Journal of the Korean Chemical Society
2018, *Vol. 62, No. 1*
Printed in the Republic of Korea
https://doi.org/10.5012/jkcs.2018.62.1.30

단백질흡착 감소용 하이드로겔의 개발 및 인공수정체로의 적용

고나영 · 이현미*
대구가톨릭대학교 안경광학과
(접수 2017. 10. 12; 게재확정 2017. 12. 23)

Development of Hydrogel for Decrease Protein Adsorption and Application to Intraocular Lens

Na Young Ko and Hyun Mee Lee*
Dept. of Optometry & Vision Science, Catholic University of Daegu, Gyeongsan 38430, Korea.
**E-mail: hmlee@ou.ac.kr*
(Received October 12, 2017; Accepted December 23, 2017)

요 약. 인공수정체로 사용되고 있는 소수성 아크릴 하이드로겔의 단백질 흡착 감소와 기능을 향상시키기 위한 하이드로겔을 제조하여 인공수정체로의 응용성을 살펴보고자 한다. 소수성 아크릴 인공수정체는 ethyleneglycol phenyletheracrylate(EGPEA), Styrene, 2-hydroxyethyl methacrylate(HEMA)를 사용하여 제작하였고 첨가제로 polyvinyl pyrrolidone(PVP)와 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine(MPC)를 사용하였다. 인공수정체의 물리적 특성을 평가하기 위해 함수율, 습윤성, 광투과율 및 단백질 흡착량을 측정하였다. 첨가제를 넣은 모든 시료의 함수율과 습윤성은 증가하였고 단백질 흡착량은 감소하였다. 특히 MPC가 포함된 시료의 단백질 흡착량은 더욱 감소하였다. PVP와 MPC를 첨가한 소수성 아크릴 하이드로겔은 기본적인 물리적 특성을 가지면서 단백질 흡착을 감소시킴으로써 기능이 향상된 인공수정체로의 응용이 가능하다는 것을 확인하였다.

주제어: 인공수정체, PVP, MPC, 습윤성, 단백질 흡착

ABSTRACT. The purpose of this study was to decrease the protein adsorption and improve the function of the hydrophobic acrylic Intraocular lens(IOL). Hydrophobic acrylic intraocular lenses were prepared by using ethyleneglycol phenyletheracrylate (EGPEA), styrene and 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA). Polyvinyl pyrrolidone (PVP) and 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) were used as additives. Water contents, wettability, light transmittance and protein adsorption amount were measured to evaluate the physical properties of the intraocular lens. The water content and wettability of all samples containing additives were increased and the amount of protein adsorption decreased. In particular, samples containing MPC showed a further decrease in protein adsorption. The hydrophobic acrylic intraocular lens with PVP and MPC was found to improve the function of the intraocular lens by reducing the protein adsorption while having basic physical properties.

Key words: Intraocular lens, PVP, MPC, Wettability, Protein adsorption

서 론

인공수정체는 백내장으로 인해 혼탁해진 수정체를 적출하고, 수정체의 역할을 보완하기 위해 눈에 삽입하는 렌즈이며 PMMA, silicone, 아크릴 등의 재질로 만들어지고 있다. 인공수정체의 초기 물질로 쓰여진 Polymethylmethacrylate (PMMA)는 2차 세계 대전 시 전투기의 플라스틱이 공군의 눈에 박혔어도 생체친화적 특성으로 인해 눈에 영향을 미치지 않은 것으로 확인하였으며 그 후로부터 인공수정체에 이용하게 되었다.[1] Heparin으로 표면 개질한 PMMA 인공수정체는 포도막염 환자의 치료용으로 사용되어 왔다.[2] 하지만 다른 재질의 인공수정체 보다 후낭 혼탁이 높고,[3] 경성 인공수정체로 접히지 않아 큰 절개가 필요하기 때문에 현재로는 많이 사용하지 않는다.[4]

Silicone 인공수정체는 접을 수 있는 연성 인공수정체로서 FDA의 첫 승인을 받았다.[5] Silicone 인공수정체의 접촉각은 커서 소수성이며 PMMA보다 비교적 낮은 후낭 혼탁을 가지지만,[6] 낮은 굴절률로 인해 광학부가 두꺼우며, 젖으면 미끄러워지기 때문에 반드시 마른 상태로 다뤄야 하는 단점이 있다.[4,5]

