

(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2004-535227

(P2004-535227A)

(43) 公表日 平成16年11月25日(2004. 11. 25)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 L 27/00

A 6 1 F 9/00

G 0 2 C 7/04

F I

A 6 1 L 27/00

A 6 1 F 9/00

G 0 2 C 7/04

テーマコード (参考)

2 H 0 0 6

4 C 0 8 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 50 頁)

(21) 出願番号 特願2002-592985 (P2002-592985)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月29日 (2002. 5. 29)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年11月21日 (2003. 11. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/005938
 (87) 国際公開番号 W02002/096477
 (87) 国際公開日 平成14年12月5日 (2002. 12. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/294, 397
 (32) 優先日 平成13年5月30日 (2001. 5. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/340, 806
 (32) 優先日 平成13年12月12日 (2001. 12. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/340, 410
 (32) 優先日 平成13年12月14日 (2001. 12. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシ
 ユトラーセ 3 5
 (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 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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療装置における拡散制御性コーティング

(57) 【要約】

本発明は、医療装置、好ましくは眼科用レンズ、より好ましくはコンタクトレンズ上に、医療装置からのゲスト物質の外方拡散又は放出を制御することができる拡散制御性コーティングを形成する方法を提供する。本発明の方法は、(1) 一つの粘土層及び場合によっては一以上の高分子イオン材料の層を医療装置に塗布する、又は(2) 第一の高分子イオン材料の層と、第一の高分子イオン材料の電荷とは反対の電荷を有する第二の高分子イオン材料の層とを交互に医療装置に塗布し、コーティングされた医療装置を、医療装置上の拡散制御性コーティングに所望の透過性を付与することができる組成を有する放出媒体中に放出することを含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医療装置上に拡散制御性コーティングを形成する方法であって、

(1) 一つの粘土層を塗布する、又は

(2) 第一の高分子イオン材料の層と、第一の高分子イオン材料の電荷とは反対の電荷を有する第二の高分子イオン材料の層とを交互に医療装置に塗布し、コーティングされた医療装置を、医療装置上の拡散制御性コーティングに所望の透過性を付与することができる組成を有する放出媒体中に放出することを含む方法。

【請求項 2】

一つの粘土層を塗布することを含む、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

粘土がモンモリロナイトである、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

一以上の高分子イオン材料の層を塗布することをさらに含む、請求項 2 又は 3 記載の方法。

【請求項 5】

第一の高分子イオン材料の層と、第一の高分子イオン材料の電荷とは反対の電荷を有する第二の高分子イオン材料の層とを交互に医療装置に塗布し、コーティングされた医療装置を、医療装置上の拡散制御性コーティングに所望の透過性を付与することができる組成を有する放出媒体中に放出することを含む、請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 6】

前記医療装置を第一の高分子イオン材料の第一の溶液に浸漬する又は前記医療装置に第一の高分子イオン材料の第二の溶液を吹き付けることによって第一の高分子イオン材料の層を医療装置に塗布し、前記医療装置を第二の高分子イオン材料の第一の溶液に浸漬する又は前記医療装置に第二の高分子イオン材料の第二の溶液を吹き付けることによって第二の高分子イオン材料の層を医療装置に塗布する、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

前記第一の高分子イオン材料が、比較的低い分子量を有する弱い多酸であり、第一の高分子イオン材料の第一及び第二の溶液が約 1.5 ~ 約 8.5 の pH を有し、前記第二の高分子イオン材料が、比較的低い分子量を有する弱い多塩基であり、第二の高分子イオン材料の第一及び第二の溶液が約 1.5 ~ 約 8.5 の pH を有する、請求項 6 記載の方法。

30

【請求項 8】

前記放出媒体が水又はリン酸緩衝剤である、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 9】

第一の高分子イオン材料及び第二の高分子イオン材料をモル電荷比が約 3 : 1 ~ 約 100 : 1 になるような量で含有する溶液に前記医療装置を浸漬することにより、第一及び第二の高分子イオン材料の層を形成する、請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 10】

前記溶液の前記モル電荷比が 10 : 1 である、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

前記医療装置が眼科用装置、特にコンタクトレンズである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の方法。

40

【請求項 12】

拡散制御性コーティングを有する医療装置であって、前記拡散制御性コーティングが、請求項 2 記載の方法を使用して前記医療装置上に形成されたものである医療装置。

【請求項 13】

拡散制御性コーティングを有する医療装置であって、前記拡散制御性コーティングが、請求項 6 記載の方法を使用して前記医療装置上に形成されたものである医療装置。

【請求項 14】

前記拡散制御性コーティングが第一及び第二の高分子イオン材料それぞれ 2 ~ 10 層を含

50

む、請求項 1 3 記載の医療装置。

【請求項 1 5】

前記拡散制御性コーティングが稠密であり、低い透過性を有し、前記低い透過性が、前記医療装置によるローズベンガルの無視しうる程度の吸収を示すことを特徴とする、請求項 1 3 記載の医療装置。

【請求項 1 6】

前記拡散制御性コーティングが緩く、高い透過性を有し、前記高い透過性が、前記医療装置によるローズベンガルの顕著な吸収を示すことを特徴とする、請求項 1 3 記載の医療装置。

【請求項 1 7】

前記医療装置が眼科用レンズ、特にコンタクトレンズである、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項記載の医療装置。

【請求項 1 8】

抽出工程なしで眼科用レンズを製造する方法であって、

(1) 型の中での成形によって眼科用レンズを製造することと、

(2) 工程 (1) で製造した眼科用レンズの上に、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の方法によって拡散制御性コーティングを形成することと

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、医療装置上に拡散制御性コーティングを形成する方法に関する。このような拡散制御性コーティングは、医療装置からのゲスト物質の外方拡散もしくは外方流出又は放出を防止及び / 又は制御することができる。加えて、本発明は、拡散制御性コーティングを有する医療装置に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

改善された視力もしくは視覚的及び / 又は美容上の利点を個人に提供するために眼科用レンズが使用されてきた。近ごろ、眼科用レンズが他の利点をも提供することができることが提案された。たとえば、MarchによってPCT国際公報W O 0 1 / 1 3 7 8 3 に開示されているように、眼科用レンズは、非観血的又は最小限に観血的なグルコースモニタリングのための眼内センサとして使用することができる。このような眼内グルコースセンサを好都合に使用して、血中グルコース濃度と眼内グルコース濃度との相関関係に基づいて眼性流体、たとえば涙、体液又は間質液中のグルコースレベルを測定することにより、血中グルコースレベルを非観血的かつ頻繁にモニタし、それにより、食品摂取ならびにインスリン注射の投与量及びタイミングを管理することによって血中グルコースレベルの綿密な制御を達成することができる。MarchによってPCT国際公報W O 0 1 / 1 3 7 8 3 に開示されている眼内グルコースセンサは、潜在的に有用な非観血的技術の一つである。

【0 0 0 3】

眼内グルコース感知技術のポテンシャルを十分に活用するためには、取り組まなければならない問題がある。その問題とは、ゲスト物質、たとえば蛍光標識されたグルコース受容体及び / 又は蛍光標識されたグルコース競合相手の、眼科用レンズからの外方拡散である。このような外方拡散は、眼内グルコース感知技術の精度及び再現性に影響するおそれがある。したがって、眼科用レンズからのゲスト物質の外方拡散又は外方流出を制御することができる拡散制御性コーティングを眼内レンズ上に形成する方法が要望されている。

【0 0 0 4】

さらには、眼科用レンズは、視力矯正の他に、治療剤の制御された送達のための装置として働くことができる。たとえば、コンタクトレンズは、眼の疾患、たとえばドライアイ症候群を治療するための薬の担体として使用することもできる。したがって、眼の疾患を治療するための薬 (ゲスト物質) の放出を制御することができる拡散制御性コーティングを

10

20

30

40

50

眼科用レンズ上に形成する方法が要望されている。

【 0 0 0 5 】

加えて、眼科用レンズの製造は、眼科用レンズを製造するための重合性組成物中の未重合材料、たとえばモノマー及びマクロマーをレンズから抽出する、時間と費用を要する抽出工程を含む。このような抽出工程を眼科用レンズの製造から除くことが好ましい。したがって、眼科用レンズのコアから未重合原料（ゲスト物質）が浸出するのを防ぐことができる拡散制御性コーティングがさらに要望される。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 6 】

本発明の一つの目的は、１層ずつのコーティング法を使用して医療装置、好ましくは眼科用レンズ、より好ましくはコンタクトレンズの表面に拡散制御性コーティングを形成することによって上記問題を解決することである。このようなコーティングは、ゲスト物質が眼科用レンズのコアから浸出するのを防ぐこともできるし、医療装置と会合する又は医療装置中に閉じ込められた治療剤が眼の中に放出するのを制御することもできる。

10

【 0 0 0 7 】

本発明のもう一つの目的は、ゲスト物質が眼科用レンズのコアから浸出するのを防ぐこともできるし、医療装置と会合する又は医療装置中に閉じ込められた治療剤が眼の中に放出するのを制御することもできる拡散制御性コーティングを有する医療装置、好ましくは眼科用レンズ、より好ましくはコンタクトレンズを製造することである。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

本発明は、一部には、眼科用レンズからのゲスト物質の外方拡散を眼科用レンズ上の拡散制御性コーティングによって防ぐことができるという発見に基づく。拡散制御性コーティングは、費用効果的なコーティング法、たとえば１層ずつの（ＬｂＬ）コーティング法を使用して眼科用レンズ上に形成される。

【 0 0 0 9 】

本発明はまた、一部には、放出・貯蔵媒体の組成を変えることによってＬｂＬコーティングの性質を操作することができるという予想外の発見に基づく。種々の放出・貯蔵媒体、たとえば水又はリン酸緩衝剤（ＰＢＳ）を使用することにより、コーティングの性質（透過性、濡れ性、厚さ、組成など）を制御することができる。水を放出・貯蔵媒体として使用するとき、レンズ上のＬｂＬコーティングは、稠密であり、低めの透過性を有するように見える。ＰＢＳを放出・貯蔵媒体として使用するとき、レンズ上のＬｂＬコーティングは、より緩く、より高い透過性を有するように見える。接触角に基づき、レンズ上のＬｂＬコーティングは、ＰＢＳを放出・貯蔵媒体として使用するときよりも水を放出・貯蔵媒体として使用するときのほうがより濡れ性が高い。また、シリコンウェーハ上のＬｂＬコーティングの厚さが放出・貯蔵媒体の組成に依存することもあるということがわかった。これらの発見は、多くの用途、たとえば種々の成分（薬、栄養素、滑沢剤など）の制御された放出及び低又は高分子量成分の外方拡散の制御などを有する所望の性質のコーティングを医療装置上に作ることを可能にする。

30

40

【 0 0 1 0 】

本発明の一つの態様は、医療装置、好ましくは眼科用レンズ上に、医療装置からのゲスト物質の外方拡散又は放出を制御することができる拡散制御性コーティングを形成する方法に関する。本発明の方法は、（１）一つの粘土層及び場合によっては一以上の高分子イオン材料の層を医療装置に塗布する、又は（２）第一の高分子イオン材料の層と、第一の高分子イオン材料の電荷とは反対の電荷を有する第二の高分子イオン材料の層とを交互に医療装置に塗布し、コーティングされた医療装置を、医療装置上の拡散制御性コーティングに所望の透過性を付与することができる組成を有する放出媒体中に放出することを含む。

【 0 0 1 1 】

本発明のもう一つの態様は、医療装置からのゲスト物質の外方拡散又は放出を制御するこ

50

とができる拡散制御性コーティングを有する医療装置であって、拡散制御性コーティングが、(1)一つの粘土層及び場合によっては一以上の高分子イオン材料の層を医療装置に塗布する、又は(2)第一の高分子イオン材料の層と、第一の高分子イオン材料の電荷とは反対の電荷を有する第二の高分子イオン材料の層とを交互に医療装置に塗布し、コーティングされた医療装置を、医療装置上の拡散制御性コーティングに所望の透過性を付与することができる組成を有する放出媒体中に放出することによって製造されるものである医療装置である。

【0012】

本発明のさらなる態様は、抽出工程なしで眼科用レンズを製造する方法であって、(1)型の中での成形及び/又は旋削によって眼科用レンズを製造することと、(2)工程(1)で製造した各眼科用レンズ上に、a)一つの粘土層及び場合によっては一以上の高分子イオン材料の層を塗布する、又は(b)第一の高分子イオン材料の層と、第一の高分子イオン材料の電荷とは反対の電荷を有する第二の高分子イオン材料の層とを交互に医療装置に塗布することによって拡散制御性コーティングを形成することと、コーティングされた医療装置を、医療装置上の拡散制御性コーティングに所望の透過性を付与することができる組成を有する放出媒体中に放出することを含む方法である。

10

【0013】

本発明は前記及び他の特徴を提供し、本発明の利点は、好ましい実施態様の以下の詳細な説明からさらに理解されよう。詳細な説明は、本発明を例示するだけであり、請求の範囲及びその等価物によって定義される本発明の範囲を限定しない。

20

【0014】

好ましい実施態様の詳細な説明

概して、本発明は、医療装置、好ましくは眼科用装置、より好ましくはコンタクトレンズ上に拡散制御性コーティングを形成する方法に関する。このような拡散制御性コーティングは、医療装置からのゲスト物質の外方拡散又は放出を制御することができる。

【0015】

「医療装置」とは、患者の処置の過程で患者の組織、血液又は他の体液に接する表面を有する装置をいう。例示的な医療装置は、(1)手術で使用するための体外装置、たとえば、後で患者に戻される血液と接する血液酸素添加装置、血液ポンプ、血液センサ、血液などを運ぶ管など、(2)人又は動物の体内に埋め込まれる人工器官、たとえば、血管又は心臓に埋め込まれる血管移植片、ステント、ペースメーカーリード、心臓弁など、(3)一時的に血管内で使用するための装置、たとえば、モニタリング又は修復のために血管又は心臓の中に配置されるカテーテル、ガイドワイヤなど、ならびに(4)眼科用装置を含む。

