

## 物理藥劑學 文獻綜說

閔 信 弘

東亞製藥(株)

### Literature Review of Physical Pharmacy

Shin Hong Min\*

(Received March, 5 1975)

本綜說은 Journal of Pharmaceutical Science, Chemical Pharmaceutical Bulletin, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Arzneimittel Forschung 및 Drugs made in Germany의 1974年度 7月~12月號에 걸친 物理藥劑學欄에서 간추린 것임을 밝혀둔다.

3種의 粉末狀 설폰아마이드 卽 sulfadiazine, sulfisomezole 및 sulfamethizole에 있어서 粉末度와 溶出關係를 究明하여 ① 300 $\mu$ 를 前後로 하여 그 以下에서는 溶解度에 限저한 差異를 나타내므로 300 $\mu$ 는 臨界粉末度(critical particle size)임을 확인하였고 ② 粉末度에 關係없이 溶出速度 恒數와 回轉速度와는 500rpm까지는 直線關係에 있었다. 卽 500rpm 以上에서는 기울기는 變化없으나 그 以下에서는 粉末度 減少에 따라 기울기는 增加하였다<sup>1)</sup>.

溶出速度測定에 있어서의 computer simulation이 普通化되어 Collett<sup>2)</sup>은 salicylic acid의 溶出速度를 擴散層理論 model에 따라 測定하였다. 이 model은 analogue computer로 programing 하였으며 理論의인 溶出曲線을 얻었다. 實驗值에서 求한 溶出曲線과 computer에 依해서 simulation된 溶出曲線을 比較한 결과 擴散層에 있어서의 藥物濃度測定이 可能하였다.

4種의 설폰아마이드를 液相 암모니아로 結晶化시키거나 혹은 氣相 암모니아를 吸着시킨 후 熱重量分析 및 示差走査熱量分析을 하여 암모니아와의 綜合比率를 確認하고 이 化合物을

\* Dong-A Pharm. Co., Ltd.

다시 加熱시켜 암모니아를 除去하면 설폰아마이드의 表面積은 反應前보다 훨씬 增加함을 나타내었다. 따라서 설폰아마이드 類의 粒度의 微細化는 암모니아 화합물을 만든후 다시 암모니아를 除去함으로써 可能하였다<sup>3)</sup>.

또한 Succinyl sulfathiazole의 水溶液은 結晶成長, caking, 침전등을 形成하여 不安定을 나타내는데 이는 succinyl sulfathiazole이 polymorphism을 形成하는 것이 아닌가 생각된다. succinyl sulfathiazole의 polymorph, 水和物, 溶媒和物 및 無定形物質의 製造方法과 物性を 研究하였으며 結晶의 變換에 關해서도 檢討되었다<sup>4)</sup>.

Shah<sup>5)</sup> 등은 carboxy methyl cellulose(CMC) 및 guar gum에 依한 抗力 減少에 關한 溫度 및 소금의 影響을 檢討하였다. 소금은 현저히 CMC의 抗力減少性質을 減少시켰으나 guar gum에 依한 抗力減少에는 影響을 미치지 못하였다. 溫度變化(10~45°)에 따른 抗力減少는 CMC 및 guar gum에서 各各 다른 현상을 나타내었으며 CMC와 guar gum에 依한 抗力減少의 機轉은 2가지가 있다.

Procaine penicillin 粉末의 剪斷 및 張力에 粉末度 및 粉末形狀이 미치는 影響을 조사한 결과 이들의 相互關係式을 導出하였으며 物質의 機械的 性狀變化는 剪斷力, 張力變化에 關係가 있었다<sup>6)</sup>.

또한 剪斷試驗과 張力試驗은 微細粉末 混合物의 機械的인 性狀조사에 重要하며 特히 錠劑 혹은 坎셀을 製造할 때에는 流動性 壓力을 豫測하는데 도움이 된다<sup>7)</sup>.

膜透過法에 依한 相互反應을 chlordiazepoxide에 賦形劑, 營藥劑 및 界面活性劑와 polydimethyl siloxane을 사용하여 究明하였다<sup>8)</sup>.

即 전분, 인산갈슘, 제라틴, 유당, 규소, 설탕, 코레스테롤 혹은 procaine mucin의 경우에는 透過係數에 影響을 주지 않으며 스테아린산 마그네슘은 透過係數를 增加시키며 탈크, 알부민, 界面活性劑 등은 減少시킴으로써 chlordiazepoxide와 相互 反應에 依한 현상임을 알수 있었다.

Acetyl salicylic acid 透導體 및 chymotrypsin의 溶媒分解機轉을 量子化學的見地에서 考察하였다. Acetyl salicylic acid 溶媒分解의 scheme을 究明하였으며 單量體狀態의 物存在와 關聯시켜 說明하고 있다. Acyl- $\alpha$ -chymotrypsin의 溶媒分解 機轉은 acetyl salicylic acid와 類似하게 說明하고 있다<sup>9)</sup>.

