

制酸劑의 中和 能力의 評價 研究

朴璟浩 · 車秀晚 · 崔鎮奭 · 金洛斗*

서울대학교병원 藥劑部 · 서울대학교 藥學大學*

(Received May 10, 1983)

Kyoung Ho Park, Soo Mahn Cha, Jin Suck Choi and Nak Doo Kim*

Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul110, and

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul151, Korea

Evaluation of Neutralizing Capacities of Antacid Products

Abstract—The neutralizing capacities of the antacids, which are frequently used in *Korean market*, were evaluated in vitro by the methods of Rosset and Rice, Fordtran and Collyns, and modified Beekman, respectively. The antacids used in the study are two kinds, the one is preparations from Seoul National University Hospital and the other is products from pharmaceutical companies, and their components are aluminum phosphate, aluminum hydroxide, magnesium aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, basic aluminum sucrose sulfate and $2\text{MgO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot\text{SiO}_2$, etc. The hospital preparations, DMC and MAC powders, showed most powerful and sustained neutralizing capacities, i.e. they maintained the pH range from 5 to 8 for 60min. Whereas *pharmaceutical products*, aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide and magnesium aluminum hydroxide gel exhibited a moderate capacities, i.e pH ranged from 3 to 6, and aluminum phosphate, $2\text{MgO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot\text{SiO}_2$ and basic aluminum sucrose sulfate displayed a weak activity, pH ranged from 2 to 3. When the therapeutic doses of aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide and magnesium aluminum hydroxide gel were divided into 2 doses and each dose was used at the interval of 30min., the divided doses kept more prolonged higher pH than the single therapeutic dose. Milliequivalents of neutralizing capacities of each antacid were measured by the method of Fordtran and Collyns. The milliequivalents per 1ml of aluminum hydroxide gel, aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide, magnesium aluminum hydroxide gel and aluminum phosphate were 2.87, 2.86, 2.57, and 0.67, respectively. The milliequivalents per 100mg of preparations, i.e. MAC powder, dried aluminum hydroxide gel, DMC powder, $2\text{MgO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot\text{SiO}_2$, magnesium aluminum hydroxide and basic aluminum sucrose sulfate were 1.91, 1.68, 1.63, 1.45, 1.44, and 0.44, respectively.

制酸劑는 胃液의 鹽酸을 中和하여 胃十二指腸潰瘍과 食道炎 등의 증후의 疼痛을 緩和하고 胃内の pH를 상승시켜 pepsin을 不活性化함으로써 潰瘍의 進展을 防止하는데 使用되는 代表的藥物이다.

이 制酸劑의 效能評價는 制酸劑 服用後 胃内の 酸中和도와 적정 pH 지속시간을 기준으로 하고 있다. 評價기준은 研究者에 따라 一定하지는 않으나 現在 가장 一般的으로 認定되고 있는 적정 pH의 限界는 pH 3.0~5.0이라고 하며 좀더 理想的인 범위는 pH 3.5~4.5이라고 한다¹⁾. 또 胃

內的 pH 2.3에서는 90%의 酸이 pH 3.3에서는 99%의 酸이 中和되고²⁾ pH 4.0에서는 pepsin이 完全히 不活性化된다고 報告되었다³⁾.

兪⁴⁾는 市販 制酸劑 16種에 對하여 Rosset 및 Rice 方法을 利用하여 各 制酸劑 一回 服用量을 기준으로 效能(efficacy)을 評價하고 制酸劑의 制酸度를 評價함에는 靜的인 藥典規定方法만으로는 不適當하고 動的인 制酸曲線測定이 必要함을 시사하였다. 그러나 이 實驗方法은 患者個體差에 따른 *in vivo*效果를 알 수 없는 것이 단점이다.

또한 國內 市販 制酸劑의 用量表示가 ml 혹은 錠單位로 되어 있고 또 用量범위가 크기 때문에 個人差에 따른 用量과 多量 治療法에 있어 적정 用量을 定하기가 어려운 실정이며, 藥을 服用할 때 설사, 변비, 맛, 가격이 문제시되어 다른 制酸劑로 代치 할때도 매우 不便한 실정이다. Fordtran등⁵⁾은 이런 점들을 고려하여 빈용되고 있는 現탁 制酸劑 22種에 대한 兪산의 소비량으로 mEq을 測定하여 여러 制酸劑간의 中和力의 差異를 報告한 바 있다.

Smith⁶⁾등은 胃의 空服時間을 기준으로 制酸劑의 效能을 *in vivo*와 *in vitro*에서 實驗하여 그상 관관계를 보고 한 바 있다. Sherill등⁷⁾은 FAD'S test를 변형하여 21種의 現탁 制酸劑의 中和力을 評價하고 各 製劑의 sodium 含量에 對해서 보고한 바 있다.

