

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4974412号
(P4974412)

(45) 発行日 平成24年7月11日(2012.7.11)

(24) 登録日 平成24年4月20日(2012.4.20)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 67/297	(2006.01)	C07C 67/297
C07C 69/54	(2006.01)	C07C 69/54
C08F 220/28	(2006.01)	C08F 220/28
C08J 5/00	(2006.01)	C08J 5/00
G02C 7/04	(2006.01)	G02C 7/04

Z

請求項の数 17 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-612247 (P2000-612247)
 (86) (22) 出願日 平成12年3月3日 (2000.3.3)
 (65) 公表番号 特表2002-542216 (P2002-542216A)
 (43) 公表日 平成14年12月10日 (2002.12.10)
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2000/000780
 (87) 國際公開番号 WO2000/063150
 (87) 國際公開日 平成12年10月26日 (2000.10.26)
 審査請求日 平成19年2月19日 (2007.2.19)
 (31) 優先権主張番号 9908808.0
 (32) 優先日 平成11年4月16日 (1999.4.16)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 508316416
 クーパーヴィジョン インターナショナル
 ホウルディング カンパニー リミテッド パートナーシップ
 バルバドス セント マイケル ワイルディー ビジネス パーク エッジヒル ハウス スイート #2
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

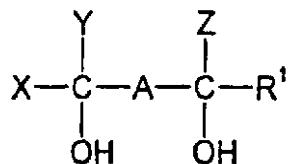
(54) 【発明の名称】ジオールの調製プロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

架橋剤と式 I

【化 1】



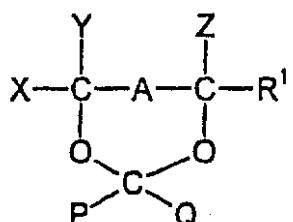
10

(I)

の重合性モノマーとを含む重合性組成物の調製方法であって、以下の工程：

(i) 式 II

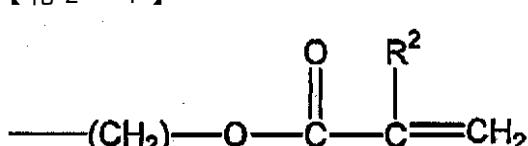
【化2】



(III)

10

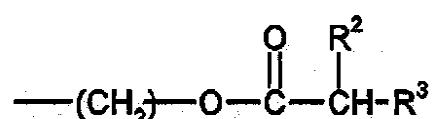
の化合物と固定化された酸とを接触させる工程であって、
ここでX、Y、Z、PおよびQは独立して、ヒドロカルビル基または水素から選択され、
Aは $(CH_2)_n$ であり、ここでnは0または1であり、R¹が、式
【化2-1】



の基であり、R²が、H、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択されるか、ま
たはR¹が、式I I I

20

【化2-2】



(III)

の基であり、R²が、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択され、かつR³が、
不飽和C_{2~5}アルキルから選択される、工程；

(i i)工程(i)の生成物を固定化ヒドロキシドと接触させることにより中和して該
架橋剤を形成し、該架橋剤がグリセロールジメタクリレートである工程、
を包含する、方法。

30

【請求項2】

前記酸がpKaが3未満の酸である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記酸が、イオン交換樹脂上に固定化されている、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

XおよびYが、1から20個の炭素原子を有するアルキル基、アルケニル基、アルキニ
ル基又はアリール基および水素から独立して選択される、請求項1~3のいずれか1項に
記載の方法。

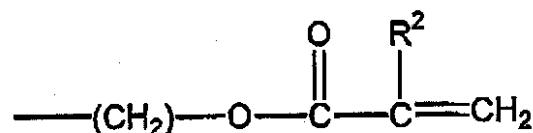
40

【請求項5】

R¹が、

式

【化3-1】



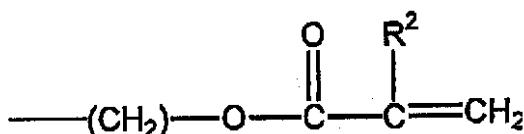
の基であり、R²がCH₃である、請求項1~4のいずれか1項に記載の方法。

50

【請求項 6】

X が H であり、 Y が H であり、 Z が H であり、 n = 0 であり、 R¹ が式

【化 3 - 2】



の基であって、ここで R² が C₂H₅ である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記固定化された酸を収納するための手段を提供する工程であって、
前記手段が流動床反応器を含み

10

該固定化された酸を式 I I の化合物と接触させる工程、
および気体を該固定化された酸に通す工程を包含する、
請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記気体が空気である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記固定化された酸が、有機溶媒の非存在下で式 I I の化合物と接触される、請求項 7
または 8 に記載の方法。

【請求項 10】

20

前記工程 (i) が水の存在下で行われる、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記方法の間に、固定化された酸とは異なる酸が副生成物として形成され、該酸が、メタクリル酸およびアクリル酸から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記方法が更に、式 I の重合性モノマーを重合し、それによってポリマーを形成する工程を包含する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

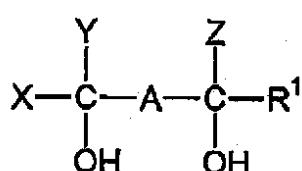
30

前記ポリマーから眼用デバイスを形成する工程をさらに包含する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

架橋剤と式 I

【化 4】



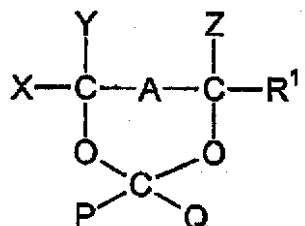
(1)

40

の重合性モノマーとを含む重合性組成物の調製方法であって、以下の工程：

(i) 式 I I

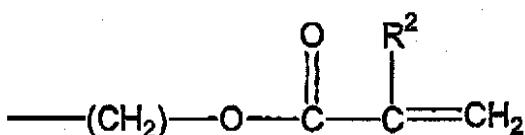
【化5】



(II)

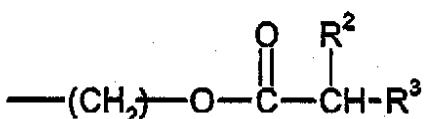
の化合物と3未満のpKaを有する固定化された酸とを接触させる工程であって、
10
ここでXおよびYは、独立して、1~20個の炭素原子を有するアルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はアリール基および水素から選択され、Z、PおよびQは、ヒドロカルビル基または水素から独立して選択され、Aは(CH₂)_nであり、ここでnは0または1であり、R¹が、式

