



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월08일
(11) 등록번호 10-2793214
(24) 등록일자 2025년04월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08B 37/00 (2006.01) A61K 31/726 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01) A61L 26/00 (2006.01)
B65B 25/00 (2006.01) C08B 37/08 (2006.01)
C08J 3/24 (2006.01) C08L 5/08 (2006.01)
G02C 7/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C08B 37/0063 (2013.01)
A61K 31/726 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7027174
- (22) 출원일자(국제) 2020년01월10일
심사청구일자 2022년08월10일
- (85) 번역문제출일자 2021년08월25일
- (65) 공개번호 10-2021-0121147
- (43) 공개일자 2021년10월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/013057
- (87) 국제공개번호 WO 2020/159690
국제공개일자 2020년08월06일
- (30) 우선권주장
62/798,668 2019년01월30일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
EP02011816 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
보오슈 앤드 롬 인코포레이티드
미국 14609 뉴욕주 로체스터 노쓰 굿맨 스트리트 1400
- (72) 발명자
그로브, 조지, 엘., 3세
미국 뉴욕주 14519 온타리오 레이크 로드 2081
아와스티, 알록, 쿠마르
미국 뉴욕주 14534 피츠포드 델란시 코트 38
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인충정

전체 청구항 수 : 총 36 항

심사관 : 박인섭

(54) 발명의 명칭 **가교화 중합체 망상구조물 및 이의 용도**

(57) 요약

가교화 중합체 망상구조물이 개시된다. 가교화 중합체 망상구조물은 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 가교제의 반응 생성물을 포함하고, 제1 글리코사미노글리칸과 제2 글리코사미노글리칸은 상이하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/728 (2013.01)
A61L 26/0023 (2013.01)
B65B 25/008 (2013.01)
C08B 37/0069 (2013.01)
C08B 37/0072 (2013.01)
C08J 3/24 (2021.05)
C08L 5/08 (2013.01)
G02C 7/049 (2013.01)

하우엔슈타인, 제임스, 알.

미국 뉴욕주 14589 윌리엄슨 스테이트 루트 21
6099

(72) 발명자

미스, 마크, 알.

미국 뉴욕주 14543 러쉬 러쉬 헨리에타 타운라인
로드 1226

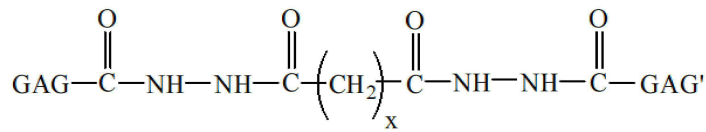
월코트, 제나, 엘.

미국 뉴욕주 14530 페리 소어비 로드 3542

인 정수이다.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 반응 생성물은 다음 식으로 나타내는 가교화 구조를 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물:



식 중 GAG는 히알루론산이고, GAG'는 콘드로이틴황산이고, x는 독립적으로 1 내지 10인 정수이다.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 제1 가교제는 이- 또는 다관능성 가교제로서 제1 글리코사미노글리칸 및 제2 글리코사미노글리칸의 관능기들과 반응할 수 있는 둘 이상의 관능기들을 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 제1 가교제는 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르 (BDDE), 1,2-비스(2,3-에폭시프로폭시)에틸렌 (EGDGE), 에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르 (EGDE), 1,2-에탄디올 디글리시딜 에테르 (EDDE), 디에폭시옥탄, 1,6-헥산디올 디글리시딜 에테르, 폴리프로필렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 폴리테트라메틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 네오펜틸 글리콜 디글리시딜 에테르, 폴리글리세롤 폴리글리시딜 에스테르, 디글리세롤 폴리글리시딜 에테르, 글리세롤 폴리글리시딜 에테르, 트리메틸올프로판 폴리글리시딜 에테르, 펜타에리트리톨 폴리글리시딜 에테르, 소르비톨 폴리글리시딜 에테르, 1,2,7,8-디에폭시옥탄, 1,3-부타디엔 디에폭시드, 펜타에리트리톨 테트라글리시딜 에테르, 및 폴리에폭시드로 이루어진 군에서 선택되는 이- 또는 다관능성 가교제를 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 제1 가교제는 숙신산 디히드라지드, 글루타르산 디히드라지드, 아디프산 디히드라지드, 피멜산 디히드라지드, 수베르산 디히드라지드, 아잘라산 디히드라지드, 세바스산 디히드라지드, 운테칸다이산 디히드라지드, 도데칸다이산 디히드라지드, 브라실산 디히드라지드, 테트라데칸다이산 디히드라지드, 펜타데칸다이산 디히드라지드, 타프스산 (thapsic acid) 디히드라지드, 및 옥타데칸다이산 디히드라지드로 이루어진 군에서 선택되는 디히드라지드 가교제를 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 제1 가교제는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 네오펜틸 글리콜, 1,3-프로판디올, 헥실렌 글리콜, 펜틸렌 글리콜, 헵틸렌 글리콜, 및 옥틸렌 글리콜로 이루어진 군에서 선택되는 2가 알코올 가교제를 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 제1 가교제는 글리세린, 펜타에리트리트, 자이리톨, 및 갈락티톨로 이루어진 군에서 선택되는 다가 알코올 가교제를 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 제1 가교제는 식 X-N=C=N-X의 카르보디이미드 가교제를 포함하고 각각의 X는 독립적으로 선택적으로 1-2 디알킬아미노기로 치환되는 C₁ 내지 C₆ 알킬, 또는 C₅ 내지 C₆ 시클로알킬기인, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 제1 가교제는 메타크릴산무수물, 옥테일 숙신산무수물, 포름알데히드, 글루테르알데히드, 산염화물, n-히드록시숙신이미드, 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 폴리에틸렌 글리콜 디아민, 디비닐 술폰,

우레아, 디이소시아네이트로 이루어진 군에서 선택되는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 반응 생성물은 제2 글리코사미노글리칸과 가교 결합되는 제1 글리코사미노글리칸을 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 제2 글리코사미노글리칸과 가교 결합된 상기 제1 글리코사미노글리칸은 20,000 내지 300,000 Da 범위의 중량 평균 분자량을 가지는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 반응 생성물은 제1 글리코사미노글리칸과 가교 결합되는 제1 글리코사미노글리칸, 및 제2 글리코사미노글리칸과 가교 결합되는 제2 글리코사미노글리칸을 추가로 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 제2 가교제는 제1 가교제와 동일한, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 제2 가교제는 제1 가교제와 상이한, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸은 히알루론산인, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 (a) 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 제1 가교제의 반응 생성물, 및 상기 (b) 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸을 포함하는 혼합물을 추가로 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸은 선형 글리코사미노글리칸인, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 21

제20항에 있어서, 하나 이상의 상기 선형 글리코사미노글리칸은 선형 히알루론산 또는 선형 콘드로이틴황산인, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 22

제20항에 있어서, 하나 이상의 상기 선형 글리코사미노글리칸은 10,000 내지 3,000,000 Da 범위의 중량 평균 분자량을 가지는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 혼합물은 혼합물 총 중량 기준으로 1 wt. % 내지 20 wt. %의 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸을 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 24

제19항에 있어서, 상기 혼합물은 혼합물 총 중량 기준으로 1 wt. % 내지 10 wt. %의 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸을 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 25

제19항에 있어서, 상기 혼합물은 혼합물 총 중량 기준으로 1 wt. % 내지 5 wt. %의 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸을 포함하는, 가교화 중합체 망상구조물.

청구항 26

표면에 코팅을 가지는 콘택트 렌즈로서, 상기 코팅은 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 제1 가교제의 반응 생성물을 포함하는 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 포함하고, 상기 제1 글리코사미노글리칸과 상기 제2 글리코사미노글리칸은 상이한, 콘택트 렌즈.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 콘택트 렌즈는 소프트 콘택트 렌즈인, 콘택트 렌즈.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 콘택트 렌즈는 실리콘 하이드로겔인, 콘택트 렌즈.

청구항 29

포장 수용액에 침지되는 하나 이상의 미사용 안과 기구 함유 밀폐 용기를 포함하는, 안과 기구 보관용 포장 시스템으로서, 상기 포장 수용액은 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 제1 가교제의 반응 생성물을 포함하는 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 포함하고, 상기 제1 글리코사미노글리칸과 상기 제2 글리코사미노글리칸은 상이하고, 상기 포장 수용액은 적어도 180 mOsm/kg의 삼투압농도 및 6 내지 9의 pH를 갖고, 가열 살균되는, 포장 시스템.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 하나 이상의 미사용 안과 기구는 콘택트 렌즈인, 포장 시스템.

청구항 31

보관 가능한, 멸균 안과 기구를 포함하는 포장 제조 방법으로서, 방법은:

- (a) 포장 수용액에 안과 기구를 침지하는 단계로서, 상기 포장 수용액은 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 제1 가교제의 반응 생성물을 포함하는 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 포함하고, 상기 제1 글리코사미노글리칸과 상기 제2 글리코사미노글리칸은 상이하고, 상기 포장 수용액은 적어도 180 mOsm/kg의 삼투압농도 및 6 내지 9의 pH를 갖는 단계;
- (b) 미생물에 의한 기구 오염을 방지하도록 상기 포장 수용액 및 상기 안과 기구를 포장하는 단계; 및
- (c) 포장된 용액 및 안과 기구를 살균하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 32

제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 제1 가교제의 반응 생성물을 포함하는 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 포함하는, 수성 안과 조성물로서, 상기 제1 글리코사미노글리칸과 상기 제2 글리코사미노글리칸은 상이하고, 상기 수성 안과 조성물은 180 mOsmol/kg 내지 500 mOsmol/kg 범위의 삼투압농도를 갖는 수성 안과 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 눈 점안제, 콘택트 렌즈 보존액, 콘택트 렌즈 세척액, 및 콘택트 렌즈 다목적 용액으로 이루어진 군에서 선택되는 눈 케어 또는 콘택트 렌즈 케어 제품 형태인, 수성 안과 조성물.

청구항 34

제32항에 있어서, 다목적 용액 또는 재습윤화 점안제 형태인, 수성 안과 조성물.

청구항 35

상처 치유 촉진용 겔 조성물로서, 상기 겔 조성물은 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 가교

화 중합체 망상구조물을 포함하는, 겔 조성물.

청구항 36

제35항에 따른 겔 조성물을 포함하는, 상처 드레싱.

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 가교된 중합체 망상구조물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 콘택트 렌즈의 착용감은 가능한 쾌적한 것이 아주 바람직하다. 콘택트 렌즈 제조업자는 렌즈의 쾌적감을 개선하기 위하여 연구한다. 그러나, 콘택트 렌즈를 사용하는 많은 사람들은 여전히 종일 및 특히 하루가 끝나갈 때 건조감 또는 눈 자극감을 느낀다. 언제나 불충분하게 습윤된 렌즈는 렌즈 착용자에게 상당한 불편감을 유발시킬 것이다. 이러한 불편감을 완화하기 위하여 필요하다면 습윤화 점안제를 사용하지만, 처음부터 이러한 불편감이 발생하지 않는 것이 분명히 바람직할 것이다.

[0003] 글리코사미노글리칸 (GAGs)은 반복 이당 단위로 형성되는 다당류 그룹이다. 높은 극성 및 수친화성으로 인하여, 인체의 많은 계통에서 발견된다. 예를들면, GAGs은 동물 기관들 예컨대 피부, 연골, 및 폐의 세포 표면 및 세포 외 기질에서 발견된다.

[0004] GAGs 각각은 우론산 및 핵소사민으로 이루어지고 선택적으로 다양한 정도로 황산화되는 반복 기본 (basal) 이당

구조를 포함하는 화학 구조를 가진다. GAGs은 이를 구성하는 이당류에 따라 크게 3 그룹으로 분류된다: 콘드로이틴황산 또는 테르마탄황산으로 구성되는 화합물의 제1 그룹, 헤파란황산 또는 헤파린으로 구성되는 화합물의 제2 그룹, 및 히알루론산 화합물의 제3 그룹. 예를들면, 콘드로이틴황산 또는 테르마탄황산으로 구성되는 화합물은 이당: 우론산 (글루쿠론산 또는 이두론산) ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-아세틸갈락토사민으로 이루어지고, 헤파란황산 또는 헤파린으로 구성되는 화합물은 이당: 우론산 (글루쿠론산 또는 이두론산) ($(\beta 1 \rightarrow 4)$ N-아세틸글루코사민으로 이루어지고, 히알루론산은 이당: 글루쿠론산 ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-아세틸글루코사민으로 이루어진다. 또한, 구조는 황산화에 의한 변형이 조합되어 고도로 다양하다.

[0005] 이들 GAGs은 특유한 점탄성에서 유래하는 물리화학적 특성 및 분자 크기 및 황산화 양상에 따라 다양한 기능성 단백질과의 상호작용으로 인한 생물학적 특성을 가지는 중요한 생물학적 물질로 알려져 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 생의학적 기구 예컨대 콘택트 렌즈의 착용자가 가능한 쾌적함을 느낄 수 있고 적합한 물리적 및 화학적 특성, 예로써, 윤활성 및 습윤성을 보이는 개선된 GAGs을 제공하는 것이 바람직하다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 일 실시태양에 의하면, 가교화 중합체 망상구조물이 제공되고, 이는 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 하나 이상의 가교제의 반응 생성물을 포함하되, 제1 글리코사미노글리칸과 제2 글리코사미노글리칸이 상이하다.

[0008] 본 발명의 제2 실시태양에 의하면, 가교화 중합체 망상구조물이 제공되고, 이는 제2 글리코사미노글리칸과 가교 결합되는 제1 글리코사미노글리칸을 포함하되, 제1 글리코사미노글리칸과 제2 글리코사미노글리칸은 상이하다.

[0009] 본 발명의 제3 실시태양에 의하면, 표면에 코팅을 가지는 생의학적 기구가 제공되고, 코팅은 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 하나 이상의 가교제의 반응 생성물을 포함하는 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 포함하되, 제1 글리코사미노글리칸과 제2 글리코사미노글리칸은 상이하다.

[0010] 본 발명의 제4 실시태양에 의하면, 안과 기구 보관용 포장 시스템이 제공되고, 이는 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 하나 이상의 가교제의 반응 생성물을 포함하는 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 포함하는 포장 수용액에 침지되는 하나 이상의 미사용 안과 기구를 함유하는 밀폐 용기를 포함하고, 제1 글리코사미노글리칸과 제2 글리코사미노글리칸은 상이하고, 용액은 적어도 약 180 mOsmol/kg 또는 적어도 약 200 mOsmol/kg의 삼투압농도, 약 6 내지 약 9의 pH를 가지고 가열 살균된다.

