

## Chitosan-phthalylsulfathiazole의 합성과 항균성

최봉종 · 이기창\* · 황성규\* · 오세영\* · 김판기\*\*

관동대학교 환경공학과, \*명지대학교 화학공학과, \*\*용인대학교 환경보건학과

### Synthesis and Antibacterial Activity of Chitosan-Phthalylsulfathiazole

Bong-Jong Choi, Ki-Chang Lee\*, Sung-Kwy Hwang\*,  
Se-Young Oh\* and Pan-Gyi Kim\*\*

Department of Environmental Engineering, Kwan Dong University

\*Department of Chemical Engineering, Myong Ji University

\*\*Department of Environmental Health, Yong In University

#### ABSTRACT

Applied for Drug Delivery System, polymer drug was prepared with chitosan and phthalyl-sulfathiazole. In spite of various application of chitin derivatives, commercial use of chitin has been limited due to highly resistance to chemicals and the absence of proper solvents. In this study, Chitosan were prepared from chitin which were deacetylated under various condition. The synthetic procedures of polymer drug were performed by acid chloride methods. The antibiotic activities of polymer drug exhibited growth-inhibitory activity against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae* at the concentration of 471-514 µg/ml in general. Comparatively, Polymer drug exhibited broad antibacterial activity on MICs 897-1280 µg/ml against Gram-positive and Gram-negative bacteria including *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *E. coli*.

**Keywords :** Chitosan, Chitin, Phthalylsulfathiazole, Antibiosis, Drug Delivery System(DDS), MICs

## I. 서 론

약물 전달체계(Drug Delivery System, 이하 DDS)란 기존의 투여 방법의 단점을 개선하기 위하여 치료에 필요한 최소의 약물을 선택적 부위에만 일정 시간 지속적으로 적정 농도를 유지하기 위한 투여방법 및 제형을 말한다.<sup>1,2)</sup> 특히, 항생제와 항암제 등의 약물은 독성농도와 유효농도와의 차이가 적어 좁은 안전역을 가지고 있으므로 기존 투여방식을 개선하여야 할 필요가 있으며, 단백질, pH, 전해질, 효소 등에 의하여 변형되는 백신등 약효의 상실이 쉬운 약물은 운반체를 이용한 지속적이고 안정적인 약물방출이 필요하다. 그러므로 일정시간 동안 일정량의 약물을 일정한 부위에 방출시키려는 DDS 응용연구가 진행되고 있으며, 의약품 뿐만 아니라 화장품, 농약 및

환경분야 등에도 다양하게 응용할 수 있다. 약물에 운반체를 결합시킨 중합체약(polymer drug)은 최적의 약효와 지속성 향상, 안정성, 지연성 등을 목표로 한다. 이때 사용되는 중합체는 인체에 무독성이며 발암성, 염증, 알레르기성이 없어야 한다.<sup>3)</sup> DDS를 응용한 중합체약의 예로 Wang과 Sheetz<sup>4)</sup>의 poly(methacryloyoxyphenoxarsine)가 있다. 이 화학물질은 곰팡이, 박테리아 등에 대한 살균력은 물론, 세포로서도 유용한 중합체약물임이 밝혀졌다.

한편, 자연계에서 cellulose 다음으로 풍부한 천연 고분자인 chitin은 Braconnot<sup>5)</sup>에 의해 곰팡이에서 관찰된 후, Odier가 갑옷 또는 껍질이란 의미로 chitin이라고 하였다.<sup>6)</sup> 게, 새우 등의 껍질을 이루고 있는 chitin은 30% 이상의 단백질 및 탄산칼슘 등으로 구성되어 있는데, 부패에 의한 악취, 낮은 용해도 등

