

## Polyacryloylcephalexine과 Polymethacryloylcephalexine의 합성 및 그 항균작용

俞義卿\* · 權圭赫<sup>†</sup> · 車月石 · 羅在雲  
世宗大學校 自然科學大學 化學科  
<sup>†</sup>朝鮮大學校 工科學大學 化學工學科  
(1993. 2. 5 접수)

## Synthesis and Antimicrobial Activity of Polyacryloylcephalexine and Polymethacryloylcephalexine

Euy Kyung Yu\*, Kyu Hyuk Kwun<sup>†</sup>, Wol Suk Cha, and Jae-Woon Na

Department of Chemistry, Sejong University, Seoul 133-150, Korea

<sup>†</sup>Department of Chemical Engineering, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

(Received February 5, 1993)

**요 약** 방출조절성 약제를 개발하기 위한 방법으로 polyacrylic acid와 polymethacrylic acid에 thionylchloride로 chlorination하여 cephalaxine을 반응시켜 polyacryloylcephalexine과 polymethacryloylcephalexine을 합성하였다. Polyacryloylcephalexine 중합체약에 대한 최소 발육 저지 농도로서 항균력은 *Micrococcus luteus* ATCC 9341과 *Escherichia coli* ESS이 우수하고, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Mycobacterium phlei* IFO 3158, *Klebsiella pneumoniae* KCTC 1560, *Escherichia coli* KCTC 1039, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925 균주들에 대해서도 항균성이 대체적으로 우수하였다. Polymethacryloylcephalexine 중합체약에 대한 최소 발육 저지 농도는 *Micrococcus luteus* ATCC 9341과 *Klebsiella pneumoniae* KCTC 1560이 우수하고, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Mycobacterium phlei* IFO 3158, *Escherichia coli* KCTC 1039, *Escherichia coli* ESS, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925 균주들에 대해서는 항균력이 양호하였다.

**ABSTRACT.** Polyacryloylcephalexine and polymethacryloylcephalexine were prepared by the reaction of polyacryloylchloride or polymethacryloyl chloride with cephalaxine. The antimicrobial activities of these polymeric drugs were investigated by the common twofold dilution technique and the minimum inhibitory concentration (MIC) of polymeric drugs was also examined. Polyacryloylcephalexine revealed an excellent antibacterial activity against *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Escherichia coli* ESS, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Mycobacterium phlei* IFO 3158, *Klebsiella pneumoniae* KCTC 1560, *Escherichia coli* KCTC 1039, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925. Polymethacryloylcephalexine revealed an excellent antibacterial activity against *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Klebsiella pneumoniae* KCTC 1560, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Mycobacterium phlei* IFO 3158, *Escherichia coli* KCTC 1039, *Escherichia coli* ESS, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925.

### 서 론

1929년 A. Fleming<sup>1,2</sup>에 의해 Penicillinotatum이라는 곰팡이에서 Penicillin이 발견되었으며 1940년 H. W. Florey와 E. B. Chain<sup>3</sup>에 의해 분리 정제되

었다. 그 후 구조결정이 확인되고 위치에 몇 가지 관능기들을 치환 변화시켜  $\beta$ -lactam 항생제들을 창출하는데 성공하였다<sup>4-6</sup>. 그러나 이들 천연  $\beta$ -lactam 항생제는 항균력이 약하고 부작용이 크고 산에 불

안정하다는 문제점이 있으며, 1960년대에 6-amino-penicillanic acid, 6-APA의 아미노기에 다른 아실기를 도입 semi-synthetic penicillin → cephalosporine 등 새로운  $\beta$ -lactam 항균제들이 합성되었다<sup>7-10</sup>.

그리고 최근 항균력이 좋은 quinoline계 항균제들이 개발되어 특정 균종에 효과가 좋은 것으로 알려지고 있으나 그 부작용이 적지 않은 것으로 지적되고 있다<sup>11,12</sup>. 이러한 의약품들은 체내에서 용해, 흡수, 전달되는 과정에서 허용농도 이상 공급됨으로써 발생하는 부작용은 독성작용까지 유발하게 되며, 원하는 장소에 전달되지 못하고 신체 전 부위에 전달되기 때문에 과량의 의약품 투여가 불가피하며, 이로 인한 손실 및 부작용이 크다<sup>13-15</sup>. 특히 항생제나 항암제는 암세포와 정상세포의 선택성이 적으므로 기존의 투여 방법을 개선하지 않으면 정상세포의 파괴를 가져올 뿐이다.

