



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0080854
(43) 공개일자 2023년06월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0051 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0168371
(22) 출원일자 2021년11월30일
심사청구일자 2021년11월30일

(71) 출원인
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)
전남대학교산학협력단
광주광역시 북구 용봉로 77 (용봉동)
(뒷면에 계속)
(72) 발명자
김호중
광주광역시 남구 봉선로 134 금호타운2차 107동
1205호
지준필
광주광역시 남구 효사랑길 14, 109동 905호(봉선
동, 포스코더샵아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이재량

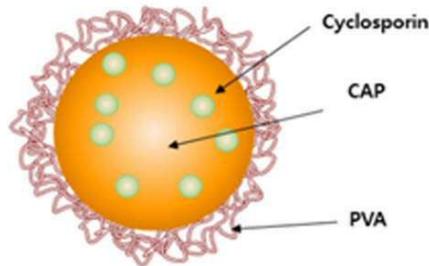
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈와 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈와 이의 제조방법에 관한 것으로서, 특정 pH에서 분해되는 셀룰로오스 고분자에 약물을 담지하여 렌즈의 보관시에는 약물이 방출되지 않으나 눈에 착용시 약물이 방출되도록 제어함으로써 안과질환의 치료효과를 높일 수 있는 pH감응형 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도4



(71) 출원인

재단법인 전남바이오산업진흥원

전라남도 나주시 동수농공단지길 30-5(동수동)

주식회사 윈스

광주광역시 동구 독립로 368번길 22(계림동)

(주)휴온스

경기도 성남시 수정구 창업로 17, 에이동 8층(시흥동, 판교 아이스퀘어)

(72) 발명자

윤경철

광주광역시 동구 무등로 374, 101동 701호(계림동, 두산위브)

문명재

광주광역시 동구 무등로 374, 111동 701호(계림동, 두산위브)

방승혁

광주광역시 광산구 북문대로419번길 20-5, 학산빌 306(신창동)

주형태

광주광역시 동구 학소로76번길 14, 102동 1308호(소태동, 모아미래도아파트)

조재민

서울특별시 마포구 독막로 288, 204호(대흥동, 대흥동세양아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1415172354
과제번호	20009481
부처명	산업통상자원부
과제관리(전문)기관명	한국산업기술평가관리원
연구사업명	바이오산업기술개발(R&D)
연구과제명	안구건조 개선을 위한 체내 pH 감응형 약물전달 콘택트렌즈 개발
기여율	1/1
과제수행기관명	전남대학교산학협력단
연구기간	2021.01.01 ~ 2021.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

하이드로겔 기반의 렌즈본체와;

상기 렌즈본체에 함유되며, 약물이 담지된 pH감응 미립자;를 구비하고,

상기 pH감응 미립자는 특정 pH 환경에서 분해되는 셀룰로오스 고분자에 상기 약물이 담지되어 특정 pH에서 감응하여 상기 약물을 방출하는 것을 특징으로 하는 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈.

청구항 2

하이드로겔 기반의 렌즈본체와;

상기 렌즈본체의 내측에 형성되는 약물층;을 구비하고,

상기 약물층은 특정 pH 환경에서 분해되는 셀룰로오스 고분자에 상기 약물이 담지되어 특정 pH에서 감응하여 상기 약물을 방출하는 것을 특징으로 하는 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 약물층은 상기 셀룰로오스 고분자를 용매에 용해시킨 pH감응 매트릭스 용액에 상기 약물이 분산되어 형성된 것을 특징으로 하는 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 셀룰로오스 고분자는 pH 7.4 내지 7.6에서 분해되는 것을 특징으로 하는 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈.

청구항 5

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 셀룰로오스 고분자는 셀룰로오스아세테이트프탈레이트(Cellulose Acetate Phthalate) 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트(Hydroxypropyl methylcellulose phthalate)인 것을 특징으로 하는 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈.

청구항 6

제 2항에 있어서, 상기 약물층을 덮도록 형성되어 상기 약물층에서 방출되는 약물의 속도와 양을 조절하는 코팅막;을 더 구비하는 것을 특징으로 하는 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈.

청구항 7

특정 pH 환경에서 분해될 수 있는 셀룰로오스 고분자에 약물을 봉입하여 pH감응 미립자를 수득하는 합성단계와;

상기 pH감응 미립자를 렌즈본체용 고분자액에 첨가하여 혼합하는 혼합단계와;

상기 pH감응 미립자가 첨가된 렌즈본체용 고분자액을 렌즈성형용 암몰드에 주입하는 주입단계와;

렌즈성형용 스톱퍼를 상기 암몰드와 결합시킨 후 중합시키는 성형단계;를 포함하고,

상기 pH감응 미립자는 특정 pH에서 감응하여 상기 약물을 방출하는 것을 특징으로 하는 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 합성단계는 a)유기용매에 상기 셀룰로오스 고분자 및 상기 약물을 용해하여 약물용액을 수득하는 단계와, b)상기 약물용액에 계면활성제를 첨가한 후 균질화시켜 수중유 에멀전을 생성시키는 단계와, c)상기 수중유 에멀전 중의 유기용매를 제거한 후 동결건조하는 단계를 통해 상기 pH감응 미립자를 합성하는 것을 특징으로 하는 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법.

청구항 9

특정 pH 환경에서 분해될 수 있는 셀룰로오스 고분자에 약물을 분산시켜 pH감응 매트릭스 용액을 수득하는 합성 단계와;

렌즈성형용 스킴드에 코팅막용 고분자액을 코팅하여 코팅막을 형성하는 코팅막형성단계와;

상기 코팅막의 표면에 상기 pH감응 매트릭스 용액을 코팅하여 약물층을 형성하는 약물층형성단계와;

렌즈성형용 암몰드에 렌즈본체용 고분자액을 주입하는 주입단계와;

상기 스킴드를 상기 암몰드와 결합시킨 후 중합시키는 성형단계;를 포함하고,

상기 약물층은 특정 pH에서 감응하여 상기 약물을 방출하는 것을 특징으로 하는 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법.

