

生藥複合製劑와 抗癌劑의 併用投與에 관한 研究(第2報)

—*cis*-Platin 및 Mitomycin C와 加味大補湯의 併用投與에 의한 副作用 輕減 效果—

홍 남 두·김 종 우·김 남 재·김 진 식*

경희대학교 동서의학연구소·경희대학교 약학대학*

Studies on Combined Usage of Combined Preparation of Crude Drugs and Anti-neoplastic Drugs(II)

—Alleviative effect of *cis*-Platin and Mitomycin C through
Combined Usage of *Gamidaebo-Tang*—

Nam-Doo Hong, Jong-Woo Kim, Nam-Jae Kim and Jin-Sik Kim*

College of Pharmacy* and East-West Medical Research Institute,
Kyung Hee University, Seoul 130-702, Korea

Abstract—The water extract of *Gamidaebo-Tang* depressed the lethal toxicity of *cis*-platin(45 μ M/kg, s.c.) and mitomycin C (6 mg/kg, s.c.). Significant depression of renal toxicity(indicated by an increased blood urea nitrogen value and creatinine value) of *cis*-platin(35 μ M/kg, s.c.) was observed in mice treated with *Gamidaebo-Tang*. In rats treated with mitomycin C and *Gamidaebo-Tang*, the increased LDH activity and reduced total protein and albumin contents by mitomycin C were significantly depressed. The number of WBC was significantly increased in rats treated with mitomycin C but in the rats treated with mitomycin C and *Gamidaebo-Tang*, the number of WBC was increased and the hematocrit value and the number of RBC and Hgb were significantly increased in the dose-dependent manner. Therefore, bone marrow toxicity of mitomycin C in the rats treated with *Gamidaebo-Tang* was depressed. In the end, alleviative effects of the side actions of *cis*-platin and mitomycin C were acknowledged by combined usage of *Gamidaebo-Tang* and these anti-neoplastic drugs.

Keywords—*Gamidaebo-Tang* • *cis*-platin • mitomycin C • combined usage • alleviative effect • lethal toxicity • bone marrow

抗癌劑(anti-neoplastic agents)의 치료영역은 심각한 부작용의 발현 때문에 매우 큰 제한을 받고 있으며 이러한 부작용의 경감과 효과적인 약물병용요법의 연구가 절실히 요구되어지고 있다. 특히 항암제와 면역증강제와의 병용투여로 擔癌動物의 면역기능 저하를 증진시킨다고 알려져 있다. 한편, 한방약물의 작용기서의 일부가

한방약물이 갖고 있는 다종 성분의 복합적인 작용을 통하여 체내의 homeostasis 조절기구에 작용하여 약효를 발현한다고 알려져 있다. 즉, 비정상적인 상태를 정상상태로 회복시킴으로서 질병을 치료할 수 있다고 할 수 있다.

근래에 이르러 체계화와 이론이 상이한 서양의학과 동양의학(전통의학)이 각기 갖고 있는

장점과 단점의 상호보완과 협력을 통하여, 새로운 의학 또는 새로운 치료요법의 연구가 다각적 방향에서 시도되어지고 있다.¹⁾ 또한 한방약물과 서양약물의 병용요법은 임상적으로 유용성이 매우 증가되는 것으로 여러 연구자에 의해서 보고되고 있으며 실제 임상에서 널리 응용되고 있어 일반화되어 가는 추세이다.

한방약물중 면역증강작용이 기대되는 약물과 항암제와의 병용요법은 새로운 암의 치료방법중의 하나로서 매우 의의 있는 결과가 기대되어지며 *金* 등의 연구에 의해서 보고된 바 있다.

따라서 저자 등은 생약복합제제와 항암제와의 병용투여에 관한 연구의 일환으로서 화학요법제로서 사용되는 *cis-platin*, *mitomycin C*와 면역증강 작용이 기대되어지는 가미대보탕과의 병용투여에 관하여 검토하였다. 가미대보탕은 虛血, 疲勞衰弱, 貧血, 失血 등의 면역증강효과가 있는 십전대보탕²⁾에 녹용, 구기자, 향부자, 사인, 진피, 당목향 등을 가미하여 십전대보탕의 主治를 보강하여 麻痺, 陰陽虛勞, 貧血, 失血, 視力減退, 眩暈 등에 한방임상에서 널리 응용되고 있다⁴⁾. 이에 가미대보탕과 *cis-platin*, *mitomycin C*와 병용투여에 의한 화학요법제의 부작용 경감 효과를 검토하였다.

