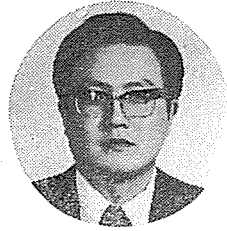


醫藥品과 物理藥劑學



閔 信 弘

東亞製藥株式會社 開發部

物理藥劑學의 定義

醫藥品은 그 用途가 生體에 投與되어 藥效를 낼수있다는 點에서 一般化學物質과 다르지만 根本的으로는 藥物自體 및 製劑에 있어서도 物質의 狀態가 問題가 된다. 이 物質狀態를 重點的으로 다루는 學問은 自然科學中에서도 物理化學의 範疇에 屬하며 醫藥品의 研究는 이와 같은 基礎學問에서 充分히 檢討되어야한다. 藥學中에서도 藥劑學은 그동안 꾸준히 發展해온 것은 事實이나 證用科學이라는 點에 있어서는 다른 어느 分野보다도 基礎가 弱했으며 結果的인 事實에만 執着하여 問題解決을 註圖함으로서 藥劑學發達의 阻害要因으로 되어왔다. 그러나 이제는 다른 應用科學과 마찬가지로 記述的이고 經驗的으로 資料를 處理하고 展開시키는 時代는 지나서 化學量論的이고 理論的인 뒷받침을 必要로 하는 時代로 접어들었다.

藥學中에서도 藥劑學은 가장 應用範圍가 넓으며 醫藥品의 加工 製劑過程에서 醫藥品에 影響을 주는 因子가 가장 많이 支配하고 있기 때문에 藥劑의 研究를 위하여 物理化學的手段이 제일 많이 必要로 하고 있다. 自然科學中에서 物理化學의 定量的이고 理論的인 原理를 取扱하여 實際藥學 適用시키는 藥劑學을 物理藥劑學(physical pharmacy)이라 한다. 物理藥劑學은 純粹科學인 物理化學과는 달라서 醫藥品의 藥效에 重點을 두어 藥劑를 物理化學的으로 研究하는 것이다. 古典的인 藥劑學이 調製學 中心이었

다면 調製學의 基礎를 이룬것이 바로 物理學이었다고 할수있으며 이러한 狀況아래서 物理藥劑學은 우리에게 새로운 것은 아니다. 應用科學의 長點은 最短時日 以內에 基礎理論을 導入하여 活用하는데 있으므로 醫藥品, 製劑에서 要求되는 安定狀, 有効性, 安全狀 및 劑型을 改善, 保證하기 위하여 製劑의 性質 製造過程을 檢討하여 醫藥品의 價値를 向上시키는 役割은 物理藥劑學의 目的이다.

物理藥劑學의 發達과 他學問과의 關係

藥劑學에서 物理化學의 方法이 活潑히 應用되기 始作한 것은 大略 1950年을 境界로하여 以後로 잡고있다. 따라서 歷史的背景은 비교적 짧으나 藥劑學에 있어서는 劃期的인 轉換點이 되었다. 以前의 藥劑學은 物理化學의 理論을 充分히 驅使하지 못하여 理論的인 問題는 純粹化學에서만 取扱되어야만 하는것 처럼 認識되어 왔었다. 물론 藥學에서도 많은 研究가 이루어진 것은 事實이나 醫藥品製劑로서의 研究라기보다는 化學物質의 研究라는 말이 더 適當하였으며 製劑로서의 特性에 密着되지는 못하였다. 物理藥學의 創始者로서는 Higuchi 博士를 들지않을 수 없다. Higuchi 博士는 創始者로서의 位置뿐만 아니라 物理藥劑學을 學問的인 水準으로 끌어올렸으며 이제까지 200 餘編이 넘는 論文을 發表하였으면 醫藥品의 反應速度에 依한 安全性究明, 製劑 製造條件檢討, 藥物의 相互作用에 關한 研究

