

明 細 書

発明の名称：ホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマー 技術分野

[0001] 本発明は、親水性モノマー等と共重合することにより眼科デバイス、例えば、コンタクトレンズ、眼内レンズ、人工角膜を製造するために使用できる重合可能なホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーに関する。

本出願は、参照によりここに援用されるところの日本出願特願2018-073052号優先権を請求する。

背景技術

[0002] シリコーンハイドロゲルは、酸素透過性が高いことから眼への負担が少なく、コンタクトレンズ等の眼科用レンズに現在広く使用されている材料である。一方で、シリコーンハイドロゲルは、撥水性のシリコーンを含むことにより濡れ性や潤滑性が不足しやすい。よって、表面改質法による表面親水化や硬化前のレンズ組成物中に親水性高分子を混合することによる表面親水化が検討されている。現在、光学的透明性と所望の潤滑性を有し、弾性率が調整可能で酸素透過性が高いシリコーンハイドロゲルレンズを提供する様々な方法が存在する。

[0003] シリコーンハイドロゲルレンズは、装用中、涙液中のたんぱく質や脂質等がレンズ表面へ吸着することにより装用感が悪化する一因となる。これらの吸着を低減する目的で、非シリコーンハイドロゲルレンズでは耐汚染性を有するホスホリルコリン基含有メタクリルエステルモノマーMPCを用いたレンズ（特許文献1、非特許文献1）が市販されている。

[0004] 耐汚染性を有するホスホリルコリン基をシリコーンハイドロゲルレンズに組み込むことが特許文献2に示されている。特許文献2では、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）と水酸基を有するポリシロキサンモノマーであるビス（トリメチルシロキシ）メチルシリルプロピルグリセロールメタクリレート（SIGMA）とのランダム共重合によって製造

されるシリコ

ーンハイドロゲルが開示されている。

- [0005] 一般にシリコーンハイドロゲルレンズへのホスホリルコリン基の導入において、MPCを共重合して使用する場合、シリコーンハイドロゲル骨格における高親水性のMPC部と疎水性シリコーン部の相分離を克服する必要がある。そのためシリコーンハイドロゲルレンズを安定に製造するにはまだ改善の余地が残されており、ホスホリルコリン基を導入したポリシロキサンモノマーを設計することが重要である。
- [0006] 特許文献3では、ホスホリルコリン類似基をシリコーン鎖の両末端に導入したポリシロキサンモノマーが開示されている。また、特許文献4及び特許文献5では、両末端にホスホリルコリン基を導入したポリシロキサンモノマーが開示されている。これらの構造を有するポリシロキサンモノマーにおいては、主鎖のポリジメチルシロキサン部が変性されていないため、親水性モノマーとの相溶性並びに得られるレンズの透明性の面で必ずしも十分な性能が得られているとは言えず、改良の余地があった。
- [0007] 特許文献6では、ABA型のMPC・シロキサンプロックポリマーが開示されている。表面処理を行う場合に非常に有用であるが、レンズの架橋剤として使用する場合にはそのブロック構造のために親水相と疎水層の相分離構造が大きく、ハイドロゲルが白濁しやすい懸念があった。
- [0008] 特許文献7では、シリコーン側鎖にアミノ基を介してホスホリルコリン基を導入したシリコーンが開示されている。ホスホリルコリン基を有する一方でアミノ基が存在するため、必ずしも安全とはいえなかった。
- [0009] 特許文献8では、エステル基を介してホスホリルコリン基を導入したポリシロキサンモノマーが提案されている。該モノマーはエステル基を有することにより、水酸基を有する2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレートなどの親水性モノマーとの相溶性が高いとはいえなかった。

先行技術文献

特許文献

- [0010] 特許文献1：WO 92/07885 A 1

特許文献2：特開2007-197513号公報

特許文献3: WO2010/147779

特許文献4：WO2001/057047

特許文献5: WO2012/1043349

特許文献6：WO2008/023604

特許文献7：特開2004-175830号公報

特許文献8：特開2013-139567号公報

非特許文献

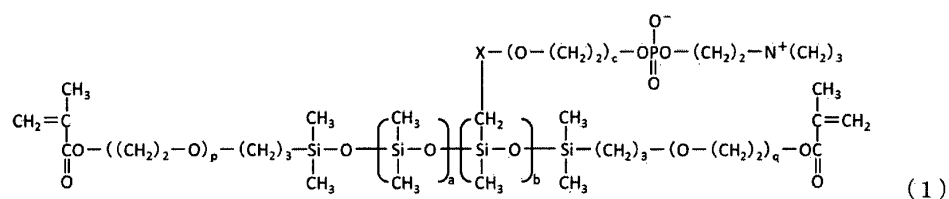
[0011] 非特許文献1：“Six month clinical evaluation of a biomimetic hydrogel contact lens,” The CLAO Journal, 23 (4) :226-36 (1997)

cは0又は1を示す。pとqはそれぞれ0又は1を示す。Xは $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表す。

[0016] すなわち、本発明は次の通りである。

1. 式(1)で表わされるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマ

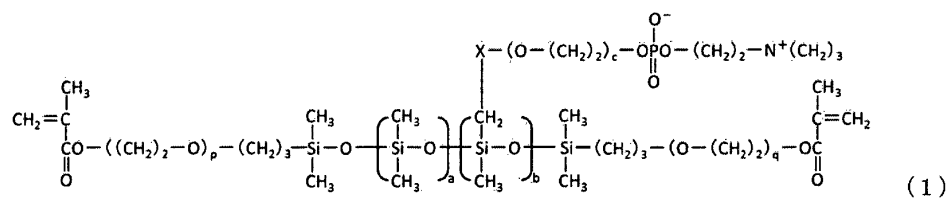
[化2]



