

加工過程中에서의 安定性

東亞製藥 研究科長 閔 信 弘

緒 論

醫藥品의 安定性에 影響을 미치는 因子는 製品이 되기까지의 過程에서 오는 要因과 製品化以後의 여러가지 要因으로 大別할 수 있으며 特히 加工過程에서의 處理方法은 후에 製品 安定性의 根本原因이 되고 있다. 加工過程中에서의 安定性을 維持시키기 위한 方法은 可及的 完壁한 製品設計과 製造施設 및 製造技術이 先行되어야하며 製品設計에서는 主藥의 安定性, 添加劑의 影響, 環境因子등이 重要한 要因이 된다.

製劑工學的인 知識과 最近에 製藥工業에서 活潑히 論議되고 있는 GMP문제는 製造施設 및 製造技術과 直接的으로 關聯이 되는 重要한 問題가 아닐 수 없다. 加工過程中 藥品에 影響을 미치는 要因은 藥品의 性狀, 劑型에 따라서 달라질 수 있으나 다음과 같이 分類할 수 있다.

1) 藥品의 理化學的 性狀

溶解性, 反應性, 臨界相對濕度

2) 環境因子

溫度, 濕度, pH, 重金屬, 光, ion強度, 透電恒數

3) 配合因子의 相關的 因子(特히 散劑)

濃度, 配合度, 研和度, 粒度, 混和順序 等の 要因들은 大개의 경우 單獨으로 藥品의 安定性에 影響을 미치기 보다는 이중 몇가지가 複合的으로 거의 同時에 作用하기 때문에 이들을 加工過程에서 各各 分離하여 생각하기는 어렵다.

여기서는 이중에서 主로 溫度, 水分, 濕度, pH, 重金屬, 添加劑 等に 對하여 論해 보기로 한다.

溫度的影響

藥品の溫度에 의한影響은 藥品の種類에 따라서 4~5種의 反應 type으로 나타나며 化學變化, 融解, 軟化, 着色 등이 溫度變化에 따라 일어날 수 있는 變化이다.

溫度에 의한 藥品の變化는 化學反應速度로 計算할 때 10°C 上昇에 따라 反應速度는 2~3 배로 增加하며 藥品の 分解에 必要한 活性化 energy가 藥品の種類에 따라 概測되어 있어 shelf life의 豫測뿐만 아니라 現場에서의 製造方法의 選擇에도 參考가 된다.

加工過程에서 溫度는 藥品の 溶解, 乾燥, 滅菌時에 主로 影響을 미치며 溫度에 特히 分解되기 쉬운 것으로는 香料, 酵素劑, vitamin劑, 抗生物質 등이 여기에 屬한다.

1) 固型製劑

粉末藥品, 顆粒劑 등을 乾燥溫度에 따른 有效成分 變化의 可能性이 있다.

製造技術의 向上은 在來式인 tray dry보다 15倍程度 迅速한 低溫短時間乾燥法으로서 流動層乾燥法(fluid bed dry method)이 開發되어 高溫에서 不安定한 藥品들에 對한 乾燥도 $30\sim 40^{\circ}\text{C}$ 의 低溫에서 乾燥 시킬 수 있게 되었다.

藥品の 乾燥法은 此外에도 眞空乾燥, 冷凍乾燥²⁾, 噴霧乾燥法³⁾ 등이 있어 乾燥에 의한 藥品の 分解는 最小限度로 減少시킬 수가 있다.

2) 液劑, 注射劑

藥品の 溶解, 滅菌時에 溫度에 의한 變化는 製造過程에서 慎重히 檢討되어야 한다. 藥品の

Fig. 1 Typified relationship between the logarithm of the saturation solubility and the reciprocal of the absolute temperature.

