

## 지르코늄-피리치온 착물에 관한 연구

권중무 · 이계주<sup>†</sup>

충남대학교 약학대학  
(1990년 9월 10일 접수)

## Studies on the Zr-Pyrithione Complex

Chung-Moo Kwon and Gye-Ju Rhee<sup>†</sup>

College of Pharmacy Chung-Nam National University

(Received September 10, 1990)

Zirconium pyrithione complex was prepared by reaction of sodium-pyrithione solution and zirconyl chloride solution. The physico-chemical properties of the complex was examined by means of IR, XRD DSC and NMR. And the stability of Zr-complex was investigated on the basis of accelerated stability analysis under conditions of temp. elevation, UV radiation and pH dependence. The result indicates that the ratio of the ligand to metal in Zr-pyrithione complex was determined 4:1, and its stability constant was  $4.643 \times 10^4$ . The rate order of decomposition of the complex was apparent first-order reaction of which rate constant and the decomposition rate was not only accelerated by effect of heat and UV radiation but was catalyzed by specific acid-base catalysis considered the pH dependence for the hydrolysis of the complex and the suspension was most stable over the range pH 4-8 indicating that solvent catalysis is the primary made of reaction in this region.

**Keywords**—pyrithione, complexation, Zr-pyrithione, stability, IR, XRD, DSC, NMR.

광범위 항균제인 pyrithione(1-hydroxy-2(1H)-pyridinethione, 2-mercapto-pyridine-N-oxide, 2-pyridinethiol-1(N) oxide)은 1950년경 Semenoff, Dooliver 등<sup>1)</sup>이 합성하여 보고하였고, Chandle 등<sup>2)</sup>은 피리치온이 수용액 중에서 두 호변이성체의 혼합물로 존재하며 구조 중의 N-oxide기와 thiol기가 막수송의 저지에 대한 효과가 있어 항균작용이 있다고 보고하였다. 한편 Shaw 등<sup>3)</sup>은 피리치온은 공기 열 및 광선에 불안정하므로 이를 안정한 유도체로 하기 위하여 Zn-피리치온 착물을 합성하였고, Pansy 등<sup>4)</sup>은 그 항균작용에 대하여 보고하였다. 1963년에는 이들을 48% 수성크립제와 분말 등의 제형으로 비듬치료 살균제 보존제 및 무좀치료에 이용하였으나, 피부자극 등 독성이 발견되었고, 피리치온에 비해

다소 안정성은 향상되었으나 액성, 열 및 광선에 의하여 분해되는 등 문제점이 제기되어 활용의 빈도가 떨어져서 화장품 등 일부에만 국한하여 사용되고 있는 실정이다.<sup>5,6)</sup>

Zirconium(Zr) 및 그 염류는 피부유아종증, axilla의 탈취제 및 발한제<sup>7)</sup>로도 사용되며, ivy의 독성을 해독시키는 작용과 미생물에 대한 항균작용을 갖고 있으며 특히 독성이 없는 금속<sup>8)</sup>으로 알려져 있다. 또한 이 금속은 유기화합물과 착물형성이 잘되며 산소원자에 상당한 친화성이 있다. 따라서 산소 공여기를 가진 킬레이트 시약과는 금속착물을 잘 만들고, 유기화합물 및 mono-, polyhydroxy 혼합물들 과도 배위화합물<sup>9)</sup>을 잘 형성한다. 또한 Zr은 셀룰로오스와 강력한 배위화합물<sup>10)</sup>을 형성하기 때문에

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

살균 방부 탈취 등 섬유류의 위생가공의 응용이 가능할 것으로 생각되어 연구가 진행 중이다.

따라서 저자들은 Zr 착물을 만들어 피리치온의 안정성을 높이고 항균력을 증강<sup>11)</sup>시키고자 피리치온의 몇 가지 금속착물을 제조하고 그 항균성<sup>11)</sup>과 물성을 측정하여 비교 고찰하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

시 약- 피리치온(Tokyo Kasei, E.P.) 35% Na-피리치온 solution(Hayashi, E.P.), Na-피리치온(Sigma, E.P.),  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ (Tokyo Kasei, E.P.), Zn-피리치온(Yoshitomi, E.P.),  $Cu(Ac)_2 \cdot H_2O$ (Junsei, E.P.),  $ZrO(Ac)_2$ (Tokyo Kasei, E.P.), pyri-thione disulfide(Yoshitomi, E.P.), 기타 시약 및 유기용매는 HPLC 용과 일급을 사용하였다.

