

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 10월 27일 (27.10.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/171529 A1

- (51) 국제특허분류:
A61M 37/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/004295
- (22) 국제출원일: 2016년 4월 25일 (25.04.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0058154 2015년 4월 24일 (24.04.2015) KR
- (71) 출원인: 포항공과대학교 산학협력단 (POSTECH ACADEMY-INDUSTRY FOUNDATION) [KR/KR]; 37673 경상북도 포항시 남구 청암로 77, Gyeongsangbuk-do (KR).
- (72) 발명자: 한세광 (HAHN, Sei Kwang); 37672 경상북도 포항시 남구 지곡로 357 번길 11-1, 10 호 (지곡동, 스틸 하우스), Gyeongsangbuk-do (KR). 성영철 (SUNG, Young Chul); 04385 서울시 용산구 서빙고로 69, 101 동 404 호 (용산동 5 가, 파크타워아파트), Seoul (KR). 문범호 (MUN, Beom Ho); 34141 대전시 유성구 대학로 291, 응용공학동 4310 호 (구성동, 한국과학기술원), Daejeon (KR). 이건재 (LEE, Keon Jae); 34141 대전시

유성구 대학로 291, 응용공학동 4306 호 (구성동, 한국과학기술원), Daejeon (KR). 금도희 (KEUM, Dohee); 47602 부산시 연제구 월드컵대로 59 번길 37 (연산동), Busan (KR). 김수진 (KIM, Su Jin); 06591 서울시 서초구 반포대로 222, 가톨릭의과대학 성의회관 1404 호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 다나 (DANA PATENT LAW FIRM); 06242 서울시 강남구 역삼로 3 길 11 광성빌딩 신관 5 층, Seoul (KR).

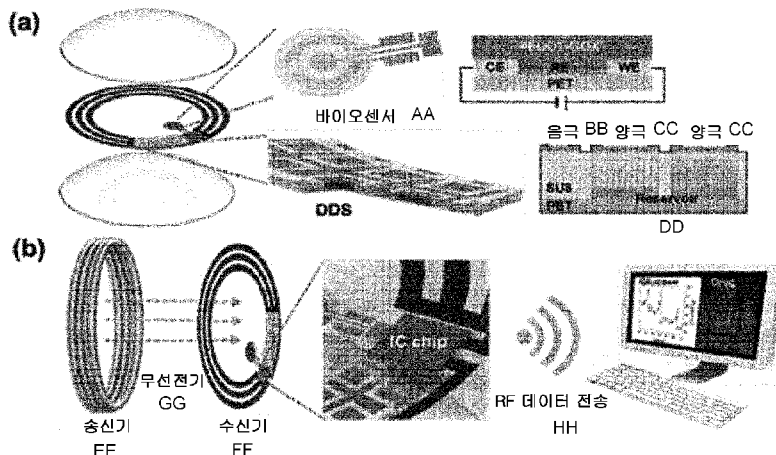
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: SMART CONTACT LENSES AND SMART GLASSES

(54) 발명의 명칭: 스마트 콘택트 렌즈 및 스마트 안경



(57) Abstract: The present invention provides: smart contact lenses comprising a sensor for non-invasively sensing an eye disease in real time, and a drug delivery element; and smart glasses for controlling the smart contact lenses.

(57) 요약서: 본 발명은 안 질환을 실시간으로 비 침습적으로 감지할 수 있는 센서와 약물전달소를 포함하는 스마트 콘택트 렌즈, 및 상기 스마트 콘택트 렌즈를 제어하는 스마트 안경을 제공한다.

AA ... Biosensor
BB ... Negative electrode
CC ... Positive electrode
DD ... Reservoir
EE ... Transmitter
FF ... Receiver
GG ... Wireless electricity
HH ... RF data transmission



ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

명세서

발명의 명칭: 스마트 콘택트 렌즈 및 스마트 안경

기술분야

[1] 본 발명은 스마트 콘택트 렌즈 및 스마트 안경에 관한 것이다.

[2]

배경기술

[3] 스마트 디바이스들을 작고 가볍게 만들어 몸에 장착하고 편리성을 향상시킨 스마트 웨어러블 디바이스(Smart wearable device)들에 관한 연구가 매우 활발하다. 이러한 스마트 웨어러블 디바이스를 본격적으로 연구하여 혁신적인 제품들을 출시하고자 하는 대표적인 회사로는 삼성전자, 애플, 구글, 나이키 또는 아디다스 등이 있다.

[4] 구글에서는 구글 글래스 2.0(Google Glass 2.0)에 이어 스마트 워치(Smart watch)를 발표했으며, 최근 스마트 콘택트 렌즈 개발을 통해 새로운 주목을 받고 있다. 이렇게 세계의 수많은 연구 기업들은 e-health 시스템의 발전과 발맞춰 인간의 질병을 진단하고 치료하기 위해 다양한 전자기기를 개발하고 있다. 또한, 보다 편리하게 질병을 치료하고 주사와 약물 복용을 규칙적으로 하기 위해, 간편하게 스마트폰을 이용하여 약물전달 시스템을 조절할 수 있는 진단시스템을 개발하였다.

[5] 안경은 주로 시력교정 또는 햇빛으로부터 눈을 보호하기 위한 안전의 용도로 사용되고 있다. 현재 제시된 특수 안경으로는 전자기기를 안경에 접합시켜 일상생활의 편의를 도모한 Google-X의 구글 글래스, Recon의 Recon Jet, Epson, Lumus, Vuzix, Oakley, Laster, Olympus, Digilens 및 Microsoft Fortaleza와 Sony에서 개발한 전자기기 안경 등이 있다. 이러한 특수안경을 통해 사진을 찍거나 비디오 또는 오디오를 녹화할 수 있으며, 안경으로 특정 화면을 보일 수 있다. 하지만 이러한 특수안경들은 장기간 사용하기에 크기가 크고 많이 무거워 불편하다는 단점이 있다. 가장 최신의 특수안경은 optical head-mounted display(OHMD) technology 기술을 이용한 구글 글래스이다. 상기 구글 글래스는 다양한 기능이 탑재된 만능 특수안경이지만 일반적으로 사용하기에는 파워를 많이 소비하고 느린 속도로 인해 디스플레이 변환이 늦으며, 매우 비싸다는 단점이 있다.

[6]

[7] [특허문헌]

[8] 1. 대한민국공개특허 제2011-0127658호

[9]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 안 질환 중 하나인 신생혈관 질환은 실명을 가지고 올 수 있는 심각한

질병으로서 복구가 불가능하며 계속적으로 진행되기 때문에, 체 내에서 규칙적으로 정확하게 실시간으로 진단하기 위한 시스템이 필요하다. 그러므로 신생혈관 시 안 내에서 과량 분비되는 일산화질소, 혈관표피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 또는 당을 감지할 수 있는 센서가 요구된다. 그러나 현재까지 개발되어온 다양한 센서는 다양한 효소, 세포, 항원 또는 조직과 같은 센서의 일부가 유체 속에서 불안정성을 보이므로, 타겟 물질을 감지하기에는 낮은 감지도를 보인다. 그러므로 사람의 체액 내에서 타겟 물질을 정확하게 감지하는 기술이 필요하다.

[11] 또한, 안구의 질환을 치료하기 위해 눈으로 약을 투여하는 방법으로는, 안약, 안 내 주사 및 수술을 통한 약물 삽입이 있다. 그러나 안약의 경우 눈물에 의한 씻김 현상으로 실제 안구 내로 들어갈 수 있는 약의 양에 한계가 있으며, 효율이 매우 낮다. 안 내 주사의 경우 효율은 좋으나 고통이 동반된다. 수술을 통해 약물을 삽입하는 경우는 다양한 부작용이 생긴다. 따라서 효율을 높이면서 부작용을 최소화 하기 위한 약물전달 시스템이 필요하다.

[12] 또한, 장기적인 약물 방출이 필요한 질병의 경우, 규칙적인 약물 투여의 번거로움을 피하기 위해 휴대폰이나 PC 컨트롤을 이용한 약물전달 시스템이 필요하다. 현재, 황반변성에 의한 시력 소실을 막기 위해 유전적인 치료를 이용해 혈관표피성장인자(VEGF)와 같은 비정상적인 혈관증식을 유발하는 다양한 인자의 활성을 억제하는 연구가 이루어지고 있으나, 약물의 불안정성과 낮은 효율로 인한 치료의 한계로 인해 안정한 바이러스 벡터를 이용한 치료방법이 필요하다.

[13]

과제 해결 수단

[14] 본 발명은 질병 마커를 감지할 수 있는 프로브가 고정된 센서; 및

[15] 안구에 접촉하는 콘택트 렌즈의 내측면에 외측을 향해 인입된 형태의 약물 웰에 형성되고 상기 약물 웰은 금을 포함하는 전극 패턴에 의해 밀봉되어 있는 약물저장소를 포함하고,

[16] 상기 센서에서 질병 마커를 감지시 약물저장소의 전극 패턴의 금이 생체 중의 염소에 녹아 AuCl_4^- 가 되면서 약물저장소가 오픈되는 콘택트 렌즈를 제공한다.

[17]

[18] 또한, 본 발명은 질병 마커를 감지할 수 있는 프로브가 고정된 센서; 및 약물저장소를 포함하는 콘택트 렌즈의 제조 방법에 있어서,

[19] 상기 약물저장소는 (a) 일면에 비정질 실리콘층이 형성된 투명 기판의 상기 비정질 실리콘층 상에 버퍼층을 형성하고, 상기 버퍼층의 일부 면에 금을 포함하는 전극 패턴을 형성하는 단계;

[20] (b) 상기 전극 패턴이 형성되지 않은 버퍼층, 및 전극 패턴 상에 약물이 수용되는 약물 웰을 포함하는 약물 웰층을 형성하는 단계;

- [21] (c) 상기 약물 웰층 상에 플리스틱 기판을 적층하는 단계;
 [22] (d) 비정질 실리콘층이 형성되지 않은 투명 기판의 일면에 레이저를 조사하여, 비정질 실리콘층을 분리하는 단계를 통해 제조되는 콘택트 렌즈의 제조 방법을 제공한다.

[23]

- [24] 또한, 본 발명은 질병 마커를 감지할 수 있는 프로브가 고정된 센서 및 약물저장소를 포함하는 스마트 콘택트 렌즈; 및

- [25] 무선으로 전기적인 신호를 송신하여 상기 스마트 콘택트 렌즈의 센서 및 약물저장소의 구동을 조절하는 스마트 안경을 포함하는 시스템을 제공한다.

[26]

발명의 효과

- [27] 본 발명에서는 콘택트 렌즈 내의 센서를 이용하여 질병을 실시간으로 감지 할 수 있으므로, 환자의 질병 진행상태를 쉽고 빠르게 확인할 수 있다. 또한 센서는 높은 안정성을 가지므로, 유체 속에서 장기간 사용이 가능하고, 빠른 감지 능력으로 보다 정확하게 치료의 여부를 판단할 수 있다.

- [28] 또한, 센서를 통한 일산화질소(NO), 혈관표피성장인자(VEGF) 또는 당과 같은 안구 내 질병 마커의 감지 기술은 다양한 암 진단 시스템에 응용 가능하다.

- [29] 콘택트 렌즈 내에 삽입되는 약물저장소는 전기적으로 조절이 가능하여 원하는 시간에 약물 방출이 가능하므로 다양한 안 질환 치료를 위해 적용될 수 있다.

- [30] 상기 약물저장소 내에 삽입되는 렌티 바이러스가 발현하는 애플리머셉트(Aflibercept)는 안정하고 효과 높은 안구 신생혈관 치료제이다.

- [31] 약물저장소를 기반으로 한 전기적 신호로 조절 가능한 약물 전달 시스템을 이용하여, 원하는 때에 예를 들어, 테트라사이클린을 방출하며, 상기 테트라사이클린에 의해 on/off 시스템으로 세포 내 약물 생성이 가능하다. 이를 이용하여 안 질환 치료에 이용될 수 있다.

- [32] 또한, 본 발명에서는 생체 내에 존재하는 면역글로불린(immunoglobulin)의 특성을 활용한 하이브리드(hybrid) Fc를 치료물질에 도입하여, 기존 항체치료에 비해 생물학적 활성과 체내지속력이 높고, ADCC 및 CDC 반응으로 유도되는 세포사멸 기능을 차단하는 단백질 발현을 기반으로 한 진보된 치료 유전자 도입 방법을 구축할 수 있다. 이를 통해, 임상에 근접한 동물실험 및 나노 시스템을 이용한 유전자 전달시스템의 제작이 가능하다.

[33]

도면의 간단한 설명

- [34] 도 1은 당 센서의 구조를 나타내는 사진(a), 당 농도에 따른 당 센서의 실시간 전류 변화를 나타내는 그래프(b) 및 당 외의 물질에 대한 당 센서의 전류 변화를 나타내는 그래프(c)이다.

- [35] 도 2는 약물저장소의 정면 모습 사진(a), 단면 구조 모식도(b) 및 SEM

이미지(c)이다.

- [36] 도 3은 유연기관 위에 제작된 약물저장소 동작을 위한 전류 측정방법 및 결과를 나타낸다.
- [37] 도 4는 약물저장소에서 약물이 방출되기 전 후의 사진(a), 형광 다이가 방출된 형광이미징 사진(b) 및 시간에 따른 전류변화와 함께 방출되는 약물의 농도를 나타내는 그래프(c, d) 및 metformin과 genistein을 넣은 약물저장소와 약물을 넣지 않은 약물저장소 이미지(f-h)이다.
- [38] 도 5는 스마트 콘택트 렌즈의 구조 및 송수신 과정을 나타내는 이미지이다.
- [39] 도 6은 콘택트 렌즈의 특성 평가 결과를 나타낸다.
- [40] 도 7은 Tetracycline에 의해 항혈관신생 인자의 발현이 조절될 수 있도록 하기 위한 렌티바이러스의 발현시스템 이미지이다.
- [41] 도 8은 렌티바이러스가 감염된 세포에서 therapeutic gene의 발현을 mRNA 및 단백질 수준에서 확인 한 결과를 나타낸다.
- [42] 도 9는 DOx의 유무에 따른 VEGFR-Fc 및 PDGFR-Fc의 발현을 측정한 그래프이다.
- [43] 도 10은 동물 모델에서의 GFP를 발현하는 렌티바이러스의 안구 내 발현 결과를 나타낸다.
- [44] 도 11은 STZ를 이용하여 당뇨병성 망막변증 동물 모델이 구축되었음을 확인한 결과를 나타낸다.
- [45] 도 12는 VEGFR-Fc 및 PDGFR-Fc를 발현하는 렌티바이러스가 당뇨병성 망막변증 동물 모델의 안 내에서 신생혈관형성 억제 효과가 있음을 확인한 결과를 나타낸다.
- [46] 도 13은 콘택트 렌즈의 제작 과정과 무선전기를 이용한 에너지 공급 및 무선통신을 나타내는 이미지이다.
- [47] 도 14는 콘택트 렌즈와 스마트 안경의 모형 이미지이다.
- [48] 도 15는 스마트 안경의 아웃라인 이미지이다.
- [49]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [50] 본 발명은 질병 마커를 감지할 수 있는 프로브가 고정된 센서; 및
- [51] 안구에 접촉하는 콘택트 렌즈의 내측면에 외측을 향해 인입된 형태의 약물 웰에 형성되고 상기 약물 웰은 금을 포함하는 전극 패턴에 의해 밀봉되어 있는 약물저장소를 포함하고,
- [52] 상기 센서에서 질병 마커를 감지시 약물저장소의 전극 패턴의 금이 생체 중의 염소에 녹아 AuCl_4 가 되면서 약물저장소가 오픈되는 콘택트 렌즈를 제공한다.
- [53] 본 발명에서 콘택트 렌즈는 실리콘 하이드로겔(Silicon hydrogel), 폴리(2-하이드록시에틸메타크릴레이트)(PHEMA), 폴리메타크릴산 메틸(PMMA), 폴리(유산-글리콜린산)(PLGA), 폴리비닐피롤리돈(PVP) 또는

- 폴리비닐아세테이트(PVA)의 고분자를 기반으로 할 수 있다. 구체적으로, 상기 콘택트 렌즈는 실리콘 하이드로겔(Silicon hydrogel) 또는 폴리(2-하이드록시에틸메타크릴레이트)(HEMA)를 기반으로 할 수 있다.
- [54] 본 발명에 따른 콘택트 렌즈는 내부에 센서 및 약물저장소를 포함한다.
- [55] 본 발명에서 센서는 질병 마커를 감지할 수 있는 프로브가 고정되어, 상기 프로브가 질병 마커를 감지함으로써 질병의 유무를 판단할 수 있다.
- [56] 상기 질병 마커의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 일산화질소(NO), 혈관표피성장인자(VEGF), 표피성장인자(EGF), 포도당 락토오즈, 수분함유량, FAD(flavin adenine dinucle), BSA(Bandeiraea simplicifolia agglutinin), 과산화수소, 산소, 아스코르브산염(ascorbate), 리소자임(lysozyme), 철분, 당, 락토페린(lactoferrin), 인지질(phospholipid), 삼투압, 및 안압으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으며, 구체적으로, 일산화질소(NO), 혈관표피성장인자(VEGF) 또는 당일 수 있다.
- [57] 또한, 프로브의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 헤민(hemin), 압타머, 글루코오스 옥시다아제, 항원, 항체, RNA 및 DNA로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으며, 구체적으로, 헤민(hemin), 압타머 또는 글루코오스 옥시다아제 일 수 있다.
- [58] 본 발명에서 센서는 질병 마커가 프로브에 결합하여 나타나는 전류의 변화를 감지하여 질병의 유무를 판단할 수 있다.
- [59] 일 구체예에서 센서는 일산화질소(NO) 센서, 혈관표피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 센서 또는 당 센서일 수 있다.
- [60] 본 발명에서는 상기 일산화질소(NO) 센서, VEGF 센서 또는 당 센서를 사용하여, 사람의 체액 내에서 질환을 정확하게 감지할 수 있다.
- [61] 상기 일산화질소(NO) 센서는 일산화질소(NO)만을 선택적으로 잡아내는 Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT) 채널을 기반으로 한 센서에 헤민(hemin)분자를 결합시켜 제조할 수 있다. PEDOT와 헤민 분자의 파이파이(π - π) 전자 결합에 의해 높은 안정성을 가지며, 헤민의 일산화질소에 대한 높은 결합력으로 인해 상기 센서는 유체 속의 일산화질소를 실시간으로 높은 감지도로 감지할 수 있다.
- [62] 또한, VEGF 센서는 나노와이어 반도체와 탄소나노튜브 기반의 트랜지스터를 이용하여 고감도와 정확성을 가지며, 즉각적으로 VEGF의 감지가 가능하다. 구체적으로, VEGF 센서는 n-type과 p-type의 탄소나노튜브 트랜지스터의 게이트에 anti-VEGF 압타머가 결합되는데, 상기 압타머에 VEGF 분자가 결합되어 VEGF를 감지할 수 있다.
- [63] 일 구체예에서, 전술한 센서들은 ASIC 칩과 연결되어 무선통신을 가능하게 할 수 있다. 상기 센서는 ASIC 칩을 통해 후술할 스마트 안경에서 송신되는 전기적인 신호를 감지(수신)하여 구동할 수 있으며, 또한, 센서에서 감지된 결과를 스마트 안경에 송신하여 상기 스마트 안경에서 약물저장소의 구동을

조절하도록 유도할 수 있다.