으로 인하여 폐기물로 취급되어 왔다. 그러나, 최근 chitin의 관능기를 이용하는 연구가 활발히 진행되고 있다. Chitin은 chitinase 및 lysozyme 등에 의해 분해되거나 포름산, 염산 등의 용매에 팽윤되거나 소량 용해될 뿐 대부분의 유기용매에는 용해되지 않는데, 그 이유는 분자 내의 aminoacetyl group과 hydroxy group의 강한 수소결합에 의한 micelle구조 때문인 것으로 알려지고 있다. 이러한 chitin의 용매에 대한 용해성의 저하는 chitin의 다양한 이용의 제한적인 요인으로 작용하였다.<sup>7)</sup>

Chitosan은 chitin을 deacetylation하여 amino기로 치환된 물질이다. 보통, N 함량이 7% 이하면 chitin이라 하며 그 이상이면 chitosan이라 한다. 또한 chitosan은 분자간 결합이 약하고 다양한 결정구조를 가지고 있으므로 그 용해성이 chitin에서 보다는 훨씬 증가된다. Deacetylation 반응조건에 따른 chitosan의 성상도 크게 달라지므로 반응조건을 조절하여야 한다. 이러한 chitin과 chitosan은 생체적 합성, 생체분해성, 항혈전성, 선택투과성 등의 의학 분야에서 요구되는 좋은 조건들을 구비하고 있고, 생체내에서 서서히 분해하는 성질을 이용하여 DDS 응용연구를 시도하고 있다. Miyazaki 등<sup>8)</sup>은 indometacin & papaverine hydrochloride를 chitosan에 도입하여 방출거동을 살펴보았으며, Sawaynagi 등<sup>9)</sup>은 chitin, chitosan을 manitol, lactose, starch 등과 혼합하여 부형제로 사용하여 경피 흡수제제로서의 가능성을 보고한 바 있다.

설파제는 현재 화학요법 치료제 중 항생제와 더불어 중요한 위치를 차지하고 있다. Sulfamine 구조를 중심으로 많은 유도체가 연구되어 요로감염증, 화상, 안과영역 등에서 사용되었으며 각종의 우수한 설파제가 개발되었고 한때 쇠퇴한 듯 하였으나 지속성 설파제의 연구로 다시 중요시되고 있다.<sup>10)</sup> 설파제의 항균기전 중에서 세균대사에 필요한 PABA와 pterin과의 반응을 방해하는 경쟁억제설이 가장 지지되고 있다. 설파제의 일종인 phthalylsulfathiazole은 Moor 등<sup>11)</sup>이 합성하였으며, 세균성이질, 비특이성 장염 등 장내감염증에 사용하고 있다. 본 연구에서는 DDS를 응용한 중합체약을 연구하기 위하여 자연계에서 풍부한 chitin을 이용하여 용해성을 향상시킨 chitosan을 제조하고 sulfonamide계의 일종인 phthalylsulfathiazole을 acid chloride하여 chitosan과 반응시켜 중합체약을 합성하였다. 합성을 확인한 후 합성된 중합체약을 이용하여 *in vitro*에서 7종의 세균에 대하

여 MICs 항균활성 시험을 실시하였다.

## II. 실험방법

### 1. 시약 및 기기

실험에 사용한 시약 중 chitin(from crab shell), phthalic anhydride, sulfathiazole은 Aldrich사의 특급시약을 사용하였으며 thionyl chloride과 pyridine, 아세톤 등의 용매는 TCI사의 시약과 국산시약을 감압 증류하여 사용하였다. 합성물의 확인을 위하여 Bio-Rad FTS형 FT-IR을 사용하였으며, 열시차 분석(DSC)을 위하여 Shimadzu사의 DSC-50을 이용하여 측정하였다. TGA/DTA는 Setaram 사제(TGA-DTA 92형)의 thermal analysis microprocessor controller를 사용하여 N<sub>2</sub> 기류하에서 승온 속도를 10°C/min으로 하여 20~400°C까지의 열적안정성을 측정하였다. chitosan의 점도측정은 Brookfield 점도계 LVF형을 사용하였으며, 합성전후 사용한 chitosan과 중합체약의 원소분석은 LECO CHNS-932, Joseph Mico,사의 원소분석기를 사용하였으며, 합성전후 화합물의 구조변화는 RJ. Lee Group사의 P-75 personal SEM을 이용하였다.

