

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4551219号  
(P4551219)

(45) 発行日 平成22年9月22日 (2010.9.22)

(24) 登録日 平成22年7月16日 (2010.7.16)

(51) Int. Cl.

F I

G 0 2 C 7/04 (2006.01)

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

A 6 1 L 29/00 (2006.01)

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

G 0 2 C 13/00 (2006.01)

G 0 2 C 7/04

A 6 1 L 27/00

A 6 1 L 27/00

A 6 1 L 29/00

A 6 1 L 31/00

D

P

Z

Z

請求項の数 8 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-535481 (P2004-535481)  
 (86) (22) 出願日 平成15年9月10日 (2003.9.10)  
 (65) 公表番号 特表2005-538418 (P2005-538418A)  
 (43) 公表日 平成17年12月15日 (2005.12.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/010065  
 (87) 国際公開番号 W02004/025332  
 (87) 国際公開日 平成16年3月25日 (2004.3.25)  
 審査請求日 平成18年8月29日 (2006.8.29)  
 (31) 優先権主張番号 60/409,945  
 (32) 優先日 平成14年9月11日 (2002.9.11)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 ツェーハー 4002 バーゼル、リヒトシュトラッセ 35  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100075225  
 弁理士 篠田 文雄  
 (74) 代理人 100113653  
 弁理士 東田 幸四郎  
 (72) 発明者 チュ, ユンシン  
 アメリカ合衆国、ジョージア 30097  
 、ダルス、ステッドフォード・レーン  
 540

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 L b L コーティングを医療用デバイスに適用する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体適合性 L b L コーティングを医療用デバイスに適用する方法であって、

(a) 前記医療用デバイスを第一のポリイオン性材料を含有する第一のコーティング溶液と接触させて、第一のポリイオン性材料の最内層を前記医療用デバイス上に非共有結合的に適用する工程であって、第一のコーティング溶液との接触の前に、前記医療用デバイスが表面改質されていない工程、

(b) 第一のポリイオン性材料の最内層を有する前記医療用デバイスを、第一のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン性材料を含有する第二のコーティング溶液と接触させて、第一のポリイオン性材料の最内層および最内層の上部に第二のポリイオン性材料の一層からなる第一の高分子電解質二重層を形成する工程、

(c) 第一の高分子電解質二重層を有する前記医療用デバイスを、第一のポリイオン性材料を含有する第三のコーティング溶液と接触させて、第一の高分子電解質二重層の上部に第一のポリイオン性材料の層を形成する工程、

(d) 第一の高分子電解質二重層および第一の高分子電解質二重層の上部に第一のポリイオン性材料の一層を有する前記医療用デバイスを、第二のポリイオン性材料を含有する第四のコーティング溶液と接触させて、第一のポリイオン性材料の層および第二のポリイオン性材料の一層からなる第二の高分子電解質二重層を形成する工程、ならびに

(e) 医療用デバイスに L b L コーティングが形成されるまで、さらなる高分子電解質二重層を構築するために工程 (c) および (d) を何回か繰り返す工程を含む、

10

20

ここで、第一のコーティング溶液中の第一のポリイオン性材料の濃度が、第一のコーティング溶液以外のコーティング溶液中のポリイオン性材料の濃度の少なくとも3倍であるように選択され、そうして50度よりも小さい平均接触角で特徴付けられる比較的高い親水性をLbLコーティングに付与する、方法。

【請求項2】

工程(a)と(b)の間、工程(b)と(c)の間、または工程(c)と(d)の間に少なくとも一つのすすぎ工程を含み、すすぎ工程が前記医療用デバイスをすすぎ溶液と接触させることにより行われる、請求項1の方法。

【請求項3】

工程(a)と(b)の間、工程(b)と(c)の間、または工程(c)と(d)の間にすすぎ工程を含まない、請求項1の方法。

【請求項4】

前記接触の少なくとも一つが、医療用デバイスに溶液を吹き付けることにより生じる、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】

前記接触の少なくとも一つが、医療用デバイスを溶液に浸漬させることにより生じる、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項6】

前記方法が、(a)～(d)の工程を3～20回繰り返すことを含む、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項7】

第一のコーティング溶液中の第一のポリイオン性材料の濃度が、第一のコーティング溶液以外のコーティング溶液中のポリイオン性材料の濃度の10～25倍である、請求項1～6のいずれか1項記載の方法。

【請求項8】

生体適合性LbLコーティングが潤滑性のあるコーティング材料またはポリコート of 少なくとも一層を含み、潤滑性のあるコーティング材料が、PAMAMデンドリマー、PAAm-co-PAA、PVP-co-PAA、グリコサミノグリカン、フコイダン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルデキストラン、アルギネート、ペクチン、ゲラン、カルボキシアルキルキチン、カルボキシメチルキトサン、硫酸化多糖、糖タンパク質およびアミノアルキル化多糖からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか1項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的に、医療用デバイスの親水性および潤滑性を改善するために、生体適合性LbLコーティングを医療用デバイス、好ましくは眼用デバイス、より好ましくはコンタクトレンズに適用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

生体医療用途で使用する多くのデバイスは、そのデバイスのバルクが一つの性質を有する一方で、デバイスの表面が別の性質を有することが求められる。たとえば、コンタクトレンズは、良好な角膜の健康を維持するため、レンズのバルクを通しての比較的高い酸素透過性を有することが求められる。しかしながら、例外的に高い酸素透過性を示す材料（たとえばポリシロキサン類）は通常、疎水性であり、処理または表面改質をしなければ、眼の環境から脂質およびタンパク質を取り込み、眼に付着することになる。したがって、コンタクトレンズは一般に、酸素透過性および疎水性が高いコアまたはバルク材料と、親水性を高めるための処理またはコーティングを施された表面とを有している。この親水性表面は、過度な量の涙脂質およびタンパク質を吸収することなく、レンズが眼の上で比較的自由に動くことを可能にしている。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 3 】

相対的に疎水性であるコンタクトレンズ材料の親水性を改質するために、種々の一層ずつの ( layer-by-layer、L b L ) 高分子電解質被着技術が、本発明の譲受人によって開発されている (例えば、P C T 公開番号 W O 0 1 / 5 7 1 1 8、W O 9 9 / 3 5 5 2 0 )。例えば、一つの L b L コーティング技術は、1 以上のレンズを交互に、ポリアニオン (例えば、ポリアクリル酸、P A A ) 溶液および次いでポリカチオン (例えば、塩化ポリアリルアミン、P A H ) 溶液に繰り返して浸漬することを含み、L b L コーティングをレンズの表面に形成することができる。しかしながら、これらの一層ずつの技術は、コンタクトレンズ等の種々の生体用材料の表面を有効に変化させるが、さらなる改良が依然として必要である。例えば、これらの L b L コーティング技術を使用することによっては、高い親水性および潤滑性等の所望の表面特性を付与することができる L b L コーティングを形成することは不可能と思われる。コンタクトレンズ上の L b L コーティングの高い親水性および潤滑性は、装用者の快適さおよび / または眼の健康を向上することができる。

10

## 【 0 0 0 4 】

[ 発明の開示 ]

[ 発明の概要 ]

本発明は、L b L コーティングを医療用デバイス、好ましくは眼用デバイス、より好ましくはコンタクトレンズに適用する方法であって、

( a ) 医療用デバイスを第一のポリイオン性材料を含有する第一のコーティング溶液と接触させて、第一のポリイオン性材料の最内層を医療用デバイス上に非共有結合的に適用する工程であって、第一のコーティング溶液中の第一のポリイオン性材料の濃度が L b L コーティングの親水性を増大させるのに十分に高く、また医療用デバイスが表面改質されていない工程、

20

( b ) 第一のポリイオン性材料の最内層を有する医療用デバイスを、第一のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン性材料を含有する第二のコーティング溶液と接触させて、第一のポリイオン性材料の最内層および最内層の上部に第二のポリイオン性材料の一層からなる第一の 高分子電解質二重層 を形成する工程、

