

HEMA가 치환된 Polyphosphazene의 공중합 및 콘택트렌즈 응용

김태훈 · 성아영*
대불대학교 안경광학과
(2009. 4. 21 접수)

Copolymerization and Contact Lens Application of HEMA-Substituted Polyphosphazene

Tae-Hun Kim and A-Young Sung*

Department of Ophthalmic Optics, Daebul University, Jeonnam, 526-702, Korea
(Received April 21, 2009)

요 약. Phosphonitrilic chloride cyclic trimer 화합물을 200~300 °C 하에 개환중합하여 선상 고분자를 얻은 후 Grignard 시약 ($\text{CH}_2=\text{CH-MgBr}$)을 천천히 가하여 vinyl 기를 포함하는 polyphosphazene을 합성하였으며, 이 폴리머를 HEMA(2-hydroxyethyl methacrylate)와 반응시켜 HEMA/vinyl-substituted polyphosphazene을 얻었다. 이 고분자를 AIBN (azobisisobutyronitrile) 개시제 존재 하에서 교차결합제로 EGDMA(ethylene glycol dimethacrylate) 그리고 NVP (N-vinyl-pyrrolidone)을 혼합하여 공중합 시켰다. 얻어진 공중합체에 대한 측정 결과 산소투과율 (Dk/t)은 88로 측정되었으며, 함유율은 30.89% 그리고 가시광선 투과율은 87%로 나타났다. 이 자료로부터 이 공중합체가 우수한 콘택트렌즈 재료임을 발견하였다.

주제어: 폴리포스파젠, HEMA, 산소투과율

ABSTRACT. HEMA/vinyl-substituted polyphosphazene was prepared by the ring-opening polymerization of phosphonitrilic chloride trimer at 200~300 °C, followed by Grignard reaction with vinyl magnesium bromide and then by the reaction with HEMA(2-hydroxyethyl methacrylate). HEMA/vinyl-substituted polyphosphazene was copolymerized with EGDMA(ethylene glycol dimethacrylate; used as a cross-linker for the free-radical copolymerization), NVP (N-vinyl-pyrrolidone) in the presence of AIBN (azobisisobutyronitrile) as a radical initiator. The oxygen transmissibility, water content and visible-ray transmissibility of the resulting copolymer were measured to be Dk/t 88, 30.89% and 87%, respectively, indicating that the copolymer can be used as a good contact lens material.

Keywords: Polyphosphazene, HEMA, Oxygen transmissibility

서 론

19세기 말 유리를 이용하여 만들어진 조잡한 콘택트렌즈는 20세기 중반에 이르러 PMMA (polymethyl methacrylate)를 이용하여 만들어지기 시작하였다. PMMA는 거의 모든 콘택트렌즈의 대표적인 재료로 사용되었으나 습윤성이 좋지 않고, 함유율이 매우 낮으며, 산소투과성이

좋지 않은 단점들을 가지고 있다.¹ 이러한 PMMA 렌즈의 문제점을 보완하기 위해 1960년 Wichterle에 의해 친수성 콘택트렌즈 재료인 HEMA (2-hydroxyethylmethacrylate)가 개발되면서 렌즈 착용감이 혁신적으로 개선되었으며, PMMA에 비해 높은 산소투과성으로 인해 현재까지 콘택트렌즈의 대표적인 재료로 사용되고 있다.

그러나 HEMA 재료의 콘택트렌즈 역시 혈

관이 없어 대기 중의 산소를 통해 산소공급을 받는 각막에 충분한 산소를 공급하지 못하며, 이로 인해 각막부종, 신생혈관 등의 여러 가지 부작용이 야기 된다는 것이 많은 임상실험에서 판명되었다.^{2,3} 이에 최근 고 산소투과성을 가지는 콘택트렌즈 재질에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으며, 이와 더불어 착용감에 많은 영향을 주는 함수율에 대한 연구도 함께 진행되고 있다.^{4,5}

최근 콘택트렌즈 재질 중 고 산소투과성 재질로 silicone을 많이 사용하고 있으며, silicone을 사용한 고 산소투과성 콘택트렌즈 재질의 연구는 1974년 Gaylord에 의해 시작되어, 그 이후로 Dow Corning에서 TRIS (tris-(trimethylsiloxil)라는 물질을 개발하여 RGP (rigid gas permeability) 콘택트렌즈가 만들어졌다. 그러나 이런 silicone을 사용한 콘택트렌즈는 고 산소투과성을 지니지만 함수율이 낮아 착용감이 저하되는 문제점이 있으며, 함수율을 높이기 위한 시도는 산소투과성의 저하를 초래하여 그 활용성이 제한될 수 밖에 없다.^{6,7}

