



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년04월07일

(11) 등록번호 10-1724984

(24) 등록일자 2017년04월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G02C 7/04 (2006.01) *B29D 11/00* (2006.01)
G02B 1/04 (2006.01) *G02B 1/10* (2015.01)
- (52) CPC특허분류
G02C 7/049 (2013.01)
B29D 11/00038 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7027256(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2011년07월29일
 심사청구일자 2015년10월02일
- (85) 번역문제출일자 2015년10월02일
- (65) 공개번호 10-2015-0118200
- (43) 공개일자 2015년10월21일
- (62) 원출원 특허 10-2014-7002071
 원출원일자(국제) 2011년07월29일
 심사청구일자 2014년01월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/045810
- (87) 국제공개번호 WO 2012/016098
 국제공개일자 2012년02월02일
- (30) 우선권주장
 61/369,102 2010년07월30일 미국(US)
 61/448,478 2011년03월02일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 JP2010518436 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 30 항

심사관 : 정향남

(54) 발명의 명칭 가교된 친수성 코팅을 갖는 실리콘 히드로겔 렌즈

(57) 요 약

실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 비용 효율적인 제조 방법은 가교된 친수성 코팅의 적용을 포함한다. 본 발명의 방법은 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 수용액 중에서 양으로 하전된 아제티디늄 기를 갖는 수용성, 고분지형, 열가교성 친수성 중합체 물질의 존재하에 40°C 내지 140°C의 온도에서 하나의 아제티디늄 기와 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 표면 상의 및/또는 그 근처의 반응성 관능기 중 어느 하나 사이에 각각 형성된 공유 연결을 통해 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 표면 상에 열가교성 친수성 중합체 물질을 공유 접합시키는 충분한 시간 동안 가열하여, 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상에 가교된 친수성 코팅을 형성하는 것을 포함한다. 상기 방법은 유리하게도 오토클레이빙 동안에 밀봉된 렌즈 패키지 내에서 직접 실시될 수 있다.

(52) CPC특허분류

G02B 1/043 (2013.01)

G02B 1/10 (2013.01)

(72) 발명자

플루이트, 존, 달라스

미국 30024 조지아주 스와니 원딩 로즈 드라이브
5060

콜러루, 찬다나

미국 30024 조지아주 스와니 골든로드 레인 1105

메디나, 알투로, 엔.

미국 30024 조지아주 스와니 #2222 맥기니스 페리
로드 4021

원터톤, 린, 쿠

미국 30004 조지아주 알파레타 루커스트 그로브 코
트 840

우, 다칭

미국 30024 조지아주 스와니 락베이스 로드 920

치안, 신밍

미국 30005 조지아주 존스 크릭 벤담 코트 11720

넬슨, 자레드

미국 30518 조지아주 뷰퍼드 홀리 메도우 드라이브
1012

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민으로부터 유래된 제1 중합체 사슬 20 중량% 내지 95 중량%; 및

(b) 아미노-함유 모노사카라이드, 카르복실-함유 모노사카라이드, 티올-함유 모노사카라이드, 아미노-함유 디사카라이드, 카르복실-함유 디사카라이드, 티올-함유 디사카라이드, 아미노-함유 올리고사카라이드, 카르복실-함유 올리고사카라이드, 티올-함유 올리고사카라이드 또는 이들의 조합인 친수성-증진제로부터 유래된 친수성 모이어티 5 중량% 내지 80 중량%

를 포함하며, 여기서 제1 중합체 사슬의 일부이거나 제1 중합체 사슬에 공유 접합된 펜던트기는 아제티디늄 기이며, 각각의 친수성 모이어티는 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민의 하나의 아제티디늄 기와 친수성-증진제의 하나의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기 사이에 각각 형성된 하나 이상의 공유 연결을 통해 제1 중합체 사슬에 공유 접합된 것인, 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 2

제1항에 있어서, 친수성-증진제가 3-아미노-1,2-프로판디올, 1-티올글리세롤, 5-케토-D-글루콘산, 갈락토사민, 글루코사민, 갈락투론산, 글루콘산, 글루코사민산, 만노사민, 당산 1,4-락톤, 당산, 케토데옥시노눌로손산, N-메틸-D-글루카민, 1-아미노-1-데옥시- β -D-갈락토스, 1-아미노-1-데옥시소르비톨, 1-메틸아미노-1-데옥시소르비톨, N-아미노에틸 글루콘아미드, 또는 이들의 조합인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 3

제1항에 있어서, 친수성-증진제가 콘드로이틴 디사카라이드 나트륨 염, 디(β -D-크실로파라노실)아민, 디갈락투론산, 헤파린 디사카라이드, 히알루론산 디사카라이드, 락토비온산, 또는 이들의 조합인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 4

제1항에 있어서, 친수성-증진제가 카르복시메틸- β -시클로덱스트린 나트륨 염, 트리갈락투론산, 또는 이들의 조합인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 5

(a) 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민으로부터 유래된 제1 중합체 사슬 20 중량% 내지 95 중량%;

(b)

(i) 1개의 단일 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기를 갖는 폴리에틸렌 글리콜;

(ii) 아미노 기, 카르복실 기 및 티올 기로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 말단 기를 갖는 폴리에틸렌 글리콜;

(iii) 아미노 기, 카르복실 기 및 티올 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 기를 갖는 다중 분지 (multi-arm) 폴리에틸렌 글리콜;

(iv) 아미노 기, 카르복실 기 및 티올 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 기를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 덴드리미;

(v) (1) 카르복실 기 또는 아미노 기를 갖는 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체 50 중량% 이하, 및 (2) 1종 이상의 제1 비반응성 친수성 비닐계 단량체 또는 1종 이상의 포스포릴콜린-함유 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체;

(vi) 아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, N-비닐파롤리돈, N-비닐-N-메틸 아세트아미드, 글리세롤 (메트)아

크릴레이트, 히드록시에틸 (메트)아크릴레이트, N-히드록시에틸 (메트)아크릴아미드, (메트)아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린, 400 달톤 이하의 중량평균 분자량을 갖는 C₁-C₄-알콕시 폴리에틸렌 글리콜 (메트)아크릴레이트, 비닐 알콜, N-메틸-3-메틸렌-2-파롤리돈, 1-메틸-5-메틸렌-2-파롤리돈, 5-메틸-3-메틸렌-2-파롤리돈, N,N-디메틸아미노에틸 (메트)아크릴레이트, N,N-디메틸아미노프로필 (메트)아크릴아미드, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 비반응성 친수성 비닐계 단량체의 모노아미노-, 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 단독중합체 또는 공중합체; 및

(vii) 아미노- 또는 카르복실-함유 폴리사카라이드, 히알루론산, 콘드로이틴 술페이트, 또는 이들의 조합인 친수성 중합체로부터 유래된 제2 중합체 사슬 5 중량% 내지 80 중량% 을 포함하며,

여기서 반응성 비닐계 단량체는 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트, C₁-C₆ 알킬아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트, 알릴아민, 비닐아민, 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴아미드, C₁-C₆ 알킬아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴아미드, 아크릴산, C₁-C₁₂ 알킬아크릴산, N,N-2-아크릴아미도글리콜산, 베타-메틸-아크릴산, 알파-페닐 아크릴산, 베타-아크릴옥시 프로피온산, 소르브산, 안젤산, 신남산, 1-카르복시-4-페닐 부타디엔-1,3, 이타콘산, 시트라콘산, 메사콘산, 글루타콘산, 아코니트산, 말레산, 푸마르산, 트리카르복시 에틸렌 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

제1 비반응성 비닐계 단량체는 아크릴아미드, 메타크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, N,N-디메틸메타크릴아미드, N-비닐파롤리돈, N,N-디메틸아미노에틸메타크릴레이트, N,N-디메틸아미노에틸아크릴레이트, N,N-디메틸아미노프로필메타크릴아미드, N,N-디메틸아미노프로필아크릴아미드, 글리세롤 메타크릴레이트, 3-아크릴로일아미노-1-프로판올, N-히드록시에틸 아크릴아미드, N-[트리스(히드록시메틸)메틸]-아크릴아미드, N-메틸-3-메틸렌-2-파롤리돈, 1-에틸-3-메틸렌-2-파롤리돈, 1-메틸-5-메틸렌-2-파롤리돈, 1-에틸-5-메틸렌-2-파롤리돈, 5-메틸-3-메틸렌-2-파롤리돈, 5-에틸-3-메틸렌-2-파롤리돈, 2-히드록시에틸 (메트)아크릴레이트, 히드록시프로필 (메트)아크릴레이트, 1500 달톤 이하의 중량평균 분자량을 갖는 C₁-C₄-알콕시 폴리에틸렌 글리콜 (메트)아크릴레이트, N-비닐 포름아미드, N-비닐 아세트아미드, N-비닐 이소프로필아미드, N-비닐-N-메틸 아세트아미드, 알릴알콜, 비닐 알콜 (공중합체의 비닐 아세테이트가 가수분해된 형태) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

제2 중합체 사슬은 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민의 하나의 아제티디늄 기와 친수성 중합체의 하나의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기 사이에 각각 형성된 하나 이상의 공유 연결을 통해 제1 중합체 사슬에 공유 접합된 것인, 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 6

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 (1) 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체 50 중량% 이하, 및 (2) 상기 1종 이상의 제1 비반응성 친수성 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 7

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 (1) 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체 0.1 중량% 내지 30 중량% 이하, 및 (2) 상기 1종 이상의 제1 비반응성 친수성 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 8

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 (1) 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체 0.5 중량% 내지 20 중량% 이하, 및 (2) 상기 1종 이상의 제1 비반응성 친수성 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 9

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 (1) 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체 1 중량% 내지 15 중량% 이하,

및 (2) 상기 1종 이상의 제1 반응성 친수성 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 10

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 (1) 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체 50 중량% 이하, 및 (2) 상기 1종 이상의 포스포릴콜린-함유 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 11

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 (1) 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체 0.1 중량% 내지 30 중량% 이하, 및 (2) 상기 1종 이상의 포스포릴콜린-함유 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 12

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 (1) 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체 0.5 중량% 내지 20 중량% 이하, 및 (2) 상기 1종 이상의 포스포릴콜린-함유 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 13

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 (1) 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체 1 중량% 내지 15 중량% 이하, 및 (2) 상기 1종 이상의 포스포릴콜린-함유 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 14

제6항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 카르복실 기를 갖는 비닐계 단량체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 아크릴산, C_1-C_{12} 알킬아크릴산, N,N-2-아크릴아미도글리콜산, 베타-메틸-아크릴산, 알파-페닐 아크릴산, 베타-아크릴옥시 프로피온산, 소르브산, 안젤산, 신남산, 1-카르복시-4-페닐 부티디엔-1,3, 이타콘산, 시트라콘산, 메사콘산, 글루타콘산, 아코니트산, 말레산, 푸마르산, 트리카르복시 에틸렌 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 아크릴산, C_1-C_{12} 알킬아크릴산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 17

제6항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 아미노 기를 갖는 비닐계 단량체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 아미노- C_2-C_6 알킬 (메트)아크릴레이트, C_1-C_6 알킬 아미노- C_2-C_6 알킬 (메트)아크릴레이트, 알릴아민, 비닐아민, 아미노- C_2-C_6 알킬 (메트)아크릴아미드, C_1-C_6 알킬 아미노- C_2-C_6 알킬 (메트)아크릴아미드, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트, C₁-C₆ 알킬 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트, 또는 이들의 조합인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 20

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 포스포릴콜린-함유 비닐계 단량체가 (메트)아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 카르복실 기를 갖는 비닐계 단량체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 아크릴산, C₁-C₁₂ 알킬아크릴산, N,N-2-아크릴아미도글리콜산, 베타-메틸-아크릴산, 알파-페닐 아크릴산, 베타-아크릴옥시 프로피온산, 소르브산, 안젤산, 신남산, 1-카르복시-4-페닐 부타디엔-1,3, 이타콘산, 시트라콘산, 메사콘산, 글루타콘산, 아코니트산, 말레산, 푸마르산, 트리카르복시 에틸렌 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 아크릴산, C₁-C₁₂ 알킬아크릴산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 24

제20항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 아미노 기를 갖는 비닐계 단량체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트, C₁-C₆ 알킬 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트, 알릴아민, 비닐아민, 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴아미드, C₁-C₆ 알킬 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴아미드, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체가 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트, C₁-C₆ 알킬 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트 또는 이들의 조합인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 27

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 PEG-NH₂; PEG-SH; PEG-COOH; H₂N-PEG-NH₂; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H₂N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H₂N-PEG-SH; 1개 이상의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기를 갖는 다중 분자 PEG; 1개 이상의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기를 갖는 PEG 덴드리머; 또는 이들의 조합인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 28

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 아크릴아미드 (AAm), N,N-디메틸아크릴아미드 (DMA), N-비닐피롤리돈 (NVP), N-비닐-N-메틸 아세트아미드, 글리세롤 (메트)아크릴레이트, 히드록시에틸 (메트)아크릴레이트, N-히드록시에틸

(메트)아크릴아미드, 400 달톤 이하의 중량평균 분자량을 갖는 C₁-C₄-알콕시 폴리에틸렌 글리콜 (메트)아크릴레이트, 비닐 알콜, N-메틸-3-메틸렌-2-피롤리돈, 1-메틸-5-메틸렌-2-피롤리돈, 5-메틸-3-메틸렌-2-피롤리돈, N,N-디메틸아미노에틸 (메트)아크릴레이트, N,N-디메틸아미노프로필 (메트)아크릴아미드, (메트)아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 비반응성 친수성 비닐계 단량체의 모노아미노-, 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 단독중합체 또는 공중합체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 29

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 (1) (메트)아크릴산, C₂-C₁₂ 알킬아크릴산, 비닐아민, 알릴아민, 아미노-C₂-C₄ 알킬 (메트)아크릴레이트 또는 이들의 조합 1 중량% 내지 15 중량%, 및 (2) (메트)아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린, 또는 아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, N-비닐파롤리돈, N-비닐-N-메틸 아세트아미드, 글리세롤 (메트)아크릴레이트, 히드록시에틸 (메트)아크릴레이트, N-히드록시에틸 (메트)아크릴아미드, 400 달톤 이하의 중량평균 분자량을 갖는 C₁-C₄-알콕시 폴리에틸렌 글리콜 (메트)아크릴레이트, 비닐 알콜 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 비반응성 친수성 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

청구항 30

제5항에 있어서, 친수성 중합체가 아크릴아미드, 및 1 중량% 내지 15 중량%의 아크릴산을 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체인 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 일반적으로 렌즈의 친수성 및 윤활성을 개선하기 위해 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상에 가교된 친수성 코팅을 적용하는 비용 효율적이고 시간 효율적인 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 안과용 렌즈 제품을 제공한다.

배경기술

[0002]

소프트 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 그의 높은 산소 투과도 및 편안감 때문에 점점 대중적이 되고 있다. 그러나, 실리콘 히드로겔 물질은 전형적으로 소수성 (비습윤성)이고 안내 환경으로부터의 지질 또는 단백질이 흡착되기 쉬운 표면 또는 표면의 적어도 일부 구역을 가지며, 눈에 접착될 수 있다. 따라서, 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 일반적으로 표면 개질을 필요로 할 것이다.

[0003]

상대적으로 소수성인 콘택트 렌즈 물질의 친수성을 개질시키기 위한 공지된 접근법은 플라즈마 처리의 사용을 통한 것이고, 예를 들어 포커스 나이트 앤드 데이(Focus NIGHT & DAY)TM 및 O2옵티스(O2OPTIX)TM (시바 비전 (CIBA VISION) 및 퓨어비전(PUREVISION)TM (바슈롬(Bausch & Lomb))과 같은 상업용 렌즈가 그의 제조 공정에서 상기 접근법을 이용한다. 예를 들어 포커스 나이트 앤드 데이TM에서 발견될 수 있는 것과 같은, 플라즈마 코팅의 장점은 그의 내구성, 비교적 높은 친수성/습윤성, 및 지질 및 단백질의 침착 및 흡착에 대한 낮은 민감성이다. 그러나, 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 플라즈마 처리는 비용 효율적이지 않을 수도 있는데, 그 이유는 예비형성된 콘택트 렌즈가 전형적으로 플라즈마 처리 전에 건조되어야 하기 때문이다. 또한 플라즈마 처리 설비와 관련하여 상대적으로 고비용의 자본 투자 때문이다.

[0004]

실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 표면 친수성을 개질시키기 위한 또 다른 접근법은 미국 특허 6,367,929, 6,822,016, 7,052,131 및 7,249,848에서 제안된 바와 같이, 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 제조하기 위한 렌즈 제형물에 습윤제 (친수성 중합체)를 도입하는 것이다. 이러한 방법은 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 주조 성형 후에 렌즈의 표면 친수성을 개질시키기 위한 추가적인 후속 공정을 필요로 하지 않을 수 있다. 그러나, 습윤제는 렌즈 제형물 중의 실리콘 성분과 상용성이 아닐 수 있고 그러한 비상용성이 생성되는 렌즈에 헤이즈 (haziness)를 부여할 수 있다. 추가로, 이러한 표면 처리는 지질 침착 및 흡착에 민감할 수 있다. 또한, 이러한 표면 처리는 장기 작용을 위한 내구성이 있는 표면을 제공할 수 없다.

[0005]

상대적으로 소수성인 콘택트 렌즈 물질의 친수성을 개질시키기 위한 추가의 접근법은 층상 (layer-by-layer;

LbL) 다중이온성 물질 침착 기술이다 (예를 들어, 미국 특허 6,451,871, 6,717,929, 6,793,973, 6,884,457, 6,896,926, 6,926,965, 6,940,580 및 7,297,725, 및 미국 특허 출원 공보 제2007/0229758 A1, 2008/0174035 A1 및 2008/0152800 A1 참조). LbL 침착 기술이 실리콘 히드로겔 물질을 습윤성으로 만드는 비용 효율적인 공정을 제공할 수 있지만, LbL 코팅은 플라즈마 코팅만큼 내구적이지 않을 수 있으며 비교적 높은 표면 전하 밀도를 가질 수 있고; 이는 콘택트 렌즈 세척액 및 살균액을 방해할 수 있다. 내구성을 개선하기 위한, 콘택트 렌즈 상의 LbL 코팅의 가교가 공동 소유의 동시 계류중인 미국 특허 출원 공보 제2008/0226922 A1 및 2009/0186229 A1 (그 전문이 참고로 포함됨)에서 제안되었다. 그러나, 가교된 LbL 코팅은 본래의 LbL 코팅 (가교 전)보다 열등한 친수성 및/또는 습윤성을 가질 수 있고, 또한 여전히 비교적 높은 표면 전하 밀도를 갖는다.

[0006] 상대적으로 소수성인 콘택트 렌즈 물질의 친수성을 개질시키기 위한 또 다른 추가의 접근법은 다양한 메카니즘에 따라 친수성 중합체를 콘택트 렌즈 상에 접합시키는 것이다 (예를 들어, 미국 특허 6,099,122, 6,436,481, 6,440,571, 6,447,920, 6,465,056, 6,521,352, 6,586,038, 6,623,747, 6,730,366, 6,734,321, 6,835,410, 6,878,399, 6,923,978, 6,440,571 및 6,500,481, 미국 특허 출원 공보 제2009/0145086 A1, 2009/0145091 A1, 2008/0142038 A1 및 2007/0122540 A1 참조, 이들 특히 및 출원 공보는 모두 그 전문이 본원에 참고로 포함됨). 이러한 기술이 실리콘 히드로겔 물질을 습윤성으로 만드는 데에 사용될 수 있지만, 이는 대량 생산 환경에서 실시하기에 비용 효율적 및/또는 시간 효율적이지 않을 수 있는데, 그 이유는 친수성 코팅을 수득하기 위해서 전형적으로 비교적 장시간이 필요하고/하거나 수고스러운 여러 단계를 포함하기 때문이다.

[0007] 따라서, 비용 효율적이고 시간 효율적인 방식으로, 습윤성 및 내구성 코팅 (표면)을 갖는 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 제조하는 방법이 여전히 요구된다.

발명의 내용

[0008] <발명의 개요>

[0009] 본 발명은, 한 측면에서, 각각 가교된 친수성 코팅을 갖는 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 제조 방법을 제공하고, 본 발명의 방법은 (a) 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 및 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질을 수득하고 (여기서, 콘택트 렌즈는 콘택트 렌즈의 표면 상에 및/또는 그 근처에서 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 포함하고, 친수성 중합체 물질은 (i) 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민으로부터 유래된 제1 중합체 사슬 약 20 중량% 내지 약 95 중량%, (ii) 아미노 기, 카르복실 기, 티올 기 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 반응성 관능기를 갖는 1종 이상의 친수성-증진제로부터 유래된 제2 중합체 사슬 또는 친수성 모이어티 약 5 중량% 내지 약 80 중량% (여기서, 친수성 모이어티 또는 제2 중합체 사슬은 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민의 하나의 아제티디늄 기와 친수성-증진제의 하나의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기 사이에 각각 형성된 하나 이상의 공유 연결을 통해 제1 중합체 사슬에 공유 접합됨), 및 (iii) 제1 중합체 사슬의 일부이거나 제1 중합체 사슬에 공유 접합된 펜던트기 또는 말단기인 아제티디늄 기를 포함함); (b) 콘택트 렌즈를 수용액 중에서 친수성 중합체 물질의 존재하에 약 40°C 내지 약 140°C의 온도까지, 그리고 그 온도에서 친수성 중합체 물질의 하나의 아제티디늄 기와 콘택트 렌즈 표면 상의 및/또는 그 근처의 아미노 기 및/또는 카르복실 기 중 어느 하나 사이에 각각 형성된 제2 공유 연결을 통해 콘택트 렌즈 표면 상에 친수성 중합체 물질을 공유 접합시키는 충분한 시간 동안 가열하여, 콘택트 렌즈 상에 가교된 친수성 코팅을 형성하는 단계를 포함한다.

[0010] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 따라 수득된 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 제공하고, 여기서 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 약 40 바렐(barrer) 이상의 산소 투과도, 약 100도 이하의 수접촉각을 특징으로 하는 표면 습윤성, 및 디지털 러빙 시험을 견뎌내는 것을 특징으로 하는 우수한 코팅 내구성을 갖는다.

[0011] 추가의 측면에서, 본 발명은 살균 및 밀봉된 렌즈 패키지를 포함하는 안과용 제품을 제공하고, 여기서 렌즈 패키지는 오토클레이빙-후 렌즈 패키징 용액 및 그에 침지된 용이하게 사용가능한 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 포함하고, 상기 용이하게 사용가능한 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 본래의 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 표면 상에 및/또는 그 근처에서 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 갖는 본래의 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질을 함유하는 오토클레이빙-전 패키징 용액 중에서 오토클레이빙함으로써 수득되는 가교된 친수성 코팅을 포함하고, 상기 친수성 중합체 물질은 (i) 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민으로부터 유래된 제1 중합체 사슬 약 20 중량% 내지 약 95 중량%, (ii) 아미노 기, 카르복실 기, 티올 기 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 반응성 관능기를 갖는 1종 이상의 친수성-증진제로부터 유래된 제2 중합체 사슬 또는 친수성 모이어티 약 5 중량% 내지 약 80 중량% (여기서, 친수성 모이어티 또는 모이어티 또는 제2 중합체 사슬은 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리

아미도아민의 하나의 아제티디늄 기와 친수성-증진제의 하나의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기 사이에 각각 형성된 하나 이상의 공유 연결을 통해 제1 중합체 사슬에 공유 접합됨), 및 (iii) 제1 중합체 사슬의 일부이거나 제1 중합체 사슬에 공유 접합된 펜던트기 또는 말단기인 아제티디늄 기를 포함하고, 상기 친수성 중합체 물질은 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 표면 상의 및/또는 그 근처의 하나의 아미노 기 또는 카르복실 기와 친수성 중합체 물질의 하나의 아제티디늄 기 사이에 각각 형성된 제2 공유 연결을 통해 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상에 공유 접합되고, 상기 오토클레이빙-후 패키징 용액은 약 6.0 내지 약 8.5의 pH를 유지하는 충분량의 1종 이상의 완충제 및 친수성 중합체 물질의 가수분해 생성물을 포함하고, 약 200 내지 약 450 밀리오스몰(mOsm)의 등장성 및 약 1 센티포아즈 내지 약 20 센티포아즈의 접도를 갖는다.

[0012] 또 다른 추가의 측면에서, 본 발명은 (a) 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민으로부터 유래된 제1 중합체 사슬 약 20 중량% 내지 약 95 중량%; (b) 아미노 기, 카르복실 기, 티올 기 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 반응성 관능기를 갖는 1종 이상의 친수성-증진 중합체 제제로부터 유래된 제2 중합체 사슬 약 5 중량% 내지 약 80 중량% (여기서, 제2 중합체 사슬은 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민의 하나의 아제티디늄 기와 친수성-증진 중합체 제제의 하나의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기 사이에 각각 형성된 하나 이상의 공유 연결을 통해 제1 중합체 사슬에 공유 접합됨); 및 (c) 제1 중합체 사슬의 일부이거나 제1 중합체 사슬에 공유 접합된 펜던트기 또는 말단기인 아제티디늄 기를 포함하는 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질을 제공한다.

[0013] 본 발명의 상기 측면 및 기타 측면은 본 발명의 바람직한 실시양태에 관한 하기 설명으로부터 자명해질 것이다. 하기 상세한 설명은 단지 본 발명의 예시이며 첨부된 특허청구범위 및 그의 등가범위에 의해 한정되는 본 발명의 범주를 제한하지 않는다. 본 발명의 다수의 변화 및 수정이 본 개시내용의 신규 개념의 취지 및 범주로부터 이탈함이 없이 실시될 수 있고, 이는 당업자에게 명확할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 이제 본 발명의 실시양태를 자세히 알아볼 것이다. 본 발명의 범주 또는 취지로부터 이탈함이 없이 다양한 수정, 변화 및 조합이 이루어질 수 있다는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 예를 들어, 한 실시양태의 일부로서 예시되었거나 설명된 특징이 또 다른 실시양태에 사용되어 추가의 실시양태를 도출할 수 있다. 따라서, 본 발명은 이러한 수정, 변화 및 조합을 첨부된 특허청구범위 및 그의 등가범위의 범주 내에 포함시키고자 한다. 본 발명의 다른 목적, 특징 및 측면은 하기의 상세한 설명에 기재되어 있거나 그로부터 명확하다. 당업자라면 본 논의내용이 단지 예시적인 실시양태에 관한 설명이고, 본 발명의 보다 포괄적인 측면을 제한하려는 것이 아님을 알아야 한다.

