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

特許第4344013号
(P4344013)

(45)発行日　平成21年10月14日(2009.10.14)　(24)登録日　平成21年7月17日(2009.7.17)

(51)Int.Cl.		F I	
C08G 65/32	(2006.01)	C08G 65/32	
A61L 27/00	(2006.01)	A61L 27/00	D
C08F 290/06	(2006.01)	C08F 290/06	
C08F 299/02	(2006.01)	C08F 299/02	
C08G 18/50	(2006.01)	C08G 18/50	Z

請求項の数 7　(全 17 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願平8-529926
(86)(22)出願日	平成8年3月22日(1996.3.22)
(65)公表番号	特表平11-509562
(43)公表日	平成11年8月24日(1999.8.24)
(86)国際出願番号	PCT/EP1996/001256
(87)国際公開番号	WO1996/031545
(87)国際公開日	平成8年10月10日(1996.10.10)
審査請求日	平成15年3月24日(2003.3.24)
審判番号	不服2007-17597(P2007-17597/J1)
審判請求日	平成19年6月25日(2007.6.25)
(31)優先権主張番号	PN2161
(32)優先日	平成7年4月4日(1995.4.4)
(33)優先権主張国	オーストラリア(AU)
(31)優先権主張番号	PN3024
(32)優先日	平成7年5月17日(1995.5.17)
(33)優先権主張国	オーストラリア(AU)

(73)特許権者　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(73)特許権者　305039998
コモンウェルス　サイエンティフィック　アンド　インダストリアル　リサーチ　オーガニゼイション
オーストラリア国　２６０２　オーストラリアン　キャピタル　テリトリー　キャンプベル　ライムストーン　アヴェニュー
(74)代理人　100078662
弁理士　津国　肇
(74)復代理人　100113653
弁理士　東田　幸四郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】重合性ペルフルオロアルキルエーテルマクロマー

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）：

Ｑ－Ｂ（Ｌ－Ｂ）$_n$Ｔ　（Ｉ）

〔式中、ｎは１であり、

Ｑは、アクリロイル、メタクリロイル、スチリル、アクリルアミド、アクリルアミドアルキル、ウレタンメタクリレート及びそれらの置換誘導体からなる群より選択される、エチレン性不飽和の重合性基であり、

Ｂは、同じでも異なってもよい、分子量１００～４，０００の二官能性ブロックであって、式（II）：

－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_2$Ｏ（ＣＦ$_2$ＣＦ$_2$Ｏ）$_x$（ＣＦ$_2$Ｏ）$_y$ＣＦ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－　（II）

（式中、ＣＦ$_2$ＣＦ$_2$Ｏ単位及びＣＦ$_2$Ｏ単位は、鎖中にランダムに分布していてもよいし、ブロックとして分布していてもよく、ｘは、０～２０の範囲であり、ｙは、０～２５の範囲であり、ｘ及びｙは、過フッ素化ポリエーテルの分子量が２４２～４，０００の範囲になるよう、同じでも異なってもよい）で示される過フッ素化ポリエーテル及びポリ（アルキレンオキシド）から誘導されるブロックよりなる群から選択され、少なくとも１個のＢは式（II）で示される過フッ素化ポリエーテルであり、

Ｌは、ジイソシアネートの二価の残基：

－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－

（式中、Ｒは、炭素原子２０個までを有する二価の有機基である）であり、

Ｔは、水素、C_1～C_8アルキル基及びフェニルよりなる群から選択される一価の末端基である〕
で示されるマクロモノマー。
【請求項２】
少なくとも１個のＢがポリ（アルキレンオキシド）から誘導される、請求項１項記載のマクロモノマー。
【請求項３】
ｘが８～１２の範囲である、請求項１又は２記載のマクロモノマー。
【請求項４】
ｙが１０～１４の範囲である、請求項１～３のいずれか１項記載のマクロモノマー。
【請求項５】
式（III）～（VI）：

$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PFPE\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PFPE\text{-}H$ (III)

$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PEG\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PFPE\text{-}H$ (IV)

$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PFPE\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PEG\text{-}CH_3$ (V)

$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PFPE\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PEG\text{-}H$ (VI)

（式中、ＰＦＰＥは、請求項１記載の式（II）の過フッ素化ポリエーテルであり、Ｒは、トリメチルヘキサメチレンジイソシアネートのトリメチルヘキサメチレン部分であり、ｘは１０であり、ｙは１２であり、ＰＥＧはポリエチレングリコールから誘導される）
のマクロモノマーからなる群より選択されるマクロモノマー。
【請求項６】
請求項１～５のいずれか１項記載のマクロモノマーを重合したポリマーを含むソフトコンタクトレンズ。
【請求項７】
請求項１～５のいずれか１項記載のマクロモノマーを重合したポリマーを含む角膜移植片。
【発明の詳細な説明】
本発明は、目に使用するのに特に適し、細胞成長支持体としても特に適したマクロマー、ポリマー及びポリマー製品に関する。より具体的には、本発明は、コンタクトレンズ及び眼用装具、たとえば上角膜補てつ物に使用するのに適したポリマーに関する。
生適合性ポリマーの分野で多様な研究が行われてきた。「生適合性」の定義は、そのポリマーが設計される特定の用途に依存する。コンタクトレンズとして正しく機能するためには、材料は、生物学的及び化学的不活性、機械的安定性、光学的透明性、酸素透過性ならびに涙湿潤性をはじめとする多様な性質を有しなければならない。コンタクトレンズにとって、酸素を角膜に透過させることができ、柔らかく、長時間快適に装用できることが特に有利である。角膜移植片、たとえば上角膜補てつ物として正しく機能するためには、ポリマーはさらに、角膜上皮の付着及び成長を許し、移植片として高度に生安定性でなければならない。
コンタクトレンズは、硬質で剛性のコンタクトレンズ、たとえばポリ（メチルメタクリレート）から製造されるものと、軟質で可撓性のコンタクトレンズ、たとえばポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）から製造されるものとに分類することができる。これらの基本的なタイプのコンタクトレンズはいずれも種々の制限を被っている。硬質で剛性のコンタクトレンズは、快適に装用することができず、したがって、患者によっては耐え難い。ポリ（メチルメタクリレート）の硬質レンズは、角膜を保持するための酸素をレンズに実質的に透過させないが、良好な酸素透過を許す剛性のレンズの種類がいくつかある（たとえばケイ素ベースの材料）。それにもかかわらず、このようなレンズは、柔らかさを欠くことにより、乏しい快適さという前述の制限を被る。最適な快適さ及び取扱いのためには、レンズ材料の弾性率は０．５～５．０MPa、好ましくは１．０～２．５MPaであろう

