

(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2017-530423

(P2017-530423A)

(43) 公表日 平成29年10月12日 (2017. 10. 12)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)	
G02C	7/04	(2006.01)	G02C	7/04	2H006
C08J	7/04	(2006.01)	C08J	7/04	CFHT 4F006

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁)

(21) 出願番号 特願2017-525515 (P2017-525515) (86) (22) 出願日 平成27年7月20日 (2015. 7. 20) (85) 翻訳文提出日 平成29年3月17日 (2017. 3. 17) (86) 国際出願番号 PCT/US2015/041119 (87) 国際公開番号 W02016/014403 (87) 国際公開日 平成28年1月28日 (2016. 1. 28) (31) 優先権主張番号 62/027, 177 (32) 優先日 平成26年7月21日 (2014. 7. 21) (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】 コンタクトレンズおよびコンタクトレンズの作製方法

(57) 【要約】

本明細書では、親水性ポリマーコーティングを有するコンタクトレンズについて、そのようなレンズの作製方法と共に記載する。コンタクトレンズは、約75%～約100%のシリコーンを含むレンズコアを含むものでよい。親水性ポリマーコーティングは、ポリエチレングリコールおよびポリアクリルアミドを含むものでよい。

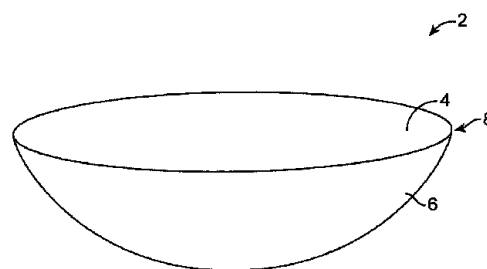


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a. 約 75% ~ 約 100% のシリコーンを含むコンタクトレンズコアと、
 b. 眼表面と接触するように適合させた、コンタクトレンズコアの外表面の少なくとも一部分に共有結合されているコーティング層とを含むコンタクトレンズであって、コーティング層が、架橋した親水性ポリマーを含み、コンタクトレンズが、 200×10^{-11} (cm / 秒) (ml O₂ / ml × mmHg) より高い酸素透過性 Dk を有する、コンタクトレンズ。

【請求項 2】

コンタクトレンズコアが約 98% ~ 約 100% のシリコーンを含む、請求項 1 に記載のレンズ。 10

【請求項 3】

コンタクトレンズコアがシリコーンからなる、請求項 1 に記載のレンズ。

【請求項 4】

コンタクトレンズが、 250×10^{-11} (cm / 秒) (ml O₂ / ml × mmHg) より高い酸素透過性 Dk を有する、請求項 1 に記載のレンズ。

【請求項 5】

コンタクトレンズが、 300×10^{-11} (cm / 秒) (ml O₂ / ml × mmHg) より高い酸素透過性 Dk を有する、請求項 1 に記載のレンズ。

【請求項 6】

コンタクトレンズの表面が 65° 未満の前進接触角を有する、請求項 1 に記載のレンズ。 20

【請求項 7】

コンタクトレンズの表面が 60° 未満の前進接触角を有する、請求項 1 に記載のレンズ。

【請求項 8】

コンタクトレンズの表面が 55° 未満の前進接触角を有する、請求項 1 に記載のレンズ。

【請求項 9】

コンタクトレンズの表面が 50° 未満の前進接触角を有する、請求項 1 に記載のレンズ。 30

【請求項 10】

コンタクトレンズの表面が 45° 未満の前進接触角を有する、請求項 1 に記載のレンズ。

【請求項 11】

コンタクトレンズ表面が 40° 未満の前進接触角を有する、請求項 1 に記載のレンズ。

【請求項 12】

コンタクトレンズ表面が 35° 未満の前進接触角を有する、請求項 1 に記載のレンズ。

【請求項 13】

コンタクトレンズ表面が 30° 未満の前進接触角を有する、請求項 1 に記載のレンズ。 40

【請求項 14】

コーティング層とコアが、外表面においてアミン部分によって共有結合されている、請求項 1 に記載のレンズ。

【請求項 15】

コーティング層とコアが、外表面においてエポキシド部分によって共有結合されている、請求項 1 に記載のレンズ。

【請求項 16】

親水性ポリマーが、反応性スルホニル基を有する第 1 のポリマー種と、反応性チオールを有する第 2 のポリマー種とを含み、第 1 のポリマー種と第 2 のポリマー種が、チオエーテル結合によって架橋されている、請求項 1 に記載のレンズ。 50

【請求項 17】

親水性ポリマーが、反応性スルホニル基を有する第1のポリマー種と、反応性アミンを有する第2のポリマー種とを含み、第1のポリマー種と第2のポリマー種が、アミノエーテル結合によって架橋されている、請求項1に記載のレンズ。

【請求項 18】

コーティング層が、コアの外表面を実質的に取り囲む、請求項1に記載のレンズ。

【請求項 19】

コーティング層およびコアが実質的に光学的に透明である、請求項1に記載のレンズ。

【請求項 20】

コーティング層が、コーティング層を介した眼表面への光の透過が可能になるように適合している、請求項1に記載のレンズ。 10

【請求項 21】

コーティング層が約5nm～約30nmの間の厚さを占める、請求項1に記載のレンズ。

【請求項 22】

コーティング層が約10nm～約50nmの間の厚さを占める、請求項1に記載のレンズ。

【請求項 23】

コーティング層が約10μm未満の最大厚さを有する、請求項1に記載のレンズ。

【請求項 24】

コーティング層の第1の部分が、コーティング層の第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に記載のレンズ。 20

【請求項 25】

親水性ポリマーが、2分枝アーム～12分枝アームの間の分枝数を有する分枝状の種を含む、請求項1に記載のレンズ。

【請求項 26】

親水性ポリマーが、反応性電子対受容基を有するポリマー種と、反応性求核性基を有する多糖種とを含み、反応性電子対受容基と反応性求核性基が反応して、その結果ポリマー種と多糖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に記載のレンズ。

【請求項 27】

反応性電子対受容基がスルホニル部分である、請求項26に記載のレンズ。 30

【請求項 28】

反応性求核性基がアミン部分である、請求項26に記載のレンズ。

【請求項 29】

多糖種の反応性電子対受容基が、コアの外表面に共有結合によって連結されている、請求項26に記載のレンズ。

【請求項 30】

コーティング層が質量で約80%～約98%の間の水を含む、請求項1に記載のレンズ。

【請求項 31】

親水性ポリマーがポリエチレングリコールを含む、請求項1に記載のレンズ。 40

【請求項 32】

親水性ポリマーがポリアクリルアミドを含む、請求項1に記載のレンズ。

【請求項 33】

親水性ポリマーが多糖を含む、請求項1に記載のレンズ。

【請求項 34】

多糖がコンドロイチンを含む、請求項33に記載のレンズ。

【請求項 35】

多糖がコンドロイチン硫酸を含む、請求項33に記載のレンズ。

【請求項 36】

多糖がデキストランを含む、請求項 3 3 に記載のレンズ。

【請求項 3 7】

多糖がデキストラン硫酸を含む、請求項 3 3 に記載のレンズ。

【請求項 3 8】

多糖がヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 3 3 に記載のレンズ。

【請求項 3 9】

コンタクトレンズコアをコーティングする方法であって、

a. コンタクトレンズコア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、レンズコアが約 75% ~ 約 100% のシリコンであり、第 1 のポリマー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、コンタクトレンズの外表面に対して共有結合を形成するステップと、

b. 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 の求核性共役反応において第 1 のポリマー種の電子対受容部分の第 2 の部分に共有結合性に連結するように適合させた求核性反応性部分を含み、その結果、第 1 と第 2 のポリマー種が少なくとも部分的に架橋されるステップとを含み、第 1 および第 2 の求核性共役反応によって、ポリマーヒドロゲルコーティングが形成され、コンタクトレンズコアの外表面に対して共有結合される、方法。

【請求項 4 0】

外表面上に多数の化学的反応性求核性部位が生成されるように、レンズコアの外表面を改質するステップをさらに含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

ポリマー種をレンズ表面に物理的に引き付ける多数の部分が生成されるように、レンズコアの外表面を改質するステップをさらに含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 2】

外表面上に多数の化学的反応性部位と物理的に引き付ける多数の部位の組合せが生成されるように、レンズコアの外表面を改質するステップをさらに含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 3】

コンタクトレンズの外表面をガスプラズマ処理にかけることをさらに含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 4】

外表面上の反応性求核性部位がアミンを含む、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 5】

外表面上の部分がカルボン酸を含む、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 6】

レンズコアの外表面を改質するステップをさらに含み、改質が、レンズコアの生成に使用される化学混合物に活性化剤を加えることを含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 7】

活性化剤が、レンズコアを製造する際の化学混合物のラジカル重合工程に関与する、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

活性化剤が二官能価ポリエチレングリコールである、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 9】

二官能価活性化剤の少なくとも一方の部分が、製造の際のコアレンズのラジカル重合工程に関与しない、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

活性化剤がレンズコアのシラン主鎖に共有結合する、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 1】

活性化剤が N - (3 - アミノプロピル) メタクリルアミド塩酸塩である、請求項 4 6 に

10

20

30

40

50

記載の方法。

【請求項 5 2】

コンタクトレンズの外表面を第 1 のポリマー種と反応させるステップが、外表面上の多数の反応性求核性部位の少なくとも一部分を、第 1 のポリマー種上の電子対受容部分の第 1 の部分と反応させることを含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 5 3】

求核性共役反応が 1 , 4 - 求核付加反応である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 5 4】

求核性共役反応がマイケル型反応である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 5 5】

求核性共役反応がクリック反応である、請求項 3 9 に記載の方法。

10

【請求項 5 6】

第 2 のポリマー種の求核性反応性部分がチオール基であり、第 1 のポリマー種の電子対受容部分がスルホニル基である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 5 7】

第 1 のポリマー種と第 2 のポリマー種がアミノエーテル部分によって架橋される、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 5 8】

第 2 のポリマー種の求核性反応性部分がアミン基であり、第 1 のポリマー種の電子対受容部分がスルホニル基である、請求項 3 9 に記載の方法。

20

【請求項 5 9】

第 1 のポリマー種と第 2 のポリマー種がアミノエーテル部分によって架橋される、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 6 0】

第 2 のポリマー種の求核性反応性部分がアミン基であり、多糖種の電子対受容部分がスルホニル基である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

第 1 のポリマー種と多糖種がアミノエーテル部分によって架橋される、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 6 2】

親水性ポリマー溶液が、第 1 のポリマー種と第 2 のポリマー種の反応性部分を実質的に同等の濃度で含む、請求項 3 9 に記載の方法。

30

【請求項 6 3】

第 1 のポリマー種の反応性部分の濃度が、第 2 のポリマー種の求核性反応性部分の濃度を約 1 % ~ 約 5 0 % 上回る、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 6 4】

反応ステップを約 1 5 ~ 約 6 0 の間の温度で実施する、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 6 5】

反応ステップを温度 1 2 0 、圧力 1 7 バールで実施する、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 6 6】

反応ステップを約 7 ~ 約 1 2 の間の pH で実施する、請求項 3 9 に記載の方法。

40

【請求項 6 7】

ポリマーヒドロゲルコーティングが実質的に光学的に透明である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 6 8】

コンタクトレンズが、シリコーンからなるコアを含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連技術への相互参照

50

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2014年7月21日出願の米国仮出願第62/027,177号に対する優先権を主張する。

【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、酸素透過性、生体適合性、湿潤性、滑性、および装用性が改良されているソフトコンタクトレンズ、ならびに改良されたレンズの作製方法に関する。より詳細には、当技術は、高酸素透過性コアと、表面性能を向上させるためにポリマーおよび/または多糖類似体を含む、生物学的発想による安定性の高い親水性コーティング層とを有するコンタクトレンズに関する。

10

【背景技術】

【0003】

コンタクトレンズは、眼球表面と接触して配置される医療用具であり、視力矯正のため、審美目的で、また眼病変の治療に使用される。物質および材料をコンタクトレンズの表面に付着させて、レンズの生体適合性を向上させ、その結果、レンズと眼球領域との相互作用を向上させることができる。

現代のコンタクトレンズは、一般に、シリコーン含有コア材料を含む。シリコーン含有レンズは、正常な眼球表面健康状態の維持に役立つ、酸素透過性の向上という利点を有する。しかし、シリコーン含有レンズの大きな課題は、コンタクトレンズと眼球表面の相互作用が不十分になる結果、涙液膜の破壊および眼の不快感を生じかねない、シリコーン含有材料の疎水性である。疎水性の問題は、水を主体としたヒドロゲルポリマー成分をコンタクトレンズに加え、それによってその親水性を向上させることによる、いくつかのレンズ設計において改善されている。こうしたシリコーンおよびヒドロゲル併用設計は、シリコーンヒドロゲルと呼ばれ、今では当業界で主流のレンズタイプである。コアレンズに水を加えることで、親水性が向上するものの、これにより、その酸素透過性も低下する。したがって、快適さを削ぎながら角膜の健康状態について折り合いをつける、微妙なバランスが存在する。プラズマ表面処理が、ソフトレンズ表面の親水性を向上させるのに使用されているが、しかし、こうした薄い層では、下にあるレンズ材料が少ししか遮蔽されず、したがって、快適な装用を可能にするために、コアレンズには、比較的高い含水量が依然として必要となる。そのため、本明細書に記載の実施形態は、改良された親水性および生体適合性に加えて、高い酸素透過性を有するコンタクトレンズ、ならびにこうしたレンズを作製する実際的で費用効果のある方法を提供する。

20

30

コンタクトレンズ技術での付加的な課題は、眼球部位においてタンパク質が結合および吸収される傾向である。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、眼球部位における望ましくないタンパク質相互作用に対する耐性が向上している、コンタクトレンズおよびレンズの作製方法を提供する。

40

【0004】

コンタクトレンズ使用のさらなる懸念は、一部の使用者が、眼乾燥疾患を有する患者のプロファイルに類似した不快感を経験することである。眼乾燥疾患は、眼の表面を覆う涙液膜の破壊、またはそのような破壊に対する特定の脆弱性の結果であるとみなされる。この涙液膜は、角膜細胞によって分泌される、下にある粘液層と、眼瞼の結膜表面上にあるマイボーム腺によって分泌される、上に重なる脂質層の間に配置される、水層である。ムチン層は、角膜につなぎ留められたタンパク質と、水性の涙液に対して親和性である一体化された多糖とからなる。涙液膜は、いかなる時点においてもそれを挟む脂質層からある程度独立しうる流路を有する、眼表面全域を通過する水性プールを含む。この水性プール

50

は、ムチン/多糖と複合体を形成して、角膜表面上に水分層を作る。したがって、企図する実施形態は、涙液に対するレンズの親和性を向上させるための多糖または類似体を用いた、コンタクトレンズおよびレンズの作製方法を提供する。