醫藥品の 粉末度和 關聯하여 전분, 페이스트 및 물을 사용하여 유당 顆粒을 만들었더니 篩過法 및 현미경 관찰에 依하여 顆粒의 分布는 log-normal 分布를 나타내었으며 이에 맞는 式을 誘導하였다. 粒子度和 content uniformity에 있어서도 複合錠劑에서 만족할만한 均質分散을 얻기 위해서는 粉末度 크기의 限界를 粉末度分布로 轉換시키면 보다 計算하기에 편리하고 實用的이며 再結晶, 沈澱, 粉碎로 얻어지는 藥物의 粉末度 分布는 계산에 依해서 content uniformity에 關한 適合性 與否를 試驗할 수 있다<sup>11)</sup>.

以外에 物理藥劑學 一般에 關한 報文은 Table I과 같다.

Table I. Additional References on Physical Pharmacy

References	Topic
12.	The calculation of the tensile strength of tablets
13.	Combined application of high resolution chemical ionization and electron-impact mass spectrometry to medicinal dicarbamates
14.	Particle-size distributions of milled granulations and powders.
15.	Valence tautomerism of singly protonated 9-amino acridine and its implications for interactive interactions with nucleic acids
16.	Effects of hydraulic pressure and nozzle orifice size on delivery rates of sprayed materials

### Dissolution

0.1N 鹽酸酸性(35°C)에서 acetyl salicylic acid의 溶出速度는 結晶狀態로 存在하는 acetyl salicylic anhydride에 依하여 影響을 받으며 特히 acetyl salicylic anhydride의 濃度가 0.25% 以上인 경우에는 acetyl salicylic acid의 溶出速度는 減少한다. 따라서 市中 Acetyl salicylic acid 製劑의 溶出度의 低下는 原料中에 存在하는 acetyl salicylic anhydride의 含量 때문인 것으로 推測된다<sup>17)</sup>.

界面活性劑溶液中에서의 salicylic acid의 溶出速度<sup>18)</sup>는 polysorbate 20을 사용하여 pH를 1.0에서 4.0까지 變化시키면서 測定하였다<sup>18)</sup>. Polysorbate 濃度가 12%까지 增加할 때 까지 salicylic acid의 溶出 速度는 增加하였으나 그 以上 20%까지는 근소한 增加를 보였다. pH가 클수록 이에 比例하여 溶出度는 增加하였다.

有効性與否로 判명이 되었던 digoxin의 溶出試驗은 digoxin 同量을 錠 및 elixir로 사람에게 投與하여 血中濃度를 測定하였을 때 elixir劑는 錠劑보다 높은 血中濃度를 나타내고 있으며 錠劑間의 溶出速度差는 커서 *in vivo*에서의 비슷한 生體內效率과의 相關性은 本實驗에서는 確認되지 않았다<sup>19)</sup>.

Collett 등<sup>20)</sup>은 allopurinol의 安定성과 溶出에 미치는 poly vinyl pyrrolidone(PVP)의 影響을 實驗한 결과 allopurinol의 溶解度는 PVP 共存下에서 溫度增加와 PVP 濃度增加에 따라 增加하였다. 그러나 0.1M 鹽酸酸性에서는 오히려 PVP 濃度가 增加할수록 allopurinol의 溶解度는 減少하였다.

따라서 溶出速度의 變化는 complex 形成에 依한 藥物의 透過係數의 變化에 있다가 보다는 溶出 medium의 粘度에 左右된다고 볼수 있다.

Nitrofurantoin, nitrofurazone, oxytetracycline 2H<sub>2</sub>O 및 tetracycline hydrochloride 등에 있어서 賦形劑로서 유당, 전분 등을 20~80% 使用하였을 때 스테아린산 마그네슘, sodium lauryl sulfate가 上記藥物의 溶出에 미치는 影響을 比較檢討하였다<sup>21)</sup>.

유당, 전분은 量이 增加할수록 溶出速度는 빠랐으며 一般的으로 溶出速度는 지연시키는

것으로 알려졌던 스테아린산 마그네슘은 몇몇 예에 있어서는 오히려 용출速度를 增加시켰다. 界面活性劑 1% 添加는 용출度에는 별 영향이 없었다.

Phenylbutazone 錠劑의 용출은 崩解時間 보다는 脫凝集의 程度에 달렸다<sup>22)</sup>.

以外에 藥品의 용출에 關한 報文은 Table II와 같다.

Table II. Additional References on Dissolution.

References	Topic
23.	Evaluation of some tablet disintegrants and the effect of disintegrant type on the dissolution efficiency compressional force relation.
24.	The dissolution kinetics of sulphathiazole form I.
25.	A method of testing the applicability of the diffusion layer dissolution model.
26.	Evaluation of dimethyl polysiloxane fluids as vehicles for various pharmaceuticals I.
27.	Effect on stability and dissolution of aspirin system for automated determination of dissolution rate.

### Stability

抗生劑의 安定性에 關한 報告가 몇번있었다. 水溶液에서 hetacillin의 ampicillin으로의 轉換을 hydroxylamine 定量法, IR分析 및 <sup>14</sup>C-labeling 法에 依하여 研究하였다.

Ampicillin과 hetacillin의 相互轉換은 아세톤 添加로 조절할 수 있으며 過량의 아세톤 첨가는 ampicillin 水溶液中에서 hetacillin을 形成하였으며 그 機轉은 Schiff base 中間體와 penicillenic acid의 生成으로 說明하였다<sup>28)</sup>.