보통 약이란 저분자 화합물로 되어 있으며 분자량은 500 이하인 것이 대부분이고 큰 것은 1,500 정도인 것도 있다. 고분자에 저분자인 의약을 결합하여 만든 고분자 의약은 약효와 지속성의 향상이나 안정화, 지연성, 의약의 서방성 등을 목표로 한다<sup>14</sup>. 이와 같은 효과를 가져오기 위해서는 고분자가 무독성이고 발암성이 없어야 하는 것은 물론이며 염증이나 알레르기성이 없어야 하는 것이 첫째 조건이다. 저분자인 의약품의 경우에는 분자의 구조나 conformation이 변화할 때 약리활성이 증가하거나 반대로 감소하는 현상을 종종 볼 수 있다. 고분자 의약에서도 예외는 아니어서 이러한 현상이 일어난다<sup>16-17</sup>.

간단한 비닐 중합체의 약효에 관한 연구의 예로 Hodnett<sup>18</sup>은 acrylic acid과 isobutyl vinyl ether의 혼성 중합체가 항종양성을 갖고 있음을 밝혔으며, Wang과 Sheetz<sup>19</sup>은 poly(methacryloyloxyphenoxarsine)을 합성하였는데, 곰팡이, 박테리아 등에 대한 살균력을 보여주었음은 물론이고, 제조제로서도 유용한 중합체임이 밝혀졌다. Cornell과 Donaruma<sup>20,21</sup>는 tropone이 박테리아, 곰팡이 바이러스에 대해서 항균력을 갖고 있는 것을 착안하여 poly(2-methacryloyltropone)을 합성하여 박테리아에 대해서 항균력을 시험해 보았으나 단위체 약보다 항균력은 떨어짐을 알았다. Smith와 Marshall<sup>22</sup>은  $\beta$ -lactam계

항생물질만을 사용하여 중합체를 합성하였는데, 이들은 박테리아에 대한 항균력 실험에서 모두 항균력을 보여주지 못하였다. 한편 Ascoli<sup>23</sup> 등은 nitro-furan 중합체의 본보기인 5-nitro-2-furaldehyde polyacryloylhydrazine을 합성하여 전통의 nitro-furan 제제인 1-(5-nitro-2-furfurildineamino)hydantoin의 항균력과 지속성을 비교하였는데 항균력은 거의 비슷하였고, 쥐의 비노기 실험결과 지속성이 3배 이상이라고 보고하였는데, 이 실험이 중합체약의 지속성을 보여주는 한 예이다.

본 실험에서는 방출조절성 약제의 개발을 위한 전단계로, 전보<sup>24</sup>에서 합성한 polyacryloylcephradine과 polymethacryloylcephradine의 항균작용에 대하여 검토한 결과를 토대로, polyacrylic acid와 polymethacrylic acid를 thionyl chloride로 chlorination하고 여기에 cephalaxine을 반응시켜, 중합체약인 polyacryloylcephalexine과 polymethacryloylcephalexine을 합성하였다.

그리고 이 중합체약에 그람 양성균 5종(*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Mycobacterium phlei* IFO 3158, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Pseudomonas aeroginsa* IFO 13130)와 그람 음성균 4종(*Escherichia coli* KCTC 1039, *Escherichia coli* ESS, *Klebsiella pneumoniae* KCTC 1560, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925) 그리고 진균 1종(*Candida albicans* ATCC 10231)에 대하여 항균력을 검토하였다.

## 실 험

시약 및 기기. 실험에 사용된 시약 중 polyacrylic acid( $M_w$ : 8,000)와 polymethacrylic acid( $M_w$ : 8,300)은 Polysciences, Warrington, PA.의 시약 1급을 thionyl chloride은 Aldrich Chemical Co.의 특급시약을 그대로 사용했으며, cephalaxine은 Sigma Chem. Co. 제품을 사용했다. 그리고 triethylamine, methylene chloride 등의 유기용매는 Tokyo Kasei Chem. Co. 혹은 Aldrich Chem. Co. 제품을 일반 정제법<sup>25</sup>에 의해 재증류하여 사용하였다. 화합물을 확인하는데 사용된 기기는 FT-IR spectrophotometer(Bruker IFS 66), <sup>1</sup>H-NMR spectrometer(Bruker Sy. 80

MHz) 및 DSC(Metter TA-3000)를 사용하였다.