[0015] 달리 정의하지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어 및 학술 용어는 본 발명이 속하는 업계의 숙련인이 보통 알고 있는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로, 본원에서 사용된 명명법 및 실험 절차는 당업계에 널리 공지되어 있고 보통 사용되는 것이다. 이러한 절차를 위해 통상적인 방법, 예컨대 업계 및 일반 참고문헌에서 제공된 것들이 사용된다. 용어가 단수형으로 제공되면, 본 발명자들은 또한 그 용어의 복수형도 포함시킨다. 본원에서 사용된 명명법 및 하기에 기재된 실험 절차는 당업계에 널리 공지되어 있고 보통 사용되는 것이다.

[0016] "실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈"는 실리콘 히드로겔 물질을 포함하는 콘택트 렌즈를 말한다. "실리콘 히드로겔"은 완전히 수화되었을 때 물 10 중량% 이상을 흡수할 수 있고, 에틸렌계 불포화 기를 갖는 1종 이상의 실리콘-함유 비닐계 단량체 또는 1종 이상의 실리콘-함유 비닐계 거대단량체(macromer) 또는 1종 이상의 실리콘-함유 예비중합체를 포함하는 중합성 조성물의 공중합에 의해 수득되는 실리콘-함유 중합체 물질을 말한다.

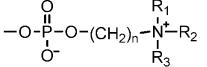
[0017] 본원에서 사용된 "비닐계 단량체"는 1개의 단독 에틸렌계 불포화 기를 갖고 화학선 또는 열 처리에 의해 중합될 수 있는 화합물을 말한다.

[0018] 용어 "올레핀계 불포화 기" 또는 "에틸렌계 불포화 기"는 개괄적인 의미로 본원에서 사용되고 1개 이상의 $>\text{C}=\text{C}<$ 기를 함유하는 임의의 기를 포함시키고자 한다. 에틸렌계 불포화 기의 예에는 비제한적으로 (메트)아크릴로일

(즉, $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{--}\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{C}}{\text{--}}}\text{=CH}_2$ 및/또는 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{--}\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{C}}{\text{--}}}\text{=CH}_2$), 알릴, 비닐 ($\text{--}\overset{\text{I}}{\underset{\text{C}}{\text{--}}}\text{=CH}_2$), 스티레닐 또는 다른 $\text{C}=\text{C}$ 함유 기가 포함된다.

[0019] 용어 "(메트)아크릴아미드"는 메타크릴아미드 및/또는 아크릴아미드를 말한다.

[0020] 용어 "(메트)아크릴레이트"는 메타크릴레이트 및/또는 아크릴레이트를 말한다.

- [0021] 본원에서 사용된 "친수성 비닐계 단량체"는 단독중합체로서 전형적으로 수용성이거나 완전히 수화되었을 때 물 10 중량% 이상을 흡수할 수 있는 중합체를 생성하는 비닐계 단량체를 말한다.
- [0022] 본원에서 사용된 "소수성 비닐계 단량체"는 단독중합체로서 전형적으로 수중에서 불용성이고 물 10 중량% 미만을 흡수할 수 있는 중합체를 생성하는 비닐계 단량체를 말한다.
- [0023] "거대단량체" 또는 "예비중합체"는 2개 이상의 에틸렌계 불포화 기를 함유하는 중간 분자량 및 고분자량 화합물 또는 중합체를 말한다. 중간 분자량 및 고분자량은 전형적으로 700 달톤 초과의 평균 분자량을 의미한다.
- [0024] "가교기"는 2개 이상의 에틸렌계 불포화 기를 갖는 화합물을 말한다. "가교체"는 약 700 달톤 이하의 분자량을 갖는 가교기를 말한다.
- [0025] "중합체"는 1종 이상의 단량체 또는 거대단량체 또는 예비중합체의 중합/가교에 의해 형성된 물질을 의미한다.
- [0026] 본원에서 사용된, 중합체 물질 (단량체 또는 거대단량체 물질을 포함함)의 "분자량"은, 달리 명시적으로 언급하거나 시험 조건을 달리 지시하지 않는 한, 중량평균 분자량을 말한다.
- [0027] 용어 "아미노 기"는, 달리 명시적으로 언급하지 않는 한, 화학식 $-NHR'$ 의 1급 또는 2급 아미노 기를 말하고, 여기서 R' 는 수소 또는 C_1-C_{20} 비치환 또는 치환된, 선형 또는 분지형의 알킬 기이다.
- [0028] "에피클로로히드린-관능화 폴리아민" 또는 "에피클로로히드린-관능화 폴리아미도아민"은 폴리아민 또는 폴리아미도아민을 에피클로로히드린과 반응시켜, 폴리아민 또는 폴리아미도아민의 모든 또는 상당한 비율의 아민기를 아제티디늄 기로 전환시킴으로써 수득된 중합체를 말한다.
- [0029] "아제티디늄 기"는 의 양으로 하전된 기를 말한다.
- [0030] 중합체 물질 또는 관능기와 관련하여, 용어 "열가교성"은 중합체 물질 또는 관능기가 비교적 승온 (약 40°C 내지 약 140°C)에서는 또 다른 물질 또는 관능기와 가교 (또는 커플링) 반응을 진행할 수 있지만, 중합체 물질 또는 관능기가 실온 (즉, 약 22°C 내지 약 28°C, 바람직하게는 약 24°C 내지 약 26°C, 특히 약 25°C)에서는 또 다른 물질 또는 관능기와 약 1시간 동안 검출가능한 정도로 동일한 가교 반응 (또는 커플링 반응)을 진행할 수 없는 것을 의미한다.
- [0031] 용어 "포스포릴콜린"은 의 양쪽성 기를 말하고, 여기서 n은 1 내지 5의 정수이고, R_1 , R_2 및 R_3 은 서로 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 C_1-C_8 히드록시알킬이다.
- [0032] 용어 "반응성 비닐계 단량체"는 카르복실 기 또는 아미노 기 (즉, 1급 또는 2급 아미노 기)를 갖는 비닐계 단량체를 말한다.
- [0033] 용어 "비반응성 친수성 비닐계 단량체"는 카르복실 기 또는 아미노 기 (즉, 1급 또는 2급 아미노 기)가 포함되지 않은 친수성 비닐계 단량체를 말한다. 비반응성 비닐계 단량체는 3급 또는 4급 아미노 기를 포함할 수 있다.
- [0034] 중합체와 관련하여, 용어 "수용성"은 중합체가 실온 (상기 정의된 바와 같음)에서 약 30 중량% 이하의 농도를 갖는 중합체 수용액을 형성하기에 충분한 정도로 수중에서 용해될 수 있는 것을 의미한다.
- [0035] "수접촉각"은 3개 이상의 개별 접촉각을 갖는 접촉각 측정치를 평균하여 얻어지는, 평균 수접촉각 (즉, 고착성 접촉각법 (Sessile Drop method))에 의해 측정된 접촉각)을 말한다.
- [0036] 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상의 코팅과 관련하여, 용어 "온전성"은 콘택트 렌즈가 실시예 1에 기재된 수단 블랙(Sudan Black) 염색 시험에서 수단 블랙에 의해 염색될 수 있는 정도를 설명하기 위한 것이다. 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상의 코팅의 우수한 온전성은 콘택트 렌즈가 실질적으로 수단 블랙 염색되지 않는 것을 의미한다.
- [0037] 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상의 코팅과 관련하여, 용어 "내구성"은 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상의 코팅이 디지털 러빙 시험을 견뎌낼 수 있음을 설명하기 위한 것이다.
- [0038] 콘택트 렌즈 상의 코팅과 관련하여, 본원에서 사용된 "디지털 러빙 시험을 견뎌내다" 또는 "내구성 시험을 견뎌

내다"라는 표현은, 렌즈를 실시예 1에 기재된 절차에 따라 디지털 방식으로 러빙시킨 후에, 디지털 방식으로 러빙시킨 렌즈의 수접촉각이 여전히 약 100도 이하, 바람직하게는 약 90도 이하, 보다 바람직하게는 약 80도 이하, 가장 바람직하게는 약 70도 이하인 것을 의미한다.

[0039] 물질의 고유 "산소 투과도" (Dk)는 산소가 물질을 관통해 지나갈 비율이다. 히드로겔 (실리콘 또는 비-실리콘) 또는 콘택트 렌즈와 관련하여, 용어 "산소 투과도 (Dk)"는 하기의 실시예에 나타나 있는 절차에 따라, 경계층 효과에 의해 야기되는 산소 흘러스에 대한 표면 저항을 보정한 산소 투과도 (Dk)를 의미한다. 산소 투과도는 통상적으로 바렐 단위로 표시되고, 여기서 "바렐"은 $[(\text{cm}^3 \text{ 산소})(\text{mm})/(\text{cm}^2 \text{)(sec.)}](\text{mm Hg})] \times 10^{-10}$ 으로 정의된다.

[0040] 렌즈 또는 물질의 "산소 전달률" (Dk/t)은 산소가 측정 구역의 평균 두께가 t [단위: mm]인 특정 렌즈 또는 물질을 관통해 지나갈 비율이다. 산소 전달률은 통상적으로 바렐/mm 단위로 표시되고, 여기서 "바렐/mm"은 $[(\text{cm}^3 \text{ 산소})/(\text{cm}^2 \text{)(sec.)}](\text{mm Hg})] \times 10^{-9}$ 로 정의된다.

[0041] 렌즈를 관통하는 "이온 투과도"는 이온플러스 확산 계수와 상관관계가 있다. 이온플러스 확산 계수 (D; 단위: $[\text{mm}^2/\text{min.}]$)는 하기와 같이 꾹법칙(Fick's law)을 적용함으로써 결정된다.

$$D = - n' / (A \times dc/dx)$$

[0043] 여기서, n'은 이온 수송 속도 [$\text{mol}/\text{min.}$]이고; A는 노출된 렌즈 면적 [mm^2]이고; dc는 농도차 [mol/L]이고; dx는 렌즈의 두께 [mm]이다.

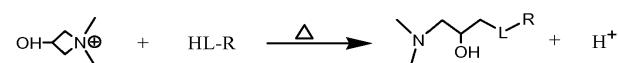
[0044] 본원에서 사용된 "안과용으로 적합한"이란 안내 환경을 상당한 정도로 손상시키지 않으면서 상당한 사용자 불편감 없이 장시간 동안 안내 환경과 친밀한 접촉 상태로 있을 수 있는 물질 또는 물질의 표면을 말한다.

[0045] 콘택트 렌즈를 살균하고 보관하기 위한 패키징 용액과 관련하여, "안과용으로 안전한"이라는 표현은 그러한 용액 중에 보관된 콘택트 렌즈가 오토클레이빙 후에 세정하지 않고 눈에 바로 착용하기에 안전하고 상기 용액이 콘택트 렌즈를 통해 눈과 매일 접촉하기에 안전하고 충분히 편안하다는 것을 의미하고자 한다. 오토클레이빙 후의 안과용으로 안전한 패키징 용액은 눈에 적합한 등장성 및 pH를 가지며, 국제 ISO 표준 및 미국 FDA 규정에 따른 안내 자극성 또는 안내 세포독성 물질이 실질적으로 포함되어 있지 않다.

[0046] 본 발명은 일반적으로 아제티디늄 기를 갖는 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질의 사용에 의해 내구성이 있는 친수성 코팅을 갖는 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 제조하는 비용 효율적이고 시간 효율적인 방법에 관한 것이다.

[0047] 본 발명은 부분적으로 폴리아민-에피클로로히드린 또는 폴리아미도아민-에피클로로히드린과 아미노 기, 카르복실 기, 티올 기 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 반응성 관능기를 갖는 1종 이상의 친수성-증진제의 부분 반응 생성물인, 수용성이고, 아제티디늄을 함유하며, 또한 열가교성인 친수성 중합체 물질이 카르복실산 기 및/또는 아미노 기를 그의 표면에서 또는 그 근처에서 갖는 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상에 우수한 표면 친수성 및/또는 습윤성, 우수한 친수성 및 우수한 온전성을 갖는 가교된 코팅을 형성하는 데에 사용될 수 있다는 놀라운 발견에 기반한다. 비교적 승온 (상기 정의한 바와 같음)에서, 양으로 하전된 아제티디늄 기는 하기 반응식 I에 도해된 바와 같이, 아미노 기, 티올 기 및 카르복실레이트 이온 $-\text{COO}^-$ (즉, 카르복실 기의 탈양성자화 형태)과 같은 관능기와 반응하여 중성의, 히드록실-함유 공유 연결을 형성한다.

[0048] <반응식 I>



[0049]

[0050] 여기서, R은 화합물의 나머지 부분이고, L은 $-\text{NR}'-\text{O}-$ 이고, 이때 R'는 수소, C₁-C₂₀ 비치환 또는 치환된, 선형 또는 분지형 알킬 기 또는 중합체 사슬 $-\text{S}-$, 또는 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 이다. 아제티디늄 기의 열조절성 반응성 때문에, 폴리아민-에피클로로히드린 또는 폴리아미도아민-에피클로로히드린 (PAE)은 습윤-강화제로서 널리 사용되어 왔다. 그러나, PAE는 콘택트 렌즈 상의 가교된 코팅의 형성에서는 성공적으로 사용되지 않았는데, 아마도 그 이유는 가교된 PAE 코팅이 목적하는 친수성, 습윤성 및 윤활성을 콘택트 렌즈에 부여할 수 없기 때문일 것이다. 본원에서 놀랍게도 PAE가, "열-전처리" 또는 "전처리" 공정에서, 각각 하나의 아제티디늄 기와 반응할 수 있는 1개 이

상의 관능기를 갖는 친수성-증진제 (특히, 친수성 중합체)에 의해 화학적으로 개질되어, 수용성의, 아제티디늄-함유 중합체 물질을 수득할 수 있다는 사실이 발견되었다. 아제티디늄 기의 존재로 인해 여전히 열가교성 (반응성)인 이러한 중합체 물질은 반응성 관능기 (예를 들어, 아미노 기, 카르복실 기, 티올 기 또는 이들의 조합)를 그의 표면 상에 및/또는 그 근처에서 갖는 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상에 가교된 코팅을 형성하는데에 사용될 수 있다. 또한, 놀랍게도 수용성의, 아제티디늄-함유 중합체 물질로부터 유래된, 콘택트 렌즈 상의 생성된 가교 코팅은 비개질 (본래의 또는 출발) PAE를 단독으로 사용함으로써 또는 PAE와 친수성-증진제의 혼합물을 사용함으로써 (수용성의, 아제티디늄-함유 중합체 물질을 제조하기 위한 열 전처리를 진행하지 않은) 수득된 대조군 코팅에 비해 개선된 표면 친수성, 습윤성 및/또는 윤활성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0051] 친수성-증진제는 생성된 가교 코팅의 성능 향상에서 적어도 2가지 역할을 할 수 있는 것으로 생각된다: 친수성 중합체 사슬을 폴리아민 또는 폴리아미도아민 중합체 사슬에 부가하여 댕글링(dangling) 중합체 사슬 및/또는 사슬 분절을 갖는 고분지형 친수성 중합체 물질을 형성하는 것; 및 가교성 중합체 물질 (코팅 물질)의 아제티디늄 기의 개수를 상당히 감소시켜 가교된 코팅의 가교 밀도를 감소시키는 것. 약한 구조 및 댕글링 중합체 사슬 및/또는 사슬 분절을 갖는 코팅은 우수한 표면 친수성, 습윤성 및/또는 윤활성을 부여한다.

[0052] 본 발명은 또한 부분적으로 본 발명의 가교된 코팅이 수용성 아제티디늄-함유 중합체 물질의 존재하에 렌즈 패키징 용액에 침지된 콘택트 렌즈를 함유하는 렌즈 패키지에서 직접적으로 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상에 유리하게 형성될 수 있다는 발견에 기반한다. 아제티디늄-함유 중합체 물질의 존재는 아제티디늄-함유 중합체 물질을 렌즈 패키징 용액에 첨가함으로써, 또는 패키징 전에, 아제티디늄-함유 중합체 물질의 층을 실온에서 콘택트 렌즈의 표면 상에 물리적으로 침착시킴으로써 달성될 수 있다.

[0053] 전형적으로, 수화되고 패키징 용액 중에서 패키징된 콘택트 렌즈는 살균되어야 한다. 제조 및 패키징 동안에 수화된 렌즈의 살균은 전형적으로 오토클레이빙에 의해 달성된다. 오토클레이빙 공정은 콘택트 렌즈의 패키징을 대략 20 내지 40분 동안 가압하에 약 118°C 내지 약 125°C의 온도로 가열하는 것을 포함한다. 오토클레이빙 동안에, 수용성의, 아제티디늄-함유 중합체 물질이 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 표면 상의 및/또는 그 근처의 관능기 (예를 들어, 아미노 기, 티올 기 및/또는 카르복실산 기)와 효과적으로 가교되어, 습윤성이고 안과용으로 적합한 가교된 코팅을 형성할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 오토클레이빙 동안에 가교 반응에 관여하지 않은 아제티디늄 기는 2,3-디하이드록시프로필 ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$) 기로 가수분해될 수 있고, 또한 렌즈 패키징 용액에 존재하는 아제티디늄-함유 중합체 물질은, 경우에 따라, 렌즈 삽입 편안감을 개선할 수 있는 비반응성 중합체 습윤 물질로 전환될 수 있는 것으로 생각된다.

[0054] 본 발명의 방법을 사용함으로써, 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 제조에서 코팅 공정은 살균 단계 (오토클레이빙)와 조합될 수 있다. 생성된 콘택트 렌즈는 높은 표면 친수성/습윤성, 우수한 온전성, 우수한 내구성을 갖고, 표면 변화가 전혀 없거나 최소한으로 발생할 수 있을 뿐만 아니라, 패키징 용액의 안과적 적합성 때문에 환자가 렌즈 패키지로부터 세척 및/또는 세정 없이 그대로 사용할 수 있다.

[0055] 본 발명은, 한 측면에서, 각각 가교된 친수성 코팅을 갖는 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 제조 방법을 제공하고, 본 발명의 방법은 (a) 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 및 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질을 수득하고 (여기서, 콘택트 렌즈는 콘택트 렌즈의 표면 상에 및/또는 그 근처에서 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 포함하고, 친수성 중합체 물질은 (i) 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민으로부터 유래된 제1 중합체 사슬 약 20 중량% 내지 약 95 중량%, (ii) 아미노 기, 카르복실 기, 티올 기 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 반응성 관능기를 갖는 1종 이상의 친수성-증진제로부터 유래된 제2 중합체 사슬 또는 친수성 모이어티 약 5 중량% 내지 약 80 중량% (여기서, 친수성 모이어티 또는 제2 중합체 사슬은 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민의 하나의 아제티디늄 기와 친수성-증진제의 하나의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기 사이에 각각 형성된 하나 이상의 공유 연결을 통해 제1 중합체 사슬에 공유 접합됨), 및 (iii) 제1 중합체 사슬의 일부이거나 제1 중합체 사슬에 공유 접합된 펜던트기 또는 말단기인 아제티디늄 기를 포함함); (b) 콘택트 렌즈를 수용액 중에서 친수성 중합체 물질의 존재하에 약 40°C 내지 약 140°C의 온도까지, 그리고 그 온도에서 친수성 중합체 물질의 하나의 아제티디늄 기와 콘택트 렌즈 표면 상의 및/또는 그 근처의 아미노 기 및/또는 카르복실 기 중 어느 하나 사이에 각각 형성된 제2 공유 연결을 통해 콘택트 렌즈 표면 상에 친수성 중합체 물질을 공유 접합시키는 충분한 시간 동안 가열하여, 콘택트 렌즈 상에 가교된 친수성 코팅을 형성하는 단계를 포함한다.

[0056] 당업자라면 콘택트 렌즈의 제조 방법을 매우 잘 알 것이다. 예를 들어, 콘택트 렌즈는, 예를 들어 미국 특허 3,408,429에 개시된 통상적인 "회전 주조 금형"에서, 또는 미국 특허 4,347,198; 5,508,317; 5,583,463;

5,789,464; 및 5,849,810에 개시된 고정식 풀(full) 주조 성형 공정에 의해 제조할 수 있다. 주조 성형법에서는, 렌즈 제형물을 전형적으로 금형에 분배하고 콘택트 렌즈를 제조하기 위해 금형에서 경화 (즉, 중합 및/또는 가교)시킨다. 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 제조에서, 주조 성형을 위한 렌즈 제형물은 일반적으로 당업자에게 널리 공지된 바와 같이, 실리콘-함유 비닐계 단량체, 실리콘-함유 비닐계 거대단량체, 실리콘-함유 예비중합체, 친수성 비닐계 단량체, 친수성 비닐계 거대단량체, 소수성 비닐계 단량체 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 성분을 포함한다. 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 제형물은 또한 당업자에게 공지된 바와 같이, 당업자에게 공지된 다른 필요한 성분, 예컨대 가교제, UV-흡수제, 가시성 염색제 (예를 들어, 염료, 안료 또는 이들의 혼합물), 항미생물제 (예를 들어, 바람직하게는 은 나노입자), 대생물제(bioactive agent), 침출성 윤활제, 침출성 인열-안정화제 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 이어서 성형된 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 당업자에게 공지된 바와 같이, 중합되지 않은 성분을 성형된 렌즈로부터 제거하기 위한 추출 용매에 의한 추출 및 수화 공정에 적용할 수 있다. 다수의 실리콘 히드로겔 렌즈 제형물이 본 출원의 출원일 이전에 공개된 다수의 특허 및 특허 출원에서 개시되었다.

[0057] 본 발명에 따라서, 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 그의 표면 상에 및/또는 그 근처에서 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 본래 포함하거나 이들을 포함하도록 개질될 수 있다.

[0058] 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈가 그의 표면 상에 및/또는 그 근처에서 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 본래 포함할 경우에, 이는 반응성 비닐계 단량체를 포함하는 실리콘 히드로겔 렌즈 제형물의 중합에 의해 수득된다.

[0059] 바람직한 반응성 비닐계 단량체의 예에는 비제한적으로 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트, C₁-C₆ 알킬아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트, 알릴아민, 비닐아민, 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴아미드, C₁-C₆ 알킬아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴아미드, 아크릴산, C₁-C₁₂ 알킬아크릴산 (예를 들어, 메타크릴 에틸아크릴산, 프로필아크릴산, 부틸아크릴산 등), N,N-2-아크릴아미도글리콜산, 베타 메틸-아크릴산 (크로톤산), 알파-페닐 아크릴산, 베타-아크릴옥시 프로피온산, 소르브산, 안젤산, 신남산, 1-카르복시-4-페닐 부타디엔-1,3, 이타콘산, 시트라콘산, 메사콘산, 글루타콘산, 아코니트산, 말레산, 푸마르산, 트리카르복시 에틸렌 및 이들의 조합이 포함된다. 바람직하게는, 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트, C₁-C₆ 알킬아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴레이트, 알릴아민, 비닐아민, 아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴아미드, C₁-C₆ 알킬아미노-C₂-C₆ 알킬 (메트)아크릴아미드, 아크릴산, C₁-C₁₂ 알킬아크릴산, N,N-2-아크릴아미도글리콜산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체를 포함하는 렌즈 제형물로부터 제조된다. 렌즈 제형물은 반응성 비닐계 단량체를 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.25 중량% 내지 약 7 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%, 가장 바람직하게는 약 0.75 중량% 내지 약 3 중량% 포함한다.

[0060] 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 또한 콘택트 렌즈의 표면 상에 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 갖는 반응성 베이스 코팅을 형성하는 표면 처리에 적용될 수 있다. 표면 처리의 예에는 비제한적으로 미국 특허 6,451,871, 6,719,929, 6,793,973, 6,811,805 및 6,896,926, 및 미국 특허 출원 공보 제2007/0229758 A1, 2008/0152800 A1 및 2008/0226922 A1 (그 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 방법에 따라 달성되는 층상 코팅 ("LbL 코팅"), 에너지 (예를 들어, 플라즈마, 정전하, 방사선 또는 다른 에너지원)에 의한 표면 처리, 화학적 처리, 화학적 증착, 친수성 비닐계 단량체 또는 거대단량체의 물품 표면 상에의 그라프팅(grafting)이 포함된다. 본원에서 사용된 "LbL 코팅"은 콘택트 렌즈의 중합체 매트릭스에 공유 접합되지 않고 하전된 또는 하전가능한 (양성 자화 또는 탈양성자화에 의해) 물질 및/또는 비하전성 물질의 렌즈 상에의 층상 ("LbL") 침착을 통해 수득되는 코팅을 말한다. LbL 코팅은 1개 이상의 층으로 이루어질 수 있다.

[0061] 바람직하게는, 표면 처리는 LbL 코팅 공정이다. 이러한 바람직한 실시양태 (즉, 반응성 LbL 베이스 코팅 실시 양태)에서, 생성된 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 반응성 중합체 (즉, 펜던트 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 갖는 중합체)의 1개 이상의 층을 포함하는 반응성 LbL 베이스 코팅을 포함하고, 여기서 반응성 LbL 베이스 코팅은 콘택트 렌즈를 반응성 중합체 용액과 접촉시킴으로써 수득된다. 콘택트 렌즈의 반응성 중합체의 코팅액과의 접촉은 렌즈를 코팅액에 함침시키거나 렌즈에 코팅액을 분무함으로써 발생할 수 있다. 한 접촉 공정은 콘택트 렌즈를 소정의 시간 동안 코팅액조에 한번 함침시키거나 또는 콘택트 렌즈를 각각의 조에 대하여 정해진 보다 단축된 시간 동안 일련의 코팅액조에 순차적으로 함침시키는 것을 포함한다. 또 다른 접촉 공정은 코팅액을 한번 분무하는 것을 포함한다. 그러나, 분무 및 함침 단계의 다양한 조합을 포함하는 다수의 별법이 당업자에 의해 설계될 수 있다. 콘택트 렌즈의 반응성 중합체 코팅액과의 접촉 시간은 약 10분까지, 바람직하게는 약

5 내지 약 360초, 보다 바람직하게는 약 5 내지 약 250초, 보다 더 바람직하게는 약 5 내지 약 200초 지속될 수 있다.

