



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201311621 A1

(43) 公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 16 日

(21) 申請案號：101126609

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 24 日

(51) Int. Cl. : C07C245/08 (2006.01)

G02B1/04 (2006.01)

A61L27/50 (2006.01)

(30) 優先權：2011/08/15 美國

61/523,596

(71) 申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：萊羅多 沃特 R LAREDO, WALTER R. (US)

(74) 代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：1 共 22 頁

(54) 名稱

眼用鏡片材料之紫外光吸收劑

UV-ABSORBERS FOR OPHTHALMIC LENS MATERIALS

(57) 摘要

新穎紫外光吸收單體係揭露的。該紫外光吸收劑係特別適合使用於人工水晶體材料中。



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201311621 A1

(43) 公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 16 日

(21) 申請案號：101126609

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 24 日

(51) Int. Cl. : C07C245/08 (2006.01)

G02B1/04 (2006.01)

A61L27/50 (2006.01)

(30) 優先權：2011/08/15 美國

61/523,596

(71) 申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：萊羅多 沃特 R LAREDO, WALTER R. (US)

(74) 代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：1 共 22 頁

(54) 名稱

眼用鏡片材料之紫外光吸收劑

UV-ABSORBERS FOR OPHTHALMIC LENS MATERIALS

(57) 摘要

新穎紫外光吸收單體係揭露的。該紫外光吸收劑係特別適合使用於人工水晶體材料中。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：10/126609

※申請日：101.7.24

※IPC 分類：C07C 245/08 (2006.01)

G02B 1/04 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

眼用鏡片材料之紫外光吸收劑

UV-ABSORBERS FOR OPHTHALMIC LENS MATERIALS

二、中文發明摘要：

新穎紫外光吸收單體係揭露的。該紫外光吸收劑係特別適合使用於人工水晶體材料中。

三、英文發明摘要：

Novel UV absorbing monomers are disclosed. The UV absorbers are particularly suitable for use in intraocular lens materials.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

交互參考相關申請案

此申請案在35 U.S.C. §119下對2011年8月15日提申之美國專利臨時申請案第61/523,596號主張優先權，該者之完整內容係併入於此以做為參考。

發明領域

此發明係針對紫外光吸收劑。特別地，此發明有關紫外光吸收劑其亦阻斷部分可見光者。

【先前技術】

發明背景

許多紫外光與可見光吸收劑已知係做為使用於製成眼用鏡片的聚合物材料之成分。此種吸收劑較佳地係共價鍵結至該鏡片材料的聚合物網絡，而非簡單的物理包覆於材料裡，以防止該吸收劑移動、相分離或溶濾出該鏡片材料。此種安定性對可植入的眼用鏡片係特別重要的，在該者中，吸收劑的濾出可能存在毒理學問題，並導致在該植入體中紫外/可見光阻斷活性的損失兩者。

眾多可共聚的苯并三唑(benzotriazole)、二苯基酮(benzophenone)、以及三嗪(triazine)吸收劑係已知的。這些化合物大多數已知為紫外光吸收劑，雖然有些知道亦可能吸收某些部分的可見光。許多吸收劑含有常見的烯烴性可聚合基團，諸如甲基丙烯酸酯基、丙烯酸酯基、甲基丙烯醯胺基、丙烯醯胺基或苯乙烯基。與鏡片材料中其他成分

的共聚合作用，典型地伴隨一自由基起始劑，將該等吸收劑併入至該所得到的聚合物鏈。在一吸收劑上併入額外的官能基團可能影響該吸收劑之光吸收性質、溶解度或反應性之一或多者。假若該吸收劑在其餘的眼用鏡片材料成分或聚合性鏡片材料中沒有足夠的溶解度，該等吸收劑可能聚結成會與光交互作用的區塊並引致該鏡片光學清晰度的下降。