【化6】



の基であり、R²が、H、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択されるか、またR¹が、式I I I
20

【化7】



(III)

の基であり、R²が、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択され、かつR³が、不飽和C_{2~5}アルキルから選択される、工程；
30

(i i) 工程(i)の生成物を固定化ヒドロキシドと接触させることにより中和して該架橋剤を形成し、該架橋剤がグリセロールジメタクリレートである工程、
を包含する、方法。

【請求項15】

接触させる工程によりP-C(0)-Qが形成し、前記通す工程が前記組成物から前記P-C(0)-Qを除去するのに有効な請求項7に記載の方法。

【請求項16】

前記中和の前に前記固定化された酸を濾過により除去する、請求項3に記載の方法。

【請求項17】

重合可能な式(I)のモノマーがグリセリンメタクリレート(GMA)であり、式(II)の化合物が2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イルメチルメタクリレート(GMAK)であり、酸副産物がメタクリル酸である、請求項1の方法。
40

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はジオールの調製のためのプロセスに関する。ジオールはその後、血液適合性コーティング、医用デバイス、水溶性ポリマー材料、塗料、水性コーティングまたは眼用デバイス(例えばコンタクトレンズ)のようなポリマーデバイスまたは材料の調製のためのモノマーとして用いられ得る。

【0002】

重合性モノマーから作製されるポリマーは広範囲な用途を有する。例えば、ポリマーは、
50

塗料および接着剤のようなコーティング用途のための添加剤として用いられる。ポリマーはまた、コンタクトレンズのようなレンズの調製にも用いられる。

【0003】

ポリマーは、1つまたはそれ以上のタイプの重合性モノマーを、例えば、乳化重合、溶液重合、懸濁重合またはバルク重合によって重合することによって調製される。モノマーは、任意の成分、例えば、乳化剤、安定剤、界面活性剤(sur face active agent)、開始剤(例えば光開始剤)、阻害剤、分散剤、酸化剤、還元剤、粘度調整剤、触媒、結合剤、活性化剤、促進剤、粘着付与剤、可塑剤、鹼化剤、連鎖移動剤、界面活性剤(surfactant)、充填剤、染料、金属塩、および溶媒のうちの任意のものの存在下で重合され得る。

10

【0004】

重合性モノマーの重合に関する多数の参考文献がある。例えば、いくつかの教示が、D.C. Blackley(Wiley刊、1975)による「Emulsion Polymerization: Theory and Practice」およびF.A. Boveyら(Interscience Publishers刊、1965)による「Emulsion Polymerization」の中に見いだされ得る。例えば、ポリマーは、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ブチルアクリレート、2-エチルヘキシリカルアクリレート、デシルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、スチレン、ブタジエン、エチレン、酢酸ビニル、ビニルエステル、C₉、C₁₀およびC₁₁第三級モノカルボン酸、塩化ビニル、ビニルピリジン、ビニルピロリジン、塩化ビニリデン、アクリロニトリル、クロロブレン、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、マレイイン酸およびフマル酸のようなモノマーから調製され得る。

20

【0005】

重合性モノマーの重合に対する更なる教示の例は、C.E.Schildknecht(New York: John Wiley & Sons 1952)による「Vinyl and Related Polymers」およびE.H.Riddle(New York: Reinhold Publishing Corp. 1954)による「Monomeric Acrylic Esters」およびA.G.Alexanderによる(J Oil Colour Chemists' Association [1962] 45 12)ならびにG.G.GrethおよびJ.E.Wilson(J Appl Polymer Sci [1961] 5 135)の中に見いだされ得る。

30

【0006】

重合方法に関する、より最近の教示は、EP-A-0622378、EP-A-0634428、EP-A-0623632、EP-A-0635522、EP-A-0633273、EP-A-0632157、EP-A-0630908、EP-A-0630641、EP-A-0628614、EP-A-0628610、EP-A-0622449、EP-A-0626430およびEP-A-0625529の中に見いだされ得る。

【0007】

上記のように、ポリマーの特定の用途の1つは、レンズ、特にコンタクトレンズまたは眼内レンズの調製にある。コンタクトレンズの調製についての教示の例は、EP-A-0359539に見いだされ得、これはソフトコンタクトレンズの形成方法を開示する。コンタクトレンズの調製を記載する他の文献としては、ホスホニウム基を有するビニルポリマーから作製されるコンタクトレンズを開示するWO-A-9502617、末端ホスホリルコリン基を有するポリマーから作製されるコンタクトレンズを開示するJP-A-06313009、ロックコポリマーと第2のポリマー成分とから作製される気体透過性眼用レンズを開示するWO-A-9429756、ポリマーおよびUV吸収成分を含むコンタクトレンズを開示するWO-A-9409042、ならびにポリマーと染料とを含み、ポリマーが形成されるときに親水性ポリマー中に染料を取り込むことによって調製される色付きコンタクトレンズを開示するWO-A-9211407が挙げられる。重合性モノマーからコンタクトレンズ等の調製を記載する他の文献としては、EP-A-05743

40

50

52、E P - A - 0 4 3 9 3 9 4、E P - A - 0 3 7 8 5 1 1 および E P - A - 0 4 2 4
5 2 0 が挙げられる。

【 0 0 0 8 】

ポリマーは、重合性モノマーからかなり容易に調製され得るが、適切なモノマーを満足できる純粋な形態で確実かつ安価に得る点で問題が存在し得る。この点に関して、多くの所望の重合性モノマーは不純物を伴って供給される。これらの不純物は、最終生成物を損ない得る。

【 0 0 0 9 】

特に問題のある不純物は、モノマーの重合の際に架橋剤として作用する化合物である。架橋剤の存在はモノマーの重合の際にしばしば必要とされるが、架橋剤として作用する不純物の存在は少なくとも2つの問題を引き起こし得る。第1に、重合の間に所望の架橋度を達成するために、更なる架橋剤の追加がしばしば必要とされる。しかし、モノマー中に存在する架橋剤不純物の量がわからない場合、必要とされる追加の架橋剤の量は容易に計算できない。そのため、架橋度の制御が困難になり得る。さらに、架橋剤が所望の架橋度を提供するのに必要な量よりも多量に存在する場合、架橋剤を重合の前に除去しなければならない。