최근의 潰瘍治療에 대한 制酸療法은 制酸劑를 多量 使用하는 것이 권장 되고 있기 때문에⁸⁾ 制酸劑를 多量 장기 복용시 나타날 수 있는 副作用을 減안해서 좀더 實질적인研究가 要求되고 있다.

本 實驗에서는 國內 市販 制酸劑 8種과 서울대학교병원 약속처방 3種에 對하여 세 가지 方法으로 그 中和力을 評價하여 比較考察하였다.

實 驗 方 法

實驗材料—이 實驗에 使用된 試料은 國內市販製劑 8種 및 서울大學校病院 약속처방에 의해 同病院藥劑部에서 생산하는 制酸劑 3種을 使用하였다.

이들 制酸劑는 주로 magnesium hydroxide gel, aluminum hydroxide gel, sodium bicarbonate, dried aluminum hydroxide, magnesium carbonate, calcium carbonate, magnesium oxide, basic aluminum sucrose sulfate, aluminum phosphate등 이들의 單一 혹은 複합 성분으로 이뤄진 現탁제, 정제, 산제들 이었다(Table I 참조).

實驗方法—1) 制酸劑의 中和曲線에 依한 效能(efficacy) 評價 : Rosset 및 Rice⁹⁻¹⁰⁾方法을 利用하여 各制酸劑의 일회 用量 및 同一 制酸劑의 用量변화에 따른 中和曲線을 作成하여 各制酸劑의 中和效能을 관찰하였다.

0.1N-鹽酸 30ml와 증류수 70ml를 400ml의 비이커(단식 상태의 胃로 간주, pH 1.4)에 넣고, pH-electrode를 장치하고 온도를 $37 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 유지하면서 계속 교반시켰다. 여기에 制酸劑 一定量을 加하고 동시에 0.1N-鹽酸을 한 시간에 $240 \pm 6\text{ml}$ 가 되도록 연속적으로 加하면서 一定時間마다 pH를 測定하여 시간에 따르는 制酸曲線을 作成하였다(Fig. 1).

鹽酸을 $240 \pm 6\text{ml/hr}$ 로 加하여 준것은 胃酸 過多症에 있어서의 胃液中 鹽酸 분비량으로 간주하였고 여기에 使用된 器機는 Oriental Reaction Motor社의 ASOIO circulator였다. 또 本 實驗에 使用된 pH-meter는 Corning 130이었고 standard buffer solution은 pH 4.0, pH 7.0을 使用하였다.

現탁액은 주사기를 利用하여 取했으며 錠劑의 경우는 충분히 분쇄하여 使用했다. 試料 채취는 주로 各 制酸劑의 일회 常用量 범위내에서 그 최저 한계치와 최고 한계치에 해당하는 量을 택했으며 各 實驗은 4번 以上 실시하였다.

Table I—Lists of antacids used in the present study.

Companies	Preparations or Products	Components	Lot numbers
Seoul National Univesity Hospital	MAC powder (Maclein)	R Basic aluminum sodium carbonate 2.0g Magnesium carbonate 3.0g Bismuth subnitrate 1.3g Calcium carbonate 4.0g	Hospital prepackage.
		#6 (for a day)	
	MD tablet.	R Sodium bicarbonate 2.0g Magnesium oxide 0.5g Diastase 0.7g Menthae 0.005g Pulve radix gentina 0.3g	Hospital prepackage.
		#3 (for a day)	
	DMC powder	R P-MD Magnesium carbonate 1.0g Calcium carbonate 1.0g	Hospital prepackage
		#3 (for a day)	
B Co.	Aluminum phosphate (suspension)	in 100g Colloid aluminum phosphate 55.00g Agar (K.P. III) 0.27g Pectin (N.F. XIV) 0.50g Calcium sulfate (N.F. XIV) qs etc.	70E084
I Co.	Aluminum hydroxide gel contain- ing magnesium hydroxide (suspension)	in 5ml Aluminum hydroxide gel(K.P.) 4890mg Magnesium hydroxide (K.P.) 97.5mg	2CO34
I Co.	Dried aluminum hydroxide gel (tablet)	in one tablet Dried aluminum hydroxide gel 392mg	1E053
J Co.	Basic aluminum sucrose sulfate (tablet)	in one tablet Basic aluminum sucrose sulfate 250mg	FG OAA
Y Co.	Magnesium aluminum hydroxide gel (suspension)	in 5ml Magnesium aluminum hydroxide gel 4000mg	4223KR
Y Co.	Mangesium aluminum hydroxide (tablet)	in one tablet Colloid mangesium aluminum hydroxide manitol 592.9mg	0869 KR
Iy Co.	2MgO·Al ₂ O ₃ ·SiO ₂ (tablet)	in one tablet 2MgO·Al ₂ O ₃ ·SiO ₂ 500mg	3846
S Co.	Aluminum hydroxide gel (suspension)	in 100ml Aluminum hydroxide gel (K.P.) 100ml	5943

