

폴록사머-폴리아크릴산 IPNs의 약물 조절 방출

변은정 · 박주애 · 이승진 · 김길수*

이화여자대학교 약학대학

(Received August 1, 1996)

Drug Release Control of Poloxamer-Poly(acrylic acid) Interpenetrating Polymer Networks

Eun-Jung Byun, Joo-Ae Park, Seung-Jin Lee and Kil-Soo Kim*

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Abstract — Poloxamer-poly(acrylic acid)(PAA) interpenetrating polymer networks (IPNs) were prepared via matrix polymerization of acrylic acid with poloxamer prepolymer. The equilibrium swelling of poloxamer/PAA IPNs was determined in various pH medium. The swelling of poloxamer/PAA IPNs was more affected by pH difference compared with the swelling of homo PAA gel due to protonation and deprotonation of the PAA network, followed by reversible formation and dissociation of the interpolymer complex due to hydrogen bonding between acidic hydrogens and ether oxygens. Nonionic/anionic/cationic drugs were incorporated into IPN matrices as a model drug and their release behavior was studied. Nonionic drug revealed release patterns depending solely on pH dependent swelling kinetics. In contrast, the release of ionic drugs was significantly affected by ionic drug-polymer interaction as well as the swelling kinetics.

Keywords □ Interpenetrating polymer network, poloxamer, poly(acrylic acid), drug release control, pH-dependent swelling.

최근 약물 조절 방출 시스템 개발을 목적으로 주위의 물리화학적 또는 생리적 상태에 따라 고분자 자체의 물성이 변화하여 조절 방출이 가능케되는 기능성 고분자에 대한 연구가 활발하다.^{1,2)} 기능성 고분자를 활용할 경우 고분자의 약물방출성을 pH^{3,4)}, 온도⁵⁾, 이온강도^{6,7)} 및 생리적 물리적 변화^{8,9)} 등에 따라 능동적으로 조절할 수 있다. 이온성 관능기를 함유하고 있는 고분자는 이온성 관능기의 이온화에 의해 고분자의 수화능이 증가되어 약물의 투과성이 달라지므로 용액의 pH를 변화시킴으로써 약물의 방출이 조절된다.¹⁰⁻¹⁴⁾ 본 연구에서는 가교된 폴리알킬렌 옥사이드 하이드로겔의 우수한 물성을 유지하면서 조절 방출에 필요한 특수 기능성을 부가시키기 위해 기능성 고분자와 IPNs 공중합체를 합성하여 신체 제로서의 활용성을 검색하고자 하였다. IPNs는 두개의

가교된 고분자가 화학적으로 독립되어 존재하면서 각각의 고유한 특성을 나타내는 시스템으로 구성성분간의 가교에 의해 적합성을 증가시켰다는 장점이 있다.^{15,16)}

Kotaka 등¹⁷⁻¹⁹⁾은 미리 가교된 폴리옥시에틸렌 network에서 아크릴산을 매트릭스 중합시킴으로써 제조한 IPNs이 외부의 환경변화에 대해 그 특성이 가역적으로 변화하는 것에 대해 보고하였고, 이온기를 갖는 prepolymer로 IPNs를 제조하였을때 IPNs내 조성의 interpenetration 정도가 증가하였다고 보고한 바 있다.

Katono 등²⁰⁾은 poly(acrylamide-co-butyl methacrylate)와 폴리아크릴산의 IPNs 시스템이 온도변화에 의해 특정 온도에서 급격히 팽윤이 증가하는 천이점을 나타내는데 그 원인을 저온에서 아크릴산과 아크릴아미드간의 수소 결합에 의해 형성된 사다리 모양의 중합체 복합체가 온도증가에 의해 파괴되기 때문으로 추론하였으며 또한 소수성 메타아크릴산부틸은 이 수소결합을 안정화시켜 천이온도를 상승시킬 뿐아니라

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 02-360-3026 (팩스) 02-360-0511

이 시스템이 가역적 팽윤을 나타내어 on-off 형태의 약물방출이 가능케하는데 중요한 역할을 한다고 보고하였다. Bae 등²¹⁾은 소수성 폴리우레탄 network와 hydrophobic/hydrophilic balanced vinyl network 시스템의 IPNs를 제조한후 폴리우레탄 network의 가교도와 vinyl network의 친수성을 변화시켜 1차, 유사 0차 방출 또는 bimodal 방출양상을 얻었음을 보고한 바 있다.

