

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024년 1월 25일 (25.01.2024)



(10) 국제공개번호
WO 2024/019245 A1

(51) 국제특허분류:

A61L 27/52 (2006.01)

A61L 27/18 (2006.01)

A61F 2/14 (2006.01)

G01N 33/44 (2006.01)

Jong); 34103 대전광역시 유성구 가정북로 156, Daejeon (KR).

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2023/000880

(74) 대리인: 정부연 (JUNG, Bu Yon); 06646 서울특별시 서초구 반포대로26길 42, 101동 2층, Seoul (KR).

(22) 국제출원일:

2023년 1월 18일 (18.01.2023)

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2022-0089281 2022년 7월 20일 (20.07.2022) KR

(71) 출원인: 연세대학교 산학협력단 (UNIVERSITY INDUSTRY FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) [KR/KR]; 03722 서울특별시 서대문구 연세로 50, Seoul (KR). 한국기계연구원 (KOREA INSTITUTE OF MACHINERY & MATERIALS) [KR/KR]; 34103 대전광역시 유성구 가정북로 156, Daejeon (KR).

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

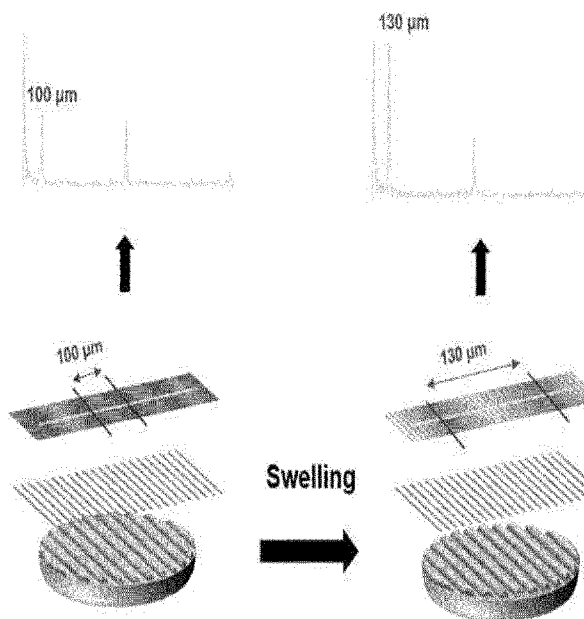
(72) 발명자: 고원건 (KOH, Won Gun); 03722 서울특별시 서대문구 연세로 50, 제1공학관 A333, Seoul (KR). 이형근 (LEE, Hyung Keun); 13530 경기도 성남시 분당구 대왕판교로606번길 10, 103동 1405호, Gyeonggi-do (KR). 지용우 (JI, Yong Woo); 03002 서울특별시 종로구 평창4길 17, Seoul (KR). 김세민 (KIM, Se Min); 03722 서울특별시 서대문구 연세로 50, 제1공학관 A333, Seoul (KR). 문채은 (MOON, Chae Eun); 01330 서울특별시 도봉구 마들로 684-20, 109동 1702호, Seoul (KR). 김기홍 (KIM, Gee Hong); 34103 대전광역시 유성구 가정북로 156, Daejeon (KR). 이재종 (LEE, Jae

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: INTRAOCULAR LENS USING MOIRÉ INTERFERENCE HYDROGEL

(54) 발명의 명칭: 모아레 간섭 하이드로겔이 적용된 인공 수정체



(57) Abstract: The present invention relates to an intraocular lens using a Moiré interference hydrogel. The Moiré intraocular lens according to the present invention makes it possible to easily detect the presence of and quantitatively detect a target analyte by quantifying the rate of change in the volume of the hydrogel through Moiré signals.

(57) 요약서: 본 발명은 모아레 간섭 하이드로겔이 적용된 인공 수정체에 관한 것이다. 본 발명의 모아레 인공 수정체는 하이드로겔의 부피 변화율을 모아레 신호를 통해 수치화함으로써, 표적 분석물질의 존재 여부 및 정량 검출을 용이하게 구현할 수 있다.

WO 2024/019245 A1

명세서

발명의 명칭: 모아레 간섭 하이드로겔이 적용된 인공 수정체 기술분야

- [1] 본 발명은 모아레 간섭 하이드로겔이 적용된 인공 수정체에 관한 것이다.
[2]

배경기술

- [3] 하이드로겔은 다량의 수분과 유전자, 단백질 및 세포 등을 쉽게 함유할 수 있는 3차원 입체구조를 지닌 친수성 고분자이다. 생체조직과 유사한 성질을 갖기 때문에 생체친화성이 높아 인공장기, 바이오센서, 약물전달시스템, 화장품 및 조직 공학 등 바이오메디컬 분야에서 오래전부터 많이 사용되고 있다.
- [4] 또한 하이드로겔은 온도, pH, 이온세기 등 외부 조절인자에 의해서 하이드로겔을 구성하는 고분자 사슬들이 구조적 또는 화학적인 변화를 일으키거나 고분자 사슬들의 가교 정도가 변하는 경우, 하이드로겔과 물 분자 사이에 형성되었던 화학적 에너지 평형 상태가 변하면서 물 분자의 유입 또는 유출이 발생하고, 이로 인해 하이드로겔의 부피가 팽창하거나 감소하게 된다.
- [5] 이렇듯 외부 환경에 반응하여 구조가 변화함에 따라, 부피, 가교도 및 강도 등의 물리적 물성이 변하는 하이드로겔을 동적 하이드로겔이라 하며, 세포 및 조직의 생리학적 거동을 변화시키는 연구, 조직공학, 약물전달, Bio-MEMS 등의 생명공학 분야에서 활발히 활용되고 있다.
- [6] 동적 하이드로겔은 유기단분자, 단백질 등을 포함하는 모노머를 혼합 교반한 후, 자외선 조사나 가열에 의해 이를 가교시켜 경화시키는 방법으로 제조한다. 동적 하이드로겔을 약물 전달용 고분자 소재로 사용한 대표적인 예로서, 페닐보론산을 이용하여 글루코스와 반응하면 페닐보론산이 도입된 하이드로겔이 팽창하면서 내부에 담지된 약물 또는 유전자가 방출되는 시스템에 관한 연구들이 있다. 그 중에서도 특허문헌 0001은 cis-diol 작용기를 가진 천연물 및 페닐보론산이 결합된 고분자를 포함하는 하이드로겔 및 이를 이용한 약물 전달 시스템을 개시하고 있다. 다만, 글루코스 뿐만 아니라 pH 및 활성산소에 높은 감응성을가지는, 외부 자극에 응답성이 높은 하이드로겔이라고 하더라도 실제로 부피 수축비가 70% 이하인 하이드로겔을 제조하기는 어렵기 때문에 동적 하이드로겔을 바이오센서로 적극 활용하기에는 한계점이 존재한다.
- [7] 이러한 문제를 해결하기 위하여, 본 발명의 발명자는 연구를 거듭하던 중, 하이드로겔의 부피 변화를 광학적 신호로 변환 및 증폭함으로써, 하이드로겔의 부피 변화가 감지되는 경우 표적 물질이 존재하는 것으로 용이하게 판단할 수 있는 발명을 선행하였으며, 그 하이드로겔을 인체에 적용하여 사용하고자 노력한 끝에 본 발명을 완성하였다.