。
従来のソフトコンタクトレンズは、正常な角膜生理機能を保持するにはレンズの酸素透過度が不十分であるという欠点を抱えている。したがって、長期間連続装用することができない。このレンズ誘発低酸素症の臨床症状は、手足の赤み及び角膜の膨張を含む。コンタクトレンズ装用によって誘発された低酸素症が長びいた結果として目の感染が起こることもある。最低限の酸素透過度は、連続装用の場合で５０バーラを超え、好ましくは７０バーラを超え、より好ましくは８７バーラを超える。
ソフトコンタクトレンズの快適さと、正常な角膜生理機能を維持するのに十分な酸素透過度とを合わせ持つコンタクトレンズ材料の必要性が長く感じられてきた。一つの態様において、本発明は、この必要性に対処する材料を提供する。
コンタクトレンズは、長時間使用にとって快適で適したものであるべきである。長時間にわたって快適さを達成するためには、レンズは第一に、低い弾性率を有する（すなわち柔らかい）ものでなければならない。加えて、タンパク質、脂質、ムコイドなどによる汚れに耐性であることが望ましい。しかし、コンタクトレンズはまた、取扱い及び正常な使用を考慮するのに十分な耐久性を有しなければならない。
米国特許第４，８１８，８０１号明細書は、コンタクトレンズとして使用するためのペルフルオロポリエーテルポリマーを記載している。米国特許第４，８１８，８０１号明細書に記載のペルフルオロポリエーテルポリマーから製造されたレンズには、優れた酸素透過度を有するものもあるが、そのようなレンズは硬すぎ、すなわち、弾性率が高すぎて、快適な長時間装用又は連続装用コンタクトレンズとして使用することはできない。
したがって、高い酸素透過度と低い弾性率とを合わせ持つポリマーが求められる。我々は今、そのようなポリマーの製造に使用するのに適したマクロモノマーを見いだした。したがって、本発明は、その主な態様において、式（Ｉ）のマクロモノマーを提供する。
Ｑ－Ｂ（Ｌ－Ｂ）$_n$Ｔ　（Ｉ）
式中、ｎは少なくとも１．０であり、
Ｑは重合性基（重合しうる基）であり、
Ｂは、同じでも異なってもよく、分子量１００～４，０００の二官能性ブロックであり、少なくとも１個のＢが、式（II）
－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_2$Ｏ（ＣＦ$_2$ＣＦ$_2$Ｏ）$_x$（ＣＦ$_2$Ｏ）$_y$ＣＦ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－　（II）
（式中、ＣＦ$_2$ＣＦ$_2$Ｏ単位及びＣＦ$_2$Ｏ単位は、鎖中にランダムに分布していてもよいし、ブロックとして分布していてもよく、ｘ及びｙは、過フッ素化ポリエーテルの分子量が２４２～４０００の範囲になるよう、同じでも異なってもよい）で示される過フッ素化ポリエーテルであり、
Ｌは二官能性結合基であり、
Ｔは末端基である。
好ましくは、ｎは１～５の範囲であり、より好ましくは、２～４の範囲である。我々は、これらのマクロモノマーから形成されたポリマーの弾性率をｎの変化によって制御しうることを見いだした。一般に、ｎが増大すると、剛性の低下したポリマーが得られる。
Ｑは、好ましくはラジカル重合反応に関与することができるエチレン性不飽和基を含む重合性基である。好ましくは、Ｑは式（Ａ）の基である。
Ｐ$_1$－（Ｙ）$_m$－（Ｒ′Ｘ$_1$）$_p$－　（Ａ）
式中、Ｐ$_1$はラジカル重合性基であり、
Ｙは、－ＣＯＮＨＣＯＯ－、－ＣＯＮＨＣＯＮＨ－、－ＯＣＯＮＨＣＯ－、－ＮＨＣＯＮＨＣＯ－、－ＮＨＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＣＯＯ－、－ＯＣＯ－、－ＮＨＣＯＯ－又は－ＯＣＯＮＨ－であり、
ｍ及びｐは、互いに独立して０又は１であり、
Ｒ′は、炭素原子２０個までを有する有機化合物の二価の基であり、
Ｘ$_1$は、－ＮＨＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＣＯＯ－、－ＯＣＯ－、－ＮＨＣＯＯ－又は－ＯＣＯＮＨ－である。
ラジカル重合性基Ｐ$_1$は、たとえば、炭素原子２０個までを有するアルケニル、アルケニ

ルアリール又はアルケニルアリーレンアルキルである。アルケニルの例は、ビニル、アリル、１－プロペン－２－イル、１－ブテン－２－、－３－及び－４－イル、２－ブテン－３－イルならびにペンテニル、ヘキセニル、オクテニル、デセニル及びウンデセニルの異性体である。アルケニルアリールの例は、ビニルフェニル、ビニルナフチル又はアリルフェニルである。アルケニルアリーレンアルキルの例は、ｏ－、ｍ－又はｐ－ビニルベンジルである。

P_1は、好ましくは、炭素原子１２個までを有するアルケニル又はアルケニルアリールであり、特に好ましくは、炭素原子８個までを有するアルケニルであり、特に、炭素原子４個までを有するアルケニルである。

Ｙは、好ましくは－ＣＯＯ－、－ＯＣＯ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯＯ－、－ＯＣＯＮＨ－、ＮＨＣＯ－又は－ＣＯＮＨ－であり、特に好ましくは－ＣＯＯ－、－ＯＣＯ－、ＮＨＣＯ－又は－ＣＯＮＨ－であり、特に－ＣＯＯ－又は－ＯＣＯ－である。

X_1は、好ましくは－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯＯ－又は－ＯＣＯＮＨ－であり、特に好ましくは－ＮＨＣＯＯ－又は－ＯＣＯＮＨ－である。

好ましい実施態様では、指数ｍ及びｐは、同時に０であることはない。ｐが０であるならば、ｍは好ましくは１である。

Ｒ′は、好ましくはアルキレン、アリーレン、炭素原子６～２０個を有する二価の飽和脂環式基、アリーレンアルキレン、アルキレンアリーレン、アルキレンアリーレンアルキレン又はアリーレンアルキレンアリーレンである。

好ましくは、Ｒ′は、炭素原子１２個までを有する二価の基、特に好ましくは、炭素原子８個までを有する二価の基である。好ましい実施態様では、Ｒ′はさらに、炭素原子１２個までを有するアルキレン又はアリーレンである。特に好ましいＲ′の実施態様は、低級アルキレン、特に、炭素原子４個までを有する低級アルキレンである。

Ｑは、アクリロイル、メタクリロイル、スチリル、アクリルアミド、アクリルアミドアルキル、ウレタンメタクリレート又はそれらの置換誘導体からなる群より選択されることが特に好ましい。もっとも好ましくは、Ｑは、P_1が炭素原子４個までのアルケニルであり、Ｙが－ＣＯＯ－であり、Ｒ′が炭素原子４個までのアルキレンであり、X_1が－ＮＨＣＯＯ－であり、ｍ及びｐがそれぞれ１である式（Ａ）の化合物である。

ブロックＢは、モノマーでも、オリゴマーでも、ポリマーでもよい。各ブロックＢの分子量及び化学組成は、それらが上記に指定した分子量範囲に入るならば、同じでも異なってもよい。ブロックＢは、ブロックの少なくとも１個が式（II）のものであるならば、疎水性であっても親水性であってもよい。他の好適なブロックＢは、ポリ（アルキレンオキシド）から誘導することができる。ブロックＢの１個以上が親水性であるとき、これらのブロックは特に、好ましくはポリ（アルキレンオキシド）から誘導され、より好ましくはポリ（低級アルキレンオキシド）から誘導され、もっとも好ましくはポリエチレングリコールから誘導される。Ｂブロックは、ブロックの少なくとも１個が式（II）のものであるならば、式（II）のブロック及びポリ（アルキレンオキシド）から選択されることがもっとも好ましい。本発明の二つの非常に好ましい実施態様では、式（Ｉ）のマクロモノマーの中には、いずれも式（II）のものであるか、一方が式（II）のものであり、他方がポリ（アルキレンオキシド）、好ましくはポリ（低級アルキレンオキシド）、もっとも好ましくはポリエチレングリコールから誘導されるものであるという、２個のＢブロックがある。

Ｂブロックの定義に関連して「ポリ（アルキレンオキシド）から誘導」とは、そのようなＢブロックが、ポリ（アルキレンオキシド）とは、２個の末端水素がそのようなポリ（アルキレンオキシド）から減じられていることにおいて異なることを意味する。これを例示するため、Ｂは、ポリエチレングリコールから誘導されるならば、$-(OCH_2CH_2)_a O-$（ａは、エチレンオキシ繰り返し基の数を示す指数である）を表す。