併入紫外光吸收劑的聚合性眼用鏡片材料之例子可以於美國專利第5,290,892; 5,331,073及5,693,095號中發現的。

【發明內容】

發明概要

本發明提供了新穎紫外光吸收單體。這些紫外光吸收劑係適合使用於眼用鏡片，包括隱形眼鏡。它們在植入鏡片，諸如人工水晶體(IOLs)，係特別有用的。

圖式簡單說明

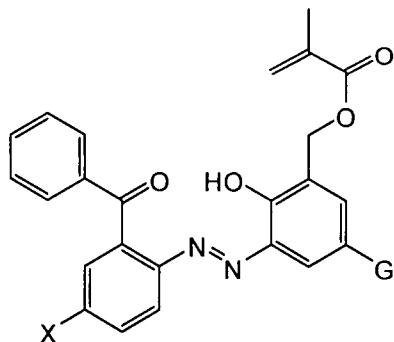
第1圖顯示了調配物3A之紫外/可見光譜。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

除非另有說明，所有在百分比項表示的成分數量係呈現為% w/w。

本發明之該紫外光吸收劑係由該化學式代表：



[I]

其中

X與G係獨立地為H、F、Cl、Br、I、CH₃、CO₂H、NO₂、C₁-C₆線性或分支烷基、或C₁-C₆線性或分支烷氧基。

本發明較佳的紫外光吸收劑係為那些其中

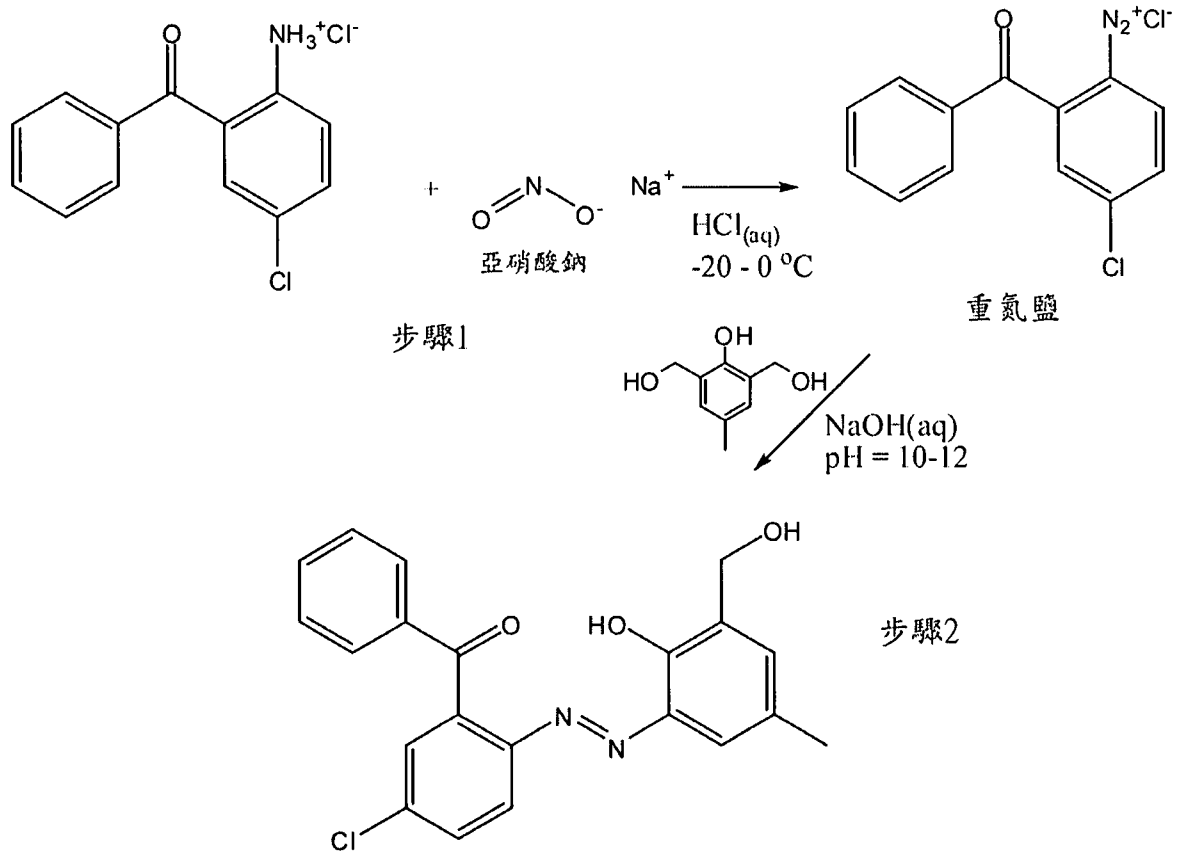
X係為H、F、Cl、CH₃或NO₂；且

G係為H、F、Cl、CH₃或CH₃O；其限制條件為假若X=H，然後G≠H。

