

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年9月9日(09.09.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/185836 A1

- (51) 国際特許分類:
A61L 27/34 (2006.01) A61L 31/10 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01) G02C 7/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2022/004417
- (22) 国際出願日: 2022年2月4日(04.02.2022)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2021-032266 2021年3月2日(02.03.2021) JP
- (71) 出願人: 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 北川 瑠美子 (KITAGAWA, Rumiko); 〒5208558 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内 Shiga (JP).
中村正孝 (NAKAMURA, Masataka); 〒5208558 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社 滋賀事業場内 Shiga (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: COATED MEDICAL DEVICE AND PRODUCTION METHOD THEREFOR

(54) 発明の名称: 被覆医療デバイスおよびその製造方法

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a coated medical device that has the property of suppressing lipid adhesion in addition to having adequate hydrophilicity and slipperiness, and to also provide a simple production method therefor. The present invention provides: a coated medical device comprising a medical device and a hydrophilic polymer layer that coats the surface of the medical device, wherein the hydrophilic polymer layer includes a hydrophilic polymer A, the hydrophilic polymer A includes a compound a1 having a specific structure and a compound a2 having an amide group as monomeric units, and the copolymerization ratio of the compound a1 to the compound a2 is 1/99 to 99/1 in terms of mass ratio; and a production method therefor.

(57) 要約: 本発明は、十分な親水性および易滑性に加えて、脂質付着抑制性が付与された被覆医療デバイス、および、その簡便な製造方法を提供することを目的とする。本発明は、医療デバイスと、該医療デバイスの表面を被覆する、親水性ポリマー層と、を備え、該親水性ポリマー層は、親水性ポリマーAを含み、該親水性ポリマーAは、特定構造を有する化合物a1と、アミド基を有する化合物a2とを、モノマー単位として含み、上記化合物a1と上記化合物a2との共重合比率が、質量比で1/99~99/1である、被覆医療デバイス、および、その製造方法を提供する。



WO 2022/185836 A1

明 細 書

発明の名称：被覆医療デバイスおよびその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、被覆医療デバイスおよびその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 従来、シリコンゴムやヒドロゲル（ヒドロゲル）等の軟質材料を用いた医療デバイス、または、金属やガラス等の硬質材料を用いた医療デバイスが、種々の分野において多様な用途に用いられている。

[0003] 医療デバイスを生体内に挿入したり、生体表面に貼付したりする場合、その生体適合性を向上させることを目的とした、医療デバイスの表面改質が重要となる。表面改質によって、生体適合性の向上に加えて医療デバイスに親水性、易滑性、脂質付着抑制性といった特性を付与すれば、使用者の使用感の向上、不快感の低減、症状の改善等を期待することができる。

[0004] 医療デバイスの表面改質の方法としては、例えば、ポリビニルピロリドンをはじめとする、1種類以上のポリマーを含むpH6～9の溶液中で医療デバイスをオートクレーブ滅菌することによって表面に被覆を形成し、医療デバイスの装着性を向上させる方法が知られている（特許文献1～3）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第5154231号

特許文献2：特表2010-508563号公報

特許文献3：特開2017-176821号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

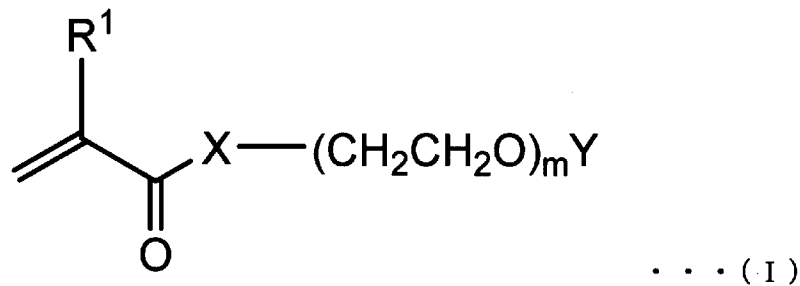
[0006] しかしながら、特許文献1～3に開示された発明は、いずれも医療デバイスの表面に十分な親水性、易滑性等を付与できるものではなく、さらには、医療デバイスに脂質付着抑制性を付与できる方法ではなかった。

[0007] そこで本発明は、十分な親水性および易滑性に加えて、脂質付着抑制性が付与された被覆医療デバイス、および、その簡便な製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 上記の目的を達成するために、本発明は、医療デバイスと、該医療デバイスの表面を被覆する、親水性ポリマー層と、を備える被覆医療デバイスであって、該親水性ポリマー層は、親水性ポリマーAを含み、該親水性ポリマーAは、下記一般式(1)で表される化合物a1と、アミド基を有する化合物a2とを、モノマー単位として含み、上記化合物a1と上記化合物a2との共重合比率が、質量比で1/99~99/1である、被覆医療デバイスである。

[0009] [化1]



[0010] 一般式(1)中、R¹は水素原子またはメチル基を表し、Xは酸素原子またはNR²を表し、R²は水素原子またはアルキル基を表し、mは1~30の整数を表し、Yはアルキル基を表す。

[0011] また、本発明は、(A)容器内に医療デバイスを格納し、該医療デバイスと、親水性ポリマーAを含む溶液aとを接触させる、接触工程と、(C)前記容器を加熱する、加熱工程と、を備え、前記親水性ポリマーAは、上記一般式(1)で表される化合物a1と、アミド基を有する化合物a2とを、モノマー単位として含み、前記化合物a1と前記化合物a2との共重合比率が、質量比で1/99~99/1であり、

[0016] 本発明の被覆医療デバイスが備える医療デバイスとしては、例えば、眼用レンズ、皮膚用被覆材、創傷被覆材、皮膚用保護材、皮膚用薬剤担体、輸液用チューブ、気体輸送用チューブ、排液用チューブ、血液回路、被覆用チューブ、カテーテル、ステント、シース、バイオセンサーチップ、人工心肺または内視鏡用被覆材が挙げられる。ここで眼用レンズとしては、例えば、コンタクトレンズ、眼内レンズ、人工角膜、角膜インレイ、角膜オンレイまたはメガネレンズが挙げられる。

[0017] 医療デバイスを構成する材料としては、含水性材料および低含水性材料のいずれであっても構わない。含水性材料としては、例えば、ヒドロゲルまたはシリコーンヒドロゲルが挙げられるが、医療デバイスがコンタクトレンズである場合には、脂質付着抑制性が高く、優れた親水性と易滑性を示す、耐久性ある表面層が形成でき、長時間の装用において効果が持続しやすいことから、ヒドロゲルが好ましい。低含水性材料としては、例えば、低含水性軟質材料または低含水性硬質材料が挙げられる。なお、低含水性材料とは、含水率が10質量%以下の材料を言う。

[0018] 以下、ヒドロゲルまたはシリコーンヒドロゲルの名称を表すのに United States Adopted Names (USAN) を用いる場合がある。USANにおいては末尾にA、B、C等の記号を付記して材料の変種を表す場合があるが、本明細書では、末尾の記号を付記与しない場合には全ての変種を表すものとする。例えば、単に「オクフィルコン (ocufilcon)」と表記した場合には、「オクフィルコンA (ocufilconA)」、「オクフィルコンB (ocufilconB)」、「オクフィルコンC (ocufilconC)」、「オクフィルコンD (ocufilconD)」、「オクフィルコンE (ocufilconE)」または「オクフィルコンF (ocufilconF)」等の、オクフィルコン (ocufilcon) の全ての変種を表すものとする。

[0019] ヒドロゲルとしては、例えば、テフィルコン (tefilcon)、テトラフィルコン (tetrafilcon)、ヘフィルコン (hefilcon)

n)、マフィルコン (mafilcon)、ポリマコン (polymacon)、ヒオキシフィルコン (hioxifilcon)、アルファフィルコン (alfafilcon)、オマフィルコン (omafilcon)、ヒキソイフィルコン (hixoiifilcon)、ネルフィルコン (nelfilcon)、ネソフィルコン (nesofilcon)、ヒラフィルコン (hilafilcon)、アコフィルコン (acofilcon)、デルタフィルコン (deltafilcon)、エタフィルコン (etafilcon)、フォコフィルコン (focofilcon)、オクフィルコン (ocufilcon)、フェムフィルコン (phemfilcon)、メサフィルコン (methafilcon) またはビルフィルコン (vilfilcon) が挙げられる。

[0020] 医療デバイスがヒドロゲルからなるコンタクトレンズである場合には、米国食品医薬品局 (FDA) が定めるコンタクトレンズの分類 Group 1 ~ Group 4 に属することとなるが、良好な親水性を示す Group 2 または Group 4 が好ましく、Group 4 がより好ましい。

[0021] Group 1 に属する含水率 50 質量%未満かつ非イオン性のヒドロゲルとしては、例えば、テフィルコン (tefilcon)、テトラフィルコン (tetrafilcon)、ヘリフィルコン (helfilcon)、マフィルコン (mafilcon)、ポリマコン (polymacon) またはヒオキシフィルコン (hioxifilcon) が挙げられる。

[0022] Group 2 に属する含水率が 50 質量%以上かつ非イオン性のヒドロゲルとしては、例えば、アルファフィルコン (alfafilcon)、オマフィルコン (omafilcon)、ヒキソイフィルコン (hixoiifilcon)、ネルフィルコン (nelfilcon)、ネソフィルコン (nesofilcon)、ヒラフィルコン (hilafilcon) またはアコフィルコン (acofilcon) が挙げられるが、良好な親水性を示す、オマフィルコン (omafilcon)、ヒキソイフィルコン (hixoiifilcon)、ネルフィルコン (nelfilcon) またはネソフィ

ルコン (nesofilcon) が好ましく、オマフィルコン (omafilcon) またはヒキソイフィルコン (hixoxifilcon) がより好ましく、オマフィルコン (omafilcon) がさらに好ましい。

[0023] Group 3 に属する含水率 50 質量%未満かつイオン性のヒドロゲルとしては、例えば、デルタフィルコン (deltafilcon) が挙げられる。

[0024] Group 4 に属する含水率が 50 質量%以上かつイオン性のヒドロゲルとしては、例えば、エタフィルコン (etafilcon)、フォコフィルコン (focofilcon)、オクフィルコン (ocufilcon)、フェムフィルコン (phemfilcon)、メサフィルコン (methafilcon) またはビルフィルコン (vilfilcon) が挙げられるが、良好な親水性を示す、エタフィルコン (etafilcon)、フォコフィルコン (focofilcon)、オクフィルコン (ocufilcon) またはフェムフィルコン (phemfilcon) が好ましく、エタフィルコン (etafilcon) またはオクフィルコン (ocufilcon) がより好ましく、エタフィルコン (etafilcon) がさらに好ましい。

