(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6774947号
(P6774947)

(45)発行日　令和2年10月28日(2020.10.28)　(24)登録日　令和2年10月7日(2020.10.7)

| (51)Int.Cl. | | F I | | |
|---|---|---|---|---|
| A61L 29/08 | (2006.01) | A61L | 29/08 | 100 |
| A61L 15/26 | (2006.01) | A61L | 15/26 | 100 |
| A61L 31/10 | (2006.01) | A61L | 31/10 | |
| A61L 27/34 | (2006.01) | A61L | 27/34 | |
| A61L 29/14 | (2006.01) | A61L | 29/14 | 300 |

請求項の数 13　(全 57 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)
(65)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)
(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)
審査請求日　平成30年12月7日(2018.12.7)
(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・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　515055177
タンジブル　サイエンス　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９４０６３　レッドウッド　シティー　ブロードウェイ　ストリート　７４０
(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)【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、２分枝アーム～１２分枝アームを有するポリエチレングリコール（ＰＥＧ）分子であって、前記分枝アームの少なくとも一部が、反応性スルホニル基を含むＰＥＧ分子を含む第１の親水性ポリマー種と、１つまたはそれ以上の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、
医療デバイスがコンタクトレンズでなく、
反応性スルホニル基と１つまたはそれ以上のペンダントアミン官能基が、反応して、その結果、ＰＥＧ分子とポリアクリルアミド分子の間に架橋が形成されるように適合していて、
第１の親水性ポリマー種が、医療デバイスの外表面と共有結合を形成する、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。
【請求項３】
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

チップ、シリコーンインプラント、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。
【請求項４】
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５】
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６】
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５に記載のデバイス。
【請求項７】
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８】
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７に記載のデバイス。
【請求項９】
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（ｐｏｌｙｔｅｔｒａｆｌｏｕｒｏｅｔｈｙｌｅｎｅ）、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８までのいずれか１項に記載のデバイス。
【請求項１０】
前記ＰＥＧ分子の反応性スルホニル基が、デバイスの外表面上の求電子性部位に共有結合によって連結している、請求項１から９までのいずれか１項に記載のデバイス。
【請求項１１】
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１０までのいずれか１項に記載のデバイス。
【請求項１２】
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１１までのいずれか１項に記載のデバイス。
【請求項１３】
ヒドロゲル層が約１００ｎｍ未満の厚さを占める、請求項１から１２までのいずれか１項に記載のデバイス。
【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。ホスト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。
【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てもよい、医療デバイス。

【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、シリコーンインプラント、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（ｐｏｌｙｔｅｔｒａｆｌｏｕｒｏｅｔｈｙｌｅｎｅ）、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（ｐｏｌｙｔｅｔｒａｆｌｏｕｒｏｅｔｈｙｌｅｎｅ）、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いてよい。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。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（ｐｏｌｙｔｅｔｒａｆｌｏｕｒｏｅｔｈｙｌｅｎｅ）、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（ｐｏｌｙｔｅｔｒａｆｌｏｕｒｏｅｔｈｙｌｅｎｅ）、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いてよい。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いてよい。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（ｐｏｌｙｔｅｔｒａｆｌｏｕｒｏｅｔｈｙｌｅｎｅ）、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（ｐｏｌｙｔｅｔｒａｆｌｏｕｒｏｅｔｈ

ｙｌｅｎｅ）、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、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を含む第１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いてよい。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９Ｂ】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９Ｃ】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９Ｄ】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１０Ａ】記載する典型的な方法の流れ図である。

【図１０Ｂ】記載する典型的な方法の流れ図である。

【図１１Ａ】連続撹拌槽型反応器を概略的な見方で示す図である。

【図１１Ｂ】連続撹拌槽型反応器を概略的な見方で示す図である。

【図１２Ａ】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１２Ｂ】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。

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】

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１Ａ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１Ｂ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】

図２Ａ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２Ｂは、埋め込み型ペースメーカー２０Ａを図示するものである。埋め込み型ペースメーカー２０Ａは、電子工学区画２１Ａと、絶縁ワイヤと、電極２２Ｂとを含む。埋め込み型ペースメーカー２０Ａの電子工学区画２１Ａ、絶縁ワイヤ、および電極２２Ｂ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。

【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。一部の変形形態では、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、Ｑｕｉら、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の厚さを有していてよく、ヒドロゲル層の第２の部分は、第２の厚さを有していてよく、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では、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もよい。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。

一部の変形形態では、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５

０ｎｍ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】

別の変形形態では、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、一部の場合では、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の厚さを有していてよい。

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。一部の場合では、層の第１の部分は、第１の体積Ｖ１を有していてよく、層の第２の部分は、第２の体積Ｖ２を有していてよい。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。一部の場合では、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。他の変形形態では、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％～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て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も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。一部の場合では、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 TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996、およびFeeney et al., MODIFICATION OF PROTEINS; Advances in Chemistry Series, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982において論述されている。

【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。

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、タンパク質のアミン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。

【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。

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ｐＨ８．５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、α－およびε－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しうる。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。

【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（ブ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、ｐＨ７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。
【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。
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、
（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、
（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., 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、ＮＨＳエ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。

【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 |
| | 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ミド |
| | 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 |
| アミノ | カルボキシ | アシルオキシアルキルアミン |
| | 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-マンニッヒ塩基 |
| | カルボキシ | アシルオキシアルキルカルバメート |
| ホスフェート | 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 |
| スルホンアミド | カルボキシ | アシルオキシアルキルスルホンアミド |
| | エステル | N-スルホニル-イミデート |

