

개시제와 교차결합제 농도의 변화에 따른 소프트콘택트렌즈의 물리적 성질과 약물용출 농도의 변화

박현주^{1,2}, 이현미^{1,2,*}

¹대구가톨릭대학교 안경광학과, 경산 712-702

²대구가톨릭대학교 시기능증진연구소, 경산 712-702

투고일(2014년 02월 6일), 수정일(2014년 06월 3일), 게재확정일(2014년 6월 18일)

목적: 개시제와 교차결합제의 농도에 따른 소프트콘택트렌즈의 재질을 변화시켜서 재질변화에 대한 물리적 특성 및 약물의 용출량 및 속도를 비교하였다. **방법:** HEMA에 개시제인 AIBN과 교차결합제인 EGDMA의 농도를 변화시켜서 콘택트렌즈를 제작하였다. 항균물질인 노플록사신(norflaxacin)은 고분자 중합 시 0.1% 농도로 단량체와 함께 혼합하였다. 재질변화에 따른 물리적 성질 변화를 확인하기 위해 약물용출 농도, 흡수율, 굴절률, 단백질 흡착량 등에 대한 실험을 통하여 비교하였으며, 통계분석을 통해 유의성을 확인하였다. **결과:** 개시제의 농도를 변화 시킨 콘택트렌즈는 흡수율의 변화가 거의 없으며, 굴절률의 값에도 별 변화가 없었다. 교차결합제 농도가 증가하면 흡수율이 낮아지고 굴절률이 높아졌다. 약물용출의 농도를 살펴보면 개시제의 변화에 의해서는 많은 변화를 보이지 않았으며, 흡수율이 높을수록 용출되는 농도가 증가하였다. 단백질 흡착량은 개시제에 의한 변화는 거의 없었으며 흡수율이 낮을수록 흡착되는 양이 증가하였다. **결론:** 개시제의 농도에 대한 변화는 특성 변화에 영향력이 거의 없었으며, 교차결합제 농도에 따라서는 많은 변화를 보였다. 교차결합제의 농도가 증가할수록 흡수율은 감소하며 굴절률은 증가하였다. 또한 흡수율의 증가에 따라 약물이 많이 용출되었으며 단백질의 흡착량은 감소되었다.

주제어: 콘택트렌즈, 노플록사신, 약물용출, 개시제, 교차결합제

서 론

최근 들어 시력 교정용, 치료용, 그리고 미용적인 측면 등을 고려한 다양한 기능과 재질의 콘택트렌즈가 등장함으로써 그 콘택트렌즈에 대한 수요는 날로 증가하고 있다. 콘택트렌즈의 기본 특성은 각막에 직접 접촉하여 착용하는 의료용품으로 사용되고 있는 제품으로서 선명한 시야 확보와 더불어 사용과 착용상의 편리성과 안전성을 갖추고 있어야 한다. 그러므로 생체친화성, 고 산소투과성, 고 굴절률, 그리고 자외선 차단 등의 다양한 기능을 갖춘 신기능의 콘택트렌즈용 재료를 개발하는데 초점을 맞추고 있다.^[1-3]

1960년대 Wichterle 등에 의해 poly-2-hydroxyethyl methacrylate(PHEMA)로 이루어진 하이드로겔이 개발된 이후 이것이 가지는 높은 흡수율과 세포외 기질과 물리적 화학적 유사성으로 인해 친수성과 생체적합성이 뛰어나 생체 재료분야 및 의학 분야에서의 관심이 증가되어 왔다.^[4,5] 하이드로겔 콘택트렌즈는 단일중합체 또는 공중합체로 이

루어지며, 수용성 고분자가 공유결합 및 수소결합, 반데르 비알스 힘, 소수성 상호작용 등의 비공유결합에 의해 안정적인 3차원적인 망상구조를 형성하여 이루어진 것으로 많은 물을 함유할 수 있다. HEMA를 주 원료로 이루어진 하이드로겔 콘택트렌즈의 흡수성은 고분자 중합에 사용되는 단량체의 성질에 따라 달라지며, 개시제나 교차결합제의 종류나 농도에 따라서도 물리적 특성이 달라진다.^[6-12]

매년 콘택트렌즈의 사용자의 증가로 인해 콘택트렌즈 착용에 인한 각막 부종 및 손상 등의 부작용이 증가되고 있으며, 다른 여러 환경적 요인들로 인해 안질환도 증가되고 있는 추세에 있다. 따라서 각막 부종, 안질환 등의 발생으로 인한 안약 투약 등의 치료가 불가피해진다. 그러나 점안액을 투약하는 동안 눈의 깜빡거림과 눈물 때문에 실제로 눈에 흡수되는 양은 얼마되지 않아 약물의 낭비를 초래한다. 최근 들어 다양한 방법으로 치료용 콘택트렌즈가 개발되고는 있지만 아직까지는 약물용출의 지속시간과 균일한 농도의 약물용출이 어려운 실정이다.^[13-17] 그러므로 각종 안질환 치료에 필요한 일정 양의 약물을 조절 가

*Corresponding author: Hyun Mee Lee, TEL: +82-53-850-2552, E-mail: hmlee@cu.ac.kr

능한 속도로 눈에 서서히 방출될 수 있도록 새로운 안약 전달체계를 갖춘 콘택트렌즈의 개발이 필요하다.

