

生醫療材料로서 高分子의 表面改質

Surface Modifications of Polymers for Biomedical Applications

조 종 수*

1. 序 言

高分子材料가 加工과 改質이 용이한 관계로 最近 生醫療材料로서의 改發에 對한 研究가 世 界 各국에서 盛況리에 進해되고 있다. 그중에서 活潑히 利用되고 있는 高分子의 一部를 Table 1 에 정리하였다.

一般적으로 生醫療材料로서 기능을 갖추려면 첫째 강도, 신도, 투과성등 物理的인 性質이 좋아야하고, 둘째 정제, 가공, 살균이 용이하여야 하고, 셋째 사용기간 동안 生體外(in vitro), 生體內(in vivo)에서도 特性을 유지하여야 하며, 넷째 生體內에서 變質, 피의 응고, 종양 등 副作用이 없어야 한다.

生體中에서, 生物學의 分子와 細胞가 高分子 材料와 제일 먼저 接觸하는 것은 材料의 表面이기에 高分子表面을 어떻게 통제하고 分析하느냐 하는 것이 무엇보다도 중요하기 때문에 高分子 表面의 改質方法에 對해서 서술하고자 한다.

2-1. 放射線處理에 의한 方法

高分子表面을 活性化하기 위하여, 에너지源으로서 化學, 전기化學, 기계, 열, 전자기적인 수단을 사용하여 高分子表面을 改質하게 되는데 이중에서 가장 많이 사용되는 것은 전자기적인 方法에서 放射線을 사용하는 方法이다. 이 方法의 長點은 촉매와 같은 첨가제가 필요치 않고, 열을 가하지 않는 실온에서 가능하고, 살균도 방사선 처리과정에서 동시에 할 수 있고 生物學的

Table 1. Polymers with Biomedical Uses¹

POLYMER	SOME USES
Silicones	(Tissue substitutes, heart assist devices, drug delivery devices, implant or instrument coatings, adhesive, blood oxygenator membrane)
Polyethylene	(Artificial joints, I.U.D.)
Carbons (Pyrolytic, graphitic and vitreous)	(Heart valves, blood pump, dental implants, transcutaneous buttons)
Poly(methyl methacrylate)	(Hard contact lens, dental fillings, bone cement)
Poly(ethylene terephthalate)	(Artificial blood vessels, suturing anchors for implants)
Poly(tetrafluoroethylene)	(Artificial blood vessels, blood oxygenator membrane)
Poly(vinyl chloride)	(Medical tubing, blood bags)
Polyurethanes (also may be "copolymerized" with silicones)	(Heart assist devices)
Poly(hydroxy ethyl methacrylate)	(Soft contact lens, burn dressings, drug delivery matrices, coatings, etc.)
Poly(N-vinylpyrrolidone)	(Former blood plasma extender, ingredient in soft contact lens)
Poly(acrylamide)	(Aneurysm plugs, gel electrophoresis, coatings, etc.)
Poly(glyceryl methacrylate)	(Eye implants)
Polyglycolic Acid	(Degradable sutures)
Cellulose	(Kidney dialysis membrane)

*전남대학교 공과대학 고분자공학과(Chong-Su Cho, Department of Polymer Engineering, College of Engineering, Chonnam National University, Kwangju 500) 현재 : 미국 Utah대학에서 박사연구원으로 체재중

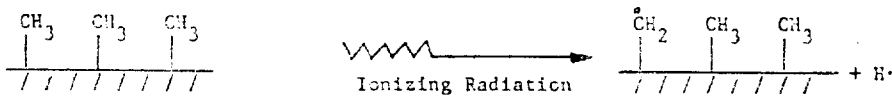
機能을 나타내는 物質을 동시에 처리할 수도 있는 장점 등을 가지고 있다. 많이 사용되고 있는 放射線源을 Table 2에 나타냈는데 이 중에서 상업적으로 이용되고 있는 것은 Co-60 γ 선으로 이것은 낮은 강도로도 투과력이 좋다는 장점을 가지고 있다.

放射線으로 高分子表面을 처리하면 자유라디칼이 발생하여 이것이 改質하는 物質과 反應을 일으키는 反應機構로서 一般的으로 高分子表面에 자유 라디칼을 발생케하는 方法을 Fig.1에 나타내었다.

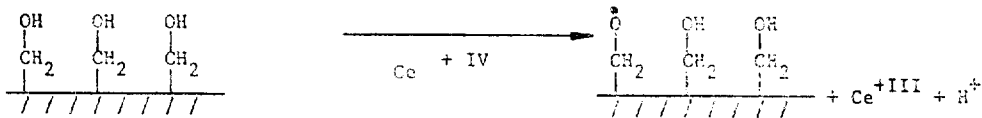
放射線으로 處理하는 方法은 Table 3에 나타낸 바와 같이 방사선 그라프트共重合, 방사선重合, 방사선가교로 크게 세가지로 나눌 수 있는데 이런 方法들을 利用하여 特히 生醫療材料로서 生體와의 適合性이 좋은 hydrogel을 合成하는데 많이 이용되고 있다.

