

코아세르베이션된 약물 함유 콘택트렌즈에서의 약물의 확산 연구

김근희* · 이종진** · 노혜란***†^{ORCID}

*서울과학기술대학교 의공학 바이오소재(융합협동 프로그램), **서울과학기술대학교 안경광학과
(2017년 10월 31일 접수, 2017년 11월 18일 수정, 2017년 11월 22일 채택)

Study of Drug Release from Hydrogel Contact Lens Containing Coacervated Drugs

Guenhei Kim*, Jongjin Lee**, and Hyeran Noh***†^{ORCID}

*Convergence Institute of Biomedical Eng. & Bio., Seoul National University of Science and Technology,
138 Gongneung gil, Nowon-gu, Seoul 01811, Korea

**Department of Optometry, Seoul National University of Science and Technology,
138 Gongneung gil, Nowon-gu, Seoul 01811, Korea

(Received October 31, 2017; Revised November 18, 2017; Accepted November 22, 2017)

초록: 본 연구에서는 난용성인 리도케인과 친유성인 비타민 E를 상분리한 후 콘택트렌즈와 중합하였다. 제조된 약물 렌즈의 물리적 특성과 약물 방출 현상을 연구하였다. 하이드로젤 콘택트렌즈는 HEMA, EGDMA 및 AIBN를 일정 비율로 혼합하였고, 약물은 안구 국소 마취수술에 사용되는 리도케인과 백내장 예방 효과가 있는 비타민 E를 각각 사용하였다. 코아세르베이션된 리도케인과 비타민 E 체형과 HEMA 고분자를 교반하여 열 중합으로 렌즈를 제조하였다. 약물 콘택트렌즈의 광 투과율(UV-B, UV-A, Visible) 및 수분 함량을 측정하였고, 표면 특성과 입자 분석은 광학 현미경 및 입도 분석기를 사용하였다. 약물 방출량은 UV-spectrophotometer로 측정하여 분석하였다. 그 결과, 약물 비함유 콘택트렌즈(p-HEMA 100 wt%)와 비교하여 코아세르베이션 약물 렌즈의 광투과율은 낮게 나타났다. 반면, 흡수율은 각각 4.10%, 3.62% 약간 증가하였고, 약물의 방출기간은 최소 3일에서 최대 19일까지 연장되었다. 계면 활성제를 이용한 코아세르베이션된 약물 입자의 제조로 콘택트렌즈에서 약물의 지속적인 방출이 가능하였다. 코아세르베이션된 약물을 함유하는 콘택트렌즈는 장기적인 치료가 필요한 안구 질환에 적합한 약물 전달 렌즈로의 응용이 가능하다.

Abstract: Poorly soluble lidocaine and lipophilic vitamin E were phase-separated and polymerized with monomer to form contact lenses. The physical properties and drug release of the manufactured lenses were studied. The used drugs were lidocaine, for local anesthesia, and vitamin E, anti-cataract effect. The HEMA lenses were thermally polymerized with coacervated lidocaine and vitamin E. We measured the light transmittance and water content of drug-containing contact lenses. Optical microscopes and particle size analyzers were used for surface and particle analysis. As a result, the light transmittance of the coacervation drug lens was lower than that of the no-drug lens. However, water content of coacervated drug lens was slightly increased and the drug releasing period was prolonged. The preparation of coacervated drugs enables sustained release of the hardly soluble drugs in the lens. The contact lenses containing coacervated drugs can be used as drug delivery lenses for the prolonged treatment of eye diseases.

Keywords: drug releasing contact lens, coacervation contact lens, drug diffusion, lidocaine, vitamin E.

서 론

점안액은 안질환의 치료로 90% 이상 사용되지만 잘 알려진 바와 같이 투약량의 대부분(90% 이상)이 안구 외부나 비강으로 흘러내려 약 10% 미만만이 치료부위에 흡수된다.¹ 이

처럼 소량의 선택적으로 흡수되는 약물 전달 시스템으로는 안질환의 효과적인 치료 및 예방이 어렵다. 반복적인 투약으로 일시적 약물 흡수효과를 높일 수 있으나 약물의 과다 사용으로 인해 심혈관을 포함하는 타기관 질환을 유발하기도 한다. 또한 각막의 치료부위에 전달되기에는 약물이 전달되는 시간이 짧아 녹내장 등 각막 질환 치료에는 비 효율적이다.^{2,3}

점안액의 대안으로서, 연고와 같이 안구 표면에 넓게 도포되고, 시력교정에 불편함이 없는 콘택트렌즈를 이용한 약물 전달체가 연구되고 있다. 콘택트렌즈 약물 전달 시스템은 1960

†To whom correspondence should be addressed.
hrnoh@seoultech.ac.kr, ORCID[®]0000-0003-2123-4036
©2018 The Polymer Society of Korea. All rights reserved.

