약학회지 제39권 제4호 373~379(1995)
Yakhak Hoeji Vol.39, No.4

디치오카바메이트 키토산을 지지체로 이용한 고분자 약물의 개발: 디치오카바메이트 키토산-Mg(II)-테트라사이클린 복합체의 생성 및 항균성

김윤택 · 유종호* · 정연진 · 이정수 · 김영미#
부산대학교 약학대학, *동화약품 중앙연구소

(Received April 24, 1995)

Development of Polymeric Drugs Utilizing Dithiocarbamate Chitosan: Formation and Antimicrobial Activities of Dithiocarbamate Chitosan-Mg(II)-Tetracycline Complex

Youn Taeg Kim, Jong Ho Yu*, Yun Jin Jung, Jeoung Soo Lee and Young Mi Kim#
College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea
**Central Research Institute of Dong Hwa Pharm. Co., Anyang 430-010, Korea*

Abstract—Coupling of tetracycline (Tc) to dithiocarbamate chitosan(DTCC) via chelate bond was carried out in the presence of Mg (II) ion by one- and two-bath process. In one-bath process, DTCC was treated with Mg(II)-Tc solution. In two-bath process, DTCC was treated with Mg(II) to produce DTCC-Mg(II), which was isolated and treated in turn with Tc solution. The effect of pH and temperature on binding of Tc was investigated varying the pH of the solution from 2.6 to 3.2 at 10 and 30°C. Binding of Tc was not affected greatly by such variations in pH and temperature. Amount of Tc bound to 1 gm of matrix reached to 180 mg. Release of Tc from DTCC-Mg(II)-Tc was investigated by batch and flow method, and the amount of Tc released against time followed by flow method exhibited near linear relationship. DTCC-Mg(II)-Tc showed very prolonged antimicrobial activity compared to that of free Tc when it was tested against *Escherichia coli* TG-1 and *Bacillus subtilis* NA-1.

Keywords □ Dithiocarbamate chitosan-Mg(II)-Tetracycline complex, Antimicrobial activity

최근 고분자지지체와 약물을 결합시킨 제어방출성 또는 수용체 표적성 약물의 개발에 관한 연구가 많이 보고되고 있다.[1-5] 고분자지지체로부터 약물이 방출되는 속도는 고분자지지체와 약물분자의 결합특성에 따라 달라지게 된다. 결합방법에는 공유결합, 배위 혹은 chelate결합($\Delta H = -50$ kcal/mole), 수소결합, 이온결합($\Delta H = -10 \sim -15$ kcal/mole), van der Waals결합($\Delta H = -1$ kcal/mole)을 들 수 있으며, 이들은 각각 결합특성이 다르므로 약물의 방출속도 또한 달라지게 된다. 배위 또는 chelate결합은 금속이온과 약물의 특성에 따라서 결합에너지가 크게 다르므로 방출속도를 조절하기가 쉽고 반응과정이 간편하다는 점을 고려하여 chelate 결합을 이용한 고분자약물의 개발에 관한 연구들이 발표되고 있다.

Neogi와 Allen[6]은 chelate resin인 Dowex 4-1(Dow Chemical Co., Midland, MI)에 Fe(III)와 Al(III)을 결합시킨 후, 4-amino-3,5,6-trichloropicolinic acid를 적용시켜서 생리활성을 조사한 바 있다. Kim등[7-9]은 양모나 cotton등 자연산 섬유를 간단한 화학처리에 의하여 활성화시킬 수 있음을 발표한 바 있다. 특히 cotton은 섬유상태나 직물상태로써 알카리성에서 CS_2로 처리하여 간편한 조작하에서 xanthate group을 도입시킬 수 있으며, 생성된 xanthate group이 여러가지 금속이온과 강한 chelate결합을 하는 것을 연구한 바

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

있다[10-11]. 또한 여기에 착안하여 cotton xanthate와 Cu(II), Zn(II), Fe(III), Al(III), Zr(IV) 등을 결합시킨 후 이들을 고분자지지체로 이용하여 tetracycline, neomycin, streptomycin, pyrithione등의 항생물질을 결합시킨 후, 이들 섬유들의 항균작용을 연구한 바 있다.

