

Polymethacryloylsulfadiazine의 합성과 항균활성

金瑣日* · 羅在雲 · 尹永才 · 崔京禮

朝鮮大學校 工科大學 化學工學科

(1995. 6. 20 접수)

Synthesis and Antimicrobial Activity of Polymethacryloylsulfadiazine

Sun-Il Kim*, Jae-Woon Na, Young-Jae Yun, and Kyong-Rai Choi

Department of Chemical Engineering, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

(Received June 20, 1995)

요 약. 중합체약 polymethacryloylsulfadiazine의 합성은 DCC법과 Acid Chloride법으로 비교 검토하고 그 중합체약에 대한 항균활성을 측정하였다. 중합체약은 Acid Chloride법에 의하여 높은 수득률(72%)로 합성할 수 있었으나, DCC법은 수득률(23%)이 낮았다. 중합체약의 항균활성 측정은 2단계 희석법에 의한 최소 발육 저지 농도로서 조사하였으며, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Mycrobacterium phlei* IFO 3158, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925, 및 *Klebsiella pneumoniae* KCTC 1560 균주들에 대해서는 강한 항균력을 보여주었다. 그러나, *Staphylococcus aureus* IFO 12732, *Escherichia coli* BE 1186, *Escherichia coli* AB 0111 및 *Pseudomonas aeruginosa* IFO 13130 균주들에 대해서는 유사한 항균력을 나타냈다. 한편 sulfadiazine 항균제가 진균류에 대하여 감수성을 보이지 않는 것처럼 중합체약에 있어서도 *Candida albicans* IFO 1594 균주는 항균력을 나타내지 않았다.

ABSTRACT. The synthetic procedures to synthesize polymethacryloylsulfadiazine were searched by DCC method and Acid Chloride method. Polymeric drug was synthesized by Acid Chloride method in high yield (72%) but DCC method in low yield (23%). The antimicrobial activities of polymeric drug were investigated in terms of minimum inhibitory concentrations by the common two-fold dilution technique. Polymeric drug revealed an excellent antimicrobial *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Mycrobacterium phlei* IFO 3158, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925, *Klebsiella pneumoniae* KCTC 1560 and similar activity against *Staphylococcus aureus* IFO 12732, *Escherichia coli* BE 1186, *Escherichia coli* AB 0111, *Pseudomonas aeruginosa* IFO 13130. Polymeric drug have no antimicrobial activity against *Candida albicans* IFO 1594.

서 론

세균에 의한 수많은 감염 질환은 1929년 A. Fleming^{1,2}에 의해 penicillin이 처음 발견된 이래로 β -lactam계 항생제³⁻⁵를 포함한 다수의 항생제들이 사용되어지고 있으며 sulfa계⁶와 최근 개발되고 있는 quinolone계의 합성항균제⁷ 등의 개발로 치료영역을 확대해가고 있다. 일반적으로 이러한 약제들은 저분자 화합물로 되어 있는데 저분자량 항생제 및

항균물질은 원하는 장소에 전달되지 못하고 신체 전부위에 전달되기 때문에 과량의 의약품 투여가 불가피하고, 체내에 머무를 수 있는 시간이 제약되어 있어 약효의 지속성을 위해서는 수 시간마다 약을 먹어야 하는 문제점이 있으며 이로 인한 손실과 부작용은 막대하다. 이와같은 문제점의 해결방안으로 고분자를 이용한 방출조절성 약제에 대한 관심이 고조되고 있다. 방출조절성 약제란 약물의 투여를

질환상태에 따라 필요한 시간동안 유효 혈중농도를 유지할 수 있도록 최적의 양을 공급하는 것으로 정의할 수 있다.⁸⁻¹¹ 그리고 고분자에 저분자 의약을 결합시켜 만든 고분자 의약은 약효와 지속성의 향상이나 안정화, 지연성, 의약의 서방성을 목표로 한다.¹² 이와 같은 효과를 가져오기 위해서는 고분자 물질이 무독성이고 발암성이 없어야 하는 것은 물론이며 염증이나 알레르기성이 없어야 하는 것이 첫째 조건이다.^{10,11}

중합체약의 약효에 관한 예로 Wang과 Sheetz¹³는 poly(methacryloyloxyphenoxarsine)을, Cornell과 Donaruma^{14,15}는 poly(2-methacryloyltropone)을 합성하여 각각 곰팡이, 박테리아 균주등에 대해서 항균력을 시험해 보았으나 단위체 약보다 항균력이 떨어짐을 보고하였다. 또한 Ascoli¹⁶ 등은 nitrofuran 중합체약의 본보기인 5-nitro-2-furaldehyde polyacryloylhydrazine을 합성하여 전통의 nitrofuran 제제인 1-[(5-nitrofurfurlidine)amine] hydantion의 항균력과 지속성을 비교하였는데 항균력은 거의 비슷하였고 쥐의 비노기 실험결과 지속성이 3배 이상이었다는 보고는 중합체약의 지속성을 보여주는 한 예이다.

