약 제 학 회 지
J. Korean Pharm. Sci.
15 (4) 161~178 (1985)

〔綜 說〕

醫藥用 Bi(Ⅲ)化合物에 關하여

李 啓 胄

忠南大學校 藥學大學

Bismuth(Ⅲ) Compounds in the Therapy

Gye Ju Rhee

(Received September 27, 1985)

Bi는 이미 1450年에 Bassilius Valentinus가 元素로 취급하고 "Wismut"라고 불렀으며, 그 후에 Paracelsus가 부스러지기 쉽다고 하여 semimetal이라 지적하고 wismut라 불렀다. 1546年에 Georgius Agricola는 Bi를 金屬이라 했고, wismut, Bisemutum, Plaumbum Cineareum이라 불렀다. 그러나 Bi元素의 性質은 아직 명확히 알려지지 않았기 때문에, Pb, Zn, Sn, Sb 등의 金屬과 혼동하는 일이 많았고 1739年 Johan Heinerich Dott와 Torbern Olof Bergman에 의하여 비로서 명확히 설명되어 元素로서의 位置를 확고히 하였고, 그 反應性에 대하여서도 記述하였다.

Bi는 自然에서 銀이나 텅그스텐 程度로 존재하며, 純金屬상태 黃化物(bismuthinite 또는 bismuth glance; 輝蒼鉛鑛, Bi_2S_3), 酸化物(bismite; 蒼鉛華, $bi_2O_3 \cdot 3H_2O$), 炭酸鹽(bismutite; 泡蒼鉛; $(BiO)_2CO_3 \cdot H_2O$) 및 tetradymite (Bi_2Te_2S)로 산출된다. 世界에서 가장 중요한 埋藏地는 Schneeberg, Soxony 부근에서 Co와 함께 산출되며, Bolivia가 主生產地이고 그 밖에 英國, France, Scandinavia, Australia, U.S., Hungary 등이 產地이며 우리나라도 有數한 產地로 꼽히고 있다.

1930年까지는 Bi 化合物이 주로 化學工業과 醫藥品으로 消費되었으나, 그 이후에는 低融點合金으로서의 用途가 開拓되어 金屬工業上으로도 많은 硏究가 되고 있다.

可溶性 無機 Bi 化合物은 原形質毒이기 때문에, 醫藥用으로는 使用할 수 없으나 不溶性化合物은 그 粉末이 微細하고 緻密하여 粘膜의 表面이나 炎症部位에 잘 附着되므로 保護劑로 使用

College of Pharmacy, Chung-Nam National University

되며 內服하면 少量이 溶解되어서 收斂 및 防腐作用을 나타낸다. 特히 鹽基性鹽은 刺戟性이 없기 때문에 胃腸의 防腐劑로 愛用된다. 腸內의 黃化水素는 Bi鹽과 反應하여 Bi_2S_3가 되므로 大便을 黑色으로 變化시킨다. 따라서 弱한 收斂性과 防腐性이 있으면서 동시에 保護作用이 있으므로 물에 不溶性인 鹽基性炭酸鹽이나 鹽基性窒酸鹽은 설사 胃炎, 胃酸過多등의 治療에 使用되며 便泌의 症狀은 보이지 않는다. 또한 Bi鹽은 不透過性이므로 X線診斷에 使用할 수가 있다.

이상의 藥理作用을 活用하여 不溶性化合物을 主로 撒布劑, 軟膏劑로 만들어 炎症의 粘膜이는 傷處등에 外用하면 分泌物이 吸收되고 傷處가 治癒되고, 內服하면 收斂 防腐作用에 의하여 胃炎이나 설사에 效果가 크다. 그 밖에 새로운 用途는 사마귀 除去에 사용되고, 光澤性鹽은 裏珠顔料로서 관심이 크다.

이상과 같이 無機 有機 Bi化合物은 醫藥分野[1~5]에서 廣範하게 사용되어 왔으며, 현재도 重要視되는 것은 각국 藥典[6~8]을 비롯하여 處方箋에 愛用되고 있으며, 기타 醫藥品 외에 化粧品, 化學工業, 金屬工業, 醱酵工業 등 多方面에서 硏究[9~16]가 계속되고 있어서 우리의 관심을 많이 끌고 있다.

따라서 각국의 藥典에 收載되어 있거나 收載되었던 Bi化合物中에서 bismuth subnitrate, bismuth subcarbonate, bismuth subgallate, bismuth subsalicylate, bismuth iodogallate, bismuth tribromophenolate와 bismuth ethoxide에 관하여 그 適用分野, 製造方法, 構造 및 特性과 分析法 등에 대하여 記述하고져 한다.

Bi化合物의 適用範圍

Bi無機化合物—鹽基性 化合物의 製劑를 吸收가 빠른 다른 化合物과 配合 投與하면 毒性을 나타내며, 吸收가 느린 化合物과 配合된 製劑는 Bi의 蓄積[17]을 유발한다. 次炭酸비스마스의 sorbitol액을 쥐와 토끼에게 經口投與하고 腎, 肝 및 尿中의 Bi^{3+}이온농도[18]가 높아지고, 腦[19]에서도 발견된다. 不溶性 次炭酸비스마스를 개에게 投與하면 Bi^{3+}이온이 10ppm까지 나타나고 溶性 次炭酸비스마스를 投與할 때는 60ppm[20]을 나타내었다. 또 사람이 매일 bismuth subnitrate를 1.5g씩 복용하면 尿中에 nitrate의 배설량이 8倍나 增加[21]되지만 Bi^{3+}과 NO_2^-이온은 發見되지 않는다. Bismuth subnitrate를 함유한 下劑를 치료량 복용하면, 無 purine 飮食物 때문에 若起되는 內在性尿酸의 배설을 회복시켜 준다[22]. Barthe[23]와 Flavin[24] 등은 bismuth subnitrate와 bismuth subcarbonate의 生體內 毒性과 局在化를 硏究하였다. 鹽基性비스마스鹽은 細菌性傳染病 特히 梅毒治療[25~27]에 널리 利用되어 왔다. Bi製劑의 治療效果는 砒素製劑 보다는 떨어지지만 水銀製劑 보다는 높다[17,28,29]. 砒素劑와 同時 投與하면 治療效果는 相加되고 毒性은 낮아진다. Bi鹽을 水性이나 油性懸濁液으로 筋注할 수 있으며, 이는 有機砒素劑 보다 더 빠른 驅梅作用[30]을 나타낸다. Penicillin과 aureomycin은 streptomycin이

나 terramycin과는 달리 쥐에 있어서 trypanosoma equiperdum 感染治療에서 Bi^{3+}이온의 効力을 현저히 增加시켜 준다.[31~32] Bi鹽을 penicillin과 坐劑로 동시 投與하면 두 化合物이 不溶性物質을 形成하여 効力을 상실한다.[33] 동일한 농도의 Bi, Sb, As製劑는 結核菌의 成長을 比例的으로 抑制하고 反對로 Ge, Sn 및 Pb製劑는 그들 原子量에 반비례하여 抑制된다.[34~36] 또한 X線에 노출되었을 때 bismuth subnitrate로부터 射出된 2次的放射線은 脂質層을 파괴시켜 *Staphylococcus aureus*와 *Bacillus coli communis*의 成長을 阻止시킨다.[37] *S. aureus*의 成長을 抑制[38]하는 Bi製劑는 *S. aureus*의 增殖에 필요한 aspartic acid[39]의 量을 현저히 감소시키며, 더우기 Bi, Pb, Cu 및 Hg鹽은 *Entamoeba thypi*와 *E. coli*의 成長을 抑制하는 것으로 알려졌다. Bismuth subnitrate는 subcarbonate와는 달리 *S. aureus*와 *E. coli*의 殺菌劑인 silicate보다 더 効果的이며[41] *Candida albicans, Cryptococcus laurenti*와 *Trychophyton mentagrophytes*의 成長抑制効果는 그리 크지 못하다. 또 bismuth subnitrate를 다른 藥劑와 混合한 것은 胃酸過多, 胃潰瘍 患者의 胃酸中和 및 pepsin 不活性化에 使用되어 왔다.[42] 또한 이 鹽은 抗 cholin作用과 鎭靜作用을 나타낸다. Kaolin이나 기타 無機鹽과의 混合物은 胃腸障害[43~46]와 神經性 paradigestable circulatory trouble,[47] 胃炎 및 설사[48]에 사용되어 왔다. 이 鹽은 mucogenic antispasmodic効果[49,50]가 있고 止瀉効果[51]도 크다. 胃腸疾患 治療에 있어서 腹足類의 分泌物과 bismuth subnitrate를 混合하여 사용하면 좋다.[55] 大腸炎治療에 있어서는 bismuth subnitrate 대신에 순수 kaolin, 250개의 *lactic bacilli*를 함유한 kaolin, 그리고 kaolin과 젖산칼슘의 混合物을 代用하는 硏究[53]가 행해지고 있다. Bi鹽의 胃酸中和能에 관한 硏究[54]가 쥐의 胃를 사용하여 人工胃液으로 시행되었으며 이와 유사한 실험을 Bockmann[55]도 시행하였다. 쥐의 實驗的 胃潰瘍에 대하여 bismuth subnitrate의 여러가지 劑形을 比較한 결과 膠質狀態가 粉末狀態 보다 더욱 効果的이었다.[56] 그리고 次炭酸비스마스는 持續性 制酸劑[57~59]로 使用되어 왔다.