( c ) 第一の 高分子電解質二重層 を有する医療用デバイスを第一のポリイオン性材料または第二のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第三のポリイオン性材料を含有する第三のコーティング溶液と接触させて、第一の 高分子電解質二重層 の上部に、第一のポリイオン性材料または第三のポリイオン性材料の層を形成する工程、

30

( d ) 第一の 高分子電解質二重層 および第一の 高分子電解質二重層 の上部に第一のポリイオン性材料または第三のポリイオン性材料の一層を有する医療用デバイスを、第二のポリイオン性材料または第一もしくは第三のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第四のポリイオン性材料を含有する第四のコーティング溶液と接触させて、第一のポリイオン性材料または第三のポリイオン性材料の層および第二のポリイオン性材料の一層からなる第二の 高分子電解質二重層 を形成する工程、ならびに、場合により、

( e ) 1 以上のさらなる 高分子電解質二重層 を構築するために、工程 ( c ) ~ ( d ) を 1 以上の回数繰り返す工程、

を含む方法を提供する。

40

## 【 0 0 0 5 】

[ 好ましい実施態様の詳細な説明 ]

次に、本発明の実施態様を詳細に参照し、その一つ以上の例を以下に述べる。各例は、本発明の説明として提供するものであり、本発明を限定するものではない。実際、本発明の範囲または精神を逸することなく、種々の変形および変更を本発明に加えることができることが当業者には明らかであろう。たとえば、一つの実施態様の一部として例示または記載される特徴を、他の実施態様で使用してさらなる実施態様を得ることもできる。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲およびその均等物の範囲に入るような変形および変更を包含することを意図する。本発明の他の目的、特徴および態様は、以下の詳細な説明に開示されるか、あるいは以下の詳細な説明から自明である。本説明が例示的な実施

50

態様の記載にすぎず、本発明のより広い態様を限定するものとして意図するものではないということが、当業者に理解されよう。

【0006】

特に定義しないかぎり、本明細書において使用されるすべての技術および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって共通して理解されるのと同じの意味を有する。一般に、本明細書で用いられる命名法および実験室手順は、当該技術において周知のものであって、共通に使用されている。これらの手順には、慣用の方法、たとえば当該技術および種々の一般文献において提供されているものが用いられる。用語が単数形である場合、本発明者らは、この用語の複数形をも意図している。本開示を通して使用されている以下の用語は、他に記載のないかぎり、以下の意味を有するものと理解されるべきである。

10

【0007】

「物品」とは、医療用デバイス (medical device) または医療用デバイスを製造する型 (mold) をいう。

【0008】

本明細書で使用する「医療用デバイス」とは、それらの操作または利用の過程で、患者の組織、血液、または他の体液と接触する表面を有するデバイスをいう。医療用デバイスの例として、(1) その後患者に戻る血液と接触する、血液への酸素供給器、血液ポンプ、血液センサー、血液運搬用チューブなどの、手術用の体外デバイス；(2) 血管または心臓に埋め込まれる、代用血管、ステント、ペースメーカーリード線、心臓弁などの人体または動物体内に埋め込まれる人工器官；(3) モニターまたは修復する目的で血管または心臓に入れられるカテーテル、ガイド線などの一時的に血管内で使用されるデバイス；ならびに(4) 眼用デバイスが挙げられる。好ましい実施態様において、医療用デバイスは、眼用デバイスである。

20

【0009】

本明細書で使用する「眼用デバイス」とは、コンタクトレンズ (ハードまたはソフト)、眼内レンズ、角膜アンレー、眼の上もしくは周囲または眼の付近で使用される他の眼用デバイス (たとえばステント、インプラントなど)、眼用デバイスを保存するケースもしくは容器、または眼用溶液をいう。

【0010】

本明細書で使用する「生体適合性」とは、眼の環境を有意に損傷することなく、また使用者に有意に不快感を与えることなく、長期間患者の組織、血液、または他の体液と密に接触することができる材料または材料の表面をいう。

30

【0011】

本明細書で使用する「眼に適合性」とは、眼の環境に有意な損傷を与えることなく、また使用者に有意な不快感を与えることなく、長時間にわたって眼の環境に密に接触することができる材料または材料の表面をいう。したがって、眼に適合性のあるコンタクトレンズは、有意な角膜腫脹を生じさせず、瞬きによって眼の上で十分に動いて十分な涙交換を促進し、実質的な量のタンパク質または脂質を吸着せず、処方された装用期間中、装用者に実質的な不快感を生じさせない。

【0012】

40

本明細書で使用する「眼の環境」とは、視力補正、薬物送達、傷の治療、眼色改変、または他の眼の用途に使用されるコンタクトレンズと密に接触することになる眼液 (たとえば涙液) および眼組織 (たとえば角膜) をいう。

【0013】

「モノマー」とは、重合させることができる低分子量化合物をいう。低分子量とは通常、700ダルトン未満の平均分子量をいう。

【0014】

「マクロマー」とは、さらなる重合が可能である官能基を含有する中程度の分子量もしくは高分子量の化合物またはポリマーをいう。中程度の分子量および高分子量は、700ダルトンを超える平均分子量を意味する。

50

## 【 0 0 1 5 】

「ポリマー」とは、1以上のモノマーを重合することにより形成される材料を意味する。

## 【 0 0 1 6 】

本明細書で使用する「表面改質」とは、蒸気または液体との接触を用いてあるいはエネルギー源の適用を用いて、(1)コーティングを物品の表面に適用する、(2)化学種を物品の表面に吸着させる、(3)物品の表面の化学基の化学的性質(例えば、帯電)を変化させる、または(4)物品の表面特性を他のように改質する、表面処理法(または表面改質法)において物品を処理することを意味する。表面処理法の例示として、エネルギー(例えば、プラズマ、静電チャージ、照射、または他のエネルギー源)による表面処理、化学処理、物品の表面への親水性モノマーまたはマクロマーのグラフト化、および高分子電解質の一層ずつの被着が挙げられるが、これらに限定されない。表面処理法の好ましい種類は、イオン化されたガスが物品の表面に適用されるプラズマ処理である。プラズマガスおよび処理条件は、米国特許第4,312,575号および第4,632,844号に十分に記載されており、それらを参照として本明細書に組み込む。プラズマガスは、好ましくは、低級アルカンと、窒素、酸素、または不活性ガスとの混合物である。

10

## 【 0 0 1 7 】

本明細書で使用する「L b Lコーティング」とは、物品に対する二つの反対の荷電を有するポリマー材料の1層ずつの(「L b L」)交互の物理的被着により得られるコーティングをいう。L b Lコーティングにおいては、材料の各々の層は、異なる材料の他の層と非共有結合的に結合される。L b Lコーティングには、任意の適当な被着技術を使用することができる。被着技術の例として、基材をコーティング溶液に浸漬することおよびコーティング溶液を基材に吹き付けることが挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【 0 0 1 8 】

「電荷を有するポリマー材料」または「ポリイオン性材料」とは、溶液中で複数の電荷を有する基を有する電荷を有するポリマー、または溶液中で複数の電荷を有する基を有する電荷を有するポリマーの混合物をいう。電荷を有するポリマーの例として、高分子電解質、p型およびn型のドーピングされた導電性ポリマーが挙げられる。電荷を有するポリマー材料としては、(正電荷を有する)ポリカチオン性ポリマー材料および(負電荷を有する)ポリアニオン性ポリマー材料の双方が挙げられる。

30

## 【 0 0 1 9 】

用語「二重層(bilayer)」は、本明細書では広い意味で使用され、第一のポリイオン性材料の一層および引き続いて第一のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン性材料の一層を適用することにより形成されるコーティング構造を包含することを意図している。第一および第二のポリイオン性材料の層は、二重層中で互いに絡み合っていると理解されたい。

## 【 0 0 2 0 】

本明細書で使用する「最内層」とは、医療用デバイスの表面に適用される、L b Lコーティングの第一層をいう。

## 【 0 0 2 1 】

本明細書で使用する「キャッピング層」とは、医療用デバイスの表面に適用される、L b Lコーティングの最終層をいう。

40

## 【 0 0 2 2 】

本明細書で使用する「ポリクォート(polyquat)」とは、ポリマー四級アンモニウム基を含有する化合物をいう。

## 【 0 0 2 3 】

「摩擦係数の平均値」とは、実施例1に記載するように、少なくとも3個の医療用デバイスの測定を平均することにより得られる値をいう。摩擦係数(以後、C o F)は、眼の上での動き、したがって装用者の快適さに影響を及ぼす重要なパラメーターの一つである。高いC o Fは、眼上皮を機械的に損傷する可能性を増大させおよび/または眼の不快感