[0011] 본 발명의 제5 실시태양에 의하면, 보관 가능한, 멸균 안과 기구를 포함하는 포장 시스템 제조 방법이 제공되고, 방법은: (a) 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 하나 이상의 가교제의 반응 생성물을 포함하는 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 포함하는 포장 수용액에 안과 기구를 침지하는 단계로서, 제1 글리코사미노글리칸과 제2 글리코사미노글리칸은 상이하고, 용액은 적어도 약 180 mOsmol/kg 또는 적어도 약 200 mOsmol/kg의 삼투압농도, 약 6 내지 약 9의 pH를 가지는, 상기 단계; (b) 미생물에 의한 기구 오염이 방지되도록 용액 및 기구를 포장하는 단계; 및 (c) 포장된 용액 및 기구를 살균하는 단계를 포함한다.

[0012] 본 발명의 제6 실시태양에 의하면, 수성 안과 조성물이 제공되고, 이는 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 하나 이상의 가교제의 반응 생성물을 포함하는 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 포함하되, 제1 글리코사미노글리칸과 제2 글리코사미노글리칸은 상이하고, 수성 안과 조성물은 180 mOsmol/kg 내지 500 mOsmol/kg 또는 200 mOsmol/kg 내지 400 mOsmol/kg 범위의 삼투압농도를 가진다.

[0013] 본 발명의 제7 실시태양에 의하면, 상처 치유 촉진용 겔 조성물이 제공되고, 겔 조성물은 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 하나 이상의 가교제의 반응 생성물을 포함하는 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 포함하고, 제1 글리코사미노글리칸과 제2 글리코사미노글리칸은 상이하다.

[0014] 본 발명의 제8 실시태양에 의하면, 상처 드레싱이 제공되고, 이는 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸, 및 하나 이상의 가교제의 반응 생성물을 포함하는 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 포함하는 겔 조성물을 포함하고, 제1 글리코사미노글리칸과 제2 글리코사미노글리칸은 상이하다.

발명의 효과

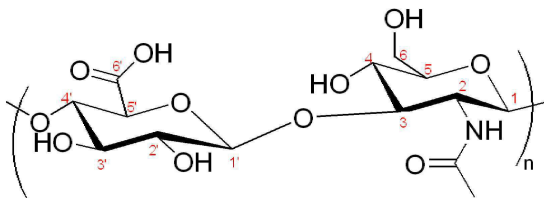
[0015] 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물은 바람직하게는 제1 글리코사미노글리칸과 상이한 제2 글리코사미노글리칸을 제1 글리코사미노글리칸과 가교 결합함으로써 신체와 장시간 접촉하는 동안 적합한 물리적 및 화학적 특성, 예로써, 산소 투과도, 유험성 점액부착성 및 습윤성을 보인다. 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물은 바람직하게는 생의학적 기구 예컨대 콘택트 렌즈의 표면에 개선된 유험성을 제공한다. 예를들면, 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물을 사용하여 개선된 유험성의 이점은, 예를들면, 콘택트 렌즈 및 이의 각자의 포장 블리스터 간의 상호 작용의 최소화, 가공 및 취급 조건에 더욱 강인한 렌즈 표면, 및 대상자의 눈에 삽입될 때 개선된 쾌적감, 및 침착 (예로써, 단백질, 지질) 감소 및 따라서 렌즈 표면에 콘택트 렌즈 착용자에 의한 바이오필름 형성의 잠재적 감소를 포함한다.

[0016] 또한, 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물은 바람직하게는 생의학적 기구 예컨대 콘택트 렌즈의 표면에 개선된 습윤성을 제공한다. 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물 사용에 의한 개선된 습윤성의 이점은, 예를들면, 안구 표면 상에 코팅과 같은 효과로 인한 기구의 수층 증발 지연 및 가습 특성 및 따라서 잠재적인 건조 안구 증상 완화를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

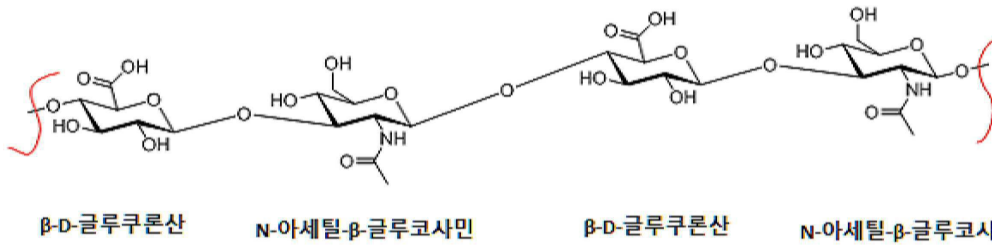
[0017] 본원에 기재되는 예시적 실시태양들은 제조직 또는 체액과 직접 접촉하는 생의학적 기구의 표면 처리에 유용한 가교화 중합체 망상구조물에 관한 것이다. 일반적으로, 가교화 중합체 망상구조물은 제1 글리코사미노글리칸 (GAG), 제2 글리코사미노글리칸, 및 하나 이상의 가교제의 반응 생성물을 포함하되, 제1 글리코사미노글리칸과 제2 글리코사미노글리칸은 상이하다. GAG은 많은 교번 부단위를 가지는 하나의 분자이다. 일반적으로, GAGs은 식 A-B-A-B-A-B로 나타내고, 식 중 A는 우론산이고 B는 아미노 당으로 O- 또는 N-황산화되고, A 및 B 단위는 에피머화 (epimeric content) 또는 황산화에 있어서 불균일일 수 있다. 우론산을 함유하는 임의의 천연 또는 합성 중합체가 사용된다. 다른 GAGs은 상이한 당들에서 황산화된다. 통상 이해되는 구조들을 가지는 많은 상이한 유형의 GAGs 예컨대, 예를들면, 콘드로이틴황산, 데르마탄, 헤파란, 헤파린, 데르마탄황산, 히알루론산 또는 이의 염, 예로써, 히알루론산나트륨 또는 히알루론산칼륨, 헤파란황산, 및 기타 이당류들 예컨대 수크로스, 락툴로스, 락토스, 말토스, 트레할로스, 셀로비오스, 만노비오스 및 키토비오스가 존재한다. 글리코사미노글리칸은 Sigma, 및 많은 기타 생화학적 공급업자들로부터 구입된다.

[0018] 하나의 실시태양에서, 제1 GAG은 히알루론산 또는 이의 염이고 제2 GAG은 콘드로이틴황산이다. 히알루론산은 교번 β-(1,4) 및 β-(1,3) 글리코시드 결합으로 연결되는 두 개의 교번 연결되는 당들, D-글루쿠론산 및 N-아세틸글루코사민으로 구성되는 공지의, 천연 발생적, 수용 생분해성 중합체이다. 히알루론산은 비-황산화 GAG. 히알루로난이다. 중합체는 친수성이고 상대적으로 낮은 용질 농도에서 수용액 중 고도의 점성이다. 때로 천연에서 나트륨염, 히알루론산나트륨으로 존재한다. 상업적으로 입수되는 히알루로난 및 이의 염 제조 방법은 잘 알려져 있다. 히알루로난은 Seikagaku Company, Clear Solutions Biotech, Inc., Pharmacia Inc., Sigma Inc., 및 많은 기타 공급업자들로부터 구입될 수 있다. 히알루론산은 다음 식으로 나타내는 구조의 하나 이상의 반복 단위를 가진다:



[0019]

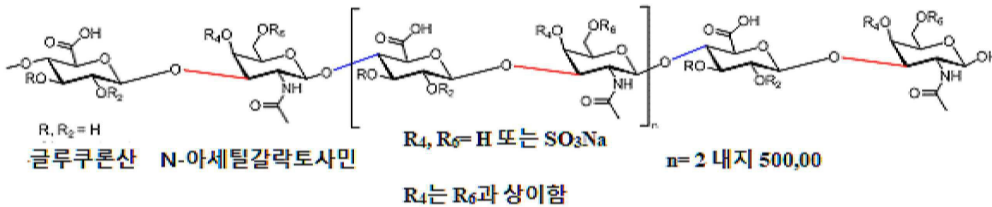
[0020] 따라서, 히알루론산에서 반복 단위는 다음과 같다:



[0021]

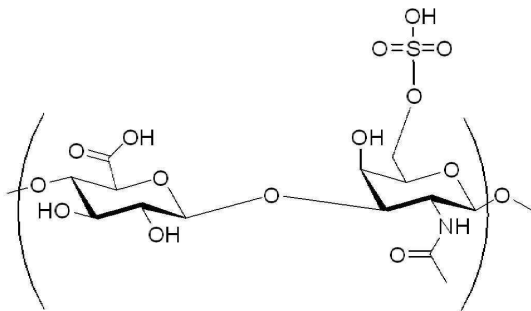
[0022] 일반적으로, 히알루론산 또는 이의 염은 약 2 내지 약 1,500,000개의 이당 단위들을 가진다. 하나의 실시태양에서, 히알루론산 또는 이의 염은 중량 평균 분자량 범위가 약 10,000 내지 약 3,000,000 달톤 (Da)이고 하한치는 약 10,000, 약 20,000, 약 30,000, 약 40,000, 약 50,000, 약 60,000, 약 70,000, 약 80,000, 약 90,000, 또는 약 100,000부터이고, 상한치는 약 200,000, 약 300,000, 약 400,000, 약 500,000, 약 600,000, 약 700,000, 약 800,000, 약 900,000, 약 1,000,000, 또는 약 2,800,000까지이고, 임의의 하한치는 임의의 상한치와 조합될 수 있다.

[0023] 콘드로이틴황산은 GlcA- β(1,3)-GalNAc- β(1,4) 글리코시드 결합에 의해 순차적으로 배열되는 반복 β-D-글루쿠론산 (GlcA) 및 N-아세틸-β-D-갈락토사민 (GalNAc) 단위로 구성되는 선형 황산화 다당류이다. 하나의 실시태양에서, 콘드로이틴황산은 다음 식으로 나타내는 구조의 하나 이상의 반복 단위를 가진다:



[0024]

[0025] 하나의 실시태양에서, 콘드로이틴황산은 다음 식으로 나타내는 구조의 하나 이상의 반복 단위를 가진다:



[0026]

[0027] 일반적으로, 콘드로이틴황산은 약 2 내지 약 1,500,000개의 반복 단위들을 가진다. 하나의 실시태양에서, 콘드로이틴황산은 중량 평균 분자량 범위가 약 10,000 내지 약 3,000,000 Da이고, 하한치는 약 5,000, 10,000, 약 20,000, 약 30,000, 약 40,000, 약 50,000, 약 60,000, 약 70,000, 약 80,000, 약 90,000, 또는 약 100,000부터이고, 상한치는 약 200,000, 약 300,000, 약 400,000, 약 500,000, 약 600,000, 약 700,000, 약 800,000, 약 900,000, 약 1,000,000, 또는 약 3,000,000이고 임의의 하한치는 임의의 상한치와 조합되거나 또는 임의의 상한치는 임의의 상한치와 조합될 수 있다.

[0028] 상기 언급된 바와 같이, 반응 생성물은, 예로써, 제1 글리코사미노글리칸을 제2 글리코사미노글리칸과 가교 결합하기 위한 하나 이상의 가교제를 포함한다. 본원에서 사용되는 가교제는 본 분야에서 알려진 임의의 적합한 가교제일 수 있다. 일반적으로, 적합한 가교제는, 예를들면, 제1 글리코사미노글리칸 예컨대 히알루론산 및 제2 글리코사미노글리칸 예컨대 콘드로이틴황산에 대한 상보적인 관능기들을 가지는 가교제이다. 하나의 실시태양에서, 적합한 가교제는, 예를들면, 이- 또는 다관능성 가교제를 포함한다. 이- 또는 다관능성 가교제는 제1 글리코사미노글리칸을 제2 글리코사미노글리칸과 연결한다. 또한, 이- 또는 다관능성 가교제는 제1 글리코사미노글리칸 및 제2 글리코사미노글리칸 사이에서 스페이서로 더욱 기능한다. 일반적으로, 이- 또는 다관능성 가교제는 제1 글리코사미노글리칸 예컨대 히알루론산 및 제2 글리코사미노글리칸 예컨대 콘드로이틴황산의 관능기들과 반

응할 수 있는 둘 이상의 관능기들을 포함하여, 공유결합을 형성한다.

[0029] 적합한 이- 또는 다관능성 가교제는, 예를들면, 디비닐 술폰, 디에폭시드, 멀티에폭시드, 디히드라지드, 2가 알코올, 다가 알코올, 다가 티올, 무수물, 카르보다이미드, 폴리카르복실산, 카르복시메틸 티올, 시스테인, 및 시스테인-유사 아미노산 및 기타 등을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 이- 또는 다관능성 가교제는 비스- 또는 폴리에폭시드, 예컨대 디글리시딜 에테르 유도체이다. 실시태양에 의하면, 이- 또는 다관능성 에폭시드 가교제는 둘 이상의 글리시딜 에테르 관능기들을 포함한다. 글리시딜 에테르 관능기들은 히알루론산 및 콘드로이틴황산의 1차 히드록실기와 반응하여, 에테르 결합이 형성된다. 하나의 실시태양에서, 적합한 비스- 또는 다관능성 가교제는, 예를들면, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르 (BDDE), 1,2-비스(2,3-에폭시프로폭시)에틸렌 (EGDGE), 에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르 (EGDE), 1,2-에탄디올 디글리시딜 에테르 (EDDE), 디에폭시옥탄, 1,6-헥산디올 디글리시딜 에테르, 폴리프로필렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 폴리테트라메틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 네오펜틸 글리콜 디글리시딜 에테르, 폴리글리세롤 폴리글리시딜 에스테르, 디글리세롤 폴리글리시딜 에테르, 글리세롤 폴리글리시딜 에테르, 트리메틸올프로판 폴리글리시딜 에테르, 펜타에리트리톨 폴리글리시딜 에테르, 소르비톨 폴리글리시딜 에테르, 1,2,7,8-디에폭시옥탄, 1,3-부타디엔 디에폭시드, 펜타에리트리톨 테트라글리시딜 에테르, 폴리에폭시드 및 기타 등을 포함한다.

[0030] 적합한 디히드라지드 가교제는, 예를들면, 숙신산 디히드라지드, 글루타르산 디히드라지드, 아디프산 디히드라지드, 피멜산 디히드라지드, 수베르산 디히드라지드, 아잘라산 (아잘라산) 디히드라지드, 세바스산 디히드라지드, 운데칸다이산 디히드라지드, 도데칸다이산 디히드라지드, 브라실산 디히드라지드, 테트라데칸다이산 디히드라지드, 펜타데칸다이산 디히드라지드, 타프스산 (thapsic acid) 디히드라지드, 옥타데칸다이산 디히드라지드 및 기타 등을 포함한다.

