

Sodium Tripolyphosphate-Chitosan 의 Polyelectrolyte Complex Coating 이 Sulfanilamide 과립의 용출에 미치는 영향

구영순·김자영·김길수

梨花女子大學校 藥學大學

(Received November 3, 1989)

The Effect on the Dissolution Rate of Sulfanilamide Granules Coated with a Polyelectrolyte Complex of Sodium Tripolyphosphate-Chitosan

Young Soon Ku, Ja Young Kim and Kil Soo Kim

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120, Korea

Abstract—Drug release from sulfanilamide granules coated with a polyelectrolyte complex of sodium tripolyphosphate and chitosan was studied.

The coating film thickness increased with increasing concentration of chitosan in the coating solution and the drug release rates of the coated granules were significantly reduced comparing with those of the uncoated granules.

$T_{50\%}$ of the uncoated granules was 6 minutes, but those of the granules coated with chitosan-sodium tripolyphosphate from 0.5, 0.7, and 0.9% (w/v) chitosan-HCl solution were 27, 135, and 180 minutes, respectively in distilled water.

In dissolution medium at pH 6.8, $T_{50\%}$ of the uncoated granules was 4 minutes, but those of the granules coated with chitosan-sodium tripolyphosphate from 0.5, 0.7, and 0.9(w/v)% chitosan-HCl solution, were 32, 135, and 160 minutes, respectively.

Keywords □ Sulfanilamide; Chitosan-sodium tripolyphosphate complex; coating film thickness

약물이 기대되는 약효를 발휘하기 위해서는 일반적으로 그 약물의 혈중농도를 유효 혈중농도로 유지하는 것이 필요하다. 보통의 내복 고형 약제에서는 유효 약물 혈중농도를 지속하기 위해 반복 복용해야 한다. 또는 1회의 투여량으로 유효 약물 혈중농도를 얻어 지속시키려면 과량을 복용하게 되어 혈중농도의 지나친 증대와 함께 부작용의 우려가 있다.¹⁾

약물을 서방형으로 하는 것은 반복투여의 번거로움을 덜고 유효 혈중농도를 장시간 유지시킴으로써 환자의 치료효과를 증대시키는 데 있다.²⁾

작용의 지속화 수단은 화학적 방법, 다른 약제와의 병용에 의한 방법, 제제학적인 방법 등이 있다. 이 중에서 제제학적 수단에 의한 약효의 지속화는 제제의 설계에 있어서 새로운 제형의 개발 또는 제

형으로부터의 약물의 방출을 조절하므로써 체내 유효 혈중농도를 유지시키는 것이다.¹⁾

Chitosan[(1→4)-2-amino-2-deoxy-β-D-glucan]은 게나 바다가재 등의 갑각류로부터 얻을 수 있는 chitin[(1→4)-2-acetamide-2-deoxy-β-D-glucan]을 알칼리로 N-deacetylation 시킴으로써 얻어지는 천연 polysaccharide 이다.³⁾

이 chitosan 의 의학적, 제제학적 응용의 하나로 Yoshikawa 등⁴⁾은 chitosan 막이 적당한 투과성과 높은 장력이 있으므로 인공 신장막으로서의 이용가능성을 제시하였다. 또한 chitosan 이 제산력 및 항체양성,⁵⁾ hypocholesterolemic activity⁶⁾ 등 약물학적 활성을 가지고 있으며 cholesterol 및 지방산의 흡수를 억제시키는 것이 보고되어 있다.⁷⁾

Chitosan은 biodegradability와 biocompatibility가 좋기 때문에 제제학적 응용물질로 유용하게 사용될 것으로 기대된다.

Kawashima 등⁸⁾은 chitosan을 이용하여 aspirin의 서방형 정제를 조제하였고 Sawayanagi 등⁹⁾은 난용성 약물인 griseofulvin을 chitosan과 ground mixture로 하여 용출속도를 증대시켰다. 또한 Koh 등^{10,11)}은 ketoprofen piroxicam과 chitosan의 ground mixture를 조제하여 용출속도를 증대시켰다.

Miyazaki 등^{12,13)}은 건조된 chitosan gel에 indomethacin 및 papaverin hydrochloride를 분산시킨 제형과 chitosan과의 과립을 조제하여 용출이 지연되었음을 보고하였다.

Sawayanagi 등은 약물을 직접타정법으로 정제를 만들 때 chitosan이 mannitol,¹⁴⁾ lactose 또는 potato starch¹⁵⁾와 혼합하여 부형제로 사용될 수 있음을 제시하였고 수용성 약물인 propranolol hydrochloride를 직접타정법으로 정제로 할 때 chitosan을 부형제로 사용하여 서방성 정제의 조제가 가능하였음을 보고하였다.¹⁶⁾

또 Kawashima 등¹⁷⁾은 치료 혈중 약물농도의 범위가 좁은 theophylline의 용출을 지연시키기 위해 sodium tripolyphosphate(이하 STPP)와 chitosan의 polyelectrolyte complex로 coating된 theophylline 과립을 조제하여 과립의 크기, 과립으로부터 약물의 회수량 및 과립의 막두께에 영향을 미치는 인자들에 대해 연구하여 coating 용액 중의 chitosan 농도가 증가할수록 과립의 막두께가 두꺼워지고 약물의 함유량은 감소하며 회수량은 증가한다는 것을 보고하였다.

