

혈당측정을 위한 폴리포스파젠 진단막의 제조

권 석 기[†]

홍익대학교 과학기술대학 바이오화학공학과
(2011년 9월 5일 접수, 2011년 9월 26일 수정, 2011년 10월 21일 채택)

Preparation of Polyphosphazene Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements

Suk-Ky Kwon[†]

Department of Biological and Chemical Engineering, Hongik University, Seoul 121-791, Korea
(Received September 5, 2011, Revised September 26, 2011, Accepted October 21, 2011)

요 약: 당뇨병 환자의 혈당치 측정을 위하여 메톡시에톡시기와 트라이플루오르에톡시기이 함께 치환된 포스파젠 고분자를 기초로 한 새로운 형태의 진단막을 제조하였다. 플라즈마와 혈액속의 글루코오스의 농도를 변화시켜가며 활성화된 폴리포스파젠 진단막을 가지고 680 nm에서의 최종흡광도를 측정하였다. 시간에 따른 흡광도 변화량(K/S)의 최종 결과치가 글루코오스의 농도가 증가함에 따라 직선적으로 증가하였다. 친수성기와 소수성기의 치환율이 글루코오스의 농도 측정에 미치는 영향을 조사하였다. 친수성기의 치환율이 증가함에 따라 글루코오스의 농도와 K/S와의 기울기 값(Dose-Response Slope : DRS)이 점차 증가하였다. 그러나 친수성기의 치환율이 30% 이상일 경우에는 DRS가 급격히 증가하여 정확한 글루코오스의 농도 측정이 어려웠다.

Abstract: A new type of diagnostic membranes based on methoxyethoxy and trifluoroethoxy co-substituted polyphosphazene has been prepared to measure blood glucose level of diabetics. Final absorbances at 680 nm through activated polyphosphazene membranes were measured at various concentration of glucose in plasma or blood. The end-point results of varying absorbance values as time (K/S) was found to have a linear relationship toward the blood glucose concentration. The effects of substitution rates with hydrophilic groups and hydrophobic groups on the measurements of glucose concentration were studied. Dose-response slope (DRS) values between glucose concentration and K/S values increased as the hydrophilic substitution rates increased. However, in more than 30% of the substitution rates, it was difficult to measure exact concentration level of glucose because DRS increased rapidly.

Keywords: polyphosphazene, membranes, diabetics, glucose

1. 서 론

당뇨병은 오래전부터 단순히 소변에 당이 섞여 나오는 병으로 단순한 노인병 중의 하나로 여겨 왔지만 실제적으로는 혈액 속에 글루코오스의 농도가 비정상적으로 높아 위험한 합병증을 유발시키는 심각한 질병이다[1]. 당뇨병의 원인은 주로 유전적인 요인과 환경적인 요인으로 알려져 있으나 아직까지도 정확한 원인은 밝혀지지 않고 있다[2].

1921년에 췌장에서 만들어지는 인슐린이 혈당을 세

포 속으로 이동시킬 수 있는 효소라는 것이 발견되어 많은 당뇨병 환자들이 인슐린 투여에 따라 혈당을 조절하게 되었고 심각한 합병증을 피할 수 있게 되었다[3]. 당뇨병은 인슐린 투여가 꼭 필요한 인슐린 의존형과 운동과 식생활 조절로 혈당 조절이 가능한 인슐린 비의존형, 그리고 식사조절과 운동 이외에 인슐린 투여 또는 경구 혈당 강하제가 필요한 인슐린 요구형의 세 가지로 주로 구분된다[4].

당뇨병은 초기 상태에서는 잘 발견되지 않고 그저 피곤하거나 나이를 먹어서라고 단순히 생각하다가 큰 합병증을 유발시키는 경우가 많다[5]. 그러므로 당뇨병은 혈액검사를 통해 진단하는 것이 정확하다는 것을 확실

[†]교신저자(e-mail: smchurch@hongik.ac.kr)

