

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-504167
(P2018-504167A)

(43) 公表日 平成30年2月15日(2018.2.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61L 29/08 (2006.01)	A61L 29/08 100	4C081
A61L 15/26 (2006.01)	A61L 15/26 100	4C161
A61L 15/44 (2006.01)	A61L 15/44 100	4C167
A61L 27/34 (2006.01)	A61L 27/34	
A61L 29/16 (2006.01)	A61L 29/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-530749 (P2017-530749)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月9日 (2015.12.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年8月8日 (2017.8.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/064743
 (87) 国際公開番号 WO2016/094533
 (87) 国際公開日 平成28年6月16日 (2016.6.16)
 (31) 優先権主張番号 62/089,734
 (32) 優先日 平成26年12月9日 (2014.12.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

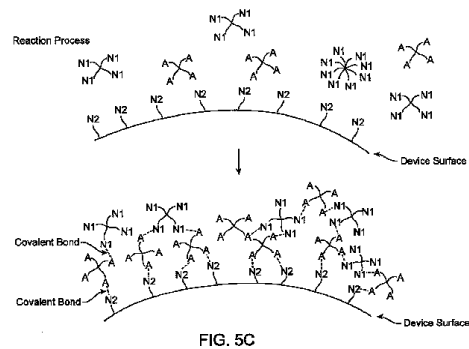
(71) 出願人 517021525
 タンジブル サイエンス, リミテッド
 ライアビリティ カンパニー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 025 メンロー パーク ジェファーソ
 ン ドライヴ 173
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体適合性層を有する医療デバイスコーティング

(57) 【要約】

その外表面の部分に共有結合されたヒドロゲル層を有する医療デバイスが、コーティングの適用方法と共に提供される。ヒドロゲル層は、ポリエチレングリコール (PEG) を含む第1のポリマー種と、第2のポリマー種とを含みうる。第2のポリマー種の例としては、PEG およびポリアクリルアミド (PAM) が挙げられる。第1と第2の種は、少なくとも部分的に架橋されていてよい。クリック反応などの求核性共役反応を含む、医療デバイス上でのヒドロゲルコーティングの形成方法が提供される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

外表面と、外表面の少なくとも一部分に共有結合されている、体組織または体液に接触するように適合させたヒドロゲル層とを含む医療デバイスであって、

ヒドロゲル層が、ポリエチレングリコール (P E G) を含む第 1 の親水性ポリマー種と、ポリアクリルアミドを含む第 2 の親水性ポリマー種とを有する生体適合性ポリマー集団を含み、第 1 の親水性ポリマー種が、第 2 の親水性ポリマー種に少なくとも部分的に共有結合によって架橋されており、医療デバイスがコンタクトレンズでない、医療デバイス。

【請求項 2】

哺乳動物身体内に埋め込み可能であるように構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。 10

【請求項 3】

腔を開いておくように構成されたステントである、請求項 2 に記載のデバイス。

【請求項 4】

ステントが、血管、胆管、腸、鼻腔路もしくは鼻腔、副鼻腔、または眼内チャネルを開いておくように構成されている、請求項 3 に記載のデバイス。

【請求項 5】

センサー、カメラ、バイタルサインモニター、薬物貯蔵デバイス、神経刺激器、超音波、シリコンインプラント、生理食塩水インプラント、ヘルニアメッシュ、陰茎インプラント、整形外科用の棒材、プレート、ピン、もしくは釘、ペースメーカー、心臓弁、耳用チューブ、動脈瘤コイル、または眼内レンズである、請求項 2 に記載のデバイス。 20

【請求項 6】

試験ストリップである、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 7】

薬物、唾液、尿、血液、または精液試験ストリップである、請求項 6 に記載のデバイス。

【請求項 8】

哺乳動物身体内に挿入されるように構成された道具である、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 9】

カテーテル、トロカール、内視鏡、または腹腔鏡である、請求項 8 に記載のデバイス。 30

【請求項 10】

哺乳動物身体上で外面的に使用されるように構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 11】

包帯、創傷被覆材、外界センサー、補聴器、または人工皮膚としての用途向けに構成されている、請求項 10 に記載のデバイス。

【請求項 12】

デバイスの外表面が、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン (p o l y t e t r a f l o u r o e t h y l e n e)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹のうちの 1 つまたは複数を含む、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。 40

【請求項 13】

デバイスの外表面が、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン (p o l y t e t r a f l o u r o e t h y l e n e)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、 50

ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹からなる群から選択される材料から本質的になる、請求項1から11までのいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項14】

第1の種が、反応性求電子性基または反応性求核性基を含み、第2の種が、第1の種に相補的な反応性求電子性基または反応性求核性基を含み、反応性求電子性基と反応性求核性基が、反応して、その結果、第1の種と第2の種の間には架橋が形成されるように適合している、請求項1から13のいずれか1項に記載のデバイス。

10

【請求項15】

反応性求電子性基が、アミノ反応性基、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択される、請求項14に記載のデバイス。

【請求項16】

反応性求核性基が、アミン、アミノ反応性基、スルフヒドリル、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択される、請求項14に記載のデバイス。

20

【請求項17】

第1の種の反応性求電子性基または第2の種の反応性求電子性基の少なくとも一方が、デバイスの外表面に共有結合によって連結している、請求項14に記載のデバイス。

【請求項18】

ヒドロゲル層が、デバイスの外表面を実質的に取り囲む、請求項1から17までのいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項19】

ヒドロゲル層またはヒドロゲル層およびデバイスが、実質的に光学的に透明である、請求項1から18までのいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項20】

ヒドロゲル層が、ヒドロゲル層を介したデバイスへの光の透過を可能にするように適合している、請求項1から19までのいずれか1項に記載のデバイス。

30

【請求項21】

ヒドロゲル層が、X線の透過を減弱するように適合している、請求項1から20までのいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項22】

ヒドロゲル層が、生物学的分子、グルコース、溶質、ポリマー、薬物の拡散を可能にするように適合している、請求項1から21までのいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項23】

ヒドロゲル層が約5nm～約30nmの厚さを占める、請求項1から22までのいずれか1項に記載のデバイス。

40

【請求項24】

ヒドロゲル層が約100nm未満の厚さを占める、請求項1から23までのいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項25】

ヒドロゲル層が約50nm未満の厚さを占める、請求項1から24までのいずれか1項に記載のデバイス。

【請求項26】

ヒドロゲル層が約1μm未満の厚さを占める、請求項1から25までのいずれか1項に記載のデバイス。

50

【請求項 27】

ヒドロゲル層が約 10 μm の最大厚さを占める、請求項 1 から 26 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 28】

ヒドロゲル層の第 1 の部分が、ヒドロゲル層の第 2 の部分の第 2 の厚さとは異なる第 1 の厚さを占める、請求項 1 から 27 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 29】

第 1 および第 2 の親水性ポリマー種がそれぞれ、分枝数が 2 分枝アーム ~ 12 分枝アームの間である分枝状の種である、請求項 1 から 28 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

10

【請求項 30】

第 1 の親水性ポリマー種が反応性電子対受容基を含み、第 2 の親水性ポリマー種が反応性求核性基を含み、反応性電子対受容基と反応性求核性基は、反応して、その結果、第 1 の親水性ポリマー種と第 2 の親水性ポリマー種の間には架橋が形成されるように適合している、請求項 1 から 29 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 31】

ヒドロゲル層が、下部にあるデバイス表面より低い摩擦係数を有する、請求項 1 から 30 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 32】

ヒドロゲル層が、下部にあるデバイス表面に比べて相対的に耐タンパク質性である、請求項 1 から 31 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

20

【請求項 33】

ヒドロゲル層が、質量で約 80% ~ 約 98% の水を含む、請求項 1 から 32 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 34】

外側の生体適合性ポリマー層で覆われた外表面を含む医療デバイスであって、生体適合性ポリマー層が、電子対受容部分を有する第 1 のポリエチレングリコール (PEG) マクロマー亜集団と、第 1 の求核性反応性部分を有するポリアクリルアミドを含む第 2 のマクロマー亜集団とを含み、第 1 と第 2 のマクロマー亜集団が架橋されている、医療デバイス。

30

【請求項 35】

哺乳動物身体内に埋め込み可能であるように構成されている、請求項 34 に記載のデバイス。

【請求項 36】

腔を開いておくように構成されたステントである、請求項 34 に記載のデバイス。

【請求項 37】

ステントが、血管、胆管、腸、鼻腔路もしくは鼻腔、副鼻腔、または眼内チャンネルを開いておくように構成されている、請求項 36 に記載のデバイス。

【請求項 38】

グルコースセンサー、内視鏡カメラ、バイタルサインモニター、薬物貯蔵デバイス、神経刺激器、超音波、乳房インプラント、ヘルニアメッシュ、陰茎インプラント、整形外科用の棒材、プレート、ピン、もしくは釘、ペースメーカー、心臓弁、耳用チューブ、動脈瘤コイル、または眼内レンズである、請求項 35 に記載のデバイス。

40

【請求項 39】

哺乳動物身体内に挿入されるように構成された道具である、請求項 34 に記載のデバイス。

【請求項 40】

カテーテル、トロカール、内視鏡、または腹腔鏡である、請求項 39 に記載のデバイス。

【請求項 41】

50

哺乳動物身体上で外面的に使用されるように構成されている、請求項 3 4 に記載のデバイス。

【請求項 4 2】

包帯、創傷被覆材、外界センサー、補聴器、または人工皮膚としての用途向けに構成されている、請求項 4 1 に記載のデバイス。

【請求項 4 3】

医療デバイスがコンタクトレンズでない、請求項 3 4 から 4 2 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 4 4】

デバイスの外表面が、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン (polytetrafluoroethylene)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹のいずれかを含む、またはそれから本質的になる、請求項 3 4 から 4 3 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

10

【請求項 4 5】

デバイスの外表面が、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン (polytetrafluoroethylene)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹からなる群から選択される材料から本質的になる、請求項 3 4 から 4 3 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

20

【請求項 4 6】

生体適合性ポリマー層が、第 1 の親水性ポリマーマクロマーの電子対受容部分とデバイス表面上の第 2 の求核性反応性部分の間の共有結合連結によってデバイスに結合している、請求項 3 4 から 4 5 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

30

【請求項 4 7】

第 1 の種が、反応性求電子性基または反応性求核性基を含み、第 2 の種が、第 1 の種に相補的な反応性求電子性基または反応性求核性基を含み、反応性求電子性基と反応性求核性基は、反応して、その結果、第 1 の種と第 2 の種の間には架橋が形成されるように適合している、請求項 3 4 から 4 6 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 4 8】

反応性求電子性基が、アミノ反応性基、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択される、請求項 4 7 に記載のデバイス。

40

【請求項 4 9】

反応性求核性基が、アミン、アミノ反応性基、スルフヒドリル、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択される、請求項 4 7 に記載のデバイス。

【請求項 5 0】

第 1 の種の反応性求電子性基または第 2 の種の反応性求電子性基の少なくとも一方が、デバイスの外表面に共有結合によって連結している、請求項 4 7 に記載のデバイス。

【請求項 5 1】

生体適合性ポリマー層が、質量で約 5 0 % ~ 約 9 8 % の水を含む、請求項 3 4 から 5 0

50

までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 5 2】

生体適合性ポリマー層が、質量で約 85% ~ 約 98% の水を含む、請求項 3 4 から 5 1 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 5 3】

ヒドロゲル層が約 5 nm ~ 約 30 nm の厚さを占める、請求項 3 4 から 5 2 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 5 4】

ヒドロゲル層が約 100 nm 未満の厚さを占める、請求項 3 4 から 5 2 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 5 5】

ヒドロゲル層が約 50 nm 未満の厚さを占める、請求項 3 4 から 5 2 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 5 6】

ヒドロゲル層が約 1 μm 未満の厚さを占める、請求項 3 4 から 5 2 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 5 7】

ヒドロゲル層が約 10 μm の最大厚さを占める、請求項 3 4 から 5 2 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 5 8】

生体適合性ポリマー層が、少なくとも 1 種の活性薬剤をさらに含む、請求項 2 9 から 5 7 までのいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 5 9】

少なくとも 1 種の活性薬剤が、タンパク質、薬物、ナノ粒子、細胞、または溶質からなる群から選択されている、請求項 5 8 に記載のデバイス。

【請求項 6 0】

親水性ポリマー層を有する医療デバイスの作製方法であって、医療デバイスの外表面を、親水性ポリマー溶液の第 1 のポリマー種と反応させるステップであり、第 1 のポリマー種が、第 1 の部分に、デバイスの外表面への共有結合を形成する部分を含む、ステップと、
親水性ポリマー溶液の第 1 のポリマー種を、親水性ポリマー溶液の第 2 のポリマー種と反応させるステップであり、第 2 のポリマー種が、第 2 の共有結合反応において第 1 のポリマー種の第 2 の部分への共有結合を形成する部分を含み、その結果、少なくとも部分的に架橋された第 1 のポリマー種と第 2 のポリマー種とを含むヒドロゲルコーティングが形成される、ステップと
を含む、方法。

【請求項 6 1】

デバイスが、哺乳動物身体内に埋め込み可能であるように構成される、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

デバイスが、腔を開いておくように構成されたステントである、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

ステントが、血管、胆管、腸、鼻腔路もしくは鼻腔、副鼻腔、または眼内チャネルを開いておくように構成される、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

親水性ポリマー層によってステント血栓症が減少する、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

デバイスが、グルコースセンサー、内視鏡カメラ、バイタルサインモニター、薬物貯蔵デバイス、神経刺激器、超音波、乳房インプラント、ヘルニアメッシュ、陰茎インプラン

10

20

30

40

50

ト、整形外科用の棒材、プレート、ピン、もしくは釘、ペースメーカー、心臓弁、耳用チューブ、動脈瘤コイル、または眼内レンズである、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 6】

親水性ポリマー層によって、インプラントに対する免疫系反応が軽減される、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

デバイスが、哺乳動物身体内に挿入されるように構成された道具である、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 8】

デバイスが、カテーテル、トロカール、内視鏡、または腹腔鏡である、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

カテーテルが哺乳動物身体に挿入されるとき、親水性ポリマー層によって、カテーテルを通る血流が増加する、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

デバイスが、哺乳動物身体上で外面的に使用されるように構成される、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 7 1】

デバイスが、包帯、創傷被覆材、外界センサー、補聴器、または人工皮膚としての用途向けに構成される、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

医療デバイスがコンタクトレンズでない、請求項 6 0 から 7 1 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 3】

デバイスの外表面が、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ステンレス鋼、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン (polytetrafluoroethylene)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹のいずれかを含む、またはそれから本質的になる、請求項 6 0 から 7 2 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 4】

デバイスの外表面が、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ステンレス鋼、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン (polytetrafluoroethylene)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹からなる群から選択される材料から本質的になる、請求項 6 0 から 7 3 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 5】

反応ステップを約 1 5 ~ 約 1 0 0 の温度で実施する、請求項 6 0 から 7 4 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 6】

反応ステップを約 2 0 ~ 約 4 0 の温度で実施する、請求項 6 0 から 7 5 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 7】

10

20

30

40

50

反応ステップを約 7 ~ 約 11 の pH で実施する、請求項 60 から 76 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 78】

親水性ポリマー層が実質的に光学的に透明である、請求項 60 から 77 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 79】

デバイスの外表面と第 1 のポリマー種の第 1 の部分間の共有結合が、第 1 の求核性共役反応によって形成される、請求項 60 から 78 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 80】

第 2 の共役反応が第 2 の求核性共役反応である、請求項 60 から 79 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 81】

部分的な架橋が、求核性共役反応における、第 1 の種の求電子性部分と第 2 の種の求核性部分間のものである、請求項 60 から 80 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 82】

親水性ポリマー層が、ポリエチレングリコール (PEG)、ホスホリルコリン、ポリ (ビニルアルコール)、ポリ (ビニルピロリジノン)、ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM)、ポリアクリルアミド (PAM)、ポリ (2-オキサゾリン)、ポリエチレンイミン (PEI)、ポリ (アクリル酸)、ポリメタクリレート、高分子電解質、ヒアルロン酸、キトサン、コンドロイチン硫酸、アルギネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデキストランからなる群から選択される第 1 の種を含む、請求項 60 から 81 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 83】

親水性ポリマー層が、ポリエチレングリコール (PEG)、ホスホリルコリン、ポリ (ビニルアルコール)、ポリ (ビニルピロリジノン)、ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM)、ポリアクリルアミド (PAM)、ポリ (2-オキサゾリン)、ポリエチレンイミン (PEI)、ポリ (アクリル酸)、ポリメタクリレート、高分子電解質、ヒアルロン酸、キトサン、コンドロイチン硫酸、アルギネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデキストランからなる群から選択される第 2 の種を含む、請求項 60 から 82 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 84】

親水性ポリマー層が、ポリエチレングリコール (PEG) を含む第 1 の種を含む、請求項 60 から 83 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 85】

親水性ポリマー層が、ポリアクリルアミドを含む第 2 の種を含む、請求項 60 から 84 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 86】

第 1 の種が、反応性求電子性基または反応性求核性基を含み、第 2 の種が、第 1 の種に相補的な反応性求電子性基または反応性求核性基を含み、反応性求電子性基と反応性求核性基は、反応して、その結果、第 1 の種と第 2 の種の間には架橋が形成されるように適合している、請求項 60 から 85 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 87】

反応性求電子性基が、アミノ反応性基、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択される、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 88】

反応性求核性基が、アミン、アミノ反応性基、スルフヒドリル、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択され

10

20

30

40

50

る、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 89】

第 1 の種の反応性求電子性基または第 2 の種の反応性求電子性基の少なくとも一方が、デバイスの外表面に共有結合によって連結される、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

外表面上に多数の反応性求核性部位または多数の求電子性部位が生成されるように、デバイスの外表面を改質するステップをさらに含む、請求項 60 から 89 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 91】

改質するステップが、医療デバイスの外表面をガスプラズマ処理にかけることを含む、請求項 90 に記載の方法。

【請求項 92】

親水性ポリマー層の生成に使用する予備重合混合物に、二官能価モノマーまたはポリマーを加えるステップをさらに含む、請求項 60 から 91 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 93】

二官能価モノマーまたはポリマーが、医療デバイスの光学的性質を実質的に変化させない、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 94】

二官能価モノマーまたはポリマーによって、デバイスの表面上に、追加の求核性または求電子性反応性部位が設けられる、請求項 92 または 93 に記載の方法。

【請求項 95】

デバイスの外表面を改質するステップをさらに含む、請求項 60 から 94 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 96】

デバイスの外表面を改質するステップが、pH 調整、プラズマ活性化、光活性化、液体モノマー混合物の活性化、湿式活性化、および反応性部位をまだ残しているデバイスの外表面と反応するモノマーを加えることのうち、1 つまたは複数を含む、請求項 95 に記載の方法。

【請求項 97】

第 1 および第 2 の求核性共役反応の両方がクリック反応である、請求項 79 から 96 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 98】

クリック反応が共役付加反応である、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 99】

第 1 および第 2 の求核性共役反応の両方が 1, 4 - 求核付加反応である、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 100】

第 1 および第 2 の求核性共役付加反応が両方ともマイケル型反応である、請求項 99 に記載の方法。

【請求項 101】

反応させるステップが、約 5 ~ 約 11 の pH で実施される、請求項 60 から 100 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 102】

親水性ポリマー層に、少なくとも 1 種の活性薬剤を加えるステップをさらに含む、請求項 60 から 101 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 103】

少なくとも 1 種の活性薬剤が、UV 吸収剤、可視性着色剤、抗菌剤、生物活性剤、浸出性潤滑剤、浸出性涙液安定剤、またはこれらの任意の混合物からなる群から選択される、請求項 102 に記載の方法。

【請求項 104】

10

20

30

40

50

抗菌剤が銀ナノ粒子を含む、請求項103に記載の方法。

【請求項105】

親水性ポリマー層が、約50nm未満の厚さを有する、請求項60から104までのいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連技術への相互参照

本出願は、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる、「Medical Device Coating with a Biocompatible Layer」と題された、2014年12月9日出願の米国仮特許出願第62/089,734号の優先権を主張する。

本出願はまた、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる、「Contact Lens with a Hydrophilic Layer」と題され、WO2014/035912として公開された、2013年8月27日出願のPCT/US2013/056703、および「Contact Lens with a Hydrophilic Layer」と題され、WO2015/073758として公開された、2014年11月14日出願のPCT/US2014/065588に関連している。

【0002】

参照による組み込み

本明細書で言及するすべての刊行物および特許出願は、個々の各刊行物または特許出願について、参照により組み込まれることが明確かつ個別的に示されたのと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

当技術の実施形態は、生体適合性および表面特性が改良されている医療デバイス、ならびに改良されたデバイスの作製方法に関する。より詳細には、当技術は、表面を覆う安定性の高いヒドロゲル層を有する医療デバイスに関する。

【背景技術】

【0003】

代用血管、合成および眼内レンズ、電極、カテーテル、整形外科用インプラントなどの生体材料品の身体内および身体上への使用は、急速に発展している医学分野である。このような生体材料デバイスの使用の主たる支障は、デバイス表面の生体適合性が不十分であることである。たとえば、プラスチックから作られたカテーテルの、コーティングされていない表面によって、急速な血栓形成作用が刺激されることは多々ある。種々の血漿タンパク質が、プラスチック表面への血小板およびフィブリン沈着の開始において役割を果たし、こうした作用、および引き続いて起こる炎症反応によって、デバイスの機能が損なわれる場合もある。「医療デバイス」とは、体液に実質的に不溶性であり、身体内もしくは身体上に配置され、または身体の流体に接触するように設計および構築されている材料であると定義することができる。カテーテル、移植片、ステント、インプラント、創傷被覆材、心臓弁、および静脈内管材料は、医療デバイスの例である。

医療デバイス表面は、次の特徴を備えうることが望ましい。デバイス表面は、血液凝固、組織死、腫瘍形成、アレルギー反応、異物反応（拒絶）、炎症反応などの、身体における望ましくない反応を一般に誘発しない。デバイス表面は、オートクレーブ熱滅菌などにより、容易に作製および滅菌することができる。デバイス表面は、身体に埋め込まれ、または身体と接触したままである時期の間は、1時間であろうと一生涯であろうと、下部にあるデバイスの機能を実質的に変化させない。表面または表面コーティングは、それが接触している組織に対して非毒性である。光学的機能を有するデバイスの場合では、適正な機能を可能にするために、表面は光学的に透明となる。

【0004】

本明細書で使用するとき、生体材料の固体表面は、生きている生物の生物学的流体および/または組織と接触して、生きている生物に正味の有益な効果を与えながら機能または

存在しうる場合、「生体適合性」であると特徴付けられる。宿主生物の混乱を軽減する目的で、長期の生体適合性が望ましい。

埋め込み型製品の生体適合性を改善するいくつかの手法が提案されている。1つの手法は、望ましくないタンパク質接着を防ぐように、生体材料に耐タンパク質表面を設けることにより生体材料の表面を改質することである。たとえば、コンタクトレンズは、レンズ上にタンパク質を結合して、眼範囲にタンパク質付着物を生じることがある。加えて、レンズは、眼球領域において流涙、発赤、腫脹などの免疫応答を惹起しうるタンパク質変性を始めとする構造変化を引き起こす場合がある。したがって、企図する実施形態は、表面における望ましくないタンパク質相互作用および他の相互作用に対する耐性が向上している、医療デバイスおよびデバイスの作製方法を提供する。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

一般に、一実施形態では、外表面と、外表面の少なくとも一部分に共有結合されている、体組織または体液に接触するように適合させたヒドロゲル層とを含む医療デバイスであって、ヒドロゲル層が、ポリエチレングリコール(PEG)を含む第1の親水性ポリマー種と、ポリアクリルアミドを含む第2の親水性ポリマー種とを有する生体適合性ポリマー集団を含み、第1の親水性ポリマー種が、第2の親水性ポリマー種に少なくとも部分的に共有結合によって架橋されており、医療デバイスがコンタクトレンズでなくともよい、医療デバイス。

20

【0006】

この実施形態および他の実施形態は、次の特色の1つまたは複数を含む場合がある。デバイスは、哺乳動物身体内に埋め込み可能であるように構成することができる。デバイスは、腔を開いておくように構成されたステントでよい。ステントは、血管、胆管、腸、鼻腔路もしくは鼻腔、副鼻腔(sinus cavity)、または眼内チャネル(intraocular channel)を開いておくように構成することができる。デバイスは、センサー、カメラ、バイタルサインモニター、薬物貯蔵デバイス、神経刺激器、超音波、シリコンインプラント、生理食塩水インプラント、ヘルニアメッシュ、陰茎インプラント、整形外科用の棒材、プレート、ピン、もしくは釘、ペースメーカー、心臓弁、耳用チューブ、動脈瘤コイル、または眼内レンズでよい。デバイスは、試験ストリップでよい。デバイスは、薬物、唾液、尿、血液、または精液試験ストリップでよい。デバイスは、哺乳動物身体内に挿入されるように構成された道具でよい。デバイスは、カテーテル、トロカール、内視鏡、または腹腔鏡でよい。デバイスは、哺乳動物身体上で外面的に使用されるように構成することができる。デバイスは、包帯、創傷被覆材、外界センサー、補聴器、または人工皮膚としての用途向けに構成することができる。デバイスの外表面は、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹のうちの1つまたは複数を含むものでよい。デバイスの外表面は、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹からなる群から選択される材料から本質的になるものでよい。第1の種は、反応性求電子性基または反応性求核性基を含ん

