

비스마스 화합물의 약제학적 응용

李 啓 晷

충남대학교 약학대학
(1986년 8월 2일 접수)

Pharmaceutical Applications of Bismuth (III) Compounds

Gye Ju Rhee

College of Pharmacy, Chung-Nam National University

(Received August 2, 1986)

This is the article on the uses, methods of elaboration, qualitative, and quantitative evaluations, of organic and inorganic bismuth trivalent compounds. The obvious accent appears to be on the therapeutic uses. However, their interest will relate to all, for the reader looking beyond that first impression will be treated to an amazingly rich compendium of historical applications that can only prompt new questions and open up unsuspected horizons in seemingly unrelated area.

비스마스(III) 유기화합물의 제법 및 특성

Bismuth Subsaliolate

Picon 법¹⁾으로 염기성 살리실산비스마스와 중성 살리실산비스마스를 얻을 수 있다. 질산비스마스와 살리실산나트륨을 글리세린 수용액 중에서 반응시키면, 중성살리실산비스마스, $(C_7H_5O_3)_3Bi \cdot 4H_2O$ 의 결정성 침전이 서서히 석출한다. 이 염은 백색의 무정형 또는 결정성 분말로서 물에 약간 가수분해되고, ethanol와 ether의 혼합액에서는 일부가 염기성 살리실산비스마스, $(C_7H_5O_3)_6Bi_4O_3$ 로 분해된다. 또한 새로 만든 Bi_2O_3 의 수성 현탁액을 약간 과량의 살리실산과 6시간 동안 환류시키면 염기성 살리실산비스마스가 얻어진다. 이 염의 구조식은 $Bi(R_2)O Bi(R)O Bi(R)O Bi(R_2)$ 이다 ($R=C_7H_5O_3$). Godfrin²⁾은 15~25°C에서 이 방법으로 2~8일간 환류시켜서 $Bi(C_7H_5O_3) \cdot H_2O$ 의 결정성 화합물을 얻었다고 한다. 이 염은 냉수와 냉 alcohol에 의하여 서서

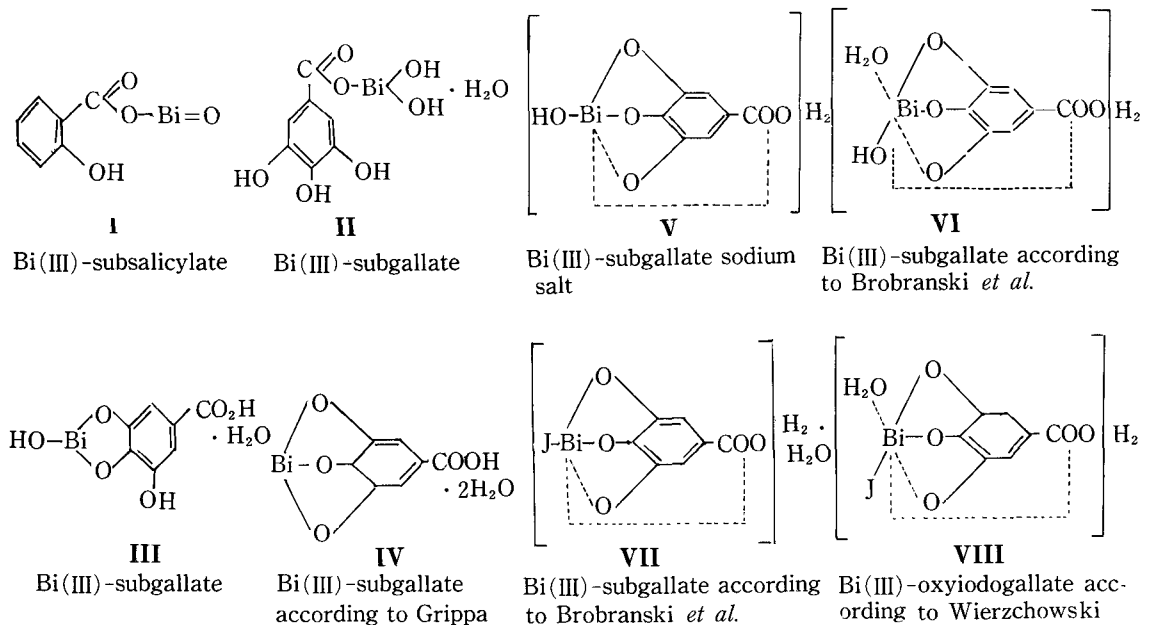
히 분해되며, 다량의 ether와 진탕하면, $[(R)BiO]_4 \cdot Bi_2O_3 \cdot 2H_2O$ 또는 $[HOBi(R)O]_2O$ 의 염기성염으로 변한다. 이것을 90~95°C에서 가열하면 다른 형태의 $[(R)BiO]_2 \cdot Bi_2O_3 \cdot 2H_2O$ 또는 $[HOBi(R)OBi(OH)]_2O$ 로 즉시 변한다. 과량의 살리실산과 무수결정성 산화비스마스를 저온의 알칼리 용액중에서 작용시키면 bismuth-sodium salicylate 복염이 생긴다. 이것을 20% 살리실산나트륨 용액으로 씻은 뒤 황산데시케타에서 건조시키면 4주내에 거대한 결정이 생긴다. 또한 40~45°C의 수용액에서는 서서히 가수분해되어 bismuthyl salicylate, $(R)BiO$ 를 형성하지만, 물과 함께 가열할 때에는 오직 소량의 살리실산만을 유리한다. $(R_2)Bi(OH)O \cdot 5H_2O$ 의 조성도 알려져 있는데 이는 N NaOH 용액의 존재하에 살리실산나트륨과 질산비스마스를 반응시켜서 얻는다. Picon^{3,4)}은, Godfrin이 bismuth subsaliolate의 가수분해 산물이라고 설명한 것이, 화학적으로 별개의 것이 아니라, 상이한 구조를 갖는 비스마

스 화합물의 혼합물이라고 주장하였다.

Alcazar 등^{5,6)}은 질산비스마스를 30% HAc에 녹이고 암모니아로 중화하여 침전시킨 다음 수욕상에서 살리실산과 함께 가열해서 bismuth subsalicylate를 얻었고, Bracaloni⁷⁾는 질산염을 수산화물로 전환시키지 않고 바로 bismuth subsalicylate를 얻었다. 이 염은 참기름, 평지씨 기름 및 骨油와 밤기름에 즉시 녹는다⁸⁾. Rosenthaler⁹⁾는 bismuth subsalicylate가 다음의 반응을 한다고 하였다. 1) 물과 함께 진탕하면 가수분해하여 살리실산을 유리하고 2) 찬 요오드화칼륨 용액과 진탕하면 오렌지색의 potassium iodo-bismuthate 착물을 형성하나 이는 살리실산 반응은 그대로 나타낸다. 3) HAc 용액 및 pyrogallol과 함께 가열하면 bismuth subgallate의 구조와 거의 일치하는 황색 화합물이 생성된다. 4) 무수초산 및 초산나트륨과 함께 가열하면 acetylsalicylic acid가 형성된다. 따라서 bismuth subsalicylate의 구조식은 Scheme 1과 같음이 분명하다. 그밖에 bismuth subsalicylate의 제법에 대하여서는 Nymann¹⁰⁾에 의하여 명확하게 평가되었고, Ciusa¹¹⁾에 의하여 연구 보고된 바가 있다.