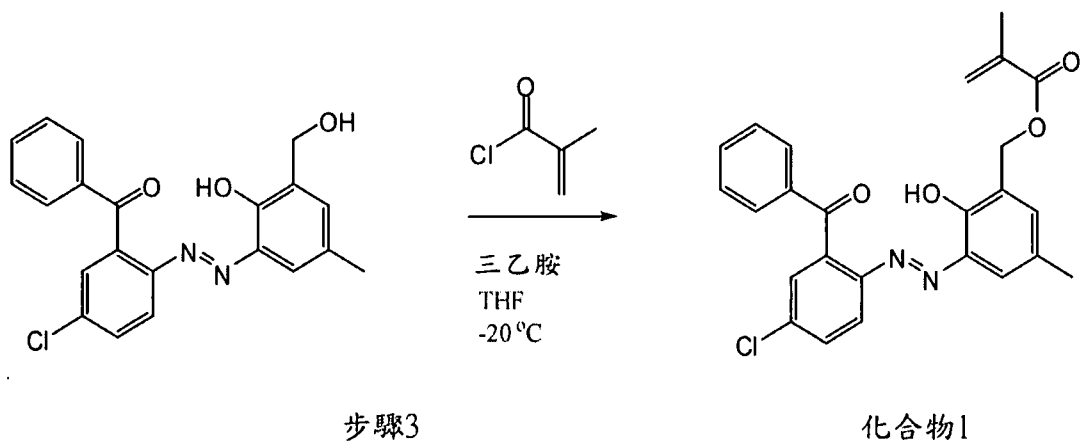
最佳地，X係為Cl且G係為CH₃的。

本發明之該等紫外光吸收劑之合成係於下文說明。該等紫外光吸收劑係於3個步驟中合成。

在步驟1-2中，一胺基官能化的二苯甲酮之重氮鹽係製備，且隨後與一所欲的羥基官能化酚類化合物反應以形成一併合化合物，該者含有二苯甲酮與偶氮基主體。



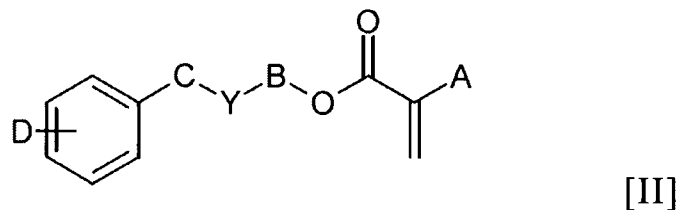
在步驟3中，該二苯甲酮偶氮化合物之下垂(pendant)羥基基團係酯化以形成含有(甲基)丙烯酸酯基之一可聚合性化合物。該(甲基)丙烯酸酯基然後可以形成共價鍵，當與乙烯基單體、共單體、巨分子、交聯劑及其他在製成聚合物為基礎的眼部材料中典型使用的組成份，特別是丙烯性 IOLs 反應時。



該等已揭露之紫外光吸收劑的吸收量變曲線藉由在該芳香環系統上的X與G取代基的選擇可以修改的。

本發明之該紫外光吸收劑係特別適合於IOLs中使用。IOL材料一般將含有從0.01至0.5% (w/w)之本發明的紫外光吸收劑。較佳地，IOL材料將含有從0.01至0.1% (w/w)之本發明的紫外光吸收劑。此種元件材料係藉由共聚合本發明的紫外光吸收劑與其他成分而製備，諸如元件形成材料、交聯劑及藍光阻斷發色團。

