

무채혈 혈당 측정시스템의 Patch Sensor용 수화젤의 합성 및 생체적합성에 관한 연구

권정우[†] · 김동철 · 윤인준 · 정윤나 · 정지영 · 황인식

케이엠에이치(주) R&D 센터

(2008년 8월 11일 접수, 2008년 9월 22일 수정, 2008년 11월 27일 채택)

Synthesis and Biocompatibility Study of Hydrogel for Patch Sensor in Non-invasive Glucose Monitoring System

Jeong Woo Kwon[†], Dong Chul Kim, In Joon Yoon,

Yoon Na Jeong, Ji Young Jeong, and In Sik Hwang

R&D Center, KMH Co., Ltd., Anyang Megavalley 4th floor,

799 Gwanyang-dong, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do 431-060, Korea

(Received August 11, 2008; Revised September 22, 2008; Accepted November 27, 2008)

초록: 본 연구를 통해 역이온 영동(reverse iontophoresis)을 이용한 무채혈 혈당 측정시스템의 patch sensor에 사용되는 효소 고정형 수화젤의 생체적합성 여부를 확인하고자 하였다. 아크릴레이트 계열의 단량체를 사용하여 일정한 unit의 효소가 고정된 수화젤을 합성하였다. 합성된 수화젤의 물성분석을 위해 FT-IR spectrometer를 이용하여 구조분석을 하고 DSC를 이용하여 열적 안정성을 확인하였다. 또한, UV-Vis spectrophotometer를 이용하여 표준품 대비 50% 이상의 효소 활성도를 확인하였다. 표면의 효소 고정화 확인을 위해 SEM을 이용하여 확인한 결과 효소가 고정화되어 있음을 확인하였다. 수화젤은 환자의 피부에 직접적으로 접촉됨으로써 접촉 시 무해성을 평가하기 위하여, ISO-10993에 의하여 세포독성(cytotoxicity), 파내반응(intracutaneous reactivity), 피부자극(skin irritation) 및 감작성(maximization sensitization) 시험을 실시하였고 이를 통해 생체적합성이 우수하다는 것을 확인하였다.

Abstract: This study aims to verify for humans the suitability of the enzyme-fixed hydrogel used for the patch sensor of the blood sugar testing system without blood sampling, which utilizes reverse iontophoresis. Using acrylate monomers, hydrogel was synthesized to which a certain unit of enzyme is fixed. In order to analyze the material property of the synthesized hydrogel, a structural analysis was performed using FT-IR spectroscopy, while the DSC was used to verify the thermal stability. In addition, with the UV-Vis spectrophotometer, it was verified that the degree of active enzyme is at least 50% greater than the standard product. The SEM was used to verify secure fixation of the enzyme onto the surface. As a result, it was observed that the enzyme is successfully fixed to the surface. Since the hydrogel makes direct contact with a patient's skin, it is essential to evaluate the toxicity when making direct contact with the skin. For that purpose, various sets of tests were undertaken according to the ISO 10993-cytotoxicity, intracutaneous reactivity, skin irritation test and maximization sensitization. Consequently, it was successfully verified that the enzyme-fixed hydrogel have bioavailability.

Keywords: hydrogel, glucose, GluCall, iontophoresis, non-invasive.

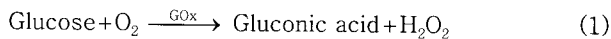
서 론

의료용 수화젤은 혈액, 체액 및 생체조직과 친화성을 갖고 있어서 수화젤 접착제, 콘택트렌즈, 화장품, 화상드레싱제, 인공연골 등 생체의료용 재료 전반에 이용된다.^{1,2} 아크릴레이트 계열의 단량체를 사용하여 적절한 단량체 투입비로 공중합하여 생체적합성 및 생체안정성을 갖는 수

화젤을 제조한 경우도 보고되었다.³⁻⁶ 특히 전도성 수화젤 접착제는 상기의 특성을 유지하면서 전기적인 특성과 생체 표면에 점착할 수 있는 특성을 보유해야 한다.⁷ 당뇨병은 혈액 내에 존재하는 포도당이 소변을 통해 배출되는 질환으로 인슐린 작용 부족으로 고혈당을 비롯한 대사이상 등이 지속되어 장래 여러 합병증 발생 가능성이 높은 질환이다. 급속한 경제발전으로 인한 생활의 변화로 평균수명이 연장되는 것에 반하여 당뇨병 등의 만성퇴행성 질환은 증가하는 현상을 보이고 있다.⁸ 기존에 당뇨병 진단을 위해 폴리우레탄을 이용한 진단막에

