

# 한약증류액의 안정성에 관한 연구

주 혜정·이 한구

한국한의학연구소 한약연구부 본초연구실

= Abstract =

## Studies on Stability of distilled Herbal medicine

Hye-jeong Joo, O.M.D and Han-Goo Lee, O.M.D, Ph.D  
Department of Herbal Medicine, KIOM

To study stability of distilled herbal medicine, we chose changes in UV spectrum, pH, conductivity, and HPLC chromatogram. *Aconiti Iateralis Preparata Radix* and *Scutellariae Radix* were selected and studied. There was no consistency in UV spectrums of preparations and in duration. The changes in pH and conductivity were not correlated to those in UV spectrums. HPLC chromatograms were also compared each other depending on the preparations. One interesting peak of distilled Aconiti solution was appeared at 40 min retention time which was not identified yet. In general, UV spectrum, pH, conductivity measurements are pretty poor tool to study stability of herbal medicine although HPLC analysis should be studied further.

【Key Words】 *Aconiti Iateralis Preparata Radix*, *Scutellariae Radix*, distilled herbal medicine, stability

---

corresponding author : H.G. Lee.

## I. 서론

한약증류액은 근래에 사용되기 시작한 치료법중의 한가지인 약침재료로 많이 쓰인다. 약침은 침의 효과와 약의 효과를 동시에 거둘 수 있는 유용한 치료법으로 소화관을 통과하지 않기 때문에 약효가 신속하게 나타나고 경구투여로는 효과를 볼 수 없는 약에도 사용할 수 있으며 의식이 분명치 않아 약을 복용할 수 없는 환자에게 효과적인 치료방법이 될 수 있다는 장점들을 가지고 있다<sup>1)</sup>.

그러나 약침액의 제조방법이나 안정성, 안전성 등은 많은 연구가 필요한 부분이지만 연구방법이 확립되어 있지 않다는 문제가 있다. 양약은 한두가지 명확한 성분으로 이루어져 있어 각 성분에 대한 분석방법이나 안정성에 관한 연구들이 비교적 명확한 표준방법을 가지고 있다. 용액인 경우 기본적으로 용액자체의 투명도, 색, 향기를 유지하고 있어야 하며 온도의 변화에도 일정해야 한다. 그밖에도 pH변화나 부력, 점성, 등장성, 비중, 표면장력, 열원 등에 대해서도 연구한다<sup>6)</sup>.

반면 한약은 수많은 성분으로 이루어져 있어 그 성분들이 다 밝혀지지도 않았을뿐만 아니라 한약의 효과가 어떤 성분의 작용인지도 명확하지 않기 때문에 한두가지 주요성분만을 연구하는 것은 많은 무리를 가지고 있는 방법이라고 생각된다. 증류액도 한약으로 제조한 것이기 때문에 많은 성분을 함유하고 있어서 제대로 분석하는 일만으로도 상당한 시일이 걸릴 것이라 생각되며 증류액의 효능이 어떤 성분의 작용인지를 밝히는 것은 더욱 어려운 일이 될 것이다. 이런 상황에서 한두가지 성분만으로 안정성을 연구하는 것은 무리가 있기 때문에 성분이 외에 증류액의 성상들(pH, 전기전도도, 흡광도, HPLC)을 연구하는 방법을 생각해 보았다. 즉, 증류액 추출당시의 성상을 기준으로 하여 시일이 지남에 따라 성상들이 어떻게 변화하는가를 살펴보아 안정성 여부를 판단하고자 하는 것이다.

pH와 전기전도도는 증류액의 여러 성분들이 용액상태로 존재할 때 나타나는 기본적인 물리화학적성질로서 측정해 보았다. 이들 pH와 전기전도도의 변화는 개개의 성분변화가 종합적인 물리화학적성질로 나타나는 것이므로 하나의 성분이 나타낼 수 있는 변화를 예민하고 정확하게 포착할 수는 없을 수도 있으나 증류액 자체가 수많은 성분의 복합물질이므로 구성성분의 상대적인 변화를 측정하려는 목적으로 실험하였다.

흡광도의 측정도 각 성분이 나타내는 흡광도 패턴은 다르겠지만 증류액의 경우 많은 성분들의 흡광도 패턴이 누적되어 또다른 형태의 흡광도 패턴으로 나타날 수 있고 이러한 패턴의 변화를 시간경과에 따라 나타날 수 있는 각 성분들의 변화를 관찰하는 간접적인 방법으로 선택하였다.

HPLC는 대개의 경우 특정성분의 분리, 정량에 사용되나 본 실험에서는 주 성분을 확인할 수 있는 분석조건에서 각 피크의 성분에 대한 확인은 할 수 없지만 가능한한 피크가 분리되도록 하여 증류액의 보관중에 나타나거나 소실되는 피크들을 확인하도록 노력하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 증류액의 제조와 보관<sup>2)</sup>

#### 1-1. 부자1

부자는 경동시장에서 구입한 당포부자를 사용하였다.

부자 100g을 갈아 조말로 하여 증류수 2000ml를 넣고 수증기가 새지 않도록 하면서 증류액 제조용 약탕기에 2시간 동안 전탕한다. 수증기를 받을 수 있도록 마개를 열고 냉각관을 통과한 증류액을 삼각 플라스크에 1000ml이 될때까지 받는다.

증류액을 시험관에 10ml씩 나누어 60개의 검체를 만든다. 30개는 실온에서 보관하고 나머지 30개는 냉장보관하면서 하루에 하나씩 측정항목들을 검사한다.

#### 1-2. 부자2

부자는 경동시장에서 구입한 부자1과 같은 당포부자를 사용하였다.

부자 150g을 갈아 조말로 하여 증류수 1500ml를 넣고 1-1과 같은 방법으로 증류액 1000ml을 받는다.

증류액을 시험관에 5ml씩 나누어 160개의 검체를 만든다. 40개는 실온에 보관하고(실온공기), 40개는 시험관의 남은 공간을 질소로 치환하여 실온에 보관한다(실온질소). 40개는 냉장보관하고(냉장공기) 나머지 40개는 질소로 치환하여 냉장보관(냉장질소)하면서 측정항목들을 검사한다.

### 1-3. 황금1

황금은 경동시장에서 구입한 황금을 사용하였다.

황금 30g을 갈아서 증류수 1200ml를 넣고 90분간 전탕한다. 냉각기를 통해 증류액을 1000ml정도 모은다. 증류액을 시험관에 10ml씩 나누어 60개의 검체를 만든다. 30개는 실온에서 보관하고 나머지 30개는 냉장보관하면서 측정항목들을 검사한다.

