

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年9月27日(27.09.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/127927 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/34 (2006.01) A61K 31/5383 (2006.01)
A61F 2/16 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) G02C 7/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/053054
- (22) 国際出願日: 2012年2月10日(10.02.2012)
- (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 2011-061735 2011年3月18日(18.03.2011) 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]; 〒1138402 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): 山崎 佳子(YAMAZAKI Keiko) [JP/JP]; 〒1138402 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). 庄司 潔(SYOUJI Kiyoshi) [JP/JP]; 〒1138402 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). 松永 透(MAT-SUNAGA Toru) [JP/JP]; 〒1138402 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). 佐藤 隆郎(SATOU Takaaki) [JP/JP]; 〒1138402 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: 森本敏明(MORIMOTO Toshiaki); 〒1070052 東京都港区赤坂2-21-15 赤坂OSビル5階 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

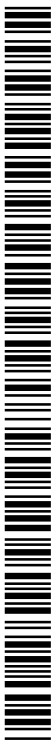
— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: MEDICAL DEVICE FOR CONTROLLED RELEASE OF DRUG

(54) 発明の名称: 薬物徐放性医療用デバイス

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a medical device for the controlled release of a drug suitable for an ophthalmic lens that, compared to a conventional contact lens for controlled release of a drug, releases a reduced initial controlled longer-release amount of the drug retained in the device and as a result, thus enabling longer-term controlled release of the drug in a therapeutically effective dose, such device having the same oxygen permeability as that of conventional SHGCL. The foregoing is accomplished by a medical device for the controlled release of a drug comprising an amphiphilic hydrogel that retains a drug, where the rate of controlled release of the drug is 50 wt% or less 24 hours after drug release is initiated.

(57) 要約: 本発明の目的は、従来の薬物徐放性コンタクトレンズに比して、保持した薬物の初期徐放量を低減し、それにより治療有効量の薬物を長時間にわたり徐放可能であり、かつ、従前のSHGCLと同等の酸素透過性を有する、眼用レンズに適した薬物徐放性医療用デバイスを提供することにある。上記目的は、薬物を保持する両親媒性ハイドロゲルを含む薬物徐放性医療用デバイスであって、前記薬物の徐放率が、薬物の放出開始から24時間経過時では50wt%以下である、前記薬物徐放性医療用デバイスにより解決される。



WO 2012/127927 A1

明 細 書

発明の名称：薬物徐放性医療用デバイス

関連出願の相互参照

[0001] 本出願は、2011年3月18日出願の日本特願2011-061735号の優先権を主張し、その全記載は、ここに特に開示として援用される。

技術分野

[0002] 本発明は、薬物徐放性医療用デバイスに関する。特に、本発明は、眼用レンズに適した薬物徐放性医療用デバイスに関する。

背景技術

[0003] 各種眼疾患の薬物治療には、点眼液、懸濁液、眼軟膏などが使用されている。点眼液は投与が簡単であるが、点眼液中の薬物は涙液により希釈され速やかに涙道より排泄される。そこで、薬物の有効濃度を維持するためには、点眼液中の薬物を高用量とするか、または点眼液の投与頻度を上げるなどしなければならないという問題があり、いずれも治療者にとって負担が大きい。

[0004] 懸濁液および眼軟膏は、点眼液と比較して、眼内に薬物を長時間滞留させることができる。しかし、これらの投与は、眼刺激が生じる、視野が曇るといった副作用を生じる。

[0005] また、点眼液、懸濁液および眼軟膏のいずれも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り、これらを用いた薬物治療はコンタクトレンズ装用者に適していない。

[0006] 一般にコンタクトレンズは、非含水性コンタクトレンズと含水性コンタクトレンズに大別される。非含水性コンタクトレンズでは、酸素透過性の向上を目的として、レンズ材料の構成成分にシリコーン系素材を用いるのが一般的である。また、近年は、含水性コンタクトレンズについても、眼に対する安全性を考慮して、より酸素透過性の高いシリコーン系素材が構成成分として用いられるようになった。このようなシリコーン系素材を構成成分とする含水性コンタクトレンズは、いわゆるシリコーンハイドロゲルコンタクトレン

ズ（以下SHGCL）として上市されている。SHGCLは、高い酸素透過性を有しており、装用時の角膜への酸素供給を阻害せず、酸素不足による眼障害を抑制することが可能である。この利点を利用して、薬物としてプランルカストを含有し、かつ、シリコン含有モノマーを構成成分とする眼用レンズが開示されている（特許文献1として特開2009-204770号公報を参照、この文献の記載はここに特に開示として援用される。）。