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: yokikko@dongguk.edu

관한 연구도⁹⁻¹⁴ 있지만 본 연구에서는 역이온 영동(reverse iontophoresis)에^{15,16} 의한 무채혈 혈당 측정기의 바이오센서에 사용되는 수화젤 합성 및 생체적합성에 대해 확인하였다. 무채혈 혈당 측정 원리는 각각 서로 반대 방향의 전원이 연결된 두 개의 추출전극에 일정 전류를 인가할 경우 피부에 접촉된 수화젤을 통하여¹⁷⁻¹⁹ 경피 내 세포 간액에 전류가 인가되어 세포 간액 내 Na^+ 등의 양이온은 “-” 방향으로 Cl^- 등의 음이온은 “+” 방향으로의 이온 흐름이 형성되고^{20,21} 이러한 이온 흐름을 통해 glucose가 피부를 통하여 “-” 방향 전류가 연결된 수화젤에 축적되게 된다.²² 수화젤에 축적된 glucose는 수화젤 내에 고정화되어 있는 포도당 산화효소(glucose oxidase)에 의하여 H_2O_2 (과산화수소)를 생성하게 되고(반응식 1), 생성된 과산화수소는 작업전극과 기준전극 사이에 인가된 일정 전압에 의해 산화되어(반응식 2) 전류, 즉 전기량을 발생시킨다.²³ 즉, 과산화수소의 산화에 의하여 발생하는 산화전류의 크기는 경피 내 세포 간액으로부터 추출된 glucose의 농도와 비례하며, 경피 내 세포 간액으로부터 추출된 glucose의 농도는 혈액 내 glucose 농도에 비례한다.²⁴⁻²⁶



수화젤은 환자의 피부에 직접적으로 접촉됨으로써 접촉 시 무해성을 평가하기 위하여, ISO-10993에 의하여 세포독성(cytotoxicity), 피내반응(intracutaneous reactivity), 피부자극(skin irritation) 및 감각성(maximization sensitization) 시험을 의뢰해 실시하였고 모든 시험 항목에서 적합한 것으로 판명되었다.^{27,28} 본 연구에서는 생체적합성 및 전기화학적 특성이 우수한 수화젤을 개발하여 이를 무채혈 연속 혈당측정기의 센서에 응용하고자 하였다.

실 험

시약. 무채혈 혈당측정기 센서에 사용할 수 있는 수화젤 합성을 위해 사용한 시약으로는 수화젤 구조의 주요 결합을 위해 2-hydroxypropyl methacrylate (HPMA, aldrich)와 (*N,N*-dimethylamino)ethyl methacrylate (DMA, Aldrich)로 구성되어 있다. 그리고 접착 및 가교제 역할을 하는 tetraethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA, Fluka), 반응활성화제로 쓰이는 (*N,N,N,N*-tetramethyl)ethylenediamine (TEMED, sigma), 개시제로 쓰이는 ammonium persulfat (APS, aldrich), 마지막으로 분산제의 역할을 동시에 수행하는 효소(glucose oxidase, sigma)를 사용하였다.

기기. 수화젤의 물성 분석은 Sens IR system의 FT-IR과 Perkin-Elmer의 Oyris 1 DSC 및 TA instrument, 2950 TGA를 이용하였다. 수화젤의 표면분석은 히다치 사의 S4800 SEM을 사용하였고 효소활성도 측정은 Sinco사의 S3100 UV-Vis spectrophotometer를 사용하였다.

합성. 수화젤의 합성 과정은 Figure 1과 같으며, 합성 과정에서 주의할 사항으로는 효소 용액의 균일한 분산과 개시제 첨가한 후 합성 몰드에 넣고 press로 누르는 시간이 매우 빨라야 한다. 그 이유는 개시제 첨가 후부터 가교화 반응속도가 빠르기 때문이며, 합성 후에

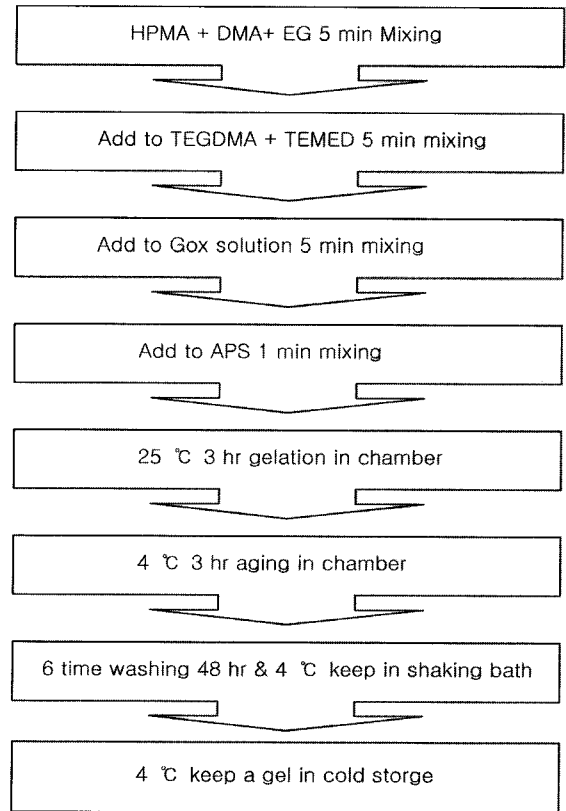


Figure 1. Synthesis process of hydrogel.

균일한 수화젤을 얻기 위해서는 개시제 첨가 후 민첩성이 요구된다.

합성을 마친 수화젤의 경우 일정한 수분 함유율 유지와 잔류 단량체의 제거를 위해 PBS(phosphate buffered saline) 완충용액을 이용한 세척 공정을 거치게 되며, 세척 공정까지 끝난 수화젤은 100 mL bottle에 담아 4 °C에서 보관하였다.

물성분석.

IR 분석: Sens IR system의 FT-IR를 이용하여 ATR method로 transmission 모드에서 resolution은 4 cm^{-1} , scan factor는 16.0으로 지정하여 분석하였다.