- [64] 본 발명에서 약물저장소는 약물 웰에 형성될 수 있다. 상기 약물 웰은 안구에 접촉하는 콘택트 렌즈의 내측면이 외측을 향해 인입된 형태를 가지며, 상기 약물 웰은 금을 포함하는 전극 패턴에 의해 밀봉될 수 있다.
- [65] 일 구체예에서, 상기 약물저장소는 약물; 또는 약물을 방출할 수 있는 약물 전달체 및 약물 방출 제어 물질을 포함할 수 있다.
- [66] 여기서 약물은 단백질 약물일 수 있고, 약물 전달체는 상기 단백질 약물을 발현하는 바이러스 벡터일 수 있다.
- [67] 상기 바이러스 벡터의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 레트로 바이러스 벡터, 바쿨로바이러스 벡터, 파르보바이러스 벡터, 세밀리키 포레스트 바이러스(semiliki forest virus) 벡터, 카나리폭스(canarypox virus) 벡터, 백신시아바이러스(vaccinia virus) 벡터, 계두 바이러스(vowlpox virus) 벡터, 신드비스바이러스(sindbis virus) 벡터, 아데노바이러스 벡터, 피코나바이러스 벡터 및 알파바이러스 벡터로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다. 구체적으로, 상기 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터일 수 있다.
- [68] 일 구체예에서, 바이러스 벡터는 재조합 벡터에 의해 제조된 재조합 바이러스일 수 있다. 상기 재조합 바이러스는 단백질 약물을 암호화하는 핵산서열을 하나 이상 포함하는 DNA 카세트를 포함할 수 있다. 여기서, 단백질 약물은 VEGFR 및 PDGFR일 수 있으며, 상기 단백질 약물은 Fc가 연결되어 있는 융합 단백질일 수 있다.
- [69] 즉, DNA 카세트는 전사/번역 개시 핵산서열을 사이에 두고 연결된, VEGFR-Fc를 암호화하는 핵산 서열과 PDGFR-Fc를 암호화하는 핵산 서열을 포함할 수 있다.
- [70] 상기 전사/번역 개시 핵산서열은 IRES(internal ribosome entry site) 핵산서열일 수 있다.
- [71] 발명에서 용어, "IRES(internal ribosome entry site)"는 내부 리보솜 유입점이라고도 하며, 진핵세포에서 하나의 mRNA로부터 여러 단백질 합성이 가능하도록 리보솜이 직접 결합하는 mRNA 내부에 존재하고 있는 특정 영역을 의미한다.
- [72] 일 구체예에서, DNA 카세트는 테트라사이클린 또는 독시사이클린에 의해 이입 유전자의 발현이 제어될 수 있다.
- [73] 본 발명에 따른 약물저장소에서 전극 패턴은 금을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 전극 패턴은 양극일 수 있으며, Ti/Au/Ti의 구성을 가질 수 있다.
- [74] 본 발명의 약물저장소는 후술할 스마트 안경에서 송신된 전기적인 신호를 감지(수신)하면, 전극 패턴의 금이 염소에 녹아 AuCl_4 가 되면서 상기 전극 패턴이 오픈되어 약물저장소 내의 약물 등이 외부로 방출될 수 있다.
- [75]
- [76] 또한, 본 발명은 질병 마커를 감지할 수 있는 프로브가 고정된 센서; 및

- 약물저장소를 포함하는 콘택트 렌즈의 제조 방법에 있어서,
- [77] 상기 약물저장소는 (a) 일면에 비정질 실리콘층이 형성된 투명 기판의 상기 비정질 실리콘층 상에 버퍼층을 형성하고, 상기 버퍼층의 일부 면에 금을 포함하는 전극 패턴을 형성하는 단계;
- [78] (b) 상기 전극 패턴이 형성되지 않은 버퍼층, 및 전극 패턴 상에 약물이 수용되는 약물 웰을 포함하는 약물 웰층을 형성하는 단계;
- [79] (c) 상기 약물 웰층 상에 플리스틱 기판을 적층하는 단계;
- [80] (d) 비정질 실리콘층이 형성되지 않은 투명 기판의 일면에 레이저를 조사하여, 비정질 실리콘층을 분리하는 단계를 통해 제조되는 콘택트 렌즈의 제조 방법을 제공한다.
- [81] 단계 (a)에서는 투명 기판, 비정질 실리콘층 및 버퍼층이 순차적으로 형성되어 있는 구조의 버퍼층 상에 전극 패턴을 형성한다.
- [82] 일 구체예에서, 투명 기판은 레이저가 투과될 수 있다면 그 종류는 특별히 제한되지 않으며, 유리 또는 사파이어일 수 있다. 비정질 실리콘층은 수소가 함유된 비정질 실리콘층(a-Si:H)일 수 있다. 상기 투명 기판 및 비정질 실리콘층 상에 레이저를 조사하면, 비정질 실리콘층 내의 수소는 기체화되어, 상기 비정질 실리콘층은 투명 기판으로부터 분리되는 성질을 지닐 수 있다.
- [83] 상기 비정질 실리콘층 상에 형성되는 버퍼층은 레이저에 발생하는 열과 압력을 막을 수 있다면 그 종류는 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 이산화규소(SiO_2)를 포함할 수 있다. 후술할 투명 기판을 통해 레이저의 조사시 레이저는 버퍼층을 투과하지 못하고, 상기 레이저의 광학적 에너지는 열 에너지로 전환되어, 비정질 실리콘층 내의 수소를 기체화할 수 있다.
- [84] 일 구체예에서, 버퍼층 상에 적층되는 전극 패턴은 사각 형태의 양극과 상기 양극에 공통으로 연결된 음극으로 이루어지며, 상기 전극 패턴은 복수 개의 양극이 어레이를 이루는 형태일 수 있다. 상기 전극 패턴 중 양극은 금을 포함할 수 있으며, 구체적으로 Ti/Au/Ti로 구성될 수 있다. 상기 전극패턴의 금은 전해질 내에서 인가되는 전압에 의하여 전기 분해되어 제거될 수 있다. 따라서, 상기 전극 패턴의 양극은 전압에 의하여 수용되는 약물을 전달하는 통로의 게이트로 이용할 수 있다. 상기 전극 패턴은 버퍼층의 일부 면에 형성될 수 있다.
- [85] 본 발명에서 단계 (b)는 전극 패턴이 형성되지 않은 버퍼층 및 전극 패턴 상에 약물이 수용되는 약물 웰을 포함하는 약물 웰층을 형성하는 단계이다.
- [86] 일 구체예에서, 약물 웰층은 SU8(또는 SU-8이라 할 수 있다.)을 포함할 수 있다. 상기 SU8은 네가티브(negative)의 에폭시 유형인, 근자외선(near-UV) 포토레지스트일 수 있다.
- [87] 상기 단계에서는 전극 패턴이 형성되지 않은 버퍼층, 및 전극 패턴 상에 SU8을 형성한 후, 상기 SU8을 패터닝하여 개구부를 가지를 약물 웰을 형성할 수 있다. 이때, 약물 웰의 개구부는 전극 패턴, 구체적으로 양극의 패턴 상에 형성될 수 있으며, 상기 개구부에 의하여 하부의 전극 패턴 중 양극이 노출될 수 있다.

SU8의 농도, Spin-coating 조건, 패터닝하는 마스크의 크기에 따라 약물 웰(저장소)의 크기를 용이하게 조절할 수 있다.

- [88] 본 발명에서 단계 (c)는 상기 약물 웰층에 플라스틱 기판을 적층하는 단계이다. 상기 단계에서는 접착층이 도포되어있는 플렉서블 플라스틱 기판을 약물 웰층에 적층하여, 약물 웰을 밀봉시킬 수 있다. 상기 도포되는 형태의 접착층 대신 접착 테이프 등도 플라스틱 기판과 약물 웰층의 접착 목적으로 사용될 수 있다.
- [89] 본 발명에서 단계 (d)는 비정질 실리콘층이 형성되지 않은 투명 기판의 일면에 레이저를 조사하여, 비정질 실리콘층을 분리하는 단계이다. 상기 단계에서는 레이저에 의해 비정질 실리콘층에 함유된 수소가 기체화되고, 상기 비정질 실리콘층에 가해지는 압력이 증가하면서 비정질 실리콘 및 투명기판이 물리적, 화학적으로 분리될 수 있다.
- [90] 일 구체예에서, 단계 (d)를 수행한 후 버퍼층을 패터닝하여 약물 웰과 접촉하는 전극 패턴을 노출시키는 단계를 추가로 수행할 수 있다.
- [91] 또한, 일 구체예에서, 단계 (d)를 수행한 후 약물 웰층 상에 SU8층을 증착하고 상기 SU8층 및 버퍼층을 패터닝하여 약물 웰과 접촉하는 전극 패턴을 노출시키는 단계를 추가로 수행할 수 있다.
- [92] 상기 버퍼층을 패터닝하여 전극 패턴을 노출시킬 때는, 부분적으로 전극 패턴을 노출시킬 수 있다.
- [93] 또한, 버퍼층을 패터닝하기 전에 인체 친화적인 금속, 예를 들어 금(Au)을 증착하여 전극층을 추가로 형성하고, 상기 전극층을 창문모양으로 패터닝 한 후, 전극 패턴(양극)이 드러날 수 있게 버퍼층을 패터닝할 수 있다. 이는 양극이 매우 얇아서 지지할 수 있는 층을 버퍼층 상에 형성하고, 3차원 구조로 하여 크기를 최소화하면서, 음극과 양극의 거리를 최소화하여 낮은 전력으로 구동하게 하기 위함이다.
- [94] 제조된 약물저장소를 몸 속에 넣고 양극과 음극 사이에 전압을 가해주면, 전극 패턴의 양극이 PBS의 염소에 녹아서 AuCl_4 가 되면서 전극 패턴(양극)에 구멍이 뚫리면서 저장소 내에 봉입되었던 약물이 방출될 수 있다.
- [95]
- [96] 또한, 본 발명에서는 질병 마커를 감지할 수 있는 프로브가 고정된 센서 및 약물저장소를 포함하는 스마트 콘택트 렌즈; 및
- [97] 무선으로 전기적인 신호를 송신하여 상기 스마트 콘택트 렌즈의 센서 및 약물저장소의 구동을 조절하는 스마트 안경을 포함하는 시스템을 제공한다.
- [98] 본 발명에서는 최첨단 state-of-the-art 나노재료와 on-chip optoelectronics, complementary metal-oxide-semiconductor(CMOS), 휘어지고 바이오 친화성이 좋은 micro electro-mechanical system(MEMS), 및 nano electro-mechanical system(NEMS) 기술을 이용하여 마이크로 단위의 장거리 조절이 가능한 스마트 안경을 제공할 수 있다.

- [99] 상기 스마트 안경에서 전기전인 파워는 hybrid autopowering(Miniaturized photovoltaic system for power harvesting)과 무선 inductive power transfer(Witricity) 기술을 이용하여 실현할 수 있으며, 스마트 안경에 있는 Bluetooth, infra-red (IR)와 radio frequency(RF)를 이용하여 무선통신을 할 수 있다.
- [100] 스마트 안경의 구동시스템은 안드로이드 OS 이며, OMAP 4430 SoC, dual-core를 이용한 CPU와 4GB RAM 메모리가 장착될 수 있다. 디스플레이 화면은 640×360픽셀로 이루어져 있으며, 음향은 Bone conduction transducer을 사용할 수 있다. 마이크를 통해 목소리를 이용하여 광센서, 바이오센서, 압력, 온도, 어쿠스틱 EM 센서의 기능들을 조절하며 스마트폰이나 스마트시계, PC와 페어링될 수 있다. 파워는 내장된 100 mAh 리튬 이온전지를 사용하며 자가 파워링을 위해 포토셀이 삽입될 수 있다. 총 무게는 20g 미만이며 Wi-Fi 802.11b/g, Bluetooth, micro USB가 가능할 수 있다. 탑재된 카메라를 이용하여 Photos: >15 MP; Videos: >720p가 가능할 수 있다.
- [101] 또한, 스마트 콘택트 렌즈에서는 Application specific integrated circuit(ASIC) 칩을 이용하여 센서와 약물전달소를 구동할 수 있으며, 무선전기(WiTricity)와 광전소자(photovoltaic)를 이용하여 에너지를 공급받을 수 있다. 파워의 조절은 power management integrated circuit(PMIC)을 이용하여 볼테이지와 시간을 적절히 조절 할 수 있다.
- [102] 일 구체예에서 센서는 스마트 안경에서 송신된 전기적인 신호를 통해 구동하며, 상기 신호가 수신된 센서에서는 질병 마커가 프로브에 결합하여 나타나는 전류의 변화를 감지하여, 그 결과를 RF 무선 통신을 통해 상기 스마트 안경으로 송신할 수 있다.
- [103] 또한, 일 구체예에서 약물저장소는 스마트 안경에서 송신된 전기적인 신호를 통해 구동하며, 상기 신호가 수신된 약물저장소에서는 상기 약물저장소를 밀봉하는 전극 패턴의 금이 염소에 녹아 AuCl_4 가 되면서 상기 전극 패턴이 오픈될 수 있다.
- [104] 상기 스마트 안경의 무선전기 코일(Witricity coil)에서 발생된 파워는 스마트 콘택트 렌즈의 무선전기 안테나(Witricity antenna)에서 수신되고, IC 칩의 제어를 통해 수신된 파워를 센서 및/또는 약물저장소의 구동에 사용할 수 있다.
- [105] 또한, 스마트 콘택트 렌즈는 외부의 빛을 감지하여 전기로 변환하는 광전소자(photocoltaic) 및 자가 파워링을 위한 포토셀(photocell)을 추가로 포함하여, 생산된 파워를 센서 및/또는 약물저장소의 구동에 사용할 수 있다.

[106]

발명의 실시를 위한 형태

- [107] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[108]

[109] **제조예 1. 센서 제작: 당 센서 제작**

[110] 25 μm 두께의 polyethylene terephthalate(PET) 기판 위에 작업 전극(working electrode, WE), 기준 전극(reference electrode, RE) 및 상대 전극(counter electrode, CE)의 3 가지 전극을 웨도우 마스크를 이용하여 증착시켰다. 전도성 전극은 20 nm의 티타늄(Ti), 10 nm의 팔라듐(Pd) 및 200 nm의 백금(Pt)으로 구성되며, 이빔 메탈증착기를 이용하여 증착시켰다. 추가적으로 RE는 Ag/AgCl 잉크와 웨도우 마스크를 이용하여 200 nm의 은(Ag)으로 코팅하였다.

[111] 또한, 20 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 의 농도를 가지도록 glucose oxidase(GOX)를 poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-polystyrene sulfonate(PEDOT-PSS) 1000 용액과 섞은 후, 상기 용액 2 μL 를 전극 위에 코팅한 뒤 titanium isopropoxide vapor 환경에서 굳혀주었다.

[112] 본 발명에서 도 1(a)는 본 발명에 의해 제조된 당 센서의 이미지이다.

[113]

[114] **실험예 1. 센서의 반응**

[115] 전술한 제조예 1에서 제조된 당 센서에 대하여 당 농도에 따른 시간별 전류 측정 변화 및 다른 물질에 대한 전류 변화를 측정하였다.

[116] 당 농도에 따른 전류 변화의 경우, 당 센서와 프로브 스테이션을 연결한 뒤 700 mV를 걸어주었으며, 0, 0.25, 0.5, 1, 2 및 4 mM로 당의 농도를 달리하여 투여한 뒤 전류의 변화를 관찰하였다.

[117] 상기 전류 변화 결과를 도 1에 기재하였다. 상기 도 1(b)는 당 농도에 따른 당 센서의 시간별 전류 변화를 측정한 결과를, 도 1(c)는 당 외의 물질에 대한 당 센서의 전류 변화를 측정한 결과를 나타내는 그래프이다.

[118] 도 1에 나타난 바와 같이, 당의 농도에 비례하여 전류가 증가하는 것을 확인할 수 있으며, 당 외의 물질(BSA, Ovalbumin, Fe, NaCl, Lysozyme, Lipocalin 및 KCl)에서는 전류의 변화가 감지되지 않았다.

[119]

[120] **제조예 2. 금박 약물저장소 제작**

[121] 금박 약물저장소의 제작은 하기 방법에 따라 제작하였다.

[122] 상기 약물저장소는 도 13의 (a) 내지 (g)에 따른 방법으로 제조하였다.

[123] 먼저, 유리 기판을 준비하고(도 13(a)), 상기 유리 기판에 수소가 함유된 비정질 실리콘층(a-Si:H)을 증착하고, 상기 비정질 실리콘층 상에 버퍼층(이산화규소, SiO_2)을 적층한 후, 상기 버퍼층의 일부 면에 전극 패턴을 적층하였다(도 13(b)). 상기 전극 패턴은 복수 개의 양극이 어레이를 이루고 음극이 창문 모양을 이루는 형태일 수 있다. 상기 전극 패턴 중 양극은 금을 포함하며, 구체적으로 Ti/Au/Ti일 수 있다.

