

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3892903号
(P3892903)

(45) 発行日 平成19年3月14日(2007.3.14)

(24) 登録日 平成18年12月15日(2006.12.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 8 G 18/61 (2006.01)

C O 8 G 18/61

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

A 6 1 L 27/00

D

C O 8 F 290/06 (2006.01)

C O 8 F 290/06

C O 8 G 18/48 (2006.01)

C O 8 G 18/48

Z

C O 8 G 18/67 (2006.01)

C O 8 G 18/67

請求項の数 9 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-502581
 (86) (22) 出願日 平成8年6月4日(1996.6.4)
 (65) 公表番号 特表平11-507682
 (43) 公表日 平成11年7月6日(1999.7.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1996/002421
 (87) 国際公開番号 W01997/000274
 (87) 国際公開日 平成9年1月3日(1997.1.3)
 審査請求日 平成15年5月30日(2003.5.30)
 (31) 優先権主張番号 PN3545
 (32) 優先日 平成7年6月14日(1995.6.14)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア(AU)

(73) 特許権者
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国 4 0 5 8 バーゼル シュバル
 ツバルトアレー 2 1 5

(73) 特許権者
 コモンウェルス サイエントフィック
 アンド インダストリアル リサーチ オ
 ーガニゼーション
 オーストラリア国 オーストラリアン キ
 ャピタル テリトリリー 2 6 0 2 キャン
 ベル ライムストーン アベニュー (番地
 なし)

(74) 代理人
 弁理士 津国 肇

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 重合しうるシロキサンマクロモノマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

$$Q-B(L-B)_nT \quad (I)$$

[式中、nは、1～5の整数であり；

Qは、式(A):

$$P_1-(Y)_m-(R'-X_1)_p- \quad (A)$$
(式中、P₁は、遊離基で重合しうる、12個までの炭素原子を有するアルケニル又はアルケニルアリール基であり；

Yは、-CONHCOO-、-CONHCONH-、-OCONHCO-、-NHCONHCO-、-NHCO-、-CONH-、-NHCONH-、-COO-、-OCO-、-NHCOO-又は-OCONH-であり；

m及びpは、互いに独立に、0又は1であるが、但しm及びpは、同時に0ではなく；

R'は、20個までの炭素原子を有する有機化合物の2価基であり；

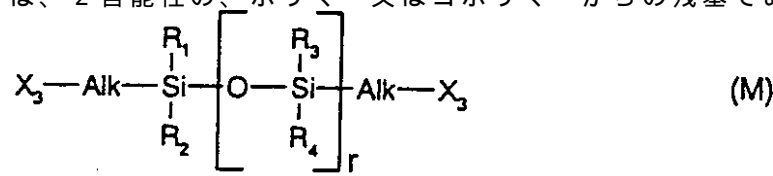
X₁は、-NHCO-、-CONH-、NHCONH-、-COO-、-OCO-、-NHCOO-又は-OCONH-である)

で示される重合しうる基であり；

Bは、同一又は異なることができ、ポリシロキサン、ポリアルキレンオキシド及び過フッ素化ポリエーテルから誘導されるポリマーブロックよりなる群から選ばれる、100～8000の範囲の分子量の2官能性ポリマーブロックであり、ここで少なくとも1個のB

20

は、2官能性の、ポリマー又はコポリマーからの残基であり、式(M)：



(式中、 r は、5～100の整数であり；Alkは、酸素によって中断されていないか、又は中断されている20個までの炭素原子を有するアルキレンであり；基： R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、互いに独立に、アルキル、アリール、又はハロ置換アルキルであり； X_3 は、-O-又は-NH-である)で示される単位を含み、248～8,000の分子量を有し；

Lは、ジイソシアネートから誘導される2価の残基： $(-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-)$ (ここで、Rは、20個までの炭素原子を有する2価の有機基である)である2官能性結合基であり；そして

Tは、遊離基によって重合し得ない1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、過フッ素化ポリエーテルから誘導される疎水性ブロックである、請求項1記載のマクロモノマー。

【請求項3】

マクロモノマーが、ポリアルキレンオキシドから誘導される少なくとも1個のポリマーブロックBを含む、請求項1記載のマクロモノマー。

【請求項4】

マクロモノマーが、それぞれポリシロキサンから誘導される少なくとも2個のポリマーブロックBを含む、請求項1記載のマクロモノマー。

【請求項5】

2価の残基Lが、トリメチルヘキサメチレンジイソシアナート(TMHD I)、イソホロンジイソシアナート(IPDI)、メチレンジフェニル=ジイソシアナート(MDI)及び1,6-ヘキサメチレンジイソシアナート(HMDI)よりなる群から選ばれるジイソシアナートから誘導される、請求項1記載のマクロモノマー。

【請求項6】

Tが、水素、場合により置換されたアルキル、及び場合により置換されたアリールよりなる群から選ばれる、請求項1～5のいずれか1項記載のマクロモノマー。

【請求項7】

式(III)：



[式中、PDMSは、800～3,000の範囲の分子量のビスヒドロキシアルコキシアルキルポリジメチルシロキサンの残基であり、Rは、TMHD Iから誘導されるトリメチルヘキサメチレン基である]

で示される請求項1記載のマクロモノマー。

【請求項8】

(i) 請求項1記載のマクロモノマー、

(ii) 場合により1種以上の疎水性モノマー、

(iii) 場合により1種以上の親水性モノマー、及び

(iv) 架橋結合性モノマーを含む混合物を共重合することによって得られる架橋結合したポリマーであって、

疎水性モノマーが、 $C_1 \sim C_{18}$ アルキル-及び($C_3 \sim C_{18}$)シクロアルキル-アクリレート及び-メタクリレート、 $C_3 \sim C_{18}$ 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 $C_1 \sim C_{18}$ アルカノアート、 $C_2 \sim C$

10

20

30

40

50

¹⁸ アルケン、 $C_2 \sim C_{18}$ 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、 $C_2 \sim C_{10}$ ペルフルオロアルキル - アクリラート及び - メタクリラート、並びに、対応して部分的にフッ素化されたアクリラート及びメタクリラート、 $C_3 \sim C_{12}$ 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 - アクリラート及び - メタクリラート、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、並びにマレイン酸、フマル酸、イタコン酸及びメサコン酸の $C_1 \sim C_{12}$ アルキルエステルから選ばれ、

親水性モノマーが、ヒドロキシル置換低級アルキル - アクリラート及び - メタクリラート、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、エトキシ化されたアクリラート及びメタクリラート、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、ビニルスルホン酸ナトリウム、スチレンスルホン酸ナトリウム、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 3 ~ 5 個の炭素原子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) - (ここで、用語「アミノ」は第四級アンモニウムも包含する)、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) - アクリラート及び - メタクリラート、並びにアリルアルコールから選ばれ、

架橋結合性モノマーが、(メタ)アクリル酸アリル、低級アルキレングリコールジ(メタ)アクリラート、ポリ(低級アルキレン)グリコールジ(メタ)アクリラート、低級アルキレンジ(メタ)アクリラート、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(メタ)アクリラート、ペンタエリトールテトラ(メタ)アクリラート、ビスフェノール A ジ(メタ)アクリラート、メチレンビス(メタ)アクリルアミド、トリアリルフタラート及びジアリルフタラートから選ばれる、ポリマー。

