



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년06월08일  
(11) 등록번호 10-0901085  
(24) 등록일자 2009년05월29일

(51) Int. Cl.

G02B 1/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-0002511

(22) 출원일자 2003년01월14일

심사청구일자 2007년09월07일

(65) 공개번호 10-2003-0061689

(43) 공개일자 2003년07월22일

(30) 우선권주장

60/348,585 2002년01월14일 미국(US)

10/320,572 2002년12월16일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP06135967 A

US5213801 A

US6264936 B1

전체 청구항 수 : 총 32 항

(73) 특허권자

존슨 앤드 존슨 비전 케어, 인코포레이티드

미국 뉴저지주 08933 뉴 브런스윅

더블유에이치5232 원 존슨 앤드 존슨 플라자

(72) 발명자

라토어오스만

미국플로리다주32256잭슨빌베이메도우즈로드이스

트7990아파트먼트1804

(74) 대리인

이병호, 장훈

심사관 : 장기정

(54) 헤테로사이클릭 화합물을 함유하는 안과 장치 및 이의제조방법

(57) 요약

본 발명은 하나 이상의 N-Cl 및/또는 N-Br 결합을 포함하는 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물과 중합체를 함유하는 안과 장치 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하나 이상의 N-Cl 및/또는 N-Br 결합을 포함하는 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물과 중합체를 포함하는 렌즈.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물이 치환된 헤테로사이클릭 5원 또는 6원 환을 하나 이상 포함하는 렌즈.

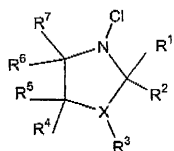
### 청구항 3

제1항에 있어서, 헤테로사이클릭 화합물이 환 내에 하나 이상의 N-Cl 결합 또는 N-Br 결합, 3개 이상의 탄소원자, 1 내지 3개의 헤테로원자 질소 함유 그룹, 0 내지 1개의 헤테로원자 산소, 0 내지 1개의 헤테로원자 황 함유 그룹 및 0 내지 3개의 카보닐을 포함하는 치환된 헤테로사이클릭 5원 또는 6원 환을 하나 이상 포함하는 렌즈.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물이 화학식 1의 화합물을 포함하는 렌즈.

화학식 1



위의 화학식 1에서,

X는 독립적으로 N, O, C 및 S로부터 선택되고,

$R^1$ 과  $R^2$ ,  $R^4$ 와  $R^5$  및  $R^6$ 과  $R^7$  중의 하나 이상은 함께 카보닐이고,

X가 N인 경우,  $R^3$ 은 Cl 또는 Br이고, 나머지  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$  내지  $R^7$ 은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬, Cl, Br, 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤질, 에틸렌계 불포화 알킬, 아크릴옥시알킬, 산소 함유 그룹, 황 함유 그룹 및 질소 함유 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

### 청구항 5

제2항에 있어서,  $R^1$ 과  $R^2$  및  $R^4$ 와  $R^5$  중의 하나 이상이 함께 O이고, X가 N 또는 O이며, X가 N인 경우,  $R^3$ 이 Cl이고, 나머지 치환체가 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되는 렌즈.

### 청구항 6

제2항에 있어서, 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물이 3-클로로-4,4-디메틸-2-옥사졸리디논, 1,3-디클로로-4,4,5,5-테트라메틸-2-이미다졸리디논, 1,3-디클로로-5,5-디메틸-2,4-이미다졸리딘디온, 1,3-디클로로-2,2,5,5-테트라메틸-4-이미다졸리디논과  $R^1$ 의 중합 가능한 유도체, 3-클로로-4-(아크릴옥시메틸)-4-에틸-2-옥사졸리디논, 폴리(1,3-디클로로-5-메틸-5-(4'-비닐페닐)하이드란토인 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 렌즈.

### 청구항 7

제2항에 있어서, 소프트 콘택트 렌즈인 렌즈.

#### 청구항 8

제2항에 있어서, 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물이 약 1 내지 약 100,000ppm의 양으로 존재하는 렌즈.

#### 청구항 9

제2항에 있어서, 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물이 약 1 내지 약 30,000ppm의 양으로 존재하는 렌즈.

#### 청구항 10

제2항에 있어서, 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물이 약 10 내지 약 25,000ppm의 양으로 존재하는 렌즈.

#### 청구항 11

제7항에 있어서, 실리콘 하이드로겔인 렌즈.

#### 청구항 12

제7항에 있어서, 에타필콘 A, 발라필콘 A, 아쿠아필콘 A, 레네필콘 A 또는 로트라필콘 A인 렌즈.

#### 청구항 13

제7항에 있어서, 에타필콘 A인 렌즈.

#### 청구항 14

제7항에 있어서, 아쿠아필콘 A인 렌즈.

#### 청구항 15

하나 이상의 N-Cl 및/또는 N-Br 결합을 포함하는 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물을 반응 혼합물에 가하는 단계(a) 및

반응 혼합물을 렌즈를 형성하기에 충분한 조건하에서 중합시키는 단계(b)를 포함하는, 반응 혼합물로부터 형성된 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 헤테로사이클릭 화합물이 중합 가능한 그룹을 추가로 포함하고, 단계(a) 이전에 헤테로사이클릭 화합물을 예비중합시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 중합 가능한 그룹이 하나 이상의 에틸렌계 불포화 그룹을 포함하는 방법.

#### 청구항 18

제16항에 있어서, 에틸렌계 불포화 그룹이 메타크릴레이트, 아크릴레이트, 스티렌 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 에틸렌계 불포화 그룹이 측쇄 또는 비측쇄 알킬 쇄, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 그룹, 폴리에테르, 폴리아미드 및 폴리에스테르로 이루어진 그룹으로부터 선택된 결합 잔기를 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 20

렌즈를 성형시키는 단계(a) 및

렌즈의 적어도 한쪽 표면을, 하나 이상의 N-Cl 및/또는 N-Br 결합을 포함하는 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 피복 조성물로 피복시키는 단계(b)를 포함하는, 피복 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 피복 단계가 렌즈를 단량체성 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물, 중합체성 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물 및 중합성 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물을 하나 이상 포함하는 피복 조성물과 접촉시키는 단계 및 피복된 렌즈를 할로겐 공급원과 접촉시켜 헥테로사이클릭 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

단량체성 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물, 중합체성 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물 및 중합성 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물 하나 이상을 반응 혼합물에 가하는 단계(a) 및

반응 혼합물을 렌즈를 형성시키기에 충분한 조건하에서 중합시키는 단계(b)를 포함하는, 반응 혼합물로부터 형성된 안과 장치의 제조방법.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 안과 장치를 할로겐 공급원과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 25

제23항에 있어서, 할로겐 공급원이 염소 또는 브롬 공여 화합물을 포함하는 방법.

#### 청구항 26

제23항에 있어서, 염소 또는 브롬 공여 화합물이 수성 차아염소산나트륨, 수성 차아염소산칼슘 및 나트륨 디클로로이소시아누레이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 27

제23항에 있어서, 안과 장치가 콘택트 렌즈, 콘택트 렌즈 케이스 또는 콘택트 렌즈 바스켓인 방법.

#### 청구항 28

하나 이상의 N-Cl 및/또는 N-Br 결합을 포함하는 하나 이상의 헥테로사이클릭 화합물과 중합체를 포함하는 렌즈 케이스.

