



콘택트렌즈를 이용한 안과 약물 전달 시스템

Ophthalmic Drug Delivery System Using Contact Lens

김유정

Yu Jeong Kim, MD, PhD

한양대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Most of the ophthalmic drug delivery methods for treating ocular diseases are eye drops. However, topical eye drop instillation has limitations in that the bioavailability is low, side effects may occur due to systemic absorption, and patient compliance is low. Various delivery methods have been attempted to effectively deliver ophthalmic drugs, and among them, a drug delivery system using a contact lens will be reviewed.

Ann Optom Contact Lens 2023;22(2):48-51

Key Words: Contact lens, Drug delivery, Nanoparticles, Ophthalmic drug

서 론

안과 질환을 치료하기 위한 안과 약물 전달 방법으로 안약 점안이 약 90% 정도로 흔하게 사용되고 있지만 제한점들이 있다.¹ 먼저, 점안약은 여러 안구 장벽에 의해 낮은 생체이용률을 보인다.² 안구 장벽으로는 눈물에 의한 희석, 코눈물관을 통한 빠른 배출과 눈깜빡임이 있고, 각막 상피층의 치밀이음부, 혈액-망막 장벽 및 혈액-수성 장벽 등의 해부학적인 제약도 있다.^{3,4} 이로 인해 약물을 적절한 농도

로 흡수시키기 위해 고농도로 자주 점안하는 것이 필요할 수 있고 전신적인 부작용 위험도 높아지게 된다.^{5,6} 또한 점안약은 환자들이 점안하기 어려워하거나 순응도가 낮은 경우도 많다.^{7,8}

점안약의 제한점을 극복하고 약물 방출이나 안구 표면과의 접촉 시간을 증가시키기 위해 여러 안과 약물 전달 체계의 개발이 시도되고 있다. 1965년에 콘택트렌즈가 안과 약물 전달의 매개체로 처음 사용되었고,⁹ 이후 다양한 방법으로 효율적인 약물 전달이 가능한 콘택트렌즈를 개발하고 있다. 이에 본 종설에서는 콘택트렌즈 기반의 안과 약물 전달 시스템의 원리와 장단점, 활용 방안에 대해 정리하고자 한다.

콘택트렌즈 기반의 약물 전달 시스템의 장단점

콘택트렌즈는 약물을 지속적으로 방출할 수 있게 해주고 눈물로 인한 약물 손실을 줄일 수 있다. 안약의 생체이용률은 5% 미만이지만 콘택트렌즈의 생체이용률은 50% 이상으로 크게 개선된다. 콘택트렌즈에 함유된 약물은 대부분

■ **Received:** 2023. 5. 18.

■ **Accepted:** 2023. 5. 26.

■ Address reprint requests to **Yu Jeong Kim, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Hanyang University College of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
 Tel: 82-2-2290-8570, Fax: 82-2-2291-8517
 E-mail: 21cnasa@naver.com

* This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HI22C071800).

* Conflicts of Interest: The author has no conflicts to disclose.

Copyright © 2023, The Korean Optometry Society
 The Korean Contact Lens Study Society

© Annals of Optometry and Contact Lens is an Open Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

렌즈 뒤 눈물막으로 확산되고 이들은 렌즈로 인해 눈깜빡임과 눈물 순환에서 보호받아 각막 앞 체류 시간이 길어지고 생체이용률이 높아진다.^{10,11} 이처럼 콘택트렌즈 약물 전달 시스템은 생체이용률을 향상시켜 총 치료약물량과 약물의 전신 순환을 줄일 수 있어 부작용을 줄일 수 있다. 또한 환자의 복약 편리성을 향상시켜 순응도를 높일 수 있다.

