

결사슬에 아미노기를 도입한 생분해성 지방족 폴리에스테르의 합성

이찬우[†]

호서대학교 첨단산업공학전공

(2010년 4월 28일 접수, 2010년 5월 20일 수정, 2010년 6월 16일 채택)

Synthesis of Biodegradable Aliphatic Polyester with Amino Group in the Side Chain

Chan Woo Lee[†]

Department of Innovative Industrial Technology, Hoseo University, Asan-City 336-795, Korea

(Received April 28, 2010; Revised May 20, 2010; Accepted June 16, 2010)

초록: Poly(lactic acid) 계 고분자의 기능화를 목적으로 결사슬에 아미노기를 도입한 지방족 폴리에스테르를 합성하고자 하며, *N*- ϵ -benzyloxy-carbonyl-*L*-lysine을 출발물질로 한 디에스테르 단량체 3-[(benzyloxy-carbonylamino)butyl]-1,4-dioxane-2,5-dione(BABD)를 합성하였다. BABD와 *L*-lactide와의 공중합의 결과, PLLA 사슬에 BABD단위가 도입된 것이 확인되었으며 공중합체의 조성은 단량체의 첨가량에 따라 제어가 가능함을 알 수 있었다. 얻어진 폴리머는 $M_n=3300$ 정도로 낮은 중합도를 나타내었으나 단량체의 정제 및 중합시간의 검토에 의해 고분자량체의 생성이 가능함을 확인하였다. 결사슬에 아미노기를 도입함에 의해 얻어진 폴리머는 친수성의 향상, 아미노기에 대한 화학수식 등에 의해 기능성의 부여가 기대된다.

Abstract: Aliphatic diester monomer, 3-[(benzyloxycarbonylamino)butyl]-1,4-dioxane-2,5-dione (BABD), was synthesized with the *N*- ϵ -benzyloxy-carbonyl-*L*-lysine as starting material. This monomer was synthesized to add the functionality to poly(lactic acid)s. BABD unit was successfully incorporated into the PLLA chain which was confirmed by ^1H NMR. The copolymer composition could be controlled by the feed ratios of monomer. The M_n of this resultant polymer is expected to reach high molecular weight after the purification of monomer and optimization of polymerization time, though the polymer showed relatively low degree of polymerization ($M_n=3300$). The copolymer is expected to possess the enhanced hydrophilicity and the possibility of chemical modification on amino group.

Keywords: aliphatic diester monomer, functionality, copolymerization, feed ratio, hydrophilicity.

서론

최근 지구환경문제를 해결하고 지구온난화로 인하여 발생하는 이상기온 및 오염을 억제하고자 하는 노력이 각 분야에서 급속하게 진전되고 있는 실정이며 고분자합성 분야에 있어 생분해성 고분자의 개발과 응용은 필수적인 연구과제이다.

생분해성 고분자란 생체내 또는 자연환경에서 분해되어 지구환경의 오염을 저감시키도록 설계된 고분자라 할 수 있으며 이들 생분해성 고분자는 두 종류로 대별할 수 있다. 첫째는 생체 또는 자연환경의 효소계에 의해 특이적분해가 발생하는 효소분해형과 둘째는 환경중의 수분과의 접촉에 의해 비특이적으로 발생하는 자연분해형이 있다.¹

이와 같은 생분해성 고분자는 생체내에서 분해·대사되는 생체흡수성 재료로서 의료용 분야의 응용에 기여하는 용도를 비롯한 자연환경

중에서 분해·무해화되는 분해성 플라스틱으로서 현재 난분해성으로 폐기처리가 크나큰 문제가 되어있는 범용 플라스틱의 대체재료로서의 용도가 기대된다.²⁻⁸ 생체흡수성재료인 폴리아미노산 및 폴리우레탄 등은 효소분해형으로서 그 용도가 제한되어 있으며 자연분해형과 비교하여 생체반응을 자극하기 쉽다.^{9,10} 따라서, 현재는 자연가수분해형 고분자가 주를 이루고 있고 특히 지방족 폴리에스테르가 활발하게 연구되고 있으며, 실용화된 대표적인 것으로는 poly(ϵ -caprolactone)(PCL), poly(butylene succinate)(PBS), poly(3-hydroxybutyrate)(PHB), poly(glycolic acid)(PGA), poly(*L*-lactic acid)(PLLA)이 있으며, 특히 poly(glycolic acid), poly(*L*-lactic acid) 및 이들 공중합체는 이미 섬유화되어 수술용 봉합사 및 인공뼈 등에 이용될 정도로 연구가 진전되어 있다.¹¹⁻¹³ 그러나 이들은 소수성으로 인한 고결정성으로 분해속도의 제어가 곤란하고 생체적합성에 있어서도 관능기를 가지지 않기 때문에 화학수식 등에 의한 기능화가 어려운 결점으로 인해 대체재료로서 용도가 제한되어 있는 것이 문제점으로 지적된다.¹⁴