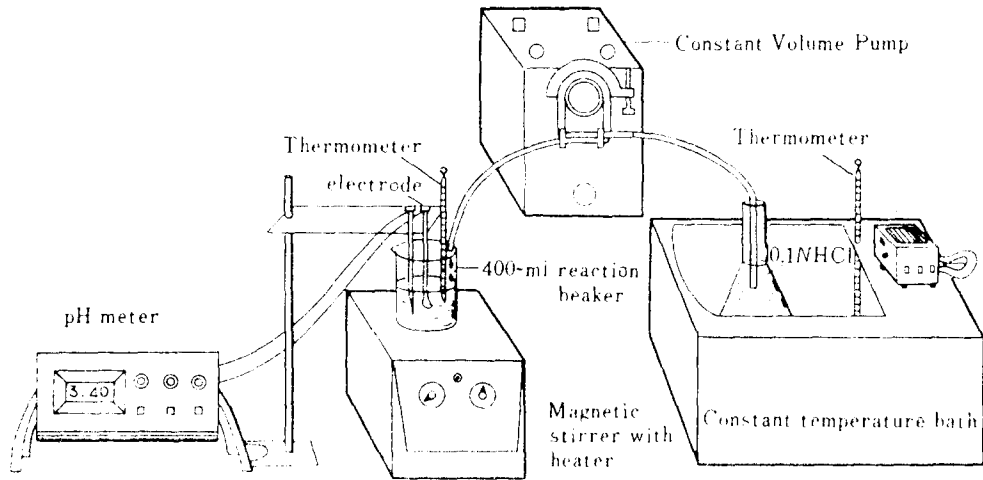


Fig. 1—Apparatus for acid consuming test.

2) 制酸劑의 分用에 依한 中和效能 評價 : modified Beekman法⁶⁾을 利用하여 3種현탁 제제에 對해서 *in vitro*에서 中和曲線을 作成하였다. 操作은 1)과 같으나, 400ml beaker 대신 250ml bottle에 0.1N-鹽酸 50ml를 넣었으며 연속적으로 鹽酸을 加하는 동시에 1分後 부터 制酸劑-鹽酸의 혼합液을 $240 \pm 4 \text{ ml/hr}$ 로 연속적으로 제거 하였다.

이 實驗으로 현탁 制酸劑 3種에 對하여 30ml를 일회에 넣는 경우와 15ml씩 30分간격으로 넣는 경우를 *in vitro*에서 制酸曲線을 作成하여 中和效能을 比較하였다.

3) 制酸劑의 mEq 測定 : Fordtran方法⁵⁾을 利用하여 各 制酸劑 一定量에 對한 mEq을 求하였다.

各 制酸劑의 제형에 따라 일정량(현탁 1ml, 錠劑 1/4錠, 散劑 100mg)을 精確하게 취하여 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 증류수가 100ml들어 있는 250ml bottle에 加한후 충분히 섞이도록 30초간 교반했다. 여기에 pH-electrode를 장치하고 water bath로 혼합液을 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지시키고 magnetic stirrer로 $60 \pm \text{rpm}$ 으로 교반하면서 0.1N-鹽酸으로 適定하였다. 適定 終말점을 pH 3.0으로 하였으며 처음 1시간동안은 5分마다 나머지 1시간동안은 10分 간격으로 適定하였다. 이때 들어간 鹽酸의 총량을 鹽酸소비량으로 하고 이것을 mEq으로 환산하였다.

이 實驗에서 適定 終말점을 pH 3.0으로 택한 것은 生理學的 혹은 病理學的인 근거가 있는것이 아니고, Fordtran⁵⁾ 등의 報告에 의하면 適定 終말점을 pH 2.0, pH 2.5, pH 3.0으로 해서 實驗한 結果 pH 3.0에서 구한 制酸劑의 potency가 *in vivo* test에서 구한 制酸劑의 potency와 semi-log좌표에서 직선적인 비례관계를 시사한 바 있기 때문이었다. 즉 *in vitro* test에서 適定 終말점을 pH 3.0으로 해서 구한 制酸劑의 mEq 수치에 따라 *in vivo* 상태의 制酸효과를 비례적으로 유추할 수 있음을 알 수 있었다.

이 實驗은 試料를 각 試驗때 마다 새로운 병에서 취했으며 3번 이상 반복 하였다.

實驗 結果 및 考察

制酸劑의 中和曲線에 의한 中和效能(Efficacy)—이 實驗에서는 pH 3.0~5.0을 유지하는 時間과 최고로 上昇한 pH를 基準으로 中和效能을 評價하였으며 各 制酸劑가 含有하는 成分이 pH변

화에 미치는 영향을 관찰하였다.