30

【0016】

本明細書で使用する「眼科用装置」とは、コンタクトレンズ(ハード又はソフト)、眼内レンズ、角膜アンレー及び眼の上もしくは周囲又は眼の付近で使用される他の眼科用装置(たとえばステントなど)をいう。

【0017】

本明細書で使用する「ゲスト物質」とは、医療装置と会合した又は医療装置に閉じ込められた又は医療装置と結合した物質をいう。例示的なゲスト物質は、非限定的に、医療装置に所望の機能性を付与する物質、たとえば、MarchのPCT国際公報W O 0 1 / 1 3 7 8 3に開示されている、眼中グルコースセンサ中の蛍光標識されたグルコース受容体及び蛍光標識されたグルコース競合相手、薬、ならびに医療装置、たとえば眼科用レンズを製造するための硬化工程で重合しないモノマー及びマクロマーを含む。

40

【0018】

「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。

【0019】

「マクロマー」とは、700を超える数平均分子量を有し、さらなる重合が可能である官

50

能基を含有する化合物又はポリマーをいう。

【0020】

本明細書で使用する「薬」は、薬剤、治療薬、ビタミン類、栄養補助食品などを含む。

【0021】

抗ガン剤、中枢神経の薬、末梢神経の薬、アレルギーの薬、循環器の薬、呼吸器の薬、消化器の薬、ホルモン薬、抗生物質、化学療法薬、ビタミン類、補助食品など、いかなる薬をも使用することができる。

【0022】

ゲスト物質、たとえば薬は、医療装置に吸着させた又は共有結合させた又は閉じ込めたのち、ひとたび体液と接触したならば、医療装置から放出させることができる。薬が医療装置又は医療装置にコーティングされた担体に共有結合しているならば、薬を酵素的開裂（加水分解）によって放出させる。あるいはまた、体液との接触ののち、閉じ込めた又は吸着させた薬を医療装置から放出させる。

10

【0023】

眼科用レンズ中へのゲスト物質、たとえば薬の閉じ込めは、たとえば、まず薬を重合性組成物に組み込み、次に薬を含有する重合性組成物を硬化させて眼科用レンズにすることによって達成することができる。

【0024】

医療装置からのゲスト物質の放出は、本発明の拡散制御性コーティングを医療装置上に形成することによって制御することができる。ゲスト物質は、その機能に有効な量で存在する。たとえば、ゲスト物質が薬であるならば、その機能に対して治療効果的な量で存在する。

20

【0025】

「拡散制御性コーティング」とは、医療装置からのゲスト物質の外方拡散もしくは外方流出又は放出を制御することができるか、ゲスト物質が医療装置のコアから浸出するのを防ぐことができるコーティングをいう。

【0026】

本発明の拡散制御性コーティングは、粘土の層及び場合によっては一以上の高分子イオン材料の層を含む。

【0027】

「粘土」とは、濡れると可塑性になり、当該技術で知られているような「水和したアルミニウムのケイ酸塩」を含む微粒状鉱物をいう。粘土は一般に、1/256mm未満の粒度を有する。粘土粒子は、厚さ約1nmで横方向寸法約50～1000nmの薄いシートである。粘土粒子は、比較的長期間にわたり安定である水中の水性分散系を形成することができる。類似した性質を有する他の物質を、本特許に記載するLbL法に使用することもできる。好ましい粘土はモンモリロナイトである。

30

【0028】

あるいはまた、本発明の拡散制御性コーティングは、少なくとも一つの第一の高分子イオン材料の層と、第一の高分子イオン材料の電荷とは反対の電荷を有する少なくとも一つの第二の高分子イオン材料の層とを含む。本発明の拡散制御性コーティングは、好ましくは、第一及び第二の高分子イオン材料それぞれ2～30層、より好ましくは、第一及び第二の高分子イオン材料それぞれ2～15層、さらに好ましくは、第一及び第二の高分子イオン材料それぞれ2～6層を含む。

40

【0029】

本発明の拡散制御性コーティングは、医療装置の未処理の表面又は処理済みの表面に形成することができる。「処理済みの表面」とは、拡散制御性コーティングがその上に形成される前に公知の手法によって処理、官能化、コーティング又は改質されている医療装置の表面をいう。例示的な表面処理又は表面改質は、非限定的に、プラズマ処理、化学的改質及び官能化、プラズマコーティング、LbLコーティングなどを含む。

【0030】

50

たとえば、医療装置の表面がヒドロキシ基を有するならば、支持体を不活性溶媒、たとえばテトラヒドロフラン及び塩化トレシルの浴に入れてもよい。すると、表面のヒドロキシ基がトレシル化される。ひとたびトレシル化されると、表面をエチレンジアミンの水溶液中でアミン化することができ、その結果、基 - $\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ がその上の炭素原子に結合する。あるいはまた、たとえばヒドロゲル製のコンタクトレンズを、ジアジリジン化合物を含有する溶液に浸漬するか、その溶液で吹き付け処理したのち、熱的方法によってジアジリジン化合物をコンタクトレンズの表面に共有結合させて、コンタクトレンズを官能化することができる。このような官能化レンズは、ゲスト物質又は高分子イオン材料を官能化レンズに共有結合させる際に使用することができる。

【0031】

10

ひとたび所望のコーティングがコンタクトレンズに塗布されると、いくつかの実施態様では、コーティングを架橋させて表面を摩損又は摩耗に対してより耐性にし、より耐久性にすることができる。コーティングは一般に、当該技術で公知の方法によって架橋させることができる。たとえば、一つの実施態様では、架橋剤をコーティングに吹き付けたのち、可視光線の照射を加えてコーティングを架橋させることもできる。適当な架橋剤は、たとえば、活性成分、たとえばカーベン、ニトレンなどを含むことができる。

【0032】

本明細書に使用する「高分子イオン材料」とは、複数の帯電基を有するポリマー材料、たとえば高分子電解質、p及びn形のドーピングされた導電性ポリマーをいう。高分子イオン材料は、(正電荷を有する)高分子カチオン材料及び(負電荷を有する)高分子アニオン材料の両方を含む。

20

【0033】

本発明で使用される高分子カチオン材料は一般に、正電荷を有する複数の基をポリマー鎖に沿って有することが当該技術で知られている材料を含むことができる。たとえば、このような高分子カチオン材料の適当な例は、非限定的に、ポリ(塩酸アリルアミン)(PAH)、ポリ(エチレンジアミン)(PEI)、ポリ(ビニルベンジルトリメチルアミン)(PVB T)、ポリアニリン(PAN又はPANI)(p形ドーピングされたもの)〔もしくはスルホン化ポリアニリン〕、ポリピロール(PPY)(p形ドーピングされたもの)及びポリ(ピリジニウムアセチレン)を含むことができる。

【0034】

30

本発明で使用される高分子カチオン材料はまた、ポリマー第四アンモニウム化合物(poly quat)を含むことができる。ポリマー第四アンモニウム化合物は、眼科用レンズのコーティングに使用されると、眼科用レンズに抗微生物性を付与することができる。

【0035】

本発明で使用される高分子アニオン材料は一般に、負電荷を有する複数の基をポリマー鎖に沿って有することが当該技術で知られている材料を含むことができる。たとえば、適当な高分子アニオン材料は、非限定的に、ポリメタクリル酸(PMA)、ポリアクリル酸(PAA)、ポリ(チオフェン-3-酢酸)(PTAA)、ポリ(4-スチレンスルホン酸)(PSS)、ナトリウムポリ(スチレンスルホネート)(SPS)及びポリ(ナトリウムスチレンスルホネート)(PSSS)を含むことができる。

40

【0036】

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、本明細書の開示及び教示を与えられるならば、他に有用な多数の高分子イオン材料を選択することができるであろう。

【0037】

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は、高分子イオン材料の分子量を変えることができる。具体的には、分子量を増すと、一般にコーティング厚さは増す。しかし、分子量増が大きすぎるならば、取り扱い難さが増すかもしれない。そのため、本発明の方法で使用される高分子イオン材料は通常、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

50

であり、他の実施態様では、約 75,000 ~ 約 100,000 である。

【0038】

ある実施態様では、粘土層及び少なくとも一つの高分子イオン材料の層を医療装置の表面に塗布することにより、医療装置上に拡散制御性コーティングを調製することができる。医療装置は、好ましくは眼科用レンズであり、より好ましくはコンタクトレンズである。粘土は好ましくはモンモリロナイトである。医療装置を粘土層でコーティングするには適当ないかなる公知の方法を使用してもよい。一つの好ましい手法を例6で示す。

【0039】

高分子イオン材料層の塗布は、たとえばWO99/35520、WO01/57118又は米国特許公報第2001-0045676号に記載されているような多数の方法で達成することができる。あるコーティング法の実施態様は、浸漬コーティング工程及び浸漬すすぎ工程だけを含む。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及び吹き付けすすぎ工程だけを含む。しかし、吹き付け及び浸漬コーティング及びすすぎ工程の種々の組み合わせを含む多数の代替態様が当業者によって設計されることができる。

10

【0040】

医療装置上の拡散制御性コーティングは、もう一つの実施態様では、(1)第一の高分子イオン材料の層と、第一の高分子イオン材料の電荷とは反対の電荷を有する第二の高分子イオン材料の層とを交互に塗布し、(2)コーティングされた医療装置を、医療装置上の拡散制御性コーティングに所望の透過性を付与することができる組成を有する放出媒体中に放出することによって調製することができる。

20

【0041】

本明細書で使用する「放出媒体」又は「放出・貯蔵媒体」とは、医療装置に対して高分子イオン材料の最後の層がコーティングされたのち医療装置が放出され、貯蔵されるところの水又は溶液をいう。

【0042】

放出・貯蔵媒体の組成を変えることによってLbLコーティングの性質を操作することができるということが本発明者らによって見いだされた。種々の放出・貯蔵媒体、たとえば水又はリン酸緩衝剤(PBS)を使用して、コーティングの性質(透過性、濡れ性、厚さ、組成など)を制御することができる。水を放出・貯蔵媒体として使用するとき、レンズ上のLbLコーティングは、稠密であり、低めの透過性を有するように見える。PBSを放出・貯蔵媒体として使用するとき、レンズ上のLbLコーティングは、より緩く、より高い透過性を有するように見える。接触角に基づき、レンズ上のLbLコーティングは、PBSを放出・貯蔵媒体として使用するときよりも水を放出・貯蔵媒体として使用するときのほうがより濡れ性が高い。また、シリコンウェーハ上のLbLコーティングの厚さは放出・貯蔵媒体の組成に依存することがあるということがわかった。これらの発見は、多くの用途、たとえば種々の成分(薬、栄養素、滑沢剤など)の制御された放出及び低又は高分子量成分の外方拡散の制御などを有する所望の性質のコーティングを医療装置上に作ることを可能にする。

30

【0043】

本明細書で使用する「LbLコーティング」とは、物品に対する高分子電解質の1層ずつの(「LbL」)付着をいう。LbLコーティングには、いかなる適当なLbL高分子電解質付着技術を使用してもよい。たとえば、WO99/35520は、所望の厚さのコーティングが形成するまで反対の電荷を有する高分子イオン材料に基材を連続的に浸漬することを含むLbL高分子電解質付着技術を開示している。LbLコーティングはまた、非対称であることができる。本明細書で使用する、眼科用レンズに対する「非対称コーティング」とは、眼科用レンズの第一の面と反対側の第二の面とで異なるコーティングをいう。本明細書で使用する「異なるコーティング」とは、異なる表面特性又は機能性を有する2種のコーティングをいう。

40

【0044】

50

好ましい実施態様では、放出媒体は、医療装置によるローズベンガルの無視しうる程度の吸収を特徴とする最小限の透過性を示すL b Lコーティングを製造することができる純水である。

【0045】

もう一つの好ましい実施態様では、放出媒体は、医療装置によるローズベンガルの顕著な吸収を特徴とする高めの透過性を示すL b Lコーティングを製造することができるリン酸緩衝剤である。

【0046】

WO99/35520には、高分子イオン材料をコア材料（医療装置）に結合させる前にそのコア材料の複雑で時間を要する前処理を要しないということが見いだされ、開示されている。医療装置、たとえばコンタクトレンズのコア材料を、1種以上の高分子イオン材料を含有する1種以上の溶液と接触させるだけで、医療装置上にL b Lコーティングを形成してその医療装置のコア材料の表面特性を変えることができる。L b Lコーティングは、単一の層であることもできるし、二分子層又は多数の二分子層であることもできる。

10

【0047】

L b Lコーティングの塗布は、たとえばWO99/35520、WO01/57118又は米国特許公報第2001-0045676号に記載されているような多数の方法で達成することができる。あるコーティング法の実施態様は、浸漬コーティング工程及び浸漬すすぎ工程だけを含む。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及び吹き付けすすぎ工程だけを含む。しかし、吹き付け及び浸漬コーティング及びすすぎ工程の種々の組み合わせを含む多数の代替態様が当業者によって設計されることができる。

20

【0048】

ある浸漬コーティング代替態様は、第一の高分子イオン材料の第一の溶液に医療装置を浸漬することによって第一の高分子イオン材料のコーティングを医療装置のコア材料に塗布する工程と、医療装置をすすぎ溶液に浸漬することによって医療装置をすすぐ工程と、場合によっては、医療装置を乾燥させる工程とを含む。高分子イオン二分子層を形成するためには、第一の高分子イオン材料の電荷とは反対の電荷を有する第二の高分子イオン材料を使用してこの手順を繰り返すことができる。厚めのL b Lコーティングを製造するためには、この二分子層形成法を複数回繰り返すことができる。二分子層の好ましい数は約5 ~ 約20二分子層である。20を超える二分子層が可能であるが、過度の数の二分子層を有する一部の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。