년대 Wichterle 등이 HEMA 하이드로젤 재질의 약물 전달 렌즈 모델로부터 시작되었고,^{4,5} 그 이후 콘택트렌즈의 재질, 약물의 특성(친수성, 소수성, 양쪽성, 이온성 여부 등), 약물 저장방식, 렌즈 중합방식의 다양한 조건에서 효율성이 높은 약물 전달 렌즈에 대해 연구되고 있다. 예를 들어, Chauhan은 약물 전달 콘택트렌즈가 안구용 약물 전달에 대한 이상적 모델로서, 투약요법, 생체 이용률, 약물의 체류시간 연장 등 다른 방식보다 잠재적 응용성이 높음을 강조하고 있다.⁶ Mohammadi 등은⁷ 상업용으로 사용 중인 4종류(Galyfilcon A, Senofilcon A, Omafilcon A, Balafilcon A)의 콘택트렌즈에 녹내장 치료용 약물(latanoprost)을 침지법으로, 각막 상피세포가 있는 시험관에서 녹내장 환자의 1일 적정 투약량(4-6 mg)의 범위 내에서 약물 방출을 관찰하였다. Ciolino 등은⁸ 약물(econazole)-PLGA 필름을 하이드로젤 표면에 광 중합하여, *candida albicans* 진균에 대한 항진균 활성 연장과 곰팡이 제거가 3주까지 지속됨을 보고하였다. Nikouei 등은⁹ 하이드로젤에 약물을 각인하여 약물(dorzolamide)의 적재량이 77에서 105 μg 으로 증가시켰다. 이는 고분자 콘택트렌즈와 약물의 친화력을 상승시켜 약물의 지속적인 전달이 가능함을 밝혔다. Yañez 등은¹⁰ 상업용 일일 착용 렌즈(hilafilcon B)에 특정 약물(flurbiprofen)을 초임계유체(12.0 MPa, 40 °C) 기반에서 약물을 적재하였고, 렌즈의 기능적 특성을 변형시키지 않고 약물의 빠른 흡착과 방출 제어가 가능한 약물 맞춤형 네트워크를 설계하였다. 그러나 국소 치료용 약물 방출 콘택트렌즈는 높은 초기 약물 방출 비율, 치료 이하의 약물 농도, 짧은 약물의 저장 시간, 약물과의 낮은 친화도 등 한계가 있었다.

약물 전달용 하이드로젤은 약물과의 친화도가 높아야 하며, 안정적이고 선택적인 약물 방출이 필요하다.^{11,12} De Jaeghere 등은¹³ 코아세르베이션 기술을 응용하여 난용성 약물(febantel)의 약물 방출량을 4배 이상 증가시켰다. 개의 생체실험에서는 기존 약제(Rintal[®])에 비해 코아세르베이션으로 제조된 약물(febantel, febendazole)입자가 혈장에서 상당히 유의하게 전달된 것을 관찰하였다. Das 등은¹⁴ 아스피린과 알부민을 이용하여 다분산성의 안정된 나노입자(46.8~190.8 nm)로 제조하였고, 1시간 동안 거의 모든 약물이 방출되는 기존 약제와 달리, 72시간 동안 약물의 90%가 지속적으로 방출되는 나노입자 제형을 연구하였다. Dong 등은¹⁵ 아미드를 함유한 난용성 약물(carbamazepine, lidocaine, cyclosporine A)을 장용성 미립자(enteric microparticles)에 캡슐화시켜 5개월 동안 물리적인 안정성을 향상시켰다. Hao 등은¹⁶ baicalin 약물을 함유한 지질 나노 입자 담체 시스템으로, 경구 생체 이용률 향상 방법을 제시하였다. Sebak 등은¹⁷ HSA로 제조한 나노입자를 이용하여 유방암 세포에 대한 시험관 실험을 실시하였다. 세포 생존율을 최대 35% 미만까지 감소시켜 약물과 종양 세포와의 결합과 전달 메커니즘을 처음으로 밝혔다. 하지만, 렌즈와의 중합 제조시 계면활성제 등 유기용매의 농도와 응고

과정에서 일어나는 반응으로 렌즈의 투명성이 제한되는 특징이 있었다. 코아세르베이션된 약물은 입자의 표면적이 증가되 물리적으로 체내 안정성이 높은 특징이 있다. 제조된 약물은 고분자 매트릭스 내에서 체류시간이 연장되며, 제조과정에서의 손실 감소와 질환의 표적 부위로의 전달되는 양이 증가되는 등 효율성이 높은 특징이 있다.¹⁸ 그러나 이러한 특성들에도 불구하고, 코아세르베이션을 이용한 약물 렌즈의 연구는 미미한 실정이다. 이에 코아세르베이션을 이용한 약물 콘택트렌즈는 난용성 안정한 약물을 입자화하고 안정적으로 장시간 약물 전달이 가능한 렌즈를 연구하는데 의미가 있다. 본 연구는 용해도 정도가 다른 안구용 약물을 상 분리 방법으로 중장기 질환 치료에 효율성이 높은 약물 콘택트렌즈를 제조하고 그 방출 메커니즘을 이해하고자 하였다.