**Polyacryloylcephalexine 중합체약 합성.** Polyacrylic acid 2.51 g(0.035 mol)을 thionyl chloride 12.77 ml와 96°C에서 3시간 동안 reflux 반응시킨 후, 남은 여분의 thionyl chloride(SOCl<sub>2</sub>)를 실온에서 감압증류하여 완전히 제거시키고 남은 polyacryloylchloride를 methylene chloride 10 ml에 용해시켰다.

Cephalexine 12.16 g(0.035 mol)을 methylene chloride 30 ml에 분산시키고 온도를 4°C로 유지하면서 triethylamine 4.88 ml를 가하여 1시간 동안 교반 용해시켰다. Cephalexine 용액에 polyacryloylchloride의 용액을 syringe를 사용하여 20분간 서서히 적하시켰다. 적하가 끝난 후 -5°C에서 6시간 동안 반응시켰다.

반응 완료 후 전체 혼합물의 부피가 1/3 정도 되게 감압 농축시키고 2N-HCl을 사용하여 pH 5.5~6.0이 되게 한 다음 결정을 석출시켜 여취하여 증류수로 충분히 씻어 실온에서 하룻밤 동안 데시케이터에 방치하였다. 이 생성물을 아세톤으로 재결정하여 50°C에서 진공오븐과 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>를 사용하여 48시간 동안 감압 건조시켜 흰색 고체인 polyacryloylcephalexine 7.48 g(수득률 61.85%)을 얻었으며, 녹는점은 251°(dec)였다. Polyacryloylcephalexine 중합체약의 구조 확인은 다음과 같다.

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3480(-OH), 3205(NH), 3010(aromatic CH), 2976(aliphatic CH), 1755(β-lactam C=O), 1700(COOH), 1650(CONH), 1540(N-H bend-

ing), 1437( $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C-O).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.25(d, 1H, CONH), 8.75~8.42(m, 1H, α-CHNH<sup>+</sup>), 7.45(m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.68~5.48(s, 1H, α-CHNH<sup>+</sup>, and 1H, 7-H), 5.01(d, 1H, 6-H), 3.52(q, 2H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.20~1.98(s, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH, and 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 1.38~1.17(brs, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH).

**Polymethacryloylcephalexine 중합체약 합성.** Polymethacrylic acid 1.98 g(0.023 mol)을 thionyl chloride 8.40 ml와 100°C에서 4시간 동안 reflux 반응시킨 다음 여분의 thionyl chloride를 뽑아내고 남은 polymethacryloylchloride를 methylene chloride 15 ml에 용해시켰다.

Cephalexine 7.99 g(0.023 mol)을 methylene chlo-

ride 40 ml에 분산시키고 온도를 4°C로 유지하면서 triethylamine 3.21 ml를 가하여 1시간 동안 교반 용해시켰다. Cephalexine 용액에 polymethacryloylchloride의 용액을 syringe를 사용하여 20분간에 걸쳐 서서히 적하시켰다. 적하가 끝난 후 -5°C에서 8시간 동안 반응시켰다.

반응 완료 후 전체 혼합물의 부피가 1/3 정도 되게 감압 농축시키고 2N-HCl을 사용하여 pH 5.5~6.0이 되게 한 다음 결정을 석출시켜 여취하여 증류수로 충분히 씻어 실온에서 하룻밤 동안 데시케이터에 방치하였다. 이 생성물을 아세톤으로 재결정하여 60°C에서 진공 오븐과 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>를 사용하여 48시간 동안 감압 건조시켜 흰색 고체인 polymethacryloylcephalexine 4.71 g(수득률 58.92%)을 얻었으며, 녹는점은 238°(dec)였다. Polymethacryloylcephalexine 중합체약의 구조 확인은 다음과 같다.

