三角座標を用いた3種制酸剤の処方量決定法

祖父江光広,* 上田幸則, 山本正則, 山崎知子, 真鍋 忠
協和化学工業株式会社 技術サービス室

Determination of Formulation Quantities for Three Kinds of Antacid Using Triangle Coordinates

Mitsuhiro SOFUE,* Yoshinori UEDA, Masanori YAMAMOTO,
Tomoko YAMASAKI, and Tadashi MANABE

*Kyowa Chem. Ind. Co., Ltd., Dept. of Tech. Service, 305 Yashimanishi-machi,
Takamatsu-shi 761-01, Japan*

(Received November 15, 1996)

We investigate the method for the determination of an appropriate mixing region of three kinds of antacid, magnesium hydroxide, dried aluminum hydroxide gel and calcium carbonate using triangular coordinates. Using the triangular coordinates, the appropriate mixing region of satisfying the following categories was determined; 1) acid neutralizing capacity (200 ml), 2) immediate action (pH 6—8 range obtained 10 min after pouring an antacid into 50 ml of 0.1 mol/l HCl (aq) sol.), 3) bowel property (mol ratio of Mg/Al=1—3), and 4) quantities of combination of three antacids (under 700 mg of total quantities).

Modified Fuchs Test was performed at some points which met the above conditions. The durability of the combination of these three antacids was evaluated. The following regions have long durability of antacids (about 60 min for persisting pH 3.5—5); magnesium hydroxide 40—60%, dried aluminum hydroxide gel 30—50% and calcium carbonate 10%. In the cases of changing the above mentioned conditions, and of using different kinds of antacid, the determination of the appropriate mixing region using triangular coordinates is effective for the pharmaceutical technology.

In this study we emphasize the following striking features; utilization of triangular coordinates, fixing the combination of antacid, and incorporation of three kinds of antacid with aluminum, magnesium and calcium.

Key words—antacid; triangle coordinate; acid neutralizing capacity; bowel property; modified Fuchs test

緒 言

第十三改正日本薬局方にて、制酸剤の制酸力試験法¹⁾が一般試験法に導入されたのをはじめ、制酸剤の使用は重要な位置を占めると考えられる。

水酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲルに代表される中和性制酸剤使用の歴史は古く、現在においても大衆胃腸薬ではかなりの部分を占めている。一方、抗潰瘍薬として H₂-ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤が開発され、^{2,3)} 胃酸分泌を強力に抑制し、薬効持続時間が長いことから制酸剤を凌いでいる。しかし、制酸剤は服用後直ちに胃酸を中和し、胃痛を速やかに和らげるという効果を有している。そのため、症状の早期寛解には重要な役割を果たしてお

り、 H_2 -ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤と併用されている。

無機系制酸剤は、アルミニウム、マグネシウム及びカルシウムの水酸化物、酸化物又は炭酸塩や重炭酸塩が主なものであり、それらの共沈物や固溶体を含めるとかなりの数に及ぶ。制酸剤にはそれぞれ、吸収性、制酸性、速効性、持続性、便通性等に相違があり、目的に応じた種類と配合量が選択されている。また、数種類の制酸剤を配合し、それぞれの長所を生かした処方方が今日では多く見られるようになった。

そこで、我々は、水酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル及び炭酸カルシウムの3種類の制酸剤の適正な配合領域を決定する方法として、三成分平衡に利用される三角座標を用いた解析を試みた。

実験の部

実験材料 水酸化マグネシウム（協和化学工業(株)，Lot. No. 11293），乾燥水酸化アルミニウムゲル（協和化学工業(株)，Lot. No. 4347）及び炭酸カルシウム（（株）同和カルファイン，Lot. No. 960720）を用いた。

実験方法

制酸力の設定 胃潰瘍・十二指腸潰瘍等の胃病変における酸分泌は高く、個人差もあるが1時間当たり約100 mlである。⁴⁾ また制酸剤の胃内滞留時間が1—2時間であるため、100—200 mlの胃酸を中和できれば、過酸を防止できると考えられる。そこで、以下の実験では制酸力を200 mlに設定した。

制酸力は制酸剤1 gに対応する0.1 mol/l塩酸の消費量(ml)で表され、中和化学反応式から計算により容易に求めることができる。Table 1に用いた制酸剤の特性を示す。