실 험

시약 및 재료. 본 실험에 사용한 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA, M_w 130.14), ethylene glycol dimethacrylate(EGDMA, M_w 198.22), azobisisobutyronitrile(AIBN, M_w 164.21), maltodextrin, lidocaine과 vitamin E는 각각 Sigma Aldrich(St. Louis, USA)와 Daejung(α -Tocopherol, Korea)에서 구입하였다. 계면활성제 Kollisolve P 124는 BASF(Germany)에서 구입하여 사용하였다. Phosphate buffered saline(PBS, 1X PBS tablet)은 AMRESCO(USA)사에서 구입하였다.

코아세르베이션 제조. Kollisolve P 124(P 124)에 약물(lidocaine(Aldrich, USA), vitamin E(Daejung, Korea))을 각각 2%(w/w)로 바이알에 넣고 30분 동안 교반하였다. 이 용액을 증류수에 녹인 maltodextrin(Aldrich, USA) 수용액 42%(w/w)와 함께 2000 rpm으로 5분 동안 다시 교반하였다. 이 혼합된 용액을 상 분리가 일어나도록 hot plate 80 °C에서 30분 동안 가열하고, 정적 상태에서 8시간 후 코아세르베이트 상 용액 부분을 렌즈 중합에 사용하였다.

약물 전달 콘택트렌즈 중합. HEMA(2-hydroxyethyl methacrylate, $\geq 99\%$, Aldrich), EGDMA(ethylene glycol dimethacrylate, 98%, Aldrich), AIBN(azobis isobutyronitrile, Aldrich)을 각각 99, 0.6, 0.4% 비율로 첨가하여 30분 동안 교반하였다. 그 후 제작된 코아세르베이트 상 용액 0.5 mL, 직접 주입용 약물은 0.5 mL를 HEMA 용액과 함께 각 바이알에 넣어, 다시 10분 동안 교반하였다. 교반된 용액은 콘택트렌즈 몰드에 100 μL 씩 주입하여 고온건조기(WOF-155, Daihan, Korea)에서 100 °C, 2시간 동안 열 중합으로 코아세르베이션 약물렌즈와 약물을 직접 주입한 하이드로젤 콘택트렌즈를 각각 제조하였다. 제조된 콘택트렌즈는 수화 후 증류수에 5분 동안 세척하였다.

콘택트렌즈의 물리적 광학적 특성. 광투과율(UV-B, UV-A, Visible)은 p-HEMA 100 wt% 콘택트렌즈와 약물(lidocaine,

vitamin E)이 중합된 코아세르베이션 콘택트렌즈를 건조시켜 CL-100(TM-1, Topcon, Japan)으로 측정하였다. 함수율은 제조된 콘택트렌즈(p-HEMA 100 wt%, lidocaine, vitamin E)를 상온에서 건조하여 건조된 렌즈 무게와 24시간 동안 PBS 용액에 침지하여 충분한 수분이 흡착된 렌즈의 팽윤 무게를 측정하여 식 (1)로 함수율을 계산하였다.

$$\text{Water content (\%)} = \frac{s-d}{s} \times 100 \quad (1)$$

여기서, s 는 팽윤된 콘택트렌즈, d 는 건조된 콘택트렌즈의 무게를 나타낸다.

코아세르베이션 입자 분석. 코아세르베이션된 약물 용액은 25 °C에서 입도분석기(Otsuka ELS-Z series, Otsuka Electronics, Japan)를 이용하여, 약물 입자의 크기분포를 각각 분석하였다. 약물 입자의 움직임과 건조된 약물렌즈의 표면은 광학현미경(GX41, Olympus, Japan)의 200배율에서 촬영하였다.

약물 방출. 제조된 약물 콘택트렌즈는 24 wellplate에 0.2 mL씩 PBS 용액(pH 7.4, 25 °C)을 넣고, 제조된 약물렌즈를 침지하는 방식으로 방출실험을 실시하였다. 각 시간대별 방출 용액은 오븐에서 건조하였고, 약물의 용해는 0.1 N HCl을 0.2 mL 가한 후 약물의 방출량은 UV-Vis spectrophotometer (Mega Array, Scinco, Korea)를 사용하여 측정하였다. Lidocaine 약물의 파장은 262 nm,¹⁹ vitamin E 약물은 290 nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 약물에 대한 표준 곡선 그래프(lidocaine ($y=1.6618x+0.044$), vitamin E($y=1.6764x+0.0325$))를 만들어 약물 콘택트렌즈에서의 방출량을 정량화한 후 환산하였다. 시간에 따른 약물 방출량을 합산하여 누적된 약물 방출량을 중합하여 분석하였다. 약물 확산 계수는 Fick's 방정식²⁰ 식 (2)를 이용하여 계산하였다.

$$\frac{M}{M_{\infty}}(\%) = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi l}} \quad (2)$$

Korsmeyer-Peppas's law²¹ 식 (3)을 이용하여 약물 확산 계수 n 을 계산하였다.

$$\frac{M}{M_{\infty}} = kt^n \quad (3)$$

여기서, D 는 시간에 따른 약물의 확산 계수이며, t 는 약물 방

출 시간, l 은 콘택트렌즈의 두께(90 mm)이다. M 은 약물이 시간 t 에서 방출된 약물량이며, M_{∞} 은 약물 방출이 평형에 도달되었을 때 약물량이다.