본 연구에서는 chitosan을 알카리성에서 CS_2로 처리하여 얻어지는 dithiocarbamate chitosan (DTCC)을 지지체로 하여 금속이온과 chelate결합을 할 수 있는 항생물질인 tetracycline(Tc)을 대상으로 Mg(II)을 이용한 DTCC-Mg(II)-Tc의 생성에 관하여 결합방식, 반응시간, 농도, 온도, pH 및 Mg(II)/Tc의 비율을 변화시켰을 때 이들이 약물의 결합에 미치는 영향, 약물의 방출특성, 항균력의 지속시간을 조사하였다.

실험방법

시약 및 기기

염산 테트라사이클린은 Sigma사에서, chitosan은 동경화성공업주식회사에서 구입하여 그대로 사용하였고 염화마그네슘과 기타 용매는 일급시약을 사용하였다. 미생물 실험에 사용된 배지는 DIFCO제품을 사용하였고, 균주는 *Escherichia coli* TG-1, *Bacillus subtilis* NA-1을 사용하였다.

자외선 흡광광도계는 UVICON 930을 사용하였고, ICPQ는 Shimadzu ICPQ-1000을, 적외선 흡광광도계는 Bomem MB-100 FT-IR을, 원소분석기는 CARLO ERBA STRUM DP200을, pH 측정기는 CORNING 150을 사용하였다.

Dithiocarbamate Chitosan(DTCC)의 합성 - Chitosan 7 g, 1 N-NaOH 100 m*l*, 이황화탄소 5 m*l*를 반응조에 넣고, 15°C에서 5시간동안 교반하여 Dithiocabamate Chitosan(DTCC)을 합성하였다. 생성된 DTCC를 여과하여 분리하고 냉증류수, 냉에탄올, 냉아세톤으로 세척하고 실온에서 수일간 건조시킨 후, 분쇄하여 18-35 mesh사이의 시료만을 사용하였다. DTCC는 원소분석 결과 황의 함량이 7.28%였고, IR spectrum에서 dithiocarbamate group(1480cm^{-1})이 확인되었다.

Dithiocarbamate Chitosan-Mg(II)-Tetracycline의 생성

한단계 방식 - 20°C에서 2.3 mM Tc-Mg(II) (1:1) 용액 100 ml를 일정 pH로 조절한 후, DTCC 1 g을 가하고 교반시키면서 일정한 시간마다 반응용액의 pH를 조사하고 상등액 500 μ*l*를 취해 시간에 따른 Tc의 결합량을 조사하였다. 반응용액의 초기 pH, 온도, 농도 및 Mg(II)/Tc의 비를 변화시키면서 동일한 조작을 행했다. Tc의 결합량이 최대일 때 여과하여 냉증류수, 냉아세톤으로 세척하고 여과한 후, 저온에서 건조시켰다.

두단계방식 - 10°C에서 염화마그네슘용액 100 ml를 일정 pH로 조절한 후, DTCC 1 g을 가하고 교반시켜 DTCC-Mg(II) complex생성반응을 행하였다. 일정한 시간마다 상등액 500 μ*l*를 취해 시간에 따른 Mg(II)의 결합량을 조사하였다. 30분에서 여과하여 냉증류수, 냉아세톤으로 세척하고 저온에서 건조시켰다. 금속용액의 초기 pH 및 농도를 변화시키면서 동일한 조작을 행했다. 10°C에서 일정 pH로 조절한 Tc용액 100 ml에 DTCC-Mg(II) complex 1g을 넣고 교반시키면서 일정시간마다 상등액 500 μ*l*를 취해 시간에 따른 Tc의 결합량을 조사하였다. Tc용액의 농도 및 초기 pH를 변화시키면서 동일한 조작을 행했다. Tc의 결합량이 최대일 때 여과하여 냉증류수, 냉아세톤으로 세척하고 저온에서 건조시켰다.

DTCC-Mg(II)-Tc의 IR spectrum에서 dithiocarbamate group이 1480 cm^{-1}에서, tetracycline의 amide group이 1675 cm^{-1}에서 ,α,β-unsaturated carbonyl stretching band가, 1618 cm^{-1}에서, aromatic C=C band가 1540과 1450 cm^{-1}에서, aromatic C-H bending band가, 850과 690 cm^{-1}에서 각각 확인되었다. 결합된 Tc와 Mg이온의 양은 반응액 중에 남아있는 Tc와 Ca이온의 양을 원래 양에서 뺀 값으로 각각 추정하였다. Tc의 양은 355 nm에서 흡광도를 측정하고, Mg이온의 양은 ICPQ를 사용하여 정량하였다.