#### 청구항 29

하나 이상의 N-Cl 및/또는 N-Br 결합을 포함하는 하나 이상의 항미생물성 헥테로사이클릭 화합물과 렌즈 중합체를 포함하는 항미생물 렌즈를 제공함을 포함하는, 포유동물의 눈에 위치하는 콘택트 렌즈에 대한 미생물 부착의 감소방법.

#### 청구항 30

제1항에 있어서, 미생물 활성을 25% 이상 억제하는 렌즈.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, 미생물 활성을 약 50% 내지 약 99% 억제하는 렌즈.

#### 청구항 32

제30항에 있어서, 미생물 활성을 약 80% 내지 약 99% 억제하는 렌즈.

#### 청구항 33

렌즈를 성형시키는 단계(c) 및

렌즈의 적어도 한쪽 표면을, 단량체성 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물, 중합체성 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물 및 중합성 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 헥테로사이클릭 아민 전구체 화합물을 포함하는 피복 조성물로 피복시키는 단계(d)를 포함하는, 피복 렌즈의 제조방법.

#### 청구항 34

삭제

### 명세서

#### 발명의 상세한 설명

##### 발명의 목적

##### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <1> 본 특허원은 2002년 1월 14일자로 출원된 미국 가특허원 제60/348,585호의 우선권을 주장한다.
- <2> 본 발명은 항미생물 특성을 갖는 안과 장치 뿐만 아니라 이의 제조방법, 사용방법 및 저장방법에 관한 것이다.
- <3> 콘택트 렌즈는 1950년 이래로 시력 교정용으로 상업적으로 사용되어 왔다. 최초의 콘택트 렌즈는 경질 재료로 제조되었다. 이들 렌즈가 현재에도 사용되고 있음에도 불구하고, 이들은 초기 착용감이 불량하고 산소 투과성이 비교적 낮다는 점으로 인해 모든 환자에게 적합하지는 않다. 이후, 하이드로겔을 기본으로 하는 소프트 콘택트 렌즈가 당해 분야에서 개발되어, 현재 크게 보편화되어 있다. 다수의 사용자들이 소프트 렌즈가 착용감이 더 편안하다는 점을 발견하였으며, 착용의 편안함이 증대됨에 따라 소프트 콘택트 렌즈 사용자가 하드 콘택트 렌즈 사용자에 비해 보다 장시간 동안 렌즈를 착용하게 되었다.
- <4> 이러한 이점에도 불구하고, 렌즈의 연장 착용은 소프트 콘택트 렌즈의 표면에 세균 또는 기타 미생물, 특히 슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas aeruginosa)의 축적을 유발시킬 수 있다. 세균 또는 기타 미생물의 축적은 소프트 콘택트 렌즈 착용자에게만 독특하게 해당되는 것은 아니며, 하드 콘택트 렌즈의 착용시에도 발생할 수 있다.
- <5> 그러므로, 콘택트 렌즈 표면 상의 세균 또는 기타 미생물의 성장 및/또는 세균 또는 기타 미생물의 부착을 억제하는 콘택트 렌즈를 제조할 필요가 있다. 추가로, 콘택트 렌즈 표면 상의 세균 또는 기타 미생물의 부착 및/또는 성장을 촉진하지 않는 콘택트 렌즈를 제조할 필요도 있다. 또한, 세균 또는 기타 미생물의 성장에 관련된 역효과를 억제하는 콘택트 렌즈를 제조할 필요도 있다.
- <6> 누구나, 세균의 성장을 억제하는 소프트 콘택트 렌즈를 제조해야 할 필요를 인식할 것이다. 미국 특허 제 5,213,801호에서, 항균성 금속 세라믹 재료를 콘택트 렌즈에 혼입시킴을 특징으로 하는, 항균성 콘택트 렌즈의 제조방법이 기재되어 있다. 당해 과정은 다수의 단계를 포함하며, 제조 환경에서 모든 형태의 렌즈를 제조하기에 적합하지 않을 수 있다. 이들 단계는 콘택트 렌즈에 사용하기에 충분히 미세한 은 세라믹 재료를 제조한 다음, 렌즈를 분말상 세라믹과 함께 성형하는 공정을 포함한다. 그러나, 이러한 형태의 재료를 함유하는 렌즈는 콘택트 렌즈 사용자가 요구하는 투명성이 결여되는 경우가 빈번하다.
- <7> 미국 특허 제 5,808,089호, 제 5,902,818호 및 제 6,020,491호에는 N-할아민형 화합물 및 살생물제로서의 이들의 용도가 기재되어 있다. 이들 화합물을 안과 장치 내에 포함시키는 것은 제안되어 있지 않다. 미국 특허 제 6,162,452호에는 사이클릭 N-할아민 살생물성 단량체 및 중합체가 기재되어 있다. 콘택트 렌즈에 사용하기에 적합한 재료는 기재되어 있지 않다.

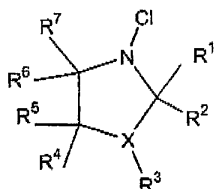
##### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

- <8> 비록 이러한 방법 및 렌즈는 공지되어 있으나, 세균 또는 기타 미생물의 성장 및/또는 부착을 억제하고 광학 투명도가 충분한 기타 콘택트 렌즈 및 이러한 렌즈를 제조하는 방법이 여전히 요구된다. 이러한 요구가 본 발명이 충족시키고자 하는 바이다.

##### 발명의 구성 및 작용

<9> 본 발명은 하나 이상의 N-Cl 결합 및/또는 N-Br 결합을 포함하는 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물과 중합체를 포함하거나, 이로 필수적으로 이루어지거나, 이로 구성된 안과 장치를 포함한다. 바람직하게는, 당해 헤테로사이클릭 화합물은 하나 이상의 N-Cl 결합, 3개 이상의 탄소원자, 1 내지 3개의 헤테로원자 질소, 0 또는 1개의 헤테로원자 산소, 0 또는 1개의 헤테로원자 황 및 0 내지 3개의 카보닐을 포함하는 하나 이상의 치환된 5원 또는 6원 환을 포함한다. 또 다른 양태에 있어서, 헤테로사이클릭 화합물은 화학식 1의 화합물이다.

### 화학식 1



<10>

<11> 위의 화학식 1에서,

<12> X는 독립적으로 N, O, C 및 S로부터 선택되고,

<13>  $R^1$ 과  $R^2$ ,  $R^4$ 와  $R^5$  및  $R^6$ 과  $R^7$  중의 하나 이상은 함께 카보닐이며, X가 N인 경우,  $R^3$ 은 Cl 또는 Br이고, 나머지  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$  내지  $R^7$ 은 각각 독립적으로, 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬, Cl, Br, 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤질, 에틸렌계 불포화 알킬, 아크릴옥시알킬, 산소 함유 그룹, 질소 함유 그룹 및 황 함유 그룹 등으로부터 선택된다.

<14> 바람직한 양태에 있어서, X는 N 또는 O이고,  $R^1$ 과  $R^2$  및  $R^4$ 와  $R^5$  중의 하나 이상은 함께 카보닐이고, X가 N인 경우,  $R^3$ 은 Cl이고, 나머지  $R^1$  내지  $R^7$ 은 각각 독립적으로 H, 메틸 및 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<15> 기타 적합한 헤테로사이클릭 화합물은 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제6,294,185호 및 미국 특허 제6,162,452호에 기재되어 있는 화합물을 포함한다.

<16> 달리 언급하지 않는 한, 다음 용어의 의미는 하기되어 있는 바와 같다:

<17> 헤테로사이클릭 화합물이라는 용어는 환 1개당 3 내지 8개의 탄소를 가지며 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 하나 이상의 환을 포함하는 지환족 환 화합물을 포함한다.