그람 음성간균에 의한 세균성 각막염의 처방으로 아미노글리코사이드(aminoglycoside)계 또는 퀴놀론계 항생제 안약이 주로 사용되고 있으며, 퀴놀론계 항균제의 경우 항균 스펙트럼이 광범위한 오픈록사신(ofloxacin), 노플록사신(norfloxacin), 사이플록사신(ciprofloxacin)이 점안액으로 널리 사용되고 있다.^[18,19]

눈물 속에 있는 단백질은 콘택트렌즈 착용 시 렌즈에 부착되어 렌즈를 부패하게 만들며, 때로는 시야를 흐리게 하고 눈을 가렵게 한다. 게다가 단백질은 박테리아의 부착을 유도하기 때문에 콘택트렌즈에서 단백질의 부착 정도는 매우 중요하다.^[20-24] 부착되는 단백질 양은 하이드로겔 타입, 단백질 타입, pH에 의해 영향을 받는다. 그 중에서 단백질은 결합형태 즉, 수소결합, 소수성 결합, 친수성 결합, 정전기적 인력 등에 영향을 받는다.^[25-27]

콘택트렌즈용 하이드로겔 고분자 중합을 위해 개시제는 반드시 필요한 화합물로서 개시제의 농도가 많으면 고분자 사슬의 길이가 길어지며, 농도가 적을 경우 사슬의 길이가 짧아지는 특징을 가지고 있다. 따라서 고분자의 사슬 길이와 입자 크기를 조절하기 위해서는 개시제 양으로서 조절하게 된다.^[28] 약물의 용출속도를 조절하는 방법 중에는 고분자의 입자 크기 조절과 약물 자체의 성질을 이용하면 된다.^[29,30] 고분자 중합 시 교차결합제는 고분자 사슬을 서로 교차결합시키는 역할을 하면서 고분자를 단단하게 묶어주는 가교의 역할을 한다. 친수성 고분자로 이루어진 하이드로겔은 교차결합된 네트워크의 구조에 따라 인장강도, 약물 전달성, 함수성 등이 달라진다. 그러나 지금까지의 연구에서 개시제와 교차결합제 양의 변화에 따른 물성변화에 대한 연구는 있었으나 약물 전달효과에 대한 연구는 거의 없다. 그리하여 본 연구는 콘택트렌즈 제작 시 가장 기본이 되는 개시제와 교차결합제의 농도를 변화하여 콘택트렌즈의 물성을 측정하고, 콘택트렌즈 재질 변화에 따른 약물 전달효과를 비교하고자 한다.

실험방법

1. 시약 및 재료

하이드로겔 콘택트렌즈 제조를 위한 가장 기본 시약인 HEMA(2-hydroxyethyl methacrylate)는 Junsei사에서 구입하여 사용하였으며, 중합개시제인 AIBN(2,2'-Azobisisobutyronitrile)는 Junsei사(Japan)에서 구입하여 사용하였다. 교차결합제로 사용되는 EGDMA(ethylene glycol dimethacrylate), 항균제인 노플록사신, 그리고 단백질인 bovine

Table 1. Percent compositions of samples

Sample	HEMA (%)	EGDMA (%)	AIBN (%)	Norfloxacin (%)
P1	99.25	0.3	0.2	0.25
P2	98.95	0.3	0.5	0.25
P3	98.45	0.3	1.0	0.25
P4	99.05	0.5	0.2	0.25
P5	98.55	1.0	0.2	0.25
P6	97.55	2.0	0.2	0.25

serum albumin(BSA)은 sigma-aldrich사(USA)에서 구입하여 실험하였다.

2. 콘택트렌즈의 제작

소프트콘택트렌즈인 hydrogel을 제작하기 위해 가장 기본 되는 재료인 HEMA에 개시제인 AIBN을 0.2%로 고정시킨 상태에서 교차결합제인 EGDMA의 농도를 0.1~3% 범위로 변화, 교차결합제인 EGDMA을 0.1%로 고정시킨 상태에서 개시제인 AIBN을 0.1~3%의 농도로 변화시켜서 시료를 만들었다. 광범위 항균물질인 노플록사신은 0.1%씩 시료에 함께 혼합하여 사용하였으며, 혼합비율은 Table 1에 나타내었다. 시료는 개시제 농도의 변화에 따른 3종 즉, P1~P3와 교차결합제 농도의 변화에 따른 3종 P4~P6로 분류하여 총 6종을 사용하였다. 콘택트렌즈 시료는 제작용 성형틀에 Table에 제시한 구성비로 시약을 넣어 80도에서 2시간, 100도에서 1시간씩 가열 중합하여 준비하였다.