Tc 및 Mg(II)의 방출

Batch방식 - 묽은 염산과 수산화나트륨용액으로써 pH를 3과 7로 조절한 용액 500 ml에 시료 각 1 g을 가하고 10°C에서 교반하였다. 시간에 따라 상등액 500 μ*l*를 취하여 방출된 Tc와 Mg(II)의 양을 정량하였다. 30°C에서도 동일한 조작을 행했다.

Flow방식 - 내경 6 mm, 높이 150 mm인 column에 DTCC-Mg(II)-Tc 1 g을 충진시킨 후, 10°C에서 pH 3 또는 pH 7액을 정량펌프를 사용하여(유속: 1 ml/분)

용출되어 나오는 Mg(II) 및 Tc의 양을 10분간격으로 정량하였다. 30 °C에서도 동일한 조작을 행했다.

항균력 실험

30 ml의 접종물을 배양접시에 넣고, 고화되기 전에 stainless steel cylinder(내경:9 mm, 외경:11 mm)를 넣고 고화시킨 후, cylinder와 내용물을 모두 제거하여 두개의 ditch를 만들었다. 각 ditch에 Tc로 2 mg에 해당하는 시료를 넣고, 수 적의 agar용액을 떨어뜨려 시료를 고정시켰다. 이것을 37 °C에서 24시간 배양시킨 후 생성된 inhibition zone의 크기를 측정하였다. 각 시료의 항균력에 대한 지속성을 조사하기 위하여, 각 ditch내의 내용물을 같은 방법으로 새로 만든 배양접시의 ditch에 옮긴 후, 37 °C에서 24시간 배양시키는 실험을 inhibition zone이 생기지 않을 때까지 계속하여 반복하였다. 각 시료에 대한 비교물로써 Tc 2 mg을 사용하여 위와 같은 조작을 행하였다.

결과 및 고찰

Tc의 결합은 한단계방식과 두단계방식으로 행하여 그 결과를 비교 검토하였다. 본 실험에서 Tc의 hydroxyl기와 3급 amino기, DTCC의 dithiocarbamate, amino 및 hydroxyl기가 배위자로 작용할 수 있다. 서로 다른 종류의 배위자 존재하에서 형성되는 ternary complex의 특성은 두 가지 요인의 지배를 받을 것으로 예상되는데 그 하나는 각각의 배위자에 대한 금속이온의 친화력이며, 또 다른 요인은 ternary complex의 용해도이다. DTCC나 Tc내의 배위자에 대한 Mg(II)의 친화력이 비슷하면 DTCC-Mg(II)-Tc ternary complex가 불용성이란 점을 고려할 때 이의 생성이 거의 정량적으로 일어날 것으로 예상된다. 만약 Mg(II)이 DTCC 또는 Tc 어느 한쪽의 배위자와 친화력이 커서 안정한 Tc-Mg(II)-Tc 혹은 DTCC-Mg(II)-DTCC를 형성하는 경우, Tc와 DTCC간의 결합은 잘 일어나지 않을 것이다. Mg(II)이 DTCC의 배위자와 친화력이 크면, Mg(II)과 DTCC를 먼저 작용시키는 두단계방식에서는 처음부터 Tc와 DTCC간의 결합은 잘 일어나지 않을 것이고, 한단계방식에서는 반응초기에는 약물이 불용성 고분자지지체에 어느 정도 결합하여 DTCC-Mg(II)-Tc를 생성하겠지만 시간이 경과하면 Tc는 일부 해리되고 더 안정한 DTCC-Mg(II)-DTCC를 생성 하면서 평형에 이를 것이다. 만약 Mg(II)이 Tc의 배위자와 친화력이 더 커서 안정한 1:2 complex (Tc-금속-Tc)를 형성하면 Tc와 DTCC간의 결합은 잘 일어나지 않을 것이며, 그 정도는 Mg(II)과 Tc용액을 먼저 작용시키는 한단계방식에서 두드러지게 나타날 것이다. 이 경우 Tc의 결합은 Mg(II)가 DTCC에 결합된 상태에서 Tc와 작용하게 되는 두단계방식을 적용하는 것이 유리할 것이다. Tc와 DTCC간의 결합은 주로 배위결합에 기인할 것으로 생각되나 배위결합보다 결합에너지가 낮은 이온결합도 관계할 것으로 생각하며, 이들 약한 결합은 반응시간이 경과하면서 DTCC-Mg(II)-Tc로 부터 Tc 또는 Mg(II)와 Tc가 해리되는 현상을 나타낼 것으로 생각된다.