[124] 그 뒤, 상기 전극 패턴이 형성되지 않은 버퍼층 및 전극 패턴 상에 약물 웰층(SU-8)을 형성한 후, 패터닝하여 개구부를 가지는 약물 웰을 형성하였다.

상기 패터닝은 전극 패턴 상에 형성된 약물 웰층에서 수행되었으며, 상기 개구부를 통해 전극 패턴 중 양극이 노출되었다(도 13(c)).

- [125] 약물 웰층에 약물을 로딩하고(도 13(d)), 상기 웰층 상에 접착층이 도포되어있는 플렉서블 플라스틱 기판(PET)을 형성하여, 약물 웰을 밀봉시켰다.
- [126] 그 뒤, 유리 기판의 후면으로 레이저를 인가하는 레이저 리프트 오프 공정을 진행하였다(도 13(e)-(f)). 이에 따라, 상기 비정질 실리콘층에 함유된 수소가 기체화되며, 비정질 실리콘층에 압력이 증가하면서 유리 기판 및 비정질 실리콘층이 버퍼층과 분리되었다.
- [127] 그 후에, 버퍼층을 패터닝한 후 에칭하여 음극 및/또는 양극 일부를 노출시켜 외부로 전극을 연결할 수 있게 하였다(도 13(g)).
- [128] 또한, 본 발명에서는 버퍼층을 패터닝하기 전에 SU-8을 추가로 적층한 후, 전극 패턴(양극)이 드러날 수 있게 에칭할 수도 있다.
- [129] 본 발명에서 도 2는 본 발명에 의해 제조된 약물 저장소의 정면 모습 사진(a), 단면 구조 모식도(b) 및 SEM 이미지(c)를 나타낸다. 상기 도 2(c)에서 SU8-50 및 SU8-5는 각각 두께가 50 μm 및 5 μm 인 것을 의미한다.
- [130] 상기 도 2(a)에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 방법을 이용하여 약물이 다수의 공간에 별도로 저장된 약물저장소를 제조할 수 있다.
- [131] 또한, 상기 도 2(b) 및 (c)의 구조를 통해, 약물저장소의 양극과 음극 사이에 전압을 가해주면, 전극 패턴의 양극이 PBS의 염소에 녹아서 AuCl_4 가 되면서 양극에 구멍이 뚫리면서 저장소 내에 봉입되었던 약물이 방출될 수 있다. 이로 인해 MEMS 기반의 약물전달 시스템을 구현할 수 있다.
- [132]
- [133] **실험예 2. 전기적인 신호에 의한 약물저장소에서의 약물 방출**
- [134] 전술한 제조예 2에서 제조된 약물저장소를 1.0 mM, pH 7.4 PBS 버퍼용액에 넣은 뒤, 5초간 1.8V를 양극과 음극에 걸어주었다.
- [135] 본 발명에서 도 3은 약물저장소의 전류변화를 측정한 결과이다.
- [136] 구체적으로, 도 3(a)는 약물저장소를 벤딩할 경우 약물저장소의 작동에 필요한 전류를 측정하기 위해 상기 약물저장소를 원기둥 위에 부착한 모습이고, 도 3(b)는 약물저장소를 원기둥 위에 배치한 후 벤딩 반지름을 나타낸 것이며, 도 3(c)는 약물저장소의 벤딩에 따라 약물 방출을 하기 위해 필요한 전류를 측정한 결과를 나타낸 그래프이고, 도 3(d)는 곡률반경이 5, 10, 15, 20, 또는 25 mm 인 PDMS (Polydimethylsiloxane) 반구 위에 약물저장소를 올려놓은 이미지 사진이다.
- [137] 상기 도 3에 나타난 바와 같이, 벤딩에 상관없이 일정한 전류 하에서 약물저장소의 약물이 방출 됨을 확인할 수 있다.
- [138]
- [139] 또한, 본 발명에서 도 4는 약물저장소에서 약물이 방출되기 전 후의 사진(a), 형광 다이가 방출된 형광이미징 사진(b) 및 시간에 따른 전류변화(c)와 함께

방출되는 약물의 농도를 나타내는 그래프(d-e) 및 metformin과 genistein을 넣은 약물저장소와 약물을 넣지 않은 약물저장소 이미지(f-h)이다.

[140] 먼저, (a)는 전기적인 신호에 따라 약물저장소에서 약물이 방출되기 전(왼쪽 사진) 후(오른쪽 사진)의 모습을 보여준다. 상기 (a)를 통해 전기적인 신호 후 약물저장소에서 약물이 방출되면서 형광이 발생하는 것을 확인할 수 있다.

[141] (b)는 전기적인 신호에 따라 약물저장소에서 약물이 방출되기 전(왼쪽 사진) 후(오른쪽 사진)의 형광이미지이다. 빨간색 염료가 첨가된 약물을 이용하였으며, (b)를 통해 전기적인 신호 후 약물저장소에서 약물이 방출되면서 형광이 발생하는 것을 확인할 수 있다.

[142] (c)는 시간에 따른 전류변화를 나타내는 그래프 및 (d) 내지 (e)는 방출되는 약물의 농도를 나타내는 그래프로, 본 발명에서는 metformin 및 genistein을 약물저장소에 각각 첨가하고 그 방출 농도를 측정하였다. (d) 내지 (e)에서는 약물 저장소 안에 약물이 없는 레저보 w/o drug, 약물이 있는 레저보 w drug에서 방출되는 약물의 양을 처음 약물을 로딩한 양 drug loaded과 비교하였다. 상기 그래프에 나타난 바와 같이, 5회의 전기적인 신호를 가할 때마다 약물저장소를 막는 금박이 녹으면서 3 M 정도의 약물이 방출되는 것을 확인할 수 있다.

[143] 또한, (f) 내지 (h)는 metformin과 genistein을 넣은 약물저장소와 약물을 넣지 않은 약물저장소 이미지로, 상기 그래프를 통해 약물이 없는 저장소에서는 약물 방출 농도가 0이지만 약물이 있는 저장소에서는 약물이 최초 로딩한 양과 유사하게 약물이 방출되는 것을 하는 것을 확인할 수 있다.

[144]

[145] **제조예 3. 콘택트 렌즈 제조**

[146] 실리콘을 포함하는 재료를 이용하여 콘택트 렌즈를 제조하였다.

[147] 먼저, methacryloxypropyl-tris(trimethylsiloxy)silane 1 mL을 N,N-Dimethyl acrylamide(DMA) 0.62 mL, methacryloxypropyl(MC)-PDMS macromere 1 mL, methyl acrylic acid(MAA) 0.3 mL, 에탄올 0.1 mL, 및 N-vinylpyrrolidone(NVP) 0.2 mL와 함께 질소 환경에서 15분간 섞어주었다. 그리고 ultraviolet(UV) initiator인 TPO 12 μ g을 넣고 5분간 섞어주어 '용액 1'을 제조하였다.

[148] 대조군으로는 실리콘을 사용하지 않고, 폴리(하이드록시에틸메타크릴레이트) (poly(hydroxyethylmethacrylate), PHEMA) 1mL와 가교제인 ethylene glycol dimethacrylate(EGDMA) 25 μ l을 TPO 12 μ g과 섞어 '용액 2'를 제조하였다.

[149] 상기 제조된 용액 1 및 용액 2 0.2 mL를 특수 제작된 폴리프로필렌(polypropylene, PP) 몰드 속에서 라디컬 중합을 수행한 후, 오존 플라즈마를 이용해 폴리머의 표면을 친수성으로 만들어 주고 PBS 용액에 보관하였다

[150] 그 후, 제조예 1에서 제조된 당 센서를 ASIC 칩과 연결하여 무선통신이 가능하게 한 뒤, 상기 PBS 용액에 chip과 연결된 센서 및 제조예 2에서 제조된 약물저장소를 넣고 폴리프로필렌(PP) 몰드 속에서 라디컬 중합시켜 렌즈를

제조하였다.

[151] 본 발명에서 도 5는 스마트 콘택트 렌즈의 구조 및 송수신 과정을 나타내는 이미지이다.

[152] 상기 도 5에 나타난 바와 같이, 상기 콘택트 렌즈는 센서 및 약물저장소(DDS)를 포함하는 구성을 가진다(도 5(a) 참조).

[153] 또한, 상기 제조된 콘택트 렌즈는 렌즈 내에 센서와 연결된 칩에 의해 무선통신이 가능하다(도 5(b) 참조).

[154]

[155] **실험예 3. 콘택트 렌즈 특성**

[156] 전술한 제조예 3에서 제조된 콘택트 렌즈의 특성을 평가하였다.

[157] 상기 평가 결과를 도 6에 기재하였다. 도 6에서 Silicone hydrogel은 제조예 3에서 용액 1을 사용하여 제조된 렌즈를 의미하고, PHEMA는 용액 2를 사용하여 제조된 렌즈를 의미한다. pHEMA는 시중에 파는 렌즈이며, Lotrafilcon A는 시중에 파는 실리콘 재질의 렌즈이다.

[158] 도 6(a)는 Silicone hydrogel의 구조를 나타낸다. 상기 (a)로부터 첨가된 모너머들이 적절하게 중합된 것을 알 수 있다.

[159] 도 6(b)는 렌즈의 분자 구조를 분석한 그래프이다. 상기 분자 구조는 Attenuated total reflectance-Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR) (TENSOR 27, Bruker)를 이용하여 분석하였다.

[160] 도 6(c)는 가시광선 영역에서의 렌즈의 투과율(transmittance)을 나타내는 그래프이다. 상기 투과율은 Vis spectrometer (SCINCO)를 이용하여 측정하였으며, 측정 결과를 통해 가시광선 영역에서 렌즈의 투명도를 확인할 수 있다.

[161] 본 발명에 따른 방법에 의해 제조된 Silicone hydrogel 및 PHEMA는 400 내지 1000 nm 파장에서 약 100%에 가까운 투과율을 보이는 것을 확인할 수 있다.

[162] 도 6(d)는 렌즈별 평형 수분 함량(equilibrium water content)을 나타내는 그래프이다. 상기 평형 수분 함량은 마른 렌즈의 무게 (Wdry) 와 수분을 함유한 렌즈의 무게 (Wwet)를 제어 하기 식을 통해 계산하였다.

[163] <식 1>

[164]
$$(W_{\text{wet}} - W_{\text{dry}}) / W_{\text{dry}} \times 100$$

[165] 상기 도 6(d)에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 방법에 의해 제조된 Silicone hydrogel은 다른 렌즈와 비교하여 우수한 수분 함량을 가지는 것을 확인할 수 있다.

[166] 또한, 도 6(e) 및 (f)는 시간에 따른 접촉각(contact angle)의 변화를 나타내는 그래프 및 사진이다. 상기 접촉각은 FEMTOFAB, Smartdrop을 사용하여 측정하였다. 구체적으로 (e)는 Silicone hydrogel 및 PHEMA의 접촉각 변화를 측정하였으며, (f)는 Silicone hydrogel의 접촉각 변화를 16 시간 동안 포인트(1 시간) 마다 관찰한 사진이다.

- [167] 상기 도 6(e) 및 (f)에 나타난 바와 같이, 렌즈는 시간이 지남에 따라 접촉각 값이 감소하는 경향을 보이거나, 본 발명에 따른 방법에 의해 제조된 Silicone hydrogel은 다른 렌즈와 비교하여 상대적으로 높은 접촉각을 가지는 것을 확인할 수 있다.
- [168]
- [169] **제조예 4. 유전자 조절 기반 약물전달 시스템**
- [170] 혈관신생을 유도하는 주요한 신생혈관 유도인자를 억제하는 치료제 개발을 목적으로 유전자 조절 기반 약물전달 시스템을 도입하였다.
- [171] 안구의 신생혈관생성을 치료하기 위해, 항 혈관신생(anti-angiogenic) 약물인 애플리버셉트(Aflibercept, VEGF-trap)와 혈소판유래 성장인자 수용체(platelet-derived growth factor receptor: PDGFR)를 동시에 발현하는 렌티바이러스를 제작하였다.
- [172] 상기 애플리버셉트는 Fc 융합 단백질(fusion protein)로서, VEGFR1의 2번 도메인(Flt1)과 VEGFR2의 3번 도메인(Flk1)의 아미노산 서열이 IgG1 Fc 도메인에 융합된 형태이며, 미국 특허 제7,070,959호에 기재된 것일 수 있다.
- [173] 애플리버셉트와 함께 혈소판유래 성장인자 수용체(platelet-derived growth factor receptor: PDGFR)를 동시에 발현시키게 되면, 혈관주변세포 형성을 보다 효과적으로 억제할 수 있다. 본 발명에 따른 PDGFR은 PDGFR의 1번 도메인, 2번 도메인 및 3번 도메인의 아미노산 서열이 융합된 형태일 수 있고, 이는 혈관의 소실이나 신생혈관 그리고 출혈과 같은 혈관 병변이 진행된 경우에 적용이 가능하며, 애플리버셉트와 마찬가지로, IgG1 Fc 도메인이 융합된 형태로 발현될 수 있다.
- [174] 여기에서, 상기 VEGFR 단백질 및 PDGFR 단백질과 융합되는 IgG1 Fc 영역은 변형된 면역글로불린의 Fc 영역인 하이브리드 Fc로 치환될 수 있다. 이때, 변형된 면역글로불린의 Fc 영역은 Fc 수용체 및 보체(complement)와의 결합력이 변형되어 항체의존성세포독성(ADCC) 또는 보체의존성세포독성(CDC)이 약화된 것일 수 있다. 상기 변형은 유전자 변이를 통하여 Fc 결합 수용체의 서열을 치환 또는 결손시키는 등의 방법으로 달성할 수 있다. 또한, 공지된 기술에 따라 변형된 IgG4를 융합하여 발현시킬 수 있다. 상기 변형은 서로 다른 타입의 면역글로불린의 서열을 혼합하여 제조할 수 있다.
- [175] 본 명세서에서 사용된 용어 ‘하이브리드 Fc’는 서로 다른 종류의 Fc 영역을 조합하여 제조된 것을 의미한다. 상기 하이브리드 Fc는 인간 IgD 힌지 영역, 인간 IgD CH2 도메인의 아미노산 잔기, 인간 IgG4의 CH2 도메인의 아미노산 잔기 및 인간 IgG4의 CH3 도메인의 아미노산 잔기의 부분을 포함하는 것일 수 있다. 본 발명에 따른, 하이브리드 Fc 영역은 미국 특허 제7,867,491호에 기재된 것일 수 있고, 이는 단백질 약물의 지속적이고 안정적인 발현에 도움을 주는 역할을 수행한다.
- [176] VEGFR-Fc 단백질과 PDGFR-Fc 단백질을 함께 발현시킬 수 있는 렌티 바이러스의 제작을 위해 도 7과 같은 DNA 카세트를 제작하였다.

- [177] 이때, VEGFR-Fc와 PDGFR-Fc를 동시에 발현할 수 있도록 IRES를 사이에 두고 이들 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 양쪽에 배치하였으며, VEGFR-Fc와 PDGFR-Fc의 발현이 테트라사이클린(tetracycline)의 on/off 시스템으로 조절될 수 있도록 DNA 카세트를 구성하였다. Tet-On advanced system을 이용하였으며, 이 Tet-On 시스템은 테트라사이클린 혹은 테트라사이클린의 유도체인 독시사이클린의 존재시에만 이입 유전자의 전사가 일어난다. Tet-On 시스템에서는 테트라사이클린의 존재시 tTA와 같은 테트라사이클린 조절용 전사인자가 테트라사이클린 오퍼레이터 프로모터에 결합하여 이입 유전자를 발현시키게 된다.
- [178] 테트라사이클린을 이용하여 이입 유전자의 발현을 제어하면, 정확하고 가역적이며 효과적으로 시간적, 공간적 on demand식의 유전자 유도 조절이 가능한 유전자 발현을 일으킬 수 있다.
- [179] 따라서, 본 발명에서는 테트라사이클린을 사용하여 전기적인 신호에 의해 원하는 때에 방출할 수 있는 금박 약물저장소를 제작할 수 있다.
- [180] 환자가 약물을 복용할 때가 오면 스마트 안경에서 전기적인 신호를 보내어 금박(양극)을 녹이며 약물저장소에서 테트라사이클린과 함께 VEGFR-Fc와 PDGFR-Fc를 발현할 수 있는 렌티바이러스가 방출된다. 약물저장소에는 복수의 약물 저장 공간이 존재할 수 있다. 하나의 약물 저장 공간에는 1 회 사용할 수 있는 테트라사이클린 및 렌티바이러스가 존재할 수 있으며, 상기 약물저장소는 예를 들어 1 달간 사용할 수 있는 약물 저장 공간이 존재할 수 있다. 상기 약물저장소는 Micro-electro-mechanical drug delivery chips이 ASIC chip에 연결되어 렌즈 내부에 존재한다.
- [181] 제조된 DNA 카세트를 293T 세포에 형질주입(transfection)한 뒤, VEGFR-Fc 및 PDGFR-Fc 유전자를 포함하는 렌티바이러스가 감염된 293T 세포에서 상기 유전자가 발현하는 것을 mRNA 수준에서 확인하였다(도 8 왼쪽 그림). 도면에서, 2.5G-AntiAMD 10ng DNA는 양성 대조군을, mock는 음성 대조군을 나타내며, GAPDH(Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase)는 증폭과정이 동일하게 적용이 되었는지 등 본 실험이 제대로 수행되었는지를 알 수 있는 컨트롤로 사용하였다.
- [182] 이와 함께, VEGFR-Fc 및 PDGFR-Fc 단백질의 발현 수준을 확인하였으며, VEGFR-Fc 및 PDGFR-Fc 유전자를 포함하는 렌티바이러스를 293T 세포에 감염시켜, 바이러스 내 각 단백질의 발현은 ELISA 분석 방법으로 확인하였다. 인간 IgG ELISA Quantitation 키트(E80-104, Bethyl Laboratories, Inc., 미국)로 확인하였으며, 실험은 각 키트에 포함되어 있는 매뉴얼에 따라 수행되었다.
- [183] 도 8의 오른쪽 그래프에서 보는 바와 같이, VEGFR-Fc 및 PDGFR-Fc 유전자를 포함하는 렌티바이러스가 감염된 293T 세포에서는 약 160 ng/ml의 높은 농도로 인간 IgG가 발현되는 것을 확인할 수 있다.
- [184] 상기 제작된 렌티바이러스 벡터를 Lipofectamine을 사용하여 293T 세포 (5×10^5

cells)에 transfection 시키고, 각각 독시사이클린(Dox)가 있는 배지와 없는 배지에서 48시간 동안 배양하였다. 배양 배지에서 VEGFR-Fc와 PDGFR-Fc의 발현을 Fc ELISA를 통하여 측정한 결과, Dox가 첨가된 상황에서 Fc의 발현이 ~500 ng/ml까지 증가하는 반면 Dox가 없는 상황에서는 Fc 발현이 확인되지 않음을 확인하였다(도 9). 이를 통해 Tet-regulation이 제대로 도입된 것을 검증하였다.

