

(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2005-508414

(P2005-508414A)

(43) 公表日 平成17年3月31日(2005.3.31)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C08G 18/67	C08G 18/67	4C081
A61F 2/16	A61F 2/16	4C097
A61L 27/00	A61L 27/00	4J034
C08F 290/06	C08F 290/06	4J127

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 70 頁)

(21) 出願番号	特願2003-542245 (P2003-542245)	(71) 出願人	391008847
(86) (22) 出願日	平成14年10月15日 (2002.10.15)		ボシュ・アンド・ロム・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年4月30日 (2004.4.30)		BAUSCH & LOMB INCORPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/032774		アメリカ合衆国 ニューヨーク 14604, ロチェスター, ワン ボシュ アンド ロム プレイス (番地の表示なし)
(87) 国際公開番号	W02003/040200		
(87) 国際公開日	平成15年5月15日 (2003.5.15)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	10/004, 484		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成13年11月2日 (2001.11.2)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高屈折率芳香族ベースプレポリマー

(57) 【要約】

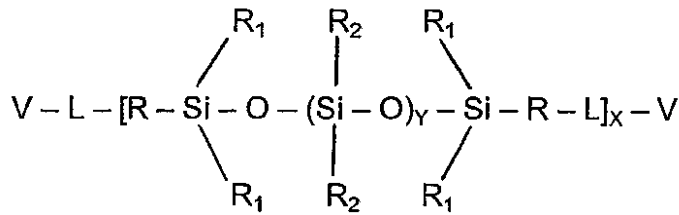
本発明の柔軟で、折り畳み可能で、高屈折で、高い伸び率であるポリマー組成物は、1つ以上の芳香族モノマー、アルキルモノマー、親水性モノマーまたはこれらの組み合わせを有する芳香族置換ポリシロキサンの共重合を通して合成される。本発明の芳香族置換ポリシロキサンポリマーを使用する本発明の製造工程は、眼用デバイスの製造における使用のために所望の物理的性質を有した材料を生産する。本発明のポリマー組成物は、透明であり、そして外科的操作の間の耐久性についての比較的高い強度、比較的高い伸び、および比較的高い屈折率を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下：

【化 1】



10

を含むプレポリマーであって、

ここで、該 V 基は、一般構造 $R_3 \cdot CH=C(R_4)(CH_2)_p(W)_q(Z)_q(Ar)_q R_5$ の同じかまたは異なる不飽和の光重合可能または熱重合可能な置換基であり得；

該 R 基は、同じかまたは異なる飽和 C_{1-10} 炭化水素置換基であり得；

該 R_1 基は、同じかまたは異なる C_{1-10} アルキル置換基であり得；

該 R_2 基は、 C_{1-10} アルキル置換基、 C_{1-10} フルオロアルキル置換基、 C_{2-20} アルキルフルオロアルキル置換基および C_{6-30} 芳香族置換基（例えば、フェニルに限定されない）からなる群から選択され、同じであっても異なってもよく；

20

該 L 基は、該プレポリマー内に存在してもしなくてもよく、同じかまたは異なるウレタン結合、尿素結合、カーボネート結合またはエステル結合であり得；

y は、アルキル置換基に対する芳香族置換基のモル比が 1：4 以上であるように、シロキサン部分とランダムに異なる上で規定したような R_2 基との合計を表す、4 より大きい自然数であり；

X は、該プレポリマー分子量が少なくとも約 1000 であり、かつ屈折率が少なくとも約 1.45 であるような自然数であり；

R_3 は、水素、 C_{1-10} アルキルおよび $-CO-U-R_1$ からなる群から選択されるが、好ましくは、水素であり；

30

R_4 は、水素およびメチルからなる群から選択され；

R_5 は、 C_{1-10} 二価アルキレン基であり；

該 W 基は、 $-CO-$ および $-OCO-$ からなる群から選択され；

該 Z 基は、 $-O-$ および $-NH-$ からなる群から選択され；

該 Ar 基は、同じかまたは異なる C_{6-30} 芳香族基であり得；

p は、7 未満の負でない整数であり；

q は、0 または 1 であり；および

U は、 $-OC_{1-12}$ アルキル基、 $-SC_{1-12}$ アルキル基および $-NHC_{1-12}$ アルキル基からなる群から選択される、プレポリマー。

【請求項 2】

40

前記 V 基の少なくとも 1 個が、アクリレート基である、請求項 1 に記載のプレポリマー。

【請求項 3】

前記 V 基の少なくとも 1 個が、メタクリレート基である、請求項 1 に記載のプレポリマー。

【請求項 4】

前記 L 基の少なくとも 1 個が、ウレタン結合である、請求項 1 に記載のプレポリマー。

【請求項 5】

各 R_1 基がメチルであり、かつ各 R_2 基がフェニルである、請求項 1 に記載のプレポリマー。

【請求項 6】

50

各 R 基がトリメチレンまたはテトラメチレンである、請求項 1 に記載のプレポリマー。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の 1 種以上のプレポリマーと、1 種以上の芳香族モノマー、アルキルモノマー、親水性モノマーまたはそれらの組み合わせとの共重合を通して製造された、ポリマー性組成物。

【請求項 8】

前記 1 種以上の芳香族モノマーが、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミドおよびメタクリルアミドからなる群から選択され、各々が芳香族置換基を有する、請求項 7 に記載のポリマー性組成物。

【請求項 9】

前記 1 種以上の芳香族モノマーが、フェニルアクリレート、フェニル（メタ）アクリレート、フェニルアクリルアミド、ベンジルアクリレート、ベンジルアクリルアミド、フェニルエチルアクリレート、フェニル（メタ）アクリルアミド、フェニルエチル（メタ）アクリレートおよびベンジル（メタ）アクリレートからなる群から選択される、請求項 7 に記載のポリマー性組成物。

10

【請求項 10】

前記 1 種以上のアルキルモノマーが、 C_{1-20} アルキルアクリレート、 C_{1-20} アルキルメタクリレート、 C_{5-20} アクリルアミドおよび C_{5-20} メタクリルアミドからなる群から選択される、請求項 7 に記載のポリマー性組成物。

【請求項 11】

前記 1 種以上のアルキルモノマーが、メチルアクリレート、エチルアクリレート、 n -ブロピルアクリレート、 n -ブチルアクリレート、 n -ヘキシルアクリレート、 n -オクチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、 n -プロピルメタクリレート、 n -ブチルメタクリレート、 n -ヘキシルメタクリレート、 n -オクチルメタクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレートおよび n -オクチルアクリルアミドからなる群から選択される、請求項 7 に記載のポリマー性組成物。

20

【請求項 12】

前記 1 種以上の親水性モノマーが、 N 、 N -ジメチルアクリルアミド、 N -ビニルピロリドン、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、グリセロールメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、アクリルアミド、 n -メチルアクリルアミド、アクリル酸および（メタ）アクリル酸からなる群から選択される、請求項 7 に記載のポリマー性組成物。

30

【請求項 13】

請求項 1 に記載のプレポリマーを製造するための方法であって、以下：

ヒドロキシアルキル末端ポリシロキサンを、ジイソシアネート、二塩酸またはホスゲンと反応させる工程；および

ヒドロキシ含有モノマーまたはアミノ含有モノマーでエンドキャップする工程、を包含する、方法。

【請求項 14】

前記ジイソシアネートが、イソホロンジイソシアネートである、請求項 13 に記載の方法。

40

【請求項 15】

眼科デバイスの製造に有用な、請求項 7 に記載のポリマー性組成物を製造する方法であって、以下：

1 種以上のポリシロキサンプレポリマーを、1 種以上の芳香族モノマー、アルキルモノマーまたは親水性モノマーと反応させる工程、を包含する、方法。

【請求項 16】

前記 1 種以上の芳香族モノマーが、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミドおよびメタクリルアミドからなる群から選択され、各々が芳香族置換基を有する、請求項 15 に記載の方法。

50

【請求項 17】

前記 1 種以上の芳香族モノマーが、フェニルアクリレート、フェニル（メタ）アクリレート、フェニルアクリルアミド、ベンジルアクリレート、ベンジルアクリルアミド、フェニルエチルアクリレート、フェニル（メタ）アクリルアミド、フェニルエチル（メタ）アクリレートおよびベンジル（メタ）アクリレートからなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 1 種以上のアルキルモノマーが、 C_{1-20} アルキルアクリレート、 C_{1-20} アルキルメタクリレート、 C_{5-20} アクリルアミドおよび C_{5-20} メタクリルアミドからなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 19】

前記 1 種以上のアルキルモノマーが、メチルアクリレート、エチルアクリレート、 n -プロピルアクリレート、 n -ブチルアクリレート、 n -ヘキシルアクリレート、 n -オクチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、 n -プロピルメタクリレート、 n -ブチルメタクリレート、 n -ヘキシルメタクリレート、 n -オクチルメタクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレートおよび n -オクチルアクリルアミドからなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

前記 1 種以上の親水性モノマーが、 N 、 N -ジメチルアクリルアミド、 N -ビニルピロリドン、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、グリセロールメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、アクリルアミド、 n -メチルアクリルアミド、アクリル酸および（メタ）アクリル酸からなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

20

【請求項 21】

請求項 15 に記載の方法を通して製造されるポリマー性組成物を使用して、眼科デバイスを製造する方法であって、以下：

前記ポリマー性組成物をロッドの形状に成形する工程；

該ロッドをディスクに旋削または機械加工する工程；

該ディスクを眼科デバイスに旋削または機械加工する工程、

を包含する、方法。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の方法を通して製造された眼科デバイスを使用する方法であって、以下：

30

眼の角膜に切開を形成する工程；および

該眼科デバイスを移植する工程、

を包含する、方法。

【請求項 23】

請求項 1 に記載のプレポリマーの 1 種以上から製造されたポリマー性組成物を使用して眼科デバイスを製造する方法であって、以下：

硬化する前に、前記ポリマー性組成物を型内に注ぐ工程；

該ポリマー性組成物を硬化する工程；および

硬化後、該型から該ポリマー性組成物を取り出す工程、

を包含する、方法。

40

【請求項 24】

請求項 21 または 23 に記載の方法を通して製造された眼科デバイスを使用する方法であって、以下：

眼の角膜内に切開を形成する工程；および

該眼科デバイスを移植する工程、

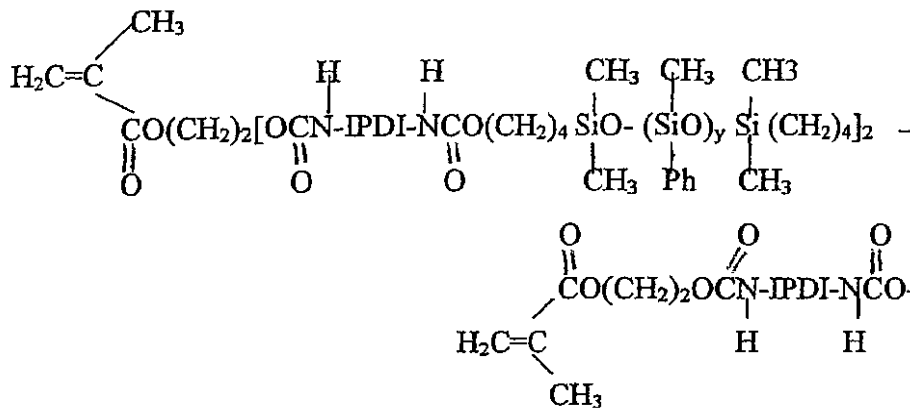
を包含する、方法。

【請求項 25】

以下：

50

【化 2】



10

を含むプレポリマーであって、

ここで、IPDIは、イソシアネート基を除去した後のイソホロンジイソシアネート残基を表し、

該Ph基は、同じかまたは異なる芳香族置換基であり、および

xは、該プレポリマー分子量が少なくとも約1000であり、かつ屈折率が少なくとも約1.45であるような自然数である、プレポリマー。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の領域)

本発明は、生体適合性医療デバイスの製造における有用なプレポリマーに関する。より詳細には、本発明は、眼科のインプラントの製造において使用するための所望の物理的性質および屈折率を有する高分子組成物を形成するために1つ以上の他のモノマーと共重合し得る芳香族置換したポリシロキサンプレポリマーに関する。

【背景技術】

30

【0002】

(発明の背景)

1940年代以来、眼内レンズ(IOL)インプラントの形態における光学デバイスは、疾患を受けたかまたは損傷した天然の眼球レンズの代替品として、利用されてきた。多くの場合において、眼内レンズは、例えば白内障の場合において、疾患を受けたかまたは損傷した天然のレンズを外科的に取り除く時点で眼の中に移植される。長年、このような眼内レンズインプラントを作製するための好ましい材料は、ポリ(メタクリル酸メチル)であり、これは剛性なガラス状ポリマーであった。

【0003】

より柔軟で、より可撓性のIOLインプラントは、圧縮され、折り曲げられ、丸められ、または別のやり方で変形されるIOLインプラントの能力により、近年盛んに得られている。そのような、より柔軟なIOLインプラントは、眼の角膜における切開を通した挿入の前に変形され得る。眼におけるIOLの挿入後、このIOLは、柔軟な材料の記憶特性によりそれ特有の変形前の形状に戻る。上記のように、より柔軟で、より可撓性のあるIOLインプラントは、切開を通して目に移植され得、この切開は、より剛性なIOLについて必要な切開、すなわち5.5~7.0mmに比べ、はるかに小さく、すなわち4.0mm未満である。レンズは、非可撓性のIOL光学部分の直径よりもわずかに大きな角膜における切開を通して挿入されなければならないために、さらに剛性なIOLインプラントにはさらに大きな切開必要である。したがって、大きな切開は、誘発性乱視(induced astigmatism)のような術後合併症の発生の増加と関係が認められる 40 50