等に 있어서는 찬란한業績을 남기고 있다. 특히 그는 藥物分解를 反應速度論으로 分解機轉, 分解速度를 製劑學적인 面에서 究明하여 以後에 醫藥品製劑의 反應速度論의 研究에 많은 도움을 주었다. 한편 物理藥劑學에 관한 報文은 그동안 많았으나 體系的으로 整理된 著書는 거의 없었다. 物理藥劑學뿐만 아니라 藥學一般에 關하여 “Physical pharmacy”라는 教科書水準에서의 單行本이 1960年度에 Martion에 依해서 처음으로 發간되었으며 現在 第二改正版을 내고 있다. 理論藥劑學, 藥品物理化學, 製劑物理化學 등은 그 後에 藥劑學에서 應用될 수 있는 物理化學의 理論을 綜合한 著書들이다. 雜誌中에서는 美國약학회(J. pharm SG.)가 每年 發表하는 藥學의 Literature review에 約 15년에 걸쳐 physical pharmacy의 項目을 두어 이에 關聯된 報文을 실리고 있다. 理論적인 視點에서 본 藥劑學은 物理藥劑學(physical pharmacy)과 生物藥劑學(Biopharmacy)로 나눈다. 即 藥劑의 研究가 物理化學의 一邊例로 되는 것은 반람적하지 않으며 必然적으로 生體에 適用하는 경우의 作用을 考慮하지 않으면 안된다. 製劑設計에 있어서 아무리 投與 以前의 製劑에서 完璧하게 設計하였다. 하여도 藥作用이 發現되는 生體內에서의 藥効, 吸收, 代謝, 排池 및 安全性이 所期の 目的을 이루지 못하면 이는 無意味한 製劑일 뿐이다. 藥作用은 生體內에서 藥効를 나타낼 수 있는 生物活性에 依해서 나타나므로 吸收以前의 藥効의 增強, 毒性的의 減少, 劑型의 改善, 安定性, 維持는 物理藥劑學에서 吸收以後의 生體內 効率(Bioavailability), 代謝等의 問題는 生物藥劑學에서 다루어져야 하므로 物理藥劑學과 生物藥劑學은 緊密한 相互協力이 必要하다. 藥物의 緊効發現過程에서의 諸現象은 主로 物理藥劑學의 領域에서, 吸收段階까지의 研究는 物理藥劑學의 領域에 屬하나 吸收以前에 있어서도 解剖學, 生理學, 藥理學, 生化學에 依해서 情報를 받을 수 있으며 이와 結付되어 發展되는 藥劑의 諸問題의 物理化學的 研究는 새로운 物理藥劑學으로서 展開되지 않으면 안된다. 이러한 사실은 生物學과 物理化學의 中間에 있는 生物物理化學(Bio-

physical chemistry)이 發展되고 있는 것과 같이 科學進步 要因이 될 수 있는 것으로 當然히 考慮될 수 있다.

藥劑學에 있어서의 物理藥劑學의 役割

藥物은 어떠한 形態라도 窮極적으로 製劑로서 生體에 投與된다. 醫藥品의 開發에서 製劑加工은 最終的 段階로서 加工에 依해서 비로서 醫藥品으로서의 品格을 갖게 된다. 藥劑學은 이때 適當한 劑型을 주기 위하여 必要知識과 技術을 使用하여 製劑工程의 單位操作을 거쳐 製品化시키는데 製劑工學的인 모든 手段을 동원한다. 이는 藥物의 藥効를 充分히 發揮하여 副作用을 最小限으로 줄이고 消費者로 하여금 安心하고 使用할 수 있는 製劑를 만들기 위함이다.

醫藥品이 製劑化되었을 때 製劑가 갖추어야 할 條件으로서의 安定性, 有効性, 安全性, 劑型이 最良의 것으로 維持되어야 하며 物理藥劑學은 이를 成就하기 위하여 利用된다. 良質의 製劑를 얻는데 發生되는 問題點을 解決하는데는 製劑物理化學에서 重點의 으로 다루어지고 있으나 正確한 基礎理論을 適用할 수 있는 方法을 찾는 데 어려움이 있는 것은 應用科學으로서의 隘路點이다. 그동안 많은 發展을 해온 物理藥劑學은 아직도 未開拓地가 많으나 醫藥品의 安定性, 有効性, 安全性, 劑型에 關聯된 部分은 放華하여 考察해 보기로 한다.

