감마선을 이용한 Metronidazole이 함유된 Poly(vinyl alcohol) 하이드로겔 제조 및 특성

백 재[1] · 박종석[1] · 정진오[1] · 정성린[1] · 권희정[1] · 안성준[1] · 임윤묵[1,*]

[1]한국원자력연구원 첨단방사선연구소 공업환경연구부

Preparation and Characterization of Poly(vinyl alcohol) Hydrogel Contain Metronidazole by Irradiation

Jae Baik[1], Jong-Seok Park[1], Jin-Oh Jeong[1], Sung In Jeong[1], Hui-Jeong Gwon[1], Sung-Jun Ahn[1] and Youn-Mook Lim[1,*]

[1]*Advanced Radiation Technology Institute, Korea Atomic Energy Research Institute, 1266 Sinjeong-dong Jeongeup-si, Jeollabuk-do 56212, Korea*

Abstract - Periodontitis is disease of damaged gum tissue that is not removed the plaque onto teeth. In case that the symptoms of disease get pain worse, it will have to extract tooth because of tumefy or bleeding at gums so treatment of drug was required to periodontitis. In this study, the hydrogel was prepared by including superior viscous, excellent elastic, and biocompatibility of Poly(vinyl alcohol, PVA) and antimicrobial drug of Metronidazole (MD). The 15 wt% PVA was dissolved in deionized water and then prepared PVA solution was irradiated using gamma-ray at 25 kGy (10 kGy hr^{-1}). In addition, PVA hydrogel was immersed in each 0.1, 0.25 and 0.5 wt% MD solution using stirrer for 24 hr. The result of the gelation, 0.5 wt% MD loaded PVA hydrogel (76%) was lower than PVA hydrogel (88.2%). The swelling ration of 0.5 wt% MD loaded PVA hydrogel (294.8%) was higher than PVA hydrogel (105.2%). The compressive strength and thermal properties of MD loaded PVA hydrogel was gradually lower. The drug release test of 0.5 wt% MD loaded PVA hydrogel (61%) was higher than 0.1 wt% MD loaded PVA hydrogel (12%). Therefore, MD loaded PVA hygrogel may be a promising tool for periodontitis medicine by gamma-ray.

Key words : Poly(vinyl alcohol), Hydrogel, Metronidazole, Gamma-ray, Periodontitis

서 론

치주질환은 성인의 구강질환 중 가장 많이 발병되는 잇몸 질환으로 잇몸이 붓거나 출혈이 나타나고 증세가 심할 경우 발치까지 해야 하는 질환이다(Labib *et al*. 2014). 치주염의 원인은 치아에 지속적으로 형성되는 플라크(Plaque) 또는 치태가 시간이 지나 굳어지면서 치석을 형성하고 치석에 의해 생성된 독성물질이 잇몸의 틈 사이로 침투 및 확산되어 잇몸 염증을 증가시킨다. 이를 장시간 방치하면 당뇨나 소화불량 및 심혈관계질환 등의 합병증을 유발시킬 수 있기 때문에 치주염을 예방 및 치료하기 위해 스케일링(Scaling)을 하거나 외과적인 치료방법인 치근활택술과 치주소파술 등이 이루어지고 있다(Park *et al*. 1999). 하지만 치근활택술과 치주소파술과 같은 외과적인 치료방법은 치주질환이 장시

* Corresponding author: Youn-Mook Lim, Tel. +82-63-570-3065, Fax. +82-63-570-3079, E-mail. ymlim71@kaeri.re.kr

간 진행된 상태에서 치료하는 방법이며, 높은 비용으로 인한 단점이 있기 때문에 치주질환의 예방 또는 약물로 인한 치료방법이 주목을 받고 있다. 약물 전달 방법은 경구용, 경피용, 흡입용 및 주사용 등으로 분류되는데 현재 많이 이용되고 있는 방법은 경구투여 방법이다(Lee *et al*. 2011).

경구투여 방법은 약물을 투여하기에 가장 쉽고 적절한 방법이지만 인체 내에서 약물이 흡수 및 분해되는 과정 중에 상당수가 소멸되어 체내에서 적절한 혈중 농도를 유지하기 위해 실제로 필요한 양보다 많은 양의 약물을 투여하게 된다. 이에 따라 약물의 부작용이 증가하게 되므로 이러한 단점을 보완하기 위해 하이드로겔 치료제가 개발되고 있다. 그 중 잇몸은 자연적인 방어막이 많은 피부와 달리 약물이 혈관까지 도달하는 거리가 짧고 도포하기 편리한 장점이 있다(Baek *et al*. 2012). 이와 같은 장점으로 하이드로겔 약물 치료제의 개발이 많이 이루어지고 있으나 타액에 의해 많은 부분이 세척되어 소멸되거나 타액 속의 물질들로 인하여 약물이 변질되는 단점이 있어 이를 보완하기 위한 치료제의 개발이 필요하다(Jeong *et al*. 2010).

