

자극 감응형 하이드로젤 연구의 최근 연구 동향

강길선 · 김문석 · 조선행 · 이해방 · 장정호 · 김경자

1. 서론

의약품 투여의 방법으로서 가장 널리 상용되고 있는 방법인 전신투여는 건강한 조직과 세포를 파괴하므로 인해 환자의 여러 장기 기능 상실, 비효율성 등의 많은 부작용을 초래하고 있다. 그러므로 일정시간 동안 정해진 속도로 약물을 방출하는 서방형 시스템은 기존 방법이 갖는 여러 가지 단점을 쉽게 극복할 수 있는 한편 인체내의 특정 생체 분자에 의해 적절한 시간 그리고 원하는 곳에 정확하게 약물을 전달할 수 있는 시스템으로 크게 주목받고 있다. 서방형 약물전달 시스템으로 많은 연구가 실험 진행되어져 오고 있으며, 외부 자극형 고분자는 서방형 약물 전달 시스템을 성공시키기 위한 후보자로 부각받게 되었다.¹

1960년 폴리하이드록시 에틸메타아크릴레이트 (PHEMA)를 이용한 하이드로젤을 처음 선보인 이후로 지속적으로 하이드로젤을 이용한 다양한 연구가 진행되고 있으며,² 1980년경 칼슘 알지네이트를 이용한 하이드로젤의 제조는 생체재료 분야에 큰 전기가 되었다. 그 후 천연 또는 합성 고분자를 이용한 생체재료용 하이드로젤의 합성은 비약적인 발전을 이루었다.³ 하이드로젤의 대표적인 특성은 물에 팽윤할 수 있는 친수기 고분자의 망상구조로서 많은 양의 물을 함유할 수 있다는 것이다. 하이드로젤의

3차원적 망상구조는 공유결합, 수소결합, Van der Waals 결합 또는 물리적 응집 등 여러 요인에 의해 형성될 수 있다. 하이드로젤은 장에서의 효소 또는 pH 등으로부터 약물의 변성을 방지할 수 있고 또한 여러 인체내의 자극에 의해 약을 방출하는 특징적 성질을 부여할 수 있다. 이와 같이 자극 반응 가능 센서적 특성을 포함하는 하이드로젤은 가역적 부피 변화 또는 솔-겔 변화를 인체내의 자극에 의해 단지 수분이내에 만들 수 있다. 외부 자극원으로는 온도, 전기, 용매변화, 빛, 압력, 소리 및 자기력 등과 같은 물리적 자극과 이온, 특정 분자인식 등과 같은 화학적 자극으로 크게 구분 할 수 있으며, 이러한 자극원을 이용한 자극 감응형 하이드로젤의 개발은 약물의 부작용을 최소화할 수 있는 고효율 및 서방형 약물전달 시스템에 응용 가능할 것으로 전망된다. 이러한 외부 자극 감응형 및 지능형 하이드로젤을 이용한 서방형 약물 전달을 위한 다양한 연구가 현재 진행되고 있다. 다양한 구조를 갖는 대표적 하이드로젤이 표 1에 나타내었다. 또한 요즘 한창 여러 분야에서 관심의 집중을 받고 있는 줄기세포는 여러 가지 사이토 카인류의 작용 및 기능 조절에 의해 이 줄기세포가 여러 조직으로 분화한다는 많은 연구가 보고되어져 있다.⁴ 이런 연구적 배경을 통해 세포, 유전자 및 줄기세포와 자극 감응형 하이드로젤을 복합화하게 되면 다양한 연골, 뼈, 혈관 등

Recent Development Trend of Stimuli Sensitive Hydrogels

전북대학교 유기 신물질 공학과 (Gilson Khang, Department of Advanced Organic Materials Engineering, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Chonju 561-756, Korea) e-mail:gskhang@chonbuk.ac.kr
한국화학연구원 나노 생체재료팀 (Moon Suk Kim, Sun Hang Cho, and Hai Bang Lee, Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, KRICT, P.O.Box 107, Yusung, Daejeon 305-606, Korea) e-mail:gskhang@chonbuk.ac.kr

요업 기술원 나노소재응용본부 생체재료팀 (Jeong Ho Chang and Kyung Ja Kim, Nanoceramics Center, Korea Institute of Ceramic Engineering and Technology, KICET)

의 인공장기의 형성이 가능할 것으로 기대되므로 이에 관한 연구 또한 중요시 되어지고 있다. 뿐만 아니라, 케미칼 밸브, 효소 및 세포의 고정화 및 바