50

に導く。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用する、コーティングされた医療用デバイス、例えば、コーティングされたコンタクトレンズに関連しての「増大した潤滑性」とは、コーティングされた医療用デバイスとコーティングされていない医療用デバイスの双方が同一の材料で製造されている場合において、コーティングされた医療用デバイスが、コーティングされていない医療用デバイスに比べて、減少したC o Fの平均値を有することを意味する。

【 0 0 2 5 】

「平均接触角」とは、少なくとも3個の医療用デバイスの測定を平均することにより得られる接触角（付着液滴（Sessile Drop）法で測定）をいう。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用する、コーティングされた眼用デバイスに関連しての「増大した表面親水性」または「増大した親水性」とは、コーティングされた医療用デバイスとコーティングされていない医療用デバイスの双方が同一の材料で製造されている場合において、コーティングされた眼用デバイスが、コーティングされていない医療用デバイスに比べて、減少した平均接触角を有することを意味する。

【 0 0 2 7 】

一つの態様において、本発明は、L b Lコーティングを医療用デバイスに適用する方法であって、（a）医療用デバイスを第一のポリイオン性材料を含有する第一のコーティング溶液と接触させて、第一のポリイオン性材料の最内層を医療用デバイス上に非共有結合的に適用する工程であって、第一のコーティング溶液中の第一のポリイオン性材料の濃度がL b Lコーティングの親水性を増大させるのに十分に高く、また第一のコーティング溶液との接触の前に、医療用デバイスが表面改質されていない工程；（b）第一のポリイオン性材料の最内層を有する医療用デバイスを、第一のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン性材料を含有する第二のコーティング溶液と接触させて、第一のポリイオン性材料の最内層および最内層の上部に第二のポリイオン性材料の一層からなる第一の高分子電解質二重層を形成する工程；（c）第一の高分子電解質二重層を有する医療用デバイスを、第一のポリイオン性材料または第二のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第三のポリイオン性材料を含有する第三のコーティング溶液と接触させて、第一の高分子電解質二重層の上部に第一のポリイオン性材料または第三のポリイオン性材料の層を形成する工程；（d）第一の高分子電解質二重層および第一の高分子電解質二重層の上部に第一のポリイオン性材料または第三のポリイオン性材料の一層を有する医療用デバイスを、第二のポリイオン性材料または第一もしくは第三のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第四のポリイオン性材料を含有する第四のコーティング溶液と接触させて、第一のポリイオン性材料または第三のポリイオン性材料の層および第二のポリイオン性材料の一層からなる第二の高分子電解質二重層を形成する工程、ならびに、場合により、（e）1以上のさらなる高分子電解質二重層を構築するために、工程（c）～（d）を何回か繰り返す工程、を含む方法を提供する。

【 0 0 2 8 】

L b Lコーティングの最内層を形成するための溶液中のポリイオン材料の濃度が、コンタクトレンズ上のL b Lコーティングの親水性に直接、重要な影響を与えるということが、予期しないことに発見された。第一のコーティング溶液中の第一のポリイオン性材料の濃度が増大すると、得られる医療用デバイス上のコーティングの親水性が増大する。コーティングの親水性とコーティングの最内層の形成に使用されないコーティング溶液中のポリイオン性材料の濃度との間には顕著な相関関係はない。この予期しない発見に基づいて、増大した親水性を有する医療用デバイス上にL b Lコーティングを費用効率が高い形で調製できる、改良されたL b Lコーティング法が開発される。そのような方法は、同様に、所望に応じて、医療用デバイス上のコーティングの親水性を調節するために使用することができる。

【 0 0 2 9 】

本発明で使用する事ができるポリイオン性材料として、ポリアニオン性ポリマーおよびポリカチオン性ポリマーが挙げられる。好適なポリアニオン性ポリマーの例は、例えば、カルボキシ、スルホ、スルファト、ホスホノもしくはホスファト基またはこれらの混合物を含む合成ポリマー、バイオポリマーまたは変性バイオポリマー、あるいはこれらの塩、例えば、これらの生体医的に許容しうる塩および、コーティングされる物品が眼用デバイスである場合には、特に、眼科的に許容しうる塩が挙げられる。

#### 【0030】

合成アニオン性ポリマーの例は、直鎖ポリアクリル酸 (PAA)、分枝鎖ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸 (PMA)、ポリアクリル酸もしくはポリメタクリル酸コポリマー、マレイン酸もしくはフマル酸コポリマー、ポリ (スチレンスルホン酸) (PSS)、ポリアミド酸、ジアミンおよびジ - もしくはポリカルボン酸のカルボキシ基を末端に有するポリマー (例えば、Aldrich社のカルボキシ基を末端に有するStarburst (登録商標) PAMAMデンドリマー)、ポリ (2 - アクリルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸) (ポリ - (AMPS))、アルキレンポリホスフェート、アルキレンポリホスホネート、炭水化物ポリホスフェートもしくは炭水化物ポリホスホネート (例えば、テイコ酸) である。分枝鎖ポリアクリル酸の例として、Goodrich社からのCarbophil (登録商標) またはCarbopol (登録商標) が挙げられる。アクリル酸またはメタクリル酸のコポリマーの例として、アクリル酸もしくはメタクリル酸と、ビニルモノマー、例えば、アクリルアミド、N, N - ジメチルアクリルアミドもしくはN - ビニルピロリドンとの共重生成物が挙げられる

#### 【0031】

ポリアニオン性バイオポリマーまたは変性バイオポリマーの例は、ヒアルロン酸、ヘパリンもしくはコンドロイチン硫酸などのグリコサミノグリカン、フコイダン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルデキストラン、アルギネート、ペクチン、ゲラン、カルボキシアルキルキチン、カルボキシメチルキトサン、硫酸化多糖である。

#### 【0032】

好ましいポリアニオン性ポリマーは、直鎖もしくは分枝鎖ポリアクリル酸またはアクリル酸コポリマーである。より好ましいアニオン性ポリマーは、直鎖もしくは分枝鎖ポリアクリル酸である。このテキストでの分枝鎖ポリアクリル酸は、適量 (少量) のジ - またはポリビニル化合物の存在下にアクリル酸を重合させることによって得ることができるポリアクリル酸を意味するものと理解されたい。

#### 【0033】

二重層の一部として適切なポリカチオン性ポリマーは、例えば、合成ポリマー、バイオポリマー、または一級、二級もしくは三級アミノ基またはそれらの適切な塩、好ましくはそれらの眼科的に許容される塩、例えば、それらの塩酸塩などのハロゲン化水素塩を主鎖にまたは置換基として含む変性バイオポリマーである。一級もしくは二級アミノ基またはそれらの塩を含むポリカチオン性ポリマーが好ましい。

#### 【0034】

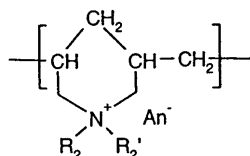
合成ポリカチオン性ポリマーの例は、  
 (i) 場合により変性剤単位を含む、ポリアリルアミン (PAH) ホモ - またはコポリマー ;  
 (ii) ポリエチレンイミン (PEI) ;  
 (iii) 場合により変性剤単位を含む、ポリビニルアミンホモ - またはコポリマー ;  
 (iv) ポリ (ビニルベンジル - トリ -  $C_1 \sim C_4$  - アルキルアンモニウム塩)、例えば、ポリ (ビニルベンジル - トリ - メチルアンモニウムクロリド) ;  
 (v) 脂肪族もしくは芳香脂肪族二ハロゲン化物および脂肪族N, N, N', N' - テトラ -  $C_1 \sim C_4$  - アルキル - アルキレンジアミンのポリマー、例えば、(a) 1, 3 - 二塩化もしくは二臭化プロピレンまたは二塩化もしくは二臭化p - キシリレンと (b) N, N, N', N' - テトラメチル - 1, 4 - テトラメチレンジアミンのポリマー ;

