

# Poly( $\gamma$ -benzyl L-glutamate)와 polyoxpropylene으로 된 블록공중합체의 합성 및 약물방출특성

강인규\* · 김우식\* · 권대룡\* · 최영윤\*\* · 김교한\*\*

= Abstract =

## Synthesis of Block Copolymers Consisting of Poly( $\gamma$ -benzyl L-glutamate) and Polyoxpropylene and Their Drug Release Behaviours

Inn-Kyu Kang\*, Woo-Sik Kim\*, Dae-Ryong Kwon\*, Young Yun Choi\*\*  
and Kyo Han Kim\*\*

AB-type block copolymers of poly( $\gamma$ -benzyl L-glutamate)(PBLG, a segment) and polyoxpropylene (POP, Bsegment) were synthesized and they were reacted with polyoxypopylene bis(6-aminohexyl) (POE) to enhance the hydrophilicity of the polymers. The degree of swelling of the POE-crosslinked block copolymers (CPB-2) was higher than that of the block dopolymers (PB). The amount of 5-fluorouracil released from CPB-2 block copolymers was greater than that from the PB block copolymers when they were incubated in the same period. These results indicate that the amount of 5-fluorouracil released from the matrices is proportional to the hydrophilicity of the polymers. Observing polymer surfaces by scanning electron microscope, pores (diameter ; 0.5-1.5 $\mu$ m) were appeared on the surface of CPB-2

(접수 : 1992년 1월 15일)

\*경북대학교 고분자공학과

\*\*경북대학교 치과대학 치과재료학교실

\*Dept. of Polymer Science, Kyungpook National University.

\*\*Dept. of Dental Materials, College of Dentistry, Kyungpook National University.

(본 연구는 1990년도 한국학술진흥재단의 지방대 육성 학술연구조성비에 의하여 이루어졌음.)

### 1. 서 론

합성폴리펩티드는 세포접착기질[1], 인공피부[2] 등과 같이 의료용 고분자재료로 이용하고자 하는 연구가 최근 활발하다. 폴리펩티드블록을 갖는 공중합체는 상분리구조를 나타내기도 하는데, 이때의

상분리구조는 혈액친화성의 면에서 유리하다고 인식되고 있다[3]. 그것은 고분자의 상분리구조가 혈관벽의 내피세포가 형성하는 불균질구조와 매우 유사하기 때문이라고 설명되고 있다[3-4]. Feijen 등[5]은 Adriamycin과 폴리-L-글루탐산으로 된 Prodrugs을 합성하여 약물방출특성을 조사하였으며, 그 결과 polymer-bound adriamycin은 독성을 나타내지 않으면서 세포막과 상호작용을 하는 것으로 밝혀졌다.

이전의 보고[6-8]에서 poly( $\gamma$ -benzyl L-glutamate) (PBLG)의 측쇄에 polyethylene glycol (PEG) 또는 에탄올아민을 도입하여 적십성이 서로 다른 몇가지 폴리펩티드공중합체를 합성하였는데, 이들 공중합체의 수분흡수율은 중합체중의 에틸렌글리콜 또는 히드록시기의 함량에 비례하였다.

본 연구에서는 PBLG와 polyoxypropylene(POP)으로 구성되는 AB-type block copolymers를 합성하였다. 또한 이들 공중합체와 5-fluorouracil로된 polymer-drug matrix를 제조하고 이들의 약물방출거동을 조사하였다.

## 2. 실험

### 2.1 시약

Methoxypolyoxypropylene amine (m.w : 2000)은 Texaco Chemical사로부터 제공받은 것을 사용하였고, polyoxyethylene bis(6-aminoethyl) (POE, m.w : 3350) 및 5-fluorouracil은 Sigma사 제품을 사용하였다. L-글루탐산, 벤질알콜, 에탄올아민(wako chemical co.)은 정제하지 않고 그대로 사용하였고, 에틸아세테이트 및 헥산은 염화칼슘으로 건조시킨 후 증류하였으며, 디클로르메탄은 phosphorus pentoxide로 건조시킨 후 증류하여 사용하였다. 트리에틸아민과 테트라히드로퓨란(tetrahydrofurane)은 상압증류하여 사용하였다.

### 2.2 기기

적외선 흡수스펙트럼은 Jasco IR 0080 spectrometer를 이용하여 필름법으로 측정하였고, 자외선 흡수스펙트럼은 Beckman DU 64 분광기를 사용하여 측정하였다. 핵자기공명스펙트럼은 80MHz

Bruker SY spectrospin을 사용하였고,  $CDCl_3$ 를 용매로 사용하여 측정하였다. 중합체매트릭스의 표면 관찰은 Hitachi S-510 Scanning electron microscope를 이용하여 행하였고, Eiko Model IB-3 Ion coater에 의해 시료를 gold coating한 후 관찰하였다.

