(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6545751号
(P6545751)

(45)発行日　令和1年7月17日(2019.7.17)　(24)登録日　令和1年6月28日(2019.6.28)

(51)Int.Cl.		F I	
G02C 7/04	(2006.01)	G02C	7/04
C08F 220/58	(2006.01)	C08F	220/58
C08G 81/02	(2006.01)	C08G	81/02

請求項の数 9　(全 46 頁)

(21)出願番号	特願2017-119319(P2017-119319)
(22)出願日	平成29年6月19日(2017.6.19)
(62)分割の表示	特願2014-509329(P2014-509329)の分割
原出願日	平成24年4月29日(2012.4.29)
(65)公開番号	特開2017-167564(P2017-167564A)
(43)公開日	平成29年9月21日(2017.9.21)
審査請求日	平成29年6月19日(2017.6.19)
(31)優先権主張番号	61/482,379
(32)優先日	平成23年5月4日(2011.5.4)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	13/449,413
(32)優先日	平成24年4月18日(2012.4.18)
(33)優先権主張国	米国(US)

前置審査

(73)特許権者　510294139
ジョンソン・アンド・ジョンソン・ビジョン・ケア・インコーポレイテッド
Ｊｏｈｎｓｏｎ　＆　Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｖｉｓｉｏｎ　Ｃａｒｅ，　Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国、３２２５６　フロリダ州、ジャクソンビル、センチュリオン・パークウェイ　７５００
７５００　Ｃｅｎｔｕｒｉｏｎ　Ｐａｒｋｗａｙ，　Ｊａｃｋｓｏｎｖｉｌｌｅ，　ＦＬ　３２２５６，　Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａ
(74)代理人　100088605
弁理士　加藤　公延

最終頁に続く

(54)【発明の名称】均一な電荷密度を有する医療用器具及びその製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズであって、前記シリコーンヒドロゲルの中または上に、重量基準で５０ｐｐｍ～１００００ｐｐｍの少なくとも１種の非架橋統計的コポリマーを含み、前記少なくとも１種の非架橋統計的コポリマーが、少なくとも１０重量％の少なくとも１種の非イオン性親水性モノマーと、前記コポリマー全体にわたってランダムに分布された、少なくとも２０ｍｏｌ％の少なくとも１種のアニオン性反復単位とを含み、前記コポリマーは、少なくとも１つの末端に疎水性ブロックを含み、前記疎水性ブロックは、ポリジアルキルシロキサン、ポリジアリールシロキサン、またはこれらの混合物を含む、コンタクトレンズ。

【請求項２】

前記コポリマーが２０ｐｐｍ～２０００ｐｐｍ、または５０ｐｐｍ～１５００ｐｐｍの量で存在する、請求項１に記載のコンタクトレンズ。

【請求項３】

前記非イオン性親水性モノマーは、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド（ＤＭＡ）、２－ヒドロキシエチルメタクリレート（ＨＥＭＡ）、グリセロールメタクリレート、２－ヒドロキシエチルメタクリルアミド、ポリエチレングリコールモノメタクリレート、Ｎ－ビニルアミド類、Ｎ－ビニルラクタム類、Ｎ－ビニル－Ｎ－メチルアセトアミド、Ｎ－ビニル－Ｎ－エチルアセトアミド、Ｎ－ビニル－Ｎ－エチルホルムアミド、およびＮ－ビニルホルムアミドから選択される、請求項１または２に記載のコンタクトレンズ。

【請求項４】
前記アニオン性反復単位は、アルキルアクリル酸、アクリル酸、イタコン酸、クロトン酸、ケイ皮酸、ビニル安息香酸、フマル酸、マレイン酸、フマル酸のモノエステル、マレイン酸のモノエステル、及びイタコン酸のモノエステル；３－アクリルアミドプロピオン酸、４－アクリルアミドブタン酸、５－アクリルアミドペンタン酸、Ｎ－ビニルオキシカルボニル－α－アラニン、Ｎ－ビニルオキシカルボニル－β－アラニン（ＶＩＮＡＬ）を含む反応性カルボン酸、２－ビニル－４，４－ジメチル－２－オキサゾリン－５－オン（ＶＤＭＯ）、ナトリウム－２－（アクリルアミド）－２－メチルプロパンスルホネート、３－スルホプロピル（メタ）アクリレートカリウム塩、３－スルホプロピル（メタ）アクリレートナトリウム塩、ビス３－スルホプロピルイタコネート二ナトリウム、ビス３－スルホプロピルイタコネート二カリウム、ビニルスルホネートナトリウム塩、ビニルスルホネート塩、スチレンスルホネート、２－スルホエチルメタクリレートを含む反応性スルホネート塩、及びこれらの混合物から選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載のコンタクトレンズ。
【請求項５】
前記コポリマーは、同一の反応性官能基を有する反応性成分から形成されているか、または前記コポリマーは、少なくとも１つのブロックが同一の反応性官能基を有する反応性成分から形成されているブロックコポリマーである、請求項１～４のいずれか１項に記載のコンタクトレンズ。
【請求項６】
前記コポリマーは、絡み合い、会合、またはこれらの組み合わせのいずれかを介して前記レンズと会合している、請求項１～５のいずれか１項に記載のコンタクトレンズ。
【請求項７】
前記ポリジアルキルシロキサンのアルキルは、C_{1}～C_{4}アルキルから独立して選択されるか、または
前記疎水性ブロックは、ポリジメチルシロキサン、もしくはポリジエチルシロキサンを含み、これらのいずれかが、$C_{1\sim12}$アルキル、C_{1}～C_{4}アルキル、アリール、またはメチルもしくはｎ－ブチルで終結してもよく、および／または、
前記疎水性ブロックは、６～２００のシロキシ単位を含む、請求項１～６のいずれか１項に記載のコンタクトレンズ。
【請求項８】
アニオン性シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズであって、前記シリコーンヒドロゲルの中または上に少なくとも１種の統計的コポリマーを含み、前記少なくとも１種の統計的コポリマーは、非反応性であり、前記少なくとも１種の統計的コポリマーが、少なくとも１０重量％の少なくとも１種の非イオン性親水性モノマー、および少なくとも１種のアニオン性モノマーから誘導された単位を含み、非反応性の前記統計的コポリマーは、少なくとも１つの末端に疎水性ブロックをさらに含み、前記疎水性ブロックは、ポリジアルキルシロキサン、ポリジアリールシロキサン、またはこれらの混合物を含み、前記コンタクトレンズが、７０°以下の接触角、少なくとも５０μｇ／レンズのリゾチーム取り込み、ならびに０．００１重量％のポリカチオン性成分、０．５６重量％のクエン酸塩二水和物、および０．０２１重量％のクエン酸一水和物を含む３ｍＬの眼科用溶液と接触された際、１０重量％未満の少なくとも１種の前記ポリカチオン性成分の取り込みを有する、コンタクトレンズ。
【請求項９】
前記統計的コポリマーは、前記シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズと会合されているか、または前記シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズ中に絡み合わされている、請求項８に記載のコンタクトレンズ。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

（関連出願の相互参照）
本願は、それぞれＭＥＤＩＣＡＬ　ＤＥＶＩＣＥＳ　ＨＡＶＩＮＧ　ＨＯＭＯＧＥＮＥＯＵＳ　ＣＨＡＲＧＥ　ＤＥＮＳＩＴＹ　ＡＮＤ　ＭＥＴＨＯＤＳ　ＦＯＲ　ＭＡＫＩＮＧ　ＳＡＭＥと題された２０１１年５月４日出願の米国特許仮出願第６１／４８２，３７９号、及び２０１２年４月１８日出願の米国特許出願第１３／４４９，４１３号に対する優先権を主張し、前記出願の内容は参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（発明の分野）
本発明は、イオン性シリコーンヒドロゲルポリマー、及び前イオン性シリコーンヒドロゲルポリマーから形成される眼科用器具に関し、前記眼科用器具は、望ましい涙成分及びポリカチオン性眼科用溶液成分の取り込みプロファイルを示す。
【背景技術】
【０００３】
視力を改善する目的でコンタクトレンズを使用できることはよく知られている。様々なコンタクトレンズが長年にわたって商業的に製造されてきた。ヒドロゲルコンタクトレンズは今日では非常に人気が高い。これらのレンズは、ヒドロキシエチルメチルアクリレート（ＨＥＭＡ）からなる繰り返し単位を含む親水性のポリマー及びコポリマーから形成される。ＨＥＭＡ及びメタクリル酸のコポリマーから形成されるコンタクトレンズは、最も満足できるものに含まれ、副作用の発生率が最も低い。ＡＣＵＶＵＥコンタクトレンズ等のＨＥＭＡ及びＭＡＡのコポリマーから形成されるコンタクトレンズは、相当量のリゾチームの取り込み（５００μｇを超える）を示し、取り込まれたタンパク質の大部分を生来の状態のまま保つ。しかし概して、ヒドロゲルコンタクトレンズは約３０未満の酸素透過率を有している。
【０００４】
シリコーンヒドロゲルから作製されるコンタクトレンズが開示されている。これらのレンズは約６０を超える酸素透過率を有し、多くが従来のヒドロゲルコンタクトレンズに比べて、酸素欠乏症の低いレベルをもたらしている。あいにく、アニオン性の成分をシリコーンヒドロゲルに加えるこれまでの試みでは、加水分解に安定ではなく、水及び熱への暴露により弾性率の増加を示すコンタクトレンズを製造する結果となった。また、シリコーンヒドロゲルにイオン性を追加することによりリゾチーム取り込みが増大するが、コンタクトレンズ多目的溶液からの正に帯電された成分の取り込みも増大させる。そのような成分の１つはＰＱ１、ポリクオタニウム殺菌化合物である。また、多くのシリコーンヒドロゲルは、所望の接触角よりも大きい接触角を有する。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本発明は、イオン性シリコーンヒドロゲルポリマー、及び前記イオン性シリコーンヒドロゲルポリマーから形成されるコンタクトレンズに関し、前記コンタクトレンズは、約７０°以下の接触角、少なくとも約５０μｇ／レンズのカチオン性涙成分リゾチームの取り込み、及び約１０％未満の、ポリマー又はコンタクトレンズが接触する眼科用溶液からの少なくとも１種のポリカチオン性成分の取り込みを含む所望の性能特性を示す。
【０００６】
別の実施形態では、本発明は、アニオン性シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズであって、前記シリコーンヒドロゲルの中又上に少なくとも１種の統計的コポリマーを含み、前記コポリマーが、少なくとも１０重量％の少なくとも１種の非イオン性親水性モノマー及び少なくとも１種のアニオン性モノマーから誘導された単位を含み、前記コンタクトレンズが、約７０°以下の接触角、少なくとも約５０μｇ／レンズのリゾチーム取り込み、並びに０．００１重量％のポリカチオン性成分、０．５６％のクエン酸塩二水和物及び０．０２１％のクエン酸一水和物（ｗｔ／ｗｔ）を含む３ｍＬの眼科用溶液と接触された際、約１０％未満の少なくとも１種の前記ポリカチオン性成分の取り込みを有する、コンタ

クトレンズに関する。

【０００７】

別の実施形態では、本発明は、反応性混合物から形成されるシリコーンヒドロゲルに関し、前記シリコーンヒドロゲルは、

少なくとも１種の反応性シリコーン含有成分、少なくとも１種の反応性イオン性モノマー、任意選択の反応性親水性成分及び架橋剤を含む主要重合性成分と、

可視性色味剤及び染料、ＵＶ吸収剤、フォトクロミック化合物、医薬化合物、栄養補給化合物、及びこれらの混合物からなる群から選択される少量重合性成分と、を含み、

前記主要重合性成分は、単一の反応性官能基を含む。

【０００８】

別の実施形態では、本発明のシリコーンヒドロゲルは、少なくとも１種のアニオン性モノマー及び少なくとも１０重量％の少なくとも１種の非イオン性親水性モノマーから誘導された単位を含む、少なくとも１種の統計的コポリマーを含む。

【発明を実施するための形態】

【０００９】

本発明は、シリコーンヒドロゲル材料、及び前記シリコーンヒドロゲル材料から形成される物品中のアニオン電荷の空間密度及び濃度を制御することに関する。イオン性シリコーンヒドロゲルポリマー、及び前記イオン性シリコーンヒドロゲルポリマーから形成される物品は、涙成分（リゾチームを含む）の取り込みが所望のように増大され、また洗浄及びケア溶液からのポリカチオン性成分の取り込みが低く又は全くない可能性があることが見出されている。シリコーンヒドロゲル、及び前記シリコーンヒドロゲルから形成される物品は、イオン性統計的コポリマーから形成されてもよく、又はイオン性統計的コポリマーと結合した少なくとも１種の非架橋（可溶性）イオン性統計的コポリマーを有してもよい。この実施形態では、イオン性統計的コポリマーは、エンタングルメント、結合、又はこれらの組み合わせのいずれかを介して、レンズと結合している。例えば、コンタクトレンズは、レンズ本体中の成分としてのＮＶＰ又はＰＶＰを含んでもよい。この実施形態では、アニオン性統計的コポリマーは、ピロリドンのラクタム部分と永続的な結合を形成している。代替的に、アニオン性統計的コポリマーは、少なくとも１つの末端に疎水性ブロックを有してもよい。アニオン性統計的コポリマーの疎水性ブロックは、シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズのシリコーンと結合する。

【００１０】

本明細書で使用される「生体医療用器具」とは、哺乳動物組織又は体液に使用されるように設計された任意の物品である。これらの器具の例には、カテーテル、インプラント、ステント、並びに、眼内レンズ、インレイレンズ及びコンタクトレンズ等の眼科用器具が挙げられるが、これらに限定されない。

【００１１】

本明細書で使用される「眼科用器具」は、眼の中又は上、並びに角膜、瞼及び眼腺を含む目の任意の部分に存在する、任意の器具である。これらの器具は、光学補正、美容整形、視界強化、治療効果（例えば包帯として）、並びに薬学及び栄養補助成分等の活性成分の供給、又は前述の任意の組み合わせを提供することができる。眼科用器具の例には、レンズ及び涙点プラグ等を含むが、これに限定されない光学的及び眼内挿入物を含む。

【００１２】

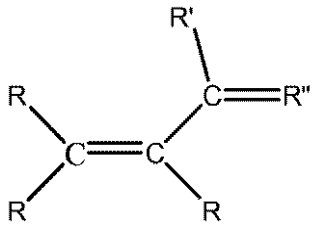
本明細書で使用する場合、用語「レンズ」とは、眼内又は眼の表面上に置かれる眼科用機器のことを指す。用語レンズには、ソフトコンタクトレンズ、ハードコンタクトレンズ、眼内レンズ、オーバーレイレンズが挙げられるが、これらに限定されない。

【００１３】

本発明の医療用器具、眼科用器具及びレンズは、一実施形態では、シリコーンヒドロゲル及びシリコーンフッ化ヒドロゲルを含むが、これらに限定されないシリコーンエラストマー又はヒドロゲルから製造される。これらのヒドロゲルは、硬化されたレンズにおいて相互に共有結合する疎水性及び親水性モノマーを含む。

【００１４】
本明細書で使用されるとき、「取り込み」はレンズの中に、レンズと、又はレンズの上に結合した、レンズの中又は上に沈殿した状態を意味する。ポリカチオン性成分の「パーセント（％）取り込み」とは、本発明のシリコーンヒドロゲルと接触する前の眼科用溶液中のポリカチオン性成分の総量と比較した、レンズの中若しくは上に結合し、又はレンズの中若しくは上に沈殿するそのポリカチオン性成分のパーセントを意味する。
【００１５】
本明細書で使用されるとき、「反応性混合物」は、互いに混合され、本発明の一実施形態のイオン性シリコーンヒドロゲルを形成する重合条件におかれる成分（反応性及び非反応性の双方）の混合物を指す。反応性混合物は、モノマー、マクロマー、プレポリマー、架橋剤、反応開始剤、希釈剤等の反応性成分、及び湿潤剤、剥離剤、染料等の添加剤、ＵＶ吸収剤及びフォトクロミック化合物等の光吸収化合物を含み、任意のこれらの化合物は反応性又は非反応性であってもよいが、医薬及び栄養補給化合物と同様に、得られる医療用器具中に留まることができる。製造される医療用器具及び意図する用途に応じて、広範囲の添加物が加えられることがあると理解される。反応性混合物の成分の濃度は、希釈剤を除く反応性混合物中の全ての成分の重量％で与えられる。希釈剤が使用される場合には、この濃度は反応性混合物中の全ての成分と希釈剤の量に基づく重量％で与えられる。
【００１６】
本明細書で使用されるとき、統計的コポリマーは、それ自体の及び互いの反応に関して実質的に類似した反応速度定数、ｋを有する反応性成分から形成されている少なくとも１つのセグメントを有するポリマーである。例えば、統計的コポリマーには、同一の反応性官能基を有する反応性成分から形成されている架橋ポリマーマトリクス、同一の反応性官能基を有する反応性成分から形成されているポリマー、及び少なくとも１つのブロックが同一の反応性官能基を有する反応性成分から形成されているブロックコポリマーが挙げられる。一般に、実質的に類似した反応速度定数は、約１０％以内である。同一の反応性官能基を有する反応性成分は、実質的に類似した反応速度定数を有する。
【００１７】
本明細書で使用されるとき、カチオン性涙成分は、ラクトフェリン、リゾチーム、血清アルブミン、及び分泌免疫グロブリンＡを含むカチオン性タンパク質を含む。リゾチームは、好ましいカチオン性涙成分である。
【００１８】
本明細書で使用されるとき、眼科用溶液は、眼内に注入され、又は、眼球環境内に配置される器具のコンディショニング若しくは洗浄に使用される溶液である。眼科用溶液の例には、点眼液、湿潤点眼薬、コンタクトレンズ多目的溶液、コンタクトレンズを含む眼科用器具の包装溶液が挙げられる。
【００１９】
コンタクトレンズ多目的溶液は、多くの場合、ポリカチオン性成分を含む。ポリカチオン性成分には、ビグアニド、ビスビグアニド等のカチオン性水溶性高分子アンモニウム塩、及び、「ポリクオート（polyquat）」又はＰＱ化合物とも称されるポリクオタニウム含有化合物等の、正に帯電した有機化合物が挙げられる。ポリヘキサメチレンビグアニド（ＰＨＭＢ）は、コンタクトレンズの多目的、洗浄及びケア溶液中で使用される通常のビグアニドである。水溶性高分子アンモニウム塩の例には、第４級アンモニウム中心を有するポリカチオン性ポリマーが挙げられる。その例には、ＰＱ－１、ＰＱ－４２（ポリ［オキシエチレン（ジメチルイミニオ）エチレン（ジメチルイミニオ）エチレンジクロリド］）等が挙げられる。アンモニウム塩の代わりに、カチオン性水溶性高分子テトラアルキルホスホニウム塩も使用することができる。クロルヘキシジン（Ｎ’，Ｎ’’’’’’－ヘキサン－１，６－ジイルビス［Ｎ－（４－クロロフェニル）（イミドジカルボンイミド酸ジアミド）］、又はＣＨＧ）等の２つ以上のカチオンを有する非高分子カチオン性有機成分も含み得る。ナトリウムイオン等の無機帯電イオンは、本明細書で定義するカチオン性成分ではない。