이오 분리 등 다양한 분야에 자극 감응형 하이드로젤의 무한한 응용 가능성에 대하여 최근 연구의 집중적인 대상이 되고 있다.^{5,6}

표 1. 하이드로젤의 종류

천연 고분자 및 유도체	
음이온 고분자	하이루론산, 알긴산, 펙틴, 카라기난, 황산 콘드로이틴, 황산 텍스트란
양이온 고분자	키토산, 폴리라이신
양쪽성 고분자	콜라겐, 젤라틴, 카르복시메틸키토인, 피브린
중성 고분자	텍스트란, 아가로스, 폴루란
합성 고분자 및 유도체	
PEG 골격	PEG, PEG-PLA, PEG-PLGA-PEG, PEG-PCL-PEG, PLA-PEG-PLA, P(PF-co-EG), P(PEG/PBO 테레프탈레이트), PEO-PPO-PEO
Acrylamide 골격	Polyacrylamide, PNIPAAm, P(NIPAAm-co-AAc), P(NIAAm-co-EMA)
Acrylate	P(MMA-co-HEMA), P(AN-co-아릴설포네이트), P(GEMA-sulfate)
천연 고분자 및 합성 고분자 복합체	
	P(PEG-co-peptide), 알긴산-g-(PEO-PPO-PEO) P(PLGA-co-serin), 콜라겐-아크릴레이트, 알지네이트-아크릴레이트, P(HA-g-NIPAAm), P(HEMA/Matrigel)

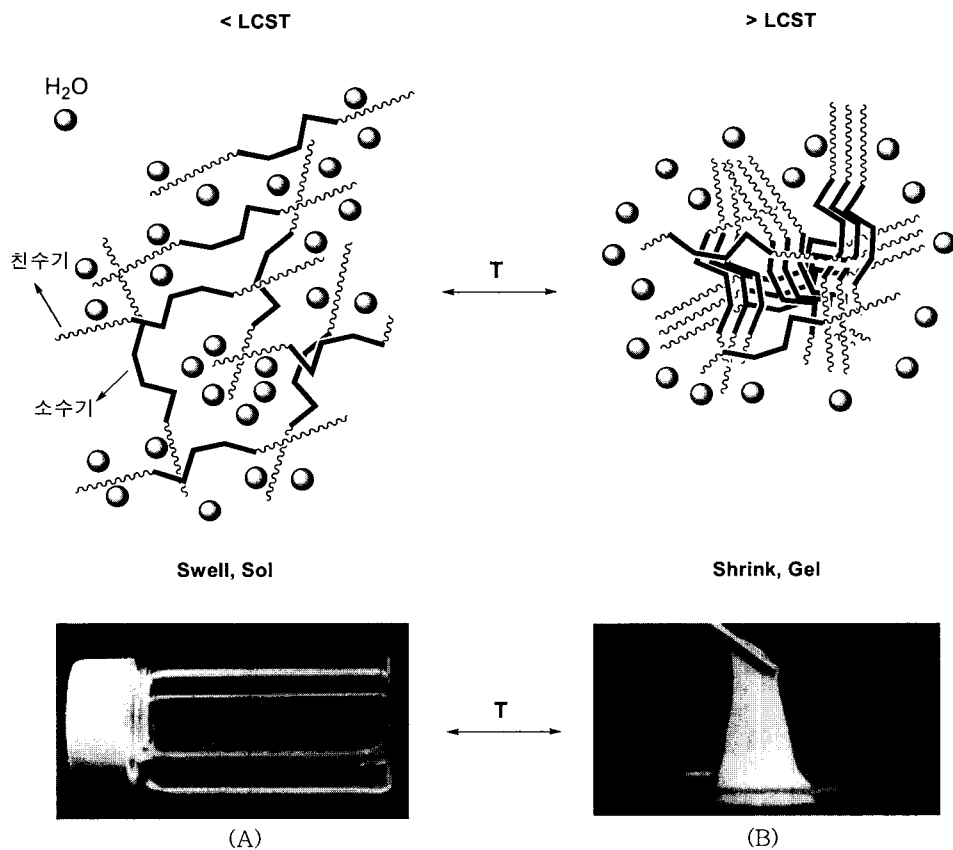


그림 1. (상) 하이드로젤의 솔-젤 모식도 및 (하) 사진. (A) LCST 이하, (B) LCST 이상.

본 고에서는 다양한 외부자극에 의해 그 특성 변화를 보이는 하이드로젤의 종류 및 그 개발 동향에 대해 소개하고자 한다.