DSC 분석: Perkin-Elmer Pyris 1 DSC with cooler를 이용하여 측정온도 범위 20~400 °C에서 heating과 cooling을 반복하여 2nd heating까지 측정하였고 승온 속도 및 냉각 속도는 20 °C/min으로 설정하여 분석하였다.

TGA 분석: TA instrument, 2950 TGA를 이용하여 온도범위는 상온에서 800 °C까지 측정하고 승온 속도는 10 °C/min으로 설정하여 분석하였다.

표면분석.

수화젤 표면 분석: 수화젤 내 pore 분포 및 크기를 확인하기 위하여 수화젤을 동결 건조한 후 SEM을 이용하여 수화젤 표면 및 파단면을 30배부터 1000배까지 확인하였다.

효소 함량 변화에 따른 수화젤 내 Pore 분포 분석: 효소 함량 변화에 따른 수화젤 내 pore 분포를 분석하기 위해 효소 함량을 0~40 unit 범위에서 변화시켜 수화젤을 합성하였다. 합성 후 수화젤 내 pore 분포 및 크기를 확인하기 위하여 수화젤을 동결건조하여 SEM으로

확인하였다.

효소 활성도 측정: 수화젤 합성시 효소로 사용한 glucose oxidase의 함량을 40 unit으로 조절한 후 Megazyme사의 Glucose Oxidase Assay Kit(K-GLOX01/05)를 사용하여 10 mL conical tube에 POD mixture 4 mL넣고, 물기를 없앤 수화젤을 넣고 D-glucose 1 mL를 넣고, 교반 후 상온에서 25분간 방치시킨 후 방치해둔 용액 3 mL를 4 mL quartz cuvette에 옮긴 후 Sinco사의 S3100 UV-Vis spectrophotometer를 사용하여 표준품의 흡광도를 10분 간격으로 측정하고 시료도 같은 방법으로 흡광도를 측정한다.

피부자극시험(Skin Irritation Test). 한국화학시험연구원에 의뢰하여 ISO 10993-10: 1995(E)에 따라 시험하였다. 건강한 수컷동물 3마리를 이용하여 시험하였으며, 각 동물의 배부에 약 2.5 cm×2.5 cm 정도의 크기로 척추를 중심으로 좌우 각각 2개소를 설정하여, 상부의 2개소는 시험물질을 적용하는 처치구획으로, 하부의 2개소는 대조구획으로 설정하여 시험하였다.

공급된 검체를 처치구획에 맞게 재단(2.5×2.5 cm)하여 적용하였다. 시험물질의 적용은 24시간 전에 제모를 실시하여 다음과 같이 처치구획 및 대조구획으로 구분하였다. 시험물질은 시험동물 당 상부의 2개소에는 수화젤을 적용하는 처치구획으로 하였으며, 하부의 2개소에는 멸균 거즈를 적용하는 대조구획으로 하였다. 적용 후 처치구획과 대조구획은 비자극성 테이프로 잘 고정하여 4시간 동안 노출시켰다. 시험물질 적용 후 미온수를 이용해 적용부위를 부드럽게 세정해 주었다.

피내반응시험(Intracutaneous Reactivity Test). 한국화학시험연구원에 의뢰하여 시험하였다. 건강한 수컷토끼 2마리의 경배부에 척추를 기준으로 한 측 5개소에는 시험물질을 반대측에는 대조물질을 피내주사하였다. 본 수화젤이 물을 90% 함유하고 있으므로 함수량(0.9)×시료무게 4 g당 20 mL의 비율로 온도 70±2.0 °C에서 24±2시간 동안 극성용매제(생리식염수)와 비극성용매제(면실유)로 용출시킨 후, 이를 시험물질로 사용하였다. 따로 생리식염수와 면실유만을 이용하여 같은 조건하에서 반응시켜 음성대조물질로 사용하였다. 주사 1일전에 체중 2.0 kg 이상의 건강한 수컷 New Zealand white rabbit 2마리를 선정하여 각각의 등 부분에 적당한 넓이로 털을 깎았다. 다음날 1 mL용 주사기를 이용하여 토끼의 척추를 기준으로 한 측 5개소에 추출 완료 후 24시간 이내의 극성용매제 추출액을 0.2 mL씩 피내 주사하였으며, 반대측에는 비극성용매 추출액을 0.2 mL을 피내 주사하였다. 또한, 음성 대조로써 동일선 하부 5개소에 각각의 대조물질을 각각 0.2 mL씩 피내 주사하였다.

세포독성 시험(Cytotoxicity). 한국화학시험연구원에 의뢰하여 시험하였다. 수화젤 4.0 g 당 20 mL의 MEM 배지를 첨가하여 37 °C에서 24시간 동안 추출하고, 추출 즉시 0.45 μm의 여과필터로 용출액을 여과한 후 검액으로 사용하였다. 시험은 추출 완료 후 24시간 이내에 실시하였다. L-929(ATCC cell line ccl 1, NCTC clone929) 세포를 10% Fetal Bovine Serum이 첨가된 MEM 배양액으로 10⁵ cell/mL 농도가 되도록 36.5±0.5 °C, 상대습도 80% 조건으로 5% CO₂ 배양기에서 24시간 이상 전배양 하였다. 새로운 배양 접시에 전 배양액 2 mL를 접종하고, 위의 조건으로 다시 단층 배양시켰다. 각각의 배양 접시에서 배양액을 조심스럽게 제거한 후 FBS가 첨가된 시료 검액, 시약대조액, 음성대조액 그리고 양성대조액을 다시 채워 동일 조건에서 48시간 배양한 후 현미경을 이용하여 세포의 상태를

관찰하였다.