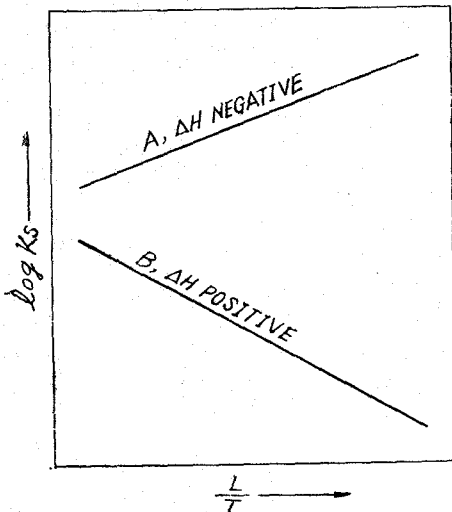
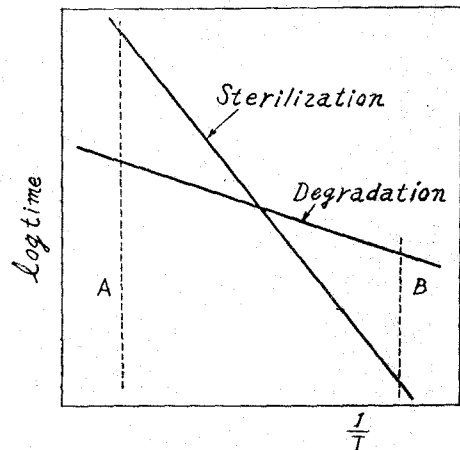


Fig. 2 The relationship between sterilization and degradation of pharmaceuticals.



溶解度는 溫度·溶媒·溶質에 따라 決定되며 주어진 溶媒·溶質의 條件下 에서는 溶解의 狀態는 一般的으로 溫度上昇에 따라 增加한다. 그러나 황산칼슘, 수산화칼슘은 오히려 溫度上昇에 따라 溶解도가 減少되는 例의 一部이다. 이를 圖示하면 Fig. 1.과 같다.

液劑에서 溫度上昇에 따른 藥品의 變化速度는 Arrhenius式으로 表示할 수 있으며 溫度에 對하여 不安定한 藥品은 溫度上昇 以外の 溶解度を 增加시킬 수 있는 攪拌條件·可溶化劑添加등의 다른 方法을 使用하여야 한다.

液劑·注射劑의 滅菌法은 역시 藥品性狀에 따라 多樣하나 熱處理를 實施할 경우에는 滅菌法의 選擇이 重要하다.

Fig. 2.는 醫藥品の 分解와 滅菌과의 關係를 Arrhenius plot한 것으로 A에서는 滅菌이 되기 前에 藥品의 分解가 오지만 高溫 B에서는 逆으로 滅菌이 끝난 後에도 藥品의 分解가 조금밖에 일어나지 않음으로 高溫短時間滅菌法이 勸獎된다.

水分·濕度の 影響

藥品에 含有되어 있는 水分은 結晶水와 같은 結合水와 外部에서 들어간 自由水로 區別할 수 있으며 結合水에 對해서는 一般的으로 等限視하고 있으나 溫度變化에 따라서 結合水가 그 藥品의 安定度에 미치는 影響은 크다. 水溶性結晶性 物質을 一定溫度에서 一定濕도에 두었을때 그 物質의 相對濕도를 넘으면 急速히 吸濕하고 이보다 낮은 濕도에서는 거의 吸濕치 않는 것을 볼 수 있는데 이때의 相對濕도를 臨界相對濕(CRH)라 하여 各物質마다 固有의 값을 갖고있다. 다음 Table. I.은 糖類의 相對濕度 變化에 따른 吸濕현상을 表示한 것이다.

Table. 1. The equilibrium water contents of some additives at various pH values.

Additives	Initial %	RH 50%	" 65%	" 77%	" 84%
Mannit	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3
α-Galactose	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
β-Galactose	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7
Glucose	0.3	0.3	0.3	0.6	9.3
Sucrose	0.3	0.3	0.3	0.3	1.2

(Determined at thermostat cabinet 26.7°C)

※ Continuing

특히 製劑에서는 大部分이 藥品單一 成分으로 存在하기는 어렵고 여러 種類의 藥品 혹은 賦形劑와 混合되어 있는 경우가 많다. L. W Elder⁵⁾는 「二種 以上の 水溶性 物質을 混合했을때 이 混合系의 臨界濕度는 各成分의 臨界濕度の 積이 된다」라는 假說을 提唱하였고 이 假說은 藥品相互間에 相互作用이 없는 경우에는 비교적 잘 成立한다. Table. II.는 Elder

의 假說에 따른 水溶性藥品混合物의 CRH를 山本⁸⁾이 計算値와 實測値로 區分하여 比較한 것이다.