30

40

50

によく、第2の種は、第1の種に相補的な反応性求電子性基または反応性求核性基を含んでよく、反応性求電子性基と反応性求核性基は、反応して、その結果、第1の種と第2の種の間には架橋が形成されるように適合させることができる。反応性求電子性基は、アミノ反応性基、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択することができる。反応性求核性基は、アミン、アミノ反応性基、スルフヒドリル、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択することができる。第1の種の反応性求電子性基または第2の種の反応性求電子性基の少なくとも一方は、デバイスの外表面に共有結合によって連結してよい。ヒドロゲル層は、デバイスの外表面を実質的に取り囲んでよい。ヒドロゲル層またはヒドロゲル層およびデバイスは、実質的に光学的に透明となりうる。ヒドロゲル層は、ヒドロゲル層を介したデバイスへの光の透過を可能にするように適合させることができる。ヒドロゲル層は、X線の透過を減弱するように適合させることができる。ヒドロゲル層は、生物学的分子、グルコース、溶質、ポリマー、薬物の拡散を可能にするように適合させることができる。ヒドロゲル層は、約5 nm ~ 約30 nmの間の厚さを含んでよい。ヒドロゲル層は、約100 nm未満の厚さを含んでよい。ヒドロゲル層は、約50 nm未満の厚さを含んでよい。ヒドロゲル層は、約1 μm未満の厚さを含んでよい。ヒドロゲル層は、約10 μmの最大厚さを含んでよい。ヒドロゲル層の第1の部分は、ヒドロゲル層の第2の部分の第2の厚さとは異なる第1の厚さを含んでよい。第1および第2の親水性ポリマー種はそれぞれ、分枝数が2分枝アーム ~ 12分枝アームの間である分枝状の種でよい。第1の親水性ポリマー種は、反応性電子対受容基を含んでよく、第2の親水性ポリマー種は、反応性求核性基を含んでよく、反応性電子対受容基と反応性求核性基は、反応して、その結果第1の親水性ポリマー種と第2の親水性ポリマー種の間には架橋が形成されるように適合させることができる。ヒドロゲル層は、下部にあるデバイス表面より低い摩擦係数を有する。ヒドロゲル層は、下部にあるデバイス表面に比べて相対的に耐タンパク質性となりうる。ヒドロゲル層は、質量で約80% ~ 約98%の間の水を含んでよい。

【0007】

一般に、一実施形態では、外側の生体適合性ポリマー層で覆われた外表面を含み、生体適合性ポリマー層は、電子対受容部分を有する第1のポリエチレングリコール(PEG)マクロマー亜集団と、第1の求核性反応性部分を有するポリアクリルアミドを含む第2のマクロマー亜集団とを含み、第1と第2のマクロマー亜集団は、架橋されている、医療デバイス。

【0008】

この実施形態および他の実施形態は、次の特色の1つまたは複数を含む場合がある。デバイスは、哺乳動物身体内に埋め込み可能であるように構成することができる。デバイスは、腔を開いておくように構成されたステントでよい。ステントは、血管、胆管、腸、鼻腔路もしくは鼻腔、副鼻腔、または眼内チャンネルを開いておくように構成することができる。デバイスは、グルコースセンサー、内視鏡カメラ、バイタルサインモニター、薬物貯蔵デバイス、神経刺激器、超音波、乳房インプラント、ヘルニアメッシュ、陰茎インプラント、整形外科用の棒材、プレート、ピン、もしくは釘、ペースメーカー、心臓弁、耳用チューブ、動脈瘤コイル、または眼内レンズでよい。デバイスは、哺乳動物身体内に挿入されるように構成された道具でよい。デバイスは、カテーテル、トロカール、内視鏡、または腹腔鏡でよい。デバイスは、哺乳動物身体上で外面的に使用されるように構成することができる。デバイスは、包帯、創傷被覆材、外界センサー、補聴器、または人工皮膚としての用途向けに構成することができる。医療デバイスは、コンタクトレンズでなくてもよい。デバイスの外表面は、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレー

ト、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹のいずれかを含む、またはそれから本質的になるものでよい。デバイスの外表面は、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン (polytetrafluoroethylene)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹からなる群から選択される材料から本質的になるものでよい。生体適合性ポリマー層は、第1の親水性ポリマーマクロマーの電子対受容部分とデバイス表面上の第2の求核性反応性部分の間の共有結合連結によってデバイスに結合してよい。第1の種は、反応性求電子性基または反応性求核性基を含んでよく、第2の種は、第1の種に相補的な反応性求電子性基または反応性求核性基を含んでよく、反応性求電子性基と反応性求核性基は、反応して、その結果、第1の種と第2の種の間には架橋が形成されるように適合しうる。反応性求電子性基は、アミノ反応性基、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択することができる。反応性求核性基は、アミン、アミノ反応性基、スルフヒドリル、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択することができる。第1の種の反応性求電子性基または第2の種の反応性求電子性基の少なくとも一方は、デバイスの外表面に共有結合によって連結してよい。生体適合性ポリマー層は、質量で約50%~約98%の間の水を含んでよい。生体適合性ポリマー層は、質量で約85%~約98%の間の水を含んでよい。ヒドロゲル層は、約5nm~約30nmの間の厚さを含んでよい。ヒドロゲル層は、約100nm未満の厚さを含んでよい。ヒドロゲル層は、約50nm未満の厚さを含んでよい。ヒドロゲル層は、約1μm未満の厚さを含んでよい。ヒドロゲル層は、約10μmの最大厚さを含んでよい。生体適合性ポリマー層は、少なくとも1種の活性薬剤をさらに含んでよい。少なくとも1種の活性薬剤は、タンパク質、薬物、ナノ粒子、細胞、または溶質からなる群から選択することができる。

【0009】

一般に、一実施形態では、親水性ポリマー層を有する医療デバイスの作製方法であって、医療デバイスの外表面を、親水性ポリマー溶液の第1のポリマー種と反応させるステップであり、第1のポリマー種が、第1の部分に、デバイスの外表面への共有結合を形成する部分を含む、ステップと、親水性ポリマー溶液の第1のポリマー種を、親水性ポリマー溶液の第2のポリマー種と反応させるステップであり、第2のポリマー種が、第2の共有結合反応において第1のポリマー種の第2の部分への共有結合を形成する部分を含み、その結果、少なくとも部分的に架橋された第1のポリマー種と第2のポリマー種とを含むヒドロゲルコーティングが形成される、ステップとを含む、方法。

【0010】

この実施形態および他の実施形態は、次の特色の1つまたは複数を含む場合がある。デバイスは、哺乳動物身体内に埋め込み可能であるように構成することができる。デバイスは、腔を開いておくように構成されたステントでよい。ステントは、血管、胆管、腸、鼻腔路もしくは鼻腔、副鼻腔、または眼内チャネルを開いておくように構成することができる。親水性ポリマー層によって、ステント血栓症を減らすことができる。デバイスは、グルコースセンサー、内視鏡カメラ、バイタルサインモニター、薬物貯蔵デバイス、神経刺激器、超音波、乳房インプラント、ヘルニアメッシュ、陰茎インプラント、整形外科用の棒材、プレート、ピン、もしくは釘、ペースメーカー、心臓弁、耳用チューブ、動脈瘤コ

イル、または眼内レンズでよい。親水性ポリマー層は、インプラントに対する免疫系反応を軽減しうる。デバイスは、哺乳動物身体内に挿入されるように構成された道具でよい。デバイスは、カテーテル、トロカール、内視鏡、または腹腔鏡でよい。親水性ポリマー層は、カテーテルが哺乳動物身体に挿入される場合があるとき、カテーテルを通る血流を増加させることができる。デバイスは、哺乳動物身体上で外面的に使用されるように構成することができる。デバイスは、包帯、創傷被覆材、外界センサー、補聴器、または人工皮膚としての用途向けに構成することができる。医療デバイスは、コンタクトレンズでなくてもよい。デバイスの外表面は、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ステンレス鋼、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン (polytetrafluoroethylene)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹のいずれかを含む、またはそれから本質的になるものでよい。デバイスの外表面は、ガラス、プラスチック、チタン、ニチノール、ステンレス鋼、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン (polytetrafluoroethylene)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹からなる群から選択される材料から本質的になるものでよい。反応ステップは、約15 ~ 約100 の間の温度で実施してよい。反応ステップは、約20 ~ 約40 の間の温度で実施してよい。反応ステップは、約7 ~ 約11 の間のpHで実施してよい。親水性ポリマー層は、実質的に光学的に透明となりうる。デバイスの外表面と第1のポリマー種の第1の部分間の共有結合は、第1の求核性共役反応によって形成することができる。第2の共有結合反応は、第2の求核性共役反応でよい。部分的な架橋は、求核性共役反応における、第1の種の求電子性部分と第2の種の求核性部分間のものでよい。親水性ポリマー層は、ポリエチレングリコール (PEG)、ホスホリルコリン、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルピロリジノン)、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM)、ポリアクリルアミド (PAM)、ポリ(2-オキサゾリン)、ポリエチレンイミン (PEI)、ポリ(アクリル酸)、ポリメタクリレート、高分子電解質、ヒアルロン酸、キトサン、コンドロイチン硫酸、アルギネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデキストランからなる群から選択される第1の種を含んでよい。親水性ポリマー層は、ポリエチレングリコール (PEG)、ホスホリルコリン、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルピロリジノン)、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAM)、ポリアクリルアミド (PAM)、ポリ(2-オキサゾリン)、ポリエチレンイミン (PEI)、ポリ(アクリル酸)、ポリメタクリレート、高分子電解質、ヒアルロン酸、キトサン、コンドロイチン硫酸、アルギネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデキストランからなる群から選択される第2の種を含んでよい。親水性ポリマー層は、ポリアクリルアミドを含む第2の種を含んでよい。第1の種は、反応性求電子性基または反応性求核性基を含んでよく、第2の種は、第1の種に相補的な反応性求電子性基または反応性求核性基を含んでよく、反応性求電子性基と反応性求核性基は、反応して、その結果、第1の種と第2の種の間には架橋が形成されるように適合させることができる。反応性求電子性基は、アミノ反応性基、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択することができる。反応性求核性基は、アミン、アミノ反応性基、スルフヒドリル、スルフヒドリル反応性基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロアルキル基

10

20

30

40

50

、ジエノフィル基、アルデヒドまたはケトン基、アルケン、エポキシド、およびホスホラミダイトからなる群から選択することができる。第1の種の反応性求電子性基または第2の種の反応性求電子性基の少なくとも一方は、デバイスの外表面に共有結合によって連結してよい。方法は、外表面上に多数の反応性求核性部位または多数の求電子性部位が生成されるように、デバイスの外表面を改質するステップをさらに含んでよい。改質するステップは、医療デバイスの外表面をガスプラズマ処理にかけることを含んでよい。方法は、親水性ポリマー層の生成に使用する予備重合混合物に、二官能価モノマーまたはポリマーを加えるステップをさらに含んでよい。二官能価モノマーまたはポリマーは、医療デバイスの光学的性質を実質的に変化させなくてよい。二官能価モノマーまたはポリマーによって、デバイスの表面上に、追加の求核性または求電子性反応性部位を設けることができる。方法は、デバイスの外表面を改質するステップをさらに含んでよい。デバイスの外表面を改質するステップは、pH調整、プラズマ活性化、光活性化、液体モノマー混合物の活性化、湿式活性化、および反応性部位をまだ残しているデバイスの外表面と反応するモノマーを加えることのうち、1つまたは複数を含んでよい。第1および第2の求核性共役反応は、両方ともクリック反応でよい。クリック反応は、共役付加反応でよい。第1および第2の求核性共役付加反応は、両方とも1,4-求核付加反応でよい。第1および第2の求核性共役付加反応は、両方ともマイケル型反応でよい。反応させるステップは、約5~約11の間のpHで実施してよい。方法は、親水性ポリマー層に、少なくとも1種の活性薬剤を加えるステップをさらに含んでよい。少なくとも1種の活性薬剤は、UV吸収剤、可視性着色剤、抗菌剤、生物活性剤、浸出性潤滑剤、浸出性涙液安定剤、またはこれらの任意の混合物からなる群から選択することができる。抗菌剤は、銀ナノ粒子を含むものでよい。親水性ポリマー層は、厚さが約50nm未満でよい。

【0011】

本発明の新規の特色については、後に続く請求項において特殊性と共に記載する。本発明の特色および利点についてのより深い理解は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を示す以下の詳細な説明、および添付のその図面を参照することで得られる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】一実施形態に従うカテーテルを示す図である。
 【図1B】図1Aに示したカテーテルの断面図である。
 【図2A】股関節に取って代わる人工器官インプラントを示す図である。
 【図2B】埋め込み型ペースメーカーを示す図である。
 【図2C】埋め込み型グルコースセンサーを示す図である。
 【図2D】ステントを示す図である。
 【図3A-B】図3Aおよび図3Bは、それぞれの反応性基AおよびNを有する第1のポリマー種および第2のポリマー種を示す図である。
 【図4A】スルホニル基とチオール基の反応を示す図である。
 【図4B】スルホニル基とチオール基の反応を示す図である。
 【図5A】レンズコアに共有結合されている2種の種を有する生体適合性ポリマーを概略的に示す図である。
 【図5B】レンズコアに共有結合されている2種の種を有する生体適合性ポリマーを概略的に示す図である。
 【図5C】レンズコアに共有結合されている2種の種を有する生体適合性ポリマーを概略的に示す図である。
 【図6A】キャプティブバブル試験を示す図である。
 【図6B】キャプティブバブル試験を示す図である。
 【図6C】キャプティブバブル試験を示す図である。
 【図7】活性化したレンズ表面を示す図である。
 【図8】主な反応物との第1および第2の反応の概略図である。
 【図9A】図8に示す反応物および反応のより細部を示す図である。

【図 9 B】図 8 に示す反応物および反応のより細部を示す図である。

【図 9 C】図 8 に示す反応物および反応のより細部を示す図である。

【図 9 D】図 8 に示す反応物および反応のより細部を示す図である。

【図 10 A】記載する典型的な方法の流れ図である。

【図 10 B】記載する典型的な方法の流れ図である。

【図 11 A】連続攪拌槽型反応器を概略的な見方で示す図である。

【図 11 B】連続攪拌槽型反応器を概略的な見方で示す図である。

【図 12 A】深さまたは組成の異なる両側のヒドロゲル層を有するレンズの製造方法を示す図である。

【図 12 B】深さまたは組成の異なる両側のヒドロゲル層を有するレンズの製造方法を示す図である。

10

【図 13】一部の実施形態に従って種々のデバイスに適用したコーティングについてのキャプティブバブル接触角結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本明細書では、生体適合性コーティングの生成方法を開示する。生体適合性コーティングは、医療デバイスの表面に生成することができる。生体適合性コーティングによって、医療デバイスの、接触する生体組織との適合性を改善することができる。本明細書で開示する工程では、有利なことに、医療デバイスをコーティングする急速な高収率の反応が可能になる。反応によって毒性の副生物は生成されず、医療デバイスをコーティングする場合、大きな利点である。反応は、水溶液中でも実施することができ、そのため、デバイス表面のコーティングの被覆が促進される。一部の実施形態では、医療デバイスは、コンタクトレンズでない。

20

生体適合性コーティングの性質は、特定の医療デバイス適用例に合わせて調整することができる。たとえば、コーティングは、血管ステント、カテーテル、または血管系で使用される他のデバイス上で、改善された耐タンパク質性および抗血栓形成特性を備えうる。たとえば、カテーテルコーティングによって、カテーテルを通る血流が増加する場合がある。生体適合性コーティングによって、カテーテルデバイスの湿潤性、滑性、耐タンパク質性、および抗血栓形成性も改善しうる。

【0014】

30

医療デバイスは、哺乳動物身体内または身体上で使用することができる。一部の実施形態では、医療デバイスは、哺乳動物身体内で使用される。一部の実施形態では、医療デバイスは、哺乳動物身体に埋め込まれる。一部の実施形態では、医療デバイスは、哺乳動物身体の外部表面に接触する。

図 1 A は、一実施形態に従うカテーテル 10 を図示するものである。カテーテル 10 は、ハンドル 11 および可撓性の外軸 14 を有する。カテーテル 10 は、ガイドワイヤ 12 を受け入れるように構成された内腔を有する。図 1 B は、ガイドワイヤ内腔 15 内のガイドワイヤ 12 の断面を示す、カテーテル 10 の断面を図示するものである。生体適合性コーティング 17 は、カテーテル 10 の外表面 16 上に生成される。

【0015】

40

図 2 A は、股関節に取って代わる人工器官インプラントを図示するものである。人工器官は、大腿骨中に固定される金属球および幹部と、寛骨中に固定される寛骨臼人工器官とを含む。生体適合性コーティングは、寛骨臼人工器官ならびに金属球および幹部人工器官の外面上に生成することができる。生体適合性コーティングによって、人工器官表面の滑性を改善し、金属球と寛骨臼人工器官の摩擦を軽減することができる。

図 2 B は、埋め込み型ペースメーカー 20 A を図示するものである。埋め込み型ペースメーカー 20 A は、電子工学区画 21 A と、絶縁ワイヤと、電極 22 B とを含む。埋め込み型ペースメーカー 20 A の電子工学区画 21 A、絶縁ワイヤ、および電極 22 B は、本明細書に記載の生体適合性コーティングで部分的または完全にコーティングすることができる。

50

【0016】

図2Cは、埋め込み型グルコースセンサー20Cを示すものである。グルコースセンサー20Cは、生体適合性コーティング23Cが施された外表面21Cを備えることができる。

図2Dは、ステント20Dを示すものである。ステント20Dは、生体適合性コーティング23Dが施された外表面21Dを有する。ステント20Dは、管状の形態で図示している。他のステント形状および形態もありうる。ステントは、血管への適用、胃腸への適用、および他の中空身体管腔において使用することができる。

【0017】

A. 生体適合性ポリマー層

本明細書で使用するとき、用語「生体適合性層」または「ヒドロゲル層」は、医療デバイス上の単一の連続層または種々のコーティングされた部分を指すことがある。

図1Bには、医療デバイスの外部を覆う単一生体適合性層として示したが、場合によっては、医療デバイスの一部分（たとえば、単一表面または表面の一部）だけが生体適合性ポリマー層でコーティングされることもあると認識される。場合によっては、生体適合性層は、組織と直接接触している表面など、医療デバイス表面の1つをコーティングするだけでもよい。さらに、層は、表面の全範囲をコーティングしていなくてもよい。

加えて、企図される他の実施形態は、2つ以上の不連続な生体適合性ポリマー層を含んでもよい。たとえば、第1の生体適合性ポリマー層が、1つの表面を少なくとも部分的に覆っていてもよく、第2の生体適合性ポリマー層が、第2の表面を少なくとも部分的に覆っていてもよい。第1および第2の生体適合性ポリマー層は、互いに境界を接していなくても共有していなくてもよい。

【0018】

ある特定の実施形態では、医療デバイスと、取り囲んでいるヒドロゲル層または生体適合性層の配列は、生体適合性ポリマー層が医療デバイスの外表面に結合されている層状構造であると理解してよい。生体適合性ポリマー層は、前面または後面上のいずれかに配置されていてもよい。一部の变形形態では、生体適合性層は、医療デバイスの一部分を覆うだけでもよい。

他の場合では、配列は、医療デバイスの一方の側に第1の生体適合性ポリマー層、医療デバイスのもう一方の側に第2の生体適合性ポリマー層を含んでもよい。コア層は、2つの生体適合性ポリマー層の間の中間層になる。第1および第2の層は、境界を共有していてもよいし（たとえば、連続層）、または独立した別々の層を形成していてもよい（たとえば、不連続層）。

【0019】

一部の場合では、医療デバイス上の層状配列は、Quira、米国特許出願第201200026457号および第201200026458号に記載されているような蛍光分析法によって、または別法として、走査電子顕微鏡法によって、確かめることができる。

加えて、生体適合性層は、全体にわたって、比較的均等な寸法、組成、および機械的性質を備えうる。生体適合性層は、層の全体にわたって、実質的に均等な厚さ、含水量、および化学組成を有しうる。一部の実施形態では、生体適合性層は、実質的に均質な組成、および実質的に均等な深さおよび/または厚さを有する。一部の実施形態では、ヒドロゲル層は、医療デバイスの外表面を実質的に取り囲む。他の実施形態では、ヒドロゲル層は、医療デバイスの一部分だけ、または医療デバイスの、体組織もしくは体液に接触する部分だけに適用することができる。

察しうるとおり、均等性は、必要ではなく、すべての状況に望ましくはないといえる。一部の場合では、単一の層が、寸法、組成、および/または機械的性質を含めて、異なる特性を有する部分を含むこともある。たとえば、層の一部分が、別の部分と異なる厚さを有する場合もあり、その結果、2つの部分間で差異のある含水量が生じることもある。

【0020】

場合によっては、医療デバイスは、デバイスの異なる部分に適用されたいくつものヒド

10

20

30

40

50

ロゲル層コーティングを含んでよい。異なるコーティングは、異なる性質を備えていてよい。異なる性質は、コーティングが適用されるデバイスの特定の部分に合わせて調整することができる。一部の例では、ヒドロゲル層の第1の部分は、第1の厚さを有してよく、ヒドロゲル層の第2の部分は、第2の厚さを有してよく、第1の厚さと第2の厚さは、異なっている。

【0021】

同様に、2つ以上の生体適合性層を使用する場合は、生体適合性ポリマー層は、いずれかの特性が共通していても、または異なっていてよい。たとえば、医療デバイスは、生体適合性ポリマーで非対称に層状化されてもよい。得られる生体適合性ポリマー層の深さ/厚さは、医療デバイスの相対する側にある層の間で差異があってもよい。この結果として、たとえば、コーティングされた医療デバイスの前に面する側と後側とで異なる機械的特性が生じてよい。

一部の变形形態では、生体適合性ポリマー層の平均厚さは、約25nm~約50nmの間の範囲でよい。特定の実施形態では、生体適合性層は、約1nm~約500nmの厚さを有する。例となる一実施形態では、生体適合性層の厚さは、約1nm~約10μmの間、約1nm~約50nmの間、約10nm~約200nmの間、約25nm~約200nmの間、約25nm~約100nmの間、約5nm~約50nmの間、約10nm~約50nmの間、約10nm~約35nmの間、約10nm~約25nmの間、または約1nm~約10nmの間である。一部の実施形態では、ヒドロゲル層は、約100nm未満の厚さを占める。一部の実施形態では、ヒドロゲル層は、約50nm未満の厚さを占める。一部の実施形態では、ヒドロゲル層は、約40nm未満の厚さを占める。一部の実施形態では、ヒドロゲル層は、約5nm~約30nmの間の厚さを有する。一部の実施形態では、ヒドロゲル層は、約1μm未満の厚さを有する。一部の実施形態では、ヒドロゲル層は、約10μm未満の厚さを有する。

【0022】

別の变形形態では、ヒドロゲル層の厚さまたは深さは、分子単層として表してもよいはずの層の倍数を単位として示してもよい。一部の実施形態では、生体適合性層は、分子単層の名目上の厚さを少なくとも5倍上回る厚さを有する。たとえば、一部の 경우에는、生体適合性ポリマー層は、PEG単層半径が約5nmであるPEG分子から形成される。PEG含有生体適合性ポリマー層は、層厚さまたは深さが、PEG単層半径のおよそ10倍となる、約50nmの厚さを有してよい。

限定はせず、本発明のコーティングされた医療デバイスの前面または後面の厚さは、本明細書に記載のとおり、完全に水和した状態の医療デバイスの横断面の、走査電子顕微鏡、AFM、または蛍光顕微鏡分析によって求めることができる。

【0023】

加えて、生体適合性層は、体積を有すると理解してよい。一部の 경우에는、層の第1の部分は、第1の体積 V_1 を有してよく、層の第2の部分は、第2の体積 V_2 を有してよい。体積は、層の推定表面積をもとにして算出することができる。また総体積は、単一の生体適合性層(たとえば、インプラント全体を覆う層)、または対応する体積を有する種々の層の合計の体積であると理解してよい。

体積の算出は、コンタクトレンズの例では、レンズコアの各側についておよそ1.25平方センチメートルという推定表面積をもとにすることができる。一部の 경우에는、生体適合性ポリマー層は、約15nl~約1.5μlの範囲の体積を有する。他の变形形態では、約7.5nl~約150nlの体積範囲が、約25nm~約500nmの包囲生体適合性厚さ範囲に相当する。異なる幾何形状を有する医療デバイスに対するコーティングについては、他の体積範囲も考えられる。たとえば、コーティングされたカテーテル形態における層は、輪の形状をなす。コーティング体積は、環の形状の寸法を使用して算出することができる。

【0024】

生体適合性層の含水量について、一部の実施形態では、含水量は、質量で水約50%~

10

20

30

40

50

約 98%の間である。一部の実施形態では、含水量は、質量で水約 80% ~ 約 98%の間である。一部の実施形態では、含水量は、質量で水約 85% ~ 約 98%の間である。他の実施形態では、生体適合性層は、質量で約 85% ~ 約 95%の間の水を含む。加えて、生体適合性層の含水量は、総含水量または質量 / 体積パーセントのいずれかで示してよい。生体適合性層のポリマー含有量も、質量 / 体積パーセントで記載してよい。

【0025】

生体適合性層は、1つまたは複数の亜集団または種を有する生体適合性ポリマー集団も含んでよい。一部の場合では、1つまたは複数の種または亜集団が架橋されて、生体適合性ポリマー層を形成している。生体適合性ポリマー層前駆体は、架橋性材料を含有する溶液中に用意することができる。1つまたは複数の種は、一度架橋されれば、生体適合性ポリマーコーティングを形成する。

一変形形態では、生体適合性層は、少なくとも部分的に架橋され合っただけで生体適合性層を形成している、第1のポリマー種と第2のポリマー種を含む。加えて、ポリマー種または亜集団は、線状および / または分枝状の成分を含んでよい。分枝状の種には、分枝数が、2アーム ~ 12アームの枝分かれの範囲であるポリマーを含めることができる。他の実施形態では、分枝状の種は、約 100分枝またはそれ以上を有する星状の枝分かれを含んでもよい。

図3Aに関して、第1の分枝状ポリマー種51および第2の分枝状ポリマー種52を概略的に示す。第1の分枝状ポリマー種51は、反応性官能基Aを有する4つの分枝アームをもつ。第2の分枝状ポリマー種52は、反応性官能基Nを有する4つの分枝アームをもって示される。一部の実施形態では、第1のポリマー種51の反応性部分Aは、第2のポリマー種52の反応性部分Bと反応するように適合させてある。部分AとBの反応によって、第1と第2のポリマー種間に共有結合性の架橋が形成されうる。図3Bは、第1のポリマー種の反応性基Aと第2のポリマー種の反応性基Bの反応によって形成されたA-N部分により架橋された第1および第2の種51、52を示す。一部の実施形態では、1つまたは複数のポリマーおよび / またはマクロマー種間の架橋作用によって、生体適合性ポリマー層が形成される。たとえば、ポリマー溶液中の1種または複数の架橋用ポリマー種によって、医療デバイスのコーティングに望ましい特性を有するヒドロゲルが形成されてもよい。