본 연구에서는 폴록사머를 triisocyanate로 가교시키고, 아크릴산에 개시제로 α, α' -azobis-isobutyronitrile (AIBN)을, 가교제로 ethylene glycol dimethacrylate(EGDMA)를 사용하여 가교시켜 각각의 network가 IPNs로 존재하도록 제조하였다. 합성된 IPNs으로 pH 2~pH 8까지의 pH 범위에서의 실험을 행하여 pH, 구성 고분자의 조성비와 PAA의 가교도가 팽윤에 미치는 영향을 조사하였으며 또한 모델약물로서 비이온성 약물로 푸트라폴을, 양이온성 약물로 염산 리도카인을, 음이온성 약물로 살리실산 나트륨을 사용하여 약물과 이온성 고분자간의 상호작용이 팽윤도 및 약물방출 기전에 미치는 영향을 조사하였다.

실험방법

시약 및 기구

폴록사머(플루로닉L-42; m.w.1630)(BASF, Germany)와 아크릴산(Junsei chemical Co., Japan)-저해제 제거를 위해 사용된 진공 종류를 사용하였고, 개시제로 α, α' -azobis-isobutyronitrile(Junsei chemical Co., Japan)을, 가교제로 ethylene glycol dimethacrylate (Fluka AGCH-9470 Buchs)와 1,1,1-tris [(N-4'-methyl-3'isocyanatophenyl) carbamoyl-oxymethyl]propane(Japan polyurethane Co. Ltd)을 사용하였으며, 용매로 1,4-dioxane (diethylene dioxide)(Showa chemical Inc., Japan)을 사용하였으며, 모두 1급 또는 특급시약을 사용하였다.

모델약물로는 푸트라폴(중외제약), 염산 리도카인(홍성약품)과 살리실산 나트륨 (Hayashi Pure Chemical Industries, Ltd., Japan)을 사용하였다.

실험에 사용한 주요기기로는 UV-spectrophotometer (Beckman Instruments, Inc.), 자석식 가열 교반기(Lab-line instruments, Inc.), pH-meter (Orion), 기계식 교반기(Fisher Scientific Co.), 진공

건조기(Fisher Scientific Co.), 진탕기(Fisher Scientific Co.)등이다.

약물을 함유하는 고분자 매트릭스의 제조

Prepolymer로 분자량이 약 1630인 폴록사머 플루로닉L-42에 동량의 아크릴산을 가하여 혼합한 후 폴록사머의 가교제로 triisocyanate를 -OH : -NCO=1:1의 비율로 가하고, 아크릴산에 대한 개시제로 AIBN(7.84 mmol/l)을, 가교제로 EGDMA (1 mol%)를 가한 후 용매로 디옥산을 가하였다.

이 혼합액을 진탕하여 완전히 섞은 뒤 잔존 산소를 제거하기 위해 질소로 약 10분간 bubbling시킨 후 15분간 sonication하여 혼합액 내의 남은 거품을 완전히 제거하였다. 이 액을 polymerization mold에 주사한 후 60°C에서 72시간동안 vulcanization 시켰다. 제조된 겔을 물:에탄올의 비가 1:1인 용매를 사용해 7일간 세척하여 미반응의 물질을 제거하였고, 세척된 매트릭스를 에탄올 포화수조에서 초기 48시간 건조시킨 뒤 자연 건조시켜 이후 항량이 될 때까지 진공 건조시켰다. 제조한 겔의 명명을 폴록사머/PAA IPNs로 하였으며 살리실산 나트륨, 푸트라폴, 염산 리도카인의 50% 에탄올 수용액에 매트릭스를 넣어 평형에 도달할 때까지 5일간 팽윤 봉입시킨 후 앞서 행한 건조과정을 통하여 약물을 함유하는 고분자 매트릭스를 제조하였다.

팽윤실험

건조상태의 하이드로겔 매트릭스를 각각 10 ml의 용매에 넣고 예정된 시간 간격으로 팽윤도를 측정하였으며 항량이 될 때의 무게를 평형 팽윤도로 하였다.

평형 팽윤도는 팽윤된 매트릭스 중의 물의 중량%로 표시하였으며 또 약물을 함유한 겔의 시간에 따른 팽윤도 실험에서 팽윤도는 건조된 매트릭스의 무게에 대한 매트릭스가 함유한 물의 중량비로 표시 하였다.