10

【 0 0 1 0 】

不純物、特に架橋剤が問題となるモノマーの例は、グリセリルメタクリレート(GMA)であり、これはコンタクトレンズの調製に好適なモノマーである。このようなモノマーの使用に言及した文献の例としては、U S - A - 5 2 3 6 9 6 9、J P - A - 0 4 3 3 5 0
0 7、G B - A - 2 1 8 0 2 4 3 および E P - A - 0 1 0 0 3 8 1 が挙げられる。GMAには2つの主な問題がある。第1に、不純物はしばしば、バッチ毎に異なっているので、標準的な精製プロトコルを有することが困難となる。第2に、GMAは非常に高価なモノマーである。

20

【 0 0 1 1 】

GMAを、イソプロピリデングリセリルメタクリレート(IPGMA)[すなわち、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イルメチルメタクリレート(GMAK)]のような他のモノマーから調製する試みがなされている。GMAを調製するためのこのようなプロセスの1つはU S - A - 4 0 5 6 4 9 6 に開示され、ここでこのプロセスは、IPGMAを硫酸およびヒドロキノンと16時間反応させる工程を包含する。

30

【 0 0 1 2 】

GMAを調製するための別のプロセスもまたU S - A - 4 0 5 6 4 9 6 で言及されており、これはグリシジルメタクリレート(GYMA)を、GYMAを濃硫酸で6日間処理することによって加水分解する工程を包含する(M. F. Reffojo[1965]Journal of Polymer Science 9, 3161-3170頁)。このプロセスは、グリシジルメタクリレートが高度に毒性および発癌性のために、特に不利である。さらに、グリシジルメタクリレートは架橋剤であり、そして更なる架橋剤が反応の間に形成される(特に、酸の存在下でのグリシジルメタクリレートとGMAとの反応による)。これらの架橋剤の存在は、更なる精製工程を必要とし得るか、あるいは得られるモノマーの重合によって調製される任意のポリマーに対して有害であり得る。なお更に、Reffojoのプロセスは、H₂SO₄のBa(OH)₂での中和、および有毒な可燃性溶媒での抽出を必要とする。

40

【 0 0 1 3 】

GMAを蒸留して精製GMAを調製し、次いで架橋剤を添加することもまた、当該分野で実施されている。しかし、蒸留は困難であり、かつ費用がかかる。GMAは高沸点であり、そのため蒸留の費用は高い。蒸留は、典型的には、精製されるべき生成物の15-20%の損失をもたらす。さらに、GMAは蒸留の間に重合し得、貴重なモノマーが失われる。更にお、蒸留を行うのに必要であり得る装置(例えば落下膜エバポレーター)は高価である。

【 0 0 1 4 】

50

明らかに、これらの従来技術の方法は、モノマー中に存在する架橋剤の量の適切な制御を提供せず、従って、重合の間の架橋度の制御を可能とはしない。従来技術によって得られるモノマーは、いくつかの用途には多すぎる架橋剤を含み得るか、あるいは高価かつ困難な精製を必要とし得る。さらに、純粋なモノマーを提供するか、あるいは架橋剤を含むモノマーを提供することを試みる従来技術の方法は、非常に労働集約的であり、そして毒性の化学物質および可燃性溶媒を含む危険な化学物質の使用、ならびに危険なプロセス工程を含む。

【0015】

さらに、GMAポリマーを調製するための従来技術の方法は、U.S. 4,338,419、F.R. 8,207,595、WO 93/0841およびEzrieli et al.、Vysokomol. Soedinen. Ser. B, 20(10), 777-9, Hild. Makromol. Chem. 177, 1947-1972(1976)およびBeinert et al.、Die Makromolekulare Chemie, 175, 2069-2077(1974)に開示されている。

【0016】

U.S.-A-5,532,289は、ソフトコンタクトレンズを形成するためのプロセスを開示する。この特許の請求の範囲によれば、レンズは、実質的に2,3-ジヒドロキシプロピルメタクリレート(GMA)と2-ヒドロキシエチルメタクリレートとからなるコポリマーから形成される。ヒドロキシエチルメタクリレートはときにHEMAと称される。U.S.-A-5,532,289のプロセスは予備蒸留工程を必要とし、ここでGMAが蒸留される。それゆえ、U.S.-A-5,532,289のプロセスは煩雑であり、かつ費用がかかる。

【0017】

WO 98/07055は、本質的にGMAとHEMAとからなる眼用デバイス(例えばコンタクトレンズ)の調製プロセスを開示し、このプロセスは以下の工程を包含する：a) 第2のモノマーと、付加された改質基を有する第1のモノマーとを共重合して、結合した改質基を有する第1のポリマーを形成する工程；およびb) 第1のポリマーに結合した改質基の全部または一部を改質して、第1のポリマーとは異なる第2のポリマーを形成し、これにより本質的にGMAとHEMAとからなる眼用デバイスを形成する工程。

【0018】

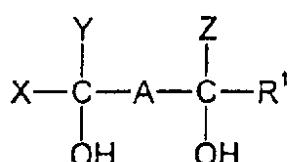
本発明は、ポリマーの調製のための既知のプロセスに関連する問題点を克服しようとする。

【0019】

本発明の第1の局面によれば、架橋剤と式I

【0020】

【化4】



(I)

の重合性モノマーとを含む重合性組成物の調製プロセスが提供され、このプロセスは、(i)式II

【0021】

【化5】

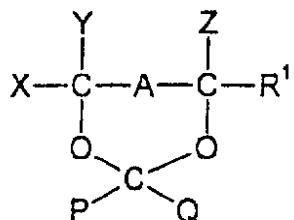
10

20

20

30

40



(II)

10

の化合物と固定化された酸とを接触させる工程であって、ここでX、Y、Z、R¹、PおよびQは独立して、ヒドロカルビル基または水素から選択され、そしてAは(C H₂)_nであり、ここでnは0または1である、工程；

(i i) 工程(i)の生成物を中和して架橋剤を形成する工程、を包含する。

【0022】

本発明の第2の局面によれば、本発明に従うプロセスによって調製される眼用デバイス(例えば、コンタクトレンズ)が提供される。

【0023】

用語「架橋剤」によって、本発明者らは、重合時のモノマーの架橋度を架橋剤なしでのモノマーの重合と比べて増加させる化合物を意味する。

20

【0024】

本発明は多くの利点を提供し得る。

【0025】

本発明は、組成物中に存在する架橋剤の量を制御することを可能とし得る。それゆえ、本発明は、重合性モノマーを含む組成物を提供し、ここで重合性モノマーの架橋度および/または速度は制御され得る。さらに、架橋剤の濃度が制御され得るので、架橋剤の更なる添加によって所望の/至適な重合時の架橋度および/または速度を達成することが可能となる。