30

【0049】

コーティング工程及びすすぎ工程それぞれの浸漬時間は、多数の要因に依存して異なることができる。好ましくは、高分子イオン溶液へのコア材料の浸漬は、約1 ~ 30分、より好ましくは約2 ~ 20分、もっとも好ましくは約1 ~ 5分の時間にわたって起こる。すすぎは、一工程で達成することもできるが、複数のすすぎ工程が非常に効率的であることもある。

【0050】

コーティング法のもう一つの実施態様は、WO01/57118に記載されている一浸漬コーティング法である。このような一浸漬コーティング法は、負電荷を有する高分子イオン材料及び正電荷を有する高分子イオン材料をモル電荷比が約3 : 1 ~ 約100 : 1になるような量で含有する溶液に医療装置のコア材料を浸漬することを含む。この一浸漬コーティング法を使用することにより、医療装置上に多数の二分子層を形成することができる。

40

【0051】

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、第一の高分子イオン材料の第一の溶液を用いて第一の高分子イオン材料のコーティングを医療装置のコア材料に塗布する工程と、すすぎ溶液を医療装置に吹き付けることによって医療装置をすすぐ工程と、場合によっては、医療装置を乾燥させる工程と

50

を含む。浸漬コーティング法と同様に、吹き付けコーティング法は、第一の高分子イオン材料の電荷とは反対の電荷を有する第二の高分子イオン材料を用いて繰り返してもよい。

【0052】

医療装置と溶液、すなわち高分子イオン材料溶液又はすすぎ溶液との接触は、多様な方法で実施することができる。たとえば、医療装置を両溶液に浸漬することもできる。一つの好ましい代替方法は、溶液をスプレー又は霧の形態で適用することである。当然、種々の組み合わせ、たとえば医療装置を高分子イオン材料に浸漬したのち、すすぎ溶液を吹き付けることを考えることができる。

【0053】

吹き付けコーティング塗布は、多数の方法によって達成することができる。たとえば、従来の吹き付けコーティング装置を使用することができる。すなわち、高圧下にあってもなくてもよい流体を、付着標的に向けた縮小径ノズルに通して適用することによって液状材料を吹き付ける。

【0054】

好ましくは、吹き付け法は、空気援用噴霧化計量分配法、超音波援用噴霧化計量分配法、圧電援用噴霧化計量分配法、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及び感熱ジェット印刷法ならびに眼科用レンズに対する吹き付け装置の計量分配ヘッドの位置決めを制御し、コーティング液を計量分配することができるコンピュータシステムからなる群より選択される。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装置に塗布することができる。たとえば、コンタクトレンズの背面を親水性及び/又は滑沢な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ため、機能的な模様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。

【0055】

本発明によると、高分子イオン材料溶液は、多様な方法で調製することができる。特に、本発明の高分子イオン溶液は、高分子イオン材料を水又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。たとえば、アルコールベースの溶媒を使用することができる。適当なアルコールは、非限定的に、イソプロピルアルコール、ヘキサノール、エタノールなどを含むことができる。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。

【0056】

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、本発明の高分子イオン材料の溶液中の濃度は一般に、使用される具体的な材料、所望のコーティング厚さ及び多数の他の要因に依存して異なることができる。しかし、高分子イオン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るかもしれない。たとえば、高分子イオン材料濃度は、約0.001重量%～約0.25重量%、約0.005重量%～約0.10重量%又は約0.01重量%～約0.05重量%であることができる。

【0057】

一般に、上述した高分子イオン溶液は、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。たとえば、一つの実施態様では、高分子アニオン溶液は、適量の高分子アニオン材料、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して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、0.001M PAA溶液である。ひとたび溶解すると、塩基性又は酸性の物質を加えることによって高分子アニオン溶液のpHを調節することもできる。上記実施態様では、たとえば、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。

【0058】

10

20

30

40

50

高分子カチオン溶液もまた、上記のような方法で形成することができる。たとえば、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 0.001 M 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。

【0059】

本発明のいくつかの実施態様では、高分子アニオン材料及び高分子カチオン材料を一つの溶液中に含有する溶液を塗布することが望ましいかもしれない。たとえば、高分子アニオン溶液を上記のように形成したのち、同じく上記のように形成した高分子カチオン溶液と混合することができる。一つの実施態様では、その後、溶液をゆっくりと混合してコーティング溶液を形成することができる。混合物に加えられる各溶液の量は、所望のモル充填比に依存する。たとえば、10:1（高分子アニオン：高分子カチオン）溶液が望まれるならば、PAH 溶液 1 部（容量部）を PAA 溶液 10 部に混入することができる。混合ののち、望むならば溶液をろ過することもできる。

10

【0060】

比較的低い分子量、好ましくは 50,000 ~ 300,000 の低い pH（すなわち 2.5）の弱い多酸（高分子アニオン）及び低い分子量、好ましくは 50,000 ~ 300,000 の同様な pH の弱い多塩基（高分子カチオン）から非常に平坦で稠密な二分子層コーティングを医療装置上に調製することができるということがわかった。コーティングの密度は pH 及び分子量の関数である。長いポリマー側鎖を有しない比較的低い分子量の弱い多酸及び長いポリマー側鎖を有しない低い分子量の弱い多塩基を使用することにより、粘土層の透過性に類似した透過性を有する拡散制御性コーティングを約 1.5 ~ 約 8.5 の pH で医療装置上に形成することができる。

20

【0061】

LbL コーティングを製造するための高分子イオン材料の好ましい実施態様は、比較的低い分子量を有する弱い多酸及び比較的低い分子量を有する弱い多塩基である。好ましくは、多酸溶液及び多塩基溶液は、約 1.5 ~ 約 8.5 の pH を有する。

【0062】

拡散制御性コーティング及び同コーティングを眼科用レンズ上に形成する方法は、例 5 及び 6 に記載するように、医療装置から浸出するゲスト物質を最小限にすることに用途を見いだすことができる。

30

【0063】

拡散制御性コーティング及び同コーティングを眼科用レンズ上に形成する方法は、快適さを改善するためにコンタクトレンズ面に潤滑剤を制御しながら放出すること及び治療剤を連続的に又は生理的条件に応答して起動可能な方法で制御しながら送達する（高性能 LbL コーティング）ことに用途を見いだすことができる。

【0064】

たとえば、ムチン様物質、たとえばポリグリコール酸、ポリラクチド、コラーゲン又はゼラチンを、ドライアイ症候群を治療するために長期にわたって眼の表面に連続的にゆっくりと放出させることができるゲスト物質として使用することができる。ムチン様物質は、好ましくは、拡散制御性コーティング中に有効量で存在する。

40

【0065】

通常の下条件下、眼性流体は、角膜及び結膜の上皮を覆う厚さ約 7 ~ 10 マイクロメートルの薄い層（涙膜）を形成する。この超薄層が、角膜上皮表面の微細な不ぞろいをなくすことにより、角膜に滑らかな光学面を提供し、角膜及び結膜の上皮の表面を濡らし、それによって上皮細胞に対する損傷を防ぎ、機械的な面一化により、角膜中の結膜に対する微生物の増殖を抑制する。

【0066】

涙膜は通常、3 層構造を含む。最外層は、マイボーム腺の分泌物から誘導される脂質層であり、水層の蒸発を遅らせると考えられる。中間水層は、大小の涙腺によって提供され、水溶性物質を含有する。最内のムチン質層は、糖タンパク、ムチンからなり、角膜及び結

50

膜の上皮細胞にかぶさる。上皮細胞膜はリポタンパク質からなり、したがって一般に疎水性である。ムチンは、表面を濡らす際に重要な役割を演じる。通常の条件下、ムチンは、結膜の杯状細胞によって提供され、涙腺からも提供される。

【 0 0 6 7 】

涙膜成分のいずれかが欠乏すると、涙膜は破断し、角膜及び結膜の上皮上にドライスポットが形成する。3種の成分（水分、ムチン又は脂質）のどれが欠乏しても、眼の乾きが生じるおそれがある。

【 0 0 6 8 】

ムチン様物質を有効量で含有するコンタクトレンズを眼に挿入すると、ムチン様物質は、コンタクトレンズ上の拡散制御性コーティングの制御の下でコンタクトレンズから眼の中に放出され、眼を濡らす。

10

【 0 0 6 9 】

もう一つの例は、抗微生物剤を生物医学的装置に吸着させる又は閉じ込めることができることである。このようにして、生物医学的装置が抗微生物剤を含有するならば、微生物、たとえばバクテリアによる生物医学的装置、たとえばコンタクトレンズ又は眼内レンズの汚染は、抗微生物剤が存在しないコンタクトレンズに対して減少する。抗微生物剤は、微生物による汚染を遅らせる及び／又は実質的に防ぐのに十分な量で存在する。

【 0 0 7 0 】

拡散制御性コーティング及び同コーティングを眼科用レンズ上に製造する方法はまた、眼科用レンズの製造における抽出工程をなくすことに用途を見いだすことができる。本明細書で使用される「抽出工程」とは、眼科用レンズの製造法のうち溶媒の適用によって眼科用レンズのコアから未重合の材料を取り除く工程をいう。

20

【 0 0 7 1 】

本発明は、眼科用レンズを製造する費用効果的な方法であって、（１）型の中での成形又は旋削によって眼科用レンズを製造することと、（２）工程（１）で製造した各眼科用レンズの上に、a）一つの粘土層及び場合によっては一以上の高分子イオン材料の層を医療装置上に塗布する、又はb）第一の高分子イオン材料の層と、第一の高分子イオン材料の電荷とは反対の電荷を有する第二の高分子イオン材料の層とを交互に医療装置上に塗布することによって拡散制御性コーティングを形成し、コーティングされた医療装置を、医療装置上の拡散制御性コーティングに所望の透過性を付与することができる組成を有する放出媒体中に放出することを含む方法を提供する。

30

【 0 0 7 2 】

前記開示は、当業者が本発明を実施することを可能にするであろう。具体的な実施態様及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、以下の非限定的な例を参照されたい。しかし、以下の例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【 0 0 7 3 】

例 1

L b L によるシリコンウェーハ及びコンタクトレンズのコーティング

シリコンウェーハ又はコンタクトレンズに対する L b L コーティングを以下のように実施した。シリコンウェーハをまず、第一の高分子電解質を含有する第一のコーティング溶液に約 5 分間浸漬し、次に、第一の高分子電解質とは反対の電荷を有する第二の高分子電解質を含有する第二のコーティング溶液に約 5 分間浸漬した。第一のコーティング溶液への浸漬と第二のコーティング溶液への浸漬との間にすすぎ工程を実施することもある。第一及び第二のコーティング溶液に交互に浸漬するこの手順は何度も繰り返すことができる。最後の高分子電解質層をウェーハにコーティングしたのち、コーティングされたウェーハを、コーティングされたウェーハが貯蔵される放出・貯蔵媒体（たとえば純水又は P B S ）中に放出した。

40

【 0 0 7 4 】

コンタクトレンズに対する L b L コーティングを以下のように実施した。コンタクトレンズをまず、第一の高分子電解質を含有する第一のコーティング溶液に浸漬し、次に、第一

50

の高分子電解質とは反対の電荷を有する第二の高分子電解質を含有する第二のコーティング溶液に浸漬した。第一の高分子電解質層をコーティングする時間は約5分であった。第二以降の高分子電解質層をコーティングする時間もまた約5分であった。第一のコーティング溶液への浸漬と第二のコーティング溶液への浸漬との間にすすぎ工程を実施してもよい。第一及び第二のコーティング溶液に交互に浸漬するこの手順は何度も繰り返すことができる。最後の高分子電解質層をレンズにコーティングしたのち、コーティングされたレンズを、コーティングされたレンズが貯蔵される放出・貯蔵媒体（たとえば純水又はPBS）中に放出した。

【0075】

例2

コーティング溶液の調製

S1: S1は、ポリアクリル酸(PAA)溶液([PAA] = 0.001 M、pH 2.5)を塩酸ポリアリルアミン(PAH)溶液([PAH] = 0.001 M、pH 2.5)と容量比10/1(PAA/PAH)で混合することによって調製した。

S2: S2は、PAH溶液([PAH] = 0.001 M、pH 2.5)をPAA溶液([PAA] = 0.001 M、pH 2.5)と容量比10/1(PAH/PAA)で混合することによって調製した。

S2A: S2Aは、PAH溶液([PAH] = 0.001 M、pH 4.5)をPAA溶液([PAA] = 0.001 M、pH 4.5)と容量比10/1(PAH/PAA)で混合することによって調製した。

S3: S3は、[PAA] = 0.01 Mにする量のPAAを水に溶解することによって調製した。溶液のpHをpH 3.5に調節した。

S3A: S3Aは、[PAA] = 0.01 Mにする量のPAAを水に溶解することによって調製した。溶液のpHをpH 2.5に調節した。

S4: S4は、[PAH] = 0.01 Mにする量のPAHを水に溶解することによって調製した。溶液のpHをpH 7.5に調節した。

S4A: S4Aは、[PAH] = 0.01 Mにする量のPAHを水に溶解することによって調製した。溶液のpHをpH 4.5に調節した。

S4B: S4Bは、[PAH] = 0.01 Mにする量のPAHを水に溶解することによって調製した。溶液のpHをpH 3.5に調節した。

S5: S5は、[PAA] = 0.001 Mにする量のPAAを水に溶解することによって調製した。溶液のpHをpH 3.5に調節した。

S6: S6は、[PAH] = 0.001 Mにする量のPAHを水に溶解することによって調製した。溶液のpHをpH 4.6に調節した。

S7: S7は、PAAm-共-PAA(30/70) 0.72 gを水1リットルに溶解することによって調製した。pH 3.5

S8: S8は、PAAm-共-PAA(30/70) 0.72 gを水1リットルに溶解することによって調製した。pH 4.5

PBS: NaCl 7.89 g、NaH₂PO₄ 0.7733 g及びNa₂HPO₄ 4.759 gを水1リットルに溶解した。溶液のpHは約7.2~7.4であった。