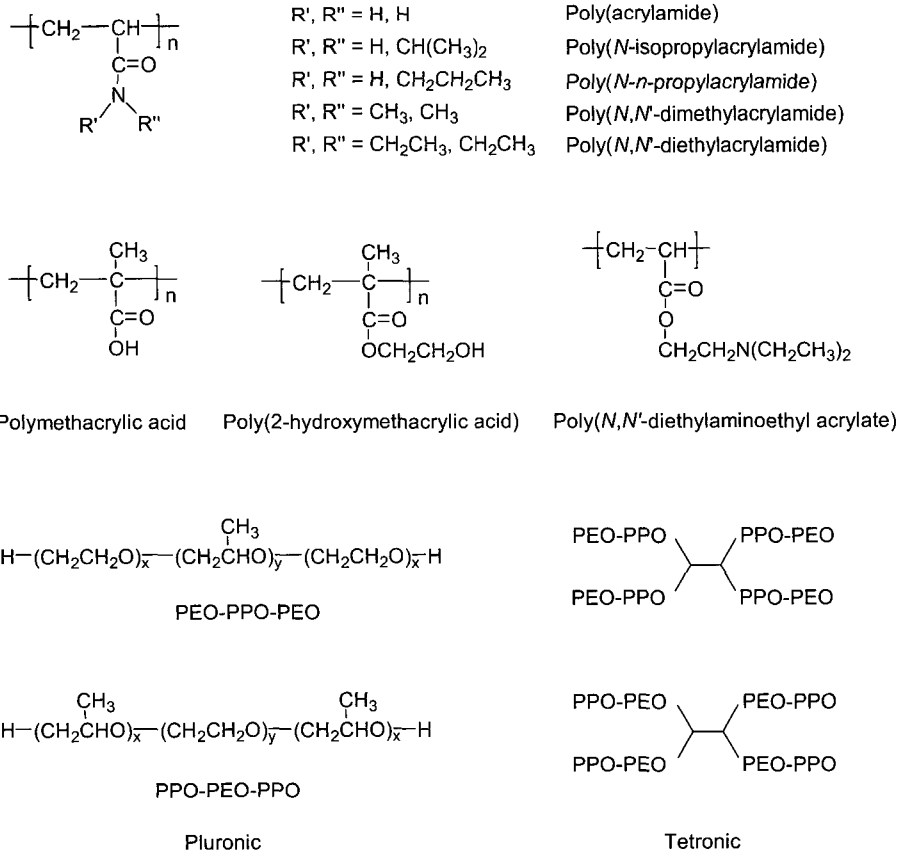
2. 외부 자극 감응형 하이드로젤

2.1 온도 자극 감응형 하이드로젤

온도 자극 감응형 하이드로젤은 약물 전달 시스템에서 가장 널리 연구되고 있다.⁷ 많은 고분자들이 온도 대응성 전이 특성을 나타내고 있기 때문이다. 일반적 고분자에 물에 용해 또는 팽윤할 수 있는 친수기 그룹을 도입하게 되면 그 고분자는 물에 의해 용해 또는 팽윤될 수 있다. 이렇게 제조된 고분자는 일반적으로 온도의 증가에 따라 물에 대한 용해성은 증가하나, 친수성과 메틸, 에틸, 및 프로필 등과 같은 소수성 부분으로 구성된 고분자는 온도 증가에 따라 물 용해성이 감소하는 저임계 용액 온도 (LCST)

를 갖게 된다. 그림 1에서 나타난 것처럼 LCST를 갖는 고분자로 만들어진 하이드로젤은 LCST 이상으로 온도가 증가할 때 응축하여 젤이 되며 이러한 부류를 승온 하이드로젤이라 한다. 친수성과 소수성 부분으로 구성된 고분자는 낮은 온도에서 고분자의 친수기와 물분자 사이의 수소 결합력이 우세하여 물에 용해되나, 온도를 증가시키면 고분자의 소수기 부분의 결합력이 수소 결합력보다 우세하게 되므로 고분자의 소수기 부분의 응집 즉 하이드로젤의 젤이 발생한다. 그러므로 고분자에서 소수기 부분의 증가는 LCST를 낮추게 되므로 친수기와 소수기의 분자쇄의 조절을 통해 LCST는 변화되어질 수 있다. 여러 가지 하이드로젤을 식 1에 나타내었다.

고분자 용액이 일반적인 온도에서 유체와 같이 흐르는 경우 약물의 포접은 단순한 혼합으로 가능하며 인체 온도 이상의 열이 가해질 경우 고분자 하이드로젤은 젤이 되고 이 경우 약물은 젤로부터 서방형 방



식 1. 다양한 구조의 하이드로젤.

