

제제설계 및 Scale Up

홍 순 언

동아제약 주식회사

요 약

제제설계란 제형의 설계 및 그에 따른 처방설정(formulation)을 의미하며 경험적인 제제 방법 및 그 기술측면에서의 제제화는 주약 및 첨가물의 종류와 배합비율의 설정등 비교적 단순한 내용을 의미하지만 의약품은 실제적으로 인체에 적용되므로 치료설계상의 연구와 생물약제학적 검토에 의한 유효성과 안전성을 발휘할 수 있도록 설계가 되어야 한다.

또한 약물의 효력은 체내 특정부위에 특정농도의 약물분포가 필요하고, 일정시간 지속되는 것이 요구되므로 약용량도 중요하지만 약물투여 후의 흡수, 체내이행, 대사, 배설등의 상태를 파악하고 이에 미치는 부형제의 영향도 검토하여야 한다.

제제물리학적 측면에서 품질보증을 위하여 preformulation단계에서 주약의 물성검토, 첨가제의 사용량, interaction 및 혼합순서 등과 처방설정 단계에서 제제화에 사용되는 기계장치 특성 및 능력, 제제화 후의 포장용기 및 포장상태에서의 안정성 등도 면밀히 검토하여야 한다.

제제설계란 단순한 dosage form의 design만이 아니고 유효성이 높고, 부작용이 적은 제제를 합리적으로 만드는 기술과 정보의 종합관리로 scale up과정에서 원료, 기계장치, 제조방법, 작업자 등에 의한 품질변동 요인을 극소화하고, 공정의 초기단계에서 즉시 조정될 수 있는 종합관리 system이 필요하다.

서 론

제제기술측면에서 우수한 의약품이란 단순한 주약, 첨가물의 종류와 배합비율만을 검토하여 만든 제제처방을 의미하지는 않는다.

제제의 유효성과 안전성을 확보하여야 하고, 복용이 편리한 제형으로 설계되어야만 한다. 상당한 기간동안 안정성을 보증할 수 있어야 하며 구성성분의 물리화학적 및 생물학적 성질을 면밀히 조사하여 약리작용에 맞는 제형을 설정하고, 상품성과 cost면에서 생산성을 고려

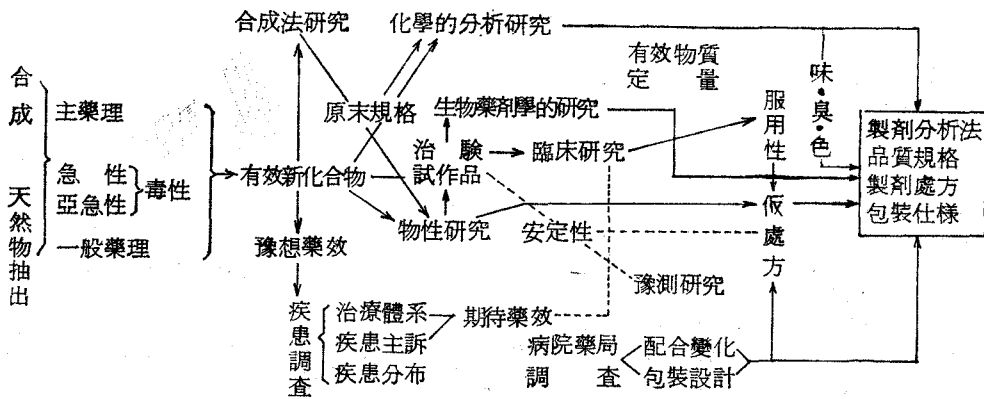


Figure 1—제형설계 Process

한 scale up을 종합적으로 판단하여 처방과 제조방법을 결정하여야 한다 (Fig. 1).

1. 제형설계

1-1 Preformulation Study

제제처방과 제조방법을 결정하기 위한 전 단계에서, 구성성분의 용해도, pKa, 분배율, 결정다형, 응집, 안정성 등의 물리화학적 성질과 막투과성, bioavailability, pharmacokinetic parameters, 흡수부위, 최저유효혈중농도 등의 생물약제학적 성질을 충분히 검토한 후 투여 경로와 제형이 결정된다(Fig. 2).