ために、より剛性な I O L インプラントは、市場において人気が殆どない。

【0004】

小切開白内障外科手術における最近の発展と共に、人工 I O L インプラントにおける使用に適した柔軟で、折り畳み可能な材料の開発がますます重要になってきている。一般に、最近の商業的な I O L の材料は、3つのカテゴリー：シリコーン、親水性アクリルおよび疎水性アクリルの1つに分類される。

【0005】

一般に、高水分含有親水性アクリル、または「ヒドロゲル」は、相対的に低屈折率であり、このことにより、最小限の切開寸法にこれらの材料は、関して、他の材料より所望されない。低屈折率材料は、所定の屈折強度を達成するためにより厚い I O L 光学部分を所望する。シリコーン材料は、高水分含有ヒドロゲルよりも高屈折率を有し得るが、折り畳まれた状態で眼に入れられた後に、急激に広がる (u n f o l d) 傾向がある。潜在的に、急激な広がり、角膜内皮を損傷し得、そして／または天然のレンズ皮膜および関連する小帯を破壊し得る。低ガラス転移温度疎水性アクリル材料は、代表的に、高屈折率を有し、そしてシリコーン材料より徐々に、かつ制御可能に広がるので、これらの材料が所望される。残念なことに、初めに水分をほとんど含有しないか、または全く含有しない低ガラス転移温度疎水性アクリル材料は、ポケットを吸収し得、このことは、インビボで、光屈折または「閃光」を生じる。さらに、いくつかのアクリルポリマーの温度感受性に起因して理想的な折り曲げおよび広がりを達成することが困難であり得る。

10

【発明の開示】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

眼内デバイスの製造における使用のために利用可能な最近のポリマー材料の特筆すべき欠点の起因して、所望の物理的性質および屈折率を有する安定な生体適合的ポリマー材料が必要である。

【課題を解決するための手段】

【0007】

(発明の要旨)

本発明の柔軟で、折り畳み可能で、高屈折で、高い伸び率であるポリマー組成物は、1つ以上の芳香族モノマー、アルキルモノマー、親水性モノマーまたはこれらの組み合わせを有する芳香族置換ポリシロキサンの共重合を通して合成される。本発明の芳香族置換ポリシロキサンポリマーを使用する本発明の製造工程は、眼用デバイスの製造における使用のために所望の物理的性質を有した材料を生産する。本発明のポリマー組成物は、透明であり、そして外科的操作の間の耐久性についての比較的高い強度、比較的高い伸び、および比較的高い屈折率を有する。本発明のポリマー組成物は、眼内レンズ (I O L) インプラント、コンタクトレンズ、人工角膜移植、角膜リング、角膜インレーなどのインプラントのような眼用デバイスの製造における使用に特に非常に適する。

30

【0008】

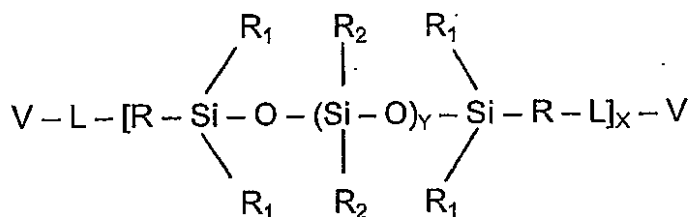
本発明のポリマー組成物の生産における使用のために好ましい芳香族置換ポリシロキサンプレポリマーは、一般的に以下の式1によって表される構造を有し、一般に以下の式2によって表される構造を有する前駆体から産生され得：

40

【0009】

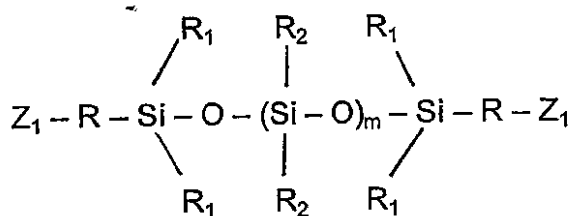
【化3】

化3



式 1

10



式 2

20

ここで、V基は、 $R_3CH=C(R_4)(CH_2)_p(W)_q(Z)_q(Ar)_qR_5$ の
 同じかまたは異なる一般構造の不飽和光重合可能置換基または温度重合可能置換基であり
 得；R基は同じかまたは異なる飽和 $C_{1\sim 10}$ 炭化水素置換基であり得； R_1 基は、同じ
 かまたは異なるアルキル置換基であり得； R_2 基は、アルキル置換基、フッ化アルキル置
 換基もしくはアルキルーフッ化アルキル置換基間でエーテル結合する同じかもしくは異なる
 アルキル置換基、フッ化アルキル置換基もしくはアルキルーフッ化アルキル置換基、また
 は同じかもしくは異なる芳香族置換基であり得；L基は、本発明のプレポリマーにおいて、
 存在しても存在しなくてもよく、同じかまたは異なるウレタン、尿素、炭酸塩カーボ
 ネート、またはエステル結合であり得る；yは、1：4を超えない芳香族置換基：アルキ
 ル置換基のモル比を有するような、上で定義した無作為に変動する R_2 基を有するシロキ
 サン部分の合計を表わす4より大きい自然数であって；xは、プレポリマーの分子量が少
 なくとも約1000であり、かつプレポリマーの屈折率が少なくとも約1.45以上であ
 るような自然数であり；mは、1：4を超えない芳香族置換基：アルキル置換基のモル比
 を有するような、上で定義した無作為に変動する R_2 基を有するシロキサン部分の合計を
 表す4より大きい自然数であって、プレポリマーの分子量が、少なくとも約1000であ
 り、かつプレポリマーの屈折率は、少なくとも約1.45以上であるような自然数であり
 ； R_3 は、水素、 $C_{1\sim 10}$ アルキルおよび $-CO-U-R_1$ からなる群から選択され；
 R_4 は、水素およびメチルからなる群より選択され； R_5 は、 $C_{1\sim 10}$ 二価アルキルラ
 ジカルであり；W基は、 $-CO-$ および $-OCO-$ からなる群より選択され；Z基は、
 $-O-$ および $-NH-$ からなる群から選択される； Z_1 基は、 $-OH$ および $-NH_2$ からな
 る群から選択される同じかまたは異なる群であり得；Ar基は、同じかまたは異なる C_6
 ~ 30 の芳香族ラジカルであり得る；pは、7未満の負ではない整数であり；qは、0ま
 たは1のいずれかであり；Uは、 $-OC_{1\sim 12}$ アルキルラジカル、 $-SC_{1\sim 12}$ アル
 キルラジカルおよび $-NHC_{1\sim 12}$ アルキルラジカルからなる群より選択される。

30

40

【0010】

従って、所望の物理的性質および比較的高い屈折率を有する透過性の生体適合性ポリマー
 組成物を提供することは、本発明の1つの目的である。

50

【0011】

比較的高い屈折率および良好な清澄性を有するポリマー組成物を提供することは本発明の別の目的である。

【0012】

工学的デバイスの製造における使用に適したポリマー組成物を産生することは、本発明の別の目的である。

【0013】

眼内レンズインプラントの製造における使用に適したポリマー組成物を提供することは本発明の別の目的である。

【0014】

産生するのに経済的であるポリマー組成物を産生することは、本発明のさらに別の目的である。

【0015】

本発明のこれらおよび他の目的および利点は（これらの内のいくつかの詳細に記載され、他のものは記載されない）、以下の詳細な説明および請求項から明らかになる。

【0016】

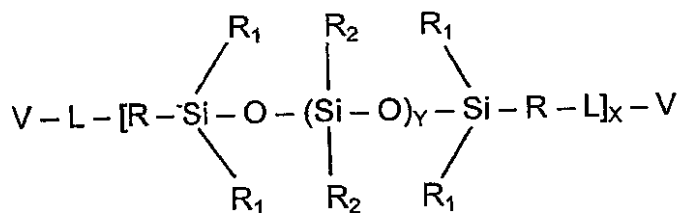
（発明の詳細な説明）

本発明は、眼用デバイスの製造における使用のために、新規の芳香族置換ポリシロキサンプレポリマーならびに所望の物理的特性および比較的高い屈折率を有する生体適合性ポリマーを生成するためのそのようなプレポリマーの使用に関する。本発明の芳香族置換ポリシロキサンプレポリマーは、一般に以下の式1により表され、それは一般に以下の式2により表される前駆体より産生され：

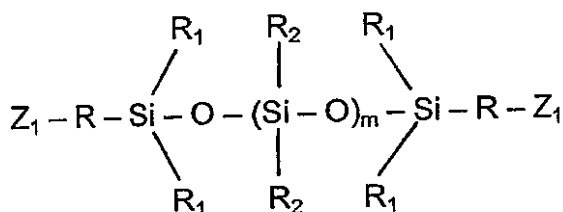
【0017】

【化4】

化4



式1



式2

ここで、V基は、一般構造 $R_3-CH=C(R_4)-(CH_2)_p(W)_q(Z)_q(Ar)_qR_5$ の同じかまたは異なる不飽和光重合可能置換基または不飽和温度重合可能置換基であり得；R基は、同じかまたは異なる飽和 C_{1-10} 炭化水素置換基（例えば、メチル、エチル、プロピル、オクチル、トリメチレンまたはテトラメチレンであるが、これらに限

10

20

30

40

50

定されず、安定性を増強させるために好ましくはメチルである）であり得； R_1 基は、同じかまたは異なる $C_{1 \sim 10}$ のアルキル置換基（例えばメチル、プロピル、またはオクチルであるが、これらに限定されず、安定性を増強させるために好ましくはメチルである）であり得； R_2 基は、同じかまたは異なり、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル置換基（例えばメチル、プロピルまたはオクチルであるが、これらに限定されず、安定性を増強させるために好ましくはメチルである）、 $C_{1 \sim 10}$ のフッ化アルキル置換基（例えばフッ化メチル、フッ化プロピルまたはフッ化オクチルであるが、これらに限定されず安定性を増強させるために好ましくはフッ化メチルである）、アルキル置換基とフッ化アルキル置換基との間にエーテル結合を有し得るか、または有し得ない $C_{2 \sim 20}$ のアルキルーフッ化アルキル（例えばメチルーフッ化メチル、プロピルーフッ化ブチルまたはオクチルーフッ化ペンチルであるが、これらに限定されず、安定性を増強させるために好ましくはメチルーフッ化メチルである）、および $C_{6 \sim 30}$ の芳香族置換基（例えばフェニルまたはナフチルであるが、これらに限定されない）から選択され得；本発明のプレポリマーにおいて、 L 基は存在してもしなくてもよく、同じかまたは異なるウレタン、尿素、炭酸塩またはエステル結合（例えば T 、 $T-R_6-T$ または $T-R_6-T-R_7-T-R_6-T$ であるが、これらに限定されない）であり得； y は、1：4を超えない芳香族置換基：アルキル置換基のモル比を有するような、上で定義した無作為に変動する R_2 基を有するシロキサン部分の合計を表わす4より大きい自然数であって； x は、プレポリマーの分子量が少なくとも約1000であり、かつプレポリマーの屈折率は、少なくとも約1.45であるような自然数であり； m は、1：4を超えない芳香族置換基：アルキル置換基のモル比を有するような上で定義した無作為に変動する、 R_2 基を有するシロキサン部分の合計を表わす4以上の自然数であるプレポリマーの分子量が少なくとも約1000であり、かつプレポリマーの屈折率が少なくとも約1.45以上であるような自然数であり； R_3 は、水素、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル（例えばメチル、プロピルまたはオクチルであるが、これらに限定されない）および $-CO-U-R_1$ からなる群より選択されるが好ましくは水素であり、； R_4 は、水素およびメチルからなる群より選択され； R_5 は、 $C_{1 \sim 10}$ 二価アルキレンラジカル（例えばメチレンまたはブチレンであるが、これらに限定されず、好ましくはメチレンである）であり； W 基は、 $-CO-$ および $-OCO-$ からなる群より選択され； Z 基は、 $-O-$ および $-NH-$ からなる群から選択され； Z_1 基は、 $-OH$ および $-NH_2$ からなる群から同じかまたは異なって選択され得； A_r 基は、同じかまたは異なる $C_{6 \sim 30}$ の芳香族ラジカル（ベンゼン、ナフタレンまたはフェナントレンのラジカルであるが、これらに限定されない）であり得； p は、7未満の負でない整数であり； q は、0または1のいずれかであり； T 基は、 $-OCONH-$ 、 $-NHCOO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-OCO O-$ 、 $-OCO-$ および $-COO-$ からなる群より同じかまたは異なって選択され得； R_6 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残基であり； R_7 は、 $-OH$ 基を取り除いた後のジオール残基であり；そして U は、 $-OC_{1 \sim 12}$ アルキルラジカル、 $-SC_{1 \sim 12}$ アルキルラジカルおよび $NHC_{1 \sim 12}$ アルキルラジカルからなる群から選択される。