好ましくは、式（II）のｘは、０～２０の範囲であり、より好ましくは８～１２の範囲であり、ｙは、０～２５の範囲であり、より好ましくは１０～１４の範囲である。

結合基Ｌは、ヒドロキシルと反応することができる二官能性基の二価の残基であることができる。Ｌの好適な先駆体は、α，ω－ジエポキシド、α，ω－ジイソシアネート、α，

ω－ジイソチオシアネート、α，ω－ジアシルハライド、α，ω－ジチオアシルハライド、α，ω－ジカルボン酸、α，ω－ジチオカルボン酸、α，ω－ジ無水物、α，ω－ジラクトン、α，ω－ジアルキルエステル、α，ω－ジハライド、α，ω－ジアルキルエーテル、α，ω－ジヒドロキシメチルアミドである。結合基は、ジイソシアネートの二価の残基（－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－）（Ｒは、炭素原子２０個までを有する二価の有機基である）であることが好ましい。

二価の基Ｒは、たとえば、炭素原子２０個までを有するアルキレン、アリーレン、アルキレンアリーレン、アリーレンアルキレンもしくはアリーレンアルキレンアリーレン、炭素原子６～２０個を有する二価の飽和脂環式基又は炭素原子７～２０個を有するシクロアルキレンアルキレンシクロアルキレンである。

好ましい実施態様では、Ｒは、炭素原子１４個までを有するアルキレン、アリーレン、アルキレンアリーレン、アリーレンアルキレンもしくはアリーレンアルキレンアリーレン又は炭素原子６～１４個を有する二価の飽和脂環式基である。特に好ましい実施態様では、Ｒは、炭素原子１２個までを有するアルキレンもしくはアリーレン又は炭素原子６～１４個を有する二価の飽和脂環式基である。

好ましい実施態様では、Ｒは、炭素原子１０個までを有するアルキレンもしくはアリーレン又は炭素原子６～１０個を有する二価の飽和脂環式基である。

特に好ましい意味では、Ｒは、ジイソシアネート、たとえばヘキサン１，６－ジイソシアネート、２，２，４－トリメチルヘキサン１，６－ジイソシアネート、テトラメチレンジイソシアネート、フェニレン１，４－ジイソシアネート、トルエン２，４－ジイソシアネート、トルエン２，６－ジイソシアネート、ｍ－もしくはｐ－テトラメチルキシレンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート又はシクロヘキサン１，４－ジイソシアネートから誘導される基である。

アリールは、非置換であるか、好ましくは低級アルキル又は低級アルコキシによって置換されている炭素環式芳香族基である。例は、フェニル、トリル、キシリル、メトキシフェニル、tert－ブトキシフェニル、ナフチル及びフェナントリルである。

アリーレンは、好ましくは、非置換であるか、低級アルキル又は低級アルコキシによって置換されているフェニレン又はナフチレン、特に１，３－フェニレン、１，４－フェニレンもしくはメチル－１，４－フェニレン、１，５－ナフチレン又は１，８－ナフチレンである。

二価の飽和脂環式基は、好ましくは、シクロアルキレン、たとえばシクロヘキシレン又はシクロヘキシレン（低級アルキレン）、たとえば非置換であるか、１個以上の低級アルキル基、たとえばメチル基によって置換されているシクロヘキシレンメチレン、たとえばトリメチルシクロヘキシレンメチレン、たとえば二価のイソホロン基である。

本発明の目的のためには、基及び化合物に関して使用する「低級」とは、別段定義しない限り、特に、炭素原子８個まで、好ましくは炭素原子４個までを有する基又は化合物に関していう。

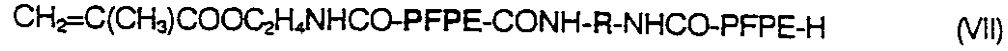
低級アルキルは、特に、炭素原子８個まで、好ましくは炭素原子４個までを有するものであり、たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル又はイソヘキシルである。

アルキレンは、炭素原子１２個までを有し、直鎖状又は分岐鎖状であることができる。好適な例は、デシレン、オクチレン、ヘキシレン、ペンチレン、ブチレン、プロピレン、エチレン、メチレン、２－プロピレン、２－ブチレン、３－ペンチレンなどである。

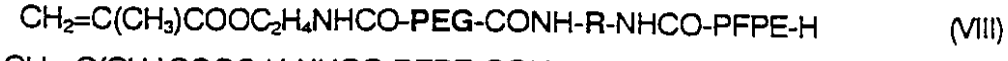
低級アルキレンは、炭素原子８個まで、特に好ましくは炭素原子４個までを有するアルキレンである。低級アルキレンの特に好ましい意味は、プロピレン、エチレン及びメチレンである。

アルキレンアリーレン又はアリーレンアルキレン中のアリーレン単位は、好ましくは、非置換であるか、低級アルキル又は低級アルコキシによって置換されているフェニレンであり、その中のアルキレン単位は、好ましくは低級アルキレン、たとえばメチレン又はエチレン、特にメチレンである。したがって、これらの基は、好ましくはフェニレンメチレン

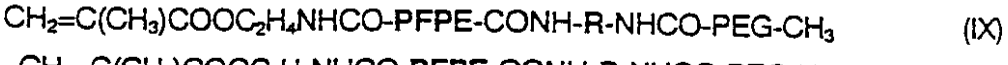
又はメチレンフェニレンである。
低級アルコキシは、特に、炭素原子８個まで、好ましくは炭素原子４個までを有するものであり、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert－ブトキシ又はヘキシルオキシである。
アリーレンアルキレンアリーレンは、好ましくは、アルキレン単位中に炭素原子８個まで、特に炭素原子４個までを有するフェニレン（低級アルキレン）フェニレン、たとえばフェニレンエチレンフェニレン又はフェニレンメチレンフェニレンである。
二価の残基が誘導される非常に好ましいジイソシアネートのいくつかの例には、トリメチルヘキサメチレンジイソシアネート（ＴＭＨＭＤＩ）、イソホロンジイソシアネート（ＩＰＤＩ）、メチレンジフェニルジイソシアネート（ＭＤＩ）及び１，６－ヘキサメチレンジイソシアネート（ＨＭＤＩ）がある。
式（Ｉ）では、Ｔは、ラジカルによって重合させることはできないが、他の官能価を含むことができる一価の末端基である。好ましい末端基は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール又は置換アリールである。より好ましい基Ｔは、水素、低級アルキル及びフェニルである。
Ｑ又はＴに適した置換基は、炭素原子１０個までを有する、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アリールオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、アシル、アロイル、アルケニルアシル、アリールアシル、アシルアミノ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフェニルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ハロヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリールチオ、アリールスルホニル、アミノスルホニル、ジアルキルアミノ及びジアルキルスルホニルから選択することができる。
本発明の好ましい実施態様では、式（VII）～（Ｘ）のマクロモノマーが提供される。



$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PFPE\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PFPE\text{-}H$ (VII)



$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PEG\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PFPE\text{-}H$ (VIII)

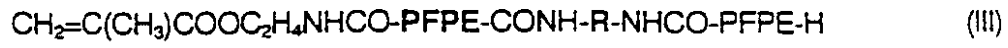


$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PFPE\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PEG\text{-}CH_3$ (IX)



$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PFPE\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PEG\text{-}H$ (X)

式中、ＰＦＰＥは、ｘ及びｙが先に定義したとおりである式（II）のものであり、Ｒは、炭素原子１４個までを有するアルキレン、アリーレン、アルキレンアリーレン、アリーレンアルキレンもしくはアリーレンアルキレンアリーレン又は炭素原子６～１４個を有する二価の飽和脂環式基であり、ＰＥＧは、ポリエチレングリコールから誘導される。好ましくは、ＰＥＧは、２００～２，０００の範囲の分子量を有するものである。
本発明のさらに好ましい実施態様では、式（III）～（VI）のマクロモノマーが提供される。



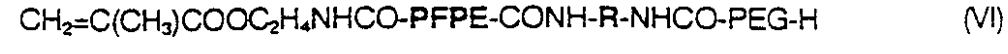
$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PFPE\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PFPE\text{-}H$ (III)



$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PEG\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PFPE\text{-}H$ (IV)



$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PFPE\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PEG\text{-}CH_3$ (V)