결과 및 토론

물리광학적 특성. p-HEMA 100 wt% 콘택트렌즈와 코아세르베이션 약물(lidocaine, vitamin E) 함유 콘택트렌즈는 90 μm 두께로 제작되었고, 렌즈를 PBS에 침지하여 수화시킨 결과는 Table 1에 나타났다. Lidocaine 약물렌즈는 41.71 \pm 2.82%, vitamin E 약물렌즈는 41.23 \pm 0.97%로, 약물을 함유하지 않은 p-HEMA 100 wt% 콘택트렌즈의 함수율과 비교하여 각각 10.90, 9.62% 더 높게 나타났다. 약물(lidocaine, vitamin E)이 코아세르베이션 방법으로 제조되어 HEMA 고분자와 중합되었을 때, 콘택트렌즈의 함수율은 증가하였다. 이는 모노머 중합 시 코아세르베이션 포집을 위해 사용된 계면활성제가 일부 포함되어 HEMA 고분자 말단의 하이드록시 그룹(-OH)과 물분자와의 결합력이 증가된 것으로^{22,23} 보여진다.

Table 1은 약물이 함유되지 않은 p-HEMA 100 wt% 콘택트렌즈와 코아세르베이션 방법으로 제작된 약물(lidocaine, vitamin E) 입자가 중합된 콘택트렌즈의 광투과율(%)을 나타낸 것이다. p-HEMA 100 wt% 콘택트렌즈의 광투과율(UV-B, UV-A, Visible)은 각각 87.30 \pm 4.94, 90.70 \pm 5.15, 91.80 \pm 4.85%로 나타났고, 상대적으로 약물렌즈의 가시광선 투과율은 감소하였다. 마이크로 캡슐화된 약물 입자가 빛의 산란을 유발하여 가시광선 투과율이 감소한 것으로 보인다. 일반적으로 상업용 콘택트렌즈는 수화 시 가시광선 투과율이 92% 이상인 제품이 사용됨을 고려할 때,²⁴ 본 실험에서 제조된 렌즈의 경우 임상실험에 응용되기에는 광학적 기능에 무리가 있다. 다만, 코아세르베이트상 용액을 실험에 사용된 양보다 소량(0.2 mL 이하) 혼합 시 가시광선 투과율이 증가될 것으로 사료된다. 추후 최적의 약물양을 포함하여 최대의 가시광선 투과율을 지니는 렌즈 제조를 위한 연구가 필요할 것으로 보인다.

입자 제조 및 크기. 계면활성제인 P 124와 maltodextrin 수용액과 함께 약물(lidocaine, vitamin E)을 혼합한 용액을 80 °C 온도에서 30분 동안 교반한 후 용액의 상 분리 현상을 시간에 따라 나타낸 것이다(Figure 1). 약물과 maltodextrin을 포함하는 수용액을 교반한 후, 정적 상태의 환경에서 일정 시

Table 1. Water Content and the Light Transmittance of Three Kinds of Hydrogel Contact Lenses of p-HEMA 100 wt%, Coacervation Lidocaine 2 wt%, and Coacervation Vitamin E 2 wt%

Contact lens type	Water content (%)	Light transmittance (%)		
		UV-B	UV-A	Visible
p-HEMA 100 wt%	37.61 \pm 1.31	87.30 \pm 4.94	90.70 \pm 5.15	91.80 \pm 4.85
Coacervation-Lidocaine	41.71 \pm 2.82	30.80 \pm 1.64	40.60 \pm 1.82	60.20 \pm 2.77
Coacervation-Vitamin E	41.23 \pm 0.97	36.00 \pm 8.45	47.40 \pm 9.24	62.80 \pm 8.16