약물 전달을 효과적으로 하기 위해 연고 형태로 제조하여 치주에 주입하거나 섬유나 필름 또는 하이드로겔 형태로 제조하는데(Park *et al*. 1999; Baek *et al*. 2012) 그중 하이드로겔은 다량의 물을 내부에 포함하여 3차원 가교를 형성하는 망상구조이며(Han *et al*. 2014) 물리적 결합, 수소 결합 및 반 데르 발스 결합 등 응집력에 의해 가교된 친수성 고분자이다.

하이드로겔은 높은 함수율과 물을 함유한 상태에서 생체조직과 유사성으로 인하여 뛰어난 생체적합성을 보유하므로 유착방지막, 콘택트 렌즈 및 인공연골 등 다양한 소재로 응용되고 있다(Lee *et al*. 2013). 하이드로겔을 제조하는 방법은 가교제를 사용하지 않는 물리적 가교결합, 가교제를 사용하여 겔을 형성시키는 화학적 가교결합 및 방사선 가교결합 등이 있다. 그중 방사선 가교결합은 인체에 유해한 화학적 가교제나 개시제를 이용하지 않아 방사선 가교 후 남아있는 잔류물을 제거해야 하는 2차 공정이 불필요하다. 또한 가교와 멸균을 동시에 할 수 있으며 방사선 조사량 조절만으로 물리적 특성을 자유자재로 조절할 수 있는 장점이 있다(Choi *et al*. 2007; Gwon *et al*. 2014).

하이드로겔을 구성하는 고분자는 천연 고분자와 합성 고분자로 나누어진다. 천연 고분자에는 젤라틴, 콜라겐, 히알루론산, 키토산 등이 있고 합성 고분자에는 Poly (acrylic acid, PAAc), Polyethylene oxide (PEO), Poly (vinyl alcohol, PVA) 등이 있다(Hwang *et al*. 2008). 그중 높은 팽윤 특성과 인체에 무해하고 생체적합성 고분자이며 우수한 기계적 특성으로 많은 관심을 받는 PVA은 섬유 및 하이드로겔의 제조에 용이하며 접착 강도가 높고 화학적 반응이 우수하다. 또한 수용성이며 생분해가 가능하기 때문에 PVA를 이용한 생체재료의 용용 범위가 매우 넓다(Noh *et al*. 2004). 그중 PVA 하이드로겔은 점탄성이 우수하고 다공성 구조이며 높은 충격흡수성으로(Han *et al*. 2014) 생체조직에 대하여 우수한 친화성을 가지고 있어 상처드레싱 및 약물 전달체 등으로 많이 사용되고 있다(Ryoo *et al*. 2002).

Metronidazole (MD)은 혐기성 균에 대한 저항, 구강의 치주질환, 기관지염, 중이염 등에 유효한 항생제로 사용되었다. MD의 정확한 작용기전은 밝혀지지 않았으나 체내에서 MD의 니트로 그룹이 ferredoxin과 같은 니트로환원효소에 의해 활성화되며, 니트로기가 부족한 극성물질로 환원되어 세균의 DNA 나선구조를 파괴해 DNA 분열과 핵산의 합성을 방해하여 항균력을 나타낸다(Lee *et al*. 2001). 또한 helicobacter pylori에 대해서도 저항성을 인정받아 많은 관심을 받고 있다(Yellanki *et al*. 2010).

본 연구에서는 방사선 가교기술을 통한 항균성 약물인 MD가 함유된 PVA 하이드로겔을 제조하여 물리적 특성과 기계적 특성을 확인하였다.

재료 및 방법

1. 재료

Poly (vinyl alcohol, PVA)은 분자량(Mw)이 70,000이며 Kuraray (JAPAN, Tokyo)에서 구매하여 사용하였으며, Metronidazole (MD)은 Sigma-Aldrich (USA, St. Louis)에서 구매하여 사용하였다. 그 외 실험에 사용된 시약과 용매는 추가적인 정제 과정 없이 사용하였다.

2. 감마선을 이용한 PVA 하이드로겔 제조

15 wt% PVA를 3차 증류수에 넣고 교반기를 이용하여 녹인 후 petri dish (100 mm × 100 mm)에 담아 25 kGy (10 kGy hr^{-1})로 감마선 조사(^{60}CO, ACEL type C-1882, Korea Atomic Energy Research Institute)하여 PVA 하이드로겔을 제조하였다. 감마선을 이용한 PVA 하이드로겔의 전체적인 모식도는 Fig. 1(a)에 나타내었다.

3. MD를 함유한 PVA 하이드로겔 제조

방사선 가교에 의해 제조된 PVA 하이드로겔을 각각 0.1, 0.25, 0.5 wt% MD 용액에 담지한 후 24시간 동안 교반기를 통해 반응시켜 MD가 함유된 PVA 하이드로겔을 제작하였으며, 전체적인 모식도는 Fig. 1(b)에 나타내었다.