3. 함수율

제작한 콘택트렌즈를 표준생리식염수인 PBS 용액(ISO18369-3)에 24시간 담가 두었다가 무게를 측정하고 (W_{swell}), 100°C에서 16시간 동안 말린 후 무게(W_{dry})를 측정하여 아래 식으로 계산하였다. 함수율 및 본 연구를 위해 측정된 모든 실험값들은 시료 당 10회씩 반복 실험하여 평균한 값으로 나타내었다.

$$EWC(\%) = \frac{W_{swell} - W_{dry}}{W_{swell}} \times 100$$

4. 약물용출

개시제와 교차결합제의 농도를 변화시켜 재질을 변화시킨 다양한 콘택트렌즈의 약물 용출 양을 측정하기 위해서, 콘택트렌즈를 phosphate buffer saline(PBS, 1X, pH7.4)에 넣어 3, 8, 24시간 간격으로 흡광도를 측정하였다. 흡광도는 분광광도계(Cary 60, Agilent, USA)를 이용하여 1 cm

셀로 측정하였다. 약물용출 농도는 노플록사신의 몰흡광 계수(273 nm에서 37,500 cm⁻¹M⁻¹)를 이용하여 계산하였으며, 약물용출 속도는 단위 시간당 약물용출 농도로서 계산하였다.

$$A = \epsilon bc$$

A; 흡광도, ϵ ; 몰흡광계수, b; 셀길이, c; 농도

5. 단백질 부착도

콘택트렌즈의 단백질 부착정도를 확인하기 위해 콘택트렌즈를 실온에서 BSA(3.88 g/L)가 포함된 용액에 넣어 37°C에서 50 rpm으로 속도로 흔들면서 24시간 동안 항온 상태에 두었다. 부착된 단백질 양을 측정하기 위하여 단백질이 부착된 콘택트렌즈를 제거하고 남은 용액을 분광광도계를 이용하여 280 nm에서 흡광도를 측정하였다. 물 흡광계수는 1 mg/ml에 대해

$\epsilon_{280nm} = 6.7 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ 로 이용하여 계산하였으며, 초기 단백질 농도에서 단백질이 부착된 콘택트렌즈를 제거한 용액의 단백질 농도를 뺀 값으로 콘택트렌즈의 단백질 부착량으로 계산하였다.

$$Q = \frac{V(C_o - C_e)}{m}$$

Q_e : 흡착된 단백질량(mg/g), V: 용액의 부피(ml), C_o : 콘택트렌즈를 담그기 전의 초기 단백질 농도(mg/ml), C_e : 콘택트렌즈에 단백질이 부착된 후 용액에 남아있는 단백질 농도(mg/mL), m: 콘택트렌즈 무게(g)

6. 굴절률

굴절률은 콘택트렌즈를 PBS용액에 24시간 담가 두었다가 ABBE Refractometer(ATAGO NAR IT, Japan)를 이용하여 측정하였다.

7. 통계분석

실험결과는 SPSS 20.0 프로그램을 이용하여 개시제 및 교차결합제의 농도 변화에 따른 물리적 특성 변화에 대한 유의성 여부를 ANOVA test에서 Tukey HSD방법으로 처리하였으며, 95% 신뢰구간에 대한 p<0.05에서 유의성을 검증하였다.

결과 및 고찰

1. 함수율과 굴절률

콘택트렌즈의 특징은 고분자의 화학구조와 친수성, 고분자사슬간의 가교도에 따라 조절이 가능하므로 구성성분과 제조방법에 따라 다양하게 나타난다. 함수율은 콘택트렌즈의 기본 성질 중 착용감과 관련되기 때문에 상당히 중요하다. FDA에서도 함수율과 이온성을 기준으로 4가지로 분류하고 있다. 함수율은 고분자 폴리머의 밀도, 굴절률, 그리고 산소투과율에 많은 영향을 미친다고 널리 알려져 있다.^[31,32]

본 연구에서는 Table 1에서와 같은 구성비로 고분자 중합 개시제와 교차결합제의 농도를 변화시켜서 콘택트렌즈의 여러 물리적 성질을 살펴보았다.

개시제와 교차결합제의 구성비에 따른 함수율과 굴절률의 변화를 살펴보기 위해 10회 실험하여 분석한 결과를 Table 2와 Table 3에 나타내었으며, 개시제와 교차결합제의 구성비에 따른 함수율과 굴절률의 변화를 보다 명확하게 비교하기 위해 Fig. 1에 나타내었다.