아크릴 인공수정체는 접을 수 있어 수술 시 절개가 크지 않으며, 굴절률이 높아 같은 굴절력에 대한 실리콘 인공수정체보다 얇다.[7] 또한 후낭 혼탁과 수술 후 포도막염의 빈도가 적고 안전해서[8] 현재 일반적으로 가장 많이 사

용되고 있다.[9]

아크릴 인공수정체는 친수성 아크릴 인공수정체와 소수성 아크릴 인공수정체로 분류된다. 친수성 아크릴 인공수정체는 일반적으로 18~26%의 수분 함량으로 38%까지 높일 수 있고,[10] 표면의 친수성으로 인해 생체적합성이 우수하지만 칼슘과 인산이 다른 물질보다 잘 침착되며,[11,12] 후낭 혼탁의 높은 경향을 보여준다.[13] 친수성 인공수정체의 후낭 혼탁의 비율이 높은 이유는 가장자리가 예리(Sharp)하지 못해 후낭 혼탁이 많이 생긴다고 보고된 바 있다.[14] 소수성 아크릴 인공수정체는 전형적으로 접촉각이 크며,[4] 비교적 높은 굴절률을 가지고 있고, 매우 낮은 함수율과 높은 형상 기억력을 가진다.[10] 소수성 아크릴 인공수정체의 후낭 혼탁은 PMMA, Silicone, 친수성 아크릴 인공수정체와 META-분석했을 때 발생 빈도가 가장 낮은 비율로 나타났으나,[15,16] 표면의 접촉각에 영향을 받는 단백질 및 염증세포 부착이[17] 친수성 아크릴 인공수정체 보다 더 많이 일어났다.[18]

인공수정체에 단백질과 염증세포의 침착은 렌즈 오염의 원인이 되며, 렌즈의 가시성이 감소하게 되어 착용 수명도 감소하게 된다.[19] 콘택트렌즈는 각막 위 눈물 층에 놓여 있어 지질, 칼슘과 같은 눈물 성분에 많은 영향을 받지만,[20] 인공수정체는 방수 속에 위치함으로 방수 성분과 밀접한 관계를 가진다. 방수의 구성 성분으로는 포도당, 아스코르빈산, 무기 이온, 칼슘, 인과 다양한 단백질이 있다.[21] 이 성분 중에 단백질은 인공물질이 신체에 이식될 때 가장 먼저 표면에 침착된다.[22] 방수 속의 총 단백질 농도는 0.7 mg/ml이며, 그 중 알부민은 단백질 총 농도의 50~60%를 차지하는 가장 풍부한 단백질이다.[23,24]

단백질은 접촉각과 표면의 특성에 영향을 받아 표면이 거친 소수성이 친수성보다 더 많은 단백질을 침착시킨다.[17,25] 친수성기는 단백질 및 세포 유착을 감소시키고,[26] 소수성의 감소로 인해 단백질과 지질 같은 침전물의 형성을 방지한다.[27,28] 하이드로겔의 단백질 부착을 저해하는 물질은 polyvinylpyrrolidone(PVP), methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC), hyaluronic acid(HA), polyethylene glycol(PEG) 등으로 알려져 있다.[29,30]

PVP는 1-vinyl-2-pyrrolidone 모노머의 선형 중합체 결합제로 무정형 고분자이며, 습윤성을 갖는 수용성 고분자이다. PVP는 수용액에서 pH에 대해 영향을 받지 않아 인공 혈액 등으로 이용되며, 생체 적합 물질로 안구나 피부에 자극을 주지 않아 상처치료와 수술 후 드레싱으로 응용 될 수 있다. PVP는 독성이 없어서 식품, 화장품, 헤어스프레이 등의 보수접착용 첨가물로 사용된다.[31–33] 또한 PVP는 친수성을 증가 시킬 뿐만 아니라 단백질 흡착의 감소, 박테리아 등 미생물 점착으로 인한 오염을 방지 한다. 따라서 생체 적합성이 우수한 바이오 재료로써 적합한 소재가 될 수 있다.[34,35]