감작성 시험(Maximization Sensitization Test). 한국화학시험연구원에 의뢰하여 시험하였다. 본 수화젤이 물을 90% 함유하고 있으므로 함수량을 제외한 시료무게 4 g 당 20 mL의 비율로 온도 70±2.0 °C에서 24±2시간 동안 생리식염수로 용출시킨 후 이를 시험물질로 사용하였다. 따로 생리식염수만을 이용하여 같은 조건하에서 반응시켜 음성대조물질로 사용하였다. 음성대조물질은 생리식염수를 사용하였고, 양성대조물질은 DNCB(2,4-dinitrochlorobenzene; Sigma Chemical Co., Lot No. 100 K 1323)를 80%에탄올(MERCK, Lot No. K30464483 213)에 용해하여 0.1% DNCB/80% 에탄올로 제조하였다.

동물의 어깨부위의 중앙에 Figure 1과 같이 4×6 cm 제모한 후 중앙선 양쪽의 3쌍에 0.1 mL씩 피내주사를 2×4 cm 면적 안에서 수행하였다(1차 유도-피내투여 0일). 1차 유도 6일 후(시험물질도포 24시간 전) 국부적인 자극성(경도의 염증)을 유발하기 위해 제모하고 10% SLS (sodium lauryl sulfate) 백색 바세린(0.5 g)을 제모한 부위에 발라주었다. 또한, 같은 부위를 다시 제모하고 패치(2×4 cm)를 매트릭스 폼의 용출물, 음성대조물질 및 양성대조물질에 적신 후 각 그룹의 동물들의 1차 유도부위에 부착한 후 비닐과 반창고를 이용하여 밀착시켜 48시간 동안 유지시켰다(2차 유도-경과투여 6-8일). 동물의 옆구리 부위를 약 5×5 cm로 제모한 후 패치(2×2 cm)를 2차 유도 시와 동일한 농도의 용액으로 하여 동일한 방법으로 부착하고 비닐과 반창고를 이용하여 밀착시켜 24시간 동안 유지시켰다(감작악기 sensitization challenge : 20-22일).

결과 및 토론

수화젤의 구조적 및 물성 분석을 위해 첫 번째로 FT-IR spectra 분석을 하였다. 합성 후 DMA와 HPMA의 가교화 결과를 분석하기 위하여 1650 cm⁻¹ 부근에 나타나는 C=C 피크가 Figure 2 수화젤 FT-IR spectra에는 나타나지 않았다. 1450 cm⁻¹ 부근 및 2950 cm⁻¹ 부근 피크로 backbone에 있는 methyl기와 amine기를 확인하였다. 물성분석은 DSC와 TGA를 이용하여 확인하였으며 열적 안정성을 평가하기 위한 DSC 분석 결과 Figure 3에서 보는 바와 같이 300 °C까지는 용점은 관찰되지 않았다. 또한, Figure 4에서 보는 바와

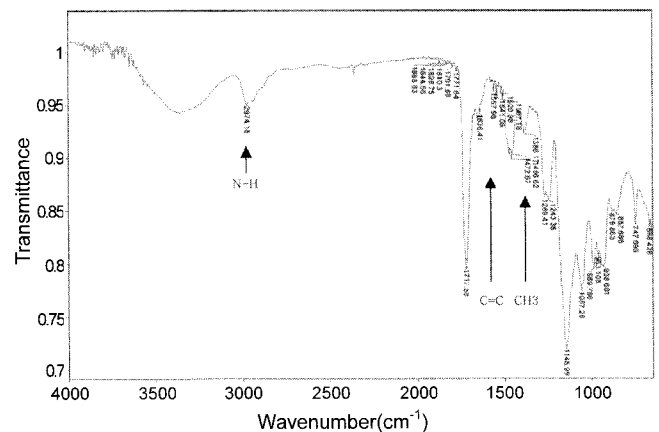


Figure 2. FT-IR spectra of hydrogel.

같이 10% 분해온도가 277.85 °C로 나타났다. 이러한 결과를 토대로 무체형 열당측정기와 결합하여 전압을 인가 시 열 발생으로 인한 수화젤의 물성이 변화되지 않는 것으로 사료된다. 합성 후 수화젤 내 pore 분포 및 크기를 확인하기 위하여 수화젤을 동결건조한 후 SEM을 이용하여 수화젤 표면 및 파단면을 분석한 결과 Figures 5와 6에서 보는 바와 같이 pore 분포가 매우 균질하였으며, 파단면 관찰 결과 측면이 수직으로 연결되어 있지 않고, 그물망 구조로 되어있는 것을 확인하였다. 이러한 결과를 통하여 피부 내 세포 간액으로부터 포도당의 추출 시 추출의 균일성 확보에 유리할 것으로 판단된다. 효소 함량 변화에 따른 수화젤 내 pore 분포 및 효소 고정화 정도를 분석하기 위하여 효소 함량을 0~40 unit 범위에서 변화시켜 수화젤을 합성하였다. 합성 후 수화젤 내 pore 분포 및 크기를 확인하기 위하여 수화젤을 동결건조한 후 SEM을 이용하여 수화젤 표면 및 파단면을 분석한 결과 Figure 7에서 보는 바와 같이 효소 함량이 증가할수록 pore의 분포가 확장되며, 크기도 증가하는 것을 확인할 수 있으며, 수화젤 내 효소의 고정화 형태 및 분포는 Figure 8에서 보는 바와 같이 표면