본 연구에서는 화학요법제인 sulfonamide 계통의 약물인 sulfanilamide(이하 SA)를 model drug으로 하여 불용성의 STPP-chitosan의 polyelectrolyte complex로 coating된 SA 과립을 조제하고 현미경 및 Scanning Electron Microscope(SEM)로 과립의 크기와 표면을 관찰하였으며, 또 과립으로부터 약물의 회수량, chitosan 농도와 과립의 막두께와의 관계 등을 관찰하고 증류수 및 pH 6, 8의 용출용매로 용출실험하여 그 용출특성을 관찰하여 얻은 지견을 보고한다.

實驗 및 方法

1. 試藥

Chitosan(Sigma Chemical Co.)

Sodium tripolyphosphate(Wako Pure Chemical Ind., Ltd)

Sulfanilamide(USP XX)

2. 試驗機器

UV-Spectrophotometer(Shimadzu, UV-240)
Dissolution Tester(Fine Scientific Ind. DST-300)

pH-Meter(Beckman, Model 3500)

Mechanical Stirrer(Fractional H. P. Motors Ltd., Enfield., England)

Scanning Electron Microscope(Hitachi S-510)

Microscope(Olympus Model)

Testing Sieves(Itoh E Co., Tokyo)

3. 나(裸)과립 및 Sodium tripolyphosphate-chitosan complex로 coating된 과립의 조제

먼저 sulfanilamide와 STPP를 혼화하여 습식 과립법으로 과립(裸과립)을 조제하였다. 80~100 mesh 범위의 SA와 STPP를 1:0.5, 1:0.7 및 1:0.9의 중량비로 하여 증류수로 잘 연합한 후에 12 mesh(1680 μm)체를 사용하여 조립하였다. 50°C에서 약 1시간 건조시킨 후 sieve 분류하여 12 mesh체를 통과하고 20 mesh(841 μm)체에 남는 과립을 coating에 사용하였다. 각 중량비의 과립 0.6g을 0.5, 0.7% 및 0.9% chitosan-HCl(pH 2.5) 용액 100 ml 중에 분산시켜 900 rpm에서 30분간 교반하면 과립은 chitosan과 STPP의 상호 작용으로 생긴 complex film으로 coating된다. 과립은 분리하고 여분의 polymer가 제거될 때까지 증류수로 수회 세척한 다음 실온에서 건조시켰다.

SA와 STPP와의 중량비가 1:0.5인 과립은 coating이 거의 되지 않았고 1:0.9인 과립은 막이 균일하게 coating되지 않았다. 1:0.7의 중량비로 coating한 경우 coating이 균일하게 되어 시료로는 1:0.7의 중량비의 나(裸)과립을 이상에서 설명한 chitosan-HCl 용액으로 coating하여 12~20 mesh의 것을 사용하였다.

4. 과립 중의 SA 정량¹⁸⁾

검량선의 작성—SA 100.0 mg 을 정밀히 칭량하여 증류수와 pH 6.8의 붕해시험 제 2액에 용해하고 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 및 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 희석한 후 258 nm에서 흡광도를 측정하여 least square method로 다음의 검량선식을 얻었다.

$$Y=0.092X+0.070(\text{증류수})$$

$$Y=0.0935X+0.0024(\text{붕해시험 제 2액})$$

함량측정—1) 나(裸)과립 중의 SA 함량: 나(裸)과립 약 20.0 mg 을 정밀히 칭량하고 각각 증류수 및 붕해시험 제 2액 100 ml에 용해한 후 일정량을 취하여 millipore filter (pore size ; 0.45 μm)로 여과하고 258 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선식에 의하여 함량을 정량하였다. 나(裸)과립 중의 SA 함량은 52.5%였다.

2) Coating 된 과립 중의 SA 함량: coating 된 과립 약 20.0 mg 을 정밀히 칭량하여 유발, 유봉으로 분쇄한 후 1)과 동일한 방법으로 측정하여 검량선식에 의해 함량을 정량하였다.

5. 용출실험

약전의 회전검체통법을 준용하여 회전속도는 100 rpm으로 하고 용출용매로 900 ml의 증류수 및 pH 6.8의 붕해시험 제 2액을 사용하였다.

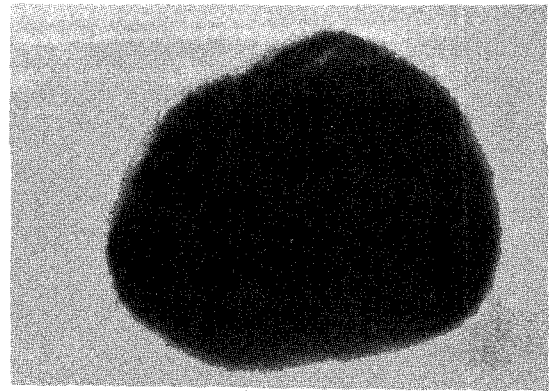
시료 약 20.0 mg 을 정밀하게 칭량하여 검체관에 넣고 용매의 온도는 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지하였으며, 일정한 시간간격으로 3 ml의 검액을 채취하여 millipore filter (pore size ; 0.45 μm)로 여과한 후 258 nm에서 흡광도를 측정하였다. 검액 채취 즉시 동량의 용출용매로 보충하였다.

