(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2012-504182
(P2012-504182A)
(43)公表日　平成24年2月16日(2012.2.16)

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード（参考）
C08F 290/06	(2006.01)	C08F 290/06	2H006
G02C 7/04	(2006.01)	G02C 7/04	4J127
C08G 77/38	(2006.01)	C08G 77/38	4J246

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 41 頁）

(21)出願番号　特願2011-529313 (P2011-529313)
(86)(22)出願日　平成21年9月28日 (2009.9.28)
(85)翻訳文提出日　平成23年4月28日 (2011.4.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/058605
(87)国際公開番号　WO2010/039653
(87)国際公開日　平成22年4月8日 (2010.4.8)
(31)優先権主張番号　61/101,455
(32)優先日　平成20年9月30日 (2008.9.30)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　12/567,352
(32)優先日　平成21年9月25日 (2009.9.25)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　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】改善された加水分解安定性を有するイオン性シリコーンヒドロゲル

(57)【要約】
改善された熱安定性を示すイオン性シリコーンヒドロゲルポリマー。より具体的には、本出願は少なくとも１つのシリコーン構成成分、及び少なくとも１個のアニオン性基、より具体的にはメタクリル酸（ＭＡＡ）、を含むイオン性構成成分を少なくとも１つ含む、反応性構成成分から形成されるポリマーに関する。本発明のポリマーは、良好な熱安定性及び好ましいタンパク質取り込み性を示す。

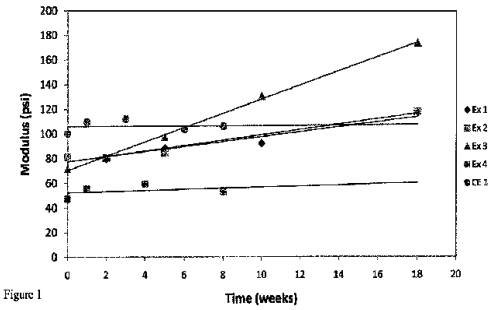
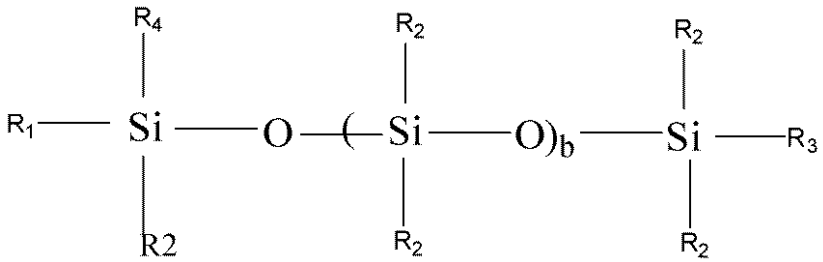


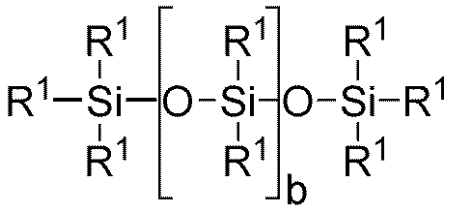
Figure 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
少なくとも１個のトリメチルシロキシシリル基を含む少なくとも１つのシリコーン構成成分、及び少なくとも１個のアニオン基を含む少なくとも１つのイオン性構成成分を含む、反応性構成成分から形成されるポリマーであって、前記シリコーン構成成分及び前記イオン性構成成分が前記ポリマー中に約０．００２未満の安定性積をもたらすモル濃度で存在する、ポリマー。
【請求項２】
前記安定性積が約０．００１未満である、請求項１に記載のポリマー。
【請求項３】
前記安定性積が約０．０００６未満である、請求項１に記載のポリマー。
【請求項４】
少なくとも１つのシリコーン構成成分が式Ｉの化合物から選択され、
【化１】



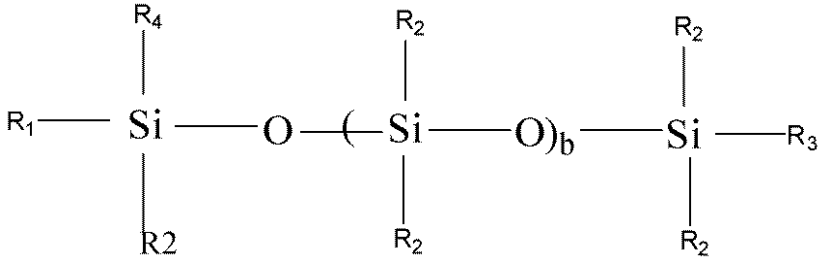
式中、ｂ＝０～１００、R_1は少なくとも１つのエチレン性不飽和部分を含む一価の基であり、各R_2は独立して一価のアルキル又はアリール基であり、これは更にアルコール、アミン、ケトン、カルボン酸又はエーテル基で置換されていてもよく、R_3は一価のアルキル又はアリール基であり、これは更にアルコール、アミン、ケトン、カルボン酸又はエーテル基で置換されていてもよく、R_4は独立してアルキル、芳香族又は１～１００個の繰り返しＳｉ－Ｏ単位を含む一価のシロキサン鎖である、請求項１に記載のポリマー。
【請求項５】
前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロキシプロピル末端モノ－ｎ－アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジアルキルシロキサン、モノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項４に記載のポリマー。
【請求項６】
前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロ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、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン及びモノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－ブチル末端ポリジアルキルシロキサン、これらの組み合わせ、及び類似物から選択される、請求項１に記載のポリマー。
【請求項７】
前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロ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、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジメチルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジメチルシロキサン、及びモノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－ブチル末端ポリジメチルシロキサン、及びこれらの混合物から選択される、請求項１に記載のポリマー。
【請求項８】
前記イオン性構成成分が１～８個の炭素原子を含むフリーラジカル反応性カルボン酸からなる群から選択されるカルボン酸含有構成成分である、請求項１に記載のポリマー。

【請求項９】
前記カルボン酸含有構成成分が、（メタ）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、Ｎ－ビニルオキシカルボニルアラニン、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項８に記載のポリマー。
【請求項１０】
前記カルボン酸含有構成成分がメタクリル酸を含む、請求項８に記載のポリマー。
【請求項１１】
約０．１～約０．９重量％の少なくとも１つのアニオン性構成成分、及び式Ｉの化合物から選択される反応性ポリジアルキルシロキサンからなる群から選択される、少なくとも１つのシリコーン構成成分を含む反応性構成成分から形成され、
【化２】



式中、ｂ＝２～２０、末端Ｒ^{1}は少なくとも１つのエチレン性不飽和部分、２～１６個の炭素原子を有する一価のアルキル基を含む一価の基から独立して選択され、ただし１個の末端Ｒ^{1}がエチレン性不飽和部分を含み、残る前記Ｒ^{1}が１～１６個の炭素原子を有する一価のアルキル基から選択される、ポリマー。
【請求項１２】
少なくとも１つのシリコーン構成成分及び少なくとも１つのイオン性構成成分を含む成分を重合することにより形成されるコンタクトレンズであって、前記イオン性構成成分が前記ポリマー中に０．８ｗｔ％未満の濃度で存在し、前記コンタクトレンズが少なくとも約１０μｇのリゾチーム、約５μｇ未満のリポカリンを吸収し、前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約５０％が生来の形態である、コンタクトレンズ。
【請求項１３】
前記イオン性構成成分が少なくとも１個の重合性基及び３～１０個の炭素原子を含む、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項１４】
前記イオン性構成成分が３～８個の炭素原子を含む、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項１５】
前記イオン性構成成分が少なくとも１個のカルボン酸基を含む、請求項１に記載のコンタクトレンズ。
【請求項１６】
前記イオン性構成成分がアクリル酸、メタクリル酸、フマル酸、マレイン酸、イタコン酸、クロトン酸、ケイ皮酸、ビニル安息香酸、並びにフマル酸、マレイン酸及びイタコン酸のモノエステル、Ｎ－ビニルオキシカルボニルアラニン（Ｎ－ビニルオキシカルボニル－β－アラニン）、並びにこれらのホモポリマー及びコポリマーからなる群から選択される、請求項１５に記載のコンタクトレンズ。
【請求項１７】
少なくとも約５０μｇのリゾチームを吸収する、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項１８】
少なくとも約１００μｇのリゾチームを吸収する、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。

【請求項１９】
少なくとも約２００μｇのリゾチームを吸収する、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項２０】
少なくとも約５００μｇのリゾチームを吸収する、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項２１】
少なくとも約８００μｇのリゾチームを吸収する、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項２２】
約３μｇ又はこれ未満のリポカリンを吸収する、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項２３】
前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約６０％が生来の形態である、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項２４】
前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約７５％が生来の形態である、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項２５】
更に少なくとも約１５％の水分を含む、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項２６】
更に少なくとも約５０のＤｋを含む、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項２７】
前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約６０％が生来の形態である、請求項１６に記載のコンタクトレンズ。
【請求項２８】
前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約７５％が生来の形態である、請求項１６に記載のコンタクトレンズ。
【請求項２９】
少なくとも１つのシリコーン構成成分が式Ｉの化合物から選択され、
【化３】



式中、ｂ＝０～１００、R_1は少なくとも１つのエチレン性不飽和部分を含む一価の基であり、各R_2は独立して一価のアルキル又はアリール基であり、これらは更にアルコール、アミン、ケトン、カルボン酸、エーテル基又はこれらの組み合わせにより置換されていてもよく、R_3は一価のアルキル又はアリール基であり、これらは更にアルコール、アミン、ケトン、カルボン酸、エーテル基又はこれらの組み合わせにより置換されていてもよく、R_4は独立してアルキル、芳香族又は１～１００個の繰り返しＳｉ－Ｏ単位を含む一価のシロキサン鎖である、請求項１２に記載のコンタクトレンズ。
【請求項３０】
前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロキシプロピル末端モノ－ｎ－アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジアルキルシロキサン、モノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プ

ロピル末端、モノーアルキル末端ポリジアルキルシロキサン、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項２９に記載のコンタクトレンズ。

【請求項３１】

前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロキシプロピル末端モノ－ｎ－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル末端ポリジメチルシロキサン、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン、及びモノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、これらの組み合わせ、及び類似物から選択される、請求項２９に記載のコンタクトレンズ。

【請求項３２】

前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロ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、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジメチルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジメチルシロキサン、及びモノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－ブチル末端ポリジメチルシロキサン、及びこれらの混合物から選択される、請求項２９に記載のコンタクトレンズ。

【請求項３３】

少なくとも１つのシリコーン構成成分、及び少なくとも１個のカルボン酸基をモル濃度で約９．３ｍｍｏｌ／１００ｇまで含む少なくとも１つのイオン性構成成分を含む成分を重合することにより形成されるコンタクトレンズであって、前記コンタクトレンズが少なくとも約１０μｇのリゾチーム、約５μｇ未満のリポカリンを吸収し、前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたタンパク質の少なくとも約５０％が生来の形態である、コンタクトレンズ。

【請求項３４】

前記イオン性構成成分が少なくとも１個の重合性基及び３～１０個の炭素原子を含む、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。

【請求項３５】

前記イオン性構成成分が３～８個の炭素原子を含む、請求項３４に記載のコンタクトレンズ。

【請求項３６】

前記イオン性構成成分がアクリル酸、メタクリル酸、フマル酸、マレイン酸、イタコン酸、クロトン酸、ケイ皮酸、ビニル安息香酸、並びにフマル酸、マレイン酸及びイタコン酸のモノエステル、及びＮ－ビニルオキシカルボニルアラニン（Ｎ－ビニルオキシカルボニル－β－アラニン）、並びにこれらのホモポリマー及びコポリマーからなる群から選択される、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。

【請求項３７】

少なくとも約５０μｇのリゾチームを吸収する、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。

【請求項３８】

少なくとも約１００μｇのリゾチームを吸収する、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。

【請求項３９】

少なくとも約２００μｇのリゾチームを吸収する、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。

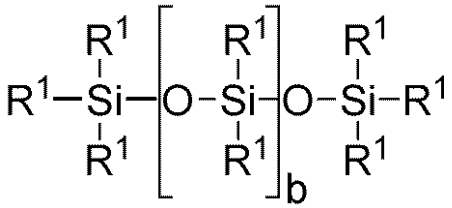
【請求項４０】

少なくとも約５００μｇのリゾチームを吸収する、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。

【請求項４１】

少なくとも約８００μｇのリゾチームを吸収する、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。

【請求項４２】
約３μｇ又はこれ未満のリポカリンを吸収する、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。
【請求項４３】
前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約６０％が生来の形態である、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。
【請求項４４】
前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約７５％が生来の形態である、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。
【請求項４５】
更に少なくとも約１５％の水分を含む、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。
【請求項４６】
更に少なくとも約９０°未満の接触角を有する、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。
【請求項４７】
前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約６０％が生来の形態である、請求項４６に記載のコンタクトレンズ。
【請求項４８】
前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約７５％が生来の形態である、請求項４６に記載のコンタクトレンズ。
【請求項４９】
少なくとも１つのシリコーン構成成分が式Ｉの化合物から選択され、
【化４】



