

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号  
特許第4642323号  
(P4642323)

(45) 発行日 平成23年3月2日 (2011.3.2)

(24) 登録日 平成22年12月10日 (2010.12.10)

(51) Int. Cl.	F I
GO2C 7/04 (2006.01)	GO2C 7/04
A61L 2/16 (2006.01)	A61L 2/16 Z
C08J 7/04 (2006.01)	C08J 7/04 CERZ
GO2B 1/04 (2006.01)	C08J 7/04 CEZ
GO2B 1/10 (2006.01)	GO2B 1/04

請求項の数 16 外国語出願 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-6084 (P2003-6084)	(73) 特許権者	500092561
(22) 出願日	平成15年1月14日 (2003.1.14)		ジョンソン・アンド・ジョンソン・ビジョ
(65) 公開番号	特開2003-248200 (P2003-248200A)		ン・ケア・インコーポレイテッド
(43) 公開日	平成15年9月5日 (2003.9.5)		Johnson & Johnson V
審査請求日	平成18年1月6日 (2006.1.6)		ision Care, Inc.
(31) 優先権主張番号	348585		アメリカ合衆国、32256 フロリダ州
(32) 優先日	平成14年1月14日 (2002.1.14)		、ジャクソンビル、センチュリオン・パー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		クウェイ 7500、スイート 100
(31) 優先権主張番号	320572	(74) 代理人	100088605
(32) 優先日	平成14年12月16日 (2002.12.16)		弁理士 加藤 公延
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	オスマン・ラトアー
			アメリカ合衆国、32256 フロリダ州
			、ジャクソンビル、アパートメント・18
			04、ベイメドウズ・ロード・イー 79
			90
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環式化合物を含む眼用器具およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

コンタクトレンズであって、  
ポリマーと、

前記ポリマーと重合しているか、前記ポリマーの重合により前記ポリマーに取り込まれているか、または前記ポリマーをコーティングしている、少なくとも1つのN - C 1結合および/またはN - B r結合を有する少なくとも1つの複素環式化合物と、

を含み、  
前記少なくとも1つの複素環式化合物が、3 - クロロ - 4 - (アクリルオキシメチル) - 4 - エチル - 2 - オキサゾリジノンから選択される、レンズ。

【請求項 2】

前記レンズが、ソフトコンタクトレンズである、請求項 1 記載のレンズ。

【請求項 3】

前記少なくとも1つの複素環式化合物が、1 p p m ~ 1 0 0 , 0 0 0 p p mの量存在する、請求項 1 または 2 記載のレンズ。

【請求項 4】

前記レンズが、シリコーンヒドロゲルレンズである、請求項 2 記載のレンズ。

【請求項 5】

前記レンズが、エタフィルコン A、バラフィルコン A、アクアフィルコン A、レネフィルコン A または ロトラフィルコン A で形成されている、請求項 2 記載のレンズ。

## 【請求項 6】

反応混合物から形成されるコンタクトレンズを製造する方法であって、

(a) 少なくとも 1 つの N - C l 結合および / または N - B r 結合を有する少なくとも 1 つの複素環式化合物を前記反応混合物に加えることと、

(b) 前記反応混合物を重合させて前記レンズを形成することと、  
を備え、

前記少なくとも 1 つの複素環式化合物が、3 - クロロ - 4 - (アクリルオキシメチル) - 4 - エチル - 2 - オキサゾリジノンから選択される、方法。

## 【請求項 7】

前記複素環式化合物が、重合可能な基を含むものであり、

前記方法が、工程 (a) の前に前記複素環式化合物をプレ重合することをさらに備えた、請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 8】

(a) コンタクトレンズを形成することと、

(b) 少なくとも 1 つの N - C l 結合および / または N - B r 結合を有する少なくとも 1 つの複素環式化合物を備えたコーティング組成物によって前記レンズの少なくとも 1 つの面をコーティングすることと、  
を備え、

前記少なくとも 1 つの複素環式化合物が、3 - クロロ - 4 - (アクリルオキシメチル) - 4 - エチル - 2 - オキサゾリジノンから選択される、コーティングレンズの製造方法。

## 【請求項 9】

前記コーティング工程が、

複素環式アミン前駆化合物のモノマー、複素環式アミン前駆化合物のポリマーおよび重合可能な複素環式アミン前駆化合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの複素環式アミン前駆化合物を含むコーティング組成物に前記レンズを接触させることと、

前記コーティングされたレンズを、前記複素環式化合物を形成するためにハロゲン供給源に接触させることと、  
を備えた、請求項 8 記載の方法。

## 【請求項 10】

請求項 8 または請求項 9 に記載の方法によって製造されたコーティングレンズ。

## 【請求項 11】

反応混合物から形成されるコンタクトレンズを製造する方法であって、

(a) 複素環式アミン前駆化合物のモノマー、複素環式アミン前駆化合物のポリマーおよび重合可能な複素環式アミン前駆化合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの複素環式アミン前駆化合物を、前記反応混合物に加えることと、

(b) 前記反応混合物を重合させて前記レンズを形成することと、

(c) 前記レンズにハロゲン供給源を接触させて前記反応混合物中の複素環式アミン前駆化合物にハロゲンを付加して複素環式化合物を形成することと、  
を備え、

前記複素環式化合物が、3 - クロロ - 4 - (アクリルオキシメチル) - 4 - エチル - 2 - オキサゾリジノンから選択される、方法。

## 【請求項 12】

前記ハロゲン供給源が、塩素付与化合物または臭素付与化合物を含む、請求項 11 記載の方法。

## 【請求項 13】

前記塩素付与化合物または臭素付与化合物が、水性次亜塩素酸ナトリウムまたは水性次亜塩素酸カルシウム、およびジクロロイソシアヌル酸ナトリウムからなる群から選択される、請求項 12 記載の方法。

## 【請求項 14】

レンズポリマーと、前記レンズポリマーと重合しているか、前記レンズポリマーの重合

10

20

30

40

50

により前記レンズポリマーに取り込まれているか、または前記レンズポリマーをコーティングしている少なくとも1つのN - C 1結合および/またはN - Br結合を有する少なくとも1つの抗菌性複素環式化合物とを含む抗菌性レンズを提供すること、

を備え、

前記少なくとも1つの抗菌性複素環式化合物が、3 - クロロ - 4 - (アクリルオキシメチル) - 4 - エチル - 2 - オキサゾリジノンから選択される、哺乳動物の眼の中に装着されるコンタクトレンズに対する微生物の付着を減少させる方法。

【請求項15】

(a) コンタクトレンズを形成することと、

(b) 複素環式アミン前駆化合物のモノマー、複素環式アミン前駆化合物のポリマーおよび重合可能な複素環式アミン前駆化合物からなる群から選択される少なくとも1つの複素環式アミン前駆化合物を含むコーティング組成物を前記レンズの少なくとも1つの面にコーティングしてコーティングレンズを形成することと、

(c) 前記コーティングレンズにハロゲン供給源を接触させることで、前記コーティング組成物中の複素環式アミン前駆化合物にハロゲンを付加して複素環式化合物を形成することと、

を備え、

前記複素環式化合物が、3 - クロロ - 4 - (アクリルオキシメチル) - 4 - エチル - 2 - オキサゾリジノンから選択される、コーティングレンズを製造する方法。

