

리포익산을 함유한 PNIPAM 하이드로젤의 제조

윤혜리 · 이종휘[†]

중앙대학교 화학신소재공학부

(2011년 12월 27일 접수, 2012년 2월 18일 수정, 2012년 2월 20일 채택)

Preparation of PNIPAM Hydrogel Containing Lipoic Acid

HyeRi Yoon and Jonghwi Lee[†]

Department of Chemical Engineering and Materials Science, Chung-Ang University,
221 Heukseok-Dong, Dongjak-Gu, Seoul 156-756, Korea

(Received December 27, 2011; Revised February 18, 2012; Accepted February 20, 2012)

초록: Poly(*N*-isopropylacrylamide)(PNIPAM)는 체온과 비슷한 온도에서 부피상 변화 혹은 온도 감응성 팽윤 거동의 특성을 보여 약물전달시스템에서 중요하게 연구되고 있다. 그러나 PNIPAM의 친수성 특징 때문에 소수성 약물을 그 네트워크 안에 고르게 넣기는 쉽지 않다. 항산화제인 알파 리포익산은 개환중합으로 고분자화(polylipoic acid, PLA) 될 수는 있으나, 분자량이 낮고 분해되기 쉬워 고분자 재료로 사용되기에는 어려움이 많다. 이러한 결점들을 극복하기 위해 소수성 활성성분인 알파 리포익산을 NIPAM과 반응시켜 안정적인 하이드로젤을 만들었다. 단순한 혼합과 가열에 의한 라디칼 반응으로 하이드로젤(PNIPAM/PLA)이 성공적으로 만들어졌고, 이를 DSC, FTIR, Raman spectroscopy를 통해서 확인하였다. PNIPAM/PLA는 온도 감응성 특성을 보여주며, 리포익산의 함량이 증가할수록 부피팽창 정도는 감소하였다. 이러한 하이드로젤을 사용하여 PNIPAM에 소수성 약물을 쉽게 담지할 수 있고 리포익산은 항산화제로 효과가 있어, 본 하이드로젤은 최종 약물전달체로서도 유용하다.

Abstract: Poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM) hydrogel has been studied as an important drug delivery system due to its volume transition or temperature-responsive swelling properties, whose phase separation temperature is similar to the body temperature. However, because of hydrophilic PNIPAM, hydrophobic drugs are difficult to be uniformly loaded in the networks. Antioxidant alpha-lipoic acid (LA) can be prepared as a polymer(polylipoic acid, PLA) by ring opening polymerization, which is hardly developed as a material due to its low molecular weight and easy depolymerization. To overcome this limitation, a hydrophobic active ingredient, LA was reacted with NIPAM into stable hydrogels. Simple thermal radical reaction successfully resulted in a hydrogel (PNIPAM/PLA), which was confirmed by DSC, FTIR, and Raman spectroscopy. The PNIPAM/PLA showed temperature-responsive properties, and their volume swelling decreased with an increase in lipoic acid content. These hydrogels can carry hydrophobic drugs with PNIPAM and the hydrogels could be useful as final drug delivery systems having lipoic acid as an antioxidant.

Keywords: alpha-lipoic acid, poly(*N*-isopropylacrylamide), hydrogel, temperature-responsive, drug delivery.

서 론

기능성 제제, 제약 기술과 생체장기 복원 개발 기술을 중요시 하는 생명공학분야(BT)와 이를 위한 스마트 고분자재료에 대한 관심은 전 세계적으로 높아지고 있다. 하이드로젤 고분자는 온도, 전기, 빛 등과 같은 물리적 자극과 용매, 이온 등과 같은 화학적 자극에 따른 가역적 부피변화 또는 졸-겔 변화에 의해 약물을 전달하는 기능이 있어, 생체재료 연구분야에서 큰 비중을 차지하고 있다.¹ 또한 온도감응성 고분자들은