이 근거 위에 유효성과 안전성을 확보하여 처방과 제조방법을 결정하는 과정을 거치게 된다. 이와같이 투여된 제제의 bioavailability에 역점을 둔 초기단계를 preformulation이라 한다.

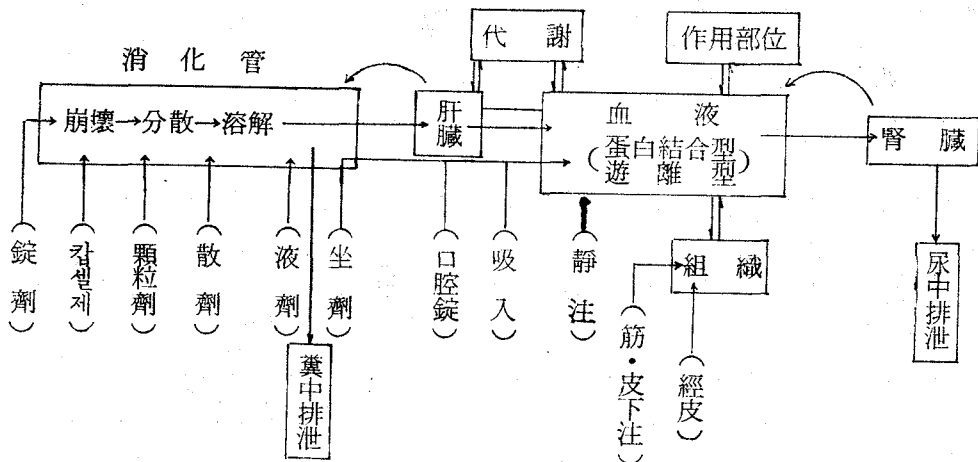


Figure 2—의약품의 체내이행 pattern

그러나 preformulation 단계에서 사용된 첨가제의 종류와 배합율은 될 수 있는한 여러 종류의 제제처방에 가깝게 하거나 동일하게 하여 흡수율, 흡수속도에 별로 영향을 미치지 않도록 하여야 한다.

1-2 경구투여제제의 제형설계

제제중 60~70%가 경구투여제제로 정제, capsule, 과립제, 산제, syrup제 등이 이에 속한다.

이 제제의 흡수성을 Fig. 3, Fig. 4에서 보면 성형된 제제보다는 산제, 산제보다는 액제가 좋은 것으로 되어 있다.

약물이 소화관내에서 분해, 분산, 용해된 후 흡수되기 때문에 물에 대한 용해도가 0.1%이하인 난용성 약물은 미분쇄에 의한 표면적 증대, 결정다형³⁾, 결정 cellulose와 혼합분쇄한 비정질화⁴⁾, PVP와 공침화합물형성⁵⁾ 등의 용출촉진 방법이 검토되어 왔다.

Fig. 5, 6은 tolbutamide와 PVP의 공침물을 토끼에 경구투여하여 용해성을 혈중농도의 변화로 측정 한 것이다.

Tolbutamide 단독 투여시보다 공침물의 투여시 용해성이 향상되었다.

위내에서 안정성이 좋지않은 약물, 혹은 진정제와 같이 소화관운동을 억제하여 위 체류시간을 연장하는 약물은 장용성 피막으로 coating하면 부작용을 줄이고 약물의 bioavailability를 증진시킬 수 있다.

흡수는 양호하나 생물학적 반감기가 짧아 1일 투여회수가 4회 이상 필요한 제제는 소화관에서의 용출을 조절하여 투여회수를 줄이는 서방성 제제가 고안되었다. 경구투여의 경우 대

