(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월13일
(11) 등록번호 10-2612306
(24) 등록일자 2023년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/5575* (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01) *A61K 38/28* (2006.01)
A61K 47/32 (2017.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0051 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0023674(분할)
(22) 출원일자 2023년02월22일
심사청구일자 2023년02월22일
(65) 공개번호 10-2023-0081995
(43) 공개일자 2023년06월08일
(62) 원출원 특허 10-2021-0168112
원출원일자 2021년11월30일
심사청구일자 2021년11월30일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020210036288 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
(주)네오비젼
경기도 용인시 기흥구 흥덕중앙로 120, 1705호(영덕동, 유타워)
중앙대학교 산학협력단
서울특별시 동작구 흑석로 84 (흑석동)
(72) 발명자
김경화
경기도 수원시 영통구 센트럴파크로 6, 103동 4202호(하동, 힐스테이트 광교)
김귀배
경기도 용인시 기흥구 동백2로 11, 4204동 1303호(중동, 어은목마을 벽산블루밍아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인다울

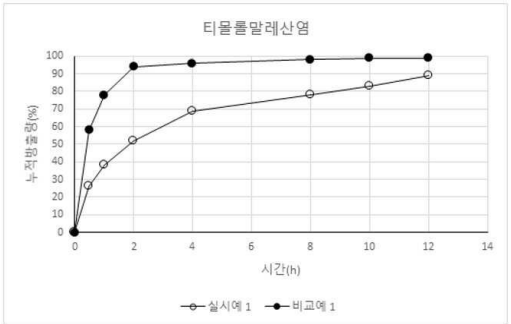
전체 청구항 수 : 총 7 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 안구에 착용 가능하도록 구면을 갖는 외측 렌즈, 상기 외측 렌즈의 하부에 위치하는 내측 렌즈, 및 상기 외측 렌즈와 내측 렌즈 사이에 내재되고 눈에 사용 가능한 약물과 약물의 안정한 분산을 달성하기 위한 주고분자 및 약물의 방출을 조절하기 위한 조절고분자로 이루어진 고분자 필름으로 구성된 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법으로서, 상기 제조방법은 약물의 용해도 및 분자량에 따라 주고분자 및 조절고분자를 선택하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따르면 본 발명에 따른 콘택트렌즈를 구성하는 고분자 필름에서의 주고분자 및 조절고분자를 약물의 용해성 및 분자량에 따라 선택하여 콘택트렌즈를 제조함으로써 약물의 방출속도 및 방출 양의 조절이 가능하여 약물을 일관되게 전달할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/5575 (2013.01)
A61K 38/179 (2013.01)
A61K 38/28 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 47/42 (2013.01)
(72) 발명자
이재휘
서울특별시 용산구 이촌로 174(이촌동, 동부센트레빌아파트) 101동 1503호
고병현
서울시 동작구 상도로 45길 72 302호

명 세 서

청구범위

청구항 1

안구에 착용 가능하도록 구면을 갖는 외측 렌즈, 상기 외측 렌즈의 하부에 위치하는 내측 렌즈, 및 상기 외측 렌즈와 내측 렌즈 사이에 내재되고 눈에 사용 가능한 약물과 약물의 안정한 분산을 달성하기 위한 주고분자 및 약물의 방출을 조절하기 위한 조절고분자로 이루어진 고분자 필름으로 구성된 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법으로서,

상기 제조방법은 약물의 용해도 및 분자량에 따라 주고분자 및 조절고분자를 선택하는 단계를 포함하고,

상기 단계는 하기 기준에 따라 수행되는 것을 특징으로 하는 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법.

1) 상기 약물의 용해도가 1mg/ml 내지 200mg/ml인 티몰롤말레산염 및 인슐린 중 하나 이상의 약물일 경우, 주고분자는 폴리하이드록시에틸메타아크릴렐이트, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리비닐 알코올, 폴리아크릴산, 히알루론산, 알긴산, 폴록사머 및 젤라틴으로 구성된 군으로부터 선택하고, 조절고분자는 셀룰로오스, 아세트산 셀룰로오스, 나이트로 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 콜라겐, 폴리아마이드, 폴리에틸렌, 폴리메타아크릴레이트, 폴리메틸메타아크릴레이트, 폴리비닐클로라이드 및 폴리이소부텐으로 구성된 군으로부터 선택하며,

약물의 분자량이 35g/mol 내지 1,000g/mol인 티몰롤말레산염일 경우 상기 주고분자들 중에서 85,000 내지 1,500,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택하고, 약물의 분자량이 1,000g/mol 초과 150,000g/mol 이하인 인슐린일 경우 상기 주고분자들 중에서 1,000g/mol 내지 80,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택하거나,

2) 상기 약물의 용해도가 0.01mg/ml 내지 1 mg/ml 미만인 로라타딘염산염 및 사이클로스포린 중 하나 이상의 약물일 경우, 주고분자는 셀룰로오스, 아세트산 셀룰로오스, 나이트로 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 콜라겐, 폴리-아마이드, 폴리에틸렌, 폴리메타아크릴레이트, 폴리메틸메타아크릴레이트, 폴리비닐클로라이드 및 폴리-이소부텐으로 구성된 군으로부터 선택되고, 조절고분자는 폴리하이드록시에틸메타아크릴렐이트, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리비닐알코올, 폴리아크릴산, 히알루론산, 알긴산, 폴록사머 및 젤라틴으로 구성된 군으로부터 선택되고,

약물의 분자량이 35g/mol 내지 1,000g/mol인 로라타딘염산염일 경우 상기 주고분자들 중에서 25,000g/mol 내지 150,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택하고, 약물의 분자량이 1,000g/mol 초과 150,000g/mol 이하인 사이클로스포린인 경우 상기 주고분자들 중에서 1,000g/mol 내지 20,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 주고분자 및 조절고분자의 혼합비율은 1: 0.05~0.3 중량비인 것인, 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 약물은 고분자 필름 원료 총 중량 대비 0.1 내지 5 중량% 포함되는 것인, 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 고분자 필름은 가소제를 더 포함하는 것인, 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 고분자 필름은 상기 약물의 용해도가 1mg/ml 내지 200mg/ml일 경우 친수성 가소제를 포함하고, 약물의 용해도가 0.01mg/ml 내지 1mg/ml 미만일 경우 소수성 가소제를 포함하는 것인, 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 친수성 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 소르비톨, 디아세틴, 트리아세틴, 트라이에틸 시틀산염, 트라이에틸 인산염, 트라이메틸 인산염, 디에틸 타타르산염, 에틸렌 글리콜 모노아세테이트, 에틸렌 글리콜 디아세테이트 및 벤질 벤조에이트로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것인, 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 소수성 가소제는 식물성 유지, 지방산, 올레산, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드, 아세틸레이티드 모노글리세라이드, 디부틸세바스산염, 아세틸트리에틸 시트르산염, 아세틸부틸 시트르산염 및 트리부틸 시트르산염으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것인, 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 안구에 착용 가능하도록 구면을 갖는 외측 렌즈, 상기 외측 렌즈의 하부에 위치하는 내측 렌즈, 및 상기 외측 렌즈와 내측 렌즈 사이에 내재되고 눈에 사용 가능한 약물과 약물의 안정한 분산을 달성하기 위한 주고분자 및 약물의 방출을 조절하기 위한 조절고분자로 이루어진 고분자 필름으로 구성된 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법으로서, 상기 제조방법은 약물의 용해도 및 분자량에 따라 주고분자 및 조절고분자를 선택하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 안구건조증 등과 같은 흔한 질환부터 망막염, 황반변성과 같은 망막질환과 각막질환, 결막질환, 포도막질환, 녹내장, 백내장 및 당뇨망막증을 앓는 안질환(eye disease) 환자가 매년 꾸준히 증가하고 있다. 안질환의 치료에 사용되는 약물의 제형으로는 크게 용액 또는 현탁액 형태의 점안액과 크림 또는 겔 형태의 점안 연고로 분류되어 보편적으로 이용되고 있다.

[0004] 점안액은 눈으로 약물을 투여하는 제형으로서 대부분의 안과계 약물은 점안액의 형태로 투여된다. 그러나 점안액 한 방울의 부피는 결막낭의 부피보다도 커서 점안하자마자 흘러내려 약물 작용을 효과적으로 나타내기 어려울 뿐 아니라 약효 지속시간이 매우 짧다. 점안액은 지시된 용량을 투여하더라도 투여량 대비 치료에 사용되는 약물의 양을 정확히 측정하기 어려워 치료 용량보다 더 투여하거나 덜 투여하는 일이 빈번하다. 점안연고는 점안액에 비해 약물이 눈에 체류하는 시간을 늘릴 수 있으나 연고제의 특성상 정확한 양을 투여하기 어렵고 점안

연고 투여 후 상당시간 눈의 시야를 가리기 때문에 주간에 점안 연고를 사용하는 것은 매우 불편하다. 또한, 연고제 투여 후 눈 주위로 연고제가 흘러내려 미관에 좋지 않고 연고기제가 바셀린 등 수불용성 기제로 구성되어 있어 연고제를 세척하기에도 매우 불편하다.

[0005] 종래에 상기와 같은 문제점을 해소하기 위하여 콘택트렌즈 플랫폼을 이용한 약물 전달 렌즈 기술이 제안되고 있다. 구체적으로, 한국등록특허 제2117260호는 녹내장 치료용 약물을 포함하는 콘택트렌즈에 관한 것으로, 약물을 포함하는 담지부가 렌즈 내부로 함입된 구조로 이루어져 있으며, 상기 콘택트렌즈를 착용 시 녹내장에 의해 발생하는 활성산소에 의해 렌즈에 탑재된 약물이 반응하여 선택적으로 방출되는 기술에 관한 것이다. 한국공개특허 제2019-0035353호는 안구질환 치료용 콘택트렌즈에 관한 것으로, 콘택트렌즈에 약물 흡수를 도와주는 메틸기를 포함하는 펜텐산계 단량체를 포함함으로써 렌즈에 약물의 담지를 용이하게 하는 기술에 관한 것이다. 상분리 방법으로 제조된 약물을 함유하는 하이드로젤 약물 콘택트렌즈의 제조방법에 관한 한국공개특허 제2019-0118254호는 상분리 방법으로 제조된 약물 입자와 결합된 하이드로젤 고분자를 이용하여 렌즈를 제조하는 기술에 관한 것이다. 그러나 상기 종래 기술들의 콘택트렌즈는 약물이 렌즈 내부에 내장되어 있기 때문에, 즉 약물을 렌즈를 제조하기 위한 원료와 혼합한 혼합물을 이용하여 렌즈를 제조하기 때문에 콘택트렌즈를 제조하기 위하여 물에 침적하여 소프트화 시키는 과정에서 약물이 손실되는 문제점이 있으며, 안구에 적용하였을 때 약물의 과다 방출로 인한 약물의 지속적인 방출이 어려워 충분한 효과를 낼 수 없다는 문제점이 있다.