【0026】

察しうるとおり、第1および第2のポリマー種についての架橋の機序および / または反応としては、光化学架橋または熱架橋を含めて、当業界で知られているいくつかの適切な方法を挙げることができる。一部の場合では、架橋は、生体適合性層中の2種以上のポリマー種上にあるそれぞれの反応性基間の求核性共役反応、マイケル型反応（たとえば、1,4付加）、および / またはクリック反応によって起こるものでよい。

生体適合性層中の生体適合性ポリマー集団には、任意の適切なポリマーを使用しうる。一部の場合では、ポリマー集団として、ポリエチレングリコール（PEG）、ホスホリルコリン、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ビニルピロリジノン）、ポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）（PNIPAM）、ポリアクリルアミド（PAM）、ポリ（2-オキサゾリン）、ポリエチレンイミン（PEI）、ポリ（アクリル酸）、ポリメタクリレートなどのアクリルポリマー、高分子電解質、ヒアルロン酸、キトサン、およびデキストランから導かれる種が挙げられる。一部の実施形態では、PEGポリマー種またはマクロマーが生体適合性コーティングに使用される。一部の実施形態では、PAMポリマー種またはマクロマーが生体適合性コーティングに使用される。一部の実施形態では、PEGポリマー種またはマクロマーとPAM種またはマクロマーが生体適合性コーティングに使用される。

加えて、ポリマー種および亜集団には、反応してポリマー種または亜集団間に共有結合を形成して、記載の生体適合性ポリマー層を形成する、反応性官能基（たとえば、反応性求核性基および電子対受容体）を含めた、任意の適切な反応性部分を使用しうる。

【0027】

1. 反応性官能基

共有結合性の連結および架橋において有用な反応性官能基および反応の部類は、一般に当業界で知られている。一部の 경우에는、反応性官能基との反応の適切な部類として、比較的穏やかな条件下で進行するものが挙げられる。これらには、限定はしないが、求核置換（たとえば、アミンおよびアルコールのハロゲン化アシルおよび活性化エステルとの反応）、求電子置換（たとえば、エナミン反応）、ならびに炭素-炭素および炭素-ヘテロ原子多重結合への付加（たとえば、マイケル反応およびディールス-アルダー反応）が含まれる。これらおよび他の有用な反応は、たとえば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985、Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUE S, Academic Press, San Diego, 1996、およびFeeney et al., MODIFICATION OF PROTEIN S; Advances in Chemistry Series, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982において論述されている。

10

【0028】

a) アミンおよびアミノ反応性基

一実施形態では、反応性官能基は、第一級または第二級アミンなどのアミン、ヒドラジン、ヒドラジド、およびスルホニルヒドラジドから選択される一員である。アミンは、たとえば、アシル化、アルキル化、または酸化されていてもよい。アミノ反応性基の有用な非限定的例としては、N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)エステル、スルホ-NHSエステル、イミドエステル、イソシアネート、イソチオシアネート、アシルハライド、アリールアジド、p-ニトロフェニルエステル、アルデヒド、塩化スルホニル、およびカルボキシル基が挙げられる。

20

NHSエステルおよびスルホ-NHSエステルは、反応パートナーの（芳香族を含めた）第一級アミノ基と優先的に反応する。ヒスチジンのイミダゾール基は、反応に関して第一級アミンと競合することが知られているが、反応生成物は、不安定であり、容易に加水分解される。反応には、NHSエステルの酸カルボキシルに対するアミンの求核性作用が伴って、アミドが生成され、N-ヒドロキシスクシンイミドが放出される。

【0029】

イミドエステルは、たとえば、タンパク質のアミノ基との反応に最も特異的なアシル化試薬である。7~10の間のpHでは、イミドエステルは、第一級アミンだけと反応する。第一級アミンは、イミデートに求核性に作用して、高いpHでアミジンに、または低いpHで新たなイミデートに分解する中間体を生じる。新たなイミデートは、別の第一級アミンと反応し、したがって、2つのアミノ基を架橋する場合があり、これは、推定上は一官能価のイミデートが二官能的に反応する例である。第一級アミンとの反応の主な生成物は、もとのアミンより強い塩基であるアミジンである。したがって、もとのアミノ基の正電荷は、保持される。結果として、イミドエステルは、共役の全体としての電荷に影響を及ぼさない。

30

【0030】

イソシアネート（およびイソチオシアネート）は、共役成分の第一級アミンと反応して、安定な結合を形成する。スルフヒドリル、イミダゾール、およびチロシル基とのその反応では、比較的不安定な生成物が得られる。

40

アシルアジドも、アミノ特異的試薬として使用され、反応パートナーの求核性アミンは、弱アルカリ性条件下、たとえばpH 8.5で、酸性カルボキシル基に作用する。

1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼンなどのアリールハライドは、共役成分のアミノ基およびフェノール性基とだけでなく、そのスルフヒドリルおよびイミダゾール基とも優先的に反応する。

カルボン酸のp-ニトロフェニルエステルも、有用なアミノ反応性基である。試薬特異性は、あまり高くないものの、-および-アミノ基が最も急速に反応するようである。

【0031】

アルデヒドは、共役成分の第一級アミンと反応する。不安定ではあるが、アミノ基がア

50

ルデヒドと反応すると、シッフ塩基が生成する。しかし、シッフ塩基は、別の二重結合に共役したとき、安定する。両方の二重結合の共鳴する相互作用によって、シッフ連結の加水分解が妨げられる。その上、高い局所的濃度のアミンは、エチレン二重結合に作用して、安定したマイケル付加生成物を生成しうる。別法として、安定した結合は、還元アミノ化によって生成することもできる。

芳香族塩化スルホニルは、共役成分の様々な部位と反応するが、安定したスルホンアミド連結を結果として生じる、アミノ基との反応が最も重要である。

遊離カルボキシル基は、水および有機溶媒の両方に可溶性であるカルボジイミドと反応して、疑似尿素を形成し、疑似尿素は、次いで、使用可能なアミンに結合して、アミド連結をもたらす。たとえば、Yamada et al., *Biochemistry* 1981, 20: 4836-4842は、タンパク質をカルボジイミドで改質する方法を教示している。

10

【0032】

b) スルフヒドリルおよびスルフヒドリル反応性基

別の実施形態では、反応性官能基は、スルフヒドリル基（ジスルフィドに変換することができる）およびスルフヒドリル反応性基から選択される一員である。スルフヒドリル反応性基の有用な非限定的例としては、マレイミド、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アシル（プロモアセトアミドまたはクロロアセトアミドを含む）、ピリジルジスルフィド、およびチオフタルイミドが挙げられる。

マレイミドは、共役成分のスルフヒドリル基と優先的に反応して、安定したチオエーテル結合を形成する。マレイミドは、第一級アミノ基およびイミダゾール基とも、はるかに遅い速度で反応する。しかし、pH 7では、このpHにおいて単純なチオールの反応速度が対応するアミンの反応速度の1000倍になるので、マレイミド基をスルフヒドリルに特異的な基とみなすことができる。

20

【0033】

ハロゲン化アルキルは、スルフヒドリル基、スルフィド、イミダゾール、およびアミノ基と反応する。しかし、中性から弱アルカリ性のpHでは、ハロゲン化アルキルは、主としてスルフヒドリル基と反応して、安定したチオエーテル結合を形成する。より高いpHでは、アミノ基との反応に好都合となる。

ピリジルジスルフィドは、遊離のスルフヒドリル基とジスルフィド交換によって反応して、混合ジスルフィドを与える。結果として、ピリジルジスルフィドは、比較的特異的なスルフヒドリル反応性基である。

30

チオフタルイミドも、遊離のスルフヒドリル基と反応して、ジスルフィドを形成する。

【0034】

c) 他の反応性官能基

他の典型的な反応性官能基として、以下のものが挙げられる。

(a) カルボキシル基、ならびに、限定はしないが、N-ヒドロキシベンズトリアゾールエステル、酸ハロゲン化物、アシルイミダゾール、チオエステル、p-ニトロフェニルエステル、アルキル、アルケニル、アルキニル、および芳香族エステルを含めたその種々の誘導体、

40

(b) エステル、エーテル、アルデヒドなどに変換することのできるヒドロキシル基、
(c) ハロゲン化物が、たとえば、アミン、カルボン酸アニオン、チオールアニオン、カルボアニオン、アルコキシドイオンなどの求核性基で置き換えられ、それによって、結果としてハロゲン原子の部位において新たな基を共有結合させることのできる、ハロアルキル基、

(d) ディールス-アルダー反応に関与しうるジエノフィル基、たとえば、マレイミド基、

(e) 後続の誘導体化が、たとえば、イミン、ヒドラゾン、セミカルバゾン、オキシムなどのカルボニル誘導体の生成によって、またはグリニャール付加やアルキルリチウム付加などの機序によって可能になるような、アルデヒドまたはケトン基、

(f) たとえば、付加環化、アシル化、マイケル付加などにかけることのできるアルケン

50

、
 (g) たとえば、アミンおよびヒドロキシル基と反応しうるエポキシド、
 (h) ホスホルアミダイトおよび核酸合成において有用な他の標準官能基、および
 (i) 官能化された配位子と分子実体または表面間に共有結合を形成するのに有用な他の
 いずれかの官能基。

【0035】

d) 非特異的な反応性を有する反応性官能基

部位特異的な反応性部分の使用に加えて、本発明は、非特異的な反応性官能基の使用も
 企図する。非特異的な基としては、たとえば、光活性化可能な基が挙げられる。光活性化
 可能な基は、暗所において不活性であることが理想的であり、光の存在下で反応性種に変
 換される。一実施形態では、光活性化可能な基は、アジドが加熱されまたは光分解して生
 じたナイトレンのマクロマーから選択される。電子が不足したナイトレンは、非常に反応
 性であり、N-H、O-H、C-H、およびC=Cを含めた様々な化学結合と反応しうる
 。3タイプのアジド(アリール、アルキル、およびアシル誘導体)を用いることができる
 が、アリールアジドが現時点では好ましい。光分解後のアリールアジドの反応性は、C-
 H結合よりN-HおよびO-H結合で良好である。電子が不足したアリールナイトレンは
 、急速に環拡大して、デヒドロアゼピンを生成するが、デヒドロアゼピンは、C-H挿入
 生成物を生成するというより、求核化合物と反応する傾向がある。アリールアジドの反応
 性は、環中にニトロ基やヒドロキシル基などの電子吸引性置換基が存在することで増大す
 る場合がある。このような置換基は、アリールアジドの吸収極大をより長い波長へと押し
 上げる。非置換アリールアジドは、260~280nmの範囲の吸収極大を有するが、ヒ
 ドロキシおよびニトロアリールアジドは、305nmを越えるかなりの光を吸収する。し
 たがって、ヒドロキシおよびニトロアリールアジドは、非置換アリールアジドより、親和
 性成分への有害性の低い光分解条件を用いることを可能にするので、好ましいといえる。

典型的な実施形態では、光活性化可能な基は、フッ素化アリールアジドから選択される
 。フッ素化アリールアジドの光分解生成物は、アリールナイトレンであり、これらはすべ
 て、高い効率で、C-H結合挿入を始めとする、この基に特有な反応を経る(Keana et al
 I., J. Org. Chem. 55: 3640-3647, 1990)。

【0036】

別の実施形態では、光活性化可能な基は、ベンゾフェノン残基から選択される。ベンゾ
 フェノン試薬では、一般に、アリールアジド試薬より高い架橋収率が得られる。

別の実施形態では、光活性化可能な基は、ジアゾ化合物から選択されるが、ジアゾ化
 合物は、光分解すると、電子が不足したカルベンを生成する。こうしたカルベンは、C-H
 結合への挿入、(芳香族系を含めた)二重結合への付加、水素誘因、および求核中心への
 配位を含めた様々な反応を経て、炭素イオンを与える。

さらに別の実施形態では、光活性化可能な基は、ジアゾピルベートから選択される。た
 とえば、p-ニトロフェニルエステルのジアゾピルビン酸p-ニトロフェニルは、脂肪族
 アミンと反応して、ジアゾピルビン酸アミドを与えるが、ジアゾピルビン酸アミドは、紫
 外光分解を経て、アルデヒドを生成する。光分解したジアゾピルベートで修飾された親和
 性成分は、ホルムアルデヒドまたはグルタルアルデヒドのように反応する。

【0037】

反応パートナーに応じて反応性官能基を選択することは、当業者の技量の範囲内となる
 。一例として、NHSEステルなどの活性化エステルは、第一級アミンの有用なパートナ
 ーとなりうる。マレイミドなどのスルフヒドリル反応性基は、SH、すなわちチオール基
 の有用なパートナーとなりうる。

【0038】

本発明の化合物および標的部分(またはポリマーもしくはリンカー)上に見られる反応
 性官能基の、追加の典型的な組合せを表1に示す。

10

20

30

40

【表 1】

表1

化学官能基1	化学官能基2	連結	
ヒドロキシ	カルボキシ	エステル	
	ヒドロキシ	カルボネート	
	アミン	カルバメート	
	SO ₃	スルフェート	
	PO ₃	ホスフェート	
	カルボキシ	アシルオキシアルキル	
	ケトン	ケタール	10
	アルデヒド	アセタール	
	ヒドロキシ	無水物	
	メルカプト	メルカプト	ジスルフィド
カルボキシ		アシルオキシアルキルチ	
		オエーテル	
カルボキシ		チオエステル	
カルボキシ		アミノアミド	
メルカプト		チオエステル	
カルボキシ		アシルオキシアルキルエ	
		ステル	
カルボキシ		アシルオキシアルキルア	20
		ミド	
アミノ	アミノ	アシルオキシアルコキシ	
		カルボニル	
	カルボキシ	無水物	
	カルボキシ	N-アシルアミド	
	ヒドロキシ	エステル	
	ヒドロキシ	ヒドロキシメチルケトン	
		エステル	
	ヒドロキシ	アルコキシカルボニルオ	
		キシアルキル	
	カルボキシ	アシルオキシアルキルア	30
	ミン		
ホスフェート	カルボキシ	アシルオキシアルキルア	
		ミド	
	アミノ	尿素	
	カルボキシ	アミド	
	カルボキシ	アシルオキシアルコキシ	
		カルボニル	
	アミド	N-マンニツヒ塩基	
	カルボキシ	アシルオキシアルキルカ	
		ルバメート	40
	ヒドロキシ	ホスフェート	
酸素エステル	アミン	ホスホルアミデート	
	メルカプト	チオホスフェートエステ	
		ル	
ケトン	カルボキシ	エノールエステル	
	カルボキシ	アシルオキシアルキルス	
		ルホンアミド	
スルホンアミド	エステル	N-スルホニル-イミデー	
		ト	

当業者なら、こうした連結の多くは、様々な方法で、様々な条件を使用して生成できることを容易に察せられよう。エステル調製については、たとえば、Marchの前掲書、1157頁、チオエステルについては、Marchの前掲書、362~363、491、720~722、829、941、および1172頁、カルボネートについては、Marchの前掲書、346~347頁、カルバメートについては、Marchの前掲書、1156~57頁、アミドについては、Marchの前掲書、1152頁、尿素およびチオ尿素については、Marchの前掲書、1174頁、アセタールおよびケタールについては、Greenらの前掲書、178~210頁およびMarchの前掲書、1146頁、アシルオキシアルキル誘導体については、PRODRUGS: TOPICAL AND OCULAR DRUG DELIVERY, K. B. Sloan, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1992、エノールエステルについては、Marchの前掲書、1160頁、N-スルホニルイミデートについては、Bundgaard et al., J. Med. Chem., 31:2066 (1988)、無水物については、Marchの前掲書、355~56、636~37、990~91、および1154頁、N-アシルアミドについては、Marchの前掲書、379頁、N-マンニヒ塩基については、Marchの前掲書、800~02、および828、ヒドロキシメチルケトンエステルについては、Petracek et al. Annals NY Acad. Sci., 507:353-54 (1987)、ジスルフィドについては、Marchの前掲書、1160頁、ならびにホスホネートエステルおよびホスホンアミデートについて、を参照されたい。

10

反応性官能基は、反応性配位子類似体の組立に必要な反応に関与しないまたはその妨げとならないように選択することができる。別法として、反応性官能基は、保護基の存在によって、反応に関与しないように保護することもできる。当業者なら、選択された一式の反応条件の妨げとならないように特定の官能基をどのように保護するか理解されよう。有用な保護基の例については、Greene et al., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照されたい。

20

【0040】

一般に、本発明の化合物と標的（または他の）薬剤、また場合によりリンカー基との連結を形成する前に、化学官能基の少なくとも1つは、活性化される。当業者なら、ヒドロキシ、アミノ、およびカルボキシ基を始めとする様々な化学官能基が、様々な標準的方法および条件を使用して活性化できることを察せられよう。たとえば、配位子（または標的薬剤）のヒドロキシル基は、ホスゲンでの処理によって活性化すると、対応するクロロホルメートまたはp-ニトロフェニルクロロホルメートを生成して、対応するカルボネートを生成することができる。

30

【0041】

典型的な実施形態では、本発明は、カルボキシル官能基を含む標的薬剤を活用する。カルボキシル基は、たとえば、対応するハロゲン化アシルまたは活性エステルへの変換によって、活性化することができる。この反応は、Marchの前掲書、388~89頁で例示されているとおりの様々な条件下で実施することができる。典型的な実施形態では、ハロゲン化アシルは、カルボキシル含有基を塩化オキサリルと反応させて調製する。活性化した薬剤を、配位子または配位子-リンカーアーム組合せと組み合わせて、本発明の共役を生成する。当業者なら、カルボキシル含有標的薬剤の使用が単なる実例にすぎないこと、および他の多くの官能基を有する薬剤を、本発明の配位子に共役させうることを察せられよう。

40

【0042】

図4Aに関して、一部の実施形態では、反応性官能基は、チオールおよびスルホニル部分を含む。反応性求核性基は、電子対受容部分として機能するスルホニル基に対して反応するように適合させたチオール基でよい。第1のポリマー種が反応性チオール基を含んでおり、第2のポリマー種が反応性スルホニル基を含んでいる場合は、第1と第2の種間の架橋は、チオエーテル部分を介して形成されてよい（図4B）。

【0043】

他の変形形態では、生体適合性層中の1つまたは複数のポリマー種は、限定はしないが、アルキレンスルホニル部分、ジアルキレンスルホニル部分、エチレンスルホニル部分、

50

ジエチレンスルホニル部分などのスルホニル部分を介して共有結合によって連結している。別の変形形態では、生体適合性層中の1つまたは複数のポリマー種は、スルホニル部分およびチオエーテル部分、アルキレンスルホニル部分およびチオエーテル部分、ジアルキレンスルホニル部分およびチオエーテル部分、またはエチレンスルホニル部分およびチオエーテル部分、またはジエチレンスルホニル部分およびチオエーテル部分を介して共有結合によって連結している。

【0044】

別の変形形態では、生体適合性層中の1つまたは複数のポリマー種は、エステル部分、アルキレンエステル部分、エチレンエステル部分、チオエーテル部分、エステル部分およびチオエーテル部分、アルキレンエステル部分およびチオエーテル部分、またはエチレンエステル部分およびチオエーテル部分を介して共有結合によって連結している。

一部の実施形態では、生体適合性ポリマー集団中の反応性亜集団の比は、およそ1対1である。他の実施形態では、一つの亜集団または種の濃度が、別の種を約10%～約30%上回る。たとえば、電子対受容部分を有するポリマー種の濃度が、反応性求核性基を有する別のポリマー種を上回っていてもよい。

加えて、第1および第2のポリマー種の濃度がおよそ1対1である場合において、各種についての反応性部分の相対的な数は、ほぼ同じでも、または異なってもよい。たとえば、ポリマー種は、電子対受容部分を有する部位が、求核性基を有する他のポリマー種上の反応性部位の数に比べて、より多くてもよい。これは、たとえば、第1の分枝状ポリマー種が、求核性部分を有する第2のポリマー種に比べて、反応性電子対受容部位を備えたより多くのアームを有することにより実現されうる。

【0045】

2. PEG含有生体適合性層

一部の実施形態では、生体適合性層中のポリマーは、ポリエチレングリコール(PEG)を含む。PEGには、分子量が約1kDa～約40kDaの間である種を含めることができる。特定の実施形態では、PEG種は、分子量が約5kDa～約30kDaの間である。一部の実施形態では、生体適合性ポリマー集団は、ポリエチレングリコール(PEG)の1種からなる。他の変形形態では、少なくとも1つのアミノ、カルボキシル、チオール、ビニルスルホン、またはアクリレート部分を(生体適合性増強剤として)有するPEGポリマーの質量平均分子量 M_w は、約500～約1,000,000、または約1,000,000～約500,000となりうる。他の実施形態では、生体適合性ポリマー集団は、異なる各種のPEGを含む。

一部の場では、ポリマーは、PEGのサブユニットを含む。別の変形形態では、医療デバイスのPEG含有層のポリマーのサブユニットは、少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約90%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または少なくとも約99.5%が水である。

【0046】

一部の場では、PEG含有生体適合性層の含水量は、質量で水約59%～約98%の間である。他の実施形態では、生体適合性層は、質量で約50%～約75%の間の水を含む。他の実施形態では、生体適合性層は、質量で約75%～約95%の間の水を含む。他の実施形態では、生体適合性層は、質量で約85%～約95%の間の水を含む。

PEG含有生体適合性層は、一定の膨潤率を有するPEGヒドロゲルを含んでもよい。膨潤率を求めるには、PEGヒドロゲルを、重合の後直ちに秤量し、次いで、蒸留水に一定時間浸すことができる。膨潤したPEGヒドロゲルを再び秤量して、ポリマーネットワークへと吸収された水の量を求めて膨潤率を決定する。質量増加倍率(mass fold increase)も、水膨潤の前後のこの比較に基づいて求めることができる。一部の実施形態では、PEG含有層は、質量増加倍率が約10%未満、約8%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、または約1%未満である。一部の場では、質量増加倍率は、湿潤時のヒドロゲルを秤量し、次いでそれを脱水し、再びそれを秤量することにより測定する。そこで、質量増加倍率は、膨潤質量から乾燥質量

を減じ、膨潤質量で割ったものである。生体適合性層については、バルクヒドロゲルとは対照的に、水和していない基材をコーティングし、次いで質量変化の計算を行うことにより、質量増加倍率を得ることができるはずである。

【0047】

別の態様では、本発明は、2つの架橋性PEG種を有する生体適合性層を提供する。第1のPEG種は、PEGまたはPAMを含む第2の種上の別の反応性官能基に反応するように適合させた反応性官能基を含んでよい。記載した官能基（たとえば、先行する（A）（1）の部）のいずれもが、第1と第2のポリマー種間の架橋の形成に適するといえる。

一部の場合では、第1のポリマー種は、電子対受容部分を含み、第2のPEG種は、反応性求核性部分を含んでよい。電子対受容部分と求核性部分の反応によって一度架橋されれば、PEGポリマーネットワークは、一定含水量または濃度のヒドロゲルを形成する。PEGヒドロゲルは、医療デバイスの生体適合性コーティングの役割をして、湿潤性、滑性、耐タンパク質性、または抗血栓形成性を改善することができる。

【0048】

3. 活性薬剤

生体適合性ポリマー層は、1種または複数の活性薬剤を含んでもよい。活性薬剤の例としては、医薬剤、UV吸収剤、可視性着色剤、抗菌剤、抗血栓剤、生物活性剤、浸出性潤滑剤、浸出性涙液安定剤のいずれか1種または複数、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。活性薬剤の追加の例として、生物活性剤もしくは生物活性薬、ナノ粒子、細胞、溶質、またはタンパク質が挙げられる。物質および材料を医療デバイスに付着させて、デバイスと身体との相互作用を増大させてもよい。こうした物質は、ポリマー、薬物、または他の適切ないずれかの物質からなるものでよく、限定はしないが、眼乾燥疾患、緑内障、黄斑変性、心血管疾患、血栓症、腎不全、感染症、創傷、がん、またはアレルギーを含めた様々な病変の治療に使用してもよい。

活性薬剤の他の例として、抗菌剤が挙げられる。抗菌剤の一例は、銀ナノ粒子である。

【0049】

4. 相互侵入ポリマーネットワーク

外側のヒドロゲルネットワークは、同時または順次いずれかの重合ステップにおいて形成された相互侵入性ポリマーネットワーク（または半相互侵入性ポリマーネットワーク）からなるものでもよい。たとえば、最初の外側ヒドロゲル層を生成した後、アクリル酸などのモノマー溶液中で、架橋剤および開始剤と共に、層を膨潤させることができる。UV光に曝すと、第2の相互侵入性ネットワークが生成する。二重のネットワークによって、高い含水量および高い生体適合性を維持しながらも、付加的な機械的強度および耐久性が付与される。

【0050】

B. 医療デバイス

身体またはその組織もしくは流体のいずれかの内部に、またはそれと接触して配置される任意のデバイスを含めて、多くのデバイスは、生体適合性コーティングの恩恵を受けることになる。デバイスは、医学的手順の間に身体の内部に一時的に配置される場合もあり、または身体の内部に埋め込まれて短期間もしくは長期間使用される場合もある。

一部の実施形態では、デバイスは、流体を運搬し、または器具使用のための導管の役割をするように設計された人工の管であると定義される、カテーテルである。これには、限定はしないが、生理食塩水や透析のための血液などの流体を注入または除去するために動脈または静脈に配置されるカテーテルが含まれる。他の実施形態は、腹腔腔、膀胱、または頭蓋に配置されるカテーテルを含む。たとえば、カテーテルの外表面をコーティングすることができ、かつ/またはカテーテル管の内表面をコーティングすることができるであろう。

追加の実施形態は、腹腔腔、膀胱、または頭蓋に配置されるトロカールおよび内視鏡を含む。一部の実施形態では、医療デバイスは、腹腔鏡または腹腔鏡検査用具を包含する。さらなる実施形態は、心臓バイパス用の管材料に流体および血液を滴下注入するための管