### 1-4. 황금2

재료는 경동시장에서 구입한 황금1과 같은 것을 사용하였다.

황금 150g에 증류수 1500ml를 넣고 2시간 동안 가열한다. 냉각기로 증류액을 받아 630ml를 모은다. Dry oven에서 120℃로 2시간 이상(4시간) 멸균조작한 쿼비히 냉각관과 연결관(connect adaptor), 둥근 플라스크를 바꾸어 연결하고 주위를 자외선 램프로 조사한다. 다시 증류액을 모으고(240ml) 가열을 중지한다.

일반 증류액을 10ml씩 40개의 시험관에 분주하여 20개는 실온에 보관하고(실온 공기) 20개는 냉장보관한다(냉장공기). 무균 증류액은 8ml씩 30개의 시험관에 분주하여 질소로 치환한후 15개는 실온에 보관하고(실온질소) 나머지는 냉장보관하여(냉장질소) 실험한다.

## 2. 실험 방법

증류액을 제조한 다음날부터 매일 새로운 검체를 취하여 다음과 같은 항목을 측정하였다.

### 2-1. 흡광도

흡광도는 KONTRON INSTRUMENT사의 Spectrophotometer UVIKON 922를 사용하여 파장 190-700nm에서 흡광도를 관찰하였다.

### 2-2. pH

OMEGA의 PHB-70X WATER ANALYZER를 사용하였다. 흡광도를 측정한후 온도에 의한 pH변화를 줄이기 위해 검체의 온도를 20℃로 유지할 수 있도록 Water Bath(존샘에서 제작한 Model:JS-SWS shaking water bath)에서 측정하였다.

### 2-3. 전기전도도

OMEGA의 PHB-70X WATER ANALYZER를 사용하였다. pH를 측정한 후 pH와 마찬가지로 Water Bath에서 20℃를 유지하면서 200 $\mu$ S에서 측정하였다.

### 2-4. HPLC 분석

HPLC는 TSP(Thermo Separation Products)의 Spectra System P 4000으로 Autosampler는 Spectra System AS 3500, Detector는 Spectra System UV 1000을 사용하였다.

#### 2-4-1. 부자2의 분석조건

부자2는 증류액을 제조하는 과정에서 2시간 전탕후 전탕액을 HPLC분석용으로 소량을 따로 채취해 두었다. 또한 증류액을 채취하여 HPLC로 분석하였고, 실험이 진행되어 흡광도에서 변화가 나타난 후의 증류액을 HPLC로 분석하였다.

분석조건은 다음과 같다.

고정상	ODS-2 (250 * 4.6 mm)		
이동상		CH <sub>3</sub> CN	H <sub>2</sub> O
	0분	10%	90%
	20분	10%	90%
	30분	60%	40%
	45분	60%	40%
	60분	10%	90%
Detector	UV 205nm		
유출속도	1.5 ml/min		
컬럼온도	30℃		

## III. 실험결과 및 고찰

부자는 四氣중에서 熱한 약의 대표적인 약이며 황금은 약침액 처방에서 많이 쓰이고 있는 대표적인 寒한 약이다.

부자(附子 : ACONITI LATERALIS PREPARATA RADIX)는 미나리아재비과 (Ranunculaceae)에 속한 다년생 본초인 부자(*Aconitum carmichaeli* DEBX.)의 자근(子根)을 가공한 것으로 6월하순부터 8월상순에 母根과 鬚根을 제거하고 수치하여 가공한 것이다. 부자의 성분으로는 알칼로이드 성분으로 hypacotine,

aconitine, mesacotinine, talatisamine 등이 알려져 있다. diterpene계의 알칼로이드로서 aconitine, mesacotinine, hypacotinine, jesacotinine은 독성이 강하고 진통 효과가 있으며 hygenamine과 corynein은 강심작용이 있다. 또다른 알칼로이드로서 atisine, kobusine, pseudokobusine, telatisine, songorine, napelline 등이 알려져 있다<sup>5)</sup>.

부자는 溫裏藥에 속하며,辛하고 燥熱하여 陽氣를 회복시키는 작용이 강한 약이다. 그러므로 元陽을 보하고 經絡을 따뜻하게 하여 寒邪를 疏散하는 중요한 약이다. 장부에 있어서는 명문의 眞陽을 보하고 비위를 온난케 하며 心陽을 따뜻하게 덥혀 혈맥이 통하게 하고 經絡에 있어서는 經맥을 따뜻하게 하며 寒邪를 소산시켜 止痛한다. 따라서 부자는 陰이 성하고 陽이 쇠한 경우에 사용한다. 火의 근원을 보하고 陰寒을 제거하는 효능이 있다. 부자의 장점은 “回陽救逆” 즉 양기를 회복시켜 亡陽證을 구하는 효력이 어느 약보다도 강한 것이다. 부자는 대량복용하면 중독증상이 일어나는데 혈압강하, 사지궤냉, 심장박동완만, 심장전도저체 및 심실성기외수축 등 심근손상현상이 나타난다. 부자를 포제하거나 끓이면 알칼로이드가 분해되어 독성이 감소되지만 강심작용은 감소되지 않는다. 그러므로 대량 사용시는 1시간 이상 달여야 한다<sup>3)</sup>.

황금(黃芩 : SCUTELLARIAE RADIX)은 꿀풀과(Labiatae)에 속한 다년생 초본인 황금(Scutellaria baicalensis GEORGI)의 뿌리를 건조한 것으로, 가을에 채취하여 鬚根을 제거하고 晒乾한다. 어린 뿌리로 내외가 모두 실하며 황색으로 微綠을 띤 것을 子芩 또는 條芩이라 하고, 老根으로 중심이 비어 있고 흑색을 띤 것을 枯芩이라 한다. 우리나라 각지의 전답에서 재배하고 있는데 특히 경북 안동, 봉화가 저명한 산지이다. 황금의 뿌리는 baicalein, baicalin, wogonin, wogonoside, neobaicalein, 안식향산,  $\beta$ -sitosterol 등을 포함한다.

황금은 청열조습약에 속하며 성미가 苦寒한데 苦味는 燥濕하고 寒性은 청열하여 청열조습하는 상용약물로 습열제증에 사용하는데 肺經의 열을 사하는데 더욱 우수하다. 그러므로 邪熱이 폐를 범하여 나타나는 身熱咳嗽, 痰黃粘稠 등의 증에 반드시 사용한다<sup>5)</sup>.

그러나 증류액으로 황금이나 부자가 단독으로 쓰이는 경우보다는 처방의 한 구성약물로 쓰이는 경우가 많기 때문에 이 실험이 안정성에 관한 연구의 기초자료가 되기를 바라며 아래와 같이 실험결과를 정리하였다.