[0007] また、薬物を含有し、装用後にその薬物を徐放させるコンタクトレンズとしては、たとえば、カチオン性の薬物を、親水性モノマーとリン酸基を有するメタクリレートと窒素原子を有するモノマーとを構成成分とするハイドロゲルに配位させた薬物徐放性眼用レンズが知られている（特許文献2として特開2004-305313号公報を参照、この文献の記載はここに特に開示として援用される。）。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特開2009-204770号公報

特許文献2：特開2004-305313号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 特許文献1には、特許文献1に記載の眼用レンズはアレルギー性眼疾患に対する薬効を比較的長期間にわたって得ることが可能なものとして開示されている。しかし、特許文献1に記載の眼用レンズに関する薬物の徐放量や徐放速度に対する制御などについては、特許文献1に開示されていない。特に、SHGCLの構成成分であるシリコン化合物が示す薬物徐放速度の制御に対する好適な作用についての言及はない。また、シリコン化合物は疎水性であるという特性を鑑みれば、特許文献1に記載の眼用レンズは薬物の取込量が少なく薬物治療の効果が限定的であると推測できる。

[0010] 特許文献2に記載の薬物徐放性眼用レンズは、親水性モノマーおよび極性モ

ノマーをハイドロゲルの構成成分とすることにより、装着後にレンズ内の水溶性薬物を徐放させることができる。これは、水溶性薬物が、ハイドロゲル内のイオン性官能基と水溶性薬物とのイオン性相互作用によってハイドロゲル内に保持され、装用時のイオン交換反応によりハイドロゲル内の水部分に溶出し、次いでハイドロゲル内の水部分と涙液との交換反応（ポンピング作用）により涙液中に流出し眼組織へ到達されることに基づく。

[0011] ところが、ハイドロゲル内のイオン性官能基は、温度やpHなどの外部環境変化に対して反応しやすく、ハイドロゲルは薬物を安定的に保持できない。すなわち、特許文献2に記載の眼用レンズは、室温保存時における薬物の保持性に比して装用時における保持性が低下し、装用開始直後に薬物が高濃度で放出される現象である初期バーストが起こりやすいという問題がある。また、酸素透過性が乏しいので長時間の装着が困難である。

[0012] そこで、本発明者らは、従来の薬物徐放性コンタクトレンズに比して、保持した薬物の初期放出量を低減し、それにより治療有効量の薬物を長時間にわたり徐放可能であり、かつ、従前のSHGCLと同等の酸素透過性を有する、眼用レンズに適した薬物徐放性医療用デバイスを提供することを本発明が解決しようとする課題とした。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、上記課題を解決するために、イオン交換反応によりハイドロゲル内の水部分に放出された薬物がポンピング作用により涙液中に流出する程度を制御することが重要なのではないかと考えた。さらに、ハイドロゲル内の水部分と涙液との交換効率を低下させることができれば、薬物の流出量を効果的に制御できるであろうという思いに至った。

[0014] そこで本発明者らは、鋭意検討を進め、イオン基を有する親水性ユニットとシリコーン化合物である疎水性ユニットとを有する両親媒性ハイドロゲルに水溶性薬物を保持させることにより、イオン基とのイオン結合により保持された水溶性薬物が疎水性ユニットとの反発作用により放出が制御されるのではないかと考え、さらに親水性ユニットおよび疎水性ユニットの組成を制御

することによって水溶性薬物の徐放速度が制御可能であろうとの仮説を立てた。

[0015] しかし、親水性ユニットとしてイオン性モノマーを使用する場合、イオン性モノマーは親水性が非常に高いために、疎水性ユニットとして使用するシリコーン含有モノマーと相溶させることが困難であった。そこで本発明者らはさらに研究開発を重ね、相溶性の高いイオン性モノマーとシリコーン含有モノマーとの組み合わせを見出し、この組み合わせを用いて均一なモノマー溶液を得ることに成功した。また、このモノマー溶液を共重合させて得た両親媒性ハイドロゲルを用いることによって、従来の薬物徐放性コンタクトレンズに比して、保持した薬物の初期放出量を低減し、それにより治療有効量の薬物を長時間にわたり徐放可能であり、かつ、従前のSHGCLと同等の酸素透過性を有する、眼用レンズに適した薬物徐放性医療用デバイスの創作に成功した。本発明はこれらの知見に基づいて完成された発明である。