【００２０】
ＰＱ１は、そのポリマーバックボーン中に第４級アンモニウムイオンを有するカチオン性コポリマーである。詳細には、ＰＱ１は、ポリ［（ジメチルイミニオ）－２－ブテン－１，４－ジイルクロリド（１：１）］、α－［４－［トリス（２－ヒドロキシエチル）アンモニオ］－２－フテン－１－イル］－ω－［トリス（２－ヒドロキシエチル）アンモニオ］－、クロリド（ＣＡＳ　７５３４５－２７－６）である。多目的溶液及び洗浄溶液を含むコンタクトレンズ溶液は、一般に、クエン酸塩二水和物及びクエン酸一水和物等のクエン酸塩も含んで、コンタクトレンズによるＰＱ１取り込みを阻止することを助ける。しかしながら、シリコーンヒドロゲルレンズにアニオン性を加えることによって、クエン酸塩の存在下でもレンズによる不必要なＰＱ１取り込みがもたらされ得る。別の実施形態では、本発明は更に、所望による水溶性高分子アンモニウム塩取り込みの低下を提供する。
【００２１】
ＲＡＦＴは、可逆的付加開裂連鎖移動（reversible addition fragmentation-chain transfer）重合を指し、これは「擬似リビング」フリーラジカル重合の一形態である。
【００２２】
親水性成分は、水に少なくとも１０％可溶な成分である。したがって、１０重量部のモノマーが９０重量部の水と組み合わされた場合、室温で混合することにより、透明な単相溶液が形成される。
【００２３】
アニオン性成分は、少なくとも１個のアニオン性基及び少なくとも１個の反応性基を含む成分である。アニオン性基は、中性ｐＨにて負電荷を帯びる基である。アニオン性基の例には、カルボキシレート基、ホスフェート、サルフェート、スルホネート、ホスホネート、ボレート、これらの混合物等が挙げられる。一実施形態において、アニオン性成分は、３～１０個の炭素原子を含み、別の実施形態では３～８個の炭素原子を含む。一実施形態において、アニオン性基は、カルボキシレート基又はスルホネート基を含む。アニオン性成分はまた、任意の前述のイオン化可能な塩、例えばカルシウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、及びこれらの混合物を含む塩を含む。
【００２４】
反応性官能基又は反応基は、重合条件下でフリーラジカル重合及び／又はカチオン性重合等の連鎖反応重合を受けることができるものを含む。例えばジオールと二酸との反応からポリエステル、及びジオールとジ－イソシアネートとの反応からポリウレタンのような段階反応重合を介して、又はチオール－エン反応を介してシリコーンコポリマーを合成することも可能である。一般に、重合性基は、活性化又は非活性化重合性基として分類することができる。
【００２５】
活性化重合性成分は、共役した少なくとも２つの二重結合を有するものである。
【化１】



Ｒは、Ｈ、カルボキシル基、エステル基、ハロゲン化物基、C_1～C_4アルキル基から独立して選択され、これらは更にカルボン酸又はエステル基で置換されてもよい。別の実施形態では、Ｒは、Ｈ及び非置換－$C_{1\sim4}$アルキル基から選択され；別の実施形態では、Ｈ及びメチル、－ＣＯＯＨ、－CH_2ＣＯＯＨから選択され、別の実施形態では、Ｈ及び－CH_3から選択され；
Ｒ’は、Ｏ又はＮであり、これらは更にＨ、$C_{1\sim3}$アルキル基から選択される基で置換され、前記$C_{1\sim3}$アルキル基は更に、ヒドロキシル基、カルボキシル基又はカルボキ

シエステル基で置換されてもよく；又はＲ’は、アルキレンであってもよく、前記アルキレンはＲ’’と共にフェニル環を形成する。一実施形態において、Ｒ’は、Ｈ又は非置換Ｃ$_{1\sim3}$アルキルで置換されたＯ又はＮである。

Ｒ’’は、Ｏ、又はＲ’と共にフェニル環を形成するアルキレンである。

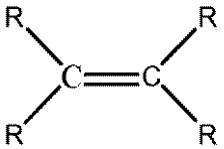
【００２６】

活性化重合性基の例には、アクリレート若しくはメタタクリレート、イタコン酸エステル、フマル酸若しくはマレイン酸のエステル、アクリルアミド若しくはメタクリルアミド、又はスチレンが挙げられる。

【００２７】

非活性化重合性基は、炭素－炭素二重結合を有するが、共役した第２の二重結合を有さない。

【化２】



式中、各Ｒは、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル基であってもよく、これらは非置換又はヒドロキシル、カルボキシ、カルボキシエステル、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｏ若しくはＮ（Ｒ^2）ＣＯＲ^{3}で置換されてもよく、Ｒ^{2}は、Ｈ又はＣＯＲ^3、非置換Ｃ１～３アルキルであり、Ｒ^{3}Ｈ又は非置換Ｃ１～３であり、Ｒｘ及びＲｙは、一緒になってプロピレンであってもよく、ＯはＣ１～３アルキル又はＣＯＲｘで置換されてもよく、但し炭素－炭素結合に結合した原子は、それ自体が二重に又は三重に結合していないことを条件とする。非活性化重合性基の例には、ビニルラクタム、ビニルアミド、ビニルカーボネート、ビニルカルバメート、アリルエーテル、アリルアルコール等が挙げられる。

【００２８】

フリーラジカル反応性基の非限定例には、（メタ）アクリレート、スチリル、ビニル、ビニルエーテル、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル（メタ）アクリレート、（メタ）アクリルアミド、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル（メタ）アクリルアミド、Ｎ－ビニルラクタム、Ｎ－ビニルアミド、Ｃ$_{2\sim12}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim12}$アルケニルフェニル、Ｃ$_{2\sim12}$アルケニルナフチル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニルフェニルＣ$_{1\sim6}$アルキル、Ｏ－ビニルカルバメート及びＯ－ビニルカーボネートが挙げられる。カチオン性反応性基（カチオン性重合条件下で重合できる基）の非限定例には、ビニルエーテル又はエポキシド基、及びこれらの混合物が挙げられる。一実施形態では、反応性基は、（メタ）アクリレート、アクリルオキシ、（メタ）アクリルアミド、及びこれらの混合物を含む。

【００２９】

（メタ）が先頭に付く任意の化学名、例えば（メタ）アクリレートは、非置換及びメチル置換化合物の双方を含む。

【００３０】

統計的コポリマーは、反応性コモノマー、例えばＡ及びＢの反応性の比、ｒ$_A$及びｒ$_B$が、互いに接近し、１に近い場合、それらの間で形成される。これら２つのモノマーの「統計的」又は「非統計的」共重合は、重合を受けたときにコポリマーの主鎖に組み込まれるモノマーＡ及びＢの相対的なモル分率により特徴付けられる。Ａ及びＢのコポリマー中に組み込まれるモノマーＡのモル分率、Ｆ$_A$は、例えばＭａｙｏ－Ｌｅｗｉｓ式により予想される。

【数１】

$$F_A = \frac{r_A f_A^2 + f_A f_B}{r_A f_A^2 + 2 f_A f_B + r_B f_B^2}$$

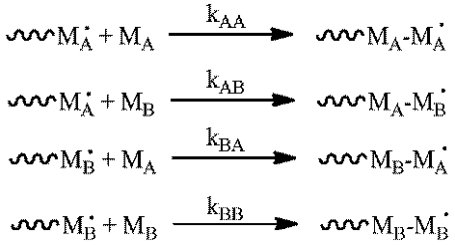
式中、

【数２】

$r_A = \frac{k_{AA}}{k_{AB}}$，$r_B = \frac{k_{BB}}{k_{BA}}$ 並びに f_A 及び f_B

は、Ａ及びＢの相対的なモル分率である。反応性の比、ｒ$_{A}$及びｒ$_{B}$は、ｋ$_{AA}$、ｋ$_{AB}$、ｋ$_{BA}$、及びｋ$_{BB}$の４つの成長速度定数により規定される。Ａ及びＢのコモノマー混合物中でコポリマーを成長させるには、４つの異なる成長速度定数を与える４つの可能なラジカル付加の状況が存在する。

【数３】



【００３１】

一般に、ｒ$_{A}$及びｒ$_{B}$、両方のモノマーのモル分率の相対的な値、及び共重合の転化率は、得られたコポリマーの微細構造を決定する主な因子である。一般に、本明細書に開示した本発明に特に適合する、ｒ$_{A}$及びｒ$_{B}$に関する限定的なケースが存在する。ｒ$_{A}$及びｒ$_{B}$が等しく、かつ１に近い場合（例えば、ｒ$_{A}$＝ｒ$_{B}$　１）、共重合は「ランダム」又は「統計的」であり、即ちモノマーＡがそれ自体に付加する確率とモノマーＢに付加する確率とが等しく、またモノマーＢがそれ自体に付加する確率とモノマーＡに付加する確率とが等しいと考えられる。一実施形態において、「類似した」反応性の比は、反応性混合物中の最も速い反応性成分と、最も遅い反応性成分との反応性の比が、互いに２５％以内であり、別の実施形態では互いに約１０％以内であり、別の実施形態では互いに約５％以内である。いくつかの実施形態では、反応性の染料又はＵＶ吸収剤等の少量反応性添加剤は、本明細書に開示した範囲よりも大きい反応性の比を有し得る。反応性の比は、重合溶液からのモノマーＡ及びＢの相対的な減少、及び得られたコポリマー中のＡ及びＢの相対的な組み込みを測定することにより決定することができる。この測定は、低い総モノマー転化率、即ちほぼ１０～２０％の転化率で行われ、１～９９％のＡ又は９９～１％のＢからなる初期のモノマー組成物の範囲にわたって繰り返される。

【００３２】

別の実施形態では、ランダム又は統計的コポリマーは、帯電モノマーと、同一の反応性二重結合を含む他のモノマーとから形成される（アニオン性荷電アクリルアミドーモノマーが他のアクリルアミドーコモノマーと組み合わされ、又はアニオン性荷電メタクリル系ーモノマーが他のメタクリレートーコモノマーと組み合わされる）。本明細書の実施例に示すように、同一の反応性官能基を含油する他のモノマーを用いて荷電モノマーを消費することにより、ＰＱ１等のポリカチオン性成分と比較したリゾチーム等のカチオン性涙成分の所望の選択的取り込みを示すレンズが生成される。反応性混合物は、同一の反応性官能基及び類似した反応性の比（１に近い）を有する反応性成分を含み、レンズの塊の表面全域で、及び該塊の全体にわたって均一な電荷分布を生じる。

【００３３】

ｒ$_{A}$＝ｒ$_{B}$　０の場合、モノマーＡ及びＢがそれら自体に付加する可能性は非常に低い。このことは、Ａ及びＢの交互コポリマーの形成、レンズ全体にわたる所望の電荷分布を有するレンズ材料、及び、ポリカチオン性成分にわたるカチオン性涙成分の所望の選択的取り込みをもたらす。

【００３４】

ｒ$_{A}$＞１＞ｒ$_{B}$の場合、本発明の統計的コポリマーは形成されない。この場合、重合の早期において、モノマーＡはモノマーＢよりも高速に消費される。この共重合の早期の時点では、形成されたコポリマーは、非常にモノマーＡに富んでいる。重合が進行し、モノ

マーＡがモノマーＢを超えて枯渇し、それ故、相対的なモル分率がモノマーＢに有利なように変化するにつれて、コポリマー微細構造は、モノマーＡに富んだ状態からモノマーＢに富んだ状態へと変化する。これはモノマーＡの全部又は殆どが消費されるまで起こり、その時点で、形成されるポリマーは完全に又は殆どモノマーＢから構成される。このことは当業者に「組成ドリフト」としても既知である。本発明の比較例では、アニオン性アクリルアミド－モノマーがメタクリレート及び他のアクリルアミドの混合物中で共重合して、コンタクトレンズ又は医療用器具を作製する。この場合、重合の早期においてメタクリレートがアクリルアミド－モノマーと比較して遙かに速い速度で消費されると考えられる。これはメタクリレートの全部又は殆どが消費されるまで継続し、その時点の後、アクリルアミド－モノマーが消費され、重合は１００％転化率に到達する。アニオン性荷電アクリルアミド－モノマーが、反応の後期に消費されることの確率が遙かに高いので、基材の塊中若しくは塊上、又は基材の表面上の電荷は、ポリマー塊の全体にわたって均一に分布されない。このことは有意な量のＰＱ１取り込み、及びリゾチームに繋がり、望ましくない。

【００３５】

$r_A = r_B > 1$の場合、ブロック型コポリマーが形成される。この場合、モノマーＡはモノマーＢよりもそれ自体に付加する、より高い確率を有し、モノマーＢはモノマーＡよりもそれ自体に付加する、より高い確率を有する。ＡがＢにまれにしか付加せず、また逆も同様である、即ち$r_A = r_B >> 1$である極端な場合、ホモポリマーの混合物の形成が予想される。これらの場合、得られた基材上及び基材中に電荷の不均一な分布が生じると考えられる。

【００３６】

反応性比（reactivity rate）が実質的に一致するように反応性混合物の成分を選択することによって、アニオン性モノマーの単位が、本発明の実施形態に応じて、ポリマー、又はポリマーの少なくとも１つのセグメント、のいずれかの全体にわたってランダムに分布された統計的コポリマーを作製できることが見出された。ポリマー全体にわたる負電荷のランダム分布は、リゾチーム等の有益なタンパク質のポリマーによる取り込みを増大させるが、非限定的にＰＱ１等の、ポリクオタニウム塩を含む、コンタクトレンズ溶液中の正に帯電した成分の取り込みを低下させる、電荷の非局在化を提供すると考えられる。

【００３７】

それ故、一実施形態において、非イオン性親水性モノマー及びアニオン性モノマーは、両方とも活性化され又は両方とも非活性化されているかのいずれかである。別の実施形態では、非イオン性親水性モノマー及びアニオン性モノマーの両方における反応性官能基は、同一であり、例えば非イオン性親水性モノマー及びアニオン性モノマーの両方がメタクリレートである。別の実施形態では、非イオン性親水性モノマー及びアニオン性モノマーの両方がメタクリルアミドである。そのような組み合わせの非限定例は、下記の実施例に含まれている。

【００３８】

好適なアニオン性成分の例には、（メタ）アクリル酸等のアルキルアクリル酸、アクリル酸、イタコン酸、クロトン酸、ケイ皮酸、ビニル安息香酸、フマル酸、マレイン酸、フマル（furmaric）酸のモノエステル、マレイン（maelic）酸及びイタコン酸のモノエステル；３－アクリルアミドプロピオン酸、４－アクリルアミドブタン酸、５－アクリルアミドペンタン酸、Ｎ－ビニルオキシカルボニル－α－アラニン、Ｎ－ビニルオキシカルボニル－β－アラニン（ＶＩＮＡＬ）を含む反応性カルボン酸、２－ビニル－４，４－ジメチル－２－オキサゾリン－５－オン（ＶＤＭＯ）、ナトリウム－２－（アクリルアミド）－２－メチルプロパンスルホネート、３－スルホプロピル（メタ）アクリレートカリウム塩、３－スルホプロピル（メタ）アクリレートナトリウム塩、ビス３－スルホプロピルイタコネート二ナトリウム、ビス３－スルホプロピルイタコネート二カリウム、ビニルスルホネートナトリウム塩、ビニルスルホネート塩、スチレンスルホネート、２－スルホエチルメタクリレートを含む反応性スルホネート塩、及びこれらの混合物等が挙げられる。一実

施形態においては、アニオン性成分は反応性カルボン酸から選択され、別の実施形態において、アニオン性成分はメタクリル酸及びＮ－ビニルオキシカルボニルアラニンから選択される。反応性モノマーがアクリルアミド反応性基を含む別の実施形態では、アニオン性モノマーは、３－アクリルアミドプロピオン酸、４－アクリルアミドブタン酸、５－アクリルアミドペンタン酸、２－アクリルアミド－２－メチルプロパンスルホン酸等のアクリルアミド酸、前記アクリルアミド酸の塩、及びこれらの組み合わせを含む。好適な塩には、ナトリウム、カリウム及びカルシウム塩を含む、眼科的に適合し得る塩が挙げられる。

【００３９】

驚くべきことに、アクリルアミドスルホン酸又はアクリルアミドスルホン酸塩は本発明のアクリルアミド配合物に適合性であることが見出された。アクリルアミドスルホン酸又はアクリルアミドスルホン酸塩は一般に、本明細書に開示された低いモル濃度においてでさえも、極性が高すぎてシリコーンヒドロゲル反応性混合物中に可溶性でない。しかしながら、単一の反応性官能基がメタクリルアミドである場合、アクリルアミドスルホン酸又はアクリルアミドスルホン酸塩は、約５モル％まで、いくつかの実施形態では約３ｍｏｌ％まで、別の実施形態では約０．１～約２ｍｏｌ％の量で反応性混合物中に直接組み込むことができる。

【００４０】

別の実施形態では、反応性成分はメタクリレート基を含み、イオン性成分はメタクリル酸を含む。これらのモノマーは、非イオン性（エステル）形態で重合した後、脱プロトン化又は加水分解されて、最終生成物中でイオン性基を形成し得ることが理解される。

【００４１】

当業者は、前述のアニオン性モノマーが他方の反応性成分の官能基に基づいて選択されることを理解するであろう。例えば、主要重合性成分がアクリルアミド反応性官能基を含む場合、アニオン性モノマーは３－アクリルアミドプロピオン酸、４－アクリルアミドブタン酸、５－アクリルアミドペンタン酸、ナトリウム－２－（アクリルアミド）－２－メチルプロパンスルホネート、２－アクリルアミド－２－メチルプロパンスルホン酸、及びこれらの組み合わせであってもよい。

【００４２】

主要重合性成分が（メタ）アクリレート官能基を含む場合、アニオン性モノマーは（メタ）アクリル酸、イタコン酸、クロトン酸、ケイ皮酸、フマル酸、マレイン酸、フマル（furmaric）酸のモノエステル、３－スルホプロピル（メタ）アクリレートカリウム塩、３－スルホプロピル（メタ）アクリレートナトリウム塩、ビス３－スルホプロピルイタコネート二ナトリウム、ビス３－スルホプロピルイタコネート二カリウム、スルホエチルメタクリレート、及びこれらの混合物であってもよい。別の実施形態では、主要重合性成分は（メタ）アクリレート官能基を含み、アニオン性モノマーは（メタ）アクリル酸、３－スルホプロピル（メタ）アクリレートカリウム塩、３－スルホプロピル（メタ）アクリレートナトリウム塩、スルホエチルメタクリレート、及びこれらの混合物であってもよい。

【００４３】

主要重合性成分がビニル官能基を含む場合、アニオン性モノマーはＮ－ビニルオキシカルボニル－α－アラニン、Ｎ－ビニルオキシカルボニル－β－アラニン、２－ビニル－４、４－ジメチル－２－オキサゾリン－５－オン、ビニルスルホネートナトリウム塩、ビニルスルホネート塩、及びこれらの混合物であってもよい。

【００４４】

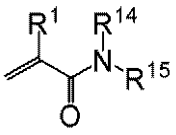
好適な非イオン性親水性モノマーには、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド（ＤＭＡ）、２－ヒドロキシエチルメタクリレート（ＨＥＭＡ）、グリセロールメタクリレート、２－ヒドロキシエチルメタクリルアミド、ポリエチレングリコールモノメタクリレート、Ｎ－ビニルアミド類、Ｎ－ビニルラクタム類（例えば、ＮＶＰ）、Ｎ－ビニル－Ｎ－メチルアセトアミド、Ｎ－ビニル－Ｎ－エチルアセトアミド、Ｎ－ビニル－Ｎ－エチルホルムアミド、Ｎ－ビニルホルムアミドが挙げられる。米国特許第５，０７０，２１５号に開示されているビニルカーボネート又はビニルカルバメートモノマー、及び米国特許第４，９１０

，２７７号に開示されている親水性オキサゾロンモノマーも使用することができる。

【００４５】

米国公開特許第２０１１－０２３０５８９　Ａ１号に開示されている、式ｃ０のヒドロキシル含有（メタ）アクリルアミドモノマーも使用することができる。

【化３】



（ｃ０）

式中、Ｒ^{1}は水素又はメチルであり；Ｒ^{14}及びＲ^{15}の少なくとも一方が、少なくとも１つのヒドロキシル基で置換されたＣ１～Ｃ２０アルキルで置換され、但しｉ）Ｒ^{14}及びＲ^{15}の一方が水素の場合、ｉｉ）Ｒ^{14}及びＲ^{15}の他方は、２つ以上のヒドロキシル基で置換されたＣ１～Ｃ２０アルキル基であることを条件とする。一実施形態では、非シリコーン（メタ）アクリルアミドモノマーは、分子中に２つ以上のヒドロキシル基を含む。

【００４６】

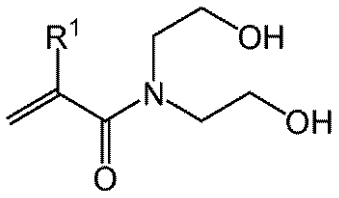
いくつかの実施形態では、Ｒ１は水素原子であり、Ｒ^{14}及びＲ^{15}の少なくとも一方は、水素、場合により置換されたＣ１～Ｃ２０アルキル基、又は場合により置換されたＣ６～Ｃ２０アリール基から選択されるが、但しＲ^{14}及びＲ^{15}中のヒドロキシル基の総数は、２つ以上であることを条件とする。一実施形態では、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、少なくともももう１つのヒドロキシル基で置換され得る、Ｃ１～Ｃ１０アルキル基から独立して選択され、別の実施形態では、親水性（メタ）アクリルアミドが上記条件を満たす限り、少なくともももう１つのヒドロキシル基で置換され得る、Ｃ１～Ｃ６アルキル基から選択される。