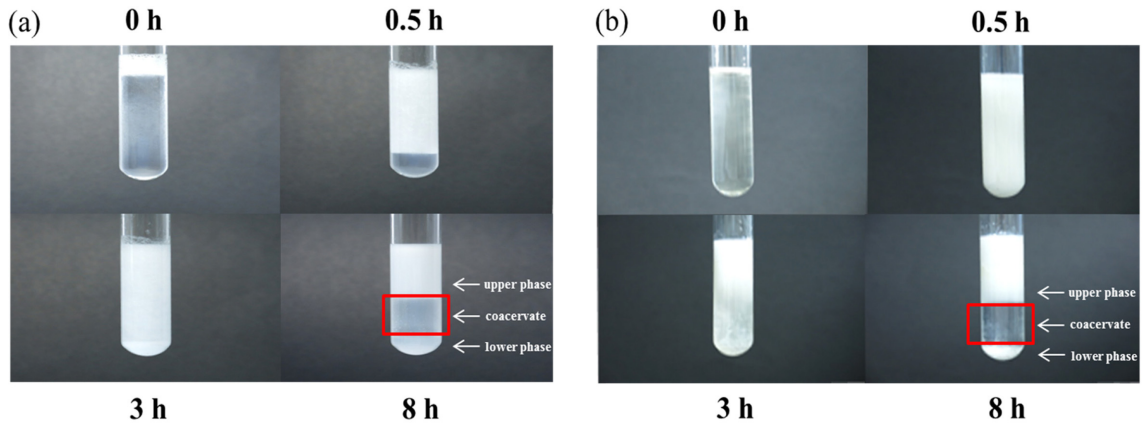


Figure 1. Images of test tubes containing the mixture of drug/P 124 with maltodextrin after mixing at 80 °C for 8 hrs: (a) lidocaine; (b) vitamin E.

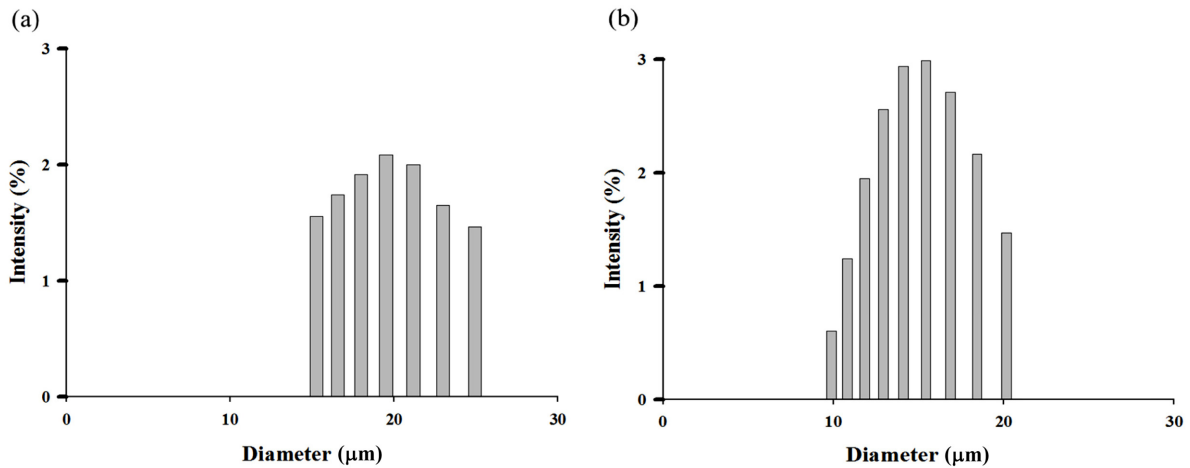


Figure 2. Particle size analysis of the drug particles using coacervation: (a) lidocaine; (b) vitamin E.

간이 경과 후, P 124가 다량으로 존재하는 코아세르베이트 상과 미량으로 존재하는 희석 상의 상 분리가 나타났다.²⁵ 교반 직후 maltodextrin과 P 124가 용해되어 투명한 액체가 형성되었고, 약물의 용해성에 따라 lidocaine 시험관은 약간 희미하게 나타났고, vitamin E 시험관에서는 노란 빛을 나타냈다. 정적 조건 하에서 3시간까지는 불투명한 양상으로 나타나며, 8시간 이후 반투명한 하부 층과 불투명한 상부 층을 포함하여 3단계의 층으로 형성되었다. 코아세르베이션 약물 층은 각각 전체 부피의 약 43%, 약 36%이며, 약물의 침전 현상은 관찰되지 않았다.

Figure 2는 코아세르베이션(lidocaine, vitamin E) 약물 입자의 평균 크기 분포를 나타낸 것이다. 코아세르베이션 lidocaine 입자는 $19.77 \pm 3.48 \mu\text{m}$ 로 나타났고, vitamin E 코아세르베이션 입자 크기는 $14.50 \pm 3.51 \mu\text{m}$ 로 측정되었다. 코아세르베이션 lidocaine 입자의 크기가 더 크게 나타났는데 이는, lidocaine과 vitamin E 각각의 분자 크기의 차($0.25 \sim 0.85 \mu\text{m}$,

$0.20 \sim 1.46 \mu\text{m}$)에 의한 것으로 사료된다.^{26,27}

제조된 약물 콘택트렌즈에 함유된 코아세르베이션 약물의 온도에 대한 안정성을 관찰하였다(Figure 3, 4). 중합 전 일정한 온도에서 두 종류의 코아세르베이션 약물 입자 모두 구형의 안정적인 마이크로캡슐 형태로서 자유롭게 유동하는 모습을 확인할 수 있었다. 코아세르베이션 약물은 상온과 고온에서 모두 안정적으로 구형의 형태로 변형이 생기지 않았고, lidocaine과 비교해 vitamin E의 입자들이 상대적으로 작고 넓게 분포되어 있었다. 코아세르베이션 약물 입자와 HEMA 고분자와의 중합 후, 건조된 렌즈의 표면을 분석한 결과 구형의 입자가 유지되었다(Figure 3(d), 4(d)).