[0025] 医療デバイスがシリコーンヒドロゲルからなるコンタクトレンズである場合には、米国食品医薬品局 (FDA) が定めるコンタクトレンズの分類 Group 5 に属することが好ましい。

[0026] Group 5 に属するシリコーンヒドロゲルとしては、主鎖および／または側鎖にケイ素原子を有し、かつ、親水性を有するポリマーが好ましく、例えば、シロキサン結合を含有するモノマーと親水性モノマーとのコポリマーが挙げられる。そのようなコポリマーとしては、例えば、ロトラフィルコン (lotrafilcon)、ガリフィルコン (galylfilcon)、ナラフィルコン (narafilcon)、セノフィルコン (senofilcon)、コムフィルコン (comfilcon)、エンフィルコン (enfilcon)、バラフィルコン (balafilcon)、エフロフィ

ルコン (efrofilcon)、ファンフィルコン (fanfilcon)、ソモフィルコン (somofilcon)、サムフィルコン (samfilcon)、オリフィルコン (olifilcon)、アソモフィルコン (asmofilcon)、フォーモフィルコン (formofilcon)、ステンフィルコン (stenfilcon)、アバフィルコン (abafilcon)、マンゴフィルコン (mangofilcon)、リオフィルコン (riofilcon)、シフィルコン (sifilcon)、ララフィルコン (larafilcon) またはデレフィルコン (delefilcon) が挙げられるが、脂質付着抑制性に加えて良好な親水性や防汚性を示す、ロトラフィルコン (lotrafilcon)、ガリフィルコン (galyfilcon)、ナラフィルコン (narafilcon)、セノフィルコン (senofilcon)、コムフィルコン (comfilcon)、エンフィルコン (enfilcon)、ステンフィルコン (stenfilcon)、ソモフィルコン (somofilcon)、デレフィルコン (delefilcon)、バラフィルコン (balafilcon) またはサムフィルコン (samfilcon) が好ましく、ロトラフィルコン (lotrafilcon)、ナラフィルコン (narafilcon)、セノフィルコン (senofilcon)、コムフィルコン (comfilcon) またはエンフィルコン (enfilcon) がより好ましく、ナラフィルコン (narafilcon)、セノフィルコン (senofilcon) またはコムフィルコン (comfilcon) がさらに好ましい。

[0027] 低含水性軟質材料または低含水性硬質材料としては、医療デバイスがコンタクトレンズである場合には、角膜への十分な酸素供給が可能な高い酸素透過性を示す、ケイ素原子を含む材料が好ましい。

[0028] 低含水性硬質材料としては、米国食品医薬品局 (FDA) が定めるコンタクトレンズの分類に属する低含水性硬質材料が好ましい。

[0029] かかる低含水性硬質材料としては、主鎖および／または側鎖にシロキサン結合のようなケイ素原子を有するポリマーが好ましく、酸素透過性の高い、

トリス（トリメチルシロキシ）シリルプロピルメタクリレート、両末端に二重結合を持ったポリジメチルシロキサンまたはシリコーン含有アクリレートもしくはシリコーン含有メタクリレート等を用いたホモポリマー、あるいは、これらと他のモノマーとのコポリマー等がより好ましい。

[0030] 具体的には、上記低含水性硬質材料が、ネオフォコン（neofoccon）、パシフォコン（pasifoccon）、テレフォコン（telefoccon）、シラフォコン（silafoccon）、パフルフォコン（pafliufoccon）、ペトラフォコン（petrafoccon）およびフルオロフォコン（fluorofoccon）からなる群から選ばれることが好ましい。中でも、良好な脂質付着抑制性と防汚性を示すことから、ネオフォコン（neofoccon）、パシフォコン（pasifoccon）、テレフォコン（telefoccon）またはシラフォコン（silafoccon）がより好ましく、ネオフォコン（neofoccon）、パシフォコン（pasifoccon）またはテレフォコン（telefoccon）がさらに好ましく、ネオフォコン（neofoccon）が特に好ましい。

[0031] 医療デバイスがコンタクトレンズ以外である場合には、低含水性硬質材料として、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスルホン、ポリエーテルイミド、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリアミド、ポリエステル、エポキシ樹脂、ポリウレタンまたはポリ塩化ビニルが好ましい。中でも、良好な脂質付着抑制性と防汚性を示すことから、ポリスルホン、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリウレタンまたはポリアミドがより好ましく、ポリメチルメタクリレートがさらに好ましい。

[0032] 低含水性軟質材料としては、例えば、国際公開第2013/024799号に開示された含水率が10質量%以下、弾性率が100~2,000kPa、引張伸度が50~3,000%の材料や、エラストフィルコン（elastofilcon）が挙げられる。

[0033] 本発明においては、医療デバイスが含水性であっても、低含水性であっても、医療デバイスの表面に適度な脂質付着抑制性を付与することができるが

、適度な脂質付着抑制性を付与するため、医療デバイスの含水率は0.0001質量%以上が好ましく、0.001質量%以上がより好ましい。また医療デバイスの含水率は、80質量%以下が好ましく、70質量%以下がより好ましく、60質量%以下がさらに好ましい。

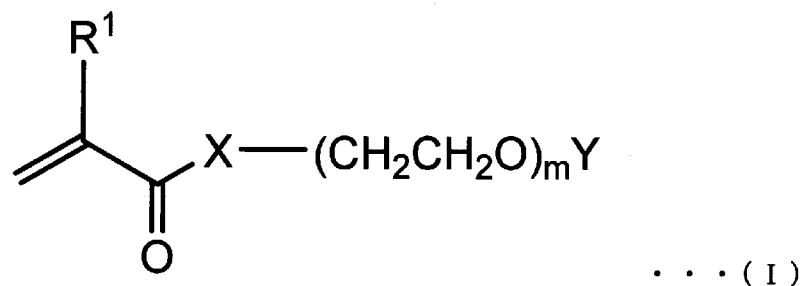
[0034] 医療デバイスがコンタクトレンズである場合には、眼の中でのレンズの動きが確保されやすいことから、医療デバイスの含水率は15質量%以上が好ましく、20質量%以上がより好ましい。

[0035] 上記親水性ポリマーAは、親水性を有する。ここで「親水性を有する」とは、室温（20～23℃）の水100質量部または水100質量部とtert-ブタノール100質量部との混合液に、そのポリマーが0.0001質量部以上可溶であることをいう。0.01質量部以上可溶であることが好ましく、0.1質量部以上可溶であることがより好ましく、1質量部以上可溶であることがさらに好ましい。

[0036] 上記親水性ポリマーAは、下記一般式（1）で表される化合物a1と、アミド基を有する化合物a2とを、モノマー単位として含み、上記化合物a1と上記化合物a2との共重合比率が、1/99～99/1である。ここで上記化合物a1と上記化合物a2との共重合比率とは、「化合物a1の質量/化合物a2の質量」で表される数値をいう。

[0037] 化合物a1および化合物a2としてはそれぞれ、単一のモノマー、または、構造の異なる複数のモノマーの混合物を用いることができる。

[0038] [化3]



[0039] 一般式（1）中、R¹は水素原子またはメチル基を表し、Xは酸素原子または

NR^2 を表し、 R^2 は水素原子またはアルキル基を表し、 m は1～30の整数を表し、 Y はアルキル基を表す。

[0040] R^2 がアルキル基の場合、直鎖状でも分岐状でも構わないが、炭素数1～10のアルキル基であることが好ましい。 R^2 としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基、ブチル基、2-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基またはオクチル基が挙げられる。

[0041] m は、適度な親水性と重合の容易さとの観点から、3～30が好ましい。 m の下限は、4がより好ましく、7がさらに好ましく、9が特に好ましい。 m の上限は、25がより好ましく、23がさらに好ましく、13が特に好ましい。

[0042] Y は、被覆層の形成しやすさの観点から、炭素数1～5のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基がさらに好ましく、メチル基またはエチル基が特に好ましく、メチル基が最も好ましい。

[0043] アミド基を有する化合物a2としては、重合の容易さの点で、アクリルアミド基もしくはメタクリルアミド基を有する化合物、または、N-ビニルカルボン酸アミド（環状のものを含む）が好ましい。

[0044] 具体的には、例えば、N-ビニルピロリドン、N-ビニルカプロラクタム、N-ビニルアセトアミド、N-メチル-N-ビニルアセトアミド、N-ビニルホルムアミド、N,N-ジメチルアクリルアミド、N-イソプロピルアクリルアミド、N-メチルアクリルアミド、N-エチルアクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、N-tert-ブチルアクリルアミド、N-ヒドロキシメチルアクリルアミド、N-メトキシメチルアクリルアミド、N-エトキシメチルアクリルアミド、N-プロポキシメチルアクリルアミド、N-イソプロポキシメチルアクリルアミド、N-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド、N-ブトキシメチルアクリルアミド、N-イソブトキシメチルアクリルアミド、N-ヒドロキシメチルメタクリルアミド、N-メトキシメ

チルメタクリルアミド、N-エトキシメチルメタクリルアミド、N-プロポキシメチルメタクリルアミド、N-ブトキシメチルメタクリルアミド、N-イソブトキシメチルメタクリルアミド、アクリロイルモルホリンまたはアクリルアミドが挙げられる。易滑性を高めるため、N-ビニルピロリドン、N-イソプロピルアクリアミドまたはN,N-ジメチルアクリルアミドが好ましく、N-イソプロピルアクリアミドまたはN,N-ジメチルアクリルアミドがより好ましく、N,N-ジメチルアクリルアミドがさらに好ましい。

[0045] 親水性ポリマーAは、モノマー単位として、上記一般式(1)で表される化合物a1やアミド基を有する化合物a2以外の、その他の化合物を含んでも構わない。そのような化合物としては、例えば、グリセロールアクリレート、グリセロールメタクリレート、N-(4-ヒドロキシフェニル)マレイミド、ヒドロキシスチレンまたはビニルアルコール(前駆体としてカルボン酸ビニルエステル)が挙げられる。体液に対する防汚性を向上させるためには、グリセロールアクリレート、グリセロールメタクリレートまたはビニルアルコールが好ましく、グリセロールアクリレートまたはグリセロールメタクリレートがより好ましい。また、その他の化合物として、親水性、抗菌性、防汚性、薬効性等といった機能を示す化合物を使用することも可能である。

