

글루코스를 함유한 음이온 하이드로젤의 pH 감응성 동적 팽윤거동

김 범 상[†]

홍익대학교 화학공학과
121-791 서울시 마포구 상수동 72-1
(2004년 11월 11일 접수, 2004년 12월 28일 채택)

pH-Sensitive Dynamic Swelling Behavior of Glucose-containing Anionic Hydrogels

Bumsang Kim[†]

Department of Chemical Engineering, Hongik University, 72-1, Sangsu-dong, Mapo-gu, Seoul 121-791, Korea
(Received 11 November 2004; accepted 28 December 2004)

요 약

음이온 하이드로젤은 그들이 가지고 있는 pH 감응성 팽윤거동 때문에 단백질 약물의 경구투여용 전달물질로써 많은 주목을 받고 있다. 본 연구에서는 음이온 하이드로젤의 pH 변화에 따른 용매의 침투 메커니즘을 규명하기 위하여 methacrylic acid와 2-methacryloxyethyl glucoside를 공중합하여 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤을 합성한 후 pH 변화에 따른 하이드로젤의 동적 팽윤거동을 관찰하였다. 용매의 침투 메커니즘이 Fickian 또는 non-Fickian 인지를 설명할 수 있는 특성지수 n 을 $M_t/M_\infty = kt^n$ 관계식으로부터 계산하였다. 하이드로젤에 대한 용매의 침투 메커니즘은 주위 pH의 영향을 많이 받았으며, 젤의 pK_a 보다 높은 pH인 7.0에서는 침투 메커니즘이 상대적으로 고분자사슬의 이완에 의한 지배를 많이 받는다는 것을 알 수 있었다. 한편, pH 7.0에서 고분자 이완에 의한 용매의 침투 메커니즘은 하이드로젤에 존재하는 카르복실산의 이온화에 기인한 것임을 ATR-FTIR 분광분석을 이용하여 확인하였다.

Abstract – There have been many efforts to use anionic hydrogels as oral protein delivery carriers due to their pH-responsive swelling behavior. The dynamic swelling behavior of poly(methacrylic acid-co-methacryloxyethyl glucoside) [P(MAA-co-MEG)] hydrogels was investigated to determine the mechanism of water transport through these anionic hydrogels. The exponential relation $M_t/M_\infty = kt^n$ was used to calculate the exponent, n , describing the Fickian or non-Fickian behavior of swelling polymer networks. The mechanism of water transport through these gels was significantly affected by the pH of the swelling medium. The mechanism of water transport became more relaxation-controlled in the swelling medium of pH 7.0 that was higher than the pK_a of the gels. Experimental results of time-dependent swelling behavior of the gels were analyzed with several mathematical models. Using ATR-FTIR spectroscopy, the effect of ionization of the carboxylic acid groups in the polymer networks on the water transport mechanism was investigated.

Key words: Anionic Hydrogel, pH-Sensitive Swelling, Water Transport Mechanism, Drug Delivery Systems

1. 서 론

친수성 가교 고분자 네트워크는 물과 같이 네트워크 내부로 침투할 수 있는 용매와 만나면, 용매가 네트워크 안으로 침투하고 그 결과 팽윤된 젤 상태(하이드로젤)로 된다. 용매의 침투 이전에 약물과 같은 용질이 고분자 네트워크 내부에 존재하는 경우, 용매가 네트워크 안으로 침투함에 따라 용질의 방출이 시작된다[1-3]. 고분자 네트워크의 용매침투와 그 결과 수반되는 용질의 방출을 약물전달체계(drug delivery system)에 이용하고자 하는 많은 노력이 있어왔다

데, 그 중에서도 단백질 약물을 경구전달(oral delivery)하려는 분야에 대한 관심이 많았다. 그 이유는 팽윤 가능한 고분자 물질을 사용하면 약물을 특정 부위에 전달할 수 있거나 또는 0차 속도론적 약물방출을 얻을 수 있기 때문이다[4-8]. 팽윤제어형 방출시스템에서 고분자 네트워크를 통한 약물의 방출은 고분자 네트워크가 물을 흡수하여 생기는 고분자 사슬 간의 이완(relaxation)과 흡수되는 물의 농도 구배에 의한 약물의 확산, 두 가지 현상의 상대적인 기여에 의해 결정된다[9, 10]. 특히 고분자 사슬의 이완에 의한 약물 방출은 약물전달체계 응용에 매우 중요한 역할을 하기 때문에 이 부분에 대한 많은 연구가 수행되고 있다[11, 12].

