

공중합체에 따른 약물 콘택트렌즈의 약물 전달 연구

김근희¹⁾, 노혜란²⁾

Study of Drug Delivery from Contact Lens Depending on Copolymers

Guenhei Kim¹⁾, Hyeran Noh²⁾

요약

본 연구에서는 hydroxyethyl methacrylate (HEMA)에 poly(vinyl pyrrolidone) (PVP), poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm), 3-(trimethoxysilyl)propyl methacrylate (TRIM)을 공중합하여, pH 변화가 하이드로젤 렌즈에서의 약물 전달 패턴을 분석하였다. 콘택트렌즈는 HEMA와 PVP, PNIPAAm, TRIM의 비율을 달리하여 열 중합하였다. 약물은 인공눈물 점안제인 hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)를 사용하였다. 약물방출량은 UV-spectrophotometer를 이용하여 정량 분석하였다. 그 결과, 음이온성 하이드로젤(p-HEMA, p-HEMA-VP) 렌즈는 용액의 pH가 증가 시 약물의 누적량이 점차 증가하였고, 양이온성 하이드로젤(p-HEMA-NIPAAm) 렌즈에서의 약물 누적량은 감소하였다. 또한 실리콘 함유 렌즈는 실리콘 작용기(-TRIM)의 중합에 따라 실리콘 비함유 렌즈와 반대의 약물 방출 패턴이 나타났다. 이러한 하이드로젤의 이온성 작용반응을 이용하여 눈물의 pH에 선택적으로 약물 전달량을 조절할 수 있는 콘택트렌즈 설계가 가능할 것으로 판단된다.

핵심어 : 약물전달 렌즈, 콘택트렌즈, 양이온성 하이드로젤, 음이온성 하이드로젤, 약물전달

Abstract

In this study, poly (vinyl pyrrolidone) (PVP), poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) and 3-(trimethoxysilyl) propyl methacrylate (TRIM) were copolymerized with hydroxyethyl methacrylate (HEMA). The effect of pH change on the drug delivery from the polymerized hydrogel lenses was analyzed. Contact lenses were thermally polymerized by varying the ratio of HEMA to PVP, PNIPAAm, and TRIM. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), a source of artificial tear eye drops was used as a test drug. Drug releasing pattern was analyzed using a UV-spectrophotometer. As a result, the accumulated amount of the drug was gradually increased when the pH was increased in the anionic hydrogel (p-HEMA, p-HEMA-VP) lens. The released drug amount from cationic hydrogel (p-HEMA-NIPAAm) lens was decreased in increased pH. On the other hand, the silicone lens exhibited a drug release pattern opposite to that of the hydrogel lens due to the polymerization of the silicone functional group (-TRIM). This suggests that selective drug delivery from contact lens design is possible through solution-material ionization

Received(July 10, 2018), Review Result(July 27, 2018), Accepted(September 7, 2018), Published(October 31, 2018)

¹⁾(Senior Researcher) 17744 INTEROJO INC. Sandan-ro 15beon-gil, Pyongtaek-city, Gyeonggi-do, Korea
email: hexa10@hanmail.net

²⁾(Associate Professor, Corresponding Author) 01811 Department of Optometry, Seoul National University of Science and Technology., Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul, Korea
email: hrnoh@seoultech.ac.kr

* 이 논문은 서울과학기술대학교 교내연구비 지원을 받아 수행되었습니다.

relationship depending on the polymerization components.

Keywords : drug releasing lens, contact lens, cationic hydrogel, anionic hydrogel, drug delivery

1. 서론

2018년 기준 65세 이상의 노령인구는 전체의 14%까지 증가될 것으로 예상되며[1], 70대 이상의 백내장 유병률이 92%[2]로, 백내장, 녹내장 등 고령화 관련 안질환의 비율이 증가되고 있다. 이에 노인성 안질환에 대한 치료 및 예방에 대한 다각적인 연구가 진행되고 있다. 최근 콘택트렌즈를 이용한 치료방법이 기존 안약의 투약방식을 대체할 새로운 대안으로 제시되고 있다. 콘택트렌즈는 재질을 쉽게 다양화할 수 있고 생체 친화적이면서 환자의 사용이 편리해 질환별 선택적 활용 가능성이 우수하다[3-5].