【００３９】

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。エステルの調製については、たとえば、Marchの前掲書、１５７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－マンニッヒ塩基については、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。

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。

【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。

【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。

【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では、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いてよい（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、

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～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。

一部の場合では、ポリマーは、ＰＥＧのサブユニットを含む。一部の変形形態では、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】

一部の場合では、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。一部の場合では、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、腹膜腔、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、腹膜腔、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

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、または電気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、身体の内部に配置されて、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、シリコーンインプラント、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。

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よう。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よう。

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。

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。

【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

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。一部の場合では、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（ｐｏｌｙｔｅｔｒａｆｌｏｕｒｏｅｔｈｙｌｅｎｅ）、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。

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。

【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。一部の場合では、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。

【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。一部の場合では、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もの方法を含めることができる。一部の場合では、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。

【００５８】

一部の場合では、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。

【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では、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では、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、記載のとおりのヒドロゲル層は、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いてよい。
【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

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には、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、記載のとおりの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。一部の場合では、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。一部の場合では、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、一部の変形形態では、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つまたは複数を、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。一変形形態では、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

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（ｔｈｉｏｌｙｎｅ）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。

【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。

【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バーに入れる。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。

【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。

【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

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Ｎ２（図５Ｂ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の亜集団と、電子対受容部分で官能化した第２の亜集団とを有する、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つのマクロマー亜集団の官能性部分を互いに反応させて、２つのマクロマー亜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のマクロマー亜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いてもよい。
【００７７】
図８に関して、２つの典型的な共役付加反応２１４、２１６、および主な反応物の概略図２００を示す。主な反応物は、求核性部分２０２および電子対受容部分２０４であると理解することができる。第１の反応において、ＰＥＧ－チオール２０６などの求核性官能性部分を有する反応物は、ＰＥＧ－スルホン２０４などの電子対受容官能性部分を有する反応物２０４と反応し、反応２１４の生成物は、中心チオエーテル結合を介して連結された、一対の連結した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２１６において、ＰＥＧ－スルホン２０４などの電子対受容官能性部分を有する反応物２０４は、医療デバイスの表面上の求核性部位２１０と反応し、この第２の反応２１６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９Ａ～９Ｄ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９Ａ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９Ｂ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つの亜集団、すなわち、求核性官能基（Ｎ）を有する第１の亜集団、および電子対受容官能基（Ａ）を有する第２の亜集団が、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に示すとおりの第１の反応によって、２つの亜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て、ヒドロゲルネットワークを形成し始めている。また、図８に示すとおりの第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。

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。

【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中に入れる３２４。コーティング用ポリマーは、官能化された分枝状ＰＥＧ種の亜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。一部の場合では、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、十分に撹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。一部の場合では、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ーン系レンズコアを使用する場合では、レンズコア中の未反応のシリコー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、シリコーン含有コアの原料シリコーン）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ー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ーン分子をさらに抽出してもよい。一部の変形形態では、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。

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。一部の場合では、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を記載する。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中に入れてよい３７４。溶液は、記載のとおりの生体適合性ポリマー溶液お

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、十分に撹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、撹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態様は、生物化学工学用語で、連続撹拌反応槽（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継続撹拌槽反応器（ＣＳＴＲ）４００の概略図を示す。ＣＳＴＲ４００は、槽内で反応内容を撹拌するための撹拌機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

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。

【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。

【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。

【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。

一部の変形形態では、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

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。ｓｔｏｒｋ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

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トによって、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。

【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ホームが得られる潜在的可能性がある。

【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５μｌ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２０μｍ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５μｍ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。

【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】

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層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。一部の変形形態では、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）

シリコーンヒドロゲルレンズの官能化。シリコー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を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）

シリコーンレンズの官能化。シリコーンレンズは、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。

【０１０３】
（例３）
シリコーン含有層のプラズマ官能化。シリコーン含有層（シリコーンまたはシリコーンヒドロゲル）を２時間真空チャンバーに入れて、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バーに挿入した。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。
【０１０４】
（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、シリコー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３３３ｍＬの水に溶解させ、溶液を、温度制御された撹拌プレート上で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（１４ｍｍ）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ー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。
【０１０５】
（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０．４５μｍ　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０．４５μｍ　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テージの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、３０μＬのＰＥＧ－ＶＳに９６μＬのＴＥＯＡを加えた。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。
【０１０６】

【表２】

| | 体積(μL) | | | |
|---|---|---|---|---|
| ヒドロゲル | 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 |

【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。
【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一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、渦流撹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載せ直した。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。
【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一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、渦流撹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載せ直した。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。
【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一の犠牲的なレンズを使用して、例４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、渦流撹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、混合したＰＥＧ溶液２０μＬをレンズの凹側に載せ、次いで、寒天型の上部を上に載せた。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℃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、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、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ーンレンズ。例２に従って、シリコーンレンズ（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ーンレンズ。例２に従って、シリコーンレンズ（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ーンレンズ。例２に従って、シリコーンレンズ（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。

（例１９）
ＰＥＧヒドロゲルのバルク層を有するＯａｓｙｓ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。

【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。
（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テージ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。
【０１１７】
【表４】

| | 体積(μL) | | | |
|---|---|---|---|---|
| ヒドロゲル | TEOA | PEG-Ac | 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 |