Bismuth Subgallate

적당량의 차탄산비스마스과 몰식자산을 물속에서 반응시키면 paste 상을 형성하면서 bismuth subgallate를 생성한다¹²⁾. Teletov¹³⁾는 bismuth subgallate를 신속하게 만드는 방법을 개발하였다. 즉 bismuthyl nitrate가 생성되는 따뜻한 질산산성 용액에, 대용량의 몰식자산을 가하여 만든다. 이 생성물을 60~70°C에서 건조하면 담황색의 물질을 98.5%의 높은 수율로 얻을 수 있으며 구조 II로 표시하고 있다. Prunier¹⁴⁾와 biatrix¹⁵⁾도 이미 비슷한 구조를 제시한 바 있으며, Pfeiffer와 Schmitz¹⁶⁾는 Thibault¹⁷⁾와 Causse¹⁸⁾의 연구와 일치하는 구조 III을 제시하였다. 이 구조는 비스마스 pyrogallol 유도체 및 pyrocatechol 유도체와 매우 흡사하다¹⁹⁾. 그러나 구조 II와 III에 있어서 유리 -OH 기의 반응이 나타나지 않기 때문에 반론이 제기되었다. Grippa^{20,21)}는 bismuth subgallate의 구조를 구조 IV가 가장 잘 표현되었다고 하였다. 구조 V는 다음과 같은 시험결과에 기초를 두고 있다. 즉 bismuth subgallate는 진한 염산에 의하여 염화 비스마스과 몰식자산을 유리하며, 가성알칼리에 의해서는 나트륨염을 형성한다²²⁾. bismuth sub-

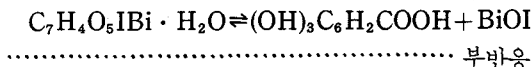
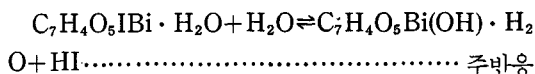


Scheme 1—The structures of BSS, BSG and BIG.

gallate 를 dimethyl sulfate 로 메칠화시키면 3, 4, 5-trimethoxybenzoic acid 와 소량의 몰식자산을 생성한다. 그러나 3, 4, 5-trimethoxybenzoic acid 는 염화비스마스와 bismuth subgallate 를 형성하지 않는다. Bobranski²³⁾ 등은 구조 VI 이 Bi³⁺ 이온이 배위결합을 형성하는 가장 믿을 수 있는 구조라고 주장하였다. 이때 배위결합중의 물 분자 하나는 170°C 이상으로 가열하면 제거되는 결정수로 결합되어 있다. bismuth subgallate 의 제조와 물리화학적 성질에 관해서는 Rosenthaler 등²⁴⁻²⁸⁾에 의하여 많이 보고 되었으며, 특히 저자 등²⁹⁾은 질산비스마스의 초산 용액을 65°C에서 몰식자산과 반응시켜 bismuth subgallate 를 제조하였고, 원소분석 등 물성을 측정하고 구조식을 gallomonohydroxybismuthic acid monohydrate 라고 추정하였다.

Bismuth Iodogallate

이는 조성과 물성이 bismuth subgallate 와 가장 유사하다. 이 화합물은 몰식자산과 새로 만든 bismuth iodide 와의 혼합물을 환류시켜서 만든다³⁰⁾. 이와 같이 생성된 bismuth iodogallate 를 황산 데시케이타에서 건조시켜서 분석하면 한 분자의 결정수가 존재하고, 염화갈륨 데시케이타에서 건조시킨 제품은 결정수가 확인되지 않는다. bismuth iodogallate 를 다량의 물과 오랜 시간 가열하면 완전히 가수분해 되어 bismuth subgallate, gallic acid, HCl 과 bismuthyl iodide 가 생성된다. 이와 같은 분석결과로부터 가수분해의 주 반응과 부반응은 다음과 같이 나타낼 수 있다.



또한 bismuth iodogallate 가 산성 용액 속에서 가수분해 될 때에는, 정량적으로 일차반응에 따른다. 따라서 이상의 결과로 볼때 bismuth oxyiodogallate 는 구조VII의 배위화합물임이 확실함을 제시한다. Berendes³¹⁾는 bismuth iodogallate 를 수성매체 중에서 몰식자산과 bismuth oxyiodide 로부터 직접 얻었다고 보고하였다. 이 화합물은 약 20%의 요오드와 45%의 비스마스를 함유하는 적갈색 분말로서 물에는 녹지

않고 알카리, ether, benzene 및 ligroin 에는 난용성이며 묽은 염산에는 분해되어 몰식자산을 생성한다. 따라서 그 구조식은 구조VIII²⁹⁾로 표시할 수 있다. 3, 4-dimethyl-5-hydroxy benzoic acid 는 bismuth oxyiodide 와 반응하지 않고, 3-methyl-4, 5-dihydroxybenzoic acid 와 반응하여 bismuth oxyiodogallate 를 생성한다³²⁾.

Bismuth Tribromophenolate

이에 대한 연구는 아주 적다. 공업적 제법^{33, 34)}으로서는, 우선 고체 phenol 을 브롬증기와 반응시켜 생성된 tribromophenol 과 여기에 중성질산 비스마스를 NaOH 존재하에 작용시켜서 만든다. 또는 sodium tribromophenolate 와 질산비스마스로부터 만들 수 있으며, 그밖에 간단한 방법³⁵⁻³⁷⁾들이 Schwyzer 등에 의하여 보고되었다.

Bismuth Ethoxide

alkoxides 의 제조는 알카리금속으로부터 시작하여 2 족금속, 3 족금속 및 4 족의 Ti, Zr, Hf 에 이르기까지 합성된 이후, 1969년에 저자 등³⁸⁾에 의하여 처음으로 5 족원소 중에서 bismuth ethoxide 가 제조되었다. 이는 무수 염화비스마스를 무수 ethanol 에 용해시키고, 밀폐하에서 건조 NH₃ 가스를 도입하면서 수시간동안 환류시켜서 만든다. 이는 백색의 결정성 분말로서 수분에 의하여 쉽게 가수분해되고 열에 불안정하다.

기타 화합물로 Glycobiarsol 은 비스마스와 비소 화합물로서 [4-((hydroxyacetyl)amino)phenyl]arsonato(1-)oxobismuth 의 화학명을 갖는 USP XXI 에 수재된 항아메바제로서 C₈H₉AsBiNO₆ 97.0~103.0%를 함유하도록 규정되어 있다. 이는 질산비스마스와 N-glycolylarsanilate sodium 을 반응²⁹⁾시켜 만든다. 이 염은 황색~홍색의 가루로 열에 의하여 분해되고 물과 알코올에는 녹기 어렵다. 그밖에 ether, chloroform 및 benzene 에는 녹지 않는다.

Bi (III)화합물의 제제중의 확인법 및 협잡물

Bismuth Subnitrate 및 Bismuth Subcarbonate

Nylander 시약은 Bi³⁺ 이온이 단당류에 의하여

금속 Bi로 환원되기 때문에 bismuth subnitrate를 黑沈시킨다³⁹⁾. Deniges 시험^{40, 41)}은 염산의 존재하에 Bi³⁺ 이온과 urotropine 간에 hexamethylenetetramine의 chlorobismuthate, 3[(C₆H₁₂N₄)·HCl]·BiCl₃를 생성하는 반응이다. 이 반응은 무색의 불용성 미세한 결정형이다. 이 반응은 또한 Ag⁺, Pb²⁺, Hg²⁺, Sn²⁺, Sb³⁺ 이온들에 대하여 서로 독특한 반응⁴²⁾을 나타낸다. 따라서 염기성 비스마스염의 확인은 시료에 thiourea 용액을 가하여 발색되는 진한 황색^{43, 44)}으로 검출한다. 그러나 Cl⁻, SO₄²⁻, PO₄³⁻의 음이온과 Ag⁺, Pb²⁺, Cu²⁺, As³⁺, Sb³⁺, Sn²⁺, Al³⁺, Zn²⁺, Mn²⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, NH₄⁺, K⁺ 및 Na⁺의 양이온들이 미량으로 존재할 때에만 가능하다. 이 반응은 회색침전이 먼저 생기는데 Hg²⁺ 이온이 존재할 때에는 이를 여과 제거하여야 한다. 물론 Fe³⁺, Cr³⁺, Ni²⁺ 및 Co²⁺와 같은 착색 양이온은 모두 제거하여야 한다. bismuth subsalicylate 중에 혼재하는 bismuth subnitrate의 검출은 진한 황산으로 처리하여 방출되는 질산을 확인한다^{45, 46)} 즉 황산디페닐아민과 질산이 반응하여 청색을 나타낸다.