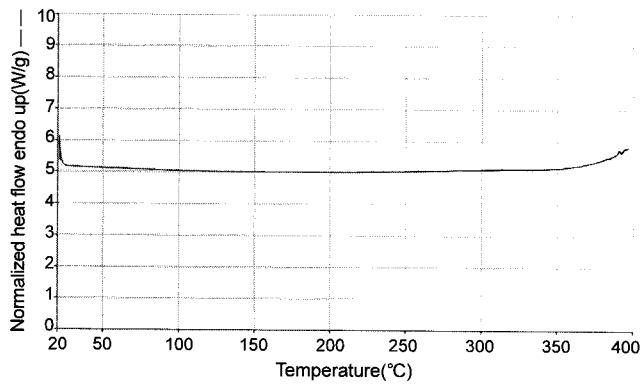


Figure 3. DSC thermogram of hydrogel.

에 흡착되는 형태를 보였으며, 효소 함량이 증가할수록 고정화된 효소의 양도 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 그러나, 효소 함량이 60 unit 이상 증가할 경우 수화젤 합성에 문제점이 발생하였다. 이러한 결과를 통하여 어느 정도까지는 효소 함량 조절을 통한 pore 분포/크기 및 효소 고정량을 최적화할 수 있었으며, 최적 효소 함량은 40 unit으로 고정하였다. 이러한 고정화된 효소들이 역할을 제대로 수행할 수 있는지 확인하기 위해 효소 함량 증가에 따른 효소 활성도를 확인하였다. 효소란 생체 내에서 특정 반응의 촉매 역할을 담당하는 작은 단백질 분자라고 할 수 있다. 따라서, 효소가 결과물을 생산하는 속도는 기질의 농도와 일정한 관계를 가지며 결과물이 전기화학적 활성을 가지고 있을 경우 전류값이 기질의 농도와 밀접한 관련을 가지는 것으로 알려져 있다. Glucose oxidase의 함량을 40 unit으로 조절하여 시간 변화에 따른 glucose oxidase가 glucose와 반응하여 생성된 생성물의 흡광도를 UV-Vis spectrophotometer로 측정하여 표준시료와 비

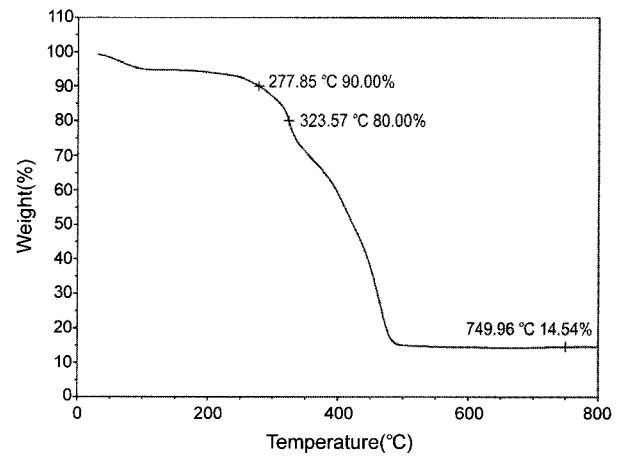


Figure 4. TGA thermogram of hydrogel.

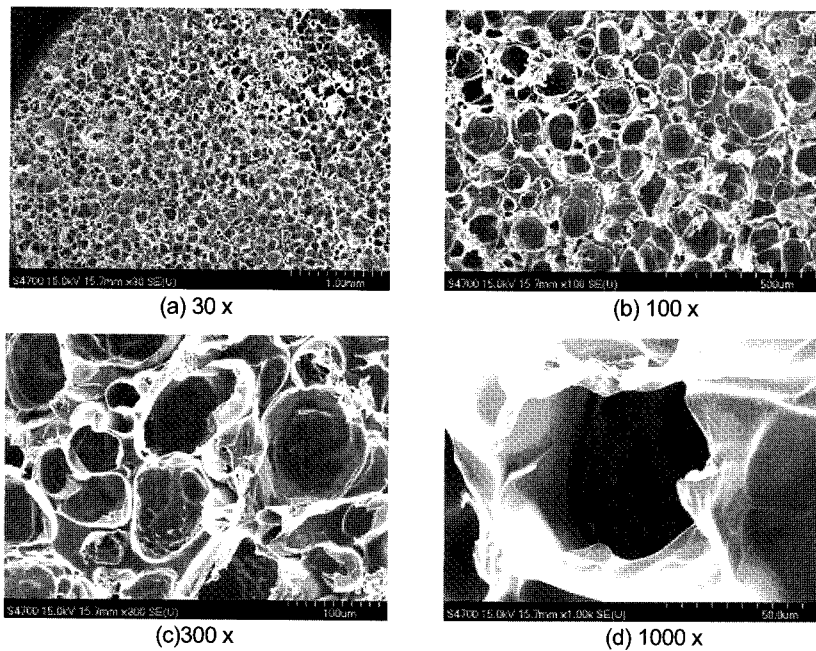


Figure 5. SEM photographs of hydrogel surface.

