

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6105589号
(P6105589)

(45) 発行日 平成29年3月29日(2017.3.29)

(24) 登録日 平成29年3月10日(2017.3.10)

(51) Int.Cl.

A61L 27/16 (2006.01)
A61F 2/16 (2006.01)

F 1

A61L 27/16
A61F 2/16

請求項の数 18 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2014-530891 (P2014-530891)
 (86) (22) 出願日 平成24年9月14日 (2012.9.14)
 (65) 公表番号 特表2015-502764 (P2015-502764A)
 (43) 公表日 平成27年1月29日 (2015.1.29)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2012/055561
 (87) 國際公開番号 WO2013/040449
 (87) 國際公開日 平成25年3月21日 (2013.3.21)
 審査請求日 平成27年9月3日 (2015.9.3)
 (31) 優先権主張番号 61/535,849
 (32) 優先日 平成23年9月16日 (2011.9.16)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/599,756
 (32) 優先日 平成24年2月16日 (2012.2.16)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 509249737
 ベンズ リサーチ アンド ディベロップ
 メント コーポレーション
 アメリカ合衆国 フロリダ州 サラソータ
 パークランド ドライブ 6447 ピ
 ー. オー. ボックス 1839
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

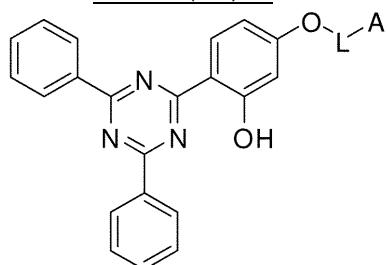
(54) 【発明の名称】眼内レンズ用の紫外光吸収材料およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 少なくとも1種の第一モノマーと、

下記式(I) :



10

(式中、Lが、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ部分によって置換されたC₁～C₅アルキルであり；Aがアクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、またはメタクリルアミド部分であり、かつLが、Aの酸素原子または窒素原子によってAと共有結合している。)で表されるトリスアリール-1,3,5-トリアジン部分を含む少なくとも1種の第二モノマーと

を含む混合物を重合させる段階；

(b) コポリマーから光学部を形成する段階

を含む、370 nmの紫外線の透過率を低減させることができ眼内レンズを作製する方法で

20

あって、

第二モノマーが、段階(a)において重合される乾燥混合物全体に対して0.05～0.20重量%存在し、水和時の厚さが300ミクロン～1000ミクロンの、レンズの光学部において、370nmの紫外線の透過率が10パーセントまたはそれ以下であり；かつ第二モノマーの量が、紫外線の透過率以外の該レンズの物理的特性に実質的に影響を及ぼさない、前記方法。

【請求項2】

実質的に影響を受けない物理的特性が屈折率、含水率、およびガラス転移温度のうちの少なくとも1つである、請求項1記載の方法。

【請求項3】

10

第二モノマーが、約0.10～0.20重量パーセント存在する、請求項1記載の方法。

【請求項4】

段階(a)の混合物が、少なくとも2種の第一モノマーを含有し、得られるポリマーが、約5パーセントまたはそれ以下の含水率を有する、請求項1記載の方法。

【請求項5】

段階(a)の混合物が、少なくとも2種の第一モノマーを含有し、得られるポリマーが、約20パーセント～約30パーセントの含水率を有する、請求項1記載の方法。

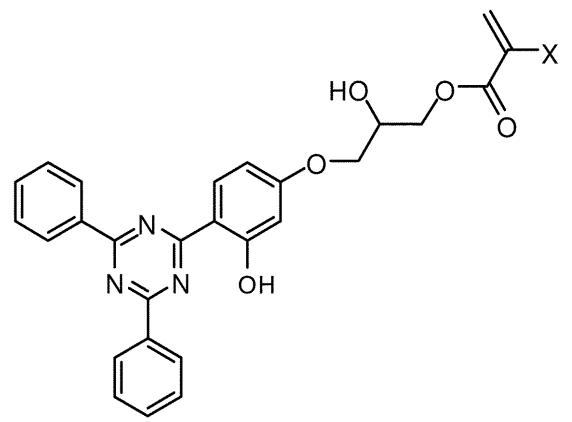
【請求項6】

Lが、1つのヒドロキシ部分によって置換されたC₃アルキルであり、かつAがアクリレートまたはメタクリレートである、請求項1に記載の方法。

20

【請求項7】

第二モノマーが式(III)によって表される、請求項3記載の方法：



30

式中、XがHまたはCH₃である。

【請求項8】

前記眼内レンズが、波長約370 nmの紫外線について6パーセントまたはそれ以下の透過率を有する、請求項3記載の方法。

【請求項9】

第二モノマーが、ポリマー全体に対して約0.13～約0.17重量パーセント存在する、請求項3記載の方法。

40

【請求項10】

少なくとも1種の第二モノマーが4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含み、4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含む該モノマーが、乾燥ポリマー全体の0.10～0.15重量パーセントを構成する、請求項1記載の方法。

【請求項11】

前記レンズが折り畳み可能な眼内レンズであり、該折り畳み可能な眼内レンズが、9パーセントまたはそれ以下の透過率を有する、請求項10記載の方法。

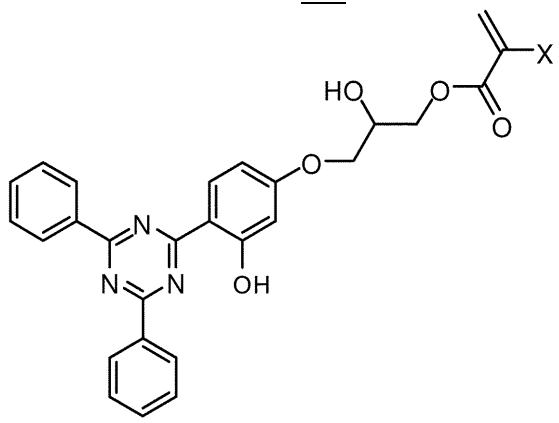
【請求項12】

50

前記第一モノマーが、メチルメタクリレートおよびエチレングリコールジメタクリレートを含まない、またはメチルメタクリレートおよびエチレングリコールジメタクリレートからなるものではない、請求項1記載の方法。

【請求項13】

第二モノマーが式(III)によって表される、請求項1記載の方法：



(III)

式中、XがHまたはCH₃である。

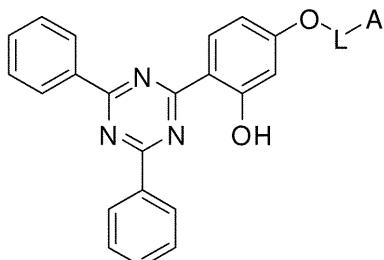
【請求項14】

(a) 1種の第一モノマーと、

(b) 4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含み、乾燥ポリマー全体に対して約0.05～約0.20重量パーセント存在する第二モノマーとを少なくとも含む少なくとも1種のコポリマーを含む、折り畳み可能な眼内レンズまたはレンズブランクであって、

該眼内レンズの光学部が、第二モノマーを欠くがそれ以外は同一の組成である重合された(a)の混合物から形成された眼内レンズの光学部と本質的に同じ屈折率を示し、

4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含むモノマーが、下記式(I)：



(I)

(式中、Lが、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ部分によって置換されたC₁～C₅アルキルであり；Aがアクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、またはメタクリルアミド部分であり、かつLが、Aの酸素原子または窒素原子によってAと共有結合している。)で表され、

水和時の厚さが300ミクロン～1000ミクロンの、レンズまたはレンズブランクから形成されたレンズの光学部において、370nmの紫外線の透過率が10パーセントまたはそれ以下である、

前記折り畳み可能な眼内レンズまたはレンズブランク。

【請求項15】

第二モノマーが、乾燥ポリマー全体に対して約0.13～約0.17重量パーセント存在する、請求項14記載のレンズ。

【請求項16】

第二モノマーが、370 nmの照射に対して少なくとも3000 M⁻¹cm⁻¹の吸光係数を有する、請求項14記載のレンズ。

10

20

30

40

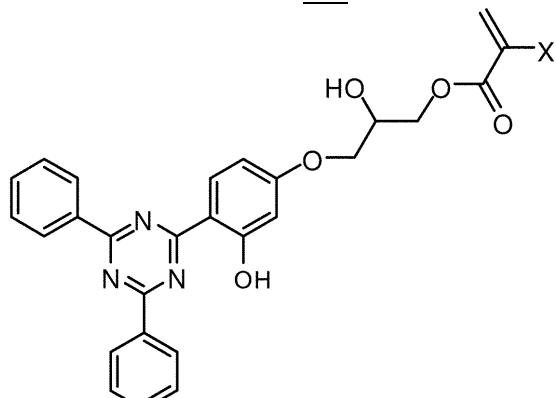
50

【請求項 17】

波長約370 nmの紫外線について9パーセントまたはそれ以下の透過率を有する、請求項14記載のレンズ。

【請求項 18】

第二モノマーが式(III)によって表される、請求項14記載のレンズ：



(III)

式中、XがHまたはCH₃である。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、参照によりそれぞれの完全な開示内容の全体が本明細書に組み入れられる、2011年9月16日提出の米国特許仮出願第61/535,849号および2012年2月16日提出の米国特許仮出願第61/599,756号に対する優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