[0006] 이에 따라, 정확한 약물 양을 정해진 시간 동안 일정하게 방출하여 정해진 약물을 일관되게 전달하면서도 시야를 가리지 않고 정상적인 생활을 영위하게 할 수 있는 새로운 치료시스템의 개발이 절실히 요구된다.

[0007] 한편, 콘택트렌즈는 일반적으로 함수를 하지 않는 하드렌즈와 물에 함수 후 착용하는 소프트렌즈로 나누어진다. 하드렌즈는 폴리메틸메타아크릴레이트(polymethylmetaacrylate) 또는 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(Cellulose Acetate Butyrate)로 제조하며, 렌즈 자체의 산소 투과도가 낮고 유연성이 떨어지기에 착용 시 안구에 부담을 주어 장시간 착용이 어렵다는 문제가 있다. 소프트렌즈는 실리콘과 같은 소수성 고분자 또는 하이드록시에틸 메트아크릴산(hydroxyethyl methacrylate), 메틸 메타아크릴레이트(methyl methacrylate), 비닐피롤리돈(vinylpyrrolidone), 에틸렌글리콜 다이메타크릴레이트(ethylen eglycol dimethacrylate) 등과 같은 친수성 고분자를 사용하여 제조한다. 실리콘으로 제조한 소프트렌즈는 가격이 비싸며, 일반적인 소프트렌즈보다 유연성이 떨어지기에 여전히 착용 시 안구에 부담을 줄 수 있는 문제가 있다. 또한, 단백질 및 지질과 흡착하여 착용 후 안구 내에 침착물을 남겨 염증 반응 및 시야 흐림을 일으킬 수 있다. 상기와 같은 콘택트렌즈의 단점으로 인하여 약물이 담지된 콘택트렌즈는 모든 환자에게 적용이 어렵다는 한계가 있다.

[0008] 상기와 같은 문제점을 해소하면서 새로운 치료시스템의 요건을 갖춘 약물 전달 시스템으로서 콘택트렌즈를 이용하기 위하여 활발히 연구되고 있으나, 여전히 콘택트렌즈에 탑재되는 약물의 탑재 효율 및 방출 효율을 증가시키기 어려울 뿐 아니라 눈이라는 조직의 특성상 개발이 저조하다.

[0009] 종래에 약물의 지속적인 방출을 가능하게 하고, 인체의 내부조직에 직접 접촉하여 안질환을 치료하기 위한 약물 전달 시스템으로 약물전달 필름 제형이 개발된 바 있다. 구체적으로, 한국등록특허 제0515479호는 안질환 치료용 약물전달필름 및 그 제조방법에 관한 것으로, 키토산 및 글리세롤 혼합물에 약물을 혼합하여 필름 형태로 제조하고, 이를 눈에 직접 삽입하여 치료하도록 한 기술이다. 그러나 상기 기술은 인공수정체와 수정체 후낭 사이에 직접 삽입시켜 이용하기 때문에 안질환의 간단한 치료를 위해 이용하기에는 적합하지 못하며, 상기 기술은 외과적 치료에 해당하기 때문에 점안액을 대체할 보편적인 안질환 치료용 약제로 보기 어렵다.

[0010] 이에, 본 발명자들은 상기 종래기술들의 문제점들을 극복하기 위하여 예의 연구노력한 결과, 안구에 착용 가능하도록 구면을 갖는 외측 렌즈, 상기 외측 렌즈의 하부에 위치하는 내측 렌즈, 및 상기 외측 렌즈와 내측 렌즈 사이에 내재되고 눈에 사용 가능한 약물과 약물의 안정한 분산을 달성하기 위한 주고분자 및 약물의 방출을 조절하기 위한 조절고분자로 이루어진 고분자 필름으로 구성된 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법으로서, 상기 제조방법에서 고분자 필름을 구성하는 주고분자 및 조절고분자를 약물의 용해도 및 분자량에 따라 선택하여 제조할 경우 약물의 방출속도 및 방출 양의 조절이 가능하여 약물을 일관되게 전달할 수 있는 약물전달용 콘택트렌즈를 제조할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) KR 10-2117260 B1

(특허문헌 0002) KR 0-2019-0035353 A

(특허문헌 0003) KR 10-2019-0118254 A

(특허문헌 0004) KR 10-0515479 B1

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 따라서, 본 발명의 주된 목적은 고분자 필름을 구성하는 주고분자 및 조절고분자를 약물의 용해도 및 분자량에 따라 선택함으로써 약물의 방출속도 및 방출 양의 조절이 가능하여 약물을 일관되게 전달할 수 있는 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명의 한 양태에 따르면, 본 발명은 안구에 착용 가능하도록 구면을 갖는 외측 렌즈, 상기 외측 렌즈의 하부에 위치하는 내측 렌즈, 및 상기 외측 렌즈와 내측 렌즈 사이에 내재되고 눈에 사용 가능한 약물과 약물의 안정한 분산을 달성하기 위한 주고분자 및 약물의 방출을 조절하기 위한 조절고분자로 이루어진 고분자 필름으로 구성된 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법으로서, 상기 제조방법은 약물의 용해도 및 분자량에 따라 주고분자 및 조절고분자를 선택하는 단계를 포함하고, 상기 단계는 하기 기준에 따라 수행되는 것을 특징으로 하는 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법을 제공한다.

[0016] 1) 상기 약물의 용해도가 1mg/ml 내지 200mg/ml인 티몰롤말레산염, 필로카르핀 염산염, 라니비주맙, 이마티닙 메실산염, 아플리버셉트 및 인슐린으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약물일 경우, 주고분자는 폴리하이드록시에틸메타아크릴렐이트, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리비닐 알코올, 폴리아크릴산, 히알루론산, 알긴산, 폴록사머 및 젤라틴으로 구성된 군으로부터 선택하고, 조절고분자는 셀룰로오스, 아세트산 셀룰로오스, 나이트로 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 콜라겐, 폴리아마이드, 폴리에틸렌, 폴리메타아크릴레이트, 폴리메틸메타아크릴레이트, 폴리비닐클로라이드 및 폴리이소부텐으로 구성된 군으로부터 선택하며, 약물의 용해도가 1mg/ml 내지 200mg/ml인 상기 약물 중에서 약물의 분자량이 35g/mol 내지 1,000g/mol일 경우 85,000 내지 1,500,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택하고, 약물의 용해도가 1mg/ml 내지 200mg/ml인 상기 약물 중에서 약물의 분자량이 1,000g/mol 초과 150,000g/mol 이하일 경우 1,000g/mol 내지 80,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택하거나,

[0017] 2) 상기 약물의 용해도가 0.01mg/ml 내지 1 mg/ml 미만인 라타노프로스트, 로라타딘염산염 및 사이클로스포린으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약물일 경우 주고분자는 셀룰로오스, 아세트산 셀룰로오스, 나이트로 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 콜라겐, 폴리-아마이드, 폴리에틸렌, 폴리메타아크릴레이트, 폴리메틸메타아크릴레이트, 폴리비닐클로라이드 및 폴리-이소부텐으로 구성된 군으로부터 선택되고, 조절고분자는 폴리하이드록시에틸메타아크릴렐이트, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리비닐알코올, 폴리아크릴산, 히알루론산, 알긴산, 폴록사머 및 젤라틴으로 구성된 군으로부터 선택되고, 약물의 용해도가 0.01mg/ml 내지 1 mg/ml 미만인 상기 약물 중에서 약물의 분자량이 35g/mol 내지 1,000g/mol일 경우 25,000g/mol 내지 150,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택하고, 약물의 용해도가 1mg/ml 내지 200mg/ml인 상기 약물 중에서 약물의 분자량이 1,000g/mol 초과 150,000g/mol 이하일 경우 1,000g/mol 내지 20,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택한다.

[0018] 본 발명의 상기 용어 '주고분자' 및 '조절고분자'는 약물의 방출 속도 및 방출량을 조절하기 위한 고분자로서, 약물의 방출 속도 및 방출량을 1차적으로 조절하기 위한 고분자가 주고분자이고, 약물의 방출 속도 및 방출량을 좀 더 섬세하게 조절하기 위하여 주고분자 대비 적은 양으로 포함되는 고분자가 조절고분자이다. 즉, 주고분자가 1일 때 조절고분자는 0.001~1.0 중량비, 바람직하게는 1: 0.05~0.3 중량비로 혼합되는 것을 의미한다.

[0019] 본 발명의 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에 있어서, 상기 약물은 고분자 필름 원료 총 중량 대비 0.1 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 5 중량% 포함된다. 상기 약물의 함량이 상기 범위 미만일 경우 약물에 의한

충분한 효과를 발휘하기 어려우며, 상기 범위를 초과할 경우 약물 함량에 따라 약물 방출을 조절하기 위한 고분자의 함량이 증가하여 고분자 필름의 두께도 증가하므로, 콘택트렌즈 제조 공정에 문제가 발생할 수 있다.

[0020] 본 발명의 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에 있어서, 상기 고분자 필름은 가소제를 더 포함한다.

[0021] 본 발명의 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에 있어서, 상기 고분자 필름은 상기 약물의 용해도가 1mg/ml 내지 200mg/ml일 경우 친수성 가소제를 포함하고, 약물의 용해도가 0.01mg/ml 내지 1mg/ml 미만일 경우 소수성 가소제를 포함하는 것이 분산에 용이하나, 약물의 용해도가 1mg/ml 내지 200mg/ml일 경우 소수성 가소제를, 약물의 용해도가 0.01mg/ml 내지 1mg/ml 미만일 경우 친수성 가소제를 이용하는 것도 가능하다.

[0022] 본 발명의 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에 있어서, 상기 친수성 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 소르비톨, 디아세틴, 트리아세틴, 트라이에틸 시틀산염, 트라이에틸 인산염, 트라이메틸 인산염, 디에틸 타타르산염, 에틸렌 글리콜 모노아세테이트, 에틸렌 글리콜 디아세테이트 및 벤질 벤조에이트로부터 선택되는 하나 이상의 친수성 가소제일 수 있으나, 이제 한정되지 않는다.

[0023] 본 발명의 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에 있어서, 상기 소수성 가소제는 식물성 유지(식물유, 피마자유 등), 지방산, 올레산, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드, 아세틸레이티드 모노글리세라이드, 디부틸세바스산염, 아세틸트리에틸 시트르산염, 아세틸부틸 시트르산염 및 트리부틸 시트르산염으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 소수성 가소제일 수 있으나, 이제 한정되지 않는다.

[0025] 이하, 본 발명에 따른 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에서 주고분자 및 조절고분자를 약물의 용해성 및 분자량에 따라 선택하는 기준 및 이에 따라 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하는 방법에 대하여 구체적으로 설명한다.