【0018】

式2の構造に表わされるもののような異なる数の芳香族単位を有する多くの α, ω -ビス-ヒドロキシアルキルポリシロキサンまたは α, ω -ビス-アミノアルキルポリシロキサンは、本発明のプレポリマーを作るのに有用である。例えば、 Ph 基のような、芳香族単位の所望の数、および、所望のプレポリマーの分子量は、選択したモル比で1, 3-ビス-ヒドロキシアルキルテトラメチルジシロキサンまたは1, 3-ビス-アミノアルキルテトラメチルジシロキサンをジメチルジメトキシシラン、ジフェニルジメトキシシランおよびメチルフェニルジメトキシシランの異なる組み合わせと反応させることにより生成され得る。あるいは、この同じプレポリマーは、上記で述べられたようなシランを使用するよりむしろ、1, 3, 5-トリメチル-1, 3, 5-トリフェニルシクロトリシロキサン、1, 1, 3, 3, 5, 5-ヘキサメチルシクロトリシロキサン、1, 1, 3, 3, 5, 5-ヘキサフェニルシクロトリシロキサンのような、異なるレベルの Ph 基を有する環状シ

10

20

30

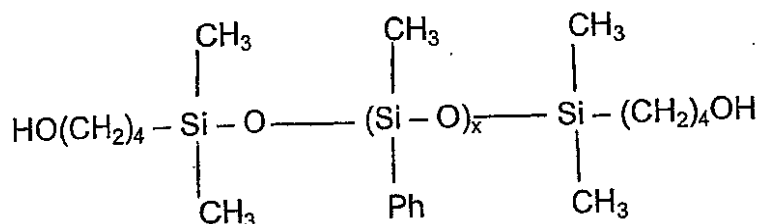
40

50

ロキサンを使用する同じ方法によって調製され得る。このように調製されたポリシロキサン前駆体のいくつかの例は、下記の式 3：

【0019】

【化 5】



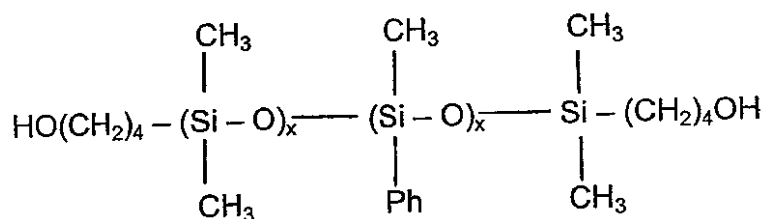
10

式 3

によって表される α, ω -ビス-ヒドロキシブチルポリ（メチルフェニルシロキサン）（HBPMPS）、および、下記の式 4：

【0020】

【化 6】



20

式 4

によって表される α, ω -ビス-ヒドロキシブチルポリ（メチルフェニルシロキサン-co-ジメチルシロキサン）（HBPMPS-co-DMS）であるが、これらに限定されることが意図されない。式 3 においては、Ph 基は同じかまたは異なる C_6-30 芳香族置換基（例えば Ph であるが、これに限定されない）であり、そして、x は、式 1 について上記で定義されたのと同じであり、式 4 においては、Ph 基および x は、式 3 について上記で定義されたのものと同じである。

30

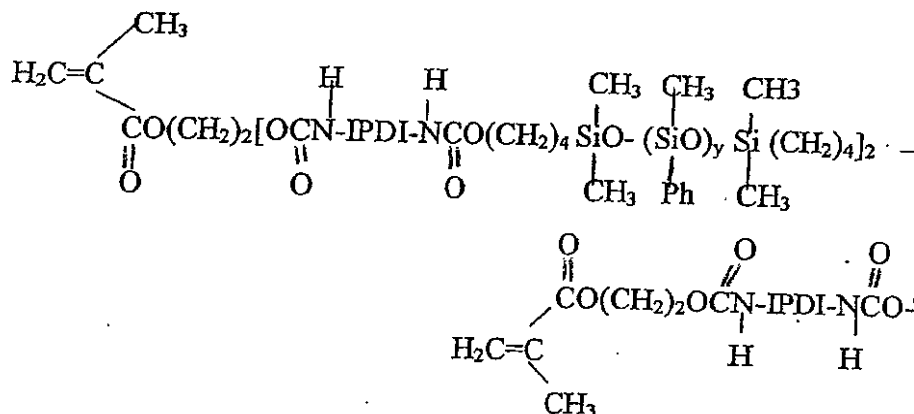
【0021】

本発明のプレポリマーは、例えば上記の式 3 の HBPMPS のような芳香族単位を有するヒドロシアルキル末端を有するポリシロキサン前駆体を使用することでも生成される。このようなプレポリマーの一つの例は、限定されることが意図されないが、下記の式 5 によって表されるように、イソホロンジイソシアネートおよび 2-ヒドロキシエチルメタクリレートで末端を保護した α, ω -ビス-ヒドロキシブチルポリ（メチルフェニルシロキサン）から誘導され、

40

【0022】

【化 7】



10

式 5

20

ここで、IPDIはイソシアネート基を取り除去した後の残基を表し、そして、Ph基およびxは、式3について上記で定義されたものと同じである。式5によって表されたプレポリマーは、IPDI繰り返し単位の3つのブロックおよびHBMPMS繰り返し単位の2つのブロックを有し、一般に「ジブロック」プレポリマーと言われている。類似した構造の他のプレポリマーは、選択された分子量を有する芳香族単位を有するヒドロキシアルキル末端を有するポリシロキサン、および、選択されたモル比であり、かつ例えば2-ヒドロキシエチルメタクリレートのようなヒドロキシ含有モノマーまたはアミノ含有モノマーで末端保護したジイソシアネート、ジアシッドクロリドまたはホスゲンを用いて、同様の方法により調製され得る。

30

【0023】

柔軟性があり、折りたたみ可能な約1.45以上の比較的高い屈折率、約100%以上の比較的高い伸長を有する本発明の重合体組成物は、一つ以上の芳香族モノマー、アルキルモノマー、親水性モノマーまたはこれらの組合せと一つ以上の本発明の芳香族置換ポリシロキサンプレポリマーとの共重合を通じて合成される。

【0024】

本発明の重合組成物の生成物の中で有用な芳香族モノマーの例としては、例えば、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミドおよびメタクリルアミドが挙げられるが、これらに限定されず、これらの各々は、 C_{6-30} 芳香族置換基を有する。このような芳香族モノマーのより具体的な例としては、フェニルアクリレート、フェニル（メタ）アクリレート、フェニルアクリルアミド、ベンジルアクリレート、ベンジルアクリルアミド、フェニルエチルアクリレート、フェニル（メタ）アクリルアミド、フェニルエチル（メタ）アクリレートおよびベンジル（メタ）アクリレートが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0025】

本発明のポリマー組成物の生成において有用なアルキルモノマーの例としては、例えば、 C_{1-20} アルキルアクリレート、 C_{1-20} アルキルメタクリレート、 C_{5-20} アクリルアミドおよび C_{5-20} メタクリルアミドが挙げられるが、これらに限定されない。このようなアルキルモノマーのより具体的な例としては、例えば、メチルアクリレート、エチルアクリレート、n-プロピルアクリレート、n-ブチルアクリレート、n-ヘキシルアクリレート、n-オクチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、n-ブ

50

ロピルメタクリレート、*n*-ブチルメタクリレート、*n*-ヘキシルメタクリレート、*n*-オクチルメタクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレートおよび*n*-オクチルアクリルアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

本発明のポリマー組成物の生成において有用な親水性モノマーの例としては、例えば、N、N-ジメチルアクリルアミド、N-ビニルピロリドン、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-ヒドロキシエチルアクリレート、アクリルアミド、*n*-メチルアクリルアミド、アクリル酸および（メタ）アクリル酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

本発明のポリマー組成物は、約1.45以上の比較的高い屈折率、摂氏約30℃以下の比較的低いガラス転移温度、および約100%以上の比較的高い伸張を有する。本明細書中に記載されている所望の物理的特性を有する本発明のポリマー組成物は、眼用デバイスの製品（例えば、眼球内のレンズ（IOL）および角膜のインレーであるが、これらに限定されない）において特に有用である。上記に記載された物理的特性を有するポリマー組成物の例としては、異なる重量比率で、式5のプレポリマー、ベンジルアクリレート、ベンジルメタクリレートおよびジメチルアクリルアミド（DMA）から誘導された組成物が挙げられる。これらのポリマー物質は、容量あたりで20重量%（W/V）までの含水量を有するキセロゲルまたはヒドロゲルである。

【0028】

薄い眼の一部を有するIOLは、外科医に外科的切開サイズを最小化することを可能にするのに必須なものである。外科的切開サイズを最小限に維持することは、手術中の外傷および術後合併症を減らす。薄いIOLの眼の一部はまた、前眼房および毛様体の溝のような目の中における特定の解剖学的な位置を適応させるためにも重要である。IOLは、無水晶体眼および有水晶体眼の両方において視力を増強するため前眼房に配置され、有水晶体眼において視力を増強させるため毛様体の溝に配置され得る。

【0029】

本発明の好ましいポリマー組成物は、このポリマー組成物から製造された眼用デバイスが、可能な限り小さな外科的切開（例えば、3.5mm以下）を通る眼の中への挿入のために、折りたたまれるか、または変形されることを可能にするために要求される可撓性を有する。本明細書中に記載される本発明のポリマー組成物が、本明細書中に開示される理想的な物理的特性を有することは予測されない。高い屈折指数のモノマーまたはコポリマーが、代表的には、増加した結晶性および減少した透明度を有するポリマーに適し、このことが本発明のポリマー組成物の場合においては当てはまらないので、本発明のポリマー組成物の理想的な物理的特性は、予測されない。

【0030】

一つ以上の適切な紫外線照射吸収体は、本発明の組成物の製造において必要に応じて使用され得る。このような紫外線照射吸収体としては、例えば、β-（4-ベンゾトリアゾイル-3-ヒドロキシフェノキシ）エチルアクリレート、4-（2-アクリロキシエトキシ）-2-ヒドロキシベンゾフェノン、4-メタクリロキシ-2-ヒドロキシベンゾフェノン、2-（2'-メタクリロキシ-5'-メチルフェニル）ベンゾトリアゾール、2-（2'-ヒドロキシ-5'-メタクリオキシエチルフェニル）-2H-ベンゾトリアゾール、2-[3'-tert-ブチル-2'-ヒドロキシ-5'-（3''-メタクリロイルオキシプロピル）フェニル]-5-クロロベンゾトリアゾール、2-[3'-tert-ブチル-5'-（3''-ジメチルビニルシリルプロポキシ）-2'-ヒドロキシフェニル]-5-メトキシベンゾトリアゾール、2-（3'-アリル-2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル）ベンゾトリアゾール、2-[3'-tert-ブチル-2'-ヒドロキシ-5'-（3''-メタクリロイルオキシプロポキシ）フェニル]-5-メトキシベンゾトリアゾール、および2-[3'-tert-ブチル-2'-ヒドロキシ-5'-（3''-メタクリロイルオキシプロポキシ）フェニル]-5-クロロベンゾトリアゾールが

10

20

30

40

50

挙げられるが、これらに限定されず、ここで、 β -(4-ベンゾトリアゾイル-3-ヒドロキシフェノキシ)エチルアクリレートは、その有効性および利用性に起因して、好ましい紫外線照射吸収体である。

【0031】

約1.45以上の屈折率および100%以上の伸張を有する本発明の組成物は、以下の実施例でなおより詳細に述べられている。

【実施例】

【0032】

(実施例1：ジメチルシロキサンおよびジフェニルシロキサンのヒドロキシブチルを末端に有するコポリマーの調製)

1, 3-ビス(ヒドロキシブチル)テトラメチルジシロキサン(33.70 g、0.118 mole)、ジメチルジメトキシシラン(403.18 g、3.25 mole)およびジフェニルジメトキシシラン(272.33 g、1.08 mole)を1リットルの丸底フラスコに加えた。次いで、水(78.29 g)および濃塩酸(11.9 mL)をフラスコに徐々に加えた。フラスコの内容物を1時間還流した。内容物からメタノール(253.3 mL)を蒸留した。水(160 mL)および濃塩酸(130 mL)をフラスコに加えた。フラスコの内容物を1時間還流した。次いで、フラスコの内容物を分液漏斗に注いだ。シリコン層を分け、500 mLのエーテルで希釈し、そして250 mLの水で1度、250 mLの5%炭酸水素ナトリウム水溶液で2度、および250 mLの水で2度洗浄した。最後の有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで摂氏80℃(0.1 mmHg)で真空ストリップして、粗生成物を得た。次いで、粗生成物を50/50のシクロヘキサン/塩化メチレンに溶解し、次いで50/50のシクロヘキサン/塩化メチレンの溶媒混合物とともにシリカゲルカラムを通した。シリカゲルカラムにTHFを通すことによって最終生成物をテトラヒドロフラン(THF)中に回収した。THFフラクションを集め、乾燥し、そして真空ストリップして、最終生成物を得た。最終生成物のサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)測定は、3%未満の環状物質および滴定による2821の分子量を示した。

【0033】

(実施例2：ジメチルシロキサン単位およびジフェニルシロキサン単位の両方を含むポリシロキサンのメタクリレートで封鎖したプレポリマーの調製)

還流冷却器および窒素ブランケットを備えた500 mL丸底フラスコを、イソフォロンジイソシアネート(5.031 g、0.0227 mole)、実施例1からのジメチルシロキサンおよびジフェニルシロキサンのヒドロキシブチルを末端に有するコポリマー(51.4465 g、0.0189 mole)、ジブチルチンジロレート(0.1811 g)並びに塩化メチレン(150 mL)で満たした。フラスコの内容物を還流した。還流の約90時間後、元の16.2パーセント(理論的には16.7パーセント)まで減少したイソシアネートを検出した。フラスコの内容物を、周囲温度まで冷やした。ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)(1.1572 g)および1, 1'-2-ビナフトール(5.7 mg)をフラスコに加え、攪拌した。7日後、NCOピークがIRスペクトルから消え、そして反応が終結した。溶媒を取り除いた後、生成物を定量的な収率で得た。

