

## 鹽酸Promazine 注射劑의 安定化에 관한 研究

\*李 琬 夏 · \*智 雄 吉 · \*梁 在 憲

成均館大學校 藥學大學 藥劑學教室

### Study on Stabilization of Promazine Hydrochloride Injection

\*Wan Ha Lee, \*Ung Kil Chi, \*Jae Hun Young.

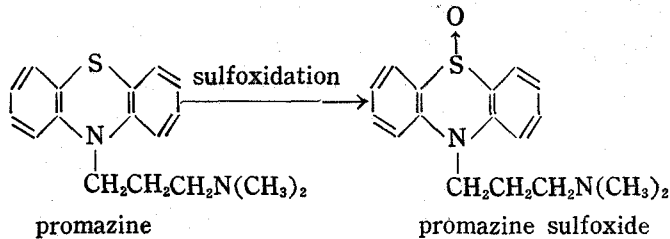
The stabilizing effect of promazine hydrochloride injectin was tested by irradiation of sun lamp(5,000 Lux) on their acid solution sealed in ampules under various stabilizers. The result of experimentation on the color change, the remaining proportion and the half life of promazine hydrochloride solution is as follows.

1. Instability of promazine hydrochloride solution is mainly caused by the sunlight and oxygen.
2. The pH range of promazine hydrochloride injection is recommended to pH 4.4~5.2
3. The decomposition of promazine hydrochloride by the sunlight is composed of pseudo zero-order reaction when it maintains colorless solution.
4. The half life of 0.5% promazine hydrochloride injection was 30 hrs. under sun lamp irradiation, but it was delayed to 84 hrs. by the simple stabilizer and to 175 hrs. by compound stabilizer.
5. The stabilizing effect of promazine hydrochloride injection adding sod. metabisulfite( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) was most excellent in various simple stabilizers and adding  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  to nicotinic acid,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  to nicotinamide were more excellent than other compound stabilizers.

\*College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University

## 緒 論

Promazine hydrochloride는 phenothiazine계 藥物에 속하며 應用領域이 광범위한 tranquilizer이다. 이 藥物은 腦幹에 對해서 鎮靜적으로 作用하며 中樞神經의 興奮을 抑制하고 交感 및 副交感神經 遮斷作用을 가지므로 主로 鎮靜劑 및 抗히스타민劑로 使用되며 注射劑로 繁用되고 있다. 그러나 그 水溶液은 모든 phenothiazine誘導體가 共通적으로 지니는 不安定性을 가지고 있어서 光線등 外部條件에 의하여 쉽게 着色 및 變質을 일으켜 注射劑의 製造 및 品質管理面에 많은 難題를 일으키고 있다. 그 동안 phenothiazine誘導體에 대해서는 研究報告가 있으며 John. L. Emmerson과 Tom. S. Myia<sup>4)</sup>는 phenothiazine藥物의 代謝에 관한 研究에서 chlorpromazine과 그 類似化合物이 體內에서 sulfoxidation, demethylation, N-oxide formation, hydroxylation등을 일으키고 代謝物이 生成된다고 報告하였다. 또한 臟澤, 河村, 川端<sup>6,7,8,9)</sup>은 phenothiazine誘導體의 光分解에 對한 研究에서 phenothiazine核의 10位에 位置한 窒素原子에 3개의 炭素原子를 가지고 있는 化合物은 光酸化에 의하여 sulfoxidation, dimerization, 10位 側鎖開裂反應이 일어나는 것을 發見하였고 그 中 promazine化合物은 sulfoxidation이 主反應이 됨을 確認하였다.



Promazine hydrochloride注射劑에는 ascorbic acid, nicotinamide등이 定定劑로 使用되어 왔으나 完全히 着色을 防止하지는 못하였고 主成分의 分解防止面에서도 卓越한 效果를 거두지는 못하였다. 本 藥劑學教室에서는 「phenothiazine誘導體에 對한 研究」의 一環으로서 鹽酸chlorpromazine에 대한 生體內 試驗을 實施하였고 다음으로 鹽酸promethazine의 着色防止에 관하여 研究報告한바 있다. 이번에 著者는 鹽酸 promazine注射劑에 대한 安定度試驗을 實施하였는데 그 方法은 Garrette의 安定性 豫測法에 따른 것으로서

첫째 : 各 安定劑에 對한 着色度 試驗을 實施하였고

둘째 : 光線照射後의 殘存量을 定量하였고

셋째 : 分解速度의 觀察과 half life(半減期)의 測定으로 가장 効果的인 安定劑를 區別하였고 그 優秀性を 證明하였으므로 이에 報告하는 바이다.