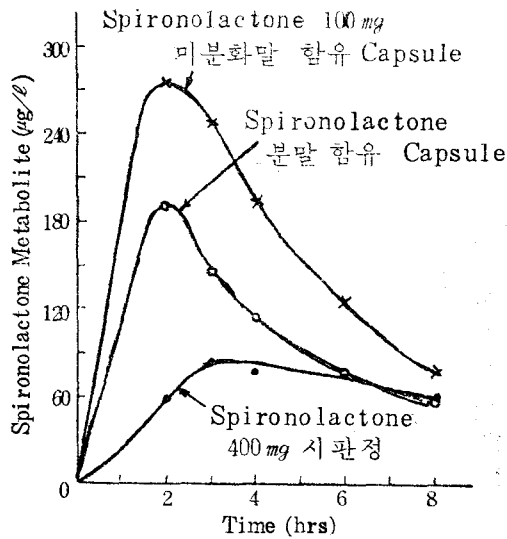


Figure 3—경구투여제제간의 혈장중 의약품농도의 비교

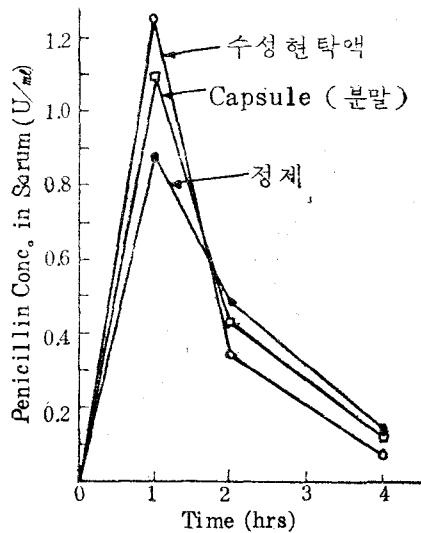


Figure 4—20만단위 penicillin V경구투여에서의 혈청중 penicillin농도와 제형의 관계

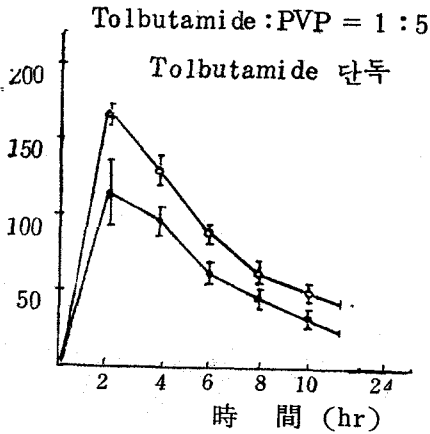


Figure 5—Tolbutamide단독과 PVP 공침물 경구투여시 토끼의 혈중농도 비교

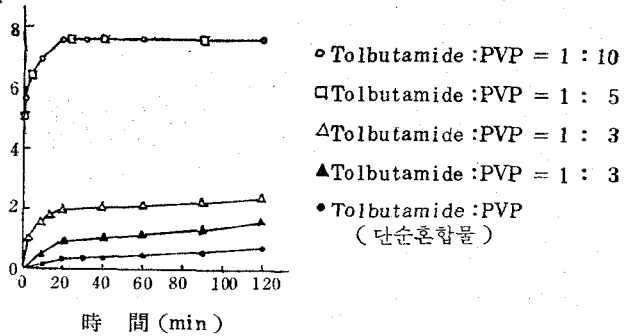


Figure 6—Tolbutamide PVP 공침물의 용해성

부분의 약물은 소장에서 흡수되거나 어떤 약물은 위에서도 흡수된다. 위액의 pH는 1~2의 산성이기 때문에 산성화합물의 용해는 현저하게 저하된다. 이로 인하여 산성의약품은 석출되거나 용해되지 않은 상태로 위벽에 고농도로 부착하여 위를 자극하는 요인이 된다. 이러한 경우에는 봉해성을 개선하거나, aspirin같이 aluminium aspirin으로 제제화 하든가, enteric coating으로 위 자극을 최소화 하는 것이 필요하다.

1-3 점막적용제제의 제형설계

점막적용제제는 적용부위에서 극소작용을 기대하는 구중정, 질정, 질용좌제, 뇨도적용제제와 일부 직장용좌제가 있고, 전신작용을 기대하는 구강정, 설하정 및 일부의 직장좌제가 있다.

