

溶液製劑의 安定性

德成女子大學 教授 金 在 完

緒 論

物質變化를 energy의 轉換과 分離해서 생각할 수는 없다. 이는 醫藥品의 溶液內에서의 安定性 stability이 液相內에서 energy의 移動에 의하여 左右되기 때문에 이들 溶液中에서의 藥劑의 安定性은 醫藥品이 이들 energy content에 어떻게 低抗할 수 있는냐에 따라 決定되기 때문이다.

이와같이 溶液內에서의 構成成分으로서, 또는 醫藥品이 하나의 相으로서 어떻게 作用하는 것인가를 살펴보기 위하여 溶液의 energy作用領域을 物質의 狀態에서 찾아보면 다음과 같다.

物質과 狀態差

狀	態	分子配列의 規則性	分子間의 引力의 作用範圍
氣	體	不規則性	無制限
固	體	規則性	極限定範圍以內
液	體	半規則性	一定許容範圍以內

즉 1氣壓下에서의 어떤 物質의 狀態는그 物質의 energy level의 差에 따라 달라진다는 것은 알수 있으며 같은 藥劑로서 固相보다는 液相이 더 不安定하다는 것도 容易하게 알 수 있다.

여기에 있어서 더우기 問題가 되는 것은 醫藥品을 溶液으로 하였을 때의 藥劑로서의 安定性은 濃度와 깊은 關係가 있다는 事實이다. 藥劑의 溶液은 濃度面에서 檢討하려면 다음과 같은 事項을 恒常 介在시켜서 생각하지 않으면 안된다.

1. 取扱, 管理, 貯藏 및 運搬面에서 보면 溶液性藥劑는 保管管理중 서로 反應變化하거나 沈澱만 생기지 않는다면 되도록 高濃度의 것으로 만드는 것이 좋다.

2. 溶液性藥劑는 그 組成成分이 單純溶液이 아니므로 理論的인 一律性으로 液狀을 論할 수가 없다. 즉 主藥, 補助藥, 安定劑, 防腐劑 및 矯味矯臭劑등의 多樣한 添加劑의 附加는 多相系에서 自體의 難點과 矛盾性을 內包하고 있으므로 理論的인 性狀의 論理보다 實相의 研

究에서 얻어지는 條件變化에 따르는 實驗 data만이 그 液狀의 理論的인 뒷받침이 될수 있다.

3. 液狀製劑의 또하나의 難點은 그 作用과 濃度가 恒常製劑技術에 影響을 준다는 事實이다. 즉 溶液內에서 藥物相互作用 drug interaction, 生體에 作用할 때에 주는 生體의 恒存性 homeostasis, 組成成分相互間의 理化學的 性狀의 變化 physical and chemical property 등의 制限을 받기 때문에 이 모든 事項이 生體가 要求한 藥劑의 有効性 efficacy의 保存을 確保할수 있도록 하는데에 差質을 가져오게 해서는 안되기 때문이다.

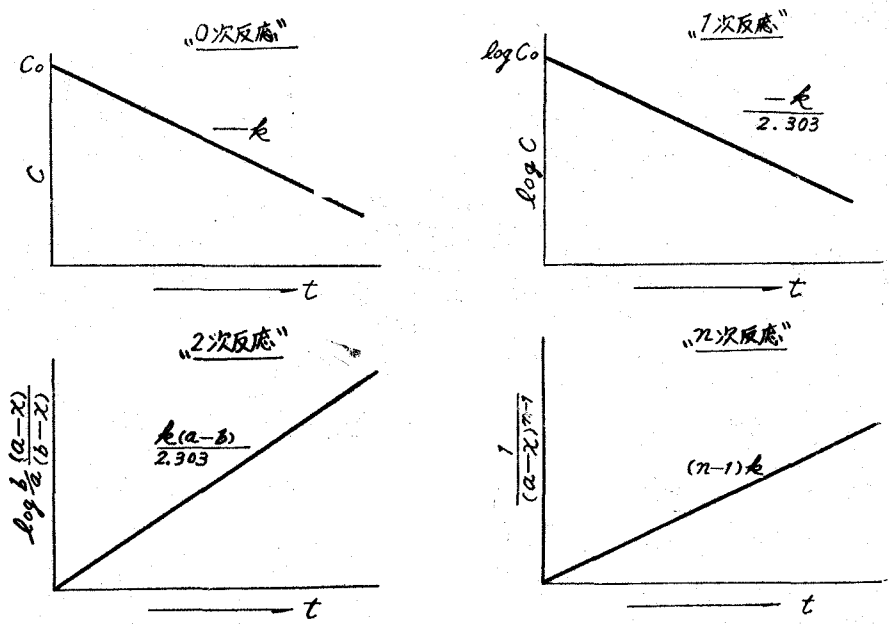
한편 溶液性藥劑만에 局限되는 것은 아니나 藥劑製造의 主眼點은 藥劑의 有効性 efficacy, 安定性 stability, 安全性 safety에 있기 때문에 溶液性藥劑도 이에 主眼點을 두어 實需要者가 應用할 때까지 保證할 수 있는 藥劑를 生産供給해야할 것은 再言을 不許하는 點이라고 하겠다.

