

20%アミノフィリン散および顆粒の検討^{*1}

渡辺茂和, 原沢秀樹, 中野孝志, 黒川陽介, 沢井とし, 杉浦良一, 今井一洋

東京大学医学部附属病院分院薬剤部^{*2}Pharmaceutical Studies on 20% Aminophylline
Powders and Granules^{*1}SHIGEKAZU WATANABE, HIDEKI HARASAWA, TAKASHI NAKANO,
YOSUKE KUROKAWA, TOSHI SAWAI, RYOUICHI SUGIURA,
and KAZUHIRO IMAI

Branch Hospital Pharmacy, University of Tokyo

(Received January 20, 1988)

Powders and granules consisted of 20% aminophylline were prepared to improve physical properties of aminophylline powder. Two percent of sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na), 5% of polyvinylpyrrolidone K-90 (PVP) and 5% of starch paste were used as binders to make granules of 20% aminophylline. Distribution of particle size of all six different aminophylline granules conformed to standards prescribed in Japanese Pharmacopoeia (JP). Values of angle of repose and grouping rate of granules of 20% aminophylline were lower than those of aminophylline powders, indicating that flowabilities of granules were higher than those of powders.

The powders and the granules did not change in appearance for 30 days under severe condition (at 30°C, relative humidity of 92%). Content of aminophylline in each preparation was measured by absorption spectrophotometry at 273nm. Among several preparations we tested, both aminophylline powders and granules with D-mannitol as a diluent were most stable for 30 days under severe condition. Disintegration time of the granules was within 10 minutes in water at 37°C. Dissolution test of the granules by paddle method showed a rapid release of aminophylline into water, indicating that bioavailability of the granules may be similar to that of aminophylline powders. From the results of this study, it is expected that 20% aminophylline granule with D-mannitol as a diluent is useful as a hospital preparation.

Keywords—aminophylline granule; D-mannitol; starch; physical property; stability; sensory test; dissolution test

小児科領域で気管支喘息の治療および発作の予防に汎用されているアミノフィリンは、現在内用剤として錠剤および原末の形で市販されている。市販錠剤中のアミノフィリン含量は 100mg であり小児に適用するには高含量であり不適當である。また錠剤では乳幼児に服用させにくい。さらに血中濃度モニタリングを行いながら投与計画を立てる際にも、錠剤では細かい投与計画が立てにくい。

一方、小児に汎用される原末のアミノフィリン末については物性的にも流動性が悪く、凝集しやすいなどの調剤上の欠点を有するうえ、小児用量の秤量および分割分包が困難であるため、秤量の度に賦形を必要とするなどの難点がある。今回、アミノフィリン末を用いて調剤する際の上記問題点を改善する目的で、バレイショデンプンおよび D-マンニトールを賦形剤とし、20% アミノフィリン散（以下 20% 散と略記）、20% アミノフィリン顆粒（以下 20% 顆粒と略記）を試作した。さらにこれら製剤の薬剤学的評価ならびに調剤学的評価を行うため、物性試験、官能試験、溶出試験、安定性試験、乳糖

^{*1} 日本薬学会第107年会（京都，1987年）にて発表。

^{*2} 東京都文京区目白台3丁目28-6; 28-6, Mejirodai 3-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 112 Japan

配合試験などを行った。

実験の部

1. 試料

主薬としてはアミノフィリン末（ネオフィリン末・エーザイ），賦形剤としてはバレイショデンプン（丸石製薬）および D-マンニトール（和光純薬工業）を用い，結合剤としてはカルボキシメチルセルロースナトリウム（和光純薬工業，以下 CMC-Na と略記）の水溶液，ポリビニルピロリドン K-90（和光純薬工業，以下 PVP と略記）のイソプロピルアルコール（小宗化学薬品）溶液およびバレイショデンプン糊液を用いた。秤量し易さの官能試験の基準品として日本薬局方乳糖（岩城製薬）を用いた。さらに同品は乳糖配合試験にも用いた。

2. 20%散および顆粒の調製

賦形剤にはバレイショデンプンおよび D-マンニトールを用いた。乳糖はアミノフィリンと配合することにより N-グリコシドを生成し変色するという報告¹⁾があるため，賦形剤として用いる実験には採用しなかった。

