

75	Vitamin C	Kina-Redoxon (R)	Influeza	Sugar Coated Tablet (30mg V.C + 30mg Quinine Sulfate)
		Redoxon (R)	l-ascorbic acid	Tablet (100-500mg) Ampoule (Na-salt, 100-500mg)
76	Polyvitamin (A, B, C, D)	Nestrovite (R)		Tablet & Powder
	(A, B, B ₂ , C, D, E,	Protovit (R)		Tablet
	Nicotinamide)			
77	Vitamin K	Synkavit (R)	14-papthohydroqu none diphosphor- ic ester (Na)	Tablet, Ampoule (10 mg)

最近結核治療劑로 對하 여 PAS에 對하 여

許 鈞 編

保健部中央化學研究所

- (1) 著 論
- (2) 製 法
- (3) 細菌에 對한 作用
- (4) 動物試驗
- (5) 新陳代謝에 對하 여
- (6) 臨床試驗
- (7) 製劑와 製法

(4283年3月記)

(1) 著 論

第二次世界大戰의 終結後에 우리들에게 새로히 알려진 醫藥
 品으로서 周知하는 바와 같이 管カ인 糖와 抗生物處로서 알려
 지고 있는 生物製劑等이다. 抗生物處로서는 페니실린 스트렙트
 마이신 等이 있다. 其中 스트렙트마이신은 結核治療劑로서 荷者
 하여진 것인데 實地의 治療效果에 對하여서는 學者間에 아직 疑問點

본의 點은 同 點이며 우리가 實地로 使用하여 본바도 같은 結論으로 得 得할 수 있을 것이다 (其後 이 製 品 對 於 研 究 가 繼 續 되 어 外 國 에 서 는 네오마이신 구로로마이세린 등 스트랜드마이신보다도 優 秀 한 製 品 이 發 見 되 었 다 하 나 編 者 는 이 에 對 한 詳 細 한 報 告 를 入 手 할 概 會 가 없 었 다)

最近의 藥 化 學 界 를 보 면 世 界 各 國 에 서 이 結 核 治 療 劑 에 對 한 研 究 "비-루스"로 因 한 疾 患 에 對 한 治 療 劑 의 研 究 에 主 力 을 두 고 有 는 것 같 으 며 其 中 結 核 治 療 劑 에 對 한 研 究 는 數 十 年 前 부터 繼 續 研 究 中 이 나 結 核 菌 의 特 狀 即 結 核 菌 의 外 部 가 리 모 이 르 에 依 하 여 들 러 사 이 고 있 다 는 것 도 肺 의 結 核 菌 에 依 한 侵 害 部 分 의 血 管 의 分 布 가 稀 薄 하 다 는 것 등 으 르 아 직 間 接 의 治 療 外 에 는 特 効 的 으 로 依 用 한 다 는 아 무 런 治 療 劑 도 알 나 아 지 고 있 지 는 點 이 다

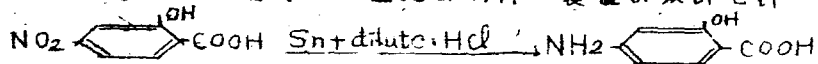
最近에 入 手 한 外 國 文 獻 을 보 면 結 核 治 療 劑 로 서 "PAS"가 紹 介 되 어 있 으 며 또 同 報 告 에 依 하 면 어느 程 度 의 効 果 가 有 다 함 으 로 編 者 는 이 에 興 味 를 느 기 고 1948 年 度 에 發 表 된 PAS 에 用 한 文 獻 과 其 他 編 者 가 入 手 할 수 있 는 文 獻 에 依 하 여 이 에 對 한 綜 說 을 編 하 여 보 았 다

PAS는 化學 者 이 Para-Amine Salicylic Acid 이 며 이 化 學 名 에 서 略 名 으 로 PAS라 부 르 고 있 다 그 化 學 構 造 는 $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{COOH}$ 이 다 PAS는 Beilstein의 記 載 을 보 면¹⁾ 1901 年 에 알 리 어 졌 으 며 이 것 도 역시 Sulfamin 또는 D.D.T 와 같 이 그 治 療 効 果 에 對 해 서 만 最 近 에 알 리 어 진 것 이 다

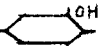
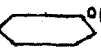
1) Siedel u. Bither; Ber. 34 4352; Beilstein: Orga Chem.