경구투여후 위산에 의해 분해되거나 소화효소에 의해서 가수분해되는 약물, 지용성이 높은

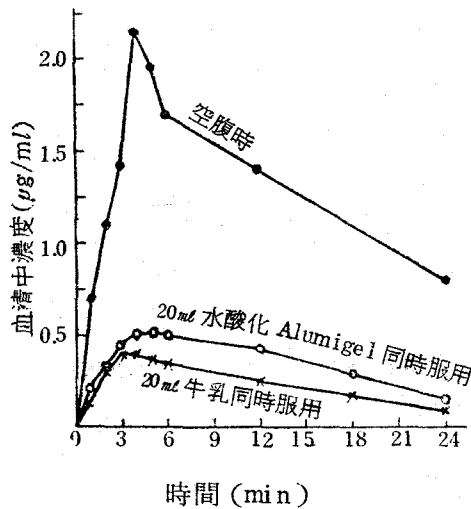


Figure 7—염산 methyl chlorotetracycline 의 혈청중 농도와 위 내용물의 관계²⁾

약물 및 비해리형 약물⁶⁾등은 소화관에서 흡수된 후 문맥을 통하여 간장에 이행되어 약물대사를 받아 약효가 저하되기도 한다.

그러나 점막적용제제는 약물이 간장에 이행되기 전에 혈액을 통하여 운반되기 때문에 초회 통과효과를 피할 수 있다. 또 소화관에서의 흡수는 위내용물의 영향을 받기 쉬워 약효발현시간, 체내농도에 변화를 가져오기 쉽다(Fig. 7).

설하정은 경구투여에 비하여 속효성이며, 연고제나 직장좌제도 비교적 흡수가 빠르다.

직장내 투여제형으로는 cream상, 액상주입제가 있다.

좌제에는 고급지방산, glycerin을 주제로 하는 유지성 기제, polyethylene glycol을 주제로 하는 수용성기제 이외에 약물의 유성용액, 유성현탁액을 gelatin을 이용 성형한 soft capsule형 좌제가 있다. 좌제의 흡수는 외용제와 마찬가지로 기제의 영향을 많이 받는다. 기제와 친화성이 좋은 약물은 기제에서 약물방출이 억제된다.

이런 경우 약물을 완전히 용해시키기 보다는 좌제중에서 다시 응집하지 않을 정도로 입자 크기를 50~80 μ m로 조정하는 편이 양호한 경우도 있다. 또 부작용이 강한 항암제인 bleomycin등을 hydroxypropyl cellulose에 포함시켜 자궁암에 적용하면 약물방출을 일정농도로 하여 환부 이외에는 작용하지 않으므로 부작용을 방지할 수 있어 약물을 효율적으로 사용할 수 있다는 보문도 있다.⁸⁾

최근에 흡수가 어려운 insulin을 계면활성제 또는 지방산 등의 흡수촉진제와 병행하는 것 보다는 직장흡수형으로 하는 것이 바람직하다는 보고도 있다.⁹⁾

1-4 비경구투여제제의 제형설계

약물요법상 주사제는 경구투여법과 병행하는 중요한 제형이다. 주사제는 전량이 체내에 흡수되기 때문에 다른 제제보다 품질, 특히 안전성에 대한 확실한 보증이 필요하다.

난용성 약물은 complex의 형성, 계면활성제의 첨가, propylene glycol 식물유등 비수용매

Table 1—Chlorobutanol수용액 안정성(25°)¹⁰⁾: 반감기($t_{1/2}$) 및 10% 분해시간($t_{10\%}$)과 pH의 관계

pH	$t_{1/2}$ (年)	$t_{10\%}$ (年)
2.0	90	13.7
3.0	90	13.7
4.0	90	13.7
5.0	40.3	6.1
5.5	23.2	3.5
6.0	9.0	1.4
6.5	2.4	0.36
7.0	0.61	0.09
7.5	0.23	0.03

선택에 의한 가용화가 검토되어야 한다.

난용성이 현저한 약물은 일단 가용화가 된 후에도 혈액중에서 불용성 이물로 석출하는 경 우도 있기 때문에 혈액내에서의 용해도도 조사되어야 한다. 주사제에 사용하고 있는 용해보 조제는 용혈성, 국소자극성, 동통을 수반하는 경우가 흔히 있다. 동통방지를 위해서 삼투압 조정이외에 lidocaine Hcl, benzyl alcohol 등 국소마취제를 첨가하고 있다. 주사제의 안정 성에 영향을 미치는 요인으로는 용액의 pH, 완충액의 종류와 농도, 금속 ion, 산소, 빛 등과 같은 인자를 들 수 있다.