動脈性 高血壓에 bismuth subnitrate를 投與하면 NO_2^-이온에 의해 유발된 利尿作用으로 血液內 Cl^-이온 농도가 감소된다. 또한 소량의 NO_3^-이온의 吸收로 若起되는 緩慢한 血管擴張에 의해서 血液中의 Cl^-이온 농도가 감소된다.[60] 1日 2g의 bismuth subnitrate를 服用하더라도 無毒하며,[61~63] 또한 發作의 頻度와 强度를 감소시키기 때문에 高血壓과 關係 있는 狹心症의 治療에도 사용된다.[62,63] 이 鹽을 經口投與하면 NO_3^-가 NO_2^-이온으로 환원분해됨이 Nowak[64]에 의하여 보고되었다. In vitro에서 糞便의 存在下나 腸內細菌 特히 *E. coli*가 감소된 상태에서는 NO_3^-이온이 항상 NO_2^-이온을 形成한다.[65,66] *Bacillus coli, Staph, pyogenes aureus*와 *albus*가 bismuth subnitrate와 作用하여 形成되는 亞窒酸의 量은 乳兒에게서 가장 많고, 混合食餌 患者에게서는 適當量 그리고 肉食患者에게서는 가장 작았다[67]. 遊離되는 NO_2^-이온의 量은 細菌數 NO_3^-이온의 有效量, pH 및 주위溫度가 영향을 준다.[68] 毒作用은 항상 이온에 의하여 일어나고 그것이 血液에 의하여 NO_2^-이온으로 환원되어 血液으로 吸收될 때에는 酸化가 일어나서 다른 色으로 變色한다. 亞窒酸의 다른 分解物 NO나 NO_2들은 蛋白質

과 血液의 着色物質에 영향을 준다.[69,70] 이 과정들은 격렬하여 특히 粘膜이 過敏性일 때 甚하고 消化管의 分泌를 增加시키며 특히 bismuth subnitrate의 量이 많을 때 심하다. Bismuth subnitrate의 毒性은 Stieglitz[71~81,95]등에 의하여 상세히 수록되어 있다. 또한 Wesolowski 등[82,83]은 subnitrate 대신에 毒性이 적은 subcarbonate나 또는 窒酸汚染이 되지 않은 鹽基性이 큰 次窒酸鹽을 使用할 것을 提案하였다.

Mucin용액은 酸性용액에서 金屬을 침전시키기 때문에 bismuth subcarbonate와 같이 有毒한 金屬化合物의 解毒劑[84]로서 有用하다. Bismuth subnitrate는 中性이나 알카리性 媒質에서 fecal bacteria에 의해 생성된 H_2S를 檢出하는데 使用되어 왔다. 이는 黃色鹽이 H_2S때문에 黑色의 Bi_2S_3[85]로 變하기 때문이다. 따라서 Bi化合物을 投與한 患者로부터 便이 탄다는 말을 가끔 듣게 된다. Bismuth subnitrate의 製劑는 주로 粉末劑[86]와 錠劑[87,88]로 사용되어 왔으며, 錠劑에 있어서 添加劑는 磨損度, 硬度, 崩解度등 物理的性質에 영향을 크게 주며, 소량의 전분과 탈크를 첨가하였을 때는 錠劑의 表面이 매끄럽고 우아하다.[89] 그 밖에 물, glycerine, syrup[90,91] 또는 tragacanth, 전분[90~92]의 粘液에 懸濁시켜 사용하기도 한다. Sorbitol, pentaerythritol[18,93,94] 그리고 guar gum粘液[48], petrolatum을 함유한 流動파라핀[96] 또 iodoform[96~99]을 함유한 流動파라핀과 기타 媒體[65,100~105]등이 bismuth subnitrate를 懸濁劑로 만드는 데 사용되어 왔다. Bismuth subnitrate와 tragacanth粘液間의 禁忌는 Bi鹽의 粒子表面의 反應部位와 tragacanth粘液의 polysaccharide의 D-galacturonic acid에 있는 酸基사이에서 일어나는 化學反應[106~108]에 기인한다. 이 때 燐酸나트륨이 禁忌를 防止하기 위하여 가해진다. 懸濁液中에서 bismuth subnitrate의 凝結은 하나의 結晶이 다른 結晶과 結合함으로서 結晶間의 相互作用에 起因하는 結晶表面現象[109]으로 說明된다. Bismuth subnitrate는 坐劑와 軟膏劑[111~113]로도 사용되며, bismuth subcarbonate는 대개 粉末劑[114~115]로 使用하고 油性懸濁液[116]은 筋注로 쓰인다. Lanolin과 기름을 混合하여 使用하면 同化되지 않는 Bi비누를 形成하기 때문에 有害하다. 懸濁化劑로서는 hectorite, bentonite[117], arabia gum, tragacanth gum과 단미시럽,[118] 기타 物質[56,102,118,119]들을 쓸 수 있다.

醫藥分野에서도 $[Bi(OH)_2NO_3]_4$와 BiO(OH)의 化學式을 갖는 鹽基性鹽은 HCl용액중에서 緩衝劑[120]와 陰이온 交換劑[121]로 作用한다. 또 콩의 發芽를 促進하고 작은 뿌리의 成長[122]에 營養液으로 사용하고 있으며, 醱酵產業에서는 알코올의 醱酵를 促進하거나 收率[123~126]을 높이기 위하여 사용된다. 紡績工業[127]에서는 蒸氣滅菌法[128]의 表識劑로 쓰이며 bismuth subgallate[129]와 bismuth cevitamate[130,131]의 製造에도 사용된다. 또한 낮은 pH에서 合成된 光澤性結晶은 人工 眞珠顔料로서 醫藥品, 化粧品, 丸衣 및 plastic製品등에 活用價値가 커서 이 方面의 硏究[132,133]에 관심이 크다. Bismuth subcarbonate는 口腔病學[134]에 使用되고 眞珠顔料[135]와 bismuth subgallate[136]의 製造에도 쓰인다.

Bi有機化合物—Santi[9]는 Bi化合物의 驅梅作用을 硏究함에 있어 116種의 化合物을 溶解度에 따라 ① colloids, ② 水溶性 化合物, ③ 油性懸濁劑, ④ 脂溶性 化合物의 四群으로 分類하여 시행하였다. 별도로 Cessi[10]는 80개의 品目을 대상으로 硏究하고 Bi化合物의 醫藥的用途를

制限하였다. 기타 Doak,[11] Gilman,[12] Kufferath,[137] Volmiler[138]와 그 밖의 많은 사람들[139~144]이 Bi化合物의 效能에 關하여 硏究하였다.

Bi化合物의 藥理作用은 앞에서 말한 바와 같이 微生物로부터 原形質 또는 細胞膜[4]의 成分을 除去하는 것으로 알려져 있다. Bi^{3+}이온은 細胞酵素의 sulfhydryl基나 細胞膜의 glycopeptide와 함께 不溶性化合物을 형성하여 生命維持에 필요한 特殊機能을 妨害하는 것으로 알려져 있다. Bi^{3+}이온의 强力한 靜菌效果 외에 Bi^{3+}이온은 網狀內皮組織에 의하여 순환계로부터 除去되어 有機體의 免疫性을 增加시키며 또한 많은 機能을 刺戟한다. 生體內에서 Bi의 蓄積部位를 알기 위하여 쥐에게 Bi化合物을 投與한 결과 5시간만에 腦, 筋肉, 腎臟, 脾臟, 肝 및 皮膚에 Bi^{3+}이온이 나타났다. Bi^{3+}이온을 直腸 또는 皮下投與 후에는 각 器官에서 ^{210}Bi이온 濃度가 떨어졌다. ^{210}Bi標識의 차살리씰산비스마스 油性懸濁液을 토끼에게 筋注[146]한 후 Bi^{3+}이온의 擧動을 보면, Bi^{3+}이온의 吸收가 대단히 빨랐으나 血中濃度는 낮았다. 즉 Bi^{3+} 이온의 대부분은 腎臟에 蓄積되었으며 骨組織, 肺, 筋肉, 皮膚의 순으로 나타났다. 이 때 penicillin[147]은 Bi^{3+}이온의 蓄積에 영향을 주지 않는다.

