

Hydrogel의 팽윤-수축 거동에 미치는 Phenylboronic Acid의 영향

이종호^{1†} · 오한준² · 조동환³ · 한인석⁴

¹한서대학교 화학과, ²한서대학교 신소재공학과, ³금오공과대학교 고분자공학과, ⁴유타대 재료공학과
(2011년 5월 24일 접수, 2011년 6월 20일 수정, 2011년 6월 21일 채택)

Effect of Phenylboronic Acid on the Swelling-Shrinking Behavior of Hydrogel

Jong-Ho Lee^{1†}, Han-Jun Oh², Donghwan Cho³, and In Suk Han⁴

¹Department of Chemistry, Hanseo University, Seosan 356-706, Korea

²Department of Materials Science, Hanseo University, Seosan 356-706, Korea

³Department of Polymer Science and Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Gumi, Gyeongbuk 730-701, Korea

⁴Department of Chemical and Fuels Engineering, University of Utah, Salt Lake City, Utah 84112

(Received May 24, 2011; Revised June 20, 2011; Accepted June 21, 2011)

요약: 본 연구에서는 glucose oxidase와 catalase를 혼합 분산시키지 않고 phenylboronic acid (PBA)을 이용하여 glucose에 반응하는 hydrogel을 합성하였으며, 합성된 hydrogel의 pH 및 glucose 농도 및 이온 농도에 따른 팽윤-수축 거동에 대하여 연구하였다. PBA를 사용하여 합성된 hydrogel은 glucose의 농도에 따라 팽윤비가 증가되는 것으로 나타났으며, pH의 변화에 따라 급격한 부피 변동성을 나타냈다. 그러나 이온농도에 따른 부피의 변화는 상대적으로 작게 나타난 것으로 보아 안정적인 hydrogel임을 확인할 수 있었다.

Abstract: In the present study, glucose-sensitive hydrogels using phenylboronic acid (PBA) without glucose oxidase and catalase were prepared. The swelling-shrinking behavior of the hydrogel according to the variation of pH and glucose and ionic concentrations was investigated. The swelling ratio of the hydrogel containing PBA increased with increasing the glucose concentration and the volume was very sensitively varied with the pH. However, the ionic concentration did not change significantly the relative swelling ratio on the hydrogel, indicating that the hydrogel was dimensionally stable.

Keywords: phenylboronic acid, glucose-sensitive hydrogel, glucose, pH, ionic strength

1. 서 론

인류가 사용하는 유용한 많은 재료들 중에는 주변 환경이 변화됨에 따라 재료 자체의 분자 구조나 기능이 바뀌는 물질들이 있으며, 특히 최근 몇 년간 외부 자극에 따라 민감하게 반응하는 다양한 hydrogel 재료들이 개발되었고, 이러한 신소재들은 기능성 약물 전달, 생체 대체 조직, 바이오센서 등의 소재로서 각광을 받고 있다. 특히 3차원적 망상 구조를 갖는 합성 고분자의 경우 외부 자극으로 물리적 조건, 즉 pH[1], 온도[2-5], 빛[6] 그리고 화학적 자극으로 주변에 존재하는 화학 물질[7-9]의 종류와 농도에 따라 구조 등이 용이하게

변하는 특성이 있는 물질들이 계속 개발되고 있어, 그러한 성질을 이용해 더욱 응용성을 다양화 시켜 소위 지능형 재료로서 활용하려는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그 중에서도 주목을 받고 있는 물질이 의약품의 전달 체계에 활용할 가능성이 매우 큰 hydrogel이다. 현재 hydrogel을 적용하기 위해 가장 많이 연구되고 있는 질병이 당뇨 질환 계통인데, 잘 알려져 있다시피 전 세계 인구의 약 4.4%가 이 병을 앓고 있을 만큼 인류에게 큰 부담을 주고 있는 질병이다[10,11]. 생체친화적인 hydrogel의 특성 중에서 관심을 받는 성질은 주변 화학물질의 종류에 따라 팽창과 수축의 가역적인 변화가 용이하다는 특성을 지녔다는 것으로서, 지난 20여 년간 다양한 인슐린 전달 시스템에 응용하기 위해서 많은 연구가 진행되어 오고 있다[2-9,12]. 그러나 주로 연구

[†]Corresponding author: Jong-Ho Lee (jhlee@hanseo.ac.kr)

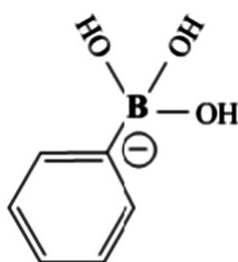
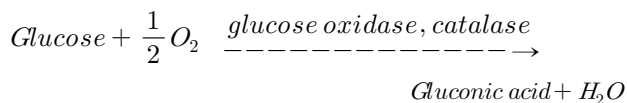


Figure 1. Charged tetrahedral form of phenylboronic acid in an acidic medium.