在該技藝中許多元件形成單體係已知的，除了其它外，包括丙烯性與含矽單體兩者。見，舉例而言，美國第7,101,949；7,067,602；7,037,954；6,872,793；6,852,793；6,846,897；6,806,337；6,528,602；及5,693,095號。在IOLs事例中，任何已知的IOL元件材料係適合使用於本發明之該組成物中。較佳地，該眼用元件材料包含一丙烯性或甲基丙烯性元件形成單體。更佳地，該元件形成單體包含化學式[II]之一單體：



其中在化學式[II]中：

A係為H、CH₃、CH₂CH₃或CH₂OH；

B係為(CH₂)_m或[O(CH₂)₂]_z；

C係為(CH₂)_w；

m係為2-6；

z係為1-10；

Y係為無物、O、S或NR'，其限制條件為假若Y係為O、S或NR'，然後B係為(CH₂)_m；

R'係為H、CH₃、C_nH_{2n'+1}(n'=1-10)、異-OC₃H₇、C₆H₅或CH₂C₆H₅；

w係為0-6，其限制條件為m+w≤8；且

D係為H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄烷氧基、C₆H₅、CH₂C₆H₅或鹵素。

化學式[II]之較佳單體係為那些其中A係為H或CH₃，B係為(CH₂)_m，m係為2-5，Y係為無物或O，w係為0-1，D係為H者。最佳的係為2-苯乙基甲基丙烯酸酯；4-苯丁基甲基丙烯酸酯；5-苯戊基甲基丙烯酸酯；2-苄氧基乙基甲基丙烯酸酯；與3-苄氧基丙基甲基丙烯酸酯；以及其等對應的丙烯酸酯。

化學式[II]之單體係為已知的，且可以藉由已知的方法製成。舉例而言，該所欲單體之共軛醇可以在一反應容器中與甲基丙烯酸甲酯、鈦酸四丁酯(催化劑)及諸如4-苄氧基苯酚之一聚合抑制劑組合的。該容器然後可以加熱以促進該反應並蒸餾掉該反應的副產物，以驅動該反應的完成。替代的合成方案涉及了添加甲基丙烯酸酯至該共軛醇並以碳二醯亞胺(carbodiimide)催化，或將該共軛醇與甲基丙烯醯氯及諸如吡啶或三乙胺之一鹼混合。

元件材料一般包含總共至少約75%的元件形成單體，較佳地至少約80%。

除了本發明之紫外光吸收劑及一元件形成單體之外，本發明之元件材料一般包含一交聯劑。在此發明之該元件材料中使用的該交聯劑可能為具有多於一個不飽和基團的任何末端乙烯化不飽和化合物。適合的交聯劑包括，舉例而言：乙二醇二甲基丙烯酸酯；二乙二醇二甲基丙烯酸酯；甲基丙烯酸烯丙酯；1,3-丙二醇二甲基丙烯酸酯；2,3-丙二醇二甲基丙烯酸酯；1,6-己二醇二甲基丙烯酸酯；1,4-丁二醇二甲基丙烯酸酯； $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ，其中 $p=1-50$ ；及 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 其中 $t=3-20$ ；及其對應的丙烯酸酯。一較佳的交聯劑單體係為 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ，其中 p 係為可使數量平均分子量為約400、約600或約1000者。

一般地，該交聯劑組成份之總數量係至少為0.1%重量份且，取決於該剩餘組成份之特性與濃度及該所欲之物理性質，可以範圍至約20%重量份。對該交聯劑組成份，較佳的濃度範圍係為0.1-17% (w/w)。

適合用於含有本發明紫外光吸收劑的元件材料之聚合作用起始劑包括熱起始劑與光起始劑。較佳的熱起始劑包括過氧自由基起始劑，諸如過氧化-2-乙基己酸叔丁酯及雙(叔丁基環己基)過氧化二碳酸酯(從伊利諾州芝加哥之Akzo化學公司購得之Perkadox®16)。起始劑典型地係以約5% (w/w)或更少之一數量存在。由於自由基起始劑不會化學地變成為該所形成聚合物之一部分，當決定其他成分之數量