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: cwlee@hoseo.edu

따라서 전자의 문제를 개선하기 위하여 α -hydroxy acid 중의 하나인 malic acid의 중합체가 이전부터 주목되었으며¹⁵ poly(malic acid) (PMA)는 결사슬에 carboxyl group을 가지기 때문에 친수성의 향상과 기능성의 부여가 가능한 반면, malic acid의 단일중합체는 고분자량의 중합체가 얻어지기 어려운 문제점이 보고되었다.¹⁶⁻²⁰

본 연구에서는 poly(lactic acid)계 고분자의 기능화를 목적으로 결사슬에 아미노기를 도입한 지방족 폴리에스테르를 합성하고자 하며, 출발물질로는 L-lysine의 ϵ -amino기를 Z(benzyloxy carbonyl)기로 보호한 N- ϵ -benzyloxy carbonyl-L-lysine(Z-L-lysine)를 사용하였으며, 결사슬에 아미노기를 도입함에 의해 얻어진 폴리머는 친수성의 향상, 아미노기에 대한 화학수식 등에 의해 기능성의 부여가 기대된다. Poly(glycolic acid-co-malic acid)는 수중에서 결사슬의 carboxyl기가 해리됨에 의해 폴리음이온적인 거동을 나타내나 본 연구에서 얻어진 폴리머는 긴 결사슬을 가지면서도 생분해성 폴리양이온적인 거동을 나타내는 흥미있는 연구라 생각된다.

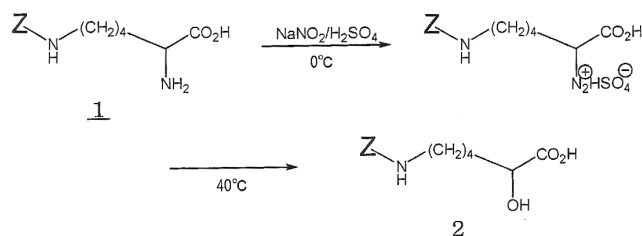
본 연구에서는 glycolic acid와 Z-L-lysine 유래의 α -hydroxy acid의 복합단위로부터 신규 6원환상 디에스테르 단량체의 합성과 L-lactic acid와의 개환공중합의 결과에 관하여 연구한 결과이다.

실 험

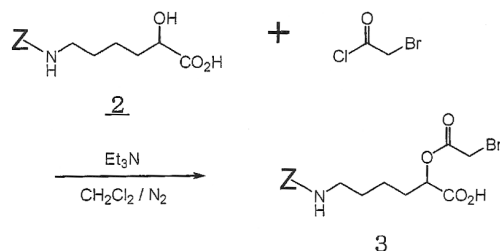
시약 및 재료. Z-L-lysine은 關東化學(株) 및 和光純藥(株)로부터 구입하여 사용하였으며 황산, 염산, 아질산나트륨, 디에틸에테르, 황산나트륨, 벤젠, 브롬초산클로라이드, 탄산수소나트륨, 클로로포름, 헥산은 특급시약을 정제없이 그대로 사용하였으며 트리에틸아민, 염화메틸렌, 디메틸포름아미드(DMF), 톨루엔은 증류, 정제하였으며, 옥틸산주석(Ⅲ)은 시판의 것을 증류, 정제한 후 일정농도의 톨루엔용액(0.10 g/mL)을 조절하여 중합촉매로 사용하였으며, L-lactide는 島津製作所(株)부터 제공받은 것을 재결정, 정제하여 사용하였다.

측정. ¹H NMR, ¹³C NMR 스펙트럼은 Varine Gemini-200(200 MHz)와 Burkex Arx-500(500 MHz)를 사용하여 측정하였으며, 측정용매로는 CF₃CO₂D/D₂O 및 CDCl₃, 또는 acetone-d₆을 사용하여 화학시프트는 각각 2,2-디메틸시라펜탄술폰산나트륨(DDS) 및 테트라메틸시란(TMS)을 내부표준으로 하는 δ 치를 사용하였고 IR스펙트럼은 島津製作所(株)의 변환적외분광광도계 FTIR 8000 PC를 사용하여 KBr정제법, 액막법으로 측정하였다. DSC 측정은 Mac Science(주)의 DSC-3100형 시차주사열량장치를 사용하여 조사샘플로 알루미늄분말을 사용하여 시료 2.0 mg, 승온속도 10 °C/min으로 설정하여 측정하였다.