10

20

30

40

50

材料を含む。

【0051】

一部の実施形態では、デバイスは、検出、伝達、データ記録、薬物などの生理活性物質の送達、または電氣的刺激の送達のために、皮膚、皮下組織、腹部、脊椎、胸部、脳、または他の体腔に配置される埋め込み型デバイスである。デバイスは、身体の内側に配置されて、短期間または長期間使用される場合がある。これには、限定はしないが、グルコースセンサー、内視鏡カメラ、バイタルサインモニター、薬物貯蔵デバイス、神経刺激器、超音波、乳房インプラント、シリコンインプラント、生理食塩水インプラント、ヘルニアメッシュ、陰茎インプラント、整形外科用の棒材、プレート、ピン、もしくは釘、ペースメーカー、心臓弁、耳用チューブ、動脈瘤コイル、または眼内レンズが含まれる。

10

一部の実施形態では、デバイスは、血管、胆管、腸、鼻腔路もしくは鼻腔、副鼻腔、または眼内チャネルを含めた腔を開いておくように構成されたステントである。

【0052】

ヒドロゲル層は、医療デバイスの生体適合性を向上させるように設計することができる。一例では、親水性層によって、ステントと関連する血栓症を減らすことができよう。別の例では、親水性層は、カテーテルまたは他のデバイスを通る血流が増加するように設計することができる。さらに別の例では、親水性層によって、埋め込まれたデバイスに対する哺乳動物の免疫系応答を低減することができる。

一部の実施形態では、医療デバイスは、哺乳動物身体上で外面的に使用されるように構成される。例としては、包帯、創傷被覆材、外界センサー、補聴器、または人工皮膚が挙げられる。

20

一部の実施形態では、医療デバイスは、試験ストリップでよい。試験ストリップの例としては、薬物、唾液、尿、血液、および精液試験ストリップが挙げられる。

一部の実施形態では、医療デバイスは、コンタクトレンズでない。

一部の実施形態では、所望の光学的特性にかなうようにヒドロゲル層の性質を選択することができる。たとえば、ヒドロゲル層を実質的に光学的に透明にすることもでき、またはヒドロゲル層およびデバイスを実質的に光学的に透明にすることもできる。一部の実施形態では、ヒドロゲル層を介したデバイスへの光の透過が可能になるように、ヒドロゲル層を適合させる。

30

【0053】

一部の実施形態では、X線の透過が弱まるようにヒドロゲル層の性質を選択または改質することができる。

一部の実施形態では、生物学的分子、グルコース、溶質、ポリマー、または薬物の拡散が可能になるようにヒドロゲル層を適合させる。

一部の実施形態では、ヒドロゲル層は、下部にあるデバイス表面より低い摩擦係数を有する。

一部の実施形態では、ヒドロゲル層は、下部にあるデバイス表面に比べて相対的に耐タンパク質性である。

【0054】

C. デバイスへの生体適合性層の結合

40

本発明の別の態様は、自身に共有結合によって連結され、結合されている生体適合性ポリマー層を有する、コーティングされた医療デバイスを提供する。生体適合性層と医療デバイスの外表面間の共有結合連結は、医療デバイスの外表面と生体適合性層の間に共有結合によって配置されている連結部分であると理解してよい。一部の場では、連結部分によって、生体適合性層がデバイスの外表面に共有結合される。

本明細書で開示するコーティングは、様々な異なる材料に適用することができる。外表面材料リストの例としては、ガラス、プラスチック、チタン、ステンレス鋼、ニチノール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリテトラフルオロエチレン (polytetrafluoroethylene)、ポリジメチルシロキサン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン尿素、ポ

50

リスチレン、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリメタクリル酸メチル、ポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリオルトエステル、酢酸セルロース、コラーゲン、または絹が挙げられる。デバイスの外表面は、これらの材料の1つまたは複数を有する部分を含むものでよい。一部の実施形態では、医療デバイスの外表面は、これらの材料の1つまたは複数から本質的になるものでよい。

【0055】

一部の実施形態では、連結部分は、少なくとも(A)(1)の部において記載した反応性官能基のいずれかを含んでよい。別の変形形態では、連結部分は、少なくとも(A)(1)の部で記載した反応性官能基の1つまたは複数間の反応から生成した、結果として生じる部分でもよい。たとえば、連結部分は、反応して生体適合性ポリマー層をデバイスに共有結合させる、生体適合性層中のポリマー種上にあるマイケル型電子対受容体(たとえば、スルホン基)などの電子対受容基を含んでもよい。

10

有利なことに、生体適合性ポリマー層は、生体適合性ポリマー層の架橋に利用される同様の反応によってデバイスに結合することができる。図5A~5Cに関して、生体適合性ポリマー層は、反応性基Aを有する第1のポリマー種P1および反応性基N1を有する第2のポリマー種P2を含む。先に述べたとおり、生体適合性ポリマー層は、第1のポリマー種と第2のポリマー種を、反応性基AとN1の反応によって架橋することにより生成してよい。図5Aは、医療デバイス60の前面64および後面62上での生体適合性層70A/70Bの生成を図示するものである。図5Aに示すとおり、架橋63によって、第1と第2の種が共有結合によって連結されて、デバイス60の前面64上に第1の生体適合性ポリマー層70A、後面62上に第2の生体適合性ポリマー層70Bが形成される。

20

【0056】

さらに図5Aに関して、第1のポリマー種は、デバイスの外表面とも共有結合61を形成する。示されるとおり、共有結合は、第1のポリマー種P1の反応性基Aとデバイス表面とによって形成される。一部の実施形態では、第1のポリマー種P1上の反応性基Aは、反応して、(1)生体適合性ポリマー層中でポリマー種を架橋し、(2)生成した生体適合性ポリマー層をデバイスに結合させる。このような場合では、それによって、A部分の第1の部分がN1部分と反応し、A部分の第2の部分がデバイス表面と反応することが可能になる。一部の場では、第1のポリマー種P1の濃度および/または第1のポリマー種の利用可能な反応性A部分の数は、対応する第2のポリマー種の濃度および/または利用可能な反応性N1部分を上回る。

30

【0057】

図5Bに関して、デバイスは、反応性部分N2を含んでもよい。反応性部分N2は、生体適合性ポリマー層中でポリマー種の反応性基と反応するように適合させてもよい。一部の場では、反応性部分N2は、ポリマー種の1つにしか反応しない。図5Cに関して、反応性部分N2は、第1の種P1上の反応性基Aと反応して、生体適合性ポリマー層とデバイス間に共有結合を形成する。

察しうるとおり、生体適合性ポリマー層をデバイスに結合させるための反応には、少なくとも(A)(1)の部に記載したものを始めとして、当業界で知られている適切ないくつかの方法を含めることができる。一部の場では、共有結合は、生体適合性層中の2つ以上のポリマー種上にあるそれぞれの反応性基間で、求核性共役反応、マイケル型反応(たとえば、1,4付加)、および/またはクリック反応によって起こる。

40

【0058】

一部の場では、反応性A基は、電子対受容体であり、反応性基N1およびN2は、反応性求核性基である。N1およびN2は、同じでも、または異なる反応性基でもよい。図5A~5Cに示す例で続けると、生体適合性ポリマー層は、反応性A基と反応性求核性基N1間の第1の反応によって形成される。加えて、生体適合性ポリマー層は、反応性A基と求核性基N2間の第2の反応によって、コアに共有結合される。2つの反応は、同じ反応容器中で同時またはほぼ同時に起こってもよい。

50

【0059】

反応性官能基がチオールおよびスルホニル部分を含む場合は、反応性A基は、第1のPEGマクロマー上のスルホニル基でよい。スルホン部分は、第1のPEGマクロマー上で電子対受容部分として機能する。反応性求核性基N1および/またはN2は、チオール基でよい(図4Aを参照のこと)。第1の反応について、第1と第2のマクロマーは、反応性チオールおよびスルホニル基によって架橋を形成するが、その結果としてチオエーテル部分を得ることができる(図4Bを参照のこと)。デバイス上のN2求核性基もチオールである場合は、第1のPEGマクロマー上のスルホニル部分とデバイスの表面上のN2間の反応によっても、チオエーテルが形成されてよい。

察しうるとおり、デバイス上の求核性基(または他のタイプの反応性基)は、生体適合性ポリマー層中の反応性基と同じになる必要はない。しかし、同じ反応性基を利用することで、それぞれの反応の制御性や予測性などのいくつかの利点を得ることができる。

他の変形形態では、生体適合性ポリマー層は、限定はしないが、アルキレンスルホニル部分、ジアルキレンスルホニル部分、エチレンスルホニル部分、ジエチレンスルホニル部分などのスルホニル部分を介してデバイス表面に共有結合によって連結している。別の変形形態では、生体適合性ポリマー層は、スルホニル部分およびチオエーテル部分、アルキレンスルホニル部分およびチオエーテル部分、ジアルキレンスルホニル部分およびチオエーテル部分、エチレンスルホニル部分およびチオエーテル部分、またはジエチレンスルホニル部分およびチオエーテル部分を介してデバイスに共有結合されている。

【0060】

別の変形形態では、生体適合性ポリマー層は、エステル部分、アルキレンエステル部分、エチレンエステル部分、チオエーテル部分、エステル部分およびチオエーテル部分、アルキレンエステル部分およびチオエーテル部分、またはエチレンエステル部分およびチオエーテル部分を介してデバイスに共有結合されている。

別の実施形態では、デバイスと生体適合性層間の連結は、他のいかなる形態の化学結合または会合も特に除外して、共有結合性である。たとえば、記載のとおりヒドロゲル層は、デバイスの表面に、共有結合からなる化学結合によって結合してよい。

【0061】

E. 接触角

有利なことに、企図するコーティングデバイスの一部は、互いに架橋され、さらに、全体として、デバイスまたは層に共有結合された親水性ポリマーの集団を有する、生体適合性ポリマー層を備える。そのため、生体適合性ポリマー層によって、デバイスの親水性を向上させることができる。

以下でさらに詳細に述べるとおり、ヒドロゲル層の親水性または湿潤性は、キャプティブバブル接触角試験として知られる方法を実行する接触角ゴニオメーターによって測定することができる。比較的高い親水性は、比較的小さい前進接触角と関連する。

開示する技術に従うデバイスの典型的な実施形態では、デバイスをバブル接触角試験にかけたとき、医療デバイスは、約20°~約75°の範囲の前進接触を示す。より詳細な実施形態では、医療デバイスは、約35°~約55°の範囲の前進接触を示す。

【0062】

図6A~6Cは、当技術の実施形態によって提供される、表面の湿潤性または親水性の代理的測定法として、デバイス業界で一般に使用されている、キャプティブバブル試験の態様を示す。図6Aに、キャプティブバブル試験用の装備100を示す。装備100は、試験デバイス104と連絡しているデバイス保持固定具102を含む。気泡106は、シリンジポンプ108から試験デバイスの表面に配置される。試験デバイス104は、曲線状の表面で図示しているが、しかし、異なる幾何形状を有するデバイスも試験することができる。

図6Bに、気泡をデバイスに対して膨張させ、またはデバイスから撤収するにつれて、水溶液中でデバイスの表面と気泡の間に生じる、接触角の概略図を示す。

図6Cに、泡がデバイス表面に対して膨張し、次いで撤収されるにつれて生じる一連の

10

20

30

40

50

概略的な角を示す。図面の左側に試験の「後退相」を示し、図面の右側に試験の「前進相」を示す。左に関して、泡とデバイスの中心接触点となる箇所において泡が最初に接触した後、相互接触の面積が拡大し、取り囲む水性間隙が中心接触点から後退する。したがって、これを「後退相」と称する。右に関して、泡が撤収されるにつれて、水溶液は、泡とデバイスの接触の中心点に向かって進行する。したがって、これを試験の「前進相」と称する。こうしたプロフィールは、試験の間ビデオ撮影して、動態を捕らえることができる。記録されたビデオ映像において、ソフトウェアを基盤とした境界検出および角度分離技術を使用して、泡とデバイスの界面における後退および前進角を測定することができる。

【0063】

試験の前進部分および後退部分両方において、小さい角は、デバイス表面の親和性が空気よりも水に対して相対的に高いことを表す。したがって、小さい接触角とデバイス表面の親水性または湿潤性とは、関連がある。対照的に、大きい接触角は、デバイス表面の水との親和性が相対的に不足していることを表す。この試験によって、当技術のデバイス実施形態の親水性を定量化することができる。

【0064】

典型的な実施形態では、記載のとおり生体適合性ポリマー層を有するデバイスは、前進接触角が、少なくとも 20° 、少なくとも 25° 、少なくとも 30° 、少なくとも 35° 、または少なくとも 40° である。別の実施形態では、前進接触角は、約 20° ～約 40° の間、約 20° ～約 35° の間、約 20° ～約 30° の間、約 20° ～約 25° の間、約 25° ～約 40° の間、約 25° ～約 35° の間、約 25° ～約 30° の間、約 30° ～約 40° の間、または約 35° ～約 40° の間である。別の変形形態では、前進接触角は、少なくとも約 8° 、少なくとも約 9° 、少なくとも約 10° 、少なくとも約 11° 、少なくとも約 12° 、または少なくとも約 13° である。例となる一実施形態では、前進接触角は、約 8° ～約 20° の間、約 8° ～約 17° の間、約 8° ～約 14° の間、約 8° ～約 12° の間、約 9° ～約 20° の間、約 9° ～約 17° の間、約 9° ～約 14° の間、約 9° ～約 12° の間、約 10° ～約 20° の間、約 10° ～約 17° の間、約 10° ～約 14° の間、約 10° ～約 12° の間、約 11° ～約 20° の間、約 11° ～約 17° の間、または約 11° ～約 14° の間である。

図15は、記載した企図される実施形態について測定した接触角を示すものである。記載した方法で作製された実施形態を測定したものについて、ロット番号を示す。

【0065】

F. コーティングデバイスまたは多層デバイスの作製方法

本発明の別の態様は、記載のコーティングおよび/または層状デバイスの作製方法を提供する。

一部の実施形態では、方法は、デバイスの表面を生体適合性ポリマー溶液と反応させるステップを含む。生体適合性ポリマー溶液は、デバイスの少なくとも一部分上で反応してコーティングを形成するように適合させた、1つまたは複数の亜集団または種を含有してよい。一部の場では、生体適合性ポリマー溶液は、デバイス上で反応して、架橋されたコーティングを形成する。コーティングは、部分的に、または実質的に完全に架橋されていてよい。

【0066】

図3Aに示すとおり、生体適合性ポリマー溶液は、反応性基Aを有する第1のポリマー種、および反応性基Nを有する第2のポリマー種を含んでよい。生体適合性ポリマー層は、第1と第2のポリマー種上の反応性基を反応させて、架橋生体適合性ポリマー層を形成することにより、医療デバイス表面上に生成することができる。図3Bに示すとおり、反応性基AおよびNは、第1と第2のポリマー種間に共有結合54を形成し、それによって2つの種を架橋し、その結果として生体適合性ポリマー層を得ることができる。一部の場では、それぞれのポリマー種上の第1と第2の反応性基間の反応によって、ヒドロゲルが形成される。

記載したとおり、任意の適切な反応を用いて生体適合性ポリマー層を形成しうる。そう

した反応としては、(限定はせず)求核性共役反応、マイケル型反応(たとえば、1,4求核付加反応)、および/またはクリック反応が挙げられる。一部の場合では、反応性基AおよびNは、それぞれ、電子対受容部分および求核性部分である。

【0067】

加えて、一部の变形形態では、生体適合性ポリマー層内のポリマー種または亜集団として、PEG種を挙げることができる。一部の場合では、第1のPEG種が、PEGやPAM種などの第2のポリマー種と反応して、生体適合性ポリマー層を形成する。たとえば、第1のPEG種は、第2のPEG種またはPAM種の求核性反応性部分に反応して、各ポリマー種を共有結合によって連結するように適合させた電子対受容体を含みうる。

一部の実施形態は、生体適合性ポリマー層とデバイスの間に共有結合を提供する。たとえば、生体適合性ポリマー層または溶液内のポリマー亜集団または種の1つまたは複数、デバイスに反応して、生体適合性層とデバイス間に共有結合を形成するように適合させてもよい。一部の場合では、生体適合性ポリマー層の結合方法は、ポリマー種の少なくとも1つを、デバイスの表面上の反応性部位と反応させて、ポリマー種とデバイス表面間に共有結合を形成するステップを含む。

【0068】

一部の実施形態では、デバイスの外表面を改質するステップは、pH調整、プラズマ活性化、光活性化、液体モノマー混合物の活性化、湿式活性化、および反応性部位をまだ残しているデバイスの外表面と反応するモノマーを加えることのうち、1つまたは複数を含む。

再び図5A~5Cに関して、第1のポリマー種P1は、デバイス60表面の反応性基N2に反応するように適合させた反応性基Aを含んでもよい。A基とN2基の反応の結果、第1のポリマー種P1とデバイス60間に共有結合61が生じる。示されるとおり、反応性基Aは、第2のポリマー種P2の別の反応性部分N1と反応して、生体適合性ポリマー層を形成するように適合させてあってもよい。そのため、P1とP2の第1の反応によって、生体適合性ポリマー層が形成され、第2の反応によって、生体適合性ポリマー層がデバイスに結合される。

【0069】

一部の場合では、第1のポリマー種P1上の同じ反応性基Aが、反応性部分N1またはN2のいずれかに反応しうる。一变形形態では、反応性A基の第1の部分がN1部分に反応し、この反応性基の第2の部分がN2部分に反応する。一部の実施形態では、反応性A基の第1および第2の部分は、同じ分子のポリマー種上にある。別の変形形態では、反応性A基の第1および第2の部分は、同じポリマー種の異なる分枝アーム上にある。P1とP2、およびP1とコアの二重反応は、同じ反応容器中で、同じ反応時間中に(または反応時間のいくらかの部分が重なって)起こってもよい。

記載したとおり、任意の適切な反応を用いて生体適合性ポリマー層を形成し、生体適合性ポリマー層を医療デバイスに結合させることができる。そうした反応としては、(限定はせず)求核性共役反応、マイケル型反応(たとえば、1,4求核付加反応)、および/またはクリック反応が挙げられる。たとえば、多数の反応がすべて求核性共役反応でもよい。別法として、多数の反応が、異なるタイプの反応でもよい。

【0070】

一部の実施形態では、第1および第2の反応は、求核性共役反応であり、より詳細には、両方が1,4-求核付加マイケル型反応である。例として、一部の実施形態では、第1のマクロマー集団の求核性反応性部分は、チオール基を含み、第2のマクロマー集団の電子対受容部分は、スルホン基を含む。

方法の他の実施形態では、第1および第2の求核性共役反応は、より広義には、「クリック」型反応と述べることができる。もともとはKarl Sharpless他が述べている、クリック反応とは、水性環境で起こり、大きな熱力学的力によって完了へと推し進められる結果として高い収率を実現し、かつ副生物を実質的に生じないまたは生態系に対して毒性でない副生物を生じるという特徴を有する、巨大分子のモジュール方式の組立

10

20

30

40

50

を指す。クリック反応は、毒性副生物なしに、水溶液中で速やかに高収率にデバイスを反応させることができるので、デバイスの製造への応用に有利である。

本発明者らのイマーシブ浸漬コーティング工程において、分枝状ポリマーの結合に使用してよいクリック型反応の他の例としては、(a)一般に、一般チオール-エンクリック反応、(b)Huisgen 1, 2-二極性付加環化を含めた[3+2]付加環化、(c)ディールス-アルダー反応、(d)イソニトリル(イソシアニド)とテトラジンの[4+1]付加環化、(e)特に、エポキシおよびアジリジン化合物のような小さい張力環に対する求核置換、(f)カルボニル化学事象様の尿素生成、および(g)チオリン(thiolylene)反応においてジヒドロキシル化またはアルキンが関与するものなどの炭素-炭素二重結合に対する付加反応が挙げられる。

10

【0071】

特定の実施形態において、記載のコーティングデバイスの作製方法は、デバイスの外表面を、生体適合性ポリマー溶液の第1のPEG種と反応させるステップであり、第1のPEG種が、電子対受容部分を含み、電子対受容部分の第1の部分が、第1の求核性共役反応によってデバイスの外表面に対して共有結合を形成する、ステップと、生体適合性ポリマー溶液の第1のPEG種を、生体適合性ポリマー溶液の第2のポリマー種と反応させるステップであり、第2のポリマー種が、第2の求核性共役反応において第1のPEG種の電子対受容部分の第2の部分に共有結合によって連結して、それによって第1と第2のポリマー種を少なくとも部分的に架橋するように適合させた求核性反応性部分を含む、ステップとを含み、第1および第2の求核性共役反応によって、PEGヒドロゲルコーティングが、デバイスの外表面に対して形成され、共有結合される。

20

【0072】

追加の実施形態では、方法は、デバイスの表面を活性化するステップを含む。表面を活性化することで、表面上に多数の化学反応性部位を生成することができる。反応性部位は、たとえば、生体適合性ポリマーと反応する求核性部位でよい。

図7に関して、反応性部位なしの医療デバイスの表面160を、活性化または修飾工程後の多数の反応性部位162と共に示す。一部の場合では、プラズマ工程を使用して、デバイスの表面を活性化する。活性化工程は、デバイスの外表面をガスプラズマに曝すステップを含んでもよい。一部の実施形態では、デバイスを保持デバイス、通常は金属に移し、真空プラズマチャンパーに入れる。デバイスを大気プラズマ中でプラズマ処理して、表面上に反応性部位を生成する。一部の場合では、大気プラズマを200mTorrで約3分間適用し、その結果、デバイス上に求核官能性部位が生じる。一部の実施形態では、プラズマ処理前にデバイスを脱水する。

30

【0073】

別の変形形態では、デバイス表面は、好ましくは酸素または窒素ガス中でのプラズマ処理によって活性化してもよい。たとえば、企図される工程は、コア材料を窒素プラズマ中で活性化することを含んでもよい。他の変形形態では、二酸化炭素、一酸化炭素、アルゴン、亜酸化窒素、水素、または空気中でのプラズマ処理によって表面を活性化してもよい。

一部の実施形態では、デバイスの外表面を改質することで、外表面上に多数の反応性求核性部位または多数の求電子性部位が生成される。

40

【0074】

一部の実施形態では、使用する予備重合混合物に、二官能価モノマーまたはポリマーを加えることにより、医療デバイスの他のいずれかの表面の改質を行って、医療デバイスの一部を生成してもよい。二官能価モノマーまたはポリマーは、コンタクトレンズの機械的性質を実質的に変化させない。二官能価モノマーまたはポリマーによって、医療デバイスの表面上に、追加の求核性または求電子性反応性部位が設けられる。

一部の実施形態では、医療デバイスの外表面を改質するステップは、医療デバイス表面と反応するが、反応後に依然として反応性部位を残すモノマーを加えることを含む。

他の実施形態では、デバイス表面の活性化は、漸増するpH、たとえば、11より高い

50

溶液 pH に曝して行うこともできる。

別の実施形態では、活性化は、分枝状生体適合性コーティング用ポリマーに反応性である基を含むようにモノマー混合物を修飾して行うこともできる。モノマー混合物の活性化は、直接の活性化でも、または、たとえば光または変化する pH によって切断される、保護された基を用いての活性化でもよい。他の場合では、メルカプトおよびアミノシランを含めた官能性シランのプラズマ重合を活性化に使用してもよい。加えて、アリルアルコールおよびアリルアミンのプラズマ重合も、活性化に使用することができる。

【0075】

一部の実施形態では、デバイスの活性化または修飾ステップの結果として、生体適合性ポリマー層のポリマー種の少なくとも1つと反応しうる反応性基 N 2 (図 5 B に示す) が生じる。一部の場合では、生体適合性ポリマー層中のポリマー種の少なくとも1つは、デバイス外表面上の多数の反応性部位の一部分と反応して、生体適合性ポリマー層とデバイス表面間に共有結合を形成する。一部の場合では、デバイス表面上に生体適合性ポリマー層を形成する前にデバイスを活性化する。

一部の実施形態では、コーティングデバイスを作製する工程は、活性化デバイス表面を、官能化された生体適合性ポリマーの集団と反応させるステップを含む。たとえば、生体適合性ポリマーは、求核性反応性部分で官能化した第 1 の垂集団と、電子対受容部分で官能化した第 2 の垂集団とを有する、官能化された分枝状生体適合性マクロマーの集団を含んでもよい。別の実施形態では、方法は、第 1 の求核性共役反応において 2 つのマクロマー垂集団の官能性部分を互いに反応させて、2 つのマクロマー垂集団間に共有結合を形成し、それによって架橋したポリマーネットワークを生成するステップを含んでもよい。

【0076】

方法は、第 2 の求核性共役反応において、第 2 のマクロマー垂集団の電子対受容部分と、活性化デバイス表面の求核性部分とを反応させて、電子対受容部分をデバイス表面に共有結合させるステップも含んでもよい。第 1 および第 2 の求核性共役反応により、完了すると、架橋した生体適合性ヒドロゲル層が共有結合されているデバイスが得られる。

記載したとおり、第 1 および第 2 の求核性共役反応は、反応物が異なっていることで異なる、同じタイプの反応でもよい。2 つの反応には、多数の反応に関係しうる電子対受容体を含む生体適合性ポリマー種などの、同じ電子対受容体が関与してもよい。多くの反応は、求核反応性親分子、一つの事例では、求核性部分を有する生体適合性ポリマー種、次の事例では、求核性部分を有するデバイス表面が別個であることで異なってもよい。

【0077】

図 8 に関して、2 つの典型的な共役付加反応 2 1 4、2 1 6、および主な反応物の概略図 2 0 0 を示す。主な反応物は、求核性部分 2 0 2 および電子対受容部分 2 0 4 であることが理解することができる。第 1 の反応において、PEG - チオール 2 0 6 などの求核性官能性部分を有する反応物は、PEG - スルホン 2 0 4 などの電子対受容官能性部分を有する反応物 2 0 4 と反応し、反応 2 1 4 の生成物は、中心チオエーテル結合を介して連結された、一对の連結した PEG 分子である。官能化された PEG 分子の間で反応が進行するにつれて、PEG は、連結されたネットワークの形をとり、PEG ネットワークは生体適合性であるため、水性環境において、ネットワークは、統合されたヒドロゲルの形をとる。

【0078】

第 2 の反応 2 1 6 において、PEG - スルホン 2 0 4 などの電子対受容官能性部分を有する反応物 2 0 4 は、医療デバイスの表面上の求核性部位 2 1 0 と反応し、この第 2 の反応 2 1 6 の生成物は、PEG - スルホンとデバイス間の共有結合である。上記のとおり、活性化したデバイス表面に共有結合によって連結する個々の分子はまた、ヒドロゲル構造の構成要素として含められるので、ヒドロゲル構造は、全体として、共有結合によってデバイスに連結される。