비스마스염류 속에 혼입되는 오염물질은 비소를 생각할 수 있다. 비소의 검출은 염화주석시험법⁴⁷⁾이 이용되는데, 비소반응시에 오류를 범하기 쉬운 변색을 방지하기 위하여 조작하는 동안에 일광을 피하도록 조심하여야 한다. 또한 비스마스 염류중에 미량의 Te⁴⁸⁾이 존재하거나 아산화질소가 존재하여도 방해받을 수 있으며, 염화주석시약에 미량의 SnCl₂가 혼재하더라도 비소시험에는 적당치 못하다⁴⁹⁾ Carey⁵⁰⁾는 Gutzeit 법을 써서 bismuth subcarbonate 중의 비소추정을 하였으나 결과가 양호하지 못하였다.

bismuth subnitrate와 bismuth subcarbonate 중에서 Pb를 검출하는 방법은, 뜨거운 5% 질산 암모늄 용액 중에서 鉛鹽의 용해도^{51, 52)}를 이용한다. 즉 용액을 산성으로하고 K₂Cr₂O₄ 액을 가하여 PbCr₂O₄를 침전시킨다. Joens 등⁵³⁾은 Bi³⁺ 이온이 Bi(OH)₃로 침전되는 사실에 입각하여 비스마스 염으로부터 Pb를 분리시키는 방법을 제시하였다. 그러나 가장 정확한 Pb 검출방법은 원자흡광 광도법이며 이 방법으로 측정된 bismuth

oxycarbonate 중의 Ca량은 0.5% 이상^{54, 55)}이 존재하였다. Stellbaum⁵⁶⁾은 bismuth subnitrate 속의 Ca오염이 여과시에 사용한 여지에 기인한다고 하였으며 때로는 수산칼슘⁵⁷⁾이 오염되어 일어난다고 보았다.

Bismuth Subcarbonate

bismuth subnitrate는 항상 NO₃⁻ 이온을 1.05~3.27% 함유한다⁵⁸⁾. NO₃⁻ 이온의 검출은 소량의 brucine과 진한 황산 몇방울을 가하였을 때, 점차 산으로 확산되는 resorcin의 결정 주위에서 생기는 짙은 청색으로 확인한다. Cl⁻, Br⁻, I⁻, Cr₂O₇²⁻, MnO₄⁻의 음이온은 반응을 나타내지 않거나 겨우 구별할 수 있을 기색만을 나타낸다. 또한 bismuth subcarbonate에는 0.07%까지의 탄산나트륨⁵⁹⁾이 혼재하기도 한다. 그러나 Cl⁻ 이온의 양은 bismuthyl nitrate의 음이온 교환성을 이용하여 0.005%까지 감소시킬 수가 있다⁶⁰⁾.

이 밖에 염기성 비스마스염에 오염된 비소^{61~64)}, 납^{47, 64, 65)} 및 염화물^{66, 67)}에 대한 검출법이 보고되어 있다.

비스마스 유기화합물

Dietzel 등⁶⁸⁾은 액체와 고체의 2 가지를 함유한 혼합물로부터 증류, 수증기증류 그리고 산·알칼리매체로부터 CHCl₃ 2분획과 ether 2분획으로서 4개의 추출 등의 조작으로부터 6개의 分割을 분리하였다. 이때 추출한 잔사에는 bismuth subgallate와 bismuth iodogallate를 함유할 것이다. 만일에 bismuth subgallate가 존재한다면 *o*-dinitrobenzene의 알칼리 용액은 자색의 *o*-nitrophenylhydroxylamine⁶⁹⁾을 생성할 것이다. 물론 이 반응은 다른 환원성 물질의 검출에도 이용된다. bismuth subsalicylate 중의 bismuth subnitrate의 검출은 앞에서와 같이 진한 황산을 가하였을 때, 유리되는 질산을 확인한다. 즉 암모니아의 존재하에 회색한 다음 황산디페닐아민을 가하면 질산과 작용하여 청색^{70, 71)}을 나타낸다. Harrison^{72, 73)}은 bismuth subsalicylate의 분석에 있어서 ether와 chloroform이 살리실산 추출용매로서 가장 적당하고 benzene⁷⁴⁾은 그리 적합하지 않다고 하였다. 분리된 살리실산은 FeCl₃액과 쉽게 반응하여 청자색을 나타낸다. bismuth subsalicylate를 소량의 황산과 초산 또는 염산이

나 수산화나트륨과도 가온하면 살리실산을 유리한다.^{75, 76} 또한 진한 황산과 포르말린의 반응에 의해서 몰식자산을 검출할 수 있다.⁷⁷ 이는 페놀기가 착색화합물을 형성⁷⁸ 하는 것이며 색상은 포르말린의 량에 크게 의존한다. 이 반응은 오직 진한 황산의 존재하 15~95°C에서만 진행된다. 질산비스마스를 뺀 Nylander 시약의 존재하에서, 시료 비스마스 화합물은 단당류와 반응한 결과 흑침⁷⁹을 생성한다. Deniges 시험은 염화비스마스과 hexamethylenetetramine 과의 착색한 미세 결정성 착물, $3(C_6H_{12}N_4 \cdot HCl) \cdot BiCl_3$ 을 형성하는 것으로⁸⁰ bismuth subsalicylate, bismuth iodogallate 및 bismuth subgallate 를 검출한다. 그러나 기타 Ag, Pb, Hg, Sn 과 Sb 등도 유사한 반응을 나타낸다.⁸¹ 그밖에 많은 사람들^{82~91}이 비스마스 화합물의 시험법과 불순물에 관하여 보고하였다.

제제중 비스마스 (III)화합물의 정량법

Bismuth Subnitrate 및 Bismuth Subcarbonate

비스마스의 정량법은 여러가지가 있지만 킬레이트적정법^{92, 93}이 가장 널리 이용되고 있으며 공정서^{163~165}에서도 이 법을 채택하고 있다. 즉 차질산염을 35% 질산에 녹이고 methylthymol blue, xylenol orange⁹⁴ 또는 methylene blue 를 지시약으로 0.05 M EDTA 액으로 적정한다. bismuth subcarbonate 중의 Bi^{3+} 이온도 같은 방법⁹⁵ (지시약: pyrocatechol violet)으로 적정한다. 즉 염기성염을 30% 또는 10 N 질산에 녹인 다음 지시약(pyrocatechol-sulphophthalein)이 황금색으로 변할 때까지 0.05 M Complex III 용액으로 적정한다.^{97, 98} pyrocatechol violet 을 지시약으로 쓰면 용액이나 현탁액 중의 Bi^{3+} 이온을 Complex III 액으로 적정할 수 있다.⁹⁹ 연고제 중의 bismuth subnitrate 는 pH 2~4에서 xylenol orange 를 지시약으로 하여 Trilon B 액으로 아연화와 동시에 정량하거나 또는 분리 정량¹⁰⁰ 할 수 있다. 또한 유사한 방법으로 연고제, 현탁제 및 좌제 등의 기제에서 염기성염을 추출하여 정량할 수도 있다¹⁰¹. 킬레이트 적정법으로 여러 금속이온

을 함유한 혼합제제, 산제, 정제 및 연고제로부터 bismuth subnitrate 를 정량할 수가 있다.^{102~106}. 또는 pH 1.5~2.0에서 Bi^{3+} 이온을 EDTA 액 (지시약: KI)으로 직접 적정하는 방법도 개발되었다¹⁰⁷. 이때 소량의 Pb^{2+} , Cu^{2+} 및 Ni^{2+} 이온은 방해하지 않는다. 초산염원충액으로 pH 4~4.5로 조절한 아세트과 물의 매체 중에서, KI와 Bi^{3+} 이온이 반응하여 생성되는 potassium iodobismuthate 착물을 0.05 M Complex III 액으로 적정할 수가 있다¹⁰⁸. 또 Bi^{3+} 이온과 thiourea 가 반응하여 생성된 황색물질을 pH 5.2의 붕산염원충액 중에서 0.01 M EDTA 액으로 적정하는 방법도 있다(지시약: methylene blue)¹⁰⁹ 한 가지 예를 들면 bismuth subnitrate 중의 Bi^{3+} 이온에 과량의 0.05 M Trilon B 를 가하고, 0.05 M 황산아연액 (지시약: chromogen black)으로 역적정한다¹¹⁰ 또는 붕산염원충액에서 0.1 N Trilon B 액을 2 N NH_4OH 액 (지시약: eriochrome black)으로 역적정한다

염기성 비스마스염을 5 N 질산에 녹이고 황색으로 변할 때까지 EDTA 액 (지시약: pyrocatechol violet)으로 적정할 수 있다¹¹². Bi^{3+} 이온을 과량의 EDTA 액으로 처리하고 과량의 EDTA 액을 황산마그네슘액 (지시약: eriochrome black)으로 역적정하기도 한다¹¹³. 또는 제제중의 비스마스 염을 환원시키고 생성된 금속 Bi 를 질산에 녹인 다음 Bi^{3+} 이온을 EDTA 액으로 적정하는 방법¹¹⁴도 있다. 연고제중에 비스마스 염이 단독으로 존재하거나 Zn, Al, Pb, Hg, Ca, Mg 와 공존하더라도 EDTA 적정법^{115~116}이 가능하다.