평형팽윤도 (Equilibrium swelling) (%) =

$$\frac{(W_s - W_o)}{W_s} \times 100$$

팽윤도(Swelling ratio) = $\frac{(W_s - W_{subo})}{W_o}$

- W_s: 팽윤된 고분자 매트릭스의 무게
- W_o: 건조된 고분자 매트릭스의 무게

용매로는 pH 2의 염산-염화 칼륨 완충액, pH 3의

프탈산-염산 완충액, pH 4의 초산 완충액, pH 5와 6에는 프탈산 완충액, pH 7과 8에는 인산 완충액을 사용하였다. 이때 이온강도는 0.2M로 일정하게 유지시켰다. 방출실험약물에 의한 전하의 효과를 살펴보기 위해 비이온성 약물로 푸트라폴, 양이온성 약물로 염산 리도카인, 음이온성 약물로 살리실산 나트륨을 모델약물로 선택한 후 pH 2, pH 4, pH 7의 완충용액을 사용하여 방출 실험을 함으로써 pH 의존성 팽윤의 감도와 약물과 고분자간 상호작용이 약물 방출에 미치는 영향과 그 기전을 조사하였다. 방출된 약물에 의하여 형성되는 확산층의 제거를 위해 기계식 교반기를 이용해 50 rpm으로 교반하였고 모든 실험을 37°C의 항온조에서 행하여 체온과 같은 조건을 유지하였다. 시간에 따른 약물 방출 곡선은 UV spectrophotometer를 사용하여 푸트라폴 272 nm, 염산 리도카인 263 nm, 살리실산 나트륨 296 nm에서 각각 약물의 흡광도를 측정함으로써 작성하였다.

결과 및 고찰

제조된 폴록사머/PAA IPNs에서 축합 중합에 의해 생성된 폴록사머와 라디칼 중합에 의해 형성된 PAA가 각각 삼차원적으로 교차하여 독립적으로 존재하고 있다.^{21, 22)} IPNs의 팽윤 특성을 알아보기 위하여 pH 2에서 pH 8까지의 pH에서의 IPNs의 평형 팽윤도를 가교된 폴록사머 homopolymer와 가교된 PAA homo-

polymer의 평형 팽윤도와 비교하였다(Fig. 1). 비이온성 하이드로겔인 가교된 폴록사머 homopolymer의 경우 평형 팽윤도가 매우 낮았으며 전혀 pH 의존성을 보이지 않는 반면, IPNs의 경우 pH 4~5 사이에서 천이점을 갖는 팽윤 양상을 보였으며 pH 2에서의 팽윤도가 20~25%, pH 7에서의 팽윤도가 80~90%로 약 3~4배의 현저한 차이를 보였다. 이것은 전반적으로 높은 팽윤을 나타내는 가교된 PAA homopolymer와 비교하였을 때 폴록사머/PAA IPNs이 팽윤도에 있어서 pH의 영향을 더 크게 반응을 알 수 있다. 가교된 PAA(pKa=4.25)는 높은 pH에서 카르복실기가 해리됨으로 생성된 음이온간의 정전기적 척력 때문에 높은 팽윤도를 갖게 된다. IPNs의 낮은 pH에서의 deswelling 기전은 IPNs내의 폴록사머의 에테르성 산소와 PAA의 카르복실기가 수소결합에 의한 복합체를 이루는데 이 복합능이 팽윤을 억제할 정도로 강한 물리적 가교로 작용하는 것으로 사료된다.²⁰⁾ 천이점 이상에서는 PAA가 해리되어 수소결합이 끊어지게 되고, PAA의 카르복실 음이온의 정전기적 척력으로 팽윤이 급격하게 증가된다.^{18, 19)} 이러한 IPNs의 팽윤 양상에서 PAA의 가교도가 미치는 영향을 알아보기 위한 실험에서 가교제인 EGDMA의 비율을 달리한 IPNs간의 팽윤양상에서 현저한 차이는 없으나 전반적으로 가교제의 mol%를 증가시킬수록 팽윤이 감소함을 보였다(Fig. 2).¹¹⁾

또한 IPNs에서 폴록사머의 함량 차이에 따른 팽윤도

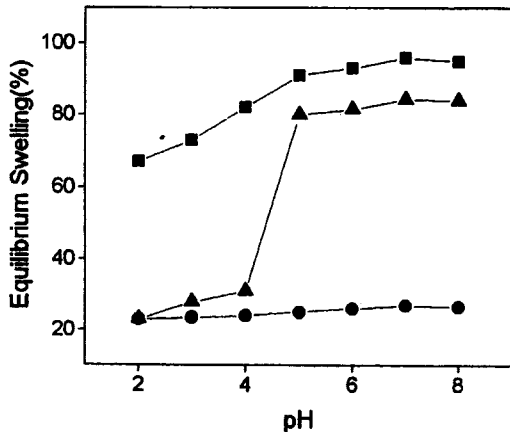


Fig. 1—The equilibrium swelling of cr-PAA, cr-poloxamer and poloxamer/PAA IPNs.
—■—: cr-PAA, —●—: cr-poloxamer, —▲—: IPNs