약물 전달 콘택트렌즈는 소량으로도 치료 효율성이 높고, 안질환 부위에 직접 약물을 전달할 수 있어 치료효과가 뛰어난 약물 전달 시스템으로 보고되고 있다[6-7]. F. Alvarez-Rivera 등[8]은 HEMA를 기반으로 기능성 모노머 aminopropyl methacrylamide (APMA)를 약물(epalrestat)과 공중합 하였고, 질환각막 조직에 축적된 약물량이 많아 당뇨병성 안구질환인 결정성 혼탁 치료에 기존의 안약에 비해 더 효과적이라 보고하였다. F. A. Maulvi 등[9]은 안구 건조 치료제인 HA (hyaluronic acid)-임플란트 콘택트렌즈를 디자인하여, 안구 내 약물 15일 동안 전달하였다. 또한, G. Qin 등[10]은 상업용 콘택트렌즈와 항생제(ciprofloxacin)의 불소화 모델을 이용하여 녹농균의 성장을 억제시켰다.

pH 감응성 하이드로젤 고분자는 이온화 그룹의 화학적, 가교 결합의 밀도 같은 재질의 물리적 성질 등에 의해 팽윤성이 영향을 받는다[11]. 그 중, Hydroxyethyl methacrylate 기반의 하이드로젤은 하이드록시 그룹과 외부 용액과의 이온화 반응으로 물리적 특성이 좌우된다. 외부의 pH 농도, 또는 고정 전하가 증가하거나 낮을 때 팽윤되거나 수축된다. 하이드로젤의 수분함유량은 용액의 pH에 반응하여 정해진 네트워크 결합의 구조적 형태에 영향을 받는다. 이때 하이드로젤 내 저장된 약물 확산은 하이드로젤의 팽윤 또는 수축의 정도에 영향을 받게 된다[12-14].

콘택트렌즈를 포함하여 의료용 고분자의 경우 적용되는 신체기관 고유의 pH(혈액(7.35-7.45), 위(1.0-3.0), 십이지장(4.8-8.2), 대장(7.0-7.5))가 달라 신체용액과의 상호반응이 질환의 치료에 중요한 고려요소로서 작용된다[15-16]. 콘택트렌즈의 경우 렌즈와 접촉하는 각막 외에도 눈물에 영향을 받는데 이 눈물은 질병에 따라 pH(5.8-8.35)가 변화하는 특징이 있다[17]. 예를 들어 폐쇄각 녹내장, 전염병, 염증 등의 질병 발생 시 눈물의 pH가 환자에 따라 산성 또는 염기성으로 변화한다고 알려져 있다[18-19].

이에 따라 본 연구는 콘택트렌즈에 약물 hydroxypropyl methacrylate (HPMC)을 공중합하고 공중합체의 종류에 따른 약물의 방출 패턴을 조사하였다. HPMC는 콘택트렌즈 착용 중 직접 투약이 가능한 약물로서, 보습효과가 좋아 각막보호와 건조한 증상에 효과적인 인공눈물 점안제제로 알려져 있다[20]. 따라서 제조된 비 실리온(-VP, -NIPAAm) 하이드로젤과 실리온(-TRIM) 약물 콘택트렌즈가 재질의 팽윤과 눈물 pH에 따라 약물 방출 패턴을 비교하고자 하였다.

2. 연구 방법

2.1 시약 및 시료

본 연구에 사용된 2-hydroxyethyl methacrylate($\geq 99\%$) (HEMA), ethylene glycol dimethacrylate, (98%) (EGDMA), azobisisobutyronitrile (AIBN), poly(N-isopropylacrylamide (PNIPAAm), 3-(trimethoxysilyl)propyl methacrylate (TRIM), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)는 Aldrich(USA)에서 구입하였고 phosphate buffered saline (PBS)는 Amresco(USA), poly(vinyl pyrrolidone)(K30) (PVP)는 Daejung(Korea)에서 구입하여 사용하였다.

2.2 약물 콘택트 렌즈 제조

하이드로젤 콘택트렌즈 제조는 HEMA에 PVP와 PNIPAAm을 각 10 wt% 비율로 EGDMA와 AIBN을 넣고 30분 동안 교반하여 플라스틱 몰드에 80 μ m씩 주입 후 100 $^{\circ}$ C, 4시간 동안 오븐에서 열중합하였다. 실리콘 하이드로젤 콘택트렌즈는 p-HEMA-TRIM에 녹인 PVP, PNIPAAm을 10 wt% 비율로 EGDMA와 AIBN을 넣고 30분 동안 교반하여 오븐에서 제조하였다. 제조된 콘택트렌즈는 24시간 동안 수화 하여 건조 시킨 상태에서, HPMC 약물에 3분 동안 침지하여 약물 저장 렌즈를 제조하였다.

2.3 흡수율 측정

제조된 콘택트렌즈는 상온에서 건조시킨 후 렌즈의 무게를 측정한다. 그리고 버퍼의 농도를 변화시켜 24시간 동안 수화하여 충분한 수분이 함유된 상태에서 렌즈를 꺼내 겉에 물기를 와이퍼로 닦고 수화된 렌즈의 무게를 측정하였다.

