



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102316832 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 19

(21) 申请号 201080008191. 6

(22) 申请日 2010. 01. 15

(30) 优先权数据

2009-037862 2009. 02. 20 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 08. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2010/050431 2010. 01. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/095478 JA 2010. 08. 26

(73) 专利权人 株式会社实瞳

地址 日本东京

专利权人 千寿制药株式会社

(72) 发明人 佐藤隆郎 松永透 市之川彩

酒井修

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 金龙河 樊卫民

(51) Int. Cl.

A61K 31/352 (2006. 01)

A61P 27/14 (2006. 01)

C08F 220/06 (2006. 01)

C08F 220/26 (2006. 01)

G02C 7/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 20060187410 A1, 2006. 08. 24,

CN 101075022 A, 2007. 11. 21,

JP 2004-107253 A, 2004. 04. 08,

WO 03/090805 A1, 2003. 11. 06,

WO 92/11301 A1, 1992. 07. 09,

审查员 贾仁杰

权利要求书1页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

药物缓释性水凝胶角膜接触镜及使用药物缓释性水凝胶角膜接触镜的药物释放方法

(57) 摘要

本发明的目的在于, 提供在矫正视力的同时能够低刺激且有效地缓释过敏治疗药剂等阴离子性药剂的药物缓释性水凝胶角膜接触镜。该目的通过提供至少由包括阳离子性单体和阴离子性单体的离子性单体构成的水凝胶来实现, 所述水凝胶具有如下特征: 相对于构成所述凝胶的单体的总量, 所述离子性单体的构成比率为 5 摩尔%以上且 20 摩尔%以下, 所述阴离子性单体相对于所述阳离子性单体的含量为 15 摩尔%以上且 25 摩尔%以下。

1. 一种日抛用药物缓释性水凝胶角膜接触镜,用于缓释地释放阴离子性药剂,其特征在于,

从佩戴开始约 4 个小时内的初期释放量为所含阴离子性药剂总量的 50% 以下,并且在至少 14 个小时内释放所述日抛用药物缓释性水凝胶角膜接触镜中含有的所述阴离子性药剂的 80% 以上;以及

所述日抛用药物缓释性水凝胶角膜接触镜至少由包括阳离子性单体和阴离子性单体的离子性单体构成,相对于构成所述水凝胶角膜接触镜的单体的总量,所述离子性单体的构成比率为 5 摩尔%以上且 20 摩尔%以下,且所述阴离子性单体相对于所述阳离子性单体的含量比率为 15 摩尔%以上且 25 摩尔%以下。

2. 如权利要求 1 所述的日抛用药物缓释性水凝胶角膜接触镜,其特征在于,所述日抛用药物缓释性水凝胶角膜接触镜还含有甲基丙烯酸 2- 羟乙酯和甲基丙烯酸 2- 羟丙酯。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的日抛用药物缓释性水凝胶角膜接触镜,其特征在于,含有 0.5 ~ 5.0mg 的至少具有 1 个以上羧基的阴离子性药剂。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的日抛用药物缓释性水凝胶角膜接触镜,其特征在于,所述阴离子性药剂为色甘酸钠或色甘酸钾。

5. 如权利要求 3 中所述的日抛用药物缓释性水凝胶角膜接触镜,其特征在于,所述阴离子性药剂为色甘酸钠或色甘酸钾。

## 药物缓释性水凝胶角膜接触镜及使用药物缓释性水凝胶角膜接触镜的药物释放方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物缓释性水凝胶角膜接触镜及使用其的药物释放方法,具体而言,涉及能够在较短时间内有效地缓释阴离子性眼科用药剂的、适用于日抛型角膜接触镜的、药物缓释性水凝胶角膜接触镜及使用其的药物释放方法。另外,作为相关申请的互相参考,本申请要求 2008 年 2 月 20 日申请的日本特愿 2009-037862 号的优先权,其全部内容作为特别公开而援引于此。

### 背景技术

[0002] 角膜接触镜佩戴者已达 1600 万人,作为最常见的医疗器械而受到广泛认可。角膜接触镜市场中,水凝胶制角膜接触镜占总体的 70%以上,其中,日抛型水凝胶制角膜接触镜的占有率最高。一般来说,日抛型水凝胶制角膜接触镜的佩戴时间最长约为 18 个小时。

