



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 11 584 T2** 2007.10.31

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 540 381 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 11 584.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/10065**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 757 817.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/025332**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.09.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.03.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **31.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.10.2007**

(51) Int Cl.⁸: **G02B 1/04** (2006.01)
C08J 7/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

409945 P **11.09.2002** **US**

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

**PFENNING MEINIG & PARTNER GbR, 80339
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**QIU, Yongxing, Duluth, GA 30097, US;
WINTERTON, Cook, Lynn, Alpharetta, GA 30201,
US; LALLY, Martin, John, Lilburn, GA 30047, US;
MATSUZAWA, Yasuo, Roswell, GA 30076, US**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR LAGENWEISEN BESCHICHTUNG EINES MEDIZINISCHEN GEGENSTANDES**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft im Allgemeinen ein Verfahren zum Auftragen einer lagenweisen Beschichtung bzw. LbL coating auf eine medizinische Vorrichtung, vorzugsweise eine ophthalmische Vorrichtung, bevorzugter eine Kontaktlinse, um die Hydrophilizität und Gleitfähigkeit bzw. Schmierfähigkeit der medizinischen Vorrichtung zu verbessern.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Viele in biomedizinischen Anwendungen verwendete Vorrichtungen erfordern, dass der Hauptteil der Vorrichtung die eine Eigenschaft aufweist und die Oberfläche der Vorrichtung eine andere Eigenschaft aufweist. Beispielsweise können Kontaktlinsen relativ hohe Sauerstoffpermeabilität durch den Hauptteil der Linse erfordern, um gute corneale Gesundheit zu halten. Ohne Behandlung oder Oberflächenmodifizierung sind Materialien, die eine ausgesprochen hohe Sauerstoffpermeabilität zeigen (beispielsweise Polysiloxane), jedoch typischerweise hydrophob und werden Lipid oder Protein aus der Okularumgebung aufnehmen und können an dem Auge anhaften. Somit wird eine Kontaktlinse im Allgemeinen ein Kern- oder Hauptmaterial aufweisen, das stark Sauerstoff-permeabel und hydrophob ist, und eine Oberfläche, die behandelt oder beschichtet wurde, um die hydrophilen Eigenschaften zu steigern. Diese hydrophile Oberfläche erlaubt der Linse, sich auf dem Auge relativ frei zu bewegen, ohne Absorbieren von zu hohen Mengen an Tränenlipid und Protein.

[0003] Um die hydrophile Beschaffenheit von einem relativ hydrophoben Kontaktlinsenmaterial zu modifizieren, wurden durch den Anmelder verschiedene lagenweise (LbL) Polyelektrolytabscheidungstechniken der vorliegenden Erfindung entwickelt (beispielsweise PCT Veröffentlichungs-Nummern WO 01/57118, WO 99/35520). Zum Beispiel beinhaltet eine LbL-Beschichtungstechnik wiederholtes Eintauchen von einer oder mehreren Linsen in einer alternierenden Weise in eine Polyanionenlösung (beispielsweise Polyacrylsäure, PAA) und dann Polykationenlösung (beispielsweise Polyallylaminhydrochlorid, PAH), wobei eine LbL-Beschichtung auf den Oberflächen von Linsen gebildet werden kann. Obwohl diese lagenweisen Techniken die Oberflächen von verschiedenen Biomaterialien, wie Kontaktlinsen, wirksam verändern, bleibt trotzdem noch Bedarf für weitere Verbesserung. Beispielsweise mag es durch Anwenden dieser LbL-Beschichtungstechniken nicht möglich sein, eine LbL-Beschichtung zu bilden, die gewünschte Oberflächeneigenschaften, wie hohe Hydrophilizität und Gleitfähigkeit bzw. Schmierfähigkeit, verleihen kann. Hohe Hydrophilizität und Gleitfähigkeit bzw. Schmierfähigkeit von einer LbL-Beschichtung auf einer Kontaktlinse kann den Komfort des Trägers und/oder die Okulargesundheit steigern.

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0004] Die Erfindung stellt ein Verfahren zum Auftragen einer LbL-Beschichtung auf eine medizinische Vorrichtung, vorzugsweise eine ophthalmische Vorrichtung, bevorzugter eine Kontaktlinse, bereit, wobei das erfindungsgemäße Verfahren umfasst

- (a) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung mit einer ersten Beschichtungslösung, die ein erstes polyionisches Material enthält, um nicht kovalent eine innerste Schicht von dem ersten polyionischen Material auf die medizinische Vorrichtung aufzutragen, wobei die Konzentration von dem ersten polyionischen Material in der ersten Beschichtungslösung ausreichend hoch genug ist, um die Hydrophilizität der LbL-Beschichtung zu erhöhen, und worin die medizinische Vorrichtung keiner Oberflächenmodifizierung unterzogen wird;
- (b) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung mit der innersten Schicht von dem ersten polyionischen Material mit einer zweiten Beschichtungslösung, die ein zweites polyionisches Material enthält, um eine erste Polyelektrolytdoppelschicht, die aus der innersten Schicht von dem ersten polyionischen Material und einer Schicht von dem zweiten polyionischen Material besteht, auf dem Oberen von der innersten Schicht zu bilden, wobei das zweite polyionische Material Ladungen, entgegengesetzt zu den Ladungen des ersten polyionischen Materials, aufweist;
- (c) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung, die die erste Polyelektrolytdoppelschicht aufweist, mit einer dritten Beschichtungslösung, die das erste polyionische Material oder ein drittes polyionisches Material enthält, um eine Schicht von dem ersten polyionischen Material oder dem dritten polyionischen Material auf dem Oberen der ersten Polyelektrolytdoppelschicht zu bilden, wobei das dritte polyionische Material Ladungen, entgegengesetzt zu den Ladungen des zweiten polyionischen Materials, aufweist;
- (d) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung, die die erste Polyelektrolytdoppelschicht und eine Schicht von dem ersten polyionischen Material oder dem dritten polyionischen Material auf dem Oberen der ersten Polyelektrolytdoppelschicht aufweist, mit einer vierten Beschichtungslösung, die das zweite polyionische Material oder ein viertes polyionisches Material mit Ladungen, entgegengesetzt den Ladungen von

dem ersten oder dritten polyionischen Material, enthält, um eine zweite Polyelektrolytdoppelschicht zu bilden, die aus der Schicht von dem ersten polyionischen Material oder dem dritten polyionischen Material und einer Schicht von dem zweiten Material besteht, und gegebenenfalls (e) Wiederholen von Schritten (c) und (d) ein bis mehrere Male, um zusätzliche Polyelektrolytdoppelschichten aufzubauen.

BESCHREIBUNG VON BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0005] Es wird nun im Einzelnen auf die erfindungsgemäßen Ausführungsformen Bezug genommen, wobei ein oder mehrere Beispiele davon nachstehend angeführt werden. Jedes Beispiel wird mit Hilfe der Erläuterung der Erfindung bereitgestellt und ist nicht als Begrenzung der Erfindung aufzufassen.

[0006] Sofern nicht anders ausgewiesen, haben alle technischen und wissenschaftlichen Begriffe, die hierin verwendet werden, die gleiche Bedeutung, wie sie üblicherweise durch den Durchschnittsfachmann, für den diese Erfindung gedacht ist, verstanden wird. Im Allgemeinen sind die hierin verwendete Nomenklatur und Arbeitsverfahren gut bekannt und werden üblicherweise auf dem Fachgebiet angewendet. Übliche Methoden werden für diese Verfahren verwendet, wie jene, die auf dem Fachgebiet und in verschiedenen allgemeinen Literaturstellen bereitgestellt werden. Wenn ein Begriff in der Einzahl angegeben wird, erwägen die Erfinder auch den Plural von jenem Begriff. Wie durch die Offenbarung angewendet, sollen die nachstehenden Begriffe, sofern nicht anders ausgewiesen, so verstanden werden, dass sie die nachstehenden Bedeutungen aufweisen.

[0007] Ein „Gegenstand“ bezieht sich auf eine medizinische Vorrichtung oder eine Form zur Herstellung einer medizinischen Vorrichtung.

[0008] Eine wie hierin verwendete „medizinische Vorrichtung“ bezieht sich auf eine Vorrichtung mit Oberflächen, die mit Gewebe, Blut oder anderen Körperflüssigkeiten von Patienten im Verlauf von deren Operation oder Versorgung in Kontakt stehen. Beispielhafte medizinische Vorrichtungen schließen ein: (1) extrakorporale Vorrichtungen zur Verwendung in der Chirurgie, wie Blutsauerstoffzuführer, Blutpumpen, Blutsensoren, Schläuche, die zum Bluttransport und dergleichen verwendet werden, die mit Blut in Kontakt stehen, welches dann zu dem Patienten zurückgeführt wird; (2) in einen menschlichen oder tierischen Körper implantierte Prothesen, wie Gefäßtransplantate, Stents, Schrittmacherkabel, Herzklappen und dergleichen, die in Blutgefäße oder in das Herz implantiert werden; (3) Vorrichtungen zur temporären intravaskulären Verwendung, wie Katheter, Führungsdrähte und dergleichen, die in Blutgefäßen oder dem Herzen für Zwecke des Verfolgens oder Reparierens angeordnet sind; und (4) ophthalmische Vorrichtungen. In einer bevorzugten Ausführungsform sind medizinische Vorrichtungen ophthalmische Vorrichtungen.

[0009] Wie hierin verwendet, bezieht sich eine „ophthalmische Vorrichtung“ auf eine Kontaktlinse (hart oder weich), eine Intraokularlinse, ein corneales Onlay, andere ophthalmische Vorrichtungen (beispielsweise Stents, Implantate oder dergleichen), die auf oder über dem Auge oder okularer Nachbarschaft verwendet werden, oder Taschen oder Behälter zum Lagern von ophthalmischen Vorrichtungen oder ophthalmischen Lösungen.

[0010] „Biokompatibel“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Material oder eine Oberfläche von einem Material, das in innigem Kontakt mit Gewebe, Blut oder anderen Körperflüssigkeiten von einem Patienten für einen längeren Zeitraum ohne wesentliches Schädigen der Okularumgebung und ohne wesentlichen Verbrauchernachteil sein kann.