첫째, 醫藥品의 安定性은 製劑로서 갖추어야 할 제일의 條件이다. 醫藥品의 分解는 藥効의 減少 割作用의 增大 혹은 外視的 變化, 變形, 異物의 所出等 障害를 일으키므로 製劑化에서 安定性維持는 매우 重要하다. 醫藥品은 溶液의 狀態보다는 固體의 狀態가 安定한 것은 既知의 事實이나 消化管이나 肝臟을 거치는 過程에서 無効化되는 경우도 있다. 이런 경우에는 投與될 때 까지의 安定性은 물론이고 投與後의 安定性도 有効성과 關聯되어 問題가 된다. 보통 安定性은 調査하여 安定化를 위하여는 物理化學的 研究方法의 一種으로 反應速度論이 가장 有効하

게活用되고 있으며 生體內에서는 生物藥劑學의 藥物動力學(pharmacokinetics)이라고 불리우는 藥物의 生體內反應速度論으로 連結된다. 藥品安定性を 研究하기 위하여 反應速度論的 立場에서 檢討하면 藥物의 化學變化의 理論적으로 把把하게 되며 이 結果 化學變化를 促進하는 因子를 定量的으로 把掘하는 것이 可能하다. 그러나 極히 많은 組成을 가진 濃厚溶液, 半固形劑 固形劑 等에서는 適用하기에 困雜한 것이 있으나 反應速度論的 研究方法은 對際製劑에 있어서 安定化의 有力한 手段이며 構造上의 弱點이나 反應環境의 選擇에 重要한 情報를 준다.

藥劑의 安全性을 反應速度로 가장 많이 研究한 學者로는 Higuchi Garrett 等を 들수 있으며 安定性 豫測을 위한 實驗條件設定에 있어서 數式의 利用, 實驗方法은 이들의 方法이 자주 引用된다. 反應速度論에서 必然적으로 따라오는 熱力學的인 研究도 많이 이루어져 이제는 分解反應에서 安定性 豫測에 가장 큰 役割을 하는 活性化熱이 거의 모든 醫藥品에서 測定되어 있다. 製劑에서 安定성에 影響을 미치는 要因이 주로 溫度, pH, 先, 重金屬等の 環境因子와 添加劑 等の 配合因子이며 이들은 固形製劑보다는 液劑에서 아주 敏感하게 作用하기 때문에 定子性이 問題가 될때에는 液狀狀態의 醫藥品이 대부분이 實驗研究對象이 있다. 參考로 一般的인 安定性實驗에 適用하는 家驗(check point)를 보면 Table 1과 같다.

Table 1 stability Test sheet

- Stability
- Reaction kinetics, "Rate of kinetics"
- Oxidation, Antioxidants
- Reduction Oxidizing Agents
- Hydrolysis Heat of Hydrpolysis Lipolysis, Ionization
- Rioemization
- Double Decoinposition Degradation
- Reactivity Decomposition

- Hydrogsn-Ion Conocentration Acidity
- Alkalinity Isoelectric point Acid-Bace Equilidrium
- Solubility. Precipitation Solubility product Solutions separation
- Water Absorption Humidity Vaporization Evaporation
- Temperature. Heat Freezing Refrigeration
- Light "Infrared" and "Ultraviolet" under "Light"
- Radiation Vltrasonics
- Sterilization Bactericidal Action or Bacter iostatic Action, Fungicides and Fungistats, "preservation "under" Pharmaceuticals"

그러나 最近에는 固形藥品の 安定성에 對한 研究熱이 높아져 Solid solid 相互作用과 topo chemical reaction에 의한 分解反應에 關한 報文이 많이 發表되고 있다. Solid-Solid 相互作用은 그 反應速度가 比較的 緩慢하지만 醫藥品의 安定維持를 위하여는 그 重要度도 液劑와 똑같다.