[0016] したがって、本発明によれば、薬物を保持する両親媒性ハイドロゲルを含む薬物徐放性医療用デバイスであって、
前記薬物の徐放率が、薬物の放出開始から24時間経過時では50wt%以下である、前記薬物徐放性医療用デバイスが提供される。

[0017] 好ましくは、前記薬物の徐放率が、薬物の放出開始から4時間経過時では25wt%以下である。

[0018] 好ましくは、前記両親媒性ハイドロゲルがシリコーン含有モノマーおよびイオン性モノマーの共重合体を含む。

[0019] 好ましくは、前記シリコーン含有モノマーが1から3個のモノアルキルシロキシ基、ジアルキルシロキシ基、またはトリアルキルシロキシ基を有する。

[0020] 好ましくは、前記イオン性モノマーがアニオン性モノマーである。

[0021] さらに本発明の別の態様によれば、薬物を保持する両親媒性ハイドロゲルを用いる薬物を徐放する方法であって、
前記薬物の徐放率が、薬物の放出開始から4時間経過時では25wt%以下であり、かつ、薬物の放出開始から24時間経過時では50wt%以下であ

ることを特徴とする前記薬物徐放方法が提供される。

発明の効果

- [0022] 本発明の薬物徐放性医療用デバイスは、両親媒性ハイドロゲル、たとえば、イオン基を有する親水性ユニットとシリコン化合物である疎水性ユニットとを有する両親媒性ハイドロゲルから構成されることによって、疎水性ユニットとの反発作用によりイオン基とのイオン結合により保持された水溶性薬物の徐放速度を制御できる。
- [0023] また、本発明の薬物徐放性医療用デバイスは、疎水性ユニットが特定の構造を有することにより、従前のSHGCLと同等の酸素透過性を有しつつ、治療有効量の薬物を長時間にわたり徐放可能である。したがって、たとえば、本発明の薬物徐放性医療用デバイスを眼用デバイスとして利用する場合、眼疾患を罹患している者は、長時間に渡って、たとえば、72時間以上連続して該眼用デバイスを装着して、疾患を治療できる。
- [0024] 特許文献1に記載されているようなシリコン含有モノマーからなる眼用デバイスの場合、水膨潤性が低下するため、水溶性の薬剤を取り込むのは困難である。それに対して、本発明の薬物徐放性医療用デバイスに基づく眼用デバイスは、シリコン含有モノマーと相溶性の高いイオン性モノマーを構成成分とすることにより、含水性（吸水性）が高く薬物の取り込みが容易になる。さらに、有利なことに、取り込まれた薬物はイオン性モノマーとのイオン結合により徐放されにくくなる。また、イオン性モノマーの配合量に応じ、薬物の取込量を調整することができる。

図面の簡単な説明

- [0025] [図1]測定温度25℃（室温）における薬物徐放率を示す図である。
[図2]測定温度37℃（室温）における薬物徐放率を示す図である。

発明を実施するための形態

- [0026] 以下、本発明を具体的に説明する。

本発明の薬物徐放性医療用デバイスは、薬物を保持する両親媒性ハイドロゲルを含むものである。また、本発明の薬物徐放性医療用デバイスにおいて、

薬物の徐放率は、薬物の放出開始から24時間経過時では50wt%以下であり、好ましくは薬物の放出開始から4時間経過時では25wt%以下であり、かつ、薬物の放出開始から24時間経過時では50wt%以下である。

[0027] 薬物の徐放率は、質量百分率 (wt%) で表され、

薬物の徐放率 (wt%) = (所定時間経過後の薬物放出量 / 薬物取込量全量) × 100

との関係式により求められる。

[0028] 薬物取込量全量は、本発明の薬物徐放性医療用デバイスを薬物易溶性の溶媒中に浸漬させ、24時間静置後にデバイスを取り除き、浸漬液中の薬物量を高速液体クロマトグラフ (HPLC) を用いて、検量線法や内標準法などの当業者により知られている方法により定量して得られた値として求まる。

[0029] 所定時間経過後の薬物放出量は、本発明の薬物徐放性医療用デバイスを生理食塩水中に浸漬させ、所定の時間経過後に浸漬液をサンプリングし、浸漬液中の薬物量をHPLCを用いた当業者により知られている通常の方法により定量して得られた値として求まる。