【0076】

例3

シリコンウェーハ上のLbLコーティングの特性決定

例1に記載したLbLコーティング手順にしたがって、多様なコーティング条件下でシリコンウェーハをコーティングした。

【0077】

シリコンウェーハ上のコーティングの厚さを楕円偏光計測法によって計測して、コーティングの厚さに対するコーティング条件及び放出媒体の影響を測定した。結果を表1に報告する。

【0078】

10

20

30

40

50

ロット番号 217930 のコーティングの場合（表 1）、シリコンウェーハに関してコーティングの厚さは、水中と PBS 中とで同じままであった。表 1 に示す他のコーティングロットの場合、コーティングの厚さは、種々の放出媒体で有意に異なった。ここで、種々の放出媒体を LbL コーティングに使用することが、コーティング厚さを制御する一つの方法であるということがわかった。

【 0 0 7 9 】

【 表 1 】

表 1 水及び PBS 中でのシリコンウェーハ上の種々のコーティングの厚さ

コーティングロット番号	コーティング	浸漬回数	すすぎ	厚さ ^{*1} (H2O)	厚さ ^{*2} (PBS)
213469-10S	(S1/S2)x5	10	有	145.2 ± 12.1	71.7 ± 3.9
213469-16S	(S1/S2)x8	16	有	310.5 ± 25.0	99.8 ± 18.9
217933-1	(S2A/S1)x4	8	無	231.9 ± 15.5	35.1 ± 9.2
217933-2	(S2A/S1)x4	8	有	142.7 ± 31	34.2 ± 7.2
217930	(S3/S4)x10//S3	21	有	846.3 ± 47.1	846.0 ± 39.1
217931-1Si	(S6/S5)x4	8	無	222.8 ± 31.6	58.0 ± 20.7
217931-2Si	(S6/S5)x8	16	無	508.3 ± 46.1	115.3 ± 65.0

*: 大部分の場合、10個のデータ点からのオングストローム単位 (Å) の平均値

¹: コーティングしたウェーハを水に直接放出し、水中で貯蔵した。

²: コーティングしたウェーハを PBS に直接放出し、PBS 中で貯蔵した。

【 0 0 8 0 】

シリコンウェーハ上のコーティングの表面組成を X 線光電子分光法 (XPS) によって測定して、コーティングの厚さに対するコーティング条件及び放出媒体の影響を測定した。結果を表 2 に報告する。

【 0 0 8 1 】

【 表 2 】

表 2 水及び PBS 中に貯蔵したシリコンウェーハの表面組成

コーティングロット番号	放出媒体	サンプリング 深さ (nm)	C%	O%	Si%	N%
コーティング なし Si*	/	2	40.8	30.8	24.3	0.6
222537-3Si*	PBS	2	46.6	29.3	21.0	0.7
223157	水	2	63.0	26.0	6.4	3.0
コーティング なし Si	/	10	14.0	28.6	55.0	0.4
222537-3Si*	PBS	10	20.4	28.8	48.8	0.5
223157*	水	10	42.9	26.5	27.7	1.9

*: コーティング条件: 9 浸漬, S1/(S2A/S1)x4.

【 0 0 8 2 】

実験におけるコーティング条件下で得られたコーティングの表面組成は、放出媒体によって影響を受けることができる（表 2）。ここでは、種々の放出媒体を L b L コーティングに使用することが、コーティングの組成を制御する一つの方法であるということがわかった。

【 0 0 8 3 】

例 4

コンタクトレンズ上の L b L コーティングの特性決定

例 1 に記載した L b L コーティング手順にしたがって、多様なコーティング条件下でコンタクトレンズをコーティングした。

【 0 0 8 4 】

表面組成

コンタクトレンズ上のコーティングの表面組成を X 線光電子分光法（X P S）によって測定して、コーティングの厚さに対するコーティング条件及び放出媒体の影響を測定した。結果は表 3 に報告され、表面組成が放出媒体（水 v s P B S）から独立していることを示す。

【 0 0 8 5 】

【 表 3 】

表 3 コーティングされたレンズの表面組成 （水 vs. PBS 中）

例 1: コーティングロット番号	放出媒体	サンプリング 深さ (nm)	C%	O%	Si%	N%	F%	Na%
226699C*	/	5~8	55.2	20.0	12.5	5.0	7.4	0
226699W**	水	5~8	57.3	19.9	11.4	4.4	7.0	0
226699S	PBS	5~8	57.0	21.2	10.6	4.4	6.3	0.6

*: 対照としてコーティングなしレンズ

** : コーティング条件 : 9 浸漬, $S1/(S2A/S1) \times 4$.

【 0 0 8 6 】

透過性

ローズベンガルと L b L コーティングとの相互作用（コーティング中への拡散 / 浸透）を視覚的かつ分光的に計測することにより、コンタクトレンズの透過性を推測した。放出媒体（たとえば水 v s P B S）に対するコーティングの透過性の依存性を試験した。アニオン性のピンク染料であるローズベンガルは、L b L コーティングの正表面 / 領域と優先的に相互作用し、透明なレンズをピンク色に変える。水を放出媒体として使用したとき、コーティングされたレンズは透明のままであり、コーティングされたレンズによるローズベンガル染料の吸収がないか最小限しかないと示した。対照的に、P B S を放出媒体として使用したとき、コーティングされたレンズはピンクになり、コーティングされたレンズによるローズベンガル染料の吸収を示した。この観察は、水を放出媒体として使用するとき、コンタクトレンズ上の L b L コーティングは稠密であり、低めの透過性を有するように見え、P B S を放出媒体として使用するとき、コーティングされたレンズ上の L b L コーティングはより緩く、より高い透過性を有するようになるということをわれわれに信じさせるに至った。

【 0 0 8 7 】

また、放出媒体に対するコンタクトレンズ上のコーティングの透過性の依存性を U V 分光計測によって確認した。レンズによって吸収されたのち、レンズ中のローズベンガルは、

565 nmでUV吸収ピークを示した。吸光度が高くなればなるほど、ローズベンガルの吸収は多くなり、透過性は高くなる。水を放出媒体として使用する場合、吸光度はゼロ又はゼロに近い（ローズベンガルの濃度及びLbLコーティングの最外層の性質に依存する）。PBSを放出媒体として使用した場合、吸光度は0.2の高さになった（表4）。また、コーティングの透過性に対するオートクレーブの影響を試験し、結果を表4に示す。

【0088】

【表4】

表4 565nmでのレンズによるローズベンガル吸収のUV吸光度

ロット番号	コーティング条件	媒体	オートクレーブ	[RB] (mg/L)	365 nmでの 吸光度
227755-1	(PAA/PAH) X 4/ PAA	水	無	10	0
		水	有	10	0
		PBS	無	10	0.020
		PBS	有	10	0.015
227755-2	(PAA/PAH) X 4/ PAA/PAH	水	無	10	0
		水	有	10	0
		PBS	無	10	0.020
		PBS	有	10	0.017
227755-1	(PAA/PAH) X 4/ PAA	水	無	100	0.05
		水	有	100	0
		PBS	無	100	0.18
		PBS	有	100	0.16
227755-2	(PAA/PAH) X 4/ PAA/ PAH	水	無	100	0.023
		水	有	100	0.014
		PBS	無	100	0.20
		PBS	有	100	0.19

10

20

30

【0089】

コーティングへの染料分子の示差的浸透及びコーティングから出る分子の示差的拡散によって実証されるように、レンズ上のコーティングの透過性は、放出媒体として水を使用する場合よりも放出媒体としてPBSを使用する場合のほうが高い。ここで、異なる放出・貯蔵媒体を使用してコーティングの性質を制御することができることがわかった。

【0090】

濡れ性

コーティングされたレンズに対する濡れ角（接触角）は、コーティング法の最終工程で使用する放出媒体に依存する。一般に、水を放出媒体として使用する場合のほうが低い（表5）。

【0091】

予想外にも、LbLコーティングされたレンズは、超純水中でオートクレーブ処理されるならば、PBS中でオートクレーブ処理されたレンズに比較してより濡れ性が高い（水接触角が有意に低い）と思われることがわかった（表5）。たとえば、ロット番号222513-1のレンズの場合、接触角は、水中でオートクレーブ処理したレンズの場合にはゼロ（又は低すぎて計測できず）であり、PBS中でオートクレーブ処理したレンズの場合

40

50

には50であった。レンズを水中でオートクレーブ処理したのちPBS中でオートクレーブ処理するならば、接触角は変化しなかった。たとえば、水中でオートクレーブ処理したレンズと、水中でオートクレーブ処理したのちPBS中でオートクレーブ処理したレンズとでは接触角は32度のままであった。

【0092】

【表5】

表5 LBLコーティングされたレンズに対する接触角（水）

コーティングロット番号	コーティング	浸漬回数	水すぎ	接触角 ^{*1}	接触角 ^{*2}
222511-2 222511-2A	S3A/(S4A/S8)x5	11	yes	0	28 ± 0.8
222513-1 222513-1A	S3A/(S4B/S7)x5	11	yes	0	50 ± 2.4
033767 033767yx	S3A/(S1/S2A)x4	9	no	32 ± 9.6**	88 ± 2.4

10

*: 大部分の場合、4～6個のデータ点からの平均値。

20

**：塩水中で再度オートクレーブ処理しても、接触角は同じままであった (32 ± 4.4)。

¹: 放出媒体は水。

²: 放出媒体はPBS。

【0093】

例5

Dailies (商標) (CIBA Vision) コンタクトレンズ用の改変された処方を使用してコンタクトレンズを調製した。改変された処方は、さらなる材料であるCon A - ローダミン及びFITCデキストランを含有するものであった。コンタクトレンズをまずポリアクリル酸 (PAA、pH 2.5) の層でコーティングした。このコーティングは、接触角及びトルイジンブルー染料試験に基づいてレンズに付着性であることが示された。次に、PAA (pH 6.5) の層を塗布したのちPAA (pH 2.5) の層を塗布した。次に、これら3層の上に、塩酸ポリアリルアミン (PAH、pH 6.5) 及びPAA (pH 6.5) の二分子層8層を配置した。コーティングされたレンズを、さらなる試験に備えて水に放出し、貯蔵した。溶液中へのCon A - ローダミン及びFITCデキストランの放出速度を蛍光分光法によって計測した。LBLコーティングされたレンズ及び対照レンズからのCon Aの「浸出」プロフィールを蛍光分光法によって計測した。LBLコーティングでコーティングされたレンズに関して蛍光信号強さはほとんど変化ないままであり、コーティングされたレンズからのCon Aの浸出がないことを示した。しかし、信号強さは、コーティングなしの対照レンズからは有意に増大しており、コーティングなしの対照レンズからのCon Aの浸出を示した。

30

40

【0094】

TRIS緩衝剤4.6mlをLBLコーティングされたレンズ5個とともに中に有する容器から溶液の蛍光をモニタリングすることにより、LBLコーティングされたレンズからのCon Aの「浸出」プロフィールを得た。

【0095】

対照実験として、TRIS緩衝剤4.6mlをコーティングなしのレンズ5個とともに有する容器から溶液の蛍光をモニタリングすることにより、データを得た。

【0096】

50

例 6

Dailies (商標) (CIBA Vision) コンタクトレンズ用の改変された処方を使用してコンタクトレンズを調製した。改変された処方は、さらなる材料である Con A - ローダミン及び FITC デキストランを含有するものであった。まず、以下に記すようにコンタクトレンズをモンモリロナイト (粘土) の層でコーティングした。

【0097】

粘土分散系の調製

粘土 (モンモリロナイト) 約 0.5 g を DI 水 約 100 ml 中に分散させ、Fisher Scientific の FS20 ウルトラスオニケータ中で 2 時間超音波処理した。この溶液を少なくとも 1 日放置し、上澄みを除去した。残りの懸濁液を超純水で約 1 : 5 の比に、すなわち 10 ml を 50 ml に希釈して、高い粒状物密度を有する元の懸濁液としてあまり濃縮されていない分散系を得た。

10

【0098】

粘土のコーティング

1 層ずつの付着技術を使用して粘土層を含むコーティングを塗布した。1 層ずつの付着は、正電荷を有する高分子電解質と、本質的に負電荷を有する粘土小板面との相互誘引に基づいて達成した。まず、コンタクトレンズを PDDA (ポリ (ジアリルジメチルアンモニウムクロリド) Aldrich 製) の 1 % 溶液 (水性) に 5 分間浸漬して、高分子電解質 (PE) の良好な吸着を実施した。そして、コンタクトレンズを 1 個ずつ PE 溶液から取り出し、清浄な水で手早くすすいで過剰な PE を除去した。コンタクトレンズを、まだ濡れているうちに、粘土分散系に 1 ~ 10 分間浸漬して粘土層を付着させた。粘土層を含むこのコーティングは、レンズに付着し、均一な被覆を有することが AFM によって示された。そして、ポリ DADMAC 及び PAA の二分子層をモンモリロナイト層の上に配置した。

20

【0099】

Con A - ローダミン及び FITC デキストランの溶液中への放出速度を蛍光分光法によって計測した。対照実験では、Con A - ローダミン及び FITC デキストランを、時間とともにコーティングなしのレンズから溶液中にゆっくりと放出させた。これとは強く対照的に、コーティングされたレンズでの計測は、Con A - ローダミン及び FITC デキストランをコーティングによって完全に閉じ込めることができることを示した。

【0100】

この結果に関して可能な理論的説明は、Decher らによって提唱された説明である。最近の論文で、Decher らは、モンモリロナイトの層が金属カチオンに対する効果的な遮断層として作用することができることを実証した。Decher らは、粘土小板の膨潤及びイオン誘発橋掛けがイオン拡散を阻止又は遮断すると提唱した。このメカニズムは、他のピースとともに所定位置に固定する重なり合うパズルのように視覚化することができる。得られる粘土パズルピースの「壁」を貫通することができるものはほとんどない。

30

【0101】

コンタクトレンズのコア中の拡散性物質のコーティング層への透過性は、粘土及び固有電荷の量を変えることによって調節することができる。非常に密な遮断層によって拡散種を捕らえることができると考えられる。

40

【0102】

加えて、pH 約 1.5 ~ 約 8.5 の比較的低分子量の弱い多酸を同じ pH の低分子量の弱い多塩基とともに使用して非常に平坦で稠密な二分子層コーティングを製造することができる。コーティングの密度は pH 及び分子量の関数である。このタイプのコーティング系は、長いポリマー側鎖なしで、粘土層のように拡散遮断層として使用することもできる。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096477 A2

(51) International Patent Classification: A61L 31/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/05938

(22) International Filing Date: 29 May 2002 (29.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/294,397 30 May 2001 (30.05.2001) US
60/340,806 12 December 2001 (12.12.2001) US
60/340,410 14 December 2001 (14.12.2001) US(71) Applicant *for all designated States except AT, US*: NOVARTIS AG (CH/CH); Lichtstrasse 35, 4056 Basel (CH).(71) Applicant *for AT only*: NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants *for US only*: LALLY, John, Martin [IE/US]; 1503 Hartman Drive, Lilburn, GA 30047 (US). WINTERKON, Lynn, Cook [US/US]; 840 Locust Grove Court, Alpharetta, GA 30001 (US). MORRIS, Carol, Ann [AU/US]; 4060 Prince Charles Drive, Duluth, GA 30097 (US). QIU, Yongxiang [CN/US]; 540 Stedford

Lane, Duluth, GA 30097 (US). CARNEY, Fiona, Patricia [AU/US]; 1418 Willow Lake Drive, Ailanta, GA 30329 (US). KOTOV, Nicola [US/US]; 2114 Celia Street, Stillwater, OK 74074 (US).