[0011] „Ophthalmisch kompatibel“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Material oder eine Oberfläche von einem Material, das in innigem Kontakt mit der okularen Umgebung für einen längeren Zeitraum ohne wesentliches Schädigen der Okularumgebung und ohne wesentlichen Anwendernachteil sein kann. Somit wird eine ophthalmisch kompatible Kontaktlinse kein signifikantes corneales Quellen erzeugen, wird sich hinreichend auf dem Auge mit dem Blinzeln bewegen, um hinreichenden Tränen austausch zu liefern, wird keine wesentlichen Mengen an Protein- oder Lipidadsorption aufweisen und wird keinen wesentlichen Trägenachteil während des vorgeschriebenen Tragezeitraums verursachen.

[0012] „Okularumgebung“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf Okularfluids (beispielsweise Tränenfluid) und Okulargewebe (beispielsweise die Cornea), die in innigem Kontakt mit der für die Sichtkorrektur, Arzneistoffabgabe, Wundheilung, Augenfarbomodifizierung oder anderen ophthalmischen Anwendungen verwendeten Kontaktlinse kommen.

[0013] Ein „Monomer“ bedeutet eine Verbindung mit niederem Molekulargewicht, die polymerisiert sein kann. Typischerweise bedeutet niederes Molekulargewicht mittlere Molekulargewichte von weniger als 700 Dalton.

[0014] Ein „Makromer“ bezieht sich auf mittlere und hochmolekulargewichtige Verbindungen oder Polymere, die funktionelle Gruppen enthalten, die zur weiteren Polymerisation in der Lage sind. Mittleres und hohes Molekulargewicht bedeutet typischerweise mittlere Molekulargewichte größer als 700 Dalton.

[0015] „Polymer“ bedeutet ein Material, das durch Polymerisieren von einem oder mehreren Monomeren gebildet wird. „Oberflächenmodifizierung“, wie hierin verwendet, bedeutet, dass ein Gegenstand in einem Oberflächenbehandlungsverfahren (oder einem Oberflächenmodifizierungsverfahren) behandelt wurde, wobei mit Hilfe von Kontakt mit einem Dampf oder einer Flüssigkeit und/oder mit Hilfe der Auftragung einer Energiequelle (1) eine Beschichtung auf die Oberfläche des Gegenstands aufgetragen wird, (2) chemische Spezies auf der Oberfläche von einem Gegenstand adsorbiert werden, (3) die chemische Beschaffenheit (beispielsweise elektrostatische Ladung) von chemischen Gruppen auf der Oberfläche des Gegenstands verändert werden, oder (4) die Oberflächeneigenschaften eines Gegenstands anderweitig modifiziert werden. Beispielhafte Oberflächenbehandlungsverfahren schließen ein, sind jedoch nicht darauf begrenzt, eine Oberflächenbehandlung durch Energie (beispielsweise ein Plasma, eine statische elektrische Ladung, Bestrahlung oder andere Energiequelle), chemische Behandlungen, das Pfropfen von hydrophilen Monomeren oder Makromeren auf die Oberfläche eines Gegenstands und lagenweise Abscheidung von Polyelektrolyten. Eine bevorzugte Klasse von Oberflächenbehandlungsverfahren sind Plasmaverfahren, worin ein ionisiertes Gas auf die Oberfläche eines Gegenstands aufgetragen wird. Plasmagase und Verarbeitungsbedingungen werden ausführlich in US-Patenten Nummern 4 312 575 und 4 632 844 beschrieben. Das Plasmagas ist vorzugsweise ein Gemisch von Niederalkanen und Stickstoff, Sauerstoff oder einem Inertgas.

[0016] Wie hierin verwendet, bezieht sich „LbL-Beschichtung“ auf eine Beschichtung, die durch lagenweise („LbL“), alternative, physikalische Abscheidung von zwei entgegengesetzt geladenen Polymermaterialien auf einen Gegenstand erhalten wird. Bei einer LbL-Beschichtung ist jede Schicht von einem Material nicht kovalent an eine weitere Schicht von einem anderen Material gebunden. Beliebige geeignete Abscheidungstechniken können in der LbL-Beschichtung verwendet werden. Beispielhafte Abscheidungstechniken schließen ohne Begrenzung ein: Tauchen eines Substrats auf eine Beschichtungslösung und Besprühen eines Substrats mit einer Beschichtungslösung.

[0017] Ein „geladenes Polymermaterial“ oder ein „polyionisches Material“ bezieht sich auf ein geladenes Polymer, das eine Vielzahl von geladenen Gruppen in einer Lösung, oder einem Gemisch von geladenen Polymeren, wobei jedes davon eine Vielzahl von geladenen Gruppen in einer Lösung aufweist, hat. Beispielhafte geladene Polymere schließen Polyelektrolyte, dotierte, leitende Polymere vom p- und n-Typ ein. Geladene Polymermaterialien schließen sowohl polykationische (mit positiven Ladungen) als auch polyanionische (mit negativen Ladungen) Polymermaterialien ein.

[0018] Der Begriff „Doppelschicht“ wird hierin in einem breiten Sinn verwendet und ist vorgesehen, eine Beschichtungsstruktur, die durch Auftragen von einer Schicht von einem ersten polyionischen Material und anschließend einer Schicht von einem zweiten polyionischen Material mit Ladungen, entgegengesetzt zu den Ladungen des ersten polyionischen Materials, gebildet wird, zu umfassen. Es sollte selbstverständlich sein, dass die Schichten von dem ersten und zweiten polyionischen Material miteinander in der Doppelschicht verwickelt sein können.

[0019] Eine wie hierin verwendete „innerste Schicht“ bezieht sich auf die erste Schicht von einer LbL-Beschichtung, die auf die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung aufgetragen wird.

[0020] Eine wie hierin verwendete „Deckschicht“ bezieht sich auf die letzte Schicht eines Beschichtungsmaterials, die auf die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung aufgetragen wird.

[0021] Ein wie hierin verwendetes „Polyquat“ bezieht sich auf eine polymere, quaternäre Ammoniumgruppen enthaltende Verbindung.

[0022] Ein „Mittelwert des Reibungskoeffizienten“ bzw. ein „gemittelter Wert des Reibungskoeffizienten“ bezieht sich auf einen Wert, der durch Durchschnittsmessungen von mindestens 3 einzelnen medizinischen Vorrichtungen, wie in Beispiel 1 beschrieben, erhalten wird. Der Reibungskoeffizient (hierin nachstehend CoF) kann einer von wichtigen Parametern sein, die die Auf-dem-Auge-Bewegung und dabei den Komfort des Trägers beeinflussen. Hoher CoF kann die Wahrscheinlichkeit von mechanischer Schädigung der Okularepithelia

erhöhen und/oder kann zu okularem Nachteil führen.

[0023] Wie hierin verwendet, bedeutet „erhöhte Gleitfähigkeit bzw. Schmierfähigkeit“, in Bezug auf eine beschichtete medizinische Vorrichtung, beispielsweise eine beschichtete Kontaktlinse, dass die medizinische Vorrichtung einen verminderten gemittelten Wert von CoF, bezogen auf eine unbeschichtete medizinische Vorrichtung, worin sowohl beschichtete als auch unbeschichtete medizinische Vorrichtung aus dem gleichen Kernmaterial hergestellt werden, aufweist.

[0024] Ein „mittlerer Kontaktwinkel“ bezieht sich auf einen Kontaktwinkel (gemessen durch das Sessile Drop Verfahren), der durch Mitteln von Messwerten von mindestens 3 einzelnen medizinischen Vorrichtungen erhalten wird.

[0025] Wie hierin verwendet, bedeutet „erhöhte Oberflächenhydrophilizität“ oder „erhöhte Hydrophilizität“ in Bezug auf eine beschichtete ophthalmische Vorrichtung, dass die beschichtete ophthalmische Vorrichtung einen verminderten mittleren Kontaktwinkel, bezogen auf die unbeschichtete medizinische Vorrichtung, worin sowohl beschichtete als auch unbeschichtete medizinische Vorrichtung aus dem gleichen Kernmaterial hergestellt werden, aufweist.

[0026] Die vorliegende Erfindung stellt in einem Aspekt ein Verfahren zum Auftragen einer LbL-Beschichtung auf eine medizinische Vorrichtung bereit, wobei das Verfahren die Schritte umfasst von: (a) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung mit einer ersten Beschichtungslösung, die ein erstes polyionisches Material enthält, um nicht kovalent eine innerste Schicht von dem ersten polyionischen Material auf die medizinische Vorrichtung aufzutragen, wobei die Konzentration von dem ersten polyionischen Material in der ersten Beschichtungslösung ausreichend hoch genug ist, um die Hydrophilizität der LbL-Beschichtung zu erhöhen, und worin die medizinische Vorrichtung keiner Oberflächenmodifizierung vor dem In-Kontakt-Bringen der ersten Beschichtungslösung unterzogen wird; (b) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung mit der innersten Schicht von dem ersten polyionischen Material mit einer zweiten Beschichtungslösung, die ein zweites polyionisches Material enthält, um eine erste Polyelektrolytdoppelschicht, die aus der innersten Schicht von dem ersten polyionischen Material und einer Schicht von dem zweiten polyionischen Material besteht, auf dem Oberen von der innersten Schicht zu bilden, wobei das zweite polyionische Material Ladungen, entgegengesetzt zu den Ladungen des ersten polyionischen Materials, aufweist; (c) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung, die die erste Polyelektrolytdoppelschicht aufweist, mit einer dritten Beschichtungslösung, die das erste polyionische Material oder ein drittes polyionisches Material enthält, um eine Schicht von dem ersten polyionischen Material oder dem dritten polyionischen Material auf dem Oberen der ersten Polyelektrolytdoppelschicht zu bilden, wobei das dritte polyionische Material Ladungen, entgegengesetzt zu den Ladungen des zweiten polyionischen Materials, aufweist; (d) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung mit der ersten Polyelektrolytdoppelschicht und einer Schicht von dem ersten polyionischen Material oder dem dritten polyionischen Material auf dem Oberen der ersten Polyelektrolytdoppelschicht mit einer vierten Beschichtungslösung, die das zweite polyionische Material oder ein viertes polyionisches Material mit Ladungen, entgegengesetzt den Ladungen von dem ersten oder dritten polyionischen Material, enthält, um eine zweite Polyelektrolytdoppelschicht zu bilden, die aus der Schicht von dem ersten polyionischen Material oder dem dritten polyionischen Material und einer Schicht von dem zweiten Material besteht, und gegebenenfalls (e) Mehrmaligem Wiederholen von Schritten (c) und (d), um zusätzliche Polyelektrolytdoppelschichten aufzubauen.