【００４７】

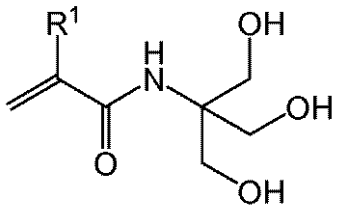
Ｒ^{14}及びＲ^{15}の例には、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ｎ－プロピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｓ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｉ－ペンチル基、ｓ－ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基、エイコシル基、フェニル基、ナフチル基、２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、２，３－ジヒドロキシプロピル基、４－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシ－１，１－ビス（ヒドロキシメチル）エチル基、２－ヒドロキシメチルフェニル基、３－ヒドロキシメチルフェニル基、４－ヒドロキシメチルフェニル基等が挙げられる。これらのアルキル及びヒドロキシアルキル基は、直鎖又は分枝状であり得る。分子中に２つ以上のヒドロキシル基を含有する非シリコーン型（メタ）アクリルアミドモノマーの特に好ましい例には、以下の一般式（ｃ１）～（ｃ３）で表されるモノマーが挙げられる。

【化４】

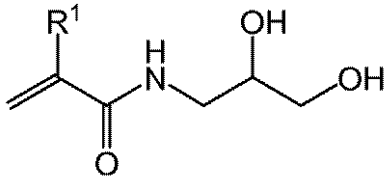
［式１０］



（ｃ１）



（ｃ２）



（ｃ３）

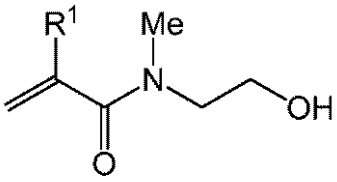
【００４８】

化学式（ｃ１）～（ｃ３）中、Ｒ^{1}は、水素原子又はメチル基を独立して表す。

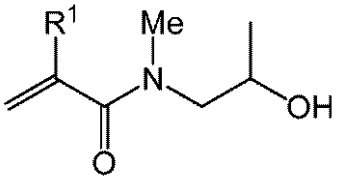
【００４９】

別の実施形態では、ヒドロキシル含有（メタ）アクリルアミドモノマーは、分子中に１つのヒドロキシル基を含み、アミド水素を含まない。この実施形態の化学式（ｃ０）において、Ｒ^{1}はメチルを表し、Ｒ^{14}及びＲ^{15}は、場合により置換されたＣ１～Ｃ２０アルキル基、又は場合により置換されたＣ６～Ｃ２０アリール基から独立して選択され、但しＲ^{14}及びＲ^{15}の一方が、少なくとも１つのヒドロキシル基で置換されていることを条件とする。Ｒ^{14}及びＲ^{15}の例には、メチル基、エチル基、プロピル基、ｎ－プロピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｓ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｉ－ペンチル基、ｓ－ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基、エイコシル基、フェニル基、ナフチル基、２－ヒドロキシエチル基、２－ヒドロキシプロピル基、３－ヒドロキシプロピル基、４－ヒドロキシブチル基、２－ヒドロキシメチルフェニル基、３－ヒドロキシメチルフェニル基、４－ヒドロキシメチルフェニル基等が挙げられる。これらのアルキル基は、直鎖又は分枝状であり得る。この実施形態のヒドロキシル含有アクリルアミドモノマーの例には、以下の一般式（ｃ１１）～（ｃ１３）で表されるモノマーが挙げられる。

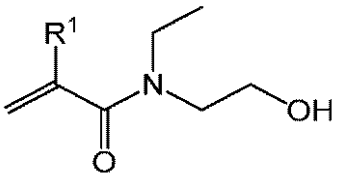
【化５】



（ｃ１１）



（ｃ１２）



（ｃ１３）

化学式（ｃ１１）～（ｃ１３）中、Ｒ^{1}は、メチル基を独立して表す。

【００５０】

いくつかの実施形態では、分子中に１つのヒドロキシル基及び１つのアミド水素を含むアクリルアミドモノマーが使用され得る。モノ－ヒドロキシル基官能基化アクリルアミドモノマーの例には、Ｎ－（モノ－ヒドロキシル置換Ｃ１～Ｃ２０アルキル）アクリルアミド及びＮ－（モノ－ヒドロキシル置換Ｃ６～Ｃ２０アリール）アクリルアミドが挙げられる。より特定の例には、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アクリルアミド、Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）アクリルアミド、Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）アクリルアミド、Ｎ－（２－ヒドロキシブチル）アクリルアミド、Ｎ－（３－ヒドロキシブチル）アクリルアミド、Ｎ－（４－ヒドロキシブチル）アクリルアミド、Ｎ－（２－ヒドロキシメチルフェニル）アクリルアミド、Ｎ－（３－ヒドロキシメチルフェニル）アクリルアミド、Ｎ－（４－ヒドロキシメチルフェニル）アクリルアミド等が挙げられる。いくつかの実施形態では、Ｎ－（モノ－ヒドロキシル置換Ｃ２～Ｃ４アルキル）アクリルアミド、特にＮ－（２－ヒドロキシエチル）アクリルアミドが好ましい可能性がある。

【００５１】

アニオン性モノマーの量も重要である。所望の電荷分布が達成された場合でも、アニオン性モノマーの濃度が高すぎると、不必要なＰＱ－１取り込みが生じ得る。それ故、アニオン性モノマーが再使用可能なシリコーンヒドロゲルコンタクトレンズの成分である実施形態では、アニオン性モノマーは約５ｍｏｌ％まで、いくつかの実施形態では約０．１～約５ｍｏｌ％、約０．１～約４ｍｏｌ％、別の実施形態では、約０．２～約４ｍｏｌ％の量で含まれ得る。コンタクトレンズが一日のみ着用された後廃棄される実施形態では、より大量のアニオン性モノマーが含まれ得る。これらの実施形態において、アニオン性モノマーの上限は、リゾチーム又は他のチームの構成要素の所望のレベルと、約７０％未満の水、いくつかの実施形態では７０％未満の水、別の実施形態では約６５％未満の水の含水量とを提供するように選択され得る。

【００５２】

アニオン性モノマー及び非イオン性親水性モノマーは、共重合して（単独で又は追加の成分と、のいずれか）水溶性の非架橋ポリマーを形成してもよく、又はシリコーンヒドロゲル反応性混合物中に含まれ、硬化されて、シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズを形成してもよい。

【００５３】

アニオン性モノマー及び非イオン性親水性モノマーが共重合して非架橋統計的コポリマーを形成する場合、アニオン性モノマーは、約２０～約８０ｍｏｌ％、いくつかの実施形態では約２０～約６０ｍｏｌ％の量で非架橋統計的コポリマー中に存在する。非イオン性親水性モノマーは、約８０～約２０ｍｏｌ％、いくつかの実施形態では約８０～約４０ｍｏｌ％の量で存在し得る。ポリマーが下記に記載するように疎水性セグメント又はブロックを有する場合、ｍｏｌ％はポリマーの親水性セグメントのみに基づく。

【００５４】

本発明の非架橋統計的コポリマーの親水性セグメントは、少なくとも約３００の重合度を有する。

【００５５】

非架橋統計的コポリマーは、チオール－エン化学等の段階成長重合、及びフリーラジカル重合及びＲＡＦＴ等の連鎖反応重合を含むがこれらに限定されない多数の方法により形成され得る。

【００５６】

一実施形態において、非架橋統計的コポリマーは更に、該非架橋統計的コポリマーの少なくとも１つの末端部に疎水性ブロックを有する。疎水性ブロックは、シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズと結合することが可能な炭化水素ブロック、シロキサンブロック、又は任意の他のブロックであってもよい。別の実施形態では、非架橋統計的コポリマーは、ステント、ハードコンタクトレンズ、カテーテル、ステント又は他のインプラント等の他の高分子製生体医療用器具に結合することが可能な疎水性ブロックを有する。

【００５７】

一実施形態において、疎水性ブロックは、ポリジアルキルシロキサン、ポリジアリールシロキサン、及びこれらの混合物を含む。アルキルは、C_1～C_4アルキルからなる群から独立して選択されてもよく、一実施形態では、疎水性ブロックは、ポリジメチルシロキサン又はポリジエチルシロキサンを含み、これらのいずれかが、$C_{1～12}$アルキル、C_1～C_4アルキル、アリール、又はいくつかの実施形態ではメチル又はｎ－ブチルで終結し得る。

【００５８】

疎水性ブロックは、約６～約２００のシロキシ単位、約６～約６０のシロキシ単位、６～約２０のシロキシ単位、６～１５のシロキシ単位、及び６～１２のシロキシ単位を含んでもよい。

【００５９】

非架橋統計的コポリマーは、医療用器具を膨潤させ、また医療用器具と接触される溶液中に溶解されてもよい。器具がシリコーンヒドロゲルコンタクトレンズである一実施形態において、非架橋統計的コポリマーは、水又は水溶液に溶解されて、コンタクトレンズの処理、包装若しくは洗浄中、又は保存中にレンズと接触される。例えば非架橋統計的コポリマーは、水和物若しくは包装溶液に組み込まれてもよく、又はコンタクトレンズ着用者により使用される多目的若しくは洗浄溶液中に含まれてもよい。

【００６０】

溶液中に含まれる非架橋統計的コポリマーの量は、非架橋統計的コポリマー中のアニオン性モノマーの濃度に一部依存するであろう。例えば、実施例に示すように、３０ｍｏｌ％のアニオン性モノマーを含む非架橋統計的コポリマーは、８０ｍｏｌ％のアニオン性モノマーを有する非架橋統計的コポリマーよりも大量に加えることができる。非架橋統計的コポリマー中のアニオン性モノマーの濃度を、溶液中の非架橋統計的コポリマーの濃度と釣り合わせて、リゾチーム及びＰＱ１取り込みの所望のレベルを達成することが望ましい。約２０００ｐｐｍまで、いくつかの実施形態では約２０ｐｐｍ～２０００ｐｐｍ、別の実施形態では約５０～約１５００ｐｐｍの非架橋統計的コポリマーの濃度が望ましい。

【００６１】

別の実施形態では、アニオン性モノマー及び非イオン性親水性モノマーはシリコーンヒドロゲル反応性混合物中に含まれて、ポリマー全体にわたって均一に分布されたアニオン

性電荷を有するシリコーンヒドロゲルポリマーを形成する。この実施形態では、得られたコンタクトレンズは、全て液滴法により測定して、約７０°未満、約５０°未満、いくつかの実施形態では約３０°未満の接触角を有する。

【００６２】

この実施形態では、反応性混合物中の実質的に全部の重合性成分が、同一の反応性官能度を有する。湿潤剤等の非反応性成分も存在し得る。コンタクトレンズ配合物は、非限定的に、取り扱い色味剤（handling tint）及びＵＶ吸収剤等の少量の成分を含んでもよく、これらはその低い濃度により、同一の反応性官能基を有する必要はない。一般に、異なる官能基を有する、反応性混合物中の反応性成分の濃度は、約０．５ｍｏｌ％未満に制限される必要がある。非反応性湿潤剤等の非反応性成分は、それらが反応に関与しないため、より大量に（約１５重量％まで、いくつかの実施形態では約２０重量％まで）存在してもよい。

【００６３】

本実施形態では、アニオン性モノマーは、約５ｍｏｌ％、いくつかの実施形態では約０．１～約５ｍｏｌ％、約０．１～約４ｍｏｌ％、別の実施形態では約０．２～約４ｍｏｌ％の量の濃度で、反応性混合物中に存在する。非イオン性親水性モノマーは、少なくとも約１０重量％、いくつかの実施形態では約１０重量％～約７０重量％、約２０～約６０％、別の実施形態では約２０～約５０重量％の量で存在する。

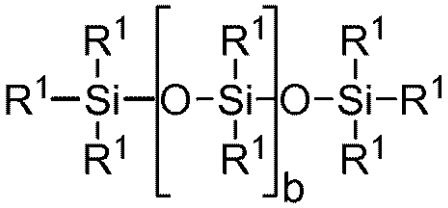
【００６４】

反応性混合物は更に、少なくとも１つのシリコーン含有成分を含む。シリコーン含有成分は、モノマー、マクロマー、又はプレポリマー中に少なくとも１つの［－Ｓｉ－Ｏ－］基を含むものである。一実施形態では、Ｓｉ（ケイ素）及び付帯するＯは、シリコーン含有成分中に、シリコーン含有成分の総分子量の約２０重量％を超える、別の実施形態では３０重量％を超える量で存在する。有用なシリコーン含有成分は、（メタ）アクリレート、（メタ）アクリルアミド、Ｎ－ビニルラクタム、Ｎ－ビニルアミド、及びスチリル官能基等の重合性官能基を含む。本発明で有用なシリコーン含有成分の例は、米国特許第３，８０８，１７８号、同第４，１２０，５７０号、同第４，１３６，２５０号、同第４，１５３，６４１号、同第４，７４０，５３３号、同第５，０３４，４６１号及び同第５，０７０，２１５号、並びに欧州特許第０８０５３９号に見出すことができる。本明細書に引用した特許の全ては、それらの全容が参照により本明細書に組み込まれる。これらの参照は、オレフィン性シリコーン含有成分の多くの例を開示している。

【００６５】

好適なシリコーン含有成分は、式Ｉの化合物を含む。

【化６】



式中、R^1は、一価反応性基、シロキサン鎖、一価アルキル基、又は一価アリール基から独立して選択される。一価アルキル基及びアリール基は、更に、ヒドロキシ、アミノ、オキサ、カルボキシ、アルキルカルボキシ、アルコキシ、アミド、カルバメート、カーボネート、ハロゲン、又はこれらの組み合わせから選択される官能性を更に含み得、１～１００のＳｉ－Ｏ反復単位を含む一価シロキサン鎖は、更に、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、オキサ、カルボキシ、アルキルカルボキシ、エーテル、アミド、カルバメート、ハロゲン、又はこれらの組み合わせから選択される官能基を含み得る。

式中、ｂ＝０～５００であり、ｂが０以外のときに、ｂは、表示値と同等のモードを有する分布であると理解され、

式中、少なくとも１つのR^1が少なくとも１つの一価反応性基を含み、いくつかの実施

形態では、１～３個のＲ^{1}が一価反応性基を含む。

【００６６】

本明細書で使用されるとき、「一価反応性基」は、フリーラジカル、アニオン性及び／又はカチオン性重合等の重合を受け得る基である。フリーラジカル反応性基の非限定例には、（メタ）アクリレート、スチリル、ビニル、ビニルエーテル、置換又は非置換のＣ$_{1～6}$アルキル（メタ）アクリレート、（メタ）アクリルアミド、置換又は非置換のＣ$_{1～6}$アルキル（メタ）アクリルアミド、Ｎ－ビニルラクタム、Ｎ－ビニルアミド、Ｃ$_{2～12}$アルケニル、Ｃ$_{2～12}$アルケニルフェニル、Ｃ$_{2～12}$アルケニルナフチル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルフェニルＣ$_{1～6}$アルキル、Ｏ－ビニルカルバメート及びＯ－ビニルカーボネートが挙げられる。前記Ｃ１～６アルキル上の好適な置換基には、エーテル、ヒドロキシル、カルボキシル、ハロゲン、及びこれらの組み合わせが挙げられる。カチオン反応性基の非限定例には、ビニルエーテル又はエポキシド基、及びこれらの混合物が挙げられる。一実施形態では、フリーラジカル反応基は、（メタ）アクリレート、アクリルオキシ、（メタ）アクリルアミド、及びこれらの混合物を含む。

【００６７】

好適な一価アルキル基及びアリール基には、置換及び非置換のメチル、エチル、プロピル、ブチル、２－ヒドロキシプロピル、プロポキシプロピル、ポリエチレンオキシプロピル、これらの組み合わせ等の非置換の一価Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{16}$アルキル基、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリール基が挙げられる。

【００６８】

一実施形態において、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル（メタ）アクリレート及びＣ$_{1～6}$アルキル（メタ）アクリルアミドから選択され、これらは非置換であり、又はヒドロキシル、アルキレンエーテル若しくはこれらの組み合わせで置換されてもよい。別の実施形態では、Ｒ^{1}は、プロピル（メタ）アクリレート及びプロピル（メタ）アクリルアミドから選択され、前記プロピルは、場合によりヒドロキシル、アルキレンエーテル又はこれらの組み合わせで置換されてもよい。

【００６９】

一実施形態では、ｂは、ゼロであり、１個のＲ^{1}は、一価の反応性基であり、少なくとも３個のＲ^{1}は、１～１６個の炭素原子を有する一価アルキル基から選択され、別の実施形態では、１～６個の炭素原子を有する一価アルキル基から選択される。本発明のシリコーン成分の非限定例には、２－メチル－、２－ヒドロキシ－３－［３－［１，３，３，３－テトラメチル－１－［（トリメチルシリル）オキシ］ジシロキザニル］プロポキシ］プロピルエステル（「ＳｉＧＭＡ」）、

２－ヒドロキシ－３－メタクリルオキシプロピルオキシプロピル－トリ（トリメチルシロキシ）シラン、

３－メタクリルオキシプロピルトリス（トリメチルシロキシ）シラン（「ＴＲＩＳ」）、

３－メタクリルオキシプロピルビス（トリメチルシロキシ）メチルシラン、及び

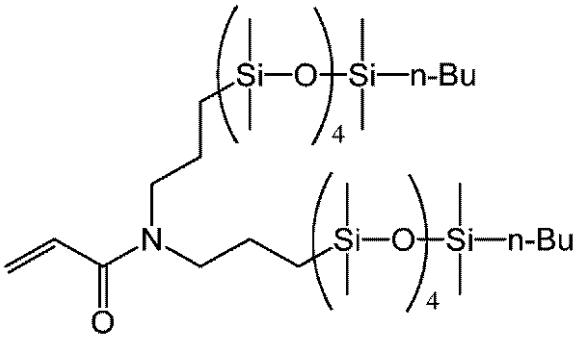
３－メタクリルオキシプロピルペンタメチルジシロキサンが挙げられる。

【００７０】

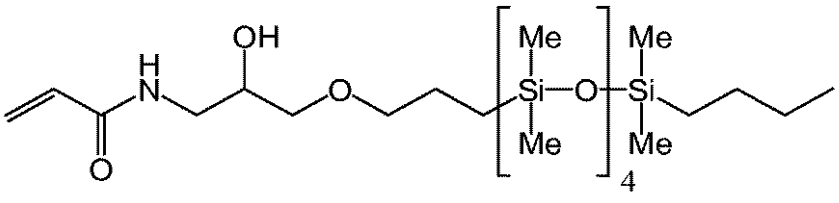
別の実施形態では、ｂは、２～２０、３～１５、又はいくつかの実施形態では、３～１０であり、少なくとも１つの末端Ｒ^{1}は、少なくとも１つの一価反応基を含み、残りのＲ^{1}は、１～１６個の炭素原子を有する一価アルキル基から選択され、別の実施形態では、１～６個の炭素原子を有する一価アルキル基から選択される。更に別の実施形態では、ｂは３～１５であり、１つの末端Ｒ^{1}は、一価の反応基を含み、これは置換又は非置換のＣ$_{1～6}$アルキル（メタ）アクリレート、置換又は非置換のＣ$_{1～6}$アルキル（メタ）アクリルアミドから選択され、他の末端Ｒ^{1}は、１～６個の炭素原子を有する一価アルキル基を含み、残りのＲ^{1}は、１～３個の炭素原子を有する一価アルキル基を含む。本実施形態のシリコーン成分の非限定例には、（モノ－（２－ヒドロキシ－３－メタクリルオキシプロピル）－プロピルエーテル末端、ｎ－ブチル末端ポリジメチルシロキサン（４００～１

０００ＭＷ））（「ＯＨ－ｍＰＤＭＳ」）、モノメタクリルオキシプロピル末端モノ－ｎ－ブチル末端ポリジメチルシロキサン（８００～１０００ＭＷ）、（「ｍＰＤＭＳ」）、Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロパン）－Ｎ’－（プロピルテトラ（ジメチルシロキシ）ジメチルブチルシラン）アクリルアミド、及び以下の式（ｓ１）～（ｓ６）のメタクリルアミドシリコーンが挙げられる。