[0030] 薬物取込量全量および所定時間経過後の薬物放出量は、詳しくは後述する実施例に記載の方法により求められる。

[0031] 本発明の薬物徐放性医療用デバイスを構成する両親媒性ハイドロゲルは、薬物の徐放率が薬物の放出開始から24時間経過時では50wt%以下となるものであれば特に制限されないが、たとえば、シリコーン含有モノマーおよびイオン性モノマーの共重合体を挙げることができる。この場合、両親媒性ハイドロゲルにおいて、シリコーン含有モノマーは疎水性ユニットとして機能し、かつ、イオン性モノマーは親水性ユニットとして機能する。

[0032] 親水性ユニットとして機能するイオン性モノマーは、イオン性官能基を有し、かつ、シリコーン含有モノマーと相溶するものであれば特に制限されないが、たとえば、側鎖にイオン基を有するモノマーが挙げられる。本発明においては、アニオン性モノマーが好適に用いられるが、その中でもカルボキシル基を有するモノマーがより好ましい。イオン性モノマーの具体例として、

(メタ) アクリル酸、2-(メタ) アクリロイルオキシエチルコハク酸、2-(メタ) アクリロイルオキシエチルヘキサヒドロフタル酸、2-(メタ) アクリロイルオキシエチルフタル酸、2-(メタ) アクリロイルオキシエチル-2-ヒドロキシエチル-フタル酸などが挙げられ、これらを単独あるいは2種以上併用することができる。

[0033] 親水性ユニットであるイオン性モノマーは、対になるイオン基を有する水溶性薬物とイオン結合を形成し、両親媒性ハイドロゲル内に薬物を保持し得る。イオン性モノマーの配合量は、1~20wt%の範囲であることが好ましい。1wt%未満ではハイドロゲル内に保持する水溶性薬物の量が少なく、治療を有効に行うことができない。一方、20wt%を超えるとハイドロゲルとしての形状安定性や機械的強度が低下する。このような事情を鑑みれば、イオン性モノマーのより好ましい配合量は5~15wt%である。

[0034] 疎水性ユニットとして機能するシリコーン含有モノマーは、共重合成分としてシリコーン化合物を分子構造に有するモノマーである。本発明においては、好ましくはアルキルシロキシ基を分子構造に有するシリコーン含有モノマーである。

[0035] 本発明の薬物徐放性医療用デバイスが疎水性ユニットとしてシリコーン含有モノマーを有することで、デバイスの酸素透過性が向上するだけでなく、両親媒性ハイドロゲル内の水部分と涙液との交換効率を疎水性ユニットとの反発作用により低減することができ、それにより薬物の涙液への流出量が抑制される。特に、シリコーン含有モノマーの有する疎水性は高い抑制効果を実現でき、さらに分子構造にアルキルシロキシ基を有するものは、高度な立体障害が生じ、より効果的に交換効率を抑制することが可能である。

[0036] 両親媒性ハイドロゲル内の水部分と涙液との交換効率を抑制する効果を高めるためには、シリコーン含有モノマーが有するアルキルシロキシ基中のアルキル基の数はモノ以上が好ましく、ジがより好ましく、トリがさらに好ましい。また、同様の理由により、アルキルシロキシ基の数は、1、2または3個である。

[0037] シリコーン含有モノマーの具体例としては、たとえば、 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（メタクリロイルオキシメチル）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-メタクリ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）アクリレートなどが挙げられ、これらを単独あるいは2種以上併用できる。

[0038] シリコーン含有モノマーの配合量は1~25wt%の範囲であることが好ましい。1wt%未満では、疎水性が弱く交換効率を抑制できない。また、25wt%を超えると、親水性モノマーとの相溶性が低下し、モノマー調整時に均一な溶液を得られない。このような事情を鑑みれば、シリコーン含有モノマーのより好ましい配合量は5~15wt%である。

[0039] 本発明の薬物徐放性医療用デバイスを構成するに際して、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。架橋性モノマーの具体例としては、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-ヒドロキシー-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。架橋性モノマーの配合量は、総モノマー使用量に対して0.1~4.0wt%が好ましい。架橋性モノマーを配合することにより、ハイドロゲルの網目構

造の形成や機械的強度の調整を行うことが可能となる。

[0040] 本発明の薬物徐放性医療用デバイスを構成するに際して、デバイスの含水率、拡散係数および薬物の保持量などの物性を調整することを目的として、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。任意の共重合可能なモノマーとしては、イオン性モノマーとシリコン性モノマーとに対する相溶性を有していれば特に制限なく配合可能であるが、たとえば、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）アクリレートイソブチル（メタ）アクリレート、2, 2, 2-トリフルオロエチル（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挙げられる。