MPC는 양이온성 포스포릴의 헤드그룹 내에 측쇄를 포함하는 생체 모방성 메타크릴레이트를 가지고 있다. 이는 표면이 포스포릴기를 포함하는 지질 이중 막으로 덮인 세포막 구조에 따라 설계되었다.[36] MPC는 인체에 무해하고,[37] 일반적으로 50% 이상의 단백질 흡착을 감소시키며,[38] 우수한 생체적합성을 향상 시킨다.[39] 또한 박테리아 부착을 억제시키고 세포 부착을 억제시킨다.[40,41] 단량체인 MPC를 포함하는 고분자 생체 재료로 안전한 의료용 소재로 활용되며, 현재 소프트 콘택트렌즈, 인공 신장용 막, 혈관 보철, 인공관절 및 비뇨기 장치를 포함하는 의료 분야의 넓은 범위에서 사용하고 있다.[40,42,43] 일반적으로 MPC는 흡습성 및 물을 보유하는 성질을 가지고 있어서 재료의 표면에 윤활층 형성을 용이하게 하며,[36] 소수성 물질의 친수성화를 유도하는데 기여된다.[39]

본 연구에서는 소수성 아크릴 인공수정체의 단점인 단백질 흡착량 감소를 위하여 PVP와 MPC 등이 포함된 하이드로겔을 개발하고 물리적 특성을 평가하여 인공수정체로의 응용 가능성을 살펴보고자 한다.

실험방법

시약 및 시료 제작

본 실험에서의 주재료인 ethyleneglycol phenyletheracrylate (EGPEA)와 styrene은 sigma-aldrich사 제품을 사용하였고, 2-hydroxyethyl methacrylate(HEMA)는 고순도로 정제된 sigma-aldrich 제품을 사용하였다. 가교제인 ethyleneglycoldimethacrylate(EGDMA)와 자외선 차단제인 2,4-dihydroxybenzophenone(DB)는 sigma-aldrich사 제품을 사용하였고, 중합개시제인 2,2-Azobis(isobutyronitrile)(AIBN)은 Junsei사 제품을 사용하였다. 습윤성 향상과 단백질 부착을 저하시키기 위한 첨가제로 사용된 polyvinyl pyrrolidone(PVP)와 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine(MPC)는 sigma-aldrich사 제품을 사용하였다(*Fig*. 1).

본 연구에서 사용되는 인공수정체 재질의 시료 배합비는 EGPEA(36%), HEMA(30%), Styrene(30%)와 가교제인 EGDMA (4%)의 배합을 기본조합으로 하였으며, 단백질 부착 저하제로 MPC와 PVP를 각각 5%, 7.5%, 10%의 비율로 기본조합에 첨가하여 혼합 한 후 3시간동안 열 중합하였다. 실험에 사용된 기본시료는 BA로 명명하였으며, BA에 PVP를 5%, 7.5%, 10% 첨가한 시료는 P-5, P-7.5, P-10으로 각각 명명하였다. 그리고 BA에 MPC를 5%, 7.5%, 10% 첨가한 시료는 M-5, M-7.5, M-10으로 각각 명명하였다(*Table* 1).