통계분석 결과, 개시제의 농도에 따른 함수율 차이는 유의하였으며(F = 4.711, p = 0.023), 사후검정 결과(Tukey HSD)는 P1(30.753±1.384)이 P2(29.308±0.597)와 P3(29.253±0.976)보다 함수율이 유의하게 높은 것으로 분석되었다. 그리고 교차결합제의 농도에 따른 함수율 차이도 유의하였으며(F=19.654, p<0.001), 사후검정 결과는 P6(27.068±

Table 2. Water contents and refractive Index of samples for AIBN

Sample	P1	P2	P3	F	p-value
Water contents(%)	30.753±1.384 ^B	29.308±0.597 ^A	29.253±0.976 ^A	4.711 [*]	0.023
Refractive index	1.4402±0.0015 ^B	1.4371±0.0009 ^A	1.4370±0.0006 ^A	25.670 ^{***}	<0.001

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 A<B: Tukey HSD

Table 3. Water contents and refractive Index of samples for EGDMA

Sample	P4	P5	P6	F	p-value
Water contents(%)	33.129±2.834 ^B	30.907±1.035 ^B	27.068±0.971 ^A	19.654 ^{***}	<0.001
Refractive index	1.4372±0.0005 ^A	1.4385±0.0008 ^B	1.4425±0.0011 ^C	98.515 ^{***}	<0.001

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 A<B<C: Tukey HSD

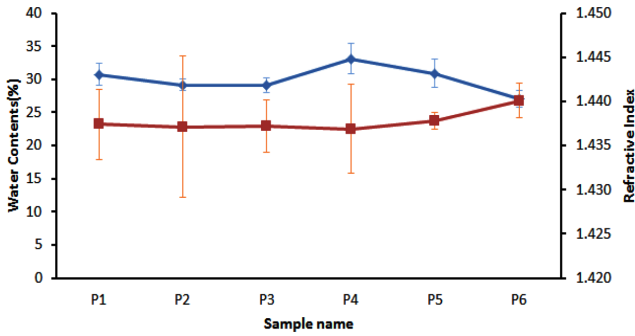


Fig. 1. Water contents and refractive index of contact lens (blue line; water contents, red line; refractive index)

0.971)이 P4(33.129±2.834)와 P5(30.907±1.035)보다 함유율이 유의하게 낮은 것으로 분석되었고 P4와 P5는 상대적으로 큰 차이를 보이지만 통계적으로 유의할 만한 증거는 되지 못했다. 이 분석에서 개시제의 농도에 따른 함유율의 차이보다 교차결합제의 농도에 따른 차이가 매우 유의하게 나타나는 것을 알 수 있었다.

개시제의 농도를 증가시킨 P1~P3렌즈는 함유율이 30.753%~29.253%로 거의 변화가 없었다. 교차결합제인 EGDMA의 농도를 변화시킨 P4~P6렌즈는 EGDMA의 농도의 증가에 따라 33.129%, 30.907%, 그리고 27.068%로 감소되어 교차결합제 농도 증가에 대한 변화량이 더 크게 나타났다. 이러한 결과는 교차결합제가 고분자들 사이를 연결하는 역할을 함으로써 고분자 사이의 간격을 줄여주고 공극 크기를 줄여주기 때문이다. 개시제는 고분자 중합에 있어서 고분자 길이와 입자크기를 조절해주는 역할을 한다. 개시제의 농도가 증가하면 고분자 길이는 감소하며 반응속도가 빠르게 진행되는 반면 개시제의 농도가 감소하면 고분자 길이의 증가와 반응속도의 증가를 초래한다.

일반적으로 함유율과 굴절률과의 관계는 서로 반비례하여 함유율이 증가할수록 굴절률이 감소한다고 알려져 있다.^[33-35] 본 연구에서 나타난 결과에서도 함유율과 굴절률과의 관계는 반비례 현상이 나타남을 확인하였다. 함유율의 경우 개시제 농도의 변화에 따라서 약물용출농도는 5.25%의 감소변화가 있었으며 교차결합제 농도의 변화에 따라서는 18.30%의 감소를 나타내었다. 한편 굴절률의 경우, 개시제 농도에 따라 0.014%, 교차결합제의 농도에 따라 0.222%의 증가 현상을 보였다.

굴절률에 대한 분석 결과, 개시제의 농도에 따른 굴절률 차이는 매우 유의하였으며(F=25.670, p<0.001), Tukey의 사후검정 결과는 P1(1.4402±0.0015)이 P2(1.4371±0.0009)와 P3(1.4370±0.0006)보다 굴절률이 유의하게 높은 것으로 분석되었다. 그리고 교차결합제의 농도에 따른 굴절률의 차이도 매우 유의하였으며(F=98.515, p<0.001), 사후검

정 결과는 P6(1.4425±0.0011)이 가장 높고 P5(1.4385±0.0008)가 그 다음이고 P4(1.4372±0.0005)가 가장 낮은 것으로 나타났고 모두가 통계적으로 유의한 차이를 보인 것으로 분석되었다. 이 분석에서 개시제의 농도에 따른 굴절률의 차이보다 교차결합제의 농도에 따른 차이가 매우 유의하게 나타나는 것을 알 수 있었다.