[185]

[186] 실험예 4. 동물 모델에서의 렌티바이러스 발현 및 효과 확인

[187] Male 8주령 SD rat 모델을 3개의 그룹으로 나누어 Lenti/GFP 10 μ l를 유리체 내로 도입하여 GFP 발현을 확인하였다.

[188] 본 발명에서 도 10은 동물 모델에서의 렌티바이러스 발현 확인결과를 나타낸 것으로, 주(1-12주(w))에 따른 그룹의 관찰결과를 나타낸다. 이때, high, Middle 및 Low는 Lenti/GFP의 감염력(infectivity)의 각각 비율을 1/100로 낮추어서 titer를 보정하였다.

[189] - 1주: 망막 전체적으로 형광이 관찰되었으며, 고농도(High)가 주사된 망막에서 GFP 형광이 다른 두 농도보다 강하게 관찰되었다.

[190] - 2주: 망막은 1주의 망막보다 GFP 형광 강도가 더 강해졌으며, Inner plexiform layer(IPL)와 Outer plexiform layer(OPL)에서 높게 관찰되었다.

[191] - 4주: 저농도(Low)와 중간 농도(Middle)는 2주와 비슷하였으나, 고농도에서는 green 발현되는 cell이 관찰되었다.

[192] - 8주: 저농도에서는 녹색형광이 약해 졌으며, 고농도에서 세포에서 발현(화살표로 표시)되는 것으로 보이는 것이 관찰되었다.

[193] - 12주: 중간농도와 고농도에서 발현(화살표로 표시)이 관찰되었다.

[194] 이를 통해, 주입한 렌티바이러스의 발현이 중간농도와 고농도에서 3개월 이상 지속되는 것을 관찰하였으며, 고농도에서 망막의 변성이 보여, 중간농도를 적정농도로 선정하였다.

[195]

[196] 또한, 동물 모델에서 당뇨병 망막병증을 유도하기 위하여 당뇨유도군 및 VEGFR-Fc 및 PDGFR-Fc를 발현하는 렌티바이러스 처리군의 랫트에 60 mg/kg의 양으로 스트렙토조토신(streptozotocin, Sigma, 미국)을 투여하여 당뇨를 유도하였으며, 투여 1주일 후, 혈당을 측정하여 상기 랫트에서 당뇨를 확인하였다(도 11).

[197] 이후, VEGFR-Fc 및 PDGFR-Fc를 발현하는 렌티바이러스 처리군의 랫트를 럼퐁(Rompun, xylazine HCl 23.3 mg/ml, Bayer, 독일) 및 졸레틴(Zoletil 50, Virvac, 미국)을 사용하여 전신마취한 뒤, 알카인(Alcaine, Proparacaine HCl 0.5%, Alcon, 미국)으로 점안마취를 하였다. 그 후, 마취된 쥐의 수정체 내로 약물을 10 μ l의 볼륨으로 주사하였다. 이때, VEGFR-Fc 및 PDGFR-Fc를 발현하는 렌티바이러스는 2.84×10^{10} TU/ml 농도로 투여하였다. 약물 투여 4주 후, 모든

그룹의 랫트를 전신마취하고, 좌심실에 Dextran-FITC(분자량 40 kDa 10 mg/ml 및 분자량 10 kDa 10 mg/ml의 혼합물, Sigma-Aldrich, 미국)를 1 ml 주사한 뒤, 안구를 적출하였다. 적출된 안구는 10% 포르말린에 고정하고, PBS로 세척하였다. 세척 후, 망막만 분리하여 유리 슬라이드 위에 놓고 flat mount한 다음 형광현미경으로 관찰하였다. 그 결과 이미지는 100배로 저장하였다. 저장된 이미지에서 정상혈관과 혈관 주변의 Dextran-FITC 형광 강도를 측정하여, 정상과 망막과 비교하여 약물의 효과를 확인하였다. 형광 강도는 Image J 프로그램(ver 4.1, NIH)을 사용하여 측정하였다.

- [198] 그 결과로서, VEGF에 의한 혈관 누수(leakage) 현상을 현미경으로 관찰한 결과, 당노유도군과 비교하여 VEGFR-Fc 및 PDGFR-Fc를 발현하는 렌티바이러스를 처리한 랫트에서 혈관 누수 현상이 유의적으로 감소하여, 상기 제작된 렌티바이러스가 안 내에서 신생혈관형성 억제 효과를 나타냄을 확인하였다(도 12).
- [199]
- [200] **제조에 5. 콘택트 렌즈 및 스마트 안경을 포함하는 시스템**
- [201] 본 발명에서 도 13은 스마트 콘택트 렌즈의 제작 과정과 무선전기를 이용한 에너지 공급 및 무선통신을 나타내는 모식도이다.
- [202] 상기 도 13 및 실시예 2와 3에서 기술한 바와 같이, 콘택트 렌즈는 약물저장소를 제조하고(도 13 (a)-(g)), 송신기 코일(transmitter coil)에 상기 제조된 약물저장소, IC 칩 및 센서 등을 결합시킨 뒤(도 13 (h)-(j)), 렌즈 재료에 넣고 몰딩하여 제조할 수 있다(도 13 (k)).
- [203] 이때, IC는 상보성 금속 산화막 반도체(Complementary-metal-oxide semiconductor, CMOS)를 이용하여 마이크로 단위의 집적회로(integrated circuit IC)를 구성할 수 있다. 상기 집적회로의 면적은 최대 1mm×1mm 이며, 두께는 0.2 mm이다.
- [204] 본 발명에 의해 제조된 콘택트 렌즈는 무선전기(WiTricity)를 수신할 수 있으며, RF 시스템을 통해 콘택트 렌즈의 정보를 PC 등에 전달할 수 있다.
- [205]
- [206] 또한, 도 14는 콘택트 렌즈와 스마트 안경의 모형을 나타내며, 도 15는 스마트 안경의 아웃라인을 나타낸다.
- [207] 스마트 안경은 On-demand 약물저장소와 센서의 구동을 위해 무선으로 전기적인 신호를 내 보내며, RF 무선통신을 통해 스마트 안경으로 정보가 들어온다. 특정 용도 지향 집적회로(An application specific integrated circuit, ASIC) 칩을 통하여 무선전기와 광전 소자(photovoltaic)를 이용한 에너지 공급이 가능하며, 일산화질소와 VEGF 감지를 위한 센서 구동을 위한 적절한 볼타지를 전달해 준다.
- [208] 약물저장소에서 원하는 때에 약물방출을 하기 위해 스마트 안경에서 전기적인 신호를 조절해준다.

[209] 구체적으로, 상기 도 14의 스마트 콘택트 렌즈에서 IC는 콘택트 렌즈의 모든 기능을 제어할 수 있고, 무선전기 안테나(WiTricity Anetena)는 스마트 렌즈의 안쪽 내경에 제작 되어, 스마트 안경으로부터 공진현상을 통해 무선전기로 파워를 수신 받을 수 있으며, 안테나(Anetena)는 RF 시스템을 통하여 파워를 받고, 또다시 RF를 통하여 외부에 스마트 콘택트 렌즈의 정보(센서 당농도, 약물 전달 농도)등을 보내는 역할을 수행할 수 있다. 또한, 포토셀(Photocell)은 무선전기(Witricity), RF외에 태양전지를 통해 태양 빛으로부터 에너지를 받을 수 있는 보조 배터리 수단일 수 있고, LED는 스마트 렌즈의 상태를 전달하는 수단일 수 있으며, 광전소자(photodetector)는 눈 또는 외부에서 오는 빛을 감지하고, 센서 구동을 수행할 수 있다.

[210] 또한, 스마트 안경에서 Eyeglass IC는 안경에 있는 직접회로로 스마트 안경의 모든 기능을 조절할 수 있고, 무선전기 코일(WiTricity Coil)은 콘택트 렌즈에 파워를 주기 위한 시스템으로 공진효과를 통해 특정 주파수에서 스마트 렌즈에 있는 무선전기 안테나(witricity antenna)로 파워를 전달할 수 있으며, LED indicators는 콘택트 렌즈의 상태, 안경의 상태 등을 알려주며, 나아가 별도의 LED의 신호 주파수 조절을 통해 스마트 티비 조절, 전자 기기 조 또는 비행기 계기판 조절 등을 수행할 수 있다. 또한, IR transceivers(트랜스시버)는 태양 또는 인공조명으로부터 IR 파장의 빛을 받아 들여 태양전지와 같이 스마트 렌즈에 파워를 충전하는 기능을 수행할 수 있다.

[211]

산업상 이용가능성

[212] 본 발명에서는 콘택트 렌즈 내의 센서를 이용하여 질병을 실시간으로 감지 할 수 있으므로, 환자의 질병 진행상태를 쉽고 빠르게 확인할 수 있다. 또한 센서는 높은 안정성을 가지므로, 유체 속에서 장기간 사용이 가능하고, 빠른 감지 능력으로 보다 정확하게 치료의 여부를 판단할 수 있다.

[213]

[214]

[215]

청구범위

- [청구항 1] 질병 마커를 감지할 수 있는 프로브가 고정된 센서; 및
안구에 접촉하는 콘택트 렌즈의 내측면에 외측을 향해 인입된
형태의 약물 웰에 형성되고 상기 약물 웰은 금을 포함하는 전극
패턴에 의해 밀봉되어 있는 약물저장소를 포함하고,
상기 센서에서 질병 마커를 감지시 약물저장소의 전극 패턴의
금이 생체 중의 염소에 녹아 AuCl_4^- 가 되면서 약물저장소가
오픈되는 콘택트 렌즈.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,
콘택트 렌즈는 실리콘 하이드로겔(Silicon hydrogel),
폴리(2-하이드록시에틸메타크릴레이트)(PHEMA),
폴리메타크릴산 메틸(PMMA), 폴리(유산-글리콜린산)(PLGA),
폴리비닐피롤리돈(PVP) 또는 폴리비닐아세테이트(PVA)을
기반으로 하는 콘택트 렌즈.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서,
질병 마커는 일산화질소(NO), 혈관표피성장인자(VEGF),
표피성장인자(EGF), 포도당 락토오즈, 수분함유량, FAD(flavin
adenine dinucle), BSA(Bandeiraea simplicifolia agglutinin),
과산화수소, 산소, 아스코르브산염(ascorbate), 리소자임(lysozyme),
철분, 당, 락토페린(lactoferrin), 인지질(phospholipid), 삼투압, 및
안압으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상인 콘택트
렌즈.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서,
질병 마커는 일산화질소(NO), 혈관표피성장인자(VEGF) 또는
당인 콘택트 렌즈.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서,
프로브는 헤민(hemin), 압타머, 글루코오스 옥시다아제, 항원,
항체, RNA 및 DNA로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상인
콘택트 렌즈.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서,
프로브는 헤민(hemin), 압타머 또는 글루코오스 옥시다아제인
콘택트 렌즈.
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서,
센서는 질병 마커가 프로브에 결합하여 나타나는 전류의 변화를
감지하는 콘택트 렌즈.
- [청구항 8] 제 1 항에 있어서,
약물저장소는 약물; 또는 약물을 방출할 수 있는 약물 전달체, 및

- 약물 방출 제어 물질을 포함하는 콘택트 렌즈.
- [청구항 9] 제 8 항에 있어서,
약물은 단백질 약물이고, 약물 전달체는 상기 단백질 약물을 발현하는 바이러스 벡터인 콘택트 렌즈.
- [청구항 10] 제 9 항에 있어서,
바이러스 벡터는 레트로 바이러스 벡터, 마쿨로바이러스 벡터, 파르보바이러스 벡터, 세밀리키 포레스트 바이러스(semiliki forest virus) 벡터, 카나리폭스(canarypox virus) 벡터, 백신시아바이러스(vaccinia virus) 벡터, 계두 바이러스(vowlpox virus) 벡터, 신드비스바이러스(sindbis virus) 벡터, 아데노바이러스 벡터, 피코나바이러스 벡터 및 알파바이러스 벡터로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 콘택트 렌즈.
- [청구항 11] 제 9 항에 있어서,
바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터인 콘택트 렌즈.
- [청구항 12] 제 9 항에 있어서,
바이러스 벡터는 단백질 약물을 암호화하는 핵산서열을 하나 이상 포함하는 DNA 카세트를 포함하는 재조합 벡터에 의해 제조된 재조합 바이러스인 콘택트 렌즈.
- [청구항 13] 제 12 항에 있어서,
단백질 약물은 VEGFR 및 PDGFR인 콘택트 렌즈.
- [청구항 14] 제 13 항에 있어서,
단백질 약물은 Fc가 연결되어 있는 융합 단백질인 콘택트 렌즈.
- [청구항 15] 제 14 항에 있어서,
DNA 카세트는 전사/번역 개시 핵산서열을 사이에 두고 연결된, VEGFR-Fc를 암호화하는 핵산 서열과 PDGFR-Fc를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 것인 콘택트 렌즈.
- [청구항 16] 제 15 항에 있어서,
전사/번역 개시 핵산서열은 IRES(internal ribosome entry site) 핵산서열인 콘택트 렌즈.
- [청구항 17] 제 12 항에 있어서,
DNA 카세트는 테트라사이클린 또는 독시사이클린에 의해 이입 유전자의 발현이 제어되는 것인 콘택트 렌즈.
- [청구항 18] 질병 마커를 감지할 수 있는 프로브가 고정된 센서; 및
약물저장소를 포함하는 콘택트 렌즈의 제조 방법에 있어서,
상기 약물저장소는 (a) 일면에 비정질 실리콘층이 형성된 투명 기판의 상기 비정질 실리콘층 상에 버퍼층을 형성하고, 상기 버퍼층의 일부 면에 금을 포함하는 전극 패턴을 형성하는 단계;
(b) 상기 전극 패턴이 형성되지 않은 버퍼층, 및 전극 패턴 상에

약물이 수용되는 약물 웰을 포함하는 약물 웰층을 형성하는 단계;
 (c) 상기 약물 웰층 상에 플리스틱 기판을 적층하는 단계;
 (d) 비정질 실리콘층이 형성되지 않은 투명 기판의 일면에 레이저를 조사하여, 비정질 실리콘층을 분리하는 단계를 통해 제조되는 콘택트 렌즈의 제조 방법.

[청구항 19]

제 18 항에 있어서,
 단계 (b)는 전극 패턴이 형성되지 않은 버퍼층, 및 전극 패턴 상에 SU8을 형성한 후, 상기 SU8을 패터닝하여 개구부를 가지는 약물 웰을 형성하며,
 상기 약물 웰의 개구부는 전극 패턴 상에 형성되는 콘택트 렌즈의 제조 방법.

[청구항 20]

제 18 항에 있어서,
 단계 (d)를 수행한 후, 버퍼층을 패터닝하여 약물 웰과 접촉하는 전극 패턴을 노출시키는 단계를 추가로 포함하는 콘택트 렌즈의 제조 방법.

[청구항 21]

제 18 항에 있어서,
 단계 (d)를 수행한 후, 약물 웰층 상에 SU8층을 증착하고, 상기 SU8층 및 버퍼층을 패터닝하여 약물 웰과 접촉하는 전극 패턴을 노출시키는 단계를 추가로 포함하는 콘택트 렌즈의 제조 방법.

[청구항 22]

제 20 내지 제 21 항에 있어서,
 버퍼층을 패터닝하여 전극 패턴을 노출시킬 때, 부분적으로 전극 패턴을 노출시키는 콘택트 렌즈의 제조 방법.

[청구항 23]

질병 마커를 감지할 수 있는 프로브가 고정된 센서 및 안구에 접촉하는 콘택트 렌즈의 내측면에 외측을 향해 인입된 형태의 약물 웰이 형성되고 상기 약물 웰은 금을 포함하는 전극 패턴에 의해 밀봉되어 있는 약물저장소를 포함하는 스마트 콘택트 렌즈; 및
 무선으로 전기적인 신호를 송신하여 상기 스마트 콘택트 렌즈의 센서 및 약물저장소의 구동을 조절하는 스마트 안경을 포함하는 시스템.

[청구항 24]

제 23 항에 있어서,
 스마트 콘택트 렌즈의 센서는 스마트 안경에서 송신된 전기적인 신호를 통해 구동하며,
 상기 신호가 수신된 센서에서는 질병 마커가 프로브에 결합하여 나타나는 전류의 변화를 감지하여, 그 결과를 RF 무선 통신을 통해 상기 스마트 안경으로 송신하는 시스템.

[청구항 25]

제 23 항에 있어서,

스마트 콘택트 렌즈의 약물저장소는 스마트 안경에서 송신된 전기적인 신호를 통해 구동하며, 신호가 수신된 약물저장소에서는 상기 약물저장소를 밀봉하는 전극 패턴의 금이 염소에 녹아 AuCl_4 가 되면서 상기 전극 패턴이 오픈되는 시스템.

[청구항 26]

제 23 항에 있어서,
스마트 안경의 무선전기 코일(Witricity coil)에서 발생된 파워는 스마트 콘택트 렌즈의 무선전기 안테나(Witricity antenna)에서 수신되고, IC 칩의 제어를 통해 수신된 파워를 센서 및 약물저장소의 구동에 사용하는 시스템.