기구 및 기기-UV-분광광도계(Hitachi Model 200-20), C.H. 분석기(Perkin-Elmer Model 240), Inductively Coupled Plasma Spectroscopy(ICP; Labest Model V25), IR 분광광도계(Perkin-Elmer Model 783), DSC/열분석기(Perkin-Elmer System 4), X-선 굴절계(Rigaku Denki Model 2028), NMR-분광광도계(Varian FT-80A), HPLC(Waters Model 440), 앰플충전기 M/C(Bausch strobel), 저온습도 장치(Tacil Sci.) 등을 사용하였다.

제조방법-0.08 M의 Na-피리치온 용액 50 ml에 0.02 M Na-피리치온 용액 50 ml를 가하여 반응시키고 생성된 침전을 여과하고 침전을 물 및 에탄올로 세척한 다음 침전을 감압하에서 40°C로 건조하여 Zr-피리치온 착물(10.01g)을 얻었다. 따로 0.04 M Na-피리치온 50 ml 용액에 0.02 M  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ , 0.02 M  $Cu(Ac)_2 \cdot H_2O$  각각 50 ml를 가하여 위와 같은 방법으로 착물을 제조하여 Fe(III)-피리치온과 Cu-피리치온 착물을 얻었다.

연속변화법-Job의 연속변화법에 의하여  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$   $5 \times 10^{-3}$  M 용액과 Na-피리치온  $5 \times 10^{-3}$  M 용액을 사용하여 피리치온 몰분율이 0, 0.1, 0.2, 0.3, ...1.0이 되도록 만들어 반응시켰다. 각 시료중의 피리치온 정량은 반응액을 여과한 다음 일정량으로 희석한 다음, 물을 대조로 하여 238 nm에서 흡광도를 측정하여 함량을 산출하였다.

물비법- $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$   $5 \times 10^{-3}$  M 용액과 Na-피리치온  $5 \times 10^{-3}$  용액을 만들고,  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  용액을 5 ml에 대하여 Na-피리치온 용액을 물 비로서 1:0.5-6 비율로 혼합하여 반응시키고 반응용액을 다시 희석한 다음 여과하여 여액을 분석하였다.

안정도 정수-Higuchi & Lach<sup>12-14)</sup> 등에 의한 Phase-solubility 해석법에 따라 Na-피리치온  $3.931 \times 10^{-2}$  M 용액을 만들어 일정량을 시험관에 넣고,  $0.43-2.0 \times 10^{-2}$  M 농도의  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  용액을 가하여 반응시킨 다음 여과하여 238 nm에서 흡광도를 측정하여 농도를 산출하고 안정도항수를 구하였다.

원소분석-Zr-피리치온 착물 중 CHNOS는 자동 원소분석기를 사용하였고 Zr은 ICP 발광분광도를 사용하여 아래 조건으로 정량하였다.

플라즈마 측정위치; 전파코일(Observation Height) 위 12 mm, 측정시간; 2초, 시료주입량; 1.8 ml/min, 감도; 1.2 Kv(PMT volts), 알곤 가스 carrier; 280 Kpa, 플라즈마 유도전력; 1.2 Kw(forward power).

피리치온 정량법-Zr-피리치온 착물을 피리치온으로 약 50 mg 해당량을 DMSO를 가하여 녹이고 물로 희석하여 20  $\mu$ g/ml의 농도로 한 다음 아래 조건으로 HPLC를 행하였다.

칼럼; 10  $\mu$  Porasil(3.9 mm $\times$ 30 cm), 칼럼온도; 35  $\pm$  1°C, 이동상; 1 n-hexane 657 ml, methylene chloride 300 ml, methanol 40 ml, HAc 3 ml, 유속; 2.0 ml/min, 감도; 0.1 aufs, 측정파장; 254 nm, 시료 주입량; 20  $\mu$ l

IR-스펙트럼의 측정-피리치온과 Zr-피리치온 착물을 검체로 하여 KBr 디스크 법에 따라 측정하였다.

Differential scanning calorimetry-피리치온,  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ , 피리치온과  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ 와의 혼합물, Zn-피리치온 착물 및 Zr-피리치온 착물을 각각 약 5 mg을, 10°C/min.의 승온속도로 40-300°C의 온도범위에서 알미늄 팬을 사용하여 측정하였다.

분체 X-선 회절-피리치온,  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  및 Zr-피리치온 착물에 대하여 Ni-filtered Cu-K $\alpha$  radiation(1.5419Å)을 광원으로 30 Kv, 15 mA의 조건으로 회절각 5-50°의 범위에서 주사속도 4°C/min.으로 측정하였다.