$CH_2=C(CH_3)COOC_2H_4NHCO\text{-}PFPE\text{-}CONH\text{-}R\text{-}NHCO\text{-}PEG\text{-}H$ (VI)

式中、ＰＦＰＥは、ｘ及びｙが先に定義したとおりである式（II）のものであり、Ｒは、ＴＭＨＭＤＩのトリメチルヘキサメチレン成分であり、ＰＥＧは、ポリエチレングリコールから誘導される。好ましくは、ＰＥＧは、２００～２，０００の範囲の分子量を有するものである。また、この実施態様では、ｘが１０であり、ｙが１２であることが好ましい。
我々は、一般に、これらのマクロモノマーから誘導されるポリマー及びコポリマーにおいて適切な弾性率及び酸素透過度を得ることができることを見いだした。これは、このよう

なポリマー及びコポリマーを、快適な長時間装用ソフトコンタクトレンズの製造に特に有用にする。

本発明のマクロモノマーは、ポリマー合成技術に周知である手法によって市販の過フッ素化ポリエーテル（たとえばMinnesota Mining and Manufacturing Company, St Paul, Minnesota, USAから市販されているＺ－Ｄｏｌ）から好都合に製造することができる。これらの手法は通常、過フッ素化ポリエーテルと、重合性基の先駆体（たとえばイソシアナトエチルメタクリレート）とを、結合基の先駆体（たとえばトリメチルヘキサメチレンジイソシアネート）と混合する工程を含む。他の反応性ポリマーブロック（たとえばヒドロキシル又はアミノによって末端化されたもの）を加えてもよい。場合によっては、触媒（たとえばジブチルスズジラウレート）及び溶媒を使用してもよい。反応体は一度に混合してもよいが、順に重合混合物に加えることが好ましい。重合性基の先駆体は、結合基の先駆体と反応させる前に、過フッ素化ポリエーテルにゆっくりと加えることが特に好ましい。

上記手法は、本発明の一官能化マクロモノマーと、二官能化物質及び非官能化物質の一部との混合物をもたらしうることが認識されよう。我々は、重合体性の先駆体の１：１モル比を選択し、反応条件を制御することにより、高い割合の一官能価マクロモノマーを製造しうることを見いだした。

我々は、予備形成した一官能性ブロックから本発明のマクロモノマーを調製することが可能であることを見いだした。

もう一つの態様では、本発明は、ポリマーを製造する方法を提供する。本発明のマクロモノマーは、好適な開始剤の存在下で共重合又は単独重合させて透明なポリマーを得ることができる。重合を実施する技術に周知である標準的方法を用いることができ、ラジカル重合が好ましい。ラジカル重合は、適切な容器の中でＵＶ開始剤、たとえばベンゾインメチルエーテルを含むモノマー混合物に照射を加える（紫外線を使用して）ことによって簡単に実施することができる。混合物には、重合を起こさせるのに十分な時間、照射を加える。あるいはまた、熱開始剤、たとえばアゾビスイソブチロニトリルを使用する熱開始を用いることができる。

マクロモノマーは、そのままでポリマーに転換することもできるし、１種以上の溶媒及び／又はコモノマーの存在下でポリマーに転換することもできる。マクロモノマーの構造が、得られる弾性率にもっとも有意な影響を及ぼすが、溶媒及びコモノマーの選択もまた、影響を及ぼす。有用な溶媒には、エステル、アルコール、エーテル及びハロゲン化溶媒の種類から選択されるものがある。フッ素化溶媒が特に有用であり、それらを上記の種類からの他の溶媒と合わせて（１：９～９：１の比で）使用することが特に望ましい。重合混合物中０～７０重量％、特に１０～５０重量％の溶媒濃度が望ましい。好ましい溶媒には、酢酸エステル、特に酢酸イソプロピル及び酢酸tert－ブチル、２－（トリフルオロメチル）－２－プロパノール、クロロフルオロアルカン、特にトリクロロトリフルオロエタンならびに過フッ素化アルカン、たとえばペルフルオロ－１，３－ジメチルシクロヘキサンなどがある。

コポリマーを形成する反応に関与することができる１個以上のエチレン性不飽和基を含むコモノマーを組み込んでもよい。エチレン性不飽和基は、アクリロイル、メタクリロイル、スチリル、アクリルアミド、アクリルアミドアルキル、ウレタンメタクリレート又はそれらの置換誘導体からなる群より選択することが好ましい。

新規なポリマーに存在するコモノマーは、親水性もしくは疎水性又はそれらの混合であることもできる。好適なコモノマーは、特に、コンタクトレンズ及び生体医療材料の製造に通常に使用されるものである。「疎水性コモノマー」とは、通常は、水不溶性であり、水を１０重量％未満しか吸収することができないホモポリマーを与えるモノマーをいう。同様に、「親水性コモノマー」とは、通常は、水溶性であるか、少なくとも１０重量％の水を吸収することができるホモポリマーを与えるモノマーをいう。

好適な疎水性コモノマーは、C_1～C_{18}アルキル及びC_3～C_{18}シクロアルキルアクリレート及びメタクリレート、C_3～C_{18}アルキルアクリルアミド及び－メタクリルアミド、アクリロニトリル、メタクリロニトリル、ビニルC_1～C_{18}アルカノエート、C_2～C_{18}アル

ケン、C_2～C_{18}ハロアルケン、スチレン、（低級アルキル）スチレン、低級アルキルビニルエーテル、C_2～C_{10}ペルフルオロアルキルアクリレート及びメタクリレートならびに対応する部分的にフッ素化されたアクリレート及びメタクリレート、C_3～C_{12}ペルフルオロアルキルエチルチオカルボニルアミノエチルアクリレート及びメタクリルレート、アクリルオキシ－及びメタクリルオキシアルキルシロキサン、Ｎ－ビニルカルバゾール、マレイン酸や、フマル酸や、イタコン酸や、メサコン酸などのC_1～C_{12}アルキルエステルであるが、これらに限定はされない。

アクリロニトリル、炭素原子３～５個を有するビニル性不飽和カルボン酸のC_1～C_4アルキルエステル又は炭素原子５個までを有するカルボン酸のビニルエステルが好ましい。

好適な疎水性コモノマーの例は、メチルアクリレート、エチルアクリレート、プロピルアクリレート、イソプロピルアクリレート、シクロヘキシルアクリレート、２－エチルヘキシルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、プロピルメタクリレート、ブチルアクリレート、ビニルアセテート、ビニルプロピオネート、ビニルブチレート、ビニルバレレート、スチレン、クロロプレン、ビニルクロリド、ビニリデンクロリド、アクリロニトリル、１－ブテン、ブタジエン、メタクリロニトリル、ビニルトルエン、ビニルエチルエーテル、ペルフルオロヘキシルエチルチオカルボニルアミノエチルメタクリレート、イソボルニルメタクリレート、トリフルオロエチルメタクリレート、ヘキサフルオロイソプロピルメタクリレート、ヘキサフルオロブチルメタクリレート、トリスメチルシリルオキシシリルプロピルメタクリレート（以下、トリスメタクリレート）、トリストリメチルシリルオキシシリルプロピルアクリレート（以下、トリスアクリレート）、３－メタクリルオキシプロピルペンタメチルジシロキサン及びビス（メタクリルオキシプロピル）テトラメチルジシロキサンである。