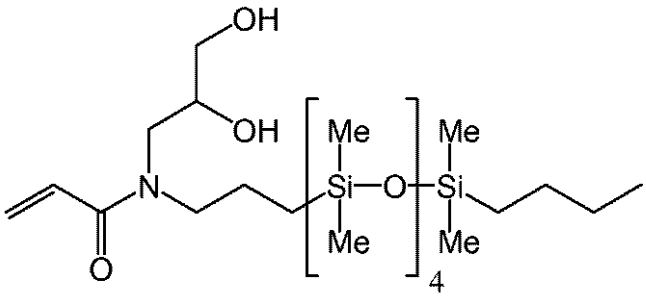
【化７】



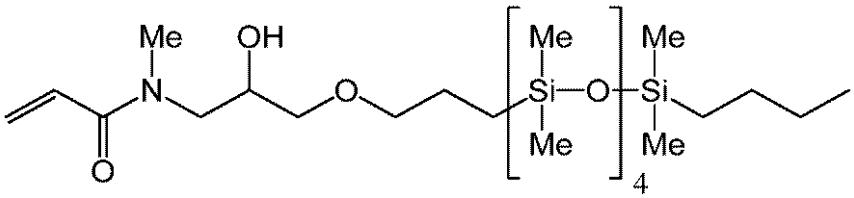
（ｓ１）



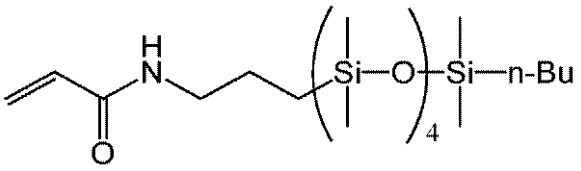
（ｓ２）



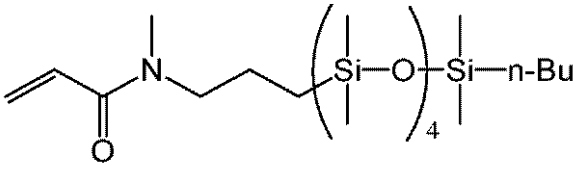
（ｓ３）



（ｓ４）



（ｓ５）



（ｓ６）

【００７１】

別の実施形態では、ｂは、５～４００、又は１０～３００であり、両方の末端Ｒ^{1}は、一価反応性基を含み、残りのＲ^{1}は、炭素原子間のエーテル結合を有することもあり、かつハロゲンを更に含むこともある、１～１８個の炭素原子を有する一価アルキル基から独

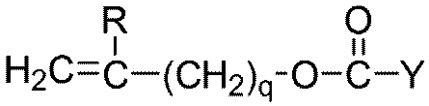
立して選択される。

【００７２】

別の実施形態では、１～４個のＲ^{1}は、以下の式のアリル若しくはビニルカーボネート、又はカルバメートを含む。

【化８】

式ＸＩＩ



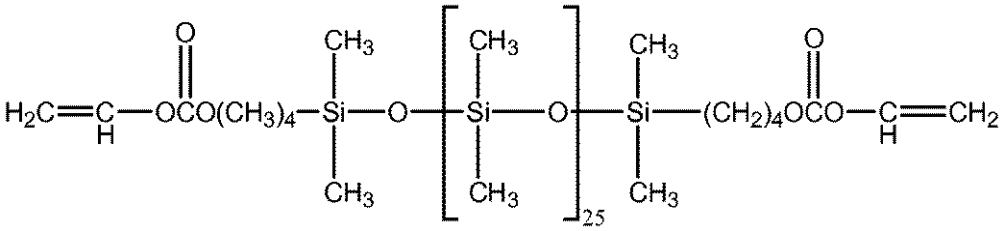
式中、ＹはＯ－、Ｓ－又はＮＨ－を示し、

Ｒは、水素又はメチルを示し、ｄは１、２、３又は４、ｑは０又は１である。

【００７３】

シリコーン含有カーボネート又はカルバメートモノマーは、具体的には、１，３－ビス［４－（ビニルオキシカルボニルオキシ）ブター１－イル］テトラメチル－ジシロキサン、３－（ビニルオキシカルボニルチオ）プロピル－［トリス（トリメチルシロキシ）シラン］、３－［トリス（トリメチルシロキシ）シリル］プロピルアリルカルバメート、３－［トリス（トリメチルシロキシ）シリル］プロピルビニルカルバメート、トリメチルシリルエチルビニルカーボネート、トリメチルシリルメチルビニルカーボネート、及び

【化９】



を含む。

【００７４】

アクリルアミド系が使用される別の実施形態では、米国公開特許第２０１１／０２３７７６６号の（メタ）アクリルアミドシリコーンが、ＤＭＡ及びＨＥＡＡ等のアクリルアミド親水性モノマー、並びに３－アクリルアミドプロパン酸（ＡＣＡ１）又は５－アクリルアミドペンタン酸（ＡＣＡ２）等のアクリルアミドアニオン性モノマーと共に使用されてもよい。

【００７５】

約２００以下の弾性率を有する生体医療用器具が所望される場合、１個のＲ^{1}のみが一価の反応性基を含むものとし、残りのＲ^{1}基のうちの２個以下は、一価シロキサン基を含む。

【００７６】

シリコーンヒドロゲルレンズが望ましい一実施形態では、本発明のレンズは、ポリマーが作製される反応性モノマー成分の総重量に基づき、少なくとも約２０重量％、いくつかの実施形態では約２０～７０重量％のシリコーン含有成分を含む、反応性混合物から作製される。

【００７７】

別のクラスのシリコーン含有成分としては、次の式のポリウレタンマクロマーが挙げられる。

式ＸＩＩＩ－ＸＶ

（＊Ｄ＊Ａ＊Ｄ＊Ｇ）$_{a}$＊Ｄ＊Ｄ＊Ｅ^{1}；

Ｅ（＊Ｄ＊Ｇ＊Ｄ＊Ａ）$_{a}$＊Ｄ＊Ｇ＊Ｄ＊Ｅ^{1}又は

Ｅ（＊Ｄ＊Ａ＊Ｄ＊Ｇ）$_a$＊Ｄ＊Ａ＊Ｄ＊Ｅ^1

式中、

Ｄは、炭素原子６～３０個を有するアルキルジラジカル、アルキルシクロアルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、アリールジラジカル又はアルキルアリールジラジカルを示し、

Ｇは、炭素原子１～４０個を有するアルキルジラジカル、シクロアルキルジラジカル、アルキルシクロアルキルジラジカル、アリールジラジカル又はアルキルアリールジラジカルを示し、これは、主鎖中にエーテル、チオ又はアミン結合を含有できる。

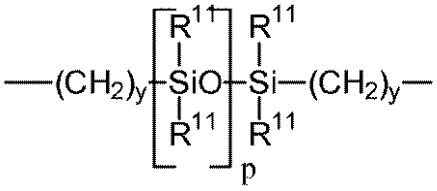
＊はウレタン又はウレイド結合を示し、

$_a$は、少なくとも１であり、

Ａは次の式の二価重合ラジカルを示す。

【化１０】

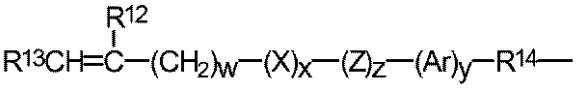
式ＸＶＩ



Ｒ^{11}は、１～１０個の炭素原子を有するアルキル又はフルオロ置換アルキル基を独立して示し、これは炭素原子間にエーテル結合を含んでよく；ｙは少なくとも１であり；ｐは４００～１０，０００の部分重量を提供し；Ｅ及びＥ^{1}はそれぞれ独立して次の式に示される重合性不飽和有機ラジカルを示す。

【化１１】

式ＸＶＩＩ



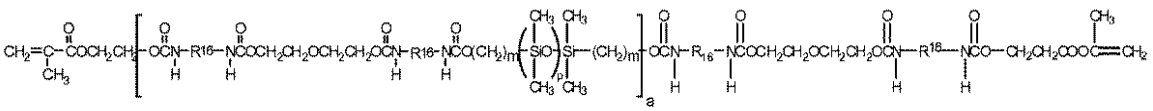
式中、Ｒ^{12}は、水素又はメチルであり、Ｒ^{13}は、水素、１～６個の炭素原子を有するアルキルラジカル又は－ＣＯ－Ｙ－Ｒ^{15}ラジカルであり、Ｙは、－Ｏ－、Ｙ－Ｓ－又は－ＮＨ－であり、Ｒ^{14}は、１～１２個の炭素原子を有する二価ラジカルであり、Ｘは－ＣＯ－又は－ＯＣＯ－を示し、Ｚは、－Ｏ－又は－ＮＨ－を示し、Ａｒは、６～３０個の炭素原子を有する芳香族ラジカルを示し、ｗは０～６であり、ｘは０又は１であり、ｙは０又は１であり、ｚは０又は１である。

【００７８】

コモノマーシリコーン含有成分は、次の式で表されるポリウレタンマクロマーを含む。

【化１２】

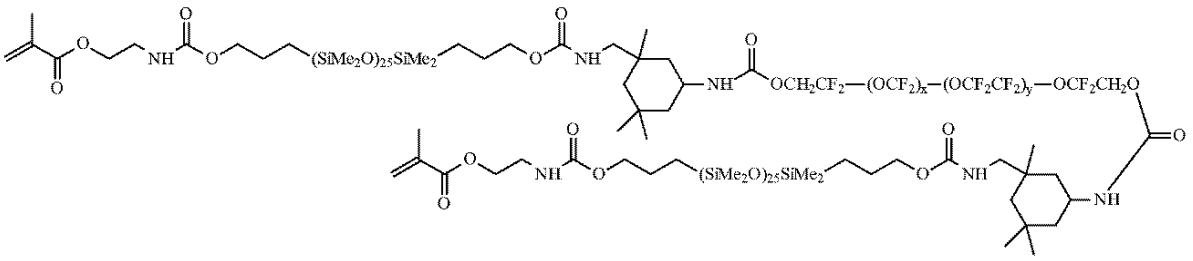
式ＸＶＩＩＩ



式中、Ｒ^{16}は、イソホロンジイソシアネートのジラジカル等のイソシアネート基除去後のジイソシアネートのジラジカルである。別の好適なシリコーン含有マクロマーは、フルオロエーテル、ヒドロキシ末端ポリジメチルシロキサン、イソホロンジイソシアネート及びイソシアネートエチルメタクリレートの反応によって形成される式Ｘ（式中、ｘ＋ｙは１０～３０の範囲の数である）の化合物である。

【化１３】

式ＸＩＸ



【００７９】

本発明での使用に好適な他のシリコーン含有成分には、ポリシロキサン、ポリアルキレンエーテル、ジイソシアネート、ポリフッ化炭化水素、ポリフッ化エーテル及びポリサッカライド基を含有するマクロマー等、国際公開第９６／３１７９２号に記載されているものが挙げられる。好適なシリコーン含有成分の別のクラスには、米国特許第５，３１４，９６０号、同第５，３３１，０６７号、同第５，２４４，９８１号、同第５，３７１，１４７号及び同第６，３６７，９２９号に開示されるようなＧＴＰを経て作られるシリコーン含有マクロマーが挙げられる。米国特許第５，３２１，１０８号、同第５，３８７，６６２号、同第５，５３９，０１６号は、末端ジフルオロ置換炭素原子に結合した水素原子を有する極性フッ素化グラフト又は側基を有するポリシロキサンについて記載している。米国公開特許第２００２／００１６３８３号は、エーテル並びにポリエーテル及びポリシロキサニル基を含有するシロキサニルリンケージ及び架橋可能なモノマーを含有する親水性のシロキサニルメタクリレートについて記載している。前述のポリシロキサンのいずれもまた、本発明のシリコーン含有成分として使用することができる。

【００８０】

約８２７．４ｋＰａ（１２０ｐｓｉ）未満の弾性率が望ましい本発明の一実施形態においては、レンズの配合で用いられるシリコーン含有成分の質量分率の大部分は、重合性官能基を１つだけ含むべきである（「一官能性シリコーン含有成分」）。本実施形態では、酸素透過率及び弾性率の所望の釣り合いを保証するために、１つ超の重合性官能基を有する（「多官能性成分」）全ての成分が、１０ｍｍｏｌ／１００ｇ反応性成分以下、好ましくは７ｍｍｏｌ／１００ｇ以下の反応性成分を占めることが好ましい。

【００８１】

別の実施形態では、反応性混合物は、トリメチルシロキシ基を含むシリコーン含有成分を実質的に含まない。

【００８２】

シリコーン含有成分は、全ての反応性成分を基準に、約８５重量％の量まで存在してもよく、いくつかの実施形態においては約１０～約８０重量％、別の実施形態においては約２０～約７０重量％存在してもよい。

【００８３】

本発明のコンタクトレンズを形成するために用いられる反応性混合物中に存在し得る他の成分には、米国特許第６，３６７，９２９号、国際公開第０３／２２３２１号、同第０３／２２３２２号に開示されているもの等の湿潤剤、米国公開特許第２００３／１６２８６２号及び同第２００３／１２５４９８号に開示されているもの等の相溶化成分、紫外線吸収化合物、薬剤、抗微生物化合物、フォトクロミック染料を含む共重合性及び非重合性染料、離型剤、反応性色味剤、色素、医薬及び栄養補給化合物、これらの組み合わせ等が挙げられる。添加成分の総量は約２０重量％までであってよい。一実施形態においては、反応性混合物は約１８重量％までの湿潤剤を含み、別の実施形態においては約５～約１８重量％の湿潤剤を含む。

【００８４】

反応性混合物には、重合触媒が含まれてもよい。重合開始剤は、過酸化ラウロイル、過

酸化ベンゾイル、過炭酸イソプロピル、アゾビスイソブチロニトリル等の、中程度の昇温状態でフリーラジカルを発生させる化合物、及び、芳香族α－ヒドロキシケトン、アルコキシオキシベンゾイン、アセトフェノン、アシルホスフィンオキシド、ビスアシルフォスフィンオキサイド、三級アミン＋ジケトン、これらの混合物等の光開始剤系を含む。光開始剤の具体例には、１－ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトン、２－ヒドロキシ－２－メチル－１－フェニル－プロパン－１－オン、ビス（２，６－ジメトキシベンゾイル）－２，４－４－トリメチルペンチルホスフィンオキシド（ＤＭＢＡＰＯ）、ビス（２，４，６－トリメチルベンゾイル）－フェニルホスフィンオキシド（Ｉｒｇａｃｕｒｅ ８１９）、２，４，６－トリメチルベンジルジフェニルホスフィンオキシド及び２，４，６－トリメチルベンゾイルジフェニルホスフィンオキシド、ベンゾインメチルエステル、及びカンファーキノンとエチル４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ベンゾエートとの組み合わせがある。市販の可視光開始剤系には、Ｉｒｇａｃｕｒｅ ８１９、Ｉｒｇａｃｕｒｅ １７００、Ｉｒｇａｃｕｒｅ １８００、Ｉｒｇａｃｕｒｅ ８１９、Ｉｒｇａｃｕｒｅ １８５０（いずれもＣｉｂａ Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓより）及びＬｕｃｉｒｉｎ ＴＰＯ開始剤（ＢＡＳＦより販売）が挙げられる。市販の紫外光開始剤には、Ｄａｒｏｃｕｒ １１７３及びＤａｒｏｃｕｒ ２９５９（Ｃｉｂａ Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）が挙げられる。使用することができるこれら及び他の光開始剤は、Ｖｏｌｕｍｅ ＩＩＩ，Ｐｈｏｔｏｉｎｉｔｉａｔｏｒｓ ｆｏｒ Ｆｒｅｅ Ｒａｄｉｃａｌ Ｃａｔｉｏｎｉｃ ＆ Ａｎｉｏｎｉｃ Ｐｈｏｔｏｐｏｌｙｍｅｒｉｚａｔｉｏｎ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ ｂｙ Ｊ．Ｖ．Ｃｒｉｖｅｌｌｏ＆ Ｋ．Ｄｉｅｔｌｉｋｅｒ；ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｇ．Ｂｒａｄｌｅｙ；Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ；Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；１９９８に開示されている。この開始剤は、反応性混合物の光重合を開始するのに有効な量、例えば反応性モノマー１００重量部に対し、約０．１～約２重量部の量で反応性混合物中に用いられる。反応性混合物の重合反応は、使用される重合開始剤に応じて熱又は可視光若しくは紫外光、又は他の手段を適宜選択して開始することができる。また、例えば電子線を使用することにより光開始剤を使用することなく反応を開始させることもできる。しかし、光重合開始剤を使用するとき、好ましい開始剤は、ビス（２，４，６－トリメチルベンゾイル）－フェニルホスフィンオキシド（Ｉｒｇａｃｕｒｅ ８１９（登録商標）、又は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－ジメトキシベンゾイル）－２，４－４－トリメチルペンチルホスフィンオキシド（ＤＭＢＡＰＯ）との組み合わせ等の酸化ビスアシルフォスフィンであり、別の実施形態では、重合開始法は可視光活性化を介する。好ましい反応開始剤は、ビス（２，４，６－トリメチルベンゾイル）－フェニルフォスフィンオキシド（Ｉｒｇａｃｕｒｅ ８１９（登録商標））である。

【００８５】

反応性成分（シリコーン含有成分、親水性モノマー、湿潤剤、及びレンズを形成するために反応する他の成分）を、希釈剤と共に又は希釈剤を用いずに混合して反応性混合物を形成する。

【００８６】

一実施形態では、反応条件で反応性混合物中の非極性成分を可溶化するのに十分低い極性を有する希釈剤が用いられる。本発明の希釈剤の極性を特徴付ける１つの方法は、Ｈａｎｓｅｎ溶解度パラメータ、δｐを用いる。特定の実施形態では、δｐは約１０未満、好ましくは約６未満である。好適な希釈剤は、更に米国特許出願番号第６０／４５２８９８号及び米国特許第６，０２０，４４５号に開示されている。

【００８７】

好適な希釈剤の分類としては、限定されないが、２～２０個の炭素原子を有するアルコール、第１級アミンに由来する１０～２０個の炭素原子を有するアミド、エーテル、ポリエーテル、３～１０個の炭素原子を有するケトン、及び８～２０個の炭素原子を有するカルボン酸が挙げられる。全ての溶媒について、炭素数が増加するにつれて、極性部分の数も増加して所望の水準の水混和性をもたらすことができる。いくつかの実施態様では、第

１級及び第３級アルコールが好ましい。好ましい分類は、炭素４～２０個を有するアルコール及び炭素原子１０～２０個を有するカルボン酸を含む。

【００８８】

一実施形態において、希釈剤は、１，２－オクタンジオール、ｔ－アミルアルコール、３－メチル－３－ペンタノール、デカン酸、３，７－ジメチル－３－オクタノール、トリプロピレングリコールメチルエーテル（ＴＰＭＥ）、ブトキシエチルアセテート、これらの混合物等から選択される。

【００８９】

一実施形態では、希釈剤は、水にある程度溶解する希釈剤から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも約３％の希釈剤が水混和性である。水溶性希釈剤の例には、１－オクタノール、１－ペンタノール、１－ヘキサノール、２－ヘキサノール、２－オクタノール、３－メチル－３－ペンタノール、２－ペンタノール、ｔ－アミルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール、２－ブタノール、１－ブタノール、２－メチル－２－ペンタノール、２－エチル－１－ブタノール、エタノール、３，３－ジメチル－２－ブタノール、デカン酸、オクタン酸、ドデカン酸、１－エトキシ－２－プロパノール、１－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－プロパノール、ＥＨ－５（Ｅｔｈｏｘ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓから市販）、２，３，６，７－テトラヒドロキシ－２，３，６，７－テトラメチルオクタン、９－（１－メチルエチル）－２，５，８，１０，１３，１６－ヘキサオキサヘプタデカン、３，５，７，９，１１，１３－ヘキサメトキシ－１－テトラデカノール、これらの混合物、及びそれらに類似するもの等が挙げられる。