<18> 사이클로알킬이라는 용어는 환 1개당 3 내지 8개 탄소를 갖는 치환되거나 치환되지 않은 지환족 화합물을 의미한다.

<19> 아크릴옥시알킬이라는 용어는 옥시 그룹에 인접한  $C_{1-3}$  알킬 그룹을 갖는 치환되거나 치환되지 않은 아크릴레이트를 의미한다.

<20> 산소 함유 그룹은 산소 및 탄소 및/또는 수소를 포함하는 그룹을 포함한다. 적당한 산소 함유 그룹으로는 하이드록시, 옥소, 옥사, 알카노일, 할로알카노일, 카복시, 알콕시카보닐 그룹, 산 무수물, 이들의 배합물 등이 있다.

<21> 황 함유 그룹은 하나 이상의 황 및 수소를 포함하고 탄소, 수소 및/또는 산소를 추가로 포함할 수 있는 그룹을 의미한다. 적당한 황 함유 그룹으로는 머캅토, 알킬티오, 설페이트, 설폰산 그룹, 이들의 배합물 등이 있다. 바람직한 그룹으로는 머캅토 및 알킬티오가 있다.

<22> 질소 함유 그룹은 질소 및 탄소, 수소 및/또는 산소의 배합물을 포함하는 그룹을 의미한다. 적당한 질소 함유 그룹으로는 아미노, 시아노, 카바모일, 니트로 그룹, 이들의 배합물 등이 있다. 바람직한 그룹으로는 아미노 및 카바모일 그룹이 있다.

<23> 상술한 그룹 중의 어떤 것이라도 헤테로사이클릭 화합물이 선택된 중합체에 결합되어 있는 가교 그룹일 수 있음을 인식하여야 한다.

<24> 또 다른 양태에 있어서, 헤테로사이클릭 화합물은 3-클로로-4,4-디메틸-2-옥사졸리딘, 1,3-디클로로-4,4,5,5-테트라메틸-2-이미다졸리딘, 1,3-디클로로-5,5-디메틸-2,4-이미다졸리딘 및 1,3-디클로로-2,2,5,5-테트라

메틸-4-이미다졸리디는 및 이의 중합 가능한 유도체인 3-클로로-4-(아크릴옥시메틸)-4-에틸-2-옥사졸리디는 및 폴리(1,3-디클로로-5-메틸-5-(4'-비닐페닐)하이단토인 및 이들의 배합물로부터 선택된다.

<25> 본원에서 사용된 바와 같이, "안과 장치"라는 용어는 눈 안이나, 위에 또는 앞에 존재하는 장치, 예를 들면, 렌즈, 및 렌즈 케이스와 같은 관련 장치를 포함한다. 렌즈는 시력 교정용 또는 미용용으로 제공될 수 있다. 렌즈란 소프트 콘택트 렌즈, 하드 콘택트 렌즈, 안내 렌즈, 오버레이(overlay) 렌즈, 접안 렌즈, 광학 삽입물, 안경 렌즈, 고글, 외과용 안경 등을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직한 양태에 있어서, 안과 장치는 콘택트 렌즈, 보다 바람직하게는 소프트 콘택트 렌즈이다. 소프트 콘택트 렌즈는 하이드로겔 및 실리콘 탄성중합체 또는 하이드로겔로부터 제조되며, 하이드로겔은 실리콘 하이드로겔 및 플루오로하이드로겔을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 이들 하이드로겔은 경화 렌즈 내에서 서로 공유 결합되어 있는 소수성 및/또는 친수성 단량체를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "렌즈 중합체"라는 용어는 공중합체, 단독중합체 또는 상기 하이드로겔 및/또는 실리콘 탄성중합체의 혼합물을 의미한다.

<26> 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 모든 중량%는 존재하는 모든 성분의 중량을 기준으로 한 중량%를 의미한다.

<27> 보다 구체적으로 적합한 렌즈 중합체는 미국 특허 제5,710,302호, 국제공개공보 제WO 94/21698호, 유럽 특허 제406161호, 일본 공개특허공보 제2000-016905호, 미국 특허 제5,998,498호, 미국 특허원 제09/532,943호 및 미국 특허 제6,087,415호에 기재되어 있는 소프트 콘택트 렌즈 제형을 포함하고, 또한 다음으로 한정하려는 것은 아니지만, 에타필콘 A, 젠필콘 A, 레네필콘 A, 폴리마콘, 아쿠아필콘 A, 발라필콘 A 및 로트라필콘 A 등의 소프트 콘택트 렌즈 제형을 포함한다. 바람직한 렌즈 중합체는 미국 특허 제5,760,100호, 미국 특허 제5,776,999호, 미국 특허 제5,849,811호, 미국 특허 제5,789,461호, 국제공개공보 제WO 01/27174 A1호 및 미국 특허 제6,087,415호에서 제조한 바와 같은 에타필콘 A, 발라필콘 A 및 실리콘 하이드로겔을 포함한다. 이들 특허문헌은 여기에 포함되어 있는 하이드로겔 조성물에 대한 참고로 본원에서 인용된다. 상기 언급한 제형 및 본 발명의 헤테로사이클릭 화합물로부터 제조한 렌즈는 렌즈를 피복하는 데 사용되는 다수의 제제로 피복할 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제3,854,982호, 미국 특허 제3,916,033호, 미국 특허 제4,920,184호 및 미국 특허 제5,002,794호, 미국 특허 제5,712,327호 및 미국 특허 제6,087,415호와, 국제공개공보 제WO 01/27662호의 공정, 조성물 및 방법이 사용될 수 있으며, 당해 특허문헌은 이의 공정, 조성물 및 방법에 대한 참고로 본원에서 인용된다. 인용된 도료 특허 이외에도, 일단 형성되면 렌즈를 처리하는 기타 방법이 존재한다. 본 발명의 렌즈는 미국 특허 제5,453,467호, 미국 특허 제5,422,402호, 국제공개공보 제WO 93/00391호, 미국 특허 제4,973,493호 및 미국 특허 제5,350,800호에 기재된 방법에 의해 처리할 수 있으며, 당해 문헌의 기재사항은 전문이 참고로 인용된다.

<28> 하드 콘택트 렌즈는 폴리(메틸)메타크릴레이트, 규소 아크릴레이트, 플루오로아크릴레이트, 플루오로에테르, 폴리아세틸렌 및 폴리이미드의 중합체를 포함하나, 이들로 한정되지는 않으며, 이를 제조하는 대표적인 예는 일본 공개특허공보 제2000-10055호, 일본 공개특허공보 제6123860호 및 미국 특허 제4,330,383호에서 찾을 수 있다. 본 발명의 안내 렌즈는 공지된 물질을 사용하여 형성할 수 있다. 예를 들면, 당해 렌즈는 한정하려는 것은 아니지만, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리스티렌, 폴리카보네이트 등 및 이들의 배합물을 포함하는 경질 물질로부터 제조할 수 있다. 추가로, 한정하려는 것은 아니지만, 하이드로겔, 실리콘 물질, 아크릴 물질, 플루오로카본 물질 등 또는 이들의 배합물을 포함하는 가요성 물질을 사용할 수 있다. 통상적인 안내 렌즈는 국제공개공보 제WO 00/26698호, 제WO 00/22460호, 제WO 99/29750호, 제WO 99/27978호, 제WO 00/22459호 및 일본 공개특허공보 제2000-107277호에 기재되어 있다. 본원에서 언급한 모든 참조문헌은 전문이 참고로 인용된다.