【請求項 9】

請求項 8 記載のポリマーより製造される、角膜移植片、人工角膜及びコンタクトレンズよりなる群から選ばれる、眼用器具。

【発明の詳細な説明】

本発明は、眼のための用途はもとより、細胞増殖の基質にも特に適したマクロモノマー、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、及び眼用器具、例えば角膜表面補綴物の用途に適したポリマーに関する。

生体適合性ポリマーの分野では、非常に多様な研究が実施されている。生体適合性の定義は、それを目的として重合体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適正に機能するには、材料は、生物学的及び化学的に不活性であること、機械的安定性、光学的透明性、酸素透過性、及び涙による湿潤性を含むさまざまな特性を保有しなければならない。コンタクトレンズが酵素を角膜に伝達できること、及び長期間の装着を許すよう軟らかく、かつ快適であることは、特に好都合である。加えて、角膜移植片、例えば角膜表面補綴物として適正に機能するには、このポリマーは、角膜上皮の接着及び成長を許し、移植片として高度に生体安定的でなければならない。

コンタクトレンズは、硬くて剛性を有するコンタクトレンズ、例えばポリメチルメタクリラートから製造されるそれと、軟らかくて柔軟性に富むコンタクトレンズ、例えばポリ(2 - ヒドロキシエチルメタクリラート)から製造されるそれとに分類することができる。これらの 2 種の基本的な形式のコンタクトレンズは、様々に制約される。硬くて剛性を有するコンタクトレンズは、装着するのが不快であり、そのため、患者が十分に忍容しないことがある。ポリメチルメタクリラートのハードレンズは、角膜を支持するために、レンズを通しての酸素の透過を実質的に全く許さないが、十分な酸素の通過をまさに許すいくつかの分類群の剛性レンズ、例えばケイ素に基づく材料がある。それでも、それらは軟らかさに欠けるために快適さに乏しいという前述の制約がある。最適の快適さ及び取扱いの

10

20

30

40

50

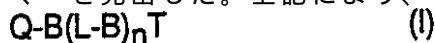
ためには、レンズ材料の弾性率は、0.5 ~ 5.0 MPa、好ましくは1.0 ~ 2.5 MPaであると思われる。

慣用のソフトコンタクトレンズは、角膜の正常な生理を維持するには不十分な、レンズを通しての酸素伝達性であるという不都合が短所である。したがって、それらは長期間連続して装着することができない。このレンズ誘発性低酸素症の臨床的症狀は、へりの発赤、及び角膜の腫脹を含む。コンタクトレンズの装着によって誘発される長期の低酸素症から、目の感染が生じることもある。連続装着のための最低酸素透過性は、50 バレル (Barrer)、好ましくは70 バレル、より好ましくは87 バレルを超えるものと思われる。

ソフトコンタクトレンズの快適さと、角膜の正常な生理を維持するのに十分な酸素透過性とを組み合わせ耐久性のあるコンタクトレンズ材料に対しては、長年の必要性が存在している。一態様では、本発明は、この必要性に対処する材料を提供する。

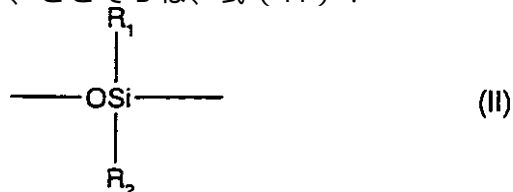
コンタクトレンズは、長期間にわたって快適であり、かつ使用に適さなければならない。長期間にわたる快適さを達成するには、まずもって、レンズは低い弾性率を保有（すなわち軟らかい）しなければならない。加えて、タンパク質、脂質、ムコイドなどによる汚染に抵抗性であることが望ましい。更に、コンタクトレンズは、取扱い、及び正常な使用を許すのに十分な耐久性も保有しなければならない。

したがって、高い酸素透過性と低い弾性率とを組み合わせるポリマーが必要とされる。そこで、本発明者らは、そのようなポリマーの製造に用いるのに適したマクロモノマーを見出した。上記により、その主な態様では、本発明は、式 (I) :



[式中、n は、0、又は少なくとも1.0であり、好ましくは少なくとも1.0であり；Q は、重合しうる基であり；

B は、同一又は異なることができ、100 ~ 8,000 の範囲の分子量の2官能性ブロックであり、少なくとも1個のBは、2官能性のポリマー又はコポリマーからの残基であり、ここでBは、式 (II) :



(式中、R₁及びR₂は、同一又は異なることができ、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、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、ヘテロシクリル及びハロヘテロシクリルよりなる群、好ましくはアルキル、アリール及びハロ置換アルキルから選ばれる) で示されるシリコーン繰返し単位を含み、248 ~ 8,000 の分子量を有し；

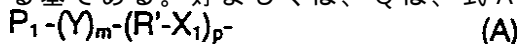
L は、2官能性結合基であり；そして

T は、末端基である]

で示されるマクロモノマーを提供する。

好ましくは、n は、1 ~ 5 の範囲、はるかに好ましくは1 ~ 4、例えば1 ~ 3又は2 ~ 4の範囲にある。

Q は、重合反応へ進み得るエチレン的に不飽和である部分を含むのが好ましい、重合しうる基である。好ましくは、Q は、式 A :



[式中、P₁は、遊離基で重合しうる基であり；

Y は、-CONHCOO-、-CONHCONH-、-OCONHCO-、-NHCONHCO-、-NHCO-、-CONH-、-NHCONH-、-COO-、-OCO-、-NHCOO-又は-OCONH-であり；

m及びpは、互いに独立に、0又は1であり；

R' は、20個までの炭素原子を有する有機化合物の2価基であり；

X₁は、-NHCO-、-CONH-、NHCONH-、-COO-、-OCO-、-N

10

20

30

40

50

HCOO - 又は - OCONH - である]

で示される基である。

遊離基で重合しうる基 P_1 は、例えば、20個までの炭素原子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-ブチル-2-、-3-及び-4-イル、2-ブテン-3-イル、並びにペンテニル、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12個までの炭素原子を有するアルケニル又はアルケニルアリール、特に好ましくは8個までの炭素原子を有するアルケニル、特に4個までの炭素原子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-、特に好ましくは-COO-、-OCO-、-NHCO-又は-CONH-、特に-COO-又は-OCO-である。

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

好適実施態様では、添字m及びpは、同時に0ではない。pが0ならば、mは1であるのが好ましい。

R' は、好ましくは、アルキレン、アリーレン、6~20個の炭素原子を有する2価の飽和脂環族の基、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、12個までの炭素原子を有する2価の基、特に好ましくは8個までの炭素原子を有する2価の基である。好適実施態様では、 R' は、更に、12個までの炭素原子を有するアルキレン又はアリーレンである。 R' の特に好適な実施態様は、低級アルキレン、特に4個までの炭素原子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、ウレタンメタクリラート又はそれらのあらゆる置換誘導体よりなる群から選ばれるのが特に好ましい。最も好ましくは、Qは、 P_1 が炭素原子数4までのアルケニルであり、Yが-COO-であり、 R' が炭素原子数4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。

