

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、例えば、コンタクトレンズ、眼内レンズ、人工角膜などの眼科デバイスを製造できるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーおよびその製法に関する。

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モノマーを混合することによる表面親水化が検討されている。

[0003] ホスホリルコリン基は、生体適合性を示すとともに、非常に高い親水性を示す優れた性質が知られている。そこで、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）を使用して、レンズ表面の親水性を改善する方法が提案されている。しかしながら、ホスホリルコリン基含有モノマーは高い親水性を有するため疎水性のシリコーンとの相溶性が悪い。そこで特許文献1～4では水酸基を有するシリコーンモノマーとMPCとを含有するモノマー組成物を開示しており、高い表面親水性を有するシリコーンハイドロゲルレンズを得ることが可能となりつつある。

さらにレンズ表面の親水性を向上させる方法として、メタクリル酸の使用が検討されている。メタクリル酸は一般的な親水性モノマーよりも高い親水性を有することから、レンズに組み込むことで、より一層の親水性の向上が期待される。しかし、メタクリル酸はレンズ中のシリコーン部分との相性が悪く、安定性に問題があった。そのためメタクリル酸の使用に向けた検討が必要であった。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2007-009060号

特許文献2：特開2007-197513号

特許文献3：特開2014-089477号

特許文献4：国際公開第2010／104000号

発明の概要

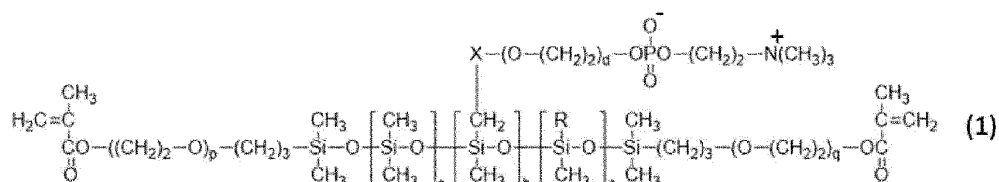
発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、メタクリル酸、メタクリル酸以外の親水性モノマー等と共重合したときに、眼科デバイスとして表面親水性および十分な安定性を示す重合体を与えることができる、ホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーを提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

〔0006〕 本発明者らは鋭意検討した結果、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が上記課題を解決することができることを確認して、本発明を完成した。

[0007] [化1]



[0008] (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1から70の整数を示す。d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 $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ を表す。Rは炭素数2から18のアルキル基を表す。)

[0009] 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]

[illegible]

(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1から70までの整数を示す。d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。Rは炭素数2から18のアルキル基を表す。)

〔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ンと、式（６）で表されるホスホリルコリン化合物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]

[illegible]

(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1から70の整数を示す。d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。Rは炭素数2から18のアルキル基を表す。)

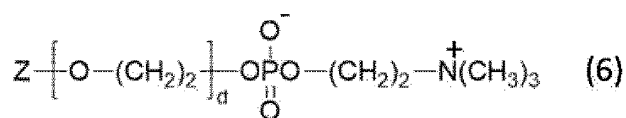
[化4]

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H}_2\text{C}=\text{C} \\ | \\ \text{CO}-((\text{CH}_2)_2)_p-(\text{CH}_2)_3-\text{Si}\left(\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}\right)-\text{O}-\left[\text{Si}\left(\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}\right)-\text{O}\right]_n-\left[\text{Si}\left(\begin{array}{l} \text{H} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}\right)-\text{O}\right]_b-\left[\text{Si}\left(\begin{array}{l} \text{R} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}\right)-\text{O}\right]_c-\text{Si}\left(\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}\right)-(\text{CH}_2)_3-(\text{O})-(\text{CH}_2)_2)_q-\text{OC} \\ || \quad || \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C}=\text{CH}_2 \\ | \\ \text{O} \end{array} \quad (4)$$

(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。

c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。Rは炭素数2から18のアルキル基を表す。）

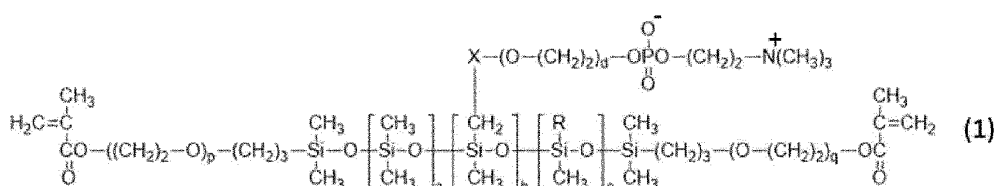
[化5]