### 2.3 블록공중합체의 합성

$\gamma$ -Benzyl L-glutamate N-carboxyanhydride (BLG-NCA)는  $\gamma$ -benzyl L-glutamate에 trichloromethyl chloroformate를 붙여 넣어주는 포스겐법<sup>9)</sup>에 의해 합성하였다. 얻어진 (BLG-NCA)는 n-hexane과 에틸아세테트를 이용하여 2회 재결정하였다. 디클로르메탄에 BLG-NCA를 녹인 개시제로 트리에틸아민을 소량 첨가한 후 실온에서 중합을 행하여 PBLG 단일중합체를 얻었다. 또한 Scheme 1에 나타내는 바와같이 methoxypolyoxypropylene amine을 촉매로 사용하여 BLG-NCA의 중합을 디클로르메탄중에서 행하여 PBLG와 polyoxypropylene (POP)으로된 블록공중합체를 합성하였다. NCA의 적외흡수피크( $1800cm^{-1}$  부근)가 완전히 소멸되었음을 확인한 후 중합용액을 농축하여 에틸에테르에 침전시키므로서 미반응한 POP 개시제를 제거하였다. 얻어진 최종생성물을 클로르포름으로 녹여  $^1H-NMR$ 을 측정하므로써 구조확인을 행하였다.

한편 중합체의 친수성을 더욱 높이기 위해 블록공중합체에 polyoxyethylene을 반응시켰다. 즉 블록공중합체(2g)와 polyoxyethylene bis(6-aminoethyl) (1.5g)을 테트라히드로퓨란(80ml)에 녹여  $60^\circ C$ 에서 24시간 치환반응을 행하였다. 그 후 반응용액을 농축시킨 후 아세톤에 침전시켜 백색고체를 얻었다. 이때 미반응의 polyoxyethylene bis(6-aminoethyl)은 아세톤에 녹으므로 제거된다. 건조된 최종생성물(5mg)을 클로르포름(5ml)에 넣어 48시간 방치한 결과 완전히 녹았으므로  $^1H-NMR$  측정을 행하였다.

### 2.4 점성도 측정

중합체 (0.01g)를 디메틸포름아미드(8ml)에 녹여  $25^\circ C$ 에서 Ubbelohde점도계를 사용하여 고유점

성도를 구하였다.

### 2.5 접촉각 및 팽윤도 측정

중합체 필름 표면의 접촉각은 goniometer (erma contact anglemeter model G-1)를 사용하여 측정하였다 [10]. Micro syringe를 이용하여 작은 물방울을 부착시켜 같은 실험을 행하고 이들의 평균값을 water contact angles로 정하였다. 각 시료의 건조된 필름의 무게( $W_d$ )를 달고, 이것을 증류수에 담구었다. 일정시간이 지나면 필름을 꺼내어 tissue paper로 필름표면의 수분을 닦아낸 후 팽윤된 필름의 무게( $W_s$ )를 측정하였다. 팽윤도(Degree of swelling)는 다음 식에 의해 계산하였다.

$$\text{Degree of swelling (\%)} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100$$

### 2.6 Polymer-Drug Matrix

Drug으로 사용한 5-fluorouracil의 디메틸포름아미드에 대한 용해도는 28°C에서 약 112g/l이다. PBLG/POP block copolymer (PB) 또는 폴리에틸렌글리콜을 치환반응시킨 PB block copolymer (CPB)를 30mg 취하여 디메틸포름아미드 (1ml)에 녹인후, 5-fluorouracil (250 $\mu$ g)을 넣어 혼합하였다. 이 혼합액을 테프론판에 유연시키고 용매를 제거한 후 분리하므로써 면적 3.5cm<sup>2</sup>와 두께 약 340

표 1 25°C에서 디클로르메탄을 용매로 한  $\gamma$ -benzyl L-glutamate-NCA와  $\alpha$ -aminopoly(oxypropylene)의 블록공중합의 결과

Table 1 Block copolymerization of  $\gamma$ -benzyl L-glutamate NCA with  $\alpha$ -aminopoly (oxypropylene) at 25°C in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Sample	Glu(OBZL)NCA mol/l $\times 10^3$	POP		Yield (%) <sup>b</sup>	Block copolymer (n) <sup>c</sup>	
		mol/l $\times 10^{4a}$	m <sup>d</sup>		calcd. by NMR	
PB-1	5,685	2,841	33	87	20	18
PB-2	6,162	1,198	33	82	51	40