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

여기서, s는 팽윤 렌즈의 무게, d는 건조 렌즈의 무게이다.

2.4 약물 방출량 측정

PBS 용액의 pH(5.80~8.03)를 만들어 0.2 mL씩 24 well plate에 제조된 약물 콘택트렌즈를 넣고, 각 시간단위로 상온에서 in vitro 방출 실험을 실시하였다. 방출된 약물은 UV-Spectrophotometer (Mega Array, Scinco, Korea)를 이용하여 290 nm 파장에서 흡광도를 측정 후, 환산된 방출량으로 정량화하였다. 약물 콘택트렌즈의 약물 방출 경향은 다음 식을 활용하였다[21-23].

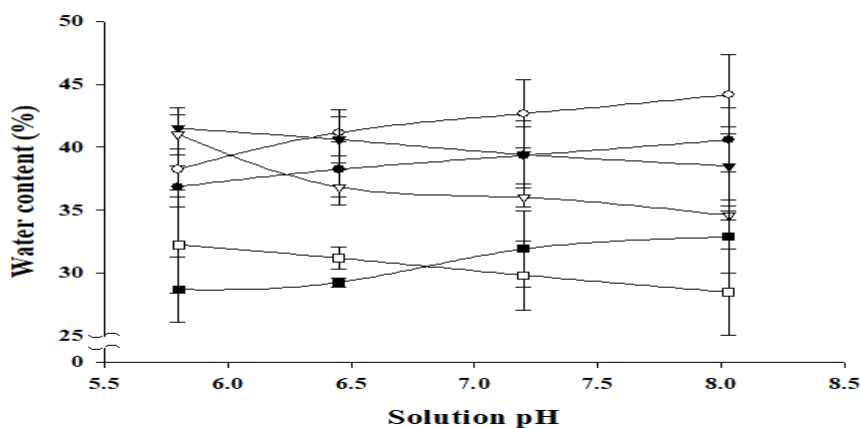
$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi L^2}} \quad (2)$$

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

3. 결과 및 고찰

3.1 함수율

[Fig. 1]은 비 실리콘 하이드로젤과 실리콘 하이드로젤 콘택트렌즈의 수화 후 함수율을 측정 한 것이다. p-HEMA 100 wt% 렌즈는 용액의 pH가 5.80에서 8.03으로 높아질수록 함수율은 36.58%에서 43.13%로 증가하였다. 또한 HEMA와 중합되는 이온성 작용기(-VP, -NIPAAm)의 비율이 증가할 수록 함수율은 증가(VP) 또는 감소(NIPAAm)하는 것으로 나타났다. 이는 -VP 작용기가 약한 산성보다 약한 염기성에서 렌즈를 더 팽창시킴을 의미한다. 또한 HEMA와 공중합된 PNIPAAm 작용기는아미드 그룹으로 인해 렌즈가 양이온화 되어 렌즈가 염기성에서 수축한 것으로 보인다. 실리콘 모노머(-TRIM)와 중합된 실리콘 하이드로젤은 함수율이 전체적으로 감소되었다. 약한 염기성(pH 8.03)에서 하이드로젤의 함수율은 HEMA 보다 약 6% 감소하였는데, 이온성 HEMA 하이드로젤은 렌즈 표면의 이온성 특성에 따라 외부 pH 변화에 반응하여 렌즈의 팽윤과 수축으로 나타난다[24-25]. 음이온성 렌즈는 용액의 pH가 증가할수록 용액과의 정전기적 반발력이 높아지고, 양이온성 표면을 가진 렌즈에서는 정전기적 반발력이 감소되는 것으로 보인다.