【0034】

(実施例3：50%フェニル内容物を有するヒドロキシブチルを末端に有するポリメチルシロキサンの調製)

1, 3-ビス(ヒドロキシブチル)テトラメチルジシロキサン(13.18 g、0.474 mole)およびジメトキシフェニルメチルシラン(238.08 g、1.306 mole)を、1リットルの丸底フラスコに加えた。次いで、水(23.58 gまたは1.31 mL)および濃塩酸(4.8 mL)を、フラスコに徐々に加え、内容物を1時間、摂氏70℃で還流した。還流の後、メタノール(69.2 g)をフラスコから蒸留し、そして44 mLの水および44 mLの濃塩酸を、反応混合物に加えた。次いで、フラスコの内容物を3.5時間、還流し、その後、分液漏斗に注いだ。シリコン層を分け、500 mL

のエーテルで希釈し、そして100mlの水で2度、100mlの5%炭酸水素ナトリウム水溶液で2度、そして250mlの水で2度洗浄した。最後の有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで摂氏80℃(0.1mmHg)で真空ストリップして、透明で粘着性の粗生成物を得た。次いで、粗生成物を、上記の実施例1に記載したのと同じ方法を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含むTHF溶液を合わせ、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空でストリップして、最終生成物を得た。滴定によって決定した最終生成物の分子量は、2,697であった。

【0035】

(実施例4：メチルフェニルシロキサン単位を含むポリシロキサンのメタクリレート保護されたプレポリマーの調製)

本実施例で用いられる組成物の手順および供給比は、上記実施例2のものと同じであった。ただしヒドロキシブチル末端ポリメチルフェニルシロキサンが、ジメチルシロキサンとジフェニルシロキサンとのヒドロキシブチル末端コポリマー以外が用いられたことを除く。

10

【0036】

(実施例5：メチル基／フェニル基の比が27：9、および4000の分子量を有するジメチルシロキサンとジフェニルシロキサンとのヒドロキシブチル末端コポリマーの調製)

本実施例で用いられる調製手順、成分および成分の供給比は、実施例1のものと同じであった。ただし調製用SECを、粗生成物を精製するために用いたのを除く。この精製において、粗生成物をTHF(10% w/v)に溶かし、調製用SEC器具の中を通した。全ての溶媒を除去した後、最終生成物は、3%未満の環状の不純物を有し、97%以上純粋であった。滴定によって決定する最終生成物の分子量は、4158であった。

20

【0037】

(実施例6：25%フェニル単位を有するジメチルシロキサンおよびジフェニルシロキサンの両方を含むポリシロキサンのメタクリレート保護されたプレポリマーの調製)

本実施例で用いられた手順は、上記実施例2に記載されたものと同じであった。ただしイソホロンジイソシアナート、実施例5のシリコン、およびHEMAについてのモル基準の組成比に4.5：3.5：2.0が用いられたことを除く。HEMAを加える前のイソシアナート含有量は、18.5%であった。

30

【0038】

(実施例7：シリコンに付着した全てのメチル基：フェニル基が、1：3の比、および4000の分子量を有するジメチルシロキサンとフェニルメチルシロキサンとのヒドロキシブチル保護されたコポリマーの調製)

本実施例では、実施例1のものと同じ手順が用いられた。ただし用いられた成分の量が変わったことを除く。本実施例では、4-ビス(4-ヒドロキシブチル)テトラメチルジシロキサン(19.08g、0.0686mole)、ジメトキシジメチルシラン(151.67g、1.223mole)およびジメトキシフェニルメチルシラン(222.24g、1.219mole)を用いた。粗精製物を、乾燥後、10%w/vのTHF溶液(190ml注入)を有する調製用SECカラムを通した。精製物は、分子量4490を有し97%以上純粋だった。

40

【0039】

(実施例8：合計25%のフェニル単位(2ブロックのシリコン)を有するジメチルシロキサンおよびフェニルメチルシロキサンの両方を含むポリシロキサンのメタクリレート保護されたプレポリマーの調製)

本実施例の手順は、以下の実施例12に記載されたものと同じであった。ただしイソホロンジイソシアネート、実施例7のシリコン、およびHEMAのモル基準の供給比、3：2：2を用いたことを除く。

【0040】

(実施例9：合計25%のフェニル単位(1ブロックのシリコン)を有するジメチルシロキサンおよびフェニルメチルシロキサンの両方を含むポリシロキサンのメタクリレート保

50

護されたプレポリマーの調製：)

本実施例の手順は上記実施例 2 に記載したものと同一であった。ただしイソホロンジイソシアネート、実施例 7 のシリコンおよび H E M A のモル基準の供給比、2 : 1 : 2 を用いたのを除く。

【0041】

(実施例 10 : 合計 25 % のフェニル単位 (3 ブロックのシリコン) を有するジメチルシロキサンおよびフェニルメチルシロキサンの両方を含むポリシロキサンのメタクリレート保護されたプレポリマーの調製)

本実施例の手順は、上記実施例 2 に記載したものと同一であった。ただしイソホロンジイソシアネート、実施例 7 のシリコンおよび H E M A のモル基準の供給比に、4 : 3 : 2 を用いたのを除く。 10

【0042】

(実施例 11 : 上記実施例 2 の最終生成物 (F P E x 2) の紫外光硬化によるフィルムの調製)

下のチャート 1 に示される処方物は、0.25 部のベンゾトリアゾールメタクリレート、20 部のヘキサノール、および 1 % の 2, 2 - ジメトキシ - 2 - フェニルアセトフェノンをも含む。この処方物を、2 時間の間 300 マイクロワットの強度を有する紫外 (U V) 光源下で、2 枚のシラン処理したガラスプレート間で硬化した。この硬化フィルムを、次いで外し、4 時間以上の間イソプロパノール中で抽出し、70 °C の真空炉で一晩乾燥した。抽出可能物を除いたフィルムを大気下乾燥した。次いで、全ての乾燥したフィルムを、 20
ハウ酸緩衝化生理食塩水中に一晩置き、特徴付けた。全てのフィルムは、170 ~ 200 ミクロンの厚さを有した。引っ張り試験を、A S T M D - 1708 に従ってハウ酸緩衝化生理食塩水中で実施した。結果を下のチャート 1 に示す。

【0043】

【表 1 - 1】

チャート 1

サンプル：	A	B	C	D	E	F	G
処方：							
FPEx 2	65	60	60	60	60	55	50
BzA	15	15	20	10	25	25	20
BzMA	15	15	10	20	5	5	10
DMA	5	10	10	10	10	15	20

【0044】

【表 1 - 2】

チャート 1 - 続き

特性 :

% 抽出可能物	3.4	7.5	6.9	6.9	7.1	8.0	11.1
% 水	2.6	5.7	6.9	9.6	13	11.8	10.8
弾性率 g/mm ²	1964	1791	816	1980	309	282	132
(標準偏差)	(456)	(253)	(56)	(357)	(43)	(43)	(3)
% 伸長	359	379	389	303	363	360	374

10

BzA = ベンジル アクリレート**BzMA** = ベンジル メタクリレート**DMA** = N,N-ジメチルアクリルアミド

20

(実施例 1 2 : U V フィルターを有する処方物の U V 硬化)

本実施例の処方物はまた、0.25部のベンゾトリアゾールメタクリレート、1.0部のビス-(2,4,6-トリメチル)ベンゾイルフェニルホスフィンオキシドおよび20部のヘキサノールを含有する。この処方物を、上の実施例11で用いられたものと同じ光源で硬化した。ただしU V フィルターが光源とガラスプレートとの間に置かれたことを除く。全ての加工条件は、実施例11のものと同じであった。結果を下のチャート2に示す。

【 0 0 4 5 】

【 表 2 】

チャート 2

サンプル：	H	I	J	K
処方：				
FPEx2	100	60	0	0
FPEx4	0	0	65	0
FPEx6	0	0	0	65
BzA	0	15	15	15
BzMA	0	15	15	15
DMA	0	10	5	5
特性：				
% 抽出可能物	5.0	4.8	5.5	15.1
% 水	0.4	0	1.3	0.5
弾性率 g/mm ²	45	1209	83	2176
(標準偏差)	(1)	(203)	(4)	(499)
% 伸長	111	355	313	320

10

20

30

40

50

(実施例 13：UV フィルターを用いる UV 硬化での 2, 2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノンとビス(2, 4, 6-トリメチル)ベンゾイルフェニルホスフィンオキシドとの比較)

本実施例において、ビス(2, 4, 6-トリメチル)ベンゾイルフェニルホスフィンオキシドではなく 2, 2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノンを処方物に含めたことを除いて、サンプル K を、使用した。2 時間の間 UV 光源に晒した後、処方物は、流体のままであった。

【0046】

(実施例 14：UV 硬化における 2-ベンジル-2-ジメチルアミノ-1-(モルホリノフェニル)-ブタン-1-オンとビス(2, 4, 6-トリメチル)ベンゾイルフェニルホスフィンオキシドとの比較)

本実施例では、ビス(2, 4, 6-トリメチル)ベンゾイルフェニルホスフィンオキシドではなく 2-ベンジル-2-ジメチルアミノ-1-(モルホリノフェニル)-ブタン-1-オンを処方物に含めたことを除いて、サンプル K を、使用した。このように改変されたサンプル K のフィルムは、以下の特性を有する：13.2% の抽出可能物；0.5% の水； $309 \pm 5\%$ の伸びおよび $1841 \pm 262 \text{ g/mm}^2$ の弾性率。

【0047】

実施例 13 および実施例 14 からの結果は、UV 領域における光の強度が削減された場合、2, 2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノンが作用しないことを示す。しかし、2-ベンジル-2-ジメチルアミノ-1-(モルホリノフェニル)-ブタン-1-オンおよびビス(2, 4, 6-トリメチル)ベンゾイルフェニルホスフィンオキシドが、同様に

良く作用することが分かった。

【0048】

(実施例15：UV光源と比較した青色光での硬化)

実施例14のある量の改変されたサンプルKを、青色光源を用いて硬化した。この青色光源を用いて硬化したフィルムは、以下の特性を有していた：弾性率 $1806 \pm 18 \text{ g/m m}^2$ および $321 \pm 18\%$ の伸び。この特性は、上の実施例14のものと本質的に同じであった。このことは両方の光源が同様によく作用することを示す。

【0049】

(実施例16：青色光源を用いる、異なるプレポリマーを含む同じ処方物の硬化)

本実施例において、以下のチャート3に示す処方を、上の実施例15に記載された通りの青色光源を用いて硬化した。各々の処方物はまた、0.25部のベンゾトリアゾールメタクリレート、1%の2-ベンジル-2-ジメチルアミノ-1-(モルホリノフェニル)-ブタン-1-オンおよび20部のヘキサノールを含んでいた。全てのフィルムを、特徴付けの前に同じ手段に従って加工処理した。

【0050】

【表3-1】

チャート 3					
サンプル：	L	M	N	O	P
処方：					
FPEx2	50	0	0	0	0
FPEx6	0	50	0	0	0
FPEx8	0	0	50	0	0
FPEx9	0	0	0	50	0
FPEx10	0	0	0	0	50
BzA	20	20	20	20	20
BzMA	10	10	10	10	10
DMA	20	20	20	20	20

【0051】

【表3-2】

10

20

30

40

チャート 3 - 続き

特性 :

% 抽出可能物	15.6	14.4	11.6	8.4	13.1
% 水	11.7	10.5	7.8		
弾性率 , g/mm ²	94	131	108	279	115
(標準偏差)	(8)	(41)	(7)	(26)	(9)
% 伸長	438	415	346	222	290

10

(実施例 17 : 青色光源を使用する低水配合物および無水配合物の硬化)

本実施例では、下のチャート 4 に示した処方物を、上の実施例 15 に記載されたように青色光源を使用して硬化した。各々の処方物はまた、0.25 部のベンゾトリアゾールモノマー、1%の2-ベンジル-2-ジメチルアミノ-1-(モルホリノフェニル)-ブタン-1-オンおよび20部のヘキサノールを含んでいた。すべてのフィルムを、特徴付けの前に同じ手順に従って加工処理した。

20

【0052】

【表 4】

チャート 4

サンプル：	Q	R	S	T	U	V
処方：						
FPEx2	90	0	0	0	0	0
FPEx4	0	90	0	0	0	0
FPEx6	0	0	90	0	0	0
FPEx8	0	0	0	90	85	85
BzA	0	0	0	0	5	0
BzMA	5	5	5	5	5	10
DMA	5	5	5	5	5	5
特性：						
% 抽出可能物	17.1	9.7	12.0	13.6	12.8	13.4
% 水	3.0	4.4	2.1	2.3	0.3	0
弾性率 , g/mm ²	69	81	81	63	62	104
(標準偏差)	(1)	(4)	(4)	(4)	(15)	(9)
% 伸長	134	137	132	213	127	203

10

20

30

40

50

(実施例 18：処方物の鋳造)

本実施例では、上記の実施例 12 からのある量のサンプル K および上記の実施例 16 からのある量のサンプル P を、IOL を製造するために UV 光源下において、二つのプラスチック型の間で鋳造した。この対象 IOL を、イソプロパノールで抽出し、良い透明度を有するようにした。

【0053】

本発明のポリマー性組成物を使用して製造される医用デバイスは、製造される特定の眼のデバイスの当該者に公知の方法に従って製造され得る。例えば、眼内レンズを製造する場合、同じものを、眼内レンズ製造の当該者に公知の方法により製造し得る。