청구항 10

제 7항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 셀룰로오스 고분자는 셀룰로오스아세테이트프탈레이트(Cellulose Acetate Phthalate) 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트(Hydroxypropyl methylcellulose phthalate)인 것을 특징으로 하는 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈와 이의 제조방법에 관한 것으로서, 특정 pH에서 분해되는 셀룰로오스 고분자에 약물을 담지하여 렌즈의 보관시에는 약물이 방출되지 않으나 눈에 착용시 약물이 방출되도록 제어함으로써 안과질환의 치료효과를 높일 수 있는 pH감응형 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 콘택트렌즈(Contact lens)는 안경에 비하여 시야가 넓고 안경의 착용에서 오는 미용상의 불이익을 피할 수 있는 장점 때문에 널리 사용되어 오고 있으며, 현재 콘택트렌즈는 시력교정, 치료용 외에도 미용용 등으로 그 영역이 확대되면서 시장이 지속적으로 성장하고 있다.

[0003] 이러한 콘택트렌즈는 안구에 직접 접촉함으로써, 눈의 안전과 효능을 유지하는 동시에 콘택트렌즈의 투명성과 표면 습윤성을 유지해야 하고, 안구의 각막을 향해 산소를 잘 투과하여야 한다. 즉, 콘택트렌즈는 안구 및 각막을 보호함과 동시에 눈물 층의 흐름이 원활해야 하고, 눈꺼풀과 눈 표면과의 과도한 마찰도 피해야 하는 임상학적인 측면도 고려하여 설계되어야 하며, 기계적 강도(tensile strength), 생체적합성(biocompatibility), 무독성(non toxicity), 광학적 투명도(optical transparent), 굴절율(refractive index), 표면친수성(surface wettability), 각막에 적합한 함수율(water content), 팽윤비(welling rate), 산소투과성(oxygen permeability) 등의 조건들을 충족시켜야 한다.

[0004] 상기와 같은 콘택트렌즈는 재료에 따라 크게 하드(hard) 콘택트렌즈와 소프트(soft) 콘택트렌즈로 나눌 수 있으며, 기능에 따라 시력교정용, 치료용, 미용 콘택트렌즈 등으로 분류되며, 최근에는 하이드로겔 소프트 콘택트렌즈가 대부분 현대인들의 시력교정 및 치료 등의 목적으로 사용되고 있다.

[0005] 한편, 각종 안질환이나 각막 손상과 같은 문제의 해결을 위해 약물을 안구에 투입하는 방법으로 점안액 또는 점안제를 이용하는 것이 가장 일반적이다. 이러한 점안액 또는 점안제의 경우 치료효과를 유지할 수 있는 일정 농

도를 유지하기 위하여 자주 투여해야 하는 불편함이 있고, 눈꺼풀의 깜빡임에 의해 약물이 안구에서 씻겨나가게 됨에 따라 유효한 치료 농도의 유지시간이 짧다는 점, 약물의 농도가 낮은 상태가 장시간 계속되면서 치료효과를 반감시킨다는 문제점이 있다.

[0006] 이러한 점안제를 대신하는 방법으로 점성의 반고체 제제인 안과용 연고를 사용하는 경우도 많이 있다. 연고 형태의 약물은 점안액에 비해 상대적으로 안구에서의 접촉시간이 길기 때문에 약물의 흡수 기회가 커지지만 연고를 바른 후에는 시인성이 현저하게 저하되며, 안구 전체와 눈 주변에 연고에 의한 이물감이 남아 불편함을 느끼게 된다.

[0007] 이와 같은 문제점을 해결하기 위해 약물을 방출하는 콘택트렌즈에 대한 개발이 진행되었다. 콘택트렌즈에 탑재된 약물은 효과적으로 각막을 통과하며, 적정 농도로 지속적으로 방출되기 때문에, 안구건조증 및 녹내장 환자 등에게 적용하여 치료 효과를 높일 수 있다.

[0008] 기존에 제안된 약물방출 콘택트렌즈들은 용액(생리식염수, 렌즈보존액 등) 내에서 약물이 즉시 방출되어, 유통 전 세척이 불가능하고 유통 시 제품 안정성 및 유효성에 문제가 있으며, 약물방출 지속시간 또한 2~3시간 이내로 짧아 효용성이 낮은 단점을 가지고 있다. 이에 따라 특정 환경에서 약물을 방출하는 콘택트렌즈 기술이 개발되고 있다.

[0009] 대한민국 등록특허 제10-1860667호에는 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법이 개시되어 있고, 대한민국 공개특허 제10-2019-0051318호에는 온도감응성 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법이 개시되어 있다.

[0010] 하지만 상기의 기술들은 약물방출 시간이 짧을 뿐만 아니라 라소자임의 흡착으로 백탁현상이 일어나거나 온도감응에 의해 약물이 방출되므로 렌즈의 보관시에도 약물이 방출될 우려가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 1. 대한민국 등록특허 제10-1860667호: 라소자임 감응 약물 전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법
 (특허문헌 0002) 2. 대한민국 공개특허 제10-2019-0051318호: 온도감응성 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 상기의 문제점을 개선하고자 창출된 것으로서, 특정 pH에서 분해되는 셀룰로오스 고분자에 약물을 담지하여 렌즈의 보관시에는 약물이 방출되지 않으나 눈에 착용시에만 pH에 감응하여 약물이 방출되도록 제어함으로써 안과질환의 치료효과를 높일 수 있는 pH감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈 및 그 제조방법을 제공하는 데 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기의 목적을 달성하기 위한 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 일 예는 하이드로겔 기반의 렌즈본체와; 상기 렌즈본체에 함유되며, 약물이 담지된 pH감응 미립자;를 구비하고, 상기 pH감응 미립자는 특정 pH 환경에서 분해되는 셀룰로오스 고분자에 상기 약물이 담지되어 특정 pH에서 감응하여 상기 약물을 방출한다.

[0014] 그리고 상기의 목적을 달성하기 위한 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 다른 예는 하이드로겔 기반의 렌즈본체와; 상기 렌즈본체의 내측에 형성되는 약물층;을 구비하고, 상기 약물층은 특정 pH 환경에서 분해되는 셀룰로오스 고분자에 상기 약물이 담지되어 특정 pH에서 감응하여 상기 약물을 방출한다.

[0015] 상기 약물층은 상기 셀룰로오스 고분자를 용매에 용해시킨 pH감응 매트릭스 용액에 상기 약물이 분산되어 형성

된다.

