(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월24일
(11) 등록번호 10-1860667
(24) 등록일자 2018년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 9/00* (2006.01) *A61F 9/00* (2006.01)
*A61K 47/36* (2017.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 9/0051* (2013.01)
*A61F 9/0017* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0047080
(22) 출원일자 2017년04월12일
심사청구일자 2017년04월12일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020080113467 A*
Kim et al., ACS Nano., 2014, 8(3), 2998-3005 (2014.02.08.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
**조선대학교산학협력단**
광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)
**주식회사 제이에이치씨**
충청남도 아산시 배방읍 호서로79번길 20 ,313호(호서대벤처창업관)
(72) 발명자
**김종기**
대구광역시 수성구 들안로73길 50-7, e편한세상아파트 104동1601호
**김호중**
광주광역시 동구 제석로80번길 5, 제일풍경채아파트 107동 501호
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**강형석**

전체 청구항 수 : 총 7 항 심사관 : 정혜진

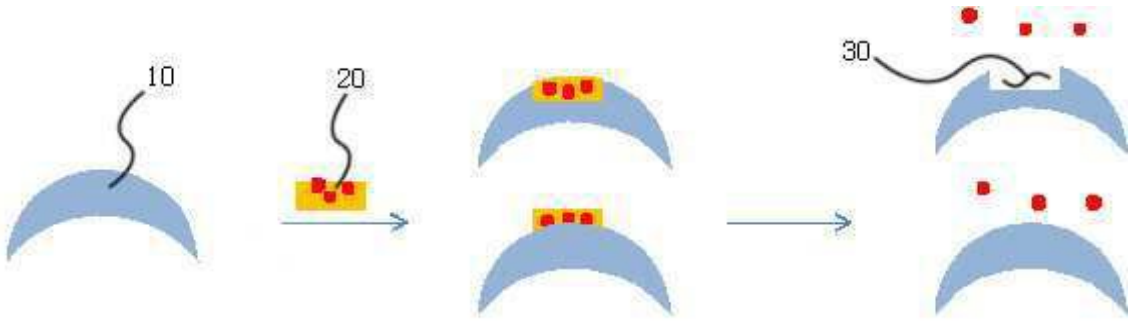
(54) 발명의 명칭 **라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법**

## (57) 요 약

본 발명은 라소자임에 감응하여 약물을 방출하는 하이드로겔 콘택트렌즈에 관한 것으로서, 보다 상세하게 설명하면, 라소자임에 의해 분해되는 키토산 기반의 고분자 매트릭스를 제조하고, 상기 고분자 매트릭스에 약물을 탑재하며, 이를 하이드로겔 콘택트렌즈에 삽입함으로써, 렌즈의 보관시에는 약물이 방출되지 않고, 눈에 착용시 누액

(뒷면에 계속)

*대 표 도* - 도2



에 존재하는 라소자임에 의해 키토산 기반의 매트릭스가 가수분해되며 약물이 방출되는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법에 관한 기술분야가 개시된다.

또한, 본 발명은 누액 효소인 라소자임에 의해 분해되는 키토산 기반의 매트릭스에 약물을 탑재하고, 이를 하이드로겔 콘택트렌즈의 물성을 해치지 않으면서 렌즈에 고정시킬 수 있는 효과를 얻을 수 있다.

또한, 본 발명은 약물이 하이드로겔 콘택트렌즈에 함유되어, 라소자임이 없는 상태에서 보관중일 경우 약물이 방출되지 않고, 눈에 착용시에만 라소자임에 의해 약물이 방출되는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법을 제공할 수 있다.

(52) CPC특허분류
*A61K 47/36* (2013.01)
(72) 발명자
**김태훈**
전남 화순군 화순읍 칠충로 83-11 한국아델리움 103동505호
**김병선**
충청남도 천안시 서북구 광장로 260, 106동 103호 (불당한화 꿈에그린아파트)
**한병현**
충청남도 당진시 신평면 거산3거리길 74-32 (신평 신성미소 지움아파트)
**김남환**
충청남도 당진시 송악읍 신평로 1527-14, 203호
**방기수**
대전광역시 서구 변동중로 76번길, 19

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(polyhydroxyethylmethacrylate, pHEMA) 또는 실리콘 단량체를 주재료로 하는 하이드로겔 콘택트렌즈(10);와

약물이 탑재되고, 콘택트렌즈의 몰드를 통해 상기 하이드로겔 콘택트렌즈(10)의 외표면에 형성된 수용홈(12)에 고정 및 수화되는 감응부(20);를 포함하여 구성되며,

상기 감응부(20)는 상기 수용홈(12)에 물리적으로 붙인 후, 상기 감응부(20)의 가장자리를 개시제가 함유된 HEMA 및 EDGMA 용액으로 중합하여 상기 수용홈(12)에 고정되는 것을 특징으로 하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 하이드로겔 콘택트렌즈(10)는

2-히드록시메타크릴레이트(HEMA);와

N-비닐피롤리돈;과

에틸렌글리콜 디메타크릴레이트; 및

아조비시소부티로니트릴(AIBN, Azobisisobutyronitrile);를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 감응부(20)는

라소자임에 분해되는 키토산 유도체;를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈.