式中、ｂ＝２～２０、少なくとも１個の末端R^1が一価の反応性基を含み、他の末端R^1が一価の反応性基又は１～１６個の炭素を有する一価のアルキル基を含み、残るR_1が１～１６個の炭素を有する一価のアルキル基から独立して選択される、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。
【請求項５０】
前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロキシプロピル末端モノ－ｎ－アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジアルキルシロキサン、モノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノーアルキル末端ポリジアルキルシロキサン、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。
【請求項５１】
前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロキシプロピル末端モノ－ｎ－$C_{1\sim4}$アルキル末端ポリジメチルシロキサン、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン、及びモノ－（３－メタクリロキシ－２ーヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－$C_{1\sim4}$アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、及びこれらの組み合わせから選択される、請求項３３に記載のコンタクトレンズ。
【請求項５２】
前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロ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、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロ

ピルオキシプロピルポリジメチルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジメチルシロキサン、及びモノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－ブチル末端ポリジメチルシロキサン、及びこれらの混合物から選択される、請求項３３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）

本出願は、２００８年９月３０日に出願された米国特許仮出願第６１／１０１，４５５号及び２００９年９月２５日に出願された米国特許仮出願１２／５６７，３５２に対する優先権を主張し、これらの内容をよりどころにし援用する。

【０００２】

（発明の分野）

本発明は、イオン性のシリコーンヒドロゲルおよびこれから形成される眼科用装置に関し、これはタンパク質の好ましい取り込みプロファイルと改善された加水分解安定性を示す。

【背景技術】

【０００３】

コンタクトレンズは、視力を向上させるために使用できることがよく知られている。長年、種々のコンタクトレンズが市販されている。ヒドロゲルコンタクトレンズは今日極一般的である。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コンタクトレンズなどの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未満の酸素透過性を有している。

【０００４】

シリコーンヒドロゲルから製造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を超える酸素透過性を有し、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。しかし、シリコーンヒドロゲルレンズは、副作用に関して従来のヒドロゲルとは異なる発生割合を有する。シリコーンヒドロゲルの酸素透過性を保ち、従来の最もよいヒドロゲルレンズの低い副作用率を達成することが好ましい。あいにく、アニオン性の構成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。例えば、Ｐｕｒｅｖｉｓｉｏｎのレンズ（Ｂａｕｓｃｈ　＆　Ｌｏｍｂ）の弾性率は、９５℃で１週間加熱されると、１０６９ｋＰａ（１５５ｐｓｉ）から３９７１ｋＰａ（５７６ｐｓｉ）へ増加する。この弾性率の増加の原因は、末端シロキサン基の加水分解に続く縮合反応により、新しいシロキサン結合が形成され、新しい架橋が導入されることであると信じられている。Ｐｕｒｅｖｉｓｉｏｎレンズは約１重量％のイオン性を含んでいるが、これのリゾチームの取り込みレベルは比較的低く（約５０μｇ未満）、取り込まれたタンパク質の大部分は変質する。

【０００５】

イオン性シリコーンヒドロゲルの不安定性は、シリコーンモノマーの代わりに、３－メタクリロキシプロピルトリス（トリメチルシロキシ）シラン（「ＴＲＩＳ」）又は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］ジシロキサニル］プロポキシ］プロピルエステル（「ＳｉＧＭＡ」）などの嵩高なアルキル又はアリール基を有するシリコーン構成成分を使用することにより、低下させ得ることが示唆されている。しかし、嵩高なシロキサンモノマーは市場で入手できず、製造コストが高くなることがある。

【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００６】
本発明は、改善された熱安定性とタンパク質の好ましい取り込みを示すイオン性ヒドロゲルポリマーに関する。より具体的には、本発明は少なくとも１つのシリコーン構成成分及び少なくとも１つのアニオン性構成成分を約０．１～約０．８ｗｔ％含む反応成分から形成されるシリコーンヒドロゲルポリマー及びコンタクトレンズに関する。
【０００７】
本発明は、改善された熱安定性及びタンパク質の好ましい取り込みを示す、イオン性シリコーンヒドロゲルポリマーに関する。より具体的には、本発明は少なくとも１つのシリコーン構成成分及び少なくとも１個のカルボン酸基を約０．１～約１０ｍｍｏｌ／ｇの量含む少なくとも１つのアニオン性構成成分を含む、反応性構成成分から形成される、シリコーンヒドロゲルポリマー及びコンタクトレンズに関する。
【図面の簡単な説明】
【０００８】
【図１】実施例１～４及び比較例１のレンズの、５５℃における弾性率の変化を時間の関数として示すグラフ。
【図２】実施例６～７のレンズについて、５５℃における弾性率、強靱性及び伸びの変化を時間の関数として示すグラフ。
【図３】実施例６～７のレンズについて、５５℃における弾性率、強靱性及び伸びの変化を時間の関数として示すグラフ。
【図４】実施例６～７のレンズについて、５５℃における弾性率、強靱性及び伸びの変化を時間の関数として示すグラフ。
【図５】実施例１０～１８及び比較例２で製造されたポリマーに取り込まれたＰＱ－１及びリゾチームの濃度を示すグラフ。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
驚くべきことに、イオン性シリコーンヒドロゲルポリマー及びこれから製造される物品が、満足な熱安定性及びタンパク質の好ましい取り込み特性を有するように製造できることが見いだされた。
【００１０】
本明細書で使用される「生物医学装置」とは、哺乳動物組織の中若しくは上、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。これらの装置の例には、カテーテル、インプラント、ステント、並びに眼内レンズ及びコンタクトレンズなどの眼科用装置が挙げられるが、これらには制限されない。
【００１１】
本明細書で使用される「眼科装置」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、任意の装置である。これらの装置は、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などの活性成分の供給、又は前述の任意の組み合わせを提供することができる。眼科装置の例としては、レンズ及び涙点プラグなどを含むが、これに限定されない光学的及び眼内挿入物を含む。
【００１２】
本明細書で使用される用語「レンズ」は、目の中又は上に存在する眼科用装置を意味する。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】
本発明の医学装置、眼科装置及びレンズは、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びついた、レンズの中又は上に沈殿した状態を意味する。
【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構成成分（反応性及び非反応性の双方）の混合物を意味する。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、反応開始剤などの反応性構成成分、希釈剤、及び湿潤剤、剥離剤、染料などの添加剤、ＵＶ吸収剤及びフォトクロミック化合物など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、薬剤及び栄養補給化合物と同様に、得られる医学装置中に留まることできる。製造される医学装置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。反応混合物の構成成分の濃度は、希釈剤を除く反応混合物中のすべての成分の重量％で与えられる。希釈剤が使用される場合には、この濃度は反応混合物中のすべての構成成分と希釈剤の量に基づく重量％で与えられる。
【００１６】
アニオン性の構成成分は、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構成成分である。アニオン性基は負電荷を有する基である。アニオン性基の例としては、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、これらの混合物などが挙げられる。１つの実施形態においては、アニオン性基は３から１０個の炭素原子を含み、他の実施形態では３から８個の炭素原子を含む。１つの実施形態では、アニオン性基はカルボン酸基を含む。
【００１７】
反応性基は、重合条件下でフリーラジカル及び／又はカチオン重合を受ける基を含む。フリーラジカル反応性基の非限定的な例としては、（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。カチオン反応性基の非限定的な例としては、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。１つの実施形態では、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。
【００１８】
（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。
【００１９】
好適なアニオン性構成成分の例には、（メタ）アクリル酸など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、マレイン酸などの反応性カルボン酸、並びにフマル酸（furmaric acid）、マレイン酸及びイタコン酸のモノエステル、Ｎ－ビニルオキシカルボニルアラニン（ＶＩＮＡＬ）；ナトリウム－２－（アクリルアミド）－２－メチルプロパンスルホン酸塩、３－スルホプロピル（メタ）アクリル酸カリウム塩、３－スルホプロピル（メタ）アクリル酸ナトリウム、ビス３－スルホプロピルイタコン酸二ナトリウム塩、ビス３－スルホプロピルイタコン酸二カリウム塩、ビニルスルホン酸ナトリウム塩、ビニルスルホン酸塩、スチレンスルネン酸塩、スルホエチルメタクリレートを含む反応性スルホン酸塩、及びこれらの混合物などが挙げられる。１つの実施形態においては、アニオン性構成成分は反応性カルボン酸から選択され、他の実施形態において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。１つの実施形態においてはイオン性構成成分はメタクリル酸を含む。
【００２０】

１つの実施形態においては、アニオン性構成成分は反応性混合物中に約０．０５～約０．８重量％含まれ、幾つかの実施形態においては約０．１～約０．８重量％含まれる。

【００２１】

他の実施形態においては、アニオン性構成成分は少なくとも１個のカルボン酸基を含み、反応混合物中に約０．１ｍｍｏｌ／１００ｇ～約１０ｍｍｏｌ／ｇの量で存在する。アニオン性構成成分の濃度を本明細書に列挙した範囲内に保持することにより、ポリマーの安定性が改善され得る。驚くべきことに、アニオン性構成成分を本明細書に列挙した量を有するポリマーは、改善された安定性に加えて、好ましいタンパク質取り込み特性を有することが見いだされた。

【００２２】

他の実施形態においては、アニオン性基とＴＭＳ基からのＳｉのモル積が下記に述べるモル積未満であるならば、シリコーン構成成分の構造及び濃度並びにアニオン性構成組成物の構造に基づき、アニオン性構成成分の量は変化してもよい。

【００２３】

本発明のシリコーンヒドロゲルポリマーは安定した弾性率を示す。本明細書に使用される場合、安定した弾性率とは、５５℃の温度で８週間を超た弾性率の増加が約３０％未満、幾つかの実施形態では約２０％未満である弾性率である。幾つかの実施形態においては、本発明のシリコーンヒドロゲルポリマーは、５５℃において２０週間を超える弾性率の増加が約２０％未満である弾性率を示す。

【００２４】

シリコーン構成成分は、反応性及び非反応性構成成分であり、少なくとも１個の「－Ｓｉ－Ｏ－Ｓｉ－」基を含む。シリコーン及びそれに結合した酸素は、前記シリコーン構成成分の好ましくは約１０重量％、更に好ましくは約２０重量％を超える割合を占める。

【００２５】

アニオン性構成成分をシリコーンヒドロゲルに付加するこれまでの試みは概して、時間の経過または熱暴露により増加する弾性率を示すポリマーをもたらしていた。この弾性率増加の原因は、末端シロキサン基の加水分解に続く縮合反応により、新しいシロキサン結合が形成され新しい架橋が導入されることであると、信じられている。シリコーン基の加水分解安定性（特にシリコン－酸素結合）は、Ｓｉ原子上の置換基により影響されると信じられている。より嵩高な基は、増加した立体障害により、より大きな加水分解安定性を提供する。置換基はアルキル基（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、アリール（例えばベンジル）又は他のシリコン含有基であることさえできる。立体障害に基づき、トリメチルシリル（－ＯＳｉＭｅ$_3$）基を含むシリコーン材料（ＳｉＭＡＡ又はＴＲＩＳなど）は、イオン性構成成分の存在において、ｍＰＤＭＳなどのポリジメチルシロキサン［（－ＯＳｉＭｅ$_2$）$_n$］鎖を含む化合物より、概してより低い加水分解安定性である。このように、この実施形態においては、シリコーン含有構成成分の選択とアニオン性構成成分の濃度の制御を組み合わせることにより、ポリマーの安定性は更に改善された。

【００２６】

１つの実施形態においては、シリコーン構成成分は少なくとも１本のポリジメチルシロキサン鎖を含み、他の実施形態においてはすべてのシリコーン構成成分がＴＭＳ基を含まない。

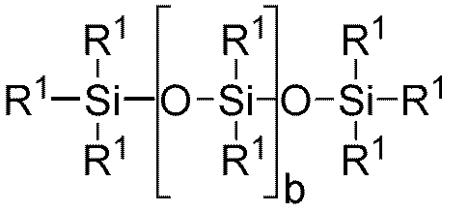
【００２７】

本発明の１つの実施形態においては、シリコーン構成成分中のトリメチルシリル（ＴＭＳ）基中のシリコン（Ｓｉ）のモルパーセントとイオン性構成成分中のアニオン性基のモル％の積は、約０．００２未満、幾つかの実施形態では約０．００１未満、他の実施形態では約０．０００６未満である。これは以下のように計算する。

【００２８】

１）本発明によりモル分率を計算する場合においては、モノマー混合物（つまり希釈剤（複数を含む）及びレンズに永久的に含まれない加工助剤を除く）の反応性構成成分は、合計が１００ｇとなるような重量分率として表わされる。