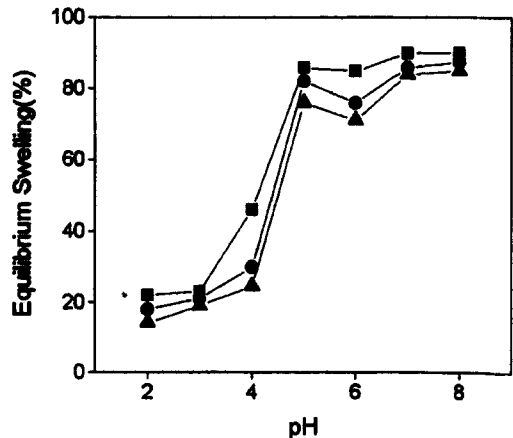


Fig. 2—The equilibrium swelling of PAA of various crosslinking density.
—■—: EGDMA 0.1 mol%, —●—: 1 mol%, —▲—: 4 mol%

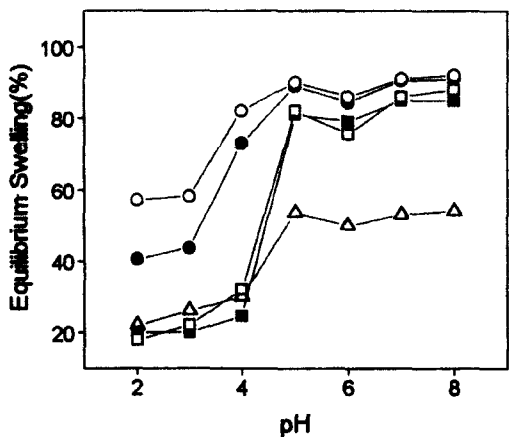


Fig. 3—The equilibrium swelling of PAA of various crosslinking density.
 —■—: EGDMA 0.1 mol%, —●—: 1 mol%, —▲—: 4 mol%

의 변화를 측정된 결과, Fig. 3에 도시한 바와 같이 상대적으로 소수성인 폴록사머의 함량이 20, 40, 50, 60, 80%로 증가될수록 천이점이 높은 pH로 이동하였다. 이에 대한 기전은 고분자 겔 주위의 용액과 고분자 내의 pH 차이에 의한 것으로, 소수성이 높은 고분자 겔 내에서는 완충액 성분의 이온화율이 감소하여 겔 내의 pH가 주변 용액보다 낮아지기 때문이다. 또한 IPNs의 폴록사머 함량이 증가할수록 전반적인 팽윤도도 감소하였으며 폴록사머 함량이 50%인 IPNs이 pH 변화에 따른 팽윤의 천이가 가장 급격히 나타났는데, 이는 낮은 pH에서 IPNs 내의 폴록사머의 에테르성 산소와 PAA의 카르복실기 간의 수소 결합에 의한 고분자-고분자간의 상호작용이 폴록사머와 PAA가 1:1로 구성될 때에 최대가 되는 것에 기인한다.