최근 저자 등^{17,18}은 cephem계 중합체약인 polymethacryloylcephradine과 polymethacryloylcephalexine을 합성하여 항균력을 시험해 보았으나 단위체 항생물질보다 항균력은 떨어졌으나, 대부분의 Gram 양성균에 대해서는 강한 감수성을 보여주었음을 발표했다.

본 연구에서는 방출조절성 약제의 개발을 위한 전단계로 중합체 자체에 항중양성을 지닌 polymethacrylic acid와 화상치료제인 sulfadiazine를 *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide법(이하 DCC법)과 Acid Chloride법으로 polymethacryloylsulfadiazine(이하 중합체약)의 새로운 유도체를 합성하였기에 이를 보고하고자 한다. 또한 중합체약의 항균활성 효과를 알아보기 위하여 Gram 양성균 5종, Gram 음성균 4종 및 진균 1종에 대하여 항균력을 검토하였다.

실 험



시약 및 기기. Sulfadiazine의 합성에 사용한 시



약은 *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride, 2-aminopyrimidine은 Aldrich Chem. Co. 제품을 사용하였고, methacrylic acid는 Junsei Chem. Co. 제품을 질소 기류하에 감압정제하여 사용하였고 potassium peroxydisulfate는 Kanto Chem. Co.의 제품을 사용하였다. 그리고 *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide는 Polyscience Ins. 제품을 사용하고 tetrahydrofuran, pyridine, thionyl chloride 등의 유기용매는 Tokyo Kasei Chem. Co. 제품과 Junsei Chem. Co. 제품을 일반 정제법¹⁹에 의해 재증류하여 사용하였다. 그리고 미생물 감수성 실험은 Difco. Co. 제품의 Muller-Hinton broth와 agar, nutrient broth를 사용하여 배지를 제조하였다. 화합물의 구조를 확인하는데 사용한 기기는 FT-IR spectrophotometer(Bruker IFS-66)과 NMR spectrometer(Bruker Co WP-80 Sy.)를, 녹는점 측정은 DSC(Mettler TA-3000)를 사용하였다.

Sulfadiazine 합성²⁰. *p*-Acetamidobenzenesulfonyl chloride 12 g(0.051 mol)을 pyridine 30 mL에 용해시키고 교반하면서 -5°C 이하로 냉각하여 2시간 동안 반응시켰다. 여기에 2-aminopyrimidine 4.88 g(0.051 mol)을 소량씩 서서히 가하고 4시간 동안 교반시킨 다음 온도를 70°C 로 가온시켜 6N-HCl로 가수분해시켰다. 반응이 끝난 후 잔여분의 pyridine을 rotary evaporator로 감압 제거하여 반응물을 빙수에 부어 생성된 유백색결정을 여취하고, 증류수로 수회 세척한 다음 150°C 에서 감압건조시켜 백색결정 13.6 g(수득률 80.6%)을 얻었고 녹는점은 256°C 였다. 분석결과는 다음과 같았으며 예상구조와 일치하였다.

IR(KBr): (cm^{-1})=3450~3410(NH symmetric stretching), 1650(NH_2 deformation), 1580, 1490, 1440, 1410(Ring skeletal vibrations), 1325(SO_2 asymmetric stretching), 1155(SO_2 symmetric stretching)

¹H NMR(DMSO- D_6): δ (ppm)=6.0(s, 2H, H_2N -

C_6H_5), 6.7(d, 2H, HN -) , 7.0(t, 1H, H -) , 7.7

(d, 2H, O_2S -) , 8.5(d, 2H, )