[0027] Es wurde unerwarteter Weise gefunden, dass die Konzentration eines polyionischen Materials in einer Lösung zum Bilden der innersten Schicht einer LbL-Beschichtung einen direkten, signifikanten Einfluss auf die Hydrophilizität der LbL-Beschichtung auf einer Kontaktlinse ausübt. Wenn sich die Konzentration des ersten polyionischen Materials in der ersten Beschichtungslösung erhöht, erhöht sich die Hydrophilizität einer erhaltenen Beschichtung auf einer medizinischen Vorrichtung. Es gibt keine deutliche Korrelation zwischen der Hydrophilizität einer Beschichtung und der Konzentration eines polyionischen Materials in einer Beschichtungslösung, die nicht zum Bilden der innersten Schicht der Beschichtung verwendet wird. Bezogen auf dieses unerwartete Auffinden, wird ein verbessertes LbL-Beschichtungsverfahren entwickelt, das in einer kostenwirksamen Weise eine LbL-Beschichtung auf einer medizinischen Vorrichtung mit erhöhter Hydrophilizität herstellen kann. Ein solches Verfahren kann auch verwendet werden, um die Hydrophilizität einer Beschichtung auf einer medizinischen Vorrichtung gemäß jedermanns Wunsch zu steuern.

[0028] Die polyionischen Materialien, die in der vorliegenden Erfindung angewendet werden können, schließen polyanionische und polykationische Polymere ein. Beispiele für geeignete polyanionische Polymere schließen beispielsweise ein synthetisches Polymer, ein Biopolymer oder modifiziertes Biopolymer, umfassend Carboxy-, Sulfo-, Sulfato-, Phosphono- oder Phosphatgruppen oder ein Gemisch davon oder ein Salz davon,

beispielsweise ein biomedizinisch verträgliches Salz und insbesondere ein ophthalmisch verträgliches Salz davon, wenn der zu beschichtende Gegenstand eine ophthalmische Vorrichtung ist, ein.

[0029] Beispiele für synthetische polyanionische Polymere sind: eine lineare Polyacrylsäure (PAA), eine verzweigte Polyacrylsäure, eine Polymethacrylsäure (PMA), ein Polyacrylsäure- oder ein Polymethacrylsäure-Copolymer, ein Maleinsäure- oder Fumarsäure-Copolymer, eine Poly(styrolsulfonsäure) (PSS), eine Polyamido-säure, ein Carboxy-beendetes Polymer von einem Diamin und eine Di- oder Polycarbonsäure (beispielsweise Carboxybeendetes Starburst™, PAMAM Dendrimere von Aldrich), eine Poly(2-acrylamido-2-methylpropansulfonsäure) (Poly-(AMPS)), ein Alkylpolyphosphat, ein Alkylpolyphosphonat, ein Kohlenhydratpolyphosphat oder Kohlenhydratpolyphosphonat (beispielsweise eine Teichosäure). Beispiele für eine verzweigte Polyacrylsäure schließen Carbophil®- oder Carbopol®-Typ von Goodrich Corp. ein. Beispiele für ein Copolymer von Acryl- oder Methacrylsäure schließen ein Copolymerisationsprodukt von einer Acryl- oder Methacrylsäure mit einem Vinylmonomer, einschließlich beispielsweise Acrylamid, N,N-Dimethylacrylamid oder N-Vinylpyrrolidon, ein.

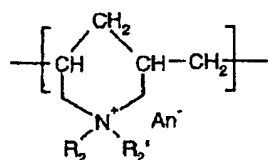
[0030] Beispiele für polyanionische Biopolymere oder modifizierte Biopolymere sind: Hyaluronsäure, Glycosaminoglycane, wie Heparin oder Chondroitinsulfat, Fucoidan, Polyasparaginsäure, Polyglutaminsäure, Carboxymethylcellulose, Carboxymethyl-dextrane, Alginate, Pektine, Gellan, Carboxyalkylchitine, Carboxymethylchitosane, sulfatierte Polysaccharide.

[0031] Ein bevorzugtes polyanionisches Polymer ist eine lineare oder verzweigte Polyacrylsäure oder ein Acrylsäure-Copolymer. Ein bevorzugteres anionisches Polymer ist eine lineare oder verzweigte Polyacrylsäure. Eine verzweigte Polyacrylsäure in diesem Zusammenhang ist als in der Bedeutung einer Polyacrylsäure, erhältlich durch Polymerisieren von Acrylsäure in Gegenwart von geeigneten (geringen) Mengen von einer Di- oder Polyvinylverbindung, zu verstehen.

[0032] Ein geeignetes polykationisches Polymer ist als Teil der Doppelschicht beispielsweise ein synthetisches Polymer, Biopolymer oder modifiziertes Biopolymer, umfassend primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppen oder ein geeignetes Salz davon, vorzugsweise ein ophthalmisch verträgliches Salz davon, beispielsweise ein Hydrohalogenid, wie ein Hydrochlorid davon, in dem Gerüst oder als Substituent. Polykationische Polymere, die primäre oder sekundäre Aminogruppen oder ein Salz davon umfassen, sind bevorzugt.

[0033] Beispiele für synthetische polykationische Polymere sind:

- (i) ein Polyallylamin-(PAH)-Homo- oder -Copolymer, gegebenenfalls umfassend Modifizierungsmiteleinheiten;
- (ii) ein Polyethylenimin (PEI);
- (iii) ein Polyvinylamin-Homo- oder -Copolymer, gegebenenfalls umfassend Modifizierungsmiteleinheiten;
- (iv) ein Poly(vinylbenzyl-tri-C₁-C₄-alkylammoniumsalz), beispielsweise ein Poly(vinylbenzyl-tri-methylammoniumchlorid);
- (v) ein Polymer von einem aliphatischen oder araliphatischen Dihalogenuid und einem aliphatischen N,N,N',N'-Tetra-C₁-C₄-alkyl-alkylendiamin, beispielsweise ein Polymer von (a) Propylen-1,3-dichlorid oder -dibromid, oder p-Xylylendichlorid oder -dibromid, und (b) N,N,N',N'-Tetramethyl-1,4-tetramethyldiamin;
- (vi) ein Poly(vinylpyridin)- oder Poly(vinylpyridiniumsalz)-Homo- oder -Copolymer;
- (vii) ein Poly(N,N-diallyl-N,N-di-C₁-C₄-alkyl-ammoniumhalogenid), umfassend Einheiten der Formel



worin R₂ und R₂' jeweils unabhängig C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl, darstellen, und An⁻ ein Anion, beispielsweise ein Halogenidanion, wie das Chloridanion, darstellt;

(viii) ein Homo- oder Copolymer von einem quaternisierten Acrylsäure-di- oder Methacrylsäure-di-C₁-C₄-alkyl-aminoethylester, beispielsweise ein Poly(2-hydroxy-3-methacryloylpropyltri-C₁-C₂-alkylammoniumsalz)-Homopolymer, wie ein Poly(2-hydroxy-3-methacryloylpropyltri-methylammoniumchlorid), oder ein quaternisierter Poly(methacrylsäure-2-dimethylaminoethylester) oder ein quaternisierter Poly(vinylpyrrolidon-co-methacrylsäure-2-dimethylaminoethylester);

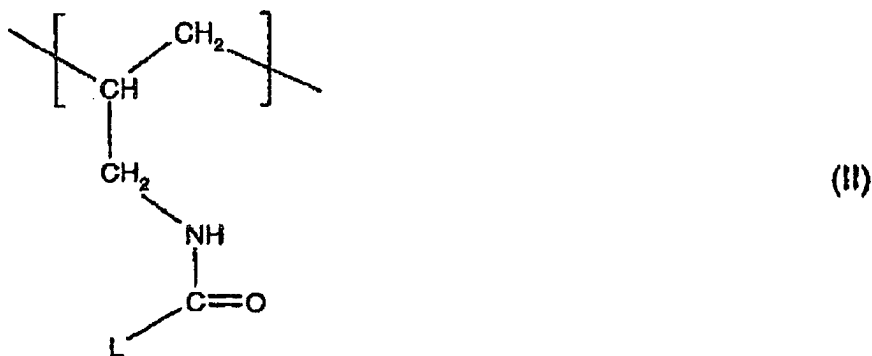
(ix) POLYQUAD®, wie in EP-A-456 467 offenbart; oder

(x) ein Polyaminoamid (PAMAM), beispielsweise ein lineares PAMAM- oder PAMAM-Dendrimer, wie ein Amino-beendetes Starburst™ PAMAM-Dendrimer (Aldrich).

[0034] Die vorstehend erwähnten Polymere umfassen in jedem Fall das freie Amin, ein geeignetes Salz davon, beispielsweise ein biomedizinisch verträgliches Salz oder insbesondere ein ophthalmisch verträgliches Salz davon, sowie eine beliebige quaternisierte Form, wenn nicht anders ausgewiesen.

[0035] Geeignete Comonomere, die gegebenenfalls in die Polymere gemäß (i), (iii), (vi) oder (viii) vorstehend eingebaut sind, sind beispielsweise hydrophile Monomere, wie Acrylamid, Methacrylamid, N,N-Dimethylacrylamid, N-Vinylpyrrolidon und dergleichen.

[0036] Geeignete Modifizierungsmiteinheiten von dem Polyallylamin (i) sind bekannt, beispielsweise aus WO 00/31150, und umfassen beispielsweise Einheiten der Formel



worin L C₂-C₆-Alkyl darstellt, das mit zwei oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, C₂-C₅-Alkanoyloxy und C₂-C₅-Alkylaminocarbonyloxy, substituiert ist.

[0037] Bevorzugte Substituenten von dem Alkylrest L sind Hydroxy, Acetyloxy, Propionyloxy, Methylaminocarbonyloxy oder Ethylaminocarbonyloxy, insbesondere Hydroxy, Acetyloxy oder Propionyloxy und ganz besonders Hydroxy.