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (*national*): AL, AG, AL, AM, AI, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/096477 A2

(54) Title: DIFFUSION-CONTROLLABLE COATINGS ON MEDICAL DEVICE

(57) Abstract: The present invention provides a method for forming on a medical device, preferably an ophthalmic lens, more preferably a contact lens, a diffusion-controllable coating capable of controlling the out-diffusion or release of guest materials from the medical device. The method of the invention comprises: (1) applying one layer of clay and optionally one or more layers of polyionic materials onto the medical device; or (2) applying alternatively a layer of a first polyionic material and a layer of a second polyionic material having charges opposite of the charges of the first polyionic material onto the medical device and releasing the coated medical device into a releasing medium having a composition capable of imparting a desired permeability to the diffusion-controllable coating on the medical device.

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 1 -

Diffusion-Controllable Coatings on Medical Device

This invention relates to a method for forming a diffusion-controllable coating on a medical device. Such diffusion-controllable coatings may prevent and/or control out-diffusion or out-flow or release of guest materials from a medical device. In addition, this invention relates to a medical device having a diffusion-controllable coating.

BACKGROUND

Ophthalmic lenses have been used for providing an individual with improved visual acuity or visual and/or cosmetic benefits. Recently, it has been proposed that ophthalmic lenses can provide other benefits. For example, ophthalmic lenses can be used as ocular sensors for non-invasive or minimally invasive monitoring of glucose, as disclosed by March in PCT International Publication WO 01/13783. Such ocular sensors for glucose can be used to conveniently, non-invasively and frequently monitor blood glucose levels by determining glucose levels in an ocular fluid, such as tears, aqueous humor, or interstitial fluid, based on the correlation between the blood glucose concentration and the ocular glucose concentration, and whereby to achieve the tight control of blood glucose levels by managing food intake and the dosage and timing of insulin injection. Ocular glucose sensors disclosed by March in PCT International Publication WO 01/13783 can be one potentially useful non-invasive technology.

In order to fully explore the full potential of the ocular glucose sensing technology, there is an issue needed to be addressed. The issue is the out-diffusion of guest materials, such as the fluorescently labeled glucose receptor and/or the fluorescently labeled glucose competitor, from ophthalmic lenses. Such out diffusion may affect the precision and reproducibility of the ocular glucose sensing technology. Therefore, there is a need for a method of forming on an ophthalmic lenses a diffusion-controllable coating capable of controlling out-diffusion or out-flow of guest materials from the ophthalmic lens.

Furthermore, ophthalmic lenses may be served as a device for controlled delivery of therapeutic agents, besides vision corrections. For example, contact lenses may be used as a carrier for drugs to treat eye diseases, e.g., dry eye syndrome. Therefore, there is also a need for a method for forming on an ophthalmic lenses a diffusion-controllable coating capable of controlling release of drugs (guest materials) for treating eye diseases.

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 2 -

In addition, the manufacturing of ophthalmic lenses comprises a lengthy and costly extraction process where unpolymerized materials, such as monomers and macromers in the polymerizable composition for making ophthalmic lenses, are extracted from lenses. It is preferable that such extraction process can be eliminated from the manufacturing of ophthalmic lenses. Therefore, there is a further need for a diffusion-controllable coating capable of preventing unpolymerized raw materials (guest materials) from leaching out of the core of ophthalmic lenses.

One object of this invention is to solve the above problems by using a layer-by-layer coating process to form a diffusion-controllable coating on the surface of medical device, preferably ophthalmic lenses, more preferably contact lenses. Such coating may prevent guest materials from leaching out of the core of ophthalmic lenses or control release of therapeutic agents associated with or entrapped in the medical devices into the eye.

Another object of this invention is to produce medical devices, preferably ophthalmic lenses, more preferably contact lenses, having a diffusion-controllable coating which may prevent guest materials from leaching out of the core of ophthalmic lenses or control release of therapeutic agents associated with or entrapped in the medical devices into the eye.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is partly based on discoveries that the out-diffusion of guest materials from ophthalmic lenses can be prevented by a diffusion controllable coating on ophthalmic lenses. The diffusion-controllable coating is formed on ophthalmic lenses by using a cost-effective coating process, such as a layer-by-layer (LbL) coating process.

This invention also is partly based on unexpected discoveries that the properties of LbL coating can be manipulated by changing the composition of a releasing and storage medium. Using different releasing and storage media, for example, water or phosphate buffer (PBS), the coating properties (permeability, wettability, thickness, composition, etc.) can be controlled. When using water as releasing and storage medium, LbL coatings on lenses appear to be dense/compact and have lower permeability. When using PBS as releasing and storage medium, LbL coatings on lenses appear to be more loose/fluffy and have higher permeability. Based on contact angle, LbL coatings on lenses are more wettable when using water as releasing and storage medium than when using PBS as releasing and storage medium. It has been also found that the thickness of LbL coatings on silicon wafer may depend upon the composition of a releasing and storage medium.

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 3 -

These findings will allow us to tailor coatings with desired properties on any medical device, which will have many applications such as controlled release of different moieties (drug, nutrients, lubricants, etc), and control of out-diffusion of low or high molecular weight moieties, etc..

One aspect of the invention relates to a method for forming on a medical device, preferably an ophthalmic lens, a diffusion-controllable coating capable of controlling the out-diffusion or release of guest materials from the medical device. The method of the invention comprises: (1) applying one layer of clay and optionally one or more layers of polyionic materials onto the medical device; or (2) applying alternatively a layer of a first polyionic material and a layer of a second polyionic material having charges opposite of the charges of the first polyionic material onto the medical device and releasing the coated medical device into a releasing medium having a composition capable of imparting a desired permeability to the diffusion-controllable coating on the medical device.

Another aspect of the invention is a medical device having a diffusion-controllable coating which is capable of controlling the out-diffusion or release of guest materials from the medical device, wherein the diffusion-controllable coating is produced by: (1) applying on the medical device one layer of clay and optionally one or more layers of polyionic materials; or (2) applying alternatively a layer of a first polyionic material and a layer of a second polyionic material having charges opposite of the charges of the first polyionic material onto the medical device and releasing the coated medical device into a releasing medium having a composition capable of imparting a desired permeability to the diffusion-controllable coating on the medical device.

A further aspect of the invention is a method for manufacturing ophthalmic lenses without an extraction process, the method comprising: (1) producing ophthalmic lenses by molding in molds and/or by lathing and (2) forming a diffusion-controllable coating on each of the ophthalmic lenses produced in step (1) by a) applying thereon one layer of clay and optionally one or more layers of polyionic materials, or b) applying alternatively a layer of a first polyionic material and a layer of a second polyionic material having charges opposite of the charges of the first polyionic material onto the medical device and releasing the coated medical device into a releasing medium having a composition capable of imparting a desired permeability to the diffusion-controllable coating on the medical device.

The present invention provides the foregoing and other features, and the advantages of the invention will become further apparent from the following detailed description of the presently preferred embodiments. The detailed description are merely

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 4 -

illustrative of the invention and do not limit the scope of the invention, which is defined by the appended claims and equivalents thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

In general, the present invention is directed to a method for forming on a medical device, preferably an ophthalmic lens, more preferably a contact lens, a diffusion-controllable coating. Such diffusion-controllable coating is capable of controlling the out-diffusion or release of guest materials from the medical device.

A "medical device" refers to a device having surfaces that contact tissue, blood, or other bodily fluids of patients in the course of their operation. Exemplary medical devices include: (1) extracorporeal devices for use in surgery such as blood oxygenators, blood pumps, blood sensors, tubing used to carry blood and the like which contact blood which is then returned to the patient; (2) prostheses implanted in a human or animal body such as vascular grafts, stents, pacemaker leads, heart valves, and the like that are implanted in blood vessels or in the heart; (3) devices for temporary intravascular use such as catheters, guide wires, and the like which are placed into blood vessels or the heart for purposes of monitoring or repair; and (4) ophthalmic devices.

"An ophthalmic device", as used herein, refers to a contact lens (hard or soft), an intraocular lens, a corneal onlay, and other ophthalmic devices (e.g., stents, or the like) used on or about the eye or ocular vicinity.

"Guest materials" as used herein refer to materials which are associated with or entrapped in or bound to a medical device. Exemplary guest materials include, without limitation, materials that impart desired functionalities to a medical device, for example, fluorescently labeled glucose receptor and the fluorescently labeled glucose competitor in ocular glucose sensors disclosed in March's PCT International Publication WO 01/13783, drugs, and monomers and macromer which are not polymerized during the curing process for making the medical device, such as ophthalmic lens.

A "monomer" means a low molecular weight compound that can be polymerized. Low molecular weight typically means average molecular weights less than 700 Daltons.

A "macromer" means a compound or polymer having number average molecular weights greater than 700 and containing functional groups capable of further polymerization.

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 5 -

As used herein the term "drugs" includes medicaments, therapeutics, vitamins, nutritional supplements, and the like.

Any pharmaceutical drug can be utilized such as, for example, anti cancer drugs, drug for central nerves, drugs for peripheral nerve, drugs for allergy, drugs for circulatory organs, drugs for respiratory organs, drugs for digestive organs, hormone drugs, antibiotics, drugs for chemotherapy, vitamins, food supplements and the like.

Guest materials, such as drugs, can be adsorbed onto or covalently bound to or entrapped in a medical device and then released from the medical device once it is in contact with a body fluid. If the drug is covalently linked to the medical device or a carrier coated onto the medical device, it is released by enzymatic cleavage (hydrolysis). Alternatively, the entrapped or adsorbed drug is then released from the medical device after in contact with a body fluid.

Entrapment of a guest material, such as a drug, in an ophthalmic lens can be achieved, for example, by first incorporating the drug into a polymerizable composition and then curing the polymerizable composition containing the drug into an ophthalmic lens.

It is found that release of guest materials from a medical device can be controlled by forming a diffusion-controllable coating of the invention on the medical device. The guest material is present in amounts effective for its function. For example, if the guest material is a drug, it is present in therapeutically effective amounts relative to its function.

A "diffusion-controllable coating" refers to a coating which can control out-diffusion or out-flow or release of guest materials from a medical device or prevent guest materials from leaching out of the core of a medical device.

A diffusion-controllable coating of the present invention comprises a layer of clay and optionally one or more layers of polyionic materials.

"Clay" refers to a fine-grained minerals, which is plastic when wet and comprises hydrated silicates of aluminium, such as that term is known in the art. Clay generally has a grain-size of less than 1/256 mm. The particles of clay are thin sheets with the thickness of about 1 nm and lateral dimensions of about 50-1000 nm. They can form aqueous dispersions in water which are stable for a relatively long period of time. Other materials with similar properties may be utilized in the LBL process described in the present patent. A preferred clay is montmorillonite.

Alternatively, a diffusion-controllable coating of the present invention comprises at least one layer of a first polyionic material and at least one layer of a second polyionic

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 6 -

material having charges opposite of the charges of the first polyionic material. The diffusion-controllable coating of the present invention preferably comprises 2-30 layers of each of the first and second polyionic materials, more preferably 2-15 layers of each of the first and second polyionic materials, even more preferably 2-6 layers of each of the first and second polyionic materials.

A diffusion-controllable coating of the invention can be formed on the untreated surface or treated surface of a medical device. A "treated surface" refers to a surface of a medical device which has been treated, functionalized, coated or modified according to a known procedure prior to formation thereon of the diffusion-controllable coating. Exemplary surface treatments or modifications include, without limitation, plasma treatment, chemical modification or functionalization, plasma coating, LbL coating, and the like.

For example, if the surface of a medical device has hydroxy groups, the support may be placed in a bath of an inert solvent, such as tetrahydrofuran, and trisyl chloride. The hydroxy groups on the surface are then trisylated. Once trisylated, the surface may be aminated in a water solution of ethylene diamine, which results in bonding the group $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ to the carbon atom thereon. Alternatively, for example, a contact lens made from a hydrogel, can be dipped into or sprayed with a solution containing a diazirdine compound, which is subsequently attached covalently to the surface of the contact lens via a thermal process, so as to functionalize the contact lens. Such functionalized lenses can be used in covalently attaching guest materials or polyionic materials to the functionalized lens.