(vi) ポリ(ビニルピリジン)またはポリ(ビニルピリジニウム塩)のホモ-またはコポリマー;

(vii) 式:

【0035】

【化1】



10

【0036】

(式中、 $R_2$ および $R_2'$ は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、特にメチルであり、 $An^-$ は、アニオン、例えば、塩化物アニオン等のハロゲン化物アニオンである)

の単位を含むポリ(ハロゲン化N, N-ジアルキル-N, N-ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-アンモニウム);

(viii) 四級化アクリル酸またはメタクリル酸ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル-アミノエチルのホモ-またはコポリマー、例えば、ポリ(塩化2-ヒドロキシ-3-メタクリロイルプロピルトリメチルアンモニウム)などのポリ(2-ヒドロキシ-3-メタクリロイルプロピルトリ- $C_1 \sim C_2$ -アルキルアンモニウム塩)ホモポリマー、または四級化ポリ(メタクリル酸2-ジメチルアミノエチル)もしくは四級化ポリ(ビニルピロリドン-co-メタ

20

クリル酸2-ジメチルアミノエチル);

(ix) EP-A-456, 467に開示されているようなPOLYQUAD(登録商標); または

(x) ポリアミノアミド(PAMAM)、例えば、直鎖PAMAM、またはアミノ基を末端に有するStarburst(商標)PAMAM dendrimer(アルドリッチ)などのPAMAM dendrimerである。

【0037】

上述のポリマーは、他に特記されていない場合、各々の場合において、遊離アミン、その適切な塩、例えば、生体医療的に許容される塩または特に眼科的に許容されるその塩、ならびにいずれの四級化形態を含む。

30

【0038】

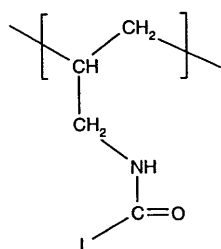
上記(i)、(iii)、(vi)または(viii)のポリマーに、場合により組み入れられる適切なコモノマーは、例えば、アクリルアミド、メタクリルアミド、N, N-ジメチルアクリルアミド、N-ビニルピロリドンなどの親水性モノマーである。

【0039】

ポリアリルアミン(i)の適切な変性剤単位は、例えば、WO00/31150から公知であり、例えば、式:

【0040】

【化2】



(II)

40

【0041】

(式中、Lは、ヒドロキシ、 $C_2 \sim C_5$ -アルカノイルオキシおよび $C_2 \sim C_5$ -アルキルアミノカルボニルオキシからなる群より選択される二つ以上の同一または異なる置換基によ

50



って置換されている  $C_2 \sim C_6$  - アルキルである) の単位を含む。

【0042】

アルキル基 L の好ましい置換基は、ヒドロキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、メチルアミノカルボニルオキシまたはエチルアミノカルボニルオキシ、特に、ヒドロキシ、アセチルオキシまたはプロピオニルオキシ、特にヒドロキシである。

【0043】

L は、好ましくは直鎖  $C_3 \sim C_6$  - アルキル、より好ましくは直鎖  $C_4 \sim C_5$  - アルキル、最も好ましくは n - ペンチルであり、これらは、各々の場合、上で定義したように置換されている。特に好ましい基 L は、1, 2, 3, 4, 5 - ペンタヒドロキシ - n - ペンチルである。

10

【0044】

本発明の二重層に用いられるポリカチオン性バイオポリマーまたは変性バイオポリマーの例は、塩基性ペプチド、タンパク質または糖タンパク、例えば、ポリ - リジン、アルブミンまたはコラーゲン、アミノアルキル化多糖、例えば、キトサン、アミノデキストランである。

【0045】

本発明の二重層を形成する特定のポリカチオン性ポリマーは、ポリアリルアミンホモポリマー；上記の式 (II) の変性剤単位を含むポリアリルアミン；ポリビニルアミンホモもしくはコポリマーまたはポリエチレンイミンホモポリマー、特に、ポリアリルアミンもしくはポリエチレンイミンホモポリマー、またはポリ ( ビニルアミン - co - アクリルアミド ) コポリマーである。

20

【0046】

前記リストは例示的であることを意図し、網羅的でないことは明白である。当業者は、本明細書の開示および教示が与えられると、他の有用な多数のポリイオン材料を選択することができるであろう。

【0047】

コーティングの種々の特性、たとえば厚さを変えるために、ポリコートを含むポリイオン性材料の分子量を変えることができる。特に、分子量が増えると、一般にコーティングの厚さは増大する。しかし、分子量増が大きすぎるならば、取り扱いの難さも増す。そのため、本発明の方法で使用されるポリイオン性材料は通常、約 2,000 ~ 約 150,000 の分子量  $M_n$  を有する。いくつかの実施態様では、分子量は約 5,000 ~ 約 100,000 であり、他の実施態様では、約 75,000 ~ 約 100,000 である。

30

【0048】

本発明に従って、医療用デバイスのコア材料は、広範なポリマー材料のいずれであってもよい。コア材料の例として、ヒドロゲル、シリコーン含有ヒドロゲル、スチレンおよび置換スチレン、エチレン、プロピレン、アクリレートおよびメタクリレート、N - ビニラクトム、アクリルアミドおよびメタクリルアミド、アクリロニトリル、アクリル酸およびメタクリル酸のポリマーおよびコポリマーが挙げられるが、それらに限定されない。

【0049】

コーティングされるコア材料の好ましいグループは、生体医療用デバイス、例えばコンタクトレンズ、特に長時間装用のコンタクトレンズの製造に従来から使用されているものであり、それ自体親水性ではない。このような材料は当業者には公知であり、例えば、ポリシロキサン、ペルフルオロポリエーテル、フッ素化ポリ ( メタ ) アクリレートもしくは例えば他の重合可能なカルボン酸から誘導される同等のフッ素化ポリマー、ポリアルキル ( メタ ) アクリレートもしくは他の重合可能なカルボン酸から誘導される同等のアルキルエステルポリマー等、またはフッ素化ポリオレフィン、例えば、フッ素化エチレンもしくはプロピレン、例えばテトラフルオロエチレン、好ましくは特定のジオキソール ( 例えば、ペルフルオロ - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソール ) との組み合わせを含んでいてもよい。好適なバルク材料の例は、例えばロトラフィルコン A ( Lotrafilcon A ) 、ネ

40

50

オホコン (Neofacon)、パシホコン (Pasifacon)、テレホコン (Telefocon)、シラホコン (Silafacon)、フルオロシルホコン (Fluorsilfocon)、パフルホコン (Paflucocon)、シラホコン (Silafacon)、エラストフィルコン (Elastofilcon)、フルオロホコン (Fluorofacon) またはテフロン (登録商標) AF (Teflon AF) 材料であり、例えば、約 63 ~ 73 モル% のペルフルオロ - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソールと約 37 ~ 27 モル% のテトラフルオロエチレンとのコポリマーまたは約 80 ~ 90 モル% のペルフルオロ - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソールと約 20 ~ 10 モル% のテトラフルオロエチレンとのコポリマーであるテフロン (登録商標) AF 1600 またはテフロン (登録商標) AF 2400 である。

【0050】

10

好ましいコーティングされるコア材料のもう一つのグループは、結合または架橋要素を介して結合される少なくとも一つの疎水性セグメントと少なくとも一つの親水性セグメントとを含む両親媒性セグメント化コポリマーである。例は、シリコーンヒドロゲル、例えば、PCT 出願 WO 96 / 31792 (Nicolson ら) および WO 97 / 49740 (Hirt ら) に開示されているものである。