저온 탄성용 생체물질, 반도체 등으로 널리 사용되고 있으며, 의료용 고분자로도 주로 사용되는 polyphosphazene은 고 산소투과성 콘택트렌즈 재질로 많이 사용되고 있는 polydimethylsiloxane보다 20배 정도 높은 산소 투과성을 가지고 있다고 문헌에 보고되어 있고⁸⁻¹⁰ 콘택트렌즈의 재료로서의 그 활용도가 매우 뛰어나다. 이에 본 연구에서는 vinyl기와 2-hydroxyethyl methacrylate로 치환된 poly(vinylphosphazene)을 합성한 후 콘택트렌즈 재료로 사용되는 친수성 단량체인 HEMA, NVP (N-vinyl-pyrrolidone), EGDMA (ethylene glycol dimethacrylate)와 공중합 한 후 재질의 물리적 특성을 알아보고 콘택트렌즈 재료로서의 사용 가능성을 알아보고자 하였다.

실 험

시약 및 재료

본 실험에 사용된 모든 용매 (DMSO, hexane, 그리고 THF)는 Aldrich 사에서 구입하여 sodium/benzophenone ketyl로부터 증류하여 산소 및

수분을 제거하여 사용하였으며, 용매는 기존에 보고된 정제방법에 따라서 사용하기 전에 순수하게 정제하여 사용하였다. 모든 다른 시약 (phosphonitrilic chloride trimer; hexachloro-phosphazene, vinyl magnesium bromide, 2-hydroxyethyl methacrylate, methyl methacrylate, ethylene glycol dimethacrylate)은 Aldrich 사에서 구입한 후 증류하여 즉시 사용하였다. 그리고 AIBN (azobisisobutyronitrile)은 JUNSEI사 제품을 정제하지 않고 사용하였다.

기기 및 분석 방법

NMR 데이터 결과는 Bruker AC-300 MHz 스펙트로미터 (¹H NMR은 300.1 MHz, ¹³C NMR은 75.5 MHz)로 측정하여 얻었다. NMR 용매 THF-d₈은 NA/K 합금 위에서 진공 증류에 의해 정제한 후 사용하였다. Chloroform-d₁는 하루 동안 CaH₂와 함께 교반시킨 후 여과하고 P₂O₄와 함께 2시간 동안 교반 후 진공 증류된 것을 바로 사용하였다.

실험에 사용한 콘택트렌즈 제조는 배합한 재료들을 mould에 주입시키고 oven에서 70 °C에서 40분, 80 °C에서 40분, 100 °C에서 40분 동안 가열하여 제조하였다. 제조된 콘택트렌즈는 0.9%의 염화나트륨 생리 식염수에 24시간 동안 함수시킨 후 함수율(Water content), 광투과율(Optical transmittance), 산소투과율(oxygen permeability) 등의 물리적 특성을 평가 하였다.

산소투과도 측정은 ISO 18369-4:2006, Ophthalmic optics-Contact lenses-Part 4: Physicochemical properties of contact lens materials의 Polarographic method를 사용하여 측정하였다. 실험에 사용된 측정기기는 Rehder Single-Chamber System인 Rehder Development Company의 O₂ Permeometer Model 201T를 사용하였다.

산소투과도 측정은 시료가 고정된 센서 전체 시스템을 항온기에 넣고 일정 온도를 유지하여 측정하였으며, 35 °C ± 0.5 °C의 온도에서 측정값을 최종 측정 전류로 계산하였다. O₂ permeometer로 측정된 전류값 및 sample의 중심두께를 측정하여 다음의 식(1)을 통해 산소투과도 (Dk/t)를 계산하였다.

$$\begin{aligned}
 Dk/t(\text{preliminary}) &= [Dk/t]_{\text{corrected}} \\
 &= \frac{I}{A \times N \times F \times P_{O_2}} \\
 &= \frac{I_{\text{amp}} \times 22400 \text{ cm}^3/\text{mole}}{0.126 \text{ cm}^2 \times 4 \text{ mole electrons/mole} \times 96500 \text{ amp sec/mole electron} \times 155 \text{ mmHg}} \\
 &= 2.97 \times 10^{-3} \times I \\
 &= 2.97 \times 10^{-9} \times i \text{ cm mlO}_2/\text{sec ml mmHg}
 \end{aligned}$$

식(1)

함수율 측정은 ISO 18369-4:2006, Ophthalmic optics-Contact lenses-Part 4: Physicochemical properties of contact lens materials의 gravimetric method를 사용하여 측정하였다. 함수율은 실온에서 0.9%의 염화나트륨 생리 식염수에서 완전히 수화시킨 후 수화된 재질의 물의 무게를 수화된 재질의 무게로 나누어 백분율로 표시하였다.