Once the desired coating is applied to a contact lens, the coating can, in some embodiments, be cross-linked to make the surface even more resistant to wear or abrasion, as well as more durable. The coating can generally be cross-linked by any method known in the art. For example, in one embodiment, a crosslinking agent can be sprayed onto the coating and, thereafter, radiation with visible light can then be applied such that the coating becomes cross-linked. Suitable crosslinking agents can include, for example, active moieties such as carbenes, nitrenes, and the like.

As used herein, a "polyionic material" refers to a polymeric material that has a plurality of charged groups, such as polyelectrolytes, p- and n-type doped conducting polymers. Polyionic materials include both polycationic (having positive charges) and polyanionic (having negative charges) materials.

A polycationic material used in the present invention can generally include any material known in the art to have a plurality of positively charged groups along a polymer

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 7 -

chain. For instance, suitable examples of such polycationic materials can include, but are not limited to, poly(allylamine hydrochloride) (PAH), poly(ethyleneimine) (PEI), poly(vinylbenzyltrimethylamine) (PVBT), polyaniline (PAN or PANI) (p-type doped) [or sulphonated polyaniline], polypyrrole (PPY) (p-typed doped), and poly(pyridinium acetylene).

A polycationic material used in the present invention can also include polymeric quaternary ammonium compounds (polyquats). When polyquats are used in the coating of an ophthalmic lens, they may impart antimicrobial properties to the ophthalmic lens.

A polyanionic material used in the present invention can generally include any material known in the art to have a plurality of negatively charged groups along a polymer chain. For example, suitable polyanionic materials can include, but are not limited to, polymethacrylic acid (PMA), polyacrylic acid (PAA), poly(thiophene-3-acetic acid) (PTAA), poly(4-styrenesulfonic acid) (PSS), sodium poly(styrene sulfonate) (SPS) and poly(sodium styrene sulfonate) (PSSS).

The foregoing lists are intended to be exemplary, but clearly are not exhaustive. A person skilled in the art, given the disclosure and teaching herein, would be able to select a number of other useful polyionic materials.

In order to alter various characteristics of the coating, such as thickness, the molecular weight of the polyionic materials can be varied. In particular, as the molecular weight is increased, the coating thickness generally increases. However, if the increase in molecular weight increase is too substantial, the difficulty in handling may also increase. As such, polyionic materials used in a process of the present invention will typically have a molecular weight M_n of about 2,000 to about 150,000. In some embodiments, the molecular weight is about 5,000 to about 100,000, and in other embodiments, from about 75,000 to about 100,000.

A diffusion-controllable coating on a medical device can be prepared, in one embodiment, by applying a layer of clay and at least one layer of polyionic material onto the surface of the medical device. The medical device is preferably an ophthalmic lens, more preferably a contact lens. The clay is preferably montmorillonite. Any known suitable method of coating a layer of clay onto a medical device can be used. One preferred procedure is shown in Example 6.

Application of a layer of polyionic material may be accomplished in a number of ways as described, for example, in WO 99/35520, WO 01/57118 or in U.S. Patent Publ. No. 2001-0045676. One coating process embodiment involves solely dip-coating and dip-rinsing

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 8 -

steps. Another coating process embodiment involves solely spray-coating and spray-rinsing steps. However, a number of alternatives involves various combinations of spray- and dip-coating and rinsing steps may be designed by a person having ordinary skill in the art.

A diffusion-controllable coating on a medical device can be prepared, in another embodiment, by: (1) applying alternatively a layer of a first polyionic material and a layer of a second polyionic material having charges opposite of the charges of the first polyionic material; (2) releasing the coated medical device into a releasing medium having a composition capable of imparting a desired permeability to the diffusion-controllable coating on the medical device.

"A releasing medium" or "a releasing and storage medium" as used herein refers to water or a solution into which a medical device is released and stored after coating of the final layer of polyionic material onto the medical device.

It has been found by the inventors that the properties of LbL coating can be manipulated by changing the composition of a releasing and storage medium. Using different releasing and storage media, for example, water or phosphate buffer (PBS), the coating properties (permeability, wettability, thickness, composition, etc.) can be controlled. When using water as releasing and storage medium, LbL coatings on lenses appear to be dense/compact and have lower permeability. When using PBS as releasing and storage medium, LbL coatings on lenses appear to be more loose/fluffy and have higher permeability. Based on contact angle, LbL coatings on lenses are more wettable when using water as releasing and storage medium than when using PBS as releasing and storage medium. It has been also found that the thickness of LbL coatings on silicon wafer may depend upon the composition of a releasing and storage medium. These findings will allow to tailor coatings with desired properties on any medical device, which will have many applications such as controlled release of different moieties (drug, nutrients, lubricants, etc), and control of out-diffusion of low or high molecular weight moieties, etc..

"LbL coating", as used herein, refers to a layer-by-layer ("LbL") deposition of polyelectrolytes on an article. Any suitable LbL polyelectrolyte deposition techniques can be used in the LbL coating. For example, WO 99/35520 discloses an LbL polyelectrolyte deposition technique that involves consecutively dipping a substrate into oppositely charged polyionic materials until a coating of a desired thickness is formed. LbL coatings can also be asymmetrical. As used herein, "asymmetrical coatings" on an ophthalmic lens refers to the different coatings on the first surface and the opposite second surface of the ophthalmic

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 9 -

lens. As used herein, "different coatings" refers to two coatings that have different surface properties or functionalities.

In a preferred embodiment, the releasing medium is pure water which is capable of producing a LbL coating having a minimal permeability characterized by negligible uptake of Rose Bengal by the medical device.

In another preferred embodiment, the releasing medium is a phosphate buffer capable of producing a LbL coating having a higher permeability characterized by a noticeable uptake of Rose Bengal by the medical device.

It has been discovered and disclosed in WO 99/35520 that complex and time-consuming pretreatment of a core material (medical device) is not required prior to binding of a polyionic material to the core material. By simply contacting a core material of a medical device, for example, a contact lens, with one or more solutions each containing one or more polyionic materials, an LbL coating can be formed on a medical device to modify the surface properties of the core material of the medical device. An LbL coating can be a single layer or a bilayer or multiple bilayers.

Application of an LbL coating may be accomplished in a number of ways as described, for example, in WO 99/35520, WO 01/57118 or in U.S. Patent Publ. No. 2001-0045676. One coating process embodiment involves solely dip-coating and dip-rinsing steps. Another coating process embodiment involves solely spray-coating and spray-rinsing steps. However, a number of alternatives involve various combinations of spray- and dip-coating and rinsing steps may be designed by a person having ordinary skill in the art.

One dip-coating alternative involves the steps of applying a coating of a first polyionic material to a core material of a medical device by immersing said medical device in a first solution of a first polyionic material; rinsing the medical device by immersing the medical device in a rinsing solution; and, optionally, drying the medical device. This procedure can be repeated using a second polyionic material, with the second polyionic material having charges opposite of the charges of the first polyionic material, in order to form a polyionic bilayer. This bilayer formation process may be repeated a plurality of times in order to produce a thicker LbL coating. A preferred number of bilayers is about 5 to about 20 bilayers. While more than 20 bilayers are possible, it has been found that delamination may occur in some LbL coatings having an excessive number of bilayers.

The immersion time for each of the coating and rinsing steps may vary depending on a number of factors. Preferably, immersion of the core material into the polyionic solution occurs over a period of about 1 to 30 minutes, more preferably about 2 to 20 minutes, and

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 10 -

most preferably about 1 to 5 minutes. Rinsing may be accomplished in one step, but a plurality of rinsing steps can be quite *efficient*.

Another embodiment of the coating process is a single dip-coating process as described in WO 01/57118. Such single dip-coating process involves dipping a core material of a medical device in a solution containing a negatively charged polyionic material and a positively charged polyionic material in an amount such that the molar charge ratio of said solution is from about 3:1 to about 100:1. Multiple bilayers can be formed on a medical device by using this single dip-coating process.

Another embodiment of the coating process involves a series of spray coating techniques. The process generally includes the steps of applying a coating of a first polyionic material to a core material of a medical device with a first solution of a first polyionic material; rinsing the medical device by spraying the medical device with a rinsing solution; and optionally, drying the medical device. Similar to the dip-coating process, the spray-coating process may be repeated with a second polyionic material, with the second polyionic material having charges opposite of the charges of the first polyionic material.

The contacting of the medical device with solution, either polyionic material or rinsing solution, may occur by a variety of methods. For example, the medical device may be dipped into both solutions. One preferred alternative is to apply the solutions in a spray or mist form. Of course, various combinations may be envisioned, e.g., dipping the medical device in the polyionic material followed by spraying the rinsing solution.

The spray coating application may be accomplished via a number of methods. For example, a conventional spray coating arrangement may be used, i.e., the liquid material is sprayed by application of fluid, which may or may not be at elevated pressure, through a reduced diameter nozzle which is directed towards the deposition target.

Preferably, a spraying process is selected from the group consisting of an air-assisted atomization and dispensing process, an ultrasonic-assisted atomization and dispensing process, a piezoelectric assisted atomization and dispensing process, an electro-mechanical jet printing process, a piezo-electric jet printing process, a piezo-electric with hydrostatic pressure jet printing process, and a thermal jet printing process; and a computer system capable of controlling the positioning of the dispensing head of the spraying device on the ophthalmic lens and dispensing the coating liquid. By using such spraying coating processes, an asymmetrical coating can be applied to a medical device. For example, the back surface of a contact lens can be coated with a hydrophilic and/or lubricous coating material and the front surface of the contact lens can be coated with an

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 11 -

antimicrobial material. It is also possible to produce a coating on a contact lens, the coating having a functional pattern so as to provide simultaneously multiple benefits to a wearer.

In accordance with the present invention, polyionic material solutions can be prepared in a variety of ways. In particular, a polyionic solution of the present invention can be formed by dissolving the polyionic material(s) in water or any other solvent capable of dissolving the materials. When a solvent is used, any solvent that can allow the components within the solution to remain stable in water is suitable. For example, an alcohol-based solvent can be used. Suitable alcohols can include, but are not limited to, isopropyl alcohol, hexanol, ethanol, etc. It should be understood that other solvents commonly used in the art can also be suitably used in the present invention.

Whether dissolved in water or in a solvent, the concentration of a polyionic material in a solution of the present invention can generally vary depending on the particular materials being utilized, the desired coating thickness, and a number of other factors. However, it may be typical to formulate a relatively dilute aqueous solution of polyionic material. For example, a polyionic material concentration can be between about 0.001% to about 0.25% by weight, between about 0.005% to about 0.10% by weight, or between about 0.01% to about 0.05% by weight.

In general, the polyionic solutions mentioned above can be prepared by any method well known in the art for preparing solutions. For example, in one embodiment, a polyanionic solution can be prepared by dissolving a suitable amount of the polyanionic material, such as polyacrylic acid having a molecular weight of about 90,000, in water such that a solution having a certain concentration is formed. In one embodiment, the resulting solution is a 0.001M PAA solution. Once dissolved, the pH of the polyanionic solution can also be adjusted by adding a basic or acidic material. In the embodiment above, for example, a suitable amount of 1N hydrochloric acid (HCl) can be added to adjust the pH to 2.5.

Polycationic solutions can also be formed in a manner as described above. For example, in one embodiment, poly(allylamine hydrochloride) having a molecular weight of about 50,000 to about 65,000 can be dissolved in water to form a 0.001M PAH solution. Thereafter, the pH can also be adjusted to 2.5 by adding a suitable amount of hydrochloric acid.

In some embodiments of the present invention, it may be desirable to apply a solution containing both polyanionic and polycationic materials within a single solution. For example, a polyanionic solution can be formed as described above, and then mixed with a

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 12 -

polycationic solution that is also formed as described above. In one embodiment, the solutions can then be mixed slowly to form the coating solution. The amount of each solution applied to the mix depends on the molar charge ratio desired. For example, if a 10:1 (polyanion:polycation) solution is desired, 1 part (by volume) of the PAH solution can be mixed into 10 parts of the PAA solution. After mixing, the solution can also be filtered if desired.

It is discovered that a very "flat", dense bilayer coating on a medical device can be prepared from a relatively low molecular weight, preferably 50,000 to 300,000 weak polyacid (polyanion) at a low pH (i.e. 2.5) with a low molecular weight preferably 50,000 to 300,000 weak polybase (polycation) at similar pH. The density of the coating would be a function of pH and molecular weight. By using a relatively low molecular weight weak polyacid without long polymeric side-chain and a low molecular weight weak polybase without long polymeric side-chain, a diffusion-controllable coating having permeability similar to the permeability of a clay layer can be formed on a medical device at a pH of from about 1.5 to about 8.5.

A preferred embodiment of the polyionic materials for making a LbL coating are a weak polyacid having relatively low molecular weight and a weak polybase having relatively low molecular weight. Preferably, the polyacid and polybase solutions have a pH of from about 1.5 to about 8.5.

The diffusion-controllable coating and methods for making the same on an ophthalmic lens can find use in minimizing guest materials leaching out of medical devices, as described in Examples 5 and 6.

The diffusion-controllable coating and methods for making the same on an ophthalmic lens can also find use in controlled release of lubricants to a contact lens surface for improved comfort and in controlled delivery of therapeutic agents in a continuous manner or in a triggerable manner in response to physiological conditions (smart LbL coatings).

For example, A mucin-like material, e.g., polyglycolic acid, polylactides, collagen or gelatin, can be used as guest materials which can be released continuously and slowly over extended period of time to the ocular surface of the eye for treating dry eye syndrome. The mucin-like material preferably is present in the diffusion-controllable coating in effective amounts.

Under normal conditions, ocular fluid forms a thin layer (tear film) approximately 7-10 micrometers thick that covers the corneal and conjunctival epithelium. This ultra thin layer

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 13 -

provides a smooth optical surface to the cornea by abolishing minute surface irregularities of its epithelium, wets the surface of the corneal and conjunctival epithelium, thereby preventing damage to the epithelial cells, and inhibits the growth of microorganisms on the conjunctiva in the cornea by mechanical flushing.