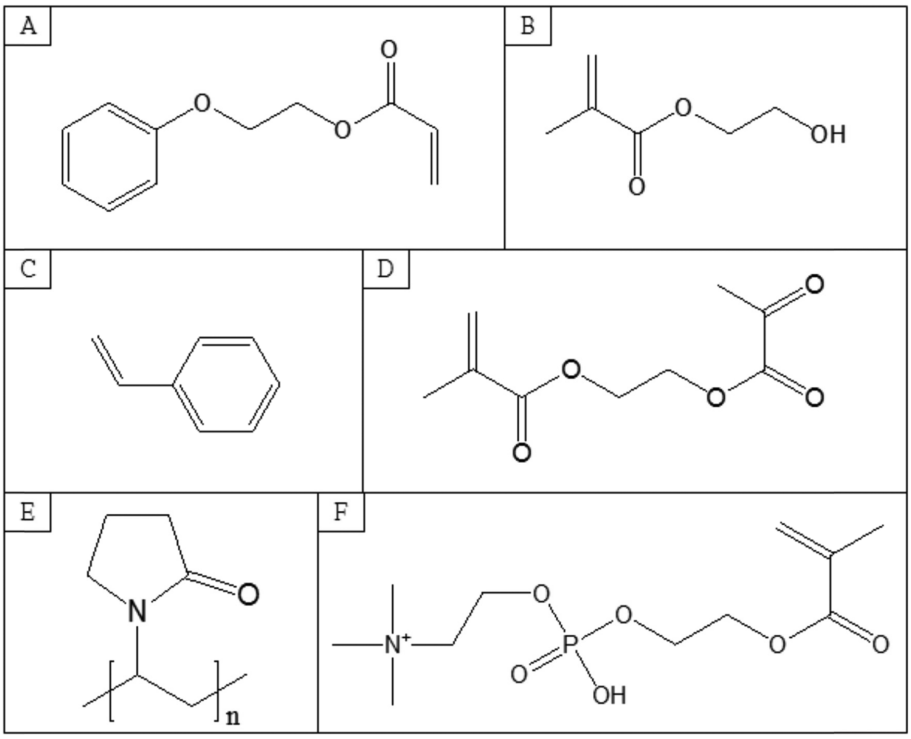

***Figure* 1.** Chemical structure of used monomers. A) ethyleneglycol phenyletheracrylate (EGPEA) B) 2-hydroxyethylmethacrylate (HEMA) C) styrene D) ethyleneglycoldimethacrylate (EGDMA) E) polyvinylpyrroldone (PVP) F) methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC).

***Table* 1.** Percent compositions of sample* (%)

	EGPEA	HEMA	Styrene	EGDMA	PVP	MPC
BA	36.0	30.0	30.0	4.0		
P-5	34.2	28.5	28.5	3.8	5.0	
P-7.5	33.2	27.8	27.8	3.7	7.5	
P-10	32.4	27.0	27.0	3.6	10.0	
M-5	34.2	28.5	28.5	3.8		5.0
M-7.5	33.2	27.8	27.8	3.7		7.5
M-10	32.4	27.0	27.0	3.6		10.0

*The values of composition have excepted AIBN (0.2%), 2-4dihydroxybenzophenone (0.3%).

측정기기 및 측정

굴절률은 ABBE Refractometer(ATAGO DR-A1)을 사용하였고, 함수율은 중량 측정법(gravimatric method)을 사용하였으며 함수된 시료와 건조된 시료의 무게를 측정 후 아래 식을 사용하여 함수율을 산출하였다.

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

EWC is the Equilibrium Water Content

W_{swell} is the mass of the hydrated test specimens

W_{dry} is the mass of the dry test specimens

광투과율은 Agilent사의 Cary 60 UV-vis을 사용하여 측정하였으며, 접촉각 측정은 Sessile drop 방법으로 Goniometer OCA20(Data physics Instruments Ltd, Germany)을 사용하였다. 각 측정항목에 대해 시료 당 5회 측정하여 평균한 값으로 제시하였다. 모든 단백질 실험은 인간의 알부민과 형상 및 물리화학적 성질이 유사한 소 혈청 알부민(Bovine Saline Albumin, BSA)을 사용하여 시료에 단백질을 흡착하였으며, 3% Sodium Dodecyl Sulfate(SDS)로 시료의 단백질을 탈착시켰다. 3% SDS로 base line을 잡고, 탈착시킨 단백질이 함유된 3% SDS의 흡광도를 측정하였다. Agilent 사의 Cary 60 UV-vis를 사용하여 흡광도를 측정하였으며,

단백질의 최대 흡수 파장인 280 nm에서 흡광도 값을 확인하였다. 몰 흡광계수 ε은 3.35(mg-cm/g)이며, 단백질 흡착량은 아래 식[44]을 사용하여 계산하였다.

$$Q = \frac{VC}{m}$$

Q is the protein adsorption amount
V is the volume of the solution
C is the protein concentration in the solution
m is the mass of the hydrated test specimens

결과 및 고찰

함수율과 굴절률

단백질 흡착량을 감소시키며 습윤성을 높이는 성질을 지닌 PVP와 MPC를 첨가한 함수율과 굴절률의 결과 값은 *Fig.* 2과 3에 각각 나타내었다.

