

폴리우레탄과 PMLG로 합성한 A-B-A Triblock Copolymer의 혈액적합성과 표면성질

소대섭 · 장성욱 · 성용길* · 조종수** · 김계용

한양대학교 공업화학과 · *동국대학교 화학과 · **전남대학교 고분자공학과
(1989년 4월 13일 접수)

Blood Compatibility and Surface Properties of A-B-A Triblock Copolymer with Polyurethane and Poly(γ -methyl-L-glutamate)

D. S. So, S. W. Jang, Y. K. Sung, *J. S. Cho,** and K. Y. Kim

Dept. of Industrial Chemistry, College of Eng., Hanyang Univ., Seoul 133-791, Korea

**Dept. of Chemistry, Dongguk Univ., Pil-dong, Jung-gu, Seoul 100-715, Korea*

***Dept. of Polymer Eng., Chonnam National Univ., Kwangju 500-757, Korea*

(Received April 13, 1989)

요약: 본 연구에서는 폴리우레탄과 생체단백질의 구성성분인 γ -methyl-L-glutamate을 블록공중합하여 A-B-A triblock copolymer를 합성하였고 이에 대한 혈액적합성 및 물성을 검토하였다. 먼저 분자사슬말단에 아민기가 도입된 에스테르형 폴리우레탄을 합성하고, 이 합성물과 phosgene법으로 합성한 γ -methyl-L-glutamate *N*-carboxyanhydride(NCA)를 반응시켜 triblock copolymer를 합성하였다. 혈액실험은 microsphere column법으로 잔유혈소판수를 측정하였고 Lee-White 법으로 혈액응고시간을 측정하였으며 시차주사전자현미경으로 점착혈소판의 모폴로지를 관찰하였다. 실험결과, triblock copolymer의 혈액적합성은 폴리우레탄과 poly(γ -methyl-L-glutamate)(PMLG) 각각의 homopolymer보다 우수하며 펩티드함량 30%인 I-30과 II-30이 우수한 혈액적합성을 나타내고 있었다. 또한 polyol 단위분자량 1000으로 만든 type I이 2000으로 만든 type II보다 다소 우수한 경향을 나타내고 있었다. 각 시료의 인장강도와 신장을 및 임계표면장력을 측정하였으며, 시차주사열량 분석(DSC) 및 wide-angle X-ray도 측정하였다.

Abstract: In order to prepare a A-B-A triblock copolymer having biomedical properties, polyurethane was synthesized with ester-type polyol, 4,4-diphenylmethane diisocyanate and diamine. The amine groups were introduced into these terminal positions of the polyurethane molecules by the addition of ethylenediamine. Then, the triblock copolymers were synthesized from amine-terminated polyurethane as B block and *N*-carboxyanhydride of γ -methyl-L-glutamate as A block. To evaluate the blood compatibility, the microsphere column method was used, and adhered platelets morphology was investigated by using scanning electron microscope. The results showed that the blood compatibility of triblock copolymers were superior to that of homopolymers. Among the triblock copolymers, the blood compatibility of I-30 and II-30 including 30 wt% polypeptide was superior to that of others. Also the type I (polyol Mw=1000) was slightly better than the type II (polyol Mw=2000) for the property.

서 론

의료용 고분자재료 개발에 있어서 중요시 되는 것은 생체적합성(biocompatibility)과 혈액적합성(blood compatibility)이다. 고분자재료를 인공 장기재료로 사용하기 위해서는 생체조직과 접촉시에 거부현상이 억제되는 생체적합성을 가져야 하는데 구조와 물성면에서 생체조직과 유사한 천연 고분자재료 또는 생체적합성이 우수한 합성고분자가 이에 적합하다.

특히 합성고분자인 폴리우레탄은 기계적성질이 우수하고 생체친화력과 혈액적합성이 좋아서 1960년대부터 많은 연구가 이루어진 결과 폴리우레탄 및 변성 폴리우레탄이 의료용재료로 상품화되어 널리 사용되고 있다. 예를 들면 상품화 되어 있는 것 중에는 Biomer,[®] Pellethane[®] 등은 불균일구조를 갖는 에테르형 폴리우레탄이며, Avcotthane[®] (Cadiothane[®]) 은 실리콘 공중합 폴리우레탄이고, IPN(interpenetrating network) 구조인 Rimplast[®] 등이 대표적인 것이다.¹

본 연구에서는 기계적성질이 뛰어나고 의료용 재료로서 널리 사용되고 있는 폴리우레탄(B block)과 생체단백질의 구성성분인 L-glutamic acid의 methyl ester(A block)화물을 블록공중합시켜 A-B-A triblock copolymer를 합성하고 이 재료에 대하여 혈액적합성을 검토하였다.