교한 결과 glucose oxidase는 glucose와 반응할 때 510 nm에서 최대 흡광도를 나타낸다. Figure 9(a)는 표준시료의 흡광도를 10분 간격으로 측정한 결과이다. 초기 10분 이후부터 glucose oxidase와 10분 간격으로 첨가된 glucose가 100% 반응하여 계속 비슷한 흡광도를 유지한다. 수화젤의 경우 Figure 9(b)에 나타나는 대로 같은 방법으로 10분 간격으로 glucose를 첨가하여 측정해보니 활성도를 나타내는 흡광도가 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 통하여 수화젤내 glucose oxidase(40 unit)의 표준시료와 비교하여 최소 10분 이후부터 효소 활성도를 50% 이상 나타내는 것을 확인하였다. 이렇게 만들어진 수화젤은 착용 시 피부 표면과 접촉하기 때문에 피부 접촉 시 무해성을 평가하기 위하여 생체적합성 및 생물학적 안정성 시험을 실시하였고, 모든 시험 항목에서 적합한 것으로 판명되었다. 본 시험은 한국화학시험연구원에 의뢰하여 진행하였다. 피부자극시험은 일반증상 및 사망률은 처치동물에 있어서 관찰되지 않

았으며 체중측정 결과 모든 동물에서 시험기간 중 정상적인 체중증가가 인정되었다. 또한, 적용부의 관찰은 시험물질 노출종료 후 1, 24, 48 및 72시간째에 적용부를 관찰한 결과, 시험물질 처치부위와 대조 부위에 홍반(erythema), 가피(crust) 및 부종(edema) 등의 어떠한 피부자극성도 관찰되지 않아 피부자극지수는 "0"로 산출되었다. 피내반응시험은 피내반응에 대한 분류체계표에 의하여 주사 직후와 주사 후 24, 48 및 72시간 경과 후 주사 부위를 관찰한 결과 국소에 홍반 및 부종 등이 관찰되지 않았으므로 극성 및 비극성 용출물에 대한 일차자극지표는 "0"으로 각각 산출되었다. 이상의 결과를 통하여 New Zealand white계 수컷토끼에 있어서 수화젤의 용출물을 피내 주사 시 홍반 및 부종 등의 피부반응을 유발하지 않으며 본 시험물질의 용출물은 피내반응을 유발하지 않는 물질로 평가되었다. 세포독성 시험에서 수화젤은 시험조건 하에서 대부분의 세포가 용해되어, 세포 독성 범위는 Grade 0(non-cytotoxic)으로 나타났고 감작성시험

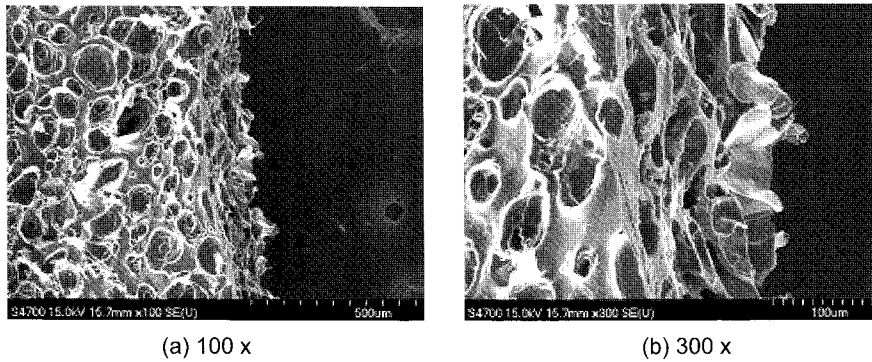


Figure 6. SEM photographs of hydrogel surface section.