[0003] 眼病包括青光眼、传染病、过敏等,特别是以花粉症为代表的季节性眼过敏在日常生活中较为普遍,因此需要简便且有效的治疗方法。作为该眼过敏治疗药,正广泛使用滴眼液形式的色甘酸钠,但该药剂在滴眼时伴随有刺激,因此必须添加清凉剂、粘多糖等缓解刺激性后使用(参照日本特开 2004-59583 号公报及日本特开 2005-187407 号公报,这些记载作为特别公开而援引于此)。

[0004] 日本特开 2004-59583 号公报是通过混合清凉剂来缓解含色甘酸钠液剂带有的刺激感、异物感的。日本特开 2005-187407 号公报,是通过添加的粘多糖使泪液的粘度升高来抑制色甘酸钠的吸收,从而缓解眼刺激的技术。但是,就这些方法来说,并不是充分缓解色甘酸钠的眼刺激性的方法,实际上还需要添加其他药剂来使用。

[0005] 另一方面,最近,对于通过预防用药来对花粉症等过敏进行预防的方法进行了各种研究。例如,有报道表明,若从发病前开始事先滴眼施用过敏治疗药,则能够抑制发病时的发痒。但是,即使是在过敏发病后停止佩戴角膜接触镜并进行滴眼治疗的患者,对于从发病前开始停止佩戴角膜接触镜并进行滴眼治疗仍会有所抗拒,因此,预先滴眼施用季节性过敏治疗药的预防治疗并未普及。

[0006] 角膜接触镜佩戴者在患有眼病时,需中止佩戴并通过滴眼来进行治疗,因而在不能进行视力矫正方面有很大不满。以消除该不满为目的,公开了使角膜接触镜中含有治疗药来进行施用的技术(参照日本特开 2004-307574 号公报及日本特开 2003-301014 号公报,这些记载作为特别公开援引于此)。这些方法是通过角膜接触镜原材料中的成分与治疗药成分之间的离子交换反应来控制释放的。日本特开 2004-307574 号公报公开了一种药物缓释性角膜接触镜,其中,水凝胶的构成成分中使用 2~50 摩尔%的阳离子性单体,并且相对于该阳离子性单体混合了 30~90 摩尔%的阴离子性单体,缓慢释放作为治疗药的分子内具有羧基、磺酸基、磷酸基的阴离子性药剂。日本特开 2003-301014 号公报公开了一种聚合物内部具有阳离子性取代基的药物缓释性眼用透镜,其为由亲水性单体与侧链中具有磷酸基的甲基丙烯酸酯的共聚物形成的离子性眼用透镜。

[0007] 在使用如日本特开 2004-307574 号公报及日本特开 2003-301014 号公报中所述的角膜接触镜来控制药物释放时,具有离子相互之间的共同作用强从而能够减缓释放速度的特征,在花费尽可能长的时间、至少 24 个小时以上缓慢释放方面有效。但是,在将它们用作最长佩戴约 18 个小时后丢弃的日抛型角膜接触镜时,无法期待有效的药物治疗,因此并不实用。

### 发明内容

[0008] 本发明是鉴于上述现有的问题而完成的,其目的在于,提供低刺激且有效地施用以季节性眼病作为对象的过敏治疗药的技术,具体而言,提供在矫正视力的同时能够低刺激且有效地缓释过敏治疗药剂等阴离子性药剂的药物缓释性水凝胶角膜接触镜。特别而言,本发明的目的在于,提供适用于日抛用角膜接触镜的、能够在较短时间内缓释过敏治疗药剂的药物缓释性水凝胶角膜接触镜。

[0009] 本发明的药物缓释性水凝胶角膜接触镜,用于缓释地释放药物,其特征在于,从佩戴开始约 4 个小时内的初期释放量为所含药剂总量的 50% 以下,并且,在至少 14 个小时内释放所述药物缓释性水凝胶角膜接触镜中含有的所述药物的 80% 以上。