【請求項16】

請求項15の方法によって製造されたコーティングレンズ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願

本特許出願は、2002年1月14に出願された出願番号60/348,585号の米国仮特許出願の優先権を主張する。

【0002】

【発明の属する技術分野】

この発明は、抗菌性を有する眼用器具およびその製造方法、使用方法、保存方法に関するものである。

【0003】

【従来の技術】

コンタクトレンズは1950年代以降視力を改善するために商業的に使用されてきた。初期のコンタクトレンズは硬性の材料でできていた。このようなレンズは現在でも使用されているが、使い始めの使用感がよくなくまた酸素透過性が比較的低いため、すべての患者に適さない。その後当分野において開発が進み、ヒドロゲルベースのソフトコンタクトレンズが開発され、現在非常に普及している。多くの使用者にとってソフトレンズの方がより快適であり、快適さが増したことによりソフトコンタクトレンズの使用の方がハードコンタクトレンズの使用よりも長時間使用できる。

【0004】

このような利点があるものの、レンズを長時間使用することによって細菌または他の微生物、特にシュドモナスエールギノーサ菌がソフトコンタクトレンズの表面で増殖することが促進されてしまう。細菌または他の微生物の増殖はソフトコンタクトレンズの使用だけでなく、ハードコンタクトレンズの使用中でも同様に起こりうる。

【0005】

したがって、細菌または他の微生物の成長、および/または細菌または他の微生物のコンタクトレンズの表面への付着を抑制するコンタクトレンズを製造する必要がある。また、コンタクトレンズの表面への細菌または他の微生物の付着および/または成長を促進しないコンタクトレンズを製造することが必要である。さらに、細菌または他の微生物の成長に関連する逆反応を抑制するコンタクトレンズを製造する必要がある。

## 【 0 0 0 6 】

## 【 特 許 文 献 1 】

米国特許第 5 , 2 1 3 , 8 0 1 号明細書

## 【 特 許 文 献 2 】

米国特許第 5 , 8 0 8 , 0 8 9 号明細書

## 【 特 許 文 献 3 】

米国特許第 5 , 9 0 2 , 8 1 8 号明細書

## 【 特 許 文 献 4 】

米国特許第 6 , 0 2 0 , 4 9 1 号明細書

## 【 0 0 0 7 】

## 【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

細菌の成長を抑制するソフトコンタクトレンズの製造の必要性を認識している者もいる。米国特許第 5 , 2 1 3 , 8 0 1 号には抗菌性コンタクトレンズの製造が開示されており、ここでは抗菌性の金属セラミック材料をコンタクトレンズに混合している。この方法は多数の工程を含み、またある製造環境下ですべてのタイプのコンタクトレンズを製造するのに適さない可能性がある。前記工程には、コンタクトレンズ中に使用するのに十分な純度の銀のセラミック材料を製造することと、その後に粉末化したセラミックと共にレンズを形成することとがある。しかしながら、このようなタイプの材料を含むレンズは、しばしばコンタクトレンズの使用者が必要とする透明度に欠ける。

## 【 0 0 0 8 】

米国特許第 5 , 8 0 8 , 0 8 9 号、同第 5 , 9 0 2 , 8 1 8 号、同第 6 , 0 2 0 , 4 9 1 号は、N - ハラミン (N-halamine) 型の化合物およびそれらを殺生物剤として使用する方法について開示している。このような化合物を眼用器具に混合することは提唱できない。米国特許第 6 , 1 6 2 , 4 5 2 号には、環状 N - ハラミン殺生物性モノマーおよびポリマーを開示しているが、コンタクトレンズに適した材料は開示されていない。

## 【 0 0 0 9 】

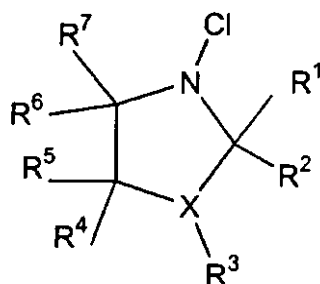
上記方法およびレンズが知られているにも関わらず、細菌または他の微生物の成長および/または付着を抑制し、また十分な視的透明度を有する他のコンタクトレンズ、およびその製造方法がなお求められている。本発明はこの要求を満たすために実施された。

## 【 0 0 1 0 】

## 【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

本発明は、ポリマーと、少なくとも 1 つの N - C l 結合または N - B r 結合を有する少なくとも 1 つの複素環式化合物とを備える、または本質的に構成される、または構成される眼用器具を含む。好ましくは、前記複素環式化合物が、少なくとも 1 つの N - C l 結合と、少なくとも 3 つの炭素原子と、1 乃至 3 のヘテロ窒素原子と、0 乃至 1 のヘテロ酸素原子と、0 乃至 1 のヘテロ硫黄原子と、0 乃至 3 のカルボニルとを含む、置換された 5 または 6 の要素を有する環を備える。別の実施の形態では、複素環式化合物は式 I の化合物である。

## 【 化 1 】



(式中、Xは独立してN, O, C, Sから選択され、少なくとも一組のR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>がカルボニルであり、XがNのときR<sup>3</sup>はClまたはBrであり、残

10

20

30

40

50

りの  $R^1 - R^2$ 、 $R^4 - R^7$  は独立して水素、置換または非置換  $C_1 - 4$  アルキル、 $Cl$ 、 $Br$ 、シクロアルキル、置換または非置換フェニル、置換または非置換ベンジル、不飽和アルキル、アクリルオキシアルキル、酸素含有基、硫黄含有基、窒素含有基等からなる群から選択される)

#### 【0011】

好ましい実施の形態では、 $X$  が  $N$  または  $O$  であり、少なくとも一組の  $R^1$  と  $R^2$ 、 $R^4$  と  $R^5$  がカルボニルであり、 $X$  が  $N$  のとき  $R^3$  が  $Cl$  であり、残りの  $R^1 - R^7$  は独立して  $H$ 、メチル、カルボニルから選択される。

#### 【0012】

その他の適切な複素環式化合物は、米国特許第 6,294,185 号、同第 6,162,452 号に開示されるものも含み、これらは参照されることによって本明細書の一部をなす。

#### 【0013】

##### 【発明の実施の形態】

特に定義しない限り、以下の用語は下に説明する意味を有する。

複素環式化合物とは、3乃至8の炭素原子を有する少なくとも1つの環と、各環に少なくとも1つのヘテロ原子を有する脂環式化合物を含む。

シクロアルキルとは、各環に3乃至8の炭素原子を有する置換および非置換脂環式化合物を意味する。

アクリルオキシアルキルとは、オキシ基の隣に  $C_1 - 3$  アルキル基を有する置換または非置換アクリレートを意味する。

#### 【0014】

酸素含有基は、酸素および炭素および/または水素を有するあらゆる基を含む。適切な酸素含有基には、ヒドロキシ基、オキソ基、オキサ基、アルカノイル基、ハロアルカノイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、酸無水物およびこれらの組み合わせ等がある。

硫黄含有基とは、少なくとも1つの硫黄と水素を含むあらゆる基を意味し、これらはさらに炭素、水素および/または酸素を含んでもよい。適切な硫黄含有基には、メルカプト基、アルキルチオ基、硫酸基、スルホン酸基、およびそれらの組み合わせ等がある。好ましい基にはメルカプト基とアルキルチオ基が含まれる。

窒素含有基とは、窒素および炭素、水素および/または酸素のいかなる組み合わせを含むあらゆる基を意味する。適切な窒素含有基には、アミノ基、シアノ基、カルバモイル基、ニトロ基、およびそれらの組み合わせ等がある。好ましい基にはアミノカルバモイル基が含まれる。

上記のいかなる基も、複素環式化合物が選択されたポリマーに結合されるためのブリッジ基となりうることを望ましい。

#### 【0015】

さらに、別の実施の形態として、複素環式化合物は3-クロロ-4,4-ジメチル-2-オキサゾリジノン、1,3-ジクロロ-4,4,5,5-テトラメチル-2-イミダゾリジノン、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン、1,3-ジクロロ-2,2,5,5-テトラメチル-4-イミダゾリジノンおよびそれらの重合可能な誘導体、3-クロロ-4-(アクリルオキシメチル)-4-エチル-2-オキサゾリジノンおよびポリ(1,3-ジクロロ-5-メチル-5-(4'-ビニルフェニル)ヒダントイン)およびこれらの組み合わせから選択される。