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

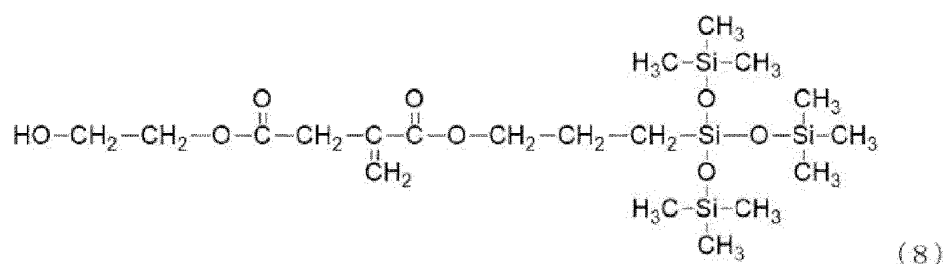
[3] 式(1)で表されるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーを10質量%～45質量%含み、式(8)または式(9)で表される水酸基含有シロキサニル基含有モノマーを10質量%～40質量%含み、メタクリル酸を0.1質量%～5質量%含み、メタクリル酸以外の親水性モノマーを30質量%～70質量%含むモノマー組成物。

[化6]

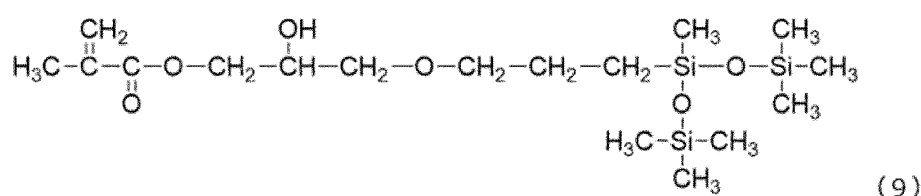


(式中、aは20から500の整数を示す。bは1から70の整数を示す。cは1から70の整数を示す。dは0又は1を示す。pとqはそれぞれ0又は1を示す。Xは $-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-$ を表す。Rは炭素数2から18のアルキル基を表す。)

[化7]



[化8]



[4] 上記 [3] に記載のモノマー組成物を重合して得られるポリマー。

発明の効果

[0010] 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、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、メタクリル酸、メタクリル酸以外の親水性モノマーと共重合したとき、表面親水性を満足し、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。さらに、アルキル置換基構造を側鎖に有することで、メタクリル酸との相性が良好な安定モノマーである。

発明を実施するための形態

[0011] 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、アルキル置換基および2つのビニル末端基を含む重合性シリコーン化合物に関する。

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、

好ましくは1～10であり、特に好ましくは1～3であり、cは1～70、好ましくは1～40、より好ましくは1～20であり、さらに好ましくは1～10であり、特に好ましくは1～5である。

Rは炭素数2から18のアルキル基を表し直鎖構造、分岐構造を含み($R = C_nH_m$: $n = 2 \sim 18$ $m = 2n + 1$)、炭素数3～12のものが好ましく、炭素数3～8のものがより好ましい。例えば、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、オクチル基などを表す。

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数平均分子量は、好ましくは2,000～50,000である。数平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)法により測定することができる。

[0014] (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)

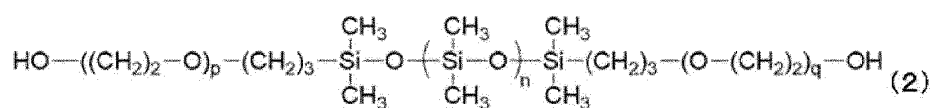
本発明のホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーは、様々な方法で合成可能であり、特に限定されない。例えば以下の方法が挙げられる。

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、ジアザビス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。