(式中、aは20から500の整数を示す。bは1から70の整数を示す。
cは0又は1を示す。pとqはそれぞれ0又は1を示す。Xは $-\text{CH}_2-$ 又は
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表す。)

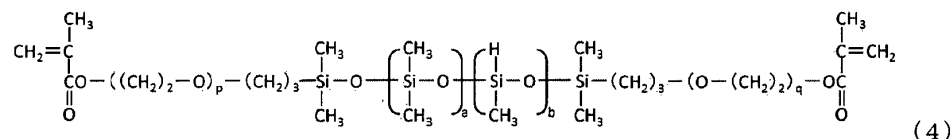
2. 式(4)で表されるヒドロシリル基含有両末端メタクリルシリコーンと、式(5)で表されるアリル基含有ホスホリルコリン化合物とを付加反応させる工程を含む、式(1)で表されるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーの製造方法。

[化3]



(式中、aは20から500の整数を示す。bは1から70の整数を示す。
cは0又は1を示す。pとqはそれぞれ0又は1を示す。Xは $\text{—CH}_2\text{—}$ 又は
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ を表す。)

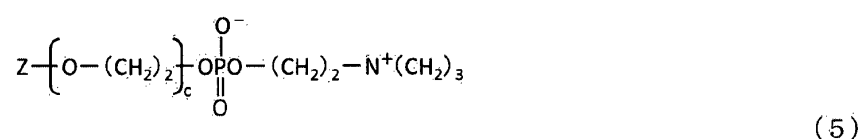
[化4]



(式中、aは20から500の整数を示す。bは1から70の整数を示す。

pとqはそれぞれ0又は1を示す。)

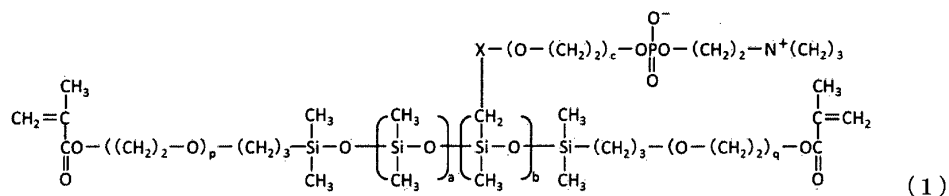
[化5]



(式中、cは0又は1を示す。Zは $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$ 又は $\text{CH}_2=\text{CH}-$ を表す。)

3. 式(1)で表されるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーを10重量部～60重量部含み、1種類又は複数種類の親水性モノマーを40重量部～90重量部含むモノマー組成物。

[化6]



(式中、aは20から500の整数を示す。bは1から70の整数を示す。

cは0又は1を示す。pとqはそれぞれ0又は1を示す。Xは $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表す。)

4. 前記親水性モノマーが、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、N-ビニルピロリドン、N,N-ジメチルアクリルアミド、2-(メタクリロイルオキシエチル)-2-(トリメチルアンモニオエチル)ホスフェート、メチルメタクリレート及びヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートからなる群から選択されるいずれか1以上である、前項3に記載のモノマー組

成物。

5. 前項3又は4に記載のモノマー組成物を重合して得られるポリマー。

6. 前記親水性モノマーが、N-ビニルピロリドン、2-(メタクリロイルオキシエチル)-2-(トリメチルアンモニオエチル)ホスフェート及びヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートである、前項3又4に記載のモノマー組成物を重合して得られるポリマー。

7. 前記親水性モノマーが、N-ビニルピロリドン、2-(メタクリロイルオキシエチル)-2-(トリメチルアンモニオエチル)ホスフェート及び2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレートである、前項3又は4に記載のモノマー組成物を重合して得られるポリマー。

8. 前記親水性モノマーが、N-ビニルピロリドン、2-(メタクリロイルオキシエチル)-2-(トリメチルアンモニオエチル)ホスフェート及びN,N-ジメチルアクリルアミドである、前項3又は4に記載のモノマー組成物を重合して得られるポリマー。

9. 眼科デバイス用組成物である、前項1～4のいずれか1に記載の組成物。

10. 前項5～8のいずれか1に記載のポリマーを含む眼科デバイス。

発明の効果

[0017] 本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーは、シリコーン含量が高くかつホスホリルコリン基を有することから親水性が高いため、親水性モノマー等の重合性モノマーと共重合したとき、表面親水性、適切な機械的強度及び酸素透過性を同時に満足し、眼科デバイスの原料に用いられるポリシロキサンモノマーとして有用である。

発明を実施するための形態

[0018] 本発明は、両性イオン性基であるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーに関する。より詳しくは、本発明のホスホリルコリン基を含むポリシロキサンモノマーは、シリコーン部分を含み、さらに分子内に両性イオン性ホスホリルコリン基と2つのビニル末端基を含む数平均分子量2,000

～５０，０００の重合性シリコン化合物に関する。本発明のホスホリルコリン基を含むポリシロキサンモノマーの数平均分子量は２，０００～５０，０００であればよく、好ましくは４，６００～４２，０００である。

本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーのビニル基は、カルボニル基に隣接している。このため、（メタ）アクリルエステルモノマーや（メタ）アクリルアミドモノマー等の眼科デバイスに一般的に使用されるモノマーとの共重合性が良い。

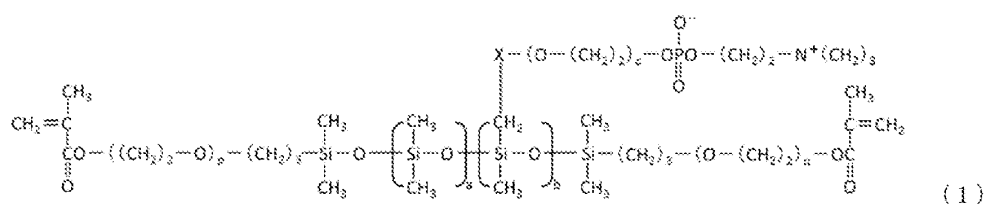
本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーの側鎖に両性イオン性基であるホスホリルコリン部分が存在するため、親水性モノマーとの相溶性が高く、該モノマーとの重合により透明なレンズが得られる。さらに、該レンズでは表面親水性が得られるので、コンタクトレンズ用の架橋剤としても好ましい。