### 청구항 4

제3항에 있어서,

상기 키토산 유도체는

키토산(chitosan), 카르복실화 키토산(carboxylated chitosan), 아세틸화 키토산 (acetylated chitosan), 메타크릴화 키토산(methacrylated chitosan) 및 아크릴화 키토산 (acrylated chitosan) 중 어느 하나를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈.

### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 감응부(20)는

안질환 약물과 알데하이드 히알루론산(aldehyde hyaluronic acid), 숙시닐 키토산(succinyl chitosan)을 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈.

**청구항 6**

생체적합성 및 라소자임 분해성의 키토산 유도체를 합성하고 이의 3차원적 네트워크화 및 약물을 탑재하여 감응부(20)를 제조하는 공정;과

폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(pHEMA) 또는 실리콘 단량체를 주재료로 하여 하이드로겔 콘택트렌즈(10) 제조하는 공정; 및

제조된 하이드로겔 콘택트렌즈(10)의 외표면에 수용홈(12)을 형성하여 상기 수용홈(12)에 감응부(20)를 고정 및 수화시키는 공정;

을 포함하여 구성되며,

상기 수용홈(12)은 콘택트렌즈의 몰드를 통해 제조되며,

상기 감응부(20)는 상기 수용홈(12)에 물리적으로 붙인 후, 상기 감응부(20)의 가장자리를 개시제가 함유된 HEMA 및 EDGMA 용액으로 중합하여 상기 수용홈(12)에 고정되는 것을 특징으로 하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법.

**청구항 7**

제6항에 있어서,

상기 감응부(20)를 제조하는 공정은,

상온에서 알데하이드기(aldehyde)를 다량 함유한 알데하이드 히알루론산(aldehyde hyaluronic acid) 수용액에 안질환 약물을 녹인 후 카르복실산(carboxylic acid)와 아민기(amine)을 함유한 숙시닐 키토산(succinyl chitosan) 수용액을 첨가하고, 교반한 뒤 동결건조를 통해 안질환 약물을 포함하는 키토산 기반 매트릭스 파우더인 감응부(20)를 얻는 것을 특징으로 하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 발명은 라소자임에 감응하여 약물을 방출하는 하이드로겔 콘택트렌즈에 관한 것으로서, 보다 상세하게 설명하면, 라소자임에 의해 분해되는 키토산 기반의 고분자 매트릭스를 제조하고, 상기 고분자 매트릭스에 약물을 탑재하며, 이를 하이드로겔 콘택트렌즈에 삽입함으로써, 렌즈의 보관시에는 약물이 방출되지 않고, 눈에 착용시 누액에 존재하는 라소자임에 의해 키토산 기반의 매트릭스가 가수분해되며 약물이 방출되는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법에 관한 기술분야이다.

### *배 경 기 술*

[0002] 현재 당뇨병, 과다영양섭취, 고혈압 등의 녹내장 유발 요인의 증가와 폭발적으로 늘어나는 고령인구의 증가 및 스마트폰 대중화로 인해 안질환 치료 및 연구개발시장이 커질 것으로 예상되고 있다.

[0003] 특히, 초기에 시력저하가 나타나는 백내장과 달리, 녹내장은 초기 시력저하가 없기 때문에 화자들이 이상을 느끼고 내원시 이미 상당히 진행된 경우가 많아, 약물치료로 신경 손상을 막거나 진행을 늦추게 하고 있다.

[0004] 기존 녹내장을 비롯한 기타 안질환 치료안약을 이용한 약물 투여의 경우 약물이 각막을 1~5%정도 밖에 침투하지 못하며, 각막 표면에 잔류시간이 10분 이내에 불과해 낮은 효율성이 문제점으로 부각되고 있고, 일부 약물은 80%정도의 투여된 양이 혈관을 통하여 혈관질환이나 심장병 등의 심각한 부작용을 초래하고 있다.