[그림 1] 이온성 작용기와 pH에 따른 콘택트렌즈의 함수율

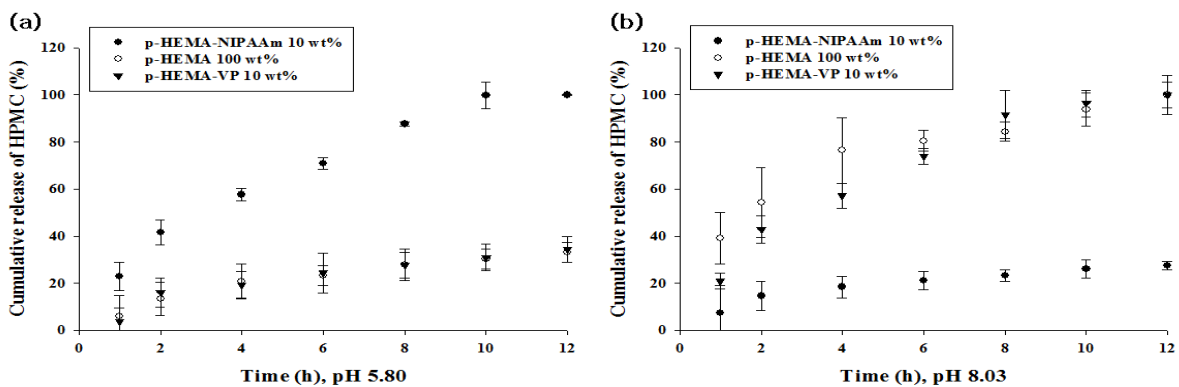
[Fig. 1] Water content of contact lenses with ionic functional group and pH change. ●; p-HEMA 100 wt%, ○; p-HEMA-VP 10 wt%, ▼; p-HEMA-NIPAAm 10 wt%, ▽; p-HEMA-TRIM 5 wt%, ■; p-HEMA-TRIM-VP 10 wt%, □; p-HEMA-TRIM-NIPAAm 10 wt% (N=5)

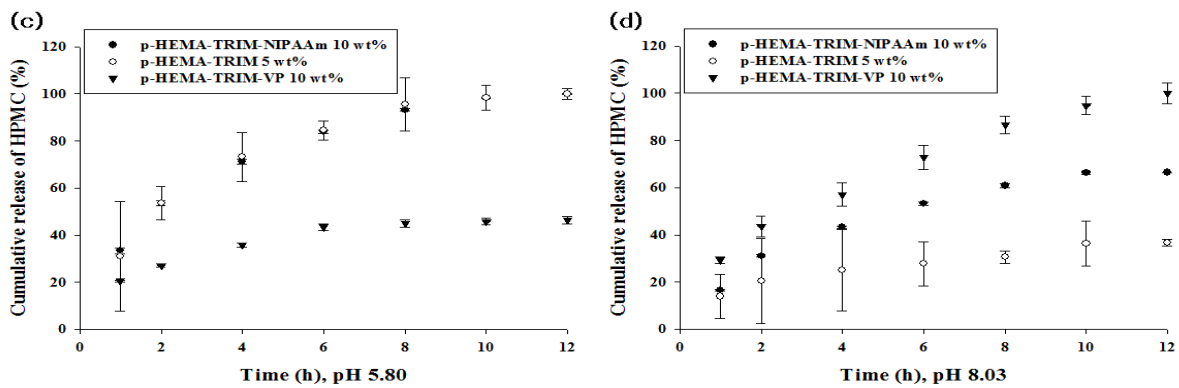
3.2 콘택트렌즈의 약물 방출

[Fig. 2]는 약물 콘택트렌즈를 외부의 pH 농도가 변화되었을 때, HPMC 약물의 방출량을 나타낸 것이다. 약한 염기성(pH 8.03)에서 비실리콘 하이드로젤의 음이온성 렌즈(p-HEMA, p-HEMA-VP)는 팽윤되며, 물 분자와 하이드록시 그룹간의 강한 수소결합 결과, 렌즈 네트워크의 확대와 동시에 외부 용매로의 약물입자가 확산되어 약물방출량은 증가되었다. 반면, 약한 산성(pH 5.80)에서는 반대의 약물 방출 패턴이 나타났으며, 12시간 동안 전체 저장 약물의 33%만이 외부로 확산되었다. pH 감소로 양이온성 하이드로젤 렌즈(p-HEMA-NIPAAm)의 약물 방출은 증가되었다.

실리콘 하이드로젤 렌즈(p-HEMA-TRIM, p-HEMA-TRIM-VP, p-HEMA-TRIM-NIPAAm)는 실리콘 모노머(-TRIM)의 영향으로 음이온성 하이드로젤(p-HEMA-HEMA)과 공중합된 약물 렌즈만 방출이 증가하거나 감소하였다. 렌즈 표면 특성이 음이온성에서 양이온화 되어 약한 산성(pH 5.80)에서 하이드로젤 렌즈와 비교시 방출량은 최대 3.6배 증가하였다. 반면, 이온성 작용기(-VP, -NIPAAm)를 포함하는 실리콘 하이드로젤 렌즈의 약물 방출량은 모든 pH에서 전체적으로 감소되었고, 특히 약한 염기성(p-HEMA-TRIM-VP, pH 8.03)에서는 약물방출량이 최대 2.5배 감소되었다.

pH 반응성 고분자의 경우, 용액의 pH에 따라 렌즈 네트워크의 구조가 변화되고, 렌즈 내 수분량 변화 뿐 아니라, 약물의 활성/비활성, 약물 확산 등이 결정될 수 있다[26-28]. 따라서 세 종류의 양이온성 렌즈(p-HEMA-NIPAAm, p-HEMA-TRIM, p-HEMA-TRIM-NIPAAm)의 경우, 산성 pH에서 렌즈의 구조가 팽윤되며, 약물 방출이 활성화 되었다. 반면, 음이온성 렌즈(p-HEMA, p-HEMA-VP, p-HEMA-TRIM-VP)는 약한 염기성에서 약물 방출이 증가되는 경향을 보였다. 이는 렌즈 내 고분자 작용기의 종류와 눈물 pH의 반응으로 콘택트렌즈로 부터의 약물의 방출속도를 결정할 수 있음을 시사한다.