【０１１８】
（例２２）
一層ずつの反応性スピンコーティング。例２０のマクロマー溶液を調製する。例１、例２、または例３のレンズをスピンコーターチャックに固定する。レンズを５００～５００

０ｒｐｍ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（３６５ｎｍ、５ｍＷ／ｃｍ２）、その間、ＰＥＧ－Ａｃ　１０μＬに続いてＰＥＧ－ＳＨ　１０μＬ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１０～１０００サイクルの範囲で何サイクルも繰り返す。

（例２３）

酵素介在酸化還元連鎖開始反応用のＰＥＧ浸漬溶液。ＰＥＧ浸漬溶液は、グルコースオキシダーゼ（ＧＯＸ）、Ｆｅ＋２、およびポリエチレングリコールジアクリレート（ＰＥＧＤＡ）（２，０００Ｄａ～１０，０００ＤａのＭＷ）の混合物からなる。たとえば、浸漬溶液は、３．１×１０－６ＭのＧＯＸ、２．５×１０－４Ｍの硫酸鉄（ＩＩ）、１０％のＰＥＧＤＡ５，０００Ｄａを含有してよい。

【０１１９】

（例２４）

界面酵素介在酸化還元連鎖開始反応によってＰＥＧヒドロゲルに封入されたコンタクトレンズ。例１８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１９の溶液に浸漬する。１０～１００μｍの層厚さに達する時間は、２秒～１０分の範囲である。

【０１２０】

（例２５）

キャプティブバブル接触角測定。１０倍の拡大率のマクロレンズを、例１７、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（Ｎｅｗ　Ｅｒａ　Ｓｙｒｉｎｇｅ　Ｐｕｍｐ　７５０）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、Ｓｙｒｉｎｇｅ　Ｐｕｍｐ　Ｐｒｏ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（ａｂｓ）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、ＰＢＳ中に沈めた。気泡を、まっすぐな１６ゲージの鈍針から、レンズと接触するまで２ｍｍ広げた。マイクロシリンジ（Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ　Ｓａｍｐｌｉｎｇ　ｃｏｒｐ、ｓｅｒｉｅｓ　Ａ－２、２５ｕｌ）から７．２μｌ／分の速度で３μｌ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。

【０１２１】

（例２６）

ＰＥＧ濃度依存性。ＰＥＧ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。１．５ｍｌのエッペンドルフ管において、ＰＥＧ－ＶＳおよびＰＥＧ－ＳＨを、以下の量で、指定の量の０．２Ｍ　ＴＥＯＡと合わせて、記した濃度とした。各溶液を渦流撹拌し、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、（低い濃度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。

【０１２２】

【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 |

【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エッペ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。各溶液を渦流撹拌し、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。
【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$cm^3$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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズをこの溶液に加え、渦流撹拌した。ＰＥＧ－ＳＨ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。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（Ｔｕｔｔｎａｕｅｒ　３８７０Ｅ）。
【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 |

【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ーンレンズ。例２８のプラズマ処理工程によって、シリコーンレンズ（ＮｕＳｉｌ、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、渦流撹拌した。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。
【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ーンレンズ。シリコーンレンズ（ＮｕＳｉｌ、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、バラフィルコンＡ）を官能化した。レンズを４００ｕＬの１０％ＰＥＧＶＳ中に入れ、渦流撹拌し、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、渦流撹拌し、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。レンズを渦流撹拌し、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。
【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、バラフィルコン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。溶液を渦流撹拌し、２４時間、混合用の台に置いた。
（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、バラフィルコン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（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏ

ｎ、バラフィルコン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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズを加え、渦流撹拌した。ＰＥＧ－ＳＨを加え、溶液を再び渦流撹拌した。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 |

【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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。例２８に従って、コンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコンＡ）を官能化し、コーティングした。レンズを、３ｍｌ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。

【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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。例２８に従って、コンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコン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。

【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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。４０ｍｌのイソプロピルアルコール（ＩＰＡ）に１ｍｌの純ＴＥＯＡを加えて、０．２Ｍ溶液を作った。０．２Ｍ　ＴＥＯＡ　ＩＰＡ溶液に純メタノールを加えて、５０％溶液を作製した。１ｍｌの濃ＴＥＯＡを４０ｍｌ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（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコンＡ）を官能化した。例４のマクロマー溶液を、０．５％ＰＥＧとして、０．２Ｍ　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、０．２Ｍ　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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズを加え、渦流撹拌した。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、溶液を渦流撹拌しなかった。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。

【０１３３】

（例３８）

ＩＰＡ溶媒抽出の間にＤＶＳで活性化したＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。４０ｍｌのイソプロピルアルコール（ＩＰＡ）に１ｍｌの１００％ＴＥＯＡを加えて、０．２M溶液を作った。例２８に従ってコンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコンＡ）を官能化し、５ｍｌの０．２Ｍ　ＴＥＯＡ　ＩＰＡ溶液に入れた。プラズマ処理していない無ｐｅｇレンズも対照として調製した。７．５％ＤＶＳを各バイアルに加えた。レンズを溶液中で旋回させ、次いで混合用の台に１時間置いた。ＤＶＳを廃棄し、各溶液に４０ｍｌのＩＰＡを加えてから、レンズを混合用の台に１時間置いた。ＩＰＡを交換し、レンズを混合用の台に１時間置いた。ＩＰＡを４０ｍｌの脱イオン（ＤＩ）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。