본 연구에서 사용한 음이온 하이드로젤은 methacrylic acid(MAA)와 2-methacryloxyethyl glucoside(MEG)가 공중합된 poly(methacrylic

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: bskim@hongik.ac.kr

*이 논문은 연세대학교 김우식 교수의 정년을 기념하여 투고되었습니다.

acid-co-methacryloxyethyl glucoside) [P(MAA-co-MEG)] 하이드로젤로써, 공중합 성분 중 MAA는 하이드로젤에 pH 감응성을 부여하기 위하여, 그리고 MEG는 글루코오스가 함유된 단량체로서 하이드로젤 내부에 탑재되는 단백질 약물의 안정화 및 소장벽과의 결합력 향상 효과를 부여하기 위하여 사용하였다. 음이온 하이드로젤은 3차원의 네트워크 구조를 가지는 물질로써, 수용액상에서 다량의 물을 흡수하여 팽창할 수 있으며 이때의 팽창거동은 외부 환경조건(pH, 이온세기, 용매조성, 온도 등)의 변화에 의존한다. 음이온 하이드로젤은 주위의 pH 변화에 따라 급격한 팽창비의 변화를 보이는데 이러한 특징은 이들을 단백질 약물의 경구전달에 적합한 물질로 만든다. 즉, 단백질 약물을 탑재한 하이드로젤은 산성 환경인 위장(pH -2)에서는 네트워크가 수축해서 내부에 탑재된 단백질약물을 방출하지 않고 보호하며, 중성 또는 알칼리성인 소장(pH -7)에 도달하면 네트워크가 팽창하면서 빠른 속도로 약물을 방출할 수 있다[13-18]. 이러한 pH 감응성 팽윤거동은 젤내의 기능성 그룹이 주변 pH 변화에 따라 이온화하기 때문에 생기는 것으로 알려져 있다. 그리고 이온화에 따른 팽윤거동은 네트워크 내부로의 용매침투 메커니즘에 많은 영향을 미친다[19, 20]. 음이온 하이드로젤에서 이온화 세기가 증가할수록 이온화된 그룹 사이의 정전기적 반발력이 증가하여 고분자 네트워크가 더 많이 팽창하게 된다. 따라서 네트워크 내부로 더 많은 양의 물이 침투하게 되고 결과적으로 더 많은 양의 약물을 방출하게 된다.

본 연구에서는 글루코오스가 함유된 음이온 하이드로젤인 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤을 이용하여 음이온 하이드로젤에서의 pH 변화와 공중합 조성에 따른 동적 팽윤거동을 조사하고 여러 가지 수학적 모델을 사용하여 용매의 침투 메커니즘을 분석하였다. 한편, pH 변화에 따른 이온화에 의한 하이드로젤의 거시적 팽윤 거동을 미시적 분자차원에서 설명하기 위하여 ATR-FTIR 기법을 이용하여 수화상태에서의 하이드로젤 분자구조를 관찰하였다.

2. 실험

2-1. 하이드로젤의 합성

P(MAA-co-MEG) 하이드로젤을 합성하기 위하여 단량체로써 MAA(Polysciences, 미국)와 MEG(Polysciences, 미국) 그리고 가교제로써 tetra(ethylene glycol) dimethacrylate(TEGDMA, Polysciences, 미국)를 사용하였다. 특히 MAA는 사용하기 직전 중합억제제를 제거하기 위하여 감압 증류하였다. 단량체의 조성은 MAA와 MEG를 몰비 기준으로 1:0, 1:0.25, 1:0.5, 1:1로 혼합한 후, 각각의 단량체 혼합물에 단량체 대비 1.2 mol%의 TEGDMA와 중합개시제인 1-hydroxycyclohexyl phenyl ketone(Irgacure® 184, Ciba-Geigy, 미국)을 0.1 wt% 첨가한 후, 60 wt%의 용매(물:에탄올=1:1)에 용해했다. 이와 같이 제조한 단량체 혼합용액을 두 장의 마이크로 슬라이드 사이에 주입한 후, UV를 조사하여 필름모양의 하이드로젤을 합성하였다. 조사된 UV의 세기는 $15.0 \pm 0.5 \text{ mW/cm}^2$ 이고 조사시간은 30분이었다. 합성된 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤은 지름 1 cm의 디스크 형태로 절단하고 이어서 증류수에서 48시간 이상 세척하여 미반응 물질을 제거한 후 건조하여 사용하기 전까지 건조기 안에서 보관하였다.

2-2. pH 변화에 따른 동적 팽윤거동

pH에 따른 하이드로젤의 동적 팽윤거동을 살펴보기 위하여 건조한

하이드로젤 디스크의 질량을 측정후, pH 2.2와 7.0의 phosphate citrate 완충용액을 제조하여, 각 pH 완충용액에 하이드로젤을 넣어서 팽윤시켰다. 각 pH 완충용액에서 팽윤 상태의 하이드로젤을 일정시간마다 꺼내어 질량을 측정하여 식 (1)을 이용하여 질량팽윤비, q 를 계산하였다.

$$q = \frac{W_s}{W_d} \quad (1)$$

여기서, q 는 질량팽윤비(weight swelling ratio), W_s 는 팽윤 후 하이드로젤의 질량, W_d 는 팽윤 전 하이드로젤 질량(건조 하이드로젤의 질량)을 나타낸다.