Polymethacrylic acid의 합성²¹. 삼구 플라스크에 환류 냉각장치를 장치하고 65 mL의 물을 80 °C로 가온시킨 후 potassium peroxydisulfate 1.08 g(3.9 mmol)와 methacrylic acid 36 g(0.14 mol)를 동시에 떨어뜨린 후 한시간 동안 교반 반응시켰다. 점도가 생긴 혼합 용액을 acetone 420 mL과 물 120 mL의 혼합 용액에 희석시키고 여과하여 acetone과 petroleum ether(부피비 4:1) 1L에 적정 부가하였다. 침전이 끝나면 표면의 액을 따라내고 500 mL의 새로운 침전 혼합물을 더해준 후 침전물을 여과하여 5시간 동안 Soxhlet 장치에서 petroleum ether로 추출하였다. 그리고 50 °C에서 진공오븐과 P₂O₅를 사용하여 감압건조시켜 31.68 g(수득률 85%)을 얻었으며 녹는점은 228 °C였다. Polymethacrylic acid의 고유점성도는 methanol을 용매로 사용하여 36.5 ± 0.02 °C에서 측정된 점성도를 농도에 대하여 plot하고 무한희석용액(c=0)으로 외삽하여 구했으며 그 값은 $[\eta]=0.430$ 이었다. 이로부터 Mark-Houwink-Sakurada(MHS, $[\eta]=K\bar{M}v^a$) 식²²에 의해 점도평균분자량($\bar{M}v$)을 결정할 수 있다. 여기에서 절편(K)과

기울기(a)값²³은 각각 $2.42 \times 10^{-3}(\text{dL/g})$, 0.51이다. Fig. 1에 나타낸 바와 같이 고유점성도가 $[\eta]=0.430$ 로 구해졌으므로 MHS식에 의해 계산한 점도평균분자량($\bar{M}v$)은 약 2.6×10^4 였다. Polymethacrylic acid의 분석결과는 다음과 같이 예상구조와 일치하였다.

IR(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})=3500\sim3200(\text{COOH stretching})$, $3125\sim2690(\text{C-H stretching})$, $1703(\text{C=O stretching})$

¹H NMR(DMSO-D₆): $\delta(\text{ppm})=1.21\sim0.92(\text{b, } 3\text{H, } \text{CH}_3\text{-CH}_2)$, $2.02\sim1.71(\text{b, } 2\text{H, } \text{CH}_3\text{-CH}_2)$

DCC 합성법에 의한 중합체약의 합성. Tetrahydrofuran 15 mL에 polymethacrylic acid 1.54 g(0.018 mol), sulfadiazine 13.29 g(0.054 mol) 및 pyridine 1.5 mL를 혼합하고 0 °C 이하에서 2시간 동안 교반 반응시켰다. 여기에 N,N'-dicyclohexylcarbodiimid 3.65 g(0.018 mol)을 tetrahydrofuran 5 mL에 녹인 용액을 syringe로 서서히 적가하고 상온에서 5시간 교반한 다음 2일 동안 냉암소(-5 °C)에 정치시켰다. 생성된 dicyclohexylurea의 백색침전을 여별하고 과량의 tetrahydrofuran으로 세척하였다. 새액과 여액을 50 °C에서 감압 농축하여 백색결정을 얻고, 석유에테르로 재결정하여 70 °C에서 진공오븐과 P₂O₅를 사용하여 2일 동안 감압건조(4 mmHg)시켜 4.34 g(수득률 23%)의 중합체약을 얻었고, 녹는점은 174 °C였다.

Acid chloride법에 의한 중합체약의 합성. Polymethacrylic acid 1.20 g(0.014 mol)에 thionyl chloride 15 mL를 넣고 100~110 °C에서 5시간 동안 환류 반응시킨 후 잔여분의 thionyl chloride을 황산 trap으로 감압제거한 polymethacryloylchloride을 CH₂Cl₂ 10 mL로 녹였다. 미리 CH₂Cl₂ 20 mL에 sulfadiazine 10.35 g(0.042 mol)을 분산시킨 약물을 위의 polymethacryloyl 용액에 서서히 dropping하여 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후 냉암소(-5 °C)에서 4일 동안 교반 반응시켰다. 반응종료 후 반응물을 n-butanol 200 mL에 부어 유백색결정을 여취하고 소량의 중류수와 아세톤으로 세척한 다음 80 °C에서 진공오븐과 P₂O₅를 사용하여 2일 동안 감압건조(4 mmHg)시켜 8.75 g(수득률 72%)의 중합체약을 얻었으며 녹는점은 175 °C였다.