[0005] 즉, 안약은 높은 투약 빈도수와 잔여분의 장비, 시효까지 보존 불가, 독성, 낮은 순응도 및 치료율을 초래하는

등의 많은 문제점들을 안고 있으므로, 새로운 메카니즘과 전달방식을 보여주는 개선된 치료방법이 반드시 개발되어야 하는 실정다.

[0006] 한편, 콘택트렌즈를 이용할 경우 약물이 서서히 방출되어 눈에 충분히 머물러 있을 수 있다. 즉, 렌즈를 착용하면 약물이 각막 위에 퍼지고 렌즈 매트릭스를 순환하면서 각막과 렌즈 사이의 얇은 막에 머물게 되는데, 그 약물은 점안제로 전달되는 것보다 더 오랫동안 그 막에 머물러 있게 될 수 있다. 콘택트렌즈를 이용한 약물전달은 녹내장, 백내장, 결막염 등에 이용될 수 있으며, 관련된 신약개발이 일부 글로벌 제약회사에서만 가능하다는 점을 감안한다면, 기존에 개발된 약물 치료제와 연계될 수 있는 약물 탑재 스마트 콘택트 랜즈 개발은 중요하다.

[0007] 콘택트렌즈를 이용하여 약물을 방출하는 일예로, 대한민국 등록특허 제1371685호에는 안구에 착용할 수 있도록 구면을 갖는 렌즈본체와, 안구에 접촉하는 상기 렌즈본체의 내측면에 외측을 향해 인입되도록 형성된 수용부와, 상기 수용부에 수용되어 상기 렌즈본체의 착용시 안구에 약재성분을 전달하는 약재부를 구비하고, 상기 수용부는 상기 렌즈본체의 내측면 중앙부에 소정 직경의 원형의 인입홈 형태로 형성될 수도 있고, 상기 렌즈본체의 중앙에는 착용자가 전방을 볼 수 있도록 투광부가 형성되어 있으며, 상기 수용부는 상기 투광부의 가장자리를 따라 링 형상으로 형성됨으로써, 안구와 렌즈 사이에 치료를 위한 약물의 수용이 가능하도록 하여 눈의 치료효과 및 치료속도를 상승시킬 수 있는 치료용 콘택트렌즈를 개시하고 있다.

[0008] 그러나 상기 등록특허 제1371685호는 보관액에 렌즈를 보관시 약재성분이 보관액으로 방출될 수 있고, 약물방출 기간, 속도를 조절할 수 없으며, 약재성분을 포함하는 약재부에 의해 시야를 방해할 수 있는 문제점이 있다.

[0009] 즉, 통상적으로 콘택트렌즈를 약물통에 담궈 약물을 흡수시켜 착용하는 경우도 있으나, 이 경우 약물이 수 시간 내에 방출되기 때문에, 약물방출 기간, 속도 및 유통기한에 큰 제약이 따른다. 약물방출 콘택트렌즈가 보관중에도 약을 방출하지 않고, 그 방출속도와 기간을 조절할 수 있는 기능이 보완된다면 충분히 콘택트렌즈가 안질환 처방에 큰 역할을 할 수 있다. 그러므로 콘택트렌즈가 가져야할 광학적 물성을 해치지 않으면서 눈에 대한 안정성을 확보하고, 미착용 혹은 보관시에 는 약물의 방출이 없고, 착용시에만 약물이 방출되는 스마트 콘택트렌즈의 개발 및 상업화가 매우 중요한 실정이다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제1371685호

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0011] 본 발명은 상술한 종래기술에 따른 문제점을 해결하고 추가적인 장점을 제공하고자 안출된 기술로서, 특히, 키토산 유도체와 같은 라소자임에 분해되는 분해성 물질을 하이드로겔 콘택트렌즈 표면 및 내부에 삽입할 때, 하이드로겔 콘택트렌즈의 물성을 해치지 않으면서도 보관시에는 약물이 방출되지 않고, 착용시 누액의 라소자임에 의해서만 약물을 방출하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법을 제공하는 것을 주된 목적으로 하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 상기와 같은 소기의 목적을 실현하고자, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(poly(hydroxyethylmethacrylate, pHEMA)또는 실리콘 단량체를 주재료로 하는 하이드로겔 콘택트렌즈와 약물이 탑재되고, 상기 하이드로겔 콘택트렌즈의 외표면 또는 외표면에 형성된 수용홈에 고정 및 수화되는 감응부를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈를 제시한다.