時，該起始劑之總數量習慣上係不包括的。

含有本發明之一紫外光吸收劑之該元件材料亦可能含有其他反應性紫外光吸收劑及/或反應性著色劑。許多適合於可植入眼用鏡片與元件中使用的反應性(可共聚的)紫外光吸收劑係已知的，且包括2-(2'-羥基-3'-甲基烯丙基-5'-甲基苯基)苯并三唑，從賓夕法尼亞州、瓦靈頓的Polysciences公司購得之o-Methallyl Tinuvin P ("oMTP")，以及於美國公開申請案第2010/0113641號中所揭露那些者。紫外光吸收劑典型地係於從約0.1-5%之一數量存在於人工水晶體材料中。適合的反應性著色劑包括於美國專利第5,470,932號中所描述的那些者。反應性著色劑典型地係於從約0.01-0.5%之一數量存在。當使用時以製成IOLs時，本發明之該元件材料較佳地含有至少一非化學式[I]紫外光吸收劑的紫外光吸收劑。

由本發明材料所構成的IOLs可以為任何能夠被捲起或折疊成一個小截面的設計，該者可以經由一相對較小的切口安裝。舉例而言，該等IOLs可以為已知的一片或多片設計，且包含視覺件與支撐件(haptic)組件。該視覺件係為做為鏡片之該部分。該支撐件係為貼附至該視覺件且維持該視覺件於其在眼睛中的適當位置。該視覺件及支撐件可以為相同或不同材料。一多片鏡片係因為該(等)視覺件與支撐件係分開製成且然後該等支撐件係貼附至該視覺件而命名的。在一單片鏡片中，該視覺件與支撐件係由一片材料形成的。取決於該材料，該等支撐件然後係切割或車制出該

材料以製造IOL。

除了IOLs，本發明之材料亦適合使用於其他眼用元件中，諸如隱形眼鏡、人工角膜(keratoprosthesis)、及角膜嵌入物(corneal inlays)或角膜環(ring)。

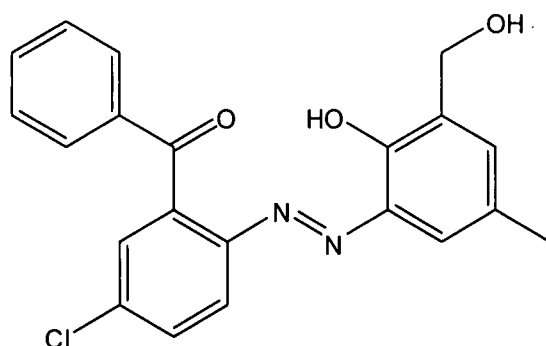
本發明將進一步藉由下面的例子而例示，該等例子係意欲例示而非限制的。

例子1：合成(E)-(5-氯-2-((2-羥基-3-(羥甲基)-5-甲基苯)二氮烯基)苯基)-(苯基)甲酮。

2-胺基-5-氯苯基)-(苯基)甲酮；(2-羥基-5-甲基-1,3-伸苯基)-二甲醇；亞硝酸鈉；胺基磺酸；氫氧化鈉；與濃縮HCl係如收到時使用而沒有進一步純化。

程序：在配備磁力攪拌器之一500 ml的圓底燒瓶中加入9.92 g (42.8 mmol)之2-胺基-5-氯苯基)-(苯基)甲酮、18 ml之濃縮HCl、去離子水(100 ml)及無水酒精(200 ml)。該反應混合物係冷卻至0°C且在30 ml水中的3.15 g(45.7 mmol)亞硝酸鈉係逐滴加入歷時30分鐘。該反應混合物係於0°C中攪拌達額外的40分鐘。300 mg的胺基磺酸(Aldrich, Milwaukee, WI)係加入的，且該混合物係攪拌達額外的20分鐘。(2-羥基-5-甲基-1,3-伸苯基)二甲醇(Aldrich)係溶解於200 ml去離子水與200 ml酒精中。12.4 g(310 mmol)的NaOH於100 ml水中之一溶液係製備的，且近乎一半係於0°C添加至該(2-羥基-5-甲基-1,3-伸苯基)二甲醇。該重氮混合物與剩餘的NaOH溶液係同時加入至該(2-羥基-5-甲基-1,3-伸苯基)二甲醇混合物歷時60分鐘。該反應混合物係於室溫下攪拌達4小時，且

然後倒進3.5 L去離子水並以1 N HCl酸化至pH 4-5。該固體係過濾並以水沖洗。該固體在高真空下於55°C乾燥達20小時及70°C達48小時以給予14.65 g橙色固體(90%)。該產物沒有進一步純化。¹H NMR (CDCl₃) δ : 11.82 (s, 1H, 苯酚-OH), 7.95 (m, 1H, Ar-H), 7.84 (m, 2H, Ar-H), 7.62 (m, 3H, Ar-H), 7.48 (m, 3H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, Ar-H), 4.63 (s, 2H, ArCH₂), 2.31 (s, 3H, ArCH₃)。

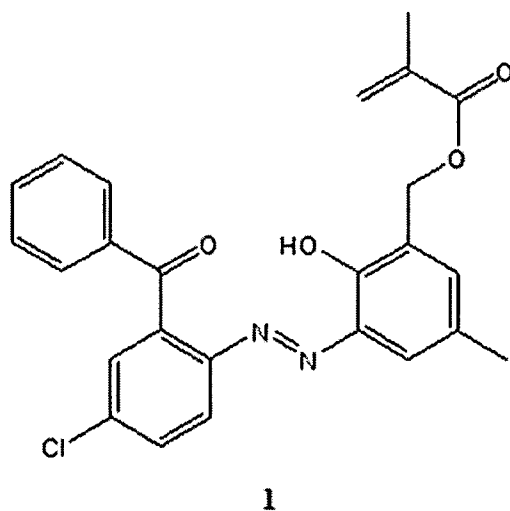


例子2.合成(E)-3-((2-苄醯基-4-氯苯基)二氮烯基)-2-羥基-5-甲基丙烯酸甲苄酯。

(5-氯-2-((2-羥基-3-(羥甲基)-5-甲基苯基)偶氮)苯基)(苯基)甲酮係如例子1中合成。甲基丙烯醯氯、無水吡啶及濃縮HCl係如收到時使用而沒有進一步純化。

程序：在配備磁力攪拌器之一500 ml圓底燒瓶中加入來自例子1之7.99 g (21.0 mmol)的(5-氯-2-((2-羥基-3-(羥甲基)-5-甲基苯基)偶氮)苯基)(苯基)甲酮、250 g之THF、36.0 g (455 mmol)之吡啶及100 mg p-甲氧基苯酚。該混合物係冷卻至-20-0°C。甲基丙烯醯氯(3.00 g, 28.7 mmol)係逐滴添加歷時15分鐘。該反應混合物係於-20°C下攪拌達1小時，並

於環境溫度下額外達20小時。該固體係過濾的，且500 ml的二乙基醚係加入該混合物中，然後以0.5 N之NaHCO₃ (3X)、1 N HCl (3X)及水沖洗。該有機層係於MgSO₄上乾燥、過濾並於一降低壓力下濃縮，給予一暗紅色的油，該者係從酒精再結晶，給予4克(42%)的橙色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ: 11.81 (s, 1H, 苯酚-OH), 8.03 (m, 1H, Ar-H), 7.86 (m, 2H, Ar-H), 7.70 (m, 1H, Ar-H), 7.58 (m, 1H, Ar-H), 7.52 (m, 4H, Ar-H), 7.23 (s, 1H, Ar-H), 6.12 (s, 1H, 乙烯-H), 5.61 (s, 1H, 乙烯), 5.18 (s, 2H, ArCH₂), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 1.97 (s, 3H, 乙烯-CH₃)。



例子3. IOL調配物

來自例子2之化合物1係如表1中所顯示般調配。矩形測試樣本測量20×10×0.9 mm(長度x寬度x厚度)係經由使用一70°C→110°C固化週期熱固化而製成的。簡而言之，樣本係1)歷時15分鐘從環境溫度加熱爬升至70°C，2)浸泡在70°C計1小時，3)歷時20分鐘從70°C加熱爬升至110°C，及4)浸泡在110°C達2小時。固化的樣本係於環境溫度下在丙酮中萃取