하지만 콘택트렌즈에 함유된 약물이 초기에 폭발적으로 방출되고 지속적으로 방출되는 양은 적다는 한계가 있다.^{12,13} 또한 약물을 함유함으로써 콘택트렌즈의 기계적, 광학적 특성이 변할 수 있다는 문제가 있다.¹⁴

콘택트렌즈에 약물 함유 방법

침지법(soak and release)

콘택트렌즈에 약물을 저장하기 위한 초기 방법은 대부분 렌즈를 약물이 포함된 용액, 현탁액, 유화액에 담그는 방법이었다.^{11,15,16} 장점은 시장에서 이용 가능한 콘택트렌즈를 사용할 수 있고 가장 간단하고 비용이 적게 드는 방식이다.¹⁷ 그러나 약물이 초기에 고용량으로 방출되거나 렌즈 표면에만 탑재된다는 제한점이 있다.¹⁸

Peng et al¹⁹은 콘택트렌즈에 비타민 E를 처리하여 약물을 천천히 확산시키는 방법을 개발했다. 비타민 E가 콘택트렌즈 매트릭스에 위치해서 약물이 확산하는 데 장애물로 작용하여 방출 시간을 늘려주었다. 기존의 콘택트렌즈는 30분 이내에 약 80%의 약물을 방출하고 나머지는 2시간 내에 방출하였고, 반면 비타민 E 콘택트렌즈는 12시간 내에 75%의 약물을 방출하고 나머지는 약 100시간 내에 방출하였다.²⁰

분자 각인(molecular imprinting)

분자 각인은 주형 분자를 단량체나 가교제의 존재 하에 중합시킨 후, 주형분자를 제거하여 매트릭스 내에 주형분자를 인식할 수 있는 분자 인식 공간을 만드는 기술이다. 이 공간은 화학적 특이성으로 약물을 모으고 유지할 수 있어 약물을 보다 오래 함유할 수 있다.^{21,22} 약물 주형을 사용하여 콘택트렌즈와 약물 사이에 강력한 상호 작용을 만들고 높은 흡착력으로 약물 전달 속도를 조절할 수 있다. 하지만 고분자 중합 과정에서 안정적인 약물을 택해야 하는 약물 선택에 제한이 있다.

나노복합체(nanoparticle-laden contact lens)

나노입자는 1-100 nm 크기로 약물 전달체로써 다양한 약물을 표적 세포에 효율적으로 전달하는 수단으로 응용된다. 나노입자 시스템 중 리포솜이나 마이크로에멀전과 같

은 지질 나노구조는 안정성이 높고 약물을 많이 함유할 수 있으며, 친수성 및 소수성 약물을 모두 포함할 수 있다.²³⁻²⁵ Micelle은 약물을 캡슐화하여 고분자 매트릭스에 결합시켜 지속적인 약물 방출을 가능하게 하였다.²⁵⁻²⁷ 캡슐화된 나노입자는 약물이 안구 표면으로 방출되는 동안 대사 분해에 장벽 역할을 하여 유지 시간을 연장해준다.

약물 방출 콘택트렌즈의 대표적인 적용 질환

녹내장

녹내장은 만성적이고 진행되는 실명 가능한 질환으로 장기간 약물을 점안하는 것이 필요하고 순응도가 중요하기 때문에 새로운 약물 전달 장치 개발이 가장 활발하게 이뤄지고 있다. Pilocarpine, timolol, latanoprost, bimatoprost 등에 대해서 여러 콘택트렌즈 기반의 약물 전달 시스템이 개발되었고 다양한 생체 외 연구가 시도되었다.

초기 시도로 Hillman et al²⁸이 1% pilocarpine 용액에 적신 콘택트렌즈가 4% pilocarpine만큼 효과적이라고 보고하였다. Peng et al^{13,20}은 vitamin E를 통해 확산 장벽을 만들어 timolol의 방출 시간을 연장하였고 생체 내 연구에서 안약과 비교하여 안압 감소는 비슷하지만 약물 투여량을 20%로 줄일 수 있었고 4일 동안 효과가 지속되었다. Ciolino et al²⁹은 latanoprost-poly 필름을 methafilcon에 자외선 중합으로 캡슐화하여 latanoprost 방출 콘택트렌즈를 개발하였고 약물이 초기에 폭발적으로 방출되고 이 후에도 한 달 동안 지속적으로 방출되었다. 토끼를 대상으로 하나의 콘택트렌즈가 1개월 동안 국소 점안과 비슷한 수준의 방수 내 약물 농도를 유지함을 확인하였고 원숭이를 대상으로 latanoprost 방출 콘택트렌즈가 안약 투여보다 8일 동안 안압을 유의하게 더 감소시켰다고 보고하였다.^{29,30}