- [0016] 상기 셀룰로오스 고분자는 pH 7.4 내지 7.6에서 분해된다.
- [0017] 상기 셀룰로오스 고분자는 셀룰로오스아세테이트프탈레이트(Cellulose Acetate Phthalate) 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스프탈레이트(Hydroxypropyl methylcellulose phthalate)이다.
- [0018] 상기 약물층을 덮도록 형성되어 상기 약물층에서 방출되는 약물의 속도와 양을 조절하는 코팅막;을 더 구비한다.
- [0019] 상기의 목적을 달성하기 위한 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트 렌즈의 제조방법의 일 예는 특정 pH 환경에서 분해될 수 있는 셀룰로오스 고분자에 약물을 봉입하여 pH감응 미립자를 수득하는 합성단계와; 상기 pH감응 미립자를 렌즈본체용 고분자액에 첨가하여 혼합하는 혼합단계와; 상기 pH감응 미립자가 첨가된 렌즈본체용 고분자액을 렌즈성형용 암몰드에 주입하는 주입단계와; 렌즈성형용 스톱드를 상기 암몰드와 결합시킨 후 중합시키는 성형단계;를 포함하고, 상기 pH감응 미립자는 특정 pH에서 감응하여 상기 약물을 방출한다.
- [0020] 상기 합성단계는 a)유기용매에 상기 셀룰로오스 고분자 및 상기 약물을 용해하여 약물용액을 수득하는 단계와, b)상기 약물용액에 계면활성제를 첨가한 후 균질화시켜 수중유 에멀전을 생성시키는 단계와, c)상기 수중유 에멀전 중의 유기용매를 제거한 후 동결건조하는 단계를 통해 상기 pH감응 미립자를 합성한다.
- [0021] 상기의 목적을 달성하기 위한 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트 렌즈의 제조방법의 다른 예는 특정 pH 환경에서 분해될 수 있는 셀룰로오스 고분자에 약물을 분산시켜 pH감응 매트릭스 용액을 수득하는 합성단계와; 렌즈성형용 스톱드에 코팅막용 고분자액을 코팅하여 코팅막을 형성하는 코팅막형성단계와; 상기 코팅막의 표면에 상기 pH감응 매트릭스 용액을 코팅하여 약물층을 형성하는 약물층형성 단계와; 렌즈성형용 암몰드에 렌즈본체용 고분자액을 주입하는 주입단계와; 상기 스톱드를 상기 암몰드와 결합시킨 후 중합시키는 성형단계;를 포함하고, 상기 약물층은 특정 pH에서 감응하여 상기 약물을 방출한다.
- [0022] 상기 셀룰로오스 고분자는 셀룰로오스아세테이트프탈레이트(Cellulose Acetate Phthalate) 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스프탈레이트(Hydroxypropyl methylcellulose phthalate)이다.

발명의 효과

- [0023] 상술한 바와 같이 본 발명은 특정 pH에서 분해되는 셀룰로오스 고분자에 약물을 담지시켜 특정 pH에 감응하여 고분자가 분해되면서 약물을 방출하는 소재를 제공한다.
- [0024] 이에 따라 본 발명은 렌즈의 유통 및 보관시에는 약물이 방출되지 않으나 눈에 착용하면 안구의 pH 7.4 내지 7.6에 감응하여 약물이 방출된다. 따라서 눈에 착용시에만 pH에 감응하여 약물이 방출되도록 제어할 수 있으므로 장시간 동안 적절한 농도의 약물 방출이 가능하여 안과질환의 치료효과를 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0025] 도 1은 본 발명의 일 예에 따른 콘택트렌즈의 단면도이고,
- 도 2는 본 발명의 일 예에 따른 콘택트렌즈의 사시도이고,
- 도 3은 도 2의 단면도이고,
- 도 4는 pH감응 미립자의 모식도이고,
- 도 5는 25℃에서 pH감응 미립자의 약물방출 실험결과를 나타낸 그래프이고,
- 도 6은 37℃에서 pH감응 미립자의 약물방출 실험결과를 나타낸 그래프이고,
- 도 7은 37℃, pH 7.4에서 콘택트렌즈의 약물방출 실험결과를 나타낸 그래프이고,
- 도 8은 4℃, pH 5.4에서 콘택트렌즈의 약물방출 실험결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 이하, 본 발명의 바람직한 실시 예에 따른 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈와 이의 제조방법에 대하여 설명한다.

