

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5608937号
(P5608937)

(45) 発行日 平成26年10月22日 (2014. 10. 22)

(24) 登録日 平成26年9月12日 (2014. 9. 12)

(51) Int. Cl. F I
GO2C 7/04 (2006.01) GO2C 7/04
CO8F 2/38 (2006.01) CO8F 2/38

請求項の数 15 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2012-516151 (P2012-516151)	(73) 特許権者	391008847
(86) (22) 出願日	平成22年6月14日 (2010. 6. 14)		ボシュ・アンド・ロム・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2012-530281 (P2012-530281A)		BAUSCH & LOMB INCORPORATED
(43) 公表日	平成24年11月29日 (2012. 11. 29)		アメリカ合衆国 ニューヨーク 1460
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/038464		9, ロチェスター, ノース グッドマン
(87) 国際公開番号	W02010/147875		ン ストリート 1400
(87) 国際公開日	平成22年12月23日 (2010. 12. 23)	(74) 代理人	100073184
審査請求日	平成25年5月21日 (2013. 5. 21)		弁理士 柳田 征史
(31) 優先権主張番号	12/456, 421	(74) 代理人	100090468
(32) 優先日	平成21年6月16日 (2009. 6. 16)		弁理士 佐久間 剛
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオメディカルデバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

親水性単位及び疎水性単位を含み、可逆的付加開裂連鎖移動(「RAFT」)剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーを含む混合物の重合生成物を含む眼科デバイスであるバイオメディカルデバイス。

【請求項 2】

前記チオカルボニルチオ断片はジチオエステル基、キサンテート基、ジチオカルバメート基又はトリチオカーボネート基を含む、請求項1記載のバイオメディカルデバイス。

【請求項 3】

前記親水性単位は不飽和カルボン酸、アクリルアミド、ビニルラクタム、エチレン系不飽和ポリ(アルキレンオキシド)、(メタ)アクリル酸、ヒドロキシル含有(メタ)アクリレート、親水性ビニルカーボネート、親水性ビニルカルバメートモノマー、親水性オキサゾロンモノマー及びそれらの混合物からなる群より選ばれる親水性モノマーから得られる、請求項1又は2記載のバイオメディカルデバイス。

【請求項 4】

前記親水性単位はポリエチレングリコール(PEG)-200メタクリレート、PEG-400メタクリレート、PEG-600メタクリレート、PEG-1000メタクリレート及びそれらの混合物からなる群より選ばれるエチレン系不飽和重合性アルコキシル化ポリマーから得られる、請求項1~3のいずれか1項記載のバイオメディカルデバイス。

【請求項 5】

10

20

前記ランダムコポリマーは数平均分子量が約1000～約300,000である、請求項1～4のいずれか1項記載のバイオメディカルデバイス。

【請求項6】

前記ランダムコポリマーは数平均分子量が約10,000～約100,000である、請求項1～5のいずれか1項記載のバイオメディカルデバイス。

【請求項7】

前記疎水性単位はエチレン系不飽和重合性フッ素含有モノマー、エチレン系不飽和重合性脂肪酸エステル含有モノマー、エチレン系不飽和重合性ポリシロキサニルアルキル含有モノマー、開環反応性官能基を有するエチレン系不飽和重合性モノマー、アミノ官能基のすべて又は一部が窒素保護基によりブロックされているアミノ官能基を含むエチレン系不飽和重合性窒素保護モノマー及びそれらの混合物からなる群より選ばれる疎水性モノマーから得られる、請求項1～6のいずれか1項記載のバイオメディカルデバイス。

10

【請求項8】

前記エチレン系不飽和重合性フッ素含有モノマーは2,2,2-トリフルオロエチル(メタ)アクリレート、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル(メタ)アクリレート、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル(メタ)アクリレート、1-トリフルオロメチル-2,2,2-トリフルオロエチル(メタ)アクリレート、1H,1H,5H-オクタフルオロペンチル(メタ)アクリレート、オクタフルオロペンチルメタクリレート、オクタフルオロペンチルビニルカーボネート、オクタフルオロペンチルn-ビニルカルバメート、ヘキサフルオロイソプロピル(メタ)アクリレート、2,2,3,3,4,4-ヘキサフルオロブチル(メタ)アクリレート、ペンタフルオロフェニル(メタ)アクリレート、ペンタフルオロヘキシル(メタ)アクリレート及びそれらの混合物からなる群より選ばれる、請求項7記載のバイオメディカルデバイス。

20

【請求項9】

前記エチレン系不飽和重合性脂肪酸エステル含有モノマーはビニルラウレート、ビニルノナエート、ビニルピバレート、ビニルクロトネート、アリルクロトネート、ビニルステアレート及びそれらの混合物からなる群より選ばれる、請求項7記載のバイオメディカルデバイス。

【請求項10】

前記エチレン系不飽和重合性ポリシロキサニルアルキル含有モノマーは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、3-(トリメチルシリル)プロピルビニルカーボネート、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]プロピルビニルカルバメート、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]プロピルビニルカーボネート、トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルメタクリルアミド、M1-MCR-C12及びそれらの混合物からなる群より選ばれる、請求項7記載のバイオメディカルデバイス。

30

【請求項11】

前記開環反応性官能基を有するエチレン系不飽和重合性モノマーはグリシジルメタクリレート、無水マレイン酸、無水イタコン酸及びそれらの混合物からなる群より選ばれる、請求項7記載のバイオメディカルデバイス。

40

【請求項12】

前記混合物は1種以上のバイオメディカルデバイス形成性モノマーをさらに含む、請求項1～11のいずれか1項記載のバイオメディカルデバイス。

【請求項13】

前記混合物は親水性モノマー、疎水性モノマー又はその両方をさらに含む、請求項1～12のいずれか1項記載のバイオメディカルデバイス。

【請求項14】

前記バイオメディカルデバイスは、コンタクトレンズ、硬質ガス透過性コンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズ、ヒドロゲルコンタクトレンズ、眼内レンズ及び角膜インブ

50

ラントからなる群より選ばれる、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載のバイオメディカルデバイス。

【請求項 15】

前記バイオメディカルデバイスはヒドロゲルである、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載のバイオメディカルデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

1. 技術分野

本発明は一般に眼科用レンズなどのバイオメディカルデバイスに関する。

【背景技術】

【0002】

2. 関連技術の説明

コンタクトレンズなどのバイオメディカルデバイスは、硬質ガス透過性材料、軟質エラストマー材料及びソフトヒドロゲル材料を含む様々なポリマー材料から作られている。現在販売されてコンタクトレンズの多くは、ソフトヒドロゲル材料から作られている。ヒドロゲルは水を吸収しそして保持する架橋ポリマー系であって、通常、10~80質量%、特に20~70質量%の水を吸収しそして保持する。ヒドロゲルレンズは、一般に、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、N,N-ジメチルアクリルアミド、N-ビニル-2-ピロリドン、グリセロールメタクリレート及びメタクリル酸などの少なくとも1種の親水性モノマーを含むレンズ形成性モノマー混合物を重合することによって調製される。シリコーンヒドロゲルレンズの場合には、シリコーン含有モノマーは、親水性モノマーと共重合される。水分含量に関係なく、ヒドロゲル及び非ヒドロゲルシロキシ及び/又はフッ素化コンタクトレンズの両方は比較的疎水性で非湿潤性の表面を有する傾向がある。

【0003】

コンタクトレンズなどのバイオメディカルデバイスの分野において、たとえば、酸素透過性、湿潤性、材料強度及び安定性などの様々な物理的及び化学的特性は、まさに、使用可能なコンタクトレンズを提供するために注意深くバランスさせなければならない幾つかの要素である。たとえば、角膜は大気との接触から酸素供給を受けるので、良好な酸素透過性は特定のコンタクトレンズ材料にとって重要な特性である。もしレンズが十分な湿潤可能性を有しなければ、それが潤滑されず、それゆえ目に快適に装着できない点で湿潤性も重要である。したがって、最適なコンタクトレンズは少なくとも優れた酸素透過性及び優れた涙液湿潤性の両方を有する。

【0004】

コンタクトレンズ表面の親水性を上げることにより、コンタクトレンズの湿潤性が改良されることが知られている。このことは、また、レンズの装着快適性が改良されることに関連する。さらに、レンズの表面は、レンズ装着の際に、レンズが全体として涙液からタンパク質及び脂質の付着を受けやすいかどうかに影響を及ぼすことがある。蓄積された付着物は、眼の不快感又はさらには炎症を引き起こすことがある。長期装着レンズの場合には、すなわち、睡眠前に毎日取り外すことなく使用されるレンズの場合には、長期装着レンズが長時間にわたって高い基準の快適性及び生体適合性をもって設計されなければならないので、表面は特に重要である。したがって、改良された表面品質を得る可能性がある新規の配合物が依然として望まれている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

それゆえ、生体適合性でありながら、体との長期の接触のために酸素透過性、潤滑性及び湿潤性などの適切な物理的及び化学的特性を示すコンタクトレンズなどの改良されたバイオメディカルデバイスを提供することが望まれている。また、簡単でコスト効率の高い

10

20

30

40

50

様式で容易に製造することができる、改良されたバイオメディカルデバイスを提供することも望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の要旨

本発明の1つの実施形態によると、親水性単位及び疎水性単位を含み、可逆的付加開裂連鎖移動(「RAFT」)剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーを含む混合物の重合生成物を含むバイオメディカルデバイスが提供される。

【0007】

本発明の第二の実施形態によると、親水性単位及び疎水性単位を含み、RAFT剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーを含む混合物の重合生成物を含む眼科レンズが提供される。

【0008】

本発明のバイオメディカルデバイスは、有利には、親水性単位及び疎水性単位を含み、RAFT剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を含む1種以上のランダムコポリマーから形成される。親水性単位及び疎水性単位を含み、RAFT剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有するランダムコポリマーは、親水性又は潤滑性(又はその両方)の表面を有するバイオメディカルデバイスを形成することができる。ここでのコンタクトレンズなどのバイオメディカルデバイスの親水性及び/又は潤滑性表面はレンズ上で 20
の涙の脂質及びタンパク質の吸着、そしてレンズ中への究極的な吸収を実質的に防止又は制限し、これにより、コンタクトレンズの透明性を維持する。このことは、また、その性能品質を維持し、高レベルの装着者への快適性を提供する。さらに、レンズはさほど急速に乾燥せず、そのため、装着者の快適性レベルが改良される。

【発明を実施するための形態】

【0009】

好ましい実施形態の詳細な説明

本発明は生体組織又は体液と直接的に接触することが意図されたバイオメディカルデバイスに関する。本開示中に使用される際に、「バイオメディカルデバイス」とは、哺乳動物の組織又は体液の中又はその上で、そして好ましくはヒトの組織又は体液の中又はその 30
上で使用されるように設計された任意の物品である。バイオメディカルデバイスの代表的な例として、限定するわけではないが、人工尿管、横隔膜、子宮内デバイス、心臓弁、カテーテル、義歯ライナー、プロテーゼデバイス、レンズが目の中又はその上に直接的に配置されることが意図された眼科レンズアプリケーション、たとえば、眼内デバイス及びコンタクトレンズが挙げられる。好ましいバイオメディカルデバイスは眼科デバイス、特にコンタクトレンズ、そして最も特にはヒドロゲルで作られたコンタクトレンズである。

【0010】

本開示中で使用される際に、用語「眼科デバイス」は目の中に又は目の上に存在するデバイスを指す。これらのデバイスは光学補正、傷の手当、ドラッグデリバリー、診断機能又は美容向上もしくは効果、あるいは、これらの特性の組み合わせを提供することができる 40
。有用な眼科デバイスとしては、限定するわけではないが、眼科レンズ、たとえば、ソフトヒドロゲルレンズ、ソフト非ヒドロゲルレンズなどのソフトコンタクトレンズ及び硬質ガス透過性レンズ材料などの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、眼科インサート、光学インサートなどが挙げられる。当業者に理解されるとおり、レンズは破壊することなく折り返すことができるならば、「ソフト」であると考えられる。