[8]

[9] [선행기술문헌]

[10] [특허문헌]

[11] (특허문헌 0001) 특허문헌 0001: 대한민국등록특허 제10-2075476호

[12]

발명의 상세한 설명**기술적 과제**

[13] 본 발명은 모아레 간섭 하이드로겔이 적용된 인공 수정체에 관한 것으로, 하이드로겔의 부피 변화율을 모아레 신호를 통해 수치화하고, 표적 분석물질의 존재 여부 및 정량 검출을 용이하게 구현할 수 있는 인공 수정체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[14]

과제 해결 수단

[15] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여,
 [16] 기준 패턴을 포함하는 기준 고분자 하이드로겔;
 [17] 각각의 표적 분석물질 특이적 프로브가 결합되고 비교 패턴을 포함하는 복수개의 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔; 및
 [18] 상기 고분자 하이드로겔이 결합된 인공 수정체(intraocular lens);를 포함하는 안구 내 삽입 가능한 모아레 인공 수정체(moire intraocular lens)를 제공한다.
 [19] 또한, 본 발명은 복수개의 구멍이 있는 인공 수정체를 준비하는 단계; 및
 [20] 상기 인공 수정체에 기준 고분자 하이드로겔 및 복수개의 표적 분석 물질 감응성 고분자 하이드로겔을 결합시키는 단계;를 포함하는 안구 내 삽입 가능한 모아레 인공 수정체 제조 방법을 제공한다.

[21]

발명의 효과

[22] 본 발명의 모아레 인공 수정체는 하이드로겔의 부피 변화율을 모아레 신호를 통해 수치화함으로써, 표적 분석물질의 존재 여부 및 정량 검출을 용이하게 구현할 수 있다.

[23] 또한 본 발명은 하이드로겔의 투명한 특성을 이용하여 종래 광학적 분석방법에서 형광물질을 이용한 것과는 달리 모아레 패턴 분석을 통해 표적 분석 물질을 감지하므로 표지물질을 추가할 필요가 없어, 간단한 방법으로 검출이 이루어질 수 있다.

[24] 또한 본 발명은 원하는 생화학적 작용기를 가진 화합물을 고분자 사슬 중합 과정에 참여시킴으로써, 다양한 종류의 마커를 검출할 수 있는 장점을 제공한다.

[25] 또한 본 발명은 모아레 패턴의 변화를 통해 표적 분석물질의 검출 신호를 증폭함에 따라 극미량의 표적 분석물질 검출이 가능하며, 표적 분석물질 특이적 프로브의 농도 제어를 통한 검출 신호의 증폭 효과 조절이 용이하다.

[26]

도면의 간단한 설명

[27] 도1은 모아레를 이용한 센싱 모듈의 작동 원리를 나타낸 모식도이다.

[28] 도 2는 감응성 고분자 하이드로겔의 부피 변화를 모니터링하기 위한 모아레 패턴에 대한 그림이다((a) 두 세트의 평행선으로 구성된 모아레 패턴의 예. 한 세트는 다른 세트에 대해 특정 각도로 기울어져 있음. (b) 기준 격자와 하이드로겔 격자를 서로 다른 부피로 겹쳐서 형성된 모아레 패턴을 보여주는 개략도.).

[29] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 MIOL 제작 모식도이다.

[30] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 MIOL이 삽입된 돼지 안구를 나타낸 그림이다.

[31] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 MIOL의 사진이다.

[32] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 MIOL이 삽입된 돼지 안구의 사진이다.

[33] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 MIOL이 삽입된 돼지 안구에 BDNF 용액(222 nM) 주입 시 모아레 신호의 변화 이미지 및 그래프이다(좌: 모아레 패턴의 광학 이미지, 우: 기준 및 BDNF 감응성 하이드로겔로부터 피치 크기 변화의 정량적 분석 그래프)

[34] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 MIOL을 토끼의 안구에 백내장 수술방식으로 삽입한 과정을 나타낸 사진이다.

[35] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 MIOL을 토끼의 안구에 삽입한 후 60일 뒤에 염증 반응을 확인한 사진이다.

[36]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[37] 이하 본 발명의 구성을 구체적으로 설명한다. 이때, 달리 정의되지 않는 한, 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가지며, 본 발명의 설명에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시예를 효과적으로 기술하기 위함이고, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[38] 또한, 하기의 설명에서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 효과 및 구성에 대한 설명은 생략한다. 이하 명세서에서 특별한 언급 없이 사용된 단위는 중량을 기준으로 하며, 일 예로 % 또는 비의 단위는 중량% 또는 중량비를 의미한다.

[39] 또한 본 발명의 명세서에서 사용되는 단수 형태는 문맥에서 특별한 지시가 없는 한 복수 형태도 포함하는 것으로 의도될 수 있다.

[40] 본 발명은 안구 내 삽입 가능한 모아레 인공 수정체(moire intraocular lens) 및 이의 제조 방법을 제공한다.

[41] 본 발명에 따른 안구 내 삽입 가능한 모아레 인공 수정체는 기준 패턴을

포함하는 기준 고분자 하이드로겔; 각각의 표적 분석물질 특이적 프로브가 결합되고 비교 패턴을 포함하는 복수개의 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔; 및 상기 고분자 하이드로겔이 결합된 인공 수정체(intraocular lens);를 포함할 수 있다.

- [42] 하이드로겔은 하나 이상의 단량체로 이루어진 가교 결합된 네트워크 형태의 고분자 중합체로서, 높은 수분 함유량을 가져 다양한 생체분자들이 하이드로겔 내부에 구조 및 활성을 유지한 채로 고정화될 수 있다. 본 발명의 모아레 인공 수정체는 상기 표적 분석물질 특이적 프로브를 고정화 시킨 하이드로겔을 인공 수정체에 결합시켜 안구 내에서 표적 분석물질과의 결합에 따른 하이드로겔의 부피 변화를 통해 표적 분석물질을 검출할 수 있다. 나아가 상기 하이드로겔의 부피 변화를 모아레 신호를 통해 증폭하여 고민감도의 표적 분석물질 정량 검출이 가능하다.
- [43] 본 발명에서, 표적 분석물질 특이적 프로브는 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔 내부의 고분자사슬과 가교되어 하이드로겔 표면에 고정된 것일 수 있다.
- [44] 본 발명에서, 상기 기준 패턴은 비교 패턴과 서로 겹쳐져 모아레 패턴을 형성할 수 있다.
- [45] 본 발명의 실시예에서, 기준 고분자 하이드로겔과 표적 분석물질 특이적 프로브가 결합되고 패턴을 포함하는 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔을 인공 수정체에 결합시켰고, 그 제조 방법의 모식도는 도 3에 나타내었다.
- [46]
- [47] 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔은 하나 이상일 수 있으며, 그 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔은 각각의 다른 표적 분석물질 특이적 프로브를 결합할 수 있다. 예를 들어, 모아레 인공 수정체는 하나의 기준 고분자 하이드로겔과 항 뇌유래신경성장인자(anti-brain derived neurotrophic factor, anti-BDNF)가 결합된 제 1 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔, 항 혈소판유래성장인자(anti-platelet derived growth factor, anti-PDGF)가 결합된 제 2 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔이 인공 수정체에 결합된 형태일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니며, 각기 다른 표적 분석물질 특이적 프로브를 결합시킨 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔이 더 추가될 수 있다.
- [48] 상기 고분자 하이드로겔이 부착되는 인공 수정체는 도 3과 같이 직접 제작할 수도 있지만, 이는 예시일 뿐이며, 시판되는 인공 수정체를 사용할 수도 있다. 시판되는 인공 수정체를 사용할 때에는 하이드로겔을 인공 수정체의 광학부를 가리지 않는 위치(예를 들어서, 헵틱부)에 삽입할 수 있다.
- [49] 본 발명에서, 표적 분석물질 특이적 프로브는 분석물질을 인식하는 생체분자로서, 표적 분석물질과 선택적 반응 및 결합이 가능한 aptamer(아프타머), 펩타이드(peptide), 효소(enzyme), 호르몬리셉터(hormonereceptor), 항체(antibody),