6-Benzyloxycarbonylamino-2-Hydroxycaproic Acid(BHCA) 2의 합성. 플라스크에 Z-L-lysine(**1**) 2.0 g(7.13 mmol)을 넣고 희석시킨 황산을 첨가하여 용해시킨 후 플라스크를 얼음속에서 교반시키고 0 °C에서 아질산나트륨 0.7 g(0.01 mol)의 수용액을 서서히 적하시켜 2~3시간 0 °C에서 교반을 계속시킨 후 상온으로 서서히 환원한 후 40 °C의 수용액속에서 교반시킨다. 약 20시간 후 황녹색의 반응용액을 방치하여 냉각시킨 후 분액여과법을 사용하여 디에틸에테르로 수회 유출시켜 얻어진 에테르유출액을 황산나트륨으로 건조 후 감압여과시킴에 의해 담황색의 고체가 얻어졌고 이것을 벤젠으로 재결정시켜 백색의 결정을 얻었다(Scheme 1). (수량 : 0.2 g, 수



Scheme 1. Synthesis of 6-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxycaproic acid (BHCA).



Scheme 2. Synthesis of 6-(6-benzyloxycarbonylamino-2-(2-bromoacetoxy)-caproic acid (BBCA).

율 : 10.7%, 용점 : 79.6 °C).

¹H NMR [200 MHz, CDCl₃ : Figure 5(1)] δ 1.50(b, CH₂CH₂, 4H), 1.79(b, CH₂CHOH, 2H), 3.20(b, NHCH₂, 2H), 4.25(b, CHOH, 1H), 5.07, 5.13(PhCH₂, 2H), 7.32(s, Ph, 5H).

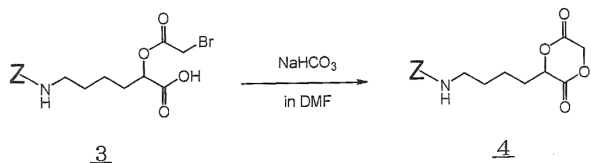
¹³C NMR (125 MHz, acetone-d₆ : Figure 3) δ 22.06(CH₂CH₂CH), 29.04(NHCH₂CH₂), 33.73(CHCH₂), 40.32(NHCH₂), 65.40(CH), 69.69(PhCH₂), 127.59(CH₂ for Ph), 128.21(CH₂ for Ph), 137.48(CH for Ph), 156.39(OCONH), 175.44(COOH).

IR [KBr, : Figure 2(2)] 3483(ν_{OH}), 3331(ν_{NH}), 3070-2950(ν_{CH_2}), 1742($\nu_{C=O}$), 1686($\nu_{C=O}$, urethane), 1543(δ_{NH}).

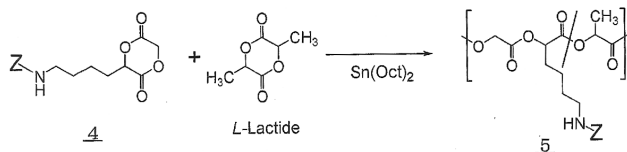
6-(6-Benzyloxycarbonylamino-2-(2-Bromoacetoxy)-Caproic Acid(BBCA) 3의 합성. 질소분위기하에서 0.8 g(2.8 mmol)의 **2**를 염화메틸렌 10 mL에 용해시켜 얼음속 0 °C에 방치한 후, 브롬초산클로라이드의 10% 염화메틸렌용액 3.5 mL(4.3 mmol)을 첨가하여 1시간정도 교반을 시킨 후 트리에틸아민의 12.5% 염화메틸렌용액 3.8 mL(3.4 mmol)을 약 1시간에 걸쳐 적하하고 계속하여 5 °C 이하를 유지하면서 3시간, 상온에서 6시간 정도 교반을 시켰다. 반응종료 후 반응용액중에 떠있는 트리에틸아민의 염산염을 완전히 제거시키고 용액에 증류수를 첨가하여 분액여과법에 의해 수회 세정한다. 생성된 염화메틸렌용액을 황산나트륨으로 탈수시킨 후 감압여과하여 황갈색액체상의 생성물을 얻었다(Scheme 2). (수량 : 0.8 g, 수율 : 71.6%).