背景

眼内レンズ(IOL)の形成に用いられる、さまざまなポリマー組成物が公知である。機能性が異なるさまざまなモノマーからこれらのポリマー組成物を形成することは、得られるIOLの性質に劇的な影響を及ぼす可能性がある。しばしば、紫外(UV)線を吸収することが可能なモノマーが、ポリマー組成物に組み込まれる。UV吸収性モノマーの添加は、ポリマーの全体的な組成を変化させる可能性があり、したがって、得られるIOLの性質に劇的な影響を及ぼす可能性がある。IOL材料および作製方法の例については、例えば、それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み入れられる、米国特許第7,947,796号(特許文献1)、米国特許第7,387,642号(特許文献2)、米国特許第7,067,602号(特許文献3)、米国特許第6,517,750号(特許文献4)、および米国特許第6,267,784号(特許文献5)を参照されたい。加えて、それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み入れられる、米国特許出願公開第2008/0221235号(特許文献6)、米国特許出願公開第2006/0276606号(特許文献7)、米国特許出願公開第2006/0199929号(特許文献8)、米国特許出願公開第2005/0131183号(特許文献9)、米国特許出願公開第2002/0058724号(特許文献10)、米国特許出願公開第2002/0058723号(特許文献11)、および米国特許出願公開第2002/0027302号(特許文献12)も参照されたい。

【0003】

多くのUV吸収性化合物は芳香族の電子系を含有し、これは、最終ポリマーの特性、例えば屈折率などを変化させることが公知である。さらに、UV吸収性モノマーの濃度を高くすると、ポリマー中に追加のUV吸収性部分が存在することにより、ポリマーの全体的な親水性または疎水性が変化する可能性がある。したがって、IOLポリマー組成物に、実質的な量の新しい成分を加えると、既存の製品にとって商業上および/または規制上重要であることが既に確立されていることもある化合物の性質に、顕著な変化をもたらす可能性がある。

10

20

30

40

50

【0004】

例えばベンゾフェノン部分を含むものなど、ポリマー化合物中にUV吸収性部分を含有する既存のIOL製品は、現在開発されている組成物よりもベンゾフェノン部分の濃度を実質的に増大させなければ、特定波長において十分なUV吸収性を提供できない可能性がある。ベンゾフェノンなどのUV吸収性部分の実質的な増大は、得られる化合物の物理的性質を変化させる可能性があり、そのため、市販向けの化合物の再配合および／または再認可が必要になる可能性がある。したがって、IOLに適したポリマー組成物に組み込むことができるUV吸収性化合物は、その新しいUV吸収性化合物を欠いた同じ配合物と比較してIOLの特性を（UVの透過率以外は）顕著に変化させないように十分に低い濃度で組み込む必要がある。これらの必要性に対して、新しい化合物は、形成されるIOLが波長370 nmのUV線の透過率を少なくとも90%低減できるように、UV吸収性を与えるものであるはずである。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第7,947,796号

【特許文献2】米国特許第7,387,642号

【特許文献3】米国特許第7,067,602号

【特許文献4】米国特許第6,517,750号

【特許文献5】米国特許第6,267,784号

【特許文献6】米国特許出願公開第2008/0221235号

20

【特許文献7】米国特許出願公開第2006/0276606号

【特許文献8】米国特許出願公開第2006/0199929号

【特許文献9】米国特許出願公開第2005/0131183号

【特許文献10】米国特許出願公開第2002/0058724号

【特許文献11】米国特許出願公開第2002/0058723号

【特許文献12】米国特許出願公開第2002/0027302号

【発明の概要】

【0006】

概要

本明細書に説明される態様は、例えば、コポリマー、レンズ、眼内レンズ、および眼内レンズ用ブランクの他の特性に実質的に影響を及ぼすことなく光線の透過を低減させるようトリスアリール-1,3,5-トリアジン部分を含むコポリマー、レンズ、眼内レンズ、眼内レンズ用ブランクを作製および使用する方法を含む。

30

【0007】

1つの態様は、例えば、

(a) 少なくとも1種の第一モノマーと、

トリスアリール-1,3,5-トリアジン部分を含む少なくとも1種の第二モノマーとを含む混合物を重合させる段階；および

(b) コポリマーから光学部を形成する段階

を含む、370 nmの紫外線の透過率を低減させることができ可能な眼内レンズを作製する方法を提供し、ここで、第二モノマーは、370 nmの紫外線の透過率を10パーセントまたはそれ以下に低減させるのに十分な量で存在し；かつ第二モノマーの量は、紫外線の透過率以外のレンズの物理的特性に実質的に影響を及ぼさない。

40

【0008】

別の態様は、例えば、

(a) 少なくとも1種の第一モノマーと、

トリスアリール-1,3,5-トリアジン部分を含む少なくとも1種の第二モノマーとを含む混合物を重合させる段階；および

(b) コポリマーから光学部を形成する段階

を含む、370 nmの紫外線を吸収することが可能な眼内レンズを作製する方法を提供し、こ

50

ここで、第二モノマーは、乾燥ポリマー全体に対して約0.10～約0.20重量パーセント存在し；かつ該眼内レンズの該光学部は、第二モノマーを欠くがそれ以外は同一の条件である重合された(a)の混合物から形成された眼内レンズの光学部と本質的に同じ屈折率を示す。

【0009】

別の態様は、例えば、

(a) 4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含む少なくとも1種のモノマーを少なくとも1種のポリマーに組み込む段階；および

(b) 該ポリマーを、眼内レンズとしての使用に適した材料へと形成する段階を含むか、それらの段階から本質的になるか、またはそれらの段階からなる、折り畳み可能な眼内レンズを通る370 nmの紫外線を透過率にして少なくとも90%阻止するための方法を提供し、ここで、4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含むモノマーは、乾燥ポリマー全体の0.10～0.20重量パーセントを構成する。10

【0010】

別の態様は、例えば、

(a) 1種の第一モノマーと、

(b) 4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含み、乾燥ポリマー全体に対して約0.05～約0.20重量パーセント存在する1種の第二モノマーと

を少なくとも含む少なくとも1種のコポリマーを含む折り畳み可能な眼内レンズまたはレンズブランクを提供し、ここで、該折り畳み可能な眼内レンズまたはレンズブランクは、370 nmの紫外線を透過率にして少なくとも90%吸収し、該眼内レンズの光学部は、第二モノマーを欠くがそれ以外は同一の組成である重合された(a)の混合物から形成された眼内レンズの光学部と本質的に同じ屈折率を示す。20

【0011】

少なくとも1つの態様に関する少なくとも1つの利点には、眼内レンズの屈折率を実質的に変化させることなく、レンズにおける370 nmの紫外線の透過率を10%またはそれ以下に低減させることが含まれる。

【0012】

少なくとも1つの態様に関する少なくとも1つの利点には、眼内レンズの含水率を実質的に変化させることなく、レンズにおける370 nmの紫外線の透過率を10%またはそれ以下に低減させることが含まれる。30

【0013】

少なくとも1つの態様に関する少なくとも1つの利点には、眼内レンズのガラス転移温度を実質的に変化させることなく、レンズにおける370 nmの紫外線の透過率を10%またはそれ以下に低減させることが含まれる。

【0014】

少なくとも1つの態様に関する少なくとも1つの利点には、本明細書に説明するように、具体化されている組成物の水溶性を、置換アルキルリンカーを第二モノマー中に提供することによって増大させることが含まれる。40

[本発明1001]

(a) 少なくとも1種の第一モノマーと、

トリスアリール-1,3,5-トリアジン部分を含む少なくとも1種の第二モノマーとを含む混合物を重合させる段階；

(b) コポリマーから光学部を形成する段階

を含む、370 nmの紫外線の透過率を低減させることができ眼内レンズを作製する方法であって、

第二モノマーが、370 nmの紫外線の透過率を10パーセントまたはそれ以下に低減させるのに十分な量で存在し；かつ第二モノマーの量が、紫外線の透過率以外の該レンズの物理的特性に実質的に影響を及ぼさない、

前記方法。

[本発明1002]

実質的に影響を受けない物理的特性が屈折率である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

実質的に影響を受けない物理的特性が含水率である、本発明1001の方法。

[本発明1004]

実質的に影響を受けない物理的特性がガラス転移温度である、本発明1001の方法。

[本発明1005]

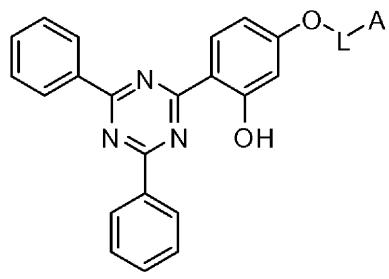
段階(a)が、少なくとも2種の異なる第一モノマーを含む、本発明1001の方法。

[本発明1006]

段階(a)の第一モノマーが、メチルメタクリレートおよびエチレングリコールジメタクリレートからなるものではない、本発明1001の方法。

[本発明1007]