Tsujii 등<sup>29)</sup>도 hetacillin 및 ampicillin의 安定度를 檢討하였다. pH 9.5 以上에서는 hetacillin은 ampicillin과 epihetacillin이 生成되며 pH 9.5 以下에서는 hetacillin은 加水分解되어 ampicillin과 아세톤이 된다. 또 ampicillin과 hetacillin의 濃度가 安定度에 미치는 影響을 조사하였다.

Epitetracycline의 脫水反應은 一次反應으로 epi-anhydrotetracycline으로 變하며 epitetracycline의 脫水는 같은 條件下에서 活性化熱은 거의 비슷할지라도 tetracycline의 脫水보다 늦다. 이것은 分子內에서의 立體配座上的 差異때문으로 해석된다<sup>30)</sup>.

乳劑의 安定性을 乳劑의 球狀集合體生成速度 測定에 依하여 評價하였다. 相轉位溫度와 形狀集合體生成速度와는 恒溫에서는 相關關係가 있으며 creaming 速度와 相轉位溫度와도 相關關係가 있었다. 35°C 以下에서 polyoxyethylenecetyl ether로 安定化시킨 乳劑에서 液體結晶相이 存在하면 安定度는 크게 向上되었다<sup>31)</sup>.

非이온性 界面活性劑 polysorbate 80, poloxalkol 濃度와 ascorbic acid의 酸化度와는 相關關係에 있으며 酸化速度는 異面活性劑의 臨界 micelle 濃度以下の 濃度에서는 增加

하였고 臨界 micelle 濃도에 가까워 올수록 酸化速度는 減少하였다<sup>32)</sup>.

또한 polyethylene glycol 400 diacetate 및 triethylene glycol diacetate에서의 acetyl-salicyl acid의 加水分解는 溫度에 직접적인 관계가 있고 分解速度는 一次反應이었다<sup>33)</sup>.

Amaranth, erythrosin, tartrazine 및 sunset yellow 등의 色素가 phenyl butazone에 미치는 影響을 溶液狀態에서 考察하였다. Phenyl butazone은 amaranth, tartrazine 및 sunset yellow 中에서는 安定하였으나 erythrosin 存在下에서는 erythrosin에서 發生되는 발생기 酸素에 依해서 分解되었다<sup>34)</sup>.

알카리 溶液中에서의 카페인의 分解機轉을 水酸化나트륨 8% 溶液에서 實驗하였다. 70°~75°C 加溫條件下에서는 카페인은 카페인-카르본산을 거쳐 炭酸가스-카페이딘으로 分解함을 確認하였다<sup>35)</sup>.

이 외에 安定度에 關한 報文은 Table III과 같다.

Table III. Additional References on Stability

References	Topic
36.	Catalytic degradation of hydrocortisone disodium phosphate solutions by copper(II) ions.
37.	Influence of sunscreening agents on color stability of tablets coated with certified dyes II. FD & C Blue No. I.
38.	Stability of anti-ricin serum.
39.	Mechanism of degradation of 5-bromouracil in aqueous solutions of sodium bisulphite.
40.	Degradation of paracetamol by a penicillium species.
41.	The effect of hydrotropic salts on the stability of liquid crystalline systems
42.	Photoelectron spectra hydrolytic stability and antimicrobial activity of N-chlorinated piperidines.
43.	Stability of tetrahydro cannabinoids I.
44.	Hydrolytic degradation of methaqualone.

### Complexation

Pyrazolone 및 pyrazolidine 誘導體<sup>45)</sup>의 無血清 알부민(BSA)과의 相互作用을 動力學的 透析法으로 究明하였다. 즉 aminopyrine, antipyrine, 4-amino antipyrine, phenylbutazone 및 oxyphenbutazone과 BSA와의 結合은 BSA에 強力한 1個의 結合場所가 있으며 此外에 結合력이 弱한 數個의 結合場所가 있음을 發見하였고 會合恒數는 pyrazolidine 誘導體가 pyrazolone 誘導體보다 훨씬 컸다.

本反應은 發熱反應이며 實驗條件下에서는 自然反應이며 pyrazolone 과 pyrazolidine 은 競爭的으로 反應하였으나 結合에 依한 臨床的인 意義는 비교적 적었다.

요드와 polyethylene glycol(PEG) 과의 相互作用을 에타놀 및 사염화탄소 溶媒共存下에서 研究한 結果는 요드의 吸光度가 上記溶媒共存下에서 PEG 添加에 依해 增加하였다. 이것은 一價狀態의 요드生成에 屬한 것이고 原子거리는 요드와 PEG 相互反應에 依해서 약간 연장되었다. PEG의 分子量이 클수록 또 濃도가 클수록 二價狀態의 요드 生成量은 많았다<sup>46)</sup>

溶解度法 및 透析法에 依하여 hydrocortisone, dexamethasone, testosterone, progesterone等 4種의 스테로이드와 非 Ion性 界面活性劑와의 相互反應을 檢討하였다. 界面活性濃度增加에 따라서 스테로이드 溶解度는 直線的으로 增加하는 것으로 보아 스테로이드는 分配率에 따라 溶解하는 것을 볼수 있었다. 이것은 또한 非 micelle性 스테로이드 濃도는 micelle 濃도에 比例함으로써 確認되었다.