アミノフィリン末および賦形剤はあらかじめ 100 メッシュのふるいを通し，アミノフィリン末 60.0 g，おのの賦形剤を 240.0 g 加え乳糖で混合し 20% 散とした。20% 顆粒を製するときには結合剤中の不揮発成分の寄与を補正するため，あらかじめ造粒の操作を行い，造粒に適した結合剤の量（Table 1）を調べてそれぞれ結合剤の不揮発成分の重量を差し引いた量の賦形剤を用いた。結合剤は 2% CMC-Na 水溶液，5% PVP 80% イソプロピルアルコール溶液および 5% デンプン糊液を用い，20 メッシュおよび 40 メッシュのふるいを用いて湿式造粒法（押し出し造粒）により顆粒を製した。（Chart 1）

3. 薬剤学的試験

20%散については，以下に示す 2) の試験のみを行い，20%顆粒については 1)～4) の試験を行った。

1) 粒度試験

Table 1. Amount of Binder for the Preparation of 20% Aminophylline Granules

Diluent	Binder (ml/Diluent 100g)		
	2% CMC-Na	5% PVP	5% Starch-paste
D-Mannitol	15.0	35.0	10.0
Potato starch	30.0	40.0	20.0

CMC-Na : Carboxymethyl Cellulose-Na,
PVP : Polyvinylpyrrolidone

Aminophylline + Diluent

[D-Mannitol or
Potato starch]

- mixing
- addition of binder
- kneading
- granulation with a sieve (840 μ m)
- drying at 40°C for 2 hours
- classification of granules with sieves (840, 420 μ m)

20% Granule

Chart 1. Preparation of 20% Aminophylline Granules

第十一改正日本薬局方（JP XI）の粒度試験法に従い，粒度試験器（萱垣医理工工業）を用いて行った。すなわち，20% 顆粒 20.0 g を正確に量り，これを 10 号（1700 μ m），12 号（1400 μ m），30 号（500 μ m），42 号（355 μ m）ふるいおよび受器を重ね合わせた用器群の上段に入れた。振とう後，各々のふるいおよび受器中の残留物の重量を量り，粒度分布を調べた。測定は各製剤について 3 回行った。

2) 物性試験および秤量し易さの官能試験

物性試験として逃飛率，安息角および集合率の測定を青木らの方法²⁻⁴⁾に準じ，コニシ薬剤測定器（小西医療器）を用いて行った。測定回数は逃飛率および集合率については各 10 回，安息角は 3 回とした。

秤量し易さの官能試験については，調剤経験 1～7 年の薬剤師 7 名（うち本実験に関与しない者 5 名）が試料 10.0 g の秤量を行い，乳糖を基準とし，量り易さの 5 段階評価を行った。

3) 崩壊試験

JP XI の顆粒剤崩壊試験の項に準じ崩壊度試験器（富山産業）を用いて行った。すなわち，20% 顆粒 0.10 g ずつをそれぞれ補助筒 6 個にとり，補助筒を試験器のガラス管に 1 個ずつ入れて底に固定し，試験液に蒸留水 1000 ml を用い，上下運動を行い崩壊を観察した。

4) 溶出試験

溶出試験は USP XXI のアミノフィリン錠の溶出試験法（パドル法）に準じ，溶出試験器（富山産業）を用いて行った。すなわち，溶出試験用フラスコに蒸留水 900 ml を入れ，これを 37 $\pm$ 0.5°C に保ち，試作した 20% 顆粒 0.5 g を入れ，回転翼を 50rpm で回転させた。30 秒，1 分，2 分，5 分，10 分，20 分および 30 分後にそ

れぞれ 5 ml ずつ試験液を採取し、同時に、同容量の蒸留水を加え容量を一定に保持した。採取した試験液はろ紙 (TOYO filter paper No.6) でろ過し、その 1.0 ml を正確に取り蒸留水で 50 ml とした後、波長 272 nm における吸光度 (島津自記分光光度計 UV-300) の測定を行い、アミノフィリン末 100 mg を蒸留水 900 ml に溶解したものを標準として溶出量を求めた。測定は各顆粒剤について 3 回行った。