1) Maclein 및 aluminum phosphate 제제의 制酸曲線 : Maclein 또는 MAC powder는 一回 用量으로 maximum pH가 7.26으로 매우 높게 나타냈으며 pH 3.0 이상을 유지하는 시간이 1시간 이상이었다. 그리고 量을 半減했을 때 maximum는 비슷했으나(pH:7.04) pH 3.0 이상을 유지하는 시간이 35分으로 단축되었다. 이것의 초기 pH상승은 NaHCO_3 영향이고 半으로 줄인 경우는 magnesium carbonate 및 calcium carbonate가 半으로 줄어 들었기 때문에 지속성이 단축된 것으로 사료된다.

Aluminum phosphate 제제는 상용량(20~40g) 범위에서 pH 3.0 이상을 유지하는 시간이 짧음(10分以下)으로 中和力이 약한것으로 사료된다. 그러나 이 製劑는 성분중 pectin을 함유하고 있어 위장 피막 작용이 있을 것으로사료되며 또한 이런 aluminum phosphate 제제는 hypophosphatemia증세가 있는 환자에게 쓸수 있는 장점도 있다(Fig. 2).

2) Aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide 현탁제 및 dried aluminum hydroxide gel 錠의 制酸曲線 : aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide 현탁제는常用量(5~15ml) 범위내에서는 中和效能이 대체로 양호하게 나타났으며 用量을 증가시킨 경우(20~30ml)에는 maximum pH에 약간의 영향을 미치나(pH 1~2 상승) pH 3.0 이상의 지속시간은 유사하였다.

Dried aluminum hydroxide gel 錠劑인 경우는 2錠을 사용했을 때 pH 3.0 이상 지속시간이 34~35分을 나타내었다. 이 제제들은 aluminum hydroxide를 함유하고 있어 多量 장기복용시 변비

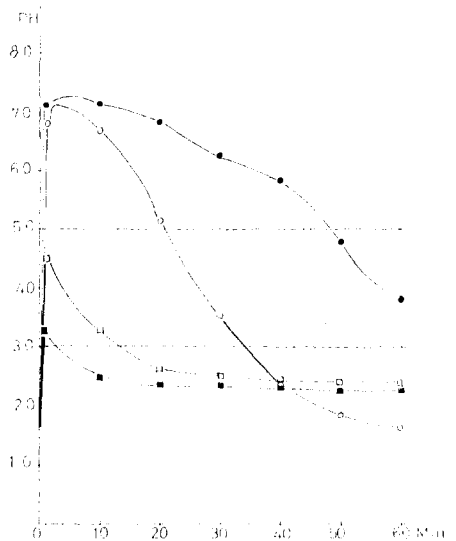


Fig. 2--The acid neutralizing curves of antacids.
 ●--● Maclein 1.8g
 ○--○ Maclein 1.0g
 ■--■ Aluminum phosphate 20g
 □--□ Aluminum phosphate 40g
 Maclein(basic aluminum sodium carbonate +magnesium carbonate+calcium carbonate)

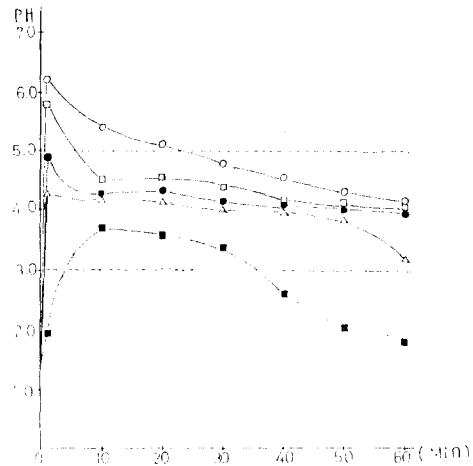


Fig. 3--The acid neutralizing curves of antacids.
 ○--○ Aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide 30ml
 □--□ Aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide 20ml
 ●--● Aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide 15ml
 △--△ Aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide 10ml
 ■--■ Dried aluminum hydroxide gel 2 tablet

혹은 인산결핍증을 유발할 가능성이 있기 때문에 장기 복용시는 정기적인 인산혈중농도 측정이 필요할 것으로 사료된다(Fig. 3).

3) Magnesium-aluminum hydroxide gel 현탁액 및 정제의 制酸曲線 : magnesium-aluminum hydroxide gel 현탁액의 常用量(10~20ml) 및 錠劑의 常用量(2~4錠) 범위내에서 용량의 차이에 따라 maximum pH 보다 pH 3.0 이상의 지속시간에 상당한 영향을 미쳤다. 예로 이 錠劑 4錠을 사용했을 때 maximum pH 5.12, pH 3.0 이상 지속시간이 60분이상 이었는데 2錠을 사용한 경우는 maximum pH 4.94, pH 3.0 이상 지속시간 26~27분으로 pH 3.0 이상의 지속시간에 상당한 차이가 있었다(Fig. 4).