# 1. 흡광도

## 1-1. 부자1

부자1의 흡광도 패턴은 277nm에서 1.5, 225nm에서 0.6의 흡광도를 가진 피크가 2개로 나타났다(그림1).

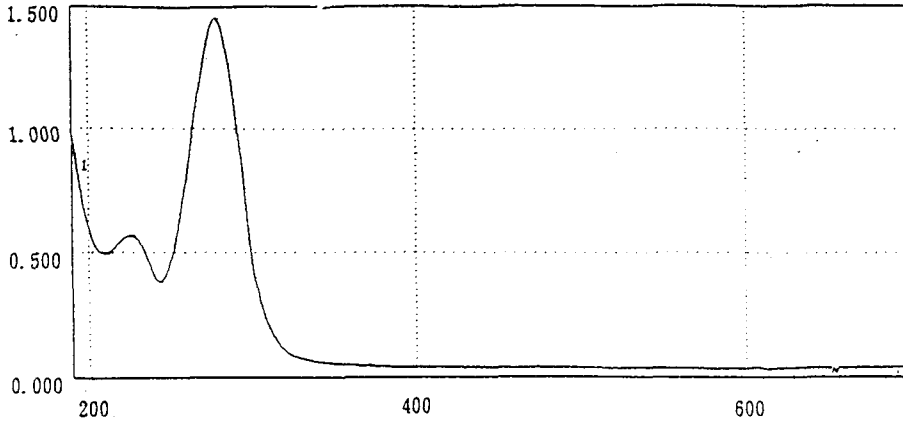


그림 1. 부자1의 초기 흡광도 패턴

이러한 패턴이 계속되다가 실온보관한 검체는 5일만에 변화하여 277nm의 피크는 없어지고 247nm에서 흡광도 1.0의 피크 하나로 변화하였다(그림 2). 그러나 냉장보관한 검체는 검체의 시험이 끝나는 28일동안 변화를 나타내지 않았다.

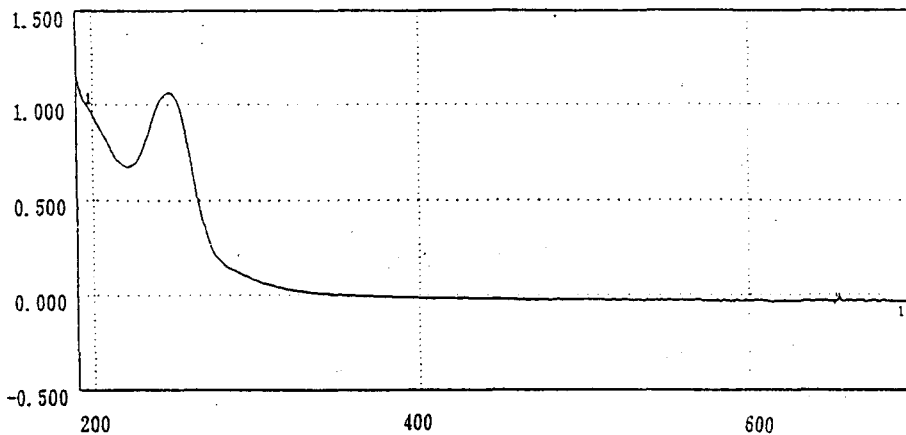


그림 2. 부자1의 변화한 흡광도 패턴

## 1-2. 부자2

부자2의 흡광도 패턴은 277nm에서 0.5, 225nm에서 0.2의 흡광도를 가진 피크 2개로 나타났다(그림3).

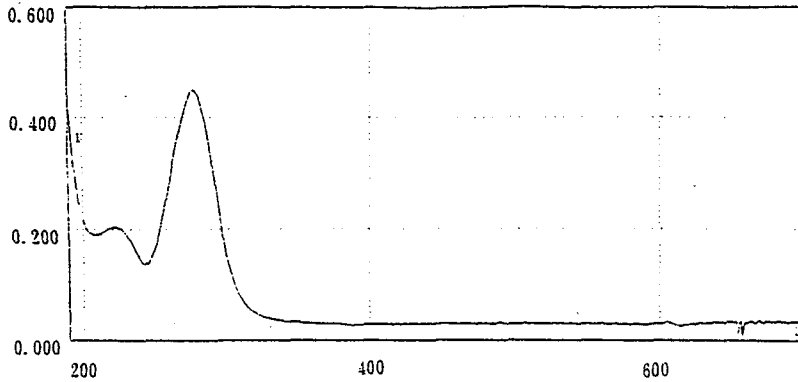


그림 3. 부자2의 초기 흡광도 패턴

이러한 패턴이 29일동안 계속되다가 실온일반, 실온질소, 냉장일반, 냉장질소로 보관한 모든 검체가 30일부터 변화하여 225nm의 피크는 없어지고 277nm에서 흡광도 0.4의 피크 하나로 나타났다(그림4).

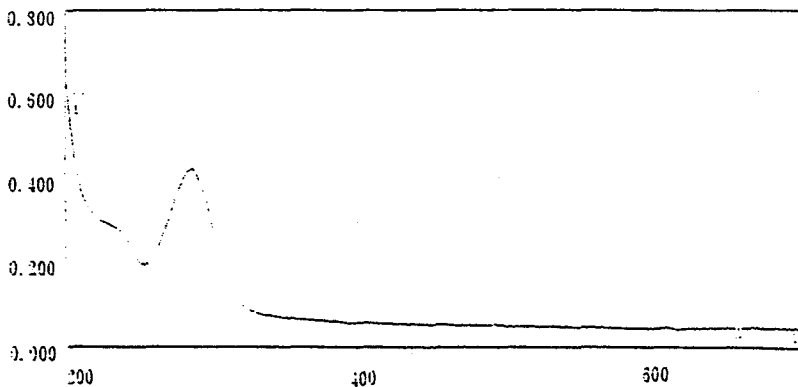


그림 4. 부자2의 변화한 흡광도 패턴

부자는 부자1 증류액과 부자2 증류액이 같은 패턴을 나타내고 있다. 그러나 부자1이 부자2에 비해 전당시 증류수의 비율이 높았는데도 흡광도는 오히려 낮게 나타난 점은 설명이 곤란한 문제로 제기된다. 또한 변화의 시기와 양상도 차이를



나타내고 있다. 부자1에서 실온보관한 검체는 5일만에 변화하였으나 부자2에서는 실온, 냉장보관 모두 30일만에 변화하였다. 부자2에서 질소로 치환한 것이 보관 기일에 어떤 차이를 나타내지 않을까 생각했는데 차이가 없는 것으로 나타난 것이다. 변화한 양상도 부자1은 277nm의 피크가 없어졌는데 부자2에서는 225nm의 피크가 없어졌다. 이러한 차이가 어디에서 기인한 것인지에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것이다.