[0046] 親水性ポリマーAが特定構造を有する化合物a1をモノマー単位として含むことで、親水性ポリマーAが水に溶解しやすく、親水性の機能が発現し、親水性のみならず脂質付着抑制性のある表面を形成できる。

[0047] 親水性ポリマーAがアミド基を有する化合物a2をモノマー単位として含むことで、親水性ポリマーAを水に溶解した場合に適度な粘性が発現し、親水性のみならず易滑性のある表面を形成できる。

[0048] 上記化合物a1と上記化合物a2との共重合比率は、脂質付着抑制性や耐久性を有する親水性等の機能が発現しやすくするため、質量比で1/99~99/1の範囲にある。つまり、親水性ポリマーA全体を100質量%として、化合物a1が占める割合は1質量%以上である必要があり、10質量%

以上が好ましく、30質量%以上がより好ましい。また化合物a1が占める割合は重合の容易さの観点から99質量%以下である必要があり、90質量%以下が好ましく、85質量%以下がより好ましく、80質量%以下がさらに好ましい。また親水性ポリマーA全体を100質量%として、化合物a2が占める割合は、1質量%以上である必要があり、10質量%以上が好ましく、15質量%以上がより好ましく、20質量%以上がさらに好ましい。また化合物a2が占める割合は、99質量%以下である必要があり、90質量%以下が好ましく、80質量%以下がより好ましく、70質量%以下がさらに好ましい。

[0049] 医療デバイスの表面への親水性ポリマーAの吸着力を高め、医療デバイスに十分な脂質付着抑制性を付与するため、親水性ポリマーAの重量平均分子量は、2,000~1,500,000であることが好ましい。重量平均分子量は、5,000以上であることがより好ましく、10,000以上であることがさらに好ましく、100,000以上であることが特に好ましい。また重量平均分子量は、1,200,000以下がより好ましく、1,000,000以下がさらに好ましく、900,000以下が特に好ましい。ここでいう重量平均分子量は、水系溶媒を展開溶媒として用いたゲル浸透クロマトグラフィー法で測定される、ポリエチレングリコール換算の重量平均分子量である。

[0050] また、本発明の被覆医療デバイスの製造方法は、(A)容器内に医療デバイスを格納し、該医療デバイスと、親水性ポリマーAを含む溶液aとを接触させる、接触工程と、(C)上記容器を加熱する、加熱工程と、を備え、上記親水性ポリマーAは、下記一般式(1)で表される化合物a1と、アミド基を有する化合物a2とを、モノマー単位として含み、上記化合物a1と上記化合物a2との共重合比率が、質量比で1/99~99/1であり、

[0051]

O₄またはKH₂PO₄）、TRIS（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）、2-ビス（2-ヒドロキシエチル）アミノ-2-（ヒドロキシメチル）-1, 3-プロパンジオール、ビス-アミノポリオール、トリエタノールアミン、ACES（N-（2-アセトアミド）-2-アミノエタンスルホン酸）、BES（N, N-ビス（2-ヒドロキシエチル）-2-アミノエタンスルホン酸）、HEPES（4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸）、MES（2-（N-モルホリノ）エタンスルホン酸）、MOPS（3-[N-モルホリノ]-プロパンスルホン酸）、PIPES（ピペラジン-N, N'-ビス（2-エタンスルホン酸）もしくはTES（N-[トリス（ヒドロキシメチル）メチル]-2-アミノエタンスルホン酸）またはそれらの塩が挙げられる。溶液aに占める緩衝剤の割合は、所望のpHを達成するために適宜調整すればよいが、通常は、0.001~2.000質量%が好ましい。緩衝剤の割合は、0.010質量%以上がより好ましく、0.050質量%以上がさらに好ましい。また緩衝剤の割合は、1.000質量%以下がより好ましく、0.300質量%以下がさらに好ましい。

[0056] 溶液aの調整に用いる緩衝剤溶液のpHは、生理学的に許容できる範囲である6.3~7.8が好ましい。緩衝剤溶液のpHは、6.5以上がより好ましく、6.8以上がさらに好ましい。また緩衝剤溶液のpHは、7.6以下がより好ましく、7.4以下がさらに好ましい。

[0057] 接触工程において医療デバイスを格納する容器としては、例えば、医療デバイスが眼用レンズである場合には、眼用レンズの包装に使用されるバイアルまたはブリスター容器が挙げられる。ブリスター容器は、通常、そのキャビティの縁の周囲にそり立つ平面フランジで囲まれた、プラスチックベース部と、平面フランジに接着されキャビティを密閉する、軟質のカバーシートとからなる。

[0058] プラスチックベース部の材料としては、例えば、フッ素樹脂、ポリアミド、ポリアクリレート、ポリエチレン、ナイロン類、オレフィンコポリマー類

(例：ポリプロピレンとポリエチレンのコポリマー)、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、非結晶質ポリオレフィン、ポリカルボナート、ポリスルホン、ポリブチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリメチルペンテン、ポリエステル類、ゴム類またはウレタンが挙げられる。

- [0059] 軟質のカバーシートとしては、例えば、アルミニウム箔がコーティングされたポリプロピレンシートのような、ラミネート材が挙げられる。
- [0060] 本発明の被覆医療デバイスの製造方法は、(C) 上記容器を加熱する、加熱工程を備える。
- [0061] 上記加熱の方法としては、例えば、加温法（熱風）、高圧蒸気滅菌法、乾熱滅菌法、火炎滅菌法、煮沸消毒法、流通蒸気消毒法、電磁波（ γ 線またはマイクロ波等）照射、酸化エチレンガス滅菌法（EOG滅菌法）または紫外線滅菌法が挙げられる。医療デバイスに十分な脂質付着抑制性を付与することができ、かつ製造コストも低いことから、高圧蒸気滅菌法が好ましく、装置としてオートクレーブを用いたオートクレーブ滅菌がより好ましい。
- [0062] 加熱温度は、医療デバイスに十分な脂質付着抑制性を付与しつつ、得られる被覆医療デバイス自体の強度に影響が及ばないようにするため、80～200℃が好ましい。加熱温度は、90℃以上がより好ましく、105℃以上がさらに好ましく、110℃以上がさらに好ましく、115℃以上がさらに好ましく、121℃以上が特に好ましい。また加熱温度は、180℃以下がより好ましく、170℃以下がさらに好ましく、150℃以下が特に好ましい。
- [0063] また加熱時間は、加熱温度と同様の理由から、1～600分が好ましい。加熱時間は、2分以上がより好ましく、5分以上がさらに好ましく、10分以上が特に好ましい。また加熱時間は、400分以下がより好ましく、300分以下がさらに好ましく、100分以下が特に好ましい。
- [0064] 本発明の被覆医療デバイスの製造方法は、前記接触工程後、前記加熱工程前に、さらに(B) 上記医療デバイスを格納した上記容器を密閉する、密閉工程を備えることが好ましい。医療デバイスを格納した容器を密閉してから

加熱工程を実施した場合、医療デバイスの表面に脂質付着抑制性を付与すると同時に、得られる被覆医療デバイスの滅菌を行い、その滅菌状態を維持することが可能となり、製造工程の削減という観点から工業的に重要な意味を持つ。すなわち、本発明の被覆医療デバイスの製造方法では、製造プロセスの簡略化のため、上記加熱工程により医療デバイスを滅菌することが好ましい。ここで容器を密閉する手段としては、例えば、医療デバイスを格納する容器としてキャップ付きのバイアルまたはブリストア容器を使用することにより容器を密閉する手段が挙げられる。また医療デバイスがコンタクトレンズである場合には、医療デバイスを格納する容器として、コンタクトレンズのケア用品付属の一般的なレンズケースを使用することにより容器を密閉する手段も一例として挙げられる。

[0065] 上記の加熱工程後に、得られた被覆医療デバイスに、さらに他の処理を行っても構わない。他の処理としては、例えば、親水性ポリマーを含まない緩衝剤溶液等を用いた同様の加熱処理、イオン線、電子線、陽電子線、エクソ線、 γ 線もしくは中性子線等の放射線照射、反対の荷電を有するポリマー材料を1層ずつ交互にコーティングするL b L処理 (Layer by Layer処理; 例えば、国際公開第2013/024800号公報記載の処理)、または、金属イオンによる架橋処理もしくは化学架橋処理 (例えば、特表2014-533381号公報記載の処理) が挙げられる。

[0066] また上記の接触工程および加熱工程前に、医療デバイスの表面を前処理しても構わない。前処理としては、例えば、ポリアクリル酸等の酸や、水酸化ナトリウム等のアルカリによる加水分解処理が挙げられる。

[0067] 本発明の被覆医療デバイスの製造方法は、上記加熱工程後の溶液aのpHが、6.1~8.0であることを必要とする。pHがこの範囲にあることで、加熱工程後に得られた被覆医療デバイスを中性溶液で洗浄する必要がなくなり、製造工程の削減という観点から工業的に重要な意味を持つ。なお加熱工程後に中性溶液で洗浄を行った場合には、得られた被覆医療デバイスを再び滅菌する必要が生じる場合がある。加熱工程後の溶液aのpHは、6.5

以上が好ましく、6.6以上がより好ましく、6.7以上がさらに好ましく、6.8以上が特に好ましい。またpHは、7.9以下が好ましく、7.8以下がより好ましく、7.6以下がさらに好ましい。

[0068] なお加熱工程前の溶液aのpHも、6.1～8.0であることが好ましい。ここで、加熱工程前の溶液aのpHとは、溶液aを調製した後、室温（20～23℃）にて30分間回転子を用い攪拌し、溶液を均一とした後に測定したpHの値をいう。

[0069] 上記溶液aのpHは、pHメーター（例えば、pHメーター Eutech pH2700（Eutech Instruments社製））を用いて測定することができる。なおpHの値の小数点以下第2位は、四捨五入する。

[0070] 得られた被覆医療デバイスにおける被覆層、すなわち親水性ポリマー層と、医療デバイスとの間には、共有結合が存在しないことが好ましい。共有結合が存在しないことで、医療デバイスが含水性材料であるか、低含水性材料であるかを問わずに、より簡便な工程で被覆医療デバイスを製造することが可能となる。ここで共有結合が存在しないとは、親水性ポリマー層と、医療デバイスとの間に化学反応性基またはそれが反応して生じた基が存在しないことをいう。化学反応性基またはそれが反応して生じた基が存在しないことは、電子エネルギー損失分光法、エネルギー分散型X線分光法もしくは飛行時間型2次イオン質量分析法等の元素分析、または、組成分析手段によって確認することができる。化学反応性基としては、例えば、アゼチジニウム基、エポキシ基、イソシアネート基、アジリジン基またはアズラクトン基が挙げられる。