[0038] L ist vorzugsweise lineares C₃-C₆-Alkyl, bevorzugter lineares C₄-C₅-Alkyl und besonders bevorzugt n-Pentyl, welches in jedem Fall, wie vorstehend definiert, substituiert ist. Ein besonders bevorzugter Rest L ist 1,2,3,4,5-Pentahydroxy-n-pentyl.

[0039] Beispiele für polykationische Biopolymere oder modifizierte Biopolymere, die in der Doppelschicht der vorliegenden Erfindung angewendet werden können, schließen ein: basische Peptide, Proteine oder Glucoproteine, beispielsweise ein Poly-ε-lysin, Albumin oder Collagen, aminoalkylierte Polysaccharide, wie ein Chitosan oder Aminodextrane.

[0040] Insbesondere schließen polykationische Polymere zum Bilden der erfindungsgemäßen Doppelschicht ein Polyallyl-Homopolymer; ein Polyallylamin, umfassend Modifizierungseinheiten der vorstehenden Formel (II); ein Polyvinylamin-Homo- oder -Copolymer oder ein Polyethylenimin-Homopolymer, insbesondere ein Polyallylamin- oder Polyethylenimin-Homopolymer, oder ein Poly(vinylamin-co-acrylamid)-Copolymer, ein.

[0041] Die vorstehend angegebenen Listen sind als beispielhaft vorgesehen, sind aber natürlich nicht abschließend. Ein Fachmann würde bei gegebener Offenbarung und Lehren darin in der Lage sein, eine Vielzahl von anderen verwendbaren polyionischen Materialien auszuwählen.

[0042] Um die verschiedenen Eigenschaften der Beschichtung, wie Dicke, zu verändern, kann das Molekulargewicht der polyionischen Materialien, einschließlich Polyquats, variiert werden. Insbesondere wenn sich das Molekulargewicht erhöht, erhöht sich im Allgemeinen die Beschichtungsdicke. Wenn der Anstieg in der Molekulargewichtserhöhung jedoch zu stark ist, kann die Schwierigkeit beim Handhaben auch erhöht werden. Als solches werden in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendete polyionische Materialien typischerweise ein Molekulargewicht M_n von etwa 2 000 bis etwa 150 000 aufweisen. In einigen Ausführungsformen ist das Molekulargewicht etwa 5 000 bis etwa 100 000 und in anderen Ausführungsformen etwa 75 000 bis etwa 100 000.

[0043] Gemäß der vorliegenden Erfindung kann das Kernmaterial einer medizinischen Vorrichtung von einer beliebigen breiten Vielzahl von Polymermaterialien sein. Beispielhafte Kernmaterialien schließen ein, sind jedoch nicht darauf begrenzt, Hydrogele, Silikon-enthaltende Hydrogele, Polymere und Copolymere von Styrol

und substituierten Styrolen, Ethylen, Propylen, Acrylaten und Methacrylaten, N-Vinylactamen, Acrylamiden und Methacrylamiden, Acrylnitril, Acryl- und Methacrylsäure.

[0044] Eine bevorzugte Gruppe von zu beschichtenden Kernmaterialien sind jene, die in üblicher Weise bei der Herstellung von biomedizinischen Vorrichtungen verwendet werden, beispielsweise Kontaktlinsen, insbesondere Kontaktlinsen zum längeren Tragen, die an sich nicht hydrophil sind. Solche Materialien sind dem Fachmann bekannt und können beispielsweise Polysiloxane, Perfluoralkylpolyether, fluorierte Poly(meth)acrylate oder äquivalente fluorierte Polymere, abgeleitet beispielsweise von anderen polymerisierbaren Carbonsäuren, Polyalkyl(meth)acrylate oder äquivalente Alkylesterpolymere, abgeleitet von anderen polymerisierbaren Carbonsäuren, oder fluorierte Polyolefine, wie fluoriertes Ethylen oder Propylen, beispielsweise Tetrafluorethylen, vorzugsweise in Kombination mit speziellen Dioxolen, wie Perfluor-2,2-dimethyl-1,3-dioxol, umfassen. Beispiele für geeignete Massematerialien sind z.B. Lotrafilcon A, Neoficon, Pasificon, Telefocon, Silafocon, Fluorsilfocon, Paflufocon, Silafocon, Elastofilcon, Fluoroficon oder Teflon-AF-Materialien, wie Teflon AF 1600 oder Teflon AF 2400, die Copolymere von etwa 63 bis 73 Mol% von Perfluor-2,2-dimethyl-1,3-dioxol und etwa 37 bis 27 Mol% Tetrafluorethylen, oder von etwa 80 bis 90 Mol% von Perfluor-2,2-dimethyl-1,3-dioxol und etwa 20 bis 10 Mol% Tetrafluorethylen darstellen.

[0045] Eine weitere Gruppe von bevorzugten, zu beschichtenden Kernmaterialien sind amphiphil segmentierte Copolymere, die mindestens ein hydrophobes Segment und mindestens ein hydrophiles Segment, welche durch eine Bindung oder ein Brückenglied verbunden sind, umfassen. Beispiele sind Silikonhydrogele, beispielsweise jene, offenbart in den PCT-Anmeldungen WO 96/31792, von Nicolson et al., und WO 97/49740, von Hirt et al.

[0046] Eine besonders bevorzugte Gruppe von zu beschichtenden Kernmaterialien umfasst organische Polymere, ausgewählt aus Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polyacrylamiden, Poly(N,N-dimethylacrylamiden), Polymethacrylamiden, Polyvinylacetaten, Polysiloxanen, Perfluoralkylpolyethern, fluorierten Polyacrylaten oder -methacrylaten, und amphiphilen segmentierten Copolymeren, die mindestens ein hydrophobes Segment umfassen, beispielsweise ein Polysiloxan- oder Perfluoralkylpolyethersegment oder ein gemischtes Polysiloxan / Perfluoralkylpolyethersegment, und mindestens ein hydrophiles Segment, beispielsweise ein Polyoxazolin, Poly(2-hydroxyethylmethacrylat), Polyacrylamid, Poly(N,N-dimethylacrylamid), Polyvinylpyrrolidon-Polyacryl- oder Polymethacrylsäuresegment oder ein copolymeres Gemisch von zwei oder mehreren der darunter befindlichen Monomere.

[0047] Das zu beschichtende Kernmaterial kann auch ein beliebiges mit Blut in Kontakt stehendes Material, das in üblicher Weise für die Herstellung von Nierendialysemembranen, Blutlagerungsbeuteln, Pacemaker-(Herzschrittmacher)leitungen oder Gefäßimplantaten verwendet wird, sein. Beispielsweise kann das auf seiner Oberfläche zu modifizierende Material ein Polyurethan-, Polydimethylsiloxan-, Polytetrafluorethylen-, Polyvinylchlorid-, DacronTM- oder SilasticTM-Typ-Polymer oder ein daraus hergestellter Verbundwerkstoff sein.

[0048] Das In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung mit einer Lösung von entweder einem polyionischen Material, einem Polymermaterial oder einer Spüllösung kann durch eine Vielzahl von Verfahren stattfinden. Beispielsweise kann die medizinische Vorrichtung in eine Lösung getaucht werden. Alternativ wird die medizinische Vorrichtung mit einer Lösung in einer Spray- oder Nebelform besprüht. Eine Ausführungsform des Beschichtungsverfahrens beinhaltet nur das Tauchbeschichten und gegebenenfalls Tauch-Spül-Schritte. Eine weitere Ausführungsform des Beschichtungsverfahrens beinhaltet nur Sprühbeschichten und gegebenenfalls Sprüh-Spül-Schritte. Natürlich beinhaltet eine Anzahl von Alternativen verschiedene Kombinationen von Sprüh- und Tauchbeschichten und gegebenenfalls können Sprüh- und Tauch-Spül-Schritte durch eine Person, die die gewöhnliche Ausbildung auf dem Fachgebiet aufweist, aufgebaut werden.

[0049] Beispielsweise beinhaltet nur ein Tauchbeschichtungsverfahren die Schritte von: (a) Eintauchen einer medizinischen Vorrichtung in eine erste Beschichtungslösung von einem ersten polyionischen Material; (b) gegebenenfalls Spülen der medizinischen Vorrichtung durch Eintauchen der medizinischen Vorrichtung in eine erste Spüllösung; (c) Eintauchen der medizinischen Vorrichtung in eine zweite Beschichtungslösung aus einem zweiten polyionischen Material, um eine erste Polyelektrolytdoppelschicht von dem ersten und zweiten polyionischen Material zu bilden, worin das zweite polyionische Material Ladungen aufweist, die den Ladungen des ersten polyionischen Materials entgegengesetzt sind; (d) gegebenenfalls Spülen der medizinischen Vorrichtung durch Eintauchen der medizinischen Vorrichtung in die Spüllösung; (e) Eintauchen der medizinischen Vorrichtung in eine dritte Beschichtungslösung von dem ersten polyionischen Material oder einem dritten polyionischen Material mit Ladungen, entgegengesetzt zu den Ladungen des zweiten polyionischen Materials, um eine Schicht von dem ersten oder dritten polyionischen Material oben auf der ersten Polyelektrolytdoppel-

schicht zu bilden; (f) gegebenenfalls Spülen der medizinischen Vorrichtung durch Eintauchen der medizinischen Vorrichtung in die Spüllösung; (g) Eintauchen der medizinischen Vorrichtung in eine vierte Beschichtungslösung von dem zweiten polyionischen Material, oder einem vierten polyionischen Material, das Ladungen, entgegengesetzt zu dem ersten oder dritten polyionischen Material aufweist, um eine zweite Polyelektrolytdoppelschicht zu bilden; (h) Spülen der medizinischen Vorrichtung durch Eintauchen der medizinischen Vorrichtung in die Spüllösung; und (i) gegebenenfalls mehrmalige Wiederholung der Schritte (e) bis (i). Eine dickere LbL-Beschichtung kann durch Wiederholen von Schritten (e) bis (i), vorzugsweise für 2- bis 40-mal, hergestellt werden.

[0050] Die Eintauchzeit für jeden von den Beschichtungs- und Spülschritten kann in Abhängigkeit von einer Vielzahl an Faktoren variieren. Vorzugsweise findet das Eintauchen von dem Kernmaterial in die polyionische Lösung über einen Zeitraum von etwa 1 bis 30 Minuten, bevorzugter etwa 1 bis 20 Minuten und besonders bevorzugt etwa 1 bis 5 Minuten, statt. Das Spülen kann mit einer Vielzahl von Spülschritten ausgeführt werden, jedoch kann ein einzelner Spülschritt sehr effizient sein.