分配係數는 透析法 및 溶解度法으로 各各 測定하여 比較하였다. 熱力學的인 解釋에 依하면 스테로이드와 界面活性劑와의 反應은 發熱反應이었다<sup>47)</sup>.

血清알부민과 藥物과의 反應에서는 chlorpromazine 및 糖부제와의 結合을 報告하고 있다. 人間血清알부민(HSA)에 對한 chlorpromazine의 結合을 平衡透析法 및 螢光分光消光法으로 實驗하였다. Chlorpromazine의 HSA에 對한 結合場所는 2個이며 HSA螢光是 HSA에 存在하는 tryptophan에 依한 것이며 HSA에 結合되는 化合物에 依해서 消光된다. 螢光分光消光法에 依한 chlorpromazine에 對한 2個의 結合場所의 發見은 tryptophan 殘基의 螢光에 影響을 주는 2個의 親和力이 같은 疎水性 結合場所가 있기 때문이다<sup>48)</sup>.

糖부제인 8-hydroxy quinoline sulfate와 tuberculo protein, 核酸, 폴리사카라이드 같은 류베큐린精製 蛋白誘導體 溶液과의 相互反應은 pH 7.38의 緩衝溶液에서는 8-hydroxy quinoline sulfate는 8-hydroxy quinoline과 黃酸으로 解離되어 8-hydroxy quinoline과 이 高分子와의 反應은 高分子의 濃도와 比例하나 8-hydroxy quinoline sulfate의 防腐力에는 影響이 없었다<sup>49)</sup>.

平衡透析法 및 限外濾過法에 依해서 disopyramide의 蛋白結合<sup>50)</sup>을 測定하였을때 結合場所는 1個以上이었다. disopyramide의 monodealkyl化된 代謝產物量이 많을수록 disopyramide의 結合量은 減少하였다.

蛋白結合의 解釋 및 結合 parameter의 研究에서 Mais 등<sup>51)</sup>은 文獻에 紹介된 蛋白質 藥物相互反應에 있어서의 資料로 數式을 만들어 computer에 依해서 結合藥物量, 蛋白濃度, 結合常數 및 結合場所의 數를 算出하는 方法을 考察하였으며 Madson等<sup>52)</sup>은 數種의 結合係數 測定法을 定量的으로 比較하였다. 信賴度を 增加시키기 위하여 資料處理의 容易에 초점을 두지 않고 實驗操作의 評價와 計算된 統計的評價에 기초를 두었다.

以外에 complexation에 關한 報文은 Table IV와 같다.

## Solubility

Antipyrine 誘導體의 溶解도를 물 및 有機溶媒中에서 測定하였다. Hildebrand의 溶解度係數를 適用한 結果 매우 一致性이 있었으며 aminopyrine이나 isopropyl antipyrine은 벤

Table IV. Additional References on Complexation

References	Topic
53.	Complexation of theophylline with sodium benzoate: An NMR study.
54.	Vanadyl complexes of antiamebic drugs: Electronic absorption spectra.
55.	Comparative binding of disopyramide phosphate and quinidine sulfate to human plasma proteins.
56.	<i>In vitro</i> binding of drugs to colestipol hydrochloride.
57.	Complex formation of uranyl acetate with tetracycline and its utilization for their micro determination.
58.	Comparison of theoretical absolute interaction energies with heats of complexation in carbon tetrachloride.
59.	Theoretical calculation of heats of complexation in carbon tetrachloride.
60.	Circular dichroism study on inclusion complexes of betacyclodextrin with anti-inflammatory fanamates.
61.	Binding of quinidine to a red blood cell hemolysate preparation.
62.	Micro ultrafiltration technique for drug-protein binding determination.
63.	Physicochemical properties, solubility and protein binding of 9-tetrahydrocannabinol.
64.	Interactions of 4 chlorophenol and phenol with phosphatidylethanolamine monolayer in relation to antibacterial action.
65.	Lysozyme-preservative interactions in eye preparations.
66.	The binding of zinc to human serum proteins.
67.	Interactions of imipramine and synthesis inhibitors on biogenic amines.
68.	A note on the interaction between two phosphated surfactants.

겐과 에칠렌클로라이드에서 Hildebrand式에 따라 理論적으로 計算한 數値와 實驗値는 거의 一致였다. Antipyrine과 4-amino antipyrine은 이러한 傾向을 나타내지 않았다. 이 相關關係는 溶質·溶媒의 相互作用 때문에 보인다<sup>69)</sup>.

73種의 脂肪質炭化水素 및 알콜의 表面積을 測定하여 溶解度는 分子의 炭化水素 및 水酸基表面積과 定量的으로 關係가 있음을 確認하였다<sup>70)</sup>.