안정화제를 첨가하여도 안정성을 보증하지 못하는 경우에는 동결건조제형으로 할 수도 있다. 첨가제중 방부제는 공존성분과 용기와의 상호작용으로 경시변화를 야기할 수 있다고 알려져 있다^{10,11,12}.

용액의 pH 조성에 따른 방부제의 효과를 안정성면에서 검토하여야 한다.

예를들면 약산성의 주사액에 첨가하는 chlorobutanol은 Table I에서 보는 바와 같이 pH 5.0이상에서 현저하게 안정성이 떨어진다.

1-5 외용제의 제형설계

외용제라 함은 종래에는 피부질환 치료에 즉, 국소작용을 주목적으로 하여왔으나 최근에는 약물이 접촉 혹은 경피로 흡수되어 모세혈관에 의한 전신작용을 기대하는 제제로 개발되어 왔다. 예를들면, 비 steroid성 항염증제 indomethacin연고는 관절 류마티스질환에 내복과 같은 효과가 있다고 보고된 바 있다.¹³ 그러나 corticoid같은 외용제를 장기연용하면 전신작 용이 있는 반면, 적용국소의 부작용, lanolin, 계면활성제, 방부제에 의한 피부자극발생 등 외용제의 안정성 문제가 최근에 주목되고 있다. 외용제의 제제화에 있어서 사용목적, 배합약 물에 따라 기제의 선정, 안전성, 약물의 기제로부터의 방출성, 미생물오염, 피부자극 등이 중요한 검토 대상이다. 기제로부터의 약물방출성과 경피흡수의 상관관계를 Table II에서 보 면 기제와 약물간의 친화성이 적어 약물이 기제로부터 방출성이 높은 것일수록 경피흡수가 좋다.¹⁴

초산 hydrocortisone 같은 난용성약물은 propylene glycol 또는 계면활성제를 사용, 가용 화하면 현탁상태 보다도 흡수가 촉진되며 약효도 높다고 보고되어 있다¹⁵ (Fig.8).

Table II—기제의 조성과 Salicylic acid의 경피흡수와의 상관

유 Paraffin	기제의 조성(%)		흡 수 율 (1-6hr)	용 해 도 31° (mg/ml)	분 배 계 수 (w/o) 31°
	동	Isopropyl myristate			
100		0	14.6	0.495	41.5
90		10	5.7	3.21	1.73
75		25	3.9	7.97	0.75
50		50	2.8	17.6	0.39
25		75	2.6	29.5	0.27
0		100	1.7	43.1	0.17

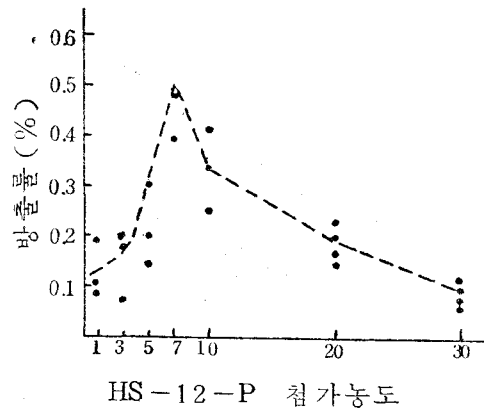


Figure 8—초산 hydrocortisone의 방출과 HS-12-P 첨가농도와의 관계

그러나 계면활성제의 첨가농도가 필요이상으로 증가되면 반대로 흡수억제가 일어나므로 가용화 할 수 있는 최초의 양이어야 한다¹⁶⁾. 피부자극이 강한 ether형 보다는 자극이 적은 ester형의 계면활성제가 안전성면에서 바람직하다.

2. 제제처방과 제조방법

Preformulation단계의 제제에서 얻어진 임상시험 data로부터 용법, 용량이 결정되고, 제제의 안정성과 기계장치능력, cost면에서의 생산성, 맛, 상품성 등을 종합적으로 고려한 제제처방과 제조방법을 검토한다.