【0005】

涙液膜の完全性は、酸素およびイオン輸送などの肝要な機能、ならびに眼瞼による一定の滑り接触に曝される眼表面の潤滑にとって重要である。眼乾燥疾患は、実際は、破壊に対する一定範囲の涙液膜脆弱性として存在すると思われる。ある場合では、患者は、コンタクトレンズの存在によって涙液膜の完全性が負荷を受けるときに顕在化する、低レベルの眼乾燥疾患を有する場合もある。この懸案に対処するために、本発明の一部の実施形態は、涙液膜のコンタクトレンズ破壊を減少させる、または実質的に排除する、コンタクト

10

レンズ技術を提供する。
察しうるとおり、例示目的のための非限定的な例として、本明細書では眼乾燥疾患に言及する場合もある。記載の方法および装置は、限定はしないが、緑内障、角膜潰瘍、強膜炎、角膜炎、虹彩炎、および角膜血管新生を含めた他の眼病変の治療または予防に使用してもよい。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の一部の実施形態は、外表面を含むレンズコアと、外表面の少なくとも一部分に共有結合されており、コーティング層が眼表面に接触するように適合している親水性ポリマーコーティング層とを含み、コーティング層は、第1のポリマー種および第2のポリマー種を有する親水性ポリマー集団を含み、第1のポリマー種は、第2のポリマー種に少なくとも部分的に架橋されている、ポリマーコーティングされた高酸素透過性ソフトコンタクトレンズを提供する。

20

前述の実施形態のいずれかにおいて、コーティング層は、親水性ポリマー集団に少なくとも部分的に架橋されている多糖を含む。

【0007】

前述の実施形態のいずれかにおいて、コーティング層は、医薬を含む。

前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズは、シリコーンコンタクトレンズである。前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズは、軟質シリコーンコアを有する。前述の実施形態のいずれかにおいて、軟質シリコーンコアは、シリコーンを含む。

30

前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズは、シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズである。前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズは、シリコーンヒドロゲルコアを有する。前述の実施形態のいずれかにおいて、シリコーンヒドロゲルコアは、シリコーンを含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、レンズコア層は、シリコーンヒドロゲルレンズ材料を含む。

【0008】

前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズコアは、注型成形されたものでよい。前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズコアは、旋盤切削されたものでよい。前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズコアは、射出成形されたものでよい。前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズコアは、部分的に注型成形され、部分的に旋盤切削されたものでよい。

40

前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズの酸素透過性は、 $Dk (cm/sec) (ml O_2 / ml \times mmHg)$ として $150 \sim 500 \times 10^{-11}$ の間である。前述の実施形態のいずれかにおいて、酸素透過性は、 Dk として $250 \sim 400$ の間である。前述の実施形態のいずれかにおいて、酸素透過性は、 Dk として 200 より高い。

前述の実施形態のいずれかにおいて、コーティング層は、コアの外表面を実質的に取り囲む。

【0009】

50

前述の実施形態のいずれかにおいて、コーティング層およびコアは、実質的に光学的に透明である。前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性コーティング層は、親水性コーティング層を介した眼表面への光の透過が可能になるように適合している。

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性コーティング層は、約1 nm～約500 nmの間の厚さを占める。前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性コーティング層は、約1 nm～約50 nmの間の厚さを占める。前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性コーティング層は、約10 nm～約30 nmの間の厚さを占める。前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性コーティング層は、約100 nm未満の厚さを占める。前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性コーティング層は、約50 nm未満の厚さを占める。前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性コーティング層は、約40 nm未満の厚さを占める。前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性コーティング層は、最大で約10 μmの厚さを占める。

10

【0010】

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性コーティング層の第1の部分は、親水性コーティング層の第2の部分の第2の厚さとは異なる第1の厚さを占める。

前述の実施形態のいずれかにおいて、第1および第2のポリマー種はそれぞれ、分枝数が2～12分枝アームの間である分枝状の種である。

前述の実施形態のいずれかにおいて、第1のポリマー種は、反応性電子対受容基を含み、第2のポリマー種は、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のポリマー種と第2のポリマー種の間に架橋が形成されるように適合している。前述の実施形態のいずれかにおいて、反応性電子対受容基は、スルホン部分である。前述の実施形態のいずれかにおいて、反応性求核性基は、チオール部分である。

20

【0011】

前述の実施形態のいずれかにおいて、第1のポリマー種の反応性電子対受容基は、コアの外表面に共有結合によって連結されている。

前述の実施形態のいずれかにおいて、コーティングされたレンズは、約20°～約60°の間の前進接触角を含む。一部の実施形態では、前進接触角は、約30°～約55°の間である。

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー層は、1つまたは複数の種のポリマーを含む。

30

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー層は、1つまたは複数の種の分枝状ポリマーを含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、ポリマー種は、約2アーム～約12アームの間の分枝数を含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、分枝状ポリマー種は、星状の枝分かれを含む。

【0012】

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー層は、ポリエチレングリコールまたはポリアクリルアミドからなる群から選択されるポリマーで構成されている。

前述の実施形態のいずれかにおいて、第1および第2のポリマーマクロマーはそれぞれ、約1 kDa～約40 kDaの間の分子量を有する。前述の実施形態のいずれかにおいて、分子量は、約5 kDa～約30 kDaの間である。

40

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー層は、質量で約70%～約98%の間の水を含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー層は、質量で約80%～約95%の間の水を含む。

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー層は、少なくとも1種の多糖を含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、多糖の少なくとも1種は、硫酸化または非硫酸化多糖からなる群から選択される。前述の実施形態のいずれかにおいて、多糖の少なくとも1種は、デキストラン、デキストラン硫酸、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸、アルギン酸誘導体、ヘパリン、ヘパリン硫酸、ヒアルロン酸、セルロース、アガロース、キチン、ペクチン、カラゲナン、またはキシランか

50

らなる群から選択される。

【0013】

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー層は、少なくとも1種の多糖類似体を含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、多糖類似体は、硫酸化分枝状ポリマーを含むものでよい。

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー層は、少なくとも1種のグリコシル化タンパク質を含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、タンパク質の少なくとも1種は、ムチンを含む。

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー層は、少なくとも1種の活性薬剤をさらに含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、少なくとも1種の活性薬剤は、UV吸収剤、可視性着色剤 (visibility tinting agent)、抗菌剤、生物活性剤、浸出性潤滑剤 (leachable lubricant)、浸出性涙液安定剤 (leachable tear-stabilizing agent)、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。

【0014】

本発明の別の態様は、親水性ポリマーでコーティングされたコンタクトレンズの作製方法であって、コンタクトレンズ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、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、コンタクトレンズの外表面に対して共有結合を形成するステップと、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の求核性共役反応において第1のポリマー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するように適合させた求核性反応性部分を含み、その結果、第1と第2のポリマー種が少なくとも部分的に架橋されるステップとを含み、第1および第2の求核性共役反応によって、ポリマーヒドロゲルコーティングが形成され、コンタクトレンズの外表面に対して共有結合される、作製方法に関する。

【0015】

前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズの外表面を、外表面上に多数の反応性求核性部位が生成されるように改質するステップをさらに含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、改質するステップは、コンタクトレンズの外表面をガスプラズマ処理にかけることを含む。

前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズの外表面を、外表面上に多数の反応性求核性部位が生成されるように改質するステップをさらに含む。前述の実施形態のいずれかにおいて、改質するステップは、コンタクトレンズモノマー混合物に化学活性化剤を加えることを含む。

前述の実施形態のいずれかにおいて、コンタクトレンズの外表面を第1のポリマー種と反応させるステップは、外表面上の多数の反応性求核性部位の少なくとも一部分を、第1のポリマー種上の電子対受容部分の第1の部分と反応させることを含む。

【0016】

前述の実施形態のいずれかにおいて、第1および第2の求核性共役反応は、両方が1,4-求核付加反応である。

前述の実施形態のいずれかにおいて、第1および第2の求核性共役反応は、両方ともマイケル型反応である。

前述の実施形態のいずれかにおいて、第1および第2の求核性共役反応は、両方がクリック反応である。

前述の実施形態のいずれかにおいて、第2のポリマー種の求核性反応性部分は、チオール基であり、第1のポリマー種の電子対受容部分は、スルホン基である。

前述の実施形態のいずれかにおいて、第1のポリマー種と第2のポリマー種は、チオエーテル部分によって架橋される。

【0017】

10

20

30

40

50

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー溶液は、実質的に同等の濃度の第 1 および第 2 のポリマー種を含む。

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー溶液は、第 1 および第 2 のポリマー種と、多糖または多糖類似体とを含む。

前述の実施形態のいずれかにおいて、親水性ポリマー溶液は、第 1 のポリマー種と、多糖または多糖類似体とを含む。

前述の実施形態のいずれかにおいて、第 1 のポリマー種の電子対受容部分の濃度は、第 2 のポリマー種の求核性反応性部分の濃度を約 1 % ~ 約 30 % 上回る。前述の実施形態のいずれかにおいて、第 1 のポリマー種の電子対受容部分の濃度は、第 2 のポリマー種の求核性ポリマー反応性部分の濃度を約 5 % および約 20 % 上回る。

10

【0018】

前述の実施形態のいずれかにおいて、反応ステップは、約 15 ~ 約 150 の間の温度で実施する。前述の実施形態のいずれかにおいて、反応ステップは、約 20 ~ 約 60 の間の温度で実施する。前述の実施形態のいずれかにおいて、反応ステップは、約 100 ~ 約 150 の間の温度で実施する。

前述の実施形態のいずれかにおいて、反応ステップは、約 5 ~ 約 11 の間の pH で実施する。前述の実施形態のいずれかにおいて、反応ステップは、約 6 ~ 約 9 の間の pH で実施する。前述の実施形態のいずれかにおいて、反応ステップは、約 7 ~ 約 9 の間の pH で実施する。

典型的な実施形態では、本発明は、シリコーンを含んだコンタクトレンズコアと、第 1 の親水性ポリマー層とを含むコンタクトレンズであり、前記コンタクトレンズは、層状の構造配置を有し、前記第 1 の親水性ポリマー層のポリマーのサブユニットは、ポリエチレングリコールおよび硫酸化ポリアクリルアミドサブユニットで構成され、第 1 の親水性ポリマー層とシリコーンエラストマーコンタクトレンズコアは、共有結合されている。

20

【0019】

上記段落に従う別の実施形態は、第 2 の親水性ポリマー層をさらに含み、前記第 2 の親水性ポリマー層のポリマーのサブユニットは、ポリエチレングリコールおよび硫酸化ポリアクリルアミドサブユニットで構成され、第 2 の親水性ポリマー層と、シリコーンを含んだコンタクトレンズコアは、共有結合されている。

上記段落のいずれかに従う典型的な実施形態では、前記コンタクトレンズは、前面と後面を含み、前記層状構造配置の前面は、第 1 の親水性ポリマー層であり、後面は、コンタクトレンズコアである、または前面は、コンタクトレンズコアであり、後面は、第 1 の親水性ポリマー層である。

30

上記段落のいずれかに従う典型的な実施形態では、前記コンタクトレンズは、前面と後面を含み、前記層状構造配置の前面は、第 1 の親水性ポリマー層であり、後面は、第 2 の親水性ポリマー層である。

【0020】

上記段落のいずれかに従う典型的な実施形態では、本発明は、内層をさらに含み、前記コンタクトレンズコアが、前記内層である。

上記段落のいずれかに従う典型的な実施形態では、前記コンタクトレンズは、約 20 ° ~ 約 55 ° の間の接触角を有する。

40

上記段落のいずれかに従う典型的な実施形態では、前記第 1 の親水性ポリマー層は、本質的に非膨潤性である。

上記段落のいずれかに従う典型的な実施形態では、前記第 1 の親水性ポリマー層は、本質的に非膨潤性であり、前記第 2 の親水性ポリマー層は、本質的に非膨潤性である。

上記段落のいずれかに従う典型的な実施形態では、コアレンズは、厚さが実質的に均等であり、第 1 の親水性ポリマーは、厚さが実質的に均等である。

【0021】

上記段落のいずれかに従う典型的な実施形態では、第 2 の親水性ポリマー層は、厚さが実質的に均等であり、前方と後方の親水性ポリマー層は、コンタクトレンズの周縁で合流

50

して、シリコーン含有層を完全に包み込む。

上記段落のいずれかに従う典型的な実施形態では、コアレンズは、平均厚さが約 $10\ \mu\text{m}$ ~ 約 $50\ \mu\text{m}$ の間である。

上記段落のいずれかに従う典型的な実施形態では、コアレンズは、平均厚さが約 $50\ \mu\text{m}$ ~ 約 $100\ \mu\text{m}$ の間である。

【0022】

上記段落のいずれかに従う典型的な実施形態では、コアレンズは、平均厚さが約 $100\ \mu\text{m}$ ~ 約 $250\ \mu\text{m}$ の間である。

上記段落のいずれかに従う一部の実施形態では、第1の親水性ポリマー層は、平均厚さが約 $10\ \text{nm}$ ~ 約 $50\ \text{nm}$ の間である。一部の実施形態では、第1の親水性ポリマー層は、平均厚さが約 $50\ \text{nm}$ 未満または約 $40\ \text{nm}$ 未満である。

上記段落のいずれかに従う一部の実施形態では、第2の親水性ポリマー層は、平均厚さが約 $10\ \text{nm}$ ~ 約 $50\ \text{nm}$ の間である。一部の実施形態では、第2の親水性ポリマー層は、平均厚さが約 $50\ \text{nm}$ 未満または約 $40\ \text{nm}$ 未満である。

【0023】

一般に、一実施形態では、コンタクトレンズは、約 75% ~ 約 100% のシリコーンを含むコンタクトレンズコアと、外表面の少なくとも一部分に共有結合されているコーティング層とを含み、コーティング層は、眼表面と接触するように適合し、コーティング層は、架橋した親水性ポリマーを含み、コンタクトレンズは、 $200 \times 10^{-11} (\text{cm} / \text{秒})$ ($\text{ml O}_2 / \text{ml} \times \text{mmHg}$) より高い酸素透過性 Dk を有する。