【０１３４】

（例３９）

ＭｅＯＨ溶媒抽出の間にＤＶＳで活性化したＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。４０ｍｌのメタノールアルコール（ＭｅＯＨ）に１ｍｌの１００％ＴＥＯＡを加えて、０．２M溶液を作製した。例２８に従ってコンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコンＡ）を官能化し、５ｍｌの０．２Ｍ　ＴＥＯＡ　ＭｅＯＨ溶液に入れた。プラズマ処理していない無ｐｅｇレンズも対照として調製した。７．５％ＤＶＳを各バイアルに加えた。レンズを溶液中で旋回させ、次いで混合用の台に１時間置いた。ＤＶＳを廃棄し、各溶液に４０ｍｌのＩＰＡを加えてから、レンズを混合用の台に１時間置いた。ＩＰＡを交換し、レンズを混合用の台に１時間置いた。ＩＰＡを４０ｍｌ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。

【０１３５】

（例４０）

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２８に従って、コンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、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ＴＥＯＡ　ＭｅＯＨ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％ＰＥＧとして、０．２Ｍ　ＴＥＯＡ　ＭｅＯＨ溶液と合わせた。０％ＰＥＧ溶液も対照として調製した。以下で詳述する体積のＭｅＯＨを個々のガラスバイアルに加えた後、記された体積のＰＥＧ－ＶＳを加えた。表面を官能化されたＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズをこの溶液に加え、渦流撹拌した。ＰＥＧ－ＳＨ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。

ＭｅＯＨ洗浄サイクルを開発し、実行した。０．２Ｍ　ＴＥＯＡ　ＭｅＯＨおよびＰＥＧ溶液を純ＭｅＯＨと入れ替え、レンズを混合用の台に１時間置いた。ＭｅＯＨをＩＰＡと入れ替え、レンズを混合用の台に１時間置いた。ＩＰＡを、５０％ＩＰＡ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（ＰＢＳ）と入れ替え、例２８に従ってオートクレーブ処理した。

【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 |

【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バー（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$cm^3$の連続的な窒素ガス流で２００ｍＴｏｒｒ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バーに入れ、ポンプ（Ｍａｓｔｅｒｃｏｏｌ、６ｃｆｍ）を使用して、チャンバーを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。
【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。
（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（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコン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２８に従って、レンズをオートクレーブ処理した。

【０１４０】

（例４８）

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ーンレンズ。例４２に従って、シリコーンコンタクトレンズ（ＮｕＳｉｌ、Ｍｅｄ６７５５）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４９）

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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。例４２に従って、コンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコン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５０）

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ＰＥＧのバルク層を得たＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。２００ｍＴｏｒｒ、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、酸素ガスを使用して、コンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコンＡ）を官能化した。例４０に従ってレンズを浸漬コーティングし、加熱したオーブンに、回転させながら３７Ｃで２４時間入れておいた。ＭｅＯＨ　２×速い渦、ＩＰＡ　２×２０分、ＩＰＡ：Ｈ２０（５０：５０）　２０分、Ｈ２０　１０分、およびオートクレーブ用のＰＢＳという短縮洗浄時間を用いた以外は例４０に従って、レンズを洗浄し、オートクレーブ処理した。

【０１４１】

（例５１）

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ＰＥＧのバルク層を得たシリコーンレンズ。２００ｍＴｏｒｒ、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、酸素ガスを使用して、シリコーンコンタクトレンズ（ＮｕＳｉｌ、Ｍｅｄ６７５５）を官能化した。例４０に従ってレンズを浸漬コーティングし、加熱したオーブンに、回転させながら３７℃で２４時間入れておいた。ＭｅＯＨ　２×速い渦、ＩＰＡ　２×２０分、ＩＰＡ：Ｈ２０（５０：５０）　２０分、Ｈ２０　１０分、およびオートクレーブ用のＰＢＳという短縮洗浄時間を用いた以外は例４０に従って、レンズを洗浄し、オートクレーブ処理した。

【０１４２】

（例５２）

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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。２００ｍＴｏｒｒ、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、酸素ガスを使用して、レンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコンＡ）を官能化した。レンズをＰＥＧ－ＶＳまたはＶＳで予め活性化し、例４０に従って浸漬コーティングし、加熱したオーブンに、回転させながら３７Ｃで２４時間入れておいた。ＭｅＯＨ　２×速い渦、ＩＰＡ　２×２０分、ＩＰＡ：Ｈ２０（５０：５０）　２０分、Ｈ２０　１０分、およびオートクレーブ用のＰＢＳという短縮洗浄時間を用いた以外は例４０に従って、レンズを洗浄し、オートクレーブ処理した。

【０１４３】

（例５３）

浸漬コーティングしてＰＥＧのバルク層を得たシリコーンレンズ。例４１のプラズマ処理工程を使用して例３０を繰り返した。

（例５４）

酸素ガスを使用し、浸漬コーティングしてＰＥＧのバルク層を得たＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ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２８を繰り返した。