元來 生體內的 media가 水溶液狀態이기 때문에 材料가 生體와의 親和性을 좋게 하기 위하여 親水性高分子 gel이 Wichterle등⁴에 의하여 처음 시도된 후 Hoffman등에 의해서도 연구되었다⁵⁻⁹. 그러나 이러한 hydrogel들은 많은 양의

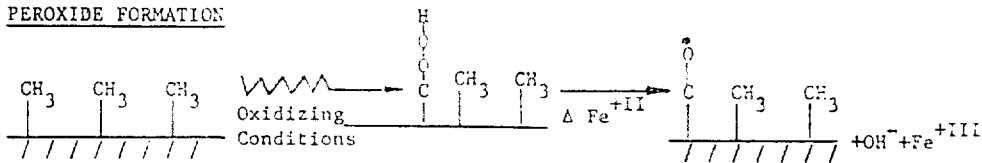
IONIZING RADIATION



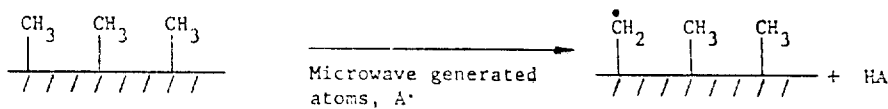
CERIC + IV ION



PEROXIDE FORMATION



"ACTIVE VAPOR" ACTIVATION



U.V. GRAFTING

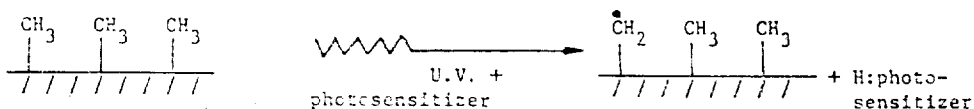


Fig. 1. Examples of techniques and reactions for generating radicals on surfaces. (Note: The precise nature of the radical intermediates formed has not been elucidated in most cases. Representations in this figure show schematically radical species which might be formed).

Table 2. Radiaton Source Frequencies¹

Source	Frequency Hz (cycles/sec)
Cosmic Rays	$>10^{22}$
Gamma Rays	3×10^{19} to 10^{22}
X-rays	3×10^{16} to 3×10^{19}
Ultraviolet	10^{15} to 3×10^{16}
Visible	5×10^{14} to 10^{15}
Infrared	10^{12} to 5×10^{14}
Microwaves	10^9 to 10^{12}
Radiofrequency	2×10^5 to 10^9

Table 3. Radiation Processing Systems⁸**I. Graft Copolymerization of Monomers and Polymers**

- A. Surface grafting or surface plus bulk grafting
- B. Immobilization of biologically active species on the graft copolymer

II. Radiation Polymerization (in the liquid and solid state, above and below T_g)

- A. Monomers only (includes crosslinkers)
- B. Monomers plus polymers
- C. Monomers plus biologically active species (immobilized during or after polymerization)
- D. Monomers plus polymers plus biologically active species (immobilized during or after polymerization)

III. Radiation Crosslinking

- A. Hydrophobic polymers
- B. Hydrophilic polymers in aqueous solution
- C. Hydrophilic polymers in aqueous solution plus biologically active species (immobilized during or after crosslinking)

물(30~95% : 중량)을 함유하고 있기 때문에 기계적 강도가 떨어져 실용상에 많은 문제점을 가지고 있다. 이런 점을 보완하기 위하여 기계적 강도가 좋은 疎水性 高分子表面에 放射線 그라프트 共重合이 행하여졌다^{10~32}. 이때 주로 사용되는 단량체들은 Fig.2에 또 共重合 時 영향을 주는

Table 4. Parameters Affecting the Properties of Radiation Grafted Polymers

- (1) Monomer system
 - (a) purity
 - (b) physical interaction with substrate polymer
 - (c) monomer mixture composition (for copolymer grafts)
 - (d) reactivity of the monomer (kinetics of polymerization, chain transfer, crosslink formation, and monomer G-value)
- (2) Solvent system
 - (a) solubility of the polymerized monomer (homopolymer) in the solvent
 - (b) interaction of the solvent with the substrate polymer
 - (c) chain transfer by the solvent
 - (d) radiolysis products of solvents (also G-value)
- (3) Support polymer
 - (a) interaction with radiation (G-value)
 - (b) crystallinity
 - (c) chemical composition
 - (d) thickness
 - (e) fabrication method
- (4) Radiation source, dose and dose rate
- (5) Temperature during irradiation

因子들을 Table 4에 나타냈다.