第二モノマーが式(I)によって表される、本発明1001の方法：



10

20

式中、

Lが、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ、ハロゲン、アミン、トリフルオロメチル、(C₁～C₅)アルコキシ、または(C₁～C₅)直鎖もしくは分岐鎖アルキルによって置換されているてもよいC₁～C₅アルキルであり、該(C₁～C₅)直鎖または分岐鎖アルキルは、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ、ハロゲン、アミン、(C₁～C₅)アルコキシ、またはトリフルオロメチルによって置換されていてもよく、

Aがアクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、またはメタクリルアミドであり、かつLが、Aの酸素原子または窒素原子によってAと共有結合している。

30

[本発明1008]

第二モノマーが、段階(a)において重合される乾燥混合物全体に対して約0.10～約0.20重量パーセント存在する、本発明1001の方法。

[本発明1009]

段階(a)の混合物が、少なくとも2種の第一モノマーを含有し、得られるポリマーが、約5パーセントまたはそれ以下の含水率を有する、本発明1001の方法。

[本発明1010]

段階(a)の混合物が、少なくとも2種の第一モノマーを含有し、得られるポリマーが、約20パーセント～約30パーセントの含水率を有する、本発明1001の方法。

[本発明1011]

40

(a) 少なくとも1種の第一モノマーと、

トリスアリール-1,3,5-トリアジン部分を含む少なくとも1種の第二モノマーとを含む混合物を重合させる段階；

(b) コポリマーから光学部を形成する段階

を含む、370 nmの紫外線を吸収することが可能な眼内レンズを作製する方法であって、

第二モノマーが、ポリマー全体に対して約0.10～約0.20重量パーセント存在し；かつ該眼内レンズの該光学部が、第二モノマーを欠くがそれ以外は実質的に同一の条件である重合された(a)の混合物から形成された眼内レンズの光学部と本質的に同じ屈折率を示す

前記方法。

50

[本発明1012]

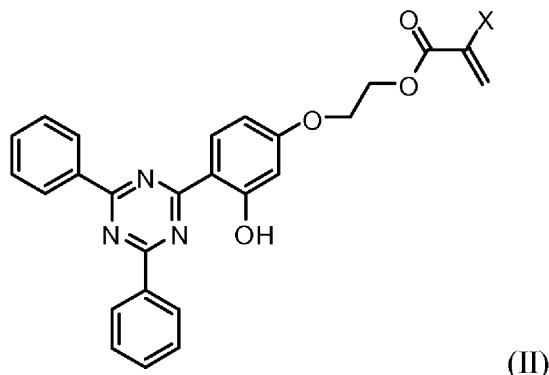
段階(a)が少なくとも2種の第一モノマーを含む、本発明1011の方法。

[本発明1013]

段階(a)の第一モノマーが、アクリレート部分またはメタクリレート部分と、該アクリレート部分またはメタクリレート部分のOに共有結合した少なくとも1つの追加的部分とを含む、本発明1011の方法。

[本発明1014]

第二モノマーが式(II)によって表される、本発明1011の方法：



式中、XがHまたはCH₃である。

[本発明1015]

前記眼内レンズの前記光学部が、第二モノマーを欠くがそれ以外は同一の条件である重合された(a)の混合物から形成された眼内レンズの光学部と本質的に同じ含水率を示す、本発明1011の方法。

[本発明1016]

前記眼内レンズが、波長約370 nmの紫外線について10パーセントまたはそれ以下の透過率を有する、本発明1011の方法。

[本発明1017]

前記眼内レンズが、波長約370 nmの紫外線について6パーセントまたはそれ以下の透過率を有する、本発明1011の方法。

[本発明1018]

第二モノマーが、ポリマー全体に対して約0.13～約0.17重量パーセント存在する、本発明1011の方法。

[本発明1019]

第一化合物が、メチルメタクリレートおよびエチレングリコールジメタクリレートからなるものではない、本発明1011の方法。

[本発明1020]

(b)が、眼内レンズプランクを切断するか、切削するか、または切断および切削して、光学部にすることを含む、本発明1011の方法。

[本発明1021]

本発明1001を含む方法によって調製された眼内レンズを対象の眼の中に挿入する段階を含む、個人の視力を矯正するための方法。

[本発明1022]

眼内レンズを眼の中に挿入する前に該眼内レンズを折り畳む段階、および該眼内レンズを該眼の中に挿入した後に該眼内レンズを展開させる段階をさらに含む、本発明1021の方法。

[本発明1023]

(a) 4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含むモノマーを、少なくとも1種のポリマーに組み込む段階；および

(b) 該ポリマーを、眼内レンズとしての使用に適した材料へと形成する段階を含む、眼内レンズを通る370 nmの紫外線についてコポリマーの吸光係数を増大させるた

10

20

30

40

50

めの方法であって、

4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含む該モノマーが、乾燥ポリマー全体の0.10~0.15重量パーセントを構成する、前記方法。

[本発明1024]

(a) 4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含むモノマーを、少なくとも1種のポリマーに組み込む段階；および

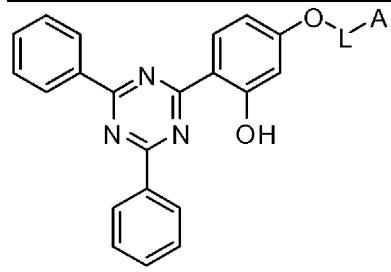
(b) 該ポリマーを、眼内レンズとしての使用に適した材料へと形成する段階を含む、折り畳み可能な眼内レンズを通る370 nmの紫外線を透過率にして少なくとも90%阻止するための方法であって、

4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含む該モノマーが、乾燥ポリマー全体の0.10~0.15重量パーセントを構成する、

前記方法。

[本発明1025]

前記モノマーが式(I)によって表される、本発明1024の方法：



式中、

Lが、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ、ハロゲン、アミン、トリフルオロメチル、(C₁~C₅)アルコキシ、または(C₁~C₅)直鎖もしくは分岐鎖アルキルによって置換されてもよいC₁~C₅アルキルであり、該(C₁~C₅)直鎖または分岐鎖アルキルは、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ、ハロゲン、アミン、(C₁~C₅)アルコキシ、またはトリフルオロメチルによって置換されてもよく、

Aがアクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、またはメタクリルアミドであり、かつLが、Aの酸素原子または窒素原子によってAと共有結合している。

[本発明1026]

前記折り畳み可能な眼内レンズが、波長約370 nmの紫外線について9パーセントまたはそれ以下の透過率を有する、本発明1024の方法。

[本発明1027]

前記折り畳み可能な眼内レンズが、波長約370 nmの紫外線について6パーセントまたはそれ以下の透過率を有する、本発明1024の方法。

[本発明1028]

前記ポリマーが、メチルメタクリレートおよびエチレングリコールジメタクリレートからなるものではない、本発明1024の方法。

[本発明1029]

前記ポリマーが、4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含む前記モノマーを欠くがそれ以外は同一の組成であるポリマーと本質的に同じ屈折率を有する、本発明1024の方法。

[本発明1030]

前記ポリマーが、4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含む前記モノマーを欠くがそれ以外は同一の組成であるポリマーと本質的に同じ含水率を有する、本発明1024の方法。

[本発明1031]

(a) 1種の第一モノマーと、

10

20

30

40

50

(b) 4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ部分を含み、乾燥ポリマー全体に対して約0.05～約0.20重量パーセント存在する第二モノマーとを少なくとも含む少なくとも1種のコポリマーを含み、370 nmの紫外線を透過率にして少なくとも90%吸収する、折り畳み可能な眼内レンズまたはレンズプランクであって、

該眼内レンズの光学部が、第二モノマーを欠くがそれ以外は同一の組成である重合された(a)の混合物から形成された眼内レンズの光学部と本質的に同じ屈折率を示す、前記折り畳み可能な眼内レンズまたはレンズプランク。

[本発明1032]

第二モノマーが、乾燥ポリマー全体に対して約0.13～約0.17重量パーセント存在する、本発明1031のレンズ。

10

[本発明1033]

第二モノマーが、370 nmの照射に対して少なくとも $3000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ の吸光係数を有する、本発明1031のレンズ。

[本発明1034]

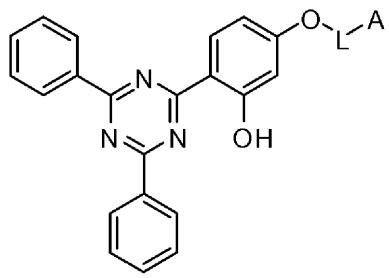
波長約370 nmの紫外線について9パーセントまたはそれ以下の透過率を有する、本発明1031のレンズ。

[本発明1035]

波長約370 nmの紫外線について6パーセントまたはそれ以下の透過率を有する、本発明1031のレンズ。

[本発明1036]

第二モノマーが式(I)によって表される、本発明1031のレンズ：



式中、

Lが、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ、ハロゲン、アミン、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_5$)アルコキシ、または($C_1 \sim C_5$)直鎖もしくは分岐鎖アルキルによって置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、該($C_1 \sim C_5$)直鎖または分岐鎖アルキルは、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ、ハロゲン、アミン、($C_1 \sim C_5$)アルコキシ、またはトリフルオロメチルによって置換されていてもよく、

Aがアクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、またはメタクリルアミドであり、かつLが、Aの酸素原子または窒素原子によってAと共有結合している。

[本発明1037]

Lが、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ部分によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、かつAがアクリレートまたはメタクリレートである、本発明1007の方法。

30

[本発明1038]

Lが、1つのヒドロキシ部分によって置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、かつAがアクリレートまたはメタクリレートである、本発明1007の方法。

[本発明1039]

Lが、1つのヒドロキシ部分によって置換された C_3 アルキルであり、かつAがアクリレートまたはメタクリレートである、本発明1007の方法。

[本発明1040]

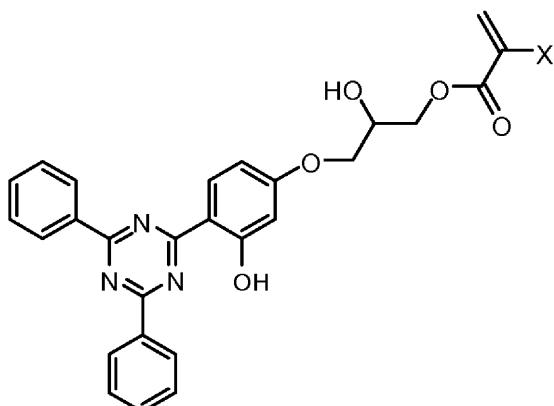
Lが式 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ によって表され、かつAがアクリレートまたはメタクリレートである、本発明1007の方法。

[本発明1041]

40

50

第二モノマーが式(III)によって表される、本発明1011の方法：



(III)

式中、XがHまたはCH₃である。

[本発明1042]

Lが、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ部分によって置換されたC₁～C₅アルキルであり、かつAがアクリレートまたはメタクリレートである、本発明1025の方法。

[本発明1043]

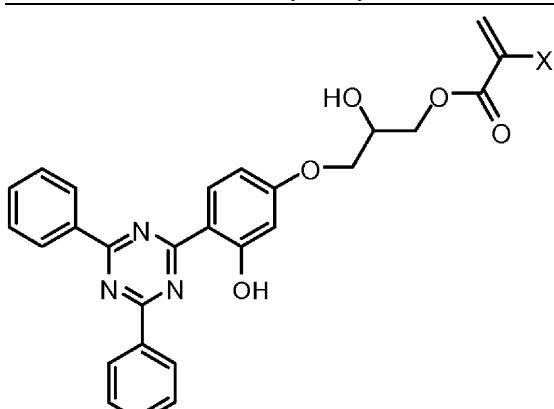
Lが、1つのヒドロキシ部分によって置換されたC₁～C₅アルキルであり、かつAがアクリレートまたはメタクリレートである、本発明1025の方法。

[本発明1044]

Lが式-CH₂CH(OH)CH₂-によって表され、かつAがアクリレートまたはメタクリレートである、本発明1025の方法。

[本発明1045]

第二モノマーが式(III)によって表される、本発明1025の方法：



(III)

式中、XがHまたはCH₃である。

[本発明1046]

Lが、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ部分によって置換されたC₁～C₅アルキルであり、かつAがアクリレートまたはメタクリレートである、本発明1036のレンズ。

[本発明1047]

Lが、1つのヒドロキシ部分によって置換されたC₁～C₅アルキルであり、かつAがアクリレートまたはメタクリレートである、本発明1036のレンズ。

[本発明1048]

Lが、式-CH₂CH(OH)CH₂-によって表され、かつAがアクリレートまたはメタクリレートである、本発明1036のレンズ。

[本発明1049]

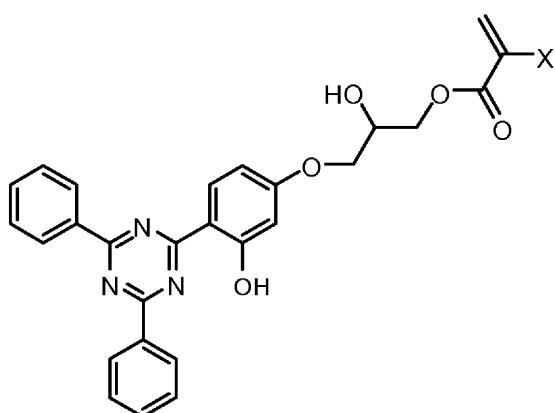
第二モノマーが式(III)によって表される、本発明1036のレンズ：

10

20

30

40



(III)

式中、XがHまたはCH₃である。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】含水率に対するUV吸収剤の影響を示したグラフである。この態様において、ベンゾトリアゾールは、IOL配合物への添加1.0%につき、2.8%の水分損失をもたらしうる。濃度を0.2%から0.6%まで変化させると、含水率が約1.1%低下する。

【発明を実施するための形態】

【0016】

詳細な説明

20

序論

本明細書において引用されるすべての参考文献は、参考によりその全体が組み入れられる。本願の目的に関して、UV吸収性材料とは、その材料を通る紫外線の透過率を低減させる材料を指す。特に断りがない限り、すべての成分量は% (w/w) (「重量%」)として示される。本明細書において、物理的特性に実質的に影響を及ぼす、物理的特性を実質的に変化させる、または本質的に同じ特性を示すとは、ポリマー化合物の物理的性質を変化させないこと、または化合物の物理的性質を1.0%より大きく変化させないこと、または化合物の物理的性質を2.0%より大きく変化させないこと、または屈折率測定に関して屈折率を0.1%より大きく変化させないもしくは屈折率を0.05%より大きく変化させないこと、またはガラス転移温度に関して温度を1°より大きく変化させないことを指す。

30

【0017】

眼内レンズ材料の市販向けの態様は、概して、中に組み込まれたUV遮断性および/またはUV吸収性の化合物を含む。IOLを通る紫外線の透過率のレベルには多くの要因が影響を及ぼしうる。例えば、選ばれるUV吸収性化合物、および/またはUV吸収性化合物の濃度は、さまざまな波長の紫外線の透過率パーセントを変化させる可能性がある。加えて、IOLの厚さも透過パーセントに影響を及ぼす可能性がある。

【0018】

眼内レンズの第一化合物

本明細書に含有される態様の第一化合物は、概して、折り畳み可能なIOL材料としての使用に適したポリマー組成物を形成するために、さまざまな濃度でまたはさまざまな条件下で反応させることができる、モノマーである。本明細書において具体化されている多くの組成物または化合物は、例えば、それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み入れられる、米国特許第7,947,796号、同第7,387,642号、同第7,067,602号、同第6,517,750号、および同第6,267,784号などの、先行技術に説明されている。加えて、それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み入れられる、米国特許出願公開第2008/0221235号、同第2006/0276606号、同第2006/0199929号、同第2005/0131183号、同第2002/0058724号、同第2002/0058723号、および同第2002/0027302号にも説明されている。2011年9月16日提出の米国特許出願第61/535,795号「Hydrophobic Intraocular Lens」の組成物または化合物は、参考によりその全体が本明細書に組み入れられる。IOLの形成にモノマーが用いられてもよいことは当技術分野において一般に公知であり、本明細書における第一モノマーの開示

40

50

は、限定的な意図ではなく、例示的な化合物を提供するためのものにすぎない。1つの態様において、第一化合物は、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、および／またはメタクリルアミド部分、ならびに少なくとも1つの追加的部分を含む、少なくとも1つの化合物であってもよい。いくつかの態様において、第一化合物は、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、および／またはメタクリルアミド部分を含有する疎水性分子である。他の態様において、第一化合物は、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、および／またはメタクリルアミド部分を含有する親水性分子である。いくつかの態様において、異なる官能性部分を含有する複数の第一化合物が重合される。態様は、例えばアクリレート、アクリルアミド、メタクリルアミド、および／またはメタクリレートなどの少なくとも1つの重合可能部分を含有する、IOLに適した他の化合物を含んでいてよい。例えばいくつかの態様は、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、および／またはメタクリルアミド部分を含有する少なくとも1つの親水性分子と、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／またはメタクリルアミド部分などの重合可能部分を含有する少なくとも1つの疎水性分子とを含む。他の態様は、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／またはメタクリルアミド部分などの重合可能部分を含有する、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の異なる親水性分子および／または疎水性分子を含有する。他の態様は、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／またはメタクリルアミド部分などの重合可能部分を含有する、疎水性とも親水性ともみなされなくてもよい分子を含有する。いくつかの態様は、アルキル基がC2～C5アルキル基である、アルカクリレート(alkacrylate)またはアルカクリルアミド部分を有する。当業者は、アルカクリレートおよびアルカクリルアミドが、アルカクリレートまたはアルカクリルアミドのカルボニル部分に隣接する炭素に共有結合したアルキル基を含有することを認識するであろう。他の態様は、架橋剤、ならびに／または例えば水、着色剤、および／もしくは抗酸化物などの他の化合物を含有する。1つの態様において、アクリレート(A)、アクリルアミド(AA)、メタクリルアミド(MAA)、および／またはメタクリレート(MA)部分は、その部分のO原子またはN原子を介して、当技術分野において公知である追加的部分と共有結合し、これにより、折り畳み可能なIOL組成物へと重合させるのに適したモノマーが提供される。例示的かつ非限定的なモノマーには、2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル-A、ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル-AA、ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル-MA、ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル-MAA、2-エトキシエチル-A、2-エトキシエチル-MA、2-エトキシエチル-AA、2-エトキシエチル-MAA、2-ヒドロキシエチル-A、2-ヒドロキシエチル-AA、2-ヒドロキシエチル-MA、2-ヒドロキシエチル-MAA、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル-A、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル-MA、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル-AA、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル-MAA、2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル-AA、2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル-MA、2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル-MAA、2-エトキシエチル-A、2-エトキシエチル-AA、2-エトキシエチル-MA、2-エトキシエチル-MAA、ラウリル-A、ラウリル-MA、ラウリル-AA、ラウリル-MAA、グリセロール-A、グリセロール-MA、グリセロール-MAA、グリセロール-AA、および本明細書に組み入れられる参照文献中に見られる追加的モノマーが含まれるが、これらに限定されるわけではない。さらに、折り畳み可能なIOLを形成することが可能であるとして当業者に公知である他のモノマーが、本明細書の態様において用いられてもよい。

【0019】

UV吸収性化合物

本発明の態様のUV吸収性化合物は、トリスアリール-1,3,5-トリアジン部分を含有する化合物を含み、アリール環のうちの少なくとも1つは、トリアジン環への結合点に対してオルトであるヒドロキシル基を有する。一般に、このヒドロキシルは、潜在的ヒドロキシ基と呼ばれる。一般に、このクラスの材料は当技術分野において公知である。米国特許第6,365,652号およびその参照文献を参照されたい。その各々は参照により本明細書に組み入れられる。この部分を含有する化合物は、化学線の影響に対して材料を安定化させる

10

20

30

40

50

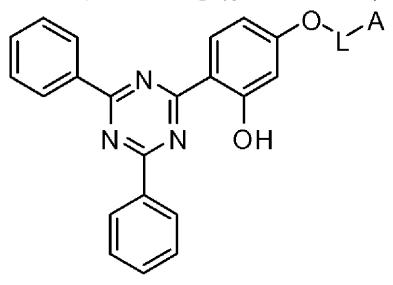
目的で、および特定のポリマーを通る紫外線の透過率を低減させるために、ポリマーに組み込まれている。米国特許第6,365,652号およびJP 1997/028785を参照されたい。概して、本明細書において具体化されている化合物は、反応性でありかつ他の第一モノマーの重合中にポリマーに組み込むことができるトリスアリール-1,3,5-トリアジン化合物に付加された追加的部分を含む。1つの態様において、トリスアリール-1,3,5-トリアジンから、例えばアクリレート、アクリルアミド、メタクリルアミド、および／またはメタクリレートなどの少なくとも1つの重合可能部分に共有結合的に付加されたアルキルリンカーへの、エーテル結合が存在する。他の態様において、例えばアクリレート(A)、アクリルアミド(AA)、メタクリルアミド(MAA)、および／またはメタクリレート(MA)部分などの少なくとも1つの重合可能部分は、重合可能な別の部分によって置き換えられてもよい。
10。ただし、本開示の範囲がA、AA、MAA、およびMAに限定されるわけではなく、例えば他の態様は、例えばエタクリレートまたはエタクリルアミド、ならびにアクリレート官能性およびアクリルアミド官能性を含む他の重合可能部分など、アクリレートおよびアクリルアミドのさらなる置換を含む。いくつかの態様において、エーテル結合はトリアジンに対してメタであってもよい。他の態様において、エーテル結合はトリアジン環に対してパラであってもよい。他の態様において、リンカーは酸素の代わりに硫黄を含んでいてもよい。

【0020】

本明細書において、「アルキルリンカー」は、1つ、2つ、3つ、または4つの以下のもによって置換されていてもよい：ヒドロキシ；ハロゲン；アミン；トリフルオロメチル；(C₁～C₅)アルコキシ；1つ、2つ、3つ、もしくは4つのヒドロキシ、ハロゲン、アミン、(C₁～C₅)アルコキシ、もしくはトリフルオロメチルによって置換されていてもよい(C₁～C₅)直鎖もしくは分岐鎖アルキル。例えば1つの態様において、アルキルリンカーは、1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ部分によって置換されている。
20

【0021】

いくつかの態様において、UV吸収性化合物は、式(I)の化合物を含む。



式中、Lはアルキルリンカーであり、かつAはアクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、またはメタクリルアミドである。いくつかの態様において、Lは、1つ～5つの炭素原子を有するおよびいくつかの態様では1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの炭素原子を有するアルキル基から選択されてもよい。本明細書の態様に従って用いられるアルキル基には直鎖アルキル基が含まれ、これには非限定的にメチル、エチル、プロピル、ブチル、およびペンチル基が含まれる。アルキル基にはまた直鎖アルキル基の分岐鎖異性体が含まれてもよく、これには非限定的に-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH(CH₂CH₃)₂、および-C(CH₃)₃などが含まれるが、これらは例として提供されるに過ぎない。アルキルリンカーはまた、1つまたは複数の極性部分によって置換されていてもよい。極性部分は、例えば以下を含む：ヒドロキシ；ハロゲン；アミン；トリフルオロメチル；(C₁～C₅)アルコキシ；1つ、2つ、3つ、または4つのヒドロキシ、ハロゲン、アミン、(C₁～C₅)アルコキシ、またはトリフルオロメチルによって置換されていてもよい(C₁～C₅)直鎖または分岐鎖アルキル。Lに関して、アルキルリンカーはトリスアリール-1,3,5-トリアジン-0基の0に結合し、かつA基のO原子またはN原子に結合していることが理解されると考えられる。いくつかの態様において、式Iによって表される化合物の、Lは1つ、2つ、3つ、もしくは4つのヒドロキシ部分によって置換されたC₁～C₅アルキルであり、かつAはアクリレートもしくはメタクリレートであるか；またはLは1つのヒドロキシ部分によって置換されたC₁～C₅アルキ
40

10

20

30

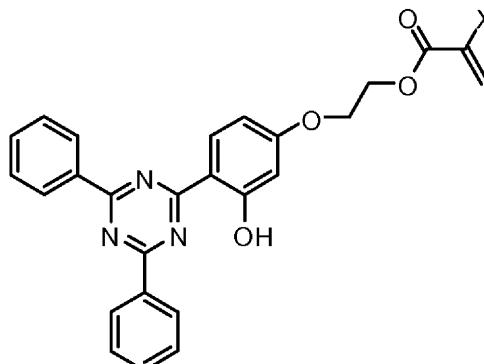
40

50

ルであり、かつAはアクリレートもしくはメタクリレートであるか；またはLは式-CH₂CH(OH)CH₂-によって表され、かつAはアクリレートもしくはメタクリレートである。

【0022】

好みの態様において、UV吸収性モノマーは、式(II)の化合物であってよい。

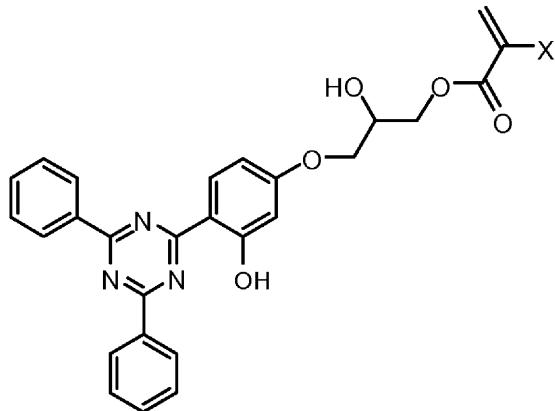


(II)

式中、XはHまたはCH₃である。

【0023】

別の好みの態様において、UV吸収性モノマーは、式(III)の化合物であってよい。



(III)

式中、XはHまたはCH₃である。

【0024】

UV吸収性化合物の量

概して、本明細書において具体化されているUV吸収性化合物のいくつかは、当技術分野において公知のクラスの材料である。しかし、本明細書において具体化されている化合物は、UV吸収性化合物として当技術分野において公知である膨大な化合物のうちの一群のみではない。事実、例えばベンゾフェノン部分を含有するものなど、他の多くの化合物が紫外線を吸収するとして公知である。多くの場合において、本明細書の態様において具体化されている化合物は、IOLへと形成されたときに特定の物理的特性を満たすように、以前より配合されてきた。これらの特性は、レンズの機能性にきわめて重要であり、その非限定的な例として、屈折率、含水率、および／またはガラス転移温度を含む。これら組成物の多くはUV吸収性化合物をしばしば含むが、規制により命じられた標準であれまたは消費者ニーズによる標準であれ、異なるUV遮断性またはUV吸収性の標準を満たすには、以前より形成されているこれらの化合物は、望ましいUV透過率の性質を実現するために、追加的なUV吸収性のモノマーまたは化合物を必要とする可能性がある。追加的なUV吸収性化合物を加えると、IOLの特性に変化が生じることが多く、IOL組成物の再配合が必要になる可能性がある。したがって、低濃度で存在しながらも紫外線を遮断または吸収することが可能な化合物が必要とされている。

【0025】

本明細書の態様のUV吸収性モノマーは、IOLに適したポリマーの形成に用いられる乾燥モノマー全体に対して、低いパーセンテージで用いられる。いくつかの態様において、UV

10

20

30

40

50

吸収性モノマーは、IOLに適したポリマーの形成に用いられる乾燥モノマー全体に対して0.001～0.30重量パーセントである。他の態様において、UV吸収性モノマーは、IOLに適したポリマーの形成に用いられる乾燥モノマー全体に対して0.05～0.20重量パーセントである。より好ましい態様において、UV吸収性モノマーは、IOLに適したポリマーの形成に用いられる乾燥モノマー全体に対して0.10～0.15重量パーセントである。理解される点として、これらの範囲は非限定的であり、好ましい態様は、IOLに適したポリマーの形成に用いられる乾燥モノマー全体に対して、例えば0.08～0.18重量パーセントであってもよく、または0.05～0.25重量パーセントの範囲内である他の任意の好適な範囲であってもよい。好ましい態様において、UV吸収性モノマーは、IOLに適したポリマーの形成に用いられる乾燥モノマー全体に対して、約0.13重量パーセント～0.17重量パーセント存在する。

10

【0026】

いくつかの態様において、UV吸収性モノマーは、形成されたIOLにおいて、波長368、369、370、371、および／または372 nmの紫外線の透過率を5、6、7、8、9、または10パーセントとするのに十分な量で存在する。好ましい態様において、UV吸収性モノマーは、形成されたIOLにおいて、370 nmの紫外線の透過率を5、6、7、8、9、または10パーセントとするのに十分な量で存在する。この、370 nmの紫外線について5、6、7、8、9、または10パーセントという透過率は、例えば300ミクロン～1000ミクロンなど、当技術分野において公知の厚さのIOLにおけるものであってもよい。他の態様において、UV吸収性モノマーは、ジオプトリーが0～35または10～30 m⁻¹である折り畳み可能な球面IOLにおいて、370 nmの紫外線の透過率を5、6、7、8、9、または10パーセントとするのに十分な量で存在する。別の態様において、IOLまたはIOLブランクは、370 nmにおけるモル吸光係数が3000 M⁻¹ cm⁻¹より大きいUV吸収性モノマーを含有する。

20

【0027】

ポリマー組成物の形成

本明細書において、「ポリマー」という用語は、1種のモノマーまたは2種以上の（異なる）モノマーを重合させることによって形成される組成物を指す。ゆえに、「ポリマー」という用語は、1種類のみのモノマーから形成される「ホモポリマー」、2種またはそれ以上の異なるモノマーから形成される「コポリマー」、少なくとも3種の異なるモノマーから形成される「ターポリマー」、および少なくとも1種類のモノマーから形成される、1種、2種、3種、4種、またはそれ以上の異なるモノマーから形成されてもよい、任意のポリマーを含む。ポリマーはまた、本明細書において具体化されているオリゴマー化されたモノマーを含むオリゴマーから形成されてもよい。

30

【0028】

本発明のポリマーにおいて、第一モノマーのうちの1種または複数種のものの総量が、重量による尺度で、ポリマーの大部分を占めていてもよい。トリスアリール-1,3,5-トリアジン部分を含む第二モノマーは、ポリマー全体の0.20重量%またはそれ以下として存在していてもよい。

【0029】

本明細書の態様のポリマーは、ポリマー化学分野の当業者に公知である従来の重合技法を用いて調製されてもよい。加えて、IOLに適したポリマーの配合は、本明細書に引用されかつ組み入れられている参照文献に詳しく説明されている。概して、第一ポリマーおよびUV吸収性モノマーは、本明細書、および参照により組み入れられる参照文献に開示されている条件下で重合される。重合反応には、架橋結合剤とも呼ばれる架橋剤が利用されてもよい。例えば、架橋性である任意の好適な二官能性もしくは多官能性のモノマー、またはこれらの組み合わせが、望ましい架橋密度を与える有効量で用いられてもよい。例えば、ポリマーの重量に基づき、約0.4～約3重量パーセントなどの、またはいくつかの態様では0.5～1.5重量パーセントなどの、0.4～約4重量パーセントの濃度範囲であってもよい。好適な架橋結合剤の例には、エチレングリコールジメタクリレート(EGDMA)およびテトラエチレングリコールジメタクリレート(TEGDMA)などのジオレフィン化合物、ならびにオレフィン性の重合可能な官能性を3つまたはそれ以上含むトリメチロールプロパントリ

40

50

メタクリレート(TMPTMA)などの他の架橋結合剤が含まれる。一般に、架橋剤は、得られるポリマーの寸法安定性を高めるのに役立つ。

【0030】

望ましいのであれば、開始剤もまた重合に用いられてもよい。2,2-アゾビス(2,4-ジメチルバレノニトリル)およびプロパンニトリル,2-メチル,2,2'-アゾビスといったアゾ誘導体、またはUV開始剤など、当技術分野において広く用いられている任意の開始剤が用いられてもよい。開始剤は、開始の目的に有効な量で用いられ、一般に、ポリマーの重量に基づき、約0.01~1.0重量パーセント存在する。

【0031】

ポリマーが、2-プロペン酸,2-メチル-,2-[4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ]エチルエステルなどのモノマーを含むと言う場合、これは、2-プロペン酸,2-メチル-,2-[4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ]エチルエステルモノマーが反応を受けてポリマーに組み込まれたことを意味するものと理解される。

10

【0032】

性質に関する組成物

本発明のポリマーは、広範な物理的特性を有するように設計されてもよい。UV透過率を除いて、本発明のポリマーは、概して、本明細書において具体化されているUV吸収性化合物を欠く同じポリマーと実質的に同様の物理的特性を有する。非限定的な例として、表1および表2に、本明細書において具体化されているトリアジンUV吸収剤を有するおよび有しない疎水性レンズおよび親水性レンズの物理的特性を示す。理解される点として、本発明の態様は、重合に適した混合物を構成する乾燥モノマー全体のうち、UV吸収性化合物の重量パーセンテージを開示している。そして、本明細書のこれら態様の目的に関して、UV吸収性化合物を含有するポリマーが、そのUV吸収性化合物を欠く同じポリマーと比較される場合、UV吸収性化合物がない分のパーセンテージは、他のコモノマー化合物のうちの1種または複数種によって置換されてもよいことが理解される。本明細書において、実質的に同様の物理的特性とは、例えば含水率、屈折率、および/またはガラス転移温度などの特性を指す。

20

【0033】

本発明のポリマーは、いくつかの態様において、形成されたIOLまたはIOLブランクにおいて、波長365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、および/または375 nmの紫外線の透過率が3、4、5、6、7、8、9、または10パーセントである。好ましい態様において、UV吸収性モノマーは、形成されたIOLまたはIOLブランクにおいて、370 nmの紫外線の透過率を10%またはそれ以下とするのに十分な量で存在する。他の好ましい態様において、UV吸収性モノマーは、形成されたIOLまたはIOLブランクにおいて、370 nmの紫外線の透過率を10、9、8、7、6、5、4、3、2、1パーセントまたはそれ以下とするのに十分な量で存在する。レンズの厚さはレンズのUV吸収性に影響を及ぼす。1つの態様において、UV吸収性モノマーは、水和時の厚さが約300ミクロン~約1000ミクロンの、形成されたIOLまたはIOLブランクにおいて、370 nmの紫外線の透過率を10%またはそれ以下とするのに十分な量で存在する。別の態様において、UV吸収性モノマーは、水和時の厚さが約400ミクロン~約900ミクロンの、形成されたIOLまたはIOLブランクにおいて、370 nmの紫外線の透過率を10%またはそれ以下とするのに十分な量で存在する。他の態様において、UV吸収性モノマーは、ジオプトリーが0~35または10~30 m⁻¹である、折り畳み可能で球面の、形成されたIOLまたはIOLブランクにおいて、370 nmの紫外線の透過率を5、6、7、8、9、または10パーセントとするのに十分な量で存在する。別の態様において、UV吸収性モノマーは、370 nmにおけるモル吸光係数を3000より大きくするのに十分な量で存在する。

30

40

【0034】

本発明のポリマーは、眼内レンズとして用いられるように設計されているが、典型的には屈折率も高く、概して約1.40を上回る。本発明のポリマーのいくつかは屈折率が1.48またはそれ以上であってもよい。1つの態様において、本発明のポリマーは、本明細書にお

50

いて具体化されているUV吸収性化合物を欠く同じポリマーの屈折率と実質的に同様の屈折率を有する。別の態様において、本発明のポリマーの屈折率は、UV吸収性化合物を欠く同じポリマーにおいて約0.0001%～約0.1%高いかまたは低い。さらに別の態様において、本発明のポリマーの屈折率は、UV吸収性化合物を欠く同じポリマーにおいて約0.0001%～約0.05%高いかまたは低い。

【0035】

本発明のポリマーは、折り畳み可能な眼内レンズとして用いられるように設計されているが、含水率が比較的低い場合、すなわち疎水性のレンズにおいて、重合した材料は典型的にはガラス転移温度(T_g)もまた比較的低く、本発明のポリマーは、ガラス転移温度が、35以下もしくは約35以下、30以下もしくは約30以下、または25以下もしくは約25以下となるように、例えば25もしくは約-25～35もしくは約35、30、もしくは25、約-5～約15、20、もしくは約25、または0もしくは約0～15もしくは約15などとなるように設計されていてもよい。1つの好ましい範囲は約-5～約15である。1つの態様において、本発明のポリマーは、UV吸収性化合物を欠く同じポリマーの T_g と実質的に同様の T_g を有する。別の態様において、本発明のポリマーの T_g は、UV吸収性化合物を欠く同じポリマーにおいて1高いかまたは低い。本明細書において言及されるガラス転移温度は、10/分の温度変化速度における半値幅で測定されうる。10

【0036】

本発明のポリマーは、含水率が5.0%またはそれ以下である疎水性ポリマーを任意で含んでいてもよく、含水率が概して20%～30%である親水性ポリマーもまた任意で含んでいてもよい。含水率が疎水性モノマーと親水性モノマーとの間である他のポリマーもまた企図されている。1つの態様において、本発明のポリマーは、UV吸収性化合物を欠く同じポリマーの含水率と実質的に同様の含水率を有する。別の態様において、本発明のポリマーの含水率は、UV吸収性化合物を欠く同じポリマーにおいて0.01%～2.0%高いかまたは低い。さらに別の態様において、本発明のポリマーの含水率は、UV吸収性化合物を欠く同じポリマーにおいて0.1%～1.0%高いかまたは低い。20

【0037】

眼内レンズの形成

本明細書における本発明の態様はまた、本発明のポリマーから少なくとも部分的に作製された眼内レンズも提供する。そのような眼内レンズは、光学部と、1つまたは複数の支持部とを含む。典型的には、本明細書における態様のポリマーは、眼内レンズの光学部の一部または全部を占める。いくつかの態様において、レンズの光学部は、異なるポリマーまたは材料に囲まれた、本発明のポリマーの1種から作製されたコアを有する。光学部が本発明のポリマーの1種によって少なくとも部分的に占められたレンズは、通常、支持部も有する。支持部もまた本明細書における態様のポリマーで作製されていてもよく、または例えば別のポリマーなど、異なる材料で作製されていてもよい。30

【0038】

いくつかの態様において、本発明の眼内レンズは、軟質かつ折り畳み可能な中央の光学領域と、外寄りの周辺領域(支持領域)とを有し、いずれの領域も同じポリマーで作製されている、ワンピースレンズである。他の態様において、光学領域および支持領域は、望ましいのであれば、異なるタイプのポリマーまたは材料から形成されていてもよい。いくつかのレンズはまた、例えば、1つまたは複数の支持部が光学部と同じ材料から作製され、かつ他の支持部が、本明細書における態様のポリマー以外の材料で作製されるなど、異なる材料で占められた支持部を有していてもよい。多成分レンズは、1つの材料を他の材料中に埋め込むか、同時押出加工するか、軟質材料の周りで硬質材料を凝固させるか、または予備形成された疎水性コア内に剛性成分の相互侵入網目を形成することによって作製されてもよい。1つまたは複数の支持部が、レンズの光学部とは異なる材料から作製される場合、支持部は、例えば光学部に1つまたは複数の穴をあけて支持部を挿入するなど、当技術分野において公知の任意の様式で光学部に取り付けられてもよい。1つの追加的態様において、ポリマーは、当技術分野において公知のように、汎用プランクとして成形さ40

れてもよい。

【0039】

本明細書における本発明の態様のポリマーは、小さな切開を通して眼の中に眼内レンズを挿入できるよう、折り畳み可能であるように設計されている。レンズの支持部は、レンズの挿入および展開後に眼内で必要とされる支持をレンズに提供し、かつレンズ挿入および切開部閉創の後にレンズの位置を安定化させるのを助ける。支持部設計の形状は特に限定されておらず、例えば、プレートタイプか、またはCループ設計としても公知である、厚さが段階的に変化するスパイラルフィラメントなど、任意の望ましい構成であってよい。

【0040】

成分を含まないポリマー

1つの態様において、ポリマー組成物は、メチルメタクリレートおよびエチレングリコールジメタクリレートを含む第一モノマーを含まない。1つの態様において、ポリマー組成物は、メチルメタクリレートおよびエチレングリコールジメタクリレートからなる第一モノマーを含まない。

【実施例】

【0041】

EOEMAは2-エトキシエチルメタクリレートを指す。

HEMAは2-ヒドロキシエチルメタクリレートを指す。

LMAはラウリルメタクリレートを指す。

GMAはグリセロールメタクリレートを指す。

HEAは2-ヒドロキシエチルアクリレートを指す。

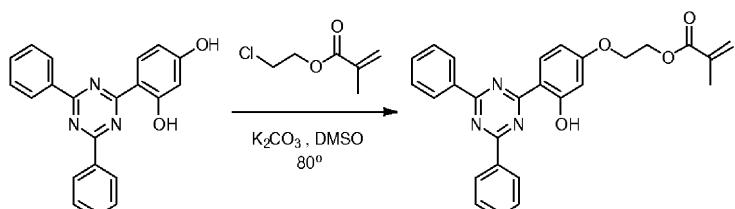
TMPTMAはトリメチロールプロパントリメタクリレートを指す。

DIは脱イオン水を指す。

HPTZは2-プロペン酸,2-メチル-,2-[4-(4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシフェノキシ]エチルエステルを指す。

【0042】

実施例1：HPTZの合成



2-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4,6-ジフェニル-1,3,5-トリアジン 10.8 g (31.7 mmol)、2-クロロエチルメタクリレート 5.8 g (39.1 mmol)、および無水炭酸カリウム 5.8 g (42.0 mmol) を200 mlのDMSOに溶解した溶液を、82^oに予熱した油浴内で17.5時間、加熱した。最終的な油浴温度は87^oであった。2つの系（シリカゲル、ヘキサン：アセトン：3:1 (v/v) および CH_2Cl_2 ）におけるTLC分析において、出発材料はみられなかった。室温まで冷却した後、3×100 mlのDIを添加した。まず、濃いスラリーが生じ、それは水を添加するごとに薄くなった。最初の2回の水添加では添加ごとに著明な発熱が観察されたが、3回目の添加では発熱はごくわずかであった。100 mlのDIを用いてフラスコをすすいで、フラスコの内容物を1 Lの分液漏斗に移した。この水性懸濁液を、2×200 mlの CH_2Cl_2 、および最終的に100 mlの CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機抽出液を真空濃縮して、ベージュ色の湿性固体69.1 gを得た。この固体を、還流させながら3×100 mlの CH_2Cl_2 で処理した。懸濁が観察されたが、 CH_2Cl_2 の最終アリコットを添加すると、透明で非常に暗い色の溶液が得られた。室温まで冷却した後、溶液を-20^oの冷凍庫内に72時間保存した。約1時間後に産物の結晶化が始まった。3日後、この低温スラリーを濾過し、(-20^oに予冷した) CH_2Cl_2 で固体を洗浄して、金色の結晶として産物を得た。重量が一定になるまで結晶を真空乾燥させて、8.6 g (60%) の産物を得た。TLC (CH_2Cl_2) およびNMR (CDCl_3) において

10

20

30

40

50

、この材料は純粋であった。

【0043】

実施例2：IOLでの使用に適した疎水性ポリマー1

EOEMA 35.0グラムを、HEA 2.0グラム、LMA 2.0グラム、GMA 1.0グラム、HPTZ 0.040グラム、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルペンタンニトリル) 0.021グラム、2,2'-アゾビス(2-メチルブタンニトリル) 0.08グラム、およびTMPTMA 1.1グラムと混合した。強い攪拌を加えながら混合物をガス抜きした。混合物を型の中に分配し、70 度で8時間重合させ、95 度で10時間、後硬化させた。型を室温まで放置冷却した。型を開け、ポリマーディスクを取り出して検査した。

【0044】

10

実施例3：IOLでの使用に適した疎水性ポリマー2

EOEMA 35.0グラムを、HEA 2.0グラム、LMA 2.0グラム、GMA 1.0グラム、HPTZ 0.050グラム、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルペンタンニトリル) 0.021グラム、2,2'-アゾビス(2-メチルブタンニトリル) 0.08グラム、およびTMPTMA 1.1グラムと混合した。強い攪拌を加えながら混合物をガス抜きした。混合物を型の中に分配し、70 度で8時間重合させ、95 度で10時間、後硬化させた。型を室温まで放置冷却した。型を開け、ポリマーディスクを取り出して検査した。

【0045】

実施例4：IOLでの使用に適した疎水性ポリマー3

EOEMA 35.0グラムを、HEA 2.0グラム、LMA 2.0グラム、GMA 1.0グラム、HPTZ 0.060グラム、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルペンタンニトリル) 0.021グラム、2,2'-アゾビス(2-メチルブタンニトリル) 0.08グラム、およびTMPTMA 1.1グラムと混合した。強い攪拌を加えながら混合物をガス抜きした。混合物を型の中に分配し、70 度で8時間重合させ、95 度で10時間、後硬化させた。型を室温まで放置冷却した。型を開け、ポリマーディスクを取り出して検査した。