- [0027] 도 1을 참조하면, 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈(10)는 하이드로겔 기반의 렌즈본체(11)와, 렌즈본체(11)에 함유된 pH감응 미립자(12)를 구비한다.
- [0028] 렌즈본체(11)는 구면으로 형성된다. 렌즈본체의 형상은 통상적인 콘택트렌즈의 형상과 동일하다.
- [0029] 렌즈본체(11)는 히드록시메타크릴레이트(HEMA, hydroxyethyl methacrylate) 58 내지 98중량%, 친수성을 위한 N-비닐피롤리돈(N-vinyl-pyrrolidone) 0.1 내지 40중량%, 가교제로서 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethylene glycol dimethacrylate) 0.1 내지 2.0중량%, 개시제로서 아조비스소부티로니트릴(AIBN, azobisisobutyronitrile) 0.01 내지 0.5중량%를 함유하는 렌즈본체용 고분자액을 중합시켜 형성된다.
- [0030] 상기의 렌즈본체용 고분자액으로 중합 형성된 렌즈본체(11)는 하이드로겔 구조를 갖는다. 하이드로겔은 다량의 수분을 함유할 수 있는 삼차원의 친수성 고분자 망상구조를 가진 물질이다. 하이드로겔은 단일중합체 또는 공중합체로 이루어지며, 유동성이 거의 없이 구조적으로 안정한 삼차원 네트워크 구조를 형성한다.
- [0031] pH감응 미립자(12)는 하이드로겔 구조의 렌즈본체(11)에 골고루 분산되어 있다. pH감응 미립자는 평균 지름이 0.01 내지 1000 μ m일 수 있다. pH감응 미립자는 특정 pH 환경에서 분해되어 약물을 방출하는 pH 감응성을 갖는다. 가령, pH감응 미립자는 pH 7.4 내지 7.6에서 감응하여 분해될 수 있다.
- [0032] pH감응 미립자는 셀룰로오스 고분자에 약물을 봉입하여 형성한다. 여기서 셀룰로오스 고분자는 약물이 담지되는 매트릭스(matrix) 역할을 한다. 셀룰로오스 고분자는 특정 pH 환경에서 분해되어 pH감응 미립자에 pH감응성을 부여한다. 이러한 셀룰로오스 고분자로 셀룰로오스아세테이트프탈레이트(Cellulose Acetate Phthalate, CAP) 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트(Hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP)를 이용할 수 있다.
- [0033] 셀룰로오스 고분자에 담지될 수 있는 약물로 안과질환을 치료할 수 있는 약물이라면 제한이 없다. 일 예로, 약물로서 디쿠아포솔(Diquafosol), 사이클로스포린(Cyclosporine), 오플록사신(Ofloxacin) 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0034] 상술한 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈(10)는 식염수(통상 pH 5.5 내외) 등에 보관시에는 약물이 방출되지 않는다. 그리고 눈에 착용하면 안구에서의 pH 7.4 내지 7.6에 감응하여 약물층의 pH감응 미립자가 분해되면서 약물이 방출된다. pH감응 미립자로부터 방출된 약물은 하이드로겔 구조의 렌즈본체를 통과하여 안구로 노출된다.
- [0035] 이와 같이 본 발명은 안구에 착용하는 조건의 pH에서만 약물을 방출하도록 제어되므로 장시간 동안 적절한 농도의 약물 방출이 가능하여 안과질환의 치료효과를 높일 수 있다.
- [0036] 본 발명의 다른 예에 따른 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 모습을 도 2 및 도 3에 도시하고 있다.
- [0037] 도 2 및 도 3을 참조하면, 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈(10)는 하이드로겔 기반의 렌즈본체(11)와, 렌즈본체(11)의 내측에 형성되는 코팅막(13)과, 렌즈본체(11)와 코팅막(13) 사이에 형성되는 약물층(15)을 구비한다.
- [0038] 렌즈본체(11)는 도 1의 도시된 렌즈본체와 동일하다.
- [0039] 코팅막(13)은 구면으로 형성된 렌즈본체(11)의 내측면에 형성되어 안구와 접촉하는 부위이다. 코팅막(13)은 약물층(15)을 덮도록 형성된다. 코팅막(13)은 약물층(15)으로부터 방출되는 약물의 속도와 양을 조절하는 역할을 한다.
- [0040] 코팅막(13)을 형성하기 위한 코팅막용 고분자액은 렌즈본체용 고분자액과 동일하다. 가령, 코팅막은 히드록시메타크릴레이트(HEMA, hydroxyethyl methacrylate) 58 내지 98중량%, 친수성을 위한 N-비닐피롤리돈(N-vinyl-pyrrolidone) 0.1 내지 40중량%, 가교제로서 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethylene glycol dimethacrylate) 0.1 내지 2.0중량%, 개시제로서 아조비스소부티로니트릴(AIBN, azobisisobutyronitrile) 0.01 내지 0.5중량%를 함유하는 코팅막용 고분자액을 중합시켜 형성된다.
- [0041] 코팅막(13) 역시 렌즈본체(11)와 동일하게 하이드로겔 구조를 갖는다. 코팅막용 고분자액의 점도를 조절하거나 코팅막(13)의 두께를 조절함으로써 코팅막(13)을 통과하는 약물의 속도와 양을 변화시킬 수 있다.
- [0042] 약물층(15)은 렌즈본체(11)의 내측에 형성된다. 이러한 약물층(15)은 렌즈본체(11)와 코팅막(13) 사이에 위치한

다. 약물층(15)은 렌즈본체(11)의 중앙부분의 주위에 환형으로 형성될 수 있다.

- [0043] 약물층(15)은 셀룰로오스 고분자의 매트릭스(matrix)에 약물이 담지된 구조를 갖는다. 가령, 셀룰로오스 고분자를 용매에 용해시킨 pH감응 매트릭스 용액에 약물을 분산시켜 약물층(15)을 형성할 수 있다.
- [0044] 상술한 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈(10)를 눈에 착용하면 안구에서의 pH 7.4 내지 7.6에 감응하여 약물층(15)이 분해되면서 약물이 방출된다. 약물층(15)으로부터 방출된 약물은 코팅막(13)을 통과하여 안구로 노출된다.
- [0045] 한편, 도시된 바와 달리 본 발명의 콘택트렌즈(10)는 코팅막이 생략될 수 있다. 이 경우 본 발명의 콘택트렌즈(10)는 렌즈본체(11)와, 렌즈본체(11)의 내측에 형성된 약물층(15)으로 이루어진다.
- [0046] 이하, 도 1에 도시된 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법에 대하여 설명한다.
- [0047] 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법은 특정 pH 환경에서 분해될 수 있는 셀룰로오스 고분자에 약물을 봉입하여 pH감응 미립자를 수득하는 합성단계와, pH감응 미립자를 렌즈본체용 고분자액에 첨가하여 혼합하는 혼합단계와, pH감응 미립자가 첨가된 렌즈본체용 고분자액을 렌즈성형용 압몰드에 주입하는 주입단계와, 렌즈성형용 스펀드를 압몰드와 결합시킨 후 중합시키는 성형단계를 포함한다. 각 단계별로 살펴본다.
- [0048] A-1. 합성단계
- [0049] 먼저, pH감응 미립자를 합성하여 준비한다.
- [0050] pH감응 미립자는 pH 변화에 의해 분해될 수 있는 셀룰로오스 고분자에 약물을 봉입하여 수득한다. 이러한 pH감응 미립자를 합성하기 위해 수중유(oil in water(o/w)) 에멀전 제조법을 이용할 수 있다.
- [0051] 구체적으로, pH감응 미립자를 합성하기 위한 합성단계는 a)유기용매에 셀룰로오스 고분자 및 약물을 용해하여 약물용액을 수득하는 단계와, b)약물용액에 계면활성제를 첨가한 후 균질화시켜 수중유 에멀전을 생성시키는 단계와, c)수중유 에멀전 중의 유기용매를 제거한 후 동결건조하는 단계로 이루어진다.
- [0052] 유기용매로 메틸렌클로라이드, 아세톤, 에탄올 중에서 선택된 어느 하나 또는 둘 이상을 혼합한 것을 이용할 수 있다.
- [0053] 셀룰로오스 고분자로 셀룰로오스아세테이트프탈레이트(Cellulose Acetate Phthalate, CAP) 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스프탈레이트(Hydroxypropyl methylcellulose phthalate, HPMCP)일 수 있다.
- [0054] 약물로 안과질환을 치료할 수 있는 다양한 종류의 약물을 사용할 수 있다. 일 예로, 약물로서 디쿠아포솔(Diquafosol), 사이클로스포린(Cyclosporine), 오플록사신(Ofloxacin) 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0055] 유기용매 100중량부에 대하여 셀룰로오스 고분자 10 내지 60중량부 및 약물 10 내지 30중량부를 용해하여 약물용액을 수득할 수 있다.
- [0056] 다음으로, 약물용액에 계면활성제를 첨가한 후 균질화시켜 수중유 에멀전을 생성시킨다.
- [0057] 계면활성제로 폴리비닐알코올 또는 폴록사머를 이용할 수 있다. 계면활성제는 증류수, 생리식염수, 인산완충용액 등의 용매에 용해시켜 수용액 형태로 이용한다. 이때 계면활성제는 용매 100중량부에 대하여 0.1 내지 10중량부를 용해시킬 수 있다.
- [0058] 계면활성제를 약물용액에 첨가한 후 균질화시킨다. 균질화방법으로 초음파분쇄기를 이용하거나 초고압균질화기를 이용할 수 있다.
- [0059] 약물용액에 계면활성제를 첨가한 후 균질화시키면 수중유(o/w) 에멀전이 생성된다.
- [0060] 다음으로, 수중유 에멀전 중의 유기용매를 제거한 후 동결건조시킨다.
- [0061] 유기용매는 회전증발농축법 또는 질소퍼징 감압법 등으로 제거할 수 있다. 유기용매가 제거 후 동결건조시키면 미세한 분말형태의 pH감응 미립자가 최종적으로 합성된다. 이와 같이 합성된 미립자는 도 4의 모식도와 같이 나타낼 수 있다.
- [0062] A-2. 혼합단계