なお、本発明での眼科デバイスとは、コンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズ、ハードコンタクトレンズ、眼内レンズ及び人工角膜を含むが、特に限定されない。

[0019] (本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマー)

本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーは、下記式（1）で表わされるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーである。

[0020] [化7]



[0021] 式中、 a は20から500の整数を示す。 b は1から70の整数を示す。

cは0又は1を示す。pとqはそれぞれ0又は1を示す。Xは $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表す。

a 及び b は上記の範囲内であれば特に限定されないが、a は 20～500、好ましくは 50～300、より好ましくは 80～200 であり、b は 1～

70、好ましくは2～40、より好ましくは3～15である。

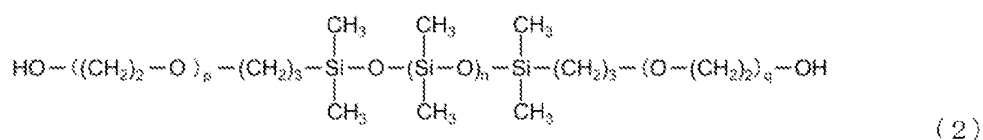
[0022] (本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーの合成方法)

本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーは、様々な方法で合成可能であるが、特に限定されない。例えば以下の方法が挙げられる。

本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーの合成に用いられる式(2)で表されるシリコーン中間体は公知の方法で合成可能である。

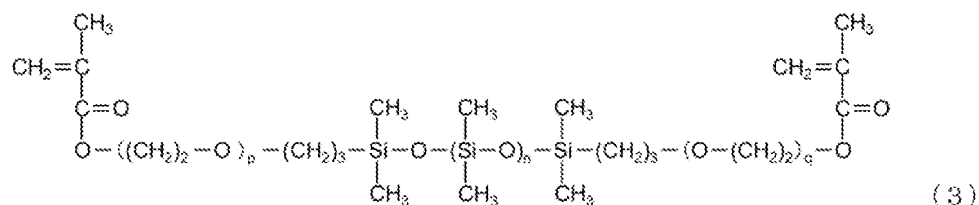
下記式(2)で表される両末端水酸基含有シロキサン {例えばGelest社SIB1138.0(式(2)中、 $p=q=1$ 、 $n=0$)}、SIB1145.0(式(2)中、 $p=q=n=0$)などの末端水酸基含有ジシロキサン、JNC社FM-4411(式(2)中、 $p=q=1$ 、 $n=9$)などの両末端水酸基含有シリコーン等と(メタ)アクリル酸クロライドを、脱塩酸剤共存下で反応させ、式(3)で表される両末端メタクリル基を有する化合物を合成する。脱塩酸剤としては有機アミンを用いることが可能である。好ましくは、トリエチルアミンなどトリアルキルアミン、ジイソプロピルアミンなどのジアルキルアミン、ジアザビシクロウンデセンなどの有機アミンが用いられる。反応時は非プロトン性溶媒を用いることが可能である。溶解性の面からテトラヒドロフランが好ましい。

[0023] [化8]



式中、 p と q はそれぞれ0又は1を示す。 n は0～10の整数を示す。

[0024] [化9]

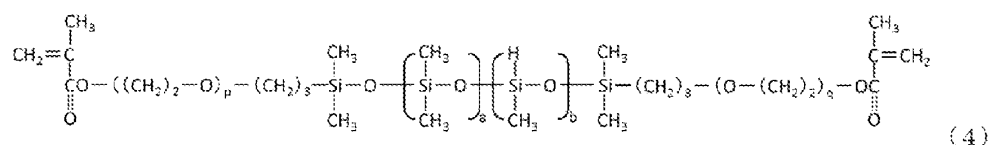


式中、 p と q はそれぞれ0又は1を示す。 n は0～10の整数を示す。

[0025] 式(3)で表される化合物は、例えばJNC社FM-7711 ($p=q=0$ 、 $n=9$)、Gelest社DMS-R11 ($p=q=0$ 、 $n=9$)等により購入することも可能である。

[0026] 次に、式(3)で表されるメタクリル基を有するシリコーン中間体と、オクタメチルシクロテトラシロキサン、1,3,5,7-テトラメチルシクロテトラシロキサンとを例えばトリフルオロメタンスルホン酸等の酸触媒を用いて反応させることにより、式(4)で表されるヒドロシリル基含有シリコーン中間体(ヒドロシリル基含有両末端メタクリルシリコーン)を得る。このとき、無溶媒でもよく、クロロホルム等の溶媒を使用することも可能である。

[0027] [化10]



式中、 a は20から500の整数を示す。 b は1から70の整数を示す。

p と q はそれぞれ0又は1を示す。

a 及び b は上記の範囲内であれば特に限定されないが、 a は20～500、好ましくは50～300、より好ましくは80～200であり、 b は1～70、好ましくは2～40、より好ましくは3～15である。

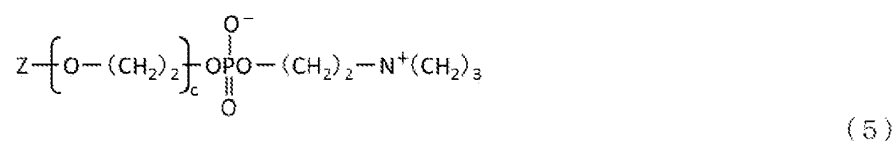
[0028] 反応後の酸触媒は公知の方法により除去される。例えば、水洗又は炭酸ナトリウムなどでの吸着により除去可能である。