【0011】

本発明のバイオメディカルデバイスは、親水性単位及び疎水性単位を含み、RAFT剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーを含む混合物の重合生成物から形成される。

【0012】

10

20

30

40

50

1つの実施形態において、本発明のバイオメディカルデバイスは、親水性単位及び疎水性単位を含み、RAFT剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーを含む混合物の重合生成物を含み、さらに、その1種以上のランダムポリマーはポリカーボネート単位を含まない。

【0013】

1つの実施形態において、本発明のバイオメディカルデバイスは、親水性単位及び疎水性単位を含み、RAFT剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーを含む混合物の重合生成物を含み、さらに、そのバイオメディカルデバイスは熱可塑性でない。

【0014】

1つの実施形態において、本発明のバイオメディカルデバイスは、親水性単位及び疎水性単位を含み、RAFT剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーを含む混合物の重合生成物を含み、ここで、そのバイオメディカルデバイスはヒドロゲルである。

【0015】

1つの実施形態において、本発明のバイオメディカルデバイスは、親水性単位及び疎水性単位からなる1種以上のランダムコポリマーであって、その1種以上のランダムコポリマーがRAFT剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーからなる混合物の重合生成物を含む。

【0016】

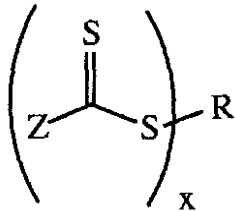
1種以上の親水性単位及び疎水性単位ならびにRAFT剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を含むランダムコポリマーはRAFT重合により調製され、すなわち、モノマーはRAFT機構により重合される。RAFT重合は良好に限定された分子構築及び低い多分散度をもってランダムコポリマーを調製することが可能であるラジカル重合技術である。

【0017】

ここでの使用に適するRAFT剤は当業者によく知られているチオカルボニルチオ化学に基づくものである。チオカルボニルチオ断片はRAFT剤から得ることができ、たとえば、各化合物がチオカルボニルチオ基を含む、キサンテート含有化合物、トリチオカーボネート含有化合物、ジチオカルバメート含有化合物又はジチオエステル含有化合物から得ることができる。本開示中で使用可能なRAFT剤の1つのクラスは下記一般式のものである。

【0018】

【化1】



【0019】

上式中、xは1又は2であり、Zは置換酸素（たとえば、キサンテート（-O-R））、置換窒素（たとえば、ジチオカルバメート（-NRR））、置換硫黄（たとえば、トリチオカーボネート（-S-R））、置換もしくは未置換C₁~C₂₀アルキルもしくはC₃~C₂₅不飽和又は部分的もしくは完全に飽和の環（たとえば、ジチオエステル（-R））又はカルボン酸含有基であり、Rは独立に直鎖もしくは枝分かれの置換もしくは未置換C₁~C₃₀アルキル基、置換もしくは未置換C₃~C₃₀シクロアルキル基、置換もしくは未置換C₃~C₃₀シクロアルキルアルキル基、置換もしくは未置換C₅~C₃₀アリール基、置換もしくは未置換

10

20

30

40

50

C₅ ~ C₃₀ アリールアルキル基、C₁ ~ C₂₀ エステル基、エーテルもしくはポリエーテル含有基、アルキルもしくはアリールアミド基、アルキルもしくはアリールアミン基、置換もしくは未置換C₅ ~ C₃₀ ヘテロアリール基、置換もしくは未置換C₃ ~ C₃₀ 複素環、置換もしくは未置換C₄ ~ C₃₀ ヘテロシクロアルキル基、置換もしくは未置換C₆ ~ C₃₀ ヘテロアリールアルキル基及びそれらの組み合わせである。

【0020】

ここでの使用のためのアルキル基の代表的な例として、たとえば、分子の残りの部分への、1 ~ 約30個の炭素原子、好ましくは1 ~ 約12個の炭素原子及び水素原子を含み、不飽和を有しても又は有しなくてもよい直鎖又は枝分かれアルキル鎖の基が挙げられ、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、メチレン、エチレンなどが挙げられる。

10

【0021】

ここでの使用のためのシクロアルキル基の代表的な例として、たとえば、約3 ~ 約30個の炭素原子、好ましくは3 ~ 約6個の炭素原子の置換もしくは未置換の非芳香族単環系もしくは多環系、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ペルヒドロナフチル、アダマンチル及びノルボルニル基、橋架け環式基又はスピロ二環式基、たとえば、スピロ-(4,4)-ノン-2-イルなどであって、場合により1つ以上のヘテロ原子、たとえば、O及びNなどを含むものが挙げられる。

【0022】

ここでの使用のためのシクロアルキルアルキル基の代表的な例としては、たとえば、アルキル基に直接的に結合した約3 ~ 約30個の炭素原子、好ましくは3 ~ 約6個の炭素原子を含む置換もしくは未置換環含有基であって、安定な構造を形成するアルキル基の任意の炭素でモノマーの主構造に結合しているものが挙げられ、たとえば、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチルなどで、その環が場合により1個以上のヘテロ原子、たとえば、O又はNなどを含むことができるものが挙げられる。

20

【0023】

ここでの使用のためのシクロアルケニル基の代表的な例としては、たとえば、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、約3 ~ 約30個の炭素原子、好ましくは3 ~ 約6個の炭素原子を含む、置換もしくは未置換の環含有基、たとえば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルなどであって、その環が場合により1つ以上のヘテロ原子、たとえば、O及びNなどを含むことができるものが挙げられる。

30

【0024】

ここでの使用のためのアリール基の代表的な例としては、たとえば、約5 ~ 約30個の炭素原子を含む、置換もしくは未置換の単環芳香族もしくは多環芳香族基、たとえば、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニル、ピフェニルなどであって、場合により1つ以上のヘテロ原子、たとえば、O及びNなどを含むものが挙げられる。

【0025】

ここでの使用のためのアリールアルキル基の代表的な例としては、たとえば、本開示中で規定されるとおりのアルキル基に直接結合された、本開示中で規定されるとおりの置換もしくは未置換アリール基、たとえば、-CH₂C₆H₅、-C₂H₅C₆H₅などが挙げられ、上記アリール基は場合により1つ以上のヘテロ原子、たとえば、O及びNなどを含むことができる。

40

【0026】

ここでの使用のためのエステル基の代表的な例としては、たとえば、1 ~ 20個の炭素原子を有するカルボン酸エステルなどが挙げられる。

【0027】

ここでの使用のためのエーテルもしくはポリエーテル含有基の代表的な例としては、たとえば、アルキルエーテル、シクロアルキルエーテル、シクロアルキルアルキルエーテル、シクロアルケニルエーテル、アリールエーテル、アリールアルキルエーテルが挙げられ、ここで、上記のアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニ

50

ル、アリアル及びアリアルアルキル基は本開示中に規定されるとおりである。例示のエーテルもしくはポリエーテル含有基としては、たとえば、アルキレンオキシド、ポリ(アルキレンオキシド)、たとえば、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、ブチレンオキシド、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(プロピレンオキシド)、ポリ(ブチレンオキシド)及びそれらの混合物又はコポリマー、一般式 - (R²OR³)_t (式中、R²は結合、本開示中に規定されるとおりの置換もしくは未置換アルキル、シクロアルキル又はアリアル基であり、R³は本開示中に規定されるとおりの置換もしくは未置換アルキル、シクロアルキル又はアリアル基であり、tは少なくとも1である)のエーテルもしくはポリエーテル基、たとえば、-CH₂CH₂OC₆H₅及びCH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-(CF₂)_z-H (式中、zは1~6である)、-CH₂CH₂OC₂H₅などが挙げられる。

10

【0028】

ここでの使用のためのアルキルもしくはアリアルアミド基の代表的な例としては、たとえば、一般式 -R⁴C(O)NR⁵R⁶ (式中、R⁴、R⁵及びR⁶は独立にC₁~C₃₀炭化水素であり、たとえば、R⁴は本開示中に規定されるとおりのアルキレン基、アリーレン基、シクロアルキレン基であってよく、そしてR⁵及びR⁶はアルキル基、アリアル基及びシクロアルキル基であってよい)のアミドなどが挙げられる。

【0029】

ここでの使用のためのアルキルもしくはアリアルアミン基の代表的な例としては、たとえば、一般式 -R⁷NR⁸R⁹ (式中、R⁷はC₂~C₃₀アルキレン、アリーレン又はシクロアルキレンであり、そしてR⁸及びR⁹は独立にC₁~C₃₀炭化水素、たとえば、本開示中に規定されるとおりのアルキル基、アリアル基又はシクロアルキル基である)のアミンが挙げられる。

20

【0030】

ここでの使用のための複素環基の代表的な例として、たとえば、置換もしくは未置換の安定した3~約30員環基であり、炭素原子及び1~5個のヘテロ原子、たとえば、窒素、リン、酸素、硫黄及びそれらの混合物を含むものが挙げられる。ここでの使用に適した複素環基は単環、二環式もしくは三環系であることができ、その環系は縮合、橋かけ又はスピロ環系を含んでよく、そして複素環基中の窒素、リン、炭素、酸素又は硫黄原子は場合により様々な酸化状態に酸化されていてよい。さらに、窒素原子は、場合により第四級化されてよく、そして環基は部分的又は完全に飽和であってよい(すなわち、ヘテロ芳香族又はヘテロアリアル芳香族)。このような複素環基の例としては、限定するわけではないが、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフルニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジオキサソラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピリジル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾイル(tetrazoyl)、イミダゾリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、インダニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフルチル(tetrahydrofurtyl)、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、オキサジアゾリル、クロマニル、イソクロマニルなど及びそれらの混合物が挙げられる。

30

40

50

ン基、置換もしくは未置換アリーレン又は置換もしくは未置換アリールアルキレン基である)のものであり、たとえば、 $-CH-(Ar)(COOH)$ 、 $-C(CH_3)(COOH)$ などが挙げられる。

【0039】

ここでの使用のためのRAFT剤の代表的な例としては、限定するわけではないが、ベンジルドデシルトリチオカーボネート、エチル-2-(ドデシルトリチオカルボニル)プロプリオネート、S-secプロピオン酸O-エチルキサンテート、-エチルキサンチルフェニル酢酸、エチル-(O-エチルキサンチル)プロプリオネート、エチル-(エチルキサンチル)フェニルアセテート、エチル2-(ドデシルトリチオカルボニル)フェニルアセテート、エチル2-(ドデシルトリチオカルボニル)プロピオネート、2-(ドデシルチオカルボニルチオール)プロパン酸など及びそれらの混合物が挙げられる。

10

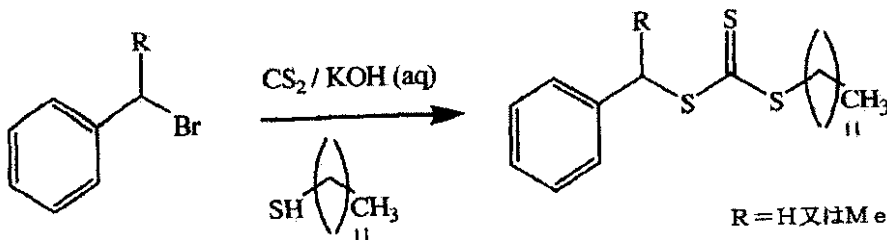
【0040】

RAFT剤を形成するために使用される有機化学には特に限定がなく、当業者の範囲内である。また、以下の実施例は指針を提供する。たとえば、RAFT剤は、下記スキームI~IIIに例示されるとおりに調製することができる。