Table. II. The critical relative humidity of the mixture of water soluble drugs. (37°C)

Ingredient	Theoretical	Exper.
No interaction		
Tartaric acid, Sod. chloride	$74 \times 75 = 56$	55
Citric acid, Sugar	$70 \times 85 = 59$	57
Citric acid, Sugar, Sod. chloride	$70 \times 85 \times 75 = 44$	40
Thiamin HCl, Sugar	$88 \times 85 = 75$	73
Common ion		
Tartaric acid, Citric acid	$74 \times 70 = 52$	63
Thiamin HCl, Diphenhydrazine HCl	$88 \times 77 = 68$	75
Pas-Na, Sod. benzoate	$88 \times 88 = 77$	85
Salt, complex formation		
Thiamin HNO ₃ , Ascorbic acid	$100 \times 96 = 96$	79
Antipyrin, Nicotinamide	$95 \times 93 = 88$	66
Tartaric acid, Nicotinamide(1:1 mol)	$74 \times 93 = 69$	95

水分이나 濕度は 固型製劑에서 濕潤, 固化, 着色, 分解, 變質등의 物理化學的 變化 또는 곰팡이 發生등의 生物化學的 變化를 일으킨다.

藥物的 分解는 水分이 存在하지 않는 狀態에서는 거의 일어나지 않으며 水分을 除去함으로써 藥物的 加水分解^{9),10)}를 防止할 수 있다는 것은 周知의 事實이다.

安定한 固體藥品이라 하여도 吸濕에 依하여 溶解되어 反應성이 增大되고 配合變化^{9),11)}는 거의 吸濕에 依해서 일어난다고 하여도 過言은 아니다.

粉末粒子的 凝集 혹은 凝固에 依한 流動性的 變化, 水分에 依한 統合性的 變化, 高分子의 경우 膨潤에 依한 糖衣皮膜의 缺損¹²⁾도 일어난다.

生藥·酵素劑나 其他 高分子賦形劑등이 多量含有되어 있는 경우 內部的 高分子가 吸濕하여 膨潤되고 이 膨潤壓은 매우 커서 裸錠, 糖衣錠에서 capping이 일어나는 claim현상은 現場에서 종종 發見된다.

pH의 影響

水溶液中에서의 藥品の 分解는 大部分 加水分解 即 酸·鹽基 觸媒作用(acid-base catalysis)에 依한 H₃O⁺(hydronium ion) 및 OH⁻(hydroxyl ion)의 ester, amide등의 化合物에 對한 加水分解作用이라고 말할 수 있다.

藥物的 加水分解는 藥物自體의 安定度는 물론 生成副產物의 安定性 또한 重要하다. 이러

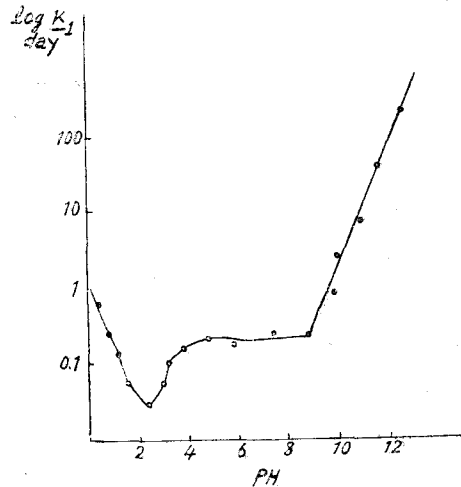
한 分解는 反應速度論的으로 취급되고 있으며 加工過程이나 完製品에서 이를 追跡하기 위해서는 ① 藥物自體가 複雑한 有機物이며 多數의 活性基를 갖고있어 分解經路의 確認이 어렵고 ② 複雑한 組織을 가진 濃厚溶液인 경우가 많고 ③ 理論的으로 취급키 곤란한 半固體 내지 固狀製劑가 있어 難點이 있다.