[0031] 적합한 2가 알코올 가교제는, 예를들면, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 디에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 네오펜틸 글리콜, 1,3-프로판디올, 헥실렌 글리콜, 펜틸렌 글리콜, 헵틸렌 글리콜, 옥틸렌 글리콜 및 기타 등을 포함한다. 적합한 다가 알코올 가교제는, 예를들면, 글리세린, 펜타에리트리트, 자이리톨, 갈락티톨 및 기타 등을 포함한다. 적합한 카르보다이미드 가교제는, 예를들면, 식 $X-N=C=N-X$ 의 화합물을 포함하고, 식 중 각각의 X는 독립적으로 선택적으로 1-2 디알킬아미노기로 치환되는 C_1 내지 C_6 알킬, 또는 C_6 내지 C_6 시클로알킬기이고, 예컨대 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보다이미드 염산염, 및 시클로헥실 카르보다이미드이다. 적합한 무수물 가교제는, 예를들면, 메타크릴산무수물, 옥테일 숙신산무수물 및 기타 등을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 적합한 가교제는 알데히드 가교제 예컨대, 예를들면, 포르말데히드, 글루테르알데히드, 글루라르알데히드 및 기타 등이다. 하나의 실시태양에서, 적합한 가교제는, 예를들면, 산 염화물, n-히드록시숙신이미드, 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 폴리에틸렌 글리콜 디아민, 우레아, 디이소시아네이트 및 기타 등을 포함한다.

[0032] 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물은 제1 글리코사미노글리칸 및 제2 글리코사미노글리칸의 용액 형성, 및 상기 하나 이상의 가교제 첨가에 의해 획득된다. 용액은 적어도 제1 글리코사미노글리칸 및 제2 글리코사미노글리칸을 가교 결합하기에 충분한 적합한 시간 동안 교반된다. 하나의 실시태양에서, 글리코사미노글리칸들 사이 가교화는 1°C 내지 약 99°C에서 약 2 시간 내지 약 24 시간 동안 진행된다.

[0033] 용액은 적합한 용매 예컨대, 예를들면, 물, 크라운-에테르, 디메틸 술폰(DMSO), 디메틸 포름아미드 (DMF) 및 기타 중성 용매를 함유할 수 있다. 일반적으로, 제1 글리코사미노글리칸의 함량은 용액 총 중량 기준으로 약 0.010 내지 약 50 wt. %이다. 하나의 실시태양에서, 제1 글리코사미노글리칸의 함량은 용액 총 중량 기준으로 약 0.1 내지 약 5 wt. %이다. 하나의 실시태양에서, 제2 글리코사미노글리칸의 함량은 용액 총 중량 기준으로 약 0.01 내지 약 50 wt.%이다. 하나의 실시태양에서, 제2 글리코사미노글리칸의 함량은 용액 총 중량 기준으로 약 0.1 내지 약 5 wt.%이다. 가교제는 용액 총 중량 기준으로 약 0.05 내지 약 10 wt.%의 함량으로 용액에 첨가될 수 있다.

[0034] 당업자는 반응 생성물이, 예를들면, 제2 글리코사미노글리칸과 가교 결합되는 제1 글리코사미노글리칸, 제1 글리코사미노글리칸과 가교 결합되는 제1 글리코사미노글리칸, 제2 글리코사미노글리칸과 가교 결합되는 제2 글리코사미노글리칸, 미반응 제1 글리코사미노글리칸 및 미반응 제2 글리코사미노글리칸을 포함하는 화합물의 복잡 혼합물로 구성된다는 것을 이해할 것이다. 예를들면, 일 예시적 실시태양에서, 제2 글리코사미노글리칸과 가교 결합되는 제1 글리코사미노글리칸은 중량 평균 분자량이 약 20,000 내지 약 6,000,000 Da이고 하한치는 약 20,000, 약 30,000, 약 40,000, 약 50,000, 약 60,000, 약 70,000, 약 80,000, 약 90,000, 또는 약 100,000 Da 부터이고, 상한치는 약 200,000, 약 300,000, 약 400,000, 약 500,000, 약 600,000, 약 700,000, 약

800,000, 약 900,000, 약 1,000,000, 약 2,000,000, 약 3,000,000, 약 4,000,000, 약 5,000,000 또는 약 6,000,000 Da까지이며, 임의의 하한치는 임의의 상한치와 조합될 수 있다. 반응 생성물 혼합물의 하나 이상의 특정 성분들을 분리할 필요는 없다. 실제로, 반응 생성물 혼합물은 그대로 사용될 수 있다.

[0035] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물은 하나 이상의 동일하거나 상이한 제3 글리코사미노글리칸과 더욱 가교 결합될 수 있다. 일반적으로, 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸은 상기된 임의의 글리코사미노글리칸일 수 있다. 하나의 실시태양에서, 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸은 히알루론산이다. 하나의 실시태양에서, 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸은 콘드로이틴황산이다. 하나의 실시태양에서, 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸은 히알루론산 및 콘드로이틴황산을 포함한다.

[0036] 하나 이상의 동일하거나 상이한 제3 글리코사미노글리칸을 상기 가교화 중합체 망상구조물과 가교 결합하기 위한 가교제는 상기된 임의의 가교제일 수 있다. 당업자가 이해하듯, 가교제는 상기 반응 생성물에서 사용되는 가교제와 동일한 가교제 또는 상이한 가교제일 수 있다.

[0037] 일반적으로, 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물은 상기된 바와 실질적으로 동일한 방식으로 하나 이상의 동일하거나 상이한 제3 글리코사미노글리칸과 가교 결합될 수 있다.

[0038] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물은 하나 이상의 동일하거나 상이한 제3 글리코사미노글리칸과 더욱 혼합될 수 있다. 일반적으로, 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸은 상기된 임의의 글리코사미노글리칸일 수 있다. 하나의 실시태양에서, 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸은 선형 글리코사미노글리칸이다. 하나의 실시태양에서, 선형 글리코사미노글리칸은 선형 히알루론산이다. 하나의 실시태양에서, 선형 글리코사미노글리칸은 선형 콘드로이틴황산이다. 일반적으로, 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸은 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물과 혼합물 총 중량 기준으로 약 1 wt.% 내지 약 20 wt.%의 함량으로 혼합될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸은 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물과 혼합물 총 중량 기준으로 약 1 wt.% 내지 약 10 wt.%의 함량으로 혼합될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 하나 이상의 제3 글리코사미노글리칸은 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물과 혼합물 총 중량 기준으로 약 1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 함량으로 혼합될 수 있다.

[0039] 본 발명의 또 다른 실시태양에서, 표면에 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물을 포함하는 생의학적 기구가 제공된다. 가교화 중합체 망상구조물은 생의학적 기구 전체 표면 또는 생의학적 기구 표면 일부에만 제공될 수 있다. 가교화 중합체 망상구조물은 또한 생의학적 기구 구조물 내부에 제공될 수 있다. 본원에 사용되는, 용어 "생의학적 기구"란 포유동물 조직 또는 체액, 및 바람직하게는 인간 조직 또는 체액에서 사용될 의도의 임의의 물품을 의미한다. 대표적 예시의 생의학적 기구는, 제한되지는 않지만, 인공 요관, 격막, 자궁내 기구, 심장 판막, 카테터, 의치 라이너, 보철 기구, 안과 렌즈로서, 렌즈는 눈 안 또는 표면에 직접 배치되는 것으로, 예컨대, 예들들면, 안구내 기구 및 콘택트 렌즈를 포함한다. 바람직한 생의학적 기구는 안과 기구, 특히 콘택트 렌즈, 및 특히 실리콘 하이드로겔로 제조되는 콘택트 렌즈이다.

[0040] 본원에 사용되는, 용어 "안과 기구"는 눈 안에 또는 그 위에 머무르는 기구를 지칭한다. 이들 기구는 광학 보정, 상처 치료, 조직 봉합, 약물 전달, 진단 기능성 또는 미용 증진 또는 효과 또는 이들 특성들의 조합을 제공한다. 유용한 안과 기구는, 제한되지는 않지만, 안과 렌즈 예컨대 소프트 콘택트 렌즈, 예로써, 소프트, 하이드로겔 렌즈; 소프트, 비-하이드로겔 렌즈 및 기타 등, 하드 콘택트 렌즈, 예로써, 하드, 통기 렌즈 재료 및 기타 등, 안구내 렌즈, 오버레이 (overlay) 렌즈, 안구 삽입물, 광학 삽입물, 점단성체 및 기타 등을 포함한다. 당업자에 의해 이해되듯, 렌즈는 파손 없이 자체적으로 뒤로 접힐 수 있다면 "소프트"로 간주된다.

[0041] 본 발명에 따라 표면 개질되는 생의학적 기구는 상기된 바와 같은 생의학적 기구 형성이 가능한 본 분야에서 알려진 임의의 물질일 수 있다. 하나의 실시태양에서, 생의학적 기구는 그 자체가 친수성이 아닌 물질로 형성되는 기구를 포함한다. 이러한 기구는 본 분야에서 알려진 물질로부터 형성되고, 예로써, 폴리실록산, 퍼플루오로폴리에테르, 불화 폴리(메트)아크릴레이트 또는, 예로써, 기타 중합성 카르복실산, 폴리알킬(메트)아크릴레이트에서 유도되는 균등 불화 중합체 또는 기타 중합성 카르복실산, 또는 불화 폴리올레핀, 예컨대 불화 에틸렌 프로필렌 중합체에서 유도되는 균등 알킬에스테르 중합체, 또는 바람직하게는 디옥솔, 예로써, 퍼플루오로-2,2-디메틸-1,3-디옥솔과 조합되는 테트라플루오로에틸렌을 포함한다. 적합한 벌크재의 대표적 예시는, 제한되지는 않지만, 로트라필콘 (Lotrafilcon) A, 네오포콘 (Neofocn), 파시포콘 (Pasifocon), 텔레포콘 (Telefocon), 실라포콘 (Silafocn), 플루오르실포콘 (Fluorsilfocon), 파플루포콘 (Paflufocn), 실라포콘 (Silafocn), 엘라스토필콘 (Elastofilcon), 플루오로포콘 (Fluorofocn) 또는 테프론 (Teflon) AF 재료, 예컨대 테프론 AF 1600 또는 테프론 AF 2400을 포함하고 이는 약 63 내지 약 73 mol %의 퍼플루오로-2,2-디메틸-1,3-디옥솔 및 약 37 내

지 약 27 mol %의 테트라플루오로에틸렌, 또는 약 80 내지 약 90 mol %의 퍼플루오로-2,2-디메틸-1,3-디옥솔 및 약 20 내지 약 10 mol %의 테트라플루오로에틸렌의 공중합체이다.

[0042] 또 다른 실시태양에서, 반응기들, 예로써, 카르복시, 카르바모일, 설페이트, 술포네이트, 포스페이트, 아민, 암모늄 또는 히드록시 기들이 물질 따라서 또한 이로부터 제조되는 생의학적 기구의 표면에 내재하므로 생의학적 기구는 그 자체가 친수성 물질로 형성되는 기구를 포함한다. 이러한 기구는 본 분야에서 알려진 물질로 형성되고, 예로써, 폴리히드록시에틸 아크릴레이트, 폴리히드록시에틸 메타크릴레이트, 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산, 폴리아크릴아미드, 폴리디메틸아크릴아미드 (DMA), 폴리비닐 알코올 및 기타 등 및, 히드록시에틸 아크릴레이트, 히드록시에틸 메타크릴레이트, N-비닐 피롤리돈, 아크릴산, 메타크릴산, 아크릴아미드, 디메틸 아크릴아미드, 비닐 알코올 및 기타 등에서 선택되는 예로써, 둘 이상의 단량체들로부터의 이들 공중합체를포함한다. 적합한 벌크재의 대표적 예시로, 제한되지는 않지만, 폴리마콘 (Polymacon), 테필콘 (Tefilcon), 메타필콘 (Methafilcon), 델타필콘 (Deltafilcon), 부필콘 (Bufilcon), 펠필콘 (Phemfilcon), 오쿠필콘 (Ocufilecon), 포코필콘 (Focofilcon), 에타필콘 (Etafilecon), 헤필콘 (Hefilcon), 비필콘 (Vifilcon), 테트라필콘 (Tetrafilecon), 페르필콘 (Perfilecon), 드록시필콘 (Droxifilcon), 디메필콘 (Dimefilecon), 이소필콘 (Isofilcon), 마필콘 (Mafilcon), 넬필콘 (Nelfilcon), 아틀라필콘 (Atlafilcon) 및 기타 등을 포함한다. 기타 적합한 벌크재의 예시는 발라필콘 A, 힐라필콘 (Hilafilcon) A, 알파필콘 (Alphafilcon) A, 빌라필콘 (Bilafilcon) B 및 기타 등을 포함한다.

[0043] 또 다른 실시태양에서, 본 발명에 따라 표면 개질되는 생의학적 기구는 결합 또는 다리 부재로 연결되는 적어도 하나의 소수성 분절 및 적어도 하나의 친수성 분절을 함유하는 양친성 분절화 공중합체 물질에서 형성되는 기구를 포함한다.

[0044] 콘택트 렌즈를 포함하는 안과 렌즈용으로 보통 사용되는 연질 및 경질 재료 모두를 포함하는 생체적합성 물질을 적용하는 것이 특히 유용하다. 일반적으로, 비-하이드로겔 물질은 평형 상태에서 물을 함유하지 않는 소수성 중합 재료이다. 전형적인 비-하이드로겔 물질은, 예컨대 벌키 실리콘 단량체 (예로써, 트리스(트리메틸실록시)실릴프로필 메타크릴레이트, 통상 "TRIS" 단량체로 공지), 메타크릴레이트 말단-캡핑된 폴리(디메틸실록산)예비중합체, 또는 플루오로알킬 측기들을 가지는 실리콘 (폴리실록산은 또한 통상 실리콘 중합체로 공지)에서 형성되는 실리콘 아크릴을 포함한다.

[0045] 한편, 하이드로겔 물질은 평형 상태인 물을 함유하는 수화, 가교화 중합체 시스템을 포함한다. 하이드로겔 물질은 약 5 wt.% 물 또는 이상 (예를들면, 약 80 wt.%까지)을 함유한다. 바람직한 하이드로겔 물질은 실리콘 하이드로겔 물질을 포함한다. 하나의 바람직한 실시태양에서, 물질은 친수성 단량체들과 공중합되는 비닐 관능화 폴리디메틸실록산 및 친수성 단량체들과 공중합되는 불화 메타크릴레이트 및 메타크릴레이트 관능화 불화 폴리에틸렌 옥시드를 포함한다. 본원에서 사용되는 대표적 예시의 적합한 물질은 미국특허번호 5,310,779; 5,387,662; 5,449,729; 5,512,205; 5,610,252; 5,616,757; 5,708,094; 5,710,302; 5,714,557 및 5,908,906 에 개시되는 것들을 포함하고, 이들 내용은 본원에 참조로 통합된다.