pH에 따른 팽윤도와 약물 방출의 관계를 알아보기 위하여 비이온성, 양이온성, 음이온성 약물을 모델 약물

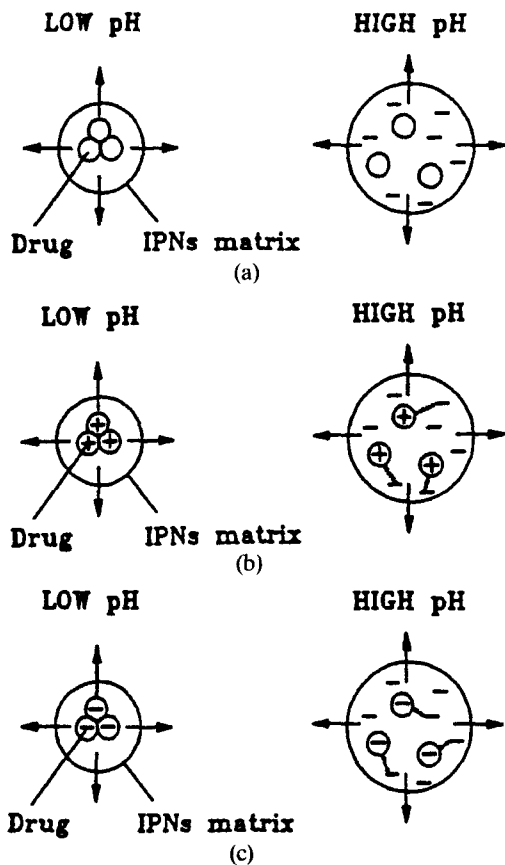


Fig. 4—Scheme of drug release from poloxamer/PAA IPNs.
 (a) nonionic drug (b) cationic drug (c) anionic drug

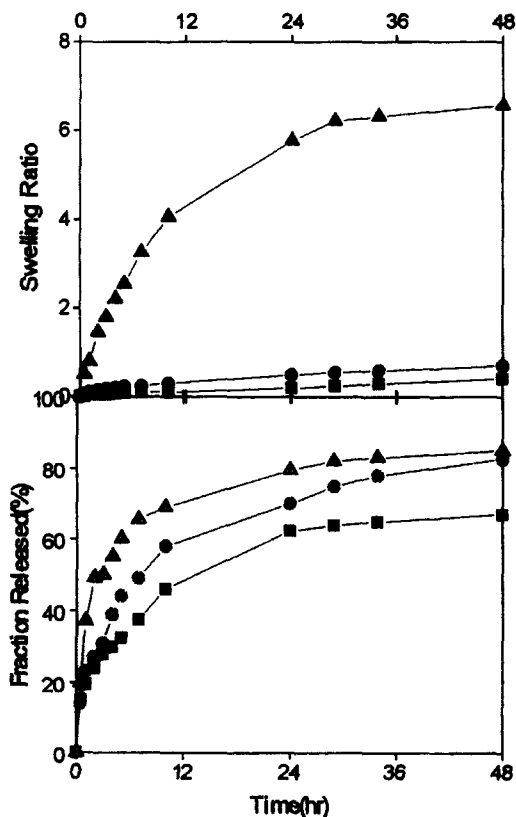


Fig. 5—Swelling behaviors and fltorafur fractional release from fltorafur loaded poloxamer/PAA IPN matrices.
 —■—: pH 2, —●—: pH 4, —▲—: pH 7

로 선택하여 pH 2, 4, 7의 완충 용액에서 팽윤 실험과 약물 방출실험을 행하였다. 특히 IPNs이 음이온의 polyelectrolyte로서의 특성으로 인해 Fig. 4에 모식적으로 나타낸 기전과 같이 약물의 전하에 따른 방출의 차이가 예상되었다.

비이온성 약물인 푸트라폴이 봉입된 IPNs의 팽윤은 pH 2와 4에서는 낮은 상태를 유지하였으나 pH 7에서 급격히 증가하였다(Fig. 5). 이는 Fig. 3에서 설명한 바와 같이 IPNs의 팽윤이 급격히 증가하는 전이점이 pH 4와 5 사이에 존재하기 때문이었다. 또한 약물의 방출은 각 pH에서 방출량이 시간의 제곱근에 비례하는 매트릭스형 제제로부터의 일반적인 방출양상을 보였으며, pH가 높을수록 방출의 속도가 증가하였다.²⁰⁾ 그러나 pH의 차이에 따른 현저한 팽윤의 차

이와 비교하여 약물 방출의 차이는 상대적으로 작았는데, 이는 낮은 pH에서 IPNs은 에테르성 산소와 PAA의 카르복실기 간의 수소결합에 의한 복합체 형성으로 팽윤은 억제되지만 network구조상 채널이 열려 낮은 팽윤에도 불구하고 약물방출이 용이한 것으로 생각되었다.¹⁸⁾

양이온성 약물인 염산 리도카인을 봉입한 폴록사머, PAA IPNs의 팽윤 및 약물 방출실험의 결과도 비이온성 약물과 비슷한 양상이었으나, 전반적으로 팽윤이 저하되었는데, 이것은 고분자와 약물간의 정전기적 인력이 고분자의 팽윤을 저지하는 힘으로 작용했기 때문이었다(Fig. 6). 같은 이유로 약물의 방출 역시 비이온성 약물보다 지연되었으나, pH가 높을수록 방출속도가 증가되었다.