[0051] Eine weitere Ausführungsform des Beschichtungsverfahrens beinhaltet eine Reihe von Sprühbeschichtungstechniken. Das Verfahren schließt im Allgemeinen die Schritte ein von: (a) Sprühen auf eine medizinische Vorrichtung einer ersten Beschichtungslösung von einem ersten polyionischen Material; (b) gegebenenfalls Spülen der medizinischen Vorrichtung durch Sprühen auf die medizinische Vorrichtung einer ersten Spüllösung; (c) Sprühen auf die medizinische Vorrichtung einer zweiten Beschichtungslösung von einem zweiten polyionischen Material, um eine erste Polyelektrolytdoppelschicht von dem ersten und zweiten polyionischen Material zu bilden, wobei das zweite polyionische Material Ladungen, entgegengesetzt zu den Ladungen des ersten polyionischen Materials, aufweist; (d) gegebenenfalls Spülen der medizinischen Vorrichtung durch Sprühen der Spüllösung auf die medizinische Vorrichtung; (e) Sprühen einer dritten Beschichtungslösung von dem ersten polyionischen Material oder eines dritten polyionischen Materials mit Ladungen, entgegengesetzt zu den Ladungen des zweiten polyionischen Materials, auf die medizinische Vorrichtung, um eine Schicht von dem ersten oder dritten polyionischen Material oben auf der ersten Polyelektrolytdoppelschicht zu bilden; (f) gegebenenfalls Spülen der medizinischen Vorrichtung durch Sprühen der Spüllösung auf die medizinische Vorrichtung; (g) Sprühen einer vierten Beschichtungslösung von dem zweiten polyionischen Material, oder einem vierten polyionischen Material, mit Ladungen, entgegengesetzt zu dem ersten oder dritten polyionischen Material, auf die medizinische Vorrichtung, um eine zweite Polyelektrolytdoppelschicht zu bilden; (h) gegebenenfalls Spülen der medizinischen Vorrichtung durch Sprühen der Spüllösung auf die medizinische Vorrichtung; und (i) gegebenenfalls mehrmaliges Wiederholen von Schritten (e) bis (i).

[0052] Eine dickere LbL-Beschichtung kann durch Wiederholen von Schritten (e) bis (i), vorzugsweise für 2- bis 40-mal, hergestellt werden.

[0053] Die Sprühbeschichtungsauftragung kann über ein Verfahren ausgeführt werden, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus luftunterstütztem Sprühen und Dosierverfahren, einem Ultraschall-unterstütztem Sprühen und Dosierverfahren, einem piezoelektrisch unterstütztem Sprühen und Dosierverfahren, einem elektromechanischen Strahldruckverfahren, einem piezoelektrischen Strahldruckverfahren, einem piezoelektrischen Strahldruckverfahren mit hydrostatischem Druck und einem thermischen Strahldruckverfahren; und ein Computersystem, das das Positionieren des Dosierkopfes der Sprühvorrichtung auf die ophthalmische Linse steuern kann, und Dosieren der Beschichtungsflüssigkeit. Jene Sprühbeschichtungsverfahren werden in EP-A-1262307 beschrieben. Durch Anwenden solcher Sprühbeschichtungsverfahren kann eine asymmetrische Beschichtung auf eine medizinische Vorrichtung aufgetragen werden. Beispielsweise kann die Rückoberfläche einer Kontaktlinse mit einem hydrophilen und/oder gleitfähigen Beschichtungsmaterial beschichtet sein und die Vorderoberfläche der Kontaktlinse kann mit einem antimikrobiellen Material beschichtet sein. Es ist auch möglich, eine Beschichtung auf einer Kontaktlinse zu erzeugen, wobei die Beschichtung ein funktionelles Muster aufweist, um gleichzeitig Mehrfachvorteile für einen Träger bereitzustellen.

[0054] Eine bevorzugte Anzahl an Doppelschichten in einer erfindungsgemäßen biokompatiblen LbL-Beschichtung sind etwa 5 bis etwa 20 Doppelschichten. Während mehr als 20 Doppelschichten möglich sind, wurde gefunden, dass Delaminierung in einigen LbL-Beschichtungen mit einer übermäßigen Anzahl an Doppelschichten auftreten kann.

[0055] Eine erfindungsgemäße biokompatible LbL-Beschichtung kann aus mindestens drei verschiedenen polyionischen Materialien gebildet werden.

[0056] Eine erfindungsgemäße biokompatible LbL-Beschichtung umfasst mindestens eine Schicht von einem

gleitfähigen Beschichtungsmaterial, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus PAMAM-Dendrimeren, PAAm-co-PAA, PVP-co-PAA, Glycosaminoglycanen, Fucoidan, Polyasparaginsäure, Polyglutaminsäure, Carboxymethylcellulose, Carboxymethyldextranen, Alginaten, Pektinen, Gellan, Carboxyalkylchitinen, Carboxymethylchitosanen, sulfatierten Polysacchariden, Glucoproteinen und aminoalkylierten Polysacchariden.

[0057] Eine erfindungsgemäße biokompatible LbL-Beschichtung kann mindestens eine Schicht von einem Polyquat umfassen.

[0058] Gemäß der vorliegenden Erfindung können polyionische Materiallösungen auf eine Vielzahl von Wegen hergestellt werden. Insbesondere kann eine polyionische Lösung der vorliegenden Erfindung durch Auflösen des/der polyionischen Materials/Materialien in Wasser oder jedem anderen Lösungsmittel, das die Materialien auflösen kann, gebildet werden. Wenn ein Lösungsmittel verwendet wird, ist jedes Lösungsmittel, das die Komponenten innerhalb der Lösung in Wasser stabil halten kann, geeignet. Beispielsweise kann ein auf Alkohol basierendes Lösungsmittel verwendet werden. Geeignete Alkohole können Isopropylalkohol, Hexanol, Ethanol, usw. einschließen, sind jedoch nicht darauf begrenzt. Es sollte selbstverständlich sein, dass andere, üblicherweise auf dem Fachgebiet verwendete Lösungsmittel auch in der vorliegenden Erfindung in geeigneter Weise verwendet werden können.

[0059] Ob in Wasser oder in einem Lösungsmittel gelöst, kann die Konzentration von einem polyionischen Material in einer erfindungsgemäßen Lösung im Allgemeinen, in Abhängigkeit von den besonderen anzuwendenden Materialien, der gewünschten Beschichtungsdicke und einer Anzahl von anderen Faktoren, variieren.

[0060] Es kann typisch sein, eine relativ verdünnte wässrige Lösung von geladenem Polymermaterial zu formulieren. Beispielsweise kann eine geladene Polymermaterialkonzentration zwischen etwa 0,0001 % bis etwa 0,25 Gewichtsprozent, zwischen etwa 0,005 % bis etwa 0,10 Gewichtsprozent oder zwischen etwa 0,01 % bis etwa 0,05 Gewichtsprozent liegen.

[0061] Wenn eine Beschichtungslösung, die ein erstes polyionisches Material enthält, verwendet wird, um eine innerste Schicht von einer erfindungsgemäßen biokompatiblen LbL-Beschichtung auf der Oberfläche von einer medizinischen Vorrichtung zu bilden, ist es jedoch erwünscht, dass die Konzentration von dem ersten geladenen Polymermaterial in der Lösung ausreichend hoch genug ist, um die Hydrophilizität der LbL-Beschichtung zu erhöhen. Vorzugsweise ist die Konzentration von dem geladenen Polymermaterial in einer Lösung zum Bilden der innersten Schicht von einer LbL-Beschichtung mindestens dreifach höher als die Konzentration eines Beschichtungsmaterials in einer Beschichtungslösung zum Bilden von anschließenden Schichten der LbL-Beschichtung. Bevorzugter ist die Konzentration von dem geladenen Polymermaterial in einer Lösung zum Bilden der innersten Schicht einer LbL-Beschichtung mindestens zehnfach höher als die Konzentration von einem Beschichtungsmaterial in einer Beschichtungslösung zum Bilden von anschließenden Schichten der LbL-Beschichtung.

[0062] Im Allgemeinen können die vorstehend erwähnten polyionischen Lösungen durch ein beliebiges Verfahren, das auf dem Fachgebiet zum Herstellen von Lösungen gut bekannt ist, hergestellt werden. Beispielsweise kann in einer Ausführungsform eine polyanionische Lösung durch Auflösen einer geeigneten Menge des polyanionischen Materials, wie Polyacrylsäure mit einem Molekulargewicht von etwa 90 000 in Wasser, sodass eine Lösung mit einer bestimmten Konzentration gebildet wird, hergestellt werden. In einer Ausführungsform ist die erhaltene Lösung eine 0,001 M PAA-Lösung. Einmal gelöst, kann der pH-Wert von der polyanionischen Lösung auch durch Einstellen eines basischen oder sauren Materials eingestellt werden. In der vorstehenden Ausführungsform kann beispielsweise eine geeignete Menge an 1 N Salzsäure (HCl) zugegeben werden, um den pH-Wert auf 2,5 einzustellen.

[0063] Polykationische Lösungen können auch in einer wie vor stehend beschriebenen Weise gebildet werden. Beispielsweise kann in einer Ausführungsform Poly(allylaminhydrochlorid) mit einem Molekulargewicht von etwa 50 000 bis etwa 65 000 in Wasser gelöst werden, um eine 0,001 M PAH-Lösung zu bilden. Anschließend kann der pH-Wert auch durch Zugeben einer geeigneten Menge an Salzsäure auf 2,5 eingestellt werden.

[0064] Eine erfindungsgemäße LbL-Beschichtung kann bei Kontaktlinsen zum längeren Tragen besondere Anwendung finden. Die erfindungsgemäße LbL-Beschichtung kann minimale nachteilige Wirkungen auf die gewünschten Masseigenschaften der Linse ausüben, wie Sauerstoffpermeabilität, Ionenpermeabilität und optische Eigenschaften.