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3500(-OH), 3300(NH), 3100(aromatic CH), 2995(aliphatic OH), 1760(β-lactam C=O), 1700(COOH), 1650(CONH), 1550(N-H bend-  
ing), 1430( $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C-O).

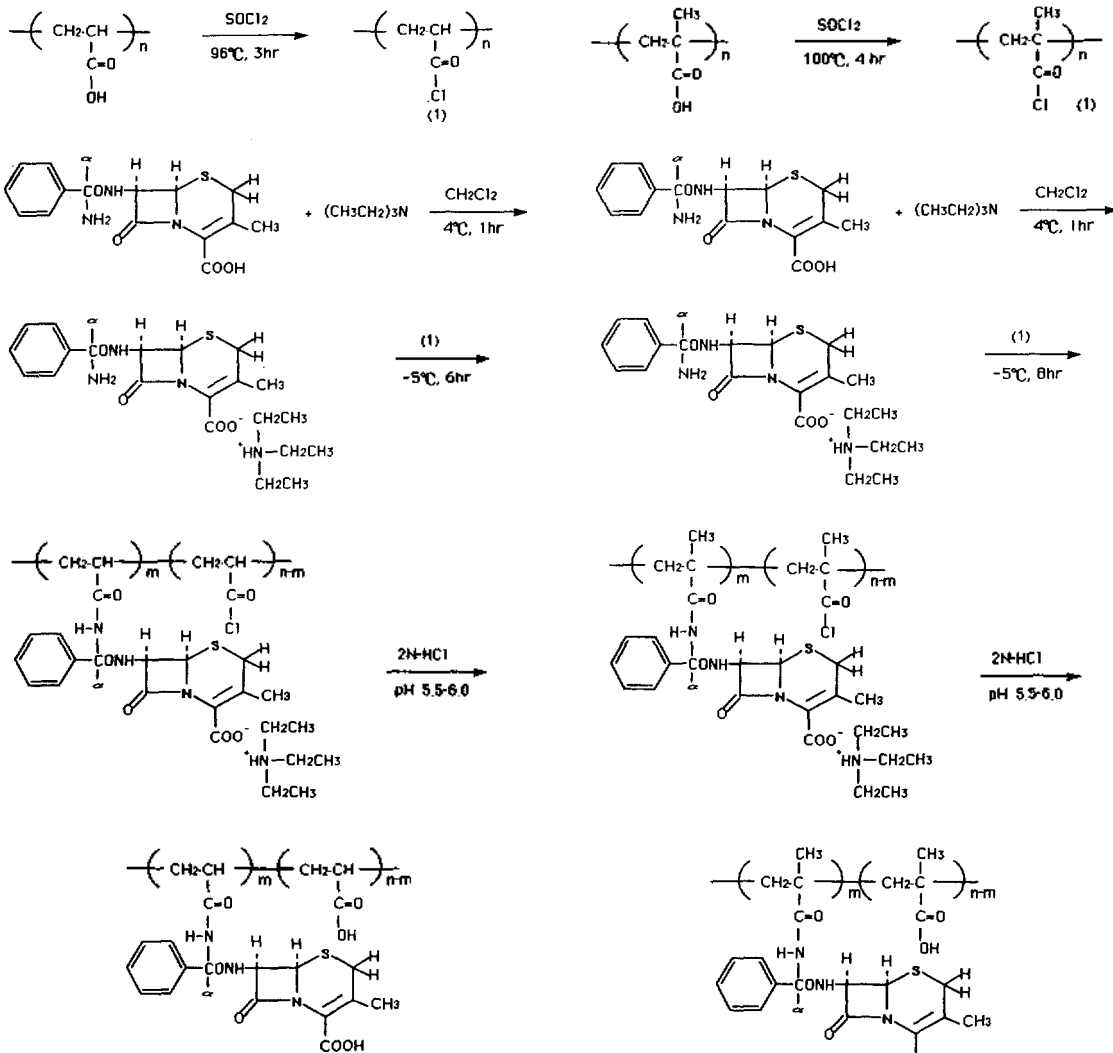
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.23(d, 1H, CONH), 8.31~8.21(m, 1H, α-CHNH<sup>+</sup>), 7.47(m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.30~5.85(s, 2H, -CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, and α-CHNH<sup>+</sup>), 5.45(s, 1H, 7-H), 5.03(d, 1H, 6-H), 3.61(q, 2H, α-CH<sub>2</sub>), 2.20(s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 1.98(brs, 3H, -CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).