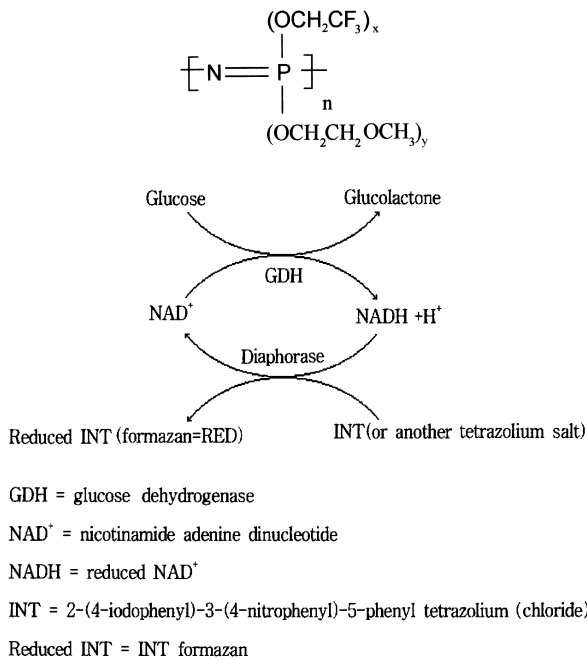


Fig. 1. Analytical method of reductive enzyme chemistry.

히 인식해야 한다[6]. 혈액 검사로는 자가 혈당 진단 기구를 이용해 혈당을 측정하는 단기적 진단법과 병원에서 시행하는 HbA_{1c} 검사나 글루코알부민 검사와 같은 장기적 진단법이 있다[7]. 공복 시 혈당이 110 mg/dL 이상이거나 식후 2시간 후 200 mg/dL 이상이면 당뇨병으로 간주되고 있다[8].

당뇨병은 예방과 진단, 그리고 혈당 관리가 모두 중요한 질병이다[9,10]. 그러므로 당뇨병 환자는 자기의 혈당을 규칙적으로 측정하기 위해 자가 혈당 측정기를 사용해야 한다. 혈당을 측정하는 방법은 주로 혈액 속의 글루코오스와 효소들이 반응해 색이 변하는 정도에 따라 혈당을 측정한다[11]. 측정하는 방법은 사용되는 효소에 의해 산화효소법과 환원효소법으로 나누어진다[12]. 산화효소법의 경우 산소의 공급에 따라 민감하게 반응하기 때문에 최근에는 환원효소법이 많이 사용되고 있다[13]. Fig. 1에서는 glucose dehydrogenase (GDH)와 diaphorase를 이용한 환원효소법의 기본 측정 개요를 나타내고 있다[14].

자가 혈당 측정기에 사용되는 진단막의 경우 초기에는 천연 고분자를 이용한 진단막을 주로 사용하여 왔다[15]. 최근 들어서는 여러 가지 합성 고분자를 이용한 진단막에 관한 연구가 활발하게 진행되고 있다[16,17]. 폴리우레탄을 이용한 진단막의 경우 기본적인 제조과

정[18], 온도와 습도의 영향들에 대한 조사[19], 혈액 속에 있는 첨가물의 영향[20], 그리고 헤마토크릿이 농도 측정에 미치는 영향[4] 등에 관한 논문들을 앞서 발표하였다. 또한 폴리아크릴로니트릴 진단막을 이용해 기본적인 진단막의 제조에 관한 연구를 하였고[21], 혈액 속의 성분들이 농도 측정에 미치는 영향을 조사하였다[22].

포스파젠 고분자는 내약품성이 뛰어나고, 기계적 강도가 뛰어나며 생적합성이 우수하고 필름이 잘 형성되어 생체고분자 재료로 많이 사용되고 있다[23,24]. 1988년 H.R. Allcock, M. Gebura, S. Kwon 등이 amphiphilic polyphosphazene을 이용한 분리막에 관한 논문을 발표한 이래 포스파젠 고분자를 기본 물질로 한 여러 가지 형태의 분리막으로 제조하고자 하는 연구가 활발히 전개되어져 왔다[25].