## 實 驗 方 法

### 1. 試 藥

A. 注射用 蒸溜水

B. McIlvain組成 buffer solution.

0.1M citric acid( $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ ) 50.5ml과 0.2 M sod. phosphate dibasic( $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ ) 49.3ml를 섞어서 注射劑의 溶媒를 使用한다(pH 4.8).

C. 5% promazine hydrochloride溶液

Promazine hydrochloride 5g을 取하고 여기에 McIlvain buffer solution을 加하여 全體를 100ml로 한다.

D.  $Na_2S_2O_5$ , EDTA, pyridoxine · Hcl, thiourea, nicotinic acid, nicotinamide, ascorbic acid의 각 0.1M溶液.

E.  $PdCl_2$ 溶液(Ryan法<sup>2)</sup>)

$PdCl_2$  50mg에 C-Hcl 0.25ml를 넣어 加熱한 後 熱湯 20ml로 溶解시키고 冷後 蒸溜水를 넣어 50ml로 만든다. 여기에 IN-Acona 100ml, 1-N-Hcl 100ml를 넣어 섞은 다음 全體를 1L로 한다.

### 2. 安定劑의 選擇

A. 單一安定劑

安定劑로서는 그간 phenothiazine誘導體의 安定性を 높이는 것으로 認定되어 온 EDTA, pyridoxine-Hcl, thiourea, nicotinic acid, nicotinamide, ascorbic acid의 六種外에 著자가 追求하고자 하는 sod. metabisulfite( $Na_2S_2O_5$ )를 準含하여 7種의 安定劑를 選擇하였다.

B. 複合安定劑

二種의 安定劑를 複合使用할 경우의 相乘效果를 觀察하고자 아래와 같이 複合安定劑 群을 만들었다.

①  $Na_2S_2O_5$  group 5種

② EDTA group 4種

③ Pyridoxine group 3種

### 3. 外的條件에 對한 影響

外的條件中 光線과 空氣에 對한 影響을 觀察하기 위하여 0.5% promazine hydrochloride 溶液을 調製한 다음 아래와 같이 操作하였다.

A. clear ampule에 充填하여 密封.

B. clear ampule에 充填하여 窒素개스로 置換후 密封.

C. brown ampule에 充填하여 密封.

D. brown ampule에 充填하여 窒素개스로 置換後 密封.

以上과 같이하여 각 20 ampule씩 製造하고 高壓蒸氣滅菌(115.5°C 30分) 시킨다음 sun lamp(G·E·Co 5,000Lux)를 33cm거리에서  $32 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 調節하면서 각각 1, 2, 3時間間隔으로 照射시킨 후 그 殘存量을 測定하였다.

#### 4. pH 및 安定劑의 濃度

##### A. pH試驗

Promazine hydrochloride注射劑의 가장 適合한 pH範圍를 求하고자 McIlvain組成에 따라 pH 2.80, 3.20, 3.60, ..... 6.40, 6.80까지의 11個 溶液을 製造하였다. 각각 이들을 溶媒로하여 promazine hydrochloride注射液을 製造하고 sun lamp로 3時間동안 照射한 다음 그 殘存量을 比較하였다.

##### B. 安定劑의 濃度

主藥인 promazine hydrochloride를 0.5% 含有하므로 이에 대해 가장 效率의인 安定劑의 濃度を 求하고자 다음과 같이 實施하였다. 즉 代表的인 安定劑로서  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 를 擇하여 각각 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025, 0.03M씩 含有하도록 0.5% promazine hydrochloride注射液을 製造한 다음 역시 sun lamp로 3時間동안 照射한 다음 殘存量의 變化를 檢討하였다.