糖衣錠의 崩解過程을 酸 및 알칼리 溶液中에서 熱分析에 依하여 調査하였다. 이 實驗에 依하여 코팅劑의 構成物의 崩解가 進行됨에 따라 變化하는 樣相 即 糖衣錠의 溶出, 탄산칼슘의 鹽酸과의 反應, 防水層에 依한 主藥溶出의 지연, 核錠으로 부터의 主藥의 溶出, 主藥인 비타민 C와 金屬과의 相互作用 등을 檢討하였다. 著者等은 主藥溶出의 지연은 대부분 film 性狀의 物理學的인 性質의 變化에 있다고 記述하였다<sup>71)</sup>.

### Surface Phenomena

Veegum(montmorillonite)의 凝結 및 脫凝結 機轉을 polyoxyethylene hydrogenated castor oil의 水溶液中에서 等温吸着, 粘度, zeta 電位 및 接觸測定에 依하여 究明하였다. 凝

결이 가장 많이 일어나는 것은 용액쪽으로 炭化水素鎖가 向하여 表面을 疎水性으로 만드는 界面活性劑에 依하여 veegum의 表面이 完全히 덮혀있을 때이며 界面活性劑 追加에 依한 脫凝集은 Van der waals力 및 疎水性結合에 界面活性劑의 二分子盡吸着에 起因한 것으로 여겨진다<sup>72)</sup>.

錠劑의 崩解速度는 崩解되는 錠劑의 表面積 生成速度에 正比例한다고 여겨왔으나 이러한 假定은 表面積을 잘 測定하기 위해서 崩解試驗의 기초가 되는 粒度크기만 보다는 粒度크기 및 錠劑의 파면 數를 測定해야 하기 때문에 어려움이 있다. 따라서 著者들은 表面積測定에 기초를 둔 錠劑崩解機轉을 說明하고 있다<sup>73)</sup>.

水溶液中에서의 抗히스타민劑의 凝集을 抗히스타민劑 類의 micelle 形成時 zeta 電位를 測定하고 micelle의 이온化度는 電導度 및 電氣泳動에 依하여 測定한 결과 光散亂法에 依하여 求한 資料와 一致하였다. micelle의 水和度는 粘度로부터 計算하였다. 比較的 긴 親水性鎖는 物理적으로 물분자를 잡으며 凝集數가 매우적을지라도 本실험에 사용한 化合物의 micelle은 眞이온 micelle의 球形 혹은 거의 球形狀인 것을 考慮하면 計算한 水和價는 妥當하였다<sup>74)</sup>.

Pentagastrin 및 angiotensin<sup>75)</sup>에 있어서 尿素有無에 따라 peptide 凝集을 증명하기 위하여 光散亂, 粘度, 透析, 表面張力 및 기타 物理化學的方法으로 考察하였다. Pentagastrin은 磷酸緩衝液에서 大形の 直線性인 柔軟한 凝集體를 形成하였으나 angiotensin은 二量體以上の 凝集은 나타내지 않았다.

抗히스타민劑의 自己會合을 光散亂法으로 調査하였다. 藥物의 會合에 있어서 閉 model과 開 model 두가지 中에서 本實驗에서는 開 model이 적합한 것으로 나타났다<sup>76)</sup>.

Polyoxypropylene(pluronic<sup>®</sup>)은 一般非이온性 界面活性劑와는 달라서 溫度增加에 따라 非이온性 界面活性劑는 micelle이 커지나 pluronic은 전혀 micelle이 形成되지 않는 溫度範圍가 있으며 安定한 狀態로의 凝集體成長은 他非이온性 界面活性劑보다 濃度範圍가 넓고 常法에 依한 臨界 micelle 濃度測定은 pluronic에서는 適用하기가 困難하였다<sup>77)</sup>.

Aerosil(white carbon, colloidal silica)에 依한 promazine, chlorpromazine, trifluorpromazine, chlorpromazine sulfate의 吸着<sup>78)</sup>은 carbon black 보다는 弱하며 全般的으로 結合度가 매우 弱하였다. 吸着劑 및 藥物의 親水, 疎水性과의 명확한 連關은 없으나 aerosil R972에 있어서는 藥物의 疎水性이 클수록 吸着量은 增加하였다.

Sulfamethazine에 依한 안식향산 吸着에 對한 polyvinyl pyrrolidone의 抑制영향은 時間에 밀접한 關係가 있었다. 안식향산은 重合保護膜을 通하여 設폰아마이드 表面으로 擴散되므로 重合體—設폰아마이드 比에 支配됨을 알수 있었다. 重合體의 濃度を 增加시키면 안식향산 移動速度는 줄어들었다<sup>79)</sup>.

透過에 對한 報文으로서는 dimethylsiloxane에 關한 것이 몇편 있었다. Dimethyl polysiloxane 中에서의 nicotine鹽의 透過速度<sup>80)</sup>는 Trifluoropropyl methyl polysiloxane 보다 20倍 以上이며 이 理由는 擴散性 및 溶解度 減少 때문인 것으로 보인다. 따라서 持續性 製劑



인 경우에는 trifluoropropyl methyl siloxane이 適合하다.

Polydimethyl siloxane의 膜두께, 攪拌速度, pH變化에 따른 phenylbutazone의 透過速度는 膜表面의 水溶性 擴散盡에 支配되며 특히 薄膜의 透過 cell은 弱하게 교환해 줄때는 透過速度는 膜表面의 水溶性擴散盡에 支配된다. Polydimethyl siloxane에서의 phenylbutazone의 擴散은 Fick의 擴散法則에 따르지 않았다<sup>81)</sup>.

