

## 製劑方法이錠劑의 含量均一性에 미치는 影響

李民和 · 崔厚均 · 金吉洙

서울대학교 藥學大學

### Effect of Manufacturing Methods on Content Uniformity of Tablets

Min Hwa Lee, Hoo Kyun Choi, and Kil Soo Kim

Safety, efficacy and reliability are the three basic criteria that define the quality of any well-designed pharmaceutical dosage form. Content uniformity directly bears on each of the three criteria defining the quality of drug product. Effect of manufacturing methods and physicochemical properties of the drug on content uniformity of tablets was investigated. Chlorpheniramine maleate and micronized salicylic acid were used as main ingredients.

Three different methods for incorporation of main ingredients with diluents were solvent mixing method, geometric dilution method, and simple mixing method. The solvent mixing method was the best one of the three.

모든 製劑에 있어서 有効性 및 安全性은 醫藥品 品質의 最高 要件이며 이를 確保하기 위해서는 먼저 含量均一性이 優秀해야 한다. 특히 小量으로 그 藥効가 強한 醫藥品에서 含量均一성은 매우 重要한 要件이다. 含量均一性에 對한 規定은 1965年 U.S.P. XVII, 및 N.F. XII에서 처음으로 採擇되었으며 U.S.P. XIX에는 錠劑 177個 品目中 101個 品目, capsules 50個 品目中 13個 品目에 含量均一性試驗 規定이 있으며 U.S.P. XX에는 錠劑 376個 品目中 225個 品目, capsules 115個 品目中 39個 品目, sterile solid 44個 品目中 2個 品目, sterile suspension 24個 品目中 6個 品目에 含量均一性試驗 規定이 있으며 K.P. III에는 錠劑 117個 品目中 17個 品目, capsules 21個 品目中 1個 品目에 含量均一性試驗 規定이 있다.

含量이 均一하게 分布되지 못하는 理由는 重量偏差에 依해서 뿐만 아니라 不適切한 混和方

法에도 기인한다. 即 平均含量試驗과 重量偏差試驗에 合格한 製品일지라도 個個의 服用單位 當含量이 均一하다고 保障할 수가 없다. 이러한 事實은 美國 FDA의 研究室에서 cortisone acetate의 品質管理도중 알게 되었으며 그 後 FDA의 national center for drug analysis에서 digitoxin錠, ethinyl estradiol錠에 對하여 繼續 研究해본 結果 服用單位當 含量이 37~252%까지 分散되어 있음을 알게 되었다.<sup>1)</sup>

粉末藥品の 混和度에 影響을 미치는 要因으로서는 主藥의 粒子度·粒子의 形態·重量·分布·水分·密度·荷電等과 混合機의 크기·效能·形態 등을 들 수 있다. Comer等<sup>2)</sup>은 Fan等<sup>3)</sup>이 混合도를 나타내는데 있어서 가장 좋은 方法이라고 報告한 Monte Carlo simulation technique을 使用하여 錠劑重量과 定量資料로부터 平均含量과 含量均一성을 豫測하는 式을 나타냈으며 Johnson<sup>4)</sup>은 主成分과 賦形劑의 各 粒子度와 混合度 및 打錠後의 含量均一성에 關하여 研究한 바 있고 Hersey等<sup>5)</sup>은 homogeneity와 mixing index의 關係를 數式으로 나타냈으며 必要한 homogeneity를 充足시킬 수 있는 粒子度を 求했다. Larson等<sup>6)</sup>은 含量均一성이 매우 좋은 製品을 얻기 위한 方法으로서 molecular scale drug entrapment method를 報告하였다. Orr等<sup>7)</sup>은 含量均一성 試驗에서 歪度測定의 必要性을 報告하였고 Walker等<sup>8)</sup>은 1個의 錠劑를 조개어 使用할 때의 重量 및 含量 均一성을 調査하였으며 李等<sup>9)</sup>은 caffeine의 粒子도를 달리했을 때의 混合의 均一성 豫測 및 時間에 따른 混合 및 分離傾向에 對해 報告하였다. Sonobe等<sup>10)</sup>은 digoxin錠으로 混和方法을 比較檢討하여 溶液混和法, 倍散式混和法, 單純混和法中 溶液混和法이 가장 優秀한 結果를 나타냄을 報告하였다. 著者等은 chlorpheniramine maleate와 salicylic acid를 使用하여 溶液混和法, 倍散式混和法, 單純混和法의 3가지를 比較檢討하였으며 賦形劑의 量 및 主藥의 物理化學的 性質의 차이에 따른 含量均一성을 比較하여 다음과 같은 知見을 얻었기에 報告코자 한다.