[0026] 상기 주고분자 및 조절고분자는 약물의 용해성 및 분자량에 따라 선택되는데, 본 발명에서의 약물은 1차적으로 용해도가 높은 그룹과 낮은 그룹으로 분류가 가능하며, 용해도가 높은 그룹은 1mg/ml 내지 200mg/ml의 용해도를 갖고, 용해도가 낮은 그룹은 0.01mg/ml 내지 1 mg/ml 미만의 용해도를 갖는다. 용해도가 높은 그룹에 포함되는 약물로는 티몰롤말레산염(timolol maleate), 베탁솔롤 염산염(betacxol hydrochloride), 카르테올롤 염산염(carteolol hydrochlorid), 레보부놀롤 염산염(levobunolol hydrochloride), 필로카르핀 염산염(pilocarpine hydrochlorid), 돌졸라마이드 염산염(dorzolamide hydrochlorid), 라니비주맙(ranibizumab), 이마티닙 메실산염(imatinib mesylate), 독시라민 숙신산염(doxylamine Succinate), 베바시주맙(bevacizumab), 아플리버셉트(aflibercept) 및 인슐린(insulin) 등이 있다. 상기 용해도가 높은 그룹의 약물은 분자량이 큰 그룹과 작은 그룹으로 나눌 수 있으며, 35g/mol 내지 1,000g/mol의 작은 분자량을 갖는 약물로는 티몰롤말레산염, 베탁솔롤 염산염, 카르테올롤 염산염, 레보부놀롤 염산염, 필로카르핀 염산염, 돌졸라마이드 염산염, 라니비주맙, 이마티닙 메실산염 및 독시라민 숙신산염 등이 해당하며, 1,000g/mol 초과 150,000g/mol 이하의 큰 분자량을 갖는 약물로는 베바시주맙, 아플리버셉트 및 인슐린이 해당한다. 또한, 용해도가 낮은 그룹에 포함되는 약물로는 라타노프로스트(latanoprost), 비마토프로스트(bimatoprost), 로라타딘염산염(loratadine hydrochlorid) 및 사이클로스포린(cyclosporine) 등이 있이 있다. 상기 용해도가 낮은 그룹의 약물도 분자량이 큰 그룹과 작은 그룹으로 나눌 수 있으며, 35g/mol 내지 1,000g/mol의 작은 분자량을 갖는 약물로는 라타노프로스트, 비마토프로스트, 로라타딘염산염이 해당하고, 1,000g/mol 초과 150,000g/mol 이하의 큰 분자량을 갖는 약물로는 사이클로스포린에 해당한다. 즉, 본 발명에서의 약물은 용해도에 따라 크게 2개의 그룹의 약물로 분류되고, 여기서 상기 용해도에 따라 분류된 각 그룹은 분자량에 따라 다시 2개의 그룹으로 분류되므로, 본 발명에서는 약물을 총 4개의 그룹, 즉 용해도가 높고 분자량이 작은 그룹(제1 그룹), 용해도가 높고 분자량이 큰 그룹(제2 그룹), 용해도가 작고 분자량이 작은 그룹(제2 그룹) 및 용해도가 작고 분자량이 큰 그룹(제4 그룹)으로 분류되며, 4개 그룹 각각의 약물 특성에 따라 주고분자와 조절고분자를 선택하는 단계를 통해 약물의 방출 및 조절이 용이한 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조할 수 있다.

[0027] 약물 특성에 따라 주고분자와 조절고분자를 선택하는 단계는 상기 약물의 용해도가 높은 경우, 즉 약물의 용해도가 1mg/ml 내지 300mg/ml, 바람직하게는 1mg/ml 내지 200mg/ml일 경우, 주고분자는 폴리하이드록시에틸메타아크릴레이트(poly(hydroxyethylmethacrylate)), 폴리비닐피롤리돈(poly(vinylpyrrolidone)), 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 하이드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethylcellulose), 하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose), 카복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose), 폴리에틸렌글리콜(poly(ethylene glycol)), 폴리에틸렌옥사이드(poly(ethylene oxide)), 폴리비닐 알코올(poly(vinyl alcohol)), 폴리아크릴산(poly(acrylic acid)), 히알루론산(hyaluronic acid), 알긴산(alginic acid), 폴록사머(poloxamer), 젤라틴(gelatin), 잔탄검(xanthan gum),

아카시아검(acacia gum), 젤란검(gellan gum), 구아검(guar gum), 하이드록시프로필구아(hydroxypropyl guar), 한천(agar), 펙틴(pectin), 키토산(chitosan) 및 카라지난(carrageenan)으로 구성된 군으로부터 선택되고, 조절고분자는 셀룰로오스(cellulose), 아세트산 셀룰로오스(cellulose acetate), 나이트로 셀룰로오스(cellulose nitrate), 에틸셀룰로오스(ethylcellulose), 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체(Ethylene-Vinylacetate Copolymer), 콜라겐(collagen), 커트란(베타-1,3-글루칸)(curdlan(beta-1,3-glucan)), 키틴(chitin), 폴리아마이드(poly(amide)), 폴리에틸렌(poly(ethylene)), 폴리메타아크릴레이트(poly(methacrylate)), 폴리메틸메타아크릴레이트(poly(methyl methacrylate)), 폴리비닐클로라이드(poly(vinyl chloride)) 및 폴리이소부텐(poly(isobutene))으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0028] 또한, 상기 동일한 범위 내의 용해도를 갖는 약물들의 분자량에 따라 주고분자를 선택할 수 있으며, 구체적으로는 약물의 용해도가 1mg/ml 내지 200mg/ml의 약물 중에서 약물의 분자량이 35g/mol 내지 1,000g/mol, 바람직하게는 35g/mol 내지 590g/mol일 경우에는 상기 주고분자들 중에서 85,000g/mol 내지 1,500,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택하고, 약물의 용해도가 1mg/ml 내지 200mg의 약물 중에서 약물의 분자량이 1,000g/mol 초과 150,000g/mol 이하, 바람직하게는 5,700g/mol 내지 150,000g/mol일 경우에는 상기 주고분자들 중에서 1,000g/mol 내지 80,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택한다.

[0029] 본 발명의 일 실험예에 따르면, 용해도가 1mg/ml 내지 200mg/ml인 약물에 적합한 주고분자 및 조절고분자를 선택하여 제조된 고분자필름이 내재된 콘택트렌즈의 경우(실시예 5 및 6), 조절고분자로서 상기 주고분자로 분류된 군으로부터 선택하여 제조된 고분자필름이 내재된 콘택트렌즈(비교예 5 및 비교예 6)보다 방출 속도의 조절이 원활이 이루어졌으며, 특히 조절고분자의 함량에 따라 방출 속도를 조절할 수 있음을 확인하였다(실험예 5 및 6 참조). 이러한 결과는 본 발명에서 확립한 주고분자 및 조절고분자 선택 기준에 기반하여 주고분자 및 조절고분자를 선택할 경우 약물의 방출 속도 및 방출량의 조절이 우수한 약물 전달용 콘택트렌즈를 제공할 수 있음을 시사한다.

[0030] 약물 특성에 따라 주고분자와 조절고분자를 선택하는 단계는 상기 약물의 용해도가 낮은 경우, 즉 약물의 용해도가 0.001mg/ml 내지 1mg/ml 미만, 바람직하게는 0.01mg/ml 내지 0.9mg/ml일 경우, 주고분자는 셀룰로오스, 아세트산 셀룰로오스, 나이트로 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 콜라겐, 커트란(베타-1,3-글루칸), 키틴, 폴리-아마이드, 폴리에틸렌, 폴리메타아크릴레이트, 폴리메틸메타아크릴레이트, 폴리비닐클로라이드 및 폴리-이소부텐으로 구성된 군으로부터 선택되고, 조절고분자는 폴리하이드록시에틸메타아크릴렐이트, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리비닐알코올, 폴리아크릴산, 히알루론산, 알긴산, 폴록사머, 젤라틴, 잔탄검, 아카시아검, 젤란검, 구아검, 하이드록시프로필구아, 한천, 펙틴, 키토산 및 카라지난으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0031] 또한, 상기 동일한 범위 내의 용해도를 갖는 약물들의 분자량에 따라 주고분자를 선택할 수 있으며, 구체적으로는 약물의 용해도가 0.01mg/ml 내지 1mg/ml 미만의 약물 중에서 약물의 분자량이 35g/mol 내지 1,000g/mol, 바람직하게는 35g/mol 내지 450g/mol일 경우 상기 주고분자들 중에서 25,000g/mol 내지 150,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택하고, 약물의 용해도가 0.01mg/ml 내지 1mg/ml 미만의 약물 중에서 약물의 분자량이 1,000g/mol 초과 150,000g/mol 이하, 바람직하게는 1,000g/mol 초과 1,500g/mol 이하일 경우, 상기 주고분자들 중에서 1,000g/mol 내지 20,000g/mol의 분자량을 갖는 주고분자를 선택한다.

[0032] 본 발명의 일 실험예에 따르면, 용해도가 0.01mg/ml 내지 1mg/ml 미만인 약물에 적합한 주고분자 및 조절고분자를 선택하여 제조된 고분자필름이 내재된 콘택트렌즈의 경우(실시예 7 및 8), 조절고분자로서 상기 주고분자로 분류된 군으로부터 선택하여 제조된 고분자필름이 내재된 콘택트렌즈(비교예 7 및 비교예 8)보다 방출 속도의 조절이 원활이 이루어 졌으며, 특히 조절고분자의 함량에 따라 방출 속도를 조절할 수 있음을 확인하였다(실험예 7 및 8 참조). 이러한 결과는 본 발명에서 확립한 주고분자 및 조절고분자 선택 기준에 기반하여 주고분자 및 조절고분자를 선택할 경우 약물의 방출 속도 및 방출량의 우수한 약물 전달용 콘택트렌즈를 제공할 수 있음을 시사한다.

[0034] 본 발명에 따른 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법으로 제조된 콘택트렌즈의 구조를 좀 더 구체적으로 살펴보면, 도 9와 같이 안구에 착용 가능하도록 구면을 갖는 외측 렌즈(110), 상기 외측 렌즈(110)의 하부에 위치하는 내측 렌즈(130), 및 상기 외측 렌즈와 내측 렌즈 사이에 내재되고 약물과 주고분자 및 조절고분자로 이루어진 고분자 필름(120)으로 구성된 구조로 이루어져있다.

[0035] 상기 외측 렌즈(110)는 안구에 착용 가능하도록 구면을 가지며, 콘택트렌즈(100) 구성 중 가장 상부, 즉 외측에

구비되어 착용 시 눈꺼풀에 접촉하도록 형성되었다. 이러한 외측 렌즈(110)는 눈꺼풀에 접촉되므로 굴곡 없이 매끈한 면을 이루도록 형성되는 것이 바람직하다.