【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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。ヒアルロン酸（ＨＡ）を加え、ヒアルロン酸（ＨＡ）を１０ｍｇとした、例２８に従って、コンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、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、３ｍｌ～５ｍｌ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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。例２８に従って、コンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコンＡ）を官能化した。４．５ｍｌの０．５Ｍ炭酸水素ナトリウム（ＮａＯＨ）に、０．５ｍｌ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５ｍｌ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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。例２８に従ってコンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、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５１μｌ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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。例２８に従って、コンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコンＡ）を官能化した。４５ｍｌの１０Ｍ　ＮａＯＨに、５ｍｌのＨＡを加えた。対照については、４５ｍｌの脱イオン水に５ｍｌ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、３ｍｌ～５ｍｌ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、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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ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（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコンＡ）を官能化した。５ｋＤａおよび２０ｋＤａのｍＰＥＧを使用した。
５％ｗ／ｖの総ｍＰＥＧ－ＶＳ溶液をｐＨ８．０のトリエタノールアミン緩衝液（ＴＥＯＡ）中に調製し、次いで、０．４５μｍ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。
３ｍｌ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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズを加え、渦流撹拌した。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】
（例６１）

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ーンレンズ。例２８に従って、シリコーンレンズ（ＮｕＳｉｌ、Ｍｅｄ６７５５）を官能化した。例４に従って寒天型を調製した。溶液のそれぞれに５．１μｌのＦＩＴＣ－マレイミドを加えて、ＰＥＧ層を可視化した。例１０に従ってレンズを封入した。

（例６２）

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Ｏａｙｓｙｓレンズ。例４２に従ってコンタクトレンズ（Ａｃｕｖｕｅ　Ｏａｙｓｙｓ、セノフィルコンＡ）を乾燥させ、例２８に従って官能化した。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６２）

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１０に従ってレンズを封入した。

【０１４８】

（例６３）

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４２に従ってレンズ（ロトラフィルコンＢ）を乾燥させ、例２８に従って官能化した。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６４）

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ーンレンズ。プラズマ処理しない対照を加えて、例２８に従って、シリコーンレンズ（ＮｕＳｉｌ、Ｍｅｄ６７５５）を官能化し、例６０に従って浸漬コーティングした。

【０１４９】

（例６５）

プラズマ処理し、次いでＰＥＧヒドロゲルに封入したＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。例２８に従って、コンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、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１０に従ってレンズを封入した。

（例６６）

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、バラフィルコンＡ）を官能化し、コーティングした。例３３に従ってレンズを洗浄し、例２８に従ってオートクレーブ処理した。

【０１５０】

（例６７）

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（１０ｍＬ／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、０．１ｍＭ～２５ｍＭの範囲でよい。

（例６８）

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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎレンズ。例４６を繰り返し、コンタクトレンズ（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、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２８によるオートクレーブ工程後に、例２５に従ってレンズを試験した。レンズをＰＢＳに入れ、例２８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（Ｗａｌｇｒｅｅｎｓ－滅菌食塩水溶液）。レンズを、２０、４０、または６０℃のハイブリダイゼーションオーブン（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ブンに入れ直した。対応する溶液および温度のロット番号を以下に詳述する。

【０１５１】
【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 |

| 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 |

【０１５２】
（例６９）
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ブン（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。
【０１５３】
（例７０）
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。
【０１５４】
例５に記載のとおりの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。
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ブンから取り出し、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０．４５μｍ　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０．４５μｍ　ＰＶＤＦフィルターで濾過滅菌した。

（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。シリコーン（ＮｕＳｉｌ、Ｍｅｄ６７５５）；ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコンＡ；Ａｃｕｖｕｅ　Ｏａｙｓｙｓ、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。

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。

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。

【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 |

【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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコン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％のもとの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ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコン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。
（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。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。
【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（ＰｕｒｅＶｉｓｉｏｎ、バラフィルコンＡ、ＭＪＳ　Ｌｅｎｓ　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ブン（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ブンに入れ直した。
【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．包装品シリコー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ーンヒドロゲルレンズＡ
３．包装品シリコー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) |
|---|---|
| 包装品シリコーンヒドロゲルレンズA | レンズを10秒間滑らせたが、10㎜しか滑らなかった。 |
| ヒドロゲルコーティングしたシリコーンヒドロゲルレンズA | 2秒 |
| 包装品シリコー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）
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８３）
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８４）
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、０．４５μｍのＰＶＤＦフィルターでフィルター滅菌した。

【０１６７】
（例８５）
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、０．４５μｍのＰＶＤＦフィルターでフィルター滅菌した。
（例８６）
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、０．４５μｍのＰＶＤＦフィルターでフィルター滅菌した。
【０１６８】
（例８７）
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に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の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８８）
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に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の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８９）
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に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の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プロピレ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。
【０１７０】
（例９０）
ポリアミド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に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の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ＰＥＧおよびＰＡＭ種を含む親水性層を付着させた。
（例９１）
ポリエステル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に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の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ＰＥＧおよびＰＡＭ種を含む親水性層を付着させた。

【０１７１】

（例９２）

ｐｅｂａｘ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、ｐｅｂａｘ表面をコーティングした。ｐｅｂａｘ表面に、本明細書に記載のとおりにプラズマ処理を施した。プラズマ表面処理後、ｐｅｂａｘ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の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ｐｅｂａｘ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９３）

ナイロ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、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に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の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ＰＥＧおよびＰＡＭ種を含む親水性層を付着させた。

【０１７２】

（例９４）

ニチノール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、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に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の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ＰＥＧおよびＰＡＭ種を含む親水性層を付着させた。

【０１７３】

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＋／－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。

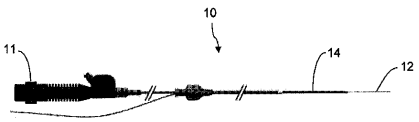
【０１７４】

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、記載の発明変形形態の随意の特色が、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とき、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法の使用、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。