<sup>a</sup>Concentration of amino group

<sup>b</sup>Ether-insoluble product

<sup>c</sup>Degree of polymerization of  $\gamma$ -benzyl L-glutamate

<sup>d</sup>Degree of polymerization of oxypropylene

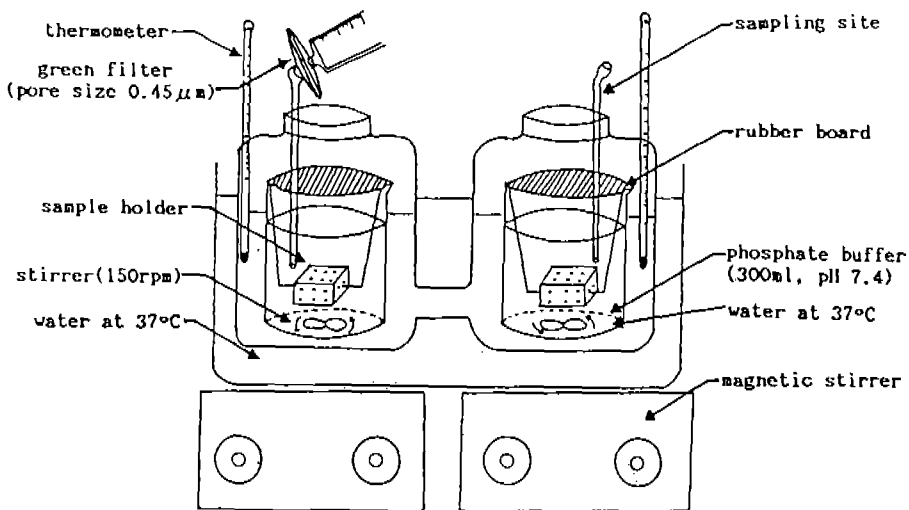


그림 1 약물방출 실험장치도

Fig. 1 Apparatus for drug release experiments

-350 $\mu$ m의 polymer-drug matrix를 얻었다.

### 2.7 약물 방출 실험

약물 방출 실험은 그림 1에 나타내는 장치를 이용하여 행하였다. 약물을 담지한 매트릭스를 테프론으로 된 holder에 넣고, 37°C의 인산완충식염수 용액 (PBS)에 침적한다. 완충용액은 10-12시간마다 새로운 것으로 바꾸어 주고 약 150rpm으로 교반하였다. 설정된 시간이 되면 주사기로 3ml의 medium solution을 취하여 0.45 $\mu$ m의 green filter로 여과한다. UV-Vis 분광광도계로 여과된 액의 267nm의 흡수 강도를 조사하므로써 매트릭스로부터 medium에 방출되어 나온 약의 농도를 결정하였다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1 블록 공중합체의 합성

PBLG와 POP로 구성된 공중합체의 핵자기공명 스펙트럼을 그림 2에 나타내었다. 1.6ppm에 나타나는 피크는 oxypropylene의 메틸기에 기인하는 것이고, 7.2ppm에 나타나는 피크는 benzylester의 페닐기에 기인한다. 이들 두피크의 수소 적분비를 계산하면 블록 공중합체중의 *r*-benzyl L-glutamate의 중합도(m)을 구할 수 있다. 표 1에 이들 블록 공중합체의 결과를 나타내었다. 에틸에테르에 불용인 생성물을 기준으로 계산한 수율은 82-87%이었다. 개시제로 사용한 POP와 BLG-NCA의 몰농도비로부터 계산한 이론값 n과 NMR법에 의해 계산한 실험치 n의 값은 대략 비슷하였다. 이러한 결과는 methoxypolyoxypropylene amine에 의한 BLG-NCA의 중합이 친핵성부가반응에 의해 진행되었음을 암시한다[11].

본 연구실에서는 PBLG를 A블록으로 하고 POP를 B블록으로 하는 ABA-type block copolymer를 합성한다 있다[11]. 이들 블록공중합체의 표면에너지를 계산했을때 PBLG 단일중합체는 49 dyn/cm를 나타내었고, ABA형 블록공중합체는 43-46 dyn/cm를 나타내었다. 그러므로 POP Segment가 블록공중합체의 표면에너지에 기여하는 정도는 매우 낮다고 할 수 있다. 본 연구에서는 PBLG를 A

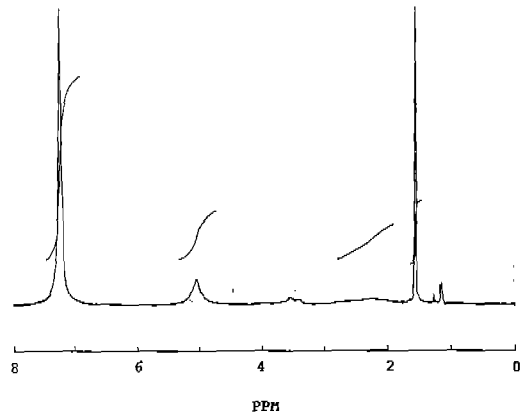


그림 2 클로르포름 용매하에서 블록공중합체의 수소핵자기공명스펙트럼

Fig. 2 <sup>1</sup>H-NMR spectrum of a block copolymer (PB-2) in CDCl<sub>3</sub>

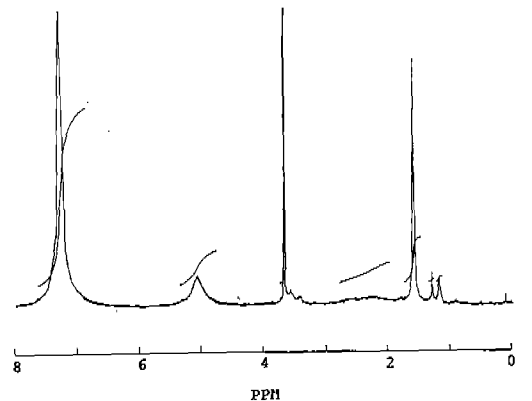


그림 3 클로르포름 용매하에서의 POE를 가교시킨 블록공중합체의 수소핵 자기공명스펙트럼

Fig. 3 <sup>1</sup>H-NMR spectrum of a POE-crosslinked block copolymer (CPB-2) in CDCl<sub>3</sub>