함수율은 기본시료인 BA가 3.56%로 가장 낮게 나타났다. BA을 기준으로 PVP와 MPC를 각각 5%, 7.5%, 10% 첨가하였을 때 모두 함수율이 증가하였으며, 10%의 PVP를 첨가한 시료는 7.45%의 함수율이 증가되었으며 MPC를 10% 첨가한 시료는12.09%의 증가율을 나타내었다. 이와

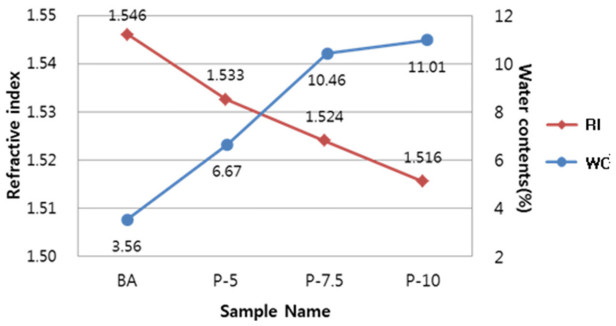

***Figure* 2.** Water contents (WC) and refractive index (RI) of sample with PVP.

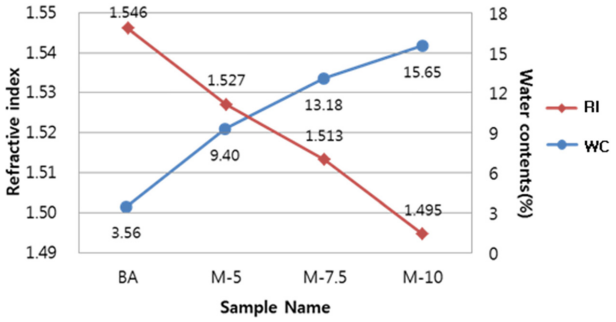

***Figure* 3.** Water contents (WC) and refractive index (RI) of sample with MPC.

같이 함수율이 증가한 것은 PVP와 MPC가 수용성 물질로서 소수성 물질에 함수율을 높여주는 역할을 한다는 것[39]을 확인 할 수 있었다. MPC에는 phosphorylcholine기가 있어서 세체막과 유사하며 극성머리부분이 친수성을 띠기 때문에 함수율을 높이며, PVP는 lactam 고리를 포함하는 구조로 생체조직과 비슷하며 많은 물을 흡수하는 특성을 지니고 있다. 따라서 MPC와 PVP는 함수율을 증가시키는데 많은 기여를 한다고 볼 수 있다. MPC는 PVP보다는 함수율 증가에 더 많이 기여하였다.

굴절률은 PVP나 MPC 같은 첨가제를 넣지 않은 기본시료인 BA가 1.546으로 가장 높게 나타났다. PVP와 MPC를 농도를 증가시키며 각각 첨가시켰을 때에 P-10의 굴절률은 1.514로 BA에 비해 4.64% 감소하였으며 M-10의 굴절률은 3.31% 만큼 감소하였다. PVP와 MPC의 첨가량이 높을수록 함수율이 증가하였고 굴절률은 낮아지는 경향을 나타내었다. 굴절률과 함수율은 서로 반비례 관계에 있음을 알 수 있었다. MPC와 PVP를 같은 양 첨가하였을 경우, MPC는 PVP보다 함수율이 더 많이 증가시키고 굴절률 감소폭은 더 적게 함으로써 인공수정체로서의 물리적 특성 향상에 MPC가 더 효과적인 것으로 나타났다.

광투과율

UV-A는 피부 노화를 촉진시키며 수정체에서 흡수되는 유해광선이므로 인공수정체의 경우에도 자외선 차단은 필수 요건이 된다. 또한 UV-B는 일광 화상이나 피부염증 반응을 일으키며 각막에서 흡수되는 광선으로 우리 눈에 잠재적인 위험으로 연루되어 있다. 자외선으로 인한 피해를 줄이기 위해 본 연구에서는 자외선 차단제를 사용하였다. 자외선 차단제를 첨가한 모든 시료에 있어서 가시광선 투과율은 92.74~96.59%로 매우 높았다. UV-A 영역에서는 투광률이 18.20%에서 22.19%의 분포를 나타내어서 77.81~81.8%정도의 자외선 차단 효과를 나타내었다. 또한 UV-B는 UV-A보다 더 높은 99.26~99.63%의 자외선 차단효과가 있었다. 이러한 결과로 자외선 차단제 DB는 가시광선 투광율에는 영향을 거의 미치지 않으며, 유해광인 자외선 차단에는 좋은 효과를 보였다(*Table* 2).