図 9 A ~ 9 D には、図 8 に概略的に示す反応物および反応のより綿密で詳細な態様を示す。図 9 A は、プラズマ処理によって活性化されて、活性化求核性部位の下地で覆われたデバイス表面が生じたデバイス表面を示す。図 9 B は、PEG 分子、ビニルスルホン部分

などのマイケル型電子受容体、チオールなどの求核性官能基、およびマイケル型反応それ自体の詳細を含めて、反応物の例の構造を示す。

【0079】

図9C～9Dは、分枝状生体適合性ポリマー種の2つの垂集団、すなわち、求核性官能基(N)を有する第1の垂集団、および電子対受容官能基(A)を有する第2の垂集団が、求核性に活性化された(N)デバイスが浸されている反応溶液中にある、反応工程を示す。図9Dの下方部分では、図8に示すとおり第1の反応によって、2つの垂集団の個々の反応成員が、その官能基を介して連結し合っ、ヒドロゲルネットワークを形成し始めている。また、図8に示すとおり第2の反応によって、生体適合性ポリマーの電子対受容部分(A)は、デバイス表面上の求核性部位との共有結合に関与し、その結果、ヒドロゲルネットワークが、デバイス表面に共有結合されている。

10

図10A～10Bに、ヒドロゲル膜が共有結合されているデバイスを作製する工程の2つの変形形態の流れ図を示す。図10Aは、プラズマ活性化法を含む工程を示す。そのようなプラズマ処理は、酸素プラズマまたは窒素プラズマのいずれへの露出を含んでもよい。図10Bは、化学的または「湿式」活性化法を含む工程を示す。

図10Aに記載するとおり、医療デバイス表面320はプラズマ処理322して、デバイス表面上に多数の反応性部位が形成される。これは、デバイスを真空プラズマチャンバーに入れることにより実現できる。一部の実施形態では、デバイスを保持デバイス、通常は金属に移し、真空プラズマチャンバーに入れる。

20

【0080】

さらに図10Aに関して、デバイス表面を活性化した後、活性化デバイスを、コーティング用ポリマーおよび/またはコーティング用ポリマー種もしくは前駆体を含む溶液に入れる324。コーティング用ポリマーは、官能化された分枝状PEG種の垂集団を含む生体適合性ポリマー集団を含めて、記載の生体適合性ポリマーのいずれでもよい。一部の場では、溶液は、イソプロピルアルコールおよび水も含む。溶液は、pHが7より高くてもよい。溶液は、かき混ぜて、十分に攪拌された浴を作ってもよく、デバイスは、溶液中でしばらくインキュベートされる。一部の場では、インキュベート時間は、約50分である。

【0081】

コーティング工程は、デバイスから望ましくない成分を除去する抽出ステップを含んでもよい。たとえば、ベースまたは基材にシリコン系レンズコアを使用する場では、レンズコア中の未反応のシリコン分子をデバイスの外へ抽出し、または拡散させる。抽出工程によって、デバイスから体組織へと浸出しかねないコア原料(たとえば、シリコン含有コアの原料シリコン)が除去されることは有利である。そのため、工程のさらなるステップは、イソプロピルアルコールと水からなる溶液にデバイスを約50分などの一定時間移して326、デバイスから未反応のシリコン分子を引き続き抽出することを含んでもよい。加えて、第2のすすぎ328として、イソプロピルアルコールと水からなる新鮮な溶液にデバイスを約50分などの一定期間移して、デバイスから未反応のシリコン分子をさらに抽出してもよい。一部の变形形態では、デバイスを水浴にも移して330、一定時間(たとえば、約50分)水中で平衡化してもよい。

30

40

加えて、図10Aに示すとおり、デバイスは、包装溶液を含んだ包装容器に移す332ことができる。デバイスは、オートクレーブ処理334してもよい。一部の場では、デバイスを約250°Fで約30分間オートクレーブ処理する。

【0082】

図10Bには、デバイスを活性化し、活性化したデバイスをコーティングする湿式活性化工程に記載する。工程は、水和した状態の医療デバイス370から始めることができる。次のステップは、水和したデバイスの活性化372を含んでもよい。これは、プラズマまたは化学処理によって実現することができる。たとえば、オゾンを使用して、デバイス表面を活性化してもよい。一度活性化したなら、活性化デバイスを、コーティング用材料を含有する溶液の中に入れてよい374。溶液は、記載のとおり生体適合性ポリマー溶液お

50

よび水を含むものでよい。一部の場合では、溶液は、7より高いpHである。溶液は、かき混ぜて、十分に攪拌された浴を作ってもよく、デバイスは、その中でインキュベートされる。一部の場合では、デバイスは、約50分間インキュベートされる。

【0083】

次に、デバイスを水浴に移して、水中で平衡化376してもよい。平衡化ステップは、デバイスから過剰のポリマーを洗浄するのにも役立つ場合がある。デバイスは、水中で約50分間平衡化されてもよい。デバイスは、包装溶液を含んだ包装容器に移す378ことができる。加えて、別のステップとして、デバイスをオートクレーブ処理してもよい。一部の場合では、デバイスは、約250°Fで約30分間オートクレーブ処理される。オートクレーブ処理ステップ後、得られるコーティングデバイスは、すぐに使用できる状態382である。

有利なことに、本明細書に記載の方法は、現在業界で用いられているデバイス製造工程と一体化することのできる、費用効果のあるコーティング工程を提供する。

方法の一部の実施形態は、活性化したデバイスを、攪拌された容器内の反応溶液に投入し、溶液は、生体適合性マクロマー反応物を含み、反応容器は、適切な反応条件を実現するように操作される、投入法であると理解してよい。反応容器および条件の様子は、生物化学工学用語で、連続攪拌反応槽(CSTR)において行われると理解してよい。典型的な実施形態では、反応ステップは、水性溶媒を含んだ反応溶液内で行われる。そのような水性溶媒としては、水、メタノール、エタノール、またはPEGを可溶化する適切ないずれかの水性溶媒のいずれか1種または複数を挙げることができる。

【0084】

図11Aは、記載の反応を実施するのに適する連続攪拌槽反応器(CSTR)400の概略図を示す。CSTR400は、槽内で反応内容を攪拌するための攪拌機402を含む。供給ラインまたは導管によって、少なくとも1種のポリマー種を含有する生体適合性ポリマー溶液を始めとする反応溶液の投入または流入406が可能になる。示されるとおり、第1および第2のポリマー種は、CSTR400に流れ込む。一部の場合では、第1および第2のポリマー種は、異なる流量VP1およびVP2をそれぞれ有する。他の場合では、流量は、同じでもよい。

図11Aには、CSTR400における、センサー404aおよび404bなどの複数の埋め込み型医療デバイスを示す。一部の場合では、埋め込み型医療デバイスは、開口部または保持された埋め込み型医療デバイスとCSTR中の溶液との接触を可能にするのに十分な多孔度を備えたメッシュホルダーに保持されていてもよい。当業者ならば、コーティングされる医療デバイスの大きさおよび形状に基づき、異なる槽幾何形状を使用できることを察せられよう。

【0085】

図11Aには、CSTR400から流体を取り出すための排出または流出開口部または導管408も示す。一部の場合では、取り出される液体は、使用済み反応流体である。除去される流体の流量は、 V_0 として設計することができる。

一部の場合では、 T_p は、ポリマー滞留時間を示し、 T_c は、CSTR400におけるコンタクト滞留時間を示す。図11Bには、 T_p が1~72時間であり、 T_c が0.25~24時間である、CSTR400におけるポリマーコーティング粒度と時間の関係を示す。

【0086】

一部の変形形態では、反応溶液内で、溶液中の総生体適合性マクロマー濃度は、通常、約0.01(w/v)%~約0.50(w/v)%の間の範囲である。一部の実施形態では、第1および第2のマクロマー亜集団は、溶液中に実質的に同等の濃度で存在する。しかし、他の実施形態では、第2のマクロマー亜集団の反応性部分(電子対受容体)の濃度は、第1のマクロマー亜集団の反応性部分(求核性基)の濃度を上回る。

求核性反応性部分に対して過剰の電子対反応性部分を有することは、ヒドロゲルでコーティングされた医療デバイスの実施形態をなす目的では、そのように官能化した生体適合性ポリマー亜集団の電子対受容部分が2つの反応に関与できるという点で、本明細書に含

10

20

30

40

50

まれる反応に有利となりうる。電子対受容体で官能化したポリマー亜集団は、(1) 求核性基で官能化した亜集団との共有結合性架橋、および(2) 医療デバイス表面上の求核性部位への共有結合に関与する。対照的に、求核性部分で官能化したポリマー亜集団は、自らが、電子対受容部分で官能化したポリマー亜集団を引き付ける、単一の反応だけに関与する。

【0087】

反応物濃度は、適宜、マクロマーそれ自体の濃度ではなく、関与するマクロマーの反応性部分の相対濃度について示す場合もある。こうするのは、実際に反応に関与する機能部分でマクロマーが修飾されている度合いにばらつきがある可能性があるためである。したがって、一部の反応実施形態では、第2のマクロマー亜集団の反応性部分の濃度は、第1のマクロマー亜集団の反応性部分の濃度を少なくとも約1%上回る。より詳細な実施形態では、第2のマクロマー亜集団の反応性部分の濃度は、第1のマクロマー亜集団の反応性部分の濃度を、約1%~約30%の間の範囲の量だけ上回る。さらにより詳細な実施形態では、第2のマクロマー亜集団の反応性部分の濃度は、第1のマクロマー亜集団の反応性部分の濃度を、約5%~約20%の間の範囲の量だけ上回る。

10

【0088】

ここで反応条件の態様に戻って、一部の実施形態では、反応ステップは、約5分~約24時間の間の期間にわたり実施される。特定の実施形態では、反応ステップは、約0.5時間~約2時間の間の期間にわたり実施される。一部の実施形態では、反応ステップは、約15~約100の間の範囲の温度で実施される。より詳細な実施形態では、反応ステップは、約20~約40の間の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、反応ステップは、約7~約11の間のpHで実施される。

20

【0089】

一部の実施形態では、チオール基で末端に官能化した10kDaの4アーム分枝状PEG、およびビニルスルホン基で末端に官能化した10kDaの8アーム分枝状PEGを含有する希薄反応溶液中で、活性化したデバイスをインキュベートする。希薄溶液は、0.01~0.5%の間の総ポリマーを含有し、ビニルスルホン基が10%過剰である。反応は、水性条件、メタノール、エタノール、またはPEGが可溶性である他の溶媒中で実施することができる。反応は、約15~約100の間の温度範囲で実施することができる。反応は、約20~約40の間の温度範囲で実施することができる。反応は、約5分~約24時間の間から実施することができる。反応は、好ましくは約5~約11の範囲の塩基性のpHで実施することができる。反応は、好ましくは約7~約11の範囲の塩基性のpHで実施することができる。

30

【0090】

希薄溶液中でポリマー反応が進行するにつれて、分枝状ポリマーが互いに反応しながら、ヒドロゲル(たとえば、架橋生体適合性ポリマー粒子)が形成される。反応の進捗は、動的光散乱技術を使用してモニターして、ヒドロゲル粒径および/またはマクロマー凝集レベルを、ヒドロゲルネットワークが形成されるのに応じて、測定することができる。温度、pH、対流スピード、および濃度は、反応速度、ヒドロゲル粒径、および形成速度に影響する。可視光より小さいヒドロゲル粒子は、デバイスに光学的ひずみを引き起こさない。層厚さは、反応の過程においてヒドロゲル形成をモニターすることにより調節できる。

40

一部の变形形態では、ポリエチレングリコールを生体適合性ポリマーとする。しかし、他の多官能性天然および合成生体適合性ポリマー、たとえば、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルピロリジノン)、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)(PNIPAM)およびポリアクリルアミド(PAM)、ポリ(2-オキサゾリン)およびポリエチレンイミン(PEI)、ポリ(アクリル酸)、ポリメタクリレートおよび他のアクリルポリマー、高分子電解質、ヒアルロン酸、キトサン、デキストランを使用することもできる。

【0091】

他の実施形態では、方法は、デバイスに共有結合されているデバイス表面上に、架橋生

50

体適合性ポリマー層を形成するステップを含む。分枝状生体適合性ポリマー間の共有結合は、ビニルスルホンとチオール間のマイケル型求核性共役付加反応によって生じるものでよく、生体適合性ポリマーとデバイス表面の共有結合は、ビニルスルホンと、活性化ステップの間に生成された求核化合物との共役付加反応によって生じるものでよい。一部の場
合では、求核性化合物の反応性は、pHが上昇するにつれて、分子がますます脱プロトン
化されるので増大する。

【0092】

別の変形形態では、エノレートと共役カルボニル間の任意の一般マイケル型反応を使用
しうる。たとえば、ビニルスルホンの代わりに、アクリレート、メタクリレート、または
マレイミドを用いることができる。他の例には、共役カルボニルへの付加に有効な求核試
薬としてのギルマン試薬が含まれる。s t o r k エナミン反応は、エナミンと共役カルボ
ニルを使用して実施することができる。

追加の共有結合性反応機序として、オキシム連結を生じる、アルデヒドやケトンなどの
求電子試薬とのヒドロキシルアミン反応が挙げられる。

追加の共有結合性反応機序として、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステルのアミン
との反応が挙げられる。

追加の共有結合性反応機序として、ウレタン連結を生成する、アルコールおよびアミン
を含めた求核試薬とのイソシアネート反応が挙げられる。

別の実施形態では、流し込成形技術を使用して、PEG含有層をデバイスに結合させる
ことができる。まず、デバイスを改質して、PEGマクロマーと共有結合的に反応する表
面基を確実に存在させる。次に、デバイスと同じまたは同様の形状の、上部パートと下部
パートを含んだ型を準備する。デバイスを液状マクロマーPEG溶液と共に型に入れ、半
分ずつの型を合わせる。PEGは、およそ1時間かけて熱硬化させることができ、型を解
体する。

【0093】

PEG含有層は、浸漬コーティング法を使用してデバイスに結合させることもできる。
まず、デバイスを改質して、PEGマクロマーと共有結合的に反応する表面基を確実に存
在させる。たとえば、表面基は、プラズマ処理ステップにおいて、または塩基性溶液中で
インキュベートすることにより、または反応性基をモノマー混合物に含めることにより、
発生させることができる。次に、反応性分枝状生体適合性ポリマーの希薄溶液からなる浸
漬コーティング溶液を調製する。活性化したデバイスを浸漬コーティング溶液に入れ、1
~24時間インキュベートする。インキュベートに続いて、デバイスを十分にすすぎ、次
いで過剰の体積の緩衝溶液中でオートクレーブ処理してから、キャプティブバブル接触角
を測定する。

【0094】

代替法では、別の浸漬コーティング法を使用して、生体適合性ポリマー層をデバイスに
共有結合させることができる。まず、デバイスを改質して、生体適合性マクロマーに共有
結合的に反応性である表面化学部分を作ることができる。たとえば、表面基は、プラズマ
処理ステップにおいて、または塩基性溶液中でインキュベートすることにより、または反
応性基をモノマー混合物に含めることにより、発生させることができる。次に、反応性分
枝状生体適合性ポリマーの希薄溶液からなる浸漬コーティング溶液を調製することができ
る。たとえば、希薄溶液は、ビニルスルホンおよびチオールで末端に官能化した分枝状ポ
リ(エチレングリコール)を含んだ0.2Mトリエタノールアミン含有溶液からなるもの
にすることができる。活性化したデバイスを浸漬コーティング溶液に入れ、約20~約
60の間の温度で1~24時間インキュベートする。インキュベートに続いて、デバイ
スを十分にすすぎ、次いで、過剰の体積のリン酸緩衝食塩水中でオートクレーブ処理す
る。

【0095】

典型的な実施形態では、本発明は、本明細書に記載のデバイスの作製方法を提供する。
方法は、活性化したデバイスと浸漬コーティング溶液を接触させ、それによってコンタク

10

20

30

40

50

トレンズを作製するステップを含む。典型的な実施形態では、方法は、デバイスを活性化し、それによって活性化したデバイスを創出するステップをさらに含む。デバイスは、当業者に知られている方法または本明細書に記載の方法によって、たとえば、プラズマ処理もしくは塩基性溶液中でのインキュベーションによって、または反応性基をモノマー混合物に含めることによって活性化することができる。典型的な実施形態では、接触は、1～24時間の間、1～12時間、12～24時間、または6～18時間実施される。典型的な実施形態では、方法は、接触ステップの後にデバイスをすすぐステップをさらに含む。典型的な実施形態では、方法は、接触ステップの後にデバイスをオートクレーブ処理するステップをさらに含む。典型的な実施形態では、方法は、すすぎステップの後にデバイスをオートクレーブ処理するステップをさらに含む。

10

【0096】

別の実施形態では、コーティングデバイスを生成する代替法として、反応性超音波スプレーコーティングを使用して、架橋ヒドロゲルの薄い接着層で基材をコーティングする、スプレーコーティング手法が挙げられる。ビニルスルホンで末端をキャップした分枝状PEGと、チオールで末端をキャップした分枝状PEGとを含む2成分ヒドロゲルを使用して、架橋した薄膜を生成した。2種の成分は、超音波スプレーノズル上に同時に滴下され、そこで合わさり、小さい液体粒子へと微粒化され、次いでこれが空気シース中で基材に向けて加速される。反応速度は、表面上での固体構造の生成に足る速さであるが、成分がノズルで混合されて即座に重合しない遅さの反応に確実になるように調節する。

スケール変更した製造に適すると考えられる代替スプレー法は、正確な薄膜コーティングを可能にする技術である、超音波スプレーコーティングである。超音波スプレーコーティングは、ステント用に、超小型電子技術業界で以前から用いられており、現在はいくつかの大量生産ラインで使用されている。コーティングデバイス原型の生成には、最先端のSonotek機器を使用した。この技術により、3Dプリンティングが可能になり、したがって、センサーまたは電子装置が内蔵された複雑なデバイス構造を構築するためのプラットフォームが得られる潜在的可能性がある。

20

【0097】

Sonotek機器は、溶液をチップに付着させる2つの供給ラインを備えた、超音波によって駆動されるスプレーノズルを有する。2成分ヒドロゲル系は、PEGビニルスルホン成分を、トリエタノールアミン(TEOA、有機塩基として働く)を含有するメタノールに、PEGチオール成分を純粋なメタノールに溶解させるものである。2種の溶液は、毎分5 μ lの速度でノズルチップに送達され、各PEG成分の濃度は、等体積の各成分が混ざって、ビニルスルホン基の10%モル濃度過剰に達するように調節される。溶液は、超音波チップに付着すると、混ざり、微粒化されて、直径がおよそ20 μ mである液滴になる。次いで、加圧された空気シースによって、液滴は、コーティングされる表面に向けて加速される。PEGビニルスルホン成分にFITC-マレイミドを含めることにより、それを混合し、架橋させる結果として、皮膜となりうる皮膜付着が得られる。TEOAの濃度および6:1のTEOA:SHモル比で特定された濃度により、様々なデバイス基材に、均等な架橋ヒドロゲルを付着させることができるはずである。代替水性スプレーコーティング法も試験し、実行可能であることが示されたが、しかし、デバイス基材については、メタノール工程によって、約5 μ mの非常に均等な皮膜が有利に生成される。コーティングデバイスでの接触角測定では、付着した皮膜の完全性が実証された。

30

40

【0098】

図12Aおよび12Bには、ヒドロゲル層の各側の組成および深さの異なる両側ヒドロゲル層が共有結合されているデバイスの作製に向けられる技術の方法の代替実施形態を示す。一部の例では、それぞれ2つの表面と関連するヒドロゲルコーティングの厚さまたは組成に関して非対称(凸側対凹側)であるデバイスを製造することが有利な場合もある。たとえば、凹(または後部)デバイス表面上に、凸(または前部)デバイス表面上の層より厚いヒドロゲル層を生成することが有利な場合もある。

【0099】

50

図12Aは、UV遮断剤を含有するデバイス500を、コーティング用ポリマーの非混合溶液502に浸漬し、次いでUV光504に曝す、凹面503上により厚い生体適合性を有するデバイスの製造方法を示す。UV光によって、ポリマー間の反応ならびにポリマーと表面との間の反応が加速される。光は、デバイス表面に対して垂直のベクトルで、直接前部側503に接触し、後部側501を通り抜けて、デバイスに当たる。デバイスにUV遮断剤が存在するために、後部側503は、より高い線量のUV光に曝されるが、前部側501は、比較的低い線量を受け取る。この非対称のUV供与によって、種々の厚さの層が生じる。層厚さ制御において完全に独立した変形形態を得るために、種々の強度の光供与量を使用して、各側から照らすこともできる。

【0100】

図12Bは、デバイス500の凹面503上により厚いヒドロゲル層を生成する代替法を示す。示されるとおり、デバイス500の凸面501は、真空チャック506に保持され、その間凹面503は、コーティング用ポリマー502に曝される。真空吸引によって、水性溶媒がデバイス500を介して引っ張られ、その間凹面503のデバイス界面でコーティング用ポリマーが濃縮される。所望の層厚さを実現した後、デバイス500をチャック506から取り外す。一部の变形形態では、次いでデバイス500を、よく混合したコーティング用ポリマーの浴に入れて、デバイスの両側にヒドロゲル層を引き続き構築する。

【0101】

G. 実施例

ヒドロゲルコーティングの追加の性質およびヒドロゲルコーティングの生成工程を、例において説明する。例において詳述される工程およびコーティングの性質は、コンタクトレンズについて詳述するものであるが、しかし、コーティングの性質および工程は、本明細書で開示する追加の医療デバイスに適用可能である。例は、本発明の範囲を規定または限定するものでない。

(例1)

シリコンヒドロゲルレンズの官能化。シリコンヒドロゲルレンズは、官能化の前に精製水中に保管した。10体積%のジビニルスルホンと0.5Mの炭酸水素ナトリウムに溶かした溶液(pH11)を調製した。溶液10mLあたり6枚のレンズの比率でレンズを溶液に加え、振盪プレート上で60分間激しく混合した。レンズを取り出し、ストレーナーにおいて洗浄して余分の反応溶液を除去し、精製水の容器に、水20mLあたり1枚のレンズの比率で加えた。これらを振盪プレート上で60分間激しく混合した。洗浄手順をもう2回繰り返して合計3回洗浄した。次に、レンズは、ヒドロゲル層を結合させる前に、トリエタノールアミン(TEOA)中に少なくとも20分、最大で6時間まで貯蔵した。

【0102】

(例2)

シリコンレンズの官能化。シリコンレンズは、官能化の前に、乾かした状態で保管した。レンズを、10%の塩酸および2%の過酸化水素からなる溶液に、10mLあたり6枚のレンズの比率で加えた。レンズを5分間激しく混合し、次いで取り出し、プラスチックストレーナーにおいて洗浄して余分の反応溶液を除去し、次いで、精製水の容器に、水20mLあたり1枚のレンズの比率で加えた。これらを5分間激しく混合した。次に95%のエタノール、3%の水、1%の氷酢酸、および1%の3-メルカプトプロピルトリメトキシシランからなる溶液にレンズを加え、60分間激しく混合した。レンズをストレーナーにおいて純エタノールですすぎ、純エタノールの容器に、エタノール20mLあたり1枚のレンズの比率で加えた。レンズを60分間激しく混合した。この洗浄手順をもう1回繰り返した。最後に、レンズをすすぎ溶液から取り出し、乾かした。これらを4で保管した。ヒドロゲルをレンズに結合させる前に、これらを150mMのジチオトレイトールの溶液に30分間浸漬し、次いで脱イオン水ですすいだ。このステップの後、ヒドロゲルは、15分以内に結合させなければならない。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 3 】

(例 3)

シリコン含有層のプラズマ官能化。シリコン含有層（シリコンまたはシリコンヒドロゲル）を2時間真空チャンパーに入れて、すべての水分を除去した。乾燥させた後、レンズをプラズマチャンパーに挿入した。毎分10標準 cm^3 の連続的な窒素ガス流で圧力を375 mTorrに下げた。チャンパーを30秒間安定させた後、100Wで3分間プラズマを引き起こした。次いで、チャンパーをベントして大気圧とし、レンズを取り出した。次いで、レンズを1時間以内に使用した。

【 0 1 0 4 】

(例 4)

コンタクトレンズにバルク層を添えるための型の調製。型は、シリコンヒドロゲルレンズおよび寒天を使用して調製した。5グラムの寒天を333 mLの水に溶解させ、溶液を、温度制御された攪拌プレート上で88℃に達するまで加熱した。個々の各型の収容には、小さい穴（直径1インチ、深さ0.5インチ）を含んだデルリンプレートを使用した。液状寒天をピペットで移して、型穴を半分だけ満たした。次いでコンタクトレンズを、融解した寒天の上部に、凸側を下にして載せ、追加の寒天を上部に加えて、各レンズを寒天で完全に包んだ。各プレートは、12個の型穴を含んでおり、12個すべてが出来上がった後、完全に凝固するまでプレートを4℃で10分間静置した。凝固したら、コンタクトレンズと同じ直径（14 mm）の小さい真鍮穴あけ器を使用して、各レンズを囲むように寒天に穴を打ち抜いた。手持ち式真空吸引カップを使用して、寒天型の上部を引き離し、ピンセットを使用してシリコンヒドロゲルレンズを取り出し、型の上部を元の場所に戻した。これを各型について繰り返す。次いで、型をヒドロゲル結合に使用する準備が整った。

【 0 1 0 5 】

(例 5)

ポリ（エチレングリコール）ヒドロゲルマクロマー溶液の調製。PEGヒドロゲルは、2成分からなる。第1の成分は、ビニルスルホンで末端を官能化した8アーム10 kDaポリ（エチレングリコール）（PEG）（PEG-VS）である。第2の成分は、チオール基で末端を官能化した4アーム10 kDa PEG（PEG-SH）である。PEG-VSは、pH 8.0のトリエタノールアミン緩衝液（TEOA）に溶解させて10% w/vとし、次いで0.45 μm PVDFフィルターで濾過滅菌した。PEG-SHは、蒸留水に溶解させて10% w/vとし、次いで0.45 μm PVDFフィルターで濾過滅菌した。

(例 6)