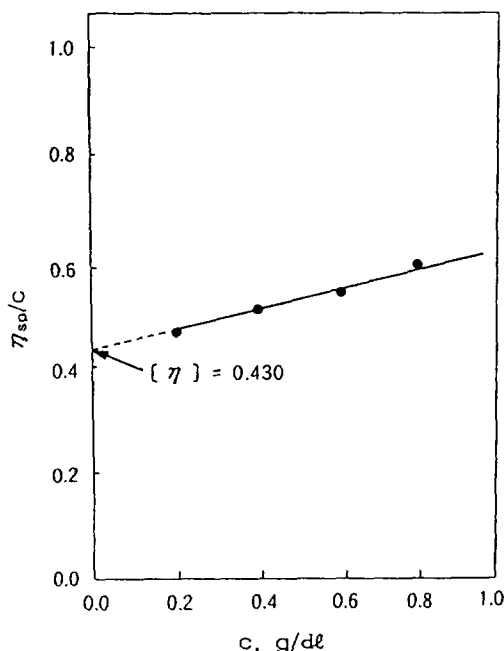


Fig. 1. The intrinsic viscosity of polymethacrylic acid in methanol 36.5 ± 0.02 °C as a function of concentration.

항균력 실험. 항균활성 측정은 전보²⁴와 동일한 방법으로 하였으며 시험균주는 Gram 양성균 5종 *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* IFO 12732, *Mycobacterium phlei* IFO 3158, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925와 Gram 음성균 4종 *Escherichia coli* BE 1186, *Escherichia coli* AB 0111, *Klebsiella pneumoniae* KCTC 1560, *Pseudomonas aeruginosa* IFO 13130, 진균 1종 *Candida albicans* IFO 1594를 시험균으로 사용하였다. *Escherichia coli* AB 0111 균주는 Cephamycine C에 고도의 감수성을 갖는 변이주로서 미국 MIT(Dept. of Applied Biological Sciences)의 Dr. A. Demain으로부터 분양받았다. *Salmonella typhimurium* KCTC 1925 균주는 Penicillin 감수성 변이주이며, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 균주는 Penicillin에 다소간 내성을 갖는 균주이다. *Escherichia coli* AB 0111을 제외한 9종의 시험균은 KIST 유전공학센터에서 분양받은 균주들이다. 그리고 배지는 Brain heart infusion 30 g, Peptone 5 g, MgSO₄·7H₂O 1 g/L의 조성으로 이루어진 배지를 사용하였으며 고체 평판 배지 제조시에는 Bactor agar 20 g을 액체 배지 1 L에 첨가하였다.

결과 및 고찰

합 성. 항진균제인 약물은 *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride와 2-aminopyrimidine을 pyridine 중에서 축합반응시킨 후 6 N-HCl로 가수분해하여 수득률 80.6%의 sulfadiazine을 합성하였다. 중합체는 개시제인 potassium peroxydisulfate와 단량체인 methacrylic acid를 반응시켜 polymethacrylic acid를 합성하였다.

중합체약은 polymethacryloylchloride을 sulfadiazine의 -NH₂와 반응시켜 생성물을 얻는 것이 목적이었으므로 Acid Chloride법 반응을 시도하여 비교적 높은 수득률(72%)로 중합체약을 합성하였으며, 녹는점은 175 °C(DSC peak)였다. 이 합성반응은 수분에 매우 민감하므로 장치내에서 수분에 매우 주의하였다. 그러나 DCC법은 반응 생성물의 용해도가 극히 낮아 생성된 dicyclohexylurea를 제거할 때 많은 부분이 생성물과 함께 소실되므로 수득률(23%)

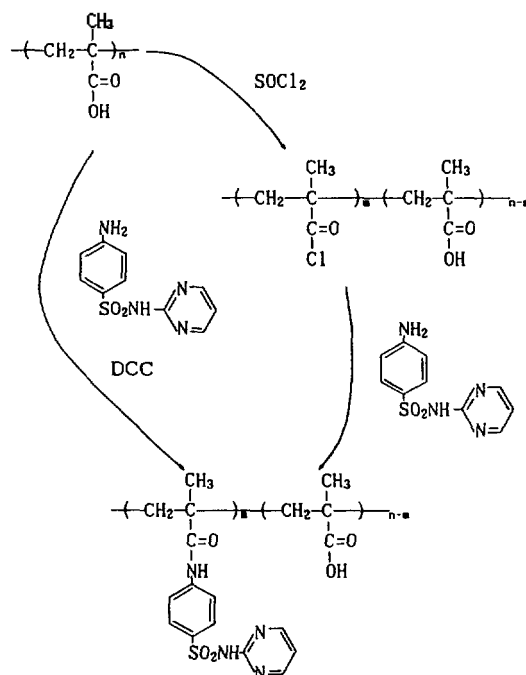


Fig. 2. Synthetic route of polymethacryloisulfadiazine.