## 實 驗 方 法

**試料 및 試藥**—Chlorpheniramine maleate는 藥典品을 使用하였으며 salicylic acid는 藥典品을 Kato等<sup>11)</sup>의 aspirin 微細結晶化 方法에 따라 微細結晶化 하였다. Lactose와 starch는 藥典品中 200mesh 藥典篩를 通過한 것을 使用하였고 magnesium stearate는 藥典品中 100 mesh 藥典篩를 通過한 것을 使用하였으며 其他는 모두 一級試藥을 使用하였다.

**器具 및 裝置**—UV spectrophotometer(Hitachi EPS-3T), electric chemical balance(Shimadzu), shaking bath(Grant), Fisher sub-sieve sizer, shaker, vortex mixer, centrifuge(Kokusai H-36A), tablet disintegration test unit, multiple punch tablet machine(Kikusui Factory No.4).

### 標準處方

R 1. chlorpheniramine maleate	4.0
lactose	62.0
starch	31.0
magnesium stearate	0.5
5% starch paste	q. s.

to make 100

R.2. chlorpheniramine maleate	4.0
lactose	127.0
starch	63.5
magnesium stearate	1.0
5% starch paste	q. s.
to make	
	200
R 3. salicylic acid	4.0
lactose	62.0
starch	31.0
magnesium stearate	0.5
5% starch paste	q. s.
to make	
	100
R 4. salicylic acid	4.0
lactose	127.0
starch	63.5
magnesium stearate	1.0
5% starch paste	q. s.
to make	
	200

**製劑方法**—溶液混和法: 主藥 4g을 ethanol 80ml에 녹이고 이 ethanol 溶液을 乳鉢內의 賦形劑에 加하고 때때로 混和하면서 ethanol을 서서히 揮發시킨 後 ethanol이 모두 揮發되었을 때 5% starch paste를 適當量 加하고 練合하여 20mesh 藥典篩를 使用하여 手壓法으로 製粒하여 乾燥後 magnesium stearate를 均一하게 섞어 打錠한다.

倍散式混和法: 主藥 4g을 賦形劑와 一함께 乳鉢內에서 倍散式으로 混和한 後 溶液混和法과 同一한 方法으로 製粒·打錠한다.

單純混和法: 主藥 4g을 賦形劑와 함께 乳鉢에서 一時에 混和한 後 溶液混和法과 同一한 方法으로 製粒·打錠한다.

賦形의 混和: lactose starch를 ball mill에서 30分間 混和 한다.

**檢體의 定量**—chlorpheniramine maleate: 1錠을 100ml stoppered flask에 넣고 蒸溜水 50ml를 加한 後 shaking bath에서 180回/分으로 35°C에서 40分間 振盪後 8000RPM에서 40分間 遠心 分離시키고 上澄液 10ml를 取하여 20ml volumetric flask에 넣어 蒸溜水로 標線까지 채운 後 波長 261nm에서 吸光度를 測定한다.

salicylic acid: 1錠을 遠心分離管에 넣고 蒸溜水 6ml를 넣어 崩解시킨 後 vortex mixer로 1分間 振盪後 ethanol 14ml를 넣고 shaker에서 5分間 振盪後 4000RPM에서 30分間 遠心分離 後 上澄液을 取하고 다시 70%를 ethanol 10ml·5ml를 加하여 各各 5分間 振盪後 遠心分離하여 上澄液을 모두 合하고 그중 2.8ml를 取하여 20ml volumetric flask에 넣고 70% ethanol을 標線까지 채운 後 波長 302nm에서 吸光度를 測定한다.