【図１Ａ】

FIG. 1A




【図１Ｂ】

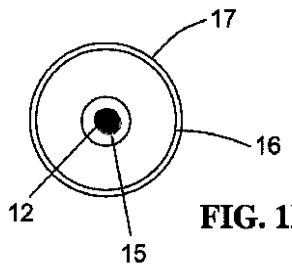



FIG. 1B

【図２Ａ】

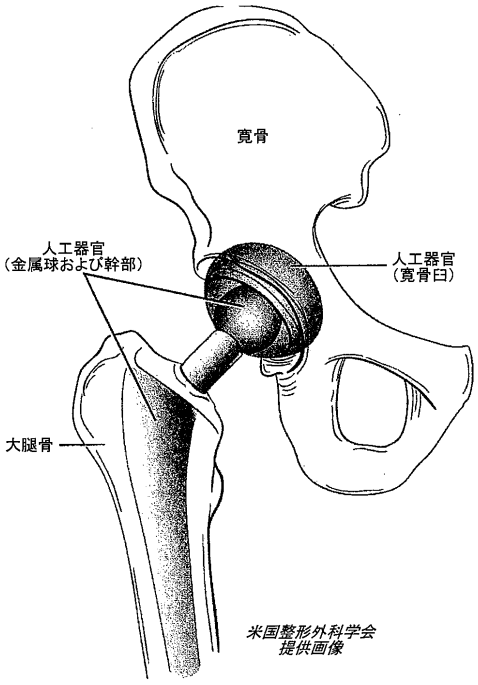



FIG. 2A

【図２Ｂ】

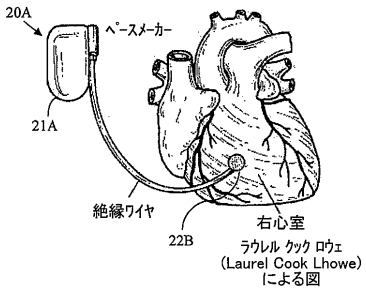



FIG. 2B

【図２Ｃ】

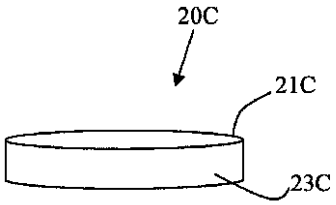



FIG. 2C

【図２Ｄ】

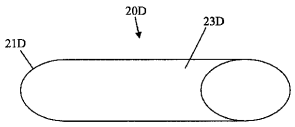



FIG. 2D

【図３Ａ】

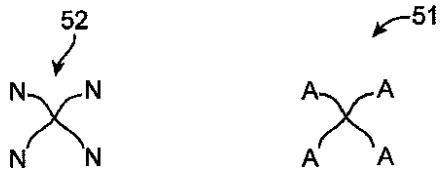



FIG. 3A

【図３Ｂ】

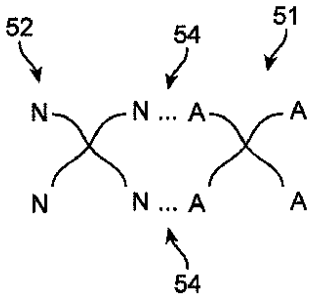



FIG. 3B

【図４Ａ】

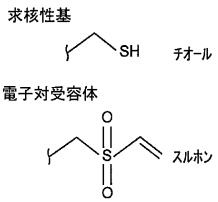



FIG. 4A

【図４Ｂ】

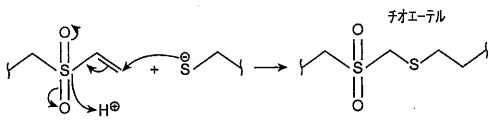



FIG. 4B

【図５Ａ】

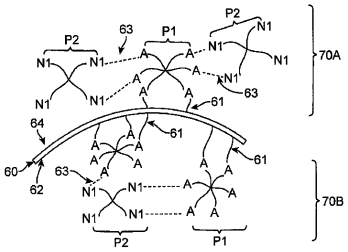



FIG. 5A

【図５Ｂ】

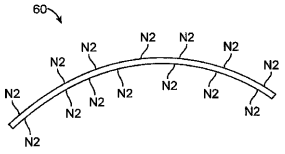



FIG. 5B

【図５Ｃ】

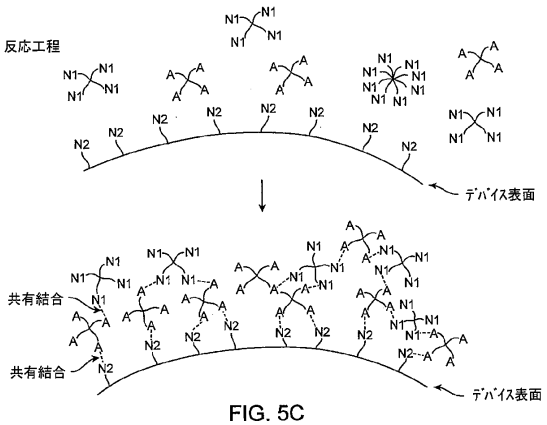



FIG. 5C

【図６Ａ】

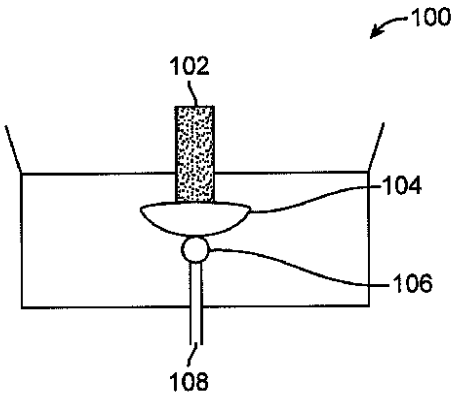



FIG. 6A

【図６Ｂ】

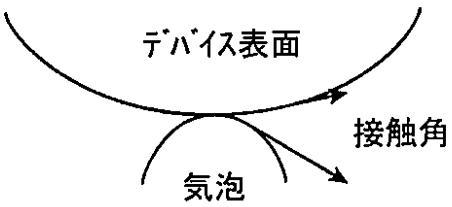



FIG. 6B

【図６Ｃ】

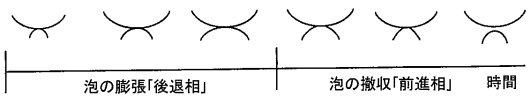



FIG. 6C

【図７】

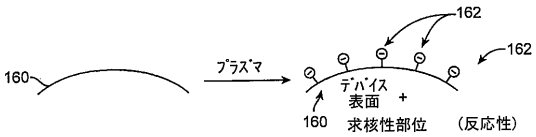



FIG. 7