항원(antigen) 및 세포(cell)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[50] 상기 표적 분석물질 특이적 프로브는 하이드로겔에 고정되기 위하여 소정의 작용기가 도입될 수 있고, 본 발명에서, 상기 표적 분석물질 특이적 프로브는 아크릴레이트 작용기가 도입된 것일 수 있다.

[51] 표적 분석물질 특이적 프로브가 하이드로겔을 구성하는 고분자 사슬에 포함됨에 따라 표적 분석물질에 감응하여 표적 분석물질 특이적 프로브와 표적 분석물질이 결합을 형성할 수 있다. 표적 분석물질의 결합에 따라 하이드로겔의 부피 변화를 유도하기 위해 하나의 표적 분석물질 분자는 2 이상의 표적 분석물질 특이적 프로브와 상호작용할 수 있다. 이에 따라 2 이상의 표적 분석물질 특이적 프로브와 결합된 표적 분석물질은 물리적 가교점을 형성함으로써 하이드로겔의 부피 수축을 유도할 수 있다.

[52] 본 발명에서, 기준 고분자 하이드로겔 및 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔은 동일 또는 상이한 고분자를 기반으로 할 수 있고, 상기 고분자는 하이드로겔을 구성하는 선형 고분자가 수용성을 가지는 고분자라면 제한 받지 않는다. 구체적으로 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리비닐알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리아크릴아마이드, 폴리아크릴산 및 이들의 공중합체, 알지네이트, 아가로스, 셀룰로오스, 젤라틴, 콜라겐, 히알루론산 및 키토산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 합성 고분자 또는 천연 고분자로서 생체분자를 고정시킬 수 있는 것이면 이에 특별히 제한되는 것은 아니다.

[53] 본 발명에서, 기준 패턴 및 비교 패턴은 서로 겹쳐져 모아레 패턴을 형성할 수 있고, 패턴의 모양은 물고기뼈(Fishbone) 패턴, 사다리(ladder)패턴 또는 평행격자 패턴일 수 있다. 구체적으로 평행격자 무늬는 일정 두께를 갖는 복수의 평행한 직선이 일정 간격으로 배열된 패턴을 의미한다. 상기 기준 패턴 및 비교 패턴은 각각 바람직하게는 5 내지 100 nm 범위의 일정 간격으로 형성된 것일 수 있고, 보다 바람직하게는 10 내지 80 nm, 가장 바람직하게는 15 내지 60 nm 간격으로 형성된 것일 수 있다. 상기 패턴에서 선폭은 0.5 내지 50 nm, 바람직하게는 1 내지 20 nm일 수 있으나, 이에 특별히 제한되는 것은 아니다. 상기 기준 패턴 및 비교 패턴은 서로 유사한 선폭 및 간격을 나타내도록 제작되는 것이 모아레 패턴의 변화를 용이하게 측정하기에 좋다.

[54] 본 발명에서, 인공 수정체는 폴리 하이드록시에틸 메타크릴레이트(Poly(2-hydroxyethyl methacrylate), PHEMA), 폴리메타크릴산 메틸(PMMA), 폴리(유산-글리콜린산)(PLGA), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리비닐아세테이트(PVA) 또는 실리콘 하이드로겔(Silicon hydrogel)을 기반으로 할 수 있고, 통상적으로 본 기술분야에서 알려진 인공 수정체를 제조할 수 있는 소재면 이에 특별히 제한되는 것은 아니다.

[55] 본 발명의 바람직한 일 구현예에 있어서, 상기 하이드로겔은 백금으로 더

코팅된 것일 수 있다. 구체적으로 백금은 상기 하이드로겔에 10 내지 50 nm, 바람직하게는 20 내지 30 nm 두께로 코팅될 수 있으며, 이를 통해 하이드로겔 표면의 굴절률을 제어하여 선명한 패턴 이미지를 얻을 수 있다. 과도하게 코팅될 경우 영상이미지가 어두워질 수 있으므로 상술한 범위의 두께로 코팅하여 모아레 신호를 용이하게 측정하는 것이 가능하다.

[56] 기준 패턴을 포함하는 기준 고분자 하이드로겔은 상술한 방법과 동일하게 제조될 수 있으나, 비교 패턴 상에 투영되어 모아레 패턴을 형성하기 위한 용도로 사용되는 경우 반드시 표적 분석물질 특이적 프로브가 고정화된 형태일 필요는 없다.

[57] 또한 본 발명은 복수개의 구멍이 있는 인공 수정체를 준비하는 단계; 및
[58] 상기 인공 수정체에 기준 고분자 하이드로겔 및 복수개의 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔을 결합시키는 단계;를 포함하는 안구 내 삽입 가능한 모아레 인공 수정체 제조 방법을 제공한다.

[59] 본 발명에 따른 표적 분석물질 특이적 프로브가 결합된 비교 패턴을 포함하는 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔을 준비하는 단계는 구체적으로 다음과 같다.

[60] 비한정적인 예를 들어 설명하면, 표적 분석물질과 특이적 결합을 이룰 수 있는 항체 등의 생체분자에 아크릴산 N-히드록시숙신이미드를 처리하여 아크릴레이트 작용기가 도입된 생체분자를 제조한다. 아크릴레이트 작용기가 도입된 생체분자를 고분자 전구체 용액에 혼합하고, 가교제, 개시제 및 촉매를 첨가한 후, UV 광중합을 통해 하이드로겔을 제조한다. 이때 일정한 패턴을 가진 몰드 상에 상기 중합을 위한 전구체 용액, 가교제, 개시제 및 촉매를 첨가한 중합용액을 가하여 중합되는 경우 원하는 패턴을 가진 하이드로겔을 얻을 수 있다. 패턴링 방법은 당업계에 알려진 통상의 기술에 의하여 수행될 수 있으므로 자세한 설명은 생략한다.