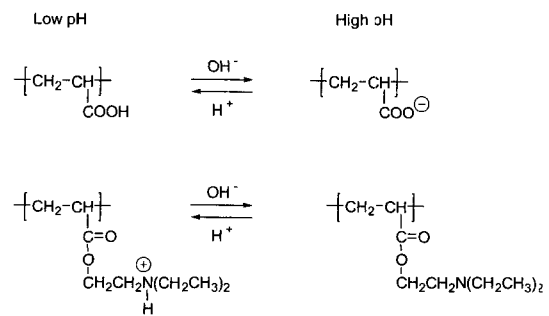
출 거동을 보이게 된다. 고분자가 가교되어져 있을 경우는 팽윤과 수축의 거동을 보이거나 가교되어져 있지 않는 경우는 솔-젤의 상전이 거동을 나타낸다. 폴리(*N*-이소프로필아크릴아마이드) (PNIPAAm)는 체온부근의 LCST를 갖고 있기 때문에 가장 널리 사용되고 있으며, 부틸메타아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜 등과 공중합 고분자는 다양한 온도 범위에서 솔-젤 변화를 통해 인체내에서 사용되고 있다. 폴리에틸렌옥사이드-폴리프로필렌옥사이드 (PEO-PPO)의 공중합체 또한 졸-젤의 변화를 보이는 고분자로서 많은 공중합체가 Pluronic,[®] Poloxamers,[®] Tetronic[®] 등의 상품명으로 사용되고 있다. 한편 위의 솔-젤 고분자는 인체내에서 사용되어진 후 인체의 신진 대사에 의해 체외로 방출되어야 한다는 단점이 있어 소수기의 부분에 생분해 고분자쇄로서 poly(lactic acid/glycolic acid), 폴리카프로락톤 (PCL) 등을 도입한 솔-젤 고분자 또한 많이 연구 보고되고 있다.⁸

Gehrke 등은 디비닐 술폰에 의해 메틸셀룰로오스, 하이드록실프로필메틸셀룰로오스, 하이드로실프로필셀룰로오스, 카보실메틸셀룰로오스의 가교 합성된 하이드로젤의 솔-젤을 특성 평가와 이 화합물을 이용한 약물 전달을 또한 보고하였으며,⁹ Ron 등은 아디픽, 세바식, 석시닉산에 의해 가교된 다당류 고분자의 솔-젤 평가를 실시하였으나, 그 결과 사람의 체온보다 높은 LCST를 갖는 이유로 pH 민감형 약물전달 시스템으로 연구 보고하였다.^{10,11} 이와 같이 다양한 온도 자극성 하이드로젤이 합성되었고, 온도 변화를 이용한 약물 방출을 조절할 수 있는 다양한 하이드로젤에 관해 연구가 수행되고 있다.

2.2 pH자극 감응형 하이드로젤

산성 또는 염기적 대응 그룹을 갖는 고분자는 pH 변화에 의해 프로톤의 이동을 통해 하이드로젤을 형성할 수 있다. **식 2**에서 나타난 바와 같이 폴리아크릴산은 높은 pH에서 이온화되는 반면, 폴리(*N,N'*-디에틸아미노에틸 메타아크릴레이트) (PDEAEM)는 낮은 pH에서 이온화된다. 이온화 그룹의 이온화는 정전기적 반발을 유도하여 하이드로젤을 팽윤시킨다. 팽윤은 pH, 이온강도, 및 대응이온의 형태 등에 의하여 조절 가능하고, 또한 다양한 형태 즉, 폴리메타아크릴레이트 (PMMA), PHEMA, 말레인산, 폴리에틸렌글리콜 (PEG) 등과의 공중합에 의해 조절가능하다.¹²

pH 3이하인 위와 중성인 장과 같이 서로 다른



식 2. pH 변화에 따른 이온화.

pH를 나타내는 곳에 pH자극형 하이드로젤이 이용 가능하다. 예를 들면 PMMA와 PDMAEM로 구성된 하이드로젤에 카페인을 포접시킨 경우 이 시스템은 중성에서는 전혀 변화가 발생하지 않는 반면, pH 3-5에서는 PDMAEM의 이온화에 기인한 0차 방출 거동을 보인다.¹³ 또한 키토산과 PEO의 가교된 고분자는 장과 같은 산성 조건에서 팽윤하게 된다. 이와 같은 특성을 이용하여 즉 장 등의 헬리코박터의 치료 목적으로 아목시실린과 매크로니다졸 등과 같은 항생제의 pH자극형 서방성 약물 전달용 하이드로젤도 연구 보고되었다.¹⁴