Qに適した基又は置換基は、10個までの炭素原子を有する、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、ヒドロキシル、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ばれてよい。

ブロック：Bは、モノマー、オリゴマー又はポリマーであってよい。それぞれのブロック：Bの分子量及び化学的組成は、同じであっても、又は異なってもよいが、上に特定した分子量の範囲内にあり、かつ少なくとも1個のBブロックは、式(II)の単位を含む残基であることを条件とする。ブロック：Bは、疎水性であっても、又は親水性であってもよい。Bが疎水性ブロックのときは、特に好ましいのは、ポリシロキサン及び過フッ素化ポリエーテルから誘導される2官能性残基であり、Bが親水性のときは、特に好ましいのは、ポリエチレングリコール又はポリ環状エーテルのようなポリアルキレンオキシドから誘導される2官能性残基である。一実施態様では、本発明のマクロモノマーは、ポリシロキサンである少なくとも2個のブロック：Bを有するのが好ましい。

10

20

30

40

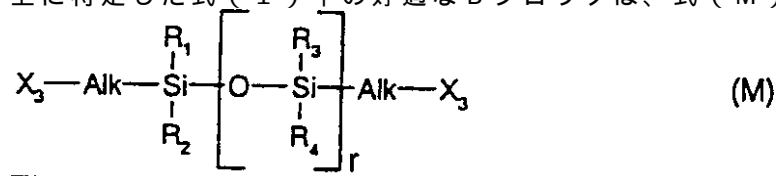
50

少なくとも1個のBブロックは、Bが、上記に定義した式(II)のシリコン繰返し単位を含む248~8,000、好ましくは248~6,000の分子量を有し、好ましくは下記の末端官能性を有する、2官能性のポリマー又はコポリマーからの残基である。

R_1 及び R_2 は、ともに1~12個、より好ましくは1~6個の炭素原子を有するのが好ましい。特に、シリコン繰返し単位が本明細書に記載したとおりであり、 R_1 及び R_2 が、ともに($C_1 \sim C_6$)アルキル、より好ましくはメチルであるのが好ましい。

Bが誘導される2官能性のポリマー又はコポリマーは、結合基Lの前駆体と反応する結果、共有結合が形成される、独立に選ばれた末端官能性をそれぞれの末端に有する。好適な末端官能性は、ヒドロキシル又はアミノである。そのような官能性は、アルキレン基又は他の非反応性スペーサーによって、B中のシロキサン単位に結合されていてよい。好適な末端部分は、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアлкоキシアルキル及びアルキルアミノである。特に好適なヒドロキシアルキルは、ヒドロキシプロピル及びヒドロキシブチルであり；特に好適なヒドロキシアлкоキシアルキルは、ヒドロキシエトキシエチル及びヒドロキシエトキシプロピルである。

上に特定した式(I)中の好適なBブロックは、式(M)：



[式中、 r は、5~100の整数であり；Alkは、酸素によって中断されていないか、又は中断されている20個までの炭素原子を有するアルキレンであり；基： R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、互いに独立に、アルキル、アリール又はハロ置換アルキルであり； X_3 は、-O-又は-NH-である]

で示される。

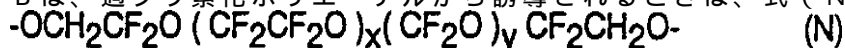
好適な意味では、 r は5~70、特に好ましくは8~50、特に10~28の整数である。

好適な意味では、基： R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、互いに独立に、8個までの炭素原子を有する低級アルキル、特に好ましくは4個までの炭素原子を有する低級アルキル、特に2個までの炭素原子を有する低級アルキルである。 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の一層特に好適な実施態様は、メチルである。

酸素によって中断されているアルキレンは、好ましくは、二つの低級アルキレン部分のそれぞれに6個までの炭素原子を有する低級アルキレンオキシ低級アルキレン、より好ましくは、二つの低級アルキレン部分のそれぞれに4個までの炭素原子を有する低級アルキレンオキシ低級アルキレンであって、その例は、エチレンオキシエチレン又はエチレンオキシプロピレンである。

ハロ置換アルキルは、好ましくは、1個又はそれ以上の、特に3個までの、フルオロ、クロロ若しくはブロモのようなハロゲンで置換された低級アルキルであって、その例は、トリフルオロメチル、クロロメチル、ヘプタフルオロブチル又はブロモエチルである。

Bは、過フッ素化ポリエーテルから誘導されるときは、式(N)：



[式中、 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O}$ 及び CF_2O の単位は、鎖全体に不規則に分布しても、又はブロックとして分布してもよく、PFPEの分子量が242~4,000の範囲であるようにして、同じであっても、又は異なってもよい]

で示されるのが好ましい。

好ましくは、式(N)中の x は0~20の範囲、より好ましくは8~12の範囲にあり、 y は0~25の範囲、より好ましくは10~14の範囲にある。

ブロック：Bのうちの1個又はそれ以上が親水性であるときは、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、より好ましくはポリ低級アルキレンオキシド

10

20

30

40

50

から、最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、式(11) (又はM)及びポリアルキレンオキシドのブロックから選ばれるのが最も好ましいが、ブロックのうち少なくとも1個は式(11) (又はM)のそれであることを条件とする。本発明の非常に好適な二つの実施態様では、ともに式(11) (又はM)のそれであるか、又は一方が式(11) (又はM)のそれであるが、他方は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、最も好ましくはポリエチレングリコールから誘導される2個のBブロックが式(I)のマクロモノマー中に存在する。Bブロックの定義の文脈中で「ポリアルキレンオキシドから誘導された」とは、そのようなBブロックは、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削除されている点で、ポリアルキレンオキシドと異なることを意味する。これを例示するため、Bが、ポリエチレングリコールから誘導されるならば、 $-(OCH_2CH_2)_aO-$ (ここで、aは、繰返すエチレンオキシ基の数を示す添字である)を示すものとし、以後「PEG」と表すことにする。

結合基 L は、ヒドロキシルと反応できるいかなる 2 官能部分であってもよい。L への適切な前駆体は、
 , - ジエポキシド、
 , - ジイソシアナート、
 , - ジイソチオシ
 アナート、
 , - ジアシルハロゲン化物、
 , - ジチオアシルハロゲン化物、
 ,
 - ジカルボン酸、
 , - ジチオカルボン酸、
 , - ジ無水物、
 , - ジラクトン、
 ,
 - ジアルキルエステル、
 , - ジハロゲン化物、
 , - ジアルキルエーテル、
 ,
 - ジヒドロキシメチルアミドである。結合基は、R が 20 個までの炭素原子を有する 2 価の有機基である、ジイソシアナートの 2 価の残基（- C (O) - N H - R - N H - C (O) - ）であるのが好ましい。

2 価の基 R は、例えば、20 個までの炭素原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若しくはアリーレンアルキレンアリーレン、6 ~ 20 個の炭素原子を有する 2 価の飽和脂環族の基、又は 7 ~ 20 個の炭素原子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。