實驗材料 및 方法

실험재료—본 실험에 사용한 재료는 시중에서 구입하여 엄선한 것을 사용하였으며 처방내용은 다음과 같다.

人蔘(*Ginseng Radix alba*), 白朮(*Atractylodis Rhizoma*), 茯苓(*Hoelen*), 甘草(*Glycyrrhizae Radix*), 熟地黃(*Rehmanniae Radix preparata*), 芍藥(*Paeoniae Radix*), 川芎(*Cnidii Rhizoma*), 當歸(*Angelicae gigantis Radix*), 黃耆(*Astragali Radix*), 肉桂(*Cinnamomi Cortex spissus*), 枸杞子(*Lycii Fructus*), 香附子(*Cyperi Rhizoma*), 陳皮(*Aurantii nobilis Pericarpium*), 砂仁(*Amomi Semen*), 木香(*Saussureae Radix*), 鹿茸(*Cervi Parvum Cornu*) 各各 5g

검액의 조제—상기 처방의 엑스를 제제화하여 사용하였으며 용매로는 물을 사용하였다. 전체

를 1시간 동안 교반추출하고 여과(100 mesh 통과)한 후 고형분이 30%가 되도록 진공농축하였다. 원심분무형을 이용한 분무건조법을 사용하여 분말화하고(收率 27.8%) 본 실험에서 필요로 하는 농도로 희석하여 사용하였다.

실험동물—실험동물은 中央動物 ICR系 5주령의 웅성 생쥐, Sprague Dawley系 135~175g의 웅성 흰쥐를 사용하였으며, 사료는 삼양유지사료(株)의 고행사료로 사육하였고, 물은 충분히 공급하면서 2주간 실험실 환경에 순응시킨 후에 사용하였다.

실험방법

1. *cis-Platin*과 併用投與

cis-Platin 致死毒性에 대한 작용—치사량의 *cis-platin*[45 μ M/kg(13.5 mg/kg), 피하주사] 투여에 대해, 검액을 병용투여하여 생존연장 유무를 관찰하였다. 생쥐 1군을 10마리로 하였으며, 검액은 *cis-platin*투여 2일 전부터 *cis-platin*투여 후 4일째까지 7일간 1일 1회 0.5 g/kg 및 1.5 g/kg씩 경구투여하고 검액투여 13일째까지 관찰하였으며, 대조군은 검액 대신 saline을 투여하였다.

*cis-Platin*의 腎毒性 輕減作用—생쥐 1군을 10마리로 하였으며 *cis-platin*은 35 μ M/kg을 피하주사하였고, 검액은 0.5 g/kg 및 1.5 g/kg씩 *cis-platin*투여 5일 전부터 *cis-platin* 투여 후 4일째까지 10일간 1일 1회 경구투여하고, 대조군은 검액 대신 saline을 투여하였다. *cis-Platin*투여 1일전에 생쥐를 代謝 cage에 넣고, 24시간 동안의 尿量과 체중을 5일째까지 측정하였으며, *cis-platin* 투여 후 5일째에 심장채혈하여 실온에서 2시간 방치후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 얻고, 혈청중 BUN(Wako, Urea NB 시약을 이용)과 creatinine(아산제약의 creatinine set를 이용)을 측정하였다.

2. *Mitomycin C*와 併用投與

Mitomycin C 致死毒性에 대한 작용—흰쥐 1군을 8마리로 하여 *mitomycin C* 6 mg/kg 피하주사에 대해, 검액의 병용투여군에서의 생존연장 유무를 관찰하였다. 검액은 *mitomycin C* 투여 3일 전부터 *mitomycin C* 투여 후 6일째까지 10일간 1일 1회 0.5 g/kg 및 1.5 g/kg씩 경구투

여 하였으며, 대조군은 검액 대신 saline을 투여 하였다.