【００２９】
２）モルアニオン基＝（アニオン構成成分のグラム／アニオン構成成分の分子量）×（アニオン構成成分中のアニオン基の数）である。実施例１では、１％のメタクリル酸を含んでいるので、計算は（１ｇ／８６ｇ／ｍｏｌ）×１＝０．０１２モルカルボン酸塩となる。
【００３０】
３）モルＴＭＳ＝（グラムシリコーン構成成分／シリコーン構成成分の分子量）×（シリコーン成分当たりのＴＭＳ基の数）である。例えば、実施例１では、３０ｇのＳｉＭＡＡを含んでいるので、計算は（３０ｇ／４２２．７ｇ／ｍｏｌ）×２＝０．１４２モルＴＭＳとなる。ＴＭＳ基を含むシリコーンを複数個含有する処方においては、モルＴＭＳはそれぞれのシリコーン構成成分について計算され、ついで合計される。
【００３１】
４）安定性積（stability product）は、モルカルボン酸塩の値とモルＴＭＳを乗じて計算される。このようにして、実施例１の安定性積は、０．０１２×０．１４２＝０．００１７である。
【００３２】
このように、この実施形態においては、本発明のヒドロゲルの製造に使用されるシリコーン構成成分、イオン性構成成分及びこれらの量は、安定性積が本明細書に規定した値を超えないように選択される。他の実施形態においては、使用されるシリコーン構成成分はＴＭＳ基を含まず、その結果安定性は零となる。ＴＭＳ基を含有しないシリコーン含有構成成分は、国際公開第２００８／０４１２１５８号に開示された成分及び式Ｉの反応性ＰＤＭＳ成分を含む。
【化１】



式中、ｂは２～２０、３～１５又は幾つかの実施形態では３～１０であり、少なくとも１個の末端Ｒ^{1}が一価の反応性基を含み、他の末端Ｒ^{1}は一価の反応性基又は１～１６個の炭素原子を有する一価のアルキル基を含み、残るＲ^{1}は１～１６個の炭素原子を有する一価のアルキル基から選択され、他の実施形態においては、１～６個の炭素原子を有する一価のアルキル基から選択される。さらに他の実施形態においては、ｂは３～１５であり、１個の末端Ｒ^{1}は一価の反応性基、例えば（メタ）アクリロキシＣ$_{1～6}$アルキルを含み、これは更にヒドロキシル、エーテル又はこれらの組み合わせなどの少なくとも１個の親水基により置換されていてもよく、他の末端Ｒ^{1}は１～６個の炭素原子を有する一価のアルキル基を含み、残りのＲ^{1}は１～３個の炭素原子を有する一価のアルキル基を含む。１つの実施形態においては、１個の末端Ｒ^{1}は（メタ）アクリロＣ$_{1～6}$アルキルであり、これは所望によりエーテル又はヒドロキシルにより置換されており、他の末端Ｒ^{1}はＣ$_{1～4}$アルキルであり、残りのＲ^{1}はメチル又はエチルである。この実施形態におけるＰＤＭＳ構成成分の非制限的な例にはモノ－（２－ヒドロキシ－３－メタクリロキシプロピル）－プロピルエーテル末端ポリジメチルシロキサン（分子量４００～１０００）（「ＨＯ－ｍＰＤＭＳ」）、及びモノメタクリロ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（分子量８００～１０００）（「ｍＰＤＭＳ」）、モノメタクリロキシプロピル末端メチル末端ポリジメチルシロキサン（分子量８００～１０００）（「ｍＰＤＭＳ」）を含む、モノメタクリロキシプロピル末端モノ－ｎ－Ｃ$_{1～4}$アルキル末端ポリジメチルシロキサンが挙げられる。１つの実施形態においては、反応性混合物中のすべてのシリコーンはＰＤＭＳ構成成分である。
【００３３】

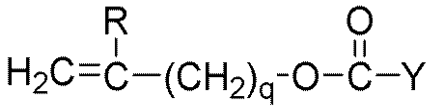
別の実施形態では、ｂは５～４００又は１０～３００であり、両方の末端Ｒ[1]は一価反応基を含み、残りのＲ[1]は炭素原子間のエーテル結合を有することもあり、ハロゲンを更に含むこともある、１～１８個の炭素原子を有する一価アルキル基から独立して選択される。

【００３４】

他の実施形態では、１～４個のＲ[1]は、下式のビニルカーボネート又はビニルカルバメートを含む。

【化２】

式ＩＩ



式中、ＹはＯ－、Ｓ－又はＮＨ－を意味し、

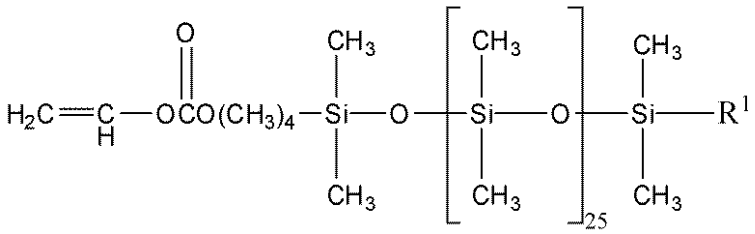
Ｒは水素又はメチルを意味し、ｑは１、２、３又は４であり、ｂは１～５０である。これらの実施形態においては、ビニルカーボネート又はカルバメートシリコーン構成成分もＴＭＳ基を確実に含まないように注意することが必要であり、そうでなければ本明細書で規定したモル積比の達成は困難となるであろう。

【００３５】

好適なシリコーン含有ビニルカーボネート又はビニルカルバメートモノマーは、特に、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、及び

【化３】

式ＩＩＩ



を含み、式中、Ｒ[1]は上述の末端基として定義されているものである。

【００３６】

幾つかの実施形態においては、ＴＭＳ基を含む少量のビニルカルバミン酸塩及びビニルカーボネート化合物が使用され得る。このような群としては、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］、カルバミン酸アリルプロピル３－［トリス（トリメチルシロキシ）シリル］、カルバミン酸ビニルプロピル３－トリス（トリメチルシロキシ）シリル］、炭酸ビニルトリメチルシリルエチル、炭酸ビニルトリメチルシリルメチル、これらの組み合わせなどが挙げられる。

【００３７】

幾つかの実施形態においては、少なくとも１個のＴＭＳ基を含む少量のシリコーン含有化合物の添加が好ましいことがある。このような基として、上述のＴＭＳ含有ビニルカーボネート及びカルバメート、同様に式Ｉのシリコーン含有化合物が挙げられ、ここでＲ[1]は一価の反応性基、一価のアルキル基、又は一価のアリール基、又は更にヒドロキシ、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基を更に含むことのある、前述のいずれかの基、及び一価のトリメチルシロキサン基から独立して選択され、

ここでｂ＝０であり、

ここで、少なくとも１個のＲ[1]が一価の反応基を含み、幾つかの実施形態では、１～３

個のＲ^{1}が一価の反応基を含む。

【００３８】

好適な一価の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などの、非置換の一価のＣ$_{1}$～Ｃ$_{16}$アルキル基、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{14}$アリール基が挙げられる。

【００３９】

１つの実施形態ではｂは零であり、１つのＲ^{1}は一価の反応基であり、少なくとも３個のＲ^{1}が１～１６個の炭素原子を有する一価の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のアルキル基から選択される。

【００４０】

本発明のシリコーン構成成分の非制限的な例には、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］ジシロキサニル］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。

【００４１】

ＴＭＳ基を含むシリコーン含有構成成分は、それが含まれる場合には、約２０ｗｔ％未満の量、約１０ｗｔ％未満の量、幾つかの実施形態では、約５ｗｔ％未満の量で存在する。

【００４２】

弾性率が約２００未満の生物医学装置が好ましい場合には、１個だけのＲ^{1}が一価の反応性基を含むべきである。

【００４３】

シリコーンヒドロゲルレンズが好ましい１つの実施形態では、本発明のレンズは、ポリマーが製造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％、幾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、反応性混合物から製造される。

【００４４】

別の種類のシリコーン含有成分は、次式のポリウレタンマクロマーを含む。

式ＩＶ～ＶＩ

（＊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、これらは主鎖中にエーテル、チオ又はアミン結合を含有できる。

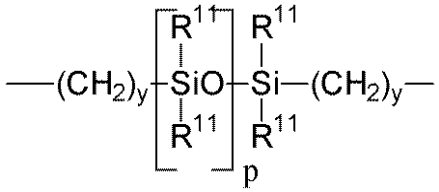
＊はウレタン又はウレイド結合を意味する。

$_{a}$は、少なくとも１である。

Ａは次の式の２価のポリマーラジカルを意味する。

【化４】

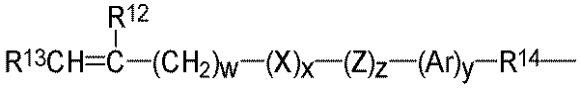
式ＶＩＩ



Ｒ１１は独立してアルキル又は１～１０個の炭素原子を有するフルオロ置換アルキル基を意味し、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の部分重量を与え、Ｅ及びＥ１はそれぞれ独立して次式に示される重合性不飽和有機ラジカルを意味する。

【化５】

式ＶＩＩＩ



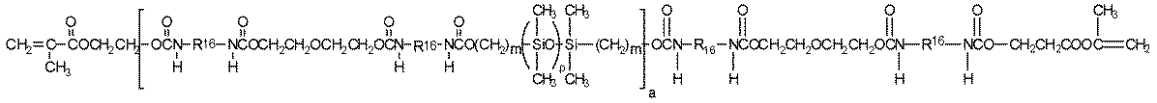
式中、Ｒ１２は水素又はメチルであり、Ｒ１３は水素、１～６個の炭素原子を有するアルキルラジカル又は－ＣＯ－Ｙ－Ｒ１５ラジカルで、Ｙは－Ｏ－、Ｙ－Ｓ－又は－ＮＨ－であり、Ｒ１４は１～１２個の炭素原子を有する二価ラジカルであり、Ｘは－ＣＯ－又は－ＯＣＯ－を意味し、Ｚは－Ｏ－又は－ＮＨ－を意味し、Ａｒは６～３０個の炭素原子を有する芳香族ラジカルを意味し、ｗは０～６であり、ｘは０又は１であり、ｙは０又は１であり、ｚは０又は１である。

【００４５】

１つの実施形態において、シリコーン含有構成成分は次式で表されるポリウレタンマクロマーを含む。

【化６】

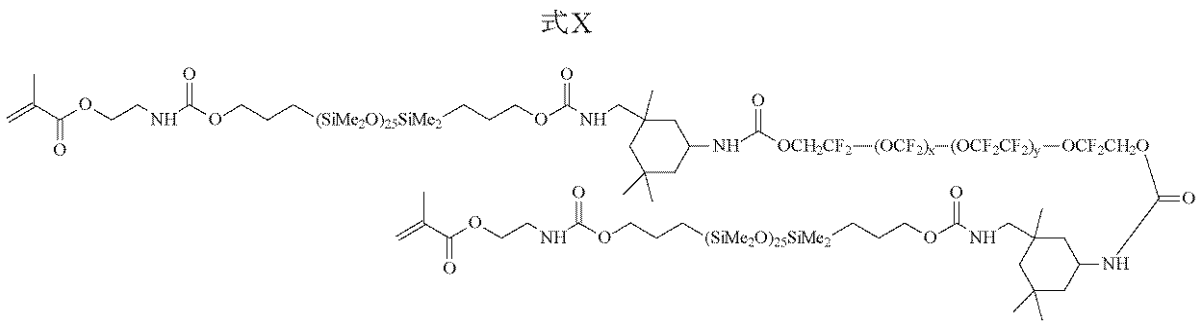
式ＩＸ



式中、Ｒ１６は、イソフォロンジイソシアネートのジラジカルなど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７】

式Ｘ



【００４６】

本発明における使用に適した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など、国際公開第９６／３１７９２号に記述されているものが挙げられる。好適なシリコーン含有構成成分の別の種類としては、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を介して製造されるシリコーン含有マクロマーが挙げられる。特許第５，３２１，１０８号；第５，３８７，６６２号及び第５，５３９，０１６号は、極性フッ素化グラフト又は末端ジフルオロ置換炭素原子に付加した水素原子を持つサイド基を有するポリジシロキサンを記載している。米国特許公開第２００２／００１６３８３号は、エーテル及びシロキサニルリンケージを含む親水性シロキサニルメタクリレート、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架橋可能なモノマーを記載している。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構成成分として使用することができる。

【００４７】

約８２７ｋＰａ（１２０ｐｓｉ）未満の弾性率が望ましい本発明の１つの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構成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構成成分」）。この実施形態では、酸素透過率と弾性率の所望のバランスを保証するために、１個を超える重合性官能基を有するすべての構成成分（「多官能性成分」）が反応性構成成分の１０ｍｍｏｌ／１００ｇ以下、好ましくは７ｍｍｏｌ／１００ｇ以下を占めることが好ましい。

【００４８】

シリコーン含有構成成分は、すべての反応性構成成分を基準に、約９５重量％の量まで存在してもよく、幾つかの実施形態においては約１０～約８０重量％、他の実施形態においては約２０～約７０重量％存在してもよい。

【００４９】

反応性混合物は、イオン性構成成分に加えて少なくとも１つの親水性構成成分も含むことができる。親水性モノマーは、ヒドロゲルを製造するのに有用であることが知られている親水性モノマーのいずれであってもよい。

【００５０】

好適な親水性モノマーの１つの種類として、アクリル又はビニル含有モノマーが挙げられる。かかる親水性モノマーは、それ自体架橋剤として用いることもできるが、１個を超える重合性官能基を有する親水性モノマーを用いる場合、その濃度は所望の弾性率を有するコンタクトレンズを提供するために上で論じたように限定されるべきである。「ビニル型」又は「ビニル含有」モノマーという用語は、ビニル基（－ＣＨ＝ＣＨ$_2$）を有するモノマーを意味し、一般的に反応性が高い。かかる親水性ビニル含有モノマーは、比較的容易に重合することが知られている。