한약의 성분은 산지나 재배조건의 차이, 건조, 보관, 유통방법에 따라 약간 차이가 있을 것으로 생각된다. 따라서 초기 흡광도 차이나 변화된 흡광도 패턴이 달라진 것도 이러한 영향이 없지 않을것으로 생각된다. 이렇게 매 실험마다 달라질 수 있다는 점은 한약을 연구하는데 가장 큰 어려움으로, 어떻게 연구하는 것이 한약을 바르게 연구하는 것인지에 대해 많은 고민이 필요하리라 생각된다.

### 1-3. 황금1

황금1의 흡광도 패턴은 278nm에서 0.2, 246nm에서 0.3의 흡광도를 가진 피크 2개로 나타났다(그림5).

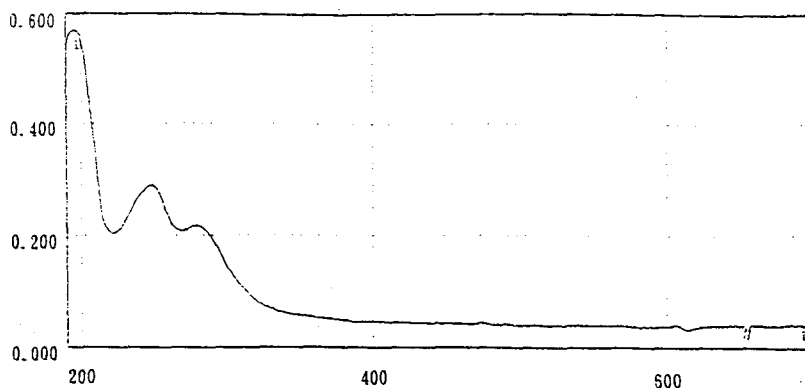


그림 5. 황금1의 초기 흡광도 패턴

실온에서 보관한 것은 7일만에 변화하여 278nm의 피크는 없어지고 246nm 흡광도 0.3의 피크 하나로 나타났다(그림6). 냉장보관한 검체는 수량이 작아 13일동안 관찰하였는데 변화가 나타나지 않았다.

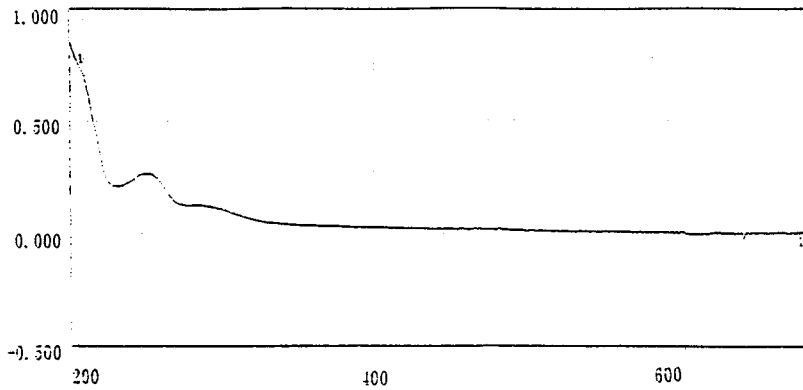


그림 6. 황금1의 변화한 흡광도 패턴

## 1-4. 황금2

황금2의 흡광도 패턴은 278nm에서 0.4, 246nm에서 0.8의 흡광도를 가진 피크 2개로 나타났다(그림7).

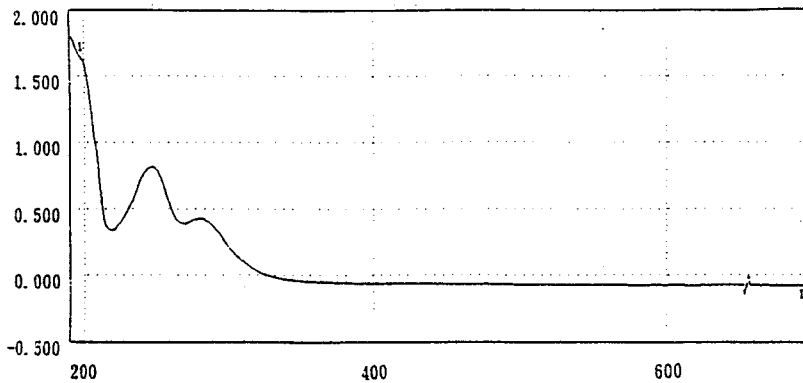


그림 7. 황금2의 초기 흡광도 패턴

이러한 패턴은 실온일반, 실온질소, 냉장일반, 냉장질소로 보관한 검체에서 모두 30일동안 변화가 없었다.

황금1과 황금2의 흡광도 패턴은 같게 나타나고 있다. 황금1의 흡광도 수치가 황금2보다 낮은 것은 전당시 증류수의 비율이 높았기 때문인 것으로 생각된다. 흡광도가 변화하는 시기와 양상에 관한 것은 반복실험이 필요하다고 생각된다.

## 2. pH 변화

부자의 pH는 pH 4.0-4.6사이에서 측정되었고, 황금의 pH는 pH 3.7-5.9사이에서 측정되었다. 시일경과에 따라 pH의 오르내림은 있었지만 흡광도의 변화에 따라서 pH가 유의하게 변하는 것은 관찰되지 않았다. 시일의 경과에 따라 pH가 변화하는 경향은 대체로 다음과 같았다.

### 2-1. 부자1

실온보관한 검체의 산도는 pH 4.5에서 pH4.0-4.1로 하강하는 경향을 나타내었다. 냉장보관한 검체는 pH 4.385에서 약간 상승하여 pH 4.4-4.5를 나타내었다(그림8).