[0029] さらに、式(4)で表されるヒドロシリル基含有シリコーン中間体と式(5)で表されるホスホリルコリン基含有アリルエーテルを付加反応であるヒドロシリル化反応させ、溶媒等で過剰量の式(5)の化合物を除去し、減圧により低沸点成分を除去することにより式(1)のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーが得られる。

なお、式(5)の化合物は、THF等の非プロトン性溶媒中でエチレング

リコールモノアリルエーテルを2-クロロ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン(COP)と反応させ、2-(2-アリルオキシ)エトキシ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホランを得た後、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒中でトリメチルアミンを反応させることにより得られる。

[0030] [化11]



式中、cは0又は1を示す。Zは $CH_2=CHCH_2-$ 又は $CH_2=CH-$ を表す。

[0031] (本発明のモノマー組成物)

本発明のモノマー組成物は、本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーと少なくとも1種以上の親水性モノマーを含む。

本発明のモノマー組成物に含まれる式(1)で表されるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーは、当業者に既知の触媒又は開始剤を用いて親水性モノマー等と重合させることが可能である。

本発明のモノマー組成物において、本発明の式(1)で表されるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーの含有割合は、式(1)の化合物および親水性モノマーの合計量100重量部に対して10重量部～60重量部である。10重量部未満では、重合して得られるポリマーの透明性及び酸素透過性が低下し、60重量部を超えると、該ポリマーの表面親水性が低下する。

本発明のモノマー組成物において、親水性モノマーの含有割合は、式(1)の化合物および親水性モノマーの合計量100重量部に対して通常40重量部～90重量部、好ましくは50～90重量部である。

[0032] 本発明の式(1)で表されるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーは、眼科デバイスの表面親水性を改善し、柔軟性をコントロールするた

めに、眼科デバイスを形成するポリマー用のモノマー原料として使用することができる。より詳しくは、本発明のポリシロキサンモノマーは両末端に重合基を有するため、該モノマーの分子量を調整することによりポリマーの柔軟性を調整することができる（該モノマーの分子量を小さくするとポリマーが硬くなり、大きくするとポリマーが柔らかくなる）。また、該モノマーは、10重量部～60重量部の範囲で、眼科デバイス用モノマー組成物に含めることができる。

即ち、本発明の式（1）で表されるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーと、該モノマーと共重合が可能でありかつ好ましくは眼科デバイスの原料として用いられるモノマー（特に、親水性モノマー）とを混合して、ポリマーを構成することができる。

また、本発明のポリシロキサンモノマーは、眼科デバイスの原料として用いることで眼科デバイスの柔軟性をコントロールできる。

[0033]（親水性モノマー）

親水性モノマーは、例えば、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシブチル（メタ）アクリレート、4-ヒドロキシブチル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリルアミド、N-メチル-2-ヒドロキシエチルアクリルアミド、エチレングリコールモノビニルエーテル、N-ビニルピロリドン、N、N-ジメチルアクリルアミド、N、N-ジエチルアクリルアミド、2-（メタクリロイルオキシエチル）-2-（トリメチルアンモニオエチル）ホスフェート {2-（メタ）アクリロイルオキシエチル-2'-（トリメチルアンモニオ）エチルホスフェート} 及びこれらの混合物からなる群より選択することができるが、特に限定されない。

親水性モノマーは、本発明のモノマー組成物に複数種類含む場合、その組み合わせは特に限定されないが、以下を例示することができる。

N-ビニルピロリドン（NVP）、2-（メタクリロイルオキシエチル）-2-（トリメチルアンモニオエチル）ホスフェート（MPC）及びヒドロ

キシプロピル（メタ）アクリレート（HPMA）

NVP、MPC及び2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート（HEMA）

NVP、MPC及びN，N-ジメチルアクリルアミド（DMAA）

MPC、HPMA及びDMAA

[0034]（その他のモノマー）

本発明のモノマー組成物は、上記必須のモノマー以外に、本発明の式（1）で表されるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーと共重合が可能であり、好ましくは眼科デバイスの原料として用いることができるその他のモノマーを含有させることができる。

その他のモノマーとしては、例えば、（メタ）アクリロイル基、スチリル基、アリル基、ビニル基などの炭素-炭素不飽和結合を有する公知のモノマーが好ましく挙げられる。特に、上記の親水性モノマー以外の、水酸基、アミド基、両性イオン基等の親水基を有するモノマーが特に好ましい。または、その他のモノマーとしては、本発明の効果を損なわない範囲で架橋剤として加えてもよい。例えば、2-ヒドロキシ-3-（トリス（トリメチルシロキシ）シリル）プロピルメタクリレート、4-（2-ヒドロキシエチル）-1-〔3-トリス（トリメチルシロキシ）シリルプロピル〕-2-メチレンスクシネート、テトラエチレングリコールジメタクリレート等が挙げられる。

その他のモノマーの含有割合は、上記必須のモノマー（式（1）の化合物および親水性モノマー）の合計量100重量部に対し、通常100重量部以下、好ましくは60重量部以下である。

[0035]（本発明のポリマー）

本発明のポリマーは、本発明のモノマー組成物を重合して得られる。

前記重合は、過酸化物、アゾ化合物に代表される熱重合開始剤や、光重合開始剤を適宜添加して公知の方法で行うことができる。

熱重合を行う場合は、所望の反応温度に対して最適な分解特性を有するも

のを選択して使用することができる。即ち、10時間半減期温度が40～120℃の過酸化化合物又はアゾ化合物が好適である。アゾ化合物としては例えば2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(AIBN)が挙げられる。