¹H NMR [200 MHz, CDCl₃ : Figure 5(2)] δ 1.50(b, CH₂CH₂, 4H), 1.94(b, CH₂CH, 2H), 3.20(b, NHCH₂, 2H), 3.91(m, CH₂Br, 2H), 4.87(b, CHOCO, 1H), 5.10(m, PhCH₂, 2H), 7.32(s, Ph, 5H).

3-[(Benzyloxycarbonylamino)butyl]-1,4-Dioxane-2,5-Dione (BABD) 4의 합성. 플라스크에 탄산수소나트륨 0.2 g(2.4 mmol)을 DMF 80 mL에 현탁시켜 놓고 0.6 g(1.5 mmol)의 **3**을 포함한 DMF 용액 20 mL를 실온에서 빠르게 교반시키면서 6시간 정도에 걸쳐 적하시킨 후 같은 조건에서 12시간 교반을 계속한다. 반응종료 후 미반응의 탄산수소나트륨을 분리하기 위하여 분리여과를 실시하고 여과



Scheme 3. Synthesis of 3-[(Benzyloxycarbonylamino)butyl]-1,4-dioxane-2,5-dione (BABD).



Scheme 4. Copolymerization of BABD/L-lactide.

된 용액을 감압시켜 갈색의 점성액을 얻은 후 여기에 다시 디에틸테트라를 첨가하여 불용의 브롬화나트륨과 올리고머를 황산마그네슘과 활성탄으로 구성된 필터에 의해 제거하고 감압시켜 갈색 점성상의 생성물을 얻었다(Scheme 3). (수량 : 0.3 g, 수율 : 65.6%).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 : Figure 6) δ 1.50 (b, CH_2CH_2 , 4H), 1.87 (b, CH_2CH , 2H), 3.20 (b, NHCH_2 , 2H), 4.70 (AB q, $J = 18.5\text{Hz}$, OCH_2CO , 2H), 4.81 (b, OCHCO , 1H), 5.10 (s, PhCH_2 , 2H), 7.32 (s, Ph, 5H).

BABD와 L-Lactide와의 공중합. 시험관에 BABD 미정제혼합물 90 mg을 넣고 충분히 건조시킨 후 L-lactide 256 mg (1.8 mmol)을 첨가하고 재차 감압건조시켜 수분을 철저히 제거한 후 질소치환하고 이것을 160 $^\circ\text{C}$ 의 일정한 oil bath에서 용융혼합시킨 후 계내의 전체 단량체량에 대한 0.1 mol%의 촉매량이 되도록 옥틸산주석(II) 용액을 화기에 주의하면서 첨가한 후 2시간 정도 더 교반을 계속하고 반응을 종료한다. 용기속이 실온까지 환원된 후 생성물을 클로로포름으로 용해시키고 대량의 디에틸테트라에서 재침전시킨 후 침전물을 여과하여 3시간 정도 감압건조하여 용매를 철저히 제거한 후 80 $^\circ\text{C}$ 의 진공건조기 속에서 15시간 건조시켜 다갈색의 고체형태 생성물을 얻었다(Scheme 4). (수량 : 96 mg, 수율 : 33.4%, $M_n = 3300$, $M_w/M_n = 2.3$).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 : Figure 7) δ 1.57 (m, OCH_2CO , for PLLA, 2H), 1.92 (b, NHCH_2 , 2H), 4.36 (b, OCH_2CO , 2H), 5.14 (q, OCHCO , for PLLA, 1H), 7.32 (b, Ph, 5H).

IR (KBr, : Figure 8) 3423.4 (ν_{NH}), 3000–2800 (ν_{CH_2}), 1757 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1687 ($\nu_{\text{C=O}}$, urethane), 1543 (δ_{NH}).

결과 및 토론

화합물 2 BHCA의 합성. ^1H NMR 스펙트럼 [Figure 1(2) 및 5(1)]에서는 BHCA의 생성이 확인되었으나 IR 스펙트럼 (Figure 2)에서는 구조에서 예상되는 것과 일치하지 않는 것으로 보아 생성물이 BHCA dimer일 가능성이 시사되었으며 이를 근거로 ^{13}C NMR (Figure 3) 및 고분해능 질량분석 (High mass, Figure 4)의 측정을 보강실시하여 생성물을 BHCA와 동정하였다. 이 결과로부터 IR 스펙트럼에 있어 카르복실기, 수산기에 특유의 폭넓은 흡수가 관측되지 않는 (Figure 2)