好適実施態様では、Rは、14個までの炭素原子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若しくはアリーレンアルキレンアリーレン、又は6～14個の炭素原子を有する2価の飽和脂環族の基である。特に好適な実施態様では、Rは、12個までの炭素原子を有するアルキレン若しくはアリーレン、又は6～14個の炭素原子を有する2価の飽和脂環族の基である。

好適実施態様では、Rは、10個までの炭素原子を有するアルキレン若しくはアリーレン、又は6～14個の炭素原子を有する2価の飽和脂環族の基である。

特に好適な意味では、Rは、ジイソシアナート、例えばヘキサン1，6 - ジイソシアナート、2，2，4 - トリメチルヘキサン1，6 - ジイソシアナート、テトラメチレンジイソシアナート、フェニレン1，4 - ジイソシアナート、トルエン2，4 - ジイソシアナート、トルエン2，6 - ジイソシアナート、m - 若しくはp - テトラメチルキシレンジイソシアナート、イソホロンジイソシアナート又はシクロヘキサン1，4 - ジイソシアナートから誘導された基である。

アリールは、非置換であるか、又は、好ましくは低級アルキル若しくは低級アルコキシで置換された炭素環芳香族の基である。その例は、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、又は低級アルキル若しくは低級アルコキシで置換された、フェニレン又はナフチレン、特に 1, 3 - フェニレン、1, 4 - フェニレン若しくはメチル - 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。

2 価の飽和脂環族の基は、好ましくは、非置換であるか、又は 1 個又はそれ以上の低級アルキル基、例えばメチル基で置換されたシクロアルキレン、例えばシクロヘキシレン若しくはシクロヘキシレン（低級アルキレン）、例えばシクロヘキシレンメチレン、例えばトリメチルシクロヘキシレンメチレン、例えば 2 価のイソホロン基である。

本発明の目的として、基及び化合物に関連しての用語「低級」とは、別途定義されない限り、特に、8個までの炭素原子、好ましくは4個までの炭素原子を有する基又は化合物を

意味する。

低級アルキルは、特に、8個までの炭素原子、好ましくは4個までの炭素原子を有し、例えばメチル、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、12個までの炭素原子を有し、直鎖又は分岐鎖であることができる。適切な例は、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、8個まで、特に好ましくは4個までの炭素原子を有するアルキレンである。低級アルキレンの特に好適な意味は、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、又は低級アルキル若しくは低級アルコキシで置換されたフェニレンであり、またその中のアルキレン単位は、好ましくは低級アルキレン、例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、8個まで、好ましくは4個までの炭素原子を有し、例えばメトキシ、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、8個まで、特に4個までの炭素原子をアルキレン単位中に有するフェニレン（低級アルキレン）フェニレン、例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。

2価の残基が誘導される非常に好適なジイソシアナートのいくつかの例は、トリメチルヘキサメチレンジイソシアナート（TMHMDI）、イソホロンジイソシアナート（IPDI）、メチレンジフェニル＝ジイソシアナート（MDI）及び1,6-ヘキサメチレンジイソシアナート（HMDI）を包含する。

式（I）において、Tは、遊離基では重合し得ないが、他の官能性を有してもよい1価の末端基である。特に、好適な末端基は、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。より好適な基Tは、水素、低級アルキル及びフェニルである。

Tに適した基又は置換基は、Qについての文脈で前記に開示した同じ基及び置換基から選んでよい。

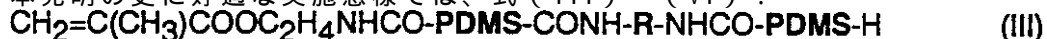
本発明の好適実施態様では、式（IIIA）、（IVA）及び（VIA）：



[式中、PDMSは、前記に定義したとおりの式（M）で示され、Rは、12個までの炭素原子を有するアルキレン若しくはアリーレン、又は6～14個の炭素原子を有する2価の飽和脂環族の基であり、R_xは、水素又は低級アルキルである]

で示されるマクロモノマーが提供される。これらの化合物のうち、式（IIIA）及び（VIA）のもの、特に式（IIIA）のものが好ましい。

本発明の更に好適な実施態様では、式（III）～（VI）：



[式中、PDMSは、800～3,000の範囲の分子量のビスヒドロキシアルコキシアルキルポリジメチルシロキサンの残基であり、Rは、TMHMDIのトリメチルヘキサメチレン成分である]

で示されるマクロモノマーが提供される。

本発明者らは、一般に、適切な弾性率及び酸素透過度は、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で得ることができることを見出した。このことは、その

10

20

30

40

50

ようなポリマー及びコポリマーを、快適で、長期装着のソフトコンタクトレンズの製造に役立つようにする。

本発明のマクロモノマーは、ポリマー合成業界に周知の手順によって、商業的に入手できるビスヒドロキシアルキル又はビスヒドロキシアルコキシアルキル末端のポリジメチルシロキサン（例えば信越化学のKF-6001、又は信越化学のX-22-160AS）から好都合に製造してもよい。これらの手順は、代表的には、ビスヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキル末端のポリジメチルシロキサンを、重合しうる基の前駆体（例えばイソシアナトエチルメタクリレート又はメタクリロイルクロリド）、及び（あるならば）結合基の前駆体（例えばトリメチルヘキサメチレンジイソシアナート）と混合する工程を含む。場合により、触媒（例えば2ラウリン酸ジブチルスズ）及び溶媒を用いてもよい。他の反応性ポリマーブロックが存在してもよい（例えばポリエチレングリコール）。反応物は、一度に混ぜ合わせてよいが、好ましくは、重合混合物へ順次に加える。重合しうる基の前駆体を基Bの前駆体に徐々に加えてから、結合基への前駆体を反応混合物に加えるのが特に好ましい。

10

上記手順は、本発明の単官能化されたマクロモノマーと、ある比率の2官能化された材料、及び官能化されなかった材料との混合物を生じ得ることが認識されると思われる。

本発明者らは、予め形成された単官能ブロックから本発明のマクロモノマーを製造することもできることを見出した。そのような単官能ブロックは、例示するならば、単官能シロキサン又は単官能ポリエチレンオキシド、例えばモノメチル末端ポリエチレンオキシドであってよい。

20

もう一つの態様では、本発明は、ポリマーの製造法を提供する。本発明のマクロモノマーは、適切な開始剤の存在下で共重合又は単独重合させて、透明なポリマーを与え得る。重合を実施するための当業界に周知の標準的な方法を用いてよく、遊離基重合反応が好ましい。遊離基重合反応は、適切な容器又は器の中で、UV開始剤、例えばベンゾインメチルエーテルを含有するモノマー混合物を（紫外光を用いて）照射することによって、簡単に実施できる。混合物を、モノマー間の重合反応の発生を可能にするのに十分な時間照射する。これに代えて、アゾビスイソブチロニトリルのような熱開始剤を用いる熱重合開始を用いることもできる。