4. 官能試験

アミノフィリン末 0.2 g, 20% 散および 20% 顆粒 1.0 g をそれぞれ量り、グラシンポリラミネート紙 (小西医療器) に分包し、色調、湿気について外観変化を経時的に観察した。保存および判定は日本薬剤師会調剤技術委員会の報告^{5,6)} に準じ、最悪条件 (30°C, RH 92%) および中間条件 (20°C, RH 75%) の各条件下でテーパー式電気低温恒温器 (平沢製作所) に保存し、保存直後、3 日、7 日、10 日、14 日、21 日および 30 日後について観察を行った。

判定は、調剤経験者 4 人をパネラーとし、次の判定基準に従い判定した。1 点: 変化の全く認められないもの。2 点: 変化の有無の疑わしいもの。3 点: 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のもの。4 点: 調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの。

5. 安定性試験

最悪、中間の各条件下における含量の経時的残存率を 30 日間にわたり測定した。すなわち、各 20% 散および 20% 顆粒 10 g をそれぞれ内径 37 mm, 深さ 55 mm のプラスチック容器に入れて保存する。経時的にそこから 100 mg を量り、蒸留水で 100 ml としたものを 5.0 ml 採取し、さらに蒸留水で 50 ml としたものの吸光度を 272 nm で測定した。測定は 3 回行い、保存直後を 100% として

各条件下におけるアミノフィリンの残存率を算出した。

6. 乳糖配合試験

試作製剤に、アミノフィリンの乳糖配合後に生じる変化の違いがあるかを調べることを目的とし、アミノフィリン末 0.2 g または各 20% 散および 20% 顆粒 1.0 g のそれぞれと乳糖 1.0 g を配合した。ばらつきを確認するためにそれぞれ 3 包ずつ作り、上下に 10 回振り混合し、これらを各製剤単味における官能試験法に準じた条件下に保存し観察を行った。

結 果 と 考 察

1. 粒度試験

今回試作した 6 種類の 20% 顆粒の粒径は 1400~500 μ m のものが約 90% を占め、Table 2 に示すように、これら製剤の粒度分布は JP XI の顆粒剤の規定に適合していることが確認された。

2. 物性試験および秤量し易さの官能試験

Table 3 に示すようにアミノフィリン末の逃飛率に比べて 20% 散および 20% 顆粒の逃飛率は、賦形剤にデンプンあるいは D-マンニトールのいずれを用いても大きくなった。20% 顆粒においては、PVP を結合剤とし、デンプンを賦形剤とした顆粒剤の逃飛率が 2 倍となったのを除き、他の製剤の逃飛率はアミノフィリン末の約 4 倍の値となった。青木らの報告²⁾ によれば、逃飛率は 30% 以下であれば調剤上問題ないとされており、このことから考えれば、今回の結果は 20% 顆粒がアミノフィリン末に比べ扱い難くなったことを意味するが、あとの官能試験の結果から特に逃飛率の増大による調剤上の困難性はないと考えられる。安息角および集合率は、20% 散、20% 顆粒とすることによりともに小さくなり、このことは流動性は大きく凝集性が小さくなったことを示している。また、安息角の値と自動分包に際しての重量変動に

Table 2. Particle Size Distribution of 20% Aminophylline Granules

Diluent	Binder	Particle size distribution (%)				
		>1700	1700-1400	1400-500	500-355	355> (μ m)
D-Mannitol	CMC-Na	0.00 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.03	89.94 $\pm$ 3.65	9.36 $\pm$ 3.50	0.05 $\pm$ 0.10
	PVP	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	94.20 $\pm$ 3.52	5.42 $\pm$ 3.40	0.22 $\pm$ 0.10
	St-paste	0.00 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.03	90.08 $\pm$ 1.30	9.32 $\pm$ 1.45	0.38 $\pm$ 0.33
Starch	CMC-Na	0.00 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.03	90.90 $\pm$ 3.89	8.03 $\pm$ 3.39	0.81 $\pm$ 0.38
	PVP	0.00 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.05	92.18 $\pm$ 2.57	7.05 $\pm$ 2.33	0.59 $\pm$ 0.26
	St-paste	0.00 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.03	93.83 $\pm$ 3.02	4.62 $\pm$ 2.64	1.23 $\pm$ 1.08

N=5, Mean $\pm$ S.D. (%)

CMC-Na: Carboxymethyl Cellulose-Na, PVP: Polyvinylpyrrolidone, St-paste: Starch-paste

Table 3. Comparison of Physical Properties of 20% Aminophylline Powders and Granules