2. 약물의 용출

하이드로겔 콘택트렌즈의 고분자 사이의 공극크기는 콘택트렌즈의 가교도, 사용한 단량체의 화학구조, 이온성, pH, 그리고 온도에 따라 달라진다. 특히 고분자 사이의 크기는 하이드로겔의 함유율과 산소투과도 및 약물 전달속도와 많은 연관성이 있다. 그리하여 개시제와 교차결합제의 양을 조절하여 콘택트렌즈의 고분자간 간격에 의한 용출되는 약물의 농도는 Fig. 2, Fig. 3에 나타내었으며 약물 용출 속도는 Table 3에 나타내었다.

개시제의 양을 0.2%, 0.5%, 그리고 1.0%로 증가시킨 각 콘택트렌즈에서 용출된 노플록사신의 약물농도는 3시간, 8시간, 그리고 24시간 동안 시간이 경과됨에 따라 전반적으로 증가하였다. Fig. 2에서 보듯이 시간이 경과할수록

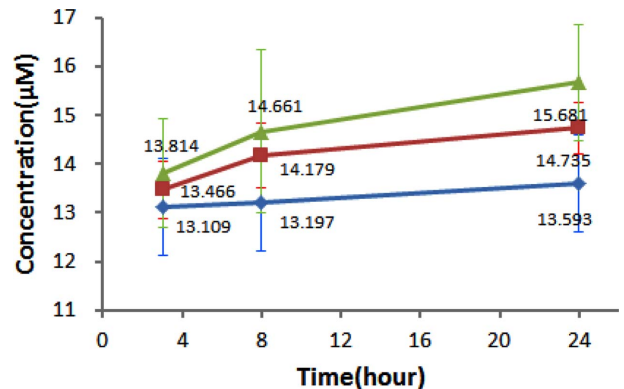


Fig. 2. The concentration of drug elution according to initiator (µM) (blue line; P1, red line; P2, green line; P3)

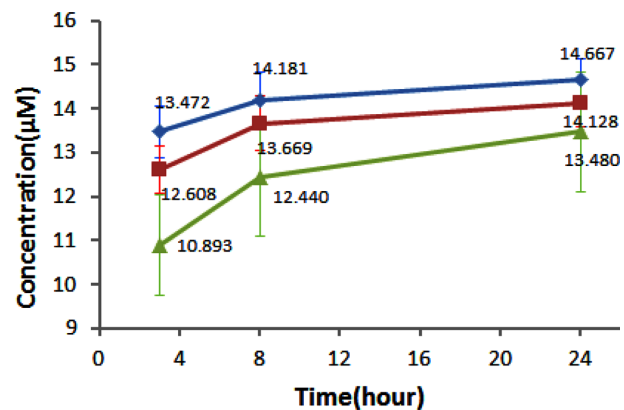


Fig. 3. The concentration of drug elution according to crosslinker (µM) (blue line; P4, red line; P5, green line; P6)

Table 4. The rate of drug elution of contact lens ($\mu\text{M}/\text{h}$)

Sample	3 hr	8 hr	24 hr
P1	4.370 ± 0.169	1.650 ± 0.211	0.566 ± 0.159
P2	4.489 ± 0.614	1.772 ± 0.083	0.614 ± 0.022
P3	4.605 ± 0.653	1.833 ± 0.209	0.653 ± 0.050
P4	4.491 ± 0.611	1.773 ± 0.220	0.611 ± 0.154
P5	4.203 ± 0.589	1.709 ± 0.175	0.589 ± 0.023
P6	3.631 ± 0.562	1.555 ± 0.167	0.562 ± 0.027

P1렌즈 보다는 P3렌즈에서 더 많은 농도의 약물이 용출되었다. Table 4의 약물 용출 속도를 보면, 초반부의 속도는 급격히 감소하나 8시간 경과 후부터는 서서히 감소하는 경향을 보인다. 개시제 농도가 증가할수록 약물용출 속도는 $0.04\sim 0.1 \mu\text{M}/\text{h}$ 로 아주 천천히 증가하였다. P1렌즈는 용출되는 약물의 농도는 시간이 경과함에 따라 3시간에서 24시간까지의 용출농도를 비교하면 $13.109 \mu\text{M}$ 에서 $13.593 \mu\text{M}$ 로 $0.484 \mu\text{M}$ 만큼 증가하였다. 개시제를 10배로 증가시킨 P3에서는 3시간에서의 농도 $13.814 \mu\text{M}$ 에서 24시간에서 $15.681 \mu\text{M}$ 이 용출되어 $1.867 \mu\text{M}$ 만큼 노플록사신의 농도가 증가되어 P3는 P1렌즈 보다 3.86배 가량 용출량이 증가된 것으로 보인다. 이것은 개시제의 농도가 진하면 고분자의 길이가 짧아지면서 고분자의 입자가 작아지기 때문에 약물의 용출량에도 영향을 받았다고 볼 수 있다.