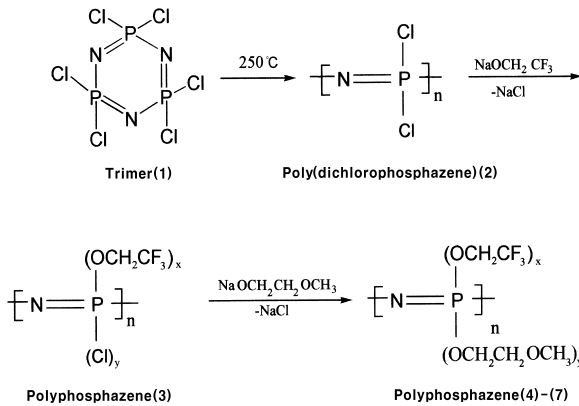
본 연구에서는 내산성, 내알칼리성, 내수성이 매우 뛰어나며 물리적 강도가 좋은 불화알콕시기와 친수성이 뛰어난 메톡시알콕시기를 함께 치환된 포스파젠 고분자를 이용해 자가 혈당 측정용 진단막을 제조하고자 한다[26]. 본 연구에서 사용된 포스파젠 고분자의 구조는 Fig. 1에 표시되어 있다.

소수성이 뛰어나고 투과 특성이 우수한 trifluoroethoxy기와 친수성이 뛰어나고 내구성이 우수한 methoxyethoxy기를 동시에 치환된 포스파젠 고분자를 x와 y의 비율로 변화시켜가며 합성하였다[27]. 특별히 trifluoroethoxy기와 methoxyethoxy기를 동시에 함유한 포스파젠 고분자의 경우 이온 교환 분리막으로서 사용될 수 있는 큰 장점인 면적저항, 이온교환용량, 그리고 이온운반율 등이 우수한 것으로 나타났다[28]. 또한 포스파젠 분리막의 경우 생체적합성이 뛰어나 생체 고분자로의 활용성이 높고 다양한 치환체를 자유자재로 변형시켜 여러 가지 다른 물리적인 성질을 가진 포스파젠 고분자를 합성할 수 있다[25]. 본 논문에서는 합성된 여러 가지 포스파젠 고분자를 이미 알려진 방법에 의해 막을 형성하고 활성화시킨 뒤 진단막으로 제조한 후 글루코오스의 농도를 측정하였다[29].

2. 실험

2.1. 시약

포스파젠 합성반응은 모두 질소분위기 하에서 이루어졌다. 용매로 사용되어진 tetrahydrofuran (THF)은 나



Scheme 1. The reaction sequences for the synthesis of methoxyethoxy trifluoroethoxy co-substituted polyphosphazene.

트림과 벤조페논을 넣어 흑청색으로 바뀐 후 증류하여 사용하였다. Hexachlorocyclotriphosphazene (1) (Aldrich, m.p. 110~112°C)은 삼량체-사량체 혼합물을 헥산에서 분별결정시킨 후 60°C (0.5 Torr)에서 진공 분별 승화시키고, 이것을 두 번 반복한 후에 정제된 상태로 사용했다. Poly(dichlorophosphazene) (2)는 고리형 삼량체 (1)를 250°C에서 열에 의한 고리개환 중합시켜서 얻었다. Trifluoroethanol와 methoxyethanol을 Aldrich에서 구매하여 진공 오븐에서 건조시킨 molecular sieve 4 Å를 넣어 장기간 보관한 후 사용하였다.

2-(p-Iodophenyl)-3-nitrophenyl-5-phenyl tetrazolium chloride (INT), methanol, sodium phosphate, polyethylene imine (PEI), diaphorase, glucose dehydrogenase (GDH), PIPES (Na salt), NAD (Sigma Type V-C), Triton X-100, bovine serum albumine (BSA), Olin 10G, poly (vinyl alcohol), plasma (혈장), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (EDAC) 등은 Sigma로부터 구입해 정제 없이 사용하였다. Sodium spheres, sodium hydride, hydrochloric acid, benzophenone, hexane, TiO₂ (325 mesh size, anatase), ascorbic acid (AA), sodium acetylsalicylate (SA) 등은 Aldrich에서 구입해 정제없이 사용하였다. Poly(ethyl terephthalate) (PET)는 Bayer에서 구입하였고 플라즈마에 의해 표면 처리한 후 사용하였다.