Diluent	Binder	Escapability ^{a)} (%)	Repose angle ^{b)} (°)	Grouping ^{c)} (%)
(20% Powders)				
D-Mannitol	—	10.9±1.5	47.7±0.6	15.0±1.7
Starch	—	19.9±3.4	44.7±0.6	2.9±0.8
(20% Granules)				
D-Mannitol	CMC-Na	34.3±1.0	39.0±1.0	6.4±1.3
	PVP	31.0±1.6	41.0±0.0	7.2±1.8
	St-paste	39.7±1.5	38.8±0.8	9.9±3.0
Starch	CMC-Na	35.3±1.1	40.2±0.3	7.8±2.6
	PVP	19.3±1.3	40.3±0.6	14.7±3.7
	St-paste	36.1±0.8	42.2±0.3	16.7±1.7
Aminophylline		8.8±2.6	50.5±0.5	35.3±8.2

CMC-Na: Carboxymethyl Cellulose-Na, PVP: Polyvinylpyrrolidone, St-paste: Starch paste

Mean ± S.D. [a), c) ~ N=10, b) ~ N=3]

Table 4. Sensory Test for Weighing of 20% Aminophylline Powders and Granules

Diluent	Binder	Number of cases				
		--	-	±	+	++
(20% Powders)						
D-Mannitol	————	0	2	5	0	0
Starch	————	1	4	2	0	0
(20% Granules)						
D-Mannitol	CMC-Na	0	0	0	2	5
	PVP	0	0	0	2	5
	St-paste	0	0	0	2	5
Starch	CMC-Na	0	0	0	4	3
	PVP	0	0	0	6	1
	St-paste	0	0	1	5	1
Aminophylline		2	5	0	0	0

CMC-Na: Carboxymethyl Cellulose-Na, PVP: Polyvinylpyrrolidone, St-paste: starch paste, —: Much worse, -: Worse, ±: Not change, +: Better, ++: Much better

相関がみられる^{7,8)}ことから、安息角の減少は自動分包における分包誤差を小さくすることに寄与すると思われる。

アミノフィリン末、20%散および20%顆粒の物性値の違いが秤量のし易さと結びつくかを検討した。各製剤の秤量を行った結果は、Table 4に示すように20%散では秤量しにくい、20%顆粒では秤量し易くなった。

以上のことから、アミノフィリン末を散剤とするより

は顆粒剤とする方が調剤上有用であると考えられる。

3. 崩壊試験および溶出試験

20%顆粒について崩壊試験を行ったところ、デンプンを賦形剤としデンプン糊液を結合剤とした顆粒剤は崩壊に40分以上時間を要したが、他の顆粒剤は10秒以内に崩壊した。

溶出試験の結果は Fig. 1に示すように、D-マンニトールを賦形剤とした顆粒剤では5分後までに、デンプンを賦形剤とした顆粒剤では20分後までにはほぼ100%のアミノフィリンが溶出した。今回試作した顆粒剤ではD-マンニトールを賦形剤とした顆粒剤で、また結合剤ではCMC-Naを用いた顆粒剤で溶出が速い傾向が認められた。

以上、崩壊試験および溶出試験の結果からD-マンニトールを賦形剤としCMC-Naを結合剤とした顆粒剤は崩壊、溶出が速く、発作時の頓服としての投与にも有用であると推察される。また、D-マンニトールは水に澄明に溶解するため、水溶液とした場合、主薬の分散の確認が容易であり、用時溶解して投与する場合に有利であると思われる。

4. 外観変化

中間条件下では、30日間にわたりアミノフィリン末を含む各製剤とも変化が認められなかった。Table 5には、最悪条件下での観察結果の平均値を示した。色調では各製剤とも変化を認めなかったが、湿気ではアミノフィリン末で30日後に調剤投与に差し支える程度の変化が認められた。また、U検定の結果、アミノフィリンに対し各顆粒剤で21~30日後に有意な差が認められ、D-マン