#### 【0016】

本明細書で使用されるように、「眼用器具」とは、眼の中または眼の前に装着されるレンズ、およびレンズケースなどの関連器具を含む。レンズは視力矯正または美容的な効果(cosmetic)を提供できる。レンズという用語は、限定されないが、ソフトコンタクトレンズ、ハードコンタクトレンズ、眼内レンズ、眼上レンズ、接眼レンズ、光学用レンズ、眼鏡レンズ、眼鏡、外科用眼鏡等を含む。好ましい実施の形態として、眼用器具はコンタク

10

20

30

40

50

トレンズであり、より好ましくはソフトコンタクトレンズである。ソフトコンタクトレンズは、ヒドロゲルおよびシリコンエラストマーまたは、限定されないが、シリコンヒドロゲルおよびフッ化ヒドロゲルを含むヒドロゲルから生成される。これらのヒドロゲルは、硬化したレンズ中で互いに共有結合する疎水性および/または親水性のモノマーを含む。本明細書で使用されるように、「レンズポリマー」は、コポリマー、ホモポリマー、または前記ヒドロゲルおよび/またはシリコンエラストマーの混合物を意味する。

#### 【0017】

本明細書で使用されるように、他に定義しない限り、すべての重量パーセントは存在する全成分の重量に基づく重量パーセントを意味する。

さらに具体的には、適切なレンズポリマーは、米国特許第5,710,302号、国際特許第9421698号、欧州特許第406161号、日本国特許第2000016905号、米国特許第5,998,498号、米国特許出願第09/532,943号、および米国特許第6,087,415号に開示されるソフトコンタクトレンズの製剤を含み、ソフトコンタクトレンズの製剤は、限定されないが、エタフィルコンA、ゲンフィルコンA、レネフィルコンA、ポリマコン、アクアフィルコンA、バラフィルコンA、シリコンヒドロゲルを含む。これらは、米国特許第5,760,100号、同第5,776,999号、同第5,849,811号、同第5,789,461号、国際特許第0127174号公報、および米国特許第6,087,415号に開示される。これらの特許は、参照されることによって、本明細書に含まれるヒドロゲル組成物の一部をなす。前記製剤から生成されるレンズおよび本発明の複素環式化合物は、レンズをコーティングするのに使用される多数の試薬によってコーティングされてもよい。例えば、米国特許第3,854,982号、同第3,916,033号、同第4,920,184号、同第5,002,794号、同第5,712,327号、同第6,087,415および国際特許0127662号に開示される手順、組成物および方法を使用してもよく、これらの特許は参照されることによって本明細書の手順、組成物および方法の一部をなす。前記コーティングする特許に加えて、一度形成されたレンズを処置する他の方法がある。本発明のレンズは、米国特許第5,453,467号、同第5,422,402号、国際特許9300391号、米国特許第4,973,493号、米国特許第5,350,800号に開示される方法を用いて処置してもよい。これらの開示は全て参照されることによって本明細書の一部をなす。

#### 【0018】

ハードコンタクトレンズは、限定されないが、ポリ(メチル)メタクリレート、シリコンアクリレート、フルオロアクリレート、フルオロエーテル、ポリアセチレンおよびポリアミドのポリマーなどのポリマーから生成される。代表的な例の調製の方法は、日本国特許第200010055号、同第6123860、米国特許第4,330,383号に開示される。本発明の眼内レンズは既知の材料を用いて形成してもよい。例えば、限定されないが、ポリメチルメタクリレート、ポリスチレン、ポリカーボネート等およびそれらの組み合わせをなどの硬性の物質から作られる。また、限定されないが、ヒドロゲル、シリコン材料、アクリル性材料、フッ化炭素材料等およびそれらの組み合わせなどの軟性の物質を用いてもよい。典型的な眼内レンズは、国際特許第0026698号、同第0022460号、同第9929750号、同第9927978号、同第0022459号、日本国特許第2000107277号に開示される。本出願で言及されるすべての参考文献は、全体を参照されることによって本明細書の一部をなす。

#### 【0019】

複素環式化合物は、選択されたポリマーに種々の方法で混合されてもよい。例えば、複素環式化合物は、眼用器具を形成するために使用されるモノマーおよび/またはプレポリマーの混合物(反応性混合物)中に、分散または溶解させてもよい。複素環式化合物は重合可能な基を含んでもよく、この基は処理中に選択された反応性混合物の成分に結合されるであろう。また、複素環式化合物は重合可能な基を含まなくてもよい。好ましい重合可能な複素環式化合物は、レンズの基質中、またはレンズの表面上に化合物が共有結合する

10

20

30

40

50

ための少なくとも1つのエチレン不飽和基を有する。適切なエチレン不飽和基は、メタクリレート、アクリレート、スチレン、およびそれらの組み合わせ等を含む。エチレン不飽和基は、複素環式化合物と直接結合されてもよいし、介在する枝分かれまたは非枝分かれアルキル鎖、置換または非置換アリール基、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエステル等を含んでもよい。重合可能な基を含まない複素環式化合物は、モノマーが重合して一部相互貫入網を形成するときに、レンズ材内に取り込まれる。

#### 【0020】

微生物の成長を好ましいレベルで抑制し、かつ生成された器具の性能（例えば、限定されないがモジュラス）を低下させないいかなる量の複素環式化合物を使用してもよい。ある実施の形態として、約1ppm乃至約100,000ppmが好ましく、また約1ppm乃至約30,000ppmがより好ましく、さらに約10ppm乃至約25,000ppmがより好ましい。混合器、粉碎器、混合中の温度と圧力の調整器などの従来の機器を、複素環式化合物を反応性混合物に混合するために使用してもよい。複素環式化合物を反応性混合物に混合するとすぐに、反応性混合物は既知の技術を用いて望ましい器具を形成するために使用される。したがって、前記器具がレンズの場合、反応性混合物を重合させて望ましい形に成形してもよいし、またブランクおよびレースに入れて望ましい形に成形してもよい。これらは当分野でよく知られる従来の環境下で実施される。

#### 【0021】

複素環式化合物を眼用器具に混合させる他の方法には、重合した複素環式化合物を反応性混合物に加え、この混合物を上述のように器具に形成するものがある。この方法によって混合され得る重合複素環式化合物は、少なくとも1つの $R^1 - R^7$ 基として、重合可能な不飽和部分、好ましくはメタクリレート、アクリレート、メタクリルアミド、スチリル、N-ビニルアミド、N-ビニルラクタム、ビニルカーボネート、ビニルカルバメート、マレイン酸、フマル酸を含む。ポリマーは、他のモノマー、例えばN-ビニルピロリドン、HEMA等を含んでもよい。また、ポリマーは、ポリマーがマクロマーとして機能できるようにする不飽和部分を含んでもよい。

#### 【0022】

さらに、複素環式化合物を混合する他の方法として、眼用器具の表面に複素環式化合物を堆積させる方法がある。この方法は多数の工程によって実施される。例えば、重合可能またはプレ重合された複素環式化合物などの複素環式コーティング組成物を生成して眼用器具上にコーティングし、所望により重合させるために十分な環境下に置く。適切な複素環式コーティング組成物には、限定されないが、HEMAのコポリマー、重合可能な複素環式化合物がある。複素環式化合物は、レンズポリマーに混入され、レンズ上にコーティングされることが望ましい。