【００５１】

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、これらの混合物などの、「アクリル型」又は「アクリル含有」モノマーは、アクリル基、ＣＨ$_2$＝ＣＲＣＯＸ（式中ＲはＨ又はＣＨ$_3$であり、ＸはＯ又はＮである）、を有するモノマーであり、これはまた容易に重合することが知られている。

【００５２】

本発明のシリコーンヒドロゲルに組み込まれることがある親水性のビニル含有モノマーとしては、Ｎ－ビニルアミド、Ｎ－ビニルラクタム（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などのモノマーが挙げられ、ＮＶＰが好ましい。

【００５３】

本発明に用いることができる他の親水性モノマーには、重合性の二重結合を含有する官

能基で置換された末端ヒドロキシル基を１個以上を有するポリオキシエチレンポリオールが挙げられる。例としては、イソシアナトエチルメタクリレート（「ＩＥＭ」）、メタクリル酸無水物、塩化メタクリロイル、塩化ビニルベンゾイルなどのエンドキャッピング基１モル当量以上と反応した、カーバメート又はエステル基などの結合部分によってポリエチレンポリオールに結合した１個以上の末端重合性オレフィン基を有するポリエチレンポリオールを生成する、ポリエチレングリコール、エトキシル化アルキルグルコシド及びエトキシル化ビスフェノールＡが挙げられる。

【００５４】

更なる例は、米国特許第５，０７０，２１５号に開示されている親水ビニルカーボネート又はビニルカルバメートモノマー、米国特許第４，９１０，２７７号に開示されている親水オキサゾロンモノマーである。他の適切な親水モノマーは、当業者に明らかである。

【００５５】

１つの実施形態では、親水性モノマーは、ＤＭＡ、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、ＮＶＰ、Ｎ－ビニル－Ｎ－メチルアクリルアミド、ポリエチレングリコールモノメタクリレート、及びこれらの組み合わせなどの少なくとも１つの親水性モノマーを含む。他の実施形態においては、親水性モノマーは少なくともＤＭＡ，ＨＥＭＡ，ＮＶＰ及びＮ－ビニル－Ｎ－メチルアクリルアミドの１つ、及びこれらの混合物を含む。他の実施形態においては、親水性モノマーはＤＭＡを含む。

【００５６】

好ましい特性の特定のバランスに応じて、親水性モノマーは広い範囲の量で存在してもよい。全反応性成分に基づいて、最高約５０重量％までの、好ましくは約５～約５０重量％の親水性モノマーの量が許容可能である。例えば１つの実施形態では、本発明のレンズは少なくとも約２５％、別の実施形態では約３０～約７０％の水分を含む。これらの実施形態では、親水性モノマーは約２０～約５０重量％の量含まれてもよい。

【００５７】

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混合物中に存在し得る他の成分としては、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などの湿潤剤、米国特許出願公開第２００３／１６２，８６２号及び同第２００３／２００３／１２５，４９８号に開示されているものなどの相容性成分、紫外線吸収化合物、薬剤、抗微生物化合物、共重合性及び非重合性染料、離型剤、反応性色味剤、色素、これらの組み合わせ及びこれらの類似物などが挙げられる。添加構成成分の総量は約２０ｗｔ％までであってよい。１つの実施形態においては、反応混合物は約１８ｗｔ％までの湿潤剤を含み、他の実施形態においては約５～約１８ｗｔ％の湿潤剤を含む。

【００５８】

反応混合物には、重合触媒が含まれてもよい。重合開始剤は、過酸化ラウリル、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など、適度な昇温でフリーラジカルを発生する成分、及び芳香族アルファ－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、酸化アシルフォスフィン、酸化ビスアシルフォスフィン、三級アミン＋ジケトン、これらの混合物などの光重合開始剤系を含む。光開始剤の具体例は、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、酸化ビス（２，６－ジメトキシベンゾイル）－２，４－４－トリメチルペンチルフォスフィン（ＤＭＢＡＰＯ）、酸化ビス（２，４，６－トリメチルベンゾイル）－フェニルフォスフィン（Ｉｒｇａｃｕｒｅ　８１９）、酸化２，４，６－トリメチルベンジルジフェニルフォスフィン及び酸化２，４，６－トリメチルベンゾイルジフェニルフォスフィン、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）ベンゾエートの組み合わせである。市販の可視光重合開始剤系には、Ｉｒｇａｃｕｒｅ　８１９、Ｉｒｇａｃｕｒｅ　１７００、Ｉｒｇａｃｕｒｅ　１８００、Ｉｒｇａｃｕｒｅ　８１９、Ｉｒｇａｃｕｒｅ　１８５０（すべてＣｉｂａ　Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ製）及びＬｕｃｉｒｉｎ　ＴＰＯ開始剤

（ＢＡＳＦ社から入手可能）が含まれる。市販の紫外線光重合開始剤には、Ｄａｒｏｃｕｒ １１７３及びＤａｒｏｃｕｒ ２９５９（Ｃｉｂａ Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）が含まれる。使用できるこれら及び他の光開始剤は、Ｐｈｏｔｏｉｎｉｔｉａｔｏｒｓ ｆｏｒ Ｆｒｅｅ Ｒａｄｉｃａｌ Ｃａｔｉｏｎｉｃ ＆ Ａｎｉｏ Ｐｈｏｔｏｐｏｌｙｍｅｒｉｚａｔｉｏｎ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ ｂｙ Ｊ．Ｖ．Ｃｒｉｖｅｌｌｏ＆ Ｋ．Ｄｉｅｔｌｉｋｅｒ；ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｇ．Ｂｒａｄｌｅｙ；Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ；Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；１９９８の第ＩＩＩ巻に開示されている。この開始剤は、反応混合物の光重合を開始するための有効量、例えば反応性モノマーの１００重量部に対し、約０．１～約２重量部の量で反応混合物中に使用される。反応混合物の重合は、使用する重合開始剤に応じて熱又は可視光又は紫外光又は他の手段を適切に選択して開始できる。他の方法としては、例えば電子線を使用して、光重合開始剤を使用することなく開始することができる。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）－フェニルフォスフィンオキシド（Ｉｒｇａｃｕｒｅ ８１９（登録商標））などの酸化ビスアシルフォスフィン、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）との組み合わせであり、別の実施形態では重合の開始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。

【００５９】

反応性構成成分（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混合物を形成する。

【００６０】

１つの実施形態では、反応条件で反応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を介する。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、米国特許出願第６０／４５２８９８号及び米国特許第６，０２０，４４５号に更に開示されている。

【００６１】

好適な希釈剤の種類としては、限定されないが、２～２０個の炭素原子を有するアルコール、一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。すべての溶媒について、所望の水準の水混和性をもたらすために、炭素数の増加につれて極性部分の数もまた増加させることができる。幾つかの実施態様では、一級及び三級アルコールが好ましい。好ましい種類は、炭素原子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。

【００６２】

１つの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、これらの混合物などから選択される。

【００６３】

１つの実施形態では、希釈剤は水にある程度溶解する希釈剤から選択される。幾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。水溶性希釈剤の例としては、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、これらの混合物などが挙げられる。

【００６４】

本発明の反応混合物は、回転成形及び静的成形を含む、コンタクトレンズの生産において反応混合物の成形のための任意の既知のプロセスにより硬化されてもよい。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、静的成形の方法は、米国特許第４，１１３，２２４号及び第４，１９７，２６６号に開示されている。１つの実施形態では、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製造する。

【００６５】

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。抽出はアルコールなどの有機溶媒などの従来の抽出流体を用いて行ってもよく、水溶液を用いてもよい。

【００６６】

水溶液は水を含む溶液である。１つの実施形態では、本発明の水溶液は少なくとも約３０％の水、幾つかの実施形態では少なくとも約５０％の水、幾つかの実施形態では少なくとも約７０％の水、他の実施形態では少なくとも約９０重量％の水を含む。水溶液はまた、離型剤、湿潤剤、スリップ剤、薬剤成分及び栄養補給成分、これらの組み合わせなどの更なる水溶性成分を含んでもよい。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。１つの実施形態では、水溶液は、約１０重量％未満、他の実施形態では約５重量％未満の、イソプロピルアルコールなどの有機溶媒を含み、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などの特殊な取扱を必要としない。

【００６７】

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。また種々の実施形態では抽出は、例えば、水溶液の加熱、水溶液の撹拌、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撹拌、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。

【００６８】

また幾つかの実施形態は、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型の部分は、水溶液中で振動又は前後運動させることができる。他の実施形態には、超音波を水溶液に通すことが含まれてもよい。

【００６９】

これら及び他の類似プロセスにより、レンズの許容可能な離型手段が提供され得る。

【００７０】

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。

【００７１】

レンズをオートクレーブなどの、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。

【００７２】

本発明のレンズは好ましい安定性を示すとともに、ヒトの涙の成分に対する相溶性も示す。

【００７３】

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。脂質の種類の例として、ワックスエステル、コレステロールエステル及びコレステロールが含まれる。ヒトの涙に見いだ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、分泌型免疫グロブリンＡを含む。リポカリンは脂質を結合したタンパク質である。コンタクトレンズへのリポカリンの取り込み量、つまりレンズが涙の被膜から脂質を取り込みレンズ前面の表面に堆積させる傾向は、レンズの湿潤性（液滴などによる接触角の測定などにより測定される）と負の相関関係があるとされてきた。それ故、低レベルのリポカリンを取り込むレンズは好ましい。本発明の１つの実施形態においては、７２時間の３５℃における処理で、レンズは２ｍｇ／ｍＬのリポカリン溶液から約３μｇ未満のリポカリンを取り込む。

【００７４】

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。市販のコンタクトレンズに相溶するリゾチームの量は、たったの数マイクログラムからＥｔａｆｉｌｃｏｎ 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。ＥｔａｆｉｌｃｏｎＡ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好ましい。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、幾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、これらすべては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。

【００７５】

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１つの実施形態においては、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、幾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。リポカリン及び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。

【００７６】

レンズの中の、上の、及びレンズと結びつい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など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１つの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。他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生来のままであり続ける。

【００７７】

また本発明の眼科用装置は、１つの実施形態においては約２０％未満の、幾つかの実施形態においては約１０％未満の、及び他の実施形態においては約５％未満のＰｏｌｙｑｕａｔｅｒｎｉｕｍ－１（ジメチル－ビス［（Ｅ）－４－［トリス（２－ヒドロキシエチル）アザニウミル］ブター２－エニル］アザニウム三塩化物）（「ＰＱ１」）を、０．００１ｗｔ％のＰＱ１を含む眼科用液剤から取り込む。

【００７８】

本発明のレンズは、本明細書で記述されるタンパク質取り込み特性に加えて、多くの好ましい特性を有している。レンズは、１つの実施形態においては約５０を超える、及び他の実施形態においては約６０を超える、他の実施形態においては約８０を超える酸素透過性を持ち、更に他の実施形態においては少なくとも約１００の酸素透過性を有する。幾つかの実施形態においては、レンズは約６８９ｋＰａ（１００ｐｓｉ）未満の引張弾性率を有する。

【００７９】

本明細書に記載する試験はすべて、ある程度の特有の試験誤差を有することが理解される。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。

【００８０】

弾性率（引張弾性率）は、初期ゲージ高さに下げたロードセルを装備した、一定の移動速度タイプの引張試験機のクロスヘッドを使用して測定する。適切な試験機には、Ｉｎｓｔｒｏｎモデル１１２２が含まれる。長さ１．３２６ｃｍ（０．５２２インチ）、「耳」の幅０．７０１ｃｍ（０．２７６インチ）、「首」の幅０．５４１（０．２１３インチ）を有する、－１．００の倍率のレンズから得たドッグボーン形試料をグリップに乗せ、破断するまで５．１ｃｍ／ｍｉｎ（２ｉｎ／ｍｉｎ）の定ひずみ速度で伸長する。試料の初期ゲージ長さ（Ｌｏ）及び破断試料長さ（Ｌｆ）を測定する。各組成について少なくとも５個の試料を測定し平均を報告する。応力／ひずみ曲線の初期直線部分で、引張弾性率を測定する。

【００８１】

％伸び＝［（Ｌｆ－Ｌｏ）／Ｌｏ］×１００である。

【００８２】

直径は、レンズを食塩水に浸し凹部表面を下にしてキュベットに装着して、Ｍａｃｈ－Ｚｅｈｎｄｅｒ干渉計を使用して得た変調画像から、測定することができ、詳細は米国２００８／０１５１２３６号に記載されている。これらのレンズは測定前に１５分間約２０℃で平衡安定化する。

【００８３】

水分量は次の方法で測定する。試験するレンズは包装用溶液中に２４時間放置する。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用溶液から取り出し、包装用溶液で湿らせておいた吸い取り紙上に置く。レンズの両面をこの紙と接触させる。ピンセットを使用して試験用レンズを秤量皿に置き、秤量する。さらに他の２個の試料セットを準備し、前述のように秤量する。秤量皿とレンズを３回秤量し、その平均値が湿潤重量である。