4. 주사전자현미경 측정

MD 함량에 따른 PVA 하이드로겔 표면의 변화를 확인하

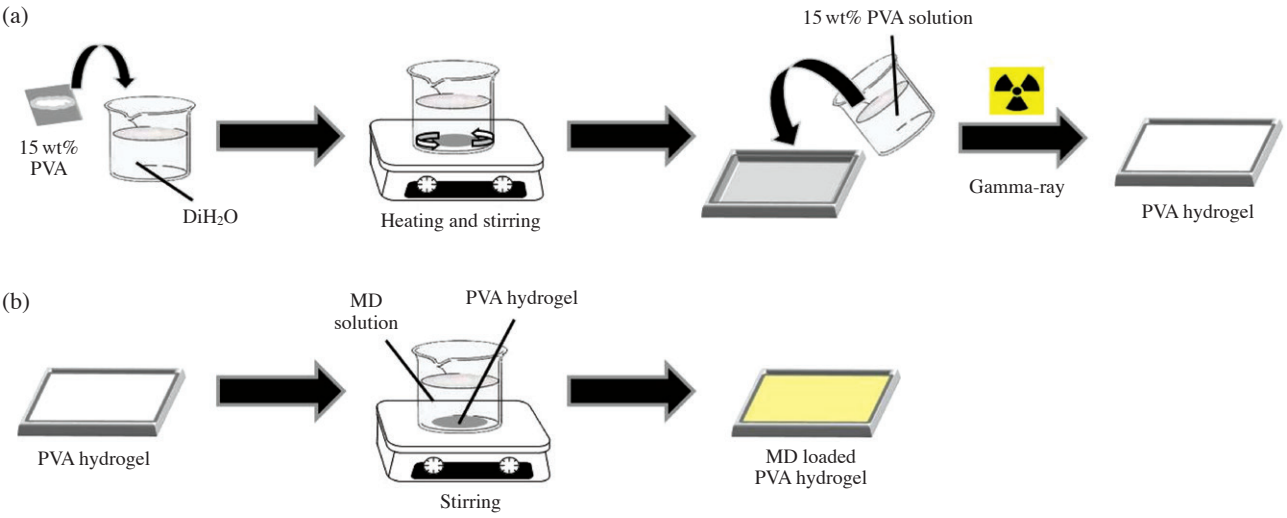

Fig. 1. The schematic diagrams of (a) prepared PVA hydrogel using gamma-ray and (b) MD loaded PVA hydrogel.

기 위해 주사전자현미경(TM3030, Hitachi, JAPAN)을 통해 확인하였다. PVA 하이드로겔과 MD가 함유된 PVA 하이드로겔을 동결건조 후 sputter coater로 65초 동안 백금 코팅을 하여 15 kV, 15~20 mm의 조건으로 SEM 이미지를 확인하였다.

5. 겔화율 측정

방사선 가교로 인한 겔화율을 측정하기 위해 MD가 함유된 PVA 하이드로겔을 상온에서 24시간 동안 건조 후 8 mm biopsy punch (Integra, USA)를 이용하여 시료를 제작하였으며 초기 무게(W_i)를 측정하였다. PVA 하이드로겔을 molecularporous membrane tubing (MWCO 3500, Spectrum Laboratories, Inc, USA)에 넣고 3차 증류수에 6시간 동안 교반하였다. 또한 15 ml conical tube에 담아 Deep Freezer (MDF-U33V, Sanyo, JAPAN)에 24시간 동안 넣어 동결시킨 후 Freeze Dryer (FD8518, Ilshin Bio Base, KOREA)에 넣고 24시간 동안 건조시켰다. 건조된 무게(W_d)를 측정하여 식 (1)과 같이 건조된 무게(W_d)를 초기 무게(W_i)로 나누어 백분율로 겔화율을 측정하였다 (Nho *et al*. 2005; Kim *et al*. 2008).

$$\text{겔화율}(\%) = (W_d / W_i) \times 100 \quad (1)$$

6. 팽윤도 측정

MD가 함유된 PVA 하이드로겔을 상온 건조 후 8 mm biopsy punch를 이용하여 시료를 제작하여 초기 무게(W_d)를 측정하고 mesh에 넣은 후 3차 증류수를 이용하여 10분 간격으로 총 120분 동안 무게(W_s)를 측정하였다. 식 (2)와 같이 각각의 시간에 따른 겔의 무게(W_s)에서 초기 무게(W_d)를 뺀 값을 초기 무게(W_d)로 나누어 백분율로 팽윤도를 측정하였다 (Nho *et al*. 2005; Kim *et al*. 2008).

$$\text{팽윤도}(\%) = (W_s - W_d) / W_d \times 100 \quad (2)$$

7. 압축 강도 측정

MD가 함유된 PVA 하이드로겔의 압축 강도를 측정하기 위해 하이드로겔을 12 mm biopsy punch를 이용하여 각각의 두께를 1 cm로 제조 후 Texture analysis (TA-XT2i, MHK, UK)를 사용하여 강도를 측정하였다. Texture analysis의 punch와 sample의 거리는 20 mm이며 cross head 속도는 5 mm sec^{-1}로 겔의 50% 변형 시의 압축 강도를 측정하였다 (Jo *et al*. 2009).