[0071] 親水性ポリマー層の厚みは、凍結状態の被覆医療デバイスの長手方向に垂直な断面を、透過型電子顕微鏡を用いて観察したときに、1～99nmであることが好ましい。親水性ポリマー層の厚みがこの範囲にあることで、親水性や易滑性等の機能が発現しやすくなる。親水性ポリマー層の厚みは、5nm以上がより好ましく、10nm以上がさらに好ましい。また親水性ポリマ

一層の厚みは、95 nm以下がより好ましく、90 nm以下がさらに好ましく、85 nm以下がさらに好ましく、50 nm以下がさらに好ましく、40 nm以下がさらに好ましく、30 nm以下がさらに好ましく、20 nm以下がさらに好ましく、15 nm以下が特に好ましい。なお被覆医療デバイスが眼用レンズである場合、親水性ポリマー層の厚みが100 nm未満であることで、網膜に焦点を合わせるための光の屈折が乱れず、視界不良が起こりにくくなる。

[0072] なお得られた被覆医療デバイスにおける被覆層は、医療デバイスの表面の一部にのみ存在しても構わないし、表裏のいずれか片側の面全体にのみ存在しても構わないし、全表面に存在しても構わない。

[0073] 本発明の被覆医療デバイスにおいては、より強固な被覆を実現するため、親水性ポリマー層の少なくとも一部と、医療デバイスとが混和した状態で存在することが好ましい。ここで親水性ポリマー層と医療デバイスとが混和した状態とは、親水性ポリマー層中に医療デバイス由来の元素が検出される状態をいい、被覆医療デバイスの断面を走査透過電子顕微鏡法、電子エネルギー損失分光法、エネルギー分散型X線分光法もしくは飛行時間型2次イオン質量分析法等の元素分析、または、組成分析手段で観察することで確認することができる。

[0074] 医療デバイスの表面に、親水性ポリマー層の少なくとも一部が医療デバイスと混和した層である混和層が存在すると、親水性ポリマーを医療デバイスの表面に強固に固着させるため好ましい。混和層が存在する場合、混和層と、親水性ポリマーのみからなる単独層との二層構造が観察されることが好ましい。混和層の厚みは、上記親水性ポリマー層の厚みと同様に、半乾燥状態の被覆医療デバイスの長手方向に垂直な断面を、透過型電子顕微鏡を用いて観察して測定することができる。混和層の厚みは、親水性ポリマーを医療デバイスの表面に強固に固着させるため、混和層と単独層との合計厚みに対して、3%以上が好ましく、5%以上がより好ましく、10%以上がさらに好ましい。また混和層の厚みは、親水性ポリマーが有する親水性を十分に発現

させるため、混和層と単独層との合計厚みに対して、98%以下が好ましく、95%以下がより好ましく、90%以下がさらに好ましく、80%以下が特に好ましい。

[0075] 医療デバイスの表面の混和層に加えて、混和部分が観察されることも好ましい。ここで「混和部分」とは、親水性ポリマーと医療デバイスとが混和した、層構造を有しない部位をいう。すなわち、「混和部分が観察される」とは、親水性ポリマー層中の混和層以外の部分に医療デバイス由来の元素が検出されることを言う。混和部分の厚みは、混和層と混和部分との合計厚みに対して、3%以上が好ましく、5%以上がより好ましく、10%以上がさらに好ましい。また混和部分の厚みは、親水性ポリマーが有する親水性を十分に発現させるため、混和層と混和部分との合計厚みに対して、98%以下が好ましく、95%以下がより好ましく、90%以下がさらに好ましく、80%以下が特に好ましい。

[0076] 被覆医療デバイスが眼用レンズ等である場合には、装用者の角膜への貼り付きを防止するだけでなく、乾燥感を感じにくく良好な装用感を長時間維持できる観点から、被覆医療デバイスの表面の液膜保持時間が長いことが好ましい。

[0077] ここで被覆医療デバイスの表面の液膜保持時間とは、被覆医療デバイスを室温（20～23℃）の溶液中に静置して浸漬した後に、溶液から引き上げ、そのデバイスの長手方向が重力方向になるようにして空中にて保持した際の、表面の液膜が切れずに保持される時間をいう。試験片がコンタクトレンズのような球冠形状の場合は、球冠の縁部が形成する円の直径方向が重力方向になるように保持するものとする。なお「液膜が切れる」とは、被覆医療デバイスの表面を覆っている溶液の一部がはじかれ、被覆医療デバイスの表面が完全に液膜に覆われている状態ではなくなった状態をいう。なお液膜保持時間が長過ぎると、被覆医療デバイスの表面からの水分蒸発が進行しやすく親水性の効果が低くなることから、液膜保持時間は300秒以下であることが好ましく、200秒以下であることがより好ましい。

- [0078] 被覆医療デバイスが眼用レンズ等である場合には、装用者の角膜への貼り付きを防止するだけでなく、乾燥感を感じにくく良好な装用感を長時間維持できる観点から、被覆医療デバイスの表面の液滴接触角が小さいことが好ましい。液滴接触角の測定方法については後述する。液滴接触角は、医療デバイスがケイ素原子を含む材料である場合には、 80° 以下が好ましく、 70° 以下が好ましく、 65° 以下がさらに好ましい。
- [0079] また液滴接触角は、医療デバイスがケイ素原子を含まない材料である場合には、 70° 以下が好ましく、 60° 以下がより好ましく、 55° 以下がさらに好ましい。
- [0080] 被覆医療デバイスが、例えば生体内に挿入して用いられる被覆医療デバイスである場合には、その表面が優れた易滑性を有することが好ましい。易滑性を表す指標である摩擦係数は、 0.300 以下が好ましく、 0.200 以下がより好ましく、 0.100 以下がさらに好ましく、 0.080 以下がさらに好ましい。一方で、易滑性が極端に高いと被覆医療デバイスの取扱が難しくなる場合があるので、摩擦係数は 0.001 以上が好ましく、 0.002 以上がより好ましい。摩擦係数の測定方法については後述する。
- [0081] 被覆医療デバイスが眼用レンズ等の軟質医療デバイスである場合には、装用感を向上させるため、引張弾性率は 10.00MPa 以下が好ましく、 5.00MPa 以下がより好ましく、 3.00MPa 以下がさらに好ましく、 2.00MPa 以下がさらに好ましく、 1.00MPa 以下がさらに好ましく、 0.60MPa 以下が特に好ましい。一方で、取り扱いを容易にするため、被覆医療デバイスの引張弾性率は 0.01MPa 以上が好ましく、 0.10MPa 以上がより好ましく、 0.20MPa 以上がさらに好ましく、 0.25MPa 以上が特に好ましい。また加熱工程前後、すなわち被覆前後の医療デバイスの引張弾性率変化率は、変形や使用感不良のリスクを抑制するため、 $\pm 15.00\%$ 以下が好ましく、 $\pm 13.00\%$ 以下がより好ましく、 $\pm 10.00\%$ 以下がさらに好ましい。引張弾性率の測定方法については後述する。

[0082] 被覆医療デバイスは、使用感を向上させ、かつ細菌繁殖リスクを低減するため、脂質の付着量が少ないことが好ましい。脂質の付着量の測定方法については後述する。

[0083] 被覆医療デバイスが眼用レンズである場合には、含水率の増加による屈折率の歪みから引き起こされる視界不良や変形を防止するため、被覆前後の医療デバイスの含水率の変化量が10質量%以下であることが好ましく、8質量%以下がより好ましく、6質量%以下がさらに好ましい。含水率の測定方法については後述する。

[0084] 被覆医療デバイスが眼用レンズである場合には、変形に伴う角膜損傷を防止するため、被覆前後の医療デバイスのサイズ変化率が±5.00%以下であることが好ましく、±4.00%以下であることがより好ましく、±3.00%以下であることがさらに好ましい。

実施例

[0085] 以下、実施例等により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。まず、実施例等における分析方法および評価方法を示す。

[0086] <親水性（液膜保持時間）>

加熱工程後、室温（20～23℃）になるまで静置した被覆医療デバイス（または医療デバイス）を容器内の溶液から引き上げ、その長手方向が重力方向になるようにして空中にて保持する。デバイスを空中にて保持し始めた時点から、デバイス表面を覆っている液膜の一部が切れるまでの時間を目視観察して、N=3の値の平均値を下記基準で判定した。測定の最大値は120秒とした。

A：表面の液膜が20秒以上保持される。

B：表面の液膜が15秒以上20秒未満で切れる。

C：表面の液膜が10秒以上15秒未満で切れる。

D：表面の液膜が1秒以上10秒未満で切れる。

E：表面の液膜が1秒未満で切れる。

[0087] <新しいリン酸緩衝液（PBS）に24時間浸漬後の親水性（24時間後液膜保持時間）>

医療デバイス表面の、十分に吸着していない親水性ポリマーの影響を除くため、加熱工程後の被覆医療デバイスまたは医療デバイスを室温（20～23℃）でガラスバイアル中の新しいリン酸緩衝液4 mL中に24時間静置した。その後、ガラスバイアル内のリン酸緩衝液から引き上げた被覆医療デバイスまたは医療デバイスをサンプル（以下、「サンプルS」という）として、上記「親水性」と同様の評価を行った。

[0088] <新しいリン酸緩衝液（PBS）に24時間浸漬後の液滴接触角（液滴接触角X）>

上記サンプルSを別途用意し、接触角測定装置（液滴法）Dropmaster DM500（協和界面科学株式会社製）を用いて測定した。具体的には、被覆医療デバイス（または医療デバイス）の表面の水分を拭き取った後、直径14 mmの半球状のポリプロピレンに乗せたものをサンプルとした。サンプルを接触角測定装置にセットし、リン酸緩衝液を滴下して液滴接触角を測定した。滴下するリン酸緩衝液の液滴量は20 μLとした。N=3の値の平均値を液滴接触角とした。

[0089] <新しいリン酸緩衝液（PBS）に24時間浸漬し、さらに1分間擦り洗った後の液滴接触角（液滴接触角Y）>

上記サンプルSを別途用意し、手指（親指と人差し指）の間に挟んで1分間擦り洗いを行った後、上記「液滴接触角X」と同様の評価を行った。

[0090] <医療デバイスおよび被覆医療デバイスの含水率>

本発明の製造方法に供する前の医療デバイスを、リン酸緩衝液に浸漬して室温（20～23℃）で24時間以上静置した。その後医療デバイスをリン酸緩衝液から引き上げ、表面水分をワイピングクロス“キムワイプ”（登録商標）（日本製紙クレシア株式会社製）で拭き取った後、医療デバイスの質量（Ww）を測定した。その後、真空乾燥器にて医療デバイスを40℃で2時間乾燥した後、医療デバイスの質量（Wd）を測定した。これらの質量か