【0041】

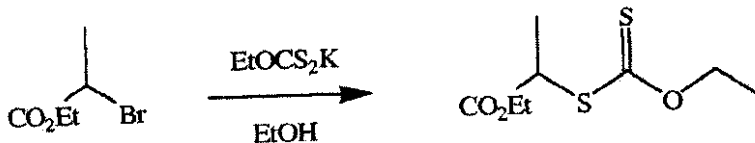
【化3】

スキーム I



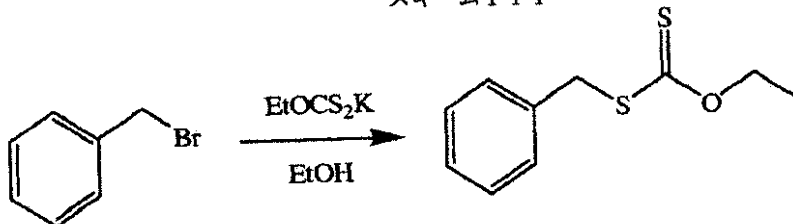
20

スキーム II



30

スキーム III



40

【0042】

RAFT剤の1つ以上のチオカルボニルチオ断片に加えて、本開示中に記載されるランダムコポリマーは、また、1種以上の親水性単位及び1種以上の疎水性単位を含む。一般に、親水性単位は少なくとも1種のエチレン系不飽和重合性親水性モノマーから得られる。本開示中に使用される際に、用語「エチレン系不飽和重合性」は、たとえば、(メタ)アクリレート含有基、(メタ)アクリルアミド含有基、ビニル含有基、たとえば、ビニル

50

基、ビニルカーボネート含有基、ビニルカルバメート含有基など、スチレン含有基、イタコネート含有基、ビニルオキシ含有基、フマレート含有基、マレイミド含有基、ビニルスルホニル基などを包含するものと理解されるべきである。

【0043】

適切なエチレン系不飽和重合性親水性モノマーとしては、たとえば、N, N - ジメチルアクリルアミド、N, N - ジメチルメタクリルアミドなどのアクリルアミド、N - ビニル - N - メチルアセトアミド、N - ビニルアセトアミドなどのアセトアミド、N - ビニル - N - メチルホルムアミド、N - ビニルホルムアミドなどのホルムアミド、N - ビニル - 2 - ピロリドンなどの環式ラクタム、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、2 - ヒドロキシエチルアクリレートなどの(メタ)アクリル化アルコール、(メタ)アクリル化ポリ(エチレングリコール)など、メタクリル酸、アクリル酸などのエチレン系不飽和カルボン酸など、及び、それらの混合物が挙げられる。

10

【0044】

1つの実施形態において、RAFT剤の1つ以上のチオカルボニルチオ断片を含むランダムポリマーは、開環反応性官能基を有するエチレン系不飽和重合性モノマーから得られる親水性単位をも含むことができる。このようなモノマーは、たとえば、アズラクトン、エポキシ、酸無水物などの1つ以上の開環反応性基を含むことができる。開環反応性官能基を有する適切な重合性モノマーとしては、限定するわけではないが、グリシジルメタクリレート(GMA)、無水マレイン酸、無水イタコン酸など及びそれらの混合物が挙げられる。開環反応性官能基を有するエチレン系不飽和重合性モノマーから得られる単位は、得られるランダムコポリマー中に親水性単位を形成するための親水性モノマーと共重合することができる。バイオメディカルデバイスを調製するために使用されるランダムコポリマーを形成するためのモノマーの開環反応性官能基と共重合させるのに有用なモノマーの非限定的な例としては上記のものが挙げられ、ジメチルアクリルアミド、ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)及び/又はN - ビニルピロリドンが好ましい。又は、開環反応性官能基を有するエチレン系不飽和重合性親水性モノマーから得られる単位は、たとえば、水で加水分解することにより、開環反応に付され、得られるランダムコポリマー中に親水性単位を形成することができる。

20

【0045】

別の実施形態において、本開示中に記載される得られるランダムポリマーは相補的な反応性官能基を有する他のポリマーを共有結合するために使用できる反応性官能基を有するエチレン系不飽和重合性モノマーから得られる単位を含む。このような相補的な反応性官能基の例は米国特許第6,440,571号及び同第6,902,812号明細書中に記載されている。

30

【0046】

別の実施形態において、親水性単位は、エチレン系不飽和重合性アルコキシル化ポリマーから得ることができる。適切なエチレン系不飽和重合性アルコキシル化ポリマーとしては、たとえば、分子量が、たとえば、約1000以下である重合可能なポリエチレングリコール、たとえば、CTFA名PEG-200、PEG-400、PEG-600、PEG-1000及びそれらの混合物のものが挙げられる。代表的な例としては、PEG-200メタクリレート、PEG-400メタクリレート、PEG-600メタクリレート、PEG-1000メタクリレートなど及びそれらの混合物が挙げられる。

40

【0047】

別の実施形態において、ランダムコポリマーは、また、たとえば、窒素保護モノマー、酢酸化保護モノマー、たとえば、酢酸ビニルなどから得られる単位を含むことができる。一般に、窒素保護モノマー(「NPM」)は窒素保護基により保護されているアミノ基を有する。本開示において使用される際に、用語「窒素保護基」は、窒素原子を重合反応に参加させないようにするために、その窒素原子に結合した基を意味する。第二級アミン基は本発明により保護されていることができるが、ほとんどの実施形態では、保護されたアミノ基は脱保護後に第一級アミン基を提供する。

50

【 0 0 4 8 】

適切な窒素保護基としては、限定するわけではないが、(a)式 $C(O)O-R'$ の「カルバメート型」基(式中、 R' は芳香族又は脂肪族炭化水素基であり、その基は場合により置換されていてよく、そしてそれが結合している窒素原子と一緒にあってカルバメート基を形成している)、(b)式 $-C(O)-R''$ の「アミド型」基(式中、 R'' は、たとえば、メチル、フェニル、トリフルオロメチルなどであり、そしてそれが結合している窒素原子と一緒にあってアミド基を形成している)、(c)「N-スルホニル」誘導体、すなわち、式 $-SO_2-R'''$ の基(式中、 R''' は、たとえば、トリル、フェニル、トリフルオロメチル、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-イル-、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシベンゼンなどである)が挙げられる。

10

【 0 0 4 9 】

窒素保護基の代表的な例としては、限定するわけではないが、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(t-Boc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、2-クロロベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル(alloc)、2-(4-ピフェニリル)プロピル-2-オキシカルボニル(Bpic)、1-アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、トルエンスルホニルなどが挙げられる。

【 0 0 5 0 】

1つの実施形態において、t-Boc保護モノマーの代表的な例としては、2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトキシ)エチルメタクリレート、2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトアミド)エチルメタクリレート、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルメタクリレート、tert-ブチル2-(ビニルオキシカルボニルオキシ)エチルカルバメート、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル-N-ビニルカルバメート、3-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトキシ)-2-ヒドロキシプロピル、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタミン酸メタクリルオキシエチルエステル、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(3-(2-(メタクリロイルオキシ)エチル)ウレイド)ヘキサ酸、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(メタクリロイルオキシ)プロパン酸、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メタクリルアミドヘキサ酸などが挙げられる。

20

30

【 0 0 5 1 】

ランダムコポリマー中に存在する窒素保護基は化学技術の分野でよく知られた方法によって重合後に容易に除去されて、たとえば、ランダムコポリマー中に親水性単位を提供することができる。窒素保護基によりアミノ窒素原子を保護し、そして特定の反応後にアミノ窒素原子を脱保護するための技術は化学技術の分野でよく知られている。たとえば、Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991及び米国仮出願第61/113,736号;同第61/113,739号;同第61/113,742号;及び同第61/113,746号明細書を参照されたい。それらの内容を参照により本開示中に取り込む。例として、NPMは窒素保護されたアミノ酸又はアミノアルコールを、それぞれの酸又はアルコール基と反応性の基を有するエチレン系不飽和化合物と反応させることによって調製することができる。いくつかの実施形態では、窒素保護されたアミノ酸は、また、保護されていないアミン基又はヒドロキシル基を有することができ、そしてその第二のアミン基又はヒドロキシル基は、それぞれ、エチレン系不飽和に結合する反応サイトである。窒素保護されたアミノ酸がエチレン系不飽和基の結合の複数の利用可能なサイトを有するならば、2個以上のエチレン系不飽和基を有するNPMモノマーを生じることができる。

40

【 0 0 5 2 】

当業者が容易に理解するとおり、保護されたモノマーは「保護された」又は「ブロックされた」の形態では通常に疎水性である。より極性で親水性となるためには、保護基(たとえば、t-Bocモノマーの場合)は、単位から除去される必要があるであろう。これにより、バイオメディカルデバイスがより親水性の性質となり、そしてそれゆえ材料はよ

50

り多量の水を保持することができるであろう。保護基を除去するための方法は当業者の範囲内である。

【0053】

R A F T 剤の1つ以上のチオカルボニル断片及び1種以上の親水性単位に加えて、本開示中に記載されるランダムコポリマーは、また、1種以上の疎水性単位をも含む。一般に、疎水性単位はエチレン系不飽和重合性疎水性モノマーから得られる。本開示中に使用する際に、用語「エチレン系不飽和重合性」は、本開示中の上記の任意のエチレン系不飽和部分を含むことが理解されるべきである。

【0054】

1つの実施形態において、疎水性単位はエチレン系不飽和重合性フッ素含有モノマーから得ることができる。エチレン系不飽和含有重合性基はペンダント基、末端基又はそれらの両方としてフッ素含有モノマーに結合することができる。適切な重合性フッ素含有モノマーとしては、1個以上の重合性エチレン系不飽和含有基が結合しており、そして場合により1個以上のエーテル結合基を含んでよいフッ素置換炭化水素が挙げられ、たとえば、1個以上の重合性エチレン系不飽和含有基が結合しているフッ素置換直鎖もしくは枝分かれ $C_{1} \sim C_{18}$ アルキル基で、場合によりエーテル結合を間に含んでよいもの、1個以上の重合性エチレン系不飽和含有基が結合しているフッ素置換 $C_{3} \sim C_{24}$ シクロアルキル基で、エーテル結合を間に含んでよいもの、1個以上の重合性エチレン系不飽和含有基が結合しているフッ素置換 $C_{5} \sim C_{30}$ アリール基で、エーテル結合を間に含んでよいものなどが挙げられる。

【0055】

重合性フッ素含有モノマーの代表的な例としては、限定するわけではないが、2, 2, 2 - トリフルオロエチル(メタ)アクリレート、2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロピル(メタ)アクリレート、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル(メタ)アクリレート、1 - トリフルオロメチル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル(メタ)アクリレート、1H, 1H, 5H - オクタフルオロペンチル(メタ)アクリレート、オクタフルオロペンチルメタクリレート、オクタフルオロペンチルビニルカーボネート、オクタフルオロペンチル n - ビニルカルバメート、ヘキサフルオロイソプロピル(メタ)アクリレート、2, 2, 3, 3, 4, 4 - ヘキサフルオロブチル(メタ)アクリレート、ペンタフルオロフェニル(メタ)アクリレート、ペンタフルオロヘキシル(メタ)アクリレートなど及びそれらの混合物が挙げられる。

【0056】

別の実施形態において、疎水性単位はエチレン系不飽和重合性エステル含有モノマーから得ることができる。適切なエチレン系不飽和重合性エステル含有モノマーとしては、たとえば、鎖中に4 ~ 約26個の炭素原子、好ましくは約12 ~ 約16個の炭素原子を有する脂肪酸から作られたビニルエステルを含む重合性脂肪酸エステル含有モノマーが挙げられる。適切な重合性脂肪酸エステル含有モノマーの例としては、限定するわけではないが、ビニラウレート、ビニルノナノエート(vinyl nonanoate)、ビニルピバレート、ビニルクロトネート(vinyl crotonate)、アリルクロトネート(allyl crotonate)、ビニルステアレートなど及びそれらの混合物が挙げられる。

【0057】

別の実施形態において、疎水性単位はエチレン系不飽和重合性ポリシロキサニルアルキル含有モノマーから得ることができる。適切な重合性ポリシロキサリニルアルキル含有モノマーとしては、限定するわけではないが、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、3 - (トリメチルシリル)プロピルビニルカーボネート、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]プロピルビニルカルバメート、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]プロピルビニルカーボネート、トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルメタクリルアミドなど及びこれらの混合物が挙げられる。1つの実施形態では、重合性ポ