되는 방향은 여러 단량체들을 중합시키는 과정에 효소를 사용함으로써 고분자 내의 pH를 변화시킨 후, pH 변화에 따른 부피 수축을 유도하여 약물의 투과율을 향상시키거나[13], 또는 부피 변화의 과정을 압력 변화와 연계시켜 간접적이고 기계적인 방법으로 인슐린을 투여하는 연구가 대부분이었다[14].

그 중 가장 많이 연구되는 고분자로서 glucose에 특이적으로 반응하는 hydrogel (glucose-sensitive hydrogels, GSHs)의 경우를 살펴보면, 여러 단량체들을 사용하여 합성하는 과정에 glucose oxidase (GOx)를 함유시켜 고분자 내에 존재하게 하면서, 주변에 glucose가 존재하게 되면 glucose를 gluconic acid와 과산화수소로 변화시키는 작용을 하게 하는 것이다. HPMA와 DMA를 사용한 hydrogel 합성 실험의 경우에는 효소의 작용에 의해 생성된 gluconic acid가 증가할수록 pH가 낮아지게 되고, 그에 따라 DMA에 존재하는 tertiary amine 기가 전하를 띠게 되어 amine기의 반발에 의해 hydrogel의 부피가 증가하게 되고, 그러한 부피 변화를 응용하여 투과율의 증가나, 압력의 변화로 연계시켜 활용하는 방법이다.



그러나 위와 같은 방법으로 합성하여 사용하게 되면 몇 가지 문제점이 발생하여 사용에 제약을 주고 있다. 첫 번째 문제점은 기계적 특성이 매우 약하여 응용성에 제약을 받으며[15], 두 번째는 지속적으로 GOx와 산소를 공급해 주어야 한다는 제한이 발생하고[16-18], 마지막으로 생성물인 과산화수소에 의한 GOx의 급격한 감소를 야기함으로써 catalase라는 또 다른 효소를 사용해야 한다는 점이다[16]. 따라서 요즘의 연구 방향은 비효소적으로 합성하려는 경향이 있는데, 그 중 한 분야가 본 연구실에서 연구 진행 중인 붕소 함유 화합물을 사용하는 것이다. 붕소는 Figure 1에 나타난 것과 같이, Lewis 약산으로서 수산기와 같은 강염기와 반응하면 전하를 띤 정사면체 구조를 쉽게 형성하게 되며, 연속적으로

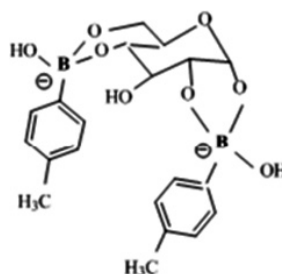


Figure 2. The reaction of p-tolylboronic acid with glucose.

주위의 탄수화물에 존재하는 인접한 두 개의 hydroxyl 기와 가역적인 가수분해 반응을 하여 boronic acid diester를 형성하며 부피의 변화를 발생시킨다고 알려져 왔으며, 이러한 구조[19-23]는 Figure 2에 나타내었다.