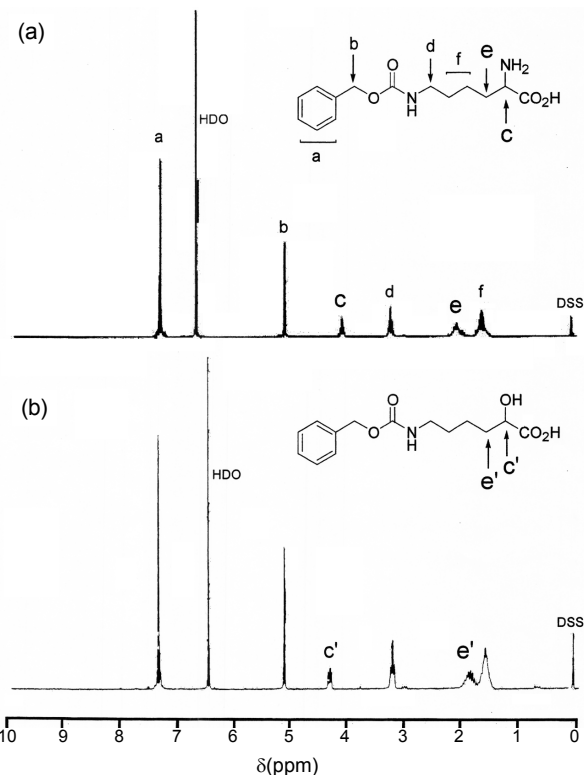


Figure 1. ^1H NMR spectra of (a) Z-L-lysine; (b) BHCA.

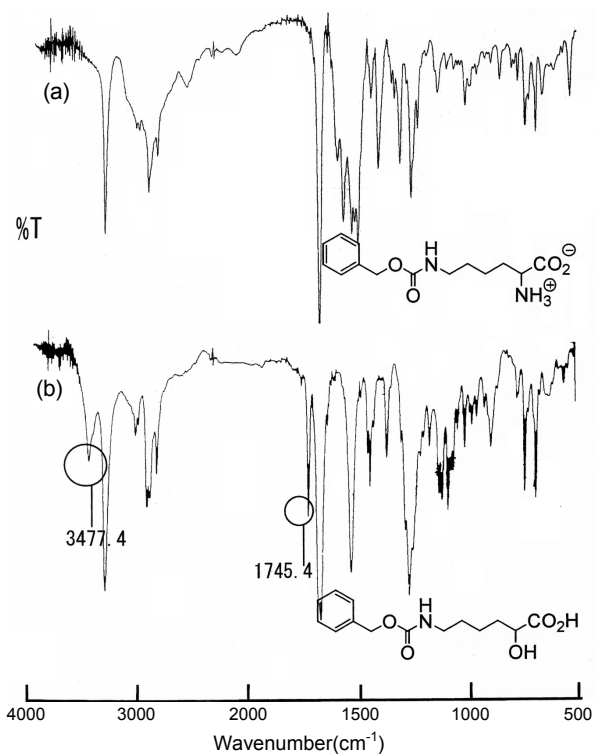


Figure 2. FTIR spectra of (a) Z-L-lysine; (b) BHCA.

것은 분자간 수소결합을 갖지 않는 특수한 결정구조를 가진 것으로 판단된다. 이전의 연구에서^{16,17} 나타난 큰 문제점 중의 하나가 Z-L-lysine의 용해성이다. 이 화합물은 물 또는 그 외의 범용적 유기용매

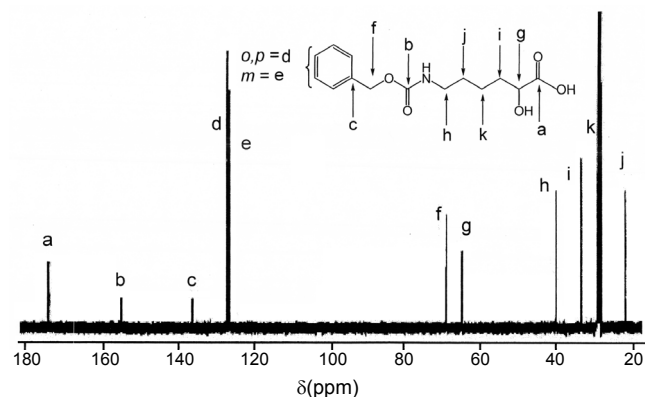


Figure 3. ^{13}C NMR spectra of BHCA.