10

20

30

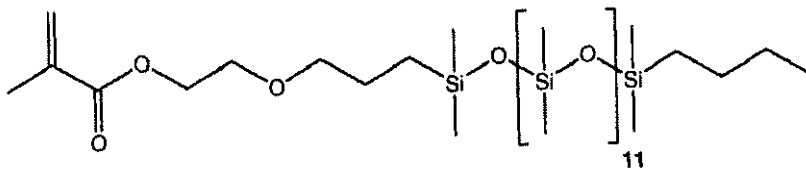
40

50

リシロキサニルアルキル含有モノマーは、下記式で示すとおりのものである。

【0058】

【化4】



M1-MCR-C12

【0059】

1つの実施形態において、疎水性単位は開環反応性官能基を有するエチレン系不飽和重合性モノマーから得ることができる。このようなモノマーは、たとえば、アズラクトン、エポキシ、酸無水物などの1個以上の開環反応性基を含むことができる。開環反応性官能基を有する適切なエチレン系不飽和重合性モノマーとしては、限定するわけではないが、グリシジルメタクリレート、グリシジルアクリレート、グリシジルビニルカーボネート、グリシジルビニルカルバメート、4,4-ジメチル-2-ビニルオキサゾール-5(4H)-オン、ビニルシクロヘキシル-1,2-エポキシド、無水マレイン酸、無水イタコン酸など及びそれらの混合物が挙げられる。

【0060】

別の実施形態において、疎水性単位はアルキル(メタ)アクリレート、N-アルキル(メタ)アクリルアミド、アルキルビニルカーボネート、アルキルビニルカルバメート、フルオロアルキル(メタ)アクリレート、N-フルオロアルキル(メタ)アクリルアミド、N-フルオロアルキルビニルカーボネート、N-フルオロアルキルビニルカルバメート、シリコーン含有(メタ)アクリレート、(メタ)アクリルアミド、ビニルカーボネート、ビニルカルバメート、ビニルエステル、スチレン系モノマー、ポリオキシプロピレン(メタ)アクリレートなど及びそれらの組み合わせからなる群から選ばれる疎水性モノマーから得ることができる。このような疎水性モノマーの代表的な例としては、メチル(メタ)アクリレート、エチル(メタ)アクリレート、プロピル(メタ)アクリレート、i-プロピル(メタ)アクリレート、n-ブチル(メタ)アクリレート、t-ブチル(メタ)アクリレート、n-ヘキシル(メタ)アクリレート、シクロヘキシル(メタ)アクリレート、オクチル(メタ)アクリレート、デシル(メタ)アクリレート、ウンデシル(メタ)アクリレート、ドデシルメタクリレート及びラウリル(メタ)アクリレート、オクタフルオロペンチルメタクリレート、パーフルオロオクチルメタクリレート、スチレン、-メチルスチレン、p-メチルスチレン、-t-ブチルモノクロロスチレン及び-t-ブチルジクロロスチレン、メタクリロイルオキシプロピルトリス(トリメチルシロキシ)シラン(TRIS)、酢酸ビニル、t-ブチルアリルカルバメート及びそれらの混合物が挙げられる。

【0061】

例12に開示されるとおり、ランダムコポリマーは(1)親水性モノマー、疎水性モノマー及びRAFT剤を混合すること、(2)重合開始剤を添加すること、及び(3)モノマー/開始剤混合物を熱源に付すことにより得ることができる。典型的な開始剤としては、アセチルペルオキシド、ラウロイルペルオキシド、デカノイルペルオキシド、コプリルペルオキシド、ベンゾイルペルオキシド、第三級ブチルペルオキシピバレート、ナトリウムペルカーボネート、第三級ブチルペルオクトエート及びアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)により示されるタイプのラジカル生成性重合開始剤が挙げられる。開始剤の使用量はモノマー混合物の約0.01~約2質量%の範囲内で変更できるであろう。所望ならば、上記のモノマーの混合物はフリーラジカル生成剤の添加とともに温められる。

【 0 0 6 2 】

反応は約 1 5 ~ 約 1 2 0 の温度で、約 3 0 分間 ~ 約 4 8 時間の時間行われることができる。所望ならば、反応は適切な溶剤の存在下に行われてよい。適切な溶剤は、原則的に、使用するモノマーを溶解するすべての溶剤であり、たとえば、1, 4 - ジオキサン、ヘキサノール、ジメチルホルムアミド、アセトン、シクロヘキサノン、トルエンなど及びそれらの混合物である。

【 0 0 6 3 】

当業者が容易に理解するとおり、ランダムコポリマーは適切なバイオメディカルデバイスを提供するように親水性単位と疎水性単位とをバランスをもって含むであろう。一般に、親水性単位の疎水性単位に対する最適なバランスはバイオメディカルデバイスの所望の特性及び機能によるであろう。5 ~ 5 0 モル%の範囲の疎水性成分のコポリマーは、一般に、最も有用であると考えられる。ランダムコポリマー中の親水性単位の数は様々であることができ、たとえば、親水性単位の数は 1 0 ~ 約 3 0 0 0、好ましくは約 5 0 ~ 約 1 8 0 0 の範囲であることができる。ランダムコポリマー中の疎水性単位の数は様々であることができ、たとえば、単位の数は 1 ~ 約 4 0 5、好ましくは約 1 0 ~ 約 2 0 0 の範囲であることができる。

10

【 0 0 6 4 】

得られるランダムコポリマーは約 1, 0 0 0 ~ 約 3 0 0, 0 0 0、約 1 0, 0 0 0 ~ 約 1 0 0, 0 0 0 の範囲の数平均分子量を有するであろう。

【 0 0 6 5 】

重合して本発明のバイオメディカルデバイスを形成する混合物は従来のバイオメディカルデバイス形成性もしくは眼科レンズ形成性モノマーをさらに含んでよい。本開示中に使用されるときに、「モノマー」又は「単量体」などの用語はフリーラジカル重合により重合可能な比較的分子量の化合物、ならびに、「プレポリマー」、「マクロモノマー」及び関連用語としても参照される、より高分子量の化合物を意味する。一般に、バイオメディカルデバイス形成性モノマーは少なくとも 1 個の重合性基又はフリーラジカル重合性基を含む。適切な重合性基又はフリーラジカル重合性基は(メタ)アクリレート、(メタ)アクリルアミド、スチレニル、アルケニル、ビニルカーボネート、ビニルカルバメート基及びそれらの混合物から選ばれる。1つの実施形態において、適切なモノマーとしては、疎水性モノマー、親水性モノマーなど及びそれらの混合物が挙げられる。

20

30

【 0 0 6 6 】

親水性モノマーの代表的な例としては、限定するわけではないが、メタクリル酸及びアクリル酸などの不飽和カルボン酸、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、2 - ヒドロキシエチルアクリレート、グリセリルメタクリレートなどの(メタ)アクリル置換アルコールもしくはポリオール、N - ビニルピロリドンなどのビニルラクタム及びメタクリルアミド、N, N - ジメチルアクリルアミドなどの(メタ)アクリルアミド、及びそれらの組み合わせが挙げられる。なおもさらなる例は、米国特許第 5, 0 7 0, 2 1 5 号明細書に開示されている親水性ビニルカーボネートもしくはビニルカルバメートモノマー、及び、米国特許第 4, 9 1 0, 2 7 7 号明細書に開示されている親水性オキサゾロンモノマーである。他の適切な親水性モノマーは当業者に明らかであろう。親水性モノマーは混合物の総質量に基づいて、約 0. 1 ~ 約 9 0 質量%の範囲の量で混合物中に存在することができる。

40

【 0 0 6 7 】

様々な好ましい実施形態によると、重合される当初混合物は、少なくとも 1 種の(メタ)アクリル置換アルコール、たとえば、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート及びグリセリルメタクリレートの少なくとも 1 つを、好ましくは少なくとも約 0. 1 ~ 約 5 0 質量%の量で含むことができる。好ましくは、重合される混合物は、少なくとも 1 種のビニルラクタム、たとえば、N - ビニルピロリドン及び/又は少なくとも 1 種の(メタ)アクリルアミド、たとえば、N, N - ジメチルアクリルアミドをさらに含む。

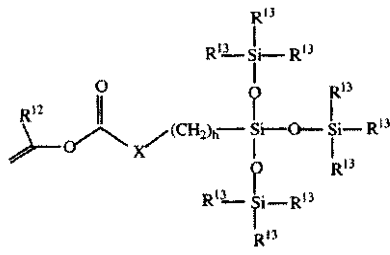
【 0 0 6 8 】

50

が、式 I a に一般に記載されるとおりの嵩高なポリシロキサニルアルキルカルバメートモノマーなどが挙げられる。

【 0 0 7 6 】

【 化 7 】



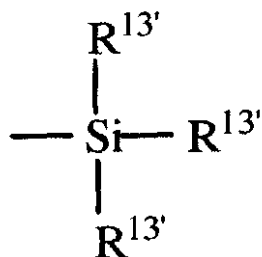
10

【 0 0 7 7 】

上式中、X は - N R - であり、R^{1 2} は水素又は C₁ ~ C₄ アルキルであり、R は水素又はメチルであり、各 R^{1 3} は独立に低級アルキル基、フェニル基又は下記式の基

【 0 0 7 8 】

【 化 8 】



20

であり、ここで、各 R^{1 3'} は独立に低級アルキル又はフェニル基であり、h は 1 ~ 1 0 である。

【 0 0 7 9 】

嵩高なモノマーの例は 3 - メタクリロイルオキシプロピルトリス (トリメチルシロキシ) シラン又はトリス (トリメチルシロキシ) シリルプロピルメタクリレート (しばしば T R I S と呼ばれる) 及びトリス (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 (しばしば T R I S - V C と呼ばれる) など及びそれらの混合物である。

30

【 0 0 8 0 】

このような嵩高なモノマーはシリコーンマクロモノマーと共重合可能であり、それは分子の 2 つ以上の末端において不飽和基によってキャッピングされたポリ (オルガノシロキサン) である。米国特許第 4, 1 5 3, 6 4 1 号明細書は、たとえば、アクリルオキシ基又はメタクリルオキシ基などの様々な不飽和基を開示している。

【 0 0 8 1 】

別のクラスの代表的なシリコーン含有モノマーとしては、限定するわけではないが、シリコーン含有ビニルカーボネートもしくはビニルカルバメートモノマー、たとえば、1, 3 - ビス [4 - ビニルオキシカルボニルオキシ) ブト - 1 - イル] テトラメチルジシロキサン、3 - (トリメチルシリル) プロピルビニルカーボネート、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] プロピルビニルカルバメート、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] プロピルビニルカーボネート、t - ブチルジメチルシロキシエチルビニルカーボネート、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などが挙げられる。

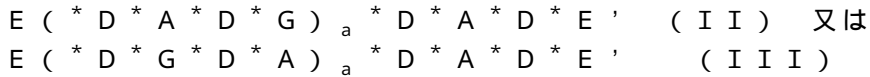
40

【 0 0 8 2 】

別のクラスのシリコーン含有モノマーとしては、ポリウレタン - ポリシロキサンマクロ

50

モノマー（時折、プレポリマーとも呼ぶ）が挙げられ、それは伝統的なウレタンエラストマーと同様のハード・ソフト・ハードブロックを有することができる。シリコンウレタンの例はLai, Yu-Chin, "The Role of Bulky Polysiloxanylalkyl Methacrylates in Polyurethane-Polysiloxane Hydrogels," Journal of Applied Polymer Science, Vol. 60, 1193-1199(1996) "を含む様々な文献中に開示されている。国際公開WO 96 / 3 1 7 9 2号明細書もこのようなモノマーの例を開示しており、その内容の全体を参照により本開示中に取り込む。シリコンウレタンモノマーのさらなる例は式II及びIIIによって表される。



10

【0083】

Dはアルキル二価基、アルキルシクロアルキル二価基、シクロアルキル二価基、アリール二価基又はアルキルアリール二価基であり、6～約30個の炭素原子を有し、

Gはアルキル二価基、シクロアルキル二価基、アルキルシクロアルキル二価基、アリール二価基又はアルキルアリール二価基であり、1～約40個の炭素原子を有し、そしてそれは、エーテル、チオ又はアミン結合を主鎖に含むことができ、