2.2. 장치

고분자 중합을 위해서는 250°C로 조절되는 오븐속에서 기계적 장치를 통해 계속적으로 삼중체를 함유한 파

이렉스튜브를 흔들어 주는 중합시스템을 사용하였다. 유리속에서 중합된 고분자는 질소기류 하의 glove box 내에서 처리해 치환반응에 사용하였다. 또한 고분자 치환반응시 교반을 위해서는 교반속도 변환이 가능한 Talboys T-102 교반기를 사용하였다. 얻어진 고분자의 반응정도는 ³¹P-NMR 스펙트럼으로 계산하였으며 주로 Varian Gemini-2000 핵자기 공명 분광기를 사용하였고, 화학적 이동은 D₂O capillary lock을 이용해 85% H₃PO₄ 수용액을 기준으로 하였다. 적외선 분광 스펙트럼은 Bio-Rad FTS-165 적외선 분광기를 사용하였고, 원소분석은 Carlo Erba EA1108 원소 분석기를 사용하였다. 분자량은 polystyrene gel column을 이용한 Spectra-Physics P1000 PL를 사용하여 측정하였다.

Enzyme, TiO₂, INT, polymer solution 등을 교반하는 데는 Talboys에서 제작한 T-Line mechanical stirrer를 사용하였다. 얻어진 용액의 점도는 Brookfield점도계로 측정하였다. 글루코우즈의 농도에 따라 INT의 색 변환 정도는 Shimadzu사의 UV-2101PC 자외선/가시광선 흡광 분석기를 사용하여 분석하였다. 온도를 일정하게 유지하는 항온조는 Johnson JS-WBP-170P 모델을 사용하였다.

2.3. Poly(dichlorophosphazene)(2)의 제조

미리 정제된 염화 삼량체(1)을 Pyrex tube에 넣고 이것을 진공상태에서 torch를 이용해 밀봉하였다. 밀봉되어진 튜브에 철사망을 입힌 후 중합 오븐에 넣고 250°C에서 기계적 장치를 통해 흔들어 주면서 서서히 중합반응을 시켰다. 중합에서 얻어진 고분자량의 고분자(2)를 질소 기류하에서 유리튜브로부터 분리하여 내고 승화 장치를 이용해 50°C에서 미반응된 삼량체를 제거하여 정제하였다.

2.4. 포스파젠 고분자의 합성

선형 포스파젠 고분자(2)는 염화 포스파젠 삼중체(1)을 250°C에서 열 개환중합하여 얻었다. 얻어진 고분자(2)에 원하는 치환율 x만큼의 sodium trifluoroethoxide를 넣고 반응시켜 고분자(3)을 얻은 다음 고분자(3)에 과량의 sodium methoxyethoxide를 반응시켜 최종적인 고분자(4)~(7)를 얻었다. 단계적 합성과정에 대한 개요는 Scheme 1에 나타내었다.

Table 1. Characterization Data for the Polymers

Polymer	³¹ P NMR ^a (ppm)	FT-IR	MW ^b (GPC)
[NP(OCH ₂ CF ₃) _{1.41} (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) _{0.59}] _n (4)	a singlet at -6.5	Aliphatic C-H at 2,970 cm ⁻¹ P = N stretch at 1,240 cm ⁻¹ C-O-C stretch at 1,120 cm ⁻¹	9.2 × 10 ⁵
[NP(OCH ₂ CF ₃) _{1.58} (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) _{0.42}] _n (5)	a singlet at -6.9	"	1.4 × 10 ⁶
[NP(OCH ₂ CF ₃) _{1.74} (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) _{0.26}] _n (6)	a singlet at -6.6	"	7.8 × 10 ⁵
[NP(OCH ₂ CF ₃) _{1.89} (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) _{0.11}] _n (7)	a singlet at -6.5	"	1.2 × 10 ⁶

a. Chemical shift positions were relative to aqueous 85% H₃PO₄.

b. Polystyrene was used as standard sample.

Table 2. Elemental Microanalysis Data for the Polymers

Compounds		%C	%H	%N
[NP(OCH ₂ CF ₃) _{1.41} (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) _{0.59}] _n (4)	calcd	24.07	3.03	6.12
	found	24.19	2.98	6.09
[NP(OCH ₂ CF ₃) _{1.58} (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) _{0.42}] _n (5)	calcd	22.77	2.62	6.01
	found	26.84	2.56	5.97
[NP(OCH ₂ CF ₃) _{1.74} (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) _{0.26}] _n (6)	calcd	21.59	2.24	5.91
	found	21.23	2.17	5.88
[NP(OCH ₂ CF ₃) _{1.89} (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) _{0.11}] _n (7)	calcd	20.59	1.89	5.82
	found	19.97	1.87	5.79