Hydrogel을 만드는 以外에도 방사선을 이용하여 抗血栓性 高分子表面에 brinolase, urokinase, streptokinase 등을 고정하였고⁸, Kaetsu 등³⁴도 PVC관 안쪽에 저온상태에서 방사선 공중합으로 효소를 固定하였다. Leiniger 등^{35~38}은 抗血栓의 性質로서 뛰어난 多糖類의 一種인 heparin을 방사선반응에 의하여 疎水性 高分子表面에 固定하였다. Chawla 등³⁹도 heparin을 固定하려고 高分子로서 *N,N*-diethylamino ethyl cellulose acetate 膜을 이용하였다. 임상용으로 silicone rubber가 여러 부분에 사용되고 있는데 임상실험 전에 방사선 처리가 행하여졌다^{40~42}. 정형외과 수술에 사용되는 고밀도 PE도 表面을 방사선 처리함으로써 기계적성질을 증가시키고 있다^{43~44}.

高分子表面을 放射線處理할 때의 表面形態를 Table 5에 나타냈다.

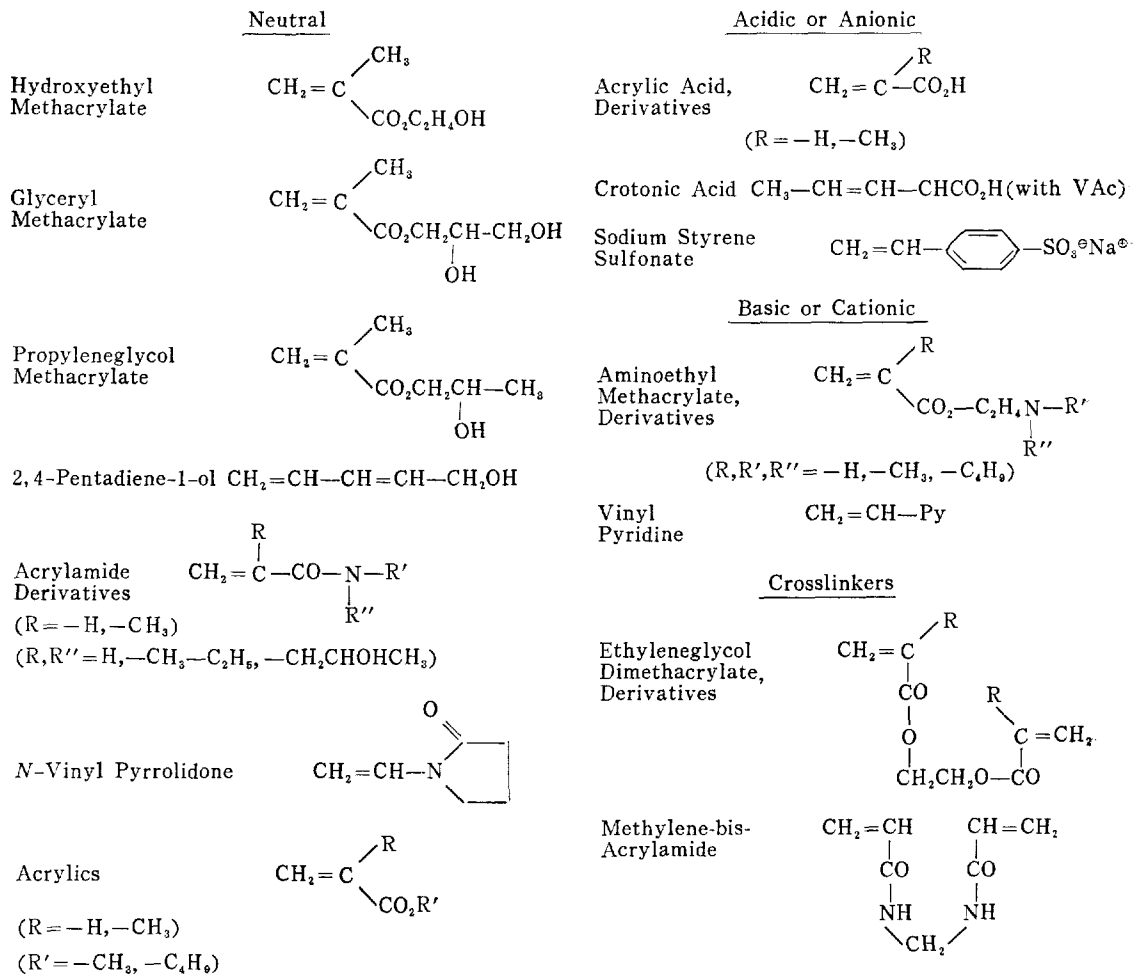


Fig. 2. Monomers used in hydrogels

Table 5. Solid Forms of Radiation-Processed Polymeric Biomaterials

1. Hollow Fibers, Tubes
2. Films, Membranes, Discs
3. Microspheres, Powders, Beads
4. Fibers, Rods
5. Molded Objects
6. All of the above as:
 - a. smooth, homogeneous solids
 - b. filled solids
 - c. surface-rough solids
 - d. porous solids
 - e. water-swollen solids
 - f. solid suspensions in aqueous solution