[0036] 상기 내측 렌즈(130)는 외측 렌즈(110) 하부에 위치하며, 콘택트렌즈(100) 구성 중 가장 하부, 즉 내측에 구비되어 착용 시 안구 상에 직접 접촉되도록 형성된다. 내측 렌즈(130)는 착용 시 이물감을 줄이고 착용이 용이하도록 눈동자와 대응되는 중심으로부터 외측으로 갈수록 전체적인 두께가 점점 감소하도록 형성하는 것이 바람직하다.

[0037] 상기 내측 렌즈(130)의 직경은 외측 렌즈(110)의 직경보다 1.1배 내지 3배 작게 구비되어 외측 렌즈(110)에 의해 내측 렌즈(130)의 상부 전체가 둘러 감싸질 수 있도록 형성되며, 구체적으로 내측 렌즈(130)의 직경은 4.5㎜ 내지 12.5㎜가 되도록 형성된다. 상기 내측 렌즈(130)의 직경이 4.5㎜ 미만일 경우 고분자 필름(120) 표면의 일정 부분 이상이 외부환경에 노출될 수 있으며, 12.5㎜ 초과할 경우 외부 렌즈(110)와 유사한 직경을 갖게 되어 콘택트렌즈의 전체 두께가 증가하여 착용감에 불편함을 줄 수 있다.

[0038] 상기 내측 렌즈(130)의 직경은 외측 렌즈(110)의 직경보다 1.1배 내지 3배 작게 구비되어 외측 렌즈(110)에 의해 내측 렌즈(130)의 상부 전체가 둘러 감싸질 수 있도록 형성되며, 구체적으로 내측 렌즈(130)의 직경은 4.5㎜ 내지 12.5㎜가 되도록 형성된다. 상기 내측 렌즈(130)의 직경이 4.5㎜ 미만일 경우 고분자 필름 표면의 일정 부분 이상이 외부환경에 노출될 수 있으며, 12.5㎜ 초과할 경우 외부 렌즈(110)와 유사한 직경을 갖게 되어 콘택트렌즈의 전체 두께가 증가하여 착용감에 불편함을 줄 수 있다.

[0039] 상기 고분자 필름(120)의 두께는 0.005 내지 0.3 ㎜이고, 더욱 바람직하게는 0.005 내지 0.2㎜이다. 고분자 필름(120)의 두께가 0.005 ㎜ 미만일 경우 적정량의 약물을 포함시키기 어려우며, 0.3 ㎜ 초과일 경우 상대적으로 두꺼운 고분자 필름에 의해 콘택트렌즈(100) 성형이 어렵다.

[0040] 외측 렌즈(110) 및 내측 렌즈(130) 사이에 내재된 고분자 필름(120)에서의 약물 방출은 외측 렌즈(110) 및 내측 렌즈(130)의 함수율과 형태에 의해 조절될 수 있다.

[0041] 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 약물 전달용 콘택트렌즈는 함수율에 의해 고분자 필름(120)에서의 약물 방출을 조절하기 위해서 외측 렌즈(110)의 함수율을 내측 렌즈(130)의 함수율과 같거나 높게 형성되도록 제조될 수 있으며, 구체적으로 외측 렌즈(110)의 함수율은 50 내지 60%, 바람직하게는 55%가 되도록 형성되고, 내측 렌즈(130)의 함수율은 30 내지 50%, 바람직하게는 42%가 되도록 형성된다. 함수율에 따른 약물의 방출은 외측 렌즈(110)와 내측 렌즈(130)의 함수율이 다를 경우, 예컨대 외측 렌즈(110)의 함수율이 내측 렌즈(130)의 함수율보다 높게 형성될 경우 도 10과 같이 고분자 필름(120)에 포함된 약물이 외측 렌즈(110) 방향으로 방출되고, 외측 렌즈(110)와 내측 렌즈(130)의 함수율이 같을 경우, 예컨대 수율이 42%일 경우 약물이 6시간 동안 방출되며, 함수율이 55%일 경우 2시간동안 약물이 방출된다.

[0042] 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 약물 전달용 콘택트렌즈는 외측 렌즈(110)의 형태에 의해 고분자 필름(120)에서의 약물 방출을 조절하기 위해서 외측 렌즈(110)를 다양한 형태, 즉 외측 렌즈(110)에 미세홀(300), 딤플(400) 등이 형성된 형태로 제조될 수 있다.

[0043] 구체적으로 도 11과 같이 외측 렌즈(110)에는 미세홀(300)이 형성될 수 있으며, 상기 미세홀(300)의 직경은 하기 상술할 고분자 필름(120)으로부터 약물이 방출될 수 있는 정도의 크기로 형성될 수 있으며, 바람직하게는 0.05㎜ 내지 0.1㎜의 직경으로 형성된다. 미세홀(300)의 개수는 특별히 제한되지 않으며, 동공 외주면을 따라 형성되거나 고분자 필름(120)이 내재된 위치상에 다양한 문양으로 형성될 수 있다. 미세홀(300)을 통한 약물의 방출 메커니즘은 외측 렌즈(110)에 미세홀(300)이 형성된 콘택트렌즈(100)를 착용 시, 눈을 깜빡이거나 안구를 움직임에 따라 눈물이 미세홀(300)로 유입되고, 유입된 눈물에 의해 고분자 필름(120)이 용해되면서 모세관현상에 의해 약물(140)이 미세홀(300)로부터 안구로 방출(약물의 방출 방향을 화살표로 도시함)된다.

[0044] 또한, 도 12와 같이 외측 렌즈(110)에는 딤플(400)이 형성될 수 있으며, 상기 딤플(400)의 직경은 0.1㎜ 내지 0.5㎜의 직경으로 형성된다. 딤플(400)의 개수는 특별히 제한되지 않으며, 동공 외주면을 따라 형성되거나 외측 렌즈(110)의 표면 전체에 형성될 수 있다. 또한, 딤플(400)은 내측 렌즈(130)의 내측, 즉 안구 상에 직접 접촉하는 부위에도 형성될 수 있다. 딤플(400)은 외측 렌즈(110) 또는 내측 렌즈(130) 각각에 형성되거나 외측 렌즈(110) 및 내측 렌즈(130) 모두에 형성될 수 있다. 딤플(400)을 통한 약물의 방출 메커니즘은 딤플(400)에 의해 얇아진 외측 렌즈(110)의 두께에 의해 약물 방출(약물의 방출 방향을 화살표로 도시함) 시간이 단축됨에 따라 빠른 시간 안에 약물에 의한 효과를 나타낼 수 있다.

[0045] 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 약물 전달용 콘택트렌즈는 내측 렌즈(110)의 형태에 의해 고분자 필름(120)

에서의 약물 방출을 조절하기 위해서 내측 렌즈(110) 외표면 중앙부에 약물 담지부(132)가 형성된 형태로 제조될 수 있다.

[0046] 구체적으로, 도 13과 같이 직경이 2.5㎜ 내지 10㎜인 약물 담지부가 형성될 수 있으며, 약물 담지부(132)의 직경이 2.5㎜ 미만일 경우 적정량의 약물을 담지하기 어렵고, 10㎜ 초과일 경우 본 발명에서 구현하고자 하는 내측 렌즈(130)의 형상을 도출하기 어렵다. 약물 담지부(132)의 표면에는 고분자 필름층이 형성되는데, 고분자 필름층을 형성하기 위한 약물을 포함하는 고분자 필름 원료를 약물 담지부(132)에 투하함으로써 고분자 필름층을 형성할 수 있다. 고분자 필름 원료가 투하되는 약물 담지부(132)는 옴폭 패여 있는 형태이기 때문에 평평한 내측 렌즈 표면에 고분자 필름층 원료를 투하하는 경우보다 많은 양의 원료를 수용할 수 있어 콘택트렌즈(100)에 고함량의 약물을 담지 할 수 있다.

[0047] 또한, 도 14와 같이 약물 담지부(132) 외주연에는 높이가 0.02㎜ 내지 0.1㎜인 돌출부(133)가 형성될 수 있으며, 돌출부(133)의 높이가 0.02㎜일 경우 코팅층 원료가 흘러넘치는 것을 제어하기 어려우며, 0.1㎜ 초과할 경우 외측 렌즈와의 결합이 용이하지 못하다. 상기 돌출부(133)는 약물 담지부(132) 외주연에 형성되어 약물 담지부(132)에 투하되는 약물을 포함하는 고분자 필름 원료가 흘러넘치는 것을 막아 더 많은 양의 고분자 필름 원료가 약물 담지부에 채워지도록 함으로써 콘택트렌즈에 담지 되는 약물의 양을 증가시킬 수 있다.

[0048] 본 발명의 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에서 외측 렌즈(110)를 제조하기 위한 원료로는 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트(2-HEMA:2-hydroxyethyl methacrylate), 엔-비닐 피롤리돈(NVP:N-vinyl pyrrolidone), 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트(EGDMA:ethylene glycol dimethacrylate), 메틸 메타크릴레이트(MMA:methyl methacrylate), 아조비스 이소부티로니트릴(AIBN:azobis isobutyronitrile)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 중합체를 필수 구성 성분으로 포함하며, 상기 원료 이외에 안료 및 경화제를 더 포함할 수 있다. 상기 중합체는 외측 렌즈를 제조하기 위한 원료 총 중량 대비 20 내지 30 중량% 포함될 수 있으며, 상기 중합체가 20 중량% 미만으로 포함할 경우 저함수율로 제조되어 본 발명에서 구현하고자 하는 고함수율의 외측 렌즈(110)를 제조하기 어려우며, 30 중량% 초과할 경우 필요 이상으로 수분 함량이 높아 수분 증발에 따른 안구 건조증을 유발할 수 있다.

[0049] 본 발명의 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에서 내측 렌즈(130)를 제조하기 위한 원료로는 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트(2-HEMA:2-hydroxyethyl methacrylate), 엔-비닐 피롤리돈(NVP:N-vinyl pyrrolidone), 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트(EGDMA:ethylene glycol dimethacrylate), 메틸 메타크릴레이트(MMA:methyl methacrylate), 아조비스 이소부티로니트릴(AIBN:azobis isobutyronitrile)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 중합체를 필수 구성 성분으로 포함하며, 상기 원료 이외에 안료 및 경화제를 더 포함할 수 있다. 상기 중합체는 내측 렌즈를 제조하기 위한 원료 총 중량 대비 5 내지 15중량%로 투입 및 혼합하여 제조하였으며, 중합체를 5 중량% 미만으로 포함할 경우 착용감이 현저히 떨어지며, 15 중량% 초과할 경우 고함수율로 제조되어 본 발명에서 구현하고자 하는 저함수율의 내측 렌즈(130)를 제조하기 어렵다.

[0050] 본 발명의 약물 전달용 콘택트렌즈의 제조방법에서 고분자 필름(120)을 제조하기 위해 이용되는 주고분자 및 조절고분자는 고분자 필름 원료 총 중량 대비 5 내지 15 중량%로 포함하며, 주고분자 및 조절고분자의 총 함량이 5 중량% 미만으로 포함될 경우 고분자 필름(120)의 형태를 구현하기 어려우며, 15 중량% 초과하여 포함될 경우 약물 방출이 어렵다.