**항균성 실험.** 항균성 실험은 전보<sup>26</sup>와 동일한 방법으로 하였으며 *Escherichia coli* ESS(hypersensitive strains for cephamycin) 균주는 미국 MIT(Department of applied biological sciences)의 Dr. A. Demain으로부터 분양받아 사용했고, 2배법으로 culture medium(배양)은 Brain heart infusion agar(Difco. Co)를 사용하였다.

#### 결과 및 고찰

**합 성.** 합성경로는 Scheme 1과 2에 나타내었다.

Polyacrylic acid 및 polymethacrylic acid를 thionyl chloride와 반응시켜 polyacryloylchloride와 polymethacryloylchloride를 합성하였고, 이 합성반응은 수분에 매우 민감하므로 장치내에서 수분에 매우 주의하였다.



Scheme 1. Synthetic route of polyacryloylcephalexine.

그리고 cephalaxine은  $\alpha$  탄소 위치에 아미노기와 3 위치에 methyl기가 있고, 4 위치에 카르복실기를 갖고 있기 때문에 원하는 반응에 방해가 될 수 있어, 작용기를 보호해야 했다. 그러므로 본 연구에서는 cephalaxine의 아미노기와 polyacryloylchloride과 polymethacryloylchloride을 반응시켜 생성물을 얻는 것이 목적이었으므로, cephalaxine의 카르복실기를 triethylamine과 먼저 반응시켜 염을 만든 후, 원하는 중합체인 polyacryloylcephalexine과 polymethacryloylcephalexine을 얻었다. 최종 생성물은 pH 5.5~6.0 사이에서 안정하기 때문에 이 범위를

Scheme 2. Synthetic route of polymethacryloylcephalexine.

벗어나지 않도록 반응시켰다.

Polyacryloylcephalexine 중합체약에 대한 IR 스펙트럼을 보면  $\beta$ -lactam 고리의 카르보닐기는  $\beta$ -lactam 구조의 독특한 특징이다. 여기서 카르보닐기의 흡수띠는 보통 ester나 amide 결합보다 높은 영역인  $1755\text{ cm}^{-1}$ 에서 신축진동에 의한 흡수띠가 관찰되었고,  $-\text{COOH}$ 와  $-\text{CONH}$ 는  $1700\sim 1650\text{ cm}^{-1}$  영역에서 신축진동에 의한 흡수띠를 볼 수 있었다. 그리고  $\text{C}=\text{O}$  결합자를 가지는 카르보닐기의 신축진동에 의한 특성 흡수띠는  $1770\sim 1730\text{ cm}^{-1}$  부근에서 확

인할 수 있었다.

Polymethacryloylcephalexine 중합체약에 대한 IR 스펙트럼은  $\beta$ -lactam 고리의 카르보닐기의 신축진동에 의한 흡수띠가  $1760\text{ cm}^{-1}$ 에서 나타났고,  $\text{-CO OH}$ 와  $\text{-CONH}$ 는  $1700\sim 1650\text{ cm}^{-1}$  영역에서 신축진동에 의한 흡수띠를 볼 수 있었다. 그리고  $\text{C=O}$  결합자를 가지는 카르보닐기의 신축진동에 의한 특성 흡수띠는  $1770\sim 1730\text{ cm}^{-1}$  부근에서 확인할 수 있었다.

$^1\text{H-NMR}$  스펙트럼에서  $\beta$ -lactam계 항생제들은 유허과 질소가 결합된 C-6(cephem) 위치의 수소는 C-7(cephem) 위치의 수소들과  $\text{-NH}$ 와 함께 구조의 독특한 특징을 나타내고 있다. 중합체약들에 대한 C-6 위치의 수소는 5.01과 5.03 ppm에서 관찰되었고, C-7 위치의 수소들은 5.48과 5.45 ppm에서 관찰되었다. 그리고 cephradine의  $\alpha$  탄소위치에 있는  $\text{-NH}_2$  및  $\text{-NH}$ 가 각각 8.75~8.42 ppm과 8.31~8.21 ppm 부근에서 proton 1개의 특성 peak가 형성된 것으로 보아 중합체약이 합성되었음을 확인할 수 있었다.