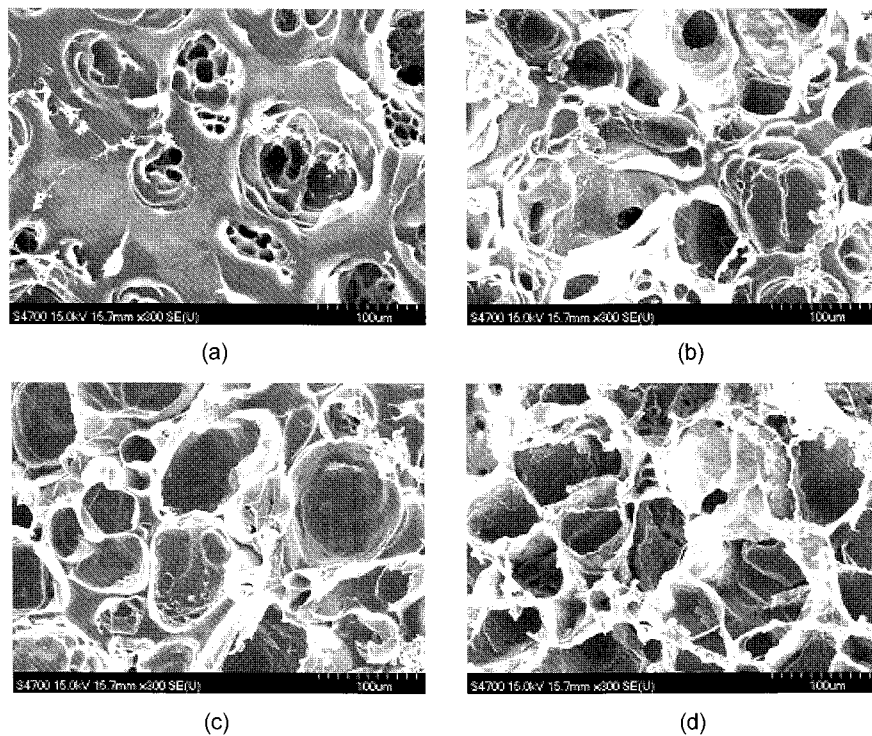


Figure 7. SEM photographs of pore in hydrogel by enzyme unit: (a) 0 unit; (b) 10 unit; (c) 20 unit; (d) 40 unit.

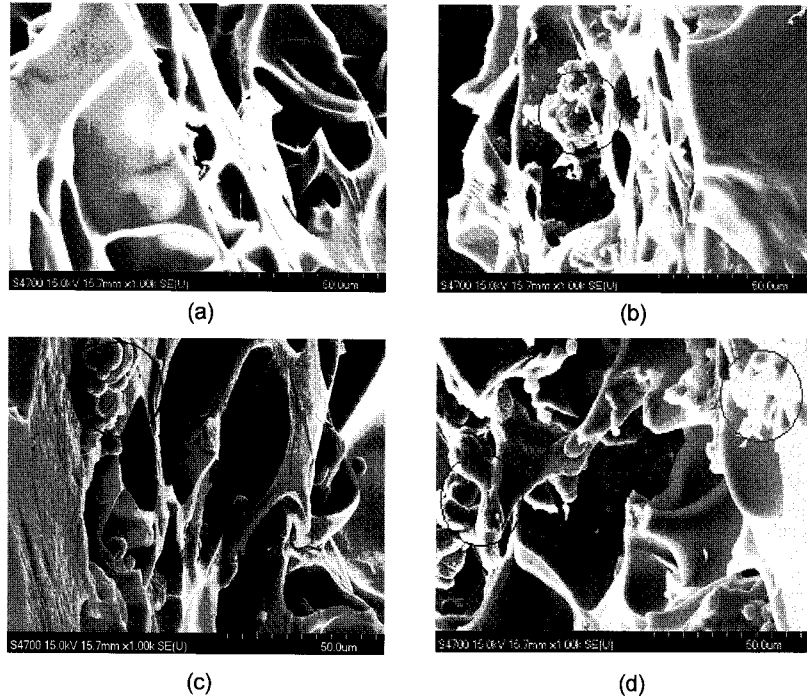


Figure 8. SEM photographs of fixed enzyme in hydrogel by enzyme unit: (a) 0 unit; (b) 10 unit; (c) 20 unit; (d) 40 unit.

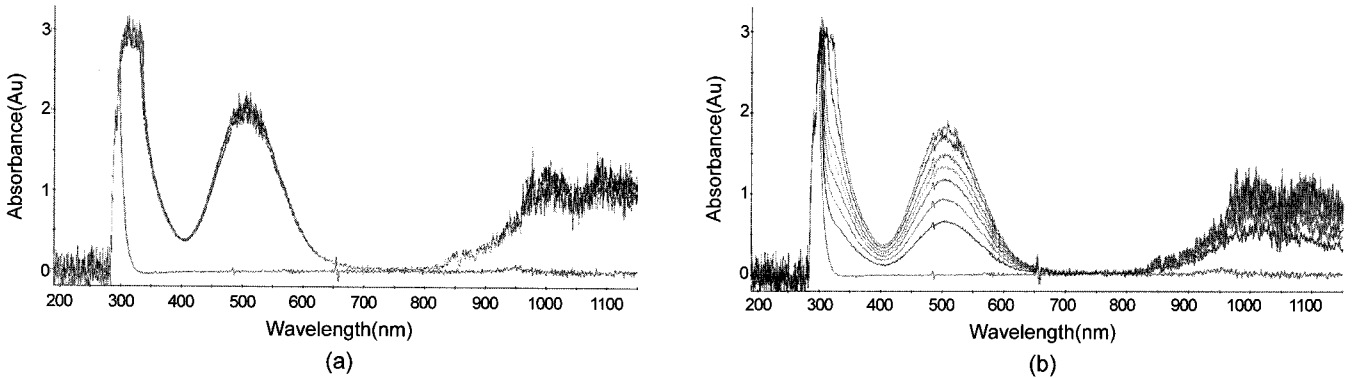


Figure 9. UV-vis spectrum of enzyme activity by time: (a) 40 unit STD; (b) 40 unit hydrogel.