<29> 헤테로사이클릭 화합물은 다수의 방법으로 선택된 중합체로 혼입시킬 수 있다. 예를 들면, 헤테로사이클릭 화합물(들)은 단량체 및/또는 예비중합체 혼합물(반응성 혼합물)로 분산시키거나 용해시킬 수 있으며, 이는 안과 장치를 형성하는 데 사용된다. 헤테로사이클릭 화합물은 처리 도중 선택된 반응성 혼합물 성분과 결합할 수 있는 중합 가능한 그룹을 함유하거나, 중합 가능한 그룹을 함유하지 않을 수 있다. 바람직한 중합 가능한 헤테로사이클릭 화합물은 렌즈 매트릭스로 또는 렌즈 표면으로의 당해 화합물의 공유 결합을 가능하게 하는 하나 이상의 에틸렌계 불포화 그룹을 갖는다. 적합한 에틸렌계 불포화 그룹으로는 메타크릴레이트, 아크릴레이트, 스티렌, 이들의 혼합물 등이 있다. 에틸렌계 불포화 그룹은 헤테로사이클릭 화합물에 직접 결합하거나, 개재하는 측쇄 또는 직쇄 알킬 쇄, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 그룹, 폴리에테르, 폴리아민, 폴리에스테르 등을 포함할 수 있다. 중합 가능한 그룹을 함유하지 않는 헤테로사이클릭 화합물은, 단량체가 중합되는 경우, 렌즈 재료 속에서 서로 얽히어 반투과 네트워크를 형성하게 된다.



- <30> 미생물 성장을 목적하는 수준으로 억제하지만 생성된 장치의 성능 특성(예를 들면, 모듈러스를 포함하지만 이에 한정되지는 않음)을 퇴화시키지 않는 양으로 헤테로사이클릭 화합물을 사용할 수 있다. 특정 양태에서는 약 1 내지 약 100,000ppm의 양이 요구되고, 약 1 내지 약 30,000ppm의 양이 바람직하며, 약 10 내지 약 25,000ppm의 양이 보다 바람직하다. 편리한 도구, 예를 들면, 혼합, 연마, 혼합 도중 온도와 압력의 조절을 사용하여 헤테로사이클릭 화합물을 반응 혼합물에 혼입할 수 있다. 헤테로사이클릭 화합물이 반응 혼합물에 혼입되면, 반응 혼합물은 공지된 기술을 사용하여 목적하는 장치를 형성하는 데 사용된다. 따라서, 장치가 렌즈인 경우, 반응 혼합물을 중합시켜 목적하는 렌즈 형상으로 성형 또는 주조하고, 블랭크로 성형 또는 주조한 다음, 목적하는 형상으로 가공할 수 있고, 이들 모두는 당해 분야에 공지되어 있는 편리한 조건을 사용한다.
- <31> 헤테로사이클릭 화합물을 안과 장치에 혼입하는 또 다른 방법은 중합된 헤테로사이클릭 화합물을 반응성 혼합물에 첨가하고 당해 혼합물을 상기한 바와 같은 장치로 형성하는 것이다. 이러한 방식으로 혼입할 수 있는 중합된 헤테로사이클릭 화합물은  $R^1$  내지  $R^7$  중의 적어도 하나로서 중합 가능한 에틸렌계 불포화 잔기, 바람직하게는 메타크릴레이트, 아크릴레이트, 메타크릴아미드, 스티릴, N-비닐 아미드, N-비닐 락탐, 비닐 카보네이트, 비닐 카바메이트, 말레이트 또는 푸마레이트를 포함한다. 당해 중합체는 다른 단량체, 예를 들면, N-비닐 피롤리돈, HEMA 등을 함유할 수 있다. 또한, 중합체는 매크로머로서 기능할 수 있도록 에틸렌계 불포화 잔기를 함유할 수 있다.
- <32> 헤테로사이클릭 화합물을 혼입시키는 또 다른 방법은 헤테로사이클릭 화합물을 안과 장치의 표면에 부착시키는 것이다. 이는 여러 방법으로 수행할 수 있다. 예를 들면, 중합 가능하거나 예비 중합된 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 헤테로사이클릭 피복 조성물을 형성하고, 안과 장치에 피복한 다음, 경우에 따라, 중합시키기에 충분한 조건으로 처리한다. 적합한 헤테로사이클릭 피복 조성물은 HEMA와 중합 가능한 헤테로사이클릭 화합물과의 공중합체를 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다. 헤테로사이클릭 화합물은 렌즈 중합체에 포함될 수 있고 렌즈에 피복될 수 있음을 주지해야 한다.
- <33> 피복 단계는 금형 이송(mold transfer), 침지 피복, 분무 피복, 포토 그래프팅 및 열 그래프팅 등으로 수행할 수 있다. 또는, 헤테로사이클릭 화합물을 습식 피니쉬 공정을 통해 안과 장치에 공유 결합시킬 수 있다[참조: 미국 특허 제6,077,319호, 이의 내용은 본원에서 참고로 인용된다].
- <34> 일반적으로, 피복 유효량의 피복물을 사용한다. 헤테로사이클릭 화합물 또는 헤테로사이클릭 아민 전구체 화합물의 피복 유효량은, 렌즈의 하나 이상의 표면과 접촉하는 경우, 표면에 목적하는 항미생물 특성을 부여하도록 표면을 피복시키기에 충분한 양이다. 피복물은 중합된 헤테로사이클릭 화합물 또는 중합된 헤테로사이클릭 아민 전구체 화합물로부터 제조된 단독중합체, 중합된 헤테로사이클릭 화합물 또는 중합된 헤테로사이클릭 아민 전구체 화합물과 기타 중합체, 예를 들면, 폴리HEMA, 폴리아크릴산, PVP 및 이들의 배합물과의 공중합체 등일 수 있다. 바람직한 피복 화합물은 콘택트 렌즈를 피복시키기에 적합하고 당해 기술 분야에 공지된 휘발성 용매에 용해시킬 수 있다. 항미생물 특성은 표면에 부착된 세균의 양 또는 렌즈에 부착된 세균의 성장 또는 이들 둘 다를 상당히 감소(약 25% 이상 감소)시키는 능력을 의미한다. 콘택트 렌즈의 경우, 일반적으로, 렌즈와 접촉되는 양은 약  $1\mu\text{g}$  내지 약  $10\text{mg}$ /렌즈, 바람직하게는 약  $10\mu\text{g}$  내지 약  $1\text{mg}$ /렌즈이다. 콘택트 렌즈당 생성되는 피복량은 약 50 내지 약  $1000\mu\text{g}$ 이다. 본 발명의 피복물은 헤테로사이클릭 화합물 또는 헤테로사이클릭 아민 전구체 화합물을 약  $1000\mu\text{g}$  포함한다.
- <35> 상기한 혼입방법에 있어서, 헤테로사이클릭 화합물을 이미 질소에 결합되어 있거나 그렇지 않은 염소 또는 브롬 원자와 함께 첨가할 수 있다는 사실을 주목해야 한다. 헤테로사이클릭 화합물이 하나 이상의 염소를 함유하지 않는 경우, 이러한 화합물을 장치에 혼입할 때에는, 헤테로사이클릭 화합물을 함유하는 장치를 적합한 염소 공급원과 접촉시켜 "충전"시켜야 할 필요가 있다. 적합한 염소 공급원은 어디든 수용액중 약 50,000ppm 이하의 차아염소산나트륨 또는 차아염소산칼슘, 약 수용액중의 10ppm 내지 1000ppm의 나트륨 디클로로이소시아누레이트 및/또는 트리클로로이소시아누린산 및 기타 N-클로로아민을 함유한다. 또한, 염소 공급원은 이로써 제한되는 것은 아니지만, 물, 탈이온수, 수성 완충액, 알코올, 폴리에테르, 글리콜 및 이들의 혼합물과 같은 액상 매질을 포함한다. 바람직한 매질로는 탈이온수 및 수성 완충액이 있다. 염소 농도가 증가함에 따라, 용액과의 접촉 시간은 단축된다는 사실을 주목해야 한다. 일단 장치가 충전(또는 재충전)되면, 안과학적으로 허용 가능한 식염수를 사용하여 세척하여 결합되지 않은 염소를 제거하여 장치를 바로 사용(또는 재사용)할 수 있도록 한다. 염소의 충전은 공정중 임의의 시점에서 수행될 수 있지만, 편리한 시점은 금형으로부터 분리하는 중에, 습윤 저장중에, 무수 저장된 렌즈의 수화중에 및 얼마간의 저장 또는 사용 기간후 별도의 단계로서 수행한다. 단일 장치, 및 특히 한개의 렌즈를 이의 항미생물 효과를 연장시키기 위해 여러회 재충전시킬 수 있다는