- [0063] 다음으로, pH감응 미립자를 렌즈본체용 고분자액에 첨가하여 혼합한다.
- [0064] 렌즈본체용 고분자액으로 히드록시메타크릴레이트(HEMA, hydroxyethyl methacrylate) 58 내지 98중량%, 친수성을 위한 N-비닐피롤리돈(N-vinyl-pyrrolidone) 0.1 내지 40중량%, 가교제로서 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethylene glycol dimethacrylate) 0.1 내지 2.0중량%, 개시제로서 아조비스소부티로니트릴(AIBN, azobisisobutyronitrile) 0.01 내지 0.5중량%를 혼합한 것을 이용할 수 있다.
- [0065] 렌즈본체용 고분자액 100중량부에 대하여 pH감응 미립자 0.1 내지 70중량부를 첨가할 수 있다.
- [0066] A-3. 주입단계
- [0067] 다음으로, pH감응 미립자가 첨가된 렌즈본체용 고분자액을 렌즈성형용 암몰드에 주입한다.
- [0068] 통상적으로 콘택트렌즈를 성형하기 위해서는 볼록면을 형성하는 스톱몰드와 오목면을 형성하는 암몰드가 이용된다.
- [0069] 암몰드의 오목한 면에 렌즈본체용 고분자액을 일정량 주입한다.
- [0070] A-4. 성형단계
- [0071] 암몰드에 렌즈본체용 고분자액이 주입된 상태에서 스톱몰드를 암몰드와 결합시킨 후 광경화 또는 열경화 방식으로 고분자액을 중합하여 경화시킨다.
- [0072] 그리고 스톱몰드를 암몰드로부터 분리하면 렌즈본체(11)에 pH감응 미립자(12)가 함유된 콘택트렌즈(10)를 얻을 수 있다.
- [0073] 한편, 도 2 및 도 3에 도시된 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법에 대하여 설명한다.
- [0074] 본 발명의 pH 감응형 셀룰로오스 고분자를 이용한 약물전달용 하이드로겔 콘택트렌즈의 제조방법은 특정 pH 환경에서 분해될 수 있는 셀룰로오스 고분자에 약물을 분산시켜 pH감응 매트릭스 용액을 획득하는 합성단계와, 렌즈성형용 스톱몰드에 코팅막용 고분자액을 코팅하여 코팅막을 형성하는 코팅막형성단계와, 코팅막의 표면에 pH감응 매트릭스 용액을 코팅하여 약물층을 형성하는 약물층형성단계와, 렌즈성형용 암몰드에 렌즈본체용 고분자액을 주입하는 주입단계와, 스톱몰드를 암몰드와 결합시킨 후 중합시키는 성형단계를 포함한다. 각 단계별로 살펴본다.
- [0075] B-1: 합성단계
- [0076] 특정 pH 환경에서 분해될 수 있는 셀룰로오스 고분자에 약물을 분산시켜 pH감응 매트릭스 용액을 획득한다.
- [0077] pH감응 매트릭스 용액을 획득하기 위해 유기용매에 셀룰로오스 고분자 및 약물을 용해시킨다.
- [0078] 유기용매로 메틸렌클로라이드, 아세톤, 에탄올 중에서 선택된 어느 하나 또는 둘 이상을 혼합한 것을 이용할 수 있다. 셀룰로오스 고분자 및 약물은 상술한 바와 동일하다. 유기용매 100중량부에 대하여 셀룰로오스 고분자 10 내지 60중량부 및 약물 10 내지 30중량부를 용해하여 pH감응 매트릭스 용액을 획득할 수 있다.
- [0079] 이와 같이 획득한 pH감응 매트릭스 용액은 셀룰로오스 고분자의 매트릭스(matrix)에 약물이 담지된 구조를 갖는다.
- [0080] B-2: 코팅막형성단계
- [0081] 다음으로, 렌즈성형용 스톱몰드에 코팅막용 고분자액을 코팅하여 코팅막을 형성한다.
- [0082] 코팅막용 고분자액으로 히드록시메타크릴레이트(HEMA, hydroxyethyl methacrylate) 58 내지 98중량%, 친수성을 위한 N-비닐피롤리돈(N-vinyl-pyrrolidone) 0.1 내지 40중량%, 가교제로서 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethylene glycol dimethacrylate) 0.1 내지 2.0중량%, 개시제로서 아조비스소부티로니트릴(AIBN, azobisisobutyronitrile) 0.01 내지 0.5중량%를 혼합한 것을 이용할 수 있다.
- [0083] 코팅막용 고분자액은 통상적인 방법으로 스톱몰드에 코팅할 수 있다. 예를 들어 페드프린팅 방법으로 코팅할 수 있다. 코팅된 코팅막용 고분자액은 코팅막을 형성한다.
- [0084] B-3: 약물층형성단계