【0024】

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。コンタクトレンズコアは、 50% ~ 100% のシリコーンを含んでよい。コンタクトレンズコアは、 75% ~ 100% のシリコーンを含んでよい。コンタクトレンズコアは、 98% ~ 100% のシリコーンを含んでよい。コンタクトレンズコアは、シリコーンからなるものでよい。コンタクトレンズは、 $200 \times 10^{-11} (\text{cm} / \text{秒})$ ($\text{ml O}_2 / \text{ml} \times \text{mmHg}$) より高い酸素透過性 Dk を有しうる。コンタクトレンズは、 $250 \times 10^{-11} (\text{cm} / \text{秒})$ ($\text{ml O}_2 / \text{ml} \times \text{mmHg}$) より高い酸素透過性 Dk を有しうる。コンタクトレンズは、 $300 \times 10^{-11} (\text{cm} / \text{秒})$ ($\text{ml O}_2 / \text{ml} \times \text{mmHg}$) より高い酸素透過性 Dk を有しうる。コンタクトレンズ表面は、前進接触角が 65° 未満となりうる。コンタクトレンズ表面は、前進接触角が 60° 未満となりうる。コンタクトレンズ表面は、前進接触角が 55° 未満となりうる。コンタクトレンズ表面は、前進接触角が 50° 未満となりうる。コンタクトレンズ表面は、前進接触角が 45° 未満となりうる。コンタクトレンズ表面は、前進接触角が 40° 未満となりうる。コンタクトレンズ表面は、前進接触角が 35° 未満となりうる。コンタクトレンズ表面は、前進接触角が 30° 未満となりうる。コーティング層とコアは、外表面においてアミン部分によって共有結合されうる。コーティング層とコアは、外表面においてエポキシド部分によって共有結合されうる。第1のポリマー種が反応性スルホニル基を含んでよく、第2のポリマー種が反応性チオールを含んでよく、第1のポリマー種と第2のポリマー種は、チオエーテル結合によって架橋されていてよい。第1のポリマー種が反応性スルホニル基を含んでよく、第2のポリマー種が反応性アミンを含んでよく、第1のポリマー種と第2のポリマー種は、アミノエーテル結合によって架橋されていてよい。コーティング層は、コアの外表面を実質的に取り囲んでよい。コーティング層およびコアは、実質的に光学的に透明となりうる。コーティング層は、コーティング層を介した眼表面への光の透過が可能になるように適合させることができる。コーティング層は、約 $5\ \text{nm}$ ~ 約 $30\ \text{nm}$ の間の厚さを含んでよい。コーティング層は、約 $10\ \text{nm}$ ~ 約 $50\ \text{nm}$ の間の厚さを含んでよい。コーティング層は、約 $10\ \mu\text{m}$ の最大厚さを含んでよい。コーティング層の第1の部分は、コーティング層の第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。ポリマー種はそれぞれ、分枝状の種でよく、分枝数が2分枝アーム ~ 12分枝アームの間でよい。ポリマー種が、反応性電子対受容基を含んでよく、多糖種が、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、その結果ポリマー種と多糖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。反応性電子対受容基は、スルホニル部分でよい。反応性求核性基は、アミン部分でよい。多糖種の反応性電子対受容基は、コアの外表面に共有結合によって連結されていてよい。コーティング層は、質量で約80%～約98%の間の水を含んでよい。ポリマーには、ポリエチレングリコールを含めてよい。ポリマーには、ポリアクリルアミドを含めてよい。多糖には、コンドロイチンを含めてよい。多糖には、コンドロイチン硫酸を含めてよい。多糖には、デキストランを含めてよい。多糖には、デキストラン硫酸を含めてよい。多糖には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含めてよい。

【0025】

一般に、一実施形態において、コンタクトレンズの作製方法は、コンタクトレンズ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、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、コンタクトレンズの外表面に対して共有結合を形成するステップと、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の求核性共役反応において第1のポリマー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するように適合させた求核性反応性部分を含み、その結果、第1と第2のポリマー種が少なくとも部分的に架橋されるステップとを含み、第1および第2の求核性共役反応によって、ポリマーヒドロゲルコーティングが形成され、コンタクトレンズの外表面に対して共有結合される。

【0026】

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。方法は、外表面上に多数の化学的反応性求核性部位が生成されるように、コンタクトレンズの外表面を改質するステップをさらに含んでよい。方法は、ポリマー種をレンズ表面に物理的に引き付ける多数の部分が生成されるように、コンタクトレンズの外表面を改質するステップをさらに含んでよい。方法は、外表面上に多数の化学的反応性部位と物理的に引き付ける多数の部位の組合せが生成されるように、コンタクトレンズの外表面を改質するステップをさらに含んでよい。改質は、コンタクトレンズ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。外表面上の反応性求核性部位は、アミンを含むものでよい。外表面上の部分は、カルボン酸を含むものでよい。改質は、コアレンズ化学混合物に活性化剤を加えることを含んでよい。活性化剤は、製造の際のコアレレンズのラジカル重合工程に関与してよい。活性化剤は、二官能価ポリエチレングリコールでよい。二官能価活性化剤の少なくとも一方の部分は、製造の際のコアレレンズのラジカル重合工程に関与しなくてもよい。活性化剤は、コアレンズのシラン主鎖に共有結合しうる。活性化剤は、N-(3-アミノプロピル)メタクリルアミド塩酸塩でよい。コンタクトレンズの外表面を第1のポリマー種と反応させるステップは、外表面上の多数の反応性求核性部位の少なくとも一部分を、第1のポリマー種上の電子対受容部分の第1の部分と反応させることを含んでよい。求核性共役反応は、1,4-求核付加反応でよい。求核性共役反応は、マイケル型反応でよい。求核性共役反応は、クリック反応でよい。第2のポリマー種の求核性反応性部分は、チオール基でよく、第1のポリマー種の電子対受容部分は、スルホニル基でよい。第1のポリマー種と第2のポリマー種は、アミノエーテル部分によって架橋されていてよい。第2のポリマー種の求核性反応性部分は、アミン基でよく、第1のポリマー種の電子対受容部分は、スルホニル基でよい。第1のポリマー種と第2のポリマー種は、アミノエーテル部分によって架橋されていてよい。第2のポリマー種の求核性反応性部分は、アミン基でよく、多糖種の電子対受容部分は、スルホニル基でよい。第1のポリマー種と多糖種は、アミノエーテル部分によって架橋されていてよい。親水性ポリマー溶液は、第1のポリマー種と第2のポリマー種の反応性部分を実質的に同等の濃度で含んでよい。第1のポリマー種の反応性部分の濃度が、第2のポリマー種の求核性反応性部分の濃度を約1%～約50%上回ってよい。反応ステップは、約15～約60の間の温度で実施してよい。反応ステップは、温度120、圧力17バールで実施してよい。反応ステップは、約

10

20

30

40

50

7 ~ 約 12 の間の pH で実施してよい。親水性ポリマーコーティングは、実質的に光学的に透明となりうる。コンタクトレンズは、シリコンからなるコアを含んでよい。コンタクトレンズは、シリコンを含むコアを含んでよい。

【0027】

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】

【0028】

【図1A】凹面および凸面を有するコンタクトレンズを示す図である。

10

【図1B】共有結合されている架橋ヒドロゲル層を有する典型的なコンタクトレンズの断面図である。

【図2】角膜上にある、図1Bに示すコンタクトレンズの断面図である。

【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種の種を有する親水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種の種を有する親水性ポリマーを概略的に示す図である。

20

【図5C】レンズコアに共有結合されている2種の種を有する親水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。

30

【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】連続攪拌槽型反応器を概略的な見方で示す図である。

【図11B】連続攪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。

40

【図13】一部の実施形態において使用することのできる生体共役反応について説明する表である。

【図14】一部の実施形態において使用することのできるリンカー構造を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0029】

図1Aに示すとおり、コンタクトレンズ2は、凹面4および凸面6を備えた本体を有すると一般に理解してよい。レンズ本体は、表面の間に周囲または外周8を含んでよい。周囲には、表面の間の円周縁を含めてもよい。

凹面4は使用者が装用したときのそれぞれの位置を指す用語である、後面と呼んでもよく、凸面6は、前面と呼んでもよい。実際に、レンズの凹面は、眼表面に対峙または近接

50

して装用されるように適合させてある。装用するとき、凹面は、使用者の角膜表面 4 8 に被さっていてよい（図 2 を参照のこと）。凸面は、外側を向いており、眼 4 0 が開いているとき、環境に曝される。眼 4 0 が閉じているとき、凸面は、眼瞼 4 2 の内側結膜表面 4 4 に近接または対峙して置かれている（図 2 を参照のこと）。

レンズの凸面および凹面は、角膜表面などの眼組織に対峙または近接して置かれることがあるので、表面の性質は、使用者の快適さおよび上述のとおりレンズの装用性に大きな影響を及ぼしかねない。たとえば、レンズは、眼 4 0 の涙液膜 1 6 を破壊して、眼乾燥と関連する症状を引き起こすこともある。そのため、本明細書に記載の実施形態は、涙液膜破壊を最小限に抑えながら、レンズの湿潤性および装用性を向上させるために、レンズ表面の少なくとも一方に対して適用された親水性ポリマー層を有する、コーティングコンタクトレンズを提供する。

10

【0030】

一実施形態では、企図されるコーティングコンタクトレンズは、少なくとも一方の表面が親水性ポリマー層を有するコアまたはバルク材料を含む。一部の場合では、親水性層は、眼表面に対峙して置かれるように適合させてある。親水性層は、レンズコア表面の一部を覆っていてもよい。別法として、親水性層は、コア表面を完全または実質的に完全に覆っていてもよい。

他の変形形態では、一方ならぬコア表面が親水性層を有する。たとえば、レンズの凹面および凸面両方が、親水性ポリマー層で覆われていてもよい。凹面または凸面のいずれかに対する各親水性層は、それぞれの表面を、個別に、完全または部分的に覆ってよい。一部の場合では、コアの各側に対する層が、両方の表面の全域で、連続した親水性層を形成している。

20

【0031】

追加の変形形態では、親水性ポリマー層は、1 種または複数の架橋された種を有する架橋ヒドロゲルポリマーネットワークから形成される。親水性ポリマーネットワークは、部分的に架橋されていても、または実質的に完全に架橋されていてもよい。一部の変形形態では、親水性ポリマーは、およそ 95 % の末端基変換率まで架橋されている。

図 1 B に関して、コーティングコンタクトレンズ 1 0 の典型的な実施形態の断面を示す。コーティングコンタクトレンズ 1 0 は、レンズコア 1 8 と、コア 1 8 に結合された親水性ポリマー層 2 0 とを含む。示されるとおり、親水性ポリマー層 2 0 は、コア 1 8 を取り囲んでいる。凹面および凸面 1 2、1 4 の両方が、レンズ 1 8 の両側に対して同じ親水性ポリマー層 2 0 で覆われ、親水性ポリマー層 2 0 は、コア 1 0 の周縁 8 へと広がっている。示されるとおり、外側の親水性層 2 0 は、円周縁部分 1 8 の全体または全域で実質的に連続している。

30

【0032】

図 2 に関して、図 1 B のコーティングコンタクトレンズ 1 0 は、使用者の眼 4 0 の中に置かれている。眼 4 0 は、水晶体 4 6 および虹彩 5 0 と共に示す。レンズ 1 0 の凹面 1 2 は、角膜上に配置され、中心にある。レンズ 1 0 の凸面 1 4 は、眼 4 0 が開いているとき、環境に面して外側に向いている。眼瞼 4 2 が閉じるとき、凸面 1 4 は、眼瞼 4 2 の内側または結膜表面 4 4 に近接している。眼瞼 4 2 が開閉するのに応じて、結膜表面 4 4 は、レンズ 1 0 の凸面 1 4 の向こう側へと滑り動く。

40

コンタクトレンズ 1 0 の親水性層 2 0 は、角膜に載せられたとき、眼 4 0 の自然涙液膜 1 6 と相互作用する。コンタクトレンズ 1 0 は、涙液膜 1 6 内に位置し、および / または眼 4 0 を覆う涙液膜 1 6 の水層内に実質的に存在しうる。一部の場合では、レンズ 1 0 は、涙液膜 1 6 に浸かっている。親水性層は、コンタクトレンズによる涙液膜の破壊を最小限に抑えるように適合させられてもよい。

【0033】

A. 親水性ポリマー層

本明細書で使用するとき、用語「親水性ポリマー層」または「親水性コーティング層」は、レンズコア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

50

。

図 1 B には、レンズコアの両側を覆う単一親水性層として示したが、一部の 경우에는、レンズの一部分（たとえば、単一表面または表面の一部）だけが親水性ポリマー層でコーティングされる場合もあると認識される。一部の 경우에는、親水性層は、凹面などのコア表面の一方だけをコーティングしていてもよい。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 つ以上の不連続な親水性ポリマー層を含んでもよい。たとえば、第 1 の親水性ポリマー層が、凹面を少なくとも部分的に覆っていてもよく、第 2 の親水性ポリマー層が、凸面を少なくとも部分的に覆っていてもよい。図 1 B で示した実施形態とは異なって、第 1 および第 2 の親水性ポリマー層は、互いの境界の接触または共有がなくてもよい。

10

【0034】

ある特定の実施形態では、レンズコアと、取り囲んでいるヒドロゲル層または親水性層の配列は、親水性ポリマー層がレンズコア層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。親水性ポリマー層は、凹面または凸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、親水性層は、レンズコア層の一部分を覆うだけでもよい。

他の場合には、配列は、レンズコア層の一方の側に第 1 の親水性ポリマー層、レンズコア層の別の側に第 2 の親水性ポリマー層を含んでもよい。コア層は、2 つの親水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）。

20

【0035】

加えて、親水性層は、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有していてもよい。図 1 B に関して、親水性層 20 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する。一部の実施形態では、親水性層は、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。

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 경우에는、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。

同様に、2 つ以上の親水性層を使用する場合には、親水性ポリマー層は、いずれかの特性が共通していても、または異なってもよい。たとえば、コア材料は、親水性ポリマーで非対称に層状化されてもよい。得られる親水性ポリマー層の深さ / 厚さは、レンズ基材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、コーティングコンタクトレンズの角膜に面する凹側と外部に面する凸面とで異なる機械的性質が生じることがある。

30

【0036】

一部の变形形態では、親水性ポリマー層の平均厚さは、約 1 nm ~ 約 500 nm の間の範囲でよい。一部の実施形態では、親水性コーティング層は、約 1 nm ~ 約 50 nm の間の厚さを占める。特定の実施形態では、親水性層は、約 100 nm ~ 約 250 nm の厚さを有する。一部の実施形態では、親水性コーティング層は、約 100 nm 未満の厚さを占める。一部の実施形態では、親水性コーティング層は、約 50 nm 未満の厚さを占める。一部の実施形態では、親水性コーティング層は、約 40 nm 未満の厚さを占める。

40

一部の実施形態では、親水性層の厚さは、約 1 μm ~ 約 200 μm の間、約 1 μm ~ 約 100 μm の間、約 10 μm ~ 約 200 μm の間、約 25 μm ~ 約 200 μm の間、約 25 μm ~ 約 100 μm の間、約 5 μm ~ 約 50 μm の間、約 10 μm ~ 約 50 μm の間、約 10 μm ~ 約 35 μm の間、約 10 μm ~ 約 25 μm の間、または約 1 μm ~ 約 10 μm の間である。

他の実施形態では、親水性層は、約 0.01 μm ~ 約 1 μm の間、約 0.01 μm ~ 約 0.05 μm の間、約 0.05 μm ~ 約 1 μm の間、約 0.02 μm ~ 約 0.04 μm の間、約 0.025 μm ~ 約 0.075 μm の間、約 0.02 μm ~ 約 0.06 μm の間、