[0010] 具体而言,本发明的药物缓释性水凝胶角膜接触镜,是至少由包括阳离子性单体和阴离子性单体的离子性单体构成的水凝胶,其特征在于,相对于构成所述凝胶的单体的总量,所述离子性单体的构成比率为 5 摩尔% 以上且 20 摩尔% 以下,所述阴离子性单体相对于所述阳离子性单体的含量为 15 摩尔% 以上且 25 摩尔% 以下。

[0011] 本发明的药物缓释性水凝胶角膜接触镜,其特征在于,含有 0.5 ~ 5.0mg 的至少具有 1 个以上羧基的阴离子性药剂。

[0012] 本发明的药物缓释性水凝胶角膜接触镜,其特征在于,所述阴离子性药剂为色甘酸钠、色甘酸钾。

[0013] 发明效果

[0014] 根据本发明,能够提供在矫正视力的同时低刺激且有效地缓释过敏治疗用药剂的药物缓释性水凝胶角膜接触镜。因此,在花粉症等季节性眼病的情况下,由于能够从发病前开始佩戴角膜接触镜的同时用药,因此,在患者的治疗意识较低的时期仍能保持用药依从性,能够实现安全的预防治疗。特别而言,根据本发明,过敏治疗用药剂在约 18 个小时内有效地缓释完毕,因此可实际应用于日抛型角膜接触镜。

### 附图说明

[0015] 图 1 是表示色甘酸钠在眼内的释放率的曲线图。

### 具体实施方式

[0016] 本发明是对佩戴角膜接触镜进行过敏治疗时使用的阴离子性药剂的适当用量、缓释时间、以及能够尽量减小对眼的刺激的方法进行了反复研究的结果。

[0017] 首先,本发明人对具有眼刺激性的阴离子性药剂,特别是对用于花粉症等的色甘酸钠等的初期释放量的控制方法进行了研究。

[0018] 通常,阴离子性药剂从角膜接触镜缓释的过程如下:最初,透镜表面附近含有的药

剂被迅速释放到泪液中,然后,与透镜原材料中的阳离子性基团形成离子相互作用的阴离子性药剂通过与泪液中的负离子成分进行离子交换反应而游离,从而被持续释放。持续释放的时间和量,由所含药剂在透镜中的特性决定,其能够通过原材料的交联密度进行控制。

[0019] 因此,初期释放量的控制,是指对透镜表面附近含有的药剂的释放和刚佩戴后药剂的释放进行控制。

[0020] 研究结果表明,对阴离子性药剂的从佩戴角膜接触镜开始约 4 个小时内的所谓初期释放量进行控制是有效的。具体而言,将角膜接触镜中含有的阴离子性药剂含量的初期释放量限制为角膜接触镜中含有的药剂总量的 1/2 以下,并使余下的量缓慢释放。考虑到作为本发明目的的在日抛型角膜接触镜方面的应用,优选使余下的量在佩戴后约 14 个小时至约 18 个小时内释放完毕。

[0021] 本发明的药物缓释性水凝胶角膜接触镜,是至少由包括阳离子性单体和阴离子性单体的离子性单体构成的水凝胶,其特征在于,相对于构成所述凝胶的单体的总量,所述阴离子性单体的构成比率为 5 摩尔%以上且 20 摩尔%以下,所述阴离子性单体相对于所述阳离子性单体的含量为 15 摩尔%以上且 25 摩尔%以下。

[0022] 在本发明中,作为能够使用的离子性单体,可以列举具有阳离子解离性的阳离子性单体、以及具有阴离子解离性的阴离子性单体。

[0023] 在本发明中,作为可以使用的阴离子性单体,只要是具有羧基、磷酸基及磺酸基等所谓被称为阴离子性基团的取代基的单体,则没有特殊限制,可以列举例如:(甲基)丙烯酸、琥珀酸甲基丙烯酰氧乙酯、磷酸(甲基)丙烯酰氧乙酯,磷酸(甲基)丙烯酰氧甲酯等,特别优选为琥珀酸甲基丙烯酰氧乙酯。