이는 magnesium제제의 지속적인 buffer能에 의한 것으로 사료된다.

4) MD, DMC, basic aluminum sucrose sulfate 및 $2MgO \cdot Al_2O_3 \cdot SiO_2$ 의 制酸曲線 : MD(NaHCO₃, MgO, diastase, gentiana radix, polyase 및 menthol; 서울대학교병원 약숙처방제제) 제제는 1회 상용량으로 maximum pH가 8.27로 매우 높았지만 pH 3.0 이상을 유지하는 시간은 35분밖에 되지 않았다. 이는 MD의 주성분인 NaHCO₃ 영향으로 사료되며 여기에 magnesium carbonate, calcium carbonate를 각각 0.33g씩 더 넣은 DMC는 pH 3.0 이상 유지하는 시간이 1시간 이상으로 늘어났다.

또 $2MgO \cdot Al_2O_3 \cdot SiO_2$ 와 basic aluminum sucrose sulfate는 一回 常用量에서 pH 3.0 이하를 유지하는 것으로 中和力이 弱함을 알수 있었다. 그러나 basic aluminum sucrose sulfate는 실험이 끝난후 beaker속에 끈끈한 物質이 침착되어 있음을 보아 이 제제는 위벽의 피막 作用의 制酸力보다 더 중요한 의미를 가질 것으로

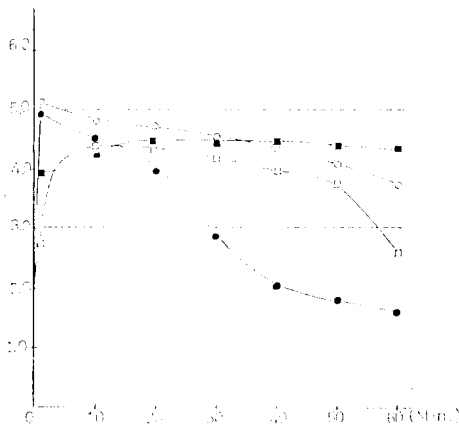


Fig. 4—The acid neutralizing curves of antacids.
 ○—○ Magnesium aluminum hydroxide 4 tablet
 ●—● Magnesium aluminum hydroxide 2 tablet
 ■—■ Magnesium aluminum hydroxide gel 20ml
 □—□ Magnesium aluminum hydroxide gel 10ml

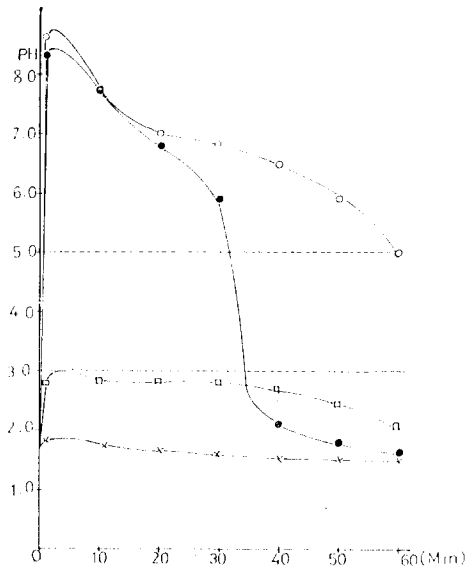


Fig. 5—The acid neutralizing curves of antacids.
 ○—○ DMC 1 package 2.0g
 ●—● MD 3 tablet 1.6g
 □—□ $2MgO \cdot Al_2O_3 \cdot SiO_2$ 2 tablet 2.76g
 ×—× Basic aluminum sucrose sulfate 4 tablet 1.38g
 ※: DMC(MD+magnesium carbonate+calcium carbonate)
 MD(Sodium bicarbonate+magnesium oxide)

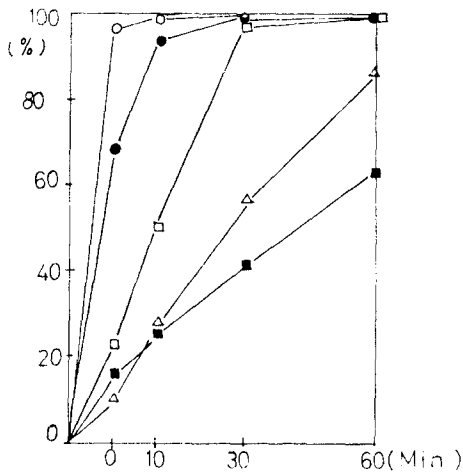


Fig. 6—The curves of percentage of total volume added.

- DMC
- (MAC Maclein)
- Aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide
- 2MgO·Al₂O₃·SiO₂
- △—△ Dried aluminum hydroxide gel

고 magnesium aluminum hydroxide gel 현탁제는 二回 分用했을 경우가 10分 정도 연장되었으며 aluminum phosphate 경우는 비교해 보지 못했다(Table II). 첨가하는 간격을 30分으로 定한것은 生理學的인 근거가 있는 것이 아니고 실험편의상 택한 것이다.