사실을 주목해야 한다.

- <36> 용어 "항미생물성", "미생물 활성의 저하" 및 "미생물 활성의 억제"란 세균 또는 기타 미생물의 안과 장치로의 부착 억제, 안과 장치에서의 세균 또는 기타 미생물의 성장 억제 및 안과 장치의 표면 또는 안과 장치로부터 확장된 환경내에서의 세균 또는 기타 미생물의 사멸과 같은 특성중 하나 이상을 나타내는 장치를 의미한다. 본 발명의 렌즈는 미생물 활성을 25% 이상 억제한다. 바람직하게는, 본 발명의 렌즈는 생존 세균 또는 기타 미생물을  $1-\log(\geq 90\%$  억제) 이상 감소시키고, 보다 바람직하게는 생존 세균 또는 기타 미생물을  $2-\log(\geq 99\%$  억제) 이상 감소시킨다. 이러한 세균 또는 기타 미생물로는 이로써 한정되는 것은 아니지만, 눈에서 발견되는 유기체, 특히 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 아칸타모에바(*Acanthamoeba*) 종, 스타필로쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 이. 콜라이(*E. Coli*), 스타필로쿠스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*) 및 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*)가 있다. 바람직하게는, 본 발명의 항미생물 렌즈는 투명 렌즈이며, 에타필콘 A, 겐필콘 A, 레네필콘 A, 폴리마콘, 아쿠아필콘 A, 발라필콘 A 및 로트라필콘 A로부터 형성된 것과 같은 렌즈에 필적하는 투명도를 갖는다.
- <37> 본 발명의 항미생물 렌즈의 이점은 다수이다. 임의의 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 렌즈 상의 세균 활동의 감소는 세균 부착과 관련된 불리한 반응의 발생을 감소시켜야 하는 것으로 믿어진다. 본 발명의 헤테로사이클릭 화합물은 세균을 사멸하기 위해 몸에서 생성되는 항미생물 물질인 소량의 HOC1의 서방출에 의해 미생물 활성을 감소시키는 것으로 믿어진다. 따라서, 본 발명의 렌즈는 미생물 활성에 대한 눈의 화학적 반응을 모방한다. 또한, 차아염소산은 세균에서 내성을 유도하지 않는 것으로 공지되어 있다. 추가로, 본 발명의 헤테로사이클릭 화합물의 할아민 잔기(N-X, 여기서, X는 Br 또는 Cl이다)는 세균과 직접적으로 상호작용하여 미생물 활성을 추가로 감소시키는 것으로 믿어진다.
- <38> 또한, 헤테로사이클릭 화합물은 렌즈의 수명 전반에 걸쳐 항미생물 활동을 제공하기 위해 '재충전'될 수 있다. 본 발명의 항미생물 렌즈는 에타필콘 A, 겐필콘 A, 레네필콘 A, 폴리마콘, 아쿠아필콘 A, 발라필콘 A 및 로트라필콘 A로부터 형성된 것과 같은 렌즈에 필적할 만한 투명도를 갖는다.
- <39> 또한, 본 발명은 중합체와 하나 이상의 헤테로사이클릭 아민 전구체(여기서, 수소는 염소 또는 브롬 이온으로 용이하게 대체될 수 있다)를 포함하는 항미생물 렌즈의 제조방법을 포함하고, 당해 방법은
- <40> 렌즈 중합체와 하나 이상의 헤테로사이클릭 아민 전구체를 포함하는 렌즈를 제조하는 단계(a) 및
- <41> 당해 렌즈를 염소 또는 브롬 공급원과 접촉시키는 단계(b)를 포함하거나, 이로 필수적으로 이루어지거나, 이로 구성된다.
- <42> 헤테로사이클릭 아민 전구체는 할로젠이 H로 대체되는 것을 제외하고는 상기한 헤테로사이클릭 화합물과 동일한 구조를 갖는다. 이의 제조방법은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 미국 특허 제6,162,452호에 일반적으로 기재되어 있으며, 이의 전문이 본원에 참고로 인용된다. 용어 렌즈 및 염소 또는 브롬 공급원은 전부 상기한 의미를 갖는다. 헤테로사이클릭 아민 전구체는 렌즈 중합체로 중합될 수 있고, 예비중합될 수 있으며, 반응 혼합물 속에 혼입된 후, 중합되어 중합체와 상호침투 네트워크를 형성하거나, 렌즈 중합체에 공유결합되거나 단량체 또는 중합체 또는 이들의 조합 형태로 렌즈 표면에 피복될 수 있으며, 이들 방법은 모두 위에 기재되어 있다.
- <43> 전형적으로, 접촉 단계는 약 120분 동안 수행하지만 시간의 범위는 약 1분 내지 약 4시간일 수 있고, 온도의 범위는 약 5℃ 내지 약 130℃이다. 접촉 단계 후에 렌즈를 다수 분획의 물로 세척하여, 완전히 염소로 충전되고 실질적으로 결합되지 않은 염소가 없는 렌즈를 수득한다.
- <44> 여전히, 추가로 본 발명은 렌즈 케이스 중합체 및 하나 이상의 N-Cl 또는 N-Br 결합을 포함하는 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물을 포함하거나, 이로 필수적으로 이루어지거나, 이로 구성된 렌즈 케이스를 포함한다. 용어 렌즈 케이스는 렌즈를 사용하지 않는 경우 렌즈를 보관하기 위한 공간이 배치되어 있는 용기를 언급한다. 당해 용어는 렌즈용 패키징을 포함하고, 여기서 패키징은 경화 후 렌즈가 저장되는 임의의 유니트를 포함한다. 상기 패키징의 예는 1회용 블리스터 팩 및 다용도 저장 케이스 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 용기는 렌즈를 보관하는 외부 용기, 덮개 및 용기 내부의 챔버내에서 렌즈를 지탱하는 렌즈 바스켓과 같은 여러 부품으로 구성될 수 있다. 헤테로사이클릭 화합물은 이들 부품내에 혼입될 수 있지만, 바람직하게는 렌즈 용기 또는 렌즈 바스켓에 혼입된다.
- <45> 적합한 렌즈 케이스 중합체는 열가소성 중합체성 재료(예를 들어, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리올레핀, 예를 들면, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 이들의 공중합체 등); 폴리에스테르, 폴리우레탄; 아크릴 중합체(예를 들어, 폴리아크릴레이트 및 폴리메타크릴레이트); 및 폴리카보네이트 등을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 단

일 유니트로서 통상적인 기술을 사용하여 제조되거나 성형될 수 있다.