PEGヒドロゲルの作製。PEGヒドロゲルを生成するために、例5のマクロマー溶液を混ぜ合わせた。種々のポリマー濃度を実現するためには、混合する前に、希釈する体積のTEOAをPEG-VS溶液に加えた。成分は、チオール基を10%モル濃度過剰にして合わせた。以下の表に、種々の質量パーセントのPEGヒドロゲルの作製に使用した量を示す。たとえば、5% PEGヒドロゲルを生成するには、エッペンドルフ管において、30 μL のPEG-VSに96 μL のTEOAを加えた。最後に、66 mLのPEG-SHを管に加え、それを、渦流を使用して3秒間混合して、完全な混合に万全を期した。次いでPEGヒドロゲルを37℃で1時間インキュベートして、完全な重合に万全を期した。

【 0 1 0 6 】

10

20

30

40

【表 2】

ヒドロゲル	体積(μL)			
	TEOA	PEG-VS	PEG-SH	合計
4%	115.2	24.0	52.8	192.0
5%	96.0	30.0	66.0	192.0
6%	76.8	36.0	79.2	192.0
7%	57.6	42.0	92.4	192.0
8%	38.4	48.0	105.6	192.0
9%	19.2	54.0	118.8	192.0
10%	0.0	60.0	132.0	192.0

10

【0107】

(例7)

非膨潤性PEGヒドロゲル配合を決定する。例6のPEGヒドロゲルマクロマー溶液を、1mmのスペーサーによって隔てられた2枚の疎水性ガラススライドの間にピペットで移し、37で1時間インキュベートした。膨潤率を求めるために、重合後直ちにPEGヒドロゲルを秤量し、次いで蒸留水に24時間浸漬した。膨潤させたPEGヒドロゲルを再び秤量してポリマーネットワークに吸収された水の量を定量して、質量増加倍率を求めた。すべてのPEGヒドロゲル配合について質量変化は小さく、5%のPEGヒドロゲル配合は、重合後にいかなる膨潤も起こさなかった。

20

【0108】

(例8)

凹側にPEGヒドロゲルのバルク層を有するコンタクトレンズを作製する。PEGヒドロゲルのバルク層を有するコンタクトレンズを製造するために、PEGヒドロゲルのバルク層を受け取るものと同じの犠牲的なレンズを使用して、例3の型を調製した。50体積%のTEOA、34.4%のPEG-SH、および15.6%のPEG-VSからなる溶液を、エッペンドルフ管において混合し、渦流攪拌することにより調製した。手持ち式の小さい真空吸引装置を使用して、寒天型の上部を取り外し、(例1、例2、または例3いずれかの)官能化されたレンズを型に入れた。混合したPEG溶液20μLをレンズの凹側に載せ、寒天型の上部を上に乗せ直した。型からすべての空気が除去されるまで、型の上部を穏やかに叩いて気泡を除去した。型を1時間37のインキュベーターに入れた。次いでレンズを取り出し、視覚的に点検し、保管用の精製水に入れた。

30

【0109】

(例9)

凸側にPEGヒドロゲルのバルク層を有するコンタクトレンズを作製する。PEGヒドロゲルのバルク層を有するコンタクトレンズを製造するために、PEGヒドロゲルのバルク層を受け取るものと同じの犠牲的なレンズを使用して、例3の型を調製した。50体積%のTEOA、34.4%のPEG-SH、および15.6%のPEG-VSからなる溶液を、エッペンドルフ管において混合し、渦流攪拌することにより調製した。手持ち式の小さい真空吸引装置を使用して、寒天型の上部を取り外し、混合したPEG溶液20μLを型の底に入れた。(例1、例2、または例3いずれかの)官能化されたレンズを型に入れ、寒天型の上部を上に乗せ直した。型からすべての空気が除去されるまで、型の上部を穏やかに叩いて気泡を除去した。型を1時間37のインキュベーターに入れた。次いでレンズを取り出し、視覚的に点検し、保管用の精製水に入れた。

40

【0110】

(例10)

凹側と凸側両方にヒドロゲルのバルク層を有する(包まれている)コンタクトレンズを作製する。PEGヒドロゲルのバルク層に包まれたコンタクトレンズを製造するために、PEGヒドロゲルのバルク層を受け取るものと同じの犠牲的なレンズを使用して、例4の

50

型を調製した。50体積%のTEOA、34.4%のPEG-SH、および15.6%のPEG-VSからなる溶液を、エッペンドルフ管において混合し、渦流攪拌することにより調製した。手持ち式の小さい真空吸引装置を使用して、寒天型の上部を取り外し、混合したPEG溶液20 μ Lを型の底に入れた。(例1、例2、または例3いずれかの)官能化されたレンズを型に入れ、混合したPEG溶液20 μ Lをレンズの凹側に載せ、次いで、寒天型の上部を上に乗せた。型からすべての空気が除去されるまで、型の上部を穏やかに叩いて気泡を除去した。型を1時間37 $^{\circ}$ Cのインキュベーターに入れた。次いでレンズを取り出し、視覚的に点検し、保管用の精製水に入れた。

【0111】

(例11)

PEGヒドロゲルに封入されたOaysysレンズ。例1に従って、コンタクトレンズ(Acuvue Oaysys、ロトラフィルコンA)を官能化した。例4に従って寒天型を調製した。例10に従ってレンズを封入した。

(例12)

PEGヒドロゲルのバルク層を有するOaysysレンズ。例1に従って、コンタクトレンズ(Acuvue Oaysys、ロトリフィルコンA(LoTriFilConA))を官能化した。例4に従って寒天型を調製した。例8に従ってバルク層を添えた。

(例13)

PEGヒドロゲルに封入されたPureVisionレンズ。例1に従って、コンタクトレンズ(PureVision、パラフィルコンA)を官能化した。例4に従って寒天型を調製した。例10に従ってレンズを封入した。

【0112】

(例14)

PEGヒドロゲルのバルク層を有するPureVisionレンズ。例1に従って、コンタクトレンズ(PureVision、パラフィルコンA)を官能化した。例4に従って寒天型を調製した。例8に従ってバルク層を添えた。

【0113】

(例15)

PEGヒドロゲルのバルク層に封入されたシリコンレンズ。例2に従って、シリコンレンズ(NuSIL、Med6755)を官能化した。例4に従って寒天型を調製した。例10に従ってレンズを封入した。

(例16)

凹側にPEGヒドロゲルのバルク層を有するシリコンレンズ。例2に従って、シリコンレンズ(NuSIL、Med6755)を官能化した。例4に従って寒天型を調製した。例8に従ってバルク層を添えた。

【0114】

(例17)

凸側にPEGヒドロゲルのバルク層を有するシリコンレンズ。例2に従って、シリコンレンズ(NuSIL、Med6755)を官能化した。例4に従って寒天型を調製した。例9に従ってバルク層を添えた。

(例18)

接触角測定。レンズ接触角の測定には、キャプティブバブル技術を使用した。まず、レンズを蒸留水の渦流の中で回して表面の夾雑物を除去した。次いで、レンズを蒸留水中に沈め、レンズの凸面がそれを介して下向きにはみ出る孔を有するプレートの上に浮かせた。直径11/16インチのステンレス鋼ボールをレンズの上に載せて、泡を適用するときにレンズを所定の位置に保持した。次に、16ゲージの鈍針の湾曲した先端を、レンズの中心の表面の真下に据えた。次いで、レンズと接触するまで泡を前進させ、接触した時点で、レンズまたは針のいずれかから解放されるまで、泡を後退させた。高精細度ビデオカメラによって全手順を記録し、その後、泡がレンズまたは針のいずれかから離れる瞬間の直前の画面から、画像を保存した。この画像から、泡の両側についてのレンズと泡の間の

10

20

30

40

50

角度を M A T L A B において算出し、そのレンズについての接触角として保存した。

(例 19)

PEGヒドロゲルのバルク層を有する O a s y s レンズの接触角測定。例 11 のレンズの接触角を、例 18 に従って測定した。

【0115】

【表 3】

PEGヒドロゲルのバルク層を有するレンズ	接触角*
レンズ1	12.3
レンズ2	14.6
レンズ3	10.7
平均	12.5

*接触角は、3回の試験の平均である。

10

【0116】

(例 20)

光重合可能なポリ(エチレングリコール)ヒドロゲルマクロマー溶液の調製。ヒドロゲルは、2成分からなる。第1の成分は、アクリレートで末端を官能化した8アームの10kDaポリ(エチレングリコール)(PEG)(PEG-Ac)である。第2の成分は、チオール基で末端を官能化した4アームの10kDa PEG(PEG-SH)である。PEG-Acは、pH8.0のトリエタノールアミン緩衝液(TEOA)に溶解させて10%w/vとし、次いで0.45μm PVDFフィルターで濾過滅菌する。PEG-SHは、蒸留水に溶解させて10%w/vとし、次いで0.45μm PVDFフィルターで濾過滅菌する。

20

(例 21)

光重合可能なPEGヒドロゲルの作製。ヒドロゲルを生成するために、例20のマクロマー溶液を混ぜ合わせる。種々のポリマー濃度を実現するためには、混合する前に、希釈する体積のTEOAをPEG-Ac溶液に加える。成分は、チオール基を10%モル濃度過剰にして合わせる。以下の表に、種々の質量パーセントのヒドロゲルの作製に使用した量を示す。たとえば、5%PEGヒドロゲルを生成するには、エッペンドルフ管において、30μLのPEG-Acに96μLのTEOAを加える。最後に、66mLのPEG-SHを管に加え、それを、渦流を使用して3秒間混合して、完全な混合に万全を期す。次いで、溶液をUV光に曝して(365nm、5mW/cm²、10分)、混合物を重合させる。

30

【0117】

【表 4】

ヒドロゲル	体積(μL)			合計
	TEOA	PEG-Ac	PEG-SH	
4%	115.2	24.0	52.8	192.0
5%	96.0	30.0	66.0	192.0
6%	76.8	36.0	79.2	192.0
7%	57.6	42.0	92.4	192.0
8%	38.4	48.0	105.6	192.0
9%	19.2	54.0	118.8	192.0
10%	0.0	60.0	132.0	192.0

40

【0118】

50

(例 2 2)

一層ずつの反応性スピンコーティング。例 2 0 のマクロマー溶液を調製する。例 1、例 2、または例 3 のレンズをスピナーチャックに固定する。レンズを 5 0 0 ~ 5 0 0 0 r p m の範囲のスピードで回転させる。レンズは、回転する間、UV 光に継続的に曝され (3 6 5 n m、5 m W / c m 2)、その間、P E G - A c 1 0 μ L に続いて P E G - S H 1 0 μ L などのように、マクロマー溶液の液滴がレンズに交互に付加される。これを 1 0 ~ 1 0 0 0 サイクルの範囲で何サイクルも繰り返す。

(例 2 3)

酵素介在酸化還元連鎖開始反応用の P E G 浸漬溶液。P E G 浸漬溶液は、グルコースオキシダーゼ (G O X)、F e + 2、およびポリエチレングリコールジアクリレート (P E G D A) (2 , 0 0 0 D a ~ 1 0 , 0 0 0 D a の M W) の混合物からなる。たとえば、浸漬溶液は、 3.1×10^{-6} M の G O X、 2.5×10^{-4} M の硫酸鉄 (I I)、1 0 % の P E G D A 5 , 0 0 0 D a を含有してよい。

10

【 0 1 1 9 】

(例 2 4)

界面酵素介在酸化還元連鎖開始反応によって P E G ヒドロゲルに封入されたコンタクトレンズ。例 1 8 のグルコース添加レンズを、ヒドロゲル層が所望の厚さに成長するまで、例 1 9 の溶液に浸漬する。1 0 ~ 1 0 0 μ m の層厚さに達する時間は、2 秒 ~ 1 0 分の範囲である。

【 0 1 2 0 】

20

(例 2 5)

キャプティブバブル接触角測定。1 0 倍の拡大率のマクロレンズを、例 1 7、接触角測定で詳述したカメラに取り付けた。マクロレンズにより、泡 / コンタクトレンズ界面のクローズアップムービーが可能になる。シリンジポンプ (N e w E r a S y r i n g e P u m p 7 5 0) を試験設備に加えて、継続的で繰り返し可能な泡制御を可能にした。ポンプは、S y r i n g e P u m p P r o プログラミングソフトウェアを使用して、動作設定した。新たな試験設備チャンバーは、黒色アクリロニトリルブタジエンスチレン (a b s) で構成して、薄い透明ガラスの観察プレートおよび半透明の背景スクリーンを使用しやすくした。試験するレンズを 2 枚のプレートの間に保持し、P B S 中に沈めた。気泡を、まっすぐな 1 6 ゲージの鈍針から、レンズと接触するまで 2 m m 広げた。マイクログリッジ (P r e c i s i o n S a m p l i n g c o r p、s e r i e s A - 2、2 5 u l) から $7.2 \mu l$ / 分の速度で $3 \mu l$ の空気を吹き込み、次いで撤収しながら、高精細度ウェブカメラによって、レンズ + 泡界面を記録した。

30

【 0 1 2 1 】

(例 2 6)

P E G 濃度依存性。P E G 濃度がヒドロゲルの重合速度に及ぼす影響を明らかにするために、例 4 のマクロマー溶液を漸減する濃度で合わせ、凝固するまで、決まった時間間隔で調査した。1 . 5 m l のエッペンドルフ管において、P E G - V S および P E G - S H を、以下の量で、指定の量の 0 . 2 M T E O A と合わせて、記した濃度とした。各溶液を渦流攪拌し、次いで、ピペットでガラススライド上に移した。P E G 溶液は、ゲルが重合したことを示すフィラメントが生成するまで、(低い濃度ほど時間間隔を広げて) 5、1 0、または 3 0 秒間隔でピペット操作した。重合までの時間を記録した。

40

【 0 1 2 2 】

【表 5】

	PEG濃度	1%	2%	3%	4%	6%	8%	10%
体積 (μL)	PEG-VS	10.6	10.6	16.0	21.3	31.9	42.6	53.2
	PEG-SH	19.4	19.4	29.0	38.7	58.1	77.4	96.8
	TEOA	270	120	105	90	60	30	0
	合計体積	300	150	150	150	150	150	150
	重合時間(秒)	8820	680	406	250	150	103	83

10

【0123】

(例27)

PEG pH依存性。pHに応じたヒドロゲルの重合速度を明らかにするために、例4のマクロマー溶液を、漸増するpHレベルの0.2M TEOAと合わせた。1.5ml エピンドルフ管において、20%PEG-VSおよび10%PEG-SHを、以下の量で、指定のpHのTEOAと合わせた。TEOA緩衝液は、NaOHまたはHClで必要に応じてpHを調整することにより、記した濃度で調製した。4%のヒドロゲル溶液を作製した。各溶液を渦流攪拌し、次いでピペットでガラススライド上に移した。PEG溶液は、ゲルが重合したことを示すフィラメントが生成するまで、(低いpHほど時間間隔を広げて)5、10、または30秒間隔でピペット操作した。重合までの時間を記録した。

20

【0124】

(例28)

浸漬コーティングしてPEGのバルク層を得たレンズ。375mTorr、3分、100%RFパワーという設定のプラズマチャンバー(Plasma Etch PE-50)において、窒素ガスを使用して、レンズを官能化した。圧力は、毎分10~20標準cm³の連続的な窒素ガス流で375mTorrに下げた。チャンバーを30秒間安定させた後、100Wで3分間プラズマを引き起こした。次いで、チャンバーをベントして大気圧とし、レンズを取り出した。次いで、レンズを1時間以内に使用した。例4のPEGマクロマー溶液を、過剰のTEOAと合わせて、総固体濃度が0.1%および0.5%であり、VSが10%モル濃度過剰である溶液を得た(以下の表における量を参照のこと)。0%PEG溶液も対照として調製した。以下で詳述する体積の0.2M TEOAを個々のプラスチックバイアル(McMaster Carr 4242T83)に加えた後、記された体積のPEG-VSを加えた。表面を官能化されたPure Visionレンズをこの溶液に加え、渦流攪拌した。PEG-SHを加え、溶液を再び渦流攪拌した。レンズを24時間、混合用の台に置いた。レンズを、リン酸緩衝食塩水(PBS)を含有する新たなプラスチックバイアルに移し、24時間、混合用の台に置いた。レンズをガラスジャーに移し、250°Fで30分間、湿式サイクルでオートクレーブ処理した(Tuttner 3870E)。

30

40

【0125】

【表 6】

	PEG濃度	0.00%	0.1%	0.5%
体積(μL)	PEG-VS	0.0	5.3	26.6
	PEG-SH	0.0	9.7	48.4
	TEOA	1500	1485	1425
	合計	1500	1500	1500

10

【0126】

(例29)

表面を活性化してヒドロゲル接着を強化したシリコンレンズ。例28のプラズマ処理工程によって、シリコンレンズ(NuSill、Med6755)を官能化した。50mLの円錐管において、pH11の炭酸水素ナトリウム緩衝液を含有する10%w/vのジビニルスルホン溶液にレンズを入れ、渦流攪拌した。混合用の台において1時間経過後、レンズを20mLの脱イオン水(DI水)で洗浄し、40mLの脱イオン水に入った状態で混合用の台に戻した。1時間後、このサイクルをもう1回繰り返し、レンズを、40mLの脱イオン水に入った状態で8時間冷蔵庫に入れた。

20

【0127】

(例30)

浸漬コーティングしてPEGのバルク層を得たシリコンレンズ。シリコンレンズ(NuSill、Med6755)を、例28による0%、0.1%、および0.5%PEG溶液中で浸漬コーティングし、オートクレーブ処理した。

(例31)

表面を活性化し、浸漬コーティングしてバルクPEG層を得たPureVisionレンズ。例28のプラズマ処理工程によって、コンタクトレンズ(PureVision、パラフィルコンA)を官能化した。レンズを400μLの10%PEGVS中に入れ、渦流攪拌し、次いで、混合用の台の上に5分間置いた。引き続いて、レンズを3mLの0.2M TEOA中に入れ、渦流攪拌し、混合用の台に5分間置いた。レンズを、例28によるTEOA中0.1%PEG溶液に加えた。レンズを渦流攪拌し、24時間、混合用の台の上に置き、例28に従ってオートクレーブ処理した。

30

【0128】

(例32)

PEG層を可視化するためにFITC-マレイミド付加によって浸漬コーティングしたPureVisionレンズ。例28のプラズマ処理工程によって、コンタクトレンズ(PureVision、パラフィルコンA)を官能化した。レンズを、例28による0.1%および0.5%のPEG溶液の中に入れた。溶液のそれぞれに、10mg/mLのFITC-マレイミド5.1μLを加えて、PEG層を可視化した。溶液を渦流攪拌し、24時間、混合用の台に置いた。

40

(例33)

短縮洗浄サイクルを用いた、浸漬コーティングしてPEGのバルク層を得たPureVisionレンズ。例28に従って、コンタクトレンズ(PureVision、パラフィルコンA)を官能化し、コーティングした。PEG溶液中で24時間経過後、レンズを、PBSを含有するバイアルに入れ、混合用の台に1.5時間置いた。レンズを、PBSを含有する2番目のセットのバイアルに入れ、混合用の台に1.5時間置いた。例28に従って、レンズをオートクレーブ処理した。

(例34)

洗浄サイクルを用いない、超低濃度PEGで浸漬コーティングしたPureVisio

50

n レンズ。例 28 のプラズマ処理工程によって、コンタクトレンズ (Pure Vision、パラフィルコン A) を官能化した。例 4 のマクロマー溶液を、0.01% および 0.05% PEG で、TEOA と合わせた。0% PEG 溶液も対照として調製した。この溶液に Pure Vision レンズを加え、渦流攪拌した。PEG-SH を加え、溶液を再び渦流攪拌した。レンズは、洗浄せず、PEG 溶液から取り出さずに、個々のプラスチックバイアルにおいて、250 °F で 30 分間オートクレーブ処理した。

【0129】

【表 7】

	PEG濃度	0.00%	0.01%	0.05%
体積 (μL)	PEG-VS	0.0	0.53	2.66
	PEG-SH	0.0	.97	4.84
	TEOA	1500	1498.5	1492.5
	合計	1500	1500	1500

10

【0130】

(例 35)

ガラス器具に入れて即時オートクレーブを用いた、低濃度 PEG で浸漬コーティングした Pure Vision レンズ。例 28 に従って、コンタクトレンズ (Pure Vision、パラフィルコン A) を官能化し、コーティングした。レンズを、3 ml の PBS を含有するガラスバイアル (McMaster-Carr 4417T48) に入れ、例 28 に従ってオートクレーブ処理した。

20

【0131】

(例 36)

浸漬コーティングし、イソプロパノールアルコール抽出した Pure Vision レンズ。例 28 に従って、コンタクトレンズ (Pure Vision、パラフィルコン A) を官能化し、0% および 0.5% 濃度でコーティングした。レンズを 18 時間、混合用の台に置いた。PEG 溶液を純イソプロパノールアルコール (IPA) と入れ替え、1 時間混合用の台に戻した。IPA を交換し、レンズをさらに 1 時間洗浄した。IPA を脱イオン水と入れ替え、レンズを 1 時間洗浄した。水を 2 回入れ替え、レンズを各回 30 分間ずつ洗浄した。レンズを PBS に入れ、例 28 に従ってオートクレーブ処理した。

30

【0132】

(例 37)

有機溶媒中で浸漬コーティングして PEG のバルク層を得た Pure Vision レンズ。40 ml のイソプロピルアルコール (IPA) に 1 ml の純 TEOA を加えて、0.2 M 溶液を作った。0.2 M TEOA IPA 溶液に純メタノールを加えて、50% 溶液を作製した。1 ml の濃 TEOA を 40 ml の純メタノール (MeOH) に溶解させて、0.2 モル濃度の TEOA MeOH 溶液を生成した。例 28 のプラズマ処理工程によって、コンタクトレンズ (Pure Vision、パラフィルコン A) を官能化した。例 4 のマクロマー溶液を、0.5% PEG として、0.2 M TEOA の 50% MeOH および 50% IPA 溶液と合わせた。0% PEG 溶液も対照として調製した。例 4 のマクロマー溶液を、0.5% PEG として、0.2 M TEOA MeOH 溶液とも合わせた。以下で詳述する体積の MeOH および IPA を個々のプラスチックバイアルに加え、溶液に、表面を官能化した Pure Vision レンズを加え、渦流攪拌した。溶液に PEG-VS および PEG-SH を加えたが、溶媒中ではレンズが敏感であるために、溶液を渦流攪拌しなかった。レンズを 18 時間、混合用の台に置いた。一続きの洗浄を利用して有機溶媒を除去し、溶液を純 IPA に替え、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。IPA を脱イオン水と入れ替え、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。脱イオン水を PBS と入れ替え、例 28 に従ってレンズをオートクレーブ処理した。

40

50

【0133】

(例38)

I P A 溶媒抽出の間に D V S で活性化した P u r e V i s i o n レンズ。40 ml のイソプロピルアルコール (I P A) に 1 ml の 100 % T E O A を加えて、0.2 M 溶液を作った。例 28 に従ってコンタクトレンズ (P u r e V i s i o n 、バラフィルコン A) を官能化し、5 ml の 0.2 M T E O A I P A 溶液に入れた。プラズマ処理していない無 p e g レンズも対照として調製した。7.5 % D V S を各バイアルに加えた。レンズを溶液中で回転させ、次いで混合用の台に 1 時間置いた。D V S を廃棄し、各溶液に 40 ml の I P A を加えてから、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。I P A を交換し、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。I P A を 40 ml の脱イオン (D I) 水と入れ替え、1 時間混合した。脱イオン水を交換し、レンズを 1 時間混合した。レンズを浸漬コーティングし、例 28 に従ってオートクレーブ処理した。

10

【0134】

(例39)

M e O H 溶媒抽出の間に D V S で活性化した P u r e V i s i o n レンズ。40 ml のメタノールアルコール (M e O H) に 1 ml の 100 % T E O A を加えて、0.2 M 溶液を作製した。例 28 に従ってコンタクトレンズ (P u r e V i s i o n 、バラフィルコン A) を官能化し、5 ml の 0.2 M T E O A M e O H 溶液に入れた。プラズマ処理していない無 p e g レンズも対照として調製した。7.5 % D V S を各バイアルに加えた。レンズを溶液中で回転させ、次いで混合用の台に 1 時間置いた。D V S を廃棄し、各溶液に 40 ml の I P A を加えてから、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。I P A を交換し、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。I P A を 40 ml の脱イオン水と入れ替え、1 時間混合した。脱イオン水を交換し、レンズを 1 時間混合した。レンズを浸漬コーティングし、例 28 に従ってオートクレーブ処理した。

20

【0135】

(例40)

メタノール溶媒中で浸漬コーティングして P E G のバルク層を得た P u r e V i s i o n レンズ。例 28 に従って、コンタクトレンズ (P u r e V i s i o n 、バラフィルコン A) を官能化した。例 39 に従って、0.2 モル濃度の T E O A M e O H 溶液を作製した。例 4 のマクロマー溶液を、0.1 %、0.25 %、および 0.5 % P E G として、0.2 M T E O A M e O H 溶液と合わせた。0 % P E G 溶液も対照として調製した。以下で詳述する体積の M e O H を個々のガラスバイアルに加えた後、記された体積の P E G - V S を加えた。表面を官能化された P u r e V i s i o n レンズをこの溶液に加え、渦流撹拌した。P E G - S H を加え、溶液を再び渦流撹拌した。レンズを 24 時間、混合用の台に置いた。

30

M e O H 洗浄サイクルを開発し、実行した。0.2 M T E O A M e O H および P E G 溶液を純 M e O H と入れ替え、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。M e O H を I P A と入れ替え、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。I P A を、50 % I P A および 50 % 脱イオン水からなる溶液と入れ替え、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。50 % 溶液を 100 % 脱イオン水と入れ替え、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。脱イオン水をリン酸緩衝食塩水 (P B S) と入れ替え、例 28 に従ってオートクレーブ処理した。

40

【0136】

【表 8】

	PEG濃度	0.00%	0.1%	0.25%	0.5%
体積(μL)	PEG-VS	0.0	5.3	13.25	26.6
	PEG-SH	0.0	9.7	24.25	48.4
	0.2M TEOA MeOH溶液	1500	1485	1462.5	1425
	合計	1500	1500	1500	1500

10

【0137】

(例41)