한편 폴리아크릴산 (PAA) 또는 폴리메타아크릴산 (PMA) 등으로 제조된 하이드로젤은 중성 조건에서 약물을 방출할 수 있다. PAA와 PEO가 실린콘 매트릭스내에서 하이드로젤을 형성할 경우 pH 6.8에서 그 구조는 이온화되고 높은 팽윤에 의해 약물의 빠른 방출을 보인다. 또한 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트 (PVD)로 만들어진 하이드로젤의 경우도 pH 7.4에서 모델 약물인 클로로페닐아민 말레이트의 빠른 방출을 보였다.¹⁵

이상과 같이 pH자극형 하이드로젤은 서방형 약물 전달 시스템 이외에 바이오 센서 및 투과 스위치 등과 같은 여러 분야에 많은 응용이 기대된다.

2.3 전기 자극 감응형 하이드로젤

전류는 하이드로젤의 대응을 유발할 수 있는 외부 자극으로 사용될 수 있다. 전류에 민감한 하이드로젤은 고전해질로 구성되어 있다. 전기 자극형 하이드로젤은 전기장에 의해 팽윤과 수축할 수 있다. 때때로 하이드로젤은 한쪽에서는 팽윤과 다른 한쪽에서는 수축을 보이며 결과적으로 벤딩 하이드로젤을 만든다. 팽윤, 수축 그리고 벤딩의 다양한 하이드로젤의 형태 변화는 많은 조건에 의존한다.¹⁶ 하이드로젤의 표면이 전극과 접촉되어 있다면, 하이

드로젤에 전기의 도입 결과는 전극과의 접촉이 없는 물에서의 하이드로젤과는 다르다. 예를 들면, 부분적으로 가수 분해되어져 있는 폴리아크릴아마이드 (PAAm) 하이드로젤을 음극과 양극의 전극과 접촉시키면 젤 내의 전위차에서의 극소적 변화에 의해 팽창이 변화된다. 또한 전기 자극성 하이드로젤은 전해질의 농도에 의존한다. 예를 들면 낮은 전해질 농도의 용액에서 PAA 하이드로젤에 전기 자극을 가하는 경우 양이온이 하이드로젤로부터 양극으로 이동됨으로 인해 하이드로젤의 수축이 발생하며, 반면 고전해질 용액의 경우 양극으로 이동보다 하이드로젤로 많은 양이온이 이동하게 되고, 그러므로 인해 음극에서 이 하이드로젤의 팽윤이 발생되고 결과적으로 벤딩된 하이드로젤이 형성된다. 한편 양이온 계면 활성제의 첨가는 양극에서 팽윤된 하이드로젤을 만든다. 이와 같이 전기 자극형 하이드로젤은 여러 가지 다른 자극 조건에 기인하여 여러 가지 팽윤과 수축 거동을 보인다. 하이드로젤로서 poly(2-acryl amido-2-methylpropane sulfonic acid-co-n-butylmethacrylate)은 에드로포니옴클로라이드와 하이드로코티손의 방출, PMA 하이드로젤은 필로카핀과 라피노소의 방출, 폴리디메틸아미노 아크릴아마이드 (PDAPA)와 폴리에틸옥사졸린 (PEOx)-PMA는 인슐린의 방출, 소디움 알지네이트와 PAA는 하이드로코티손의 방출 등에 관한 연구로서 전기 자극을 이용하여 상당히 좋은 방출 거동을 갖는 하이드로젤로서 성공가능성을 보였다.¹⁷⁻¹⁹

2.4 빛 자극 감응형 하이드로젤

온도 자극성 하이드로젤은 열의 확산, pH 자극성 하이드로젤은 수소이온 확산이라는 제약을 갖는 반면, 빛 자극형 하이드로젤은 짧은 순간에 정확한 속도로 정확한 양을 전달할 수 있다는 장점을 갖고 있기에 많은 생체 공학 부분에서 큰 잠재력을 갖고 있다. 빛 자극 감응형 하이드로젤은 크게 가시광선 및 UV 자극형으로 구별된다. Leuco 유도체의 도입은 UV 자극형 하이드로젤에, trisodium salt of copper chlorophyllin은 가시광선 자극형 하이드로젤의 제조에 각각 사용되어지고 있다.^{20,21} PNIAAm에 발색단을 첨가하여 제조한 하이드로젤의 경우 빛이 발색단에 가해지면 열이 발생하고 그러면 하이드로젤은 팽윤하게 된다. 발색단을 첨가하지 않은 PNIAAm의 경우도 특수한 IR-CO₂ 레이저 등의 조사에 의해 젤 벤딩의 부피 변화 현상을 나타낸

다.²² 가교된 하이드로산 하이드로젤이 메틸렌 블루의 존재하 광 분해를 하는 현상을 이용 순간적 약물 전달 시스템에 또한 응용하고 있다. 이와 같이 빛 자극 감응형 하이드로젤은 인공 근육, 메모리 분야 장치 등에 폭넓게 응용 가능하다.