- <46> 헤테로사이클릭 화합물은 본 발명의 항미생물 렌즈로 혼입되는 것과 동일한 방식으로 렌즈 용기에 혼입될 수 있다. 보다 특히, 헤테로사이클릭 화합물은 또 다른 성분의 제형과 배합(중합 가능한 화합물로서 또는 중합 불가능한 화합물로서)되고 성형되고 경화된다. 바람직하게는, 헤테로사이클릭 화합물은 약 0.01 내지 약 10.0중량%(초기 단량체 혼합물을 기준으로), 보다 바람직하게는 약 0.01 내지 약 1.5중량%로 임의의 또는 모든 렌즈 케이스 성분에 존재한다. 이러한 환경에 렌즈를 저장함으로써 당해 렌즈상의 세균 성장을 억제하고 세균 증식에 의해 발생하는 역효과를 억제한다. 이러한 렌즈 케이스의 또 다른 예는 본원에 개시된 콘택트 렌즈를 수용하는 블리스터 팩에 대한 참고로 본원에 인용되어 있는 미국 특허 제6,029,808호에서 찾아볼 수 있는 렌즈 케이스이다.
- <47> 또한, 본 발명은 안내 또는 눈 상에서 사용하기 위해 중합체 및 하나 이상의 N-Cl 또는 N-Br 결합을 포함하는 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 항미생물 렌즈를 제공함을 포함하거나, 이로 필수적으로 이루어지거나, 이로 구성된, 포유동물의 눈에서의 미생물 생성과 관련된 부작용을 감소시키는 방법을 포함한다.
- <48> 용어 렌즈, 항미생물성, 렌즈,  $R^1-R^7$  모두는 상기한 의미 및 바람직한 범위를 갖는다. "미생물 생성과 관련된 부작용"이라는 구절은 안구 염증, 콘택트 렌즈 관련된 말초 궤양, 콘택트 렌즈 관련된 안충혈, 침윤성 각막염 및 미생물성 각막염을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- <49> 본 발명을 설명하기 위해, 다음의 실시예를 포함한다. 이들 실시예는 본 발명을 한정하지 않는다. 이들은 단지 본 발명을 실시하는 방법을 제시하기 위한 것이다. 콘택트 렌즈 분야의 숙련가뿐만 아니라 다른 분야의 전문가들은 본 발명을 실시하는 다른 방법을 찾아낼 수 있다. 그러나, 이들 방법은 본 발명의 범주내에 있는 것으로 간주된다.
- <50> 약어
- <51> 다음의 약어가 실시예에서 사용된다.
- <52> 블루 HEMA = 실시예 4 또는 미국 특허 제5,944,853호에 기재되어 있는 바와 같은 반응성 블루 넘버 4와 HEMA와의 반응 생성물
- <53> CGI 1850 = 1-하이드록시사이클로헥실 페닐 케톤과 비스 (2,6-디메틸옥시벤조일)-2,4,4-트리메틸펜틸 포스핀 옥사이드와의 1:1(w/w) 혼합물
- <54> DI 수 = 탈이온수
- <55> D30 = 3,7-디메틸-3-옥탄올
- <56> DMA = N,N-디메틸아크릴아미드
- <57> HEMA = 하이드록시에틸 메타크릴레이트
- <58> IPA = 이소프로필 알콜
- <59> mPDMS = 모노-메타크릴옥시프로필 말단 폴리디메틸실록산(MW 800-1000)
- <60> Norbloc = 2-(2'-하이드록시-5-메타크릴릴옥시에틸페닐)-2H-벤조트리아졸
- <61> ppm = 건조 렌즈 그램당 샘플 백만 마이크로그램당 부
- <62> PVP = 폴리비닐피롤리돈(K 90)
- <63> TBACB = 테트라부틸 암모늄-m-클로로벤조에이트
- <64> TEGDMA = 테트라에틸렌글리콜 디메타크릴레이트
- <65> THF = 테트라하이드로푸란
- <66> TRIS = 트리스(트리메틸실록시)-3-메타크릴옥시프로필실란
- <67> TMI = 디메틸 메타-이소프로페닐 벤질 이소시아네이트

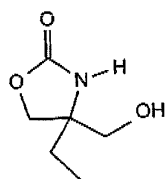
- <68> w/w = 중량/총 중량
- <69> 사용하기 위해 다음 조성물을 제조한다:
- <70> 포장 용액
- <71> 충전액은 탈이온수 중에 다음 성분을 함유한다:
- <72> 붕산나트륨[1330-43-4](제조원: Mallinckrodt) 0.18중량%
- <73> 붕산[10043-35-3](제조원: Mallinckrodt) 0.91중량%
- <74> 염화나트륨[7647-14-5](제조원: Sigma) 0.83중량%
- <75> 에틸렌디아민테트라아세트산[60-00-04](EDTA)(제조원: Aldrich) 0.01중량%

- <76> 인산염 완충 염수(PBS)
- <77> PBS는 탈이온수 중에 다음 성분을 함유한다:
- <78> 염화나트륨[7647-14-5](제조원: Sigma) 0.83중량%
- <79> 제1 인산나트륨[10049-21-5](제조원: Sigma) 0.05중량%
- <80> 제2 인산나트륨[7782-85-6](제조원: Sigma) 0.44중량%

- <81> 특수 포장 용액(SPS)
- <82> SPS는 탈이온수 중에 다음 성분을 함유한다:
- <83> 붕산나트륨[1330-43-4](제조원: Mallinckrodt) 0.18중량%
- <84> 붕산[10043-35-3](제조원: Mallinckrodt) 0.91중량%

- <85> 실시예 1
- <86> 4-하이드록시메틸-4-에틸-2-옥사졸리디논의 제조
- <87> 자기 교반 막대가 장착된 100ml들이 환저 플라스크에 2-아미노-2-에틸-1,3-프로판디올(Aldrich lot 10129PN, 80% w/w, 17.12g, 0.115mol), 나트륨 메톡사이드(Aldrich lot 906641, 0.100g, 0.0019mol) 및 디에틸 카보네이트(Aldrich lot 10113EU, 17.5ml, 0.144mol)을 가하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기 및 질소 유입구를 설치하고, 내용물을 48시간 동안 환류시켰다. 이어서, 환류 응축기를 증류 응축기로 대체하고, 반응물중에 부산물로서 형성된 에탄올을 증류 제거하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 100ml로 증류시킨 다음, 디에틸 에테르 400ml에 부었다. 격렬하게 교반한 후, 형성된 침전물을 여과시키고 디에틸 에테르(2 × 50ml)로 세척하고 건조시켜 백색 고체(14.4g, 수율: 86.3%)를 수득하였다. 구조(화학식 2)를 <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 데이터를 통해 확인하였다.