온도에 따라 흥미로운 약물 방출 패턴을 보여 스마트 약물전달시스템에도 유용하다. 온도감응성 고분자는 크게 두 부류로 구분되는데, 한 부류는 온도 증가에 따라 젤의 팽윤이 증가하는 양성 온도감응도(positive thermosensitivity)를 나타내는 것이 있고, 다른 부류는 이와 반대로 온도증가에 따라 팽윤이 감소하는 음성 온도감응도(negative thermosensitivity)를 나타내는 것이다. 여기서 음성 온도감응도를 나타내는 하이드로젤의 경우는 온도가 올라감에 따라 젤의 수축에 의해 약물이 방출되고 온도가 내려감에 따라 젤이 팽윤됨으로써 약물이 방출되지 않는 지능형 온도감응성 약물전달계 형태를 나타내고 있다.^{2,4}

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: leex303@gmail.com

온도감응성 성격을 지닌 poly(*N*-isopropylacrylamide)(PNIPAM)는 친수성 그룹과 소수성 그룹을 동시에 지닌 하이드로젤 고분자로서 하한임계용액온도(lower critical solution temperature, LCST)가 존재하여 낮은 온도에서는 하이드로젤이 팽윤된 상태가 되고, 온도가 LCST 이상에서는 소수성 상호작용이 증가하여 상분리가 일어나 하이드로젤이 물을 배제하고 수축하게 된다. 특히 LCST가 체온과 유사한 32 °C에서 일어나는 독특한 성격을 가지고 있어 약물전달계(drug delivery system, DDS)와 화장품 분야에서 활발히 연구되고 있고, 현재 PNIPAM 하이드로젤에 소수성 항암제를 넣은 생체 고분자도 많이 연구되고, 그외 렌즈, 열응답성 나노복합재료 등의 연구도 꾸준히 지속되고 있다.⁵⁻¹²

두 개의 황을 함유하고, 오각형 고리구조를 가지고 있는 알파 리포익산(alpha-lipoic acid, LA)은 pH에 민감하고 낮은 환원 포텐셜을 가진 물질로서 약물 및 기타 활성성분으로 많이 사용되고 있다.¹³ 세 번째 탄소 원자에 카이랄 중심을 가지고 있어 광학 이성질체 특성을 보이지만, 자연계에서는 R 형태만을 가지고 있고, 일반적으로 bioadhesive한 disulfide(S-S) 결합은 불안정하여 열에 의해 쉽게 결합이 깨져 자유 라디칼을 형성한다. 유화성과 산성의 능력을 동시에 보유하고 있는 물질로서 모든 세포 내에서 생합성되지만 대개 순수한 리포익산으로 존재하지 않고 합동 효소로 존재한다. 알파 리포익산이 약물로서 능력을 가지고 있는 물질로 인식된 것은 20년 정도 되었고, 가장 주목을 받고 있는 약효는 산화방지제이다.^{14,15} 현재 시중 화장품 중에는 알파 리포익산의 사용으로 주름 개선과 미백 효과를 가지는 제품들이 제조되고 있다. 국외에서는 흔히 복용하는 비타민제로도 널리 제조되고 있으나, 국내에서는 아직 비타민C 같은 일반적인 산화방지제로 사용되지는 않고 있으며, 신경성 관절염, 대사증후군 등의 약으로 주로 이용되고 있다.

알파 리포익산은 개환중합을 통해 폴리리포익산이 될 수 있고, 이 고분자는 서서히 분해되어 알파 리포익산이 방출될 수 있어, 다양한 장기 방출형 화장품 제형이나 약물전달제형에 활용이 가능하다.¹⁶ 다만, 폴리리포익산은 높은 분자량을 얻기 어려우며, 분자량 분포도 넓고, 사슬 구조가 불안정하여 재료로서 활용할 수 있는 물성을 지니고 있지 않다. 따라서 이를 안정적인 하이드로젤 사슬 내에 포함시켜 리포익산의 장점을 활용하면서 안정적인 재료를 개발하고자 한다. 리포익산의 함량을 조절하여 하이드로젤의 소수성 조절도 가능할 것이며, bioadhesive한 특성도 기대해 볼 수 있다. 본 연구에서는 농도를 달리한 알파 리포익산이 가열에 의한 라디칼 반응을 통해 개환함으로써 NIPAM과 화학적 하이드로젤을 만든 후 순수 PNIPAM과 비교를 하여 외부자극에 대한 반응 팽윤도를 조사하였다. 아울러 이들의 중합 방법을 달리하여 하이드로젤의 내부 구조를 조절하고, 그 특성을 파악하여 보았다.