- [0085] 다음으로, 코팅막의 표면에 pH감응 매트릭스 용액을 코팅하여 약물층을 형성한다.
- [0086] pH감응 매트릭스 용액은 패드프린팅 방법으로 코팅할 수 있다. 이때, pH감응 매트릭스 용액은 코팅막의 중앙부분과 자장자리 부분을 제외한 영역에만 코팅될 수 있다. 이와 같이 코팅막 위에 코팅된 약물용 고분자액은 환형의 약물층을 형성한다.
- [0087] B-4: 주입단계
- [0088] 다음으로, 렌즈본체용 고분자액을 렌즈성형용 암몰드에 일정량 주입한다.
- [0089] 렌즈본체용 고분자액으로 히드록시메타크릴레이트(HEMA, hydroxyethyl methacrylate) 58 내지 98중량%, 친수성을 위한 N-비닐피롤리돈(N-vinyl-pyrrolidone) 0.1 내지 40중량%, 가교제로서 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethylene glycol dimethacrylate) 0.1 내지 2.0중량%, 개시제로서 아조비스소부티로니트릴(AIBN, azobisisobutyronitrile) 0.01 내지 0.5중량%를 혼합한 것을 이용할 수 있다.
- [0090] B-5: 성형단계
- [0091] 다음으로, 암몰드에 렌즈본체용 고분자액이 주입된 상태에서 슛몰드를 암몰드와 결합시킨 후 광경화 또는 열경화 방식으로 고분자액을 중합하여 경화시킨다. 그리고 슛몰드를 암몰드로부터 분리하면 렌즈본체(11)와 코팅막(13) 사이에 약물층(15)이 형성된 콘택트렌즈(10)를 얻을 수 있다.
- [0092] 이하, 실시 예를 통하여 본 발명에 대해 설명하고자 한다. 다만, 하기의 실시 예는 본 발명을 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위를 하기의 실시 예로 한정하는 것은 아니다.
- [0093] <실시예>
- [0094] (1)제 1콘택트렌즈 제조
- [0095] a. pH감응미립자 합성
- [0096] 유기용매인인 메틸렌클로라이드 100중량부에 대하여 셀룰로오스아세이트프탈레이트 30중량부와, 싸이클로스포린 A 약물 10중량부를 용해하여 약물용액을 수득하였다.
- [0097] 그리고 증류수 100중량부에 대하여 폴리비닐알코올 10중량부를 혼합하여 계면활성제 용액을 준비하였다. 계면활성제 용액과 약물용액을 1:1의 부피비로 혼합한 다음 초고속교반기를 이용하여 교반하여 수중유 에멀전을 수득하였다. 회전증발농축기를 이용하여 수중유 에멀전 중의 유기용매를 제거한 다음 동결건조시켜 미세한 분말 형태의 pH감응미립자를 합성하였다.
- [0098] pH감응미립자는 계면활성제 용액과 약물용액의 양에 따라 총 5종류를 합성하였다.
- [0099] b. 제 1콘택트렌즈 성형
- [0100] 2-히드록시메타크릴레이트(2-hydroxyethyl methacrylate) 96중량%, N-비닐피롤리돈(N-vinyl-pyrrolidone) 3중량%, 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethylene glycol dimethacrylate) 0.8중량%, 2,2'-아조비스소부티로니트릴(2,2'-azobisisobutyronitrile) 0.2중량%를 혼합하여 렌즈본체용 고분자액을 준비하였다. 그리고 렌즈본체용 고분자액 100중량부에 대하여 pH감응 미립자 20중량부를 첨가하여 혼합하였다.
- [0101] 패드프린팅기를 이용하여 pH감응 미립자가 첨가된 렌즈본체용 고분자액을 렌즈성형용 암몰드에 주입한 다음 슛몰드를 암몰드와 결합시켰다. 그리고 건조오븐(drying oven)을 이용하여 110℃에서 4시간 동안 중합시켜 도 1의 구조를 갖는 제 1콘택트렌즈를 제조하였다.
- [0102] (2)제 2콘택트렌즈 제조
- [0103] a. pH감응 매트릭스 용액 합성
- [0104] 유기용매인인 메틸렌클로라이드 100중량부에 대하여 셀룰로오스아세이트프탈레이트 30중량부와, 싸이클로스포린 A 약물 10중량부를 용해하여 pH감응 매트릭스 용액을 합성하였다.
- [0105] b. 제 2콘택트렌즈 성형
- [0106] 2-히드록시메타크릴레이트(2-hydroxyethyl methacrylate) 96중량%, N-비닐피롤리돈(N-vinyl-pyrrolidone) 3중량%, 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethylene glycol dimethacrylate) 0.8중량%, 2,2'-아조비스소부티로니트릴(2,2'-azobisisobutyronitrile) 0.2중량%를 혼합하여 코팅막용 고분자액을 준비하였다.

[0107] 그리고 위의 코팅막용 고분자액과 동일한 조성으로 렌즈본체용 고분자액을 준비하였다.

[0108] 패드프린트기를 이용하여 코팅막용 고분자액을 렌즈성형용 스킷볼드에 코팅하여 코팅막을 형성하였다. 그리고 코팅막 위에 패드프린트기를 이용하여 pH감응 매트릭스 용액을 코팅하여 환형의 약물층을 형성하였다.

[0109] 그리고 렌즈성형용 암몰드에 렌즈본체용 고분자액을 주입한 후 암몰드에 스킷볼드를 결합시킨 다음 건조오븐(drying oven)을 이용하여 110℃에서 4시간 동안 중합시켜 도 3의 구조를 갖는 제 2콘택트렌즈를 제조하였다.