【0054】

IOL および本発明のポリマー性組成物を使用して製造される角膜インレーのような、しかしこれらに限定されない眼のデバイスは、比較的小さな外科的切開（すなわち 3.5 mm 以下）を通す移植のために、巻かれるか、または折りたたまれ得る任意のデザインであり得る。例えば、IOL のような眼内移植物は、光学的部分および一つ以上の触覚部分を備える。光学的部分は、網膜上の光を反映し、永続的に付着した触覚部分は、眼内で適切な配置で、光学的部分を保持する。この触覚部分は、一片 (one-piece) のデザインで、光学部分と一体的に形成され得るか、または複数片 (multipiece) デ

ザインで、当該者に公知のスタッキング、接着、または他の方法によって付着され得る。

【0055】

例えば I O L のような、対象の眼のデバイスは、同じかまたは異なる材料から作製された光学的部分および触覚部分を有するように、製造され得る。好ましくは、本発明に従って、I O L の光学的部分および触覚部分の両方が、本発明の同じポリマー性組成物から作製される。しかし代替的には、その I O L の光学的部分および触覚部分は、本発明のポリマー性組成物の様々な材料および／または様々な処方物から製造され得る（例えば、米国特許第 5, 217, 491 号および第 5, 326, 506 号（この各々は、その全体が参与として本明細書中で援用される）に詳細に記載される）。一旦、その材料が選択されると、同じものが所望の形状または棒の形に鋳造され、ディスクに、旋盤加工または機械加工される。棒の形に鋳造され、ディスクに旋盤加工または機械加工される場合、このディスクは次いで I O L を製造する材料のガラス転移温度の温度より比較的低い温度で旋盤加工または機械加工され得る。次いで、鋳造または機械加工された I O L を、当該者に公知の習慣的な方法により、クリーニングし、磨き、パッケージングし、滅菌する。

10

【0056】

I O L に加え、本発明のポリマー性組成物はまた、コンタクトレンズ、人工角膜、カプセル状バッグ拡張リング、角膜インレー、角膜リングおよび同様のデバイスの様な他の光学のデバイスの製造に用いるのに適している。

【0057】

本発明の独特のプレポリマーおよびプレポリマーの前駆物質からの独特なポリマー性組成物を用いて製造される眼のデバイスは、眼科学の分野で通例使用されている。例えば、外科の白内障の手順において、切開は、眼の角膜に位置する。角膜の切開を通じて、眼の白内障の天然のレンズを取り除き（無水晶体患者に適用）、I O L を、前方の小室、後方の小室または切開を閉じる前の眼のレンズカプセル中に挿入する。しかし、対象の眼のデバイスは同様に、眼科学の当該者に公知の他の外科的手順に一致して使用され得る。

20

【0058】

特定のプレポリマー、ポリマー性組成物、そのプレポリマーおよびポリマー性組成物を生成する方法ならびに本発明に従う対象プレポリマーおよびポリマー性組成物から作製される眼のデバイスが、本明細書中に示され、記載される。同様に、種々の改変が、発明の概念にある精神および範囲から逸脱することなく行われ得ること、および、同じものが、添付の特許請求の範囲により示された程度を除いて、本明細書中に示され、記述された特定の構造に限定されないことが、当該者に明らかとなる。

30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/040200 A1(51) International Patent Classification: C08F 30/08,
C08G 77/00, G02B 1/04, A61F 2/16, G02C 7/00, C07F
7/08

(21) International Application Number: PCT/US02/32774

(22) International Filing Date: 15 October 2002 (15.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 10/004,484 2 November 2001 (02.11.2001) US

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KL, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant: BAUSCH & LOMB INCORPORATED
[US/US]; One Bausch & Lomb Place, Rochester, NY
14604-2701 (US).Published:
with international search report(72) Inventors: LAI, Yu-Chin; 23 Cooper Woods, Pittsford,
NY 14534 (US); QUINN, Edmund, T.; Apartment 94,
2373 East Ridge Road, Rochester, NY 14622 (US).For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(74) Agents: VACCA, Rita, D. et al.; Bausch & Lomb, In-
corporated, One Bausch & Lomb Place, Rochester, NY
14604-2701 (US).

WO 03/040200 A1

(54) Title: HIGH REFRACTIVE INDEX AROMATIC-BASED PREPOLYMERS

(57) Abstract: Relatively high refractive index polymeric compositions and ophthalmic devices such as for example intraocular lenses and corneal inlays made therefrom are described herein. The preferred polymeric compositions are produced through the copolymerization of one or more aromatic-substituted polysiloxane prepolymers with one or more aromatic monomers, alkylated monomers or hydrophilic monomers.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

**HIGH REFRACTIVE INDEX
AROMATIC-BASED PREPOLYMERS**

Field of the Invention:

The present invention relates to prepolymers useful in the manufacture of biocompatible medical devices. More particularly, the present invention relates to aromatic-substituted polysiloxane prepolymers capable of copolymerization with one or more other monomers to form polymeric compositions having desirable physical characteristics and refractive indices for use in the manufacture of ophthalmic implants.

Background of the Invention:

Since the 1940's optical devices in the form of intraocular lens (IOL) implants have been utilized as replacements for diseased or damaged natural ocular lenses. In most cases, an intraocular lens is implanted within an eye at the time of surgically removing the diseased or damaged natural lens, such as for example, in the case of cataracts. For decades, the preferred material for fabricating such intraocular lens implants was poly(methyl methacrylate), which is a rigid, glassy polymer.

Softer, more flexible IOL implants have gained in popularity in more recent years due to their ability to be compressed, folded, rolled or otherwise

WO 03/040200

PCT/US02/32774

deformed. Such softer IOL implants may be deformed prior to insertion thereof through an incision in the cornea of an eye. Following insertion of the IOL in an eye, the IOL returns to its original pre-deformed shape due to the memory characteristics of the soft material. Softer, more flexible IOL implants as just described may be implanted into an eye through an incision that is much smaller, i.e., less than 4.0 mm, than that necessary for more rigid IOLs, i.e., 5.5 to 7.0 mm. A larger incision is necessary for more rigid IOL implants because the lens must be inserted through an incision in the cornea slightly larger than the diameter of the inflexible IOL optic portion. Accordingly, more rigid IOL implants have become less popular in the market since larger incisions have been found to be associated with an increased incidence of postoperative complications, such as induced astigmatism.

With recent advances in small-incision cataract surgery, increased emphasis has been placed on developing soft, foldable materials suitable for use in artificial IOL implants. In general, the materials of current commercial IOLs fall into one of three categories: silicones, hydrophilic acrylics and hydrophobic acrylics.

In general, high water content hydrophilic acrylics, or "hydrogels," have relatively low refractive indices, making them less desirable than other materials with respect to minimal incision size. Low refractive index

WO 03/040200

PCT/US02/32774

materials require a thicker IOL optic portion to achieve a given refractive power. Silicone materials may have higher refractive indices than high-water content hydrogels, but tend to unfold explosively after being placed in the eye in a folded position. Explosive unfolding can potentially damage the corneal endothelium and/or rupture the natural lens capsule and associated zonules. Low glass transition temperature hydrophobic acrylic materials are desirable because they typically have a high refractive index and unfold more slowly and more controllably than silicone materials. Unfortunately, low glass transition temperature hydrophobic acrylic materials, which contain little or no water initially, may absorb pockets of water *in vivo* causing light reflections or "glistenings." Furthermore, it may be difficult to achieve ideal folding and unfolding characteristics due to the temperature sensitivity of some acrylic polymers.

Because of the noted shortcomings of current polymeric materials available for use in the manufacture of ophthalmic devices, there is a need for stable, biocompatible polymeric materials having desirable physical characteristics and refractive indices.

Summary of the Invention:

Soft, foldable, high refractive index, high elongation, polymeric compositions of the present invention are synthesized through the

WO 03/040200

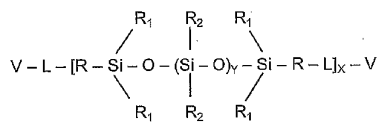
PCT/US02/32774

copolymerization of aromatic-substituted polysiloxane prepolymers with one or more aromatic monomers, alkyl monomers, hydrophilic monomers or a combination thereof. Production processes of the present invention using the subject aromatic-substituted polysiloxane prepolymers, produce materials having desirable physical properties for use in the manufacture of ophthalmic devices. The polymeric compositions of the present invention are transparent and have relatively high strength for durability during surgical manipulation, relatively high elongation and relatively high refractive index. The subject polymeric compositions are particularly well suited for use in the manufacture of ophthalmic devices such as intraocular lens (IOL) implants, contact lenses, keratoprotheses, corneal rings, corneal inlays and the like.

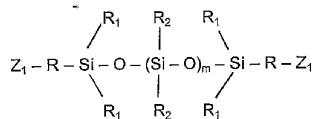
Preferred aromatic-substituted polysiloxane prepolymers for use in the production of the polymeric compositions of present invention have a structure generally represented by Formula 1 below, which may be produced from precursors having a structure generally represented by Formula 2 below:

WO 03/040200

PCT/US02/32774



Formula 1



Formula 2

wherein the V groups may be the same or different unsaturated photo or thermal polymerizable substituents of the general structure $R_3CH=C(R_4)(CH_2)_p(W)_q(Z)_q(Ar)_qR_5$; the R groups may be the same or different saturated C_{1-10} hydrocarbon substituents; the R_1 groups may be the same or different alkyl substituents; the R_2 groups may be the same or different alkyl substituents, fluoroalkyl substituents or alkyl-fluoroalkyl substituents with ether linkages therebetween, or the same or different aromatic substituents; the L groups, which may or may not be present in the

WO 03/040200

PCT/US02/32774

subject prepolymers, may be the same or different urethane, urea, carbonate or ester linkages; y is a natural number greater than 4 representing the sum of siloxane moieties with randomly differing R_2 groups as defined above with a molar ratio of aromatic substituents to alkyl substituents no less than 1:4; x is a natural number such that the prepolymer molecular weight is at least approximately 1000 and refractive index is at least approximately 1.45 or greater; m is a natural number greater than 4 representing the sum of siloxane moieties with randomly differing R_2 groups as defined above with a molar ratio of aromatic substituents to alkyl substituents no less than 1:4 such that the prepolymer molecular weight is at least approximately 1000 and refractive index is at least approximately 1.45 or greater; R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-10} alkyl and $-CO-U-R_1$; R_4 is selected from the group consisting of hydrogen and methyl; R_5 is a C_{1-10} divalent alkylene radical; the W group is selected from the group consisting of $-CO-$ and $-OCO-$; the Z group is selected from the group consisting of $-O-$ and $-NH-$; the Z_1 groups may be the same or different selected from the group consisting of $-OH$ and $-NH_2$; the Ar groups may be the same or different C_{6-30} aromatic radicals; p is a non-negative integer less than 7; q is either 0 or 1; and U is selected from the group consisting of $-OC_{1-12}$ alkyl radical, $-SC_{1-12}$ alkyl radical and $-NHC_{1-12}$ alkyl radical.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

Accordingly, it is an object of the present invention to provide transparent, biocompatible polymeric compositions having desirable physical characteristics and relatively high refractive indices.

Another object of the present invention is to provide polymeric compositions having relatively high refractive indices and good clarity.

Another object of the present invention is to provide polymeric compositions suitable for use in the manufacture of ophthalmic devices.

Another object of the present invention is to provide polymeric compositions suitable for use in the manufacture of intraocular lens implants.

Still another object of the present invention is to provide polymeric compositions that are economical to produce.

These and other objectives and advantages of the present invention, some of which are specifically described and others that are not, will become apparent from the detailed description and claims that follow.

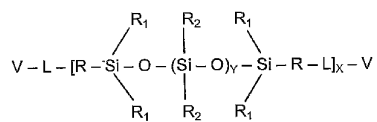
Detailed Description of the Invention:

The present invention relates to novel aromatic-substituted polysiloxane prepolymers and the use of such prepolymers to produce biocompatible polymeric compositions having desirable physical properties and relatively high refractive indices for use in the manufacture of

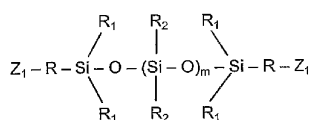
WO 03/040200

PCT/US02/32774

ophthalmic devices. The aromatic-substituted polysiloxane prepolymers of the present invention are represented generally by Formula 1 below, which are produced from precursors represented generally by Formula 2 below:



Formula 1



Formula 2

wherein the V groups may be the same or different unsaturated photo or thermal polymerizable substituents of the general structure

$R_3CH=C(R_4)(CH_2)_p(W)_q(Z)_q(Ar)_qR_5$; the R groups may be the same or different saturated C_{1-10} hydrocarbon substituents such as for example but

WO 03/040200

PCT/US02/32774

not limited to methyl, propyl, octyl, trimethylene or tetramethylene but preferably methyl for increased stability; the R_1 groups may be the same or different C_{1-10} alkyl substituents such as for example but not limited to methyl, propyl, or octyl but preferably methyl for increased stability; the R_2 groups may be the same or different selected from the group consisting of C_{1-10} alkyl substituents such as for example but not limited to methyl, propyl or octyl but preferably methyl for increased stability, C_{1-10} fluoroalkyl substituents such as for example but not limited to fluoromethyl, fluoropropyl or fluoroctyl but preferably fluoromethyl for increased stability, C_{2-20} alkyl-fluoroalkyl substituents, which may or may not have ether linkages between the alkyl and fluoroalkyl substituents, such as for example but not limited to methyl-fluoromethyl, propyl-fluorobutyl or octyl-fluoropentyl but preferably methyl-fluoromethyl for increased stability, and C_{6-30} aromatic substituents such as for example but not limited to phenyl or naphthyl; the L groups, which may or may not be present in the subject prepolymers, may be the same or different urethane, urea, carbonate or ester linkages such as for example but not limited to T, T- R_5 -T or T- R_6 -T- R_7 -T- R_8 -T;

y is a natural number greater than 4 representing the sum of siloxane moieties with randomly differing R_2 groups as defined above so as to have a molar ratio of aromatic substituents to alkyl substituents no less than 1:4; x is