발명의 효과

[0052] 전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 약물 전달용 콘택트렌즈는 외측 렌즈와 내측 렌즈 사이에 내재되고 약물과 주고분자 및 조절고분자로 이루어진 고분자 필름을 제조 시, 고분자 필름에서의 주고분자 및 조절고분자를 약물의 용해도 및 분자량에 따라 선택함으로써 약물의 방출속도 및 방출 양의 조절이 가능하여 약물을 일관되게 전달할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0054] 도 1은 티몰롤말레산염을 포함하는 콘택트렌즈의 약물 방출 특성을 확인한 결과이다.

도 2는 인슐린을 포함하는 콘택트렌즈의 약물 방출 특성을 확인한 결과이다.

도 3은 로라타딘염산염을 포함하는 콘택트렌즈의 약물 방출 특성을 확인한 결과이다.

도 4는 사이클로스포린을 포함하는 콘택트렌즈의 약물 방출 특성을 확인한 결과이다.

도 5는 티몰롤말레산염을 포함하는 콘택트렌즈의 약물 방출 특성을 확인한 결과이다.

도 6은 인슐린을 포함하는 콘택트렌즈의 약물 방출 특성을 확인한 결과이다.

도 7는 로라타딘염산염을 포함하는 콘택트렌즈의 약물 방출 특성을 확인한 결과이다.

도 8은 사이클로스포린을 포함하는 콘택트렌즈의 약물 방출 특성을 확인한 결과이다.

도 9는 본 발명에 따른 약물 전달용 콘택트렌즈의 단면도이다.

도 10은 본 발명에 따른 약물 전달용 콘택트렌즈 작용 시, 약물이 고함수율을 갖는 외측 렌즈로부터 방출되는 형태를 나타내는 도면이다.

도 11은 미세홀이 형성된 약물 전달용 콘택트렌즈의 단면도 및 약물이 미세홀로부터 방출되는 형태를 나타내는 도면이다.

도 12는 딤플이 형성된 약물 전달용 콘택트렌즈의 단면도 및 약물이 방출되는 형태를 나타내는 도면이다.

도 13은 약물 담지부가 형성된 약물 전달용 콘택트렌즈의 단면도이다.

도 14는 약물 담지부 및 돌출부가 형성된 약물 전달용 콘택트렌즈 단면도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

[0057] **실시예 1 및 비교예 1: 약물의 특성에 기반하여 선택된 주고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트렌즈의 제조(1)**

[0058] 티몰롤말레산염의 방출을 조절할 수 있는 주고분자를 티몰롤말레산염의 특성에 기반하여 선택하여 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 비교예로는 분자량이 상이한 주고분자를 이용하였다. 콘택트렌즈에 포함되는 고분자필름의 조성 및 함량은 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0059]

구분	성분 (mg)	실시예 1	비교예 1
약물	티몰롤말레산염	0.1	0.1
주고분자	p(HEMA) (Mw=1,000,000)	1.5	-
주고분자	PVA (Mw=5,000)	-	1.5
가소제	PEG 300	0.2	0.2
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		1.8	1.8

[0060] 구체적으로, 티몰롤말레산염의 에탄올 용액에 일정량의 주고분자 및 가소제를 첨가한 후 중합반응 및 가교반응을 통해 고분자 필름 용액을 얻는다. 상기 제조한 고분자 필름 용액을 하부렌즈 표면에 적가하여 건조시킨 후, 상부렌즈와 중합시켜 약물 필름이 샌드위치된 콘택트렌즈를 제조하였다.

[0062] **실험예 1: 고분자 필름의 약물 방출 특성 확인 (1)**

[0063] 실시예 1 및 비교예 1에서 제조한 콘택트렌즈에서 약물의 방출 시간 및 약물의 양을 확인하였다.

[0064] 구체적으로는 3.5 cm의 직경과 1.5 cm의 높이를 지닌 폴리에틸렌 챔버에 약물 필름이 내장된 콘택트렌즈를 45도의 각도로 아래를 향하도록 핀으로 고정한 후, syringe pump를 이용하여 200 μL/hr의 속도로 인공눈물을 콘택트렌즈의 표면에 가해주었다. 이후 일정 시간 간격으로 콘택트렌즈 표면을 통해 흘러내려온 시험액을 0.1mL 채취하여 희석한 후 액체크로마토그래피로 방출된 티몰롤말레산염의 양을 분석하였으며, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0065] 그 결과 도 1에서 확인할 수 있듯이, 비교예 1과 같이 분자량이 작은 PVA(Mw=5,000)을 주고분자로 사용할 경우 약물의 방출이 2시간 이내로 완료되어 약물 방출을 제어하는 효과가 없는데 반해 실시예 1과 같이 분자량이 큰 p(HEMA)(Mw=1,000,000)을 주고분자로 사용할 경우 약물의 방출을 제어하는데 더 효과적이었다. 약물이 티몰롤말레산염일 경우에 분자량이 작은 주고분자를 사용할 경우, 에틸셀룰로오스와 같은 조절고분자가 고함량으로 첨가

되어야 약물의 방출을 조절하는데 용이할 수 있으나, 에틸셀룰로오스는 용해성이 낮아 균질화가 어려워 필름 제조에 용이하지 않으므로, 분자량이 큰 주고분자를 이용하는 것이 바람직하다.

[0067] **실시예 2 및 비교예 2: 약물의 특성에 기반하여 선택된 주고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트렌즈의 제조(2)**

[0068] 인슐린의 방출을 조절할 수 있는 주고분자를 인슐린의 특성에 기반하여 선택하여 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 비교예로는 분자량이 상이한 주고분자를 이용하였다. 콘택트렌즈에 포함되는 고분자필름의 조성 및 함량은 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0069]

구분	성분 (mg)	실시예 2	비교예 2
약물	인슐린	0.1	0.1
주고분자	PVA (Mw=5,000)	1.7	-
주고분자	p(HEMA) (Mw=1,000,000)	-	1.7
가소제	propylene glycol	0.2	0.2
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		2.0	2.0

[0070] 구체적으로, 인슐린을 멸균 정제수에 용해한 후 이후 주고분자와 가소제를 차례대로 용해시켜 고분자 필름 용액을 제조하였다. 상기 제조한 고분자 필름 용액을 하부렌즈 표면에 적가하여 건조시킨 후, 상부렌즈와 중합시켜 약물 필름이 샌드위치된 콘택트렌즈를 제조하였다.

[0072] **실험예 2: 고분자 필름의 약물 방출 특성 확인 (2)**

[0073] 실시예 2 및 비교예 2에서 제조한 콘택트렌즈에서 약물의 방출 시간 및 약물의 양을 확인하였다. 실험 방법은 실험예 1에 기재된 방법과 동일하다.

[0074] 그 결과 도 2에서 확인할 수 있듯이, 비교예 2와 같이 분자량이 큰 p(HEMA)를 주고분자로 사용할 경우 약물의 방출이 매우 느려지고 방출이 수월하지 않아 인슐린의 방출조절이 불가능한데 반해 실시예 2와 같이 분자량이 작은 PVA를 주고분자로 사용할 경우 약물의 방출을 제어하는데 더 효과적이었다.

[0076] **실시예 3 및 비교예 3: 약물의 특성에 기반하여 선택된 주고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트렌즈의 제조(3)**

[0077] 로라타딘염산염의 방출을 조절할 수 있는 주고분자를 로라타딘염산염의 특성에 기반하여 선택하여 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 비교예로는 분자량이 상이한 주고분자를 이용하였다. 콘택트렌즈에 포함되는 고분자필름의 조성 및 함량은 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

[0078]

구분	성분 (mg)	실시예 3	비교예 3
약물	로라타딘염산염	0.2	0.2
주고분자	에틸셀룰로오스 (Mw=50,000)	2.0	-
주고분자	에틸셀룰로오스 (Mw=20,000)	-	2.0
가소제	castor oil	0.1	0.1
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		2.3	2.3

[0079] 구체적으로, 로라타딘염산염의 80% 에탄올 수용액에 주고분자와 가소제를 가한 후 완전히 용해시켜 고분자 필름 용액을 제조하였다. 상기 제조한 고분자 필름 용액을 하부렌즈 표면에 적가하여 건조시킨 후, 상부렌즈와 중합시켜 약물 필름이 샌드위치된 콘택트렌즈를 제조하였다.

[0081] **실험예 3: 고분자 필름의 약물 방출 특성 확인 (3)**

[0082] 실시예 3 및 비교예 3에서 제조한 콘택트렌즈에서 약물의 방출 시간 및 약물의 양을 확인하였다. 실험 방법은 실험예 1에 기재된 방법과 동일하다.

[0083] 그 결과 도 3에서 확인할 수 있듯이, 로라타딘염산염을 분자량이 큰 에틸셀룰로오스(Mw=50,000)에 분산시킨 경

우(비교예 3)와 분자량이 작은 에틸셀룰로오스(Mw=20,000)에 분산시킨 경우(실시예 3) 모두 약물의 방출이 우수하였으나, 로라타딘염산염은 낮은 용해도를 지니고 있어 상대적으로 분자량이 큰 에틸셀룰로오스(Mw=50,000)와의 친화성이 우수하여 약물의 안정적인 분산을 달성할 수 있으므로, 분자량이 큰 주고분자를 이용하는 것이 적합하다.

[0085] **실시예 4 및 비교예 4: 약물의 특성에 기반하여 선택된 주고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트렌즈의 제조(4)**

[0086] 사이클로스포린의 방출을 조절할 수 있는 주고분자를 사이클로스포린의 특성에 기반하여 선택하여 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 비교예로는 분자량이 상이한 주고분자를 이용하였다. 콘택트렌즈에 포함되는 고분자필름의 조성 및 함량은 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

[0087]

구분	성분 (mg)	실시예 4	비교예 4
약물	사이클로스포린	0.1	0.1
주고분자	에틸셀룰로오스 (Mw=20,000)	1.9	-
주고분자	에틸셀룰로오스 (Mw=50,000)	-	1.9
가소제	oleic acid	0.02	0.02
가소제 분산 보조제	Tween 80	0.08	0.08
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		2.1	2.1

[0088] 구체적으로, 사이클로스포린의 에탄올 용액에 주고분자와 가소제를 완전히 용해시킨다. 이후 에탄올 부피의 10% 이내의 멸균정제수에 가소제 분산 보조제를 용해시킨 후, 사이클로스포린, 주고분자 및 가소제가 용해된 에탄올 용액을 천천히 가해주고 500 rpm의 속도로 30분간 교반하여 고분자 필름 용액을 제조하였다. 상기 제조한 고분자 필름 용액을 하부렌즈 표면에 적가하여 건조시킨 후, 상부렌즈와 중합시켜 약물 필름이 샌드위치된 콘택트렌즈를 제조하였다.