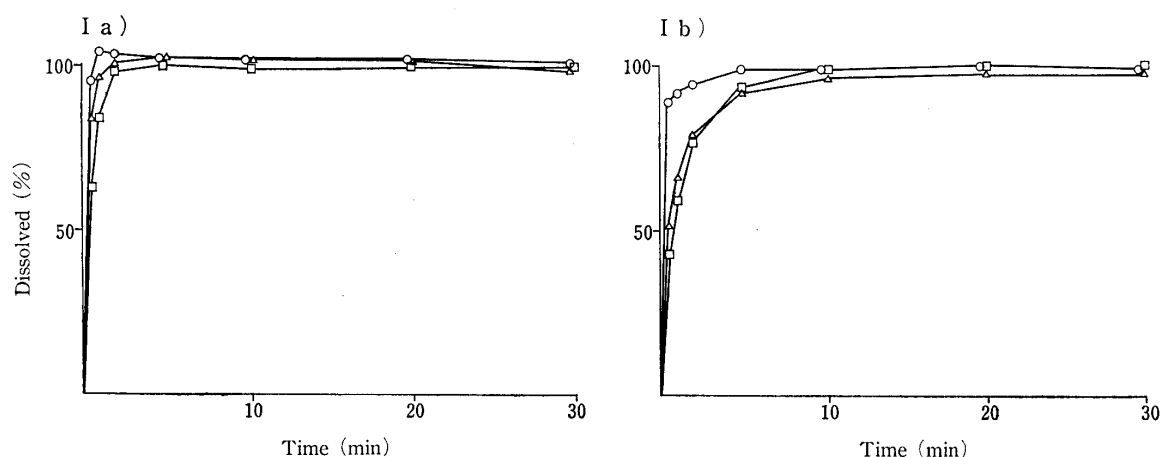


Fig. 1. Dissolution Curves of 20% of Aminophylline Granules
D-Mannitol (I a) and starch (I b) were used as diluents containing
each binder : CMC-Na (○), PVP (△), starch (□).

Table 5. Change in Appearance of 20% Aminophylline Powders and Granules
under Severe Conditions

Diluent	Binder	Wetting								Discoloration							
		Days after Setting								Days after Setting							
		0	1	3	7	10	14	21	30	0	1	3	7	10	14	21	30
(20% Powders)																	
D-Mannitol	————	1.0	1.0	2.5	2.0	1.8	2.3	2.3	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Starch	————	1.0	1.0	1.8	2.0	1.5	2.5	2.8	2.8	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
(20% Granules)																	
D-Mannitol	CMC-Na	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3	1.0	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	PVP	1.0	1.0	1.0	1.0	1.8	1.8	1.5	2.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	St-paste	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Starch	CMC-Na	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3
	PVP	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	St-paste	1.0	1.0	1.0	1.3	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Aminophylline		1.0	1.0	2.0	2.0	2.5	2.3	3.3	4.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

Each value represents the mean of scores for sensory test by four persons.

ニトールを賦形剤とした20%散で30日後に有意な差が認められた。これらのことから、アミノフィリン末を顆粒剤とすることにより、湿潤し難くなったと考えられる。

5. 安定性

20%散の残存率は、中間条件下において30日間、両賦形剤の20%散とも有意な低下は認められなかった。最悪条件下では、Fig. 2 に示したように、30日後においてD-マンニトールを賦形剤とした20%散が99.8%の残存率であるのに対し、デンプンを賦形剤とした20%散の残存率は95.5%と有意な低下が認められた。

20%顆粒では、D-マンニトールを賦形剤とした20%

顆粒の残存率が30日後において、中間条件下で99.3~100.3%であり、最悪条件下でも98.1~98.8%であったのに対し、デンプンを賦形剤とした20%顆粒では中間条件下で95.3~97.0%、最悪条件下で91.2~92.4%と低下が認められた。一方、結合剤の違いによる差は認められなかった。(Fig. 3)

以上の結果および外観変化の結果より、デンプンを賦形剤とした顆粒は外観上の変化は認めないが、一定重量中のアミノフィリン量が少なくなる。そのため長期保存が望まれる予製剤としてはD-マンニトールを賦形剤とした顆粒が有利である。