Fig. 3. 은 aspirin¹³⁾의 加水分解를 나타낸 것으로 比較的 構造가 간단한 化合物이나 加水分解曲線이 極히 複雑한 型임을 쉽게 알 수 있다.

이는 aspirin이 加水分解될때 反應速度定數는 水素 Ion濃度, 水素 Ion觸媒係數, buffer acid, buffer anion 등의 積으로 나타나므로 各各 要因에 依한 分解曲線의 集합으로 나타나기 때문이다. 加水分解를 防止하기 위한 조치로서는 一般的으로 pH 및 溶解度調整, 緩衝劑 및 溶媒選擇이 問題가 된다. 即 pH調整을 위하여 buffer¹⁴⁾ 溶液을 使用하거나 藥物의 溶解度を 減少¹⁵⁾시킴으로써 相對的으로 分解를 抑制하는 方法등이 實用化되고 있다.

pH變化에 따라서 가장 銳敏하게 취급되는 것은 역시 注射劑이며 이에 對하여는 掛見¹⁶⁾ 青木^{17),18)} 등의 報告가 있으며 vitamin類¹⁹⁻²⁵⁾, 抗生物質²⁶⁻³²⁾, 설과제³³⁻³⁶⁾, 鎮痛解熱劑¹³⁾⁻³⁷⁾⁻³⁸⁾ 등에 對한 多數의 報文이 發表되었다.

Fig. 3. The degradation of acetyl salicylic acid at different pH values



添加劑의 影響

添加劑가 醫藥品の 加工過程에 미치는 影響은 配合變化를 생각할 수 있는데 이는 어느 한 要因보다는 溫度, 濕度, pH, 金屬 Ion, 空氣등이 複合으로 作用하여 나타난다. 二種以上의 藥物이 混合後 外觀狀의 變化, 溶解度の 變化가 일어난다면 相律에 따라서 藥物相互作用에 依한 結果이며 이 相互作用을 利用하여 藥品을 安定化시키려는 勞力이 계속되고 있다.

添加劑에 依한 藥物의 變化는 藥物의 分解, 變質의 面과 安定性的의 增加, 品質改善의 兩面을 생각할 수 있는데 本欄에서는 後者에 對해서 간단히 적어보기로 한다. 첫째는 製造過程에서 溶解補助劑로서의 役割이다. 앞에서 지적한 바와 같이 溫度, pH, 水分등에 不安定한 難溶性 藥品의 溶解時에 많이 쓰이고 있는 界面活性劑 以外の 物質로서 配合順序를 考慮하

여 界面活性劑와 같은 所期의 目的을 達할 수 있다. 例를 들면 *croctic acid*는 *niacinamide*³⁹⁾ *riboflavine*은 *niacinamide* 및 *soluble saccharine*에 依해서 溶解度를 增加시킬 수 있으며 *caffeine*에는 *citric acid* 및 *sodium benzoate*가 使用되고 있다.

둘째는 溶解補助劑로서의 作用과 明確한 區別은 되지않으나 *complex* 혹은 *Inclusion-compound* 形成에 依한 藥品의 安定化를 들 수 있다.

*procaine*⁴⁰⁾, *riboflavine*⁴¹⁾은 *caffeine*에 依한 *complex*形成으로 加水分解 阻止作用을 나타내고 있으며 *no bond reaction*으로서의 *Inclusion*形成에 依한 藥品의 安定化^{42),43)}내지는 可溶化^{44,47)}는 아직 보편화되지를 앓고 있으나 現場에서 試圖해 불만한 充分한 價値가 있다.

金屬Ion의 影響

金屬 Ion은 藥品의 分解過程에서 觸媒役割을 하고 있으며 主藥 自體에 含有되어 있을 뿐만 아니라 賦形劑, 補佐藥 및 製造施設에서 混入이 더 많다.