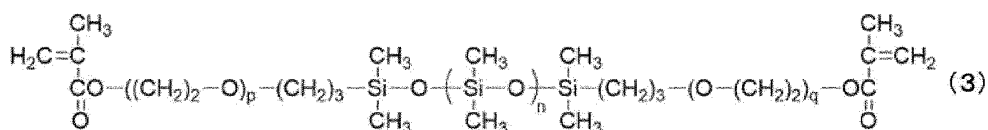
[0015]

[化10]



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。

[0016] [化11]



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。

[0017] 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 ($p=q=0$ 、 $n=9$)、信越化学工業社 X22-164AS ($p=q=0$ 、 $n=9$) 等により購入することも可能である。

[0018] また、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 (7) で表されるアルキル基含有環状シリコーンは公知の方法で合成可能である。式 (7) において、 R は炭素数 2 から 18 のアルキル基で直鎖、分岐構造を含む。 $(R=C_nH_m : n=2 \sim 18 \quad m=2n+1)$
 R としては、例えば、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、オクチル基などを挙げる事ができる。

式 (7) で表されるアルキル基含有環状シリコーンは、1, 3, 5, 7-テトラメチルシクロテトラシロキサンと種々の炭素数 2 から 18 のアルケン (例：エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、2-メチルペンチレン) との付加反応であるヒドロシリル化反応を行うことで合成される。必要であれば吸着処理や分液操作により反応に用いた触媒の除去、減圧により未反応成分の除去をすることが可能である。

[化12]

$$\begin{array}{c}
 \text{R} \quad \text{CH}_3 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{O} - \text{Si} - \text{O} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{H}_3\text{C} \quad \text{R} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{Si} \quad \text{Si} \\
 \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\
 \text{R} \quad \text{O} \quad \text{O} \quad \text{CH}_3 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{H}_3\text{C} \quad \text{R}
 \end{array} \quad (7)$$

次に、式（３）で表される両末端メタクリル基を有する化合物と、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、式（７）で表されるアルキル基含有環状シリコー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。

[0019] [化13]

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H}_2\text{C}=\text{C} \\ | \\ \text{CO}-((\text{CH}_2)_2-\text{O})_p-(\text{CH}_2)_3-\text{Si}\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}\right)-\text{O}-\left[\text{Si}\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}\right)-\text{O}\right]_a-\left[\text{Si}\left(\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}\right)-\text{O}\right]_b-\left[\text{Si}\left(\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}\right)-\text{O}\right]_c-\text{Si}\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}\right)-(\text{CH}_2)_3-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_q-\text{OC}\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C}=\text{CH}_2 \\ || \\ \text{O} \end{array}\right) \end{array} \quad (4)$$

(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。c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。Rは炭素数2から18のアルキル基を表す。)

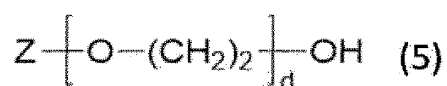
a 及び b 及び c は上記の範囲内であれば特に限定されないが、a は 20 ～ 500、好ましくは 20 ～ 300、より好ましくは 20 ～ 200 であり、さらに好ましくは 25 ～ 170、特に好ましくは 30 ～ 120 であり、b は 1 ～ 70、好ましくは 1 ～ 40、より好ましくは 1 ～ 20 であり、さらに好ましくは 1 ～ 10 であり、特に好ましくは 1 ～ 3 であり、c は 1 ～ 70、好ましくは 1 ～ 40、より好ましくは 1 ～ 20 であり、さらに好ましくは 1 ～ 10 であり、特に好ましくは 1 ～ 5 である。

[0020] 反応後の酸触媒は公知の方法により除去される。例えば、水洗又は炭酸水素ナトリウムなどでの吸着により除去可能である。

[0021] さらに、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ンと式（６）で表されるホスホリルコリン化合物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（６）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。

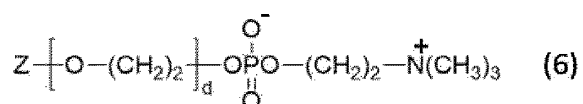
なお、式（６）の化合物は、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒中、式（５）で示されるアルコールと２－クロロ－２－オキソ－１，３，２－ジオキサホスホラン（ＣＯＰ）とを反応させた後、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒中でトリメチルアミンを反応させることにより得られる。

[化14]



