

술평화된 폴리에틸렌옥사이드가 그래프트된 폴리우레탄/
폴리스티렌 IPN의 혈액적합성에 관한 연구 (II) :
표면 특성 및 혈소판 점착 실험

윤여상[†] · 김성철
한국과학기술원 화학공학과
(1999년 6월 30일 접수)

Blood Compatibility of Sulfonated Poly(ethylene oxide)-
grafted Polyurethane/Polystyrene IPN (II) :
Surface Properties and in vitro Platelet Adhesion Test

Yeo Sang Yoon[†] and Sung Chul Kim
Center for Advanced Functional Polymers, Korea Advanced Institute of
Science and Technology, 373-1 Kusung-Dong, Yusung-Gu, Taejeon 305-701, Korea
[†]e-mail : ysyoon7@kist.re.kr
(Received June 30, 1999)

요약: 친수성/소수성 미세상분리 구조를 갖는 PU/PS IPN은 혈액 적합성을 갖는다. 이러한 PU/PS IPN의 PU부분의 3급 아민 N-MDEA를 γ -propane sultone과 반응시켜 4급화 하여 술평 이온을 도입한 술평화PU/PS IPN과 술평화PEO-grafted PU/PS IPN을 합성하여 재료의 표면 특성과 혈액 적합성을 혈소판 점착 실험을 통해 알아 보았다. 모든 PU/PS IPN은 친수성 PU연속상에 소수성 PS가 분산된 미세상분리 구조를 나타냈다. 술평 이온과 친수성 PEO 사슬의 영향으로 술평화PEO-grafted PU/PS IPN은 친수성이 상당히 증가하고 물과의 계면 에너지도 감소하였다. 또한 혈소판 점착 실험 결과 PU/PS IPN은 친수성/소수성 미세상분리 구조에 의해 혈소판의 활성화를 억제하여 혈소판의 변형과 응집이 감소하였고, 술평화PEO-grafted PU/PS IPN은 친수성/소수성 미세상분리 구조, 음이온 술평산기와 유동성 PEO 사슬의 상승작용에 의해 매우 향상된 혈액 적합성을 나타냈다.

ABSTRACT: Our research group has investigated the blood compatibility of PU/PS IPN with hydrophilic-hydrophobic microphase separated structure and PEO-grafted PU/PS IPN. In this study, the effect of incorporation of ions into PU/PS IPN on blood compatibility was investigated. Ionization was accomplished by quaternizing the tertiary amine of N-MDEA in PU with γ -propane sultone. The fractured surface and surface of PU/PS IPNs all exhibited microphase separated structures with dispersed PS domains in the continuous PU matrix. Sulfonated PU/PS IPNs with ionic sulfonate group were more hydrophilic than the corresponding nonionized materials. In the blood compatibility test, the amount of platelets adsorbed, activated upon the PU/PS IPNs were reduced compared with PU and PS. Sulfonated PU/PS IPNs with ionic sulfonate group showed enhanced blood compatibility compared with the corresponding nonionized PU/PS IPNs due to synergistic effect of microphase separated structure, mobility of PEO side chains and negatively charged sulfonate groups.

Keywords: IPN (interpenetrating polymer network), blood compatibility, phase separated structure, sulfonated PEO.

서 론

혈액이 외계의 표면과 접촉하면 혈액 내에서 일련의 변화가 발생하여 표면에 최종적으로 혈전을 형성하게 된다. 혈전이 형성되는 완전한 과정은 밝혀지지 않았지만, 일반적으로 고분자 표면이 혈액과 접촉하면 표면은 즉시 혈장 단백질이 흡착하게 되고 혈소판은 단백질 층이 흡착된 고분자 표면과 상호 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 그 상호 작용은 혈소판의 점착, 변형, 응집의 과정을 거치면서 혈전 형성에 직간접적으로 작용한다. 따라서 혈액과 접촉하는 의료용 고분자 재료의 혈액 적합성은 매우 중요한 물성 중의 하나이다.

향상된 혈액 적합성 고분자 재료를 만들기 위해 여러 가지 분자 설계 개념이 도입되어 혈액 적합성 고분자 재료의 합성 연구가 진행되어 왔다. 그러나 아직까지 완벽한 혈액 적합성 고분자 재료는 개발이 되지 않고 있다. 생체재료의 표면성질과 그로 인한 혈전형성과의 상관관계가 완전히 밝혀지지 않았기 때문에 그 결과는 아직 미흡한 실정이다. 혈액 적합성 개선을 위하여 다음의 방법으로 연구가 진행되고 있다. 첫째, 내피세포의 배양,¹ 둘째, 헤파린 (항응고제)과^{2,3} 알부민⁴ 등과 같은 생리활성제의 이용, 셋째, 화학적 개질, 특히 마지막 방법은 고분자 재료를 표면 및 벌크반응을 행하여 여러 가지 개질 방법으로 혈액 적합성을 개선시키려 하고 있다. 대표적인 예로, 하이드로겔이나^{5,6} PEO⁷⁻¹⁰ 등과 같은 친수성 고분자, 폴리우레탄,¹⁰ 폴리스티렌/폴리하이드록시에틸메타크릴레이트,^{12,13} 폴리우레탄/폴리스티렌 IPN의¹⁴⁻¹⁶ 친수성/소수성 미세상분리 구조, 술폰산과 같은 음이온 고분자¹⁷⁻²¹ 등을 들 수 있다.