マクロモノマーは、そのままか、又は1種又はそれ以上の溶媒及び/若しくはコモノマーの存在下に、ポリマーへ転換することができる。マクロモノマーの構造が、得られる弾性率に対して最も重大な効果を有するが、溶媒及びコモノマーの選択も効果を有する。役立つ溶媒は、下記の分類群：すなわちエステル、アルコール、エーテル及びハロゲン化溶媒から選ばれるそれらを包含する。重合混合物中に0~70体積%、特に10~50体積%の溶媒濃度が望ましい。好適な溶媒は、酢酸エステル、特に酢酸イソプロピル及び酢酸tert-ブチルを包含する。その他の役立つ溶媒は、クロロフルオロアルカン、例えばトリクロロトリフルオロエタン、及び過フッ素化アルカン、例えばペルフルオロ-1,3-ジメチルシクロヘキサンなどを包含する。

30

反応に参入してコポリマーを形成しうる、1種又はそれ以上のエチレン性不飽和基を含むコモノマーを組み入れてもよい。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、又はそれらのあらゆる置換誘導体よりなる群から選ばれるのが好ましい。

40

この新規ポリマーに存在するコモノマーは、親水性若しくは疎水性、又はそれらの混合物であることができる。適切なコモノマーは、特に、コンタクトレンズ及び生物医学材料の製造に常用されるそれらである。疎水性コモノマーは、代表的には、水に不溶性であり、10重量%未満の水を吸収できるホモポリマー与えるモノマーを意味するものとする。同様に、親水性共単量体は、代表的には、水溶性であるか、又は10重量%以上の水を吸収できるホモポリマーを与えるモノマーを意味するものとする。

適切な疎水性コモノマーは、 $C_1 \sim C_{18}$ アルキル=及び $C_3 \sim C_{18}$ シクロアルキル=アクリレート及び=メタクリレート、 $C_3 \sim C_{18}$ 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 $C_1 \sim C_{18}$ アルカノアート、 $C_2 \sim$

50

C₁₈アルケン、C₂～C₁₈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、C₂～C₁₀ペルフルオロアルキル＝アクリラート及び＝メタクリラートや、対応して部分的にフッ素化されたアクリラート及びメタクリラート、C₃～C₁₂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＝アクリラート及び＝メタクリラート、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、フマル酸、イタコン酸、メサコン酸などのC₁～C₁₂アルキルエステルであるが、それらに限られない。

好適であるのは、例えば、アクリロニトリル、3～5個の炭素原子を有するビニル性不飽和カルボン酸のC₁～C₄アルキルエステル、又は5個までの炭素原子を有するカルボン酸のビニルエステルである。

10

適切な疎水性モノマーの例は、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸プロピル、アクリル酸イソプロピル、アクリル酸シクロヘキサン、2 - エチルヘキシルアクリレート、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸プロピル、アクリル酸ブチル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、酪酸ビニル、吉草酸ビニル、スチレン、クロロプレン、塩化ビニル、塩化ビニリデン、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＝メタクリラート、メタクリル酸イソボルニル、トリフルオロエチルメタクリラート、ヘキサフルオロイソプロピル＝メタクリラート、ヘキサフルオロブチル＝メタクリラート、トリストリメチルシリルオキシシリルプロピル＝メタクリラート（以下：トリスメタクリラート）、トリストリメチルシリルオキシシリルプロピル＝アクリラート（以下：トリシアクリラート）、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。

20

疎水性モノマーの好適例は、メタクリル酸メチル、トリシアクリラート、トリスメタクリラート及びアクリロニトリルである。

適切な親水性モノマーは、ヒドロキシル置換低級アルキル＝アクリラート及び＝メタクリラート、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、エトキシ化アクリラート及びメタクリラート、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、ビニルスルホン酸ナトリウム、スチレンスルホン酸ナトリウム、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3～5個の炭素原子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）：（ここで、用語「アミノ」は第四級アンモニウムも包含する）、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）＝アクリラート及び＝メタクリラート、アリルアルコールなどであるが、これは網羅的リストではない。好適であるのは、例えば、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＝アクリラート及び＝メタクリラート、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、並びに全部で3～5個の炭素原子を有するビニル性不飽和カルボン酸である。

30

40

適切な親水性モノマーの例は、ヒドロキシルエチルメタクリラート（HEMA）、ヒドロキシエチルアクリラート、ヒドロキシプロピルアクリラート、塩酸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ラート（例えば、日本油脂からのBlemer（商品名）QA）、ジメチルアミノエチル＝メタクリラート（DMAEMA）、ジメチルアミノエチル（メタ）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、メタクリル酸グリセロール、N - （1 , 1 - ジメチル - 3 - オキシブチル）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。

好適な親水性モノマーは、塩酸トリメチルアンモニウム＝2 - ヒドロキシプロピルメタ

50

クリラート、2 - ヒドロキシエチルメタクリラート、ジメチルアミノエチル = メタクリラート、塩酸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ラート、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。

前述のとおり、適切なモノマーは、商業的に入手できる広範囲の材料、及びそれらの混合物から選んでよいフッ素及びケイ素含有アクリル酸アルキル、並びに親水性モノマーを包含する。特に好適なモノマーは、ジヒドロペルフルオロアルキル = アクリラート、例えばジヒドロペルフルオロオクチル = アクリラートや1 , 1 - ジヒドロペルフルオロブチル = アクリラート、トリヒドロペルフルオロアルキル = アクリラート、テトラヒドロペルフルオロアルキル = アクリラート、トリス (トリメチルシリルオキシ) プロピル = メタクリラート若しくは = アクリラート、並びにアミン含有モノマー、例えばN , N - ジメチルアミノエチル = メタクリラート、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 = アクリルアミドを包含する。配合物への個々のモノマーの添加の好適な範囲は、配合物の0 ~ 60重量%、最も好ましくは0 ~ 40重量%である。式 (I) のマクロモノマーの混合物を用いて、他の成分とともに、又はそれらなしに適切なコポリマーを製造してもよい。

10

それ以上のモノマーとともに、又はそれらなしに、他のマクロモノマー (1 官能又は2官能性) を組み入れてもよい。場合により、2官能性のマクロモノマー又はモノマーは、重合体の架橋度を制御するために組み入れてもよい。本発明の重合体に組み入れるのに適したその他のマクロモノマーは、本発明者らの同時継続出願中のオーストラリア国暫定出願第PN2159号、第PN2160号、第PN2161号及び第PN2162号明細書に記載されたものを包含する。

20

所望ならば、架橋剤、例えばポリ不飽和架橋結合性モノマーの添加によって、ポリマーの網目組織を強化することができる。この場合に、用語「架橋結合したポリマー」を用いる。したがって、本発明は、更に、所望ならば、1種以上のビニルモノマー、及び1種以上の架橋結合性モノマーとの式 (I) のマクロマーの重合生成物を含む、架橋結合したポリマーにも関する。

代表的な架橋結合性モノマーの例は、(メタ)アクリル酸アリル、低級アルキレングリコール = ジ (メタ) アクリラート、ポリ (低級アルキレン) グリコール = ジ (メタ) アクリラート、低級アルキレン = ジ (メタ) アクリラート、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 (メタ) アクリラート、ペンタエリトリール = テトラ (メタ) アクリラート、ビスフェノール A = ジ (メタ) アクリラート、メチレンビス (メタ) アクリルアミド、トリアリルフタラート及びジアリルフタラートである。