[0041] 本発明の薬物徐放性医療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でき、特に制限されないが、たとえば、下記工程を含むことができる：

両親媒性ハイドロゲルを構成するモノマーの混合物に重合開始剤を添加し、攪拌およ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形型に入れ、共重合反応により共重合体を得る工程、共重合体を冷却および成形型から剥離し、必要に応じて切削、研磨した後に、成形した共重合体を水和膨潤させてハイドロゲルを得る工程、および、得られたハイドロゲルを、薬物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物を保持させた薬物徐放性医療用デバイスを得る工程。

[0042] 重合開始剤としては、当業者に知られているものを広く使用でき、たとえば、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酸化物系重合開始剤や、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を使用できる。重合開始剤の添加量としては、モノマーの共重合反応を促進する十分量であれば特に制限はなく、たとえば、モノマー総量に対して10～7000 ppm程度が好ましい。

[0043] 共重合体を得る工程は、たとえば、モノマー混合液をプラスチックなどの医

療用デバイスの成形型に入れ、恒温槽などで段階的もしくは連続的に25～120℃の範囲で昇温し、5～120時間で重合を完了させることにより実施できる。共重合に関しては、紫外線、電子線、ガンマ線等を利用することも可能である。

[0044] 共重合体を得る工程は、たとえば、モノマー混合液に種々の溶媒を添加することによる溶液重合を適用することも可能である。溶液重合に際して使用可能な溶媒としては、この目的のために使用されるものとして当業者により知られているものであれば特に制限はなく、たとえば、水、テトラヒドロフラン、グリセリン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン等が挙げられる。溶媒の使用量は、通常、モノマー総量の1～60wt%の範囲で使用されるが、最終的に得られる医療用デバイスの形状が良好な5～40wt%が好ましい。

[0045] ハイドロゲルを得る工程は、たとえば、共重合反応後に成形型を室温まで冷却し、共重合体を成形型から剥離し、共重合体を必要に応じて切削、研磨した後に、水和膨潤させてハイドロゲルとすることにより実施できる。この際に使用する液体（膨潤液）としては当業者により知られているものを広く使用でき、たとえば、水、生理食塩水、等張性緩衝液などが挙げられる。水和膨潤のための膨潤処理は、たとえば、60～100℃に加温した膨潤液に共重合体を一定時間浸漬させることにより達成できる。また、膨潤処理により重合体に含まれる未反応モノマーを除去することも可能である。

[0046] 薬物徐放性医療用デバイスを得る工程は、たとえば、膨潤処理により得たハイドロゲルを、薬物を溶解させた溶液中に浸漬することにより実施できる。本発明の薬物徐放性医療用デバイスを構成するに際して使用する薬物は、イオン性モノマーによって付与されたイオン基とのイオン結合によりハイドロゲル内に保持される。したがって、使用する薬物は、イオン性モノマーの属性により決定されるが、水溶性薬物であることが好ましい。また、本発明では、イオン性モノマーとしてアニオン性モノマーが好適に用いられるため、水溶性薬物としてはカチオン性官能基を有する構造であることが好ましい。

- [0047] カチオン性官能基を有する水溶性薬物としては、分子内に少なくとも1つの第四級アンモニウム塩基または第一級～第三級アミン塩基を有する薬物が好ましく、具体的には、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ガチフロキサシンなどが挙げられる。
- [0048] 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、たとえば、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。
- [0049] 薬物を溶媒に溶解させて得た薬物溶液中の薬物濃度は、両親媒性ハイドロゲルが取込可能な量またはそれ以上であれば特に制限されず、たとえば、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、薬物放出期間またはデバイス投与期間などに応じて当業者により適宜選定される。
- [0050] 本発明の薬物徐放性医療用デバイスは様々な形状に加工することができ種々の分野で利用可能である。具体的には、前眼部の曲率に合わせるよう形状加工することでコンタクトレンズとすることができる。さらには強膜部分の曲率に合わせたリング状の眼用デバイスとして、眼内の形状に合わせれば眼内レンズ（IOL）とすることができる。シート状に形状加工すれば湿布などの貼付剤とすることができ、カプセル状であれば経口投与剤などとして利用可能である。