차살리씰산비스마스의 分布部位와 排泄은 Wolman[148~150]등에 의하여 硏究되었고, Moriso와 Negro[151,152]는 Bi化合物을 NaI와 함께 直腸投與한 결과 24시간 동안에 약 10%의 Bi가 尿中으로 排泄되었다. 앞서 말한 바와 같이 Bi藥劑의 대부분은 梅毒治療에 사용되었으며 水銀製劑와 活性[9,153]이 거의 같고 毒性은 작다[154]고 하였다. Eagle[155]은 토끼에 있어서 最大耐量, LD_{50}와 bismuth subsalicylate, sod. pot. Bi(Ⅲ) tartrate 및 α-carboxye thyl-β-methyl-bismuthanate(biliposol)의 筋注 一回로 治癒할 수 있는 量을 報告하였다. 그는 이들 化合物이 oxophenarsine의 30~60% 活性을 가지지만 效能濃度와 毒性濃度間의 安全域은 oxophenarsine보다 6~8倍가 더 넓다고 하였다. 또한 이들 有機化合物의 油溶性은 梅毒의 迅速한 治療에 適合한 筋注形으로 製劑할 수가 있다. 特히 bismuth subsalicylate의 油溶液은 進行性梅毒治療에 사용되어 왔다.[156] 防腐劑를 加한 油濁液은 1次 및 2次梅毒에 널리 使用되어 왔고[157,158] bismuth subsalicylate는 쥐에 있어서 *Borrelia duttoni*와 *Borrelia recurrentis*의 感染抑制效果[145]가 있으며 mice의 연쇄상구균[159], 토끼와 기니아픽의 화농성연쇄구균과 양형균(*Brucella melitensis*의 感染[160]을 抑制한다. *Selerofinia scleotiorum*感染은 bismuth subnitrate를 噴霧하면 상당히 감소되며,[161] 食菌作用[62]도 크게 增進된다. Bismuth idogallate도 이와 비슷한 效果[163,164]를 가지며, 특히 淋菌感染抑制作用이 크다. 殺菌劑로서는 bismuth subgallate와 bismuth idogallate가 bismuth subsalicylate보다 藥理學上 더 重要하다.[2,4] Frank와 Stark[165]는, bismuth subgallate와 bismuth tribromophenolate를 粉末狀態로만 사용하여야 한다고 하였다. Aureomycin과 terramycin은 bismuth subsalicylate에 의해서 吸收가 阻止됨으로 그들의 同時投與는 不可能하지만,[166] penicillin治療效果는 增加시킨다.[159] Ovchinnikow등은 Bi 化合物 즉 ① Bi金屬과 키닌의 混合物, ② bismuth salicylate, ③ quinine iodobismuthite 및 ④ bismuth tartrate를 포함하는 混合物과 penicillin을 同時投與하였을 때 토끼의 血中 peni-

cillin 농도와 尿中 penicillin 농도에 미치는 영향과 劑型을 水性 또는 油性懸濁液으로 하였을 때의 排泄期間에 미치는 영향을 比較硏究[167~169]하고, penicillin을 bismuth subsalicylate와 같이 投與하는 것이 바람직하다고 하였다. 그것은 penicillin의 尿中濃度가 높고 排泄期間이 水性 penicillin에 보다 크게 遲延되기 때문이다.

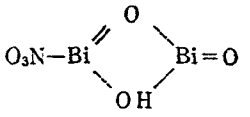
Bismuth subsalicylate는 脂肪油의 懸濁液[169~174], 坐劑[17], 皮下注射劑[176]로, bismuth subgallate는 靜脈注[177]와 伴創膏[178]로, bismuth iodogallate는 坐劑[179]로 그리고 bismuth tribromophenolate는 軟膏劑[180]의 劑型으로하여 醫藥品에 使用되어 왔다. Nagy등[172]은 bismuth subsalicylate 懸濁液의 安定性에 영향을 주는 因子에 대하여 연구하였으며 Buckwalter[174]는 保存性에 관하여 論述하였다. Astruc등[181,182]은 bismuth salicylate와 $NaHCO_3$를 함유하는 粉末混合物의 反應性에 대하여 報告하였다. Bi有機化合物들도 醫藥品 외에 農業과 工業分野에서도 使用되고 있다. 예를 들면 bismuth subsalicylate는 옥수수의 Fusarium 腐敗菌을 抑制[183,184]하는데, 高感度의 複寫紙 生産[185]에 그리고 tolyenediamine 混合物의 安定化[186]에 成功的으로 應用되어 왔다. 또한 bismuth subnitrate와 마찬가지로 cellulose-base, polystyrene과 bakelite樹脂表面에 眞珠顔料[187]를 입히는 粉末로도 使用되며, 무엇보다도 bismuth subsalicylate는 polymer의 結晶化 速度를 增加시키며 物理的 機械的性質을 變化시켜 준다. 이에 關한 仔細한 內容은 Kargin[188~194]등에 의하여 發表되었다.

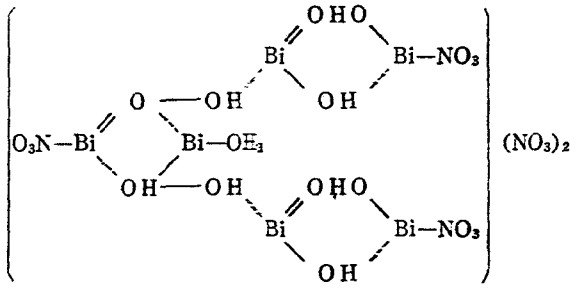
Bismuth Subnitrate와 Bismuth Subcarbonate의 製法 및 特性

Bismuth Subnitrate—Bismuth subnitrate는 bismuth nitrate나 이 鹽의 窒酸溶液을 加水分解하여 製造한다.[195,196] 日本 藥局房註解[7,197]에는 $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ 1部를 물 4部와 硏和하여 잘 교반하면서 沸騰水 20部 속에 注入하여 침전시키고, 물층을 傾瀉하여 버리고 침전을 같은 양의 냉수로 씻고 濾取하여 30°C에서 건조하거나, 또는 Bi粉末을 窒酸(d=1.2)에 용해하고 끓는 물을 조금씩 가하여 白濁이 생기기 시작할 때 잘 교반하면서 진한 Na_2CO_3용액을 가하여 中和하고 침전을 여과하여 水洗한다고 되어 있다. 藥典規定[8]에는 Bi로서 71.5~74.5 %를 함유하도록 되어 있으며, 보통 $BiO \cdot NO_3$, $Bi(OH)_2NO_3$ 또는 $BiO \cdot NO_3 \cdot BiO \cdot OH$[197] 및 $BiO \cdot NO_3 \cdot BiO \cdot OH$와 $BiO \cdot NO_3 \cdot Bi(OH)_2 \cdot NO_3$[7]의 混合物에 해당하는 몇가지의 混合物로 생각되어지나 그 組成은 製法에 따라 상이할 뿐 아니라 사람에 따라서도 많은 異見을 나타낸다. 즉 $6Bi_2O_3 \cdot 5N_2O_5 \cdot 9H_2O$[198]의 組成을 갖는 鹽이 적당하다고도 한다. 이것은 일정한 알카리를 함유한 물에 $Bi(NO_3)_3$ 용액을 첨가하여 pH 1.2~1.5[198]로 조절하여 얻는다. 이는 無晶形이고 가볍고 더욱 鹽基性이다. Bismuthyl nitrate semihydrate는 結晶窒酸비스마스를 140°C로 가열하거나 120°C[199,200]에서 長時間 加熱하여 얻는다. 쉽게 加水分解되는 結晶形의 鹽基性비스마스鹽은 bismuth nitrate의 飽和窒酸溶液에 물을 천천히 注加하여 얻는다.[201~203] 이 때 生成되는 鹽의 結晶構造의 差異에 따라서 다음과 같은 鹽들을 分離할 수 있다.

$BiO \cdot NO_3$
$BiO \cdot NO_3 \cdot 2H_2O$
$2BiO \cdot NO_3 \cdot H_2O$
$6Bi_2O_3 \cdot 5N_2O_5 \cdot 9H_2O$

또한 $5(BiO \cdot NO_3) \cdot BiO \cdot OH \cdot 4H_2O$의 組成을 갖는 次窒酸비스마스는 窒酸溶液中에서 $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$를 電解[204]시켜서 얻을 수 있다. $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$의 첫단계 加水分解 産物은 $H_2O\text{-}Bi\langle^{NO_3}_{O}$의 組成을 갖는다. 이것을 8시간 동안 데시케이타에서 脫水시키면 $Bi_2O_3 \cdot N_2O_5 \cdot H_2O_{1.9}$[205]가 얻어진다. 이는 또한 結晶性 鹽基性鹽으로 $\left[(O_3N\text{—}Bi\langle^{O}_{OH}\rangle Bi\text{—}OH\right] NO_3$의 구조를 갖으며, 같은 량의 $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$와 물을 가열하거나 또는 1部의 窒酸鹽과 11部의 물을 함유한 母液을 長時間 放置하여 얻을 수 있다. "Magisterum bismuth Duflos"로 알려진 鹽은 bismuth nitrate 1部와 물 24部를 混合하고 120部의 물에 다시 이 混合物을 溶解시킴으로서 形成된다. 또는 bismuth nitrate 1部를 물 24部와 침전이 析出할 때까지 75°C로 加熱하여 얻을 수 있다. Bismuth nitrate 1部와 물 24部를 마지막 단계에서 水分을 除去시키면서 2시간 동안 熟成시켜 만든 最後의 鹽基性鹽은 다음의 化學式을 갖는다.