2-1 고형제제

후보 화학물질의 물리화학적 성질 중에서 제조방법에 관계가 깊은 비중, 입도분포, 흡수성 등을 조사하고 그 제제의 생물학적 이용률과 안정성, 제조방법, 제조장치 등을 고려하여 제제 보조제의 종류와 양을 결정한다. 이 제제를 scale up할 때에는 주성분 및 보조제의 성장, 입도분포, 비중, 함수율, 용해도, 점도 등의 물리화학적 특성치의 검토가 중요하며 분체의 유동성, 연합성, 조립성, 충전성, 타정성 등의 단위조작에서의 작업성을 파악하여 설계하여야 한다. 그외에 혼합, 충전시의 분말의 부착 및 정전기발생, 비산성, 활탁제의 첨가량, 연합시의 결합제의 종류 및 분량, 건조 공정에서 장치내의 온도분포의 불균일성 등이 scale up 시에 실제적인 지장을 일으키는 문제점으로 나타나고 있어 이들에 대한 충분한 검토가 따라야 한다.

2-2 반고형제제

연고제, 좌제, 현탁제 등으로 유상과 수상의 혼합순서, 계면활성제의 첨가방법, 유화온도, 유화기의 종류와 교반조건, 냉각방법, 혼입된 기포의 탈기방법 등이 제품의 성상에 영향을 미치기 때문에 scale up에서는 충분한 검토가 필요하다.

2-3 액상제제

주사제, 점안제, 내용액제, 외용액제로 고행제제, 반고형제제에 비해서 소량 시험생산에서 대량 제조로 이행할 때의 문제점 예측이 쉽다.

그러나 침전, 변색 등의 안정성문제, 내용성분의 안정화가 문제되기 때문에 주성분과 첨가제, 안정화제, 용기의 재질 및 그 형태 등에 충분한 검토를 해야 한다. 주사제의 경우 직접 생체내에 투여하므로 안정성에 대하여 충분히 배려하여야 하며 작업환경, 작업방법에 못지않게 원료의 품질이 매우 중요하다.

3. 안전성 및 안정성시험

1938년 sulfanilamide의 용해보조제인 diethylene glycol의 부작용에 의해 미국에서 100여 명이 생명을 잃은 사건에 의해 FDA가 창설된 사실과, 1960년 thalidomide의 안전성이 충분히 검토되지 못한 채 시판되어 유럽에서 수많은 기형아가 태어난 반면, 미국에서는 FDA의 충분한 검토 덕분에 약화사고를 방지한 사실은 제형설계 및 scale up 과정에서의 안전성 검토의 중요성을 입증하고도 남음이 있다.

예비 처방설계와 초기 임상과정을 거쳐 제제처방과 제조방법이 설정되면 그 제조방법대로 제조한 제품으로 안정성시험을 실시하게 된다. 안정성시험은 장기보존시험과 학대시험으로 실시하며 장기보존시험은 제조 후 일정기간이 지난 제품의 품질을 확인하기 위한 방법이며 학대시험은 안정성의 추정과 분해물의 검색작업을 단기간내에 실시하는 것으로서 시험조건으로는 보통 온도, 습도와 빛의 3조건을 변수로 적용시켜 검토한다.

제조된 제품에 대하여 물리적, 화학적, 미생물학적, 약리학적, 독성학적인 측면으로 나누어 실시하고 이 data에 대한 종합적인 안정성 평가가 내려져야만 한다.

4. 제제설계와 전망

근래에 제제설계나 의약품 생산의 동향을 요약하면 다음과 같다.

1. 직관적 기술보다 과학적 기술에 의존
2. 약물방출속도나 방출량을 물리화학적으로 조절
3. Unit-dose 제품의 범용
4. 표적장기 지향적 제형의 개발
5. 비경구 투여경로의 다변화
6. 자동생산 및 생산공정 중 품질관리 병행
7. Batch size의 대형화, 연속 생산공정 개발
8. 자동제어 기능을 가진 고속 제제기기의 개발
9. 제형설계와 생산에 최적화 이론 도입
10. 생산공정 분석에 유효성 적용

11. 환경오염이 적은 생산방법 개발

12. 개선된 약물운반체의 개발에 중점

제제설계는 제형이 다변화되고, 제형 개발시 고려해야 할 사항이 복잡해짐에 따라 체계적인 조사와 preformulation data에 의한 최적화 과정을 통하지 않으면 안된다.