NMR-스펙트럼의 측정-피리치온, Zn-피리치온과 Zr-피리치온 착물에 대하여 H<sup>1</sup>-NMR 스펙트럼을

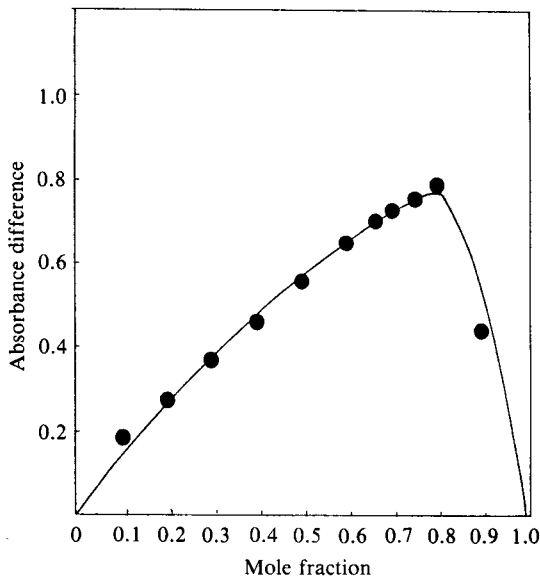


Figure 1—Continuous variation plots for sod. pyrihthione-ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O system in water.

측정하였다.

**광분해**—Zr-피리치온 착물을 분쇄하여 120-150 mesh의 미분말로 한 다음 유리판에 lubricator를 사용하여 얇게 펴고 자외등(254 nm, 2,600Å)으로 2, 4, 7, 10, 12일간을 조사시킨 다음 물에 용해시켜 경시 분해량을 HPLC 법으로 측정하였으며 그 광분해물을 TLC로 확인(담체; silica gel GF, 이동상; ethylacetate : acetone : water = 1 : 1 : 1)하고 다시 확인 부위를 분리하고 이를 메탄올로 추출하여 증발 건조시킨 다음 2,2'-dithio-bis-pyrihthione-1,1'-dioxide를 대조로 하여 IR로 생성물을 확인하였다.

**열분해**—Zr-피리치온 착물을 분쇄하여 120-150 mesh의 미분말로 한 다음 페트리접시(직경 9.0 cm)에 얇게 펴서 담고 60, 100, 150°C의 항온기에서 확대시키면서 일정시간 마다 시료를 채취 잔존량을 HPLC로 분석하여 분해량을 산정하였다.

**pH의 영향**—pH 2.0, 3.0, 5.0, 6.0, 8.0, 9.0 완충액(K.P)과 pH 4.0, 7.0, 10.0 완충액(Shinyo Chem.

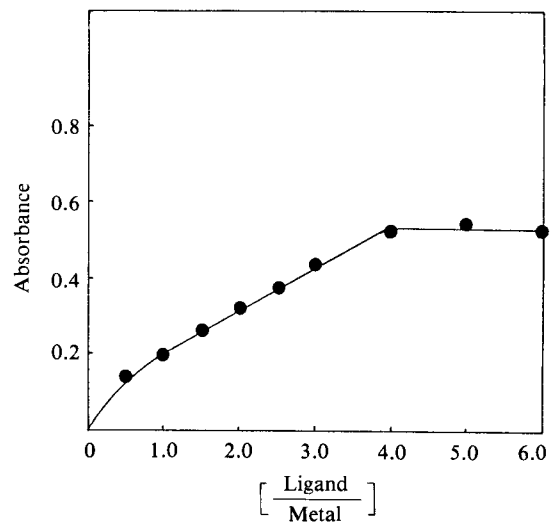


Figure 2—Molar ratio plots for sod. pyrihthione-ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O system in water.

Co.)에 시료를 가해 1% 분산액을 만들고 각 시료 5 ml/씩을 갈색 앰플에 주입하여 용봉한 다음 60°C 항온기에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일간 확대하고 시료를 채취하여 HPLC 법으로 정량하여 잔존량을 산출하였다.

**원소분석**—Zr-피리치온 착물의 조성원소 분석치는 Table I과 같다.

**안정도 상수**—Fig. 3에서 나타난 바와 같이 Na-피리치온 양을 일정히 하고 ZrOCl<sub>2</sub> 양이 증가함에 따라 피리치온의 양이 직선적으로 감소하다가 Zr의 농도가 0.983×10<sup>-2</sup> M 이상에서 일정하게 유지되었다. 이는 ligand인 피리치온과 금속인 Zr 사이의 상호작용으로 착물을 형성한 것으로 추정하며 Higuichi 등의 상-용해도법<sup>13-15)</sup>에서 인용한 식에 따라 계산할 때 안정도상수는 4P+Zr ⇌ P<sub>4</sub>Zr에 대하여 4.6428×10<sup>4</sup>로서 Zr-피리치온 착물은 대단히 안정함을 알 수 있다.

