

핵자기공명 현미영상법을 이용한 약물전달체계의 비파괴연구

이동훈·고락길·육순홍*·김영백**

= Abstract =

Noninvasive study of Drug Delivery Systems using Nuclear Magnetic Resonance Microimaging

D.H. Lee, R.K. Ko, S.H. Yuk*, Y.B. Kim**

pH sensitive polymers have long been utilized as one important type among many interesting drug delivery systems. This is due to the reason of different pH environments in human organs, which requires different pH control mechanism depending upon the organs. In the present study the pH sensitivity was investigated for both pH sensitive and pH insensitive biopolymers using the diffusion effect along with the swelling effect. NMR microscopy was performed along with optical microscopy. For the analysis of diffusion effect, NMR Microscopy was performed to measure diffusion coefficients for various liquids such as distilled water, acetone and DMSO(dimethyl sulfoxide). Also, this technique is expected to contribute to the studies for many pH drug delivery systems.

Key words : Drug Delivery Systems, NMR Microimaging, Noninvasiveness, pH sensitivity, Diffusion, Swelling

서 론

적당한 투여경로 및 제형을 통하여 약물을 인체내부의 표적부위에 전달하는데 있어서 최대의 치료 효과를 얻기 위하여 다양한 약물전달체계가 개발되고 있다[1,2]. 이러한 약물전달체계에서는 제형 또는 약물 자체가 외부의 물리화학적 자극에 대해 반응하여 일정량의 약물을 방출하는 것이 매우 중요하다. 따라서, 이때 예상되는 제형의 변화 및 제형 내에서의 약물의 상태 변화 등에 대한 비파괴적인 시각화[3]와 더불어 물리화학적 외부자극에 대한 반응의 분석 등은 큰 중요성을 가진다. 특히, pH 값의 변화에 민감한 약물전달체계의 경우 pH 변화에 따라서 약물의 유출 상태를 조절해야 하기 때문에 이에 따른 확산효과의 변화는 매우 클 것으로 예상된다.

핵자기공명현미영상법에서는 다양한 고분자시료 내부

의 물리화학적 상태에 대한 비파괴적인 시각화가 가능하며 특히, 확산효과에 대한 정량적인 분석 또한 가능하다. 따라서, 본 연구에서는 핵자기공명현미영상법을 이용하여 pH 값에 민감한 약물전달체계와 민감하지 않은 고분자시료에 대해서 외부용액의 pH 변화에 따른 시료의 기하학적인 형태의 변화인 팽윤효과에 대한 관측 및 시료 내 수소분자의 확산계수 변화 측정을 시도하였다. 즉, 핵자기공명 현미영상법의 비파괴성과 확산효과 선택성 등을 이용하여 이러한 특성의 약물전달체계에 대한 비파괴적인 분석에의 응용가능성을 보이고자 하였다.

확산계수를 측정할 때, 일반적으로 3차원인 서로 직교하는 세 축 방향으로의 경사자기장 이외에 또 다른 경사 자기장을 변화 시켜가면서 확산효과를 얻고 이로부터 확산계수를 구하게 된다. 본 연구에서는 세 축 방향으로만 경사자기장을 가하여 확산효과를 얻어내는 방법을 통하여

배재대학교 물리학과

Department of Physics, Pai Chai University

*한국화학연구소 생체고분자실

*Biomaterials Division, KRICT, Taejon

**배재대학교 고분자 재료공학과

**Department of Polymer Engineering

이 논문은 1996년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음

통신저자 : 이동훈, (302-735) 대전광역시 서구 도마2동 439-6 배재대학교 물리학과, Tel. (042)520-5609, Fax. (042)533-7354

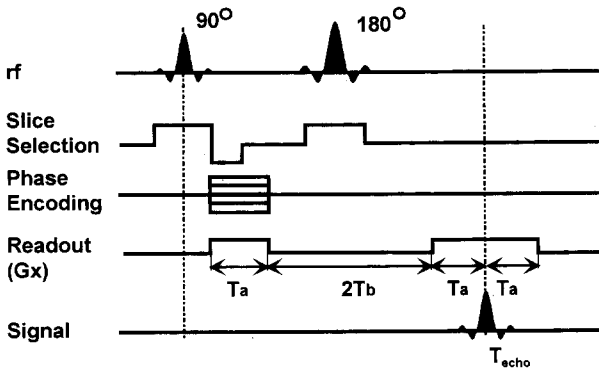


그림 1. 확산계수를 측정하기 위한 스핀에코펄스방법
Fig. 1. Spin-echo pulse sequence performed to measure diffusion coefficients

생체고분자의 확산계수를 측정하였다.