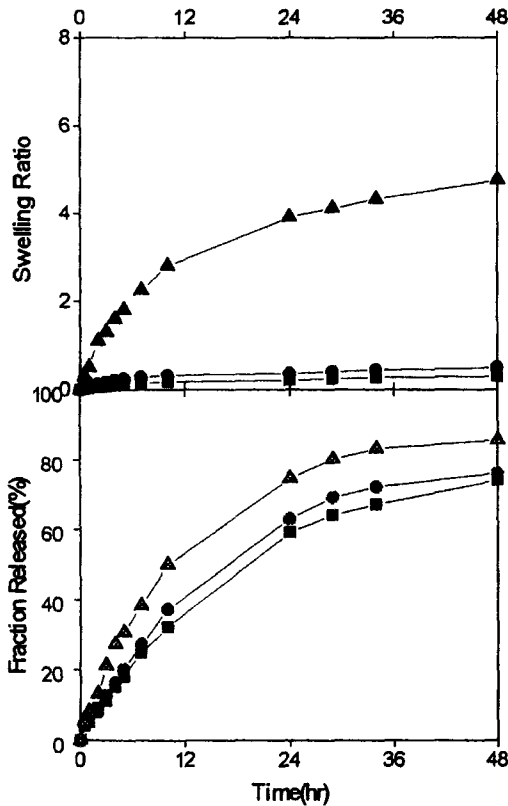


Fig. 6—Swelling behaviors and lidocaine HCl fractional release from lidocaine HCl loaded poloxamer/PAA IPN matrices.

—■—: pH 2, —●—: pH 4, —▲—: pH 7

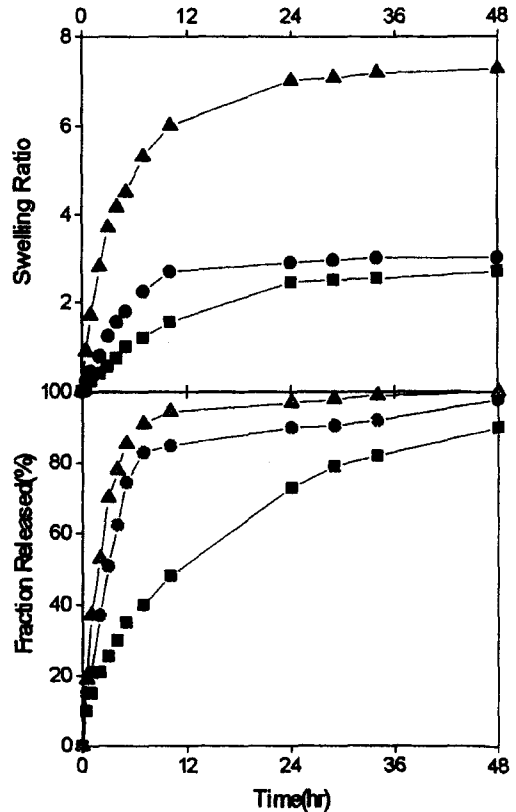


Fig. 7—Swelling behaviors and sod. salicylate fractional release from sod. salicylate loaded poloxamer/PAA IPN matrices.

—■—: pH 2, —●—: pH 4, —▲—: pH 7

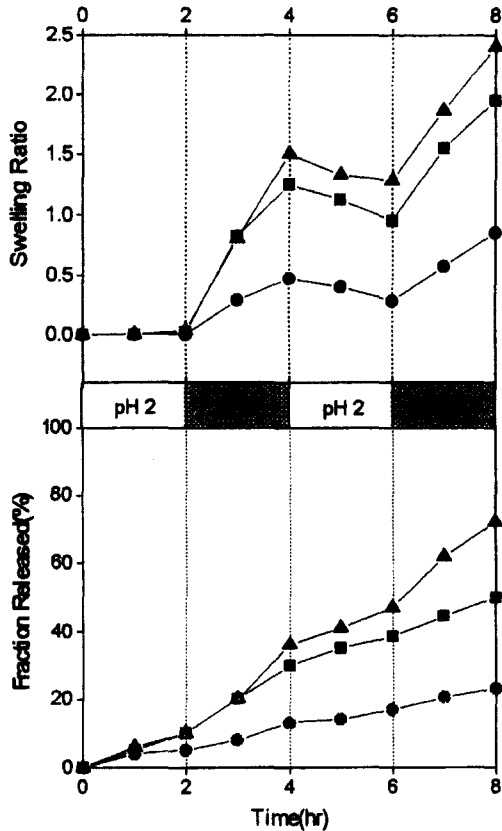


Fig. 8— pH sensitive reversible swelling and release of nonionic/anionic /cationic drug loaded IPN matrices.