**IR-스펙트럼**—Fig. 4에서 피리치온과 Zr-피리치온 착물의 IR-스펙트럼을 비교하여 보면 2340 cm<sup>-1</sup> 부

Table I—Elemental Analysis of Zr-Pyrihthione Complex by E.A. and I.C.P: Empirical Formula; Zr(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NOS)<sub>4</sub>

Analysis (%)	C	H	N	O	S	Zr
Calculated	40.32	2.71	9.40	10.74	21.52	15.31
Found	40.48	2.99	9.48	1.42	20.91	15.39

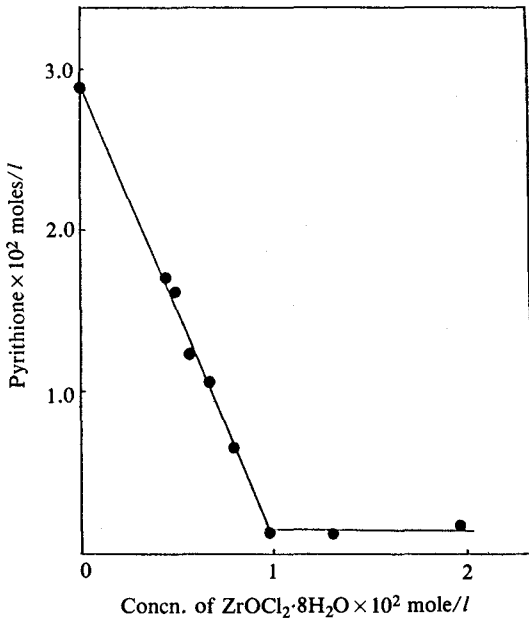


Figure 3—Phase-solubility diagram of pyrithione-ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O system in water.

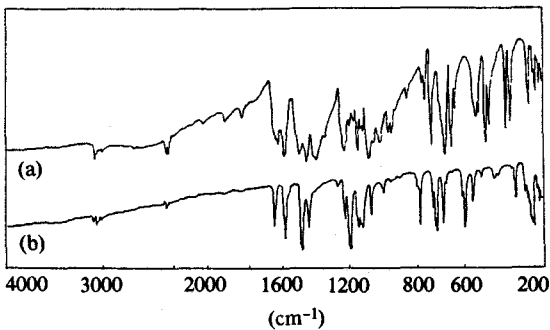


Figure 4—IR absorption spectra of pyrithione and Zr-pyrithione complex according to KBr disk method.  
Key: (a) pyrithione, (b) Zr-pyrithione complex

근에서 나타나는 피리치온의 -SH기에 의한 신축진동 피크가 소실되었으며, Zr-피리치온 착물의 C-S기에 의한 피크가 1160 cm<sup>-1</sup>, 1140 cm<sup>-1</sup> 부근으로 저파장 이동하였고 반면 1110 cm<sup>-1</sup> 부근의 N-O기에 의한 피크는 소실되었다. 따라서 Zr과 피리치온 사이에 착물이 형성됨을 시사해 주고 있다.

DSC—Fig. 5는 피리치온, 피리치온과 ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O와의 혼합물, ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O, Zn-피리치온 및 Zr-피리치온 착물의 DSC를 각각 나타낸 것이다. 피리치온은 70°C와 150°C 부근의 두 피크, ZrOCl<sub>2</sub>·8