疎水性コモノマーの好ましい例は、メチルメタクリレート、トリスアクリレート、トリスメタクリレート及びアクリロニトリルである。

好適な親水性コモノマーは、ヒドロキシル置換低級アルキルアクリレート及びメタクリレート、アクリルアミド、メタクリルアミド、（低級アルキル）アクリルアミド及び－メタクリルアミド、エトキシル化アクリレート及びメタクリレート、ヒドロキシル置換（低級アルキル）アクリルアミド及び－メタクリルアミド、ヒドロキシル置換低級アルキルビニルエーテル、ナトリウムビニルスルホネート、ナトリウムスチレンスルホネート、２－アクリルアミド－２－メチルプロパンスルホン酸、Ｎ－ビニルピロール、Ｎ－ビニル－２－ピロリドン、２－ビニルオキサゾリン、２－ビニル－４，４′－ジアルキルオキサゾリン－５－オン、２－及び４－ビニルピリジン、全部で炭素原子３～５個を有するビニル性不飽和カルボン酸、アミノ（低級アルキル）－（「アミノ」はまた、第四級アンモニウムを含む）、モノ（低級アルキルアミノ）（低級アルキル）及びジ（低級アルキルアミノ）（低級アルキル）アクリレート及びメタクリレート、アリルアルコールなどであるが、これですべてを網羅したわけではない。たとえば、Ｎ－ビニル－２－ピロリドン、アクリルアミド、メタクリルアミド、ヒドロキシル置換低級アルキルアクリレート及びメタクリレート、ヒドロキシ置換（低級アルキル）アクリルアミド及び－メタクリルアミドならびに全部で炭素原子３～５個を有するビニル性不飽和カルボン酸が好ましい。

好適な親水性コモノマーの例は、ヒドロキシエチルメタクリレート（ＨＥＭＡ）、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、トリメチルアンモニウム２－ヒドロキシプロピルメタクリレートヒドロクロリド（たとえばNippon OilのBlemer▲R▼ＱＡ）、ジメチルアミノエチルメタクリレート（ＤＭＡＥＭＡ）、ジメチルアミノエチル（メト）アクリルアミド、アクリルアミド、メタクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド（ＤＭＡ）、アリルアルコール、ビニルピリジン、グリセロールメタクリレート、Ｎ－（１，１－ジメチル－３－オキソブチル）アクリルアミド、Ｎ－ビニル－２－ピロリドン（ＮＶＰ）、アクリル酸、メタクリル酸などである。

好ましい親水性コモノマーは、トリメチルアンモニウム２－ヒドロキシプロピルメタクリレートヒドロクロリド、２－ヒドロキシエチルメタクリレート、ジメチルアミノエチルメタクリレート、トリメチルアンモニウム２－ヒドロキシプロピルメタクリレートヒドロク

ロリド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド及びＮ－ビニル－２－ピロリドンである。
先に述べたように、好適なコモノマーには、広い範囲の市販材料から選択することができる親水性コモノマー及びフッ素含有やケイ素含有アルキルアクリレート、ならびにそれらの混合物がある。特に好ましいコモノマーには、ジヒドロペルフルオロアルキルアクリレート、たとえばジヒドロペルフルオロオクチルアクリレート及び１，１－ジヒドロペルフルオロブチルアクリレート、トリヒドロペル－フルオロアルキルアクリレート、テトラヒドロペルフルオロアルキルアクリレート、トリス（トリメチルシリルオキシ）プロピルメタクリレートもしくはアクリレートならびにアミン含有コモノマー、たとえばＮ，Ｎ－ジメチル－アミノエチルメタクリレート、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド及びＮ，Ｎ－ジメチルアミノエチル－アクリルアミドを含む。配合物に加える個々のコモノマーの好ましい範囲は、配合物の０～６０重量％、もっとも好ましくは０～４０重量％である。式（Ｉ）のマクロモノマーの混合物を使用して、他のコモノマーとで、又は他のコモノマーなしで、好適なコポリマーを製造することもできる。
望むならば、架橋剤、たとえばポリ不飽和架橋コモノマーの添加により、ポリマーネットワークを補強することもできる。この場合、用語「架橋ポリマー」を使用する。したがって、本発明はさらに、式（Ｉ）のマクロマーと、望むならば、少なくとも１個のビニル性コモノマー及び少なくとも１個の架橋コモノマーとの重合の生成物を含む架橋ポリマーに関する。
典型的な架橋コモノマーの例は、アリル（メト）アクリレート、低級アルキレングリコールジ（メト）アクリレート、ポリ（低級アルキレン）グリコールジ（メト）アクリレート、低級アルキレンジ（メト）アクリレート、ジビニルエーテル、ジビニルスルホン、ジ－及びトリビニルベンゼン、トリメチロールプロパントリ（メト）アクリレート、ペンタエリトリトールテトラ（メト）アクリレート、ビスフェノールＡジ（メト）アクリレート、メチレンビス（メト）アクリルアミド、トリアリルフタレート及びジアリルフタレートである。
架橋コモノマーを使用するならば、使用する量は、ポリマーの予想総重量の０．０５～２０％の範囲であり、好ましくは、０．１～１０％の範囲であり、より好ましくは０．１～２％の範囲である。
本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義する少なくとも１種のマクロモノマーからポリマーを形成する本明細書に定義する方法によって製造されるポリマーが提供される。
本発明のさらなる態様によると、本明細書中すでに記載したポリマー又はコポリマーから製造されるソフトコンタクトレンズが提供される。ソフトコンタクトレンズは、異なる曲率半径の面をもつ架橋ポリマーの円板状物である。曲率半径は、所望の光学的矯正が得られ、レンズの内面が装用者の角膜形状に合うよう、ポリマーの屈折率と組み合わせて選択される。ソフトコンタクトレンズは通常、無菌食塩水に入れて販売される。場合によっては、当該技術で周知である手法、たとえばプラズマ重合、グロー放電又はより親水性のポリマーのグラフトを使用するコーティングにより、レンズの表面を改質してもよい。
例として、そのようなレンズの製造においては、適量の重合性モノマー、溶媒（必要ならば）及び光開始剤を混合して重合混合物を形成する。次に、重合混合物を窒素でフラッシュし、必要な量をポリプロピレン型の凹半に分与する。型を閉じ、締め付け、そのアセンブリを、ＵＶ灯を備えたＵＶ照射キャビネットに入れる。必要な時間照射を実施したのち、型の両半分を分ける。重合したレンズを適当な溶媒（たとえば、酢酸イソプロピル又は酢酸tert－ブチル／フッ素化溶媒混合物）の中で抽出する。次に、溶媒をアルコール（たとえばイソプロピルアルコール）で広く交換し、続いて食塩水で交換して、製品レンズを得る。
本発明のもう一つの態様は、細胞の成長に依存する用途におけるポリマーの使用である。本発明のポリマー及びポリマー材料は、予想外にも、細胞の付着及び成長ならびに角膜組織の外方成長に適した性質を有し、それらを、角膜移植片（「人工角膜」とも言うことができる）、細胞成長支持体、ヒトもしくは動物の細胞のインビボ又はインビトロでの付着

及び成長のための材料、医療用移植片（たとえば移植性半透膜材料、整形外科における組織移植片、ホルモン分泌細胞、たとえばランゲルハンス島細胞を含む移植片、乳房移植片など）として使用し、人工臓器、生物学的反応器（たとえば、貴重なタンパク質及び他の成分を細胞培養によって産生するのに使用されるもの）における組織培養装置（たとえばビン、トレー、皿など）、光学機器などにおいて使用するのに適したものにする性質を有している。ポリマーはまた、軟質膜材料、徐放性薬組成物、気体分離膜、イオン輸送膜などにも使用することができる。

本発明のもう一つの態様によると、本明細書に記載したポリマー又はコポリマーから製造される角膜移植片が提供される。角膜移植片は、ソフトコンタクトレンズの製造に関してすでに記載した手法にしたがって製造することができる。角膜移植片は、従来の外科的技法により、角膜上皮組織の下、内側又は中に配置することもできるし、角膜支質又は他の角膜組織層の内側に配置することもできる。そのような移植片は、角膜の光学的性質を変化させたり（たとえば視覚的欠陥を矯正するため）、目の外見、たとえば瞳孔の色を変化させたりすることができる。角膜移植片は、移植されると瞳孔を覆い、視力を提供する光軸領域と、光軸領域の周辺を取り囲む領域とを含むことができる。移植片は、その寸法にわたって同じ視力を有することができる。