[청구항 27]

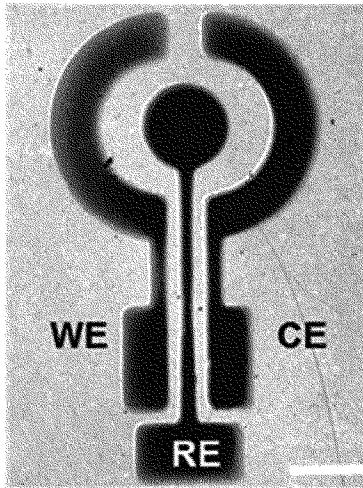
제 23 항에 있어서,
스마트 콘택트 렌즈는 외부의 빛을 감지하여 전기로 변환하는 광전소자(photocoltaic)를 추가로 포함하는 시스템.

[청구항 28]

제 23 항에 있어서,
스마트 콘택트 렌즈는 자가 파워링을 위한 포토셀(photocell)을 추가로 포함하는 시스템.

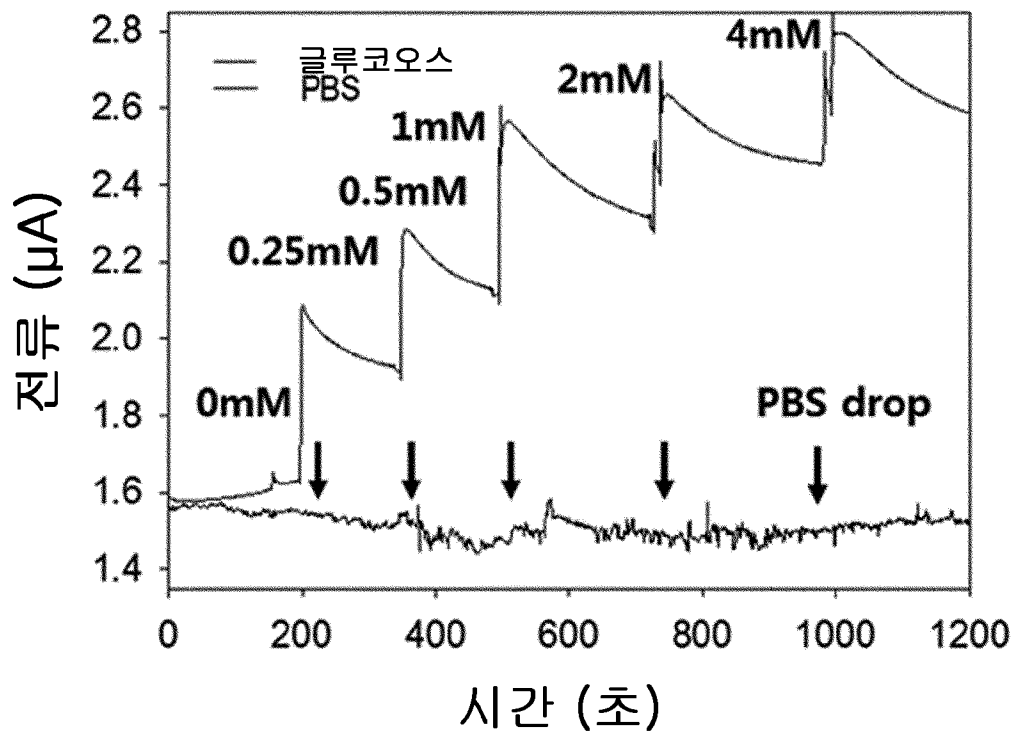
[Fig. 1a]

(a)

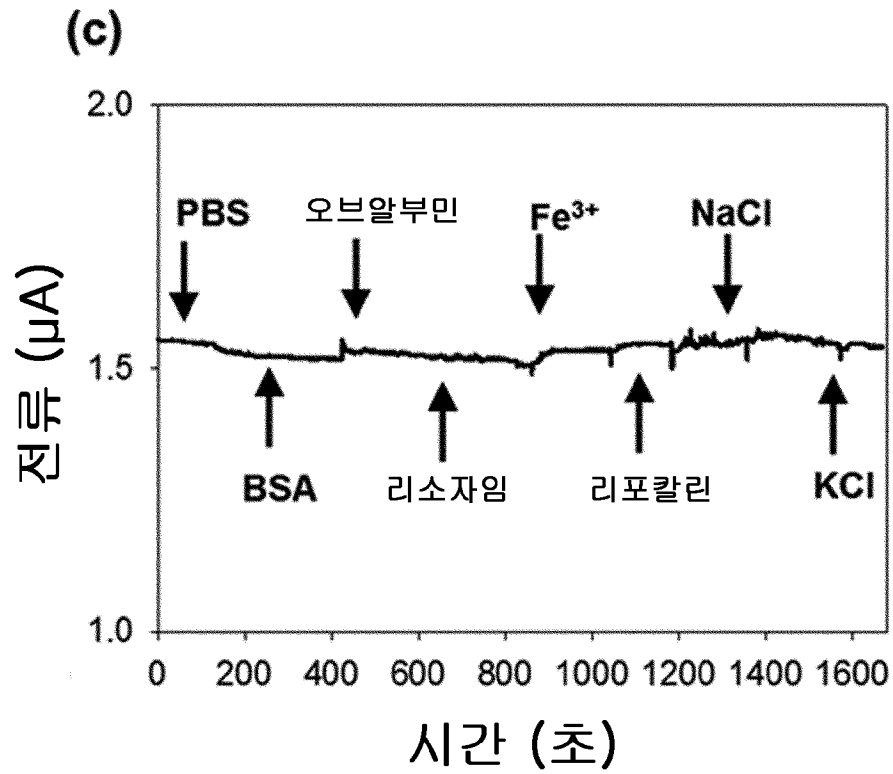


[Fig. 1b]

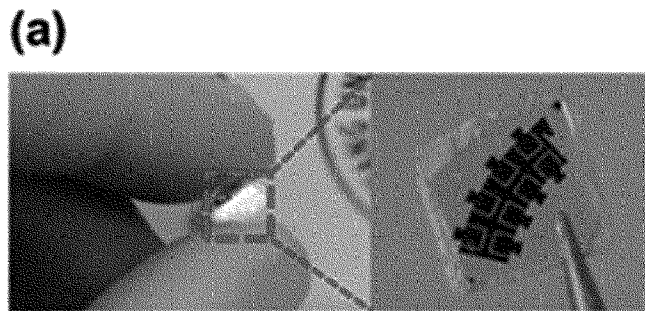
(b)



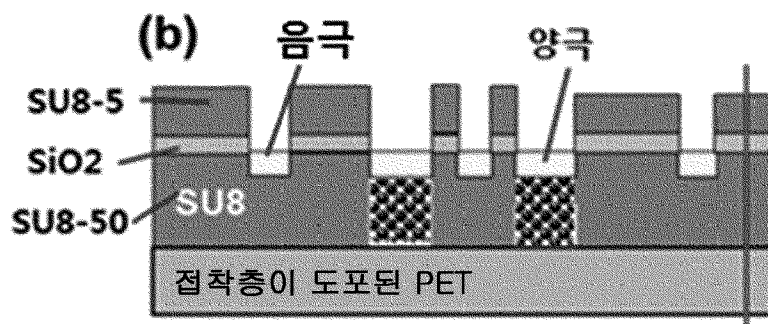
[Fig. 1c]



[Fig. 2a]

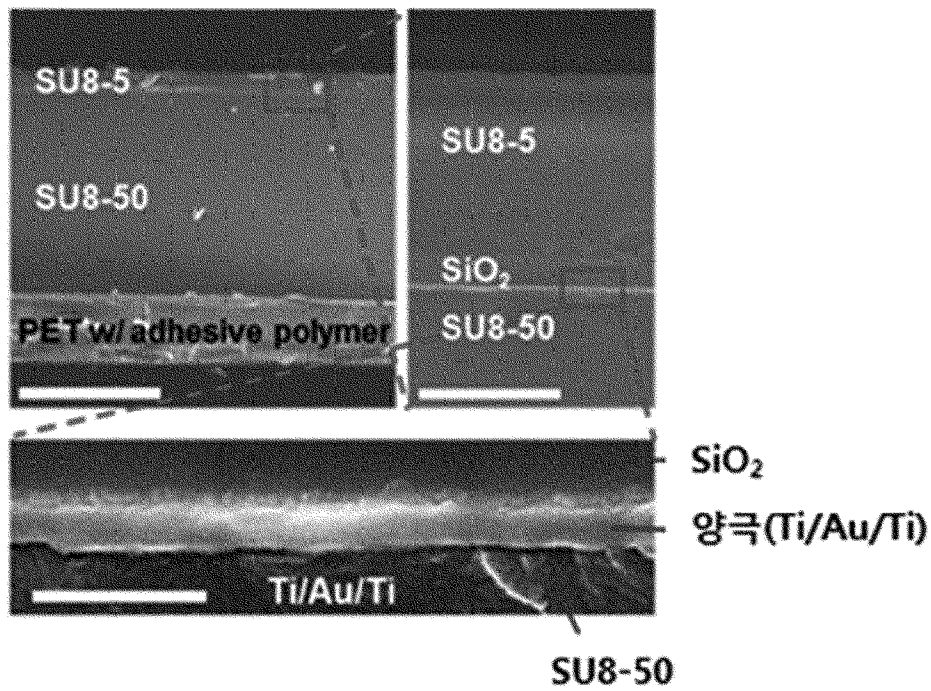


[Fig. 2b]



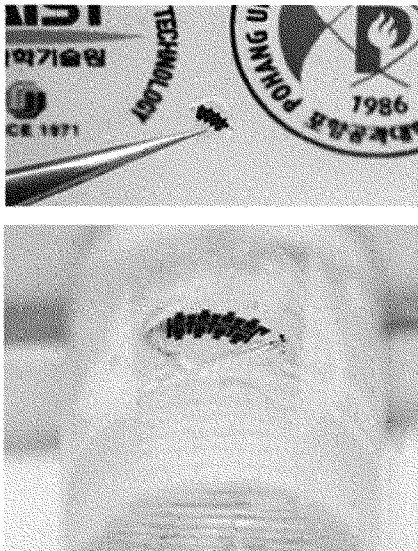
[Fig. 2c]

(c)

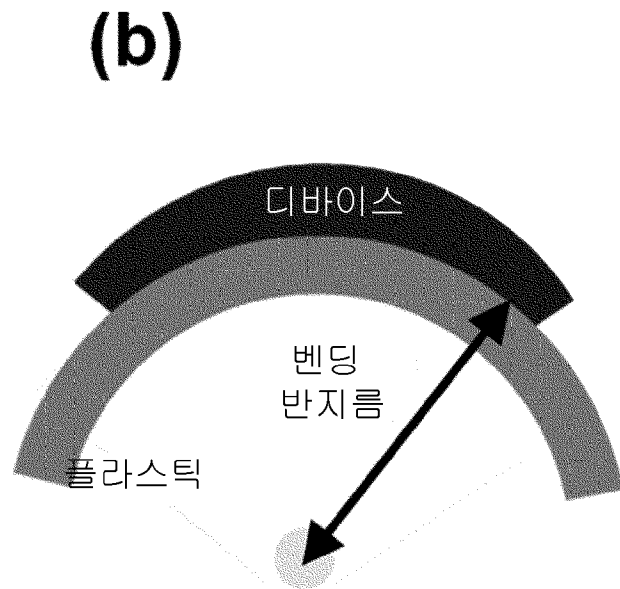


[Fig. 3a]

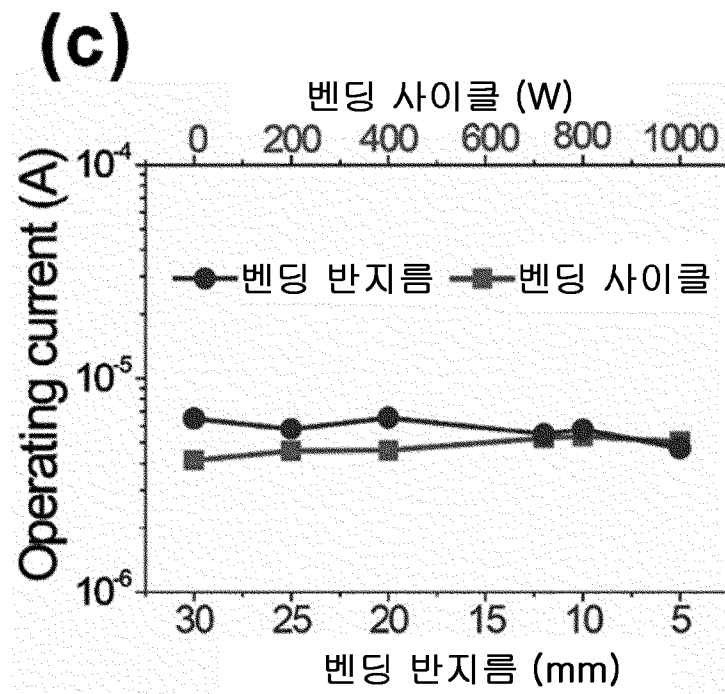
(a)



[Fig. 3b]

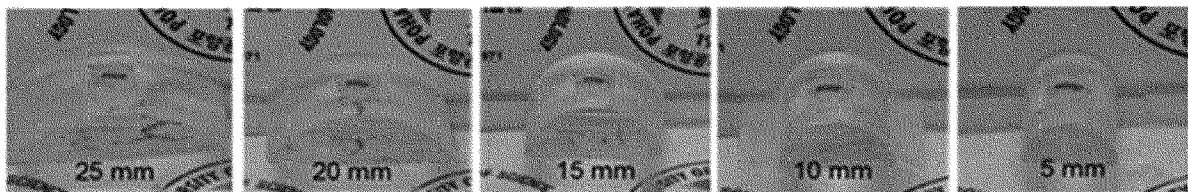


[Fig. 3c]

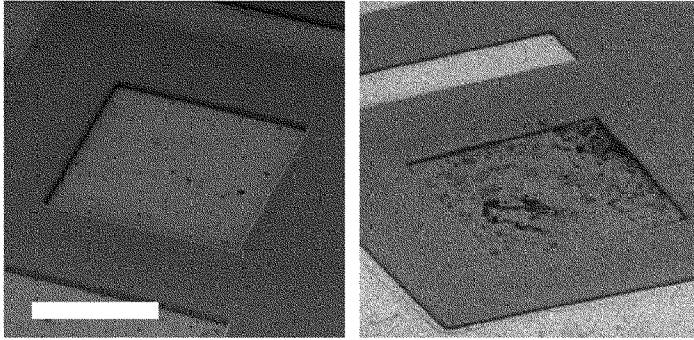


[Fig. 3d]

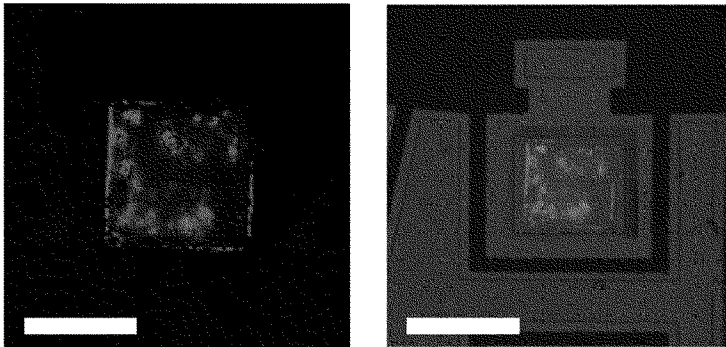
(d)



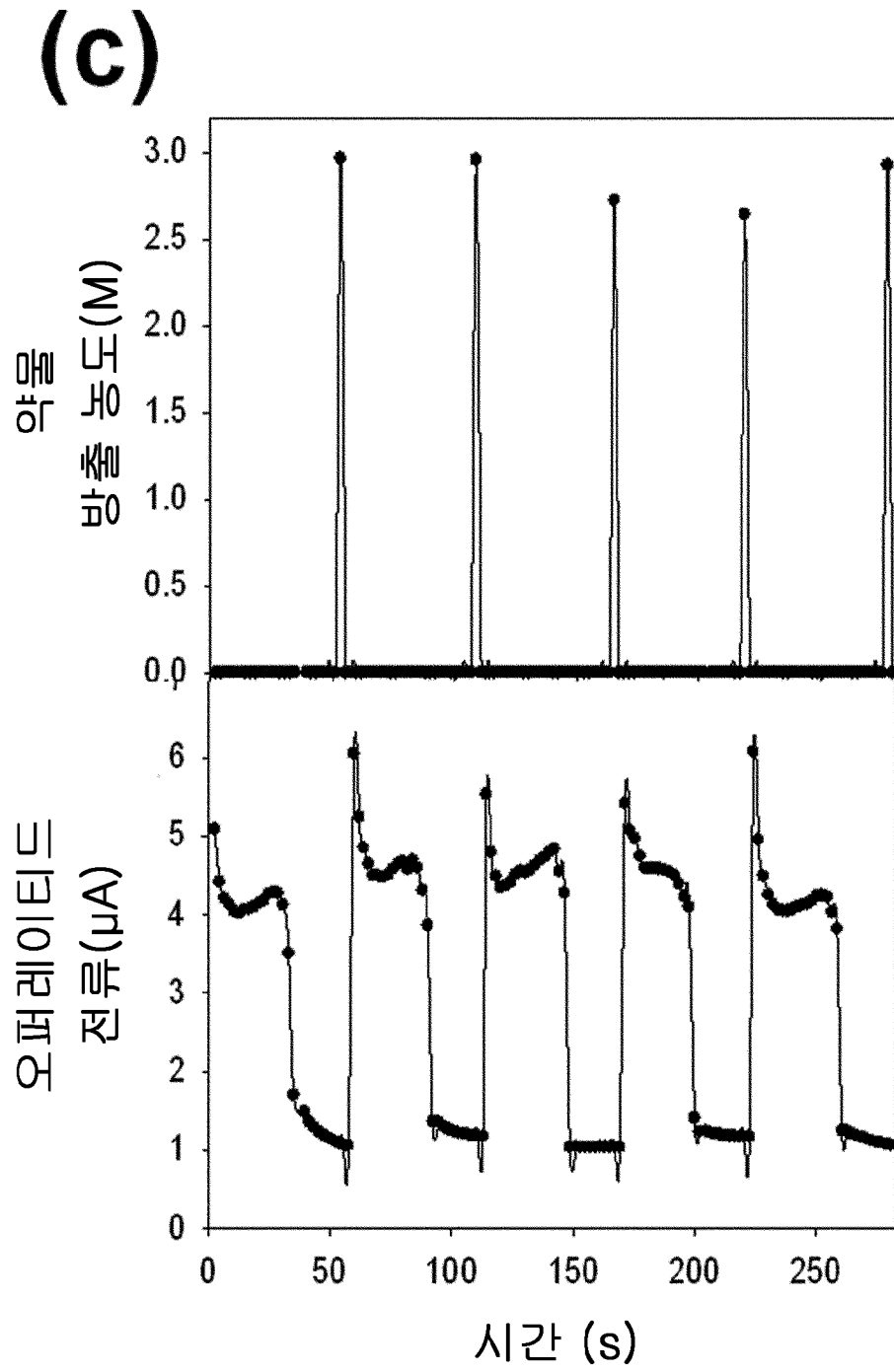
[Fig. 4a]