친수성의 폴리우레탄 (PU)과 소수성의 폴리스티렌 (PS)을 조성고분자로 하는 PU/PS IPN은 친수성-소수성 미세상분리 구조에 의해 혈액 적합성을 갖는 것으로 보고되었다.¹⁴⁻¹⁶

본 연구에서는 친수성-소수성 미세상분리 구조를 갖는 PU/PS IPN에 술평 이온을 도입하여 개질한 PU/PS IPN의 혈액 적합성을 살펴 보았다. PU 가교구조내 3급 아민 N-methyldiethanolamine (N-MDEA)을 γ -propane sultone과 반응시켜 4급화하여 술평이온을 zwitterionomer 형태로 도입하는 am-

monium sulfonation반응을 이용하였다. PU 가교구조에 술평기를 갖는 술평화PU/PS IPN과 PEO 결가지의 PU 가교구조 쪽에 술평기가 있는 술평화 PEO-grafted PU/PS IPN을 합성하고, 이들의 특성과 혈소판 점착 실험을 통해 혈액 적합성을 알아 보았다.

실 험

재 료. Poly(ethylene glycol) (PEG, MW=600, Junsei), poly(ethylene glycol)methylether (PEGME, MW=550, Aldrich), 가교제인 trimethylolpropane (TMP, Acros), 사슬 연장제인 N-methyldiethanolamine (N-MDEA, Acros), 1,4-butanediol (BD, Junsei) 등은 모두 합성 전 60 °C, 12시간 동안 진공 하에서 수분을 제거한 후 사용하였다. Styrene monomer (SM)는 일반적인 방법으로²² 정제하여 사용하였고, hexamethylene diisocyanate (HDI), divinylbenzene (DVB), benzoin, γ -propane sultone, dibutyltin dilaurate (T-12, Tokyo Kasei)는 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

합 성. N-MDEA가 함유된 PU/PS IPN, PEO 결사슬을 graft시킨 PU/PS IPN, 또 이들의 술평화반응을 통하여 PU 가교구조에 술평기를 갖는 술평화PU/PS IPN과 PU 가교구조의 PEO 결사슬에 술평기가 있는 술평화PEO-grafted PU/PS IPN의 합성은 이미 보고된 바 있다.²³ 합성시 각 물질의 조성 과 합성된 시료의 표시는 Table 1과 같고 술평화된 PU/PS IPN은 IPN-6-SO₃⁻, IPN-g33-SO₃⁻와 같이 표시했다.

표면 물폴로지 관찰. 재료의 표면 물폴로지를 atomic force microscope (AFM)을 이용해 관찰하였다. Digital Instrument의 Nanoscope IIIa Multimode AFM을 사용하였으며 tapping mode로 2×2 μ m의 영역을 관찰하였다. 그리고 AFM의 image analyzer를 이용해 도메인의 크기를 분석하였다.

재료 표면의 원소 분석. 재료 표면의 원소를 ESCA를 이용해 분석하였다. 술평화PU/PS IPN과 술평화PEO-grafted PU/PS IPN의 표면에 존재하는 황의 양을 살펴보고, 또한 탄소와 산소의 상대적인 양에서 표면에 존재하는 PS와 PU의 조성을 구해

Table 1. The Component Ratio of PU/PS IPN

	prepolymer (mole)	chain extender		TMP	PU/PS	N-MDEA	sample name
		MDEA	B.D		wt%	wt% in PU	
PU	6	-	3	2	50/50	0	IPN0
	6	1.5	1.5	2	50/50	2.9	IPN3
	6	3	-	2	50/50	5.7	IPN6
	prepolymer	chain extender		TMP	PU/PU	PEO side	sample name
		PEO side chain	B.D		wt%	chain wt% in PU	
PU-g	6	-	3	2	50/50	0	IPN0
	6	1.5	1.5	2	55/45	20.0	IPN-g20
	6	3	-	2	60/40	33.3	IPN-g33
PS	styrene monomer			D.V.B	benzoin		
	38.7				1 wt% of S.M		

보았다.

혈소판 점착 실험 (Platelet Adhesion Test ; PAT). PU, PS, PU/PS IPN의 표면에 혈소판의 점착과 활성화 정도를 알아보기 위해, 아래와 같은 방법으로 혈소판 점착 실험을 실시했다.

각 재료 (10×10 mm)를 생체 등장액 (PBS : phosphate buffer saline ; pH 7.4)에 24시간 침적하여 안정화시킨 후 꺼내 충남 적십자 혈액원에서 구입한 PC (platelet concentrate, 2×10^5 cells/ μ L)에 넣은 후 37 °C incubator에서 90 rpm으로 약하게 흔들면서 10시간 침적시켜 둔다. 재료를 PC에서 빼내 약하게 점착된 혈소판을 제거하기 위하여 PBS로 2회 세척한다. 이후에 상온에서 2% glutaraldehyde가 첨가된 PBS에 넣어 점착된 혈소판을 고정화시킨다. 남아 있는 glutaraldehyde를 PBS로 세척한 후 50, 60, 70, 80, 90, 100% EtOH 용액에 차례로 15분씩 넣어 물을 EtOH로 치환하여 탈수시킨다. 최종적으로 상온에서 건조한 후 금으로 코팅하고 Philips 535M SEM으로 재료 표면의 혈소판의 점착 및 변형의 정도를 관찰하였다.¹⁴⁻¹⁶

결과 및 고찰

표면 물폴로지. 표면을 AFM을 이용해 관찰한 결과 모든 재료에서 친수성의 PU-rich phase가 연속상을 이루고 PS-rich phase가 분산상을 이루는 미세상 분리 구조를 나타냈다.