### 實驗結果 및 考察

Table I 은 12가지 錠劑의 一般的 特性을 測定한 것으로 重量測定에는 20個, 硬度測定에는

10個의 錠劑를 使用하였으며 硬度和 崩解度等은 좋았으나 重量偏差는 약간 컸다. Shigeru等<sup>12)</sup>은 50mg 以下の 主藥을 含有하는 錠劑의 重量과 含量사이에 比較的 좋은 相關關係가 있음을 報告하였다.

Table II는 12가지 錠劑를 各各 30個씩 取하여 重量을 測定한 後 1個씩 定量하였다. 錠劑는 重量偏差의 影響을 最小限으로 줄이기 위해 95~105mg 및 190~210mg 사이의 錠을 取하여

Table I—Characteristics of Each Tablet

Preparations	Ch1A	Ch1B	Ch1C	Sa1A	Sa1B	Sa1C	Ch2A	Ch2B	Ch2C	Sa2A	Sa2B	Sa2C
Weights* Mean(mg)	99.4	101.8	101.2	100.9	98.6	99.2	201.3	198.2	198.8	202.0	200.9	201.7
S.D.(mg)	3.38	2.99	3.03	3.00	3.13	2.86	5.9	86.00	5.85	6.12	5.80	5.76
C.V.(%)	3.39	2.93	3.00	2.97	3.18	2.88	2.97	3.03	2.93	3.03	2.89	2.86
Hardness** Range	1.3	1.3	1.7	1.2	1.2	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9
(kg/cm <sup>2</sup> ) Mean	7.1	6.8	6.7	8.4	7.8	7.4	4.3	4.6	4.6	3.7	4.0	4.4
Disintegration Time(min)	3.5	2.3	2.5	1.8	2.0	2.3	1.3	1.7	1.7	1.3	1.0	1.0
Diameter(mm)	5	5	5	5	5	5	7	7	7	7	7	7
Thickness(mm)	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1

Ch, Chlorpheniramine maleate; Sa, salicylic acid; 1, 100mg tablet; 2, 200mg tablet; \*n=20; \*\*n=10; S.D., standard deviation; C.V., coefficient of variation; A, solution mixing method; B, geometric dilution method; C, simple mixing method.

Table II—Comparison of Statistical Data

Preparations	Weight (mg)			Percent			Compensated Percent		
	Mean	S.D.	C.V.	Mean	S.D.	C.V.	Mean	S.D.	C.V.
Ch1A	100.14	2.496	2.493	98.79	2.372	2.401	98.67	1.613	1.635
Ch1B	100.01	2.503	2.503	101.81	3.599	3.535	101.76	1.915	1.882
Ch1C	100.31	2.515	2.507	103.08	3.769	3.656	102.70	2.527	2.461
Ch2A	198.82	4.941	2.485	100.42	2.529	2.518	101.02	0.897	0.888
Ch2B	200.42	4.982	2.486	102.21	2.951	2.887	101.99	1.704	1.671
Ch2C	200.66	5.008	2.496	100.22	3.325	3.318	99.89	2.154	2.156
Sa1A	100.09	2.493	2.491	100.01	2.065	2.065	99.93	1.132	1.133
Sa1B	100.38	2.512	2.502	99.95	3.133	3.135	99.57	1.376	1.382
Sa1S	100.30	2.511	2.503	99.95	3.139	3.141	99.65	1.715	1.721
Sa2A	201.13	5.039	2.505	101.73	2.310	2.271	101.17	0.670	0.662
Sa2B	200.95	5.031	2.504	99.27	2.231	2.247	98.79	1.211	1.226
Sa2C	199.15	4.985	2.503	100.45	2.842	2.829	101.02	1.639	1.622

\*Compensated Percent = Percent  $\times \frac{100(200)}{\text{Weight}}$ ; n=30.