式中、 d は０または１を示す。 Z は $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$ 又は $\text{CH}_2=\text{CH}-$ を表す。

[0022] [化15]



式中、 d 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。

[0023] （本発明のモノマー組成物）

本発明のモノマー組成物は、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質量％～４５質量％含み、式（８）または式（９）で表される水酸基含有シロキサニル基含有モノマーを１０質量％～４０質量％含み、メタクリル酸を０．１質量％～５質量％含み、メタクリル酸

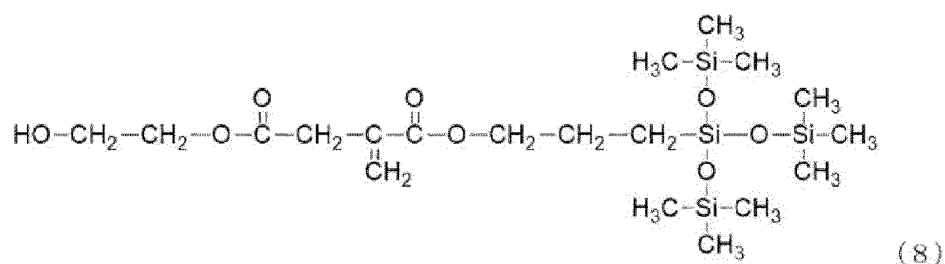
以外の親水性モノマーを30質量%～70質量%含む。

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。

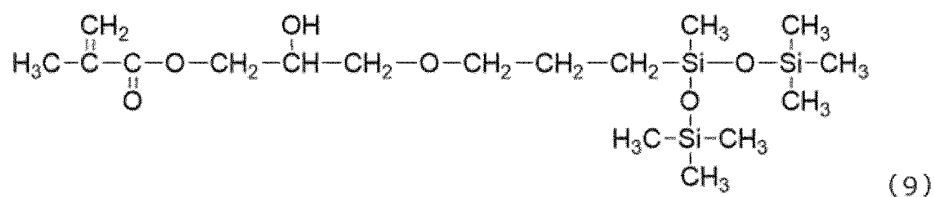
本発明のモノマー組成物において、本発明の式(1)で表されるホスホリルコリン基含有ポリシロキサンモノマーの含有割合は、組成物全量基準で10質量%～45質量%であり、好ましくは15～35質量%である。10質量%未満では、ポリマーの安定性が低下し、45質量%を超えると、該ポリマーの表面親水性が低下する。

[0024] 本発明のモノマー組成物は、式(8)または式(9)で表される水酸基含有シロキサニル基含有モノマーを含む。これら水酸基含有シロキサニル基含有モノマーは、眼科デバイスの原料として好適に用いることができる。

[化16]



[化17]



[0025] 式(8)または式(9)で表される水酸基含有シロキサニル基含有モノマーの含有割合は、組成物全量基準で10質量%～40質量%であり、好ましくは20質量%～35質量%である。10質量%未満ではポリマーの透明性

が低下し、40質量%を超えるとポリマーの表面親水性が低下する。

[0026] 本発明のモノマー組成物は、メタクリル酸を含有する。メタクリル酸を含有することで、組成物により形成される眼科デバイスの親水性がより向上しやすくなる。メタクリル酸の含有割合は、組成物全量基準で0.1質量%～5質量%であり、好ましくは0.2～2質量%である。0.1質量%未満では得られる眼科デバイスの親水性向上効果が十分に得られず、5質量%を超えるとポリマーの安定性が低下する。

[0027] 本発明のモノマー組成物は、メタクリル酸以外の親水性モノマーを含有する。メタクリル酸以外の親水性モノマーとしては、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、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、ヒドロキシプロピルメタクリレート、ヒドロキシブチルメタクリレート、及びこれらの混合物からなる群より選択されることが好ましい。

メタクリル酸以外の親水性モノマーの含有量は、組成物全量基準で30質量%～70質量%であり、好ましくは40～60質量%である。30質量%未満では得られる眼科デバイスの親水性向上効果が十分に得られず、70質量%を超えるとポリマーの透明性が低下する。

[0028] (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、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、テトラエチレングリコールジメタクリレート、トリエチレングリコールジビニルエーテル等が挙げられる。