藥品分解에 影響을 미치는 金屬 Ion의 種類는 藥品性狀에 따라 特異性은 있으나 金屬 Ion. 中에서도 Cu^{++} 는 液劑에서 特히 顕저한 影響을 미치고 注射劑에서는 着色, 混濁 등의 外觀 狀變化를 일으킨다⁴⁸⁾. 化粧品類나 特殊製劑를 위한 *glass lining*施設을 除外한 制限된 施設 및 藥品의 純度에서 金屬 Ion을 完全히 除去한다는 것은 不可能한 일이며 最善의 方法은 역시 安定化劑, 金屬阻止劑를 添加하여 金屬에 依한 影響을 減少시키는 것이다. 金屬 *chelate*化劑는 *EDTA*를 中心으로 그 類似品目^{49),50)}이 發表되어 製劑에 利用되고 있으며 醫藥品뿐만 아니라 食品에서도 繁用되고 있는 縮合磷酸鹽은 利用도가 높다.

다음 Table. III은 縮合磷酸鹽의 *chelating value*를 나타낸 것이다.

vitamin C^{51,55)}의 金屬 Ion에 依한 影響은 溶媒條件, pH, 溫度 등에 따라서 檢討되었으.

Table. 3. Chelating value of polymerized phosphate at different pH values

Polymerized Phosphate pH	Sodium Ultra-Phosphate	Sodium Hexameta Phosphate	Disodium Dihydrogen Pyrophosphate	Sodium Tripoly-Phosphate	Sodium Pyro-Phosphate	E. D. T. A. 2Na
3	460	220	120	120	100	120
4	340	140	100	120	100	100
5	220	140	100	120	120	100
6	220	160	120	120	180	240
7	200	160	100	120	180	300
8	200	180	100	100	180	300
9	200	180	120	100	160	320
10	200	180	120	120	160	320
11	180	180	120	120	160	320

一部 Keto acids^{56),57)}등도 金屬 Ion에 依해서 decarboxylation이 促進되는 例도 있다. Fig. 4.는 數種金屬 Ion에 依한 vit. C의 安定度를 나타낸 것이다.

金屬 Ion은 藥品の 分解에 關與하는 것은 아니며 오히려 醫藥品과의 metal complex⁵⁸⁾를 形成하여 安定度, 効率面에서 優秀한 效果를 나타내는 경우도 있다.

空氣의 影響

藥品の 變化에 依한 分解는 比較的 低溫에서 酸素分子에 依해서 徐徐히 일어나는 自動酸化反應이며 이 酸化反應은 不純物로서 含有되어 있는 過酸化物⁵⁹⁾, 金屬 Ion^{60),61)} 酸化物 및 光⁶²⁾에 依해서 促進된다.

이러한 酸化反應을 防止하기 위한 조치로서 ① 抗酸化劑, chelate化劑 添加 ② 不活性

Fig. 5. Color change of dehydroascorbic acid in relation to pH and oxygen concentration.

Oxygen concn. of DHA { ● — 3p.p.m
 — △ — 8p.p.m
 — □ — 30p.p.m
 Oxygen concn. of AA — ○ — 3 d.p.m

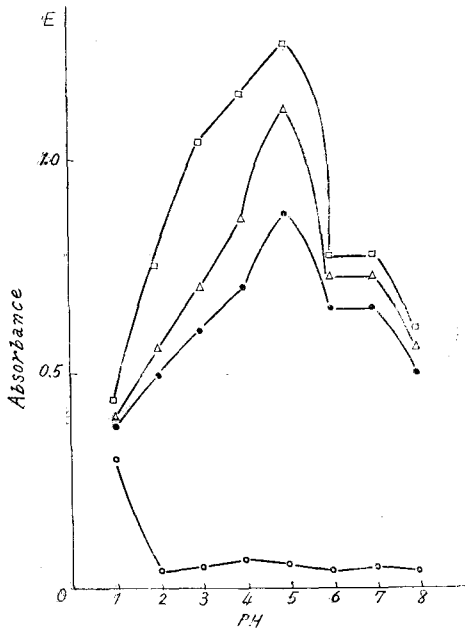


Fig. 4 Effect of bivalent metal ions on the pseudo first-order rate constant of the anaerobic degradation of ascorbic acid at pH 5 and 96°. Metal salts used: Ca(NO₃)₂, MgSO₄, NiSO₄, MnSO₄, FeSO₄, CoCl₂, ZnSO₄, and Pb(CH₃COO)₂. Buffer, 0.1M acetate; ionic strength, 0.50.