使用하였다. 여기서 compensated percent란 單位重量中の 含量 percent를 意味하는 것으로서 그 錠劑 무게내에서의 均一性을 나타내며 錠劑 무게의 變化에 無關한 값이다.<sup>7)</sup> 여기에서 모두 溶液稀釋法의 均一性이 가장 좋았으며 다음이 倍散式稀釋法이며 單純混和法에서 가장 나빴다. Salicylic acid 200mg 錠劑에서 溶液稀釋法과 倍散式 混和法의 重量偏差와 含量偏差를 比較해 보면 오히려 倍散式 混和法의 偏差가 더 작은 것을 볼 수 있는데 이는 重量偏差보다 含量偏差가 작으므로 이 값을 比較하는 것은 無意味한 結果로 추정되며 compensated percent를 比較하는 것이 妥當하다고 思料된다.

Sonobe等<sup>10)</sup>은 digoxin 0.25mg을 含有하는 錠劑에는 120mg 錠劑에서 溶液混和法 倍散式 混和法 單純混和法의 變異係數가 各各 3.0%, 4.6%, 11.0%로 큰 差를 나타냈으나, 主藥이 4mg인 本 實驗에서는 主藥含量이 比較的 커서 큰 差는 나타나지 않았다.

Sampson等<sup>13)</sup>은 U.S.P. XVIII과 N.F. XIII에서의 sapling plan으로 含量均一性試驗規定에 適合할 確率을 求했으며 金<sup>14)</sup>은 U.S.P. XIX에서의 sampling plan으로 醫藥品이 適合할 確率을 求하였다. 錠劑에서 U.S.P. XIX와 U.S.P. XX은 sampling plan이 同一하므로 다음 式들에 의해서 K.P III과 U.S.P. XX의 sampling plan으로 適合할 確率을 求할 수 있다 <Equations for Probability>

P: 錠劑 1mg中에 含有된 有效成分(mg/mg)

Y: 錠劑의 무게(mg)

ΔP:P의 製劑工程上의 誤差

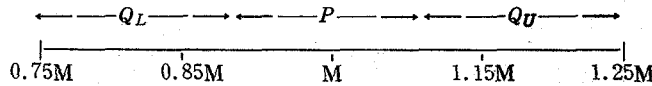
ΔY:Y의 製劑工程上의 誤差

$$\gamma_p = \frac{\sigma_y}{\mu_y}$$

$$\delta_p = \frac{\Delta P}{\mu_p}$$

$$\gamma_y = \frac{\sigma_y}{\mu_y}$$

$$\delta_y = \frac{\Delta Y}{\mu_y}$$



sampling plan에 依하면 30錠을 取하여 ① 그 中 10錠이 P範圍에 속할 때(event 1)

② 9錠이 P範圍에 들고 1錠이 Q範圍(QU와 QL)에 들때 나머지 20錠을 取하여 試驗하여 20錠 모두 P範圍에 들 때 合格이다(event 2).

이 때 lot가 合格될 確率은

$$P_r(\text{lot pass}) = P_r(\text{event 1}) + P_r(\text{event 2})$$

P範圍에 들어갈 確率을 p, Q範圍에 들어갈 確率을 q라 하면

$$\begin{aligned} P_r(\text{pass}) &= \frac{10!}{10!0!0!} p^{10}q^0(1-p-q)^0 \\ &+ \left[ \frac{10!}{9!1!0!} p^9q^1(1-p-q)^0 \right] \left[ \frac{20!}{20!0!0!} p^{20}q^0(1-p-q)^0 \right] \\ &= p^{10} + 10p^9q \dots\dots\dots(1) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} p &= P_r\{0.85M < PY < 1.15M\} \\ &= P_r \left\{ \frac{0.85M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} < \frac{PY - \mu_{py}}{\sigma_{py}} < \frac{1.15M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} \right\} \\ &= F \left[ \frac{1.15M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} \right] - F \left[ \frac{0.85M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} \right] \dots\dots\dots(2) \end{aligned}$$

여기서 F[ ]는 標準正規分布의 累積分布表에서 求할 수 있다.