Bismuth nitrate, HNO_3, NaOH와 H_2O를 함유하는 系에서 電位差 硏究에 의하면 25°C, pH 0.5~0.7에서 $Bi_3(NO_3)(OH)_4O_2 \cdot 1.5H_2O$ 單一鹽가 침전되고, pH 0.7~0.9에서 $Bi_{12}(NO_3)_4(OH)_{10}O_{11} \cdot 10.3H_2O$가 침전하며, pH 1.00에서는 Bi^{3+} : OH比가 1.2~1.4이내 일 때 $Bi_6(NO_3)_2(OH)_6O_5 \cdot 8.5H_2O$의 安定한 鹽[206]이 얻어진다. Bismuth subnitrate를 물과 함께 끓이면 $Bi_4O_5(NO_3)_2 \cdot H_2O$[207,208]가 만들어진다. 그러나 酸素氣流中에서 가열하면 260°C에서 無水物 $N_2O_5 \cdot 2Bi_2O_3$가 되고 375°C에서 $(NO_3)_2Bi_{10}O_{14}$로 變하며 425°C이상에서는 黃色의 無水物 Bi_2O_3로 완전히 變한다. 金屬 Bi를 HNO_3중에서 가열하고 室溫眞空에서 脫水하거나 건조공기 기류중에서 脫水할 것 같으면 Ⅰ, $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ Ⅱ, $BiO \cdot NO_3$의 0, 0.5, 1및 2몰의 H_2O 함유물, 그리고 Ⅲ $BiO \cdot NO_3 \cdot BiO \cdot OH$[209]의 鹽이 생기는데, 醫藥品은 Ⅱ및 Ⅲ鹽의 混合物이다. Vaisman[210]은 이와 비슷한 製品으로 91%의 收率을 올렸다고 보고하였다.

世界의 8大 有名會社 製品을 分析한 結果 대략 일정한 組成 $6Bi_2O_3 \cdot 5N_2O_5 \cdot 8.5H_2O$[111,112]을 나타내었다. 次窒酸비스마스의 重質과 輕質品에 대한 研究는 Brown[213]에 의하여 행해졌는데 重質은 $BiONO_3 \cdot H_2O$, 輕質은 $Bi_2O_3 \cdot 2HNO_3$의 組成을 나타내었다. 著者등[14]은 $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$를 HAC에 용해시키고 20%—NaOH액으로 加水分解(pH 4.0)하여 얻은 침전은 bulk density 0.309의 좋은 輕質品을 얻을 수 있었고 X線回折像과 電子顯微鏡으로 觀察하였을 때 이는 薄層의 結晶性粉末이었다. 그 밖에 질산비스마스 1部를 묽은 질산 2部에 용해하고 냉수 10部에 注加하여 製造한 것은 光澤性結晶[15,16]을 얻을 수 있어서, 이는 化粧品의 光澤제나 丸衣 기타 人工眞珠顔料로서 플라스틱工業등에도 活用이 기대되어 研究가 계속되고 있는 실정이다. 기타 각종 방법에 의하여 얻어진 鹽基性비스마스鹽을 Bi_2O_3/N_2O_5比, 즉 鹽基度比를 分析해 보면, 묽은 질산용액에서 冷時에 얻어진 結晶鹽은 $[Bi_2O_3 \cdot N_2O_5 \cdot 2H_2O$(basicity ratio, 4.29)의 組成을 가지며 물과 함께 끓여서 만든 鹽은 $10Bi_2O_3 \cdot 9N_2O_5 \cdot 7H_2O$(basicity ratio, 4.77)이고 반면에 母液으로부터 結晶化시킨 鹽은 $6Bi_2O_3 \cdot 5N_2O_5 \cdot 8H_2O$(basicity ratio, 5.15)이다.[214] 따라서 Wesolowski[214~216]는 鹽基性窒酸비스마스의 組成을 Bi_2O_3/N_2O_5와 같은 몰比를 基準으로 規定짓자고 提案하였다.

NaBr, 糖 및 물을 함유하는 鹽基性窒酸비스마스 製劑는 Bi^{3+}이온이 金屬 Bi로 환원되기 때문에 日光下에서는 褐色[217]을 나타낸다. 次窒酸비스마스의 酸反應은 糖을 轉化시키며, 次炭酸비스마스에서도 유사한 現象[218]이 일어난다. $10Bi_2O_3 \cdot 9N_2O_6 \cdot 6H_2O$의 基本構造는 Bi^{3+}이온이 鹽內에서 鹽基性鹽에 直接 연결되어 있지 않고, 다만 사슬의 末端原子가 $-Bi=O$ 結合을 갖고 있다. Bismuth subnitrate 水和物의 IR스펙트라를 관찰하면 陽이온과 陰이온 間의 結合이 이온 結合性을 나타낸다. 큰 이온半徑은 D_3h high-symmetry格子를 形成하는데 어떤 妨害를 일으킨다고 생각된다. 結晶學的資料에 의하면 bismuthyl nitrate semihydrate는 $P2_1/c$-$C5_{2h}$ 空間 group[222,223]을 갖는 單斜結晶이다. Mullor[224,225]는 몇가지 bismuth subnitrate에 대하여 그 化學的 物理的性質과 治療效果에 대하여 記述하였다. 그는 bismuthyl nitrate와 bismuthyl carbonate 粉末의 粒子度와 比表面積은 化合物의 組成과 製法[226,227]에 따라 크게 변한다고 하였다. 또한 이들鹽의 治療效果에 미치는 比表面積의 重要性에 대하여 Beaufils[228]가 研究하였고, 기타 bismuth subnitrate를 함유하는 系의 溶解度試驗과 相平衡[229~231]등이 研究되었으며 그 밖에 각종 製法이 報告[232,233]되어 있다.

著者[198]가 窒酸비스마스 용액을 10%-Na_2CO_3용액으로 加水分解시켰을 때 加水分解 pH와 固形加水分解物은 다음과 같다.

pH 0.8	$Bi_2O_3 \cdot 2N_2O_5 \cdot 2H_2O$
pH 1.2	$Bi_2O_3 \cdot N_2O_5 \cdot 2H_2O$ 또는 $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O$
pH 1.5	$6Bi_2O_3 \cdot 5N_2O_5 \cdot 9H_2O$ 또는 $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$
pH 2.6	$3Bi_2O_3 \cdot 2N_2O_5 \cdot 4H_2O$
pH 3.0	$3Bi_2O_3 \cdot N_2O_5 \cdot 4H_2O$
pH 5.6	$2Bi_2O_3 \cdot N_2O_5 \cdot H_2O$

또한 本製法에서 藥典品 次窒酸비스마스의 加水分解 pH는 1.5~2.0이 가장 適合하고, 그 이하는 Bi함량이 未達되고 그 이상에서는 Bi함량이 超過되어 規格에 不適合하다. 또한 pH 1.2 이하에서 分解된 固形物은 薄片狀의 光澤性結晶이며 分子內 Bi-H_2O結合이 結晶水와 結合水의 形態로 結合되어 있고, pH 2.0에서 分解된 固形物은 柱狀結晶으로 熱에 相對的으로 安定하며 Bi-H_2O 結合이 一次結合으로 推定되었다.

窒酸비스마스를 加水分解하여 얻어지는 鹽基性鹽을 純粹한 物質로 分離할 것 같으면 現在까지 8개의 組成을 얻었다.