#### 5. 着色度 試驗

江川<sup>12)</sup>氏法에 따라 각 安定劑別로 1, 2, 3時間씩 光線照射시킨 注射液 5ampule을 混合하여 遠心分離하고 上澄液 3ml를 取하여 2倍로 희석한 다음 照射時間別 色調變化를 肉眼으로 觀察하고 이것을 波長  $580\text{m}\mu$ 에서 光線照射를 하지않은 注射液을 對照로하여 Colman junior type spectrophotometer로 그 吸光度를 測定하였다.

#### 6. 殘存量의 定量

##### A. 定量法

Ryan<sup>9)</sup>의 比色法을 應用한 것으로서  $\text{pdCl}_2$ 溶液을 發色試藥으로 使用하였다. 먼저 0.5% promazine hydrochloride溶液에 여러가지 單一安定劑와 複合安定劑를 加한 注射液ampule을 sun lamp로 1, 2, 3時間間隔으로 照射시킨 다음 각각 5 ampule씩 取하여 混合하고 遠心分離한 후 上澄液 1.5ml를 精密하게 取한다. 이것을 分液깔대기에 넣고  $\text{C-NH}_4\text{OH}$  1ml을 加하여 Alkali性으로 한 다음 4% butanol含有  $\text{CCl}_4$  20ml로 2回抽出하고 다시 10ml로 1回抽出하여 이 抽出液을 모두 합하여 50ml로 한다. 이 抽出液 1ml를 試驗管에 精密하게 取

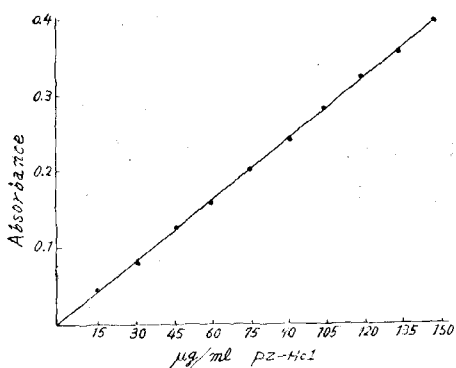


Fig. 1. Calibration curve of Pz-Hcl. solution at 500mu

색을 取하여 이것을 각각 10ml로 稀釋한 다음 精密하게 1.5ml씩 取하여 分液팔대기에 넣고 "A"의 定量法에 따라 아래와 같이 檢量線을 作成하였다.

하여 水浴上에서 加温蒸發시키고 10% Hcl 1ml를 加하여 녹인 다음 Pdcl<sub>2</sub>溶液 3.5ml를 넣어 呈色시키고 最大吸收波長 500m $\mu$ 에서 Colman junior type spectrophotometer로 吸光度를 測定한다. 이때 對照液으로는 10% Hcl 1ml과 pdcl<sub>2</sub>溶液 3.5ml를 混和한 液은 使用하고 promazine hydrochloride量을 다음 檢量線으로 算出한다.

B. 檢量線의 作成

0.5% promazine hydrochloride溶液을 調製하고 그 中 1ml, 2ml, 3ml, .....9ml, 10ml,

7. Halp life測定

注射劑의 各 安定劑別 half life는 反應速度에 의하여 決定된다. 主成分의 酸化反應을 저지하여 half life를 延長시키는 安定劑일수록 注射劑에 對한 効用價値는 높아진다. 最上의 安定劑를 追求하기 위하여 著者는 複合安定劑中 着色度試驗에서 完全히 無色의 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> group 5種과 單一安定劑로서 우수한 着色防止效果를 나타낸 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 및 thiurea 二種을 擇하여 각각 10, 20, 30, 50, 100時間씩 sun lamp를 照射시키고 그 分解速度에 의하여 速度定數와 half life를 算出하였다.

實驗 結果

1. 外的條件에 對한 影響

外的條件에 對한 實驗成績은 光線照射 3時間後에 無色ampule이 褐色ampule에 비하여 약 15%의 主成分減少를 보였고 窒素置換되지 않은 것은 置換한 것보다 약 6%減少되었다. 따라서 promazine hydrochloride水溶液은 光線에 의하여 예민하게 變化한다.