問題點의 提示

溶液性 製劑의 安定性を 研究檢討하려면 上記한 바 實測值에서 理論值를 誘導하여 品質의 安定性を 豫測하여야하며 이 모든 數値는 graph로서 表示되는 것이 가장 簡便한 評價法으로 正確性を 지니게 된다.

例를 들어 各含有成分에 따르는 反應을 次元에 따라 直線的으로 表示하는 方法을 案出해야 하는 것을 說明하면 다음과 같다.

時間에 대한 各種 plot



이와 같이 Y軸에 1次, 2次等の 積分型速度式에 順次로 實驗 data를 代入하여 時間에 대한 plot로서 直線關係를 얻는 것이다.

이보다 高次인 反應을 取扱하려면 擬1次 反應과 같은 方法을 應用하여 簡略化시키는 方法도 取하게 된다. 여기에 있어서 反應物質 A, B, C, ……가 反應하여 反應速度式 (A)로서 表示될 때

$$v = d[p]/dt = -\frac{1}{a} \cdot \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{b} \cdot \frac{d[B]}{dt} \\ = -\frac{1}{c} \cdot \frac{d[C]}{dt} = k[A]^a[B]^b[C]^c \dots \dots \dots (A)$$

a, b, c, ……는 各成分 A, B, C, ……에 關한 成分次數라고 하며 그 總和 a+b+c……=n 를 反應의 次數 order of reaction이라고 한다. 이와 같은 경우 反應次數는 어디까지나 實驗的으로 求하여지는 것으로 反應方程式 a'A+b'B+c'C…=P에서 求하여진 a'+b'+c'…=n'는 化學量論의 次數라고 하며 n와 n'는 一致할 때가 있으나 複合反應일 경우에는 一致하지 않을 때도 있다. (A)式에서 n=0일 경우를 Zero order reaction(0次反應)이라고 하며 速度式은 d[p]/dt=k가 된다.

또 n=1일 경우를 2次反應(first order reaction)이라고 하며 d[p]/dt=k[A]가 된다.

한편 A成分만 남겨두고 그밖의 成分의 濃度를 極히 高濃度化하면 反應이 이들의 濃度에 는 變化를 주지 않는다고 보게되므로 A成分에 대한 data는 다음 (B)式이나 (C)式에

$$k = \frac{2.303}{t} \log \frac{C_0}{C} \dots \dots \dots (B)$$

$$\frac{1}{(n-1)t} \left[\frac{1}{(a-x)^{n-1}} - \frac{1}{a^{n-1}} \right] \dots \dots \dots (C)$$

를 넣어서 plot하여 다음과 같이 直線 graph를 求하면 容易하게 次數 a및 그개의 k'를 求할 수 있다.

이와 같이하여 遂次的으로 다른 成分 B, C, ……의 次數를 求하여가면 理論的으로 아무리 많은 成分인 高次數의 것도 速度定數도 求할수 있게 된다. 이 基本的인 反應速度式을 一括 表示하면 다음 表와 같다.

反 應 速 度 式

反應 次數	微分型速度式 dx/dt =	· · · · · k =	半 減 期 t _{1/2} =	k의 次元
0	k	x/t	a/2k	[T] ⁻¹ [C]
1	k(a-x)	$\frac{2.303}{t} \log \frac{a}{a-x}$	0.693/k	[T] ⁻¹
2	k(a-x) ²	$\frac{x}{ta(a-x)}$ or $\frac{1}{t} \left(\frac{1}{a-x} - \frac{1}{a} \right)$	1/ak	[T] ⁻¹ [C] ⁻¹
2	k(a-x)(b-x)	$\frac{2.303}{t(a-b)} \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$	$\frac{2.303}{k(a-b)} \log \frac{2a-b}{a}$	[T] ⁻¹ [C] ⁻²
3	k(a-x) ³	$\frac{1}{2t} \left(\frac{1}{(a-x)^2} - \frac{1}{a^2} \right)$	$\frac{3}{2a^2k}$	[T] ⁻¹ [C] ⁻²
$\frac{n}{(n \neq 1)}$	k(a-x) ⁿ	$\frac{1}{(n-1)t} \left(\frac{1}{(a-x)^{n-1}} - \frac{1}{a^{n-1}} \right)$	$\frac{2^{n-1}-1}{(n-1)a^{n-1}k}$	[T] ⁻¹ [C] ¹⁻ⁿ