Wang 등의 연구[22,23]에 의하면 형광성이 나타나는 나노입자 형태의 hydrogel을 합성하여 glucose와 반응하는 특성을 비교한 연구 결과에서, 붕소 계열의 화합물 중 phenylboronic acid (PBA)나 tolylboronic acid의 경우, glucopyranose의 1, 2번 수산기와 4, 6번 수산기가 PBA와 에스테르 결합을 특이할 정도로 잘하게 되어, 같은 광학 이성질체인 galactose나 mannose와의 결합보다 D-glucose와의 결합이 최소 400배 이상 쉽게 형성된다고 보고된 바 있으며, 이러한 구조는 Figure 2에 잘 나타나 있다. 따라서 GSHs를 합성할 때 GOx나 catalase 등을 사용한 연구 결과는 많이 보고되고 있으나, 효소를 사용하지 않고 GSHs를 합성한 연구 결과에 대해서는 거의 보고되고 있지 않다. 따라서 본 연구실에서는 효소들을 사용하지 않고 GSHs를 제조할 수 있는 새로운 합성 방법의 개발을 시도하였다. 본 연구를 통하여, 효소를 사용하지 않고 합성 PBA를 이용한 필름 형태의 GSHs를 합성한다면, 다양한 생체 삽입형 센서의 핵심소재로서의 활용 가능성은 무한할 것으로 사료된다. 따라서 본 연구의 목적은 이를 위하여 glucose를 인식할 수 있는 특이성을 지닌 PBA 계열의 단량체를 합성한 후, GSHs를 합성하고, 최적의 합성 조건 확립과 반응 조건 등에 따른 GSHs의 팽창률 등 여러 물성에 대하여 조사하는 것이다.

2. 실험

2.1. 사용 시약

Hydroxypropyl methacrylate (HPMA, Aldrich)와 (N,N-dimethylamino)ethyl methacrylate (DMA, Aldrich)는 중합 반응 전에 진공증류과정을 거쳐 사용하였다. Tetraethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA, Aldrich), ethylene glycol (EG, Sigma), ammoniumpersulfate (APS, Aldrich), hydroxyethyl methacrylate (HEMA, Sigma), acrylamide (sigma), phenylboronic acid (PBA, Aldrich), aminophenylboronic

acid (Aldrich), glucose oxidase (Sigma), Tris-HCl (Sigma)와 phosphate buffer saline (Sigma)는 분석용 시약을 구입하여 사용하였다. Acrylamidophenylboronic acid (AAMPBA)는 Wang 등의 방법을 사용하여 합성하였다[22].

2.2. Hydrogel의 합성

Hydrogel을 합성하기 위한 반응 용기는 유리판을 가로 8 cm × 세로 6 cm 크기로 잘라 사용하였고, 두께를 조절하기 위해 테프론 필름(두께 2.0 mm)을 구입하여 유리 크기에 맞게 ‘C’자형으로 잘라 사용하였으며 문구용 클램프를 이용하여 고정시켰다. 그리고 hydrogel 제조 시, GOx와 catalase를 사용하여 가장 좋은 팽창률을 나타낸 농도를 기준으로 합성하였다. 또한 반응 개시제인 APS를 사용하기 전에 HPMA, DMA, AAMPBA 그리고 TEGDMA를 혼합한 용액은 상온에서 진공 펌프를 사용하여 용액 내에 존재하는 산소 등 중합반응의 방해 가능성이 있는 요인을 제거시켰다. 또한 APS 용액은 반응 직전에 제조하여 사용하였으며, APS 용액과 EG, TEMED 용액을 넣은 직후, 반응 용기에 주입하여 반응온도에 따라 20 h 동안 반응시켰다. 반응이 종결된 GSHs는 가로 1 cm × 세로 1 cm × 두께 2.0 mm 크기의 긴 면도날을 사용하여 재단하였다. 모든 합성 hydrogel은 잔유물을 제거하기 위해 PBS 완충용액(pH 7.4, 0.15 M NaCl)에 넣고 12 h씩 6회 반복하여 세척하였으며, 세척 후 4°C의 PBS 완충용액에 보관하면서 실험에 사용하였다.

2.3. Glucose 농도에 따른 부피 팽창률 측정

Glucose를 각각 80, 120, 240과 480 mg/dL 농도별로 PBS 완충용액(pH 7.4, 0.15 M NaCl)을 제조하여 사용하였으며, 반응 용기에 glucose 용액과 합성한 시료를 넣고 시간별로 측정된 후, 팽윤비(swelling ratio)를 계산하여 팽창률로 표현하였다. 팽윤비는 60°C에서 10일간 보관하여 수분을 제거시킨 후 무게를 측정하여, 건조 전·후의 무게로부터 식 (1)과 같이 계산하였다.

$$\text{팽윤비}(\%) = \frac{\text{건조 전 무게} - \text{건조 후 무게}}{\text{건조 후 무게}} \times 100 \quad (1)$$