#### 【0023】

コーティング工程は、鋳型の移し替え、ディップコーティング、スプレーコーティング、光グラフト、熱グラフト等によって実施されてもよい。あるいは、複素環式化合物は湿式の最終工程において眼用器具に共有結合されてもよい。これは米国特許第6,077,319号に開示されており、この開示は参照されることによって本明細書の一部をなす。

#### 【0024】

一般に、コーティング有効量のコーティング材が使用される。複素環式化合物または複素環式アミン前駆化合物のコーティング有効量とは、レンズの少なくとも一面に触れたときに、所望の抗菌性を与えるようにその面をコーティングするのに十分な量である。コーティングは、例えば、限定されないが、ポリHEMA、ポリアクリル酸、PVPおよびそれらの組み合わせ等のポリマーと重合した複素環式化合物または重合した複素環式アミン前駆化合物、または重合可能な複素環式化合物または重合可能な複素環式アミン前駆化合物のコポリマーから生成されるホモポリマーでもよい。好ましいコーティング化合物が、当分野で既知のコンタクトレンズをコーティングするのに適切な揮発性溶媒に溶解されてもよい。抗菌性とは、表面に付着する細菌の量および/または表面に付着する細菌の成長を、約25%以上減少させる能力を意味する。コンタクトレンズの場合、一般にレンズに接

10

20

30

40

50

触するコーティング量は、各レンズに約  $1 \mu\text{g}$  乃至約  $10 \text{mg}$ 、好ましくは約  $10 \mu\text{g}$  乃至約  $1 \text{mg}$  である。各コンタクトレンズのコーティング量は、約  $50 \mu\text{g}$  乃至約  $1000 \mu\text{g}$  である。本発明のコーティング材は、約  $1000 \mu\text{g}$  の複素環式化合物または複素環式アミン前駆化合物を含む。

#### 【0025】

上記全ての混合方法にとって、複素環式化合物は窒素に付加している塩素原子または臭素原子と共に加えられてもよいし、加えられなくてもよいことが望ましい。眼用器具に混合される際、複素環式化合物が少なくとも1つの塩素原子を含まない場合、複素環式化合物を含む眼用器具を適切な塩素供給源に接触させることによって「充填」される必要があるだろう。適切な塩素供給源は、約  $50,000 \text{ppm}$  以下の次亜塩素酸ナトリウムまたは次亜塩素酸カルシウムの水溶液、約  $10 \text{ppm}$  乃至  $1000 \text{ppm}$  のジクロロイソシアヌル酸ナトリウムおよび/またはトリクロロイソシアヌル酸の水溶液、および他のN-クロロアミンを含む。塩素供給源はまた、限定されないが、水、脱イオン水、緩衝水溶液、アルコール、ポリオール、グリコールおよびそれらの混合物などの液体の媒質を含む。好ましい媒質には脱イオン水および緩衝水溶液がある。塩素濃度が増加するにつれて、溶液と接触させる時間は減少するであろう。器具が充填（または再充填）されたらすぐに眼用に適した塩水で洗い流し、非結合塩素を取り除いて使用（再使用）できるようにする。塩素による充填は処理中のいかなる時点にも起こりうるが、好都合なのは型から取り外す間、湿式保存の間、乾式保存されたレンズの加湿の間、および一定期間保存後または一定期間使用後の分離工程である。1つの器具、特に1つのレンズは、抗菌効果を増大させるために何度も再充填されることが望ましい。

#### 【0026】

「抗菌」、「細菌活性の減少」、「細菌活性の抑制」という用語は、次の1以上の性質を示す器具に言及する。すなわち、細菌または他の微生物の眼用器具への付着の抑制、眼用器具の表面または眼用器具の影響を受ける広い範囲の細菌または他の微生物の殺菌である。本発明のレンズは細菌活性を少なくとも25%抑制する。好ましくは、本発明のレンズは生存する細菌または他の微生物を少なくとも1ログ減少（90%以上の抑制）、さらに好ましくは2ログ減少（99%以上の抑制）させる。このような細菌または他の微生物は、限定されないが、眼中で発見される細菌、特にシュードモナスエールギノーサ菌、アカンサモエバ種、スタフィロカサウレウス、E. コリ、スタフィロカサエピダーミディス、セラチアマースセンスを含む。好ましくは、上記抗菌レンズは、エタフィルコンA、ゲンフィルコンA、レンフィルコンA、ポリマコン、アクアフィルコンA、バラフィルコンA、ロトラフィルコンAから形成されるレンズに匹敵する透明度を有する透明レンズである。

#### 【0027】

本発明の抗菌レンズの利点は多数ある。いかなる特定の理論に縛られることなく、レンズ上の細菌活性の減少によって細菌の付着に関連する逆反応の発生を減少できると考えられている。本発明の複素環式化合物は、 $\text{HOC1}$  をゆっくりと少量放出することによって微生物の活性を減少させる。この $\text{HOC1}$  は細菌を殺すために体内で生成される抗菌基質である。このように、本発明のレンズは、細菌活性に対する眼の化学反応を真似ている。また、次亜塩素酸は細菌活性の妨害を引き起こすことは知られていない。また、本発明の複素環式化合物のハラミン単体（N-X、XはBrまたはCl）は細菌と直接相互作用して微生物の活性をさらに減少させると考えられている。

#### 【0028】

また、複素環式化合物はレンズの寿命が続く間は抗菌活性を与えるために「再充填」されてもよい。本発明の抗菌レンズは、エタフィルコンA、ゲンフィルコンA、レンフィルコンA、ポリマコン、アクアフィルコンA、バラフィルコンA、ロトラフィルコンAから形成されるレンズに匹敵する透明度を有する。

#### 【0029】

さらに、本発明は、ポリマーおよび少なくとも1つの複素環式アミン前駆体を含む抗菌レ

10

20

30

40

50



レンズの製造方法を含む。この方法において、前記水素は直ちに塩素イオンまたは臭素イオンに置換されてもよい。この方法は以下の工程を備える、または本質的に構成される、または構成される。

(a) レンズポリマーと少なくとも1つの複素環式アミン前駆体を備えたレンズを生成し、

(b) 上記レンズに塩素供給源または臭素供給源を接触させる。

#### 【0030】

複素環式アミン前駆体は、ハロゲンがHに置換されている以外は上述した複素環式化合物と同様の構造を有する。これらを生成する方法は当分野で知られており、概ね米国特許第6,162,452号に開示されている。この開示は参照されることによって本明細書の一部をなす。レンズ、塩素供給源、臭素供給源という用語は、すべて上記に定義した意味を有する。複素環式アミン前駆体はレンズポリマーに重合してもよいし、プレ重合して反応混合物に混合されポリマーと共に相互貫入網を形成してもよいし、レンズポリマーに共有付加されてもよいし、またはモノマー形またはポリマー形でレンズ表面にコーティングされてもよいし、あるいは上述したいかなる組み合わせでもよい。

#### 【0031】

接触工程は、時間は約1分乃至約4時間、温度は約5乃至約130と変化はするが、一般に約120分間実施される。接触工程の後、数杯の水でレンズを洗うと、塩素で完全に充填され、非結合塩素を十分に取り除いたレンズが得られる。

#### 【0032】

さらに、本発明はレンズケースポリマーと少なくとも1つのN-C1結合またはN-Br結合を有する少なくとも1つの複素環式化合物を備える、または本質的に構成される、または構成されるレンズケースを含む。レンズケースという用語は、使用しないときにレンズを収納するスペースを確保するように製造された容器を意味する。この用語はレンズの容器を含み、ここでは容器は使用後にレンズが保存されるいかなる器具を含む。例えば、限定されないが、使い捨てのブリストパック、反復使用できる保存ケースがある。適切な容器は、レンズを収納する外部容器、カバー、容器内部の空間でレンズを支えるレンズバスケットなどの種々の部品を備える。複素環式化合物はこれらの部品のいずれに混合されてもよいが、レンズ容器またはレンズバスケットに混合されるのが好ましい。