溶液製劑의 分解나 變化를 化學反應速度論으로서 理論적으로 明確하게 證明表示할 수 있게 되면 이것을 가지고 反應으로서 安定性を 定量的으로 表示할 수 있게 된다. 從來의 安定性的의 表現은 漠然하게 “冷暗所에 貯藏하면 安定하다”라든가 “力價는 1年以上 거의 變化하지 않는다”로 表示되었으나 이것은 速度論적으로 보아서 例를들면 “chlorpheniramine maleate는 溶液으로 하였을때 凝一次反應에서 加水分解되며 25°C에서의 速度定數 $k=A$ 이고 半減期는 $t_{1/2}=S$ 이다”라고 正確히 또 保證期間까지 自信을 가지고 決定表示되도록 하여야 한다.

A. 溶液製劑의 安定性

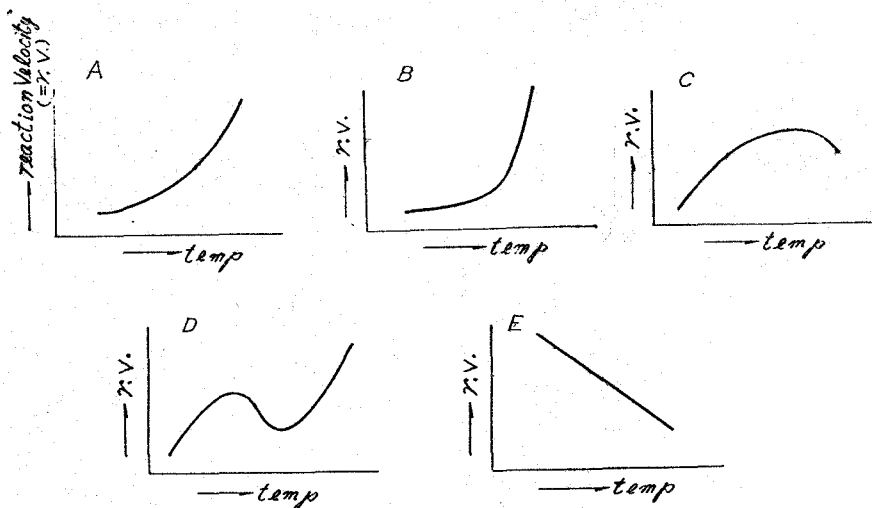
安定性を 바르게 把握하려는 것은 品質保證期間의 決定만이 아니라 溶液性製劑의 對策樹立에 決定的인 關鍵이 되는 것으로 安定性 stability를 알고서야 安定化 stabilization을 圖謀할 수 있기 때문이다.

이와 같은 見地에서 安定性 即 反應速度에 영향을 주는 各種因子를 分析檢討하면 溶液중에서는 다음과 같은 重要한 變化因子들을 생각할 수 있다.

1. 溶液의 溫度의 影響^(1),2),3),4),5)

溶液製劑의 安定성은 溫度에 따라서 크게 영향을 받게된다. 이들의 反應速度를 溫度에 따라 分類하여 表示하면 다음 그림과 같이 5가지의 模樣으로 表示된다.

反應速度와 溫度



그림중 A는 均一反應에서 볼수 있는 Arrhenius型과 그 以外의 Anti Arrhenius型인 B의 爆發反應, C의 酵素反應, D의 表面吸着反應, E의 氣相反應등이 있다.

Arrhenius式에 따라 實驗式으로 表示하면

$$d \ln k / dT = \Delta H / RT^2 \dots \dots \dots (D)$$

이것은 積分하여

$$k = Ae^{-\frac{\Delta H}{RT}} \dots \dots \dots (E)$$

로 表示된다.

여기에 있어서 k 는 速度定數, T 는 絕對溫度, A 및 ΔH 는 反應에 따라서 決定되는 值로서 ΔH 는 活性化energy(activation energy), A 는 頻度因子(frequency factor)이다.