Solid-Solid 相互作用에서 取扱되는 物理藥劑學의 問題는 接觸分末 表面 energy 差異에 의한 相互作用 粉末의 形態 粒子分布, 表面壓縮力에 따른 接觸面積의 相異性에 의한 相互作用 및 非帶電性인 有機固形物質의 添加劑 혹은 水分에 의한 帶電現象인 electrostatic attraction에 의한 相互作用이 研究對象이 되고 있다.

醫藥品이 有効, 安全 安定성을 維持하기 위하여 關與하는 因子中에서 醫藥品의 相互作用은 가장 큰 要人中の 하나이다. 藥効面에서 본 有効, 安全性에 關해서는 臨床家나 藥理學者들에 依해서 주로 複合成分에 對한 研究檢討가 이루어지고 있으며 物理藥劑學에서는 相互作用의 可能性을 藥効增強을 위해서는 물론이고 安定에 製劑를 내기 위하여 研究되어야 한다.

藥劑學에서 말하는, 配合禁忌는 醫藥品의 相互作用으로 좀더 徹底한 理論的인 뒷받침을 받야 究明되어야 한다.

固狀藥品の 安定性에서 topo chemical 反應에 의한 分解過程에 關한 研究는 Langmuir에 依해

서 처음으로 시도되고 있고 Jacobs, Tompkins 등은 후에詳細한理論을展開시켰다. 卽純粹固形物 或 固形製劑로球形으로 볼때 主藥의分解는 人藥自體의 表面 或은 主藥을 둘러싸고 있는 賦形劑의 境界面 或은 表面에서 부터 如作하여 일어난다. 固形製劑의 安定性を 特히 添力劑의 選擇性を 強調하고 있는 理由가 여기에 있다. 또 固形製劑의 安定性에서 水分의 役割은 分解反應速度 次數決定에 影響을 미친다. 一定量의 水分 및 不純物 含有狀態에서의 反應의 平衡은 溫度에 依한 影響을 받지 않는 平衡狀態가 될수있다. Solid-Solid 相互作用은 그동안 소홀히 取扱했던 것으로서 製劑設計에서 充分한 考慮對象으로 심지않으면 안된다.

現在 固形藥品の Shelflife 設定은 抗生物質을 除外하고는 力約을 받지 않는 나 가 많으나 언젠가는 모든 製劑에서 이를 明記할 수 있는 時期가 곧 올것으로 믿는다.

둘째는 醫藥品の 効率が 좋아야 한다. 製劑가 藥效를 나타내기 위해서는 溶解, 崩解를 거쳐 吸收되어야 한다. 이때 溶解速度가 吸收速度를 決定하는 경우가 壁倒的으로 많다. 따라서 藥物의 吸收段階까지의 物理藥劑學의 主要研究對象은 固形製劑의 崩壞나 溶出에 關한 것이다. 溶出速度는 溶出狀態의 液狀製劑에서는 問題가 되지않아 液製나 注射劑는 이런點에 있어서는 가장 좋은 長點을 갖고있다. 固形製劑에서는 最小의 溶出時間을 維持시킬려는 勞力과 適度의 藥物放出速度를 가진 製劑를 開發하려는 勞力의 兩面을 나눌수있다.

藥品自體의 溶解機轉, 溶解熱力學, 溶解反應速度等에 關한 研究는 많으나 製劑화된 것의 溶出은 影響을 미칠수 있는 要因이 많아서 究明하는데 많은 어려움이 있다. 1897年 Noyes, whitney에 依해서 溶出速度에 關한 理論的인 展開가 처음으로 시도된후 Hixon, crowell 등의 cube root rule은 가장 잘 引用되는 溶出理論이다. 醫藥品에서 溶出速度가 重要視되고 있는 것은 藥物의 効率을 左右하는 것이 바로 溶出速度이기 때문이다.