#### 【0033】

適切なレンズケースポリマーは、限定されないが、ポリメチルメタクリレートなどの熱可塑性ポリマー材、ポリエチレン、ポリプロピレンなどのポリオレフィンおよびそれらのコポリマー等、ポリエステル、ポリウレタン、ポリアクリレートおよびポリメタクリレートなどのアクリル酸ポリマー、ポリカルボネート等、またそれらの組み合わせを含み、例えば、従来技術を使用して単一器具に鋳型成形される。

#### 【0034】

複素環式化合物は、本発明の抗菌レンズに混合されるのと同様の方法で、レンズ容器に混合される。具体的には、複素環式化合物は他の成分の製剤と（重合可能な化合物または非重合可能な化合物として）結合し、成型され、さらに硬化される。好ましくは、複素環式化合物は、レンズケース部品のいずれかまたは全てに約0.01重量%乃至約10.0重量%（最初のモノマー混合物に基づく）、好ましくは約0.01%乃至約1.5%存在する。このような環境でレンズを保存することによって、レンズ上の細菌の増殖と細菌の増殖によって起こる逆効果が抑制される。このようなレンズケースの他の例として、米国特許第6,029,808号に開示されるものがある。この開示は参照されることによって本明細書に開示されるコンタクトレンズを収容するブリストパックの一部をなす。

#### 【0035】

さらに、本発明は哺乳動物の眼の中の細菌の生成に関連する逆効果を軽減する方法を含む。この方法は、眼の中または眼上で使用される、ポリマーと少なくとも1つのN-C1結合またはN-Br結合を有する少なくとも1つの複素環式化合物を含む抗菌レンズを提供することを備える、または本質的に構成される、または構成される。

## 【 0 0 3 6 】

レンズ、抗菌レンズ、 $R^1 - R^7$  という用語はすべて上記の意味と、適切な範囲を有する。「細菌生成に関連する逆効果」という表現は、限定されないが、眼の炎症、コンタクトレンズによる眼の周囲の潰瘍、コンタクトレンズによる充血、浸潤性角膜炎および細菌角膜炎を含む。

## 【 0 0 3 7 】

本発明を説明するために以下の例が用いられる。これらの例は本発明を限定せず、本発明を実施するための方法を提供しているに過ぎない。コンタクトレンズの知識のある人や専門家は、本発明を実施するための他の方法を発見するかもしれない。しかし、それらの方法は本発明の趣旨の範囲内であるとみなされる。

10

## 【 0 0 3 8 】

略語

実施例で以下の略語を使用した。

B l u e H E M A = 実施例 4 または米国特許第 5 , 9 4 4 , 8 5 3 号に記述される、反応性ブルーナンバー 4 と H E M A との反応による生成物

C G I 1 8 5 0 = 1 - ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンとビス ( 2 , 6 - ジメチオキシベンゾイル ) - 2 , 4 - 4 - トリメチルペンチルホスフィンオキシドの 1 : 1 ( w / w ) 混合物

D I 水 = 脱イオン水

D 3 O = 3 , 7 - ジメチル - 3 - オクタノール

20

D M A = N , N - ジメチルアクリルアミド

H E M A = ヒドロキシエチルメタクリレート

I P A = イソプロピルアルコール

m P D M S = ポリジメチルシロキサン末端モノ - メタクリルオキシプロピル ( M W 8 0 0 - 1 0 0 0 )

N o r b l o c = 2 - ( 2 ' - ヒドロキシ - 5 - メタクリルイルオキシエチルフェニル ) - 2 H - ベンゾトリアゾール

p p m = 乾燥させたレンズのサンプル 1 0 0 万マイクログラム中の量

P V P = ポリビニルピロリジノン ( K 9 0 )

T B A C B = テトラブチルアンモニウム - m - クロロベンゾエート

30

T E G D M A = テトラエチレングリコールジメタクリレート

T H F = テトラヒドロフラン

T R I S = トリス ( トリメチルシロキシ ) - 3 - メタクリルオキシプロピルシラン

T M I = ジメチルメタ - イソプロペニルベイズイルイソシアネート

w / w = 重量 / 全重量

## 【 0 0 3 9 】

実施例で使用する以下の組成物を調製する。

充填溶液 ( Packing Solution )

充填溶液は脱イオン水中に以下の成分を含む。

0 . 1 8 重量 % のマリンクロッド製ホウ酸ナトリウム [ 1 3 3 0 - 4 3 - 4 ]

40

0 . 9 1 重量 % のマリンクロッド製ホウ酸 [ 1 0 0 4 3 - 3 5 - 3 ]

0 . 8 3 重量 % のシグマ製塩化ナトリウム [ 7 6 4 7 - 1 4 - 5 ]

0 . 0 1 重量 % のオールドリッチ製エチレンジアミン四酢酸 [ 6 0 - 0 0 - 0 4 ] ( E D T A )

## 【 0 0 4 0 】

緩衝リン酸塩水 ( Phosphate buffered saline : P B S )

P B S は脱イオン水中に以下の成分を含む。

0 . 8 3 重量 % のシグマ製塩化ナトリウム [ 7 6 4 7 - 1 4 - 5 ]

0 . 0 5 重量 % のシグマ製一塩基リン酸ナトリウム [ 1 0 0 4 9 - 2 1 - 5 ]

0 . 4 4 重量 % のシグマ製二塩基リン酸ナトリウム [ 7 7 8 2 - 8 5 - 6 ]

50

## 【 0 0 4 1 】

## 専用の充填溶液 (Special Packing Solution : S P S )

S P S は脱イオン水中に以下の成分を含む。

0 . 1 8 重量 % のマリンクロッド製ホウ酸ナトリウム [ 1 3 3 0 - 4 3 - 4 ]

0 . 9 1 重量 % のマリンクロッド製ホウ酸 [ 1 0 0 4 3 - 3 5 - 3 ]

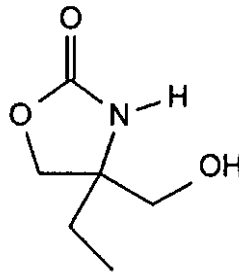
## 【 0 0 4 2 】

## 実施例 1

## 4 - ヒドロキシメチル - 4 - エチル - 2 - オキサゾリジノンの調製

電磁攪拌棒を備えた 1 0 0 m L 丸底フラスコに、2 - アミノ - 2 - エチル - 1 , 3 - プロパジオール ( オールドリッチロット 1 0 1 2 9 P N 、 8 0 % w / w 、 1 7 . 1 2 g 、 0 . 1 1 5 モル ) 、 ナトリウムメトキシド ( オールドリッチロット 9 0 6 6 4 1 、 0 . 1 0 0 g 、 0 . 0 0 1 9 モル ) 、 ジエチルカーボネート ( オールドリッチロット 1 0 1 1 3 E U 、 1 7 . 5 m L 、 0 . 1 4 4 モル ) を加えた。このフラスコを還流濃縮器と窒素注入口に取り付け、内容物を 4 8 時間還流した。還流濃縮器を蒸留濃縮器に置き換え、反応副生成物として得られたエタノールを蒸留除去した。反応混合物を 1 0 0 m L の酢酸エチルで希釈し、4 0 0 m L のジエチルエーテルに注いだ。強く攪拌するとすぐに沈殿が形成された。この沈殿をろ過し、ジエチルエーテル ( 2 × 5 0 m L ) で洗い乾燥すると白い固体が得られた ( 1 4 . 4 g 、 収率 8 6 . 3 % ) 。構造 ( 化 2 ) を  $^1\text{H-NMR}$  と  $^{13}\text{C-NMR}$  データによって確認した。