8. 열적 특성 분석

MD의 함량에 따른 PVA 하이드로겔의 열적 특성을 확인하기 위해 Differential Scanning Calorimeter (DSC, Q100, TA instrument, USA)를 사용하여 시료의 양은 4 mg으로 고정하고 질소기류 하에서 10°C min^{-1}의 승온 조건으로 60~250°C까지 측정하였다.

9. 약물 방출 평가

MD 함량에 따른 PVA 하이드로겔의 약물 방출 거동을 확인하기 위해 약물 방출 평가를 실시하였다. 각각의 시료를 3차 증류수가 담긴 conical tube에 담지한 후 항온수조 (BS-21, Lab. companion, KOREA)에서 37°C에서 50 rpm의 속도로 약물을 방출하였다. 일정한 시간 간격 (0, 10, 20, 30, 40, 50, 70, 130분)으로 UV vis spectrophotometer (S-3100,

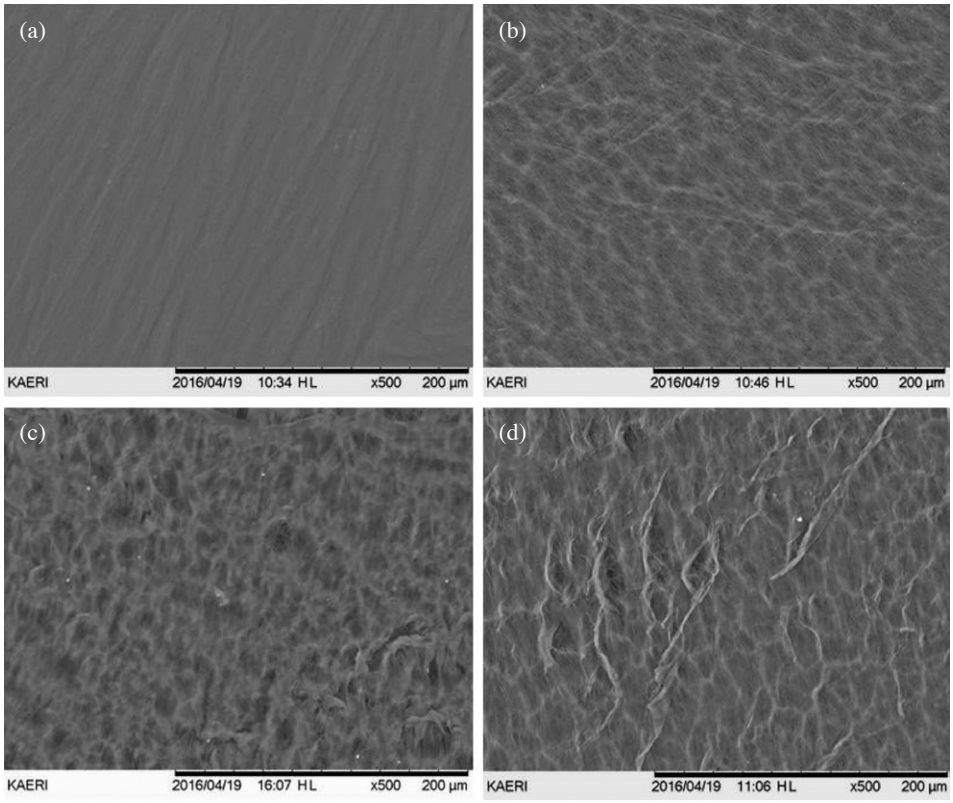

Fig. 2. SEM images of MD content on the surface morphology of MD loaded PVA hydrogel irradiated at 25 kGy. (a) PVA hydrogel, (b) 0.1 wt% MD loaded PVA hydrogel, (c) 0.25 wt% MD loaded PVA hydrogel, (d) 0.5 wt% MD loaded PVA hydrogel.

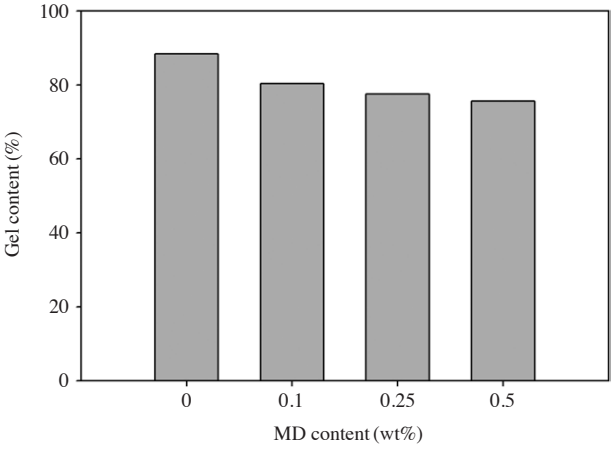

Fig. 3. Effect of MD contents (0, 0.1, 0.25, 0.5 wt%) on the gelation of MD loaded PVA hydrogel irradiated at 25 kGy.