ら、下式（１）により、医療デバイスの含水率を算出した。得られた値が１％未満の場合は測定限界以下と判断し、「１％未満」と表記した。N＝３の値の平均値を含水率とした。加熱工程後に得られた被覆医療デバイスについても、同様に含水率を算出した。

医療デバイスの含水率（質量％）＝ $100 \times (W_w - W_d) / W_w$. . .
式（１）。

[0091] <被覆前後の医療デバイスの含水率変化量>

上記医療デバイスおよび被覆医療デバイスの含水率の測定結果から、下式（２）により、含水率変化量を算出した。

被覆前後の医療デバイスの含水率変化量（質量％）＝被覆医療デバイスの含水率（質量％）－医療デバイスの含水率（質量％） . . . 式（２）。

[0092] <摩擦係数>

以下の条件で、リン酸緩衝液で濡れた状態の被覆医療デバイス（または医療デバイス）表面の摩擦係数をN＝５で測定し、N＝５の値の平均値を摩擦係数とした。

装置：摩擦感テスターKES－SE（カトーテック株式会社製）

摩擦SENS：H

測定SPEED： $2 \times 1 \text{ mm} / \text{秒}$

摩擦荷重：44 g。

[0093] <新しいリン酸緩衝液（PBS）に24時間浸漬後の摩擦係数（摩擦係数X）>

上記サンプルSを別途用意し、上記「摩擦係数」と同様の評価を行った。

[0094] <新しいリン酸緩衝液（PBS）に24時間浸漬し、さらに1分間擦り洗った後の摩擦係数（摩擦係数Y）>

上記サンプルSを別途用意し、手指（親指と人差し指）の間に挟んで1分間擦り洗いを行った後、上記「摩擦係数」と同様の評価を行った。

[0095] <脂質付着量>

20ccのスクリー管に、パルミチン酸メチル0.03g、純水10g

および被覆医療デバイス（または医療デバイス）を入れた。37℃、165 rpmの条件下3時間スクリー管を振とうさせた。振とう後、スクリー管内の被覆医療デバイス（または医療デバイス）を40℃の水道水と家庭用液体洗剤“ママレモン”（登録商標）（ライオン株式会社製）を用いて擦り洗った。洗浄後のサンプルをリン酸緩衝液の入ったスクリー管内に入れ、4℃の冷蔵庫内で24時間保管した。その後、被覆医療デバイス（または医療デバイス）を目視観察し、白濁した部分があればパルミチン酸メチルが付着していると判定して、サンプルの表面全体に対するパルミチン酸メチルが付着した部分の面積を観察した。

[0096] <引張弾性率>

被覆医療デバイス（または医療デバイス）から、規定の打抜型を用いて幅（最小部分）5 mm、長さ14 mmの試験片を切り出した。該試験片を用い、テンシロンRTG-1210型（株式会社エー・アンド・デイ社製）を用いて引張試験を実施した。引張速度は100 mm/分で、グリップ間の距離（初期）は5 mmであった。接触工程および加熱工程前の医療デバイスと、接触工程および加熱工程後の被覆医療デバイスと、の両方について測定を行った。N=8で測定を行い、最大値と最小値とを除いたN=6の値の平均値を、引張弾性率とした。

[0097] <被覆前後の医療デバイスの引張弾性率変化率>

上記の引張弾性率の測定結果から、下式（3）により、被覆前後の医療デバイスの引張弾性率変化率を算出した。

被覆前後の医療デバイスの引張弾性率変化率（%）＝（被覆後の被覆医療デバイスの引張弾性率－被覆前の医療デバイスの引張弾性率）／被覆前の医療デバイスの引張弾性率×100 …… 式（3）。

[0098] <サイズ>

被覆医療デバイス（または医療デバイス）について、その長手方向の長さ（円形のコンタクトレンズ等であれば、直径）をN=3で測定し、N=3の値の平均値をサイズとした。

[0099] <被覆前後の医療デバイスのサイズ変化率>

上記のサイズの測定結果から、下式（４）により、被覆前後のサイズ変化率を算出した。

[0100] 被覆前後のサイズ変化率（％）＝（被覆後の被覆医療デバイスのサイズ－被覆前の医療デバイスのサイズ）／被覆前の医療デバイスのサイズ×１００
・・・ 式（４）。

[0101] <重量平均分子量測定>

ポリマーの重量平均分子量（以下、「Mw」という）は、以下に示す条件で測定した。

装置：P r o m i n e n c e G P Cシステム（株式会社島津製作所製）

ポンプ：L C－２０ＡＤ

オートサンプラ：S I L－２０ＡＨＴ

カラムオーブン：C T O－２０Ａ

検出器：R I D－１０Ａ

カラム：G M P W X L（東ソー株式会社製；内径7.8mm×30cm、粒子径13μm）

溶媒：水／メタノール＝1／1（0.1N硝酸リチウム添加）

流速：0.5mL／分

測定時間：30分

サンプル濃度：0.1～0.3質量％

サンプル注入量：100μL

標準サンプル：ポリエチレンオキシド標準サンプル（A g i l e n t社製；0.1kD～1258kD）。

[0102] <pH>

pHメーターとしてE u t e c h p H 2 7 0 0（E u t e c h I n s t r u m e n t s社製）を用いて溶液のpHを測定した。溶液aの「加熱工程後pH」は、加熱工程を行った後、溶液aを室温（20～23℃）まで冷却した直後に測定した。

[0103] <親水性ポリマー層の厚み>

被覆医療デバイス（または医療デバイス）をリン酸緩衝液中で洗浄した。その後、凍結させた被覆医療デバイス（または医療デバイス）の長手方向に垂直な断面を、原子分解能分析電子顕微鏡 JEM-ARM200F（JEOL製）を用いて観察し、加速電圧 200 kV で場所を変えながら N = 3 で測定し、N = 3 の値の平均値を親水性ポリマー層の厚みとした。

[0104] なお測定試料は、RuO₄ 染色凍結超薄切片法により作製した。

[0105] <親水性ポリマー層の組成元素分析>

親水性ポリマー層の存在形態の判定は、飛行時間型 2 次イオン質量分析（Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry）によって乾燥状態の被覆医療デバイス（または医療デバイス）の表面状態を解析することによって行った。

装置： TOF, SIMS5（ION-TOF社製）

観察条件：

1 次イオン：Bi₃⁺⁺

2 次イオン極性：正

エッチングイオン：Ar-GCIB（ガスクラスタライオンビーム）

<リン酸緩衝液>

実施例および比較例で使用したリン酸緩衝液の組成は、以下のとおりである。

KCl 0.2 g/L

KH₂PO₄ 0.2 g/L

NaCl 8.0 g/L

Na₂HPO₄ 1.19 g/L

EDTA2Na（エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム） 0.5 g/L。

[0106] [実施例 1]

「医療デバイス」として、ポリビニルピロリドンおよびシリコーンを主成

分とする市販シリコンヒドロゲルレンズ“Acuvue Oasys”（登録商標）（Johnson & Johnson社製、senofilcon A）を、「容器」として、ガラスバイアルを、「溶液a」として、親水性ポリマーAであるメトキシポリエチレングリコールメタクリレート（ポリエチレングリコール鎖数9（式（11）における $m=9$ ））/N，N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比1/1、 $M_w:200,000$ 、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に0.3質量%含有させた溶液を、それぞれ使用した。上記溶液aに医療デバイスを浸漬し（（A）接触工程）、ガラスバイアルをキャップで密閉してから（（B）密閉工程）、 121°C で30分間オートクレーブを用いて加熱した（（C）加熱工程）。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表1～3に示す。

[0107] [実施例2]

溶液aとして、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート（ポリエチレングリコール鎖数9）/N，N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比4/6、 $M_w:500,000$ 、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に0.2質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例1と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表1～3に示す。

[0108] [実施例3]

溶液aとして、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート（ポリエチレングリコール鎖数13（式（11）における $m=13$ ））/N，N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比4/6、 $M_w:340,000$ 、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に0.02質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例1と同様の操作を行った。得られた医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表1～3に示す。

[0109] [実施例4]

医療デバイスとして、ポリウレタンを主成分とする市販PFIIカテーテル

チューブ（東レ株式会社製）を使用し、溶液 a として、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート（ポリエチレングリコール鎖数 9）／ビニルピロリドン／N，N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比 4／3／3、Mw：500,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.5 質量%含有させた溶液、オートクレーブ条件として、90℃30 分間とした以外は実施例 1 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表 1～3 に示す。

[0110] [実施例 5]

溶液 a として、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート（ポリエチレングリコール鎖数 9）／N，N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比 4／6、Mw：350,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.4 質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例 4 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表 1～3 に示す。

[0111] [実施例 6]

医療デバイスとして、パラ系の芳香族ポリアミド（アラミド）を主成分とする市販フィルム“ミクトロン”（登録商標）（東レ株式会社製）を使用した以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表 1～3 に示す。

[0112] [実施例 7]

溶液 a として、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート（ポリエチレングリコール鎖数 9）／N，N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比 4／6、Mw：500,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.5 質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例 6 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表 1～3 に示す。

[0113] [実施例 8]

医療デバイスとして、メタクリル酸 2-ヒドロキシエチルを主成分とする

市販ヒドロゲルレンズ“メダリスト ワンデープラス”（登録商標）（B a u s c h & L o m b社製、h i l a f i l c o n B）を使用した以外は、実施例1と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表1～3に示す。

[0114] [実施例9]

溶液aとして、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート（ポリエチレングリコール鎖数9）／N，N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比1／9、Mw：210,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に0.2質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例8と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表1～3に示す。

[0115] [実施例10]

溶液aとして、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート（ポリエチレングリコール鎖数9）／N，N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比1／9、Mw：500,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に0.2質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例1と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表1～3に示す。

[0116] [実施例11]

溶液aとして、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート（ポリエチレングリコール鎖数9）／ビニルピロリドン／N，N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比4／3／3、Mw：400,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に0.2質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例1と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表1～3に示す。

[0117] [実施例12]

溶液aとして、メトキシポリエチレングリコールアクリレート（ポリエチレングリコール鎖数13）／N，N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共