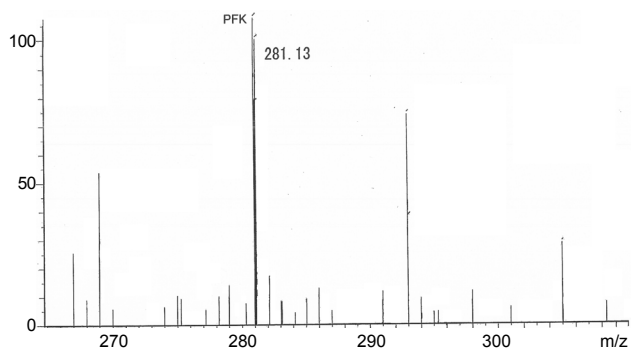


Figure 4. High-mass spectra of BHCA (calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5$, $m/e=281.1263$).

에 용해되지 않고 구조 중에 프로톤화되어 극성부위를 세곳에 가지고 있으나 3배의 몰량으로 희석시킨 희석황산을 첨가하여도 용해되지 않는다. 또한 아질산나트륨 수용액의 적하에 의한 반응계 내의 농도의 상승과 저온에서 용해도의 저하에 의해 가장 용해성이 낮은 Z-L-lysine이 반응계 밖으로 석출되어 있음을 확인하였으며 반응기구로부터는 라세미화가 발생하는 것이 예상된다. 이와 같은 결과의 개선책으로는 디아조화의 반응시간을 연장시키는 것과 반응계 전체의 농도를 희석시킴으로 개선되리라 확신한다.

화합물 3 BBCA의 합성. 이 화합물은 그다지 안정하지 않다는 것이 이전의 유사한 화합물의 연구에 의해 잘 알려져 있어^{16,17} 정제조작에 의해 bromomethylester 부분의 분해 및 이량화가 용이하게 발생할 것으로 생각된다. 또한 불순물로 생각되는 bromo acetic acid는 다음 단계의 환화반응에 지장이 없는 것으로 사료되어¹⁷ 정제를 실시하지 않았다. ^1H NMR 스펙트럼(Figure 5)에서 j의 영역에 다수의 피크가 존재하는 것은 이러한 것들이 원인으로 확인된다. 또한 malic acid 유도체 및 그 외의 유사한 화합물에서는 확인되지 않았으나 BBCA에 귀속된 j의 피크는 Z기를 포함한 긴 사슬의 자유회전에 의한 입체장애로 인해 coupling된 것으로 생각된다.

화합물 4 BABD의 합성. 반응용매인 DMF 중에 반응의 부생성물인 sodium bromide도 용해되어 있어 DMF의 제거시에 약간의 가열만으로도 역반응 및 올리고머화가 발생하기 때문에 농축시키는 것만으로는 극히 순도가 좋지 않기 때문에 마지막까지 불순물로 존재하는 것은 BBCA임을 알 수 있다. 이 혼합물에 대하여 각종의 방법으로 정

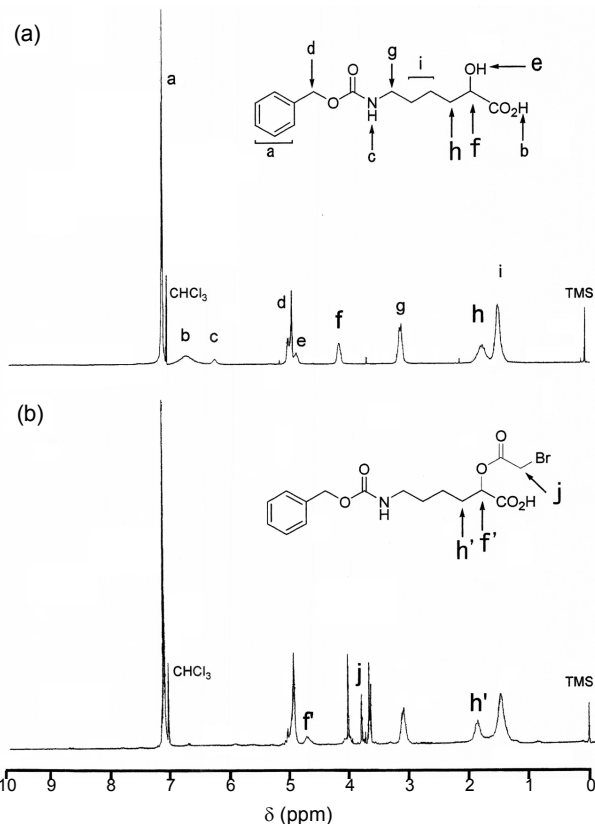


Figure 5. ^1H NMR spectra of (a) BHCA; (b) BBCA.