약물 방출. 콘택트렌즈는 약물(lidocaine, vitamin E)을 HEMA 고분자와 혼합하거나 코아세르베이션된 약물을 혼합하여 제조하였다. 각각 혼합된 고분자용액을 광 중합한 후, PBS 용액(pH 7.4)에 침지하여 나타난 약물 방출량을 나타내었다(Figure 5). Lidocaine과 vitamin E 약물이 포함된 p-

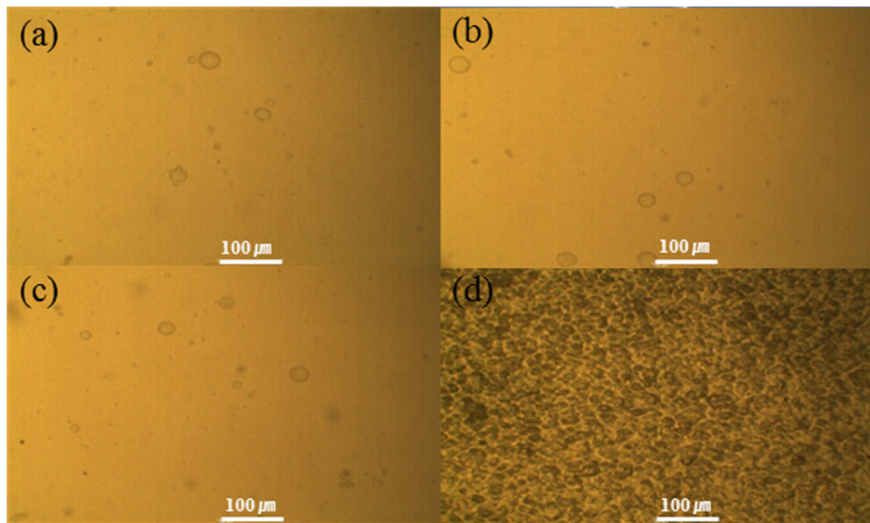


Figure 3. Optical microscope image of coacervation lidocaine solution: (a) at 25 °C; (b) at 80 °C; (c) at 100 °C; (d) surface of dried hydrogel contact lens with coacervated lidocaine, 2 wt%, (x200).

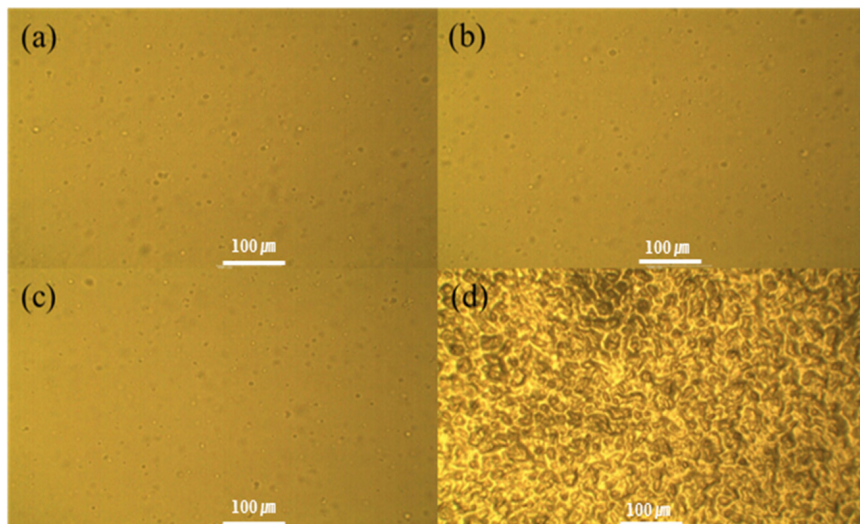


Figure 4. Optical microscope image of coacervation vitamin E solution: (a) at 25 °C; (b) at 80 °C; (c) at 100 °C; (d) surface of dried hydrogel contact lens with coacervated vitamin E, 2 wt%, (x200).

HEMA 콘택트렌즈는 각각 2일, 5일 동안 약물이 방출되었다. 친유성인 vitamin E 약물을 포함한 렌즈가 난용성 lidocaine 렌즈와 비교하여 누적 방출량은 25.35% 더 많았고, 방출시간은 3일 동안 더 지속되었다. Vitamin E 렌즈의 확산 계수는 lidocaine 렌즈 계수보다 1.38배 더 크게 나타났다 (Table 2). 반면, 전체 방출량을 기준으로 하루 동안 약물의 방출 비율은 각각 약 85, 67%로, 두 약물 모델 모두 초기에 각 약물의 방출이 집중되었다. 약물을 용액상태에서 중합한 약물 모형은 난용성 약물의 효과적인 포집이 어렵고, 안정적인 서방형 약물 시스템으로 사용되기에는 보완이 필요해 보인다.