2-3. ATR-FTIR 분광분석

ATR-FTIR 분광분석은 수화상태의 시료를 분석할 수 있기 때문에 시료가 실제 생물학적 조건에 있을 때와 같은 조건에서 시료의 거동을 관찰하는 데 아주 유용한 방법으로 알려져 있다[21]. 팽윤상태에서 음이온 하이드로젤의 pH에 따른 분자구조의 변화를 살펴보기 위하여 pH 2.2와 7.0인 완충용액에서 24시간 동안 팽윤된 하이드로젤을 ZnSe crystal 위에 위치한 후, FTIR spectrometer (Nicolet Nexus 670, 미국)를 이용하여 FTIR 스펙트럼을 얻었다.

3. 결과 및 고찰

3-1. P(MAA-co-MEG) 하이드로젤의 동적 팽윤거동

앞서 연구한 바에 의하면 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤은 주변 pH 변화에 따른 팽윤거동의 차이를 보여주었으며, pH 5를 전후하여 급격한 팽윤비의 변화를 나타내었다. pH 5 이상의 pH에서는 평형 질량팽윤비(equilibrium weight swelling ratio)가 최대 16배에 이르렀다[22]. 본 연구에서는 pH 변화에 따른 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤의 동적 팽윤거동을 살펴 보기 위하여, 다양한 MAA와 MEG 조성을 가진 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤을 pH 2.2와 pH 7.0인 완충용액에 담근 후 일정한 시간마다 꺼내어서 하이드로젤의 질량을 측정하여 질량 팽윤비를 계산하였다. Fig. 1은 pH 2.2와 7.0인 완충용액에서 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤(MAA:MEG=1:0.5)의 질량 팽윤비인 q 의 변화를 시간에 따라 나타낸 것이다. pH가 7.0일 때 고분자 네트워크가 흡수한 물의 함량이 같은 시각에서 pH가 2.2일 때 흡수한 양보다 많음을 알 수 있다. P(MAA-co-MEG) 하이드로젤의 pK_a 인 5보다 높은 pH에서는 하이드로젤내의 MAA 반복단위에 존재하는 카르복실산 그룹의 이온화에 의한 네트워크의 친수성이 증가하게 되어서 상대적으로 많은 양의 물을 흡수하는 것으로 설명할 수 있다.

팽윤 시간과 하이드로젤 내부로 침투한 물의 흡수분율(M_t/M_∞)사이의 관계에서 흡수분율이 0.60보다 작은 부분에 대해서는 식 (2)로 표현되는 수학적 관계를 적용할 수 있다[23].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^n \quad (2)$$

여기서, M_t 는 시각 t 에서 네트워크로 흡수된 물의 질량, M_∞ 는 네트워크 내부로의 흡수가 평형에 도달하였을 때의 물의 질량, k_1 은 하이드로젤의 특성상수(characteristic constant of the hydrogel), n 은 특성지수(characteristic exponent)로서 용매의 침투 메커니즘의

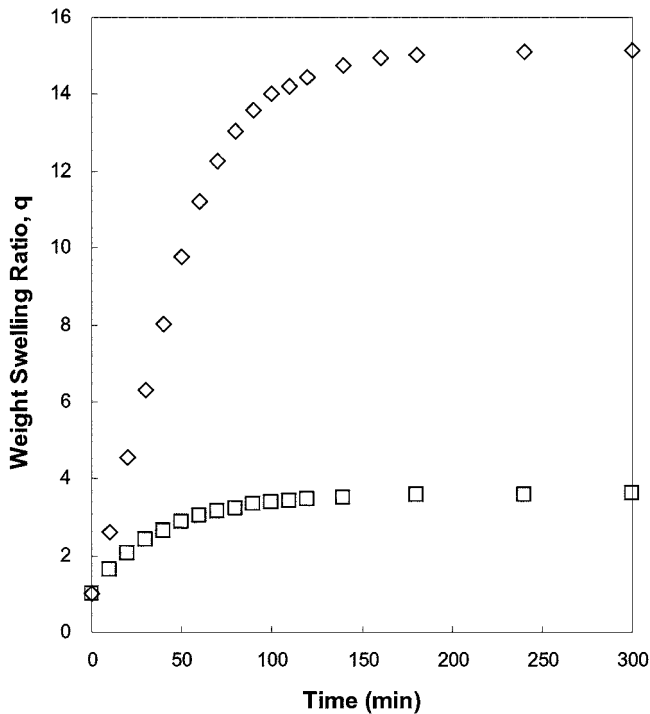


Fig. 1. Dynamic swelling of P(MAA-co-MEG) hydrogels (MAA:MEG=1:0.5) swollen in buffer solutions of pH 2.2 (□) and 7.0 (◇) at 37 °C.