【0051】

コーティングされるコア材料の特に好ましいグループは、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリ (N, N - ジメチルアクリルアミド)、ポリメタクリルアミド、ポリ酢酸ビニル、ポリシロキサン、ペルフルオロアルキルポリエーテル、フッ素化ポリアクリレートもしくはメタクリレート、および少なくとも一つの疎水性セグメント、例えば、ポリシロキサンセグメントもしくはペルフルオロアルキルポリエーテルセグメントもしくは混合ポリシロキサン / ペルフルオロアルキルポリエーテルセグメントと、少なくとも一つの親水性セグメント、例えばポリオキサゾリン、ポリ (2 - ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリアクリルアミド、ポリ (N, N - ジメチルアクリルアミド)、ポリビニルピロリドンポリアクリル酸もしくはポリメタクリル酸セグメントまたは二つ以上の基礎をなす前記モノマーのコポリマー混合物とを含む両親媒性セグメント化コポリマーから選択される有機ポリマーを含む。

20

【0052】

コーティングされるコア材料は、腎臓透析膜、血液保存バック、ペースメーカーリード線または人工血管の製造に従来から用いられるいずれかの血液接触材料であってもよい。例えば、その表面を改質することができる材料は、ポリウレタン、ポリジメチルシロキサン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、Dacron (商標) もしくは Silastic (商標) タイプのポリマー、またはそれらから製造される複合材でありうる。

30

【0053】

ポリイオン性材料、ポリマー材料のいずれかの溶液またはすすぎ溶液と医療用デバイスとの接触は、種々の方法で起こりうる。例えば、医療用デバイスは、溶液に浸漬することができる。あるいはまた、医療用デバイスは、スプレーまたはミスト形態の溶液で吹き付けされる。一つのコーティング法の実施態様は、浸漬コーティング工程だけ、および場合により行われる浸漬すすぎ工程を含む。もう一つのコーティング法の実施態様は、吹き付けコーティング工程だけ、および場合により行われる吹き付けすすぎ工程を含む。もちろん、吹き付けおよび浸漬コーティングならびに場合により行われる吹き付けすすぎ工程および浸漬すすぎ工程の種々の組み合わせを含むいくつかの代替態様が当業者によって設計されうる。

40

【0054】

例えば、浸漬コーティングのみの方法は、(a) 医療用デバイスを第一のポリイオン性材料の第一のコーティング溶液に浸漬する工程；(b) 場合により、医療用デバイスを第一のすすぎ溶液に浸漬することによって医療用デバイスをすすぎ工程；(c) 医療用デバイスを第一のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン性材料の第二のコーティング溶液に浸漬して、第一と第二のポリイオン性材料の第一の 高分子電解質

50

二重層を形成する工程；（d）場合により、医療用デバイスをすすぎ溶液に浸漬することによって医療用デバイスをすすぐ工程；（e）医療用デバイスを第一のポリイオン性材料または第二のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第三のポリイオン性材料の第三のコーティング溶液に浸漬して、第一の高分子電解質二重層の上部に第一または第三のポリイオン性材料の一層を形成する工程；（f）場合により、医療用デバイスをすすぎ溶液に浸漬することによって医療用デバイスをすすぐ工程；（g）医療用デバイスを、第二のポリイオン性材料または第一もしくは第三のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第四のポリイオン性材料の第四のコーティング溶液に浸漬して、第二の高分子電解質二重層を形成する工程；（h）場合により、医療用デバイスをすすぎ溶液に浸漬することによって医療用デバイスをすすぐ工程；および（i）場合により、工程（e）～（i）を何回か繰り返す工程を含む。より厚いL b Lコーティングは、工程（e）～（i）を好ましくは2～40回繰り返すことにより製造することができる。

10

#### 【0055】

コーティング工程およびすすぎ工程それぞれの浸漬時間は、多数のファクターに依存して変えることができる。好ましくは、ポリイオン性溶液へのコア材料の浸漬は、約1～30分、より好ましくは約1～20分、最も好ましくは約1～5分の時間にわたって起こる。すすぎは複数のすすぎ工程で達成することができるが、一回のすすぎ工程が非常に効率的でありうる。

#### 【0056】

コーティング法のもう一つの実施態様は、一連の吹き付けコーティング技術を含む。この方法は一般に、（a）医療用デバイスに第一のポリイオン性材料の第一のコーティング溶液を吹き付ける工程；（b）場合により、医療用デバイスに第一のすすぎ溶液を吹き付けることによって医療用デバイスをすすぐ工程；（c）医療用デバイスに第一のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第二のポリイオン性材料の第二のコーティング溶液を吹き付けて、第一と第二のポリイオン性材料の第一の高分子電解質二重層を形成する工程；（d）場合により、医療用デバイスにすすぎ溶液を吹き付けることによって医療用デバイスをすすぐ工程；（e）医療用デバイスに第一のポリイオン性材料または第二のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第三のポリイオン性材料の第三のコーティング溶液を吹き付けて、第一の高分子電解質二重層の上部に第一または第三のポリイオン性材料の一層を形成する工程；（f）場合により、医療用デバイスにすすぎ溶液を吹き付けることによって医療用デバイスをすすぐ工程；（g）医療用デバイスに、第二のポリイオン性材料または第一もしくは第三のポリイオン性材料の電荷と反対の電荷を有する第四のポリイオン性材料の第四のコーティング溶液を吹き付けて、第二の高分子電解質二重層を形成する工程；（h）場合により、医療用デバイスにすすぎ溶液を吹き付けることによって医療用デバイスをすすぐ工程；および（i）場合により、工程（e）～（i）を何回か繰り返す工程を含む。より厚いL b Lコーティングは、工程（e）～（i）を好ましくは2～40回繰り返すことにより製造することができる。

20

30

#### 【0057】

吹き付けコーティング塗布は、空気援用噴霧化分配法、超音波援用噴霧化分配法、圧電援用噴霧化分配法、電気機械的ジェット印刷法、圧電ジェット印刷法、圧電静水圧ジェット印刷法および熱ジェット印刷法ならびに眼用レンズへの吹き付け装置の分配ヘッドの位置決めを制御し、コーティング液を分配することができるコンピューターシステムからなる群より選択される方法により達成することができる。このような吹き付けコーティング法は、EP-A-1262307に記載されている。このような吹き付けコーティング法を使用することにより、非対称コーティングを医療用デバイスに適用することができる。例えば、コンタクトレンズの背面を親水性および/または潤滑性コーティング材料でコーティングし、コンタクトレンズの前面を抗微生物性材料でコーティングすることができる。また、装用者に多数の利点を同時に提供するように、機能的なパターンを有するコーティングをコンタクトレンズ上に製造することが可能である。

40

#### 【0058】

50

本発明の生体適合性 L b L コーティングにおける二重層の好ましい数は、約 5 ~ 約 20 層の二重層である。20 層を超える二重層が可能であるが、過度の数の二重層を有する一部の L b L コーティングでは離層が起こりやすいということがわかった。

【0059】

本発明の生体適合性 L b L コーティングは、少なくとも 3 種の異なるポリイオン材料から形成することができる。

【0060】

本発明の生体適合性 L b L コーティングは、P A M A M デンドリマー、P A A m - c o - P A A、P V P - c o - P A A、グリコサミノグリカン、フコイダン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルデキストラン、アルギネート、ペクチン、ゲラン、カルボキシアルキルキチン、カルボキシメチルキトサン、硫酸化多糖、糖タンパク質、およびアミノアルキル化多糖からなる群より選択される、潤滑性コーティング材料の少なくとも一層を含む。

【0061】

本発明の生体適合性 L b L コーティングは、ポリクォート ( p o l y q u a t ) の少なくとも一層を含む。

【0062】

本発明に従って、ポリイオン性材料の溶液は、多様な方法で調製することができる。特に、本発明のポリイオン性溶液は、ポリイオン性材料を水またはこの材料を溶解させることができる他の溶媒に溶解させることによって形成することができる。溶媒を使用する場合、溶液中の成分を水中で安定にとどまらせることができるあらゆる溶媒が適している。例えば、アルコールベースの溶媒を使用することができる。適当なアルコールとしては、イソプロピルアルコール、ヘキサノール、エタノールなどを挙げることができるが、これに限定されるものではない。当該技術で一般に使用される他の溶媒を本発明で好適に使用することができることが理解されよう。