Fig. 1에 사슬 연장제인 1,4-BD과 N-MDEA의

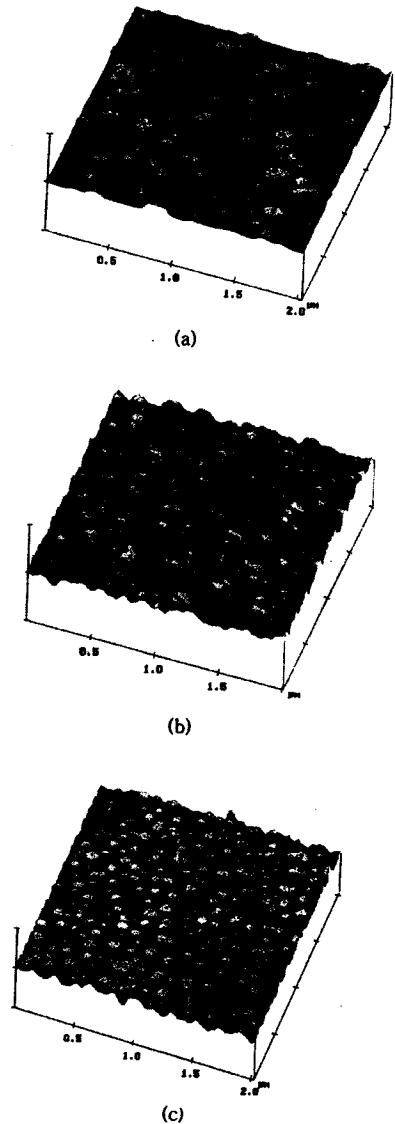


Figure 1. Morphologies of the surfaces of the PU/PS IPNs with varying N-MDEA composition of PU: (a) IPN0, (b) IPN3, and (c) IPN6.

양을 조절하여 N-MDEA양을 증가시킨 PU/PS IPN표면의 AFM 이미지를 나타냈다. N-MDEA의 양이 증가할수록 소수성 PS-rich 분산상의 크기가 평균 지름 100 nm에서 68 nm로 감소하고 분포도 균일해진다. 이는 PU 가교구조의 N-MDEA양이 증가할수록 PU와 PS의 상용성이 향상되어 각 상의 혼

화성이 증가되어 PS-rich 분산상의 크기가 감소하는 경향을 나타내는 것이라 생각된다.

Fig. 2에서 PEO-grafted PU/PS IPN 표면 AFM 이미지를 보면 PEO 결사슬의 양이 증가할수록 소수성 PS-rich 분산상의 크기가 평균지름 100 nm에서 PEO 결사슬이 PU 조성중 33 wt%인 경우 66 nm로 감소하였다. 이는 PU 가교구조에 PEO 결사슬의 양이 증가할수록 PS의 중합반응 시 PS 사슬의 운동성이 떨어지기 때문이다. 따라서 상 분리 속도가 감소하게 되고 각 상의 혼화성 증가로 인해 소수성 PS-rich 분산상의 크기도 감소하는 것이라 생각된다.

이러한 재료의 특성은 전보의 DMTA 실험 결과를 통해서 확인할 수 있었다.²³ Table 2에 각 재료의 PS-rich 분산상의 도메인 평균 크기를 image analyzer를 이용해 측정한 결과를 나타냈다. 전보의 파단면 SEM 사진에서²³ 구한 PS 분산상의 크기와 비교해 볼 때 재료의 내부와 표면의 PS 분산상의 크기는 큰 변화가 없었다.

재료 표면의 조성 분석. Table 3에 ESCA 분석 결과를 나타냈다. 표면의 원소 분석을 통해 O와 C의 비에서 표면에 존재하는 PU와 PS의 조성비를 구해보면 배합은 50/50으로 하였으나 표면의 PU 조성은 63-84%로서 친수성인 PU가 표면에 많이 존재한다. 그것은 casting 과정에서 casting mold인 유리와의 계면에너지 차이에 의해 벌크와는 달리 표면에 PS보다 PU가 많이 존재하기 때문이라 생각된다. 따라서 IPN-SO₃⁻와 IPN-g-SO₃⁻의 표면에 존재하는 황의 양도 표면의 PU 조성이 높기 때문에 벌크의 조성에서 구한 이론적인 양보다 많이 존재하였다. 실험결과를 보면 N-MDEA의 양이 증가할수록, graft되는 PEO 결사슬 양이 증가할수록 표면 PU 조성이 감소하는 경향을 보인다. 이것 역시 상분리 억제에 의해 상간의 혼화성이 증가하여 표면에 소수성 분산상인 PS 성분이 증가되는 것을 보여 주고 있다. 그런데 PEO 결사슬의 그래프팅 양이 증가하는 IPN-g20, IPN-g33은 PU의 PS에 대한 상대적인 양이 50%에서 55%, 60%로 증가하게 된다. 따라서 IPN-g20은 상분리 억제에 의한 상간의 혼화성 증가에 의해 표면에 소수성 분산상인 PS의 성분이 증가하여 PU의 양은 감소하나 IPN-g33은 다시 PU의 양이 증가