(a)

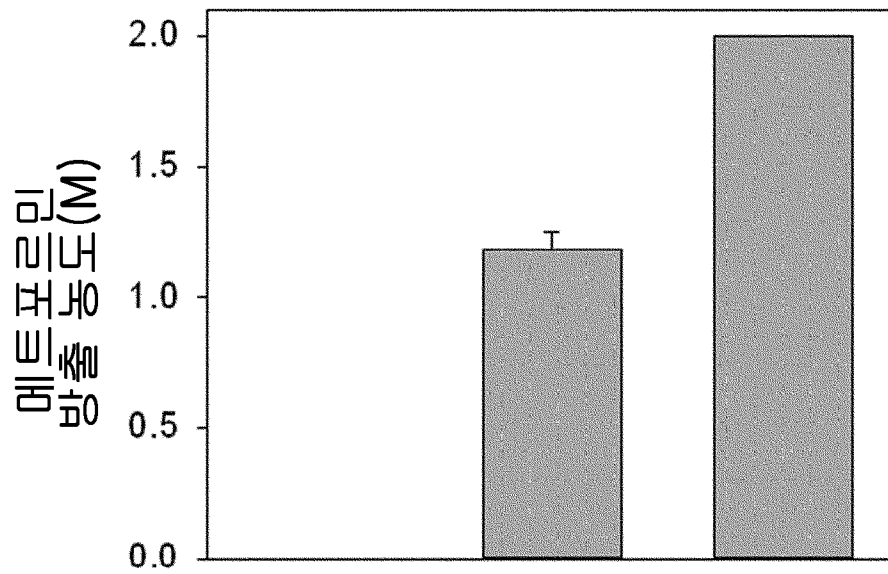
[Fig. 4b]

(b)

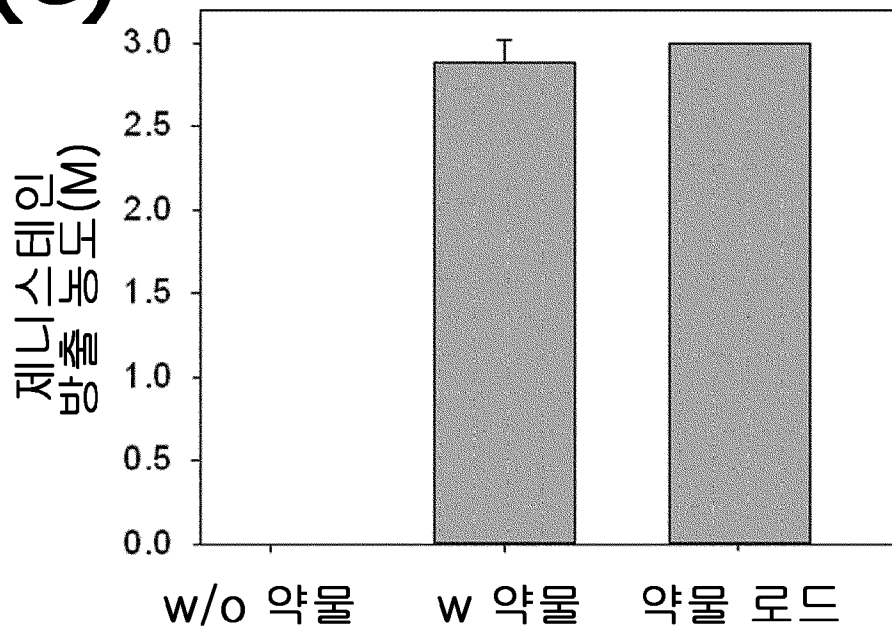
[Fig. 4c]



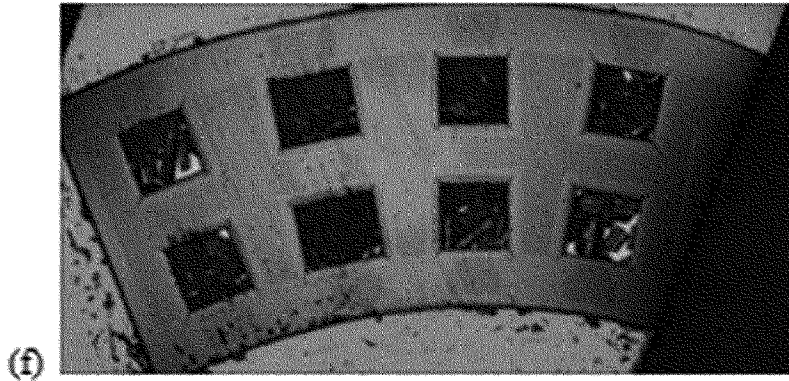
[Fig. 4d]

(d)

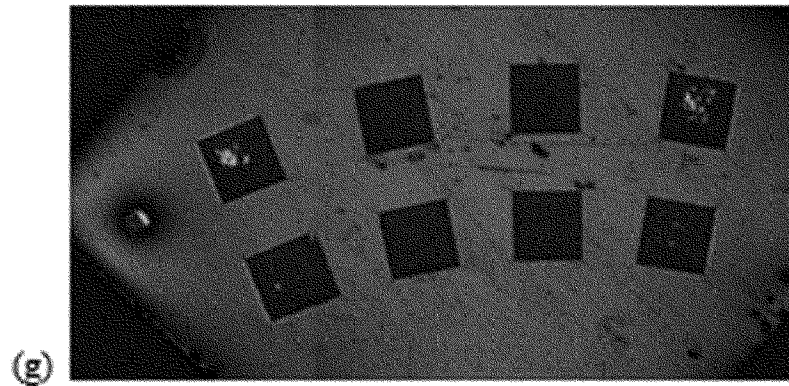
[Fig. 4e]

(e)

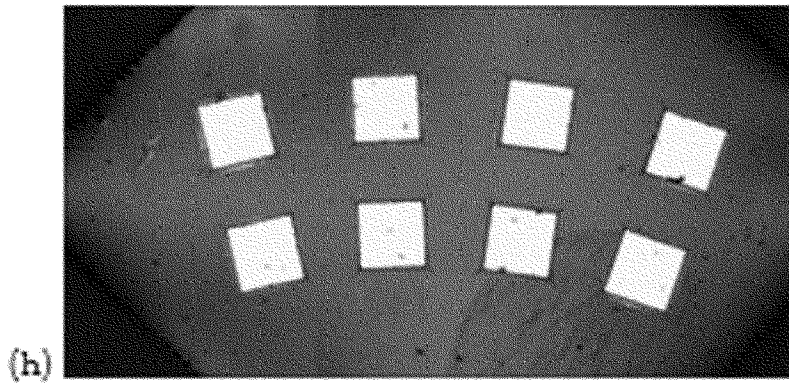
[Fig. 4f]



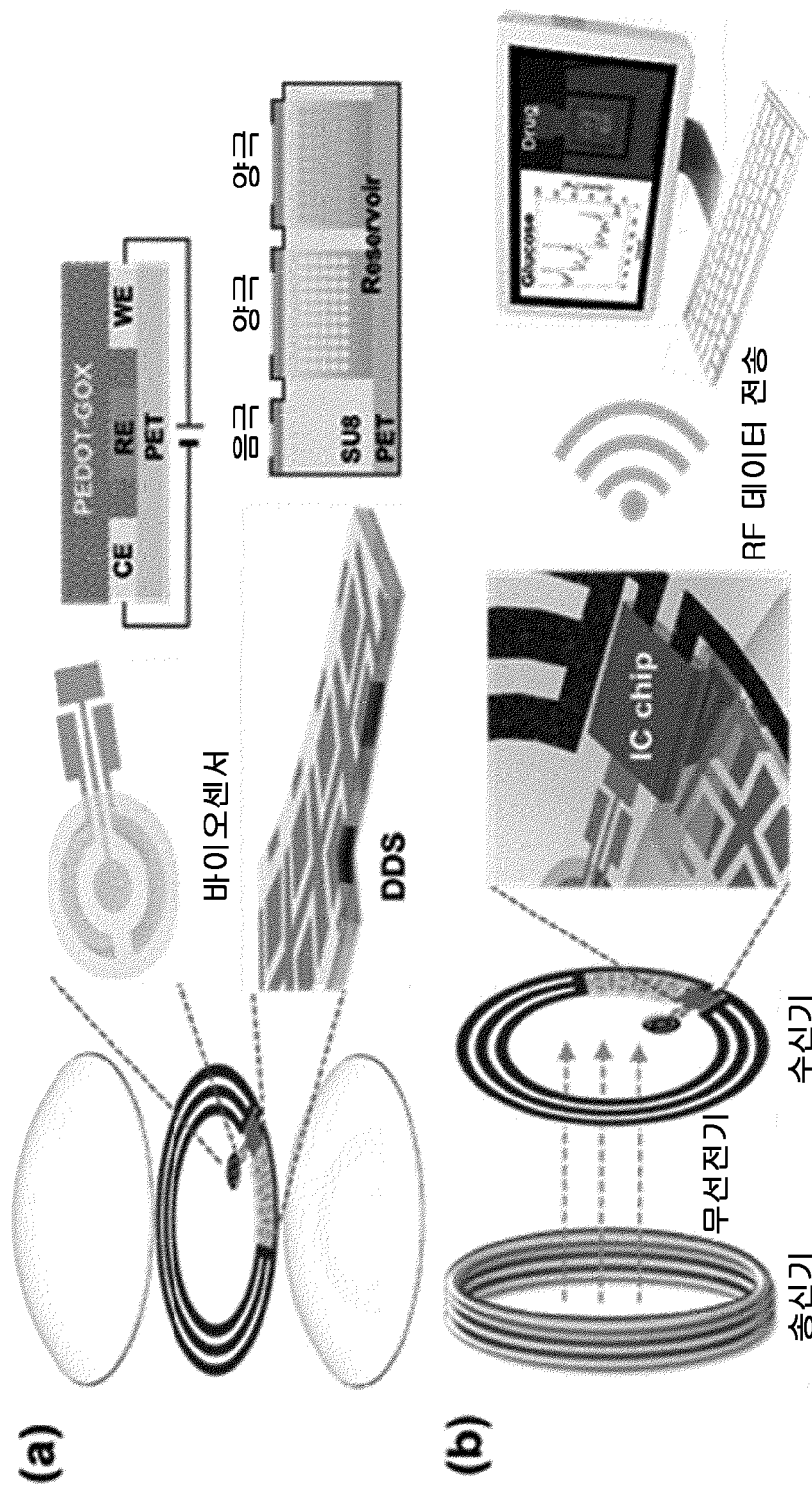
[Fig. 4g]



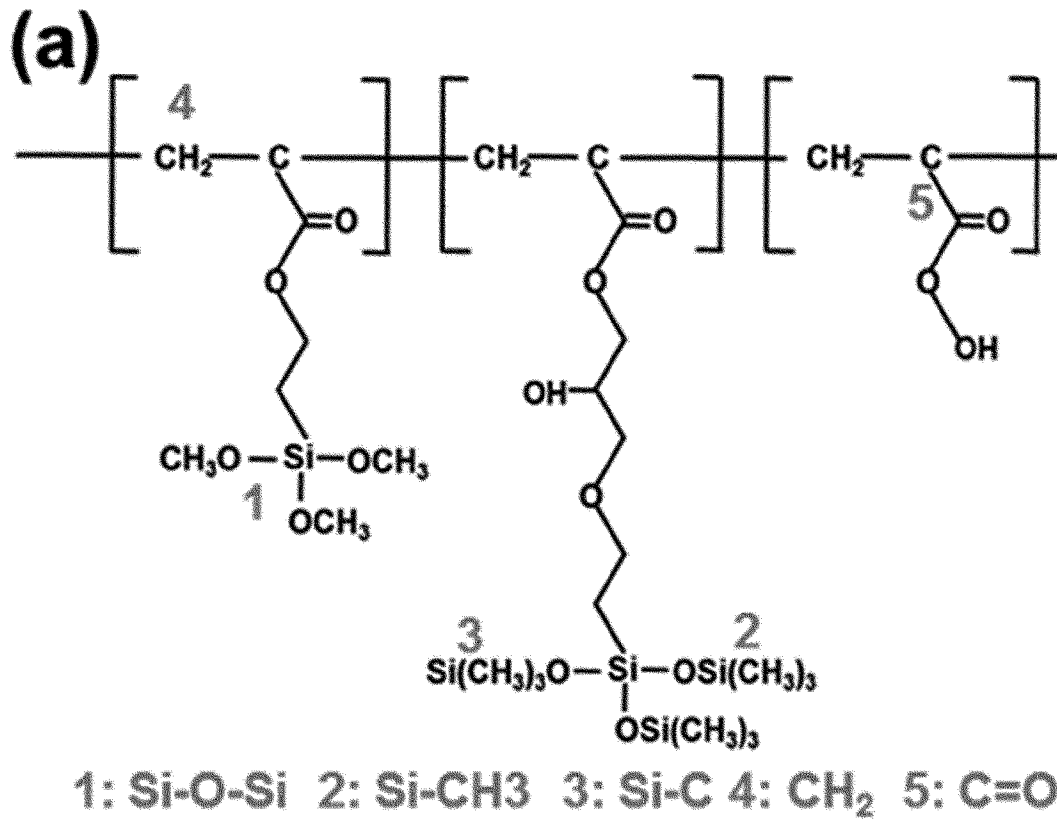
[Fig. 4h]



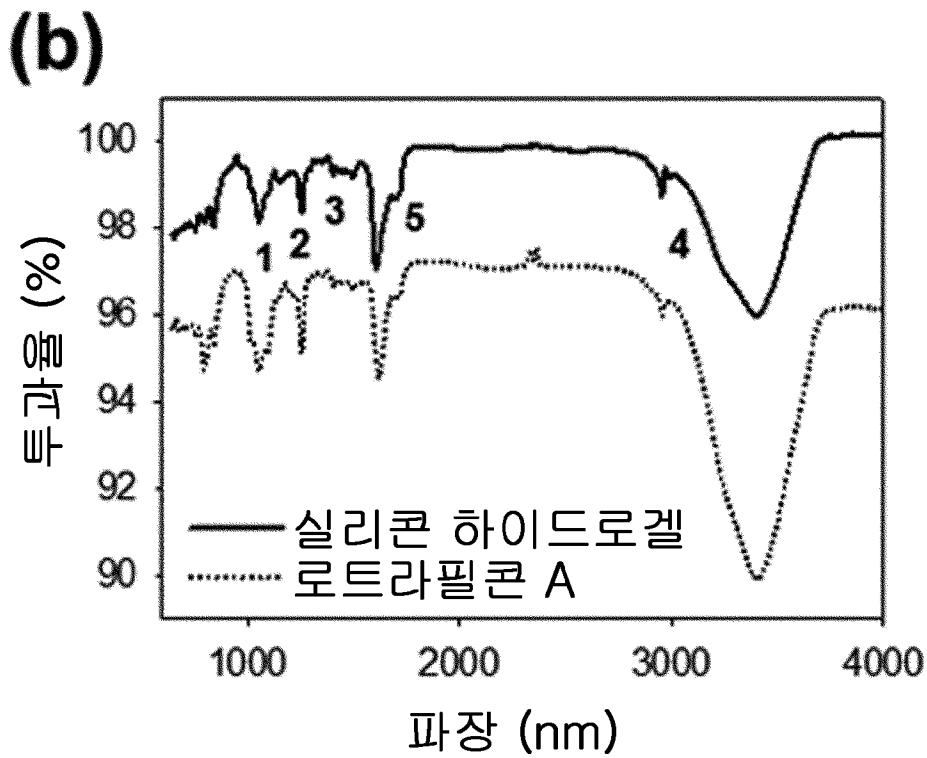
[Fig. 5]