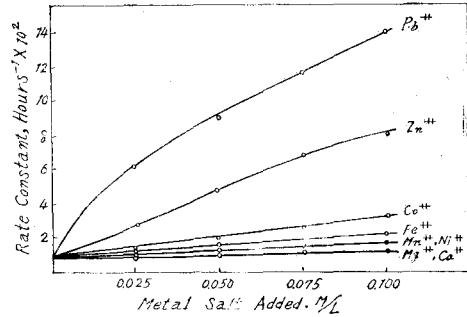
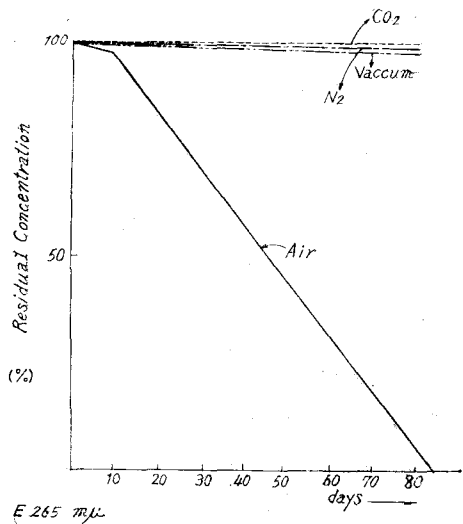


Fig.6. The stability of vitamin D₂ at various conditions.



gas置換 등의 方法이 있다. 空氣에 依한 要因만 考慮의 對象이 될 때에는 역시 不活性 gas 置換法은 操作上 比較的 간단하여 많이 쓰이고 있다.

注射劑에 있어서 空氣置換은 ampule의 head space와 증류수중에 溶存되어 있는 溶存酸素量^{63),64)}에 左右되며 最近에는 head space에 最大量의 gas를 充填시키기 위한 새로운 方法⁶⁵⁾이 發表되었고 充填된 部位에 溶한 殘存酸素量 檢出의 理想的인 方法⁶⁶⁾이 提示되었다.

Fig. 5. 는 溶存酸素量에 따른 ascorbic acid의 變色度를 나타낸 것으로 溶存酸素量 增加에 따라서 變色度도 점점 增加함을 볼 수 있으며 Fig. 6. 은 vit. D₂의 空氣에 對한 安定性을 보여주고 있다.

容器的 gas置換 혹은 chelate化劑 添加에 依해서도 酸化反應을 阻止시킬수 없을 때는 積極的 方法으로 抗酸化劑로서 還元劑를 添加한다. 抗酸化劑가 製劑에 應用되는 例는 Schou⁶⁷⁾ 및 Schroeter⁶⁸⁾等에 依하여 상세히 論議되었으며 sulfurous acid salt는 이중에서도 가장 많이 쓰인다.

bisulfite 혹은 pyrosulfite 및 sulfite中에서 어느 것을 擇하여야 하는 문제는 溶液의 最終 pH가 重要하며 이 鹽들의 有效 SO₂含量도 考慮해야 한다.

다음 Table. 4.는 sulfurous acid salt의 SO₂含量을 比較한 것으로 相對的인 還元力의 強度를 나타낸 것이다.