Table 1. Parameters n and k_1 of Eq. (2) for P(MAA-co-MEG) hydrogels with various molar ratios of MAA and MEG, and swollen in pH 2.2 and 7.0 buffer solutions at 37 °C (average \pm SD, $n=3$)

MAA:MEG (molar ratio)	n		$k_1 \times 10^2$ (min $^{-n}$)	
	pH 7.0	pH 2.2	pH 7.0	pH 2.2
1:0	1.05 (± 0.03)	0.72 (± 0.01)	0.71 (± 0.09)	5.20 (± 0.04)
1:0.25	1.05 (± 0.01)	0.67 (± 0.03)	0.91 (± 0.04)	5.43 (± 0.43)
1:0.5	1.06 (± 0.07)	0.69 (± 0.04)	1.03 (± 0.21)	5.02 (± 0.69)
1:1	1.05 (± 0.07)	0.79 (± 0.04)	1.18 (± 0.30)	3.61 (± 0.24)

유형을 나타낸다. 즉, 필름 형태의 경우 n 값에 따라 다른 용매 침투 메커니즘을 갖는데, $n=0.5$ 이면 Fickian 확산, $n>0.5$ 이면 non-Fickian 또는 anomalous transport, 그리고 $n=1$ 이면 case II(relaxation-controlled) transport를 의미한다. Fig. 2에서 5까지는 pH 2.2과 7.0에서 여러 가지 다른 공중합 조성을 가진 P(MAA-co-MEG)하이드로젤의 팽윤 시간과 흡수분율 간의 관계를 나타낸 그래프이다. 그림에서 나타난 실험 데이터를 이용하여 $\ln(M_t/M_\infty)$ vs. $\ln t$ 를 계산해서 plot 하면 기울기와 절편으로부터 각각 상수 n 과 k_1 을 구할 수 있고 그 결과를 Table 1에 정리하였다. 식 (2)를 이용하여 계산한 결과는 Fig. 2-5에서 실선으로 표시되었다. pH가 7.0일 때 n 은 1에 근접한 값을 가지는 것을 알 수 있고 그것은 용매의 침투 메커니즘이 case II (relaxation-controlled) transport라는 것을 나타낸다. 반면에 pH 2.2에서의 침투 메커니즘은 non-Fickian transport를 나타내는데, 앞서 언급한 바와 같이 가교고분자(고분자 네트워크)의 동적 팽윤거동은 용매의 확산과 고분자 사슬 간의 이완(relaxation), 두 가지 현상의 상대적인 기여에 의존하고, 이온화가 가능한 고분자 네트워크에서는 고분자의 이완이 고분자에 존재하는 이온화 그룹의 이온화에 많은 영향을 받는다. 이온화 정도의 증가는 고분자 사슬 간의 반발력에 의한 사슬의 팽창 가져오고 결과적으로 거시적인 사슬 이완에

영향을 미친다. 그러므로 젤의 이온화가 증대될수록 팽윤 거동은 상대적으로 고분자 사슬의 이완 메커니즘에 의해 지배된다. 이것은 왜 pH 7.0에서 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤이 relaxation-controlled에 의해 팽윤 되었는지를 설명한다. 반대로 pH 2.2에서는 이온화

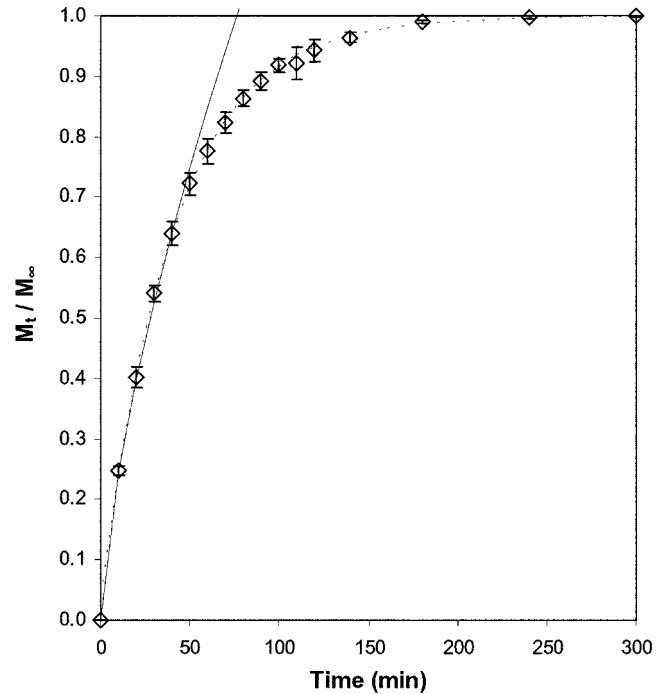


Fig. 2. Fractional water uptake, M_t/M_∞ , of P(MAA-co-MEG) hydrogels (MAA:MEG=1:0.5) swollen in pH 2.2 buffer solution at 37 °C; experimental data (◇), equation (2) (—), and equation (4) (···) (average \pm SD, $n=3$).