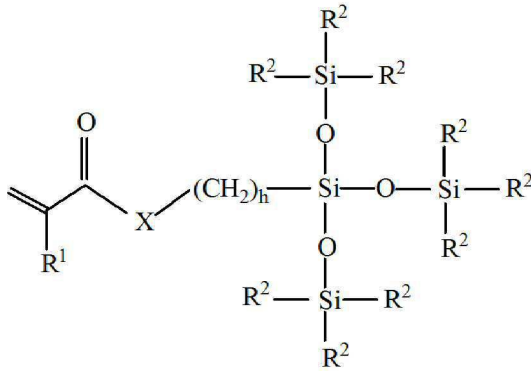
[0046] 하나의 실시태양에서, 생의학적 기구, 예컨대 콘택트 렌즈용 하이드로겔 물질은, 친수성 단량체 예컨대 하나 이상의 불포화 카르복실산, 비닐 락탐, 아미드, 중합성 아민, 비닐 카르보네이트, 비닐 카르바메이트, 옥사졸론 단량체들, 이들 공중합체 및 기타 등 및 이들 혼합물을 함유할 수 있다. 유용한 아미드는 아크릴아미드 예컨대 N,N-디메틸아크릴아미드 및 N,N-디메틸메타크릴아미드를 포함한다. 유용한 비닐 락탐은 시클릭 락탐 예컨대 N-비닐-2-피롤리돈을 포함한다. 예시의 기타 친수성 단량체들은 친수성 예비중합체 예컨대 중합기로 관능화되는 폴리(알켄 글리콜)을 포함한다. 유용한 관능화 폴리(알켄 글리콜) 예시로는 모노메타크릴레이트 또는 디메타크릴레이트 말단 캡을 함유하는 다양한 사슬 길이의 폴리(디에틸렌 글리콜)을 포함한다. 바람직한 실시태양에서, 폴리(알켄 글리콜) 중합체는 적어도 두 개의 알켄 글리콜 단량체 단위를 가진다. 다른 예시로는 미국특허번호 5,070,215에 개시되는 친수성 비닐 카르보네이트 또는 비닐 카르바메이트 단량체들, 및 미국특허번호 4,910,277 에 개시되는 친수성 옥사졸론 단량체들이다. 기타 적합한 친수성 단량체들은 당업자에게 명백할 것이다. 또 다른 실시태양에서, 하이드로겔 물질은 실록산-함유 단량체 및 적어도 하나의 전기 친수성 단량체들 및/또는 예비중합체를 함유할 수 있다.

[0047] 비-제한적 예시의 소수성 단량체들은 C₁-C₂₀ 알킬 및 C₃-C₂₀ 시클로알킬 (메트)아크릴레이트, 치환 및 미치환 아릴 (메트)아크릴레이트 (아릴기는 6 내지 36 개의 탄소원자들을 포함), (메트) 아크릴로니트릴, 스티렌, 저급 알킬 스티렌, 저급 알킬 비닐 에테르, 및 C₂-C₁₀ 퍼플루오로알킬 (메트)아크릴레이트 및 상응하는 부분 불소화

(메트)아크릴레이트이다.

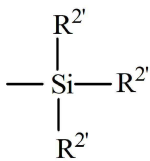
[0048] 광범위하게 다양한 물질이 본원에서 사용 가능하고, 실리콘 하이드로겔 콘택트 렌즈 물질이 특히 바람직하다. 실리콘 하이드로겔은 일반적으로 약 5 wt.% 이상 보통 약 10 내지 약 80 wt.%의 물을 가진다. 이러한 물질은 통상 적어도 하나의 실리콘-함유 단량체 및 적어도 하나의 친수성 단량체 함유 혼합물을 중합하여 제조된다. 전형적으로, 실리콘-함유 단량체 또는 친수성 단량체는 가교제로서 (가교제는 다중 중합성 관능기를 가지는 단량체로 정의됨) 기능하거나 또는 별도로 가교제가 사용될 수 있다. 실리콘 하이드로겔 형성에 사용되는 적용 가능한 실리콘-함유 단량체들은 본 분야에서 잘 알려져 있고 여러 예시들은 미국특허번호 4,136,250; 4,153,641; 4,740,533; 5,034,461; 5,070,215; 5,260,000; 5,310,779; 및 5,358,995에 제공된다.

[0049] 대표적 예시의 적용 가능한 실리콘-함유 단량체들은 별키 폴리실록산일알킬(메트)아크릴 단량체들을 포함한다. 별키 폴리실록산일알킬(메트)아크릴 단량체의 예시는 식 I의 구조로 나타낸다:



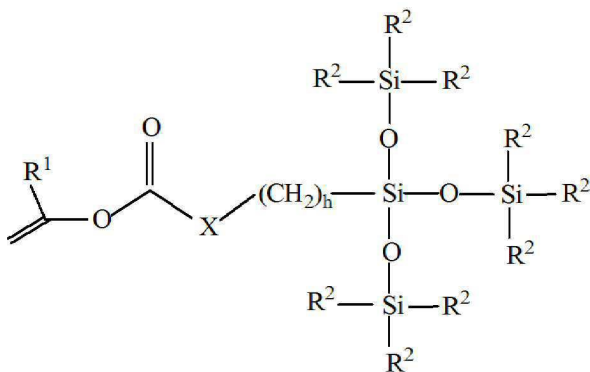
(I)

[0050] 식 중 X는 -O- 또는 -NR-을 나타내고 R은 수소 또는 C₁ 내지 C₄ 알킬을 나타내고; 각각의 R¹ 은독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고; 각각의 R² 는 독립적으로 저급 알킬 라디칼, 페닐 라디칼 또는 다음으로 나타내는 기이고



[0051] 식 중 각각의 R²는 독립적으로 저급 알킬 또는 페닐 라디칼을 나타내고; 및 h는 1 내지 10이다.

[0052] 대표적 예시의 기타 적용 가능한 실리콘-함유 단량체들은, 제한되지는 않지만, 일반적으로 식 Ia로 도시되는 별키 폴리실록산일알킬 카르바메이트 단량체들 및 기타 등을 포함한다:

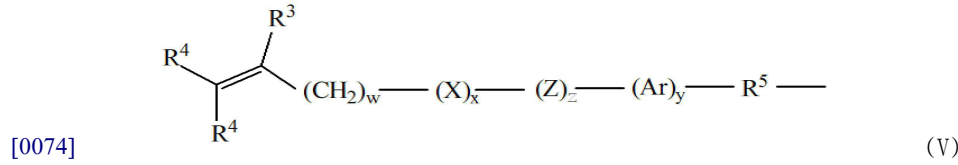


(Ia)

[0053] 식 중 X는-NR-을 나타내고; 식 중 R은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬; R¹ 은 수소 또는 메틸; 각각의 R² 는 독립적으로 저급 알킬 라디칼, 페닐 라디칼 또는 다음으로 나타내는 기이고

하는 알킬 또는 불소-치환된 알킬기를 나타내고; m' 은 적어도 1이고; p는 모이어티 중량 (weight)을 제공하는 수 (number)로서 약 400 내지 약 10,000이다;

[0073] 각각의 E 및 E' 은 독립적으로 식 V로 표기되는 중합성 불포화 유기 라디칼을 나타내고:



[0075] 식 중: R³ 은 수소 또는 메틸이고;

[0076] R⁴ 는 수소, 1 내지 6 개의 탄소원자들을 가지는 알킬 라디칼, 또는 -CO-Y-R⁶ 라디칼이고 Y는 -O-, -S- 또는 -NH-이고;

[0077] R⁵ 는 1 내지 약 10 개의 탄소원자들을 가지는 알킬렌 라디칼이고;

[0078] R⁶ 은 1 내지 약 12 개의 탄소원자들을 가지는 알킬 라디칼이고;

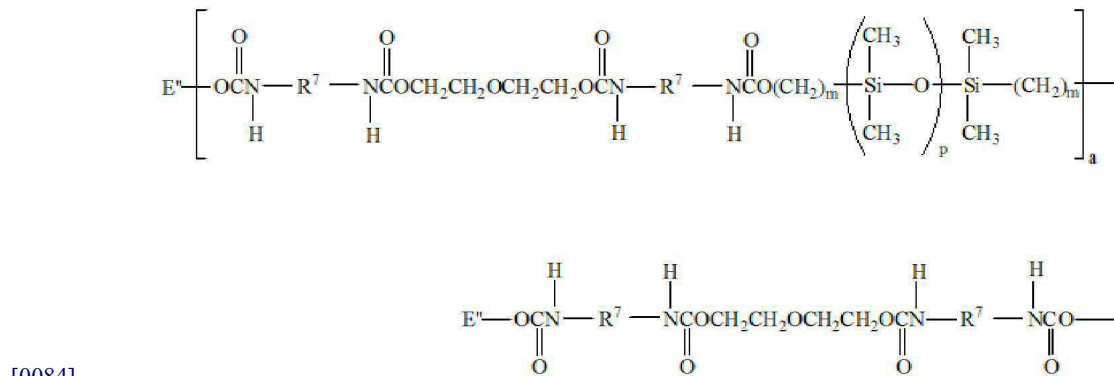
[0079] X는 -CO- 또는 -OCO-를 나타내고;

[0080] Z은 -O- 또는 -NH-를 나타내고;

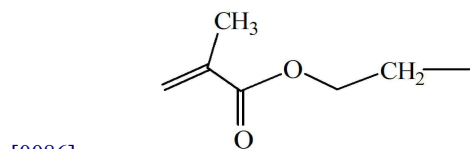
[0081] Ar은 약 6 내지 약 30 개의 탄소원자들을 가지는 방향족 라디칼을 나타내고;

[0082] w는 0 내지 6이고; x는 0 또는 1; y는 0 또는 1; z은 0 또는 1이다.

[0083] 바람직한 실리콘-함유 우레탄 단량체는 식 VI로 나타낸다:



[0085] 식 중 m은 적어도 1이고 바람직하게는 3 또는 4이고, a는 적어도 1이고 바람직하게는 1이고, p는 모이어티 중량을 제공하는 수로서 약 400 내지 약 10,000이고 바람직하게는 적어도 약 30이고, R⁷ 은 이소시아네이트기 제거 후 디이소시아네이트 디라디칼, 예컨대 이소포론 디이소시아네이트의 디라디칼이고, 각각의 E" 는 다음으로 표기되는 기이다:



[0087] 본 발명의 또 다른 실시태양에서, 실리콘 하이드로겔 물질은 (별크 중, 즉 공중합된 단량체 혼합물에서) 약 5 내지 약 50, 및 바람직하게는 약 10 내지 약 25 중량%의 하나 이상의 실리콘 거대단량체들, 약 5 내지 약 75, 및 바람직하게는 약 30 내지 약 60 중량%의 하나 이상의 폴리실록산알킬 (메트)아크릴 단량체들, 및 약 10 내지 약 50, 및 바람직하게는 약 20 내지 약 40 중량%의 친수성 단량체를 포함한다. 일반적으로, 실리콘 거대단량체는 분자의 둘 이상의 말단에 불포화기로 캡핑된 폴리(오르가노실록산)이다. 상기 구조식에서 말단 기들 외에, 미국특허번호 4,153,641은 추가 불포화기들, 예컨대 아크릴록시 또는 메타크릴록시를 개시한다. 예컨대 미국특

허번호 5,310,779; 5,449,729 및 5,512,205 에 개시되는 푸마레이트-함유 물질 또한 발명에 의하면 유용한 기재이다. 실란 거대단량체는 실리콘-함유 비닐 카르보네이트 또는 비닐 카르바메이트 또는 하나 이상의 경질-연질-경질 블록들을 가지고 친수성 단량체로 말단-캡핑된 폴리우레탄-폴리실록산일 수 있다.

[0088] 또 다른 부류의 대표적 실리콘-함유 단량체들은 불화 단량체들을 포함한다. 예를들면, 미국특허번호 4,954,587; 5,010,141, 5,079,319 및 7,994,356에 개시되는 바와 같이 이러한 단량체들은 플루오로실리콘 하이드로겔 형성에 사용되어 이로부터 제조되는 콘택트 렌즈 상에 침착물 누적을 줄일 수 있다. 또한, 소정의 불화 측기, 즉, $-(CF_2)_n-$ 를 가지는 실리콘-함유 단량체들을 사용하면, 친수성 및 실리콘-함유 단량체 단위들 간의 상용성이 개선되었다. 예로써, 미국특허번호 5,321,108 및 5,387,662 참고.

[0089] 상기 실리콘 물질은 단지 설명을 위한 것이고, 본 발명에 의한 친수성 코팅 조성물로 도포되어 유익할 수 있는 기재로 사용되고 다양한 공개문헌들에 개시되며 콘택트 렌즈 및 기타 의학적 기구 용도로 계속 개발되는 사용될 수 있는 다른 물질도 사용 가능하다. 예를들면, 생의학적 기구는 적어도 양이온성 단량체 예컨대 양이온성 실리콘-함유 단량체 또는 양이온성 불화 실리콘-함유 단량체들로부터 형성될 수 있다.

[0090] 본 발명 적용을 위한 콘택트 렌즈는 바람직한 후방 및 전방 렌즈 표면을 가지는 성형 물품을 얻기 위한 다양한 종래 기술들을 적용하여 제조된다. 회전 주조 (Spincasting) 방법은 미국특허번호 3,408,429 및 3,660,545에 개시되고; 정적 주조 (static casting) 방법은 미국특허번호 4,113,224, 4,197,266 및 5,271,876에 개시된다. 단량체 혼합물의 경화 후 바람직한 최종 형태를 가지는 콘택트 렌즈를 제공하기 위한 기계 가공으로 이어진다. 예를 들어, 미국특허번호 4,555,732에는 과잉 단량체 혼합물이 주형에서 회전 주조에 의해 경화되어 전방 렌즈 표면 및 상대적으로 넓은 두께를 가지는 성형 물품이 형성되는 공정이 개시된다. 경화된 회전 주조 물품의 후방 표면은 순차적으로 선삭 가공 (lathe cut)되어 바람직한 두께 및 후방 렌즈 표면을 가지는 콘택트 렌즈가 제공된다. 렌즈 표면의 선삭 가공에 이어 추가적인 기계 가공, 예를들면, 에지-마감 가공이 진행된다.

[0091] 전형적으로, 초기 단량체 혼합물에 유기 희석제가 포함되어 단량체 혼합물 중합으로 생성되는 중합 생성물의 상분리를 최소화하고 반응 중합체 혼합물의 유리전이온도를 낮춤으로서, 더욱 효율적인 경화 공정이 가능하게 하고 궁극적으로 더욱 균일하게 중합된 생성물을 얻을 수 있다. 초기 단량체 혼합물 및 중합 생성물의 충분한 균일성은 실리콘 하이드로겔의 경우 친수성 공단량체로부터 분리되는 경향이 있는 실리콘-함유 단량체들이 포함되어 있으므로 특히 중요하다.

[0092] 적합한 유기 희석제는, 예를들면, 1가 알코올 예컨대 C_6 내지 C_{10} 직쇄 지방족 1가 알코올, 예로써, n-헥사놀 및 n-노나놀; 디올 예컨대 에틸렌 글리콜; 폴리올 예컨대 글리세린; 에테르 예컨대 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 케톤 예컨대 메틸 에틸 케톤; 에스테르 예컨대 메틸 에난테이트; 및 탄화수소 예컨대 톨루엔을 포함한다. 바람직하게는, 유기 희석제는 경화된 물품에서 주위 압력 또는 근처에서 증발에 의해 제거될 수 있는 충분한 휘발성이다.