항균력 측정에 사용된 균주는 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*를 국립보건원에서 분양 받아 배양하여 실험에 사용하였다.

배지로는 Difco사의 Mueller Hinton Medium, Tryptic Soy Broth를 사용하였고, 항균 시험에 이용되는 Buffer 용액은 0.1M phosphate[K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(2.0g)+KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(8.0g)+D.W (1l)](PBS)를 사용하였으며 petri dish, glass tube, pipet, tip 등은 멸균하여 사용하였다.

### 2. 합성방법

#### 1) Chitin의 전처리

먼저 chitin의 내부구조를 4일 정도 증류수에 팽윤시켜 용매가 잘 침투되도록 하였다. 게 껍질로부터 추출된 시약인 chitin은 단백질, 유기물 혹은 탄산칼슘 같은 무기물이 혼합되어 있으며 출처에 따라 그 조성율이 다르다. 본 실험에 사용한 Aldrich 사의 chitin도 chitin 이외에 단백질, 탄산칼슘 등이 잔존하고 있어서 유기용매에 전혀 녹지 않으므로 Hackman의 난리법을 이용하였다. 즉 약 5.0% 염산용액에

서 CO<sub>2</sub>의 발생이 멈출 때까지 실온에서 침지하여 탈회시켰고, 약 5.0% NaOH 용액으로 60°C 정도에서 처리해서 탈단백질시켜 순백색의 chitin을 얻었다.<sup>12)</sup>

## 2) Chitosan의 제조

Chitin을 탈아세틸화하여 chitosan으로 바꾸는 데는 50.0% NaOH용액을 이용하였다. 물론 NaOH 용액 농도를 높이고 반응온도를 높이면 그 만큼 반응속도가 빨라지겠으나 chitosan의 사슬이 그만큼 절단되어 분자량(점도)이 떨어지게 된다.<sup>13)</sup> 그러므로 알칼리 농도, 온도, 반응시간 등으로 탈아세틸화도, 평균분자량 등을 조절하였다. chitin 분말 60.0g을 50.0% NaOH 용액 500 ml로 110°C에서 반응시간을 조절하여 탈아세틸화 반응을 진행하여서 점도가 약 140cP(high), 570cP(medium), 120cP(low)의 chitosan을 제조하였다. 반응 후에 chitosan은 증류수로 충분히 세척하여 알칼리를 제거하고 에탄올, 에테르순으로 씻어 80°C에서 진공건조하였다. chitosan의 점도 측정은 1.0% 초산용액에 녹여 Brookfield 점도계 LVF형으로 spindle No.3, 12 rpm에서 측정하였다.

## 3) Phthalylsulfathiazole의 Acid chloride화

Moore<sup>11)</sup>의 합성방법에 의하여 합성한 phthalylsulfathiazole을 chitosan과의 결합에 의한 중합체약을 합성하기 위하여 acid chloride법을 선택하였다. 즉, phthalylsulfathiazole 16.0g(0.04M)을 DMF 50 ml에 녹인 후, thionyl chloride 6.0g(0.05M)를 넣고 100~110°C에서 5시간 동안 반응시킨 후 남아 있는 미반응 물질을 제거하기 위하여 황산 trap으로 감압 증류시키고 남은 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 ml에 녹여서 acid chloride로 전환된 phthalylsulfathiazole 13.0g을 제조하였다. 이때 수율은 77%이었다.

## 4) Phthalylsulfathiazole과 chitosan의 중합체약 합성

우선, Chitosan(high) 3.8g(0.02M)을 1.0%의 초산용액 100 ml에 녹였다. acid chloride로 전환된 phthalylsulfathiazole 10.0g(0.02M)을 약 10.0% NaOH 용액 200 ml에 녹이고 실온에서 chitosan(high)용액에 1시간에 걸쳐서 적가한 후, 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물에 n-butanol을 부어서 흰색 결정을 얻고, 증류수와 에탄올로 3회 세척하여 진공 오븐에서 감압 건조하여 중합체약 7.51g를 얻었다. 이때 수율은 65.0%이었다.