速効性試験 制酸剤が胃の中に入り、胃痛を和らげるためには過量の胃酸を直ちに中和する必要がある。このためには制酸剤を投与したときのpHが急激に上昇することが必要であり、このことは速効性試験により評価できる。

本試験は0.1 mol/l塩酸50 mlを正確にはかり、 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ の恒温槽中、100 mlのビーカーに入れ、マグネチックスターラーを用い1分間に430回転で攪拌する。ここに一定量の制酸剤を投入し、pHメーターで連続的にpHの推移を記録し、10分後の最大pH値を調べた。制酸剤を投与した際、胃内pHが上昇しすぎると、acid-reboundによる酸分泌が大きくなる。一方、pH

Table 1. Properties of Antacids

Antacid	Properties		
	a)	b)	c)
Magnesium hydroxide	340	3.0	588
Dried aluminum hydroxide gel	319	2.4	627
Calcium carbonate	202	3.0	990

a) Acid neutralizing capacity (ml); b) medical dose per day (g); c) quantity corresponding 200 ml of acid neutralizing capacity (mg).

Fig. 1. Region of Satisfying the Quick Effect of Antacid

The evaluation of the quick effect of antacid (pH 6—8 range after 10 min of pouring antacid in 50 ml of 0.1 mol/l HCl (aq) sol.) was performed. The shaded portion is the region which satisfies the quick effect of antacid.

が低いと速効性が認められなくなる。そこでこの最大 pH 値を 6—8 の間に設定し、その領域を調べた。

便通性 アルミニウム剤は時として便秘，マグネシウム剤は下痢を生じることがある。そこで，アルミニウム剤とマグネシウム剤との比率を便通性を損なわない程度にすることが，服用上重要である。しかし，便通性は個人差が大きいため，アルミニウム剤とマグネシウム剤を一定の比率にしても，個人差により便秘もしくは下痢を生じる場合がある。アルミニウムとマグネシウムとの固溶体である合成ヒドロタルサイト⁵⁻¹¹⁾ ($\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) は，便通性への影響が少ないことが確認されている。本実験ではアルミニウムとマグネシウムとのモル比 Mg/Al を 1—3 に設定した。

配合量の設定 OTC 薬では，制酸剤は単独で用いられることは少なく，散剤では苦味・芳香性健胃生薬，消化酵素剤，胃粘膜保護剤，香料等と配合し処方される場合が多い。さらに，剤形を錠剤にすれば，成形性・崩壊性を良くするために各種の添加剤が配合され，剤皮を施す場合もある。それらの他の成分が配合されることを考慮した上で，服用しやすい量を処方する必要がある。そこで，本実験では制酸剤の総配合量を 700 mg 以下に設定した。

持続性試験 制酸力，速効性，便通性及び配合量の各設定した値の領域をいずれも満足する領域を図示し，この領域内の数点について持続性試験を行った。本試験は Fuchs の方法¹²⁾を改良し，以下のように行った。0.1 mol/l 塩酸 50 ml を正確にはかり， $37 \pm 2^\circ\text{C}$ の恒温槽中，500 ml のビーカーに入れ，マグネチックスターラーを用い 1 分間に 430 回転で攪拌した。ここに一定量の制酸剤を投入し，pH メーターで連続的に pH の推移を記録し，10 分後定量ポンプ（三陽理化学器械(株) T-63 K）にて毎分 2 ml の 0.1 mol/l 塩酸を注加し，pH が 3 以下になるま

Fig. 2. Region of Satisfying the Bowel Property of Antacid

The mol ratio of Mg/Al of antacid magnesium hydroxide and dried aluminum hydroxide gel was fixed at 1—3. The shaded portion is the region which satisfies the above condition.

Table 2. pH Values of Each Point Shown in Fig. 1

Point	Weight percent			pH
	A	B	C	
a	100	0	0	9.43
b	0	100	0	3.73
c	0	0	100	5.97
d	90	10	0	7.92
e	50	50	0	6.47
f	30	60	10	6.59
g	10	60	30	6.34
h	0	50	50	6.09
i	0	10	90	6.21
j	40	10	50	7.49

A, Magnesium hydroxide; B, dried aluminum hydroxide gel; C, calcium carbonate.