실 험

시약. *N*-이소프로필아크릴아마이드(NIPAM, 98.0%), *N,N'*-메틸렌비스아크릴아마이드(BAAM, 99.0%)는 Aldrich(미국)에서 구입하였고, 아조비스이소부틸로니트릴(AIBN)은 Junsei(일본)에서 구입하였다. 에탄올(HPLC, gradient grade ≥99.8%)은 Fluka(영국)에서 구입하였고, 증류수(HPLC grade)는 J.T. Baker(미국)에서 구입하였고, DL-리포익산(치옥트산, LA)은 Tokyo Kasei Kogyo(일본)에서 구입하였다.

하이드로젤(Poly(*N*-isopropylacrylamide))과 알파 리포익산의 하이드로젤 제조. 본 연구에서 하이드로젤을 만들기 위해 유리판과 실리콘을 이용해 몰드를 만들고, 고정시킨 몰드를 오븐에 넣고, 2시간 동안 80 °C의 온도 조건하에서 하이드로젤을 만들었다. 이들 반응은 밀폐된 환경에서 진행되었다. 공용매로 증류수와 에탄올(1:1 wt ratio)을 사용하였고, 단량체로 *N*-이소프로필아크릴아마이드와 가교제로는 BAAM, 개시제로는 AIBN을 사용하였다. 폴리리포익산(polylipoic acid, PLA)을 함유한 하이드로젤은 알파 리포익산을 NIPAM의 5, 10, 20, 30 wt%로 넣어 중합을 하여 하이드로젤을 형성하였다. 하이드로젤을 만든 후 에탄올에 1일, 증류수에 2일 동안 두어(500 mL, 12시간마다 교체) 반응을 하지 않은 단량체와 개시제를 제거하였다(Figure 1). 또한 중합 방법에 따른 특성을 비교하기 위해 두 가지 중합 방법으로 하이드로젤을 제조하였는데, 첫번째는 중합할 때 공용매에 알파 리포익산을 용해시킨 후 오븐에 넣고 반응을 가하는 방법(공중합 하이드로젤, copolymerized hydrogels)과 두번째는 미리 만들어 건조시킨 PNIPAM 안에 에탄올에 녹인 알파 리포익산을 넣고 오븐에서 반응을 가하는 방법(순차적으로 중합된 하이드로젤, stepwise polymerized hydrogels)으로 제조하였다.

분석. 알파 리포익산과 PNIPAM의 가교도를 확인하기 위해 fourier transform infrared(FTIR) spectrometer(Magna 750, 미국)를 사용하였다. 분석에 사용된 샘플은 KBr 펠렛으로 제조하였으며, 샘플은 32 scans을 하여 분석하였다. 제조된 하이드로젤 내 리포익산의 잔여량을 확인하기 위해 Ultraviolet-visible spectroscopy(UV-VIS, V-500, JASCO, 일본)를 사용하였다. 샘플은 340 nm의 흡수파장과 상온에서 측정하였다. 하이드로젤 내의 고분자 사슬에 대한 확인을 위해 사용한 라만 분광계(Raman spectrometer)로는 T64000(HORIBA, 프

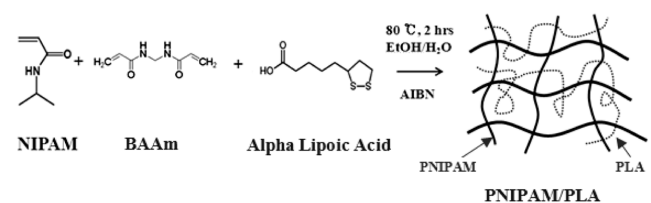


Figure 1. Synthesis of PNIPAM/PLA hydrogels.