[0062] 이러한 반응성 LbL 베이스 코팅 실시양태에 따라서, 반응성 중합체는 웬던트 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 갖는 선형 또는 분지형 중합체일 수 있다. 웬던트 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 갖는 임의의 중합체가 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상에 베이스 코팅을 형성하기 위한 반응성 중합체로서 사용될 수 있다. 이러한 반응성 중합체의 예에는 비제한적으로: 반응성 비닐계 단량체의 단독중합체; 2종 이상의 반응성 비닐계 단량체의 공중합체; 반응성 비닐계 단량체의 1종 이상의 비반응성 친수성 비닐계 단량체 (즉, 카르복실 기 또는 (1급 또는 2급) 아미노 기가 포함되지 않은 친수성 비닐계 단량체)와의 공중합체; 폴리에틸렌이민 (PEI); 웬던트 아미노 기를 갖는 폴리비닐알콜; 카르복실-함유 셀룰로스 (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시에틸셀룰로스, 카르복시프로필셀룰로스); 히알루로네이트; 콘드로이틴 술페이트; 폴리(글루탐산); 폴리(아스파르트산); 및 이들의 조합이 포함된다.

[0063] 바람직한 반응성 비닐계 단량체의 예는, 반응성 LbL 베이스 코팅을 형성하기 위한 반응성 중합체의 제조에 가장 바람직한 반응성 비닐계 단량체로서 카르복실산-함유 비닐계 단량체와 함께, 상기에 기재된 것들이다.

[0064] 카르복실 기 또는 아미노 기가 포함되지 않은 비반응성 친수성 비닐계 단량체의 바람직한 예에는 비제한적으로 아크릴아미드 (AAm), 메타크릴아미드 N,N-디메틸아크릴아미드 (DMA), N,N-디메틸메타크릴아미드 (DMMA), N-비닐 피롤리돈 (NVP), N,N-디메틸아미노에틸메타크릴레이트 (DMAEM), N,N-디메틸아미노에틸아크릴레이트 (DMAEA), N,N-디메틸아미노프로필메타크릴아미드 (DMAPMAm), N,N-디메틸아미노프로필아크릴아미드 (DMAPAAm), 글리세롤 메타크릴레이트, 3-아크릴로일아미노-1-프로판올, N-히드록시에틸 아크릴아미드, N-[트리스(히드록시메틸)메틸]-아크릴아미드, N-메틸-3-메틸렌-2-피롤리돈, 1-에틸-3-메틸렌-2-피롤리돈, 1-메틸-5-메틸렌-2-피롤리돈, 1-에틸-5-메틸렌-2-피롤리돈, 5-메틸-3-메틸렌-2-피롤리돈, 5-에틸-3-메틸렌-2-피롤리돈, 2-히드록시에틸 (메트)아크릴레이트, 히드록시프로필 (메트)아크릴레이트, 1500 달톤 이하의 중량평균 분자량을 갖는 C₁-C₄-알콕시 폴리에틸렌 글리콜 (메트)아크릴레이트, N-비닐 포름아미드, N-비닐 아세트아미드, N-비닐 이소프로필아미드, N-비닐-N-메틸 아세트아미드, 알릴 알콜, 비닐 알콜 (공중합체의 비닐 아세테이트가 가수분해된 형태), 포스포릴 콜린-함유 비닐계 단량체 ((메트)아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 및 그 전문이 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 5,461,433에 개시된 것들을 포함함) 및 이들의 조합이 포함된다.

[0065] 바람직하게는, 반응성 LbL 베이스 코팅을 형성하기 위한 반응성 중합체는 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산, 폴리(C₂-C₁₂ 알킬아크릴산), 폴리[아크릴산-코-메타크릴산], 폴리(N,N-2-아크릴아미도글리콜산), 폴리[(메트)아크릴산-코-아크릴아미드], 폴리[(메트)아크릴산-코-비닐피롤리돈], 폴리[C₂-C₁₂ 알킬아크릴산-코-아크릴아미드], 폴리[C₂-C₁₂ 알킬아크릴산-코-비닐피롤리돈], 가수분해된 폴리[(메트)아크릴산-코-비닐아세테이트], 가수분해된 폴리[C₂-C₁₂ 알킬아크릴산-코-비닐아세테이트], 폴리에틸렌이민 (PEI), 폴리알릴아민 히드로클로라이드 (PAH) 단독 중합체 또는 공중합체, 폴리비닐아민 단독중합체 또는 공중합체 또는 이들의 조합이다.

[0066] 반응성 LbL 베이스 코팅을 형성하기 위한 반응성 중합체의 중량평균 분자량 M_w은 약 10,000 달톤 이상, 바람직하게는 약 50,000 달톤 이상, 보다 바람직하게는 약 100,000 달톤 내지 약 5,000,000 달톤이다.

[0067] 콘택트 렌즈 상에 반응성 LbL 베이스 코팅을 형성하기 위한 반응성 중합체 용액은 1종 이상의 반응성 중합체를 물, 물과 혼화성인 1종 이상의 유기 용매와 물의 혼합물, 유기 용매, 또는 1종 이상의 유기 용매의 혼합물에 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 바람직하게는, 반응성 중합체를 물과 1종 이상의 유기 용매의 혼합물, 유기 용매, 또는 1종 이상의 유기 용매의 혼합물에 용해시킨다. 1종 이상의 유기 용매를 함유하는 용매 시스템은 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 팽윤시켜 반응성 중합체의 일부가 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈로 침투할 수 있고 반응성 베이스 코팅의 내구성을 증가시킬 수 있는 것으로 생각된다.

[0068] 임의의 유기 용매가 반응성 중합체 용액의 제조에 사용될 수 있다. 바람직한 유기 용매의 예에는 비제한적으로 테트라히드로푸란, 트리프로필렌 글리콜 메틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 n-부틸 에테르, 케톤 (예를 들어, 아세톤, 메틸 에틸 케톤 등), 디에틸렌 글리콜 n-부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 폐닐 에테르, 프로필렌 글리콜 메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 메틸 에테르 아세테이트, 디프로필렌 글리콜 메틸 에테르 아세테이트, 프로필렌 글리콜 n-프로필 에테르, 디프로필렌 글리콜 n-프로필 에테르, 트리프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 트리프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 프로필렌 글리콜 폐닐 에테르 디프로필렌 글리콜 디메틸 에테르, 폴리에틸

렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 아밀 아세테이트, 메틸 락테이트, 에틸 락테이트, i-프로필 락테이트, 메틸렌 클로라이드, 메탄올, 에탄올, 1- 또는 2-프로판올, 1- 또는 2-부탄올, tert-부탄올, tert-아밀 알콜, 멘톨, 시클로헥산올, 시클로펜탄올 및 엑소노르보르네올, 2-펜탄올, 3-펜탄올, 2-헥산올, 3-헥산올, 3-메틸-2-부탄올, 2-헵탄올, 2-옥탄올, 2-노난올, 2-데칸올, 3-옥탄올, 노르보르네올, 2-메틸-2-펜탄올, 2,3-디메틸-2-부탄올, 3-메틸-3-펜탄올, 1-메틸시클로헥산올, 2-메틸-2-헥산올, 3,7-디메틸-3-옥탄올, 1-클로로-2-메틸-2-프로판올, 2-메틸-2-헵탄올, 2-메틸-2-옥탄올, 2-2-메틸-2-노난올, 2-메틸-2-데칸올, 3-메틸-3-헥산올, 3-메틸-3-헵탄올, 4-메틸-4-헵탄올, 3-메틸-3-옥탄올, 4-메틸-4-옥탄올, 3-메틸-3-노난올, 4-메틸-4-노난올, 3-메틸-3-옥탄올, 3-에틸-3-헥산올, 3-메틸-3-헵탄올, 4-에틸-4-헵탄올, 4-프로필-4-헵탄올, 4-이소프로필-4-헵탄올, 2,4-디메틸-2-펜탄올, 1-메틸시클로펜탄올, 1-에틸시클로펜탄올, 1-에틸시클로펜탄올, 3-히드록시-3-메틸-1-부텐, 4-히드록시-4-메틸-1-시클로펜탄올, 2-페닐-2-프로판올, 2-메톡시-2-메틸-2-프로판올, 2,3,4-트리메틸-3-펜탄올, 3,7-디메틸-3-옥탄올, 2-페닐-2-부탄올, 2-메틸-1-페닐-2-프로판올 및 3-에틸-3-펜탄올, 1-에톡시-2-프로판올, 1-메틸-2-파롤리돈, N,N-디메틸프로파온아미드, 디메틸 포름아미드, 디메틸 아세트아미드, 디메틸 프로파온아미드, N-메틸 파롤리디논 및 이들의 혼합물이 포함된다.

[0069]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 실리콘 히드로겔은 그의 표면 상에 및/또는 그 근처에서 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 본래 포함하고, 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 갖는 반응성 LBL 베이스 코팅을 형성하는 표면 처리에 추가로 적용된다.

[0070]

또 다른 바람직한 실시양태 (반응성 플라즈마 베이스 코팅)에서, 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 콘택트 렌즈 상에 공유 접합된 반응성 플라즈마 베이스 코팅을 형성하는 플라즈마 처리에 적용되는데, 즉 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체 (상기 기재된 것들 중 어느 하나)를 방전에 의해 발생된 플라즈마의 영향하에 중합시킨다 (소위 플라즈마 유도성 중합). 용어 "플라즈마"는, 예를 들어 전자, 극성 이온, 바닥 상태 또는 임의의 유형의 보다 높은 수준의 여기 상태의 가스 원자 및 분자 뿐만 아니라, 광자로 이루어질 수 있는 글로(glow) 방전에 의해 형성된 이온화 가스를 나타낸다. 종종 "저온 플라즈마"라고도 한다. 플라즈마 중합 및 그의 용법에 관한 개요는 문헌 [R. Hartmann "Plasma polymerisation: Grundlagen, Technik und Anwendung, Jahrb. Oberflaechentechnik (1993) 49, pp. 283-296, Battelle-Inst. e.V. Frankfurt/Main Germany]; [H. Yasuda, "Glow Discharge Polymerization", Journal of Polymer Science: Macromolecular Reviews, vol. 16 (1981), pp. 199-293]; [H. Yasuda, "Plasma Polymerization", Academic Press, Inc. (1985)]; [Frank Jansen, "Plasma Deposition Processes", in "Plasma Deposited Thin Films", ed. by T. Mort and F. Jansen, CRC Press Boca Raton (19)]; [O. Auciello et al. (ed.) "Plasma-Surface Interactions and Processing of Materials" publ. by Kluwer Academic Publishers in NATO ASI Series]; [Series E: Applied Sciences, vol. 176 (1990), pp. 377-399]; 및 [N. Dilsiz and G. Akovali "Plasma Polymerization of Selected Organic Compounds", Polymer, vol. 37 (1996) pp. 333-341]을 참조로 한다. 바람직하게는, 플라즈마 유도성 중합은 WO98028026 (그 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 "글로-후" 플라즈마 유도성 중합이다. "글로-후" 플라즈마 중합을 위해, 콘택트 렌즈 표면을 먼저 비중합성 플라즈마 가스 (예를 들어, H₂, He 또는 Ar)로 처리한 후에, 그에 따라 활성화된 표면을 후속 단계에서 아미노 기 또는 카르복실 기를 갖는 비닐계 단량체 (상기 기재된 임의의 반응성 비닐계 단량체)에 노출시키고, 그 동안 플라즈마 전원장치는 꺼져있다. 활성화는 표면 상에서 라디칼의 플라즈마 유도성 형성을 초래하고, 이는 후속 단계에서 비닐계 단량체의 중합을 개시한다.

[0071]

본 발명에 따라서, 아제티디늄 기를 함유하는 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질은 에파클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민으로부터 유래된 제1 중합체 사슬 약 20 중량% 내지 약 95 중량%, 바람직하게는 약 35 중량% 내지 약 90 중량%, 보다 바람직하게는 약 50 중량% 내지 약 85 중량% 및 아미노 기, 카르복실 기, 티올 기 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 반응성 관능기를 갖는 1종 이상의 친수성-증진제로부터 유래된 제2 중합체 사슬 또는 친수성 모이어티 약 5 중량% 내지 약 80 중량%, 바람직하게는 약 10 중량% 내지 약 65 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 15 중량% 내지 약 50 중량%를 포함한다 (즉, 이들을 포함하는 조성을 갖는다). 친수성 중합체 물질의 조성은 상기 반응식 I에 나타낸 가교 반응에 따라 열가교성 친수성 중합체 물질을 제조하기 위해 사용되는 반응물 혼합물의 조성 (반응물의 총 중량을 기준으로 함)에 의해 결정된다. 예를 들어, 반응물 혼합물이 반응물의 총 중량을 기준으로, 에파클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민 약 75 중량% 및 1종 이상의 친수성-증진제 약 25 중량%를 포함한다면, 생성되는 친수성 중합체 물질은 에파클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민으로부터 유래된 제1 중합체 사슬 약 75 중량% 및 상기 1종 이상의 친수성-증진제로부터 유래된 제2 중합체 사슬 또는 친수성 모이어티 약 25 중량%를 포함한다. 열가교성 친수성 중합체 물질의 아제티디늄 기는 열가교성 친수성 중합체 물질의 제조를 위한 가교 반응에 관여하지 않는 아제티디늄 기 (에파클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민

의)이다.

[0072] 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민은 에피클로로히드린을 폴리아민 중합체 또는 1급 또는 2급 아미노 기를 함유하는 중합체와 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 예를 들어, 폴리아민 및 디카르복실산으로부터 유래된 중축합물 (예를 들어, 아디프산-디에틸렌트리아민 공중합체)인 폴리(알킬렌 이민) 또는 폴리(아미도아민)이 에피클로로히드린과 반응하여 에피클로로히드린-관능화 중합체를 형성할 수 있다. 마찬가지로, 아미노알킬 (메트)아크릴레이트, 모노-알킬아미노알킬 (메트)아크릴레이트, 아미노알킬 (메트)아크릴아미드, 또는 모노-알킬아미노알킬 (메트)아크릴아미드의 단독중합체 또는 공중합체 또한 에피클로로히드린과 반응하여 에피클로로히드린-관능화 폴리아민을 형성할 수 있다. 폴리아민 또는 폴리아미도아민 중합체의 에피클로로히드린-관능화를 위한 반응 조건은 EP1465931 (그 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 교시되어 있다. 바람직한 에피클로로히드린-관능화 중합체는 폴리아미노아미드-에피클로로히드린 (PAE) (또는 폴리아미드-폴리아민-에피클로로히드린 또는 폴리아미드-에피클로로히드린), 예컨대 헤클레스(Hercules) 제조의 카이멘(Kymene)® 또는 폴리컵(Polycup)® 수지 (에피클로로히드린-관능화 아디프산-디에틸렌트리아민 공중합체) 또는 세르보/델덴(Servo/Delden) 제조의 폴리컵® 또는 세르바민(Servamine)® 수지이다.

[0073] 임의의 적합한 친수성-증진제가 1개 이상의 아미노 기, 1개 이상의 카르복실 기, 및/또는 1개 이상의 티올 기를 함유하는 한, 본 발명에서 사용될 수 있다.

[0074] 친수성-증진제의 바람직한 클래스에는 비제한적으로: 아미노-, 카르복실- 또는 티올-함유 모노사카라이드 (예를 들어, 3-아미노-1,2-프로판디올, 1-티올글리세롤, 5-케토-D-글루콘산, 갈락토사민, 글루코사민, 갈락투론산, 글루콘산, 글루코사민산, 만노사민, 당산 1,4-락톤, 당산, 케토데옥시노노로손산, N-메틸-D-글루카민, 1-아미노-1-데옥시- β -D-갈락토스, 1-아미노-1-데옥시소르비톨, 1-메틸아미노-1-데옥시소르비톨, N-아미노에틸 글루콘아미드); 아미노-, 카르복실- 또는 티올-함유 디사카라이드 (예를 들어, 콘드로이틴 디사카라이드 나트륨 염, 디(β -D-크실로파라노실)아민, 디갈락투론산, 헤파린 디사카라이드, 히알루론산 디사카라이드, 락토비온산); 및 아미노-, 카르복실- 또는 티올-함유 올리고사카라이드 (예를 들어, 카르복시메틸- β -시클로덱스트린 나트륨 염, 트리갈락투론산); 및 이들의 조합이 포함된다.

[0075] 친수성-증진제의 또 다른 바람직한 클래스는 1개 이상의 아미노 기, 카르복실 기 및/또는 티올 기를 갖는 친수성 중합체이다. 보다 바람직하게는, 친수성-증진제로서의 친수성 중합체의 아미노 기 (상기 정의된 R'를 갖는 -NHR'), 카르복실 기 (-COOH) 및/또는 티올 기 (-SH)를 갖는 단량체 단위의 함량은 친수성 중합체의 총 중량을 기준으로, 약 40 중량% 미만, 바람직하게는 약 30 중량% 미만, 보다 바람직하게는 약 20 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 약 10 중량% 미만이다.

[0076] 친수성-증진제로서의 친수성 중합체의 또 다른 바람직한 클래스는 아미노- 또는 카르복실-함유 폴리사카라이드, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스 (반복 단위 $-[\text{C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_{\text{m}}]-$ (여기서, m 은 1 내지 3임)의 조성을 기준으로 추정된 카르복실 함량이 약 40% 이하임), 카르복시에틸셀룰로스 (반복 단위 $-[\text{C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{C}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{H})_{\text{m}}]-$ (여기서, m 은 1 내지 3임)의 조성을 기준으로 추정된 카르복실 함량이 약 36% 이하임), 카르복시프로필셀룰로스 (반복 단위 $-[\text{C}_6\text{H}_{10-\text{m}}\text{O}_5(\text{C}_3\text{H}_6\text{CO}_2\text{H})_{\text{m}}]-$ (여기서, m 은 1 내지 3임)의 조성을 기준으로 추정된 카르복실 함량이 약 32% 이하임), 히알루론산 (반복 단위 $-(\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{NCO}_2\text{H})-$ 의 조성을 기준으로 추정된 카르복실 함량이 약 11%임), 콘드로이틴 솔페이트 (반복 단위 $-(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_{13}\text{NS CO}_2\text{H})-$ 의 조성을 기준으로 추정된 카르복실 함량이 약 9.8%임), 또는 이들의 조합이다.

[0077] 친수성-증진제로서의 친수성 중합체의 또 다른 바람직한 클래스에는 비제한적으로: 하나의 단일 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기를 갖는 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG) (예를 들어, PEG-NH₂, PEG-SH, PEG-COOH); H₂N-PEG-NH₂; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H₂N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H₂N-PEG-SH; 1개 이상의 아미노 기, 카르복실 기 및/또는 티올 기를 갖는 다중 분지(multi-arm) PEG; 1개 이상의 아미노 기, 카르복실 기 및/또는 티올 기를 갖는 PEG 텐드리머; 비반응성 친수성 비닐계 단량체의 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 단독중합체 또는 공중합체; 비반응성 친수성 비닐계 단량체의 모노아미노- 또는 모노카르복실-말단형 단독중합체 또는 공중합체; (1) 1종 이상의 반응성 비닐계 단량체 약 50 중량% 이하, 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 30 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%, 및 (2) 1종 이상의 비반응성 친수성 비닐계 단량체 및/또는 1종 이상의 포스포릴콜린-함유 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체; 및 이들의 조합이 포함된다. 반응성 비닐계 단량체(들) 및 비반응성 친수성

비닐계 단량체(들)는 상기 기재된 것들이다.

[0078]

보다 바람직하게는, 친수성-증진제로서의 친수성 중합체는 PEG-NH₂; PEG-SH; PEG-COOH; H₂N-PEG-NH₂; HOOC-PEG-COOH; HS-PEG-SH; H₂N-PEG-COOH; HOOC-PEG-SH; H₂N-PEG-SH; 1개 이상의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기를 갖는 다중 분자 PEG; 1개 이상의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기를 갖는 PEG 텐드리미; 아크릴아미드 (AAm), N,N-디메틸아크릴아미드 (DMA), N-비닐파롤리돈 (NVP), N-비닐-N-메틸 아세트아미드, 글리세롤 (메트)아크릴레이트, 히드록시에틸 (메트)아크릴레이트, N-히드록시에틸 (메트)아크릴아미드, 400 달톤 이하의 중량평균 분자량을 갖는 C₁-C₄-알콕시 폴리에틸렌 글리콜 (메트)아크릴레이트, 비닐 알콜, N-메틸-3-메틸렌-2-파롤리돈, 1-메틸-5-메틸렌-2-파롤리돈, 5-메틸-3-메틸렌-2-파롤리돈, N,N-디메틸아미노에틸 (메트)아크릴레이트, N,N-디메틸아미노프로필 (메트)아크릴아미드, (메트)아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 비반응성 친수성 비닐계 단량체의 모노아미노-, 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 단독중합체 또는 공중합체; (1) (메트)아크릴산, C₂-C₁₂ 알킬아크릴산, 비닐아민, 알릴아민 및/또는 아미노-C₂-C₄ 알킬 (메트)아크릴레이트 약 0.1 중량% 내지 약 30 중량%, 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%, 보다 바람직하게는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%, 및 (2) (메트)아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 및/또는 아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, N-비닐파롤리돈, N-비닐-N-메틸 아세트아미드, 글리세롤 (메트)아크릴레이트, 히드록시에틸 (메트)아크릴레이트, N-히드록시에틸 (메트)아크릴아미드, 400 달톤 이하의 중량평균 분자량을 갖는 C₁-C₄-알콕시 폴리에틸렌 글리콜 (메트)아크릴레이트, 비닐 알콜 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 비반응성 친수성 비닐계 단량체를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체이다.

[0079]

가장 바람직하게는, 친수성-증진제로서의 친수성 중합체는 PEG-NH₂; PEG-SH; PEG-COOH; 모노아미노-, 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 폴리비닐파롤리돈; 모노아미노-, 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 폴리 (DMA); 모노아미노- 또는 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 폴리(DMA-코-NVP); 모노아미노-, 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 폴리(NVP-코-N,N-디메틸아미노에틸 (메트)아크릴레이트); 모노아미노-, 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 폴리(비닐알콜); 모노아미노-, 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 폴리[(메트)아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린] 단독중합체 또는 공중합체; 모노아미노-, 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 폴리(NVP-코-비닐 알콜); 모노아미노-, 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 폴리(DMA-코-비닐 알콜); (메트)아크릴산 약 0.1 중량% 내지 약 30 중량%, 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%, 보다 바람직하게는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%를 갖는 폴리[(메트)아크릴산-코-아크릴아미드]; (메트)아크릴산 약 0.1 중량% 내지 약 30 중량%, 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%, 보다 바람직하게는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%를 갖는 폴리[(메트)아크릴산-코-NVP]; (1) (메트)아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 및 (2) 카르복실산 함유 비닐계 단량체 및/또는 아미노-함유 비닐계 단량체 약 0.1 중량% 내지 약 30 중량%, 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%, 보다 바람직하게는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%를 포함하는 조성물의 중합 생성물인 공중합체; 및 이들의 조합이다.

[0080]

관능기를 갖는 PEG 및 관능기를 갖는 다중 분자 PEG는 다수의 상업적 공급회사, 예를 들어 폴리사이언스 (Polyscience) 및 쉐어워터 폴리머즈, 인크. (Shearwater Polymers, inc.) 등으로부터 입수가능하다.

[0081]

1종 이상의 비반응성 친수성 비닐계 단량체 또는 포스포릴콜린-함유 비닐계 단량체의 모노아미노-, 모노카르복실-, 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 단독중합체 또는 공중합체는 그 전문이 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 6,218,508에 개시된 절차에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 비반응성 친수성 비닐계 단량체의 디아미노- 또는 디카르복실-말단형 단독중합체 또는 공중합체를 제조하기 위해, 비반응성 비닐계 단량체, 아미노 기 또는 카르복실 기를 갖는 사슬 전달제 (예를 들어, 2-아미노에탄티올, 2-메르캅토프로피온산, 티오글리콜산, 티오락트산, 또는 다른 히드록시메르캅탄, 아미노메르캅탄, 또는 카르복실-함유 메르캅탄) 및 임의로 다른 비닐계 단량체를 자유 라디칼 개시제의 존재하에 반응성 비닐계 단량체 (아미노 기 또는 카르복실 기를 갖는 것)와 공중합시킨다 (열 또는 화학선 처리). 일반적으로, 사슬 전달제 대 반응성 비닐계 단량체의 몰비는 1:1이다. 이러한 제법에서, 아미노 기 또는 카르복실 기를 갖는 사슬 전달제는 생성되는 친수성 중합체의 분자량을 조절하기 위해 사용되며, 하나의 말단 아미노 기 또는 카르복실 기를 갖는 친수성 중합체를 제공하도록 생성되는 친

수성 중합체의 말단부를 형성하고, 한편 반응성 비닐계 단량체는 생성되는 친수성 중합체에 다른 말단 카르복실기 또는 아미노 기를 제공한다. 마찬가지로, 비반응성 친수성 비닐계 단량체의 모노아미노- 또는 모노카르복실-말단형 단독중합체 또는 공중합체를 제조하기 위해, 비반응성 비닐계 단량체, 아미노 기 또는 카르복실 기를 갖는 사슬 전달제 (예를 들어, 2-아미노에탄티올, 2-메르캅토프로피온산, 티오글리콜산, 티오락트산, 또는 다른 히드록시메르캅탄, 아미노메르캅탄, 또는 카르복실-함유 메르캅탄) 및 임의로 다른 비닐계 단량체를 반응성 비닐계 단량체의 부재하에 공중합시킨다 (열 또는 화학선 처리).