*はウレタン又はウレイド結合基であり、

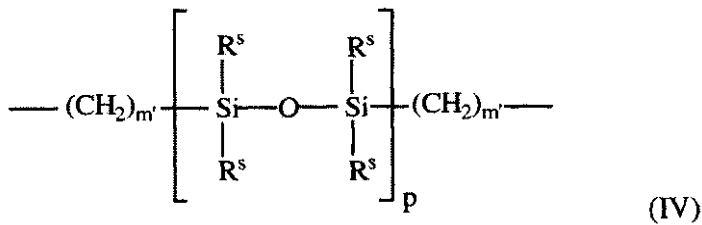
aは少なくとも1であり、

Aは式IVの二価ポリマー基であり、

【0084】

20

【化9】



【0085】

各R^sは独立に1～約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であり、それは炭素原子の間にエーテル結合を含むことができ、

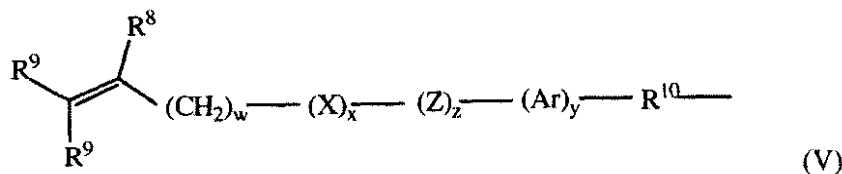
30

m'は少なくとも1であり、pは約400～約10,000の部分分子量を提供する数であり、

各E及びE'は独立に式Vにより表される重合性不飽和有機基であり、

【0086】

【化10】



40

【0087】

上式中、R⁸は水素又はメチルであり、

R⁹は、独立に、水素、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、又は、-CO-Y-R¹¹基であり、ここで、Yは-O-、-S-又は-NH-であり、

R¹⁰は1～約10個の炭素原子を有する二価のアルキレン基であり、

R¹¹は1～約12個の炭素原子を有するアルキル基であり、

Xは-CO-又は-OCO-であり、

Zは-O-又は-NH-であり、

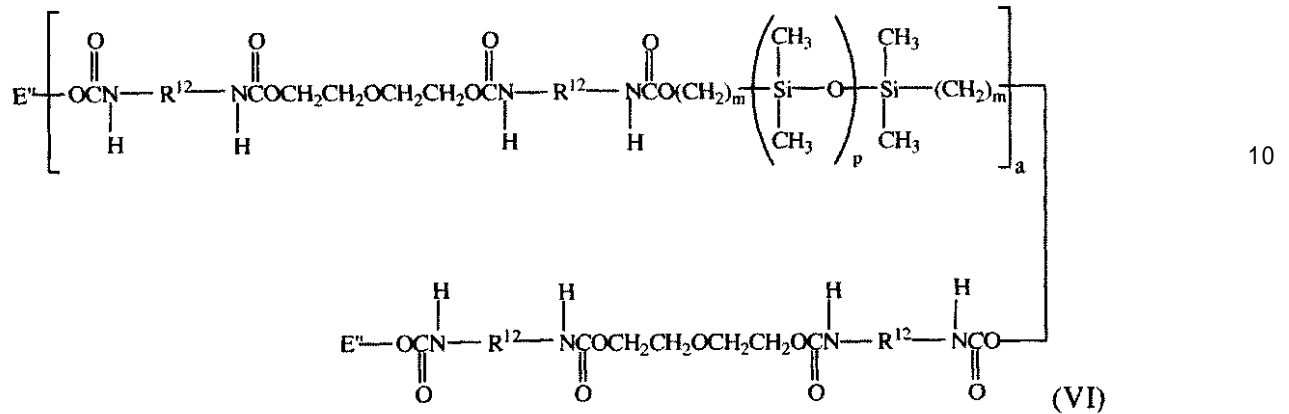
50

Ar は約 6 ~ 約 30 個の炭素原子を有する芳香族基であり、
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。

【0088】

好ましいシリコン含有ウレタンモノマーは下記式 VI により表される。

【化11】



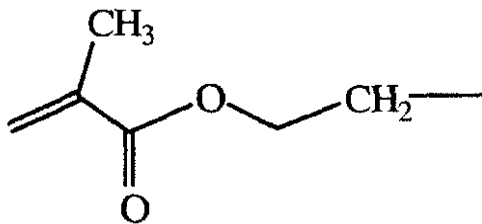
【0089】

上式中、m は少なくとも 1 であり、好ましくは 3 又は 4 であり、a は少なくとも 1 であり、好ましくは 1 であり、p は約 400 ~ 約 10,000 の部分分子量を提供する数であり、好ましくは少なくとも約 30 であり、R¹² はイソシアネート基を取り除いた後のジイソシアネートの二価基であり、たとえば、イソホロンジイソシアネートの二価基であり、各 E'' は下記により表される基である。

20

【0090】

【化12】



【0091】

別のクラスの代表的なシリコン含有モノマーとしては、フッ素化モノマーが挙げられる。このようなモノマーはフルオロシリコンヒドロゲルの生成に使用されており、結果として、それから作られたコンタクトレンズ上の付着物の堆積を抑制し、そのことは米国特許第 4,954,587 号明細書、同第 5,010,141 号明細書及び同第 5,079,319 号明細書に記載されるとおりである。特定のフッ素化側基、すなわち、-(CF₂)-H を有するシリコン含有モノマーの使用は、親水性モノマー単位とシリコン含有モノマー単位との相容性を改良することが発見されており、たとえば、米国特許第 5,321,108 号明細書及び同第 5,387,662 号明細書を参照されたい。

40

【0092】

上記のシリコン材料は単なる例示であり、そして本発明に係るバイオメディカルデバイスを形成するのに使用され、様々な刊行物中に開示され、コンタクトレンズ及び他のバイオメディカルデバイスにおける使用のために継続的に開発されている他の材料も、また、使用できる。たとえば、バイオメディカルデバイス形成性モノマーはカチオン性シリコン含有モノマー又はカチオン性フッ素化シリコン含有モノマーなどのカチオン性モノマーであることができる。

【0093】

重合される混合物は、主題のランダムコポリマーに加えて、存在する場合には 0 ~ 約 5

50

0 質量%、好ましくは約 5 ~ 約 30 質量%のシリコンモノマーを含むことができる。

【0094】

重合される混合物は、また、架橋性モノマー（架橋性モノマーは複数の重合性官能基を有するモノマーと規定される）をも含むことができる。代表的な架橋性モノマーとしては、ジビニルベンゼン、アリルメタクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、テトラエチレングリコールジメタクリレート、ポリエチレングリコールジメタクリレート、グリコールジメタクリレートのビニルカーボネート誘導体及びメタクリルオキシエチルビニルカーボネートが挙げられる。架橋剤を使用する場合には、このモノマー材料は、約 0.1 ~ 約 20 質量%でモノマー混合物中に含まれてよく、より好ましくは約 0.2 ~ 約 10 質量%で含まれる。

10

【0095】

必須ではないが、本発明の範囲に入るコポリマーに、重合前に、場合により、1種以上の補強剤を、好ましくは約 80 質量%未満の量で、好ましくは約 20 ~ 約 60 質量%の量で添加することができる。適切な補強剤の非限定的な例は米国特許第 4,327,203 号、同第 4,355,147 号及び同第 5,270,418 号明細書に記載されており、その各々の全体を参照によって本開示中に取り込む。このような補強剤の限定を意図しない具体例としては、たとえば、tert-ブチルシクロヘキシルメタクリレート及びイソプロピルシクロペンチルアクリレートなどのシクロアルキルアクリレート及びメタクリレートが挙げられる。

【0096】

重合される混合物は、必要な際には、本発明の目的及び効果を損なわない限度内で、酸化防止剤、着色剤、紫外線吸収剤、潤滑剤内部湿潤剤、強化剤などの各種添加剤など及び当該技術分野でよく知られている他の成分をさらに含んでよい。

20

【0097】

本発明のバイオメディカルデバイス、たとえば、コンタクトレンズ又は眼内レンズは、上記の混合物を重合して、次いで、たとえば、旋盤加工、射出成形、圧縮成形、切断などによって適当な形状に加工されうる生成物を生成することで調製することができる。たとえば、コンタクトレンズを製造するとき、初期の混合物をチューブ中で重合してロッド形状の製品を提供し、その後、それをボタンに切断する。その後、ボタンを旋盤加工してコンタクトレンズとすることができる。

30

【0098】

又は、コンタクトレンズなどのバイオメディカルデバイスは、たとえば、スピんキャストリング及び静的キャストリング法によって、混合物からモールド、たとえば、ポリプロピレンモールドに直接キャストリングされることができる。スピんキャストリング法は米国特許第 3,408,429 号及び同第 3,660,545 号明細書に開示されており、静的キャストリング法は米国特許第 4,113,224 号、同第 4,197,266 号及び同第 5,271,875 号明細書に開示されている。スピんキャストリング法は、重合される混合物をモールドに装填し、そしてその混合物を UV 光などの放射線源に暴露しながら制御した様式でモールドを回転させることを含む。静的キャストリング法は、1つのモールドセクションが前部レンズ表面を形成するような形状であり、他方のモールドセクションが後部レンズ表面を形成するような形状である、2つのモールドセクションの間に混合物を装填し、モールドアセンブリ中に混合物を保持しながら、たとえば、混合物のフリーラジカル重合によって硬化させてレンズを形成することを含む。レンズ材料を硬化させるためのフリーラジカル反応技術の例としては、熱照射、赤外線、電子ビーム線、線、紫外線 (UV) などが挙げられ、このような技術の組み合わせも使用することができる。米国特許第 5,271,875 号明細書は前部モールド及び後部モールドによって画定される、モールドキャピティー中で最終のレンズの成形を行うことが可能である静的キャスト成形法を記載している。さらなる方法として、米国特許第 4,555,732 号明細書はモールド内でのスピんキャストリングによって過剰の混合物を硬化させ、前部レンズ表面及び比較的厚い厚さを有する成形品を形成し、硬化したスピんキャスト製品の後部

40

50

表面を、次いで、旋盤加工して、所望の厚さ及び後部レンズ表面を有するコンタクトレンズを提供する方法を開示している。

【0099】

重合は熱及び/又は紫外線光、可視光又は高エネルギー線などの放射線に混合物を暴露することにより促進されうる。重合開始剤は重合工程を促進するために混合物中に含まれることができる。代表的なフリーラジカル熱重合開始剤の例としては、有機過酸化物、たとえば、アセチルペルオキシド、ラウロイルペルオキシド、デカノイルペルオキシド、ステアロイルペルオキシド、ベンゾイルペルオキシド、第三級ブチルペルオキシピバレート、ペルオキシジカーボネートなどが挙げられる。代表的なUV開始剤は当該技術分野に知られたものであり、たとえば、ベンゾインメチルエーテル、ベンゾインエチルエーテル、ダロキュア (Darocure) 1173, 1164, 2273, 1116, 2959, 3331 (EM Industries) 及びイルガキュア (Irgacure) 651 及び 184 (Ciba-Geigy) などが挙げられる。一般に、開始剤は合計混合物の約 0.01 ~ 約 5 質量% の濃度で混合物中に使用されるであろう。

10

【0100】

重合は、一般に、溶剤、たとえば、水又は 1 ~ 12 個の炭素原子を有するアルカノール、たとえば、メタノール、エタノール又はプロパン-2-オールを用いた溶液又は分散液などの反応媒体中で行われる。又は、上記の任意の溶剤の混合物は使用されうる。

【0101】

一般に、重合は約 15 分間 ~ 約 72 時間、窒素又はアルゴンなどの不活性雰囲気下に行うことができる。所望ならば、得られた重合生成物は、たとえば、約 5 ~ 約 72 時間、真空下に乾燥してよく又は使用前に水溶液中に入れておくことができる。