【００９０】

本発明の反応性混合物は、回転成形及び静電成形を含む、コンタクトレンズの生産において反応性混合物の成形のための任意の既知のプロセスを介して硬化されてもよい。回転成形の方法は、米国特許第３，４０８，４２９号及び第３，６６０，５４５号に開示され、静電成形の方法は、米国特許第４，１１３，２２４号及び第４，１９７，２６６号に開示されている。一実施形態では、本発明のコンタクトレンズは、シリコーンヒドロゲルの直接成形により形成され、これは経済的であり、水和レンズの最終形状を正確に制御することを可能にする。この方法では、反応性混合物を所望のシリコーンヒドロゲルの最終形状を有する成形型、即ち水膨潤ポリマー中に定置し、反応性混合物をモノマーが重合する条件に供し、それにより所望の最終製品のおおよその形状のポリマーを作製する。

【００９１】

硬化後、レンズを抽出に供し、未反応成分を除去し、レンズをレンズ成形型から取り外す。抽出は、アルコール等の有機溶媒等の従来の抽出流体を用いて行ってもよく、水溶液を用いて抽出してもよい。

【００９２】

水溶液は、水を含む溶液である。一実施形態では、本発明の水溶液は、少なくとも約３０重量％の水、いくつかの実施形態では少なくとも約５０重量％の水、いくつかの実施形態では少なくとも約７０重量％の水、別の実施形態では少なくとも約９０重量％の水を含む。水溶液は、本発明の非架橋統計的コポリマー等の追加の水溶性成分、剥離剤、湿潤剤、スリップ剤、医薬及び栄養補給成分、これらの組み合わせ等も含み得る。離型剤は、水と組み合わせたとき、離型剤を含まない水溶液を用いてかかるレンズを取り外すのに必要な時間と比べて、コンタクトレンズを成形型から取り外すのに必要な時間を短縮する化合物又は化合物の混合物である。一実施形態では、水溶液は、約１０重量％未満、別の実施形態では約５重量％未満の、イソプロピルアルコール等の有機溶媒を含み、別の実施形態では有機溶媒を含まない。これらの実施形態では、水溶液は、精製、再利用、又は特殊な廃棄手順等の特殊な取扱を必要としない。

【００９３】

種々の実施形態では、抽出は、例えばレンズの水溶液への浸漬、又はレンズの水溶液流への曝露を介して達成することができる。種々の実施形態では、抽出はまた、例えば、水溶液の加熱、水溶液の攪拌、水溶液中の離型助剤の濃度をレンズを離型させるのに十分な

濃度に上昇させる、レンズの機械的又は超音波による攪拌、及びレンズから未反応成分の適切な除去を促進するのに十分な濃度に水溶液に少なくとも１種の浸出補助剤を組み込む、のうちの１つ以上を含んでもよい。前述の操作はバッチでも連続プロセスでも行うことができ、熱、攪拌又はこの両方を加えても加えなくてもよい。

【００９４】

いくつかの実施形態はまた、浸出及び取り外しを円滑にするために物理的な揺動の適用を含むこともできる。例えば、レンズが付着するレンズ成形型部分は、振動、又は水溶液中で前後運動させることもできる。別の実施形態には、超音波を水溶液に通すことが含まれてもよい。

【００９５】

これらの及び他の類似プロセスにより、許容可能なレンズの離型手段を提供することができる。

【００９６】

本明細書に使用されるとき、「成形型から取り外す」とは、レンズが、成形型から完全に分離した状態、又は穏やかな振動によって取り外すか、若しくは綿棒を用いて押し外すことができるように、ほんの軽く付着した状態のいずれかであることを意味する。本発明のプロセスでは、用いられる条件は、１時間未満９９℃未満の温度を含む。

【００９７】

レンズをオートクレーブ等の、しかしこれに限定されない既知の手段により滅菌してもよい。非架橋統計的コポリマーは、重合の前又は後に加えてもよい。

【００９８】

一実施形態において、本発明のポリマーから形成される眼科用器具は、ヒトの涙の成分と優れた相溶性を示す。

【００９９】

ヒトの涙は複雑で、眼の潤滑性を保つ手助けとなるタンパク質、脂質及び他の成分を含んでいる。ヒトの涙に見出されるタンパク質の例は、ラクトフェリン、リゾチーム、リポカリン、血清アルブミン及び分泌型免疫グロブリンＡを含む。

【０１００】

リゾチームは通常ヒトの涙に相当な濃度で存在する。リゾチームは溶菌性で眼を細菌の感染から守ると信じられている。着用された際に、市販のコンタクトレンズに結合するリゾチームの量は、たったの数マイクログラムからエタフィルコンＡコンタクトレンズ（Ｊｏｈｎｓｏｎ　＆　Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｖｉｓｉｏｎ　Ｃａｒｅ，Ｉｎｃ．からＡＣＵＶＵＥ及びＡＣＵＶＵＥ２の商品名で市販されている）の８００マイクログラムまで大きく変化している。エタフィルコンＡコンタクトレンズは長年市販されており、どのソフトコンタクトレンズと比べても最低に近い副作用発生率を示す。このように、相当なレベルのリゾチームを取り込むコンタクトレンズが望ましい。本発明のレンズは少なくとも約５０μｇ、１００μｇ、２００μｇ、５００μｇのリゾチームを、いくつかの実施形態においては、少なくとも約８００μｇのリゾチームを取り込むが、これら全ては７２時間、３５℃の処理における２ｍｇ／ｍＬ溶液からの取り込みである。別の実施形態では、本発明のシリコーンヒドロゲルは、リゾチーム取り込み及び含水量の両方とも所望量を示す。所望の含水量は、約２０～約７０％、約２５～７０％、いくつかの実施形態では、約２５～約６５重量％の含水量である。前述した範囲は、任意の組み合わせで組み合わされてもよい。

【０１０１】

リゾチームに加えて、ラクトフェリンは主にその抗菌及び抗炎症特性により、涙の中の他の重要なカチオン性タンパク質である。着用すると、コンタクトレンズは種々の量のラクトフェリンを、そのポリマー組成（表面修飾されないレンズに関して）並びに表面コーティングの組成及びその完全性（表面修飾されたレンズに関して）に応じて取り込む。本発明の一実施形態において、レンズを２ｍｇ／ｍＬラクトフェリン溶液２ｍＬに一晩浸漬することにより、レンズは少なくとも約５μｇ、いくつかの実施形態では、少なくとも約１０マイクログラムのラクトフェリンを取り込む。ラクトフェリン溶液には、リン酸生理

食塩水緩衝液に２ｍｇ／ｍＬの濃度で溶解した母乳（Ｓｉｇｍａ　Ｌ－０５２０）からのラクトフェリンが含まれている。リゾチームについて、以下に説明する手順により、レンズ当たり２ｍＬのラクトフェリン溶液中で、７２時間、３５℃の条件で、レンズを処理した。ラクトフェリン及びリゾチームはまた殺菌剤として相乗的に作用する。

【０１０２】

レンズの中の、上の、及びレンズと結合したタンパク質の形態も重要である。変性したタンパク質は角膜の炎症と着用者の不快感に寄与すると信じられている。ｐＨ、角膜表面温度、着用時間及び閉眼着用等の環境因子がタンパク質の変性に寄与すると信じられている。しかし、組成の異なるレンズは著しく異なるタンパク質の取り込み及び変性プロファイルを示すことがある。本発明の一実施形態においては、発明のレンズにより取り込まれたタンパク質の大部分は、着用中生来の形態であり続ける。別の実施形態においては、取り込まれたタンパク質の少なくとも約５０％、少なくとも約７０％及び少なくとも約８０％は、２４時間後、３日後、及び意図した着用期間中未変性のままであり続ける。

【０１０３】

本発明の一実施形態では、眼科用器具は、約２０％未満の、いくつかの実施形態では約１０％未満の、別の実施形態では約５％未満のポリクオタニウム－１（「ＰＱ１」）を、０．００１重量％のＰＱ１、クエン酸塩二水和物及びクエン酸一水和物を含む眼科用溶液から取り込む。

【０１０４】

本発明のレンズは、本明細書に記載されるタンパク質取り込み特性に加えて、多くの望ましい特性を有している。一実施形態において、レンズは、約５０を超える、別の実施形態では約６０を超える、別の実施形態では約８０を超える、尚別の実施形態では少なくとも約１００の酸素透過率を有する。いくつかの実施形態では、レンズは約６８９．５ｋＰａ（１００ｐｓｉ）未満の引張弾性率を有する。

【０１０５】

本発明の生体医療用器具、特に眼科用レンズは、これらを特に有用にする、釣り合いのとれた性質を有する。このような性質としては、透明性、含水量、酸素透過率、及び接触角が挙げられる。本発明のポリマーから形成されるシリコーンヒドロゲルコンタクトレンズは、全て液滴法により測定して、約７０°未満、約５０°未満、並びにいくつかの実施形態では約３０°未満の接触角と、約３０％以上、並びにいくつかの実施形態では約５０％以上の接触角の低下とを示す。

【０１０６】

一実施形態では、生体医療用器具は、含水率が約２０％を超える、より好ましくは約２５％を超えるコンタクトレンズである。

【０１０７】

本明細書で使用するところの透明性とは、視認できるヘイズが実質的にないことを意味する。好ましくは、透明なレンズは、約１５０％未満のヘイズ値を有し、より好ましくは、約１００％未満のヘイズ値を有する。

【０１０８】

シリコーン含有レンズの好適な酸素透過率は、好ましくは約４０バレルを超え、より好ましくは約６０バレルを超える。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、本発明の物品は上述した酸素透過率、含水率、及び接触角の組み合わせを有する。上記の範囲の全ての組み合わせは、本発明の範囲に含まれるものとみなされる。

【０１１０】

本明細書に記載する試験は全て、ある程度の特有の試験誤差を有することが理解されよう。したがって、本明細書に報告する結果は、絶対数として解釈されるべきではなく、具体的な試験の精度に基づく数値範囲である。

【０１１１】

レンズの湿潤性は、液滴法を使用し、室温で、ＫＲＵＳＳ　ＤＳＡ－１００　ＴＭ機器を使用し、プローブ溶液として脱イオン水を使用して測定された。テストすべきレンズ（３～５／試料）を、脱イオン水中ですすぎ、包装溶液を取り除いた。それぞれのテストレンズを包装溶液で湿らせておいた糸くずの出ない吸い取り紙上に置いた。レンズの両面をこの紙と接触させて、レンズを乾燥させることなく、表面の水を取り除いた。適切な平坦化を確保するために、レンズは、コンタクトレンズのプラスチック製の型上の凸面上に「皿面を下にして（bowl side down）」配置した。そのプラスチック製の型及びレンズは、適切な中央への注射器の整合及び注射器が割り当てられた液体に対応することができるように、液滴器具の容器内に置いた。３～４マイクロリットルの脱イオン水の液滴は、その液滴がレンズから離れて垂れるように、ＤＳＡ　１００－Ｄｒｏｐ　Ｓｈａｐｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェアを使用して注射器の先端上に形成された。その液滴は、その針を下に移動することによって、レンズの表面上に円滑に放出された。その針は、液滴を分注した後、直ちに回収された。その液滴は、５～１０秒間レンズ上に平衡を保たれ、接触角は液滴画像とレンズの表面との間で測定された。

【０１１２】

含水率は、次のように測定することができる。テストすべきレンズを２４時間包装溶液中に静置した。先端がスポンジ状のスワブを使用して、３枚のテストレンズのそれぞれを包装溶液から取り出し、包装溶液で湿らせておいた吸い取り紙上に置いた。レンズの両面をこの紙と接触させた。ピンセットを使用してテストレンズを秤量皿に置き、秤量した。更に他の２個の試料セットを準備し、前述のように秤量した。秤量皿を３回秤量し、その平均値が湿潤重量である。

【０１１３】

乾燥重量は、６０℃で３０分間予熱した真空オーブンに試料皿を置いて測定した。少なくとも１．３５ｋＰａ（０．４インチＨｇ）の真空が達成されるまで減圧した。真空バルブ及びポンプをオフにし、レンズを４時間乾燥した。パージ弁を開け、オーブンを大気圧に戻した。秤量皿を取り出し、秤量した。含量率は、次のように計算した。

湿潤重量＝皿とレンズの合計湿潤重量－秤量皿の重量

乾燥重量＝皿とレンズの合計乾燥重量－秤量皿の重量

【数４】

$$\%\text{含水率} = \frac{(\text{湿潤重量} - \text{乾燥重量})}{\text{湿潤重量}} \times 100$$

【０１１４】

含水量の平均値及び標準偏差が計算され報告されている。

【０１１５】

ヘイズ値は、室温で、平坦な黒色背景上に置かれた、２０×４０×１０ｍｍの透明なガラス製セル内のホウ酸緩衝生理食塩水中に水和したテストレンズを配置し、そのレンズのセルの下部から、セルの法線に対して６６°の角度で、光ファイバーランプ（電力を４～５．４に設定された口径０．５”の光導波路を備えたＴｉｔａｎ　Ｔｏｏｌ　Ｓｕｐｐｌｙ　Ｃｏ．製の光ファイバー光源）で光を照射し、レンズプラットホームの１４ｍｍ上に配置されたビデオカメラ（Ｎａｖｉｔａｒ　ＴＶ　Ｚｏｏｍ　７０００ズームレンズを搭載したＤＶＣ　１３００Ｃ：１９１３０　ＲＧＢカメラ）で、このレンズのセル上から垂直でレンズ画像を撮影することによって、測定することができる。バックグラウンド散乱は、ＥＰＩＸ　ＸＣＡＰ　Ｖ　１．０ソフトウェアを使用して、ブランクセルの画像を差し引きすることによって、レンズの散乱から控除する。控除された散乱光画像を、中央１０ｍｍのレンズ上で統合した後、ヘイズ値１００で適宜設定される（ヘイズ値０として設定されるレンズはない）、－１．００ジオプターＣＳＩ　Ｔｈｉｎ　Ｌｅｎｓ（登録商標）と比較することによって定量的に分析する。５個のレンズを分析し、結果を平均して、ヘイズ値を標準ＣＳＩレンズのパーセンテージとして作り出す。

【０１１６】

酸素透過係数（ＤＫ）は、以下の変数を除いて、ＩＳＯ　９９１３－１：１９９６（Ｅ）に、一般に、説明されているポーラログラフィー法によって決定されてよい。測定は、２．１％酸素含有環境で実施する。この環境は、被験チャンバーを配備し、適切な比率、例えば窒素１８００ｍＬ／分と空気２００ｍＬ／分、に設定した窒素及び空気注入によって作り出す。調整されたp_{O_2}を使用して、ｔ／Ｄｋを計算する。ホウ酸緩衝生理食塩水を使用した。ＭＭＡレンズを使用する代わりに、純粋加湿窒素環境を使って暗電流を測定した。レンズは、測定前に拭き取らなかった。様々な厚さのレンズを使用する代わりに、４枚のレンズを束にした。フラットセンサーの代わりにカーブセンサーを使用した。得られたＤｋ値をバレルで報告する。

【０１１７】

リゾチームの取り込みは、以下のように測定した：リゾチームの取り込み試験に使用されたリゾチーム溶液は、１．３７ｇ／Ｌの重炭酸ナトリウム及び０．１ｇ／ＬのＤ－ブドウ糖を補ったホスフェート生理食塩水緩衝液に、２ｍｇ／ｍＬの濃度で溶解させたニワトリの卵白（Ｓｉｇｍａ、Ｌ７６５１）からのリゾチームを含んでいた。

【０１１８】

各実施例について、３枚のレンズがそれぞれのタンパク質溶液を使用して試験され、３枚が対照溶液としてのＰＢＳを使用して試験された。試験レンズを、滅菌ガーゼの上で包装溶液を除去するために拭い、滅菌鉗子を使用して、各ウェルが２ｍＬのリゾチーム溶液を含む、滅菌した２４個のウェルの細胞培養プレート（ウェル当たり１枚のレンズ）へ、無菌状態で移動した。各レンズを溶液中に完全に浸した。対照として、コンタクトレンズを含まない１つのウェルに２ｍＬのリゾチーム溶液を入れた。

【０１１９】

レンズを含むプレート及びタンパク質溶液のみを含む対照用プレート及びＰＢＳ中のレンズは、蒸発と脱水を防ぐためパラフィルムを使用して密封し、旋回シェーカー上に設置し、３５℃で、１００ｒｐｍで攪拌し、７２時間処理した。７２時間の処理期間の後、レンズを約２００ｍＬのＰＢＳを含む３個の別々のバイアル瓶に浸し３～５回洗浄した。レンズを紙タオルの上で拭い過剰のＰＢＳ溶液を除去し、滅菌した円錐形のチューブに移した（チューブ当たり１枚のレンズ）。各チューブは、各レンズの組成から予想されるリゾチーム取り込み量の推定を基に決められる量のＰＢＳを含んでいた。検査される各チューブのリゾチーム濃度は、製造業者が述べている（０．０５マイクログラム～３０マイクログラム）アルブミン標準レンジ内であることが必要である。レンズ当たり１００μｇ未満のリゾチームレベルを取り込むことが分かっている試料は、５倍に希釈した。レンズ（エタフィルコンＡレンズ等）当たり５００μｇを超えるリゾチームレベルを取り込むことが分かっている試料は、２０倍に希釈した。

【０１２０】

エタフィルコン以外の全ての試料に対して、１ｍＬのアリコートのＰＢＳを使用した。エタフィルコンＡレンズに対しては、２０ｍＬを使用した。各対照レンズについては、ウェルプレートがリゾチーム溶液の代わりにＰＢＳを含むこと以外は、同じように処理した。

【０１２１】

リゾチームの取り込みは、オンレンズ・ビシンコニン酸法により、ＱＰ－ＢＣＡキット（Ｓｉｇｍａ、ＱＰ－ＢＣＡ）を使用し、製造業者の説明する手順により測定し（標準前処理はキットに記載されている）、リゾチーム溶液に浸したレンズについて測定した光学密度から、ＰＢＳに浸したレンズについて測定した光学密度（バックグラウンド）を減じて計算した。

【０１２２】

光学密度は、５６２ｎｍの光学密度が読み取れる、ＳｙｎｅｒｇｙＩＩ　Ｍｉｃｒｏのプレートリーダにより測定した。

【０１２３】

ＰＱ－１取り込み

以下のようにＰＱ１取り込みを測定した。以下の濃度：２、４、６、８、１２及び１５μｇ／ｍＬを有するように調製された一連の標準的なＰＱ１溶液を使用して、ＨＰＬＣを校正した。３ｍＬのＯｐｔｉｆｒｅｅ　Ｒｅｐｌｅｎｉｓｈ（０．００１重量％のＰＱ１、０．５６％のクエン酸塩二水和物、及び０．０２１％のクエン酸一水和物（ｗｔ／ｗｔ））を含み、Ａｌｃｏｎから市販されている）を有するポリプロピレンコンタクトレンズケース内にレンズを配置した。溶液を３ｍＬ含むが、コンタクトレンズは含まない対照用のレンズケースも用意した。レンズ及び対照溶液は、７２時間室温で静置した。１ｍＬの溶液を、試料及び対照のそれぞれから取り出し、トリフルオロ酢酸（１０μＬ）で混合した。ＨＰＬＣ／ＥＬＳＤ及びＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ４（４．６ｍｍ×５ｍｍ、５μｍの粒度）のカラムを使用し、下記の条件で分析した。

【０１２４】

器具：Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＨＰＬＣ又はＳｅｄｅｒｅ　Ｓｅｄｅｘ　８５　ＥＬＳＤの同等品

Ｓｅｄｅｘ　８５　ＥＬＳＤ：Ｔ＝６０℃、ゲイン＝１０、圧力＝３４０ｋＰａ（３．４ｂａｒ）、フィルター＝１ｓ

移動相Ａ：H_2O（０．１％　ＴＦＡ）

移動相Ｂ：アセトニトリル（０．１％　ＴＦＡ）

カラム温度：４０℃

注入量：１００μＬ

【０１２５】

【表１】

表Ｉ．ＨＰＬＣ条件

時間(分)	%A	%B	流速(mL／分)
0.00	100	0	1.2
1.00	100	0	1.2
5.00	0	100	1.2
8.50	0	100	1.2
8.60	100	0	1.2
12.00	100	0	1.2