【0026】

本発明は、モノマー中の初期架橋剤濃度が低いので、所望の/至適なレベルを達成するための更なる架橋剤の制御された添加が可能となるという利点を有する。対照的に、従来技術によるモノマー(例えば、GMA)を使用する場合、架橋剤のレベルは、レンズのような最終ポリマーの機械的特性を損なうことなく、更なる添加を可能とするには高すぎることが多い。

30

【0027】

当業者は、X、Y、ZまたはR¹の少なくとも1つが重合性基であるならば、式Iの化合物は重合性モノマーとなることを理解する。好ましい局面において、R¹は重合性基である。

【0028】

本発明のプロセスの好適な局面において、酸は強酸である。用語「強酸」は、pKaが3未満の酸を意味する。

40

【0029】

本発明のプロセスの好適な局面において、酸はイオン交換樹脂上に固定化される。好ましくは、イオン交換樹脂は、Rohm and Haasから入手可能なAmberlyst 15である。

【0030】

本発明のプロセスの好適な局面において、工程(i)の生成物は、この生成物を固定化されたアルカリと接触させることによって中和される。好ましくは、固定化されたアルカリは固定化ヒドロキシドである。より好ましくは、固定化ヒドロキシドは、Rohm and Haasから入手可能なAmberjet 4400(OH)である。

50

【 0 0 3 1 】

上記のように、好ましくは、R¹は重合性基である。好ましくは、R¹はヒドロカルビル基、およびヒドロカルビルエステルから選択され、好ましくは不飽和ヒドロカルビルエステルである。

【 0 0 3 2 】

用語「ヒドロカルビル基」は、本明細書において、少なくともCおよびHを含み、そして任意に1つ以上の他の適切な置換基を含み得る基を意味する。このような置換基の例としては、ハロ基、アルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、エポキシ基、アクリル基、炭化水素基、N-アシリル基、または環式基等が挙げられる。置換基が環式基である可能性に加えて、置換基の組合せが環式基を形成し得る。ヒドロカルビル基が1つより多くのCを含むならば、これらの炭素は必ずしも互いに連結している必要はない。例えば、少なくとも2つの炭素は適切な要素または基を介して連結し得る。それゆえ、ヒドロカルビル基は、ヘテロ原子を含み得る。適切なヘテロ原子は当業者には明らかであり、例えば、硫黄、窒素および酸素を含む。

10

【 0 0 3 3 】

用語「ヒドロカルビルエステル」は、本明細書において、-C(=O)O-基を含むヒドロカルビル基を意味する。

【 0 0 3 4 】

用語「不飽和ヒドロカルビルエステル」は、本明細書において、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合または少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含むヒドロカルビルエステルを意味する。

20

【 0 0 3 5 】

好ましくは、ヒドロカルビル基は直鎖状または分枝基である。分枝基は1つまたはそれ以上の分枝を含み得る。

【 0 0 3 6 】

1つの局面において、直鎖状または分枝ヒドロカルビル基は、1から20個の炭素原子、1から15個の炭素原子、1から10個の炭素原子、1から5個の炭素原子、または1から3個の炭素原子を含み得る。

【 0 0 3 7 】

直鎖状または分枝ヒドロカルビル基は、飽和または不飽和であり得る。1つの局面において、直鎖状または分枝ヒドロカルビル基は飽和であり得る。

30

【 0 0 3 8 】

好ましくは、ヒドロカルビル基はアルキル骨格を含む。骨格は1つ以上の非アルキル基で中斷されていてもよい。非アルキル基は、エステル、エーテルおよびそれらの組合せから選択され得る。

【 0 0 3 9 】

1つの局面において、アルキル骨格は、1から20個の炭素原子、1から15個の炭素原子、1から10個の炭素原子、1から5個の炭素原子、または1から3個の炭素原子を含み得る。

【 0 0 4 0 】

アルキル骨格は、アルキル骨格から分枝した1つ以上のアルキル基を含み得る。1つの局面において、各アルキル分枝は、1から20個の炭素原子、1から15個の炭素原子、1から10個の炭素原子、1から5個の炭素原子、または1から3個の炭素原子を含み得る。

40

【 0 0 4 1 】

ヒドロカルビル基は環式基であり得る。この点に関して、ヒドロカルビル基は単環式基または多環式基であり得る。ここで、用語「多環式」は、縮合環および非縮合環構造を含み、それらの組合せを含む。

【 0 0 4 2 】

多環式基の環式基のうちの少なくとも1つは複素環式基（複素環）または非複素環式基で

50

あり得る。

【0043】

環式基または多環式基の環式基の少なくとも1つは、飽和環構造または不飽和環構造（例えば、アリール基）であり得る。

【0044】

ヒドロカルビル基は、C、H、O、Si、N、P、ハロゲン（C1、BrおよびIを含む）、SおよびPのうちの任意の1つ以上を含み得る。ヒドロカルビル基がアルキル骨格を有する好適な局面において、アルキル骨格は、C、H、O、Si、N、P、ハロゲン（C1、BrおよびIを含む）、SおよびPのうちの任意の1つ以上によって中断され得る。

【0045】

好ましくは、ヒドロカルビル基は炭化水素基である。

【0046】

ここで、用語「炭化水素基」は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシリル基（これらの基は直鎖状、分枝または環式であり得る）あるいはアリール基のうちの任意の1つを意味する。炭化水素という用語はまた、任意に置換されたこれらの基をも包含する。炭化水素がその上に置換基を有する分枝構造であるならば、置換は炭化水素骨格上、または分枝上のいずれかであり得る。あるいは置換は、炭化水素骨格上および分枝上であり得る。

【0047】

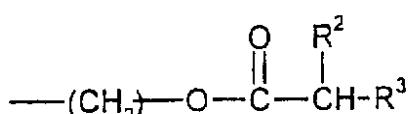
炭化水素基は、1から20個の炭素原子、1から15個の炭素原子、1から10個の炭素原子、1から5個の炭素原子、または1から3個の炭素原子を有し得る。