## 【 化 2 】



化 2 . 4 - ヒドロキシメチル - 4 - エチル - 2 - オキサゾリジノン

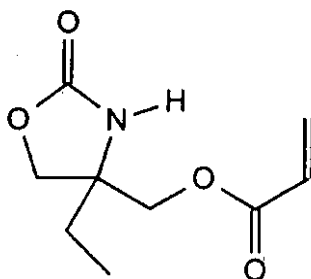
## 【 0 0 4 3 】

## 実施例 2

## 4 - アクリルオキシメチル - 4 - エチル - 2 - オキサゾリジノンの調製

電磁攪拌棒を備えた 1 0 0 m L 丸底フラスコに、4 - ヒドロキシメチル - 4 - エチル - 2 - オキサゾリジノン ( 3 . 1 0 g 、 2 1 . 4 m m o l ) と 4 0 m L 塩化メチレン ( オールドリッチ、A . C . S . 試薬グレード ) を加えた。さらに、塩化アクリルオイル ( オールドリッチロット 1 4 3 2 8 B O 、 1 . 8 0 m L 、 2 2 . 2 m m o l ) をシリンジを用いて加えた。反応フラスコを還流濃縮器と窒素注入口に取り付け、内容物を還流した。2 0 時間後、0 . 4 5 m L の塩化アクリルオイルを加え、さらに 4 時間還流した。輪転蒸発器を用いて溶媒を空胞に取り除き、薄い黄色のオイルを得た。このオイルを 5 0 m L の塩化メチレンに溶解し、0 . 1 N の  $\text{NaOH}$  ( 3 × 5 0 m L ) で抽出し、塩化ナトリウム溶液 ( 1 × 5 0 m L ) に浸した。有機層を無水硫酸ナトリウムによって乾燥させ、ろ過し、輪転蒸発器を用いて空胞に溶媒を取り去ると、透明な薄い黄色のオイル ( 2 . 9 6 g 、 収率 6 9 . 5 % ) が得られた。構造 ( 化 3 ) を  $^1\text{H-NMR}$  と  $^{13}\text{C-NMR}$  データによって確認した。

## 【 化 3 】



化 3 . 4 - アクリルオキシメチル - 4 - エチル - 2 - オキサゾリジノン

10

【 0 0 4 4 】

### 実施例 3

室温で窒素環境下でドライボックスに収容された容器に、30.0 g (0.277 mol) のビス(ジメチルアミノ)メチルシラン、13.75 ml の 1 M T B A C B 溶液(1000 ml の無水 T H F 中に 386.0 g の T B A C B)、61.39 g (0.578 mol) の p - キシレン、154.28 g (1.541 mol) のメチルメタクリレート(開始剤に対して 1.4 当量)、1892.13 g (9.352 mol) の 2 - (トリメチルシロキシ)エチルメタクリレート(開始剤に対して 8.5 当量)および 4399.78 g (61.01 mol) の T H F を加えた。熱電対と濃縮器を備え、全てが窒素供給源に繋がれたドライ 3 つ首丸底フラスコに、前述のドライボックス中で調製した混合物を満たした。

20

【 0 0 4 5 】

反応混合物を攪拌し、窒素で浄化しながら 15 に冷却した。溶液が 15 に達したら、191.75 g (1.100 mol) の 1 - トリメチルシロキシ - 1 - メトキシ - 2 - メチルプロペン(1 当量)を反応容器に注入した。反応によって発熱し約 62 まで上がると、11 ml の無水 T H F に 154.4 g の T B A C B を溶解した 0.4 M 溶液 30 ml を計量して反応残留物に供給した。反応温度が 30 に達し、前記供給を開始した後、467.56 g (2.311 mol) の 2 - (トリメチルシロキシ)エチルメタクリレート(開始剤に対して 2.1 当量)、3636.6 g (3.463 mol) の n - ブチルモノメタクリルオキシプロピル - ポリジメチルシロキサン(開始剤に対して 3.2 当量)、3673.84 g (8.689 mol) の T R I S (開始剤に対して 7.9 当量)と 20.0 g のビス(ジメチルアミノ)メチルシランを加えた。

30

【 0 0 4 6 】

混合物が発熱し 38 乃至 42 になった後、30 に冷却した。このとき、10.0 g (0.076 mol) のビス(ジメチルアミノ)メチルシラン溶液、154.26 g (1.541 mol) のメチルメタクリレート(開始剤に対して 1.4 当量)、1892.13 g (9.352 mol) の 2 - (トリメチルシロキシ)エチルメタクリレート(開始剤に対して 8.5 当量)を加えると、混合物は再び約 40 まで発熱した。反応温度を約 30 まで下げ、2 ガロンの T H F を加えて粘性を減少させた。439.69 g の水、740.6 g のメタノールおよび 8.8 g (0.068 mol) のジクロロ酢酸の溶液を加え、H E M A 上の保護基を分離させるために 4.5 時間還流させた。揮発性物質を取り除き、水を取り除くために蒸発温度が 110 に達するまでトルエンを加えた。

40

【 0 0 4 7 】

反応フラスコを約 110 に保ち、443 g (2.201 mol) の T M I 溶液と 5.7 g (0.010 mol) のジブチルチンジラウレートを加えた。I R によって測定されるイソシアネートのピークがなくなるまで混合物を反応させた。減圧下でトルエンを蒸留除去すると、灰色がかった白色の無水性の光沢のある活性モノマーが得られた。アセトン対マクロマーの重量比率約 2 : 1 でマクロマーをアセトンに加えた。24 時間後、水を加えてマクロマーを沈殿させ濾過した後、45 乃至 60 で 20 時間乃至 30 時間真空乾燥器によって乾燥した。

50

## 【 0 0 4 8 】

## 実施例 4

80部の表1に示す成分の表1に示す量と、20部の3,7-ジメチル-3-オクタノールを加えて反応混合物を生成した。具体的には、マクロマー、Norbloc 7966、希釈剤、TEGDMA、HEMA、DMA、TRIS、mPDMSの順で黄褐色のフラスコに加えた。これらの成分を170rpm乃至300rpm、50乃至55において、90分乃至180分混合した。混合中にblue HEMAを加え、さらに20分乃至75分(170rpm乃至300rpm、50乃至55)混合した。さらに混合してPVPを加えてさらに20分乃至140分(170rpm乃至300rpm、50乃至55)混合した。

10

【表1】

成分	重量%
マクロマー(実施例3)	17.98
TRIS	14
DMA	26
mPDMS	28
NORBLOC	2
TEGDMA	1
HEMA	5

20

## 【 0 0 4 9 】

上記の10gのモノマーの混合物に、209.7mgの4-アクリルオキシメチル-4-エチル-2-オキサゾリジノン(上記実施例2のように調製したもの)、80mgのCGI 1850(シバロットナンバー2W419S)、および100mgの酢酸(Fisher Scientificロットナンバー983683)を加えた。この混合物を均質化するために機械によって50で1時間攪拌した。モノマーの混合物を真空下で30分間ガス抜きした。このモノマーの混合物を、Philips TL03灯を30分間照射する環境下においてトパス脂環式コポリマー(Ticonaから市販、グレード5013)(フロントカーブ、パワー0.50D)およびフレーム(バックカーブ)を利用して60乃至65で窒素ボックス中でレンズを作成するのに使用した。前記モノマー混合物とフレームを組み合わせる前に10分間窒素ボックス中で平衡状態に置いた。硬化したレンズを手で鋳型から外し、それぞれをIPA(マリンクロッド、AR(ACS)グレード)と脱イオン水(DI)の60:40混合物150mL中に浸した。レンズを取り出し、100mLのIPA中に移した。続いて、以下に示すようにDI水に浸した。すなわち、i)75:25(IPA:DI水)100mL、ii)50:50(IPA:DI水)100mL、iii)25:75(IPA:DI水)100mL、iv)DI水100mL、v)DI水100mL、vi)DI水100mL、vii)DI水100mL、viii)DI水100mLである。DI水を交換している間レンズを20分間平衡状態に置いた。最後のDI水で洗い終わったレンズを100mLの新しいDI水中で保存した。