重合におけるモル比1/9、 M_w : 680,000、大阪有機化学工業株式会社製)をリン酸緩衝液中に0.01質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例8と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表1~3に示す。

[0118] [実施例13]

溶液aとして、メトキシポリエチレングリコールアクリレート(ポリエチレングリコール鎖数13)/N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体(重合におけるモル比4/6、 M_w : 620,000、大阪有機化学工業株式会社製)をリン酸緩衝液中に0.01質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例8と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表1~3に示す。

[実施例14]

溶液aとして、メトキシポリエチレングリコールアクリレート(ポリエチレングリコール鎖数13)/ビニルピロリドン/N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体(重合におけるモル比1/1/8、 M_w : 570,000、大阪有機化学工業株式会社製)をリン酸緩衝液中に0.01質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例8と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表1~3に示す。

[0119] [実施例15]

溶液aとして、メトキシポリエチレングリコールアクリレート(ポリエチレングリコール鎖数13)/ビニルピロリドン/N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体(重合におけるモル比4/3/3、 M_w : 880,000、大阪有機化学工業株式会社製)をリン酸緩衝液中に0.01質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例8と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイスについて上記方法にて評価した結果を表1~3に示す。

[0120]

[表1]

	医療デバイス	医療デバイスの含水率(質量%)	親水性ポリマー溶液	親水性ポリマーA共重合比率 化合物a1/化合物a2	加熱前pH	加熱後pH
実施例 1	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.30質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 9) /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	83/17	7.1	7.2
実施例 2	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.20質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 9) /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	77/23	7.1	7.2
実施例 3	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.02質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 13) /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	82/18	7.1	7.2
実施例 4	PFIIカテーテルチューブ	<1.0	0.50質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 9) /ビニルピロリドン /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	76/24	7.0	7.1
実施例 5	PFIIカテーテルチューブ	<1.0	0.40質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 9) /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	77/23	7.1	7.1
実施例 6	アラミドフィルム	<1.0	0.30質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 9) /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	83/17	7.1	7.2
実施例 7	アラミドフィルム	<1.0	0.50質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 9) /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	77/23	7.1	7.2
実施例 8	ヒドロゲルレンズ	59.0	0.30質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 9) /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	83/17	7.1	7.2
実施例 9	ヒドロゲルレンズ	59.0	0.20質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 9) /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	36/64	7.1	7.2
実施例10	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.20質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 9) /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	36/64	7.1	7.2
実施例11	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.20質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 9) /ビニルピロリドン /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	76/24	7.1	7.2
実施例12	ヒドロゲルレンズ	59.0	0.01質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 13) /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	42/58	7.1	7.2
実施例13	ヒドロゲルレンズ	59.0	0.01質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 13) /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	82/18	7.1	7.2
実施例14	ヒドロゲルレンズ	59.0	0.01質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 13) /ビニルピロリドン /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	42/58	7.1	7.2
実施例15	ヒドロゲルレンズ	59.0	0.01質量% マトキシポリエチレングリコールメタクリレート(ポリエチレングリコール鎖数 13) /ビニルピロリドン /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	81/19	7.1	7.2

[表2]

	液膜保持時間 (秒)	24時間後 液膜保持時間 (秒)	液滴接触角X (°)	液滴接触角Y (°)	被覆医療デバイス の含水率 (質量%)	親水性ポリマー 層の厚み (nm)	親水性ポリマー層の 存在形態	含水率 変化量 (質量%)	摩擦係数	摩擦係数X	摩擦係数Y
実施例 1	A(120秒)	A(120秒)	100	99	38.1	30	単独層と混和層との 二層構造	0.1	0.055	0.150	0.300
実施例 2	A(120秒)	A(120秒)	101	100	38.2	35	単独層と混和層との 二層構造	0.2	0.050	0.200	0.301
実施例 3	A(120秒)	A(120秒)	101	100	38.3	41	単独層と混和層との 二層構造	0.3	0.061	0.198	0.311
実施例 4	A(21秒)	B(16秒)	測定不可	測定不可	0.3	15	単独層と混和層との 二層構造	0.3	チューブ状のため 測定不可		
実施例 5	A(22秒)	B(15秒)	測定不可	測定不可	0.4	16	単独層と混和層との 二層構造	0.4	チューブ状のため 測定不可		
実施例 6	A(20秒)	B(15秒)	シート状のため 測定不可	シート状のため 測定不可	0.4	17	単独層と混和層との 二層構造	0.4	シート状のため 測定不可		
実施例 7	A(20秒)	B(18秒)	シート状のため 測定不可	シート状のため 測定不可	0.3	12	単独層と混和層との 二層構造	0.3	シート状のため 測定不可		
実施例 8	A(120秒)	A(30秒)	57	55	59.2	35	混和層と混和部分	0.2	0.014	0.010	0.007
実施例 9	A(120秒)	A(20秒)	55	53	59.2	35	混和層と混和部分	0.2	0.012	0.010	0.008
実施例10	A(120秒)	A(120秒)	101	98	38.5	35	単独層と混和層との 二層構造	0.5	0.059	0.170	0.317
実施例11	A(120秒)	A(120秒)	100	99	38.5	40	単独層と混和層との 二層構造	0.5	0.058	0.190	0.309
実施例12	A(120秒)	A(25秒)	57	49	59.2	35	混和層と混和部分	0.2	0.018	0.010	0.011
実施例13	A(120秒)	A(30秒)	59	39	59.2	35	混和層と混和部分	0.2	0.015	0.012	0.008
実施例14	A(120秒)	A(23秒)	55	43	59.2	38	混和層と混和部分	0.2	0.014	0.011	0.007
実施例15	A(120秒)	A(30秒)	58	35	59.2	36	混和層と混和部分	0.2	0.012	0.010	0.008

[表3]

【表3】

	脂質 付着量	医療 デバイス 引張弾性率 (MPa)	被覆医療 デバイス 引張弾性率 (MPa)	引張弾性率 変化率 (%)	医療 デバイス サイズ (mm)	被覆医療 デバイス サイズ (mm)	サイズ 変化率 (%)
実施例 1	付着なし	0.70	0.71	1.40	14.20	14.21	0.07
実施例 2	付着なし	0.70	0.71	1.40	14.20	14.21	0.07
実施例 3	付着なし	0.70	0.72	2.90	14.20	14.19	-0.07
実施例 4	付着なし	チューブ状のため 測定不可					
実施例 5	付着なし	チューブ状のため 測定不可					
実施例 6	付着なし	1.10	1.15	4.50	15.00	15.08	0.53
実施例 7	付着なし	1.10	1.15	4.50	15.00	15.05	0.33
実施例 8	付着なし	0.26	0.27	3.80	14.20	14.19	-0.07
実施例 9	付着なし	0.26	0.27	3.80	14.20	14.19	-0.07
実施例10	付着なし	0.70	0.71	1.40	14.20	14.21	0.07
実施例11	付着なし	0.70	0.69	-1.40	14.20	14.21	0.07
実施例12	付着なし	0.26	0.27	3.80	14.20	14.21	0.07
実施例13	付着なし	0.26	0.27	3.80	14.20	14.19	-0.07
実施例14	付着なし	0.26	0.27	3.80	14.20	14.21	0.07
実施例15	付着なし	0.26	0.27	3.80	14.20	14.19	-0.07

[0123] [比較例 1]

溶液 a に代えて、アクリル酸／ビニルピロリドン／N，N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比 1 / 1 / 2、Mw : 550, 000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.2 質量% 含有させた溶液を使用した以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表 4～6 に示す。

[0124] [比較例 2]

溶液 a に代えて、アクリル酸／ビニルピロリドン／N，N－ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比 1／1／2、Mw：330,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.1 質量％含有させた溶液を使用した以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表 4～6 に示す。

[0125] [比較例 3]

溶液 a に代えて、アクリル酸／N，N－ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比 1／9、Mw：300,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.1 質量％含有させた溶液を使用した以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表 4～6 に示す。

[0126] [比較例 4]

医療デバイスとして、メタクリル酸 2－ヒドロキシエチルを主成分とする市販ヒドロゲルレンズ“メダリスト ワンデープラス”（登録商標）（Bausch & Lomb 社製、hilafilcon B）を用い、かつ、溶液 a に代えて、ポリエチレングリコール（Mw：500,000、和光純薬工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.3 質量％含有させた溶液を使用した以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表 4～6 に示す。

[0127] [比較例 5]

溶液 a に代えて、アクリル酸／ビニルピロリドン共重合体（共重合におけるモル比 1／4、Mw：590,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.1 質量％含有させた溶液を使用した以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表 4～6 に示す。

[0128] [比較例 6]

溶液 a に代えて、アクリル酸／ビニルピロリドン共重合体（共重合におけるモル比 1 / 9、Mw : 390,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.1 質量% 含有させた溶液を使用した以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表 4～6 に示す。

[0129] [比較例 7]

溶液 a に代えて、アクリル酸／メタクリル酸 2-ヒドロキシエチル／N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比 1 / 1 / 2、Mw : 430,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.2 質量% 含有させた溶液を使用した以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表 4～6 に示す。

[0130] [比較例 8]

溶液 a に代えて、アクリル酸／メタクリル酸 2-ヒドロキシエチル／N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体（共重合におけるモル比 1 / 1 / 8、Mw : 480,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.2 質量% 含有させた溶液を使用した以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表 4～6 に示す。

[0131] [比較例 9]

溶液 a に代えて、ポリビニルピロリドン（Mw : 500,000、大阪有機化学工業株式会社製）をリン酸緩衝液中に 0.3 質量% 含有させた溶液を使用した以外は、実施例 1 と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表 4～6 に示す。

[0132] [比較例 10]

溶液 a に代えて、ポリ N,N-ジメチルアクリルアミド（Mw : 700,

000、和光純薬工業株式会社製)をリン酸緩衝液中に0.3質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例1と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス(親水性ポリマー層は確認されず)について上記方法にて評価した結果を表4~6に示す。

[0133] [比較例11]

溶液aに代えて、リン酸緩衝液を使用した以外は、実施例1と同様の操作を行った。得られた医療デバイス(ポリマー層は確認されず)について上記方法にて評価した結果を表4~6に示す。

[0134] [比較例12]

医療デバイスとして、メタクリル酸2-ヒドロキシエチルを主成分とする市販ヒドロゲルレンズ“メダリスト ワンデープラス”(登録商標)(Bausch & Lomb社製、hilafilconB)を使用した以外は、比較例11と同様の操作を行った。得られた医療デバイス(ポリマー層は確認されず)について上記方法にて評価した結果を表4~6に示す。

[0135] [比較例13]