반응조건에 따른 약물의 결합 양상

한단계방식 - DTCC 1 g을 2.3 mM Mg(II)-Tc용액 100 ml와 10 °C와 30 °C에서 초기 pH를 2.6에서 3.2까지 변화시키면서 반응시켰을 때, 시간에 따른 Tc의 결합정도를 각각 Fig. 1과 2에 나타내었다. 10 °C에서 pH 변화에 따른 Tc의 결합량은 크게 차이가 나지 않았으며 1시간 경과했을 때 결합량이 최대가 되었다. 30 °C 에서는 30분 경과했을 때 결합량이 최대에 이른 후 다소 감소하였고 pH가 3.2였을 때 결합량이 감소하였다. 반응초기에는 용액중의 약물의 농도가 비교적 높아서, 빠른

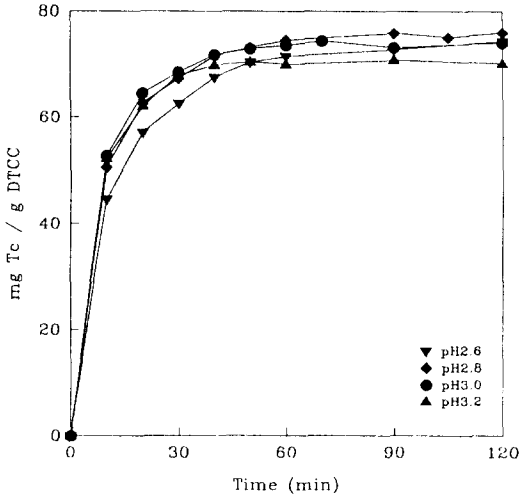

Fig. 1 — Binding of Mg(II)-Tc on DTCC as a function of time in one-bath process at different initial pH at 10°C. DTCC, 1 g, was treated with 100 ml of 2.3 mM Mg(II)-Tc(1:1) complex solution.

속도로 불용성 지지체에 결합했던 약물이 시간이 경과하면 약한 결합이 해리되면서 평형에 이르는 것으로 생각된다. 초기농도를 변화시켰을 때, 시간에 따른 Tc의 결합정도를 Fig. 3에 나타내었다. Mg(II)-Tc(1:1 몰비) 용액의 농도를 1.15, 2.30, 4.60 mM로 증가시키면 최대결합량에 도달하는 시간이 30분, 1시간, 4시간으로

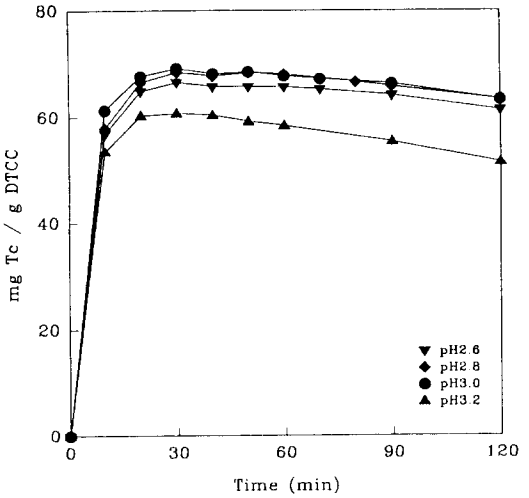

Fig. 2 — Binding of Mg(II)-Tc on DTCC as a function of time in one-bath process at different initial pH at 30°C. DTCC, 1 g, was treated with 100 ml of 2.3 mM Mg(II)-Tc(1:1) complex solution.