확산계수의 측정을 위해서 본 연구에서는 스핀에코펄스 방법[4](spin echo pulse sequence)을 이용하였다. 그림 1의 스핀에코방법에서 에코시간(echo time) $T_{echo} = 2(T_a + T_b)$ 를 이루는 T_a 가 T_b 에 비해 매우 작은 경우, 영상 획득시에 신호세기의 감소로 나타나는 확산 효과를 분석한다. 이때, 에코시간 T_{echo} 는 처음의 rf 펄스가 가해진 직후부터 에코신호를 획득할 때까지의 시간으로서, 작은 시료 안에서 가로폴립시간(transverse relaxation time)인 T_2 의 변화가 영상의 명암(contrast)을 향상시키는데 이용될 수 있다. 영상두께는 화소의 크기에 비해서 수 배 이상 크기 때문에, 이차원 영상평면의 두께방향으로의 확산은 무시할 수 있다. 위상기록방향의 경우, 짧은 시간 T_a 동안에만 경사자기장이 가해져 생긴 위상을 그대로 유지하기 때문에 위상기록방향의 확산도 무시할 수 있게 된다 [5]. 시간 T_a 이후에 이 스핀들은 위치 x_1 에 따라 기록된 위상이 될 것이며, 이러한 위상은 다음에 기술되는 식(1)로 결정된다.

$$\exp\{i\gamma G_x T_a x_1\} \quad (1)$$

또한, 에코시간 T_{echo} 이후 스핀의 위치가 x_2 로 변하게 되면 스핀들의 위상은 다음과 같이 변할 것이다.

$$\exp\{i\gamma G_x T_a (x_2 - x_1)\} \quad (2)$$

여기서 γ 는 자기회전비율이고, x_1 은 T_a 이후의 스핀들의 위치이고, x_2 는 T_{echo} 에서 스핀들의 위치이다. x_1 위치의 위상이 180도 만큼 바뀐 것은 스핀에코방법에서 90도 펄스 이후 가해지는 180도 펄스 때문이다. 식에서 볼 수 있듯이 스핀의 움직임이 없는 경우, 각각의 스핀에 대해 표시된 위상의 변화는 없을 것이다. 그러나, 단일 스핀의 움직임이 있다면, 식(2)에서 위치 항은 소거되지 않고,

위상 항인 식(2)는 위치의 변화에 의존적이게 된다. 이러한 위상의 변화는 신호의 세기에 영향을 주게된다. 식(2)를 확산이 있는 경우를 고려해 지수함수를 전개하여 다시 정리하면 다음 식과 같다.

$$\exp\{i\gamma G_x T_a (x_2 - x_1)\} = 1 + i\gamma G_x T_a (x_2 - x_1) - (1/2)\gamma^2 G_x^2 T_a^2 (x_2 - x_1)^2 + \dots \quad (3)$$

여기서, 전개식의 둘째항인 $(x_2 - x_1)$ 의 기대값은 0이므로 둘째항은 무시할 수 있다. 이때, 전개식에서 둘째항을 무시하고 지수함수 형태로 다시 바꾸면, 식(3)은 $\exp\{-\gamma^2 G_x^2 T_a^2 D T_{echo}\}$ 로 표시될 수 있을 것이다. 여기서, 지수함수 기대값 $\langle (x_2 - x_1)^2 \rangle = 2DT_{echo}$ 로 정의하며, D는 확산계수이다[6]. δx 는 획득한 영상내 화소의 크기이다. T_a 동안 한 화소(pixel)에 가해지는 자기장은 최소 π 만큼의 위상 변화를 주어야 하므로 $\gamma G T_a \delta x = \pi$ 인 것을 알 수 있다. 그리고, T_2 이완의 효과를 고려한다면 영상의 세기는 다음과 같은 비례 관계에 있게 된다.