WO 03/040200

PCT/US02/32774

a natural number such that the prepolymer molecular weight is at least approximately 1000 and refractive index is at least approximately 1.45; m is a natural number greater than 4 representing the sum of siloxane moieties with randomly differing R_2 groups as defined above with a molar ratio of aromatic substituents to alkyl substituents no less than 1:4 such that the prepolymer molecular weight is at least approximately 1000 and refractive index is at least approximately 1.45 or greater; R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-10} alkyl such as for example but not limited to methyl, propyl or octyl and $-CO-U-R_{11}$, but preferably hydrogen; R_4 is selected from the group consisting of hydrogen and methyl; R_5 is a C_{1-10} divalent alkylene radical such as for example but not limited to methylene or butylene but preferably methylene; the W group is selected from the group consisting of $-CO-$ and $-OCO-$; the Z group is selected from the group consisting of $-O-$ and $-NH-$; the Z_1 groups may be the same or different selected from the group consisting of $-OH$ and $-NH_2$; the Ar groups may be the same or different C_{6-30} aromatic radicals such as for example but not limited to radicals of benzene, naphthalene or phenanthrene; p is a non-negative integer less than 7; q is either 0 or 1; the T groups may be the same or different selected from the group consisting of

WO 03/040200

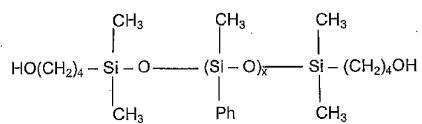
PCT/US02/32774

-OCONH-, -NHCOO-, -NHCONH-, -OCOO-, -OCO- and -COO-; R_6 is a residue of diisocyanate after removing isocyanate groups; R_7 is a residue of diol after removing -OH groups; and U is selected from the group consisting of -OC₁₋₁₂ alkyl radical, -SC₁₋₁₂ alkyl radical and -NHC₁₋₁₂ alkyl radical.

Many α,ω -bis-hydroxyalkyl polysiloxanes or α,ω -bis-aminoalkyl polysiloxanes with varying numbers of aromatic units such as those represented by the structure of Formula 2 are useful in making prepolymers of the present invention. The desired number of aromatic units, such as for example phenyl groups, and the desired prepolymer molecular weight can be produced by reacting 1,3-bis-hydroxyalkyl tetramethyldisiloxane or 1,3-bis-aminoalkyl tetramethyldisiloxane with different combinations of dimethyldimethoxysilane, diphenyldimethoxysilane and methylphenyldimethoxysilane at molar ratios of choice. Alternatively, the same prepolymers may be prepared by the same method using cyclic siloxanes with different levels of phenyl groups, such as 1,3,5-trimethyl-1,3,5-triphenylcyclotrisiloxane, 1,1,3,3,5,5-hexamethylcyclotrisiloxane, 1,1,3,3,5,5-hexaphenylcyclotrisiloxane, rather than using silanes as mentioned above. Some examples of polysiloxane precursors so prepared, not intended to be limiting, are α,ω -bis-hydroxybutylpoly(methylphenylsiloxane) (HBPMPs) represented by Formula 3 below,

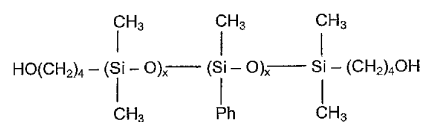
WO 03/040200

PCT/US02/32774



Formula 3

wherein the Ph groups may be the same or different C₆₋₃₀ aromatic substituents such as for example but not limited to phenyl; and x is the same as that defined above for Formula 1; and α,ω -bis-hydroxybutylpoly(methylphenylsiloxane-co-dimethylsiloxane) (HBPMPs-co-DMS) represented by Formula 4 below,



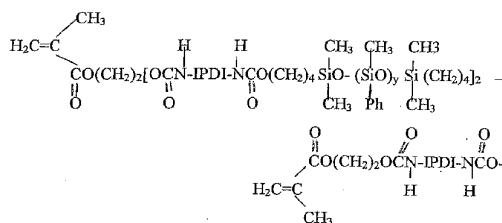
Formula 4

wherein the Ph groups and x are the same as defined above for Formula 3.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

Prepolymers of the present invention are also produced using hydroxyalkyl-terminated polysiloxane precursors with aromatic units such as for example HBPMPs of Formula 3 above. One example of such prepolymers, not intended to be limiting, is derived from isophorone diisocyanate and α,ω -bis-hydroxybutylpoly(methylphenylsiloxane) (HBPMPs), end-capped with 2-hydroxyethylmethacrylate as represented by Formula 5 below,



Formula 5

WO 03/040200

PCT/US02/32774

wherein IPDI represents the residue after removing the isocyanate group, and the Ph groups and x are the same as defined above for Formula 3. The prepolymer represented by Formula 5 has three blocks of IPDI and two blocks of HBPMPs repeating units, commonly referred to as a "diblock" prepolymer. Other prepolymers of similar structure can be prepared by the same method using a hydroxyalkyl-terminated polysiloxane with aromatic units having a molecular weight of choice, and a diisocyanate, a diacid chloride or phosgene in a selected molar ratio and end-capped with a hydroxy or amino containing monomer such as for example 2-hydroxyethyl methacrylate.

Soft, foldable, relatively high refractive index of approximately 1.45 or greater, relatively high elongation of approximately 100 percent or greater polymeric compositions of the present invention are synthesized through the copolymerization of one or more of the subject aromatic-substituted polysiloxane prepolymers with one or more aromatic monomers, alkyl monomers, hydrophilic monomers or a combination thereof.

Examples of aromatic monomers useful in the production of polymeric compositions of the present invention include for example but are not limited to acrylate, methacrylate, acrylamide and methacrylamide, each with C₆₋₃₀ aromatic substituents. More specific examples of such aromatic monomers include but are not limited to phenyl acrylate,

WO 03/040200

PCT/US02/32774

phenyl(meth)acrylate, phenyl acrylamide, benzyl acrylate, benzyl acrylamide, phenylethylacrylate, phenyl(meth)acrylamide, phenylethyl(meth)acrylate and benzyl(meth)acrylate.

Examples of alkyl monomers useful in the production of polymeric compositions of the present invention include for example but are not limited to C₁₋₂₀ alkyl acrylate, C₁₋₂₀ alkyl methacrylate, C₅₋₂₀ acrylamide and C₅₋₂₀ methacrylamide. More specific examples of such alkyl monomers include for example but are not limited to methyl acrylate, ethyl acrylate, n-propyl acrylate, n-butyl acrylate, n-hexyl acrylate, n-octyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, n-propyl methacrylate, n-butyl methacrylate, n-hexyl methacrylate, n-octyl methacrylate, 2-ethylhexyl methacrylate and n-octyl acrylamide.

Examples of hydrophilic monomers useful in the production of polymeric compositions of the present invention include for example but are not limited to N,N-dimethyl acrylamide, N-vinylpyrrolidone, 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA), glycerol methacrylate, 2-hydroxyethyl acrylate, acrylamide, n-methyl acrylamide, acrylic acid and (meth)acrylic acid.

The polymeric compositions of the present invention have relatively high refractive indexes of approximately 1.45 or greater, relatively low glass transition temperatures of approximately 30 degrees Celsius or less and

WO 03/040200

PCT/US02/32774

relatively high elongation of approximately 100 percent or greater. The polymeric compositions of the present invention with the desirable physical properties noted herein are particularly useful in the manufacture of ophthalmic devices such as but not limited to intraocular lenses (IOLs) and corneal inlays. Examples of polymeric compositions having the above mentioned physical characteristics include those derived from the prepolymer of Formula 5, benzyl acrylate, benzyl methacrylate and dimethylacrylamide (DMA) at different weight ratios. These polymeric materials are either xerogels or hydrogels with up to twenty percent water content by weight per volume (W/V).

IOLs having thin optic portions are critical in enabling a surgeon to minimize surgical incision size. Keeping the surgical incision size to a minimum reduces intraoperative trauma and postoperative complications. A thin IOL optic portion is also critical for accommodating certain anatomical locations in the eye such as the anterior chamber and the ciliary sulcus. IOLs may be placed in the anterior chamber for increasing visual acuity in both aphakic and phakic eyes and placed in the ciliary sulcus for increasing visual acuity in phakic eyes.

The preferred polymeric compositions of the present invention have the flexibility required to allow ophthalmic devices manufactured from the same to be folded or deformed for insertion into an eye through the smallest

WO 03/040200

PCT/US02/32774

possible surgical incision, i.e., 3.5 mm or smaller. It is unexpected that the subject polymeric compositions described herein could possess the ideal physical properties disclosed herein. The ideal physical properties of the subject polymeric compositions are unexpected because high refractive index monomers or copolymers typically lend to polymers that have increased crystallinity and decreased clarity, which does not hold true in the case of the subject polymeric compositions.

One or more suitable ultraviolet light absorbers may optionally be used in the manufacture of the subject compositions. Such ultraviolet light absorbers include for example but are not limited to β -(4-benzotriazolyl-3-hydroxyphenoxy) ethyl acrylate, 4-(2-acryloxyethoxy)-2-hydroxybenzophenone, 4-methacryloxy-2-hydroxybenzophenone, 2-(2'-methacryloxy-5'-methylphenyl)benzotriazole, 2-(2'-hydroxy-5'-methacryoxyethylphenyl)-2H-benzotriazole, 2-[3'-tert-butyl-2'-hydroxy-5'-(3"-methacryloyloxypropoxy)phenyl]-5-chlorobenzotriazole, 2-[3'-tert-butyl-5'-(3"-dimethylvinylsilylpropoxy)-2'-hydroxyphenyl]-5-methoxybenzotriazole, 2-(3'-allyl-2'-hydroxy-5'-methylphenyl)benzotriazole, 2-[3'-tert-butyl-2'-hydroxy-5'-(3"-methacryloyloxypropoxy)phenyl]-5-methoxybenzotriazole, and 2-[3'-tert-butyl-2'-hydroxy-5'-(3"-methacryloyloxypropoxy)phenyl]-5-chlorobenzotriazole wherein β -(4-benzotriazolyl-3-hydroxyphenoxy)ethyl acrylate is the preferred ultraviolet light absorber due to its effectiveness and availability.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

The subject compositions having refractive indices of approximately 1.45 or greater and elongation of 100 percent or greater are described in still greater detail in the examples that follow.

EXAMPLE 1 - Preparation of hydroxybutyl-terminated copolymer of dimethylsiloxane and diphenylsiloxane:

1,3-bis(hydroxybutyl)tetramethyl disiloxane (33.70 g, 0.118 mole), dimethyldimethoxysilane (403.18 g, 3.25 moles) and diphenyldimethoxysilane (272.33 g, 1.08 moles) were added in a one-liter round bottom flask. Water (78.29 g) and concentrated hydrochloric acid (11.9 mL) were then slowly added to the flask. The contents of the flask were refluxed for one hour. Methanol (253.3 mL) was distilled from the contents. Water (160 mL) and concentrated hydrochloric acid (130 mL) was added to the flask. The contents of the flask were refluxed for one hour. The contents of the flask were then poured into a separatory funnel. The silicone layer was separated, diluted with 500 mL ether and washed once with 250 mL water, twice with 250 mL 5-percent sodium bicarbonate aqueous solution and twice with 250 mL water. The final organic layer was dried with magnesium sulfate, and then vacuum stripped at 80 degrees Celsius (0.1 mm Hg) to give the crude product. The crude product was then

WO 03/040200

PCT/US02/32774

dissolved in 50/50 cyclohexane/methylene chloride and then passed through a silica gel column with the same solvent mixture. The final product was collected in tetrahydrofuran (THF) by passing THF through the silica gel column. The THF fractions were combined, dried and vacuum stripped to give the final product. Size exclusion chromatography (SEC) measurements of the final product indicated less than three percent cyclics and a molecular weight of 2821 by titration.

EXAMPLE 2 - Preparation of methacrylate-capped prepolymer of polysiloxane containing both dimethylsiloxane and diphenylsiloxane units:

A 500-mL round bottom flask equipped with reflux condenser and nitrogen blanket was charged with isophorone diisocyanate (5.031 g, 0.0227 mole), the hydroxybutyl-terminated copolymer of dimethylsiloxane and the diphenylsiloxane from Example 1 (51.4465 g, 0.0189 mole), dibutyltin dilaurate (0.1811 g) and methylene chloride (150 mL). The flask contents were refluxed. After about 90 hours of reflux, the isocyanate was found decreased to 16.2 percent (theoretical 16.7 percent) of original. The contents of the flask were allowed to cool to ambient temperature.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

Hydroxyethyl methacrylate (HEMA) (1.1572 g) and 1,1'-2-bi-naphthol (5.7 mg) were added to the flask and stirred. After seven days, NCO peak disappeared from IR spectrum and the reaction was terminated. The product was obtained at quantitative yield after removing solvent.