架橋剤の含有割合は、本発明のモノマー組成物組成物の合計100質量部に対し、通常10質量部以下、好ましくは5質量部以下である。

[0029] (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よく、好ましくは本発明のモノマー組成物100質量部に対して、0.2～2質量部の割合で使用するのがよい。

[0030] 本発明のポリマーは、表面親水性及び安定性に優れるため、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などの眼科デバイスに好適に使用することができる。

実施例

[0031] 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。

[0032] [合成例1] 式(7)で表されるアルキル基含有環状シリコーンの合成(R:ヘキシルの場合)

250mL四つ口フラスコ中で1-ヘキセン(東京化成工業社製)8.75g(104ミリモル)を等重量のトルエン8.75gに溶解し、白金(0)-1,3-ジビニルテトラメチルジシロキサンコンプレックス(アルドリッチ社製)100μLを添加した。25℃に昇温したのちに、別途調製した、1,3,5,7-テトラメチルシクロテトラシロキサン(東京化成工業社製)5.0g(20.8ミリモル)を等重量のトルエンに溶解させた溶液を30分かけて全量滴下した。滴下後、25℃で1時間反応を行い、ヘプタン

13.74 g、活性炭0.5 gを加えてさらに1時間攪拌を行った。その後、ろ過を行い、活性炭を取り除き、減圧下、溶媒を除去することで11.37 gを得た。式(7)の化合物(R:ヘキシル)であることを¹H NMRにより確認した。

[0033] [合成例2] 式(6)で表される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モル)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モル)とトリエチルアミン(キシダ化学社製)69.07 g(0.68モル)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モル)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(6)の化合物(dは1であり、ZはCH₂=CHCH₂-である。)であることを¹H NMRにより確認した。

[0034] [合成例3] 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X22-164AS(信越化学工業社製、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≒1,000))10.27 g、オクタメチルシクロテトラシロキサン43.7 g、1,3,5,7-テトラメチルシクロテトラシロキサン2.25 g、式(7)で表されるアルキル基含有環状シリコーン(R:ヘキシル)5.40 gを混合し、さらにトリフルオロメタンスルホン酸0.09 gを加えた。25℃で18時間反応させた後、炭酸水素ナトリウム0.52 gを加えて中和により反応を停止した。続いて硫酸ナトリウムを6.16 g加えて30分間脱水を

行った。ろ過により炭酸水素ナトリウム、硫酸ナトリウムを取り除き透明液体58.70gを得た。 ^1H NMRにより式(4)のヒドロシリル基含有両末端メタクリルシリコーン(シリコーン中間体1とする)であることを確認した。

[0035] ^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1Hの面積値(3.49)

1.31 ppmのヘキシル基由来の8Hの面積値(30.8)

0.16 ppmのシロキサン由来のピーク面積値(428.13)

以上から、式(4)の式の構造中、 $a \div 71$ 、 $b = 3$ 、 $c = 4$ 、 $p = 0$ 及び $q = 0$ であり、数平均分子量 $M_n \div 4500$ 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。

[0036] 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 (CDCl_3 のピーク7.26 ppmを基準)

[0037] 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

FM-7721：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 $\div 5,000$)

○水酸基含有シロキサニル基含有モノマー

SiGMA：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

ETS : 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 - メチリデンスクシネート

OMMA : メタクリル酸

○親水性モノマー

DMAA : N、N - ジメチルアクリルアミド

HBMA : ヒドロキシブチルメタクリレート (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、日本触媒社製)

NVP : N - ビニルピロリドン

MPC : 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

○その他のモノマー

TEGDMA : テトラエチレングリコールジメタクリレート

○溶剤

HexOH : ヘキサノール

○開始剤 (重合開始剤)

AIBN : 2, 2' - アゾビス (イソブチロニトリル) (10 時間半減期温度 65 °C)

[0038] 実施例 2 における評価法は以下の通りである。なお、各実施例で製造したフィルム状サンプルを以下に示すコンタクトレンズの評価方法を適用して評価した。

[0039] (コンタクトレンズ (フィルム状サンプル) の表面親水性 (WBUT))