50

または約 $0.03\ \mu\text{m}$ ~ 約 $0.06\ \mu\text{m}$ の間の厚さを有する。典型的な実施形態では、親水性層は、約 $0.01\ \mu\text{m}$ ~ 約 $25\ \mu\text{m}$ の間、約 $0.01\ \mu\text{m}$ ~ 約 $20\ \mu\text{m}$ の間、約 $0.01\ \mu\text{m}$ ~ 約 $15\ \mu\text{m}$ の間、約 $0.01\ \mu\text{m}$ ~ 約 $10\ \mu\text{m}$ の間、約 $0.01\ \mu\text{m}$ ~ 約 $5\ \mu\text{m}$ の間、約 $0.01\ \mu\text{m}$ ~ 約 $2.5\ \mu\text{m}$ の間、または約 $0.01\ \mu\text{m}$ ~ 約 $2\ \mu\text{m}$ の間の平均厚さを有する。他の変形形態では、親水性層は、約 $0.1\ \mu\text{m}$ ~ 約 $20\ \mu\text{m}$ 、約 $0.25\ \mu\text{m}$ ~ 約 $15\ \mu\text{m}$ 、約 $0.5\ \mu\text{m}$ ~ 約 $12.5\ \mu\text{m}$ 、または約 $2\ \mu\text{m}$ ~ 約 $10\ \mu\text{m}$ の平均厚さを有する。

【0037】

別の変形形態では、親水性コーティング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、親水性層は、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、親水性ポリマー層は、ポリマー単層半径が約 $5\ \text{nm}$ であるポリマー分子から形成される。ポリマー含有親水性ポリマー層は、層厚さまたは深さが、ポリマー単層半径のおよそ10倍となる、約 $50\ \text{nm}$ の厚さを有してよい。

10

【0038】

限定はせず、本発明のコンタクトレンズ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コンタクトレンズの横断面の、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。典型的な実施形態では、前面または後面の厚さは、完全に水和した状態で、記載のコンタクトレンズの内層（たとえば、コア）の厚さの多くとも約30%（すなわち、30%以下）、多くとも約20%（20%以下）、または多くとも約10%（10%以下）である。典型的な実施形態では、この段落に記載のコンタクトレンズの前面および後面を形成する層は、厚さが実質的に均等である。

20

典型的な実施形態では、こうした層は、コンタクトレンズの周縁で合流して、シリコン含有層の内層を完全に包み込む。

【0039】

加えて、親水性層は、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、単一の親水性層（たとえば、レンズ全体を覆う層）、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。

30

体積の算出は、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、親水性ポリマー層は、約 $15\ \text{nl}$ ~ 約 $1.5\ \mu\text{l}$ の範囲の体積を有する。他の変形形態では、約 $15\ \text{nl}$ ~ 約 $150\ \text{nl}$ の体積範囲が、約 $50\ \text{nm}$ ~ 約 $500\ \text{nm}$ の包囲親水性厚さ範囲に相当する。

【0040】

加えて、一部の変形形態では、親水性層は、涙液膜プール体積の一部分を含む水性プールの受け入れ先となってもよい。涙液膜の総体積は、約 $4\ \mu\text{l}$ ~ 約 $10\ \mu\text{l}$ になると推定される。以下の計算の目的では、約 $7.5\ \mu\text{l}$ の推定総涙液膜体積を考慮に入れる。それに応じて、一部の実施形態では、親水性層は、総涙液膜プール体積の約0.2% ~ 約2%を占める水性プールの受け入れ先となってもよい。

40

親水性層の含水量について、一部の実施形態では、含水量は、水が質量で約70% ~ 約98%の間である。他の実施形態では、親水性層は、質量で約85% ~ 約95%の間の水を含む。加えて、親水性層の含水量は、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。親水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。

【0041】

親水性層は、1つまたは複数の亜集団または種を有する親水性ポリマー集団も含んでよい。一部の 경우에는、1つまたは複数の種または亜集団が架橋されて、親水性ポリマー層を形成している。親水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、親水性ポリマーコーティングを形成する。

50

一変形形態では、親水性層は、少なくとも部分的に架橋され合っ親水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。

【0042】

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、親水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、レンズコア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。

10

【0043】

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 경우에는、架橋は、親水性層中の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。

20

親水性層中の親水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 場合には、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。

30

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、記載の親水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。

【0044】

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 場合には、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 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。

40

【0045】

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

50

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、アリアルアジド、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。

【 0 0 4 6 】

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ます、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。

【 0 0 4 7 】

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 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アルハライドは、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。

【 0 0 4 8 】

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。

【 0 0 4 9 】

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

10

20

30

40

50

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。

【0050】

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。

【0051】

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。

【0052】

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-

10

20

30

40

50

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を超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。

【0053】

10

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)。

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。

【0054】

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。

20

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。

【0055】

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。

30

【0056】

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	10
	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	
		ジスルフィド	
メルカプト	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	20
	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	
アミノ	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	30
	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	
	ヒドロキシ	ホスフェート酸素エステル	
ホスフェート	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	
	カルボキシ	エノールエステル	
ケトン	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	カルボキシ	N-スルホニル-イミデート	40
	エステル		

【0057】

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、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 Dek

ker, 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。

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。

【0058】

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。

【0059】

典型的な実施形態では、本発明は、カルボキシ基を含む標的薬剤を活用する。カルボキシ基は、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。

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いてよい（図4B）。

【0060】

他の変形形態では、親水性層中の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、親水性層中の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。

【0061】

別の変形形態では、親水性層中の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

10

20

30

40

50

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、親水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。

10

【0062】

2. ポリマー含有親水性層

一部の実施形態では、親水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 1 kDa ~ 約 40 kDa 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 5 kDa ~ 約 30 kDa の間である。

一部の実施形態では、親水性ポリマー集団は、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 (親水性増強剤として) 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、親水性ポリマー集団は、異なる各種の PEG を含む。

20

【0063】

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、コンタクトレンズの PEG 含有層のポリマーのサブユニットは、少なくとも約 95 %、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 % ポリエチレングリコールである。

一部の場合では、PEG 含有親水性層の含水量は、質量で約 80 % ~ 約 98 % の間の水である。他の実施形態では、親水性層は、質量で約 85 % ~ 約 95 % の間の水を含む。

【0064】

30

PEG 含有親水性層は、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。親水性層については、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。

40

【0065】

別の態様では、本発明は、2 つの架橋性 PEG 種を有する親水性層を提供する。第 1 の PEG 種は、第 2 の PEG 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 PEG 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 PEG 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。P

50

E G ヒドロゲルは、レンズコアをコーティングする親水性層となつて、湿潤性、装用性を向上させ、および / または涙液膜破壊を低減することができる。

【 0 0 6 6 】

3 . 活性薬剤

親水性ポリマー層は、医薬剤、UV 吸収剤、可視性着色剤、抗菌剤、生物活性剤、銀、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、またはそれらの任意の混合物などの活性薬剤を含んでもよい。物質および材料をコンタクトレンズに付着させて、コンタクトレンズと眼球領域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、アレルギー、角膜潰瘍、強膜炎、角膜炎、虹彩炎、および角膜血管新生を含めた様々な眼病変の治療に使用してもよい。

10

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、最初の外側親水性コーティング層を生成した後、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湿潤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。

【 0 0 6 7 】

20

P E G などの親水性層は、長期安定性が良好であるとはみなされていなかった。2 0 1 3 年 8 月 2 6 日出願の共有の出願第 1 3 / 9 7 5 , 8 6 8 号において、ソフトコアレンズ上に形成された P E G 層が、加速老化試験によって分析された。老化試験では、P E G 層が、予想されたより良好な貯蔵寿命および安定性を有していたことが示された。より長い装用およびより厳しい洗浄でのコーティングの長い寿命は、予想外であった。その他の試験は、R G P およびハイブリッド R G P レンズで、コーティング工程がうまく適用されることが示されている。加えて、コーティングは、こうしたレンズに付きもののより厳しい洗浄過程に曝されても、R G P およびハイブリッド R G P レンズに適する貯蔵寿命を示した。オートクレーブ滅菌を経たコーティングの試験および加速老化試験についてのさらなる詳細は、例において詳述する。

30

【 0 0 6 8 】

B . レンズコア

適切なコンタクトレンズコアとして、シリコーン含有量の多いレンズが挙げられる。レンズコアは、実質的に完全に、純粋なシリコーンからなるものでよく、すなわち、コアは、質量で約 1 0 0 % のシリコーンを含む。他の場合では、レンズコア、ベース、または基材は、質量で約 5 0 % ~ 約 1 0 0 % のシリコーンを含む。一部の場合では、基材またはコアは、質量で約 8 0 ~ 9 8 % のシリコーンを含む。

典型的な実施形態では、シリコーン含有層は、シリコーンエラストマーである。一部の場合では、シリコーン含有層またはコーティングコンタクトレンズのコアは、いくつもの種類のシリコーンからなるコポリマーである。

40

典型的な実施形態では、シリコーン含有層は、コアレンズの射出成形を可能にするために、粘性の低いシリコーンで構成される。

【 0 0 6 9 】

別の実施形態では、シリコーンコアは、チオールおよびアルケン官能基を含有する多官能価シロキサンマクロマーを使用し、急速なクリック型「チオール - エン」反応を利用して作製することもできる。たとえば、ビニルを末端とするシロキサンを、2 ~ 9 9 m o l % の（メルカプト - プロピル）メチルシロキサンを含有する（メルカプトプロピル）メチルシロキサン - ジメチルシロキサンコポリマーと合わせ、UV 光に曝したものは、架橋して、シリコーンエラストマーを生成する。材料の成形機能を向上させるには、プリポリマー混合物の粘性を増大させることなく、架橋間の分子量、したがって材料の弾性を増大さ

50

せる働きをする、追加の二官能価メルカプトシロキサンを混合物に加える。チオール - エンシリコーンエラストマーは、表面上に、架橋親水性ポリマーコーティングとの反応にその後使用されうる遊離チオールが設けられるように、基礎をなす混合物の化学量論性を調整することにより適応させてもよい。

【0070】

別の実施形態では、レンズコアは、シリコーン - ヒドロゲル (SiHy) を含有してもよく、その場合では、コアは、純粋なシリコーンコアより親水性であるが、純粋なヒドロゲルほど親水性ではない。こうした場合において、SiHy レンズコアを、記載の親水性ポリマー層でコーティングすると、レンズコアの湿潤性および装用性を向上させることができる。他の変形形態では、コアは、質量で約 10% ~ 約 20% のシリコーンを含む。一部の
10
部分の場合では、コーティングコンタクトレンズのシリコーン含有層またはコアは、ロトラフィルコン、パラフィルコン、ガリフィルコン、セノフィルコン、ナラフィルコン (narafilcon)、オマフィルコン、コムフィルコン (comfilcon)、エンフィルコン、またはアスモフィルコン (asmoafilcon) である。

【0071】

別法として、非シリコーン系コアを、コーティングする基材として使用してもよい。たとえば、非シリコーン材料製の酸素透過性レンズも、記載の親水性層でコーティングすることができる。

典型的な実施形態では、コアまたはコア層の厚さは、約 0.1 μm ~ 約 200 μm 、約 1 μm ~ 約 150 μm 、約 10 μm ~ 約 100 μm 、約 20 μm ~ 約 80 μm 、約 25 μm ~ 約 75 μm 、または約 40 μm ~ 約 60 μm である。
20

【0072】

C. コアへの親水性層の結合

本発明の別の態様は、コアに共有結合によって連結され、結合されている親水性ポリマー層を有する、コーティングコンタクトレンズを提供する。親水性層とコアの共有結合は、レンズコアと親水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
30
部分の場合では、連結部分によって、親水性層がレンズコアの外表面に共有結合される。

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、反応して親水性ポリマー層をコアに共有結合させる、親水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。
30

有利なことに、親水性ポリマー層は、親水性ポリマー層の架橋に利用される同様の反応によってコアに結合することができる。図 5 A ~ 5 C に関して、親水性ポリマー層は、反応性基 A を有する第 1 のポリマー種 P 1 および反応性基 N 1 を有する第 2 のポリマー種 P 2 を含む。先に述べたとおり、親水性ポリマー層は、第 1 のポリマー種と第 2 のポリマー種を、反応性基 A と N 1 の反応によって架橋することにより生成してよい。図 5 A に示すとおり、架橋 6 3 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、レンズコア 6 0 の凸面 6 4 上に第 1 の親水性ポリマー層 7 0 A、凹面 6 2 上に第 2 の親水性ポリマー層 7 0 B が形成される。
40

【0073】

さらに図 5 A に関して、第 1 のポリマー種は、コアの外表面とも共有結合 6 1 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 P 1 の反応性基 A とコア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 P 1 上の反応性基 A は、反応して、(1) 親水性ポリマー層中でポリマー種を架橋し、(2) 生成した親水性ポリマー層をコアに結合させる。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 N 1 部分と反応し、A 部分の第 2 の部分がコア表面と反応することが可能になる。一部の
50
部分の場合では、第 1 のポリマー種 P 1 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 N 1 部分を上回る。

【 0 0 7 4 】

図 5 B に関して、レンズコアは、反応性部分 N 2 を含んでもよい。反応性部分 N 2 は、親水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
10 場合には、反応性部分 N 2 は、ポリマー種の 1 つにしか反応しない。図 5 C に関して、反応性部分 N 2 は、第 1 の種 P 1 上の反応性基 A と反応して、親水性ポリマー層とコア間に共有結合を形成する。

察しうるとおり、親水性ポリマー層をコア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
10 を含めることができる。一部の 경우에는、共有結合は、親水性層中の 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。

【 0 0 7 5 】

一部の 경우에는、反応性 A 基は、電子対受容体であり、反応性基 N 1 および N 2 は、反
20 応性求核性基である。N 1 および N 2 は、同じでも、または異なる反応性基でもよい。図 5 A ~ 5 C に示す例で続けると、親水性ポリマー層は、反応性 A 基と反応性求核性基 N 1 間の第 1 の反応によって形成される。加えて、親水性ポリマー層は、反応性 A 基と求核性基 N 2 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。

【 0 0 7 6 】

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には、反応性 A 基は、第 1 の
P E G 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 P E G 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 N 1 および / または N 2 は、チオール
基でよい (図 4 A を参照のこと)。第 1 の反応について、第 1 と第 2 の P E G 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 4 B を参照のこと)。コア上の N 2 求核性基もチオ
エーテルである場合には、第 1 の P E G マクロマー上のスルホニル部分とレンズコアの表面上
の N 2 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、コア上の求核性基 (または他のタイプの反応性基) は、親水性ポリ
30 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、親水性ポリマー層は、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レンズコアに共有結合によって連結している。別の変形形態
では、親水性ポリマー層は、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コアに共有結合されている。

【 0 0 7 7 】

別の変形形態では、親水性ポリマー層は、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
40 テーテル部分を介してコアに共有結合されている。

別の実施形態では、コアレンズと親水性層間の連結は、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、記載のとおり親水性コーティ
ング層は、疎水性レンズコアの表面に、共有結合からなる化学結合によって結合してい
てよい。

別の実施形態では、コアコンタクトレンズモノマー混合物は、プラズマ不在で親水性層
に対する共有結合を可能にする活性化成分を含有する。

10

20

30

40

50

稠密な架橋ポリマー層の共有結合には、通常、界面において高密度の化学反応性基が必要となる。しかし、コアレンズの特性は、維持されなければならない、したがって低い濃度の化学反応性活性化剤しかレンズモノマー混合物に直接加えることができないため、このアプローチは、コンタクトレンズには実行可能でない。この制限を克服するために、先行技術 (Q i u) では、層ごとの浸漬コーティングを使用して、高密度の化学反応性基を有するポリマー層をコアレンズに静電的に結合させている。次いで、高密度の反応性部位を含有する、静電的に結合されたポリマー層に、架橋親水性層を共有結合させている。