이 실험 결과 용량에 따라 pH 3.0 이상의 지속시간에 영향을 적게 미치는 aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide 제제는 分用이 더 효율적임을 알수 있었으며 magnesium aluminum hydroxide gel 현탁액의 경우처럼 用量변화에 따른 pH 3.0 이상의 지속시간에 상당한 변화가 있는 제제는 分服이 큰 유의성이 없을 것으로 사료된다.

各 制酸劑의 mEq—이 實驗 結果 얻은 各 制酸劑의 mEq 수치는 외국문헌수치와 비교해 보기가 힘들었으나 비교해 볼 수 있었던 몇 제품은 유사하거나 일치했다. (예, magnesium aluminum hydroxide gel 실험수치 2.57 mEq, 외국문헌수치 2.58 mEq).

1) 2MgO·Al₂O₃·SiO₂는 2.06mEq이었지만 Rosset 및 Rice方法에 의한 評價에서는 中和效能이 상

Table II—Comparison of neutralizing capacities between single dose and divided dose of antacids.

Antacids	Dose used	Maximum pH	Time to reach maximum pH (min)	Duration maintained above pH 3.0
1) Aluminum-hydroxide gel containing magnesium hydroxide.	30ml	5.10±0.01	Immediate	46.6±1.24
	15ml+15ml	4.20±0.05	31~32	67.2±1.8
2) Magnesium aluminum hydroxide gel	30ml	4.92±0.06	9~10	44.25±1.30
	15ml+15ml	4.90±0.07	4~5	55.3±4.7

사료된다(Fig. 5).

이 *in vitro* 실험에 의하면 pH 5.0 이상 혹은 maximum pH가 7.0~8.0까지 도달하는 것이 있는데 실제로 위속에서 이런 현상을 나타낸다면 制酸劑로써 부적당하다고 사료된다. 理想的인 制酸劑는 위 pH를 3.0~5.0으로 장시간 유지시켜 주는 것을 우선으로 택하는데 이는 이 이하의 pH에서는 酸의 中和力이 弱한 것을 나타내고 pH 5.0보다 커서 pH 7.0~8.0으로 올라가면 acid rebound나 혹은 흡수되어 alkalosis를 일으킬 수 있기 때문이다.

이 實驗으로 *in vivo* 效果를 유추하기는 어려우나 단지 製劑간의 中和效能 및 그 제제 성분의 특성과 용량변화에 따른 pH변화 양상을 관찰할 수 있었다.

制酸劑 分用에 依한 中和效能—aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide 현탁제의 경우는 30ml를 30分 간격으로 2회로 나누어 첨가 했을때 pH 3.0 이상 지속시간이 一回 使用했을 때 보다 20分 연장 되었

Table III—Milliequivalents of antacids (1ml suspension, a quarter tablet, 100mg powder).
Titrate with 0.1N-hydrochloric acid. (60±5rpm), at 37±0.5°C.

	Antacids	Total volume of 0.1N-hydrochloric acid consumed for 120min (ml)	Volume 0.1N HCl consumed. at each time interval			
			at 0 min.	at 10 min.	at 30 min.	at 60 min.
Suspension	1) Aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide 1ml	28.64±0.24 2.86mEq ^{a)}	6.07±0.43 21.2% ^{c)}	14.75±1.06 51.5%	28.10±0.28 98.1%	28.50±0.42 99.5%
	2) Magnesium aluminum hydroxide gel 1ml	25.73±0.24 2.57mEq	4.19±0.14 16.3%	11.68±1.23 45.4%	23.80±0.23 92.5%	25.19±0.42 97.9%
	3) Aluminum-phosphate 1ml	6.74±0.25 0.76mEq	4.71±0.21 69.9%	5.47±0.11 81.2%	6.09±0.27 90.4%	6.56±0.33 97.3%
	4) Aluminum hydroxide gel 1ml	28.73±1.11 2.87mEq	4.12±1.33 14.3%	11.06±2.14 38.5%	22.35±2.14 77.8%	26.94±1.52 93.8%
Powder	5) P-MAC 100mg	19.13±0.42 1.91mEq	12.97±1.70 67.8%	17.91±1.11 93.6%	19.13±0.42 100%	— —
	6) P-DMC 100mg	16.23±0.29 1.63mEq	15.67±0.31 96.5%	15.99±0.26 98.5%	16.04±0.30 98.8%	16.09±0.36 99.1%
Tablet	7) Magnesium aluminum hydroxide 1/4 Tablet=152.5mg	21.93±0.49 2.19mEq(1.44mEq) ^{b)}	2.49±0.48 11.4%	5.94±0.7 27.1%	12.34±1.18 56.3%	19.55±0.63 89.1%
	8) Dried aluminum hydroxide gel 1/4 Tablet=119mg	19.98±0.81 2.00mEq(1.68mEq)	1.98±0.41 9.9%	5.41±0.84 27.1%	11.28±1.36 56.5%	17.22±0.77 86.2%
	9) 2MgO·Al ₂ O ₃ ·SiO ₂ 1/4 Tablet=142mg	20.63±1.14 2.06mEq(1.45mEq)	3.04±0.06 14.7%	5.26±0.66 25.5%	8.65±1.22 41.9%	13.09±1.56 63.5%
	10) Basic aluminum sucrose sulfate 1/4 Tablet=88mg	3.46±0.29 0.35mEq(0.44mEq)	1.34±0.06 38.7%	1.86±0.12 53.8%	2.27±0.25 65.6%	2.84±0.34 82.1%