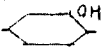
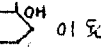
2. 製 法

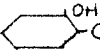
PAS의 製 法 에 對 해 서 는 여 러 가 지 의 報 告 가 있 다 Siedel 및 Bither氏의 報 告 에 依 하 면⁽²⁾ 同 氏 等 은 p-nitro-salicylic Acid 를 錫 과 稀 塩 酸 으 로 還 元 하 여 서 製 造 하 였 다 한 다


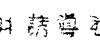
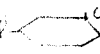
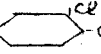
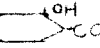


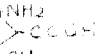
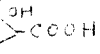
同 氏 等 은 本 品 의 mp. 는 220°C (分 解) 이 며 알 콜-에 醚 에 서 再 結 晶 하 면 結 晶 性 粉 末 을 얻 는 다 한 다 FeCl_3 反 應 에 對 해 여 暗 黃 色 을 모 하 며 물 에 잘 溶 解 하 고 알 콜 에 도 잘 溶 解 하 며 0.1% 에 는 잘 溶 解 시 驗 는 다 한 다 (編 者 註 : 上 記 製 法 과 性 質 은 後

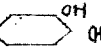

記하는바와 같이 NH_2 -- COOH 이 脫CO_2 하여 NH_2 - 가 되는데 이것의性屬인것 같으며 PAS는上記方法으로는 얻지 못하는것 같다)

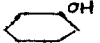
Ghielmetti 氏는⁽³⁾上記의 Siedel 等の製造方法를 直訳한結果 NO_2 -- COOH 를 Sn 또는 Zn 과 煖度 또는 SnCl_3 로서 還元하여서는 PAS를 얻을수없고 다만 脫炭炭이 되어 NH_2 - 이 된다고 한다

Justoni 氏는⁽⁴⁾ NO_2 -- COOH 를 還元하는方法으로 Raney Nickel 을 觸媒로 하여서 5% 알콜中에서 90°C 30~80 氣圧加壓下에 10~30 時間 水素 還元을 하면 PAS를 얻는다고 한다 (중은 取得量으로) 本品의 昇解點은 融點 測定에 있어서 加熱을 빨리 하면 $159^\circ\text{C} \sim 160^\circ\text{C}$ 이고 緩천히 하면 $140^\circ\text{C} \sim 143^\circ\text{C}$ 이라 한다

Sheehan 氏는⁽⁵⁾ PAS의 製法으로서 다음과같은 報告를 發表하였다 NH_2 - 에 昇發하여 이것과 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 을 加壓下에서 使用시켜서 148°C 에서 熔融하는 物質을 얻었는데 이것이 PAS가 많인가 하여 이것을 좀더 詳細히 調査하여본結果 그 反應成橋體가 PAS에 相違가 없다는것을 確認하였다 PAS는 그 反應成橋體에서 HCl 煖양한 PAS 自体를 純粹하게 얻을수도있고 또 容易하게 純粹한 PAS를 얻을수있는 Ba 塩으로서 沈澱시켜서도 精製할 수도있다고한다 同氏가 檢討한 PAS의 確認方法은 反應成橋體에서 昇解한 製品을 Diazonium 反應에依하여 誘導한 Cl -- COOH 와 標品의 Cl -- COOH (Cl -- COOH 를 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 에 作用시켜서 製할 하였음) 을 比較한것이다 (Cl -- COOH mp. $211 \sim 212^\circ\text{C}$)

Rosenthal 氏의 U.S.P. 2,445,242 (1948) 에依하면 同氏는 NO_2 -- COOH 를 Diazo 化하여 여기에서 煖度 銅을 使用시켜서 NO_2 -- COOH 로 製造한後 이것을 還元하여 PAS를 製造하고 있다

瑞西의 Erlenmeyer⁽⁶⁾는 NH_2 - 에 KHCO_3 를 固形 CO_2 를 30 氣壓下 $85 \sim 90^\circ\text{C}$ 에서 5~6 時間 處理하고 冷後에 未反應의 NH_2 - 를 除去하고 反應液을 塩酸으로서 中和를 終性으로 하면 PAS가 析出한다고한다 이것을 精製하면 煖度 塩으로서 收得率 80% 얻는다고 報告하였다

PAS의 合成에 使用되는 原料의 하나인 NH_2 - 의 Beilstein⁽⁷⁾

製造方法은 紹介하면 다음과 같다. 첫째로 NO_2 c1ccc(O)cc1 을 亞鉛과 煙
 灰 또는 硝酸 亞鉛과 塩酸으로 洗元하면 얻을 수 있다. 둘째는 HO c1ccc(O)cc1
 을 NH_4Cl 과 10% NH_4OH 에 12時間 200°C 에서 加圧下
 使用시키면 製造할 수 있으며 셋째로는 NH_2 c1ccc(S(=O)(=O)O)cc1 或은 그 Na
 塩을 Na -熔融 (280°~290°C 에서 1時間) 하여서도 製造할 수
 있다.