[0024] 在本发明中,作为可以使用的阳离子性单体,只要是具有叔氨基、胍基、脒基等铵基、季铵基、铈基、氧鎓基、磷基等所谓被称为阳离子性基团的取代基的单体,则没有特殊限制,可以列举例如:乙烯基苄基二甲基戊基铵盐、乙烯基苄基二甲基正丁基铵盐、甲基丙烯酰丙基三甲基氯化铵、乙烯基苄基三乙基铵盐等乙烯基苄基三烷基铵盐(特别是氯化铵); 2-甲基丙烯酰氧乙基三甲基铵盐、2-甲基丙烯酰氧乙基二甲基乙基铵盐、2-甲基丙烯酰氧乙基二甲基正戊基铵盐等甲基丙烯酸乙酯(特别是氯化铵)等,特别优选为甲基丙烯酰丙基三甲基氯化铵。

[0025] 本发明的角膜接触镜的原材料的特征在于,使包括阴离子性单体、阳离子性单体的离子性单体的混合量相对于构成药物缓释性水凝胶角膜接触镜的单体总量为 5 摩尔%以上且 20 摩尔%以下而使用。透镜原材料的离子性单体的总量大于 20 摩尔%时,虽然可以增加阴离子性药剂的含量,但离子性单体的比例若变大,则角膜接触镜的含水率变高,交联密度降低,因此,控制药剂持续释放变得困难,会在约 3 个小时的较短时间内释放大部分的阴离子性药剂。此外,透镜原材料的离子性单体的总量小于 5 摩尔%时,药物缓释性水凝胶角膜接触镜中可含有的阴离子性药剂的含量也降低,不能实现有效的药剂释放。此外,不能得到充分的含水率,因而作为软性角膜接触镜的实用性不足。

[0026] 此外,在本发明中,还具有如下特征:在构成药物缓释性水凝胶角膜接触镜的 20 摩尔%的离子性单体的含量中,以使阴离子性单体的含量相对于阳离子性单体的含量为 15 摩尔%以上且 25 摩尔%以下的比例进行混合。通过使阳离子性单体相对于阴离子性单体过量,能够形成与阴离子性药剂有效的相互作用。

[0027] 该过量的阳离子性基团的量,可以在使阴离子性单体的比例在 15 ~ 25 摩尔%的范围内的条件下进行调整,由此,也能够对阴离子性药剂的含量进行适当选择。

[0028] 此外,药剂的释放控制受到离子性单体的混合量的影响的同时,还受到角膜接触镜原材料的分子间交联的影响。在构成药物缓释性水凝胶角膜接触镜的离子性单体的含量为 5 摩尔%以上且 20 摩尔%以下的情况下,由于含水率低,因此利用交联密度的作用的药物释放控制最为有效地表现出来。

[0029] 若离子性单体的比例变大,则角膜接触镜的含水率变高,交联密度降低,因而控制药剂持续释放变得困难,因此,大部分的阴离子性药剂会在约 4 个小时的短时间内释放出来。即,不能实现作为本发明目的的、佩戴 4 个小时后所含阴离子性药剂的释放量在 1/2 以下。

[0030] 此外,就各离子性单体的量来说,优选以相对于阳离子性单体为 15 ~ 25 摩尔%的比例混合阴离子性单体。在以长期持续释放作为目的的情况下,可以如日本特开 2004-307574 号公报中公开的那样,使用 2 ~ 50 摩尔%的阳离子性单体,并且相对于该阳离子性单体混合 30 ~ 90 摩尔%的阴离子性单体,但其作为本发明主旨的日抛型角膜接触镜并不优选。本发明的药物缓释性水凝胶角膜接触镜用于 1 天佩戴用途时,不能有效地释放所含的全部阴离子性药剂,而是残留在透镜内。

[0031] 在本发明中,作为可以用于药物缓释性水凝胶角膜接触镜的药物,没有特殊限定,但优选为阴离子性药剂。其中,作为本发明中的阴离子性药剂,可以列举分子内至少具有一个以上羧基的阴离子性药剂。特别是在本发明的目的之一的抛弃型角膜接触镜的情况下,考虑到在约 14 个小时至约 18 个小时内使其缓释完毕,优选具有羧基的阴离子性药剂。