[61] 본 발명의 바람직한 일 구현예에 있어서, 상기 고분자 전구체 용액은 기공 유도물질(porogen)을 포함할 수 있다. 기공 유도물질은 구체적으로 예를 들어, 실리카(silica), 티타니아(titania), 지르코니아(zirconia) 등을 포함하는 무기 산화물, 이들의 유도체 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 기공 유도물질은 중합 과정에서 가교되지 않고 추후 제거됨으로써, 하이드로겔 내에 기공을 형성하여 다공성 하이드로겔이 얻어질 수 있다.

[62]

[63] 본 발명의 용어 "모아레(Moire)" 패턴은 두 개 이상의 주기적인 패턴이 겹쳐질 때 만들어지는 간섭무늬(interference fringe)를 지칭하는 것으로서, 학문적으로는 비슷한 주기를 갖는 여러 개의 격자가 겹쳐질 때 맥놀이 현상에 의해 발생하는 저주파의 고유한 무늬로 정의될 수 있다.

[64] 도 1 및 2를 참고하며 설명하자면, 광원을 배치한 상태에서 광을 기준 패턴을 포함하는 기준 고분자 하이드로겔에 조사하면 기준 패턴의 그림자가 비교 패턴

표면에 오버랩되어 모아레 패턴이 형성될 수 있는데, 이를 초기 모아레 신호로 정의한다.

[65] 상기 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔에 표적 분석물질을 접촉시키면, 하이드로겔 내부 고분자 사슬과 가교결합으로 고정화되어 있던 표적 분석물질 특이적 프로브와 표적 분석물질이 특이적 결합을 형성한다. 상기 프로브 및 분석물질의 결합에 따라 하이드로겔이 수축하게 되고, 하이드로겔의 부피 변화에 따라 패턴 배열에 미세한 피치 변화가 발생한다. 이에 따라 초기 모아레 신호가 변화하는데, 이러한 변화를 통해 간단히 표적 물질의 존재 여부를 판단할 수 있고, 상기 모아레 신호의 세기를 분석하여 정량적 검출이 가능하다.

[66] 이때 바람직하게는 패턴을 따라 하이드로겔 내부 사슬에 고정된 둘 이상의 프로브가 하나의 표적 분석물질과 특이적 결합을 형성할 수 있고, 하이드로겔의 수축 정도를 증가시켜 모아레 신호의 증폭을 극대화할 수 있다.

[67] 이하, 제조예, 실험예 및 실시예를 통해 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 다만 하기 실시예는 본 발명을 상세히 설명하기 위한 하나의 참조일 뿐 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니며, 여러 형태로 구현될 수 있다.

[68] 제조예 1. 비교 패턴이 형성된 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔 제조

[69] 뇌 유래 신경퇴행성인자(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 감응성 고분자 하이드로겔을 아래와 같이 제조하였다. 100 μl 의 PBS 완충용액에 anti-BDNF를 농도 1 mg/ml가 되도록 용해시키고, 2.22 mmol anti-BDNF 33.3 μl 를 아크릴산-NHS와 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3시간 동안 반응시켜 변형 항체 acylated-BDNF를 생성하였다. 이때 anti-BDNF 및 아크릴산-NHS의 비율은 1:6으로 하였다. 미반응 물질을 제거하기 위하여 2000 MWCO 투석 키트를 사용하여 하루 동안 투석을 실시하였다. 투석 후 변형 항체 용액에 0.211 mmol 아크릴아마이드 및 6.486 μmol N', N'-메틸렌비스아크릴 아미드(N,N'-Methylenebisacrylamide, MBAA)를 용해시켜, PBS 완충용액 첨가 후 97 μl 가 되도록 하였다. 10 wt% 과황산암모늄(ammonium persulfate, APS) 2.5 μl , 테트라메틸에틸렌디아민(tetramethylethylenediamine, TEMED) 0.5 μl 를 첨가한 후 1초 동안 혼합하고, 피치 크기가 16 μm 인 라인 패턴의 실리콘 웨이퍼에 200 μm 두께의 실리콘 몰드로 패턴을 형성하였다. 커버 글라스를 이용하여 덮은 다음, 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 중합하여 anti-BDNF가 고정된 하이드로겔을 제조하였다. 이렇게 제조된 하이드로겔을 정제수로 세척하고 완전히 말리고 250초 동안 백금 20-30 nM 두께로 코팅하여 BDNF 감응성 하이드로겔을 완성하였다.

[70] 제조예 2. 기준 고분자 하이드로겔 제조

[71] 0.211 mmol 아크릴아마이드 및 6.486 μmol N', N'-메틸렌비스아크릴 아미드(N,N'-Methylenebisacrylamide, MBAA)를 PBS 완충용액 97 μl 에 용해시켰다. 10 wt% 과황산암모늄(ammonium persulfate, APS) 2.5 μl , 테트라메틸에틸렌디아민(tetramethylethylenediamine, TEMED) 0.5 μl 를 첨가한 후 1초 동안 혼합하고, 피치 크기가 16 μm 인 라인 패턴의 실리콘 웨이퍼에 200 μm

두께의 실리콘 몰드로 패턴을 형성하였다. 커버 글라스를 이용하여 덮은 다음, 25 °C에서 중합하여 하이드로겔을 제조하였다. 이렇게 제조된 하이드로겔을 정제수로 세척하고 완전히 말리고 250초 동안 백금 20-30 nM 두께로 코팅하여 기준 고분자 하이드로겔을 제조하였다.

[72] 제조예 3. 모아레 인공 수정체(moire intraocular lens, MIOL) 제조

[73] PDMS 몰드를 사용하여 제작된 PHEMA 기반 인공 수정체(IOL) 지지체에 상기 제조예 1 및 2에서 제조한 하이드로겔을 삽입하였다. MIOL을 제조하는 일련의 과정은 도 3에 모식도로 나타내었다.

[74] PDMS 몰드는 기존의 복제 성형 공정을 사용하여 준비되었다. SU-8 50을 사용하여 스핀 코팅, 사전 베이킹, UV 노출, 사후 베이킹 및 현상 공정을 통해 PDMS 몰드의 복제 패턴을 포함하는 Si 마스터를 제작하였고, 몰드는 IOL에 구멍이 두 개가 있도록 설계되었다. 생성된 IOL 형태의 PDMS 몰드는 77.2 μL 의 HEMA, 2 μL 의 EGDA 및 0.8 μL 의 HOMPP로 구성된 전구체 용액 80 μL 로 채워지고 280초 동안 UV 노출(365 nm, 5300 mW/cm², EXFO OmniCure Series 1000, UV spot lamp, Mississauga, Ontario, Canada)에 의해 경화되었다. 직경 2mm의 디스크 모양의 기준 및 표적물질 감응성 고분자 하이드로겔을 IOL의 각 구멍에 삽입하였고 단백질 결합을 통해 기준 및 표적물질(BDNF) 감응성 고분자 하이드로겔이 장착된 모아레 인공 수정체(moire intraocular lens)를 완성하였다.