2.4. pH에 따른 부피 팽창률 측정

합성된 hydrogel을 0.15 M NaCl 용액으로 48 h 세척한 후 동일한 크기로 재단하여, 50 mM Tris 완충용액(0.15 M NaCl)을 각 pH별로 제조하여 pH에 따른 부피의 변화를 측정하였다. 또한 삼투압의 발생에 의한 부피 변화를 고찰해 보기 위해 합성된 hydrogel을 50 mM Tris 완충용액(pH 10.0, 0.15 M NaCl)에 24 h 상온에서 침지한 후, 동일 농도의 Tris 용액을 HCl을 사용하여 pH 5.0,

6.0, 7.0, 7.4, 8.0, 9.0, 10.0으로 pH를 조절하고, 최종 NaCl 농도가 0.15 M이 되도록 용액을 제조하여 사용하였다. 각 pH별 Tris 용액 30 mL에 합성한 hydrogel을 넣은 후, 일정한 pH를 유지하기 위하여 2 h마다 용액을 교체해 주며 부피의 변화를 관찰하였다.

3. 결과 및 고찰

본 연구에서는 GOx나 catalase를 사용하지 않고 glucose에 반응하는 hydrogel을 합성하기 위하여 PBA를 사용하여 공중합체를 합성하였다. 또한 GSHs를 합성하기 위해 Wang 등의 방법으로 합성한 AAMPBA를 단량체로 사용하고, 생리적 조건에서 부피 변화를 민감하게 조절하기 위하여 HPMA : AAMPBA : DMA : TEGDMA를 70 : 7 : 30 : 2의 몰비율로 혼합하여 사용했다. GSHs라 일컫는 hydrogel은 GOx에 의해 glucose가 gluconic acid로 변할 때, 고분자 내의 pH가 변하게 되고, 산성도의 증가에 의한 부피가 변화되는 특성을 나타내므로, GSHs 재료 특성 상 pKa 값이나 소수성 작용기들의 종류에 따라 수축과 팽창의 양상이 달라지게 된다. 따라서 GSHs 제조 시 poly(alkylacrylate), poly(alkyl methacrylate) 등 여러 단량체들의 조합과 농도를 바꿔가면서 다양한 방법으로 합성한 후, 팽창률과의 상관관계를 조사하였다. GSHs 팽창에 관한 특성 실험은 많은 연구논문[2,3,14]에 의해 보고되고 있다. 특히 Han[20] 등의 연구 결과에 의하면, GSHs를 합성할 때 GOx를 혼합 분산시킨 후, 효소에 의해 glucose의 산화가 진행되고 고분자 내의 pH 값이 변화하면서 고분자의 수축과 팽창 현상이 나타난다고 보고하였다. 따라서 지금까지 보고된 많은 연구 결과의 대부분은 pH의 변화에 따른 고분자의 부피 변화에 관한 내용이었다. 그 외에 Shiino 등의 연구 보고에서 m-methacrylamidophenylboronic acid를 혼합하여 제조한 입자 형태의 gel을 이용한 실험에서 직접적으로 glucose를 사용한 경우가 있었으나, 그 경우에도 부피의 팽창률이 아닌 gel과 glucose의 친화적 반응에 의해 입자에 결합되어 있던 인슐린이 방출되는 정도를 측정된 실험이었다[21]. 그러나 본 연구에서는 생리적인 조건에서 민감하게 부피의 변화를 보이는 hydrogel을 합성하는데 필요한 HPMA, DMA, TEGDMA 등을 사용하고, GOx나 catalase를 혼합 분산시키지 않기 위하여, 합성 PBA를 단량체로 사용함으로써, 간접적이 아닌 방법으로 사용될 GSHs를 합성하였으며, 부피 변화에 미치는 glucose의 효과를 조사하였다.