## 3. Minimum Inhibitory Concentration(MIC in vitro) 항균활성 실험

합성한 중합체약의 MIC 시험은 phthalylsulfathiazole을 대조물질로 하고 미생물은 Gram 양성균 2종과 Gram 음성균 5종을 사용하였다. Gram(+)균으로는 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*를 사용하고, Gram(-)균으로는 *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pnerumoniae*를 사용하였다.

Phthalylsulfathiazole과 중합체약(chitosan-phthalylsulfathiazole)을 각각 2000 µg/ml이 되도록 NaOH용액에 용해시켜 PBS로 50, 100, 250, 500, 1000, 1250, 1500, 1750, 2000 µg/ml가 되도록 조제하였다. 균액은 Tryptic Soy Broth(37°C, 12~18시간)에 배양한 균을 Saline으로 희석하여 500 µl씩 접종하고, 37°C, 18~24시간 배양한 다음 균의 성장이 저지되는 최소 균농도를 설정하였다. 이상의 시험을 5~10회 반복하여 평균 값을 구하였다.<sup>14,15)</sup>

## III. 結果 및 考察

### 1. Chitosan 제조 확인

Fig. 1은 chitin의 IR로서 chitin의 경우, 3200~3500 cm<sup>-1</sup>에서 O-H stretching과 1650, 1550 cm<sup>-1</sup>에서 amide I, amide II의 vibration을 확인할 수 있었다. 또한 3260, 3100 cm<sup>-1</sup>에서 N-H bending stretching에 의한 특성흡수대를 확인할 수 있었다. 그러나 제조한 chitosan은 chitin의 C-2위치의 acetyl기를 1차 amino기로 탈아세틸화한 것으로서 chitin에는 나타나는 amide I, amide II의 1650, 1550 cm<sup>-1</sup>의 특성 흡수대가 Fig. 3(a)의 chitosan의 IR에서는 감소하였다. 또한 2850 cm<sup>-1</sup>에서 C-H stretching이 나타나며 3260, 3100 cm<sup>-1</sup>에서 N-H bending stretching에 의한

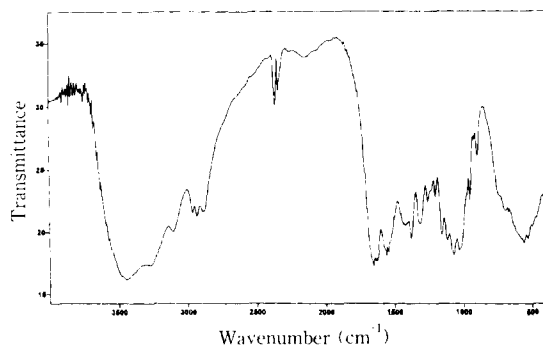


Fig. 1. IR spectrum of Chitin.

특성흡수대가 감소하였다. 이러한 현상은 C=O와 N-H bending 사이에 작용하는 수소결합력이 chitin과 chitosan이 서로 다르기 때문이다. 그리고 1660 cm<sup>-1</sup>에서 C=O vibration이 감소하고 1550 cm<sup>-1</sup>에서 amide II의 vibration이 약간 남아있는데 이는 chitosan의 탈아세틸화 정도에 따라 약간의 차이가 나타나는 것으로 생각된다.

한편, chitin의 DSC 열분석 값에서는 313.3°C에서 최종 분해 온도를 나타내었으나 제조한 chitosan은 58.9°C에서 초기 분해온도 후 284.3°C에서 최종 분해 온도를 나타내었다.