$$\mu_{py} = (\mu_p + \Delta P)(\mu_y + \Delta Y) = \mu_p\mu_y(1 + \delta_p)(1 + \delta_y) \dots\dots\dots(3)$$

$$\begin{aligned} \sigma_{py}^2 &= (\mu_p + \Delta P)^2\sigma_y^2 + (\mu_y + \Delta Y)^2\sigma_p^2 + \sigma_p^2\sigma_y^2 \\ &= \mu_p^2\sigma_y^2(1 + \delta_p)^2 + \mu_y^2\sigma_p^2(1 + \delta_y)^2 + \mu_p^2\mu_y^2\gamma_p^2\gamma_y^2 \dots\dots\dots(4) \end{aligned}$$

$$\frac{1.15M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} = \frac{1.15\mu_p\mu_y - \mu_p\mu_y(1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{[\mu_p^2\sigma_y^2(1 + \delta_p)^2 + \mu_y^2\sigma_p^2(1 + \delta_y)^2 + \mu_p^2\mu_y^2\gamma_p^2\gamma_y^2]^{\frac{1}{2}}} \dots\dots\dots(5)$$

(3)(4)를 (5)에 代入하면

$$\frac{1.15M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} = \frac{1.15 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \dots\dots\dots(6)$$

$$\gamma_{py} = [\gamma_y^2(1 + \delta_p)^2 + \gamma_p^2(1 + \delta_y)^2 + \gamma_p^2\gamma_y^2]^{\frac{1}{2}} \dots\dots\dots(7)$$

같은 方法으로

$$\frac{0.85M - \mu_{py}}{\sigma_{py}} = \frac{0.85 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \dots\dots\dots(8)$$

(6), (8)을 (2)에 代入하면

$$p = F \left[ \frac{1.15 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \right] - F \left[ \frac{0.85 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \right] \dots\dots\dots(9)$$

q도 p와 같은 方法으로

$$q = P_r[0.75M < PY < 0.85M] + P_r[1.15M < PY < 1.25M] \dots\dots\dots(10)$$

$$P_r[0.75M < PY < 0.85M] = F \left[ \frac{0.85 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \right] - F \left[ \frac{0.75 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \right] \dots\dots\dots(11)$$

$$P_r[1.15M < PY < 1.25M] = F \left[ \frac{1.25 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \right] - F \left[ \frac{1.15 - (1 + \delta_p)(1 + \delta_y)}{\gamma_{py}} \right] \dots\dots\dots(12)$$

Table III—Calculated Probability

Preparations	Probability
Ch1A	0.9951
Ch1B	0.9944
Ch1C	0.9875
Ch2A	0.9976
Ch2B	0.9956
Ch2C	0.9921
Sa1A	0.9973
Sa1B	0.9966
Sa1C	0.9954
Sa2A	0.9979
Sa2B	0.9968
Sa2C	0.9956

여기서 重量偏差 및 製劑工程上의 誤差에 의한 影響을 排除하기 위해 重量偏差는 모두 5%로 同一하게 代入하였으며  $\Delta P = \Delta Y = 0$  즉  $\delta_p = \delta_y = 0$ 으로 假定하고 compensated percent에서의 變異係數를 代入하여 各 錠劑의 公定書 規定에 適合할 確率을 計算하였다. 이는 Table III에 나타나 있다.

Fig. 1, 2, 3, 4는 chlorpheniramine maleate 100mg 및 200mg, salicylic acid 100mg 및 200mg錠劑의 含量分析에서 얻은 Table II의 compensated percent를 histogram으로 나타낸 것으로서 m은 平均을 나타내며 +1, +2, +3은 各各 m+1%, m+2%, m+3%를 나타내며 -1, -2, -3은 各各 m-1%, m-2%, m-3%를 나타낸다. 모두 溶液混和法, 倍散式混和法

單純混和法으로 감에 따라 分布度가 점점 넓어지는 것을 볼 수 있다. 또한 chlorpheniramine maleate와 salicylic acid를 比較해 볼 때 salicylic acid의 均一性이 더 좋음을 볼 수 있다.

Table N는 粒子度  $7\mu\text{m}$ , porosity 0.550, true density 7.150의 mercurous chloride (Merck 4422)로 標準化한 後 各 試料를 true density만큼의 量을 取해 常法에 따라 測定한 값들이다. 여기서 보는 바와 같이 粒子度나 density가 賦形劑와 類似한 salicylic acid보다 比較的 賦形劑와 粒子度나 density 差異가 큰 chlorpheniramine maleate가 偏差가 더 컸다.