[0090] **실험예 4: 고분자 필름의 약물 방출 특성 확인 (4)**

[0091] 실시예 4 및 비교예 4에서 제조한 콘택트렌즈에서 약물의 방출 시간 및 약물의 양을 확인하였다. 실험 방법은 실험예 1에 기재된 방법과 동일하다.

[0092] 그 결과 도 4에서 확인할 수 있듯이, 큰 분자량을 갖는 주고분자를 이용한 경우(비교예 4) 상대적으로 작은 분자량은 갖는 주고분자를 이용한 경우(실시예 4)보다 약물 방출이 현저히 느려지는 것을 확인하였다. 즉, 큰 분자량을 갖는 주고분자를 이용할 경우 약물의 방출이 크게 제한되어 방출을 제어하기 어렵고 오히려 방출을 증대시키는 노력이 필요하므로, 저분자량의 주고분자를 이용하는 것이 바람직하다.

[0094] **실시예 5: 약물의 특성에 기반하여 선택된 조절고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트렌즈의 제조(1)**

[0095] 상기 실험예 1을 통해 약물인 티몰롤말레산염 특성에 적합한 주고분자를 확인하였으며, 이러한 주고분자 이외에 약물의 방출을 조절할 수 있는 조절고분자를 티몰롤말레산염의 특성에 기반하여 선택하여 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 콘택트렌즈에 포함되는 고분자필름의 조성 및 함량은 하기 표 5에 나타내었다.

표 5

[0096]

구분	성분 (mg)	실시예 5			
		5-1	5-2	5-3	5-4
약물	티몰롤말레산염	0.1	0.1	0.1	0.1
주고분자	p(HEMA) (Mw=1,000,000)	1.5	1.5	1.5	1.5
조절고분자	에틸셀룰로오스 (Mw=5,000)	0	0.2	0.3	0.4
가소제	PEG 300	0.2	0.2	0.2	0.2
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		1.8	2.0	2.1	2.2

[0097] 구체적으로, 티몰롤말레산염의 에탄올 용액에 일정량의 hydroxyethylmethacrylate(HEMA)와 가소제로 PEG 300을 첨가한 후 중합반응 및 가교반응을 통해 티몰롤말레산염이 분산된 poly(HEMA) 필름 용액을 얻는다(실시예 5-1). poly(HEMA)필름으로부터 티몰롤말레산염의 방출을 제어하기 위해 에틸셀룰로오스를 첨가하였다(실시예 5-2, 5-3, 5-4). 제조된 용액을 가교된 poly(HEMA)로 제조한 콘택트렌즈의 하부렌즈의 표면에 일정량 적가하여 약물함유 필름을 제조하였다. 이후 상부렌즈를 성형하기 위해 HEMA를 추가로 가해준 후 중합 및 가교반응을 통해 약물필름이 샌드위치된 콘택트렌즈를 제조하였다.

[0099] **비교예 5: 약물의 특성에 기반하지 않고 선택된 조절고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트렌즈의 제조(1)**

[0100] 하기 표 6과 같은 조성 및 함량으로 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 제조방법은 실시예 5와 동일하고, 조절고분자의 종류(폴리비닐피롤리돈, PVP)만 다르게 설정하였다.

표 6

[0101]

구분	성분 (mg)	비교예 5		
		5-1	5-2	5-3
약물	티몰롤말레산염	0.1	0.1	0.1
주고분자	p(HEMA) (Mw=1,000,000)	1.5	1.5	1.5
조절고분자	PVP K30 (Mw=30,000)	0.2	0.3	0.4
가소제	PEG 300	0.2	0.2	0.2
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		2.0	2.1	2.2

[0103] **실험예 5: 약물 전달용 콘택트렌즈의 약물 방출 특성 확인 (1)**

[0104] 실시예 5 및 비교예 5에서 제조한 콘택트렌즈에서 약물의 방출 시간 및 약물의 양을 확인하였다.

[0105] 구체적으로, 3.5 cm의 직경과 1.5 cm의 높이를 지닌 폴리에틸렌 챔버에 약물 필름이 내장된 콘택트렌즈를 45도의 각도로 아래를 향하도록 핀으로 고정한 후, syringe pump를 이용하여 200 μL/hr의 속도로 인공눈물을 콘택트렌즈의 표면에 가해주었다. 이후 일정 시간 간격으로 콘택트렌즈 표면을 통해 흘러내려온 시험액을 0.1mL 채취하여 희석한 후 액체크로마토그래피로 방출된 티몰롤말레산염의 양을 분석하였으며, 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0106] 그 결과 도 5에서 확인할 수 있듯이, 티몰롤말레산염이 분산된 poly(HEMA)에 조절고분자로서 에틸셀룰로오스를 첨가하면 티몰롤말레산염의 방출을 다양한 속도로 조절할 수 있었다(실시예 5-2 내지 5-4). 첨가된 에틸셀룰로오스의 양이 증가할수록 티몰롤말레산염의 방출속도는 감소하였다. 반면에 티몰롤말레산염이 분산된 poly(HEMA)에 조절고분자로서 PVP K30을 첨가할 경우 티몰롤말레산염의 방출속도를 원활하게 조절하지 못하였다(비교예 5-1 내지 5-3).

[0108] **실시예 6: 약물의 특성에 기반하여 선택된 조절고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트렌즈의 제조(2)**

[0109] 상기 실험예 2를 통해 약물인 인슐린 특성에 적합한 주고분자를 확인하였으며, 이러한 주고분자 이외에 인슐린의 방출을 조절할 수 있는 조절고분자를 약물의 특성에 기반하여 선택하여 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 콘택트렌즈에 포함되는 고분자필름의 조성 및 함량은 하기 표 7에 나타내었다.

표 7

[0110]

구분	성분 (mg)	실시예 6			
		6-1	6-2	6-3	6-4
약물	인슐린	0.1	0.1	0.1	0.1
주고분자	PVA (Mw=5,000)	1.7	1.7	1.7	1.7
조절고분자	에틸셀룰로오스 (Mw=5,000)	0	0.1	0.2	0.3
가소제	Propylene glycol	0.2	0.2	0.2	0.2
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		2.0	2.1	2.2	2.3

[0111] 구체적으로, 인슐린을 멸균 정제수에 용해한 후 이후 PVA(polyvinyl alcohol)와 propylene glycol을 차례대로 용해시켰다. 인슐린의 방출을 제어하기 위해 에틸셀룰로오스를 50% 에탄올 수용액에 용해시킨 후 첨가하였다(실시예 6-2, 6-3, 6-4). 제조된 용액을 가교된 poly(HEMA)로 제조한 콘택트렌즈의 하부렌즈의 표면에 일정량 적가하여 약물함유 필름을 제조하였다. 이후 상부렌즈를 성형하기 위해 HEMA를 추가로 가해준 후 중합 및 가교반응을 통해 약물 필름이 샌드위치된 콘택트렌즈를 제조하였다.

[0113] **비교예 6: 약물의 특성에 기반하지 않고 선택된 조절고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트렌즈의 제조(2)**

[0114] 하기 표 8과 같은 조성 및 함량으로 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 제조방법은 실시예 6과 동일하고, 조절고분자의 종류(하이드록시프로필메틸셀룰로오스, HPMC)만 다르게 설정하였다.

표 8

[0115]

구분	성분 (mg)	비교예 6		
		6-1	6-2	6-3
약물	인슐린	0.1	0.1	0.1
주고분자	PVA (Mw=5,000)	1.7	1.7	1.7
조절고분자	HPMC (Mw=10,000)	0.1	0.2	0.3
가소제	Propylene glycol	0.2	0.2	0.2
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		2.1	2.2	2.3

[0117] **실험예 6: 약물 전달용 콘택트렌즈의 약물 방출 특성 확인 (3)**

[0118] 실시예 6 및 비교예 6에서 제조한 콘택트렌즈에서 약물의 방출 시간 및 약물의 양을 확인하였다. 실험 방법은 실험예 5에 기재된 방법과 동일하다.

[0119] 그 결과 도 6에서 확인할 수 있듯이, 인슐린이 분산된 PVA에 에틸셀룰로오스를 첨가하면 인슐린의 방출을 다양한 속도로 조절할 수 있었다(실시예 6-2 내지 6-4). 첨가된 에틸셀룰로오스의 양이 증가할수록 인슐린의 방출속도는 감소하였다. 반면에 인슐린이 분산된 PVA에 HPMC를 첨가하면 인슐린의 방출속도를 원활하게 조절하지 못하였다(비교예 6-1 내지 6-3).

[0121] **실시예 7: 약물의 특성에 기반하여 선택된 조절고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트렌즈의 제조(3)**

[0122] 상기 실험예 3을 통해 약물인 로라타딘염산염 특성에 적합한 주고분자를 확인하였으며, 이러한 주고분자 이외에 로라타딘염산염의 방출을 조절할 수 있는 조절고분자를 약물의 특성에 기반하여 선택하여 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 콘택트렌즈에 포함되는 고분자필름의 조성 및 함량은 하기 표 9에 나타내었다.

표 9

[0123]

구분	성분 (mg)	실시예 7			
		7-1	7-2	7-3	7-4
약물	로라타딘염산염	0.2	0.2	0.2	0.2
주고분자	에틸셀룰로오스 (Mw=50,000)	2.0	2.0	2.0	2.0
조절고분자	HEC (Mw=15,000)	0	0.2	0.4	0.6
가소제	Castor oil	0.1	0.1	0.1	0.1
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		2.3	2.5	2.7	2.9

[0124] 구체적으로, 로라타딘염산염의 80% 에탄올 수용액에 에틸셀룰로오스와 가소제로 castor oil을 가한 후 완전히 용해시켰다. 여기에 로라타딘염산염의 방출을 조절하기 위해 hydroxyethylcellulose(HEC)(실시예 7-2 내지 7-4)를 가하여 용해시켰다. 제조된 용액을 가교된 poly(HEMA)로 제조한 콘택트렌즈의 하부렌즈의 표면에 일정량

적가하여 약물함유 필름을 제조하였다. 이후 상부렌즈를 성형하기 위해 HEMA를 추가로 가해준 후 중합 및 가교반응을 통해 약물 필름이 샌드위치된 콘택트렌즈를 제조하였다.

[0126] **비교예 7: 약물의 특성에 기반하지 않고 선택된 조절고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트렌즈의 제조(3)**

[0127] 하기 표 10과 같은 조성 및 함량으로 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 제조방법은 실시예 7과 동일하고, 조절고분자의 종류(collagen)만 다르게 설정하였다.