【 0 0 7 8 】

界面において多数の反応性部位が必要になるのは、レンズ表面における排除体積効果のせいという部分もある。排除体積とは、他の分子が占める体積の中でポリマー分子が移動を妨げられることを指す。希薄溶液および良溶媒中では、ポリマー分子が互いに接近することに抵抗する結果、接近する分子の中心は、分子の体積の 8 倍に等しい体積から排除される。

ポリマー溶液が表面と相互作用するとき、界面においても排除体積が存在する。この排除体積は、界面、溶媒、およびポリマー系の性質からなる機能である。シリコーンヒドロゲルコンタクトレンズについては、表面は、疎水性であり、したがって、水溶液中の親水性ポリマーは、界面における排除体積が大きくなる。本質的に、これは、接近するポリマー分子が、排除体積効果のために、表面近くの薄い層から排除されることを意味する。したがって、レンズモノマー混合物に低密度の化学反応性部位しか含めないと、この物理的な力のために、架橋親水性層のレンズ表面に対する共有結合が可能にならなくなる。

【 0 0 7 9 】

排除体積効果を克服し親水性層のレンズコアに対する直接の共有結合を容易にするために、本発明者らは、化学活性化剤と物理活性化剤の組合せを利用する方法を開発した。活性化剤分子は、レンズモノマー混合物と共有結合性に反応し、追加の官能基も提供する、二重官能性分子である。化学活性化剤は、親水性ポリマー溶液と共有結合性に反応する、相補的な化学反応性基を提供する。物理活性化剤は、界面における排除体積効果を克服する物理的な力を導入する。単独では、どちらの活性化剤でも、共有結合された架橋親水性層が十分に生成されない。しかし、組み合わせると、活性化剤は、相乗効果的に働き、低い活性化剤濃度での表面活性化が可能になる。

【 0 0 8 0 】

この場合における系は、結合させる親水性ポリマー、コンタクトレンズ、および溶媒からなる。系の物理特性を変更し、界面における排除体積効果を克服するために、これら 3 つのパラメーターのいずれを操作してもよい。親水性ポリマーの性質は、所望の眼上性能による制約を受け、したがって、この成分には最小限の調整しか行うことができない。溶媒の性質も、コーティングを容易にするのに親水性ポリマー溶解性が求められるため、制約を受ける。したがって、ポリマー / 溶媒の性質、たとえば、溶媒量を利用して、共有結合を最適化することができる。好ましい実施形態では、コアレンズの物理的活性化が、系の排除体積効果を克服することにおける主力である。

【 0 0 8 1 】

化学活性化剤分子を使用すると、親水性ポリマー層を共有結合させる表面反応性部分を設けることができる。反応性部分は、比較的穏やかな「クリック型」反応において反応性となるべきである。適切な反応性対の一覧を図 1 3 に示す。加えて、アルキンとアジドの反応、特に、歪みアルキン、たとえばジベンゾシクロオクチン - アミンを利用して銅触媒の必要を省く反応を、使用することができる。UV エネルギーに曝すことで加速される、二重結合とチオール反応を利用してよい。こうした反応性対は、関与するすべての成分の反応性基が相補的になるように、親水性層に加えて多糖類似体層用に選択された反応性対と関連して選択される。

レンズは、次の異なるいくつかのアプローチによって化学的に活性化させることができる。まず、レンズモノマーの不完全なラジカル重合によってレンズを活性化させ、そうして二重結合、たとえばアクリレートまたはアリル結合を得ることができ、引き続いてこれ

を親水性ポリマー上の相補的な部分と反応させることができる。

物理活性化剤分子を使用すると、コンタクトレンズと反応性ポリマー溶液の界面における排除体積効果を克服する物理的な力を、系に導入することができる。物理活性化剤は、ポリマーを表面に引き寄せる静電気力を導入することができ、たとえば、カルボン酸部分が導入されると、負に帯電し、結果として溶液中のポリマーとコンタクトレンズ表面間に静電気力が生じうる。物理活性化剤は、界面の表面エネルギーの変化を誘発しうる、相変化挙動を伴う分子でもよい。たとえば、*n*-イソプロピルアクリルアミドは、35℃で相変化を経るが、この誘発温度を使用して、系のポリマー物理特性を制御された方法で変更することができる。

【0082】

10

レンズは、反応のための部分を含有するモノマー単位を加えることで、化学的および物理的に活性化させてもよい。たとえば、メタクリル酸アリルまたはメタクリル酸2-アミノエチル塩酸塩を加えると、アリルおよびアミノ基が得られる。メタクリル酸を加えると、カルボン酸基が得られる。利用可能な化学官能基を有するレンズの生成に、反応性部分を含有する他のメタクリル酸モノマーを使用することもできる。

好ましい実施形態では、活性化剤分子は、UV反応性部分（またはベースレンズ混合物と反応する成分）と、後に親水性ポリマー層との反応に利用することのできる反応性部分（図13に記載するとおりの基）とを有するヘテロ二官能価リンカー分子からなる。

【0083】

20

活性化剤分子は、親水性主鎖リンカーまたは界面活性剤主鎖リンカーからなるものでもよい。主鎖の親水性により、レンズを水性環境に置くと同時に連結部分は表面へと移動するが、シリコーンヒドロゲルモノマー混合物は、親水性でなく、溶解性を与えるために、リンカーに界面活性剤様の性質が必要となる場合もある。短いPEGリンカー長さについては、分子を可溶化するのに界面活性剤特性は必要ない可能性がある。したがって、モノマー混合物中の必要活性化剤濃度は、最小限に抑えられ、レンズ特性に対する他の望ましくない影響も最小限に抑えられる。リンカー分子構造の例を図14に示す。好ましい実施形態では、リンカーは、ポリ（エチレンオキシド）繰返し単位からなり、繰返しの数は、3～10の間である。好ましい実施形態では、リンカーは、ブロックコポリマーからなる。好ましい実施形態では、リンカーは、ポリ（ビニルピロリドン）からなる。

【0084】

30

レンズ表面上に化学部分を生成する方法として、切断可能な結合を利用してもよい。たとえば、ジチオール結合を有するビス-アクリルアミドをモノマー混合物に加え、次いで、レンズ生成後に還元して、レンズの表面上に遊離チオール結合を得ることができる。他の例としては、ラジカル重合の際に反応を防ぐのに使用され、次いで切断されて、遊離官能基、たとえば、fmocおよびtbo c保護されたアミン基、またはアミン塩を与える、保護基が挙げられる。保護基は、リンカーの末端にある反応性官能基の保護に使用してもよい。

ラジカル重合工程では通常、レンズ混合物中に存在する反応性基がすべて失活するので、標準レンズ配合物の表面に官能基が残ることは見込まれない。本明細書に記載したアプローチにより、ラジカル重合後に残存する反応性基を含める方法が提供される。

40

【0085】

成形レンズの製造については、レンズ配合物に導入された反応性基が、1日～6か月の間にかけて反応性のままとなりうる。旋盤切削レンズの製造については、活性化剤がボタン材料に含められ、活性化剤は、より長期間、ともすれば最高で1年間安定したままでなければならない。

親水性層に対する反応の官能基は、レンズ成形品を層ごとに改質する、または反応性官能性部分を含有するポリマー溶液でレンズを層ごとに浸漬コーティングすることにより生成してもよい。

D. 多層コンタクトレンズ

一部の実施形態では、本明細書で企図するコーティングコンタクトレンズは、シリコー

50

ン含有層上に親水性ポリマー層を有する層状レンズである。一部の變形形態は、シリコン含有層および第１の親水性ポリマー含有層を備え、第１の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は、互いに共有結合されており、コンタクトレンズは、層状構造配置を有する。典型的な実施形態では、コンタクトレンズは、第２のシリコン含有層を含まない。他の実施形態では、コンタクトレンズは、第２の親水性ポリマー含有層を含まない。別の実施形態では、コンタクトレンズは、第２のシリコン含有層または第２の親水性ポリマー含有層のいずれかを含まない。典型的な実施形態では、コンタクトレンズは、前面と後面を含み、前面は、第１の親水性ポリマー含有層であり、後面は、シリコン含有層である。典型的な実施形態では、コンタクトレンズは、前面と後面を含み。前面は、シリコン含有層であり、後面は、第１の親水性ポリマー含有層である。

10

【００８６】

典型的な実施形態では、コンタクトレンズの前面をなす層と後面をなす層は、実質的に同じ厚さである。他の場合では、層は、親水性コーティング層またはコアのいずれかについて上述した厚さを含めて、適切ないずれかの厚さを独自に有していてもよい。

【００８７】

別の態様では、本発明は、シリコン含有層と、第１の親水性ポリマー含有層と、第２の親水性ポリマー含有層とを含み、第１の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は、互いに共有結合されており、第２の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は、互いに共有結合されており、コンタクトレンズは、層状構造配置を有する、コンタクトレンズを提供する。典型的な実施形態では、コンタクトレンズは、第２のシリコン含有層を含まない。典型的な実施形態では、記載のコンタクトレンズは、第３の親水性ポリマー含有層を含まない。典型的な実施形態では、コンタクトレンズは、第２のシリコン含有層または第３の親水性ポリマー含有層のいずれかを含まない。典型的な実施形態では、コンタクトレンズは、前面と後面を含み、前面は、第１の親水性ポリマー含有層であり、後面は、第２の親水性ポリマー含有層である。典型的な実施形態では、この段落で記載するコンタクトレンズは、前面と後面を含み、前面は、第１の親水性ポリマー含有層であり、後面は、第２の親水性ポリマー含有層であり、第１と第２の親水性ポリマー含有層は、実質的に互いに同一である。他の場合では、第１の親水性ポリマー含有層は、第２の親水性ポリマー含有層とは無関係の組成、寸法、または他の特性を有する。

20

【００８８】

典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第１の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は、スルホン部分を通じて共有結合されている。典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第１の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は、アルキレンスルホン部分を介して共有結合されている。典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第１の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は、ジアルキレンスルホン部分を介して共有結合されている。典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第１の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は、エチレンスルホン部分を介して共有結合されている。典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第１の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は、ジエチレンスルホン部分を介して共有結合されている。典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第１の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は、チオエーテル部分を介して共有結合されている。

30

40

【００８９】

典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第１の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は、スルホン部分およびチオエーテル部分を介して共有結合されている。典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第１の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は、アルキレンスルホン部分およびチオエーテル部分を介して共有結合されている。典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第１の親水性ポリマー含有層とシリコン含有層は

50

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されている。

典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第2の親水性ポリマー含有層とシリコーン含有層は、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されている。典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第2の親水性ポリマー含有層とシリコーン含有層は、アルキ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されている。典型的な実施形態では、本発明のコンタクトレンズのいずれかについて、第2の親水性ポリマー含有層とシリコーン含有層は、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されている。

【0094】

E. 親水性層への添加剤

本発明の別の態様は、親水性層に添加剤を混ぜて、その性質を改善する方法を提供する。

親水性ポリマー集団に加えて、表面に埋蔵または付着させる追加成分を層に加えてもよく、追加成分は、角膜表面上に存在する定着性ムチン層の機能を模倣する働きをする。たとえば、MUC1、MUC4、およびMUC16が、眼の主な膜結合型ムチンである。これらのムチンは、涙液膜に存在する可溶性ムチンと複合体を形成しており、MUC5ACは、結膜杯状細胞によって分泌され、MUC7は、涙液腺房細胞によって産生される。こうした水溶性ムチンが、膜に結合した定着ムチンと複合体を形成し、そうして表面一面に柔軟性のある安定した層が形成される。ムチンは、高度にグリコシル化された分子であり、正常な角膜表面上に存在する高い含有量の多糖が、親水性、水和作用、および涙液膜の「接着性」または「粘着性」中間物としての役目を維持する働きをして、涙液膜の安定性が確保される。

【0095】

定着ムチン層の機能を模倣するために、親水性層は、ペプチドまたはペプチド配列を含むグリコシル化ムチンまたはムチン類似体を含むしてもよく、または自然発生の多糖を含むしてもよい。多糖の例としては、ヒアルロン酸、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラチン硫酸、ヘパリン硫酸、デキストラン、または硫酸化されていない形の多糖鎖が挙げられる。多糖として、カラゲナン(carrageenan)、アルギネート、キトサンなども挙げることができる。

ムチン模倣物または多糖成分は、親水性ポリマーと反応する対応する反応性基を用いた官能化を経て、親水性層に加えてもよい。たとえば、多糖をビニルスルホンで官能化し、次いでコーティング反応に直接加えることができる。この結果として、ハイブリッドポリマー/多糖層が得られる。ムチン模倣物層は、単一分子からなるものでも、またはいくつもの分子の組合せからなるものでもよい。

【0096】

ムチン模倣物/多糖成分は、最初の親水性ポリマー層が形成された後に、官能化された多糖/ムチン模倣物を反応混合物に加える、第2のステップにおいて加えてもよい。たとえば、PEG-ビニルスルホン/PEG-チオールでのコーティングに続いて、レンズを、チオール修飾されたヒアルロン酸に浸漬することができる。PEG表面は、過剰のビニルスルホン基を含有しており、したがって、チオール修飾されたヒアルロン酸が反応し、ペンダントヒアルロン酸層となる。こうした工程は、対応する官能基で官能化された適切ないずれかのイオン性ポリマー種で繰り返されうる。

【0097】

ペンダント多糖基で官能化されたレンズでは、涙液膜中に通常存在する天然の可溶性ムチン、グリコシル化タンパク質、および可溶性の糖との複合体形成が可能になる。ムチン模倣物/多糖層と組み合わせさせた高度に水和したポリマー層を備えた、このレンズ配置は、天然の涙液膜ムチンと複合体を形成する特有の能力を有し、したがって快適さを劇的に向上させる。架橋親水性バルク層が埋蔵またはペンダント多糖と組み合わせることで、親水性層だけまたはムチン模倣物層だけの恩恵を超える付加的な恩恵がもたらされる。

好ましい実施形態では、レンズは、自然涙液膜からの可溶性ムチンと、標準コンタクト

10

20

30

40

50

レンズ材料で認められるより多い量で複合体を形成する。好ましい実施形態では、本発明のレンズによって、涙液膜は安定化され、涙液膜切れ時間が延長される。

【0098】

F. コーティングコンタクトレンズまたは多層コンタクトレンズの作製方法

本発明の別の態様は、記載のコーティングおよび/または層状コンタクトレンズの作製方法を提供する。

一部の実施形態では、方法は、コンタクトレンズの表面を親水性ポリマー溶液と反応させるステップを含む。親水性ポリマー溶液は、コンタクトレンズ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、親水性ポリマー溶液は、コンタクトレンズ上で反応して、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。

10

【0099】

図3Aに示すとおり、親水性ポリマー溶液は、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。親水性ポリマー層は、第1と第2のポリマー種上の反応性基を反応させて、架橋親水性ポリマー層を形成することにより、コンタクトレンズ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、その結果として親水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。

20

記載したとおり、任意の適切な反応を用いて親水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。

【0100】

加えて、一部の変形形態では、親水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種は、第2のPEG種と反応して、親水性ポリマー層を形成する。たとえば、第1のPEG種として、第2のPEG種の求核性反応性部分に反応して、各PEG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挙げることができる。