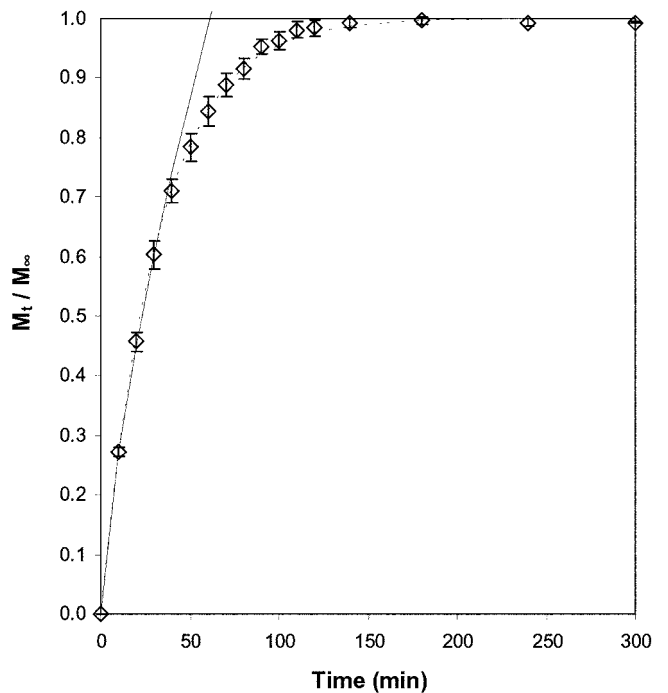


Fig. 3. Fractional water uptake, M_t/M_∞ , of P(MAA-co-MEG) hydrogels (MAA:MEG=1:0) swollen in pH 2.2 buffer solution at 37 °C; experimental data (◇), equation (2) (—), and equation (4) (···) (average \pm SD, $n=3$).

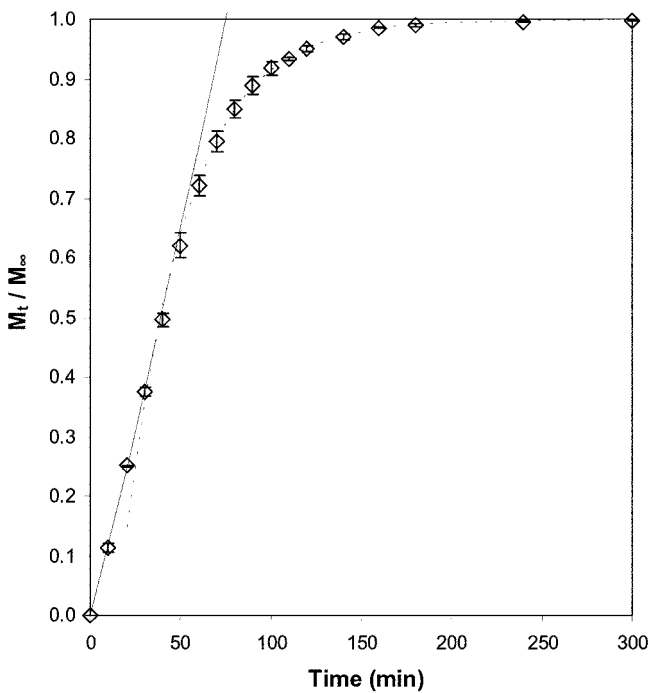


Fig. 4. Fractional water uptake, M_t/M_∞ , of P(MAA-co-MEG) hydrogels (MAA:MEG=1:0.5) swollen in pH 7.0 buffer solution at 37 °C; experimental data (\diamond), equation (2) (—), and equation (4) (---) (average \pm SD, $n=3$).

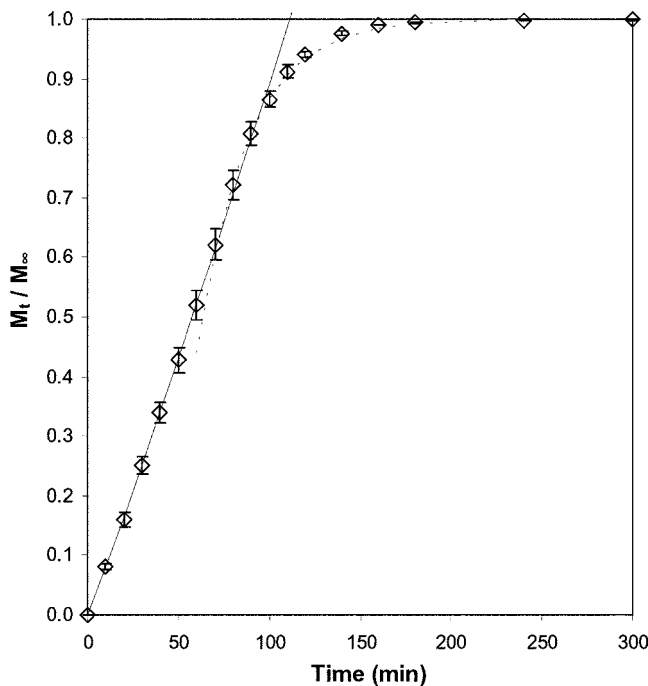


Fig. 5. Fractional water uptake, M_t/M_∞ , of P(MAA-co-MEG) hydrogels (MAA:MEG=1:0) swollen in pH 7.0 buffer solution at 37 °C; experimental data (\diamond), equation (2) (—), and equation (4) (---) (average \pm SD, $n=3$).

그룹의 이온화가 발생하지 않기 때문에 고분자 사슬 간의 반발력이 없다. 따라서 전반적이 침투 메커니즘이 이완(relaxation)에 의해 영향을 받는 것보다는, n 값이 Fickian에 가까워지는 non-Fickian transport의 영향을 받는 결과를 보여준다. 그러나 공중합 조성에 따

른 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤들의 동적 팽윤거동 사이에는 같은 pH에서는 커다란 차이가 없었다.