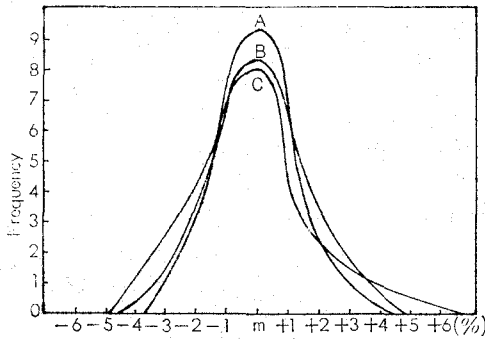


Figure 1—Histogram of the chlorpheniramine maleate content in 100mg tablets.

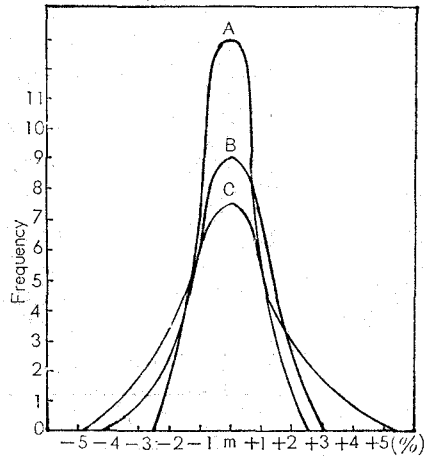


Figure 2—Histogram of the chlorpheniramine maleate content in 200mg tablets.

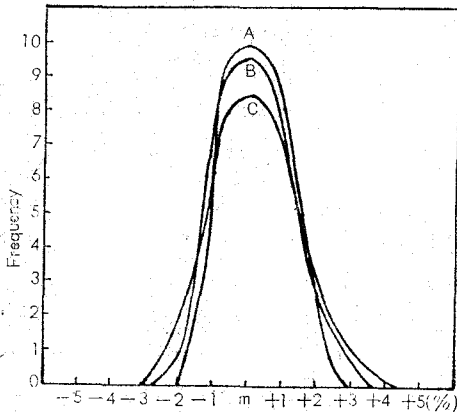


Figure 3—Histogram of the salicylic acid content in 100mg tablets.

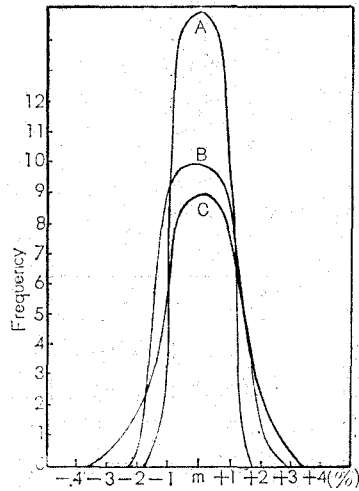


Figure 4—Histogram of the salicylic acid content in 200mg tablets.

Table N—Comparison of Density and Particle Size

Materials	Density	Porosity Setting	Particale Size( $\mu\text{m}$ )
Lactose	1.53	0.550	9.50
Starch	1.54	0.532	9.51
Salicylic Acid	1.44	0.559	9.40
Chlorpheniramine Maleate	1.26	0.459	30.4

溶液稀釋法의 경우에는 ethanol이揮發되어감에따라 主藥이 점차析出되어지는데 salicylic acid가 粒子度가 더큰에도 불구하고 chlorpheniramine maleate보다 均一性이 더 좋은 것은析出되는 課程에서 salicylic acid가 density를 비롯한 여러 物理化學的 性質이 賦形劑에 잘 섞이기에 有利한 條件을 가지고 있는 結果로 思料된다.

Fig. 5, Fig. 6은 溶液稀釋法에 依해 製造된 chlorpheniramine maleate 및 salicylic acid에서 100mg 錠劑와 200mg 錠劑의 含量 histogram으로서 100mg에보다 200mg에서 含量均一性이 더 좋음을 볼 수 있다.