[0032] 作为本发明中可以使用的阴离子性药剂,优选具有羧基的药剂,但并没有特殊限制,可以列举以季节性眼病作为对象的阴离子性过敏治疗药。作为该阴离子性过敏治疗药,可以列举:曲尼司特、阿扎司特、盐酸左卡巴斯汀、氨来咕诺及奥洛他定等,其中,还可以列举色甘酸钠、色甘酸钾等。此外,作为阴离子性药剂,并不限定于过敏治疗药,可以列举:盐酸洛美沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、左氧氟沙星、妥舒沙星等抗菌剂;白内停、谷胱甘肽等白内障治疗药;普拉洛芬、溴芬酸钠、双氯芬酸钠等消炎镇痛剂。此外,也可以将它们中的 2 种以上混合使用。

[0033] 色甘酸钠作为对季节性眼病、特别是对花粉症有效的治疗药而周知,但由于其的刺激性,也是应用时患者的不满较高的治疗药,而根据本发明,能够解决该问题。

[0034] 若从本发明的主旨出发,考虑到能够在约 14 个小时至约 18 个小时内有效地释放完毕,以及角膜接触镜的透明性、视力矫正能力等功能,优选阴离子性药剂的含量为每 1 片透镜 0.5 ~ 5.0mg。当含量大于 5.0mg 时,由于佩戴角膜接触镜后的初期释放,有时产生眼刺激、异物感;当含量少于 0.5mg 时,无法期待药剂的有效性。在考虑到色甘酸钠等的情况下,更加优选为 1.0 ~ 3.0mg。能够吸收的药剂的量,可以通过构成药物缓释性水凝胶角膜接触镜的阳离子性单体的过剩量进行适当调节。

[0035] 本发明是涉及在约 14 个小时至约 18 个小时内能够有效地释放阴离子性药剂的日抛角膜接触镜的技术,因此,必须使阴离子性药剂的含量较少,并且还必须使释放速度较快。因此是减少了过剩的阳离子性基团的量的混合量。

[0036] 本发明中能够使用的单体及角膜接触镜的制造,可以根据日本特开 2004-307574

号公报的记载来实施。

[0037] 在本发明中,作为除上述包括阳离子性单体和阴离子性单体的离子性单体之外能够使用的单体,可以列举亲水性单体、疏水性单体、交联性单体。

[0038] 亲水性单体,是以使所得聚合物水合而形成软质水凝胶的同时进行阴离子性药剂的吸收作为目的而添加的,分子内至少具有 1 个以上的亲水性基团即可,可以列举例如:(甲基)丙烯酸羟甲酯、(甲基)丙烯酸 2-羟乙酯、(甲基)丙烯酸 2-羟丙酯,(甲基)丙烯酸 2,3-二羟丙酯,2-聚乙二醇(甲基)丙烯酸酯、丙烯酰胺、2-聚丙二醇(甲基)丙烯酸酯、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基甲基丙烯酰胺,N-乙烯基吡咯烷酮等,也可以使用这些中的 2 种以上。

[0039] 在本发明中,为了以控制阴离子性药剂的缓释作为目的来控制含水率,也可以使用疏水性单体。通过使用疏水性单体,能够对含水率、疏水性药剂的吸收量等进行调节。能够使用的疏水性单体,可以列举例如:甲基丙烯酸三氟乙酯、甲基丙烯酰胺、硅氧烷基甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸苄酯、甲基丙烯酸乙基己酯和(甲基)丙烯酸十二酯等。

[0040] 为了使角膜接触镜原材料的分子间形成交联,也可以使用交联性单体。交联性单体的混合量,优选相对于构成药物缓释性水凝胶角膜接触镜的单体的含量为 10 摩尔%以下。当大于 10 摩尔%时,透镜变硬,作为角膜接触镜的实用性变差。在本发明中,作为能够使用的交联性单体,可以列举例如:二(甲基)丙烯酸乙二醇酯,亚甲基双丙烯酰胺,二(甲基)丙烯酸丙二醇酯等双官能团化合物。

[0041] 此外,在本发明中,为了实现更加舒适的佩戴感,还可以向透镜运输用储存液中添加薄荷醇等清凉剂。作为清凉剂,只要是薄荷醇、樟脑等能够在滴眼液中使用的物质则可以添加。例如,在向运输用储存液中混合薄荷醇的情况下,优选为 0.01%以下,若不期待较大的清凉效果,则可以混合约 0.005%。