6. 막두께 측정

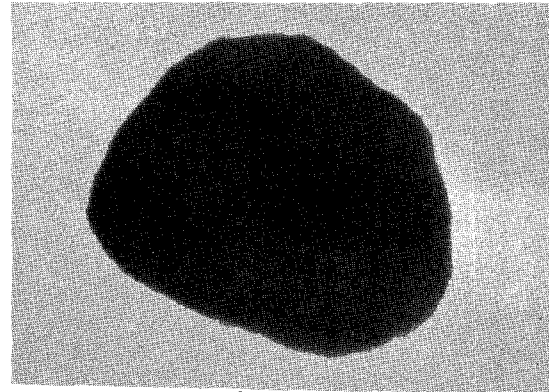
Coating 된 과립이 건조하기 전에 50개를 세어 개개의 막두께를 Micrometer 가 부착되어 있는 현미경 (PIKA, Japan)으로 직접 측정하고 그 평균치를 구하여 막두께로 하였다.

結果 및 考察

막형성에 미치는 Chitosan 농도의 영향—불용성의 STPP-chitosan의 polyelectrolyte complex로 coating 된 SA 과립을 조제할 때 막형성에 미치는 coating 용액 중의 chitosan 농도의 영향을 알아보기 위하여 각각 0.5, 0.7% 및 0.9%의



a ($\times 40$)

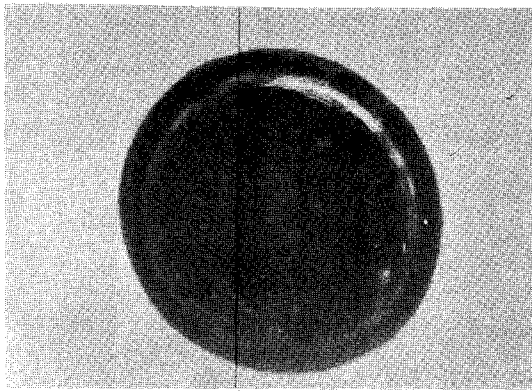


b ($\times 40$)

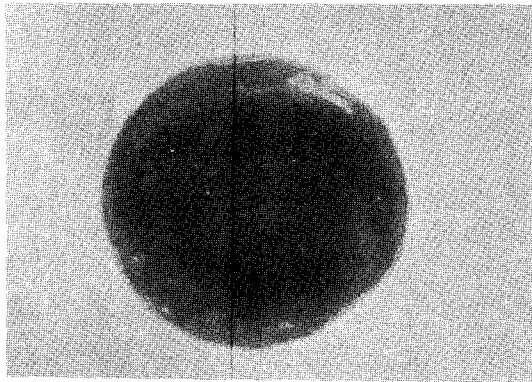
Fig. 1—Photographs of granule coated with STPP-Chitosan complex in 0.5% chitosan-HCl solution.

a; coated granule, wet
b; coated granule, dried

chitosan-HCl (pH 2.5) 용액으로 coating 된 과립을 현미경 관찰하였다 (Fig. 1, 2 및 3). a는 적었을 때의 사진이며 b는 건조상태의 사진이다. Fig. 1의 a에서 과립주위에 얇게 coating 되어 있는 막을 볼 수 있으며 Fig. 2의 a에서는 과립주위의 막이 chitosan의 농도증가로 Fig. 1의 a보다 균일하게 coating 되어 있는 것을 볼 수 있다. 또 chitosan의 농도를 0.9%로 증가시키면 Fig. 3에서 볼 수 있는 것 같이 Fig. 1, 2에서보다 막두께가 증가하고 있는 것을 관찰할 수 있다. 이것은 STPP가 혼화되어 있는 SA 나(裸)과립을 chitosan이 용해되어 있는 염산용액 중에 넣고 교반시켜주는 동안 STPP가 과립표면으로 나와 coating 용액 중의 chitosan과 과립표면에서 반응하여 불용성의 polyelectrolyte complex를 형성하는 것으로 추정된다.¹⁷⁾

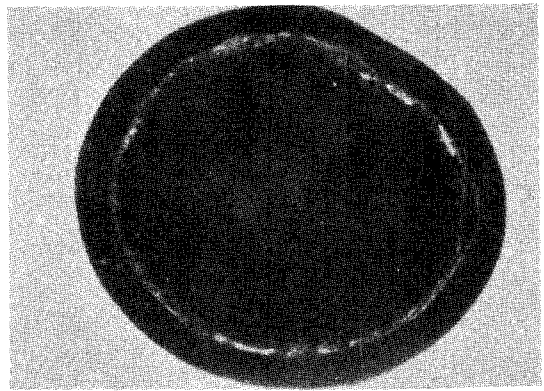


a (×40)

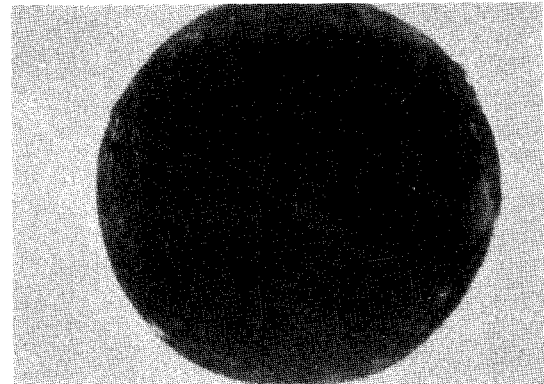


b (×40)

Fig. 2—Photographs of granule coated with STPP-Chitosan complex in 0.7% chitosan-HCl solution.
a; coated granule, wet
b; coated granule, dried



a (×40)



b (×40)

Fig. 3—Photographs of granule coated with STPP-Chitosan complex in 0.9% chitosan-HCl solution.
a; coated granule, wet
b; coated granule, dried

Chitosan-HCl 용액의 농도가 0.5% 보다 적게 되면 거의 막이 형성되지 않고 1.0% 이상이 되면 점도가 너무 커서 coating이 불가능하다.