교차결합제는 고분자 중합 시 하이드로겔의 네트워크 구조 형성에 많은 영향을 미치는 인자로서 교차결합제의 농도가 진하면 네트워크가 많이 생기게 된다. 교차결합제인 EGDMA의 농도를 0.5%에서 2배, 4배씩 증가시킨 1.0%, 2.0%로 변화시킨 P4에서 P6까지의 콘택트렌즈의 노플록사신의 속도를 Table 3에 나타내었다.

용출된 노플록사신은 P4, P5, 그리고 P6렌즈에 있어서 24시간 후 농도가 각각 $14.667 \mu\text{M}$, $14.128 \mu\text{M}$, 그리고 $13.480 \mu\text{M}$ 이었다. 일일 변화량을 보면 P4 $1.195 \mu\text{M}$, P5 $1.52 \mu\text{M}$, 그리고 P6렌즈는 $2.587 \mu\text{M}$ 이었다. P6는 P4렌즈에 비해 교차결합제를 4배 증가시킴에 따라 용출농도의 증가 비율은 2.16배로 나타났다. 시간에 따른 약물의 용출 농도는 교차결합제의 증가에 따라 증가한 반면 전체 약물의 용출량은 오히려 줄어들었으며, 약물용출 속도도 마찬가지로 교차결합제의 농도가 증가함에 따라 감소하였다. 이러한 현상은 서론에서 언급한 바와 같이 약물의 크기보다 공극크기가 크면 용출이나 확산이 용이할 것이며 네트워크의 구조가 촘촘하여 공극크기가 약물의 크기와 같아지면 약물용출이 원활하게 이루어지지 못하다는 연구^[36]와 일치되는 결과이다. 즉, 교차결합제의 농도가 진한 P6

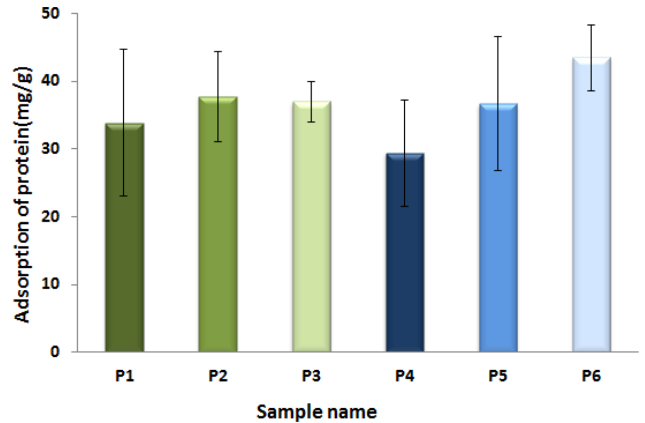


Fig. 4. Protein adsorption of contact lens by bovine serum albumin (mg/g)

렌즈의 경우 상대적으로 낮은 농도의 교차결합제를 사용한 P4렌즈에 비해 약물의 용출량이 전반적으로 줄어들었음을 알 수 있었다. 개시제와 교차결합제의 농도의 변화에 따라 개시제보다는 교차결합제에 의한 물리적 특성에 많은 변화를 나타내었다. 이것은 개시제의 농도가 증가하면 고분자 사슬길이는 짧아지지만 공극 크기에는 크게 영향을 주지 않는 반면 교차결합제의 경우 농도가 증가하면 사슬간의 결합이 이루어지면서 공극크기가 줄어들면서 물리적 성질이 많이 변화하는 것으로 보인다.

3. 단백질 부착

콘택트렌즈의 물리적 특성에 따라 부착되는 단백질 양이 달라지며,^[25-27] 단백질이 부착된 렌즈의 착용 시, 착용감 저하, 시력저하, 염증 질환, 세균감염 등의 부작용을 유발시킬 수 있으므로 본 연구에서는 물리적 특성을 변화시킨 6종의 콘택트렌즈에 대해 단백질 부착정도를 살펴보았다. 본 실험에 사용한 단백질은 bovine serum albumin (BSA)으로서 콘택트렌즈에 부착된 단백질의 양을 Fig. 4에 나타내었다. 개시제인 AIBN의 농도가 증가함에 따라 P1, P2, 그리고 P3렌즈에 부착된 단백질양이 33.825 mg/g , 37.715 mg/g , 그리고 36.970 mg/g 으로 각각 나타났다. 개시제 농도의 증가가 단백질 부착 양에는 거의 영향이 없다는 것을 확인하였다. 반면 교차결합제의 농도로서 콘택트렌즈의 재질을 변화시켰을 때는 0.5%의 농도를 사용한 P4렌즈에서는 29.408 mg/g 이 부착 되었으나 1%의 교차결합제를 사용한 P5렌즈에는 36.671 mg/g 으로 증가되었으며, 2%의 교차결합제를 사용한 P6렌즈에서는 43.455 mg/g 이 부착되었다. 이로서 교차결합제의 농도가 0.5%에서 2%로 4배 증가함에 따라 단백질 부착 양이 14.047 mg/g 만큼 매우 많이 증가되었다. 개시제의 농도에 따른 단백질 흡착량의 차이는 유의하지 않았으며($F=0.911$, $p<0.420$),