フィルム状サンプルの表面親水性を、WBUT (water film break up time) により評価した。詳しくは、ISO 生理食塩水中に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フィルム状サンプル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、15秒以上の場合を表面親水性が良好と判定した。

[0040] (コンタクトレンズ(フィルム状サンプル)の含水率)

ISO-18369-4に記載の方法で含水率を測定した。

[0041] (コンタクトレンズ(フィルム状サンプル)の安定性)

ISO-18369-3に記載の生理食塩水に浸漬させたフィルム状サンプルを60℃恒温槽中で保存し、1か月経過後に上記の含水率測定を行い(表中では「処理後含水率」と記載)、初期値との比較により評価した。含水率の変化割合が±1%以下のとき安定性が十分良好であるとし(評価A)、±1%超～2%のとき安定性が良好である(評価B)と判断した。

[0042] [実施例1-1]

100mL 3つ口フラスコ中でシリコン中間体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ン)5.00gと式(6)で表されるホスホリルコリン化合物1.218gを2-プロパノール7.699g、ヘプタン3.85gに溶解させ、オイルバスを用いて加熱したのち、4質量%トリオクチルアミン2-プロパノール溶液105μL、4質量%ヘキサクロロ白金酸六水和物2-プロパノール溶液52μLを加えた。その後、還流状態で4時間反応を行った。反応後、イオン交換水17.90g、2-プロパノール7.16g、ヘプタン3.580gを混合し、攪拌した。静置後2層に分離し、下層を廃棄した。その後、イオン交換水、2-プロパノール、ヘプタン混合、攪拌と下層廃棄を2回繰り返し、減圧により上層から減圧留去により透明のゲル状物4.73g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。

[0043] 1H NMR分析値

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

3.34ppmのホスホリルコリン基由来の11Hの面積値(19.38)

1. 31 ppmのヘキシル基由来の8Hの面積値 (32.44)

0.16 ppmのシロキサン由来のピーク面積値 (421.30)

以上から、式(1)の構造式中、 $a \div 70$ 、 $b = 2$ 、 $c = 4$ 、 $p = q = 0$ 、 X は $-CH_2CH_2-$ であり、数平均分子量 $M_n \div 4600$ 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：メタノール、クロロホルム混合溶液 (メタノール/クロロホルム = 4/6 (vol%/vol%)) + 0.5 wt% LiBr)

・カラム：Polargel-L×1、Polargel-M×1 (直列接続)

・流量：1.0 mL/min

・検出器：示差屈折率計

・カラムオープン温度：40℃

[0044] [実施例1-2～実施例1-6]

[合成例1] で用いた1-ヘキセンの代わりにプロペン又はイソヘキセンを用いて、これらを1, 3, 5, 7-テトラメチルシクロテトラシロキサンに対して5重等量として反応することでR基部分がプロピル基、イソヘキシル基の式(7)のアルキル基含有環状シリコーンを合成した。R基部分の異なる式(7)化合物を用い、分子量、ヒドロシリル基含有率を様々に変化させて式(4)のヒドロシリル基含有両末端メタクリルシリコーンを合成した。続いてヒドロシリル基の濃度に比例して式(6)の化合物の仕込み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1-6を行った。実施例1-1～実施例1-6の式(1)の構成単位のもル比及び数平均分子量の算出結果を表1に示す。

[表1]

表1

	実施例1-1	実施例1-2	実施例1-3	実施例1-4	実施例1-5	実施例1-6
式 (1) a	70	73	71	152	42	41
式 (1) b	2	2	2	4	2	2
式 (1) c	4	4	4	8	2	2
構造: R	ヘキシル	プロピル	イソヘキシル	イソヘキシル	ヘキシル	イソヘキシル
式 (1) d	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	4600	4400	5000	10100	2900	2700

[0045] [実施例2-1]

DMAA 9.89質量部、HBMA 9.89質量部、NVP 29.71質量部、実施例1-1で作製した化合物 19.81質量部、MAA 0.99質量部、ETS 29.71質量部、HexOH 29.71質量部、TEGDMA 0.99質量部、AIBN 0.49質量部を室温で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。

[0046] 0.3gの上記モノマー組成物を、厚さ0.1mm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25mm×70mm×0.2mm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。

[0047] 上記ポリマーを2-プロパノール40gに4時間浸漬した後、イオン交換水50g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、重合物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。