[0082] 본원에서 사용된, 비반응성 친수성 비닐계 단량체의 공중합체는 비반응성 친수성 비닐계 단량체의 1종 이상의 추가의 비닐계 단량체와의 중합 생성물을 말한다. 비반응성 친수성 비닐계 단량체 및 반응성 비닐계 단량체 (예를 들어, 카르복실-함유 비닐계 단량체)를 포함하는 공중합체는 임의의 널리 공지되어 있는 라디칼 중합 방법에 따라 제조되거나 상업적 공급회사로부터 입수가능하다. 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 및 카르복실-함유 비닐계 단량체를 함유하는 공중합체는 NOP 코포레이션으로부터 입수가능하다 (예를 들어, 리피두어 (LIPIDURE)®-A 및 -AF).

[0083] 1개 이상의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기를 갖는 친수성 중합체 (친수성-증진제로서의)의 중량평균 분자량 M_w 은 바람직하게는 약 500 내지 약 1,000,000, 보다 바람직하게는 약 1,000 내지 약 500,000이다.

[0084] 본 발명에 따라서, 친수성-증진제와 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민의 반응은 아제티디늄 기를 함유하는 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질을 형성하는 충분한 시간 (약 0.3시간 내지 약 24시간, 바람직하게는 약 1시간 내지 약 12시간, 보다 더 바람직하게는 약 2시간 내지 약 8시간) 동안 약 40°C 내지 약 100°C의 온도에서 수행된다.

[0085] 본 발명에 따라서, 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민에 대한 친수성-증진제의 농도는 생성되는 친수성 중합체 물질이 불수용성 (즉, 실온에서 물 100 ml 당 0.005 g 미만의 용해도)이 되지 않도록, 또한 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민의 아제티디늄 기의 약 99%, 바람직하게는 약 98%, 보다 바람직하게는 약 97%, 보다 더 바람직하게는 약 96%를 초과하여 사용되지 않도록 선택되어야 한다.

[0086] 본 발명에 따라서, 가열 단계는 바람직하게는 밀봉된 렌즈 패키지 내의 패키징 용액 (즉, 완충 수용액)에 침지된 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 약 118°C 내지 약 125°C의 온도에서 대략 20 내지 90분 동안 오토클레이빙함으로써 수행된다. 본 발명의 이러한 실시양태에 따라서, 패키징 용액은 오토클레이빙 후에 안과용으로 안전한 완충 수용액이다.

[0087] 소프트 콘택트 렌즈의 오토클레이빙 및 보관을 위한 렌즈 패키지 (또는 용기)는 당업자에게 널리 공지되어 있다. 임의의 렌즈 패키지가 본 발명에서 사용될 수 있다. 바람직하게는, 렌즈 패키지는 본체 및 덮개를 포함하는 블리스터(blister) 패키지이고, 여기서 덮개는 본체에 착탈가능하게 설링되고, 본체는 멸균 패키징 용액 및 콘택트 렌즈를 수용하기 위한 공동을 포함한다.

[0088] 렌즈는 사용자에게 제공되기 전에 개별 패키지에 패키징되어, 밀봉된 다음, 살균 (예를 들어, 약 120°C 이상에서 적어도 30분 동안 오토클레이빙함으로써)된다. 당업자라면 렌즈 패키지를 밀봉하고 살균하는 방법을 잘 알고 있을 것이다.

[0089] 본 발명에 따라서, 패키징 용액은 1종 이상의 완충제 및 당업자에게 공지된 1종 이상의 다른 성분을 함유한다. 그러한 다른 성분의 예에는 비제한적으로 등장화제, 계면활성제, 항균제, 보존제 및 윤활제 (또는 수용성 점도 조절제) (예를 들어, 셀룰로스 유도체, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐파롤리돈)가 포함된다.

[0090] 패키징 용액은 패키징 용액의 pH를 바람직한 범위로, 예를 들어 바람직하게는 약 6 내지 약 8.5의 생리학상 허용되는 범위로 유지하는 충분량의 완충제를 함유한다. 임의의 공지된 생리학상 적합한 완충제가 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 콘택트 렌즈 관리 조성물의 구성성분으로서 적합한 완충제는 당업자에게 공지되어 있다. 그 예로는 봉산, 봉산염, 예를 들어 봉산나트륨, 시트르산, 시트르산염, 예를 들어 시트르산칼륨, 중탄산염, 예를 들어 중탄산나트륨, TRIS (2-아미노-2-히드록시메틸-1,3-프로판디올), 비스-Tris (비스-(2-히드록시에틸)-이미노-트리스-(히드록시메틸)-메탄), 비스-아미노폴리올, 트리에탄올아민, ACES (N-(2-히드록시에틸)-2-아미노에탄술폰산), BES (N,N-비스(2-히드록시에틸)-2-아미노에탄술폰산), HEPES (4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산), MES (2-(N-모르폴리노)에탄술폰산), MOPS (3-[N-모르폴리노]-프로판술폰산), PIPES (피페라진-N,N'-비스(2-에탄술폰산), TES (N-[트리스(히드록시메틸)메틸]-2-아미노에탄술폰산), 이들의 염, 인산염 완충제, 예를 들어 Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , 및 KH_2PO_4 또는 이들의 혼합물이 있다. 바람직한 비스-아미노폴리올은 1,3-비스(트리스

[히드록시메틸]-메틸아미노)프로판 (비스-TRIS-프로판)이다. 패키징 용액 중의 각각의 완충제의 양은 바람직하게는 0.001 중량% 내지 2 중량%, 바람직하게는 0.01 중량% 내지 1 중량%; 가장 바람직하게는 약 0.05 중량% 내지 약 0.30 중량%이다.

[0091] 패키징 용액은 약 200 내지 약 450 밀리오스몰 (mOsm), 바람직하게는 약 250 내지 약 350 mOsm의 등장성을 갖는다. 패키징 용액의 등장성은 등장성을 영향을 미치는 유기 또는 무기 물질을 첨가함으로써 조정될 수 있다. 적합한 안내에 허용되는 등장화제에는 염화나트륨, 염화칼륨, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리올, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨 및 이들의 혼합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0092] 본 발명의 패키징 용액은 25°C에서 약 1 센티포아즈 내지 약 20 센티포아즈, 바람직하게는 약 1.2 센티포아즈 내지 약 10 센티포아즈, 보다 바람직하게는 약 1.5 센티포아즈 내지 약 5 센티포아즈의 점도를 갖는다.

[0093] 바람직한 실시양태에서, 패키징 용액은 본 발명의 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질을 바람직하게는 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.05 중량% 내지 약 1.5 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%, 가장 바람직하게는 약 0.2 중량% 내지 약 0.5 중량% 포함한다.

[0094] 본 발명의 패키징 용액은 점도-증진 중합체를 함유할 수 있다. 점도-증진 중합체는 바람직하게는 비이온성이다. 용액 점도의 증가는 콘택트 렌즈의 편안한 착용을 용이하게 할 수 있는 렌즈 상의 막을 제공한다. 점도-증진 성분은 또한 삽입하는 동안에 눈의 표면에 대한 영향력을 완충시키는 작용을 할 수 있고 눈의 자극을 완화시키기 위해 사용될 수 있다.

[0095] 바람직한 점도-증진 중합체에는 수용성 셀룰로스 에테르 (예를 들어, 메틸 셀룰로스 (MC), 에틸 셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC), 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필메틸 셀룰로스 (HPMC), 또는 이들의 혼합물), 수용성 폴리비닐알콜 (PVA), 약 2000 초파 (10,000,000 달톤 이하)의 분자량을 갖는 고분자량 폴리(에틸렌 옥시드), 약 30,000 달톤 내지 약 1,000,000 달톤의 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈, N-비닐피롤리돈과 1종 이상의 7 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 디알킬아미노알킬 (메트)아크릴레이트의 공중합체, 및 이들의 조합이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 수용성 셀룰로스 에테르 및 비닐피롤리돈과 디메틸아미노에틸메타크릴레이트의 공중합체가 가장 바람직한 점도-증진 중합체이다. N-비닐피롤리돈과 디메틸아미노에틸메타크릴레이트의 공중합체는, 예를 들어 ISP로부터 공중합체 845 및 공중합체 937로 시판되고 있다.

[0096] 점도-증진 중합체는 패키징 용액의 총량을 기준으로, 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%, 바람직하게는 약 0.05 중량% 내지 약 3 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%의 양으로 패키징 용액 중에 존재한다.

[0097] 패키징 용액은 약 1200 달톤 이하, 보다 바람직하게는 600 달톤 이하, 가장 바람직하게는 약 100 내지 약 500 달톤의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 추가로 포함할 수 있다.

[0098] 가교된 코팅과 패키징 용액 중 적어도 하나가 폴리에틸렌 글리콜 분절을 갖는 중합체 물질을 함유할 경우에, 패키징 용액은 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 분절의 산화 분해에 대한 민감성을 감소시키는 충분량의 α -옥소-다중산 또는 그의 염을 포함한다. 공동 소유의 동시 계류중인 특허 출원 (그 전문이 본원에 포함되는 미국 특허 출원 공보 제2004/0116564 A1)에 옥소-다중산 또는 그의 염이 PEG-함유 중합체 물질의 산화성 분해에 대한 민감성을 감소시킬 수 있는 것으로 개시되어 있다.

[0099] α -옥소-다중산 또는 그의 생체적합성 염의 예에는 비제한적으로 시트르산, 2-케토글루타르산, 또는 말산 또는 이들의 생체적합성 (바람직하게는 안과용으로 적합한) 염이 포함된다. 보다 바람직하게는, α -옥소-다중산은 시트르산 또는 말산 또는 이들의 생체적합성 (바람직하게는 안과용으로 적합한) 염 (예를 들어, 나트륨, 칼륨 등)이다.

[0100] 본 발명에 따라서, 패키징 용액은 뮤신-유사 물질, 안과용으로 유익한 물질 및/또는 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다.

[0101] 뮤신-유사 물질의 예에는 비제한적으로 폴리글리콜산, 폴리락티드 등이 포함된다. 뮤신-유사 물질은 안구건조증의 치료를 위해 눈의 안구 표면으로 장시간에 걸쳐서 연속적으로 서서히 방출될 수 있는 게스트 물질로서 사용될 수 있다. 뮤신-유사 물질은 바람직하게는 유효량으로 존재한다.

[0102] 안과용으로 유익한 물질의 예에는 비제한적으로 2-피롤리돈-5-카르복실산 (PCA), 아미노산 (예를 들어, 타우린, 글리신 등), 알파 히드록실산 (예를 들어, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산, 만델산 및 시트르산 및 이들의

염 등), 리놀레산 및 감마 리놀레산 및 비타민 (예를 들어, B5, A, B6 등)이 포함된다.

[0103] 계면활성제는 실질적으로 비이온성, 음이온성 및 양쪽성 계면활성제를 비롯한 임의의 안내에 허용되는 계면활성제일 수 있다. 바람직한 계면활성제의 예에는 비제한적으로 폴록사머 (예를 들어, 플루로닉(Pluronic)® F108, F88, F68, F68LF, F127, F87, F77, P85, P75, P104 및 P84), 폴로아민 (예를 들어, 테트로닉(Tetronic)® 707, 1107 및 1307), 지방산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 (예를 들어, 트윈(Tween)® 20, 트윈® 80), C₁₂-C₁₈ 알칸의 폴리옥시에틸렌 또는 폴리옥시프로필렌 에테르 (예를 들어, 브리지(Brij)® 35), 폴리옥시에틸렌 스테아레이트 (미르지(Myrj)® 52), 폴리옥시에틸렌 프로필렌 글리콜 스테아레이트 (아트라스(Atlas)® G 2612), 및 미라타인(Mirataine)® 및 미라놀(Miranol)®이라는 상표명을 갖는 양쪽성 계면활성제가 포함된다.

[0104] 본 발명의 방법에 따라 수득된 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 바람직하게는 약 90도 이하, 보다 바람직하게는 약 80도 이하, 보다 더 바람직하게는 약 70도 이하, 가장 바람직하게는 약 60도 이하의 평균 수접촉각을 갖는 것을 특징으로 하는 표면 친수성/습윤성을 갖는다.

[0105] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 방법은, 가열 단계 전에, 실온에서 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 열가교성 친수성 중합체 물질의 수용액과 접촉시켜 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 표면 상에 열가교성 친수성 중합체 물질의 상층 (즉, LbL 코팅)을 형성하고, 열가교성 친수성 중합체 물질의 상층을 갖는 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 랜즈 패키지 내의 패키징 용액에 침지시키고; 렌즈 패키지를 밀봉한 다음; 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 갖는 렌즈 패키지를 오토클레이빙하여 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상에 가교된 친수성 코팅을 형성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 양으로 하전되기 때문에, 열가교성 친수성 중합체 물질은 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈, 특히 그의 표면 상에 음으로 하전된 카르복실 기를 갖는 콘택트 렌즈의 표면에 공유 결합되지 않는 (즉, 물리적 상호작용) LbL 코팅을, 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상에 형성할 수 있는 것으로 생각된다.

[0106] 본 발명의 바람직한 실시양태를 포함하는 다양한 실시양태가 상기에서 독립적으로 기재될 수 있지만, 이들은 각각 가교된 친수성 코팅을 갖는 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 제조하는 본 발명의 방법에서 임의의 바람직한 방식으로 조합되고/거나 함께 사용될 수 있음을 알아야 한다.

[0107] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 본 발명의 방법에 따라 수득된 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 제공한다.

[0108] 추가의 측면에서, 본 발명은 살균 및 밀봉된 렌즈 패키지를 포함하는 안과용 제품을 제공하고, 여기서 렌즈 패키지는 오토클레이빙-후 렌즈 패키징 용액 및 그에 침지된 용이하게 사용가능한 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 포함하고, 상기 용이하게 사용가능한 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 본래의 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 표면 상에 및/또는 그 근처에서 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 갖는 본래의 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질을 함유하는 오토클레이빙-전 패키징 용액 중에서 오토클레이빙함으로써 수득되는 가교된 친수성 코팅을 포함하고, 상기 친수성 중합체 물질은 (i) 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민으로부터 유래된 제1 중합체 사슬 약 20 중량% 내지 약 95 중량%, 바람직하게는 약 35 중량% 내지 약 90 중량%, 보다 바람직하게는 약 50 중량% 내지 약 85 중량%, (ii) 아미노 기, 카르복실 기, 티올 기 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 반응성 관능기를 갖는 1종 이상의 친수성-증진제로부터 유래된 제2 중합체 사슬 또는 친수성 모이어티 약 5 중량% 내지 약 80 중량%, 바람직하게는 약 10 중량% 내지 약 65 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 15 중량% 내지 약 50 중량% (여기서, 친수성 모이어티 또는 제2 중합체 사슬은 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민의 하나의 아제티디늄 기와 친수성-증진제의 하나의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기 사이에 각각 형성된 하나 이상의 공유 연결을 통해 제1 중합체 사슬에 공유 접합됨), 및 (iii) 제1 중합체 사슬의 일부이거나 제1 중합체 사슬에 공유 접합된 웨던트기 또는 말단기인 아제티디늄 기를 포함하고, 상기 친수성 중합체 물질은 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 표면 상의 및/또는 그 근처의 하나의 아미노 기 또는 카르복실 기와 열가교성 친수성 중합체 물질의 하나의 아제티디늄 기 사이에 각각 형성된 제1 공유 연결을 통해 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈 상에 공유 접합되고, 상기 오토클레이빙-후 패키징 용액은 약 6.0 내지 약 8.5의 pH를 유지하는 충분량의 1종 이상의 완충제를 포함하고, 약 200 내지 약 450 밀리오스몰 (mOsm), 바람직하게는 약 250 내지 약 350 mOsm의 등장성 및 25°C에서 약 1 센티포아즈 내지 약 20 센티포아즈, 바람직하게는 약 1.2 센티포아즈 내지 약 10 센티포아즈, 보다 바람직하게는 약 1.5 센티포아즈 내지 약 5 센티포아즈의 점도를 갖고, 상기 오토클레이빙-후 패키징 용액은 오토클레이빙 후에 열가교성 친수성 중합체 물질의 가수분해 생성물인 중합체 습윤 물질을 포함하고, 상기 용이하게 사용가능한 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 약 90도 이하, 바람직하게는 약 80도 이하, 보다 바람직하게는 약 70도 이하,

보다 더 바람직하게는 약 60도 이하, 가장 바람직하게는 약 50도 이하의 평균 수첩축각을 갖는 것을 특징으로 하는 표면 친수성/습윤성을 갖는다.

[0109] "용이하게 사용가능한 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈"는 안과용으로 적합하고 오토클레이빙에 의해 살균된 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 말한다. "본래의 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈"는 가교된 친수성 코팅이 없고 오토클레이빙에 의해 살균되지 않은 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈를 말한다.

[0110] 본 발명의 아미노 기 및/또는 카르복실 기를 본래 갖는 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈, 반응성 베이스 코팅을 갖는 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈, 반응성 비닐계 단량체, 비반응성 비닐계 단량체, 반응성 LbL 베이스 코팅을 형성하기 위한 반응성 중합체, 플라즈마 코팅, 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민, 친수성 중진제, 아제티디늄 기를 갖는 수용성 친수성 중합체 물질, 가열 단계, 렌즈 패키지, 패키징 용액, 및 가교된 친수성 코팅을 갖는 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 표면 습윤성의 바람직한 실시양태를 포함하는 다양한 실시양태가 상기에 기재되어 있고 이들은 본 발명의 상기 두 측면에서 조합되고/거나 함께 사용될 수 있다.

[0111] 본 발명의 용이하게 사용가능한 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈는 약 40 바렐 이상, 바람직하게는 약 50 바렐 이상, 보다 바람직하게는 약 60 바렐 이상, 보다 더 바람직하게는 약 70 바렐 이상의 산소 투과도; 약 30 내지 약 200 마이크로미터, 보다 바람직하게는 약 40 내지 약 150 마이크로미터, 보다 더 바람직하게는 약 50 내지 약 120 마이크로미터, 가장 바람직하게는 약 60 내지 약 110 마이크로미터의 중심 두께; 약 1.5 MPa 이하, 바람직하게는 약 1.2 MPa 이하, 보다 바람직하게는 약 1.0 MPa 이하, 보다 더 바람직하게는 약 0.3 MPa 내지 약 1.0 MPa의 탄성 모듈러스; 바람직하게는 약 $1.5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$. 이상, 보다 바람직하게는 약 $2.6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$. 이상, 보다 더 바람직하게는 약 $6.4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$. 이상의 이온플러스 확산 계수 (D); 완전히 수화되었을 때 바람직하게는 약 18 중량% 내지 약 70 중량%, 보다 바람직하게는 약 20 중량% 내지 약 60 중량%의 수분 함량; 또는 이들의 조합을 갖는다.

[0112] 실리콘 히드로겔 콘택트 렌즈의 수분 함량은 US 5,849,811에 개시된 벌크 기술(Bulk Technique)에 따라 측정할 수 있다.

[0113] 추가의 측면에서, 본 발명은 (a) 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민으로부터 유래된 제1 중합체 사슬 약 20 중량% 내지 약 95 중량%, 바람직하게는 약 35 중량% 내지 약 90 중량%, 보다 바람직하게는 약 50 중량% 내지 약 85 중량%; (b) 아미노 기, 카르복실 기, 티올 기 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 반응성 관능기를 갖는 1종 이상의 친수성-중진 중합체 제제로부터 유래된 제2 중합체 사슬 약 5 중량% 내지 약 80 중량%, 바람직하게는 약 10 중량% 내지 약 65 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 15 중량% 내지 약 50 중량% (여기서, 제2 중합체 사슬은 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민의 하나의 아제티디늄 기와 친수성-중진 중합체 제제의 하나의 아미노 기, 카르복실 기 또는 티올 기 사이에 각각 형성된 하나 이상의 공유 연결을 통해 제1 중합체 사슬에 공유 접합됨); 및 (c) 제1 중합체 사슬의 일부이거나 제1 중합체 사슬에 공유 접합된 펜던트기인 아제티디늄 기를 포함하는 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질을 제공한다.

[0114] 반응성 비닐계 단량체, 비반응성 비닐계 단량체, 에피클로로히드린-관능화 폴리아민 또는 폴리아미도아민, 및 친수성-중진제로서의 친수성 중합체의 바람직한 실시양태를 포함하는 다양한 실시양태가 상기에 기재되어 있고 이들은 본 발명의 상기 측면에서 임의의 방식으로 조합되고/거나 함께 사용될 수 있다.

[0115] 상기 개시내용은 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 할 것이다. 본원에 기재된 다양한 실시양태에 대하여 다양한 수정, 변화 및 조합이 이루어질 수 있다. 실시자가 특정 실시양태 및 그의 장점을 더욱 잘 이해할 수 있도록 하기 위해, 하기 실시예를 참조로 한다. 상세한 설명 및 실시예는 예시하기 위한 것으로 간주하고자 한다.

[0116] 본 발명의 다양한 실시양태가 특정 용어, 기구 및 방법을 사용하여 설명되었지만, 이러한 설명은 단지 예시하기 위한 것이다. 사용된 단어는 제한하기보다는 설명하기 위한 단어이다. 하기 특허청구범위에서 상술된, 본 발명의 취지 또는 범주로부터 이탈함이 없이 변화 및 변동이 당업자에 의해 이루어질 수 있음을 알아야 한다. 또한, 다양한 실시양태의 측면이 전체적으로 또는 부분적으로 상호교환적일 수 있거나 임의의 방식으로 조합되고/거나 함께 사용될 수 있음을 알아야 한다. 따라서, 첨부된 특허청구범위의 취지 및 범주는 그에 포함된 바람직한 방식의 설명으로 제한되지 않아야 한다.

[0117] 실시예 1

[0118] 산소 투과도 측정

[0119] 렌즈의 겉보기 산소 투과도 및 렌즈 물질의 산소 전달률은 미국 특허 5,760,100 및 논문 [Winterton et al., The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea 111, H.D. Cavanagh Ed., Raven Press: New York 1988, pp273-280]에 개시된 것과 유사한 기술에 따라 결정되며, 상기 특허와 논문은 둘다 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 산소 풀러스 (J)를 습식 셀(cell) (즉, 가스 스트림이 약 100%의 상대 습도로 유지됨)에서 Dk1000 기구 (미국 조지아주 노르크로스에 소재하는 어플라이드 디자인 앤드 디벨롭먼트 컴파니(Applied Design and Development Co.)로부터 입수가능함) 또는 유사 분석 기구를 사용하여 34°C에서 측정한다. 산소 비율을 알고 있는 (예를 들어, 21%) 공기 스트림을 렌즈의 한쪽에서 약 10 내지 20 cm^3/min .의 속도로 통과시키고, 한편 질소 스트림을 렌즈의 반대쪽에서 약 10 내지 20 cm^3/min .의 속도로 통과시킨다. 샘플을 지정된 시험 온도에서 측정 전 적어도 30분 동안이지만, 45분을 넘지 않게 하여 시험 매체 (즉, 식염수 또는 종류수) 중에서 평형화시킨다. 상층으로서 사용된 임의의 시험 매체를 측정 전 적어도 30분 동안이지만, 45분을 넘지 않게 하여 지정된 시험 온도에서 평형화시킨다. 교반 모터 속도는 1200 ± 50 rpm으로 설정하는데, 이는 스텝 모터 조절장치에서의 400 ± 15의 지시된 설정값에 상응한다. 시스템 주변의 기압 ($P_{측정치}$)을 측정한다. 시험하는 동안에 노출되는 구역에서의 렌즈의 두께 (t)를 미토토야(Mitotoya) 마이크로미터 VL-50 또는 유사 기구를 이용하여 약 10개의 위치에서 측정하여 그 측정치를 평균함으로써 결정한다. 질소 스트림 중의 산소 농도 (즉, 렌즈를 통해 확산되는 산소)를 DK1000 기구를 사용하여 측정한다. 렌즈 물질의 겉보기 산소 투과도 (Dk_{app})는 하기 수학식으로부터 결정된다.

$$Dk_{app} = Jt / (P_{산소})$$

[0121] 상기 식에서,

$$J = \text{산소 풀러스 } [\text{마이크로리터 } \text{O}_2/\text{cm}^2\text{-분}]$$

$$P_{산소} = (P_{측정치} - P_{수증기}) = (\text{공기 스트림 중의 } \text{O}_2(\%)) [\text{mm Hg}] = \text{공기 스트림 중의 산소 분압}$$

$$P_{측정치} = \text{기압 } (\text{mm Hg})$$

$$P_{수증기} = 34^\circ\text{C} \text{에서 } 0 \text{ mm Hg } (\text{건식 셀}) (\text{mm Hg})$$

$$P_{수증기} = 34^\circ\text{C} \text{에서 } 40 \text{ mm Hg } (\text{습식 셀}) (\text{mm Hg})$$

$$t = \text{노출된 시험 구역에서의 렌즈의 평균 두께 } (\text{mm})$$

[0128] Dk_{app} 는 바렐 단위로 표시된다.

[0129] 물질의 겉보기 산소 전달률 (Dk/t)은 겉보기 산소 투과도 (Dk_{app})를 렌즈의 평균 두께 (t)로 나누어 계산할 수 있다.

[0130] 상기 기재된 측정은 산소 풀러스 측정 동안에 콘택트 렌즈의 상층에 수조 또는 식염수조를 사용하는 것에 기인한 소위 경계층 효과가 보정되지 않았다. 경계층 효과는 실리콘 히드로겔 물질의 겉포기 Dk 기록값을 실제 고유 Dk 값보다 작게 한다. 또한, 경계층 효과의 상대적 영향력은 두꺼운 렌즈보다 얇은 렌즈의 경우에 더욱 커진다. 순효과가 일정하게 유지되어야 할 때 Dk 기록값은 렌즈 두께의 함수로서 변화하는 것으로 보인다.