고분자재료의 혈액적합성 평가방법에는 *in vitro* 법²과 *in vivo* 법^{3,4} 및 *ex vivo* 법³이 있으나 본 실험에서는 *in vitro*법인 microsphere column법과 Lee-White법에 의해 고분자재료에서의 혈액응고 시간과 혈소판의 점착거동을 관찰하였으며, 분자구조적 특성을 검토하기 위하여 DSC(differential scanning calorimetry)와 X-ray 측정을 실시하였다.

실 험

시약 및 정제

MDI (4,4'-diphenyl methane diisocyanate)와 polyol은 (주) 동성화학 제품을 건조한 후 사용하였고 ethylenediamine은 Junsei Chemical Co. 제품 특급시약을 Na로 환류후 증류하여 사용하였으며 L-glutamic acid는 Junsei Chemical Co. 제품 특급시약을 건조후 사용하였다. TCF(trichloromethyl chloroformate, phosgene dimer)는 Hodo-gawa Chemical Co. 제품을 그대로 사용하였으며 그 밖의 시약들은 일반적인 방법으로 탈수 정제하여 사용하였다.

Triblock Copolymer의 합성

Amine-Terminated Polyurethane의 합성 : 2단계 용액중합법⁵⁻⁷으로 adipic acid / ethylene glycol형 ester polyol 단위분자량 1000, 2000의 것을 사용하여 두 종류의 폴리우레탄을 합성하였다. Chain extender로서는 ethylenediamine을 사용하였다.

중합경로는 Fig. 1과 같고 합성종반에 블록공중합반응의 개시제가 되는 아민기를 분자사슬말단에 도입하였다. 질소가스를 유입하면서 실리콘 건조관을 부착한 4구플라스크에 DMSO(dimethyl sulfoxide)를 용매로 사용하여 1몰비의 MDI를 넣고 110℃로 가열하여 약 1시간 분산시킨 후 실온으로 냉각시키고, 2몰비의 polyol을 부가하여

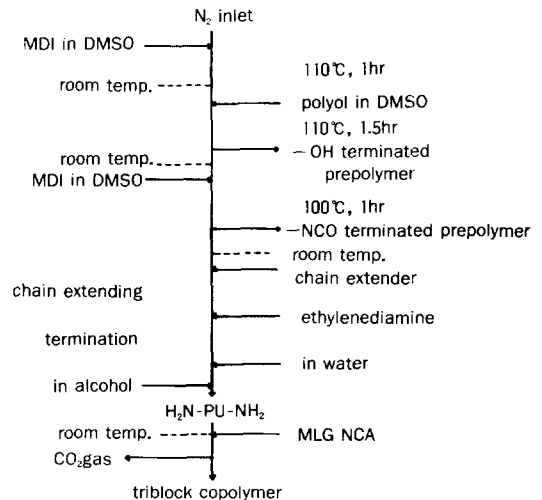


Fig. 1. Reaction scheme of polymer synthesis.

다시 110°C에서 1.5시간 반응시켰다. 이때 분자사슬말단에 수산기가 있는 prepolymer가 생성되었다. 이 반응혼합물에 실온에서 2몰비의 MDI를 부가한 후 위와 같은 조건에서 반응시키면, 이소시아네이트기(-NCO)가 있는 prepolymer가 생성된다. 이때 온도를 40°C로 낮추고 1몰비의 ethylenediamine을 부가하였다. 분자량분포를 줄이기 위하여 각 단계마다 온도를 상온으로 낮춘 후 반응물을 투입하고 격렬하게 교반하면서 온도를 상승시켰다. Ethylenediamine은 prepolymer와의 반응성이 강하기 때문에 저온에서 희석 적하하였다. 일정시간 반응이 진행된 뒤 고점도 고분자량의 폴리우레탄이 생성되었다. 다시 ethylenediamine을 부가하여 반응을 종결시켜서 분자사슬말단에 아민기를 도입하였다. 분자량측정은 GPC(gel permeation chromatography)를 사용하였으며 분자사슬말단에 도입된 아민기의 확인은 0.1N HClO₄를 적정액으로 thymol blue를 지시약으로 사용하여 말단기정량법⁸으로 확인하였다.