약물이 작용부위에 도달하는 속도나 양을 조절하는 방법중의 하나는 prodrug의 형태로 제형을 설계하는 것이다.

Prodrug이란 체내에 투여된 후 효소계등의 체내인자에 의해 약효를 발휘할 수 있는 형태의 약물로 전환될 수 있는 화학물질로서, 그 좋은 예로 암피실린의 prodrug인 탈암피실린이 있다. 탈암피실린은 암피실린의 phthalidyl ester로서 암피실린보다 친유성이 커서 소장에서 혈액내로 용이하게 흡수된 후 esterase에 의해 암피실린으로 다시 전환되어 약효를 발휘한다.

암피실린은 경구투여시 40%가 흡수되는데 반해, 탈암피실린은 70%가 흡수될 뿐 만 아니라 음식물에 의한 영향도 덜 받고 설사 등의 부작용도 감소되는 등의 장점이 있다.

특정장기에서 약효를 발휘하여야 하는 약물을 전신에 투여하게 되면 약물이 남용될 뿐 만 아니라 부작용도 수반하기 때문에 표적장기에만 약물을 이행시키는 것이 바람직하다. 이러한 제형의 일종인 liposome은 인지질의 이중막으로 수용성 약물의 수용액을 둘러싼 미세한 지방구로서 간과 췌장등에 선택적으로 운반된 후 세포의 lysosomal lipase에 의해 분해되어 약물이 방출되는 제형으로서 일정 장기에 고농도의 약물을 효과적으로 운반할 수 있다.

이외에 위속에 장기간 머물면서 약효가 유지되어야 하는 궤양치료제 등을 위한 제형으로 controlled gastric residence time device가 있고, 암치료에 유효하지만 부작용이 많은 약제를 암세포에만 주입시킬 수 있는 제형의 개발도 진행중이다.

경구투여된 약물은 장관내 또는 간에서 분해되거나 대사를 받기 쉽기 때문에 이런 결점을 타개하기 위해서 투여경로의 다변화가 요구되기 때문에 약물의 carrier로서 생체에 의해 서서히 분해되면서 장기간에 걸쳐 약물을 방출하는 polymer나 bioadhesive polymer 등도 개발되고 있다.

현재도 제제생산에 몇몇 부분이 자동화되긴 했지만 제제생산의 자동화를 저해하고 있는 종래의 batch 생산방식이 in process Q.C.와 병행하는 연속생산 방식으로 바뀌어질 전망이다.

5. Scale Up

실험실적으로 제형설계가 끝난 제품의 성공여부는 궁극적으로 약물의 물리적, 화학적 내지는 생물학적인 효력을 보장하는 정해진 기준에 부합되도록 현장에서 생산할 수 있는가에 달려있다.

실험실적 제제설계를 실제 생산과정으로 정확하게 이행하는 작업이 scale up 단계이다.

Scale up단계에서 고려되어야 할 사항은 제제처방, 생산시설검토, 생산제품의 균일성, 안정성, 원료검토, 작업공정, 생산공배간 치, 소요인원 및 제제설계 부서와 생산 현장간의 의

사교류 system 확립 등이다.

5-1 제제 처방 및 생산시설

실험실적 생산기계에 의하여 고안된 처방을 현장 생산기계에 의해 그대로 생산가능한가 그렇지 않으면 수정을 가해야 하는지를 수 회에 걸쳐 현장기계에 의한 시험생산을 통해 면밀히 검토하여야만 한다.

시험생산시 새로운 기계의 성능을 다각도로 검토할 수 있다.

예를들면 bulk density, 입도, 파립 정도, 함습도 등이 신규 도입한 고속타정기로 타정시 어떠한 영향을 미치는가를 검토하게 되면 차기의 새로운 제제의 scale up시 시행착오를 줄일 수 있게 된다.