Hexane, tetradecane에 對한 10種의 極性溶媒의 表面張力 및 파라핀, 폴리에틸렌에 對한 接觸角을 測定하였다. 求한 資料로 부터 測定한 非極性相의 work-of-adhesion 値는 사용한 極性液體에 關係가 없었으나 同一한 極性液體에 對한 값은 사용한 非極性相과는 달랐다. 이러한 差異는 表面比重이 달라서 單位面積當擴散力相互作用의 數의 差異라고 볼수 있다.

基質로부터의 藥物의 溶出에 關해서는 phenyl propanolamine hydrochloride<sup>82)</sup>는 wax로 부터 擴散機轉에 依해서 溶出되며 錠劑로 부터 藥物이 初期에 迅速히 溶出된후 溶解量은 時間의 제곱근에 比例하였다. 또한 藥物의 溶出은 總 表面積에 比例하였다.

Methapyrilene, pentobarbital 및 살리실산의 hydroxypropylcellulose(HPC) 및 poly vinyl acetate(PVA) 膜으로 부터의 溶出은 擴散律速段階이며 藥物의 放出量은 時間의 제곱근에 比例하였다. 藥物의 放出은 HPC-PVA 比가 클수록 增加하며 膜두께에는 無關하였

Table V. Additional References on Surface Phenomena

References	Topic
86.	Kinetics of microagglomeration in liquid suspension.
87.	Measurement of the spontaneity of self-emulsifiable oils.
88.	Enhancing effect of calcium ions on transport of cholesterol from aqueous sodium taurocholate lecithin micellar phase to oil phase.
89.	Release of highly soluble substances from inert matrices.
90.	Diffusion of benzocaine from ointment base.
91.	Influence of drug concentration on <i>in vitro</i> release of salicylic acid from ointment base.
92.	Influence of solute properties on release of P-aminobenzoic acid esters from silicone rubber theoretical considerations.
93.	Model transport studies utilizing lecithin spherules IV: Transport of D-glucose in spherules prepared from lecithin, dicyetyl phosphate and cholesterol.
94.	Correlation and prediction of mass transport across membranes II. Influence of vehicle polarity on flux from solutions and suspensions.
95.	Substituted ethoxy groups in anionic surfactants: Effect on critical micelle concentration area per molecule and micellar counterion binding.
96.	Micellar interactions of bile salts with alkyltrimethyl ammonium bromides.
97.	Effect of small-scale preparation techniques on diffusion of salicylic acid from various ointment base.

다<sup>84)</sup>.

彈性體와 藥物의 放出時間과의 關係는 複雜하여 分명한 相關關係를 나타내지는 않았으나 플리에칠렌글리콜 基劑의 破壞強度와는 一定한 傾向을 나타내었다<sup>85)</sup>

以外的 表面現象에 關한 報文은 Table V와 같다.

### Rheology

Carbopol젤의 濃度와 溫度에 따른 젤의 剪斷性과 粘彈性을 調査하였다. 中和 carbopol 및 非中和 carbopol에서는 流體性狀은 거의 비슷하였으나 高剪斷速度에 있어서는 差異가 뚜렷하였다. 即 이온화된 카르본산群 사이의 強力한 反撥 및 非解離狀態의 카르본산群 사이의 弱한 水素結合 등의 性狀變化가 있었다<sup>86)</sup>.

Cetomacrogol, tetradecanol, hexadecanol, octadecanol 및 cetostearyl 알콜<sup>89)</sup>을 사용하여 液狀파라핀 乳劑를 만든후 현미경, 粒子度分析, 레오로지에 의한 性狀의 比較試驗에서는 粒度는 cetostearyl 알콜로 만든 乳劑가 他乳劑보다 파괴도가 적었으며 tetradecanol 및 hexadecanol로 만든 乳劑는 調製直後는 半固形狀이며 비슷한 稠度を 가지고 있으며 老化시켜도 10日間 安定하였다.

Octadecanol 乳劑는 流動성이 컸으며 겔보기 粘度는 tetradecanol이나 hexadecanol 乳劑보다 낮았다. Alkyl trimethyl ammonium bromide에 少量의 alkyl urea 및 알콜을 加했을 때 疎水性相互作用이 일어났으며 脂肪族 알콜을 界面活性劑 溶液에 加했을 때에는 臨界 micelle 濃度는 減少하였고 알콜鎖가 길수록 減少率은 컸다.