량스)을 사용하였고, 시차 주사 열량계(differential scanning calorimeter, DSC)로는 DSC 2920(TA Instrument, Delaware, 미국)과 Jade DSC(Perkin Elmer, 스위스)를 사용하여 질소 기체 하에 측정이 이루어졌다. 분석에 사용된 샘플은 1분당 10 °C의 승온 속도로 최소 -50 °C에서 최대 250 °C까지 온도를 증가시키며 측정하였고, 유리전이온도(T_g) 분석을 위해 동일 속도로 냉각시킨 후 2차 승온까지 측정하였다. 또한 하이드로젤의 팽윤도를 측정하기 위해서 항온조(Eyela, NCB-1200)를 사용하여, 50 °C에서 5 °C까지 온도를 5 °C씩 낮춰가면서 무게를 측정하였으며, 각각의 온도에서 equilibration time으로 1시간씩을 두었다. 하이드로젤을 꺼낸 후 여분의 수분은 여과지를 이용하여 제거한 후 무게를 측정하였다. 또한 제조된 하이드로젤 내 리포익산의 잔여량을 확인하기 위해 에탄올 7 mL에 하이드로젤을 넣은 후 시간에 따라 그 에탄올 용액을 UV-Vis를 이용하여 알파 리포익산이 가지고 있는 disulfide 결합 흡수파장 영역인 340 nm에서 측정하였다. 아래의 식을 이용하여 제조된 하이드로젤 내 리포익산의 잔여량을 계산하였다.

$$\text{Amount of residual lipoic acid (ARL)} = \frac{M_{\text{initial}} - M}{M_{\text{initial}}}$$

여기서 M_{initial} 은 중합시 넣어준 알파 리포익산의 몰농도이고, M 은 반응하지 않고 에탄올 용액으로 녹아 나온 알파 리포익산의 몰농도이다.

결과 및 토론

가교된 하이드로젤 제조와 알파 리포익산의 함유율. 알파 리포익산의 개환에 따른 고분자화에 대한 연구 논문에서¹⁶ 리포익산의 녹는점인 63 °C 이상에서 60%의 상대적으로 높은 개환율이 발생하였으며, 개환된 리포익산들은 대부분 disulfide 고분자로 변하고, 개환율이 커질수록 고분자화되는 양이 많아진다는 것이 보고된 바 있다. 본 실험에서는 그와 동일한 중합 조건에서 알파 리포익산과 PNIPAM을 같이 중합하여 하이드로젤을 제조하였다(Figure 1). 그들의 명칭과 최종 하이드로젤 안에 남아있는 리포익산의 잔여량(ARL, amount of residual lipoic acid)은 Table 1에 나타내었다. 여기서 리포익산의 잔여량이란 주로 공유결합되어 하이드로젤을 형성하고 있는 리포익산의 양을 말하는 것으로 ARL이 많을수록 중합에 참여한 리포익산의 양이 많다는 것을 나타낸다.

시간에 따른 리포익산의 방출을 측정하여 얻은 ARL 값은 Table 1에서 확인할 수 있듯이 시간에 따른 변화가 크지 않았으며, 따라서 측정 시 확산 과정에 대한 의존도는 크지 않은 것으로 사료된다. 따라서 하이드로젤 사슬에 공유결합이나 물리적으로 젤이 일단 형성된 리포익산은 9일 정도의 기간에는 거의 방출될 수 없고, 이는 안정적인 사슬이 형성되었음을 의

Table 1. Amounts of Residual Lipoic Acid of Copolymerized Hydrogels and Stepwise Polymerized Hydrogels

Hydrogels	Designations	ALA Content (wt%)	ALA Measurement time (days) after immersing	ARL (%)
Copolymerized hydrogels	PNIPAM/PLA5	5	NA	NA
			0	100
	PNIPAM/PLA10	10	3	99
			6	99
			9	100
	PNIPAM/PLA20	20	0	99
			3	98
			6	98
	PNIPAM/PLA30	30	9	98
			3	97
			6	96
				9
0				0
33				33

미한다. 반면, 하이드로젤 사슬에 참여하지 못한 리포익산은 쉽게 방출되는 것을 알 수 있다. 따라서 개환중합은 가능하나 재료로서 사용되기에는 분자량이 낮고, 그 분포도 상대적으로 넓은 폴리리포익산 대신 NIPAM 단량체와의 공중합을 통해 성공적으로 충분한 물성을 지녀 free standing이 가능한 하이드로젤을 얻을 수 있었다.