光重合開始剤としては、例えば、カルボニル化合物、硫黄化合物、ハロゲン化合物、金属塩を挙げることができる。

これらの重合開始剤は、単独で用いても混合して用いてもよく、好ましくは本発明の式(1)の化合物および親水性モノマーの合計量100重量部に対して、0.2～2重量部の割合で使用するのがよい。

[0036] 本発明のポリマーの合成は、溶媒(溶剤)の存在下で行うことができる。溶媒としては、単量体組成物を溶解し、反応しないものであればいずれでもよく、例えば、水、アルコール系溶媒、ケトン系溶媒、エステル系溶媒、直鎖または環状のエーテル系溶媒、含窒素系溶媒を挙げることができる。好ましくは、水またはアルコールまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。

アルコール系溶媒としては、例えば、ヘキサノール(HexOH)、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等が挙げられる。

ケトン系溶媒としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン等が挙げられる。

エステル系溶媒としては、例えば、酢酸エチル等が挙げられる。

直鎖または環状のエーテル系溶媒としては、例えば、エチルセルソルブ、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

含窒素系溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N-メチルピロリドン等が挙げられる。

[0037] 本発明のポリマーは、以下の組み合わせのモノマーを重合して得られるポリマーであってもよい。

本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマー、親水性モノマーとして2-(メタクリロイルオキシエチル)-2-(トリメチルアンモニオエチル)ホスフェート(MPC)、ヒドロキシプロピルメタクリレート(

HPMA) 及びN-ビニルピロリドン (NVP)、その他のモノマーとして2-ヒドロキシ-3-(トリメチルシロキシ) シリル) プロピルメタクリレート (SIGMA) 及びテトラエチレングリコールジメタクリレート (TEGDMA)

本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマー、親水性モノマーとしてMPC、HPMA及びNVP、その他のモノマーとして4-(2-ヒドロキシエチル) = 1-[3-トリメチルシロキシ) シリルプロピル] = 2-メチリデンスクシネート (ES) 及びTEGDMA

本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマー、親水性モノマーとしてMPC、NVP及び2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA)、その他のモノマーとしてSIGMA及びTEGDMA

本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマー、親水性モノマーとしてMPC、NVP及びN,N-ジメチルアクリルアミド (DMAA)、その他のモノマーとしてES及びTEGDMA

本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマー、親水性モノマーとしてMPC、HPMA及びDMAA、その他のモノマーとしてES及びTEGDMA

[0038] 本発明のポリマーは、本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマー、親水性モノマー及びその他のモノマーを重合して得る場合、ホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマー、親水性モノマー及びその他のモノマーの重量比は、特に限定されないが、例えば、10～60：40～90：0.01～60とすることができる。

[0039] 本発明は、以下の工程を含む、眼科デバイスの製造方法も対象とする。

(I) 本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーを少なくとも親水性モノマーと混合してモノマー組成物を得る工程、及び

(II) (I) で得たモノマー組成物を重合してポリマーを得る工程。

工程 (I) のモノマー組成物は、さらにその他のモノマーを含んでもよい。

該製造方法は、さらに以下の工程を含んでもよい。

(111) 未反応成分の除去工程。

[0040] 本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーは、眼科デバイスの原料とすることができる。

眼科デバイスは、本発明のポリマーを含む。

眼科デバイスは、ヒトを含む動物の眼に用いるものであれば特に限定されないが、例えば、コンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズ、ハードコンタクトレンズ、眼内レンズ及び人工角膜であってもよく、好ましくはソフトコンタクトレンズである。

実施例

[0041] 以下、実施例及び比較例により本発明をより詳細に説明するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

[0042] [合成例1] 式(5)で表されるアリル基含有ホスホリルコリン化合物の合成

1 L 四つ口フラスコ中で2-クロロ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン(COP) 97. 26 g (0. 68 mol) をアセトニトリル 389. 03 g に溶解し、氷浴で5℃以下に冷却した。500 mL ビーカー中でエチレングリコールモノアリルエーテル(東京化成工業社製) 66. 38 g (0. 65 mol) とトリエチルアミン(キシダ化学社製) 69. 07 g (0. 68 mol) をアセトニトリル 135. 45 g に溶解した溶液を300 mL 滴下ポートに移し、先ほどのCOP用液中へ1時間で滴下した。さらに氷浴中で4時間反応を行った。反応により生成したトリエチルアミン塩酸塩をろ別した後、トリメチルアミン 61. 46 g (1. 04 mol) を仕込み、75℃で8時間反応させた。冷却後、生成した目的物をろ別し、アセトン 140 g で2回洗浄した。減圧下、溶媒を除去することで104. 1 g を得た。式(5)の化合物(cは1であり、Zは $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$ である。)であることを ^1H NMRにより確認した。

[0043] [合成例2] 式(4)で表されるヒドロシリル基含有両末端メタクリルシリ

コーンの合成

500 mLの遮光瓶中でFM-7711（JNC社、両末端メタクリロイルオキシプロピルポリジメチルシロキサン（分子量 $\approx$ 1,000））17.24 g、オクタメチルシクロテトラシロキサン150.0 g、1, 3, 5, 7-テトラメチルシクロテトラシロキサン6.74 g、クロロホルム173.99 gを混合し、さらにトリフルオロメタンスルホン酸1.50 gを加えた。25℃で8時間反応させた後、イオン交換水約1500 gで5回洗浄した。その後減圧により低沸分を除去し、アセトン24.2 g、メタノール120.1 gを加えて攪拌した。静置後上層を廃棄し、下層を減圧して低沸分を留去することにより透明液体127.09 gを得た。 ^1H NMRにより式（4）のヒドロシリル基含有シリコーン中間体（シリコーン中間体1とする）であることを確認した。