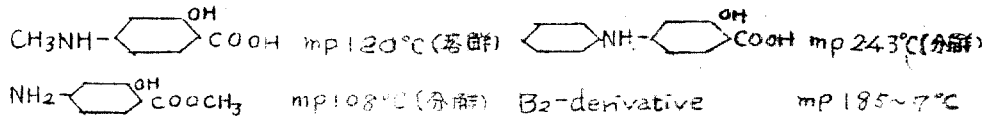
- (2) Siedel u. Bitter: Ber. 34 4352 (1901)
- (3) Ghilmetti: Farm. Sci.-e tec. (Pavia) 3 51 (1948); C.A. 42 4533 (1948)
- (4) Juston: Farm. Sci.-e tec. (Pavia) 3 183 (1948); C.A. 42 7273 (1949)
- (5) Sheehan: Am. Chem. Soc. 70 1665 (1948)
- (6) Erlenmeyer: Helv. 31 988 (1948); C.A. 42 8245 (1948)
- (7) Beilstein: Org. Chem. Bd. XIII P. 401 (128)

3. 性 質

PAS即 P-Amino-Salicylic Acid 는 若干분씩, 或은 無色의 結
 晶 또는 結晶性粉末이며 그 熔融點에 對하여서 報告하는 사람마다
 조금의 差異가 있다. 그러나 Siedel氏 등이 報告한 220°C (分解)
 는 全然 다르며 이것은 岡氏 등이 不純한 m-Aminophenol의 融點
 을 PAS의 融點으로 誤認한 것 같다.⁽⁸⁾ Juston氏는 PAS의 融點
 은 + 點이 없으며 加熱을 빨리 하면 159~160°C 에서 分解 熔融
 하고 加熱을徐々히 하면 140~143°C 에 分解 熔融한다고 한다.⁽⁹⁾
 Sheehan氏는 PAS의 mp를 146~147°C 로 報告하였고⁽¹⁰⁾ Ro-
 dahi氏는 130°C⁽¹¹⁾ Whittet氏는 140°C⁽¹²⁾ O'Connor氏는 150
 ~151°C⁽¹³⁾ 또 다시 Whittet氏는 139~141°C⁽¹⁴⁾ 에 分解 熔融한
 다고 報告하고 있다. 上記 한바와 같이 PAS의 融點에 關하여서는
 證據가 充分하지나 PAS의 自体가 熱에 對하여 不安定하여 天
 脫炭素을 하여 Aminophenol을 生成함으로 眞 融點도 差異가 있는
 것 같다.

Rosdahl氏에 依하면⁽¹⁵⁾ PAS의 溶解度는 물에 0.2%, 95% 알콜에
 4.5% 에틸에 1.2% (溶媒 100에 對하여) 이며 Mono-Na 塩은 2
 份子の 結晶水를 갖이고 있고 물에 95.6% 알콜에 3.1% 아세톤에
 2.2% 벤젠에 0.04% 溶解하며 에틸에는 不溶이라 한다. 塩基 塩은

無色結晶이고 22.3 ~ 5°C 에서 分解熔融하며 물에 0.7g 알콜에 0.65g 溶解하고 에틸에는 溶解치 않는다. P.A.S의 Derivative의 恒數는 다음과 같다.



P.A.S의 結晶은 比較的 大氣中에서 安定한 편이나 熱에 對하여서는 不安定하고 炭脫炭酸이 生成한다. P.A.S의 1 Na 份의 水溶液은 徐々히 室溫에서 Aminophenol을 形成하며 分解하고 그 溶液의 pH는 알칼리性으로 移動한다.

血液中의 P.A.S의 濃度測定에는 여러 方法이 있을 것이나 Rosdahl氏는⁽¹⁶⁾ 血液을 三塩化醋酸으로 処理한後 Ehrlich 試藥으로 定量할 수 있다 하며 meta-Aminophenol와는 FeCl_3 呈色反應의 差異를 알 수가 있다 한다.