습윤성

하이드로겔의 경우 습윤성이 좋을수록 단백질과 지질 같은 침전물 형성을 완화시킨다.[27,28] 습윤성은 접촉각을 측정하여 평가하며, 습윤성이 높을수록 접촉각은 낮고, 습윤성이 낮을수록 높은 접촉각을 이루게 된다. 또한 접촉각이 높으면 소수성, 낮으면 친수성으로 분류한다. 소수성 아크릴 인공수정체의 전형적인 접촉각은 73°로[4] 본 연구에서 제조한 BA의 접촉각 80.65°로 소수성을 나타내

***Table* 2.** The light transmittance of sample (Unit : %)

Range	Sample name						
	BA	P-5	P-7.5	P-10	M-5	M-7.5	M-10
Vis	93.16	96.59	94.00	93.19	93.33	92.74	96.33
UV-A	18.69	21.11	22.19	18.76	18.42	19.24	18.20
UV-B	0.37	0.52	0.74	0.46	0.40	0.68	0.68

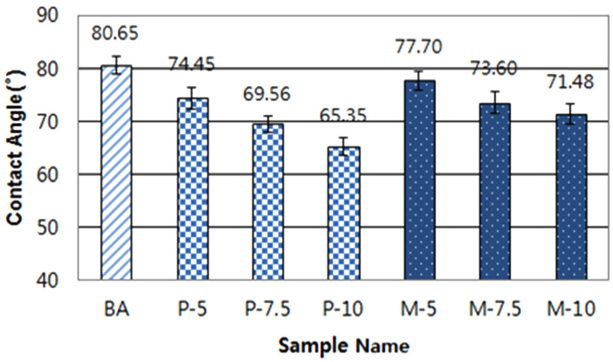

***Figure* 4.** Contact angle of sample.

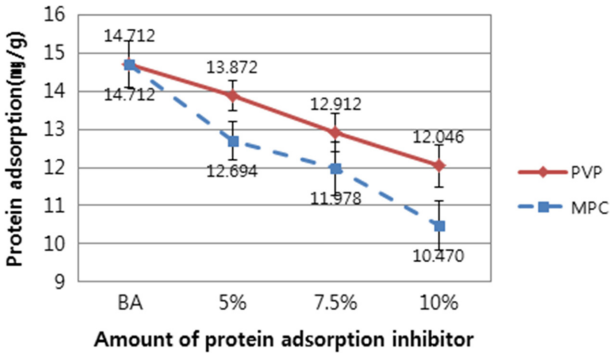

***Figure* 5.** Amount of protein adsorption of sample.

었다. BA에 비해 PVP를 5%, 10% 첨가한 시료의 접촉각은 74.45°와 65.35°로 각각 7.69%와 19.00%만큼 낮아졌다. MPC가 첨가된 M-10은 71.48°로 BA보다 접촉각이 11.37% 낮아졌다(*Fig.* 4). 이와 같이 PVP와 MPC는 표면의 윤활층 형성을 용이하게 하며 습윤성을 가진다는 것을[31,36] 확인 할 수 있었다.

일반적으로 함수율의 증가는 표면의 습윤성을 증가시킨다. 본 연구에서의 PVP와 MPC를 첨가하였을 때 함수율이 증가하였으며, 습윤성 또한 증가하였다. 이는 함수율과 습윤성이 상관관계에 있다는 것을 확인하였다.[45]