30

一部の実施形態は、親水性ポリマー層とレンズコアまたは層の間に共有結合を提供する。たとえば、親水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、レンズコアに反応して、親水性層とレンズコア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、親水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、コアの表面上の反応性部位と反応させて、ポリマー種とコア表面間に共有結合を形成するステップを含む。

【0101】

再び図5A~5Cに関して、第1のポリマー種P1は、コア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とコア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、親水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、親水性ポリマー層が形成され、第2の反応によって、親水性ポリマー層がコアに結合される。

40

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。

50

記載したとおり、任意の適切な反応を用いて親水性ポリマー層を形成し、親水性ポリマー層をレンズコア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。

【0102】

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。

10

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押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レンズを反応させることができるので、コンタクトレンズの製造への応用に有利である。

本発明者らのイマージング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。

20

【0103】

特定の実施形態において、記載のコーティングレンズの作製方法は、コンタクトレンズの外表面を、親水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コンタクトレンズの外表面に対して共有結合を形成する、ステップと、親水性ポリマー溶液の第1のPEG種を、親水性ポリマー溶液の第2のPEG種と反応させるステップであり、第2のPEG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PEG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、コンタクトレンズの外表面に対して形成され、共有結合される。

30

【0104】

追加の実施形態では、方法は、レンズコア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、親水性ポリマーと反応する求核性部位でよい。

40

図7に関して、反応性部位なしのレンズ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、コアレンズの表面を活性化する。活性化工程は、レンズコア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、レンズを保持デバイス、通常は金属に移し、真空プラズマチャンバーに入れる。レンズ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200 mTorrで約3分間適用し、その結果、レンズ上に求核官能性部位が生じる。一部の実施形態では、プラズマ処理前にレンズを脱水する。

別の変形形態では、コンタクトレンズ表面は、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

50

ラズマ中で活性化することを含んでもよい。

【0105】

他の実施形態では、コンタクトレンズ表面の活性化は、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、分枝状親水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。

10

【0106】

一部の実施形態では、コアの活性化または修飾ステップの結果として、親水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、親水性ポリマー層中のポリマー種の少なくとも1つは、コア外表面上の多数の反応性部位の一部分と反応して、親水性ポリマー層とコア表面間に共有結合を形成する。一部の場合では、コア表面上に親水性ポリマー層を形成する前にレンズコアを活性化する。

一部の実施形態では、コーティングレンズを作製する工程は、活性化コア表面を、官能化された親水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、親水性ポリマーは、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親水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。

20

【0107】

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、活性化レンズコア表面の求核性部分とを反応させて、電子対受容部分をレンズコア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、架橋した親水性コーティング層が共有結合されているレンズコアを有するコンタクトレンズが得られる。

30

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親水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親水性ポリマー種、次の事例では、求核性部分を有するレンズコアのシリコン系ポリマーが別個であることで異なっているてもよい。

【0108】

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ネットワークは親水性であるため、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。

40

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、シリコン系レンズコア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-スルホンとレンズコア間の共有結合である。上記のとおり、活性化したシリコン系コア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

50

有結合によって連結されたレンズコアになる。

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レンズ表面が生じたシリコン系レンズコアを示す。図 9 B は、P E G 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。

【 0 1 0 9 】

図 9 C ~ 9 D は、分枝状親水性ポリマー種の 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) レンズコアが浸されている反応溶液中にある、反応工程を示す。図 9 D 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、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、親水性ポリマーの電子対受容部分 (A) は、レンズ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、レンズ表面に共有結合されている。

【 0 1 1 0 】

図 1 0 A ~ 1 0 B に、ヒドロゲル膜が共有結合されているコンタクトレンズを作製する工程の 2 つの変形形態の流れ図を示す。図 1 0 A 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 1 0 B は、化学的または「湿式」活性化法を含む工程を示す。

図 1 0 A に記載するとおり、コンタクトレンズ 3 2 0 はプラズマ処理 3 2 4 されて、コンタクトレンズ上に多数の反応性部位が形成される。これは、レンズ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、レンズを保持デバイス、通常は金属に移し、真空プラズマチャンバーに入れる。レンズを大気プラズマにおいて 2 0 0 m T o r r で約 3 分間プラズマ処理し、それによって、レンズ上に求核性官能性部位を生成する。記載するとおり、レンズは、プラズマ処理する前に、脱水状態にしてもよい。

【 0 1 1 1 】

さらに図 1 0 A に関して、活性化レンズコアを、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の中に入れる 3 2 4。コーティング用ポリマーは、官能化された分枝状 P E G 種の亜集団を含む親水性ポリマー集団を含めて、記載の親水性ポリマーのいずれでもよい。一部の 경우에는、溶液は、イソプロピルアルコールおよび水も含む。溶液は、p H 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、レンズは、溶液中でしばらくインキュベートされる。一部の 경우에는、インキュベート時間は、約 5 0 分である。

【 0 1 1 2 】

コーティング工程は、コーティングレンズ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合では、レンズコア中の未反応のシリコン分子をレンズの外へ抽出し、または拡散させる。抽出工程によって、レンズから眼球領域へと浸出しかねないレンズコア原料 (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レンズを約 5 0 分などの一定時間移して 3 2 6、レンズコア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 3 2 8 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レンズを約 5 0 分などの一定期間移して、レンズコア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、レンズを水浴にも移して 3 3 0、一定時間 (たとえば、約 5 0 分) 水中で平衡化してもよい。

加えて、図 1 0 A に示すとおり、レンズは、包装溶液を含んだ包装容器に移す 3 3 2 ことができる。レンズは、オートクレーブ処理 3 3 4 してもよい。一部の 경우에는、レンズを約 2 5 0 ° F で約 3 0 分間オートクレーブ処理する。

【 0 1 1 3 】

図 10 B には、レンズコアを活性化し、活性化したコアをコーティングする湿式活性化工程を記載する。工程は、水和した状態のレンズ 370 から始めることができる。次のステップは、水和した表面レンズコアの活性化 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、コア表面を活性化してもよい。一度活性化したなら、活性化レンズを、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、記載のとおり親水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、十分に攪拌された浴を作ってもよく、レンズは、その中でインキュベートされる。一部の場合では、レンズは、約 50 分間インキュベートされる。

次に、レンズを水浴に移して、水中で平衡化 376 してもよい。平衡化ステップは、レンズ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。レンズは、水中で約 50 分間平衡化されてもよい。レンズは、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、レンズをオートクレーブ処理してもよい。一部の場合では、レンズは、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レンズは、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コンタクトレンズ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。

【0114】

方法の一部の実施形態は、活性化したレンズコアを、攪拌された容器内の反応溶液に投入し、溶液は、親水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。

【0115】

図 11 A は、記載の反応を実施するのに適する継続攪拌槽反応器 (CSTR) 400 の概略図を示す。CSTR 400 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 404 によって、少なくとも 1 種のポリマー種を含有する親水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、CSTR 400 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 11 A には、CSTR 400 中の多数のコンタクトレンズ 404 a および 404 b を示す。一部の場合では、コンタクトレンズは、開口部または保持されたレンズと 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る。

【0116】

図 11 A には、CSTR 400 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、V0 として設計することができる。

一部の場合では、Tp は、ポリマー滞留時間を示し、Tc は、CSTR 400 におけるコンタクト滞留時間を示す。図 11 B には、Tp が 1 ~ 72 時間であり、Tc が 0.25 ~ 24 時間である、CSTR 400 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。

一部の変形形態では、反応溶液内で、溶液中の総親水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。

10

20

30

40

50

【0117】

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コンタクトレンズの実施形態をなす目的では、そのように官能化した親水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)シリコン系コアレンズ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。

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。

【0118】

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。

【0119】

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、活性化したレンズ材料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7～11の範囲の塩基性のpHで実施することができる。

【0120】

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、架橋親水性ポリマー粒子)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、コンタクトレンズ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。

一部の变形形態では、ポリエチレングリコールを親水性ポリマーとする。しかし、他の多官能性天然および合成親水性ポリマー、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。

【0121】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、方法は、コンタクトレンズに共有結合されているレンズ表面上に、架橋親水性ポリマー層を形成するステップを含む。分枝状親水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、親水性ポリマーとレンズ表面の共有結合は、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。

【0122】

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含有層をシリコーン含有レンズ層に結合させることができる。まず、シリコーン含有層を改質して、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、シリコーン含有層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。シリコーン含有層を液状マクロマー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。

【0123】

PEG含有層は、浸漬コーティング法を使用してシリコーン含有層に結合させることもできる。まず、シリコーン含有層を改質して、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、反応性分枝状親水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。活性化したレンズ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、レンズを十分にすすぎ、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(captive bubble)接触角を測定する。

【0124】

代替法では、別の浸漬コーティング法を使用して、親水性ポリマー層をシリコーン含有層に共有結合させることができる。まず、シリコーン含有層を改質して、親水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、反応性分枝状親水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。活性化したレンズ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、レンズを十分にすすぎ、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。

【0125】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載のコンタクトレンズの作製方法を提供す

る。方法は、活性化したレンズ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、レンズを活性化し、それによって活性化したレンズを創出するステップをさらに含む。別の実施形態では、方法は、レンズを活性化し、それによって活性化したレンズを創出するステップをさらに含む。レンズは、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レンズをすすぎ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レンズ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レンズをオートクレーブ処理するステップをさらに含む。

10

【0126】

典型的な実施形態では、本発明は、本明細書に記載のコンタクトレンズの作製方法を提供する。レンズは、モノマー混合物に反応性基を含めることにより活性化させることができる。典型的な実施形態では、活性化したコンタクトレンズを、官能化されたコーティング成分を含有する溶液中に浸す。次いで、コーティング溶液に入った活性化したコンタクトレンズを250°Fのオートクレーブに入れ、その間、ポリマーコーティングが、活性化したレンズ表面に共有結合し、同時に滅菌される。

20

【0127】

別の実施形態では、コンタクトレンズ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するように調節する。

30

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。コーティングコンタクトレンズ原型の生成には、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レンズ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。

40

【0128】

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、純粋シリコーンおよびシリコーンヒドロゲルコアレンズを始めとする様々な基材に、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、コンタクトレンズ基材については、メタノール工

50

程によって、約 5 μm の非常に均等な皮膜が有利に生成される。コーティングレンズ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。

【0129】

図12Aおよび12Bには、親水性コーティング層の各側の組成および深さの異なる両側親水性コーティング層が共有結合されているレンズ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）であるコンタクトレンズを製造することが有利な場合もある。たとえば、角膜に対してより多い体積の水性涙液を保持し、乾燥の症状を防ぐために、凹（または後部）レンズ表面上に、凸（または前部）レンズ表面上の層より厚い親水性コーティング層を生成することが有利な場合もある。

10

【0130】

図12Aは、UV遮断剤を含有するレンズコア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上により厚い親水性層を有するレンズの製造方法を示す。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、レンズ表面に対して垂直のベクトルで、直接凹側503に接触し、凸側501を通り抜けて、レンズに当たる。レンズにUV遮断剤が存在するために、凹側503は、より高い線量のUV光に曝されるが、凸側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。

20

【0131】

図12Bは、レンズ500の凹面503上により厚い親水性コーティング層を生成する代替法を示す。示されるとおり、レンズ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、水性溶媒がレンズ500を介して引っ張られ、その間凹面503のレンズ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、レンズ500をチャック506から取り外す。一部の変形形態では、次いでレンズ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、レンズの両側に親水性コーティング層を引き続き構築する。

【実施例】

30

【0132】

高酸素透過性親水性ソフトコンタクトレンズの付加的な性質および作製方法を、例において説明する。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）

ポリジメチルシロキサン（Gelbst, Inc）、メタクリルオキシプロピルトリスラン（Gelbst, Inc）、5%濃度のメタクリル酸グリシジル（Sigma）、およびdarocureを合わせ、次いで、ガラススライドに挟んだ状態で紫外線によって5分間硬化させることにより、活性化剤を含んだシリコンエラストマー14mm円盤を作製した。ガラススライドを引き離し、14mmの穴あけ器を使用して円盤を作った。次いで、円盤を50%のイソプロピルアルコールで30分間溶媒抽出にかけ、次いで脱イオン水で3回洗浄した。次いで、円盤を10mlのバイアルに入れ、2mlの食塩水および20ulのコーティング溶液を加えた（ビニルスルホンで官能化したポリアクリルアミド10ulおよびチオールで官能化したポリエチレングリコール20ul）。バイアルを10秒間ボルテックス攪拌し、キャップをはめ、30分間250°Fのオートクレーブに入れた（標準のコンタクトレンズ滅菌プロトコール）。活性化剤を用いずコーティング溶液を用いた1組と、活性化剤を用いコーティング溶液を用いない別の組の、2組の対照レンズを作製した。オートクレーブサイクルに続いて、すべてのレンズを水中で30分間ずつ4回洗浄して、溶液からのすべての未反応ポリマーを除去し、次いで、接触角、滑性、および水切れ時間について試験した。オートクレーブにおいてポリエチレングリコール成分の相分離が起こるために、湿潤性、滑性、および水切れの向上が認められる。

40

50

【 0 1 3 3 】

接触角結果：

レンズ	前進接触角(°)	滑性 (1～5尺度)	水切れ時間 (1～5尺度)
対照(-)活性化剤	90-110	1	1
対照(+)活性化剤 (-)コーティング	90-110	1	1
試験レンズ(+)活性化剤 (+)コーティング	45-55	4.5-5	4

10

【 0 1 3 4 】

(例 2)

ジメタクリレートポリジメチルシロキサン (G e l e s t , I n c)、メタクリルオキシプロピルトリスシラン (G e l e s t , I n c)、メタクル酸ジメチル (S i g m a)、および d a r o c u r e を含わせることにより、シリコーンヒドロゲル 14 mm 円盤を作製した。化学活性化剤のみ、物理活性化剤のみ、および両方の組合せを用いたレンズも作製した。使用した化学活性化剤は、0.2 % w / v の質量濃度で使用する、一方の末端にメタクリレート基、他方の末端にアミン塩を有する、分子量 350 のポリエチレングリコール二官能価リンカーとした。物理活性化剤は、1 % w / v の濃度で使用するメタクリル酸とした。次いで、円盤をガラススライドに挟んだ状態で紫外線によって5分間硬化させた。ガラススライドを引き離し、14 mm の穴あけ器を使用して円盤を作った。次いで、円盤を50 % のイソプロピルアルコールで30分間溶媒抽出にかけ、次いで脱イオン水で4回洗浄した。次いで、2 mL の0.2 M T E O A を含有する10 mL のバイアルに円盤を入れ、20 μ l のコーティング溶液を加えた (アミンで官能化したポリアクリルアミドおよびビニルスルホンで官能化した分枝状ポリエチレングリコール)。バイアルを10秒間ボルテックス攪拌し、キャップをはめ、90分間60℃に置いた。活性化剤を用いない1組、化学活性化剤のみを用いた1組、物理活性化剤を用いた1組、ならびに化学および物理両方の活性化剤を用いた1組の、4組のレンズを作製した。コーティング工程に続いて、すべてのレンズを食塩水中で30分間ずつ4回洗浄して、溶液からのすべての未反応ポリマーを除去し、次いで、接触角、滑性、および水切れ時間について試験した。