Scinco, KOREA)를 이용하여 319 nm에서 OD 값을 측정하여 백분율로 약물 방출량을 측정하였다.

10. 통계처리

모든 실험 결과의 통계처리는 각각의 시료에 대한 평균±표준오차로 나타내었으며, two-tailed unpaired Student's *t*-test (Excel, Microsoft)로 $p<0.05$ 수준에서 실시하여 평가하였다.

결 과

MD 함량에 의한 PVA 하이드로겔의 표면 형태 변화를 확인하기 위해 SEM의 이미지를 Fig. 2에 나타내었다. MD가 함유되지 않은 PVA 하이드로겔은 매끄러운 표면을 확인할 수 있었지만 MD의 함량이 0.1, 0.25, 0.5 wt%로 증가할수록 하이드로겔의 거친 표면 형태를 확인할 수 있었다. MD 함량에 따른 PVA 하이드로겔의 겔화율을 Fig. 3에 나타내었다. MD의 함량이 0, 0.1, 0.25, 0.5 wt%로 증가할수록 겔화율은 각각 88.2, 80.4, 77.4, 76%로 감소하였다. 또한 0.5 wt% MD를 함유한 PVA 하이드로겔이 MD를 함유하지 않은 PVA 하이드로겔에 비해 12.2%의 겔화율의 차이를 확인하여 MD 함유에 따라 겔화율의 큰 변화는 없는 것을 확인하였다. Fig. 4에서 보는 바와 같이 MD 함량에 따른 PVA 하이드로겔의 팽윤도를 측정한 결과, 팽윤도는 겔화율과 반대로 MD의 함량이 증가할수록 팽윤도는 증가하는 것을 확인할 수 있었다. PVA 하이드로겔은 고분자 사슬에 가교반응이 이루어져 겔화가 진행되어 120분에서 105.2%의 최대값을 확인하였

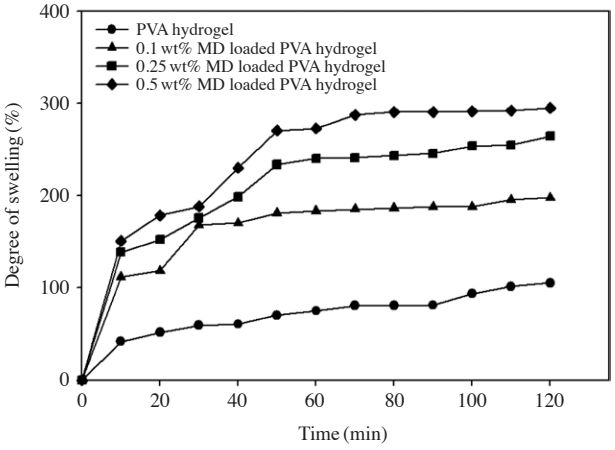

Fig. 4. Effect of MD contents (0, 0.1, 0.25, 0.5 wt%) on the swelling ratio of MD loaded PVA hydrogel irradiated at 25 kGy.

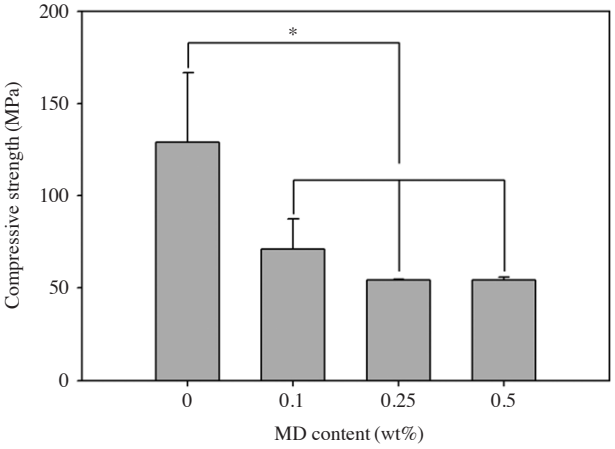

Fig. 5. Compressive strength of MD loaded PVA hydrogel irradiated at 25 kGy as function of MD contents (*$p<0.05$ compared to the PVA hydrogel without MD).