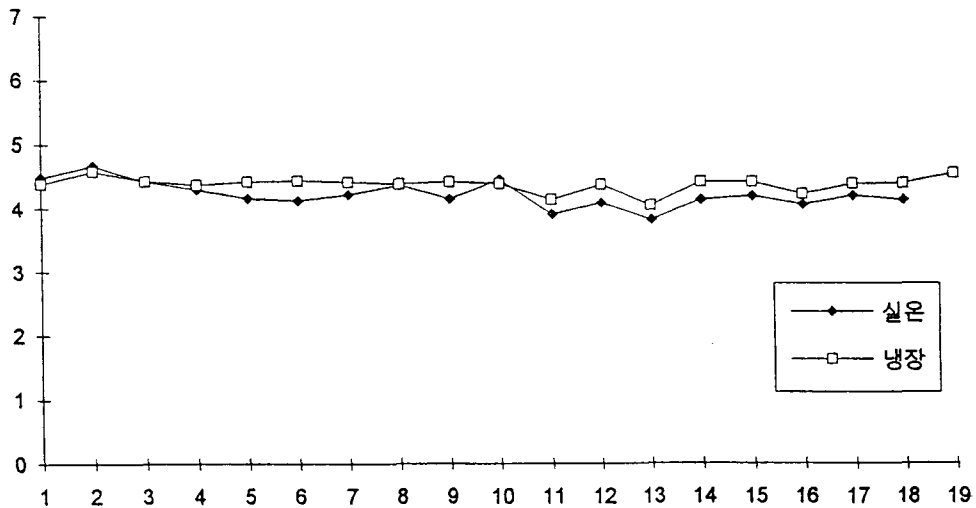


그림 8. 부자1의 pH 변화

### 2-2. 부자2

실온일반으로 보관한 검체는 pH 4.560에서 pH 4.2-4.4로 하강하였고, 실온질소로 보관한 검체는 pH 4.560에서 하강하여 pH 4.2-4.4를 나타내었다.

냉장일반으로 보관한 검체는 pH 4.560에서 pH 4.2-4.4로 하강하였고, 냉장질소로 보관한 검체는 pH 4.560에서 하강하여 pH 4.2-4.4를 나타내었다(그림9).

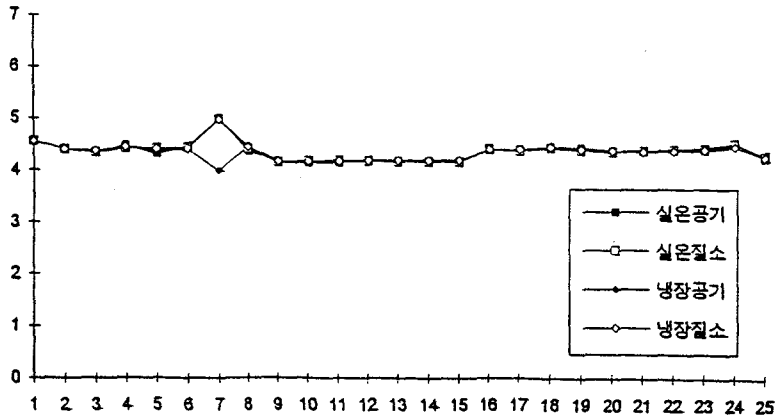


그림 9. 부자2의 pH 변화

2-3. 황금1

실온보관한 검체는 pH 5.890에서 pH 5.3-5.5로 하강하였고, 냉장보관한 검체는 pH 5.399에서 하강하여 pH 5.1-5.3을 나타내었다(그림10).

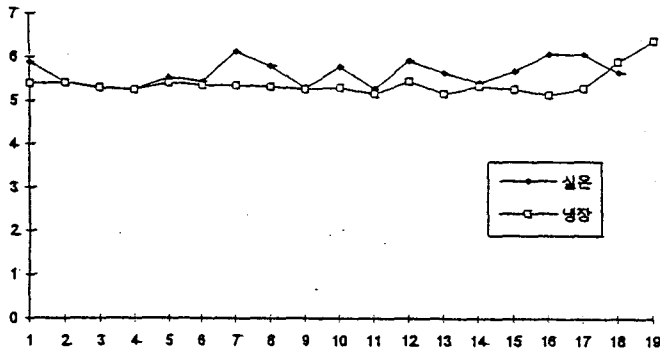


그림 10. 황금1의 pH 변화

2-4. 황금2

실온일반으로 보관한 검체는 pH 4.570에서 pH 3.8-4.5로 하강하였고, 실온질소로 보관한 검체는 pH 4.077에서 하강하여 pH 3.7-4.0을 나타내었다.

냉장일반은 pH 4.561에서 pH 3.7-4.5로 하강하였고, 냉장질소로 보관한 검체는 pH 4.066에서 하강하여 pH 3.7-4.0을 나타내었다(그림11).

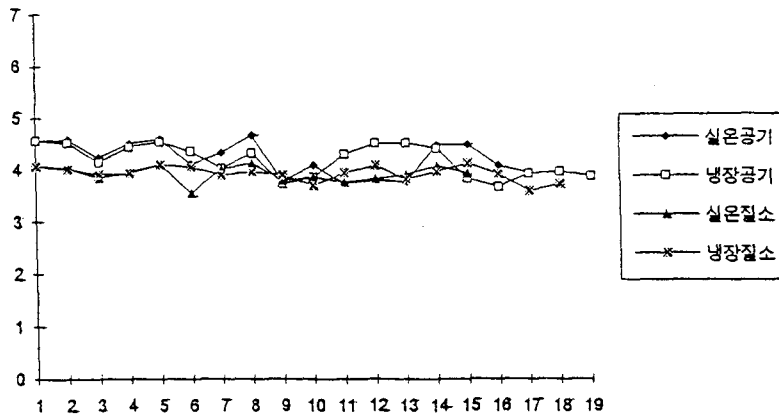


그림 11. 황금2의 pH 변화

### 3. 전기전도도

부자의 전기전도도는 18.0-59.5사이에서 나타났고 황금의 전기전도도는 14.5-45.4사이에서 나타났다. 시일의 변화에 따라 오르내림이 있지만 흡광도의 변화와 관련하여 전기전도도가 유의하게 변하는 것은 관찰되지 않았다. 시일의 경과에 따라 전기전도도가 변화하는 대체적인 경향은 다음과 같았다.