**2. Phthalylsulfathiazole의 합성 확인**

Moore의 합성법으로 phthalylsulfathiazole을 합성한 결과 문헌값<sup>11)</sup>과 유사한 m.p값을 나타내었으며 이때, m.p값은 271~274°C이었다. DSC 열분석 값은 219.3°C에서 초기 분해온도와 271.2°C에서 최종 분해 온도를 나타내었다. IR 분석결과, phthalylsulfathiazole의 카르복시기의 C=O가 1700~1725 cm<sup>-1</sup>에서, 3000~3400 cm<sup>-1</sup>에서 -OH의 특성흡수대가 나타나있다. 이를 다시 thionyl chloride를 이용하여 acid chloride로 치환시킨 phthalylsulfathiazole을 합성하였다. IR 분석결과, 3000~3400 cm<sup>-1</sup>에서 phthalylsulfathiazole의 카르복시산의 -OH가 감소하고 acid chloride 특성흡수대를 1750~1785 cm<sup>-1</sup>에서 확인할 수 있었다. Fig. 2는 acid chloride로 치환시킨 phthalylsulfathiazole의 DSC의 thermogram을 나타낸 것인데 단일 피크로 283.3°C에서 최종 분해온도를 나타내고 있다. IR, DSC의 결과로 볼 때 phthalylsulfathiazole이 acid chloride로 치환되었음을 확인할 수 있었다.

**3. Chitosan을 이용한 중합체약의 합성 확인**

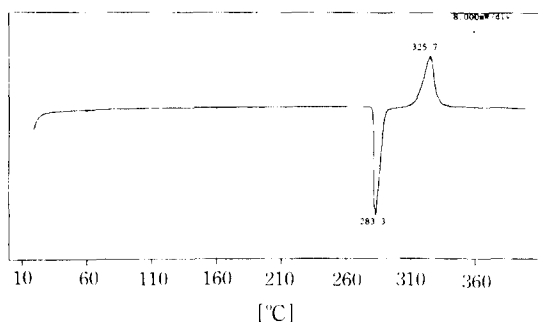


Fig. 2. DSC thermogram of the substitute phthalylsulfathiazole by acid chloride.

Chitosan과 phthalylsulfathiazole을 결합시키는 방법은 크게 phthalylsulfathiazole을 acid chloride로 치환시켜 에스테르화를 시키는 간접법과 히드록시기와 산을 직접 반응시키는 직접법으로 나눌 수 있다. 본 연구에서는 간접법을 사용하여 phthalylsulfathiazole의 카르복시기를 acid chloride로 치환시켜서 이것을 chitosan의 히드록시기와 결합시키는 방법을 선택하였다. 이와같은 반응을 Schotten-Baumann 반응<sup>12)</sup>이라 한다. 중합체약의 합성은 축합반응에 의하여 에스테르가 형성되는 것을 확인함으로써 그 합성을 확인하였다. Fig. 3(a)에서 chitosan의 히드록시기가 3000~3500 cm<sup>-1</sup>에서 넓게 나타났지만 phthalylsulfathiazole의 acid chloride와 축합반응에서 생성된 중합체약의 IR인 Fig. 3(b)에서는 2900~3500 cm<sup>-1</sup>에서 acid chloride와 히드록시기의 축합반응으로 새롭게 에스테르를 형성하고 chitosan에 존재하던 히드록시기가 감소함을 확인할 수 있었다. 또한 새롭게 합성된 중합체약의 에스테르의 특성흡수대가 1735 cm<sup>-1</sup>에서 에스테르결합에 의한 C=O의 특성 흡수대

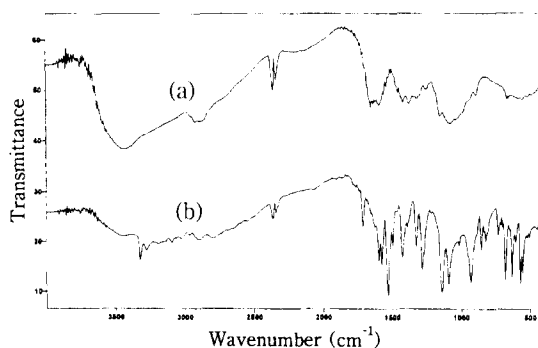


Fig. 3. IR spectrum of Chitosan(a) and polymer drug(b).