γ-Methyl-L-Glutamate NCA의 합성 : γ-methyl-L-glutamate(γ-MLG)는 L-glutamic acid와 메탄올을 염화수소가스 존재 하에서 반응시켜 전보^{9,10}와 같이 합성하였다.

MLG NCA(N-carboxyanhydride of γ-methyl-L-glutamate)는 Fuchs-Farthing(phosgene)법^{9~11}으로 다음과 같은 방법으로 합성하였다.

실리카겔건조관이 부착된 냉각관이 연결된 3구 플라스크에 THF(tetrahydrofuran) 350ml을 넣고 40°C를 유지한 후에 상기 합성한 미 분쇄 건

조한 MLG 10g을 투입하였다. 여기에 TCF 4.85ml (30% excess)을 적하한 후 약 1시간 반응시켜 투명액을 얻었으며 이것을 THF 및 미반응 TCF를 제거하기 위하여 40°C에서 감압 농축하여 담황색의 유상액을 얻었다. 여기에 과량의 무수 n-헥산을 가하고 -20°C이하로 냉각하여 석출한 MLG NCA를 ethylacetate에 용해시킨 다음 무수 n-헥산을 부가하여 결정을 얻었으며 3회 반복 재결정하여 순수한 NCA를 얻었다. 이것은 녹는점이 94°C인 백색비늘모양 결정이었다. 건조는 30°C 이하에서 감압건조한 후 밀봉하여 0°C 이하에서 보관하였다.

A-B-A Triblock Copolymer의 합성 : triblock copolymer는 문헌^{6,7}을 참조하여 다음과 같이 합성하였다. DMF(N,N-dimethylformamide)를 중합용매로 사용하여 분자사슬말단에 아민기가 도입된 폴리우레탄과 MLG NCA를 상온에서 48시간 반응시켰다. 이때 CO₂ 가스가 발생하면서 중합이 진행되었다. 블록공중합체의 합성식은 (2)식과 같다.

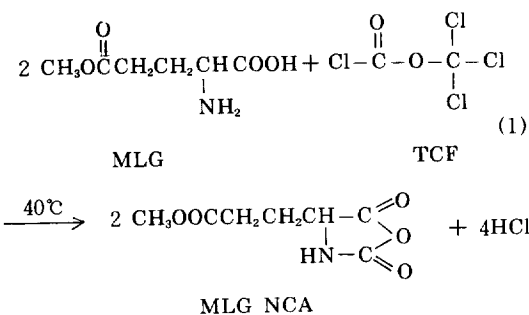
본 실험에서는 MLG NCA의 투입량을 0, 10, 20, 30 및 60 wt%로 변화시켰으며, 이때 PU-I형은 polyol 단위분자량 1000, PU-II형은 polyol단위분자량 2000의 것을 사용하여 각 시료를 합성하였다. Table 1에 합성한 시료의 조성 및 중합도를 나타냈다.

기계적성질 측정

각각의 시료를 필름상태로 제조하여 인장강도와 신장율을 측정하였다. 측정장치는 Instron형의 Universal testing machine(Toyo Boldwin UTM-4-100)을 사용하였다. 측정시료는 두께 약 50μm, 너비 1cm로 하였다.

항혈전성 평가실험

Microsphere Column Method^{12,13} : 각 재료에 대한 혈소판의 점착관계를 검토하기 위하여 Fig. 2와 같이 microsphere column법으로 실험하였다. 각 재료가 균일하게 코팅된 유리구슬을 채운 유리관에 혈액을 통과시킨 후 흡착되지 않고 유출