2.5 글루코스 자극 감응형 하이드로젤

인슐린과 같이 정확한 시간에 정확한 양의 조절이 요구되는 전달 시스템의 개발은 상당히 어렵기 때문에 많은 연구 개발의 초점이 되고 있다. 인슐린의 경우 글루코스 분별 능력 그리고 자동적 차단 메카니즘이 요구된다. 글루코스 산화효소는 글루코스 선별에 있어서 가장 효율적인 것으로 알려져 있으며, 글루코스를 글루콜릭산으로 산화시키며 그로 인해 pH를 변화시킨다. PDEAEM과 같은 양이온성 하이드로젤로 만든 멤브레인의 경우 낮은 pH에서 멤브레인은 팽윤하고 그에 기인해 인슐린 약물의 방출을 유도한다. 한편 음이온성 하이드로젤로 구성된 멤브레인은 pH 7에서 고분자쇄의 정전기적 반발에 기인하여 팽창한다. 글루코스 산화효소가 글루코스를 글루콜릭산으로 산화시키면 고분자의 붕괴로 인한 고분자 기공의 확대에 기인하여 인슐린의 확산을 증가시킨다.²³

몇몇 성공적인 글루코스 자극 인슐린 전달의 연구 결과에도 불구하고 많은 연구 개발이 임상학적인 보완으로 요구된다. 그 이유는 하이드로젤이 글루코스 농도 변화에 대해 느리게 자극함과 동시에 원래의 형태로의 변환 속도 역시 느리다는 점과 단지 생체 적합성 하이드로젤만이 사용 가능하다는 점 때문이다. 그러므로 이를 극복하기 위한 많은 연구가 진행되고 있다.

2.6 압력 자극 감응형 하이드로젤

열 역학적 관점에서 하이드로젤의 부피 변화는 압력의 변화를 유도한다. 온도 변화에 의해 부피 변화를 보이는 PNIPAAm 하이드로젤의 경우 LCST 근처의 온도에서 그 팽윤정도가 정수압하에서 증가한다. 같은 원리에 의해 폴리(N-n-프로필아크릴아마이드) (PNPA)와 폴리(N,N'-디에틸아크릴아마이드) 등도 LCST 근처의 온도에서 압력변화에 민감한 특성을 보여주고 있다.^{24,25}

2.7 이온 인식 하이드로젤

아직 명확한 메카니즘은 규명되지 않았으나 PNIPAAm 하이드로젤의 경우 수용액상에서 소금의 농도에 의해 부피 변화를 보인다. 연구된 바에 의하면 염소 이온이 상변화에 중요한 역할을 하며 염소이온

농도의 증가는 LCST의 감소를 나타낸다.²⁶ 비록 넓은 히스테리시스를 보이기는 하나 sodium iodide는 poly(diallyldimethylammonium chloride)의 하이드로젤의 상변화를 유도한다. 이와 같은 하이드로젤의 특이한 현상은 기타 다른 이온에서는 아무런 변화도 보이지 않는 연구 결과를 토대로 해석하여 볼 때 아마도 이는 ionomer 효과에 기인한 듯하다.²⁷

2.8 항원 인식 하이드로젤

항원 또는 항체 등과 같은 단백질에 자극하거나 인식할 수 있는 재료 또는 디바이스의 개발은 생의학 분야에서 상당히 중요하다. 이런 관점에서 항원과 항체를 갖는 semi-interpenetrating network 하이드로젤은 **그림 2**와 같이 합성되며, 이 하이드로젤은 항원과 항체의 상호 작용에 의해 가교되고, 인체내의 항원과 3차원 네트워크의 항원의 경쟁 반응을 통해 하이드로젤의 가교도를 낮추므로 팽윤이 발생한다.²⁸