이와함께 GMP규정에 준한 제조, 포장 및 현장의 청소방법까지도 확립하여 현장의 대량 생산시 참고가 되도록 해야 한다.

5-2 안정성 및 균일성

Scale up과정에서 실제의 생산조건하에 제조된 제품의 물리화학적 안정성의 확인이 필수 불가결하다. 처방과 제조방법이 확립된 후 batch의 포장이 된 완제품 상태의 시제품으로 안정성시험을 실시하여야 한다.

현장생산 batch size는 pilot batch size보다 훨씬 크므로 제제의 균일성을 확인할 필요가 있다. 이때부터 품질관리 부서가 꼭 참여하여 제품 규격기준의 타당성을 확인하고 안정성, 균일성의 문제점을 인식하고 아울러 새로운 기준방법을 숙련시키는 기회가 되도록 하여야 한다.

5-3 원료검토

제제개발의 초기단계에 원료공급처의 생산능력의 검토와 함께 제제의 주성분 및 보조성분이 되는 원료를 數 lot 검토하여 설정된 원료규격의 타당성 여부를 확인하여야 한다.

5-4 작업공정 검토

생산공정을 일부분 변형시키는 경우라도 제품고유의 약효는 유지되도록 해야 하며, 이때 신제제를 위한 신공정의 개발보다는 기존제제의 확립된 공정을 변형하는 편이 용이하다.

5-5 Scale up 요원

Scale up시 가능한 한 다각적인 검토가 이루어져야 하기 때문에 광범위한 기술적 지식이 요구된다. 제형설계, 약효, 배합금기 등의 전문지식을 갖춘 약사, 공정의 단위조작 지식을 갖춘 요원 및 안정성등을 검토할 수 있고 분석지식을 갖춘 요원들로 구성되어야 한다.

5-6 의사교류 system 확립

제제설계 부서에서는 제제의 유효성, 안정성을 보존할 수 있는 처방설계에 중점을 두고 생산부서는 생산량, 수율, 기계의 성능, 생산비 등에 더 치중하기 때문에 이 양자의 의견을 종합 조정할 수 있는 system 설치가 필요하다.

그리고 설계된 제제의 know how에 따라 scale up시키는 종래의 방법에서 탈피하여 know why 개념을 분명히 하여 제조조건의 근소한 차이로 인한 신규투자의 부담을 줄이면서 설계 내용의 품질이 보장된 제품을 경제적인 방법으로 생산할 수 있도록 해야겠다.

文 獻

- 1) Bauer, G. et al., *Arzneim-Forsch*, **12**, 487
- 2) Putnam, L.E. et al, *Antibiot. Ann.* 1955~56
- 3) S. Miyazaki, T. Arrita, R. Mori, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 638 (1974)
- 4) K. Yamamoto, Nakano, Y. Nakai, *J. Pharm. Biopharm.*, **2**, 487 (1974)
- 5) H. Sekikawa, T. Naganuma, J. Fujiwara, M. Nakano, T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 31 (1979)
- 6) a) K. Kakemi, T. Arita, S. Muranisi, *Chem. Pharm. Bull.*, **13**, 861 (1965)
b) 和志武三徳, 小澤康雄, *藥劑學*, **28**, 113 (1968)
- 7) Scheiner, J. et al, *Surgery*, **114**, 9
- 8) 町田良治, 光田政則, 日本藥學會 第99年會, 會議講演要旨 565, (1979)
- 9) 横須賀智子, *糖尿病*, 26, 146(1977)
- 10) 中谷弘實, 第11回 日本藥學大會, 製劑の防腐 (1958)
- 11) L. Lachman, *Bull. Parenteral. Drug Assoc.*, **22**, 127 (1958)
- 12) G. Sykes, *J. pharm. pharmacol.*, **18**, 559 (1966)
- 13) 公開特許公報, 昭 53-81616
- 14) 和志武三徳, 小澤康雄, *香粧會誌*, **2**, 33, (1978)
- 15) 新海弘之, *藥誌*, **89**, 365 (1969)
- 16) 和志武三徳外, 日本藥學會 第93年會 (1973)