Coating된 과립의 막표면을 관찰하기 위하여 SEM 촬영을 하였다. Fig. 4의 a는 나(裸)과립의 사진이고 b는 그 표면을 1000배로 확대한 것으로 그 표면이 거칠다. Fig. 5는 0.5% chitosan-HCl 용액 중에서 coating된 과립의 SEM 사진으로 그 표면은 나(裸)과립의 표면(Fig. 4)과는 그 상태가 전혀 다르며 pore가 있는 polymer로 coating되어 있음을 관찰할 수 있다. Fig. 6 및 7은 각각 0.7, 0.9% chitosan-HCl 용액 중에서 coating된 과립의 사진이다.

Fig. 6(b)와 7(b)는 pore가 많이 보이는 Fig. 5(b)의 표면과는 달리 치밀하게 coating되어 있

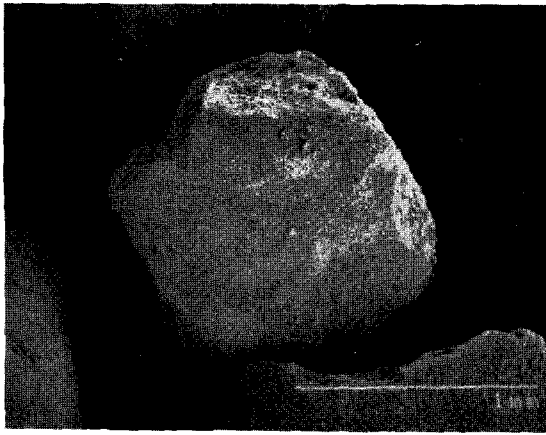
다.

Fig. 6(a)와 7(a)를 보면 Fig. 5(a)에서는 볼 수 없는 균열이 보인다.

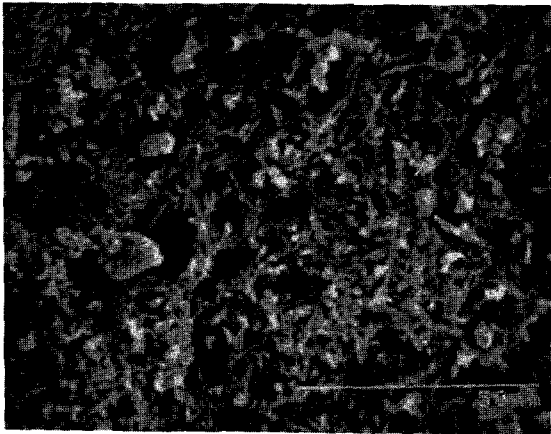
막두께 및 입도분포—Fig. 8에서와 같이 chitosan의 농도가 증가할수록 그 막두께도 증가하였다.

Fig. 9는 각각 0.5, 0.7 및 0.9% chitosan-HCl 용액 중에서 coating된 과립의 입도분포를 나타낸 것으로 입자의 크기가 841 μ m 이하인 경우 99%, 90% 및 60%로 chitosan의 농도가 증가할수록 큰 입자의 분포가 증가하고 있다. 이것은 0.5, 0.7% 및 0.9% chitosan-HCl 용액의 점도가 물을 표준액으로 하여 측정하여 보면 각각 1.6580Cs, 1.9399Cs 및 3.3498Cs로 증가하여 coating 중의 회전속도를 감소시켰기 때문인 것으로 사료된다.

Coating된 과립 중의 SA 함유량 및 회수율—나

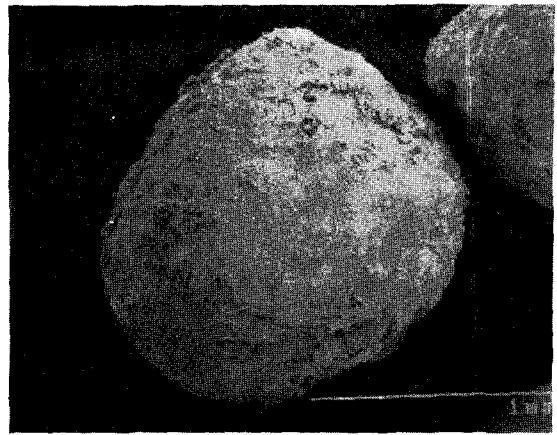


a (×50)

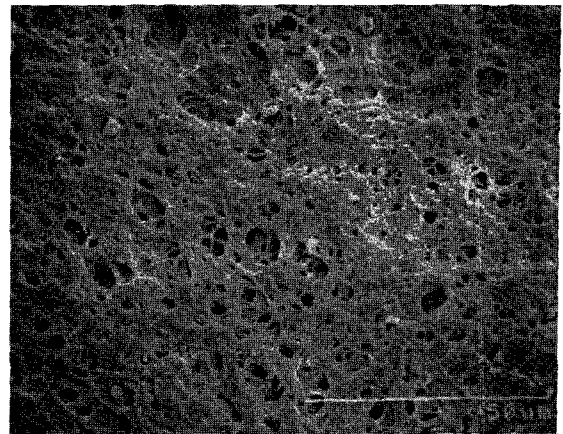


b (×1000)

Fig. 4—Scanning electron micrograph of uncoated granule (a) and its surface topography (b).