부자1 - 실온 : 39.2에서 경향없이 변화 (18.0-54.4)

냉장 : 32.9에서 하강 (19.5-32.0) (그림 12)

부자2 - 실온공기 : 31.3에서 하강후 상승

(21일까지 하강 21.3-28.2, 상승 32.9-54.8)

실온질소 : 31.3에서 하강후 상승

(21일까지 하강 19.0-29.3, 상승 32.0-59.5)

냉장공기 : 31.3에서 하강후 상승

(23일까지 하강 19.3-31.1, 상승 31.9-46.9)

냉장질소 : 31.3에서 하강후 상승

(23일까지 하강 20.6-30.1, 상승 35.4-54.5) (그림13)

황금1 - 실온 : 22.3에서 상승 (22.8-28.8)

냉장 : 29.1에서 하강 (14.5-27.4) (그림14)

황금2 - 실온공기 : 35.1에서 하강 (17.6-32.4)

실온질소 : 40.4에서 상승 (40.7-47.6)

냉장공기 : 22.8에서 하강 (16.5-22.5)

냉장질소 : 33.6에서 상승 (37.7-45.4) (그림15)

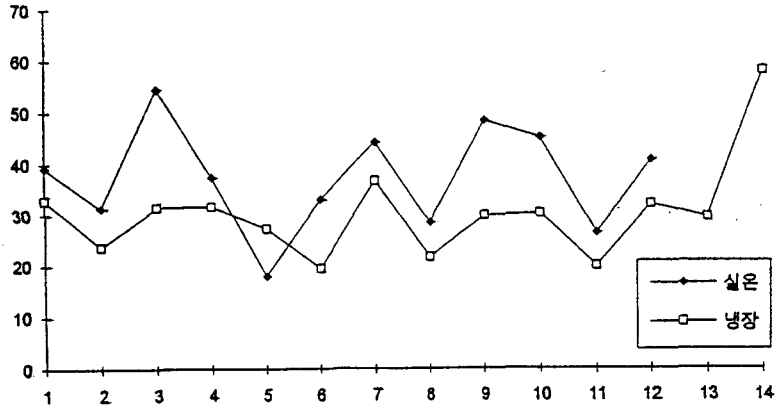


그림 12. 부자1의 전기전도도 변화

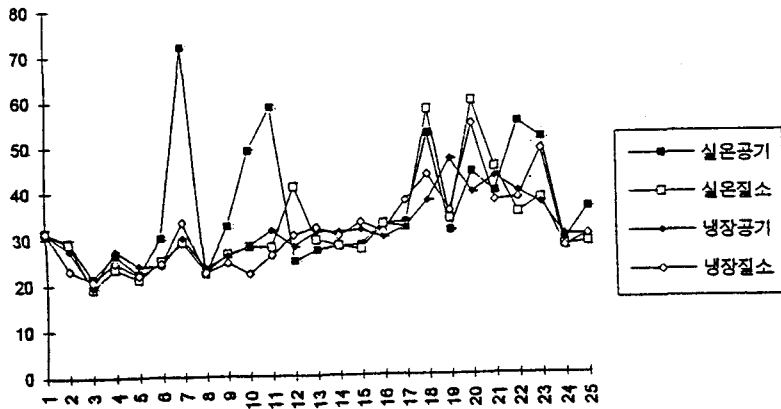


그림 13. 부자2의 전기전도도 변화

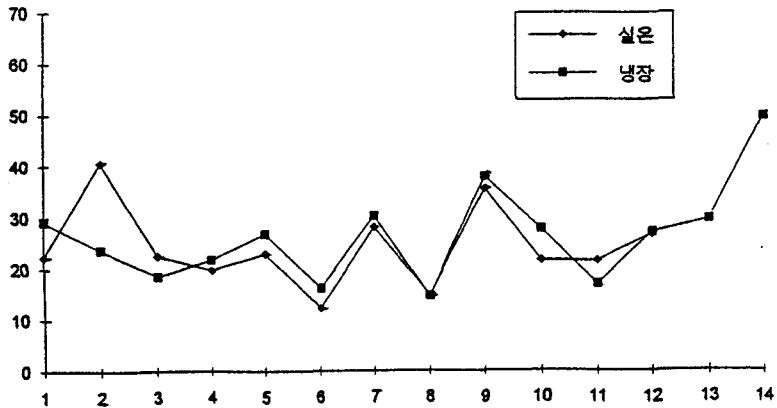


그림 14. 황금1의 전기전도도 변화

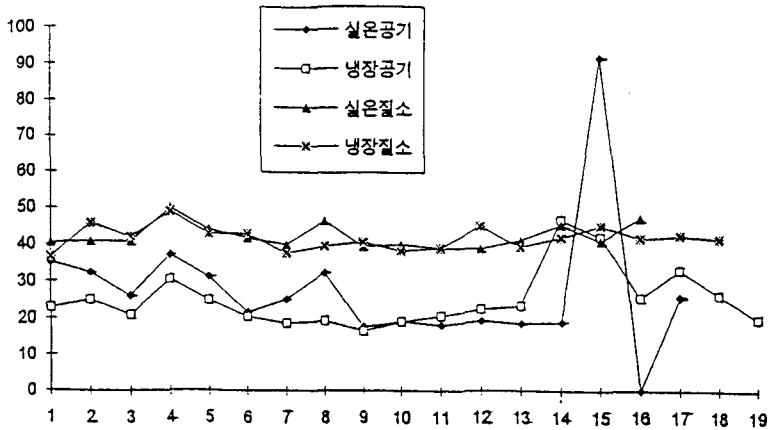


그림 15. 황금2의 전기전도도 변화

#### 4. HPLC 분석

##### 4-1. 부자2

HPLC는 기체시료의 거의 모든 시료가 대상이 된다는 큰 장점이 있어 활용범위가 매우 크다. 휘발성의 제한점, 열에 대한 안정성 및 분해되기 쉬운 물질의 제한점이 없을뿐만 아니라 분자량이 큰 물질, 이온성인 물질, 고분자 화합물까지도 분리의 대상이 된다. 따라서 HPLC는 복잡한 시료의 분리에 있어 GC보다 일반적으로 우세하다<sup>3)</sup>.

전탕액의 HPLC 주요피크는 3.2분 7.73%(area%), 29.8분 63.69%으로 나타났다(그림16).

초기증류액의 주요피크는 2.8분 12.16%, 34.3분 8.38%, 40.4분 53.89%으로 나타났는데(그림17) 전탕액의 피크와 비교하면 가장 큰 피크의 흡광도만으로 단순하게 비교해도 약 17배정도 낮은 값으로 전체적인 성분의 함량이 약 17배정도 차이가 난다고 생각되며 함유하고 있는 성분들도 다른 것으로 생각된다. 특히 40.4분의 피크는 증류액의 흡광도가 전반적으로 낮은 것에 비해 유일하게 비슷한 시간대의 전탕액 피크보다 높게 나타났다. 따라서 증류액 40.4분의 피크는 전탕액에는 없던 성분이 증류과정에서 새로 생기거나 전탕액의 성분이 변화한 것으로 생각된다.

변화증류액의 주요피크는 1.7분 8.58%로(그림18) 초기증류액과 비교해보면 40분의 피크가 없어진 것이 부자2 흡광도 패턴 변화의 주된 요인으로 추정된다. 40분의 피크는 전탕액과 초기증류액, 변화증류액에서 서로 차이를 나타내는 피크로서 앞으로 반복실험을 통해 계속 확인해 보아야 할 것으로 생각된다.