【００８４】

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する。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する。真空バルブ及びポンプをオフにし、レンズを４時間乾燥する。パージ弁を開けオーブンを大気圧に戻す。秤量皿を取りだし秤量する。含水量を次のように算出する。

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１】

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

【００８５】

試料の水分含量の平均値および標準偏差が計算され報告されている。

【００８６】

リゾチーム及びリポカリンの取り込みを、下記の溶液と方法を使用して測定した。

【００８７】

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。

【００８８】

リポカリン溶液は、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ウシのミルク（Ｓｉｇｍａ，Ｌ３９０８）からのＢラクトグロブリン（リポカリン）を含んでいた。

【００８９】

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。

【００９０】

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で覆い、軌道振とう器に乗せ、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（Ｅｔａｆｉｌｃｏｎ Ａレンズなど）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。

【００９１】

１ｍＬアリコートのＰＢＳを試料９、比較例２及びＢａｌａｆｉｌｃｏｎレンズに使用し、２０ｍＬをＥｔａｆｉｌｃｏｎ Ａレンズに使用した。各対照レンズについては、ウェルプレートがリゾチームまたはリポカリンの代わりにＰＢＳを含むこと以外は、同じように処理した。

【００９２】

リゾチーム及びリポカリンの取り込みは、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。

【００９３】

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。

【００９４】

リゾチーム活性は、リゾチームの取り込みに関して上に述べた溶液及び処理手順を使用して測定した。

【００９５】

処理期間終了後、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。レンズを過剰のＰＢＳ溶液を除去するため紙タオルの上で拭い、各ウェルを０．２％のトリフルオロ酢酸及びアセトニトリルの５０：５０混合物から構成される抽出溶液（ＴＦＡ／ＡＣＮ）を２ｍＬ含む、滅菌した２４ウェルの細胞培養プレート（ウェル当たり１枚のレンズ）に移した。レンズを抽出溶液の中で室温で１６時間処理した。

【００９６】

これと並行して、リゾチーム対照溶液を抽出緩衝剤で、検査されるレンズの予想リゾチーム取り込み量を囲む濃度範囲に希釈した。本出願の実施例では、予想リゾチーム濃度は１０、５０、１００、８００であり、対照溶液をこの濃度に希釈し、室温で１６時間処理した。レンズ及び対照からの両リゾチーム抽出物をＥｎｚＣｈｅｋ（登録商標）Ｌｙｓｏｚｙｍｅ　Ａｓｓａｙキット（ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用し、製造業者の使用説明書に従い、リゾチーム活性について分析した。

【００９７】

ＥｎｚＣｈｅｋキットは蛍光に基づくリゾチームの活性レベルを測定する分析方法であり、溶液中のリゾチーム活性を２０Ｕ／ｍＬの濃度まで測定できる。試験では蛍光が消光する程度にラベルされたミクロコッカス・リソディクティカス（Micrococcus Lysodeikticus）の細胞壁に対するリゾチーム活性を測定する。リゾチーム活動はこの消光を取り除くので、リゾチーム活性に比例する蛍光の増加をもたらす。蛍光の増加は、４９４／５１８ｎｍの励起／蛍光波長を使用し、蛍光を検出することができる蛍光マイクロプレートリーダーにより測定する。本出願の実施例では、Ｓｙｎｅｒｇｙ　ＨＴのマイクロプレートリーダーを使用した。

【００９８】

分析は、レンズと共にまたは対照として処理した同じリゾチームを使用する、リゾチーム標準曲線に基づく。リゾチーム活性は蛍光単位で表わされ、ユニット／ｍＬで表現されるリゾチーム濃度に対してプロットされる。レンズから抽出したリゾチームの活性と対照リゾチームが測定され、標準曲線を使用して、ｍＬ当たりの単位で表わされる活性に変換した。

【００９９】

活性な又は生来のリゾチームの百分率を、レンズからのリゾチームの活性と対照溶液中のリゾチーム活性を比較し、下記の式により計算して得た。

レンズ上の活性又は生来のリゾチームの％＝レンズから抽出されたリゾチーム（単位／ｍＬ）×１００／対照から得たリゾチーム（ｍＬ当たりの単位）

【０１００】

ＰＱ１の取り込みは次のように測定した。調製した２、４、６、８、１２及び１５μｇ／ｍＬの濃度を有する一連の標準ＰＱ１溶液を使用して、ＨＰＬＣを較正した。レンズを、３ｍＬのＯｐｔｉｆｒｅｅ　Ｒｅｐｌｅｎｉｓｈ（これは０．００１ｗｔ％のＰＱ１を含み、Ａｌｃｏｎから市販品が入手可能である）を含むポリプロピレン製のコンタクトレンズケースに入れた。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を室温で７２時間放置した。１ｍＬの溶液を各試料と対照から採取しトリフルオロ酢酸（１０μＬ）と混合した。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。

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

Ｓｅｄｅｘ　８５　ＥＬＳＤ：Ｔ＝６０℃、ゲイン＝１０、圧力＝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：１００ｍＬ
【表１】

表Ｉ．ＨＰＬＣ条件

時間(分)	%A	%B	流速(mL／min)
0.00	100	0	1.2
1.00	100	0	1.2
5.00	5	100	1.2
8.50	5	100	1.2
8.60	100	0	1.2
11.00	100	0	1.2

【０１０１】
各分析で３枚のレンズを使用し、結果を平均した。
【０１０２】
酸素透過度（ＤＫ）は、ＩＳＯ　９９１３－１：１９９６（Ｅ）に概説されているポーラログラフィー法に以下の変更を加えて測定した。測定は２．１％の酸素含有環境で実施する。この環境は、試験チャンバーに適切な比率、例えば窒素１８００ｍＬ／ｍｉｎと空気２００ｍＬ／ｍｉｎに設定して窒素及び空気の注入を同時に行うことにより作り出される。ｔ／Ｄｋは、調整酸素濃度を使用して計算する。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（barrer）で報告する。
【０１０３】
これらの実施例は本発明を限定するものではない。これは本発明を実施する方法を提案することのみを意図する。コンタクトレンズ及び他の専門の当業者は、本発明を実施する他の方法を見いだすことができる。しかしながら、これらの方法は本発明の範囲内に含まれると見なされる。
【実施例】
【０１０４】
以下の実施例では以下の略号を使用する。

【表２】

マクロマー	US－2003－0052424－A1の実施例1のマクロマーの調製の項に開示された手順により調製されたマクロマー
acPDMS	ビス－3－アクリロキシ－2－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジメチルシロキサン（分子量2000、アクリル化ポリジメチルシロキサン）、Degussaから入手
Blue HEMA	Reactive Blue 4とHEMAとの反応生成物、米国特許第5, 944, 853号の実施例4に記載されている。
CGI 819	（ビス（2, 4, 6－トリメチルベンゾイル）－フェニルホスフィネ酸化物
CGI 1850	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との1:1混合物（重量）
D3O	3, 7－ジメチル－3－オクタノール
DMA	N, N－ジメチルアクリルアミド
EGDMA	エチレングリコールジメタクリレート
HEMA	2－ヒドロキシエチルメタクリレート
MAA	メタクリル酸
mPDMS	モノメタクリロ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、Gelest製、分子量は実施例に明記されている。
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
mPDMS－OH	モノ－（3－メタクリロキシ－2－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－ブチル末端ポリジメチルシロキサン、実施例8により製造、分子量612。
PBS	リン酸緩衝生理食塩水、カルシウム及びマグネシウムを含む（Sigma, D8662）。
PQ－1	ポリクアテルニウム－1（ジメチル－ビス[（E）－4－[トリス（2－ヒドロキシエチル）アザニウミル]ブタ－2－エニル]アザニウム三塩化物
PVP	ポリ（N－ビニルピロリドン）（K値注記）
SiGMA	（3－メタクリロキシ－2－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピルビス（トリメチルシロキシ）シラン
TEGDMA	テトラエチレングリコールジメタクリレート
TPME	トリプロピレンメチルエーテル

【０１０５】

（実施例１～３）

表１に示した処方のレンズを下記の方法で製造した。

【０１０６】

実施例１～３の希釈剤は、１８．３３ｇのＰＶＰ ２５００と４８．３４ｇのｔ－アミルアルコールとの混合物である。実施例４の希釈剤は１６．２ｇのＰＶＰ ２５００と６４．８ｇのｔ－アミルアルコールである。モノマー混合物をＺｅｏｎｏｒフロント、及びＺｅｏｎｏｒ：ポリプロピレン（５５：４５）バックカーブに注入した。可視光線（Ｐｈｉｌｉｐｓ ＴＬ－０３電球）の下、窒素雰囲気（約３％ O_2）中で次の硬化プロファイルによりモノマー混合物を硬化した。１ｍＷ／ｃｍ^{2}を室温で約２０秒、１．８±０．５ｍＷ／ｃｍ^{2}を７５±５℃で約２７０秒、及び６．０±０．５ｍＷ／ｃｍ^{2}を７５±５℃で約２７０秒。

【０１０７】

硬化後型を開き、レンズをＤＩ（脱イオン）水中の７０％ＩＰＡに放つた。約４０～５０分後、レンズをｉ）ＤＩ水中の７０％ ＩＰＡに約４０～５０分間、ｉｉ）ＤＩ水中の７０％ ＩＰＡに約４０～５０分間、及びｉｉｉ）ＤＩ水に少なくとも約３０分間浸した。

【０１０８】

レンズを、ポリプロピレン製のボウルとフォイルを使用し、ボレートで緩衝した５０ｐｐｍのメチルセルロース（ＳＳＰＳ）を含む９５０＋／－５０ｕＬの硫酸ナトリウム溶液

中に封入し、１度オートクレーブ処理した（１２４℃、１８分間）。

【表３】

表１

構成成分					
	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1
マクロマー	0	0	0	6.93	0
HO−mPDMS 1000	0	0	0	45.54	0
SiGMA	30	30	30	0	28
acPDMS 2000	5	5	5	0	0
mPDMS 1000	28	28	28	0	31
DMA	19	19	19	19.8	24
HEMA	7.75	8.25	7.15	12.41	6
MAA	1	0.5	1.6	1	0
Norbloc	2	2	2	2.18	2
PVP 360,000	7	7	7	11.88	7
Blue HEMA	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
CGI 819	0.23	0.23	0.23	0.25	0.25*
モノマー合計	100	100	100	100	100
希釈剤	40	40	40	44.75	23**

ＣＧＩ １８５０

＊＊ＤＳＯ

【０１０９】

（実施例４）

硬化プロフィアルが１ｍＷ／ｃｍ^2（１０～３０秒、室温）、１．５±０．２ｍＷ／ｃｍ^2（約１６０秒、８０±５℃）、６．０±０．２ｍＷ／ｃｍ^2（約３２０秒、約８０±５℃）であることを除き、レンズは実施例４の表１に記載した処方と実施例１に記載した条件により製造した。

【０１１０】

型を開き、レンズをＤＩ（脱イオン）水中の７０％ ＩＰＡに放った。６０分後、レンズをｉ）１００％ ＩＰＡに６０分間、ｉｉ）ＤＩ水中の７０％ ＩＰＡに６０分間、ｉｉｉ）ＤＩ水に３０分間、ｉｖ）ＤＩ水に３０分間、ｖ）ＤＩ水に３０分浸した。

【０１１１】

レンズをヨウ化ナトリウム水溶液に暴露し、次いで硝酸銀水溶液に暴露することにより、銀処理した。レンズをシリコーン製の栓を有するガラス製バイアル瓶中の１０ｍＬのＳＳＰＳに封入し、３回オートクレーブ処理を施した（１２１℃、３０分）。

【０１１２】

安定性の評価

実施例１～４及び比較例のレンズを、温度を５５℃に制御したチャンバーに入れた。所定の間隔でレンズを取り出し、弾性率、最大ひずみ及び直径を検査した（例えば、実施例１～３で各測定時に取り出したレンズは、直径の測定には８～１０枚、H_2O％の測定には９枚、機械特性の測定には８～１０枚であり、実施例４、５で各測定時に取り出したレンズは、直径の測定には５枚、H_2O％の測定には９枚、機械特性の測定には５枚であった）。実施例１～４の安定性のデータを図１に示す。これに加え、下記の比較例１により製造したイオン性構成成分を含まないレンズの安定性データも非イオン性対照として含めた。

【０１１３】

種々の時間間隔でレンズの弾性率を測定し、結果を表２及び３に示す。

【表４】

表２

実験番号	安定性積	[MAA]wt%	MAA	時間(週)	弾性率(kPa(psi))	伸び(%)	直径(mm)
1	0.0017	1	0.12	0	558+48(81+7)	252+47	13.66+0.06
1	0.0017	1	0.12	2	552+41(80+6)	243+20	13.59+0.06
1	0.0017	1	0.12	5	607+41(88+6)	163+28	13.59+0.14
1	0.0015	1	0.12	10	634+55(92+8)	175+34	13.56+0.05
1	0.0017	1	0.12	18	807+76(117+11)	112+34	13.54+0.1
2	0.0008	0.5	0.06	0	558+55(81+8)	294+42	13.53+0.04
2	0.0008	0.5	0.06	2	558+34(81+5)	284+41	13.59+0.05
2	0.0008	0.5	0.06	5	586+34(85+5)	216+15	13.49+0.08
2	0.0008	0.5	0.06	10	未測定	未測定	未測定
2	0.0008	0.5	0.06	18	814+55(118+8)	144+20	13.49+0.12
3	0.0026	1.6	0.19	0	796+34(72+5)	210+67	14.00+0.07
3	0.0026	1.6	0.19	2	558+41(81+6)	169+37	13.94+0.05
3	0.0024	1.6	0.19	5	669+28(97+4)	104+26	13.89+0.04
3	0.0026	1.6	0.19	10	903+48(131+7)	81+15	13.72+0.06
3	0.0026	1.6	0.19	18	1200+76(174+11)	48+11	13.62+0.07