[0065] Eine erfindungsgemäße medizinische Vorrichtung kann durch Auftragen einer biokompatiblen LbL-Beschichtung

schichtung auf eine vorgebildete medizinische Vorrichtung gemäß einem vorstehend beschriebenen Verfahren der Erfindung hergestellt werden.

[0066] Zusätzlich zu polyionischen und nichtgeladenen Polymermaterialien kann eine Beschichtungslösung zum Bilden der Doppelschicht oder eines Teils von ihr auch Additive enthalten. Wie hierin verwendet, kann ein Additiv im Allgemeinen eine beliebige Chemikalie oder ein beliebiges Material einschließen. Beispielsweise können bei biomedizinischen Anwendungen Wirkstoffe, wie antimikrobielle oder antibakterielle Mittel, zu einer Lösung zur Bildung der Doppelschicht gegeben werden. Einige antimikrobielle polyionische Materialien schließen polyquaternäre Ammoniumverbindungen, wie jene, beschrieben in US-Patent Nr. 3 931 319, von Green et al. (beispielsweise POLY-QUAD®), ein.

[0067] Darüber hinaus sind andere Beispiele von Materialien, die zu einer Beschichtungslösung gegeben werden können, polyionische Materialien, die für ophthalmische Linsen verwendbar sind, wie Materialien mit Strahlung absorbierenden Eigenschaften. Solche Materialien können beispielsweise sichtbar tönende Mittel, Irisfarbe-modifizierende Farbstoffe und Ultraviolett-(UV)-Licht tönende Farbstoffe einschließen.

[0068] Ein noch weiteres Beispiel für ein Material, das zu einer Beschichtungslösung gegeben werden kann, ist ein polyionisches Material, das das Zellwachstum inhibiert oder induziert. Zellwachstumsinhibitoren können in Vorrichtungen verwendbar sein, die menschlichem Gewebe für einen längeren Zeitraum mit einer letztendlichen Absicht zum Entfernen (beispielsweise Katheter oder Intra-Okular-Linsen (IOL's), wo Zellüberwachstum unerwünscht ist), ausgesetzt werden, während Zellwachstum induzierende polyionische Materialien in Permanentimplantatvorrichtungen (beispielsweise künstliche Cornea) verwendbar sein können.

[0069] Wenn Additive auf eine Beschichtungslösung aufgetragen werden, haben solche Additive vorzugsweise eine Ladung. Mit dem Aufweisen einer positiven oder negativen Ladung kann das Additiv für das polyionische Material in Lösung bei dem gleichen Molverhältnis substituiert werden. Beispielsweise haben polyquaternäre Ammoniumverbindungen typischerweise eine positive Ladung. Als solche können diese Verbindungen in einer erfindungsgemäßen Lösung gegen die polykationische Komponente substituiert werden, sodass das Additiv auf das Kernmaterial eines Gegenstands in einer Weise, ähnlich zu der, wie ein polykationisches aufgetragen werden würde, aufgetragen wird.

[0070] Es sollte jedoch selbstverständlich sein, dass nichtgeladene Additive auch auf das Kernmaterial von einem Gegenstand durch Einfangen aufgetragen werden können.

[0071] Darüber hinaus kann das zu beschichtende Kernmaterial auch ein anorganisches oder metallisches Grundmaterial ohne geeignete reaktive Gruppen, beispielsweise Keramik, Quarz, oder Metalle, wie Silizium oder Gold, oder andere polymere oder nichtpolymere Substrate, beispielsweise für implantierbare biomedizinische Anwendungen, sein, wobei Keramiken sehr verwendbar ist. Zusätzlich wird, beispielsweise für Biosensorzwecke, von hydrophil beschichteten Basenmaterialien erwartet, dass nichtspezifische Bindungswirkungen vermindert werden, wenn die Struktur der Beschichtung gut gesteuert wird. Biosensoren können eine spezielle Kohlenhydratbeschichtung auf Gold, Quarz oder anderen nichtpolymeren Substraten erfordern.

[0072] Die Form des zu beschichtenden Materials kann innerhalb breiter Grenzen variieren. Beispiele sind Teilchen, Granulate, Kapseln, Fasern, Röhren, Filme oder Membranen, vorzugsweise Formlinge von allen Arten, wie ophthalmische Formlinge, beispielsweise Intraokularlinsen, künstliche Cornea oder insbesondere Kontaktlinsen.

[0073] Die vorangehende Offenbarung wird dem Fachmann ermöglichen, die Erfindung auszuführen. Damit der Leser die speziellen Ausführungsformen und deren Vorteile besser verstehen kann, wird Bezug auf die nachstehenden Beispiele angeregt.

Beispiel 1

Messungen von CoF von beschichteten Kontaktlinsen

[0074] CoF kann einer der Parameter sein, die die Leichtigkeit der Bewegung auf dem Auge einer Kontaktlinse messen. Hoher CoF kann die Wahrscheinlichkeit der mechanischen Schädigung der okularen Epithelien erhöhen. CoF von einer Kontaktlinse kann durch einen Reibungstester vom Schlitten-auf-Block-Typ, wie nachstehend, gemessen werden. Unter einer bestimmten Last (beispielsweise etwa 2,0 Gramm) wird eine Kontaktlinse zurück und vorwärts bei einer vorgeschriebenen Geschwindigkeit gegen ein biologisch relevantes Sub-

strat gegliedert und sowohl die normale Kraft (N) als auch die Tangentialkraft (F_T) werden gemessen. Das CoF von der Kontaktlinse wird, basierend auf der Gleichung $\mu = F_T/N$, berechnet.

[0075] Ein bevorzugter Reibungstester umfasst: eine stationäre Linsenhalterungsanordnung, ein biologisch relevantes Substrat, eine horizontal bewegliche Plattform und eine Vielzahl von Kraftmessungsvorrichtungen.

[0076] Die stationäre Linsenhalterungsanordnung umfasst vorzugsweise eine „A-geformte“ Halterungsklammer und einen Linsenhalter mit einer Linsen tragenden Oberfläche. Die Linsen tragende Oberfläche von dem Linsenhalter hat eine konvexe Krümmung, die die Rück-(konkav)-Oberfläche von einer Kontaktlinse beherbergen kann. Der Linsenhalter wird vorzugsweise durch eine Vorrichtung in der Mitte von der „A-geformten“ Halteklammer gehalten. Das Kopfende von der „A-geformten“ stationären Probenhalteklammer wird mit einer ersten Kraftmessungsvorrichtung (beispielsweise einer Kraftmessdose von Transducer Techniques), beispielsweise einer Kevlar®-Faser, verbunden. Die zwei Fußenden von der „A-geformten“ Halteklammer werden an ein Nylonband, verbunden mit zwei ½" Stahlfeder, verbunden. Die erste Kraftmessvorrichtung und die Stahlfeder werden an einem Rahmen des Testers befestigt.

[0077] Die horizontal bewegliche Plattform kann beispielsweise eine Tischplattform (x-Tisch) sein, die sich uniaxial bei verschiedenen Geschwindigkeiten und Beschleunigungen bewegt. Der x-Tisch hat vorzugsweise eine Abmessung von 163 mm Länge und 19,1 mm Breite und kann eine Testfläche mit etwa 140 mm Länge und etwa 14,7 mm Breite bereitstellen. Ein Beispiel vom x-Tisch ist ein Modell 41 Linear Positioner, welcher von einem ZETA Drive Compumotor (Parker Hannifin Corporation) gesteuert wird, welcher unidirektional bei Maximumgeschwindigkeiten von 1800 mm/min und Beschleunigungen von 9000 mm/s² arbeitet.

[0078] Das biologisch relevante Substrat kann jedes Material sein und ist vorzugsweise ein stromfreier chirurgischer Handschuh mit Biogel® Coating® von Regent®. Vorzugsweise ist der Finger des Handschuhs in einen einzelnen rechtwinkligen Streifen geschnitten und an den x-Tisch durch eine physikalische Vorrichtung verstreckt und gebunden; beispielsweise mit großen Büroklammern. Vor dem Testen wird das Substrat, das an den x-Tisch befestigt ist, mit zwei Tropfen eines gewünschten Gleitmittels, beispielsweise ultrareines Wasser oder Softwear® Salzlösung (CIBA vision), geschmiert. Jede Luft zwischen dem Substrat und dem x-Tisch sollte entfernt werden. Das gewünschte Schmiermittel sollte gleichmäßig auf das Substrat aufgetragen werden. Das Substrat sollte gleichmäßig und konsistent durchgehend sein.

[0079] Vorzugsweise gibt es drei Kraftmessvorrichtungen, eine erste, eine zweite und eine dritte Kraftmessungsvorrichtung. Jede geeignete bekannte Kraftmessvorrichtung kann verwendet werden. Ein Beispiel ist eine 100 Gramm Kraftmessdose von Transducer Techniques. Die erste Kraftmessvorrichtung wird an dem Probenhalter angebracht, um Tangentialkräfte (Reibungskräfte, F_T) in zwei entgegengesetzten Richtungen zu messen. Die zweiten und dritten Kraftmessvorrichtungen bleiben unter dem x-Tisch, um die normale Kraft (N) in der Abwärtsrichtung zu messen. Die anderen belasteten Zell-Werte, die durch die normalen Kraftmessdosen ausgegeben werden, werden in Gramm durch einen Versatile Amplifier / Konditionierer (Transducer Techniques) umgewandelt.