렌즈 표면의 수분 제거는 Whatman #1 filter paper를 사용한 Wet blotting 방법으로 하였으며, 수화된 시험시료를 CaSO₄가 반쯤 채워진 specimen jar에 넣고 oven에서 110 °C의 온도로 16시간 동안 건조시킨 후 건조된 무게를 측정하였다. 광투과율은 TOPCON TM₂를 사용하였으며, 가시광선 영역과 UV-A, UV-B 영역에 대하여 측정하였다. 모든 광선의 투과율은 백분율로 그 투과도를 나타내었다.

Poly(dichlorophosphazene)의 합성

본 실험에서는 polyphosphazene의 합성 방법 중 거대분자 치환에 의한 개환 고분자 중합법을 사용하였다. Phosphonitrilic chloride trimer 20 g (0.17 mole)을 아르곤 기체 분위기에서 슈링크 플라스크에 넣어준 후 phosphonitrilic chloride trimer의 고리를 열기 위해 감압상태에서 heating mantle를 사용하여 약 250 °C 이상으로 4시간 정도 가열하였다. Phosphonitrilic chloride trimer의 녹는점은 약 112 °C이기 때문에 녹는점에 도달하게 되면 고체시약이 녹아 액체로 끓게 되고, 온도가 250 °C까지 지속적으로 올라감에 따라 점도가 높아져 다시 고체 상태로 되었다. 고체상태로 되면 추가적으로 약 2시간 동안 250 °C에서 더 반응을 시켰으며, 반응이 끝난 후 heating mantle를 제거하여 주고 실온으로 온도가 내려갈 때까지 유지하였다. 공중합체가 되지 않은 phosphoni-

trilic chloride trimer는 감압상태에서 약 70 °C에서 승화시켜 제거하였다. 얇은 노란 빛깔 고분자로 된 순수한 선상 poly(dichlorophosphazene) 15 g (0.13 mole)을 얻을 수 있었다.

Vinyl기로 치환된 poly(vinylchlorophosphazene)의 합성

앞서 합성된 poly(dichlorophosphazene)의 사슬에 있는 2개의 염소 원소 중 한쪽으로부터 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA)와 반응시키기 위하여 Grignard 시약인 vinyl magnesium bromide (CH₂CHMgBr)을 1 당량만 사용하여 한 개의 vinyl기로 치환시켰다. 합성된 poly(dichlorophosphazene) 15 g (0.13 mole)을 아르곤 기체 분위기에서 슈링크 플라스크에 넣어주고, 유기용매인 DMSO 120 mL를 사용하여 완전 용해시켰다. 이 용액에 vinyl magnesium bromide 100 mL (0.1 mole)를 아르곤 기체 분위기에서 저온에서 dropping funnel을 이용하여 천천히 적가 하였다. Grignard 시약은 반응성이 매우 크므로 천천히 저온에서 반응시켰으며, vinyl magnesium bromide 100 mL를 모두 떨어뜨린 후 그 상태로 밤새 교반하였다. 반응이 끝난 후 교반을 멈추고 필터를 사용하여 염 (MgCl₂)을 걸러주고 깨끗하게 걸러진 용액을 감압 하에 용액이 약 10 mL 정도 농축되도록 동결 건조 하였다. 농축용액을 400 mL의 아세톤 용액을 사용하여 고분자를 추출하여 감압 여과기로 건조하여 vinyl기로 치환된 poly(vinylchlorophosphazene)을 얻을 수 있었다.

poly(vinylchlorophosphazene)과 2-hydroxyethyl methacrylate의 반응에 의한 poly(vinylHEMA-phosphazene)의 합성

Vinyl기로 치환된 polyphosphazene과 HEMA를 합성하기 위해 vinyl기로 치환된 polyphosphazene 10 g (0.086 mole)을 250 mL 슈링크 플라스크에 아르곤 기체 분위기 하에 넣어주었다. 그리고 유기용매인 DMSO 100 mL를 사용하여 완전 용해시켰으며, hydrogel 타입의 HEMA 30 mL를 저온에서 적가 funnel을 이용하여 천천히 적가 하였다. 저온에서 반응 시킴으로서 수득률을 증가시키고 반응 부산물과 발생하는 HCl의 반응성을