Mitomycin C의 혈액 생화학적·혈액학적 부작용에 대한 경감 작용—흰쥐 1군을 5마리로 하고, mitomycin C는 3 mg/kg를 피하주사하였다. 검액 0.5 g/kg 및 1.5 g/kg씩을 mitomycin C 투여 3일 전부터 mitomycin C투여 후 6일째까지 10일간 1회 경구투여하면서 2일마다 체중 변화를 관찰하였고, 대조군은 검액 대신 saline을 투여하였다. Mitomycin C투여 후 12일째에 심장채혈하여 이 혈액중 약 0.5ml는 heparin 처리하여 WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit치를 자동혈구측정기(Coulter counter)를 이용하여 측정하였으며, 이 혈액중 약 1 ml는 상온에서 2시간 방치하여 응고시킨 후 원심분리(3,000 rpm, 15분)하여 혈청을 얻고, 혈청중 일반생화학 검사를 혈액자동분석기(Automatic Biochemistry Analyzer, Hitachi 736-30, Japan)을 이용하여 측정하였다.

實驗 結果

1) cis-Platin 치사독성에 대한 효과

치사량의 cis-platin에 대한 검액의 효과는 Table I에 나타낸 바와 같이, 대조군은 cis-platin 투여후 6일째에 60%가 사망한데 비해, 검액 0.5 g/kg, 1.5 g/kg의 병용투여군은 각각 30%, 10%의 사망율을 나타냈으며, 13일째에 대조군은 30%, 검액 1.5 g/kg 병용투여군은 80%가

Table I. Effect of Gamidaebo-Tang on lethal toxicity of cis-platin in mice

Groups	Dose (g/kg, p.o.)	No. of survivors					Survival rate (%)	
		Days after injection of cis-platin						
		0	2	4	6	8	10	
Control	—	10	10	6	4	3	3	30.0
Sample	0.5	10	10	8	7	5	5	50.0
Sample	1.5	10	10	10	9	8	8	80.0

On day 0, cis-platin(45 μM/kg, s.c.) was injected to mice.
Sample was administered to mice once a day for 7 days from day -2 to day 4,

생존하였다.

2) cis-Platin의 신독성 경감 효과

體重變化—Fig. 2에 나타낸 바와 같이 cis-platin 35 μM/kg을 피하주사하므로써 현저한 체중감소가 유발됨을 알 수 있었고, 검액의 병용투여군에서는 용량의존적인 체중감소 억제 효과를 나타냈으며, 1.5 g/kg 투여군은 대조군에 비해 유

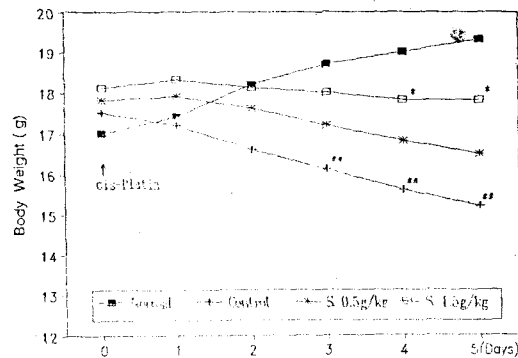


Fig. 1. Effect of Gamidaebo-Tang on body weight in mice

cis-Platin(35 μM/kg, s.c.) was injected to control and sample group. Samples were administered p.o. to mice once a day for 10 days from day -5 to day 4.

#: Statistical significance compared with normal group (p<0.01).

*: Statistical significance compared with control group (p<0.05).

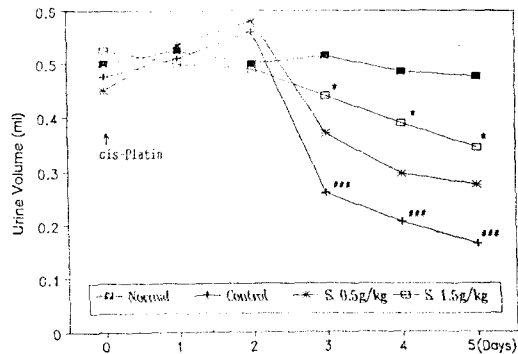


Fig. 2. Effect of Gamidaebo-Tang on the urine changes for 24 hrs in mice

cis-Platin(35 μM/kg, s.c.) was injected to control and sample group. Samples were administered p.o. to mice once a day for 10 days from day -5 to day 4.

#: Statistical significance compared with normal group (p<0.001).

*: Statistical significance compared with control group (p<0.05).

의성 있는 결과를 나타냈다.

尿量—24시간 동안의 요량을 경시적으로 측정하여 Fig. 2에 나타낸 바와 같이, *cis-platin*을 투여하므로써 현저한 요량감소가 일어났고, 검액의 병용투여로써 검액의 용량의존적인 요량감소 억제 효과가 나타났다.

BUN—정상군의 BUN치는 20.1 ± 2.2 mg/dl를 나타내는데 비해 *cis-platin*만을 투여한 대조군은 5일째에 136.5 ± 9.8 mg/dl를 나타내어 유의적 ($p < 0.001$)으로 상승함을 알 수 있었고, 검액 0.5 g/kg, 1.5 g/kg의 병용투여군에서는 각각 94.2 ± 7.3 , 64.5 ± 6.2 mg/dl를 나타내어 대조군에 비해 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)이 있는 BUN 상승억제 효과를 관찰할 수 있었다(Fig. 3).

Serum creatinine—Fig. 4에 나타낸 바와 같이 정상군은 0.80 ± 0.02 mg/dl를 나타내었고, *cis-platin*만을 투여한 대조군은 4.7 ± 0.59 mg/dl를 나타내어 유의적 ($p < 0.001$)으로 상승함을 알 수 있었고, 검액 1.5 g/kg 병용투여군은 2.6 ± 0.49 mg/dl를 나타내어 대조군에 비해 $p < 0.01$ 의 유의성 있는 serum creatinine 상승억제 효과를 나타내었다.

3) Mitomycin C 치사독성에 대한 효과

치사량의 mitomycin C 투여후 7일째에 대조군은 37.5%의 생존율을 나타냈으며, 검액 0.5

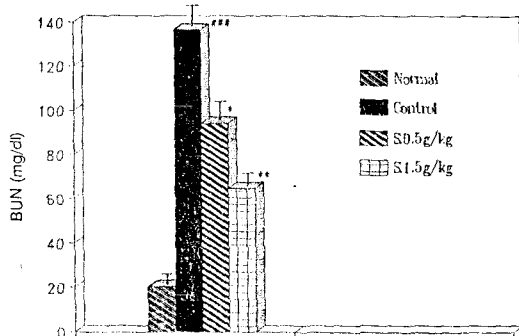


Fig. 3. BUN values of mice serum after injection of *cis-platin*

cis-Platin ($35 \mu\text{M/kg}$, s.c.) was injected to control and sample group. Samples were administered p.o. to mice once a day for 10 days from day -5 to day 4.

*** : Statistical significance compared with normal group ($p < 0.001$).

* : Statistical significance compared with control group ($*p < 0.05$ and $**p < 0.01$).

Table II. Effect of *Gamidaebo-Tang* on lethal toxicity of mitomycin C in rats

Groups	Dose (g/kg, p.o.)	No. of survivors							Survival rate (%)	
		Days after injection of mitomycin C								
Control	—	8	8	8	8	6	4	3	3	37.5
Sample	0.5	8	8	8	8	7	6	5	5	62.5
Sample	1.5	8	8	8	8	7	7	7	7	87.5

On day 0, mitomycin C (6 mg/kg , s.c.) was injected to rats.

Sample was administered to rats once a day for 10 days from day -3 to day 6.

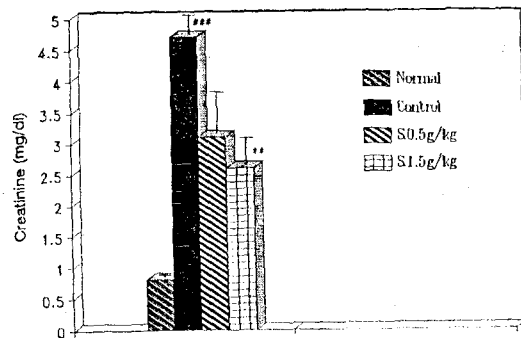


Fig. 4. Creatinine values of mice serum after injection of *cis-platin*

cis-Platin ($35 \mu\text{M/kg}$, s.c.) was injected to control and sample group. Samples were administered p.o. to mice once a day for 10 days from day -5 to day 4.

*** : Statistical significance compared with normal group ($p < 0.001$).

** : Statistical significance compared with control group ($p < 0.01$).

g/kg, 1.5 g/kg의 병용투여군에서는 각각 62.5%, 87.5%의 생존율을 나타내어, 검액의 용량의존적으로 생존율이 증대됨을 알 수 있었다(Table II).

4) Mitomycin C 부작용 경감 효과

체중변화—Fig. 5에 나타낸 바와 같이, mitomycin C투여로 투여후 6일째부터 체중이 감소되는 경향을 나타냈고 10일째에 서서히 회복됨을 알 수 있었으며, 검액의 병용투여로써 mitomycin C의 체중감소에 대해 억제하는 경향이 관찰되었다.

Table III. Effect of *Gamidaebo-Tang* on the blood analyses in rats treated with mitomycin C (N=5)

Groups	Normal	Control	Sample	
			1.5 g/kg	0.5 g/kg
GOT (IU)	250±20.15	255±47.4	274.4±23.87	222±10.86 ^{a)}
GPT (IU)	50±11.86	64.8±30.96	58.1±10.34	49.8±9.22
LDH (IU)	2,452±39.6	2,990±70.2 ^{***}	2,823±115.1	2,715±67.7*
ALP (IU)	312±3.56	270±46.67	360.3±36.42	331.4±33.85
BUN (mg/dl)	15.3±0.72	15.6±0.54	14.14±0.95	15.6±1.04
Creatinine (mg/dl)	0.3±0.02	0.28±0.02	0.286±0.013	0.24±0.02
T-Protein (mg/dl)	7.13±0.15	6.74±0.09	7.83±0.27	7.22±0.28
Albumin (mg/dl)	2.8±0.01	2.22±0.14 ^{**}	2.29±0.09	2.38±0.186

a) : Mean±S.E.

: Statistical significance compared with normal group (**; p<0.01, ***; p<0.001).

* : Statistical significance compared with control group(p<0.05).

Mitomycin C(3 mg/kg, s.c.) was injected to control and sample groups.

Samples were administered p.o. to rats once a day for 10 days from day -3 to day 6.

Table IV. Effects of *Gamidaebo-Tang* on the hematology of rats treated with mitomycin C (N=5)

Groups	Normal	Control	Sample	
			1.5 g/kg	0.5 g/kg
WBC (×10 ³)	30.64±2.55	16.6±1.68 ^{**}	22.24±3.20	17.68±2.76 ^{a)}
RBC (×10 ⁶)	5.73±0.26	5.754±0.25	6.658±0.15*	6.49±0.18
Hgb (g/dl)	12.94±0.278	12.3±0.46	14.06±0.23*	13.375±0.316
Hct (%)	36.8±0.99	34.42±1.01	38.88±0.71 ^{**}	37.05±0.856

a) : Mean±S.E.

** : Statistical significance compared with normal group(p<0.01).

* : Statistical significance compared with control group (*; p<0.05, **; p<0.01).

Mitomycin C (3 mg/kg, s.c.) was injected to control and sample groups.

Samples were administered p.o. to rats once a day for 10 days from day -3 to day 6.

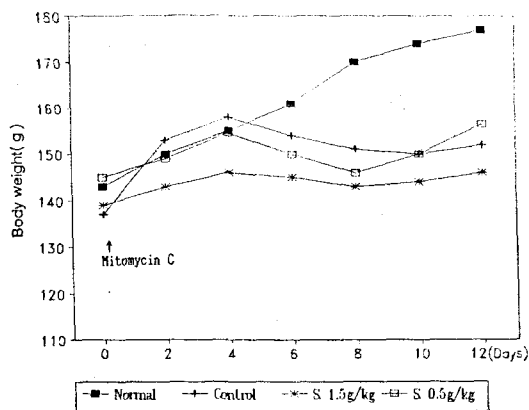


Fig. 5. Effect of *Gamidaebo-Tang* on body weight in rats

Mitomycin C(3mg/kg, s.c.) was injected to control and sample groups. Samples were administered p.o. to rats once a day for 10 days from day -3 to day 6.

혈액 생화학적 부작용 경감 효과—혈청중 일반 생화학적 검사를 혈액자동분석기를 이용하여 측정한 바 Table III과 같다. Mitomycin C를 투여하므로써 GOT, GPT, ALP, BUN, creatinine 치는 정상군과 별다른 차이가 없었으나 total protein이 약간 低下하였으며, LDH는 유의성 (p<0.001) 있게 상승하고, albumin은 유의성 (p<0.01) 있게 低下함을 알 수 있었다. 한편, 검액의 병용투여로 total protein저하억제, LDH 상승억제, albumin 저하억제 경향이 나타났고, LDH에 있어서는 유의성 있는 상승억제 효과가 인정되었다.

혈액학적 부작용 경감 효과—자동혈구 측정기를 이용하여 혈액중 WBC, RBC, Hgb, Hct치를 측정한 바 Table IV와 같다. Mitomycin C투여

로 유의적 ($p < 0.01$)인 WBC 감소가 유발됨을 알 수 있었으며, 검액의 병용투여로 용량의존적인 WBC감소억제 효과가 있었으나 유의성은 없었다. 한편, 검액 1.5 g/kg 투여군은 유의성 있는 RBC, Hgb, Hct 증가작용을 볼 수 있었다.

考察 및 結論

加味大補湯을 비롯한 한방약물은 수천년 동안에 걸쳐서 임상적 경험을 바탕으로 축적된 것이며, 여러 연구자들에 의하여 약물학적 활성이 과학적으로 입증되어지고 있다. 한편으로, 근래에 이르러 암, AIDS, 당뇨병 등 성인병과 난치성 질환에 대한 새로운 치료약물 또는 치료요법의 연구개발이 필요로 하고 있다.

이러한 새로운 치료요법의 하나로서 한방약물과 서양약물의 병용투여가 시도되어지고 있고, 대표적으로 항염증제로 사용되는 steroid성 소염제인 prednisolone, dexamethasone과 한방약물의 병용투여^{5,6)} 또는 항암제 *cis-platin*, mitomycin, cyclophosphamide와 한방약물의 병용투여로 항염증효과 또는 항암효과의 증강작용과 이들 서양약물이 갖고 있는 부작용의 경감효과가 있음을 보고하였다.

따라서, 가미대보탕과 *cis-platin* 및 mitomycin C와 병용투여로 이들 화학요법제가 발현하는 부작용에 미치는 효과를 실험하여 그 결과를 고찰한 바 다음과 같다.

*cis-Platin*은 백금착제 화합물로 비교적 치료범위가 넓은 화학요법제이나 신독성이 매우 강해 강력한 BUN 상승등을 초래하며 조혈기능에도 영향을 미쳐 장기대량요법이 곤란한 것으로 밝혀졌다. *cis-Platin*의 부작용 경감을 목적으로 수분부하(hydration), 이뇨제 또는 중화제와의 병용요법도 사용되고 있어⁷⁾ 한방에서 면역증강 효과가 있는 것으로 알려진 가미대보탕 열추출물과 *cis-platin*과 병용요법을 검토하였다. 우선 치사량의 *cis-platin*에 대한 검액의 생존연장 여부를 관찰한 바 생존연장효과를 인정할 수 있었다. *cis-Platin*이 현저한 腎毒性을 일으키므로, 신독성에 대한 검액의 경감 여부를 보기 위하여, 생쥐에 *cis-platin* 35 $\mu\text{M}/\text{kg}$ 의 피하주사로써

가장 양호한 신독성이 야기되었고, 이에 대해 검액의 효과를 검토한 바 체중변화에 있어서 체중 감소억제 효과를 인정할 수 있었다. 실험기간 동안 *cis-platin* 투여로 설사증상이나 먹이를 잘 섭취하지 않는 경향을 관찰할 수 있었는데, 이는 *cis-platin*의 소화기계 부작용에 의한 것으로 생각되어졌다. 24시간 동안의 尿량을 경시적으로 측정하되 *cis-platin* 투여로 요량이 현저히 감소되었으며, 검액의 병용 투여로 요량 감소억제 효과가 인정되었다. 신장해의 screen test라 할 수 있는 BUN치를 측정하되 검액투여군에서는 *cis-platin*으로 유발된 BUN 상승이 유의적으로 저하됨을 볼 수 있었다. 신기능 검사의 지표로 BUN은 여러 factor에 의해 영향을 받으므로 screen test로만 사용되지만, serum creatinine은 여러 factor에 의해 영향을 받지 않고 신장의 사구체 여과에 의해 배설되므로 신기능의 측정에 많이 이용되고 있어⁸⁾, serum creatinine치에 미치는 검액의 효과를 본 결과, 대조군은 serum creatinine이 유의적으로 상승되어 신기능이 저하됨을 알 수 있었고, 검액은 creatinine 상승억제 효과가 인정되었다.

Mitomycin C는 DNA와 complex를 형성하여 악성 종양세포의 DNA를 분해하나 심한 골수억제를 일으키는 등 부작용이 있어⁹⁾, mitomycin C투여에 있어서 이런 부작용을 경감시키는 것은 암치료에 매우 중요한 과제라고 생각되어진다. 우선 치사량의 mitomycin C에 대한 검액의 생존연장 여부를 관찰한 바 생존연장 효과가 인정되었다. Mitomycin C는 체중의 감소를 유발하였고 검액투여로 체중 감소억제 경향을 관찰할 수 있었다. Mitomycin C 투여로 혈청중 LDH가 상승되고, total protein, albumin이 저하하는 경향을 나타내었으며 검액의 병용투여로 이러한 부작용에 대해 억제하는 경향이 인정되었다. 그리고 mitomycin C는 유의성 있는 WBC 감소를 유발하였으나 검액의 투여로 WBC 감소억제를 볼 수 있었으며, 유의성 있는 RBC, Hgb, Hct 증가 효과가 인정되었다.

이상과 같이 加味大補湯을 治癌劑인 *cis-platin*이나 mitomycin C와 병용투여하여 이러한 치암제의 부작용에 대한 경감 효과가 인정되므로써

암치료 향상을 기대할 수 있으리라 생각되며, 앞으로 副作用 輕減療法의 개발을 위한 연구를 계속하고자 한다.

감사의 말씀—本 研究에 소요되는 경비의 一部는 慶熙醫療院 學術研究費 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

〈1992년 4월 2일 접수 : 4월 8일 수리〉

文 獻

1. Hosoya, E. and Yamamura, Y.: Recent Advances in the Pharmacology of KAMPO MEDICINES, p. 275, Excerpta Medica (Japan) (1988).
2. 김남재, 홍남두, 조종관, 김진식, 백승학 : 생약학 회지 22, 197 (1991).
3. 李泰浩 : 大方藥合編, p. 133, 杏林出版社 (1977).
4. 慶熙醫療院 漢方病院 : 漢方製劑解說集 (2集), p. 165, 慶信 (1983).
5. 松田秀秋, 中田晴香, 田中孝幸, 久保道德 : 藥學雜誌 110, 68 (1990).
6. 久保道德, 伊藤正明, 中田晴香, 松田秀秋 : 藥學雜誌 110, 59 (1990).
7. 波谷 清, 佐藤雅彦, 長谷用達也, 永沼章, 井村伸正 : 藥學雜誌 107, 514 (1987).
8. 大韓臨床藥學會 編 : 臨床藥學概論, p. 217, 샤론 (1986).
9. Reynolds, J.E.F.: Martindale (29 edition), p. 607, 642, The Pharmaceutical Press (USA) (1989).