[0013] 또한, 본 발명의 상기 하이드로겔 콘택트렌즈는 2-히드록시메타크릴레이트(HEMA)와 N-비닐피롤리돈과 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트 및 아조비시소부티로니트릴(AIBN, Azobisisobutyronitrile)를 포함하여 구성되고, 상기 감응부는 라소자임에 분해되는 키토산 유도체를 포함하여 구성되며, 상기 키토산 유도체는 키토산(chitosan), 카르복실화 키토산(carboxylated chitosan), 아세틸화 키토산 (acetylated chitosan), 메타크릴화 키토산(methacrylated chitosan) 및 아크릴화 키토산 (acrylated chitosan) 중 어느 하나를 포함하여 구성되는 한편,

상기 감응부(20)는 안질환 약물과 알데하이드 히알루론산(aldehyde hyaluronic acid), 숙시닐 키토산(succinyl chitosan)을 포함하여 구성되는 것을 특징으로 한다.

[0014] 아울러, 본 발명은 생체적합성 및 라소자임 분해성의 키토산 유도체를 합성하고 이의 3차원적 네트워크화 및 약물을 탑재하여 감응부를 제조하는 공정과 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(pHEMA)에 기초하는 하이드로겔 콘택트렌즈 제조 공정 및 제조된 하이드로겔 콘택트렌즈의 표면 또는 외표면에 수용홈을 형성하여 상기 수용홈에 감응부를 고정 및 수화시키는 공정을 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법을 제시한다.

[0015] 또한, 본 발명의 상기 감응부를 제조하는 공정은 상온에서 알데하이드기(aldehyde)를 다량 함유한 알데하이드 히알루론산(aldehyde hyaluronic acid) 수용액(고형분 0.1 ~ 10.0 중량%)에 안질환 약물을 녹인 후 카르복실산(carboxylic acid)와 아민기(amine)을 함유한 숙시닐 키토산(succinyl chitosan) (분자량 3,000-10,000,000) 수용액 (고형분 0.1 ~ 10.0 중량%)을 첨가하고, 3시간 교반한 뒤 동결건조를 통해 안질환 약물을 포함하는 키토산 기반 매트릭스 파우더인 감응부를 얻는 것을 특징으로 한다.

[0016] 또한, 본 발명의 상기 하이드로겔 콘택트렌즈 제조 공정은 2-히드록시메타크릴레이트(HEMA) 60~95중량%, 친수성을 위한 N-비닐피롤리돈 0.1~40중량%, 가교제로서 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트 0.1~2.0중량%, 개시제로서 아조비시소부티로니트릴(AIBN, Azobisisobutyronitrile) 0.01~0.50중량% 혼합한 후 1시간 동안 상온에서 교반하고, 교반된 것을 콘택트렌즈 몰드에 주입하고, 건조오븐(drying oven)을 이용하여 80~130℃에서 1~6시간 동안 중합함으로써 하이드로겔 콘택트렌즈를 제조하는 것을 특징으로 한다.

[0017] 또한, 제조된 하이드로겔 콘택트렌즈의 표면 또는 외표면에 수용홈을 형성하여 상기 수용홈에 감응부를 고정 및 수화시키는 공정은 약물이 탑재된 키토산 기반 매트릭스 파우더인 감응부를 하이드로겔 렌즈 표면 혹은 상기 수용홈에 물리적으로 붙이고, 다시 감응부의 가장자리를 개시제가 함유된 HEMA 및 EDGMA의 용액으로 다시 중합하여 감응부를 하이드로겔 렌즈에 고정시키는 것을 특징으로 한다.

## *발명의 효과*

[0018] 상기와 같이 제시된 본 발명에 의한 라조자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법은 누액효소인 라소자임에 의해 분해되는 키토산 기반의 매트릭스에 약물을 탑재하고, 이를 하이드로겔 콘택트렌즈의 물성을 해치지 않으면서 렌즈에 고정시킬 수 있는 효과를 얻을 수 있다.

[0019] 또한, 본 발명은 약물이 하이드로겔 콘택트렌즈에 함유되어, 라소자임이 없는 상태에서 보관중일 경우 약물이 방출되지 않고, 눈에 착용시에만 라소자임에 의해 약물이 방출되는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법을 제공할 수 있다.

## *도면의 간단한 설명*

[0020] 도 1은 본 발명에 따른 라소자임 분해성 키토산 기반 매트릭스 제조 및 염료 탑재 과정을 보여주는 흐름도.

도 2는 본 발명의 일실시예에 따라 약물함유 라소자임 분해성 키토산 기반 매트릭스의 하이드로겔 렌즈로의 탑재 과정을 보여주는 흐름도.