단백질 흡착

습윤성은 생체재료들의 생체적합성과 밀접한 관계를 가진다.[46] 특히 단백질의 흡착은 표면의 특성과 접촉각에 영향을 받으며 친수성에 따라 단백질 흡착이 감소하는 것으로 알려져 있다.[17,25] 또한 렌즈에 단백질 흡착은 함수율에도 영향을 받으며, 단백질 흡착으로 인해 재질의 접촉각을 증가시키며 광투과율을 감소시킨다고 보고되었다.[47] 본 연구에서 함수율과 습윤성이 가장 낮은 BA는 14.7115 mg/g로 가장 많은 알부민의 흡착을 보였고, PVP와 MPC를 첨가한 시료들은 알부민의 흡착이 감소하였다. PVP를 5% 첨가한 P-5의 경우. 단백질 흡착량은 BA보다 5.7% 감소되었고 P-10는 18.12% 감소하였으며, MPC를 5% 첨가한 M-5의 경우, 단백질 흡착량은 BA보다 13.72% 감소되었고, M-10은 31.61%로 가장 많이 감소하였다(*Fig.* 5). 이러한 결과로 PVP와 MPC 첨가량이 많을수록 단백질 흡착이 감소하는 것을 알 수 있다. 이러한 결과는 MPC가 양성이온(Zwitterion)의 구조를 가지고 있어서 물과 강하게 결합하며 단백질의 부착을 저해하는 특성을 지니고 있기 때문이다. 그리고 PVP와 MPC 첨가로 인해 습윤성과 함수율이 높아져 소수성이 감소하고, 소수성이 감소함으로 인해 단백질의 흡착이 낮아진 것으로 판단된다.

결 론

소수성 아크릴 인공수정체의 단백질 부착을 저하시키기 위해 PVP와 MPC를 도입하였다. 두 물질을 첨가함으로써 모든 시료에서 함수율과 습윤성이 향상되었으며, 첨가제의 함량이 증가할수록 함수율과 습윤성이 증가하였다. 또한 두 첨가제가 포함된 각각의 시료에서 단백질 흡착이 모두 저하되었고, 첨가제의 함량이 증가할수록 단백질 흡착량도 저하되었다. 특히 MPC가 포함된 인공수정체는 PVP가 포함되었을 때 보다 단백질 흡착 저해 정도가 더 좋은 것을 알 수 있었다.

Acknowledgments. 본 연구는 2014년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(No. NRF-2014R1A1A2058664)으로 연구되었습니다.

REFERENCES

1. Apple, D. J.; Sims, J. *Survey of Ophthalmology* **1996**, *40*, 279.
2. Alio, J. L.; Chipont, E.; BenEzra, D.; Fakhry, M. A. *Cataract & Refractive Surgery* **2002**, *28*, 2096.