블록으로 하고 POP를 B블록으로 하는 AB-type block copolymer를 합성하고, 이들의 표면적심성을 향상시킬 목적으로 AB형 블록공중합체와 polyoxyethylene bis(6-aminohexyl) (POE)과의 치환반응을 행하였다. 반응 생성물에 대한 핵자기공명스펙트럼을 그림 3에 나타내었는데, oxyethylene의 methylene기에 기인하는 피크가 3.6ppm에 새로이 나타나므로써 반응이 진행되었음을 확인하였다. 또한 7.2ppm의 phenyl proton과 3.6ppm의 methylene

proton의 적분비로부터 POE의 치환반응율을 계산한 결과, PBLG segment의 측쇄에 있는 벤질에스테르의 약 4%가 POE에 의해 치환반응 되었음을 알 수 있었다. PBLG와 POP segment로 구성되는 블록공중합체 (PB-2) 및 POE-crosslinked block copolymer (CPB-2)의 적외선분광스펙트럼을 측정하여 그림. 4에 나타냈다. 두 중합체 모두 펩티드의 특징피크인 Amide I(1650cm<sup>-1</sup>) 및 Amide II (1550cm<sup>-1</sup>) 흡수를 나타내고 있고, 1000-1200cm<sup>-1</sup>에 에테르(-C-O)의 신축진동흡수피크가 나타났다. 일반적으로 지방족 CH 신축 진동흡수는 2900-3000cm<sup>-1</sup>에 나타나는데 CPB-2 중합체의 경우 지방족 CH 신축진동흡수가 강하게 나타났다. 이것은 polyoxyethylene bis(6-aminohexyl) (POE)가 블록공중합체에 도입되었음을 시사한다. 표 2 에는 PB 및 CPB중합체의 고유점성도 및 water contact angles를 나타내었다. PB-1 중합체와 PB-2 중합체를 비교해 보면 옥시프로필렌의 중합도는 33으로 똑같고 펩티드블록의 분자량은 PB-2가 약 2배 더 크다. 이때의 고유 점성도값은 분자량이 큰 PB-2가 약간 큰 값을 나타냈다. POE가 치환반응된 CPB-2의 고유점성도값은 PB-2의 약 2배를 나타냈다. 이것은 POE가 블록공중합체에 치환반응되었기 때문이다. 중합체들은 DMF에 녹여 casting 방법으로 필름을 만들고 이들 표면의 친수성을 알아보기 위해 water contact angle을 측정하였다. 표 2에 나타난 바와 같이 블록공중합체(PB-1, PB-2)는 66-67°의 접촉각을 나타냈으나 POE가 도입된 CPB-2중합체는 53°로서 훨씬 낮은 접촉각을 보였다. 그림. 5에는 각각의 필름을 증류수에 침적시켰을때 시간에 따른 팽윤도의 변화를 나타냈다. PBLG 단일중합체 및 PB-2 블록공중합체는 2시간 동안의 침적에 의해 5%미만의 매우 낮은 팽윤도를 보였다. 이와는 대조적으로 POE가 그래프트된 CPB-2 공중합체는 침적 30분 동안에 54%의 높은 팽윤도를 나타내고, 그 이후는 거의 평형상태에 도달하였다. CPB-2가 이처럼 낮은 접촉각(표 2)과 높은 팽윤도(그림 5)를 나타낸 것은 POE가 PBLG 측쇄에 반응하여 높은 친수성효과를 나타냈기 때문이다. Polyoxpropylene은 측쇄의 메틸그룹으로 인하여 poly(*r*-benzyl L-glutamate)와 거의

표 2 블록공중합체(PB)와 PB를 가교시킨 블록공중합체(CPB)의 물리적적질

Table 2 Physical Properties of Block Copolymers(PB) and POE Crosslinked Block Copolymers(CPB)

Samples	$[\eta]^a$	Water Contact Angles (°) <sup>b</sup>
PB-1	0.16	67±4
PB-2	0.17	66±3
CPB-2	0.33	53±1

<sup>a</sup>measured in dimethyl formamide.

<sup>b</sup>measured by sessile dropley method.