[0131] 렌즈의 고유 Dk 값은 하기와 같이 경계층 효과에 의해 초래되는 산소 풀러스에 대한 표면 저항이 보정된 Dk 값을 기반으로 하여 추정할 수 있다.

[0132] 기준 로트라필콘 A (시바 비전 코포레이션 제조의 포커스® N&D®) 또는 로트라필콘 B (시바 비전 코포레이션 제조의 에어옵틱스(AirOptix™) 렌즈의 겉보기 산소 투과도 값 (단일 포인트)을 동일한 장치를 사용하여 측정한다. 기준 렌즈는 시험 렌즈와 유사한 광학적 능력을 갖고 시험 렌즈와 동시에 측정된다.

[0133] 로트라필콘 A 또는 로트라필콘 B (기준) 렌즈의 두께 단위를 통한 산소 풀러스를 상기 기재된 겉보기 Dk 측정 절차에 따라 동일한 장치를 사용하여 측정하여, 기준 렌즈의 고유 Dk 값 (Dk_i)을 얻는다. 두께 단위는 대략 100 μm 이상의 두께 범위를 포함해야 한다. 바람직하게는, 기준 렌즈 두께 범위는 시험 렌즈 두께의 범주일 것

이다. 이들 기준 렌즈의 Dk_{app} 는 시험 렌즈와 동일한 장치에서 측정되어야 하고 이상적으로는 시험 렌즈와 동시에 측정되어야 한다. 장치 셋업 및 측정 파라미터는 실험 동안에 일정하게 유지되어야 한다. 개개의 샘플을 필요에 따라 여러번 측정할 수 있다.

[0134] 하기 수학식 1을 사용하여 기준 렌즈 결과로부터 잔류 산소 저항 값 (R_r)을 계산하여 결정한다.

[0135] <수학식 1>

$$R_r = \frac{\sum \left(\frac{t}{Dk_{app}} - \frac{t}{Dk_i} \right)}{n}$$

[0136] [0137] 여기서, t 는 시험 렌즈 (또한, 기준 렌즈)의 두께이고, n 은 측정한 기준 렌즈의 개수이다. 잔류 산소 저항 값 (R_r) 대 t 데이터를 플로팅하고 $Y = a + bX$ 의 형태로 곡선 맞춤을 하는데, 여기서 j 번째 렌즈에 대하여 $Y_j = (\Delta P/J)_j$ 이고 $X = t_j$ 이다. 잔류 산소 저항 (R_r)은 a 이다.

[0138] 상기에서 결정된 잔류 산소 저항 값을 사용하여, 하기 수학식 2에 기반하여 시험 렌즈의 보정된 산소 투과도 Dk_c (고유 Dk 추정치)를 계산한다.

[0139] <수학식 2>

$$Dk_c = t / [(t / Dk_a) - R_r]$$

[0140] [0141] 시험 렌즈의 고유 Dk 추정치를 사용하여, 하기 수학식 3에 기반하여 동일한 시험 환경에서의 표준 두께 렌즈의 걸보기 Dk (Dk_{a_std})를 계산할 수 있다. 로트라필콘 A의 표준 두께 (t_{std})는 85 μm 이다. 로트라필콘 B의 표준 두께는 60 μm 이다.

[0142] <수학식 3>

$$Dk_{a_std} = t_{std} / [(t_{std} / Dk_c) + R_{r_std}]$$

[0143] 이온 투과도 측정

[0144] [0145] 렌즈의 이온 투과도를 미국 특허 5,760,100 (그 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 절차에 따라 측정한다. 하기 실시예에서 보고된 이온 투과도 값은 기준 물질로서의 렌즈 물질 알사콘(Alsacon)에 대한 상대적 이온플럭스 확산 계수 (D/D_{ref})이다. 알사콘은 $0.314 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{분}$ 의 이온플럭스 확산 계수를 갖는다.

[0146] 윤활성 평가

[0147] 윤활성 등급 평가는 0 내지 5의 등급이 사용되고, 여기서 0 이하의 점수가 우수한 윤활성을 나타내고, 1이 오아시스(Oasys)™/트루아이(TruEye)™ 상업용 렌즈에 부여되고, 5가 상업용 에어 옵틱스™ 렌즈에 부여되는 정성적 등급 평가 방식이다. 샘플을 과량의 탈이온수로 3번 이상 세정하고, 이어서 PBS로 끓긴 후에 평가한다. 평가하기 전에, 손을 비누액으로 세정하고, 탈이온수로 철저히 세정한 후에, 킴와이프(KimWipe)® 타월로 건조시킨다. 샘플은 손가락으로 다뤄지고 상기 기재된 상기 표준 렌즈를 고려하여 각각의 샘플에 대하여 숫자를 부여한다. 예를 들어, 렌즈가 에어 옵틱스™ 렌즈보다 약간만 우수한 것으로 판단되면, 4점을 부여한다. 일관성을 위해, 모든 등급은 편파성을 피하기 위해 동일한 두 오퍼레이터에 의해 독립적으로 수집되고 데이터는 평가에서 어느 정도 우수한 정성적 일치 및 일관성을 보인다.

[0148] 표면 친수성/습윤성 시험. 콘택트 렌즈의 수집촉각은 콘택트 렌즈의 표면 친수성 (또는 습윤성)의 일반적인 척도이다. 특히, 작은 수집촉각은 보다 친수성인 표면에 상응한다. 콘택트 렌즈의 평균 접촉각 (고착성 적합법)을 미국 매사추세츠주 보스톤에 소재하는 AST, Inc.로부터의 VCA 2500 XE 접촉각 측정 기구를 사용하여 측정한다. 상기 기구는 전진 또는 후진 접촉각 또는 고착성 접촉각 (정접촉각)을 측정할 수 있다. 측정은 하기와 같이 완전히 수화된 콘택트 렌즈로 블로팅(blotting) 건조 직후에 수행한다. 콘택트 렌즈를 바이알에서 꺼내어, 약하게 결합된 패키징 첨가제를 렌즈 표면으로부터 제거하기 위해 신선한 탈이온수 약 200 mL로 3번 세척한다. 이어서 렌즈를 보풀이 없는 깨끗한 클로쓰(cloth) (알파 와이프(Alpha Wipe) TX1009) 위에 놓고, 표면 수분을 제거하도록 잘 만져, 접촉각 측정 받침대에 고정시키고, 건조 공기의 송풍으로 블로잉 건조시킨 다음, 마지막으로 고착성 적하 접촉각을 제조회사에 의해 제공된 소프트웨어를 사용하여 자동방식으로 측정한다. 접

축각을 측정하는 데에 사용된 탈이온수는 $18 \text{ M}\Omega\text{cm}$ 초과의 저항률을 갖고 사용된 액적 부피는 $2 \mu\text{l}$ 이다. 전형적으로, 비코팅 실리콘 하드로겔 렌즈 (오토클레이빙 후)는 약 120도의 고착성 적하 접촉각을 갖는다. 집게 및 받침대는 이소프로판올로 잘 세척하고 탈이온수로 세정한 후에 콘택트 렌즈와 접촉시킨다.

[0149] 수파열 시간 (WBUT) 시험. 렌즈 (오토클레이빙 후)의 습윤성은 또한 렌즈 표면 상의 수막이 파열되기 시작하는 데에 필요한 시간을 측정함으로써 평가된다. 간략하게 설명하면, 렌즈를 바이알에서 꺼내어, 약하게 결합된 패 키징 첨가제를 렌즈 표면으로부터 제거하기 위해 신선한 탈이온수 약 200 ml 로 3번 세척한다. 렌즈를 용액에서 꺼내어 밝은 광원하에 유지한다. 수막이 파열 (탈습윤화)되어 기저 렌즈 물질을 노출시키는 데에 필요한 시간을 육안으로 확인한다. 비코팅 렌즈는 전형적으로 탈이온수에서 꺼내자마자 즉각적으로 파열되고 0초의 WBUT가 부여된다. 5초 이상의 WBUT를 나타내는 렌즈가 습윤성인 것으로 간주되고 눈에서 적절한 습윤성 (눈물막을 유지하는 능력)을 나타낼 것으로 예상된다.

[0150] 코팅 온전성 시험. 콘택트 렌즈 표면 상의 코팅의 온전성을 하기와 같이 수단 블랙 염색 시험에 따라 시험할 수 있다. 코팅 (LbL 코팅, 플라즈마 코팅, 또는 임의의 다른 코팅)을 갖는 콘택트 렌즈를 수단 블랙 염료 용액 (비타민 E 오일 중의 수단 블랙)에 함침시킨다. 수단 블랙 염료는 소수성이고 소수성 물질에 의해 또는 소수성 렌즈 (예를 들어, SiHy 콘택트 렌즈)의 부분적으로 코팅된 표면 상의 소수성 렌즈 표면 또는 소수성 부분 상으로 흡착되는 경향이 크다. 소수성 렌즈 상의 코팅이 온전하다면, 염색 부분이 렌즈 상에서 또는 렌즈 내에서 관찰되지 않아야 한다. 시험하는 모든 렌즈는 완전히 수화된 상태이다.

[0151] 코팅 내구성 시험. 렌즈를 솔로-케어(Solo-care)® 다목적용 렌즈 관리액으로 30번 디지털 방식으로 러빙시킨 후에 식염수로 세정한다. 상기 절차를 주어진 횟수만큼, 예를 들어 1 내지 30번 (즉, 세정 및 담금질 사이클을 모의한 연속적 디지털 러빙 시험 횟수) 반복한다. 이어서 렌즈를 수단 블랙 시험 (즉, 상기 기재된 코팅 온전성 시험)에 적용하여, 코팅이 온전한지를 조사한다. 디지털 러빙 시험을 견뎌내기 위해, 상당한 정도로 확장된 염색 부분은 없다 (예를 들어, 전체 렌즈 표면의 약 5% 이하를 피복하고 있는 염색 부분). 수접촉각을 측정하여 코팅 내구성을 결정한다.

[0152] 과편 부착력 시험. 고도로 하전된 표면을 갖는 콘택트 렌즈는 환자가 다루는 동안에 과편 부착력이 증가하기 쉬울 수 있다. 페이퍼 타월을 장갑 낀 손으로 러빙시키고, 이어서 렌즈 양쪽을 손가락으로 러빙시켜 임의의 과편을 렌즈 표면으로 옮긴다. 렌즈를 간단히 세정한 후에 현미경으로 관찰한다. 0 (과편 부착력이 없음) 내지 4 (PAA 코팅된 대조군 렌즈와 동일한 과편 부착력)의 정성적 등급을 사용하여, 각각의 렌즈에 대하여 등급을 정한다. "0점" 또는 "1점"을 갖는 렌즈가 허용가능한 것으로 간주된다.

[0153] 표면 균열 시험. 코팅 층의 과도한 가교는 렌즈를 러빙시킨 후에 암시야 현미경에서 보이는 표면 균열을 유도할 수 있다. 렌즈를 전도시키고 러빙시켜 균열선을 확인한다. 0 (균열 없음) 내지 2 (상당한 균열)의 정성적 등급을 사용하여 렌즈에 대하여 등급을 정한다. 임의의 상당한 균열선은 허용되지 않는 것으로 간주된다.

[0154] 아제티디늄 함량의 측정. PAE 중의 아제티디늄 함량은 하기 분석법 중 어느 하나에 따라 측정할 수 있다.

[0155] PPVS 분석법. PAE 전하 밀도 (즉, 아제티디늄 함량)를 비색 적정 분석법인 PPVS 분석법에 따라 측정할 수 있고, 여기서 적정제는 칼륨 비닐 술페이트 (PPVS)이고 톨루이딘 블루(Toluidine Blue)가 지시약이다. 문현 [S-K Kam and J. Gregory, "Charge determination of synthetic cationic polyelectrolytes by colloid titration," in Colloid & Surface A: Physicochem. Eng. Aspect, 159: 165-179 (1999)]을 참조한다. PPVS는 양으로 하전된 화학종, 예를 들어 톨루이딘 블루 및 PAE의 아제티디늄 기와 결합한다. 톨루이딘 블루 흡수 강도의 감소는 비례하는 PAE 전하 밀도 (아제티디늄 함량)를 지시한다.

[0156] PES-Na 분석법. PES-Na 분석법은 PAE 전하 밀도 (아제티디늄 함량)를 측정하기 위한 또 다른 비색 적정 분석법이다. 이 분석법에서, 적정제는 PPVS 대신에, 나트륨-폴리에틸렌술포네이트 (PES-Na)이다. 분석법은 상기 기재된 PPVS 분석법과 동일하다.

[0157] PCD 분석법. PCD 분석법은 PAE 전하 밀도 (아제티디늄 함량)를 측정하기 위한 전위차 적정 분석법이다. 적정제는 나트륨-폴리에틸렌술포네이트 (PES-Na), PPVS 또는 다른 적정제이다. PAE 전하는 전극에 의해, 예를 들어 BTG로부터의 뮤텍(Muetek) PCD-04 입자 전하 검출기를 사용하여 검출된다. 상기 검출기의 측정 원리는 BTG의 웹사이트 (<http://www.btg.com/products.asp?language=1&applic=5&numProd=357&cat=prod>)에서 찾아볼 수 있다.

[0158] NMR 방법. PAE 중의 활성인 양으로 하전된 모이어티는 아제티디늄 기 (AZR)이다. NMR 비율법은 AZR-특이적 양성자 개수 대 AZR과 무관한 양성자 개수의 비율이다. 상기 비율은 PAE의 전하 또는 AZR 밀도를 지시한다.

[0159] 실시예 2

[0160] CE-PDMS 거대단량체의 제조

제1 단계에서, α, ω -비스(2-히드록시에톡시프로필)-폴리디메틸실록산 49.85 g을 무수 메틸 에틸 케톤 (MEK) 150 g 중에서 디부틸주석디라우레이트 (DBTDL) 0.063 g의 존재하에 IPDI 11.1 g과 반응시킴으로써, α, ω -비스(2-히드록시에톡시프로필)-폴리디메틸실록산 ($M_n = 2000$, 신에쓰(Shin-Etsu), KF-6001a)을 이소포론 디이소시아네이트 (IPDI)로 캡핑시킨다. 반응물을 4.5시간 동안 40°C에서 유지하여, IPDI-PDMS-IPDI를 형성한다. 제2 단계에서, α, ω -비스(2-히드록시에톡시프로필)-폴리디메틸실록산 ($M_n = 3000$, 신에쓰, KF-6002) 164.8 g과 무수 MEK 50 g의 혼합물을, 추가의 DBTDL 0.063 g이 첨가된 IPDI-PDMS-IPDI 용액에 적가한다. 반응기를 4.5시간 동안 약 40°C에서 유지하여, HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH를 형성한다. 이어서 MEK를 감압하에 제거한다. 제3 단계에서, 이소시아네이토에틸메타크릴레이트 (IEM) 7.77 g 및 추가의 DBTDL 0.063 g을 첨가함으로써 제3 단계에서 말단 히드록실 기를 메타크릴로일옥시에틸 기로 캡핑하여, IEM-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-IEM (CE-PDMS 거대단량체)을 형성한다.

[0162] CE-PDMS 거대단량체의 별법의 제조

KF-6001 240.43 g을 교반기, 온도계, 크라이오스태트(cryostat), 적하 칼때기, 및 질소/진공 유입 어댑터 (adapter)가 설치된, 1 L 용량의 반응기에 첨가한 후에, 고진공 (2×10^{-2} mBar)을 적용하여 건조시킨다. 이어서, 무수 질소 분위기하에, 중류 MEK 320 g을 반응기에 첨가하고 혼합물을 철저하게 혼합한다. DBTDL 0.235 g을 반응기에 첨가한다. 반응기를 45°C로 가온한 후에, IPDI 45.86 g을 첨가 칼때기를 통해 10분에 걸쳐서 중간 정도로 교반하면서 반응기에 첨가한다. 반응물을 2시간 동안 60°C에서 유지한다. 이어서, 중류 MEK 452 g에 용해된 KF-6002 630 g을 첨가하고, 균일 용액이 형성될 때까지 교반한다. DBTDL 0.235 g을 첨가하고, 반응기를 약 55°C에서 밤새 무수 질소의 블랭킷(blanket)하에 유지한다. 다음 날에, MEK를 플래시 증류에 의해 제거한다. 반응기를 냉각시킨 후에, IEM 22.7 g, 이어서 DBTDL 약 0.235 g을 반응기에 충전한다. 약 3시간 후에, 추가의 IEM 3.3 g을 첨가하고 반응을 밤새 진행시킨다. 다음 날에, 반응 혼합물을 약 18°C로 냉각시켜 말단 메타크릴레이트 기를 갖는 CE-PDMS 거대단량체를 수득한다.

[0164] 실시예 3

[0165] 렌즈 제형물의 제조

성분들을 1-프로판올에 용해시켜 다음과 같은 조성을 갖는 렌즈 제형물을 제조한다: 실시예 2에서 제조된 CE-PDMS 거대단량체 33 중량%, N-[트리스(트리메틸실록시)-실릴프로필]아크릴아미드 (TRIS-Am) 17 중량%, N,N-디메틸아크릴아미드 (DMA) 24 중량%, N-(카르보닐-메톡시폴리에틸렌 글리콜-2000)-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (나트륨 염) (L-PEG) 0.5 중량%, 다로쿠어 1173 (DC1173) 1.0 중량%, 가시성 염색제 (visitint) (트리스(트리메틸실록시)실릴프로필메타크릴레이트 (TRIS) 중의 5% 구리 프탈로시아닌 청색 안료 분산액) 0.1 중량%, 및 1-프로판올 24.5 중량%.

[0167] 렌즈의 제조

미국 특허 7,384,590의 도 1 내지 6 및 7,387,759 (도 1-6)에 도시된 금형과 유사한, 재사용가능한 금형에서 상기 제조된 렌즈 제형물로부터 주조 성형에 의해 렌즈를 제조한다. 금형은 석영 (또는 CaF_2)으로 제조된 절반의 암금형 및 유리 (또는 PMMA)로 제조된 절반의 수금형을 포함한다. UV 방사선원은 약 4 mW/cm^2 의 강도에서 WG335 + TM297 컷오프 필터(cut off filter)를 갖는 하마마쓰(Hamamatsu) 램프이다. 금형 내의 렌즈 제형물에 약 25초 동안 UV 방사선을 조사한다. 주조 성형된 렌즈를 이소프로판올 (또는 메틸 에틸 케톤, MEK)로 추출하고, 물로 세정하고, PAA의 프로판올 용액 (0.1 중량%, 포름산에 의해 약 pH 2.5로 산성화됨)에 렌즈를 함침시켜 폴리아크릴산 (PAA)으로 코팅한 다음, 수중에서 수화시킨다. 반응성 PAA-LbL 베이스 코팅을 갖는 생성된 렌즈는 하기 특성을 갖는 것으로 확인된다: 알사콘 렌즈 물질에 비해 약 8.0 내지 약 9.0의 이온 투과도; 약 90 내지 100의 겉보기 Dk (단일 포인트); 약 30% 내지 약 33%의 수분 함량; 및 약 0.60 MPa 내지 약 0.65 MPa의 탄성 모듈러스.

[0169] 실시예 4

0.2% 폴리아미도아민-에파클로로히드린 (PAE, 카이멘)을 인산염 완충 식염수 (PBS)에 첨가하여 패키지내 코팅 (in-package coating; IPC) 식염수를 제조한 후에, pH를 7.2-7.4로 조정한다.

- [0171] 실시예 3으로부터의 렌즈를 IPC 식염수 0.6 mL (IPC 식염수의 절반은 렌즈를 삽입하기 전에 첨가됨)가 함유된 폴리프로필렌 렌즈 패키징 쉘(shell)에 넣는다. 이어서 블리스터를 호일로 밀봉하고 약 30분 동안 121°C에서 오토클레이빙하여, 렌즈 상에 가교된 코팅 (PAA-x-PAE 코팅)을 형성한다.
- [0172] 이어서, 렌즈를 과편 부착력, 표면 균열, 윤활성, 접촉각 및 수파열 시간 (WBUT)에 대하여 평가한다. 시험 렌즈 (IPC 식염수 중에서 패키징/오토클레이빙, 즉 PAA-x-PAE 코팅을 갖는 렌즈)는 과편 부착력을 나타내지 않지만, 대조군 렌즈 (PBS 중에서 패키징/오토클레이빙, 즉 PAA-LbL 베이스 코팅을 갖는 렌즈)는 상당한 과편 부착력을 나타낸다. 시험 렌즈의 수접촉각 (WCA)은 작지만 (약 20도), WBUT는 2초 미만이다. 암시야 현미경으로 관찰하였을 때, 렌즈를 다룬 (렌즈 반전 및 손가락으로의 러빙) 후에 상당한 균열선이 보인다. 시험 렌즈는 정성적 손가락 러빙 시험으로 판단하였을 때, 대조군 렌즈보다 훨씬 작은 윤활성을 보인다 (윤활성 등급: 4).
- [0173] 실시예 5
- [0174] 폴리(아크릴아미드-코-아크릴산) 부분 나트륨 염 (약 80%의 고체 함량, 폴리(AAm-코-AA)(80/20), Mw 520,000, Mn 150,000)을 알드리치(Aldrich)로부터 구입하여 구입한 그대로 사용한다.
- [0175] 0.02% 폴리(AAm-코-AA)(80/20) 및 0.2% PAE (카이멘)를 PBS에 용해시켜 IPC 식염수를 제조한다. pH를 7.2~7.4로 조정한다. PBS는 0.76% NaCl, 0.044% NaH₂PO₄ · H₂O 및 0.388% Na₂HPO₄ · 2H₂O를 수중에 용해시켜 제조한다.
- [0176] 실시예 3에서 제조된, PAA-LbL 베이스 코팅을 갖는 렌즈를 IPC 식염수 0.6 mL (식염수의 절반은 렌즈를 삽입하기 전에 첨가됨)가 함유된 폴리프로필렌 렌즈 패키징 쉘에 넣는다. 이어서 블리스터를 호일로 밀봉하고 약 30분 동안 약 121°C에서 오토클레이빙한다. 오토클레이빙 동안에 3개의 층 PAA-x-PAE-x-폴리(AAm-코-AA)로 구성된 가교된 코팅이 렌즈 상에 형성된 것으로 생각된다.
- [0177] 시험 렌즈 (IPC 식염수 중에서 패키징/오토클레이빙, 즉 PAA-x-PAE-x-폴리(AAm-코-AA) 가교된 코팅을 갖는 렌즈)는 과편 부착력을 갖지 않고, 10초 이상의 WBUT를 갖는다. 암시야 현미경으로 관찰하였을 때, 시험 렌즈를 러빙시킨 후에 균열선이 보인다. 시험 렌즈는 실시예 4로부터의 시험 렌즈보다 훨씬 더 윤활성을 보이지만, 여전히 PBS 중에서 패키징된 대조군 렌즈만큼은 아니다 (윤활성 등급: 1-2).
- [0178] 실시예 6
- [0179] 0.02% 폴리(AAm-코-AA) (80/20) 및 0.2% PAE (카이멘)를 PBS에 용해시켜 IPC 식염수를 제조하고 pH를 7.2~7.4로 조정한다. 이어서 식염수를 약 70°C까지, 그리고 그 온도에서 4시간 동안 가열 처리하여 (열전처리), IPC 식염수 중에 아제티디늄 기를 함유하는 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질을 형성한다. 열전처리 후에, IPC 식염수를 0.22 마이크로미터의 폴리에테르 술폰(PES) 막 필터를 사용하여 여과하고 다시 실온으로 냉각시킨다.
- [0180] 실시예 3에서 제조된, PAA-LbL 베이스 코팅을 갖는 렌즈를 IPC 식염수 0.6 mL (식염수의 절반은 렌즈를 삽입하기 전에 첨가됨)가 함유된 폴리프로필렌 렌즈 패키징 쉘에 넣는다. 이어서 블리스터를 호일로 밀봉하고 약 30분 동안 약 121°C에서 오토클레이빙하여, 렌즈 상에 가교된 코팅 (PAA-x-친수성 중합체 물질)을 형성한다.
- [0181] 시험 렌즈 (열 전처리된 IPC 식염수 중에서 패키징, 즉 PAA-x-친수성 중합체 물질 코팅을 갖는 렌즈)는 페이퍼타월로 러빙시킨 후에 과편 부착력을 나타내지 않고, 반면에 대조군 렌즈 (PBS 중에서 패키징, 즉 PAA의 비공유 접합층을 갖는 렌즈)는 상당한 과편 부착력을 나타낸다. 시험 렌즈는 10초 이상의 WBUT를 갖는다. 암시야 현미경으로 관찰하였을 때, 시험 렌즈의 러빙 후에 균열선이 보이지 않는다. 시험 렌즈는 손가락 러빙 시험에서 대조군 렌즈에 상당하는 우수한 윤활성을 보인다 (윤활성 등급: 0).
- [0182] IPC 식염수의 열 전처리 조건 (지속시간 및/또는 온도)이 IPC 식염수로 코팅된 생성 렌즈의 표면 특성에 미치는 영향을 연구하기 위해 일련의 실험을 수행한다. PAE의 아제티디늄 관능기 및 사용된 PAE의 농도에 따라, 약 70°C에서 약 6시간 이상의 열처리 시간은 대조군 렌즈와 유사한 과편 부착력에 대한 민감성을 갖는 렌즈를 생성한다. 50°C에서 단지 4시간 동안의 열처리는 IPC 식염수가 열 전처리되지 않은 실시예 5의 시험 렌즈와 유사한 표면 균열선을 보이는 (손가락 러빙 후에 암시야 현미경에서) 렌즈를 생성한다.
- [0183] 실시예 7
- [0184] 폴리(아크릴아미드-코-아크릴산) 부분 나트륨 염 (약 90%의 고체 함량, 폴리(AAm-코-AA) 90/10, Mw 200,000)을 폴리사이언스, 인크.로부터 구입하여 구입한 그대로 사용한다.