【0048】

好適な実施形態において、R¹は、式III

【0049】

【化6】



(III)

の基であり、ここでR²は、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択され、そしてR³は、不飽和C₁₋₅アルキルから選択される。非常に好適な実施形態において、R²はCH₃であり、かつR³は=CH₂である。

【0050】

好ましくは、本明細書において与えられる式のX、Y、PおよびQは独立して、ヒドロカルビル基および水素から選択される。好ましくは、ヒドロカルビル基は炭化水素基である。より好ましくは、ヒドロカルビル基は1から20個の炭素を有する炭化水素基である。さらにお好ましくは、ヒドロカルビル基は、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択される。

【0051】

非常に好適な実施形態において、XはH、YはH、ZはH、n=0、PはCH₃、QはCH₃、そしてR¹は式IIIの基であり、ここでR²がCH₃であり、かつR³は=CH₂である。

【0052】

式IIの化合物が固定化された酸と接触して式Iの重合性モノマーを提供するとき、酸が反応の間に副生成物として形成される。例えば、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イルメチルメタクリレート(GMAK)を固定化された酸と接触させてGMAを

10

20

30

40

50

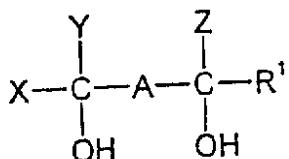
提供する場合、たとえば低濃度でもメタクリル酸が形成される。本発明の好適な局面において、酸は工程(i i)で中和されて、架橋剤が形成され、ここで架橋剤はグリセロールジメタクリレート(DGMA)である。

【0053】

それゆえ、本発明の非常に好適な局面は、架橋剤と式I

【0054】

【化7】



(I)

10

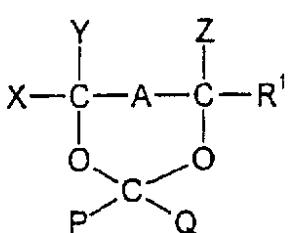
の重合性モノマーとを含む重合性組成物の調製プロセスを提供し、このプロセスは、

(i) 式II

【0055】

【化8】

20



(II)

30

の化合物と固定化された酸とを接触させる工程であって、

ここでXはH、

YはH、

ZはH、

Aは(CH₂)₉、

PはCH₃、

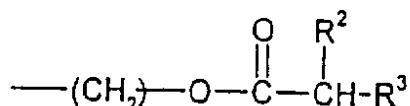
QはCH₃、

であり、そしてここでR¹は式IIIの基

【0056】

【化9】

40



(III)

であり、ここでR²はCH₃であり、かつR³は=CH₂である、工程；

(i i) 工程(i)の生成物を、この生成物を固定化されたヒドロキシドと接触させるこ

50

とによって中和して架橋剤を形成する工程、を包含し、ここで架橋剤はグリセロールジメタクリレートである。

【0057】

換言すれば、非常に好適な局面において、本発明は、グリセロールメタクリレート (GMA)、およびグリセロールジメタクリレートを含む組成物の調製のためのプロセスを提供し、このプロセスは (i) (2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-イル) メチルメタクリレート (GMAK) と固定化された酸とを接触させる工程；(ii) 工程(i)の生成物を、この生成物を固定化ヒドロキシドと接触させることによって中和して、グリセロールジメタクリレートを形成する工程を包含する。

【0058】

本発明の好適な実施形態において、固定化された酸は水の存在下で式IIの化と接触される。

【0059】

本発明の好適な実施形態において、プロセスはさらに、固定化された酸を収納するための手段を提供する工程、該固定化された酸を式IIの化合物と接触させる工程、および気体を該固定化された酸に通す工程を包含する。本発明のこの好適な局面において、非常に高い転化率が達成される。GMAKを固定化された酸と接触させた場合、>99.9%の転化率が達成された。

【0060】

好ましくは、気体は酸素を含む。より好ましくは気体は空気である。

10

【0061】

好ましくは、固定化された酸を収納するための手段は流動床反応器を含む。

【0062】

本発明のさらに好適な局面において、プロセスは、気体が固定化された酸を通った後、固定化された酸を収納するための手段から気体を抽出する工程を包含する。抽出された気体は式IIと固定化された酸との接触の反応生成物を含み得る。反応生成物は、式P-C(O)-Qであり得る。反応生成物を除去することによって、平衡

【0063】

【数1】

20



はIの側に移動する。従って、転化速度および/または最終的なIの転化率は増大し、そして、好適な局面において、本質的に定量的な転化率が達成され得る。

【0064】

反応生成物P-C(O)-Qは揮発性化合物であることが理解される。用語「揮発性化合物」によって、本発明者らは、その化合物が150未満の沸点を有する、そして/あるいは水と共に沸混合物を形成し得ることを意味する。

40

【0065】

それゆえ、本発明の1つの好適な局面において、式IIの化合物は、ポリマーであるかまたはポリマーの一部である。しかし、上で説明したように、式IIの化合物は好ましくはモノマーである。

【0066】

本発明のプロセスの好適な局面において、更に、重合性組成物を重合して医用デバイス、特に、コンタクトレンズのような眼用デバイスを提供する工程を包含する。

【0067】

本発明は、コンタクトレンズ(ハードおよびソフトコンタクトレンズの両方)、眼内レンズ、眼間レンズ(interocular lenses)および角膜内インプラントの

50

ような眼用デバイス、ならびに補綴物品およびハイドロゲル物品の調製のために得に有利である。この点について、本発明は、眼用デバイスをより容易に作成することができるようにするのみならず、架橋度および/または速度の可能なより広い選択を提供することによって、得られるポリマーの、収縮、寸法安定性、膨潤、水感受性、疎水性または親水性、あるいはそれらの組合せの任意のものをより広く制御することを可能にする。

【0068】

医用デバイスおよび/または重合成(*polymerisable*)組成物はまた、従来の添加成分、例えば、乳化剤、安定剤、界面活性剤(*surface active agent*)、抑制剤(例えば、光抑制剤)、阻害剤、分散剤、酸化剤、還元剤、粘度調節剤、触媒、結合剤、活性化剤、促進剤、粘着付与剤、可塑剤、鹼化剤、連鎖移動剤、架橋剤、界面活性剤(*surfactant*)、充填材、染料、金属塩、および溶媒のいずれか1つ以上を含み得る。
10