【０１２６】

各分析で３枚のレンズを使用し、結果を平均した。

【０１２７】

非限定例は、本発明の以下に更に記載している。

【０１２８】

【表２】

ACA1	３－アクリルアミドプロパン酸
ACA2	５－アクリルアミドペンタン酸
AMPS	２－アクリルアミド－２－メチルプロパンスルホン酸、CAS　15214－89－8
ビスHEAA	N，Nビス－（2－ヒドロキシエチル）アクリルアミド
Blue　HEMA	米国特許第5，944，853号の実施例4に記載されているような、Reactive　Blue　4とHEMAとの反応生成物
DMA	N，Nジメチルアクリルアミド（Jarchem）
D3O	3，7－ジメチル－3－オクタノール
Norbloc	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）－2H－ベンゾトリアゾール
Irgacure　819	ビス（2，4，6－トリメチルベンゾイル）－フェニルホスフィンオキシド
MAA	メタクリル酸
MBA	N，N’－メチレン－ビスアクリルアミド（Sigma－Aldrich）
PVP	ポリビニルピロリドン（K90）
HO－mPDMS	モノ－（2－ヒドロキシ－3－メタクリルオキシプロピル）－プロピルエーテル末端、n－ブチル末端ポリジメチルシロキサン（400～1000MW））
SA2	米国公開特許第2011／0237766号の実施例2により作製され、式8に示されているN－（2，3－ジヒドロキシプロパン）－N’－（プロピルテトラ（ジメチルシロキシ）ジメチルブチルシラン）アクリルアミド
PQ1	ポリ[（ジメチルイミニオ）－2－フテン－1，4－ジイルクロリド（1：1）]、α－[4－[トリス（2－ヒドロキシエチル）アンモニオ]－2－フテン－1－イル]－ω－[トリス（2－ヒドロキシエチル）アンモニオ]－、クロリド（CAS　75345－27－6）

【０１２９】

合成１

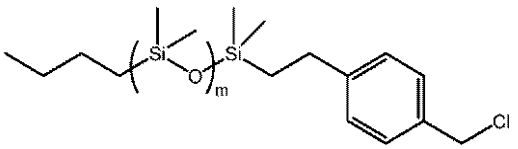
Ｓ－ヘキシル－Ｓ－４－（２－（ｎ－ブチルポリジメチルシロキシシリル）エチル）ベンジルカルボノトリチオエート

ＸＧ－１９９６（式Ｉに示され、約１０００ｇ／モルを中心とするＭＷ分布であり、平均反復１０～１２のｍに対応する）、（１０ｇ、１０モル）を、

式Ｉ

ＸＧ－１９９６：クロロメチルフェニルエチルポリジメチルシロキサンＭＷ～１０００ｇ／モル

【化１４】



を、１Ｌの丸底フラスコ中のおよそ２５０ｍＬのアセトン中に溶解した。ナトリウムヘキシルトリチオカルボネート（ＮａＨＴＴＣ）を、１００ｍＬのアセトン中に溶解し、反応性混合物に添加した。反応性混合物を一晩攪拌した。白色固体が鮮黄色溶液から沈殿した。アセトンを回転蒸発によって除去し、粗生成物を２５０ｍＬの脱イオン水と２５０ｍＬのヘキサンに分配した。ヘキサン相を分離し、水相をヘキサン（３×２００ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせて、ブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。ヘキサン中の粗生成物をシリカゲルプラグ上に通過させ、混濁を除去した。回転蒸発によりヘキサンを除去し、生成物（ＸＧ－１９９６－ＨＴＴＣ）が透明黄色油の形態で残った。ＮＭＲ分光法を使用して構造を確認した。

【０１３０】

合成２：３－アクリルアミドプロパン酸

未使用のナトリウムメトキシド溶液を、２５０ｍＬの攪拌したメタノール中の４．６ｇの金属ナトリウムを溶解することによって調製し、これに、β－アラニン（３－アミノペンタン酸、８．９ｇ、０．１モル）を添加した。

【０１３１】

塩化アクリロイル（１０．０ｇ、１．１当量）を既定の混合物の攪拌した懸濁液に滴下添加する一方、常に３５℃を下回る温度を維持した。混合物を更に３０分間攪拌し、約５０ｍＬまで濃縮し、濾過し、形成した塩化ナトリウムを除去した。吸湿性の生成物をｐＨ３の水性ＨＣｌで処理した後、揮発性物質を蒸発させ、酢酸エチル中３～５％（ｖ／ｖ）のメタノールを使用して、シリカゲルを通して濾過した。

【０１３２】

合成３：５－アクリルアミドペンタン酸（ＡＣＡ　ＩＩ）

未使用のナトリウムメトキシド溶液を、２５０ｍＬの攪拌したメタノール中の５．７６ｇの金属ナトリウムを溶解することによって調製した。吉草酸（５－アミノペンタン酸、１４．６８ｇ、０．１２５モル）を既定の溶液中に溶解し、２．１ｇの炭酸ナトリウムを混合物に添加した。

【０１３３】

塩化アクリロイル（１２．３１ｇ、１．１当量）を既定の混合物の攪拌した懸濁液に滴下添加する一方、常に３５℃を下回る温度を維持した。混合物を更に３０分間攪拌し、濾過し、存在する塩化ナトリウム及び残留するカーボネートを除去した。

【０１３４】

減圧下でメタノール及び他の揮発物の蒸発、続いて、２×７５ｍＬのアセトニトリルで残留物を洗浄することにより、２０．４ｇのナトリウム塩の５－アクリルアミドペンタン酸を得た。ｐＨ　３の水性ＨＣｌによる塩の酸性化、残留水の蒸発、続いて、酢酸エチル中２～３％（ｖ／ｖ）のメタノールを使用してシリカゲルを通して濾過した後、純粋な遊離カルボン酸を得た。

【０１３５】

調製物１

Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド（ＤＭＡ）及び真空蒸留を介した更なる精製合成３に従って５－アクリルアミドペンタン酸（ＡＣＡ２）を調製した。上記の合成１に従ってシロキシ官能性ベンジルトリチオカーボネート、Ｓ－ＸＧ－１９９６－Ｓ’－ヘキシル－トリチオカーボネートを調製した。Ｉｒｇａｃｕｒｅ　８１９を、Ｄ３Ｏ（１０ｍｇ／ｍＬ）中に溶解した。

【０１３６】

重合溶液は、２０ｍＬの琥珀色のガラス製のバイアル瓶中で、３ｍＬのエタノール及び１．５ｇのＤＭＡ中に１．１ｇのＡＣＡ２を溶解することによって調製した。次に、１６６ｍｇのＳ－ＸＧ－１９９６－Ｓ’－ヘキシル－トリチオカーボネート、及び１．５１ｍｇ（１５１ｕｌの原液）のＩｒｇａｃｕｒｅ－８１９をモノマーに加え、加温／攪拌して、均一性を確保した（反応開始剤に対するＣＴＡの比＝２０）。最終重合溶液を含む琥珀色のバイアル瓶を、ゴム製の隔膜で密閉し、N_2で２０分間パージし、溶液からO_2を除去した。最後に、密閉した瓶を、保存するためにN_2のグローブボックスに入れた。

【０１３７】

重合溶液を、N_2雰囲気下で、４つの標準的なＰｈｉｌｌｉｐｓ　ＴＬ　２０Ｗ／０３　ＲＳバルブを用いて、強度２．０ｍＷ／ｃｍ^{2}で４５分間硬化させた。硬化前、重合溶液を直径８０ｍｍの結晶皿に注ぎ入れ、次いで、反射ガラス表面上に置いた。

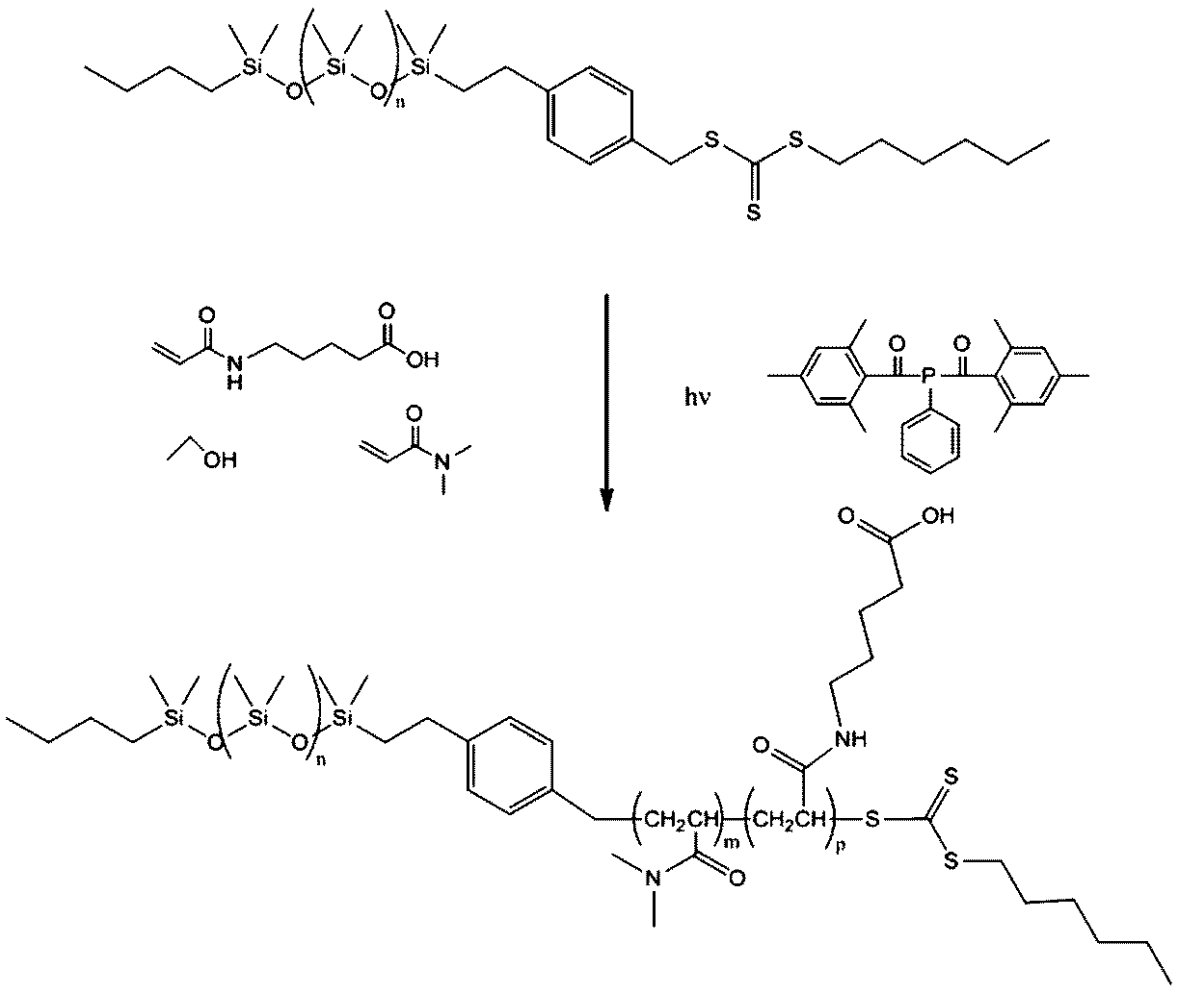
【０１３８】

硬化した後、得られた高粘度の重合物質を５ｍＬのエタノール中に溶解した。次いで、溶液を、活発に攪拌するジエチルエーテルに滴下添加し、生成物を沈殿させた。２００ｍＬのエーテルで充填した５００ｍＬのフラスコを使用した。沈殿したポリマーを、減圧下で数時間乾燥させた。ポリマーを、ＳＥＣ－ＭＡＬＬＳによってＭＷ及びＭＷＤについて分析した。親水性セグメントの重合度は、約３００であった。

【０１３９】

反応を以下に示す。

【化１５】



【０１４０】

調製物２

Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド（ＤＭＡ）を真空蒸留により精製した。合成３に従って５－アクリルアミドペンタン酸（ＡＣＡ２）を調製した。合成１に従ってシロキシ官能性ベンジルトリチオカーボネート、Ｓ－ＸＧ－１９９６－Ｓ’－ヘキシル－トリチオカーボネートを調製した。Ｉｒｇａｃｕｒｅ　８１９を、Ｃｉｂａ　Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓから得、Ｄ３Ｏ（１０ｍｇ／ｍＬ）中に溶解した。

【０１４１】

重合溶液は、２０ｍＬの琥珀色のガラス製のバイアル瓶中で、６ｍＬのエタノール及び３００ｍｇのＤＭＡ中に２．０７ｇのＡＣＡ２を溶解することによって調製した。次に、５８ｍｇのＳ－ＸＧ－１９９６－Ｓ’－ヘキシル－トリチオカーボネート、及び１．０６ｍｇ（１０６ｕｌの原液）のＩｒｇａｃｕｒｅ－８１９をモノマーに加え、加温／攪拌して、均一性を確保した（反応開始剤に対するＣＴＡの比＝２０）。最終重合溶液を含む琥珀色のバイアル瓶を、ゴム製の隔膜で密閉し、N_2で２０分間パージし、溶液からO_2を除去した。最後に、密閉した瓶を、保存するためにN_2のグローブボックスに入れた。調製物１に記載されるように、重合溶液を硬化させ、精製した。ポリマーを、ＳＥＣ－ＭＡＬＬＳによってＭＷ及びＭＷＤについて分析した。親水性セグメントの重合度は、約３００であった。

【０１４２】

調製物３及び４（ＰＤＭＡ／ＡＣＡ２コポリマー、ｄｐ＝３００）

Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド（ＤＭＡ）をＪａｒｃｈｅｍから得、真空蒸留を介して更に精製した。Ｓ－ベンジル－Ｓ’－ヘキシル－トリチオカーボネートを合成１に従って調製した。Ｉｒｇａｃｕｒｅ　８１９（１．０６ｍｇ）をＤ３Ｏ（１０ｍｇ／ｍＬ）中

に溶解した。

【０１４３】

【表３】

表２

材料	調製物3	調製物4
	80DMA／20ACA2	70DMA／30ACA2
CTA	14mg	20mg
エタノール	6Ml	3mL
DMA	300mg	1．5g
ACA Ⅱ	2．07g	1．1g
Irgacure－819	1．06mg	1．51mg

【０１４４】

重合溶液は、２０ｍＬの琥珀色のガラス製のバイアル瓶中で、エタノール及びＤＭＡ中にＡＣＡ２を溶解することによって調製した。次にＳ－ベンジル－Ｓ’－ヘキシル－トリチオカーボネート、及び（１．５１ｕｌの原液）Ｉｒｇａｃｕｒｅ－８１９をモノマーに加え、加温／攪拌して、均一性を確保した（反応開始剤に対するＣＴＡの比＝２０）。各成分の量は、上記の表２に示されている。最終重合溶液を含む琥珀色のバイアル瓶を、ゴム製の隔膜で密閉し、N_2で２０分間パージし、溶液からO_2を除去した。最後に、密閉した瓶を、保存するためにN_2のグローブボックスに入れた。

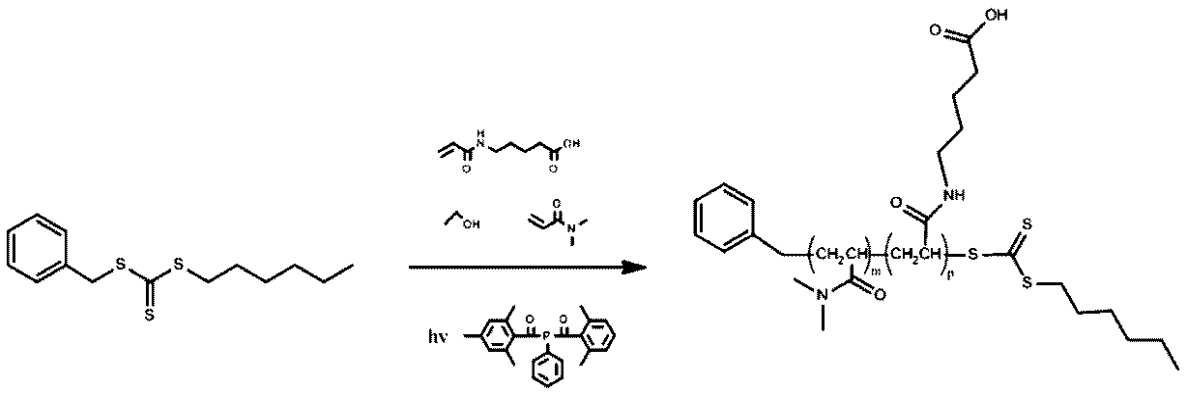
【０１４５】

重合溶液を、N_2雰囲気下で、４つの標準的なＰｈｉｌｌｉｐｓ　ＴＬ　２０Ｗ／０３　ＲＳバルブを用いて、２．０ｍＷ／ｃｍ^{2}の強度で４５分間硬化させた。硬化前に、重合溶液を直径８０ｍｍの結晶皿に注ぎ入れ、次いで、反射ガラス表面上に置いた。

【０１４６】

得られた重合物質を、５ｍＬのエタノール中に溶解した。次いで、その溶液を、激しく攪拌するジエチルエーテルに滴下添加し、生成物を沈殿させた。２００ｍＬのエーテルで充填した５００ｍＬのフラスコを使用した。沈殿したポリマーを、減圧下で数時間乾燥させた。ポリマーを、ＳＥＣ－ＭＡＬＬＳによってMW及びMWDについて分析した。反応を以下に示す。

【化１６】



【実施例】

【０１４７】

（実施例１～１２）

３つのセノフィルコンレンズをそれらのパッケージから取り出し、表１に示される濃度で、調製物１～４で生成された非反応性ポリシロキサン末端親水性ポリマー（「ＮＲＰＴ

ＨＰ」）を含有する包装溶液を含むガラス製のバイアル瓶に移した。レンズを、ＮＲＰＴＨＰ包装溶液中に入れ、１２１℃で２８分間オートクレーブし、滅菌後、少なくとも２４時間、周囲温度で、ＮＲＰＴＨＰ包装溶液中に浸した。レンズの接触角、リゾチームの取り込み、及びＰＱ－１の取り込みを測定し、表３に報告する。処理されていないセノフィルコンレンズもまた、対照として試験された。

【０１４８】

【表４】

表３

実施例番号	Prep	DMA:イオン性	[NRPTHP] (ppm)	CA°	% PQ1取り込み	リゾチーム (μg／レンズ)
1	1	70:30ACA2	50	24±5	7±1	19±3
2	1	70:30ACA2	500	28±6	0±0	44±7
3	1	70:30ACA2	1000	29±7	0±5	51±6
4	2	80:20ACA2	50	24±13	9±0	33±5
5	2	80:20ACA2	500	32±18	24±9	58±7
6	2	80:20ACA2	1000	33±16	46±7	65±4
7	3	80:20ACA2	50	17±4	7±5	23±4
8	3	80:20ACA2	500	22±12	13±1	43±5
9	3	80:20ACA2	1000	21±6	5±6	42±2
10	4	70:30ACA2	50	30±15	1±0	23±2
11	4	70:30ACA2	500	21±19	24±13	65±3
12	4	70:30ACA2	1000	37±20	25±13	66±5
CE1	5	70:30AA	500	未測定	19+5	31+7
CE2	6	20:80AA	500	未測定	65+21	65+5
CE3	7	70:30AA	500	未測定	10+2	26+3
CE4	8	20:80AA	500	未測定	45±9	73+4

【０１４９】

表３のデータは、ランダムに重合したアニオン性モノマーを含む非反応性親水性コポリマーが、接触角を低下させるのに有効であることを示す。調製物１及び２の親水性コポリマーは、実施例２～４の濃度において、リゾチームの取り込みを少なくとも約５０μｇ／レンズに増加させ、ＰＱ１の取り込みを低下させるのに有効であったアニオン性成分ＡＰＡを含んだ。リゾチームは、天然型においてコンタクトレンズに取り込まれる場合、コンタクトレンズの生体適合性を改善すると考えられる、眼に自生するタンパク質である。ＰＱ１は、一般に、コンタクトレンズの多目的溶液中に使用される。約１０％を超える量でのコンタクトレンズへのＰＱ１の取り込みは、染色を生じる場合があり、したがって望ましくない。実施例１～１２は、比較例１～４のアクリル酸含有ポリマーで処理したレンズと比較して、より低い値のＰＱ１取り込みを示す。実施例２～４及び９のレンズは、接触角、リゾチーム及びＰＱ１取り込みの所望の釣り合いを示す。