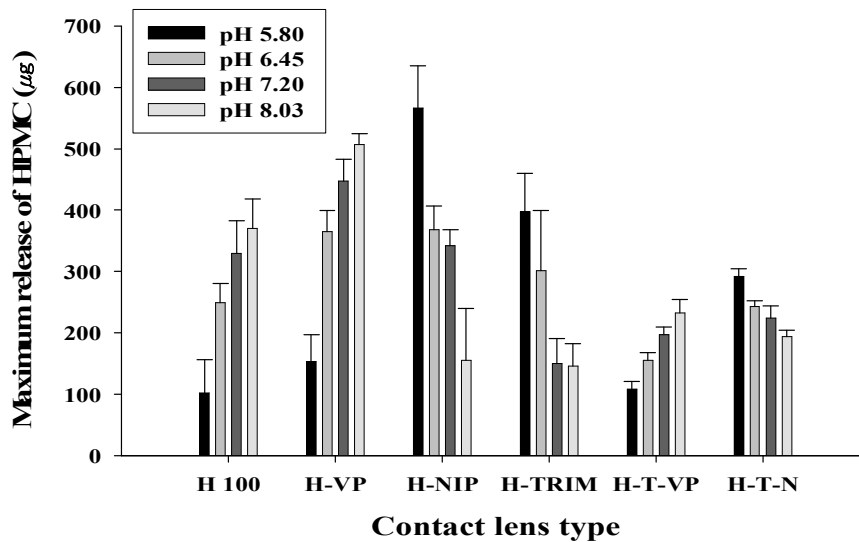


[그림 2] 하이드로젤 콘택트렌즈와 실리콘 하이드로젤 콘택트렌즈의 약물 방출

[Fig. 2] Cumulative drug release in three kinds of hydrogel contact lenses and silicone hydrogel contact lenses by pH (a) Drug release tendency of hydrogel contact lens in weak acidity(pH 5.80), (b) Drug release tendency of hydrogel contact lens in weak basicity (pH 8.03), (c) Drug release tendency of silicone hydrogel contact lens in weak acidity (pH 5.80), (d) Drug release tendency of silicone hydrogel contact lenses in weak basicity (pH 8.03), (N=5)

3.3 비 실리콘 하이드로젤과 실리콘 하이드로젤 렌즈의 약물 방출 누적량

[Fig. 3]은 약물 콘택트렌즈의 누적 약물 방출량을 pH 변화에 따라 나타낸 것이다. 비 실리콘 하이드로젤 약물 렌즈의 경우, p-HEMA와 p-HEMA-VP는 약한 염기성(pH 8.03) 일수록 약물의 누적량은 증가하며, p-HEMA-NIPAAm은 감소하는 경향이 나타났다. 그러나 실리콘 하이드로젤 약물 렌즈의 경우, p-HEMA-TRIM, p-HEMA-TRIM-NIPAAm은 약한 산성(pH 5.80)에서 약물은 순차적으로 증가하였다. 하이드로젤 약물 렌즈(p-HEMA-NIPAAm)에서 최대 531 μg 약물이 방출되었고, 실리콘 하이드로젤 약물 렌즈(p-HEMA-TRIM)에서는 397 μg 약물이 최대로 방출되었다. 약한 염기성(pH 8.03)에서, 비 실리콘 하이드로젤 렌즈(p-HEMA)와 비교해 실리콘 하이드로젤 (p-HEMA-TRIM-VP, p-HEMA-TRIM-NIPAAm) 렌즈는 약물 방출량이 각각 1.5배, 1.7배 감소되었다. 실리콘 하이드로젤 렌즈의 경우, 이온성 작용기(-VP, -NIPAAm)와 실리콘 모노머(-TRIM)와의 공중합으로 렌즈 표면의 이온성 변화가 나타나지 않았고, 반면, 비이온성 하이드로젤(p-HEMA) 약물 렌즈의 렌즈 표면은 이온성이 반대로 나타나, 외부 pH 변화에 따라 약물 방출 패턴, 방출량이 변화된 것으로 보인다.