[75]

[76] 실험예 1. 생체 외 환경에서 표적물질 검출

[77] 상기 제조예 3에서 제조된 모아레 인공 수정체를 돼지의 눈에 이식하여 생체 외 테스트를 진행하였다.

[78] 기준 및 표적물질 감응성 고분자 하이드로겔을 포함하는 모아레 인공 수정체를 도 4와 같이 돼지 눈의 각막과 수정체 사이에 이식했다. 도 5는 본 발명의 실시예를 통해 제조된 미세 홈 패턴을 관찰할 수 있는, 기준 및 BDNF 감응성 고분자 하이드로겔로 로드된 MIOL을 보여주며, 도 6을 보면, 이식된 MIOL은 돼지 눈에 잘 고정되었고 육안으로 볼 수 있었다.

[79] 도 7에 나타내었듯이, PBS 중 222nM의 BDNF 용액 700 μL 를 돼지 눈에 주입했을 때 모아레 신호는 BDNF 감응성 고분자 하이드로겔에서 152.92 μm 에서 133.80 μm 로 감소했지만 기준 고분자 하이드로겔에서는 변화가 없었다. 이러한 결과는 표적 단백질(BDNF)이 IOL에 삽입된 하이드로겔 격자로 확산되고, anti-BDNF에 결합하여 생체 외 환경에서 하이드로겔의 수축을 일으킬 수 있음을 확인할 수 있다. 초기 모아레 신호(152.92 μm)는 하이드로겔 격자에 중첩된 기준 격자의 피치 크기가 안구의 곡률에 의해 감소했기 때문에 시험관 내 실험(93.09 μm)에서 얻은 값과 달랐다.

[80] 실험예 2. 생체 내 환경에서 생체 적합성 확인

[81] 상기 제조예 3에서 제조된 MIOL을 살아있는 토끼의 눈에 이식하여 생체 적합성 테스트를 진행하였다.

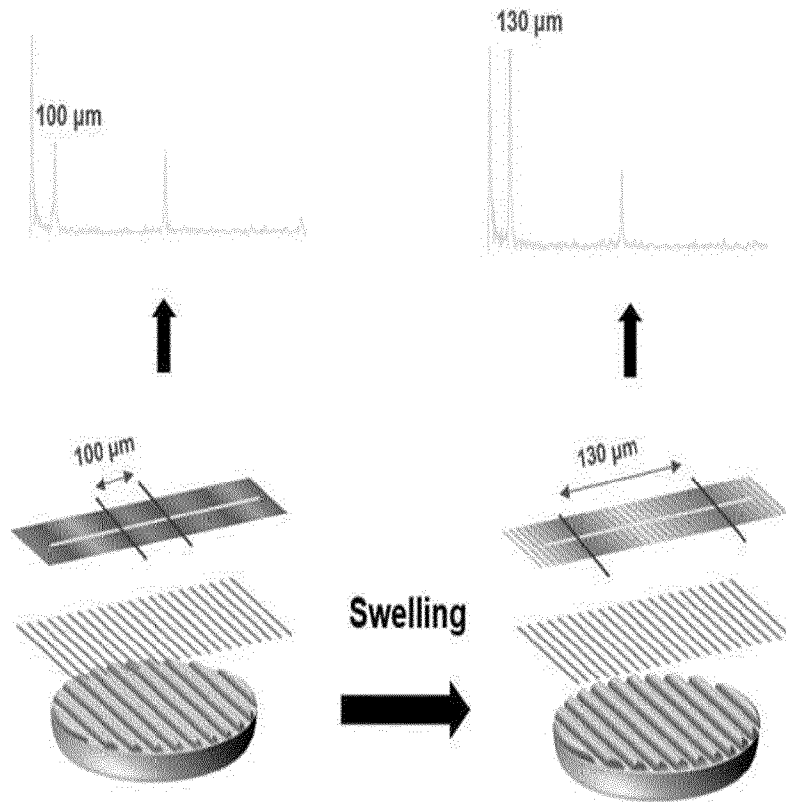
- [82] MIOL은 도 8과 같이, 백내장 수술 방식으로 삽입하였다. 삽입 60일 경과 후, 토끼 안구를 추출하여 H&E staining을 통해 염증을 확인하였다. 도 9를 보면, 비교예 (MIOL을 삽입하지 않음)와 실시예 (MIOL을 삽입함) 모두 염증반응이 확인되지 않음을 확인하였다.

청구범위

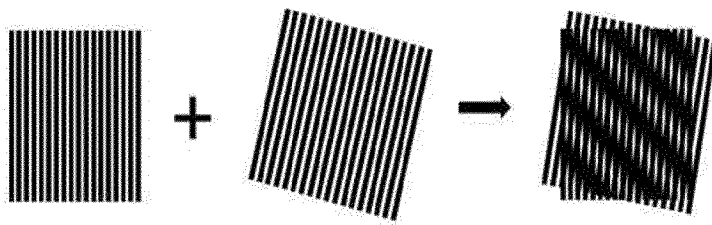
- [청구항 1] 기준 패턴을 포함하는 기준 고분자 하이드로겔;
 각각의 표적 분석물질 특이적 프로브가 결합되고 비교 패턴을 포함하는
 복수개의 표적 분석물질 감응성 고분자 하이드로겔; 및
 상기 고분자 하이드로겔이 결합된 인공 수정체(intraocular lens);를
 포함하는 안구 내 삽입 가능한 모아레 인공 수정체(moire intraocular lens).
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,
 상기 표적 분석물질 특이적 프로브는 표적 분석물질 감응성 고분자
 하이드로겔 내부의 고분자사슬과 가교되어 하이드로겔 표면에 고정된
 것인, 모아레 인공 수정체.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서,
 상기 기준 패턴은 비교 패턴과 서로 겹쳐져 모아레 패턴을 형성하는,
 모아레 인공 수정체.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서,
 상기 기준 패턴 및 비교 패턴은 각각 5 내지 100 nm 일정 간격의 평행격자
 형태인, 모아레 인공 수정체.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서,
 상기 프로브는 압타머(Aptamer), 펩타이드(peptide), 효소(enzyme), 호르몬
 리셉터(hormonereceptor), 항체(antibody), 항원(antigen) 및 세포(cell)로
 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 모아레 인공 수정체.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서,
 상기 고분자 하이드로겔은 폴리에틸렌글리콜(PEG),
 폴리비닐알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리아크릴아마이드,
 폴리아크릴산 및 이들의 공중합체, 알지네이트, 아가로스, 셀룰로오스,
 젤라틴, 콜라겐, 히알루론산 및 키토산으로 이루어지는 군으로부터
 선택되는 어느 하나 이상을 기반으로 하는, 모아레 인공 수정체.
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서,
 상기 표적 분석물질 특이적 프로브는 아크릴레이트 작용기가 도입된
 것인, 인공 수정체.
- [청구항 8] 제 1 항에 있어서,
 상기 인공 수정체는 폴리 하이드록시에틸
 메타크릴레이트(Poly(2-hydroxyethyl methacrylate), PHEMA),
 폴리메타크릴산 메틸(PMMA), 폴리(유산-글리콜린산)(PLGA),
 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리비닐아세테이트(PVA) 또는 실리콘
 하이드로겔(Silicon hydrogel)을 기반으로 하는, 모아레 인공 수정체.
- [청구항 9] 복수개의 구멍이 있는 인공 수정체를 준비하는 단계; 및
 상기 인공 수정체에 기준 고분자 하이드로겔 및 복수개의 표적 분석물질

감응성 고분자 하이드로겔을 결합시키는 단계;를 포함하는 안구 내 삽입 가능한 모아레 인공 수정체 제조 방법.