高分子量組織流体成分、たとえばタンパク質及び糖タンパク質（たとえば成長因子、ペプチド及びタンパク質ホルモンならびに必須金属の輸送に関連するタンパク質）などの、角膜移植片上の、すなわち上皮細胞と支質細胞との間、さらには内皮層とその上との間の流れが、角膜移植片に対しての前側及び後側の組織の長期的維持及び生存性にとって重要であることがわかった。この側面は、国際特許出願ＰＣＴ／ＥＰ９３／０３６８０号に開示されている。したがって、角膜移植片は、約１０，０００ダルトンよりも大きい分子量を有する組織流体成分の通過を許し、それにより、移植片の前側の細胞と移植片の後側の細胞との間で、小さな分子量の栄養素（たとえばグルコース、脂肪及びアミノ酸）及び呼吸気だけでなく、組織流体成分の束流の通過を考慮するのに十分な多孔度を有するように調製することが有利である。

角膜移植片の多孔度は、移植片が形成される材料のおかげで、すなわち、材料に固有の多孔度により、提供することができる。あるいはまた、本発明に従ったポリマー又はコポリマーに、当該技術に周知である種々の手法、たとえばＷＯ９０／０７５７５、ＷＯ９１／０７６８７、米国特許第５，２４４，７９９号、米国特許第５，２３８，６１３号、米国特許第４，７９９，９３１号及び米国特許第５，２１３，７２１号に記載の手法によって孔を導入することもでき、移植片が形成される。

本発明の移植片に要される多孔度の形成方法にかかわらず、移植片は、１０，０００ダルトンまでの分子量及び１０，０００ダルトンを超える、たとえば１０，０００～１，０００，０００ダルトンの分子量のタンパク質及び他の生物学的巨大分子を進入させるのに十分であるが、角膜アンレーの光軸領域への細胞、ひいては組織の侵入を許すには十分ではない多孔度を有することが好ましい。移植片の多孔性が孔によって提供される場合、光軸領域は、数は限定されないが、移植片の前側領域と後側領域との間の組織成分の流れを提供するのに十分である複数の孔を含む。好ましくは、光軸領域の中に形成された孔は、視力矯正に関して問題を引き起こす程度に可視光線の屈折を起こさない。用語「孔」とは、規則的又は不規則な組織形態であることができる孔の性質に対していかなる幾何学的限定をも加えないことを理解すべきである。すべての孔が同じ直径であるわけではないことを認識すべきである。

光軸領域の外では、角膜移植片は、光軸領域と同じ多孔度を有することができる。あるいはまた、移植片のうち、光軸領域の周辺を取り囲む、スカート部と言うことができる領域は、角膜細胞の内方成長を許し、それにより、目に対する移植片の固着を支援することができる。

スカート部の多孔度は、スカート部が形成される材料に固有の特徴であることができる。これに関して、スカート部は、光軸領域と同じ材料で形成され、光軸領域と一体化していてもよいことが察知されよう。この状況で、光軸領域とスカート部とで異なる直径の孔が

形成されていてもよい。あるいはまた、この組織の内方成長を許すために、スカート部を、光軸領域よりも高い多孔度を有する、光軸領域の材料とは異なる材料で形成してもよい。好ましくは、スカート部は、光軸領域と同様に、光学的に透明なポリマーからなるものでもよいが、あるいはまた、スカート部は、光学的に非透明な材料からなるものでもよいし、光学的に透明ではない多孔質材料で作られていてもよい。

本発明のポリマー及びポリマー材料は、特殊な表面改質（たとえば無線周波数グロー放電プラズマ改質（米国特許第４，９１９，６５９号及びＰＣＴ／ＡＵ８９／００２２０を参照）又は放射グラフトもしくは薬品処理の必要なしでも、細胞の付着及び成長を支援するため、角膜移植片として使用するのに記載されている他の材料（たとえばヒドロゲル材料）よりも優れている。これを述べたのち、確立された手法によってポリマー表面を改質して、細胞の付着及び成長を高めることができる。本発明のポリマーを用いると、前述の材料と同様に、角膜上皮細胞の付着及び移動を刺激する生物学的因子を表面に含めることにより、移植片の表面の初期の細胞転移増殖を短期的に促進することができる。これらの因子には、フィブロネクチン、コンドロイチン硫酸、コラーゲン、laminin、軸索促進因子、thrombospondin、細胞付着タンパク質、抗ゼラチン因子、低温不溶性グロブリン、表皮成長因子、mussel付着タンパク質など及び／又はそれらの誘導体、活性フラグメント、ならびにそれらの混合物がある。フィブロネクチン、表皮成長因子及び／又はそれらの誘導体、活性フラグメント、ならびにそれらの混合物が特に有用である。

本発明のポリマーの機械的性質は、約０．５～１０MPaの材料の弾性率により、角膜移植片として使用するのに適している。この弾性率が、角膜移植片を目、たとえばボーマン膜領域の前側に挿入することを許すのに適した可撓性を提供する。

本明細書及びそれに続く請求の範囲を通じ、文脈が別段要求しない限り、「含む」とは、言及したもの又はものの群の包含を意味するが、他のもの又はものの群の排除を意味するものではないと理解されよう。

以下の非限定的な実施例において本発明をさらに説明する。別段指定しない限り、すべての部は重量部である。温度は摂氏である。マクロマー又はポリマーの分子量は、別段指定しない限り、数平均分子量である。

実施例１

この実施例は、本発明のマクロモノマーの合成を説明する。２５０mlの丸底フラスコの中に、ヒドロキシル価５５．４のヒドロキシ終端ＰＦＰＥ（商品名Ｚ－ＤＯＬの下で、Minnesota Mining and Manufacturing Company, St Paul, Minnesota, USAから市販）１５０ｇ及び蒸留したばかりのイソシアナトエチルメタクリレート１１．４９ｇを入れた。混合物を数分間激しく振とうしたのち、ジブチルスズジラウレート０．０９ｇを加えた。次に、この混合物をさらに５分間振とうしたのち、一夜攪拌した。赤外スペクトルを記録してイソシアネートピークの消滅を確認した。蒸留したトリメチルヘキサメチレンジイソシアネート１５．５８ｇを混合物に加えたのち、それを数分間攪拌し、ジブチルスズジラウレート０．１０ｇを加えた。再び数分間激しく振とうしたのち、混合物を一夜攪拌した。この混合物に対し、乾燥ポリエチレングリコール（分子量２００）１４．８１ｇを加えた。混合物を数分間攪拌したのち、ジブチルスズジラウレート０．１２ｇを加えた。フラスコを激しく振とうし、混合物を一夜攪拌した。再び、赤外スペクトルを記録して前記イソシアネートの消滅を確認した。この手法により、式（VI）の目的マクロモノマーを高い割合で含む混合物を製造した。

実施例２

以下の技術を使用して実施例１のマクロモノマーを精製した。

バイアルに入れた粗マクロモノマー３．０ｇをトリクロロトリフルオロエタン／酢酸tert－ブチルの容量比５０：５０の混合物１５mlに加えた。振とうによってマクロモノマーをこの溶媒混合物に懸濁させたのち、混合物を分液漏斗に移した。溶液を蒸留水１０mlで洗浄した。底の層を丸底フラスコに捕集し、高減圧下に溶媒を除去した。次に、残渣を過フッ素化アルカン溶媒ＰＦ５０６０（Minnesota Mining and Manufacturing Company, St Paul, Minnesota, USAから市販）１５ｇに懸濁させた。上層をそのまま し、再度、高減圧