—■—: Ftorafur, —●—: Lidocaine HCl, —▲—: Sod. salicylate

음이온성 약물인 살리실산 나트륨을 봉입한 IPNs의 팽윤과 약물 방출 실험 결과 역시 pH 의존성 팽윤이 나타났으나 비이온성, 양이온성 약물과 비교하였을 때 팽윤도와 약물 방출속도가 상당히 증가되었다(Fig. 7). 이는 약물과 고분자간의 정전기적 반발력 때문으로 특히 고분자내 카르복실 음이온이 형성되는 높은 pH에서 빠른 약물 방출을 보였다.

이와같이 pH와 약물에 의해 팽윤의 차이를 보인 IPNs에서 그 pH-의존성 팽윤 현상이 가역적으로 일어날 수 있는지, 즉 높은 pH에서 팽윤되었던 IPNs 매트릭스를 다시 낮은 pH 환경으로 하였을 때 수축되는 팽윤-수축 주기가 가능하며, 또한 재현성있게 나타나는지 알아보기 위하여 pH-의존성 가역적 팽윤 실험을 하였다. 또한 가역적 팽윤에 따른 약물의 용출 속도의 변화를 측정하였다. 2시간의 간격으로 pH 2와 pH

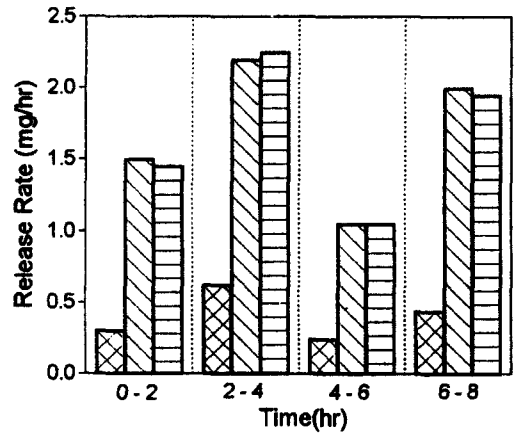


Fig. 9— pH sensitive release rates of model drugs loaded IPN matrices. ■: Ftorafur, ▨: Lidocaine HCl, ▩: Sod. salicylate

7의 용액에서 팽윤실험을 반복한 결과 pH 7에서의 빠른 팽윤속도에 비해 상대적으로 느린 pH 2에서의 수축 속도로 인해 완전한 가역적 팽윤을 나타내지 않았으며, 이러한 현상은 특히 음이온성 약물인 살리실산 나트륨을 함유한 IPNs 매트릭스에서 가장 크게 나타났다(Fig. 8). 그 이유는 pH 7에서 해리된 고분자의 음이온과 약물의 음이온간의 정전기적 척력으로 급격한 팽윤을 이루었으나 pH 2에서는 매트릭스의 수축속도에 미치는 정전기적 영향은 상대적으로 적기 때문인 것으로 생각되었다. 또한 pH-의존성 약물 방출실험에서도 pH 변화에 따라 약물 방출 속도가 변화하였다(Fig. 9). 완전한 on-off 방출은 아니었지만, pH의 변화에 따른 IPNs의 가역적 팽윤에 의해 약물 조절 방출이 가능함을 확인하였다.

결 론

폴록사머/PAA IPNs 하이드로겔은 현저하게 높은 pH 의존성 팽윤도와 이에 따른 약물 방출 조절능을 보였으며 특히 높은 pH 에서는 봉입된 약물의 이온성에 따라 고분자와 약물간의 상호작용에 의한 정전기적인 힘이 IPNs의 팽윤과 약물 방출에 큰 영향을 미쳐 다양한 약물 방출 양상을 나타내었다. 그러므로, pH 변화에 따른 IPNs의 가역적 팽윤에 의해 약물의 조절 방출이 가능하며, 약물의 이온성, 분자량 등을 조절하여 on-off에 가까운 약물 조절방출이 가능한 제제로의 활용이 기대된다.

감사의 말씀

이 연구의 일부는 보건복지부 신약개발연구 지원에 의하여 이루어 졌으며, 이에 감사한다.