2.5. [NP(OCH₂CF₃)_x(OCH₂CH₂OCH₃)_y]_n의 합성
[NP(OCH₂CF₃)_{1.41}(OCH₂CH₂OCH₃)_{0.59}]_n의 합성을 위해 미리 정제된 THF 200 mL를 500 mL 3구 둥근 플라스크에 넣은 후 나트륨(0.6 g, 0.0026 mol)을 현탁시킨다. 여기에 trifluoroethanol (2.82 g, 0.0028 mol)을 정제된 THF 20 mL에 녹여 적하 깔대기를 이용하여 아주 천천히 떨어뜨린 후 실온에서 3시간 반응시킨다. 이렇게 얻은 sodium trifluoroethoxide 용액을 미리 THF 100 mL에 녹인 고분자(2) (2 g, 0.017 mol)의 용액에 적하 깔대기를 이용해 교반시키면서 천천히 떨어뜨린 후 24시간 동안 환류시키면서 반응시켰다. 반응되어진 정도는 ³¹P-NMR 스펙트럼으로 확인하였다. 또한 다른 플라스크에 50 mL의 THF를 넣은 후 나트륨(0.92 g, 0.04 mol)을 현탁시킨 후 methoxyethanol (3.42 g, 0.045 mol)을 천천히 첨가시키면서 교반시킨다. 이 반응 혼합물을 12시간 가량 상온에서 반응시켰다. 이렇게 얻어진

sodium methoxyethoxide 용액을 고분자 반응 혼합물에 천천히 떨어뜨린 후 상온에서 24시간 반응시켰다. 반응의 완결정도는 ³¹P-NMR 스펙트럼에 의해 확인하였다. 얻어진 고분자 용액을 농축시킨 후 우선 물에 침전시켜 고분자를 얻은 후 다시 THF에 녹여 물에 5번, 헥산에 3번 재침전시킨 후 진공에서 건조시켰다.

[NP(OCH₂CF₃)_{1.89}(OCH₂CH₂OCH₃)_{0.11}]_n 및 다른 치환 비율을 가진 포스파젠 고분자도 사용된 시약의 농도만 변화시켜가며 위의 방법과 동일하게 합성하였다.

2.6. 폴리포스파젠 진단막의 제조 및 측정 시험

폴리우레탄 진단막을 활성화시키기 위해서는 TiO₂ dip, Indicator dip, Enzyme dip, Polymer dip, 그리고 Crosslinking dip의 5가지 용액들이 필요하며 이 용액들의 조성과 제조는 이미 발표된 논문에서 수록된 방법대로 진행하였다[29].

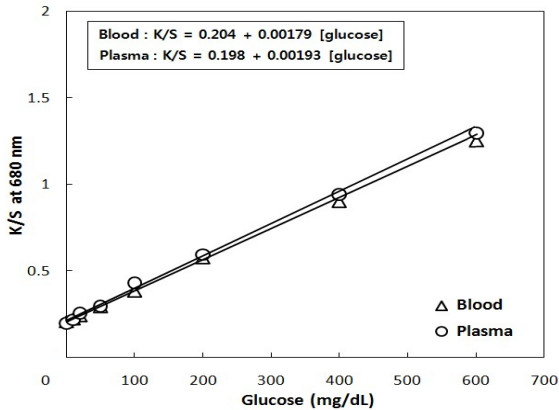


Fig. 2. Relationship between K/S values and plasma or blood glucose concentration with polymer(6).

폴리포스파젠 분리막을 분리막을 활성화시킨 후 측정용 샘플을 위해 제조시키는 방법은 이미 발표된 논문에서 수록된 방법대로 진행하였다[12]. 플라즈마 또는 혈액 100 mL에 각 10, 20, 50, 100, 200, 400, 600 mg의 글루코우즈를 넣어 잘 교반시켰다. 그리고 얻어진 측정용 샘플에 각각의 용액 한 방울씩 떨어뜨려 반응시키며 순간 생성하는 formazan의 농도 변화를 680 nm에서의 흡광도를 통해 얻어내었다. Formazan의 농도는 처음 10초간 급격히 증가하다가 40초 이후에 최대치를 형성한 후 최종 평형값을 갖는 것으로 나타났다. 그래서 안정적으로 60초에서의 흡광도를 통해 형성된 formazan의 농도를 시간으로 나눈 값을 K/S로 정의하고 이 값을 통해 각각의 글루코우즈의 농도를 표시하였다. 최종적으로 여러 가지 농도에서의 그래프를 그려 기울기를 통해 글루코우즈와 K/S와의 관계를 얻어 내었다[29].