가교된 하이드로젤인 PNIPAM/PLA의 경우는 최소 96% 이상의 알파 리포익산이 중합에 참여하였음을 확인할 수 있었다. 그에 반해 순차적으로 중합한 하이드로젤인 PNIPAM+PLA의 경우는 대부분의(약 2/3) 알파 리포익산이 반응을 하지 않고 검출되어 나왔음을 확인하였다(Table 1). 따라서 NIPAM의 라디칼 중합이 리포익산의 개환중합에 영향을 끼치는 것으로 판단되며, PNIPAM/PLA의 경우 두 단량체가 공중합될 가능성이 크다. NIPAM과 공중합된 리포익산의 경우 자유로운 리포익산 분자로 분해되기 어려우나, 폴리리포익산으로 형성된 경우는 depolymerization 과정을 통해 자유로운 리포익산으로 분해되어 ARL 측정에서 검출될 수 있을 것으로 판단된다. 개환중합에 의한 폴리리포익산의 경우 분자량 분포를 줄이고 높은 분자량을 가지는 고분자를 얻기가 어려운 것으로 보고된 바 있다.¹⁶

다양한 중합 조건에 따른 특성. 가교된 하이드로젤 안에 고분자 사슬이 어떤 형태로 얽혀있는지에 대한 확인을 위해 Raman spectrum과 DSC 분석을 하였다. 첫 번째로는 Raman spectrum을 통해 기존 문헌에서 확인한^{6,16} 570 cm⁻¹ 영역에서 PLA의 S-S 피크가 PNIPAM/PLA에서도 관찰된 것으로 보아 리포익산의 중합이 성공적으로 이루어졌음을 확인할 수 있었다(Figure 2). 이 결과와 Table 1에서의 결과를 통해 PNIPAM 고분자 사슬과 알파 리포익산의 고분자 사슬이 공중합체 형태로도 존재하고, 단일중합체 형태로도 존재하는 것으로 추측할 수 있다.

두 번째로는 DSC를 이용하여 T_g를 비교하였는데, 알파 리포익산의 양이 증가할수록 T_g 값은 감소하는 것을 확인할 수 있었다(Figure 3). 168 °C에서 PNIPAM의 T_g와 55-70 °C에서

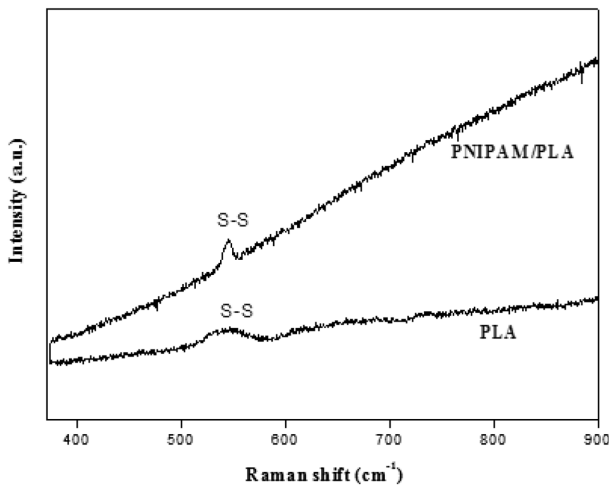


Figure 2. Raman spectra of PLA and PNIPAM/PLA10 hydrogels.

PLA의 T_g를 확인할 수 있는데, PNIPAM/PLA5와 PNIPAM/PLA10의 경우는 저분자인 알파 리포익산의 양이 상대적으로 적어 하나의 T_g가 나타났는데, 이는 PNIPAM 고분자 사슬과 리포익산의 고분자 사슬이 단일상으로 존재하고 있는 것으로 생각되며, 그와 달리 PNIPAM/PLA20, PNIPAM/PLA30은 중합에 참여한 리포익산의 양이 많아 두 개의 상(phase)이 존재하여 T_g 값이 2개로 나타난 것으로 추측되어진다.