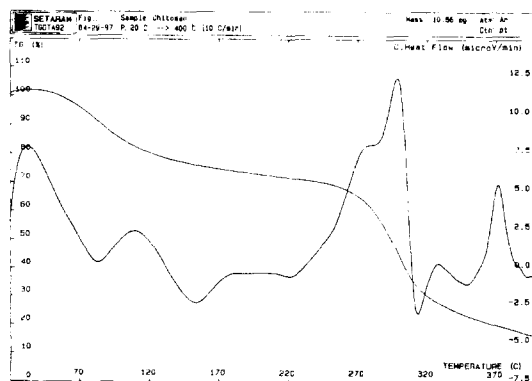


Fig. 4. TGA/DTA curve of Chitosan.

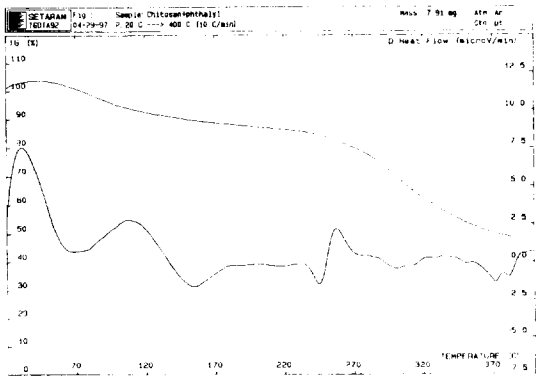


Fig. 5. TGA/DTA curve of polymer drug.

가 강하게 나타나 있고, 1200 cm<sup>-1</sup>에서 에스테르결합에 의한 C-O의 특성흡수대가 강하게 나타남을 확인함으로써 중합체약의 합성을 확인할 수 있었다. Fig. 4, 5는 chitosan과 중합체약의 열적 안정성을 나타낸 TGA/DTA thermogram으로써 chitosan의 경우 약 284°C 부근에서 분해온도를 나타내었으나 중합체약은 약 255°C 부근에서 분해온도를 나타내어 열적 안정성이 저하됨을 확인할 수 있다. 이와 같은 이유는 중합체약으로 에스테르결합을 함으로써 polymer대 수소결합력이 감소하여 열적 안정성이 저하되는 것으로 설명할 수 있다.<sup>18)</sup> Table 1은 chitosan과 중합체약의 CHNS 원소분석을 나타낸 것이다.

CHNS 원소분석 결과 항균제인 phthalylsulfathiazole이 chitosan과 결합되어 중합체약으로 합성되었음을 N과 S의 함량의 증가로부터 확인할 수 있었다. 또한, SEM을 이용한 합성전후 중합체약의 구조변화에서는 Fig. 6(a)의 chitosan의 구조는 피상 구조이었으나 (b)의 중합체약으로 합성시 침상구조로 변화됨을 확인하였다. 이와 같이 chitosan과 phthalylsulfathiazole이 에스테르결합을 통하여 중합체약으로 합성 되었음을 확인할 수 있었다.

4. 중합체약의 *in vitro* 항균활성 테스트

Table 2는 phthalylsulfathiazole, chitosan과 합성

Table 1. CHNS elemental analysis of chitosan and polymerdrug.

Material	Content[%]			
	C	H	N	S
Chitosan	38.78	6.90	7.51	0.10
Polymerdrug	34.91	5.01	9.51	12.41