감염성 각막염

세균이나 특히 진균에 의한 각막염은 항생제나 항진균제가 제한적으로 승인되어 있어 치료가 어려운 경우가 많다. 이를 개선하기 위해 약물 손실을 제한하고 지속적이고 효율적으로 약물이 전달되도록 약물 방출 콘택트렌즈 개발이 시도되고 있다. Malakooti et al³¹은 2-hydroxyethyl methacrylate 하이드로겔이 polymyxin B와 vancomycin을 지속적으로 방출할 수 있도록 분자 각인 기술을 이용하여 통합하였다. Hui et al³²은 ciprofloxacin을 분자 각인 기술을 이용하여 실리콘 하이드로겔 렌즈에 함유시켜 방출 시간을 연장하였다.

건성안

콘택트렌즈 착용은 건성안을 악화시킬 수 있지만 약물 방출 콘택트렌즈를 착용함으로써 완화될 가능성이 있다. 건성안 치료를 위한 약물 방출 콘택트렌즈 연구는 cyclosporine A, dexamethasone, diclofenac 등의 항염증제, 히알루론산과 같은 윤활제 등에 대해 이뤄졌고 대부분 생체 외 연구이다. 생체내 연구로는 Choi et al³³이 supercritical fluid 기법을 이용하여 cyclosporine A 방출 콘택트렌즈를 제작하여 건성안 토끼 모델에 적용하였고 눈물량과 눈물막과피 시간 증가, 각막 염색 점수 감소, 술잔세포 밀도 증가 및 결막염증 사이토카인의 감소를 보였다. Mun et al³⁴은 cyclosporine 함유 cholesterol-HA micelles을 함유한 콘택트렌즈를 개발하였고 치료군에서 각막 염색 점수와 metalloproteinase-9의 감소, 눈물 생성 증가를 확인하였다. Cyclosporine을 주입한 PROSE 렌즈에 대한 임상 연구도 진행 중이나 건성안 약제에 대한 약물 방출 콘택트렌즈의 유효성이나 안정성에 대한 추가적인 연구들이 필요하다.

약물 방출 콘택트렌즈의 미국 식품의약국 최초 승인

항히스타민 알레르기 약제인 ketotifen을 함유한 Acuvue[®] Theravision[™] (Johnson & Johnson Vision Care, Inc., Jacksonville, FL, USA)은 최초의 약물 방출 콘택트렌즈이다. 2021년 캐나다에서 처음 출시되었고 같은 해 3월에 일본에서도 규제 승인을 받고 출시되었다. 또한 2022년 2월 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받았다. 이 렌즈는 etafilcon A 재질의 일일 착용 콘택트렌즈에 19 µg ketotifen을 첨가하였다. 이를 비교하기 위해 시판되는 0.025% ketotifen fumarate 점안액의 35 µL에는 약 9 µg의 ketotifen이 포함되어 있다.

총 244명의 알레르기가 있는 소프트 콘택트렌즈 착용자를 대상으로 2개의 다기관, 무작위, 위약 대조 프로토콜 연구를 시행하였다.³⁵ 시험군은 케토티펜이 함유된 etafilcon A 렌즈를 삽입하였고 대조군은 케토티펜이 없는 etafilcon A 렌즈를 삽입하였다. 렌즈 삽입 후 15분, 12시간 모두에서 대조군보다 시험군의 평균 가려움증 점수가 유의하게 감소했다. 대상자의 5%에서 부정적 영향이 보고되었는데 대부분 경미하였고 2건의 중대한 부정적 영향으로는 눈물 증가를 보고하였다. 시험군과 대조군에서 시력은 유의한 차이가 없었고 콘택트 렌즈에 약물을 혼합하면서 구조적, 광학적 영향은 없다고 판단했다. 또한 건강한 대상자에게 위의 ketotifen 방출 콘택트렌즈를 12주 동안 매일 착용했을 때 ketotifen이 없는 콘택트렌즈를 착용한 대조군과 마찬가지로