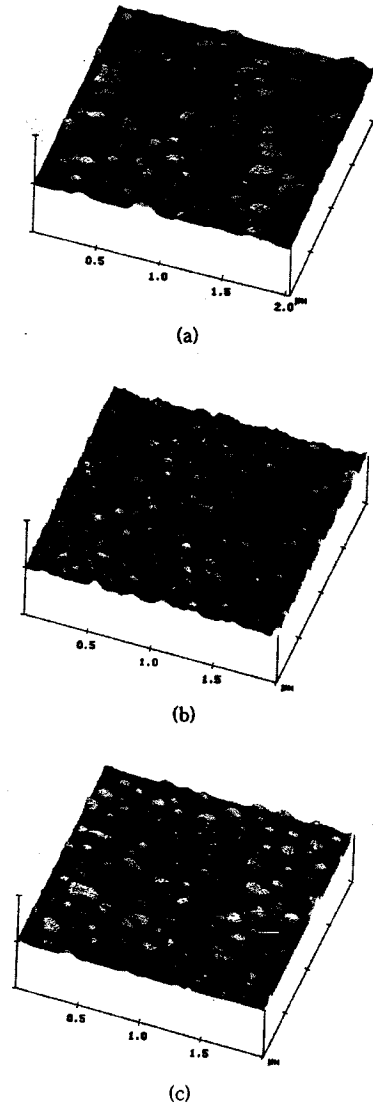


Figure 2. Morphologies of the surfaces of the PEO-grafted PU/PS IPNs with varying the amount of grafted PEO side chain of PU: (a) IPN0, (b) IPN-g20, and (c) IPN-g33.

하는 경향을 보였다.

혈소판 점착 실험. 재료의 혈액 적합성을 평가하기 위하여 혈소판 점착 실험을 실시하였다. PC (platelet concentrate, 2×10^5 cells/ μ L) 중에서 10시간 침적시킨 후 점착된 혈소판의 SEM 사진을 통해 혈소판의 점착된 양과 변형된 정도를 알아 보았다. PS,

Table 2. Average Diameter of PS-rich Domain of PU/PS IPN

sample	bulk equiv. dia. (nm)	surface equiv. dia. (nm)
IPN0	95.3±29.8	100.5±42.2
IPN3	73.7±25.9	77.6±36.1
IPN6	57.3±20.6	68.1±28.3
IPN0	95.3±29.8	100.5±42.2
IPN-g20	75.8±23.5	72.5±35.7
IPN-g33	64.5±15.1	66.4±34.4

Table 3. ESCA Data of PU/PS IPN Surfaces

sample	O/C(%)		S/C(%)		PU wt%	
	calc. ^a	exp.	calc. ^a	exp.	bulk	surface ^b
IPN0	16.02	35.96	-	-	50	84.2
IPN3-SO ₃ ⁻	16.47	33.41	0.196	0.293	50	80.6
IPN6-SO ₃ ⁻	16.93	28.10	0.390	0.589	50	77.3
IPN0	16.02	38.27	-	-	50	84.2
IPN-g20-SO ₃ ⁻	18.65	24.80	0.180	0.388	55	63.8
IPN-g33-SO ₃ ⁻	20.85	33.41	0.330	0.815	60	77.7

^a Theoretically calculated by bulk composition.^b Calculated by oxygen ratio obtained from ESCA data.

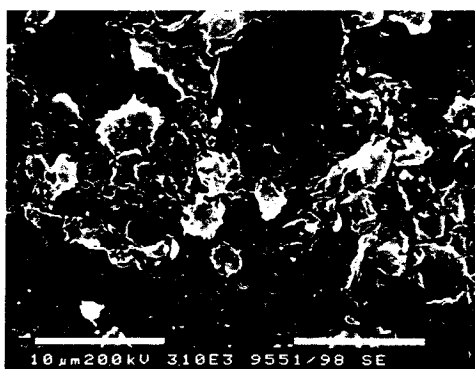
술폰화PU와 술폰화PEO-grafted PU도 혈소판 점착 실험을 실시하여 표면의 술폰기와 PEO 결사슬이 혈액 적합성에 미치는 영향을 살펴보고, 친수성/소수성 미세상분리 구조를 갖는 PU/PS IPN에 위의 요소가 도입된 술폰화PU/PS IPN과 술폰화PEO-grafted PU/PS IPN과 비교하여 보았다.

Fig. 3은 PS, PU, PU/PS IPN (IPN0)의 표면에 점착된 혈소판의 SEM 사진으로 PU, PS의 경우 혈소판이 심하게 활성화되고 변형이 일어난 것을 알 수 있다. 그리고 점착된 혈소판 위에 다른 혈소판들의 응집이 많이 일어난 것을 알 수 있다. PU와 PS의 표면에서 혈소판의 점착이 IPN에 비해 매우 크다. 그러나 PU/PS IPN의 경우 친수성 소수성 미세상분리 구조로 인해 혈소판의 점착과 활성화가 억제된 것을 알 수 있다.

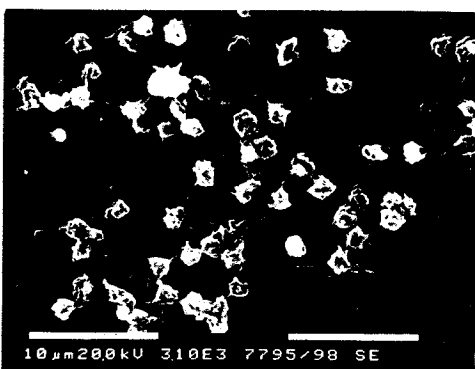
Kataoka 등은²⁴ 미세상분리 구조를 갖는 고분자 재료 표면에서 나타나는 혈소판의 활성 억제 기구를 제안하였다. 셀이 고분자 표면과 접촉하면 그 표면과 가장 친화성이 좋은 셀 멤브레인 표면의 glycoprotein 분자들이 서로 모여 접촉면에 'cap'을 형성하게 된다. 이러한 glycoprotein의 재배치가 셀을 활성화



(a)



(b)



(c)

Figure 3. SEM photographs of human blood platelets adhered onto surfaces (after 10 hrs incubation in PC, ×3000): (a) PS, (b) PU0, and (c) IPN0.

시키게 된다. 그러나 미세상분리 구조를 갖는 재료의 경우에는 접촉면에 과량의 glycoprotein이 모이는 것을 제한하여 셀이 활성화되는 것을 억제하게 된다.