$$I \propto \rho(\text{voxel}) \exp\{-t_{echo}(1/T_2 + \pi^2 D / (\delta x)^2)\} \quad (4)$$

여기서 ρ 는 스핀밀도로서 단위 부피당 스핀의 개수를 의미하며 voxel은 영상의 화소(pixel)와 영상의 두께로 이루어진 부피이다. 영상두께가 영상시야(FOV)의 변화에 따라 불변인 경우, 획득된 영상의 신호세기는 화소의 면적의 변화에 비례하며, 더불어 확산효과로 인한 변화가 발생될 것이다. 이때, 확산효과 만에 관심이 있는 경우 화소의 단위면적당 신호의 세기 변화를 이용하면, 스핀감소로 인한 신호 감소효과를 피할 수 있다. 실험적으로는 영상내의 화소크기 $(\delta x)^2$ 를 변화시켜 신호세기의 변화를 얻는다. 경사자기장의 세기 G와 T_a 의 곱을 변화시킴으로써 화소의 크기 δx 의 변화를 유발시키게 되는데, 본 연구에서는 일정한 matrix 크기 내에서 T_a 를 일정하게 유지시키고, 경사자기장 G를 변화시켜 영상시야(FOV)의 변화를 유발시켰다. 동일한 TR, TE 하에서 가로폴립시간 T_2 이완 효과는 일정하므로 확산효과만의 고려가 가능하게 된다. 최종적으로 획득되는 영상내의 신호의 세기는 식(4)에 의해서 결정된다. 여기서 이후 화소의 단위부피당 신호의 세기 (I/voxel) 를 S로 표시하자. 양변에 로그를 취하여 $\ln(S)$ 와 $1/(\delta x)^2$ 사이의 선형적인 관계를 얻고, 그 기울기는 $\pi^2 D T_{echo}$ 로 나타내게 되므로 확산계수 D를 구할 수 있다.

실험 방법

실험에 사용된 시료 중 pH에 민감한 고분자(AA시료)는 지름 6.5mm인 구형이며 2wt% sodium alginate 수용액과 2wt% polyacrylic acid 수용액을 필요한 양 만큼

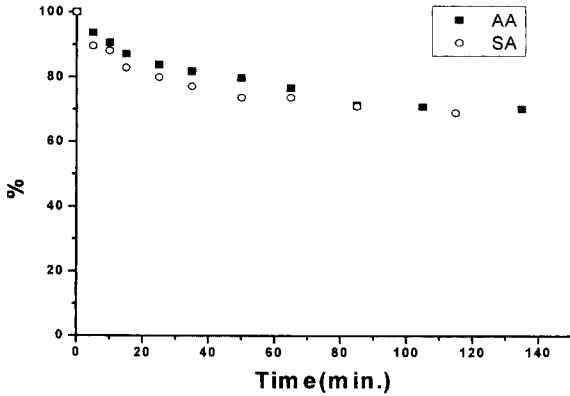


그림 2. 광학영상으로 부터 얻어진 시간경과에 따른 pH에 민감한 SA시료와 pH에 민감하지 않은 AA시료의 부피변화
 Fig. 2. Time dependent volume changes detected from the optical images obtained for both the pH sensitive SA specimen and pH insensitive AA specimen

혼합하여 5wt% CaCl₂에 함침시켜 제작됐다. 이때 sodium alginate는 calcium alginate로 변하여 고분자 network를 지지하는 지지체를 형성하고, polyacrylic acid는 semi-IPN(interpenetrating networks)로 변하여 주위 pH 변화에 따라 팽윤변화의 민감성을 증가시키는 역할을 한다. SA시료의 경우, sodium alginate로만 이루어져 있다. pH에 민감한 시료인 AA의 경우, sodium alginate와 polyacrylic acid의 semi-IPN으로 이루어져 있으며, pH가 4 이하의 산성용액 내에서는 polyacrylic acid에 수소가 결합되어 시료 전체의 함수율이 감소된다. 반면에 pH가 7인 중성용액에서는 polyacrylic acid가 이온화 되어 수소의 분리를 유발하며 팽윤할 만하게 함수율이 증가하게 된다.