EXAMPLE 3 - Preparation of hydroxybutyl-terminated

polymethylsiloxane with fifty percent phenyl content:

1,3- bis (hydroxybutyl)tetramethyldisiloxane (13.18g, 0.474 mole) and dimethoxyphenylmethylsilane (238.08 g, 1.306 moles) were added to a one-liter round bottom flask. Water (23.58 g or 1.31 mole) and concentrated hydrochloric acid (4.8 mL) were then slowly added to the flask and the contents refluxed at 70 degrees Celsius for one hour. After refluxing, methanol (69.2 g) was distilled from the flask and 44 mL of water and 44 mL of concentrated hydrochloric acid were added to the reaction mixture. The contents of the flask were then refluxed for 3.5 hours prior to being poured into a separatory funnel. The silicone layer was separated, diluted with 500-mL ether and washed twice with 100-ml water, twice with 100 mL five percent sodium bicarbonate aqueous solution and twice with 250-mL water. The final organic layer was dried with magnesium sulfate, and then vacuum stripped at 80 degrees Celsius (0.1 mm Hg) to give a clear viscous crude product.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

The crude product was then purified by silica gel column chromatography using the same method as described in Example 1 above. The THF solutions containing product were combined and dried with magnesium sulfate. The solvent was vacuum stripped to give the final product. The molecular weight of the final product as determined by titration was 2,697.

EXAMPLE 4 - Preparation of methacrylate-capped prepolymer of polysiloxane containing methylphenyl siloxane units:

The procedure and feed ratio of components used in the present example were the same as those of Example 2 above, except hydroxybutyl terminated polymethylphenylsiloxane was used rather than hydroxybutyl-terminated copolymer of dimethylsiloxane and diphenylsiloxane.

EXAMPLE 5 - Preparation of hydroxybutyl-terminated copolymer of dimethylsiloxane and diphenylsiloxane with a 27:9 ratio of methyl/phenyl and a molecular weight of 4000:

The preparation procedure, ingredients and ingredient feed ratio used in the present example were the same as those of Example 1, except

WO 03/040200

PCT/US02/32774

preparative SEC was used to purify the crude product. In so doing, the crude product was dissolved in THF (10 % w/v) and passed through a preparative SEC unit. The final product, after stripping off all solvent, was over 97 percent pure, with less than 3 percent cyclic impurities. The molecular weight of the final product as determined by titration was 4158.

EXAMPLE 6 - Preparation of methacrylate-capped prepolymer of polysiloxane containing both dimethylsiloxane and diphenylsiloxane with 25 percent phenyl units:

The procedure employed in the present example was the same as that described in Example 2 above, except a feed ratio of 4.5 : 3.5 : 2.0 on a molar basis for isophorone diisocyanate, silicon of Example 5 and HEMA was used. The isocyanate content before adding the HEMA was 18.5 percent.

EXAMPLE 7 - Preparation of hydroxybutyl-terminated copolymer of dimethylsiloxane and phenylmethylsiloxane with a 1:3 ratio of total methyl to phenyl attached to silicon and molecular weight of 4000:

In the present example, the same procedure was employed as that of

WO 03/040200

PCT/US02/32774

Example 1, except that the amounts of ingredients used were varied. In the present example, 4-bis(4-hydroxybutyl)tetramethyldisiloxane (19.08 g, 0.0686 mole), dimethoxydimethylsilane (151.67 g, 1.223 mole) and dimethoxyphenylmethylsilane (222.24 g, 1.219 mole) were used. The crude product, after dried, was passed through a preparative SEC column with a 10 % w/v THF solution (190 mL inject). The purified product was over 97 percent pure with a molecular weight of 4490.

EXAMPLE 8 - Preparation of methacrylate-capped prepolymer of polysiloxane containing both dimethylsiloxane and phenylmethylsiloxane having 25 percent total phenyl units (2 blocks of silicone):

The procedure of the present example was the same as that described in Example 12 below, except a feed ratio of 3 : 2 : 2 on a molar basis of isophorone diisocyanate, silicon of Example 7 and HEMA was used.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

EXAMPLE 9 - Preparation of methacrylate-capped prepolymer of**polysiloxane containing both dimethylsiloxane and****phenylmethylsiloxane having 25 percent total phenyl****units (1 block of silicone):**

The procedure of the present example was the same as that described in Example 2 above, except a feed ratio of 2 : 1 : 2 on molar basis of isophorone diisocyanate, silicon of Example 7 and HEMA was used.

EXAMPLE 10 - Preparation of methacrylate-capped prepolymer of**polysiloxane containing both dimethylsiloxane and****phenylmethylsiloxane having 25 percent total phenyl****units (3 blocks of silicone):**

The procedure of the present example was the same as that described in Example 2 above, except a feed ratio of 4 : 3 : 2 on molar basis of isophorone diisocyanate, silicon of Example 7 and HEMA was used.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

**EXAMPLE 11 - Preparation of films by ultraviolet light curing of
the final product of Example 2 above (FPEX 2):**

The formulations set forth in Chart 1 below also included 0.25 parts benzotriazole methacrylate, 20 parts of hexanol and 1 percent 2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone. The formulations were cured between two silane-treated glass plates under an ultraviolet (UV) light source with an intensity of 300 microwatts for 2 hours. The cured films were then released, extracted in isopropanol for over 4 hours and dried in a vacuum oven at 70 degrees Celsius overnight. The films without extractables were dried in air. All dried films were then placed in a borate buffered saline overnight before characterization. All films had a thickness of 170-200 microns. Tensile tests were performed in borate buffered saline according to ASTM D-1708. The results are set forth in Chart 1 below.

CHART 1

Sample:	A	B	C	D	E	F	G
Formulation:							
FPEX 2	65	60	60	60	60	55	50
BzA	15	15	20	10	25	25	20
BzMA	15	15	10	20	5	5	10
DMA	5	10	10	10	10	15	20

WO 03/040200

PCT/US02/32774

Chart 1 - Continued

Properties:

% Extractables	3.4	7.5	6.9	6.9	7.1	8.0	11.1
% Water	2.6	5.7	6.9	9.6	13	11.8	10.8
Modulus g/mm ²	1964	1791	816	1980	309	282	132
(Std. Deviation)	(456)	(253)	(56)	(357)	(43)	(43)	(3)
% Elongation	359	379	389	303	363	360	374

BzA = benzyl acrylate**BzMA** = benzyl methacrylate**DMA** = N,N-dimethylacrylamide**EXAMPLE 12 - UV curing of formulations with a UV filter:**

The formulations of the present example also include 0.25 parts benzotriazole methacrylate, 1.0 parts bis-(2,4,6-trimethyl) benzoyl phenyl phosphineoxide and 20 parts hexanol. The formulations were cured with the same light source as that used in Example 11 above, except an UV filter was placed between the light source and the glass plates. All processing conditions were the same as those of Example 11. The results are set forth in Chart 2 below.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

CHART 2

Sample:	H	I	J	K
Formulation:				
FPEx2	100	60	0	0
FPEx4	0	0	65	0
FPEx6	0	0	0	65
BzA	0	15	15	15
BzMA	0	15	15	15
DMA	0	10	5	5
Properties:				
% Extractables	5.0	4.8	5.5	15.1
% Water	0.4	0	1.3	0.5
Modulus g/mm ²	45	1209	83	2176
(Std. Deviation)	(1)	(203)	(4)	(499)
% Elongation	111	355	313	320

WO 03/040200

PCT/US02/32774

**EXAMPLE 13 - Comparison of 2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone
and bis (2,4,6-trimethyl) benzoyl phenyl phosphineoxide
in UV curing with a UV filter:**

In the present example, Sample K was used except 2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone was included in the formulation rather than bis (2,4,6-trimethyl) benzoyl phenyl phosphineoxide. After exposure to an UV light source for 2 hours, the formulation remained fluid.

**EXAMPLE 14 - Comparison of 2-benzyl-2-dimethylamino-1-
(morpholinophenyl)-butan-1-one and bis (2,4,6-trimethyl)
benzoyl phenyl phosphineoxide in UV curing:**

In the present example, Sample K was used except 2-benzyl-2-dimethylamino-1-(morpholinophenyl)-butan-1-one was included in the formulation rather than bis (2,4,6-trimethyl) benzoyl phenyl phosphineoxide. Films of the so modified Sample K had the following properties: 13.2 % extractables; 0.5 % water; 309 $\pm$ 5 % elongation and a modulus of 1841 $\pm$ 262 g/mm².

WO 03/040200

PCT/US02/32774

Results from Examples 13 and 14 indicate that 2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone does not work when the intensity of light in the UV region is curtailed. However, 2-benzyl-2-dimethylamino-1-(morpholinophenyl)-butan-1-one and bis (2,4,6-trimethyl) benzoyl phenyl phosphineoxide proved to work equally well.

EXAMPLE 15 - Curing with blue light as compared to an UV light

source:

A quantity of modified Sample K of Example 14 was cured using a blue light source. The films cured using the blue light source had the following properties: modulus g/mm^2 1806 ± 18 and % elongation 321 ± 18 . The properties were essentially the same as those of Example 14 above, which indicates that both light sources work equally well.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

**EXAMPLE 16 - Curing same formulations but with different
prepolymers with a blue light source:**

In the present example, the formulations set forth below in Chart 3 were cured using a blue light source as described in Example 15 above. Each formulation also included 0.25 parts benzotriazole methacrylate, 1 percent 2-benzyl-2-dimethylamino-1-(morpholinophenyl)-butan-1-one and 20 parts hexanol. All films were processed according to the same procedure prior to characterization.

CHART 3

Sample:	L	M	N	O	P
Formulation:					
FPEx2	50	0	0	0	0
FPEx6	0	50	0	0	0
FPEx8	0	0	50	0	0
FPEx9	0	0	0	50	0
FPEx10	0	0	0	0	50
BzA	20	20	20	20	20
BzMA	10	10	10	10	10
DMA	20	20	20	20	20

WO 03/040200

PCT/US02/32774

Chart 3 - Continued

Properties:

% Extractables	15.6	14.4	11.6	8.4	13.1
% Water	11.7	10.5	7.8		
Modulus, g/mm ²	94	131	108	279	115
(Std. Deviation)	(8)	(41)	(7)	(26)	(9)
% Elongation	438	415	346	222	290

**EXAMPLE 17 - Curing low water and no water formulations using
a blue light source:**

In the present example, the formulations set forth below in Chart 4 were cured using a blue light source as described in Example 15 above. Each formulation also included 0.25 parts benzotriazole monomer, 1 percent 2-benzyl-2-dimethylamino-1-(morpholinophenyl)-butan-1-one and 20 parts hexanol. All films were processed according to the same procedure prior to characterization.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

CHART 4

Sample:	Q	R	S	T	U	V
Formulation:						
FPEx2	90	0	0	0	0	0
FPEx4	0	90	0	0	0	0
FPEx6	0	0	90	0	0	0
FPEx8	0	0	0	90	85	85
BzA	0	0	0	0	5	0
BzMA	5	5	5	5	5	10
DMA	5	5	5	5	5	5
Properties:						
% Extractables	17.1	9.7	12.0	13.6	12.8	13.4
% Water	3.0	4.4	2.1	2.3	0.3	0
Modulus, g/mm ²	69	81	81	63	62	104
(Std. Deviation)	(1)	(4)	(4)	(4)	(15)	(9)
% Elongation	134	137	132	213	127	203

WO 03/040200

PCT/US02/32774

EXAMPLE 18 - Cast molding of formulations:

In the present example, a quantity of Sample K from Example 12 above and a quantity of Sample P from Example 16 above were cast molded between two plastic molds under a UV light source to produce IOLs. The subject IOLs were extracted with isopropanol and proved to have good clarity.

Medical devices produced using the polymeric compositions of the present invention may be manufactured in accordance with methods known to those skilled in the art of the specific ophthalmic device being produced. For example, if an intraocular lens is to be produced, the same may be manufactured by methods known to those skilled in the art of intraocular lens production.

Ophthalmic devices such as but not limited to IOLs and corneal inlays manufactured using the polymeric compositions of the present invention can be of any design capable of being rolled or folded for implantation through a relatively small surgical incision, i.e., 3.5 mm or less. For example, intraocular implants such as IOLs comprise an optic portion and one or more

WO 03/040200

PCT/US02/32774

haptic portions. The optic portion reflects light onto the retina and the permanently attached haptic portions hold the optic portion in proper alignment within an eye. The haptic portions may be integrally formed with the optic portion in a one-piece design or attached by staking, adhesives or other methods known to those skilled in the art in a multipiece design.

The subject ophthalmic devices, such as for example IOLs, may be manufactured to have an optic portion and haptic portions made of the same or differing materials. Preferably, in accordance with the present invention, both the optic portion and the haptic portions of the IOLs are made of the same polymeric composition of the present invention. Alternatively however, the IOL optic portion and haptic portions may be manufactured from different materials and/or different formulations of the polymeric compositions of the present invention, such as described in detail in U.S. Patent Numbers 5, 217,491 and 5,326,506, each incorporated herein in their entirety by reference. Once the material(s) are selected, the same may be cast in molds of the desired shape or cast in the form of rods and lathed or machined into disks. If cast in the form of rods and lathed or machined into disks, the disks may then be lathed or machined at a relatively low temperature below that of the glass transition temperature of the material(s) to produce IOLs. The IOLs whether molded or machined are then cleaned, polished, packaged and sterilized by customary methods known to those skilled in the art.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

In addition to IOLs, the polymeric compositions of the present invention are also suitable for use in the production of other ophthalmic devices such as contact lenses, keratoprotheses, capsular bag extension rings, corneal inlays, corneal rings and like devices.