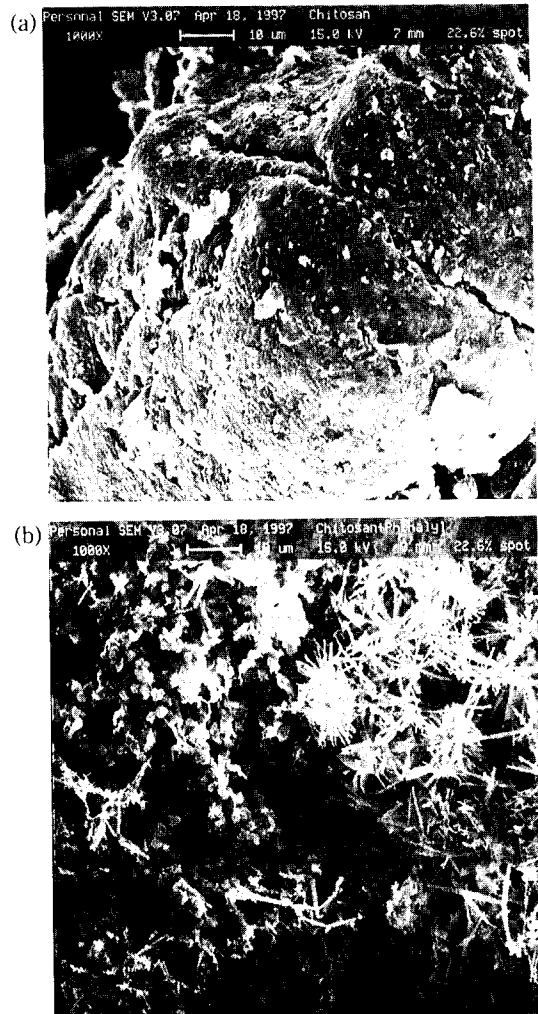


Fig. 6. SEM photographs of Chitosan(a) and polymer drug(b).

한 중합체 약물에 대한 MIC를 나타내었다. 항균제인 phthalylsulfathiazole은 대부분의 세균에 대하여 471-514 μg/ml에서 성장억제가 나타났다. 그러나, 그람음성균중 *Proteus*, *Pseudomonas*의 경우에는 MIC가 1678-1686 μg/ml 으로 거의 감수성을 나타내지 못하였다. 중합체약물의 경우 phthalylsulfathiazole에 비하여 대부분 높은 MIC를 나타내어 897-1027 μg/ml의 MIC를 나타내었고, *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*는 각각 1280, 1268, 1266 μg/ml의 MIC를 보였다. 이는 chitosan과 결합한 phthalylsulfathiazole의 항균력이 감소한 결과로 생각된다.

Phthalylsulfathiazole의 항균력 시험자료는 그람

**Table 2.** Results of MICs of Phthalylsulfathiazole, Chitosan and Polymer of Chitosan-Phthalylsulfathiazole

	Concentration of MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Phthalylsulfathiazole	Chitosan	Polymer
<i>Staphylococcus aureus</i>	477 $\pm$ 373	1074 $\pm$ 339*	969 $\pm$ 322*
<i>Escherichia coli</i>	471 $\pm$ 372	1125 $\pm$ 372*	1280 $\pm$ 188*
<i>Salmonella typhimurium</i>	475 $\pm$ 349	1163 $\pm$ 456*	1027 $\pm$ 342*
<i>Proteus mirabilis</i>	1678 $\pm$ 364	1083 $\pm$ 515*	1268 $\pm$ 225*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1686 $\pm$ 341	1387 $\pm$ 417*	1266 $\pm$ 209*
<i>Klebsiella pnerumoniae</i>	500 $\pm$ 313	1357 $\pm$ 399*	897 $\pm$ 366*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	514 $\pm$ 351	1054 $\pm$ 411*	1023 $\pm$ 313*

Data presented by geometric mean  $\pm$  SE. \*Statistically different from phthalylsulfathiazole's MIC.

음성 간균인 *Haemophilus spp.*에 대한 sulfonamide계 항생물질의 항균력이 256-512  $\mu\text{g/ml}$ 이었다는 자료<sup>10)</sup>가 있으나, 본 시험의 결과와는 비교가 불가능하였다.

Cornell<sup>20)</sup>은 Troppone이 박테리아, 곰팡이에 대하여 항균력을 갖고 있음을 착안하여 poly(2-methacryloxypone)을 합성하여 항균력을 시험해 보았으나 단위체 약보다 항균력은 떨어짐을 확인하였다. Smith와 Marshall<sup>21)</sup>은  $\beta$ -Lactam계만을 사용하여 중합체약을 합성하였는데, 이들은 박테리아에 대한 항균력 실험에서 모두 항균력을 보여주지 못하였다.