The tear film normally includes a three layer structure. The outermost layer is a lipid layer derived from the secretions of the meibomian glands and thought to retard evaporation of the aqueous layer. The middle aqueous layer is provided by the major and minor lacrimal glands, and contains water-soluble substances. The innermost mucinous layer is composed of glycoprotein, mucin, and overlies the corneal and conjunctival epithelial cells. The epithelial cell membranes are composed of lipoproteins and thus generally hydrophobic. The mucin plays an important role in wetting the surface. Under normal conditions, mucin is provided by goblet cells of the conjunctiva and is also provided from the lacrimal gland.

When any of the tear film components is deficient, the tear film will break up, and dry spots will form on the corneal and the conjunctival epithelium. Deficiency of any of the three components (aqueous, mucin or lipid) may result in dryness of the eye.

When the contact lens containing the mucin-like material in mucin-like material in an effective amount is inserted into the eye, the mucin-like material is released from the contact lens into the eye under control of a diffusion-controllable coating on the contact lens and wets the eye.

Another example is that antimicrobial agents may be adsorbed onto or entrapped in a biomedical device. In this way, if the biomedical device contains an antimicrobial agent, the contamination of the biomedical device, e.g., contact lens or intraocular lens, by microbes, e.g., bacteria, is reduced relative to a contact lens wherein the antimicrobial agent is absent. The antimicrobial agent is present in an amount sufficient to retard and/or substantially prevent contamination by the microbe.

The diffusion-controllable coating and methods for making the same on an ophthalmic lens can also find use in eliminating an extraction process in the manufacturing of ophthalmic lenses. An "extraction process" as used herein refers to a step of a manufacturing process of an ophthalmic lens, where unpolymerized materials are removed from the core of the ophthalmic lens by application of a solvent.

The present invention provides a cost effective method of manufacturing ophthalmic lenses comprising: (1) producing the ophthalmic lenses by molding in molds or by lathing and (2) forming a diffusion-controllable coating on each of the ophthalmic lenses produced

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 14 -

in step (1) by a) applying one layer of clay and optionally one or more layers of polyionic materials onto the medical device or b) applying alternatively a layer of a first polyionic material and a layer of a second polyionic material having charges opposite of the charges of the first polyionic material onto the medical device and releasing the coated medical device into a releasing medium having a composition capable of imparting a desired permeability to the diffusion-controllable coating on the medical device.

The previous disclosure will enable one having ordinary skill in the art to practice the invention. In order to better enable the reader to understand specific embodiments and the advantages thereof, reference to the following non-limiting examples is suggested. However, the following examples should not be read to limit the scope of the invention.

Example 1

Coating of Silicon Wafers and Contact Lenses by LbL

LbL coatings on silicon wafers or contact lenses are carried as follows. A silicon wafer is dipped first into a first coating solution containing the first polyelectrolyte for about 5 minutes and then into a second coating solution containing a second polyelectrolyte having charges opposite to the first polyelectrolyte for about 5 minutes. A rinsing step can be carried out between the dips in the first and second coating solutions. This procedure of dipping in an alternative fashion into the first and second coating solutions can be repeated for a number of times. After a final layer of polyelectrolytes is coated on the wafer, the coated wafer is then released into a releasing and storage medium (e.g., pure water or PBS) where the coated wafers are stored.

LbL coatings on contact lenses are carried as follows. A contact lens is dipped first into a first coating solution containing a first polyelectrolyte and then into a second coating solution containing a second polyelectrolyte having charges opposite to the first polyelectrolyte. The time for coating the first layer of polyelectrolytes is about five minutes. The time for coating the second and subsequent layers of polyelectrolytes is also about five minutes. A rinsing step may be carried out between the dips in the first and second coating solutions. This procedure of dipping in an alternative fashion into the first and second coating solutions can be repeated for a number of times. After a final layer of polyelectrolytes is coated on the lens, the coated lens is then released into a releasing and storage medium (e.g., pure water or PBS) where the coated lens are stored.

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 15 -

Example 2Preparation of Coating solutions:

S1: S1 is prepared by mixing a polyacrylic acid (PAA) solution ([PAA]=0.001 M, pH 2.5) with a polyallylamine hydrochloride (PAH) solution ([PAH]=0.001 M, pH 2.5) in a ratio of 10/1 (PAA/PAH) by volume.

S2: S2 is prepared by mixing a PAH solution ([PAH]=0.001 M, pH 2.5) with a PAA solution ([PAA]=0.001 M, pH 2.5) in a ratio of 10/1 (PAH/PAA) by volume.

S2A: S2A is prepared by mixing a PAH solution ([PAH]=0.001 M, pH 4.5) with a PAA solution ([PAA]=0.001 M, pH 4.5) in a ratio of 10/1 (PAH/PAA) by volume.

S3: S3 is prepared by dissolving an amount of PAA in water to have [PAA]=0.01 M. pH of the solution is adjusted to pH 3.5.

S3A: S3A is prepared by dissolving an amount of PAA in water to have [PAA]=0.01 M. pH of the solution is adjusted to pH 2.5.

S4: S4 is prepared by dissolving an amount of PAH in water to have [PAH]=0.01 M. pH of the solution is adjusted to pH 7.5.

S4A: S4A is prepared by dissolving an amount of PAH in water to have [PAH]=0.01 M. pH of the solution is adjusted to pH 4.5.

S4B: S4B is prepared by dissolving an amount of PAH in water to have [PAH]=0.01 M. pH of the solution is adjusted to pH 3.5.

S5: S5 is prepared by dissolving an amount of PAA in water to have [PAA]=0.001 M. pH of the solution is adjusted to pH 3.5.

S6: S6 is prepared by dissolving an amount of PAH in water to have [PAH]=0.001 M. pH of the solution is adjusted to pH 4.6.

S7: S7 is prepared by dissolving 0.72 g PAAm-co-PAA (30/70) in one liter of water. pH=3.5.

S8: S8 is prepared by dissolving 0.72 g PAAm-co-PAA (30/70) in one liter of water. pH=4.5.

PBS: 7.89 grams of NaCl, 0.7733 grams of NaH_2PO_4 and 4.759 grams of Na_2HPO_4 are dissolved in one liter of water. pH of the solution is about 7.2 to 7.4.

Example 3Characterization of LbL Coatings on Silicon Wafers

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 16 -

Silicon wafers are coated under a variety of coating conditions according to the LbL coating procedure described in Example 1.

The thickness of coatings on silicon wafers is measured by ellipsometry to determine the effects of coating conditions and releasing media on the thickness of coatings. Results are reported in Table 1.

For coating lot # 217930 (Table 1), the thickness of coatings remains to be the same for silicon wafers in water and in PBS. For other coating lots listed in Table 1, the thickness of coatings changes significantly with different releasing media. It is discovered here that using different releasing media for LbL coatings is one of ways to control the coating thickness.

Table 1 Thickness of various coatings on Silicon wafers in water and in PBS

Coating Lot #	Coating	Number of dips	Rinsing	Thickness* ¹ (H ₂ O)	Thickness* ² (PBS)
213469-10S	(S1/S2)x5	10	yes	145.2 ± 12.1	71.7 ± 3.9
213469-16S	(S1/S2)x8	16	yes	310.5 ± 25.0	99.8 ± 18.9
217933-1	(S2A/S1)x4	8	no	231.9 ± 15.5	35.1 ± 9.2
217933-2	(S2A/S1)x4	8	yes	142.7 ± 31	34.2 ± 7.2
217930	(S3/S4)x10//S3	21	yes	846.3 ± 47.1	846.0 ± 39.1
217931-1Si	(S6/S5)x4	8	no	222.8 ± 31.6	58.0 ± 20.7
217931-2Si	(S6/S5)x8	16	no	508.3 ± 46.1	115.3 ± 65.0

*: Averaged value with an angstrom unit (Å) from 10 data points in most cases.

¹: Coated wafers are released directly into water and stored in water.

²: Coated wafers are released directly into PBS and stored in PBS.

The surface composition of coatings on silicon wafer is determined by x-ray photoelectron spectroscopy (XPS) to determine the effects of coating conditions and releasing media on the thickness of coatings. Results are reported in Table 2.

Table 2 Surface composition of silicon wafers stored in water and in PBS

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 17 -

Coating Lot #	Releasing Medium	Sampling depth (nm)	C%	O%	Si%	N%
Uncoated Si*	/	2	40.8	30.8	24.3	0.6
222537-3Si*	PBS	2	46.6	29.3	21.0	0.7
223157	water	2	63.0	26.0	6.4	3.0
Uncoated Si	/	10	14.0	28.6	55.0	0.4
222537-3Si*	PBS	10	20.4	28.8	48.8	0.5
223157*	water	10	42.9	26.5	27.7	1.9

*: Coating condition: 9 dips, S1/(S2A/S1)x4.

The surface composition of coatings obtained under the coating conditions in the study can be affected by releasing media (Table 2). It is discovered here that using different releasing media for LbL coatings is one of ways to control the surface composition of the coatings.

Example 4Characterization of LbL Coatings on Contact Lenses

Contact lenses are coated under a variety of coating conditions according to the LbL coating procedure described in Example 1.

Surface composition

The surface composition of coatings on contact lenses is determined by x-ray photoelectron spectroscopy (XPS) to determine the effects of coating conditions and releasing media on the thickness of coatings. Results are reported in Table 3 and indicate that the surface composition is independent of releasing media (in water vs. in PBS).

Table 3 Surface composition of coated lenses (in water vs. in PBS)

Beispiel 1: Coating Lot #	Releasing Medium	Sampling depth (nm)	C%	O%	Si%	N%	F%	Na%
226699C*	/	5~8	55.2	20.0	12.5	5.0	7.4	0
226699W**	water	5~8	57.3	19.9	11.4	4.4	7.0	0
226699S	PBS	5~8	57.0	21.2	10.6	4.4	6.3	0.6

*: Uncoated lens as control

**: Coating condition: 9 dips, S1/(S2A/S1)x4.

Permeability

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 18 -

The permeability of coated lenses are estimated by measuring visually and spectroscopically the interaction (diffusion/penetration into the coatings) of Rose Bengal with LbL coatings. Dependency of the permeability of the coatings on releasing media (e.g., water vs. PBS) is studied. Rose Bengal, an anionic pink dye, will preferentially interact with the positive surface/domain of LbL coatings and render the clear lenses pink in color. When using water as the releasing medium, coated lenses remains to be clear, indicating no or minimal uptake of Rose Bengal dyes by coated lenses. In contrast, when using PBS as the releasing medium, coated lenses become pink, indicating uptake of Rose Bengal dyes by coated lenses. This observation lead us to believe that when using water as releasing medium the LbL coatings on contact lenses appear to be dense/compact and have lower permeability, whereas when using PBS as releasing medium the LbL coatings on coated lenses appear to be more loose/fluffy and have higher permeability.

The dependency of the permeability of coatings on contact lenses on releasing media is also confirmed by UV spectroscopic measurements. After being up-taken by the lenses, the Rose Bengal in lenses has a UV absorption peak at 565 nm. The higher the absorbance, the more the uptake of the rose Bengal, and the higher the permeability. In the case where water is used as releasing medium, the absorbance is zero or close to zero (depending on the concentration of Rose Bengal, and also the nature of the outmost layer of the LbL coating). In the case where PBS is used as releasing medium, the absorbance can be as high as 0.2 (Table 4). Effects of autoclave on permeability of coatings are also tested and the results are shown in Table 4.

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 19 -

Table 4. UV absorbance at 565nm of Rose Bengal uptake by lenses.

Lot #	Coating conditions	Medium	Autoclave	[RB] (mg/L)	Absorbance at 365 nm
227755-1	(PAA/PAH) X 4/ PAA	water	No	10	0
		water	yes	10	0
		PBS	no	10	0.020
		PBS	yes	10	0.015
227755-2	(PAA/PAH) X 4/ PAA/PAH	water	No	10	0
		water	yes	10	0
		PBS	no	10	0.020
		PBS	yes	10	0.017
227755-1	(PAA/PAH) X 4/ PAA	water	No	100	0.05
		water	yes	100	0
		PBS	no	100	0.18
		PBS	yes	100	0.16
227755-2	(PAA/PAH) X 4/ PAA/ PAH	water	No	100	0.023
		water	yes	100	0.014
		PBS	no	100	0.20
		PBS	yes	100	0.19

The permeability of coatings on lenses is higher when using PBS as releasing medium than when using water as releasing medium, as demonstrated by differential penetration of dye molecule into the coatings and differential diffusion of molecules out of the coatings. It is discovered here that the coating properties can be controlled using different releasing and storage media.

Wettability

The wetting angle (contact angle) on coated lenses depends on the releasing media used in the final step of coating processes. It is generally lower when using water as releasing medium (Table 5).

It is discovered unexpected that the LbL coated lenses appear to be more wettable (significantly lower water contact angle) if autoclaved in ultra-pure water as compared to lenses autoclaved in PBS (Table 5). For example, for lenses lot # 222513-1, the contact angle is zero (or too low to be measured) for lenses autoclaved in water and 50 for lenses

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 20 -

autoclaved in PBS. If the lenses are first autoclaved in water and then autoclaved in PBS, the contact angle does not change. For example, the contact angle remains to be 32 degrees for lenses autoclaved in water and for lenses autoclaved in water and then in PBS.

Table 5. Contact angles (water) on LbL coated lenses

Coating Lot #	Coating	No. of dips	Water rinse	Contact angle* ¹	Contact angle* ²
222511-2 222511-2A	S3A/(S4A/S8)x5	11	yes	0	28 ± 0.8
222513-1 222513-1A	S3A/(S4B/S7)x5	11	yes	0	50 ± 2.4
033767 033767yx	S3A/(S1/S2A)x4	9	no	32 ± 9.6**	88 ± 2.4

*: Average value from 4 to 6 data points in most cases.

** : If autoclaved again in saline, the contact angle remains to be the same (32 ± 4.4).

¹: The releasing medium is water.

²: The releasing medium is PBS.

Example 5

Contact lenses are prepared using a modified formulation for Dailies™ (CIBA Vision) contact lenses. The modified formulation contains additional materials, Con A-rhodamine and FITC Dextran. The contact lenses are first coated with a layer of polyacrylic acid (PAA, pH2.5). This coating is shown to be adherent to the lenses based on contact angle and toluidine blue dye test. Then a layer of PAA (pH6.5) is applied followed by a layer of PAA (pH 2.5). On top of these three layers, 8 bilayers of polyallylamine hydrochloride (PAH, pH6.5) and PAA (pH6.5) are then placed. The coated lenses are released into and stored in water for further testing. The rate of releasing of the Con A-rhodamine and the FITC-Dextran into a solution are measured by fluorescence spectroscopy. The "leaching" profiles of CON A from LbL coated and control lenses as measured by fluorescence spectroscopy. The fluorescence signal intensity remains little changed for coated lenses with LbL coatings, indicating no leaching out of Con A from the coated lenses. However, the signal intensity increases significantly from uncoated control lenses, indicating leaching of Con A from the uncoated control lenses.

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 21 -

The "leaching" profile of Con-A from LbL coated lenses are obtained by monitoring the fluorescence of a solution from a container having 4.6 ml of TRIS buffer with 5 LbL coated lenses therein.

For the control experiment, the data are obtained by monitoring the fluorescence of a solution from a container having 4.6 ml of TRIS buffer with 5 uncoated lenses.

Example 6

Contact lenses are prepared using a modified formulation for Dailies™ (CIBA Vision) contact lenses. The modified formulation contains additional materials, Con A-rhodamine and FITC Dextran. The contact lenses are first coated with a layer of montmorillonite (clay) as described below.

Preparation of clay dispersion: Approximately 0.5 grams of clay (montmorillonite) is dispersed in about 100ml of DI water and ultrasonicated for two hours in a Fisher Scientific FS20 ultrasonicator. The solution is allowed to stand for at least one day and the supernatant is removed. The remaining suspension is diluted with e-pure water at a ratio of about 1:5, or 10ml diluted to 50ml, to obtain a dispersion that is not very concentrated as the original suspension which has a high particulate density.

Coating of clay: A layer-by-layer deposition technique is used to apply a coating comprising layers of clay. The layer by layer deposition is achieved based on the mutual attraction of positively charged polyelectrolyte and the clay platelet surface which are essentially negatively charged. First, contact lenses are immersed in a 1% solution (aq) of PDDA (Poly(diallyldimethylammonium chloride) from Aldrich) for five minutes to allow for good adsorption of the polyelectrolyte (PE). The contact lenses are then removed one at a time from the PE solution and briefly rinsed with clean water to remove excess PE. The contact lenses while still wet, are immersed in a clay dispersion for 1-10 minutes to deposit a layer of clay. This coating comprising a layer of clay is shown to be adherent to the lenses and to have a uniform coverage by AFM. Bilayers of poly DADMAC and PAA are then placed on top of the montmorillonite layer.

The rate of releasing of the Con A-rhodamine and the FITC-Dextran into a solution are measured by fluorescence spectroscopy. The Con A-rhodamine and the FITC-Dextran are slowly released into the solution from uncoated lenses over time in control experiments.

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 22 -

In strong contradistinction thereto, the measurements with the coated lenses show that Con A-rhodamine and the FITC-Dextran can be fully contained by the coatings.

A possible theoretical explanation for the results is that proposed by Decher et al.. In a recent paper, Decher et al. demonstrated that a layer of montmorillonite can act as an effective barrier for metal cations. They proposed that the swelling and ion-induced bridging of the clay-platelets block or hinder ion-diffusion. The mechanism can be visualized like an over-lapping puzzle that locks in-place with other pieces. Almost nothing can penetrate through the resulting "wall" of clay puzzle-pieces.

The permeability of diffusive materials in the cores of contact lenses through layers of coating can be adjusted by changing the amount of clay and the native charge. It is conceivable that one could render the diffusive species captive with a very tight barrier layer.

In addition, one could use a relatively low molecular weight weak polyacid at a pH of from about 1.5 to about 8.5 with a low molecular weight weak polybase at a similar pH to produce a very "flat", dense bilayer coating. The density of the coating would be a function of pH and molecular weight. This type of coating system, without long polymeric side-chain, could also be used as a diffusion barrier like a clay layer.

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 23 -

What is claimed is:

1. A method for forming a diffusion-controllable coating on a medical device, comprising:
 - (1) applying one layer of clay; or
 - (2) applying alternatively a layer of a first polyionic material and a layer of a second polyionic material having charges opposite of the charges of the first polyionic material onto the medical device and releasing the coated medical device into a releasing medium having a composition capable of imparting a desired permeability to the diffusion-controllable coating on the medical device.
2. A method of claim 1, comprising applying one layer of clay.
3. A method of claim 2, wherein the clay is montmorillonite.
4. A method of claim 2 or 3, further comprising applying one or more layers of polyionic materials.
5. A method of claim 1, comprising applying alternatively a layer of a first polyionic material and a layer of a second polyionic material having charges opposite of the charges of the first polyionic material onto the medical device and releasing the coated medical device into a releasing medium having a composition capable of imparting a desired permeability to the diffusion-controllable coating on the medical device.
6. A method of claim 5, wherein the layer of the first polyionic materials is applied onto the medical device by immersion said medical device in a first solution of the first polyionic material or by spraying said medical device with a second solution of the first polyionic material, and wherein the layer of the second polyionic materials is applied onto the medical device by immersion said medical device in a first solution of the second polyionic material or by spraying said medical device with a second solution of the second polyionic material.
7. A method of claim 6, wherein said first polyionic material is a weak polyacid having a relatively low molecular weight and the first and second solutions of the first polyionic material have a pH of from about 1.5 to about 8.5, wherein said second polyionic material is a weak polybase having a relatively low molecular weight and the first and second solutions of the second polyionic material have a pH of from about 1.5 to about 8.5.
8. A method of any one of claims 5 to 7, wherein said releasing medium is water or phosphate buffer.

WO 02/096477

PCT/EP02/05938

- 24 -

9. A method of any one of claims 5 to 8, wherein the layers of the first and second polyionic materials are formed by dipping said medical device in a solution containing the first polyionic material and the second polyionic material in an amount such that the molar charge ratio of said solution is from about 3:1 to about 100:1.
10. A method of claim 9, wherein said molar charge ratio of said solution is 10:1.
11. A method of any one of claims 1 to 10, wherein said medical device is an ophthalmic device, in particular a contact lens.
12. A medical device having a diffusion-controllable coating, wherein said diffusion-controllable coating is formed on said medical device by using the method of claim 2.
13. A medical device having a diffusion-controllable coating, wherein said diffusion-controllable coating is formed on said medical device by using the method of claim 6.
14. A medical device of claim 13, wherein said diffusion-controllable coating comprises 2-10 layers of each of the first and second polyionic materials.
15. A medical device of claim 13, wherein said diffusion-controllable coating is dense and compact and has a low permeability, wherein said low permeability is characterized by having an negligible uptake of Rose Bengal by said medical device.
16. A medical device of claim 13, wherein said diffusion-controllable coating is loose and fluffy and has a high permeability, wherein said high permeability is characterized by having a noticeable uptake of Rose Bengal by said medical device.
17. A medical device of any one of claims 12 to 16, wherein said medical device is an ophthalmic lens, in particular a contact lens.
18. A method for manufacturing an ophthalmic lens without an extraction process, comprising:
 - (1) producing an ophthalmic lens by molding in a mold; and
 - (2) forming a diffusion-controllable coating on the ophthalmic lens produced in step (1) by the method of any one of claims 1 to 10.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2002/096477 A3

(51) International Patent Classification: **G02B 1/04**,
A61L 31/08, 31/10

Lane, Duluth, GA 30097 (US). **CARNEY, Fiona, Patricia** [AU/US]; 1418 Willow Lake Drive, Atlanta, GA 30329 (US). **KOTOV, Nicola** [US/US]; 2114 Celia Street, Stillwater, OK 74074 (US).

(21) International Application Number:
PCT/EP2002/005938

(22) International Filing Date: 29 May 2002 (29.05.2002)

(74) Agent: **GROS, Florent**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/294,397 30 May 2001 (30.05.2001) US
60/340,806 12 December 2001 (12.12.2001) US
60/340,410 14 December 2001 (14.12.2001) US

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, 4056 Basel (CH).

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Published:
— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LALLY, John, Martin** [IE/US]; 1503 Hartman Drive, Lilburn, GA 30047 (US). **WINTERTON, Lynn, Cook** [US/US]; 840 Locust Grove Court, Alpharetta, GA 30201 (US). **MORRIS, Carol Ann** [AU/US]; 4060 Prince Charles Drive, Duluth, GA 30097 (US). **QIU, Yongxing** [CN/US]; 540 Stedford

(88) Date of publication of the international search report:
22 April 2004

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: DIFFUSION-CONTROLLABLE COATINGS ON MEDICAL DEVICE

(57) Abstract: The present invention provides a method for forming on a medical device, preferably an ophthalmic lens, more preferably a contact lens, a diffusion-controllable coating capable of controlling the out-diffusion or release of guest materials from the medical device. The method of the invention comprises: (1) applying one layer of clay and optionally one or more layers of polyionic materials onto the medical device; or (2) applying alternatively a layer of a first polyionic material and a layer of a second polyionic material having charges opposite of the charges of the first polyionic material onto the medical device and releasing the coated medical device into a releasing medium having a composition capable of imparting a desired permeability to the diffusion-controllable coating on the medical device.

WO 2002/096477 A3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 02/05938
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G02B1/04 A61L31/08 A61L31/10		
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 7 G02B A61K A61F B05D A61L		
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 practical, search terms used) WPI Data, PAJ, EP0-internal, COMPENDEX, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 447 724 A (RALEIGH CAROL L ET AL) 5 September 1995 (1995-09-05) column 1, line 35 - line 59 ---	1
A	US 6 042 875 A (DING NI ET AL) 28 March 2000 (2000-03-28) column 2, line 60 - column 3, line 20 --- -/--	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 (see specification) "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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 November 2002		Date of mailing of the international search report 27. 01. 03
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 6816 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 840-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 840-3018		Authorized officer Muñoz, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/05938

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>LVOV Y ET AL: "Molecular film assembly via layer-by-layer adsorption of oppositely charged macromolecules (linear polymer, protein and clay) and concanavalin A and glycogen" THIN SOLID FILMS, ELSEVIER-SEQUOIA S.A. LAUSANNE, CH, vol. 284-285, 15 September 1996 (1996-09-15), pages 797-801, XP004078236 ISSN: 0040-6090 abstract</p> <p>---</p>	1-18
A	<p>WO 99 35520 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); VOGT JUERGEN (CH);) 15 July 1999 (1999-07-15) the whole document</p> <p>---</p>	1-18
P,A	<p>WO 01 72878 A (REGENTS FOR OKLAHOMA STATE UNI) 4 October 2001 (2001-10-04) page 6, paragraph 2 example 2</p> <p>-----</p>	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/EP 02/05938
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
see additional sheet	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-18 (in part)	
Remark on Protest	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

International Application No. PCT/EP 02/05938

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-18(inpart)

A method for forming a diffusion controllable coating on a medical device comprising:
Applying one layer of clay

2. Claims: 1-18 (in part)

A method for forming a diffusion controllable coating on a medical device comprising:
Applying alternatively a layer of a first polyionic material and a layer of a second polyionic material having charges opposites of the charges of the first polyionic material onto the medical device and releasing the coated medical device into a releasing medium.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No
 PCT/EP 02/05938

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5447724	A	05-09-1995	US 5569463 A 29-10-1996 AU 7998091 A 10-12-1991 WO 9117724 A1 28-11-1991
US 6042875	A	28-03-2000	US 5879697 A 09-03-1999 CA 2236182 A1 30-10-1998 EP 1260214 A1 27-11-2002 EP 0879595 A2 25-11-1998 JP 10305105 A 17-11-1998 US 6316018 B1 13-11-2001
WO 9935520	A	15-07-1999	AU 745472 B2 21-03-2002 AU 2278499 A 26-07-1999 BR 9906836 A 17-10-2000 CA 2314078 A1 15-07-1999 CN 1287620 T 14-03-2001 WO 9935520 A1 15-07-1999 EP 1046060 A1 25-10-2000 HU 0100553 A2 20-06-2001 JP 2002501211 T 15-01-2002 NO 20003406 A 05-09-2000 PL 341346 A1 09-04-2001 TW 403841 B 01-09-2000 ZA 9900131 A 09-07-1999 US 6451871 B1 17-09-2002
WO 0172878	A	04-10-2001	AU 5298201 A 08-10-2001 WO 0172878 A1 04-10-2001 US 2001046564 A1 29-11-2001

フロントページの続き

(81)指定国 EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SE,SG,SI,SK,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(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 モリス, キャロル・アン
アメリカ合衆国、ジョージア 3 0 0 9 7、ダルース、プリンス・チャールズ・ドライブ 4 0 6
0

(72)発明者 チュ, ユンゲシン
アメリカ合衆国、ジョージア 3 0 0 9 7、ダルース、ステッドフォード・レーン 5 4 0

(72)発明者 カーネイ, フィオナ・パトリシア
アメリカ合衆国、ジョージア 3 0 3 2 9、アトランタ、ウィロウ・レイク・ドライブ 1 4 1 8

(72)発明者 コトヴ, ニコラ
アメリカ合衆国、オクラホマ 7 4 0 7 4、スティルウォーター、セリア・ストリート 2 1 1 4

Fターム(参考) 2H006 BC05

4C081 AB23 BB06 CA072 CE02 CF132 DC04 EA06