줄였다. HEMA 30 mL를 모두 떨어뜨린 후 그 상태로 밤새 교반하여 주었으며, 반응 종료 후 교반을 멈추고 필터를 사용하여 불순물들을 거른 다음 깨끗하게 걸러진 용액을 감압 하에 용액 부피가 약 10 mL 정도 되도록 농축하였다. 농축용액을 400 mL의 아세톤 용액을 사용하여 고분자를 추출한 다음 감압여과기로 건조과정을 거쳐 vinyl기와 HEMA로 치환된 poly(vinylHEMAphosphazene)을 얻을 수 있었다.

결과 및 고찰

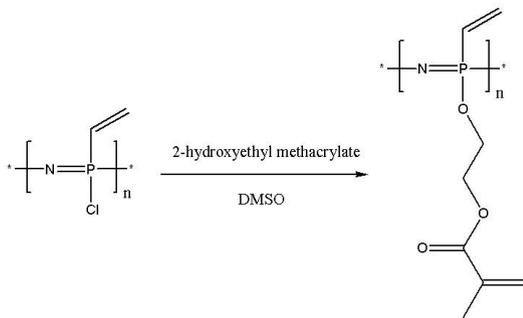
Vinyl기와 HEMA로 치환된 poly(vinylHEMAphosphazene)의 합성반응식을 Scheme 1에 나타내었으며, ¹H-NMR 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 그 결과 δ = 1.9에서 CH₃ 피크, δ = 3.81, 4.3, 5.1,

5.4에서 CH₂ 피크, δ = 5.3에서 CH 피크, 그리고 δ = 5.5, 6.1에서 H 피크를 확인할 수 있었다.

Poly(vinylHEMAphosphazene)과 친수성 화합물과의 공중합을 통해 생성된 콘택트렌즈의 물성 평가

Vinyl기와 HEMA로 치환된 poly(vinylHEMAphosphazene)과 기존 콘택트렌즈에 사용되는 친수성 monomer인 HEMA, NVP과 교차결합제 EGDMA를 사용하여 콘택트렌즈를 제조하였으며, 각각의 배합비는 vinyl기와 HEMA로 치환된 polyphosphazene 4.67%, HEMA 86.45%, NVP 3.74%, EGDMA 0.47%로 하였다.

제조된 콘택트렌즈의 산소투과도 측정 결과 Dk/t가 88 × 10⁻⁹ cm/s·ml O₂/ml·mmHg로 나타났다.



Scheme 1. Nucleophilic substitution of poly(vinylchlorophosphazene) and HEMA

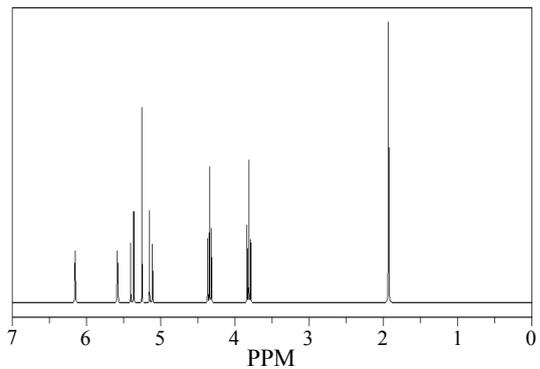


Fig. 1. ¹H-NMR spectrum of poly(vinylHEMAphosphazene)