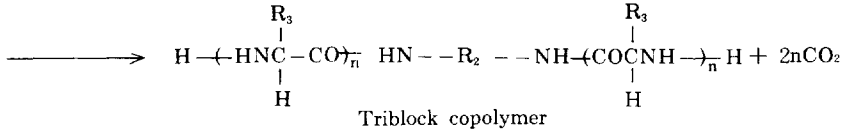
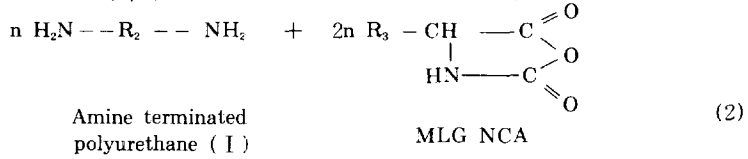
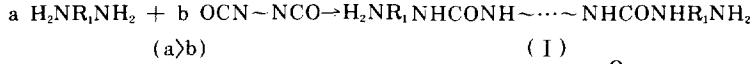


Table 1. Compositions of Triblock Copolymers

Samples	PU (g)	MLG NCA (g)	--NH ₂ (mol×10 ⁴)	MLG NCA (mol×10 ³)	D. P. of PMLG	M̄ of PMLG	M̄ of PU
I -0*	—	—	—	—	—	—	107400
I -10	7.2	0.8	1.34	4.08	31	6000	
I -20	6.4	1.6	1.19	8.16	69	13400	
I -30	5.6	2.4	1.04	10.22	118	23100	
I -60	3.2	4.8	0.60	24.50	411	80500	
II -0**	—	—	—	—	—	—	77900
II -10	7.2	0.8	1.85	4.10	22	4300	
II -20	6.4	1.6	1.64	8.16	50	9800	
II -30	5.6	2.4	1.44	12.20	85	16700	
II -60	3.2	4.8	0.82	24.50	298	57500	

* I -series : polyol Mw=1000, ** II -series : polyol Mw=2000.

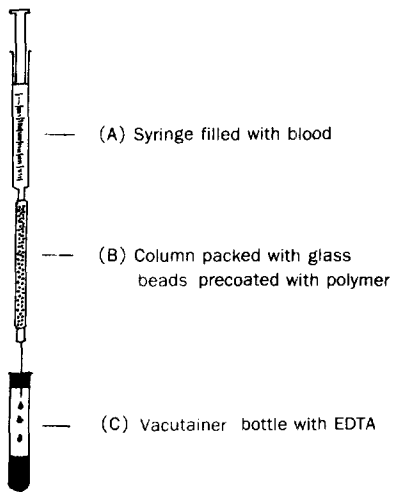


Fig. 2. Apparatus for microsphere column method.

되는 혈액중의 잔유혈소판수를 측정하였다. 20~40 mesh 크기의 유리구슬을 산과 물로 세척하고 길이 10cm, 내경 3mm인 유리관에 충전시킨 후 DMF에 녹인 약 1%의 폴리머용액으로 2~3회 반복하여 코팅하였다. (PMLG의 용매는 dichloroacetic acid를 사용함) 본 실험에서 사용한 혈액은 실험실 내에서 직접 채취한 신선한 혈액을 사용하였으며, 혈류속도는 3ml/min로 1분 30초 동안 유리관을 통과시켰다. 유출된 혈액은 EDTA (ethylenediamine tetraacetic acid)로 코팅한 샘플병(vacutainer)에 채취하여 혈소판측정기(Coulter Counter, Model S-plus)로 잔유혈소판수를 측정하였다. 또한 혈액을 통과시킨 후 유리관 내의 유리구슬을 채취하여 시차주사전자현미경(SEM, JEOL, JSM-35CF)으로 점착된 혈소판의 모폴로지를 관찰하였다.

Lee-White 법¹⁴ : 재료표면에서 혈액이 응고되는 시간을 측정하기 위하여 Lee-White법을 실시하였다. 산과 증류수로 세척하여 건조한 직경 6cm의 시계접시에 고분자재료를 균일하게 코팅한 후 30°각도로 기울여 유동이 없을 때의 시간을 응고시간으로 측정하였다. 이때의 실온은 20℃, 상대습도는 50%였다.

임계표면장력(γ_c) 측정 : 접촉각은 일본 Erma 광학사의 model G-1을 사용하여 측정하였으며 전보¹³⁻¹⁵와 같은 방법으로 각 시료에 대하여 임계표면장력(γ_c)을 구하였다.