알파 리포익산과 PNIPAM을 중합하는 방법에 따라 제조된 하이드로젤 안에 고분자 상이 어떠한지 DSC를 이용하여 확인해 보았다(Figure 4). 그 결과 Figure 3에서 보여주는 결과와 마찬가지로 알파 리포익산의 양이 많아질수록 PNIPAM/PLA와 PNIPAM+PLA 하이드로젤의 PNIPAM 부분 T_g가 낮아졌고, 반면 PLA의 T_g는 PNIPAM 함량이 증가함에 따라 증가하였다. PNIPAM/PLA10과 PNIPAM+PLA10의 경우는 PNIPAM T_g가 비슷한 영역에서 나타났는데, 리포익산의 함량이 낮아 생긴 결과로 보인다. PNIPAM+PLA30의 경우는 PNIPAM/PLA30의 경우와는 달리 뚜렷한 PLA의 T_g가 없는 것은 리포익산의 함량이 낮아 생긴 결과로 판단된다. 왜냐하면 ARL 측정에 따르면 약 10 wt%의 리포익산이 실제 PNIPAM+PLA30 내에 IP를 구성하고 있기 때문이다. 그에 반해 PNIPAM/PLA30은 두 개의 T_g가 나타나는 것으로 보아 PNIPAM 고분자 사슬에 알파 리포익산의 사슬이 상당량 공존하고, 확인한 두 개의 상으로 분리된 고분자 네트워크가 존재하는 것으로 추측되어진다.

PNIPAM과 알파 리포익산의 가교를 FTIR로 확인해 보았다(Figure 5). PNIPAM 고분자 네트워크 안에 알파 리포익산이 존재한다는 것을 나타내는 NIPAM의 C=O, -NH와 함께 알파 리포익산 -COOH의 carbonyl(1730 cm⁻¹) 부분에서 흡수

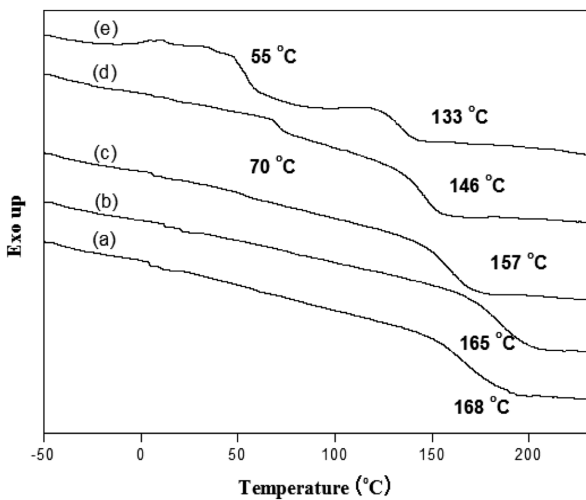


Figure 3. DSC thermograms of PNIPAM and PNIPAM/PLA hydrogels: (a) PNIPAM; (b) PNIPAM/PLA5; (c) PNIPAM/PLA10; (d) PNIPAM/PLA20; (e) PNIPAM/PLA30.

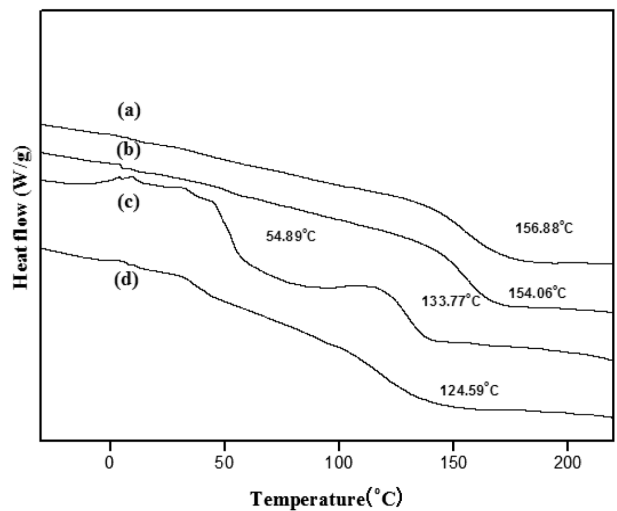


Figure 4. DSC thermograms of PNIPAM+PLA and PNIPAM/PLA hydrogels: (a) PNIPAM/PLA10; (b) PNIPAM+PLA10; (c) PNIPAM/PLA30; (d) PNIPAM+PLA30.