実施例

- [0051] 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。
- [0052] 本発明の実施例および比較例にかかる医療用デバイスのモノマー溶液を表1に示した配合量で調整し、十分に窒素置換をしながら約1時間攪拌した。攪拌後、各モノマー混合液を眼用レンズ用の成型型に入れ、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まで冷却後、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した。得られた医療用デバイスは、いずれも無色透明なハイドロゲ

ルであった。

[0053] これらの医療用デバイスを表 1 に示す配合量であらかじめ調製しておいた薬物溶液 10 mL 中に 25℃、48 時間浸漬してカチオン性薬物を保持させた。その後、それぞれの医療用デバイスについて以下の評価を行った。

[0054] (含水率の測定)

医療用デバイスを膨潤させ余分な水分を拭き取った後、含水状態のデバイスの重量 (W_1) を測定した。その後、60℃の乾燥機にて一晩乾燥させ、乾燥状態のデバイスの重量 (W_2) を測定し、各々の重量より含水率を算出した。

$$\text{含水率 (重量\%)} = [(W_1 - W_2) / W_1] \times 100$$

[0055] (薬物取込量の評価)

医療用デバイスを 25℃、10 mL のメタノール中に浸漬させ、24 時間静置した。デバイスを取り出した後、メタノール中に含有された薬物量を HPLC (日本分光 (株) 社製; カラム Phenomenex Luna C18 5 μ 150 \times 4.6 mm) を用いて定量し、得られた値を薬物取込量とした。

[0056] (薬物徐放性の評価)

医療用デバイスを 25℃または 37℃、10 mL の整理食塩水中に浸漬させ、各々について一定時間 (4, 8, 24, 72 時間) 経過後の浸漬液をサンプリングし、その浸漬液に含有される薬物量を HPLC (日本分光 (株) 社製; カラム Phenomenex Luna C18 5 μ 150 \times 4.6 mm) を用いて定量した。その値を取込量全量に対する 100 分率で表し、薬物徐放性に対する評価を行った。

$$\text{徐放率 (\%)} = (\text{各時間経過後徐放量} / \text{取込量全量}) \times 100$$

[0057] (実施例 1~3 および比較例 1~2)

得られた医療用デバイスについて評価を行った結果を表 1、ならびに図 1 および図 2 に示す。実施例 1~3 では、初期バーストが抑えられ、また、72 時間以上の薬物徐放が可能であり、薬物の徐放性が制御された。

[0058] 比較例 1 では、治療に十分な量の薬物を保持することができなかった。これ

は、医療用デバイスの構成成分としてイオン性モノマーを配合していないことに起因すると考えられる。

[0059] 比較例2では、薬物の放出を制御できなかった。これは、医療用デバイスの構成成分としてシリコン含有モノマーを配合していないことに起因すると考えられる。

[0060] 以上より、本発明によれば、薬物徐放性医療用デバイスの構成成分としてイオン性モノマーを配合することにより、治療有効量の薬物の保持が可能となり、また、シリコン含有モノマーも配合することで保持した薬物の放出量が制御され、初期バーストを抑えた長時間に渡る薬物の徐放を可能とすることができる。

[0061] [表1]

		実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2	
ハイドロゲル組成	イオン基含有モノマー	MAA	10	10	10	-	10
		HOMS	-	5	-	-	-
	シリル基含有モノマー	TM0701	10	10	-	10	-
		FM0711	-	5	-	-	-
		STAO198	-	-	10	-	-
	共重合モノマー	8F	30	-	25	20	-
		DMAA	20	-	-	-	-
		NVP	-	10	30	44.5	-
		HEMA	34.5	44	24.5	25	75
	架橋剤	DNBAAm	-	15	-	-	-
EDMA		0.5	-	0.5	0.5	3	
開始剤 (外部)	1,9-NDA	-	1	-	-	12	
	AIBN	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	
薬物溶液組成	オフロキサシン	0.3	-	0.3	0.3	0.3	
	ガチフロキサシン	-	0.3	-	-	-	
	塩化ナトリウム	0.85	0.85	0.85	0.85	0.85	
	塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	
	精製水	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	
評価結果	含水率	36	34	38	32	38	
	薬物取込量 (μg/g)	43572	47032	23788	9018	39700	
	徐放率 (25℃)	4時間後	7%	-	-	27%	68%
		8時間後	13%	-	-	38%	86%
		24時間後	32%	-	-	69%	100%
		72時間後	76%	-	-	86%	-
	徐放率 (37℃)	4時間後	7%	22%	24%	28%	81%
		8時間後	14%	29%	35%	40%	95%
		24時間後	37%	42%	53%	70%	100%
		72時間後	78%	68%	88%	91%	-