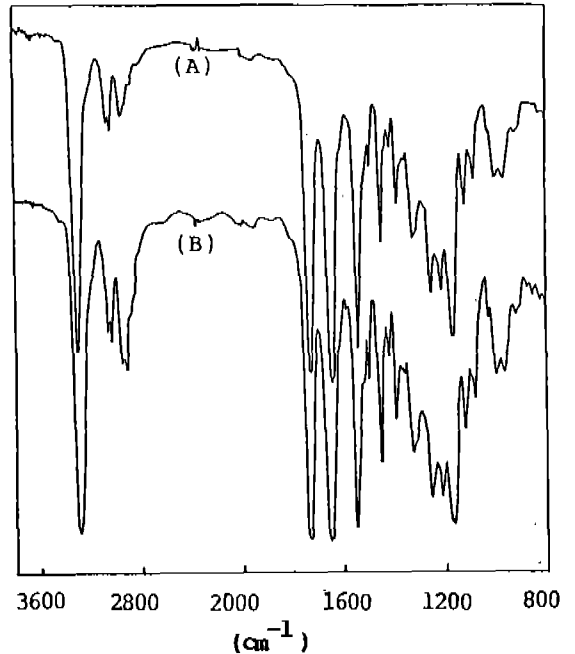


그림 4 블록공중합체(A)와 POE가 교공중합체(B)의 적외선분광스펙트럼

Fig. 4 Infrared spectra of PB block copolymers(A) and POE-crosslinked PB block copolymers(B)

비슷한 표면에너지를 나타낸다[11]. 이에 반해 polyoxyethylene은 비이온성으로 매우 높은 친수성을 나타내며, 친수성의 segment로서 다상계고분자의 합성에 자주 이용되고 있다[12-14].

Polyhydroxyethylmethacrylate hydrogel을 합성하고자 할 때에는 중합단계에서 dimethacrylate ester와 같은 가교제를 사용하는데, 이 경우 가교제의 분자량이 매우 작기 때문에 가교효과가 큰 반면 용해도는 완전히 잃게 된다. 본 연구에서는 PB 블록공

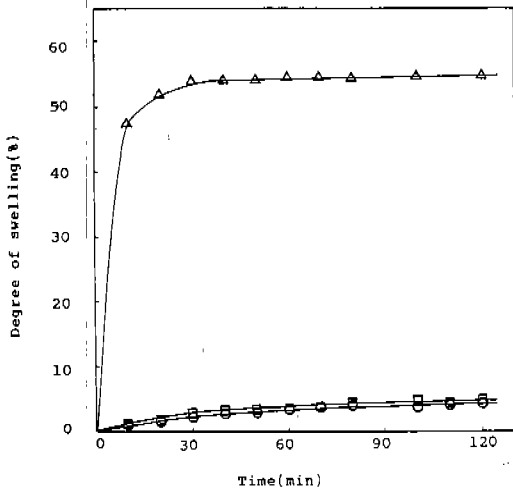


그림 5 각종 고분자의 침적시간에 따른 팽윤도 변화

Fig. 5 Dynamic swelling degree of several polymers as a function of incubation time : (○) PBLG, (□) PB-2, (△) CPB-2

중합체의 친수성을 높이기 위해 분자량 3350인 polyoxyethylene bis(6-aminohexyl) (POE)을 가교제로 사용하였는데, 치환반응율은 4% 정도였다. 얻어진 공중합체가 디메틸포름아미드, 클로르포름 등의 유기용매에 용해하는 점으로 보아 POE의 대부분은 PBLG segment의 측쇄에 그래프트반응한 것으로 생각된다.

### 3.2 약물방출

중합체에 담지된 약물의 방출거동과 중합체의 친수성과의 관련성을 살펴보기 위해 PBLG 단일중합체, PBLG/POP 블록공중합체, POE를 가교시킨 블록 공중합체를 매트릭스로 사용하였다. 이때 약물로서는 항암제의 일종이며 수용성인 5-fluorouracil (5-FU)을 이용하였다. 약물이 담지된 고분자매트릭스를 완충용액에 침적시킨 후, 침적시간과 방출되어 나온 약물의 양을 Plot하여 그림. 6에 나타냈다. 매트릭스의 종류에 관계없이 5-FU는 초기 두시간 동안에 빠른속도로 방출되었으며, 그 이후부터는 낮은 속도로 방출되었다. Incubation 10시간을 기준으로 하였을때 PBLG매트릭스

로부터 방출되어 나온 약물은 약 10%이고, PB-2 블록공중합체는 27%, CPB-2블록공중합체는 52%를 나타냈다. 이처럼 중합체의 구조에 따라 약물방출이 다른것은 매트릭스의 chain mobility와 hydrophilicity가 다르기 때문인 것으로 생각된다.

친수성고분자에 있어서는 물이 plasticizer로서 역할을 한다[15]. 따라서 물분자가 고분자매트릭스에 침투하게 되면 chain mobility가 증가하고, 만일 물분자가 체인에 결합하지 않는다면 매트릭스내부의 free volume이 증가 하므로 drug의 확산은 용이해 질 것이다. 본 연구에서는 고분자표면과 물과의 상호작용을 나타내는 지표로서 water contact angles 및 팽윤도를 사용하였다. PBLG 단일중합체는 주쇄가 강직한 amide결합으로 되어 있고, 측쇄는 bulky한 벤질그룹을 갖고 있으므로 비교적 소수성이며 chain mobility는 매우 낮다[7]. 그림. 6에서 알 수 있듯이 PBLG 매트릭스로 부터의 약물방출량은 매우 낮은 값을 보였으나, PBLG에 POP를