#### IV. 結 論

DDS를 응용한 중합체약을 연구하기 위하여 생분해성 천연고분자로서 사용되는 chitin을 탈아세틸화하여 용해성이 우수한 chitosan을 제조하고 이것과 항균제로서 sulfonamide계의 일종인 phthalylsulfathiazole을 이용하여 중합체약을 합성하였다. 또한 이 중합체약의 항균활성을 Gram 양성균 2종과 Gram 음성균 5종에 대하여 *in vitro*를 통한 MIC를 측정하였다.

Phthalylsulfathiazole은 대부분의 세균에 대하여 471-514  $\mu\text{g/ml}$ 에서 성장억제가 나타났으나 *Proteus*, *Pseudomonas*에서는 1678-1686  $\mu\text{g/ml}$ 의 성장억제 농도를 보였다. 중합체약의 경우 대부분 897-1027  $\mu\text{g/ml}$ 의 성장억제 농도를 보였으며, *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*에서는 1280, 1268, 1266  $\mu\text{g/ml}$ 의 성장억제 농도를 나타냈다.

이러한 MIC 측정결과 본 연구에서 천연고분자를 이용한 중합체약의 DDS 응용약제로서의 가능성을 연구하였으며, 앞으로 중합체약의 약물 방출속도, *in vivo*를 통한 중합체약의 약리, 독성, 체내 동태 평

가 등의 안전성과 효능에 대한 임상 연구가 더 진행되어야 할 것으로 생각된다.

#### 感謝의 글

본 연구는 1997학년도 관동대학교 교내 연구비의 지원에 의하여 수행되었으며, 이에 깊이 감사드립니다.

#### 참고문헌

- 1) Lloyd-Jones J. G. : Drug Delivery Systems, Ellis Horwood Ltd., England, 11, 1987.
- 2) Langer R. S., Wise D. L. : Medical Applications of Controlled Release, CRC Press, U.S.A., Vol. 2, 2, 1984.
- 3) 竹本喜一, 田岩夫 : 醫藥高分子, 講談社, 5, 1978.
- 4) Wang J. B. and Sheetz R. : U.S. pats., 3,660,353., 1972.
- 5) Braconnot H. : Ann. Chem. Phys., 30, 265, 1811.
- 6) Odier A. : Membrane Sci. paris, 1, 29, 1823.
- 7) Nishi N. and Noguchi J. : Polymer. J., 11, 27, 1979.
- 8) Miyaki S., Hou W. M. and Komai T. : Chem. Pharm. Bull., 33, 3986, 1985.
- 9) Sawayanagi Y., Nambu T. and Nagi T. : J. Appl. Poly. Sci., 31, 2064, 1983.
- 10) Anand N. : Medicinal Chemistry, part II, 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1, 1982.
- 11) Moore M. L. : U.S. pats., 2,324,013; 2,324,015., 1943.
- 12) Hackman R. H. : J. Bio. Sci., 7, 168, 1954.
- 13) Mima S., Miya M., Iwamoto R. and Yoshikawa S. : J. Appl. Poly. Sci., 28, 1909, 1983.
- 14) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, 4th Ed., Approved Standard, NCCLS Document M7-A2, Villanova, Pa. : 1990.
- 15) 강희양, 정찬 : Carbamate화합물의 살충효과 및 살균력에 관한 연구, 한국환경위생학회, 23(1), 62-65, 1997.

- 16) 이용욱, 박석기 : 식품위생미생물시험법. 신광출판사, 116-125, 1996.
- 17) Brian S. Furniss, Peter W. G. : Vogel's Textbook of Org. Chem., 5th Ed., 1247, 1946.
- 18) Deanin R. D. : Polymer structure, Properties and Application. Cahners, USA, 311, 1972.
- 19) V. Lorian : Antibiotics in Laboratory Medicine, 3rd Ed., Williams & Wilkins, 1-119, 714-722, 1991.
- 20) Cornell R. J. and Donaruma L. G. : J. Med. Chem., 8, 388, 1965.
- 21) Smith H. and Marshall A. C. : Nature, 232, 45, 1971.