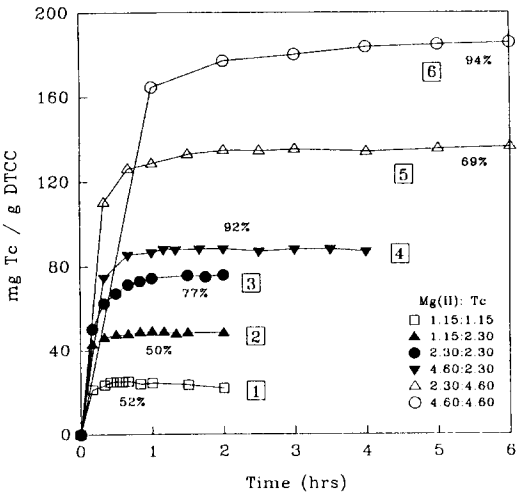

Fig. 3 — Effect of concentration on binding of Mg(II)-Tc on DTCC as a function of time in one-bath process when initial pH of the solution was 2.8 at 10°C. DTCC, 1 g, was treated with 100 ml of Mg(II)-Tc complex solution.

길어졌고, 결합량 뿐만아니라 결합%도 52, 77, 94%로 증가하였으나 (곡선 1, 3, 6 비교), 그 이상 농도를 증가시켜도 약물의 결합은 더 이상 증가하지 않았다. 농도가 증가했을 때 결합%가 증가하는 것은 용액중의 약물농도가 증가하면서 Tc가 DTCC에 결합하는 쪽으로 평형이 이동하기 때문으로 생각된다. Tc의 농도를 2.3 mM로 일정하게 하고 Mg(II)/Tc 농도비를 0.5, 1, 2로 증가시키면 최대결합량에 도달하는 시간이 길어졌고, Tc의 결합%도 50, 77, 92%로 증가하였다(곡선 2, 3, 4 비교). 10°C, Mg(II)이 없는 상태에서 DTCC와 Tc의 결합을 조사 하였을때, pH 4.0 에서는 Tc의 결합이 일어나지 않았으며 pH 2.2에서 DTCC 1 g당 Tc가 24 mg 결합하였다. 이는 동일한 조건에서 Tc와 당량의 Mg(II) 존재하에서 결합한 양의 33% 정도가 된다. pH 2.2에서는 Tc가 protonation된 비율이 커지고 이것이 DTCC의 dithiocarbamate기와 이온성 결합을 하기 때문으로 생각된다.[12]

두단계 방식 - 20°C에서 pH를 변화시켰을 때 DTCC와 결합하는 Mg(II)의 양을 측정하여 그 결과를 Table I에 나타내었다. 10분 경과했을 때 평형에 도달하였고, 초기 pH가 2.5이상에서는 pH변화에 따른 Mg(II)의 결합량에는 큰 차이가 없었다. 10°C, pH 3.5에서 농도에 대한 영향을 Table II에 나타내었다. 2.3 mM이하에서는 거의 100% 결합하였으나, 9.2 mM에서는 75%를 나타내었다.

DTCC-Mg(II) complex와 Tc의 결합은 반응용액의 초기 pH를 2.8에서 3.6까지 변화시켰을 때, pH 3.2 이

Table I — Magnesium ion uptake of DTCC after 10 min at different initial pH of the solution at 20°C.(DTCC, 1 g, was treated with 100 ml of 9.2 mM magnesium chloride solution).

initial pH	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
mmole bound	0.521	0.628	0.649	0.665	0.658
% bound	56.6	68.3	70.5	72.3	71.5

Table II — Magnesium ion uptake capacity of DTCC when initial pH of the solution was 3.5 after 30 min at 10°C. (DTCC, 1 g, was treated with 100 ml of magnesium chloride solution).

mM	1.15	2.30	4.60	9.20
mmole bound	0.115	0.229	0.434	0.691
% bound	99.7	99.7	94.3	75.1

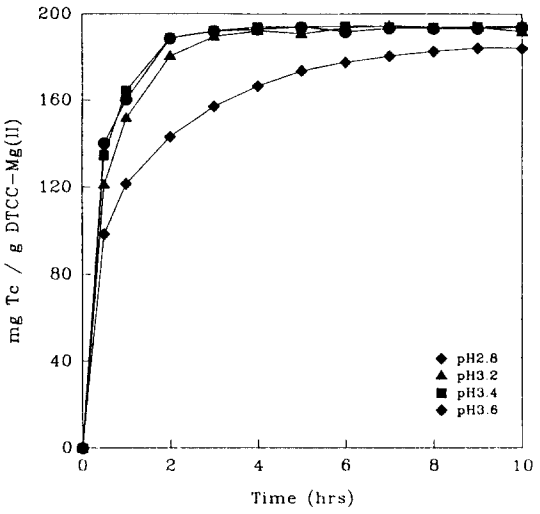

Fig. 4 — Binding of Tc on DTCC-Mg(II) as a function of time in two-bath process at different initial pH at 10°C. DTCC-Mg(II), 1 g, was treated with 100 ml of 4.6 mM Tc solution.