20

【0102】

混合物の重合によりポリマーを生じ、そのポリマーが水和されるときに好ましくはヒドロゲルを形成する。一般に、混合物は 1 種以上の親水性単位、1 種以上の疎水性単位、及び、混合物の合計質量を基準として、約 0.25 ~ 約 50 質量%、好ましくは約 2.5 ~ 約 10 質量% の範囲の量の RAFT 剤の 1 つ以上のチオカルボニルチオ断片を含むランダムコポリマーを含むであろう。バイオメディカル形成性モノマーは混合物の合計質量を基準として、約 85 ~ 約 99.75 質量%、好ましくは約 90.5 ~ 約 97.5 質量% の範囲の量で混合物中に存在することができる。

【0103】

ヒドロゲルレンズを製造するとき、混合物は少なくとも 1 種の希釈剤をさらに含んでよく、その希釈剤は重合生成物が水和されてヒドロゲルを形成するとき最終的に水で置換される。一般に、ヒドロゲルの含水率は約 5 質量% より大きく、より一般的には約 10 質量% ~ 約 80 質量% である。使用される希釈剤の量は約 50 質量% 未満とすべきであり、ほとんどの場合には希釈剤含有率は約 30 質量% 未満であろう。しかしながら、特定のポリマー系では、実際の制限は希釈剤中の各種モノマーの溶解度によって決まるであろう。光学的に透明なコポリマーを製造するためには、視覚的な不透明性を生じさせる相分離がモノマーと希釈剤の間又は希釈剤と最終コポリマーとの間に起こらないことが重要である。

30

【0104】

さらに、使用されうる希釈剤の最大量は希釈剤が最終のポリマーに生じさせる膨潤の量によって決まるであろう。過度の膨潤は水和時に希釈剤を水で置換するときコポリマーを崩壊させる又は崩壊させうる。適切な希釈剤としては、限定するわけではないが、エチレングリコール、グリセリン、液体ポリ(エチレングリコール)、アルコール、アルコール/水混合物、エチレンオキシド/プロピレンオキシドブロックコポリマー、低分子量直鎖ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、乳酸のグリコールエステル、ホルムアミド、ケトン、ジアルキルスルホキシド、ブチルカルピトールなど及びそれらの混合物が挙げられる。

40

【0105】

必要ならば、縁仕上げ操作の前に、レンズから残存希釈剤を除去することが望ましいこ

50

とがあり、そのことは周囲圧力もしくはその付近又は真空下での蒸発によって行うことができる。希釈剤を蒸発させるのに必要な時間を短縮するために高温を用いることができる。溶剤除去工程の時間、温度及び圧力条件は、希釈剤及び特定のモノマー成分の揮発性などの因子によって様々であることができ、当業者によって容易に決定することができる。所望ならば、ヒドロゲルレンズを製造するために使用される混合物はヒドロゲル材料を製造するための従来技術で知られた架橋剤及び湿潤剤をさらに含むことができる。

【0106】

眼内レンズの場合には、重合される混合物は得られるコポリマーの屈折率を増加させるためのモノマーをさらに含むことができる。このようなモノマーの例は芳香族(メタ)アクリレート、たとえば、フェニル(メタ)アクリレート、2-フェニルエチル(メタ)アクリレート、2-フェノキシエチルメタクリレート及びベンジル(メタ)アクリレートである。

10

【0107】

ここで得られるコンタクトレンズなどのバイオメディカルデバイスは、任意的に行う機械加工操作を受けることができる。たとえば、任意的に行う機械加工工程としては、レンズ縁及び/又は表面のパフ研磨又はポリッシングが挙げられる。一般に、このような機械加工処理は製品がモールド部品から解放される前又は後に行われてよく、たとえば、真空ピンセットを用いてモールドからレンズを持ち上げることによってレンズをモールドから乾燥解放し、その後、レンズを機械ピンセット手段によって第二の真空ピンセットに移し、そして回転表面に置くことで表面又は縁をなめらかにする。その後、レンズをひっくり返してレンズの反対面を機械加工することができる。

20

【0108】

その後、レンズを緩衝塩類溶液を含む個々のレンズパッケージに移すことができる。塩類溶液はレンズの輸送前又は後のいずれでもパッケージに添加することができる。適切なパッケージングデザイン及び材料は当該技術分野で知られている。プラスチックパッケージはフィルムによって解放可能にシールされる。適切なシーリングフィルムは当該技術分野で知られており、ホイル、ポリマーフィルム及びそれらの混合物が挙げられる。レンズを含むシール済みパッケージはその後、無菌化されて無菌製品とする。適切な無菌化手段及び条件は当該技術分野で知られており、たとえば、オートクレービングが挙げられる。

【0109】

当業者が容易に理解するとおり、上記のモルディング及びパッケージングプロセスに他の工程が含まれてよい。このような他の工程としては、たとえば、形成されたレンズのコーティング、(たとえば、モールド輸送による)形成の間のレンズの表面処理、レンズの検査、欠陥レンズの廃棄、モールドハーフのクリーニング、モールドハーフの再使用など及びそれらの組み合わせを挙げることができる。

30

【実施例】

【0110】

下記の実施例は当業者が本発明を実施することができるように提供されるものであって、本発明の単なる例示である。実施例は特許請求の範囲に規定されるとおりの発明の範囲を限定するものと解釈されるべきでない。

40

【0111】

実施例において、下記の略語を使用する。

DMA : N, N - ジメチルアクリルアミド

HEMA : 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート

NVP : N - ビニル - 2 - ピロリドン

AIBN : アゾビスイソブチロニトリル (VazoTM64)

TRIS : 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

HEMAVC : メタクリルオキシエチルビニルカーボネート

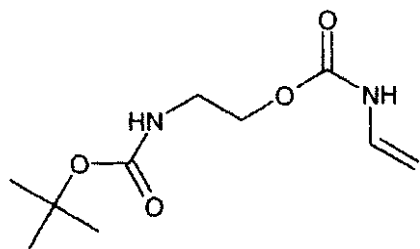
IMVT : 1, 4 - ビス (4 - (2 - メタクリルオキシエチル) フェニルアミノ) アントラキノン

50

【0112】

N - V T - B o c E A : 以下の構造を有する 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ)
エチル - N - ビニルカルバメート

【化13】

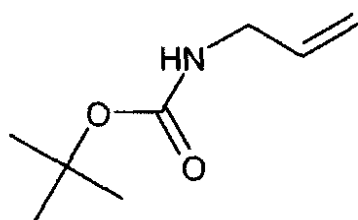


10

【0113】

アリルカルバメート t - b o c : 以下の構造を有する tert-ブチルアリルカルバメート

【化14】



20

【0114】

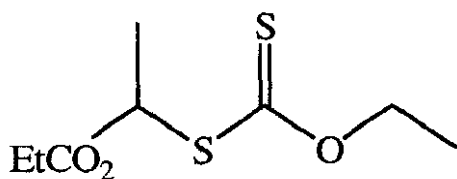
V D M O : 4 , 4 - ジメチル - 2 - ビニルオキサゾール - 5 (4 H) - オン

【0115】

例 1

以下の構造を有するエチル - (O - エチルキサンチル) プロプリオネートの調製 :

【化15】



30

【0116】

500mL 3 口丸底フラスコはマグネティックスターラ、窒素インレット及び温度プローブを装備していた。エチル - 2 - プロモプロピオネート (27.2g) 及び500mLの無水エタノールを合わせ、窒素下に20分間攪拌した。反応フラスコを氷/水浴中に 0 で入れた。粉末漏斗を使用してカリウム O - エチルキサンテート (26.4 g) を徐々に添加した。漏斗を追加量のエタノール50mLで濯いだ。反応フラスコを室温でさらに24時間攪拌した。その後、脱イオン水 (250 mL) を反応フラスコに加えた。粗混合物を、200mLの2:1のヘキサン : エチルエーテルで4回抽出し、有機層を残した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、溶剤を減圧下で除去し、32.22 g の所望の生成物を得た (97% 収率) 。

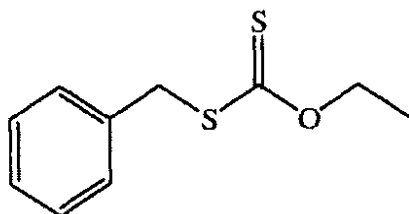
40

【0117】

例 2

以下の構造を有する - (エチルキサンチル) トルエンの調製 :

【化16】



【0118】

250mLの3つ口丸底フラスコはマグネティックスターラ、窒素インレット、フリードリヒコンデンサー及び温度プローブを装備していた。無水エタノール(125 mL)及びベンジルブロミド(14.4g)を添加した後に、反応フラスコを氷/水浴に0 で入れ、そして1時間攪拌した。粉末漏斗を用いてカリウムO - エチルキサンテート(17.63g)を反応フラスコにゆっくりと添加した。反応フラスコを室温でさらに16時間攪拌し、その後、精製水20mLをフラスコに添加した。200mLの2:1のペンタン:エチルエーテルで粗混合物を3回抽出し、有機層を残した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、溶剤を減圧下で除去し、15.09g(84.6%収率)の所望の生成物を残した。

10

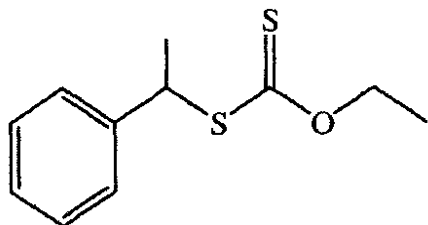
【0119】

例3

以下の構造を有する(1-フェニルエチル)エチルキサンテートの調製:

20

【化17】



【0120】

500mL 3つ口丸底フラスコはマグネティックスターラ、窒素インレット及び温度プローブを装備していた。1-ブロモエチルベンゼン(20.5mL)及び200mLの無水エタノールを添加した。反応フラスコを氷/水浴に0 で入れた。粉末漏斗を用いてカリウムO - エチルキサンテートを徐々に反応フラスコに添加し、さらに100mLのエタノールとともに反応フラスコ中に濯いだ。反応フラスコを室温でさらに24時間攪拌し、その後、精製水250mLを添加した。200mLの2:1のヘプタン:エチルエーテルで粗混合物を4回抽出し、有機層を残した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、溶剤を減圧下で除去し、31.42gの粗生成物を生じた。粗生成物の一部15gを、ヘキサンを用いてシリカゲルカラムから溶離し、12.81gの純粋生成物を提供した。

30

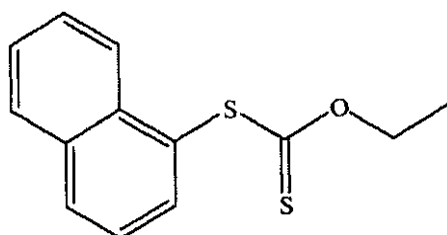
【0121】

例4

以下の構造を有するナフチル-O-エチルキサンテートの調製:

40

【化18】



【0122】

50

メカニカルスターラ、窒素インレット、フリードリッヒコンデンサー及び温度プローブを装備した1000mL 3つ口丸底フラスコに、500mLのエタノール：1,4ジオキサン及び2-(ブromoメチルナフタレン) (22.1g) を装填した。反応フラスコを氷/水浴に0 で入れ、粉末漏斗を用いてカリウムO - エチルキサンテート (17.63g) をゆっくりと添加した。反応物を室温でさらに16時間攪拌し、精製水500mLを添加した。500mLの50：50のヘキサン：エチルエーテル、ヘキサン及び塩化メチレンで粗混合物を2回抽出し、有機層を残した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、溶剤を減圧下で除去し、22.52g (85.8%収率) の生成物である黄色のオイルを残した。