【0063】

水に溶解されるのか溶媒に溶解されるのかにかかわらず、本発明の溶液中でのポリイオン性材料の濃度は一般に、使用される具体的な材料、所望のコーティング厚さおよび多数の他のファクターに依存して変えることができる。

【0064】

電荷を有するポリマー材料の比較的希薄な水溶液を調合することが一般的であろう。例えば、電荷を有するポリマー材料の濃度は、約 0 . 0 0 0 1 重量% ~ 約 0 . 2 5 重量%の間、約 0 . 0 0 5 重量% ~ 約 0 . 1 0 重量%の間、または約 0 . 0 1 重量% ~ 約 0 . 0 5 重量%の間であることができる。

【0065】

しかしながら、第一のポリイオン性材料を含むコーティング溶液が医療用デバイスの表面上に本発明の生体適合性 L b L コーティングの最内層を形成するために用いられる場合、溶液中の第一の電荷を有するポリマー材料の濃度は、L b L コーティングの親水性を増大するために十分に高いことが望ましい。好ましくは、L b L コーティングの最内層を形成するための溶液中の電荷を有するポリマー材料の濃度は、L b L コーティングの引き続く層を形成するためのコーティング溶液中のコーティング材料の濃度よりも少なくとも 3 倍高い。より好ましくは、L b L コーティングの最内層を形成するための溶液中の電荷を有するポリマー材料の濃度は、L b L コーティングの引き続く層を形成するためのコーティング溶液中のコーティング材料の濃度よりも少なくとも 10 倍高い。

【0066】

一般に、上述したポリイオン性溶液は、溶液を調製するための当該技術で周知の方法によって調製することができる。例えば、一つの実施態様では、ポリアニオン性溶液は、適量のポリアニオン性材料、たとえば約 90,000 の分子量を有するポリアクリル酸を水に溶解することにより、一定濃度を有する溶液が形成されるように、調製することができる。一つの実施態様では、得られる溶液は、0 . 0 0 1 M P A A 溶液である。ひとたび

溶解したのち、塩基性または酸性の物質を加えることによってポリアニオン性溶液のpHを調節することもできる。上記実施態様では、例えば、適量の1N塩酸(HCl)を加えてpHを2.5に調節することができる。

【0067】

ポリカチオン性溶液もまた、上記のような方法で形成することができる。例えば、一つの実施態様では、約50,000～約65,000の分子量を有するポリ(塩酸アリルアミン)を水に溶解して0.001M PAH溶液を形成することができる。その後、適量の塩酸を加えることにより、pHを2.5に調節することができる。

【0068】

本発明のLbLコーティングは、長時間装用のコンタクトレンズにおいて特別な用途が見出される。本発明のLbLコーティングは、レンズの所望のバルク特性、例えば酸素透過性、イオン透過性および光学特性に最小の悪影響をもたらす。

10

【0069】

本発明の医療用デバイスは、本発明の上記の方法に従って、生体適合性LbLコーティングを、予め形成された医療用デバイスに適用することにより製造することができる。

【0070】

ポリイオン性のおよび電荷を有しないポリマー材料に加えて、二重層またはその一部を形成するコーティング溶液はまた、添加剤を含むことができる。本明細書で使用されるように、添加剤は一般的に、任意の化学品または材料を含むことができる。例えば、活性剤、例えば抗微生物剤および/または抗バクテリア剤は、特に生体医療的用途に使用されるとき、二重層を形成する溶液に添加することができる。いくつかの抗微生物性のポリイオン性材料として、ポリ四級アンモニウム化合物、例えば米国特許第3,931,319号(Greenら)に記載のもの(例えば、POLYQUAD(登録商標))が挙げられる。

20

【0071】

また、コーティング溶液に添加できる材料の他の例は、眼用レンズに有用な材料、例えば放射光吸収特性を有する材料である。そのような材料として、例えば、可視着色剤、虹彩色修飾染料、および紫外(UV)光着色染料を挙げることができる。

【0072】

コーティング溶液に添加できる材料のさらに他の例は、細胞成長を阻害または誘起する材料である。細胞成長阻害剤は、究極的には取り除くことが意図されている長期間ヒトの組織に曝されるデバイス(例えば、細胞成長が望ましくないカテーテルまたは眼内レンズ(IOL))に有用であることができ、一方、細胞成長誘起性の電荷を有するポリマー材料は、永久的な埋め込みデバイス(例えば、人工角膜)に有用であることができる。

30

【0073】

添加剤がコーティング溶液に加えられる場合、そのような添加剤は、電荷を有することが好ましい。正電荷または負電荷を持つことにより、添加剤は、同じモル比で溶液中のポリイオン性材料と置き換わることができる。例えば、ポリ四級アンモニウム化合物は、一般に正電荷を有する。それで、これらの化合物は、ポリカチオンが適用されると同様の方法で添加剤が物品のコア材料に適用されるように、本発明の溶液中でポリカチオン性成分と置き換わることができる。

40

【0074】

しかしながら、電荷を有しない添加剤もまた、取り込まれることにより、物品のコア材料に適用することができる。

【0075】

また、コーティングされるコア材料は、適切な反応性基をもたない、無機もしくは金属ベースの材料であり、例えばセラミック、石英またはシリコンもしくは金のような金属であるか、または他のポリマーもしくは非ポリマー基材であってもよい。例えば、埋め込み可能な生体医療用途において、セラミックは非常に有用である。さらに、例えばバイオセンサー用途において、親水性コーティングされたベース材料は、コーティングの構造がうまく制御された場合、非特異的結合の影響を弱めるものと期待される。バイオセンサーは

50

、金、石英または他の非ポリマー基材上に、特定の炭水化物コーティングを必要とするかもしれない。

【0076】

コーティングされる材料の形状は、広範囲に変化することができる。例としては、粒子、顆粒、カプセル、繊維、チューブ、フィルムまたは膜、好ましくは眼用の成形品のような全ての成形品、例えば眼用レンズ、人工角膜、または特にコンタクトレンズである。

【0077】

これまでの開示は、当業者が本発明を実施することを可能にするであろう。具体的な実施態様およびその利点を読者がよりよく理解することができるように、以下の実施例を参照されたい。

【0078】

実施例 1

コーティングされたコンタクトレンズの C o F の測定

C o F は、コンタクトレンズの眼の上での動きの容易さを測定するパラメーターの一つである。高い C o F は、眼上皮を機械的に損傷する可能性を増大させる。コンタクトレンズの C o F は、以下のように、スレッドオンブロック (sled-on-block) 型摩擦テスターにより測定することができる。ある負荷 (例えば、約 2 . 0 g) の下に、コンタクトレンズを、生物学的に適切な基材に対して、所定の速度で、前後に滑らせ、垂直力 (N) および切線分力 ( $F_T$ ) を測定する。コンタクトレンズの C o F は、式  $\mu = F_T / N$  に基づいて計算される。

【0079】

好ましい摩擦テスターは、固定レンズ保持アセンブリ、生物学的に適切な基材、水平に移動可能な台、および複数の力測定手段を含む。

【0080】

固定レンズ保持アセンブリは、好ましくは「A 形」ホルダーブラケットおよびレンズ支持表面を有するレンズホルダーを含む。レンズホルダーのレンズ支持表面は、コンタクトレンズの後面 (凹面) に適合しうる凸な湾曲を有している。レンズホルダーは、好ましくは「A 形」ホルダーブラケットの中央で保持される。「A 形」固定試料ホルダーブラケットの頂端部は、例えばケブラー (登録商標) 繊維により、第一の力測定手段 (例えば、Transducer Techniques からのロードセル (load cell) ) に接続されている。「A 形」ホルダーブラケットの二つの足端部は、二つの 1 / 2 " のスチール延長スプリングが付いたナイロン系に接続されている。第一の力測定手段およびスチール延長スプリングは、テストのフレームに取り付けられている。

【0081】

水平に移動可能な台は、例えば、種々の速度および加速度で、単軸で移動するテーブル状の台 (x - テーブル) であることができる。x - テーブルは、好ましくは長さ 1 6 3 mm、幅 1 9 . 1 mm であり、長さ約 1 4 0 mm と幅約 1 4 . 7 mm の試験領域を提供できる。x - テーブルの例は、Z E T A ドライブコンピューター (Parker Hannifin Corporation) により駆動される、4 1 型直線ポジショナー (Linear Positioner) であり、それは最大速度 1 8 0 0 mm / 分および加速度 9 0 0 0 mm / s<sup>2</sup> で一方向に作動する。