이상에서 사용한 모델은 물의 흡수분율이 0.60 이하일 때는 잘 맞지만 그 이상에서는 정확도가 떨어진다. 따라서 60% 이상의 부분에 대한 정확한 계산을 얻기 위하여 오랜 시간 팽윤이 진행된 후 용매의 흡수는 주로 고분자 네트워크의 이완에 의해 진행되며 이때의 이완속도는 일차 속도론으로 표시된다고 가정하면 Berens-Hopfenberg differential equation [24]을 이용하여 다음과 같은 식 (3)을 얻을 수 있다.

$$\frac{dM_t}{dt} = k_2(M_\infty - M_t) \quad (3)$$

여기서 k_2 는 relaxation rate constant를 나타낸다. 식 (3)을 적분하면,

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - A \exp(-k_2 t) \quad (4)$$

여기서 A 는 상수이다. 상수 A 와 k_2 는 $\ln(1 - M_t/M_\infty)$ vs. t (시간)를 plot 하여 기울기와 절편으로부터 구할 수 있다. 단, 이때 고려해야 할 시간은 흡수분율이 0.60 이상의 값을 가지는 부분의 시간이다. 식 (4)로부터 계산된 상수 A 와 k_2 값들을 Table 2에 정리하였고 그로부터 계산된 흡수분율을 Fig. 2-5에 점선으로 표시하였다. 식 (4)를 이용한 경우, pH 7.0에서는 계산된 흡수분율이 60% 이상의 부분에서 그리고 pH 2.2에서는 흡수분율 전반에 걸쳐서 실험결과와 잘 맞는 것을 볼 수 있었다. 한편, 흡수분율을 $t^{1/2}$ 에 대하여 plot 하면 용매의 침투 메커니즘이 Fickian 확산 또는 case II transport에 의한 것인지를 구별할 수 있는 특성곡선이 얻어진다. Fickian 확산에 의한 곡선은 단순히 굴절 없이 평행에 다다르는 형태지만 case II transport에 의한 곡선은 sigmoidal 형태를 보여준다. Fig. 6은 pH 2.2와 7.0에서의 $t^{1/2}$ 에 대한 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤의 흡수분율을 나타내주는 그림으로, pH 7.0에서의 곡선 형태가 sigmoidal인 것으로부터 pH 7.0에서의 팽윤 메커니즘이 pH 2.2에 비해 상대적으로 case II transport에 의한 것임을 보여준다.

3-2. P(MAA-co-MEG) 하이드로젤의 ATR-FTIR 분광분석

P(MAA-co-MEG) 하이드로젤의 동적 팽윤거동을 관찰한 결과, pH 7.0에서의 팽윤거동은 고분자 네트워크의 이온화에 의한 고분자 사슬의 이완에 의한 것임을 알 수 있었다. 이것을 분자구조적 차원에서 확인하기 위하여 pH 2.2와 7.0의 완충 용액으로 팽윤시킨 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤의 분자구조를 ATR-FTIR 분광 분석법을 이용하여 조사하였다. Fig. 7은 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤 (MAA:MEG=1:0.5)을 pH 2.2와 7.0 완충용액으로 수화시킨 후 얻은

Table 2. Parameters A and k_2 of Eq. (4) for P(MAA-co-MEG) hydrogels with various molar ratios of MAA and MEG, and swollen in pH 2.2 and 7.0 buffer solutions at 37 °C (average \pm SD, $n=3$)

MAA:MEG (molar ratio)	A		$k_2 \times 10^2$ (min $^{-1}$)	
	pH 7.0	pH 2.2	pH 7.0	pH 2.2
1:0	4.90 (± 0.94)	0.99 (± 0.00)	3.61 (± 0.13)	3.12 (± 0.30)
1:0.25	1.93 (± 0.17)	0.95 (± 0.00)	2.94 (± 0.18)	2.35 (± 0.12)
1:0.5	1.52 (± 0.08)	0.96 (± 0.02)	2.89 (± 0.16)	2.45 (± 0.13)
1:1	1.12 (± 0.03)	0.96 (± 0.03)	2.27 (± 0.05)	2.41 (± 0.24)