은 모든 시험군의 동물에 있어서 어떠한 일반증상도 관찰되지 않았으며, 사망동물 또한 관찰되지 않았다. 또한, 체중측정 결과 대조군과 유의성 있는 체중변화는 보이지 않았으며 모든 동물에서 정상적인 체중증가를 보였다. 감작성평가에서는 모든 투여동물의 처리부위를 야기 후 24, 48 및 72시간째에 관찰한 결과 양성 대조군을 제외한 모든 투여군과 음성 대조군에서 홍반과 부종 등의 피부반응이 관찰되지 않아 감작지수(sensitization index, 평균피부반응점수)와 빈도지수(sensitization rate, 감작률)는 “0”으로 확인되었다. 이상의 결과로부터 Dunkin Hartley계 암컷 albino buinea pig에 있어서 수화젤 매트릭스는 기니피크에 대해 어떠한 피부반응도 관찰되지 않아 피부감작성(skin sensitization)이 매우 약한 물질인 것으로 판단된다.

결론

본 연구를 통하여 무채혈 혈당 측정시스템의 patch sensor에 사

용할 수 있는 수화젤을 합성하고 glucose 추출을 위한 수화젤 내의 pore 분포 및 크기가 균일한 것을 확인하였다. 또한, 일정한 효소 함량에서의 효소 활성도를 측정하여 표준시료와 비교하였을 때 최소 10분 이후부터 50% 이상의 효소 활성도를 나타내는 것을 확인하였다. 그리고, 피부자극시험, 피내반응, 세포독성시험, 감작성시험을 통해 생체적합성이 우수하다는 것을 확인하였다. 추후 수화젤 전기적 특성까지 확인하여 전극과 결합한 무채혈 혈당 측정시스템의 patch sensor 개발에 효과적으로 이용할 수 있을 것이라 사료된다.

참고 문헌

1. J. H. Choi, B. Y. Park, Y. A. Han, S. J. Kim, and J. O. Lim, *Polymer(Korea)*, **28**, 86 (2004).
2. S. K. Kwon, *Polymer(Korea)*, **18**, 1055 (1994).
3. R. Kurnik, B. Berner, J. Tamada, and R. Potts, *J. Electrochemical Soc.*, **145**, 4119 (1998).

4. D. Y. Jung, J. J. Magda, and I. S. Han, *Macromolecules*, **33**, 3332 (2000).
5. Y. M. Park, U. S. Kim, and Y. K. Sung, *Polymer(Korea)*, **15**, 356 (1991).
6. M. Tierney, J. Tamada, and R. Potts, *Biosens. Bioelectron.*, **16**, 621 (2001).
7. T. Miyata, T. Uragami, and K. Nakamae, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **54**, 79 (2002).
8. J. M. Seidel and S. M. Malmoge, *Material Research*, **3**, 79 (2000).
9. Q. Garrett, B. Laycock, and R. Garrett, *Invest. Ophth. Vis. Sci.*, **41**, 1687 (2000).
10. R. Sack, B. Jones, A. Antignani, R. Libow, and H. Harvey, *Invest. Ophth. Vis. Sci.*, **28**, 842 (1987).
11. Q. Garrett, R. Chatelier, H. Griesser, and B. Milthorpe, *Biomaterials*, **19**, 2175 (1998).
12. E. Castillo, J. Koenig, J. Anderson, and J. Lo, *Biomaterials*, **6**, 338 (1985).
13. S. L. Megan, H. Martina, H. Stenzelb, A. Simmonsa, and B. K. Milthorpea, *Biomaterials*, **27**, 1341 (2006).
14. T. Ito, T. Hioki, T. Yamaguchi, T. Shinbo, S. Nakao, and S. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7840 (2002).
15. V. C. Traian, I. J. Constable, G. J. Crawford, S. Vijayasekaran, D. E. Thompson, Y. C. Chen, and W. A. Fletcher, *Biomaterials*, **14**, 26 (1993).
16. M. Schwartz, H. Guterman, and J. Kost, *Biomaterials*, **41**, 65 (1998).
17. T. Hoshi, H. Saiki, S. Kuwazawa, C. Tsuchlya, Q. Chen, and J. I. Anzai, *Anal. Chem.*, **73**, 5310 (2001).
18. S. Nohara, H. Wada, N. Furukawa, H. Inoue, M. Morita, and C. Iwakura, *Electrochimica*, **48**, 749 (2003).
19. R. Huang and N. Hu, *Biophys. Chem.*, **104**, 199 (2003).
20. H. R. Oxley, P. H. Corkhill, J. H. Fitton, and B. J. Tighe, *Biomaterials*, **14**, 1064 (1993).
21. H. Zheng, H. Xue, Y. Zhang, and Z. Shen, *Biosens. Bioelectron.*, **17**, 541 (2002).
22. C. M. Hassan, F. J. Doyle III, and N. A. Peppas, *Macromolecules*, **30**, 6166 (1997).
23. A. Sieg, R. H. Guy, and M. B. D. Charro, *Pharm. Sci.*, **92**, 2295 (2003).
24. M. Tierney, J. Tamada, R. Potts, L. Jovanovic, and S. Garg, *Biosens. Bioelectron.*, **16**, 621 (2001).
25. J. Tamada, N. Bohannon, and R. Potts, *Nat. Med.*, **1**, 1198 (1995).
26. R. A. Haldon and B. E. Lee, *Br. Polym. J.*, **4**, 491 (1972).
27. KMH Co. Ltd., Kor. Pat. 10-0453483 (2007).
28. KMH Co. Ltd., Kor. Pat. 10-0832242 (2008).