下に溶媒を除去した。これが、精製されたマクロモノマーを与えた。

実施例３

この実施例は、本発明の別のマクロモノマーの合成を説明する。２５mlのガラスバイアルの中に、ヒドロキシル価５５．４の乾燥ビス－ヒドロキシ終端ＰＦＰＥ１０．０２５ｇ及び蒸留したばかりのイソシアナトエチルメタクリレート０．７６８ｇを入れた。混合物を数分間激しく攪拌したのち、ジブチルスズジラウレート０．００２ｇを加えた。そして、この混合物を一夜攪拌した。赤外スペクトルを記録してイソシアネートピークの消滅を確認した。この混合物に対し、蒸留したトリメチルヘキサメチレンジイソシアネート１．０４１ｇを加えた。数分間攪拌したのち、ジブチルスズジラウレート０．０１ｇを加え、混合物を一夜攪拌した。この混合物に対し、乾燥したビス－ヒドロキシ終端ＰＦＰＥ１０．０２５ｇを加えた。数分間攪拌したのち、ジブチルスズジラウレート０．０１ｇを加え、混合物を一夜攪拌した。再び、赤外スペクトルを記録して前記イソシアネートの消滅を確認した。この手法により、式（III）の目的マクロモノマーを高い割合で含む混合物を製造した。

実施例４

以下の技術を使用して実施例３のマクロモノマーを精製した。

バイアルに入れた粗マクロモノマー１４．６ｇに対し、トリクロロトリフルオロエタン４３．９ｇを加えた。攪拌によってマクロモノマーをこの溶媒に溶解したのち、混合物を分液漏斗に移した。溶液を蒸留水２５mlで洗浄した。底の層を丸底フラスコに捕集し、高減圧下に溶媒を除去した。次に、残渣をＰＦ５０６０（７７．３ｇ）に懸濁させた。上層をそのままにし、再度、高減圧下に溶媒を除去した。これが、精製されたマクロモノマーを与えた。

実施例５

この実施例は、本発明の別のマクロモノマーの合成を説明する。２５mlのガラスバイアルの中に、乾燥モノメチル化ポリエチレングリコール（分子量３５０）１．６８５ｇ及び蒸留したトリメチルヘキサメチレンジイソシアネート１．０１２ｇを入れた。混合物を数分間激しく攪拌したのち、ジブチルスズジラウレート０．０１ｇを加えた。そして、この混合物を一夜攪拌した。次に、この混合物に対し、ビス－ヒドロキシ終端ＰＦＰＥ９．７５１ｇを加えた。数分間攪拌したのち、ジブチルスズジラウレート０．００６ｇを加え、混合物を一夜攪拌した。次に、この混合物に対し、蒸留したイソシアナトエチルメタクリレート０．９５８ｇを加えた。数分間攪拌したのち、ジブチルスズジラウレート０．０１ｇを加え、混合物を一夜攪拌した。再び、赤外スペクトルを記録してイソシアネートの消滅を確認した。この手法により、式（Ｖ）の目的マクロモノマーを製造した。

実施例６

以下の技術を使用して実施例５のマクロモノマーを精製した。

バイアルに入れた粗マクロモノマー１３．４３２ｇに対し、クロロホルム４２．０ｇを加えた。攪拌によってマクロモノマーをこの溶媒に溶解したのち、混合物を分液漏斗に移した。溶液を蒸留水１２mlで洗浄した。底の層を捕集し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、高減圧下に溶媒を除去した。これが、精製されたマクロモノマーを与えた。

実施例７

この実施例は、本発明の別のマクロモノマーの合成を説明する。２５mlのガラスバイアルの中に、乾燥ポリエチレングリコール（分子量２００）１．１６９ｇ及び蒸留したイソシアナトエチルメタクリレート０．９０７ｇを入れた。混合物を数分間激しく攪拌したのち、ジブチルスズジラウレート０．００８ｇを加えた。次に、この混合物を一夜攪拌した。次に、反応混合物に対し、蒸留したトリメチルヘキサメチレンジイソシアネート１．２２９ｇを加えた。数分間攪拌したのち、ジブチルスズジラウレート０．００１ｇを加え、混合物を一夜攪拌した。次に、この混合物に対し、ビス－ヒドロキシ終端ＰＦＰＥ１１．８４０ｇを加えた。そして混合物を一夜攪拌した。再び、赤外スペクトルを記録してイソシアネートの消滅を確認した。この手法により、式（IV）の目的マクロモノマーを高い割合で含む混合物を製造した。

実施例８
以下の組成物をプロピレンレンズ型に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。
実施例１のマクロモノマー　６８．１部
Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルメタクリレート　１１．９部
ベンゾインメチルエーテル　０．３部
酢酸イソプロピル　２０．０部
重合が完了したのち、得られたレンズを型から取り出し、室温でトリクロロトリフルオロエタン中で３時間抽出し、酢酸tert－ブチル（ｔ－ＢｕＡｃ）に一夜入れておき、次に、ｔ－ＢｕＡｃ／イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）の５０／５０混合物に３時間入れておき、最後に、希釈していないＩＰＡに３時間入れておいた。次に、レンズを減圧オーブン中３０℃で一夜乾燥させたのち、食塩水に入れて数日間水和させた。抽出し、水和したのち、得られた明澄なポリマーレンズに対して酸素透過度を測定すると、９９バーラであることが示された。弾性率は１．９MPaであった。水分含量は１４％であった。
実施例９
以下の組成物をポリプロピレンレンズ型に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。
実施例２のマクロモノマー　６８．２部
Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルメタクリレート　１１．９部
ベンゾインメチルエーテル　０．３部
酢酸イソプロピル　２０．０部
型から取り出したのち、実施例８の手法を使用してレンズを抽出し、水和させた。得られた明澄なポリマーレンズに対して酸素透過度を測定すると、１００バーラであることが示された。弾性率は２．２MPaであった。水分含量は１２％であった。
実施例１０
以下の組成物をポリプロピレンレンズ型に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。
実施例４のマクロモノマー　６８．０部
Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルメタクリレート　１２．０部
酢酸イソプロピル　２０．０部
ベンゾインメチルエーテル　０．３部
型から取り出したのち、実施例８の手法を使用してレンズを抽出し、水和させた。得られた明澄なポリマーレンズに対して酸素透過度を測定すると、１０５バーラであることが示された。弾性率は０．９２MPaであった。水分含量は１５％であった。
実施例１１
以下の組成物をポリプロピレンレンズ型に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。
実施例６のマクロモノマー　６３．０部
Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルメタクリレート　７．０部
酢酸イソプロピル　３０．０部
ベンゾインメチルエーテル　０．３部
重合が完了したのち、得られたレンズを型から取り出し、室温でＰＦ５０６０（Minnesota Mining and Manufacturing Company（３Ｍ）から市販の過フッ素化溶媒）中で３時間抽出し、酢酸tert－ブチル（ｔ－ＢｕＡｃ）に一夜入れておき、次にｔ－ＢｕＡｃ／イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）の容量比５０／５０混合物に３時間入れておき、最後に、希釈していないＩＰＡに３時間入れておいた。次に、レンズを減圧オーブン中３０℃で一夜乾燥させたのち、食塩水中で数日間水和させた。得られた明澄なポリマーレンズに対して酸素透過度を測定すると、１１７バーラであることが示された。弾性率は０．７３MPaであった。水分含量は１９％であった。
実施例１２

以下の組成物をポリプロピレンレンズ型に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。
実施例７のマクロモノマー　７２．０部
Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルメタクリレート　８．０部
酢酸イソプロピル　２０．０部
ベンゾインメチルエーテル　０．３部
型から取り出したのち、実施例８の手法を使用してレンズを抽出し、水和させた。得られた明澄なポリマーレンズに対して酸素透過度を測定すると、６３バーラであることが示された。弾性率は０．９２MPaであった。水分含量は２２％であった。

実施例１３

以下の組成物をポリプロピレンレンズ型に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。
実施例２のマクロモノマー　５９．５部
Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルメタクリレート　１０．５部
酢酸イソプロピル　２０．０部
ベンゾインメチルエーテル　０．３部
型から取り出したのち、実施例８の手法を使用してレンズを抽出し、水和させた。得られた明澄なポリマーレンズに対して酸素透過度を測定すると、９７バーラであることが示された。弾性率は１．６MPaであった。水分含量は１３％であった。