2-2. 플라즈마처리에 의한 방법

플라즈마라는 말은 이온화된 기체를 말하는 것으로 He, Ar 등과 같은 기체나 유기증기가 放電管에 놓였을 때 발생하는 것으로 이러한 플라즈마를 이용하여 高分子表面을 處理하여 生醫材料로 사용하고 있다. 高分子表面을 플라즈마로 處理하는 長點은 첫째 高分子가 가지고 있는 bulk의 性質을 변화시키지 않고 깨끗한 超薄膜(100Å ~ μm)을 만들 수 있고, 둘째 어느 高分子表面에도 좋은 附着力을 가지며, 셋째 플라즈마처리후 化學的으로 安定되고 物理的으로 견고한 장점 등을 가지고 있기에 最近에 많은 관심의 대상이 되

고 있다.

플라스마를 分類하면 Table 6에 나타낸 바와 같이 "Cold", Non-Equilibrium 플라스마와 "Hot", Equilibrium 플라스마로 나눌 수 있는데 高分子 表面을 改質하는 데에는 주로 "저온의 플라스마"가 사용되고 있다.

放電에 의해서 發生된 플라스마는 Table 7에

Table 6. Types of Electric Discharges

Type	Pressure (torr)	Exit Plasma Character
Silent Discharge (e.g. Ozonizer)	760	"Cold", Non-Equilibrium
D.C. Glow Discharge	<100	"Cold", Non-Equilibrium
H.F. Glow Discharge	<100	"Cold", Non-Equilibrium
Arc Discharge-Plasma Torch	760	"Hot", Equilibrium

나타낸 바와 같은 에너지의 흐름을 갖는데 이러한 에너지의 힘에 의해서 단량체의 중합이나 高分子 表面에 라디칼을 발생케 하여 表面反應(가교, 붕괴, 그라프트共重合 등이 일어남)을 일으키는 反應機構를 갖고 있다. 위와같이 反應時 기체의 종류와 高分子의 化學構造가 가장 영향을 많이 주는 高分子로서 테플론을 이용하여 기체는 Ar과 N₂로 처리했을때의 ESCA의 결과(Table 8)로서 알 수 있었다. 또한 플라스마로 處理할때 高分子의 表面形態가 變化하는데 이것은 주로 기체의 종류, 放電時 電壓, 處理時間에 의해서 영향을 받는다. 일반적으로 He으로 플라스마 처리할때 현저한 高分子의 表面形態가 變化하고 處理時間이 짧을 때는 대부분의 경우 表面形態는 무시할 정도로 변화하지 않는다.

플라스마處理로 高分子 表面을 改質하여 生體와의 適合性を 좋게 하기 위하여 처음 시도한 사

Table 7. Energy Flow in an Electric Discharge⁴⁵

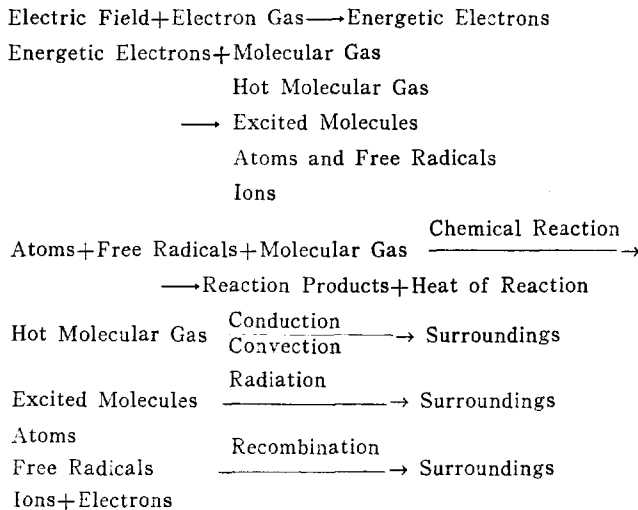


Table 8. Effect of N₂ and Ar Plasma Treatment on ESCA Spectra (given by peak heights in counts per scan) of Polytetrafluoroethylene⁴⁹

Polymer sample	C 1s				F 1s, 693 eV	N 1s, 403 eV	O 1s, 535.5 eV
	295.5 eV	294 eV	290.5 eV	287 eV			
Control	41,000	—	—	6,830	328,000	—	2,990
Ar-plasma-treated	—	10,240	—	21,500	75,100	1,880	17,600
N ₂ -Plasma-treated	—	11,900	7,850	14,000	73,700	12,800	13,300

함은 Hollahan등⁴⁷으로 그들은 PVC, PTFE, Polycarbonate, PP, PU, PMMA등 汎用性 高分子 表面에 아미노기를 유도하기 위하여 H₂/N₂와 암모니아 플라즈마를 사용하였다. 이렇게 얻은 아미노기를 4級化하여 여기에 抗血栓性物質인 heparin과 複合體를 形成시켰다. 이 결과 피의 응고시간이 지연되는 效果를 가져왔다.