도 3은 본 발명의 일실시예에 따라 약물탑재 하이드로겔 렌즈의 라소자임 감응에 따른 염료 방출을 보여주는 사진.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0021] 본 발명은 라소자임에 감응하여 약물을 방출하는 하이드로겔 콘택트렌즈에 관한 것으로서, 보다 상세하게 설명하면, 라소자임에 의해 분해되는 키토산 기반의 고분자 매트릭스를에 약물을 탑재하고, 이를 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트를 주재료로 한 하이드로겔 콘택트렌즈의 표면 또는 외표면에 형성된 수용홈(12)에 고정 및 수화시켜 상기 하이드로겔 콘택트렌즈의 물성을 해치지 않으면서도 보관시에는 약물이 방출되지 않으며, 착용시 누액의 라소자임에 의해서 약물이 방출되는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법에 관한 기술이다.

[0022] 상기와 같은 본 발명을 달성하기 위한 구성은 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(poly(hydroxyethylmethacrylate, pHEMA) 또는 실리콘 단량체를 주재료로 하는 하이드로겔 콘택트렌즈(10)와 약물이 탑재되고, 상기 하이드로겔 콘택트렌즈(10)의 외표면 또는 외표면에 형성된 수용홈(12)에 고정 및 수화

되는 감응부(20)를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈를 제시한다.

[0023] 상기 하이드로겔 콘택트렌즈(10)는 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(poly(hydroxyethylmethacrylate, pHEMA)를 주재료로 하는 것이 바람직하나, 실리콘 단량체도 사용할 수 있는데 상기 실리콘 단량체로는 메타크릴옥시프로필비스(트리메틸실록시)메틸실란, 메타크릴옥시프로필펜타메틸디실록산, (3-메타크릴옥시-2-하이드록시프로필옥시)프로필비스(트리메틸실록시)메틸실란 중 어느 하나를 사용하는 것이 바람직하다.

[0024] 또한, 본 발명의 상기 하이드로겔 콘택트렌즈(10)는 2-히드록시메타크릴레이트(HEMA)와 N-비닐피롤리돈과 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트 및 아조비시소부티로니트릴(AIBN, Azobisisobutyronitrile)를 포함하여 구성되고, 상기 감응부(20)는 라소자임에 분해되는 키토산 유도체를 포함하여 구성되며, 상기 키토산 유도체는 키토산(chitosan), 카르복실화 키토산(carboxylated chitosan), 아세틸화 키토산 (acetylated chitosan), 메타크릴화 키토산(methacrylated chitosan) 및 아크릴화 키토산 (acrylated chitosan) 중 어느 하나를 포함하여 구성되는 한편, 상기 감응부(20)는 안질환 약물과 알데하이드 히알루론산(aldehyde hyaluronic acid), 숙시닐 키토산(succinyl chitosan)을 포함하여 구성되는 것을 특징으로 한다.

[0025] 아울러, 본 발명은 생체적합성 및 라소자임 분해성의 키토산 유도체를 합성하고 이의 3차원적 네트워크화 및 약물을 탑재하여 감응부(20)를 제조하는 공정과 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(pHEMA)에 기초하는 하이드로겔 콘택트렌즈(10) 제조 공정 및 제조된 하이드로겔 콘택트렌즈(10)의 표면 또는 외표면에 수용홈(12)을 형성하여 상기 수용홈(12)에 감응부(20)를 고정 및 수화시키는 공정을 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법을 제시한다.

[0026] 또한, 본 발명의 상기 감응부(20)를 제조하는 공정은 상온에서 알데하이드기(aldehyde)를 다량 함유한 알데하이드 히알루론산(aldehyde hyaluronic acid) 수용액(고형분 0.1 ~ 10.0 중량%)에 안질환 약물을 녹인 후 카르복실산(carboxylic acid)와 아민기(amine)을 함유한 숙시닐 키토산(succinyl chitosan) (중량평균 분자량 3,000-10,000,000) 수용액 (고형분 0.1 ~ 10.0 중량%)을 첨가하고, 3시간 교반한 뒤 동결건조를 통해 안질환 약물을 포함하는 키토산 기반 매트릭스 파우더인 감응부를 얻는 것을 특징으로 한다.

[0027] 또한, 본 발명의 상기 하이드로겔 콘택트렌즈(10) 제조 공정은 2-히드록시메타크릴레이트(HEMA) 60~95중량%, 친수성을 위한 N-비닐피롤리돈 0.1~40중량%, 가교제로서 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트 0.1~2.0중량%, 개시제로서 아조비시소부티로니트릴(AIBN, Azobisisobutyronitrile) 0.01~0.50중량% 혼합한 후 1시간 동안 상온에서 교반하고, 교반된 것을 콘택트렌즈 몰드에 주입하고, 건조오븐(drying oven)을 이용하여 80~130℃에서 1~6시간 동안 중합함으로써 하이드로겔 콘택트렌즈(10)를 제조하는 것을 특징으로 한다.