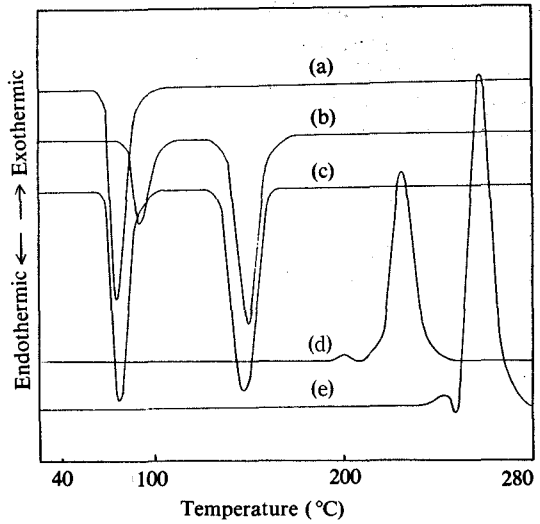


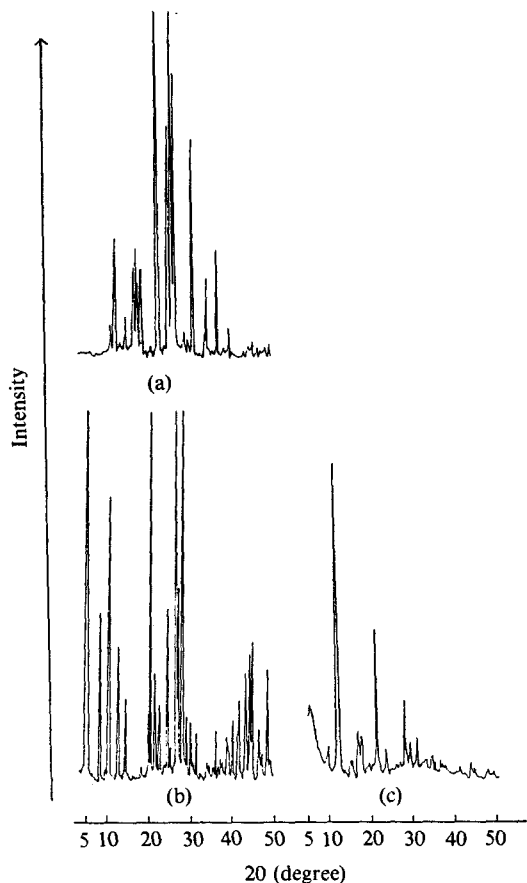
Figure 5—DSC thermograms of pyrithione and Zr-pyrithione complex at scanning speed of 10°C/min.  
Key: (a) pyrithione, (b) ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O, (c) physical mixture of pyrithione and ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O, (d) Zn-pyrithione complex, (e) Zr-pyrithione complex

H<sub>2</sub>O는 100°C, 150°C에서 endothermal 피크, Zn-피리치온은 248°C에서 exothermal 피크, Zr-피리치온 착물은 288°C 부근에서 exothermal 피크가 각각 나타났다. 즉 ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O의 흡열 피크는 100°C 부근과 150°C 부근에서 이중으로 나타나는데 100°C 부근은 흡착수의 이탈로 생각되고 150°C 부근의 흡열 피크는 결정수의 탈수로 생각된다. 한편 Zn-피리치온과 Zr-피리치온 착물에 있어서는 Zr-피리치온 착물의 발열 피크가 288°C에서 나타나고 Zn-피리치온은 248°C에서 나타났다.

따라서 Zr과 피리치온 사이에는 착물형성으로 인해서 흡열대신 높은 발열 피크를 나타내어서 열적으로 상당히 안정하며, 금속염이나 ligand와는 전연 상이한 열분석치를 나타내고 있다. 또한 Zn-피리치온과 Zr-피리치온의 발열 피크는, 착염의 분해점으로 추정된다.

X-선 회절—Fig. 6은 피리치온, ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O 및 Zr-피리치온 착물의 X-선 굴절패턴이다. Zr-피리치온 착물이 피리치온이나 ZrOCl<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O와는 다른 양상을 나타내며 그 결정성이 대단히 둔화되어 있으며, 실제로 Zr-피리치온 착물은 결정성 분말형태로 얻어지고 있다.