達20小時，在室溫下緩慢地乾燥達20小時，且然後於低壓下(0.1 mm Hg)在70°C真空乾燥最少20小時。調配物3A的可萃取百分比係為 $1.1\pm 0.1\%$ 。3A之紫外光/可見光譜係於第1圖中顯示。

表1

組成份	調配物
	3A (% w/w)
PEA	79.7
HEMA	15.2
BDDA	3.26
WL-3	1.83
化合物1	0.03
AIBN	0.54

PEA = 丙烯酸2-苯基乙酯(2-phenylethyl acrylate)

HEMA = 甲基丙烯酸-2-羥基乙酯

BDDA = 二丙烯酸1,4-丁二醇酯

WL-3 = 3-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-2-羥基-5-甲氧苄基甲基丙烯酸酯

AIBN = 2,2'-(二氮烯-1,2-二基)雙(2-甲基-丙腈)

此發明已藉由參照至某些較佳實施例而說明的；然而，其應為了解的是，該者可能會在其之其他具體形式或變化中體現而不悖離其具體或本質的特徵。上文描述之該等實施例因此在各方面係視為例示而非限制的，本發明之發明範圍係藉由該等附加訴求項指出，而非藉由前述的說明。

【圖式簡單說明】

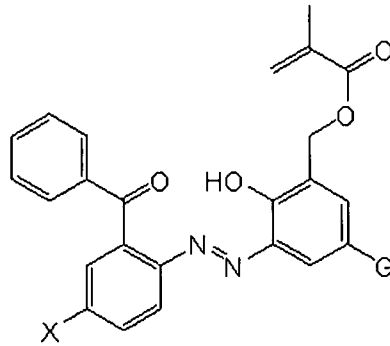
第1圖顯示了調配物3A之紫外/可見光譜。

【主要元件符號說明】

(無)

七、申請專利範圍：

1. 一種紫外光吸收劑化合物，其化學式為：



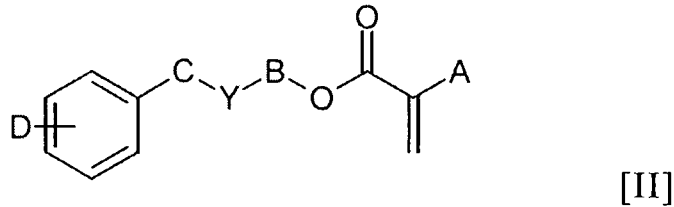
其中

X與G係獨立地為H、F、Cl、Br、I、CH₃、CO₂H、NO₂、C₁-C₆線性或分支烷基、或C₁-C₆線性或分支烷氧基。

2. 如申請專利範圍第1項之紫外光吸收劑化合物，其中
X係為H、F、Cl、Br、CH₃或NO₂；且
G係為H、F、Cl、CH₃或CH₃O；其限制條件為假若
X=H，則G≠H。
3. 如申請專利範圍第2項之紫外光吸收劑化合物，其中X
係為Cl且G係為CH₃。
4. 一種眼用元件材料，其包含如申請專利範圍第1項之紫
外光吸收劑化合物，及一元件形成單體其選自由丙烯性
單體及含矽單體所組成之群組。
5. 如申請專利範圍第4項之眼用元件材料，其中該眼用元
件材料包含從0.01至0.5% (w/w)之如申請專利範圍第1
項之紫外光吸收劑化合物。
6. 如申請專利範圍第5項之眼用元件材料，其中該眼用元