3. 결과 및 고찰

3.1. 합성된 고분자의 분석

고분자합성에 따른 구조확인에는 적외선 분광분석, 핵자기 공명분석, 그리고 원소분석을 이용해 이루어졌다. 먼저 ³¹P-NMR 스펙트럼상에 나타난 peak들의 위치와 크기를 비교하여 trifluoroethoxy 와 염소 그룹의 치환율을 구하였으며 최종 고분자의 완전 치환정도는 ³¹P-NMR 스펙트럼이 깨끗한 singlet이 얻어지는 것으로 확인되었다. 적외선 분광 스펙트럼을 통해서도 특정 peak를 확인하였다. Table 1은 얻어진 고분자들을 분석한 결과를 나타내고 있다. 또한 각 고분자들에 대한 원소분석 결

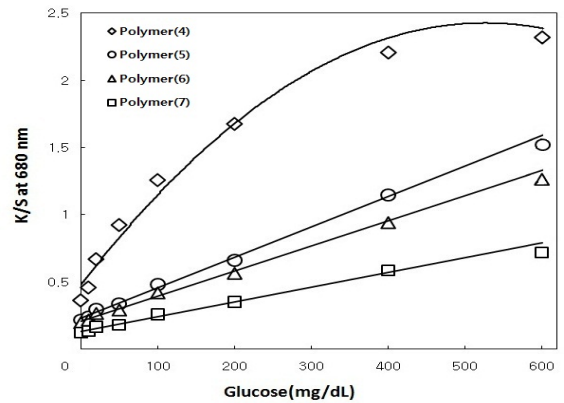


Fig. 3. Relationship between plasma glucose and K/S values with several different polyphosphazene membranes.

과들을 Table 2에 나타내었다. 치환되지 않고 남아 있는 염소의 양은 극히 적어 거의 나타나지 않았다.

3.2. 폴리포스파젠 진단막을 이용한 글루코우즈 농도 변화에 따른 K/S 측정치

포스파젠 고분자(6)를 이용해 활성화된 진단막을 가지고 글루코우즈의 농도를 측정하기 위해 플라즈마에 녹아 있는 글루코우즈의 양을 5, 10, 20, 100, 200, 400, 600 mg/dL으로 변화시키면서 얻어진 K/S (680 nm)의 측정치를 각각의 농도에 대해 얻어진 결과를 Fig. 2에 나타내었다. Fig. 2에서 보여지는 것과 같이 농도와 K/S와의 관계가 직선적으로 나타나는 것을 볼 수 있다.

또한 혈액 속에 녹아있는 글루코우즈의 농도(mg/dL)의 변화에 따른 K/S와 농도와의 관계식도 Fig. 2에 나타내었다. 혈중 글루코우즈의 농도가 증가함에 따라 K/S 측정치도 직선적으로 증가함을 볼 수 있다. 플라즈마와 혈액에서의 결과를 비교하여 보면 두 가지 경우에 글루코우즈의 농도 변화와 K/S의 기울기 값인 DRS는 큰 차이를 보이지 않았다. 다만 혈액에서 얻은 DRS가 플라즈마에서 얻은 DRS보다 다소 완만하였음을 알 수 있었다.

3.3. 치환기의 친수성도에 따른 K/S 측정치의 영향

얻어진 폴리포스파젠 진단막의 치환율에 따른 글루코우즈의 농도측정에 미치는 영향을 조사하였다. 친수성기인 메톡시에톡시기의 치환율을 변화시켰을 경우 각각의 고분자로부터 얻어지는 글루코우즈의 농도 변화와 K/S의 측정치에 대한 결과를 Fig. 3에 나타내었