a: total volume of 0.1N hydrochloric acid was expressed as millequivalent.

b: the milliequivalents per 100mg of preparations.

c: percentage of total volume consumed for 120min.

당히 낮은 것으로 나타났는데 이는 이 製劑의 용해도가 적기 때문으로 사료된다. Fig. 6에 시간에 따라 中和되는 percentage로 나타냈으며 완전한 경사로 거의 직선을 이루고 있음은 제제가 시시히 용해하여 中和作用을 나타내는 것으로 사료된다.

2) 대체로 MD, MAC, DMC 처럼 중조(NaHCO₃)가 들어있는 제제는 中和가 빨리 일어남을 알 수 있다(Table III).

3) magnesium aluminum hydroxide錠이나 dried aluminum hydroxide錠의 시간에 따른 中和percentage를 보면 현탁제나 분말제 보다 낮음을 알 수 있다(Table III). 여기 실험 결과 얻은 Table III의 mEq의 potency 순서가 임상적으로 제산제로써의 우수함을 나타내는 것은 아니다. 예로 calcium carbonate는 *io vitro*에서 potency는 우수하지만 *in vivo*에서는 hypercalcemia¹¹⁾ 및 milk alkali syndrom¹²⁾ 그리고 acid-rebound¹³⁻¹⁵⁾가 심하기 때문에 요즈음은 사용을 기피하고 있는 실정이다.

4) aluminum phosphate 및 basic aluminum sucrose sulfate는 각각 0.67, 0.35mEq으로 potency

가 낮았다. 시료채취량은 藥을 사용할 때 편리하도록 임의로 현탁제는 1ml, 정제는 1/4錠, 散劑는 100mg을 택한것이다. 시간에 따라 中和되는 양상을 Fig. 7에 나타냈다.

사실 *in vitro* test 에서 얻은 結果로 *in vivo* 效果를 정확히 예측하기는 힘들다. 이는 個人의 胃液분비량, 胃腸의 emptying time, 病的狀態, 섭취하는 음식물의 buffer capacity등에 따라 體內에서 同一한 制酸劑에 대한 個體마다의 效果가 다양하기 때문이다⁷⁾.

Fordtran⁵⁾ 보고에 따르면 임상실험에서 식후 1시간에 制酸劑를 투여하면 2시간 정도 duration(pH>3.0)이 지속되고 이 制酸劑를 단식상태에서 투여하면 duration(pH>3.0)이 30分정도 유지되는 것으로 되어 있는데 이는 음식물 자체의 buffer capacity가 있기 때문이다.

이 實驗에서 보면 주성분이 증조인 제제는 maximum pH가 7.0 이상 올라갔으나 pH 3.0 이상 지속시간은 매우 짧았는데 이런 製制는 制酸劑로써 바람직하지 못할 것으로 사료된다.

또한 中和力이 우수해도 calcium compound 제제처럼 acid-rebound가 심한 제제와 中和力은 弱해도 위장피막 作用이 있는 제제는 임상실험을 통한 評價가 必要하다고 생각된다. 또 制酸劑는 다른 藥物을 투여할때 胃腸장애를 줄이기 위해 병용투여하는 경우가 많은데 이 경우 藥物間의 상호작용이나 病的狀態의 患者에게 있어서 sodium含量도 상당한 문제로 제기될 수 있으므로 國內제품에 대한 이러한 評價가 계속 研究되어야 할 것으로 기대된다.

結 論

1) Rosset 및 Rice 方法으로 制酸曲線을 作成한 結果 증조가 들어간 제제는 초기 maximum pH가 대체로 높게 나타났으며 aluminum phosphate는 일회상용량으로 pH 3.0 이상 유지하는 시간이 10分 以下로 짧았다. Basic aluminum sucrose sulfate 제제는 pH 3.0以下를 유지하는 것으로 中和效能이 낮음을 알수 있었다. 그리고 aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide과 magnesium aluminum hydroxide gel 제제는 일회 常用量 범위에서 中和效能이 대체로 양호하게 나타냈다. 또 aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide 제제는 용량증가에 따라 maximum pH에 영향을 미쳤으며 magnesium aluminum hydroxide gel 제제는 용량증가에 따라 maximum pH보다는 pH 3.0 이상의 지속시간에 큰 영향을 주었다(Fig. 4).