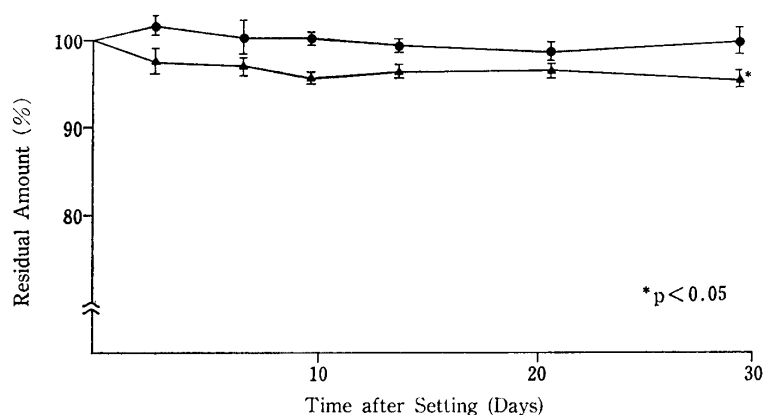


Fig. 2. Stability of Aminophylline in 20% of Powders under Severe Conditions

D-Mannitol (●) and starch (▲) were used as diluents. Twenty percent of powders were kept at 30°C, relative humidity of 92% for 30 days.

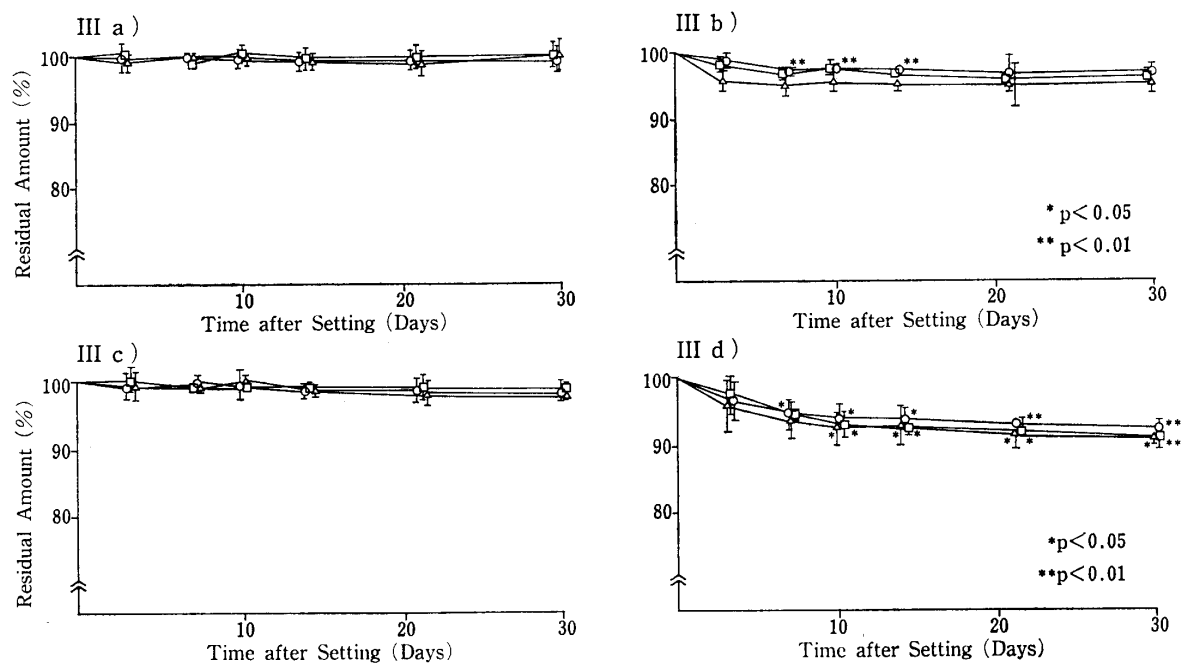


Fig. 3. Stability of Aminophylline in Granules under Moderate Conditions (III a, III b) and Severe Conditions (III c, III d)

D-Mannitol (III a, III c) and starch (III b, III d) were used as diluents containing each binder: CMC-Na (○), PVP (△), starch (□).

Twenty percent of Granules were kept at 20°C, relative humidity of 75% or at 30°C, relative humidity of 92% for 30 days.