Figure 3은 HPMA : DMA : TEGDMA의 농도를 70 : 30 : 2의 몰 비율로 혼합하고, AAMPBA를 7의 몰 비율로 첨가하여 hydrogel을 합성한 후, glucose 농도에 따

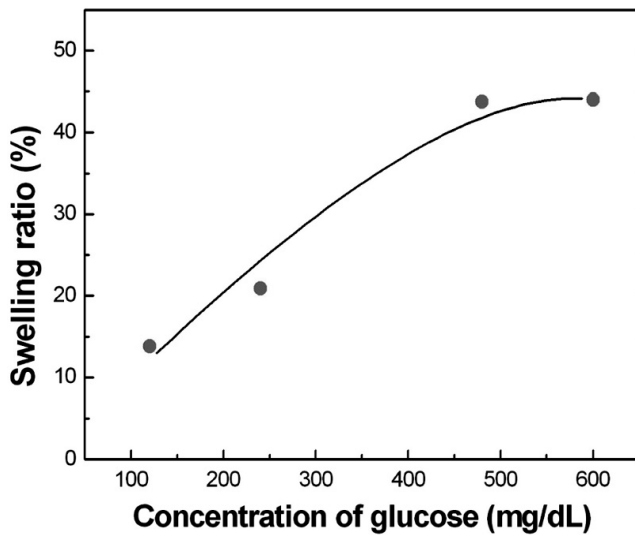


Figure 3. Relative swelling ratio as a function of glucose for hydrogels at 25°C.

큰 부피 변화를 측정된 결과를 나타낸 것이다. 합성된 hydrogel을 glucose 용액에 침지시켜, 각 시료별 부피의 팽창률을 조사해 본 결과, glucose 용액 120 mg/dL 농도에서 13.78%의 부피가 팽창되었으며, 240 mg/dL와 480 mg/dL 농도의 경우, 각각 20.89와 43.78% 부피가 팽창되는 것으로 나타났다. 또한 팽창되었던 hydrogel을 PBS 완충용액으로 다시 세척했을 경우 원래의 크기로 환원되었다. 이것으로부터 glucose와의 결합이 가역적 반응을 한다는 사실도 확인할 수 있었다. 이와 같은 실험 결과에서 PBA와 공중합체는 상당히 안정한 공유결합을 형성하고 있으며 우수한 재현성이 있는 것으로 나타났다. Fang 등이 예측한 glucose와 PBA와의 가수분해 반응이 진행되어 boronic acid diester가 형성되면서 부피의 팽창을 야기시키고 있다는 결과와도 일치함을 확인할 수 있었다[19]. 다만 glucose에 반응하는 시간이 느린 것과 낮은 glucose 농도에서는 부피 변화가 작은 결과에 대해서는 좀 더 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 하지만 궁극적으로 생체재료로서 활용 측면에서는 효소를 분산시키지 않으면서도, HPMA : DMA : TEGDMA : AAmPBA의 몰 비율이 70 : 30 : 2 : 7의 조건에서도 최대 팽창률이 약 44%로 나타난 것으로 보아, 생체 삽입 후의 사용기간을 현저하게 증가시킬 수 있다는 장점을 가진 재료로서의 가능성은 확인할 수 있었다.

Table 1은 hydrogel을 합성할 때 친수성인 hydroxyl기를 가진 PBA를 첨가하여 합성한 고분자의 경우 분자 내의 수분함유량의 변화를 조사하기 위하여, 반응온도와 PBA의 첨가에 따른 hydrogel의 수분함유량을 측정할 결과이다. Table 1에서 PBA의 첨가에 의해 모든 합성

Table 1. H₂O content in synthesized hydrogel

	H ₂ O content (%)		
	Polymerization temperature		
	4°C	25°C	35°C
Without AAmPBA	79.73	77.91	80.16
With AAmPBA	81.53	85.33	84.91

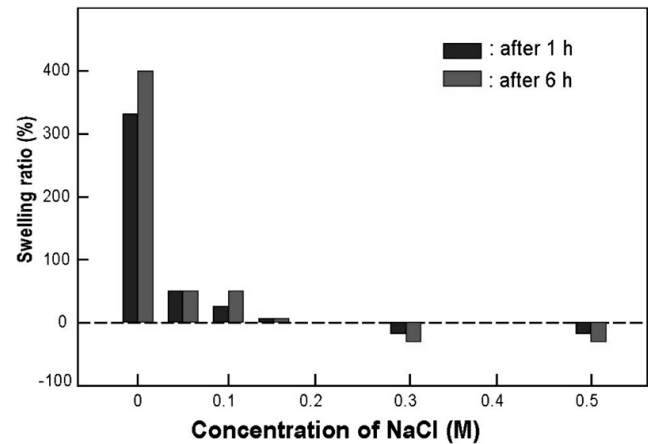


Figure 4. Swelling and shrinking profiles of hydrogels at various ionic concentrations of 50 mM Tris buffer at room temperature.