[0042] 实施例

[0043] 以下,通过实施例对本发明进行详细说明,但本发明并不限于这些实施例。

[0044] (评价方法)

[0045] 色甘酸钠的吸收量的测定

[0046] 将含有色甘酸钠的角膜接触镜在生理盐水中浸渍 48 个小时以上,使含有的色甘酸钠全部释放到生理盐水中。通过高效液相色谱法(HPLC,日本分光(株)公司制)对释放后的生理盐水中的色甘酸钠进行定量,将其作为透镜中的色甘酸钠吸收量。

[0047] 色甘酸钠在眼内的释放率的测定

[0048] 使白色家兔佩戴含有色甘酸钠的角膜接触镜 4 个小时及 18 个小时,然后,将取出的角膜接触镜在生理盐水中浸渍 48 个小时以上,使残留的色甘酸钠全部释放到生理盐水中。通过高效液相色谱法(HPLC,日本分光(株)公司制)对释放后的生理盐水中的色甘酸钠进行定量,将其作为透镜中的色甘酸钠残留量。由该残留量计算释放率。

[0049] 形状稳定性

[0050] 将色甘酸钠释放前与释放后的角膜接触镜置于生理盐水中,使用角膜接触镜投影仪,对透镜尺寸进行测定。将释放前后无尺寸变化、变形的情况评价为○,将观察到尺寸变化、变形的情况评价为×。

[0051] 透镜佩戴初期的佩戴感评价

[0052] 使人佩戴含有色甘酸钠的角膜接触镜,对佩戴初期的刺激及异物感进行评价。将未感觉到刺激、异物的情况评价为○,将感觉到极小刺激、异物的情况评价为△,将有刺激、异物感的情况评价为×。

[0053] 含水率

[0054] 使含水状的共聚物在减压下、常温中干燥 1 昼夜,测定此时的重量 (W2)。然后,将透镜在纯水中浸渍,使其被水完全饱和,测定此时的重量 (W1)。根据下述式,由这些重量求出含水率。

[0055] 含水率 (重量%) =  $[(W1-W2)/W1] \times 100$

[0056] W1 :饱和含水时的重量

[0057] W2 :透镜脱水干燥时的重量

[0058] (实施例 1)

[0059] 按照表 1 中所示的比例,将甲基丙烯酸 2-羟乙酯 (HEMA) (46.2g ;0.35 摩尔)、甲基丙烯酸 2-羟丙酯 (HPMA) (37.6g ;0.26 摩尔)、甲基丙烯酰丙基三甲基氯化铵 (MAPTAC) (12.2g ;0.055 摩尔)、琥珀酸甲基丙烯酰氧乙酯 (MOESA) (3.2g ;0.013 摩尔)、二甲基丙烯酸乙二醇酯 (EDMA) (0.8g ;0.004 摩尔) 以及偶氮二异丁腈 (AIBN) 3000ppm(外部) 混合,在进行充分地氮气置换下,搅拌约 1 个小时。搅拌后,将单体混合液装入角膜接触镜用成型模具中,使其在 50 ~ 100℃ 的范围内用 24 个小时升温,得到聚合物。使所得聚合物冷却至室温,从容器中取出后,在约 60℃ 的蒸馏水中浸渍约 4 个小时,从而使其水合溶胀。通过在 25℃ 下使该角膜接触镜在预先配制的 0.05 重量%的色甘酸钠 (DSCG) 水溶液 10mL 中浸渍 3 个小时,使角膜接触镜中含有色甘酸钠。

[0060] (实施例 2)

[0061] 按照表 1 所示的比例,将 HEMA (46.2g ;0.35 摩尔)、HPMA (37.6g ;0.26 摩尔)、MAPTAC (12.9g ;0.058 摩尔)、MOESA (2.5g ;0.011 摩尔)、EDMA (0.8g ;0.004 摩尔) 以及 AIBN 3000ppm(外部) 混合,在进行充分地氮气置换下,搅拌约 1 个小时。搅拌后,与实施例 1 同样地进行聚合、水合溶胀,使之含有色甘酸钠。

[0062] (实施例 3)