医療デバイスとして、ポリウレタンを主成分とする市販PFIIカテーテルチューブ(東レ株式会社製)を使用した以外は、比較例11と同様の操作を行った。得られた医療デバイス(ポリマー層は確認されず)について上記方法にて評価した結果を表4~6に示す。

[0136] [比較例14]

医療デバイスとして、パラ系の芳香族ポリアミド(アラミド)を主成分とする市販フィルム“ミクトロン”(登録商標)(東レ株式会社製)を使用した以外は、比較例11と同様の操作を行った。得られた医療デバイス(親水性ポリマー層は確認されず)について上記方法にて評価した結果を表4~6に示す。

[0137] [比較例15]

医療デバイスとして、メタクリル酸2-ヒドロキシエチルを主成分とする市販ヒドロゲルレンズ“メダリスト ワンデープラス”(登録商標)(B a

usch & Lomb社製、hilafilcon B)を使用した以外は、比較例10と同様の操作を行った。得られた医療デバイス（ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表4～6に示す。

[0138] [比較例16]

溶液aに代えて、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート単独重合体（ポリエチレングリコール鎖数4、Mw：250,000、自製）をリン酸緩衝液中に0.2質量%含有させた溶液を使用した以外は、比較例15と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表4～6に示す。

[0139] [比較例17]

溶液aに代えて、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート単独重合体（ポリエチレングリコール鎖数4、Mw：250,000、自製）をリン酸緩衝液中に0.2質量%含有させた溶液を使用した以外は、比較例15と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表4～6に示す。

[0140] [比較例18]

溶液aに代えて、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート単独重合体（ポリエチレングリコール鎖数4、Mw：250,000、自製）をリン酸緩衝液中に0.2質量%含有させた溶液を使用した以外は、実施例1と同様の操作を行った。得られた被覆医療デバイス（親水性ポリマー層は確認されず）について上記方法にて評価した結果を表4～6に示す。

[0141]

[表4]

	基材	医療デバイス の含水率(質量%)	親水性ポリマ-溶液	親水性ポリマ-A共重合比率 化合物a1/化合物a2	加熱前pH	加熱後pH
比較例 1	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.20質量% アクリル酸 /ビニルピロリドン /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	0/81	7.0	7.0
比較例 2	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.10質量% アクリル酸 /ビニルピロリドン /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	0/81	7.0	7.1
比較例 3	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.10質量% アクリル酸 /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	0/93	6.9	7.0
比較例 4	ヒドロゲルレンズ	59.0	0.30質量% ポリエチレングリコール	0/0	7.0	7.0
比較例 5	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.10質量% アクリル酸 /ビニルピロリドン共重合体	0/86	6.9	7.0
比較例 6	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.10質量% アクリル酸 /ビニルピロリドン共重合体	0/93	6.9	7.0
比較例 7	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.20質量% アクリル酸 /メタクリル酸2-ヒドロキシエチル /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	0/50	6.8	6.9
比較例 8	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.20質量% アクリル酸 /メタクリル酸2-ヒドロキシエチル /N,N-ジメチルアクリルアミド共重合体	0/80	7.0	7.1
比較例 9	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.30質量% ポリビニルピロリドン	0/100	7.0	7.1
比較例 10	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.30質量% ポリN,N-ジメチルアクリルアミド	0/100	7.1	7.2
比較例 11	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	なし	なし	7.0	7.2
比較例 12	ヒドロゲルレンズ	59.0	なし	なし	7.0	7.1
比較例 13	PFIIカプセルチューブ	<1.0	なし	なし	7.0	7.1
比較例 14	アラミドフィルム	<1.0	なし	なし	7.0	7.1
比較例 15	ヒドロゲルレンズ	59.0	0.30質量% ポリN,N-ジメチルアクリルアミド	0/100	7.1	7.2
比較例 16	ヒドロゲルレンズ	59.0	0.20質量% メトキシポリエチレングリコールメタクリレート単重合体 (ポリエチレングリコール鎖数 4)	100/0	7.1	7.2
比較例 17	ヒドロゲルレンズ	59.0	0.20質量% メトキシポリエチレングリコールメタクリレート単重合体 (ポリエチレングリコール鎖数 4)	100/0	7.1	7.2
比較例 18	シリコーンヒドロゲルレンズ	38.0	0.20質量% メトキシポリエチレングリコールメタクリレート単重合体 (ポリエチレングリコール鎖数 4)	100/0	7.1	7.2

[表5]

	液膜保持時間 (秒)	24時間後 液膜保持時間 (秒)	液滴接触角X (°)	液滴接触角Y (°)	被覆医療デバイス の含水率 (質量%)	親水性ポリマー層の厚み (nm)	親水性ポリマー層の 存在形態	含水率 変化量 (質量%)	摩擦係数	摩擦係数X	摩擦係数Y
比較例 1	D(1秒)	D(1秒)	101	103	38.0	0	層を確認できず	0	0.250	0.340	0.339
比較例 2	D(1秒)	D(1秒)	104	102	38.0	0	層を確認できず	0	0.248	0.342	0.346
比較例 3	D(1秒)	D(1秒)	103	100	38.0	0	層を確認できず	0	0.251	0.349	0.341
比較例 4	A(94秒)	D(3秒)	75	76	59.0	0	層を確認できず	0	0.120	0.350	0.351
比較例 5	D(1秒)	D(1秒)	106	101	38.0	0	層を確認できず	0	0.254	0.348	0.341
比較例 6	D(1秒)	D(1秒)	105	101	38.0	0	層を確認できず	0	0.261	0.339	0.343
比較例 7	D(1秒)	D(1秒)	104	102	38.0	0	層を確認できず	0	0.262	0.345	0.350
比較例 8	D(1秒)	D(1秒)	106	108	38.0	0	層を確認できず	0	0.259	0.351	0.347
比較例 9	A(120秒)	D(4秒)	99	103	38.0	0	層を確認できず	0	0.123	0.325	0.340
比較例 10	A(120秒)	D(4秒)	98	105	38.0	0	層を確認できず	0	0.110	0.350	0.318
比較例 11	D(7秒)	D(5秒)	107	103	38.0	0	層を確認できず	0	0.340	0.330	0.341
比較例 12	D(9秒)	D(9秒)	77	75	59.0	0	層を確認できず	0	0.350	0.348	0.351
比較例 13	E(1秒未満)	E(1秒未満)	チューブ状のため 測定不可		<1	0	層を確認できず	0	チューブ状のため 測定不可		
比較例 14	E(1秒未満)	E(1秒未満)	シート状のため 測定不可		<1	0	層を確認できず	0	シート状のため 測定不可		
比較例 15	A(120秒)	D(3秒)	75	78	59.0	0	層を確認できず	0	0.124	0.349	0.353
比較例 16	A(120秒)	D(2秒)	76	78	59.0	0	層を確認できず	0	0.349	0.351	0.353
比較例 17	A(120秒)	D(3秒)	75	77	59.0	0	層を確認できず	0	0.351	0.356	0.353
比較例 18	A(120秒)	A(90秒)	101	102	38.0	0	層を確認できず	0	0.341	0.342	0.345

[表6]

【表6】

	脂質 付着量	医療 デバイス 引張弾性率 (MPa)	被覆医療 デバイス 引張弾性率 (MPa)	引張弾性率 変化率 (%)	医療 デバイス サイズ (mm)	被覆医療 デバイス サイズ (mm)	サイズ 変化率 (%)
比較例 1	全面積の 20%付着	0.71	0.72	1.40	14.20	14.21	0.07
比較例 2	全面積の 20%付着	0.71	0.71	0.56	14.20	14.21	0.07
比較例 3	全面積の 20%付着	0.71	0.70	-1.40	14.20	14.19	-0.07
比較例 4	付着なし	0.26	0.26	0.00	14.20	14.21	0.07
比較例 5	全面積の 20%付着	0.71	0.71	0.56	14.20	14.20	0.04
比較例 6	全面積の 20%付着	0.71	0.70	-2.40	14.20	14.20	0.04
比較例 7	全面積の 20%付着	0.71	0.70	-1.10	14.20	14.19	-0.07
比較例 8	全面積の 20%付着	0.71	0.71	0.80	14.20	14.21	0.07
比較例 9	全面積の 20%付着	0.71	0.71	0.90	14.20	14.21	0.07
比較例10	全面積の 20%付着	0.71	0.71	0.70	14.20	14.21	0.07
比較例11	全面積の 20%付着	0.71	0.71	0.00	14.20	14.20	0.00
比較例12	付着なし	0.26	0.26	0.00	14.20	14.20	0.00
比較例13	全面付着	チューブ状のため 測定不可					
比較例14	全面付着	1.10	1.10	0.00	15.00	15.00	0.00
比較例15	付着なし	0.26	0.26	0.00	14.20	14.21	0.07
比較例16	付着なし	0.26	0.26	0.00	14.20	14.19	-0.07
比較例17	付着なし	0.26	0.26	0.00	14.20	14.21	0.07
比較例18	全面積の 20%付着	0.71	0.72	1.40	14.20	14.21	0.07

[0144] 実施例と比較例との結果の対比から、本発明によって医療デバイスに対し十分な親水性および易滑性に加えて、優れた脂質付着抑制性を付与可能であることは明らかであり、さらには、対象となる医療デバイスが含水性のヒドロゲル等に限られない（実施例4～7）ことも明らかである。

[0145] また、擦り洗いによる液滴接触角および摩擦係数の変化、すなわち、前記液滴接触角Xおよび前記液滴接触角Yの差、ならびに、前記摩擦係数Xおよ

び前記摩擦係数 γ の差に着目した場合、その変化量が小さい系は、医療デバイスの表面に、吸着力がより高く耐久性により優れた親水性ポリマー層が形成されているといえる。実施例8および9、12~15の結果はそれに相当するものである。

on、methafilconおよびvifilconからなる群から選ばれる、請求項3記載の被覆医療デバイス。

[請求項5] 前記シリコーンヒドロゲルが、lotrafilcon、galyfilcon、narafilcon、senofilcon、comfilcon、enfilcon、balafilcon、efrofilcon、fanfilcon、somofilcon、samfilcon、olifilcon、asmofilcon、formofilcon、stenfilcon、abafilcon、mangofilcon、riofilcon、sifilcon、larafilconおよびdelefilconからなる群から選ばれる、請求項3記載の被覆医療デバイス。

[請求項6] 前記低含水性軟質材料または前記低含水性硬質材料が、ポリスルホン、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリウレタンおよびポリアミドからなる群から選ばれる、請求項3記載の被覆医療デバイス。