대개 加水分解反應의 活性化 energy는 20Kcal前後이나 30°C에서의 分解反應을 10°C 낮게하여 分解速度의 實際遲延度를 이 式에 導入하여 算出하면 1/3로 減少되는 것을 알 수 있다.

2. 溶液의 pH의 影響²⁾

Brönsted-Lowry의 定義에 따르면 H_3O^+ 나 OH^- 에 의한 觸媒作用은 acid-base catalysis로서 說明된다고 말하고 있다.

이와 같은 見地에서 反應速度가 H_3O^+ 濃도에 따라 變化된다고 할경우 速度定數 k 와 溶液의 pH의 關係는 다음과 같이 表示된다.

$$\log k = \log kH^+ + \log [H_3O^+] = \log kH^+ - pH \dots \dots \dots (F)$$

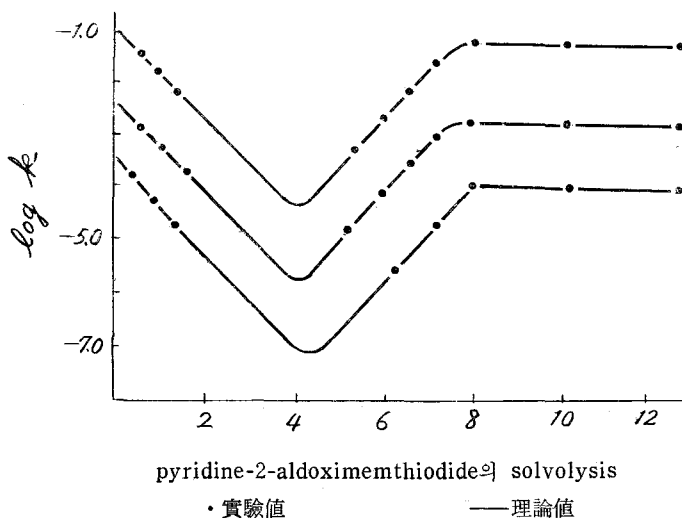
또 OH^- 에 의한 觸媒作用을 받는 物質은

$$\log k = \log kOH^- + \log [OH^-] = \log kOH^- - \log W + pH \dots \dots \dots (G)$$

로 表示되는 式이 成立된다.

이와 같은 例를 pyridine-2-aldoximemthiodide의 solvolysis의 pH-profile로서 表示하면 다음 圖示와 같이 된다.

즉 勾配가 酸性觸媒時에는 -1이며 鹽基性解媒時에는 +1로 表示된다.



3. 緩衝液의 影響

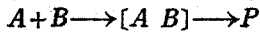
緩衝液은 一般的으로 酸鹽基의 觸媒가 될수 있으므로 그 濃度の 變化가 pH에 影響을 주

게되고 反應速度에도 영향을 주게되므로 可及의이면 觸媒作用이 작은 緩衝液을 選擇하여 쓰도록 하는것이 좋다.

A. Ion強度의 影響³⁾

反應速度는 ion強度 μ 에 의하여 變化한다.

여기에 있어서 無限大稀釋으로 $\mu=0$ 의 速度定數를 k_0 , 任意的 ion強度에 있어서의 速度定數를 k , 反應物質을 A, B 로 하면



$$k = k_0 \gamma_A \gamma_B / \gamma_{AB} \dots\dots\dots (H)$$

여기에서 $\gamma_A, \gamma_B, \gamma_{AB}$ 는 A, B, AB 의 活性係數이다.