또한 Bi^{3+} 이온을 pH 2~6에서 페리세안화칼륨액 (지시약: variamine blue)으로 적정하기도 한다¹¹⁷. 물론 지시약을 산화하거나 환원하는 이온과, Bi^{3+} 이온과 화합물을 형성하는 이온은 제거시키고 소량의 초산에 용해시킨 다음 정량하여야 한다¹¹⁸. o-toluidine 도 지시약으로 쓸 수 있는데 이때의 변색은 $4[Bi_4(Fe(CN)_6)_3] \cdot 3K_4Fe(CN)_6$ 의 형성으로 장미빛에서 황녹색으로 변한다. Markovic 등¹¹⁹은 킬레이트적정법이 중량법보다 간편하며 신속하다고 하였으며 특히 미량분석에 아주 편리하다고 하였다. 또 bismuth subnitrate 용액을 fluorescein 을 지시약으로하여 NaOH 용

액(적황색) 또는 Na_2CO_3 용액(갈은 황색)으로 적정하기도 한다¹²⁰. 물론 eosin과 methyl orange도 지시약으로 사용된다. 차질산비스마스에서 유리되는 질산은 methyl red나 phenolphthalein을 지시약으로 하여 KOH 액으로 적정한다¹²¹. Shchigol¹²²은 bismuth subnitrate가 아연화와 붕산과 혼합되어 있을 때 유사한 방법을 써서 정량하였고, Reichard¹²³은 bismuth subnitrate와 요오드화칼륨의 반응에서 생성하는 질산을 0.5 N NaOH 액으로 적정하였다. 그밖에 요오드적정법,^{124~126} 브롬적정법^{127, 128} 및 전위차적정¹²⁹도 비스마스염의 분석에 적용된다.

또한 비스마스의 분석은 중량분석으로 시행한다. bismuth subnitrate와 bismuth subcarbonate 중의 비스마스는 그 Bi^{3+} 이온을 10% NaOH 알카리에서 40% 포르말린액으로 환원시켜서 중량분석할 수 있다^{130, 131}. 즉 환원된 금속 비스마스를 여취 건조하여 칭량한다. 환원제로서는 NaOH 중에서 dextrose^{132, 133}가 많이 사용된다. pH 4 이상의 KI와 hexamine 용액은 Bi^{3+} 이온을 갈색의 bismuthyl iodide로 침전시킨다¹³⁴. 인산나트륨 용액은 안정한 염기성 인산비스마스 침전을 형성하며¹³⁵, 2-mercapto-4-phenylthiazole은 Bi^{3+} 이온과 Ag^+ , Pb^{2+} , Hg^+ , Hg^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Sb^{3+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , As^{3+} 및 UO_2^+ 양이온들과 독특한 침전^{136, 137}, $[\text{P}_3\text{Se}]_2 \cdot [\text{BiCl}_5]$ 을 형성한다. bismuthyl nitrate의 수화물을 열분석한 결과 모든 수화염이 35~70°C에서 탈수되었다¹³⁸. bismuthyl carbonate에서도 유사한 열분석 곡선¹³⁹을 나타낸다. Bi^{3+} 이온의 중량법중에는 electrogravimetry^{140, 141}를 적용하기도 한다.

또한 비스마스는 비색정량법으로 시행하기도 한다. 즉 Bi^{3+} 이온이 착색의 iodobismuthate 착물을 형성하는 데에 근거하여 비색정량할 수 있다¹⁴², 즉 파장 490 nm 및 345 nm에서 흡수극대를, 450 nm에서 흡수극소^{144~146}가 일어난다. 산성에서는 이 착색물의 안정성이 만족스럽지 못하다. 또한 Bi^{3+} 이온은 rubenic acid와 silicotangustic acid를 가하면 무색의 화합물¹⁴⁷을 형성하는데 시료 0.02 mg 정도까지 예민하며, 알카리, 알카리토금속과 같이 Fe^{3+} , Mn^{2+} , Al^{3+} , Cr^{3+} , As^{5+}

이온들도 방해하지 않는다. 약제중의 Bi를 가장 간단하고 신속 정확하게 정량하는 방법은 pH 0-1.5의 3 M SCN^- 용액중에서 형성되는 $\text{Bi}(\text{CNS})_3^-$ 착염을 분광분석¹⁴⁸ (4700 Å)하는 방법이다. Makukha¹⁴⁹는 amm. cyanate, amm. urea 및 pot. iodide와 형성하는 Bi 착염의 색도를 비교하여 보면 iodobismuthate 착염이 정량용으로 가장 적합하다고 보고하였다. 또한 Bi^{3+} 농도에 따라 Bi^{3+} 가 biphenyldithiourea(BPDT)와 담 황색~오렌지색의 알코올 가용성 2 Bi-3 BPDT 형의 착물을 형성하므로 파장 400 nm에서 흡광도를 측정하여 정량하기도 한다¹⁵⁰. Leonard¹⁵¹와 Mancel¹⁵²은 bismuth subnitrate와 bismuth subcarbonate를 함유하는 혼합물의 정량에서 배색법이 중량법보다 신속하며 편리하다고 하였다.

Bi^{3+} 이온과 triphenylselenium chloride¹⁵³나 triethyltelluronium chloride¹⁵⁴와의 침전반응을 이용하여 polarography와 amperometric titration을 할 수가 있다. 물론 재래의 d.c. polarography 법도 정제, 유제, 현탁제, 주사제 및 원료 분말과 같은 약제중¹⁵⁵의 Bi^{3+} 이온을 정량하는데 쓸 수 있다. 또는 낙하수은전극을 써서 전류적정¹⁵⁶을 하여 약제중의 Bi^{3+} 이온을 직접 정량하기도 한다.

그밖에 bismuth subnitrate 중의 NO_3^- 이온은 indigocarmine 표준액¹⁵⁷으로 N_2O_5 에 기초하여 적정하든가 산화제^{158~161}를 사용하든가 또는 이온의 산성¹⁶²을 이용하여 정량할 수 있다.

비스마스 유기화합물

무기화합물에서 기술한 킬레이트적정법이 유기화합물중의 Bi^{3+} 이온을 정량하는 데도 적합하다. 그러나 유기물은 시료처리에서 먼저 회화 조작을 한다. KP IV¹⁶³, JP X¹⁶⁴ 및 USP XXI¹⁶⁵에서는 bismuth subgallate를 회화시키고 묽은 질산에 녹인 다음 0.2 M EDTA 액(지시약: xylenol orange)으로 적정하도록 규정하고 있다. 그밖에 처리조작을 수정하여 진한 황산과 진한 질산의 혼산의 열증기로 분해하는 방법¹⁶⁶도 있다. bismuth subgallate와 bismuth tribromophenolate의 경우에는 분해한 잔사를 0.01~0.02 N Trilon B액으로 적정한다. bismuth subsalicylate와 bismuth tribromophenolate는 냉