[0044] ^1H NMR分析値

5.54、6.10 ppmの末端二重結合の2Hのピーク面積値（1.00 + 1.01 = 2.01）

4.68 ppmのヒドロシリル基由来の9Hの面積値（4.88）

0.16 ppmのシロキサン由来のピーク面積値（651.67）

以上から、式（4）の式の構造中、 $a \approx 108$ 、 $b = 5$ 、 $p = 0$ 及び $q = 0$ であり、数平均分子量 $M_n \approx 8,700$ であると算出された。なお、数平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）法を用いて測定し、PMMA（ポリメチルメタクリレート）を標準品として算出した値である。

[0045] 実施例1の分析条件

実施例1の分析条件を以下に示す。

^1H NMR測定法

測定装置：日本電子社製JNM-AL400

溶媒： CDCl_3 （TMS基準）

[0046] 実施例2及び比較例で用いた成分

実施例2及び比較例で用いた本発明のポリシロキサンモノマー以外の成分

を以下に示す。

○式（１）の比較化合物

P M P C : ホスホリルコリン官能基側鎖含有マクロマー（特許文献８の実験例４の化合物）

F M - 7 7 2 1 : JNC社、両末端メタクリロイルオキシポリジメチルシロキサン（分子量≒ 5, 0 0 0）

○その他のモノマー

S i G M A : 2-ヒドロキシ-3-（トリメチルシロキシ）シリル）プロピルメタクリレート

E S : 4-（2-ヒドロキシエチル）-1-〔3-トリメチルシロキシ）シリルプロピル〕=2-メチリデンスクシネート

T E G D M A : テトラエチレングリコールジメタクリレート

○親水性モノマー

M P C : 2-（メタクリロイルオキシエチル）-2-（トリメチルアンモニオエチル）ホスフェート

H P M A : ヒドロキシプロピルメタクリレート（2-ヒドロキシプロピルエステル、2-ヒドロキシ-1-メチルエチルエステル混合物、日本触媒製）

N V P : N-ビニルピロリドン

H E M A : 2-ヒドロキシエチルメタクリレート

D M A A : N, N-ジメチルアクリルアミド

○溶剤

H e x O H : ヘキサノール

○開始剤（重合開始剤）

A I B N : 2, 2'-アゾビス（イソブチロニトリル）（10時間半減期温度65℃）

[0047] 実施例２における評価法は以下の通りである。

[0048] （コンタクトレンズの表面親水性（W B U T））

コンタクトレンズの表面親水性を、W B U T (w a t e r f i l m b r e a k u p t i m e) により評価した。詳しくは、I S O 生理食塩水中にコンタクトレンズ（本実施例では、「フィルム状サンプル」）を一晩浸漬し、ピンセットで外周部をつまんで水面から引き上げ、水面から引き上げた時からレンズ表面の水膜が切れるまでの時間（水膜保持時間）を測定した。水膜が切れた状態は目視により判定した。この測定を3回行い、その平均値を求め、30秒以上の場合を表面親水性が良好と判定した。

[0049] (コンタクトレンズの機械的強度)

山電社製 B A S - 3 3 0 5 (W) 破断強度解析装置を用い、J I S - K 7 1 2 7 に従ってコンタクトレンズのモジュラス [M P a] を測定し、機械的強度を評価した。詳しくは、コンタクトレンズを幅 2 m m に切断したサンプルを使用し、2つのクランプ間 6 m m として 1 m m / 秒の速度で引張り、2 0 0 g f のロードセルで検出することでモジュラスを測定した。モジュラスが 0 . 3 M P a 以上 0 . 7 M P a 以下の場合、機械的強度が良好と判定した。

[0050] (コンタクトレンズの酸素透過性)

I S O 1 8 3 6 9 - 4 に記載のポーラログラフィー法による測定方法に従い、1～4枚のコンタクトレンズを重ね合わせたサンプルの酸素透過係数を測定した。測定には R e h d e r D e v e l o p m e n t C o m p a n y 社の O 2 P e r m e o m e t e r M o d e l 2 0 1 T を用いた。レンズの厚さを x 軸に、測定により求められた $t / D k$ 値を y 軸にプロットし、回帰線の傾きの逆数を酸素透過係数 $\{ (c m^2 / s e c) / (m L O_2 / (m L \times m m H g)) \}$ とした。酸素透過係数が大きいほど酸素透過性が良好である。酸素透過係数が 7 5 以上の場合、酸素透過性が特に良好と判定した。

[0051] [実施例 1 - 1]

1 0 0 m L 3 つ口フラスコ中でシリコーン中間体 1 (式 (4) で表されるヒドロシリル基含有両末端メタクリルシリコーン) 1 0 . 0 0 g と式 (5)

で表されるアリル基含有ホスホリルコリン化合物0.2140 gを2-プロパノール10.00 gに溶解させ、オイルバスを用いて80℃に加熱したのち、4重量%ヘキサクロロ白金酸六水和物2-プロパノール溶液40 μ Lを加えた。

式(5)で表されるアリル基含有ホスホリルコリン化合物1.93 gを2-プロパノール5.78 gに溶解した溶液を10 mL滴下ロートに仕込み、3つコフラスコ上部に取り付けた。

80℃を維持しながら30分かけて滴下ロート中の液を滴下した。滴下後、さらに1時間還流状態で反応を行った。減圧により低沸分を留去した後、イオン交換水33.18 g、エタノール11.05 g酢酸エチル44.21 gを混合し、攪拌した。静置後3層に分離し、上層と下層を廃棄した後、減圧により中層から減圧留去により透明のゲル状物7.31 gを得た。¹H NMR分析により式(1)で表される化合物であることを確認した。

[0052] ¹H NMR分析値

5.54、6.10 ppmの末端二重結合の2Hのピーク面積値(1.00 + 1.00 = 2.00)

3.34 ppmのコリン基由来の9Hの面積値(46.89)

0.16 ppmのシロキサン由来のピーク面積値(646.15)