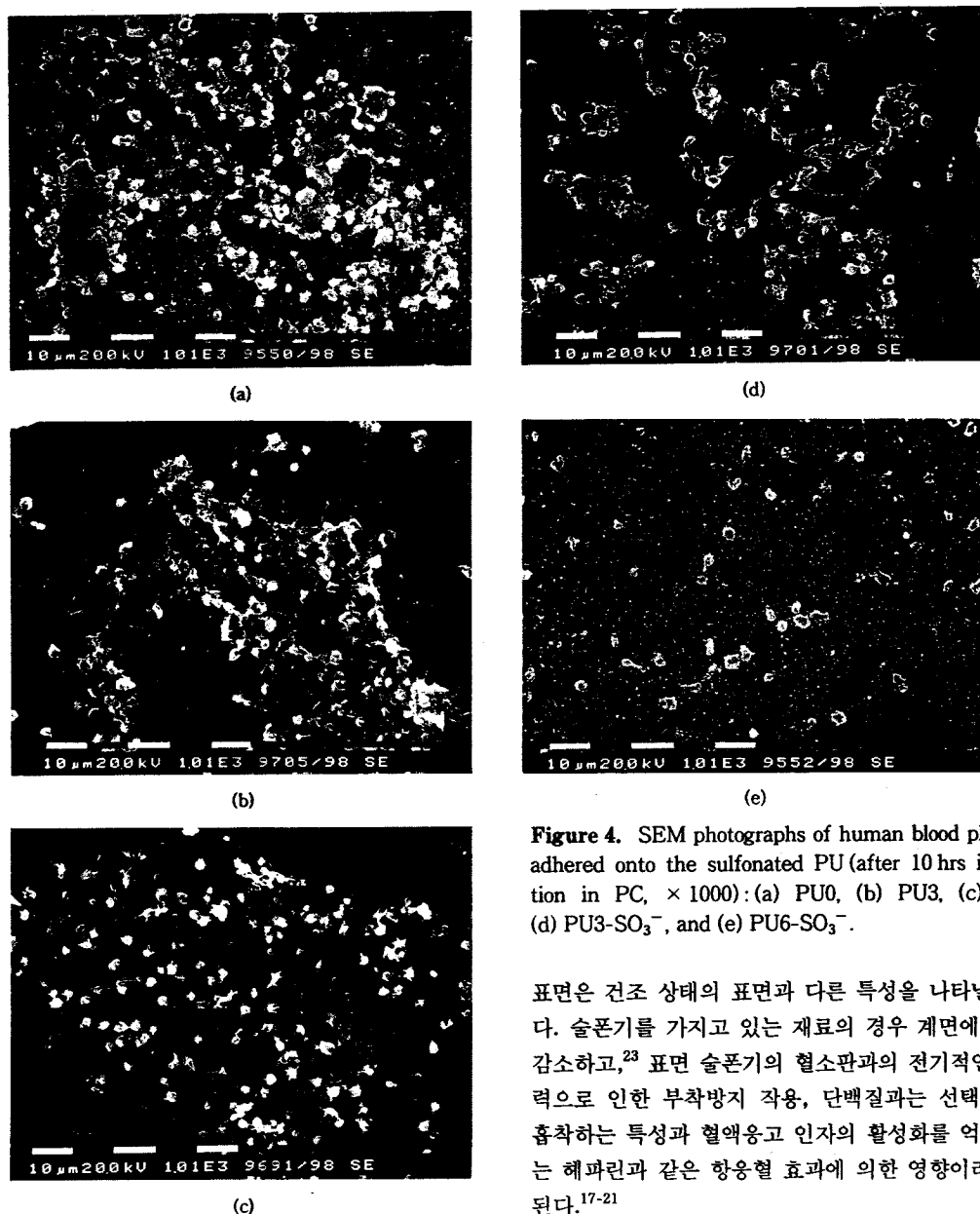


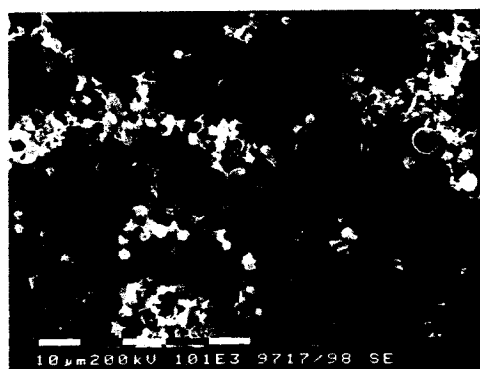
Figure 4. SEM photographs of human blood platelets adhered onto the sulfonated PU (after 10 hrs incubation in PC, $\times 1000$): (a) PU0, (b) PU3, (c) PU6, (d) PU3-SO₃⁻, and (e) PU6-SO₃⁻.