시에 5N 질산으로 산화시키고, bismuth subgallate와 bismuth iodogallate는 열시에 처리한다¹⁶⁷⁾. 이 액을 적당히 희석한 다음 붕산염완충액과 2N 암모니아수로 pH를 조절하면서 과량의 EDTA 액을 0.01N 황산마그네슘액(지시약: eriochrome black)으로 역적정한다. Malat 등¹⁶⁸⁾은 Ca^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+ , Al^{3+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} 이온 등의 공존하에서 0.002N Complex III 액(지시약: pyrocatechol violet)으로 Bi^{3+} 이온을 정량하였다고 한다. Schulek 등¹⁶⁹⁾은 황산과 과산화수소의 혼합물을 써서 열시에 습식산화처리를 추천하였다. 습식산화에는 35% 질산과 과염소산¹⁷⁰⁾이나 NaOH 용액¹⁷¹⁾의 혼합물도 쓰인다. 염화물이 함유된 비스마스 화합물을 묽은 질산으로 처리하면 질산염으로 용해되기 때문에 킬레이트적정이 가능하다¹⁷²⁾. 실제로 좌제중의 bismuth subgallate는 이 방법으로 정량하였다¹⁷³⁾. 그러나 비스마스 화합물이 여러가지 약품과 배합되었을 때는 이를 10N 질산에 녹여서 Complex III 액으로 적정하였다⁹⁸⁾. 또한 정제¹⁰⁶⁾ 중의 차살리실산염과 anesthesin 및 belladonna 액기스중의 차물식자산염과 차질산염은 분석의 초기에 알칼리성 용액중에서 각 성분들의 용해도 차를 이용하여 0.05M Complex III 액으로 정량하였다¹⁰²⁾. bismuth subgallate나 bismuth subsalicylate가 다른 성분과 혼재할 때는 도가니에서 회화를 하고 질산에 녹여서 킬레이트적정을 할 수 있다¹⁷⁴⁾. 또 산성용액에서 여러가지 금속이온을 EDTA 액으로 적정할 때는 xylenol orange가 지시약으로 좋다고 한다.¹⁷⁵⁾ Bachmann¹⁷⁶⁾은 많은 비스마스 화합물을 이 지시약을 사용하여 EDTA 적정법으로 정량하였다. 그러나 Kovacs 등¹⁷⁷⁾은 bismuth subsalicylate와 subgallate를 분해하는데 많은 시간을 소비하지 않고 쉽게 측정하였다고 하였다. Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} , Hg^{2+} , Fe^{2+} 와 같은 이온을 한두개 함유한 혼합물로부터 비스마스를 측정하는 정량법^{178, 179)}은 잘 알려져 있다. 킬레이트적정에 사용되는 염은, Bi^{3+} 이온과 KI 간에 형성되는 착색 착물이 많은데 이 착물의 색은 물-아세트 매질의 산도에 크게 의존한다. 물론 이때 착물은 약물의 유기부분이 분해되지 않은 채 착물을 형성하며 Fe^{3+} 과 Al^{3+} 이온은

방해하지 않는다¹⁸⁰⁾. 따라서 bismuth subgallate와 iodogallate 중의 Bi^{3+} 이온을 Complex III 용액으로 적정하여 분석한다¹⁸¹⁾. potassium iodobismuthate 착물은 분광광도법¹⁸²⁾으로 계속 분석 사용되어 오고 있다. 흡수극대파장은 490 및 345 nm이며, 흡수극소파장은 450 nm에서 일어난다. Bouillene 등¹⁸³⁾도 비슷한 방법을 보고하였다. Bi^{3+} 이온을 $K_3[Fe(CN)_6]$ 액으로 적정하면 $4[Bi_4Fe(CN)_6 \cdot 3K_4Fe(CN)_6]$ 의 침전이 생기며 이 침전의 양으로 Bi 양을 정량할 수 있다(지시약: o-dianisidine, 장미빛→황록색)¹¹⁸⁾. 또한 Bi^{3+} 이온은 thiourea와 황색 착물을 형성하기 때문에 이 반응을 분광광도분석^{143, 184)}에 응용되었다. 그러나 pH 8~10 이상에서는 Bi^{3+} 이온이 그 농도에 따라 엷은 황색으로부터 옅은지색의 여러색을 나타내는 착물¹⁵⁰⁾을 biphenyldithiourea와 형성하여서 bismuth subsalicylate와 subgallate의 정량을 분광광도분석으로 가능하게 한다. 0.05M 질산톨륨액¹⁸⁵⁾도 습식산화물을 원충액중에서 EDTA 용액으로 과량의 Bi^{3+} 이온을 킬레이트 적정하는데 자주 쓰였다. Marcovic 등¹⁸⁶⁾은 킬레이트적정이 중량분석보다 소량으로서 더욱 정확하고 보다 간편하게 신속하게 분석된다고 하였다. 킬레이트법이나 분광광도법은 Suk 등^{187~193)}에 의하여 많은 화합물에 대하여 검토되었다. Bi^{3+} 이온과 그 염류들은 8-quinolinol 액¹⁵⁶⁾이나 8-quinolinol 존재하에 KI 용액¹⁹⁴⁾으로 전류적정하여 정량하였다. 또 비스마스 화합물이 0.1N 광산에 녹는 수산착물¹⁹⁵⁾을 형성하는 성질을 이용하여 분석하기도 하였다. bismuth tribromophenolate는 alkacymetric 적정^{196~198)}으로 분석할 수 있다. 0.1N $AgNO_3$ 액이 Bi_2S_3 와 반응하여 Ag_2S 침전을 생성하고 남은 과량의 $AgNO_3$ 액을 0.1N KCNS 또는 KCN 액으로 적정한다. 이 방법으로 연고제, 산제 및 유탕제 중의 bismuth subgallate와 bismuth tribromophenolate를 Rabak 등^{199, 200)}은 정량하였다. bismuth iodogallate 중의 요오드 정량은, 먼저 붕산염완충액과 과망간산칼륨 용액 중에서 4N NaOH 액으로 I_2 를 유리시키고 $Na_2S_2O_3$ 용액으로 적정한다²⁰¹⁾. 물론 브롬적정²⁰²⁾도 가능하다.

그러나 비스마스의 분석은 수년전까지는 주로

중량분석법(KP. II)이 사용되었다. 그 중 한가지는 Bi^{3+} 이온을 pyrogallol 과 110°C 에서 청량적으로 침전시키고 청량하는 방법이다^{203,204}. Callaway^{205,206}는 정제중의 bismuth subgallate 와 bismuth subsalicylate 를 두 가지 방법으로 청량하였는데, 하나는 시료를 진한 질산과 과산화수소로 산화분해시키고 인산비스마스로 침전시켜 청량하였고, 다른 하나는 정제를 탄화시킨 다음 진한 질산으로 처리하여 회화한 것을 열작하여 청량하였다. 그밖에 Bi^{3+} 이온을 탄산염으로 침전시키고, 회화하여 Bi_2O_3 형으로 청량한다. 또는 bismuth subgallate 를 Kjeldhal 법으로 분해하고 인산암모늄을 가해 인산비스마스 침전을 청량하기도 한다²⁰⁷. 직접적이며 신속한 방법으로는, 인산암모늄 비등액 혹은 인산암모늄질산 용액과 또는 오르토-인산 비등액으로 비스마스를 인산비스마스로 침전시켜 청량하는 법이 있다²⁰⁸. Langejan²⁰⁹는 이 방법을 개량하여 bismuth subsalicylate 와 bismuth tribromophenolate 중의 비스마스를 질산 용액중에서 인산나트륨으로 염기성 인산비스마스 형²¹⁰으로 침전시켰다. Hellberg²¹¹는 bismuth subgallate 와 bismuth iodogallate 중의 비스마스를 끓는 5N 인산나트륨과 작용시켜 인산비스마스로 측정하였다. 무기물과 마찬가지로 비스마스 화합물을 분해하여 얻은 Bi_2O_3 를 알카리에서 포르말린으로 환원시켜서¹³⁰ 금속 비스마스를 청량하는 법도 있다. 그밖에 bismuth subsalicylate, bismuth subgallate, bismuth iodogallate 및 bismuth tribromophenolate 에 대한 중량법이 Mossler 등^{212~220}에 의하여 많은 보고가 있다. 특히 Perisi 등²²¹은 bismuth subsalicylate 에 대하여 시차 열분석을 하였고, 저자와 Duval²²²은 bismuth subgallate 에 대한 열분석을 시행하고 분자간의 잡다한 수소결합을 보고하였다.

기타 비스마스 화합물의 분석법으로서 polarography²²³, 전위차적정법²²⁴ β -radiation 흡수법^{225,226} 등 많은 방법^{151,227~229}들이 알려져 있고 적용되고 있다.