제조된 구형의 고분자를 내경이 7mm의 pH 교환기에 부착된 시료고정기에 고분자 시료와 증류수를 함께 넣고, 영상 획득 조건을 맞추었다. 그후 pH 교환기를 이용하여 고분자 물질 주위의 pH 값을 pH2와 pH7로 변화를 주어 핵자기공명 현미영상을 획득했다. 아울러, 광학현미경을 이용하여 획득된 영상을 영상분석기에서 분석하여 구형 시료에 대한 부피의 시간적인 변화를 측정하였다.

2T 핵자기공명영상기에서 일반적인 스핀에코펄스방법 (spin echo pulse sequence)을 이용하여 matrix 크기가 128×128인 종단영상(axial image)을 얻었다. 영상의 실제 크기인 영상시야(field of view-FOV)를 12mm에서 30mm까지 변화시켜서 화소크기 변화에 따른 확산효과를 관측하였다. 반복시간(TR:repetition time)/에코시간(TE: echo time)=2000/60ms, 영상두께(slice thickness)=1mm, 시료주위의 온도는 17.5℃의 조건으로 실험하였다. 고분자 시료에 대한 확산계수 측정과 더불어 100% 증류수와 아세톤, 그리고 DMSO(dimethyl sulfoxide)에 대해

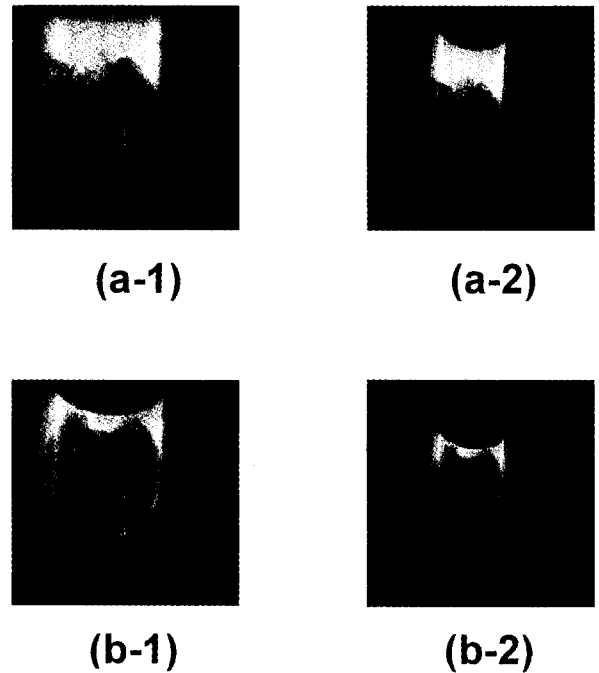


그림 3. pH7 버퍼 용액내의 고분자 (a-1) 12mm 영상, (a-2) 20mm 영상
 pH2 버퍼 용액내의 고분자 (b-1) 12mm 영상, (b-2) 20mm 영상
 Fig. 3. Polymer in pH7 buffer solution (a-1) FOV of 12mm, (a-2) FOV of 20mm
 Polymer in pH2 buffer solution (b-1) FOV of 12mm, (b-2) FOV of 20mm

서도 실험을 수행했다. 이는 본 연구에서 이용된 실험기법의 적절성을 알아 보기 위함이었다. 세 가지 시료들을 내경이 2.4mm인 유리관에 넣고 하나로 묶어서 rf-탐침에 위치시켰다. 영상획득 조건은 2T 핵자기공명 영상기에서 spin echo sequence를 이용하여 영상시야를 8mm에서 50mm까지 변화시키면서 256×256의 종단영상을 획득했다. 이때 TR/TE=600/60ms, 영상두께=3mm 이었다.

획득한 영상에서 같은 위치의 일정한 영역에 대한 신호의 세기를 측정하고, 영상 신호가 없는 영역에서의 주위 신호(background signal)를 제거하여 순수한 영상 신호 값을 얻었다. 이것을 틀맞춤(normalization)시켜 상대적인 신호의 세기를 얻었다. 이 데이터를 이용하여, 서론에서 언급한대로 로그를 취한 그래프를 그리고 선형맞춤(linear fitting)을 하여 선형적인 관계의 기울기를 구하고 각각의 확산계수를 측정하였다. 100% 증류수, 아세톤과 DMSO의 확산계수의 측정에 있어서는 이미 연구된 실험결과와 비교하였다. 또한 실험의 특수성을 고려하여 다음과 같이 고주파탐침(rf probe) 및 경사자기장코일을