[그림 3] 하이드로젤 콘택트렌즈와 실리콘 하이드로젤 콘택트렌즈의 누적약물 최대방출량

[Fig. 3] Maximum release of drug (HPMC) from six kinds of contact lenses with various ionic functional group in different pH. H 100; p-HEMA 100 wt% (poly-hydroxyethylmethacrylate), H-VP; p-HEMA-VP 10 wt% (poly-hydroxyethylmethacrylate-vinylpyrrolidone), H-NIP; p-HEMA-NIPAAm 10 wt% (poly-hydroxyethylmethacrylate-N-iso-propylacrylamide), H-TRIM; p-HEMA-TRIM 5 wt% (poly-hydroxyethylmethacrylate-3-(trimethoxysilyl)propylmethacrylate), H-T-VP; p-HEMA-TRIM-VP 10 wt% (poly-hydroxyethyl methacrylate-3-(trimethoxysilyl)propyl methacrylate-vinylpyrrolidone), H-T-N; p-HEMA-TRIM-NIPAAm 10 wt% (poly-(hydroxyethyl methacrylate-3-(trimethoxysilyl)propyl methacrylate-N-iso-propylacrylamide) (N=5)

3.4 비 실리콘 하이드로젤과 실리콘 하이드로젤 렌즈의 약물 확산 매커니즘

확산 계수는 콘택트렌즈의 약물 방출 경향의 실험값으로부터 유도 될 수 있다[Table 1]. 각 콘택트렌즈의 약물 방출 속도는 Fickian의 확산방정식(식 2)으로 계산될 수 있다. 또한 Korsmeyer-Peppas 법칙의 방정식(식 3)을 이용해, 확장 지수 n의 계산으로 친수성 약물에 적합한 전달 매커니즘을 유추할 수 있다. 정상적인 Fickian 확산은 외부 용액에서 약물의 농도에 제어되며, 방출 지수 n은 0.50 미만일 때 적용된다. 반면 비정상적인 확산(non-Fickian)은 물질의 팽창과 약물과의 불규칙적인 반응으로 비정상적인 방출 속도가 존재한다[29-30].

음이온성 하이드로젤(p-HEMA 100 wt%, p-HEMA-VP 10 wt%, p-HEMA-TRIM-VP 10 wt%) 렌즈는 침지된 용액의 pH가 증가할수록 확산된 약물의 양이 증가하였고, 양이온성 하이드로젤(p-HEMA-NIPAAm 10 wt%, p-HEMA-TRIM 5 wt%, p-HEMA-TRIM-NIPAAm 10 wt%) 렌즈는 약한 산성(pH 5.80)으로 용액의 pH가 감소되면 약물이 더 확산되었다.

p-HEMA 100 wt%, p-HEMA-VP 10 wt%, p-HEMA-TRIM-NIPAAm 10 wt% 콘택트렌즈는 모든

pH에서 확장 지수 n 이 0.5와 1.0 사이 값으로 나타났고, 이것은 변칙적인 non-Fickian 약물 방출 경향으로 해석될 수 있다. p-HEMA-NIPAAm 10 wt% 재질의 콘택트렌즈 역시 약한 염기성(pH 8.03)을 제외한 pH 용액에서, 저장된 약물 입자의 확산이 네트워크 재질 자체의 팽창 속도에 의존 되는 변칙적인 현상을 보였다.

반면 p-HEMA-TRIM-VP 10 wt% 콘택트렌즈는 중성(pH 7.20) 농도를 제외한 모든 pH에서 Fickian 확산 매커니즘을 따라 약물이 방출되었다. p-HEMA-TRIM 5 wt% 콘택트렌즈는 역시 중성 (pH 7.20)과 약한 염기성(pH 8.03)에서 약물의 방출량이 초기 농도에 주로 의존하는 Fick 확산 반응을 보였다.

[표 1] pH 용액에 따른 확장 지수 및 약물 확산 분석

[Table 1] Analysis of expansion index and drug diffusion of drug contact lenses with solution pH

(N=5)