Yasuda등⁴⁸은 고분자로서 Mylar 필름을, 단량체는 tetrafluoroethylene, hexamethyldisiloxane, ethylene/N₂ 그리고 allene/N₂/H₂O를 사용하여 플라즈마로 처리하고서 피의 응고실험을 행하였다. Table 9에 이 결과를 나타내었는데 ethylene/N₂系에서 未處理의 Mylar보다 40%의 效果를 나타내었다.

또한 그들은 플라즈마로 처리한 高分子가 함유한 산소량과 抗血栓性과의 關係를 밝혔는데 산소량이 많은 高分子가 抗血栓性이 큰 결과를 보였다.

Chawla등⁴⁹은 高分子로서 microporous한 PP膜

과 PP필터를 사용하고 단량체로서 hexamethylcyclotrisiloxane과 octamethylcyclotetrasiloxane으로 플라즈마처리하여 抗血栓性 실험을 행하였는데 未處理의 高分子보다 좋은 결과를 나타내었다.

Hahn등⁵⁰은 silastic表面에 styrene, ethylene, chlorotrifluoroethylene으로 플라즈마처리한 뒤 쥐와 토끼의 근육조직과 適合性을 조사한 결과 未處理보다 毒性도 적었고 좋은 결과를 나타냈다.

Yasuda등⁵¹은 PMMA에 acetylene/water/N₂系의 플라즈마로 처리하여 콘택트렌즈를 만들어 토끼의 눈에 넣어 실험한 결과 3개월 후에도 렌즈는 투명함을 나타내었다. 여러 高分子들을 生體內에 이식하여 사용할때 문제가 되는 것은 高分子合成時 含有한 가스체, 산화방지제, 개시제, 촉매, 잔존 단량체 등이 방출되어 독성을 나타낼 수가 있는데 高分子表面에 플라즈마처리하면 이것을 막을 수가 있다. Chang등⁵²은 PP, PET, PVC, Poly(dimethylsiloxane), PMMA에 Ar과

Table 9. Statistical Evaluation of Lindholm Blood Coagulation Time Values (min) for Glow Discharge Polymers and Control⁴⁸

Lindholm clotting time Date tested	Allene/N ₂ /H ₂ O	Tetrafluoro- ethylene	Hexamethyl disiloxane	Ethylene/N ₂	Mylar control	Argon-treated glass control	
	124	104	128	136	92	52	
3-28-74	Test-1	124	108	136	142	92	50
	Test-2	132	148	136	144	114	52
		144	134	146	154	108	54
		(131)	(124)	(137)	(144)	(102)	(52)
4-4-74	Test-1	96	114	130	120	102	44
		94	108	124	122	98	44
	Test-2	100	118	126	130	96	46
		100	112	130	133	102	42
		(100)	(113)	(128)	(130)	(100)	(44)
4-11-74	Test-1	116	114	136	136	102	52
		124	108	140	146	106	52
	Test-2	136	122	130	144	100	56
		130	120	136	150	104	58
		(127)	(116)	(136)	(144)	(108)	(55)
5-13-74		136	148	130	144	94	44
		126	136	142	148	96	44
		(131)	(142)	(136)	(146)	(95)	(44)

Table 10. Diffusion of Progesterone Through Silastic Membranes⁵⁵

	Untreated	Plasma Polymerization			Ca-sing Argon
		C ₂ H ₄	C ₂ H ₆	C ₂ F ₄	
Pressure (torr)	—	0.50	0.20	0.075	1.20
Flow Rate (cm ³ /min STP)	—	80	20	3	10
Power (watts)	—	50	50	50	100
Treatment Time (min.)	—	15.0	30.0	15.0	20.0
Deposition Rate (mg/hr-cm ²)	—	0.083	0.044	0.104	—
Estimated Thickness (microns)	—	0.200	0.200	0.250	—
Progesterone Flux (μg/day-cm ²)	101.5	2.99	6.86	20.5	34.8

ethylene-Ar으로 플라즈마처리하여 방출된 불순물을 미처리한 高分子와 비교하였는데 시간이 갈수록 효과가 큼을 나타냈고 高分子에 따라 다른 결과를 나타내었다. Asai등⁵³도 비슷한 실험을 실시하였다.

高分子表面에 플라즈마를 處理하면 원래 高分子가 갖는 溶解性和 透過性이 변화하는 것을 이용하여 Colter등⁵⁴⁻⁵⁵은 PHEMA hydrogel에 ethylene으로 플라즈마처리하여 pilocarpine약의 방출통제 실험을 silastic膜에 똑같이 플라즈마처리하여 progesterone약의 투과실험을 실시하였는데 (Table 10에 나타냈다) 현저한 효과를 나타내었다.