조건에서 수분함유량의 증가를 나타내고 있는데, 이는 첨가되는 PBA가 친수성인 hydroxyl기를 가지고 있기 때문이라 사료된다. 아울러 합성 온도가 25°C의 경우에 수분의 양이 7.42% 증가하여, 4°C와 35°C로 합성할 경우보다 수분의 양이 훨씬 증가하고 있음을 나타내고 있다.

Figure 4는 합성한 GSHs에 미치는 무기 이온의 농도 변화에 따른 부피의 변화를 조사한 결과이다. 합성한 hydrogel을 50 mM Tris 완충용액(pH 7.4, 0.15 M NaCl)으로 24 h 동안 세척한 후, 농도별로 제조된 NaCl 용액에 넣고 시간별 부피의 변화를 측정하였다. 무기 이온이 없는 Tris 완충용액에 넣은 hydrogel은 급격한 부피의 팽창이 진행되어 1 h이 지난 후, 약 326%의 팽창률을 보였지만, 생리적 조건인 0.15 M NaCl 용액보다 묽은 0.05 M과 0.1 M NaCl 용액에서 각각 44와 21%의 부피 팽창을 보였고, 진한 용액인 0.3과 0.5 M 조건에서는 부피가 각각 19% 감소되는 것으로 나타났다. 이러한 현상이 나타나는 이유는, 존재하는 이온농도에 따라 삼투압이 발생하게 되고, 부피의 변화는 주로 hydrogel과 주변 용액에 존재하는 이온과의 공유영역에서의 평형이 깨지게 될 때 발생하는 삼투압에 의해 조절되기 때문으로 사료된다. 이온의 양과 팽창률과의 관계에 대한 여러 연구보고[24-26]에 의하면, 이온의 양이 적으면 고분자 내에 존재하는 전하를 띤 작용기가 전

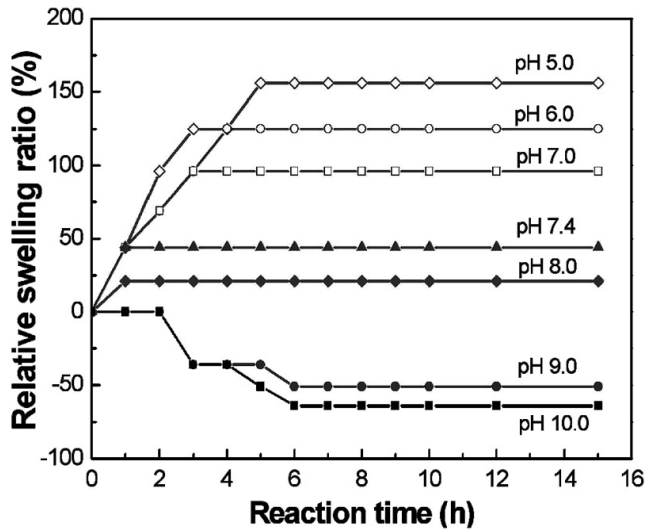


Figure 5. Swelling and shrinking profiles of hydrogels at various pH values of 50 mM Tris buffer (0.15 M NaCl) at room temperature.

기적으로 중성화되려는 경향을 나타내면서 삼투압이 발생하게 되고 고분자 내로 용액이 침투하면서 hydrogel을 팽창시킨다고 설명하고 있다. 이온의 양이 증가할수록 접촉 영역에서 이동하는 이온을 포함한 용액의 이동량이 줄어들게 되면서 삼투압의 감소를 유발하게 되어 팽창률이 감소되는 것으로 알려져 있다. 따라서 Figure 4의 결과는 여러 연구[24]에서 보고된 결과와 잘 일치하고 있다. 또한 Alexeev 등의 연구 결과에서도 알 수 있듯이, 이온이 없는 경우에 비하여 상대적으로 부피의 팽창 및 수축이 작게 나타나는 현상을 통해, 주변 무기 이온농도 변화에 의한 부피의 변화 반응은 상대적으로 안정적이라는 사실을 알 수 있었다.