NMR 스펙트럼—Fig. 7에서 나타난 H<sup>1</sup>-NMR 스

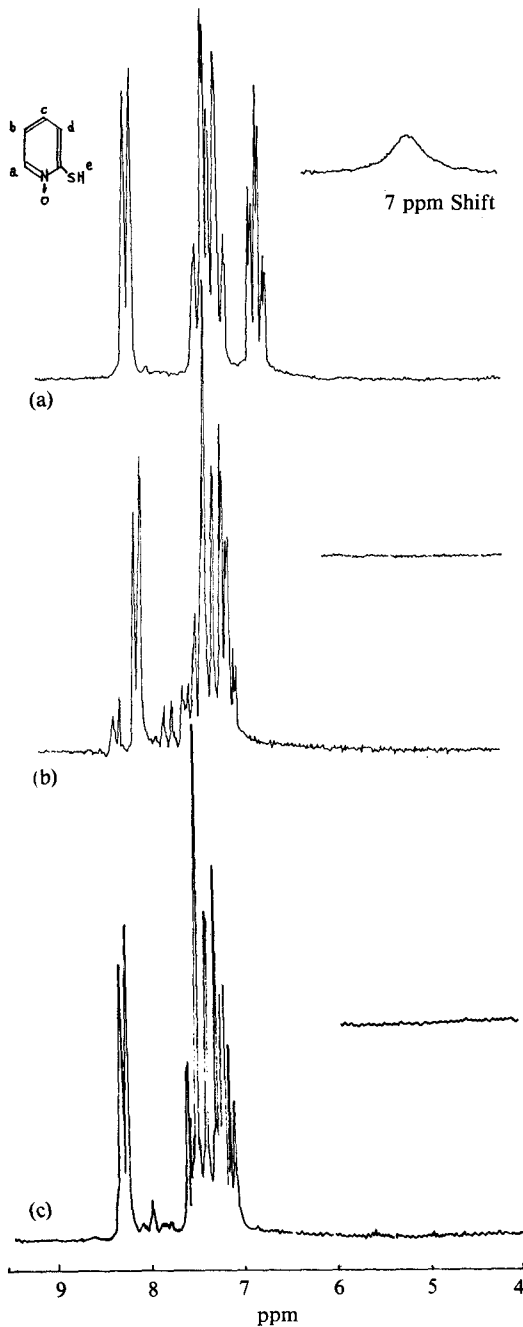


**Figure 6**—Powder X-ray diffraction patterns of pyriithione,  $ZrOCl_2$  and Zr-pyriithione complex.  
Key: (a) pyriithione alone, (b)  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  alone, (c) Zr-pyriithione complex

펙트럼을 보면 피리치온의 a의  $H^1$ -signal은 8.46, 8.38, d는 7.62, 7.51, b는 7.44, 7.40, 7.24, c는 6.95, 6.85, 6.77, e는 12.1이고 Zn-피리치온 착물은 a의  $H^1$ -signal이 8.40, 8.33, d는 7.63, 7.53, b는 7.30, 7.20, 7.10, c는 7.02, 6.94, 6.85, e는 소실되었다.

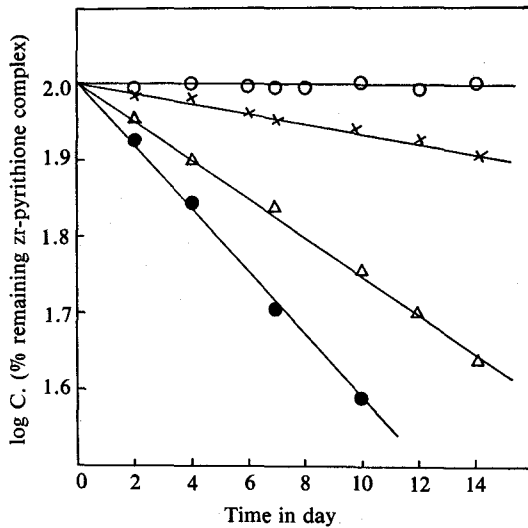
이 결과로 보아 피리치온의 -SH기의  $H^1$ -signal이 Zn-피리치온 착물과 Zr-피리치온 착물에서는 완전히 소실되었으며, Zn-피리치온과 Zr-피리치온 착물은 피리치온의 signal보다 전반적으로 저자장쪽으로 이동되었으며 Zr-피리치온은 Zn-피리치온 착물과 비슷한 패턴을 보이므로 이는 피리치온이 Zr과 착물을 형성하고 있음을 시사해 준다.

UV 광분해 및 열분해-Zr-피리치온 착물의 분해 속도에 대한 자외선 및 온도의 영향을 Fig. 8~9에



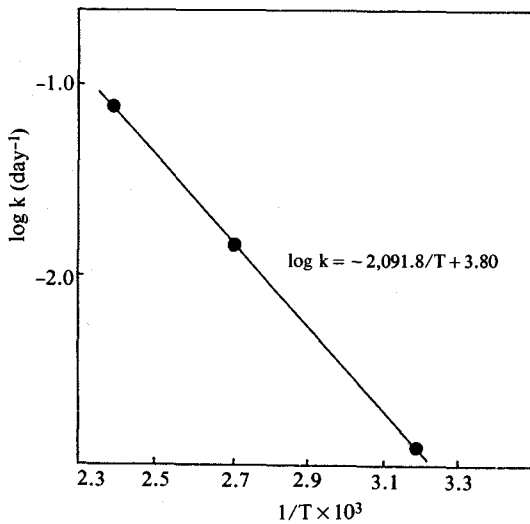
**Figure 7**—Part of the 8 MHz  $H^1$ -NMR spectra of pyriithione and Zr-pyriithione complex in  $DMSO-d_6$ .  
Key: (a) pyriithione, (b) Zr-pyriithione complex, (c) Zn-pyriithione complex