[0093] 일반적으로, 희석제는 단량체 혼합물의 약 5 내지 약 60 중량%로 포함될 수 있고, 바람직하게는 단량체 혼합물의 약 10 내지 약 50 중량%로 포함될 수 있다. 필요하다면, 경화된 렌즈는 용매 제거되고, 이는 주위 압력 또는 근처 또는 진공 중에 증발에 의해 달성될 수 있다. 희석제 증발에 필요한 시간을 단축하기 위하여 승온에서 적용될 수 있다.

[0094] 유기 희석제 제거 후, 렌즈는 이형 및 선택적 기계 가공된다. 기계 가공 단계는, 예를들면, 렌즈 에지 및/또는 표면의 버프 가공 또는 연마를 포함한다. 일반적으로, 이러한 가공 공정은 주형에서 물품이 이형되기 전 또는 후에 수행될 수 있다. 예를 들어, 렌즈를 주형에서 들어올리는 진공 트위저 (tweezers)를 이용하여 주형에서 렌즈가 건식 이형될 수 있다.

[0095] 당업자가 쉽게 이해하듯, 생의학적 기구의 본 발명에 의한 생의학적 기구 표면 관능기들이 기구 표면에 내재한다. 그러나, 생의학적 기구가 너무 적은 관능기들을 가지거나 전혀 가지 않는다면, 기구의 표면은 공지 기술들, 예를들면, 플라즈마 화학 방법 (예를들면, WO 94/06485 참고), 또는 기들 예컨대 $-OH$, 또는 $-CO_2H$ 로 종래 관능화하여 개질된다. 생의학적 기구의 적합한 생의학적 기구 표면 관능기들은 당업자에게 알려진 아주 다양한 기들을 포함한다. 이러한 관능기들의 대표적 예시는, 제한되지는 않지만, 히드록시기, 시스 1,2-디올, 시스 1,3-디올, α 히드록시산기 (예로써, 시알산, 살리실산), 카르복실산, 디-카르복실산, 카테콜, 실라놀, 실리케이트 및 기타 등을 포함한다.

[0096] 하나의 실시태양에서, 상기 생의학적 기구는 표면 산화 처리 예컨대 코로나 방전 또는 플라즈마 산화되고 이어

본 발명의 가교화 중합체 망상구조물로 처리된다. 예를들면, 생의학적 기구 예컨대 친수성 중합체 함유 실리콘 하이드로겔 제제, 예컨대 폴리(N,N-디메틸아크릴아미드) 또는 폴리(N-비닐피롤리돈)은 표면 산화 처리되어 렌즈의 표면에 적어도 실리케이트가 형성되고 이어 렌즈는 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물 함유 수용액으로 처리되어 윤활성, 안정성, 고도의 습윤성 가교화 중합체 망상구조물 기반의 표면 코팅이 형성된다. 복합 (complexation) 처리는 바람직하게는 오토클레이브 조건 (살균 조건)에서 수행된다.

[0097] 표준 공정 예컨대 플라즈마 공정 (또한 "전기 발광 방전 공정"으로 칭함)은 적어도 표면 일부에 가교화 중합체 망상구조물을 결합하기 전에 얇은, 내구성 표면을 생의학적 기구에 제공한다. 이러한 플라즈마 공정 예시는 미국특허번호들 4,143,949; 4,312,575; 및 5,464,667에 제공된다.

[0098] 플라즈마 공정이 일반적으로 해당 기술 분야에 잘 알려져 있긴 하지만, 간단한 개관을 제공하면 다음과 같다. 플라즈마 표면 처리법은 저압에서 기체를 통해 전기 방전시키는 공정을 수반한다. 전기 방전은 라디오 주파수 (전형적으로, 13.56 MHz)에서 존재할 수 있는 한편, 마이크로파 및 다른 주파수를 사용할 수도 있다. 전기 방전은 기체 상태의 원자 및 분자에 의해 흡수되는 것 이외에도 자외선(UV) 방사선을 생성하는데, 이것은 강한 (energetic) 전자 또는 이온, 원자(바닥 상태 및 들뜬 상태), 분자 및 라디칼을 생성시킨다. 따라서, 플라즈마는 양쪽 바닥 상태 및 들뜬 상태의 원자 및 분자의 복잡한 혼합물이며, 방전이 시작된 후에는 정지 상태에 도달한다. 순환하는 전기장은 이들 들뜬 상태의 원자 및 분자를 서로 충돌시킬 뿐만 아니라 챔버의 벽과 처리되고 있는 물질의 표면에 충돌시킨다.

[0099] 플라즈마에 의해 코팅을 물질의 표면 상에 침착시키는 공정은 스퍼터링(스퍼터 보조 침착)의 도움 없이 고에너지 플라즈마로부터 가능하다는 것을 보여준다. 단량체는 기체 상으로부터 침착시킬 수 있고, 저압 대기(0.005 torr 내지 5 torr, 바람직하게는 0.001 torr 내지 약 1.0 torr)에서, 적당하게는 약 1000와트만큼 높은 연속 플라즈마 또는 펄스화된 플라즈마를 이용하여 기판 상에 중합시킬 수 있다. 예를 들면, 조절된 플라즈마는 100 밀리초 동안 가하고, 그 후에 중단시킬 수 있다. 또한, 액체 질소 냉각 공정은 기체상으로부터 증기를 기판 상에 응축시키고, 이어서 플라즈마를 사용하여 이들 물질을 기판과 화학적으로 반응시키는 데 이용할 수 있다. 그러나, 플라즈마는 침착을 발생시키기 위해 외부 냉각 또는 가열 공정을 이용하는 것을 필요로 하지 않는다. 낮은 전압 및 높은 전압(5 와트 내지 1000 와트, 바람직하게는 20 와트 내지 500 와트) 플라즈마는 심지어 실리콘을 비롯한 가장 화학적 저항성이 큰 기판인 경우에도 코팅할 수 있다.

[0100] 저에너지 방전에 의한 개시 후, 플라즈마내에 존재하는 강한 자유 전자들 사이의 충돌은 이온, 여기 분자, 및 자유 라디칼을 형성한다. 일단 형성된 이러한 충돌은 기체 상에서 그들 자신들과 반응할 뿐만 아니라, 바닥 상태의 분자와도 반응할 수 있다. 플라즈마 처리는 강한 기체 분자를 포함하는 에너지 의존 공정으로서 이해될 수 있다. 렌즈 표면에서 발생하는 화학 반응에 있어서, 하전 상태 및 입자 에너지 측면에서 요구되는 충돌(원소 또는 분자)을 필요로 한다. 라디오파 플라즈마는 통상적으로 강한 에너지의 충돌을 분포시킨다. 통상적으로, "입자 에너지"란 용어는 강한 에너지의 충돌에 대한 소위 볼츠만 스타일 분포 에너지의 평균을 말한다. 저밀도 플라즈마에서, 전자 에너지 분포는 플라즈마를 받는 전기장 세기 대 방전 압력의 비(E/p)로 표현될 수 있다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 플라즈마 파워 밀도 P는 와트량, 압력, 기체 유속 등의 함수이다. 본원에 참고로 통합된, 플라즈마 기술에 대한 배경 정보는 다음과 같다: A. T. Bell, Proc. Intl. Conf. Phenom. Ioniz. Gases, "Chemical Reaction in Nonequilibrium Plasmas". 19-33 (1977); J. M. Tibbitt, R. Jensen, A. T. Bell, M. Shen, Macromolecules, "A Model for the Kinetics of Plasma Polymerization", 3, 648-653 (1977); J. M. Tibbitt, M. Shen, A. T. Bell, J. Macromol. Sci.-Chem., "Structural Characterization of Plasma-Polymerized Hydrocarbons", A10, 1623-1648 (1976); C. P. Ho, H. Yasuda, J. Biomed. Mater. Res., "Ultrathin coating of plasma polymer of methane applied on the surface of silicone contact lenses", 22, 919-937 (1988); H. Kobayashi, A. T. Bell, M. Shen, Macromolecules, "Plasma Polymerization of Saturated and Unsaturated Hydrocarbons", 3, 277-283 (1974); R. Y. Chen, U.S. Pat. No. 4,143,949, Mar. 13, 1979, "Process for Putting a Hydrophilic Coating on a Hydrophobic Contact lens"; and H. Yasuda, H. C. Marsh, M. O. Bumgarner, N. Morosoff, J. of Appl. Poly. Sci., "Polymerization of Organic Compounds in an Electroless Glow Discharge. VI. Acetylene with Unusual Co-monomers", 19, 2845-2858 (1975).

[0101] 플라즈마 기술 분야에서 이러한 선행 연구를 기초로 하여, 플라즈마 변화의 속도에 대한 압력 변화 및 방전 파워 변화의 영향이 이해될 수 있다. 속도는 통상적으로 압력이 증가함에 따라 감소한다. 따라서, 압력이 증가함에 따라, E/p, 플라즈마를 받는 전기장 세기 대 기체 압력의 비는 감소하여 평균 전자 에너지의 감소를 초래한다. 그리고, 전자 에너지의 감소는 모든 전자-분자 충돌 공정의 속도 계수의 감소를 초래한다. 압력 증가의 또 다른 영향은 전자 밀도의 감소이다. 압력이 일정하게 유지되면, 전자 밀도와 동력 사이는 선형 상관 관계가 되

어야 한다.

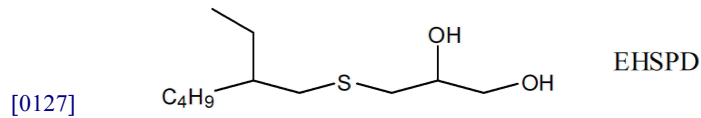
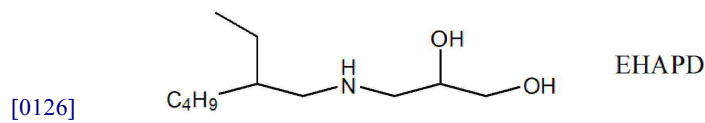
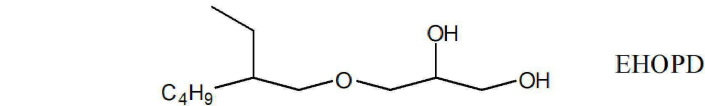
- [0102] 실제로, 콘택트렌즈는 이들을 비수화된 상태로 전기 발광 방전 반응 용기(예, 진공 챔버)내에 놓아 둠으로써 표면 처리된다. 이러한 반응 용기는 시판중인 제품이다. 상기 렌즈는 상기 용기내에서 알루미늄 트레이(전극으로서 작용함) 상에 지지되거나 또는 렌즈의 위치를 조절하도록 고안된 기타 지지 장치를 사용하여 지지될 수 있다. 렌즈 양면의 표면 처리를 허용하는 특정 지지 장치의 사용은 당기술 분야에 공지되어 있고, 본 발명에서도 사용될 수 있다.
- [0103] 상기된 바와 같이, 먼저 렌즈, 예를들면, 실리콘 하이드로겔 연속-착용 렌즈의 표면이 처리되고, 예로써, 플라즈마를 이용하여 산화됨으로써 연이은 가교화 중합체 망상구조물 표면 증착이 렌즈에 더욱 부착된다. 렌즈에 대한 이러한 플라즈마 처리는 적합한 매질, 예로써, 산화성 매체 예컨대 산소, 공기, 물, 과산화물, O₂ (산소 기체), 등, 또는 적합한 이들 조합의 분위기에서, 전형적으로 전기 방전 주파수가 약 13.56 Mhz, 바람직하게는 약 20 내지 약 500 와트 및 압력이 약 0.1 내지 약 1.0 torr에서, 바람직하게는 약 10 초 내지 약 10 분 또는 이상, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 10 분 동안 수행된다. 예를들면, 5 퍼센트 (5%) 과산화수소 용액을 통해 주위 공기를 인입하여 상대적으로 "강한" 플라즈마가 이 단계에서 적용되는 것이 바람직하다. 당업자는 후속하는 가교화 중합체 망상구조물 층 결합을 위한 다른 부착 개선 또는 촉진 방법을 알 것이다.
- [0104] 이어 생의학적 기구는 본 발명에 따라 표면 처리된다. 일반적으로, 생의학적 기구 예컨대 습윤성 실리콘계 하이드로겔 렌즈는 본 발명인 적어도 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물 함유 용액과 접촉되어, 가교화 중합체 망상구조물은 생의학적 기구 표면의 다수의 생의학적 기구 표면 관능기들과 복합체 (complex)를 형성한다. 생의학적 기구는 주형 조립체에서 직접 적어도 가교화 중합체 망상구조물 함유 용액과 접촉하거나 또는 생의학적 기구는 주형 조립체에서 이형된 후 용액과 접촉된다. 용액은 가교화 중합체 망상구조물 함유 수계 용액일 수 있고 윤활성, 안정성, 고도의 습윤성 표면을 만든다. 복합체 (complexation) 처리는 바람직하게는 오토클레이브 조건에서 수행된다.
- [0105] 용액은 일반적으로 눈에 직접 적하하는 조성물, 예로써 점안액 및 예컨대 착용 중 콘택트 렌즈 재습윤화를 위하여 눈에서 직접 증발하는 콘택트 렌즈 처리액 및 또한 다목적 용액으로 인정되는 것을 포함한다. 안과 조성물은 또한 눈에 간접적으로 적하되는 조성물, 예컨대 콘택트 렌즈가 눈에 삽입되기 전에 렌즈 처리를 위한 콘택트 렌즈 처리액 또는 렌즈 보관용 포장 용액을 포함한다.
- [0106] 본 발명에 의한 안과적으로 허용되는 용액은 생리적으로 적합하다. 특히, 조성물은 콘택트 렌즈용으로 "안과적으로 안전"하여야 하고, 이는 용액으로 처리되는 콘택트 렌즈는 세척없이 눈에 직접 닿아도 일반적으로 적합하고 안전하다는 의미이고, 즉 용액으로 습윤화된 콘택트 렌즈를 통해 눈과 중일 접촉하여도 용액은 안전하고 쾌적하다는 의미이다. 안과적으로 안전 조성물은 눈에 적합한 긴장성 (tonicity) 및 pH를 가지고, ISO (국제표준기구) 표준 및 미국 식약청 (FDA) 규정에 따라 비-세포독성인 물질, 및 이의 함량을 포함한다. 조성물은 출시전 제품에 요구되는 정도로 통계적으로 증명되는 미생물 오염이 없도록 살균되어야 한다.
- [0107] 일반적으로, 본 발명의 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물은 안과 용액에 약 0.001 내지 약 10% w/w 및 바람직하게는 약 0.1 내지 약 2% w/w의 범위로 존재한다. 안과 용액은 점안제 형태일 수 있고 이러한 물질을 함유하는 콘택트 렌즈 세척, 소독 또는 조정 조성물의 성분으로 유용한. 하나의 실시태양에서, 본 발명의 조성물 및 /또는 용액은 "다목적 용액"으로 제제될 수 있다. 다목적 용액은 렌즈, 특히 소프트 콘택트 렌즈 세척, 소독, 보관, 및 세정에 유용하다. 다목적 용액은 일부 착용자, 예를들면, 화학 소독제 또는 기타 화학제에 특히 민감한 착용자가 렌즈 삽입 전에, 또 다른 용액, 예를들면, 살균 식염수로 콘택트 렌즈를 세정 또는 습윤화 선호 가능성을 배제하지 않는다. 용어 "다목적 용액"은 또한 전형적으로 주 단위로 사용되는, 매일 사용되지 않는 주기적 세척기 또는 단백질을 더욱 제거하기 위한 보충 세척기, 예를들면, 효소 세척기의 가능성을 배제하지 않는다. 용어 "세척"이란 용액이 콘택트 렌즈 표면에 느슨하게 결합된 렌즈 침착물 및 기타 오염물을 해체하여 제거하기에 충분한 농도로 하나 이상의 조제를 함유하고, 수압법 (digital manipulation) (예로써, 렌즈를 용액으로 수작업으로 문지르기) 또는 렌즈와 접촉되는 용액을 교반하는 보조 기구, 예를들면, 기계적 세척 보조기와 함께 사용되는 것을 의미한다.
- [0108] 전통적으로, 시중의 다목적 용액은 필요한 소독 및 세척을 제공하기 위하여 다목적 용액으로 렌즈를 기계적으로 문지르는 것을 포함한 용법이 요구된다. 화학 소독 용액으로 인정되지 않은 화학 소독 시스템에 대하여 정부 규제 기관 (예로써, FDA 또는 U.S. 식약청 (FDA))에 의해 이러한 용법 (regimen)이 필요하다. 본 발명의 하나의 실시태양에서, 한편으로는 문지르기 없이 개선된 세척 및 소독을 제공하고, 다른 한편으로 습윤제, 예로써 점안제로서 사용되기에 충분히 온화한 세척 및 소독 제품을 제제하는 것이 가능하다. 예를들면, 화학 소독 용액으로

니드 조성물을 제공하였다. 상기 3가지 주요 PHMB 중합체들의 근사 중량비에서, 시아노구아니디노 말단 캡 백분율을 또한 말단기 총수의 약 50%이다. 본원에서 이러한 중래 중합 비구아니드 조성물을 폴리(헥사메틸렌 비구아니드) 또는 PHMB로 칭한다.