문헌

1) M. Picon, *J. Pharm. Chem.*, **5**, 145

- (1926)
- 2) P. Godfrin, *ibid.*, **6**, 49 (1927)
 - 3) M. Picon, *ibid.*, **6**, 307 (1927)
 - 4) A. Perling, *Ber. Pharm. Ges.*, **31**, 433 (1921)
 - 5) A. Alcazar, C.S.F. Casariego, *Boll. Farm. Militar.*, **14**, 97 (1936)
 - 6) A. Alcazar, C.S.F. Casariego, *Chim. Ind.*, **37**, 946 (1936)
 - 7) L. Bracoloni, *Boll. Chim. Farm.*, **77**, 605 (1938)
 - 8) A-G. Farbenindustrie, *Brit.*, 456, 341, Nov.3 (1936)
 - 9) L. Rosenthaler, *Pharm. Ztg. Nachr.*, **88**, 512 (1952)
 - 10) M. Nymann, R. Bjorksten, *Pharm. Zentralh.*, **52**, 423 (1911)
 - 11) W. Ciusa, *Chimica (Milan)*, **7**, 307 (1952)
 - 12) A. Schamelhout, *J. Pharm. Belg.*, **8**, 371 (1926)
 - 13) J.S. Teletov, *J. Appl. Chem.*, **1**, 115 (1929)
 - 14) G. Prunier, *J. de Pharm.*, **2**, 498 (1901)
 - 15) K. Bietrix, *Bull. Soc. Chim.*, **1**, 692 (1893)
 - 16) P. Pfeiffer, E. Schmitz, *Pharmazie*, **5**, 517 (1950)
 - 17) P.E. Thibault, *Bull. Soc. Chim.*, **31**, 176 (1904)
 - 18) W. Causse, *ibid.*, **9**, 704 (1893)
 - 19) S. Takagi, Y. Nagase, *J. Pharm. Soc. Japan*, **56**, 161 (1936)
 - 20) A. Grippa, *Officina*, **3**, 343 (1930)
 - 21) P. Cazaneuve, *Bull. Soc. Chim.*, **1**, 852 (1893)
 - 22) S. Takagi, Y. Nagase, *J. Pharm. Soc. Japan*, **56**, 82 (1936)
 - 23) B. Bobranski, J. Jankowski, J. Wierchowski, *Pharm. Acta. Helv.*, **22**, 217 (1947)
 - 24) L. Rosenthaler, *Pharmazie*, **6**, 108 (1951)
 - 25) K. Mellhose, *ibid.*, **6**, 404 (1951)
 - 26) M. Zafir, *Folia Pharm. (Istanbul)*, **2**, 153 (1953)
 - 27) R. Guyot, *Bull. Soc. Pharm.*, **66**, 18 (1928)

- 28) Bayer and Co. Ger, 268,932, Aug, 23, (1912)
- 29) W.Y. Lah, S.Y. Joo, G.J. Rhee and K.S. Han, *J. Kor. Pharm. Sci.* **5**, 50 (1975)
- 30) S. Takagi, Y. Nagase, *J. Pharm. Soc. Japan*, **56**, 228 (1936)
- 31) R. Berendes, U.S.P. 1,150, 654, Aug. 17 (1915)
- 32) J. Wierzchowski, *Pharm. J.*, **152**, 232 (1944)
- 33) C. Kollo, *Bucarest. Pharm. Post.*, **43**, 245 (1910)
- 34) C. Kollo, *ibid.*, **45**, 1013 (1913)
- 35) J. Schwyzer, *Pharm. Ztg.*, **75**, 835 (1930)
- 36) E.A. Mauersberger, *Chem. Weekbl.*, **27**, 337 (1930)
- 37) E.B.R. Pvideaux, H.W. Hewis, *J. Soc. Chem. Ind.*, **41**, 167 (1922)
- 38) K.S. Lee, G.J. Rhee, *Report of NIH, Korea*, **6**, 231 (1969)
- 39) Ester F. de Camargo, *Rev. Quim. Bordeaux*, **57**, 497 (1919)
- 40) G. Deniges, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, **57**, 497 (1919)
- 41) R. Kupeinskaite, B. Navickiene, Lietuvos TSR Aukstuju Mokyklu Mokslo Darbai, *Med.*, **4**, 207 (1963)
- 42) J.M. Korenman, *Pharm. Zentralh.*, **70**, 1 (1929)
- 43) A. Jilek, *Chem. Listy*, **14**, 165 (1920)
- 44) F. Leutwein, *Z. Ver. Deutsh. Chem., Beih.*, **48**, 110 (1944)
- 45) H. Caron, D. Raquet, *Report Pharm.*, **23**, 99 (1911)
- 46) H. Caron, D. Raquet, *Ann. Chim. Anal.*, **16**, 177 (1911)
- 47) K. Enz, *Südd. Apoth. Ztg.*, **54**, 470 (1914)
- 48) E. Isnard, *J. Pharm. Chim. Ser.*, **VII**, **27**, 216 (1923)
- 49) G. Rollin, *ibid.*, **VIII**, **3**, 509 (1926)
- 50) M.W. Carey, R.A. Konnerth, R.E. Schoetzow, *J. Am. Pharm. Ass.*, **28**, 83 (1939)
- 51) G. Guerin, *J. Pharm. Chim. Ser.*, **VII**, **8**, 422 (1913)
- 52) G. Guerin, *ibid.*, **VII**, **10**, 23 (1914)
- 53) D. Joens, L. Toft, *Arch. Pharm. Chem., Sci. Ed.*, **1**, 14 (1973)
- 54) H. Stout, *Chem. Druggist*, **94**, 151 (1921)
- 55) H. Stout, *Pharm. J.*, **106**, 73 (1921)
- 56) C. Stellbaum, *Pharm. Ztg.*, **73**, 1363 (1928)
- 57) J. Herzog, *Apoth. Ztg.*, **43**, 1353 (1928)
- 58) W.R. Pratt, *Pharm. J.*, **89**, 152 (1912)
- 59) M. Picon, *J. Pharm. Chim. Ser.*, **VIII**, **3**, 58 (1926)
- 60) I. Ionescu, D. Turtoi, *Rev. Cim. (Bucarest)*, **24**, 427 (1973)
- 61) J. Belluci, *Ann. Chim. Appl.*, **34**, 175 (1944)
- 62) A. Vegh, G. Szasz, P. Gracza, *Gyogyszereszet*, **3**, 184 (1959)
- 63) L.W. Green, W. Schoetzow, *J. Am. Pharm. Ass.*, **19**, 1310 (1930)
- 64) A. McGill, *Bull. Lab. Int. Rev. Dep.*, Ottawa, Canada, 146, (1908) ; quoted from *C.A.*, **2**, 1594 (1908)
- 65) N. Schrool, *Pharm. Weekbl.*, **68**, 277 (1971)
- 66) J. Fleissig, *Schweiz. Apoth. Ztg.*, **53**, 341 (1915)
- 67) H.V. Army, *J. Am. Pharm. Ass.*, **9**, 971 (1920)
- 68) R. Dietzel, W. Paul, P. Tunmann, *Z. Unters. Lebensn.*, **79**, 82 (1940)
- 69) M.P. Yavors' kill, *Farmatsert. Zh. (Kiev)*, **17**, 9 (1962)
- 70) H. Caron, D. Raquet, *Report Pharm.*, **23**, 99 (1910)
- 71) H. Caron, D. Raquet, *Ann. Chim. Anal.*, **16**, 177 (1911)
- 72) J.B. Harrison, *Pharm. J.*, **82**, 349 (1908)
- 73) J.B. Harrison, *ibid.*, **83**, 156 (1909)
- 74) W. Lyon, *ibid.*, **82**, 3 (1908)
- 75) V. Vukcevic-Kovacevic, *Farm. Glasnik*, **14**, 211 (1958)
- 76) M. Brandstatter-Kuhnert, *Sci. Pharm.*, **28**, 1950 (1960)

- 77) M. Derito, *Rev. Asoc. Bioquim. Argentina*, **9**, 3 (1934)
- 78) P. Breton, *Ann. Pharm. Franc.*, **3**, 69 (1945)
- 79) E.F. de Camargo, *Rev. Quim. e Farm.* **12**, 15 (1947)
- 80) G. Daniges, *Bull. Soc. Pharm.*, **57**, 497 (1919)
- 81) I.M. Korenman, *Pharm. Zentralh.*, **70**, 1 (1929)
- 82) H. Wael, *Dansk. Tidsskr. Farm.*, **6**, 116 (1932)
- 83) B. Berisso, A.L. Weber, *Pubs. Inst. Invest. Microquim. Univ. Nacl. Litoral*, **10**, 7 (1946)
- 84) B. Berisso, A.L. Weber, *ibid.*, **12**, 51 (1948)
- 85) A. Leveque, *Bull. Sci. Pharmacol.*, **30**, 133 (1923)
- 86) H. Stont, *Pharm. J.*, **146**, 76 (1941)
- 87) K. Schulze, A. Melle, *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **56**, 325 (1941)
- 88) D.J. de Jang, *Pharm. Weekbl.*, **60**, 314 (1923)
- 89) O.B. May, *Am. J. Pharm.*, **80**, 208 (1908)
- 90) M. Kh. Gluzman, V.P. Rubtsova, *Zhur. Fiz. Khim.*, **34**, 2742 (1960)
- 91) J.J. Corcoran, S.M.J. Etheldreda, *J. Am. Pharm. Ass.*, **30**, 220 (1941)
- 92) L. Domange, *Ann. Fals. Frandes*, **5**, 269 (1957)
- 93) V. Suk, O. Koldinsky, M. Malat, *Ceskoslov. Farm.*, **7**, 249 (1958)
- 94) F. Buben, J. Körbl, *ibid.*, **7**, 78 (1958)
- 95) V. Suk, O. Koldinsky, M. Malat, *ibid.*, **4**, 449 (1955)
- 96) L. Kovacs, J. Szentessy-Szamel, *Acta Pharm. Hung.*, **39**, 172 (1969)
- 97) E. Schulek, J. Laszlovszky, *ibid.*, **25**, 97 (1955)
- 98) J. Delga, J. Storck, *Ann. Pharm. Franc.*, **15**, 299 (1957)
- 99) G. Ciogolea, H. Beral, R. Vasiliev, N. Popovici, A. Cosmin, M. Madgearu, A. Jacob, L. Lacotos, D. Diocu, S. Patrascu, *Lucrarile Prezentate Conf. Natl. Farm.*, Bucarest, 90 (1958)
- 100) A.A. Semenycheva, et al., *Tsent. Nauchn.-Issled. Aptechn. Inst.*, **2**, 114 (1961)
- 101) M. Markovic, Z. Blagojevic, *Acta Pharm. Jugoslav.*, **15**, 197 (1965)
- 102) T.V. Koval'chak, O.M. Kogan, *Farmatsevt Zh. (Kiev)*, **20**, 29 (1965)
- 103) L. Krówczyński, A. Weremczuk-Kroze, *Dissertationes Pharm.*, **9**, 189 (1957)
- 104) V.K. Kovalenko, G.Ya. Khait, *Aptechn. Delo*, **11**, 32 (1962)
- 105) A. Wilczewski, *Form. Polska*, **27**, 55 (1971)
- 106) V.A. Zaitsev, *Aptechn. Delo.*, **8**, 76 (1959)
- 107) K. Lu Cheng, *Anal. Chem.*, **26**, 1977 (1954)
- 108) R. Vasiliev, E. Sisman, I. Chialda, M. Jecu, *Rev. Chim.*, (Bucarest), **11**, 115 (1960)
- 109) L. Krówczyński, A. Banaszek, *Acta Poln. Pharm.*, **15**, 337 (1957)
- 110) N.P. Shevchenko, *Farmatsevt Zh. (Kiev)*, **19**, 73 (1964)
- 111) E.A. Nikolaeva, L.P. Levina, *Aptechn. Delo.*, **7**, 66 (1958)
- 112) R.M. Sederquist, *Farm. Aikakaustenhti*, **69**, 71 (1960)
- 113) O. Langren, *Svensk. Farm. Tidsskr.*, **56**, 241 (1952)
- 114) K. Karateodorov, *Farmatsiya (Sofia)*, **15**, 261 (1965)
- 115) G. Bormann, *Pharmazie*, **24**, 251 (1969)
- 116) H.E. Brookes, C.A. Johnson, *J. Pharm. Pharmacol.*, **7**, 836 (1955)
- 117) Z. Gregorowicz, B. Piwowarska, *Microchim. Ichnoanal. Acta*, **4**, 755 (1963)
- 118) Z. Dudzik, H. Ludwicki, S. Szewko, *Farm. Polska*, **18**, 132 (1962)
- 119) M. Marcovic, Z. Blagojevic, *Arch. Farm. (Belgrade)*, **16**, 5 (1966)
- 120) N.R. Sachindra, *J. Indian Chem. Soc.*, **15**, 165 (1938)
- 121) L. Malaprade, *Ann. Chim. Anal. Chim. Appl.*, **22**, 5 (1940)

- 122) M.B. Shchigol, N.B. Burchinskaya, *Aptechn. Delo.*, **6**, 36 (1957)
- 123) C. Reichard, *Pharm. Zenttalh.*, **54**, 103 (1913)
- 124) J.Z. Straub, *Anal. Chem.*, **76**, 108 (1929)
- 125) J. Straub, E. Mihalovits, *Pharm. Zenttalh.*, **74**, 685 (1933)
- 126) S. Babich, *Sovet. Farm.* **5**, 25 (1934)
- 127) L. Korostishevs'ka, *Ukrain. Gosudarst. Inst. Eksptl. Farm.*, Konsul'tatsionnye. Materialy, No.2, 44 (1939)
- 128) L. Korostishevs'ka, *ibid.*, No.2, 247 (1939)
- 129) S.J. Gusev, L.A. Ketova, *Sb. Nauchn. Tr. Permsk. Gos. Med. Inst.*, **41**, 148 (1962)
- 130) S.B. Tallantyne, *Pharm. J.*, **103**, 81 (1919)
- 131) S.B. Tallantyne, *Am. J. Pharm.*, **93**, 344 (1921)
- 132) L. Vanino, Z. Treubert, *Ber.*, **31**, 1303 (1898)
- 133) H. Cousin, *J. Pharm. Chim. Ser. VII*, **28**, 179 (1923)
- 134) K. Yachigo, *J. Chem. Soc. Japan*, **65**, 435 (1944)
- 135) M.J. Tarasenko, *Sb. Nauchn. Tr. Tsent. Aptechn. Nauchn.-Issled. Inst.*, **2**, 118 (1961)
- 136) M. Kuras, *Chem. Obzoi.*, **17**, 41 (1942)
- 137) M. Ziegler, L. Ziegler, *Talanta*, **17**, 641 (1970)
- 138) W.W. Wendlandt, *Texas J. Sci.*, **10**, 392 (1958)
- 139) S. Panchout, C. Duval, *Anal. Chem. Acta*, **5**, 170 (1951)
- 140) S.G. Liversedge, *Pharm. J.*, **125**, 103 (1930)
- 141) S.G. Liversedge, *Chem. Druggist*, **113**, 139 (1930)
- 142) Z.M. Lugones, *Rev. Centro. Estud. Farm. Bioquin.*, **27**, 67 (1937)
- 143) Th. E. Byers, *J. Ass. Offic. Agr. Chem.*, **41**, 503 (1958)
- 144) E. Maggiorelli, *Farmaco Ed. Part.*, **15**, 384 (1960)
- 145) G. Cronheim, P.H. Wright, *J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed.*, **36**, 62 (1947)
- 146) V.E. Godyatskii, *Uch. Zap., Pyotigorskii Gos. Farmatsevt. Inst.*, **15**, 175 (1961)
- 147) M. Jean, *C.R. Soc. Chem.* **226**, 85 (1948)
- 148) S. Di Pasquale, F. Corigliano, *Ann. Fac. Econ. Commerc.*, Univ. Studi Messina, **4**, 59 (1966)
- 149) M.P. Makukha, *Farm. Zh. (kiev)*, **16**, 32 (1961)
- 150) L. Roman, E. Florean, P. Marcu, *Pharmazie*, **27**, 659 (1972)
- 151) C.S. Leonard, A. Chaplin, *Compt. Rend. Congr. Pharm. Liege*, No.47, 197 (1934)
- 152) F.J. Maucel, *Rev. Brasil. Farm.*, **26**, 15 (1945)
- 153) M. Shinagawa, H. Matsuo, S. Isshiki, *Japan. Analyst*, **3**, 199 (1954)
- 154) M. Shinagawa, H. Matsuo, H. Sunahara, *ibid.*, **3**, 204 (1954)
- 155) W.M.J. Plank, *J. Ass. Offic. Anal. Chem.*, **55**, 155 (1972)
- 156) D.W. Blackburn, J.E. Christian, *J. Am. Pharm. Ass.*, **41**, 388 (1952)
- 157) W.H. Simmous, *Chem. Druggist*, **198**, 1488 (1908)
- 158) E. Luce, *Bull. Soc. Chim.*, **23**, 264 (1918)
- 159) E. Luce, *J. Pharm. Chim. Ser. VII*, **17**, 349 (1918)
- 160) E. Knecht, *J. Soc. Chem. Ind.*, **34**, 126 (1915)
- 161) T. McLachlan, *Pharm. J.*, **106**, 477 (1921)
- 162) E. Luce, *J. Pharm. Chim. Ser.*, VII, **30**, 310 (1924)
- 163) 大韓藥典 第四改正解説, p.153 文星社 (1982)
- 164) JPX, p.C860, p.C878, 日本公定書協會, 廣川書店 (1981)
- 165) USP XXI, p.125, US Pharmacopeial Convention, Inc. (1985)
- 166) B.J. Soibel'man, D.M. Ruzhitskii, *Apte-*