교차결합제의 농도에 따른 흡착량의 차이는 통계적으로 유의한 차이를 보인 것으로 분석되었다($F=5.887$, $p<0.011$). 단백질 부착에 있어서 개시제에 의한 변화는 거의 없으며 교차결합제에 의한 영향은 매우 크다는 것을 알 수 있었다. 교차결합제의 농도가 증가하면 함수율이 감소하고 따라서 함수율 감소로 인한 단백질 부착 양이 증가된다는 기존의 연구결과와도 매우 일치함을 알 수 있었다.

결 론

개시제와 교차결합제의 농도에 따른 콘택트렌즈의 재질을 변화시켜서 재질변화에 대한 물리적 특성 및 약물의 용출량과 속도를 비교하였다. 개시제의 증가에 따른 함수율에는 거의 변함이 없었으며 교차결합제의 증가에 따라 함수율이 감소함을 확인하였다. 굴절률의 경우 함수율과 마찬가지로 개시제 농도의 증가에 따라 거의 변화가 없었으며, 교차결합제 농도가 증가함에 따라 굴절률 값이 증가되는 양상을 보였다. 따라서 콘택트렌즈의 재질변화에 따른 함수율과 굴절률 변화는 개시제의 농도에는 거의 변화가 없었으며 교차결합제의 농도에는 매우 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다. 콘택트렌즈에 포함된 약물의 용출속도는 초기에는 약물이 급격한 감소를 보이다가 8시간 이후에는 매우 완만한 용출속도를 보이며 재질의 변화에 따른 약물용출 속도 변화는 거의 없다는 것을 알 수 있었다. 단백질의 부착도는 개시제의 양에 따른 변화는 거의 없었으나 교차결합제의 농도가 증가하면 단백질이 많이 부착되는 것으로 나타났다.

감사의 글

이 논문은 2013년도 대구가톨릭대학교 일반교내연구비 지원으로 연구되었습니다.

REFERENCES

- [1] Grobe G, Kunzler J, Seelye D. Silicone hydrogels for contact lens applications. *Polymeric Materials Science and Engineering* 1999;80:108-109.
- [2] Kunzler J. Silicone-based hydrogels for contact lens applications. *Contact Lens Spectrum* 1999;14(8):9-11.
- [3] Steffen R, Schnider C. A next generation silicone hydrogel lens for daily wear. Part 1 - Material properties. *Optician* 2004;227(5954):23-25.
- [4] Wichterle O, Lim D. Hydrophilic gels for biological use. *Nature*. 1960;185:117-118.
- [5] Lim F, Sun AM. Micro encapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. *Science*. 1980;210(4472):908-910.
- [6] Hoffman AS, Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54(1):3-12.
- [7] Langer R, Peppas NA. Advances in biomaterials, drug delivery, and bionano technology. *AICHe Journal*. 2003;49(12):2990-3006.
- [8] Peppas NA, Hilt JZ, Khademhosseini A, Langer R. Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology. *Adv Mater*. 2006;18(11):1345-1360.
- [9] Chaterji S, Kwon IK, Park KN. Smart polymeric gels: redefining the limits of biomedical devices. *Prog Polym Sci*. 2007;32:1083-1122.
- [10] Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discov Today*. 2002;7(10):569-579.
- [11] Elisseeff J, Puleo C, Yang F, Sharma B. Advances in skeletal tissue engineering with hydrogels. *Orthod Craniofacial Res*. 2005;8(3):150-161.
- [12] Lin C, Metters AT. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006;58:1379-1408.
- [13] Piras AM, Chiellini F, Fiumi C, Bartoli C, Chiellini E, Fiorentino B et al. New biocompatible nanoparticle delivery system for the release of fibrinolytic drugs. *Int J Pharm*. 2008;357(1-2):260-271.
- [14] Tranoudis I, Efron N. Parameter stability of soft contact lenses made from different materials. *Cont Lens Anterior Eye*, 2004;27(3):115-131.
- [15] He H, Cao X, Lee LJ. Design of a novel hydrogel-based intelligent system for controlled drug release. *J Control Release*, 2004;95(3):391-402.
- [16] Ciolino JB, Hoare TR, Iwata NG, Behlau I, Dohlman CH, Langer R, et al. A drug-eluting contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3346-3352.
- [17] Peng CC, Kim J, Chauhan A. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing Vitamin E diffusion barriers. *Biomaterials*. 2010;31(14):4032-4047.
- [18] Nelson JM, Chiller TM, Powers JH, Angulo FJ. Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* species and the withdrawal of fluoroquinolones from use in poultry: a public health success story. *Clin Infect Dis*. 2007;44(7):977-980.
- [19] Kawahara S. Chemotherapeutic agents under study. *Nihon Rinsho*. 1998;56(12):3096-3099.
- [20] Cook AD, Sagers RD, Pitt WG. Bacterial adhesion to protein-coated hydrogels. *J Biomater Appl*. 1993;8:72-89.
- [21] Portoles M, Refojo MF. The role of tear deposits on hydrogel contact lenses induced bacterial keratitis. *Adv Exp Med Biol*. 1994;350:421-426.
- [22] Boles SF, Refojo MF, Leong FL. Attachment of *Pseudomonas* to human-worn, disposable etafilcon a contact lenses. *Cornea*. 1992;11:47-52.