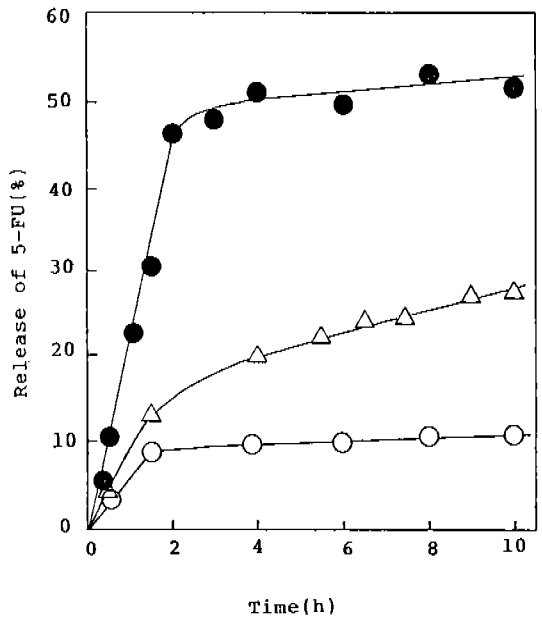


그림 6 PBLG, PB-2, CPB-2 고분자매트릭스로부터의 5-fluorouracil의 방출과 침적시간과의 관계

Fig. 6 Release of 5-fluorouracil from PBLG, PB-2 and CPB-2 polymers vs. incubation time : ○, PBLG ; △, PB-2 ; ●, CPB-2

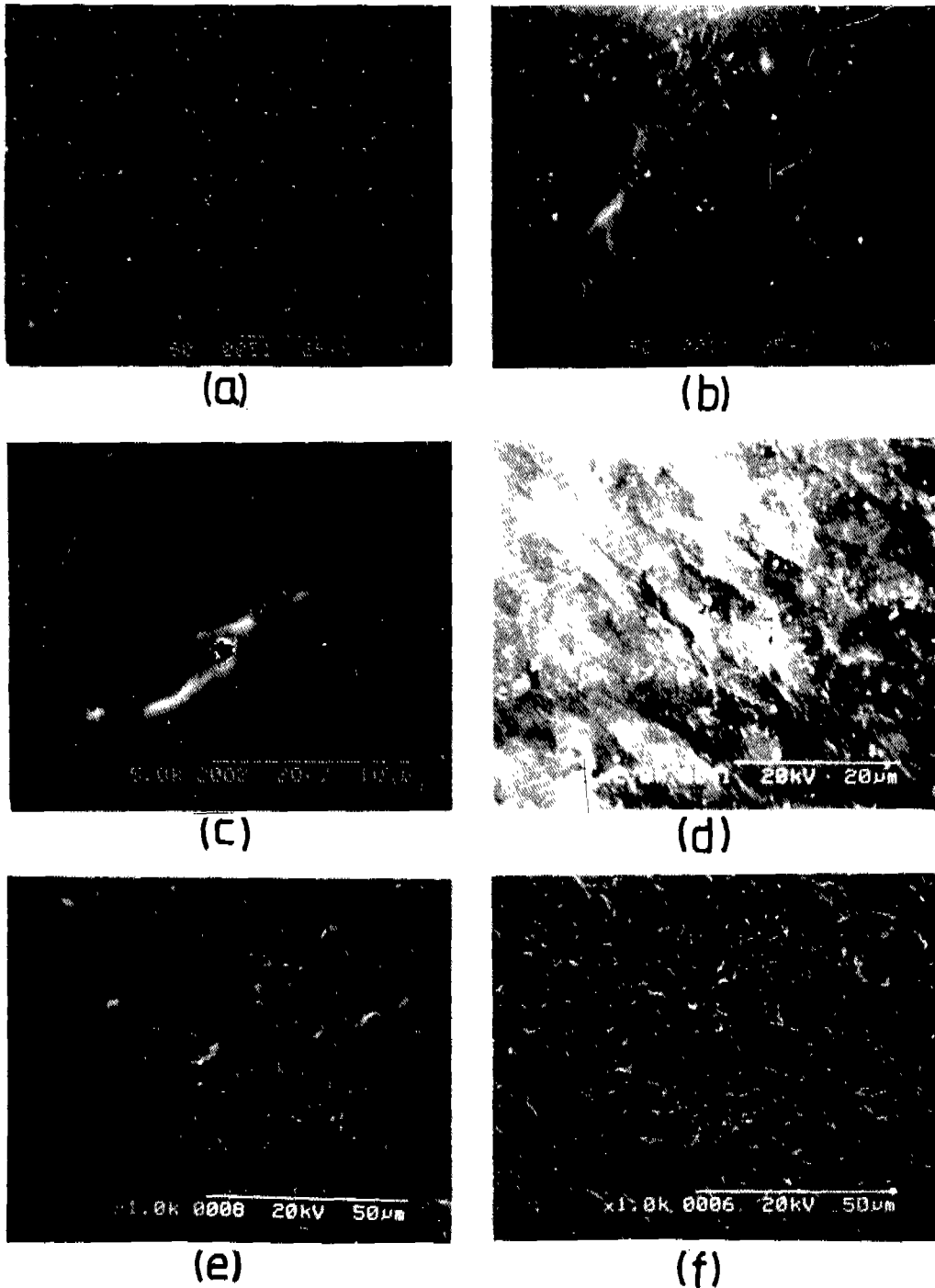
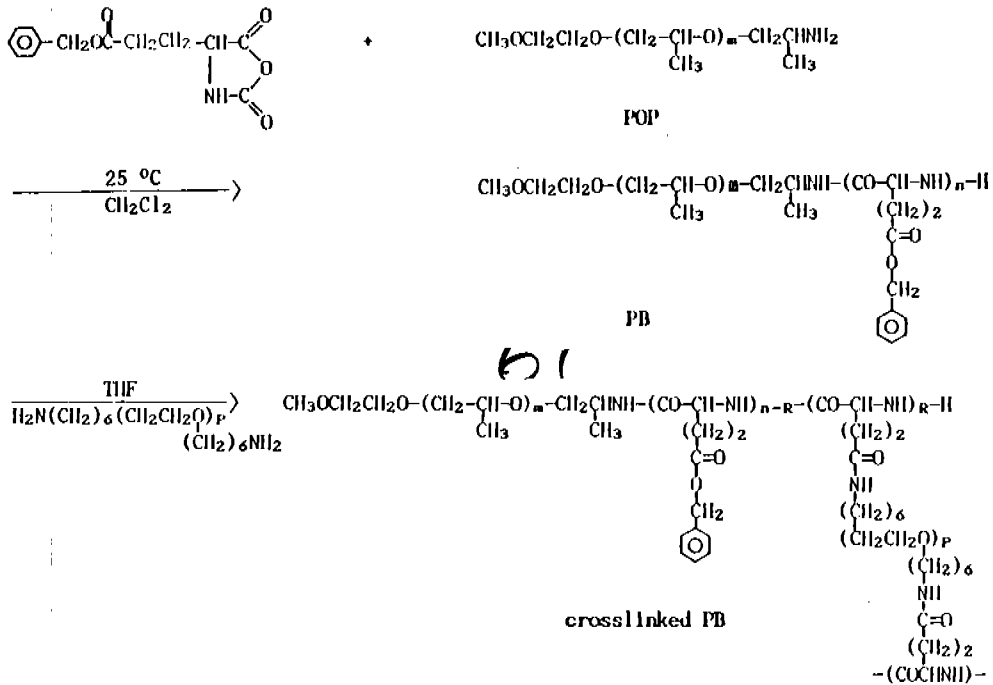