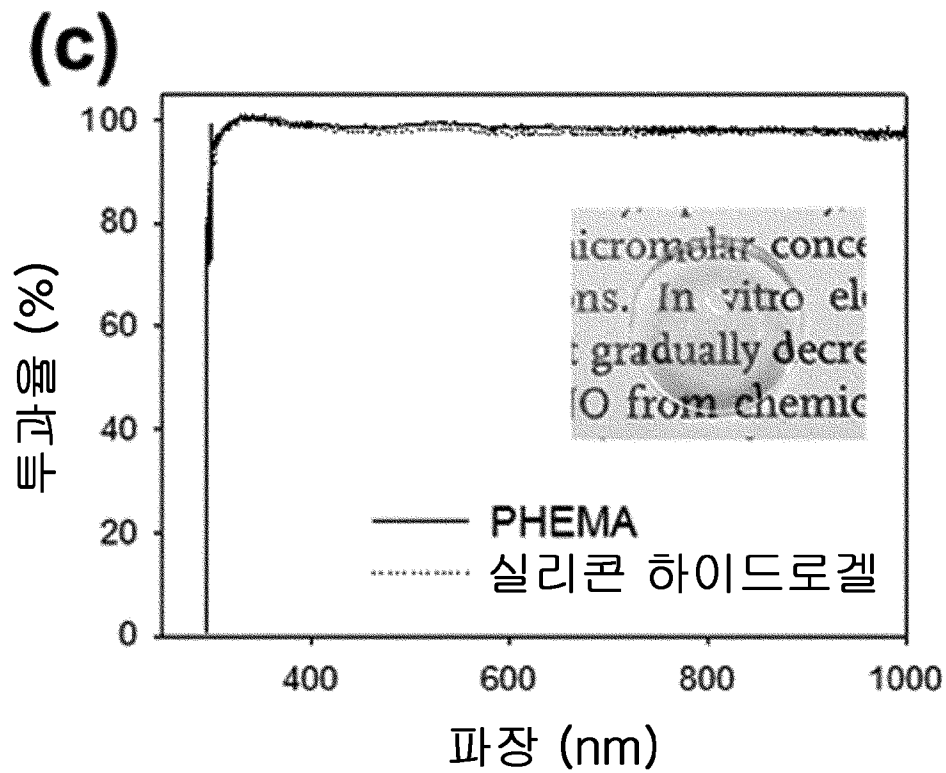
[Fig. 6a]



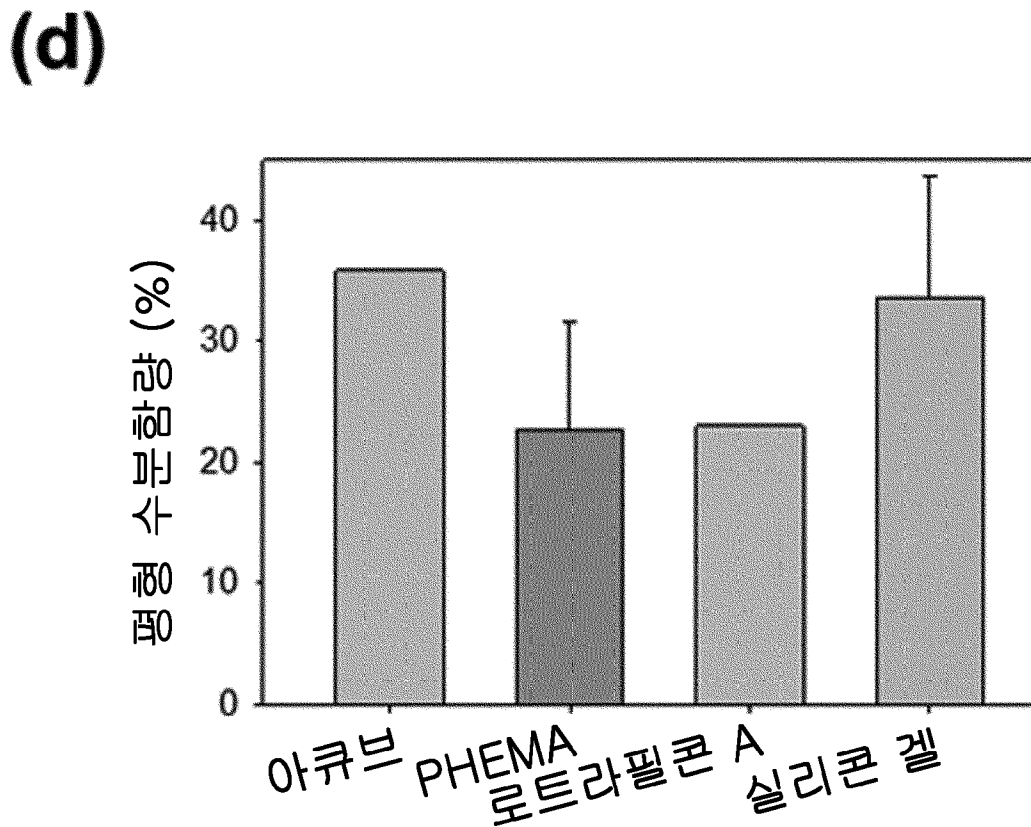
[Fig. 6b]



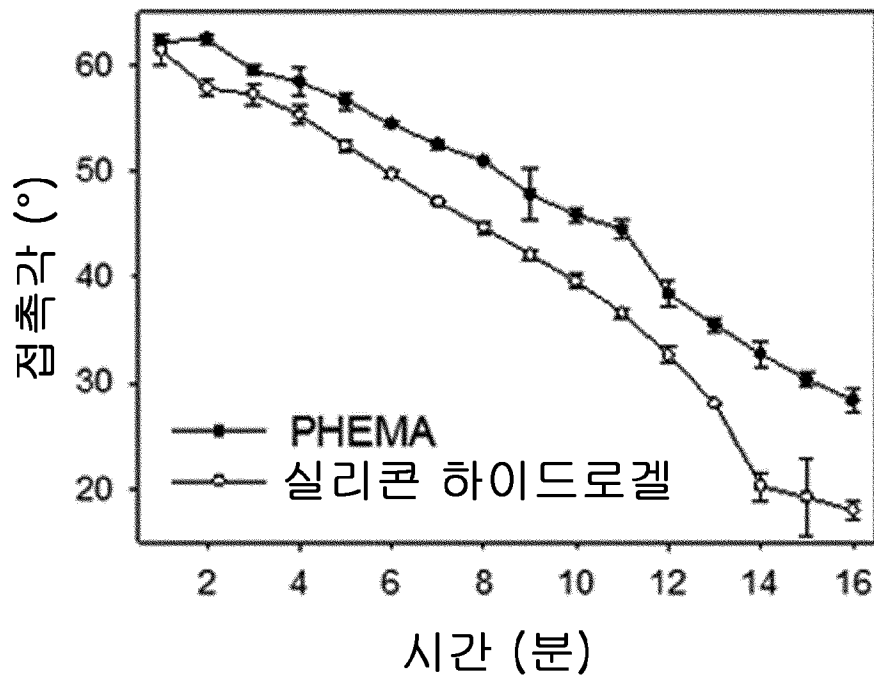
[Fig. 6c]



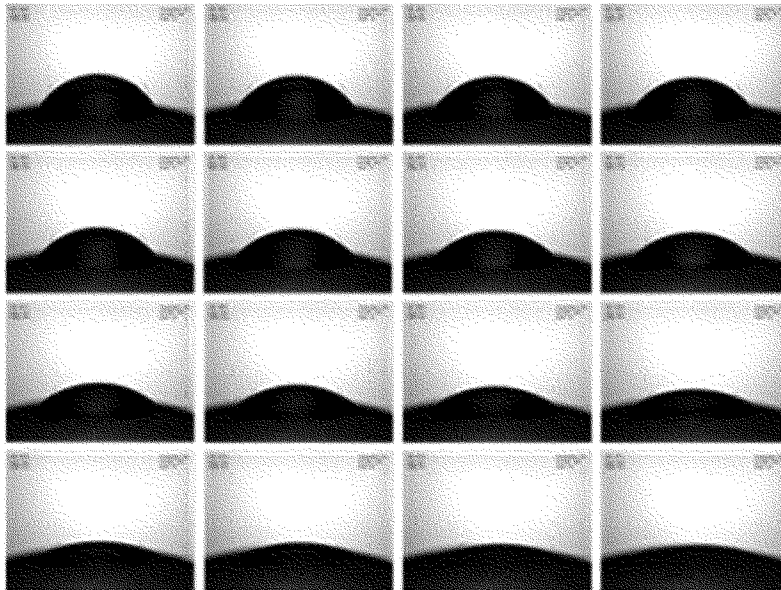
[Fig. 6d]



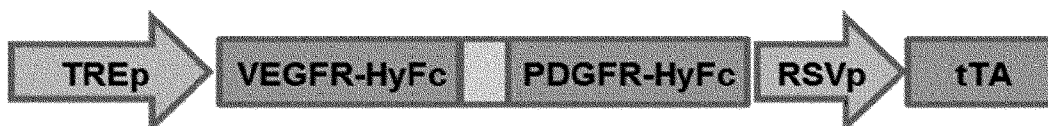
[Fig. 6e]

(e)

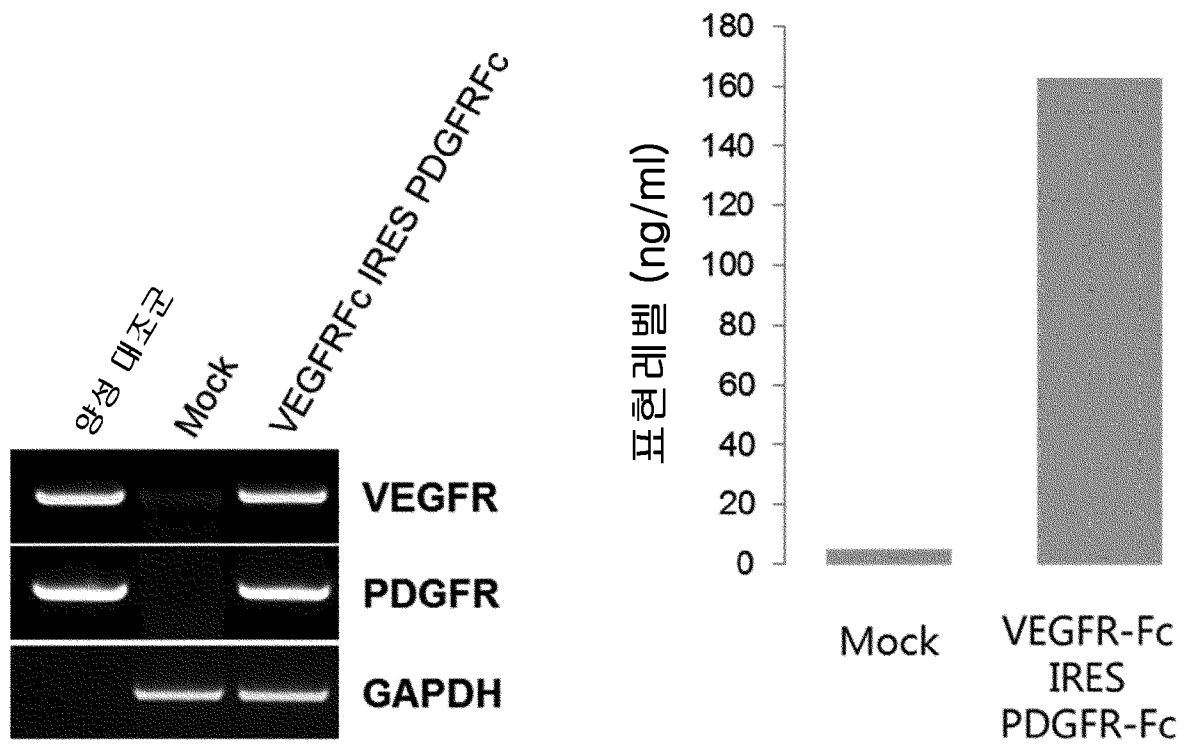
[Fig. 6f]

(f)

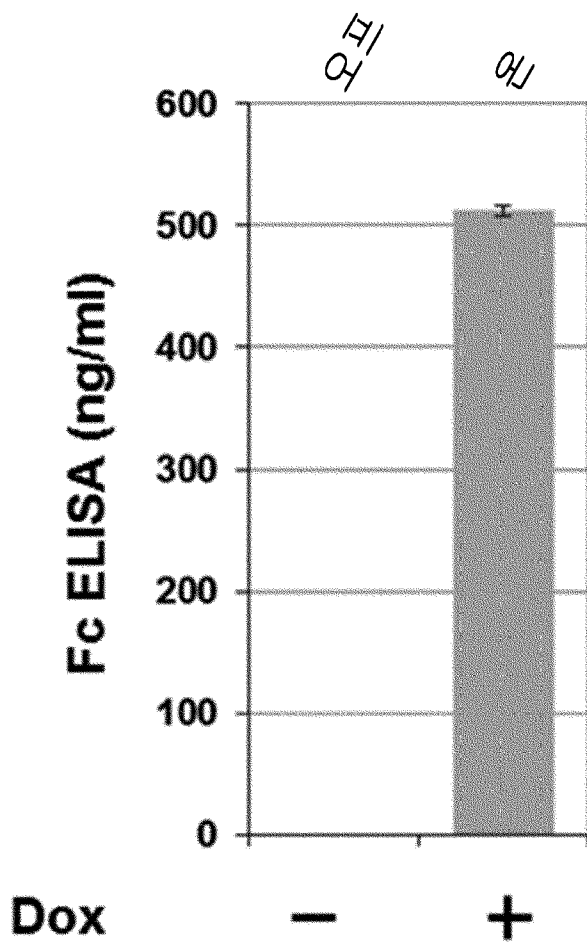
[Fig. 7]



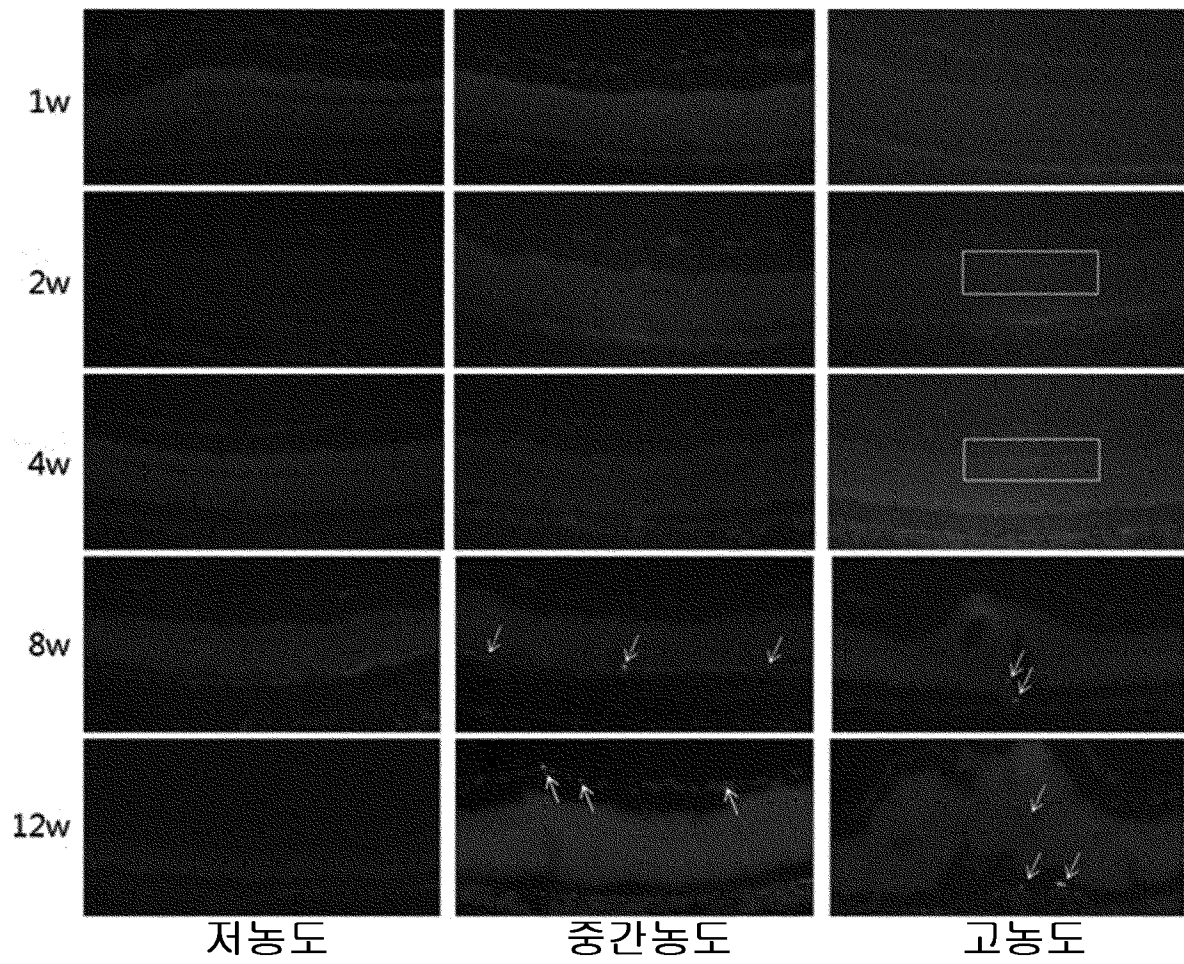
[Fig. 8]



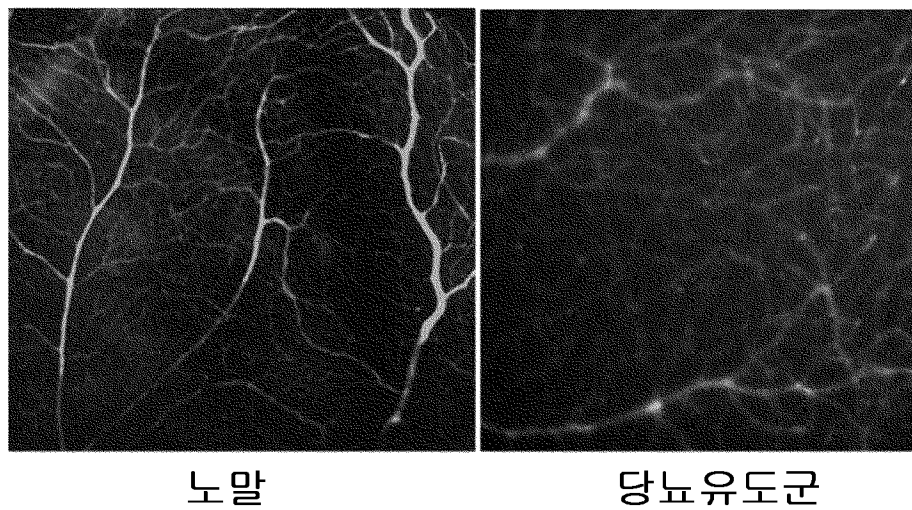
[Fig. 9]