표시하였다. 각 분해곡선은 직선으로 나타나서 Zr-피리치온 착물의 분해는 1차 반응적으로 분해됨을



**Figure 8**—First-order plot for the degradation of Zr-pyrithione complex by UV light and various temperatures.

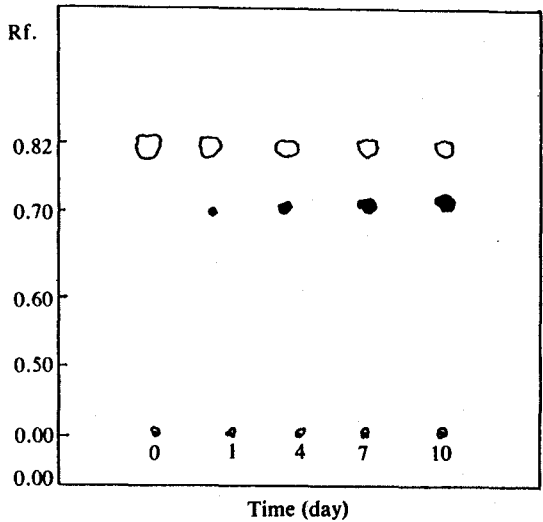
Key: ○: 60°C, ×: 100°C, △: 150°C, ●: UV.



**Figure 9**—Arrhenius plot for the degradation of Zr-pyrithione complex.

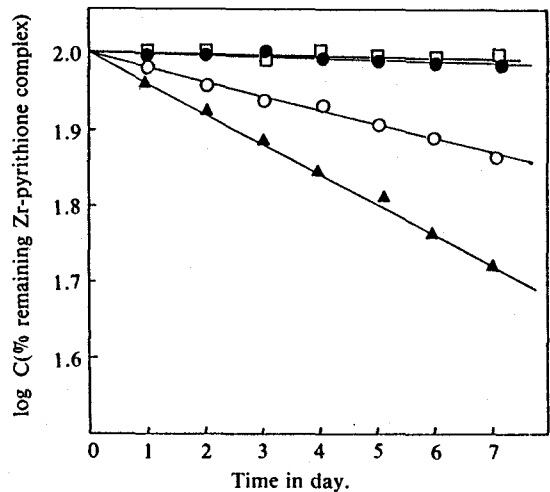
알 수 있고, 이로부터 구한 1차 속도상수는  $K_{25} = 6.037 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$  및  $K_{uv} = 1.059 \times 10^{-1} \text{ day}^{-1}$ 이다. 즉 온도상승에 의하여 분해가 촉진되었으며, 특히 광에 의하여 더욱 촉진됨을 알 수 있다.

각 속도상수를 Arrhenius plot 하여 얻은 활성화 에너지는 9.57 Kcal/mole이고 빈도인자는  $6.346 \times 10^3 \text{ day}^{-1}$ 이며, 회귀방정식은  $\log K = -2.091/T + 3.80$ 이



**Figure 10**—TLC of degradation product from Zr-pyrithione complex under UV light.

Silica gel GF (E. Merck), mobile phase; ethylacetate: acetone: water (1:3:1)



**Figure 11**—First-order plots for the pH-dependent of Zr-pyrithione complex at 60°C.

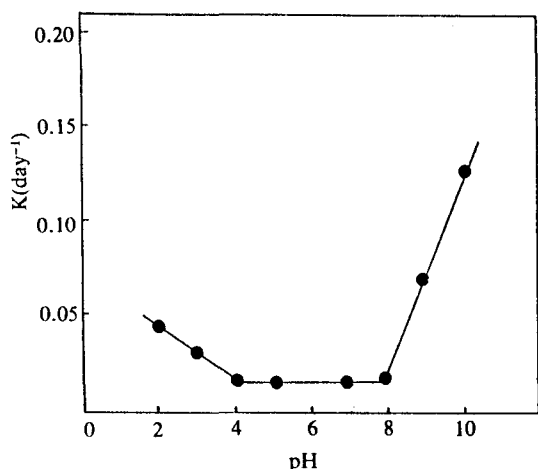
Key: ○: pH 2.0, ▲: pH 5.0, ●: pH 7.0, △: pH 10.0

다. 또한 상온에서의 반감기( $t_{1/2}$ )는 1141일 이고, 90% 유지시간( $t_{90}$ )은 174일 이다.

Fig. 10에서 나타난 바와 같이 UV 광분해물을 TLC로 검색한 결과 시간이 경과함에 따라 분해물이 증가하였으며 여기에서 얻은 분해물을 다시 IR-스펙트럼으로 확인한 결과 Zn-피리치온 착물이 열 및 광에 의해 분해되어 생성하는 2,2'-dithio-bis-pyri-

**Table II**—First-Order Rate Constant(K) for the Degradation of Zr-pyrithione Complex at Various pH at 60°C.

pH	2.0	3.0	4.0	5.0	7.0	8.0	9.0	10.0
$K \times 10^2$ (day <sup>-1</sup> )	3.69	2.50	0.62	0.58	0.63	0.70	6.01	13.42



**Figure 12**—First-order rate constant for the degradation of Zr-pyrithione complex as a function of pH (at 60°C).

thione 1,1'-dioxide와 동일한 물질임을 확인할 수 있었다.