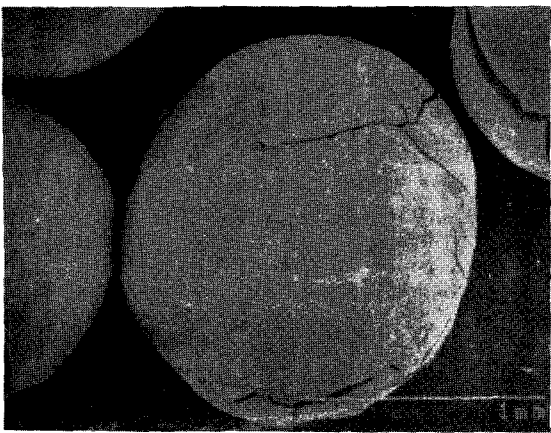


a (×50)

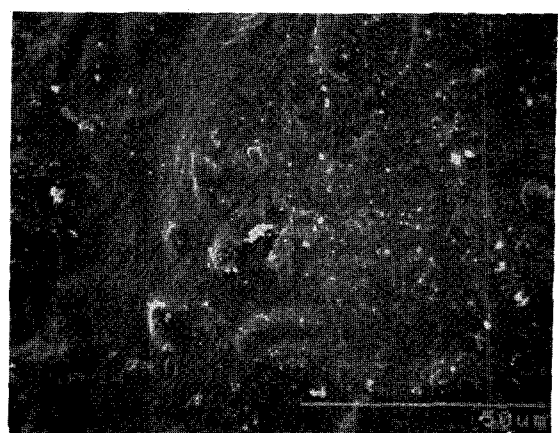


b (×1000)

Fig. 5—Scanning electron micrograph of granule coated with STPP-Chitosan complex in 0.5% chitosan-HCl solution (a) and its surface topography (b).

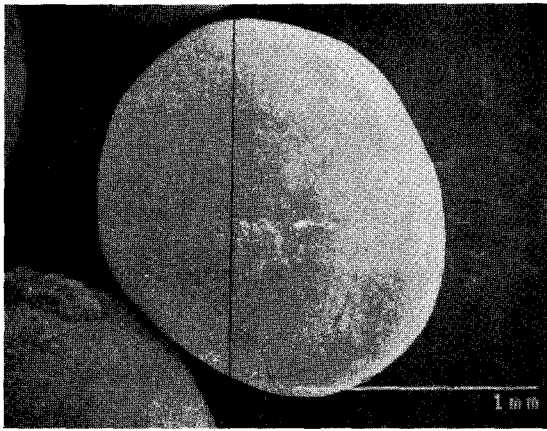


a (×50)

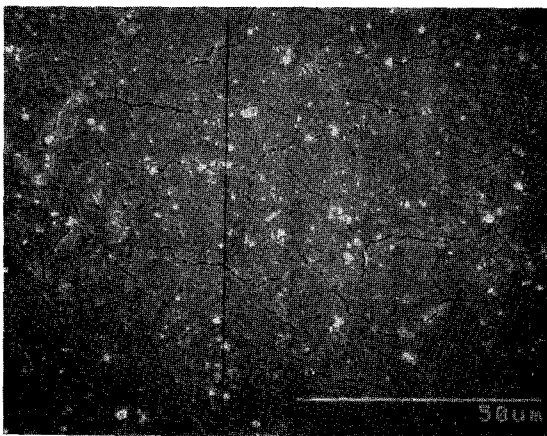


b (×1000)

Fig. 6—Scanning electron micrograph of granule coated with STPP-Chitosan complex in 0.7% chitosan HCl solution (a) and its surface topography (b).



a (×50)



b (×1000)

Fig. 7—Scanning electron micrograph of granule coated with STPP-Chitosan complex in 0.9% chitosan-HCl solution (a) and its surface topography (b).

(裸)과립 중의 SA 양에 대한 coating 후 과립 중의 SA 양의 비율을 SA의 회수율로 하였다.

Coating 용액 중의 chitosan 농도와 coating 된 과립 중의 SA 함유량 및 회수율의 관계를 Fig. 10에 나타내었다. Coating 용액 중의 chitosan 농도가 증가함에 따라 과립 중의 SA 함유량은 감소하고 반면 SA의 회수율은 증가하였다. 이것은 Kawashima 등¹⁷⁾의 보고에서와 같이 chitosan의 농도가 증가할수록 막두께가 증가함으로써 coating 과정에서 나(裸)과립 중의 SA가 coating액에 용해되는 속도를 제한시켜 주기 때문에 회수율이 증가되고, 단위중량의 과립 중 SA 함유량은 감소되는 것으로 추정된다.