표면은 건조 상태의 표면과 다른 특성을 나타낼 것이다. 술폰기를 가지고 있는 재료의 경우 계면에너지가 감소하고,²³ 표면 술폰기의 혈소판과의 전기적인 반발력으로 인한 부착방지 작용, 단백질과는 선택적으로 흡착하는 특성과 혈액응고 인자의 활성화를 억제시키는 헤파린과 같은 항응혈 효과에 의한 영향이라 생각된다.¹⁷⁻²¹

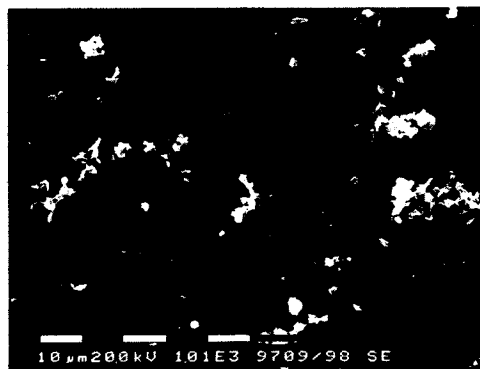
Fig. 5는 술폰화PU/PS IPN의 표면에 점착된 혈소판의 SEM사진이다. PU/PS IPN의 경우 역시 술폰기의 양이 증가할수록 혈소판의 점착이 감소하며, 친수성/소수성 미세상분리 구조에 의한 상승효과에 의해 Fig. 4의 PU에 비해 혈소판의 점착된 양이나 변형 정도가 크게 감소하였다. 그리고 술폰기가 없는 IPN0, IPN3, IPN6의 경우 N-MDEA의 양이 증가

Fig. 4는 술폰화PU의 표면에 점착된 혈소판의 SEM사진이다. 극성의 술폰기를 도입한 재료가 혈소판의 점착이 감소함을 알 수 있다. 그리고 술폰기의 양이 증가할수록 혈소판의 점착이 감소하는 것을 볼 수 있다.

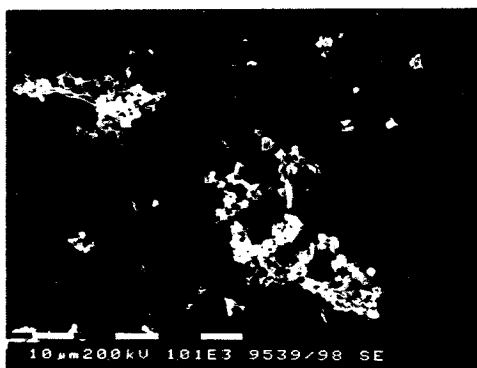
혈액내에서 극성인 술폰기가 계면 쪽으로 배향되어



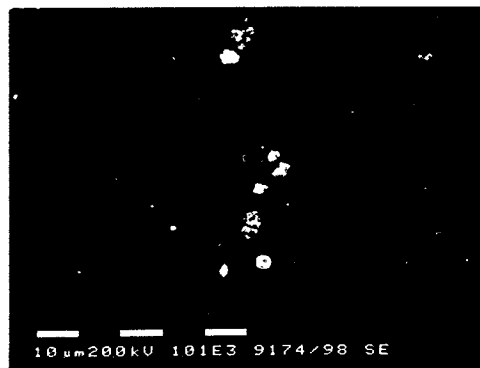
(a)



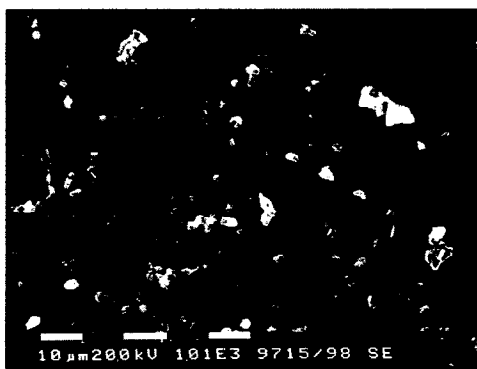
(d)



(b)



(e)



(c)

Figure 5. SEM photographs of human blood platelets adhered onto the sulfonated PU/PS IPN (after 10 hrs incubation in PC, $\times 1000$): (a) IPN0, (b) IPN3, (c) IPN6, (d) IPN3-SO₃⁻, and (e) IPN6-SO₃⁻.

할수록 표면의 PS 분산상의 크기가 작아지며 균일해지고, 표면의 친수성도 증가하여 물과의 계면에너지도 감소하기²³ 때문에 혈소판의 점착이 감소하는 경향을 보이고 있다.

Fig. 6은 술폰화PEO-grafted PU의 표면에 점착된 혈소판의 SEM사진이다. PEO 결사슬의 양이 증

가할수록 혈소판의 점착이 감소하는 것을 볼 수 있다. PEO의 친수성과 고유한 용해 특성에 의해 표면에 상당히 유연성과 유동성을 갖는 사슬들을 갖게 된다. 따라서 표면의 친수성은 증가하여 계면에너지는 감소하고, 표면에서 PEO 결사슬의 유동성에 의한 steric repulsion 효과로 단백질이나 혈소판의 점착이 감소하는 것이다.⁷⁻¹⁰

Fig. 7은 술폰화PEO-grafted PU/PS IPN의 표면에 점착된 혈소판의 SEM사진이다. PU의 경우 혈소판이 서로 응집되고 변형이 일어났으나, PU/PS IPN의 경우 친수성/소수성 미세상분리 구조에 의한 상승효과에 의해 혈소판의 변형과 응집이 크게 감소한 것을 알 수 있다. 그리고 표면에 술폰화된 PEO 결사슬을 가지고 있는 IPN-g20-SO₃⁻와 IPN-g33-