【 0 1 2 3 】

例 5

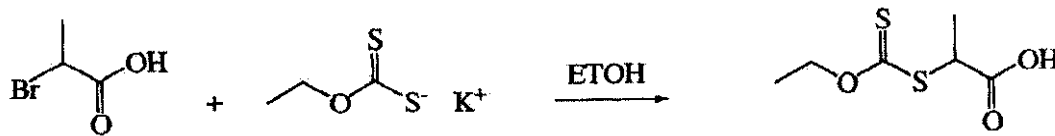
S - sec-プロピオン酸 - O - エチルキサンテートの調製

1000mL 3つ口丸底フラスコはフリードリッヒコンデンサー、マグネティックスターリングバー、窒素インレット及び温度プローブを装備していた。2-プロモプロピオン酸及び600mLの無水エタノールを合わせ、窒素下に20分間攪拌した。粉末漏斗を用いてカリウムO - エチルキサンテートを反応フラスコにゆっくりと添加し、追加量の50mLのエタノールで濯いだ。反応フラスコを穏やかな還流下に一晚攪拌し、その後、250mLの脱イオン水でクエンチした。混合物をHClで酸性化し、その後、250mLのエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、フラッシュ蒸発によりろ液から溶剤を除去し、26.3gの粗生成物である薄オレンジ色液体を残した。この反応を下記スキームIVに概略的に示す。

【 0 1 2 4 】

【 化 1 9 】

スキームIV



【 0 1 2 5 】

例 6

-エチルキサンチルフェニル酢酸の調製

1000mL 3つ口丸底フラスコはマグネティックスターラ、窒素インレット及び温度プローブを装備していた。2-プロモフェニル酢酸 (21.5g) 及び300mLのエタノールを添加した。粉末漏斗を用いてカリウムO - エチルキサンテートをゆっくりと添加し、追加量の100mLの無水エタノールとともに反応フラスコ中に濯いだ。反応フラスコを60 でさらに24時間攪拌し、その後、精製水250mLを添加した。粗混合物を、クロロホルム200mLで4回抽出し、有機層を残した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、そして溶剤を減圧下で除去し、5.18gの生成物である粘性液体を生じた。この反応を下記スキームVに概略的に示す。

【 0 1 2 6 】

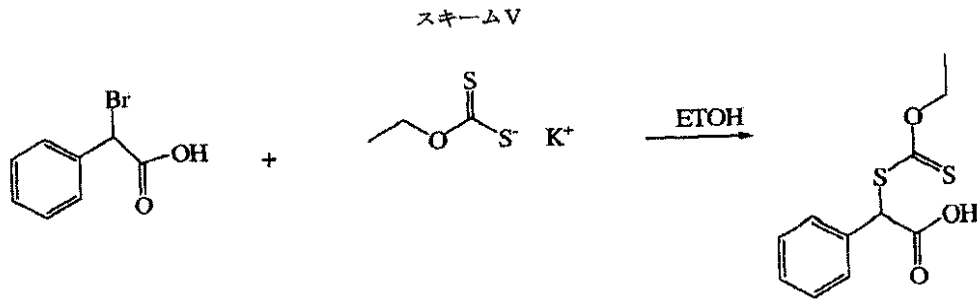
10

20

30

40

【化20】



10

【0127】

例7

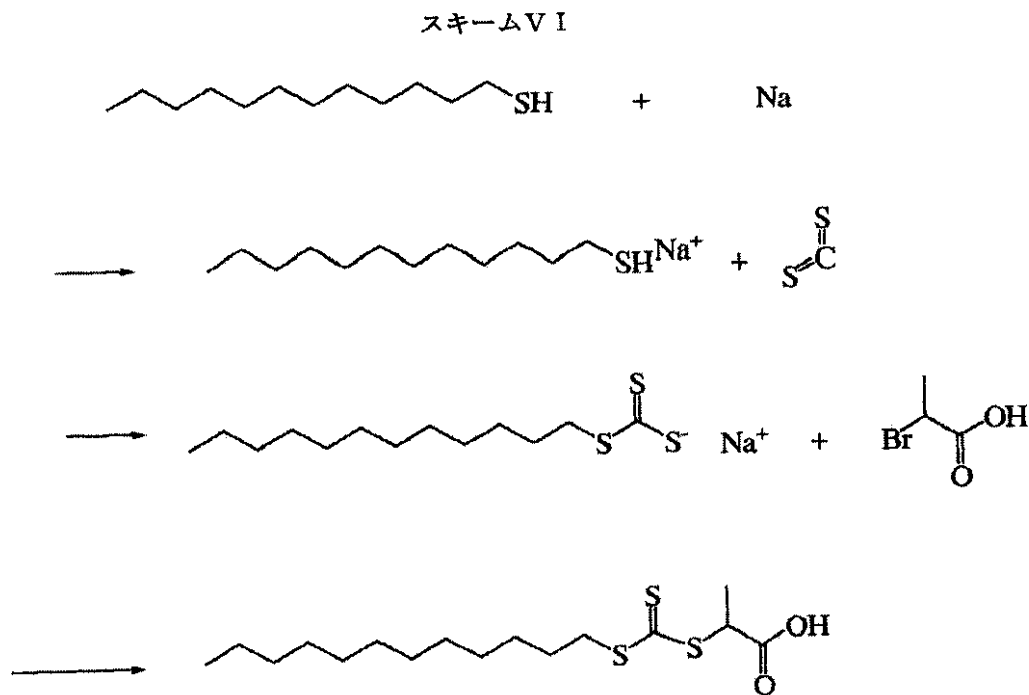
2(ドデシルチオカルボニルチオール)プロパン酸の調製

反応フラスコはマグネティックスターラ、氷浴、滴下漏斗及び窒素インレットを装備していた。このフラスコに、エチルエーテル(150ml)及び60%水素化ナトリウム(6.3g)を装填した。攪拌しながら、ドデシルメルカプタン(30.76g)を冷たいスラリー(温度5~10)にゆっくりと添加した。灰色がかったスラリーは激しくH₂ガスを放出しながら濃厚な白色スラリー(ナトリウムチオデシレート(sodium thiodecylate))に転化した。混合物を0に冷却し、二硫化炭素(12g)を添加した。添加の後に、氷浴を取り除き、反応物を室温に到達させ、2-プロモプロパン酸(23.3g)を添加し、次いで、一晚攪拌した。溶液をろ過して、塩を除去し、そしてヘプタンからの再結晶により、21gの淡黄色針状物を提供した。この反応を下記スキームVIに概略的に示す。

20

【0128】

【化21】



30

40

【0129】

例8

エチル - (O - エチルキサントール) プロプリオネートの調製

500mL 3つ口丸底ラスコはフリードリヒコンデンサー、マグネティックスターリングバー、窒素インレット及び温度プローブを装備していた。エチル-2-プロモプロピオネート及び500mLの無水エタノールを添加し、窒素下で20分間攪拌した。反応フラスコを0° ± 3

50

の氷浴中に入れた。粉体漏斗を用いてカリウムO - エチルキサンテートを反応フラスコにゆっくり加え、追加量の50mLのエタノールで濯いだ。反応フラスコを24時間かけて攪拌し、室温に平衡化させた。脱イオン水(250mL)を添加して反応をクエンチした。200mLの2:1のヘキサン:エチルエーテルで、粗混合物を4回抽出し、有機層を残した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、溶剤を減圧下に除去した。

【0130】

例9

エチル - (エチルキサンチル) フェニルアセテートの調製

500mL3つ口丸底フラスコはマグネティックスターラ、窒素インレット、フリードリヒコンデンサー及び温度プローブを装備していた。エチル(2-ブロモ-2-フェニル)アセテート及び250mLの無水エタノールを添加し、窒素下に20分間攪拌した。反応フラスコを0の氷/水浴中に入れた。粉末漏斗を用いてカリウムO - エチルキサンテートをゆっくりと添加し、そして追加量の50mLのエタノールとともに反応フラスコ中に濯いだ。反応フラスコを室温でさらに24時間攪拌した。その後、脱イオン水(250 mL)を反応フラスコに添加した。200mLの2:1のヘキサン:エチルエーテルで粗混合物を4回抽出し、有機層を残した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、溶剤を減圧下に除去した。収率96%。

10

【0131】

例10

エチル2-(ドデシルトリチオカルボニル)プロプリオネートの調製

250mL 3つ口丸底フラスコはメカニカルスターラ、フリードリヒコンデンサー及び温度プローブを装備していた。二硫化炭素及びドデカンチオールを65 mLのクロロホルムとともにフラスコに添加した。トリエチルアミンを10mLのクロロホルムとともに添加漏斗を用いて滴下して加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。エチル- -プロモプロプリオネートを25mLのクロロホルムとともに添加漏斗を用いて滴下して加えた。反応フラスコを室温でさらに24時間攪拌した。粗混合物を、250mLの脱イオン水、5% HCl及び5% ブラインでそれぞれ2回洗浄し、有機層を残した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、溶剤を圧力下に除去した。生成物をヘキサン:酢酸エチルを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。

20

【0132】

例11

エチル- - (ドデシルトリチオカルボニル) フェニルアセテートの調製

250mL 3つ口丸底フラスコはメカニカルスターラ、フリードリヒコンデンサー及び温度プローブを装備していた。二硫化炭素及びドデカンチオールを、65 mLのクロロホルムとともにフラスコに加えた。10mLのクロロホルムとともに、添加漏斗を使用してトリエチルアミンを滴下して加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。エチル- -プロモフェニルアセテートを35 mLのクロロホルムとともに添加漏斗を用いて滴下して加えた。反応フラスコを室温でさらに24時間攪拌した。粗混合物を250mlの脱イオン水、5% HCl(水溶液)及び5% ブラインで2回洗浄し、有機層を残した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、溶剤を圧力下に除去した。生成物をヘキサン:酢酸エチルを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。

30

40

【0133】

例12

N-ビニル-2-ピロリジノン(NVP)及びオクタフルオロペンチルビニルカーボネート(80/20)のランダムコポリマーの調製

セプタム、マグネティックスターラ及び温度コントローラを装備した丸底反応フラスコを炉乾燥した。フラスコに、NVP(20.8g)、無水1,4-ジオキサン(50ml)、例1のRAFT剤(0.156g, 7×10^{-4} moles)及びオクタフルオロペンチルビニルカーボネート(14.14g, 0.0468 moles)を装填した。この反応混合物を適切な時間攪拌して、均一溶液を提供した。次に、AIBN(1.52×10^{-4} moles=0.025g)を均一混合物に添加した。乾燥窒素を、溶存酸素を除

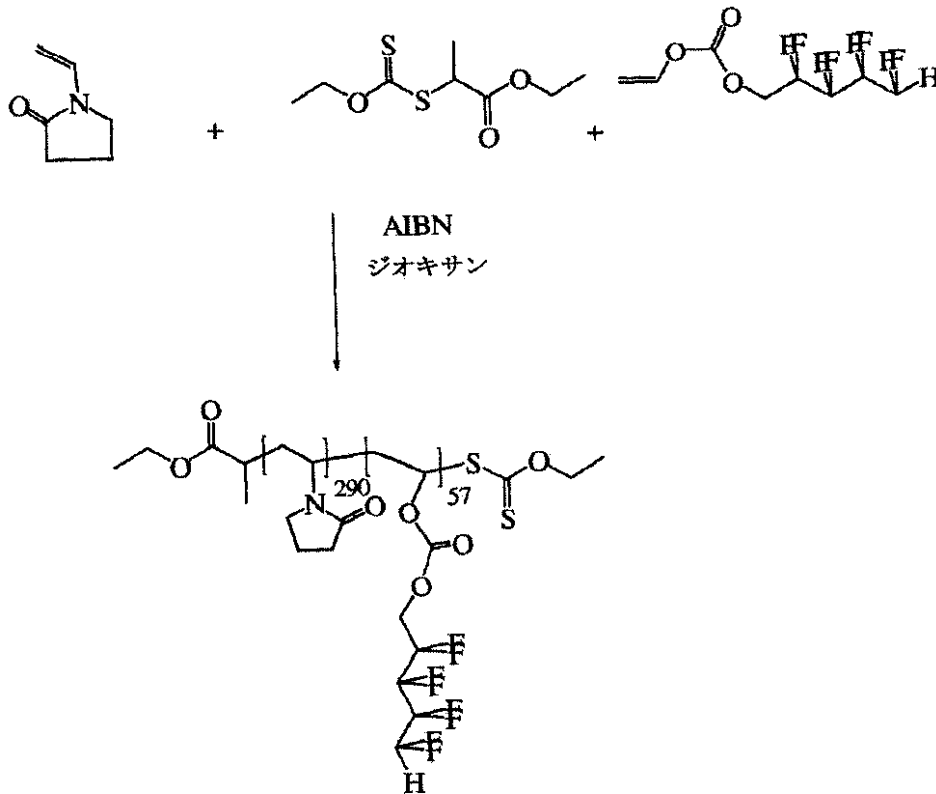
50

去するために30分間反応混合物を通してバブリングさせた。その後、容器を窒素のポンプブランケット下に60 で一晩加熱した。ランダムコポリマーを、大量(3L)のエチルエーテル中に沈殿させることにより分離した。ランダムコポリマーの分離収量は31.08g(89%)であった。ランダムコポリマーは下記の特性を有した：Mn=90401ダルトン、Mw =131886ダルトン、Mz=154686ダルトン、Mp=168248及び多分散度1.46であった。この反応を下記のスキームVIIに概略的に示す。