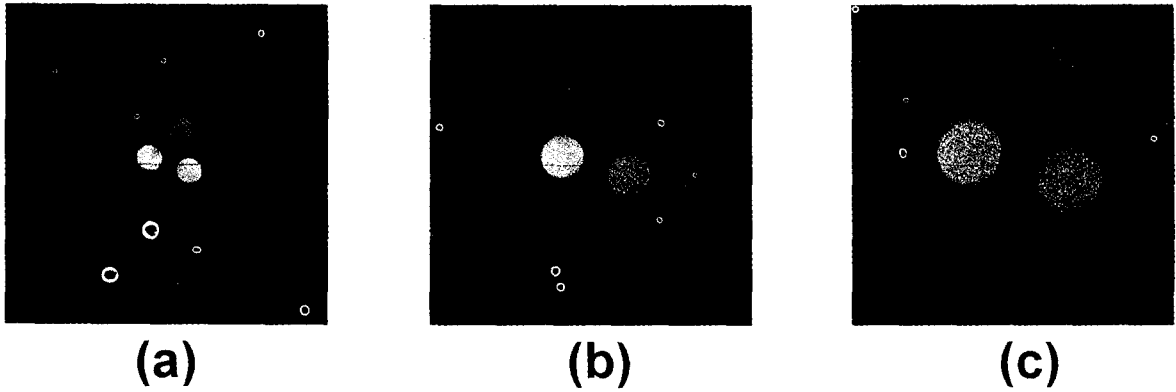


그림 4. 증류수, 아세톤, DMSO 등 세 가지 액체 시료에 대한 2차원 영상. 영상의 시야는 각각 (a) 30mm, (b) 18mm, (c) 12mm
 Fig. 4. 2D images for the three liquids such as distilled water, acetone and DMSO. FOV(field of view) of (a) 30mm, (b) 18mm, (c) 12mm

실험목적에 적합하도록 제작하였다.

1. RF(radio frequency) 탐침의 제작

확산의 효과를 얻기 위해서는 일반적으로 고해상도의 영상을 획득하여야 하므로 작은 영상시야(field of view)를 요구하게 된다. 이를 위하여, 작은 시료의 크기에 적합한 핵자기공명 현미영상용 고주파탐침을 제작했다. 핵자기공명 현미영상법에서 쓰이는 탐침은 안테나와 같아서 탐침에서 멀리 떨어진 위치로부터의 신호는 가까운 경우보다 미약하게 되고 그 만큼 감도도 떨어지게 된다. 매우 작은 시료에 대한 영상획득을 위해서 시료의 기하학적 크기보다 훨씬 더 큰 탐침을 쓰게되면, 관심 있는 부위에서 발생하는 신호는 그 만큼 약해지므로 이때 획득된 영상으로부터 얻게되는 정보도 감소하게 된다. 따라서, 강한 신호를 얻으려면 시료에 직접적으로 가까이 할 수 있으면서 탐침이 제어할 공간과 시료(혹은 시료의 관심 있는 부위)의 크기와 비슷해야(즉, 탐침의 filling factor를 높여야함) 한다[7,8].

탐침의 형태는 saddle 코일[9]이나 Alderman-Grant 코일[10]등과 같은 어떤 다른 형태의 코일들 보다 더 나은 감도를 갖는 솔레노이드 코일형으로 제작했다. 또한 탐침의 기본적인 공진회로는 그대로 두고, 시료의 다양한 크기에 맞게 코일 부분만을 교체할 수 있게 했다. 그리고 탐침의 모든 부분을 구리판으로 둘러싸인 아크릴 상자에 넣어 차폐(shielding)시킴으로써 불필요한 간섭을 최소화 했다. 이 탐침의 품질인자(quality factor 혹은 Q값)는 시료가 탐침내에 있을 때 75이고 탐침이 비어있을 때 78 이었다.