**항균성.** 중합체약들의 항균력을 검토하기 위하여 그람양성균 5종, 그람음성균 4종 및 진균 1종에 대한 minimum inhibitory concentration(MIC) 실험결과를 Table 1에 나타내었다.

Table 1에서 본 바와 같이 합성한 중합체약을 대조물질로 사용한 cephalosporin계 화합물인 cephradine과 cephalaxine을 비교해 볼 때 일반적으로 약하게 나타났다.

Polyacryloylcephalexine 중합체약에 대한 MIC는 그람음성균인 *Escherichia coli* ESS, *Klebsiella pneumoniae* KETC 1560, *Escherichia coli* KCTC 1039에 대해서 각각 20, 40, 80  $\mu\text{g/ml}$ 로 나타난 것으로 보아 항균력이 대체적으로 양호함을 알 수 있다. 그람양성균인 *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Mycobacterium phlei* IFO 3158, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925에 대해서 각각 10, 40, 40, 40, 80  $\mu\text{g/ml}$ 로 나타난 결과로 항균력에 양호함을 알 수 있다.

Polymethacryloylcephalexine 중합체약에 대한 MIC는 그람음성균인 *Klebsiella pneumoniae* KCTC 1560, *Escherichia coli* ESS, *Escherichia coli* KCTC

Table 1. MICs ( $\mu\text{g/ml}$ ) of synthetic polymeric drugs and commercial antibiotics against representative microorganisms

Test organism	Cephradine	101 <sup>a</sup>	102 <sup>b</sup>
<i>Bacillus subtilis</i>			
ATCC 1633(+) <sup>c</sup>	0.63	40	80
<i>Staphylococcus aureus</i>			
ATCC 25923(+)	2.5	40	80
<i>Mycobacterium phlei</i>			
IFO 3158(+)	40	80	40
<i>Micrococcus luteus</i>			
ATCC 9341(+)	0.16	10	20
<i>Salmonella typhimurium</i>			
KCTC 1925(+)	40	80	80
<i>Escherichia coli</i>			
KCTC 1039(-) <sup>d</sup>	40	80	80
<i>Escherichia coli</i>			
ESS(-)	2.5	20	80
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
KCTC 1560(-)	2.5	40	40
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
IFD 13130(-)	>160	>160	>160
<i>Candida albicans</i>			
ATCC 10231	>160	>160	>160

<sup>a</sup>Polyacryloylcephalexine, <sup>b</sup>Polymethacryloylcephalexine, <sup>c</sup>Grampositive, <sup>d</sup>Gramnegative, MIC(Minimum Inhibitory Concentration);  $\mu\text{g/ml}$ . PA: Polyacrylic acid, PMA: Polymethylmethacrylate.

1039에 대해서 각각 40, 80, 80  $\mu\text{g/ml}$ 로 나타났으며, 그람양성균인 *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Mycobacterium phlei* IFO 3158, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925, *Bacillus subtilis* ATCC 6633에 대해서 각각 20, 80, 80, 80, 80  $\mu\text{g/ml}$ 로 나타남을 알 수 있다. 이러한 결과는 일반적인 cephalosporin계 항생제가 그람양성균에 비해 그람음성균에 대해서 약효가 떨어진 것과 일치함을 알 수 있다. 또한 진균인 *Candida albicans* ATCC 10231에 대해서는 항균력이 나타나지 않음을 알 수 있는데, 이것은 cephalosporin계의 항생제가 진균류에 대해서 항균력이 보이지 않는 것과 같은 현상이다.

그리고 일반적으로 중합체 의약품에서 항균력이 200  $\mu\text{g/ml}$ 까지는 약효가 유효하다는 점을 감안할 때 양호한 결과임을 알 수 있다.