표 10

[0128]

구분	성분 (mg)	비교예 7		
		7-1	7-2	7-3
약물	로라타딘염산염	0.2	0.2	0.2
주고분자	에틸셀룰로오스 (Mw=50,000)	2.0	2.0	2.0
조절고분자	Collagen (Mw=100,000)	0.2	0.4	0.6
가소제	Castor oil	0.1	0.1	0.1
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		2.5	2.7	2.9

[0130] **실험예 7: 약물 전달용 콘택트렌즈의 약물 방출 특성 확인 (4)**

[0131] 실시예 7 및 비교예 7에서 제조한 콘택트렌즈에서 약물의 방출 시간 및 약물의 양을 확인하였다. 실험 방법은 실험예 5에 기재된 방법과 동일하다.

[0132] 그 결과 도 7에서 확인할 수 있듯이, 로라타딘이 분산된 에틸셀룰로오스에 HEC를 첨가하면 로라타딘의 방출을 다양한 속도로 조절할 수 있었다(실시예 7-2 내지 7-4). 첨가된 HEC의 양이 증가할수록 로라타딘의 방출속도는 비례적으로 증가하였다. 반면에 로라타딘이 분산된 에틸셀룰로오스에 collagen을 첨가하면 로라타딘의 방출속도를 원활하게 조절하지 못하였다(비교예 7-1 내지 7-3).

[0134] **실시예 8: 약물의 특성에 기반하여 선택된 조절고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트렌즈의 제조(4)**

[0135] 상기 실험예 4을 통해 약물인 사이클로스포린 특성에 적합한 주고분자를 확인하였으며, 이러한 주고분자 이외에 사이클로스포린의 방출을 조절할 수 있는 조절고분자를 약물의 특성에 기반하여 선택하여 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 콘택트렌즈에 포함되는 고분자필름의 조성 및 함량은 하기 표 11에 나타내었다.

표 11

[0136]

구분	성분 (mg)	실시예 8			
		8-1	8-2	8-3	8-4
약물	사이클로스포린	0.1	0.1	0.1	0.1
주고분자	에틸셀룰로오스 (Mw=20,000)	1.9	1.9	1.9	1.9
조절고분자	Hyaluronic acid (Mw=30,000)	0	0.1	0.2	0.3
가소제	Oleic acid	0.02	0.02	0.02	0.02
분산 보조제	Tween 80	0.08	0.08	0.08	0.08
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		2.1	2.2	2.3	2.4

[0137] 구체적으로, 사이클로스포린의 에탄올 용액에 에틸셀룰로오스와 oleic acid를 완전히 용해시켰다. 이후 에탄올 부피의 10% 이내의 멸균정제수에 Tween 80을 용해시킨 후, 사이클로스포린과 에틸셀룰로오스 및 oleic acid의 에탄올 용액에 천천히 가해주고 500 rpm의 속도로 30분간 교반하였다. 그 다음 멸균정제수에 hyaluronic acid를 가해 용해시킨 후 Tween 80을 용해시켰다. 제조된 용액을 가교된 poly(HEMA)로 제조한 콘택트렌즈의 하부렌즈의 표면에 일정량 적가하여 약물함유 필름을 제조하였다. 이후 상부렌즈를 성형하기 위해 HEMA를 추가로 가해준 후 중합 및 가교반응을 통해 약물 필름이 샌드위치된 콘택트렌즈를 제조하였다.

[0139] **비교예 8: 약물의 특성에 기반하지 않고 선택된 조절고분자를 이용하여 제조된 고분자 필름을 포함하는 콘택트**

렌즈의 제조(4)

[0140] 하기 표 12와 같은 조성 및 함량으로 고분자 필름을 제조한 후, 이를 포함하는 약물 전달용 콘택트렌즈를 제조하였다. 제조방법은 실시예 8과 동일하고, 조절고분자의 종류(chitin)를 다르게 설정하고 chitin의 용매로서 에탄올 및 물의 혼합액을 이용하였다.

표 12

[0141]

구분	성분 (mg)	비교예 8		
		8-1	8-2	8-3
약물	사이클로스포린	0.1	0.1	0.1
주고분자	에틸셀룰로오스 (Mw=20,000)	1.9	1.9	1.9
조절고분자	Chitin (Mw=50,000)	0.1	0.2	0.3
가소제	Oleic acid	0.02	0.02	0.02
가소제 분산 보조제	Tween 80	0.08	0.08	0.08
필름 무게 (mg/78.5cm^2)		2.2	2.3	2.4

[0143] **실험예 8: 약물 전달용 콘택트렌즈의 약물 방출 특성 확인 (4)**

[0144] 실시예 8 및 비교예 8에서 제조한 콘택트렌즈에서 약물의 방출 시간 및 약물의 양을 확인하였다. 실험 방법은 실험예 5에 기재된 방법과 동일하다.

[0145] 그 결과 도 8에서 확인할 수 있듯이, 사이클로스포린이 분산된 에틸셀룰로오스에 hyaluronic acid를 첨가하면 사이클로스포린의 방출을 다양한 속도로 조절할 수 있었다(실시예 8-2 내지 8-4). 첨가된 hyaluronic acid의 양이 증가할수록 사이클로스포린의 방출속도는 비례적으로 증가하였다. 반면에 사이클로스포린이 분산된 에틸셀룰로오스에 chitin을 첨가하면 chitin의 사용량에 비례하여 사이클로스포린의 방출속도를 원활하게 조절하지 못하였다(비교예 8-1 내지 8-3).

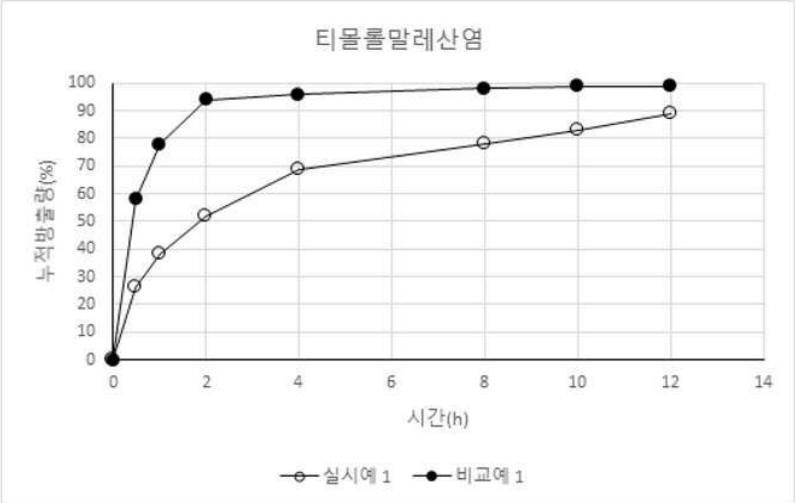
부호의 설명

[0147]

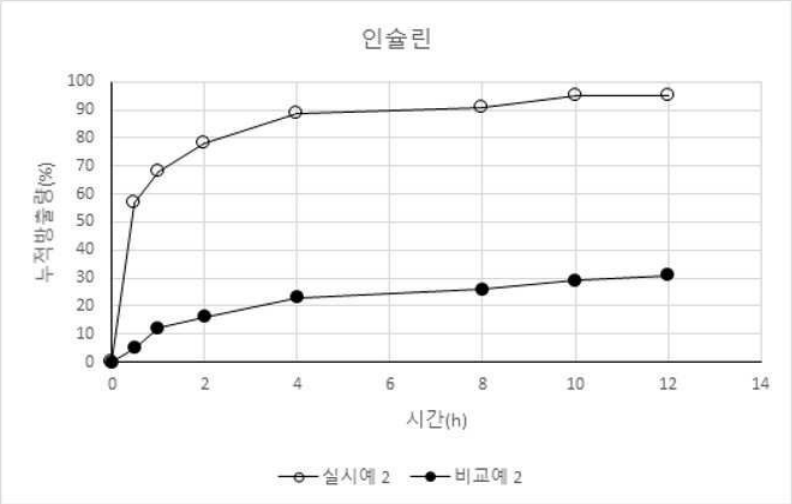
100: 콘택트렌즈
110: 외측 렌즈
120: 고분자 필름
130: 내측 렌즈
132: 약물 담지부
133: 돌출부
140: 약물
300: 미세홀
400: 딤플

도면

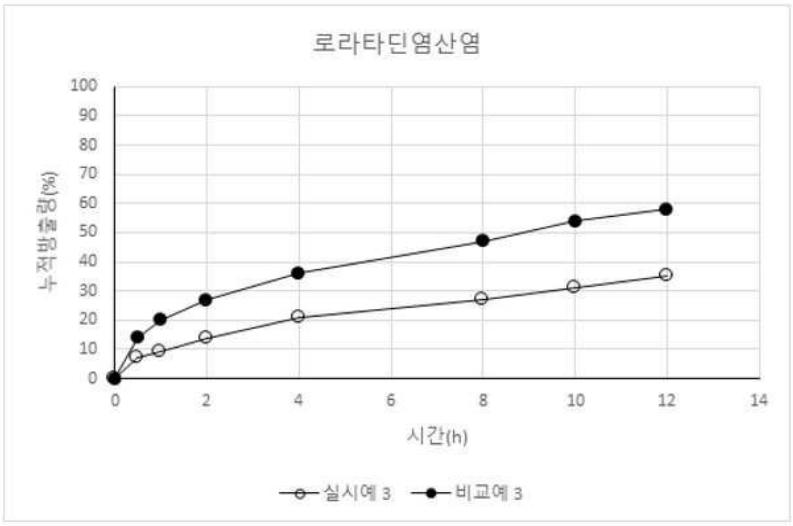
도면1



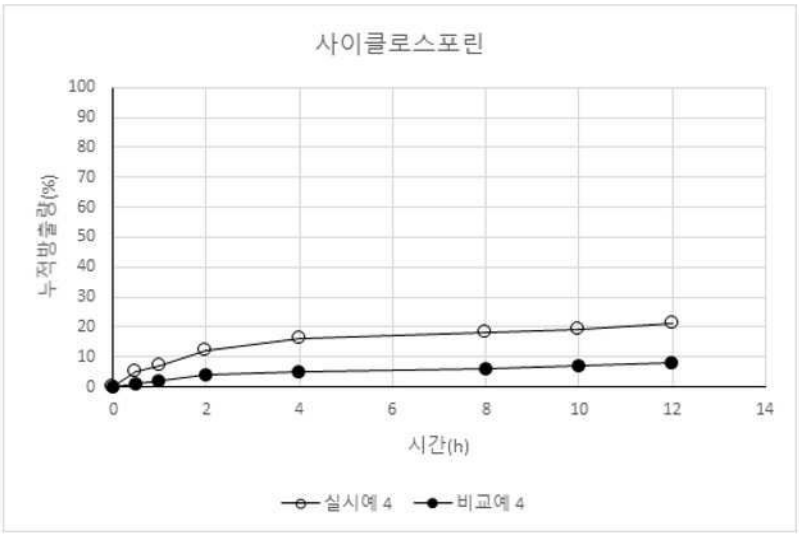
도면2



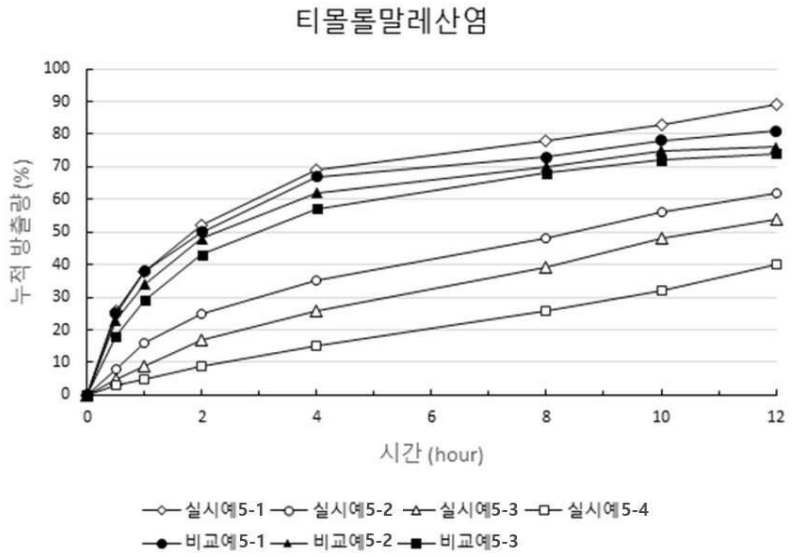
도면3


로라타딘염산염
누적방출량(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
14
시간(h)
실시예 3
비교예 3