【0069】

例として、界面活性剤および分散剤は、脂肪ロジンおよびナフテン酸の塩、ナフタレンスルホン酸と低分子量のホルムアルデヒドとの縮合物、カルボン酸ポリマーおよび適切な親水性・親油性バランスのコポリマー、高級アルキル硫酸塩、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリールスルホン酸塩、例えば、ドデシルベンゼンスルホン酸塩、イソブロピルベンゼンスルホン酸あるいはイソブロピルナフタレンスルホン酸のナトリウムまたはカリウム塩；スルホコハク酸塩、例えば、ジオクチルスルホコハク酸アルカリ金属、高級アルキルスルホコハク酸塩、例えばオクチルスルホコハク酸ナトリウム、N-メチル-N-パルミトイyl-タウリンナトリウム、オレイルイセチオン酸ナトリウム、アルキルアリールポリエトキシエタノール硫酸またはスルホン酸のアルカリ金属塩、例えば、t-オクチルフェノキシ-ポリエトキシエチル硫酸ナトリウム(1から5個のオキシエチレン単位を有する)であり得る。用いられ得る典型的な重合抑制剤は、ハイドロキノン、モノメチルエーテル、ベンゾキノン、フェノチアジンおよびメチレンブルーを包含する。
20

【0070】

好適な実施形態において、染料は、2-ヒドロキシベンゾフェノン、オキシジアゾール、サリチル酸、モノ安息香酸レゾルシノール、ベンゾトリアゾール、好ましくは2H-ベンゾトリアゾール、ベントチアゾロアジン、好ましくは2N-ベンゾチアゾロアジン、-シアノ--フェニルケイ皮酸、ポリアルキルピペリジン(*polyalkyppiperidine*)およびそれらの誘導体からなる群から選択される。
30

【0071】

好ましくは、染料は、ベンゾトリアゾール、特に2H-ベンゾトリアゾールおよびその誘導体から選択される。

【0072】

本発明の組成物および/または医用デバイスは、1つ以上のさらなるコモノマーを含み得る。本発明において用いられ得る1つ以上のさらなるコモノマーの例としては、以下のものが挙げられる：(アルキルおよびシクロアルキル)アクリレート；(アルキルおよびシクロアルキル)メタクリレート；フリーラジカル重合成(*polymerisable*)オレフィン酸(これらのアルコキシ-、アルキルフェノキシ-、アルキルフェノキシ-(ポリエチレンオキシド)-、ビニルエステル-、アミン置換(その四級アンモニウム塩を含む)、ニトリル-、ハロ-、ヒドロキシ-、および酸置換(例えば、ホスホ-またはスルホ-)誘導体を含む)；および他の適切なエチレン性不飽和(*ethylenic*ally unsaturated)重合成(*polymerisable*)部分；これらの組合せ。好ましくは、アルキルおよびシクロアルキル基は、20個までの炭素原子を含む(例えば(C₁-C₂₀アルキルおよびC₁-C₂₀シクロアルキル)アクリレート、および(C₁-C₂₀アルキルおよびC₁-C₂₀シクロアルキル)メタクリレート)。より詳細には、典型的なコモノマーは、メチルアクリレート、エチルアクリレート、n-プロピルアクリレート、イソプロピルアクリレート、n-ブチルアクリレート、イソブチルアクリレートt-ブチルアクリレート、イソボルニルアクリレート、ペンチルアクリレート、ヘキシリ
40
50

アクリレート、オクチルアクリレート、イソ - オクチルアクリレート、ノニルアクリレート、ラウリルアクリレート、ステアリルアクリレート、エイコシルアクリレート、2 - エチルヘキシルアクリレート、シクロヘキシルアクリレート、シクロヘプチルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ヒドロキシメチルアクリレート、ヒドロキシメチルメタクリレート、プロピルメタクリレート、n - ブチルメタクリレート、t - ブチルメタクリレート、イソブチルメタクリレート、ペンチルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、シクロヘキシルメタクリレート、2 - エチルヘキシルメタクリレート、イソボルニルメタクリレート、ヘプチルメタクリレート、シクロヘプチルメタクリレート、オクチルメタクリレート、イソ - オクチルメタクリレート、ノニルメタクリレート、デシルメタクリレート、ラウリルメタクリレート、エイコシルメタクリレート、ドデシルアクリレート、ペントデシルアクリレート、セチルアクリレート、ステアリルアクリレート、エイコシルアクリレート、イソデシルアクリレート、ビニルステアレート、ノニルフェノキシ - (エチレンオキシド)₁₋₂₀アクリレート、オクタデセン、ヘキサデセン、テトラデセン、ドデセン、ドデシルメタクリレート、ペントデシルメタクリレート、セチルメタクリレート、ステアリルメタクリレート、エイコシルメタクリレート、イソデシルメタクリレート、ノニルフェノキシ (エチレンオキシド)₁₋₂₀メタクリレート、アクリル酸、メタクリル酸、フマル酸、クロトン酸、イタコン酸、無水フマル酸、無水クロトン酸、無水イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、スチレン、-メチルスチレン、ビニルトルエン、アクリロニトリル、メタアクリロニトリル、エチレン、酢酸ビニル、塩化ビニル、塩化ビニリデン、アクリルアミド、メタクリルアミド、メタクリルアミド 2 - シアノエチルアクリレート、2 - シアノエチルメタクリレート、ジメチルアミノエチルメタクリレート、ジメチルアミノプロピルメタクリレート、t - ブチルアミノエチルメタクリレート、グリシジルアクリレート、グリシジルメタクリレート、グリセリルアクリレート、ベンジルアクリレート、ベンジルメタクリレート、フェニルアクリレート、フェニルメタクリレート、ビニルピリジン、ビニルピロリジン、シロキサン、シランおよびそれらの混合物のうち任意のものを包含する。他の重合成 (polymerisable) モノマーは、米国特許第 2879178 号、同第 3037006 号、同第 3502627 号、同第 3037969 号および同第 347485 号に開示されている。