[0028] 또한, 제조된 하이드로겔 콘택트렌즈(10)의 표면 또는 외표면에 수용홈(12)을 형성하여 상기 수용홈(12)에 감응부(20)를 고정 및 수화시키는 공정은 약물이 탑재된 키토산 기반 매트릭스 파우더인 감응부(20)를 하이드로겔 렌즈(10) 표면 혹은 상기 수용홈(12)에 물리적으로 붙이고, 다시 감응부(20)의 가장자리를 개시제가 함유된 HEMA 및 EDGMA의 용액으로 다시 중합하여 감응부(20)를 하이드로겔 렌즈(10)에 고정시키는 것을 특징으로 한다.

[0029] 즉, 본 발명의 일 양상에 따라 제공되는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈(10)는 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(polyhydroxyethylmethacrylate, pHEMA) 또는 실리콘 단량체를 주재료로 한 하이드로겔 콘택트렌즈(10)의 표면 또는 외표면에 형성된 수용홈(12)에 약물이 탑재된 라소자임 분해성 키토산 기반 매트릭스를 고정시킨 뒤, 라소자임이 키토산 기반 매트릭스를 가수분해하며, 상기 키토산 기반 매트릭스에 탑재된 약물을 방출시키도록 한 것이다.

[0030] 본 발명의 주요 구성요소인 하이드로겔 콘택트렌즈(10)는, 앞서 설명한 바와 같이, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(polyhydroxyethylmethacrylate, pHEMA) 또는 실리콘 단량체를 주재료로 하는 것으로서, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(polyhydroxyethylmethacrylate, pHEMA)를 주재료로 하는 경우, 2-히드록시메타크릴레이트(HEMA)와, N-비닐피롤리돈과, 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트 및 아조비시소부티로니트릴(AIBN, Azobisisobutyronitrile)을 포함하여 구성되는 것을 특징으로 한다.

[0031] 또한, 실리콘 단량체를 주재료로 하는 경우, 상기 실리콘 단량체와 아크릴기 또는 비닐기를 함유하는 단량체로 중합하여 구성될 수 있다. 상기 아크릴기 함유 단량체로는 N,N-디메틸 아크릴아미드(DMA), 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트(HEMA), 글리세롤 메타크릴레이트, 2-하이드록시에틸 메타크릴아미드, 폴리에틸렌글리콜 모노메타크릴레이트, 메타크릴산 및 아크릴산과 같이 실리콘 단량체와의 중합에 유리한 단량체를 사용할 수 있고, 비닐기 함유 단량체로는 N-비닐 락탐(예, N-비닐 피롤리돈(NVP)), N-비닐-N-메틸 아세트아미드, N-비닐-N-에틸 아세

트아미드, N-비닐-N-에틸 포름아미드, N-비닐 포름아미드 등의 단량체를 사용할 수 있다.

[0032] 또한, 중합 반응시 중합 촉매를 부가하는 것이 바람직하다. 중합 촉매는 반응에 의해 자유 라디칼을 발생시키는 과산화라우로일, 과산화벤조일, 과탄산이소프로필, 아조비스이소부티로니트릴 등의 화합물, 또는, 방향족 α-하이드록시 케톤 또는 3급 아민과 디케톤 등의 광개시제 시스템일 수 있다. 광개시제 시스템의 예로는 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온, 및 캄포르퀴논과 에틸 4-(N,N-디메틸아미노)벤조에이트의 배합물을 들 수 있다. 촉매는, 반응성 단량체 100 중량부당 약 0.1 내지 약 2 중량부의 양으로 사용될 수 있고, 중합 반응은 중합 개시제의 종류에 따라 열, 가시광선이나 자외선 또는 기타 수단을 적절히 선택하여 사용함으로써 개시될 수 있다. 이러한 중합 개시제로는 자외선에 의한 중합 반응을 일으키는 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온을 들 수 있다.

[0033] 일 실시예에서, 본 발명의 하이드로겔 콘택트렌즈는 2-히드록시메타크릴레이트(HEMA) 60~95중량%, 친수성을 위한 N-비닐피롤리돈 0.1~40중량%, 가교제로서, 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트 0.1~2.0중량%, 개시제로서, 아조비시소부티로니트릴(AIBN) 0.01~0.50중량%를 혼합한 후 1시간 동안 상온에서 교반하고, 교반된 것을 콘택트렌즈 몰드에 주입하고, 건조 오븐(drying oven)을 이용하여 80~130℃에서 2~6시간 동안 중합함으로써 제조되었다.