[0110] <pH감응 미립자 특성>

[0111] pH감응 미립자의 입자도, 싸이클로스포린 A 봉입율 및 탑재율에 대하여 평가하여 하기 표 1에 그 결과를 나타내었다. 표 1에서 'scale'은 계면활성제 용액과 약물용액의 혼합량을 의미한다. 'scale'에서 2:2는 계면활성제 용액과 약물용액을 2ml씩을 혼합한 것이고, 5:5는 계면활성제 용액과 약물용액을 5ml씩을 혼합한 것이고, 10:10은 계면활성제 용액과 약물용액을 10ml씩을 혼합한 것이고, 15:15는 계면활성제 용액과 약물용액을 15ml씩을 혼합한 것이고, 20:20은 계면활성제 용액과 약물용액을 20ml씩을 혼합한 것이다.

표 1

[0112]

싸이클로스포린 봉입 특성									
No.	Scale	Particle diameter (nm)		Encapsulation Conc. (mg/ml)		Encapsulation Efficiency (%)		Loading Capacity (%)	
		동결건조전	동결건조후	동결건조전	동결건조후	동결건조전	동결건조후	동결건조전	동결건조후
1	2:2	268.9±12.9	-	4.07	-	81.5	-	16.3	-
2	5:5	278.3±12.9	241.0±12.9	4.10	3.70	82.0	74.0	16.4	14.8
3	10:10	320.9±12.9	227.4±12.9	2.45	2.26	49.0	45.3	9.8	9.1
4	15:15	407.9±12.9	275.4±12.9	3.58	3.34	71.6	66.8	14.3	13.4
5	20:20	431.2±12.9	270.5±12.9	2.38	1.73	47.7	34.6	9.5	6.9

[0113] 입자크기는 입도분석기(Otsuka사의 ELSZ-2000)를 이용하여 측정하였고, 약물의 봉입농도는 pH감응 미립자를 유기용매에 용해 후 HPLC-UV법을 이용하여 약물의 농도를 검출하여 구하였다.

[0114] 상기 표 1의 결과를 참조하면, pH감응 미립자는 나노미터 크기의 미세한 입자 형태임을 확인할 수 있다. 그리고 pH감응 미립자는 계면활성제 용액과 약물용액이 5ml:5ml 및 15ml:15ml로 혼합된 스케일에서 봉입율과 로딩율이 우수한 것으로 나타났다.

[0115] <pH감응 미립자의 약물방출실험>

[0116] 온도별 pH환경에 따른 pH감응 미립자의 약물 방출을 평가하였다. 25℃, 37℃의 1%(w/w) 라우릴황산나트륨을 함유한 pH 5.4 및 pH 7.4 PBS용액에서 실험하였다. pH감응 미립자로 표 1의 No.4를 이용하였다.

[0117] 실험결과를 도 5 및 도 6에 나타내었다. 도 5는 25℃에서 실험결과이고, 도 6은 37℃에서의 실험결과이다.

[0118] 도 5 및 도 6을 참조하면, 설계 의도대로 pH 5.4에서는 약물 방출속도가 느린 것으로 나타났으며, 특히 25℃에서는 37℃에 비해 상대적으로 방출이 크게 억제된 것으로 나타났다.

[0119] 반면에 pH 7.4에서는 약물 방출속도가 상대적으로 빨라 pH감응 미립자는 pH 7.4에서 감응성을 갖고 있는 것으로 확인되었다.

[0120] <콘택트렌즈의 약물방출실험>

[0121] 온도별 pH환경에 따른 제 1 및 제 2콘택트렌즈의 약물 방출을 평가하였다. 37℃, 4℃의 1%(w/w) 라우릴황산나트륨을 함유한 pH 5.4 및 pH 7.4 PBS용액에서 실험하였다.

[0122] 실험결과를 도 7 및 도 8에 나타내었다. 도 7은 37℃, pH 7.4에서의 실험결과이고, 도 8은 4℃, pH 5.4에서의 실험결과이다. 도 7 및 도 8에서 'CAP_NC'는 제 1콘택트렌즈를 의미하고, 'CAP_C'는 제 2콘택트렌즈를 의미한다.

[0123] 도 7을 참조하면, 37℃, pH7.4 환경에서는 24시간 동안 약물이 지속적으로 방출되는 특성을 갖는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 코팅막의 유무에 따라 약물 방출속도에서 차이가 있는 것으로 나타났다. 코팅막이 있는 경우

약물의 방출속도를 조절할 수 있을 것으로 확인되었다.

[0124] 도 8을 참조하면, 콘택트렌즈의 보관, 유통에 사용하는 용액조건인 4℃, pH5.4 환경에서는 90일간 콘택트렌즈 내 약물 총함유량 대비 5% 미만의 약물만 방출되는 것으로 확인되었다.

[0125] 위의 실험결과들을 통해 본 발명의 콘택트렌즈는 눈에 착용시에만 pH에 감응하여 약물이 방출되도록 설계가 가능하여 장시간 동안 적절한 농도의 약물을 방출함으로써 안과질환의 치료효과를 높일 수 있을 것으로 기대된다.

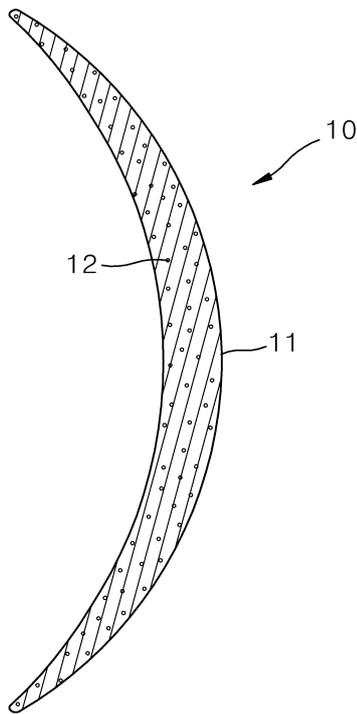
[0126] 이상 살펴본 바와 같은 본 발명은 일 실시 예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 본 기술분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 타 실시 예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서 본 발명의 진정한 기술적인 보호 범위는 첨부된 청구범위의 기술적 사상에 의해 정해져야 할 것이다.