プラズマ処理工程。プラズマ処理工程の設定は、テストし、更新した。プラズマ処理工程では、設定点150mTorr、真空200mtorr、100%RFパワーで3分という設定のプラズマチャンパー(Plasma Etch PE-50)において、グレード5の窒素ガスを使用した。圧力は、毎分2.5~5標準cm³の連続的な窒素ガス流で200mTorrに下げた。チャンパーを30秒間安定させた後、100Wで3分間プラズマを引き起こした。次いで、チャンパーをベントして大気圧とし、レンズを取り出した。次いで、レンズを1時間以内に使用した。

20

(例42)

イソプロパノールアルコール抽出し、乾燥させ、浸漬コーティングしたレンズ。レンズを1.5mlのIPAに入れ、混合用の台の上に18時間置いた。IPAを交換し、レンズをさらに1時間洗浄した。IPAを脱イオン水と入れ替え、レンズを1時間洗浄した。水を2回交換し、レンズを各回30分間ずつ洗浄した。レンズを真空チャンパーに入れ、ポンプ(Mastercool、6cfm)を使用して、チャンパーを24時間排気した。例41のプラズマ処理工程を用いた例28に従って、レンズを官能化し、0%および0.5%濃度でコーティングした。PEG溶液を脱イオン水と入れ替え、レンズを1時間洗浄した。レンズをPBSに入れ、例28に従ってオートクレーブ処理した。

30

【0138】

(例43)

浸漬コーティングしてPEGのバルク層を得たPureVisionレンズ。例41のプラズマ処理工程を使用して例28を繰り返した。

(例44)

ガラス器具に入れて即時オートクレーブを用いた、低濃度PEGで浸漬コーティングしたPureVisionレンズ。例41のプラズマ処理工程を使用して例36を繰り返した。

40

(例45)

有機溶媒中で浸漬コーティングしてPEGのバルク層を得たPureVisionレンズ。例41のプラズマ処理工程を使用して例38を繰り返した。

【0139】

(例46)

メタノール溶媒中で浸漬コーティングしてPEGのバルク層を得たPureVisionレンズ。例41のプラズマ処理工程を使用して例40を繰り返した。

(例47)

イソプロパノールアルコール抽出し、乾燥させ、浸漬コーティングし、即時オートクレーブを用いたPureVisionレンズ。例42に従って、コンタクトレンズ(Pur

50

e V i s i o n、パラフィルコン A) を抽出し、乾燥させ、浸漬コーティングした。浸漬コーティング工程後直ちに、PEG 溶液中においてではあるが例 2 8 に従って、レンズをオートクレーブ処理した。

【 0 1 4 0 】

(例 4 8)

イソプロパノールアルコール抽出し、乾燥させ、浸漬コーティングしたシリコンレンズ。例 4 2 に従って、シリコンコンタクトレンズ (N u S i l、M e d 6 7 5 5) を抽出し、乾燥させ、浸漬コーティングし、オートクレーブ処理した。

(例 4 9)

イソプロパノールアルコール抽出し、乾燥させ、浸漬コーティングした P u r e V i s i o n レンズ。例 4 2 に従って、コンタクトレンズ (P u r e V i s i o n、パラフィルコン A) を抽出し、乾燥させ、浸漬コーティングし、オートクレーブ処理した。

(例 5 0)

加熱回転を加えてメタノール溶媒中で浸漬コーティングして P E G のバルク層を得た P u r e V i s i o n レンズ。2 0 0 m T o r r、3 分、1 0 0 % R F パワーという設定のプラズマチャンパー (P l a s m a E t c h P E - 5 0) において、酸素ガスを使用して、コンタクトレンズ (P u r e V i s i o n、パラフィルコン A) を官能化した。例 4 0 に従ってレンズを浸漬コーティングし、加熱したオープンに、回転させながら 3 7 C で 2 4 時間入れておいた。M e O H 2 x 速い渦、I P A 2 x 2 0 分、I P A : H 2 0 (5 0 : 5 0) 2 0 分、H 2 0 1 0 分、およびオートクレーブ用の P B S という短縮洗淨時間を用いた以外は例 4 0 に従って、レンズを洗淨し、オートクレーブ処理した。

【 0 1 4 1 】

(例 5 1)

加熱回転を加えてメタノール溶媒中で浸漬コーティングして P E G のバルク層を得たシリコンレンズ。2 0 0 m T o r r、3 分、1 0 0 % R F パワーという設定のプラズマチャンパー (P l a s m a E t c h P E - 5 0) において、酸素ガスを使用して、シリコンコンタクトレンズ (N u S i l、M e d 6 7 5 5) を官能化した。例 4 0 に従ってレンズを浸漬コーティングし、加熱したオープンに、回転させながら 3 7 で 2 4 時間入れておいた。M e O H 2 x 速い渦、I P A 2 x 2 0 分、I P A : H 2 0 (5 0 : 5 0) 2 0 分、H 2 0 1 0 分、およびオートクレーブ用の P B S という短縮洗淨時間を用いた以外は例 4 0 に従って、レンズを洗淨し、オートクレーブ処理した。

【 0 1 4 2 】

(例 5 2)

予め活性化し、加熱回転を加えてメタノール溶媒中で浸漬コーティングした P u r e V i s i o n レンズ。2 0 0 m T o r r、3 分、1 0 0 % R F パワーという設定のプラズマチャンパー (P l a s m a E t c h P E - 5 0) において、酸素ガスを使用して、レンズ (P u r e V i s i o n、パラフィルコン A) を官能化した。レンズを P E G - V S または V S で予め活性化し、例 4 0 に従って浸漬コーティングし、加熱したオープンに、回転させながら 3 7 C で 2 4 時間入れておいた。M e O H 2 x 速い渦、I P A 2 x 2 0 分、I P A : H 2 0 (5 0 : 5 0) 2 0 分、H 2 0 1 0 分、およびオートクレーブ用の P B S という短縮洗淨時間を用いた以外は例 4 0 に従って、レンズを洗淨し、オートクレーブ処理した。

【 0 1 4 3 】

(例 5 3)

浸漬コーティングして P E G のバルク層を得たシリコンレンズ。例 4 1 のプラズマ処理工程を使用して例 3 0 を繰り返した。

(例 5 4)

酸素ガスを使用し、浸漬コーティングして P E G のバルク層を得た P u r e V i s i o n レンズ。プラズマ処理工程の際にグレード 5 の酸素ガスを使用して、例 2 8 を繰り返した。

10

20

30

40

50

【0144】

(例55)

プラズマ処理し、ヒアルロン酸で浸漬コーティングしてバルク層を得た Pure Vision レンズ。ヒアルロン酸 (HA) を加え、ヒアルロン酸 (HA) を 10 mg とした、例 28 に従って、コンタクトレンズ (Pure Vision、バラフィルコン A) を官能化した。この溶液にレンズを加え、混合用の台に 1 時間置いた。HA 溶液を脱イオン水と入れ替え、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。さらに 2 回、水を交換し、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。レンズを、3 ml ~ 5 ml の PBS を含有する個々のプラスチックバイアルに入れた。

(例56)

プラズマ処理し、NaOH 中の DVS で表面を活性化した Pure Vision レンズ。例 28 に従って、コンタクトレンズ (Pure Vision、バラフィルコン A) を官能化した。4.5 ml の 0.5 M 炭酸水素ナトリウム (NaOH) に、0.5 ml の DVS を加えた。この溶液にレンズを加え、混合用の台に 20 分間置いた。レンズは、対照として 5 ml の NaOH 中にも入れた。溶液を脱イオン水と入れ替え、レンズを混合用の台に 20 分間置いた。このステップをさらに 2 回繰り返した。

【0145】

(例57)

層の可視化のために FITC - マレイミドを加えた、プラズマ処理し、ヒアルロン酸で浸漬コーティングしてバルク層を得た Pure Vision レンズ。例 28 に従ってコンタクトレンズ (Pure Vision、バラフィルコン A) を官能化し、例 55 に従って浸漬コーティングした。溶液のそれぞれに 51 μ l の FITC - マレイミドを加えて、PEG 層を可視化した。例 55 に従って、レンズを洗浄し、保管した。

(例58)

プラズマ処理し、NaOH 中のヒアルロン酸で浸漬コーティングしてバルク層を得た Pure Vision レンズ。例 28 に従って、コンタクトレンズ (Pure Vision、バラフィルコン A) を官能化した。45 ml の 10 M NaOH に、5 ml の HA を加えた。対照については、45 ml の脱イオン水に 5 ml の HA を加えた。これらの溶液にレンズを加え、混合用の台に 1 時間置いた。溶液を脱イオン水と入れ替え、レンズを混合用の台に 1 時間置いた。レンズを、3 ml ~ 5 ml の PBS を含有する個々のプラスチックバイアルに入れた。

【0146】

(例59)

プラズマ処理し、次いで PEG ヒドロゲルに封入したシリコーンレンズ。例 28 に従って、シリコーンレンズ (NuSIL、Med 6755) を官能化した。例 4 に従って寒天型を調製した。例 10 に従ってレンズを封入した。

(例60)

プラズマ処理し、低または高分子量 PEG で浸漬コーティングした Pure Vision レンズ。ビニルスルホンで末端を官能化した一官能価ポリエチレングリコール (mPEG - VS) を使用して、コンタクトレンズ (Pure Vision、バラフィルコン A) を官能化した。5 kDa および 20 kDa の mPEG を使用した。

5 % w / v の総 mPEG - VS 溶液を pH 8.0 のトリエタノールアミン緩衝液 (TEOA) 中に調製し、次いで、0.45 μ m の PVDF フィルターで濾過滅菌した。0 % PEG 溶液も対照として調製した。

3 ml の PEG 溶液を個々のプラスチックバイアル (McMaster Carr 4242T83) に加えた。この溶液に、表面を官能化した Pure Vision レンズを加え、渦流攪拌した。レンズを 24 時間、混合用の台に置いた。レンズを、リン酸緩衝食塩水 (PBS) を含有する新たなプラスチックバイアルに移し、24 時間、混合用の台に置いた。

【0147】

10

20

30

40

50

(例 6 1)

PEG層を可視化するためにFITC - マレイミドを加えた、プラズマ処理し、次いでPEGヒドロゲルに封入したシリコンレンズ。例 2 8 に従って、シリコンレンズ (NuS i l、M e d 6 7 5 5) を官能化した。例 4 に従って寒天型を調製した。溶液のそれぞれに 5 . 1 μ l のFITC - マレイミドを加えて、PEG層を可視化した。例 1 0 に従ってレンズを封入した。

(例 6 2)

乾燥させ、プラズマ処理し、次いでPEGヒドロゲルに封入したO a y s s y s レンズ。例 4 2 に従ってコンタクトレンズ (A c u v u e O a y s s y s、セノフィルコンA) を乾燥させ、例 2 8 に従って官能化した。例 4 に従って寒天型を調製した。例 1 0 に従ってレンズを封入した。

10

(例 6 2)

PEGヒドロゲルに封入したレンズ。例 1 に従って、レンズ (ロトラフィルコンB) を官能化した。例 4 に従って寒天型を調製した。例 1 0 に従ってレンズを封入した。

【0 1 4 8】

(例 6 3)

乾燥させ、プラズマ処理し、次いでPEGヒドロゲルに封入したレンズ。例 4 2 に従ってレンズ (ロトラフィルコンB) を乾燥させ、例 2 8 に従って官能化した。例 4 に従って寒天型を調製した。例 1 0 に従ってレンズを封入した。

(例 6 4)

プラズマ処理し、低または高分子量PEGで浸漬コーティングしたシリコンレンズ。プラズマ処理しない対照を加えて、例 2 8 に従って、シリコンレンズ (NuS i l、M e d 6 7 5 5) を官能化し、例 6 0 に従って浸漬コーティングした。

20

【0 1 4 9】

(例 6 5)

プラズマ処理し、次いでPEGヒドロゲルに封入したPureV i s i o n レンズ。例 2 8 に従って、コンタクトレンズ (PureV i s i o n、バラフィルコンA) を官能化した。例 4 に従って寒天型を調製した。例 1 0 に従ってレンズを封入した。

(例 6 6)

浸漬コーティングしてPEGのバルク層を得たPureV i s i o n レンズ。例 2 8 に従って、コンタクトレンズ (PureV i s i o n、バラフィルコンA) を官能化し、コーティングした。例 3 3 に従ってレンズを洗浄し、例 2 8 に従ってオートクレーブ処理した。

30

【0 1 5 0】

(例 6 7)

ヒドロゲルコンタクトレンズへのグルコース添加。表面にアクリレート基を含んだヒドロゲルコンタクトレンズを、d - グルコース溶液 (1 0 m L / レンズ) 中で少なくとも 4 時間インキュベートした。グルコース濃度は、0 . 1 m M ~ 2 5 m M の範囲でよい。

(例 6 8)

浸漬コーティングし、加速寿命試験を行って、PEGのバルク層の安定性を確認したPureV i s i o n レンズ。例 4 6 を繰り返し、コンタクトレンズ (PureV i s i o n、バラフィルコンA) をメタノール溶媒中で浸漬コーティングして、pegのバルク層を得た。例 2 8 によるオートクレーブ工程後に、例 2 5 に従ってレンズを試験した。レンズをPBSに入れ、例 2 8 に従ってもう 1 回オートクレーブ処理し、または滅菌食塩水に入れた (W a l g r e e n s - 滅菌食塩水溶液)。レンズを、2 0、4 0、または 6 0 のハイブリダイゼーションオープン (S t o v a l l L i f e S c i e n c e I n c) に収めた。一般には医療用具、詳細には 1 日装用コンタクトのFDA 5 1 0 K 許可要件によって詳述されたとおりの加速寿命試験の 6 か月または 1 2 か月に相当する日取りで、レンズを試験した。試験後に、滅菌食塩水を新たな滅菌食塩水と入れ替え、レンズをそれぞれのハイブリダイゼーションオープンに入れ直した。対応する溶液および温度のロッ

40

50

ト番号を以下に詳述する。

【 0 1 5 1 】

【 表 9 】

0% PEG		
n=6	保管溶液	
温度[C]	食塩水	滅菌食塩水
20	M167	M170
45	M168	M171
60	M169	M172

10

0.5% PEG		
n=6	保管溶液	
温度[C]	食塩水	滅菌食塩水
20	M173	M176
45	M174	M177
60	M175	M178

20

【 0 1 5 2 】

(例 6 9)

浸漬コーティングしてPEGのバルク層を得たMJSレンズ。例41に従って、MJSレンズ(MJS Lens Technology Ltd、標準製品、含水量55%)を官能化し、例28に従ってコーティングおよびオートクレーブ処理し、例25に従って試験した。次いで、レンズを60で7日間ハイブリダイゼーションオープン(Stovall Life Science Inc)に入れた。滅菌食塩水(Walgreens - 滅菌食塩水溶液)を交換し、例25に従ってレンズを試験した。

30

【 0 1 5 3 】

(例 7 0)

ポリ(エチレングリコール)コーティングされたコンタクトレンズの含水量を、物質収支を利用して求める。この例は、本発明のコンタクトレンズの含水量を求める方法を例示するものである。本発明のコンタクトレンズのポリエチレングリコール層の潜在的な含水量を求める作業では、層成分からなるサンプルを、評価のために調製する。得られるゲルを、次いで水和させ、試験して含水量を求める。

40

【 0 1 5 4 】

例5に記載のとおりPEGヒドロゲルマクロマー溶液を、1mmのスペーサーによって隔てられた2枚の疎水性ガラススライドの間にピペットで移し、37で1時間インキュベートした。

水和したサンプルを吸い取りによって乾かし、物質収支から、水和状態での質量を記録した。水和状態での質量を記録した後、サンプルを1インチHg未満の真空下で一晩かけて全乾燥させた。

一晩乾燥させた後、乾燥したサンプルを真空オープンから取り出し、次いで乾燥質量を測定して記録した。含水量 = [(湿質量 - 乾燥質量) / 湿質量] × 100% の関係を使用

50

して、含水量を算出した。

【0155】

(例71)

ポリ(エチレングリコール)ヒドロゲルマクロマー溶液の調製。一例では、PEGヒドロゲルは、2成分からなる。第1の成分は、ビニルスルホンで末端を官能化した8アーム、10kDaポリ(エチレングリコール)(PEG)(PEG-VS)である。第2の成分は、チオール基で末端を官能化した4アーム、10kDa PEG(PEG-SH)である。PEG-VSは、pH8.0のトリエタノールアミン緩衝液(TEOA)に溶解させて10%w/vとし、次いで0.45 μ m PVDFフィルターで濾過滅菌した。PEG-SHは、蒸留水に溶解させて10%w/vとし、次いで0.45 μ m PVDFフィルターで濾過滅菌した。

10

(例72)

コンタクトレンズ。別の例では、次のレンズおよび材料を、後続の例によってそれぞれ加工処理した。シリコン(NuSil、Med6755); PureVision、バラフィルコンA; Acuvue Oasys、セノフィルコンA; AIR OPTIX、ロトラフィルコンB、MJS Lenses、MJS Lens Technology Ltd。後続の「レンズ」への言及はすべて、上記レンズおよび材料のそれぞれを包含する。

【0156】

(例73)

浸漬コーティングしてポリ(エチレングリコール)(PEG)ヒドロゲルのバルク層を得たコンタクトレンズ。別の例では、市販品として入手可能な水和したレンズを、脱イオン水で3回、各回30分間ずつ洗浄した。レンズを真空チャンバーにおいて2~24時間乾燥させた。

20

200mTorr、3分、100W RFパワー、毎分5~20標準 cm^3 という設定の標準プラズマチャンバー(Plasma etch PE-50)において、窒素ガスを使用して、レンズ表面を官能化した。次いで、レンズを1時間以内に使用した。

【0157】

PEGマクロマーを、脱イオン水(DI水)、イソプロパノールアルコール(IPA)、またはメタノール(MeOH)のいずれかと、0.2M TEOAとして合わせて、総固体濃度が0.1%、0.25%、および0.5%である溶液を得た。種々の濃度の基材を使用し、各溶液は、VSを10%モル濃度過剰とし(以下の表の量を参照のこと)、0%PEG溶液も対照として調製した。

30

以下で詳述する体積の基材を個々のバイアルに加えた後、記された体積のPEG-VSを加えた。この溶液に、表面を官能化したレンズを加えた。PEG-SHを加え、レンズを1時間~24時間、混合用の台に置いた。レンズを対応する基材で30分間個々に洗浄した。溶媒条件について、連続的な30分間の洗浄は、100%IPA、脱イオン水中50%IPA、および100%脱イオン水においてとした。水性基材中のレンズは、100%脱イオン水だけで洗浄した。

レンズをリン酸緩衝食塩水(PBS)に入れ、湿式サイクルにおいて、250°Fで30分間オートクレーブ処理した。レンズの一般的な快適さおよび接触角は、それぞれ、装着および直接的な社内測定によって明らかにした。

40

【0158】

【表 10】

	PEG濃度	0.00%	0.1%	0.25%	0.5%
体積(μL)	PEG-VS	0.0	5.3	13.25	26.6
	PEG-SH	0.0	9.7	24.25	48.4
	0.2M TEOAを含有する 脱イオン水、IPA、ま たはMeOH	1500	1485	1462.5	1425
	合計	1500	1500	1500	1500

10

【0159】

(例74)

再利用PEGで浸漬コーティングしたレンズ。別の例では、コンタクトレンズPure Vision、パラフィルコンAについて、0.4M濃度のTEOAで、上記例73のステップを繰り返した。この工程からのPEGを残しておいた。24時間後、50%のもののPEG(750μL)および50%の新規または以前に使用していないPEGを使用して、PEG溶液を開発した。このPEG溶液を使用して例73を繰り返した。

(例75)

過酸化水素を使用して表面を活性化し、浸漬コーティングしたレンズ。別の例では、脱水したコンタクトレンズPure Vision、パラフィルコンAを、市販品として入手可能な過酸化水素に1時間入れた。レンズを脱イオン水で30分間洗浄した。コーティング、洗浄、オートクレーブ、および試験の工程を、例73に従って繰り返した。

20

(例76)

抽出し、乾燥させ、浸漬コーティングしたレンズ。別の例では、レンズを1.5mlのIPAまたはMeOH(溶媒)に入れ、混合用の台の上に12~18時間置いた。溶媒を交換し、レンズを対応する溶媒でさらに1時間洗浄した。溶媒を脱イオン水と入れ替え、レンズを3回、各回30分~1時間ずつ洗浄した。レンズを真空チャンバーにおいて2~24時間乾燥させた。

【0160】

200mTorr、3分、100W RFパワー、毎分5~20標準cm³という設定の標準プラズマチャンバー(Plasma etch PE-50)において、窒素ガスを使用して、レンズ表面を官能化した。次いで、レンズを1時間以内に使用した。例73の水性工程に従って、レンズをコーティングし、洗浄し、オートクレーブ処理し、試験した。

30

【0161】

(例77)

浸漬コーティングし、加速寿命試験を行って、PEGのバルク層の安定性を確認したレンズ。別の例では、コンタクトレンズ(Pure Vision、パラフィルコンA、MJSLens Technology Ltd)について、例73のステップを繰り返した。オートクレーブおよび試験工程後に、レンズをPBSに入れ、もう1回オートクレーブ処理し、または滅菌食塩水に入れた。レンズを、20、40、または60のハイブリダイゼーションオープン(Stovall Life Science Inc)に収めた。一般には医療用具、詳細には1日装用コンタクトのFDA510K許可要件によって詳述されるとおりの加速寿命試験の6か月または12か月に相当する日取りで、レンズを試験した。試験後に、滅菌食塩水を新たな滅菌食塩水と入れ替え、レンズをそれぞれのハイブリダイゼーションオープンに入れ直した。

40

【0162】

(例78)

キャプティブバブル接触角試験によって特性決定したコーティング。別の例では、レンズ接触角の測定に、キャプティブバブル技術を使用した。レンズを、ふくれた特色を有す

50

る小さいプレートに載せた。レンズをPBS中に沈め、レンズの凸面がそれを介して下向きにはみ出る孔を有するプレートの上に浮かせた。鈍針をレンズの中心の表面の真下に据えた。次いで、レンズと接触するまで、シリンジポンプを用いて泡を前進させ、接触した時点で、レンズまたは針のいずれかから解放されるまで、泡を後退させた。拡大レンズを通して、高精細度ビデオカメラによって全手順を記録し、その後、泡がレンズまたは針のいずれかから離れる瞬間の直前の画面から、画像を保存した。この画像から、泡の両側についてのレンズと泡の間の角度をMATLABにおいて算出し、そのレンズについての接触角として保存した。

【0163】

(例79)

滑性試験法

試験法を設計および確立して、ヒドロゲルコーティングがレンズの滑性に与える効果を観察した。この評価には3種のコンタクトレンズを使用した。

1. 包装品シリコンヒドロゲルレンズA
2. ヒドロゲルコーティングされたシリコンヒドロゲルレンズA
3. 包装品シリコンヒドロゲルレンズB 6秒

ホウケイ酸ガラスプレートを清掃し、PBSの槽に沈めた。プレートの一方の端をシムで30mm持ち上げて、約11°の角度を有する傾斜路を作った。試験レンズを傾斜路の頂上に載せ、重さおよそ1.13グラムのステンレス鋼ボルトで重みをつけた。レンズが、傾斜路を約152mm滑り降りるようにし、傾斜路のふもとに達するのに要した時間を記録した。結果：

【0164】

【表11】

レンズタイプ	滑動時間(秒)
包装品シリコンヒドロゲルレンズA	レンズを10秒間滑らせたが、10mmしか滑らなかった。
ヒドロゲルコーティングしたシリコンヒドロゲルレンズA	2秒
包装品シリコンヒドロゲルレンズB 6秒	6秒

試験の結果から、ヒドロゲルでコーティングされたレンズの滑性が、コーティングされていない対照と比べて、有意に増大していることが証明される。

上の例の多くは、親水性コーティングをコンタクトレンズまたはレンズコアに適用することに焦点を当てている。しかし、親水性コーティングの適用方法は、同様の工程条件およびステップを使用して、本明細書で開示する他の様々な表面に適用することができる。コンタクトレンズでない材料に適用された親水性層は、コンタクトレンズまたはレンズコアに適用された親水性コーティングと同様の性質、たとえば、組成、厚さ、表面への共有結合、および架橋を備えうる。

【0165】

(例80)

カテーテル軸を本明細書に記載の工程に従って加工して、カテーテル軸の外表面上に親水性ヒドロゲルコーティングを生成する。

(例81)

ステントを本明細書に記載の工程に従って加工して、ステント表面上に親水性ヒドロゲルコーティングを生成する。

【0166】

(例82)

10

20

30

40

50

埋め込み型グルコースセンサーを本明細書に記載の工程に従って加工して、埋め込み型グルコースセンサーの外表面上に親水性ヒドロゲルコーティングを生成する。

(例 8 3)

埋め込み型ペースメーカーを本明細書に記載の工程に従って加工して、ペースメーカーの外表面上に親水性ヒドロゲルコーティングを生成する。

(例 8 4)

ポリマー溶液の調製

コーティング溶液は、2種の成分を含むものとした。第1の成分は、ビニルスルホン基で末端を官能化したポリ(エチレングリコール)(PEG)分子とした。第2の成分は、ペンダントアミン官能基を有するポリアクリルアミド分子とした。ポリマー溶液は、脱イオン水中に2.5%の濃度で調製し、次いで、0.45 μmのPVDFフィルターでフィルター滅菌した。

【0167】

(例 8 5)

ポリマー溶液の調製

コーティング溶液は、2種の成分を含むものとした。第1の成分は、スクシンイミジルエステル基で末端を官能化したポリ(エチレングリコール)(PEG)分子とした。第2の成分は、ペンダントアミン官能基を有するポリアクリルアミド分子とした。ポリマー溶液は、脱イオン水中に2.5%の濃度で調製し、次いで、0.45 μmのPVDFフィルターでフィルター滅菌した。

(例 8 6)

ポリマー溶液の調製

コーティング溶液は、2種の成分を含むものとした。第1の成分は、ビニルスルホン基で末端を官能化したポリ(エチレングリコール)(PEG)分子とした。第2の成分は、ペンダントチオール官能基を有するポリアクリルアミド分子とした。ポリマー溶液は、脱イオン水中に2.5%の濃度で調製し、次いで、0.45 μmのPVDFフィルターでフィルター滅菌した。

【0168】

(例 8 7)