- [0116] ¹³CNMR로 측정될 때 18 몰 % 미만의 말단 아민기를 포함하는 중합 비구아니드 조성물 또한 사용 가능하다. 중합 비구아니드 조성물은 또한 말단 구아니딘기 또는 말단 시아노구아니디노기 몰농도의 상대적 증가로 특정될 수 있다. 예를들면, 하나의 실시태양에서, 비구아니드 조성물은 약 18 몰 % 미만의 말단 아민기 및 약 40 mol% 이상의 말단 구아니딘기를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 비구아니드 조성물은 약 18 몰 % 미만의 말단 아민기 및 약 55 mol% 이상의 말단 구아니딘기를 포함한다.
- [0117] 본원에서, 이러한 비구아니드 조성물을 PHMB-CG*로 칭한다. 중합 비구아니드 조성물을 포괄적으로 "헥사메틸렌 비구아니드"로 칭하고, 당업자는 PHMB 및 PHMB-CG*를 포함하는 것으로 이해할 것이다.
- [0118] 본 발명의 안과 조성물에서 사용 가능한 대표적 예시의 적합한 4차 암모늄 화합물은, 제한되지는 않지만, 일반적으로 상표 ONAMER[®] M 으로 폴리쿼터늄 1으로 입수되는 (Stepan Company, Northfield, Ill) 폴리[(디메틸이미니오)-2-부텐-1,4-디일 클로라이드] 및 [4-트리스(2-히드록시에틸)암모니오]-2-부테닐-w-[트리스(2-히드록시에틸)암모니오]-디클로라이드 (화학 등록 번호 75345-27-6), 및 기타 등 및 이들 혼합물을 포함한다.
- [0119] 본 발명의 안과 조성물에서 사용 가능한 적합한 테르펜 향균제는 임의의 모노테르펜, 세스퀴테르펜 및/또는 디테르펜 또는 이의 유도체를 포함한다. 비환식, 단환 및/또는 이환 모노-, 세스퀴- 및/또는 디테르펜, 및 더 많은 고리를 가지는 것들이 사용 가능하다. 본원에 사용되는 테르펜의 "유도체"는 하나 이상의 관능기들을 가지는 테르펜 탄화수소 예컨대 테르펜 알코올, 테르펜 에테르, 테르펜 에스테르, 테르펜 알데히드, 테르펜 케톤 및 기타 등 및 이들 조합을 의미한다. 이때, 트랜스 및 또한 시스 이성질체 모두 적합하다. 테르펜 및 유도체 중 테르펜 모이어티는 6 내지 약 100 개의 탄소원자들 및 바람직하게는 약 10 내지 약 25 개의 탄소원자들을 함유할 수 있다.
- [0120] 대표적 예시의 적합한 테르펜 알코올 향균제는 베르베놀, 트랜스피노카르베올, 시스-2-피나놀, 노폴, 이소보르네올, 카르베올, 피페리톨, 티몰, α-테르피네올, 테르넨-4-올, 멘톨, 1,8-테르핀, 디히드로-테르피네올, 네롤, 제라니올, 리날로올, 시트로넬로올, 히드록시시트로넬로올, 3,7-디메틸 옥타놀, 디히드로-미르세놀, 테트라히드로-알로오시메놀, 페릴알코올, 팔카린디올 및 기타 등 및 이들 혼합물을 포함한다.
- [0121] 대표적 예시의 적합한 테르펜 에테르 및 테르펜 에스테르 향균제는 1,8-시네올, 1,4-시네올, 이소보르닐 메틸 에테르, 로즈 피란, α-테르피닐 메틸 에테르, 멘토푸란, 트랜스-아네톨, 메틸 차비콜, 알로시멘 디에폭시드, 리모넨 모노-에폭시드, 이소보르닐 아세테이트, 노닐 아세테이트, α-테르피닐 아세테이트, 리날릴 아세테이트, 게나닐 아세테이트, 시트로넬릴 아세테이트, 디히드로-테르피닐 아세테이트, 메틸 아세테이트 및 기타 등 및 이들 혼합물을 포함한다.
- [0122] 대표적 예시의 테르펜 알데히드 및 테르펜 케톤 향균제는 미르테날, 캄포펜산 알데히드, 페릴알데히드, 시트로넬랄, 시트랄, 히드록시 시트로넬랄, 캄포, 베르베논, 카르베논, 디히드로-카르본, 카르본, 피페리톤, 멘톤, 게나닐 아세톤, 슈도-이오논, α-이오닌, 이소-슈도-메틸 이오논, n-슈도-메틸 이오논, 이소-메틸 이오논, n-메틸 이오논 및 기타 등 및 이들 혼합물을 포함한다. 본 분야에서 알려진 관능기들을 가지는 임의의 기타 테르펜 탄화수소가 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다.
- [0123] 하나의 실시태양에서, 향균제로서 적합한 테르펜 또는 이의 유도체는, 제한되지는 않지만, 트리시클렌, α-피넨, 테르핀올렌, 카르베올, 아밀 알코올, 네롤, \hat{a} -산탈롤, 시트랄, 피넨, 네롤, b-이오논, 카리오필렌 (정향으로부터), 구아이올, 아니살데히드, 세드롤, 리날로올, d-리모넨 (오렌지 오일, 레몬 요일), 론기폴렌, 아니실 알코올, 파출리 알코올, α-카디넨, 1,8-시네올, p-시멘, 3-케어ne, p-8-멘탄, 트랜스-멘톤, 보르네올, α-펜출, 이소아밀 아세테이트, 테르핀, 신남산 알데히드, 이오논, 제라니올 (장미 및 기타 꽃들로부터), 미르센 (베이베리 왁스, 베이 및 버베나 오일로부터), 네롤, 시트로넬로올, 카르바크롤, 유게놀, 카르본, α-테르피네올, 아네톨, 캄포, 멘톨, 리모넨, 네롤리돌, 파르네솔, 피톨, 카로텐 (비타민 A₁), 스쿠알렌, 티몰, 토코트리엔올, 페릴릴 알코올, 보르네올, 시멘, 카렌, 테르페넨, 리날로올, 1-테르펜-4-올, 진기베렌 (생강으로부터) 및 기타 등 및 이들 혼합물을 포함한다.
- [0124] 하나의 실시태양에서, 안과 조성물의 성분 (ii) 화합물은 분지형, 글리세롤 모노알킬 에테르를 포함한다. 또 다

른 실시태양에서, 안과 조성물의 성분 (ii) 화합물은 분지형, 글리세롤 모노알킬 아민을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 안과 조성물의 성분 (ii) 화합물은 분지형, 글리세롤 모노알킬 황화물을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 안과 조성물의 성분 (ii) 화합물은 분지형, 글리세롤 모노알킬 에테르, 분지형, 글리세롤 모노알킬 아민 또는 분지형, 글리세롤 모노알킬 황화물의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0125] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 안과 조성물에서 사용 가능한 분지형, 글리세롤 모노알킬 에테르는 3-[(2-에틸헥실)옥시]-1,2-프로판디올 (EHOPD)이다. 또 다른 실시태양에서, 분지형, 글리세롤 모노알킬 아민은 3-[(2-에틸헥실)아미노]-1,2-프로판디올 (EHAPD)이다. 또 다른 실시태양에서, 분지형, 글리세롤 모노알킬 황화물은 3-[(2-에틸헥실)티오]-1,2-프로판디올 (EHSPD)이다. 또 다른 실시태양에서, 안과 조성물은 EHOPD, EHAPD 및 EHSPD의 임의의 혼합물을 포함한다. EHOPD, EHAPD 및 EHSPD의 화학 구조들은 아래에 제공된다.



[0128] EHOPD는 또한 옥톡시글리세린으로 칭하고 상표 Sensiva® SC50 (Schülke & Mayr)로 판매된다. EHOPD는 분지형, 글리세롤 모노알킬 에테르로 피부에 순하고, 다양한 그람양성균 예컨대 *마이코코쿠스 루테우스* (*Micrococcus luteus*), *코리네박테리움 아쿠아티쿰* (*Corynebacterium aquaticum*), *코리네박테리움 플라베스켄스* (*Corynebacterium flavescens*), *코리네박테리움 칼루네* (*Corynebacterium callunae*), 및 *코리네박테리움 네프레디* (*Corynebacterium nephredi*)에 대한 항균 활성을 보이는 것으로 알려져 있다. 따라서, EHOPD는 다양한 피부 탈취제제에서 약 0.2 내지 3 중량% 농도로 사용된다. EHAPD는 당업자에게 잘 알려진 화학 반응을 이용하여 2-에틸헥실아민 및 2,3-에폭시-1-프로판디올에서 제조된다. EHSPD는 당업자에게 잘 알려진 화학 반응을 이용하여 2-에틸헥실티올 및 2,3-에폭시-1-프로판디올에서 제조된다.

[0129] 본 발명의 안과 조성물에서 사용 가능한 적합한 지방산 모노에스테르는 6 내지 14 개의 탄소원자들을 가지는 지방족 지방산 부분, 및 지방족 히드록실 부분을 포함하는 지방산 모노에스테르를 포함한다.

[0130] 용어 "지방족"이란 6 내지 14개의 탄소원자들을 가지는 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소를 의미한다. 하나의 실시태양에서, 지방족 지방산 부분은 선형 사슬, 8개 내지 10개의 탄소를 가지는 포화 또는 불포화 탄화수소이다. 또 다른 실시태양에서, 지방족 지방산 부분은 분지형 사슬, 8개 내지 10개의 탄소를 가지는 포화 또는 불포화 탄화수소이다.

[0131] 지방산 모노에스테르의 지방족 히드록실 부분은 적어도 하나의 히드록실기를 가지는 임의의 지방족 화합물이다. 많은 실시태양들에서, 지방족 히드록실 부분은 3 내지 9개의 탄소를 가진다. 지방족 히드록실 부분은, 제한되지는 않지만, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 폴리알킬렌 글리콜, 예로써, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리프로필렌 글리콜, 환형 폴리올, 예로써, 소르비탄, 글루코스, 만노스, 수크로스, 프룩토스, 푸코스 및 이니시톨 및 이의 유도체, 및 선형 폴리올, 예로써, 만니톨 및 소르비톨 및 이의 유도체 및 기타 등 및 이들 혼합물을 포함한다.

[0132] 본 발명의 안과 조성물에서 사용 가능한 대표적 예시의 적합한 아미도아민은 다음 일반식의 아미도아민:

[0133] $R^{15}-(OCH_2CH_2)_m-X-(CH_2)_n-Y$ 식 중 R^{15} 는 C_6-C_{30} 포화 또는 불포화 탄화수소로서 예로써, 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환 알킬, 알킬아릴, 또는 알콕시아릴기를 포함하고; m은 0 내지 16; n은 2 내지 16; X는 $-C(O)-NR^{16}-$ 또는 $-R^{16}N-C(O)-$; Y는 $-N(R^{17})_2$ 이고, 이때 각각의 R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로 수소, C_1-C_8 포화 또는 불포화 알킬 또는 히드록시알킬이고, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.

[0134] 본 발명에서 사용되는 일부 아미도아민은 상업으로 입수된다. 예를들면, 미리스트아미도프로필 디메틸아민은

Alcon Inc. (Fort Worth, Tx.)에서 상표 Aldox[®]로 입수되고; 라우르아미도프로필 디메틸아민은 Inolex Chemical Company (Philadelphia, Pa.)에서 상표 LEXAMINE[®] L-13으로 입수되고; 스테아르아미도프로필 디메틸아민 또한 Inolex Chemical Company에서 LEXAMINE[®] S-13으로 입수된다. 상기 아미도아민은 미국특허번호 5,573,726에 기술된 것을 포함하여 공지 기술들로 합성된다.