2.9 트롬빈 (Thrombin) 유발 감염 자극 하이드로젤

*Pseudomonas aeruginosa*에 의해 감염된 쥐의 낭상포 부위가 높은 트롬빈 유사 효소를 분비하는 것을 이용한 방법으로 예를 들면 겐타마이신이 고분자에 도입된 PVA 하이드로젤과 같은 프로 드러그는 인체내 효소의 분해에 의해 항생제로서 겐타마이신을 감염된 곳에 투입하는 방법에 사용되어질 수 있다. 이 방법은 상처부위의 드레싱, 감염이 쉬운 카테터, 인공기관 등과 같은 곳에 폭넓은 응용 가능성을 갖고 있다.²⁹

2.10 복합화한 자극 감응형 하이드로젤

위에서 다양한 자극에 대응할 수 있는 하이드로젤이 소개되었다. 최근에는 이러한 다양한 자극원을

혼합한 하이드로젤에 관해서도 많은 연구가 진행되고 있다. 예를 들면 온도와 pH 자극성기를 동시에 갖는 하이드로젤,³⁰ 전기 자극성 하이드로젤이 pH 자극에 의해서도 변화되는 것에 착안하여 제조된 하이드로젤 등 다양한 연구가 현재 진행중이다. 또한 이러한 하이드로젤의 특징을 이용 인체내의 화학적 에너지를 이용해 기계적 에너지를 창출하는 근육 운동시스템 즉 인공 근육 등에 관한 연구도 수행중에 있으며,^{31,32} 합성 단백질 [폴리하이드로실-글루타메이트, 폴리오니틴, 폴리아스파릭산, 폴리타이신 및 폴리 글루타믹산]을 이용한 하이드로젤의 합성 또한 진행 중에 있다.³³

3. 결론

현재 다양한 자극원을 이용한 하이드로젤에 대해 개발 연구되고 있다. 병리적 부위는 온도, pH 등이 일반적 조직과는 다르다는 것을 이용 특정 부위에 자극 반응 인식할 수 있는 표적 지향성 하이드로젤에 의한 서방형 약물 방출, 글루코스, 항원, 또는 특정 이온에 감응 가능한 하이드로젤을 이용한 바이오 센서 또는 약물전달 시스템으로의 활용, 또한 하이드로젤은 조직 공학의 세포 전달체, 또는 줄기 세포와 전환성장인자 (transforming growth factor- β , TGF- β), 섬유아세포성장인자 (fibroblast growth factor, FGF), 혈관내피세포 성장인자 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 및 신경성장인자 (nerve growth factor, NGF) 등의 사이토 카인류의 단백질 약물 전달 시스템의 연구 등 폭넓은 분야에 응용 가능하다.

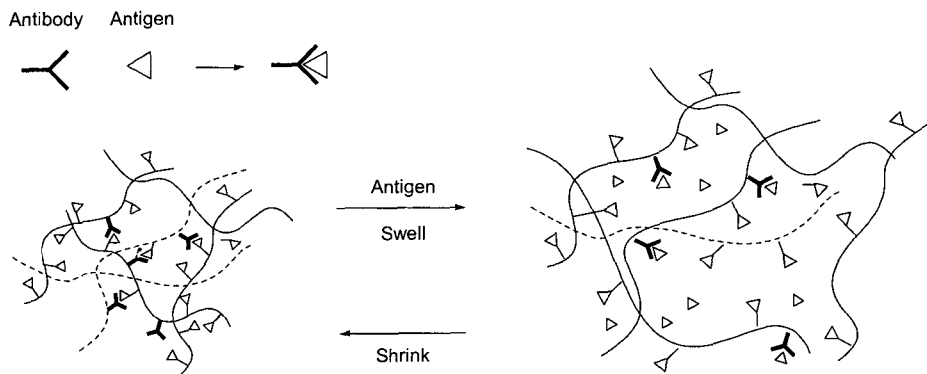


그림 2. 항원 및 항체를 갖는 하이드로젤이 인체내의 항체에 의해 팽윤되는 모식도.

자극 감응형 생체재료의 연구분야는 세계 각국의 최고 연구 기관에서 현재 주도 진행 중에 있으며, 하이드로젤의 사용 및 연관 분야의 시장 규모는 현재 약 10억불에 이르며, 2012년에는 약 200억불의 규모로 성장할 것으로 예상된다. 그러므로 자극 감응형 하이드로젤의 이해와 또한 이를 바탕으로 한 다양한 핵심 기술의 연구 개발은 질환치료, 생명연장 및 생명 현상 규명에의 응용 뿐만 아니라, 조직 공학, 생명공학, 생물학, 유전학, 의학 및 약학 등과 같은 종합적 학문의 발전에 크게 기여할 것으로 사료된다.