2-3. 化學的인 方法에 의한 固定

高分子表面에 生物活性物質을 化學的으로 固定시키는 데는 高分子나 固定되는 物質에 反應基가 存在하여야 한다. 주로 固定되는 物質을 Table 11에 나타내었다. 固定되는 동안에 生物活性을 잃어서는 안되기 때문에 特異한 反應基만 反應하여 高分子表面을 改質하여야 한다. 효소를 高分子表面에 고정할 때에는 Table 12에 나와 있는 것처럼 4가지의 과정으로 할 수 있는데 효소의 활성을 더욱 증대시키기 위하여 高分子와 효소사이에 "Spacer Arm"이 들어가는 경우도 있다.

高分子表面에 효소를 固定할때 各各 作用하는

Table 11. Active Biological Molecules Which May Be Immobilized on or within Polymer Supports

Antibiotics
Anticoagulants
Anticancer drugs
Antibodies
Drug antagonists
Enzymes
Contraceptives
Estrus-inducers
Antibacterial agents

Table 12. Variations for Producing Water-insoluble, Surface-bonded Enzyme-polymer Conjugates from Preformed, Water-insoluble Supports⁵⁶

Reactions of the enzyme with:

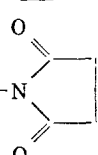

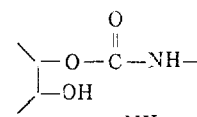
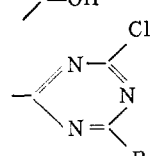
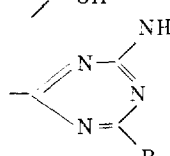
- Reactive polymer (no activation procedure involved) (e.g., maleic anhydride copolymers)
- Polymer (activation procedure involved; activation involves the chemical conversion of a functional group of the polymer followed by the addition of the enzyme) (e.g., diazotization of polyaminostyrenes)
- Polymer (activation procedure involved; activation involves the chemical conversion of a functional group of the polymer with a reagent in the presence of the enzyme) (e.g., carbodiimide coupling with carboxyl-containing polymers)
- Polymer (activation procedure involved; activation involves the chemical conversion of a functional group of the polymer with a multifunctional, low molecular weight, reagent followed by the addition of the enzyme) (e.g., glutaraldehyde modification of amino containing polymers)

反應基를 Table 13에 나타내었다.

효소가 高分子表面에 固定되면 첫째 高分子의 物理, 化學的인 성질에 의하여 효소의 "microenvironment"가 變하고, 둘째 효소의 구조변화가 일어나고, 셋째 透過 장벽이 일어나는 등 효소의 性質이 變하게 된다.

藥의 效果를 強化하고 放出을 통제하기 위하여

Table 13. Coupling to Polymeric Supports⁵⁷

Polymer Surface Reactive Site	Intermediate	Protein Group Involved	Coupling Linkage
$-R-NH_2$	Carbodiimide	$HO-\overset{O}{\parallel}C-$	$-NH-\overset{O}{\parallel}C-$
$-\text{C}_6\text{H}_4-NH_2$	$-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{+}{N}_2Cl^-$	$HC-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{C}_6\text{H}_4-N=N-\text{C}_6\text{H}_4-$ HO
$-\text{C}_6\text{H}_4-NH-NH_2$		$\overset{O}{\parallel}C-$	$-\text{C}_6\text{H}_4-NH-N=C$
$\overset{O}{\parallel}C-OH$	$\overset{O}{\parallel}C-Cl$	H_2N-	$\overset{O}{\parallel}C-NH-$
$\overset{O}{\parallel}C-OH$	$\overset{O}{\parallel}C-O-\text{C}_6\text{H}_4-NO_2$	H_2N-	$\overset{O}{\parallel}C-NH-$
$\overset{O}{\parallel}C-OH$	$-\text{C}-O-N$ 	H_2N-	$\overset{O}{\parallel}C-NH-$
$\overset{O}{\parallel}C-OH$	$\overset{O}{\parallel}C-N_3$	H_2N-	$\overset{O}{\parallel}C-NH-$
$\overset{O}{\parallel}C-OH$	Carbodiimide	H_2N-	$\overset{O}{\parallel}C-NH-$
$\overset{O}{\parallel}C-H$		H_2N-	$-CH=N-$
$-NCO$		H_2N-	$-NH-\overset{O}{\parallel}C-NH-$
$-NCS$		H_2N-	$-NH-\overset{S}{\parallel}C-NH-$
$-SH$	Carbodiimide	$HC-\overset{O}{\parallel}C-$	$-S-\overset{O}{\parallel}C-$
$\overset{O}{\parallel}C-CH_2Br$		H_2N-	$\overset{O}{\parallel}C-CH_2-NH-$
	CNBr	H_2N-	
		H_2N-	

"POLYMERIC BINDING" OF DRUGS

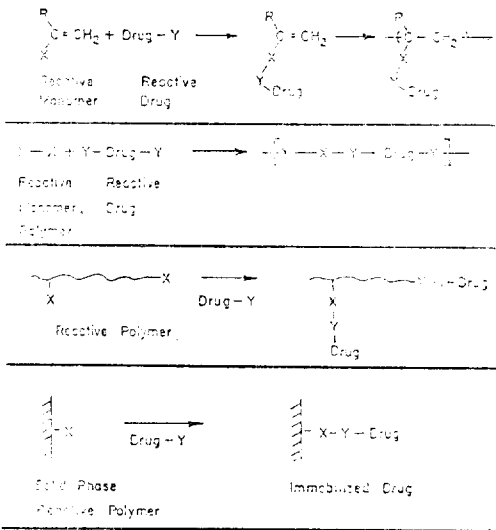


Fig. 3. Polymeric drugs.