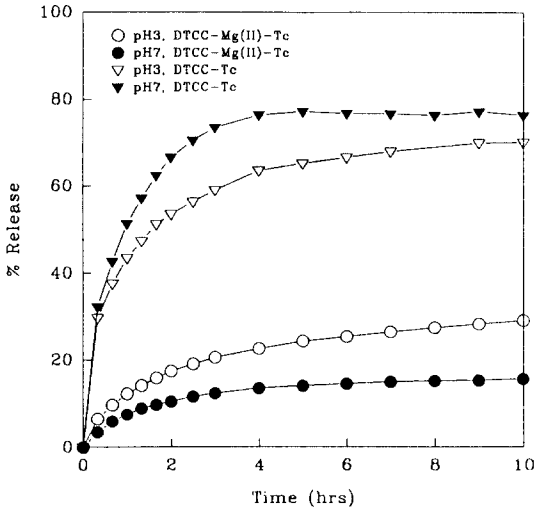

Fig. 5 — Release of Tc as a function of time from DTCC-Mg(II)-Tc and DTCC-Tc at pH 3 and 7 at 10°C by batch method. 100 ml of bath solution was allowed to contact with 1 g of sample. Incorporated amount of Tc per gram of DTCC-Mg(II)-Tc and DTCC-Tc was 0.419 mmole and 0.054 mmole, respectively.

상에서는 결합량에 커다란 차이를 나타내지 않았으며, 2시간 정도에서 평형에 도달하면서 약 98% 정도 결합하였고, 결합된 Tc가 다시 해리하는 현상도 나타내지 않았다.(Fig. 4)

약물의 결합은 농도가 높을수록, 온도는 낮을수록, 결합%가 높게 나타났으며, 결합된 약물은 안정하였다. 초기 용액의 pH 및 온도에 대한 영향은 크지 않았다.

Tc 및 Mg(II)의 방출

Batch방식 - 10 °C에서 DTCC-Mg(II)-Tc와 DTCC-Tc로 부터 시간에 따른 Tc의 방출정도를 pH 3, 7에서 측정했을 때의 결과를 Fig. 5에 나타내었다. DTCC-Mg(II)-Tc의 경우 pH 7에서 6시간정도 경과했을때 거의 평형에 도달하였으며, pH 3에서는 평형에 도달하는 시간이 훨씬 더디게 나타났다. 10시간 정도 경과했을 때 Tc의 방출정도는 pH 3, 7에서 각각 29, 15% 였고, 120시간 경과했을때는 pH 3, 7에서 각각 37, 21% 였다. pH 3 에서 방출량이 더 큰 것은 불용성 지지체에 결합했던 Tc가 산성용액에서 용출됨을 나타낸다. DTCC-Tc의 경우, Tc의 방출은 초기에 빠른 속도로 일어나서 1시간 경과했을 때, pH 3과 7에서 각각 44, 51%정도 방출되었으며 4시간정도 경과하면 거의 평형에 도달하였고, 이때 각각 64, 76%정도 방출되었다. DTCC-Mg(II)-Tc의 경우와 달리 pH가 높은 쪽에서의 Tc의 방출량이 크게 나타나는데 이것은 DTCC-Tc간의 결합이 이온성 결합이기 때문에, pH가 높으면 DTCC의 dithiocarbamate 음이온기와 결합한 protonated tetracycline이 용액중으로 방출되는 것으로 생각된다.