DSC에 의한 열적성질 : DSC(Du pont Instruments 990 Thermal Analyzer와 910 Differential scanning calorimeter)에 의하여 열적성질을 측정하여 각 시료의 Tg를 관찰하였다. 온도범위를 -80~250℃로 10℃/min 승온하면서 측정하였다.

X-Ray 측정 : 시료의 X-선회절곡선은 RIGAKU 사 Model DMAX-III B X-ray diffractometer로 Ni필터를 사용하여 CuK α 선으로 37.5KV, 20mA에서 측정하였다.

결과 및 고찰

중합체의 확인

합성한 블록공중합체는 FT-IR(Nicolet 5DX)에 의하여 구조를 확인하였으며 그 결과를 Fig. 3a와 Fig. 3b에 나타내었다. Fig. 3a는 type I, Fig. 3b는 type II의 IR spectra로서 1650cm⁻¹에서는 수소결합을 한 C=O 결합의 신축진동에 귀속하는 amine I band의 특성피크와 1550과 1530cm⁻¹에서 N-H 굽힘진동에 귀속하는 amide II band의 특성피크가 나타나고 있으며, 펩티드 함량이 증가함에 따라 이 두 특성피크가 1660cm⁻¹에서의 방향족고리의 특성피크에 비하여 상대적으로 커져 있음을 알 수 있다. 일반적으로 펩티드의 구조는 α -helix 구조가 1550과 1650cm⁻¹, β -sheet 구조는 1530과 1630cm⁻¹, random coil 구조가 1530과 1650cm⁻¹에서 amide II, amide

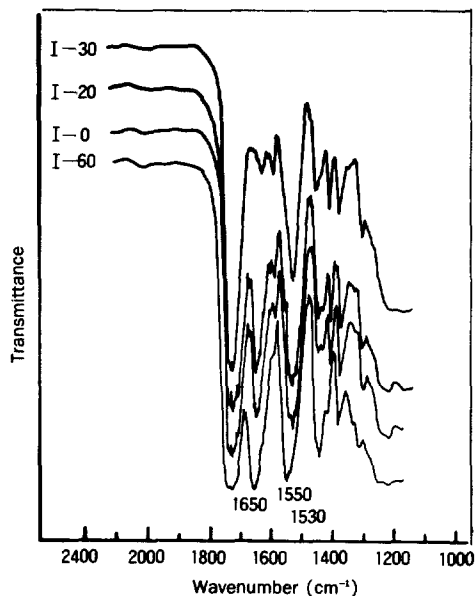


Fig. 3a. IR spectra of type I.

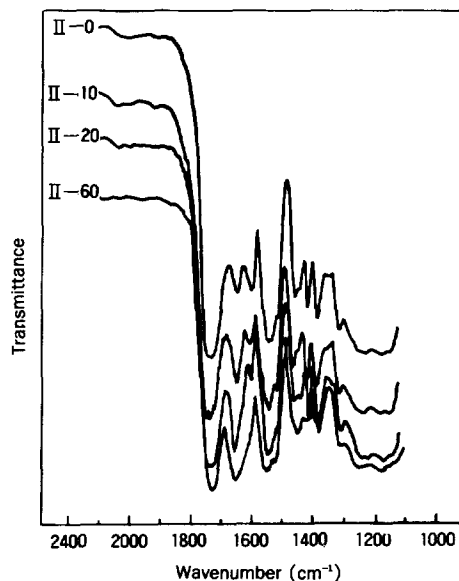


Fig. 3b. IR spectra of type II.

I band의 IR피크를 나타내고 있는 것으로 볼 때,¹⁶⁻¹⁷ 1650cm⁻¹에서의 amide I band와 1550과 1530cm⁻¹에서의 amide II band를 나타내므로써 블록공중합체에서의 펩티드구조는 α -helix와 ran-

dom coil 구조가 혼재하고 있는 것으로 생각된다.

혈액응고와 점착거동

Lee-White 법으로 측정된 시료의 조성과 혈액 응고시간과의 관계를 Fig. 4에 나타내었다. 응고 시간은 유리가 198초, PMLG가 326초에 비하여 펩티드함량 30%인 I-30과 II-30의 경우에 644초, 458초로서 상당히 좋은 값을 나타내고 있다. Type-II의 경우 펩티드함량 30%까지는 응고시간이 증가하다가 그 이상에서는 약간 감소하는 경향을 나타내고 있다. 또한 polyol 단위분자량 1000으로 만든 type-I이 2000으로 만든 type-II의 경우보다 다소 우수한 항혈전성을 나타내고 있다.