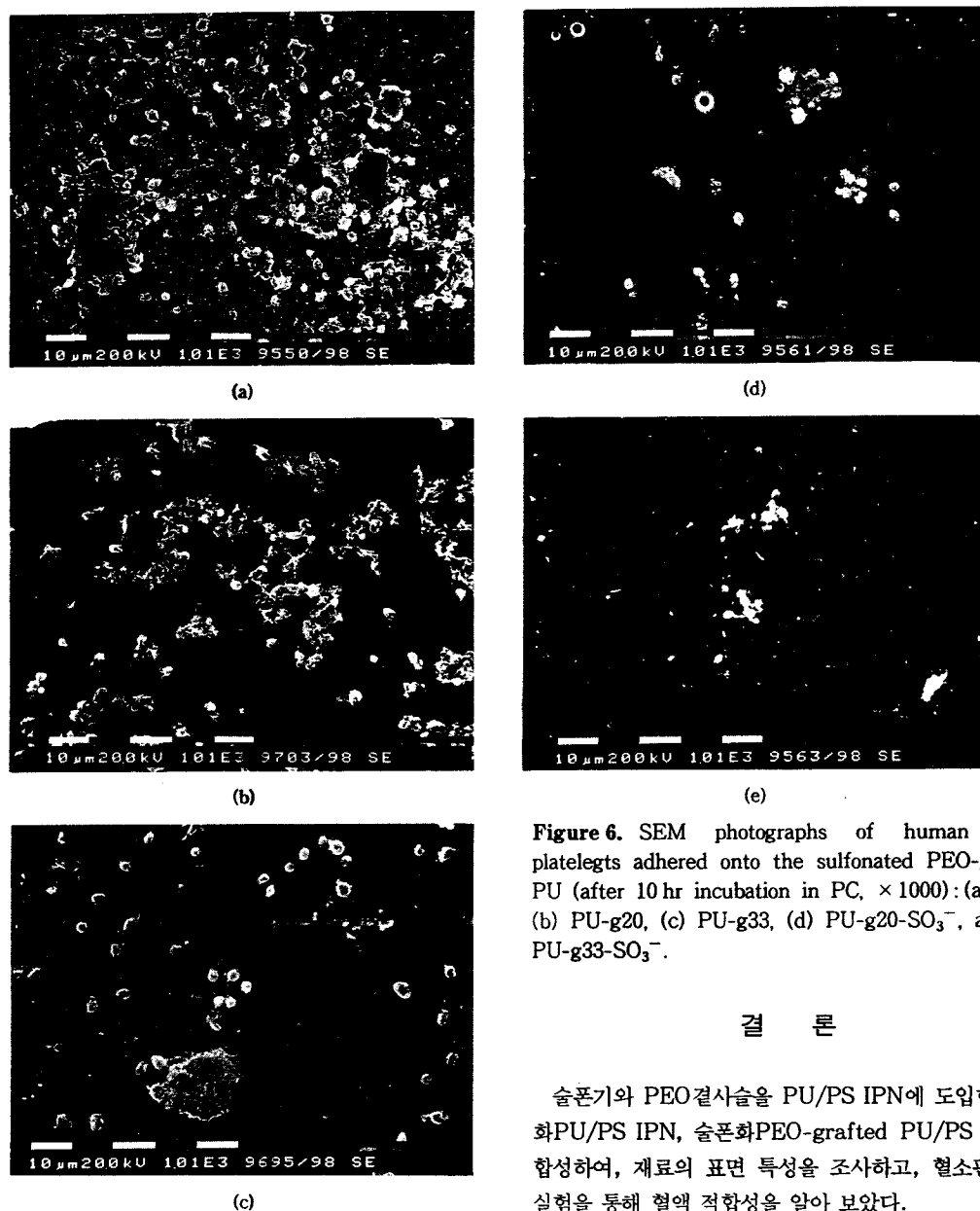


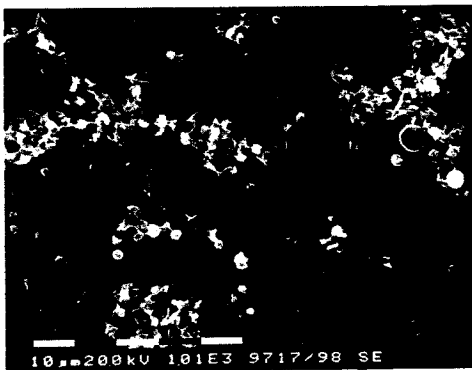
Figure 6. SEM photographs of human blood platelets adhered onto the sulfonated PEO-grafted PU (after 10 hr incubation in PC, $\times 1000$): (a) PU0, (b) PU-g20, (c) PU-g33, (d) PU-g20-SO₃⁻, and (e) PU-g33-SO₃⁻.

결론

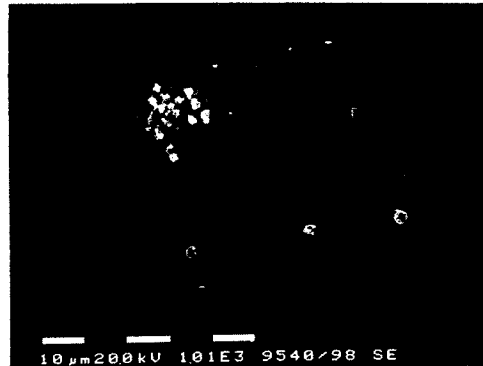
술폰기와 PEO결사슬을 PU/PS IPN에 도입한 술폰화PU/PS IPN, 술폰화PEO-grafted PU/PS IPN을 합성하여, 재료의 표면 특성을 조사하고, 혈소판 점착 실험을 통해 혈액 적합성을 알아 보았다.

합성한 모든 PU/PS IPN은 친수성 PU연속상에 0.2 μm 이하의 소수성 PS가 분산된 미세상분리 구조를 가지고 있으며, 재료의 표면도 같은 구조를 나타냈다. PU 가교구조의 사슬 연장제인 N-MDEA양의 증가, PU 가교구조에 그래프트된 PEO 결사슬의 증가에 따라 상분리 억제에 의해 각상의 혼화성이 증가하여 소수성 분산상의 크기가 감소하였다. 그리고

SO₃⁻의 경우 술폰기와 유동성의 PEO 결사슬, 친수성/소수성 미세상분리에 의한 상승효과로 매우 향상된 혈액 적합성을 나타내는 것을 알 수 있다.