30

架橋結合性モノマーを用いるならば、用いる量は、ポリマーの予測される全重量の0 . 05 ~ 20 % の範囲であり、好ましくは、該モノマーは0 . 1 ~ 10 % の範囲、より好ましくは0 . 1 ~ 2 % の範囲にある。

架橋剤又はモノマーのいずれとしても機能できるシリコン含有モノマーの一好適分類群は、下記のポリ有機シロキサン重合体である：



[式中、PDMS は、前記に定義の式 (M) で示されるか、又は分子量が248 ~ 3 , 000 の範囲のビスヒドロキシアルコキシアルキルポリジメチルシロキサンの残基である]
本発明のもう一つの態様によれば、本明細書に定義した1種以上のマクロモノマーからポリマーを形成する、本明細書に定義した方法によって製造されるポリマーが提供される。本発明者らは、一般に、ソフトコンタクトレンズとして用いるのに適切な弾性率及び酸素透過度は、本明細書に定義したマクロモノマーから誘導されるポリマー及びホモポリマーで得られることを見出した。

40

本発明のもう一つの態様によれば、前記のポリマー又はホモ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、異なる曲率半径の表面を有する架橋結合したポリマーの円板である。曲率半径は、望みの光学的補正が得られ、かつレンズの内面が装着者の角膜の輪郭に適合するように、ポリマーの屈折率と組合せて選

50

ばれる。それらは、通常、無菌の生理食塩水によって膨潤させて、販売される。

例示するならば、そのようなレンズの製造においては、適量の重合しうるモノマー、溶媒（必要ならば）、及び光開始剤を混ぜ合わせて、重合混合物を形成させる。次いで、重合混合物を窒素で覆い、必要量をポリプロピレンの成形用型の凹面の型半分内に分与する。成形用型を閉じ、締めつけ、UV灯を装備したUV照射キャビネットに組立品を入れる。必要とされる時間にわたって照射を実施し、次いで、成形用型半分を分離する。重合したレンズを適切な溶媒（例えば、酢酸＝イソプロピル又は＝tert-ブチル/フッ素化溶媒混合物）中で抽出する。次いで、溶媒をアルコール（例えばイソプロピルアルコール）と、その後生理食塩水と徹底的に交換して、製品レンズを得る。

本発明者らは、本発明の一定の実施態様では、これらポリマー及びポリマー性材料は、角膜移植片又はオンレイ（「人工角膜」と呼んでよい）、細胞増殖基質、in vitro又はin vivoでの細胞の付着や増殖の材料、医用移植片（例えば、移植できる半透膜材料、美容外科での組織移植片、膵島細胞のようなホルモン分泌細胞を内蔵する移植片、胸部移植片、人工関節など）などとして用いるのに適切であり得ることも見出した。

本発明のもう一つの実施態様によれば、本明細書に記載のポリマー又はコポリマーから製造される眼用器具が提供される。人工角膜は、ソフトコンタクトレンズの製造について既述した手順に従って製造してよい。人工角膜は、慣用の外科的手法を用いて、角膜上皮組織の下に、内部に、若しくはそれを貫いて、又は角膜間質、若しくは角膜のその他の組織層の内部に取り付けてよい。そのような移植片は、角膜の光学的特性を（例えば、視覚的欠陥を補正するよう）変化させ、及び/又は目の外見、例えば瞳孔の色を変化させることができる。角膜移植片は、移植に際して瞳孔を覆い、視覚の鋭さを与える光軸領域と、光軸領域の周辺を囲む領域とを含んでよい。該移植片は、その広がり全域で同じ視覚の鋭さを有してよい。

タンパク質や糖タンパク質のような高分子量の組織液成分（例えば、成長因子、ペプチドやタンパク質のホルモン、及び必須金属の輸送に関連するタンパク質）その他の、角膜移植片を横切る流れ、すなわち上皮細胞と間質細胞、更には内皮層やその彼方との間の流れは、角膜移植片の前後の組織の長期的な維持及び生存に重要である。したがって、角膜移植片は、約10,000ダルトンより大きい分子量を有する組織液成分によるその中の通過を許し、それによって、移植片の前方の細胞とその後方の細胞との間に、低分子量の栄養分や呼吸ガスに加えて組織液成分の流動を与えるのに十分な多孔性を有して製造するのが好都合である。

角膜移植片の多孔性は、移植片を形成する材料によって、すなわち、材料の固有の多孔性によって与えてよい。これに代えて、移植片を形成する本発明によるポリマー又はコポリマーに、国際公開特許第90/07575号公報、同第91/07687号公報、米国特許第5,244,799号明細書、同第5,238,613号明細書、同第4,799,931号明細書及び同第5,213,721号明細書に記載のような当業界に周知の様々な手順によって細孔を導入してもよい。

本発明の移植片の必要な多孔性を形成する方法が何であれ、移植片は、好ましくは、10,000ダルトンまで及びそれより大きい、例えば10,000～1,000,000ダルトンの分子量のタンパク質その他の生体高分子を角膜オンレイの光軸領域に受け入れるには充分であるが、細胞の、したがって組織の侵入も許すには不十分な多孔性を有する。移植片の多孔性を細孔によって与える場合、光軸領域は複数の細孔を含み、その数は、決して限定的ではないが、移植片の前後の領域間の組織成分の流れを与えるのに充分である。

本発明のポリマー及びポリマー性材料は、細胞の接着及び増殖を刺激するための特定の表面改質を必要とせずに、組織細胞（例えば、脈管内皮細胞、線維芽細胞、骨由来細胞など）による定着を支援することができる。これは、加工コストが最小化できるため、好都合である。これに代えて、本発明によるポリマー及びポリマー性材料は、高周波グロー放電プラズマ改質（米国特許第4,919,659号明細書及び国際公開特許第AU89/00220号公報を参照されたい）又は放射線グラフト重合若しくは化学的処理のような当業界に周知の手法によって、表面改質することもできる。

10

20

30

40

50

本発明のポリマー及びポリマー性材料は、組織の成長を促進する１種又はそれ以上の成分で表面を被覆してよい。例えば、そのような材料は、フィブロネクチン、コンドロイチン硫酸、コラーゲン、ラミニン、細胞付着タンパク質、抗ゼラチン因子、冷不溶性グロブリン、コンドロネクチン、表皮成長因子、筋接着性タンパク質など、及び／又はそれらの誘導体や混合物を包含する。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、活性断片若しくは混合物が特に役立つ。そのような表面被覆は、必要ならば、上記の表面改質の後に施してよい。

本発明のポリマー及びポリマー性材料は、（細胞培養による価値あるタンパク質その他の成分の生産の際のような）生物学的リアクター、光学機器、顕微鏡スライドなどにおける細胞増殖基質、例えば（皿、瓶、トレーなどのような）組織培養器具として用いてもよい。

10

本発明に従って製造されるポリマーは、当業界に周知であるような慣用の成形及び加工の手法を用いて、他の役立つ製品へ形成させてよい。該ポリマーは、軟らかい膜材料、薬物制御放出、気体隔離膜及びイオン輸送膜にも用途がある。