実施例１４

以下の組成物をポリプロピレンレンズ型に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。
実施例２のマクロモノマー　５７．０部
Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルメタクリレート　１３．０部
酢酸イソプロピル　３０．０部
ベンゾインメチルエーテル　０．３部
型から取り出したのち、実施例１１の手法を使用してレンズを抽出し、水和させた。得られた明澄なポリマーレンズに対して酸素透過度を測定すると、８５バーラであることが示された。弾性率は１．８MPaであった。水分含量は１８％であった。

実施例１５

以下の組成物をポリプロピレンレンズ型に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。
実施例４のマクロモノマー　５９．０部
Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルメタクリレート　１１．０部
酢酸イソプロピル　３０．０部
ベンゾインメチルエーテル　０．３部
型から取り出したのち、実施例１１の手法を使用してレンズを抽出し、水和させた。得られた明澄なポリマーレンズに対して酸素透過度を測定すると、１０２バーラであることが示された。弾性率は０．６８MPaであった。水分含量は１７％であった。

実施例１６

以下の組成物をポリプロピレン平型（厚さ２mm）に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。
実施例２のマクロモノマー　７０．０部
酢酸イソプロピル　３０．０部
ベンゾインメチルエーテル　０．３部
型から取り出したのち、得られた円盤状物をＰＦ５０６０中３７℃で３時間抽出し、酢酸イソプロピル（ＩＰＡｃ）に一夜入れておき、次に、ＩＰＡｃ／イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）の容量比５０／５０混合物に３時間入れておき、さらに３時間、新鮮なＩＰＡに入れておいた。円盤状物を、減圧オーブン中３０℃で、ろ紙に載せて一夜乾燥させたのち、食塩水中で数日間水和させた。抽出及び水和ののち、水分含量を測定すると、２．４

％であることがわかった。

実施例１７

実施例１３の配合物をポリプロピレン平型（厚さ０．２㎜）に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。型から取り出したのち、実施例１６の手法を使用して、得られたポリマー円盤状物を抽出し、水和させた。水分含量を測定すると、１４．６％であることがわかった。固着接触角を測定すると、９２°であることがわかった。

実施例１８

実施例１４の配合物をポリプロピレン平型（厚さ０．２㎜）に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。型から取り出したのち、実施例１６の手法を使用して、得られたポリマー円盤状物を抽出し、水和させた。水分含量を測定すると、１５．７％であることがわかった。固着接触角を測定すると、９２°であることがわかった。

実施例１９

実施例１５の配合物をポリプロピレン平型（厚さ０．２㎜）に入れ、３６５nmのＵＶ灯からの照射の下で３時間重合した。型から取り出したのち、実施例１６の手法を使用して、得られたポリマー円盤状物を抽出し、水和させた。水分含量を測定すると、１５．８％であることがわかった。固着接触角を測定すると、９０°であることがわかった。

実施例２０

以下の手順を使用して、ポリマーに対する角膜上皮細胞及び支質線維芽細胞の付着及び成長を評価した。

培養継代数２～４のウシ角膜上皮細胞（ＢＣＥｐ）及びウシ角膜支質線維芽細胞（ＢＣＦ）を使用して、各コポリマーの細胞付着及び成長性能を相対的に測定した。無菌Dermapunch（登録商標）を使用して、試験ポリマーを直径６㎜の円盤状物に切断し、そのとき各サンプルを３個ずつ調製した。複製した各ポリマーサンプルを９６ウェル型組織培養ポリスチレン（ＴＣＰＳ）トレーの個々のウェルに移し、ペニシリン６０μg/ml及びストレプトマイシン１００μg/mlを含むリン酸緩衝溶液中、室温で一夜放置した。細胞を、ＴＣＰＳのみの複製物を含む各サンプル表面に、ウェルあたり細胞５×10^3個の密度で播種し、インスリン５μg/ml、トランスフェリン５μg/ml、亜セレン酸５μg/ml、ペニシリン６０μg/ml及びストレプトマイシン１００μg/mlならびにウシ胎児血清（ＢＣＥｐ細胞の場合には２０容量％を使用したが、ＢＣＦ細胞の場合には１０容量％血清を使用した）で補足したダルベッコの最小必須培地及びハムのＦ１２（容量比５０：５０）を含む培地で７日間培養した。これらの培養を、空気中CO_2 ５％の加湿雰囲気中３７℃で維持した。培地を２日ごとに交換した。７日間の培養期間の完了時に各サンプル上に存在する相対細胞数を測定するため、細胞をホルモール食塩水で固定したのち、メチレンブルー（ホウ酸緩衝液中１重量／容量％、pH８．４）で染色した。吸着された染料により、細胞の相対数をＥＬＩＳＡプレートリーダ上で比色的に測定し、吸着率を、同期間後にＴＣＰＳ対照表面上で増殖した細胞について得られた吸着率値の平均（±ＳＤ）％として表した。

以下の結果を見いだした。ウシ角膜上皮細胞は、実施例１７及び１９のポリマー配合物に付着し、成長して、これらのポリマーが、角膜上皮細胞及び組織の付着及び成長に適していることを示した。培養７日後にポリマー表面に存在していた角膜上皮細胞の数［ｎ＝４］は、ＴＣＰＳ表面に存在していた数の４８％（実施例１９）又は６０％（実施例１７）であった。ポリマー表面で培養された細胞は、ＴＣＰＳ表面で培養された細胞にも見られた十分に延展した組織形態を示した。

ウシ角膜支質線維芽細胞は、実施例１６、１７、１８及び１９のポリマー配合物に付着し、成長し、ポリマー表面に存在する細胞の数は、培養７日後で、ＴＣＰＳ表面に見られた数の４０％～８０％であった［ｎ＝４］。より詳細には、ポリマー表面に存在していた細胞の数は、培養７日後で、ＴＣＰＳ表面に見られた数の４７％（実施例１６）、５８％（実施例１７）、４４％（実施例１８）及び７８％（実施例１９）であった［ｎ＝４］。

これらのデータは、本発明のポリマーが人工角膜及び他の移植片ならびに細胞付着及び成長支持体として適していることを示す。

当業者は、本明細書に記載された発明が、具体的に記載したもの以外の変形を受けうると

いうことを認識するであろう。本発明は、その真髄及び範囲に該当するそのような変形をすべて包含するということを理解しなければならない。本発明はまた、本明細書で述べた、又は示したステップ、特徴、組成物及び化合物すべてを個々に、又は集合的に包含し、前記ステップ又は特徴のいずれか二つ以上のあらゆる組み合わせをも包含する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
G02B	*1/04*	*(2006.01)*	G02B	1/04
G02C	*7/04*	*(2006.01)*	G02C	7/04

(74)復代理人 100116919
弁理士 齋藤 房幸
(74)復代理人 100119079
弁理士 伊藤 佐保子
(72)発明者 メイジス, ゴルドン フランシス
オーストラリア国 ビクトリア ３１６３ マランベナ ヘンティ ストリート ３
(72)発明者 レイコック, ブロンウィン グレニス
オーストラリア国 ビクトリア ３０８１ ハイデルベルク ハイツ チャーチル ストリート ４
(72)発明者 スティール, ジョン ジェラード
オーストラリア国 ニューサウスウェールズ ２１５１ ノース ロックス ザ キャリッジウェイ ７
(72)発明者 ジョンソン, グラハム
オーストラリア国 ニューサウスウェールズ ２２１０ ピークハースト ムーンバラ アベニュー １０

合議体
審判長 宮坂 初男
審判官 前田 孝泰
審判官 渡辺 仁

(56)参考文献 特開平０２－２５８８３４（ＪＰ，Ａ）
特開平０３－０３７６２０（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－１１７３４５（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C08G65/32 C08F290/06 C08F299/02 C08G18/50 G02B1/04 G02C7/04 A61L27/00