Table 3. Mol Ratio of Mg/Al at the Points Shown in Fig. 2

Point	Weight percent			Mol		Mg/Al
	A	B	C	Mg	Al	
k	60	40	0	6.21	3.09	2.01
l	40	50	10	4.35	4.06	1.07
m	30	30	40	3.69	2.76	1.34
n	40	20	40	4.89	1.83	2.67

A, Magnesium hydroxide; B, Dried aluminum hydroxide gel; C, calcium carbonate.

で連続的に pH 値を調べた。試料投入 10 分後の最大 pH, pH が 3 以下になるまでの時間及び pH が 3.5–5 を維持する時間を測定した。

結 果

速効性試験

2 種又は 3 種の制酸剤を組み合わせたときの用いた各制酸剤の量は Table 1 に示す制酸力から計算により求めた。制酸剤投入 10 分後に測定した pH が 6–8 の領域を Fig. 1 の斜線部に示す。この領域内の主な点及び三角座標の各頂点の pH 値を Table 2 に示す。全体の約 60% が領域内にあった。pH の設定値を大きくした場合は、領域は右上がりに移行し、小さくした場合は左下がりに移行する。

便通性

種々の配合量での Mg/Al のモル比を計算により求め、1–3 に設定した場合の領域を Fig. 2 の斜線部に示す。全体の約 20% が領域内に含まれていた。領域内の主な点のマグネシウムとアルミニウムのモル数及び Mg/Al のモル比を Table 3 に示す。Fig. 2 の斜線部の領域よりも左下ではアルミニウムの比率が大きくなり、右上ではマグネシウムの比率が大きくなる。

制酸剤の配合量

制酸剤の総量を計算により求め、700 mg 以下の領域を Fig. 3 の斜線部に示す。全体の約 50% が領域内にあった。Table 1 に示すように、各制酸剤の制酸力の相違から、制酸力を一定としたときの必要量は炭酸カルシウム>乾燥水酸化アルミニウムゲル>水酸化マグネシウムの順である。炭酸カルシウムでは他の 2 種と比較してより多くの量が必要である。そのため、炭酸カルシウムを用いる場合は本実験の設定条件では 35% 以内にしなければならない。他の医薬品等との処方上、さらに制酸剤を添加することが可能であれば、Fig. 3 に示した領域よりもさらに右側にまで領域が広がる。

Fig. 3. Region of Satisfying the Quantities of Combination of Three Antacids

Total quantities of three antacids, magnesium hydroxide dried aluminum hydroxide gel and calcium carbonate were fixed in not more than 700 mg. The shaded portion is the region which satisfies the above condition.

Fig. 4. Crossing Region of Satisfying the Quick Effect, the Bowel Property and the Quantities of Combination of Three Antacids

The shaded portion is the region which satisfies all of the fixed conditions of the quick effect, the bowel property and the quantities of combination of three antacids.

持続性試験

制酸力、速効性、便通性及び配合量の各領域の重複する領域を Fig. 4 の斜線部に示す。全体の約 10% が領域内にあった。領域内のうち、3 種の制酸剤を含む主な点及び各制酸剤単品について、Fuchs 変法試験での pH 値の推移をそれぞれ Fig. 5 及び 6 に示す。また、試料投入 10 分後の pH、pH が 3 以下になる時間及び pH を 3.5—5 に維持する時間を Table 4 に示す。

領域内の各点では、pH が 3 以下になる時間はいずれも 77 分前後ではほぼ等しいが、炭酸カルシウムの割合が多いと、pH が 3.5—5 を維持する時間は、若干短くなる傾向にあった。各制酸剤単品では、Fig. 6 及び Table 4 に示すように、最大 pH 値、pH が 3 以下になる時間及び pH が 3.5—5 を維持する時間のいずれもそれぞれ相違を有する。水酸化マグネシウムは 10 分

Fig. 5. Modified Fuchs Test at Points Satisfying All of the Fixed Conditions of the Quick Effect, the Bowel Property and the Quantities of Combination of Three Antacids

The modified Fuchs test was performed. Each curve shows the following: I; 40% of magnesium hydroxide, 50% of dried aluminum hydroxide, 10% of calcium carbonate, O; 60% of magnesium hydroxide, 30% of dried aluminum hydroxide, 10% of calcium carbonate, S; 40% of magnesium hydroxide, 30% of dried aluminum hydroxide, 30% of calcium carbonate. An arrow shows the time point of pouring 0.1 mol/l HCl 10 min after starting the experiment.

Fig. 6. Modified Fuchs Test of Three Antacids

The modified Fuchs test was performed using 200 ml of acid neutralizing capacity of each antacid. Each curve shows the following: a; magnesium hydroxide, b; dried aluminum hydroxide gel, c; calcium carbonate. An arrow shows the time point of pouring 0.1 mol/l HCl 10 min after starting the experiment.

Table 4. Results of Modified Fuchs Test at the Points Shown in Fig. 4

Point	Weight percent			Items of measurement		
	A	B	C	1)	2)	3)
a	100	0	0	9.43	85	6
b	0	100	0	3.73	73	58
c	0	0	100	5.97	86	4
I	40	50	10	6.95	75	57
O	60	30	10	7.84	77	59
p	50	40	10	7.73	77	59
q	50	30	20	7.86	76	46
r	40	40	20	7.35	77	53
s	40	30	30	7.24	77	51
t	30	40	30	7.40	78	54

A, Magnesium hydroxide; B, dried aluminum hydroxide gel; C, calcium carbonate; 1) pH after 10 min; 2) time reaching below pH 3 (min); 3) time maintaining pH 3.5—5 range (min).

後の pH 値が大きく、速効性を有するが、塩酸を連続的に滴下しても pH 値が急激に低下せず、高い値を維持する。一方、乾燥水酸化アルミニウムゲルは 10 分後の pH 値は低い、3.5—5 に維持する時間が長い。制酸力を 200 ml に設定したときの各制酸剤単品での Fuchs 変法試験では、いずれも制酸効果の面で満足のゆくものではなかった。しかし、3 種を組み合わせる用いることにより、最大 pH 値、維持時間の制御が可能であった。

考 察

3 種の制酸剤を併用使用した際の、各配合量を決定する方法の 1 つとして、三角座標を用いた領域決定方法を考案した。

水酸化マグネシウム及び乾燥水酸化アルミニウムゲルは、一般によく用いられる制酸剤である。炭酸カルシウムは持続投与により高カルシウム血症、*milk-alkali-syndrome*、尿路結石等の副作用がある。また、カルシウムイオンの刺激によりガストリンの分泌を促進し、逆に酸分泌を亢進させる場合がある¹³⁾などの理由により、炭酸カルシウム単品の制酸剤は少ない。しかし、一方でカルシウムの必要性が昨今提唱されており、ミネラルに関する研究ではカルシウム及びマグネシウムのバランスの重要性が増している。^{14—16)} また、1 種の制酸剤についての効果を調べた報告は数多く見られるが、2 種以上の制酸剤を併用した際の効果についてはほとんど報告されていない。そこで、今回、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウムに炭酸カルシウムを配合した処方を検討した。

制酸剤の処方、制酸力、速効性、持続性、便通性及び他の医薬品や添加剤との配合量を考慮して行われる。今回、これらの項目の設定値の一例として次の値を設定したが、これらの各値は、特性を持たせた制酸剤を処方するために製剤上任意に変更でき、製薬各社のノウハウになっている。

制酸力については 200 ml に設定した。胃酸分泌は個人差が大きく、1 時間あたり 50—150 ml であり、⁴⁾ 制酸剤の胃内滞留時間が 1—2 時間であることを考慮し、制酸力を設定した。激しい胃酸分泌を抑制する目的であれば、さらに制酸力を上げることが可能である。

速効性試験については試料を 0.1 mol/l 塩酸に投入 10 分後の pH が 6—8 に設定した。この pH 値を 8 より大きくした場合、胃内 pH が上昇し *acid-rebound*¹⁷⁾ が懸念される。また、pH が 6 より低い場合、急速な胃酸の中和ができず、胃痛を速やかに和らげるという制酸剤としての目的を失う場合もある。幸保は過剰の制酸剤の投与により、pH が 7 以上にならないことが必要であると述べている。¹⁸⁾ ただし、この場合は後述する Fuchs 変法における pH の持続性が 7 以上で起こると *acid-rebound* を生じる可能性があることを述べたもので、投与直後の pH に関する報告はない。しかし、胃内の 24 時間 pH モニタリングでは薬剤投与後の pH が 7 前後を維持するように服薬している。¹⁹⁾ したがって、制酸剤投与直後はできるだけ胃内 pH を中性付近にすることが望ましいと考えられる。

便通性は個人差が激しく、便通性に支障を生じることのない制酸剤の処方設計を目指し、制酸剤中に含まれるマグネシウムとアルミニウムとのモル比 Mg/Al を 1—3 とした。この設定値は Mg/Al のモル比が 3 である合成ヒドロタルサイトの服用で、下痢がほとんど見られないことから²⁰⁾ 上限を 3 とした。このモル比を低下させたとき、すなわちアルミニウム含有量を増加させたときに、どの程度のモル比になれば便秘が生じるかは不明であるが、マグネシウム含有量が低下しすぎると、速効性試験における pH が中性付近にならないことからモル比の下限を 1 に設定した。

制酸剤の総重量は 700 mg 以下とした。従来制酸剤として水酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ヒドロタルサイトとともに、炭酸水素ナトリウムが大量に処方され汎用されてきた。しかし、炭酸水素ナトリウムの常用によりアルカローシス²¹⁾をきたす場合があることや、高血圧の原因であると考えられているナトリウムイオンを含むために、最近ではナトリウムフリーの処方を中心に製剤が行われてきつつある。炭酸水素ナトリウムの制酸力は 1 g あたり 119 ml と低く、これに代えて他の制酸剤を用いる場合はより少量で必要な制酸力が得られる。制酸剤を配合した総合胃腸薬の中で、顆粒又は細粒状の総重量は 1 回服用量が概ね 1.4 g 以下であり、錠剤では 1 錠が概ね 400 mg である。これらの製剤医薬品の中には、苦味・芳香性健胃生薬、消化酵素剤、胃粘膜保護剤、香料等が処方されるため、制酸剤の総重量は必要な制酸力が得られればできるだけ少量が望ましい。そこで今回、制酸剤の総重量を 700 mg 以下に設定した。

持続性試験では Fuchs 変法における pH が 3.5-5 を維持する時間が概ね 60 分になることを指標とした。この時間の長短により制酸性をコントロールし、製剤医薬品の特徴を出すことができる。持続性 pH 範囲に関しては、Holbert ら²¹⁾は 3.5-4, Kirsner ら²²⁾は 4-5, Breuhaus ら²³⁾は 3.5 Rossett ら²⁴⁾は 3.5-5 を提唱している。これらの pH 範囲を考慮して 3-5 を維持することが望ましいと考えられている。²⁵⁻²⁷⁾ 我々は pH 範囲を 3.5-5 に設定したが、これは局方一般試験法の制酸力試験法において、制酸力の滴定終点 pH が 3.5 であること、また pH 1.5-3.5 であるペプシン活性²⁰⁾の失活を期待したためである。

上述した制酸剤の配合量を除く各設定項目の *in vivo* と *in vitro* との相関性は個人差が大きいため必ずしも一致しない。しかし、幸保は *in vitro* の試験方法は第一に製造上の諸問題の解決になくてはならない試験方法であり、化学構造の考察、結果の有無、不純物の状態等を検討でき、*in vitro* の成績から制酸剤の評価を考察している。¹⁸⁾

今回設定した 4 項目を満足する領域のうちの 7 点 (Fig. 4) 及び各制酸剤単品について Fuchs 変法を行い (Fig. 5, 6), 持続性の指標である pH 3.5-5 の維持時間を調べた (Table 4)。水酸化マグネシウムは pH を急激に上昇させるが、pH を 3.5-5 に維持する時間は 6 分と短い。また、pH の低下が緩やかであり、高い pH を持続する時間が長いので、acid-rebound が生じる可能性がある。乾燥水酸化アルミニウムゲルは pH を 3.5-5 に維持する時間は 58 分と長いですが、pH を急激に上昇させることができず、速効性はない。炭酸カルシウムは水酸化マグネシウム同様 pH を 3.5-5 に維持する時間が短い。これらの長短を有する各制酸剤を組み合わせることで速効性及び持続性を制御することが可能である。炭酸カルシウムの配合量を増加させると、上記の副作用の問題や pH 3.5-5 を維持する時間が短くなることから、Table 4 に示すように、本実験範囲内では 10% 程度が適当であると考えられる。今回制酸力を 200 ml に設定したため、Fuchs 変法試験において、0.1 mol/l の塩酸を中和できる時間は初期の 10 分を除くと 65 分である。Table 4 に示す l, o, p の各点では pH 3.5-5 の持続時間が約 60 分であり、中和可能な時間の 65 分にほぼ等しく、目的とする処方を得られた。

このように、三角座標を用いれば、各設定条件を変更し、特徴をもたせた配合量の決定領域を知ることができ、製剤設計上大きく寄与する。また、制酸力を設定して、速効性及び持続性の試験を行えば、他の項目は計算により求めることができる。したがって、比較的短時間で目的とする配合量を決定することができ、三角座標を用いて、簡便に製剤設計が可能となる。

本研究は制酸剤の配合量を決定する方法の 1 つとして三角座標を用いたこと、制酸剤の配合量を目的により設定したこと、アルミニウム剤、マグネシウム剤及びカルシウム剤の 3 種制酸

剤を配合したことを特徴とするものである。

引用文献

- 1) 日本公定書協会編, 第十三改正日本薬局方解説書, B 253—255, 1996.
- 2) 岸本眞也, 医薬ジャーナル, **31**, 98 (1995).
- 3) 森元君子, 医薬ジャーナル, **32**, 91 (1996).
- 4) 森 治樹, 診断と治療, **75**, 422 (1986).
- 5) 前川秀幸, 高岸 靖, 土居義男, 大隅京子, 乙宗照子, 薬剤学, **31**, 266 (1971).
- 6) 前川秀幸, 高岸 靖, 土居義男, 山本正子, 薬剤学, **31**, 273 (1971).
- 7) 高岸 靖, 土居義男, 岩本健三, 前川秀幸, 薬剤学, **38**, 157 (1978).
- 8) 高岸 靖, 岩本健三, 前川秀幸, 薬剤学, **38**, 166 (1978).
- 9) 高岸 靖, 土居義男, 山本正子, 前川秀幸, 薬剤学, **38**, 211 (1978).
- 10) 祖父江光広, 上田幸則, 粉体工学会誌, **33**, 638 (1996).
- 11) 祖父江光広, 上田幸則, 山本正則, 山崎知子, 真鍋 忠, 粉体工学会誌, **34**, 印刷中 (1997).
- 12) Fuchs C., *Drug Cosmet. Ind.*, **64**, 692 (1949).
- 13) 森 治樹, 名富仁美, 医薬ジャーナル, **28**, 1461 (1992).
- 14) 武山英麿, 児玉直子, 佐藤直美, 樋口博之, 淵 時雄, 吉武 裕, 西牟田守, マグネシウム, **14**, 75 (1995).
- 15) 川崎晃一, マグネシウム, **14**, 107 (1995).
- 16) 西牟田守, マグネシウム, **15**, 3 (1996).
- 17) Smyth R. D., Herczeg T., Wheaty T. A., Hause W., *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1045 (1976).
- 18) 幸保文治, 薬事, **4**, 28 (1962).
- 19) 山近 仁, 中澤三郎, 芳野純治, 山雄健次, 乾 和郎, 印牧直人, 山近礼子, 渡辺量己, 平野 謙, “消化性潰瘍の胃酸分泌抑制剤の見直し,” 医薬ジャーナル社, 大阪, 1993, pp. 105—109.
- 20) 宮田茂男, インファケム, **2**, 40 (1981).
- 21) Holbert J. M., Noble N., Grote I. W., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **37**, 292 (1948).
- 22) Kirsner J. B., Palmer W. L., *Am. J. Dig. Dis.*, **7**, 85 (1940).
- 23) Breuhaus H. C., Eyearly J. B., *Ann. Int. Med.*, **14**, 2285 (1941).
- 24) Rossett N. E., Flexner J., *Ann. Int. Med.*, **18**, 193 (1943).
- 25) Desai S., Gibaldi M., Kaning J. K., *J. Pharm. Sci.*, **52**, 871 (1963).
- 26) Steinberg W. H., Hutchins H. H., Pick P. G., Lazar J. S., *J. Pharm. Sci.*, **54**, 625 (1965).
- 27) Person K. O. V., Burke B., *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **19**, 219 (1962).