그러나 주어진 알콜 濃度에서는 固有粘度는 알콜鎖 길이가 길수록 컸다<sup>100)</sup>

### 文 獻

- 1) N. Kaneniwa and N. Watari *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 1699 (1974)
- 2) J.H. Collett and J.A. Rees *J. pharm. pharmacol.*, **26**, 861 (1974)
- 3) K. Sekiguchi, Y. Tsuda and M. Kanke *J. pharm. Bull.* **22**, 2972 (1974)
- 4) M.A. Moustafa, S.A. Khalil, A.R. Ebian and M.M. Motawi *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1103 (1974)
- 5) D. Shah and B. Ecanow *ibid.*, **63**, 1164 (1974)
- 6) N. Pilpel and C.A. Walton *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, Suppl. 1 (1974)
- 7) S.K. Arini and N. Pilpel *ibid.*, **26**, Suppl 11 (1974)
- 8) E.G. Lovering, D.B. Black and M.L. Rowe *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1224 (1974)
- 9) H. Umegama *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 2518 (1974)
- 10) G. Steiner, M. Patel and J.T. Carstensen *J. Pharm. Sci.* **63**, 1395 (1974)
- 11) M.C.R. Johnson *ibid.*, **63**, 1961 (1974)
- 12) R.C. Rowe, P.H. Elworthy and D. Ganderton *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, 568 (1974)
- 13) G.L. Nelson, C.F. Kahlman and T.L. Chang *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1959 (1974)

- 14) J. T. Carstensen, and M. Patel *ibid.*, **63**, 1434 (1974)
- 15) A. C. Capomacchia, J. Casper and S. G. Schulman *ibid.*, **63**, 1272 (1974)
- 16) P. W. Stern *ibid.*, **63**, 1171 (1974)
- 17) H. Bundgaard *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, 535 (1974)
- 18) J. A. Rees and J. H. Collet *ibid.*, **26**, 956 (1974)
- 19) P. Klink, R. I. Poust, J. L. Colaizzi and R. H. McDonald Jr., *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1231 (1974)
- 20) J. H. Collett and G. Kest *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, Suppl. 84 (1974)
- 21) J. M. Newton and F. N. Razzo *ibid.*, **26**, Suppl. 30 (1974)
- 22) J. M. N. Gillan and B. M. Hunter *ibid.*, **26**, Suppl. 76 (1974)
- 23) K. A. Khan and D. J. Rooke *ibid.*, **26**, Suppl. 106 (1974)
- 24) J. E. Carless and D. Jordan *ibid.*, **26**, Suppl. 85 (1974)
- 25) D. J. W. Grant and J. V. Fee *ibid.*, **26**, Suppl. 88 (1974)
- 26) A. F. Asker and C. W. Whitworth *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1630 (1974)
- 27) J. B. Johnson, P. G. Kennedy and S. H. Rubin *ibid.*, **63**, 1931 (1974)
- 28) G. N. Levy, J. V. Ioia and E. J. Kuchinskas *ibid.*, **63**, 1197 (1974)
- 29) A. Tsuji and T. Yamana *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 2434 (1974)
- 30) B. A. Hoener, T. D. Sokoloski, L. A. Mitscher and L. Malspeis *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1901 (1974)
- 31) R. P. Enever *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, Suppl. 128 (1974)
- 32) S. M. Blaug and B. Hajratwala *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1240 (1974)
- 33) C. W. Whitworth and A. F. Asker *ibid.*, **63**, 1790 (1974)
- 34) R. Fauch, R. T. Calvert and J. T. Fell *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, Suppl. 68 (1974)
- 35) K. Kigasawa, K. Ohkubo, H. Shimizu, T. Kohagi zawa and R. Shoji *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 2448 (1974)
- 36) P. Conner *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, Suppl. 69 (1974)
- 37) B. R. Hajratwala *J. Pharm. Sci.* **63**, 1927 (1974)
- 38) E. G. C. Clarke and T. King *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, 567 (1974)
- 39) I. H. Pitman and G. S. Rork *ibid.*, **26**, Suppl. 69 (1974)
- 40) A. Hart and D. L. Jorr *ibid.*, **26**, Suppl. 70 (1974)
- 41) J. T. Pearson and J. M. Smith *ibid.*, **26**, Suppl. 123 (1974)
- 42) N. Bodor, J. J. Kaminski, S. D. Worley, R. J. Colton, T. H. Lee and J. W. Rabalais *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1387 (1974)
- 43) E. R. Garrett and J. Tsau *ibid.*, **63**, 1563 (1974)
- 44) J. J. Zalipsky, D. M. Patel and N. H. Reavey-Cantwell *ibid.*, **63**, 1784 (1974)
- 45) S. Ozeki and K. Jejima *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 1297 (1974)
- 46) N. Kaneniwa, A. Ikekawa and H. Hayase *ibid.*, **22**, 2635 (1974)
- 47) B. W. Barry and D. I. D. EL Eini *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, Suppl. 87 (1974)
- 48) D. Sharples *ibid.*, **26**, 641 (1974)
- 49) H. R. Held and S. Landi *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1205 (1974)
- 50) P. H. Hinderling, J. Bres, and E. R. Garrett *ibid.*, **63**, 1684 (1974)
- 51) R. F. Mais, S. K. Nagy, J. F. Zaroslinski and Y. T. Oester *ibid.*, **63**, 1423 (1974)
- 52) B. W. Madsen and J. S. Robertson *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, 807 (1974)
- 53) A. L. Thakkar and L. G. Tensmeyer *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1319 (1974)