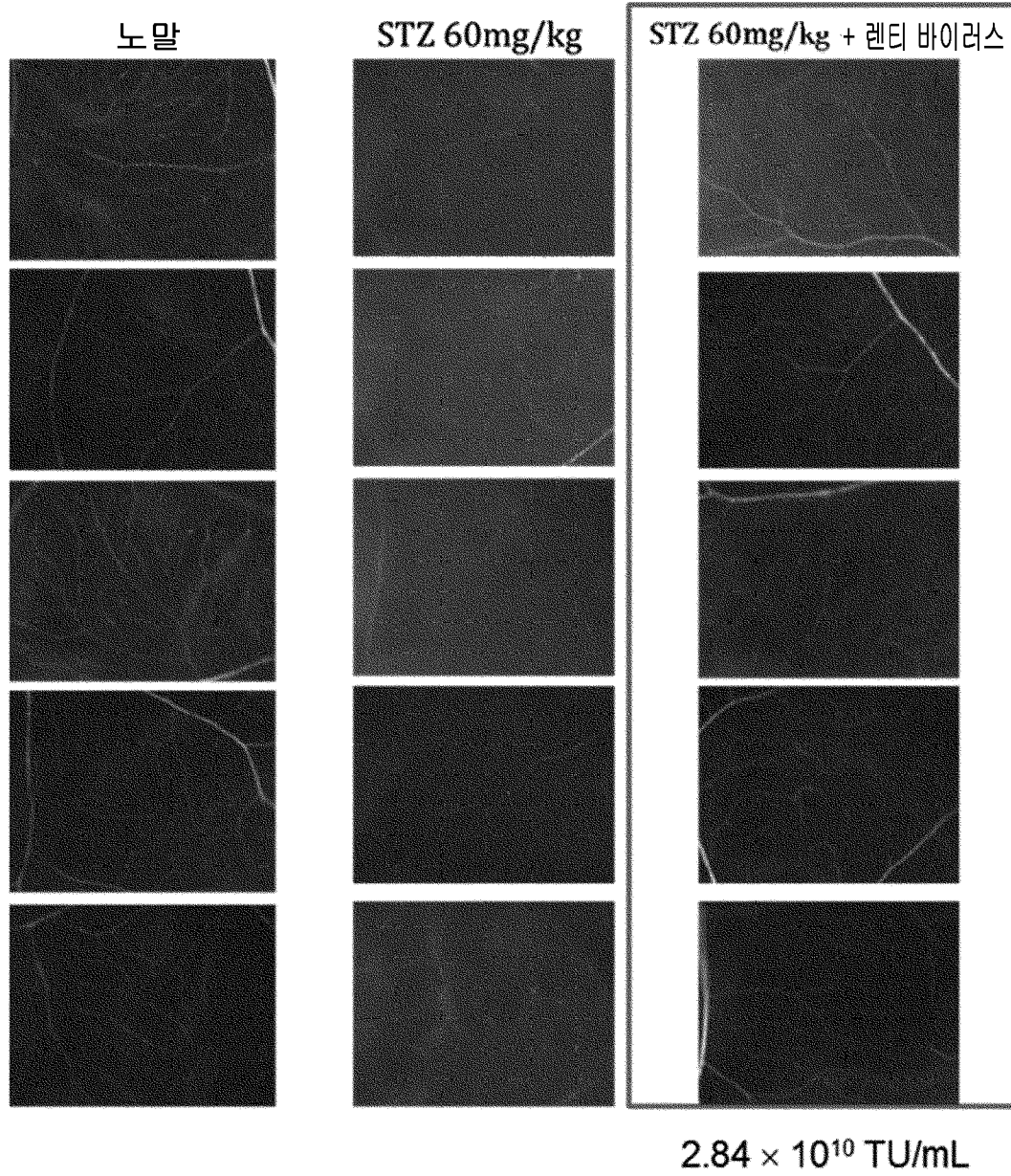
[Fig. 10]



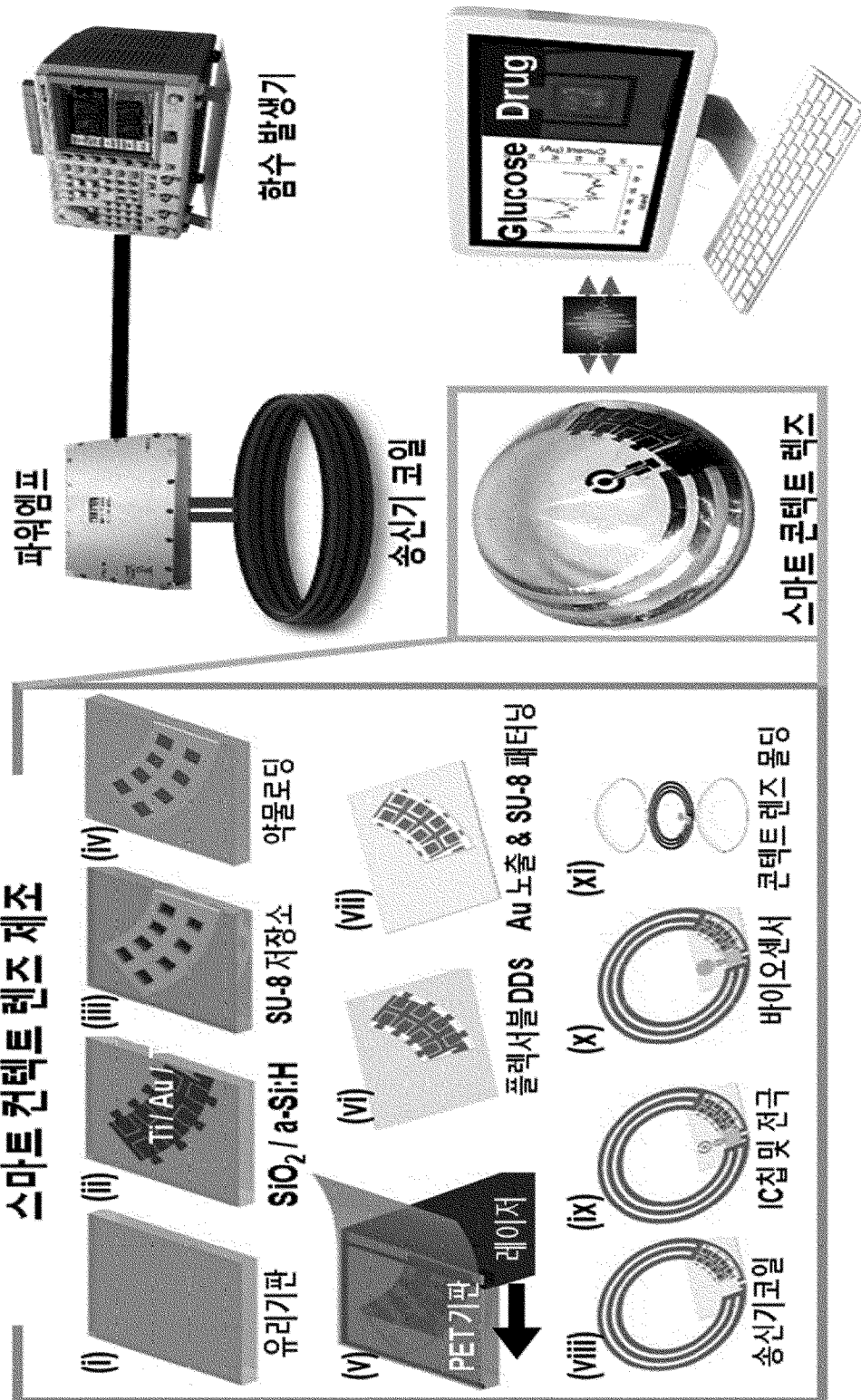
[Fig. 11]



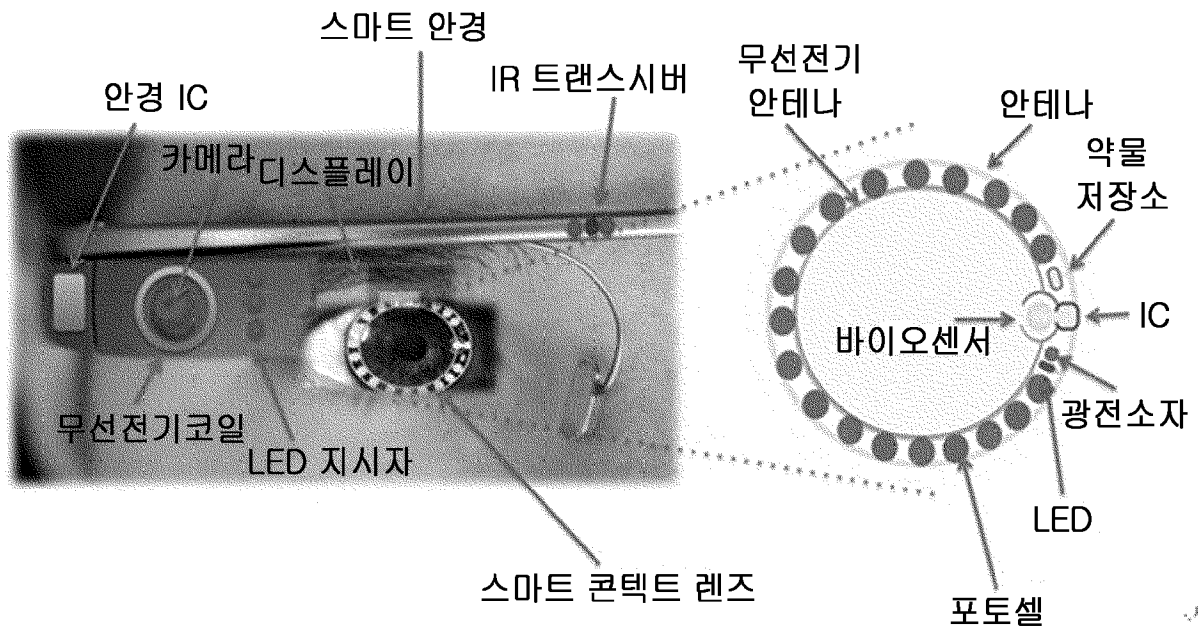
[Fig. 12]



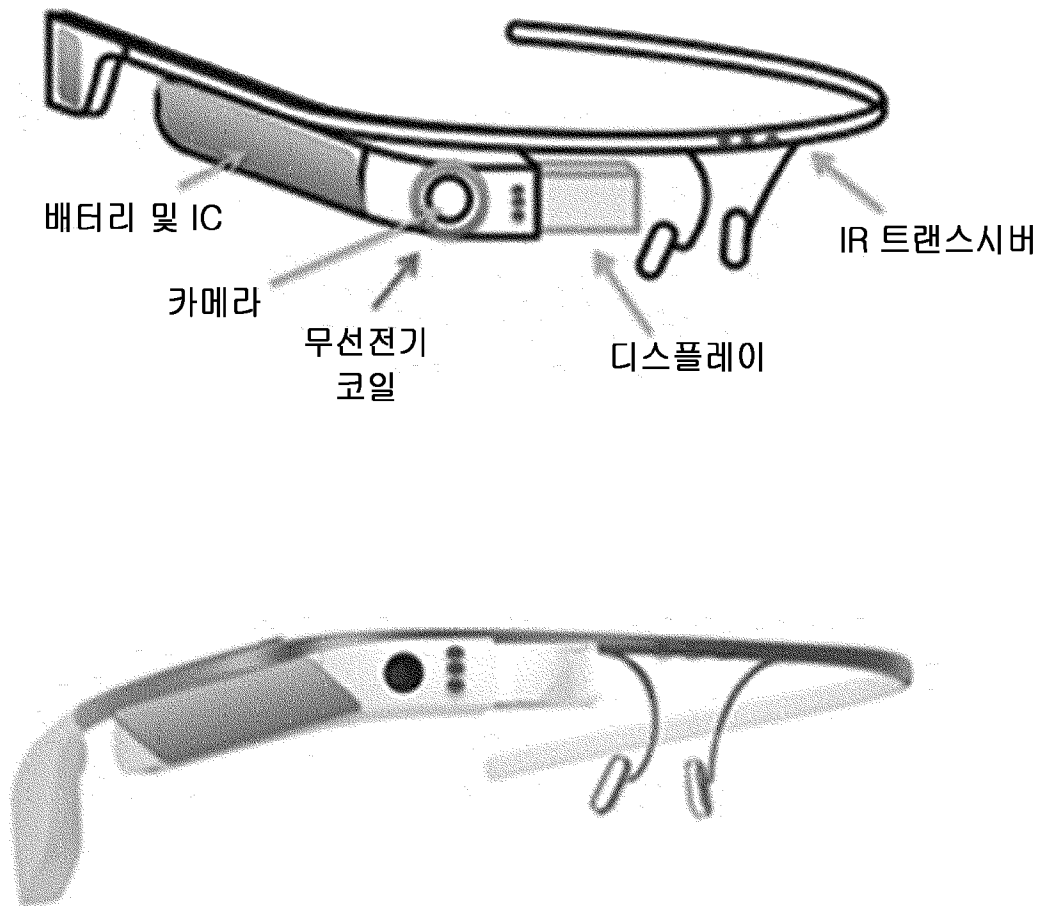
[Fig. 13]



[Fig. 14]



[Fig. 15]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/004295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61M 37/00(2006.01)i, A61K 39/395(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M 37/00; A61B 3/16; A61K 9/00; G01N 27/327; C23C 28/00; G01N 27/48; H01B 13/00; A61K 39/395

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: target, marker, measurement, contact lens, eye, electrode, AuCl, glucose oxidase, glucose, sensor, probe, gold, pattern, drug, transmission, storing place, chlorine, metal, ion

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014-0190839 A1 (LIU, Z.) 10 July 2014 See paragraphs [0020]-[0067]; claims 1-18; figures 1-11.	1-28
A	US 8268536 B2 (LEE, K.) 18 September 2012 See column 3, line 8-column 8, line 65; claims 1-34; figures 1A-5.	1-28
A	WO 2014-110492 A2 (NORTHEASTERN UNIVERSITY) 17 July 2014 See page 10, line 17-page 15, line 27; claims 1-44; figures 1A-8B.	1-28
A	WO 2015-035357 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION DBA MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL et al.) 12 March 2015 See the entire document.	1-28
A	US 8414912 B2 (CIOLINO, J. B. et al.) 09 April 2013 See the entire document.	1-28



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 AUGUST 2016 (08.08.2016)

Date of mailing of the international search report

08 AUGUST 2016 (08.08.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/004295

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2014-0190839 A1	10/07/2014	CA 2922864 A1 US 2014-0194713 A1 WO 2015-041716 A1	26/03/2015 10/07/2014 26/03/2015
US 8268536 B2	18/09/2012	KR 10-0991005 B1 KR 10-2010-0026936 A US 2010-0051091 A1	29/10/2010 10/03/2010 04/03/2010
WO 2014-110492 A2	17/07/2014	CN 105102972 A EP 2943784 A2 US 2014-0197042 A1 US 2016-0097734 A1 US 9244035 B2 WO 2014-110492 A3	25/11/2015 18/11/2015 17/07/2014 07/04/2016 26/01/2016 26/11/2015
WO 2015-035357 A1	12/03/2015	NONE	
US 8414912 B2	09/04/2013	AU 2009-325061 A1 AU 2009-325061 B2 CA 2746491 A1 CN 103025312 A EP 2370054 A2 EP 2370054 B1 EP 2962682 A1 JP 2012-511395 A US 2010-00239637 A1 WO 2010-068281 A2 WO 2010-068281 A3	07/07/2011 29/05/2014 17/06/2010 03/04/2013 05/10/2011 07/10/2015 06/01/2016 24/05/2012 23/09/2010 17/06/2010 10/03/2011

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61M 37/00(2006.01)i, A61K 39/395(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61M 37/00; A61B 3/16; A61K 9/00; G01N 27/327; C23C 28/00; G01N 27/48; H01B 13/00; A61K 39/395

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 타겟, 마커, 측정, 콘택트 렌즈, 안구의, 전극, AuCl, 글루코스 옥시다아제, 글루코스, 센서, 프로브, 금, 패턴, 약, 전달, 저장소, 염소, 금속, 이온

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	US 2014-0190839 A1 (LIU, Z.) 2014.07.10 단락 [0020]-[0067]; 청구항 1-18; 도면 1-11 참조.	1-28
A	US 8268536 B2 (LEE, K.) 2012.09.18 컬럼 3, 라인 8 - 컬럼 8, 라인 65; 청구항 1-34; 도면 1A-5 참조.	1-28
A	WO 2014-110492 A2 (NORTHEASTERN UNIVERSITY) 2014.07.17 페이지 10, 라인 17 - 페이지 15, 라인 27; 청구항 1-44; 도면 1A-8B 참조.	1-28
A	WO 2015-035357 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION DBA MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL 등) 2015.03.12 전체문서 참조.	1-28
A	US 8414912 B2 (CIOLINO, J. B. 등) 2013.04.09 전체문서 참조.	1-28

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 08월 08일 (08.08.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 08월 08일 (08.08.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

조기윤

전화번호 +82-42-481-5655



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2014-0190839 A1	2014/07/10	CA 2922864 A1 US 2014-0194713 A1 WO 2015-041716 A1	2015/03/26 2014/07/10 2015/03/26
US 8268536 B2	2012/09/18	KR 10-0991005 B1 KR 10-2010-0026936 A US 2010-0051091 A1	2010/10/29 2010/03/10 2010/03/04
WO 2014-110492 A2	2014/07/17	CN 105102972 A EP 2943784 A2 US 2014-0197042 A1 US 2016-0097734 A1 US 9244035 B2 WO 2014-110492 A3	2015/11/25 2015/11/18 2014/07/17 2016/04/07 2016/01/26 2015/11/26
WO 2015-035357 A1	2015/03/12	없음	
US 8414912 B2	2013/04/09	AU 2009-325061 A1 AU 2009-325061 B2 CA 2746491 A1 CN 103025312 A EP 2370054 A2 EP 2370054 B1 EP 2962682 A1 JP 2012-511395 A US 2010-00239637 A1 WO 2010-068281 A2 WO 2010-068281 A3	2011/07/07 2014/05/29 2010/06/17 2013/04/03 2011/10/05 2015/10/07 2016/01/06 2012/05/24 2010/09/23 2010/06/17 2011/03/10