2. 고경사자기장코일의 제작

핵자기공명 현미영상법에서는 영상의 위치적 정보를 얻기 위해서 고주파탐침(rf-probe)에 의한 영상영역 내에서

선형적인 경사자기장을 발생시키는 경사자기장코일이 필요하게 된다. 실험 시에 1cm³ 정도의 작은 시료를 영상화 해야 하므로 높은 경사자기장을 발생시키는 경사자기장 코일을 이용해야 했다. 이를 위하여, 내경이 6cm인 원통에 개량된 Golay 형[11]의 핵자기공명 현미영상용 고경사자기장코일을 다음과 같은 점들을 고려하여 설계 및 제작했다. 첫째, 선형적인 경사자기장을 유지해야 한다. 둘째, 영상획득시에 이루어질 시료에 대한 다양한 제어를 위하여 개폐구를 설치한다. 셋째, 앞에서 제작된 고주파 탐침이 경사자기장코일 내부에 위치하고 경사자장 발생시 유동을 최소화 한다.

결 과

광학현미경을 통해서 획득된 구형의 영상으로부터 시간경과에 따른 부피의 변화를 관측하였다. SA시료와 AA시료를 pH2 용액에 넣고 시간이 경과 함에 따라 측정된 부피의 변화는 그림2에서와 같다. 두 가지 시료 모두 강산성용액에서 부피의 감소가 관측되는데, 팽윤효과에 의한 부피의 변화 측정만으로 pH의 민감성이 현저하게 다를 것이 예상되는 두 시료 간의 차이는 크지 않으며 거의 동일한 양상을 갖는다. 따라서, 팽윤효과에 의한 부피변화를 통한 pH의 민감성을 관측하기는 쉽지 않음을 알 수 있다.

약물전달체계의 제형에 중요한 재료가 되는 pH에 민감한 생체고분자에 대한 pH 민감성의 분석을 위해서 시료의 자기확산계수의 변화를 측정했다. 이때, 자기확산계수를 측정하기 위해서 핵자기공명 현미영상법이 이용되었다. 그림3은 각각 pH7과 pH2 버퍼용액(buffer solution)에서 영상시야(FOV) 12mm, 20mm를 갖는 고분자 시료로부터 얻은 영상이다. 획득된 영상들은 확산효과가 가중된 영상으로서 영상내의 관심부위에 대한 신호세기의 변

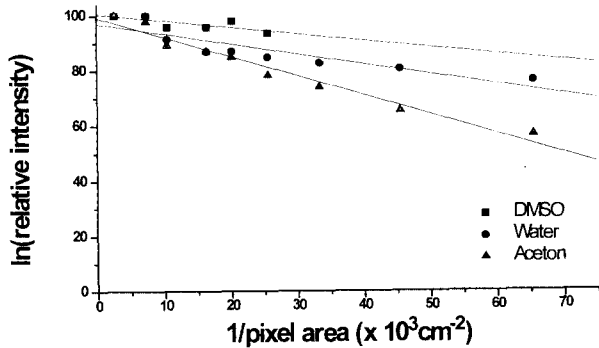


그림 5. DMSO, 물, 아세톤에 대한 ln(relative intensity) 대 1/(pixel area)
Fig. 5. ln(relative intensity) vs. 1/(pixel area) for DMSO, water and acetone

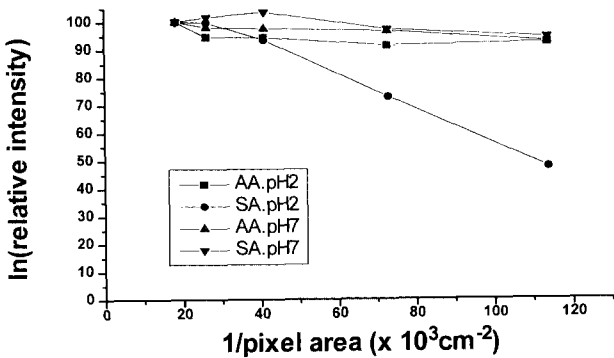


그림 6. pH7과 pH2 용액 내에서의 고분자에 대한 ln(상대적 감도) 대 1/(화소 크기)
Fig. 6. ln(relative intensity) vs. 1/(pixel area) for polymer in pH7 and pH2 solutions

화를 통하여 확산정보를 얻었다. 즉, 신호의 세기에 로그를 취한 값인 ln(S)와 1/((δx)²) 사이의 관계가 서로 선형적임을 고려하고 선형맞춤(linear fitting)을 하여 얻은 각각의 기울기로부터 스스로 확산 계수를 측정했다.