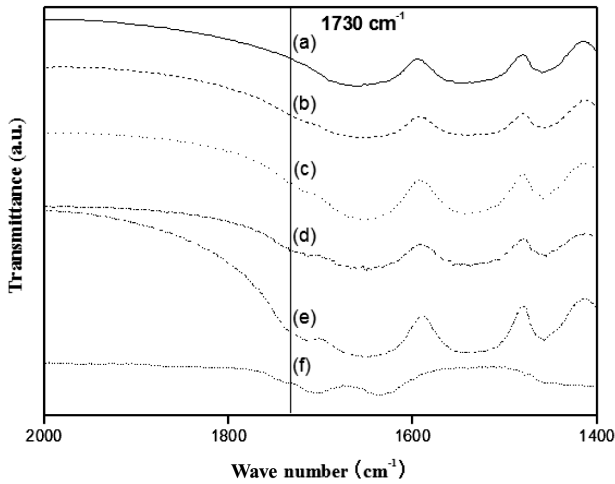


Figure 5. FTIR spectra showing the existence of LA: (a) PNIPAM, (b) PNIPAM/PLA5; (c) PNIPAM/PLA10; (d) PNIPAM/PLA20; (e) PNIPAM/PLA30; (f) PLA.

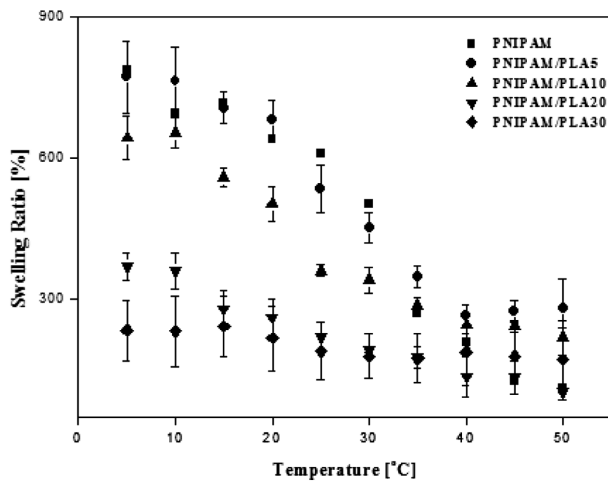


Figure 6. Swelling ratios of PNIPAM/PLA hydrogels as a function of temperature.

피크가 나타났으며 알파 리포익산의 양이 증가할수록 이 흡수 정도가 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 amide I($\sim 1649\text{ cm}^{-1}$) C-H stretching과 amide II($\sim 1546\text{ cm}^{-1}$) C=O stretching의 흡수 피크로 PNIPAM의 중합을 확인할 수 있었다.

리포익산의 함량에 따른 팽윤도의 변화. 기존 문헌에 많이 알려진 PNIPAM과 비교하여 제조된 하이드로젤 내 알파 리포익산의 함량에 따른 평형 팽윤도를 측정하였다(Figure 6). 30도 전후에 관찰되는 온도 감응성 부피 변화를 거의 모든 하이드로젤 샘플에서 관찰할 수 있었다. 그 전이 온도는 알파 리포익산의 함량과 거의 무관하게 관찰되었다. 팽윤도 값은 리포익산의 함량에 매우 민감했는데, 측정 결과 알파 리포익산과 가교된 PNIPAM 하이드로젤의 경우 PNIPAM보다 더

소수성이 강하여 팽윤도가 감소하는 것을 확인할 수 있다. Figure 6에서 볼 수 있듯이, 알파 리포익산의 양이 증가할수록 팽윤도는 감소하는 것을 확인할 수 있었고, 또한 전이온도 전후의 팽윤도 차이, 즉 water recovery도 알파 리포익산의 함량이 증가할수록 감소하였다. 리포익산 함량이 30 wt% 이상인 경우에는 온도 감응성 부피 변화를 거의 관찰하기 어려울 수 있음을 확인할 수 있다.