다. Fig. 3에서 볼 수 있는 것처럼 메톡시에톡시기의 치환율이 5%인 경우 플라즈마의 침투가 용이하지 않아 낮은 DRS를 보였다. 메톡시에톡시기의 치환율이 13%인 경우 글루코우즈의 농도 측정에 적절한 DRS를 보였다. 메톡시에톡시기의 치환율이 21%로 증가된 경우 투과성이 좋은 소수성기와 친수성기의 비율이 적절하게 13%보다 가파른 DRS를 보이며 글루코우즈의 농도변화에 따라 K/S 측정치가 직선적으로 증가함을 알 수 있었다. 그러나 메톡시에톡시기의 치환율이 30% 정도로 증가되었을 경우 진단막의 친수성이 강하여 플라즈마가 매우 빠르게 침투하게 됨에 따라 DRS가 급격히 증가하고 글루코우즈의 농도측정에 적절하지 못한 것으로 나타났다.

3.4. 포스파젠 진단막과 다른 진단막과의 비교

제조된 폴리포스파젠 진단막을 통해 얻어진 DRS를 이미 이전에 발표된 폴리우레탄 진단막과 폴리아크릴로니트릴 진단막에서 얻어진 DRS와 비교해 본 결과 그다지 큰 차이는 발견되지 않았다. 다만 포스파젠 고분자가 우레탄 고분자와 아크릴로니트릴 고분자에 비해 단가가 높기 때문에 포스파젠 고분자를 활성화시키기 위해서는 포스파젠 고분자의 주 사슬에 여러 가지 다른 기능성기들을 치환시켜 더 좋은 물성을 보일 수 있는 새로운 형태의 친수성 소수성 치환체 조합을 가진 포스파젠 고분자에 대한 연구가 더 필요한 것으로 보인다.

4. 결 론

당뇨병 환자의 혈당을 측정하기 위한 진단막을 제조하기 위해 포스파젠 고분자를 합성하였고 얻어진 폴리포스파젠 진단막을 이용해 글루코우즈의 농도를 측정하고 친수성기의 치환율을 변화시켜가며 얻어진 결과를 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 침투성이 우수하고 소수성인 trifluoroethoxy기와 친수성 그룹인 methoxyethoxy기를 함께 측체에 치환시켜 다양한 치환율을 가진 polyphosphazene을 합성하고 그 합성한 포스파젠 고분자를 이용해 글루코우즈의 농도 측정을 위한 진단막을 제조하였다.

2) 폴리포스파젠 진단막을 이용해 플라즈마와 혈액에 녹아있는 여러 가지 글루코우즈와 반응시킨 결과 농도

와 680 nm에서 얻어진 K/S 측정치의 관계가 직선으로 비례함을 알 수 있었다.

3) 친수성기의 치환율이 증가함에 따라 글루코우즈의 농도와 K/S와의 기울기 값인 DRS가 점차 증가하였다.

4) 친수성기의 치환율이 30% 이상일 경우에는 DRS가 급격히 증가하여 정확한 글루코우즈의 농도 측정의 어려움을 보였다.

감 사

본 연구는 2011년도 홍익대학교 학술 연구 진흥비에 의하여 연구되었기에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. T. Asano and T. Norioka, "Diabetes", Nihon Bungeisha, Tokyo (2000).
2. J. Kim, "Diabetes : Diagnostics and Control", Ohsung, Seoul (1997).
3. T. Asano, "Diabetic Food and Life Style", Shufu-To-Seikatsusha Co., Tokyo (2005).
4. S. Kim, "Life Guide for Diabetes Control", Hyoseong, Seoul (1993).
5. Home Health Management Research Institute, "Diabetes", Kumyoung, Seoul (1992).
6. S. Kwon, "A Study on the Preparation of Polyurethane Diagnostic Membrane for Urine Glucose Test", *J. Kor. Ind. & Eng. Chem.*, **5**, 6 (1994).
7. S. Kwon and M. Choi, "The Preparation of Polyacrylonitrile Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements(2) : Effects of Blood constituents on the Measurements of Glucose Concentration", *Membrane Journal*, **18**, 4 (2008).
8. K. Huh, "Diabetic Health", D and C Media, Seoul (2006).
9. S. Kwon, "Studies on the Multi-Layered Gelatin Diagnostic Membranes for Diabetes(2): Effects of Interferents in Blood on the Diffusion-Controlled Rates of Glucose", *Membrane Journal*, **9**, 4 (1999).
10. S. Kwon, "Studies on the Preparation of Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements (3) :