문헌

- 1) Schacht, E. H. : Hydrogel drug delivery systems physical and ionogenic drug carriers. In *Recent advances in drug delivery systems*. Plenum Press, New York, p.259 (1984).
- 2) Kim, S. W. : Hydrogels for controlled drug release. *Bioactive polymeric systems*. Plenum publishing corporation, p.143 (1985).
- 3) Albin, G. W., Horbett, T. A., Miller, S. R. and Ricker, N. L. : Theoretical and experimental studies of glucose sensitive membrane. *J. Controlled Release* **6**, 267 (1987).
- 4) Alhaique, F., Marchetti, M., Riccieri, F. M. and Santucci, E. : A polymeric film responding in diffusion properties to environmental pH stimuli : a model for a self-regulating drug delivery system. *J. Pharmacol.* **33**, 413 (1981).
- 5) Hoffmann, A. S. : Applications of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics. *J. Controlled Release* **6**, 297 (1987).
- 6) Ohmine, I. and Tanaka, T. : Salt effects on the phase transition of ionic gels. *J. Chem. Phys.* **77**, 11 (1982).
- 7) Banga, A. K. and Chien, Y. W. : Fundamentals development and biomedical applications. *J. Controlled Release* **7**, 1 (1988).
- 8) Eisenberg, S. R. and Grodzinsky, A. J. : Electrically modulated membrane permeability. *J. Membr. Sci.* **19**, 173 (1984).
- 9) Sprinci, L., Vacik, J. and Kopecek, J. : Biological tolerance of ionogenic hydrophilic gel. *J. Biomed. Mater. Res.* **7**, 123 (1973).
- 10) Siegel, R. A., Falamarzian, M., Firestone, B. A. and Moxley, B. C. : pH-controlled release from hydrophobic/polyelectrolyte copolymer hydrogel. *J. Controlled Release* **8**, 179 (1988).
- 11) Park, H. and Robinson, J. R. : Mechanisms of mucoadhesion of polyacrylic acid hydrogel. *Pharmaceutical Research* **4**, 457 (1987).
- 12) Wichterle, O. : Hydrogels. in *Encyclopedia of polymer science and technology* (Eds. H. F. Mark and N. G. Gaylord) **15**, 273 (1971).
- 13) Ricka, J. and Tanaka, T. : Swelling of ionic gels: Quantitative performance of the donnan theory. *Macromolecules* **17**, 2916 (1984).
- 14) Tanaka, T. : Gels. *Scientific American* **244**, 125 (1981).
- 15) Sperling, L. H. : Interpenetrating polymer networks and related materials. Plenum, New York, (1981).
- 16) Sperling, L. H. : Interpenetrating polymer networks and related materials. *J. Polymer Sci. : Macromolecular Reviews* **12**, 141 (1977)
- 17) Nishi, S. and Kotaka, T. : Complex-forming poly(oxyethylene) : Poly(acrylic acid) interpenetrating polymer networks. Preparation, structure & viscoelastic properties. *Macromolecules* **18**, 1519 (1985).
- 18) Nishi, S. and Kotaka, T. : Complex-forming poly(oxyethylene) : Poly(acrylic acid) interpenetrating polymer networks II. Function as a chemical valve. *Macromolecules* **19**, 978 (1986).
- 19) Nishi, S. and Kotaka, T. : Complex-forming poly(oxyethylene) : Poly(acrylic acid) interpenetrating polymer networks III. Swelling and mechanochemical behavior. *Polym. J.* **21**, 393 (1989).
- 20) Katono, H., Maruyama, A., Sanui, K., Ogata, N., Okano, T. and Sakurai, Y. : Thermo-responsive swelling and drug release switching of interpenetrating polymer networks composed of poly(acrylamide-co-butyl methacrylate) and poly(acrylic acid). *J. Controlled Release* **16**, 215 (1991).
- 21) Bae, Y. H., Okano, T., Ebert, C., Heiber, S., Dave, S. and Kim, S. W. : Heterogeneous interpenetrating polymer networks for drug delivery. *J. Controlled Release* **16**, 189 (1991).
- 22) Gupta, M. C., Bansod, V. P. and Patil, I. D. : Swelling studies on interpenetrating polymer networks of polystyrene and acrylonitrile. *Polymer communications* **28**, 204 (1987).
- 23) Ricka, J. and Tanaka, T. : Swelling of ionic gels

- : Quantitative performance of the donnan theory. *Macromolecules* **17**, 2916 (1984).
- 24) S-chicq, S. and Peppas, N. A. : Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. IV. Semicrystalline, swelling-controlled release systems of poly (ethylene-co-vinyl alcohol). *J. Controlled Release* **3**, 193 (1986).