[0063] 按照表 1 所示的比例,将 HEMA (46.2g ;0.35 摩尔)、HPMA (37.6g ;0.26 摩尔)、MAPTAC (13.3g ;0.060 摩尔)、MOESA (2.1g ;0.009 摩尔)、EDMA (0.8g ;0.004 摩尔) 以及 AIBN 3000ppm(外部) 混合,在进行充分地氮气置换下,搅拌约 1 个小时。搅拌后,与实施例 1 同样地进行聚合、水合溶胀,使之含有色甘酸钠。

[0064] (实施例 4)

[0065] 按照表 1 所示的比例,将 HEMA (54.4g ;0.42 摩尔)、HPMA (37.6g ;0.26 摩尔)、MAPTAC (6.65g ;0.03 摩尔)、MOESA (1.5g ;0.007 摩尔)、EDMA (0.7g ;0.003 摩尔) 以及 AIBN 3000ppm(外部) 混合,在进行充分地氮气置换下,搅拌约 1 个小时。搅拌后,与实施例 1 同样地进行聚合、水合溶胀,使之含有色甘酸钠。

[0066] (实施例 5)

[0067] 按照表 1 所示的比例,将 HEMA (41.6g ;0.32 摩尔)、HPMA (37.6g ;0.26 摩尔)、MAPTAC (24.2g ;0.11 摩尔)、MOESA (6.21g ;0.027 摩尔)、EDMA (0.8g ;0.004 摩尔) 以及 AIBN



3000ppm(外部)混合,在进行充分地氮气置换下,搅拌约 1 个小时。搅拌后,与实施例 1 同样地进行聚合、水合溶胀,使之含有色甘酸钠。

[0068] (比较例 1)

[0069] 按照表 1 所示的比例,将 HEMA(49.1g;0.38 摩尔)、HPMA(22.2g;0.15 摩尔)、MAPTAC(28.9g;0.13 摩尔)、MOESA(7.13g;0.031 摩尔)、EDMA(0.7g;0.004 摩尔)以及 AIBN 3000ppm(外部)混合,在进行充分地氮气置换下,搅拌约 1 个小时。搅拌后,与实施例 1 同样地进行聚合、水合溶胀,使之含有色甘酸钠。

[0070] (比较例 2)

[0071] 按照表 1 所示的比例,将 HEMA(40.0g;0.51 摩尔)、MAPTAC(11.37g;0.051 摩尔)、磷酸甲基丙烯酰氧乙酯(MOEP)(5.41g;0.025 摩尔)、EDMA(0.7g;0.004 摩尔)以及 AIBN 3000ppm(外部)混合,在进行充分地氮气置换下,搅拌约 1 个小时。搅拌后,与实施例 1 同样地进行聚合、水合溶胀,使之含有色甘酸钠。

[0072] (比较例 3)

[0073] 按照表 1 所示的比例,将 HEMA(51.2g;0.39 摩尔)、HPMA(35.4g;0.24 摩尔)、MAPTAC(6.4g;0.028 摩尔)、MOESA(6.4g;0.028 摩尔)、EDMA(0.6g;0.003 摩尔)以及 AIBN 3000ppm(外部)混合,在进行充分地氮气置换下,搅拌约 1 个小时。搅拌后,与实施例 1 同样地进行聚合、水合溶胀,使之含有色甘酸钠。

[0074] 将通过使离子性单体的总量发生变化、而根据过剩的阳离子性单体的量使色甘酸钠的含量变化的角膜接触镜作为实施例 1~5,对色甘酸钠的含量、4 个小时后、14 个小时后及 18 个小时后的释放率、形状稳定性进行测定,确认所有角膜接触镜均能够实际应用。即,在一天的佩戴时间内,能够缓释出几乎角膜接触镜中吸收的药剂的总量,因此作为治疗用角膜接触镜有效。

[0075] 此外,进行与实施例 1 同样的分析评价,结果是,就比较例 1 来说,由于离子性单体增加,形状变得不稳定。就比较例 2 来说,由于阴离子性单体相对于阳离子性单体的含量多,无法吸收发挥有效性的充足量的药剂。此外,由于色甘酸钠的释放时间变为 24 个小时以上的较长时间,不适合用作日抛角膜接触镜。就比较例 3 来说,由于不存在有助于色甘酸钠的吸收的阳离子基团,因此无法含有表现出有效性的充足量的色甘酸钠。