부호의 설명

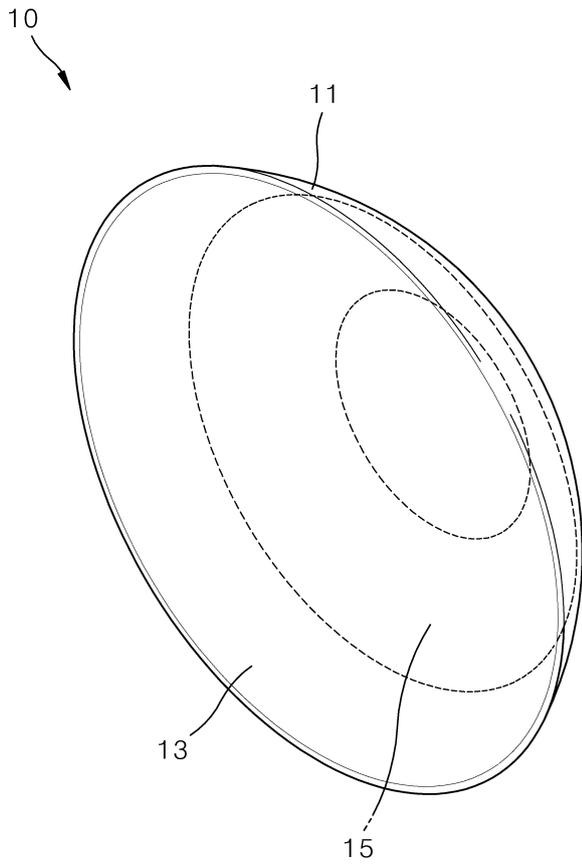
- | | | |
|--------|-----------|----------|
| [0127] | 10: 콘택트렌즈 | 11: 렌즈본체 |
| | 13: 코팅막 | 15: 약물층 |

도면

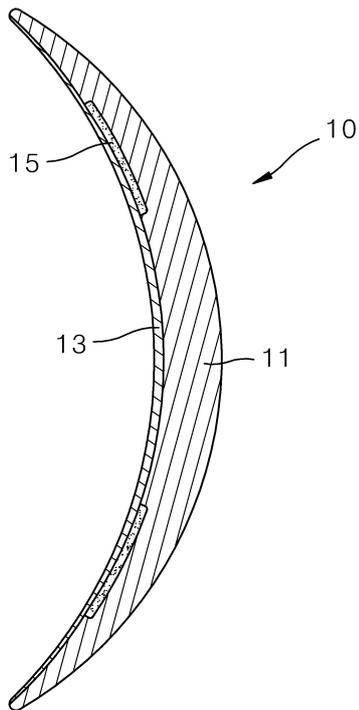
도면1



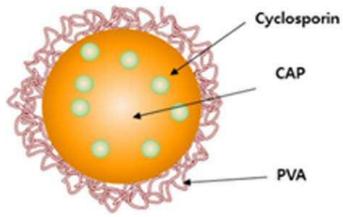
도면2



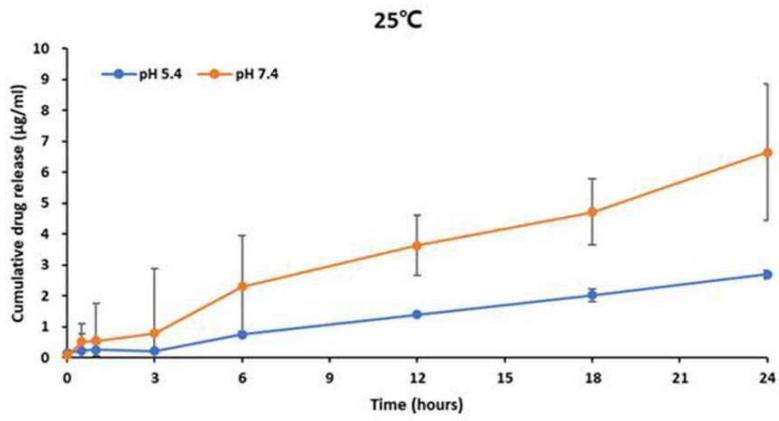
도면3



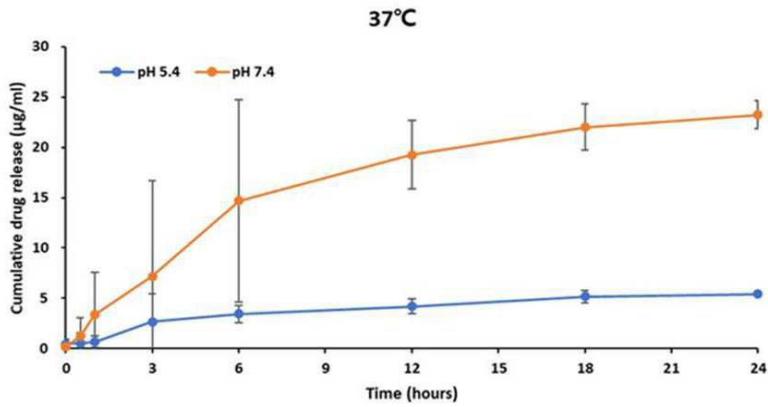
도면4



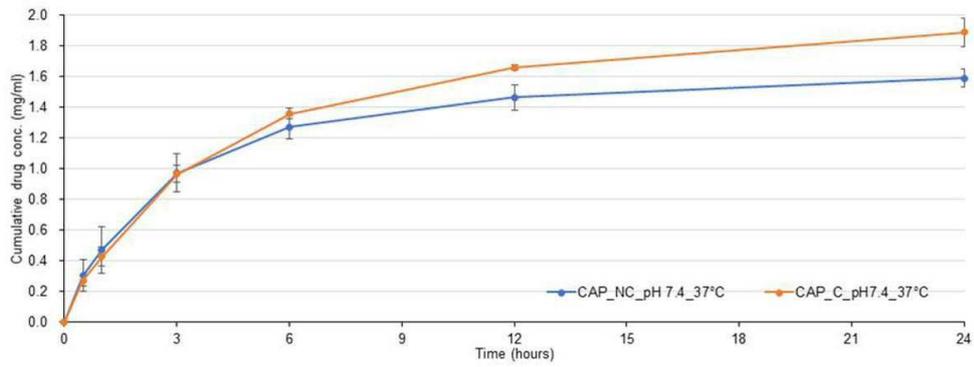
도면5



도면6



도면7



도면8