【図８】

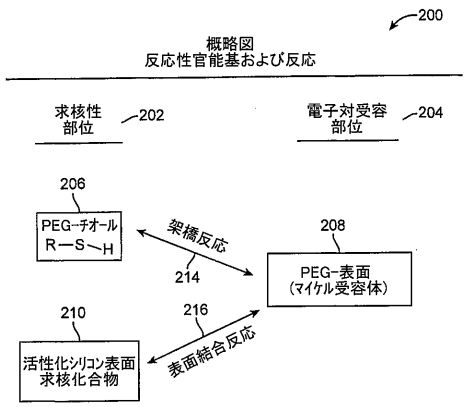



FIG. 8

【図９Ａ】

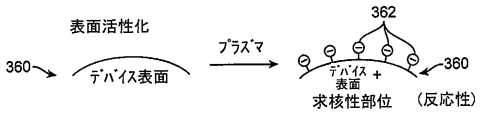



FIG. 9A

【図９Ｂ】

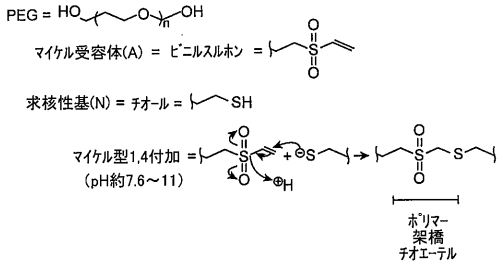



FIG. 9B

【図９Ｃ】

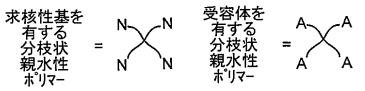



FIG. 9C

【図９Ｄ】

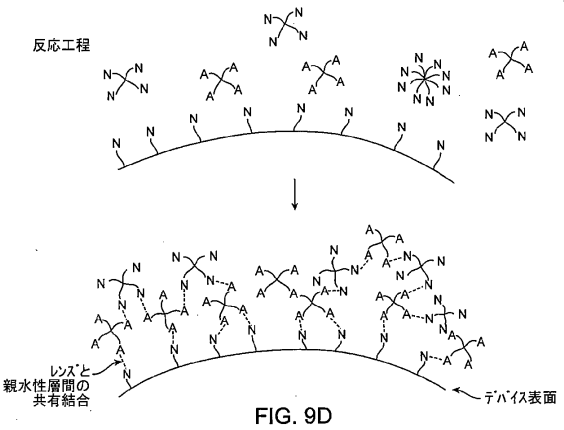



FIG. 9D

【図１０Ａ】

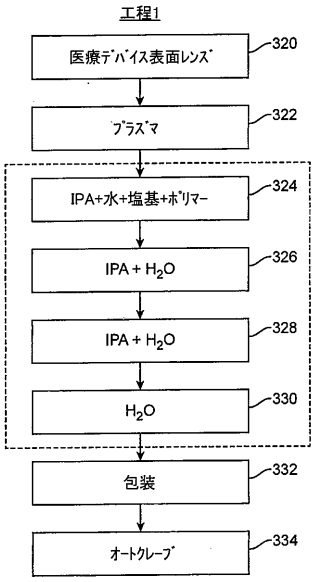



FIG. 10A

【図１０Ｂ】

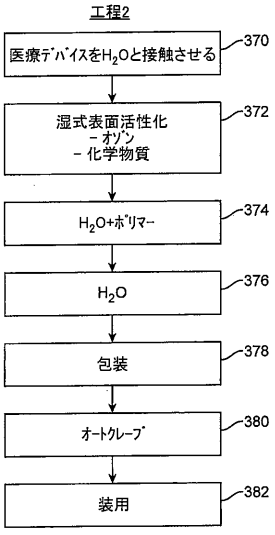



FIG. 10B

【図１１Ａ】

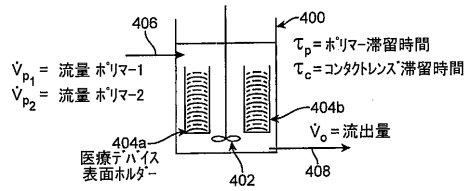



FIG. 11A

【図１１Ｂ】

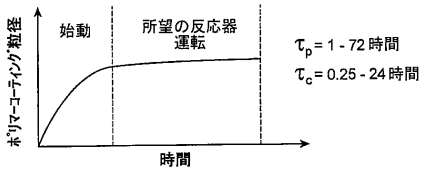



FIG. 11B

【図１２Ａ】

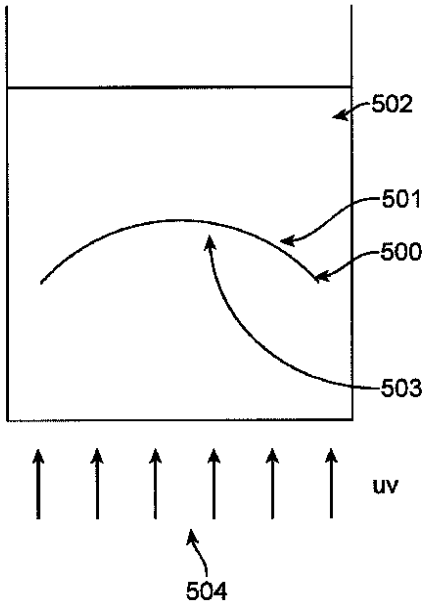



FIG. 12A

【図１２Ｂ】

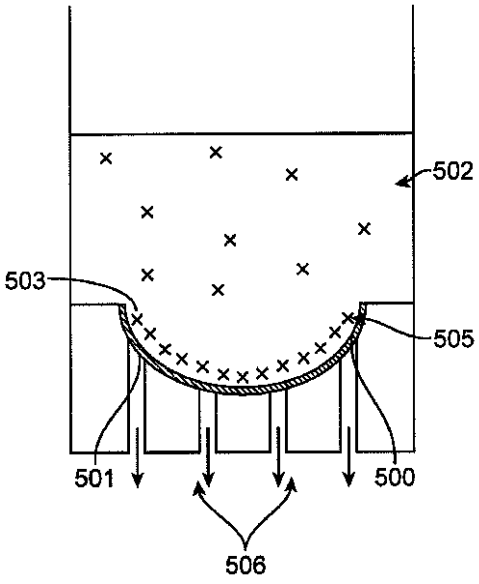



FIG. 12B

【図１３】

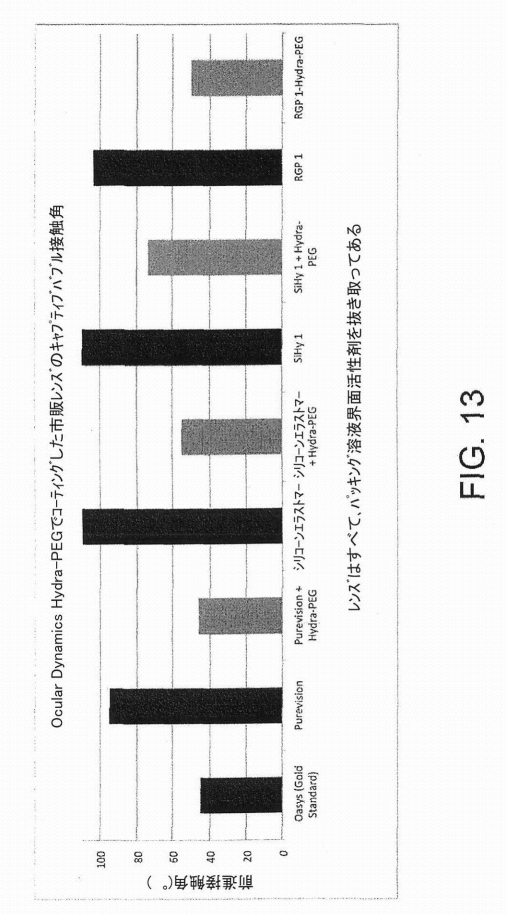



FIG. 13

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
*A61L 31/14 (2006.01)* A61L 31/14 300

(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 ヘイヴンストライト カレン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０２５ メンロー パーク ジェファーソン ドライヴ １７３
(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 ９４０２５ メンロー パーク ジェファーソン ドライヴ １７３
(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 ９４０２５ メンロー パーク ジェファーソン ドライヴ １７３
(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 ９４０２５ メンロー パーク ジェファーソン ドライヴ １７３

審査官 大西 隆史

(56)参考文献 国際公開第２０１４／０３５９１２（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２００９／０１２３５１９（US，Ａ１）
特表２０１０－５４０６９６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１０－５２４５６７（ＪＰ，Ａ）
特表２００７－５０６８３８（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１２／００２６４５８（US，Ａ１）
BEARINGER, J. P. et al., Langmuir, １９９７年 ６月２７日, Vol. 13, Issue 19, pp. 5175-5183, DOI: 10.1021/la970101j
PARK, S. et al., Journal of Biomedical Material Research, ２００２年 ７月３１日, Vol. 53, No. 5, pp. 568-576, DOI: 10.1002/1097-4636(200009)53:5<568::AID-JBM17>3.0.CO;2-8

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｌ １５／００－３３／１８
Ａ６１Ｂ １／００－ １／３２
Ａ６１Ｆ ２／００－ ４／００
Ａ６１Ｐ １／００－４３／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）