【0082】

生物学的に適切な基材は任意の材料であることができ、好ましくは、Regent (登録商標) からの Biogel (登録商標) コーティングされたパウダーなしの手術用手袋である。好ましくは、手袋の指は、単一の長方形の短冊状に切断され、延伸されて、物理的手段、例えば大きなペーパークリップにより x - テーブルに取り付けられる。試験の前に、x - テーブルに取り付けられた基材は、望ましい潤滑剤、例えば超純水または Softwear (登録商標) 食塩水 (CIBA Vision) 2 滴で滑らかにされている。基材と x - テーブルとの間の空気は全て除去される。望ましい潤滑剤は、基材上に均一に塗布する必要がある。基材は、全体に平らで均一でなくてはならない。

【0083】

10

20

30

40

50

好ましくは、3つの力測定手段、第一、第二および第三の力測定手段が存在する。任意の好適な公知の力測定手段が使用できる。一例は、Transducer Techniquesからの100 gロードセルである。第一の力測定手段は、試料ホルダーに取り付けられて、二つの反対方向の切線分力（摩擦力、 $F_T$ ）を測定する。第二および第三の力測定手段は、x - テーブルの下に備えられて、下方向の垂直力（ $N$ ）を測定する。垂直ロードセルにより出力される他のロードセル値は、汎用増幅器 / 調整器（Transducer Techniques）により、グラムに変換される。

【0084】

C o Fの測定は、好ましい摩擦テスターで、以下のように行われる。コンタクトレンズを、コンタクトレンズの後面をレンズホルダーのレンズ支持面に向けて、レンズホルダー上に置く。コンタクトレンズを載せたレンズホルダーを「A形」ホルダーブラケットに合体させ、次いで、所望の滑らかにされた基材と接触させて置く。この基材は、種々の速度および加速度で単軸で移動しうる水平に移動可能な台に取り付けられている。約3 gの重りをレンズホルダー上に載せる。この重りは、まぶたの瞬きによりコンタクトレンズにかけられる力を表している。三つの力測定手段（Transducer Techniquesからの3つのロードセル）は、コンタクトレンズと所望の潤滑剤で滑らかにされた基材との間の相互作用から生じる、垂直力（ $N$ ）と摩擦力（ $F_T$ ）を同時に測定する。コンタクトレンズの滑性 / 滑性抗力 / 摩擦係数の測定の間に、多重のデータポイントがとられる。各々のデータポイントで、C o F  $\mu$ は次のように計算される。

【0085】

$$\mu = F_T / N$$

【0086】

ここで、 $F_T$ は、コンタクトレンズに対して基材が滑る間にスプリング（切線ロードセル）によりもたらされるプレローディングについて補正した後の、第一の力測定手段により得られる各々のポイントで読まれる実際のデータを表し、好ましくはグラムの単位を有し； $N$ は、 $N_1$ と $N_2$ の合計であり； $N_1$ は、コンタクトレンズに対して基材が滑る間に試験アセンブリ（垂直ロードセル#1）による任意のプレローディングについて補正した後の、第二の力測定手段により得られる各々のポイントで読まれる実際のデータを表し、好ましくはグラムの単位を有し； $N_2$ は、コンタクトレンズに対して基材が滑る間に試験アセンブリ（垂直ロードセル#2）による任意のプレローディングについて補正した後の、第三の力測定手段により得られる各々のポイントで読まれる実際のデータを表し、好ましくはグラムの単位を有する。すべてのデータポイントでのすべての $\mu$ の平均（ $\mu_{Ave}$ ）は、コンタクトレンズのC o Fの値を表すために使用される。

【0087】

より好ましくは、摩擦テスターは、テスターをコントロールし、生物学的に適合する基材がコンタクトレンズと相互作用するときに垂直力および切線分力の読みを同時に収集し、C o Fを計算し、試験中の各々のデータポイントでの力（ $F_T$ および $N$ ）およびC o F（ $\mu$ ）を記録しチャート化する、コンピューターシステムをさらに含む。

【0088】

実施例2

コーティングされたコンタクトレンズの接触角の測定

コンタクトレンズの平均接触角（付着液滴）は、マサチューセッツ州、ボストンにあるAST, Inc.からのVCA 2500XE接触角測定装置を用いて測定した。この装置は、前進もしくは後退接触角または付着（静的）接触角を測定することが可能である。測定は、好ましくは、完全に水和された材料上で行われる。

【0089】

接触角は、コンタクトレンズの表面親水性の一般的な尺度である。特に、低い接触角は、より親水性の表面に対応する。ロトラフィルコンAで作られ、全くコーティング（L b Lまたはプラズマ）されていない、コンタクトレンズの平均接触角は、約112度である。

## 【 0 0 9 0 】

## 実施例 3

ポリアクリル酸 ( P A A ) 溶液 : PolyScience社からの、分子量約 9 0 , 0 0 0 を有するポリアクリル酸の二つの溶液を、適量の材料を水に溶解して調製し、所望の濃度の P A A 溶液とした。P A A 濃度は、P A A 中の繰返し単位に基づいて計算した。溶解した後、ポリアニオン性の P A A 溶液の p H は、p H が約 2 . 5 になるまで、1 N 塩酸を加えて調整した。

## 【 0 0 9 1 】

ポリ ( 塩酸アリルアミン ) ( P A H ) 溶液 : Aldrichからの、分子量約 7 0 , 0 0 0 を有するポリ ( 塩酸アリルアミン ) ( P A H ) の溶液を、適量の材料を水に溶解して調製し、0 . 0 0 1 M P A H 溶液を作成した。濃度は、P A H 中の繰返し単位の分子量に基づいて計算した。その後、ポリカチオン性 P A H 溶液の p H を測定し、記録した。p H はおよそ 4 . 5 であった。

## 【 0 0 9 2 】

コーティング A : P A A / P A H の 5 層の二重層を有するコーティングを、フルオロシロキサンヒドロゲル材料、ロトラフィルコン A ( C I B A vision ) 製のソフトコンタクトレンズ上に形成した。コンタクトレンズを、ツァイスコーターを用いて、P A A 溶液 ( 0 . 0 0 0 1 M , p H 2 . 5 ) に 3 0 分間浸漬して、レンズ上にコーティングの最内層を形成し、次いで、ツァイスコーターを用いて、水中に 1 分間浸漬してすすいだ。P A A の最内層を持つレンズを、次いで、ツァイスコーターを用いて、P A H 溶液 ( 0 . 0 0 0 1 M , p H 2 . 5 ) に 5 分間浸漬し、ツァイスコーターを用いて、水中に浸漬してすすぎ、ツァイスコーターを用いて、P A A 溶液 ( 0 . 0 0 0 1 M , p H 2 . 5 ) に 5 分間浸漬し、その後、ツァイスコーターを用いて、水中に浸漬してすすいだ。ツァイスコーターを用いての P A H 溶液中 5 分間の浸漬とそれに続くツァイスコーターを用いての P A A 溶液中 5 分間の浸漬の工程を 4 回繰り返して、レンズ上に 4 . 5 層 ( すなわち、P A A / P A H / P A A / P A H / P A A / P A H / P A A ) を構築した。4 . 5 層の二重層を持つレンズを、ツァイスコーターを用いて、P A H 溶液に 5 分間浸漬し、次いで、リン酸緩衝塩溶液 ( P B S ) ( p H 約 7 . 2 ) に入れた。コーティングされたレンズの各々を、P B S 緩衝液で満たしたガラス瓶に入れて密封し、オートクレーブ処理した。オートクレーブ処理後、コーティングされたレンズを含む瓶は、レンズの特性評価まで開けなかった。