＊モル／１００ｇ反応性構成成分

【表５】

表３

実験番号	安定性積	[MAA]wt%	MAA*	時間(週)	弾性率(kPa(psi))	伸び(%)	直径(mm)
4	0.00019	1	0.12	0	324+55(47+8)	73+51	13.89+0.04
4	0.00019	1	0.12	1	386+76(56+11)	169+97	13.94+0.09
4	0.00019	1	0.12	4	407+103(59+15)	106+56	13.92+0.05
4	0.00019	1	0.12	6	未測定	未測定	未測定
4	0.00019	1	0.12	8	365+7(53+1)	140+73	13.91+0.1
比較例1	0	0	0	0	689+34(100+5)	247+45	14.05+0.02
比較例1	0	0	0	1	752+76(109+11)	234+52	14.07+0.01
比較例1	0	0	0	4	772+21(112+3)	220+52	14.05+0.02
比較例1	0	0	0	6	717+62(104+9)	249+38	14.08+0.02
比較例1	0	0	0	8	731+110(106+16)	202+61	14.05+0.01

＊モル／１００ｇ反応性構成成分

【０１１４】

図１は、表２及び３に含まれる弾性率対時間のデータを示すグラフである。比較例及び実施例４の線は非常にフラットであり、これは測定した期間では弾性率の変化が小さいことによる。メタクリル酸濃度とモル積が増加するに従い、線の勾配も増加し、実施例１（１ｗｔ％のメタクリル酸濃度及び０．００１７の安定性積を有する）及び実施例３（１．６ｗｔ％のメタクリル酸濃度及び０．００２４のモル積を有する）の間にかなり大きな増加がある。レンズ直径及びひずみの変化も、弾性率で観察された傾向を追加して確認している。

【０１１５】

図１は明らかに、レンズの加水分解安定性と、アニオン性基（カルボキシレート）とＴＭＳのケイ素含量のモル積との関係を示している。トリメチルシリル含有モノマー（ＴＲＩＳ又はＳＩＭＡＡ２）から導かれたケイ素（Ｓｉ）のモル数のみを、表２及び３に記載したモル積の計算に使用した。これらの実験から驚くべきことに、少なくとも１つのＴＭＳ基を有するシリコーン構成成分及びのメタクリル酸などのアニオン性構成成分を少なくとも１つ含むシリコーンヒドロゲルレンズの安定性は、アニオン性構成成分がある濃度以上では、安定性に鋭い低下を示すことが、見いだされた。このように、実施例１はメタクリル酸（１％）を実施例２（０．５％）の２倍含んでいるにもかかわらず、実施例１及び２は実質的に同程度の安定性を有する。しかし、実施例３で製造されたレンズの安定性は実施例２及び３に比べ非常に悪かった。この結果は予想されたものではなく、アニオン性構成成分及び少なくとも１個のＴＭＳ基を含むシリコーン構成成分を含める処方の狭いウインドウを提供している。列挙した安定性積を提供する量の、ＴＭＳを含むシリコーンモノマー構成成分を含めることは、安定性と、好ましい弾性率、伸び、又はタンデルタなどの他の特性とのバランスをとる能力を提供する。安定性積、メタクリル酸濃度及び弾性率の％変化を以下の表８に示す。

【０１１６】
比較例１
比較例１の表１に示されている反応性モノマー混合物をＺｅｏｎｏｒフロントカーブに注入し、成形型をＺｅｏｎｏｒバックカーブを使用して閉じた。レンズを可視光線の下で窒素雰囲気中で硬化した。硬化フロファイル、１）予備硬化（ＴＬＤＫ－３０Ｗ／０３電球、３０～１２０秒、６０～８０℃）、２）硬化（ＴＬＤ－３０Ｗ／０３電球、３２０～８００秒、７０～８０℃）。成形型を開き取り出したレンズを、ＩＰＡ／水混合物で抽出し水和した。完成したレンズをボレートで緩衝した生理食塩水中に封じた。
【０１１７】
（実施例５）
表４に示した量の構成成分を混合してモノマー混合物を調製した。モノマー混合物はＺｅｏｎｏｒフロント及びＺｅｏｎｏｒ：ポリプロピレン（５５：４５）バックカーブに注入した。成形型を閉じ、充填し閉じ込めたモノマーを照射せずに６５℃に保った。モノマー混合物を可視光線（Ｐｈｉｌｉｐｓ　ＴＬ－０３電球）の下で、６５℃の窒素雰囲気（約３％O_2）中で、次の硬化プロファイルにより硬化した。１．５ｍＷ／ｃｍ^{2}で約３３０秒、７±０１ｍＷ／ｃｍ^{2}で約４４０秒。
【０１１８】
硬化後成形型を開け、レンズをＤＩ水中の７０％ＩＰＡに放った。約６０～７０分後、レンズを、ｉ）ＤＩ水中の７０％　ＩＰＡに約３０～４０分間、ｉｉ）ＤＩ水中の７０％　ＩＰＡに約３０～４０分間、及びｉｉｉ）ＤＩ水に少なくとも約３０分間浸した。
【０１１９】
レンズを、ポリプロピレン製のボウルとフォイルを使用し、ボレートで緩衝した５０ｐｐｍのメチルセルロース（ＳＳＰＳ）を含む９５０＋／－５０ｕＬの硫酸ナトリウム溶液中に封入し、１度オートクレーブ処理した（１２４℃、１８分間）。
【表６】
表４

構成成分	wt%
HO−mPDMS 1000	55
DMA	13.53
HEMA	12.5
TEGDMA	3
MAA	1.5
Norbloc	2.2
PVP 360,000	12
Blue HEMA	0.02
CGI 819	0.25
モノマーの合計	100
希釈剤(TPME)	45

【０１２０】
レンズを温度を５５℃に制御したチャンバーに入れた。レンズを５、１０週間後にチャンバーから引き出し、弾性率、最大ひずみ、直径及び％水分を測定した。結果を表５に示す。

【表７】

表５：実施例５、１００％　ＴＰＭＥ

特性	ベースライン	5週間	10週間
弾性率(kPa(psi))	641±69(93±10)	724±55(105±8)	703±90(102±13)
伸び(%)	231±61	206±43	196±39
重量測定H_2O(%)	52．2±0．2	52．2±0．1	52．5±0

【０１２１】

（実施例６及び７）

希釈剤を下記の表６～７に示す成分に変更した以外は、実施例５を繰り返した。レンズを５５℃に制御したチャンバーに入れた。レンズを５、１０、１５及び２０週間後にチャンバーから引き出し、弾性率、最大ひずみ、直径及び％水分を測定した。実施例６～７の安定性データを図３及び４に示す。

【表８】

表６：実施例６、１００％　３－メチル－３－ペンタノール

	ベースライン	5週間	10週間	15週間	20週間
弾性率(kPa(psi))	676(98)	856(85)	593(86)	600(87)	648(94)
伸び(%)	179	182	174	163	147
重量分析H_2O(%)	53．1	54．6	53．5	53．9	54．0
直径(mm)(－6．00レンズ)	12．62	12．44	12．42	12．45	12．50

【表９】

表７：実施例７、７５％ブトキシエチルアセテート／３５％　３－メチル１－３－ペンタノール

特性	ベースライン	5週間	10週間	15週間	20週間
弾性率(kPa(psi))	579(84)	572(83)	490(71)	517(75)	572(83)
伸び(%)	232	184	209	169	178
重量分析H_2O(%)	53．3	54．2	53．7	53．8	54．1
直径(mm)(－1．00レンズ)	14．43	14．48	14．50	14．48	14．46

【０１２２】

各実施例の安定性積、メタクリル酸重量％及び弾性率のパーセント変化を、下記の表８に示す。

【表１０】

表８

実験番号	安定性積	[MAA] (wt%)	[MAA]*	Δ弾性率 @10wk(%)	Δ弾性率@ 18wk(%)
1	0．0017	1	0．012	14	44
2	0．0008	0．5	0．006	未測定	46
3	0．0026	1．6	0．019	35	141
4	0．00019	1	0．006	13*	未測定
比較例1	0	0	0	12*	未測定
5	0	1．5	0．017	9．7	未測定
6	0	1．5	0．017	－12	－4**
7	0	1．5	0．017	－15	－1**

＊８週間後の測定

＊＊２０週間後の測定

【０１２３】

比較例１に見られる弾性率の変化は、アニオン構成成分が存在しなくても、弾性率が１０％程度変化することがあることを明らかにしている。これはまた、表２及び３に見られる標準偏差によっても示される。実施例６および７に報告されている弾性率の変化は負の値として報告されているが、これは１０週及び２０週後では弾性率が若干低いからである

。しかし、変化は弾性率測定方法の標準偏差の範囲内であり、これは変化がないことを示していると考えるべきである。反応混合物中の構成成分としてＴＭＳ基（複数も含む）を有するいかなるシリコーンモノマーをも含まない処方で、最良の結果が達成されたことも表８は示している（ｍＰＤＭＳ及びマクロマーを含む実施例４、並びにＨＯ－ｍＰＤＭＳを含む実施例５～７）。ＰＤＭＳタイプのシリコーンをただ１つのシリコーンとして有する実施例（実施例５～７）が最高の安定性を示した。

【０１２４】

（実施例８）

４５．５ｋｇの３－アリルオキシ－２－ヒドロキシプロパンメタクリレート（ＡＨＭ）及び３．４ｇのブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）とを攪拌した溶液に、１０ｍＬのＰｔ（０）ジビニルテトラメチルジシロキサンのキシレン溶液（Ｐｔ濃度２．２５％）を加え、次いで４４．９ｋｇのｎ－ブチルポリジメチルシランを加えた。反応熱を制御し反応温度を約２０℃に保った。ｎ－ブチルポリジメチルシランが完全に消費された後、６．９ｇのジエチルエチレンジアミンを加えてＰｔ触媒を不活性化した。粗反応混合物を、ラフィネート中の残留ＡＨＭ含有量が＜０．１％となるまで１８１ｋｇのエチレングリコールにより数回抽出した。１０ｇのＢＨＴを得られたラフィネートに加え溶解するまで攪拌した。次いで残留エチレングリコールを除去することにより６４．５ｋｇのＯＨ－ｍＰＤＭＳを得た。６．４５ｇの４－メトキシフェノール（ＭｅＨＱ）を得られた液体に加えて攪拌し、ろ過して、最終製品として６４．３９ｋｇのＯＨ－ｍＰＤＭＳを無色の油として得た。

【０１２５】

実施例９及び比較例２

表９に記載された構成成分（ＰＶＰ　Ｋ９０を除く）を瓶の中で少なくとも１時間攪拌して混合した。ＰＶＰ　Ｋ９０を反応混合物に、添加中に塊ができないように、攪拌しながら徐々に加えた。すべてのＰＶＰを加えた後、反応混合物を更に３０分間攪拌した。瓶をシールし、約２００ｒｐｍで回転するローラーに一晩乗せた。

【０１２６】

反応混合物を減圧デシケータ（約１ｃｍ　Ｈｇの圧力）の中で約４０分間脱ガスした。プラスチックレンズ成形型及びモノマーの注入注射器をN_2雰囲気（＜２％　Ｏ２）に少なくとも１２時間放置した。バックカーブ成形型は９５４４ポリプロピレンから、フロントカーブ成形型はＺｅｏｎｏｒ（商標）から製造した。反応混合物（５０マイクロリットル）を各ＦＣカーブに加え、次いでＢＣカーブをゆっくりと伏せ成形型を閉じた。このプロセスはＮ２雰囲気（＜２％　O_2）で実施した。

【０１２７】

モノマー混合物は可視光線（Ｐｈｉｌｉｐｓ　ＴＬＫ　４０Ｗ／０３電球）の下、窒素雰囲気中（＜約２％　O_2）で、次の硬化プロファイルに従い硬化した。５±０．５ｍＷ／cm^2、約５０±５℃の温度で約１０分間。

【０１２８】

組立装置からベースカーブをこじ開けて外した。レンズはフロントカーブに残っており、フロントカーブを押し曲げ乾燥したレンズをフロントカーブから分離した。

【０１２９】

乾燥レンズを検査した。検査に合格したレンズは、９５０ｕＬのボレートで緩衝した、各レンズ当たり５０ｐｐｍのメチルエチルセルロースを含む、パッキング溶液を含むブリスターに封入した。次いで、レンズを１２１℃で１８分間滅菌した。