감사의 글 : 본 총설은 산업자원부 차세대 연구에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. K. Park and H. Park, *Smart Hydrogels*, in "Concise Polymeric Materials Encyclopedia", J. C. Salamone, Ed., CRC Press, Boca Raton, 1999.
2. O. Wichterle and D. Lim, *Nature*, **185**, 117 (1960).
3. F. Lim and A. M. Sun, *Science*, **210**, 908 (1980).
4. B. Reynolds and S. Weiss, *Science*, **255**, 1707 (1992).
5. M. J. Lysaght and J. A. O'Loughlin, *A. S. A. I. O. J.*, **46**, 515 (2000).
6. G. Khang and H. B. Lee, *Cell-Synthetic Surface Interaction*, in "Methods of Tissue Engineering", A. Atala, and R. Lanza, Eds., Chap 20, Academic Press, New York, 2001.
7. L. E. Bromberg and E. S. Ron, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **31**, 197 (1998).
8. B. Jeong, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *Nature*, **388**, 860 (1997).
9. S. H. Gehrke, *Adv. Polym. Sci.*, **110**, 81 (1992).
10. M. E. Schiller, X. Yu, E. C. Lupton, Jr., E. J. Roos, H. A. Holman, and E. S. Ron, *Proceedings of the International Symposium on the Controlled Release of Bioactive Materials*, Controlled Release Society, **22**, 30 (1995).
11. J. R. Crison, P. R. Siersma, M. D. Taylor, M. E. Schiller, E. S. Ron, and G. L. Amidon, *Proceedings of the International Symposium on the Controlled Release of Bioactive Materials*, Controlled Release Society, **22**, 354 (1995).
12. B. A. Firestone and R. A. Siegel, *J. Appl. Polym. Sci.*, **43**, 901 (1991).
13. R. A. Siegel, M. Falamarzian, B. A. Firestone, and B. C. Moxley, *J. Control. Release*, **8**, 179 (1988).
14. V. R. Patel and M. M. Amiji, *Pharm. Res.*, **13**, 588 (1996).
15. K. Aikawa, K. Matsumoto, H. Uda, S. Tanaka, and S. Tsuchiya, *Int. J. Pharm.*, **167**, 97 (1998).
16. T. Shiga, Y. Hirose, A. Okada, and T. Kurauchi, *J. Appl. Polym. Sci.*, **46**, 635 (1992).
17. K. Sawahata, M. Hara, H. Yasunaga, and Y. Osada, *J. Control. Release*, **14**, 253 (1990).
18. S. H. Yuk, S. H. Cho, and H. B. Lee, *Pharm. Res.*, **9**, 955 (1992).
19. I. C. Kwon, Y. H. Bae, and S. W. Kim, *Nature*, **354**, 291 (1991).
20. A. Mamada, T. Tanaka, D. Kungwachakun, and M. Irie, *Macromolecules*, **23**, 1517 (1990).
21. A. Suzuki and T. Tanaka, *Nature*, **346**, 345 (1990).
22. X. Ahang, Y. Li, Z. Hu, and C. L. Littler, *J. Chem. Phys.*, **102**, 551 (1995).
23. Y. Ito, M. Casolaro, K. Kono, and I. Yukio, *J. Control. Release*, **10**, 195 (1998).
24. K. K. Lee, E. L. Cussler, M. Marchetti, and M. A. Mchugh, *Chem. Eng. Sci.*, **45**, 766 (1990).
25. X. Ahong, Y. X. Wang, and S. C. Wang, *Chem. Eng. Sci.*, **51**, 3235 (1996).
26. T. G. Park and A. S. Hoffman, *Macromolecules*, **26**, 5045 (1993).
27. S. G. Starodoubtsev, A. R. Khokhlov, E. L. Sokolov, and B. Chu, *Macromolecules*, **28**, 3930 (1995).
28. T. Miyata, N. Asami, and T. Urugami, *Nature*, **399**, 766 (1999).
29. Y. Suzuki, M. Tanihara, Y. Nishimura, K. Suzuki, Y. Kakimaru, and Y. Shimizu, *J. Biomed. Mater. Res.*, **42**, 112 (1998).
30. C. S. Brazel and N. A. Peppas, *J. Control. Release*, **39**, 57 (1996).
31. K. Kajiwara and S. B. Ross-Murphy, *Nature*, **355**, 208 (1992).
32. Y. Osada, H. Okuzaki, and H. Hori, *Nature*, **355**, 242 (1992).
33. P. Markland, Y. Zhang, G. L. Amidon, and V. C. Yang, *J. Biomed. Mater. Res.*, **47**, 595 (1999).