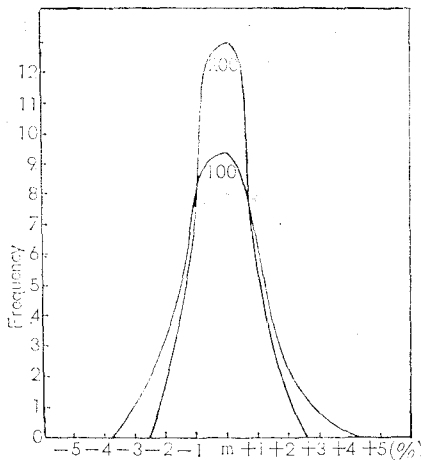


Figure 5—Comparison of histogram of chlorpheniramine maleate content in 100mg and 200mg tablets.

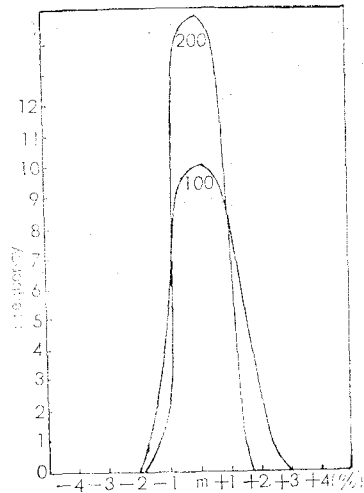


Figure 6—Comparison of histogram of salicylic acid content in 100mg and 200mg tablets.

### 結 論

1. 溶液混和法 培散式混和法 單純混和法에서 公定書 規定에 合格할 確率을 보던 모두 規定에 合格할 수는 있으나 histogram의 分布를 볼 때 醫藥品의 品質面에서 보다좋은 製品을 만들고자 할때는 溶液混和法이 優秀하였다.
2. 賦形劑의 量이 增加됨에 따라 그 混和度가 더 優秀하여 含量均一性이 보다 좋았다.
3. 物理化學的 性質이 賦形劑와 비슷한 salicylic acid, chlorpheniramine maleate보다 均



一性이 좋았다.

## 文 獻

- 1) D. Banes; *A Chemist's Guide to Regulatory Drug Analysis*, A.O.A.O., (1974).
- 2) J.P. Comer, H.L. Breunig, D.E. Broadlick, and C.B. Sampson; *J. Pharm. Sci.*, **59**, 210 (1970).
- 3) L.T. Fan, S.J. Chen, and C.A. Watson; *Ind. Eng. Chem.*, **62**, 53(1970).
- 4) M.C.R. Johnson; *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1961(1974).
- 5) J.A. Hersey, P. Cook, M. Symth, E.A. Bishop, and E.A. Clark; *ibid.*, **63**, 408(1974).
- 6) A.B. Larson and G.S. Banker; *ibid.*, **65**, 838(1976)
- 7) N.A. Orr and E.A. Sallam; *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 741(1978)
- 8) J. Walker, A. Abdulsalam, A.E. Theobald, R. Subrahmanyam, and S.K. Verma; *ibid.*, **30**, 401(1978).
- 9) 李民和, 金吉洙; 藥學會誌, **21**, 95(1977).
- 10) T. Sonobe, S. Hasumi, T. Yoshino, Y. Kobayashi, and H. Kawata; *Yakuzaigaku*, **37**, 215(1977).
- 11) 加藤百合子, 戶川祥子, 渡邊久子; 藥劑學, **34**, 135(1974).
- 12) S. Shigeru, N. Kenji, M. Yoshio, and O. Yasushi; *Iyakuhin Kenkyu*, **9**, 581(1978).
- 13) C.B. Sampaon, H.L. Breunig, J.P. Comer, and D.E. Broadlick; *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1653(1970).
- 14) 金吉洙; 藥學會誌, **20**, 1(1976).
- 15) K.P. III, 韓國藥學大學協議會 藥典分科會編, 1976.
- 16) U.S.P. XIX, U.S. Pharmacopeial Convention Inc. M.D. 1975.
- 17) U.S.P. XX, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc. M.D. 1980.
- 18) N.F.X, Mack Publishing Co., Easton, Pa., (1970).