- Effects of Hematocrit on the Measurements of Glucose Concentration”, *Hongik Industrial Technology*, **14** (2004).
11. R. P. Back, “Biosensor Technology”, Marcel Dekker, New York (1990).
 12. S. Kwon, I. Park, and D. Yoon, “Studies on the Preparation of Polyurethane Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements(5): Effects of Temperature and Humidity on the Measurements of Glucose Concentration”, *Membrane Journal*, **17**, 1 (2007).
 13. S. Kwon, “Studies on the Preparation of Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements (2): Effects of Temperature on the Measurements of Glucose Concentration”, *Hongik Industrial Technology*, **13** (2003).
 14. S. Kwon, “Basic Studies on the Preparation of Diagnostic Membranes by Using Multi-Layered Gelatin Films to Measure Blood Glucose Level of Diabetics”, *Membrane Journal*, **8**, 1 (1998).
 15. S. Kwon and B. Lee, “Studies on the Multi-Layered Gelatin Diagnostic Membranes for Diabetes (1): Effects of Temperature and Humidity on the Diffusion-Controlled Rates of Glucose”, *Membrane Journal*, **9**, 2 (1992).
 16. R. E. Kesting, “Synthetic Polymeric Membranes”, Wiley-Interscience, New York (1985).
 17. M. Gordon, “Polymer Membranes”, Springer-Verlag, New York (1985).
 18. S. Kwon, “Studies on the preparation of Diagnostic Membranes fir Blood Glucose Measurements (1) : Model Experiments by Using Microporous Polyurethane Membrane”, *Hongik Industrial Technology*, **12** (2002).
 19. S. Kwon, “Studies on the Polyurethane Diagnostic Membrane for Diabetes(2): Effects of Additives in Membrane Formulations for the Measurement of Urine Glucose”, *Polymer (Korea)*, **18**, 6 (1994).
 20. S. Kwon, “Studies on the Preparation of Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements (4): Effects of Additives in Blood on the Measurements of Glucose Concentration”, *Hongik Industrial Technology*, **15** (2005).
 21. S. Kwon and J. Yu, “The Preparation of Polyacrylonitrile Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements(3): Effects of Storage Environments on the Measurements of Glucose Concentration”, *Membrane Journal*, **19**, 3 (2009).
 22. S. Kwon, I. Park, and D. Yoon, “The Preparation of Polyacrylonitrile Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements(1): Effects of Temperature and Humidity on the Measurements of Glucose Concentration”, *Membrane Journal*, **17**, 4 (2007).
 23. H. R. Allcock and S. Kwon, “Covalent Linkages of Proteins to Surface-Modified Poly(organophosphazenes): Immobilization of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase and Trypsin”, *Macromolecules*, **19**, 1502 (1986).
 24. S. Kwon and C. Jun, “Studies on Polyphosphazenes-Bound Wittig Reactions”, *J. of Korean Ind. & Eng. Chem*, **5**, 5 (1994).
 25. H. R. Allcock, M. Gebura, S. Kwon, and T. X. Neenan, “Amphiphilic Polyphosphazenes as Membrane Materials: Influence of Side Group on Radiation Crosslinking, Semipermeability, and Surface Morphology”, *Biomaterials*, **9**, 500 (1988).
 26. H. R. Allcock and S. Kwon, “Hydrophilic Polyphosphazenes as Hydrogels: Radiation Crosslinking and Hydrogel Characteristics of Poly[bis(methoxyethoxy)phosphazene]”, *Biomaterials*, **7**, 6 (1986).
 27. S. Kwon and B. Lee, “A Study on the Preparation of Metal-Ion Separation Membrane with Hydrophilic Polyphosphazene”, *J. of Korean Ind. & Eng. Chem*, **10**, 3 (1999).
 28. S. Kwon and B. Lee, “A Study on the Preparation of Ion-Exchange Membranes with Polyphosphazenes”, *J. of Korean Ind. & Eng. Chem*, **9**, 3 (1998).
 29. S. Kwon, “Preparation of Polyurethane Diagnostic Membranes for Blood Glucose Measurements(6): Effects of Hematocrit on the Measurements of Glucose Concentration”, *Membrane Journal*, **20**, 3 (2010).