藥物의 生體內 効率(Bioavailability)은 吸收以

後問題이며 藥物의 吸收는 溶解되지 않는 狀態에서는 일어날수 있으므로 溶出速度가 제일먼저 考慮되어야 한다. 固形製劑의 崩解 崩壞에 重點을 두었던 製劑試驗法이 溶出試驗을 強化하여 公定書에서도 NFXIII USP XVIII 부터는 t50% 或은 t60%로 溶出時間을 規制하고 있다. 앞으로는 崩壞時間은 溶出速度에 影響을 줄수있는 間接的인 評價方法으로 쓰일것이며 溶出時間의 規定은 점점 製品數가 늘어날 것은 確實하다. 물론 Scheme 에서와 같이 固形製劑의 溶出이 崩壞, 脫凝集을 거쳐 일어나는 것은 絕對的이나 劑形이 變化를 일으키는 것과 主藥의 溶出은 많은 差異이가 있다.

溶出速度에 影響을 미칠수있는 物理化學的 要因으로서는 溶質粉子の 物理化學的 特性變化, 全反應系의 變化, 添加劑 製造工程의 影響을 들수있다. 體內에서의 藥物의 溶出은 反應系의 條件은 어느정도 固定되어 있다고 보면 나머지 두가지가 支配的으로 作的한다. 主藥의 粉子度는 얼마로 할것인가! 藥解劑 結合劑는 어떤 種類의 것을 쓸 것인가? 主藥과 賦形劑의 率은 얼마로 할것인가? 등은 溶出速度를 決定하는 直接的인 要因이다.

1971年以來 美, 英에서의 Digoxin錠의 生體內 効率에 關한 論爭은 有名한 것으로 化學的으로 同量의 Digoxin 含有製劑에서 生體內 効率이 현저한 差異를 나타내어 큰 社會問題화된일이 있었다. 結果的으로 이 問題는 處方이나 製造過程의 差異에 依한 것으로 推測되어 Digoxin 錠 溶出試驗法을 公定書에 退加하였다. 生體內効率은 물론 生物藥劑學에서 研究되어야 겠지만 生體와 가장 近似한 條件에서 製劑設計를 하고 이를 다시 生體內에 適의시킬 수 있는 條件의 設定에 따른 設計는 物理藥劑學의 研究對象이다. 溶出試驗의 in vitro에서의 結果를 in vivo의 試驗値와 그대로 連關시키는 것은 矛盾點이 많고 一律的인 一致性이 없어 不可能하다고 主張하는 學者도 많으나 주어진 要因의 役割을 推定하는데는 아직도 이 方法 밖에는 없다.

溶出速度의 迅速化와 高度의 溶出速度維持를 위한 製劑條件의 設計는 在來의 "trial and error"

方法에서 脫皮하여 統計的인 手法에 溶出速度論을 利的하여 時間, 經費, 勞力을 節約하고 있다. 最近 歐美藥業界가 醫藥品 効率과 關聯되는 製劑의 物理化學的 性質을 究明하여 効率을 높이기 위한 研究가 物理藥劑學, 生物藥劑學 및 臨床藥劑學의 共同協力下에 集中되고 있는 現象은 매우 바람직한 것이다. 藥物의 溶出은 이와같이 迅速한 것을 必要로 하는 것은 一般的인 事實이나 藥物 放出速度가 溶物吸收速度에 影響을 주므로 服用上의 便宜를 위하여 適當한 藥物放出速度를 갖도록 人爲的으로 調節한 持續性 製劑의 開發研究는 物理藥劑學에서 家行되지 않으면 안된다. 卽 셋째는 劑型에 關한 것이다. 持續性 製劑에서 藥物効力의 持續時間을 測定하는 것은 生物藥劑學의 分野이며 實際로 持續化에 適當한 製劑를 만드는 條件을 探索하는 것은 物理化學的 方法에 依하여 얻어지므로 藥物의 溶出度를 調節하기 위한 藥物의 物狀의 別화, 劑型의 別경, 添加劑의 物理化學的 特性, 藥物의 相互作用的 現象을 綜合하여 物理藥劑學의 領域에서 취급하고 있다. 持續性劑製에서 가장 重要한 것은 물론 藥効의 持化를 위한 徐放性 溶出이며 이를 evaluation 하는 法은 物理藥劑學이나 生物藥劑學에서 苦心하는 문제이다. 장시간에 걸친 溶出 狀態를 in vitro에서 실험하여 精確한 판단 기준으로 삼기 위하여 溶出裝置의 考案도 精密화 되고 있다.