그림 7 각종 고분자매트릭스의 약물방출전과 후의 주사형전자현미경사진

Fig. 7 Scanning electron micrographs of polymer surfaces : (a) PBLG ; before release, (b) PBLG ; after release, (c) PB-2 ; before release, (d) PB-2 ; after release, (e) CPB-2 ; before release, (f) CPB-2 ; after release



도식 1 블록공중합체의 합성

Scheme 1 Synthesis of block copolymer

도입한 PB-2 매트릭스로부터의 약물방출량은 증가하였다. PBLG와 PB-2로부터의 약물방출량이 PBLG보다 큰것은 유연한 POP segment를 PBLG에 결합시키므로써 블록공중합체 매트릭스의 chain mobility가 증가한 것이 주요한 원인이라고 생각된다. 블록공중합체 매트릭스로부터의 약물방출속도를 높이기위해 POP보다 더욱 친수성인 POEfmf PBLG축쇄에 치환반응 시켰다. 10시간동안에 매트릭스로부터 방출되어 나온 5-FU의 양을 비교했을때, CPB-2 블록공중합체가 PB-2 블록공중합체의 약 2배 큰값을 나타냈다. (그림 6). 접촉각(표 2) 또는 팽윤도(그림 5)의 값으로부터 CPB-2 중합체는 PB-2 중합체보다 더욱 친수성을 알 수 있다. 친수성의 CPB-2 중합체는 초기에 높은 약물방출거동을 나타냈다. 건조상태의 친수성고분자가 수용액계에 놓이게 되면, 고분자는 물을 또는 주위의 저분자들을 흡수하여 팽윤한다 [16]. 이때 팽윤된 고분자 매트릭스가 drug을 함유하고 있을 경우, 약물이 빠져나오는 속도는 물이 고분자로 이동하는 과정과 이동된 물에 의해 팽윤된 고분자로부터의 drug의 확산에 의해 결정된다

[17].

중합체에 지지되어 있던 drug이 물계로 빠져나오게 되면 매트릭스표면의 형태가 변화 될것이 예상된다. 따라서 drug을 담지한 매트릭스의 표면과 drug이 방출되어 나온 매트릭스표면을 주사형전자현미경(SEM)으로 관찰하였다. PBLG, PB-2, CPB-2 중합체의 약물방출전과 후의 주사형전자현미경 사진을 그림. 7에 나타내었다. 약물방출전의 매트릭스표면(a, c, e)과는 달리 약물이 빠져나온 매트릭스표면(b, d, f)의 형태는 약간 거칠게 나타났다. 한편 CPB-2의 경우는 약물이 빠져나온 후에는 약 0.5-1.5 $\mu\text{m}$ 의 pores들이 형성되어 있음을 알 수 있었다. 본 연구에서 drug으로 사용한 5-Fluorouracil은 water soluble한 것으로 매우 친수성이다. 따라서 5-FU는 매트릭스 중의 친수성 segment(POE) 부분에 많이 분포되어 있을 것으로 예상된다. 약물을 담지한 친수성의 CPB-2 중합체가 물을 흡수하면 우선적으로 친수성 부분의 segment가 swelling되고, 이 부분으로부터 약물방출은 용이하게 일어나고, 약물이 빠져나간 후에는 그 공간이 pores로서 남게 되는 것으로 생각된다.