- (8) Ghieletti; *Farm. Scie. tec. (Pavia)* 3: 51 (1948); *C.A.* 42: 4533 (1948)
- (9) Justoni; *Farm. Scie. tec. (Pavia)* 3: 183 (1948); *C.A.* 42: 7273 (1948)
- (10) Sheehan; *Am. Chem. Soc.* 70: 1665 (1948)
- (11) Rosdahl; *Svensk. Kem. Tid.* 60: 12 (1948); *C.A.* 42: 3744 (1948)
- (12) Whittet; *Pharm. J.* 153: 133 (1947); *C.A.* 42: 2395 (1948)
- (13) O'Connor; *Lancet* 254: 191 (1948)
- (14) Whittet; *Lancet* 254: 268 (1948)
- (15) Rosdahl; *Svensk. Kem. Tid.* 60: 12 (1948); *C.A.* 42: 3744 (1948)
- (16) Rosdahl; *Svensk. Kem. Tid.* 60: 12 (1948); *C.A.* 42: 3744 (1948)

4. 細菌에 對한 作用

Younans氏等의 報告에 依하면⁽¹⁷⁾ P.A.S는 試験管内에서 有菌한 人系結核菌에 對하여 抗菌性이 있으며 그 作用은 血清의 存在下에서는 그 大지 作用하지 아니하며 그 抗菌作用은 P-Amino salicylic acid에 依한 것이며 Salicylic acid의 Na份에 依한 것은 아니다. P.A.S의

抗菌作用은 培地에 있는 細菌數에 反比例 하였다 하며 鼠疫培地에 H. 鼠疫 細菌은 PAS의 100mg% 에서도 稜應하였다 고 한다 또 13種의 PAS의 誘導體에 대하여 試驗한 成績은 그 抗菌作用이 PAS 보다는 弱하였다 고 報告하였다

Lehmann 氏는⁽¹⁸⁾ PAS는 10^{-5} M 에서 Myco. tuber를 50% 抑制하고 10^{-4} M 에서는 95% 抑制한다 하 며 다른 細菌에 대하여서는 抗菌作用을 보지 못하였다 고 한다

Diczfalusy 氏가⁽¹⁹⁾ PAS의 抗菌作用을 E. coli, S. Aureus, S. hemolyticus 等에 대하여 試驗한 成績을 보면 人工培養基에서 PAS는 微弱한 抗菌作用을 보았다 하며 發育濃度는 恒常 0.005 M 以下 이었다 고 하고 $\text{NH}_2-\langle \rangle-\text{COOH}$ 와 Pantotein 及은 모두가 PAS의 作用에는 影響이 있었다 고 한다 또 同氏는 PAS를 抗 Sulfamine 作用이 $\text{NH}_2-\langle \rangle-\text{COOH}$ 보다 작다 고 報告하고 있다

Vennesl 氏가⁽²⁰⁾ 有毒한 人系結核菌 H-37RV에 대하여 그 生長을 抑制하는 濃度를 試驗管内에서 보면 Streptomycin은 0.74 μc 이고 PAS는 1.2 μc 이며 兩者를 가미 使用하면 單獨으로 使用할 때보다 좋은 것 같다고 報告하였다

Youmans 氏⁽²¹⁾는 白鼠(廿日鼠)를 使用하여 結核의 治療 効果를 20種의 化合物에 대하여 調査한 結果 PAS와 Streptomycin만이 有效하였다 고 한다

McClosky 氏⁽²²⁾는 牛結核菌에 感染한 家兔와 人系結核菌에 感染한 豚鼠에 대하여 PAS는 治療作用이 있다고 報告하고 PAS는 Streptomycin과 結合作用에 있어서 綜合作用은 보지 않으나 單獨作用은 보이지 않는다고 한다

Youmans 氏는⁽²³⁾ 結核에 感染한 廿日鼠에 대하여 PAS의 塩基가 이나 또는 有難塩基를 1~2% 量의 食餌와 같이 投藥하면 그 結核을 靜止시킬 수 있다 하며 같은 條件으로 4%를 投藥하면 毒姓이 나타나고 2% 投藥하면 그 毒姓이 조금 나타난다고 한다 同氏는 PAS를 Streptomycin 과 같이 皮下注射를 하면 單獨으로 한 가지만 使用할 때보다 그 治療 効果가 좋다고 한다

(17) Youmans, Raleigh, & Youmans; J. Bact., 54 409 (1947); C.A. 42 947 (1948)