持續性製劑의 効力의 持續性 有効性 등에 관해서는 아직도 贊反이 分分하지만 이러한 劑型의 特性은 원칙적인 面에서 우수성을 갖고 있기 때문에 製造工程, 基劑選擇의 개선에 依해서 그대로 살릴 수가 있으므로 현재 의 제한된 持續性劑製의 범위에서 좀더 확대될 수 있는 可能性은 많다 하겠다.

또 劑型의 發達은 아무리 그 醫藥品의 性狀이 좋지 않더라도 服用하기 便利한 부形으로 바꿀 수 있게 되었다.

服用時間의 制限 服用後의 食事調節 등은 藥物性狀의 別형, 劑型選擇에 따라 해소되어 가고 있다.

苦味로 因한 服用困難은 이제는 題問도 되지

않으며 糖花錠, 二重錠, 三重錠도 藥物溶出調節을 위한 方法이 是. 物理藥劑學이 어떻게 應的되고 있는 가는 劑形中에서 가장 간단하다고 말할 수 있는 散劑의 例로 살펴보자.

散劑에서 要求되는 것은 附着性을 감소시키고 飛散性 非飛性이 있어야 하며 流動性 混合성이 좋고 集和性이 적당히 유지되어야 한다.

이러한 條件은 粒子間의 相互作用에서 일어나며 相互作用은 Vander Waals 力 혹은 靜電力에 依한 粒子間 引力, 粒子形狀에 依한 마찰력, 粒子徑, 空隙率, 擴張力 등 物理的 性質에 依한 結合力 등으로 일어난다. 이를 모두 綜合하여 分體學(micrometrics)이라 하며 散劑의 性質을 알기 위해서는 分體學이 母體가 됨을 알 수 있다.

우리가 散劑를 製造 혹은 分包할 때 과연 얼마나 이런面을 생각해 본 일이 있는가?

셋째는 醫藥品의 安全性이다.

新藥出現의 어려움은 醫藥品의 安全性에 대한 正確하고 確實한 保障을 얻기가 어렵고 그 試驗期間도 몇代에 걸쳐서 實施하여 結果를 分析해야만 하는데 理由가 크다. 이에 따라 人體에 投與되는 新藥許可에 對한 規定도 점점 까다로워져서 藥物로서 有効하다고 判定이 내린 것도 實際로 醫藥品으로서 使의 不可能한 것은 많으며 지금까지 醫藥品으로서 使의 되어 오던 것도 醫藥品으로서의 價値를 잃고 廢棄處分되는 것은 安全性이 疑心되기 때문이다. 醫藥品의 安全性은 우선 醫藥品으로서 登場하는 段階에서 Check 되어 取捨選擇되지만 安全性 保障이 여기에서 끝나는 것은 아니다. 使用上의 잘못에서 오는 副作用이 있고 加工處理過程에서 오는 設計의 誤謬도 있다.

物理藥劑學에서 醫藥品의 安全性은 後者의 경우에 해당되며 安全性을 製劑學의 面으로 보면 대략 다음과 같은 事項을 들 수 있다.