本明細書、及び後述の請求の範囲を通して、文脈が別途必要としない限り、用語「含む」、又は「含み」若しくは「含んで」のような変化形は、記述された完全体、又は完全体の群の包含を意味するが、他のいかなる完全体、又は完全体の群の除外も意味しないものとする。

下記の非限定的な実施例で、本発明を更に説明する。別途指定されないならば、すべての部数は重量部である。温度は摂氏である。マクロモノマー又はポリマーの分子量は、別途指定されないならば、数平均分子量である。

20

実施例 1：

この実施例は、式（III）のマクロモノマーの合成を例示する：20 ml バイアルに、分子量が 2,158 のビスヒドロキシアルコキシアルキル末端 PDMS（信越化学 KF-6001 として商業的に入手可能）4.9999 g、及び新たに蒸留したイソシアナトエチルメタクリレート 0.357 g を導入した。混合物を数分間激しく攪拌した後、ニウラリン酸ジブチルスズ 0.025 g を加えた。次いで、混合物を終夜攪拌した。赤外スペクトルを記録して、イソシアナートのピークの消失を確認した。次いで、反応混合物に、蒸留トリメチルヘキサメチレンジイソシアナート 0.486 g 及び 2 ラウリン酸ジブチルスズ 0.010 g を加えた。再び、混合物を終夜攪拌した。次いで、更に 5.000 g のビスヒドロキシアルコキシアルキル末端 PDMS を 2 ラウリン酸ジブチルスズ 0.040 g とともに混合物に加えた。フラスコを終夜激しく攪拌した。再び赤外スペクトルを記録して、イソシアナートの消失を確認した。この手順により、式（III）の高い成分を有するマクロモノマーを得た。

30

実施例 2：

本実施例は、式（IV）のマクロモノマーの合成を例示する：100 ml 三角フラスコに、分子量が約 1,420 の商業的に入手できるモノカルビノール末端ポリジメチルシロキサン（United Chemical Technologies, Petrarch Silanes and Silicones から商業的に入手可能）27.5055 g、及び新たに蒸留したイソシアナトエチルメタクリレート 3.009 g を導入した。混合物を数分間激しく攪拌した後、2 ラウリン酸ジブチルスズ 0.015 g を加えた。次いで、混合物を終夜攪拌した。赤外スペクトルを記録して、イソシアナートのピークの消失を確認した。

40

実施例 3：

本実施例は、式（VI）のマクロモノマーの合成を例示する：20 ml バイアルに、分子量が 350 の商業的に入手できるポリエチレングリコールのモノメチルエーテル（Warrington, PA の Polysciences, Inc. から得た）1.263 g を導入した。これに、新たに蒸留したトリメチルヘキサメチレンジイソシアナート 0.760 g を加え、混合物を数分間攪拌した。次いで、触媒である 2 ラウリン酸ジブチルスズ（0.006 g）を加え、混合物を終夜攪拌した。次いで、これに、分子量が 2,158 の商業的に入手できるヒドロキシアルコキシ末端ポリメチルシロキサン（信越化学 KF-6001）7.624 g、及び更に 0

50

． 0 0 9 g の 2 ラウリン酸ジブチルスズを加えた。終夜攪拌した後、赤外スペクトルを記録して、イソシアナートのピークの消失を確認し、新たに蒸留したイソシアナトエチルメタクリレート (0 . 5 6 3 g) を混合物に加えた。混合物を再び終夜攪拌し、赤外分光測定によって、イソシアナートのピークの消失を確認した。この手順により、式 (VI) の高い成分を有するマクロモノマーを得た。

実施例 4 :

2 0 ml バイアルに、分子量が 9 8 7 の商業的に入手できるビスヒドロキシアルコキシ末端ポリメチルシロキサン (信越化学 X - 2 2 1 6 0 A S として商業的に入手可能) 5 . 0 0 7 g 、及び新たに蒸留したイソシアナトエチルメタクリレート 1 . 5 7 4 g を導入した。数分間激しく攪拌した後、2 ラウリン酸ジブチルスズ 0 . 0 3 3 g を加えた。次いで、混合物を終夜攪拌した。赤外スペクトルを記録して、イソシアナートのピークの消失を確認した。

10

実施例 5 :

2 0 ml バイアルに、分子量が 2 , 1 5 8 の商業的に入手できるビスヒドロキシアルコキシ末端ポリジメチルシロキサン (信越化学 K F - 6 0 0 1 として商業的に入手可能) 1 0 . 0 0 0 g 、及び新たに蒸留したイソシアナトエチルメタクリレート 1 . 4 3 8 g を導入した。数分間激しく攪拌した後、2 ラウリン酸ジブチルスズ 0 . 0 1 1 g を加えた。次いで、混合物を終夜攪拌した。赤外スペクトルを記録して、イソシアナートのピークの消失を確認した。

実施例 6 :

20

下記の組成物を、ポリプロピレンのレンズ成形用型に入れ、3 6 5 nm U V 灯からの照射下で 3 時間重合させた (部はすべて重量部) 。

実施例 1 のマクロモノマー	5 5 . 6 部
N , N - ジメチルアクリルアミド	1 5 . 9 部
ジヒドロペルフルオロオクチルアクリレート	8 . 0 部
ベンゾインメチルエーテル	0 . 3 部
酢酸イソプロピル	2 0 . 6 部

重合体のレンズを、P F 5 0 6 0 (商業的に入手できる過フッ素化溶媒) 中で室温で 3 時間抽出し、次いで、酢酸イソプロピル (I P A c) に終夜、次いで I P A c - イソプロピルアルコール (I P A) の 5 0 / 5 0 (体積比) 混合物に 3 時間、そして新鮮な I P A に更に 3 時間入れた。真空オープン中、濾紙上でレンズを終夜乾燥してから、生理食塩水中で数日間水和させた。抽出及び水和の後、得られた透明なポリマーレンズについて、酸素透過性を測定し、1 0 4 バレルの値を得た。弾性率は 1 . 0 MPa であった。これらの値は、長期装着ソフトコンタクトレンズに適している。含水量は 1 9 % であった。

30

本実施例の抽出手順を下記の実施例で用いた。

実施例 7 :

下記の組成物を、ポリプロピレンのレンズ成形用型に入れ、3 6 5 nm U V 灯からの照射下で 3 時間重合させた (部はすべて重量部) 。

実施例 1 のマクロモノマー	6 7 . 8 部
N , N - ジメチルアミノエチルメタクリレート	1 2 . 1 部
ベンゾインメチルエーテル	0 . 3 部
酢酸イソプロピル	2 0 . 1 部

40

実施例 6 の手順を用いた抽出及び水和の後、透明なポリマーレンズについて含水量を測定し、1 7 % の値を得た。

実施例 8 :

下記の組成物を、ポリプロピレンのレンズ成形用型に入れ、3 6 5 nm U V 灯からの照射下で 3 時間重合させた (部はすべて重量部) 。

実施例 2 のマクロモノマー	5 5 . 7 部
ジメチルアクリルアミド	1 6 . 1 部
ジヒドロペルフルオロオクチルアクリレート	8 . 1 部

50

酢酸イソプロピル

20.1部

Darocur 1173

0.3部

得られたレンズを、PF5060中で37で3時間、次いで酢酸イソプロピル中でやはり37で終夜抽出した。次いで、それらをイソプロピルアルコールへと37で3時間交換してから、真空オーブン中で終夜乾燥した。次いで、レンズを生理食塩水溶液中で数日間水和させた。得られた清澄重合体レンズについて酸素透過性を測定し、117バレルである値を得た。弾性率は0.55 MPaであった。含水量は22.5%であった。