또한 각 재료에 대한 잔유혈소판수와 혈소판 점착능을 Table 2에 나타냈다.

$$\text{adhesion ratio} = \frac{\text{net platelets-remained platelets}}{\text{net platelets}} \times 100(\%)$$

응고시간과 마찬가지로 펩티드함량 30%인 I-30과 II-30의 경우가 우수한 결과를 나타내고 있다.

합성한 시료에 점착한 혈소판의 모폴로지를 보기 위하여 시료를 금으로 코팅하여 SEM 관찰용 시료를 만든 다음 관찰한 점착 혈소판의 SEM 사진을 Fig. 5a와 Fig. 5b에 나타내었다.

생체내 혈액중의 혈소판은 원반형태로서 혈관

벽이 파괴되거나 이물질과 접촉하게 될 때 점착이 일어나게 된다. 재료표면에 점착되고 활성화된 혈소판은 형태변화를 일으켜서 구형으로 변한다. 이 상태를 1차혈전 형성단계라 한다. 그런 다음 혈소판의 파괴가 시작되며 위쪽이 돌출한다. 이때 혈소판은 과립내용물을 방출하여 응집을 촉진시키며 adenosine diphosphate(ADP), serotonin 등을 방출한다. 이때를 2차혈전 형성단계라 한다. 곧이어 불용성 fibrin이 형성되어 혈액응고가 완결되는 3차혈전 형성단계로 나눌 수 있다. Fig. 5a는 type I의 SEM 사진으로 I-0와 I-10의 표면위에서는 혈소판이 상당히 파괴되어 있고 위쪽이 많이 돌출되어 있어 3차혈전 형성단계의 초기단계라 볼 수가 있겠고, I-30의 경우에는 혈소판의 상태도 양호하고 위쪽도 거의 보이지 않고 있는 2차단계이며 또한 점착된 혈소판의 수도 상대적으로 감소하였음을 관찰할 수가 있다. Fig. 5b는 type II의 SEM 사진으로서 II-20, II-30 및 PMLG 표면위에서의 혈소판 점착 거동이다. 먼저 PMLG에서의 점착된 혈소판의 모양은 파괴의 정도가 상대적으로 심하고 위쪽도 많이 돌출되어 있으며 혈액응고가 거의 완결되고 있는 것으로 관찰되며 여기에서도 펩티드함량 30%인 II-30의 경우가 우수한 항혈전성을 나타내고 있다.

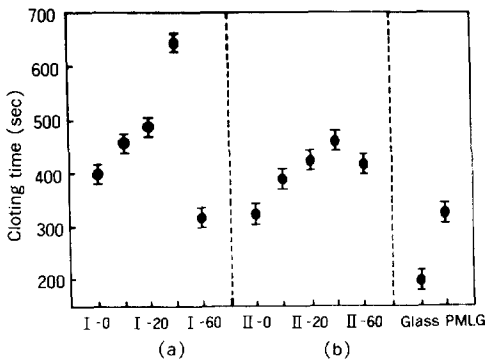


Fig. 4. The clotting time of the triblock copolymers : (a) type I-series, (b) type II-series.

Table 2. Number of Platelets Remained and Critical Surface Tension

	Remained Platelets($\times 10^{-3}$)	Adhesion Ratio(%)	Critical Surface Tension(dyn/cm)
I-0	148	31	25.5
I-10	146	32	25.5
I-20	155	28	29.0
I-30	206	5	24.3
I-60	123	43	25.5
II-0	163	24	24.8
II-10	151	30	24.3
II-20	142	34	23.8
II-30	197	9	26.3
II-60	145	33	27.3
Black	216	-	-

중합체의 열적 및 기계적성질

Table 3은 각 시료의 인장강도와 신장율을 나타낸 것이다. 인장강도는 $2\text{kg}/\text{mm}^2$ 내외의 값으로 펩티드함량에 따라 다소 감소하는 경향을 나타내고 있으며 신장율은 800~350(%) 범위의 값을 나타내고 있다. 펩티드를 10% 공중합시켰을 때 폴리우레탄보다도 인장강도가 다소 증가한 것은 분자량의 증가에 기인한 것으로 생각되며 펩티드함량이 증가함에 따라 펩티드의 brittle한 성질 때문에 기계적성질이 감소되며 특히 신장율에

있어서는 펩티드함량 30%까지는 폴리우레탄의 물성이 지배하여 어느 정도 안정성이 있으나, 펩티드함량 60%에서는 펩티드의 물성이 중합체의 물성을 지배함으로 인하여 현저한 감소를 나타내고 있다.