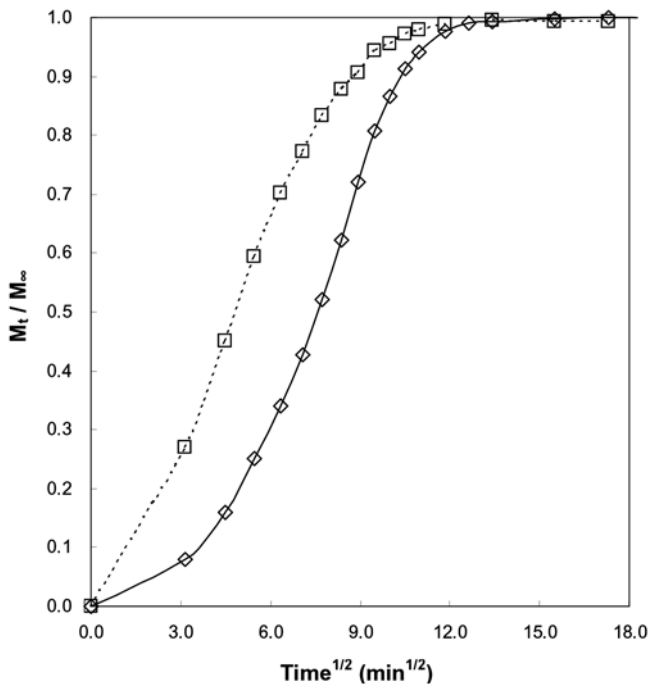


Fig. 6. Fractional water uptake, M_t/M_∞ , of P(MAA-co-MEG) hydrogels (MAA:MEG=1:0) as a function of the square root of time swollen in pH 2.2 (□) and 7.0 (◇) buffer solutions at 37 °C.

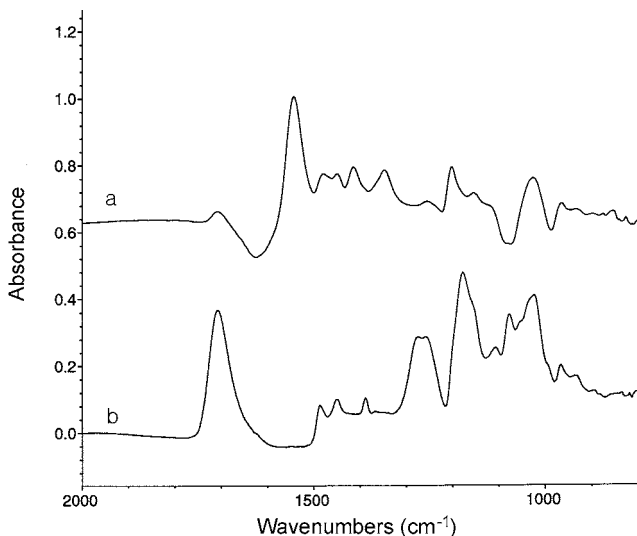


Fig. 7. ATR-FTIR spectra of P(MAA-co-MEG) hydrogels (MAA:MEG=1:0.5) hydrated with pH 2.2 and 7.0 buffer solutions, (a) pH 7.0 and (b) pH 2.2.

FTIR 스펙트럼이다. pH 7.0에서 팽윤시킨 하이드로젤에서는 카르복실산의 이온화에 의한 C(=O)-O의 대칭신축진동(symmetric stretching vibrations) 피크($1,708\text{ cm}^{-1}$)와 비대칭신축진동(asymmetric stretching vibrations) 피크($1,543\text{ cm}^{-1}$)를 각각 볼 수 있다. 그러나 pH 2.2에서 팽윤시킨 하이드로젤에서는 카르복실산의 이온화에 의한 피크들은 볼 수 없었고, $1,708\text{ cm}^{-1}$ 에서 C=O에 의한 피크를 볼 수 있었다. 이 상과 같은 ATR-FTIR 분광 분석결과는 앞서 설명한 pH 7.0에서의 음이온 하이드로젤의 팽윤거동의 원인이 고분자 네트워크에 존재하는 이온화 그룹의 이온화에 의한 것임을 확인하여 준다.

4. 결 론

음이온 하이드로젤에서 용매(물)의 침투 메커니즘은 주변 pH의 영향을 많이 받았다. 젤의 pK_a 보다 높은 pH에서는 물의 침투 메커니즘이 Fickian 확산보다는 case II, 즉 고분자 사슬의 이완에 의한 것이 지배적이었다. 이러한 결과는 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤의 MAA 성분에 존재하는 카르복실산 그룹의 이온화에 의한 것임을 ATR-FTIR 분광 분석결과 확인할 수 있었다. 이온화가 증가함에 따라 고분자 사슬 간의 정전기적 반발력이 증가하고 그 결과 거시적인 고분자 사슬의 이완과 팽창을 가지고 온다. 그러나 같은 pH에서 P(MAA-co-MEG) 하이드로젤의 공중합 조성에 따른 팽윤 메커니즘의 차이는 볼 수 없었다. 한편, 수학적 모델들로 살펴본 물의 흡수 분율에 대한 계산은 pH가 증대함에 따라 용매의 침투 메커니즘이 case II transport에 근접함을 나타내었다.