30

40

## 【 0 0 5 0 】

## 実施例 5

ヒドロゲルの混合物を次のモノマー混合物から生成した(すべての重量は混合物の全重量の重量パーセントとして計算した)。すなわち、17.98%マクロマー(実施例3)、28.0%mPDMS、14.0%TRIS、26.0%DMA、5.0%HEMA、1.0%TEGDMA、5.0%PVP、2.0%Norbloc、1.25%酢酸、1.0%CGI 1850および0.02%Blue HEMAである。前記成分による混合

50

物の80重量%をさらに希釈剤で希釈し、20重量%をD3Oで希釈した。このモノマー混合物を真空下において55で少なくとも30分間ガス抜きした。モノマー混合物を用いTopas (Ticona, グレード5013) (フロントカーブ)、ポリプロピレン (Fine、グレードEOD00-11) (バックカーブ) を使用してレンズを生成した。窒素下 (酸素濃度0.5%より少) で70±5において12分乃至15分間Philips TL-03可視灯のもとでレンズを硬化した。

硬化したレンズを鋳型から分離し解放した後、IPA-脱イオン水混合物で濾して水和させた。微生物テストに使用するために、レンズを充填溶液中で蒸気滅菌した。

【0051】

#### 実施例6

実施例4で述べた方法で生成した5つのレンズを、25mlの希釈した次亜塩素酸ナトリウム溶液 [1パーセントClorox (商標) 漂白剤 (5.25% NaOCl)、99パーセントDI水] と共に、ジャーローラー上のジャーの中で2時間回転させて処理した。その後、前記溶液を別の容器に移し、レンズをDI水 (3×30ml) と共にジャーローラー上で回転させることによって洗浄した。レンズを専用の充填溶液中で蒸気滅菌した (121で30分)。

【0052】

蒸気滅菌したレンズのP. エールギノーサに対する効力を以下の方法によって分析した。ATTCナンバー15442 (アメリカンタイプカルチャーコレクション、ロックビル、MD) のシュードモナスエールギノーサの培地をトリプシン大豆培地で一晚培養した。細菌接種原を最終的に約 $1 \times 10^6$  colony forming units (コロニー形成細胞) / mlに調製した。3つのコンタクトレンズを緩衝リン酸塩水 (PBS、pH = 7.4 ± 0.2) ですすぎ、残留する充填溶液を取り除いた。すすいだ各レンズを2mlの細菌接種原とともに無菌のガラス容器に入れ、これを攪拌培養器中で37 ± 2において2時間回転させた。各レンズをガラス容器から取り出し、PBSで洗い流して緩く結合した細胞を取り除き、1ml PBSを含む24の微量定量プレートに入れ、攪拌培養器中で37 ± 2においてさらに22時間回転させた。各レンズを再びPBSで洗い流して緩く結合した細胞を取り除き、0.05% (w/v) Tween (商標) 80を含む10ml PBS中に置いた。これを2000rpmの速度で3分間回転させ、遠心力を利用してレンズに残留して付着した細菌を分離した。得られた浮遊物を生存能力のある細菌として挙げ、3つのレンズに付着した検出可能な生存能力のある細菌の結果の平均を求め、下の表2に示す。実施例4の方法で得られ専用の充填溶液中で蒸気滅菌させたレンズを微生物試験の標準として用いた。

【表2】

実施例	Log CFU <sup>1</sup>	減少 (Log)
4	5.84	標準
6	5.07	0.77

<sup>1</sup> CFU = Colony forming units (コロニー形成細胞)

以上により、N-ハラミンを含むレンズは、ハラミン前駆体を含むレンズよりも付着微生物を0.77 (log) 減少させたことがわかる。

【0053】

#### 実施例7

実施例4で述べたように調製した6つのレンズを、100mlの希釈した次亜塩素酸ナトリウム溶液 [10パーセントClorox (商標) 漂白剤 (5.25% NaOCl)、90パーセントのDI水] と共に、ジャーローラー上のジャーの中で2.5時間回転させて処理した。その後、この溶液を別の容器に移し、レンズをDI水 (3×100ml) と共

にジャーローラー上で回転させることによって洗浄した。1時間は最初の洗浄、2時間は次の洗浄にあてた。レンズを専用の充填溶液中で蒸気滅菌し、実施例6に示す方法によって効力を分析した。実施例5に基づいて生成されたレンズ（前駆体を含まない）を標準として用いた。結果を表3に示す。

【表3】

実施例	Log CFU	減少 (Log)
5	5.96	標準
7	4.41	1.55

10

以上により、N - ハラミンを含むレンズは、ハラミンを含まないレンズよりも付着微生物を1.55 (log) 減少させたことがわかる。

【0054】

実施例4 (N - ハラミン前駆体を含む) と実施例5 (ハラミン前駆体を含まない) の「log CFU」値には大きな差はないため、N - ハラミン前駆体を混合すること自体はレンズの抗菌性に影響しないと考えられる。

実施例6と実施例7との比較により、レンズ処理に使用される次亜塩素酸ナトリウムの濃度を増加させることによって、効力が向上する（細菌の付着が減少する）ことがわかる。

【0055】

20

本発明の実施態様は以下の通りである。

(I) ポリマーと、少なくとも1つのN - Cl結合および/またはN - Br結合を有する少なくとも1つの複素環式化合物とを備えたレンズ。

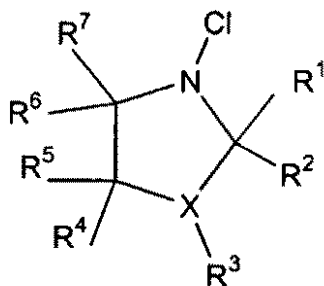
(1) 前記少なくとも1つの複素環式化合物が、置換された5または6の要素を有する少なくとも1つの複素環を備えたことを特徴とする実施態様(I)記載のレンズ。

(2) 置換された5または6の要素を有する少なくとも1つの複素環を備えた複素環式化合物が、環内に少なくとも1つのN - Cl結合またはN - Br結合と、少なくとも3つの炭素原子と、1乃至3のヘテロ窒素含有基と、0乃至1のヘテロ酸素含有基と、0乃至1のヘテロ硫黄含有基および0乃至3のカルボニ基を含むことを特徴とする実施態様(I)記載のレンズ。

30

(3) 前記少なくとも1つの複素環式化合物が式Iの化合物

【化4】



40

(式中、Xは独立してN, O, C, Sから選択され、少なくとも一組のR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>がカルボニルであり、XがNのときR<sup>3</sup>はClまたはBrであり、残りのR<sup>1</sup> - R<sup>7</sup>は独立して水素、置換または非置換C<sup>1</sup> - 4アルキル、Cl、Br、シクロアルキル、置換または非置換フェニル、置換または非置換ベンジル、エチレン不飽和アルキル、アクリルオキシアルキル、酸素含有基、硫黄含有基、窒素含有基からなる群から選択される)を備えたことを特徴とする実施態様(I)記載のレンズ。

(4) 少なくとも一組のR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>がOであり、XがNまたはOであり、XがNのときR<sup>3</sup>がClであり、残りの置換基は独立に水素およびメチル基から選択されることを特徴とする実施態様(1)記載のレンズ。