- 1) 製劑法이 原因이 되어 體內에서 藥物量 혹은 藥物의 使用部位에서의 到達速度 異狀變化에 依한 것
- 2) 藥物 製劑의 添加物, 容器로부터의 溶出物 혹은 共存하는 微量의 不純物 및 이의 分解物 등의 生體의 特異反應에 依한 것

- 3) 藥物이나 添加物에 依하지 아니한 것
大部分 化學的인 것이 아니고 製劑技術에 依한 것
- 4) 其他
이를 다시 좀더 具體的으로 나누어 보면 다음 Table II 와 같다.

Table II 物理藥劑學에서 본 醫藥品의 安全性

藥物의 溶出速度에 依한 것

1. 吸收量의 增大 (Digoxin, Isoproterenol)
2. 投與計劃 不適에 依한 體內蓄積(化學療法劑)
3. 粒子徑의 依한 副作用(nitrofrantion)
4. 湯浴錠 持續性製劑의 設計不適

藥物의 安全性에 依한 것

1. 藥物相互作用에 依한 混合注射의 不適
2. 乳化劑 懸液劑의 物理的 不安全性
3. 容器와 藥物과의 相互作用

劑型에 依한 것

1. 小兒에 依한 藥物濫用

以上을 살펴보면 物理藥劑學에서 다루어야 할 問題들이 얼마나 많은가를 알 수 있다. 醫藥品의 安全性하면 우리는 곧 藥效學的 相互作用的을 強調하여 複合藥物의 投與時에 올수있는 副作的이 臨床家에 依해서 많이 發表되어 臨床家에 依해서 많이 發表되어 臨床的인 面에만 置重하여 왔다. 그러나 副作的의 根本原因은 製劑設計의 誤謬에서도 올 수 있음을 念頭에 두어야 한다. 複合成分의 藥物相互作用 以外の 이제까지 醫藥品과 物理藥劑學에 對해서 特히 藥劑學에서의 物理藥劑學的 價値를 概略的으로 記述하여 應用科學으로서 藥劑學이 處해 있는 狀況을 考察하였다. 物質의 形態를 變形 改良하여 醫藥品을 加工하는 學問인 藥劑學은 이제는 幼年期

를 지나서 體系化되어가고 있으며 物理藥學과 數學의 뒷받침을 받아 理論藥劑學的 一分野로서 成長하고 있다.

參考文獻

- 1) T. Higuch, A. Havinga, L. W. Busse: J. Am. pharm. Assoc. Sci, Ed, 39,405(1950)
- 2) E. R. Garrett: ibid, 51,811(1962)
- 3) J. T. carstensen: ibid, 63, 1(1974)
- 4) W. Lowenthal: ibid, 61, 1695(1972)
- 5) E. N. Hiestand: ibid, 55, 1325(1966)
- 6) B. Haen selmann and R. Voigt: Die pharmazie, 2, 57(1971)
- 7) L. A. Luzzi: J. pharm Sci, 59, 1367(1970)
- 8) J. G. Wagner: Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetic Drug Intelligence Publication p. 125-157(1971)
- 9) A. N. Martin: physical pharmacy 2nd Ed. Lea & Febiger(1969)
- 10) 瀨崎 仁, 三永智憲, 中山富士雄: 化學の領 15(2), 124(1966)
- 11) 永井恒司: 藥局, 21, 13(1920)
- 12) 後藤 茂: 月刊藥事, 11, 62(1969)
- 13) 瀨崎 仁: 月刊藥事, 16, 118(1974)
- 14) : , 11, 87(1969)
- 15) 松澤 兌: 藥局, 20, 5(1969)
- 16) 花野 學: 藥局, 20, 11(1969)
- 17) 後藤後一: 藥劑の安定性(廣山書店)(1972)
- 18) 中垣正幸, 有田隆一: 製劑物理化學(朝倉書店) (1968)
- 19) 中垣正幸, 古質直文: 藥品物理化學(南江堂) (1965)
- 20) 篠田耕三: 溶液と溶解度(丸善) (1966)
- 21) 野土 壽, 津田恭介: 製劑設計法(上, 不) (他人書館) (1970)