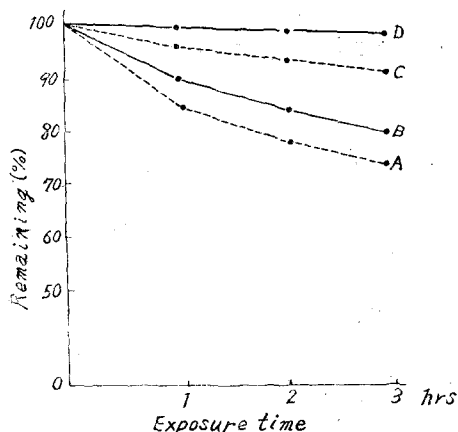


Fig. 2. Comparison of photodegradation in Pz-Hcl solution under various conditions.

- A. In clear glass ampule under air
- B. In clear glass ampule under nitrogen
- C. In brown glass ampule under air
- D. In brown glass ampule under nitrogen

## 2. pH 및 安定劑의 濃度

### A. pH試驗

promazine hydrochloride溶液은 溶媒의 pH變化에 의하여 큰 影響을 받지는 않으나 實驗結果 pH 4.4~5.2에서 가장 좋은 成績을 나타내었으며 本實驗에서는 pH 4.8인 緩衝溶液을 注射劑의 溶媒로 選擇하였다.

### B. 安定劑의 濃度

Fig. 4에서는 安定劑의 濃度和 安定度는 比例하나 그 曲線의 기울기는 緩慢해진다. 本實驗에서 主藥의 成分이 0.5%이므로 1ml當 5mg을 含有하는데 비하여 安定劑인  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 가 0.03M이상일 경우 主藥보다 많은量을 含有하게 되므로 가장 適合한 安定劑의 濃度は 0.02M이다. 또한 二種의 安定劑를 複合使用時는 각각 0.01M로 하여 사용하였다.

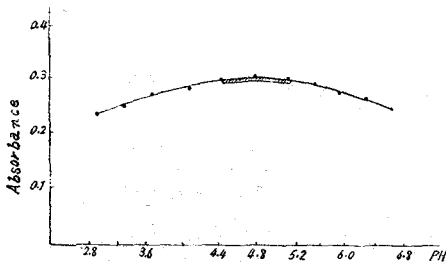


Fig. 3. Graph of absorbance at 500mu according to pH change in 0.5% Pz-Hcl solution after irradiation for 3hrs.

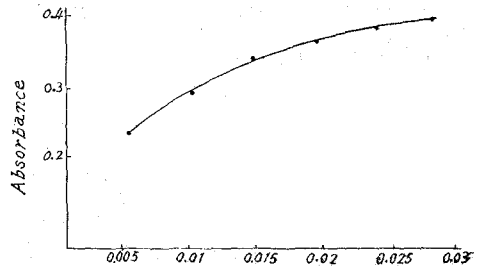


Fig. 4. Absorbance at 500mu according to majority change of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  in 0.5% Pz-Hcl solution

## 3. 着色度試驗

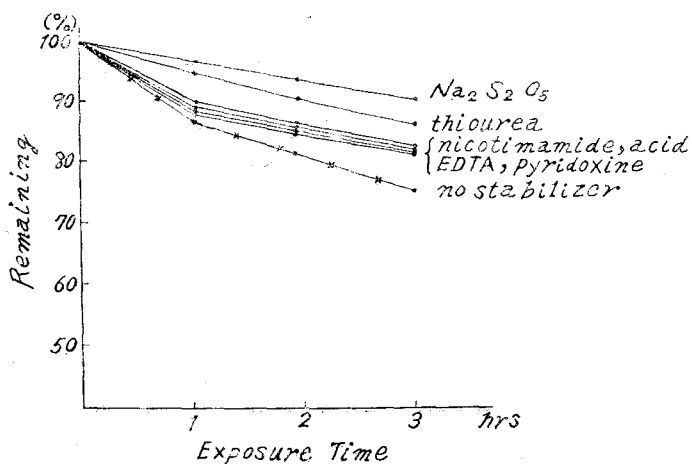
着色度試驗에서 無安定劑 溶液과 7種의 單一安定劑溶液을 同一條件下에 光線照射시킨 結果 大部分이 1時間 以內에 着色되었으며  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 만이 無色이었다. 또한 EDTA와 thiourea도 淡黃色으로서 比較的 좋은 反應을 보여주었고 nicotinic acid와 nicotinamide는 각각 褐色으로 着色되었으며 無安定劑溶液은 진한 紫色이어서 3時間後 0.85라는 높은 數值을 나타내었다. 二種의 安定劑를 複合使用한 것은 單一安定劑에 비하여 着色防止 效果가 좋았다. 특히  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  group 5種의 複合安定劑 溶液은 모두 無色이었으며 淡黃色의 EDTA group도 良好한 成績을 보여주었다. pyrdoxine group만은 着色도가 약간 높으나 各 安定劑를 單獨으로 使用한 것보다는 그 數值가 顯著하게 減少된다.