#### 4. 결론

Methoxypolyoxypropylene amine을 개시제로 사용하여 BLG-NCA를 중합시키므로써 POP segment와 PBLG segment로 된 블록공중합체 (PB)를 합성하였다. 또한 블록공중합체의 PBLG블록에 POE를 그래프트반응시켜 POE-grafted block copolymers (CPB)도 합성하였다. 블록공중합체 중의  $\gamma$ -benzyl L-glutamate중합도를 핵자기공명스펙트럼에 의해 조사한 결과 이론값과 비슷하였다. 따라서 촉매로 사용한 POP와 BLG-NCA의 몰비를 변화시키면 블록공중합체의 조성을 조절 할 수 있음을 알았다. 블록공중합체 (PB-2)에 POE를 4% 도입한 그래프트공중합체 (CPB-2)는 DMF등의 유기용매에 용해하였고, 얻어진 필름은 매우 높은 팽윤도를 나타내었다.

한편, 5-fluorouracil을 담지시킨 중합체 매트릭스를 이용하여 행한 약물 방출실험에서는, 동일한 incubation time을 기준으로 했을때 CPB > PB > PBLG의 순으로 방출한 약물의 양이 증가 하였다. 이러한 결과로부터 중합체의 친수성은 매트릭스로부터의 약물방출에 미치는 중요한 한가지 factor가 되고 있음을 알 수 있었다.

#### REFERENCES

- 1) K. Kugo, T. Uno, H. Yamano, J. Nishino, and H. Masuda, *Kobunshi Ronbunshu Jpn.*, 11, 731 1985.
- 2) T. Hayashi, Y. Tabata, and A. Nakajima, *Biomaterials Prepr. Jpn.*, 5, 23 1983.
- 3) H. Tanzawa, "Biocompatible Polymers," "Biomedical Polymers (Japanese)," M. Seno, Ed., Kyoritsu Publ. Co., Tokyo, 1978.
- 4) Y. Sakurai, T. Akaike, K. Kataoka, and T. Okano, in "Biomedical Polymers," E. P. Goldberg and A. Nakajima, Ed., Academic Press, New York, p. 335, 1980.
- 5) C. J. T. Hoes, W. Potman, W. A. R. van Heeswijk, J. Mud, B. G. de Grooth, T. Greve, and J. Feijen, *J. Controlled Release* 2, 205 1985.
- 6) I. -K. Kang, D. -R. Kwon, C. -S. Cho, and Y. K. Sung, *J. Korean Chem. Soc.*, 34, 199 1990.
- 7) I. -K. Kang, D. -R. Kwon, C. -S. Cho, and Y. K. Sung *J. KOSOMBE*, 10, 237 1989.
- 8) I. -K. Kang, D. -R. Kwon, and Y. K. Sung, *Polymer(Korea)*, 15(4), 481 (1991).
- 9) I. -K. Kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *Biomaterials*, 9, 138 1988.
- 10) I. -K. Kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *Biomaterials*, 9, 349 (1988).
- 11) I. -K. Kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *Polym. J.*, 19, 1329 1987.
- 12) R. D. Lundberg and N. G. Thame, "Water Swollen Gels of Multiphase Block Copolymers Comprising a Hydrophilic Continuous Phase and Hydrophobic Domains," *British patent* 1, 458, 584, 1967.
- 13) A. M. Reed and D. K. Gilding, "Biodegradable polymers for use in surgery-poly(ethylene oxide) / poly(ethylene terephthalate) (PEO/PET) Copolymers. II. In vitro degradation, *Polymer*, 22, 499 1981.
- 14) R. Perret and A. Skoulios, *Synthese et caracterisation de copolymeres sequences polyoxyethylene / poly( $\epsilon$  - caprolactone)*, *Makromol. Chem.*, 156, 143 1972.
- 15) B. D. Ratner, *Biomedical applications of hydrogels: review and critical appraisal, in Biocompatibility of Clinical Implant Materials, Vol. 2, Williams, D. F., Ed., CRC Press, Boca Raton, Fla., P. 145 1981.*
- 16) N. A. Peppas, "Release of bioactive agents from swellable polymers: theory and experiments," in *Recent Advances in Drug Delivery Systems*, J. M. Anderson and S. W. Kim., Plenum press, New York, p. 279 1984.
- 17) N. A. Peppas and R. W. Kormsmeier, "Hydrogels in Medicine and Pharmacy," *CRC Press, vol. 3, P. 109-135 (1987).*