이것을 Debye-Hückel의 理論에 따라 兩邊을 對數로하여 計算하면

$$\log k = \log k_0 + \log \gamma_A + \log \gamma_B - \log \gamma_{AB}$$

稀釋水溶液일 경우의

$$\log \gamma_i = -0.51z_B^2 \sqrt{\mu} + 0.51(Z_A + Z_B) \sqrt{\mu}$$

따라서

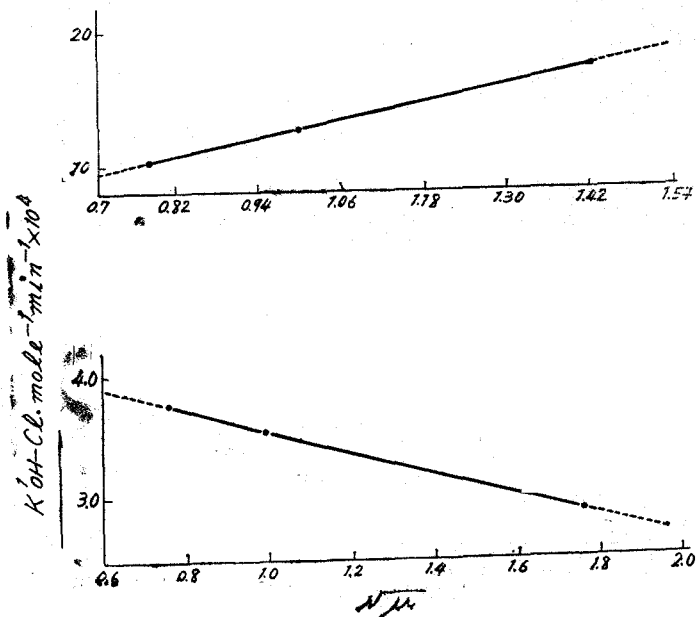
$$\log \gamma_A + \log \gamma_B - \log \gamma_{AB} = -0.5/z_A^2 \sqrt{\mu} - 5.1z_B^2 \sqrt{\mu} + 0.51(Z_A + Z_B) \sqrt{\mu} = 1.02Z_A Z_B \sqrt{\mu}$$

$$\therefore \log k = \log k_0 + 1.02Z_A Z_B \sqrt{\mu} \dots\dots\dots (I)$$

여기에서 $\sqrt{\mu}$ 에 대하여 $\log k$ 를 plot하면 勾配 $1.02Z_A Z_B$ 의 直線이 된다.

예를 들면 dl- α -phenyl-2-piperidyl acetate의 加水分解가 ion強度에 미치는 影響으로 表示하면 다음과 같이 된다.

“dl- α -phenyl-2-piperidyl acetate의 加水分解에 미치는 ion強度의 影響圖”

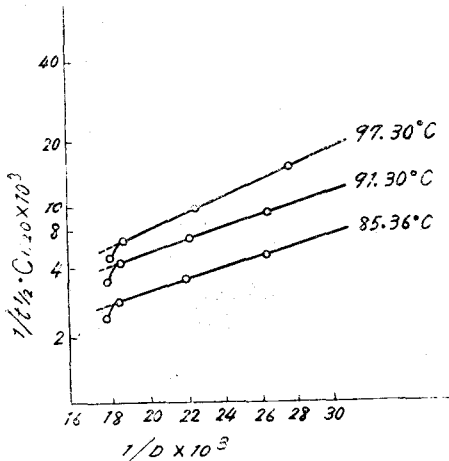


4 透電率의 影響^{1),5)}

pH나 ion強度가 反應速度에 影響을 주는것과 같이 透電率 ϵ 도 影響을 준다.

$$\ln k = \ln k\epsilon = \infty - KZ_A Z_B \frac{1}{\epsilon} \dots\dots\dots (J)$$

“chloramphenicol의 分解에 미치는 透電率의 影響”



여기에서 $\ln k$ 를 $1/\epsilon$ 에 對하여 plot하면 直線이 되며 $1/\epsilon=0$ 즉 $\epsilon=\infty$ 의 點을 求하면 $\ln k\epsilon=\infty$ 를 얻는다. 따라서 直線의 勾配는 $-KZ_A Z_B$ 가 된다.

여기에서 methylhexabital ion의 OH^- 에 의한 加水分解는 alcohol의 添加로 誘電率을 減少시켜 速度定數 k 를 減少시킴으로 安定化되나 chloramphenicol은 물의 性質를 弱화시키기 爲하여 有機溶媒를 加하면 오히려 促進하게 되는것을 例舉할수 있다.

5. 其他 因子의 影響

例舉한 外에 溶媒, 光線^{10),11)}, CO_2 및 O_2 의 存在與否, 濕度^{12),13)}, 觸媒, 溶器 및 包

裝¹⁴⁾, 物理的攪拌등이 研究檢討되어야 한다.

B. 溶液製劑의 安定化

한편 溶液의 相을 全體의인 面에서 檢討하면 그것이 均一相이거나 不均一相이거나 安定性에 影響을 미치는 것이나 여기에서는 溶液製劑이므로 均一相으로 보아 이 溶液製劑에 含有 藥物의 安定化에 미치는 變化를 살펴보면 다음과 같다.