## 【 0 0 9 3 】

コーティング B : P A A / P A H の 4 . 5 層の二重層を有するコーティングを、フルオロシロキサンヒドロゲル材料、ロトラフィルコン A ( C I B A vision ) 製のソフトコンタクトレンズ上に形成した。コンタクトレンズを、手で、第一の P A A 溶液 ( 0 . 0 0 1 M , p H 2 . 5 ) に 3 0 分間浸漬して、レンズ上にコーティングの最内層を形成し、次いで、手で、水中に 1 分間浸漬して水ですすいだ。P A A の最内層を持つレンズを、次いで、手で、P A H 溶液 ( 0 . 0 0 0 1 M , p H 2 . 5 ) に 5 分間浸漬し、手で、水中に浸漬してすすぎ、手で、P A A 溶液 ( 0 . 0 0 0 1 M , p H 2 . 5 ) に 5 分間浸漬し、その後、手で、水中に浸漬してすすいだ。P A H 溶液中 5 分間の浸漬とそれに続く P A A 溶液中 5 分間の浸漬の工程を 4 回繰り返して、レンズ上に 4 . 5 層 ( すなわち、P A A / P A H / P A A / P A H / P A A / P A H / P A A ) を構築した。コーティングされたレンズの各々を、リン酸緩衝塩溶液 ( P B S ) ( p H 約 7 . 2 ) で満たしたガラス瓶に入れて密封し、オートクレーブ処理した。オートクレーブ処理後、コーティングされたレンズを含む瓶は、レンズの特性評価まで開けなかった。

## 【 0 0 9 4 】

第一の浸漬溶液 ( すなわち、第一の P A A 溶液 ) の濃度は、レンズコーティングの親水性に直接的な影響を与えるようであることが、予期しないことに、発見された。0 . 0 0 1 M P A A 溶液中での第一の浸漬で L b L コーティングされたレンズは、約 4 2 度の接触角を有していた。0 . 0 0 0 1 M P A A 溶液中での第一の浸漬で L b L コーティング

10

20

30

40

50



されたレンズは、約 87 度の接触角を有していた。

【0095】

#### 実施例 4

PAA および PAH 溶液：PAA および PAH 溶液は、実施例 3 に記載したように調製した。

コーティング C：PAA / PAH の 4 . 5 層の二重層を有するコーティングを、フルオロシロキサンヒドロゲル材料、ロトラフィルコン A (CIBA vision) 製のソフトコンタクトレンズ上に形成した。コンタクトレンズは次のようにしてコーティングした：(a) 手で、PAA 溶液 (0 . 0001 M, pH 2 . 5) に 30 分間浸漬して、レンズ上にコーティングの最内層を形成し；(b) 水すすぎをせずに、手で、PAH 溶液 (0 . 0001 M, pH 2 . 5) に 5 分間浸漬し；(c) 水すすぎをせずに、手で、PAA 溶液 (0 . 0001 M, pH 2 . 5) に 5 分間浸漬し；(d) 工程 (b) ~ (c) を 3 回繰り返して、レンズ上に 4 . 5 層 (すなわち、PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA) を構築した。コーティングされたレンズの各々を、リン酸緩衝塩溶液 (PBS) (pH 約 7 . 2) で満たしたガラス瓶に入れて密封し、オートクレーブ処理した。オートクレーブ処理後、コーティングされたレンズを含む瓶は、レンズの特性評価まで開けなかった。

【0096】

コーティング D：PAA / PAH の 4 . 5 層の二重層を有するコーティングを、フルオロシロキサンヒドロゲル材料、ロトラフィルコン A (CIBA vision) 製のソフトコンタクトレンズ上に形成した。コンタクトレンズは次のようにしてコーティングした：(a) 手で、第一の PAA 溶液 (0 . 001 M, pH 2 . 5) に 30 分間浸漬して、レンズ上にコーティングの最内層を形成し；(b) 水すすぎをせずに、手で、PAH 溶液 (0 . 0001 M, pH 2 . 5) に 5 分間浸漬し；(c) 水すすぎをせずに、手で、第二の PAA 溶液 (0 . 0001 M, pH 2 . 5) に 5 分間浸漬し；工程 (b) ~ (c) ~ (d) を 3 回繰り返して、レンズ上に 4 . 5 層 (すなわち、PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA) を構築した。コーティングされたレンズの各々を、リン酸緩衝塩溶液 (PBS) (pH 約 7 . 2) で満たしたガラス瓶に入れて密封し、オートクレーブ処理した。オートクレーブ処理後、コーティングされたレンズを含む瓶は、レンズの特性評価まで開けなかった。

【0097】

コーティング E：PAA / PAH の 4 . 5 層の二重層を有するコーティングを、フルオロシロキサンヒドロゲル材料、ロトラフィルコン A (CIBA vision) 製のソフトコンタクトレンズ上に形成した。コンタクトレンズは次のようにしてコーティングした：(a) 手で、第一の PAA 溶液 (0 . 01 M, pH 2 . 5) に 30 分間浸漬して、レンズ上にコーティングの最内層を形成し；(b) 水すすぎをせずに、手で、PAH 溶液 (0 . 0001 M, pH 2 . 5) に 5 分間浸漬し；(c) 水すすぎをせずに、手で、第二の PAA 溶液 (0 . 0001 M, pH 2 . 5) に 5 分間浸漬し；(d) 工程 (b) ~ (c) ~ (d) を 3 回繰り返して、レンズ上に 4 . 5 層 (すなわち、PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA) を構築した。コーティングされたレンズの各々を、リン酸緩衝塩溶液 (PBS) (pH 約 7 . 2) で満たしたガラス瓶に入れて密封し、オートクレーブ処理した。オートクレーブ処理後、コーティングされたレンズを含む瓶は、レンズの特性評価まで開けなかった。

【0098】

コンタクトレンズ上に形成された LbL コーティングの親水性は、ポリイオン性材料の最内層を形成するための第一のコーティング溶液中のポリイオン性材料の濃度に依存した (表 1)。第一のコーティング溶液中のポリイオン性材料の濃度は、0 . 0001 M (PAA) から 0 . 001 M (PAA) へ、そして 0 . 010 M (PAA) へと増加し、平均接触角は、 $74 \pm 11$  度から  $54 \pm 8$  度および  $37 \pm 8$  度へと減少した。

【0099】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

	濃度 <sup>a</sup>	接触角 <sup>b</sup> (n=10)
コーティングC	0.1mM PAA, pH2.5	74 ± 11
コーティングD	1mM PAA, pH2.5	54 ± 8
コーティングE	10mM PAA, pH2.5	37 ± 8

a. 第一のコーティング溶液中のPAAの濃度

b. 10個のコンタクトレンズの測定を平均した接触角

10

## 【0100】

上記の実施例中で示されたすべての結果は、LbLコーティングの最内層を形成するためのコーティング中のポリイオン性材料を相対的に高い濃度で使用することにより、コンタクトレンズ上のLbLコーティングの親水性を高めることができることを示している。50度よりも小さい平均接触角で特徴付けられる比較的高い親水性を有するLbLコーティングされたコンタクトレンズは、LbLコーティングの最内層を形成するためのコーティング溶液中のポリイオン性材料の濃度を制御することにより、レンズ材料の所望のバルク特性、例えば酸素透過性およびイオン透過性を保持しながら、得ることができる。そのようなレンズは、長時間装用コンタクトレンズとして有用である。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
G 0 2 C 13/00

(72)発明者 ウィンタートン, リン・クック  
アメリカ合衆国、ジョージア 3 0 2 0 1、アルファレッタ、ローカスト・グローブ・コート 8  
4 0

(72)発明者 ラリー, ジョン・マーチン  
アメリカ合衆国、ジョージア 3 0 0 4 7、リルバーン、ハートマン・ドライブ 1 5 0 3

(72)発明者 松沢 康夫  
アメリカ合衆国、ジョージア 3 0 0 7 6、ロズウェル、ターナー・ロード 1 0 4 5 4

審査官 後藤 慎平

(56)参考文献 特表2 0 0 2 - 5 0 1 2 1 1 ( J P , A )  
特表2 0 0 3 - 5 2 2 2 4 1 ( J P , A )  
米国特許出願公開第2 0 0 1 / 0 0 4 5 6 7 6 ( U S , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
G02C 1/00-13/00