실제 시료에 본 실험기법을 적용하기 전에 실험기법의 적절성을 시험하기 위해서 시도된 서로 다른 확산계수를 가지는 세 가지 용액에 대한 확산계수의 측정 결과는 다음과 같다. 그림4는 100% 증류수, 아세톤과 DMSO에 대해 영상시야를 30mm, 18mm와 12mm로 감소시키면서 얻은 영상들이다. 그림5는 영상으로부터의 정보를 가지고 ln(S)와 1/((δx)²) 사이의 관계를 그린 그래프이다. 선형맞춤(linear fitting)을 하고 각각의 기울기로부터 스스로 확산 계수를 다음과 같이 측정했고, 이전의 연구 결과와 비교했다. 증류수는 $2.88 \pm 0.51(\text{cm}^2/\text{s} \times 10^{-5})$, 아세톤은 $5.42 \pm 0.34(\text{cm}^2/\text{s} \times 10^{-5})$, DMSO는 $1.86 \pm 0.68(\text{cm}^2/\text{s} \times 10^{-5})$ 이었다.

표 1. 증류수, 아세톤, DMSO에 대한 자기확산계수 측정값과 다른 연구팀에서 발표된 결과와의 비교

Table 1. Self diffusion coefficients measured for distilled water, acetone, and DMSO and comparison with the previously reported results

Material	Present work(cm^2/s) (at 17.5°C)	Present work(cm^2/s)
water	$(2.88 \pm 0.51) \times 10^{-5}$	2.31×10^{-5} (at 28.3°C) [13]
Acetone	$(5.42 \pm 0.34) \times 10^{-5}$	4.47×10^{-5} (at 27.8°C) [13]
DMSO	$(1.86 \pm 0.68) \times 10^{-5}$	$(0.84 \pm 0.15) \times 10^{-5}$ [14]

표 2. 두 가지 시료 SA, AA 에 대한 확산계수의 변화

Table 2. Changes of diffusion coefficients for the two specimens, SA and AA

Polymer	pH	pH-7 ($\times 10^{-6} \text{cm}^2/\text{s}$)	pH-2 ($\times 10^{-6} \text{cm}^2/\text{s}$)
AA		1.13	1.06
SA		1.35	13.3

10⁻⁵) 이었다. 이들 결과는 표1에서 볼 수 있다.

액체의 확산계수 측정결과를 통하여 실험기법의 적절성이 증명된 이후 생체고분자에 대한 pH 민감성에 대한 자기확산계수의 측정 결과는 다음과 같았다. 그림6에서 볼 수 있듯이 SA시료의 경우 pH2 용액에서 기울기의 급격한 증가를 보이고 있다. 그림에서 직선의 기울기는 확산계수와 비례관계를 가지며 이때 계산된 중성과 산성용액 내에서의 두 시료에 대해 측정된 확산계수는 표2에서와 같다. AA시료의 경우 pH7과 pH2 용액 모두에서 확산계수의 변화가 거의 없는 반면, SA시료의 확산계수는 중성용액에서 보다 약 10배의 증가를 보이고 있다. 일반적으로 보고 된바에 의하면 고분자 network 내에서 polyacrylic acid의 양이 증가함에 따라 함수율도 증가하고 pH 변화에 따른 함수율의 변화도 크게 변화하지만[12] 본 실험에 의한 자체확산계수의 변화는 함수율의 변화와 반대의 경향을 갖는 것이 관찰되었다.

논 의

pH2 용액에서 SA시료의 자기확산계수가 급격한 증가를 보이고 있는 원인은 확실하지 않지만 다음과 같은 가능성을 생각할 수 있을 것이다. SA시료가 중성용액에서 carboxylic group(COOH group)이 이온화 되면서 함수율이 증가하여 일종의 수소(water bath)를 형성하면서 이 수소에 머물게 되는 물은 자유수(free water)와 비슷한 환경조건을 가지며 이때 확산계수 역시 자유수의 확산계수와 거의 비슷할 것이다. 그러나, 산성용액에서는 SA시료의 carboxylic group이 수소화(protonation)되면서

함수율이 떨어지는데 이러한 역팽윤(deswelling)과정에서 수조에 머물고 있던 물은 빠른 확산을 통해 시료의 역팽윤작용을 도울 것이다. AA시료의 경우, 이와 같은 역팽윤과정은 더 급격히 일어나지만 polymer network의 함수율이 근본적으로 너무 크기 때문에[12] 자체확산계수 변화에는 영향을 거의 미치지 않는 것으로 사려된다. 역팽윤과정에 의한 부피의 변화가 팔목할 만하지 않더라도, 물의 확산 정도는 급격하게 증가되는 현상이 예상된다.

감사의 글

본 핵자기공명 현미영상 실험을 위해서 핵자기공명영상기를 이용할 수 있게 해주신 한국과학기술원의 조장희 박사님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. 김용희, 권익찬, 정서영, “지능성 약물전달체계”, 고분자과학과 기술, 5권, 6호, 544-550, 1994.
2. R. S. Harland and R. K. Prud'homme, *Polyelectrolyte Gels*, American Chemical Society, Washington, DC, pp.284-204, 1992.
3. D. H. Lee and Z. H. Cho, “Observation of the Time-Dependent Drug Release in a Drug Delivery System Using NMR Microimaging”, J. Korean Phys. Soc. vol. 29, pp.682-685, 1996.
4. A. Kumar, D. Welti, and R. R. Ernst, “NMR Fourier zeugmatography”, J. Magn. Reson., vol. 18, pp. 69-83, 1975.
5. R. A. Meyer and T. R. Brown, “Diffusion Measurements by Microscopic NMR Imaging”, J. Magn. Reson., Vol. 76, pp.393-399, 1988.
6. D. Le Bihan, *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging*, Raven Press, Ltd., New York, 1995.
7. A. Abragam, *The Principles of Nuclear Magnetism*, Oxford Univ. Press (Clarendon), London and New York, 1961.
8. D. I. Hoult and R. E. Richards, “The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment”, J. Magn. Reson., Vol. 24, pp.71-85, 1976.
9. D. M. Ginsberg and M. I. Melchner, “Optimum geometry of saddle coils for generating a uniform magnetic field, *Rev. Sci. Instrum.*”, Vol. 41, pp. 122-123, 1970.
10. D. W. Alderman, and D. M. Grant, “An efficient decoupler coil design which reduces heating in conductive samples in superconducting spectrometers”, J. Magn. Reson., Vol. 36, pp.447-451, 1979.
11. H. Siebold, “Design optimization of main, gradient and rf field coils for MR imaging”, IEEE on magn. vol. 26, pp.841-846, 1990.
12. S. H. Yuk, S. H. Cho, B. C. Shin, and H. B. Lee, “A novel semi-IPN system as an absorbent materials”, Eur. Polym. J. vol. 32, pp.101-104, 1996.
13. D. M. Cantor and J. Jonas, “Automated Measurement of Self-Diffusion Coefficients by the Spin-Echo Method”, J. Magn. Reson., 28, pp.157-162, 1977.
14. C. B. Ahn, S. Y. Lee, O. Nalcioğlu, and Z. H. Cho, “An improved nuclear magnetic resonance diffusion coefficient imaging method using an optimized pulse sequence”, Med. Phys. vol. 13, pp. 71-85, 1986.

= 국문초록 =

pH에 민감한 고분자는 약물전달체계의 중요한 한 가지 형태로 많은 이용이 되어 왔다. 이는 인체의 기관의 부위에 따라 서로 다른 pH값의 환경조건을 갖고 있고 이러한 인체 부위에 따라 차이 있는 pH제어 기능이 필요하기 때문이다. 본 연구에서는 확산현상과 팽윤효과 등을 이용하여 pH에 민감한 생체고분자와 pH에 민감하지 않은 생체고분자에 대한 pH 민감성에 대해서 실험적인 측정을 시도 했다. 이때, 핵자기공명 현미영상법과 광학적인 현미영상법이 모두 이용되었다. 확산현상에 대한 분석의 경우, 확산계수가 가중된 핵자기공명현미영상을 이용하여 증류수, 아세트산 및 DMSO 등, 여러 가지 액체에 대한 측정을 했다. 더불어, 본 연구에서 제시된 방법을 이용하는 경우, pH에 민감한 약물전달체계의 연구에 도움이 될 것이 기대된다.