以上から、式(1)の構造式中、 $a \div 108$ 、 $b = 5$ 、 $c = 1$ 、 $p = q = 0$ 、 X は $-CH_2CH_2-$ であり、数平均分子量 $M_n \div 10,000$ であると算出された。なお、数平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)法を用いて測定し、PMMA(ポリメチルメタクリレート)を標準品として以下の測定条件で算出した値である。

溶離液：テトラヒドロフラン

流速：0.8 mL/min

カラム：PLgel mixed-EX 3本(直列接続)

カラム温度：40℃

検出器：示差屈折率計

[0053] [実施例 1-2～実施例 1-4、比較例 1-1 及び比較例 1-2]

式 (4) のヒドロシリル基含有両末端メタクリルシリコーンの分子量、ヒドロシリル基含有率を変更し、ヒドロシリル基の濃度に比例して式 (5) の化合物の仕込量を変化させた以外は実施例 1-1 と同様に、実施例 1-2～実施例 1-4 を行った。実施例 1-1～実施例 1-4 の式 (1) の構成単位
のモル比及び数平均分子量の算出結果を表 1 に示す。

[0054] [表1]

	実施例1-1	実施例1-2	実施例1-3	実施例1-4	比較例1-1	比較例1-2
式 (1) a	108	20	500	52	600	10
式 (1) b	5	1	70	7	1	1
式 (1) c	1	1	1	1	1	1
式 (1) p	0	0	0	0	0	0
式 (1) q	0	0	0	0	0	0
式 (1) X	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -
数平均分子量	10000	2000	42000	4600	45000	1200

[0055] [実施例 2-1]

MPC 23.1 重量部、HPMA 30.8 重量部、実施例 1 で作製した化合物 15.4 重量部、NVP 30.8 重量部、SIGMA 53.1 重量部、HexOH 23.1 重量部、TEGDMA 0.8 重量部、AIBN 1.5 重量部を室温で 1 時間攪拌混合し、均一溶解することでモノマー組成物を得た。組成を表 2 に示す。

[0056] 0.3 g の上記モノマー組成物を、厚さ 0.1 mm のポリエチレンテレフタレートシートをスペーサーとして 2 枚のポリプロピレン板の間に挟みこんだ 25 mm × 70 mm × 0.2 mm のセル内に流し込み、オープン内へ置いた。オープン内の窒素置換を行った後、100℃まで昇温し該温度で 2 時間維持し、組成物を重合させてポリマーを得た。

[0057] 上記ポリマーを 2-プロパノール 40 g に 4 時間浸漬した後、イオン交換水 50 g に 4 時間浸漬して未反応物等を除去して精製した。更にポリマーを ISO-18369-3 に記載の生理食塩水に浸漬し、透明なフィルム状サ

ンプルを得た。当該サンプルの組成物均一性、重合性、重合物透明性及びヒドロゲル透明性を観察した結果、表2に示す通り、いずれも良好であった。当該サンプルの含水率を測定した結果、表2に示す通りであった。組成物均一性は、モノマー組成物を無色透明な容器へ入れ、目視により確認した。重合性は、モノマー組成物を重合して得られる重合物の性状を目視により確認した。重合物透明性は、モノマー組成物を重合して得られる重合物の透明性を目視により確認した。ヒドロゲル透明性は、ISO-18369-3に記載の生理食塩水中における、モノマー組成物を重合して得られる重合物を膨潤させて得られるヒドロゲルの透明性を目視により確認した。含水率は、ISO-18369-4に記載の手法で測定した。具体的には、平衡含水状態のヒドロゲルを乾燥させ、乾燥前後の重量差から含水率を算出した。

[0058] フィルム状サンプルの表面親水性及び機械的強度を上記の方法により評価した。結果を表2に示す。

[0059] フィルム状サンプルの酸素透過係数を上記の方法により測定した。結果を表2に示す。

[0060] [実施例2-2～実施例2-7]

表2に示す組成に従ったこと以外は実施例2-1と同様にして実施例2-2～実施例2-7を行った。実施例2-1と同様に組成物均一性（○：透明、×：白濁又は沈殿）、重合性（○：固体、×：粘調物又は液状）、重合物透明性（○：透明、×：白濁）、ヒドロゲル透明性（○：透明、×：白濁）、含水率、表面親水性、機械的強度及び酸素透過係数を評価した結果を表2に示す。

[0061] [比較例2-1]

表3に示す通り、式(1)で表される化合物15.4重量部の代わりに比較例1-1の化合物を15.4重量部用いたこと以外は、実施例2-1と同様にして室温で攪拌混合を行ったが、均一な溶液は得られなかった。

[0062] [比較例2-2]

表3に示す通り、式(1)で表される化合物15.4重量部の代わりに比

較例 1 - 2 の化合物を 15.4 重量部用いたこと以外は、実施例 2 - 1 と同様に 1 時間攪拌混合し、均一溶解することでモノマー組成物を得た。

[0063] [比較例 2 - 3]

表 3 に示す通り、式 (1) で表される化合物 15.4 重量部の代わりに式 (4) で表される FM-7721 を 15.4 重量部用いたこと以外は、実施例 2 - 1 と同様に室温で攪拌混合を行ったが、均一な溶液は得られなかった。

[0064] [比較例 2 - 4]

表 3 に示す通り、式 (1) で表される化合物 15.4 重量部の代わりに PMPG を 15.4 重量部用いたこと以外は、実施例 2 - 1 と同様に 1 時間攪拌混合し、均一溶解することでモノマー組成物を得た。

[0065] [表 2]