1. 溫度, pH, 緩衝液, ion強度, 誘電率等에 의한 安定化

醫藥品の 溶液은 Arrhenius式 또는 Anti Arrhenius式에 따라 그 藥劑固有의 安定性을 갖는 것이나 通常 室溫에서의 安定化를 圖媒하여야 하고 pH, 緩衝液, ion強度, 誘電率등도 應用에 適合하고 取扱에 便宜하도록 安定性에 基本을 두고 다루어야 하므로 앞서 論及한 바 methylhexabital의 安定性이 alcohol의 添加로 增加되나 實用面에서 alcohol의 含量이 問題되므로 propyleneglycol이 安定劑로 쓰이고 있는것과 같은 것은 人體應用을 爲한 適宜性에서 온 配慮인 것이다.

2. Complex의 形成에 의한 安定化

Complex의 定義는 主觀에 따라 다른것 같다. 즉 分子와 分子사이에서의 相互作用이 溶解度에 影響을 줄때를 모두 여기에 包含시켜서 생각하는 complex와 分子化合物로서 結晶化할 수 있는것만을 complex라 定義하는 것과같은 경우가 있기 때문이다.

그러나 여기에서는 醫藥品の 溶液중에서의 相互作用으로 吸收 spectrum이 생기거나 分

配係數나 溶解度에 變化를 주는것은 모두 complex形成에 의한 것으로 보기로 한다.

例로 benzocaine과 caffeine에서 생각하여 보면 이들 水溶液에서의 benzocaine의 加水分解速度定數¹⁵⁾는

$$k = k_f F_f + k_c F_c \dots\dots\dots(K)$$

로 表示된다.

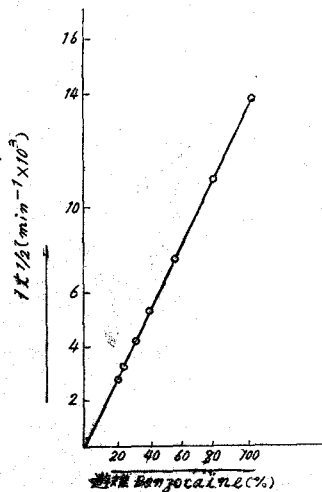
이때의 k_f 는 遊離 benzocaine의 分解速度定數, k_c 는 complex를 形成한 benzocaine의 分解速度定數, F_f 는 溶液中에 遊離存在하는 benzocaine의 比率, F_c 는 溶液중에서 complex를 形成하고 있는 benzocaine의 比率등이다.

benzocaine, caffeine은 1:1의 分子比로서 complex를 形成¹⁶⁾하여 生成定數 K 는 溶解法에 의하여 "59"이므로

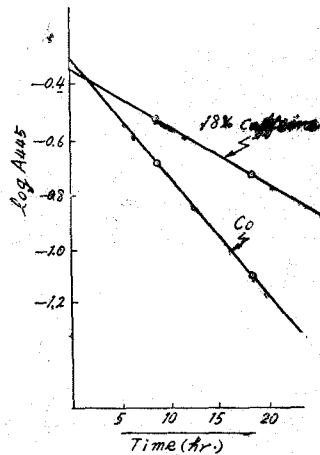
$$K = [\text{benzocaine-caffeine}]/[\text{benzocaine}][\text{caffeine}] = 59 \dots\dots\dots(L)$$

F_f, F_c 는 (L)式에서 쉽게 算出할 수 있다. 이를 그림으로 表示하면 다음과 같다.

"caffeine-benzocaine混液中的 遊離 benzocaine의 分率과 反應速度와의 關係



"riboflavin의 0.05N-NaOH 溶液中의 分解(at 35°C)"



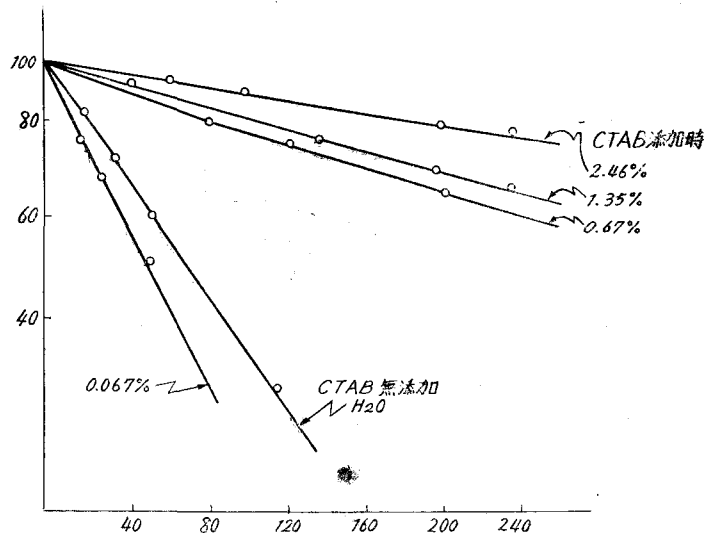
즉 그림에서 caffeine은 Vitamin B₂의 0.05N-NaOH溶液中에서 分解가 억제됨을 알 수 있다.