**Table I. Absorbance at 500m $\mu$  according to color change under various stabilizers.**

No	Stabilizer	1h	2h	3h	Visual estimatn(3h)
Simple stabilizers	1 No stabilizer	0.30	0.56	0.85	purple
	2 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0	0	0	colorless
	3 EDTA	0.04	0.05	0.06	pale yellow
	4 Pyidoxine	0.09	0.15	0.30	yellow
	5 Thiourea	0.06	0.17	0.09	pale yellow
	6 Nicotinic acid	0.21	0.32	0.42	brown
	7 Nicotinamide	0.22	0.36	0.60	red
	8 Ascorbic acid	0.10	0.18	0.22	yellow
Compound stabilizers	9 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> +EDTA	0	0	0	colorless
	10 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> +pyridoxine	0	0	0	colorless
	11 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> +thiourea	0	0	0	colorless
	12 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> +nicotinic acid	0	0	0	colorless
	13 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> +nicotinamide	0	0	0	colorless
	14 EDTA+pyridoxine	0.06	0.08	0.09	pale yellow
	15 EDTA+thiourea	0.03	0.04	0.05	pale yellow
	16 EDTA+nicotinic acid	0.06	0.07	0.09	pale yellow
	17 EDTA+nicotinamide	0.04	0.05	0.06	pale yellow
	18 Pyridoxine+thiourea	0.03	0.05	0.06	Pale yellow
	19 Pyridoxine+nicotinic acid	0.08	0.12	0.18	yellow
	20 EDTA+nicotinamid	0.06	0.08	0.11	yellow

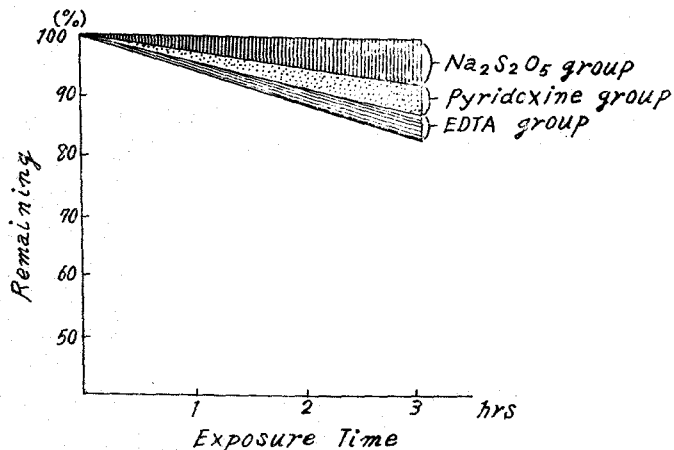
#### 4. 殘存量의 定量

殘存量은 無安定劑 溶液이 光線照射 3時間後 殘存率이 75%인데 비하여 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>와 thiourea가 각각 90.5%, 87.0%를 보였고 EDTA, pyridoxine, nicotinic acid, nicotinamide

**Fig. 5. Photodecomposition of Pz-Hel under various simple stabilizers**

**Table I. Remaining proportion of Pz-Hcl under various stabilizers after irradiation for 3hrs.**

No.	Simp. stabilizers	R·P%	Comp. stabilizers	R·P%
1.	No stabilizer	75.0	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ + EDTA	91.0
2.	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	90.5	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ + pyridoxine	91.0
3.	EDTA	80.5	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ + thiourea	92.2
4.	Pyridoxine	80.0	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ + nicot. acid	99.0
5.	Thiourea	87.0	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ + nicot. amide	99.0
6.	Nicotini acid	80.7	EDTA + pyridoxine	83.0
7.	Nicotinamide	81.2	EDTA + thiourea	86.0
8.			EDTA + nicot. acid	83.0
9.			EDTA + nicot. amide	86.7
10.			Pyridoxin + thiourea	91.5
11.			Pyridoxin + nicot. acid	86.5
12.			Pyridoxin + nicot. amide	87.0