Table. 4. The SO₂ content of sulfurous acid salts

Salts	Formula	SO ₂ , %
Ammonium hydrogen sulfite(bisulfite)	NH ₄ HSO ₃	64.64
Ammonium sulfite	(NH ₄) ₂ SO ₃ ·H ₂ O	47.75
Potassium hydrogen sulfite(bisulfite)	KHSO ₃	53.32
Potassium pyrosulfite(metabisulfite)	K ₂ S ₂ O ₅	57.6
Potassium sulfite	K ₂ SO ₃ ·2H ₂ O	32.97
Sodium hydrogen sulfite(bisulfite)	NaHSO ₃	61.56
Sodium pyrosulfite(metabisulfite)	Na ₂ S ₂ O ₅	67.39
Sodium sulfite	Na ₂ SO ₃	50.82

結 論

1. 醫藥品の 安定性에 影響을 미치는 因子中에서 溫度, 濕度, pH, 添加劑, 金屬 Ion, 空氣에 依한 製造過程中에서의 安定性을 檢討하였다.
2. 製品 安定性 維持의 根本原因은 製造過程에 있으며 철저한 製品設計 및 製造技術이 先行되어야 한다.
3. 可能한 한 完璧한 製造施設이 必要하나 安定化의 積極的 方法으로 安定化劑使用은 이를 補完할 수 있는 次先의 方法이다.

4. 在來的인 製造過程을 脫皮하여 添加劑에 依한 安定化法, ampule中的 空氣 置換法の 改良은 生産에 直接應用되어야 한다.

References

1. M.W. Scott, H.A. Liberman, A.S. Rankell, F.S. Chow and G.W. Johnston, *J. pharm. Sci.*, **52**, 284(1963)
2. L. Lachman, P.P. Deluca and R. Withnell, *ibid.*, **54**, 1342(1965)
3. 小菅卓夫; 横田正實, 藥劑學, **23**, 323(1963)
4. T. Hignchi, L.W. Busse, *J. Am. pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **39**, 411(1950)
5. L.W. Elder, *modern packaging* **23**, 138(1949)
6. 山本隆一, 藥劑學, **23**, 197(1963)
7. L.J. Lesson, *J. Am. pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **47**, 329(1958)
8. 尾關昭二, 藥劑學, **27**, 341(1967)
9. 山本隆一, *ibid.*, **20**, 161(1960)
10. 山本隆一, 高橋哲也, 稻津邦平 藥學雜誌 **77**, 82(1957)
11. 山本隆一, 高橋哲也 *ibid.*, **78**, 1242(1958)
12. 山本隆一, 高橋哲也, *ibid.*, **79**, 415(1959)
13. L.J. Edwards; *Trans. Farad. Soc.* **46**, 723(1950)
14. H.W. Hind and F.M. Goyan *J. Am. pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **36**, 33(1947)
15. J.V. Swintosky, E. Rosen, M.J. Robinson, R.E. Chamberlain and J.R. Guarini *ibid.*, **45**, 34.37(1956)
16. 掛見喜一郎, 有田隆一, 小泉 保, 岩倉和子 藥劑學 **23**, 95(1963)
17. 青木 大, 田中慶雄, 澤ノ井政美, 森裕子, 高橋宏, 岩崎依父子, *ibid.*, **19**, 280(1959)
18. 青木 大, 日下嘉正, 澤ノ井政美, 高橋宏, *ibid.*, **23**, 79, 206(1963)
19. 大谷省治, *ibid.*, **23**, 138(1963)
20. 大谷省治, *ibid.*, **25**, 36(1965)
21. P. Finholt, I. Alsos and T. Higuchi, *J. pharm. Sci.*, **54**, 181(1965)
22. P. Finholt, R.B. Paulssen, I. Alsos and T. Higuchi *ibid.*, **54**, 124(1965)
23. 根來玄忠, 三木知憲, 上田着吾, 岡田隆三, 藥學雜誌, **79**, 42(1959)
24. 内藤俊一, 岡田忠三, 菊森清忠, 藥劑學, **29**, 273(1969)
25. 稻津邦平, 砂川成代, 山本隆一, 藥學雜誌, **89**, 310, 320, 331(1969)
26. T. Higuchi and C.D. Bias, *J. Am. pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **42**, 707(1963)
27. T. Higuchi, A.D. Marcus and C.D. Bias, *ibid.*, **43**, 129, 530(1954)
28. J.P. Hou and J.W. Poole, *J. pharm. Sci.*, **58**, 447(1969)
29. A. Hussain, *ibid.*, **58**, 316(1969)
30. M.A. Schwartz, *ibid.*, **54**, 472(1965)
31. P. Finholt, G. Juergensen and H. Kristiansen, *ibid.*, **54**, 387(1965)
32. 塚本長太郎, 尾關昭二, 藥劑學, **27**, 336(1967)
33. 後藤英子, 古川哲二, 後藤茂, *ibid.*, **27**, 311(1967)
34. H. Nogami, J. Hasegawa T. Matsuzawa and T. Rikihisa *chem. pharm. Bull.*, **16**, 1876(1968)