3. 界面活性劑에 의한 安定化

界面活性劑의 濃度가 알맞게 維持되면 micelle를 形成하여 藥劑가 micelle內에 包含 立體的으로 保護되어 complex形成時보다 더 OH⁻나 H₃O⁺가 接近하지 못하게 되어서 加水分解가 억제된다.

實例를 benzocaine의 分解防止目的으로 cetyltrimethyl ammonium bromide(CTAB)를 添加時를 例를 들어 그림으로 表示¹⁷⁾하면 다음과 같다.

“Cetyltrimethyl ammonium bromide(CTAB)
 添加時의 benzocaine의 分解抑制效果”



4. 包接化合物에 의한 安定化¹⁸⁾

包接化合物 inclusion compound란 guest molecule를 host molecule가 싸서 이루어지는 一種의 分子化合物이다.

이는 化學的이나 電氣的이 아닌 van der Waals' force에 의한 結合의 一種이다.

예를 들면 脂肪酸이 urea分子에 의하여 包接되어서 냄새가 없어지고 水溶性이 되는 것과 같은 것이다. 이밖에 Vitamin A를 choleic acid가 Aspirin을 Cyclodextrine이 包接하여 溶解性和 安定度를 높인다.

5. 其他 化學構造의 改善

이 以外에도 化學構造를 治療에 영향을 주는것은 保存하고 나머지를 部分的인 置換等の 變化, 溶解에의 立體障害의 除去, 溶解補助劑의 添加等으로 溶液製劑의 물에 대한 可溶性均一化를 增加시킴으로써 安定化를 圖媒하는 方法等이 있다.

問題點의 檢討 및 開發

溶液製劑의 安定化를 위하여 우리는 各成分別로 提示된 問題點에 대하여 檢討하였으나 이를 만들려는 溶液製劑의 各成分에 대하여 주어진 條件에서 어떠한 安定性이나 變化를 갖는가를 알기 爲해서였다. 이 問題點들을 갖는 藥劑들을 溶液製劑로 生産하려면 다음과 같은 段階의 研究檢討와 開發이 必要하다.

A. 研究檢討와 問題의 展開

溶液製劑로서 問題點이 完全把握되고 製劑로서의 解決點이 豫測되면 다음과 같은 問題點의 研究檢討와 展開로서 溶液製劑로서의 安定性이 確保된 製劑生産工程을 段階的인 것으로 만든다.

1 pH profile, 緩衝劑, ion強度, 溫度의 適合性의 實際測定值과 理論值과의 適合性의 檢討 및 展開

만들려고 하는 溶液製劑에 대하여 pH의 適合性 및 維持, pH維持를 爲한 緩衝劑의 選定, ion強度의 適格성과 安定性, 溶液製劑의 生産, 管理, 保管 및 取扱에 適合한 安定性을 가지고 還覽條件에 맞는 安定溫度의 確保等を 研究檢討하여 發展시킴으로서 安定性確保의 保障을 期해야 한다.

2. 溶液중에서 藥劑의 Complex形成, 界面活性劑의 必要性, 包接化合物의 形成

部分化學構造 變化의 必要性의 與否 檢討 및 展開

溶液製劑로 하려는 藥劑가 그 安定性을 確保하기 위하여 第3의 物質의 添加가 어떠한 形態로나 作用할때 가장 有效한 것이 무엇인가를 研究檢討하고 發展시키는 것으로서 complex의 形成, 界面의 活性化, 包接化合物의 形成 및 化學構造의 部分的變化등의 가운데에서 어떠한 것이 가장 有效성있고 確實性있는 것인가를 探索하는 過程에서 Drug Design의 한 方途이기도하다.

3 劑形의 研究檢討

溶液製劑는 均一分散系이다. 따라서 製劑生産前段階인 이 段階에서 다시 한번 溶液製劑로서의 劑形이 安定性을 確保維持할 수 있는 것인가의 與否를 再檢하는 操作이 遂行되어야 한다.