[0080] Messungen von CoF werden an einem bevorzugten Reibungstester wie nachstehend ausgeführt. Eine Kontaktlinse wird auf einer Linsenhalterung mit der Rückoberfläche der Kontaktlinse gegen die Linsen tragende Oberfläche der Linsenhalterung angeordnet. Der Linsenhalter mit der Kontaktlinse wird in der „A-geformten“ Halteklammer angeordnet und dann mit einem gewünschten geschmierten Substrat in Kontakt gebracht. Dieses Substrat wird an einer horizontal beweglichen Tischplattform befestigt, die in der Lage ist, sich uniaxial bei verschiedenen Geschwindigkeiten und Beschleunigungen zu bewegen. Etwa 3 Gramm Gewicht werden auf dem Linsenhalter angeordnet. Diese Last kann eine Kraft, gepresst durch eine Kontaktlinse durch das Blinzeln von einem Augenlid wiedergeben. Die drei Kraftmessvorrichtungen (3 Kraftmessdosen von Transducer Techniques) messen gleichzeitig die normalen (N) und Reibungs- (F_T)-Kräfte, die aus der Wechselwirkung zwischen der Kontaktlinse und dem Substrat geschmiert mit dem gewünschten Schmiermittel hergestellt werden. Mehrfachdatenpunkte werden während einer Messung von Gleitfähigkeit / Gleitzug / Reibungskoeffizient einer Kontaktlinse genommen. An jedem Datenpunkt wird CoF μ wie nachstehend berechnet:

$$\mu = F_T/N,$$

worin FT tatsächliches Datenlesen wiedergibt, die jeden, durch die erste Kraftmessungsvorrichtung nach Korrigieren auf die Vorbelastung, die durch Federn bereitgestellt wird (tangentielle Kraftmessdose), während des Gleitens des Substrats gegen die Kontaktlinse, erhaltenen Messpunkt wiedergibt und hat vorzugsweise eine Einheit von Gramm; N ist die Summe von N1 und N2; N1 gibt tatsächliches Datenlesen an jedem Punkt wieder,

der durch die zweite Kraftmessvorrichtung nach Korrigieren von beliebiger Vorbelastung durch die Testanordnung (normale Kraftmessdose Nr. 1) während des Gleitens von Substrat gegen die Kontaktlinse erhalten wird und hat vorzugsweise eine Einheit in Gramm; und N2 gibt die tatsächlichen Daten wieder, die abgelesen werden an jedem Punkt, der durch die dritte Kraftmessvorrichtung nach Korrigieren für beliebige Vorbelastung durch die Testanordnung (normale Kraftmessdose Nr. 2) während des Gleitens von Substrat gegen die Kontaktlinse erhalten wird und hat vorzugsweise eine Einheit in Gramm. Der Durchschnitt (μ_{Ave}) von allen μ 's an jedem Datenpunkt wird verwendet, um den Wert von CoF von einer Kontaktlinse wiederzugeben.

[0081] Bevorzugter umfasst der Reibungstester weiterhin ein Computersystem, das den Tester steuert, Ableseungen von den normalen und tangentialen Kräften gleichzeitig, wenn das biologisch relevante Substrat mit Kontaktlinsen in Wechselwirkung tritt, sammelt, CoF berechnet und aufzeichnet und die Kräfte (FT und N) und CoF (μ) an jedem Datenpunkt während des Testens graphisch dargestellt.

Beispiel 2

Messungen von Kontaktwinkeln von beschichteten Kontaktlinsen

[0082] Mittlere Kontaktwinkel (Sessile Drop) von Kontaktlinsen werden unter Verwendung einer VCA 2500 XE Kontaktwinkelmessungsvorrichtung von AST, Inc., ansässig in Boston, Massachusetts, gemessen. Diese Ausrüstung ist in der Lage, fortschreitende und zurückbleibende Kontaktwinkel oder sitzende (statische) Kontaktwinkel zu messen. Die Messungen werden vorzugsweise an vollständig hydratisierten Materialien ausgeführt.

[0083] Der Kontaktwinkel ist ein allgemeines Maß für die Oberflächenhydrophilizität einer Kontaktlinse. Insbesondere entspricht ein niedriger Kontaktwinkel einer hydrophileren Oberfläche. Der gemittelte Kontaktwinkel einer Kontaktlinse, die aus Lotrafilcon A hergestellt wurde, und ohne jede Belastung (LbL oder Plasma), ist etwa 112 Grad.

Beispiel 3

[0084] Polyacrylsäure-(PAA)-Lösungen: Zwei Lösungen von Polyacrylsäure mit einem Molekulargewicht von etwa 90 000, von Polyscience, Inc., werden durch Auflösen einer geeigneten Menge des Materials zu einer gewünschten Konzentration an PAA in Wasser hergestellt. Die PAA-Konzentration wird berechnet, bezogen auf die wiederkehrende Einheit in PAA. Einmal gelöst, wird der pH-Wert der polyanionischen PAA-Lösung durch Zugabe von 1 N Salzsäure eingestellt, bis der pH-Wert etwa 2,5 ist.

[0085] Poly(allylaminhydrochlorid)-(PAH)-Lösung: Eine Lösung von Poly(allylaminhydrochlorid) (PAH) mit einem Molekulargewicht von etwa 70 000, von Aldrich, wird durch Auflösen einer geeigneten Menge des Materials in Wasser, um eine 0,001 M PAH-Lösung zu bilden, hergestellt. Die Konzentration wird, bezogen auf das Molekulargewicht der wiederkehrenden Einheit in PAH, berechnet. Anschließend wird der pH-Wert der polyanionischen PAH-Lösung gemessen und aufgezeichnet. Der pH-Wert ist rund 4,5.

[0086] Beschichtung A: Eine Beschichtung mit 5 Doppelschichten von PAA / PAH wird auf einer weichen Kontaktlinse, die aus einem Fluorsiloxanhydrogelmateriale, Lotrafilcon A (CIBR Vision), hergestellt wurde, gebildet. Die Kontaktlinse wird mit Hilfe eines Zeiss-Beschichters für 30 Minuten in eine PAA-Lösung (0,0001 M, pH 2,5) getaucht, um die innerste Schicht der Beschichtung auf der Linse zu bilden und dann mit Wasser durch Tauchen mit Hilfe eines Zeiss-Beschichters in Wasser für 1 Minute gespült. Die Linse mit der innersten Schicht von PAA wird dann für 5 Minuten mit Hilfe eines Zeiss-Beschichters in eine PAH-Lösung (0,0001 M, pH 2,5) getaucht, mit Wasser durch Tauchen mit Hilfe eines Zeiss-Beschichters in Wasser gespült, mit Hilfe eines Zeiss-Beschichters in die PAA-Lösung für 5 Minuten getaucht und dann durch Tauchen mit Hilfe eines Zeiss-Beschichters in Wasser gespült. Die Schritte des Tauchens mit Hilfe eines Zeiss-Beschichters in die PAH-Lösung für 5 Minuten, gefolgt von Tauchen mit Hilfe eines Zeiss-Beschichters in die PAA-Lösung für 5 Minuten, werden 4-mal wiederholt, um 4,5 Doppelschichten (d. h. PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA) auf der Linse aufzubauen. Die Linse mit den 4,5 Doppelschichten wird mit Hilfe eines Zeiss-Beschichters für 5 Minuten in die PAH-Lösung getaucht und dann in einer Phosphatgepufferten Salzlösung (PBS) (ca. pH 7,2) freigesetzt. Jede von den beschichteten Linsen wird angeordnet und in einem Glasfläschchen, gefüllt mit PBS-Puffer, verschlossen und Autoklaven-behandelt. Nach Autoklavenbehandlung werden die eine beschichtete Linse enthaltenden Fläschchen bis zur Linsencharakterisierung nicht geöffnet.

[0087] Beschichtung B: Eine Beschichtung mit 4,5 Doppelschichten von PAA / PAH wird auf einer weichen Kontaktlinse, die aus einem Fluorsiloxanhydrogelmateriale, Lotrafilcon A (CIBA Vision) hergestellt wurde, gebil-

det. Die Kontaktlinse wird manuell in eine erste PAA-Lösung (0,001 M, pH 2,5) für 30 Minuten getaucht, um die innerste Schicht der Beschichtung auf der Linse zu bilden und dann mit Wasser durch manuelles Tauchen in Wasser für 1 Minute gespült. Die Linse mit der innersten Schicht von PAA wird dann für 5 Minuten manuell in eine PAH-Lösung (0,0001 M, pH 2,5) getaucht, mit Wasser durch manuelles Tauchen in Wasser gespült, manuell in eine zweite PAA-Lösung (0,0001 M, pH 2,5) für 5 Minuten getaucht und dann durch manuelles Tauchen in Wasser gespült. Die Schritte des Tauchens in die PAH-Lösung für 5 Minuten, gefolgt von Tauchen in die zweite PAA-Lösung für 5 Minuten, werden 4-mal wiederholt, um 4,5 Doppelschichten (d.h. PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA) auf der Linse aufzubauen. Jede von den beschichteten Linsen wird angeordnet und in einem Glasfläschchen, gefüllt mit einer Phosphat-gepufferten Salzlösung (PBS), verschlossen und Autoklaven-behandelt. Nach Autoklavenbehandlung werden eine beschichtete Linse enthaltende Fläschchen bis zur Linsencharakterisierung nicht geöffnet.

[0088] Es wird unerwarteterweise gefunden, dass die Konzentration der 1. Tauchlösung (d.h. die erste PAA-Lösung) scheinbar einen direkten Einfluss auf die Hydrophilizität der Linsenbeschichtung ausübt. Die LbL-beschichteten Linsen mit der 1. Tauchung in der 0,001 M PAA-Lösung haben einen mittleren Kontaktwinkel von etwa 42 Grad. Die LbL-beschichteten Linsen mit dem 1. Tauchen in der 0,0001 M PAA haben einen mittleren Kontaktwinkel von etwa 87 Grad.

Beispiel 4

[0089] PAA- und PAH-Lösungen: PAA- und PAH-Lösungen werden, wie in Beispiel 3 beschrieben, hergestellt.

[0090] Beschichtung C: Eine Beschichtung mit 4,5 Doppelschichten von PAA / PAH wird auf einer weichen Kontaktlinse, hergestellt aus einem Fluorsiloxanhydrogelmateriale, Lotrafilcon A (CIBA Vision), gebildet. Die Kontaktlinse wird wie nachstehend beschichtet: (a) manuelles Tauchen in eine PAA-Lösung (0,0001 M, pH 2,5) für 30 Minuten, um eine innerste Schicht der Beschichtung auf der Linse zu bilden; (b) ohne Wasserspülen, manuelles Tauchen in eine PAH-Lösung (0,0001 M, pH 2,5) für 5 Minuten; (c) ohne Wasserspülen, manuelles Tauchen in die PAA-Lösung (0,0001 M, pH 2,5) für 5 Minuten; (d) Wiederholen von Schritten (b) bis (c) für 3-mal, um 4,5 Doppelschichten (d.h. PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA) auf der Linse aufzubauen. Jede von den beschichteten Linsen wird in einem mit einer Phosphat-gepufferten Salzlösung (PBS) (ca. pH 7,2) gefüllten Glasfläschchen angeordnet und verschlossen und Autoklaven-behandelt. Nach Autoklavenbehandlung werden die eine beschichtete Linse enthaltenden Fläschchen bis zur Linsencharakterisierung nicht geöffnet.