**Fig. 6. Photodecomposition of Pz-Hcl under three formal compound stabilizers**

는 약 80%이었으며 注射劑의 安定劑로 흔히 使用되어온 ascorbic acid는 效率性이 좋지 않았다. 그 原因은 ascorbic acid水溶液 自體의 不安定性에 基因된다. Fig. 5에서는 主成分이 光線照射 初期에는 比較的 빠른 速度로 分解되나 着色되면서부터 速度가 緩慢해진다. 또한 複合安定劑의 殘存率은  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  group이 모두 91%以上이었고 EDTA group이 83~86%, pyridoxine group은 86.5~91.5%에서 不規則的으로 變化하였다. 一般적으로 複合安定劑는 單一安定劑보다 평균 7%程度 높은 殘存率을 가지나 各 安定劑의 配合種類에 따라 다르며 着色度試驗에서처럼 큰 效果는 없었다. 그러나  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  + nicotinic acid와  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  + nicotinamide가 함께 99.0%의 높은 殘存率을 가진다(Table II). 單一安定劑 中에서는 가장 좋은 成績을 가진  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 와 thiourea를 複合安定劑로 하면 그 殘存率은 92.2%에 불과하다.



5. Half Life測定

7種의 安定劑溶液에 對하여 100時間동안 光線을 조사시킨 結果는 Fig. 7과 같으며 溶液이 無色에 가까울수록 直線的인 分解現象을 나타내고 있다. 따라서 promazine hydrochloride의 光分解는 無色溶液의 範圍內에서 擬○次反應(pseudo zero order reaction)으로 看做되며 Garrette의 方法을 適用하여 速度定數 및 half life를 算出하였다.

Table IV. 에서의 速度定數Ko는 10時間後의 濃度減少率에 의하여 算出된것인데 無安定劑溶液의  $0.51 \times 10^{-3}$ mol/hr가 單一安定劑에서  $0.28 \times 10^{-3}$ mol/hr로 複合安定劑에서는  $0.08 \times 10^{-3}$ mol/hr로 그 分解速度가 減少되었다. 無安定劑溶液은 實際로 30時間 經過後 殘存率50%로서 半減期에 도달하였는데 50時間째에는 그 着色度가 2.0을 超過하였고 그 以後 100時間까지는 거의 分解現象이 일어나지 않았다. 또한 單一安定劑 中  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 는 그 half life가 84hrs.이며 thiourea는 56hrs. 이었고 DDTA, pyridoxine, thiourea, 複合安定劑도 각각 92, 99, 120hrs. 로 延長되었으며 특히  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{nicotinic acid}$ 와  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{nicotinamide}$ 는 half life가 175hrs. 이었다.

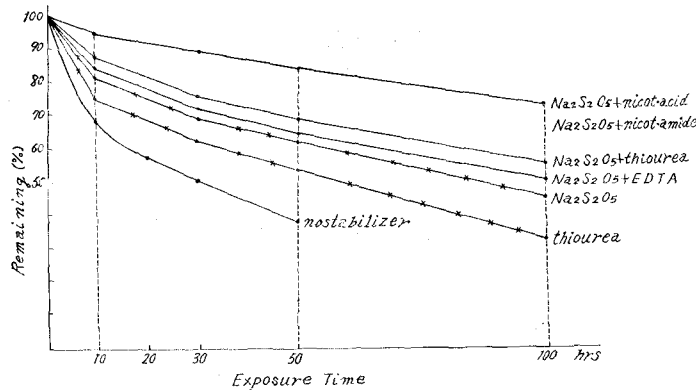


Fig. 7. Photodecomposition of Pz-Hcl various stabilizers after irradiation for 100 hrs.