[0048] フィルム状サンプルの含水率、表面親水性(WBUT測定)、安定性試験、安定性試験における含水率を上記の方法により評価した。結果を表2に示す。

[0049] [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、重合物透明性、表面親水性、含水率及び安定性を評価した結果を表2に示す。いずれも組成均一性、重合透明性を有することが確認された。また、WBUT測定における水膜保持時間はいずれも15秒以上と十分な表面親水性を有することが確認された。さらに含水率の変化も1%もしくは2%以内であり安定性を有することも認められた。

[0050] [比較例2-1]

表3に示す通り、式(1)で表される化合物の代わりに式(1)比較化合物であるFM-7721を29.71質量部用いたところ、均一な溶液が得られなかった(表3中では不良と記載)。

[0051] [比較例2-2]

表3に示す通り、式(1)で表される化合物の代わりに式(1)比較化合物であるFM-7721を9.90質量部用いたところ、組成均一性、重合物透明性が確認されたが、表面親水性が低く、さらに安定性試験における含水率の変化が2%を超えており、安定性が十分とは言えなかった(評価C)。

[0052] 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、良好な表面親水性を示すとともに、メタクリル酸存在下でも十分な安定性を有することを確認した。

[0053]

[表2]

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	混合比	混合比	混合比	混合比	混合比	混合比	
式(1)の化合物	質量部	実施例1-1	19.81							
		実施例1-2		19.81						
		実施例1-3			19.81	19.81				
		実施例1-4					29.71			
		実施例1-5						19.81		
		実施例1-6							19.81	
式(1)比較化合物		FM-7721								
親水性モノマー		DMAA	9.89	9.89	9.89	9.89	9.90	9.89	9.89	
		HBMA	9.89	9.89	9.89	9.89	9.90	14.85	14.85	
		NVP	29.71	29.71	29.71	19.81	29.71	24.75	24.75	
		MPC				9.90				
メタクリル酸		MAA	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	
水酸基含有シロキサン基モノマー		ETS	29.71					29.71	29.71	
		SIGMA		29.71	29.71	29.71	19.79			
架橋剤モノマー		—	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	
溶剤		TEGDMA	0.99	0.99	0.99	0.99	1.46	0.99	0.99	
開始剤		HexOH	29.71	29.71	29.71	29.71	29.71	39.60	39.60	
		AIBN	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49	0.49	
重合工程		温度	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		
評価項目			評価結果							
組成物均一性			良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	
重合物透明性			良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	
WBUT[s]			25	25	25	30	20	25	25	
含水率[%](初期値)			55	59	54	56	55	45	45	
安定性(処理後含水率[%])			A(55)	A(59)	A(54)	A(56)	B(54)	A(45)	A(45)	

[0054]

[表3]

表3

種類		原料	比較例2-1	比較例2-2
			混合比	混合比
式（1）の化合物	質量部	実施例1-1		
		実施例1-2		
		実施例1-3		
		実施例1-4		
		実施例1-5		
		実施例1-6		
式（1）比較化合物		FM-7721	29.71	9.90
親水性モノマー		DMAA	9.89	9.90
		HBMA	9.89	9.90
		NVP	29.71	29.71
		MPC		
メタクリル酸		MAA	0.99	0.99
水酸基含有シロキサニル基含有モノマー		ETS		
		SiGMA	19.81	39.60
モノマー合計		—	100.00	100.00
架橋剤モノマー		TEGDMA	0.99	1.46
溶剤	HexOH	29.71	29.71	
開始剤	AIBN	0.49	0.49	
重合工程		温度	100℃	100℃
		時間	2時間	2時間
評価項目			評価結果	
組成物均一性			不良	良好
重合物透明性			均一溶解しなかったため中止	良好
WBUT[s]				5
含水率[%]（初期値）				48
安定性（処理後含水率[%]）				C（52）

[0055] 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、表面親水性を満足し、メタクリル酸との良好な相性により安定性を有するため、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

[0056] 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、メタクリル酸、メタクリル酸以外の親水性モノマー等の重合性モノマーと共重合したときに、眼科デバイスとして表面親水性および十分な安定性を示す重合体を与えることができる。