- [23] Fleiszig SM., Efron N. Microbial flora in eyes of current and former contact lens wearers. *J Clin Microbiol.* 1992;30(5): 1156-1161.
- [24] Sariri R. Protein interaction with hydrogel contact lenses. *J Appl Biomater & Biomech.* 2004;2(1):1-19.
- [25] Luensmann D, Jones L. Albumin adsorption to contact lens materials: A review. *Cont Lens Anterior Eye.* 2008; 31(4):179-187.
- [26] Xinming Li, Yingde C, Lloyd AW, Mikhailovsky SV, Sandeman SR, Howel CA, et al. Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review. *Cont Lens Anterior Eye* 2008;31(2):57-64.
- [27] Garrett Q, Laycock B, Garrett RW. Hydrogel lens monomer constituents modulate protein sorption. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(7):1687-1695.
- [28] Junpo HE, Hongdong Z, Li L, Chengming L, Jizhuang C, Yuliang Y. Effects of initiator homolysis rate constant on kinetics and chain length distribution in living free-radical polymerization. *Polymer J.* 1999;31(7):585-589.
- [29] Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissues. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55(3):329-347.
- [30] Oh KT, Bronich TK, Kabanov AV. Micellar formulations for drug delivery based on mixtures of hydrophobic and hydrophilic Pluronic block copolymers. *J Control Release.* 2004;94:411-422.
- [31] Elisseeff J, Puleo C, Yang F, Sharma B. Advances in skeletal tissue engineering with hydrogels. *Orthod Craniofacial Res.* 2005;8(3):150-161.
- [32] Lin C, Metters AT. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58(12-13):1379-1408.
- [33] Kim DH, Kim TH, Sung AY. Study on changes in the physical properties of hydrogel lens depending on ethylene glycol dimethacrylate. *J Kor Chem Soc.* 2012;56(1): 169-174.
- [34] Kim TH, Ye KH, Sung AY. Physical properties of styrene copolymer and contact lens application. *J Kor Chem Soc.* 2009;53(6):755-760.
- [35] Kim TH, Cho SA, Sung AY. Study on physical of colored hydrogel lens using aniline groups. *J Kor Chem Soc.* 2011;55(2):308-312.
- [36] Kim SY. Research trends on polymeric hydrogels for tissue engineering applications. *Tissue Engineering Regenerative Medicine.* 2008;5(1):14-25.

Changes in Drug Elution Concentration and Physical Characteristics of Soft Contact Lenses Depending on the Initiator and Crosslinker

Hyun-ju Park^{1,2} and Hyun Mee Lee^{1,2,*}

¹Dept. of Optometry and Vision Science, Catholic University of Daegu, Kyungsan 712-702, Korea

²Institute for Eye-functional Promotion, Catholic University of Daegu, Kyungsan 712-702, Korea

(Received February 6, 2014; Revised June 3, 2014; Accepted June 18, 2014)

Purpose: The material properties of contact lenses were measured by varying the amounts of an initiator and a cross-linking agent that are the basis for the manufacture of contact lenses, and the drug delivery effects depending on the material properties of contact lenses were compared. **Methods:** Contact lens samples were manufactured using HEMA by varying the concentration of the cross-linking agent and the initiator. To investigate the changes in physical characteristics depending on the material properties, the results of the experiments on the amount of drug elution, water content, refractive index, and the amount of protein adsorption were compared. **Results:** For the contact lenses manufactured by varying the amount of the initiator, the water content hardly changed, and the refractive index also hardly changed. The amount of drug elution was not much affected by the changes in the initiator, but the amount of elution increased as the water content increased. The amount of protein adsorption was hardly affected by the changes in the initiator, but the amount of adsorption increased as the water content decreased. **Conclusions:** The changes in the properties were hardly affected by the changes in the amount of the initiator, but were significantly affected by the changes in the amount of the cross-linking agent. As the amount of the cross-linking agent increased, the water content decreased, while the refractive index increased. Also, when the water content increased, the amount of drug elution increased, while the amount of protein adsorption decreased.

Key words: Contact lens, Norfloxacin, Drug delivery, Initiator, Crosslinker