[0034] 아울러, 본 발명의 하이드로겔 콘택트렌즈(10)는 이후에 자세히 언급될 감응부(20)가 고정 및 수화될 수 있는 수용홈(12)이 외표면 즉, 눈과 접촉되지 않는 면에 형성될 수 있다.

[0035] 본 발명의 주요 구성요소인 감응부(20)는, 약물이 탑재되고, 상기 하이드로겔 콘택트렌즈(10)의 외표면 또는 외표면에 형성된 수용홈(12)에 고정 및 수화되는 것으로서, 누액의 라소자임에 분해되는 키토산 유도체를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 한다.

[0036] 이때, 상기 키토산 유도체는 키토산(chitosan), 카르복실화 키토산(carboxylated chitosan), 아세틸화 키토산(acetylated chitosan), 메타크릴화 키토산(methacrylated chitosan) 및 아크릴화 키토산 (acrylated chitosan) 중 어느 하나를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 한다. 이들 키토산 유도체들은 종래에 이미 그 구조와 기능이 잘 밝혀져 있으며, 수용액상에 라소자임에 의해 분해되는 특징을 가지고 있다.

[0037] 또한, 본 발명의 감응부(20)는 안질환 약물과 알데하이드 히알루론산(aldehyde hyaluronic acid), 숙시닐 키토산(succinyl chitosan)을 포함하여 구성되는 것을 특징으로 한다.

[0038] 일 실시예로서, 도 1을 참조하여 감응부(20)를 제조하는 공정을 살펴보면, 먼저, chitosan (중량평균 분자량 3,000-10,000,000)과 succinyl anhydride (숙시닐 안하이드라이드)와의 ring-opening amide coupling reaction을 통해 다량의 숙시닐 작용기키토산의 amine 작용기에 아마이드 결합으로 연결시켜, 숙시닐 키토산(succinyl chitosan)을 제조하였다.

[0039] 다음으로, 히알루론산(aldehyde hyaluronic acid: 분자량 10kDa-100MDa)의 경우 환원반응을 통하여 다량의 알데하이드 작용기를 갖는 알데하이드 히알루론산을 제조하였다.

[0040] 이후, 상온에서 알데하이드 히알루론산 수용액(고형분 0.1~10.0중량%)을 제조한뒤 약물 대신에 붉은 색 염료인 Rhodamine B를 용액에 첨가하였다. 숙시닐 키토산 수용액(고형분 0.1~10.0 중량%)을 상기 용액에 첨가하고, 3시간의 교반을 통해 다수의 이민 결합을 통한 크로스링킹된 키토산 기반 수화젤을 얻을 수 있었다. 동결건조를 통해 Rhodamine 6G를 포함하는 키토산 기반 네트워크 파우더인 감응부(20)를 얻을 수 있었다.(각 중량% 교반 비율; 숙시닐 키토산:알데하이드 히알루론산:염료=0.1-99, 1-99.0, 0.1-50). 여기서 Rhodamine B는 Timolol maleate 등의 녹내장 혹은 백내장 약물 대신에 사용된 것이다.

[0041] 일 실시예로서, 도 2를 참조하면, 제조된 하이드로겔 콘택트렌즈(10)의 표면 또는 외표면에 수용홈(12)을 형성하여 상기 수용홈(12)에 감응부(20)를 고정 및 수화시키는 공정을 살펴보면, 상기 동결건조되어 약물이 탑재된 키토산 기반 매트릭스 파우더인 감응부(20)를 하이드로겔 렌즈 표면 또는 상기 수용홈(12)에 물리적으로 붙이고, 상기 파우더와 렌즈 표면 간의 추가적인 중합 또는 반응을 통하여 감응부(20)를 하이드로겔 콘택트렌즈(10)에 고정시킨다.

[0042] 앞서 설명한 일실시예에 따라 제조된(폴리하이드록시에틸메타크릴레이트를 주재료로 하는 콘택트렌즈) 염료가 탑재된 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈는 도 3을 참조하여 설명하면, 도 3은 라소자임 첨가의 유무에 따라 약물 혹은 염료 방출 현상을 보여주는 사진이고, 도 3의 (a)에는 2개의 라소자임 감응 하이드로겔 콘택트렌즈(10)가 인공눈물에 담겨 있는 사진이며, 도 3의 (b)에서는 자측에는 라소자임이 없는 인공눈물에 추가적으로 37℃에서 12시간 동안 라소자임 감응 하이드로겔 콘택트렌즈(10)가 담겨 있는 사진이고, 우측에는

라소자임을 포함하는 인공눈물에서 추가적으로 37℃에서 12시간 동안 담겨 있는 경우 라소자임 감응 키토산 기반 매트릭스가 분해되어 염료가 방출된 사진이다.