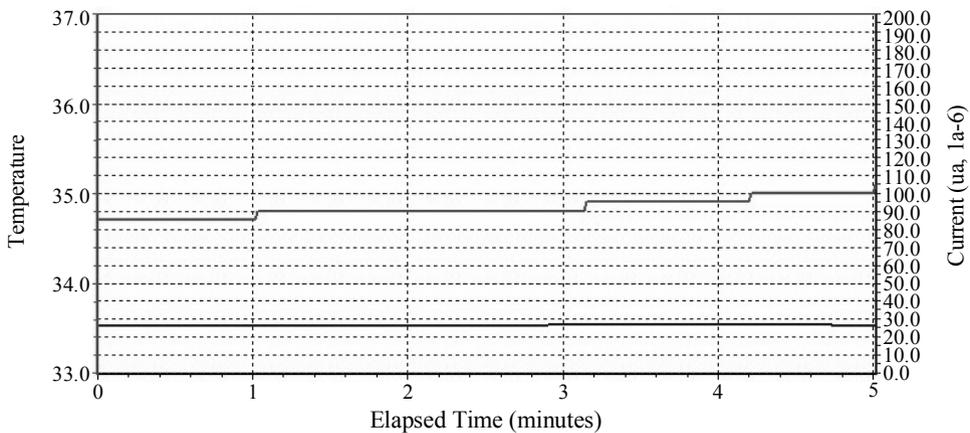


Fig. 2. Probe current and temperature versus time

이는 기존 hydrogel 콘택트렌즈 산소투과율의 10 배 이상의 값이며, 각막의 저산소증을 예방하고 연속착용을 할 수 있는 산소투과율이다. polarographic method에 의한 산소투과도 결정을 위해 측정된 전류 값을 Fig. 2에 나타내었다.

제조된 콘택트렌즈의 함수율 측정 결과 함수율은 30.89%로 나타났다. 이는 기존 고 산소투과성 RGP 렌즈와 silicone hydrogel lens와 비교하여 높은 함수율로 볼 수 있으며, 습윤성과 유연성을 증가시켜 콘택트렌즈 착용감을 증가시킬 수 있다.

제조된 콘택트렌즈의 광투과율 측정 결과 가시광선 투과율이 87%, UV-B 투과율 46%, UB-A 투과율 59%로 나타났다. 가시광선 투과율의 경우 콘택트렌즈의 가시광선 투과율을 만족하는 결과를 나타냈다.

결 론

본 연구에서는 산소투과성이 뛰어나며 vinyl기와 HEMA기로 치환된 poly(vinylHEMAphosphazene)을 합성하였으며, 콘택트렌즈 재료로 사용되는 친수성 monomer인 HEMA, NVP, EGDMA와 함께 공중합하여 생성된 공중합체의 물리적 특성을 평가한 후 콘택트렌즈 재료로서의 사용가능성을 알아보기 위하여 측정하였다.

그 결과, 제조된 콘택트렌즈의 산소투과도 (Dk/t)는 88×10^{-9} cm/s·ml O₂/ml·mmHg로 나타나 각막의 저산소증을 예방하고 연속착용을 할 수 있는 산소투과율 기준 이상을 나타냈으며, 함수율은 기존 고 산소투과성 RGP 렌즈와 silicone hydrogel lens에 비해 높은 30.89%를 나타냈다.

광투과율 측정 결과 가시광선 투과율이 87%를 보여 기존 콘택트렌즈의 가시광선 투과율과 비슷한 값을 나타냈다. 따라서 통해 vinyl기와 HEMA로 치환된 poly(vinylHEMAphosphazene)은 친수성 monomer와의 공중합을 통해 콘택트렌즈 재료로서 유용하게 활용될 수 있을 것으로 판단된다.

Acknowledgments. This research was financially supported by the Ministry of Education, Science Technology (MEST) and Korea Industrial Technology Foundation (KOTEF) through the Human Resource Training Project for Regional Innovation.

인 용 문 헌

1. Ye, K. H.; Kim, T. H.; Sung, A. Y. *J. Korean Oph. Opt. Soc.* **2008**, 13(3), 29.
2. Gellatly, K. W.; Brennan, N. A.; Efron, N. *Am. J. Optometry Physiol. Opt.* **1988**, 65, 934.
3. Soltys-Robitaille, C. E.; Ammon, D. M. Jr.; Valint, P. L. Jr.; Grobe, G. L. III *Biomaterials* **2001**, 22(24), 3257.
4. Ye, K. H.; Kim, T. H.; Sung, A. Y. *Korean J. Vis. Sci.* **2008**, 9, 459.
5. Kim, T. H.; Ye, K. H.; Kwon, Y. S.; Sung, A. Y. *J. Korean Oph. Opt. Soc.* **2006**, 11(3), 259.
6. Dumbleton, K. A.; Chalmers, R. L.; Richter, D. B.; Fonn, D. *Optom. Vis. Sci.* **2001**, 78(3), 147.
7. Keay, L.; Sweeney, D. F.; Jalbert, I.; Skotnitsky, C.; Holden, B. A. *Optom. Vis. Sci.* **2000**, 77(11), 582.
8. Allcock, H. R. *Sci. Prog. Oxf.* **1980**, 66, 355.
9. Laurencin, C. T.; Norman, M. E.; Elgendy, H. M. *J. Biomed. Mat. Res.* **1993**, 27, 963.
10. Lskshmi, S.; Katti, D. S.; Laurencin, C. T. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, 55, 467.