2) Modified Beekman 方法에 依한 실험으로 制酸劑 복용은 일회 다량복용하는 것보다 分服하는 것이 효율적임을 알수 있다.

3) Fordtran 및 collyns 方法으로 各 制酸劑의 mEq을 測定한 結果 各 제제간의 中和力의 다양성을 알수 있었다. 예로 현탁제는 1ml을 사용해서 실험한 결과 aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide와 magnesium aluminum hydroxide는 각각 2.86mEq, 2.57mEq인 반면 aluminum phosphate는 0.67mEq이었다.

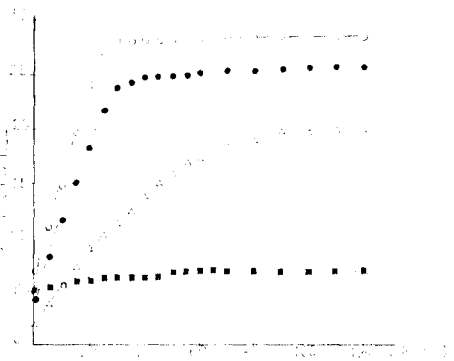


Fig. 7--Volume of 0.1N-hydrochloric acid neutralized to pH 3.0 by four antacids, 1ml suspension, a quarter tablet.
 ○—○ Aluminum hydroxide gel containing magnesium hydroxide
 ●—● Magnesium aluminum hydroxide gel
 △—△ Dried aluminum hydroxide gel
 ■—■ Aluminum phosphate.

정제는 1/4 tablet을 사용해서 실험했으며 magnesium aluminum hydroxide와 dried aluminum hydroxide gel은 각각 2.19mEq, 2.00mEq인 반면 basic aluminum sucrose sulfate는 0.35mEq이었다.

그리고 $2\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2$ 는 中和力은 2.06mEq을 나타냈지만 Rosset 및 Rice 방법에 의한 실험에서 pH 3.0 이상의 지속시간이 매우 짧게 나타났다.

본 연구는 1982년도 서울대학교병원 임상연구 보조비로 이루어진 것임.

文 獻

1. E.T. Hinkel, M.P. Fisner, and M.L. Tainter, *J. Am. Pharm. Assoc.* **148**, 380 (1959).
2. J.F. Morrissey, and R.F. Barreras, Medical intelligence. *N. Engl. J. Med.* **290**, 550 (1974).
3. D.W. Piper, and B.H. Fenton, pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut*, **6**, 506 (1965).
4. B.S. Yu, Studies on Antacid (III), Evaluation of Antacids in Korea. *J. Pharmaceu. Soc. Korea* **37** (1959).
5. J.S. Fordtran, S.G. Morawsk, and C.T. Richardson, In vivo and in vitro evaluation of liquid antacids. *N. Engl. J. Med.* **288**, 923 (1973).
6. R.D. Smith, T. Herczeg, T.A. Wheatley, and W. Hause, Correlation of in vitro and in vivo methodology for evaluation of antacids. *J. Pharm. Sci.* **65**, 1045 (1976).
7. M.C. Sherill, and G.D. Rudd, In vitro evaluation of liquid antacid products, *Am. J. Hosp. Pharm.* **39**, 300 (1982).
8. W.L. Peterson, R.I. Sturdevant, and H.D. Frankl, Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. *N. Engl. J. Med.* **297**, 341 (1977).
9. N.E. Rosset, and M.L. Rice, An in vitro evaluation of the efficacy of the more frequently used antacids with particular attention to tablets. *Gastroenterology* **26**, 490 (1954).
10. N.E. Rosset, and J. Frexner, A method for continuous recording of gastric pH in situ. *Ann. Int. Med.* **18**, 193 (1943).
11. J. Stiel, C.A. Mitchell, F.J. Radcliff, and D.W. Piper, Hypercalcemia in patients with peptic ulceration receiving large doses of calcium carbonate. *Gastroenterology* **53**, 900 (1967).
12. D.E. Mcmillan, and R.B. Freeman, The milk-alkali syndrome: a study of the acute disorder with comments on the development of the chronic condition. *Medicine* **44**, 485 (1965)
13. J.S. Fordtran, Acid rebound. *N. Engl. J. Med.* **279**, 900 (1968)
14. R.F. Barreras, Acid secretion after calcium carbonate in patients with duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.* **282**, 1402 (1970)
15. J.A. Levant, J.H. Walsh, and J.I. Isenberg, Stimulation of gastric secretion and gastrin release by single oral doses of calcium carbonate in man. *N. Engl. J. Med.* **289**, 558 (1973).