チタン表面をコーティングする

PEGおよびPAMポリマー溶液を使用して、チタン表面をコーティングした。チタン表面に、本明細書に記載のとおりプラズマ処理を施した。プラズマ表面処理後、チタン表面にポリマー溶液を適用した。ポリマー溶液は、本明細書に記載のとおりクリック反応によって適用して、プラズマ表面処理によって生じた反応性表面部位を介してチタン表面に共有結合したPEGおよびPAM種を含む親水性層を付着させた。

【0169】

(例 8 8)

ステンレス鋼表面をコーティングする

PEGおよびPAMポリマー溶液を使用して、ステンレス鋼表面をコーティングした。ステンレス鋼表面に、本明細書に記載のとおりプラズマ処理を施した。プラズマ表面処理後、ステンレス鋼表面にポリマー溶液を適用した。ポリマー溶液は、本明細書に記載のとおりクリック反応によって適用して、プラズマ表面処理によって生じた反応性表面部位を介してステンレス鋼表面に共有結合したPEGおよびPAM種を含む親水性層を付着させた。

(例 8 9)

ポリプロピレン表面をコーティングする

PEGおよびPAMポリマー溶液を使用して、ポリプロピレン表面をコーティングした。ポリプロピレン表面に、本明細書に記載のとおりプラズマ処理を施した。プラズマ表面処理後、ポリプロピレン表面にポリマー溶液を適用した。ポリマー溶液は、本明細書に記載のとおりクリック反応によって適用して、プラズマ表面処理によって生じた反応性

10

20

30

40

50

表面部位を介してポリプロピレン表面に共有結合した P E G および P A M 種を含む親水性層を付着させた。

【 0 1 7 0 】

(例 9 0)

ポリアミド表面をコーティングする

P E G および P A M ポリマー溶液を使用して、ポリアミド表面をコーティングした。ポリアミド表面に、本明細書に記載のとおりプラズマ処理を施した。プラズマ表面処理後、ポリアミド表面にポリマー溶液を適用した。ポリマー溶液は、本明細書に記載のとおりをクリック反応によって適用して、プラズマ表面処理によって生じた反応性表面部位を介してポリアミド表面に共有結合した P E G および P A M 種を含む親水性層を付着させた。

10

(例 9 1)

ポリエステル表面をコーティングする

P E G および P A M ポリマー溶液を使用して、ポリエステル表面をコーティングした。ポリエステル表面に、本明細書に記載のとおりプラズマ処理を施した。プラズマ表面処理後、ポリエステル表面にポリマー溶液を適用した。ポリマー溶液は、本明細書に記載のとおりをクリック反応によって適用して、プラズマ表面処理によって生じた反応性表面部位を介してポリエステル表面に共有結合した P E G および P A M 種を含む親水性層を付着させた。

【 0 1 7 1 】

(例 9 2)

p e b a x 表面をコーティングする

P E G および P A M ポリマー溶液を使用して、p e b a x 表面をコーティングした。p e b a x 表面に、本明細書に記載のとおりプラズマ処理を施した。プラズマ表面処理後、p e b a x 表面にポリマー溶液を適用した。ポリマー溶液は、本明細書に記載のとおりをクリック反応によって適用して、プラズマ表面処理によって生じた反応性表面部位を介して p e b a x 表面に共有結合した P E G および P A M 種を含む親水性層を付着させた。

20

(例 9 3)

ナイロン表面をコーティングする

P E G および P A M ポリマー溶液を使用して、ナイロン表面をコーティングした。ナイロン表面に、本明細書に記載のとおりプラズマ処理を施した。プラズマ表面処理後、ナイロン表面にポリマー溶液を適用した。ポリマー溶液は、本明細書に記載のとおりをクリック反応によって適用して、プラズマ表面処理によって生じた反応性表面部位を介してナイロン表面に共有結合した P E G および P A M 種を含む親水性層を付着させた。

30

【 0 1 7 2 】

(例 9 4)

ニチノール表面をコーティングする

P E G および P A M ポリマー溶液を使用して、ニチノール表面をコーティングした。ニチノール表面に、本明細書に記載のとおりプラズマ処理を施した。プラズマ表面処理後、ニチノール表面にポリマー溶液を適用した。ポリマー溶液は、本明細書に記載のとおりをクリック反応によって適用して、プラズマ表面処理によって生じた反応性表面部位を介してニチノール表面に共有結合した P E G および P A M 種を含む親水性層を付着させた。

40

【 0 1 7 3 】

例における使用を含めて本件において明細書および特許請求の範囲で使用するとき、また別段明白に指定しない限り、すべての数は、語「約」または「およそ」が、特に表示されていなくとも、前に置かれているかのように解釈することができる。「約」または「およそ」という言葉は、大きさおよび/または位置を記載して、記載した値および/または位置が、予想される妥当な値および/または位置の範囲内にあることを示すときに使用してよい。たとえば、数値は、表示された値（または値の範囲）の + / - 0 . 1 %、表示された値（または値の範囲）の + / - 1 %、表示された値（または値の範囲）の + / - 2 %、表示された値（または値の範囲）の + / - 5 %、表示された値（または値の範囲）の +

50

/ - 10 % などである値をとりうる。本明細書で列挙するいかなる数字の範囲も、その中に包含されるすべての下位範囲を含むものとする。

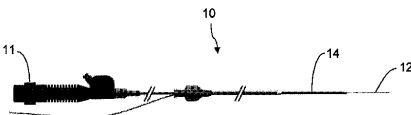
【 0 1 7 4 】

本発明に直接関係のある追加の細目に関しては、関連分野の技術者のレベルの範囲内にある材料および製造技術を用いてよい。一般にまたは論理上用いられる追加の行為に関して、同じことが、本発明の方法的態様についても当てはまるといえる。また、記載の発明変形態態の随意の特色が、個別に、または本明細書に記載の特色のいずれか1つまたは複数と組み合わせて、記載または特許請求されても差し支えないと考えられる。同様に、単数の品目への言及は、同じ品目が複数存在する可能性を包含する。より詳細には、本明細書で使用する時、また添付の請求項において、単数形「a」、「and」、「said」、「および「the」は、文脈から明らかにそうでないと規定されない限り、複数の指示物を包含する。さらに、請求項は、随意の要素を除外するように起草してもよいことが指摘される。したがって、この表明は、請求要素の列挙に関しての「solely」、「only」などの排他的な用語の使用、または「消極的」な限定の使用に優先する根拠となるものとする。本明細書で別段定義しない限り、本明細書で使用するすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されているのと同じ意味を有する。本発明の幅は、対象明細書によって限定されないが、むしろ、用いた請求項の用語の明白な意味によってのみ限定される。

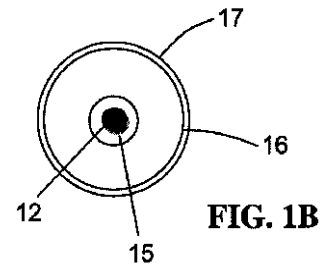
10

【 図 1 A 】

FIG. 1A



【 図 1 B 】



【 図 2 A 】

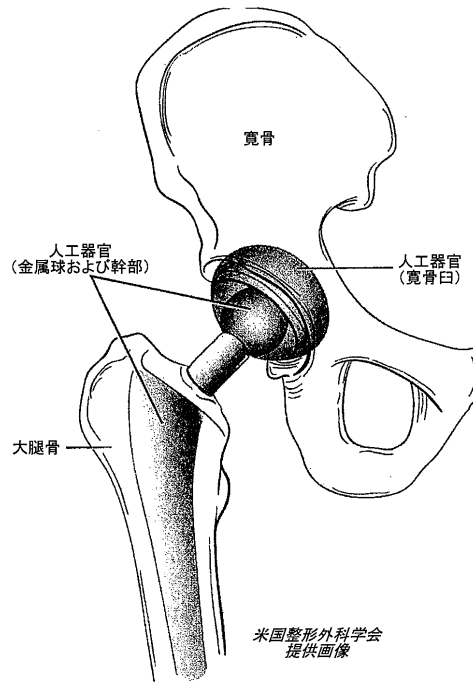


FIG. 2A

【 図 2 B 】

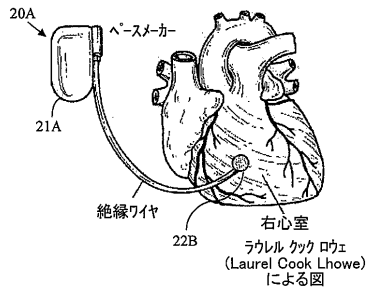


FIG. 2B

【 図 2 C 】

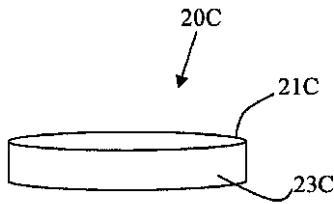


FIG. 2C

【 図 2 D 】

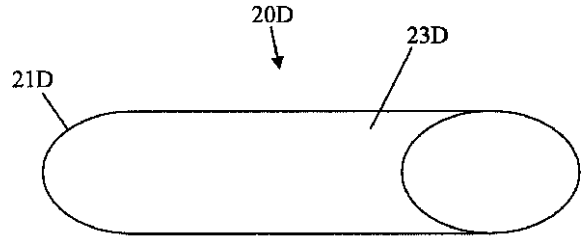


FIG. 2D

【 図 3 A 】

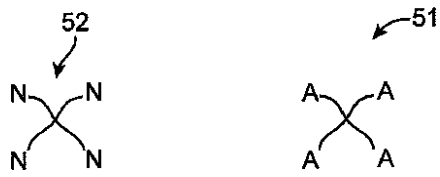


FIG. 3A

【 図 3 B 】

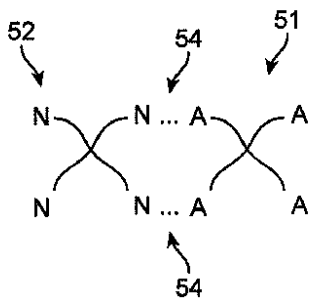


FIG. 3B

【 図 4 A 】

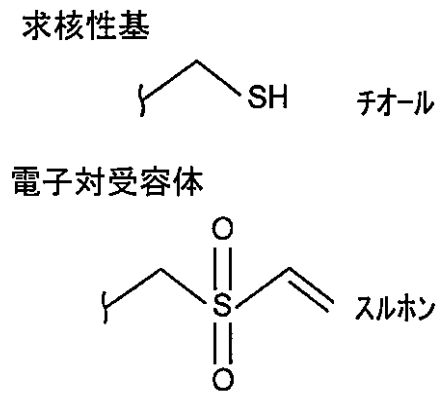


FIG. 4A

【 図 4 B 】

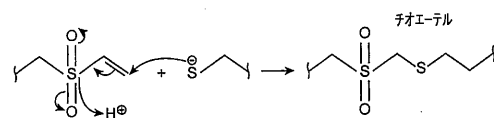


FIG. 4B

【図5A】

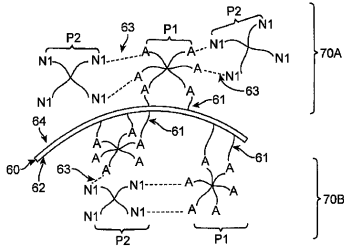


FIG. 5A

【図5B】

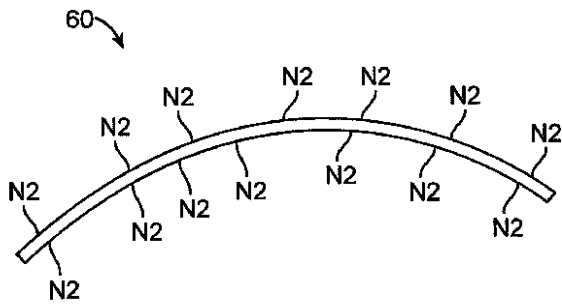


FIG. 5B

【図5C】

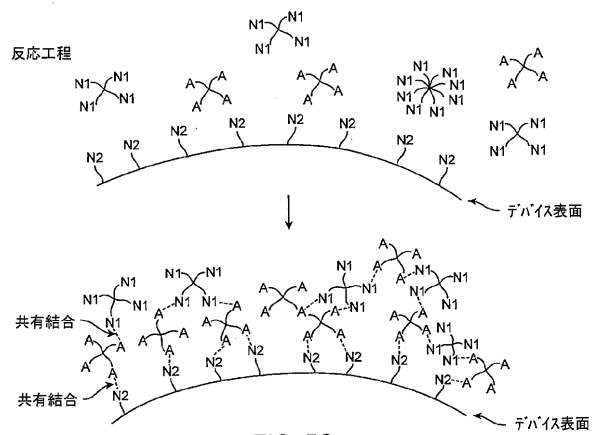


FIG. 5C

【図6A】

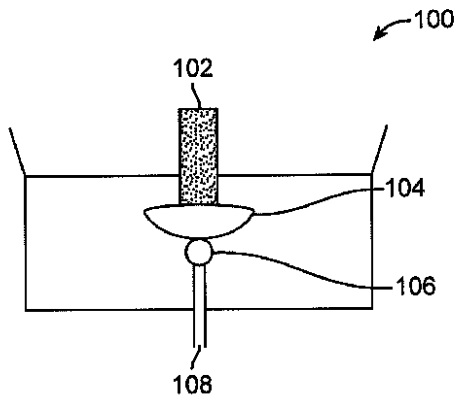


FIG. 6A

【図6B】

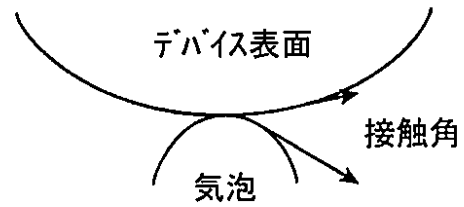


FIG. 6B

【図6C】

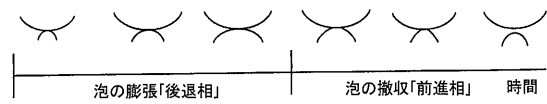


FIG. 6C

【 図 1 0 B 】

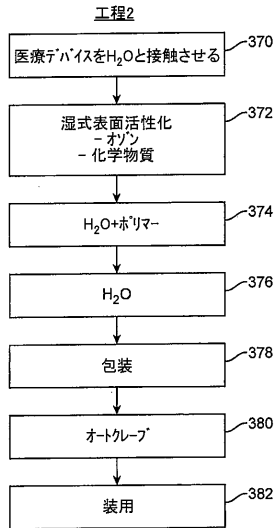


FIG. 10B

【 図 1 1 A 】

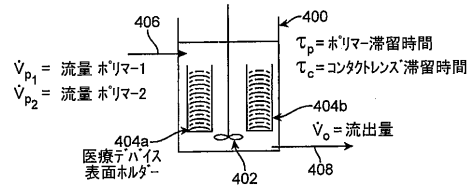


FIG. 11A

【 図 1 1 B 】

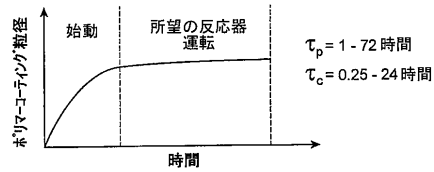


FIG. 11B

【 図 1 2 A 】

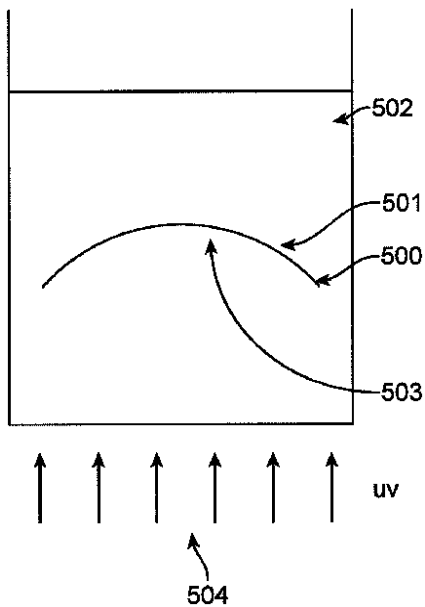


FIG. 12A

【 図 1 2 B 】

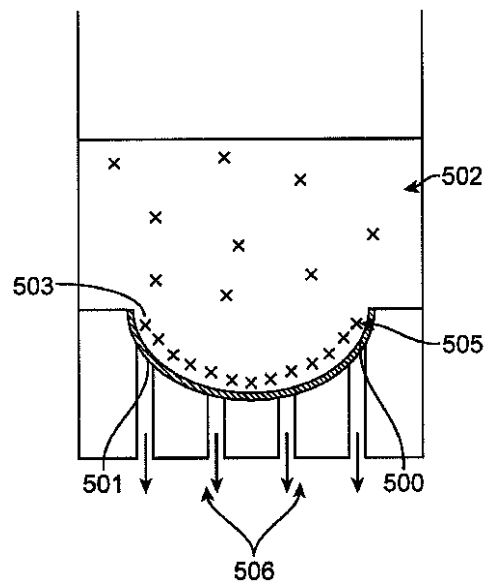


FIG. 12B

【 図 1 3 】

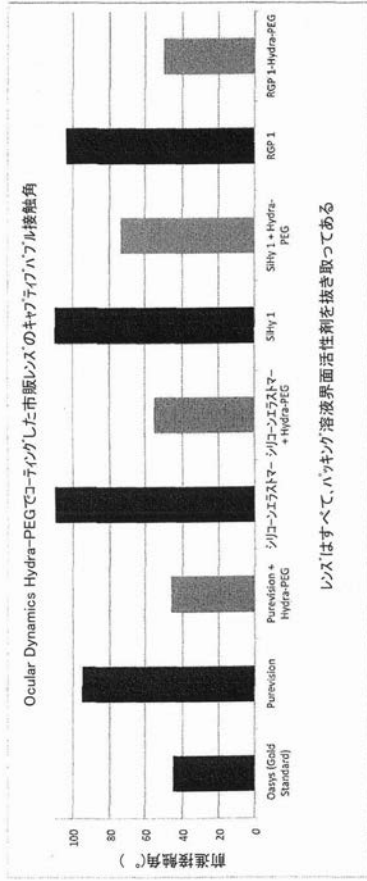


FIG. 13

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/064743

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. A61L27/00(2006.01)i, A61L15/00(2006.01)i, A61L29/00(2006.01)i, A61L31/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl. A61L27/00, A61L15/00, A61L29/00, A61L31/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2016 Registered utility model specifications of Japan 1996-2016 Published registered utility model applications of Japan 1994-2016		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST/580 (JDreamIII), CAPplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BEARINGER J.P. et al., P(AAm-co-EG) Interpenetrating Polymer Networks Grafted to Oxide Surfaces: Surface Characterization, Protein Adsorption, and Cell Detachment Studies, Langmuir, 1997.06.27, Vol.13, pp.5175-5183, especially Introduction, Materials and Methods, Figure 1	1-13, 18-29, 31-45, 51-78, 82-85, 91-93, 95, 96, 101-105
A		14-17, 30, 46-50, 79-81, 86-90, 94, 97-100
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
22.03.2016	29.03.2016	
Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer	4C 4438
Japan Patent Office	MAKINO, Akihisa	
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3452	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2015/064743

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PARK S. et al., Surface Modification of Poly(ethylene terephthalate) Angioplasty Balloons with a Hydrophilic Poly(acrylamide-co-ethylene glycol) Interpenetrating Polymer Network Coating, J Biomed Mater Res, 2000, Vol.53, No.5, pp.568-576, especially Introduction, Materials and Methods	1-5, 8-10, 12, 13, 18-29, 31-41, 43-45, 51-70, 72-78, 82-85, 91-93, 95, 96, 101-105
A		6, 7, 11, 14-17, 30, 42, 46-50, 71, 79-81, 86-90, 94, 97-100
X	US 2009/0081275 A1 (ROLFES E. R. et al.) 2009.03.26, Claims, paragraphs [0063]-[0067], Example 2 & JP 2010-540696 A & WO 2009/042191 A1 & EP 2185628 A1 & CA 2699685 A	1-5, 8-13, 18-29, 31-45, 51-59
A		6, 7, 14-17, 30, 46-50, 60-105
X	US 2009/0123519 A1 (SURMODICS, INC.) 2009.05.14, Claims, paragraphs [0075]-[0079] No patent family	1-5, 8-10, 12, 13, 18-29, 31-41, 43-45, 51-59
A		6, 7, 11, 14-17, 30, 42, 46-50, 60-105

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2015/064743

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2014/035912 A1 (OCULAR DYNAMICS, LLC) 2014.03.06, Claim 54-60 & JP 2015-534106 A & US 2014/0055741 A1 & EP 2888626 A1 & CA 2882534 A & AU 2013309027 A & CN 104956256 A & TW 201435428 A	60, 70, 73-84, 86-105 1-59, 61-69, 71, 72, 85
A	WO 2008/130604 A2 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 2008.10.30, Whole document & JP 2010-524567 A & US 2009/0088846 A1 & EP 2457539 A1 & CA 2684730 A & AU 2008241487 A	1-105
A	WO 2005/035607 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 2005.04.21, Whole document & JP 2007-506838 A & US 2005/0070688 A1 & EP 1668052 A1 & DE 602004005727 D & AT 358687 T	1-105

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 L 29/18 (2006.01)	A 6 1 L 29/18	
A 6 1 L 29/14 (2006.01)	A 6 1 L 29/14	3 0 0
A 6 1 L 15/42 (2006.01)	A 6 1 L 15/42	1 0 0
A 6 1 L 27/44 (2006.01)	A 6 1 L 27/44	
A 6 1 L 31/12 (2006.01)	A 6 1 L 31/12	1 0 0
A 6 1 L 31/16 (2006.01)	A 6 1 L 31/16	
A 6 1 L 31/18 (2006.01)	A 6 1 L 31/18	
A 6 1 F 2/82 (2013.01)	A 6 1 F 2/82	
A 6 1 F 9/007 (2006.01)	A 6 1 F 9/007	1 4 0
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00	7 1 0

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . M A T L A B

- (74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治
- (74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
- (74)代理人 100154988
弁理士 小林 真知
- (72)発明者 ハイヴンストライト カレン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 2 5 メンロー パーク ジェファーソン ドライヴ
1 7 3
- (72)発明者 マクレイ ヴィクター ダブリュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 2 5 メンロー パーク ジェファーソン ドライヴ
1 7 3
- (72)発明者 フェルキンス ブランドン エム
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 2 5 メンロー パーク ジェファーソン ドライヴ
1 7 3
- (72)発明者 クック ポール
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 2 5 メンロー パーク ジェファーソン ドライヴ
1 7 3

Fターム(参考) 4C081 AA02 AB17 AB19 AB22 AC08 BA17 BB03 CA182 CC04 CE02
DC03 EA06
4C161 FF00 JJ11

4C167 AA50 BB06 BB12 CC09 CC13 CC15 CC22 CC23 GG02 GG03
GG04 GG06 GG07 GG08 GG21 GG24 GG26 GG41 GG45

专利名称(译)	医疗器械涂层与生物相容层		
公开(公告)号	JP2018504167A	公开(公告)日	2018-02-15
申请号	JP2017530749	申请日	2015-12-09
[标]发明人	ヘイヴンストライトカレン マクレイヴィクターダブリュー フェルキンスブランドンエム クックポール		
发明人	ヘイヴンストライト カレン マクレイ ヴィクター ダブリュー フェルキンス ブランドン エム クック ポール		
IPC分类号	A61L29/08 A61L15/26 A61L15/44 A61L27/34 A61L29/16 A61L29/18 A61L29/14 A61L15/42 A61L27/44 A61L31/12 A61L31/16 A61L31/18 A61F2/82 A61F9/007 A61B1/00		
CPC分类号	A61L15/46 A61L15/60 A61L27/34 A61L27/52 A61L27/54 A61L29/085 A61L29/145 A61L29/16 A61L31 /10 A61L31/145 A61L31/16 A61L2300/104 A61L2300/404 A61L2400/12		
FI分类号	A61L29/08.100 A61L15/26.100 A61L15/44.100 A61L27/34 A61L29/16 A61L29/18 A61L29/14.300 A61L15/42.100 A61L27/44 A61L31/12.100 A61L31/16 A61L31/18 A61F2/82 A61F9/007.140 A61B1/00. 710		
F-TERM分类号	4C081/AA02 4C081/AB17 4C081/AB19 4C081/AB22 4C081/AC08 4C081/BA17 4C081/BB03 4C081 /CA182 4C081/CC04 4C081/CE02 4C081/DC03 4C081/EA06 4C161/FF00 4C161/JJ11 4C167/AA50 4C167/BB06 4C167/BB12 4C167/CC09 4C167/CC13 4C167/CC15 4C167/CC22 4C167/CC23 4C167 /GG02 4C167/GG03 4C167/GG04 4C167/GG06 4C167/GG07 4C167/GG08 4C167/GG21 4C167 /GG24 4C167/GG26 4C167/GG41 4C167/GG45		
代理人(译)	田中真一郎 ▲▼吉尔场和彦 山崎 一夫 服部博信		
优先权	62/089734 2014-12-09 US		
其他公开文献	JP2018504167A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

具有在其外表面的一部分上共价键合的水凝胶层的医疗装置具有涂覆涂层的方法。水凝胶层可以包括第一聚合物种类和第二聚合物种类，第一聚合物种类包括聚乙二醇(PEG)。第二聚合物种类的实例包括PEG和聚丙烯酰胺(PAM)。第一和第二物质可以至少部分交联。提供了在医疗器械上形成水凝胶涂层的方法，该方法包括亲核缀合反应，例如点击反应。

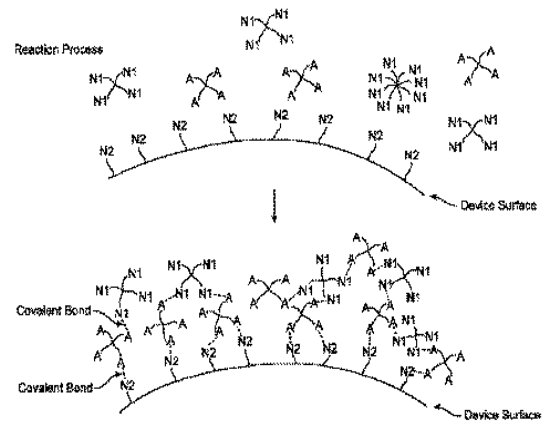


FIG. 5C