$Bi_2O_3 \cdot 2N_2O_5 \cdot 2H_2O$, $3Bi_2O_3 \cdot 3N_2O_5 \cdot 2H_2O$,

$Bi_2O_3 \cdot N_2O_5 \cdot H_2O$(mono clinic) $= 2BiONO_3 \cdot H_2O = [Bi_6(H_2O)(NO_3)O_4(OH)_4](NO_3)_5$,

$Bi_2O_3 \cdot N_2O_5 \cdot 2H_2O$(mono clinic) $= BiONO_3 \cdot H_2O = [Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O$,

$Bi_2O_3 \cdot N_2O_5 \cdot 2H_2O$(hexagonal) $= BiONO_3 \cdot H_2O$

$6Bi_2O_3 \cdot 5N_2O_5 \cdot 9H_2O = [Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$, $3Bi_2O_3 \cdot 2N_2O_5 \cdot 4H_2O$,

$2Bi_2O_3 \cdot N_2O_5 \cdot H_2O = BiOOH \cdot BiONO_3 = (BiO)_2(NO_3)(OH)$

이중에서 $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O$는 a=9.059(4), b=17.050(2) c=18.269(2)Å, β=120.00(1)°, v=2444(1)Å^3, D_C=4.974gcm^{-3}, Z=4. space group P2 1/c, $\mu(M_o\ K_\alpha)$=410.8cm^{-1}의 結晶데이타를 갖는 形態로서 Fig. 1에서 보는 바와 같이 結晶속에서 주위에 NO_3^- 이온과 물分子, cage 같은 $[Bi_6O_4(OH)_4]^{6+}$ polycation을 포함한다. 즉 6개의 Bi原子는 8面體

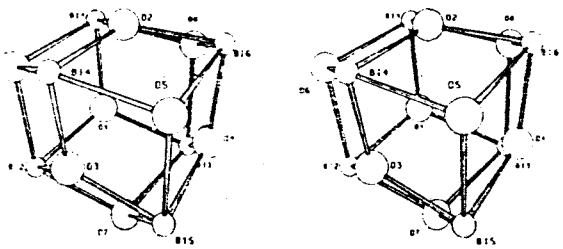


Figure 1—A stereoscopic drawing of the $[Bi_6O_4(OH)_4]^{6+}$ cation. The atoms labeled as O(5), O(6), O(7) and O(8) are those of the OH groups, the H atoms are not given in this picture.

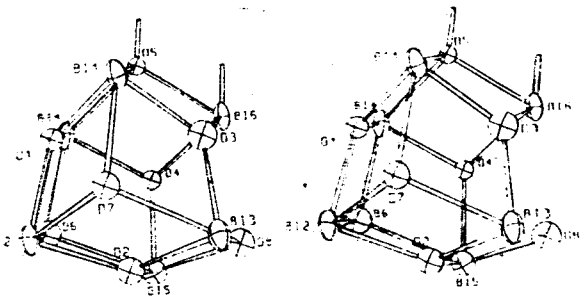


Figure 2—A stereoscopic drawing of the $[Bi_5O_5(OH)_3]^{5+}$ group. The atoms are represented by thermal ellipsoids drawn at the 75% probability level. The atoms labeled as O(6), O(7) and O(8) are those of the OH groups, the H atoms are not given in this picture.

面의 中央上部에 있는 酸素原子와 거의 규칙적인 8面體의 구석에 位置하고 있다. 각 酸素原子는 3개의 Bi 原子와 內部連結되어 있고, OH group [O(5), O(6), O(7), O(8)]의 4개의 酸素原子는 더 긴 거리(Bi-OH, 2.40Å)에서 3개의 이웃 Bi와 pyramid形으로 配列되어 있다.

Table Ⅰ—The First Steps of the Hydrolysis of Bismuth(Ⅲ) Nitrate(at 25°C)

pH	Predominant species in the solution	Solid phase	Reaction
below 0.8	Bi^{3+}(aq.)	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$	$6Bi^{3+}+8H_2O \rightleftarrows [Bi_6O_4(OH)_4]^{6+}+12H^+$
from 0.8 to 1.0	$[Bi_6O_4(OH)_4]^{6+}$	$[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O$	$2[Bi_6O_4(OH)_4]^{6+} \rightleftarrows [Bi_6O_5(OH)_3]^{5+}{}_2+2H^+$
from 1.0 to 1.8	?	$[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O$	

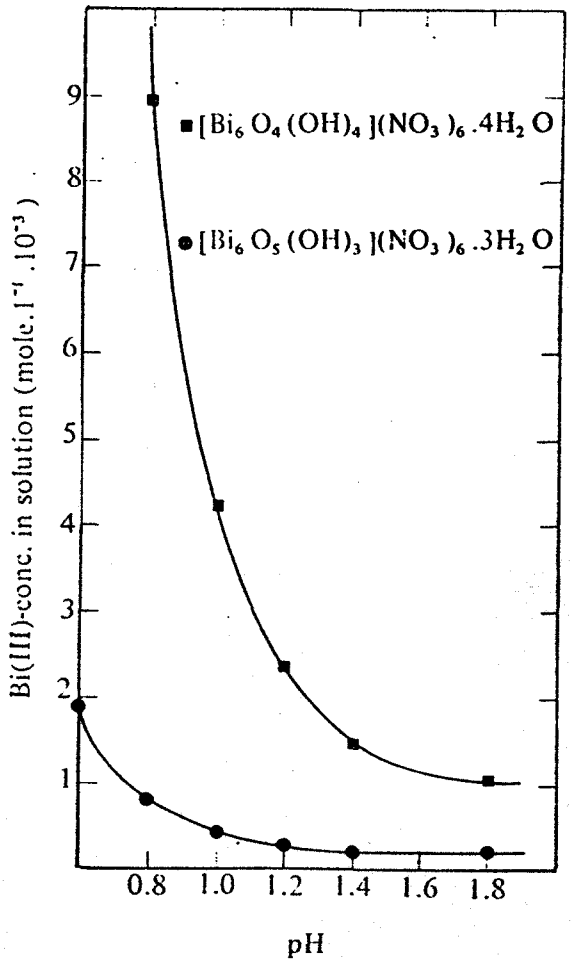


Figure 3—The influence of pH on the solubility of $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O$ and $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$ in HNO_3 at 25°C.

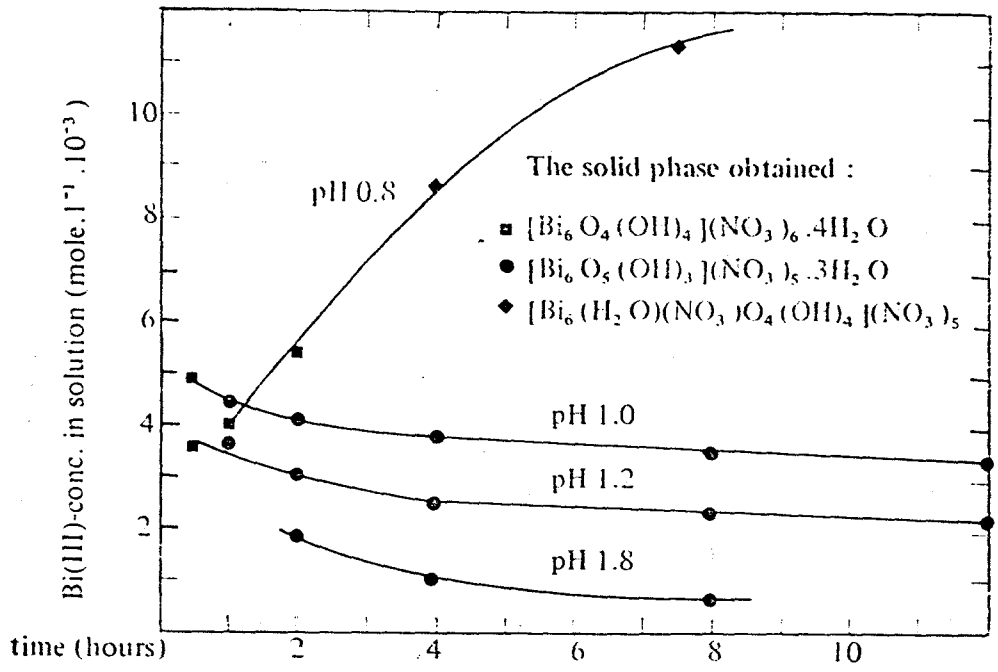


Figure 4—The rate of the reaction of $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O$ in HNO_3 at several pH values and at 25°C.

나머지 4개의 酸素原子 [O(1), O(2), O(3), O(4)]는 더 짧은 距離(Bi-O, 2.16Å)로 相互 平行한 3개의 隣接 Bi와 연결되어 있다. 각종 4개의 酸素原子 [O(1)에서 O(4)까지, 그리고 O(5)에서 O(8)까지]는 거의 규칙적으로 四面體의 구석에 位置하고 있으며 Bi-Bi 直接結合은 보이지 않는다.

보통 醫藥品으로 보는 $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$는 a=17.15(1), b=9.18(1), c=17.752(1)Å, β=127.830(7)°, Z=4를 갖는 mono clinic, space group P2 1/c의 結晶形이다. 이는 NO_3^-이온, H_2O分子와 polycation을 갖는데 cage모양의 $[Bi_6O_5(OH)_3]^{5+}$ group의 쌍이 2개의 酸素原子橋를 통하여 結合되어 있다. $[Bi_6O_5(OH)_3]^{5+}$ group은 앞의 $[Bi_6O_4(OH)_4]^{6+}$ polycation의 幾何構造와 아주 類似하다(Fig. 2). 여기에서 3개의 OH group과 酸素橋는 보다 긴 距離로 8面體面上에 나열되었고, 나머지 4개의 酸素는 더 짧은 거리로 結合되어 있다. $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$는 $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O$가 더욱 加水分解되어 生成되었다고 본다. 즉

$[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O \rightleftarrows [Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O + H^+ + NO_3^- + H_2O$

여기에서 加水分解 pH값이 化學平衡에 영향을 주는 인자임이 분명하다. 또한 $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O$와 $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$의 용해도에 미치는 pH영향을 Fig. 3에 表示하였다. 窒酸비스마스의 最初 加水分解産物 $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O$의 化學反應에 pH가 時間에 따라 주는 영향을 확인하기 위하여 과량(1g)의 $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot 4H_2O$를 150ml의 HNO_3에 가하고 각 시간마다 pH값을 25°C에서 測定하였다. pH를 一定하게 조정한 상태에서 Bi함량을 chelate적정으로 定量하고, 얻어진 固相을 X-線回折에 의하여 確認한 結果는 Fig. 4와 같다.

Bismuth Subcarbonate—次炭酸비스마스는 鹽基性鹽으로서 大韓藥典 第二改正에는105°C에서 3시간 건조할 때, Bi_2O_3로서 90%이상을 함유한다고 규정하고 있다. 그러나 製造條件에 따라 組成이 다르다. 그 대표적인 製法은 炭酸칼륨용액이나 炭酸암모늄용액을 中性窒酸비스마스의 단니롤 용액에 注加하여 얻거나[234,235], 또는 炭酸나트륨 飽和溶液에 진한 窒酸비스마스 溶液을 注加하면 $5Bi_2O_3 \cdot Bi_2(CO_3)_3$의 組成을 갖는 化合物을 얻는다. 만일에 끓는 5% Na_2CO_3 용액에 (20% excess) 10% $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ 용액을 漸加하면 bismuth subcarbonate가 침전된다. 이를 濾過洗滌하고 100°C에서 乾燥한다[236]. USD에는 이 약의 組成式을 $[(BiO)_2CO_3]_2 \cdot 2H_2O$의 近似式으로 표시하고 있으며 製法에 따라 一定하지가 않다. 이 化合物이 갖는 IR 스펙트라[237]는 2~6μ에서 나타난다고 報告되어 있고 기타 간단한 製法들이 많이 報告되어 있다.[232,233,238,239] 기타 이 化合物의 適用이나 特性은 앞의 次窒酸비스마스에서 함께 論述한 바와 같다.

文 獻

1) W. Rusiecki, P. Kubikowski, Toksykologia Współczesna, wyd. 2, PZWL, Warszawa (1969)
2) F. Adamanis, Chemia Leków, wyd. 2, PZWL, Warszawa(1961)
3) S. Rolski, Chemia Środków Leczniczych, wyd. 2, PZWL, Warszawa(1964)
4) J. Hano, J. Sieroslawska, Farmakologia, Farmakodynamika, wyd. 4, PZWL, Warszawa (1972)
5) Farmakopeia Polska Ⅳ, tom Ⅰ, PZWL, Warszawa(1965)
6) U.S.P. XXI, p-125, US Pharmacopeial Convention, Inc. (1985)
7) J.P.X, p-C860, p-C878, 日本公定書協會, 廣川書店(1981)
8) 大韓藥典解說 p-538, 文聖社(1982)
9) U. Santi, *Boll. Chim. Farm.*, 77, 665(1938)
10) T. Cessi, *Scienza farm.*, 3, 78(1935)
11) G.O. Doak, L.D. Freedman, G.G. Long, *Kirk Othmer Encycl. Chem. Tech.*, 2nd Ed., 3, 535(1964)
12) H. Gilman, H.L. Yale, *Chem. Rev.*, 30, 281(1942)
13) G.J. Rhee, B.S. Yu, *The Bul. Bis. Inst.*, 28, 1(1980)

14) C. Song, G.J. Rhee and W.L. Lah, *Ann. Report of NIH*, Korea, **4**, 137(1967)
15) G.J. Rhee, B.S. Yu, *J. Pharm. Soc. Korea*, **22**, 22(1978)
16) J. Sterba-Bohm, *Casopis Ceskoslov. Lekarnictwa*, **11**, 113(1931)
17) L.G. Beinhauer, F.M. Jacob, *Am. J. Syph.*, **9**, 213(1925)
18) P. Lechart, B. Majoie, R. Levillain, R. Cluzan, D. Deleau. *Therapie*, **19**, 551(1964)
19) T. Fairley, B.A. Burrell, *J. Soc. Chem. Ind.*, **37**, 155(1918)
20) R.J. Hall, T.J. Farler, *Ass. Off. Anal. Chem.*, **55**, 639(1972)
21) R.H.,Wilson *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **29**, 961(1932)
22) W. Andree, H. Wendt, *Biochem. Z.*, **107**, 50(1920)
23) L. Barthe, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, **53**, 21(1913)
24) N. Flavin, F. Cottenot, M. Pwye, *Presse med.*, **65**, 2007(1957)
25) R. Mingot, *Presse med.*, **37**, 1545(1929)
26) C. Levaditi, *ibid.*, **30**, 633(1922)
27) G.H.W. Lucas, *Can. Pharm. J.*, **71**, 294(1938)
28) O.L. Levin, *Am. Med.*, **19**, 717(1924)
29) N.M. Clausen, B.J. Longley, A.L. Tatum, *J. Pharmacol.*, **74**, 324(1942)
30) G.O. Sian, *Proc. Netherlands Acad. Sci.*, **48**, 411(1945)
31) G. Agolini, C. Grassi, *Atti Soc. Lombarda Sci. med. biol.*, **7**, 428(1952)
32) G. Agolili, A. Bertelli, G. Cavicchini, *Atti Soc. Lombarda sci. med. biol.* **7**,491(1952)
33) G. Agolini, G. Cavicchini, D. Felisati, *Atti Soc. Lombarda sci. med. biol.*, **8**, 37 (1953)
34) G.O. Sian, *Verslag. Gewone Vergader. Afdeel. Natuurk., Netherland Acad. Wetenschaf.*, **53**, 345(1944)
35) G.O. Sian, *Verslag. Gewone Vergader., Afdeel. Natuurk., ibid.*, **53**, 353(1944)
36) G.O. Sian, *Proc. Netherlands Acad. Sci.*, **48**, 411(1945)
37) M.E. Pries, M. Lenz, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **26**, 14(1928)
38) A. Goth, *Science*, **104**, 330(1946)
39) R.T. Youset, M.A. El-Nakeeb, S. Saloma, *Pharm. Ind.*, **35**, 154(1973)
40) F. Ara, *Bull. Soc. ital. biol. sper.*, **6**, 406(1931)
41) J. Meyer, J. Malgras, J. Feiltz, Ch. Romond, *Bull. Ass. diplomes microbiol. fac. Pharm. Nancy*, **72**, 9(1958)
42) G. Dell'Omodareme, F. Brunori, *Boll. Chim. Farm.*, **98**, 273(1959)
43) G. Hayem, *Bull. Acad. Med.*, **106**, 224(1931)
44) L. Medvesek, *Farm. Vestnik*, **12**, 97(1961)
45) A.E.C. Societé de Chimie Organique et Biologique, *Fr.M.* 6197, 26 August(1968)
46) J. Breive, and Son, JIB Loboratory Fr. Demande, 2029402, October 23 (1970)
47) R. Bensaude, J. Cottet, *Press Med.*, **39**, 673(1931)
48) Laboratories Dausse S.A., *Fr. M.*, **7794**, March 31(1970)
49) F. Thibert, *Union Med. Canada*, **94**, 1660(1965)
50) E.J. Printer, *ibid.*, **94**, 1663(1965)
51) M. Luise, *Boll. Lab. Chim. Prov.*, **24**, 63(1973)
52) Etudes et Recherches Chimiques, Fr. Addn., 0305, April 6(1970)
53) R. Deschiens, P. Decourt, A. Provost, *Press Med.*, **51**, 450(1943)
54) P. Guiroy, Y. Bradel-Gay, F. Bourillet, R, Levillain, *Therapie*, **16**, 59(1961)

55) P. W. K. Bockmann, *Arch. Exp. Path. Pharm.*, **80**, 140(1916)
56) J. La Barre,. J. J. Desmarez, M. J. Hans, *C. R. Soc. Biol.*, **150**, 1019(1956)
57) J. K. Dale, R. E. Booth, *J. Am. Pharm. Ass.*, **44**, 170(1955)
58) M. W. Scott, U. S. P 3253988, May 31.
59) S. A. Khalil, M. A. Moustafa, *Pharmazie*, **28**, 116(1973)
60) E. J. Stieglitz, *J. Pharmacol.*, **34**, 407(1928)
61) C. Bruen, *J. Lab. Clin. Med.*, **18**, 138(1932)
62) E. J. Stieglitz, *J. Pharmacol.*, **46**, 343(1932)
63) E. Bruen, *Am. J. Med. Sci.*, **188**, 21(1934)
64) J. Nowak, C. Gutig, *Berl. Klin. Wschr.*, **45**, 1764(1908)
65) A. Böhme, *Arch. Exp. Path. Pharm.*, **57**, 441(1907)
66) L. Marre, O. Taillandier, *C. r. Soc. Biol.*, **68**, 256(1910)
67) B. Barabaschi, *Gazz. Osp.*, **30**, 625(1910)
68) E. J. Stieglitz, A. E. Palmer, *J. Pharmacol.*, **56**, 216(1936)
69) A. Jonescu, *Bull. Soc. Chim. Romania*, **1**, 80(1919)
70) C. D. Constantinescu, A. Jonescu, *Press Med.*, **28**, 355(1920)
71) E. J. Stieglitz, *J. Pharmacol.*, **32**, 23(1927)
72) E. Meyer, *Therap. Mschr.*, **22**, 388(1908)
73) E. Zabel, *Dtsch. Med. Wschr.*, **35**, 200(1909)
74) T. Jensen, *Münch. Med. Wsckr.*, **60**, 1202(1913)
75) J. Zadek, *Z. Exp. Path. Ther.*, **15**, 498(1914)
76) R. Piedelievre, L. Derobert, *Ann. Med. Leg. Criminal., Police. Sci., Med. Soc. Tox.*, **30**, 221(1950)
77) R. Bensaude, A. Hillemand, J. Cottet, *Paris Med.*, No. 21(1934)
78) R. Bensaude, A. Hillemand, J. Cottet, *Anales Farm. Bioquim.*, Suppl **7**, 7(1936)
79) R. Bensaude, A. Hillemand, J. Cottet, *J. Pharm. Belg.*, **17**, 766(1935)
80) R. C. Miller, *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, **19**, 308(1944)
81) H. Marcus, J. R. Joffe, *New Engl. J. Med.*, **240**, 599(1949)
82) M. Picon, *Report Pharm.*, **21**, 398(1910)
83) M. Wesolowski, *Bull. Bismuth Inst.*, 29, Suppl. 27(1980)
84) A. Del Guerra, *Folia Med.*, **34**, 254(1951)
85) S. T. Darling, *Am J. Publ. Health.*, **3**, 233(1913)
86) L. M. Solts, *Farm. Zh.* No. 4, 70(1936)
87) J. Callaway, *J. Ass. off. Agr. Chem.*, **13**, 348(1930)
88) Y. G. Trakman, *Sb. Nauchn. Tr., Tsentr. Aptechn.-Issled. Inst.*, **6**, 92(1964)
89) S. M. Markhkamov, I. A. Klychev, *Med. Zh. Uzb.*, **12**, 116(1972)
90) W. S. Stannard, *Pharm. J.*, **116**, 33(1926)
91) W. S. Glass, *Pharm. J.*, **110**, 96(1926)
92) W. S. Glass, *ibid.*, **110**, 366(1923)
93) R. R. Schapiro, Belg. 654814, February 16(1965)
94) R. R. Schapiro, Fr. M. 3848, February 21(1966)
95) A. Vicario, *J. Pharm. Chim. Ser.*, Vll, **9**, 458(1914)
96) F. Bilhant, *Boll. Chim. Pharm.*, **54**, 389(1915)
97) L. G. Anderson, H. Chambers, *Lancet* I, 331(1917)

98) L. Colledge, H. Drummond, *Lancet* Ⅱ, 49(1917)
99) W.A. Miller, J.F. Ripley, *Brit. Dent. J.*, **137**, 278(1974)
100) L. Kato, B. Gózsy, *Can. Med. Ass. J.*, **73**, 31(1955)
101) D.L. Beaver, R.E. Birr, *Am. J. Pathol.*, **42**, 609(1963)
102) T. Ch. Lesshaft, G. I. Dekay, *Drug Standards*, **22**, 155(1954)
103) J.L. Stingel, *Am. J. Pharm.*, 83, 412(1911)
104) P. Joos, R. Ruyssen, Y.J. Hamers, *J. Pharm. Belg.*, **25**, 133(1970)
105) J. Charles, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 2026(1973)
106) R.E. Schmitz, J.S. Hill, *J. Am. Pharm. Ass.*, **9**, 493(1948)
107) R.G. Wilson, B. Ecanow, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 782(1964)
108) R.G. Wilson, B. Ecanow, *ibid.*, **53**, 913(1964)
109) B. Ecanow, R.G. Wilson, *ibid.*, **52**, 1013(1963)
110) A. Rae, *J. Pharm.* **121**, 315(1928)
111) F. Rost, *Münch. med. Wschr.*, **60**, 2281(1913)
112) Wm. B. Baker, D.J. Kutzly, *J. Am. Pharm. Ass.*, **29**, 224(1940)
113) T.J. Mccarthy, *J. Mond. Pharm.*, **12**, 321(1969)
114) N.L. Henderson, A.J. Bruno, J.J. Drain, *Ger. Offen.*, 2213957, September, **28**(1972)
115) M. Picon, *J. Pharm. Chim. Ser.* Ⅷ, **4**, 5(1926)
116) L.B. Mascardo, M. Barr, *Drug Standards* **23**, 205(1955)
117) L. Rechou, *Giorn. Farm. Chim.*, **62**, 359(1913)
118) Etablissements Rogues, Fr. 1295303, June 8, (1962)
119) A. Moove, A.P. Lemberger, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 223(1963)
120) D. Turtoi, J. Josescu, *Farmacia*(Bucarest), **20**, 755(1972)
121) J. Josescu, D. Turtoi, *Rev. Chim.* (Bucarest), **25**, 971(1974)
122) V. Zanot, *Boll. Chim. Farm.*, **77**, 309(1938)
123) G. Gimel, *C.r. Soc. Chem.*, **147**. 1324(1908)
124) E. Pozzi-Escot, *Bull. Ass. Chim. sucr. dist.*, **31**, 49(1914)
125) E. Pozzi-Escot, *J. Soc. Chem. Ind.*, **32**, 921(1914)
126) G. Gimel, *Bull. Ass. Chim. sucr. dist.*, **31**, 128(1914)
127) J. Josescu-Muscel, V. Armeanu, B. Cotigaru, B. Josescu, M. Josescu-Muscel, *Ind. Textila*, **13**, 229(1962)
128) M.J. Edenbaum, U.S.P. 3360338, December **26**(1967)
129) I.S. Teletov, *J. Appl. Chem.*, **1**, 115(1929)
130) S.L. Ruskin, Silberstein M., *Med. Rec.*, **15**,**3**,327(1941)
131) Ruskin, S.L., U.S.P. 2259492, October 21(1941)
132) F. Lazarini, *Cryst. Struct. Comm.*, **8**, 69(1979)
133) F. Lazarini, Bull. *Bismuth Inst.*, **32**, 3(1981)
134) H.M. Goldman, U.S.P. 3 266 147, August **16**, (1966)
135) F.S. Deutsch, F.R. Smith, H.J. Pratt, U.S.P. 2 816 044, December 10, (1957)
136) A. Schamelhout, *J, Pharm. Belg.*, **8**, 371(1926)
137) A. Kufferath, *Chem. Techn. Rundschau*, **44**, 567(1929)
138) E.H. Volwiler, *Ind. Eng. Chem.*, **15**, 906(1923)
139) W. Ciusa, *Chimica*(Milan), **7**, 307(1952)

140) R. Pohloudek-Fabini, F. Friedrich, *Pharmazie*, 15, 9(1960)
141) F. Chemnitus, *Pharm. Zentralh.*, **68**, 513(1927)
142) L. J. Leebrick, G. Ziegenrücker, *Arzneim—Forsch*/Drug Res., **6**, 129(1956)
143) R. R. Meyer, *Ann. Pharm. Frauc.*, **19**, 331(1961)
144) W. Klemm, FIAT Rev. GermanSci., 1936~46, *Inong. Chem.* Pt. I, 274(1948)
145) H. J. Heite, L. J. Jaenike, G. Ziegenrücker, *Arzneim.—Forsch.*/Drug Res., **6**, 129(1956)
146) V. Musumeci, B. Cantone, A. Chiarehza, A. Aurisicchio, *Boll. Soc. Med. Chiv. Catania*, **26**, 156(1958)
147) V. Musumeci, B. Cantone, A. Chiarenza, A. Aurisicchio, *ibid.*, **26**, 159(1958)
148) M. Wolman, *Pathol. Bacteriol.*, **68**, 159(1954)
149) D. L. Beaver, R. E. Burr, *Am. J. Pathol.*, **42**, 609(1963)
150) N. Klissiunis, *Prakt. Akad. Athenon.*, **14**, 136(1939)
151) L. Moriso, G. Negro, *Arch. Sci. Med.*, **100**, 581(1955)
152) L. Moriso, G. Negro, *ibid*, **100**, 587(1955)
153) L. G. Beinhauer, F. M. Jacob, *Am. J. Syphilis*, **9**, 213(1925)
154) M. Picon, *J. Pharm. Chim.*, **7**, 380(1928)
155) H. Eagle, *Am. J. Syphilis*, **30**, 549(1946)
156) M. J. Strauss, *J. Conn. State Med. Soc.*, **2**, 227(1938)
157) J. Herzberg, *Haut—u. Geschl. Krkh.*, 179(1947)
158) J. Herzberg, *Chem. Zentr.*, **31**, 347(1947)
159) H. J. Heite, *Klin. Wschr.*, **31**, 954(1953)
160) L. Soletta, *Giorn. Clin. Med.*, **32**, 201(1951)
161) E. K. Vaugham, B. F. Dana, *Plant Disease Report.*, **33**, 12(1949)
162) L. Kato. B. Gózsy, *Can. Med. Assoc. J.*, **73**, 31(1955)
163) F. Von Hervenschwnad, *Innsbruck Graefes Arch.*, **82**, 372(1912)
164) F. Von Herrenschwand, *Zentr. Biochem. Biophys.*, **13**, 715(1912)
165) H. E. Paul, G. M. Harrington, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **41**, 50(1952)
167) N. M. Ovchinnikov, E. P. Kuchinskaya, *Vestnik. Venerol. i. Dermatol.* **6**, 20(1948)
168) N. M. Ovchinnikov, E. P. Kuchinskaya, *Vestnik Venerol. i. ibid.*, **5**, 39(1949)
170) Wm. F. Reindolla, *Am. J. Syphilis*, **21**, 679(1913)
170) Wm. F. Reindolla, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **23**, 912(1934)
171) W. G. Christiansen, J. L. Deible, U. S. P. 2 240 036, April 29, (1941)
172) L. Nagy, A. Nagy, *Rev. Med.*, **15**, 343(1969)
173) Ch. T. Lesshafft, H. G. Dekay, *Drug Standards*, **22**, 155(1954)
174) F. H. Buckwalter, U. S. P. 2 713 020, July 12, (1955)
175) A. Rae, *Pharm. J.*, **121**, 315(1928)
176) W. Parri, L. Bracaloni, *Boll. Chim. Farm.* **80**, 253(1941)
177) O. Turner, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **34**, 109(1940)
178) H. Popp, *Pharm. Ztg.*, **68**, 88(1923)
179) H. W. Tomski, *Pharm. J.*, **152**, 14(1944)
180) M. A. Zhakova, *Tr. Perm. Farm. Inst.*, **3**, 167(1969)
181) A. Astruc, J. Cambe, *J. Pham. Chim.*, **14**, 353(1916)
182) A. Astruc, J. Cambe, *Boll. Chim. Farm.*, **56**, 280(1917)

183) W.D. Mcclellam, *Gladiolus Mag.*, **11**, 13(1947)

184) W.D. Mcclellam, *North Am. Gladiolus Council Bull.*, **9**, 20(1947)

185) M. Van Dam, U.S.P. 2 897 090, July **28**, (1959)

186) E.L. Powers, U.S.P. 3 138 641, June 23, (1964)

187) F.S. Deutsch, F.R. Smith, H.J. Pratt, U.S.P. 2 816 044, Dec. 10, (157)

188) V.A. Kargin, T.J. Sogolova, J.J. Kurbanova, *Vysokomolo. Soedin*, **7**, 2108(1965)

189) V.A. Kargin, T.J. Sogolova, V.M. Rubshtein, *ibid.*, 8, 645(1966)

190) T.A. Koretskaya, T.J. Sogolova, V.A. Kargin, *ibid.*, **8**, 949(1966)

191) T.J. Sogolova, J.J. Kurbanova, *ibid.*, **8**, 1311(1966)

192) V.A. Kargin, T.J. Sogolova, J.J. Kurbanova, *ibid.*, **8**, 2104(1966)

193) V.A. Kargin, T.J. Sogobva, J.J. Kurbanova, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **162**, 1092(1965)

194) V.A. Kargin, M.J. Karyakina, Z. ya. Berestneva, V.N. Maiorova, *ibid.*, **170**, 369 (1966)

195) C.E. Corfield, G.R.A. Schort, *Pharm. J.*, **113**, 80(1924)

196) C.E. Corfield, G.R.A. Schort, *Chem. Drugist*, **101**, 132(1924)

197) JP IX, p C-756, 東京 廣川書店(1976)

198) 李啓胄, 忠南科學 研究誌, **9**, 211(1982)

199) A. Ivon, *C. r. Soc. Chem.*, **84**, 1161(1877)

200) L. Spiegel, H. Hayemann, *Ber.*, 59B, 202(1926)

201) J. Ozols, *Latvijas PSR Zinatnu Akad. Vestis*, No. 4, 87(1950)

202) J. Ozols, *ibid.*, No. 5, 83(1950)

203) J. Ozols, *ibid.*, No. 6, 49(1950)

204) F.W.R. von den Baumen, *Neth. Appl.* 6 508 499, Jan. 2 (1967)

205) B. Hehner, A. Likiernik, *Arch. Pharm.*, **46**, 264(1926)

206) A.A, Mambetov, M.J. Nabiev, *Azerb. Khim. Zh.*, **4**, 136(1970)

207) M. Picon, *Bull. Soc. Chim.*, **37**, 1365(1925)

208) M. Picon, *C. r. Soc. Chem.*, **181**, 516(1925)

209) E. Moles, E. Selles, *Anales Soc. Espan. Fis. Quim.*, **25**, 453(1927)

210) G.A. Vaisman, *Farmatsiya*, **7**, 28(1944)

211) J.B.P. Harrison, *Analyst*, **35**, 118(1910)

212) J.B.P. Harrison, *Pharm. J.*, **84**, 481(1910)

213) E.J. Brown, *Pharm. J.*, **80**, 378(1908)

214) M. Picon, *J. Pharm. Chim. Ser.*, Ⅷ. 2, 132(1925)

215) M. Francois, *ibid.*, Ⅶ, 6, 536(1912)

216) M. Francois, *Ann. Fals.*, **5**, 569(1913)

217) A. Robertson, *Pharm. Weekbl.*, **52**, 945(1915)

218) M.W. Tapley, P.M. Giesy, *J. Am. Pharm. Ass.*, **15**, 46(1926)

219) M. Picon, *Bull. Soc. Chim.*, **5**, 186(1936)

220) D. Cismaru, Z. Simon, C. Volansch, *Rev. Roumaine Chim.*, **9**, 681(1964)

221) D. Cismaru, Z. Simon, C. Valansch, *Studii Cercetari Chim. Bucarest*, **13**, 729(1964)

222) G. Gattow, G. Kiel, *Naturwiss*, **54**, 18(1967)

223) G. Kiel, G. Gattow, *ibid.*, **55**, 389(1968)

224) J.B. Mullor, *Act. Trab. V Congr. Nar. Med.*, **7**, 382(1934)

225) J. B. Mullor, *Asnales Asoc. Quim. Argentina*, **24**, 16B(1936)
226) J. W. Swintosky, S. Riegelman, T. Higuchi, L. W. Busse, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **38**, 308 (1949)
227) J. W. Swintosky, S. Riegelman, T. Higuich, L. W. Busse, *ibid.*, **83**, 378(1949)
228) J. P. Beaufils, J. Beaufils, *Therapie*, **14**, 361(1959)
229) D. F. Swinehart, A. B. Garret, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 507(1951)
230) V. P. Vasil'ev, N. K. Grechima, *Zh. Neorg. Khim.*, **12**, 1372(1967)
231) M. C. Traub, Schweiz, *Apoth. Ztg.*, **58**, 521(1920)
232) E. B. R. Prideaux, H. W. Hewis, *J. Soc. Chem. Ind.*, **41**, 167(1922)
233) C. A. Rojahn, *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **50**, 1714(1935)
234) L. Vanino, E. Zumbusch, *Ber.*, **41**, 3994(1908)
235) L. Vanino, *Pharm. Zentralh.*, **52**, 761(1911)
236) M. Picon, *J. Pharm. Chim. Ser.*, Ⅶ, 3, 58(1926)
237) J. M. Hunt, M. P. Wisherd, L. C. Bonham, *Anal. Chem.*, **22**, 1478(1950)
238) R. S. Carreras, Brit. 298 587, July 7, (1927)
239) M. Picon, *Bull. Soc. Chim.*, **45**, 1056(1929)