코아세르베이션을 이용한 약물 전달 렌즈는 lidocaine은 19일, vitamin E는 총 17일 동안 방출되었다. 용액상태의 약물과 중합한 렌즈의 누적 방출량과 비교하여, 코아세르베이션 약물 렌즈(lidocaine, vitamin E)의 누적 방출량은 각각 10%, 43% 증가하였고, 방출 기간도 9.5배, 3.4배 증가하였다. 약물 확산 계수(D)의 분석 결과(Table 2) lidocaine은 하루 평균 0.04 mg, 시간당 약 1.67 μg 방출되었고, vitamin E는 하루에 0.07 mg, 시간당 2.92 μg 방출되었다. 10일 동안의 lidocaine과 6일 동안의 vitamin E의 누적 방출량은 전체 약물 방출량의 50% 이하 비율로 방출되어 과도한 초기 방출 없이 안정적인 약물 전달이 가능함을 확인하였다. 코아세르베이션(상

Table 2. Diffusion Coefficient and Expansion Index of Drug Releasing Contact Lenses

Contact lens type	Slope	Expansion index (n)	Fickian diffusion; Thin polymer film $D (\times 10^{-11} \text{ m}^2 \text{ day}^{-1})$
p-HEMA (Lidocaine)	0.21	0.24	6.88±2.16
p-HEMA (Vitamin E)	0.24	0.24	9.51±3.04
Coacervation-Lidocaine	0.12	0.81	2.04±0.25
Coacervation-Vitamin E	0.22	0.88	7.13±1.58

$n < 0.5$ (Fickian mechanism), $0.5 < n < 1.0$ (Anomalous release), lens thickness mean 90 μm . All values are mean±standard deviation of triplicate determinations.

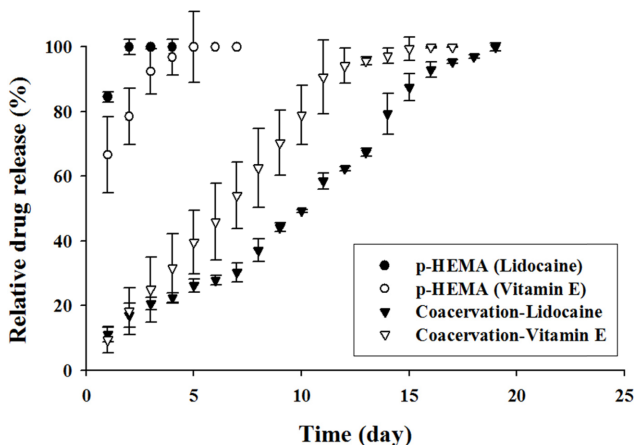


Figure 5. Relative drug release from contact lens with lidocaine (solid circle) or vitamin E (opened circle). Relative drug release of coacervated lidocaine (solid inverted triangle) or vitamin E (open inverted triangle) contact lenses.

분리)으로 제조된 안정적인 약물구조와 HEMA 고분자와의 중합으로 약물이 일정속도로 방출될 수 있는 구조적 역할을 한 것으로 판단된다.

p-HEMA와 약물(lidocaine, vitamin E)을 용액상태에서 중합한 콘택트렌즈는 Korsmeyer-Peppas에 따라 Fick의 확산에 의한 약물이 방출됨을 보였다(Table 2). 반면, 코아세르베이션된 약물(lidocaine, vitamin E) 콘택트렌즈는 확산 지수(n)값이 0.5와 1.0 사이로, 약물 방출 매커니즘은 렌즈에 저장된 약물 입자의 확산과 렌즈 재질 자체의 팽창에 의한 변칙적인 확산 현상으로 나타났으며 이로 인해 방출 기간이 연장되고 방출량이 증가한 것으로 사료된다.

결론

본 연구는 안구 질환 치료와 관련 있는 lidocaine과 vitamin E 약물을 하이드로젤 HEMA 콘택트렌즈에 사용하였다. 코아세르베이션 약물 입자와 HEMA 고분자를 혼합하여 약물 콘택트렌즈를 제조하였으며 이후, 용매(PBS, pH 7.4)에 침지시켜 약물 방출 거동을 분석하였다. 약물 입자와의 중합 시 코