実施例9:

下記の組成物を、ポリプロピレンのレンズ成形用型に入れ、365 nm UV灯からの照射下で3時間重合させた(部はすべて重量部)。

10

実施例1のマクロモノマー

45.2部

実施例4のマクロモノマー

3.4部

ジメチルアクリルアミド

13.9部

ジヒドロペルフルオロオクチルアクリレート

7.3部

酢酸イソプロピル

30.2部

ベンゾインメチルエーテル

0.3部

実施例6の手順を用いた抽出及び水和の後、得られた透明なポリマーレンズについて酸素透過性を測定し、103バレルである値を得た。弾性率は1.22 MPaであった。含水量は20%であった。

実施例10:

20

下記の組成物を、ポリプロピレンのレンズ成形用型に入れ、365 nm UV灯からの照射下で3時間重合させた(部はすべて重量部)。

実施例1のマクロモノマー

45.2部

実施例5のマクロモノマー

4.0部

ジメチルアクリルアミド

16.0部

ジヒドロペルフルオロオクチルアクリレート

8.0部

酢酸イソプロピル

20.0部

Darocur 1173

0.3部

実施例6の手順を用いた抽出及び水和の後、得られた透明ポリマーレンズについて酸素透過性を測定し、100バレルである値を得た。弾性率は1.72 MPaであった。含水量は19.6%であった。

30

実施例11:

下記の組成物を、ポリプロピレンのレンズ成形用型に入れ、365 nm UV灯からの照射下で3時間重合させた(部はすべて重量部)。

実施例3のマクロモノマー

68.0部

ジメチルアクリルアミド

12.1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

実施例6の手順を用いた抽出及び水和の後、含水量は19.4%であった。

実施例12:

40

本実施例は、式(V)のマクロモノマーの合成を例示する: 200 mlバイアルに、ビスヒドロキシアルコキシアルキル末端ポリジメチルシロキサン(信越化学KF-6001) 10.004 g、及び新たに蒸留したイソシアナトエチルメタクリレート 0.7193 gを導入した。混合物を数分間激しく攪拌した後、ニラウリン酸ジブチルスズ 0.042 gを加えた。次いで、混合物を終夜攪拌した。次いで、赤外スペクトルを記録して、イソシアナートのピークの消失を確認した。

実施例13:

下記の組成物を、ポリプロピレンのレンズ成形用型に入れ、365 nm UV灯からの照射下で3時間重合させた(部はすべて重量部)。

実施例12のマクロモノマー

55.9部

50

ジメチルアクリルアミド	16.3部
ジヒドロペルフルオロオクチルアクリレート	8.0部
酢酸イソプロピル	19.8部
Darocur 1173	0.3部

実施例 8 の手順を用いた抽出及び水和の後、得られた透明ポリマーレンズについて酸素透過性を測定し、93 パレルである値を得た。弾性率は 1.92 MPa であった。含水量は 15.5 % であった。

実施例 14 :

下記の手順を用いて、重合体上での角膜の上皮細胞及び間質線維芽細胞の細胞付着及び増殖を評価した :

培養継代数が 2 ~ 4 のウシ角膜上皮細胞 (BCEp) 及びウシ角膜間質線維芽細胞 (BCF) を用いて、それぞれのコポリマーの相対的な細胞付着及び増殖の性能を測定した。試験ポリマーを、無菌の Dermapunch (登録商標) を用いて直径 6 mm の円板に裁断し、試料はそれぞれ三重に調製した。レプリカのポリマー試料を、96 穴形式の組織培養用ポリスチレン (TCPS) トレーの個々のウェルに移し、60 µg/ml のペニシリンと 100 µg/ml のストレプトマイシンとを含有するリン酸緩衝生理食塩水溶液中に、室温で終夜放置した。細胞を、TCPS のレプリカのみを含むそれぞれの試料の表面に 5×10^3 細胞/ウェルの密度で接触し、ダルベッコ最少必須培地、並びに 5 µg/ml のインシュリン、5 µg/ml のトランスフェリン、5 ng/ml の亜セレン酸、60 µg/ml のペニシリン及び 100 µg/ml のストレプトマイシンで補足したハム F12 (体積比 50/50)、並びにウシ胎児血清 (BCEp 細胞については 20 体積% の血清を用いたが、BCF 細胞については 10 体積% のを用いた) とを含有する培養液中で、7 日間培養した。これらの培養体は、5 % CO₂ の空気の湿潤雰囲気中で 37 °C で維持した。培養液は、2 日目ごとに取り替えた。7 日間の培養期間の終了時点でそれぞれの試料上に存在する相対細胞数を決定するため、細胞をホルモン - 食塩水で固定し、次いで、メチレンブルー (ホウ酸緩衝液中に 1 体積/重量%、pH 8.4) で染色した。細胞の相対数は、吸着された染料から ELISA プラートリーダーでの比色定量により決定し、吸着度を、同一時間後に対照 TCPS の表面で増殖した細胞について得られた吸光度の値に対する百分率の平均 (±SD) として表した。

下記の結果を得た。ウシ角膜上皮細胞は、実施例 6 のポリマー配合物上で付着かつ増殖し、これらのポリマーが、角膜上皮の細胞及び組織の付着と増殖とに適していることを示した。ウシ角膜間質線維芽細胞は、実施例 6 のポリマー配合物上で付着かつ増殖し、ポリマー表面に存在する細胞の数は、培養の 7 日後には、TCPS 表面で認められたその 63 % であった。

これらのデータは、本発明によるポリマーは、人工角膜その他の移植片はもとより、細胞の付着や増殖の基質への適用にも適していることを示している。

当業者は、本明細書に記載の発明は、具体的に記載されたもの以外の変化及び変更の余地があることを認識するものと思われる。本発明は、その精神及び範囲に属するそのような変化及び変更をすべて包含するものとする。本発明は、本明細書で言及かつ指示された工程、特徴、組成及び化合物はすべて、個別的にであれ、集合的にであれ、また該工程又は特徴の二つ若しくはそれ以上のいかなる組合せもすべて包含する。

10

20

30

40

 フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
C 0 8 G 18/83 (2006.01) C 0 8 G 18/83
G 0 2 C 7/04 (2006.01) G 0 2 C 7/04

(74)代理人
 弁理士 渡辺 睦雄

(74)代理人
 弁理士 篠田 文雄

(74)代理人
 弁理士 佐伯 とも子

(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 3 1 6 3 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 3 0 8 1 ハイデルベルク ハイツ チャーチル ストリート
 4

審査官 松浦 新司

(56)参考文献 特開平 0 7 - 0 5 6 1 2 5 (J P , A)
 特開平 0 3 - 0 1 2 4 1 6 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)
 C08G 18/00 ~ 18/87
 C08F290/00 ~ 290/14