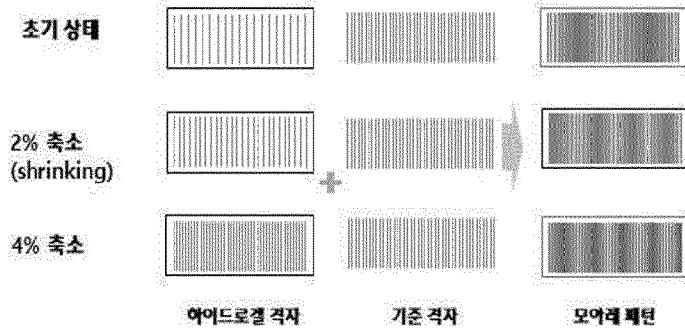
[도1]



[도2]

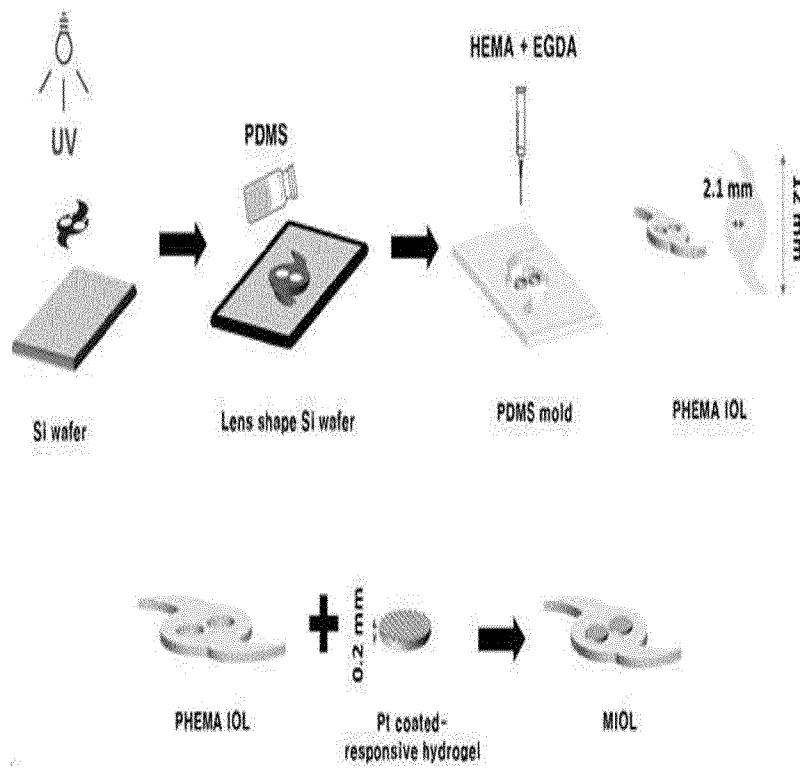


(a)

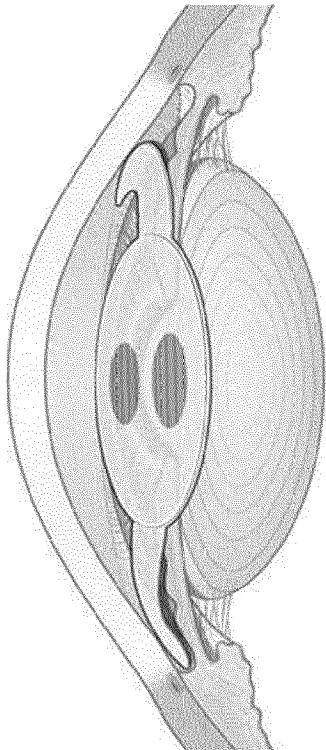


(b)

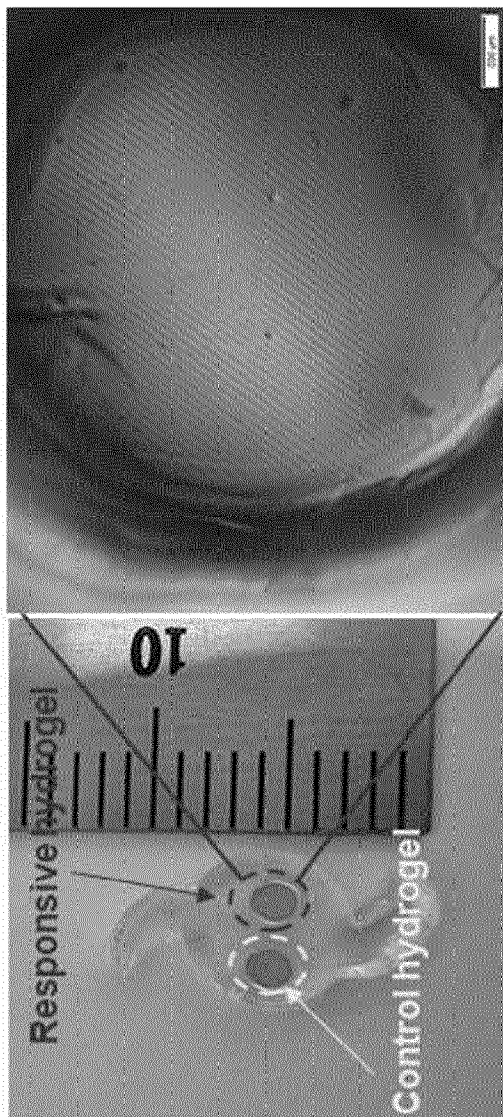
[도3]



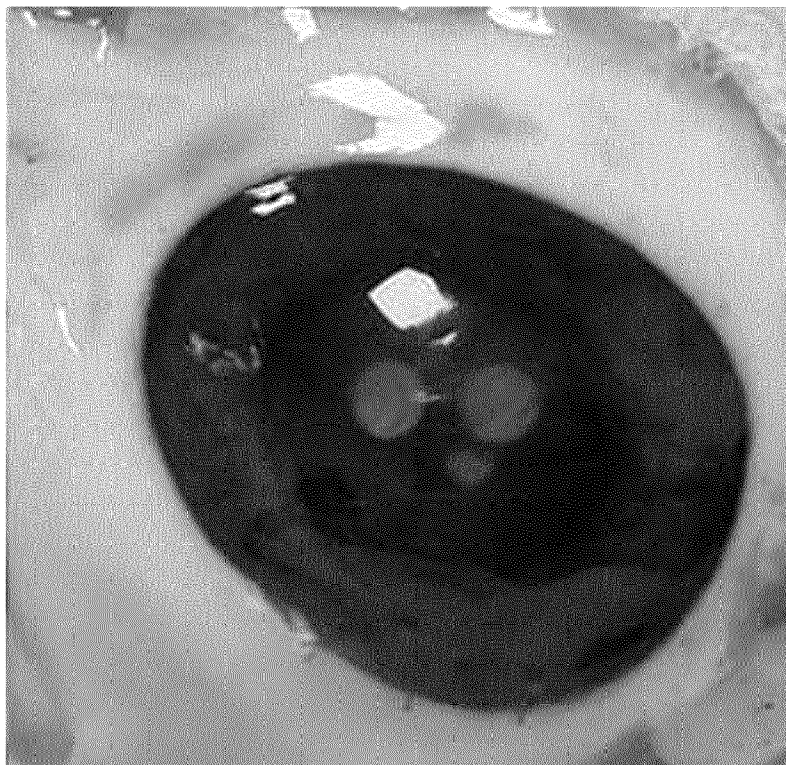
[도4]