- [0185] 0.07% PAAm-PAA (90/10) 및 0.2% PAE (카이멘)를 PBS에 용해시켜 IPC 식염수를 제조하고 pH를 7.2~7.4로 조정한다. 이어서 식염수를 약 70°C에서 약 4시간 동안 열 전처리하여, 아제티디늄 기를 함유하는 수용성 및 열 가교성 친수성 중합체 물질을 형성한다. 열 전처리 후에, IPC 식염수를 0.22 마이크로미터의 폴리에테르 술폰 [PES] 막 필터를 사용하여 여과하고 다시 실온으로 냉각시킨다.
- [0186] PAA의 산성 프로판을 용액 (약 0.1%, pH 약 2.5)에 함침시킨, 실시예 3에서 제조된 PAA-LbL 베이스 코팅을 갖는 렌즈 및 비코팅 로트라필콘 B 렌즈 (시바 비전 코포레이션 제조)를 열 전처리된 IPC 식염수 0.6 mL (IPC 식염수의 절반은 렌즈를 삽입하기 전에 첨가됨)가 함유된 폴리프로필렌 렌즈 패키징 쉘에 넣는다. 이어서 블리스터를 호일로 밀봉하고 121°C에서 약 30분 동안 오토클레이빙하여, 렌즈 상에 가교된 코팅 (PAA-x-친수성 중합체 물질)을 형성한다.
- [0187] 시험 렌즈 (로트라필콘 B 및 PAA-x-친수성 중합체를 갖는 실시예 3의 렌즈)는 파편 부착력을 갖지 않는다. 시험 렌즈는 10초 이상의 WBUT를 갖는다. 암시야 현미경으로 관찰하였을 때, 렌즈를 손가락으로 러빙시킨 후에 균열선이 보이지 않는다. 렌즈는 정성적 손가락 러빙 시험에서 상당한 윤활성을 보인다 (윤활성 등급: 0).
- [0188] 실시예 8
- [0189] 실험 계획 (DOE)에 따라, PBS 중에 약 0.05% 내지 약 0.09%의 PAAm-PAA 및 약 0.075% 내지 약 0.19%의 PAE (카이멘)를 함유하는 IPC 식염수를 제조한다. IPC 식염수를 60°C에서 8시간 동안 열처리하고 실시예 3으로부터의 렌즈를 열 전처리된 IPC 식염수 중에서 패키징한다. 최종 렌즈 표면 특성의 차이가 관찰되지 않고 모든 렌즈는 우수한 윤활성, 파편 부착 내성, 우수한 습윤성을 나타내고 표면 균열 증거를 나타내지 않는다.
- [0190] 실시예 9
- [0191] 실험 계획 (DOE)에 따라, IPC 식염수를 약 0.07% PAAm-PAA 및 대략 9 밀리몰 당량/리터의 초기 아제티디늄 함량을 제공하는 충분한 PAE (약 0.15% PAE)를 함유하도록 제조한다. 열 전처리 조건은 중심 합성 계획에 따라 50°C 내지 70°C의 범위에서 달라지고 예비반응 시간은 약 4 내지 약 12시간의 범위에서 달라진다. 60°C에서의 24시간의 전처리 시간 또한 시험한다. 이어서 과산화수소 10 ppm을 식염수에 첨가하여 미생물 성장을 방지하고 IPC 식염수를 0.22 마이크로미터의 폴리에테르 술폰 [PES] 막 필터를 사용하여 여과한다.
- [0192] 실시예 3으로부터의 렌즈를 열 전처리된 IPC 식염수 중에서 패키징한 후에, 블리스터를 121°C에서 45분 동안 오토클레이빙한다. 모든 렌즈는 우수한 윤활성, 습윤성 및 표면 균열 내성을 갖는다. 렌즈 중 몇몇은 표 1에 나타낸 바와 같은, 페이퍼 타월로부터의 파편 부착력을 나타낸다.
- [0193] <표 1>
- | 시간 (hr.) | 온도 (°C) | | | | |
|----------|---------|----|----|----|----|
| | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 |
| 4 | | | 통과 | | |
| 6 | | 통과 | | 통과 | |
| 8 | 통과 | | 통과 | | 실패 |
| 10 | | 통과 | | 실패 | |
| 12 | | | 통과 | | |
| 24 | | | | | 실패 |
- [0194] 실시예 10
- [0195] 부틸메타크릴레이트 (BMA)의 부재 또는 존재하의 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 (MPC)의 하나의 카르복실-함유 비닐계 단량체 ($\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}$ (MS), 메타크릴산 (MA))와의 공중합체를 PAE와 함께, 패키지내 코팅 시스템으로 평가한다.
- [0196] NaCl (0.75 중량%), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.0536 중량%), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.3576 중량%) 및 탈이온수 (97.59 중량%)를 함유하는 PBS를 제조하고 0.2% PAE (폴리컵 3160)를 첨가한다. pH를 약 7.3으로 조정한다.
- [0197] 이어서, 여러 MPC 공중합체 중 어느 하나를 0.25% 첨가하여 IPC 식염수를 형성하고 IPC 식염수를 70°C에서 4시간 동안 열 전처리하여, 아제티디늄 기를 함유하는 수용성 열가교성 친수성 중합체 물질을 형성한다. 4시간 후에, 열 전처리된 IPC 식염수를 0.2 마이크로미터의 폴리에테르 술폰 [PES] 막 필터 (피셔 사이언티픽(Fisher Scientific) 카탈로그#09-741-04, 써모 사이언티픽 날젠(Thermo Scientific nalgene) #568-0020 (250 mL))를 통해 여과한다.

[0199] 실시예 3에서 제조된, PAA-LbL 베이스 코팅을 갖는 렌즈를 열 전처리된 IPC 식염수 중에서 패키징하고 121℃에서 약 30분 동안 오토클레이빙한다. 표 2는 모든 렌즈가 우수한 표면 특성을 가짐을 보여준다.

[0200] <표 2>

MPC 공중합체 *	D. A.	균열	윤활성	습윤성 WBUT ¹
폴리(MPC/MA) 90/10	통과	통과	우수	우수
폴리(MPC/BMA/MA) 40/40/20	통과	통과	우수	우수
폴리(MPC/BMA/MA) 70/20/10	통과	통과	우수	우수
폴리(MPC/BMA/MS) 70/20/10	통과	통과	우수	우수

* 수치는 공중합체 중의 단량체 단위의 몰%이다. D.A.는 파편 부착력이다.

1. "우수"는 WBUT가 10초 이상임을 의미한다.

[0201]

[0202] 실시예 11

[0203] PAA-코팅 렌즈. 실시예 3에 기재된 성형 공정에 따라 실시예 3에서 제조된 렌즈 제형물로부터 주조 성형된 렌즈를 추출하고 다음과 같은 일련의 조에 함침시켜 코팅한다: MEK 조 3개 (22, 78 및 224초); 탈이온수조 (56초); PAA 코팅액 (PAA (M.W.: 450 kDa, 루브리졸(Lubrizol) 제조) 3.6 g을 1-프로판올 975 mL 및 포름산 25 mL에 용해시켜 제조함) 조 2개 (각각 44 및 56초); 및 탈이온수조 3개 (각각 56초).

[0204]

PAE/PAA-코팅 렌즈. 상기에서 제조된, PAA 베이스 코팅을 갖는 렌즈를 다음과 같은 조에 연속적으로 함침시킨다: PAE (폴리컵 172, 허큘레스 제조) 0.25 중량%를 탈이온수에 용해시키고, 수산화나트륨을 사용하여 pH를 약 5.0으로 조정한 다음, 마지막으로 생성된 용액을 5 μm 필터를 사용하여 여과함으로써 제조된 PAE 코팅액조 2개 (각각 44 및 56초); 및 탈이온수조 3개 (각각 56초). 상기 처리 후에, 렌즈는 하나의 PAA 층 및 하나의 PAE 층을 갖는다.

[0205]

PAA-x-PAE-x-CMC 코팅을 갖는 렌즈. 하나의 PAA 층 및 하나의 PAE 층을 갖는 렌즈의 어느 하나의 배치를 인산염 완충 식염수 (PBS) 중의 0.2% 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 (CMC, 제품# 7H 3SF PH, 애쉬랜드 아쿠아론 (Aqualon)) 중에서 패키징한 후에, pH를 7.2 내지 7.4로 조정한다. 이어서, 블리스터를 밀봉하고, 121℃에서 약 30분 동안 오토클레이빙하여, 렌즈 상에 가교된 코팅 (PAA-x-PAE-x-CMC)을 형성한다.

[0206]

PAA-x-PAE-x-HA 코팅을 갖는 렌즈. 하나의 PAA 층 및 하나의 PAE 층을 갖는 렌즈의 또 다른 배치를 인산염 완충 식염수 (PBS) 중의 0.2% 히알루론산 (HA, 제품# 6915004, 노보자임(Novozymes)) 중에서 패키징한 후에, pH를 7.2 내지 7.4로 조정한다. 이어서, 블리스터를 밀봉하고, 121℃에서 약 30분 동안 오토클레이빙하여, 렌즈 상에 가교된 코팅 (PAA-x-PAE-x-HA)을 형성한다.

[0207]

PAA-x-PAE-x-CMC 코팅 또는 PAA-x-PAE-x-HA 코팅을 갖는 생성 렌즈는 수단 블랙 염색, 파편 부착력, 및 현미경 검사에서의 균열을 나타내지 않는다. PAA-x-PAE-x-CMC 코팅을 갖는 렌즈는 30 ± 3도의 평균 접촉각을 갖고, 한편 PAA-x-PAE-x-HA 코팅을 갖는 렌즈는 20 ± 3도의 평균 접촉각을 갖고는다.

[0208]

실시예 12

[0209]

IPC 용액 제조. 메톡시-폴리 (에틸렌글리콜)-티올, 평균 Mw 2000 (제품 #MPEG-SH-2000, 레이산 바이오 인크.(Laysan Bio Inc.)) 2.86 중량%를, PAE (카이멘) 2 중량%와 함께 PBS에 용해시키고 최종 pH를 7.5로 조정하여 반응 혼합물을 제조한다. 상기 용액을 45℃에서 약 4시간 동안 열처리하여, PAE의 아제티디늄 기와의 반응에 의해 중합체 상에 화학적으로 그라프팅된 MPEG-SH-2000 기를 함유하는 열가교성 친수성 중합체 물질을 형성한다. 열처리 후에, 상기 용액을 0.25% 시트르산나트륨을 함유하는 PBS로 10배 희석시키고, pH를 7.2~7.4로 조정하고, 이어서 0.22 마이크로미터의 폴리에테르 슬픈 (PES) 막 필터를 사용하여 여과한다. 최종 IPC 식염수는 친수성 중합체 물질 (MPEG-SH-2000 사슬 약 59 중량% 및 PAE 사슬 약 41 중량%를 함유함) 0.286 중량% 및 시트르산나트륨 0.25%를 함유한다. PBS는 0.74% NaCl, 0.053% NaH₂PO₄.H₂O 및 0.353% Na₂HPO₄.2H₂O를 수중에 용해시켜 제조한다.

[0210]

가교된 코팅을 갖는 렌즈. 실시예 11로부터의 PAA-코팅 렌즈를 폴리프로필렌 렌즈 패키징 쉘에서 상기의 IPC 식염수 중에서 패키징한 후에, 약 121℃에서 약 30분 동안 오토클레이빙하여, 렌즈 상에 가교된 코팅을 형성한다.

[0211]

최종 렌즈는 파편 부착력, 렌즈 러빙 후의 균열선을 나타내지 않는다. 렌즈는 손가락 러빙 시험에서 대조군 PAA-코팅 렌즈에 상당하는 우수한 윤활성을 보인다.

[0212]

조건 (반응 시간 및 MPEG-SH2000의 용액 농도 (일정한 PAE 농도 2%))이 IPC 식염수로 코팅된 생성 렌즈의 표면

특성에 미치는 영향을 연구하기 위해 일련의 실험을 수행한다. 그 결과가 표 3에 나타나 있다.

[0213]

<표 3>

[mPEG-SH2000] (wt%)	반응 시간 @ 45 °C (hr)	D.A.	균열	윤활성		WCA
				시험 1	시험 2	
2.86	0	0.2	0.2; 2, NA	3	3	17
2.86	0.5	0.0	0.2; 0.2	2-3	2	21
2.86	2	0.0	0.0; 0.0	2	2	20
2.86	4	0.0	0.0; 0.0	1-2	1	37
0.5	4	0	0.2; NA	4	3-4	15
1.5	4	0	0.0; NA	3	3	20
6	4	0	0.0; NA	0-1	0	51

D.A. = 파편 부착력; WCA = 수집촉각.

1. PAE 농도 : 2 중량%.

[0214]

[0215]

mPEG-SH 2000의 용액 농도가 증가함에 따라, 렌즈 윤활성도 그에 따라 증가한다. 표면 접촉각의 증가는 그라프팅 밀도 증가와 함께 표면 상의 말단 메틸 기의 밀도 증가 때문일 수 있다고 생각된다. 0.6%의 용액 농도에 상응하는 높은 그라프팅 밀도에서, 접촉각은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 단일층이 그라프팅된 편평 기판 상에서 얻어진 측정치에 근접해 있다 (참조: 문헌 [Langmuir 2008, 24, 10646-10653]).

[0216]

실시예 13

[0217]

mPEG-SH 분자량의 영향을 연구하기 위해 일련의 실험을 수행한다. IPC 식염수는 실시예 12에 기재된 절차와 유사하게 제조하지만, 다음 mPEGSH 중 어느 하나를 사용한다: mPEG-SH 1000, mPEG-SH 2000, mPEG-SH 5000 및 mPEG-SH 20000. 모든 식염수를 45°C에서의 4시간 동안의 열처리에 적용하고 10배 희석시킨다. 결과 및 반응 조건을 표 4에 나타낸다.

[0218]

<표 4>

mPEG-SH	D.A.	균열	윤활성		WCA	
			시험 1	시험 2		
1000	1.5	관찰되지 않음	관찰되지 않음	2	1	21
1000	2.86	관찰되지 않음	관찰되지 않음	1	1	27
2000	1.5	관찰되지 않음	관찰되지 않음	2	2	28
2000	2.86	관찰되지 않음	관찰되지 않음	0-1	0	21
5000	1.5	관찰되지 않음	관찰되지 않음	2	2	18
5000	2.86	관찰되지 않음	관찰되지 않음	0-1	0-1	26
20000	1.5	관찰되지 않음	관찰되지 않음	3	2	21
20000	2.86	관찰되지 않음	관찰되지 않음	2	1	21

D.A. = 파편 부착력; WCA = 수집촉각. * 열 전처리 및 10배 희석 전의 2% PAE가 함유된

IPC 식염수 중의 MPEG-SH의 최초 농도.

[0219]

실시예 14

[0221]

2.5% 메톡시-폴리 (에틸렌 글리콜)-티올, 평균 MW 2000 (제품 #MPEG-SH 2000, 레이산 바이오 인크.), 10% PAE (카이멘)를 PBS 및 0.25%의 시트르산나트륨 이수화물에 용해시켜 반응 혼합물을 제조한다. 이어서, 상기 최종 용액의 pH를 7.5로 조정하고, 또한 2시간 동안 용기를 통해 질소 가스의 버블링에 의해 탈기시켜 티올 산화를 최소화한다. 그 후에 상기 용액을 45°C에서 약 6시간 동안 열처리하여, PAE의 아제티디늄 기와의 반응에 의해 중합체 상에 화학적으로 그라프팅된 MPEG-SH-2000 기를 함유하는 열가교성 친수성 중합체 물질을 형성한다. 열처리 후에, 상기 용액을 시트르산나트륨 0.25%를 함유하는 PBS를 사용하여 50배 희석시키고, pH를 7.2~7.4로 조정한 후에, 0.22 마이크로미터의 폴리에테르 술폰 (PES) 막 필터를 사용하여 여과한다. 최종 IPC 식염수는 중합체 물질 (MPEG-SH-2000 약 17 중량% 및 PAE 약 83 중량%로 이루어짐) 약 0.30 중량% 및 시트르산나트륨 이수화물 0.25%를 함유한다.

[0222]

실시예 11로부터의 PAA-코팅 렌즈를 폴리프로필렌 렌즈 패키징 헬에서 상기의 IPC 식염수 중에서 패키징한 후에, 약 30분 동안 약 121°C에서 오토클레이빙하여, 렌즈 상에 가교된 코팅을 형성한다.

[0223]

최종 렌즈는 파편 부착력, 렌즈 러빙 후의 균열선을 나타내지 않는다. 시험 렌즈는 손가락 러빙 시험에서 대조군 PAA-코팅 렌즈에 상당하는 우수한 윤활성을 보인다.

[0224]

실시예 15

[0225]

3.62%의 메톡시-폴리 (에틸렌 글리콜)-아민, 평균 MW 550 (제품 #MPEG-NH2-550, 레이산 바이오 인크.)을, 2%의 PAE (카이멘)와 함께 PBS에 용해시키고 최종 pH를 10으로 조정하여 반응 혼합물을 제조한다. 상기 용액을 45°C에서 약 4시간 동안 열처리하여, PAE의 아제티디늄 기와의 반응에 의해 중합체 상에 화학적으로 그라프팅된

MPEG-NH₂-550 기를 함유하는 열가교성 친수성 중합체 물질을 형성한다. 열처리 후에, 상기 용액을 시트르산나트륨 0.25%를 함유하는 PBS로 10배 희석시키고, pH를 7.2~7.4로 조정한 후에, 0.22 마이크로미터의 폴리에테르술폰 (PES) 막 필터를 사용하여 여과한다. 최종 IPC 식염수는 중합체 물질 (MPEG-SH-2000 64 중량% 및 PAE 약 36 중량%로 이루어짐) 약 0.562 중량% 및 시트르산나트륨 이수화물 0.25%를 함유한다. PBS는 0.74% 염화나트륨, 0.053% NaH₂PO₄·H₂O 및 0.353% Na₂HPO₄·2H₂O를 수중에 용해시켜 제조한다.

- [0226] 실시예 11로부터의 PAA-코팅 렌즈를 폴리프로필렌 렌즈 패키징 헬에서 상기의 IPC 식염수 중에서 패키징한 후에, 약 30분 동안 약 121°C에서 오토클레이빙하여, 렌즈 상에 가교된 코팅을 형성한다.
- [0227] 최종 렌즈는 과편 부착력을 나타내지 않고, 렌즈의 러빙 후에 균열선을 나타내지 않는다.
- [0228] 실시예 16
- [0229] 폴록사머 108 (샘플) 및 넬필콘(nefilcon) A (시바 비전)를 입수한 그대로 사용한다. 넬필콘 A는 폴리비닐 알콜 (예를 들어, 낫쁜 고세이(Nippon Gohsei) 제조의 고센올(Gohsenol) KL-03 등)을 시클릭-아세탈 형성 반응 조건 (그 전문이 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Buehler et al., CHIMIA, 53 (1999), 269-274])하에서 N-(2,2-디메톡시에틸)아크릴아미드로 개질시킴으로써 수득되는 중합성 폴리비닐 알콜이다. 넬필콘 A 중의 약 2.5%의 비닐 알콜 단위가 N-(2,2-디메톡시에틸)아크릴아미드에 의해 개질된다.
- [0230] 0.004%의 폴록사머 108, 0.8%의 넬필콘 A, 0.2%의 PAE (카이멘, 폴리컵 3160), 0.45%의 NaCl, 및 1.1%의 Na₂HPO₄·2H₂O를 탈이온수에 용해시켜 IPC 식염수를 제조한다. 식염수를 2시간 동안 약 65 내지 70°C에서 교반하면서 열 전처리한다. 열 전처리 후에, 식염수를 실온으로 냉각시키고, 이어서 0.2 μm PES 필터를 사용하여 여과한다.
- [0231] 실시예 3에서 제조된 렌즈를 IPC 식염수 0.6 mL (식염수의 절반은 렌즈를 삽입하기 전에 첨가됨)가 함유된 폴리프로필렌 렌즈 패키징 헬에 넣는다. 이어서 블리스터를 호일로 밀봉하고 121°C에서 약 30분 동안 오토클레이빙 한다.
- [0232] 시험 렌즈는 페이퍼 타월에 의한 러빙 후에 과편 부착력을 나타내지 않는다. 렌즈는 10초 이상의 WBUT를 갖는다. 암시야 현미경으로 관찰하였을 때, 손가락으로 렌즈를 러빙시킨 후에 균열선이 보이지 않는다. 렌즈는 실시예 4로부터의 렌즈보다 훨씬 큰 윤활성을 보이지만, 여전히 PBS 중에서 패키징된 대조군 렌즈만큼의 윤활성은 아니다.
- [0233] 실시예 17
- [0234] A. 80% 에틸렌계-관능화 사슬 연장 폴리실록산의 합성
- [0235] KF-6001A (α, ω-비스(2-히드록시에톡시프로필)-폴리디메틸실록산, Mn = 2000, 신에쓰 제조) 및 KF-6002A (α, ω-비스(2-히드록시에톡시프로필)-폴리디메틸실록산, Mn = 3400, 신에쓰 제조)를 별도로 단일목 플라스크에서 고진공하에 약 60°C에서 12시간 동안 (또는 밤새) 건조시킨다. KF-6001A 및 KF-6002A의 OH 몰당량 중량을 히드록실 기의 적정에 의해 측정하여, 합성에 사용될 밀리몰당량을 계산하는 데에 사용한다.
- [0236] 1 리터 용량의 반응 용기를 밤새 진공화하여 수분을 제거하고, 진공을 무수 질소로 해제한다. 건조된 KF6001A 75.00 g (75 meq)을 반응기에 충전한 후에, 새로 증류시킨 IPDI 16.68 g (150 meq)을 반응기에 첨가한다. 반응기를 질소로 퍼징하고, 교반하면서 45°C로 가열한 후에, DBTDL 0.30 g을 첨가한다. 반응기를 밀봉하고, 질소의 용적식 유동을 유지한다. 발열이 발생하면, 그 후에 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 55°C에서 2시간 동안 교반한다. 발열에 도달한 후에, 55°C에서 건조된 KF6002A 248.00 g (150 meq)을 반응기에 첨가하고, 이어서 DBTDL 100 μl를 첨가한다. 반응기를 4시간 동안 교반한다. 가열을 중단하고 반응기를 밤새 냉각시킨다. 질소 버블링을 중단하고 반응기를 중간 정도로 교반하면서 30분 동안 대기로 개방한다. 3개의 폴리실록산 분절 HO-PDMS-IPDI-PDMS-IPDI-PDMS-OH (또는 HO-CE-PDMS-OH)를 갖는 히드록실-말단형 사슬 연장 폴리실록산이 형성된다.
- [0237] 80% 에틸렌계-관능화 폴리실록산을 위해, IEM 18.64 g (120 meq)을, DBTDL 100 μl와 함께 반응기에 첨가한다. 반응기를 24시간 동안 교반한 후에, 생성물 (80% IEM-캡핑된 CE-PDMS)을 따라내어 냉장 보관한다.
- [0238] B: UV-비흡수성 양쪽성 분지형 폴리실록산 예비중합체의 합성
- [0239] 1 L 용량의 재킷형 반응기에 500 mL 용량의 첨가 깔때기, 오버헤드 교반기, 질소/진공 유입 어댑터를 갖는 환류

옹축기, 온도계, 및 샘플링 어댑터를 설치한다. 반응기에 상기와 같이 제조된 80% IEM-캡핑된 CE-PDMS 45.6 g을 충전하고 밀봉한다. 에틸 아세테이트 279 g 중의 히드록시에틸 메타크릴레이트 (HEMA) 0.65 g, DMA 25.80 g, (트리스(트리메틸실릴))-실록시프로필)메타크릴레이트 (TRIS) 27.80 g의 용액을 첨가 할때기에 충전한다. 반응기를 실온에서 고진공 펌프에 의해 30분 동안 < 1 mbar에서 탈기시킨다. 단량체 용액을 100 mbar 및 실온에서 10분 동안 3 사이클 동안 탈기시키고, 탈기 사이클 사이에는 질소를 이용하여 진공을 해제한다. 이어서 단량체 용액을 반응기에 충전한 후에, 반응 혼합물을 교반하고 67°C로 가열한다. 가열하면서, 에틸 아세테이트 39 g에 용해된 메르캅토에탄올 (사슬 전달제, CTA) 1.50 g 및 아조이소부티로니트릴 0.26 g의 용액을 첨가 할때기에 충전하고 10분 동안 100 mbar 및 실온에서 3번 탈산소화한다. 반응기 온도가 67°C에 도달하면, 개시제/CTA 용액을 반응기 내의 PDMS/단량체 용액에 첨가한다. 반응을 8시간 동안 진행시킨 후에, 가열을 중단하고 반응기 온도가 15분 이내에 실온이 되도록 한다.

[0240] 이어서 생성된 반응 혼합물을 밀폐 뚜껑이 있는 무수 단일목 플라스크로 사이포닝(siphoning)하고, IEM 4.452 g을 DBTDL 0.21 g과 함께 첨가한다. 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하여, UV-흡수성 양쪽성 분지형 폴리실록산 예비중합체를 형성한다. 상기 혼합물 용액에, 에틸 아세테이트 중의 히드록시-테트라메틸렌 피페로닐옥시 용액 100 μ L (2 g/20 mL)를 첨가한다. 이어서 상기 용액을 회전식 증발기를 사용하여 30°C에서 200 g (약 50%)으로 농축시키고 1 μ m 공경의 필터지를 통해 여과한다. 용매를 1-프로판올로 교체한 후에, 용액을 목적하는 농도로 추가로 농축시킨다.