Lens type	Expansion index (n) / Drug diffusion coefficient($\times 10^{-10}$ m ² hour ⁻¹)			
	pH 5.80	pH 6.45	pH 7.20	pH 8.03
p-HEMA 100 wt%	0.58 / 1.39±1.56	0.52 / 5.96±2.20	0.55 / 8.77±7.20	0.56 / 10.60±5.47
p-HEMA-VP 10 wt%	0.79 / 1.82±1.45	0.57 / 8.17±2.17	0.54 / 11.92±3.13	0.62 / 17.03±2.76
p-HEMA-NIPAAm 10 wt%	0.59 / 16.06±1.46	0.59 / 6.80±3.63	0.54 / 5.69±2.74	0.49 / 1.20±1.40
p-HEMA-TRIM 5 wt%	0.79 / 12.51±3.64	0.56 / 7.37±4.08	0.29 / 0.98±0.38	0.38 / 0.80±0.23
p-HEMA-TRIM-VP 10 wt%	0.34 / 1.95±0.73	0.47 / 5.57±0.74	0.52 / 9.60±1.72	0.48 / 13.82±1.61
p-HEMA-TRIM-NIPAAm 10 wt%	0.68 / 11.66±1.05	0.59 / 9.40±1.38	0.56 / 8.36±1.63	0.55 / 6.77±1.26

4. 결론

본 연구에서는, HEMA와 이온성작용기(-VP, -NIPAAm, -TRIM)를 공중합하여 콘택트렌즈를 제조하였다. 그 결과, 용액의 pH 변화시 음이온성(-VP)과 양이온성(-NIPAAm) 작용기, 실리콘 (-TRIM) 함유 여부에 따라 함수율은 증가 또는 감소되었다. 약물 방출량은 외부 pH와 이온화 반응 결과로서 약물 확산계수의 증가 또는 감소 패턴으로 나타났다. 반면 확장 지수(n)로, 이온성 (-VP, -NIPAAm) 또는 실리콘 (-TRIM) 작용기와의 중합에 따라 Fick의 확산과 렌즈 팽창사이의 관계를 유추할 수 있었다. 따라서 안과 질환에 사용되는 치료용 콘택트렌즈는, 렌즈의 재질과 이온성, 눈물 pH, 팽윤 정도에 따라 적절한 콘택트렌즈의 적용이 필요하다. 이것은 약물 효과를 극대화할 수 있는 매커니즘을 이해함으로써 약물 전달 콘택트렌즈의 다양한 적용이 가능할 것으로 판단된다.

References

- [1] K. J. Cha, and Y. Eun, The Study on Functional State, Self Efficacy, and Life Satisfaction in the Elderly with Decreased Visual Acuity, *Journal of muscle and joint health*. (2013), Vol. 20, No. 3, pp. 225-234.
- [2] T. H. T. Rim, M. H. Kim, W. C. Kim, T. I. Kim, and E. K. Kim, Cataract subtype risk factors identified from the Korea National Health and Nutrition Examination survey 2008 - 2010, *BMC ophthalmology*. (2014), Vol. 14, No. 4, pp. 1-15.
- [3] C. J. White, A. Tieppo, and M. E. Byrne, Controlled drug release from contact lenses: a comprehensive review from 1965-present. *Journal of drug delivery science and technology*. (2011), Vol. 21, No. 5, pp. 369-384.
- [4] E. Singh, A. D. Katheria, R. Srivastava, U. Kumar, and B. C. Yadav, Recent Developments in Drug Delivery System via Nanotechnology, *Imperial Journal of Interdisciplinary Research*. (2016), Vol. 2, No. 6, pp. 366-372.
- [5] F. A. Maulvi, D. H. Lakdawala, A. A. Shaikh, A. R. Desai, H. H. Choksi, R. J. Vaidya, and D. O. Shah, In vitro and in vivo evaluation of novel implantation technology in hydrogel contact lenses for controlled drug delivery, *Journal of Controlled Release*. (2016), Vol. 226, No. 28, pp. 47-56.
- [6] C. J. White, M. K. McBride, K. M. Pate, A. Tieppo, and M. E. Byrne, Extended release of high molecular weight hydroxypropyl methylcellulose from molecularly imprinted, extended wear silicone hydrogel contact lenses, *Biomaterials*. (2011), Vol. 32, No. 24, pp. 5698-5705.
- [7] J. B. Ciolino, T. R. Hoare, N. G. Iwata, I. Behlau, C. H. Dohlman, R. Langer, and D. S. Kohane, A drug-eluting contact lens, *Investigative ophthalmology & visual science*. (2009), Vol. 50, No. 7, pp. 3346-3352.
- [8] F. Alvarez-Rivera, A. Concheiro, and C. Alvarez-Lorenzo, Epalrestat-loaded silicone hydrogels as contact lenses to address diabetic-eye complications, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. (2018), Vol. 122, pp. 126-136.
- [9] F. A. Maulvi, A. A. Shaikh, D. H. Lakdawala, A. R. Desai, M. M. Pandya, S. S. Singhanian, R. J. Vaidya, K. M. Ranch, B. A. Vyas, and D. O. Shah, Design and optimization of a novel implantation technology in contact lenses for the treatment of dry eye syndrome: In vitro and in vivo evaluation, *Acta biomaterialia*. (2017), Vol. 53, pp. 211-221.
- [10] G. Qin, Z. Zhu, S. Li, A. M. McDermott, and C. Cai, Development of ciprofloxacin-loaded contact lenses using fluororous chemistry, *Biomaterials*. (2017), Vol. 53, No. 124, pp. 55-64.
- [11] Y. Qiu, and K. Park, Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Advanced drug delivery reviews*. (2001), Vol. 53, No. 3, pp. 321-339.
- [12] S. C. Lee, I. K. Kwon, and K. Park, Hydrogels for delivery of bioactive agents: a historical perspective, *Advanced drug delivery reviews*. (2013), Vol. 65, No. 1, pp. 17-20.
- [13] P. Gupta, K. Vermani, and S. Garg, Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery, *Drug discovery today*. (2002), Vol. 7, No. 10, pp. 569-579.
- [14] C. Zhai, P. Wang, and X. Liu, Synthesis of pH-Responsive Multilayer Micelles for Sustained Release of Folic Acid, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. (2016), Vol. 55, No. 8, pp. 818-825.