이렇게 제조된 하이드로젤은 리포익산의 함량에 따라 그 소수성을 조절할 수 있어 약물의 담지 및 그 방출을 조절할 수 있을 것으로 기대된다. Sulfide와 disulfide기를 가지는 고분자들은 bioadhesive한 특성이 있어 다양한 고분자들이 Thiomers[®]란 계열로 상업화되어 있다. 유사한 구조를 가지는 리포익산의 disulfide기는 bioadhesive한 특성도 기대할 수 있어, 흥미로운 생체재료로서 사용될 수 있을 것이다. 아울러, 하이드로젤 내의 리포익산은 장기적으로 단량체 LA로 서서히 방출될 가능성이 있어 리포익산의 약물로서의 활성을 장기적으로 기대할 수 있는 약물전달체로도 활용이 가능할 것으로 판단된다.

결론

본 연구에서는 약물로서의 활성을 가지는 알파 리포익산을 하이드로젤 재료로 사용하려는 시도로 NIPAM 단량체와의 공중합을 통해 안정적인 하이드로젤을 제조하였다. 폴리리포익산의 단점을 보완한 충분한 물성을 지닌 하이드로젤이 얻어졌으며, 9일까지 리포익산이 분해 방출되지 않는, 안정적인 하이드로젤을 얻을 수 있었다. 열분석 결과는 알파 리포익산의 함량이 증가하면 리포익산과 NIPAM이 각각의 상을 형성함을 알 수 있었다. 알파 리포익산의 첨가는 NIPAM의 가교 후 알파 리포익산이 개환중합되는 것보다 NIPAM과 동시에 라디칼 반응이 진행되는 경우 더 높은 수율이 얻어졌다. 가교된 하이드로젤의 팽윤도를 측정한 결과 알파 리포익산의 양이 증가할수록 팽윤도가 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 본 재료는 소수성을 조절할 수 있는 새로운 온도감응성 고분자 소재일 뿐만 아니라, 리포익산의 항산화성과 mucoadhesive 특성을 동시에 기대해 볼 수 있을 것이다.

감사의 글: 본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호 : A103017).

참고 문헌

1. Y.-H. Kim, I. C. Kwon, and S. Y. Jeong, *Polymer Science and Technology*, **5**, 544 (1994).
2. C. Sayil and O. Okay, *Polym. Bull.*, **48**, 499 (2002).
3. H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, and S. W. Kim, *Macromolecules*, **26**, 2496 (1993).

4. J. Ma, Y. Xu, B. Fan, and B. Liang, *Eur. Polym. J.*, **43**, 2221 (2007).
5. Y. H. Bae, T. Okano, and S. W. Kim, *Pharm. Res.*, **8**, 531 (1991).
6. X. Xia, Z. Hu, and M. Marquez, *J. Control. Release*, **103**, 21 (2005).
7. B. C. Shin, M. S. Jhon, H. B. Lee, and S. H. Yuk, *Eur. Polym. J.*, **34**, 1675 (1998).
8. J. Gu, F. Xia, Y. Wu, X. Qu, Z. Yang, and L. Jiang, *J. Control. Release*, **117**, 396 (2007).
9. H. Kasgoz, A. Durmus, and A. Kasgoz, *Polym. Adv. Technol.*, **19**, 213 (2008).
10. Y. S. Park, H. D. Han, S. U. Hong, S. S. Kim, and B. C. Shin, *Polymer(Korea)*, **28**, 59 (2004).
11. M. K. Kang and J. C. Kim, *Polymer(Korea)*, **34**, 79 (2010).
12. H. C. Noh, C. W. Lee, S. Y. Park, and K. S. Yoon, *Polymer(Korea)*, **34**, 166 (2010).
13. G. P. Biewenga, G. R. M. M. Haenen, and A. Bast, *Lipoic Acid in Health and Disease*, Marcel Dekker, New York, 1997.
14. S. Roy and L. Parker, *Biofactors*, **8**, 17 (1998).
15. R. H. Bisby, S. A. Johnson, and A. W. Parker, *Biol. Med.*, **20**, 411 (1996).
16. C. H. Park, A. R. Kim, H. L. Yun, and J. Lee, *Polymer(Korea)*, **30**, 357 (2006).