## 화학식 2



<88>

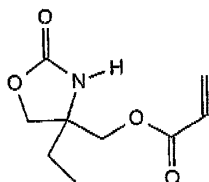
<89> 4-하이드록시메틸-4-에틸-2-옥사졸리디논

<90> 실시예 2

<91> 4-아크릴옥시메틸-4-에틸-2-옥사졸리디논의 제조

<92> 자기 교반 막대가 장착된 100ml의 환저 플라스크에 4-하이드록시메틸-4-에틸-2-옥사졸리디논(3.10g, 21.4mmol) 및 메틸렌 클로라이드(Aldrich, A.C.S. 시약 등급) 40ml를 가하였다. 아크릴로일 클로라이드(Aldrich lot 14328B0, 1.80ml, 22.2mmol)를 시린지를 통해 가하였다. 반응 플라스크에 환류 응축기 및 질소 유입구를 설치하고, 내용물을 환류시켰다. 20시간 후, 아크릴로일 클로라이드 0.45ml를 추가로 가하고, 반응물을 4시간 동안 추가로 환류시켰다. 회전 증발기를 사용하여 용매를 진공하에 제거하여, 담황색 오일을 수득하고, 이를 메틸렌 클로라이드 50ml에 용해시키고 0.1N NaOH(3 × 50ml) 및 포화 염화나트륨 용액(1 × 50ml)으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고, 회전 증발기를 사용하여 당해 용매를 진공하에 제거하여, 투명한 담황색 오일(2.96g, 69.5% 수율)을 수득하였다. 구조(화학적식 3)를  $^1\text{H}$  NMR 및  $^{13}\text{C}$  NMR 데이터를 통해 확인하였다.

### 화학적식 3



<93>

<94> 4-아크릴옥시메틸-4-에틸-2-옥사졸리디논

<95> 실시예 3

<96> 주위 온도에서 질소하에 건조 박스 속에 수용된 건조 용기에, 비스(디메틸아미노)메틸실란 30.0g(0.277mol), TBACB의 1M 용액 13.75ml(무수 THF 1000ml중의 TBACB 386.0g), p-크실렌 61.39g(0.578mol), 메틸 메타크릴레이트 154.28g(1.541mol)(개시제를 기준으로 하여 1.4당량), 2-(트리메틸실록시)에틸 메타크릴레이트 1892.13g(9.352mol)(개시제를 기준으로 하여 8.5당량) 및 THF 4399.78g(61.01mol)을 가하였다. 열전쌍 및 응축기가 장착된 무수 상태의 3구 환저 플라스크(모두 질소 공급원에 연결되어 있음)에, 건조 박스에서 제조된 상기 혼합물을 충전시켰다.

<97> 교반하고 질소로 퍼징하면서, 반응 혼합물을 15℃로 냉각시켰다. 용액이 15℃에 도달한 후, 1-트리메틸실록시-1-메톡시-2-메틸프로펜 191.75g(1.100mol)(1당량)을 반응 용기내로 주입하였다. 반응물을 약 62℃까지 발열되도록 한 다음, 무수 THF 11 ml중의 TBACB 154.4g의 0.40M 용액 30ml를 반응물의 잔여물 속에 계량하여 넣었다. 반응 온도가 30℃에 이르고 계량을 개시한 후, 467.56g(2.311mol)의 2-(트리메틸실록시)에틸 메타크릴레이트(개시제를 기준으로 하여 2.1당량), 3636.6g(3.463mol)의 n-부틸 모노메타크릴옥시프로필 폴리디메틸실록산(개시제를 기준으로 하여 3.2당량), 3673.84g(8.689mol)의 TRIS(개시제를 기준으로 하여 7.9당량) 및 20.0g의 비스(디메틸아미노)메틸실란의 용액을 가하였다.

<98> 혼합물을 약 38 내지 42℃로 발열시키고, 이어서 30℃로 냉각시켰다. 그때, 10g(0.076mol)의 비스(디메틸아미노)메틸실란, 154.26g(1.541mol)의 메틸 메타크릴레이트(개시제를 기준으로 하여 1.4당량) 및 1892.13g(9.352mol)의 2-(트리메틸실록시)에틸 메타크릴레이트(개시제를 기준으로 하여 8.5당량)의 용액을 가하고, 혼합물을 다시 약 40℃로 발열시켰다. 반응 온도를 약 30℃로 낮추고, 2꺽런의 THF를 가하여 점도를 감소시켰다 439.69g의 물, 740.6g의 메탄올 및 8.8g(0.068mol)의 디클로로아세트산의 용액을 가하고, 혼합물을 4.5 시간 동안 환류시켜 HEMA 상의 보호 그룹을 탈차단시켰다. 이어서, 휘발성 물질을 제거하고, 110℃의 증기 온도가 도달할 때까지 톨루엔을 가하여 물을 제거하였다.

<99> 반응 플라스크를 약 110℃로 유지시키고, 443g(2.201mol)의 TMI와 5.7g(0.010mol)의 디부틸주석 디라우레이트의 용액을 가하였다. 혼합물을 이소시아네이트 피크가 IR에 의해 사라질 때까지 반응시켰다. 톨루엔을 감압하여

증발시켜 회백색의 무수 왁스상 반응성 단량체를 수득하였다. 매크로머를 약 2:1의 아세톤 대 매크로머 중량비로 아세톤에 넣었다. 24시간 후, 물을 가하여 매크로머를 침전시키고, 매크로머를 45 내지 60℃에서 20 내지 30시간 동안 진공 오븐을 사용하여 여과 건조시켰다.

#### <100> 실시예 4

<101> 3,7-디메틸-3-옥탄올 20부와 표 1에 나타난 양의 표 1에 나타난 성분들 80부를 가하여 반응 혼합물을 형성시켰다. 구체적으로, 다음 순서로 매크로머, Norbloc 7966, 희석제, TEGDMA, HEMA, DMA, TRIS 및 mPDMS를 갈색 플라스크에 가하였다. 이들 성분들을 90 내지 180분 동안 50 내지 55℃에서 170 내지 300rpm에서 혼합하였다. 혼합을 유지하면서, 블루 HEMA를 가하고 성분들을 추가로 20 내지 75분 동안(50 내지 55℃, 170 내지 300rpm에서) 혼합하였다. 혼합하면서, PVP를 가하고 혼합물을 추가로 20 내지 140분 동안(50 내지 55℃, 170 내지 300rpm에서) 교반하였다.

#### 표 1

성분	중량%
매크로머(실시예 3)	17.98
TRIS	14
DMA	26
mPDMS	28
NORBLOC	2
TEGDMA	1
HEMA	5

<103> 위의 단량체 혼합물 10g에, 4-아크릴옥시메틸-4-에틸-2-옥사졸리디논(위의 실시예 2에서 제조된 바와 같이) 209.7mg, CGI 1850(시바 로트 번호 2W419S) 80mg, 및 아세트산 100mg(피셔 사이언티크 로트 번호 983683)을 가하였다. 위의 혼합물을 기계적으로 1시간 동안 50℃에서 교반시켜 성분들을 균질화시켰다. 위의 단량체 혼합물을 30분 동안 진공하에서 탈기시키고, 필립스 TL03 램프하에서 30분 조사와 함께 토파스(Topas) 지환축 공중합체(제조원: Ticona, 등급 5013)(전면 곡면, 배율-0.50D) 및 (후면 곡면) 프레임을 사용하여, 질소 박스내에서 60 내지 65℃에서 렌즈를 제조하는 데 사용하였다. 단량체 혼합물 및 위의 프레임을 질소 박스내에서 10분 동안 평형화시킨 후 조립하였다. 경화된 렌즈를 손으로 주형으로부터 분리하고, 각각 IPA(제조원: Mallinckrodt, AR (ACS) 등급) 및 탈이온수(DI)의 60:40 혼합물 150ml에 침지시켰다. 분리한 렌즈를 IPA 100ml로 옮긴 후 하기와 같이 IPA의 양을 탈이온수로 감소시켰다: i) 75:25(IPA:탈이온수) 100ml, ii) 50:50(IPA:탈이온수) 100ml, iii) 25:75(IPA:탈이온수) 100ml, iv) 탈이온수 100ml, v) 탈이온수 100ml, vi) 탈이온수 100ml, vii) 탈이온수 100ml 및 viii) 탈이온수 100ml. 상기 렌즈를 교체 간에 20분 동안 평형화되도록 하였다. 마지막 탈이온수 세척한 렌즈를 신선한 탈이온수 100ml에 저장하였다.