6. 乳糖配合試験

中間条件下では30日後においても、すべての製剤で調剤投与に差し支える変化を認めなかった。最悪条件下では Table 6 に示すようにアミノフィリン末と乳糖の配合では、3日後より調剤投与に差し支える変化を認めた。今回試作した製剤で、デンプンを賦形剤とした製剤はD-

マンニトールを賦形剤とした製剤にくらべて変化の遅延が認められ、デンプンを賦形剤とした顆粒ではその遅延が顕著であった。これらの結果より、冷所保存およびデンプン賦形により、乳糖を賦形剤とする他の薬剤との配合変化をある程度の期間(30日以内)抑えることが可能であるが、最終的に変色等の変化が認められるため、乳

Table 6. Change in Appearance of 20% Aminophylline Powders and Granules with Lactose under Severe Conditions

Diluent	Binder	Wetting								Discoloration							
		Days after Setting								Days after Setting							
		0	1	3	7	10	14	21	30	0	1	3	7	10	14	21	30
(20% Powders)																	
D-Mannitol	————	1.0	1.0	3.3	3.8	4.0	4.0	3.8	3.8	1.0	1.0	3.3	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Starch	————	1.0	1.0	1.8	3.0	3.8	3.8	3.8	3.8	1.0	1.0	1.0	2.5	4.0	4.0	4.0	4.0
(20% Granules)																	
D-Mannitol	CMC-Na	1.0	1.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	1.0	1.0	2.8	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	PVP	1.0	1.0	3.5	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	1.0	1.0	2.3	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	St-paste	1.0	1.3	2.5	3.8	4.0	4.0	4.0	4.0	1.0	1.3	2.3	3.8	4.0	4.0	4.0	4.0
Starch	CMC-Na	1.0	1.0	1.0	1.5	3.0	3.3	3.8	3.8	1.0	1.0	1.0	1.5	2.8	3.3	4.0	4.0
	PVP	1.0	1.0	1.3	1.8	2.5	2.5	2.8	3.3	1.0	1.0	1.0	1.8	2.3	2.8	3.8	3.8
	St-paste	1.0	1.0	1.3	1.5	2.3	2.5	3.3	3.8	1.0	1.0	1.0	1.3	1.3	2.3	3.8	3.8
Aminophylline		1.0	1.3	3.8	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	1.0	1.3	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0

Each value represents the mean of scores for sensory test by four persons.

糖を含む製剤とは別包としたほうがよいと思われる。

総 括

アミノフィリン末を20%散および20%顆粒とすることにより、アミノフィリンの小児用量における秤取量および服用量を適当な量とすることができ（体重 20kg の患者の小児常用量で1回量が約0.3g）、また、安息角などの物性を改善することができた。さらに20%顆粒では、外観上変化を受けにくく、秤量し易いなどの調剤上の利点が認められた。使用した3種類の結合剤間で、物性値などに顕著な差はみられなかった。経時的残存率ではD-マンニトールを賦形剤とした製剤の方がデンプンを賦形剤とした製剤に比べ一定重量中の含量低下が少なく、予製剤として長期保存が可能であると考えられる。崩壊・溶出はデンプンを賦形剤としデンプン糊液を結合剤とした顆粒を除き良好であり、Bioavailability もアミノフィリン末と同程度であると推察される。

次に20%顆粒と他剤との配合は、配合変化が完全に抑えられないこと、散剤との配合において均一な混和が得難いなどの理由により困難であると考えられる。また、他の散剤との混合により先に述べた自動分包に際して期

待しうる利点を失う恐れのあることを考え、20%顆粒は別包とすることが望ましい。

以上結論として、D-マンニトールを賦形剤とした顆粒が院内製剤として有用であると考えられる。

謝辞 本論文をまとめるにあたり、種々ご助言いただいた当分院薬剤部、神田 進博士ならびにご協力頂いたエーザイ株式会社に深謝いたします。

引 用 文 献

- 1) 羽鳥隆好：日本薬剤師会雑誌，11(10)，7(1959)。
- 2) 青木 大，福田友昭，笠原伸元，中島秀和：薬剤学，27，103 (1967)。
- 3) 青木 大，福田友昭，石田定広：薬剤学，27，266 (1967)。
- 4) 青木 大，福田友昭，伊勢村陽子，吉川美代：薬剤学，27，189 (1967)。
- 5) 久保文苗，上野高正，堀岡正義，幸保文治，仲井由宣，石原 利：薬剤学，19，276 (1959)。
- 6) 梅沢 修：薬剤学別冊，39，2，64 (1979)。
- 7) 青木 大，小川俊太郎，林 信一，平山雅美，中島秀和：薬剤学，27，98 (1967)。
- 8) 石倉千代治，石塚英男，三溝和男，堀口雅巳：病院薬学，12(1)，30 (1986)。