이 낮았다. 중합체약의 합성경로인 DCC법과 Acid chloride법은 Fig. 2에 나타내었다.

Polymethacryloisulfadiazine 중합체약에 대한 IR 스펙트럼을 보면 3450~3250 cm⁻¹에서 -NH와 -COOH의 대칭 신축진동에 의한 흡수띠가 확인되었다. 그리고 1650 cm⁻¹에서 변각진동에 의한 sulfadiazine의 -NH₂ 흡수띠가 없어지고, 1750 cm⁻¹에서 신축진동에 의한 -COOH가 -CONH의 새로운 특성 흡수띠를 확인할 수 있었다. ¹H NMR 스펙트라에서는 1.35~1.23 ppm에 나타난 peak와 2.12~1.65 ppm의 broad한 peak는 polymethacryloyl(CH₃-CH₂-) 내의 3H, (CH₃-CH₂-)의 2H에 의해 형성된 것으로 관찰되었다. 1차 아미노기가 2차 아미노기로 되어 5.50~4.35 ppm에서 2개의 proton peak가 broad하게 형성된 것으로 보아 중합체약이 합성되었음을 확인할 수 있었다.

상술한 결과들을 미루어 볼 때 thionyl chloride로 chlorination시킬 때 수분에 매우 민감한 합성반응일 경우, DCC법에 의한 반응 즉 peptide계 합성에 유용하게 사용되고 있는 방법들을 이용할 수 있다고

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

Strains	Sample	Sulfadiazine	PMAA ^a	PMAS ^b
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 (+)	20 ^c	80	40	
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732 (+)	5	80	80	
<i>Mycobacterium phlei</i> IFO 3158 (+)	80	80	40	
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341 (+)	5	80	40	
<i>Salmonella typhimurium</i> KCTC 1925 (+)	80	80	40	
<i>Escherichia coli</i> BE 1186 (-) ^d	80	80	80	
<i>Escherichia coli</i> AB 0111 (-)	10	80	80	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KCTC 1560 (-)	40	40	20	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 13130 (-)	80	80	80	
<i>Candida albicans</i> IFO 1594	>80	>80	>80	

^aPolymethacrylic acid, ^bPolymethacryloylsulfadiazine, ^cGram positive, ^dGram negative, ^eMICs(Minimum Inhibitory Concentrations); $\mu\text{g/mL}$.

사료된다.

중합체약의 항균성. 중합체약의 항균력을 검토하기 위하여 Gram 양성균 5종, Gram 음성균 4종 및 진균 1종에 대한 MICs 실험결과를 Table 1에 나타내었다. 중합체약에 대하여 대조물질로 사용된 단일 항균제인 sulfadiazine과 비교하면 항균력은 약하게 나타났다. 중합체약은 Gram 양성균인 *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Mycobacterium phlei* IFO 3158, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925 균주에 각각 40 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도로 균의 발육을 억제하였고, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 균주는 80 $\mu\text{g/mL}$ 에서 균의 발육을 억제하였다. Gram 음성균인 *Klebsiella pneumoniae* KCTC 1560 균주에 대해서 20 $\mu\text{g/mL}$ 의 균의 발육을 억제하여 좋은 항균력을 나타냈지만, 그외의 *Escherichia coli* BE 1186, *Escherichia coli* AB 0111,

Pseudomonas aeruginosa IFO 13130 균주들에 대해서는 각각 80 $\mu\text{g/mL}$ 의 유사한 항균력을 나타냈다. 이러한 결과는 sulfa계의 항균제가 Gram 양성균에 비하여 Gram 음성균에 대한 항균력이 떨어지는 양상과 일치하였다. 한편 sulfadiazine 항균제가 진균류에 대하여 감수성을 보이지 않는 것처럼 *Candida albicans* ATCC 10231에 대해서는 항균력을 나타내지 않았다.