#### <104> 실시예 5

<105> 하이드로겔 블렌드를 다음 단량체 혼합물, 즉 매크로머(실시예 3) 17.98%, mPDMS 28.0%, TRIS 14.0%, DMA 26.0%, HEMA 5.0%, TEGDMA 1.0%, PVP 5.0%, Norbloc 2.0%, 아세트산 1.25%, CGI 1850 1.0% 및 블루 HEMA 0.02%로부터 제조하고(모든 양은 배합물의 총 중량의 중량%로서 계산하였다); 앞의 성분 혼합물 80중량%를 희석제 D30 20중량%로 추가로 희석시켰다. 단량체 혼합물을 진공하에 55℃의 온도에서 적어도 30분 동안 탈기시켰다. 단량체 혼합물을 토파스[제조원: Ticona, 등급 5013] 전면 곡면 및 폴리프로필렌[제조원: Fina, 등급 EOD 00-11] 후면 곡면을 사용하여 렌즈를 제조하는 데 사용하였다. 렌즈를 70 ±5℃에서 12 내지 15분 동안 질소 대기(0.5% O<sub>2</sub> 미만) 속에서 가시광선 필립스 TL-03 전구하에 경화시켰다.

<106> 경화된 렌즈를 탈형시킨 다음, IPA 탈이온수 혼합물을 사용하여 이형, 침출 및 수화시켰다. 렌즈를 미생물 시험에서 사용하기 위해 포장 용액 속에서 오토클레이빙하였다.

#### <107> 실시예 6

<108> 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조한 5개의 렌즈와 묽은 차아염소산나트륨 용액[클로록스(Clorox)<sup>TM</sup> 표백제



(NaOCl 5.25%) 1부 및 DI 수 99부] 25ml를 자 롤러(jar roller) 상의 자 속에서 2시간 동안 롤링함으로써 렌즈를 당해 용액으로 처리하였다. 당해 용액을 경사여과하고, 자 롤러 상에서 렌즈를 롤링함으로써 렌즈를 탈이온수(3 x 30ml)로 세척하였다.

<109> 렌즈를 특수 포장 용액 속에서 (121℃에서 30분 동안) 오토클레이빙하였다.

<110> 오토클레이빙한 렌즈를 다음 방법을 사용하여 슈도모나스 아에루기노사(P. aeruginosa)에 대한 효능을 분석하였다. 슈도모나스 아에루기노사, ATCC# 15442[미들랜드주 록빌에 소재하는 ATCC(American Type Culture Collection)]의 배양액을 트립트 소이 배지(tryptic soy medium) 속에서 밤새 성장시켰다. 세균 접종물을 제조하여 약  $1 \times 10^6$  콜로니 형성 단위/mL(cfu/mL)의 최종 농도를 발생시켰다. 3개의 콘택트 렌즈를 인산염 완충염수(PBS, pH = 7.4 +/- 0.2)로 세정하여 잔류하는 포장 용액을 제거하였다. 각각의 세정한 콘택트 렌즈를 2mL의 세균 접종물과 함께 멸균 유리 바이알에 넣고, 이것을 진탕 배양기(100rpm)에서 2시간 동안  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 회전시켰다. 각각의 렌즈를 유리 바이알로부터 꺼내고 PBS로 세척하여 헐겁게 결합된 세포를 제거하고 1mL의 PBS를 함유하는 24-웰 미세적정 판의 각각의 웰에 넣고, 추가로 진탕 배양기에서 22시간 동안  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 회전시켰다. 각각의 렌즈를 다시 PBS로 세정하여 헐겁게 결합된 세포를 제거하고, 0.05%(w/v) 트윈(Tween)<sup>TM</sup> 80을 함유하는 PBS 10mL에 넣은 후, 2000rpm에서 3분 동안 와동시키고 원심력을 사용하여 렌즈에 대한 잔류 세균의 부착을 억제시켰다. 수득된 상등액에서 생존 세균의 수를 세고 3개의 렌즈에 부착된 검출 가능한 생존 세균 결과의 평균을 구하여 아래의 표 2에 나타내었다. 특정 포장 용액 속에서 오토클레이브 처리한 실시예 4의 렌즈를 미생물 시험의 대조군으로서 사용하였다.

표 2

<111>

실시예 번호	Log CFU <sup>1</sup>	Log 감소
4	5.84	대조군
6	5.07	0.77
CFU <sup>1</sup> = 콜로니 형성 단위		

<112> 따라서, N-할라민을 함유하는 렌즈는, 할라민 전구체를 함유하는 렌즈에 대하여, 미생물 부착에 있어서 0.77의 로그 감소를 나타낸다.

<113> 실시예 7

<114> 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조한 6개의 렌즈와 묶은 차아염소산나트륨 용액[클로록스(Clorox)<sup>TM</sup> 표백제 (5.25% NaOCl) 10부 및 탈이온수 90부] 100mL를 2.5시간 동안 자 롤러(jar roller) 상의 자 속에서 롤링함으로써 렌즈를 당해 용액으로 처리하였다. 이어서, 용액을 경사여과하고, 자 롤러 상에서 렌즈를 롤링함으로써 렌즈를 탈이온수(3×100mL)로 세척하되, 첫번째 세척의 경우 1시간 동안 수행하고 이후의 세척은 2시간 동안 수행하였다. 렌즈를 특수 포장 용액 속에서 오토클레이브 처리하고 실시예 6에 기재된 방법을 사용하여 효능을 분석하였다. 실시예 5에 따라 제조한 렌즈(전구체를 함유하지 않음)를 대조군으로서 사용하였다. 결과는 아래의 표 3에 나타내었다.

표 3

<115>

실시예 번호	Log CFU	Log 감소
5	5.96	대조군
7	4.41	1.55

<116> 따라서, N-할라민 함유 렌즈는 할라민 비함유 렌즈에 대해 1.55의 Log 감소를 나타낸다.

<117> 실시예 4(N-할라민 전구체)와 실시예 5(할라민 전구체 아님)에 대한 "Log CFU" 측정값 사이에는 큰 차이가 없으므로, N-할라민 전구체 그 자체의 혼입은 렌즈에 항미생물성을 제공하지 못한다.

<118> 실시예 6 및 실시예 7을 비교하니, 렌즈 처리에 사용되는 차아염소산나트륨 용액의 농도를 증가시키면 효능이 향상될 수 있음(세균 부착 감소)이 드러났다.

**발명의 효과**

<119> 본 발명의 하나 이상의 N-Cl 및/또는 N-Br 결합을 포함하는 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물과 중합체를 포함하는 렌즈는 세균 또는 기타 미생물의 성장 및/또는 부착을 억제하고 광학 투명도가 충분하다.