3. Ronbeck, M.; Kugelberg, M. *Cataract & Refractive Surgery* **2010**, *40*, 70.
4. Bellucci, R. *Cataract & Refractive Surgery* **2013**, *3*, 38.
5. Seward, H. C. *British Journal of Ophthalmology* **1997**, *81*. 340.
6. Hollick, E. J.; Spalton, D. J.; Ursell, P. G.; Meacock, W. R.; Barman, S. A.; Boyce, J. F. *American Journal of Ophthalmology* **2000**, *129*, 577.
7. Werner, L.; Mamalis, N. *Cataract & Refractive Surgery* **2005**, 63.
8. Aasuri, M. K.; Fernandes, M.; Pathan, P. P. *Indian Journal of Ophthalmology* **2006**, *54*, 105.
9. Leaming, D. V. *Cataract & Refractive Surgery* **2004**, *30*, 892.
10. Findl, O. *Achieving Excellence in Cataract Surgery* **2009**, *12*, 95.
11. Nakanome, S.; Watanabe, H.; Tanaka, K.; Tochikubo, T. *Cataract & Refractive Surgery* **2008**, *34*, 80.
12. Marcia, D.; Callaghan, T. A.; Pei, R.; Karakelle, M. *Cataract & Refractive Surgery* **2012**, *38*, 1833.
13. Saeed, M. U.; Jafree, A. J.; Saeed, M. S.; Zia, R.; Sheikh, I. M.; Heravi, M. *Seminars in Ophthalmology* **2012**, *27*, 15.
14. Nanavaty, M. A.; Spalton, D. J.; Boyce, J.; Brain, A.; Marshall, J. *Cataract & Refractive Surgery* **2008**, *34*, 677.
15. Auffarth, G.; Brezin, A.; Caporossi, A.; Lafuma, A.; Mendicute, J.; Berdeaux, G.; Smith, A. *Ophthalmic Epidemiology* **2004**, *11*, 319.
16. Li, Y.; Wang, J.; Chen, Z.; Tang, X. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e77864.
17. Yuan, Z. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **2003**, *241*, 840.
18. Huang, X. D.; Yao, K.; Zhang, Z.; Zhang, Y.; Wang, Y. *Cataract & Refractive Surgery* **2010**, *36*, 290.
19. Li, L.; Wang, J. H.; Xin, Z. *European Polymer Journal* **2011**, *47*, 1795.
20. Jones, L.; Mann, A.; Evans, K.; Franklin, V.; Tighe, B. *Optometry & Vision Science* **2000**, *77*, 503.
21. Zirm, M. *Advances in Ophthalmology and Optometry* **1980**, *40*, 100.
22. Johnston, R. L.; Spalton, D. J.; Hussain, A.; Marshall, J. *Cataract & Refractive Surgery* **1999**, *25*, 1109.
23. Shah, S. M.; Spalton, D. J.; Taylor, J. C. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **1992**, *33*, 2878.
24. Luensmann, D.; Heynen, M.; Liu, L.; Sheardown, H.; Jones, L. *Cataract & Refractive Surgery* **2009**, *35*, 2000.
25. Bae, S. E.; Park, K.; Han, D. K. *Biomaterials Research* **2008**, *12*, 167.
26. Tognetto, D.; Ravalico, G. *Cataract & Refractive Surgery* **2001**, *27*, 239.
27. Tighe, B.; Franklin, V. *Butterworth Heinemann* **1985**, 49.
28. Santos, L.; Rodrigues, D.; Lira, M.; Oliveira, M. E.; Oliveira, R.; Vilar, E. Y.; Azeredo, J. *Contact Lens & Anterior Eye* **2007**, *30*, 183.
29. Luensmann, D.; Jones, L. *Contact Lens & Anterior Eye* **2012**, *35*, 53.
30. Viveiros, M. M.; Soares, R. T.; Omodei, M. S.; Rainho, C. A.; Padovani, C. R.; Cruz, N.; Schellini, S. A.; Rodrigues, A. C. *Cataract & Refractive Surgery* **2015**, *41*, 1478.
31. Kanaze, F. I.; Kokkalou, E.; Niopas, I.; Barmpalexis, P.; Georgarakis, E.; Bikiaris, E. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2007**, *36*, 292.
32. Nair, B. *International Journal of Toxicology* **1998**, *17*, 95.
33. Chun, Y. S. *Journal of the Korean Medical Association* **2007**, *50*, 842.
34. Liu, Z. M.; Xu, Z. K.; Wan, L. S.; Wu, J.; Ulbricht, M. S. *Journal of Membrane Science* **2005**, *249*, 21.
35. Pieracci, J.; Crivello, J. V.; Belfort, G. *Journal of Membrane Science* **1999**, *156*, 223.
36. Goda, T.; Matsuno, R.; Konno, T.; Takai, M.; Ishihara, K. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2008**, *63*, 64.
37. Iwasaki, Y.; Aiba, Y.; Morimoto, N.; Nakabayashi, N.; Ishihara, K. *Journal of Biomedical Materials Research* **2000**, *52*, 701.
38. Lewis, A. L. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2000**, *18*, 261.
39. Sibarani, J. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2007**, *54*, 88.
40. Ishihara, K. *Science and Technology of Advanced Materials* **2000**, *1*, 131.
41. Hirota, K.; Murakami, K.; Nemoto, K.; Miyake, Y. *FEMS Microbiology Letters* **2005**, *248*, 37.
42. Moro, T.; Takatori, Y.; Ishihara, K.; Konno, T.; Takigawa, Y.; Matsushita, T.; Chung, U. I.; Nakamura, K.; Kawaguchi, H. *Nature Materials* **2004**, *3*, 829.
43. Selan, L.; Palma, S.; Scoarughi, G. L.; Papa, R.; Veeh, R.; Clemente, D.; Artini, M. *American Journal of Ophthalmology* **2009**, *147*, 134.
44. Gao, B.; Hu, H.; Guo, J.; Le, Y. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2010**, *77*, 206.
45. Cho, S. A.; Kim, T. H.; Sung, A. Y. *Journal of the Korean Chemical Society* **2011**, *55*. 283.
46. Kim, M. S.; Khang, G.; Lee, J. H.; Lee, H. B. *Biomaterials Research* **2006**, *10*, 125.
47. Park, M. S.; Kwon, M. J.; Lee, S. H.; Kim, D. S. *Journal of Korean Ophthalmic Optics Society* **2004**, *9*, 53.