高分子表面에 약을 化學的으로 固定하는데 固定된 例를 Fig.3에 나타내었다.

3. 結 言

이제까지 生醫藥材料를 개발하기 위하여 汎用性 高分子表面에 放射線, 플라즈마, 化學的인 方法에 의하여 生物活性物質을 固定하는 方法만을 간략하게 열거하였는데 以外에도 改質후의 高分子表面을 物理化學的인 方法으로 分析하고 特性 化하여 실제 *in vivo*와 *in vitro*에서의 生物과의 相互作用을 系統的으로 연구하는 것이 앞으로의 生醫藥材料 개발에 중요한 과제라고 생각된다.

4. 참 고 문 헌

1. A. S. Hoffman, "Science and Technology of Polymer Processing", Suh, N. P., Sung, N. H., eds., MIT Press, Cambridge, MA, 200 (1979).
2. B. D. Ratner and A. S. Hoffman, "Synthetic Biomedical Polymers: Concepts and Practice", M. Szycher and W. J. Robinson, editors, Technomic Publ. Co., Westport,

- Ct 06880 (1980).
3. A. S. Hoffman, *Radiat. Phys. Chem.*, **18**, 323 (1981).
4. O. Wichterle and D. Lim, *Nature*, **185**, 117 (1960).
5. A. S. Hoffman, *J. Biomed. Mtls. Res. Symposium*, **77** (1974).
6. A. S. Hoffman, *ACS Polymer Preprints*, **16**, 272 (1975).
7. A. S. Hoffman, "Polymers in Medicine and Surgery", Kronenthal, R. L., Oser, Z., and Martin, E., eds., Plenum Press, NJ(1975).
8. R. D. Ratner and A. S. Hoffman, *ACS Symposium Series*, **31**, 1 (1976).
9. B. D. Ratner and A. S. Hoffman. "Biomedical Applications of Polymers", ed. by H. P. Gregor, Plenum Press, N. Y., 159 (1975).
10. H. Yasuda and M. F. Refojo, *J. Polymer Sci.*, **A2**, 5093 (1964).
11. J. Laizier and G. Wajs, "Resines Silicones Hydrophiles Obtenues par Greffage Radiochimique", in "Large Radiation Sources for Industrial Process", IAEA, Vienna, 205 (1969).
12. A. S. Hoffman and W. G. Kraft, *ACS Polymer Preprints*, **13**, 723 (1972).
13. A. S. Hoffman and C. Harris, *ACS Polymer Preprints*, **13**, 740 (1972).
14. H. B. Lee, H. S. Shim and J. D. Andrade, *ACS Polymer Preprints*, **13**, 729 (1972).
15. B. D. Ratner and A. S. Hoffman, *ACS Org. Coat. Plast. Chem. Preprints*, **33**, 286 (1973).
16. J. J. Kearney, I. Amara and M. B. McDewitt, *ACS Polymer Preprints*, **14**, 346 (1973).
17. B. D. Ratner and A. S. Hoffman, *J. Appl. Polymer Sci.*, **18**, 3183 (1974).
18. A. S. Hoffman, G. Schmer, T. A. Horbett, B. D. Ratner, L. N. Teng, C. Harris, W. G.