- 54) R. A-Eittah, M.M. Sx, EL-Nasr and M.M. Amer *ibid.*, 63, 1866 (1974)
- 55) Y.W. Chien, H.J. Lambert and A. Karim *ibid.*, 63, 1877 (1974)
- 56) H.Ko and M.E. Royer *ibid.*, 63, 1914 (1974)
- 57) A.E.S. Mahgoub, E.M. Khairy and A. Kasem *ibid* 63, 1451 (1974)
- 58) G.L. Amidon *ibid.*, 63, 1514 (1974)
- 59) G.L. Amidon *ibid.*, 63, 1520 (1974)
- 60) K. Ikeda, K. Uekama, M. Otagiri and M. Hatano *ibid* 63, 1168 (1974)
- 61) V.E. Isaacs and R.D. Schoenwald *ibid.*, 63, 1267 (1974)
- 62) V.P. Shah, S.M. Wallace and S. Riegelman *ibid.*, 63, 1364 (1974)
- 63) E.R. Garrett and C.A. Hunt *ibid.*, 63, 1057 (1974)
- 64) S.G. Proudfoot and B.H. Davdani *J. Pharm. Pharmacol.* 26, Suppl. 121 (1974)
- 65) L.C. Howden, R.J. McBride and R.M.E. Richards *ibid.*, 26, Suppl. 121 (1974)
- 66) T.J. Bradley and H. Sen *ibid.*, 26, Suppl. 93 (1974)
- 67) E. Friedman, B. Shopsis, M. Goldstein and S. Gershon *ibid.*, 26, 995 (1974)
- 68) M.J. Groves, R.M.A. Mustafa and J.E. Carless *ibid.*, 26, 624 (1974)
- 69) Y. Morimoto, R. Hori and T. Arita *Chem. Pharm. Bull.* 22, 2217 (1974)
- 70) G.L. Amidon, S.H. Yalkowsky and S. Leung *J. Pharm. Sci.*, 63, 1858 (1974)
- 71) Y. Nakai, S. Nakajima and H. Kakizawa *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 2910 (1974)
- 72) Y. Ohno, Y. Sumimoto, M. Ohshima, M. Yamada and T. Shimamoto *ibid.*, 22, 2788 (1974)
- 73) M.H. Rubinstein and D.M. Bodey *J. Pharm. Pharmacol.* 26, Suppl. 104 (1974)
- 74) D. Attwood and O.K. Udeala *ibid.*, 26, 854 (1974)
- 75) D. Attwood, A.T. Florence, R. Greig and G.A. Smail *ibid.*, 26, 847 (1974)
- 76) D. Attwood and O.K. Udeala *ibid.*, 26, Suppl. 72 (1974)
- 77) C. Mcdonald and C.K. Wong *ibid.*, 26, 566 (1974)
- 78) N. Nambu, S. Sakuari and T. Nagai *Chem. Pharm. Bull.* 22, 1405 (1974)
- 79) R.N. Napsipuri and S.A.H. Khalil *J. Pharm. Sci.*, 63, 1788 (1974)
- 80) T.S. Gaginnella, P.G. Welling and P. Bass *ibid.*, 63, 1849 (1974)
- 81) E.G. Lovering and D.B. Black *ibid.*, 63, 1399 (1974)
- 82) G. Zografi and S.H. Yalkowsky *ibid.*, 63, 1533 (1974)
- 83) F.W. Goodhart, R.H. Mccoy and F.C. Ninger *ibid.*, 63, 1748 (1974)
- 84) S. Borodkin and F.E. Tucker *ibid.*, 63, 1359 (1974)
- 85) C. Marriott and I.W. Kellaway *J. Pharm. Pharmacol.* 26, Suppl. 132 (1974)
- 86) Y. Kawashima and C.E. Capes *ibid.*, 26, Suppl. 71 (1974)
- 87) M.J. Groves and R.M.A. Mustafa *ibid.*, 26, 671 (1974)
- 88) V. Surpuriya and W.I. Higuchi *J. Pharm. Sci.*, 63, 1325 (1974)
- 89) D. Mihailova and P. Slavschev *Arzneimitt-Forsch.* 24, 1550 (1974)
- 90) J.W. Ayres and P.A. Laskar *J. Pharm. Sci.*, 63, 1402 (1974)
- 91) F. Bottari, G.D. Colo, E. Nannipieri, M.F. Saettone and M.F. Serafini *ibid.*, 63, 1779 (1974)
- 92) T.J. Roseman and S.H. Yalkowsky *ibid.*, 63, 1639 (1974)
- 93) Z-U-D Chowhan and W.I. Higuchi *ibid.*, 63, 1428 (1974)
- 94) S.H. Yalkowsky and G.L. Flynn *ibid.*, 63, 1276 (197.)
- 95) B.W. Barry and R. Wilson *J. Pharm. Pharmacol.* 26, Suppl. 125 (1974)

- 
- 96) B.W. Barry and G.M. T. Grdy *ibid.*, **26**, Suppl. 124 (1974)
  - 97) C.W. Whitworth and A.F. Asker *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1618 (1974)
  - 98) B.W. Barry and M.C. Meyer *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, Suppl. 129 (1974)
  - 99) G.M. Eccleston *ibid.*, **26**, Suppl. 130 (1974)
  - 100) D. Guveli, S.S. Davis and J.B. Kayes *ibid.*, **26**, Suppl. 127 (1974)