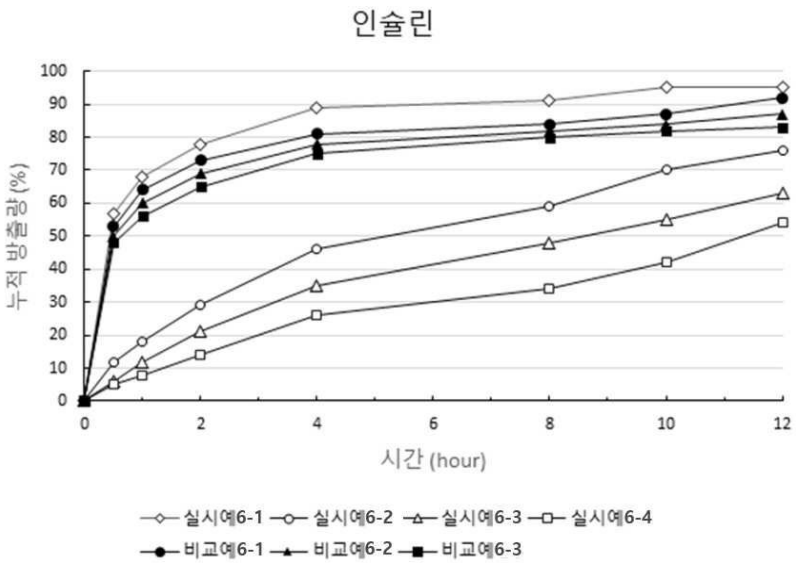
도면4


사이클로스포린
누적방출량(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
14
시간(h)
실시예 4
비교예 4

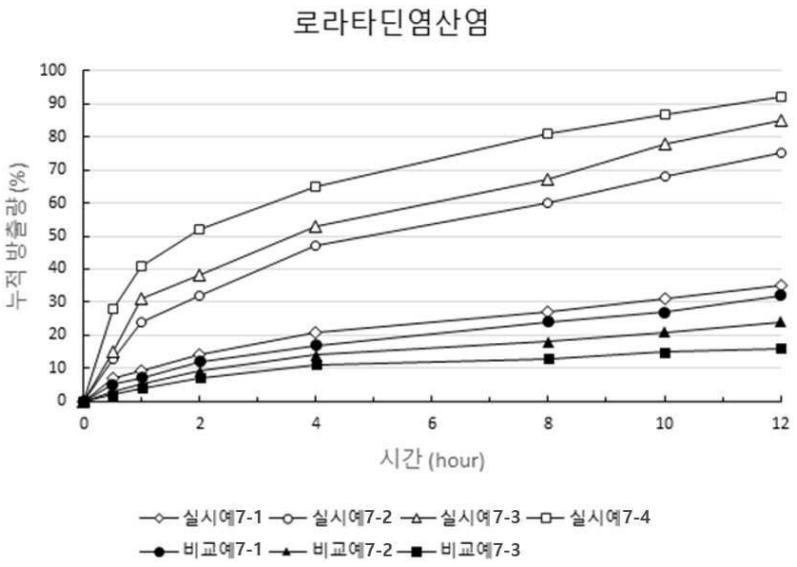
도면5


티몰롤말레산염
누적 방출량 (%)
시간 (hour)
실시예5-1
실시예5-2
실시예5-3
실시예5-4
비교예5-1
비교예5-2
비교예5-3

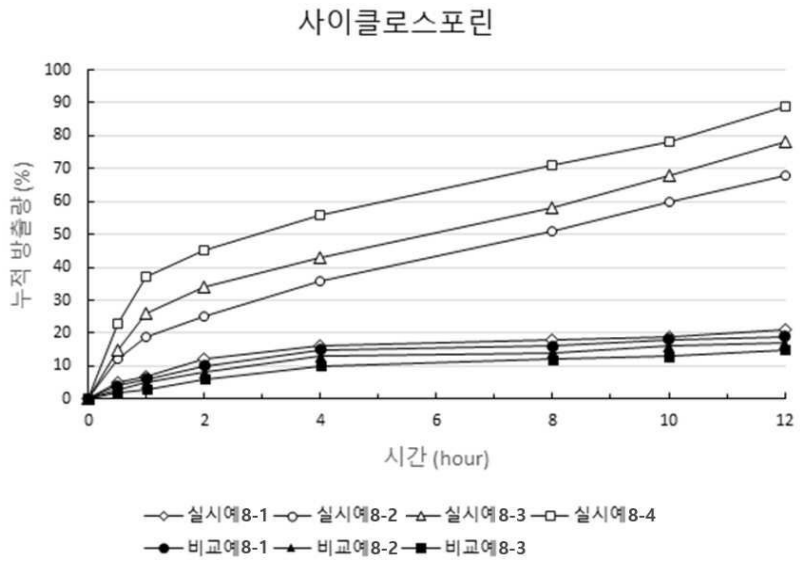
도면6


인슐린
누적 방출량 (%)
시간 (hour)
실시예6-1
실시예6-2
실시예6-3
실시예6-4
비교예6-1
비교예6-2
비교예6-3

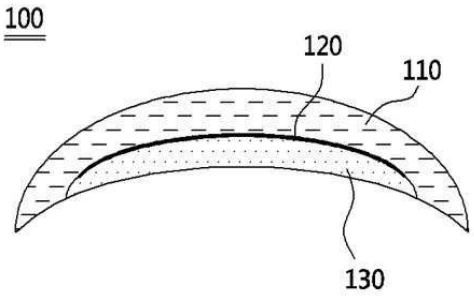
도면7


로라타딘염산염
누적 방출량 (%)
시간 (hour)
실시예7-1
실시예7-2
실시예7-3
실시예7-4
비교예7-1
비교예7-2
비교예7-3

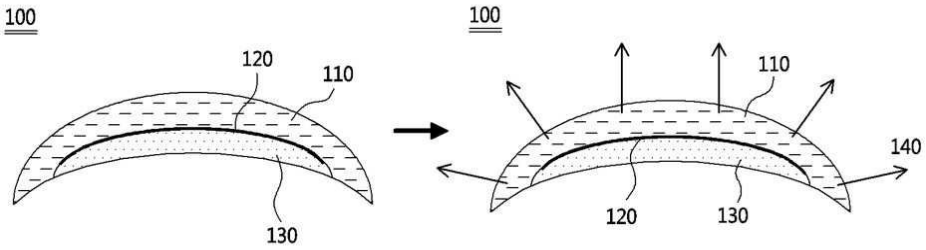
도면8


사이클로스포린
누적 방출량 (%)
시간 (hour)
실시예8-1
실시예8-2
실시예8-3
실시예8-4
비교예8-1
비교예8-2
비교예8-3

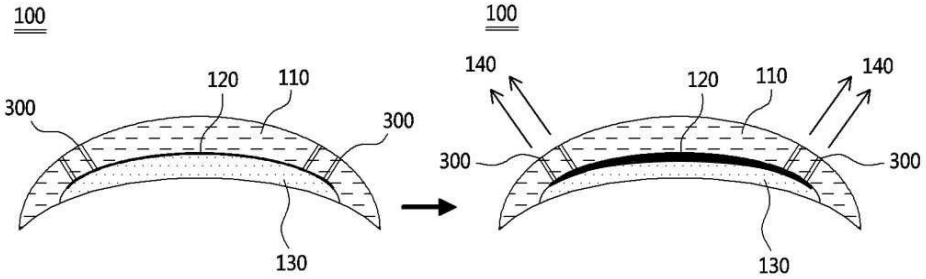
도면9


100
120
110
130

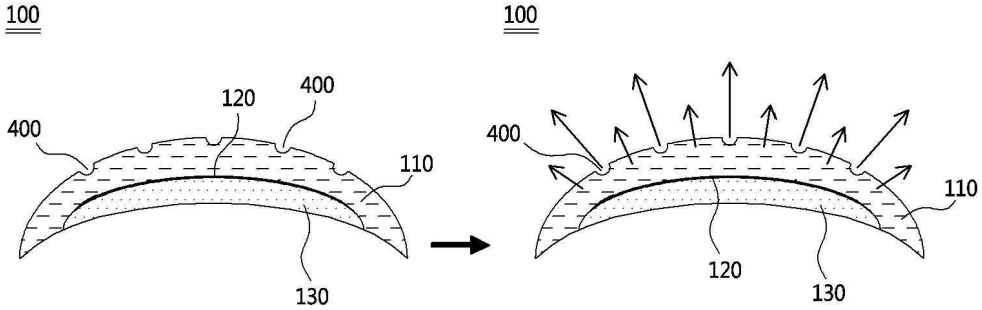
도면10



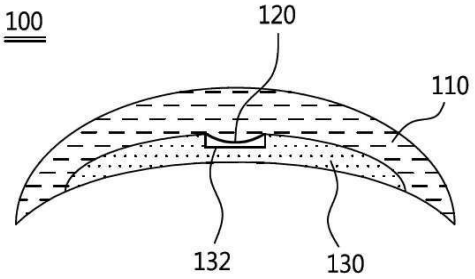
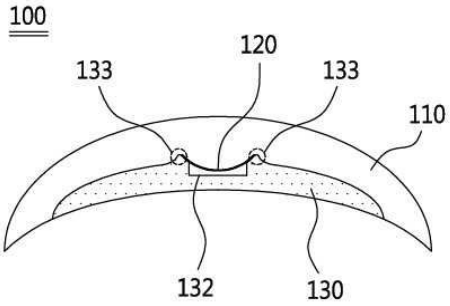
도면11



도면12



도면13



도면14