Figure 5는 AAmPBA를 첨가하여 합성한 hydrogel의 생체 내에서의 적응성을 실험한 결과로서, pH의 변화에 따른 팽창률의 변화를 나타낸 것이다. 그림에서 알 수 있듯이, PBS 완충용액(pH 7.4, 0.15 M NaCl)에서 충분히 세척한 같은 크기의 hydrogel을 각 pH 용액에 넣고 부피의 변화를 관찰한 결과, pH 10.0과 pH 9.0 용액에서는 3 h 이후부터 부피의 감소가 일어나 각각 최대 64와 51%까지 부피가 수축되었음을 알 수 있었으며, pH 8.0과 pH 7.4에서는 각각 21와 44%까지 부피가 팽창되었다. 그러나 생리적 조건과 같은 pH 7.0과 산성 용액에서는 급격히 부피가 팽창하는 결과에 근거할 때, 생체 내에서 부피의 팽창이 진행되는 원리를 이용한 삽입형 바이오센서로서의 사용 가능성을 확인할 수 있었다.

Figure 6은 합성한 hydrogel의 부피 변화율이 급격하게 변화되는 pH의 범위를 알아보기 위한 실험 결과로서, 먼저 hydrogel 내의 수분을 완전히 제거하기 위해 pH

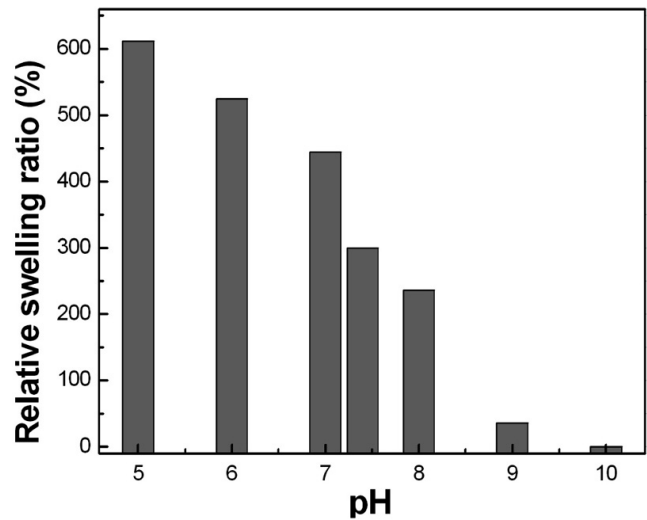


Figure 6. The relationship between equilibrium swelling ratio and pH profiles for hydrogels in 50 mM Tris buffer (0.15 M NaCl) at room temperature. The hydrogel was incubated for 6 h at each pH.

10.0 용액에 48 h 동안 보관한 hydrogel을 기준으로 하여 각 pH에 따른 부피의 상대적인 팽창률을 비교한 것이다. Figure 5에 나타난 실험 결과와 동일하게 pH 7.4를 기준으로 급격한 부피의 변화가 일어남을 알 수 있었다. 이러한 결과는 Han 등의 연구 결과를 보면, 3차 아민기를 가진 DMA는 약염기로 작용하여, pH가 낮아지면 아민기와 H^+ 이온 간의 배위 공유결합이 형성되면서 양전하를 띠게 되고, 그렇게 발생한 전하들 사이의 반발에 의해 부피가 팽창되지만, pKa 값이 9 정도이기 때문에 생리적 조건에서 사용하는 데 제약이 있었다. 따라서 생체 내에서의 적용을 위해 소수성 특성을 가진 HPMA의 농도를 조절해가며 합성하면 pH 7.4인 생체 조건과 유사한 조건에서의 부피 변화를 고찰해 볼 수 있었음을 보고한 바 있다[20]. 본 실험에서도 PBA가 결합된 형태의 hydrogel이지만 pH 9부터 부피의 팽창이 진행되어 pH 7.4에서 부피 변화의 변이상태가 되며, 그 이후 산성 환경에서 급격한 팽창이 진행되는 사실을 확인함으로써, 생체 내에 삽입하여 pH 변화에 따른 부피의 변화를 관찰하는 바이오센서 재료로서의 응용 가능성을 확인할 수 있었다. 본 연구 결과는 I. S. Han 등 연구[20]에서 GOx를 분산시킨 GSHs의 경우와 거의 유사한 형태의 팽창률이 나타난 것으로 보아, 기본적인 구조의 형태는 유사하면서도 효소를 사용하여 glucose의 농도에 따라 변화되는 pH 의존성 부피 변화 측정 방법 보다는, glucose의 양에 따라 팽창되는 보다 더 진보된 GSHs로서의 응용 가능성을 제시해주고 있다.