C. UV-흡수성 양쪽성 분지형 폴리실록산 예비중합체의 합성

[0242] 1 L 용량의 재킷형 반응기에 500 mL 용량의 첨가 할때기, 오버헤드 교반기, 질소/진공 유입 어댑터를 갖는 환류옹축기, 온도계, 및 샘플링 어댑터를 설치한다. 이어서 반응기에 상기와 같이 제조된 80% IEM-캡핑된 CE-PDMS 45.98 g을 충전하고 반응기를 밀봉한다. 에틸 아세테이트 263 g 중의 HEMA 0.512 g, DMA 25.354 g, 노르블록 메타크릴레이트 1.38 g, TRIS 26.034 g의 용액을 첨가 할때기에 충전한다. 반응기를 실온에서 고진공 펌프에 의해 30분 동안 < 1 mbar에서 탈기시킨다. 단량체 용액을 100 mbar 및 실온에서 10분 동안 3 사이클 동안 탈기시키고, 탈기 사이클 사이에는 질소를 이용하여 진공을 해제한다. 이어서 단량체 용액을 반응기에 충전한 후에, 반응 혼합물을 교반하고 67°C로 가열한다. 가열하면서, 에틸 아세테이트 38 g에 용해된 메르캅토에탄올 (사슬 전달제, CTA) 1.480 g 및 아조이소부티로니트릴 0.260 g의 용액을 첨가 할때기에 충전하고 10분 동안 100 mbar 및 실온에서 3번 탈산소화한다. 반응기 온도가 67°C에 도달하면, 개시제/CTA 용액을 반응기 내의 PDMS/단량체 용액에 첨가한다. 반응을 8시간 동안 진행시킨 후에, 가열을 중단하고 반응기 온도가 15분 이내에 실온이 되도록 한다.

[0243] 이어서 생성된 반응 혼합물을 밀폐 뚜껑이 있는 무수 단일목 플라스크로 사이포닝하고, 이소시아네이트에틸 아크릴레이트 3.841 g을 DBTDL 0.15 g과 함께 첨가한다. 혼합물을 약 24시간 동안 실온에서 교반하여, UV-흡수성 양쪽성 분지형 폴리실록산 예비중합체를 형성한다. 상기 혼합물 용액에, 에틸 아세테이트 중의 히드록시-테트라메틸렌 피페로닐옥시 용액 100 μ L (2 g/20 mL)를 첨가한다. 이어서 상기 용액을 회전식 증발기를 사용하여 30°C에서 200 g (약 50%)으로 농축시키고 1 μ m 공경의 필터지를 통해 여과한다.

D-1: UV-비흡수성 폴리실록산 예비중합체가 포함된 렌즈 제형물

[0245] 100 mL 용량의 갈색 플라스크에, 실시예 C-2에서 제조된 합성 거대단량체 용액 (1-프로판올 중의 82.39%) 4.31 g을 첨가한다. 20 mL 용량의 바이알에서, TPO 0.081 g 및 DMPC 0.045 g을 1-프로판올 10 g에 용해시키고, 이어서 상기 거대단량체 용액으로 옮긴다. 혼합물을 회전식 증발기를 사용하여 30°C에서 5.64 g으로 농축시킨 후에, DMA 0.36 g을 첨가하고 제형물을 실온에서 균질화한다. 투명한 렌즈 제형물 D-1 6 g이 수득된다.

D-2: UV-흡수성 폴리실록산 예비중합체 (4% DMA)가 포함된 렌즈 제형물

[0247] 100 mL 용량의 갈색 플라스크에, 실시예 D-2에서 제조된 거대단량체 용액 (에틸 아세테이트 중의 43.92%) 24.250 g을 첨가한다. 50 mL 용량의 바이알에서, TPO 0.15 g 및 DMPC 0.75 g을 1-프로판올 20 g에 용해시키고, 이어서 상기 거대단량체 용액으로 옮긴다. 용매 20 g을 회전식 증발기를 사용하여 30°C에서 빼낸 후에, 1-프로판올 20 g을 첨가한다. 2번의 사이클 후에, 혼합물을 14.40 g으로 농축시킨다. DMA 0.6 g을 상기 혼합물에 첨가하고 제형물을 실온에서 균질화한다. 투명 렌즈 제형물 D-2 15 g이 수득된다.

D-3: UV-흡수성 폴리실록산 예비중합체 (2% DMA / 2% HEA)가 포함된 렌즈 제형물

[0249] 100 mL 용량의 갈색 플라스크에, 실시예 D-2에서 제조된 거대단량체 용액 (에틸 아세테이트 중의 43.92%) 24.250 g을 첨가한다. 50 mL 용량의 바이알에서, TPO 0.15 g 및 DMPC 0.75 g을 1-프로판올 20 g에

용해시키고, 이어서 상기 거대단량체 용액으로 옮긴다. 용매 20 g을 회전식 증발기를 사용하여 30°C에서 빼낸 후에, 1-프로판올 20 g을 첨가한다. 2번의 사이를 후에, 혼합물을 14.40 g으로 농축시킨다. DMA 0.3 g 및 HEA 0.3 g을 상기 혼합물에 첨가하고 제형물을 실온에서 균질화한다. 투명 렌즈 제형물 D-3 15 g이 수득된다.

[0250] 실시예 18

[0251] E: 개질된 PAE 코팅 중합체의 공유 접합

[0252] 아민기를 함유하는 단량체 N-(3-아미노프로필)메타크릴아미드 히드로클로라이드 (APMAA-HCl) 또는 N-(2-아미노에틸) 메타크릴아미드 히드로클로라이드 (AEMAA-HCl)를 폴리사이언스로부터 구입하여 구입한 그대로 사용한다. 폴리(아미도아민 에피클로로히드린) (PAE)을 애쉬랜드로부터 수용액으로서 입수하여 입수한 그대로 사용한다. 폴리사이언스 제조의 폴리(아크릴아미드-코-아크릴산) (폴리(AAm-코-AA) (90/10)), 레이산 바이오 제조의 mPEG-SH, 및 NOF 제조의 폴리(MPC-코-AeMA) (즉, 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 (MPC)과 아미노에틸메타크릴레이트 (AeMA)의 공중합체)를 입수한 그대로 사용한다.

[0253] APMAA-HCl 단량체를 메탄올에 용해시키고 렌즈 제형물 D-1, D-2 및 D-3 (실시예 17에서 제조된 것)에 1 중량%의 농도를 달성하도록 첨가한다.

[0254] 표 5에 나열된 성분들을 적절한 완충제 염과 함께 탈이온수에 용해시켜 반응성 패키징 식염수를 제조한다. 열전처리 후에, 식염수를 실온으로 냉각시키고, 이어서 0.2 μm PES 필터를 사용하여 여과한다.

[0255] <표 5>

패키징 식염수 샘플	1	2	3	4	5
pH	7.4	7.4	7.4	8	8
PAE	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
폴리(AAm-코-AA) (90/10)	0.07%	0.2%	--	--	--
mPEG-SH, Mw=2000	--	--	0.3%	--	--
mPEG-SH, Mw=10000	--	--	--	0.2%	--
폴리(MPC-코-AeMA) (90/10)	--	--	--	--	0.2%
예비반응 조건	70°C, 4h	70°C, 4h	45°C, 4h	45°C, 4h	65°C, 2h

[0256]

[0257] 실시예 17에서 제조된 렌즈 제형물 D-1, D-2 및 D-3을 APMAA-HCl 단량체 (메탄올 중의 APMAA-HCl 원액)의 첨가에 의해 개질시킨다. DSM 렌즈는 330 nm 필터를 이용하여 16 mW/cm^2 에서 경화시키고, 한편 LS 렌즈는 380 nm 필터를 이용하여 4.6 mW/cm^2 에서 경화시킨다.

[0258] DSM 렌즈. 폴리프로필렌 렌즈 금형의 암금형 부분에 상기와 같이 제조된 렌즈 제형물 약 75 마이크로리터를 충전하고, 금형을 폴리프로필렌 렌즈 금형의 수금형 부분 (베이스 곡면 금형)을 이용하여 폐쇄시킨다. 폐쇄된 금형을 약 5분 동안 UV 방사선원 (약 16 mW/cm^2 의 강도에서 330 nm 컷오프 필터를 갖는 하마마쓰 램프)을 이용하여 경화시켜 콘택트 렌즈를 수득한다.

[0259] LS 렌즈. 미국 특허 7,384,590의 도 1 내지 6 및 7,387,759 (도 1-6)에 도시된 금형과 유사한, 재사용가능한 금형에서 상기와 같이 제조된 렌즈 제형물로부터 주조 성형에 의해 LS 렌즈를 제조한다. 금형은 석영 (또는 CaF_2)으로 제조된 절반의 암금형 및 유리 (또는 PMMA)로 제조된 절반의 수금형을 포함한다. UV 방사선원은 약 4.6 mW/cm^2 의 강도에서 380 nm 컷오프 필터를 갖는 하마마쓰 램프이다. 금형 내의 렌즈 제형물에 약 30초 동안 UV 방사선을 조사한다.

[0260] APMAA-HCl에 의해 개질된 렌즈 제형물 D-1은 상기 기재된 DSM 및 LS 방법에 따라 경화시키고, 한편 렌즈 제형물 D-2 또는 D-3은 상기 기재된 LS 방법에 따라 경화시킨다.

[0261] 성형된 렌즈를 메틸 에틸 캐톤으로 추출하고, 수화시켜, 표 5에 기재된 식염수 중 어느 하나 중에서 패키징한다. 렌즈를 IPC 식염수 0.6 mL (식염수의 절반은 렌즈를 삽입하기 전에 첨가됨)가 함유된 폴리프로필렌 렌즈 패키징 쉘에 넣는다. 이어서 블리스터를 호일로 밀봉하고 121°C에서 30분 동안 오토클레이빙한다.

[0262] 렌즈 표면의 평가는 모든 시험 렌즈가 과편 부착력을 갖지 않음을 보여준다. 암시야 현미경으로 관찰하였을 때, 손가락으로 렌즈를 러빙시킨 후에 균열선이 보이지 않는다.

[0263] 렌즈 표면 습윤성 (WBUT), 윤활성 및 접촉각을 측정하여 그 결과를 표 6에 요약한다. 렌즈는 달리 명시하지 않는 한, DSM 방법에 따라 제조한다. 윤활성은 0 내지 4의 정성 등급으로 등급을 정하고, 여기서 낮은 점수일수

록 윤활성이 큰 것을 의미한다. 일반적으로, 렌즈 표면 특성은 패키지내 코팅의 적용 후에 어느 정도 개선된다.

[0264]

<표 6>

렌즈를 제조하기 위한 렌즈 제형물	식염수 ¹	WBUT (초)	윤활성	접촉각 [°]
대조군으로서의 D1 (APMAA가 포함되어 있지 않음)	1	0	4-5	114
	3	0	4	119
D1 w/1% APMAA	1	10	0-1	104
	3	2	0-1	99
대조군으로서의 D2 (APMAA가 포함되어 있지 않음)	1	0	4-5	115
	3	0	3	107
	4	0 ²	3-4 ²	116 ²
D2 w/1% APMAA	1	5	2-3	90
	3	6	1	95
	4	5-10 ²	3 ²	106 ²
	1	1 ²	3-4 ²	105 ²
대조군으로서의 D3 (APMAA가 포함되어 있지 않음)	2	5 ²	3-4 ²	94 ²
	3	0 ²	3 ²	112 ²
	4	12 ²	3 ²	36 ²
	5	4 ²	3 ²	102 ²
	1	0 ²	4 ²	103 ²
D3 w/1% APMAA	2	9 ²	3-4 ²	97 ²
	3	14 ²	2-3 ²	91 ²
	4	15 ²	3 ²	54 ²
	5	13 ²	2 ²	69 ²

1. 숫자는 표 5에 나타나 있는 패키징 식염수 번호이다.

2. LS 렌즈

[0265]

실시예 19

[0267]

APMAA 단량체가 1%의 농도로 첨가된 렌즈 제형물 D-2 (실시예 17)를 사용하여 렌즈를 가공한다. 미국 특허 7,384,590의 도 1 내지 6 및 7,387,759 (도 1-6)에 도시된 금형과 유사한, 재사용가능한 금형에서 상기와 같이 제조된 렌즈 제형물로부터 주조 성형에 의해 LS 렌즈를 제조한다. 금형은 유리로 이루어진 절반의 암금형 및 석영으로 이루어진 절반의 수금형을 포함한다. UV 방사선원은 약 4.6 mW/cm²의 강도에서 380 nm 컷오프 필터를 갖는 하마마쓰 램프이다. 금형 내의 렌즈 제형물에 약 30초 동안 UV 방사선을 조사한다.

[0268]

주조 성형된 렌즈를 메틸 에틸 케톤 (MEK)으로 추출하고, 물로 세정하고, 렌즈를 PAA의 프로판을 용액 (0.0044 중량%, 포름산을 이용하여 약 pH 2.5로 산성화함)에 함침시켜 폴리아크릴산 (PAA)으로 코팅한 다음, 수증에서 수화시킨다.

[0269]

8시간의 예비반응 조건으로 대략 60°C에서 실시예 9에 기재된 조성에 따라 IPC 식염수를 제조한다. 렌즈를 IPC 식염수 0.6 mL (식염수의 절반은 렌즈를 삽입하기 전에 첨가됨)가 함유된 폴리프로필렌 렌즈 패키징 쉘에 넣는다. 이어서 블리스터를 호일로 밀봉하고 121°C에서 30분 동안 오토클레이빙한다.

[0270]

렌즈 표면의 평가는 모든 시험 렌즈가 과편 부착력을 갖지 않음을 나타낸다. 암시야 현미경으로 관찰하였을 때, 렌즈를 손가락으로 러빙시킨 후에 균열선이 보이지 않는다. 렌즈 표면 습윤성 (WBUT)은 10초를 초과하고, 윤활성은 "1" 등급을 갖고, 접촉각은 대략 20° 이다.

[0271]

실시예 20

[0272]

렌즈 제형물의 제조

[0273]

성분들을 1-프로판올에 용해시켜 다음과 같은 조성을 갖는 렌즈 제형물을 제조한다: 실시예 2에서 제조된 CE-PDMS 거대단량체 약 32 중량%, TRIS-Am 약 21 중량%, DMA 약 23 중량%, L-PEG 약 0.6 중량%, DC1173 약 1 중량%, 가시성 염색제 (TRIS 중의 5% 구리 프탈로시아닌 청색 안료 분산액) 약 0.1 중량%, DMPC 약 0.8 중량%, H-tempo 약 200 ppm, 및 1-프로판을 약 22 중량%.

[0274]

렌즈의 제조. 미국 특허 7,384,590의 도 1 내지 6 및 7,387,759 (도 1-6)에 도시된 금형과 유사한, 재사용가능한 금형 (석영으로 이루어진 절반의 암금형 및 유리로 이루어진 절반의 수금형)에서 상기와 같이 제조된 렌즈 제형물로부터 주조 성형에 의해 렌즈를 제조한다. 금형 내의 렌즈 제형물에 약 24초 동안 UV 방사선 (13.0 mW/cm²)을 조사한다.

[0275]

PAA-코팅액. 약 0.36 내지 0.44 중량%의 농도를 갖도록 소정량의 PAA (M.W.: 450 kDa, 루브리콜 제조)를 주어진 부피의 1-프로판올에 용해시켜 PAA 코팅액을 제조하고 pH를 포름산을 이용하여 약 1.7-2.3으로 조정한다.

[0276]

PAA-코팅 렌즈. 상기와 같이 주조 성형된 콘택트 렌즈를 추출하여, 다음과 같은 일련의 조에 함침시켜 코팅한

다: 탈이온수조 (약 56초); MEK 조 6개 (각각 약 44, 56, 56, 56, 56 및 56초); 탈이온수조 (약 56초); 100% 1-프로판올 중의 PAA 코팅액 (약 0.36-0.44 중량%, 포름산으로 약 pH 1.7-2.3으로 산성화됨) 조 1개 (약 44초); 물/1-프로판올의 50%/50% 혼합물조 1개 (약 56초); 탈이온수조 4개 (각각 약 56초); PBS 조 1개 (약 56초); 및 탈이온수조 1개 (약 56초).

[0277] IPC 식염수. 폴리(AAm-코-AA)(90/10) 부분 나트륨 염 (약 90%의 고체 함량, 폴리(AAm-코-AA) 90/10, M_w 200,000)을 폴리사이언스, 인크.로부터 구입하여 구입한 그대로 사용한다. PAE (카이멘, NMR로 분석한 아제티디늄 함량 0.46)를 애쉬랜드로부터 수용액으로 구입하여 구입한 그대로 사용한다. 약 0.07 w/w%의 폴리(AAm-코-AA)(90/10) 및 약 0.15%의 PAE (초기 아제티디늄 밀리몰당량: 약 8.8 밀리몰)를 PBS (약 0.044 w/w% NaH₂PO₄ · H₂O, 약 0.388 w/w% Na₂HPO₄ · 2H₂O, 약 0.79 w/w% NaCl)에 용해시키고 pH를 7.2~7.4로 조정하여 IPC 식염수를 제조한다. 이어서, IPC 식염수를 약 70°C에서 약 4시간 동안 열 전처리한다 (열 전처리). 이러한 열 전처리 동안에, 폴리(AAm-코-AA) 및 PAE는 부분적으로 서로 가교되어 (즉, PAE의 모든 아제티디늄 기가 사용되지는 않음), IPC 식염수 중의 분지형 중합체 네트워크 내에 아제티디늄 기를 함유하는 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질을 형성한다. 열 전처리 후에, IPC 식염수를 0.22 마이크로미터의 폴리에테르 술폰 [PES] 막 필터를 사용하여 여과하고 다시 실온으로 냉각시킨다. 이어서 과산화수소 10 ppm을 최종 IPC 식염수에 첨가하여 미생물 성장을 방지하고, IPC 식염수를 0.22 마이크로미터의 PES 막 필터를 사용하여 여과한다.

[0278] 가교된 코팅의 적용. 상기에서 제조된 PAA-LbL 베이스 코팅을 갖는 렌즈를 IPC 식염수 0.6 mL (식염수의 절반은 렌즈를 삽입하기 전에 첨가됨)가 함유된 폴리프로필렌 렌즈 패키징 쉘 (쉘 1개 당 렌즈 1개)에 넣는다. 이어서 블리스터를 호일로 밀봉하고 약 30분 동안 약 121°C에서 오토클레이빙하여, 가교된 코팅 (PAA-x-친수성 중합체 물질)을 갖는 SiHy 콘택트 렌즈를 형성한다.

[0279] SiHy 렌즈의 특징화. 가교된 코팅 (PAA-x-친수성 중합체 물질)을 갖는 생성된 SiHy 콘택트 렌즈는 페이퍼 타월에 의한 러빙 후에 과편 부착력을 나타내지 않고, 반면에 대조군 렌즈 (PBS 중에서 패키징, 즉 PAA의 비공유 접합층을 갖는 렌즈)는 상당한 과편 부착력을 나타낸다. 렌즈는 약 146 바렐의 산소 투과도 (D_k_c 또는 추정 고유 D_k), 약 0.76 MPa의 벌크 탄성 모듈러스, 약 32 중량%의 수분 함량, 약 6의 상대 이온 투과도 (알사콘 렌즈와 비교), 약 34 내지 47도의 접촉각, 10초 이상의 WBUT를 갖는다. 암시야 협미경으로 관찰하였을 때, 시험 렌즈의 러빙 후에 균열선이 보이지 않는다. 렌즈는 손가락 러빙 시험에서 대조군 렌즈에 상당하는 우수한 윤활성을 보인다.

[0280] 실시예 21

[0281] 실시예 6, 14 및 20에서 제조된, 오토클레이빙 후의 렌즈 패키지 내의 SiHy 렌즈 및 IPC 식염수를 하기의 생체 적합성 연구에 적용한다.

[0282] 시험관내 세포독성 평가. SiHy 렌즈를 USP 직접 접촉 물질 분석법으로 평가한다. 렌즈 추출물을 USP MEM 용리 및 ISO CEN 세포 성장 억제 분석법으로 평가하고, 오토클레이빙 후의 패키지 내의 IPC 식염수를 변형 용리 시험에 의해 평가한다. 평가한 모든 렌즈 및 렌즈 추출물은 각각의 시험에서 충분히 허용 기준 내에 포함되고 허용될 수 없는 세포독성은 관찰되지 않는다.

[0283] 생체내 시험. 마우스의 ISO 전신 독성은 마우스에서 렌즈의 추출물에 의한 전신 독성의 증거가 없음을 보여준다. 토끼의 ISO 안내 자극 연구는 렌즈의 추출물이 토끼의 안내 조직에 대한 자극인자로 간주되지 않음을 보여준다. 토끼의 ISO 안내 자극 연구는 오토클레이빙 후의 패키지 내의 IPC 식염수가 토끼의 안내 조직에 대한 자극인자로 간주되지 않음을 보여준다. 연속적으로 22일 동안 매일 1회용 방식으로 작용되는 렌즈는 토끼 모델에 대하여 비자극성이고, 시험 렌즈로 치치된 눈은 대조군 렌즈로 치치된 눈과 유사하다. ISO 감작화 연구 (패키징 용액의 기니 피그(Guinea Pig) 극대화 시험)는 오토클레이빙 후의 IPC 식염수가 기니 피그에서 지연성 피부 접촉 감작화를 초래하지 않음을 보여준다. ISO 감작화 연구 (렌즈 추출물의 기니 피그 극대화 시험)는 렌즈의 염화나트륨 및 세서미 오일(sesame oil) 추출물이 기니 피그에서 지연성 피부 접촉 감작화를 초래하지 않음을 보여준다.

[0284] 유전독성 시험. 렌즈 패키지로부터의 IPC 식염수 및 SiHy 렌즈 추출물을 박테리아 복귀 돌연변이 분석법 (에임스 시험)으로 시험하였을 때, 렌즈 추출물 및 IPC 식염수가 살모넬라 티피뮤리움(*Salmonella typhimurium*) 시험 균주 TA98, TA100, TA1535 및 TA1537, 및 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) WPuVRA에 대하여 비변이원성인 것으로 간주됨이 확인된다. SiHy 렌즈 추출물을 포유동물 적혈구 미소핵 분석법으로 시험하였을 때, 이들 렌즈 추출물은 염색체파괴 활성을 갖지 않고 마우스 골수 미소핵 시험에서 음성이다. 렌즈 패키지로부터의 IPC

식염수를 중국 햄스터 난소의 염색체 이상 시험에 따라 시험하였을 때, IPC 식염수는 비활성화 및 S9-활성화 시험 시스템에서 CHO 세포를 사용하는 구조적 및 수치적 염색체 이상 유도 분석법에서 음성이다. SiHy 렌즈 추출물을 세포 유전자 돌연변이 시험 (마우스 림프종 돌연변이유발 분석법)에 따라 시험하였을 때, 렌즈 추출물은 마우스 림프종 돌연변이유발 분석법에서 음성인 것으로 확인된다.

[0285] 실시예 22

[0286] 예비형성된 SiHy 콘택트 렌즈 (즉, 코팅이 없는 PAA 베이스 코팅을 적용하기 전의 SiHy 콘택트 렌즈), PAA 코팅을 갖는 SiHy 콘택트 렌즈 (즉, IPC 식염수와 함께 렌즈 패키지에 밀봉 및 오토클레이빙하기 전의 렌즈), 및 가교된 코팅을 갖는 SiHy 콘택트 렌즈 (이들은 모두 실시예 20에 개시된 절차에 따라 제조됨)의 표면 조성은 진공 건조된 콘택트 렌즈를 X선 광전자 분광법 (XPS)에 의해 특징화함으로써 결정된다. XPS는 약 10 nm의 샘플링 깊이로 렌즈의 표면 조성을 측정하는 방법이다. 3가지 유형의 렌즈의 표면 조성을 표 7에 기록한다.

[0287] <표 7>

SiHy 렌즈	표면 원자 조성 (%)				
	C	N	O	F*	Si
예비형성 렌즈 (코팅 없음)	58.0	6.2	23.0	0.8	12.1
PAA 코팅을 갖는 렌즈	48.9	1.6	42.1	2.9	4.5
가교된 코팅을 갖는 렌즈	59.1	10.8	25.4	3.2	1.4

*: XPS 분석의 진공 건조 공정 동안의 표면 오염으로부터 주로 기인한 것인
플루오린이 검출된다.

[0288]

[0289] 표 7은 PAA 코팅이 SiHy 렌즈 (코팅 없이 예비형성된 것)에 적용되면, 탄소 및 산소 원자 조성이 PAA의 조성에 근접하고 (C 60% 및 O 40%), 규소 원자 조성이 실질적으로 감소함 (12.1% → 4.5%)을 보여준다. 가교된 코팅이 PAA 코팅에 추가로 적용되면, 표면 조성은 탄소, 질소 및 산소가 우세하고, 이들이 3종의 원자 조성이 된다 (XPS는 표면 조성에서 수소를 계수하지 않기 때문에 수소는 제외됨). 이러한 결과는 가교된 코팅을 갖는 SiHy 콘택트 렌즈의 최외각층이 폴리(AAm-코-AA)(90/10) (60% C, 22% O 및 18% N)와 PAE의 반응 생성물인 친수성 중합체 물질을 주성분으로 함을 시사한다.

[0290]

[0290] 진공 건조된 하기의 상업용 SiHy 렌즈를 또한 XPS 분석에 적용한다. 이를 상업용 SiHy 콘택트 렌즈의 표면 조성을 표 8에 기록한다.

[0291]

<표 8>

	표면 원자 조성 (%)				
	C	N	O	F*	Si
N&D®아쿠아™	68.4	9.1	18.6	1.5	2.4
에어 옵틱스®아쿠아™	67.7	9.9	18.2	1.9	2.4
퓨어비전®	58.2	6.9	26.0	1.1	7.9
프레미오™	61.1	6.9	23.6	1.8	6.6
아큐브®어드밴스®	61.1	4.9	24.9	0.7	8.4
아큐브®오아시스®	61.5	5.0	24.4	0.6	8.5
트루아이™	63.2	4.9	24.2	0.8	7.0
바이오피니티®	46.5	1.4	28.9	5.3	17.9
아베이라™	52.4	2.5	27.8	4.2	13.1

*: XPS 분석의 진공 건조 공정 동안의 표면 오염으로부터 주로 기인한 것인
플루오린이 어드밴스, 오아시스 및 트루아이 렌즈에서 검출된다.