【0046】

20

実施例5：IOLでの使用に適した親水性ポリマー1

HEMA 30.0グラムを、EOEMA 10.0グラム、DI 0.4グラム、HPTZ 0.060グラム、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルペンタンニトリル) 0.022グラム、2,2'-アゾビス(2-メチルブタンニトリル) 0.088グラム、およびTMPTMA 0.6グラムと混合した。強い攪拌を加えながら混合物をガス抜きした。混合物を型の中に分配し、70 度で8時間重合させ、95 度で10時間、後硬化させた。型を室温まで放置冷却した。型を開け、ポリマーディスクを取り出して検査した。

【0047】

30

実施例6：IOLでの使用に適した親水性ポリマー2

HEMA 30.0グラムを、EOEMA 10.0グラム、DI 0.4グラム、HPTZ 0.050グラム、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルペンタンニトリル) 0.022グラム、2,2'-アゾビス(2-メチルブタンニトリル) 0.088グラム、およびTMPTMA 0.6グラムと混合した。強い攪拌を加えながら混合物をガス抜きした。混合物を型の中に分配し、70 度で8時間重合させ、95 度で10時間、後硬化させた。型を室温まで放置冷却した。型を開け、ポリマーディスクを取り出して検査した。

【0048】

40

実施例7：IOLでの使用に適した親水性ポリマー3

HEMA 30.0グラムを、EOEMA 10.0グラム、DI 0.4グラム、HPTZ 0.040グラム、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルペンタンニトリル) 0.022グラム、2,2'-アゾビス(2-メチルブタンニトリル) 0.088グラム、およびTMPTMA 0.6グラムと混合した。強い攪拌を加えながら混合物をガス抜きした。混合物を型の中に分配し、70 度で8時間重合させ、95 度で10時間、後硬化させた。型を室温まで放置冷却した。型を開け、ポリマーディスクを取り出して検査した。

【0049】

50

親水性レンズに関する比較データ

屈折率および含水率を、現在Benz Research and Developmentにより販売されているレンズプランクと比較するために、本開示の方法に基づいて汎用レンズプランクを調製した。汎用レンズプランクは、0.15重量%のHPTZを添加したこと以外は、BENZ IOL 25 (UV Clear) として市販されている配合に基づいて調製した。レンズプランクは、表1に示すような特性を示した。さらに、UV吸収剤のパーセントに基づく含水率の低下を図1に示した。

【 0 0 5 0 】

(表1) 親水性レンズの比較データ

レンズ	含水率(%)	20°Cでの屈折率 (589 nm)	35°Cでの屈折率 (589 nm)	20°Cでの屈折率 (546 nm)	35°Cでの屈折率 (546 nm)
BENZ IOL 25	25.0	1.4603	1.4597	1.4616	1.4607
HPTZを有するBENZ IOL 25	25.0	1.4605	1.4595	1.4619	1.4609

公差 (589 nm)

1.460 ± 0.002 (20 における)

1.460 ± 0.002 (35 における)

公差 (546 nm)

1.462 ± 0.002 (20 における)

1.462 ± 0.002 (35 における)

【 0 0 5 1 】

疎水性レンズに関する比較データ

屈折率を、現在Benz Research and Developmentにより販売されているレンズプランクと比較するために、本開示の方法に基づいて汎用レンズプランクを調製した。汎用レンズプランクは、0.15重量%のHPTZを添加したこと以外は、BENZ HF1として市販されている配合に基づいて調製した。レンズプランクは、表2に示すような特性を示した。

【 0 0 5 2 】

(表2) 疎水性レンズの比較データ

レンズ	20°Cでの屈折率 (589 nm)	35°Cでの屈折率 (589 nm)	20°Cでの屈折率 (546 nm)	35°Cでの屈折率 (546 nm)
BENZ HF1	1.4841	1.4812	1.4869	1.4841
HPTZを有するBENZ HF1	1.4840	1.4812	1.4868	1.4842

公差 (589 nm)

1.485 ± 0.002 (20 における)

1.483 ± 0.002 (35 における)

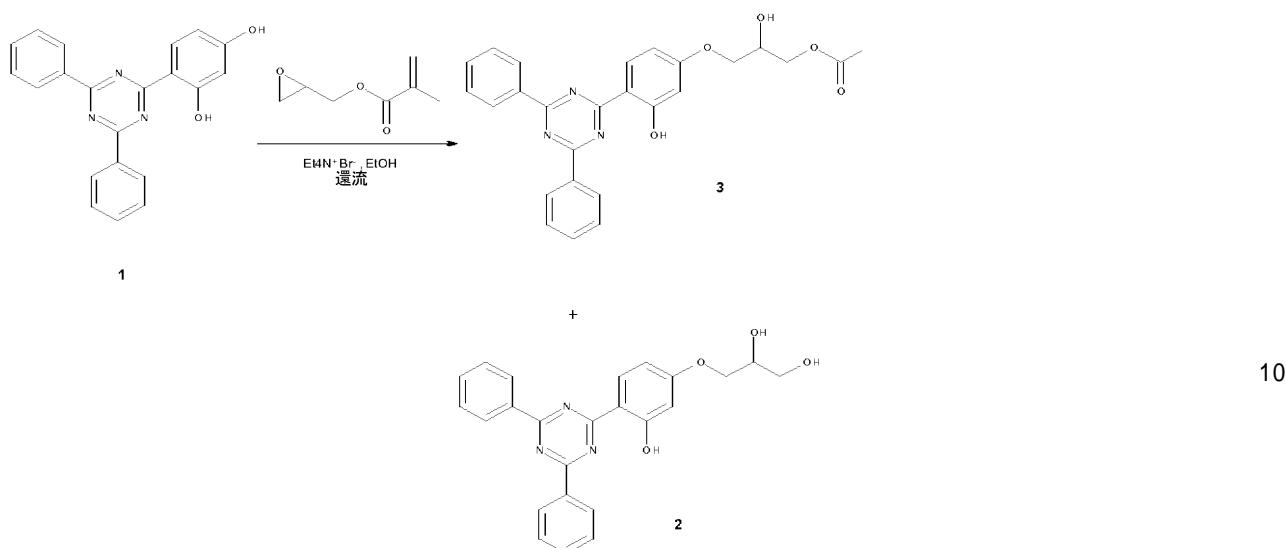
公差 (546 nm)

1.487 ± 0.002 (20 における)

1.485 ± 0.002 (35 における)

【 0 0 5 3 】

実施例8：ヒドロキシ置換アルキルリンカーを有する第二モノマーの合成



9.6 g (28.2 mmol) の1、4.8 ml (36.3 mmol) のGMA、および0.40 gの臭化テトラエチルアンモニウム (TEAB) を100 mlの無水EtOHに懸濁した懸濁液を、1晩 (22時間) 還流させた。次に、反応混合物がまだ熱いうちに、新しい容器にデカントすると、フラスコの壁に付着していた少量の茶色の固体が残った。デカントしたスラリーを室温まで冷まし、冰浴内に1.5時間置いた。次にスラリーを濾過し、(約-20℃に予冷した) 約100 mlの無水EtOHで洗浄した。このときのTLC分析 (シリカゲル、ヘキサン:AcCH₃::3:1 (v/v)) では、濾過された固体が3および2からなり、1は無視しうる量であることが示された。EtOH濾液を廃棄した。次に、濾過された固体を真空乾燥させて、9.3 gの原料を得、これを400 mlのCH₂Cl₂中で1晩攪拌した。

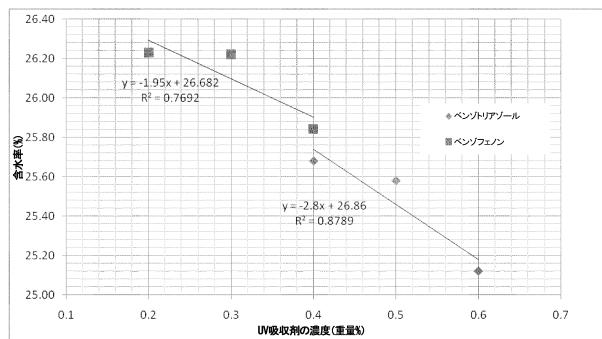
【0054】

スラリーを濾過し、回収した固体を乾燥させて、極微量の3が存在する3.4 gの2を得た (TLC)。CH₂Cl₂濾液は、3と、少量の不純物とを含んでいた。CH₂Cl₂中で275 gのシリカゲルのカラム (70~230メッシュ) を調製し、濾液をカラムに入れ、続いて、ヘキサン:AcCH₃::3:1 (v/v) で溶出した。精製産物を真空濃縮し、内容物をヘキサン中でスラリー状にして、濾過した。産物を真空乾燥させて、NMR分析によって示されたように、2.6 gの純粋な3を得た。

20

30

【図1】



フロントページの続き

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ルプール アダム
アメリカ合衆国 フロリダ州 サラソータ ロンシャン ドライブ 4305

(72)発明者 ベンズ パトリック エイチ
アメリカ合衆国 フロリダ州 サラソータ ランディングス ランド 1681

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特開平09-028785(JP,A)
特表2005-531365(JP,A)
特表2011-505932(JP,A)
特表2005-508423(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 27/00

A61F 2/00

CAPLUS / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)