- Kraft, B. N. Khaw, T. T. Ling and T. P. Mate, *ACS Org. Coat. Plast. Chem. Abstr.*, **34**, 568 (1974).
19. G. M. Meaburn, C. M. Cole, J. L. Hosszu, C. W. Wade and J. Eaton, *Abstr. of Papers, fifth Intl. Congr. Rad. Res.*, Seattle, WA, July 14-20, 200 (1974).
 20. B. D. Ratner and A. S. Hoffman, *ACS Org. Coat. Plast. Chem. Preprints*, **33**, 386 (1973).
 21. S. H. Ronel and R. A. Abrahams, *Soc. Plastics Eng. Tech. Papers*, **21**, 570 (1975).
 22. T. Sasaki, B. O. Ratner and A. S. Hoffman, *ACS Polymer Preprints*, **16**, 435 (1975).
 23. B. D. Ratner, T. Balisky and A. S. Hoffman, *J. Bioeng.*, **1**, 115 (1977).
 24. R. T. Greer, B. H. Vale and R. L. Knoll, *Scanning Electron Microscopy*, **1**, 633 (1978).
 25. A. S. Hoffman and B. D. Ratner, *ACS Polymer Preprints*, **20**, 423 (1979).
 26. A. S. Hoffman and B. D. Ratner, *Radiat. Phys. Chem.*, **14**, 831 (1979).
 27. A. Chapiro, M. Foex-Millequant, A. M. Jendrychowska-Bonamour Y. Lerke, P. Sadurni and D. Domurado, *Radiat. Phys. Chem.*, **15**, 423 (1980).
 28. A. Chapiro, F. Foex-Millequant, A. M. Jendrychowska-Bonamour and D. Domurado "Radiation Grafting of N-Vinylpyrrolidone onto Silicone Tubes. Synthesis and Implantation Tests in Lambs".
 29. A. S. Hoffman, *Radiat. Phys. Chem.*, **9**, 207 (1977).
 30. A. S. Hoffman, B. D. Ratner, T. A. Horbett and C. S. Cho, *Trans Soc. for Biomaterials*, **67** (1983).
 31. A. S. Hoffman, B. D. Ratner, T. A. Horbett, L. D. Reynolds, C. S. Cho, L. A. Harber and S. R. Hanson, *Artificial Organs in Press* (1984).
 32. A. S. Hoffman, B. D. Ratner, T. A. Horbett, L. O. Reynolds, C. S. Cho, L. A. Harker and S. R. Hanson, Presented at 1983 International Society of Artificial Organs meeting, Kyoto, Japan, Novem, 1983.
 33. B. D. Ratner and A. S. Hoffman, *ACS Symposium Series*, **31**, 1 (1976).
 34. I. Kaetsu, M. Kumakura, M. Asano, A. Yamada and Y. Sakurai, *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 199 (1980).
 35. R. I. Leininger, C. W. Cooper, R. D. Falb and G. A. Grode, *Science*, **152**, 1625(1966).
 36. R. I. Leininger, et al., *Trans. Ame. Soc. Artif. Int. Org.*, **12**, 155 (1966).
 37. R. I. Leininger, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **146**, 11 (1968).
 38. R. D. Falb, M. T. Takahashi, G. A. Grode and R. I. Leininger, *J. Biomed. Mater. Res.*, **1**, 239 (1967).
 39. A. S. Chawla and T.M.S. Chang, *ACS Polymer Preprints*, **14**, 379 (1973).
 40. P. K. Weathesby, T. Kolobow and E. W. Stool, *J. Biomed. Mater. Res.*, **9**, 561 (1975).
 41. A. S. Chawla, *J. Bioeng.*, **2**, 231 (1978).
 42. G. H. Gifford, E. W. Jr., Merrill and M. S. Morgan, *J. Biomed. Mater. Res.*, **10**, 857 (1976).
 43. T. A. Du Plessis, C. J. Grobbelaar and F. Marais, *Radiat. Phys. Chem.*, **9**, 647 (1977).
 44. C. J. Grobbelaar, T. A. Du Plessis and F. Marais, *J. Bone Jt. Surg. (London)*, **60B**, 370 (1978).
 45. A. T. Bell, "The Nature of Plasmas Used for Chemical Processing", 1973.
 46. H. Yasuda, *J. Macromol. Sci., Chem.*, **A 10**, 383 (1976).
 47. J. R. Hollahan, B. B. Stafford and R. D. Falb, *J. Appl. Polym. Sci.*, **13**, 807(1969).

48. H. Yasuda, M. O. Bumgarner and R. G. Mason, *Biomater., Md. Dev., Art. Org.*, 4, 307 (1976).
49. A. S. Chawla, *Art. Org.*, 3, 92 (1979).
50. M. F. Nichols, A. W. Hahn, J. R. Easley and K. G. Mayhan, *J. Biomed. Mat. Res.*, 13, 299 (1979).
51. H. Yasuda, et al., *J. Biomed. Mat. Res.*, 9, 629 (1975).
52. F. Y. Chang, M. Shen and A. T. Bell, *J. Appl. Polym. Sci.*, 17, 2915 (1973).
53. M. Asai, A. Kotama and K. Tsuda, *Seni Kobunshi Zairyo Kenkyusho Kenkyu Happyokai Sanko Shiryo*, 52, 173 (1977).
54. K. D. Colter, A. T. Bell and M. Shen, *Biomater., Med. Dev., Art. Org.*, 5, 1 (1977).
55. K. D. Colter, A. T. Bell and M. Shen, *Biomater., Med. Dev., Art. Org.*, 5, 13 (1977).
56. O. Zabrosky, "Immobilized Enzymes", CRC Press, Cleveland, OH. (1973).
57. M. Lynn, in "Immobilized Enzymes, Antigens, Antibodies and Peptides", H. Weetall, Ed., p.40, M. Dekker, N.Y. (1975).