로 각막 염색이 없거나 경미하여 각막 상피에도 안전함을 확인하였다.³⁶

결론

콘택트렌즈를 약물 전달 목적으로 개발하는 것이 약 50년 동안 시도되었지만 아직 제한적인 부분이 있다. 하지만 케토티펜 방출 콘택트렌즈가 최초로 FDA의 승인을 받았고, latanoprost, bimatoprost, cyclosporin, dexamethasone 등을 포함한 콘택트렌즈들이 임상 시험을 진행하거나 완료하여 새로운 마일스톤을 달성하고 있다. 약물 방출 콘택트렌즈가 성공적으로 상용화된다면 약물의 생체이용률과 순응도를 높이고 만성적인 안과 질환을 극복하는 데 큰 도움을 줄 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Parel JM, Milne PJ, Parrish RK. Recent trends in ocular drug delivery. In: Binder S, ed. *The Macula: Diagnosis, Treatment and Future Trends*. Vienna: Springer, 2004;261-81.
- 2) Kearns VR, Williams RL. Drug delivery systems for the eye. *Expert Rev Med Devices* 2009;6:277-90.
- 3) Raviola G. The structural basis of the blood-ocular barriers. *Exp Eye Res* 1977;25 Suppl:27-63.
- 4) Toda R, Kawazu K, Oyabu M, Miyazaki T, Kiuchi Y. Comparison of drug permeabilities across the blood-retinal barrier, blood-aqueous humor barrier, and blood-brain barrier. *J Pharm Sci* 2011;100:3904-11.
- 5) Lomaestro BM. Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Saf* 2000;22:479-85.
- 6) Frishman WH, Kowalski M, Nagnur S, Warshafsky S, Sica D. Cardiovascular considerations in using topical, oral, and intravenous drugs for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: focus on beta-adrenergic blockade. *Heart Dis* 2001;3:386-97.
- 7) Burns E, Mulley GP. Practical problems with eye-drops among elderly ophthalmology outpatients. *Age Ageing* 1992;21:168-70.
- 8) Stone JL, Robin AL, Novack GD, Covert DW, Cagle GD. An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2009;127:732-6.
- 9) Sedláček J. [Possibility of the application of ophthalmic drugs with the use of gel contact lenses]. *Cesk Oftalmol* 1965;21:509-12. Czech.
- 10) McNamara NA, Polse KA, Brand RJ, Graham AD, Chan JS, McKenney CD. Tear mixing under a soft contact lens: effects of lens diameter. *Am J Ophthalmol* 1999;127:659-65.
- 11) Li CC, Chauhan A. Modeling ophthalmic drug delivery by soaked contact lenses. *Ind Eng Chem Res* 2006;45:3718-34.
- 12) Horne RR, Judd KE, Pitt WG. Rapid loading and prolonged release of latanoprost from a silicone hydrogel contact lens. *J Drug Deliv Sci Technol* 2017;41:410-8.
- 13) Peng CC, Burke MT, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy. *J*