Fig. 6은 각 시료의 DSC에 의한 thermodiagram으로서 폴리우레탄의 soft segment의 Tg가 각각 -30°C (type I), -35°C (type II) 부근에서 나타나며 30°C (type I), 20°C (type II) 부근에서 나타나는 변곡점은 폴리우레탄의 soft segment의



Fig. 5a. SEM photomicrographs of adhered platelets on type I.

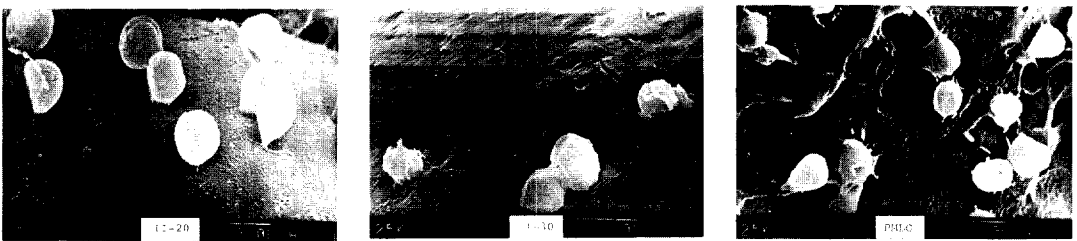


Fig. 5b. SEM photomicrographs of adhered platelets on type II and PMLG.

Table 3. The Mechanical Properties of Triblock Copolymers

	Tensile Strength (kg/mm^2)	Elongation (%)
I-0	2.06	750
I-10	2.09	750
I-20	1.75	750
I-30	1.55	700
I-60	1.37	400
II-0	2.48	800
II-10	2.5	750
II-20	2.29	750
II-30	2.27	600
II-60	2.14	350

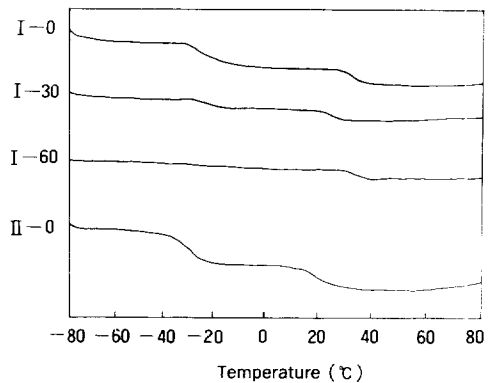


Fig. 6. DSC thermodiagrams of triblock copolymers at $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

용점으로 생각된다.¹⁸⁻²⁰ Type I에서의 각 변곡점들이 펩티드함량이 증가함에 따라 약간 고온쪽으로 이동하였는데 이는 펩티드의 결정성에 의한 영향으로 생각되며, type II에서 각 변곡점들이 저온쪽으로 이동된 것은 polyol분자량의 증가에 기인한 것으로 생각된다. Triblock copolymer의 X-ray diffraction 피크를 Fig. 7에 나타냈다. I-30과 I-60의 X-ray diffraction 피크에서 triblock copolymer 중의 γ -methyl-L-glutamate의 α -helix의 분자간거리²¹가 $2\theta=7.4$ 인 11.94\AA 에서 관측되고 있다. Fig. 7에서 γ -methyl-L-glutamate 함량이 증가하는 I-30 및 I-60의 순서로 피크의 강도는 증가하고 있는데 비하여 폴리우레탄인 I-0에서는 이 피크를 관찰할 수 없었다.

임계표면장력과 함수율

Zisman plot¹⁵에 의해 구한 각 시료의 임계표면장력을 Table 2에 표시하였다. 본 연구에서 사용한 각각의 시료들은 20~30dyn/cm의 값을 갖고 있으며 우수한 혈액적합성을 나타내고 있는 I-30, II-30의 경우에는 각각 24.3, 26.3dyn/cm의 값을 나타내고 있다.