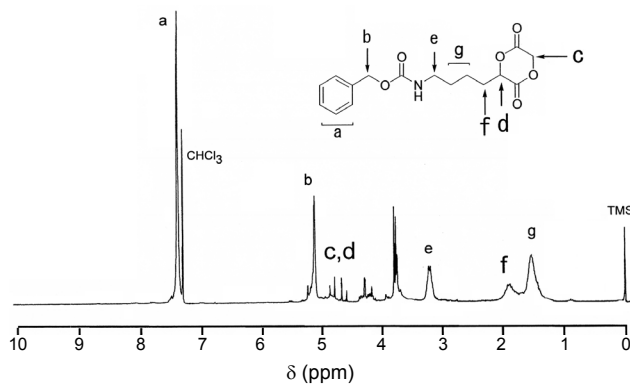


Figure 6. ^1H NMR spectra of BABD.

제를 실시하였으나 BABD의 단순분리에는 도달하지 못했다.

이상으로부터 BBCA와 혼합물이 되면 정제가 극히 곤란하기 때문에 반응을 완결시킨 후 DMF를 제거하기 전에 sodium bromide를 완전히 제거하여야 함을 확인하였다. 이러한 이유로 반응종료 후 염화 메틸렌을 다량 첨가하여 sodium bromide의 석출을 실시하였으나 염의 양이 용매량에 대하여 극히 미량이므로 분리가 곤란한 점이 지적되었다. 따라서 반응용매를 보다 비점이 낮은 아세톤 및 DME, 1,4-dioxan 등을 사용함에 의해 상기의 문제가 해결되리라 생각한다.

BABD/L-Lactide와의 공중합. BABD는 제일 적합하다고 생각되는 톨루엔에 용해되지 않을 뿐만 아니라 그 외의 공중합용매로서 상용되는 것이 없어 반응은 벌크중합으로 실시하였다. ^1H NMR 스펙트럼

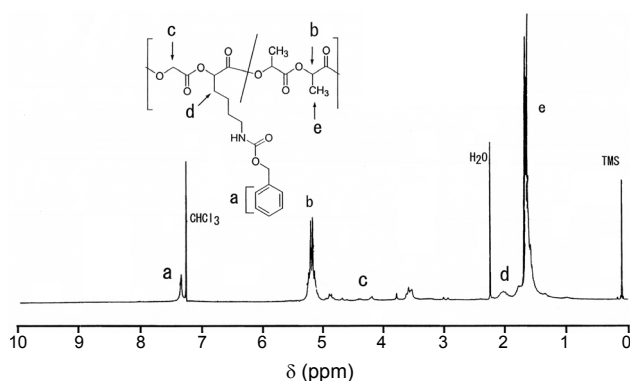


Figure 7. ^1H NMR spectra of poly(LA-co-BHCA-co-GA).

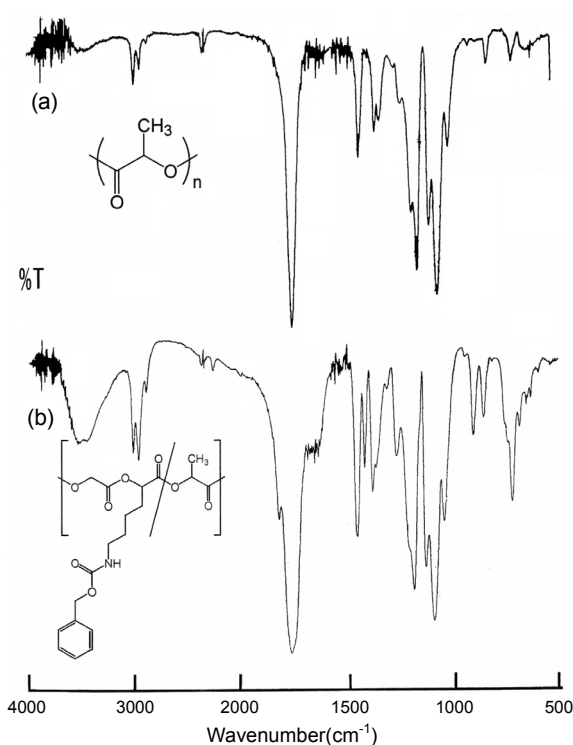


Figure 8. FTIR spectra of (a) PLLA ($M_n=1200$); (b) poly(LA-co-BHCA-co-GA).