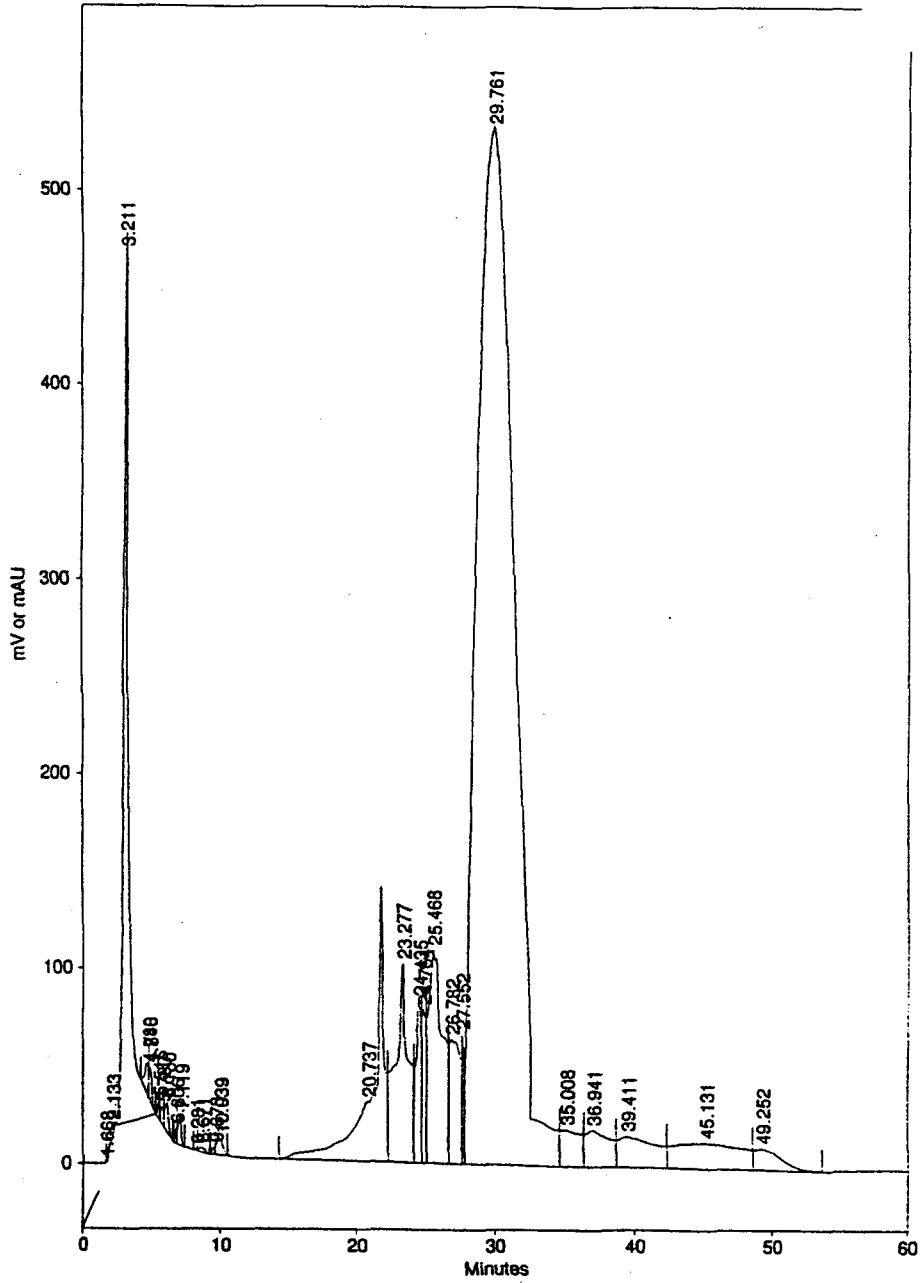


그림 16. 부자2의 전탕액의 HPLC



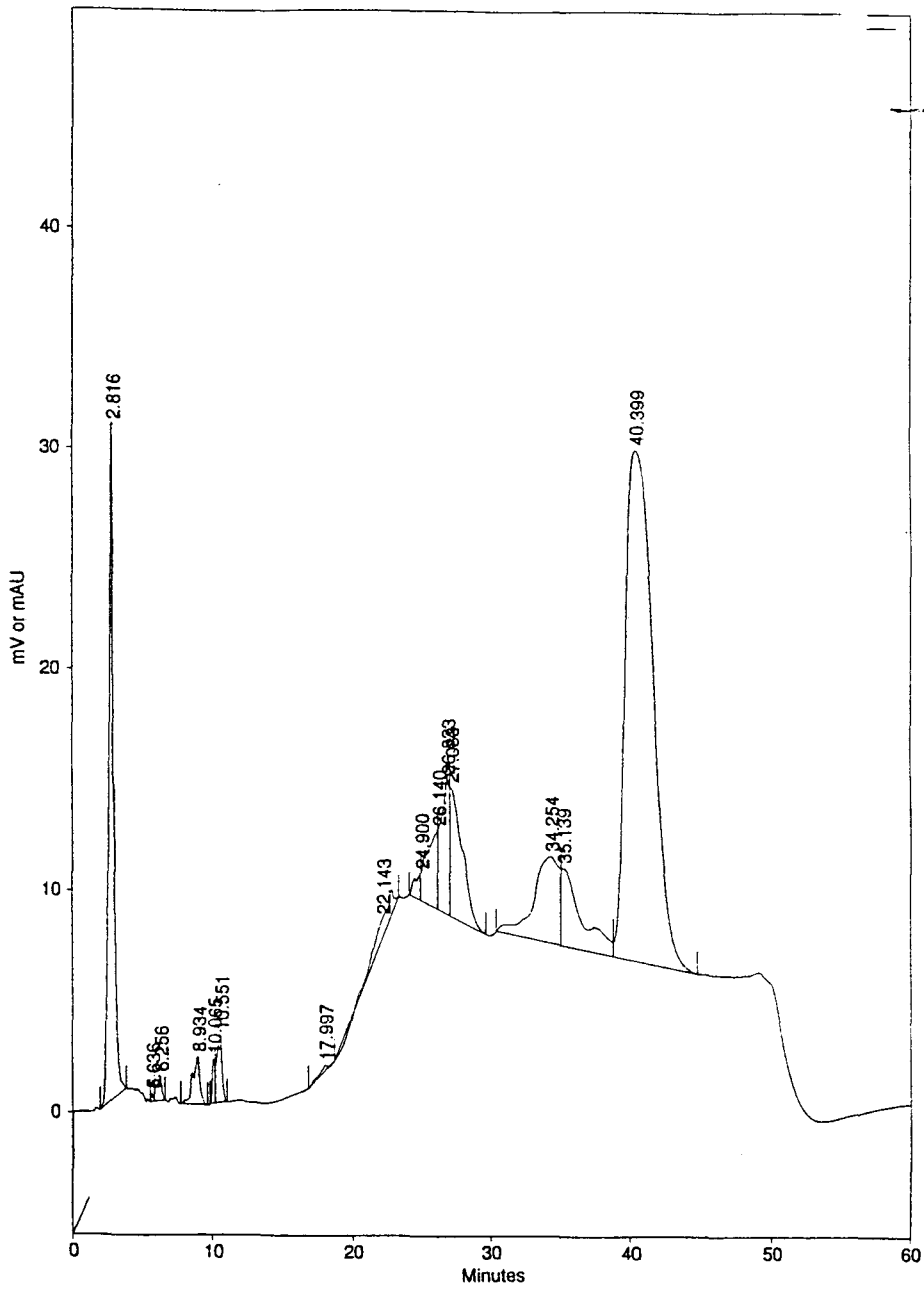


그림 17. 부자2의 초기증류액의 HPLC

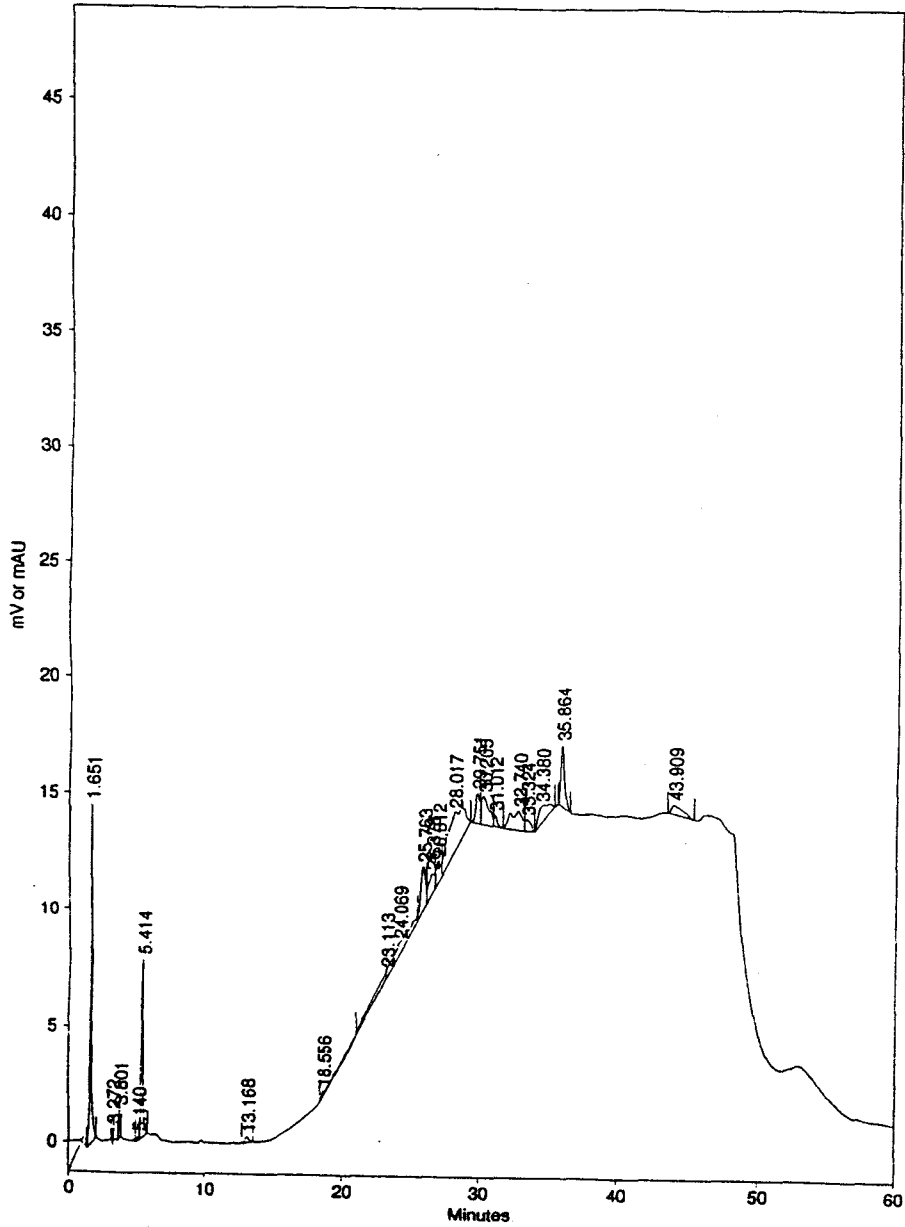


그림 18. 부자2 변화증류액의 HPLC

## IV. 결 론

부자와 황금의 안정성 연구를 위해 흡광도, pH, 전기전도도, HPLC를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 부자와 황금의 흡광도 패턴과 변화양상은 각각의 경우마다 다르게 나타나고 있어 재현성이 부족한 것으로 생각된다.
2. 부자와 황금의 pH와 전기전도도 변화는 시일의 경과에 따라 약간 상승하거나 하강하는 경향은 나타나지만 흡광도의 변화와 관련하여 뚜렷한 변화는 관찰되지 않았다.
3. 부자의 HPLC분석에서 전탕액과 초기증류액, 변화증류액이 다른 성분을 나타내고 있는데 40분의 피크가 특징적으로 초기증류액에서 나타나고 있다.

이상의 결과를 종합해 보면 약침액의 안정성 연구에서 흡광도, pH, 전기전도도, HPLC 분석은 재현성에서 문제를 가지고 있어서 앞으로 많은 연구가 이루어져야 한다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. 남윤석 : 약침제제에 관한 연구, 서울, 경희대학교, 1993.
2. 김정연 : 경락주사제제법, 서울, 금강출판사, 1989, pp.10-11.
3. 양기상 : 한약의 배합과 응용, 서울, 전통의학연구소, 1993, pp.97-99.
4. 이대운 : 크로마토그래피, 서울, 민음사, 1991, pp.33-34.
5. 전국한의과대학 본초학교수 공저 : 본초학, 서울, 영림사, 1991, pp.178-179 pp.331-332.
6. Alfonso R Gennaro *et al.*(ed.) : Remington's Pharmaceutical Sciences Pennsylvania, Mack Publishing company, 1990, p.1506.