【表１１】

表９

構成成分	wt%	
	実施例9	比較例2
HO－mPDMS	55	55
TEGDMA	0. 25	0. 25
DMA	16. 78	18. 28
HEMA	12. 5	12. 5
MAA	1. 5	0
PVP K－90	12	12
CGI 819	0. 25	0. 25
Norbloc	1. 7	1. 7
Blue HEMA	0. 02	0. 02

【０１３０】

リゾチーム及びリポカリンの取り込みを上述の方法で測定した。

【０１３１】

リゾチームは加水分解酵素であり、グラム陽性及びある種のグラム陰性バクテリアの細胞壁を開裂する能力がある。ペプチドグリカン壁をＮ－アセチル－グルコサミン及びＮアセチルガラクトサミン（ムラミン酸）間のβ１－４連鎖で開裂すると、バクテリアの溶菌となる。

【０１３２】

リゾチーム活性を、レンズがこのタンパク質を生来の状態で保持する能力を測るために、測定した。生来のリゾチームレベルは、上述の手法に従い測定される活性リゾチームのレベルに相当する。

【０１３３】

結果を表１０に示す。

【表１２】

表１０

実験番号	[イオン] wt%	[イオン]*	リゾチーム（μg）	リポカリン（μg）	%生来のリゾチーム	PQ1取り込み
9	1. 5	0. 017	103+5	4. 6±0. 4	60±7. 7	90
比較例2	0	0	6. 6±0. 3	6. 5±0. 6	30±3	6
Balafilcon A	1	0. 006	46±6	7. 8±0. 5	37±8. 3	6
Etafilcon A	1. 98	0. 023	843±23	1. 8±0. 2	80±11	2

＊モル／１００ｇ反応構成成分

Ｂａｌａｆｉｌｃｏｎ Ａは、Ｐｕｒｅｖｉｓｉｏｎ（登録商標）レンズの製造に使用される物質であり、市場でＢａｕｓｃｈ ＆ Ｌｏｍｂから入手できる。

Ｅｔａｆｉｌｃｏｎ Ａは、ＡＣＵＶＵＥ（登録商標）及びＡＣＵＶＵＥ（登録商標）２レンズの製造に使用される物質であり、市場でＪｏｈｎｓｏｎ ＆ Ｊｏｈｎｓｏｎ Ｖｉｓｉｏｎ Ｃａｒｅ，Ｉｎｃ．から入手できる。

【０１３４】

レンズ保存液からの防腐剤の取り込みは、コンタクトレンズの性能、特にコンタクトレンズにより誘発される角膜ステイニングに影響を与えることがある。リゾチーム及びリポカリンの取り込みについて上に述べた手順により、上述のレンズを３ｍＬのＯｐｔｉＦｒｅｅ（登録商標）ＲｅｐｌｅｎｉＳＨ（登録商標）の中で室温で７２時間処理して、実施例９、比較例２及びＰｕｒｅｖｉｓｉｏｎのレンズの防腐剤の取り込みを測定した。ＯｐｔｉＦｒｅｅ（登録商標）ＲｅｐｌｅｎｉＳＨ（登録商標）は、０．００１ｗｔ％のＰＱ１を消毒剤／防腐剤として含んでおり、シトレート二水和物及びクエン酸一水和物の濃度は０．５６％及び０．０２１％（ｗｔ／ｗｔ）である。ＰＱ１の取り込み量は、ＨＰＬＣ分析により、最初の浸漬溶液中のＰＱ１レベルを、試験のコンタクトレンズを７２時間浸

漬した後のＰＱ１レベルと比較することにより、測定した。結果を表１０に示す。

【０１３５】

実施例１０～１８　＆比較例２

実施例９のように処方したが、下の表１１に示したようにメタクリル酸の濃度を変えた。リゾチーム及びＰＱ１の取り込みは実施例９の方法で測定し、結果を下の表１２に示した。結果は図１にもグラフとして示した。

【表１３】

表１１

構成成分	wt%									
	比較例2	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16	実施例17	実施例18
HO−mPDMS	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
TEGDMA	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
DMA	18.28	18.08	17.88	17.68	17.48	17.28	17.08	16.88	16.78	16.68
HEMA	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
MAA	0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2	1.4	1.5	1.6
PVP K−90	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CGI 819	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Norbloc	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
Blue HEMA	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02

【表１４】

表１２

実験番号	MAA wt%	[MAA]*	レンズ当たりのPQ1(%)	リゾチーム(mg／レンズ)
比較例2	0	0	0(0)	6.78(0.48)
10	0.2	0.002	0.0	14.23(1.7)
11	0.4	0.004	2.05(2.0)	21.23(2.31)
12	0.6	0.007	0.36(0.5)	37.76(3.51)
13	0.8	0.009	0.0	38.41(2.93)
14	1	0.012	12.92(4.4)	56.55(10.39)
15	1.2	0.014	42.7	
16	1.4	0.016	51.5	
17	1.5	0.017	84.5(7.8)	83(7.21)
18	1.6	0.019	72.6	

＊モル／１００ｇ反応性構成成分

【０１３６】

図５に見られるように、好ましいリゾチームの取り込みと既存のコンタクトレンズ用のケアソリューションからの低いＰＱ１の取り込みを示す処方が可能である。本発明の眼科用装置は、タンパク質の好ましい取り込み、既存のレンズケアソリューションとの適合性、及び熱安定性のバランスを示している。

【０１３７】

〔実施の態様〕

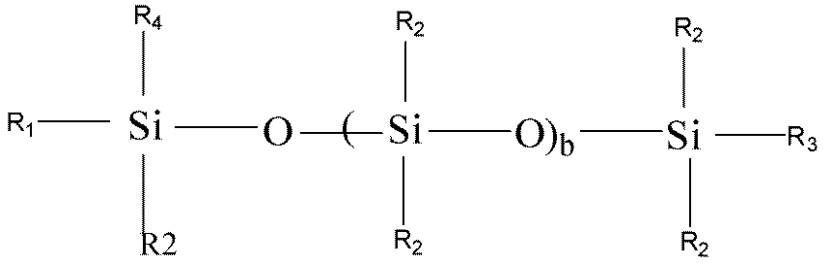
（１）　少なくとも１個のトリメチルシロキシシリル基を含む少なくとも１つのシリコーン構成成分、及び少なくとも１個のアニオン基を含む少なくとも１つのイオン性構成成分を含む、反応性構成成分から形成されるポリマーであって、前記シリコーン構成成分及び前記イオン性構成成分が前記ポリマー中に約０．００２未満の安定性積をもたらすモル濃度で存在する、ポリマー。

（２）　前記安定性積が約０．００１未満である、実施態様１に記載のポリマー。

（３）　前記安定性積が約０．０００６未満である、実施態様１に記載のポリマー。

（４）　少なくとも１つのシリコーン構成成分が式Ｉの化合物から選択され、

【化８】



式中、ｂ＝０～１００、Ｒ$_1$は少なくとも１つのエチレン性不飽和部分を含む一価の基であり、各Ｒ$_2$は独立して一価のアルキル又はアリール基であり、これは更にアルコール、アミン、ケトン、カルボン酸又はエーテル基で置換されていてもよく、Ｒ$_3$は一価のアルキル又はアリール基であり、これは更にアルコール、アミン、ケトン、カルボン酸又はエーテル基で置換されていてもよく、Ｒ$_4$は独立してアルキル、芳香族又は１～１００個の繰り返しＳｉ－Ｏ単位を含む一価のシロキサン鎖である、実施態様１に記載のポリマー。

（５）　前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロキシプロピル末端モノ－ｎ－アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジアルキルシロキサン、モノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、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４に記載のポリマー。

（６）　前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロ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、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン及びモノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－ブチル末端ポリジアルキルシロキサン、これらの組み合わせ、及び類似物から選択される、実施態様１に記載のポリマー。

（７）　前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロ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（monomethacryloxypropyl-terminated mono-n-butyl terminated polydimethysiloxane）、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジメチルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジメチルシロキサン、及びモノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－ブチル末端ポリジメチルシロキサン、及びこれらの混合物から選択される、実施態様１に記載のポリマー。

（８）　前記イオン性構成成分が１～８個の炭素原子を含むフリーラジカル反応性カルボン酸からなる群から選択されるカルボン酸含有構成成分である、実施態様１に記載のポリマー。

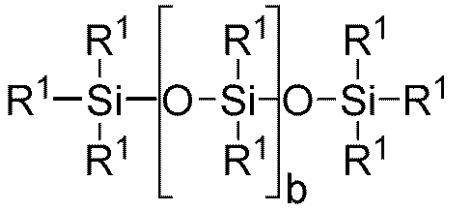
（９）　前記カルボン酸含有構成成分が、（メタ）アクリル酸、アクリル酸、イタコン酸、クロトン酸、ケイ皮酸、ビニル安息香酸、フマル酸、マレイン酸、Ｎ－ビニルオキシカルボニルアラニン、及びこれらの混合物からなる群から選択される、実施態様８に記載のポリマー。

（１０）　前記カルボン酸含有構成成分がメタクリル酸を含む、実施態様８に記載のポリマー。

【０１３８】

（１１）　約０．１～約０．９重量％の少なくとも１つのアニオン性構成成分、及び式Ｉの化合物から選択される反応性ポリジアルキルシロキサンからなる群から選択される、少なくとも１つのシリコーン構成成分を含む反応性構成成分から形成され、

【化９】



式中、ｂ＝２～２０、末端Ｒ[1]は少なくとも１つのエチレン性不飽和部分、２～１６個の炭素原子を有する一価のアルキル基を含む一価の基から独立して選択され、ただし１個の末端Ｒ[1]がエチレン性不飽和部分を含み、残る前記Ｒ[1]が１～１６個の炭素原子を有する一価のアルキル基から選択される、ポリマー。

（１２）　少なくとも１つのシリコーン構成成分及び少なくとも１つのイオン性構成成分を含む成分を重合することにより形成されるコンタクトレンズであって、前記イオン性構成成分が前記ポリマー中に０．８ｗｔ％未満の濃度で存在し、前記コンタクトレンズが少なくとも約１０μｇのリゾチーム、約５μｇ未満のリポカリンを吸収し、前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約５０％が生来の形態である、コンタクトレンズ。

（１３）　前記イオン性構成成分が少なくとも１個の重合性基及び３～１０個の炭素原子を含む、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

（１４）　前記イオン性構成成分が３～８個の炭素原子を含む、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

（１５）　前記イオン性構成成分が少なくとも１個のカルボン酸基を含む、実施態様１に記載のコンタクトレンズ。

（１６）　前記イオン性構成成分がアクリル酸、メタクリル酸、フマル酸、マレイン酸、イタコン酸、クロトン酸、ケイ皮酸、ビニル安息香酸、並びにフマル酸、マレイン酸及びイタコン酸のモノエステル、Ｎ－ビニルオキシカルボニルアラニン（Ｎ－ビニルオキシカルボニル－β－アラニン）、並びにこれらのホモポリマー及びコポリマーからなる群から選択される、実施態様１５に記載のコンタクトレンズ。

（１７）　少なくとも約５０μｇのリゾチームを吸収する、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

（１８）　少なくとも約１００μｇのリゾチームを吸収する、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

（１９）　少なくとも約２００μｇのリゾチームを吸収する、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

（２０）　少なくとも約５００μｇのリゾチームを吸収する、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

【０１３９】

（２１）　少なくとも約８００μｇのリゾチームを吸収する、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

（２２）　約３μｇ又はこれ未満のリポカリンを吸収する、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

（２３）　前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約６０％が生来の形態である、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

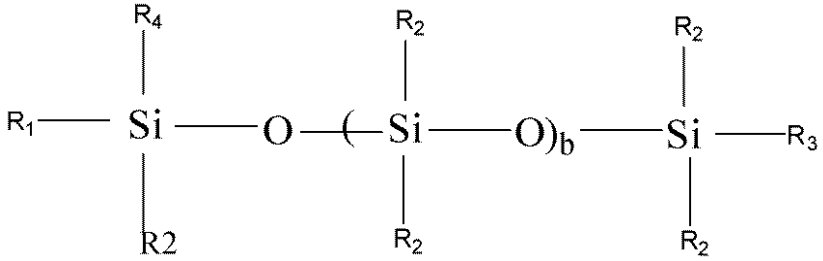
（２４）　前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約７５％が生来の形態である、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

（２５）　更に少なくとも約１５％の水分を含む、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

（２６）　更に少なくとも約５０のＤｋを含む、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。

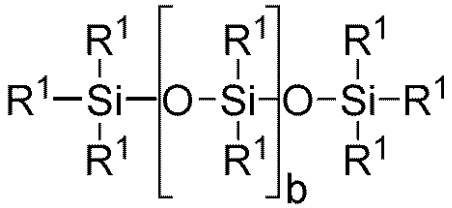
（２７）　前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくと

も約６０％が生来の形態である、実施態様１６に記載のコンタクトレンズ。
（２８）　前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約７５％が生来の形態である、実施態様１６に記載のコンタクトレンズ。
（２９）　少なくとも１つのシリコーン構成成分が式Ｉの化合物から選択され、
【化１０】