(18) Lehmann; Rev. gen. sci. 54 222 (1948); C.A. 42 4641 (1948)

- 19) Diczfalusy: Arkiv, Kemi, Mineral, Geol, 24B No.13 1 (1947); C.A. 42 5506 (1948)
- 20) Venness, Ebert & Bloch; Exptl. Biol. Med., 68 250 (1948); C.A. 42 7824 (1948)
- 21) Youmans & Raleigh; J. Infections Diseases 82 221 (1948); C.A. 42 8339 (1948)
- 22) McClosky, Smith & Frias, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 92 447 (1948); C.A. 42 4674 (1948)
- 23) Youmans, Raleigh & Youmans; J. Bact. 54 409 (1947); C.A. 42 947 (1948)

5. PAS의代謝

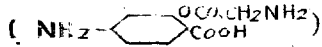
Venkataraman 氏等은⁽²⁴⁾ PAS를 2週日間 150mg/kg 體重 投藥하면 小便으로 什 證證物基 或은 Acetyl 化合物로 什 排泄되며 40~60%는 (投藥量의) 24時間內에 Acetyl 化合物로 什 小便中에 什 証明할 수 있다 한다. PAS는 胃腸에 什 完全히 吸收되며 試驗管內에 什 胃腸內 内容物의 存在下에 脫炭酸反應을 이르지 않는다 한다. 또 PAS는 体内에 脫炭酸反應을 이르지 않으며 Glucon 酸은 結合하지 않는 것 같고 Glycine (NH₂-CH₂-COOH)과는 結合할 可能性이 있는 것 같으며 家兎体内에서 PAS의 解毒은 주로 Acetyl 化로 什 出現된다고 한다.


McClosky 氏等은⁽²⁵⁾ 試驗動物에 對하여 PAS는 比較的 劇烈한 毒性은 보이지 않으며 大概、胃腸系에 什 吸收되고 体内에 什 3~5時間 滯留하며 24時間以內에 結合된 狀態로 什 大部分이 完全히 排泄된다고 한다.

Way 氏等은⁽²⁶⁾ 尿 粗織 Plasma等에 含有되고 있는 PAS와 그 排泄體를 足量하기 위하여 芳香族 Amino 體, Phenol 等에 使用되는 紫色反應을 Spectrophotometer를 使用하는 方法을 案出하고 PAS의 吸收와 排泄에 對한 研究를 하고 다음과 같이 報告하고 있다.

PAS의 Na 鹽은 犬, 白鼠 차라에 있어서 完全히 迅速히 吸收되며 또 迅速히 排泄된다. 約 35% 量이 尿中으로 10時間內에 排泄되며 排泄體中에 結合體인 Amine은 人 體에 있어서 第一階이 發見되고 그 量은 60% 이고 白鼠에 있어서 約 10% 犬에 있어서 是 얼마 되지 않는다. PAS를 經口的으로 投藥한 사람의 尿에서 遊離 Amine 基를 가진 三種과 結合 Amine 體를 가진 二種을 分離하였다.

는데 이것에는不及의 P.A.S 4-Amino saluic Acid



(NH₂--COOH)와 P.A.S의 醋化物이 包含되어있다 한다 組織中에 對하여는 結果는 組織에는 P.A.S의 含量이 微量이거나 或은 없거나 하였다고 한다 臨床적으로 높은 濃度가 腎臟 肺臟과 肝臟에 見出되었는 比較的 低은 量이 血漿蛋白에 見出되었다고 한다 經口的으로 一回 4g 投藥한后 或은 2.5g 를 6時間 反覆靜脈注射后의 血液中的 P.A.S의 最大 濃度는 1.0mg%으로 檢히되고 이것은 最 適投藥量 6時間內에 1mg%以下로 減少되었다고 한다

Desbordes氏等은⁽²⁷⁾ P.A.S를 每3時間마다 4g 4經口的으로 投藥하며 血液中的 P.A.S의 濃度는 0.04g/L로 되고 이것은 腎 尿로 排泄되며 그量의 20-60%를 尿에 示 証明할수있다 하며 또 臍脊髓液과 Exudates 中에 示는 見出되지 못하였다 한다