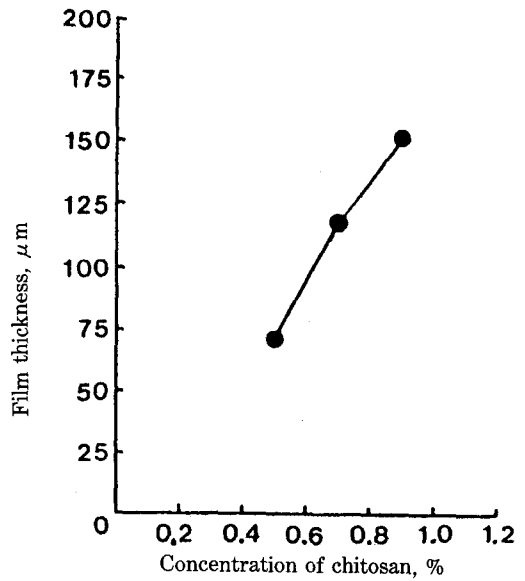


Fig. 8—Relationship between film thickness and concentration of chitosan solution (average of 20 coated granules).

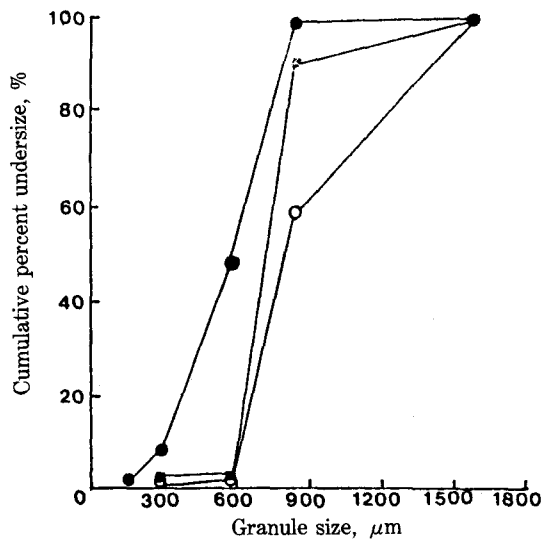


Fig. 9—The size distribution of coated granules.

Key: ●, granules coated in 0.5% chitosan-HCl solution; ■, granules coated in 0.7% chitosan-HCl solution; ○, granules coated in 0.9% chitosan-HCl solution.

용출특성—Fig. 11은 증류수에서의 용출거동을 나타낸 것이다. 초기 10분에 있어 나(裸)과립의 용출량은 84.3%인데 비해 coating 용액 중의 chitosan 농도가 0.5, 0.7 및 0.9%인 경우 그 coating 과립

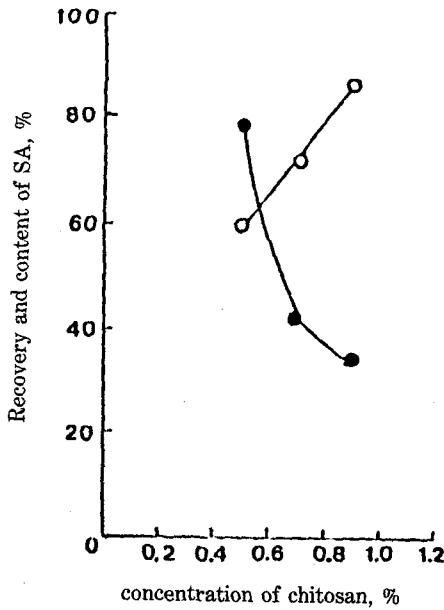


Fig. 10—Recovery of sulfanilamide (○) and Sulfanilamide content (●) in the coated granules as a function of chitosan concentration.

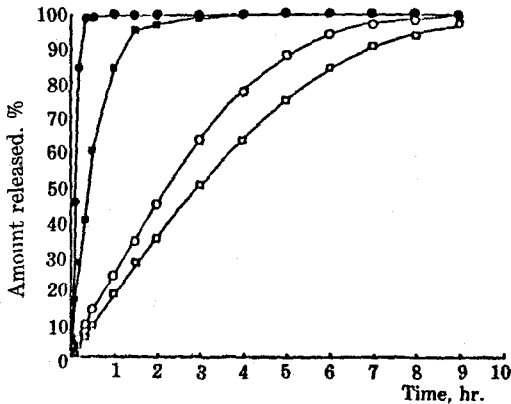


Fig. 11—Dissolution rate of SA from uncoated granules and granules coated with STPP-Chitosan complex in 0.5%, 0.7% and 0.9% chitosan-HCl solution in distilled water.
Key: ●, uncoated granules; ■, granules coated in 0.5% chitosan-HCl solution; ○, granules coated in 0.7% chitosan-HCl solution; □, granules coated in 0.9% chitosan-HCl solution.

에서의 용출량은 각각 28.3, 5.1% 및 3.20%이며, 30분에는 나(裸)과립은 99.5%의 용출량인데 비해 chitosan의 농도가 0.5, 0.7% 및 0.9%로 coating 된 과립은 각각 60.1, 14.3% 및 9.80%로

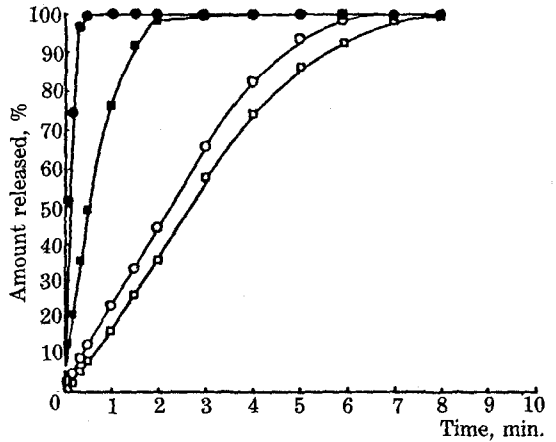


Fig. 12—Dissolution rate of SA from uncoated granules and granules coated with STPP-Chitosan complex in 0.5%, 0.7% and 0.9% chitosan-HCl solution in disintegration test solution No. 2 (phosphate buffer, pH 6.8).
Key: ●, uncoated granules; ■, granules coated in 0.5% chitosan-HCl solution; ○, granules coated in 0.7% chitosan-HCl solution; □, granules coated in 0.9% chitosan-HCl solution.

용출이 지연되었다.

Fig. 12는 붕해시험 제 2액 (pH 6.8)에서의 용출거동을 나타낸 것으로 증류수에서와 마찬가지로 초기 10분에 있어서 나(裸)과립의 용출량은 74.2%인데 비해 0.5, 0.7% 및 0.9%로 coating 된 과립의 용출량은 20.9, 4.70% 및 2.07%이었다. 또 30분에는 나(裸)과립이 99.6%의 용출량인데 비해 coating 된 과립은 각각 49.1, 12.4% 및 8.07%로 chitosan의 농도가 증가할수록 용출속도가 지연되었다. 이상의 용출특성은 Fig. 8에서 나타낸 것처럼 chitosan 농도가 증가할수록 막두께가 증가하기 때문으로 사료된다.

Fig. 6(b)와 7(b)에서 보이는 균열의 원인과 그것이 용출에 미칠 수 있는 영향에 관하여는 더 자세한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Fig. 13, 14는 증류수 및 pH 6.8의 붕해시험 제 2액을 용출용매로 했을 때의 과립으로부터 SA의 용출량을 시간의 square root에 대하여 plot 한 것이다.

Fig. 13에서 chitosan 농도가 0.5%인 경우, 약 90%가 용출될 때까지는 직선관계가 성립된다. 0.7

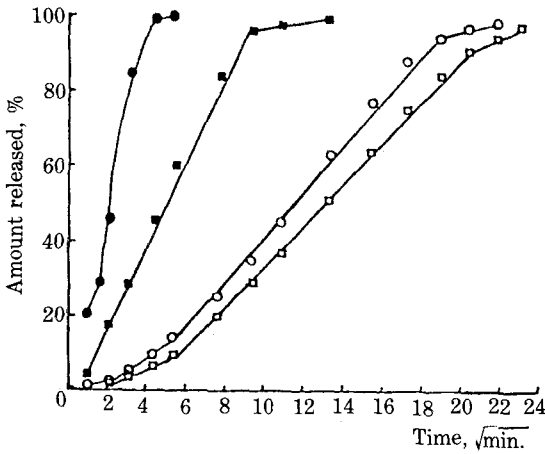


Fig. 13—Dissolution rate of SA from uncoated granules and granules coated with STPP-Chitosan complex in 0.5%, 0.7% and 0.9% chitosan-HCl solution as a function of the square root of time in distilled water.

Key: ●, uncoated granules; ■, granules coated in 0.5% chitosan-HCl solution; ○, granules coated in 0.7% chitosan-HCl solution; □, granules coated in 0.9% chitosan-HCl solution.

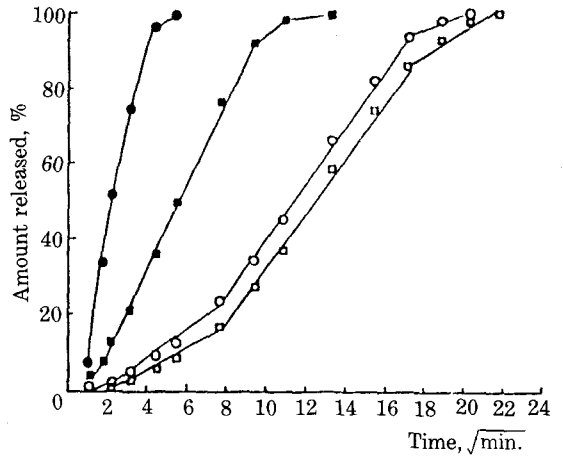


Fig. 14—Dissolution rate of SA from uncoated granules and granules coated with STPP-Chitosan complex in 0.5%, 0.7% and 0.9% chitosan-HCl solution as a function of the square root of time in disintegration test solution No. 2. (phosphate buffer, pH 6.8)

Key: ●, uncoated granules; ■, granules coated in 0.5% chitosan-HCl solution; ○, granules coated in 0.7% chitosan-HCl solution; □, granules coated in 0.9% chitosan-HCl solution.

Table I.—Time required to dissolve 50%, 75% and 95% ($T_{50\%}$, $T_{75\%}$ and $T_{95\%}$, min.) of SA from uncoated granules and coated granules in distilled water and disintegration test solution No. 2 (phosphate buffer, pH 6.8).

Granules	Dissolution Medium					
	Distilled Water			Disintegration test solution No. 2.		
	$T_{50\%}$	$T_{75\%}$	$T_{95\%}$	$T_{50\%}$	$T_{75\%}$	$T_{95\%}$
Uncoated granules	6	8	16	4	11	18
Coated granules Ia	27	47	86	32	58	105
Coated granules IIb	135	230	370	135	157	315
Coated granules IIIc	180	300	495	160	245	380

a; coated in 0.5% chitosan-HCl solution
 b; coated in 0.7% chitosan-HCl solution
 c; coated in 0.9% chitosan-HCl solution

% 및 0.9%인 경우에는 용출량이 10~90%의 범위 내에서는 직선관계가 성립하는 것으로 보아 이 범위에서는 matrix-controlled process로 용출이 되는 것으로 추정된다.

이상의 용출특성을 $T_{50\%}$, $T_{75\%}$ 및 $T_{95\%}$ 로 비교하면 Table I과 같고 증류에서 나(裸)과립은 6, 8분 및 16분인데 비해 0.5%인 경우는 27, 47분 및 86분이고 0.7%인 경우, 135, 230분 및 370분이었으며 0.9%인 경우, 180, 300분 및 495분으로 용출이 지연되었다.

또한 분해시험 제 2액 (pH 6.8)에서도 나(裸)과립에서 $T_{50\%}$, $T_{75\%}$ 및 $T_{95\%}$ 는 4, 11, 18분인데 비해 0.5%의 경우 32, 58, 105분이며 0.7%인 경우는 135, 157, 315분이었고 0.9%인 경우, 160, 245, 380분으로 용출이 지연되었다.

結 論

Sodium tripolyphosphate-chitosan의 poly-electrolyte complex로 coating된 sulfanilamide 과립을 조제할 때,

1. 사용한 coating 용액 중의 chitosan 농도가 0.5, 0.7% 및 0.9%로 증가할수록 과립의 막두께가 증가되었다.

2. Chitosan 농도가 증가할수록 과립만의 sulfanilamide 함량은 감소하고 그 회수율은 증가하였다.

3. 용출용매가 증류수인 경우 $T_{50\%}$, $T_{75\%}$ 및 $T_{95\%}$ 는 나(裸)과립은 6, 8분 및 16분인데 비해 chitosan 농도가 0.5%인 경우, 27, 47, 86분이고 0.7%인 경우는 135, 230, 370분이었으며 0.9%인 경우, 180, 300, 495분으로 control에 비해 $T_{50\%}$ 는 각각 4.5, 22.5배 및 30배가 지연되었다.

4. pH 6.8의 붕해시험 제 2액에서는 $T_{50\%}$, $T_{75\%}$ 및 $T_{95\%}$ 가 나(裸)과립은 4, 11분 및 18분인데 비해 0.5%인 경우는 32, 58, 105분이며 0.7%인 경우는 135, 157, 315분 이었고 0.9%인 경우는 160, 245분 및 380분으로 control에 비해 $T_{50\%}$ 는 각각 8, 34, 40배가 지연되었다.

문 헌

- 1) 具永順, 新藥劑學, 이화여자대학교 출판부(1983).
- 2) M. Komatsu, K. Tagawa, M. Kawata and S. Goto, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(1), 262 (1983).
- 3) Y. Sawayanagi, N. Nambu, and T. Nagai, *Ibid.*, **30**(9), 3297 (1982).
- 4) S. Yoshikawa, S. Mima, and M. Miya, *Japan Patent*, 130870 (1975).
- 5) I.W. Hillyard, J. Doczi, and P.B. Kierman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **115**, 1108 (1964).
- 6) M. Sugano, T. Fujikawa, Y. Hiratsuji, K. Nakashima, N. Fukuda, and Y. Hasegawa, *Am. J. Clin.*

- Nutr.*, **33**, 787 (1980).
- 7) G.V. Vahoung, S. Satchithanadam, M.M. Cassidy, F.B. Lightfoot, and I. Furda, *Am. J. Clin. Nutr.*, **38**, 278 (1983).
- 8) Y. Kawashima, S.Y. Lim, A. Kasai, T. Handa, and H. Takenaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(5), 2107 (1985).
- 9) Y. Sawayanagi, N. Nambu, and T. Nagai, *Ibid.*, **30**(12), 4464 (1982).
- 10) I.B. Koh, S.C. Shin, and Y.B. Lee, *Arch. Pharm. Res.*, **9**(1), 55 (1986).
- 11) I.B. Koh, S.C. Shin, and Y.B. Lee, *J. Korean Pharm. Sci.*, **16**(1), 36 (1986).
- 12) W.M. Hou, S. Miyazaki, M. Takada, and T. Komai, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(9), 3986 (1985).
- 13) S. Miyazaki, K. Ishii, and T. Nodai, *Ibid.*, **29**(10), 3067 (1981).
- 14) Y. Sawayanagi, N. Nambu, and T. Nagai, *Ibid.*, **30**(11), 4216 (1982).
- 15) *Ibid.*, **30**(8), 2935 (1982).
- 16) *Ibid.*, **30**(11), 4213 (1982).
- 17) Y. Kawashima, T. Handa, A. Kashi, H. Takenaka, S.Y. Lin, and Y. Ando, *J. Pharm. Sci.*, **74**(3), 264 (1985).
- 18) M. Windholz, S. Budavari, R.F. Blumetti, and E.S. Otterbein, *The Merck Index*, 10th Edition, Merck & Co., INC. (1983).
- 19) J.B. Schwartz, A.P. Simonelli, and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **57**(2), 274 (1968).
- 20) T.J. Roseman, W.I. Higuchi, *Ibid.*, **49**, 353 (1970).