Flow방식 - 10, 30°C, pH 3과 7에서 시간에 따른 Tc및 Mg(II)의 방출정도를 Fig. 6에 나타내었다. DTCC-Mg(II)-Tc로 부터 시간에 따른 Tc 및 Mg(II)의 방출량은 거의 직선으로 나타났다. Tc의 방출정도는 10°C, pH 3, 7에서 10시간에 경과했을 때 각각 23 및 22% 방출되었으며, 48시간 경과했을때 각각 69 및 68%이었다. 30°C, pH 3, 7에서는 10시간 경과했을 때 각각 33 및 31% 방출되었으며, 48시간 경과했을 때 각각 83 및 78%로 나타났다. 10°C에서 Tc의 방출은 pH의 영향을 거의 받지않으나 30°C에서는 pH가 낮으면 Tc의 방출이 조금 크게 나타났다. Mg(II)의 방출은 pH의 영향이 더 크게 나타나서, 10°C와 30°C에서 pH 3에서는 Tc와 Mg(II)의 방출%가 거의 비슷하게 나타나지만 pH 7에서는 Mg(II)의 방출%가 Tc보다 훨씬 낮게 나타났다. Mg(II)의 방출이 적어지는 것으로 보아 pH 7에서는 Mg(II)-Tc간의 결합보다 DTCC-Mg(II)간의 결합이 더 안정한 것으로 생각된다. DTCC-Tc로부터 시간에 따른 Tc의 방출정도는 10°C,

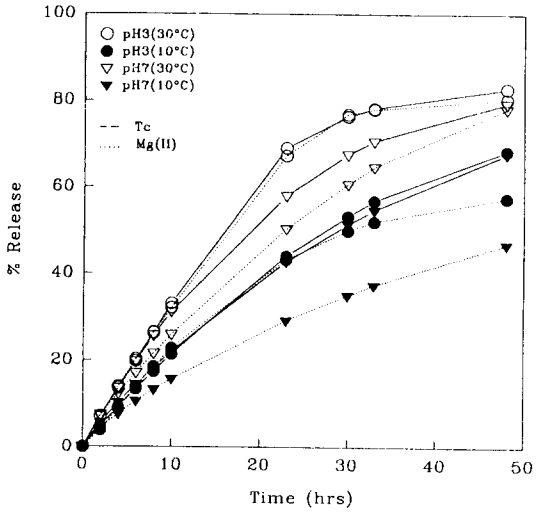

Fig. 6 — Release of Tc and Mg(II) as a function of time from 1 g of sample at pH 3 and 7 at 10°C by flow method (flow rate:1 ml/min). Incorporated amount of Tc and Mg(II) per gram of DTCC-Mg(II)-Tc was 0.419 and 0.696 mmole, respectively.

pH 7에서 10시간에 87%, 24시간에는 거의 100% 방출되었으나, 같은 조건에서 DTCC-Mg(II)-Tc로 부터는 22, 42%로 나타났다. DTCC-Tc로 부터 Tc의 방출이 DTCC-Mg(II)-Tc에 비해 훨씬 빨리, 완전히 일어나는 것은 DTCC와 Tc는 chelate결합에 비해 약한 이온결합을 하기 때문으로 생각된다.

항균력

Ditch Plate방법으로 G(+)인 *Bacillus subtilis*와 G(-)인 *E. coli*에 대한 각 sample의 항균력의 지속시간을 각각 Table III에 나타내었다.

*Bacillus subtilis*를 사용한 경우, free Tc가 5일동안 inhibition zone을 나타내는데 비해 Tc로서 동량인 DTCC-Tc는 11일 동안 inhibition zone을 나타내었다. 반면에 DTCC-Mg(II)-Tc는 당량의 free Tc가 7일 동안 inhibition zone을 나타내는데 비해 29일동안 계속하여 inhibition zone을 나타내었다.

*E. coli*를 사용한 경우, DTCC-Tc는 당량의 free Tc가 5일간 inhibition zone을 나타내는데 비해 10일 동안 inhibition zone을 나타내었고, DTCC-Mg(II)-Tc는 당량의 free Tc가 10일 정도 inhibition zone을 나타낸데 비해 34일까지 지속적으로 inhibition zone을 나타내었다.

결 론

한단계반응에서 Tc분자들은 초기에 빠른 속도로 결합했으며, 결합량은 반응용액의 초기 pH를 2.6에서 3.2까지 변화시켰을 때 크게 변하지 않았다. Mg(II) 존재하에서 DTCC와 Tc의 결합은 Mg(II)을 통한 배위결합 뿐만 아니라 결합에너지가 낮은 이온결합도 관계되는 것으로 나타났고, 30°C에서는 반응시간이 경과함에 따라 결합된 약물이 다소 해리되었다. Flow 방식으로 행한 DTCC-Mg(II)-Tc로부터 시간에 따른 Tc 및 Mg(II)의 방출량은 거의 직선으로 나타났다. DTCC-Mg(II)-Tc의 항균력을 G(-)균인 *Escherichia Coli* NA-1와 G(+)균인 *Bacillus Subtilis* TG-1을 대상으로 하여 "Ditch Plate" 방법으로 당량의 free Tc 및 DTCC-Tc를 사용하여 행한 실험 결과와 비교하였을때 상당한 기간동안 지