- [0135] 주요 항균제의 함량은 사용되는 특정 조제에 따라 달라진다. 전기 유기 질소-함유 조제의 경우, 전형적으로, 이러한 조제는 약 0.00001 내지 약 0.5 wt. %, 또는 약 0.00003 내지 약 0.05 wt. %로 존재한다. 소르빈산의 경우, 더 많은 함량, 전형적으로 약 0.01 내지 약 1 wt. %, 또는 약 0.1 내지 약 0.5 wt. %이 필요할 수 있다. 항균제는 제제 중 미생물을 적어도 부분적으로 감소시킬 수 있는 함량으로 사용되는 것이 바람직하다. 필요하다면, 항균제는 4 시간에 적어도 2 log 정도로 더욱 바람직하게는 1시간에 1 log 정도로 미생물 바이오버튼을 감소시킬 수 있는 소독 함량으로 사용될 수 있다. 가장 바람직하게는, 추천 전처리 (soaking) 시간 동안 사용될 때 소독 함량은 콘택트 렌즈 상에서 미생물 바이오버튼을 제거할 수 있는 함량이다 (FDA Chemical Disinfection Efficacy Test-July, 1985 Contact Lens Solution Draft Guidelines).
- [0136] 수용액은 안과 용액에 통상 존재하는 하나 이상의 기타 성분들, 예를들면, 상기된 바와 같이 계면활성제, 긴장성 조정제; 완충제; 킬레이트제; pH 조정제, 점도 개질제, 및 점화제 및 기타 등, 및 안과 조성물을 더욱 쾌적하게 및/또는 더욱 효과적으로 사용할 수 있는 조제를 더욱 함유할 수 있다.
- [0137] 본 발명에 의한 용액 및/또는 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 9.0, 또는 약 5.0 내지 약 8.0, 또는 약 6.0 내지 약 8.0, 또는 약 6.5 내지 약 7.8의 범위로 유지될 수 있다. 하나의 실시태양에서, pH 값은 약 7 이상 또는 이하이다.
- [0138] 하나의 실시태양에서, 생의학적 기구는 본 발명의 적어도 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 함유하는 완충 식염수를 포함하는 개별 렌즈 포장으로 옮겨진다. 일반적으로, 본 발명에 의한 안과 기구 보관용 포장 시스템 포장 수용액에 담긴 하나 이상의 미사용 안과 기구를 가지는 최소한 밀폐 용기를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 밀폐 용기는 밀봉하여 밀폐된 블리스터-팩이고, 안과 기구 예컨대 콘택트 렌즈 함유 오목부 (concave well)는 금속 또는 플라스틱 시트로 덮히고 이것은 블리스터-팩을 개방하기 위하여 벗겨질 수 있다. 밀폐 용기는 렌즈에 합리적인 보호를 제공하는 임의의 적합한 일반적인 비활성 포장 재료, 바람직하게는 플라스틱 재료 예컨대 폴리알킬렌, PVC, 폴리아미드, 및 기타 등일 수 있다.
- [0139] 본 발명의 포장 시스템에서 안과 기구 보관용 포장 용액에 사용되는 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물 함량은 안과 기구의 표면 특성을 개선시키기 위하여 유효한 함량이다. 용액 중에 포장된 후 포장 시스템에서 꺼내진 콘택트 렌즈를 눈에 착용할 때 이들 가교화 중합체 망상구조물은 초기 및 지속 쾌적감을 개선한다고 판단된다. 하나의 실시태양에서, 포장 용액에 존재하는, 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물의 농도 범위는 약 0.02% 내지 약 0.1% w/w이다.
- [0140] 본 발명에 의한 포장 용액은 생리적으로 적합하다. 특히, 조성물은 콘택트 렌즈용으로 "안과적으로 안전"하여야 하고, 이는 용액으로 처리되는 콘택트 렌즈는 세척없이 눈에 직접 닿아도 일반적으로 적합하고 안전하다는 의미이고, 즉 용액으로 습윤화된 콘택트 렌즈를 통해 눈과 종일 접촉하여도 용액은 안전하고 쾌적하다는 의미이다. 안과적으로 안전 조성물은 눈에 적합한 긴장성 (tonicity) 및 pH를 가지고, ISO (국제표준기구) 표준 및 미국 식약청 (FDA) 규정에 따라 비-세포독성인 물질, 및 이의 함량을 포함한다.
- [0141] 조성물은 출시된 제품에 요구되는 정도로 통계적으로 증명되는 미생물 오염이 없도록 살균되어야 한다. 본 발명에서 유용한 액체 매질은 처리되고 관리되는 렌즈에 상당히 유해한 영향이 없고 현재 렌즈 처리 또는 처리들이 가능하고 또는 심지어 촉진시키도록 선택되어야 한다. 하나의 실시태양에서, 액체 매질은 수계 (aqueous-based)이다. 특히 유용한 수성 액체 매질은 식염수에서 유도된 것이고, 예를들면, 종래 식염수 또는 종래 완충 식염수이다.
- [0142] 포장 용액의 pH는 약 6 내지 약 9, 또는 약 6.5 내지 약 7.8 범위에서 유지되어야 한다. 적합한 완충액, 예컨대 붕산, 붕산나트륨, 구연산칼륨, 구연산, 중탄산나트륨, TRIS 및 다양한 혼합 인산 완충액 (Na₂HPO₄, NaH₂PO₄ 및 KH₂PO₄의 조합 포함) 및 이들 혼합물이 첨가될 수 있다. 일반적으로, 완충액은 용액의 약 0.05 내지 약 2.5 중량 %로 사용된다. 하나의 실시태양에서, 완충액은 용액의 약 0.1 내지 약 1.5중량%로 사용된다. 하나의 실시태양에서, 본 발명의 포장 용액은 붕산염 완충액, 즉 하나 이상의 붕산, 붕산나트륨, 사붕산칼륨, 메타붕산칼륨 또는 이들 혼합물을 함유하는 붕산염 완충액을 함유한다.

- [0143] 전형적으로, 또한 포장 용액은 0.9 % 염화나트륨 용액 또는 2.5 % 글리세롤 용액과 균등한 정상 눈물의 삼투압을 근사하도록 긴장성 조제로 조정된다. 포장 용액은 단독 또는 조합 사용되는 생리 식염수와 실질적으로 등장성으로 제조되고, 그렇지 않고 살균수와 단순히 혼합되어 저장성 또는 고장성으로 제조되면 렌즈는 원하는 광학적 파라미터들을 상실할 수 있다. 상대적으로, 과다 식염수로 고장성 용액이 형성되고 통증 및 눈 자극감이 유발될 수 있다.
- [0144] 적합한 긴장성 조정 조제는, 예를들면, 염화나트륨 및 염화칼륨, 텍스트로스, 글리세린, 염화칼슘 및 염화마그네슘 및 기타 등 및 이들 혼합물을 포함한다. 이들 긴장성 조정 조제는 전형적으로 개별적으로 약 0.01 내지 약 2.5% w/v로 사용된다. 하나의 실시태양에서, 긴장성 조정 조제는 약 0.2 내지 약 1.5% w/v로 사용된다. 긴장성 조제는 최종 삼투압이 적어도 약 200 mOsm/kg이 되도록 사용된다. 하나의 실시태양에서, 긴장성 조정 조제는 최종 삼투압이 약 200 내지 약 400 mOsm/kg이 되도록 사용된다. 하나의 실시태양에서, 긴장성 조정 조제는 약 250 내지 약 350 mOsm/kg의 최종 삼투압을 제공할 수 있는 함량으로 사용된다. 하나의 실시태양에서, 긴장성 조정 조제는 약 280 내지 약 320 mOsm/kg의 최종 삼투압을 제공할 수 있는 함량으로 사용된다.
- [0145] 필요하다면, 하나 이상의 추가 성분들이 포장 용액에 포함될 수 있다. 이러한 추가 성분 또는 성분들은 적어도 하나의 유익한 또는 바람직한 특성을 포장 용액에 부여하거나 제공하도록 선택된다. 일반적으로, 추가 성분들은 하나 이상의 안과 기구 케어 조성물에서 통상 사용되는 성분들에서 선택될 수 있다. 적합한 추가 성분들은, 예를들면, 세정제, 습윤제, 영양제, 착염제, 점도 형성제, 콘택트 렌즈 조절제, 산화방지제, 및 기타 등 및 이들 혼합물을 포함한다. 이들 추가 성분 각각은 포장 용액에 유익한 또는 바람직한 특성이 부여되거나 제공되는 함량으로 포함된다. 예를들면, 이러한 추가 성분들은 다른 제품, 예로써, 종래, 콘택트 렌즈 케어 제품에 사용되는 이러한 성분들의 함량과 유사한 함량으로 포장 용액에 포함된다.
- [0146] 적합한 착염제는, 예를들면, 에틸렌 디아민 사아세트산이나트륨, 알칼리 금속 헥사메타포스페이트, 구연산, 구연산나트륨 및 기타 등 및 이들 혼합물을 포함한다.
- [0147] 적합한 점도 형성제는, 예를들면, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올 및 기타 등 및 이들 혼합물을 포함한다.
- [0148] 적합한 산화방지제는, 예를들면, 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, N-아세틸시스테인, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔 및 기타 등 및 이들 혼합물을 포함한다.
- [0149] 생의학적 기구 예컨대 콘택트 렌즈의 본 발명에 의한 포장 및 보관 방법은 적어도 상기 포장 수용액에 침지되는 생의학적 기구의 포장 단계를 포함한다. 방법은 콘택트 렌즈의 제조 바로 후 고객/착용자에게 전달하기 전에 생의학적 기구를 포장 수용액에 침지하는 단계를 포함한다. 대안으로, 포장 용액에 포장 및 보관은 최종 고객 (착용자)에게 전달하기 전 그러나 건조 상태로 렌즈 제조 및 이송 후의 중간점에서 가능하고, 건조 렌즈는 포장 용액에 렌즈를 침지함으로써 수화된다. 따라서, 고객에게 전달하기 위한 포장은 본 발명에 의한 포장 수용액에 침지되는 하나 이상의 미사용 콘택트 렌즈를 함유하는 밀폐 용기를 포함할 수 있다.
- [0150] 하나의 실시태양에서, 본 안과 기구 포장 시스템에 이르는 단계들은 (1) 적어도 제1 및 제2 주형부들을 포함하는 주형에서 생의학적 기구를 몰딩하는 단계, (2) 주형부들 중 적어도 하나를 포함하는 용기에 생의학적 기구를 수화하고 세정하는 단계, (3) 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물을 가지는 포장 용액을 생의학적 기구가 내부에 지지되는 용기 내로 도입하는 단계, 및 (4) 용기를 밀폐하는 단계를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 방법은 또한 용기 내용물을 살균하는 단계를 포함한다. 살균은 용기 밀폐 전 또는 가장 편리하게는 이후에 수행되고 본 분야에서 알려진 임의의 적합한 방법, 예로써, 밀폐 용기를 약 120°C 이상에서 고압살균함으로써 진행된다.
- [0151] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 가교화 중합체 망상구조물은 겔 제제일 수 있다. 제제 분야 당업자에 의해 이해되듯, 겔은 반고체, 현탁-유형 시스템이다. 따라서, 하나의 실시태양에서, 겔 제제는 본 발명인 하나 이상의 가교화 중합체 망상구조물 및 하나 이상의 겔 형성제를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 겔 형성제는 반고체 겔 투여 제형 분야에서 전형적으로 사용되는 임의의 겔화제일 수 있다. 본원에 사용되는, 용어 "겔화제"는 액체 비히클을 젤리-유사 비히클로 만드는데 사용되는 화합물을 의미한다. 예시적 겔화제는, 예로써 및 제한되지 않고, 합성 거대분자, 셀룰로오스 유도체 (예로써 카르복시메틸셀룰로오스 및 히드록시프로필메틸-셀룰로오스) 및 천연 검 (예로써 트라가칸트)을 포함한다. 합성 거대분자는 카보머 (예로써 카보머 910, 934, 934P, 940, 941, 및 1342)를 포함하고, 이는 수크로스 및/또는 펜타에리트리톨의 알릴 에테르와 가교 결합되는 아크릴산의 고분자량의 수용성 중합체이다. 카보머는 중합 조성물에 따라 상이한 점도를 가진다. 겔화제는 임의의 합성 또는 반-합성 중합 재료, 폴리아크릴레이트 공중합체, 셀룰로오스 유도체 및 폴리메틸 비닐 에테르/말레산무수물 공중

합체에서 선택된다. 다양한 등급의 카르보폴 예컨대, 예를들면, 카르보폴 934, 940, 941, 974, 980, 981, 1342, 5984, ETD2020, ETD 2050, 및 Ultrez 10 (Noveon of Cleveland, Ohio에서 입수)이 본 발명에서 사용될 수 있다. 본 발명은 바람직하게는 겔화제로서 카르보폴 980을 포함한다. 카르보폴은 카보머이다. 일반적으로, 카보머는 알릴수크로스 또는 펜타에리트리톨의 알릴에테르와 가교 결합되는 아크릴산의 고분자량의 합성 중합체이다.

[0152] 겔화 기작은 용해성 염을 형성하기 위한 카르복실산 모이어티의 중화에 따라 달라진다. 중합체는 친수성이고 중화될 때 발포성 투명 겔이 생성된다. 카보머 겔은 양호한 열적 안정성을 가지므로 겔 점도 및 항복 값이 온도에 따라 변하지 않는다. 국소 제품으로서, 카보머 겔은 최적 유통 특성을 가진다. 내재적인 유사 소성 유통으로 전단응력이 종료될 때 즉시적인 점도 회복이 가능하고 높은 항복값 및 신속한 절단으로 투여하기에 이상적이다. 본 약학적 제제에서, 카보머 겔이 현탁 또는 점증제로 사용된다. 카르보폴 수용액은 자유 카르복실산 잔기로 인하여 산성이다. 이러한 용액이 중화되면 중합체는 가교되고 호화되어 바람직한 점도를 가지는 점성의 일체 구조가 형성된다. 겔화제의 함량은 크게 변하고 통상 약 0.1% 내지 약 10% w/w 범위이다.

[0153] 겔 조성물은 상처 드레싱 (예로써, 붕대, 접착 붕대, 경피 패치)에 통합될 수 있다. 일반적으로, 이들 실시태양에서, 겔 조성물은 퍼프 (puffs), 거즈, 플리스 (fleeces), 젤 (gels), 파우더, 스폰지, 또는 제2 층과 결합되어 상처 드레싱을 형성하는 기타 재료에 매몰된다. 또한 흡수 개선제가 조성물 특히 조성물 내의 치료 단백질의 경피 유통 증가를 위하여 사용될 수 있다. 이러한 유통 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔에 치료 단백질을 분산시킴으로써 조절될 수 있다.

[0154] 특정 실시태양들에서, 상처 드레싱의 제2 층은 탄성중합체 층, 투습 필름, 방수 필름, 직포 또는 부직포, 메쉬, 또는 기타 등일 수 있다. 조성물 함유 층 및 제2 층은 임의의 적합한 방법 (예로써, 접착제, 예컨대 감압 접착제, 핫멜트 접착제, 경화 접착제 도포; 예컨대 라미네이션에서 가열 또는 가압; 재봉, 스티트, 기타 파스너 사용을 통한 물리적 부착; 또는 기타 등)으로 결합된다.

[0155] 상처 드레싱은 피부 또는 기타 조직에 부착을 위한 접착제를 포함할 수 있다. 피부 또는 기타 조직과의 결합 형성에 적합한 임의의 접착제가 사용될 수 있지만, 소정의 실시태양들에서 감압 접착제가 사용된다. 감압 접착제는 일반적으로 가벼운 압력에도 기재에 부착되지만 이탈시 잔류물을 거의 남기지 않는 접착제로 정의된다. 감압 접착제는 용액 접착제, 핫멜트 접착제, 수성 에멀션 접착제, 카렌다 가공성 접착제, 및 방사선 경화성 접착제에서 용매를 포함한다.