[0292]

[0293] 본 발명의 SiHy 콘택트 렌즈는 표면층에서 약 1.4%의 공칭 실리콘 함량을 갖는 것으로 확인되고, 이는 플라즈마 코팅이 없는 상업용 SiHy 렌즈 (아큐브(Acuvue)® 어드밴스(Advance)®, 아큐브® 오아시스®, 트루아이™, 바이오피니티(Biofinity)®, 아베이라(Avaira)™) 및 퓨어비전® (플라즈마 산화) 및 프레미오(Premio)™ (공기 되지 않은 플라즈마 처리)보다 훨씬 낮고, 또한 약 25 nm 두께의 플라즈마-침착 코팅을 갖는 SiHy 렌즈 (N&D® 아쿠아(Aqua)™ 및 에어 옵틱스® 아쿠아™)보다도 훨씬 더 낮은 값이다. 이와 같이 매우 낮은 Si% 값은 대조군 샘플, 굿펠로우로부터의 폴리에틸렌 (LDPE, d = 0.015 mm; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910)의 실리콘 원자 비율과 유사한 값이다. 이러한 결과는 본 발명의 진공 건조된 SiHy 콘택트 렌즈의 XPS 분석에서의 매우 낮은 값은 플루오린을 함유하지 않는 렌즈에서의 플루오린 함량과 마찬가지로, 진공 건조 공정 및 XPS 분석을 포함하는 제조 공정 동안에 도입된 오염 때문에 수 있음을 시사한다. 실리콘은 본 발명의 SiHy 콘택트 렌즈에서 노출로부터 성공적으로 보호된다.

[0294]

본 발명의 SiHy 콘택트 렌즈 (실시예 20에 기재된 절차에 따라 제조된 것), 상업용 SiHy 콘택트 렌즈 (클라리티

(CLARITI)TM 원데이, 아큐브[®] 트루아이TM (나라필콘 A 및 나라필콘 B)), 굿펠로우로부터의 폴리에틸렌 시트 (LDPE, d = 0.015 mm; LS356526 SDS; ET31111512; 3004622910), 데일리스(DAILIES)[®] (폴리비닐알콜 히드로겔 렌즈, 즉 비-실리콘 히드로겔 렌즈), 아큐브[®] 모이스트(Moist) (폴리히드록시에틸메타크릴레이트 히드로겔 렌즈, 즉 비-실리콘 히드로겔 렌즈)의 XPS 분석 또한 수행한다. 모든 렌즈를 진공 건조시킨다. 폴리에틸렌 시트, 데일리스[®] 및 아큐브[®] 모이스트는 실리콘을 함유하지 않기 때문에 대조군으로서 사용된다. 시험 샘플의 표면층에서의 실리콘 원자 조성은 다음과 같다: 1.3 ± 0.2 (폴리에틸렌 시트); 1.7 ± 0.9 (데일리스[®]); 2.8 ± 0.9 (아큐브[®] 모이스트); 3.7 ± 1.2 (실시에 20에 기재된 절차에 따라 제조된 3개의 SiHy 렌즈); 5.8 ± 1.5 (클라리티TM 원데이); 7.8 ± 0.1 (아큐브[®] 트루아이TM (나라필콘 A)); 및 6.5 ± 0.1 (아큐브[®] 트루아이TM (나라필콘 B)). 본 발명의 SiHy 콘택트 렌즈의 결과는 실리콘 히드로겔보다 종래의 히드로겔에 근접해 있다.

[0295] 실시예 23

[0296] UV-흡수성 양쪽성 분지형 공중합체의 합성

[0297] 1 L 용량의 재킷형 반응기에 500 mL 용량의 첨가 깔때기, 오버헤드 교반기, 질소/진공 유입 어댑터를 갖는 환류 응축기, 온도계, 및 샘플링 어댑터를 설치한다. 실시예 17의 A에서 제조된 80% 부분 에틸렌계 관능화된 폴리 실록산 89.95 g을 반응기에 충전한 후에, 1 mbar 미만의 진공하에 실온에서 약 30분 동안 탈기시킨다. HEMA 1.03 g, DMA 50.73 g, 노르블록 메타크릴레이트 2.76 g, TRIS 52.07 g, 및 에틸 아세테이트 526.05 g을 혼합함으로써 제조된 단량체 용액을 500 mL 용량의 첨가 깔때기에 충전한 후에, 100 mbar의 진공하에 실온에서 10분 동안 탈기시키고, 이어서 질소 가스를 재충전한다. 단량체 용액을 동일한 조건에서 추가로 2번의 사이클 동안 탈기시킨다. 이어서 단량체 용액을 반응기에 충전한다. 반응 혼합물을 적절히 교반하면서, 67°C로 가열한다. 가열하면서, 메르캅토에탄올 (사슬 전달제, CTA) 2.96 g 및 디메틸 2,2'-아조비스(2-메틸프로페오네이트) (V-601 - 개시제) 0.72 g 및 에틸 아세테이트 76.90 g으로 이루어진 용액을 첨가 깔때기에 충전한 후에, 단량체 용액과 동일한 탈기 공정을 수행한다. 반응기 온도가 67°C에 도달하였을 때, 개시제/CTA 용액 또한 반응기에 첨가한다. 반응을 67°C에서 8시간 동안 수행한다. 공중합이 완료된 후에, 반응기 온도를 실온으로 냉각시킨다.

[0298] UV-흡수성 양쪽성 분지형 예비중합체의 합성

[0299] IEM 8.44 g (또는 바람직한 몰당량의 2-이소시아네이토에틸 메타크릴레이트)을 DBTDL 0.50 g의 존재하에 첨가함으로써 상기에서 제조된 공중합체 용액을 에틸렌계 관능화시켜 양쪽성 분지형 예비중합체를 형성한다. 혼합물을 실온에서 밀봉된 조건하에 24시간 동안 교반한다. 이어서, 제조된 예비중합체를 히드록시-테트라메틸렌 피페로닐옥시 100 ppm으로 안정화시킨 후에 용액을 200 g (약 50%)으로 농축시키고 1 μm 공경의 필터지를 통해 여과한다. 반응 용매를 증발 및 희석의 반복 사이클을 통해 1-프로판올로 교체한 후에, 용액은 제형물을 위해 바로 사용된다. 진공 오븐에서 80°C에서 용매를 제거함으로써 고체 함량을 측정한다.

[0300] 렌즈 제형물의 제조

[0301] 다음과 같은 조성을 갖는 렌즈 제형물을 제조한다: 상기에서 제조된 예비중합체 71 중량%; DMA 4 중량%; TPO 1 중량%; DMPC 1 중량%; 브리지 52 (from) 1 중량%, 및 1-PrOH 22 중량%.

[0302] 렌즈 제조

[0303] 미국 특허 7,384,590의 도 1 내지 6 및 7,387,759 (도 1-6)에 도시된 금형과 유사한, 재사용가능한 금형을 사용하여 UV 방사선의 공간 제약하에 상기에서 제조된 렌즈 제형물을 주조 성형함으로써 렌즈를 가공한다. 금형은 유리로 이루어진 절반의 암금형 및 석영으로 이루어진 절반의 수금형을 포함한다. UV 방사선원은 약 4.6 mW/cm²의 강도에서 380 nm 컷오프 필터를 갖는 하마마쓰 램프이다. 금형 내의 렌즈 제형물에 약 30초 동안 UV 방사선을 조사한다.

[0304] 주조 성형된 렌즈를 메틸 에틸 케톤 (MEK)으로 추출하고, 물로 세정하고, 렌즈를 PAA의 프로판올 용액 (0.004 중량%, 포름산을 이용하여 약 pH 2.0으로 산성화함)에 함침시켜 폴리아크릴산 (PAA)으로 코팅한 다음, 수중에서 수화시킨다.

[0305] 6시간의 예비반응 조건으로 대략 60°C에서 약 0.07% PAAm-PAA 및 대략 8.8 밀리몰당량/리터의 초기 아제티디늄 함량을 제공하는 충분한 PAE (약 0.15% PAE)를 함유하는 조성물로부터 IPC 식염수를 제조한다. 이어서 과산화 수소 5 ppm을 IPC 식염수에 첨가하여 미생물 성장을 방지하고, IPC 식염수를 0.22 마이크로미터의 폴리에테르 슬픈 [PES] 막 필터를 사용하여 여과한다. 렌즈를 IPC 식염수 0.6 mL (식염수의 절반은 렌즈를 삽입하기 전에

첨가됨)가 함유된 폴리프로필렌 렌즈 패키징 헬에 넣는다. 이어서 블리스터를 호일로 밀봉하고 30분 동안 121 °C에서 오토클레이빙한다.

[0306] 렌즈 특징화

수득된 렌즈는 다음과 같은 특성을 갖는다: E' 약 0.82 MPa; DK_c 약 159.4 (기준 렌즈로서 로트라필콘 B를 사용함, 평균 중심 두께: 80 μm 및 고유 Dk: 110); IP 약 2.3; 수분% 약 26.9; 및 UVA/UVB %T 약 4.6/0.1. 암시 야 현미경으로 관찰하였을 때, 시험 렌즈의 러빙 후에 균열선이 보이지 않는다. 렌즈는 손가락 러빙 시험에서 매우 유효하며, 이는 대조군 렌즈와 유사하다.

[0308] 실시예 24

[0309] 렌즈 제형물의 제조

성분들을 1-프로판올에 용해시켜 다음과 같은 조성을 갖는 제형물 I을 제조한다: 실시예 2에서 제조된 CE-PDMS 거대단량체 33 중량%, N-[트리스(트리메틸실록시)-실릴프로필]아크릴아미드 (TRIS-Am) 17 중량%, N,N-디메틸 아크릴아미드 (DMA) 24 중량%, N-(카르보닐-메톡시폴리에틸렌 글리콜-2000)-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 나트륨 염 (L-PEG) 0.5 중량%, 다로쿠어 1173 (DC1173) 1.0 중량%, 가시성 염색제 (트리 스(트리메틸실록시)실릴프로필메타크릴레이트 (TRIS) 중의 5% 구리 프탈로시아닌 청색 안료 분산액) 0.1 중량 %, 및 1-프로판올 24.5 중량%.

[0311] 성분들을 1-프로판올에 용해시켜 다음과 같은 조성을 갖는 제형물 II를 제조한다: 실시예 2에서 제조된 CE-PDMS 거대단량체 약 32 중량%, TRIS-Am 약 21 중량%, DMA 약 23 중량%, L-PEG 약 0.6 중량%, DC1173 약 1 중량 %, 가시성 염색제 (TRIS 중의 5% 구리 프탈로시아닌 청색 안료 분산액) 약 0.1 중량%, DMPC 약 0.8 중량%, H-tempo 약 200 ppm, 및 1-프로판올 약 22중량%.

[0312] 렌즈의 제조

[0313] 미국 특허 7,384,590의 도 1 내지 6 및 7,387,759 (도 1-6)에 도시된 금형과 유사한, 재사용가능한 금형 (석영으로 이루어진 절반의 암금형 및 유리로 이루어진 절반의 수금형)에서 상기에서 제조된 렌즈 제형물로부터 주조 성형에 의해 렌즈를 제조한다. UV 방사선원은 약 4 mW/cm^2 의 강도에서 WG335 + TM297 컷오프 필터를 갖는 하마 마쓰 램프이다. 금형 내의 렌즈 제형물에 약 25초 동안 UV 방사선을 조사한다. 주조 성형된 렌즈를 메틸 에틸 케톤 (MEK) (또는 프로판올 또는 이소프로판올)으로 추출한다.

[0314] PAA 프라임 코팅의 SiHy 콘택트 렌즈 상에의 적용

[0315] 약 0.39 중량%의 농도를 갖도록 소정량의 PAA (M.W.: 450 kDa, 루브리콜 제조)를 주어진 부피의 1-프로판올에 용해시킴으로써 폴리아크릴산 코팅액 (PAA-1)을 제조하고 pH를 포름산을 이용하여 약 2.0으로 조정한다.

[0316] 약 0.39 중량%의 농도를 갖도록 소정량의 PAA (M.W.: 450 kDa, 루브리콜 제조)를 주어진 부피의 유기계 용매 (50/50 1-프로판올/H₂O)에 용해시킴으로써 또 다른 PAA 코팅액 (PAA-2)을 제조하고 pH를 포름산을 이용하여 약 2.0으로 조정한다.

[0317] 상기에서 수득된 SiHy 콘택트 렌즈를 표 9 및 10에 나타나 있는 합침 공정 중 어느 하나에 적용한다.

[0318]

<표 9>

조	시간	합침 공정					
		20-0	20-1	20-2	20-3	20-4	20-5
1	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
2	44s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
3	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
4	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
5	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
6	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
7	56s	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK	MEK
8	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
9	44s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1
10	56s	PAA-1	PAA-1	PAA-1	PAA-2	PAA-2	PAA-1
11	56s	H2O	PrOH	H2O	H2O	H2O	H2O
12	44s	H2O	PrOH	PrOH	PrOH	50/50	50/50
13	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
14	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O
15	56s	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS	PBS
16	56s	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O	H2O

PrOH는 100% 1-프로판올을 나타내고; PBS는 인산염 완충 식염수를 나타내고; MEK는 메틸 에틸 케톤을 나타내고; 50/50은 50/50 1-PrOH/H₂O의 용매 혼합물을 나타낸다.

[0319]

[0320]

<표 10>

조	시간	합침 공정						
		80-0	80-1	80-2	80-3	80-4	80-5	80-6
1	56s	H2O						
2	44s	MEK						
3	56s	MEK						
4	56s	MEK						
5	56s	MEK						
6	56s	MEK						
7	56s	MEK						
8	56s	H2O						
9	44s	PAA-1						
10	56s	PAA-1	50/50	PrOH	50/50	PrOH	PrOH	H2O
11	56s	H2O	H2O	H2O	50/50	PrOH	50/50	50/50
12	44s	H2O						
13	56s	H2O						
14	56s	H2O						
15	56s	PBS						
16	56s	H2O						

PrOH는 100% 1-프로판올을 나타내고; PBS는 인산염 완충 식염수를 나타내고; MEK는 메틸 에틸 케톤을 나타내고; 50/50은 50/50 1-PrOH/H₂O의 용매 혼합물을 나타낸다.

[0321]

가교된 친수성 코팅의 적용

[0322]

폴리(아크릴아미드-코-아크릴산) 부분 나트륨 염, 폴리(AAm-코-AA)(90/10) (약 90%의 고체 함량, 폴리(AAm-코-AA) 90/10, M_w 200,000)을 폴리사이언스, 인크.로부터 구입하여 구입한 그대로 사용한다. PAE (카이멘, NMR로 분석한 아제티디늄 함량 0.46)를 애쉬랜드로부터 수용액으로 구입하여 구입한 그대로 사용한다. 약 0.07 w/w%의 폴리(AAm-코-AA)(90/10) 및 약 0.15%의 PAE (초기 아제티디늄 밀리몰당량: 약 8.8 밀리몰)를 인산염 완충 식염수 (PBS) (약 0.044 w/w% NaH₂PO₄ · H₂O, 약 0.388 w/w% Na₂HPO₄ · 2H₂O, 약 0.79 w/w% NaCl)에 용해시키고 pH를 7.2~7.4로 조정하여 패키지내 가교 (IPC) 식염수를 제조한다. 이어서, IPC 식염수를 약 70°C에서 약 4시간 동안 열 전처리한다 (열 전처리). 이러한 열 전처리 동안에, 폴리(AAm-코-AA) 및 PAE는 부분적으로 서로 가교되어 (즉, PAE의 모든 아제티디늄 기가 사용되지는 않음), IPC 식염수 중의 분지형 중합체 네트워크 내에 아제티디늄 기를 함유하는 수용성 및 열가교성 친수성 중합체 물질을 형성한다. 열 전처리 후에, IPC 식염수를 0.22 마이크로미터의 폴리에테르 술폰 [PES] 막 필터를 사용하여 여과하고 다시 실온으로 냉각시킨다. 이어서 과산화수소 10 ppm을 최종 IPC 식염수에 첨가하여 미생물 성장을 방지하고, IPC 식염수를 0.22 마이크로미터의 폴리에테르 술폰 [PES] 막 필터를 사용하여 여과한다.

[0324]

상기에서 제조된 PAA 프라임 코팅을 갖는 렌즈를 IPC 식염수 0.6 mL (식염수의 절반은 렌즈를 삽입하기 전에 첨가됨)가 함유된 폴리프로필렌 렌즈 패키징 쉘 (쉘 1개 당 렌즈 1개)에 넣는다. 이어서 블리스터를 호일로 밀봉하고 약 30분 동안 약 121°C에서 오토클레이빙하여, 가교된 친수성 코팅을 갖는 SiHy 콘택트 렌즈를 형성한다.

[0325]

SiHy 렌즈의 특징화.

- [0326] 가교된 친수성 코팅을 갖고 중심 두께가 약 0.95 마이크로미터인 생성 SiHy 콘택트 렌즈는 약 142 내지 약 150 바렐의 산소 투과도 (Dk_c 또는 추정 고유 Dk), 약 0.72 내지 약 0.79 MPa의 별크 탄성 모듈러스, 약 30 중량% 내지 약 33중량%의 수분 함량, 약 6의 상대 이온 투과도 (알사콘 렌즈와 비교), 및 약 34 내지 약 47도의 접촉각을 갖는다.
- [0327] 콘택트 렌즈의 나노-텍스처 표면의 특징화
- [0328] 전달-차등-간접-대비 (TDIC) 방법. 콘택트 렌즈를 유리 슬라이드에 놓고 슬라이드와 유리 덮개 슬립 사이에서 렌즈를 압축시켜 평탄화한다. 전달 차등 간접 대비 광학법에 의해 40x 대물 렌즈와 함께 니콘 ME600 현미경을 사용하여 렌즈를 통해 초점을 맞추어 콘택트 렌즈 표면을 위치시키고 조사한다. 이어서 얻어진 TDIC 이미지를 평가하여 주름 표면 패턴의 존재를 판단한다 (예를 들어, 랜덤 및/또는 규칙적 웜(worm)-유사 패턴 등).
- [0329] 반사-차등-간접-대비 (RDIC) 방법. 렌즈를 유리 슬라이드에 놓고 약 90도 마다 4번의 방사상 절개에 의해 평탄화한다. 과량의 식염수를 압축 공기를 사용하여 표면에 분출시킨다. 이어서 렌즈 표면을 콘택트 렌즈 표면 상의 주름 표면 패턴의 존재에 대하여, 반사 차등 간접 대비 광학법에 의해 10x, 20x 및 50x 대물 렌즈와 함께 니콘 옵티포트(Opti phot)-2를 사용하여 조사한다. 50x 대물 렌즈를 사용하여 각 면의 대표 이미지를 획득한다. 이어서 콘택트 렌즈를 뒤집고, 과량의 식염수를 제거한 다음, 콘택트 렌즈의 다른 면을 동일한 방식으로 검사한다. 그 후에, 얻어진 RDIC 이미지를 평가하여 주름 표면 패턴의 존재를 판단한다 (예를 들어, 랜덤 및/또는 규칙적 웜-유사 패턴 등).
- [0330] 암시야 광학 현미경 (DFLM). DFLM은 일반적으로 관찰된 샘플에서의 대비를 향상시키는 방법인 암시야 조명법을 기반으로 한다. 이 기술은 수평의 투과광에 대하여 소정의 각도로 샘플을 조명하기 위해 관찰자의 시야로부터 차단된 또는 외측의 광원으로 이루어진다. 광원으로부터의 비산란광은 대물 렌즈에 의해 집광되지 않기 때문에, 이는 이미지의 부분이 아니고 이미지의 백그라운드는 어둡게 보인다. 광원이 소정의 각도로 샘플을 조명하고 있기 때문에, 샘플 이미지에서 관찰되는 광은 샘플에 의해 관찰자 쪽으로 산란되는 것이고, 샘플로부터의 산란광과 이미지의 어두운 백그라운드 사이에 대비가 이루어진다. 이러한 대비 메카니즘은 암시야 조명이 특히 산란 현상, 예컨대 헤이즈의 관찰에 유용하도록 한다.
- [0331] DFLM은 하기와 같이 콘택트 렌즈의 헤이즈를 평가하는 데에 사용된다. 암시야 셋업이 산란광을 포함하기 때문에, 암시야 데이터는 헤이즈의 최악의 추정치를 제공할 수 있다고 생각된다. 8 비트 그레이 스케일(grey scale) 디지털 이미지에서 각각의 이미지 픽셀에 0-255의 그레이 스케일 강도 (GSI) 값이 부여된다. 0은 완벽하게 흑색인 픽셀을 나타내고 255는 완벽하게 백색인 픽셀을 나타낸다. 이미지에 포착되는 산란광의 증가는 보다 큰 GSI 값을 갖는 픽셀을 초래할 것이다. 그러면 GSI 값은 암시야 이미지에서 관찰되는 산란광의 양을 정량화하는 메카니즘으로서 사용될 수 있다. 헤이즈는 관독 구역 (AOI) (예를 들어, 전체 렌즈 또는 렌즈상 구역 또는 렌즈의 광학 구역)에서의 모든 픽셀의 GSI 값을 평균하여 표시한다. 실험 셋업은 현미경 또는 등가의 광학기구, 접합된 디지털 카메라 및 링 라이트(ring light) 및 강도 가변성 광원을 갖는 암시야 스탠드로 이루어진다. 광학기구는 관찰되는 콘택트 렌즈 전체가 시야 (전형적으로 약 15 mm x 20 mm의 시야)를 채우도록 설계/배열된다. 조명은 해당 샘플에서 목적하는 변화를 관찰하기에 적절한 수준으로 설정된다. 광 강도는 당업자에게 공지된 밀도/광 산란 표준을 사용하여 샘플의 각각의 세트에 대하여 동일한 수준으로 조정/교정된다. 예를 들어, 표준은 2개의 중첩 플라스틱 덮개 슬립 (동일하고, 또한 약간 또는 보통 정도로 반투명임)으로 구성된다. 이러한 표준은 중간 그레이 스케일 수준 및 완전한 백색 (에지)을 갖는 두 구역을 포함하는 3개의 상이한 평균 GSI를 갖는 구역으로 이루어진다. 흑색 구역은 비어있는 암시야를 나타낸다. 흑색 및 완전한 백색 구역은 카메라의 게인(gain) 및 오프셋(offset) (대비 및 휘도) 설정을 확인하기 위해 사용될 수 있다. 중간 그레이 수준은 카메라의 선형 대응을 확인하기 위한 3 포인트를 제공할 수 있다. 광 강도는 비어있는 암시야의 평균 GSI가 0에 근접하고 표준의 디지털 이미지에서의 한정된 AOI의 평균 GSI가 ± 5 GSI 단위 내에서 매번 동일하도록 조정된다. 광 강도 교정 후에, 콘택트 렌즈를 DFLM 스탠드에 위치하는 석영 페트리 디쉬 또는 유사한 투명도의 디쉬에서 0.2 μm 여과된 인산염 완충 식염수 중에 침지시킨다. 그 후에, 렌즈의 8 비트 그레이 스케일 디지털 이미지가 교정 조명을 사용하여 관측함으로써 획득되고 렌즈를 함유하는 이미지 부분 내의 한정된 AOI의 평균 GSI가 결정된다. 이를 콘택트 렌즈의 샘플 세트로 반복한다. 광 강도 교정은 일관성을 보장하기 위해 시험과정 동안에 주기적으로 재평가된다. DFLM 조사에서 헤이즈 수준은 DFLM 헤이즈 $\frac{\text{GSI}}{255} \times 100\%$ 를 나타낸다.
- [0332] 함침 공정 20-0 및 80-0 중 어느 하나에 따라 수득된 PAA 프라임 코팅을 갖는 SiHy 콘택트 렌즈는 약 73%의 평균 DFLM 헤이즈를 갖는 것으로 확인되고 상기 기재된 RDIC 또는 TDIC 방법에 따라, 수화된 상태인 콘택트 렌즈

를 조사함으로써 육안으로 관찰될 수 있는 주름 표면 패턴 (랜덤 웜-유사 패턴)을 나타낸다. 그러나, 주름 표면 패턴은 실제로 콘택트 렌즈의 광전달률에 불리한 영향을 주지 않는다.

[0333] 함침 공정 20-1 내지 20-4 중 어느 하나에 따라 수득된 PAA 프라임 코팅을 갖는 SiHy 콘택트 렌즈는 약 26%의 낮은 평균 DFLM 헤이즈 (가시성 염색제 안료 입자의 존재 때문인 것으로 생각됨)를 갖는 것으로 확인되고 상기 기재된 RDIC 또는 TDIC로 조사하였을 때 뚜렷한 주름 표면 패턴 (랜덤 웜-유사 패턴)을 나타내지 않는다.

[0334] 함침 공정 20-5에 따라 수득된 PAA 프라임 코팅을 갖는 SiHy 콘택트 렌즈의 대부분이 약 45%의 중간 정도의 평균 DFLM 헤이즈를 갖는 것으로 확인되고 상기 기재된 RDIC 또는 TDIC로 조사하였을 때 약간은 뚜렷한 주름 표면 패턴을 나타낸다. 그러나, 주름 표면 패턴은 실제로 콘택트 렌즈의 광전달률에 불리한 영향을 주지 않는다.

[0335] 함침 공정 80-1, 80-2, 80-3, 80-5 및 80-6 중 어느 하나에 따라 수득된 PAA 프라임 코팅을 갖는 SiHy 콘택트 렌즈는 상기 기재된 RDIC 또는 TDIC로 조사하였을 때 뚜렷한 주름 표면 패턴을 나타내지 않는다. 그러나, 함침 공정 80-0 및 80-4 중 어느 하나에 따라 수득된 PAA 프라임 코팅을 갖는 SiHy 콘택트 렌즈는 상기 기재된 RDIC 또는 TDIC로 조사하였을 때 뚜렷한 주름 표면 패턴을 나타낸다. 그러나, 주름 표면 패턴은 실제로 콘택트 렌즈의 광전달률에 불리한 영향을 주지 않는다.