**pH의 영향**—pH를 일정하게 조절한 완충액에 Zr-피리치온 착물을 1%로 분산시키고 유지한 다음, 일정시간마다 시료를 채취하여 잔존하는 양을 정량한 결과는 Fig. 11에서 보는 바와 같이 각 pH에서 직선을 얻을 수 있어서 역시 1차 반응적으로 분해되었으며, 1차 반응의 직선의 기울기로부터 분해속도상수를 구한 결과는 Table II 및 Fig. 12와 같다. 이는 pH가 Zr-피리치온 착물의 분해속도에 중요하게 의존한다는 것을 알 수 있다. 즉 pH 4 이하에서는 pH가 낮을수록, pH 8 이상에서는 pH가 높을수록 반응이 촉진되며 pH 4-8 사이에서 가장 안정하여서, pH 4 이하에서는 산 촉매반응적이고, pH 8 이상에서는 알칼리 촉매반응인데 비하여 pH 4-8 범위에서는 용매효과를 받고 있음을 알 수 있다.

## 결 론

피리치온과 Zr은 착물을 형성하였으며 이의 물성 및 안정성에 대한 시험결과는 다음과 같다.

1. Zr-피리치온 착물의 금속과 배위자와의 결합

비는 1 : 4이었고, 안정도상수는  $4.6428 \times 10^4$ 로서 대단히 안정한 착물을 형성하였다.

2. Zr-피리치온 착물의 열과 광에 의한 분해속도는 1차 반응이었고, 열분해 속도상수는  $K = 6.073 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ 이고 광분해 속도상수는  $K_{uv} = 1.059 \times 10^{-1} \text{ day}^{-1}$ 이며 활성화에너지는 9.57 Kcal/mole, 빈도상수는  $6.35 \times 10^9$ 이다.

3. Zr-피리치온 착물의 액성에 대한 의존성은 대단히 컸으며 pH 4 이하에서는 pH가 낮을수록, pH 8 이상에서는 pH가 높을수록 반응이 촉진되어 고유한 산 알칼리 촉매반응을 받았으며 pH 4-8 범위에서 가장 안정하였다.

## 문 헌

- 1) B.L. Kabacoff, C.M. Fairchild and C. Burnett, Determination of Zinc-pyrithione by chelate-exchange, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **26**, 453-459 (1975).
- 2) C.J. Chandler and F.H. Segel, Mechanism of the antimicrobial action of pyrithione, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **14**, 60-68 (1978).
- 3) Shaw, E., Substituted 2-bromo pyridine-n-oxides and their conversion to cyclic through hydroxamic acids, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 43-62 (1950).
- 4) H. Pansy, W.L. Stander and R. Nonovick, *In vitro* studies with 1-hydroxy-2(1H)pyridinethione. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **82**, 122 (1953).
- 5) N. Orentreich, Clinical evaluation of two shampoos in the treatment of seborrheic dermatitis, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **23**, 189-194 (1972).
- 6) J.D. Nelson and G.A. Hyde, Sodium and Zinc omadine antimicrobials as cosmetic preservatives, *Preservatives Documentary*, **96**, 87-91 (1981).

- 7) Merck Index, Tenth Ed., Merck & Co., Inc. Rahway, N.J., 9978 (1983).
- 8) S.P. Parker, Encyclopedia of chemistry, McGraw, New York, 1156-1160 (1983).
- 9) C.E. Morris, T.L. Vigo and C.M. Welch, Bonding of organic antimicrobial agents to cotton fabric as Zr-complexes, *Textile Research J.*, **51**, 90-96 (1981).
- 10) E.J. Conzales, J.C.M. Welch and J.D. Guthrie, The bonding of phenols to cotton with zirconium acetate, *Textile Research J.*, **33**, 600-608 (1963).
- 11) C.H. Kwon and G.H. Rhee, Antimicrobial activity of zirconium pyrithione complex, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 107-111 (1988).
- 12) T. Higuchi and L. Lach, Investigation of some complex formed in solution by caffeine, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **43**, 349-354 (1954).
- 13) K.A. Connors and J.A. Mollica, Theoretical analysis of comparative studies of complex formation, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 772 (1966).
- 14) T. Higuchi & K. A. Connors, Phase-solubility Techniques, *Advan. Anal. Chem. Instr.*, **4**, 772-780 (1965).