半径

[0070] [評価結果]

図1及び図2は、実施例(1)～(4)及び比較例(1)～(4)について、アニオン性薬剤の取込量を表わしたグラフである。図1から、アニオン性薬剤であるDSCGの取込量は、同一のモル比である場合に、実施例(1)～(2)と、(比較例(1)～(2)との間で差異は見られなかった。なお、実施例(1)～(2)は(メタ)アクリル酸及び置換又は非置換のアラルキル基を有するアミノアルキル4級アンモニウム化合物との縮合物であるMAPBACを使用しているのに対して、比較例(1)～(2)は(メタ)アクリル酸及び置換又は非置換のアラルキル基とカルボキシル基とを有するアルキル4級アンモニウム化合物の縮合物であるMOEBACを使用している。

さらに、アニオン性薬剤をDSPとした場合の取込量についても、MAPBACを使用した実施例(3)～(4)と、MOEBACを使用した比較例(3)～(4)との間で、差異は見られなかった。実施例(1)～(4)は比較例(1)～(4)と同程度のアニオン性薬剤の取込量を示すことが確認された。

[0071] 図3及び図4は、実施例(1)及び比較例(1)について、それぞれアニオン性薬剤放出における直径の経時的変化の実測値及び変化率を表わしたグラフである。図3及び図4から、実施例(1)及び比較例(1)ともに、薬剤放出前(0分)と放出後(480分)においては、形状の変化がほとんどなかった。

[0072] しかしながら、薬剤放出過程においては、比較例(1)は、薬剤放出10分～180分において著しく膨張し(最大直径14.90mm/変化率106

、43%)、180分～480分において収縮し、最終的には0分時の形状に近づいた。

[0073] 一方、実施例(1)は、図3及び図4から、10分～180分の間に膨張し、その後収縮した。しかし、実施例(1)の形状変化の程度は、比較例(1)と比べて小さく、ほとんど定型デバイスの形状が変動しなかった。

[0074] 図5及び図6は、実施例(1)及び(2)について、アニオン性薬剤放出における曲率半径の経時変化の実測値及び変化率を表わしたグラフである。実施例(1)の曲率半径は、アニオン性薬剤の放出時間に関わらず、0分時からほとんど変動しなかった。しかし、比較例(1)の曲率半径は大きく変動することが、図5及び図6のグラフより確認された。

[0075] また、定型デバイスの8時間装用を行った際の装用感評価を表1に示す。MAPBACをカチオン性モノマーとして使用した実施例(1)及び(2)では、異物感があると回答した者はいなかった。しかし、MOEBACをカチオン性モノマーとして使用した比較例(1)及び(2)では、異物感があると回答した者がいた。

[0076] 以上より、本発明の一態様の眼用デバイスによれば、薬剤の担持体となる共重合体の構成成分として、(メタ)アクリル酸と置換性又は非置換のアラルキル基を有するアミノアルキル4級アンモニウム化合物の縮合物又はその塩を少なくとも一つのカチオン性モノマーとして使用することで、アニオン性薬剤の放出過程において形状安定性に優れるアニオン性薬剤含有眼用デバイスを構成できる。

産業上の利用可能性

[0077] 本発明の一態様の眼用デバイスは、所望の薬剤取込量に制御でき、ゲル強度並びに薬剤放出後及び薬剤放出過程の形状安定性に優れていることから、装用者に対して安全かつ優れた治療効果を付与できる、人類の健康と福祉に貢献できるものである。

関連出願の相互参照

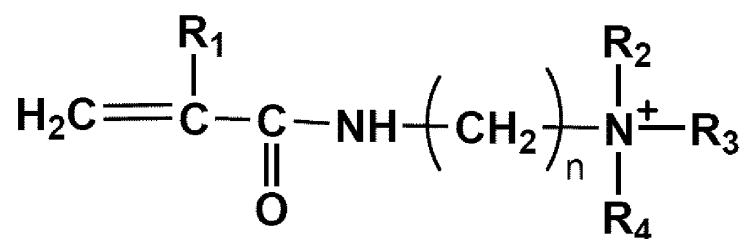
[0078] 本出願は、2018年6月26日出願の日本特願2018-120663号

の優先権を主張し、その全記載は、ここに開示として援用される。

請求の範囲

- [請求項1] (1) アニオン性薬剤；及び
 (2) カチオン性モノマーと、これらと共重合可能なモノマーとを含む共重合体
 を含み、かつ、前記カチオン性モノマーは、構成成分として、(メタ)アクリル酸及び置換又は非置換のアラルキル基を有するアミノアルキル4級アンモニウム化合物の縮合物又はその塩を含む、アニオン性薬剤含有眼用デバイス。
- [請求項2] 前記(メタ)アクリル酸及び置換又は非置換のアラルキル基を有するアミノアルキル4級アンモニウム化合物の縮合物が、下記一般式(1)

[化1]

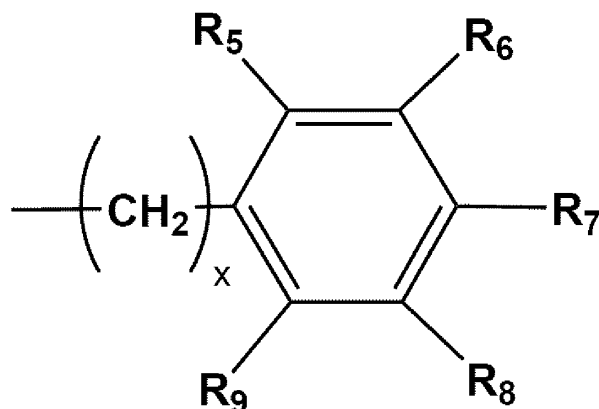


(1)

(式中、

 R_1 は水素原子又は CH_3 を表わし； $\text{R}_2 \sim \text{R}_4$ は、そのうち1～3個がそれぞれ独立して下記一般式(1)

[化2]



(11)

(式中、 x は1～3の整数を表わし；及び、 $R_5 \sim R_9$ はそれぞれ独立して水素原子又は $C_1 \sim C_6$ の直鎖状若しくは分岐鎖状の炭化水素基を表わす)

で表わされる官能基を表わし、かつ、そのうち残りの2～0個が $C_1 \sim C_3$ の直鎖状若しくは分岐鎖状の炭化水素基を表わし；及び、 n は1～4の整数を表わす)

で示される化合物である、請求項1に記載の眼用デバイス。

[請求項3] 前記(2)の共重合体が構成成分として親水性モノマーをさらに含み、かつ、前記アニオン性薬剤含有眼用デバイスがハイドロゲルである、請求項1又は2に記載の眼用デバイス。

[請求項4] 前記(2)の共重合体が構成成分にアニオン性モノマーを含まず、かつ、前記アニオン性薬剤含有眼用デバイスがハイドロゲルである、請求項1又は2に記載の眼用デバイス。

[請求項5] 前記カチオン性モノマーの含有量が、親水性モノマー1モルに対し、0.5～20モル%である、請求項3に記載の眼用デバイス。

[請求項6] 前記アニオン性薬剤が、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム又はクロモグリク酸ナトリウムである、請求項1～5のいずれか1項に記載の眼用デバイス。