이와 같이 研究檢討와 合理的인 展開가 끝나면 곧 實驗的인 製劑化로 移送되어 實質的 生産直前의 最終研究檢討로 들어간다.

B. 溶液製劑生産을 爲한 研究檢討

溶液製劑生産을 爲해 提是된 問題를 研究檢討하여 이를 解決하고 生産의 合理化가 이루어지면 實驗生産과 本製劑生産의 實際化를 위하여 最終研究檢討가 施行되는 段階들이다.

1. 實驗室生産

이미 研究檢討된바에 따라서 小規模의 實驗室生産에서 實質性을 檢討하기 위한 實驗生産이 施行된다. 이때에 主로 研究檢討되어야 할 것은 原料藥劑의 純粹性, 調製法, 生産工程의 合理化, 生産方法의 難易性 및 生産價格의 合理化等이다.

2. 溶液藥劑의 含有構成 成分의 安定性에 關與하는 因子에 關한 檢討

生産된 溶液製劑가 生産에서 取扱貯藏·管理·需給·消費에 이르는 사이에서 豫期되는

條件下에서 製劑로서 安定性を 各 成分에 따라 因子別로 檢討한다.

3. 製劑의 構成藥劑의 効用 및 相互作用的 檢討

生産된 溶液製劑가 吸收經路에서의 變化性 및 治療過程에서의 有効性등으로 安全性과 効率面에서 어떠한 影響 및 變化가 있는가를 基礎的研究인 動物試驗에서 生物藥劑學의 有効性 및 安全性研究까지 또 臨床實驗에서 實際應用性與否가 製劑効率面에 이르기까지 檢討되는 段階이다.

結 論

溶液製劑의 安定성은 上述한 바와같이 附與된 環境條件下에서 實質性에 符合되고 그 結果가 實際面이나 理論面에서 確固한 結果로 提示되었을때 保障되는 것이라하겠다.

따라서 問題點의 提示에서 指摘한바 우리는 어떤 溶液製劑를 만들기前에 그 構成相의 安定性を 豫測할수 있어야하고 여기에서 豫測한 諸般因子를 溶液製劑로 展開發展시키기 위하여 그들相을 安定化시켜 주어야하며 나아가서 이 溶液製劑가 期待하는 有効성을 갖게하기 위하여 基礎動物試驗, 生物藥劑學의 研究 및 臨床實驗등으로서 뒷받침이 되어 있어야 한다.

이와 같은 一連의 研究와 檢討는 溶液製劑로서 우리가 期待하는 有効性, 安全性을 同時에 갖는 藥劑學의 安定성이 保存된 것으로 生産할 수 있게하는 바로 그 尺度가 되는 것이라고 하겠다.

Reference

- 1) L.O. Randall, et. al.; *Curr. ther. Rec.*, **3**, 405(1961)
- 2) L. Ther, et. al.; *Arzneim. Forsch.*, **6**, 35(1959)
- 3) H. Kreiskott & W. Vater.; *Naunyn Schmiedeberg Arch. Etp. pat.*, **236**, 100(1959)
- 4) H.F. Hant.; *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **67**, 712(1957)
- 5) 掛見喜一郎, 堀了平, 藥制學, **23**, 183, 265(1963)
- 6) R. Ellin et. al.; *J. Pharm. Sci.*, **51**, 141(1963)
- 7) S. Siegel et. al.; *J. Am. Pharm. Assoc.*, **48**, 431(1959)
- 8) K. Ikeda; *Chem. pharm. Bull.*, **8**, 504(1960)
- 9) A.D. Marcus et. al.; *J. Am. pharm. Assoc.*, **48**, 77(1959)
- 10) G. Chen, et. al.; *Arch. int. pharmacodyn.*, **142**, 30(1963)
- 11) P. Martegazzini, et. al.; *Arch. Ital. Sci. Farmacol.*, **10**, 347(1960)
- 12) R.E. Tedeschi., et. al.; *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **125**, 28(1959)
- 13) S. Block & S. Silva; *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **52**, 550(1959)
- 14) G. Maffii; *J. Pharm. Pharmacol.*, **11**, 129(1959)
- 15) T. Higuchi, L.W. Busse.; *J. Am. Pharm. Assoc.*, **39**, 411(1950)
- 16) D.E. Guttman.; *J. pharm. Sci.*, **51**, 1162(1962)
- 17) S. Riegelman.; *J. Am. Pharm. Assoc.*, **49**, 339(1960)
- 18) 美間博之; 藥局, **10**, 1158(1959)