[0076] 图 1 中示出了实施例 1、比较例 1 及比较例 2 的色甘酸钠在眼内的释放率。

[0077] 由图 1 可知,实施例 1 显示出了能够实际应用于日抛角膜接触镜的色甘酸钠的释放时间。此外,比较例 1 由于离子性单体增加,初期的 4 个小时内释放出了吸收的药剂中的 70%,显示出差的实用性;比较例 2 如日本特开 2004-307574 号公报所示,由于在长时间内持续释放,因而显示出作为日抛角膜接触镜并不实用的方面。

[0078]

表 1

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	比较例 1	比较例 2	比较例 3
离子性单体总量(摩尔%)	9.97	10.10	10.10	5.14	19.00	23.28	12.88	8.13
相对于阳离子性单体的 阴离子性单体量(摩尔%)	23.64	18.97	15.00	23.33	24.55	23.66	49.02	100.0
DSCG 吸收量(mg)	2.50	2.80	4.00	1.20	2.80	5.50	0.40	0.002
释放率 (%)	40	43	44	38	46	70	45	98
	82	83	84	87	85	100	74	100
	95	95	96	92	96	100	78	100
形状稳 定性	14.3	14.4	14.4	13.8	14.1	15.4	14.2	14.0
	14.4	14.4	14.5	14.0	14.3	变形	14.4	14.1
评价	○	○	○	○	○	×	○	○
佩戴感评价	○	○	○	○	○	△	○	×
含水率(%)	46.0	45.0	45.0	38.0	48.0	58.0	45.0	42.0

- [0079] HEMA : 甲基丙烯酸 2-羟乙酯 (亲水性单体)
- [0080] HPMA : 甲基丙烯酸 2-羟丙酯 (亲水性单体)
- [0081] MAPTAC : 甲基丙烯酰丙基三甲基氯化铵 (阳离子性单体)
- [0082] MOESA : 琥珀酸甲基丙烯酰氧乙酯 (阴离子性单体)
- [0083] EDMA : 二甲基丙烯酸乙二醇酯 (交联性单体)
- [0084] MOEP : 磷酸甲基丙烯酰氧乙酯 (阴离子性单体)

[0085] AIBN :偶氮二异丁腈 (重合引发剂)

[0086] DSCG :色甘酸钠 (阴离子性药剂)

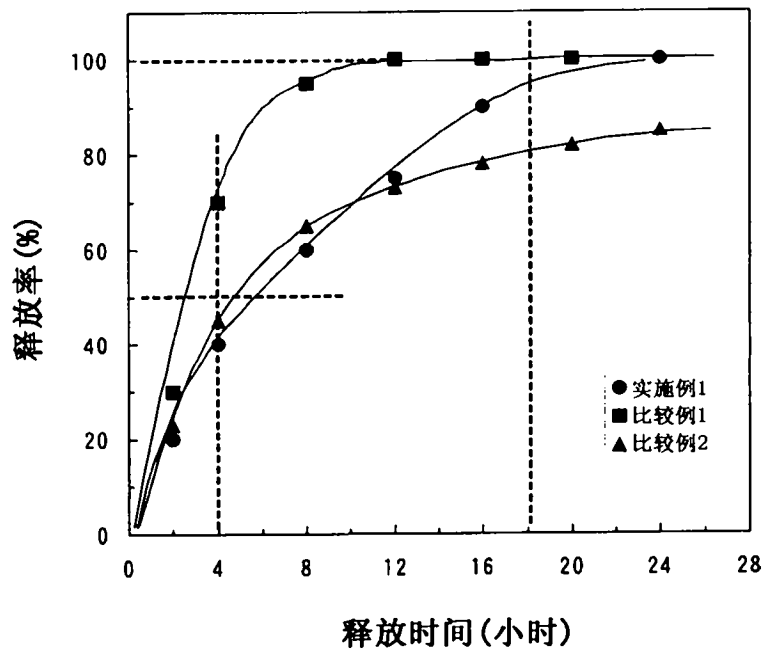


图 1