式中、ｂ＝０～１００、R_1は少なくとも１つのエチレン性不飽和部分を含む一価の基であり、各R_2は独立して一価のアルキル又はアリール基であり、これらは更にアルコール、アミン、ケトン、カルボン酸、エーテル基又はこれらの組み合わせにより置換されていてもよく、R_3は一価のアルキル又はアリール基であり、これらは更にアルコール、アミン、ケトン、カルボン酸、エーテル基又はこれらの組み合わせにより置換されていてもよく、R_4は独立してアルキル、芳香族又は１～１００個の繰り返しＳｉ－Ｏ単位を含む一価のシロキサン鎖である、実施態様１２に記載のコンタクトレンズ。
（３０）　前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロキシプロピル末端モノ－ｎ－アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジアルキルシロキサン、モノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノーアルキル末端ポリジアルキルシロキサン、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２９に記載のコンタクトレンズ。
【０１４０】
（３１）　前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロキシプロピル末端モノ－ｎ－$C_{1\sim4}$アルキル末端ポリジメチルシロキサン、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン、及びモノ－（３－メタクリロキシ－２ーヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－$C_{1\sim4}$アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、これらの組み合わせ、及び類似物から選択される、実施態様２９に記載のコンタクトレンズ。
（３２）　前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロ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、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジメチルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジメチルシロキサン、及びモノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－ブチル末端ポリジメチルシロキサン、及びこれらの混合物から選択される、実施態様２９に記載のコンタクトレンズ。
（３３）　少なくとも１つのシリコーン構成成分、及び少なくとも１個のカルボン酸基をモル濃度で約９．３ｍｍｏｌ／１００ｇまで含む少なくとも１つのイオン性構成成分を含む成分を重合することにより形成されるコンタクトレンズであって、前記コンタクトレンズが少なくとも約１０μｇのリゾチーム、約５μｇ未満のリポカリンを吸収し、前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたタンパク質の少なくとも約５０％が生来の形態である、コンタクトレンズ。
（３４）　前記イオン性構成成分が少なくとも１個の重合性基及び３～１０個の炭素原子を含む、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（３５）　前記イオン性構成成分が３～８個の炭素原子を含む、実施態様３４に記載のコンタクトレンズ。
（３６）　前記イオン性構成成分がアクリル酸、メタクリル酸、フマル酸、マレイン酸、イタコン酸、クロトン酸、ケイ皮酸、ビニル安息香酸、並びにフマル酸、マレイン酸及び

イタコン酸のモノエステル、及びＮ－ビニルオキシカルボニルアラニン（Ｎ－ビニルオキシカルボニル－β－アラニン）、並びにこれらのホモポリマー及びコポリマーからなる群から選択される、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（３７）　少なくとも約５０μｇのリゾチームを吸収する、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（３８）　少なくとも約１００μｇのリゾチームを吸収する、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（３９）　少なくとも約２００μｇのリゾチームを吸収する、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（４０）　少なくとも約５００μｇのリゾチームを吸収する、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
【０１４１】
（４１）　少なくとも約８００μｇのリゾチームを吸収する、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（４２）　約３μｇ又はこれ未満のリポカリンを吸収する、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（４３）　前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約６０％が生来の形態である、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（４４）　前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約７５％が生来の形態である、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（４５）　更に少なくとも約１５％の水分を含む、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（４６）　更に少なくとも約９０°未満の接触角を有する、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（４７）　前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約６０％が生来の形態である、実施態様４６に記載のコンタクトレンズ。
（４８）　前記コンタクトレンズの中又は上に吸収されたすべてのタンパク質の少なくとも約７５％が生来の形態である、実施態様４６に記載のコンタクトレンズ。
（４９）　少なくとも１つのシリコーン構成成分が式Ｉの化合物から選択され、
【化１１】

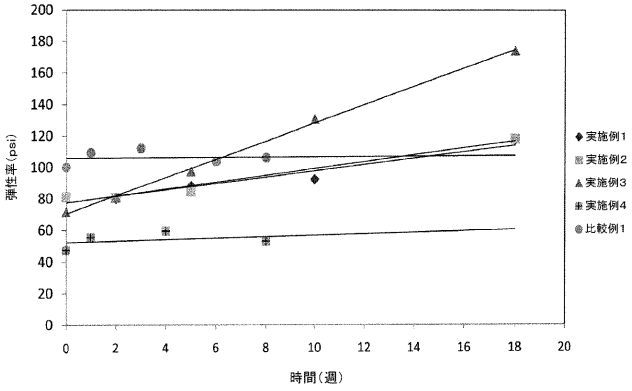


式中、ｂ＝２～２０、少なくとも１個の末端Ｒ^{1}が一価の反応性基を含み、他の末端Ｒ^{1}が一価の反応性基又は１～１６個の炭素を有する一価のアルキル基を含み、残るＲ$_{1}$が１～１６個の炭素を有する一価のアルキル基から独立して選択される、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。
（５０）　前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロキシプロピル末端モノ－ｎ－アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジアルキルシロキサン、モノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノーアルキル末端ポリジアルキルシロキサン、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３３に記載のコンタクトレンズ。
【０１４２】
（５１）　前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロキシプロピル末端モノ－ｎ－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル末端ポリジメチルシロキサン、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジアルキルシロキサン、及びモノ－（３－メ

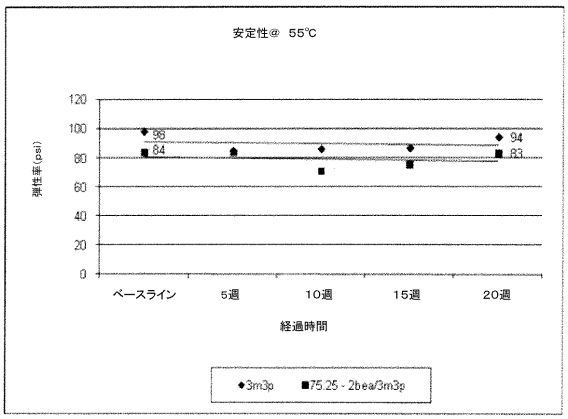
タクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－$C_{1\sim4}$アルキル末端ポリジアルキルシロキサン、及びこれらの組み合わせから選択される、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。

（５２）　前記少なくとも１つのシリコーン構成成分が、モノメタクリロ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、ビス－３－アクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシプロピルポリジメチルシロキサン、メタクリロキシプロピル末端ポリジメチルシロキサン、及びモノ－（３－メタクリロキシ－２－ヒドロキシプロピルオキシ）プロピル末端、モノ－ブチル末端ポリジメチルシロキサン、及びこれらの混合物から選択される、実施態様３３に記載のコンタクトレンズ。

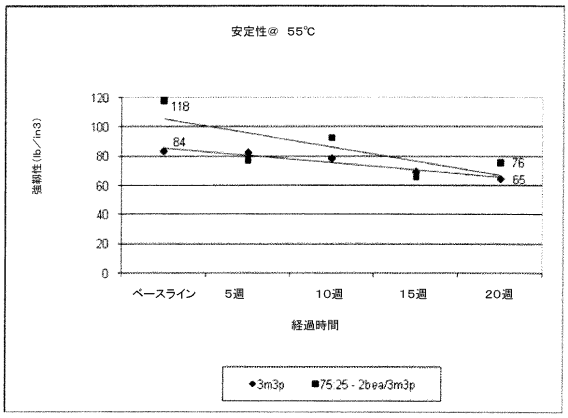
【図１】



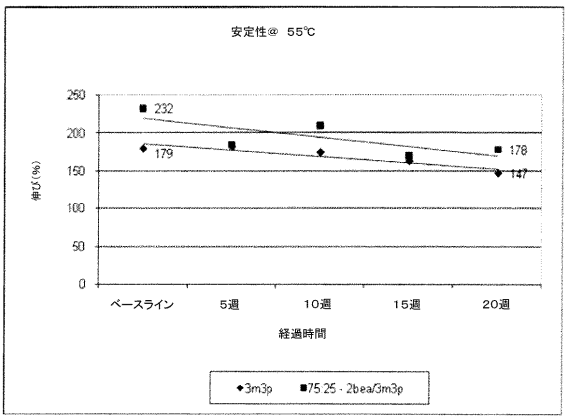
【図２】



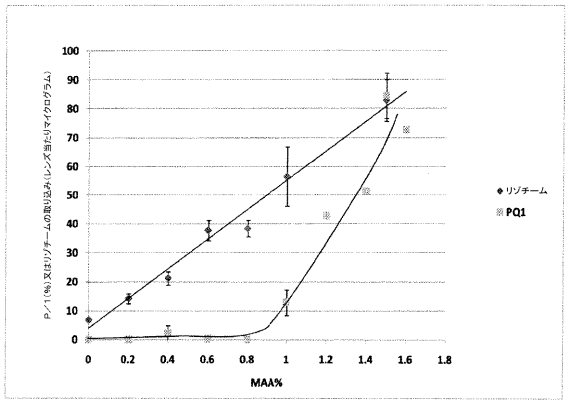
【図３】



【図４】



【図５】


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
1.6
1.8
MAA%
リゾチーム
PQ1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/058605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G02B1/04 C08F290/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G02B C08F

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/005147 A2 (JOHNSON & JOHNSON VISION CARE [US]; RATHORE OSMAN [US]; ALLI AZAAM [US]) 10 January 2008 (2008-01-10) examples 3,4,7,9; table 1 page 6, line 5 - page 7, line 13	1-52
X	WO 2008/061992 A2 (SAUFLON CL LTD [GB]; BROAD ROBERT ANDREW [GB]) 29 May 2008 (2008-05-29) examples 1-31; tables 1-6 page 7, line 17 - line 29	1-52
X	US 5 352 714 A (LAI YU-CHIN [US] ET AL) 4 October 1994 (1994-10-04) examples 1,3,8	1-52

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 January 2010	02/02/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bockstahl, Frédéric

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/058605

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/116131 A2 (NOVARTIS AG [CH]; ZHOU JIAN S [US]; SMITH DAWN A [US]) 25 September 2008 (2008-09-25) example 2; table 2 paragraph [0081]	1-52
X	WO 2008/055048 A2 (JOHNSON & JOHNSON VISION CARE [US]; YOUNG KENT [US]; RATHORE OSMAN [US) 8 May 2008 (2008-05-08)	1-10
A	page 11, line 12 - line 23	11-52
A	US 2002/107324 A1 (VANDERLAAN DOUGLAS G [US] ET AL) 8 August 2002 (2002-08-08) example 26; table 8 paragraph [0115] - paragraph [0116]	1-52
A	US 2006/276608 A1 (LANG WEIHONG [US] ET AL) 7 December 2006 (2006-12-07) claims 1,11-16	1-52

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/058605

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008005147 A2	10-01-2008	AR 064797 A1	29-04-2009
		AU 2007269984 A1	10-01-2008
		CA 2656381 A1	10-01-2008
		EP 2037971 A2	25-03-2009
		JP 2009543122 T	03-12-2009
		KR 20090045216 A	07-05-2009
		US 2008273168 A1	06-11-2008
WO 2008061992 A2	29-05-2008	CN 101542321 A	23-09-2009
		EP 2087384 A2	12-08-2009
		KR 20090089856 A	24-08-2009
US 5352714 A	04-10-1994	NONE	
WO 2008116131 A2	25-09-2008	AU 2008228760 A1	25-09-2008
		CA 2679322 A1	25-09-2008
		EP 2129513 A2	09-12-2009
		US 2008231798 A1	25-09-2008
WO 2008055048 A2	08-05-2008	AR 063755 A1	18-02-2009
		AU 2007313798 A1	08-05-2008
		CA 2667990 A1	08-05-2008
		CN 101573146 A	04-11-2009
		EP 2091577 A2	26-08-2009
		KR 20090085092 A	06-08-2009
		US 2008102095 A1	01-05-2008
US 2002107324 A1	08-08-2002	NONE	
US 2006276608 A1	07-12-2006	WO 2006132842 A2	14-12-2006

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100130384
弁理士 大島 孝文
(72)発明者 ラトーレ・オスマン
アメリカ合衆国、０７９２０ ニュージャージー州、バスキング・リッジ、プリベット・ウェイ ２４０４
(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 ラダ・マーク
アメリカ合衆国、３２０９２ フロリダ州、セント・オーガスティン、セント・ジョーンズ・ゴルフ・ドライブ ２４４
(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 アリ・アザーム
アメリカ合衆国、３２２７７ フロリダ州、ジャクソンビル、アドバンテージ・レーン ３４８９
(72)発明者 リー・ヨンチェン
アメリカ合衆国、３２０９２ フロリダ州、セント・オーガスティン、ペラム・ロード ６０４

Ｆターム(参考) 2H006 BB01 BB03 BB05 BB07
4J127 AA04 BB021 BB022 BB032 BB041 BB101 BB102 BB112 BB131 BB171
BB221 BB222 BC021 BC022 BC031 BC151 BC152 BD101 BD291 BD292
BD331 BD332 BG10Y BG102 BG12Y BG121 BG122 BG38Y BG381 BG382
CB122 CB151 CB154 CB163 CB281 CC094 CC131 CC294 CC381 FA26
4J246 AA03 AB01 BA02X BA020 BB02X BB020 CA24X CA240 CA53M CA53X
CA530 CA65M CA65X HA12 HA57