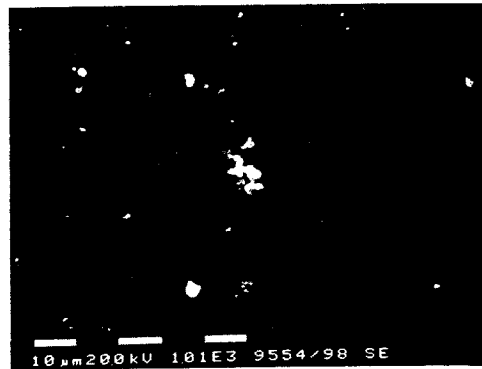
(a)



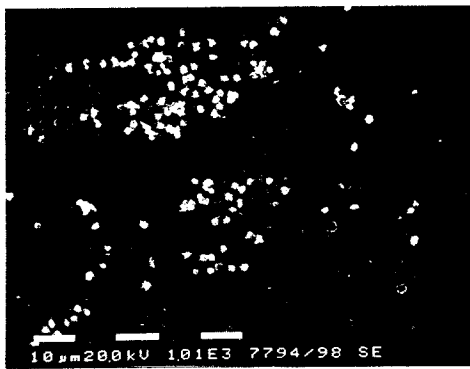
(d)



(b)



(e)



(c)

Figure 7. SEM photographs of human blood platelets adhered onto the sulfonated PEO-grafted PU/PS IPN (after 10 hrs incubation in PC, $\times 1000$): (a) IPN0, (b) IPN-g20, (c) IPN-g33, (d) IPN-g20-SO₃⁻, and (e) IPN-g33-SO₃⁻.

게 감소하였다. 또한 술폰화PEO-grafted PU/PS IPN의 경우, PU/PS IPN의 친수성/소수성 미세상 분리 구조, 음이온 술폰기와 친수성의 유동성 PEO 결사슬의 상승작용에 의해 향상된 혈액 적합성을 나타냈다.

ammonium sulfonation반응에 의해 술폰 이온기가 도입되면, 재료 표면의 친수성이 상당히 증가하고 물과의 계면에너지도 감소하였다.

혈소판 점착 실험 결과 PU/PS IPN은 친수성/소수성 미세상분리 구조에 의해 혈소판의 활성화를 억제하여 혈소판의 변형과 응집이 PU나 PS에 비해 크

참 고 문 헌

1. M. D. Lelah and S. L. Cooper, "Polyurethanes in Medicine", CRC Press, Boca Raton, FL., 1986.
2. K. D. Park, T. Okano, C. Nojiri, and S. W. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 977 (1988).

3. D. K. Han, S. Y. Jeong, and Y. H. Kim, *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomater.*, **23**(A2), 211 (1989).
4. G. H. Ryu, D. K. Han, Y. H. Kim, and B. G. Min, *Am. Soc. Artif. Intern. Organs J.*, **38**, 644 (1992).
5. Y. Mori, S. Nagaoka, H. Takiuchi, T. Kikuchi, N. Noguchi, H. Tanzawa, and Y. Noishiki, *Am. Soc. Artif. Intern. Organs J.*, **28**, 459 (1982).
6. E. W. Merrill and E. W. Salzman, *Am. Soc. Artif. Intern. Organs J.*, **6**, 80 (1983).
7. Y. Mori and S. Nagaoka, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **28**, 459 (1982).
8. D. Knoll and J. Hermans, *J. Biol. Chem.*, **258**, 5710 (1983).
9. S. W. Shalaby, A. S. Hoffman, B. D. Ratner, and T. A. Horbett, "Polymer as Biomaterials", p. 361, Plenum Press, New York, 1984.
10. S. Nagaoka and A. Nagaoka, *Biomaterials*, **11**, 119, (1990).
11. M. D. Lelah, T. G. Grasel, and S. L. Cooper, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 433 (1986).
12. T. Okano, M. Uruno, M. Shimada, I. Shinohara, K. Kataoka, and Y. Sakurai, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 1035 (1986).
13. M. Shimada, M. Miyahara, H. Tahara, I. Shinohara, and T. Okano, *Polym. J.*, **15**, 649 (1983).
14. Y. C. Shin, D. K. Han, Y. H. Kim, and S. C. Kim, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn*, **6**, 195 (1994).
15. Y. C. Shin, D. K. Han, Y. H. Kim, and S. C. Kim, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn*, **6**, 281 (1994).
16. H. W. Rho, M. J. Song, D. K. Han, D. S. Lee, J. H. Ahn, and S. C. Kim, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, accepted.
17. M. D. Lelah, J. A. Pierce, L. K. Lambrecht, and S. L. Cooper, *J. Colloid Interface Sci.*, **104**, 22 (1985).
18. T. G. Grasel and S. L. Cooper, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 311 (1989).
19. D. K. Han, S. Y. Jeong, K. D. Ahn, Y. H. Kim, and B. G. Min, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn*, **4**, 579 (1993).
20. J. Jozefonwicz and M. Jozefowicz, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn*, **1**, 147 (1990).
21. D. K. Han, K. D. Park, S. Y. Jeong, Y. H. Kim, U. Y. Kim, and B. G. Min, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1063 (1993).
22. D. D. Perrin and D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", 2nd ed., Pergamon Press, New York, 1980.
23. Y. S. Yoon and S. C. Kim, *Polymer(Korea)*, **23**(6), 916 (1999).
24. K. Kataoka, Y. Sakurai, A. Maruyama, and T. Tsuruta, *Polym. Mater. Sci. Eng.*, **53**, 37 (1985).