- chn. Delo*, **14**, 43 (1965)
- 167) O. Langren, *Svensk Farm. Tidskr.*, **56**, 241 (1952)
- 168) M. Malat, V. Suk, O. Ryba, *Chem. listy*, **48**, 203 (1954)
- 169) E. Schulek, J. Laszlovszky, *Acta Pharm. Hung.*, **25**, 97 (1955)
- 170) F. Buben, J. Körbl, *Ceskoslov. Farm.*, **7**, 78 (1958)
- 171) V.K. Kovalenko, G.Ya. Khait, *Aptechn. Delo*, **11**, 32 (1962)
- 172) Gh. Crogolea, *et al.*, *Lucrarile Prezentate Conf. Natl. Farm.*, Bucarest, 90 (1958)
- 173) U. Gallo, *Boll. Chim. Farm.*, **96**, 458 (1957)
- 174) D. Zabrak, L. Zoltai, *Acta Pharm. Hung.*, **33**, 206 (1963)
- 175) J. Körbl, R. Dribil, *Chemist Anal.*, **45**, 102 (1956)
- 176) Ch. Bachmann, *Pharm. Praxis, Beilage "Pharmazie"*, **8**, 131 (1962)
- 177) L. Kovacs, J. Szentessy-Szannmel, *Acta Pharm. Hung.*, **39**, 172 (1969)
- 178) Chih-I Chu, Chih-Fu Wang, *Shang I Hsueh*, 165 (1958)
- 179) M.Z. Partashnikova, I.G. Shafran, *Tr. Vses. Nauchn.-Issled. Ind. Khim. Reaktivov*, **25**, 274 (1963)
- 180) R. Vasiliev, E. Sisman, J. Chialda, M. Jecu, *Farmacia*, **8**, 37 (1960)
- 181) R. Vasiliev, E. Sisman, J. Chialda, M. Jecu, *Rev. Chim.*, **11**, 115 (1960)
- 182) Z.M. Lugones, *Rev. Centro Estud. Bioquím.*, **27**, 67 (1937)
- 183) J. Bouillene, M. Dumont, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **98**, 879 (1928)
- 184) T.E. Byers, *J. Ass. Offic. Agr. Chemists*, **42**, 470 (1959)
- 185) J.S. Faber, G.W. Kaufmann, *Pharm. Weekbl.*, **93**, 164 (1958)
- 186) M. Marcovic, Z. Blagojevic, *Arch. Farm. Belgrade*, **16**, 5 (1966)
- 187) N. Iritani, T. Tanaka, K. Saito, *Yakugaku Zasshi*, **84**, 1145 (1964)
- 188) R. Garcia-Villanova, J. Saenz de Burugay Lerena, *Ars. Pharm.*, **10**, 416 (1969)
- 189) V. Suk, O. Koldinsky, *Malat. M. Ceskoslov. Farm.*, **7**, 249 (1958)
- 190) V.E. Godyatskii, *Uch. Zap. Pyatigorskii Gos. Farmatsert. Inst.*, **5**, 175 (1961)
- 191) S.J. Pinella, *J. Ass. Offic. Agr. Chemists*, **46**, 649 (1963)
- 192) D. Beke, *Gyogyszereszet*, **7**, 458 (1963)
- 193) N.A. Tretiyakov, *Farmatsiya* (Moscow), **18**, 69 (1969)
- 194) M.K. Abramov, *Aptechn. Delo.*, **14**, 54 (1965)
- 195) M.B. Shigol, *Aptechn. Delo.*, **5**, 24 (1956)
- 196) T. Ryden, *Svensk Farm. Tidskr.*, **23**, 393 (1919)
- 197) C. Kollo, *Bucarest. Pharm. Post.*, **43**, 41 (1910)
- 198) W. Rabak, *Rep. Lab. Am. Med. Ass.*, **2**, 93 (1918)
- 199) C. Masino, *Boll. Chim. Farm.*, **75**, 409 (1936)
- 200) C. Masino, *ibid.*, **75**, 415 (1936)
- 201) G.H. Wagenaar, *Pharm. Weekbl.*, **76**, 637 (1936)
- 202) L. Korostishevs'ka, *Ukrain. Gosudarst. Inst. Eksptl. Farm.*, *Konsul'tatsionnye Materialy*, No.2, 44 (1939)
- 203) F. Feigl, H. Ordelt, *Z. Anal. Chem.*, **65**, 448 (1925)
- 204) F. Feigl, *Microchemie*, **2**, 186 (1924)
- 205) J. Callaway, *J. Ass. Offic. Agr. Chemists*, **14**, 347 (1931)
- 206) J. Callaway, *ibid.*, **15**, 422 (1932)
- 207) Anon., *Bull. Nat. Formulary Comm.*, **11**, 129 (1943)
- 208) M. Langejan, *Dansk Tidskr. Farm.*, **20**, 265 (1946)
- 209) M. Langejan, J.A.C. van Pinxteren, *Pharm. Weekbl.*, **82**, 651 (1947)
- 210) M.J. Tarasenko, *Sb. Nauchn. Tr. Tsent. Aptechn. Nauchn.-Issled. Inst.* No.2, 118 (1961)
- 211) H. Hellberg, *Farm. Revy.* **45**, 45 (1946)
- 212) G. Mossler, *Z. Österr. Apoth. Ver.*, **56**,

- 153 (1918)
- 213) G. Mossler, *Chem. Zentr.*, **2**, 228 (1918)
- 214) M.J. Tarasenko, N.G. Timofeeva, *Tr. 1-go Mosk. Med. Ind.*, **17**, 220 (1962)
- 215) M.J. Tarasenko, *Sbornik Nauch. Rabot. Moskov. Farm. Inst.*, **2**, 154 (1958)
- 216) I. Bozsai, K. Dupcza, I. Kelemen-Kuettel, L. Mozsonyi-Stata, *Gyogyszereszet*, **3**, 139 (1959)
- 217) I. Bozsai, K. Dupcza, I. Kelemen-Kuettel, D. Zabrak, M. Mosonyi, *ibid.*, **7**, 199 (1963)
- 218) A.H. Clark, *J. Am Pharm. Ass.*, **16**, 18 (1927)
- 219) C.W. Ballard, E.J. Ballard, *Pharm. Acta Helv.*, **24**, 156 (1949)
- 220) L.D. Rodrigues, *Noticias Farm.*, **14**, 190 (1948)
- 221) R. Pirisi, F. Mattu, *Rend. Seminar Fac. Sci. Univ. Cagliari*, **22**, 177 (1952)
- 222) C. Duval, *Torg. Thermogravimetric Anal.*, 2nd ed., Elsevier Pub. Co., N.Y. (1963)
- 223) Y. Nagase, M. Iguchi, *Yakugaku Zasshi*, **77**, 832 (1957)
- 224) S.I. Gusev, L.A. Ketova, *Sb. Nauchn. Tr. Permsk. Gos. Med. Inst.*, **41**, 148 (1962)
- 225) P. Schiller, *Facultatis Pharm. Bohemoslov.* **7**, 7 (1962)
- 226) P. Schiller, J. Majer, *Ceskoslov. Farm.*, **11**, 286 (1962)
- 227) J. Sterbabom, *Casopis. Ceskoslov. Lekar-nictiva*, **11**, 113 (1931)
- 228) H. Beral, E. Demetrescu, V. Stoicescu, P. Grintescu, J. Calafeteanu, *Pharm. Zentralk.*, **102**, 11 (1963)
- 229) M. Bohet, *J. Pharm. Belg.*, **11**, 91 (1929)
- 230) Hagers Handb, *Pharm. Praxis Band I* Berlin, (Suppl. 2), 759 (1958)