【0073】

好ましいコモノマーはグリセリルメタクリレート (GMA)、(2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルメタクリレート (GMAK)、ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA)、メタクリル酸、アクリル酸、GYMA、N - ビニルピロリドン、アルキルメタクリレート (例えば、C₁₋₂₀アルキルメタクリレート、より好ましくは C₁₋₁₅アルキルメタクリレート、より好ましくは C₁₋₁₀アルキルメタクリレート、より好ましくは C₁₋₅アルキルメタクリレート、例えばメチルメタクリレート)、アルキルアクリレート (例えば、C₁₋₂₀アルキルアクリレート、より好ましくは C₁₋₁₅アルキルアクリレート、より好ましくは C₁₋₁₀アルキルアクリレート、より好ましくは C₁₋₅アルキルアクリレート、例えばメチルアクリレート)、アリールメタクリレート、アリールアクリレート、ジアセトンアクリルアミド、アクリルアミド、メタクリルアミド、N - アルキルアクリルアミド (例えば、C₁₋₂₀N - アルキルアクリルアミド、より好ましくは C₁₋₁₅N - アルキルアクリルアミド、より好ましくは C₁₋₁₀N - アルキルアクリルアミド、より好ましくは C₁₋₅N - アルキルアクリルアミド、例えばメチルアクリルアミド)、N - アルキルメタクリルアミド (例えば、C₁₋₂₀N - アルキルメタクリルアミド、より好ましくは C₁₋₁₅N - アルキルメタクリルアミド、より好ましくは C₁₋₁₀N - アルキルメタクリルアミド、より好ましくは C₁₋₅N - アルキルメタクリルアミド、例えばメチルメタクリルアミド)、酢酸ビニル、ビニルエステル、スチレン、他の置換オレフィン、N - ジアルキルアクリルアミド (例えば、C₁₋₂₀N - ジアルキルアクリルアミド、より好ましくは C₁₋₁₅N - ジアルキルアクリルアミド、より好ましくは C₁₋₁₀N - ジアルキルアクリルアミド、より好ましくは C₁₋₅N - ジアルキルアクリルアミド、例えば NNジメチルアクリルアミド)、N - ジアルキルメタクリルアミド (例えば、C₁₋₂₀N - ジアルキルメタクリルアミド)、N - ジアルキルメタクリルアミド (例えば、C₁₋₂₀N - ジアルキルメタクリルアミド) 50

、より好ましくはC₁₋₁₅N - ジアルキルメタクリルアミド、より好ましくはC₁₋₁₀N - ジアルキルメタクリルアミド、より好ましくはC₁₋₅N - ジアルキルメタクリルアミド、例えばN Nジメチルメタクリルアミド)、3 - メタクリルオキシプロピルトリス(トリメチルシリルシロキシ)シラン(T R I S モノマー)、フッ素置換アルキルおよびアリールアクリレートおよびメタクリレート(好ましくは、ここでアルキルはC₁₋₂₀アルキル、より好ましくはC₁₋₁₅アルキル、より好ましくはC₁₋₁₀アルキル、より好ましくはC₁₋₅アルキル)、およびこれらの組合せのうちの任意のものを含む。

【0074】

より好ましいコモノマーは、グリセリルメタクリレート(GMA)、(2,2 -ジメチル-1,3 -ジオキソラン-4 -イル)メチルメタクリレート(GMAK)、2 -ヒドロキシエチルメタクリレート(2 -HEMA)、メタクリル酸、アクリル酸およびグリシルメタクリレートまたはこれらの組合せのうちの任意のものを含む。 10

【0075】

コモノマーのリストはまた、これらのモノマーの置換誘導体、例えば、ハロゲン化モノマー、特にフッ化モノマー誘導体、ならびにアセタールおよびケタール誘導体も含む。

【0076】

本発明の組成物の重合成(polymerisable)モノマー、ならびに1つ以上のさらなるコモノマーは、本発明の組成物および/または眼用デバイスが本質的にGMAおよびHEMAからなるように、選択され得る。 20

【0077】

本発明の好適な局面において、本発明はまた、本発明のプロセスによって得られる眼用デバイス(例えば、コンタクトレンズ)を提供し、ここでこの眼用デバイスは、80 - 20重量%のHEMAと; 20 - 80重量%のGMAと; 必要に応じて5%以下の架橋重合モノマーとを含み; そしてここで眼用デバイスはメタクリル酸を0.01%未満含む。 30

【0078】

本発明の好適な局面において、式Iの化合物はGMAの誘導体、例えば(2,2 -ジメチル-1,3 -ジオキソラン-4 -イル)メチルメタクリレート(GMAK)である。GMAKは、Morilā([1994] Macromolecules 27 35 - 39頁)およびOguchihirā, Polym Eng. Sci. ([1990] 30 449)の教示に従って調製され得る。本発明のこの好適なプロセスはまた、GMAKが安価な市販材料から容易に合成でき、かつ純粋な状態で、すなわち市販のGMA中に通常存在する物質、特に架橋性物質を含まずに調製できるため、特に興味深い。 30

【0079】

本発明のプロセスの好適な局面において、式Iの重合成(polymerisable)モノマーを重合する工程を包含する。任意の典型的で適切な重合方法が使用され得る。好適な方法は、熱またはUVで開始されるフリーラジカル重合である。

【0080】

本発明に従って調製されるポリマーは、ボタンあるいはキャスト成型またはスパンキャスト(spun cast)レンズとして作製され得る。

【0081】

本発明を以下、例示のみのために、添付の図面を参照して説明する。ここで:

図1は、本発明に従う好適なプロセスの反応スキームを示す。 40

【0082】

図2は、グラフを示す。

【0083】

(実施例)

(1. GMAKからグリセリンメタクリレート(GMA)への転化)

この方法は、ケタール(GMAK)を強酸性カチオン交換樹脂で酸触媒加水分解することを伴う。

【0084】

使用試薬

GMAK(洗浄)

2880ml

脱イオン水

921ml

Amberlyst 15(湿式)カチオン交換樹脂 288g

GMAKは、メチルメタクリレートおよびSolketal(2,2-ジメチル-4-ヒドロキシメチル-1,3-ジオキソラン)とのエステル転移反応によって調製して得た。

【0085】

Amberlyst 15(湿式)を使用前に、脱イオン水で繰り返し洗浄して、酸性不純物を除去した。

【0086】

3000mlのGMAKを同量の脱イオン水で洗浄して、いかなるSolketalをも除去した。GMAKが高濃度のSolketalを含んでいる場合は、分離は困難である。

【0087】

試薬を5リットルビンに入れ、そして周囲温度(15~18)の濾過した空気のストリーム(11リットル/分)を混合物に48時間通した。

【0088】

次いでブナーフ斗およびフラスコを用いて、カチオン交換樹脂を濾別した。

【0089】

288gの十分に洗浄したAmberjet4400(OH)アニオン交換樹脂を濾液に加え、そして1時間攪拌して、メタクリル酸を中和した。次いでブナーロートおよびフラスコを用いて、樹脂を濾別した。