[請求項7] 前記医療デバイスが、眼用レンズ、皮膚用被覆材、創傷被覆材、皮膚用保護材、皮膚用薬剤担体、輸液用チューブ、気体輸送用チューブ、排液用チューブ、血液回路、被覆用チューブ、カテーテル、ステント、シース、バイオセンサーチップ、人工心肺および内視鏡用被覆材からなる群から選ばれる、請求項1～6のいずれか一項記載の被覆医療デバイス。

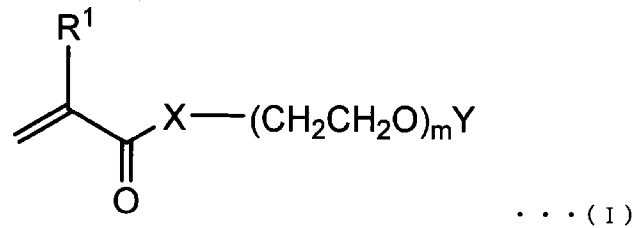
[請求項8] (A) 容器内に医療デバイスを格納し、該医療デバイスと、親水性ポリマーAを含む溶液aとを接触させる、接触工程と、

(C) 前記容器を加熱する、加熱工程と、を備え、

前記親水性ポリマーAは、下記一般式(1)で表される化合物a1と、アミド基を有する化合物a2とを、モノマー単位として含み、

前記化合物a1と前記化合物a2との共重合比率が、質量比で1/99～99/1であり、

[化2]



一般式 (1) 中、 R^1 は水素原子またはメチル基を表し、 X は酸素原子または NR^2 を表し、 R^2 は水素原子またはアルキル基を表し、 m は 1 ~ 30 の整数を表し、 Y はアルキル基を表す；

前記加熱工程後の溶液 a の pH が、6.1 ~ 8.0 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の被覆医療デバイスの製造方法。

[請求項9] さらに (B) 前記医療デバイスを格納した前記容器を密閉する、密閉工程を備える、請求項 8 記載の被覆医療デバイスの製造方法。

[請求項10] 前記加熱工程により、前記医療デバイスを滅菌する、請求項 8 または 9 記載の被覆医療デバイスの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/004417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61L 27/34(2006.01)i; A61L 29/08(2006.01)i; A61L 31/10(2006.01)i; G02C 7/04(2006.01)i FI: A61L27/34; A61L29/08 100; A61L31/10; G02C7/04		
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) A61L27/34; A61L29/08; A61L31/10; G02C7/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/018425 A1 (JSR CORP.) 02 February 2017 (2017-02-02) claims, paragraphs [0034]-[0037], [0040], [0041], synthesis example 7, example 7, test example 1	1-3, 7-10
Y		4, 5
X	WO 2015/119256 A1 (JSR CORP.) 13 August 2015 (2015-08-13) claims, paragraphs [0124]-[0129], synthesis examples 4-6, examples 4-6, test examples 2-5	1-3, 7-10
Y		4, 5
X	JP 6-508645 A (BIOINTERACTIONS LTD.) 29 September 1994 (1994-09-29) claims, example 17	1-3, 7
Y		4, 5
X	WO 2015/098764 A1 (TERUMO CORP.) 02 July 2015 (2015-07-02) claims, paragraphs [0057]-[0068], examples 1-5, test examples 2, 3	1-3, 6-10
X	JP 2002-105136 A (TERUMO CORP.) 10 April 2002 (2002-04-10) claims, paragraphs [0043], [0044], [0050], examples 1, 2, test examples 1, 3, 4	1-3, 6-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 10 March 2022		Date of mailing of the international search report 22 March 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/004417

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2017/0266353 A1 (DSM IP ASSETS, B.V.) 21 September 2017 (2017-09-21) claims, S-093, S-094, S-095, S-104, S-106, S-107, examples 1-19, table 1, fig. 8	1-3, 6-10
X	WO 2014/192731 A1 (JSR CORP.) 04 December 2014 (2014-12-04) claims, paragraphs [0102], [0103], [0105]-[0113], example 6	1, 2, 7-10
X	JP 2008-194363 A (PRESIDENT, NATIONAL CARDIOVASCULAR CENTER) 28 August 2008 (2008-08-28) claims, paragraph [0034], example 1	1, 2, 7-10
X	JP 2020-520262 A (MICRO VENTION, INC.) 09 July 2020 (2020-07-09) claims, paragraphs [0020]-[0023], examples 5, 7	1, 2, 7-10
Y	WO 2020/235275 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 26 November 2020 (2020-11-26) claims, paragraphs [0029]-[0036]	4, 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/004417

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2017/018425	A1	02 February 2017	EP 3329943 A1 claims, paragraphs [0021]-[0025], [0028]-[0030], synthesis example 7, example 7, test example 1	
				US 2018/0217294 A1	
				CN 107249652 A	
				CA 2992964 A1	
WO	2015/119256	A1	13 August 2015	EP 3104216 A1 claims, paragraphs [0180]-[0187], synthesis examples 4-6, examples 4-6, test examples 2-5	
				US 2017/0058237 A1	
				US 2020/0063065 A1	
				CA 2938393 A1	
				CN 105960606 A	
				CN 110257188 A	
JP	6-508645	A	29 September 1994	WO 1993/000391 A1 claims, example 17	
				EP 591233 A1	
				GB 9113875 A	
				GB 2273102 A	
				AU 1740792 A	
WO	2015/098764	A1	02 July 2015	(Family: none)	
JP	2002-105136	A	10 April 2002	EP 1192959 A2 claims, paragraphs [0066]-[0068], [0082], examples 1, 2, test examples 1, 3, 4	
				US 2002/0064558 A1	
				CA 2357589 A1	
US	2017/0266353	A1	21 September 2017	WO 2015/175665 A1	
				EP 3142714 A1	
				CA 2948357 A1	
				AU 2015259214 A	
WO	2014/192731	A1	04 December 2014	US 2016/0102213 A1 claims, paragraphs [0125], [0126], [0128]-[0146], example 6	
				CN 105283521 A	
JP	2008-194363	A	28 August 2008	(Family: none)	
JP	2020-520262	A	09 July 2020	WO 2018/209306 A1 claims, paragraphs [0020]-[0023], examples 5, 7	
WO	2020/235275	A1	26 November 2020	TW 202100187 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61L 27/34(2006.01)i; A61L 29/08(2006.01)i; A61L 31/10(2006.01)i; G02C 7/04(2006.01)i FI: A61L27/34; A61L29/08 100; A61L31/10; G02C7/04		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61L27/34; A61L29/08; A61L31/10; G02C7/04 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2017/018425 A1 (J S R株式会社) 02.02.2017 (2017-02-02) 特許請求の範囲、段落[0034]-[0037]、[0040]-[0041]、合成例7、実施例7、試験例1	1-3, 7-10
Y		4, 5
X	WO 2015/119256 A1 (J S R株式会社) 13.08.2015 (2015-08-13) 特許請求の範囲、段落[0124]-[0129]、合成例4-6、実施例4-6、試験例2-5	1-3, 7-10
Y		4, 5
X	JP 6-508645 A (バイオインターアクションズ リミテッド) 29.09.1994 (1994-09-29) 特許請求の範囲、実施例17	1-3, 7
Y		4, 5
X	WO 2015/098764 A1 (テルモ株式会社) 02.07.2015 (2015-07-02) 特許請求の範囲、段落[0057]-[0068]、実施例1-5、試験例2, 3	1-3, 6-10
X	JP 2002-105136 A (テルモ株式会社) 10.04.2002 (2002-04-10) 特許請求の範囲、段落[0043]-[0044]、[0050]、実施例1, 2、実験例1, 3, 4	1-3, 6-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10.03.2022	国際調査報告の発送日 22.03.2022	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 新留 素子 4C 2939 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	US 2017/0266353 A1 (DSM IP ASSETS, B.V.) 21.09.2017 (2017 - 09 - 21) Claims, S-093, S-094, S-095, S-104, S-106, S-107, Examples 1-19, Table 1, Fig.8	1-3, 6-10
X	WO 2014/192731 A1 (J S R株式会社) 04.12.2014 (2014 - 12 - 04) 特許請求の範囲、段落[0102], [0103], [0105]-[0113]、実施例6	1, 2, 7-10
X	JP 2008-194363 A (国立循環器病センター総長) 28.08.2008 (2008 - 08 - 28) 特許請求の範囲、段落[0034]、実施例1	1, 2, 7-10
X	JP 2020-520262 A (マイクロベンション インコーポレイテッド) 09.07.2020 (2020 - 07 - 09) 特許請求の範囲、段落[0020]-[0023]、実施例5, 7	1, 2, 7-10
Y	WO 2020/235275 A1 (東レ株式会社) 26.11.2020 (2020 - 11 - 26) 特許請求の範囲、段落[0029]-[0036]	4, 5

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2017/018425 A1	02.02.2017	EP 3329943 A1 Claims, Paragraphs [0021]-[0025], [0028]- [0030], Synthesis Example 7, Example 7, Test Example 1 US 2018/0217294 A1 CN 107249652 A CA 2992964 A1	
WO 2015/119256 A1	13.08.2015	EP 3104216 A1 Claims, Paragraphs [0180]-[0187], Synthesis Examples 4-6, Examples 4- 6, Test Examples 2-5 US 2017/0058237 A1 US 2020/0063065 A1 CA 2938393 A1 CN 105960606 A CN 110257188 A	
JP 6-508645 A	29.09.1994	WO 1993/000391 A1 Claims, Example 17 EP 591233 A1 GB 9113875 A GB 2273102 A AU 1740792 A	
WO 2015/098764 A1	02.07.2015	(ファミリーなし)	
JP 2002-105136 A	10.04.2002	EP 1192959 A2 Claims, Paragraphs [0066]-[0068], [0082], Examples 1, 2, Test Examples 1, 3, 4 US 2002/0064558 A1 CA 2357589 A1	
US 2017/0266353 A1	21.09.2017	WO 2015/175665 A1 EP 3142714 A1 CA 2948357 A1 AU 2015259214 A	
WO 2014/192731 A1	04.12.2014	US 2016/0102213 A1 Claims, Paragraphs [0125], [0126] [0128]- [0146], Example 6 CN 105283521 A	
JP 2008-194363 A	28.08.2008	(ファミリーなし)	
JP 2020-520262 A	09.07.2020	WO 2018/209306 A1 Claims, Paragraphs [0020]-[0023], Examples 5, 7	
WO 2020/235275 A1	26.11.2020	TW 202100187 A	