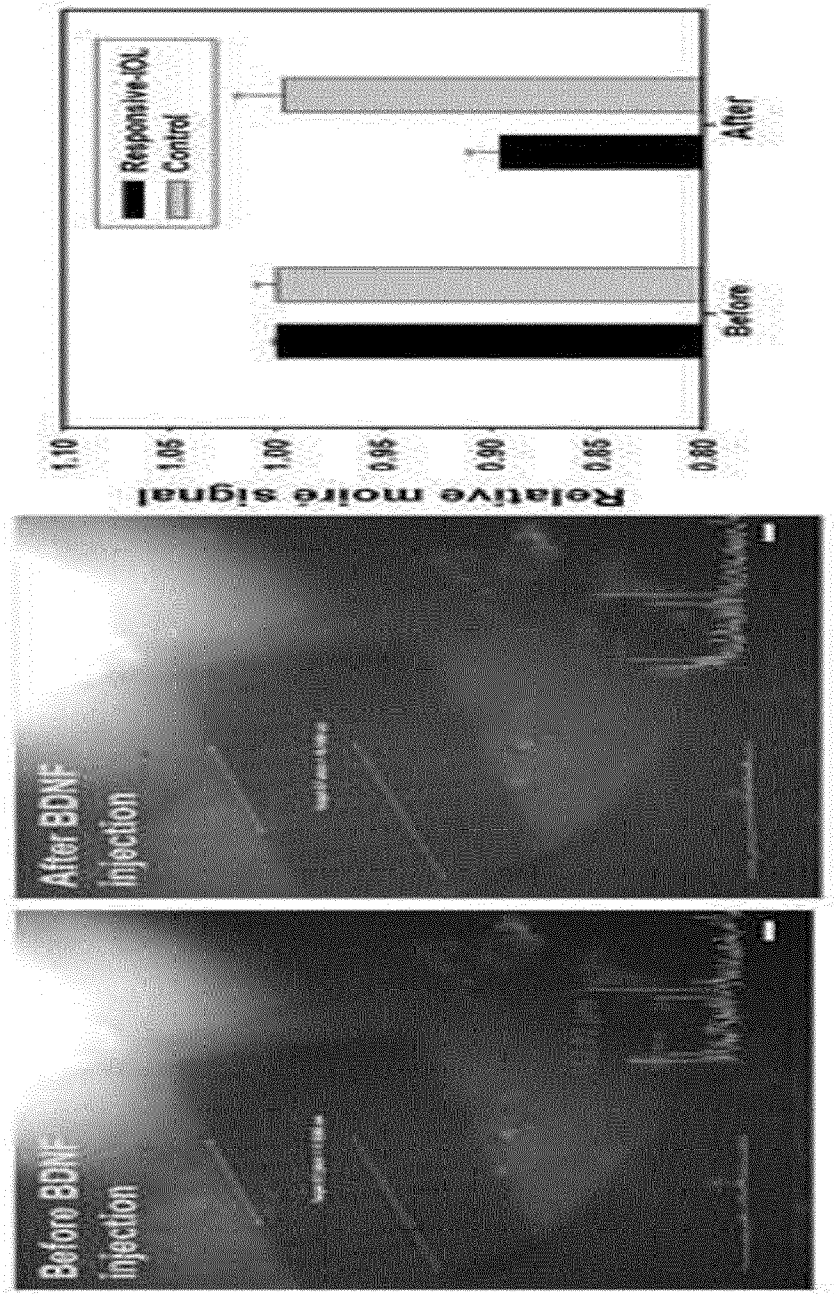
[도5]



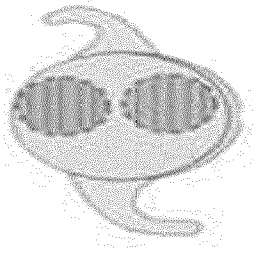
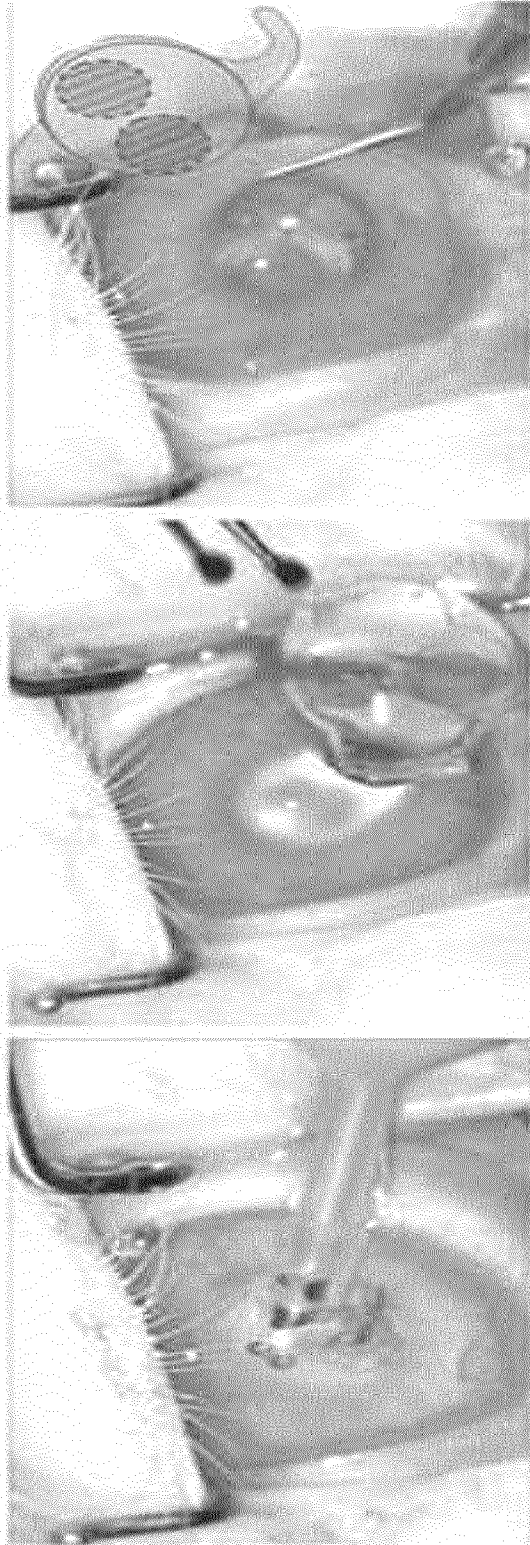
[도6]