[0062] 実施例および比較例中の略記の意味は以下の通りである：

MAA；メタクリル酸

MOESA；2-メタクリロイルオキシエチルコハク酸

TM0701；サイラプレーンTM-0701（チッソ社製：3-トリス（トリメチルシロキシ）シリルプロピルメタクリレート）

FM0711；サイラプレーンFM-0711（チッソ社製：末端メタクリロイルオキシポリジメチルシロキサン）

SIA0198；3-メチルジメトキシシリルプロピルアクリレート（Gelest社製）

8F；1H、1H、5H-オクタフルオロペンチルアクリレート

DMAA；ジメチルアクリルアミド

NVP；N-ビニルピロリドン

HEMA；2-ヒドロキシエチルメタクリレート

DNBAAm；N,N-ジ-n-ブチルメタクリルアミド

EDMA；エチレングリコールジメタクリレート

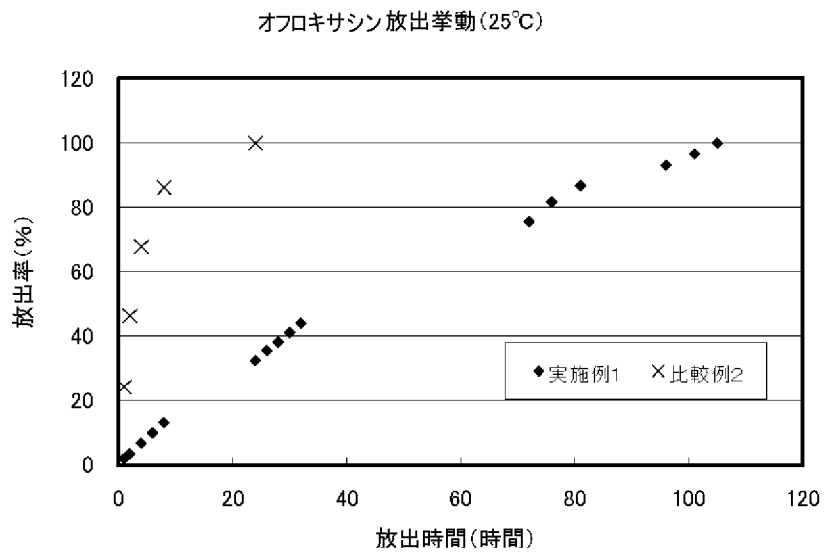
1,9-NDA；1,9-ノナンジオールジメタクリレート

AIBN；アゾビスイソブチロニトリル。

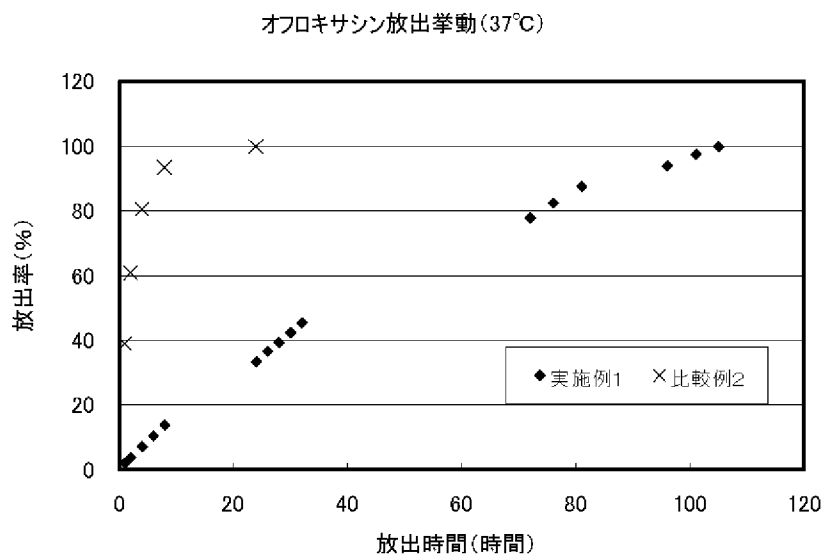
請求の範囲

- [請求項1] 薬物を保持する両親媒性ハイドロゲルを含む薬物徐放性医療用デバイスであって、
前記薬物の徐放率が、薬物の放出開始から24時間経過時では50wt%以下である、前記薬物徐放性医療用デバイス。
- [請求項2] 前記薬物の徐放率が、薬物の放出開始から4時間経過時では25wt%以下である、請求項1に記載の薬物徐放性医療用デバイス。
- [請求項3] 前記両親媒性ハイドロゲルがシリコーン含有モノマーおよびイオン性モノマーの共重合体を含む、請求項1に記載の薬物徐放性医療用デバイス。
- [請求項4] 前記両親媒性ハイドロゲルが1から3個のモノアルキルシロキシ基、ジアルキルシロキシ基、またはトリアルキルシロキシ基を有するシリコーン含有モノマーである、請求項1に記載の薬物徐放性医療用デバイス。
- [請求項5] 前記両親媒性ハイドロゲルがアニオン性モノマーである、請求項1に記載の薬物徐放性医療用デバイス。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/053054

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/34(2006.01)i, A61F2/16(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/496
(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, G02C7/04
(2006.01)i

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)

A61K47/34, A61F2/16, A61K9/08, A61K31/496, A61K31/5383, A61P27/02,
G02C7/04

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 52-54014 A (Haidorofirikkusu International Inc.), 02 May 1977 (02.05.1977), entire text (Family: none)	1, 2, 5 3, 4
X Y	JP 62-103028 A (Bausch & Lomb Inc.), 13 May 1987 (13.05.1987), entire text & EP 219207 A2 & DE 3685869 A & DE 3685869 T & CA 1295941 A	1-5 1-5
X Y	JP 2004-107253 A (Seed Co., Ltd.), 08 April 2004 (08.04.2004), entire text (Family: none)	1-5 1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 March, 2012 (08.03.12)

Date of mailing of the international search report
19 March, 2012 (19.03.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/053054

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2005-218780 A (Menicon Co., Ltd.), 18 August 2005 (18.08.2005), entire text; particularly, examples (Family: none)	1-5 1-5
X Y	JP 1-503072 A (CHANG, Sing-Hsiung), 19 October 1989 (19.10.1989), entire text; particularly, examples & US 5712327 A & US 5258490 A & EP 296220 A & WO 1988/005060 A1	1-5 1-5