4. 결 론

GOx를 분산시키지 않으면서 glucose에 의한 부피의 변화를 측정하기에 용이한 hydrogel을 phenylboronic acid (PBA)를 사용하여 합성하였으며, 합성된 hydrogel의 팽윤-수축 거동에 대한 연구를 수행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) HPMA : DMA : TEGDMA : AAmPBA를 70 : 30 : 2 : 7의 몰비율로 혼합하여 공중합체 hydrogel을 합성하였으며, 합성된 hydrogel은 glucose에 의해 부피가 팽창하는 것으로 확인되었다.

2) 합성된 hydrogel은 생리적 조건인 pH 7.4를 기준으로 급격한 부피 변화의 변동성이 크게 나타남을 알 수 있었다.

3) 합성된 hydrogel은 생리적 조건인 0.15 M NaCl 농도 전과 후에는 부피의 변화 형태가 안정적으로 나타남을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. J. Ricka and T. Tanaka, *Macromolecules*, **17**, 2916 (1984).
2. T. Okano, Y. H. Bae, H. Jacobs, and S. W. Kim, *J. Control. Release*, **11**, 255 (1990).
3. R. Yoshida, K. Sakai, T. Okano, and Y. Sakurai, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **11**, 85 (1993).
4. A. S. Hoffman, *J. Control. Release*, **6**, 297 (1987).
5. T. Aoki, M. Kawashima, H. Katono, K. Sanui, N. Ogata, T. Okano, and Y. Sakurai, *Macromolecules*, **27**, 949 (1994).
6. N. Negishi, T. Iida, K. Ishihara, and I. Shinohara, *Macromol. Chem. Rapid Commun.*, **2**, 617 (1981).
7. S. Sato, S. Y. Jeong, J. C. McRea, and S. W. Kim, *J. Control. Release*, **1**, 67 (1984).
8. G. Albin, T. A. Horbett, and B. D. Ratner, *J. Control. Release*, **2**, 153 (1985).
9. K. Makino, E. J. Mack, T. Okano, and S. W. Kim, *J. Control. Release*, **12**, 235 (1990).
10. S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, and H. King, *Diabetes Care*, **27**, 1047 (2004).
11. V. Rayaine, C. Ancla, and B. Cartari, *J. Control. Release*, **132**, 2 (2008).
12. D. Shiino, K. Kataoka, Y. Koyama, M. Yokoyama, T. Okano, and Y. Sakurai, *Biomaterials*, **15**, 121 (1994).
13. M. J. Abdekhodaie and X. Y. Wu, *J. Membrane Science*, **335**, 21 (2009).
14. A. Serres, M. Baudys, and S. W. Kim, *Pharm. Res.*, **13**, 196 (1996).
15. Y. H. Bae and S. W. Kim, *Adv. Drug Del. Rev.*, **11**, 109 (1993).
16. D. A. Gough and J. Y. Licisano, *Anal. Chem.*, **60**, 1272 (1988).
17. L. A. Klumb and T. A. Horbett, *J. Control. Release*, **18**, 59 (1992).
18. G. Reach and G. S. Wilson, *Anal. Chem.*, **64**, 381 (1992).
19. H. Fang, G. Kaur, and B. Wang, *J. Fluores.*, **14**, 481 (2004).
20. D. Jeong, J. J. Magda, and I. S. Han, *Macromolecules*, **33**, 3332 (2000).
21. D. Shiino, Y. Murata, A. Kubo, Y. J. Kim, K. Kataoka, Y. Koyama, A. Kikuchi, M. Yokoyama, Y. Sakurai, and T. Okano, *J. Control. Release*, **37**, 269 (1995).
22. W. Yang, H. He, and D. G. Drueckhammer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 1714 (2001).
23. G. Ye and X. Wang, *Biosensor and Bioelectronics*, **26**, 772 (2010).
24. R. A. Etchenique and E. J. Calvo, *Anal. Chem.*, **69**, 4833 (1997).
25. V. L. Alexeev, A. C. Sharma, A. V. Goponenko, S. Das, I. K. Lednev, C. S. Wilcox, D. N. Finegold, and S. A. Asher, *Anal. Chem.*, **75**, 2316 (2003).
26. Y. Zhang, Y. Guan, and S. Zhou, *Biomacromolecules*, **7**, 3196 (2006).