(Figure 7)에서 확인된 바와 같이 PLLA유래의 피크외에 벤젠환의 피크가 확실하게 확인된 것으로 보아 poly(lactic acid) 사슬에 BABD 단위가 도입된 것을 알 수 있으며 그 조성비는 피크비로부터 BABD/L-lactide=8/92로 산출되었다. 이와 같은 결과로 공중합체의 조성이 제어 가능함을 확인하였으며 촉매로서 사용한 옥틸산주석(III)용액은 경험적으로 저독성인 것으로 널리 알려져 있다.²¹ ^1H NMR 스펙트럼(Figure 7)과 IR 스펙트럼(Figure 8)으로부터 물의 존재가 시사되었으나 80 $^{\circ}\text{C}$ 의 진공건조기에 넣기 전에는 확인되지 않았던 것으로 보아 가열에 의해 말단기가 촉합반응되어 발생된 수분이 폴리머에 도입된 그대로 증발되지 않고 그대로 잔류된 것으로 추측된다. 중합도가 낮은 원인으로는 BABD 혼합물 중의 불순물이 중합을 저해하고 반응시간을 너무 길게 하여 backbiting 현상이 발생된 것들이

그 요인으로 생각된다. 이전의 연구에서는 반응시간이 10분 정도에 분자량이 20000 정도의 단일중합체가 얻어졌다.¹⁷ BABD의 중합에 있어서는 촉매량과 함께 반응시간을 조절함에 의해 수율 및 분자량의 개선이 기대된다.

결론

Z-L-lysine을 출발물질로 한 신규의 6원 환상의 디에스테르 단량체 3-[(benzyloxycarbonylamino)butyl]-1,4-dioxane-2,5-dione(BABD)를 합성하였다. BABD와 L-lactide와의 공중합의 결과 PLLA 사슬에 BABD 단위가 도입된 것이 확인되었으며 공중합체의 조성은 단량체의 첨가량에 따라 제어가 가능함을 알 수 있었다. 본 연구에서 얻어진 폴리머는 $M_n=3300$ 정도로 낮은 중합도를 나타내었으나 단량체의 정제 및 중합시간의 검토에 의해 고분자량체의 생성이 가능함을 시사하였다.

감사의 글: 이 논문은 2009년도 호서대학교의 재원으로 학술연구비 지원을 받아 수행된 연구임(2008-0439) 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. C. W. Lee and Y. Kimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1787 (1996).
2. C. W. Lee, S. I. Moon, and Y. K. Hong, *Polymer (Korea)*, **25**, 385 (2001).
3. T. Kitao, Y. Kimura, T. Konishi, M. Araki, Y. Sugiyama, and S. Ohya, *Koubunshi Ronbunshu*, **41**, 717 (1984).
4. C. W. Lee, H. Kim, K. H. Song, and S. I. Moon, *Polymer (Korea)*, **26**, 174 (2002).
5. C. W. Lee and K. H. Song, *Polymer (Korea)*, **26**, 300 (2002).
6. C. W. Lee and K. S. Bae, *Polymer (Korea)*, **26**, 582 (2002).
7. C. W. Lee, *Polymer (Korea)*, **31**, 228 (2007).
8. C. W. Lee, *Polymer (Korea)*, **31**, 233 (2007).
9. Y. Furuhashi, H. Ito, T. Kikutani, T. Yamamoto, and M. Kimizu, *Sen'i Gakkaishi*, **53**, 356 (1997).
10. K. Nakayama, T. Saito, T. Fukui, Y. Shirakura, and K. Tomita, *Biochim. Biophys. Acta*, **827**, 63 (1985).
11. T. Tanio, T. Fukui, Y. Shirakura, T. Saito, K. Tomita, T. Kaiho, and S. Masamune, *Eur. J. Biochem.*, **124**, 71 (1982).
12. K. Mukai, K. Yamada, and Y. Doi, *Int. J. Biol. Macromol.*, **14**, 235 (1992).
13. M. Vert, *Makromol. Chem. Makromol. Symp.*, **6**, 109 (1986).
14. D. K. Guilding and A. M. Reed, *Polymer*, **20**, 1459 (1979).
15. T. Iwata, Y. Doi, K. Kasuya, and Y. Inoue, *Macromolecules*, **30**, 833 (1997).
16. Y. Kimura, K. Shirotani, and T. Kitao, *Koubunshi Ronbunshu*, **46**, 281 (1988).
17. Y. Kimura, K. Shirotani, H. Yamane, and T. Kitao, *Makromol.*, **21**, 3338 (1988).
18. D. B. Johns, R. W. Lenz, and M. Vert, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **1**, 47 (1986).
19. M. Vert, J. Mauduit, and S. Li, *Biomaterials*, **15**, 1209 (1994).
20. Y. Kimura, K. Shirotani, H. Yamane, and T. Kitao, *Polymer*, **34**, 1741 (1993).
21. E. E. Schmitt, M. Epstein, and R. A. Polistina, U. S. Pat 3, 442, 871 (1969).