Table III. Remaining concentration of Pz-Hcl solutions after irradiation. ( $10^{-2}$ ml)

No	Stabilizer	10h	20h	30h	50h	100h	R. P. (100h)
1	No stabilizer	1.04	0.89	0.77	0.58	—	—
2	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	1.27	1.16	1.08	0.96	0.69	45.1%
3	Thiourea	1.16	1.04	0.96	0.81	0.50	32.6%
4	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{EDTA}$	1.31	1.20	1.12	1.00	0.73	47.3%
5	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{pyridox.}$	1.31	1.20	1.12	1.00	0.77	50.2%
6	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{thiourea}$	1.35	1.24	1.16	1.04	0.85	54.8%
7	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{nicot. acid}$	1.47	1.43	1.39	1.35	1.12	72.6%
8	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{nicot. amide}$	1.47	1.43	1.39	1.35	1.12	72.4%

初濃度 :  $1.55 \times 10^{-2}$ mol

Table IV. Rate constant and half life fo Pz-Hcl solutions under various stabilizers

No	Stabilizer	Ko(mol/hr)	Ko(mol/hr)	Half Life(hrs)
1	No stabilizer	$0.51 \times 10^{-3}$	—	30(實)
2	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	$0.28 \times 10^{-3}$	$0.54 \times 10^{-4}$	84(計)
3	thio urea	$0.39 \times 10^{-3}$	$0.62 \times 10^{-4}$	56(〃)
4	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{EDTA}$	$0.24 \times 10^{-3}$	$0.54 \times 10^{-4}$	92(計)
5	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{pyridox.}$	$0.24 \times 10^{-3}$	$0.46 \times 10^{-4}$	99(〃)
6	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{thiourea}$	$0.20 \times 10^{-3}$	$0.38 \times 10^{-4}$	120(〃)
7	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{nicot. acid}$	$0.08 \times 10^{-3}$	$0.46 \times 10^{-4}$	175(〃)
8	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{nicot. amide}$	$0.08 \times 10^{-3}$	$0.46 \times 10^{-4}$	175(〃)

Ko: 10hrs. 後의 rate constant

Ko: 50~100hrs. 까지의 rate constant

### 考察 및 結論

1. Promazine溶液의 不安定性은 주로 光線 및 空氣酸化에 基因되므로 注射劑의 製造 및 保管은 遮光條件이 要求되며 ampule의 空間部는 窒素개스로 置換해야 有效하다. 注射溶液의 pH範圍는 4.4~5.2가 適合하였다.

2. 單一定定劑는 各 種類에 따라 그 安定效果가 다르며 그중  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 가 完全한 着色防止를 나타내었고 殘存率도 90.5%로 가장 높았으며 thiourea도 좋은 成績을 보여주었다.

3. 複合安定劑는 單一定定劑보다 평균 7%정도 높은 殘存率을 보여주고 있는데 그중  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  group이 가장 優秀하고 다음 pyridoxine group, EDTA group순으로 되어 있다. 특히  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 에 각각 nicotinic acid와 nicotinamide를 複合한 것은 完全한 着色防止는 물론 殘存率 99.0%로서 最高의 安定效果를 나타내었다.

4. Promazine hydrochloride의 光分解는 擬○次反應(pseudo zero order reaction)에 따르나 着色되면서부터 分解는 緩慢해지는 것을 알 수 있다. half life를 比較해 볼때 無安定劑溶液이 30hrs.(實測值)의 half life를 가지는데 對하여  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 溶液이 84hrs. 로  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 에 nicotinic acid와 nicotinamide를 各各 複合한것이 175hrs. 로 延長되었다.

### 參 考 文 獻

1. E. R. Garrette: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **44**, 515(1955)
2. J. A. Ryan: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **48**, 240(1959)
3. T. L. Flangen: *J. Pharm. Sci.*, **51**, 966(1962)
4. John L. Emmerson: *J. Pharm. Sci.*, **52**, 411(1963)
5. R. J. Warren: *J. Pharm. Sci.*, **55**, 144(1966)

6. 山本. 藤澤: 日藥誌, **82**, 1396(1962)
7. 藤澤正計: 日藥誌, **83**, 492(1963)
8. 藤澤. 川端: 日藥誌, **86**, 504(1966)
9. 藤澤. 河村: 日藥誌, **86**, 708(1966)
10. 李琬夏: 成均館大學校 論文集, **15**, 87(1970)
11. 三十尾文之: 藥劑學, **19**, 95(1959)
12. 江川昌平: 藥劑學, **21**, 183(1961)
13. 田中. 大谷: 藥劑學, **22**, 41(1962)
14. 大谷省治: 藥劑學, **25**, 287(1965)
15. 內臟俊一: 藥劑の安定性, 18(1972)