- Control Release 2012;162:152-8.
- 14) Kim E, Saha M, Ehrmann K. Mechanical properties of contact lens materials. *Eye Contact Lens* 2018;44 Suppl 2:S148-56.
 - 15) Alvarez-Lorenzo C, Hiratani H, Gómez-Amoza JL, Martínez-Pacheco R, Souto C, Concheiro A. Soft contact lenses capable of sustained delivery of timolol. *J Pharm Sci* 2002;91:2182-92.
 - 16) Hiratani H, Alvarez-Lorenzo C. Timolol uptake and release by imprinted soft contact lenses made of N,N-diethylacrylamide and methacrylic acid. *J Control Release* 2002;83:223-30.
 - 17) Xu J, Xue Y, Hu G, et al. A comprehensive review on contact lens for ophthalmic drug delivery. *J Control Release* 2018;281:97-118.
 - 18) González-Chomón C, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Soft contact lenses for controlled ocular delivery: 50 years in the making. *Ther Deliv* 2013;4:1141-61.
 - 19) Peng CC, Kim J, Chauhan A. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin E diffusion barriers. *Biomaterials* 2010;31:4032-47.
 - 20) Peng CC, Ben-Shlomo A, Mackay EO, Plummer CE, Chauhan A. Drug delivery by contact lens in spontaneously glaucomatous dogs. *Curr Eye Res* 2012;37:204-11.
 - 21) Tieppo A, White CJ, Paine AC, Voyles ML, McBride MK, Byrne ME. Sustained in vivo release from imprinted therapeutic contact lenses. *J Control Release* 2012;157:391-7.
 - 22) Malaekheh-Nikouei B, Ghaeni FA, Motamedshariaty VS, Mohajeri SA. Controlled release of prednisolone acetate from molecularly imprinted hydrogel contact lenses. *J Appl Polym Sci* 2012;126:387-94.
 - 23) Moustafa MA, Elnaggar YSR, El-Refaie WM, Abdallah OY. Hyalugel-integrated liposomes as a novel ocular nanosized delivery system of fluconazole with promising prolonged effect. *Int J Pharm* 2017;534:14-24.
 - 24) Campardelli R, Trucillo P, Reverchon E. Supercritical assisted process for the efficient production of liposomes containing antibiotics for ocular delivery. *J CO2 Util* 2018;25:235-41.
 - 25) Meza-Rios A, Navarro-Partida J, Armendariz-Borunda J, Santos A. Therapies based on nanoparticles for eye drug delivery. *Ophthalmol Ther* 2020;9:1-14.
 - 26) Gote V, Ansong M, Pal D. Prodrugs and nanomicelles to overcome ocular barriers for drug penetration. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020;16:885-906.
 - 27) Vadlapudi AD, Mitra AK. Nanomicelles: an emerging platform for drug delivery to the eye. *Ther Deliv* 2013;4:1-3.
 - 28) Hillman JS, Marsters JB, Broad A. Pilocarpine delivery by hydrophilic lens in the management of acute glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc U K (1962)* 1975;95:79-84.
 - 29) Ciolino JB, Stefanescu CF, Ross AE, et al. In vivo performance of a drug-eluting contact lens to treat glaucoma for a month. *Biomaterials* 2014;35:432-9.
 - 30) Ciolino JB, Ross AE, Tulsan R, et al. Latanoprost-eluting contact lenses in glaucomatous monkeys. *Ophthalmology* 2016;123:2085-92.
 - 31) Malakooti N, Alexander C, Alvarez-Lorenzo C. Imprinted contact lenses for sustained release of polymyxin B and related antimicrobial peptides. *J Pharm Sci* 2015;104:3386-94.
 - 32) Hui A, Willcox M, Jones L. In vitro and in vivo evaluation of novel ciprofloxacin-releasing silicone hydrogel contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4896-904.
 - 33) Choi JH, Li Y, Jin R, et al. The efficiency of cyclosporine A-eluting contact lenses for the treatment of dry eye. *Curr Eye Res* 2019;44:486-96.
 - 34) Mun J, Mok JW, Jeong S, Cho S, Joo CK, Hahn SK. Drug-eluting contact lens containing cyclosporine-loaded cholesterol-hyaluronate micelles for dry eye syndrome. *RSC Adv* 2019;9:16578-85.
 - 35) Pall B, Gomes P, Yi F, Torkildsen G. Management of ocular allergy itch with an antihistamine-releasing contact lens. *Cornea* 2019;38:713-7.
 - 36) Pall B, Sun CK. Evaluation of corneal staining with an antihistamine-releasing contact lens. *Clin Exp Optom* 2023;106:380-5.

= 국문초록 =

콘택트렌즈를 이용한 안과 약물 전달 시스템

안과 질환을 치료하기 위한 약물 전달 방식은 대부분 안약을 점안하는 것이다. 하지만 안약 점안은 생체이용률이 낮고 약물의 전신적인 흡수로 부작용이 발생할 수 있으며 환자 순응도가 낮다는 한계가 있다. 효과적으로 안과 약물을 전달하기 위해 다양한 방법들이 시도되고 있고 그중 콘택트렌즈를 이용한 약물 전달 방법에 대해 살펴보려고 한다.

(검안 및 콘택트렌즈학회지 2023;22(2):48-51)