【０１５０】

調製実施例５及び６

ＤＭＡを真空蒸留によって精製した。アクリル酸（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を、入手状態のままで使用した。合成１に従ってＳ－ＸＧ－１９９６－Ｓ’－ヘキシル－トリチオカーボネートを調製した。Ｉｒｇａｃｕｒｅ　８１９をデカノール（１０ｍｇ／ｍＬ）中に溶解した。

【０１５１】

【表５】

表３ａ

材料	[CE5－30%] (gm)	[CE6－80%] (gm)
CTA	0.553	0.508
ペンタノール	13.0	11.0
DMA	10.0	3.00
アクリル酸	3.12	8.73
Irgacure－819	0.00201	0.00211

【０１５２】

蒸留したＤＭＡ及びアクリル酸を琥珀色の３０ｍＬのガラス瓶に加えることにより重合溶液を調製した。次に、ペンタノール、Ｓ－ＸＧ－１９９６－Ｓ’－ヘキシル－トリチオカーボネート、及びＩｒｇａｃｕｒｅ－８１９貯蔵溶液を表３ａの量でモノマーに加え、加温／攪拌して、均一性を確保した（反応開始剤に対するＣＴＡの比＝１００）。最終重合溶液を含む琥珀色の瓶を、ゴム製の隔膜で密閉し、N_2で２０分間パージして、溶液からO_2を除去した。最後に、密閉した瓶を、一晩の保存のためにN_2のグローブボックスに入れた。

【０１５３】

重合溶液を、N_2雰囲気下で、４つの標準的なＰｈｉｌｌｉｐｓ　ＴＬ　２０Ｗ／０３　ＲＳバルブを用いて、２．０ｍＷ／ｃｍ^{2}の強度で１時間硬化させた。硬化前、重合溶液を直径１２５ｍｍの結晶皿に注ぎ入れ、次いで、反射ガラス表面上に置いた。

【０１５４】

１時間硬化させた後、得られた高粘度の重合物質を３０ｍＬのエタノール中に溶解した。溶液を一晩攪拌した後、添加漏斗に移し、２０ｍＬのエタノールを使用して結晶皿をすすぎ落とした。ポリマー溶液を、激しく攪拌するジエチルエーテルに滴下添加し、生成物を沈殿させた。５００ｍＬのエーテルで充填した１Ｌのフラスコを使用した。沈殿したポリマーを真空中で数時間乾燥した後、ジエチルエーテルを用いたソックスレー抽出による更なる精製に供した。ポリマーを、ＳＥＣ－ＭＡＬＬＳによってMW及びＭＷＤについて分析した。

【０１５５】

合成４：ナトリウムヘキシルトリチオカーボネートの合成

反応物の量を表３ｂに示す。

【０１５６】

【表６】

表３ｂ

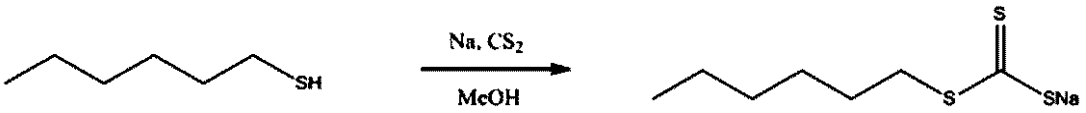
材料	MW	質量(g)	モル	当量
ナトリウム金属	23.0	9.74	0.423	1.0
1－ヘキサンチオール	118.2	50.0	0.423	1.0
二硫化炭素	76.1	48.3	0.635	1.5

【０１５７】

ケロシン中のナトリウム（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を秤量し、小ビーカー内のヘキサン中に沈めた。これを、１２５ｍＬのフラスコ内で攪拌している１００ｍＬメタノールに、数個の塊にて窒素下でおよそ3時間かけて加えた。メタノールを加えて、蒸発した溶媒を置き換えた。ナトリウムメトキシド溶液を、５０ｍＬのメタノール中で攪拌してい

る１－ヘキサンチオール（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を収容している５００ｍＬの丸底フラスコに添加漏斗を介してゆっくり加えた。フラスコを冷水浴内に配置し、注射器により二硫化炭素（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）をゆっくり加えた。反応性混合物は直ちに黄色に変色し、熱を放出した。混合物をおよそ１５分間攪拌した後、乾固するまで減圧下で蒸発させた。生成物は、明るい黄色固体である。反応を下記に示す。

【化１７】



【０１５８】

合成５：Ｓ－ベンジル－Ｓ’－ヘキシル－トリチオカーボネートの合成

反応物の量を表３ｃに示す。

【０１５９】

【表７】

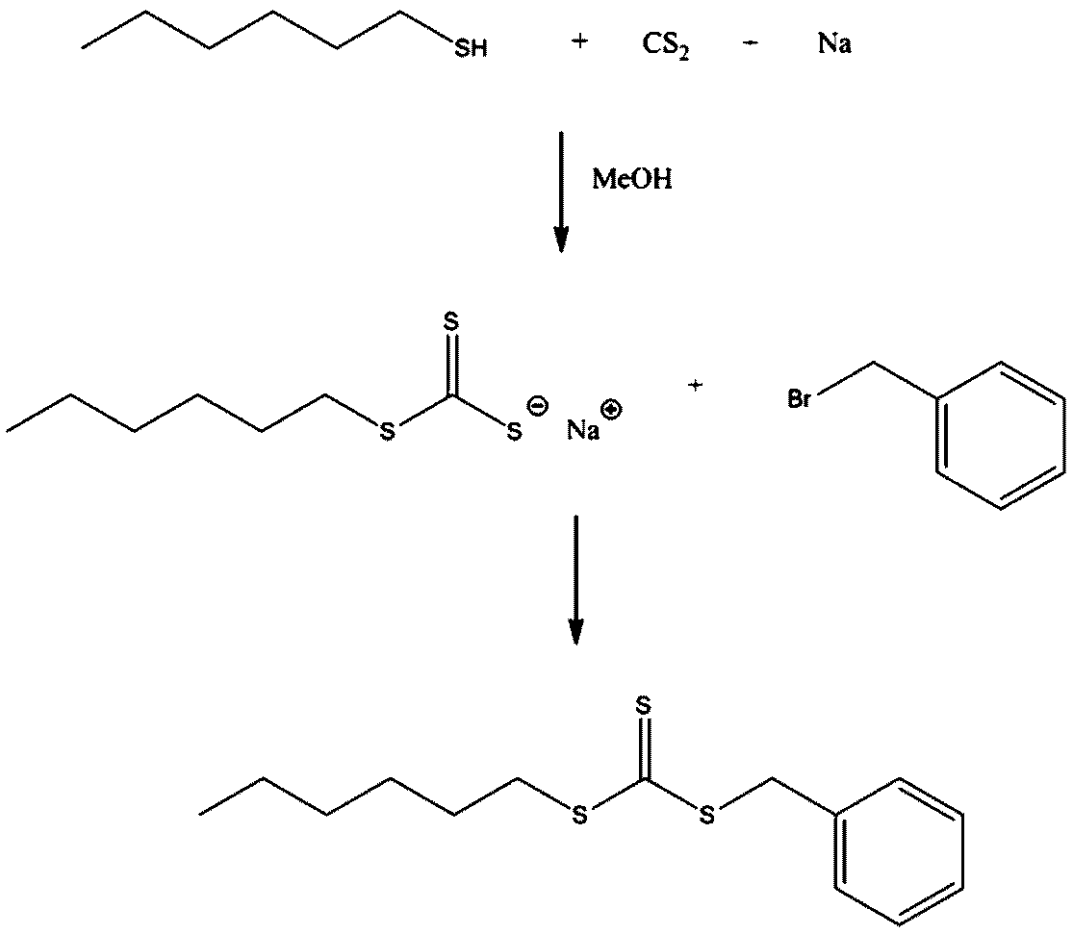
表３ｃ

材料	MW	質量(g)	モル	当量
ナトリウム金属	23.0	1.00	0.0435	1.0
1－ヘキサンチオール	118.2	5.14	0.0435	1.0
二硫化炭素	76.1	3.64	0.04785	1.1
臭化ベンジル	171.0	7.44	0.0435	1.0

【０１６０】

ケロシン中のナトリウム（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を少量ずつ２０ｍＬのメタノールに窒素下でゆっくり加えて、ナトリウムメトキシドを形成した。この溶液を、１－ヘキサンチオール（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を含むフラスコに数個のアリコートで加えた。二硫化炭素（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を注射器により滴下添加した。溶液は直ちに黄色に変色した。溶液を１５分間反応させた。次いで、臭化ベンジル（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を注射器により滴下添加した。沈殿物が直ちに形成された。反応を２時間進行させた。最終的にフラスコの底に黄色油が形成された。メタノールをロータリーエバポレーターで蒸発させ（roto-vapped off）、脱イオン水及びヘキサンを用いて生成物をナトリウム塩から分離した。水性層はおよそ５０ｍＬであり、５０ｍＬのヘキサンを用いて３回抽出した。ヘキサンを合わせて、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥し、減圧下で乾固するまで蒸発させた。反応を下記に示す。

【化１８】



【０１６１】

調製物７、８：ＰＤＭＡアクリル酸の調製

ＤＭＡを真空蒸留によって精製した。アクリル酸（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を、入手状態のママで使用した。Ｓ－ベンジル－Ｓ’－ヘキシルートリチオカーボネートを手順１に従って調製した。Ｉｒｇａｃｕｒｅ　８１９をデカノール（１０ｍｇ／ｍＬ）中に溶解した。成分は、下記の表３ｄに示す量で使用した。

【０１６２】

【表８】

表３ｄ

材料	P7－30%（g）	P8－80%（g）
CTA	0. 137	0. 144
エタノール	13. 0	11. 0
DMA	10. 00	3. 00
アクリル酸	3. 12	8. 73
Irgacure－819	0. 00201	0. 00211

【０１６３】

ＤＭＡ及びアクリル酸を琥珀色の３０ｍＬガラス瓶に加えることにより、調製物５～７のそれぞれに関して重合溶液を調製した。次に、エタノール、Ｓ－ベンジル－Ｓ’－ヘキシルートリチオカーボネート（ＣＴＡ）、及びＩｒｇａｃｕｒｅ－８１９をモノマーに加え、加温／攪拌して、均一性を確保した（反応開始剤に対するＣＴＡの比＝１００）．最終重合溶液を含む琥珀色のバイアル瓶を、ゴム製の隔膜で密閉し、$Ｎ_2$で２０分間パージ

して、溶液からO_2を除去した。最後に、密閉した瓶を、保存するためにN_2のグローブボックスに入れた。

【０１６４】

重合溶液を、N_2雰囲気下で、４つの標準的なＰｈｉｌｌｉｐｓ　ＴＬ　２０Ｗ／０３　ＲＳバルブを用いて、強度２．０ｍＷ／ｃｍ^{2}で硬化させた。硬化前、重合溶液を直径１２５ｍｍの結晶皿に注ぎ入れ、次いで、反射ガラス表面上に置いた。光の下で４０分間後、粘度の増大は観察されなかった。各実施例において、最初の量（dose）と等しい、Ｉｒｇａｃｕｒ　８１９の別の量を皿に加え、反応開始剤に対するＣＴＡの比を５０に低下させて重合を向上させた。溶液を旋回攪拌により混合した後、更に３０分間光に暴露し、極度に粘性となった。

【０１６５】

硬化した後、得られた高粘度の重合物質を４０ｍＬのエタノール中に溶解した。溶液を一晩攪拌した後、添加漏斗に移し、２０ｍＬのエタノールを使用して結晶皿をすすぎ落とした。ポリマー溶液を、激しく攪拌するジエチルエーテルに滴下添加し、生成物を沈殿させた。８００ｍＬのエーテルで充填した１Ｌのフラスコを使用した。沈殿したポリマーを真空中で数時間乾燥した後、ジエチルエーテルを用いたソックスレー抽出による更なる精製に供した。ポリマーを、ＳＥＣ－ＭＡＬＬＳによってＭＷ及びＭＷＤについて分析した。

【０１６６】

（実施例１３～１５）

下記の表４に列挙した成分を有するベース反応性混合物を、列挙した量の成分をｔ－アミルアルコールと混合することにより作製した（５５重量％の成分：４５重量％のｔ－アミルアルコール）。

【０１６７】

【表９】

表４

成分	重量%
DMA	29.45
Blue HEMA	0.02
Norbloc 7966	2.2
Irgacure 819	0.25
MBA	1.10
SA2	55.98
PVP K90	8.00
ビス－HEAA	3.00

【０１６８】

下記の表５に列挙した、３ｍｏｌ％のイオン性成分を加えて、別個の配合物を作製した。配合物をジャーローラー上で２時間攪拌した後、濾過した。各反応性混合物を脱ガスし、成形型（Ｚｅｏｎｏｒ　ＦＣ／ポリプロピレンＢＣ）内に入れ、約５５℃、強度約２．２５ｍＷ／ｃｍ^2、及び約０．２％のO_2で５分間硬化させた。成形型は、手により分離された。レンズを取り外し、７０／３０　ＩＰＡ／ＤＩ中で抽出し、最後に、標準的な包装溶液中で水和させた。レンズを１２１℃で２０分間滅菌した。滅菌レンズを、リゾチーム及びＰＱ１取り込みに関して試験した。

【０１６９】

比較例５は、表４の配合物から、いずれのイオン性成分も加えることなく作製したレンズであった。比較例６レンズは、イオン性成分として３％のＭＡＡを有する、表４の配合物から作製したレンズであった。比較例７及び８は、表６の配合物から作製した。比較例７及び８のレンズの作製手順を下記に記載する。

【０１７０】

【表１０】

表５

実施例番号	イオン種（mol%）	イオン種（mol／gm）	リゾチーム取り込み（μg／レンズ）	PQ1取り込み（%）	[H2O]（%）
CE5	なし	0	5．5±0．55	8±3	43±0．1
CE 6	3% MAA	1.33×10^{-4}	143±9	82±1	52±0．2
13	3% ACA1	1.35×10^{-4}	142±10	9±1	53±0．2
14	3% ACA2	1.35×10^{-4}	98±29	7±1	54±0．1
CE7	なし	0	5．2±0．2	6±3	37±0．2
CE8	1．5% MAA	6.5×10^{-5}	116±3	100±0	47±0．1

【０１７１】

比較例６は、イオン性混合メタクリレート（ＭＡＡ）／メタクリルアミド（ＳＡ２、ビスＨＥＡＡ、ＤＭＡ、ＭＢＡ）系である。３ｍｏｌ％のＭＡＡの添加は、いずれのイオン性成分も有さない配合物と同一である比較例５と比較して、リゾチーム取り込みを多大に改善した。しかしながら、比較例６は、劇的に増大されたＰＱ１取り込みを示した。実施例１３及び１４は、イオン性成分として、両方ともアクリルアミドであるＡＣＡ１及びＡＣＡ２を含む。これらも有意に改善されたリゾチーム取り込みを示すが、比較例５と比較して、ＰＱ１取り込みの増大は示さない。本発明のレンズは、同一の反応性官能基（実施例１３、１４では、アクリルアミド）を含む反応性混合物から形成される。これはアニオン性電荷がレンズ全体にわたって一様に分布した統計的コポリマーを提供する。特性の所望の組み合わせは、本発明のレンズ全体にわたる、この電荷の一貫した分布からもたらされると考えられる。

【０１７２】

比較例７、８の配合物は、メタクリレート官能基（ｍＰＤＭＳ、ＨＯｍＰＤＭＳ、ＨＥＭＡ）及びメタクリルアミド官能基（ＤＭＡ）を有するモノマーを含む。それ故、比較例８は、非常に高いＰＱ－１取り込み（１００％）を示す。

【０１７３】

比較例７及び８

表６に列挙した量の成分をＤ３Ｏと混合することにより（２３％のＤ３Ｏ：７７％の成分）、比較例レンズを形成した。比較例８は同一の配合物を使用したが、配合物に１．５ｍｏｌ％のＭＡＡを加えた。

【０１７４】

【表１１】

表６

化合物	重量%	モル%
mPDMS	27．53	7．8
HOmPDMS	36．07	16．6
TEGDMA	1．33	1．3
DMA	21．31	60．8
HEMA	5．33	11．6
PVP K−90	6．22	1．8〜3
Irgacure 819	0．43	0．29
Norbloc 7966	1．78	1．6
Blue HEMA	0．02	0．007

【０１７５】

配合物を成形型（Ｚｅｏｎｏｒ　ＦＣ／ポリプロピレンＢＣ）内に入れ、約５５℃、強度約２．２５ｍＷ／ｃｍ^2、及び約０．２％　O_2で５分間硬化させた。レンズを取り外し、７０／３０　ＩＰＡ／ＤＩ中で抽出し、最後に、標準的な包装溶液中で水和させた。レンズを１２１℃で２０分間滅菌した。

【０１７６】

リゾチーム及びＰＱ１取り込みを測定した。これらを上記の表５に示す。

【０１７７】

（実施例１５～２０）

下記の表７に列挙した成分を有するベース反応性混合物を、列挙した量の成分をｔ－アミルアルコールと混合することにより作製した（５５重量％の成分：４５重量％のｔ－アミルアルコール）。

【０１７８】

【表１２】

表７

成分	重量%
DMA	30. 90
Norbloc	2. 00
Irgacure 819	0. 125
MBA	1. 300
SA2	55. 65
PVP K90	7. 00
ビス－HEAA	3. 02

【０１７９】

下記の表８に列挙した量のＡＣＡ１をイオン性成分として加えて、配合物を作製した。比較例９は、表７の配合物から、ＡＣＡ１を加えずに形成した。配合物をジャーローラー上で２時間攪拌した後、濾過した。

【０１８０】

各反応性混合物を脱ガスし、成形型（Ｚｅｏｎｏｒ　ＴｕｆｆＴｅｃ　ＦＣ／ポリプロピレンＢＣ）内に入れ、約６０℃、強度約１．５ｍＷ／ｃｍ^2、及び約０．２％　O_2で５分間硬化させた。成形型は、手により分離された。レンズを取り外し、７０／３０　ＩＰＡ／ＤＩ中で抽出し、最後に、標準的な包装溶液中で水和させた。レンズを１２１℃で２０分間滅菌した。滅菌レンズを含水量、リゾチーム及びＰＱ１取り込みに関して試験した。結果を下記の表８に示す。

【０１８１】

【表１３】

表８

実施例番号	[ACA1] (mol%)	[ACA1] (mol／gm)	リゾチーム取り込み (μg／レンズ)	PQ1取り込み (%)	[H_2O] %
CE9	0	0	5±1	2±3	40±0. 1
15	0. 25	1.2×10^{-5}	86±11	4±2	43±0. 3
16	0. 5	2.4×10^{-5}	150±5	6±1	43±0. 2
17	1. 0	4.7×10^{-5}	145±7	5±4	46±0. 2
18	1. 5	7.0×10^{-5}	152±7	6±1	49±0. 1
19	3. 0	1.4×10^{-4}	151±7	5±4	53±0. 2
20	6. 0	2.8×10^{-4}	163±5	61±2	62±0. 1

【０１８２】

この一連の結果は、幅広い（０．２５～３ｍｏｌ％）のアニオン性成分が、ＰＱ１取り込みを増大させず又は含水量を不必要に増大させずに、リゾチーム取り込みの所望の増大を達成するのに使用できることを示している。実施例２０は、不必要なＰＱ１取り込みを示す。電荷はレンズコポリマー全体にわたって一様に分布されているにも係わらず、濃度は相当な量のＰＱ１を引き付けるのに十分であると考えられる。これらのレンズは再使用可能なレンズには望ましくないが、洗浄されず、また一般に多目的溶液と接触されない一日使い捨てレンズには好適であろう。

【０１８３】

比較例１０～１３

上記の表６に列挙した成分を有するベース反応性混合物を、列挙した量の成分をＤ３Ｏと混合することにより作製した（７７重量％の成分：２３重量％のＤ３Ｏ）。

【０１８４】

下記の表９に列挙した量のＭＡＡをイオン性成分として加えて、配合物を作製した。配合物をジャーローラー上で２時間攪拌した後、濾過した。

【０１８５】

各反応性混合物を脱ガスし、成形型（Ｚｅｏｎｏｒ　ＴｕｆｆＴｅｃ　ＦＣ／ポリプロピレンＢＣ）内に入れ、約６０℃、強度約１．５ｍＷ／ｃｍ^2、及び約０．４％のO_2で５分間硬化させた。成形型は、手により分離された。レンズを取り外し、７０／３０　ＩＰＡ／ＤＩ中で抽出し、最後に、標準的な包装溶液中で水和させた。レンズを１２１℃で２０分間滅菌した。滅菌レンズを含水量、リゾチーム及びＰＱ１取り込みに関して試験した。結果を下記の表９に示す。