[0091] Beschichtung D: Eine Beschichtung mit 4,5 Doppelschichten von PAA / PAH wird auf einer weichen Kontaktlinse, hergestellt aus einem Fluorsiloxanhydrogelmateriale, Lotrafilcon A (CIBA Vision), gebildet. Die Kontaktlinse wird wie nachstehend beschichtet: (a) manuelles Tauchen in eine erste PAA-Lösung (0,001 M, pH 2,5) für 30 Minuten, um die innerste Schicht der Beschichtung der Linse zu bilden; (b) ohne Wasserspülen, manuelles Tauchen in eine PAH-Lösung (0,0001 M, pH 2,5) für 5 Minuten; (c) ohne Wasserspülen, manuelles Tauchen in eine zweite PAA-Lösung (0,0001 M, pH 2,5) für 5 Minuten; (d) Wiederholen von Schritten (b) bis (c) bis (d) für 3-mal, um 4,5 Doppelschichten (d.h. PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA) auf der Linse aufzubauen. Jede von den beschichteten Linsen wird in ein mit einer Phosphat-gepufferten Salzlösung (PBS) (ca. pH 7,2) gefülltes Glasfläschchen gegeben und verschlossen und Autoklaven-behandelt. Nach Autoklavenbehandlung werden die eine beschichtete Linse enthaltenden Fläschchen bis zur Linsencharakterisierung nicht geöffnet.

[0092] Beschichtung E: Eine Beschichtung mit 4,5 Doppelschichten PAA / PAH wird auf einer weichen Kontaktlinse, hergestellt aus einem Fluorsiloxanhydrogelmateriale, Lotrafilcon A (CIBA Vision); gebildet. Die Kontaktlinse wird wie nachstehend beschichtet: (a) manuelles Tauchen in eine erste PAA-Lösung (0,01 M, pH 2,5) für 30 Minuten, um die innerste Schicht der Beschichtung der Linse zu bilden; (b) ohne Wasserspülen, manuelles Tauchen in eine PAH-Lösung (0,0001 M, pH 2,5) für 5 Minuten; (c) ohne Wasserspülen, manuelles Tauchen in eine zweite PAA-Lösung (0,0001 M, pH 2,5) für 5 Minuten; (d) Wiederholen von Schritten (b) bis (c) bis (d) für 3-mal, um 4,5 Doppelschichten (d.h. PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA / PAH / PAA) auf der Linse aufzubauen. Jede der beschichteten Linsen wird in ein mit einer Phosphat-gepufferten Salzlösung (PBS) (ca. pH 7,2) gefülltes Glasfläschchen gegeben und verschlossen und Autoklaven-behandelt. Nach Autoklavenbehandlung werden die eine beschichtete Linse enthaltenden Fläschchen bis zur Linsencharakterisierung nicht geöffnet.

[0093] Die Hydrophilizität von einer LbL-Beschichtung, gebildet auf einer Kontaktlinse, hängt von der Konzentration eines polyionischen Materials in einer ersten Beschichtungslösung ab, um die innerste Schicht des po-

lyionischen Materials zu bilden (Tabelle 1). Die Konzentration des polyionischen Materials in der ersten Beschichtungslösung erhöht sich von 0,0001 M (PAA) bis 0,001 M (PAA) und bis zu 0,010 M (PAA), gemittelte Kontaktwinkelabsenkungen von 74 ± 11 Grad bis 54 ± 8 Grad und bis 37 ± 8 Grad.

Tabelle 1

	Konzentration ^a	Kontaktwinkel ^b (n=10)
Beschichtung C	0,1 mM PAA, pH 2,5	74 ± 11
Beschichtung D	1 mM PAA, pH 2,5	54 ± 8
Beschichtung E	10 mM PAA, pH 2,5	37 ± 8

a. Die Konzentration von PAA in der ersten Beschichtungslösung.

b. Kontaktwinkel, gemittelt über Messungen von 10 Kontaktlinsen.

[0094] Alle in den vorstehenden Beispielen gezeigten Ergebnisse demonstrieren, dass die Hydrophilizität einer LbL-Beschichtung auf einer Kontaktlinse durch Anwenden einer relativ hohen Konzentration eines polyionischen Materials in einer Beschichtung zum Bilden der innersten Schicht der LbL-Beschichtung erhöht werden kann. Eine LbL-beschichtete Kontaktlinse mit einer relativ hohen Hydrophilizität, charakterisiert durch einen gemittelten Kontaktwinkel von weniger als 50 Grad, kann durch Einstellen der Konzentration eines polyionischen Materials in einer Beschichtungslösung zum Bilden der innersten Schicht der LbL-Beschichtung unter Halten der gewünschten Masseigenschaften, wie Sauerstoffpermeabilität und Ionenpermeabilität von Linsenmaterial, erreicht werden. Solche Linsen sind als Kontaktlinsen zum längeren Tragen verwendbar.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Auftragen einer biokompatiblen lagenweisen Beschichtung auf eine medizinische Vorrichtung, umfassend die Schritte von:

(a) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung mit einer ersten Beschichtungslösung, die ein erstes polyionisches Material enthält, um nicht kovalent eine innerste Schicht von dem ersten polyionischen Material auf die medizinische Vorrichtung aufzutragen, und wobei vor dem In-Kontakt-Bringen der ersten Beschichtungslösung die medizinische Vorrichtung keiner Oberflächenmodifizierung unterzogen wird;

(b) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung, die die innerste Schicht von dem ersten polyionischen Material aufweist, mit einer zweiten Beschichtungslösung, die ein zweites polyionisches Material enthält, um eine erste Polyelektrolytdoppelschicht, die aus der innersten Schicht von dem ersten polyionischen Material und einer Schicht von dem zweiten polyionischen Material besteht, auf dem Oberen von der innersten Schicht zu bilden, wobei das zweite polyionische Material Ladungen, entgegengesetzt zu den Ladungen des ersten polyionischen Materials, aufweist;

(c) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung, die die erste Polyelektrolytdoppelschicht aufweist, mit einer dritten Beschichtungslösung, die das erste polyionische Material oder ein drittes polyionisches Material enthält, um eine Schicht von dem ersten polyionischen Material oder dem dritten polyionischen Material auf dem Oberen der ersten Polyelektrolytdoppelschicht zu bilden, wobei das dritte polyionische Material Ladungen, entgegengesetzt zu den Ladungen des zweiten polyionischen Materials, aufweist;

(d) In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung, die die erste Polyelektrolytdoppelschicht und eine Schicht von dem ersten polyionischen Material oder dem dritten polyionischen Material auf dem Oberen der ersten Polyelektrolytdoppelschicht aufweist, mit einer vierten Beschichtungslösung, die das zweite polyionische Material oder ein viertes polyionisches Material mit Ladungen, entgegengesetzt den Ladungen von dem ersten oder dritten polyionischen Material, enthält, um eine zweite Polyelektrolytdoppelschicht zu bilden, die aus der Schicht von dem ersten polyionischen Material oder dem dritten polyionischen Material und einer Schicht von dem zweiten Material besteht, und gegebenenfalls

(e) Mehrmaligem Wiederholen von Schritten (c) und (d), um zusätzliche Polyelektrolytdoppelschichten aufzubauen, bis zur Bildung der lagenweisen Beschichtung auf der medizinischen Vorrichtung, wobei die Konzentration von dem ersten polyionischen Material in der ersten Beschichtungslösung so ausgewählt wird, dass sie mindestens dreimal höher als die Konzentration von einem beliebigen polyionischen Material in jeder Beschichtungslösung, die von der ersten Beschichtungslösung verschieden ist, ist, damit der lagenweisen Beschichtung eine relativ hohe Hydrophilizität verliehen wird, die durch einen gemittelten Kontaktwinkel von we-

niger als 50 Grad gekennzeichnet ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, umfassend mindestens einen Spülschritt zwischen Schritten (a) und (b), zwischen Schritten (b) und (c) oder zwischen Schritten (c) und (d), wobei der Spülschritt durch In-Kontakt-Bringen der medizinischen Vorrichtung mit einer Spüllösung ausgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, umfassend keinen Spülschritt zwischen Schritten (a) und (b), zwischen Schritten (b) und (c) oder zwischen Schritten (c) und (d).

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei mindestens eines von diesem In-Kontakt-Bringen durch Sprühen einer Lösung auf die medizinische Vorrichtung erfolgt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei mindestens eines von diesem In-Kontakt-Bringen durch Tauchen der medizinischen Vorrichtung in eine Beschichtungslösung erfolgt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Verfahren Wiederholen von Schritten (a) bis (d) zwischen 3 bis 20 Mal umfasst.

7. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Konzentration auf dem ersten polyionischen Material in dieser ersten Beschichtungslösung das 10- bis 25-fache der Konzentration von dem ersten, zweiten, dritten oder vierten polyionischen Material in der zweiten, dritten oder vierten Beschichtungslösung ist.

8. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dritte Beschichtungslösung das erste polyionische Material enthält.

9. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dritte Beschichtungslösung das dritte polyionische Material enthält.

10. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die vierte Beschichtungslösung das zweite polyionische Material enthält.

11. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die vierte Beschichtungslösung das vierte polyionische Material enthält.

12. Verfahren nach Anspruch 1, wobei mindestens drei verschiedene polyionische Materialien beim Bilden der biokompatiblen lagenweisen Beschichtung auf dieser medizinischen Vorrichtung verwendet werden.

13. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die biokompatible, lagenweise Beschichtung mindestens eine Schicht von einem gleitfähigen Beschichtungsmaterial oder einem Polyquat umfasst, wobei das gleitfähige Beschichtungsmaterial aus der Gruppe, bestehend aus PAMAM-Dendrimeren, PAAm-co-PAA, PVP-co-PAA, Glycosaminoglycanen, Fucoldan, Polyaspartamsäure, Polyglutaminsäure, Carboxymethylcellulose, Carboxymethyl-dextranen, Alginaten, Pektinen, Gellan, Carboxyalkylchitinen, Carboxymethylchitosanen, sulfatierten Polysacchariden, Glucoproteinen und aminoalkylierten Polysacchariden, ausgewählt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen