



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **325172**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

G02B 1/04 (2006.01)

G02C 7/04 (2006.01)

G02B 1/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20003486	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.01.07 PCT/EP99/00058
(22)	Inng.dag	2000.07.06	(85)	Videreføringsdag	2000.07.06
(24)	Løpedag	1999.01.07	(30)	Prioritet	1998.01.09, US, 5317 1998.11.25, US, 199609
(41)	Alm.tilgj	2000.09.05			
(45)	Meddelt	2008.02.11			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, CH			
(72)	Oppfinner	Lynn Cook Winterton, 840 Locust Grove Court, GA30004 ALPHARETTA, US			
		John Martin Lally, 1503 Hartman Drive, GA30047 LILBURN, US			
		Jürgen Vogt, Flüh, CH			
		Friedrich Stockinger, Courtepin, CH			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			
(54)	Benevnelse	Biomedisinsk anordning og fremgangsmåte for fremstilling og behandling av samme			
(56)	Anførte publikasjoner	GB A 2 012 070, US A 4,321,261, WO A 95 00618, WO A 96 18498			
(57)	Sammendrag				

Biometrisk anordning, slik som oftalmiske linser, og fremgangsmåter for fremstilling av slike anordninger som har et overflatebelegg som inkluderer minst et polyionisk lag. En foretrukken fremgangsmåte omfatter spraybelegging av et poykationisk materiale på en linsekjerne, skylle og tørke linsen, fulgt av spraybelegging av et polyionisk materiale, skylling og tørking. Beleggingsprosessen kan utføres flere ganger for å oppnå et multilagsbelegg på linseoverflaten. En særlig fortrukken utførelsesform er en kontaktlinse som innbefatter en svært oksygenpermeable hydrofob kjerne belagt med et 5 til 20 bilag hydrofile polyioniske materialer.

Foreliggende oppfinnelse angår overflatebehandlingsteknologi for biomedisinske anordninger, og særlig fremgangsmåter for å forandre den hydrofobe eller hydrofile beskaffenheten til polymeroverflaten til en oftalmisk linse slik som en kontaktlinse. I en foretrukken utførelsesform angår den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for-

5 behandling av biomedisinske anordninger, slik som kontaktlinser, for å øke hydrofilisiteten til overflaten.

Mange anordninger og materialer som anvendes i forskjellige biomedisinske anvendelser krever visse egenskaper av bulken til anordningen eller materialet med

10 bestemte og separate egenskaper som kreves av overflaten. For eksempel har kontaktlinser foretrukket høy oksygenpermeabilitet gjennom linsen for å opprettholde god hornhinnehelse, men materialene som typisk fremviser eksepsjonelt høy oksygenpermeabilitet (f. eks. polysiloksaner) er hydrofobe og vil klebe seg til øyet. Således kan en kontaktlinse ha en kjerne eller bulkmateriale som er svært

15 oksygenpermeabelt og hydrofobt, og en overflate som er blitt behandlet eller belagt for å øke hydrofilisiteten, og dermed tillater at linsen fritt beveger seg på øyet.

For å modifisere hydrofilisiteten til et relativt hydrofobt kontaktlinsemateriale, kan kontaktlinsen behandles med en plasmabehandling. En høykvalitets

20 plasmabehandlingsteknikk er beskrevet i WO 96/31792 til Nicolson et al. Imidlertid krever noen plasmabehandlingsprosesser signifikante investeringer i utstyr. Videre krever plasmabehandling at linsen er tørr før eksponering for plasmaen. Således må linser som er våte fra foregående hydratiserings- eller ekstraksjonsprosesser tørkes, som medfører tørkeutstyrskostnader og ytterligere tid for den totale

25 linseproduksjonsprosessen. Følgelig er det et behov for en billig fremgangsmåte som konsekvent og permanent forandrer overflateegenskapene til polymert biomateriale, særlig oftalmiske linser slik som kontaktlinser. En særlig foretrukken fremgangsmåte vil være en som kan anvendes direkte på fuktige linser, dvs. uten å kreve innledende tørketriinn.

30

US patent nr. 5.518.767 og 5.536.573 til Rubner et al. beskriver fremgangsmåter for fremstilling av tolags p-type dopede elektrisk ledende polykationiske polymerer og polyanioner eller vannløselige, ikke-ioniske polymerer på glass-substrater. Omfattende kjemisk forhåndsbehandling av glass-substratene er beskrevet i nevnte Rubner-patenter.

WO 96/18498 beskriver en hydrofil artikkel for anvendelse i vandige miljøer, som inkluderer et substrat, et ionisk polymert lag på nevnte substrat og et ikke-ordnet polyelektrolyttbelegg ionisk bundet til nevnte polymere lag.

- 5 GB A 2 012 070 beskriver en kontaktlinse med et hydrofilt elektrolyttkompleks på linseoverflaten. Polyelektrolyttbelegget blir dannet ved behandling av en ionisk ladet linseoverflate med en løsning som inneholder en motsatt ladet ionisk polymer (krf. krav 1 og alle eksemplene). I denne publikasjonen sies det intet om belegging av ikke-ladete overflater med polyelektrolytter.

10

WO A 95 00618 beskriver vandige sammensetninger for behandling av kontaktlinser som omfatter en kationisk cellulosepolymer og polyetylenoksid. I denne publikasjonen nevnes det ikke et andre polyionisk materiale for dannelsen av et polyelektrolytt-dobbeltag.

15

US A 4,321,261 beskriver et hydrofilt belegg til kontaktlinser som har ioniske seter på linseoverflaten ved behandling med en løsning som inneholder en motsatt ladet hydrofil polymer.

- 20 Lag-etter-lag polyelektrolyttavsetningsfremgangsmåter beskrevet i patent- og litteraturreferansene angår generelt fremstilling av elektroniske anordninger og behandling av harde glass-substrater. Verdt å merke seg er at denne beskrivelsen indikerer at komplisert og tidsforbrukende forhåndsbehandling av substratet er påkrevet for å fremstille en overflate som har ladet, hydrofil eller hydrofob beskaffenhet for å
25 binde det polykationiske eller polyanioniske materialet på glass-substratet.

- Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for å øke hydrofilisiteten til overflaten til medisinske anordninger som er fremstilt av polymere materialer som har en uladet overflate ved å pålegge ett eller flere lag av en elektrolytt. Spesielt kan
30 fremgangsmåten anvendes for å øke hydrofilisiteten til kontaktlinser fremstilt av hydrofobe polysiloksaner med svært høy oksygenpermeabilitet. Fremgangsmåten er enkel, muliggjør behandling av våte innretninger og krever ikke signifikant investering i utstyr.

- 35 Foreliggende oppfinnelse angår således utførelsesformer gitt i de selvstendige kravene 1, 16 og 29-31.

Særlige utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse er gitt i de uselvstendige kravene 2-15, 17-28 og 32-33.

- Begrepet "biomedisinsk anordning", slik det anvendes heri, inkluderer et bredt spekter av anordninger anvendt i biologisk, medisinsk eller personlig pleie-industrien. Biomedisinsk anordning inkluderer, uten begrensning dertil, oftalmiske linser, legemiddelleveringsanordninger slik som orale osmotiske anordninger og transdermale anordninger, katetere, kontaktlinsedesinfeksjons- og vaskebeholdere, brystimplantater, "stents", kunstige organer og vev og lignende.
- "Oftalmiske linser", slik det anvendes heri, refererer til kontaktlinser (harde eller myke), intraokulære linser, øyebandasjer og kunstige hornhinner. I en foretrukken utførelsesform refererer en "oftalmisk linse" til linser som plasseres i intim kontakt med øyet eller tårefluidet, slik som kontaktlinser for synskorreksjon (f. eks. sfærisk, torisk, bifokal), kontaktlinser for modifisering av øyefarve, oftalmiske legemiddelleveringsanordninger, anordninger for beskyttelse av okulært vev (f. eks. oftalmiske linser for å fremme leging) og lignende. En særlig foretrukken oftalmisk linse er en kontaktlinse som kan brukes lenge, særlig kontaktlinser som kan brukes lenge for synskorreksjon.
- "Hydrofilisk", slik det anvendes heri, beskriver et materiale eller del derav som løses bedre i vann enn i fett. En "hydrofil overflate", slik det anvendes heri, refererer til en overflate som er mer hydrofilisk (dvs. mer lipofobisk) enn bulken eller kjernematerialet til en artikkel. Således beskriver en oftalmisk linse som har en hydrofil overflate en linse som har et kjernemateriale som har en viss hydrofilisitet omgitt, i det minste delvis, av en overflate som er mer hydrofilisk enn kjernen.
- "Polyion" eller "polyionisk materiale", slik det anvendes heri, refererer til et polymerisk materiale som inkluderer en pluralitet av ladede grupper, som inkluderer polyelektrolytter, p- og n-type dopede ledende polymerer. Polyioniske materialer inkluderer både polykationer (som har positive ladninger) og polyanioner (som har negative ladninger).

I. Beleggingsprosesser og materialer

A. Beleggingsprosesser

- 5 En utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er en fremgangsmåte for fremstilling av en oftalmisk linse som har et kjernemateriale og et overflatemateriale som inkluderer minst et bilag av polyioniske materialer, som inkluderer trinnene med å belegge kjernelinsen med et første polyionisk materiale, og derved binde det polyioniske materialet til kjernen for å danne en belagt linse; og bringe den belagte linsen i kontakt
10 med et andre polyionisk materiale som har motsatte ladninger til ladningene til det første polyioniske materialet, og dermed danne en kontaktlinse som har et polyelektrolytt bilag.

- Påføring av belegget kan utføres på flere måter. En beleggingsprosessutførelsesform
15 omfatter kun dypebeleggings- og dypperensningstrinn. En annen beleggingsprosessutførelsesform omfatter kun spraybeleggings- og sprayrensningstrinn. Imidlertid kan et antall alternativer som inkluderer forskjellige kombinasjoner av spray- og dypebeleggings- og rensningstrinn designes av fagmannen.

- 20 Et dypebeleggingsalternativ involverer trinnene med å påføre et belegg av et første polyionisk materiale på en kjernelinse ved å nedsenke linsen i en skylleløsning og eventuelt tørke nevnte linse. Denne fremgangsmåten blir deretter repetert ved anvendelse av et andre polyionisk materiale, med det andre polyioniske materialet som har ladninger motsatt ladningene til det første polyioniske materialet for å danne et
25 polyionisk bilag.

- Denne bilagsdannelsesprosessen kan gjentas et antall ganger for å fremstille et tykkere linsebelegg. Et foretrukket antall bilag er ca. 5 til ca. 20 bilag. Et mer foretrukket antall bilag er ca. 10 til ca. 15 bilag. Mens mer enn 20 bilag er mulig, har det blitt funnet at
30 delaminering kan finne sted i belegg som har et overdrevent antall bilag.

- Nedsenkningstiden for hvert av beleggene og skylletrinnene kan variere avhengig av et antall faktorer. Foretrukket finner nedsenkingen av kjernematerialet i polymerløsningen
35 sted i løpet av en periode på ca. 1 til 30 minutter, mer foretrukket ca. 2 til 20 minutter, og mest foretrukket ca. 1 til 5 minutter. Skyllingen kan utføres i ett trinn, men flere skylletrinn har blitt funnet å være svært effektivt. Skylling i en serie på ca. 2 til 5 trinn er

foretrukket, hvor hver nedsenking i skylleløsningen foretrukket tar ca. 1 til ca. 3 minutter.

En annen utførelsesform av beleggingsprosessen omfatter en serie av
5 spraybeleggingsteknikker. Denne prosessen inkluderer generelt trinnene med å påføre et belegg av et første polyionisk materiale på en kjernelinse ved å bringe linsen i kontakt med en første løsning av et første polyionisk materiale; skylle linsen ved å spraye linsen med en renseløsning; og eventuelt tørke linsen. På samme måte kan
10 dyppebeleggingsprosessen og spraybeleggingsprosessen deretter repeteres med et andre polyionisk materiale, hvor det andre polyioniske materialet har ladninger motsatt ladningene til det første polyioniske materialet.

Å bringe linsen i kontakt med løsningen, enten polyionisk materiale eller skylleløsning, kan utføres ved et antall fremgangsmåter. For eksempel kan linsen dyppes i begge
15 løsningene. Et foretrukket alternativ er å påføre løsningene i en spray- eller tåkeform. Selvfølgelig kan man tenke seg forskjellige kombinasjoner, f. eks. dypping av linsen i det polyioniske materialet fulgt av spraying av skylleløsningen.

Spraybeleggingen kan utføres via et antall fremgangsmåter kjente i litteraturen. For
20 eksempel kan et vanlig spraybeleggingsarrangement anvendes, dvs. flytende materiale sprayeres ved anvendelse av fluid, som kan eller kan ikke skje ved hevet trykk, gjennom en dyse med redusert diameter som rettes mot avsetningsstedet.

En annen spraybeleggingsteknikk omfatter anvendelsen av ultralydsenergi, f. eks. hvori
25 væsken atomiseres ved ultralydsvibreringer på en spraydannende tupp og derved forandres til en spray, som beskrevet i US patent nr. 5.582.348.

Enda en annen fremgangsmåte er elektrostatisk spraybelegging hvori en ladning overføres til fluidet eller dråpene for å øke effektiviteten til beleggingen, hvor et
30 eksempel er beskrevet i US patent nr. 4.993.645.

En ytterligere fremgangsmåte for atomisering av væske for spraybelegging omfatter kun mekanisk energi, f. eks. via å bringe væsken i kontakt med en høyhastighets stempeldel eller en høyhastighets roterende plate, som beskrevet i US patent nr. 4.923.123.

35

Enda en annen fremgangsmåte for fremstilling av mikrodåper for å spraye belegg omfatter anvendelsen av piezoelektriske elementer for å atomisere væsken. Eksempler

på spraybeleggingsteknikker og anordninger som anvender piezoelektriske elementer er beskrevet i US patent nr. 5.530.465, 5.630.793 og 5.624.608.

Noen av de tidligere beskrevne teknikker kan anvendes med luftassistanse eller hevet
5 løsningsstrykk. I tillegg kan en kombinasjon av to eller flere teknikker være mer
anvendelige når det gjelder noen materialer og betingelser.

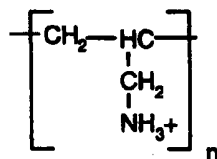
En foretrukken fremgangsmåte for spraypåføring omfatter dispergering av polyanion-
eller polykationløsningen ved anvendelse av en metrisk pumpe til et
10 ultralydsdispergeringshode. Polyionlaget blir sprayet slik at overflatedråpene koaleserer
over materialoverflaten. "Laget" kan deretter tillates å reagere innbyrdes i en tidsperiode
eller skylles umiddelbart med vann eller saltvann (eller annen løsning fri for polyanion
eller polykation).

15 B. Beleggingsmaterialer

1. Polvioniske materialer

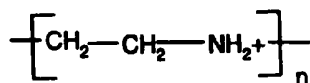
Et foretrukket første polvionisk materiale er et polykationisk materiale, dvs. en polymer
20 som har en pluralitet av positivt ladede grupper langs polymerkjeden. For eksempel kan
polykationiske materialer velges ut fra gruppen som består av:

(a) poly(allylaminhydroklorid) (PAH)



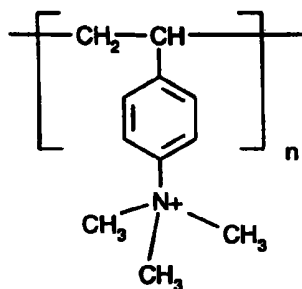
25

(b) poly(etylenimin) (PEI)



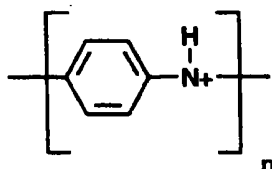
(c) poly(vinylbenzyltriämetylamin) (PVBT)

30



(d) polyanilin (PAN eller PANI) (p-type dopet) [eller sulfonert polyanilin]

5

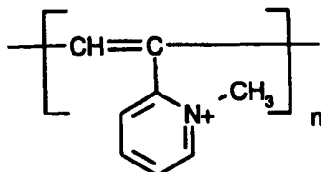


(e) polypyrrol (PPY) (p-type dopet)

10



(f) poly(pyridiniumacetylen)

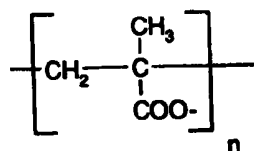


15 Et foretrukket andre polyionisk materiale er et polyanionisk materiale, dvs. En polymer som har en pluralitet av negativt ladede grupper langs polymerkjeden. For eksempel kan polyanioniske materialer velges fra gruppen som består av

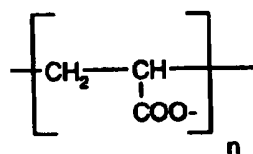
(a) polymetakrylsyre (PMA)

20

8

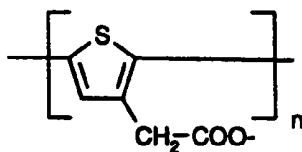


(b) polyakrylsyre (PAA)



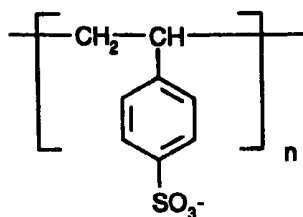
5

(c) poly(tiofen-3-eddiksyre) (PTAA)



10

(d) poly(4-styrenesulfonsyre) eller natrium poly(styrenesulfonat) (PSS eller SPS)



- 15 Den foregående listen er ment å være et eksempel, og er ikke uttømmende. Fagmannen vil være i stand til å velge ut et antall andre anvendelige polyioniske materialer, gitt beskrivelsen heri.

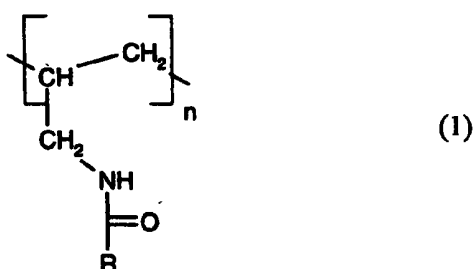
- Molekylvekten til det polyioniske materialet kan varieres for å forandre
- 20 beleggingskarakteristikkene, slik som beleggingstykkelse. Idet molekylvekten økes, økes generelt beleggingstykkelsen. Imidlertid, idet molekylvekten øker, øker problemene med håndtering. For å oppnå en balanse mellom beleggingstykkelse og materialhåndtering, har de polyioniske materialene foretrukket en gjennomsnittlig

molekylvekt basert på antall på ca. 10.000 til ca. 150.000. Mer foretrukket er molekylvekten M_n ca. 25.000 til ca. 100.000, og enda mer foretrukket 75.000 til 100.000.

5 **2. Polyallylaminer**

Et særlig foretrukket sett av polyioniske materialer anvendelige ifølge oppfinnelsen er derivater av et polyallylamin som har en gjennomsnittlig molekylvekt basert på vekt på minst 2000 som, basert på antall aminogrupeer i polyallylaminet, innbefatter fra ca. 1 til

10 99% enheter med formel



hvor R er C_2 - C_6 -alkyl som er substituert med to eller flere like eller forskjellige substituenten utvalgt fra gruppen som består av hydroksy, C_2 - C_5 -alkanoyloksy og C_2 - C_5 -alkylaminokarbonyloksy. R er foretrukket lineær C_3 - C_6 -alkyl, mer foretrukket lineær C_4 - C_5 -alkyl, og mest foretrukket n-pentyl som i hvert tilfelle er substituert som definert ovenfor.

Egnede substituenten av alkylradikal R er -OH, et radikal -O-C(O)- R_1 og/eller et radikal -O-C(O)-NH- R_1' hvor R_1 og R_1' er hver uavhengig av hverandre C_1 - C_4 -alkyl, foretrukket metyl, etyl eller n- eller iso-propyl, og mer foretrukket metyl eller etyl. Foretrukne substituenten av alkylradikalet R er hydroksy, acetyloksy, propionylloksy, n- eller iso-butanoyloksy, metylaminokarbonyloksy eller etylaminokarbonyloksy, særlig hydroksy, acetyloksy eller propionylloksy og spesielt hydroksy.