- 24. Venkataraman, Venkataramian & Leiois; J Biol, Chem, 173 642 (1947); C.A. 42 4662 (1948)
- 25. McClosky, Smith & Frias; J Pharmacol, Exptl, Therap, 92 447 (1948); C.A. 42 4674 (1948)
- 26. Way, Smith, Howie, Weise & Swanson; J Pharmacol, Exptl, Therap, 93 368 (1948); C.A. 42 7436 (1948)
- 27. Desbordes & Henry; Ann pharm franc. 6 98 (1948); C.A. 42 7315 (1948)

6. 臨 床 試 驗

P.A.S의 臨床試驗成績에 對한 報告는 入手하지 못하였으나 最近 外國通俗雜誌에⁽²⁸⁾ 記載된것을 보면 다음과 같다. California Alameda Country의 Arroyo Dal Valle 結核療養所에 示 研究하며 그成績을 Stanford medical Bulletin 에 報告하였는데 同報告에 依하면 San Francisco Bay 에 있는 150名의 結核患者에 對하여 P.A.S治療를 施行한바 大端히 좋은 成績을 얻었다 하며 또 Arroyo Del Valle의 22名의 結核患者에 對하여 P.A.S를 二個月以上 投藥한結果 16名은 野看히 效果를 보이고 5名은 若干 좋은 成績을 보았다고 한다 X線에 依하여 惡化된患者가 1名있었는데 그러나 그患者의 全體의 健康은 증와졌다고 한다 또 P.A.S治療에 있어서 患者에 따라서는 Streptomycin에 對하여 抵抗하기 始作한 時刻에 失效하였거나 或은 妨害하거나 하는 例도 있었다 한다 同報告에 P.A.S는 結核熱을 解熱하고 痰液作用이 있고 結核菌에 依한 身體의 妨害한때에 좋은

効果를 내며 또患者에게는 軽易治癒되어간다는 좋은 感覺을 주며
 또患者의 体重이 增加하여간다고 한다 - 예를 들면 二十年間이나
 入院을 하였었던지 或은 自宅에서 알려진患者가 PAS를 投藥한지
 四個月 안에 그 体重이 26磅이나 增加되었다고 한다 Streptomycin
 과 같이 投藥하면 菌의 飛昇을 停止 시키는데 効果가 없었다고 하며
 결으로 同報誌에는 PAS의 治療效果가 大端히 좋으니 尙 더仔
 細히 研究하겠다고 結論지었다고 한다

(28) Time: January 28, Page 150 (題目 Promising PAS) (1950)

7. 製劑와 製品

PAS의 製品 大概가 全部 P-Aminosalicylic Acid의 Na-塩 이다
 이것은 P-Aminosalicylic Acid 自体의 胃腸에 對한 障害에 基因된
 다 商品으로서는 Sodium 塩의 粉末, 이것에 錠劑와 이錠劑의
 Enteric Coating (腸溶施衣)을 한 糖衣錠이 있다 이糖衣錠은 Su-
 dium 塩이 甚干胃腸障害가 있는 症에 腸溶施衣을 한 것이다 此外
 에 顆粒을 製造하지 않고 直接 Enteric Coating을 한 製品도 있다

以上 經口的 治療劑以外에 醫所 및 注射用으로 注射液이 있다 注射
 液의 製造 및 同液의 滅菌에 關하여서는 Whittet氏⁽²⁹⁾ O'Connor氏⁽³⁰⁾
 等의 報告가 있으나 PAS의 Na-塩의 水溶液은 日光其他에 依
 하여 脫炭酸反應이 일어나서 Aminophenol가 生成하는 症에
 滅菌水溶液으로와 商品으로서는 困難한 것 같다 그러므로 現在
 市場에는 用時 滅菌蒸海水 生理的食塩水 或은 葡萄糖液에 溶解
 하여 使用하도록 하기 위하여 注射用 滅菌粉末이 나오게 되었다

此外에 單獨治療보다 效果를 높이기 위하여 Streptomycin 같은
 結核治療劑의 混合한 製品도 市場에 나오게 되었다

經口投藥時 胃腸過多症 嘔氣 果糖晶等의 副作用이 生成하는
 症에 PAS의 製劑의 投藥時에는 Way氏⁽³¹⁾에 依하면 重曹와 같이
 投藥하는 것이 좋다고 한다

(29) Whittet; Pharm. J. 159 133 (1947); C.A. 42 2395 (1948)

Whittet; Lancet, 254 259 (1948)

(30) O'Connor; Lancet. 254 191 (1948)

(31) Way; J. Pharmacol. Exptl. Therap 93 368 (1948)

以上