으며, MD가 함유된 PVA 하이드로겔은 MD의 함량이 120분에서 각각 0.1, 0.25, 0.5 wt%로 증가할수록 197.8, 264.3, 294.8%의 최대값을 확인하였다. PVA 하이드로겔은 120분 동안 서서히 팽윤도가 증가하였지만 MD가 함유된 PVA 하이드로겔은 60분 동안 급격하게 팽윤도가 증가하는 것을 확인할 수 있었다. Fig. 5에서 보는 바와 같이 MD 함량에 따른 PVA 하이드로겔의 압축 강도 결과, MD를 함유하지 않은 PVA 하이드로겔의 압축 강도는 129 MPa을 나타내었으며, MD 함량이 0.1, 0.25, 0.5 wt%로 증가할수록 압축 강도는 각각 71, 54, 54 MPa로 감소하였다. MD를 함유하지 않은 PVA 하이드로겔과 0.1 wt% MD가 함유된 PVA 하이드로겔은 58 MPa의 가장 큰 차이가 보였으며, MD의 함량에 따라 PVA 하이드로겔의 강도가 감소되는 것을 확인하였다. 방사선 조사에 의하여 제조된 MD를 함유한 PVA 하이드로겔의 열적 특성 변화를 확인하기 위해 DSC를 측정하였다. 기존의 연

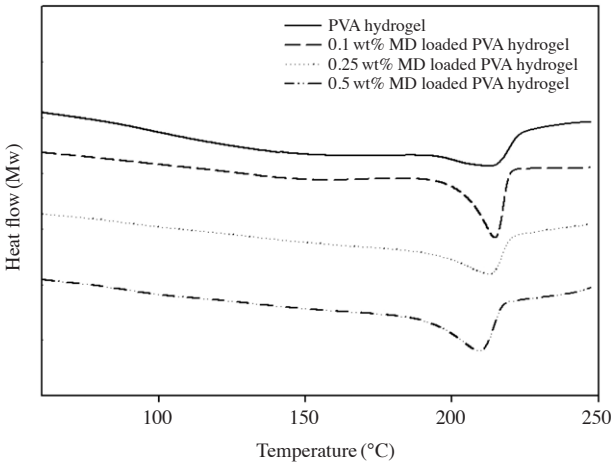

Fig. 6. DSC thermograms of MD loaded PVA hydrogel at various MD contents.

Table 1. Melting point of MD loaded PVA hydrogel from DSC

MD loaded PVA hydrogel	Melting point (T_m)
0 wt%	216.67°C
0.1 wt%	215.50°C
0.25 wt%	213.73°C
0.5 wt%	209.46°C

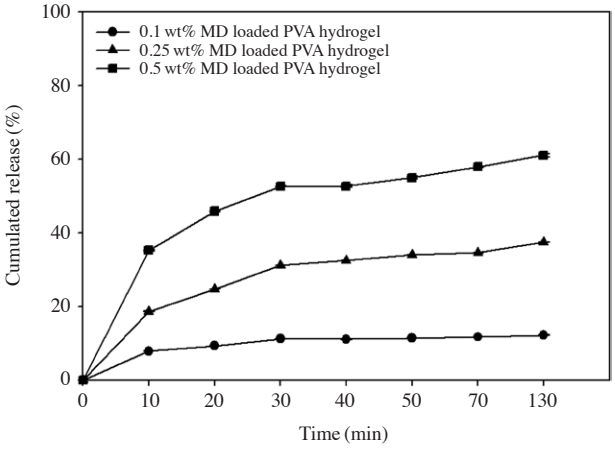

Fig. 7. Cumulative of MD from PVA hydrogel.

구에 따르면 PVA 하이드로겔은 210~230°C에서 T_m을 확인하였으며(Kim *et al*. 2008), MD는 150~170°C 사이에서 T_m이 나타나는 것을 확인하였다(Hani *et al*. 2013; Kumar *et al*. 2015). Fig. 6와 Table 1에서 보는 바와 같이 MD의 함량이 0, 0.1, 0.25, 0.5 wt%로 증가할수록 PVA 하이드로겔의 T_m이 각각 216.67, 215.50, 213.73, 209.46°C로 감소하였다. MD를 함유하지 않은 PVA 하이드로겔(216.67°C)은 0.5 wt% MD가 함유된 PVA 하이드로겔(209.46°C)보다 7.21°C 차이를 확인하였다. Fig. 7에서 보는 바와 같이 MD 함량에 따른

PVA 하이드로겔의 약물 방출 거동을 확인한 결과, MD의 함량이 0.1, 0.25, 0.5 wt%로 증가할수록 각각 130분에서 12, 37, 61%의 약물 방출량을 확인하였다. 0.1 wt% MD가 함유된 PVA 하이드로겔에서 130분 동안 비교적 안정적인 약물 방출량을 보였으나 0.25, 0.5 wt% MD가 함유된 PVA 하이드로겔에서 30분까지 약물 방출량이 급격히 증가하였고 이후 130분까지 안정된 방출량을 확인하였다.