또한 각 재료를 증류수에 담가 10일 동안 37℃ 항온오븐에서 정치시킨 후에 함수율을 측정한 결과 5%내외의 함수율을 갖고 있으나 각 시료간에는 별 차이를 나타내지 않았다.

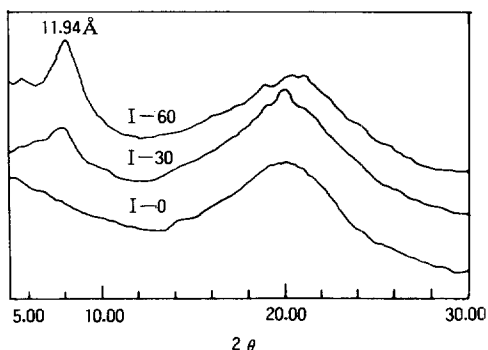


Fig. 7. Wide-angle X-ray diffraction profiles of triblock copolymers.

결론

본 연구에서는 기계적성질이 우수하며 의료용 재료로 널리 쓰이고 있는 폴리우레탄과 생체구성 물질인 펩티드를 사용하여 A-B-A triblock copolymer를 합성하고 이에 대한 혈액실험과 물성실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. A-B-A triblock copolymer는 폴리우레탄이나 PMLG의 homopolymer 보다 우수한 항혈전성을 나타내고 있다.
2. 공중합체 중에서는 펩티드함량 30%인 I-30과 II-30의 경우가 우수한 항혈전성을 나타내고 있었다.
3. Polyol 단위분자량 1000으로 만든 type I이 2000으로 만든 type II보다 다소 우수한 혈액적합성을 갖는 것으로 생각된다.

이상의 결과로 볼때 펩티드함량 30%인 I-30과 II-30이 다소 우수한 혈액적합성을 나타내었으며 의료용재료로 쓰이는 기본물성을 만족한다고 생각된다.

본 연구는 과학재단 연구비로 이루어졌으므로 과학재단에 감사를 표합니다.

참고문헌

1. M. D. Lelah, et al., "Polyurethanes in Medicine", pp. 57-63, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1986.
2. D. J. Lyman, et al., *TASAIO*, **11**, 301(1965).
3. B. H. Vale, et al., *J. Biomed. Mat. Res.*, **16**, 471(1982).
4. R. L. Walen, et al., *TASAIO*, **19**, 19(1973).
5. D. J. Lyman, *Rev. Macromol. Chem.*, **1**, 191 (1966).
6. 特許公報(日本), 昭 46-12159.
7. 藤本康夫 編著, "ポリアミノ酸", pp. 112-113, 講談社 サイエンスフィク.

8. M. Sela and A. Berger, *J. Am. Chem.*, **77**, 1893(1955).
9. K. Y. Kim, et al., *Polymer (Korea)*, **5**, 373 (1981).
10. 岩月誠, 森茂郎, 櫻井節二, 高分子化學(日本), **28**, No. 318, 800(1971).
11. 藤本康夫 編著, “ポリアミノ酸”, p. 72, 講談社サイエンティフィック.
12. K. Kaoka, et al., *Macromol. Chem.*, **179**, 1121 (1978).
13. K. Y. Kim, et al., *Polymer (Korea)*, **9**, 156 (1985).
14. R. I. Lee and D. D. White, *J. Am. Med. Sci.*, **145**, 495(1913).
15. H. Y. Fox and W. A. Zisman, *J. Colloid. Sci.*, **7**, 109(1952).
16. T. Miyazawa and E. R. Blout, *J. Am. Chem. Sci.*, **83**, 712(1961).
17. E. R. Blout and A. Asadourian, *J. Am. Chem. Sci.*, **78**, 955(1956).
18. K. H. Lee, D. Eng., Thesis, Hanyang Univ., 1983.
19. S. C. Yoon and B. D. Ratner, *Macromolecules*, **21**, 2392, (1988).
20. M. D. Lelah, “Polyurethanes in Medicine”, p. 41, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1986.
21. C. H. Bamford, E. Elliot, and E. Hanby, “Synthetic Polypeptides”, Academic Press, New York, 1956.