감 사

본 논문은 2004년도 홍익대학교 교내연구비에 의하여 지원되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Korsmeyer, R. W., Lustig, S. R. and Peppas, N. A., "Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers. I. Mathematical Modeling," *J. Polym. Sci., Polym. Phys.*, **24**, 395-408(1986).
- Peppas, N. A. and Franson, N. M., "The Swelling Interface Number as a Criterion for Prediction of Diffusional Solute Release Mechanisms in Swellable Polymers," *J. Polym. Sci., Polym. Phys.*, **21**, 983-997(1983).
- Brazel, C. S. and Peppas, N. A., "Mechanisms of Solute and Drug Transport in Relaxing, Swellable, Hydrophilic Glassy Polymers," *Polymer*, **40**(12), 3383-3398(1999).
- Lowman, A. M. and Peppas, N. A., in Mathiowitz, E.(Ed.), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol. 1, Wiley, New York, 397-418(1999).
- Siepmann, J., Kranz, H., Peppas, N. A. and Bodmeier, R., "Calculation of the Required Size and Shape of HPMC Matrices to Achieve Desired Drug Release Profiles," *Intern. J. Pharm.*, **201**(2), 151-164(2000).
- Brazel, C. S. and Peppas, N. A., "Dimensionless Analysis of Swelling of Hydrophilic Glassy Polymers with Subsequent Drug Release from Relaxing Structures," *Biomaterials*, **20**(8), 721-732(1999).
- Torres-Lugo, M. and Peppas, N. A., "Transmucosal Delivery Systems for Calcitonin: A Review," *Biomaterials*, **21**(12), 1191-1196(2000).
- Peppas, N. A. and Colombo, P., "Analysis of Drug Release Behavior from Swellable Polymer Carriers using the Dimensionality Index," *J. Controlled Release*, **45**(1), 35-40(1997).
- Narasimhan, B., Peppas, N. A. in Park, K. (Ed.), *Controlled Drug Delivery: Challenges and Strategies*, American Chemical Society, Washington DC, 529-557(1997).
- Brazel, C. S. and Peppas, N. A., "Modeling of Drug Release from Swellable Polymers," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **49**(1), 47-58(2000).

11. Enscoe, D. J., Hopfenberg, H. B. and Stannett, V. T., "Effect of Particle Size on the Mechanism Controlling n-Hexane Sorption in Glassy Polystyrene Microspheres," *Polymer*, **18**(8), 793-800(1977).
12. Hariharan, D. and Peppas, N. A., "Modelling of Water Transport in Ionic Hydrophilic Polymers," *J. Polym. Sci. Polym. Phys.*, **32**, 1093-1103(1994).
13. Morishita, M., Lowman, A. M., Takayama, K., Nagai, T. and Peppas, N. A., "Elucidation of the Mechanism of Incorporation of Insulin in Controlled Release Systems Based on Complexation Polymers," *J. Controlled Release*, **81**(1-2), 25-32(2002).
14. Peppas, N. A., Keys, K. B., Torres-Lugo, M. and Lowman, A. M., "Poly(ethylene glycol)-containing Hydrogels in Drug Delivery," *J. Controlled Release*, **62**(1-2), 81-87(1999).
15. Torres-Lugo, M. and Peppas, N. A., "Molecular Design and in vitro Studies of Novel pH-Sensitive Hydrogels for the Oral Delivery of Calcitonin," *Macromolecules*, **32**(20), 6646-6651(1999).
16. Lowman, A. M., Morishita, M., Kajita, M., Nagai, T. and Peppas, N. A., "Oral Delivery of Insulin using pH-Responsive Complexation Gels," *J. Pharm. Sci.*, **88**(9), 933-937(1999).
17. Lowman, A. M. and Peppas, N. A., "Solute Transport Analysis in pH-Responsive, Complexing Hydrogels of Poly(Methacrylic Acid-g-Ethylene Glycol)," *J. Biomat. Sci., Polym. Ed.*, **10**(9), 999-1009 (1999).
18. Peppas, N. A., Kim, B. S., Donini, C., Sipahigil, O. and Leobandung, W., in Barratt, G., Duchêne, D., Fattal, F. and Legendre, J. Y. (Eds.), *New Trends in Polymers for Oral and Parenteral Administration: From Design to Receptors*, Éditions de Santé, Paris, 32-41 (2001).
19. Brannon-Peppas, L. and Peppas, N. A., "Dynamic and Equilibrium Swelling Behavior of pH-Sensitive Hydrogels Containing 2-Hydroxyethyl Methacrylate," *Biomaterials*, **11**(9), 635-644(1990).
20. Brannon-Peppas, L. and Peppas, N. A., "Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers. IX. The Mechanisms of Drug Release from pH-Sensitive Swelling-Controlled Systems," *J. Controlled Release*, **8**(3), 267-274(1989).
21. Castillo, E. J., Koenig, J. L., Anderson, J. M., Kliment, C. K. and Lo, J., "Surface Analysis of Biomedical Polymers by Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infra-red," *Biomaterials*, **5**(4), 186-193(1984).
22. Kim, B. and Peppas, N. A., "Synthesis and Characterization of pH-Sensitive Glycopolymers for Oral Drug Delivery Systems," *J. Biomat. Sci., Polym. Ed.*, **13**(11), 1271-1281(2002).
23. Ritger, P. L. and Peppas, N. A., "A Simple Equation for Description of Solute Release. II. Fickian and Anomalous Release from Swellable Devices," *J. Controlled Release*, **5**(1), 37-42(1987).
24. Berens, A. R., Hopfenberg, H. B., "Diffusion and Relaxation in Glassy Polymer Powders: 2. Separation of Diffusion and Relaxation Parameters," *Polymer*, **19**(5), 489-496(1978).