種類	原料	実施例 2-1		実施例 2-2		実施例 2-3		実施例 2-4		実施例 2-5		実施例 2-6		実施例 2-7	
		混合比	重量部	混合比	重量部	混合比	重量部	混合比	重量部	混合比	重量部	混合比	重量部	混合比	重量部
式 (1) の化合物	実施例 1-1	10	15.4							10	15.4			10	15.4
	実施例 1-2			10	15.4										
	実施例 1-3					20	30.8					20	30.8		
	実施例 1-4							50	55.8						
	比較例 1-1														
	比較例 1-2														
式 (1) の比較化合物	PMPG														
	FM-7721														
親水性モノマー	MPC	15	23.1	15	23.1	15	23.1	5	5.6	15	23.1	15	23.1	15	23.1
	HPMA	20	30.8	20	30.8	10	15.4	5	5.6	20	30.8			20	30.8
	NVP	20	30.8	20	30.8	20	30.8	30	33.3	20	30.8	20	30.8		
	HEMA											10	15.4		
	DMAA													20	30.8
モノマー合計	—	85	100.0	85	100.0	85	100.0	90	100.0	85	100.0	85	100.0	85	100.0
その他のモノマー	SiOMA	34.5	53.1	34.5	53.1	34.5	53.1	9.5	10.6			34.5	53.1		
	ES									34.5	53.1			34.5	53.1
	TEGDMA	0.5	0.8	0.5	0.8	0.5	0.8	0.5	0.8	0.5	0.8	0.5	0.8	0.5	0.8
モノマー合計	—	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
溶剤	HexOH	15	23.1	20	30.8	20	30.8	20	22.2	10	15.4	20	30.8	10	15.4
開始剤	AIBN	1	1.5	1	1.5	1	1.5	1	1.1	1	1.5	1	1.5	1	1.5
重合工程	温度	100℃		100℃		100℃		100℃		100℃		100℃		100℃	
	時間	2時間		2時間		2時間		2時間		2時間		2時間		2時間	
評価項目		評価結果													
組成物均一性		○		○		○		○		○		○		○	
重合性		○		○		○		○		○		○		○	
重合物透明性		○		○		○		○		○		○		○	
ヒドロゲル透明性		○		○		○		○		○		○		○	
WBLT [s]		>30		>30		>30		>30		>30		>30		>30	
含水率 [%]		55		45		60		40		50		55		45	
モジュラス [MPa]		0.5		0.7		0.4		0.7		0.8		0.6		0.7	
酸素透過係数		80		100		75		100		90		80		100	

[0066]

[表3]

種類	原料	比較例2-1		比較例2-2		比較例2-3		比較例2-4	
		混合比	重量部	混合比	重量部	混合比	重量部	混合比	重量部
式(1)の化合物	実施例1-1								
	実施例1-2								
	実施例1-3								
	実施例1-4								
	比較例1-1	10	15.4						
	比較例1-2			10	15.4				
式(1)の比較化合物	PMPG							10	15.4
	FM-7721					10	15.4		
親水性モノマー	MPC	15	23.1	15	23.1	15	23.1	15	23.1
	HPMA	20	30.8	20	30.8	20	30.8	20	30.8
	NVP	20	30.8	20	30.8	20	30.8	20	30.8
	HEMA								
	DMAA								
モノマー小計	—	65	100.0	65	100.0	65	100.0	65	100.0
その他のモノマー	SiOMA	34.5	53.1	34.5	53.1	34.5	53.1	34.5	53.1
	ES								
	TEGDMA	0.5	0.8	0.5	0.8	0.5	0.8	0.5	0.8
モノマー合計	—	100		100		100		100	
溶媒	HexOH	15	23.1	15	23.1	15	23.1	15	23.1
開始剤	AIBN	1	1.5	1	1.5	1	1.5	1	1.5
重合工程	温度	100℃		100℃		100℃		100℃	
	時間	2時間		2時間		2時間		2時間	
評価項目		評価結果							
組成物均一性		×		○		×		○	
重合性		均一溶解しなかったため中止		○		均一溶解しなかったため中止		○	
重合物透明性				○					
ヒドロゲル透明性				○					
WBUT[s]				>30					
含水率[%]				40					
モジュラス[MPa]				2.4					
酸素透過係数				80				60	

[0067] 表2及び表3の結果より、実施例2-1～実施例2-7、比較例2-2及び比較例2-4では、WBUT評価が30秒より大きくなり、良好な表面親水性を示した。

一方、比較例2-1及び比較例2-3では、均一な組成物を得ることができなかった。

実施例2-1～実施例2-7及び比較例2-4では、モジュラスが0.3MPa以上0.7MPa以下の範囲内となり、良好な機械的強度を示した。一方、比較例2-2では、モジュラスが2.4となり、機械的強度がソフトコンタクトレンズとして不適であった。

実施例2-1～実施例2-7及び比較例2-2では、酸素透過係数が75以上となり、特に良好な酸素透過係数を示した。一方、比較例2-4では、酸素透過係数が60となり、酸素透過係数が不良であった。比較例2-4で

は、式（１）で表される化合物の代わりに、式（１）と類似の構造を有する P M P C を使用したが、当該結果より式（１）以外のモノマーで製造したコンタクトレンズでは酸素透過性が上がり難いことを確認できた。

よって、式（１）で表されるポリシロキサンモノマーを含むモノマー組成物を重合して得られるポリマーは、表面親水性、適切な機械的強度及び酸素透過係数が良好なソフトコンタクトレンズを製造できることを確認した。

[0068] 以上より、本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーは、親水性モノマー等の重合性モノマーと共重合したとき、表面親水性、適切な機械的強度及び酸素透過性を同時に満足し、眼科デバイスの原料に用いられるポリシロキサンモノマーとして有用であることを確認した。

産業上の利用可能性

[0069] 親水性モノマー等の重合性モノマーと共重合したとき、表面親水性、適切な機械的強度及び酸素透過性を同時に満足し、眼科デバイスの原料に用いられるホスホリルコリン基を有するポリシロキサンモノマーを提供することができる。