[0043] 이때, 상기에서 사용된 인공눈물의 조성은 알려진 바와 같이 증류수에 라소자임(1.2mg/mL, chichen egg white, ≥90%, Aldrich), 알부민(3.88mg/mL, 보바인 세럼, ≥96%, Aldrich), 염화나트륨(7mg/mL), 염화칼륨(1.7mg/mL), 염화칼슘(3.88mg/mL)의 조성 및 농도로 녹이고 pH를 7.4로 조정되어 제조된 것이다.

[0044] 즉, 도 3을 통하여 확인할 수 있는 바와 같이, 라소자임이 없는 인공눈물에서는 염료가 방출되지 않아 보관시 염료가 방출되지 않는 안정적인 모습을 확인할 수 있고, 라소자임이 포함된 인공눈물에서는 염료가 방출되는 것을 확인할 수 있다.

[0045] 상기는 본 발명의 바람직한 실시예를 참고로 설명하였으며, 상기의 실시예에 한정되지 아니하고, 상기의 실시예를 통해 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명의 요지를 벗어나지 않는 범위에서 다양한 변경으로 실시할 수 있는 것이다.

## 부호의 설명

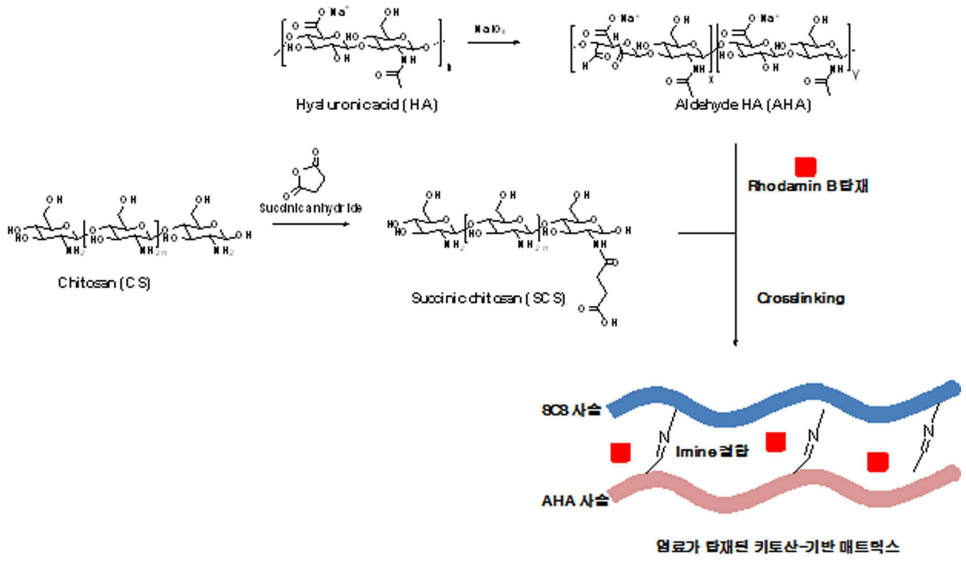
[0046] 10 : 하이드로겔 콘택트렌즈

12 : 수용홈

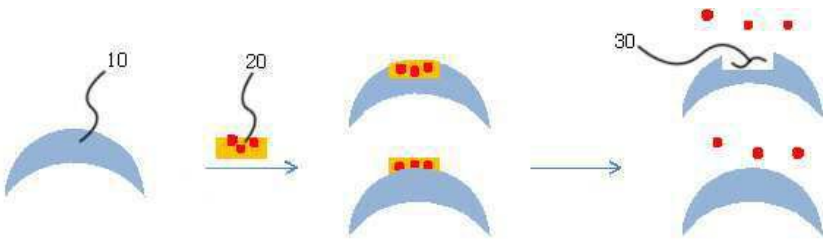
20 : 감응부

## 도면

### 도면1

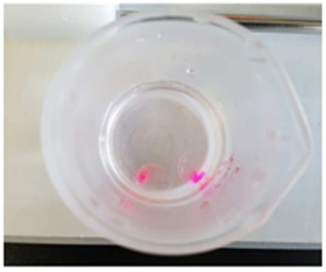



### 도면2



도면3

(a)



(b)