[0156] 감압 접착제에서 가장 일반적으로 사용되는 탄성중합체는 천연 고무, 스티렌-부타디엔 라텍스, 폴리이소부틸렌, 부틸 고무, 아크릴, 및 실리콘을 포함한다. 특정 실시태양들에서, 아크릴계 중합체 또는 실리콘계 감압 접착제가 사용된다. 아크릴계 중합체는 때로 낮은 수준의 알러지유발 특성을 가지고, 피부에서 깨끗하게 떨어지고, 약취가 없고, 기계적 및 화학적 자극감이 낮다. 의학적 등급의 실리콘 감압 접착제는 생체 적합성으로 선택될 수 있다.

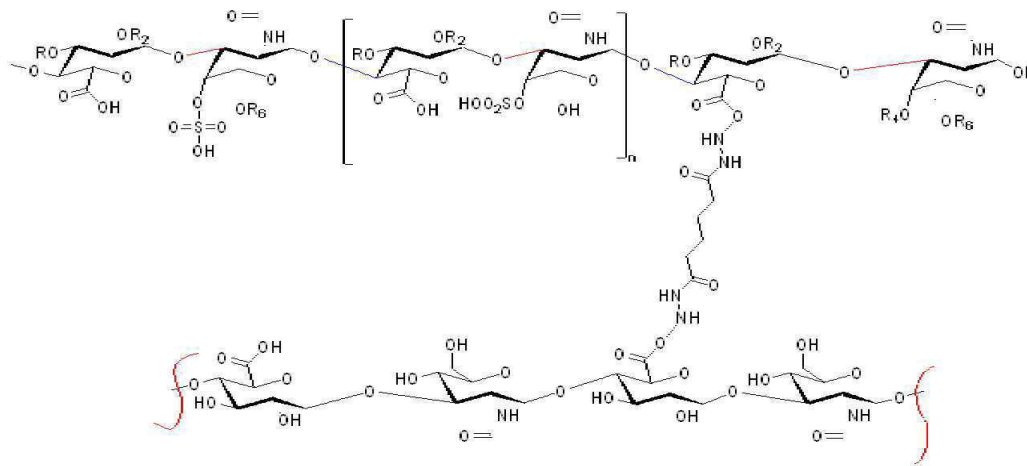
[0157] 피부 자극 성분들의 결여, 접착제가 피부에서 깨끗하게 제거될 수 있고도 충분한 결합 강도, 과도한 기계적 피부 자극감 없이 피부 움직임이 가능할 것, 및 체액에 대한 양호한 저항성은 특히 실시태양들의 상처 드레싱에 사용되는 감압 접착제 적합성에 영향을 미치는 인자들 중 하나이다.

[0158] 하기 예시는 당업자가 본 발명을 구현하도록 제공되고 단지 예시적이다. 실시예들은 청구범위에 정의되는 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0159] 실시예 1

[0160] 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르 (BDDE)로 히알루론산 (HA) 및 콘드로이틴황산 (CS)의 다음 일반 구조 1을 가지는 가교화 중합체 망상구조물의 제조:

[0171] 아디프산 디히드라지드 (ADH)로 HA 및 CS의 다음 구조 2를 가지는 가교화 중합체 망상구조물의 제조:



[0172] (2).

[0174] 교반 막대가 구비되는 50 mL 삼각 플라스크에 31.9 mL의 (역-삼투) 물과 1.50 g의 HA, (이당 단위 기준으로 3.72 mmol)를 투입하였다. 교반 막대가 갖추어진 별도 삼각 플라스크에 31.9 mL의 (역-삼투) 물 및 1.86 g의 CS (이당 단위 기준으로 3.72 mmol)를 넣었다. 두 용액들을 15 시간 동안 교반하여 물질들을 완전히 녹였다. 각각의 용액에 0.5 mL (역-삼투) 물 중 0.075 g (0.389 mmol)의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 염산 염을 첨가하였다. 각각의 용기를 0.5ml (역-삼투) 물로 세정하였다. 용액을 5 분 동안 교반한 후 교반 막대가 구비되는 100 mL 환저 플라스크에 투입하였다. 플라스크들을 각각 2 mL (역-삼투) 물로 세정하였다. 이 용액에 0.5mL의 (역-삼투) 물 중 0.062 g (0.353 mmol) ADH를 첨가하였다.

[0175] 6.08 g 1N HCl로 pH를 7.08에서 4.54로 조정하였다. 40 분 후 3.49 g 1N HCl로 pH를 6.15에서 4.53로 조정하였다. 다음, 6 시간 후 pH는 4.65이고 24 시간 후 0.425 g의 10 wt. % 수산화나트륨으로 pH를 4.65에서 7.36으로 조정하였다. 용액을 PBS 완충액, (1.0 mM)에서 분자량 분획 (cut-off) (MWC0) 3500을 사용하여 투석하고, 투석 조에서 매 3 시간마다 100 mM 염화나트륨을 교환하였다. 총 6회 교환하였다. 제3 및 제 4회 교환은 50 mM NaCl 및 1mM PBS 완충액이었다. 마지막 2회 교환은 (역-삼투) 물 만으로 수행되었다. 용액을 3 일 동안 동결 건조하여 HA, CS, 분지 및 또는 가교화 중합체 망상구조물 HA-CS, HA-HA, 및 CS-CS의 조성을 가지는 2.70 g의 거품성 흰색 고체를 획득하였다 (78 % 수율).

[0176] 크기 배제 크로마토그래피 (SEC-MALS)에 의한 투석 물질 분석에 의하면 중량 평균 분자량은 124,000이고 분기 형태 기울기는 0.445로 선형 유사체 0.803와 비교된다. 아세트아미드의 메틸기에 대한 결합 ADH 의 내부 메틸렌기의 NMR 적분에 의하면 4.75 몰 % BDDE 관능화를 보인다.

[0177] 가교화 HA-CS 구조 2의 SEC-MALS 결과는 아래 표 2에 제시된 바와 같이 분자량 (광산란 검출에 의한 절대 MW) 증가를 보인다

표 2

	Mn (달톤)	Mw (달톤)	Mz (달톤)	다분산성 (PD)
HA	21,200	34,000	47,400	1.60
CS	16,700	19,200	22,800	1.16
HA-CS 가교화	40,000	124,000	480,000	3.10

[0179] 실시예 3

[0180] HA 및 CS의 가교화 중합체 망상구조물과 혼합되는 선형 HA의 제조.

[0181] 실시예 1 또는 2의 가교화 중합체 망상구조물 HA-CS를 바람직한 중량 평균 분자량, 즉, 약 10,000 내지 약 3,000,000 Da의 선형 HA 중합체 사슬과 더욱 혼합시켜, 소프트 젤 (HA 사슬과 혼합되는 가교화 HA-CS)을 얻은 후 고전단 혼합기로 분산, 침전 및 건조하였다. 대안으로, 실시예 1 또는 2의 가교화 중합체 망상구조물 HA-CS를 바람직한 중량 평균 분자량의 선형 HA와 함께 중량비 1:1 내지 1:20 (HA-CS:HA)로 혼합한 후 물에 녹여 다

양한 적용에 사용될 겔을 생성하였다.

[0182] 실시예 4

[0183] 표 3에 나열된 각자의 함량으로 다음 성분들을 혼합하여 포장 용액을 제조하였다.

표 3

성분	부 (parts)
트리즈마 HCl	0.627
트리즈마 염기	0.116
염화나트륨	0.577
정제수, USP	98.680
실시예 1 또는 2 또는 3의 가교화 HA-CS	0.010 내지 1.000
pH	3 내지 6.2
삼투압농도	200 내지 400

[0185] 실시예 5

[0186] 표 4에 나열된 각자의 함량으로 다음 성분들을 혼합하여 포장 용액을 제조하였다.

표 4

성분	부
트리즈마 HCl	0.627
트리즈마 염기	0.116
염화나트륨	0.577
정제수, USP	98.680
실시예 1 또는 2 또는 3의 가교화 HA-CS	0.010 내지 1.000
쾌적감 조제	0.010 내지 5.000
pH	3 내지 6.2
삼투압농도	200 내지 400

[0188] 실시예 6

[0189] 표 5에 나열된 각자의 함량으로 다음 성분들을 혼합하여 포장 용액을 제조하였다.

표 5

성분	부
구연산, 무수	11.320
구연산나트륨	62.220
염화나트륨	26.460
정제수, USP	100.000
실시예 1 또는 2 또는 3의 가교화 HA-CS	0.010 내지 1.000
pH	3 내지 6.2
삼투압농도	200 내지 400

[0191] 실시예 7

[0192] 표 6에 나열된 각자의 함량으로 다음 성분들을 혼합하여 포장 용액을 제조하였다.

표 6

성분	부
구연산, 무수	11.320
구연산나트륨	62.220

염화나트륨	26.460
정제수, USP	100.000
실시에 1 또는 2 또는 3의 가교화 HA-CS	0.010 내지 1.000
쾌적감 조제	0.010 내지 5.000
pH	3.0 내지 6.2
삼투압몰농도	200 내지 400

[0194] 실시예 8

[0195] 표 7에 나열된 각자의 함량으로 다음 성분들을 혼합하여 포장 용액을 제조하였다.

표 7

[0196]

성분	부
MOPS 나트륨염	0.560
MOPS 또는 3-(N-몰폴리노)프로판술폰산	0.520
염화나트륨	0.630
정제수, USP	98.280
실시에 1 또는 2 또는 3의 가교화 HA-CS	0.010 내지 1.000
pH	6.5 내지 7.9
삼투압몰농도	200 내지 400

[0197] 실시예 9

[0198] 표 8에 나열된 각자의 함량으로 다음 성분들을 혼합하여 포장 용액을 제조하였다.

표 8

[0199]

성분	부
MOPS 나트륨염	0.560
MOPS 또는 3-(N-몰폴리노)프로판술폰산	0.520
염화나트륨	0.630
정제수, USP	98.280
실시에 1 또는 2 또는 3의 가교화 HA-CS	0.010 내지 1.000
쾌적감 조제	0.010 내지 5.000
pH	6.5 내지 7.9
삼투압몰농도	200 내지 400

[0200] 실시예 10

[0201] 표 9에 나열된 각자의 함량으로 다음 성분들을 혼합하여 포장 용액을 제조하였다.

표 9

[0202]

성분	부
제1인산나트륨1수화물	0.015
제2인산나트륨 무수	0.065
염화나트륨	0.999
정제수, USP	99.040
실시에 1 또는 2 또는 3의 가교화 HA-CS	0.010 내지 1.000
pH	6.0 내지 8
삼투압몰농도	200 내지 400

[0203] 실시예 11

[0204] 표 10에 나열된 각자의 함량으로 다음 성분들을 혼합하여 포장 용액을 제조하였다.

표 10

[0205]

성분	부
제1인산나트륨1수화물	0.015
제2인산나트륨 무수	0.065
염화나트륨	0.999
정제수, USP	99.040
실시예 1 또는 2 또는 3의 가교화 HA-CS	0.010 내지 1.000
쾌적감 조제	0.010 내지 5.000
pH	6.0 내지 8
삼투압농도	200 내지 400

[0206] 실시예 12

[0207] 표 11에 나열된 각자의 함량으로 다음 성분들을 혼합하여 포장 용액을 제조하였다.

표 11

[0208]

성분	부
붕산나트륨	0.610
붕산	0.098
염화나트륨	0.886
정제수, USP	98.406
실시예 1 또는 2 또는 3의 가교화 HA-CS	0.010 내지 1.000
pH	7 내지 9
삼투압농도	200 내지 400

[0209] 실시예 13

[0210] 표 12에 나열된 각자의 함량으로 다음 성분들을 혼합하여 포장 용액을 제조하였다.

표 12

[0211]

성분	부
붕산나트륨	0.610
붕산	0.098
염화나트륨	0.886
정제수, USP	98.406
실시예 1 또는 2 또는 3의 가교화 HA-CS	0.010 내지 1.000
쾌적감 조제	0.010 내지 5.000
pH	7 내지 9
삼투압농도	200 내지 400

[0212] 실시예 14

[0213] 발라필콘 (Balafilcon) A로 제조된 콘택트 렌즈를 주조하고 표준 제조 절차에 따라 가공하였다. 발라필콘 A는 3-[트리스(트리-메틸실록시)실릴] 프로필 비닐 카르바메이트, N-비닐-2-피롤리돈 (NVP), 1,3-비스[4-비닐옥시카르보닐옥시]부트-1-일]폴리디메틸실록산 및 N-비닐옥시카르보닐 알라닌으로 구성되는 공중합체이다. 가교화 중합체 망상구조물에 노출하기 전에 모든 발라필콘 A 렌즈를 에어-플라즈마 처리하였다.

[0214] 실시예 1의 가교화 중합체 망상구조물로 코팅하기 위하여, 각각의 렌즈를 300 ppm EDTA 함유하거나 하지 않는 적합한 완충액 시스템, 예로써, 인산염-완충 식염수 시스템 (PBS), 붕산염-완충 식염수 (BBS)에 녹인 가교화 중

합체 망상구조물 100 또는 250 ppm (w/v) 용액 3.8-mL를 함유하는 폴리프로필렌 블리스터 포장에 넣었다. 블리스터 포장을 포일 리드지 (foil lidstock)로 밀폐하고 121°C에서 30 분 동안 고압 멸균하였다.

- [0215] 실시예 15
- [0216] 발라필콘 A로 제조된 콘택트 렌즈를 주조하고 표준 제조 절차에 따라 가공하였다. 발라필콘 A는 3-[트리스(트리-메틸실록시)실릴] 프로필 비닐 카르바메이트, N-비닐-2-피롤리돈 (NVP), 1,3-비스[4-비닐옥시카르보닐록시]부트-1-일]폴리디메틸실록산 및 N-비닐옥시카르보닐 알라닌으로 구성되는 공중합체이다. 가교화 중합체 망상구조물에 노출하기 전에 모든 발라필콘 A 렌즈를 에어-플라즈마 처리하였다.
- [0217] 실시예 2의 가교화 중합체 망상구조물로 코팅하기 위하여, 각각의 렌즈를, 300 ppm EDTA 함유하거나 하지 않는 적합한 완충액 시스템, 예로써, PBS, BBS에 녹인 가교화 중합체 망상구조물 100 또는 250 ppm (w/v) 용액 3.8-mL를 함유하는 폴리프로필렌 블리스터 포장에 넣었다. 블리스터 포장을 포일 리드지로 밀폐하고 121°C에서 30 분 동안 고압 멸균하였다.
- [0218] 본 명세서에 개시된 실시형태에 대해 다양한 변경이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 따라서 상기 상세한 설명은 제한적인 것으로 해석되어서는 안되며, 단지 바람직한 실시형태의 예시로서 해석되어야 한다. 예를들어, 상기 설명되고 본 발명을 작동시키기 위해 최상의 방식으로 수행된 기능들은 단지 예시를 위한 것이다. 다른 배열 및 방법이 본 발명의 범위 및 사상을 벗어남이 없이 본 기술분야의 기술자에 의해 수행될 수 있다. 더욱이, 본 기술분야의 기술자는 여기에 첨부된 특징 및 이점의 범위 및 취지 내에서 다른 변경을 구상할 수 있을 것이다.