【0134】

【化22】

スキームVII



【0135】

例13~43

ランダムコポリマーの調製

これらの例のランダムコポリマーを、例1のRAFT剤を用いて例12と実質的に同様にして調製した。各例の試薬及び量を下記の表1に示す。

【0136】

【 表 1 】

表 1

例	溶剤		モノマー		コモノマー		RAFT試薬		収量
	溶剤	体積 (mL)	モノマー1	(g)	モノマー2	(g)	薬剤	(g)	
13	1, 4-ジオキサン	20	NVP	20.8	N-V t-BocEA	2.16	例1	0.086	17.03
14	1, 4-ジオキサン	20	NVP	20.8	N-V t-BocEA	1.08	例1	0.086	17.88
15	1, 4-ジオキサン	20	DMA	18.6	N-V t-BocEA	2.16	例1	0.087	ゲル化
16	1, 4-ジオキサン	20	NVP	20.8	N-V t-BocEA	1.08	例1	0.086	19.42
17	1, 4-ジオキサン	50	NVP	20.8	N-V t-BocEA	2.036	例1	0.086	9.76
18	1, 4-ジオキサン	100	NVP	41.6	N-V t-BocEA	4.01	例1	0.090	-
19	1, 4-ジオキサン	100	NVP	41.6	N-V t-BocEA	4.33	例1	0.176	45.40
20	1, 4-ジオキサン	100	NVP	41.6	酢酸ビニル	1.64	例1	0.179	-
21	1, 4-ジオキサン	100	NVP	41.6	アリルカルバメートt-boc	2.95	例1	0.177	-
22	1, 4-ジオキサン	100	NVP	41.6	アリルカルバメートt-boc	5.95	例1	0.182	-
23	1, 4-ジオキサン	100	NVP	42.6	酢酸ビニル	1.61	例1	0.173	42.88
24	1, 4-ジオキサン	100	NVP	41.6	酢酸ビニル	1.72	例1	0.178	-
25	1, 4-ジオキサン	100	NVP	41.6	酢酸ビニル	3.64	例1	0.171	-
26	1, 4-ジオキサン	100	NVP	41.6	酢酸ビニル	5.77	例1	0.176	-
27	1, 4-ジオキサン	100	NVP	20.8	オクタフルオロペンチル ビニルカーボネート	5.89	例1	0.053	22.34
28	1, 4-ジオキサン	100	DMA	39.9	オクタフルオロペンチル メタクリレート	5.74	例1	0.184	32.66

10

20

30

40

【 表 2 】

例	溶剤		モノマー		コモノマー		R A F T試薬		収量
	溶剤	体積 (mL)	モノマー1	(g)	モノマー2	(g)	薬剤	(g)	
29	1,4-ジオキサン	100	NVP	41.6	酢酸ビニル	1.75	例1	0.177	-
30	1,4-ジオキサン	60	NVP	24.2	無水イタコン酸	1.25	例1	0.216	-
31	1,4-ジオキサン	60	NVP	23.9	無水イタコン酸	1.23	例1	1.121	-
32	1,4-ジオキサン	50	NVP	22.4	無水イタコン酸	1.25	例1	0.125	-
33	1,4-ジオキサン	50	NVP	21.8	無水イタコン酸	1.23	例1	0.557	-
34	1,4-ジオキサン/ ヘキサノール	30/30	NVP	24.2	無水イタコン酸	1.26	例1	0.211	-
35	1,4-ジオキサン/ ヘキサノール	25/25	NVP	22.4	無水イタコン酸	1.25	例1	0.126	-
36	1,4-ジオキサン	100	NVP	41.6	酢酸ビニル	1.73	例1	0.173	-
37	1,4-ジオキサン	100	NVP	41.6	酢酸ビニル	3.25	例1	0.179	-
38	1,4-ジオキサン	100	NVP	41.6	酢酸ビニル	4.90	例1	0.174	-
39	1,4-ジオキサン	100	NVP	41.6	酢酸ビニル	1.73	例1	0.179	-
40	1,4-ジオキサン	100	NVP	41.6	酢酸ビニル	3.23	例1	0.178	-
41	1,4-ジオキサン	100	NVP	41.6	酢酸ビニル	4.90	例1	0.174	-
42	1,4-ジオキサン	100	NVP	41.6	VDMO	7.96	例1	0.217	-
43	1,4-ジオキサン	100	NVP	41.6	無水マレイン酸	4.07	例1	0.107	-

【 0 1 3 7 】

例13～43のランダムコポリマーは下記の表2に示すとおりの下記の特性を有した。

10

20

30

40

【表 3】

表 2

例	Mn (計算値)	分子量データ			
		方法	Mn	Mw	多分散度
13	59,598	-	-	-	-
14	56,805	-	-	-	-
15	53,206	-	-	-	-
16	56,550	-	-	-	-
17	59,227	SEC	39,164	58,855	1.503
18	112,923	-	-	-	-
19	52,724	SEC	2,784	2,990	1.074
20	51,964	-			
21	52,460	SEC	31,569	53,678	1.7
22	51,118	SEC	24,271	42,598	1.755
23	57,208	SEC	57,023	79,223	1.39
24	54,497	SEC	62,824	74,998	1.194
25	59,009	SEC	51,707	80,416	1.555
26	60,178	SEC	48,232	77,591	1.609
27	112,431	-	-	-	-
28	55,370	-	-	-	-
29	54,630	SEC	62,824	74,998	1.194
30	26,472	-	-	-	-
31	5,211	-	-	-	-
32	42,187	-	-	-	-
33	9,433	-	-	-	-
34	27,110	-	-	-	-
35	42,025	-	-	-	-
36	56,052	SEC	24272	39000	1.6068
37	56,039	SEC	23865	40422	1.6938
38	59,665	SEC	23977	40888	1.7053
39	54,116	SEC	-	-	-
40	56,441	SEC	-	-	-
41	59,798	SEC	-	-	-
42	51,040	SEC	20750	22141	1.067
43	95,420	SEC	8562635	13833083	1.6155

10

20

30

【0138】

40

例 4 4

コンタクトレンズの調製

質量基準の量で表 3 に示す下記成分を混合することにより混合物を製造する。

【0139】

【表 4】

表 3

成分	質量%
ポリウレタン-シロキサンプレポリマー	53
TRIS	15
NVP	33
HEMA	5
HEMAVC	1
例12のランダムコポリマー	1
n-ヘキサノール	15
Vazo-64	0.5
IMVT	150ppm

10

【0140】

得られた混合物を、前方表面用エチルビニルアルコールモールドと後方表面用エチルビニルアルコールモールドとからなるモールドアセンブリに導入し、混合物を100 で2時間熱硬化することにより、混合物をコンタクトレンズへとキャストする。得られたコンタクトレンズをモールドから解放し、イソプロピルアルコールで4時間抽出し、緩衝溶液中に入れる。

20

【0141】

本開示中に開示される実施形態に様々な変更がなされうことは理解されるであろう。それゆえ、上記の記載は限定するものと解釈されるべきでなく、好ましい実施形態の単なる例示と解釈されるべきである。たとえば、上記の本発明を実施するための最適な形態として用いられる機能は例示の目的のみである。本発明の範囲及び精神を逸脱することなく、当業者によって他の仕組み及び方法が実施されてもよい。さらに、ここに示した特徴及び利点の範囲及び精神から逸脱することなく、当業者は他の変更を考えるであろう。

【0142】

他の特徴及び実施形態

親水性単位及び疎水性単位を含み、可逆的付加開裂連鎖移動（「RAFT」）剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーを含む混合物の重合生成物を含むバイオメディカルデバイスであって、さらに、親水性単位はメタクリル酸、アクリル酸、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、N-ビニルピロリドン、N-ビニルカプロラクトン、メタクリルアミド、N,N-ジメチルアクリルアミド、エチレングリコールジメタクリレート及びそれらの混合物からなる群より選ばれる親水性モノマーから得られる、バイオメディカルデバイス。

30

【0143】

親水性単位及び疎水性単位を含み、可逆的付加開裂連鎖移動（「RAFT」）剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーを含む混合物の重合生成物を含むバイオメディカルデバイスであって、さらに、疎水性単位はアルキル（メタ）アクリレート、N-アルキル（メタ）アクリルアミド、アルキルビニルカーボネート、アルキルビニルカルバメート、フルオロアルキル（メタ）アクリレート、N-フルオロアルキル（メタ）アクリルアミド、N-フルオロアルキルビニルカーボネート、N-フルオロアルキルビニルカルバメート、シリコン含有（メタ）アクリレート、（メタ）アクリルアミド、ビニルカーボネート、ビニルカルバメート、ビニルエステル、スチレン系モノマー、ポリオキシプロピレン（メタ）アクリレート及びそれらの混合物からなる群より選ばれる疎水性モノマーから得られる、バイオメディカルデバイス。

40

【0144】

（a）親水性単位及び疎水性単位を含み、可逆的付加開裂連鎖移動（「RAFT」）剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマー及び

50

(b) シリコーン含有モノマーであるバイオメディカルデバイス形成性モノマーを含む混合物の重合生成物を含むバイオメディカルデバイス。

【0145】

親水性単位及び疎水性単位を含み、可逆的付加開裂連鎖移動(「RAFT」)剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーを含む混合物の重合生成物を含むバイオメディカルデバイスであって、さらに、その混合物は不飽和カルボン酸、アクリルアミド、ビニルラクタム、ポリ(アルキレンオキシ)(メタ)アクリレート、(メタ)アクリル酸、ヒドロキシル含有(メタ)アクリレート、親水性ビニルカーボネート、親水性ビニルカルバメートモノマー、親水性オキサゾロンモノマー及びそれらの混合物からなる群より選ばれる親水性モノマーをさらに含む、バイオメディカルデバイス。

10

【0146】

親水性単位及び疎水性単位を含み、可逆的付加開裂連鎖移動(「RAFT」)剤の少なくとも1つのチオカルボニルチオ断片を有する1種以上のランダムコポリマーを含む混合物の重合生成物を含むバイオメディカルデバイスであって、さらに、その混合物はメタクリル酸、アクリル酸、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、N-ビニルピロリドン、N-ビニルカプロラクトン、メタクリルアミド、N,N-ジメチルアクリルアミド、エチレングリコールジメタクリレート及びそれらの混合物からなる群より選ばれる親水性モノマーをさらに含む、バイオメディカルデバイス。

フロントページの続き

- (72)発明者 ジェフリー ジー・リンハート
アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 4 4 5 0 , フェアポート, パーク サークル ドライブ 3 5
- (72)発明者 ジョセフ エー・マクジー
アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 4 4 2 4 , キャナンデーグア, ダグウェイ ロード, 6 3 8 5
- (72)発明者 イバン エム・ヌネズ
アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 4 5 2 6 , ペンフィールド, フォックスボーン ロード 5

審査官 大隈 俊哉

- (56)参考文献 特開2005-307097(JP, A)
特表2006-525411(JP, A)
特表2006-525414(JP, A)
特開2007-128061(JP, A)
特表2009-508542(JP, A)
特表2008-516017(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 2 C 1 / 0 0 ~ 1 3 / 0 0
A 6 1 L 1 5 / 0 0 ~ 3 3 / 1 8
C 0 8 F 2 / 0 0 ~ 2 / 6 0