50

(5) 前記少なくとも1つの複素環式化合物が、3-クロロ-4,4-ジメチル-2-オキサゾリジノン、1,3-ジクロロ-4,4,5,5-テトラメチル-2-イミダゾリジノン、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン、1,3-ジクロロ-2,2,5,5-テトラメチル-4-イミダゾリジノンおよびそれらの重合可能な誘導体、3-クロロ-4-(アクリルオキシメチル)-4-エチル-2-オキサゾリジノンおよびポリ(1,3-ジクロロ-5-メチル-5-(4'-ビニルフェニル)ヒダントイン)およびこれらの混合物から選択されることを特徴とする実施態様(1)記載のレンズ。

【0056】

(6) 前記レンズがソフトコンタクトレンズであることを特徴とする実施態様(1)記載のレンズ。

10

(7) 前記少なくとも1つの複素環式化合物が、約1ppm乃至約100,000ppmの量存在することを特徴とする実施態様(1)記載のレンズ。

(8) 前記少なくとも1つの複素環式化合物が、約1ppm乃至約30,000ppmの量存在することを特徴とする実施態様(1)記載のレンズ。

(9) 前記少なくとも1つの複素環式化合物が、約10ppm乃至約25,000ppmの量存在することを特徴とする実施態様(1)記載のレンズ。

(10) 前記レンズが、シリコーンヒドロゲルであることを特徴とする実施態様(6)記載のレンズ。

【0057】

20

(11) 前記レンズが、エタフィルコンA、バラフィルコンA、アクアフィルコンA、レンフィルコンAまたはロトラフィルコンAであることを特徴とする実施態様(6)記載のレンズ。

(12) 前記レンズが、エタフィルコンAであることを特徴とする実施態様(6)記載のレンズ。

(13) 前記レンズが、アクアフィルコンAであることを特徴とする実施態様(6)記載のレンズ。

(II) 反応混合物から形成されるレンズを製造する方法であって、

(a) 少なくとも1つのN-C1結合および/またはN-Br結合を有する少なくとも1つの複素環式化合物を前記反応混合物に加えることと、

30

(b) 前記レンズを形成するのに十分な環境において前記反応混合物を重合させることを備えた方法。

(14) 前記複素環式化合物が重合可能な基をさらに備え、前記方法が工程(a)の前に前記複素環式化合物をプレ重合することをさらに備えたことを特徴とする実施態様(II)記載の方法。

(15) 前記重合可能な基が、少なくとも1の不飽和基を備えたことを特徴とする実施態様(14)記載の方法。

【0058】

(16) 前記不飽和基が、メタクリレート、アクリレート、スチレンおよびそれらの混合物からなる群から選択されることを特徴とする実施態様(14)記載の方法。

40

(17) 前記不飽和基が、さらに枝分かれまたは非枝分かれアルキル鎖、置換または非置換アルキル基、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエステルからなる群から選択される連結部をさらに備えたことを特徴とする実施態様(16)記載の方法。

(III) (a) レンズを形成することと、

(b) 少なくとも1つのN-C1結合および/またはN-Br結合を有する少なくとも1つの複素環式化合物を備えたコーティング組成物によって前記レンズの少なくとも1面をコーティングすることとを備えたコーティングレンズの製造方法。

(18) 前記コーティング工程が、複素環式アミン前駆化合物のモノマー、複素環式アミン前駆化合物のポリマーおよび重合可能な複素環式アミン前駆化合物からなる群から選択される少なくとも1つの複素環式アミン前駆化合物を含むコーティング組成物にレンズ

50



を接触させることと、前記コーティングされたレンズを、前記複素環式化合物を形成するためにハロゲン供給源に接触させることとを備えたことを特徴とする実施態様（ⅠⅠⅠ）記載の方法。

（ⅠⅤ）実施態様（ⅠⅠⅠ）記載の方法によって形成されたレンズ。

（Ⅴ）反応混合物から形成される眼用機器を製造する方法であって、

（a）複素環式アミン前駆化合物のモノマー、複素環式アミン前駆化合物のポリマーおよび重合可能な複素環式アミン前駆化合物からなる群から選択される少なくとも1つの複素環式アミン前駆化合物を、前記反応混合物に加えることと、

（b）前記眼用機器を形成するのに十分な環境において前記反応混合物を重合させることとを備えた方法。

10

（19）前記方法が、前記眼用器具にハロゲン供給源を接触させることをさらに備えたことを特徴とする実施態様（Ⅴ）記載の方法。

（20）ハロゲン供給源が塩素付与化合物または臭素付与化合物を備えることを特徴とする実施態様（Ⅴ）記載の方法。

【0059】

（21）前記塩素付与化合物または臭素付与化合物が、水性次亜塩素酸ナトリウムまたは水性次亜塩素酸カルシウム、ジクロロイソシアンナトリウムからなる群から選択されることを特徴とする実施態様（Ⅴ）記載の方法。

（22）前記眼用器具が、コンタクトレンズ、コンタクトレンズケースまたはコンタクトレンズバスケットであることを特徴とする実施態様（Ⅴ）記載の方法。

20

（ⅤⅠ）ポリマーと、少なくとも1つのN - C l結合および/またはN - B r結合を有する少なくとも1つの複素環式化合物を備えたレンズケース。

（ⅤⅠⅠ）レンズポリマーと、少なくとも1つのN - C l結合および/またはN - B r結合を有する少なくとも1つの抗菌性複素環式化合物とを備えた抗菌性レンズを提供することとを備えた、哺乳動物の眼の中に装着されるコンタクトレンズに対する微生物の付着を減少させる方法。

（ⅤⅠⅠⅠ）（a）レンズを生成することと、

（b）複素環式アミン前駆化合物のモノマー、複素環式アミン前駆化合物のポリマーおよび重合可能な複素環式アミン前駆化合物からなる群から選択される少なくとも1つの複素環式アミン前駆化合物を含むコーティング組成物を前記レンズの少なくとも1面にコーティングすることとを備えたコーティングレンズを製造する方法。

30

（ⅠⅩ）実施態様（ⅤⅠⅠⅠ）の方法によって形成されたレンズ。

（23）前記レンズが、微生物の生成を少なくとも25%抑制することを特徴とする実施態様（Ⅰ）記載のレンズ。

（24）前記レンズが、微生物の活性を少なくとも50%乃至少なくとも99%抑制することを特徴とする実施態様（23）記載のレンズ。

（25）前記レンズが、微生物の活性を少なくとも80%乃至少なくとも99%抑制することを特徴とする実施態様（23）記載のレンズ。

【0060】

【発明の効果】

40

以上のように、本発明によれば、細菌または他の微生物の成長、および/または細菌または他の微生物のコンタクトレンズの表面への付着を抑制するコンタクトレンズが得られる。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 8 L 83/04 (2006.01) G 0 2 B 1/10 Z  
C 0 8 L 83:04

審査官 堀井 康司

(56)参考文献 特表平 0 8 - 5 1 0 3 4 0 ( J P , A )  
特開昭 5 6 - 1 1 9 1 1 3 ( J P , A )  
欧州特許出願公開第 0 0 1 9 6 1 5 1 ( E P , A 1 )  
米国特許第 0 6 1 6 2 4 5 2 ( U S , A )  
米国特許第 0 5 4 9 0 9 8 3 ( U S , A )  
特開昭 6 2 - 2 3 0 7 7 0 ( J P , A )  
特開平 0 4 - 2 2 9 8 2 2 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G02C 7/04  
A61L 2/16  
C08J 7/04  
G02B 1/04  
G02B 1/10  
C08L 83/04  
CA/REGISTRY(STN)