Table III — Antimicrobial Activity

strains	drugs \ days	inbition zone diameter (mm)																		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	27	28	29	30	33	34	35
B. substilis	Free(2.0 mg)	33	25	22	19	15	17	18	-											
	Free(0.8 mg)	28	22	18	16	15	-													
	DTCC-Mg(II)-Tc	25	24	22	20	19	20	18	17	18	18	18	18	16	15	15	-			
	DTCC-Tc[b]	26	25	22	19	18	18	16	17	16	17	16	-							
E. coli	Free (2.0 mg)	45	37	32	32	30	32	31	29	29	28	-								
	Free(0.8 mg)	36	31	30	31	27	-													
	DTCC-Mg(II)-Tc[a]	38	34	33	32	32	31	31	31	35	30	29	29	24	23	23	22	21	21	-
	DTCC-Tc[b]	38	34	32	30	30	28	28	28	29	27	-								

[a] The amount of sample used for the test was equivalent to 2.0 mg of free drug.
[b] The amount of sample used for the test was equivalent to 0.8 mg of free drug.
Data omitted for printing.

속성을 나타내었다.

감사의 말씀

본 연구는 1992년도 한국과학재단 일반기초 연구과제(921-1600-073-1) 연구비 지원에 의해 수행된 것중의 하나이기에 이에 감사드리는 바 입니다.

문 헌

1) Seymour L.: Synthetic polymers with intrinsic anticancer activity. *J. Bioact. and Compat. Polym.* **6** April, 178 (1991).
2) Gebelein, C. G. and Carraher, C. E. ed.: *Bioactive Polymeric Systems* Plenum Press, New York p. 1, (1985).
3) Donamura, L. G., Ottenbreite, R. M. and Vogl, O. ed.: *Anionic Polymeric Drugs* Wiley, New York p. 1, (1980).
4) Kim, S. W., Peterson, R. V. and Fejica, J.: Polymeric Drug Delivery System, Ariens, E. J., ed., *Drug Design* Vol X, Academic Press, New York, p. 193, (1980).
5) Meyer, W. E., Lewis, D. H., Vandemeer, R. K. and Lofgren, C. S.: Polymers Containing Pendent Insecticides, *Proceedings of the Controlled Release of Bioactive Materials* Symposium, Fort Lauderdale, Florida, p. 171, (1981).
6) Neogi, A. N., and Allan G. G.: Controlled Release Pesticides : Concepts and Realization, *Controlled Release of Biologically Active Agents* Tanguary, A. C., and Lacey, R. E., eds., Plenum Press, p. 195, (1974).
7) Han, S. K., Kim, J. K., Kim, Y. M. and Yun, I.: Synthesis of dithiocarbamate wool as an adsorbent for removal of heavy metals in industrial waste waters, *J. of Environmental Studies, Pusan National University* **2,** 63, (1984).
8) Han, S. K., Lee, K. H., Kim, Y. M. and Yun, I.: Development of heavy-metal adsorbent utilizing dithiocarbamate wool, *Bulletin of College of Pharmacy, PNU* **15**, 1, (1981).
9) Kim, Y. M., Lee, K. J. and Han, S. K.: Synthesis and metal binding properties of xanthate cotton and cotton fabrics, *Bulletin of College of Pharmacy, PNU* **20,** 87, (1986).
10) Kim, Y. M., Lee, K. J. and Jung, Y. J.: Active insolubilized antibiotics based on cotton xanthate-zirconium complex, *Bulletin of College of Pharmacy, PNU* **22,** 17, (1988).
11) Kim, Y. M., Han, S. K., Lee, K. J. and Kim, Y. T.: Development of cotton fabrics with prolonged antimicrobial action, *Arch. Pharm. Res.* **12,** 119, (1989).
12) Jansen, B., Peters, G., Schareina, S., Steinhauser, H., Schumacher-Perdreau, F. and Pulverer, G.: Development of polymers with anti-infectious properties, *Applied Bioactive Polymeric Materials* Charles G. Gebelein, Charles E. Carraher, Jr., Van R. Foster, ed., Plenum Press, New York, p. 109, (1987).