En foretrukken utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen angår enheter med formel (1), hvor R er lineær C_p -alkyl som innbefatter p like eller forskjellige ovenfornevnte substituenten, og p er 2, 3, 4, 5 eller 6, foretrukket 4 eller 5 og særlig 5. R er enda mer foretrukket C_p -alkyl som innbefatter p hydroksygrupper som kan delvis eller fullstendig være acetyliert, og p er 4 eller 5, særlig 5. Særlig foretrukne radikaler R

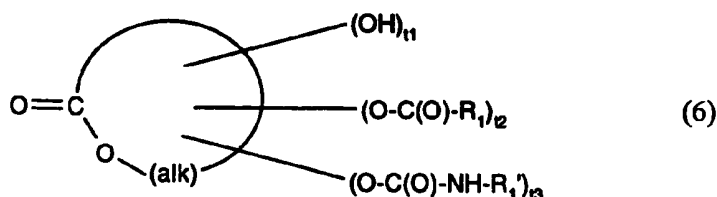
er 1,2,3,4,5-pentahydroksy-n-pentyl eller 1,2,3,4,5-pentahydroksy-n-pentyl hvori hydroksygruppene er delvis eller fullstendig acetyliert.

Polymerene ifølge oppfinnelsen er derivater av et polyallylamin som, basert på antall aminogru-
 5 pper i polyallylaminet, innbefatter fra ca. 1 til 99%, foretrukket fra 10 til 80%, mer foretrukket fra 15 til 75%, enda mer foretrukket 20 til 70% og spesielt 40 til 60%, enheter med formel (1). Polymerene ifølge oppfinnelsen er fordelaktig vannløselige.

En foretrukken gruppe polyallylaminpolymerer innbefatter minst 1%, mer foretrukket
 10 minst 5% og mest foretrukket minst 10%, av enheter med formel (1a), basert på antall aminogru-
 pper i polyallylaminet.

En foretrukken gruppe av polyallylaminpolymerer har en gjennomsnittlig molekylvekt basert på vekt på for eksempel 2000 til 1.000.000, foretrukket fra 3000 til 500.000, mer
 15 foretrukket fra 5000 til 150.000 og spesielt fra 7500 til 100.000.

Polyallylaminpolymerene kan fremstilles på en i og for seg kjent måte. For eksempel kan et polyallylamin som har en gjennomsnittlig molekylvekt basert på vekt på minst 2000 som innbefatter enheter med formel (1a) omsettes med et lakton med formel
 20



hvori (alk) er lineær eller forgrenet C₂-C₆-alkylen, summen av (t₁+t₂+t₃) er minst 1, og R₁ og R₁' er som definert ovenfor, for å gi en polyallylaminpolymer som innbefatter enheter med formel (1) og (1a).

25 Reaksjonen mellom polyallylaminet og laktonet kan utføres på en i og for seg kjent måte; for eksempel blir polyallylaminet omsatt med laktonet i et vandig medium ved en temperatur fra ca. 20 til 100°C og foretrukket 30 til 60°C. Mengden enheter med formel (1) i sluttpolymeren bestemmes ved støkiometrien til reaktantene. Laktonene med
 30 formel (6) er kjente eller kan fremstilles ifølge kjente fremgangsmåter. Forbindelser med formel (6) hvori t₂ eller t₃ er ≥ 1 er for eksempel tilgjengelige ved å omsette den respektive hydroksyforbindelsen med formel (6) med en forbindelse R₁-C(O)X eller R₁'-

NCO under betingelser godt kjente i litteraturen. Polyallylaminutgangsmaterialene med forskjellige molekylvekter er kommersielt tilgjengelige f. eks. i form av hydrokloridet. Nevnte hydroklorid blir først omdannet til det frie aminet, for eksempel ved behandling med en base, for eksempel med natrium- eller kaliumhydroksidløsning.

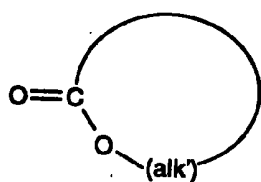
5

Polyallylaminer som innbefatter ytterligere modifikatorenheter kan fremstilles ved å tilsette til reaksjonsblandingen av polyallylamin og forbindelsen med formel (6) simultant eller foretrukket suksessivt en eller flere forskjellige grupper, for eksempel fra gruppen av

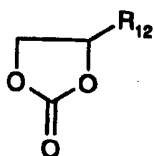
10



(6a)



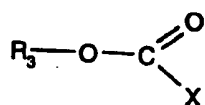
(6b),



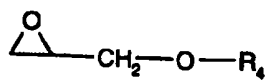
(6c),



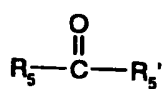
(6d),



(6e),



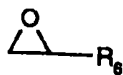
(6f),



(6g),



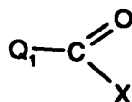
(6h),



(6i),



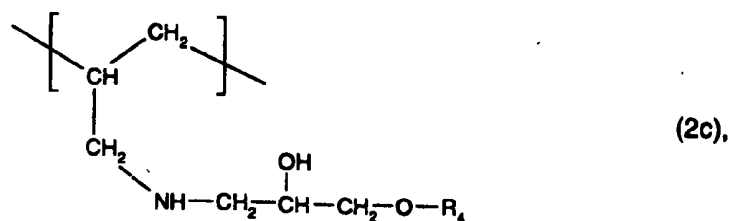
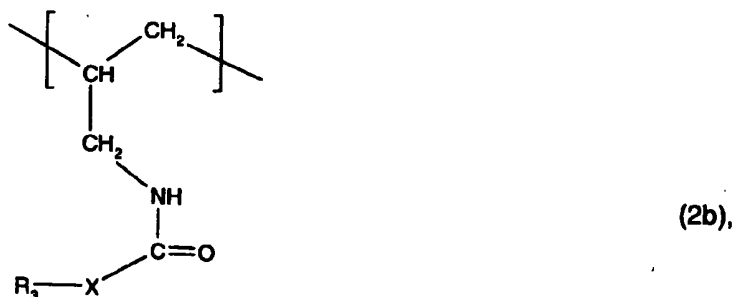
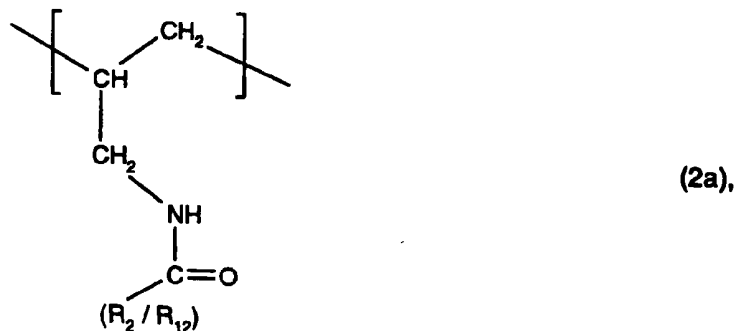
(6j), eller

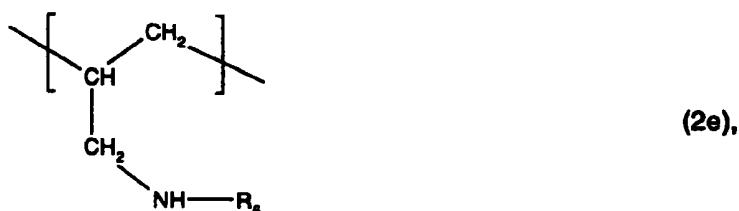
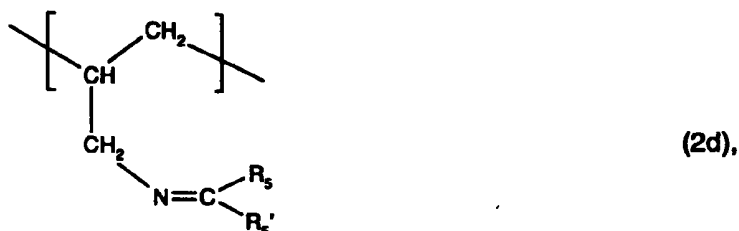


(6k),

hvor X er halogen, foretrukket klor, (alk') er C_1 - C_{12} -alkylen, R_{12} er hydrogen eller C_1 - C_2 -alkyl, foretrukket hydrogen eller metyl, og R_3 , R_4 , R_5 , R_5' , R_6 og Q_1 er som definert ovenfor. Reaksjonen forløper for eksempel i en vandig løsning ved romtemperatur eller ved hevet temperatur ved for eksempel 25 til 60°C og gir polymerer som innbefatter enheter med formel (2a) [med forbindelser med formlene (6a), (6b) eller (6c)], enheter med formel (2b) [med forbindelser med formlene (6d), (6e)], enheter med formel (2c) [med forbindelser med formel (6f)], enheter med formel (2d) [med forbindelser med formel (6g)] eller enheter med formel (2e) [med forbindelser med formlene (6h), (6i), (6j), (6k)].

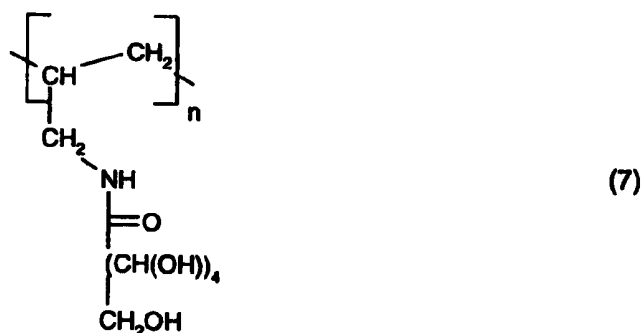
10





Siden reaksjonen mellom aminogruppene til polyallylaminet og forbindelsene med
 5 formlene (6) eller (6a) - (6k) forløper i forskjellige mengder, blir strukturen til de
 modifiserte polymerene bestemt først og fremst ved støkiometrien til reaktantene som
 anvendes i reaksjonen.

Et særlig foretrukket polyionisk materiale er polyallylaminglukonlaktone, som vist i
 10 formel 7. Særlig foretrukket er et polyallylamin hvori ca. 20 til 80% av aminogruppene
 er blitt omsatt med delta-glukolaktone for å gi R-grupper med formelen vist i formel 7.



I en foretrukket utførelsesform involverer overflatebehandlingsmetodene ifølge
 15 oppfinnelsen trinnene (a) påføre et belegg av et kationisk PEI, (b) påføre et belegg av et
 anionisk PAA, og (c) påføre et kationisk lag av polyallylaminglukonlaktone. I en annen
 foretrukket utførelsesform blir trinnene (b) og (c) repetert et antall ganger, foretrukket
 ca. 2 til 7 ganger, mer foretrukket ca. 3 til 5 ganger.

C. Beleggingsfunksjoner, karakteristikk og teori

I tillegg til den ladede beskaffenheten av det polyioniske materialet, kan et bredt spekter
 5 av polyioniske materialer anvendes ved fremstilling av et bredt spekter av
 produkttegenskaper. For eksempel er særlig foretrukne polyioniske materialer for utvidet
 bruk kontaktlinser hydrofile, eller de som genererer et hydrofilt overflatebelegg, for å
 inhibere festing av linsen til overflate av brukerens øyne. En annen klasse av
 polyioniske materialer anvendelige for biomedisinsk anvendelse generelt, og oftalmiske
 10 linser spesielt, er de som fremviser antimikrobielle egenskaper. Antimikrobielle
 polyioniske materialer inkluderer polykvaternære ammoniumforbindelser, slik som de
 som er beskrevet i US patent nr. 3.931.319 til Green et al. (f. eks. POLYQUAD). Enda
 en annen klasse polyioniske materialer anvendelige for oftalmiske linser er de som har
 strålingsabsorberende egenskaper, slik som synlighetstonemidler, irisfarvemodifiserende
 15 farvestoffer og ultrafiolett (UV) lys tonende farvestoffer. Enda et ytterligere eksempel på
 anvendelige beleggingsmaterialer er de polyioniske materialene som inhiberer eller
 induserer cellevekst. Cellevekstinhibitorer vil være anvendelige i anordninger som
 eksponeres for kroppsvæv i en forlenget brukstid med det formål å fjerne (f. eks.
 katetere), mens cellevekstinduserende polyioniske materialer vil være anvendelige i
 20 permanente implantatanordninger (f. eks. kunstige hornhinner). Enda en potensiell
 funksjonell klasse av beleggingsmaterialer er de som absorberer stråling, f. eks.
 ultrafiolett (UV) lys blokkerere. Det er et antall andre biomedisinske applikasjoner av de
 foreliggende beleggingsprosessene, og en fagmann kan avlede disse uten å fjerne seg fra
 ånden eller omfanget av den foreliggende oppfinnelsen.

25 Fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen gjør det mulig å produsere en oftalmisk linse som
 har et kjernemateriale og et overflatebelegg. Overflatebelegget inkluderer minst et lag av
 polyelektrolytt, og i en foretrukken utførelsesform minst et bilag. Et bilag inkluderer et
 første polyionisk materiale som er bundet til kjernematerialet og et andre polyionisk
 30 materiale, som har ladninger motsatt ladningene til det første polyioniske materialet, og
 som er bundet til det første polyioniske materialet.

Det er uventet blitt funnet at polymeriske materialer som ikke har noen teoretisk ionisk
 ladning på deres overflate, eller ingen vesentlig mengde av virkelig ladning, kan
 35 belegges i henhold til den foreliggende oppfinnelsen. Beskrivelser i den elektroniske
 industrien på fremgangsmåter for dyppebelegging av elektroniske komponenter i
 løsninger av polyioniske materialer indikerer at svært ladede overflater (f. eks. glass)

kreves for tilfredsstillende festing av ladede polymere materialer. Imidlertid er det blitt funnet at multiple lag av slitasjeresistente belegg kan avsettes på kontaktlinseoverflater som ikke er svært ladet, og også på overflater som ikke har noen vesentlig teoretisk ladningstetthet. Det var svært uventet å finne at ingen forhåndsbehandlinger (f. eks. plasma) var påkrevet for å generere ladninger på linsens overflate for å sikre at de ladede polymerene festet til linseoverflaten.

Således er en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen rettet mot belegging av kjernelinsematerialer som har en overflateladningstetthet i området til kontaktlinser (særlig siloksaninneholdende linser) i fravær av forutgående overflatebehandlinger. Således er en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen rettet mot å belegge kjernelinsematerialer som har en overflateladningstetthet som er i det vesentlige uendret, dvs. mindre enn en overflateladningstetthet på et materiale som på forhånd er blitt behandlet for å øke ladningstettheten.

Mens den beskrevne oppfinnelsen ikke er begrenset til teorien utviklet for å støtte dette uventede resultatet, er en foreslått teori presentert heri for at leseren bedre skal forstå oppfinnelsen. Den elektroniske komponentbehandlingslitteraturen beskriver at omfattende overflateprepareringsprosesser er påkrevet for å fremstille en svært positivt eller negativt ladet overflate som vil tiltrekke seg motsatt ladede grupper på et polyionisk beleggingsmateriale. Imidlertid er det uventet blitt funnet at disse omfattende forhåndsbehandlingsprosessene er unødvendige for oftalmiske linser, og i virkeligheten at uladede eller i det vesentlige uladede overflater kan belegges ved å bringe den uladede overflaten i kontakt med en svært ladet polyionisk bestanddel. I lys av denne uventede oppdagelsen, er det antatt at et svært lite antall ladninger kan eksistere i en forbigående eller permanent dispers tilstand i et hvilket som helst materiale, slik som et kjernelinsemateriale, og det er dette lille antallet ladninger som muliggjør at det svært ladede polyioniske materialet bindes til kjernelinsematerialet.

En foreslått forklaring er at kjernelinsematerialet har en lav tetthet av forbigående negative ladninger på overflaten, samtidig som det polykationiske materialet (bundet til nevnte overflate) har en høy tetthet av permanente positive ladninger langsmed polymerryggraden. Mens det er svært få negative ladninger, og ladningene er forbigående av type (dvs. en bestemt lokalitet er kun ladet i en liten tidsperiode), uansett er det antatt at i det vesentlige alle negative ladninger er tilknyttet en positiv ladning på det polykationiske materialet.

Videre er det antatt at det totale antallet forbigående eller permanente negative ladninger over linseoverflaten ikke forandres vesentlig med tiden, dvs. den negative ladningstettheten på overflaten er i det vesentlige konstant, men posisjonen eller stedet kan være forbigående. Således, mens den negative ladningen kan være forbigående, dvs. ladningen kommer og går over overflaten over tid, er det totale antallet ladninger i det vesentlige konstant. I lys av de uventede eksperimentelle resultatene er det teoretisert at stedet for de negative ladningene på overflaten er forbigående, den forbigående beskaffenheten er ikke et problem for polykationisk bindingsstyrke (dvs. lagringsvarighet) fordi idet en negativ ladning forsvinner, og en ionisk binding mistes, oppstår en annen negativ ladning et annet sted, og en annen ionisk binding dannes med det polykationiske materialet.

Alternativt kan ladningene på overflaten av linsepolymeren være permanent, men svært dispers. Igjen, selv om ladningstettheten er teoretisk svært lav, enten den er permanent eller forbigående av type, er det uventet blitt funnet at denne svært lave ladningstettheten er fremdeles tilstrekkelig til at polyelektrolyttmaterialet bindes til overflaten av linsen med tilstrekkelig styrke for oftalmiske anvendelser. Dette innebærer at etterfølgende vasking og desinfisering av linsen, så vel som bruk og håndtering av linsen, med tilknyttet og uunngåelig overflateslitasje, ikke i det vesentlige skader polyelektrolyttbelegget ifølge oppfinnelsen.

Imidlertid, for å kompensere for den lave ladningstettheten på kjernelinsepolymeren, er ladningstettheten på det polyioniske beleggingsmaterialet foretrukket relativ høy.

Ladningstettheten på det polyioniske materialet kan bestemmes ved hjelp av et antall fremgangsmåter kjente i litteraturen. For eksempel kan ladningstettheten bestemmes ved Streeming Zeta Potential.

D. Løsningskarakteristikker og anvendelser

Konsentrasjonen av spray- eller dyppeløsningen kan variere avhengig av det bestemte polyioniske materiale som er involvert, den ønskede beleggingstykkelsen og et antall andre faktorer. Imidlertid er det generelt foretrukket å formulere en relativt fortynnet vandig løsning av polyionisk materiale. En foretrukken polyionisk materialkonsentrasjon er ca. 0,001 til ca. 0,25 vekt-%, mer foretrukket ca. 0,005 til ca. 0,10%, og mest foretrukket ca. 0,01 til ca. 0,05%.

For å holde polyioniske materialet i en svært ladet tilstand, bør pH'en til den fortynnede polyioniske løsningen holdes ved ca. 2 til ca. 5, mer foretrukket ca. 2,5 til ca. 4,5.

5 Skylleløsningen er foretrukket en vandig løsning bufret ved en pH på ca. 2 til ca. 7, mer foretrukket ca. 2 til ca. 5, og enda mer foretrukket ca. 2,5 til ca. 4,5, for å øke bindingen mellom det polyioniske materialet og kjernen eller underliggende polyionisk materiale.

Delvis tørking eller fjerning av overskudd skylleløsning fra overflaten mellom løsningsanvendelsene kan utføres ved et antall fremgangsmåter kjent i litteraturen. Mens
10 linsen kan bli delvis tørket kun ved at linsen holdes i en luftatmosfære i en viss tidsperiode, er det foretrukket å akselerere tørkingen ved anvendelse av en mild strøm av luft på overflaten. Strømningshastigheten kan justeres som en funksjon av styrken av materialet som tørkes og den mekaniske festingen av materialet (dvs. overdrevne strømningshastigheter kan skade linsen eller drive bort linsen fra apparaturen).

15 Det bør bemerkes at det ikke er noe krav å tørke linsen fullstendig. "Delvis tørking"-trinnet, slik det anvendes heri, refererer til en fjerning av dråper av løsning som holdes fast på linseoverflaten, heller enn en uttørking av linsen. Således er det foretrukket å tørke kun i et omfang som fjerner eventuelt vann eller løsningsfilm på overflaten.

20 Tykkelsen av belegget kan justeres ved tilsetning av ett eller flere salter, slik som natriumklorid, til den polyioniske løsningen. En foretrukket saltkonsentrasjon er ca. 0,1 til ca. 2,0 vekt-%. Idet saltkonsentrasjonen økes, inntar elektrolytten en mer kuleformet konformasjon. Imidlertid, hvis konsentrasjonen heves for mye, vil polyelektrolytten ikke
25 bli avsatt tilfredsstillende, hvis i det hele tatt, på linseoverflaten. En mest foretrukken saltkonsentrasjon er ca. 0,7 til ca. 1,3 vekt-%.

Tykkelsen til belegget kan bestemmes ved tilsetning av et farvestoff til den polyioniske løsningen, f. eks. metylenblå farve. Økninger i synlig lys absorpsjon korrelerer med
30 økning i beleggingstykkelse. I tillegg kan ellipsometrimålinger anvendes for å måle beleggingstykkelsen. For hydrofil overflatemodifikasjon gir måling av kontaktvinkelen til vann påført overflaten en relativ indikasjon på overflatehydrofilisiteten. Idet kontaktvinkelen reduseres, øker hydrofilisiteten.

II. Egnede oftalmiske linsekjernematerialer

Det polymeriske materialet som danner kontaktlinsene anvendt ifølge foreliggende oppfinnelse kan være et hvilket som helst av et bredt spekter av polymeriske materialer.

5 Imidlertid er en foretrukken gruppe materialer de materialene som er svært oksygenpermeable, slik som fluor- eller siloksaninnholdende polymerer. Spesielt er de polymeriske materialene beskrevet i US patent nr. 5.760.100 til Nicolson et al., 2. juni 1998, eksempel på en gruppe og beskrivelsen av dette patentet er innbefattet heri med referanse. For å gjøre det lettere for leseren, er eksempler på egnede materialer lagt fram
10 heri uten begrensninger dertil.

A. Materiale "A"

En utførelsesform av et egnet kjernemateriale for de foreliggende oftalmiske linsene er
15 en kopolymer dannet fra følgende monomeriske og makromeriske komponenter:

(a) ca. 5 til ca. 94 tørrvekt-% av en makromer som har segmentet med formelen



20

hvor

PDMS er et divalent poly(disubstituert siloksan),
ALK er en alkylen eller alkylenoksygruppe som har minst 3 karbonatomer,
DU er en diuretaninnholdende gruppe,
25 PAO er et divalent polyoksyalkylen, og
CP er utvalgt fra akrylater og metakrylater,

hvori nevnte makromer har en gjennomsnittlig molekylvekt basert på antall på 2000 til 10.000;

30

(b) ca. 5 til ca. 60 vekt-% metakryloksypropyltris(trimetylsiloksy)silan;

(c) ca. 1 til ca. 30 vekt-% av en akrylat eller metakrylatmonomer; og

35 (d) 0 til 5 vekt-% tverrbindingmiddel,

med vektprosentangivelser basert på tørrvekten av polymerkomponentene.

Et foretrukket polysiloksanmakromersegment er definert ved formelen



5

hvor

PDMS er et divalent poly(disubstituert siloksan);

CP er et isocyanatoalkylakrylat eller metakrylat, foretrukket isocyanatoetyl-metakrylat, hvor uretanguppen er bundet til det terminale karbonet på PAO-gruppen;

10 PAO er et divalent polyoksyalkylen (som kan være substituert), og er foretrukket et polyetylenoksid, dvs. $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)_m\text{CH}_2\text{CH}_2-$ hvor m kan variere fra ca. 3 til ca. 44, mer foretrukket ca. 4 til ca. 24;

DU er et diuretan, som foretrukket inkluderer en syklisk struktur,

hvor et oksygen av uretanbindingen (1) er bundet til PAO-gruppen og et oksygen av

15 uretanbindingen (2) er bundet til ALK-gruppen; og

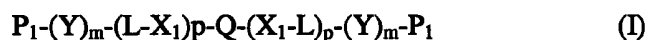
ALK er en alkylen eller alkylenoksygruppe som har minst 3 karbonatomer, foretrukket en forgrenet alkylengruppe eller en alkylenoksygruppe som har 3 til 6 karbonatomer, og mest foretrukket en sek-butyl (dvs. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$) gruppe eller en etoksypropoksygruppe (f. eks. $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$).

20

B. Materiale "B": Polysiloksan-innbefattende perfluoralkyletere

Materiale "B" makromer er definert ved formelen (I):

25



hvor

hver P₁, uavhengig av hverandre, er en friradikalpolymeriserbar gruppe;

hver Y, uavhengig av hverandre, er $-\text{CONHCOO}-$, $-\text{CONHCONH}-$, $-\text{OCONHCO}-$,

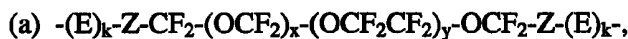
30 $-\text{NHCONHCO}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NHCOO}-$ eller $-\text{OCONH}-$;

m og p, uavhengig av hverandre, er 0 eller 1;

hver L, uavhengig av hverandre, er et divalent radikal av en organisk forbindelse som har opp til 20 karbonatomer;

35 hver X₁, uavhengig av hverandre, er $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NHCOO}-$ eller $-\text{OCONH}-$; og

Q er et bivalent polymerfragment som består av segmentene:



hvor

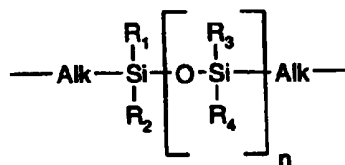
5 $x + y$ er et tall i området 10 til 30;

hver Z, uavhengig av hverandre, er et divalent radikal som har opp til 12 karbonatomer eller Z er en binding;

hver E, uavhengig av hverandre, er $-(OCH_2CH_2)_q-$, hvor q har en verdi på fra 0 til 2, og hvor bindingen -Z-E- representerer sekvensen $-Z-(OCH_2CH_2)_q-$; og

10 k er 0 eller 1;

(b)



hvor

15 n er et heltall fra 5 til 100;

Alk er alkylen som har opp til 20 karbonatomer;

80-100% av radikalene R_1 , R_2 , R_3 og R_4 , uavhengig av hverandre, er alkyl, og 0-20% av radikalene R_1 , R_2 , R_3 og R_4 , uavhengig av hverandre, er alkenyl, aryl eller cyanoalkyl; og

20

(c) C_2-R-X_2 ,

hvor

R er et divalent organisk radikal som har opp til 20 karbonatomer, og

25 hver X_2 , uavhengig av hverandre, er $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHCONH-$, $-COO-$, $-OCO-$, $-NHCOO-$ eller $-OCONH-$;

med den betingelsen at det må minst være et av hvert segment (a), (b) og (c) i Q, at hvert segment (a) eller (b) har et segment (c) bundet til seg, og at hvert segment (c) har et segment (a) eller (b) bundet til seg.

30

Antallet segmenter (b) i polymerfragmentet Q er foretrukket større enn eller lik antallet segmenter (a). Forholdet mellom antallet segmenter (a) og (b) i polymerfragmentet Q er

foretrukket 3:4, 2:3, 1:2 eller 1:1. Molarforholdet mellom segmenter (a) og (b) i polymerfragmentet Q er mer foretrukket 2:3, 1:2 eller 1:1.

Midlere molekylvekt av polymerfragmentet Q er i området fra ca. 1000 til ca. 20.000, foretrukket i området ca. 3000 til ca. 15.000, særlig foretrukket i området fra ca. 5000 til ca. 12.000.

Totalt antall segmenter (a) og (b) i polymerfragmentet Q er foretrukket i området 2 til ca. 11, særlig foretrukket i området 2 til ca. 9, og spesielt i området 2 til ca. 7. Den minste polymerenheten Q er foretrukket sammensatt av et perfluorsegment (a), et siloksansegment (b) og et segment (c).

C. Materiale "C"

Material "C" polymerer dannes ved polymerisering av polymeriserbare makromerer som inneholder frie hydroksylgrupper. Makromerer som er for eksempel bygd opp fra en aminoalkylert polysiloksan som er derivatisert med minst en polyolkomponent som inneholder en umettet polymeriserbar sidekjede er beskrevet. Polymerene kan fremstilles på den ene siden fra makromerer ifølge oppfinnelsen ved homopolymerisasjon. Makromerene som er nevnt kan videre blandes og polymeriseres med en eller flere hydrofile og/eller hydrofobe komonomerer. En særlig egenskap ved makromerene ifølge oppfinnelsen er at de fungerer som elementet som kontrollerer mikrofaseseparasjonen mellom utvalgte hydrofile og hydrofobe komponenter i et tværbundet sluttprodukt. Den hydrofile/hydrofobe mikrofaseseparasjonen er i området på mindre enn 300 nm. Makromerene blir foretrukket tværbundet i fasegrensen mellom for eksempel en akrylatkomonomer på den ene siden og en umettet polymeriserbar sidekjede av polyoler bundet til polysiloksan på den andre siden, ved kovalente bindinger og ytterligere ved reversible fysiske interaksjoner, for eksempel hydrogenbroer. Disse dannes for eksempel ved et antall amid- eller uretangerupper. Den kontinuerlige siloksanfasen som eksisterer i fasesammensetningen har den effekten at den fremstiller en overraskende høy permeabilitet for oksygen.

Material "C" polymerene dannes ved polymerisering av en makromer som inneholder minst et segment med formelen (I):

35



hvor

(a) er et polysiloksansegment,

(b) er et polyolsegment som inneholder minst 4 C-atomer,

5 Z er et segment (c) eller en gruppe X_1 ,

(c) er definert som X_2-R-X_2 , hvor

R er et bivalent radikal av en organisk forbindelse som har opp til 20 C-atomer og hver X_2 uavhengig av hverandre er et bivalent radikal som inneholder minst en karbonylgruppe,

10 X_1 er definert som X_2 , og

(d) er et radikal med formelen (II):



15 hvor

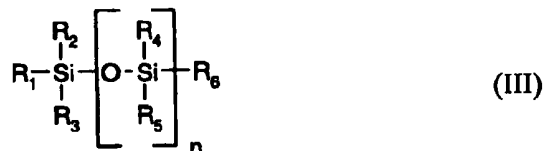
P_1 er en gruppe som kan polymeriseres av frie radikaler;

Y og X_3 uavhengig av hverandre er et bivalent radikal som inneholder minst en karbonylgruppe;

k er 0 eller 1; og

20 L er en binding eller et divalent radikal som har opp til 20 C-atomer av en organisk forbindelse.

Et polysiloksansegment (a) er avledet fra en forbindelse med formelen (III):



25

hvor

n er et heltall fra 5 til 500;

99,8-25% av radikalene R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 og R_6 uavhengig av hverandre er alkyl og

0,2-75% av radikalene R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 og R_6 uavhengig av hverandre er delvis

30 fluorinert alkyl, aminoalkyl, alkenyl, aryl, cyanoalkyl, alk-NH-alk-NH₂ eller

alk-(OCH₂)_m-(OCH₂)_p-OR₇,

R₇ er hydrogen eller lavere alkyl, alk er alkylen, og

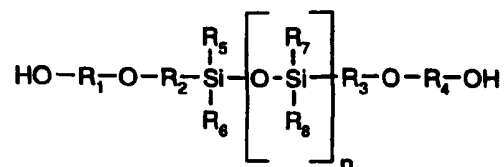
m og p uavhengig av hverandre er et heltall fra 0 til 10, et molekyl som inneholder minst en primær amino- eller hydroksylgruppe.

Alkenyloksygruppene $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m$ og $-(\text{OCH}_2)_p$ i siloksanet med formelen (III) er enten fordelt tilfeldig i et ligand $\text{alk}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-(\text{OCH}_2)_p-\text{OR}_7$ eller er distribuert som blokker i en kjede.

Et polysiloksansegment (a) er bundet totalt 1-50 ganger, foretrukket 2-30 ganger, og spesielt 4-10 ganger, via en gruppe Z med et segment (b) eller et annet segment (a), hvor Z i en a-Z-a sekvens alltid er et segment (c). Bindingssetet i et segment (a) med en gruppe Z er en amino- eller hydroksylgruppe redusert med et hydrogen.

D. Materiale "D"

Et annet anvendelig kjernemateriale omfatter polymerisasjonen av en siloksaninneholdende makromer som dannes fra en poly(dialkylsiloksan)-dialkoksyalkanol som har følgende struktur:



hvor

n er et heltall fra ca. 5 til ca. 500, foretrukket ca. 20 til 200, mer foretrukket ca. 20 til 100;

radikalene R_1 , R_2 , R_3 og R_4 , uavhengig av hverandre, er lavere alkyl, foretrukket

C_1 - C_6 alkyl, mer foretrukket C_1 - C_3 alkyl, hvori i en foretrukket utførelsesform det totale antallet karbonatomer i R_1 og R_2 eller i R_3 og R_4 er større enn 4; og

R_5 , R_6 , R_7 og R_8 er, uavhengig av hverandre, lavere alkyl, foretrukket C_1 - C_6 alkyl, mer foretrukket C_1 - C_3 alkyl.

Den generelle strukturen av material D makromeren følger:

AKRYLAT-LINK-ALK-O-ALK-PDAS-ALK-O-ALK-LINK-AKRYLAT

hvor AKRYLAT er utvalgt fra akrylater og metakrylater; LINK er utvalgt fra uretaner og diuretanbindinger, ALK-O-ALK er som definert ovenfor (R_1 -O- R_2 eller R_3 O- R_4), og PDAS er et poly(dialkylsiloksan).

- 5 For eksempel kan en material D makromer fremstilles ved å omsette isoforondiisocyanat, 2-hydroksyetyl(met)akrylat og en poly(dialkylsiloksan)-dialkoksyalkanol under nærvær av en katalysator.

III. Biomedisinske produkter

10

I tillegg til de belagte oftalmiske linsene beskrevet tidligere, kan den foreliggende oppfinnelsen anvendes på alternative måter i biomedisinske (f. eks. oftalmisk linse) fremstillingsomgivelser. For eksempel kan et eller flere polyioniske materialer tilsettes den oftalmisk kompatible løsningen hvori en kontaktlinse lagres etter produksjon.

- 15 Etterfølgende støping av en kontaktlinse kan linsen utsettes for flere etterstøpingsbehandlinger, som inkluderer for eksempel ytterligere herdetrinn, ekstraksjon, inspeksjon og kanting. Til slutt vil linsen bli plassert i en beholder eller emballasje med en steril, oftalmisk kompatibel løsning for lagring. I henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan et polyionisk materiale tilsettes lagringsløsningen, enten
- 20 før eller etter sterilisering. I en foretrukken utførelsesform blir en lagringsløsning som inkluderer et polyionisk materiale tilsatt linsebeholderen sammen med kontaktlinse, beholderen forsegles, og beholderen gjøres til gjenstand for en steriliseringsprosess (f. eks. autoklaving).

- 25 Således er en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen et oftalmisk produkt som inkluderer en pakning som har en kontaktlinse og en steril oftalmisk kompatibel løsning, som inkluderer et polyionisk materiale, et tonisitetstjusterende middel (f. eks. natriumklorid for å fremstille en i det vesentlige isoton løsning) og vann.

- 30 Et annet eksempel på en anvendelse av den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe et middel for å feste materialer til overflaten på en biomedisinsk anordning. Mer spesifikt kan fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen anvendes for å danne et polyionisk belegg på en biomedisinsk anordning, og et annet materiale kan deretter festes til det polyioniske belegget via et antall metoder, slik som kjemisk reaksjon via funksjonelle
- 35 grupper.

For eksempel kan et poly(etylenimin) [PEI] belegg avsettes på overflaten til en kontaktlinse via fremgangsmåter beskrevet heri. Ved anvendelse av aminfunksjonelle grupper kan et annet materiale (f. eks. hyaluronsyre), som har kjemiske grupper reaktive med amingrupper, bli kjemisk bundet til PEI-belegget.

5

Således er enda en annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for å forandre overflaten til et materiale ved å påføre et polyionisk belegg som har funksjonelle grupper på overflaten og deretter bringe det polyioniske belegget i kontakt med et andre beleggingsmateriale som har grupper reaktive med de funksjonelle gruppene, og derved kjemisk reagere gruppene og binde det andre beleggingsmaterialet til det polyioniske materialet. Helt klart kan et antall overflatebehandlingsregimer bli anvist gitt beskrivelsen av denne doble behandlingsfremgangsmåten, og slike regimer er innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelsen.

15

Enda en ytterligere utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen angår innsettelse av intraokulære linser på øyet. Intraokulære linser (IOL'er), slik det anvendes heri, inkluderer linser som er designet for å erstatte krystallinsen i kapselsekken til øyet (f. eks. anvendt i kataraktkirurgi) og refraktive linser designet for synskorreksjon og plassert i det bakre eller foranliggende kammeret til øyet. Polyioniske materialer og fremgangsmåter beskrevet heri kan anvendes for å belegge de innsatte styrerne, stemplene, utløser- og IOL-montasjene for å redusere friksjonen eller øke smøringen. Økt smøring kan redusere problemene som øyeleger erfarer når de prøver å sette inn IOL på øyet.

25

IV. Fremstillingsprosesser

Foreliggende oppfinnelse kan også anvendes mer generelt ved fremstilling av biomedisinske artikler, slik som oftalmiske linser, sårbandasjer, transdermale legemiddelleveringsanordninger og lignende polymerbaserte materialer.

30

For eksempel kan den foreliggende oppfinnelsen anvendes for å overflatebehandle en fikstur som støtter en artikkel i løpet av en produksjonsprosess. Overflatebehandlingen kan være anvendelig til å øke smøreevnen til overflatene til fiksturen som kontakter artikkelen og derved redusere festing eller fremme separasjon av artikkelen fra fiksturen. Alternativt kan overflatebehandlingen øke festingen eller tiltrekningen mellom fiksturoverflaten og artikkelen, og derved hjelpe til i å holde artikkelen tilbake på

35

fiksturen i løpet av et transport- eller indekseringstrinn i fremstillingsprosessen. Et antall andre funksjoner av overflatebehandlingen kan anvises, slik som antimikrobiell aktivitet og veksthemming.

- 5 Således er en annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen en fikstur for å støtte en artikkel som er belagt med et polyionisk materiale. Fiksturoverflaten bør dannes fra et materiale som har en pluralitet av forbigående eller permanente ladninger på eller nær overflaten av materialet. Det polyioniske materiale kan festes til overflaten ved kontakt dermed via et antall fremgangsmåter beskrevet ovenfor.

10

Andre eksempler på anvendelse av den foreliggende oppfinnelsen i et fremstillingsoppsett omfatter belegging av en støpeform for å definere formen til en artikkel. Støpeformen kan belegges av flere grunner, som inkluderer viktig rask-frigivning fra den støpte artikkelen etter artikkelen er dannet. Støpeformen kan belegges
15 ved en hvilken som helst av de tidligere beskrevne fremgangsmåtene. Derfor er en annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen en støpeform for fremstilling av en artikkel, som inkluderer et materiale som har en pluralitet av forbigående eller permanente ladninger på eller nær overflaten av materialet og et overflatebelegg som inkluderer et polyionisk materiale som er bundet til kjernematerialet.

20

- Enda en annen fremgangsmåte for å anvende den foreliggende teknologien ved fremstilling av et fremstillingsoppsett kan angis som overføringspoding av et polyionisk belegg. I denne utførelsesformen blir støpeformen belagt med et polyionisk materiale som beskrevet ovenfor, men minst en del av belegget blir overført fra støpeformen når
25 det flytende støpematerialet (f. eks. polymeriserbart materiale) dispergeres i støpeformen for dannelse av den faste artikkelen. Således er en annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å danne en artikkel og belegge artikkelen ved overføringspoding av et beleggingsmateriale fra støpeformen hvori artikkelen ble fremstilt. Denne fremgangsmåten inkluderer trinnene med å påføre et
30 belegg av et polyionisk materiale til en støpeform ved å bringe minst en del av støpeformen i kontakt med en løsning av polyionisk materiale, dispergere et flytende støpemateriale i støpeformen, derved bringe nevnte flytende støpemateriale i kontakt med nevnte belegg, tillate det støpte belegget å komme i kontakt med det flytende støpematerialet i en tilstrekkelig tid til at minst en del av belegget overføres fra
35 støpeformen til støpematerialet og forårsake at det flytende støpematerialet herder (f. eks. ved polymerisasjon via anvendelse av UV-lys).

Foregående beskrivelse vil gjøre det mulig for fagmannen å praktisere oppfinnelsen. For bedre å gjøre leseren i stand til å forstå de spesifikke utførelsesformene og fordelene derav, foreslås referanse til følgende eksempler.

5 **EKSEMPEL 1**

Siloksaninneholdende kontaktlinser ble fremstilt i det vesentlige i henhold til beskrivelsen angående "Materiale B" beskrevet i WO 96/31792 til Nicolson et al. på side 30-41, med en prepolymerisasjonsblanding som har vektprosenten på 50% makromer, 20% TRIS, 29,5% DMA og 0,5% Darocur 1173. Kontaktlinsene ble ekstrahert og autoklavert. Gjennomsnittlig ($n=20$) kontaktvinkel (Sessle Drop), som målt med et VCA 2500 XE kontaktvinkelmåleinstrument (AST, Inc., Boston, MA), var ca. 111. Resultatene er angitt i Tabell A.

15 **EKSEMPEL 2**

En linse fremstilt i henhold til Eksempel 1 ble overflatebehandlet med en lag-til-lag (LBL) prosess for å øke hydrofilisiteten til linsen som følger.

20 En fortynnet (10^{-2} molar) vandig forrâdsløsning av poly(allylaminhydroklorid) (50-60.000 MW_n fra Aldrich Chemicals) [PAH] ble fremstilt ved å tilsette 1,3 g PAH til 1400 ml deionisert vann. pH'en ble justert til ca. 2,5 ved dråpevis tilsetning av saltsyre.

En fortynnet (10^{-2} molar) vandig forrâdsløsning av poly(akrylsyre) (50-60.000 MW_n fra PolyScience) [PAA] ble fremstilt ved å tilsette 4,03 g PAA til 1400 ml deionisert vann. pH'en ble justert til ca. 4,5 ved dråpevis tilsetning av saltsyre.

Løsningskonsentrasjonene ble valgt i et forsøk på å holde konsentrasjonen av positivt ladede enheter likt med konsentrasjonen av negativt ladede enheter.

30

Kontaktlinsen ble nedsenket i PAH applikasjonsløsningen i ca. 15 minutter. Etter fjerning fra PAH-løsningen, ble linsen nedsenket i tre bad deionisert vann justert til en pH på 2,5 (samme pH som PAH applikasjonsløsningen) i to minutters perioder. Skylløsningen som festet seg på linsen ble fordrevet ved anvendelse av en mild luftstrøm (referert til som "tørking" heri).

35

Deretter ble linsen nedsenket i PAA-løsningen i ca. 15 minutter, skylt og tørket som beskrevet ovenfor.

5 Beleggings- og skylletrinnene ble gjentatt ytterligere fire ganger, men tørketrinnene ble utelatt i løpet av disse beleggingstrinnene.

Gjennomsnittlig ($n=4$) kontaktvinkel var 78. Resultatene er rapportert i tabellene A og B.

10 **EKSEMPEL 3**

Belagte kontaktlinser behandlet som i Eksempel 2 ble behandlet ved dråpevis tilsetning av 2 ml CaCl_2 -løsning (9 volumprosent), en sterk ionisk løsning, for å bestemme varigheten av belegget. Lensene ble tørket med mild luft.

15

Gjennomsnittlig ($n=6$) kontaktvinkel var 72. Resultatene er rapportert i Tabell B.

EKSEMPEL 4

20 En linse fremstilt i henhold til Eksempel 1 ble overflatebehandlet med en lag-til-lag (LBL) prosess for å øke hydrofilisiteten i henhold til fremgangsmåtene angitt i Eksempel 2, med følgende unntak: anvendelses- og skylleløsnings-pH'en for PAA-løsningen var 2,5, i forhold til 4,5 i Eksempel 2.

25 Gjennomsnittlig ($n=4$) kontaktvinkel var 65. Resultatene er rapportert i tabellene A og B.

EKSEMPEL 5

30 Belagte linser behandlet som i Eksempel 4 ble behandlet ved dråpevis tilsetning av 2 ml CaCl_2 -løsning. Lensene ble tørket med mild luft.

Gjennomsnittlig ($n=4$) kontaktvinkel var 76. Resultatene er rapportert i Tabell B.

EKSEMPEL 6

En linse fremstilt i henhold til Eksempel 1 ble overflatebehandlet med en lag-til-lag (LBL) prosess for å øke hydrofilisiteten.

5

En fortynnet (10^{-2} molar) vandig forrådsløsning av poly(etylenimin) (50-60.000 MW_n fra PolyScience) [PEI] ble fremstilt ved å tilsette 2,00 g PAH til 1400 ml deionisert vann. pH'en ble justert til ca. 2,5 ved dråpevis tilsetning av saltsyre.

- 10 En fortynnet PAA-løsning ble fremstilt som i Eksempel 2. pH'en ble justert til ca. 2,5 ved dråpevis tilsetning av saltsyre.

Kontaktlinser ble nedsenket i PEI applikasjonsløsningen, skylt og tørket som beskrevet i Eksempel 2, fulgt av en lignende behandling med PAA-løsningen.

15

Beleggings- og skylletrinnene ble gjentatt ytterligere fire ganger, men tørketrinnene ble utelatt i løpet av disse beleggingstrinnene.

Gjennomsnittlig ($n=6$) kontaktvinkel var 57. Resultatene er rapportert i tabellene A og B.

20

EKSEMPEL 7

Belagte linser behandlet som i Eksempel 6 ble behandlet ved dråpevis tilsetning av 2 ml CaCl₂-løsning. Linsene ble tørket med mild luft.

25

Gjennomsnittlig ($n=4$) kontaktvinkel var 77. Resultatene er rapportert i Tabell B.

EKSEMPEL 8

30

En linse fremstilt i henhold til Eksempel 1 overflatebehandles med en lag-til-lag (LBL) prosess for å øke hydrofilisiteten i henhold til fremgangsmåten angitt i Eksempel 6, med følgende unntak: anvendelses- og skylleløsnings-pH'en for PAA-løsningen var 4,5, i motsetning til 2,5 i Eksempel 6.

35

Gjennomsnittlig ($n=4$) kontaktvinkel var 72. Resultatene er rapportert i tabellene A og B.

EKSEMPEL 9

Belagte linser behandlet som i Eksempel 8 ble behandlet ved dråpevis tilsetning av 2 ml
5 CaCl_2 -løsning. Linsene ble tørket med mild luft.

Gjennomsnittlig ($n=4$) kontaktvinkel var 112. Resultatene er rapportert i Tabell B.

TABELL A

Eksempel (kjøring)	Primær applikasjon		Applikasjons- løsnings-pH		Skylleløsnings-pH		Primær applikasjons- tørking		Sekundær applikasjon		Antall sett sekundære applikasjoner	Sekundær applikasjons- tørking		Salt	Gjennomsnittlig kontakt- vinkel
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)		(+)	(-)		
1	Ingen	Ingen													111
2	PAH	PAA	2,5	4,5	2,5	4,5	Ja	Ja	PAH	PAA	4	Nei	Nei	Nei	78
4	PAH	PAA	2,5	2,5	2,5	2,5	Ja	Ja	PAH	PAA	4	Nei	Nei	Nei	65
6	PEI	PAA	2,5	2,5	2,5	2,5	Ja	Ja	PAH	PAA	4	Nei	Nei	Nei	57
8	PEI	PAA	2,5	4,5	2,5	4,5	Ja	Ja	PAH	PAA	4	Nei	Nei	Nei	72

TABELL B

Belegging		Belegging med CaCl ₂ -behandling	
Eksempel	Kontaktvinkel	Eksempel	Kontaktvinkel
2	78	3	72
4	65	5	76
6	57	7	77
8	72	9	112

En sammenligning mellom kontaktvinklene for behandlede linser i eksemplene 2, 4, 6 og 8 og kontaktvinkelen for ubehandlede linser i eksempel 1 illustrerer at en overflatemodifikasjon har funnet sted eller et belegg blitt avsatt (se Tabell A). I tillegg hadde alle de behandlede linsene signifikant reduserte kontaktvinkler, som viser at

5 hydrofilisiteten på overflaten har blitt signifikant øket.

Videre viser en sammenligning mellom kontaktvinklene for belagte linser i eksemplene 2, 4, 6 og 8 og lignende behandlede linser i eksemplene 3, 5, 7 og 9 som har blitt eksponert for en sterk ionisk løsning, med unntak av eksemplene 8 og 9, at

10 kontaktvinklene ikke er forandret vesentlig. Således er overflatemodifikasjonen eller beleggingen uventet svært varig under tilstedeværelsen av en svært ladet løsning som vil antas å fordreie ladningstiltrekning mellom de polyioniske beleggingsmaterialene og kontaktlinseoverflaten.

15 **EKSEMPEL 10**

En linse fremstilt i henhold til Eksempel 1 ble overflatebehandlet med en LBL-prosess for å funksjonalisere overflaten til linsen som følger. Deretter ble aktive bestanddeler festet til linsen via de funksjonelle gruppene tilveiebragt ved LBL-belegget.

20 Linsen ble i det vesentlige behandlet i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i tidligere eksempler. Beleggløsningene inkluderte en første nedsenkning i PEI ved en pH på 3,5, en andre nedsenkning i PAA ved en pH på 2,5 og en siste nedsenkning i PEI, igjen ved en pH på 3,5.

25 Etterfølgende LBL-belegging ble linsene nedsenket i en løsning av hyaluronsyre. Det antas at hyaluronsyren reagerer med de frie aminergruppene på PEI-belegget og derved binder hyaluronsyren til overflaten av kontaktlinser.

30 **EKSEMPEL 11**

En linse fremstilt i henhold til Eksempel 1 ble overflatebehandlet med en LBL-prosess for å funksjonalisere overflaten til linsen som følger. Deretter ble aktive bestanddeler bundet til linsen via de funksjonelle gruppene tilveiebragt ved LBL-belegget.

35 Linsen ble behandlet i det vesentlige i henhold til fremgangsmåter beskrevet i tidligere eksempler. Beleggløsningene inkluderte en første nedsenkning i PEI (pH 3,5), en andre

nedsenkning i PAA (pH 2,5), en tredje nedsenkning i PEI, en fjerde nedsenkning i PAA og en siste nedsenkning i PEI. En 2,5 bilagstruktur ble således dannet.

- Etterfølgende LBL-belegging ble linsene nedsenket i en løsning av hyaluronsyre. Det
5 antas at hyaluronsyren reagerer med de frie amingruppene på det endelige PEI-laget og dermed binder hyaluronsyren til overflaten av kontaktlinsen.

P a t e n t k r a v

1.

En biomedisinsk anordning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter:

5

(a) et kjernemateriale som har en i det vesentlige ikke-ladet overflate; og

(b) et overflatebelegg, som innbefatter minst et bilag av polymere materialer, oppnådd ved

10

(b1) å bringe kjernematerialet i kontakt med et første polyionisk materiale, hvorved nevnte polyionisk materiale bindes til nevnte kjernemateriale for å danne en belagt anordning; og

(b2) å bringe nevnte belagt anordning i kontakt med et andre polyionisk materiale som har ladninger motsatt ladningene til nevnte første polyioniske materiale, hvorved en anordning som har et polyelektrolyttbilag dannes.

15

2.

20 Biomedisinsk anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte anordning er en oftalmisk linse.

3.

25 Oftalmisk linse ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte overflatebelegg inkluderer en pluralitet av bilag.

4.

Oftalmisk linse ifølge krav 2 eller 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte overflatebelegg inkluderer 5 til 20 bilag.

30

5.

Oftalmisk linse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte overflatebelegg inkluderer 10 til 15 bilag.

6.

Oftalmisk linse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det første polyioniske materialet er et
polykationisk materiale og det andre polyioniske materialet er et polyanionisk materiale.

5

7.

Oftalmisk linse ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det
polykationiske materialet er valgt fra gruppen som består av poly(allylaminhydroklorid),
poly(etylenimin), poly(vinylbenzyltrimetylamin), polyanilin, polypyrrol,
poly(pyridiniumacetylen), derivater derav og blandinger derav.

10

8.

Oftalmisk linse ifølge krav 6 eller 7, k a r a k t e r i s e r t v e d
at det polyioniske materiale er utvalgt fra gruppen som består av polymetakrylsyre,
polyakrylsyre, poly(tiofen-3-eddiksyre), poly(4-styrensulfonsyre), derivater derav og
blandinger derav.

15

9.

Oftalmisk linse ifølge et hvilke som helst av kravene 2 til 8, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at overflateladningstettheten til kjernelinsematerialet
har ikke blitt modifisert med overflateforhåndsbehandling før påføring av nevnte
overflatebelegg.

20

10.

Oftalmisk linse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det er en kontaktlinse.

25

11.

Oftalmisk linse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 10, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at nevnte kjerne er hydrofob og nevnte
overflatebelegg er hydrofil.

30

12.

Oftalmisk linse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 11, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at nevnte kjerne er en siloksaninneholdende polymer.

35

13.

Oftalmisk linse ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at det er en kontaktlinse, hvori nevnte overflatebelegg inkluderer en pluralitet av bilag;

- 5 hvori det første polyioniske materialet er et polykationisk materiale og den andre polyioniske materialet er et polyanionisk materiale;

hvor det polykationiske materiale er utvalgt fra gruppen som består av poly(allylaminhydroklorid), poly(etylenimin), poly(vinylbenzyltrimetylamin),
10 polyanilin, polypyrrol, poly(pyridiniumacetylen), derivater derav og blandinger derav;

hvor det polyanioniske materiale er utvalgt fra gruppen som består av polymetakrylsyre, polyakrylsyre, poly(tiofen-3-eddiksyre), poly(4-styrensulfonsyre), derivater derav og blandinger derav; og

15

hvor nevnte kerne er hydrofob og nevnte overflatebelegg er hydrofil.

14.

- Oftalmisk linse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 13, k a r a k -
20 t e r i s e r t v e d at gjennomsnittlig molekylvekt basert på antall til det polyioniske materiale er mellom 25.000 og 150.000.

15.

- Oftalmisk linse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 14, k a r a k -
25 t e r i s e r t v e d at gjennomsnittlig molekylvekt basert på antall til de polyioniske materialene er mellom 75.000 og 100.000.

16.

- Fremgangsmåte for fremstilling av et overflatebelegg som innbefatter minst et bilag av
30 polyionisk materiale på en biomedisinsk anordning som består av et kjernemateriale som har en i det vesentlige uladdet overflate som innbefatter trinnene med å:

- (a) bringe kjernematerialet i kontakt med et første polyionisk materiale, hvorved nevnte polyioniske materiale bindes til nevnte kjernemateriale for å danne en belagt
35 anordning; og

(b) bringe nevnte belagte anordning i kontakt med et andre polyionisk materiale som har ladninger motsatte til ladningene til nevnte første polyioniske materiale, hvorved det dannes en anordning som har et polyelektrolyttbilag.

5 17.

Fremgangsmåte ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d at den biomedisinske anordningen er en oftalmisk linse.

18.

10 Fremgangsmåte ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter trinnene med å:

(a) påføre et belegg av et første polyionisk materiale til en kjernelinse ved å nedsenke nevnte linse i en første løsning av et første polyionisk materiale;

15

(b) rense nevnte linse ved å bringe nevnte linse i kontakt med en renseløsning;

(c) påføre et belegg av et andre polyionisk materiale til nevnte linse ved å nedsenke nevnte linse i en andre løsning av et andre polyionisk materiale, hvorved nevnte andre polyioniske materiale har ladning motsatt ladningene til det første polyioniske materiale; og

20

(d) rense nevnte linse ved å bringe nevnte linse i kontakt med en renseløsning.

25 19.

Fremgangsmåte ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t v e d at minst et av nevnte kontakt skjer ved nedsenking av nevnte linse i en løsning.

20.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t v e d at minst en av nevnte kontakt skjer ved å spraye løsningen på nevnte linse.

21.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 18, k a r a k t e r i s e r t v e d at pH'en til de polyioniske løsningene er mellom 2 og 5.

22.

Fremgangsmåte ifølge krav 18, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte renseløsninger hver har en pH som er innenfor en pH-enhet fra pH til den tidligere påførte polyioniske løsningen.

5

23.

Fremgangsmåte ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter trinn med å:

10 (a) påføre et belegg av et første polyionisk materiale til en kjernelinse ved å bringe nevnte linse i kontakt med en første løsning av et første polyionisk materiale;

(b) rense nevnte linse ved å bringe nevnte linse i kontakt med en renseløsning;

15 (c) tørke nevnte linse;

(d) påføre et belegg av et andre polyionisk materiale til nevnte linse ved å bringe nevnte linse i kontakt med en andre løsning av et andre polyionisk materiale, hvorved nevnte andre polyioniske materiale har en ladning motsatt ladningene til det første polyioniske materiale;

20

(e) rense nevnte linse ved å bringe nevnte linse i kontakt med en renseløsning; og

(f) tørke nevnte linse.

25

24.

Fremgangsmåte ifølge krav 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at minst en av nevnte kontakt skjer ved nedsenking av nevnte linse i en løsning.

30 25.

Fremgangsmåte ifølge krav 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at minst en av nevnte kontakt skjer ved å spraye nevnte linse med løsning.

26.

35 Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 25, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at ingen forhåndsbehandling påføres for å øke ladningstettheten til materialet.

27.

Fremgangsmåte ifølge krav 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at
nevnte fremgangsmåte innbefatter gjentakelse av trinnene (a) til og med (f) mellom 5 og
5 20 ganger.

28.

Fremgangsmåte ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d at
nevnte fremgangsmåte innbefatter gjentakelse av trinnene (a) og (b) mellom 5 og 20
10 ganger.

29.

Fremgangsmåte for å danne en polymerartikkel og beleggartikkel ved overføringspoding
av et belagt materiale fra støpeformen hvori artikkelen ble fremstilt, k a r a k -
15 t e r i s e r t v e d at den innbefatter trinn med å:

(a) påføre et belegg av et polyionisk materiale i en støpeform ved å bringe minst en
del av nevnte støpeform i kontakt med en løsning av polyionisk materiale;

20 (b) dispergere et flytende støpemateriale i nevnte støpeform, hvori nevnte flytende
støpemateriale bringes i kontakt med nevnte belegg; og

(c) tillate nevnte støpeformbelegg å bli brakt i kontakt med nevnte flytende
støpemateriale i en tid tilstrekkelig for at minst en del av nevnte belegg overføres fra
25 nevnte støpeform til nevnte støpemateriale; og

(d) gjøre at nevnte flytende støpeformmateriale herder, dermed det dannes en fast
støpt artikkel som har et polyionisk belegg.

30 30.

Fremgangsmåte for å forandre overflaten til en artikkel, som har et kjernemateriale som
har en i det vesentlige uladet overflate, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den innbefatter trinn med å:

35 (a) bringe artikkelen i kontakt med et første polyionisk materiale, hvorved nevnte
polyioniske materiale bindes til nevnte artikkel for å danne en belagt artikkel;

(b) bringe nevnte belagte artikkel i kontakt med et andre polyionisk materiale som har ladning motsatt ladningene til nevnte førset polyoniske materiale, hvorved det dannes en artikkel som har et polyelektrolyttbilag; og

- 5 (c) bringe den belagte artikkel i kontakt med et ytterligere materiale som inkluderer grupper som er reaktive overfor funksjonelle grupper på nevnte polyioniske materiale, hvorved nevnte ytterligere materiale reagerer og poder på nevnte polyioniske belegg oppnådd ifølge trinn (a) og (b).

10 31.

Belagt biomedisinsk produkt, k a r a k t e r i s e r t v e d at det oppnås i henhold til fremgangsmåten ifølge krav 30.

32.

- 15 Fremgangsmåte ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d at det polyioniske materiale i trinn (a) er et kationisk polyionisk materiale, det polyioniske materiale i trinn (b) er et anionisk polyionisk materiale, og hvilken fremgangsmåte innbefatter som et ytterligere trinn (c) å bringe den biomedisinske anordningen i kontakt med et polyallylaminglukonolakton, nevnte polyallylaminglukonolakton bindes til
- 20 nevnte anioniske polyioniske materialer.

33.

Fremgangsmåte ifølge krav 32, k a r a k t e r i s e r t v e d at trinnene (b) og (c) gjentas 2 til 7 ganger.

25