Ophthalmic devices manufactured using the unique polymeric compositions from the unique prepolymers and prepolymer precursors of the present invention are used as customary in the field of ophthalmology. For example, in a surgical cataract procedure, an incision is placed in the cornea of an eye. Through the corneal incision the cataractous natural lens of the eye is removed (aphakic application) and an IOL is inserted into the anterior chamber, posterior chamber or lens capsule of the eye prior to closing the incision. However, the subject ophthalmic devices may likewise be used in accordance with other surgical procedures known to those skilled in the field of ophthalmology.

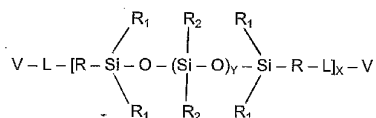
While there is shown and described herein certain prepolymers, polymeric compositions, methods of producing the prepolymers and polymeric compositions and ophthalmic devices made from the subject prepolymers and polymeric compositions in accordance with the present invention. Likewise, it will be manifest to those skilled in the art that various modifications may be made without departing from the spirit and scope of the underlying inventive concept and that the same is not limited to particular structures herein shown and described except insofar as indicated by the scope of the appended claims.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

We claim:

1. A prepolymer comprising:



wherein the V groups may be the same or different unsaturated photo or thermal polymerizable substituents of the general structure $R_3CH=C(R_4)(CH_2)_p(W)_q(Z)_q(Ar)_qR_5$; the R groups may be the same or different saturated C_{1-10} hydrocarbon substituents; the R_1 groups may be the same or different C_{1-10} alkyl substituents; the R_2 groups may be the same or different selected from the group consisting of C_{1-10} alkyl substituents, C_{1-10} fluoroalkyl substituents, C_{2-20} alkyl-fluoroalkyl substituents and C_{6-30} aromatic substituents such as for example but not limited to phenyl; the L groups, which may or may not be present in the subject prepolymers, may be the same or different urethane, urea, carbonate or ester linkages; y is a natural number greater than 4 representing the sum of siloxane moieties with randomly differing R_2 groups as defined above so as to have a molar ratio of aromatic substituents to alkyl substituents no less than 1:4; x is a natural

WO 03/040200

PCT/US02/32774

number such that the prepolymer molecular weight is at least approximately 1000 and refractive index is at least approximately 1.45; R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-10} alkyl and $-CO-U-R_1$, but preferably hydrogen; R_4 is selected from the group consisting of hydrogen and methyl; R_5 is a C_{1-10} divalent alkylene radical; the W group is selected from the group consisting of $-CO-$ and $-OCO-$; the Z group is selected from the group consisting of $-O-$ and $-NH-$; the Ar groups may be the same or different C_{6-30} aromatic radicals; p is a non-negative integer less than 7; q is either 0 or 1; and U is selected from the group consisting of $-OC_{1-12}$ alkyl radical, $-SC_{1-12}$ alkyl radical and $-NHC_{1-12}$ alkyl radical.

2. The prepolymer of claim 1 wherein at least one of said V groups is an acrylate group.
3. The prepolymer of claim 1 wherein at least one of said V groups is a methacrylate group.
4. The prepolymer of claim 1 wherein at least one of said L groups is a urethane linkage.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

5. The prepolymer of claim 1 wherein each R₁ group is methyl and each R₂ group is phenyl.
6. The prepolymer of claim 1 wherein each R group is trimethylene or tetramethylene.
7. A polymeric composition produced through the copolymerization of one or more prepolymers of claim 1 with one or more aromatic monomers, alkyl monomers, hydrophilic monomers or a combination thereof.
8. The polymeric composition of claim 7 wherein said one or more aromatic monomers are selected from the group consisting of acrylates, methacrylates, acrylamides and methacrylamides, each with aromatic substituents.
9. The polymeric composition of claim 7 wherein said one or more aromatic monomers are selected from the group consisting of phenyl acrylate, phenyl(meth)acrylate, phenyl acrylamide, benzyl acrylate, benzyl acrylamide, phenylethylacrylate, phenyl(meth)acrylamide, phenylethyl(meth)acrylate and benzyl(meth)acrylate.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

10. The polymeric composition of claim 7 wherein said one or more alkyl monomers are selected from the group consisting of C₁₋₂₀ alkyl acrylate, C₁₋₂₀ alkyl methacrylate, C₅₋₂₀ acrylamide and C₅₋₂₀ methacrylamide.
11. The polymeric composition of claim 7 wherein said one or more alkyl monomers are selected from the group consisting of methyl acrylate, ethyl acrylate, n-propyl acrylate, n-butyl acrylate, n-hexyl acrylate, n-octyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, n-propyl methacrylate, n-butyl methacrylate, n-hexyl methacrylate, n-octyl methacrylate, 2-ethylhexyl methacrylate and n-octyl acrylamide.
12. The polymeric composition of claim 7 wherein said one or more hydrophilic monomers are selected from the group consisting of N,N-dimethyl acrylamide, N-vinylpyrrolidone, 2-hydroxyethyl methacrylate, glycerol methacrylate, 2-hydroxyethyl acrylate, acrylamide, n-methyl acrylamide, acrylic acid and (meth)acrylic acid.
13. A method of manufacturing the prepolymer of claim 1 comprising:
reacting a hydroxyalkyl-terminated polysiloxane with a diisocyanate, a diacidchloride or phosgene; and
end-capping with a hydroxy or amino containing monomer.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

14. The method of claim 13 wherein said diisocyanate is isophorone diisocyanate.
15. A method of producing the polymeric composition of claim 7 useful in the manufacture of ophthalmic devices comprising:
reacting one or more polysiloxane prepolymers with one or more aromatic monomers, alkyl monomers or hydrophilic monomers.
16. The method of claim 15 wherein said one or more aromatic monomers are selected from the group consisting of acrylates, methacrylates, acrylamides and methacrylamides, each with aromatic substituents.
17. The method of claim 15 wherein said one or more aromatic monomers are selected from the group consisting of phenyl acrylate, phenyl(meth)acrylate, phenyl acrylamide, benzyl acrylate, benzyl acrylamide, phenylethylacrylate, phenyl(meth)acrylamide, phenylethyl(meth)acrylate and benzyl(meth)acrylate.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

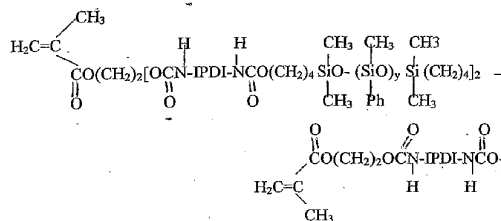
18. The method of claim 15 wherein said one or more alkyl monomers are selected from the group consisting of C₁₋₂₀ alkyl acrylate, C₁₋₂₀ alkyl methacrylate, C₅₋₂₀ acrylamide and C₅₋₂₀ methacrylamide.
19. The method of claim 15 wherein said one or more alkyl monomers are selected from the group consisting of methyl acrylate, ethyl acrylate, n-propyl acrylate, n-butyl acrylate, n-hexyl acrylate, n-octyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, n-propyl methacrylate, n-butyl methacrylate, n-hexyl methacrylate, n-octyl methacrylate, 2-ethylhexyl methacrylate and n-octyl acrylamide.
20. The method of claim 15 wherein said one or more hydrophilic monomers are selected from the group consisting of N,N-dimethyl acrylamide, N-vinylpyrrolidone, 2-hydroxyethyl methacrylate, glycerol methacrylate, 2-hydroxyethyl acrylate, acrylamide, n-methyl acrylamide, acrylic acid and (meth)acrylic acid.
21. A method of producing an ophthalmic device using the polymeric composition produced through the method of claim 15 comprising:
casting said polymeric composition in the form of a rod;
lathing or machining said rod into disks; and
lathing or machining said disks into an ophthalmic device.

WO 03/040200

PCT/US02/32774

22. A method of using the ophthalmic device produced through the method of claim 21 comprising:
- making an incision in the cornea of an eye; and
 - implanting said ophthalmic device.
23. A method of producing an ophthalmic device using a polymeric composition produced from one or more of the prepolymers of claim 1 comprising:
- pouring said polymeric composition prior to curing into a mold;
 - curing said polymeric composition; and
 - removing said polymeric composition from said mold following curing thereof.
24. A method of using the ophthalmic device produced through the method of claim 21 or 23 comprising:
- making an incision in the cornea of an eye; and
 - implanting said ophthalmic device.

25. A prepolymer comprising:



wherein IPDI represents an isophorone diisocyanate residue after removing an isocyanate group, the Ph groups are the same or different aromatic substituents and x is a natural number such that the prepolymer molecular weight is at least approximately 1000 and refractive index is at least approximately 1.45.

【国際調査報告】

PATENT SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 02/32774

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C08F30/08	C08G77/00	G02B1/04	A61F2/16	G02C7/00
	C07F7/08				

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)

IPC 7 C08F C08G G02B A61F G02C C07F

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, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 604 519 A (BAUSCH & LOMB) 9 December 1981 (1981-12-09) the whole document ---	1-12, 15-23
A	EP 0 335 312 A (HOYA CORP) 4 October 1989 (1989-10-04) the whole document ---	1-25
A	US 5 444 106 A (RICHARDS THOMAS P ET AL) 22 August 1995 (1995-08-22) the whole document ---	1-25
A	US 6 039 913 A (LOHMANN DIETER ET AL) 21 March 2000 (2000-03-21) the whole document --- --/--	1-25

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 claims 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

6 December 2002

13/12/2002

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-(0) 340-2040; fx: 31 651 esp ntl
Fax: (+31-(0) 340-2016

Koessler, J-L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/32774

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 737 558 A (FALCETTA JOSEPH J ET AL) 12 April 1988 (1988-04-12) the whole document	1-25
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 487 (P-1121), 23 October 1990 (1990-10-23) & JP 02 198415 A (MENIKON:KK;OTHERS: 01), 6 August 1990 (1990-08-06) abstract	1-25
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 101 (C-574), 9 March 1989 (1989-03-09) & JP 63 277210 A (MENIKON:KK), 15 November 1988 (1988-11-15) abstract	1-25
A	US 4 537 943 A (TALCOTT THOMAS D) 27 August 1985 (1985-08-27) the whole document	1-25

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PCT/US 02/32774	
Information on patent family members					
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
GB 1604519	A	09-12-1981	AR 230888 A1	31-07-1984	
			AU 520092 B2	14-01-1982	
			AU 3658078 A	06-12-1979	
			BE 868504 A1	16-10-1978	
			BR 7804596 A	17-04-1979	
			CA 1102484 A1	02-06-1981	
			CH 643367 A5	30-05-1984	
			DE 2829367 A1	08-02-1979	
			DK 237078 A ,B,	26-01-1979	
			FR 2398782 A1	23-02-1979	
			HK 43982 A	15-10-1982	
			IE 46981 B1	16-11-1983	
			IT 1159887 B	04-03-1987	
			JP 1303075 C	14-02-1986	
			JP 54024047 A	23-02-1979	
			JP 60028329 B	04-07-1985	
			MX 152323 A	27-06-1985	
			NL 7807833 A ,B,	29-01-1979	
			NO 781853 A ,B,	26-01-1979	
			SE 443665 B	03-03-1986	
			SE 7806122 A	26-01-1979	
			US 4208506 A	17-06-1980	
			US 4153641 A	08-05-1979	
			US 4189546 A	19-02-1980	
			CA 1107433 A1	18-08-1981	
			FR 2417517 A1	14-09-1979	
			JP 54115590 A	08-09-1979	
EP 0335312	A	04-10-1989	JP 1244762 A	29-09-1989	
			JP 7061357 B	05-07-1995	
			DE 68916079 D1	21-07-1994	
			DE 68916079 T2	10-11-1994	
			EP 0335312 A2	04-10-1989	
US 5444106	A	22-08-1995	US 5147396 A	15-09-1992	
			EP 0736062 A1	09-10-1996	
			JP 9510741 T	28-10-1997	
			WO 9517460 A1	29-06-1995	
			AT 155501 T	15-08-1997	
			DE 69220950 D1	21-08-1997	
			DE 69220950 T2	04-12-1997	
			DK 593684 T3	06-10-1997	
			EP 0593684 A1	27-04-1994	
			ES 2113955 T3	16-05-1998	
			JP 6508657 T	29-09-1994	
US 6039913	A	21-03-2000	WO 9321245 A1	28-10-1993	
			NONE		
US 4737558	A	12-04-1988	US 4633003 A	30-12-1986	
			US 4690993 A	01-09-1987	
			US 4640941 A	03-02-1987	
JP 02198415	A	06-08-1990	JP 2804279 B2	24-09-1998	
JP 63277210	A	15-11-1988	JP 1899547 C	27-01-1995	
			JP 6027910 B	13-04-1994	

Form PCT/ISA210 (patent family search) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
Information on patent family members			
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)
US 4537943	A	27-08-1985	NONE

International Application No	
PCT/US 02/32774	

Publication date	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI, GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,N Z,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ライ, ユーチン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 4 5 3 4, ピッツフォード, クーパー ウッズ 2 3

(72)発明者 クイン, エドモンド ティー.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 4 6 2 2, ロチェスター, イースト リッジ ロード 2
3 7 3, アpartment 9 4

Fターム(参考) 4C081 AB22 CA081 CA271 CC01 CC09 DA01 EA05

4C097 AA25 BB01 DD02 EE03 EE06

4J034 BA03 DA01 DB04 DM01 DM12 HA07 HA11 JA41 MA18 QB08
QB16 RA02 RA13

4J127 AA01 AA04 AA06 AA07 BB031 BB091 BB111 BB151 BB161 BB191
BB201 BB221 BB231 BC021 BC131 BC141 BC151 BD291 BE56Y BE561
BF70Y BF701 BF71Y BF711 BF78Y BF781 CB02 CB06 CB13 CB14
CB16 FA25 FA27 FA43