35. J. Hasegawa, K. Ikeda, T. Matsuzawa, *ibid.*, **6**, 38(1958)
36. L.A. Gardner and J.E. Goyan, *J. pharm. Sci.*, **62**, 1026(1973)
37. 鮫島政義, 杉木切, 内海勇, 藥劑學, **26**, 23(1966)
38. L.J. Edwards, *Trans. Farad. Soc.*, **48**, 696(1952)
39. 中谷弘實, 藥學雜誌, **83**, 1(1963)
40. L. Lachman and T. Higuchi *J. Am. pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **46**, 32(1957)
41. D.E. Guttman, *J. pharm. Sci.*, **51**, 1162(1962)
42. H. Schlenk, D.M. Sand and J.A. Tillston *J. Am. chem. Soc.*, **77**, 3587(1955)
43. 関信弘, 藥學會誌, **16**, 155(1972)
44. F. Cramer, *chem. Ber.*, **84**, 851(1951)
45. F. Cramer, *Angew. chem.* **69**, 137(1953)
46. 関信弘, 藥學會誌, **15**, 8(1971)
47. 関信弘, 藥劑學會誌, **1**, 22(1971)
48. 三十尾文之, 藥劑學, **19**, 95(1959)
49. C.W. Roscoe and N.A. Hall *J. Am. pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **45**, 464(1956)
50. J.N. Delgads, *Drug standard*, **26**, 51(1958)
51. 吉岡一成, 土尾弘, 岡田紗世子, 山岡満子, 山田厚, 藥劑學 **23**, 289(1963)
52. P. Finolt, H. Kristiansen, L. Krowczynski and T. Higuchi *J. pharm. Sci.*, **55**, 1435-1441(1966)
53. R. Dolder, *pharm. Acta. Helv.* **27**, 54(1952)
54. A.E. Kellie and S.S. Zilva, *Biochem. J.* **29**, 1028(1935)
55. M.C. Uprety and J.K. Mohan Rao *J. Pharm. Sci.* **53**, 1286(1964)
56. R. Steinberger, F.H. Westheimer *J. Am. chem. Soc.* **73**, 429(1951)
57. J.E. Pure, *J. chem. Soc.* **1952**, 2331.
58. E.G. Remmers, W.C. Barringer, G.M. Sieger and A.P. Doerschuck, *J. pharm. Sci.*, **53**, 1452(1964)
59. 野上壽, 津田恭介, 製劑設計法(2) p-328(1971)
60. A.H. Cook, *J. chem. Soc.* **1938**, 1774
61. L.W. Mapson, *Biochem. J.*, **35**, 1332(1941)
62. H.R. Cooper, H.W. Melville *J. chem. Soc.* **1951**, 1984, 1994
63. R. Dolder, *pharm. Acta Helv.* **26**, 243(1951)
64. R. Dolder, *ibid.*, **27**, 240(1952)
65. M. Brown, L.J. Lesson, *J. pharm. Sci.* **58**, 242(1969)
66. L.F. Cullen and G.J. Papariell. *ibid.* **59**, 94(1970)
67. S.A. Schou, *Am. J. Hosp. pharm.*, **17**, 153(1960)
68. L.C. Schroeter. *J. pharm. Sci.* **50**, 891(1961)