본 실험에 사용된 polyacrylic acid와 polymethacrylic acid의 분자량( $M_w$ : 8,000,  $M_w$ : 8,300)이 전보<sup>24</sup> ( $M_w$ : 20,000)보다 작아 분자량이 적어야 분해가 원만하고 약효가 더 좋은 것으로 생각된다. MIC 실험에서도 본 실험 결과가 전보<sup>24</sup>보다 양호한 것을 알 수 있고, 여러 종류의 항균제를 이용하여 중합체 약을 개발할 필요가 있다고 생각되며, 앞으로 약물 방출실험과 생체실험을 통하여 본 연구에서 합성된 고분자의약품의 성능평가가 행해져야 할 것이다.

#### 인 용 문 헌

1. L. Gug Donaruma and Otto Vogl, "Polymeric Drugs", Acad. Press, New York, pp. 162~163 (1978).
2. A. Fleming, *Brit. J. Exp. Pathol.*, **10**, 226 (1929).
3. H. W. Florey, E. B. Chain, N. G. Heatley, M. A. Jennings, A. G. Sanders, E. P. Abraham, and M. E. Florey, "Antibiotics", Oxford Univ. Press, London and New York, Vol. 2 (1949).
4. E. P. Abraham, Antibiotics containing the  $\beta$ -lactam structure, Part I, ed. by A. L. Demain, and N. A. Solomon, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p. 5 (1983).
5. E. P. Abraham and P. B. Loder, Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology, E. H. Flynn, ed. Academic Press, New York, pp. 1~26 (1972).
6. A. Imada, K. Kitano, K. Kintaka, M. Muroi, and M. Asai, *Nature (London)*, **289**, 590~591 (1981).
7. R. B. Morin, B. G. Jackson, E. H. Flynn, and R. W. Roeske, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3400 (1962).
8. R. R. Chauvette, E. H. Flynn, B. G. Jackson, E. R. Lavagnino, R. B. Morin, R. A. Mueller, R. P. Pioch, R. W. Roeske, C. W. Ryan, J. L. Spencer, and E. Van Heyningen, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3401 (1962).
9. M. Nishida, T. Matsubara, T. Murakawa, Y. Mine, Y. Yokota, S. Kuwahara, and S. Goto, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 236 (1970).
10. S. Tanayama, T. Kondo, and Y. Kania, *J. Antibiot.*, **31**, 703 (1978).
11. J. B. Boerema, H. L. Moesker, A. Notwicz, and H. J. Vand Rhe, *Antimicro Agents Chemother.*, **213**, 140 (1988).
12. J. M. Domagala, C. L. Heifetz, T. F. Mich, and J. B. Nichols, *J. Med. Chem.*, **29**, 445 (1986).
13. R. S. Langer and D. L. Wise, "Medical plications of Controlled Release", CRC Press, Florida, U.S. A., 2, pp. 2~12 (1984).
14. J. G. Lioyd-Jones, "Drug Delivery Systems", Ellis, Great Britain, pp. 7~9 (1987).
15. J. G. Lioyd-Jones, *ibid.*, pp. 11~28.
16. 竹本喜一, 田伏岩夫, "醫藥高分子", pp. 5~8, 講談社, 사이エンテイフイク, Japan (1978).
17. R. G. Buckles, *J. Biomed. Mater. Res.*, **17**, 109 (1983).
18. E. M. Hodnett, "Polymers as Antitumor Agents", *Polymer News*, Vol. 8, pp. 323~328 (1983).
19. U. S. Patent, May 2, 3, 660, 353 (1972).
20. R. J. Cornell and L. G. Donaruma, *J. Med. Chem.*, **8**, 388 (1965).
21. R. J. Cornell and L. G. Donaruma, *J. Polym. Sci.*, **3**, 827 (1965).
22. H. Smith and A. C. Marshall, *Nature*, **232**, 45 (1971).
23. F. Ascoli, G. Casinit, M. Ferappi, and E. Tubaro, *J. Med. Chem.*, **10**, 97 (1967).
24. S. I. Kim, W. S. Cha, J. W. Na, Y. H. Kim, and O. H. Ko, *J. of the Chemical Society*, **36(2)**, 282 (1992).
25. C. A. Claridge, A. Gourevitch, and S. Lein, *Nature*, **187**, 237 (1960).
26. Y. S. Kim, O. H. Ko, and H. R. Kang, *Yakhak Hoeji*, **34(2)**, 120 (1990).