아세르베이션된 약물 입자에 의한 산란으로 인해 가시광선 투과율이 감소하는 단점이 있었다. 반면, 렌즈의 친수성이 향상되어 흡수율이 증가(약 10.9%)하였다. 약물을 용액상태에서 중합한 렌즈와 비교하여, 코아세르베이션(상분리)을 이용한 약물 콘택트렌즈의 약물 전달은 최대 19일로 방출기간이 연장되었다. 약물 방출량의 확산계수(D)와 확산지수(n)의 분석 결과, 잠재적인 약물 응집 방지제로 활용되는 P 124와 maltodextrin이 약물 입자의 안정성을 높인 것으로 판단된다. 코아세르베이션된 약물(lidocaine, vitamin E)의 방출 지속시간은 9.5배, 약물 확산은 최대 1.4배 증가되었다. 본 연구에서 난용성과 친유성인 약물을 효과적으로 포집하고 콘택트렌즈 내에서 안정적으로 장시간 약물방출이 가능함을 나타냈다. 다만, 추가연구를 통해 감소된 가시광선 투과율의 개선이 필요해 보인다.

감사의 글: 이 논문은 서울과학기술대학교 교내 학술연구비로 연구되었습니다.

참고 문헌

1. G. D. Novack, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **85**, 539 (2009).
2. I. M. Carvalho, C. S. Marques, R. S. Oliveira, P. B. Coelho, P. C. Costa, and D. C. Ferreira, *J. Control. Release*, **202**, 76 (2015).
3. J. C. Lang, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **16**, 39 (1995).
4. O. Wichterle and D. Lim, *Nature*, **185**, 117 (1960).
5. J. Sedlavec, *Cesk Ophthalmol.*, **21**, 509 (1965).
6. A. Chauhan, *Delhi J. Ophthalmol.*, **26**, 131 (2015).
7. S. Mohammadi, L. Jones, and M. Gorbet, *Plos one*, **9**, 1 (2014).
8. J. B. Ciolino, S. P. Hudson, A. N. Mobbs, T. R. Hoare, N. G. Iwata, G. R. Fink, and D. S. Kohane, *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.*, **52**, 6286 (2011).
9. B. M. Nikouei, S. A. Vahabzadeh, and S. A. Mohajeri, *Curr. Drug Deliv.*, **10**, 279 (2013).
10. F. Yañez, L. Martikainen, M. E. Braga, C. Alvarez-lorenzo, A. Concheiro, C. M. Duarte, M. H. Gil, and H. C. De Sousa, *Acta Biomater.*, **7**, 1019 (2011).
11. R. L. Carrier, L. A. Miller, and I. Ahmed, *J. Control. Release*, **123**, 78 (2007).
12. F. Fawaz, F. Bonini, M. Guyot, J. Bildet, M. Maury, and A. M.

- Laguery, *Inter. J. Pharm.*, **132**, 271 (1996).
13. W. De Jaeghere, B. G. De Geest, J. Van Bocxlaer, J. P. Remon, C. Vervaeck, and A. A. da Fonseca, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **85**, 930 (2013).
 14. S. Das, R. Banerjee, and J. Bellare, *Trends Biomater. Artif. Organs*, **18**, 203 (2005).
 15. W. Dong and R. Bodmeier, *Inter. J. Pharm.*, **326**, 128 (2006).
 16. J. Hao, F. Wang, X. Wang, D. Zhang, Y. Bi, Y. Gao, Z. Xuemei, and Q. Zhang, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **47**, 497 (2012).
 17. S. Sebak, M. Mirzaei, M. Malhotra, A. Kulamarva, and S. Prakash, *Inter. J. Nanomedicine*, **5**, 525 (2010).
 18. N. V. N. Jyothi, P. M. Prasanna, S. N. Sakarkar, K. S. Prabha, P. S. Ramaiah, and G. Y. Srawan, *J. Microencapsul.*, **27**, 187 (2010).
 19. T. Görner, R. Gref, D. Michenot, F. Sommer, M. N. Tran, and E. Dellacherie, *J. Control. Release*, **57**, 259 (1999).
 20. P. L. Ritger and N. Peppas, *J. Control. Release*, **5**, 23 (1987).
 21. R. W. Kormsmeier and N. A. Peppas, *J. Membr. Sci.*, **9**, 211 (1981).
 22. N. Tomar, M. Tomar, N. Gulati, and U. Nagaich, *Inter. J. Health Allied Sci.*, **1**, 224 (2012).
 23. Y. Kapoor, J. C. Thomas, G. Tan, V. T. John, and A. Chauhan, *Biomaterials*, **30**, 867 (2009).
 24. M. E. Braga, V. P. Costa, M. J. Pereira, P. T. Fiadeiro, A. P. A. Gomes, C. M. Duarte, and H. C. de Sousa, *Inter. J. Pharm.*, **420**, 231 (2011).
 25. A. Veis, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **167**, 2 (2011).
 26. T. Görner, R. Gref, D. Michenot, F. Sommer, M. N. Tran, and E. Dellacherie, *J. Control. Release*, **57**, 259 (1999).
 27. A. H. Saberi, Y. Fang, and D. J. McClements, *J. Colloid Interface Sci.*, **391**, 95 (2013).