고 찰

본 연구에서는 치주질환 치료에서 부작용의 위험이 있는 경구용 약물과 외과적인 치료방법 대신 상대적으로 부작용이 적고 구강점막에 직접 도포하는 하이드로겔을 개발하기 위해 생체적합성 고분자인 PVA를 감마선을 이용하여 하이드로겔을 제조하였다. 이후 치주질환 등에 항균력이 있는 MD와 반응시켜 MD를 함유한 PVA 하이드로겔을 제조하였다. MD 함량에 따라 PVA 하이드로겔의 SEM 분석을 확인한 결과, MD 함량이 증가할수록 PVA 하이드로겔의 표면이 거칠게 형태가 변화되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 방사선 조사에 의해 가교되어 있는 PVA 하이드로겔에 MD가 화학적 반응을 통해 가교를 방해하여 하이드로겔 내부의 망상구조 결합에 영향을 주는 것으로 사료된다. MD의 함량에 따라 PVA 하이드로겔의 물리적 특성과 기계적 특성을 확인한 결과, MD의 함량이 증가할수록 겔화율이 감소되는 것을 확인하였다. 이는 SEM 분석과 마찬가지로 방사선 조사를 통해 제조된 PVA 하이드로겔의 고분자 사슬 간의 가교반응에 MD가 화학적 결합을 하여 가교 밀도가 감소하여 MD의 함량이 증가할수록 겔화율이 감소된 것으로 사료된다. 반면에 팽윤도 측정 결과, MD의 함량이 0, 0.1, 0.25, 0.5 wt%로 증가할수록 팽윤도는 105.2, 197.8, 264.3, 394.8%로 증가하는 것을 확인하였다. 또한 MD를 함유하지 않은 PVA 하이드로겔은 초기 시간부터 120분 동안 천천히 팽윤하였지만, MD를 함유한 PVA 하이드로겔은 초기 시간부터 60분 사이에 급격하게 팽윤하는 것을 확인하였다. 이는 가교되어 있는 PVA 하이드로겔에 MD가 화학적 반응을 통해 가교결합을 감소시켜 하이드로겔 내부에 망상구조 결합이 분해되어 겔화율이 감소하기 때문에 하이드로겔 내부에 용액을 함유할 수 있는 용적이 증가하는 것으로 사료된다. 또한 MD 함량에 따른 PVA 하이드로겔의 압축 강도를 Texture Analysis를 이용하여 측정한 결과, MD를 함유하지 않은 PVA 하이드로겔은 129 MPa의 강도를 확인하였으며, MD의 함량이 0.1, 0.25, 0.5 wt%로 증가할수록 71, 54, 54 MPa로 감소하였다. 이는 MD가 함유하지 않은 PVA 하이드로겔은 고분자 내에 이온결합을 통한 가교로 인해 압축 강도가 높게 측정되었으나 MD가 함유된 PVA 하이드로겔은 MD에 의해 가교결합을 감소시켜 압축 강도가 감소되는 것으로 사료된다. 방사선 조사에 의해 제조된 PVA 하이드로겔의 MD의 함량에 따른 열적 특성 변화를 확인한 결과, PVA 하이드로겔은 216.67°C의 T_m을 확인하였으며, MD가 함유된 PVA 하이드로겔은 MD 함량이 증가할수록 T_m이 감소되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 MD의 함량이 증가할수록 PVA 하이드로겔 내부에 높은 함량의 MD가 포함되어 열적 특성이 감소되는 것으로 사료된다. 또한 MD 함량에 따른 PVA 하이드로겔의 약물 방출 평가를 0분에서 130분 동안 측정한 결과, 0.1 wt% MD가 함유된 PVA 하이드로겔은 130분에서 최대 12%의 안정된 약물 방출량을 확인하였다. 하지만 0.25, 0.5 wt% MD가 함유된 PVA 하이드로겔은 130분에서 최대 37% 및 61%의 약물 방출량을 보였고, 30분까지 31% 및 52%로 약물 방출량이 비교적 급격하게 증가하였으며, 이후 130분까지 안정된 방출량을 확인하였다. 이는 PVA 하이드로겔에 MD 함량이 증가할수록 많은 양의 약물이 함유되어 약물 방출량이 증가되는 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 치주염 치료용 하이드로겔을 제조하기 위해 감마선을 이용하여 PVA 하이드로겔을 제조 후 항균성 약물인 MD와 반응시켜 MD가 함유된 PVA 하이드로겔을 제작하였다. SEM 분석결과, MD의 함량이 증가할수록 표면이 변화하여 하이드로겔의 형태 변화를 확인할 수 있었다. MD의 함량이 증가할수록 겔화율은 감소하였으며, PVA 하이드로겔과 MD의 함량이 0.5 wt%의 PVA 하이드로겔의 겔화율은 큰 차이가 없는 것을 확인하였다. 반면에 팽윤도는 증가하였으며, 압축 강도는 MD 함량이 증가할수록 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 또한 DCS 분석을 통해 MD와 PVA 하이드로겔의 열적 특성을 확인한 결과, MD의 함량이 증가할수록 열적 특성이 감소되는 것을 확인하였고, 약물 방출 평가를 통해 최대 130분 동안 측정한 결과, MD의 함량이 증가할수록 약물 방출량이 증가하는 것을 확인하였다.