【0090】

濾液を2リットルのアンバーガラスビンに移し、そして乾燥濾過空気の急激なストリームを通して、水含量を3%未満まで減少させた。50ppmのハイドロキノンのメチルエーテルを抑制剤として加えた。

【0091】

収量1860gのGMAを得た。架橋剤含量は0.8%グリセリルメタクリレートであった。UV検出およびRI検出で分析したサンプルの詳細を以下に示す。データはまた図2にも示される。

【0092】

【表1】

サンプル	UV検出器による組成(%)				RI検出器による組成(%)			
	GMA	MEHQ	GDMA	GMAK	カラム	GMA	GDMA	GMAK
1	99.37	0.04	0.84	0.11	3.02	99.11	0.67	0.00
2	95.12	0.04	2.25	0.05	3.03	95.30	2.01	0.00
3	98.00	0.04	1.59	0.01	2.59	97.95	1.41	0.00
4	97.41	0.04	1.41	0.05	3.40	97.23	1.29	0.00
5	94.13	0.03	1.41	2.26	3.02	94.15	1.24	2.18
6	94.08	0.05	1.35	2.02	3.00	93.84	1.14	1.81
7	100.11	0.05	1.38	0.01	2.60	100.80	1.16	0.00
8	92.98	0.04	1.44	0.01	2.69	93.53	1.34	0.00
9	99.39	0.04	1.57	0.38	1.63	99.39	1.42	0.00
10	91.89	0.03	1.40	0.06	3.14	91.94	1.06	0.00
11	95.11	0.04	1.41	0.39	3.09	94.30	1.23	0.00
12	97.58	0.04	1.29	0.04	3.64	98.04	1.06	0.00
13	97.77	0.04	1.45	0.04	3.23	96.96	1.24	0.00
14	97.73	0.05	1.58	0.59	2.80	98.04	1.40	0.47
平均	96.48	0.04	1.46	0.43	2.92	96.47	1.26	0.32
標準偏差	2.57	0.00	0.29	0.75	0.47	2.63	0.29	0.72

10

20

30

40

50

(2. キャスト成型)

10 g の GMA (実施例 1 で調製) を 10 g の HEMA とブレンドした。アゾイソブチロニトリル (AIBN) (0.2%) を混合物に溶解し、次いでこれを濾過した。混合物をポリプロピレンモールドに仕込み、これを組み立てて、120°で 30 分間加熱した。硬化したレンズを取り出し、そして生理食塩水溶液中で平衡化した。得られたヒドロゲルレンズは水分含量 60% であった。

【0093】

(3. スピンキャスティング)

10 g の GMA (実施例 1 で調製) を 10 g の HEMA とブレンドした。ベンゾイル (benzoyl) メチルエーテル (0.2%) を混合物に溶解し、次いでこれを濾過した。この混合物をスピンキャスティングのために設計された PVC モールドに仕込んだ。UV ランプの群 (bank) に通した後、温水に曝露することにより硬化したレンズをモールドから取り出して、次いで生理食塩水で平衡化した。

10

【0094】

(4. ボタン)

10 g の GMA (実施例 1 で調製) を 10 g の HEMA とブレンドした。イソプロピルペルジカーボネート (0.1%) を混合物に溶解し、次いでこれを濾過した。この混合物をポリプロピレンボタンモールドへ仕込み、これを密封して、水浴中に浸漬した。32°で 16 時間後、透明無色のボタンを取りだし、そして 120°で 1 時間加熱し、そして 17°/時間の割合で 50° に冷却した。レンズをボタンから切り出し、生理食塩水中で平衡化した。

20

【0095】

上記明細書中で言及した全ての刊行物は本明細書中に参考として援用される。本発明の記載された方法およびシステムの種々の改変および変化は、本発明の範囲および精神から逸脱することなく当業者に明らかである。本発明を特定の好適な実施形態と関連させて記載してきたが、特許請求する発明は、このような特定の実施形態に過度に限定すべきではない。実際、化学および関連分野の当業者には自明である、記載した発明の実施の形態の種々の改変は、添付の請求項の範囲内であることが意図される。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、本発明による好適なプロセスの反応スキームを示す。

30

【図 2】 図 2 は、グラフを示す。

【図1】

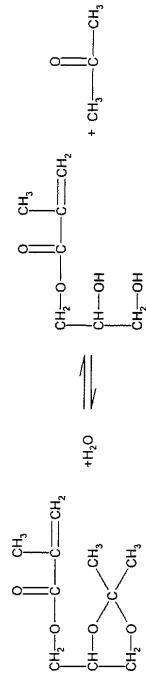
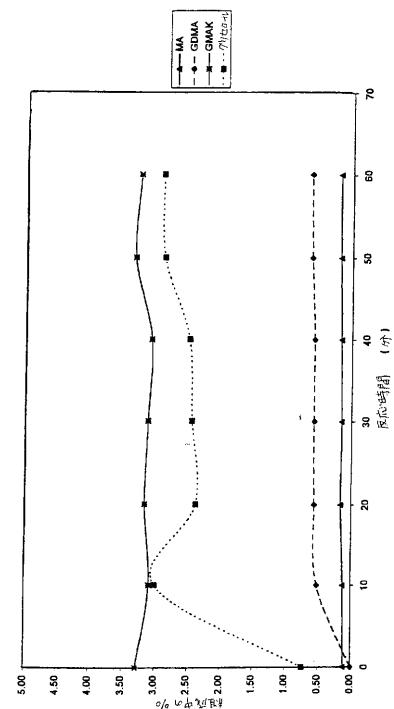


Figure 1

【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 07B 61/00 (2006.01) C 07B 61/00 300

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100156982
弁理士 秋澤 慶

(72)発明者 ホールドストック, バリー チャールズ
イギリス国 ケイティー6 4エイエル サリー, サービトン, メイプル ロード 82,
キングストン コート, フラット 12

(72)発明者 グラスペイ, トレバー オーウェン
イギリス国 ジーユー15 4エイジー サリー, カンバリー, キングストン ロード 27

審査官 藤原 浩子

(56)参考文献 米国特許第05532289(US,A)
米国特許第04056496(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 67/29
C07C 69/54
C08F