[도7]

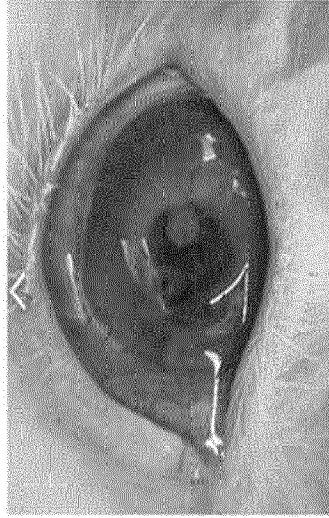


[도8]

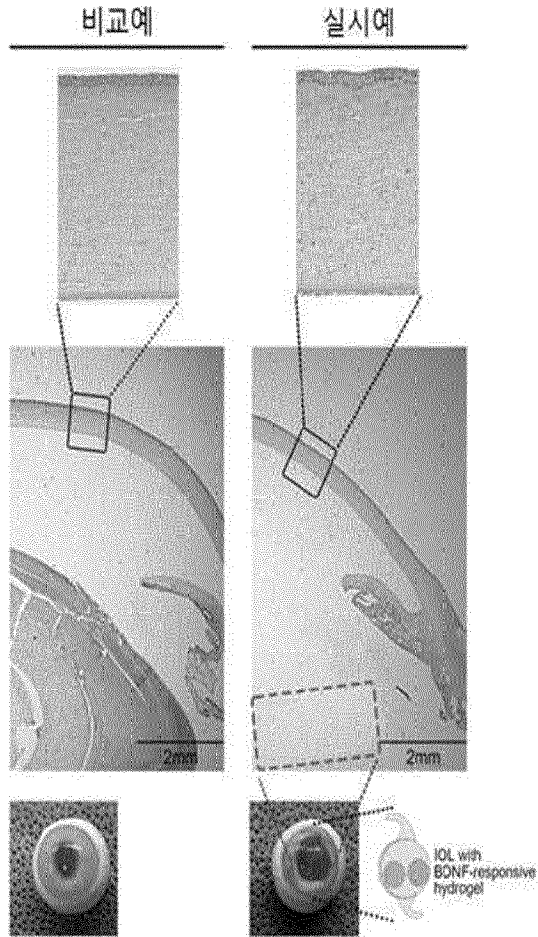


cataract surgery

[도9]



Anterior segment of eyes after *in vivo* implantation of bioresponsive IOL



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/000880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 27/52(2006.01)i; A61L 27/18(2006.01)i; A61F 2/14(2006.01)i; G01N 33/44(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)

A61L 27/52(2006.01); A61B 3/14(2006.01); A61B 3/16(2006.01); A61B 5/00(2006.01); A61B 5/145(2006.01); G02C 7/04(2006.01)

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: 인공 수정 체(artificial intraocular lens), 모아레 패턴(moire pattern), 하이드로 겔(hydrogel), 프로브(probe), 검출(detection)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHIN, Moo-Kwang et al. Matrix metalloproteinase 9-activatable peptide-conjugated hydrogel-based fluorogenic intraocular-lens sensor. Biosensors and Bioelectronics. 01 May 2020 (online publication date), vol. 162, article no. 112254, pp. 1-10. See abstract; pages 3, 6 and 9; and figures 2 and 4.	1-9
Y	KR 10-2065088 B1 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY et al.) 10 January 2020 (2020-01-10) See paragraphs [0003] and [0013]-[0015].	1-9
A	US 9254085 B2 (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY) 09 February 2016 (2016-02-09) See entire document.	1-9
A	WO 2016-173554 A1 (WANG, Lon) 03 November 2016 (2016-11-03) See entire document.	1-9



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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

17 April 2023

Date of mailing of the international search report

18 April 2023

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/000880

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-1995894 B1 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 04 July 2019 (2019-07-04) See entire document.	1-9
PX	KIM, Semin et al. Real-time and label-free biosensing using moire pattern generated by bioresponsive hydrogel. Bioactive Materials. 29 November 2022 (online publication date), vol. 23, pp. 383-393. See abstract; pages 385-389 and 391; and figures 4 and 6.	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/000880

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2065088	B1	10 January 2020	None			
US	9254085	B2	09 February 2016	US	2014-0163351	A1	12 June 2014
WO	2016-173554	A1	03 November 2016	CN	107850792	A	27 March 2018
				EP	3289405	A1	07 March 2018
				EP	3289405	B1	30 June 2021
				JP	2018-517929	A	05 July 2018
				JP	6674965	B2	01 April 2020
KR	10-1995894	B1	04 July 2019	KR	10-2018-0127062	A	28 November 2018
				WO	2018-212489	A1	22 November 2018

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61L 27/52(2006.01)j; A61L 27/18(2006.01)j; A61F 2/14(2006.01)j; G01N 33/44(2006.01)j

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61L 27/52(2006.01); A61B 3/14(2006.01); A61B 3/16(2006.01); A61B 5/00(2006.01); A61B 5/145(2006.01); G02C 7/04(2006.01)

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: 인공 수정체(artificial intraocular lens), 모아레 패턴(moire pattern), 하이드로겔(hydrogel), 프로브(probe), 검출(detection)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	SHIN, MOO-KWANG 등, 'Matrix metalloproteinase 9-activatable peptide-conjugated hydrogel-based fluorogenic intraocular-lens sensor', Biosensors and Bioelectronics, 2020.05.01(온라인 공개일), 162권, article no. 112254, 페이지 1-10 요약; 페이지 3, 6, 9; 도면 2, 4 참조.	1-9
Y	KR 10-2065088 B1 (한국과학기술연구원 등) 2020.01.10 단락 [0003], [0013]-[0015] 참조.	1-9
A	US 9254085 B2 (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY) 2016.02.09 전체 문헌 참조.	1-9
A	WO 2016-173554 A1 (WANG, LON) 2016.11.03 전체 문헌 참조.	1-9
A	KR 10-1995894 B1 (한국과학기술연구원) 2019.07.04 전체 문헌 참조.	1-9

☒ 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
“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

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

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

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

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2023년04월17일(17.04.2023)

국제조사보고서 발송일

2023년04월18일(18.04.2023)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

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

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

민인규

전화번호 +82-42-481-3326

C. 관련 문헌

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2065088 B1	2020/01/10	없음	
US 9254085 B2	2016/02/09	US 2014-0163351 A1	2014/06/12
WO 2016-173554 A1	2016/11/03	CN 107850792 A	2018/03/27
		EP 3289405 A1	2018/03/07
		EP 3289405 B1	2021/06/30
		JP 2018-517929 A	2018/07/05
		JP 6674965 B2	2020/04/01
KR 10-1995894 B1	2019/07/04	KR 10-2018-0127062 A	2018/11/28
		WO 2018-212489 A1	2018/11/22