【０１８６】

【表１４】

表９

実施例番号	[MAA] (mol%)	[MAA] (mol／gm)	リゾチーム取り込み (μg／レンズ)	PQ1取り込み (%)	[H2O] %
CE10	0	0	5±0.2	0.7	38±0.2
CE11	0.5	2.2×10^{-5}	29±3	5	42±0.2
CE12	0.8	3.6×10^{-5}	42±3	36	45±0.1
CE13	1.1	5.1×10^{-5}	67±3	100	46±0.0

【０１８７】

表９の配合物は、メタクリレート成分（ＨＯ－ｍＰＤＭＳ、ＨＥＭＡ及びｍＰＤＭＳ）及びアクリルアミド成分（ＤＭＡ）の両方を含む。比較例１０～１３は、そのような系が、５０μｇ／レンズを超えるリゾチーム取り込みと、約１０％未満のＰＱ１取り込みとの所望の釣り合いを提供できないことを示している。

【０１８８】

（実施例２０～２４）

下記の表１０に列挙した成分を有するベース反応性混合物を、列挙した量の成分をｔ－アミルアルコールと混合することにより作製した（６５重量％の成分：３５重量％のｔ－アミルアルコール）。

【０１８９】

【表１５】

表１０

成分	重量%
DMA	39.41
Norbloc 7966	2.00
Irgacure 819	0.125
MBA	1.00
SA2	49.51
PVP K90	7.95

【０１９０】

下記の表１１に列挙した量のＡＭＰＳをイオン性成分として加えて、配合物を作製した。配合物をジャーローラー上で２時間攪拌した後、濾過した。各反応性混合物を脱ガスし、成形型（Ｚｅｏｎｏｒ　ＴｕｆｆＴｅｃ　ＦＣ／ポリプロピレンＢＣ）内に入れ、約６０℃、強度約１．９ｍＷ／ｃｍ^2、及び約０．２％のO_2で５分間硬化させた。成形型は、手により分離された。レンズを取り外し、７０／３０　ＩＰＡ／ＤＩ中で抽出し、最後に、標準的な包装溶液中で水和させた。レンズを１２１℃で２０分間滅菌した。滅菌レンズを含水量、リゾチーム及びＰＱ１取り込みに関して試験した。結果を下記の表１１に示す。

【０１９１】
【表１６】
表１１

実施例番号	[AMPS] (mol%)	[AMPS] (mol／gm)	リゾチーム取り込み (μg／レンズ当たり)	PQ1取り込み (%)	[H_2O] (重量%)
20	0.25	1.2×10^{-5}	87±4	4±1	50±0.1
21	0.5	2.5×10^{-5}	145±2	3±1	53±0.2
22	1.0	5.1×10^{-5}	143±4	1±1	58±0.1
23	1.4	7.0×10^{-5}	166±11	6±3	69±0.2
24	3.0	1.4×10^{-4}	試験せず	16±3	72±0.1

【０１９２】
この一連の結果は、幅広い（０．２５～３ｍｏｌ％）のアニオン性成分が、ＰＱ１取り込みを増大させずに、リゾチーム取り込みの所望の増大を達成するのに使用できることを示している。実施例２４は、不必要なＰＱ１取り込みを示す。電荷はレンズコポリマー全体にわたって一様に分布されているにも係わらず、濃度は相当な量のＰＱ１を引き付けるのに十分であると考えられる。これらのレンズは再使用可能なレンズには望ましくないが、洗浄されず、また一般に多目的溶液と接触されない一日使い捨てレンズには好適であろう。実施例２４のレンズはまた、壊れやすく、不必要に高い含水量を示した。それ故、この一連の実施例は、約０．２～約１．５ｍｏｌ％のＡＭＰＳの濃度がリゾチーム及びＰＱ１取り込み、並びに含水量の所望の組み合わせを提供することを示す。
【０１９３】
合成４：ＶＩＮＡＬ
４．８２ｇのビニルクロロホルメート（Ａｌｄｒｉｃｈ）を、７４ｍｌのアセトニトリル中に溶解した８．１９ｇのβ－アラニン（Ａｌｄｒｉｃｈ）に加えた。混合物を窒素下で攪拌しながら２時間還流した。この混合物を室温で２時間冷却した後、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。
【０１９４】
この粗生成物を３０ｍｌの水に溶解し、酢酸エチルで３回洗浄した。合わせた酢酸エチルを５０ｍｌの水で洗浄した。溶媒をストリッピングして、４．５１ｇのＶＩＮＡＬを灰白色固体として得た。
【０１９５】
合成５：Ｎ－ドデシル－Ｏ－ビニルカルバメート（ＤＶＣ）
３．０ｇのドデシルアミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）、４．０ｇのNa_2CO_3及び３０ｍｌのCH_2Cl_2を、攪拌バー及び熱電対温度計を有する１００ｍｌの丸底フラスコ内に、窒素下で配置した。フラスコを室温水浴内に配置した。１．９ｇのビニルクロロホルメート（Ａｌｄｒｉｃｈ）をサイドアーム添加漏斗を介して加えた。少量の発熱があった。混合物を室温で約４時間攪拌し、濾過し、１．０Ｎ　ＨＣｌで１回、及び水で２回洗浄した。これをNa_2SO_4上で乾燥し、溶媒をストリッピングして、粗生成物を粥状の固体として得た。
【０１９６】
粗生成物を最少量のメタノール中に溶解し、水で沈殿させた。溶媒を除去し、結晶を真空下で乾燥して、２．２ｇの生成物を得た。
【０１９７】
調製物９：ＰＶＰ－コ－ＶＩＮＡＬ（２重量％）
１９．６ｇのＮ－ビニルピロリドン（ＡＣＲＯＳ、９８％）、０．４０ｇのＶＩＮＡＬ、及び１０μｌの２－ヒドロキシ－２－メチルプロピオフェノン（Ａｌｄｒｉｃｈ）を組み合わせて、透明なブレンドを形成した。溶液を直径１４ｍｍの２つのポリプロピレン管内に配置した。これらの管を、窒素環境内で、４　Ｐｈｉｌｉｐｓ　ＴＬ　２０Ｗ／０９Ｎの蛍光灯からのＵＶ光で４時間照射した。固体ポリマーを管から取り出し、１５０ｍｌのテトラヒドロフラン中で攪拌して溶解した。この溶液を、攪拌しながら７００ｍｌのジ

エチルエーテル中に注いで、ポリマーを沈殿させた。濾過により固体を回収し、ＴＨＦに再溶解し、ジエチルエーテルを用いて再沈殿させた。これを濾過により回収し、真空下で４８時間乾燥して、ポリマーを柔らかい白色固体として得た。

【０１９８】

調製物１０－ＰＶＰ－コ－ＶＩＮＡＬ（２重量％）－コ－ＤＶＣ（２重量％）

調製物９の手順を使用して、４．８ｇのＮ－ビニルピロリドン、０．１ｇのＶＩＮＡＬ、０．１ｇのＤＶＣ、及び６μｌの２－ヒドロキシ－２－メチルプロピオフェノンからコポリマーを形成した。

【０１９９】

調製物１１－ＰＶＰ

調製物９の手順を使用して、１０ｇのＮ－ビニルピロリドン及び６μｌの２－ヒドロキシ－２－メチルプロピオフェノンからＰＶＰホモポリマーを形成した。

【０２００】

比較例１３～１５

調製物９～１１で作製したポリマーのそれぞれ１ｇを、１００ｇのホウ酸塩緩衝食塩水溶液（ｐＨ　７．４）中に加え、６０℃で２時間混合することによって、１重量％の濃度を有する溶液を形成した。３ｍＬの各溶液を数個のバイアルのそれぞれ内に配置した。１つのセノフィルコンＡコンタクトレンズ（ＨＹＤＲＡＣＬＥＡＲ（商標）Ｐｌｕｓを有するＡＣＵＶＵＥ　ＯＡＳＹＳ（商標）ＢＲＡＮＤ　ＣＯＮＴＡＣＴ　ＬＥＮＳＥＳ）を各バイアル内に配置した。バイアルを密閉し、１２１℃で３０分間加圧滅菌器で処理した。レンズを未使用ホウ酸塩緩衝食塩水中ですすぎ、液滴法を使用して接触角を試験した。結果を表１１に示す。

【０２０１】

【表１７】

表１１

	CE14	CE15	CE16
ポリマー	PVP－VINAL(2%)	PVP－VINAL(2%)－DVC(2%)	PVP
接触角	37±6℃	38±10℃	60±10℃
リゾチーム（μg／レンズ）	5．75±0．2	5．46±0．12	未測定

【０２０２】

接触角の所望の低下が達成されたが、リゾチーム取り込みは有意に増大しなかった。２～４ｍｏｌ％のアニオン性モノマーを含んでいた比較例１４及び実施例１９を、実施例２～４と比較すると、比較例１４及び１５で使用されたポリマー中でアニオン性モノマーの濃度を少なくとも約２０ｍｏｌ％、いくつかの実施形態では少なくとも約３０ｍｏｌ％以上増大させると、所望のリゾチーム取り込みを提供するであろうと考えられる。

【０２０３】

〔実施の態様〕

（１）　アニオン性シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズであって、前記シリコーンヒドロゲルの中又上に少なくとも１種の統計的コポリマーを含み、前記コポリマーが、少なくとも１０重量％の少なくとも１種の非イオン性親水性モノマー及び少なくとも１種のアニオン性モノマーから誘導された単位を有し、前記コンタクトレンズが、約７０°以下の接触角、少なくとも約５０μｇ／レンズのリゾチーム取り込み、並びに０．００１重量％のポリカチオン性成分、０．５６％のクエン酸塩二水和物（citrate dihydrate）及び０．０２１％のクエン酸一水和物（ｗｔ／ｗｔ）を含む３ｍＬの眼科用溶液と接触された際、約１０％未満の少なくとも１種のポリカチオン性成分の取り込みを有する、コンタクトレンズ。

（２）　前記統計的コポリマーが、非反応性であり、かつ前記シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズと会合され、又は前記シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズ中で絡み合わ

される、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。
（３） 前記統計的コポリマーが、前記アニオン性モノマーからの約２０～約８０ｍｏｌ％単位を有する、実施態様２に記載のコンタクトレンズ。
（４） 前記統計的コポリマーが、前記アニオン性モノマーからの約２０～約６０ｍｏｌ％単位を有する、実施態様２に記載のコンタクトレンズ。
（５） 前記統計的コポリマーが、前記非イオン性親水性モノマーからの約８０～約２０ｍｏｌ％単位を有する、実施態様３に記載のコンタクトレンズ。
【０２０４】
（６） 前記統計的コポリマーが、前記非イオン性親水性モノマーからの約８０～約４０ｍｏｌ％単位を有する、実施態様３に記載のコンタクトレンズ。
（７） 前記統計的コポリマーが、前記シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズの少なくとも一部と会合される、実施態様２に記載のコンタクトレンズ。
（８） 前記統計的コポリマーが、約０．１～約５ｍｏｌ％の、前記アニオン性モノマーからの単位の濃度を提供するのに十分な濃度で、前記コンタクトレンズの中又上に存在する、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。
（９） 前記統計的コポリマーが、約０．２～約４ｍｏｌ％の、前記アニオン性モノマーからの単位の濃度を提供するのに十分な濃度で、前記コンタクトレンズの中又上に存在する、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。
（１０） 前記統計的コポリマーが、ＲＡＦＴ重合、フリーラジカル重合、又は段階成長重合により形成される、実施態様２に記載のコンタクトレンズ。
【０２０５】
（１１） 前記非反応性統計的コポリマーが、少なくとも１つの末端に疎水性ブロックを更に含む、実施態様２に記載のコンタクトレンズ。
（１２） 前記疎水性ブロックが、ポリジアルキルシロキサン、ポリジアリールシロキサン、及びこれらの混合物を含む、実施態様１１に記載のコンタクトレンズ。
（１３） 前記アルキルが、C_1～C_4アルキルから選択される、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。
（１４） 前記疎水性ブロックが、ポリジメチルシロキサン又はポリジエチルシロキサンを含む、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。
（１５） 前記疎水性ブロックが、約６～約２００のシロキシ単位を有する、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。
【０２０６】
（１６） 前記疎水性ブロックが、約６～約２００のシロキシ単位を有する、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。
（１７） 前記非イオン性親水性モノマー及び前記アニオン性モノマーからの前記単位が、重合された際に少なくとも約３００の重合度を有する、実施態様２に記載のコンタクトレンズ。
（１８） 前記シリコーンヒドロゲルが前記統計的コポリマーである、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。
（１９） 前記アニオン性モノマー及び前記非イオン性親水性モノマーが、同一の反応性官能基を有する、実施態様１、２及び１８のいずれかに記載のコンタクトレンズ。
（２０） 前記アニオン性モノマー及び前記非イオン性親水性モノマーが、（メタ）アクリルアミド類から選択される、実施態様１９に記載のコンタクトレンズ。
【０２０７】
（２１） 前記アニオン性モノマー及び前記非イオン性親水性モノマーが、（メタ）アクリレート類から選択される、実施態様１９に記載のコンタクトレンズ。
（２２） 前記アニオン性モノマー及び前記非イオン性親水性モノマーが、ビニル類から選択される、実施態様１９に記載のコンタクトレンズ。
（２３） 前記リゾチーム取り込みが、少なくとも約７０μｇ／レンズである、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。

（２４）　前記リゾチーム取り込みが、少なくとも約１００μｇ／レンズである、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。
（２５）　前記ポリカチオン性成分が、カチオン性水溶性高分子アンモニウム塩類、ポリクオタニウム含有化合物類、水溶性高分子テトラアルキルホスホニウム塩類、及びこれらの混合物からなる群から選択される、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。
【０２０８】
（２６）　前記ポリカチオン性成分が、ビグアニド類、ビスビグアニド類、第４級アンモニウム中心を有するポリカチオン性ポリマー類、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。
（２７）　前記ポリカチオン性成分が、ポリヘキサメチレンビグアニドＰＱ－１、ＰＱ－４２、及びこれらの混合物からなる群から選択される、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。
（２８）　約２０％～約７０％の含水量を更に含む、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。
（２９）　約２５％～約６５％の含水量を更に含む、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。
（３０）　前記アニオン性モノマーが、３－アクリルアミドプロピオン酸、４－アクリルアミドブタン酸、５－アクリルアミドペンタン酸、ナトリウム－２－（アクリルアミド）－２－メチルプロパンスルホネート、２－アクリルアミド－２－メチルプロパンスルホン酸、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、実施態様２０に記載のコンタクトレンズ。
【０２０９】
（３１）　前記アニオン性モノマーが、（メタ）アクリル酸、アクリル酸、３－スルホプロピル（メタ）アクリレートカリウム塩、３－スルホプロピル（メタ）アクリレートナトリウム塩、スルホエチルメタクリレート、及びこれらの混合物からなる群から選択される、実施態様２１に記載のコンタクトレンズ。
（３２）　前記アニオン性モノマーが（メタ）アクリル酸を含む、実施態様２１に記載のコンタクトレンズ。
（３３）　前記アニオン性モノマーが、Ｎ－ビニルオキシカルボニル－α－アラニン、Ｎ－ビニルオキシカルボニル－β－アラニン、２－ビニル－４，４－ジメチル－２－オキサゾリン－５－オン、ビニルスルホネートナトリウム塩、ビニルスルホネート塩、及びこれらの混合物からなる群から選択される、実施態様２１に記載のコンタクトレンズ。
（３４）　反応性混合物から形成されるシリコーンヒドロゲルであって、
　少なくとも１種の反応性シリコーン含有成分、少なくとも１種の反応性イオン性モノマー、任意選択で反応性親水性成分及び架橋剤を含む主要重合性成分と、
　可視性色味剤及び染料（visibility tint and dyes）、ＵＶ吸収剤、フォトクロミック化合物、医薬化合物、栄養補給化合物、並びにこれらの混合物からなる群から選択される少量重合性成分と、を含み、
　前記主要重合性成分が、単一の反応性官能基を含む、シリコーンヒドロゲル。
（３５）　前記単一の反応性官能基が、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、メタクリルアミド、ビニル及びスチリルからなる群から選択される、実施態様３４に記載のシリコーンヒドロゲル。
【０２１０】
（３６）　前記単一の反応性官能基が、アクリルアミド、メタクリルアミド及びビニルからなる群から選択される、実施態様３４に記載のシリコーンヒドロゲル。
（３７）　約５０ｐｐｍ～約１重量％の少なくとも１種の非架橋統計的コポリマーを含むシリコーンヒドロゲルコンタクトレンズであって、前記少なくとも１種の非架橋統計的コポリマーが、少なくとも約１０重量％の少なくとも１種の非イオン性親水性モノマーを含み、かつ前記ポリマー全体にわたってランダムに分布された、少なくとも約２０ｍｏｌ％の少なくとも１種のアニオン性反復単位を有する、コンタクトレンズ。

（３８）　前記コポリマーが約２０ｐｐｍ～２０００ｐｐｍの量で存在する、実施態様３７に記載のコンタクトレンズ。
（３９）　前記コポリマーが約５０ｐｐｍ～１５００ｐｐｍの量で存在する、実施態様３７に記載のコンタクトレンズ。
（４０）　前記単一の反応性官能基がメタクリルアミドであり、前記反応性イオン性モノマーが、少なくとも１種のアクリルアミドスルホン酸又はアクリルアミドスルホン酸塩を含む、実施態様３４に記載のシリコーンヒドロゲル。
【０２１１】
（４１）　前記アクリルアミドスルホン酸が、２～４個の炭素原子を含むアルキレン基を含む、実施態様４０に記載のシリコーンヒドロゲル。
（４２）　前記アクリルアミドスルホン酸が、２－アクリルアミド－２－メチルプロパンスルホン酸塩を含む、実施態様４０に記載のシリコーンヒドロゲル。

フロントページの続き

(74)代理人 100130384
弁理士 大島 孝文
(72)発明者 ジョージ・エリック
アメリカ合衆国、３２０９２ フロリダ州、セント・オーガスティン、ハイランド・ビュー・ドライブ １７１７
(72)発明者 マハデバン・シブクマル
アメリカ合衆国、３２００３ フロリダ州、オレンジ・パーク、ホワイト・ドッグウッド・レーン １９０５
(72)発明者 ベンカタスバン・クニシ
アメリカ合衆国、３２２２４ フロリダ州、ジャクソンビル、ウェイバリー・フォールズ・レーン・ウェスト １４１１５
(72)発明者 マッジオ・トーマス
アメリカ合衆国、３２２４４ フロリダ州、ジャクソンビル、ドネガル・レーン ８１２３
(72)発明者 ファドリ・ゾラ
アメリカ合衆国、３２２１７ フロリダ州、ジャクソンビル、バルケーロ・コート・ノース ８３３６
(72)発明者 スケールズ・チャールズ
アメリカ合衆国、３２０９２ フロリダ州、セント・オーガスティン、イーグル・ポイント・ドライブ １０１１
(72)発明者 ジョスリン・スコット・エル
アメリカ合衆国、３２０８２ フロリダ州、ポンテ・ベドラ・ビーチ、ミル・ストリーム・ロード ７３２
(72)発明者 フォード・ジェームズ・ディー
アメリカ合衆国、３２００３ フロリダ州、オレンジ・パーク、ナッソー・コート ５１５
(72)発明者 デイビス・キャリー・エル
アメリカ合衆国、３２０９２ フロリダ州、セント・オーガスティン、クラウン・ドライブ ２０２０
(72)発明者 ハンセン・リア
アメリカ合衆国、３２２２４ フロリダ州、ジャクソンビル、ケルシー・アイランド・ドライブ １２８９８

審査官 池田 博一

(56)参考文献 特表２００６－５１３２８２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１０／０３９６５３（WO，Ａ1）
特表２００３－５００６８６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５０４１８２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ０２Ｃ ７／０４
Ｃ０８Ｆ ２２０／５８
Ｃ０８Ｇ ８１／０２