件材料包含從0.01至0.1 %(w/w)之如申請專利範圍第1項之紫外光吸收劑化合物。

7. 如申請專利範圍第4項之眼用元件材料，其中該眼用元件材料包含化學式[II]之一元件形成單體：



其中在化學式[II]中：

A係為H、CH₃、CH₂CH₃或CH₂OH；

B係為(CH₂)_m或[O(CH₂)₂]_z；

C係為(CH₂)_w；

m係為2-6；

z係為1-10；

Y係為無物、O、S或NR'，其限制條件為假若Y係為O、S或NR'，B則為(CH₂)_m；

R'係為H、CH₃、C_{n'}H_{2n'+1} (n'=1-10)、異-OC₃H₇、C₆H₅或CH₂C₆H₅；

w係為0-6，其限制條件為m+w≤8；且

D係為H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₆H₅、CH₂C₆H₅或鹵素。

8. 如申請專利範圍第7項之眼用元件材料，其中在化學式[II]中：

A係為H或CH₃；

B係為(CH₂)_m；

m係為2-5；

Y係為無物或O；

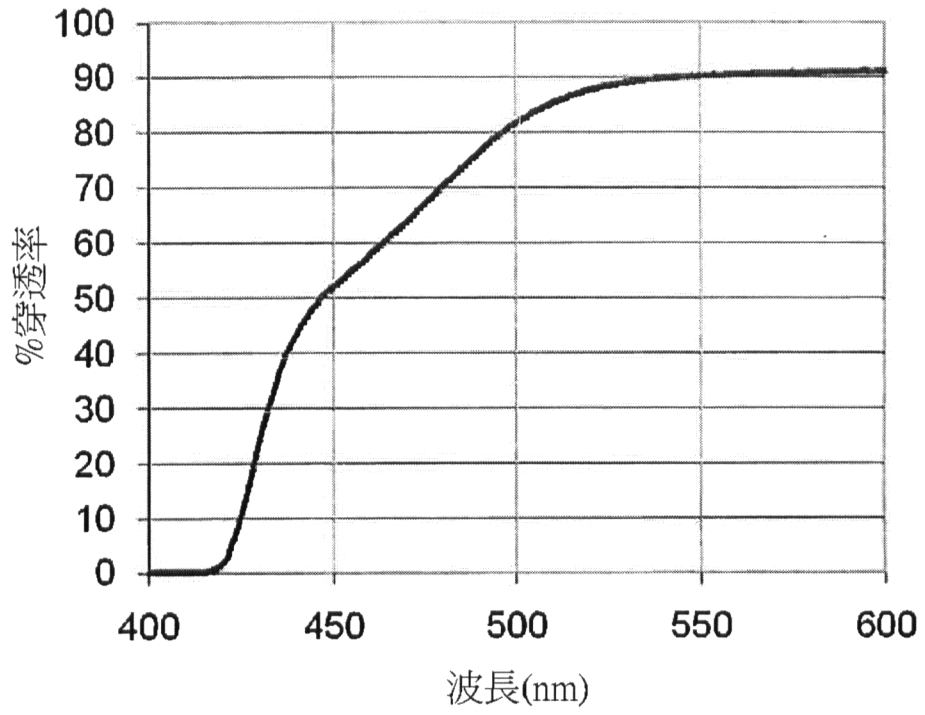
w係為0-1；且

D係為H。

9. 如申請專利範圍第8項之眼用元件材料，其中該眼用元件材料包含一單體其係選自由下列所組成之群組：2-苯乙基甲基丙烯酸酯；4-苯丁基甲基丙烯酸酯；5-苯戊基甲基丙烯酸酯；2-苄氧基乙基甲基丙烯酸酯；與3-苄氧基丙基甲基丙烯酸酯；及其等對應的丙烯酸酯。
10. 如申請專利範圍第4項之眼用元件材料，其中該眼用元件材料包含一交聯劑。
11. 如申請專利範圍第4項之眼用元件材料，其中該眼用元件材料包含一反應性紫外光吸收劑化合物，除了申請專利範圍第1項之紫外光吸收劑化合物之外。
12. 一種人工水晶體其包含如申請專利範圍第1項之紫外光吸收劑化合物。
13. 一種人工水晶體其包含如申請專利範圍第2項之紫外光吸收劑化合物。
14. 一種人工水晶體其包含如申請專利範圍第3項之紫外光吸收劑化合物。
15. 一種眼用元件其包含如申請專利範圍第4項之眼用元件材料。
16. 如申請專利範圍第15項之眼用元件，其中該眼用元件係選自由下列所組成之該群組：一人工水晶體；隱形眼

鏡；人工角膜；及角膜嵌入物或角膜環。

例子3A (~1 mm 厚的樣本)



第 1 圖