사 사

본 연구는 2016년 미래창조과학부의 한국연구재단 재원으로 원자력연구개발 사업의 지원에 의해 이루어진 것으로, 이에 감사 드립니다.

참 고 문 헌

Baek EJ, Shin BK, Nho YC, Lim YM, Park JS, Park JS and

Huh KM. 2012. Preparation of Poloxamer-based Hydrogels Using Electron Beam and Their Evaluation for Buccal Mucoadhesive Drug Delivery. *Polym-Korea* **36**(2):183-190.

Choi JH, Lee YJ, Lim YM, Kang PH, Shin JH and Nho YC. 2007. Radiation Processing of Polymeric Materials. *Polym. Sci. Technol.* **18**(3):253-258.

Gwon HJ, Park EJ, Choi JB, Lim JY, Jeong JO, Shin YM, Jeong SI, Park JS, Lim YM, Choi YH and Kim SS. 2014. Radiation Synthesis and Anti-inflammatory Evaluation of Polysaccharide Hydrogels form Ulmus Davidiana var. Japonica. *Polym-Korea* **38**(1):69-73.

Han CW, Kim HJ, Lee YS and Park SH. 2014. Viscoelastic Properties of PVA-Hydrogel with different PVA Compositions. *KSME* **2014**(5):201-205.

Han IS, Lim YM, Gwon HJ, Park JS and Nho YC. 2011. Preparation and Characterization of Polyvinylpyrrolidone/K-Carrageenan/Hexanediol Hydrogel by Gamma-ray Irradiation. *Polym-Korea* **35**(1):13-16.

Hani U, Shivakumar HG and Gowrav MP. 2013. Formulation Design and Evaluation of Hydrogel-Based Metronidazole Bioadhesive Tablet for Vaginal Candidiasis. *IJPS* **9**(1):25-37.

Hwang JS, Yuk KY and Huh GM. 2008. Research and Development of Superporous Hydrogels with Fast Swelling and Superabsorbent Properties. *Tissue Eng. Regen, Med.* **5**(2):147-155.

Jeong SH, Ok SM, Heo JY, Ko MY and Ahn YW. 2010. A Study for Direct of Drug on Oral Mucosa. *Korean Acad. Oral Med.* **35**(4):229-235.

Jo SY, Lim YM, Youn MH, Gwon HJ, Park JS, Nho YC and Shin HS. 2009. Fabrication and Characterization of PVA/CMC Hydrogels by Freezing-Thawing Technique and Gamma-ray Irradiation. *Polym-Korea* **33**(6):551-554.

Kim KS, Lee YJ, Ryoo WS and Noh SK. 2008. Preparation of High Molecular Weight Atactic Poly(vinyl alcohol) Hydrogel by Electron Beam Irradiation Technique. *Polym-Korea* **32**(6):587-592.

Kumar PM and Ghosh A. 2015. Development and Evaluation of Metronidazole loaded Microsponge Based Gel for Superficial Surgical wound Infections. *JDDST* **30**:15-29.

Labib GS, Aldawsari HM and Badr-Eldin SM. 2014. Metronidazole and pentoxifylline films for the local treatment of chronic periodontal pockets: preparation, in vitro evaluation and clinical assessment. *Expert Opin. Drug Deliv.* **11**(6):855-865.

Lee JE. 2011. Drug Delivery Systems-associated with Pediatric Endocrinology. *apem* **16**(1):7-12.

Lee MA. 2001. Antimicrobial Resistance Helicobacter pylori. *Korean J. Clin. Microbiol.* **4**(2):73-77.

Lee OJ, Kim JH, Ju HW, Moon BM, Park HJ, Sheikh FA and Park CH. 2013. Fabrication and Characterization of Silk/PVA Hydrogels by Sonication and Freezing-Thawing Technique. *Polym-Korea* **37**(6):717-121.

Nho YC, Moon SW, Lee KH, Park CW, Suh TS, Jung YJ, Ahn WS and Chun HJ. 2005. Evauations of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Cross-linked under γ-Ray Irradiation. *J. Ind. Eng. Chem.* **11**(1):159-164.

Noh SK, Choi KH, Kwak JW and Lyoo WS. 2004. Preparation and Application of Poly(vinyl alcohol) Having Various Molecular Parameters. *Polym. Sci. Technol.* **15**(1):4-11.

Park JW, Kwon YH, Lee MS, Park JB and Herr Y. 1999. Effect of Controlled-Release Local Delivery Drugs on the Treatment of Adult Periodontitis. *JKAPE* **29**(2):371-387.

Ryoo WS, Lee SJ, Choi WK, Lee SS and Lee JY. 2002. PVA gel. *NICE* **20**(2):143-146.

Yellanki SK, Singh J and Manvi FV. 2010. Formulation, Characterization and Evaluation of Metronidazole Gel for Local Treatment of Periodontitis. *IJPBS* **1**(2):1-9.

Received: 11 February 2016
Revised: 10 March 2016
Revision accepted: 15 March 2016