20

30

【 0 1 3 5 】

活性化剤	前進接触角(°)	水切れ時間(秒)	手操作による滑性
なし	95	0	0
アミン	53	0	1
カルボン酸	50	0	1
組合せ	40	25	6

40

【 0 1 3 6 】

本明細書で、特色または要素が、別の特色または要素に対して「on (上に)」であるというとき、他の特色もしくは要素のすぐ上にそれがある場合もあり、または間にある特色および/もしくは要素が存在することもある。対照的に、特色または要素が、別の特色または要素に対して「directly on (直接上に)」であるというとき、間にある特色または要素は存在しない。また、特色または要素が、別の特色または要素に「connected (接続)」、「attached (付着)」、または「coupled (結合)」されているというとき、他の特色もしくは要素に直接それが接続、付着、もしくは結合している場合もあり、または間にある特色もしくは要素が存在することもあると理解される。対照的に、特色または要素が、別の特色または要素に「directly c

50

connected (直接接続)」、「directly attached (直接付着)」、または「directly coupled (直接結合)」されているというとき、間にある特色または要素は存在しない。一実施形態に関して述べ、または示しているとしても、そのように述べ、または示した特色および要素は、他の実施形態に適用することができる。また、別の特色に「adjacent (近接)」して配置されている構造または特色への言及が、近接する特色の上に重なり、または下にある部分を有する場合もあることは、当業者の認めるところとなる。

【0137】

本明細書で使用する用語は、特定の実施形態について述べる目的のためだけにあり、本発明を限定する意図はない。たとえば、本明細書で使用する時、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈から明らかにそうでなく示されない限り、なお複数形も包含するものとする。さらに、本明細書で使用する時、用語「comprises (含む)」および/または「comprising (含む)」は、言明される特色、ステップ、操作、要素、および/または成分の存在を指定するが、他の1つまたは複数の特色、ステップ、操作、要素、成分、および/またはその基の存在または追加を除外しないと理解される。本明細書で使用する時、用語「and/or (および/または)」は、列挙された関連する細目の1つまたは複数のありとあらゆる組合せを包含し、「/」と略される場合もある。

10

【0138】

「under (下で)」、「below (未満)」、「lower (下方)」、「over (上で)」、「upper (上方)」などの、場所に関連した用語は、ある要素または特色の別の要素または特色との関係性を図面に示されるとおりに述べるのに、説明しやすくするために本明細書において使用することがある。場所に関連した用語は、使用または操作されているデバイスの、図面に示された向きに加えて、異なる向きも包含するものと理解される。たとえば、図面の中のデバイスを逆さにする場合、他の要素または特色に対して「under (下で)」または「beneath (下に)」と記載された要素は、他の要素または特色に対して「over (上で)」に適應する。すなわち、例としての用語「under (下で)」は、over と under の両方の向きを包含しうる。デバイスが別な方向に向けられる(90°または他の向きに回転させられる)場合もあり、本明細書で使用する、場所に関連した記述は、それに応じて解釈することができる。同様に、用語「upwardly」、「downwardly」、「vertical」、「horizontal」なども、本明細書では、明確にそうでなく指摘しない限り、説明の目的で使用するようにしない。

20

30

【0139】

種々の特色/要素を述べるのに用語「first (第1)」および「second (第2)」が本明細書で利用される場合があるとしても、そうした特色/要素は、文脈からそうでなく示されない限り、これらの用語によって限定されるべきでない。こうした用語は、ある特色/要素を別の特色/要素と区別するのに使用することがある。したがって、本発明の教示から逸脱することなく、以下で論述する第1の特色/要素を第2の特色/要素と呼んでもよいことになり、同様に、以下で論述する第2の特色/要素を第1の特色/要素と呼んでもよいことになる。

40

【0140】

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時、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。

【0141】

上で種々の例示的な実施形態について述べているとはいえ、特許請求の範囲に記載される本発明の範囲から逸脱することなく、いくつかの変更のいずれかを種々の実施形態に対して行ってもよい。たとえば、記載した種々の方法ステップを実施する順序は、多くの場合、代替実施形態において変更されてもよく、他の代替実施形態では、1つまたは複数の方法ステップがすっかり省かれてもよい。種々のデバイスおよび系実施形態のオプションの特色は、一部の実施形態に含まれ、他の実施形態に含まなくてもよい。したがって、前述の記述は、主として例示目的で提供され、特許請求の範囲に記載される本発明の範囲を限定すると解釈すべきでない。本明細書に含まれる例および実例は、主題を实践することのできる詳細な実施形態を、実例として、限定の目的でなく示す。言及したとおり、他の実施形態を利用し、そこから派生させてもよいので、本開示の範囲から逸脱することなく、構造的および論理的な置換および変更を行うことができる。本明細書では、本発明主題のそのような実施形態は、実際に2つ以上開示する場合、単に便宜のため、また本出願の範囲を自発的にいずれかの単一発明または発明概念に限定する意図なしに、個々にまたはまとめて、用語「発明」と呼ぶことがある。したがって、本明細書で詳細な実施形態について説明および記載してきたとはいえ、同じ目的を達成するように計算されたどんな取合わせも、示された詳細な実施形態の代わりに用いることができる。本開示は、種々の実施形態のありとあらゆる適合形態または変形形態をカバーするものとする。本明細書で詳細に記載しない、上記実施形態の組合せ、および他の実施形態は、上記の記述を再検討することで、当業者には明白となろう。

10

20

【図1A】

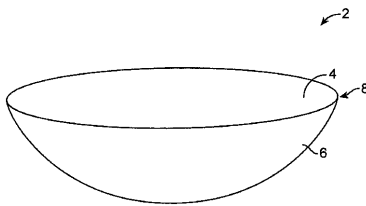


FIG. 1A

【図2】

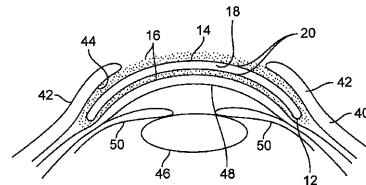


FIG. 2

【図1B】

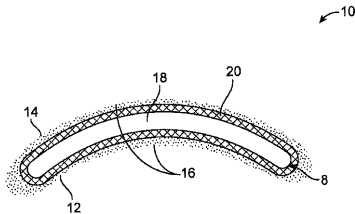


FIG. 1B

【図3A】



FIG. 3A

【図 3 B】

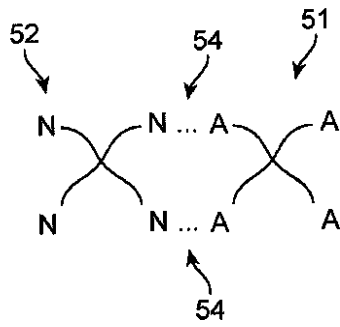
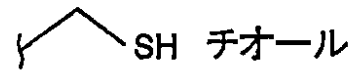


FIG. 3B

【図 4 A】

求核性基



電子対受容体

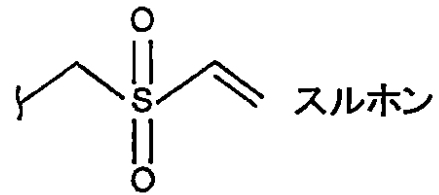


FIG. 4A

【図 4 B】

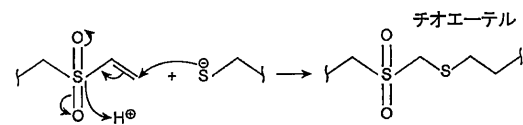


FIG. 4B

【図 5 A】

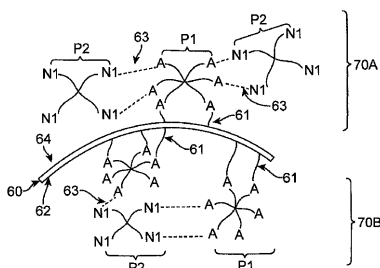


FIG. 5A

【図 5 B】

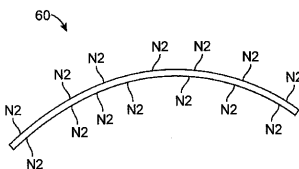
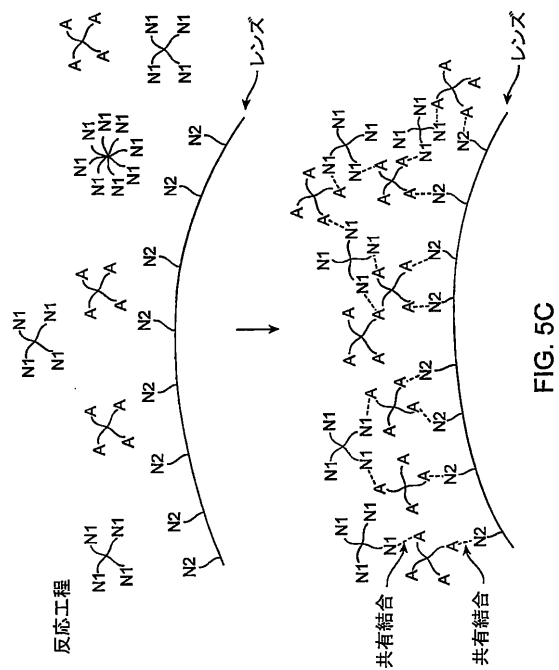


FIG. 5B

【図 5 C】



【図 6 A】

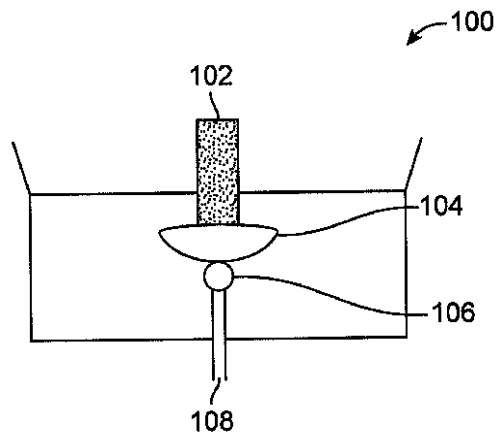


FIG. 6A

【図 6 B】

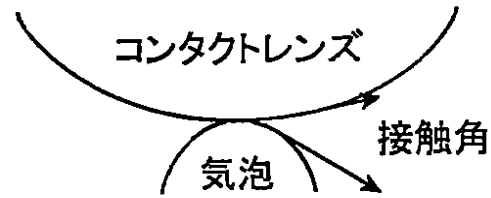


FIG. 6B

【図 6 C】

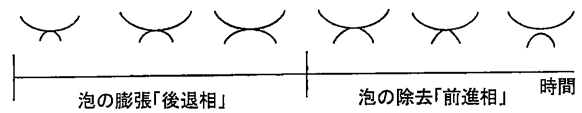


FIG. 6C

【図 7】

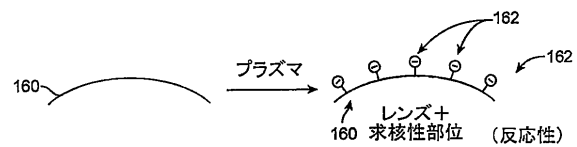


FIG. 7

【図 8】

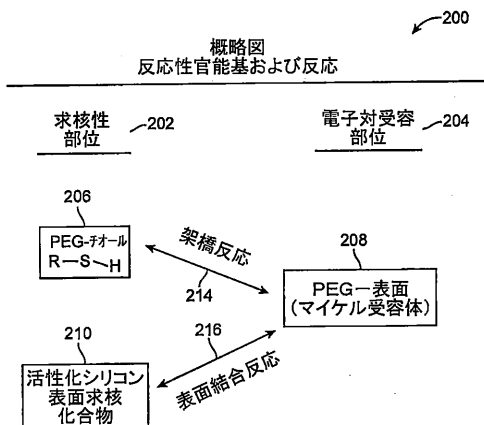


FIG. 8

【図 9 A】

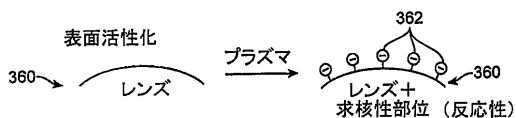


FIG. 9A

【図 9 B】

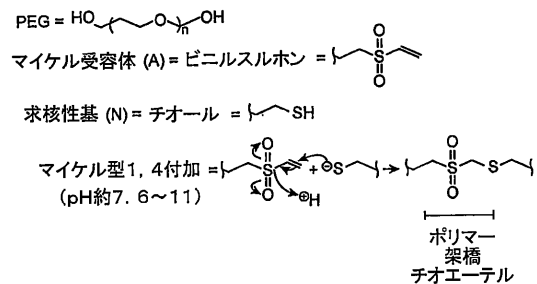


FIG. 9B

【図 9 C】

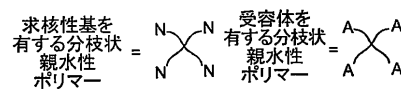
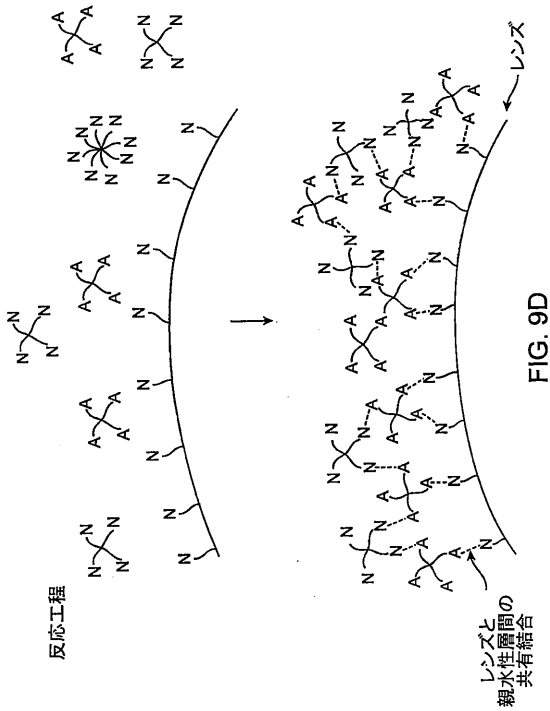


FIG. 9C

【図9D】



【図10A】

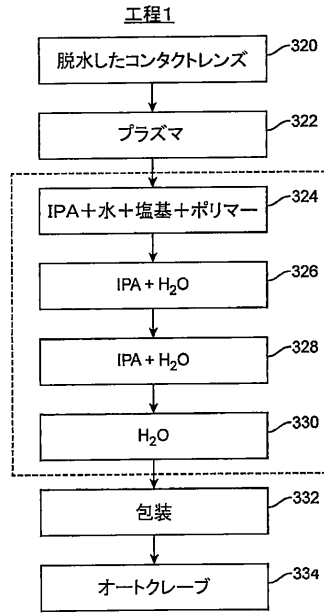


FIG. 10A

【図10B】

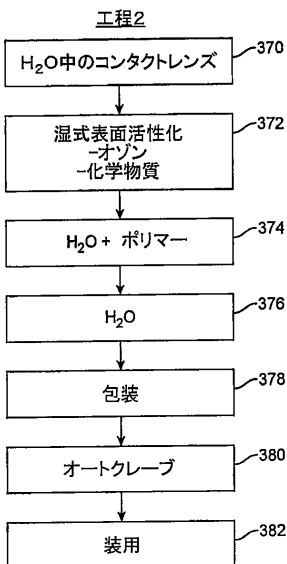


FIG. 10B

【図11A】

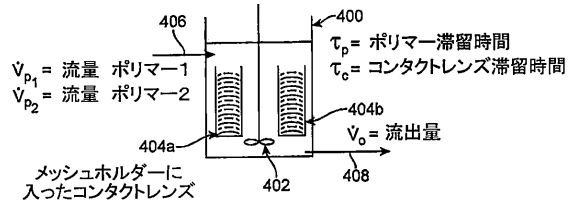


FIG. 11A

【図11B】

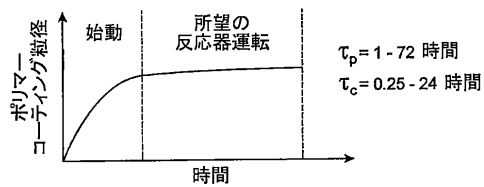


FIG. 11B

【 ㊦ 1 2 B 】

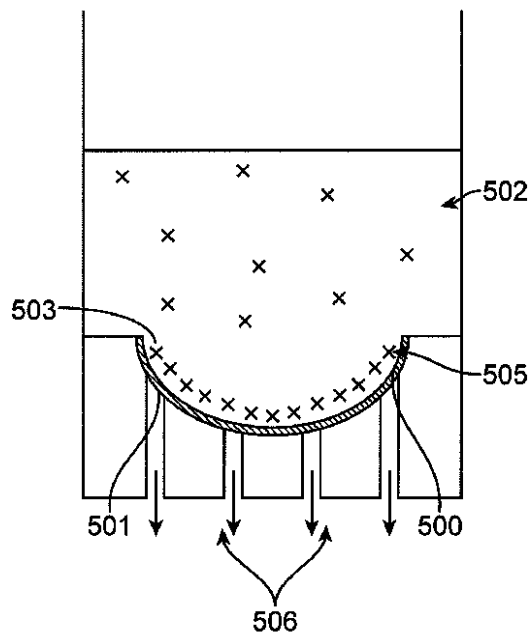


FIG. 12B

FIG. 12A

【 図 1 3 - 2 】

1. アミン反応

官能基	反応性基	第2の 反応性基	活性化剤または 触媒	形成される結合	生成される反応性基 または官能基
アミン	イソチオシアネート			イソチオ尿素	
アミン	イソシアネート			イソ脲炭	
アミン	アルルシステル			アミド	
アミン	NHスエステル			アミド	
アミン	塩化スルホニル			スルホンアミド	
アミン					
アミン	トシルエステル			第二級アミン	
アミン	トリレンジエステル			スルホンアミド	
アミン	アルデヒド			Schiff塩基	
アミン	アルデヒド		シアノ水素化ホウ素 ナトリウム	第二級アミン	
アミン	アルデヒド	活性水酸化化合物	アニリン（チロシン様 の化的ためのマンニン ヒ反応触媒）	メチル- 第二級アミノ- メチル-	
アミン	アミン		ホルムアルデヒド	第二級アミノ-メチル- ニアミノ-	第四級アンモニウム塩
アミン	エポキシド			第二級アミン	
アミン	カルボキレート			カルバマート	
アミン	ハロゲン化アリール			アリールアミン	
アミン	ハロゲンセチルまたはハロゲン化 アルキル			第二級アミン	
アミン	4-クロロベンジル			アミンジ- アミド	カルボジイミド 清性エステル
アミン	アミン				
アミン	リン酸アルキル（たとえば、 オリゴヌクレオチドの 5'-リン酸エステル）		カルボジイミド+ イミダゾール	ホスホルアミデート	
アミン	無機物			水スル	
アミン	アブスコフェニルエステル			アミド	
アミン	HOBtエステル			アミド	
アミン	ヒドロキシメチル			第二級アミン	
アミン	ホスフィン				
アミン	O-メチルイソ尿素			グアニジン	NHSカルバマート
アミン	DSC				
アミン	NHSカルバマート				
アミン	グルタリルアルデヒド				
アミン					
アミン	活性化二重結合			第二級アミン	
アミン	環状ヘミアセータル			第二級アミン	
アミン	NHカルボキレート			カルバマート	
アミン	イミズリルカルバマート			カルボキレート	
アミン	アルルシステル			アミド	
アミン	メチルトリビニルエーテル			第二級アミン	
アミン	アクリレート			アミド	
アミン	シアン酸エステル			イソ尿素	
アミン	環状イミドカルボキレート			置換イミドカルボネート	
アミン					
アミン	ククロトリアジン			第二級アミン	
アミン	デヒドロゼン			第二級アミン	
アミン	S-スルホニトシン誘導体			シトシンの4-アミノ 誘導体	
アリールアミン			硝酸トリウム、HC I		ジアゾニウム基
チオール	ハロゲンセチルまたはハロゲン化アルキル			チオエーテル	
チオール	マレイミド			チオエーテル	
チオール	チオール			チオエーテル	
チオール	ハロゲン化アリール			アリールチオエーテル	
チオール	ビリジルスルフィド			ジスルフィド	
チオール	2，2'-ビリジルスルフィドまたは 4，4'-ビリジルスルフィド				ビリジルスルフィド
チオール	TNB-チオール			ジスルフィド	
チオール	エルマン試薬				TNB-チオール
チオール	過酸化物（他の酸化剤）			ジスルフィド、スルホネート	

官能基	反応性基	第2の反応性基	活性化剤または船煤	形成される結合	生成される反応性基または官能基
チオール	ビニル基			チオエーテル	
チオール	生体装置			付与結合	
チオール	生体装置の連結のためのC末端ペプチド上のフェルチオエステル			チオエステル (ペプチドのN末端上でアミドとなるS→N変化へと続く)	
チオール	シスプラチン			チオエーテル (チオ白金結合)	
チオール	活性化二硫結合			エステル	
カルボキシレート	ジアゾアルカンまたはジアゾセチル化合物				
カルボキシレート			CDI		アシルイミダゾール
カルボキシレート			カルボジイミド		カルボジイミド
カルボキシレート			カルボジイミド + NH ₂ S またはスルホ-NH ₂		活性エステル NH ₂ Sエステルまたはスルホ-NH ₂ Sエステル NH ₂ Sエステル NH ₂ Sエステル
カルボキシレート			DSC		
カルボキシレート			TSBT		
カルボキシレート	エポキシド		CUH	エーテル	
カルボキシレート			DSC		
カルボキシレート					イミダゾールカルボネート NH ₂ Sカルボネート
カルボキシレート	ハロゲンセチルまたはハロゲン化アルキル				
カルボキシレート	イソシアネート				
アルデヒド	アミン				
アルデヒド	アミン	活性水素化合物			
アルデヒド	アミン	活性水素化合物 (たとえば、ヒドロキシ化合物またはフェノール化合物またはチロシン)			
アルデヒド	ヒドラジド (ヒドラジン)		アニン	ヒドラジン	
アルデヒド	アミノオキシ化合物		アニン	オキシム	
活性水素化合物	ジアゾアロウ		アニン	ジラジ結合	
活性水素化合物	アミン		アルデヒドエーテル	第二級アミン	
活性水素化合物	I ₂		酸化剤	(マニニツと反応) 水素化化合物 (R-1)	
活性水素化合物	ハロゲン化フェニルアジド		UV 光	活性水素部位における非特異的挿入	
活性水素化合物	フェニルアジド	アミン	UV 光	第二級アミンまたは活性水素部位における低収率の非特異的挿入	
活性水素化合物	ベンゾフェノン		UV 光	活性水素部位における非特異的挿入	
活性水素化合物	アントラキノン		UV 光	活性水素部位における非特異的挿入	
活性水素化合物	ジアゾ誘導体		UV 光	活性水素部位における非特異的挿入	
活性水素化合物	ジアリジン誘導体		UV 光	活性水素部位における非特異的挿入	
チミン塩基	ソラレン誘導体		UV 光	アミンの5, 8-二重結合における付加酸化	

(続<)

生体共役技術

生体共役技術

(続く)

【 図 1 4 】

232 3. 生体共役反応

官能基	反応性基	第2の 反応性基	活性化剤または 触媒	形成される結合	生成される反応性基 または官能基
ジエン	アルケン			シクロアルケン (4+2付加環化) ヒドラゾン	
ヒドラゾン (またはヒドラジド)	アルデヒド				
	アミノオキシ アジド	アルデヒドまたはケトン アルケン	Cu ⁺	オキザム チナゾール (3+2 付加環化) チナゾリン (3+2 付加環化) アリアルアミド	
	アジド	アルケン	Cu ⁺		
	アジド	求電子トラップ (シ ュタウディングガー連 結) を有するトリフ ェルホスフィン アリアルエステル リフニルホスファ ン誘導体 (能動のな いシュタウディ ンガー連結)		アミド結合	
	フェニルボロン酸	サリチルヒドロキシサメート		ボロネート含有 6または5員環	
リン置アルキル (たとえば、トリメチル ホスフィン)			カルボジイミド+ イミダゾール		ホスホリルイミダゾリド
シロキサン塩基 グアニン塩基 グアニン塩基	ジアソベンゾイル誘導体	置換体/置換トリウム N-プロモモスクシンイミド		8-(p-ジアソベンゾ イル)-グアニン誘導体	6-スルホホントシン 8-プロモウグアニン
ジオール			ペルヨードート		2つのアルデヒドを生成す る切断
ジスルフィド			DIT, 2-メルカプトエ タノール, TCEP 重ジチオエタントリウム		2つのスルフィドヒドリル (チ オール) を生成する切断 2つのアリアルアミンを 生成する切断
アゾ結合					
エステル結合			ヒドロキシアルミン, OH ⁻		カルボキシレートと ヒドロキシルを生成する 切断
スルホン結合			OH ⁻		スルホネートとヒドロ キシルを生成する切断
アシルヒドラゾン 結合			ヒドラジド		ヒドラゾンとヒドラジ ドを生成する切断
α- β- ヒドロフェニル基			UV光		メチルケトンとアミ ンを生成する切断

イソチオシアネート化合物は、ターゲットアミン基が最もプロトン化しない、アルカリ性のpH値において最もよく反応する。多くの反応は、pH 9.0 の0.1 M 炭酸ナトリウム緩衝液中で実施される。反応時間は、4℃で4時間から24時間までいろいろである。RanaおよびMeares (1990) は、イソチオシアネート含有キレートでpH 7で反応させることにより、モノクローナル抗体をそのN末端α-アミンにおいてのみ選択的に修飾できる。その間、イソチオシアネート含有化合物とアミン間に脱離基が関与しないことを見出した。

$$\begin{array}{ccccc} \text{R}-\text{N}^+\text{R}_2 & + & \text{R}'-\text{N}=\text{C}=\text{S} & \longrightarrow & \text{R}'-\text{N}-\overset{\text{S}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{R} \\ \text{アミン} & & \text{イソチオシア} & & \text{イソチオ尿素} \\ \text{化合物} & & \text{ネート化合物} & & \text{結合} \end{array}$$

(反応 3. 1)

HERMANSON; *Bioconjugate Techniques*; 3rd Ed.; Academic Press: San Diego, CA; pp. 230-232; 2013.

生体共役技術

反応性基 $(\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---R})_n$ $\text{---O---C(=O)---CH=CH}_2$

(アクリレート
メタクリレート
アクリルアミド
など)

N=[N+]=[N-]CCOCCOCCOCCOC(=O)C=C

アジド-PEG4-アクリレート

例化合物 II

The chemical structure of Example Compound II consists of a pentafluorophenyl ring (a benzene ring with five fluorine atoms) connected to a poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The PEG chain is represented as a series of repeating units: $-O-CH_2-CH_2-O-$. The chain is terminated at one end by an ester group ($-O-C(=O)-CH_2-CH_2-$) and at the other end by an acrylate group ($-O-C(=O)-CH=CH_2$).

PFP-PEG5-アクリレート

C=CC(=O)OCCOCCOCCOCCOCCOCC(=O)ON1C(=O)CCCC1=O

NHS-PEG5-アクリレート

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/41119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61F 9/00; C08J 7/04; G02B 1/04 (2015.01) CPC - B29D 11/00038, 11/00067; G02B 1/043 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) IPC(8): A61F 9/00; C08J 7/04; G02B 1/04, 1/10; G02C 7/04 (2015.01) CPC: B29D 11/00038, 11/00067; G02B 1/043; USPC: 351/159.02, 159.33, 159.73, 159.74 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); Google; Google Scholar; Google Patent; ProQuest. Contact, intraocular, lens, silicone, crosslink, cross, link, hydrophilic, polymer, oxygen, permeable, permeability, pressure, Torr, transmit, fat, cm/s, dextran sulfate, chondroitin		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/0055741 A1 (HAVENSTRITE, KL, et al.) February 27, 2014; paragraphs [0013], [0070]-[0071], [0121]-[0130], [0136], [0146], [0174], [0208], [0222]-[0229]; claims 1-17, 34-41, 54-71	39-47, 50, 52-56, 58, 60, 62-64, 66-68
Y	US 5135965 A (TAHAN, M) August 4, 1992; column 9, lines 11-15; column 10, lines 18-22; column 11, lines 20-25	1-38, 48-49, 51, 57, 59, 61, 65
Y	US 2003/0224185 A1 (VALINT, JR, PL, et al.) December 4, 2003; paragraph [0063]; claim 1	1-38
Y	US 2978576 A (WICHTERLE, O, et al.) March 28, 1961; column 3, lines 27-40; column 4, lines 15-24; claim 4	1, 21-23
Y	US 2013/0308093 A1 (NOVARTIS AG) November 21, 2013; paragraphs [0065], [0090], [0195]; claim 36	48-49
Y	US 2013/0188124 A1 (SEMPRUS BIOSCIENCES CORP.) July 25, 2013; paragraphs [0057], [0288]	35, 38, 51
Y	US 5409731 A (NAKAGAWA, A, et al.) April 25, 1995; column 4, lines 39-40	17, 57, 59, 61
Y	US 2014/0155313 A1 (SUSAVION BIOSCIENCES, INC.) June 5, 2014; table 1	34
Y	US 5674942 A (HILL, GA, et al.) October 7, 1997; column 11, lines 48-55	37
Y	US 2013/0182943 A1 (GOODENOUGH, N, et al.) June 27, 2013; paragraph [0019]	65
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search. 29 September 2015 (29.09.2015)		Date of mailing of the international search report 23 OCT 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

フロントページの続き

(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

(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 ヘヴンストライト カレン エル
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

(72)発明者 マックレイ 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 マクギボン アンドリュー
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

F ターム(参考) 2H006 BB01 BB03 BB05 BB07 BB10
4F006 AA42 AB03 AB24 AB32 AB33 AB34 AB42 AB64 AB65 AB66
AB67 AB69 BA09 BA10 CA05 EA01 EA02