X Y	Sean Brahim et al., Release Characteristics of Novel pH-Sensitive p(HEMA-DMAEMA) Hydrogels Containing 3-(Trimethoxy-silyl) Propyl Methacrylate, Biomacromolecules, 2003, Vol.4, pp.1224-1231	1-5 1-5
X Y	J C Tiller et al., Reloadable antimicrobial coatings based on amphiphilic silicone networks, Surface Coatings International PartB: Coatings Transactions, 2005, Vol.88, No.B1, pp.49-53	1-5 1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K47/34(2006.01)i, A61F2/16(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, G02C7/04(2006.01)i

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. A61K47/34, A61F2/16, A61K9/08, A61K31/496, A61K31/5383, A61P27/02, G02C7/04

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012年

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)

CAPLUS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 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 請求項の番号
X Y	JP 52-54014 A (ハイドロフィリックス・インターナショナル・インコーポレーテッド) 1977.05.02, 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 5 3, 4
X Y	JP 62-103028 A (ボーシュ アンド ローム インコーポレイティド) 1987.05.13, 全文 & EP 219207 A2 & DE 3685869 A & DE 3685869 T & CA 1295941 A	1-5 1-5

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 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

の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
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.03.2012

国際調査報告の発送日

19.03.2012

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 直寛

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

4041

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 請求項の番号
X Y	JP 2004-107253 A (株式会社シード) 2004. 04. 08, 全文 (ファミリーなし)	1-5 1-5
X Y	JP 2005-218780 A (株式会社メニコン) 2005. 08. 18, 全文、特に実 施例 (ファミリーなし)	1-5 1-5
X Y	JP 1-503072 A (チャン, シン-シウン) 1989. 10. 19, 全文、特に実 施例 & US 5712327 A & US 5258490 A & EP 296220 A & WO 1988/005060 A1	1-5 1-5
X Y	Sean Brahim et al., Release Characteristics of Novel pH-Sensitive p(HEMA-DMAEMA) Hydrogels Containing 3-(Trimethoxy-silyl) Propyl Methacrylate, Biomacromolecules, 2003, Vol. 4, pp. 1224-1231	1-5 1-5
X Y	J C Tiller et al., Reloadable antimicrobial coatings based on amphiphilic silicone networks, Surface Coatings International PartB: Coatings Transactions, 2005, Vol. 88 , No. B1, pp. 49-53	1-5 1-5