이상과 같이 중합체약에 있어서 항균력이 200 $\mu\text{g/mL}$ 까지 약효가 유효하다는 점을 감안할 때 본 연구에서 합성된 중합체약의 항균스펙트럼이 80 $\mu\text{g/mL}$ 이므로 방출조절성 약제로서의 이용 가능성을 알 수 있었다.

결 론

중합체약 polymethacryloylsulfadiazine을 DCC법과 Acid Chloride법으로 반응시켜 그 합성법을 비교검토하고 항균활성을 측정된 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 중합체약의 합성은 DCC법에 의한 수득률 23%에 비하여 Acid Chloride법으로 반응시킨 경우 72%의 높은 수득률을 얻었다.
2. 중합체약에 대한 MICs 실험결과 Gram 양성균인 *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Mycobacterium phlei* IFO 3158, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Salmonella typhimurium* KCTC 1925 균주들에 대해서 우수한 항균성을 보여주었다.
3. Gram 음성균에서는 *Escherichia coli* AB 0111 균주에 대해서만 강한 항균성을 나타냄으로써 sulfa계의 항균제가 Gram 양성균에 비하여 Gram 음성균에 항균력이 떨어진다는 경향과 일치하였다.
4. Sulfadiazine 항균제가 진균류에 대하여 감수성을 보이지 않는 것처럼 중합체약에 있어서도 *Candida albicans* ATCC 10231에 대해서는 항균력을 나타내지 않았다.

인 용 문 헌

1. Guy Donaruma, L.; Otto, V. *Polymeric Drugs*; Academic Press: New York, U. S. A., 1978; pp 162~163.

2. Fleming, A. *Brit. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226.
3. Morin, R. B.; Jackson, B. G.; Flynn, E. H.; Roeske, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3400.
4. Chauvette, R. R.; Flynn, E. H.; Jackson, B. G.; Lavagnino, E. R.; Morin, R. B.; Mueller, R. A.; Pioch, R. P.; Roeske, R. W.; Ryan, C. W.; Spencer, J. L.; Van Heyningen, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3401.
5. Tanayama, S. T.; Kondo; Kania, Y. *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 703.
6. Erika Bohni, B. F.; Rieder J.; Schaerer K.; Havas, L. *Chemotherapy* **1969**, *14*, 195~226.
7. Leshner, G. Y.; Froelich, E. J.; Gruett, E. D.; Bailey, J. H.; Brundaga, P. R. *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 1063.
8. Langer, R. S.; Wise, D. L. *Medical Application of Controlled Release*; CRC Press: Florida, 1984; Vol. 2, pp 2~12.
9. Johnson, P.; Lloyd-Jones, J. G. *Drug Delivery Systems*; Ellis Horwood Ltd: England, 1987; pp 7~28.
10. 竹本喜一; 田伏岩夫, 醫藥 高分子; 講談社: 1978; pp 5~8.
11. Buckles, R. G. *J. Biomed. Mater. Res.* **1983**, *17*, 109.
12. Lloyd-Jones, J. G. *Drug Delivery Systems*; Ellis: Great Britain, 1987; pp 7~9.
13. Wang, C.; Sheets, D. USP 3660353, 1972.
14. Cornell, R. J.; Donaruma, L. G. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 388.
15. Cornell, R. J.; Donaruma, L. G. *J. Polym. Sci.* **1965**, *3*, 827.
16. Ascoli, F.; Casinit, G.; Ferappi, M.; Tubaro, E. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 97.
17. Kim, S. I.; Cha, W. S.; Na, J. W.; Kim, Y. H.; Ko, O. H. *J. Kor. Chem. Soc.* **1992**, *36*, 282.
18. Yu, E. K.; Kwun, K. H.; Cha, W. S.; Na, J. W. *J. Kor. Chem. Soc.* **1993**, *37*, 677.
19. Blout, E. R.; Karlson, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 941. Smith, H.; Marshall, A. C. *Nature* **1971**, *232*, 45.
20. Sprague, J. M.; Hill, D. USP 2407966, 1946.
21. Ferruti, P.; Vaccaroni, F. *J. Polym. Sci.* **1975**, *13*, 2859~2862.
22. Rodriguez, F. *Principal of Polymer Systems*; Hemisphere Pub: New York, 1982; pp 163~167.
23. Brandrup, J.; Immergut, E. H. *Polymer Handbook*; Wiley-Interscience Pub: New York, 1975; VII-10.
24. Kim, Y. S.; Ko, O. H.; Kang, H. R. *Yakhak Hoeji* **1990**, *34*, 120.