- [15] D. Schmaljohann, Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery, *Advanced drug delivery reviews*. (2006), Vol. 58, No. 15, pp. 1655-1670.
- [16] P. Watson, A. T. Jones, and D. J. Stephens, Intracellular trafficking pathways and drug delivery: fluorescence imaging of living and fixed cells, *Advanced drug delivery reviews*. (2005), Vol. 57, No. 1, pp. 43-61.
- [17] M. B. Abelson, I. J. Udell, and J. H. Weston, Normal human tear pH by direct measurement, *Archives of ophthalmology*. (1981), Vol. 99, No. 2, pp. 301-301.
- [18] A. Chauhan, Ocular drug delivery role of contact lenses, *The Official Scientific Journal of Delhi Ophthalmological Society*. (2015), Vol. 26, No. 2, pp. 131-135.
- [19] W. I. Rhim, H. S. Lee, Y. S. Yun, and H. J. Choi, Analysis of Tear Composition in Chronic Blepharitis, *Journal of the Korean Ophthalmological Society*. (2003), Vol. 44, No. 4, pp. 931-936.
- [20] J. Siepmann, and N. A. Peppas, Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Advanced Drug Delivery Reviews*. (2001), Vol. 64, No. Supplement, pp. 163-174.
- [21] P. L. Ritger, and N. A. Peppas, A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs, *Journal of controlled release*. (1987), Vol. 5, No. 1, pp. 23-36.
- [22] N.A. Peppas, Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers, *Pharm. Acta Helv.* (1985), Vol. 60. pp. 110-111.
- [23] J. Siepmann, and N.A. Peppas, Higuchi equation: derivation, applications, use and misuse, *Int. J. Pharm.* (2011), Vol. 418, pp.6-12.
- [24] H. Wei, S. X. Cheng, X. Z. Zhang, and R. X. Zhuo, Thermo-sensitive polymeric micelles based on poly (N-isopropylacrylamide) as drug carriers, *Progress in Polymer Science*. (2009), Vol. 34, No. 9, pp. 893-910.
- [25] H. H. Bearat, B. H. Lee, J. Valdez, and B. L. Vernon, Synthesis, characterization and properties of a physically and chemically gelling polymer system using poly (NIPAAm-co-HEMA-acrylate) and poly (NIPAAm-co-cysteamine), *Journal of Biomaterials Science*. (2011), Vol. 22, No. 10, pp. 1299-1318.
- [26] P. L. Ritger, and N. A. Peppas, A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices, *Journal of controlled release*. (1987), Vol. 5, No. 1, pp. 37-42.
- [27] V. Martín Montañez, A. López Miguel, C. Arroyo, M. E. Mateo, J. M. González Méijome, M. Calonge, and M. J. González García, Influence of environmental factors in the in vitro dehydration of hydrogel and silicone hydrogel contact lenses, *Journal of Biomedical Materials Research Part B*. (2014), Vol. 102, No. 4, pp. 764-771.
- [28] H. R. Noh, Interfacial and rheological properties of selected hydrogel formulations for soft contact lens, *Polymer Korea*. (2012), Vol. 36, No. 2, pp. 190-195.
- [29] B. N. Nalluri, D. Jyothermayi, D. Anusha, and K. M. Maheswari, Controlled release tablet formulations of carvedilol, *J. Chem. Pharm. Res.* (2012), Vol. 4, pp. 4266-74.
- [30] R. Parhi, S. K. Bhupati, P. Suresh, and V. Kumar, Formulation and evaluation of sustained release tablet of zolpidem tartrate, *Indonesian Journal of Pharmacy*. (2013), Vol 24, No. 4, pp. 289-298.