

## 제산제 알루미늄수화물의 콜로이드성과 제산능

이제주 · 이기명  
충남대학교 약학대학  
(Received June 25, 1991)

### Colloidal Properties and Acid Consuming Capacity of Hydrous Aluminum Oxide Suspension

Gye Ju Rhee and Ki Myung Lee  
College of Pharmacy, Chung Nam National University, Daejeon 302-764, Korea

**Abstract**—Rheological, colloidal and micromeritical properties were followed to investigate aging mechanisms of hydrous aluminum oxide suspension using Zeta-meter systems, BET adsorption apparatus, Master sizer and electronmicroscope. The results indicate that hydrous aluminum oxide suspension revealed plastic flow with thixotropy. The viscosity, thixotropy and yield value were increased with increasing concentration. During aging process, the viscosity and thixotropic index were increased by an addition of glycerin, however, sorbitol stabilized aging process of the suspension being accompanied with growth of particle size and reduction in specific surface area, pore area and pore volume, and consistency. Diminution of adsorptive power of the particles was also protected by addition of sorbitol to hydrous aluminum oxide suspension. From these results, one of aging mechanism of hydrous aluminum oxide suspension assumed growth and/or crystallization of colloidal particles in aqueous suspension.

**Keywords** □ BET adsorption, plastic flow, viscosity, thixotropic index, yield value, pore area and volume.

제산제 알루미늄수화물은 위산과다 위궤양 치료제로서 각국 약전에 수재되어 있는 수성 교질현탁액 또는 분말상의 제제로서, 그 작용기전은 중화 흡착 및 완충작용에 기인한다. 또한 알루미늄 이온에 의한 수렴 및 피복작용에 의하여 궤양면의 치료에도 효과가 있는 약물이다.

이와 같이 가장 이상적인 제산제로 평가되고 있는 알루미늄 수화물이 그 제산능에 있어서 경시적 노화 현상이 큰 문제점으로 제기되고 있다. 따라서 현재 각국에서는 알루미늄 수화물의 노화메카니즘과 그 저지방법, 즉 안정화에 연구가 집중되고 있으나 그 내용이 자세히 발표되고 있지 않을 뿐더러 노화 메카니즘의 본질에 대해서는 아직 명확하게 파악되지 못하고 있고, 다만 단편적으로 물성의 변화와 제산능과의 관계가 보고되고 있는 실정이다.

그간 Beekman<sup>1)</sup>은 sorbitol, glycerin이 건조품에 대하여 안정작용이 있음을 보고하였고, 趙<sup>2)</sup>는 본 제제의 pH가 문제된다고 보고하였다. 그밖에 수분의 화학흡착설<sup>3)</sup>과 결정의 용해석출설<sup>4)</sup>이 알려지고 있으며, 기타 습도의 영향, 결정전이 현상<sup>5-7)</sup> 등이 발표되었다. Hem<sup>8-13)</sup>과 Rhee<sup>14)</sup>는 수화된 Al<sup>3+</sup> 이온이 deproton-dehydration 반응을 거쳐 팔면체 두개가 결합하여 이합체가 되고 이합체는 같은 기전으로 6환체를 형성한 다음 계속하여 이 6환체들이 중합을 일으키어 더 큰 중합체를 이룬다고 하였다.

이에 저자들은 알루미늄 수화물의 노화기전을 파악할 목적의 일환으로 알루미늄 수화물 현탁제의 노화와, 콜로이드성, 유동학적 성질 및 입자도와의 상관성을 검토하고자 노화에 미치는 첨가제가 유동학적 성질 및 분체학적 성질에 미치는 영향을 검토하였다.

## 실험방법

**시약 및 기기**—시약은 일급시약을 사용하였으며, Roto viscometer는 Haake RV 20, Master Sizer는 Malvern S 3.01, BET  $N_2$  adsorption apparatus는 Quantachrome Autosorb-1, Scanning electronmicroscope는 ISI-DS 130, 그리고 Zeta-meter는 Tech Express사 zeta-meter system 3.0과 그 units를 사용하였다.

**알루미늄 수화물의 제조 및 제산도 측정**—황산알루미늄 수용액에 암모니아수 또는 탄산나트륨 용액을 교반하에 서서히 가하면서 pH 7이 될 때까지 침전시켜 30분간 숙성시키고 가용성 염을 씻어낸 다음  $Al_2O_3$ 로서 2% 수성현탁액을 만들어, 이를 대조시료로 하고 여기에 1% sorbitol 및 glycerin을 첨가한 시료에 대하여 70°C 항온에서 경시적으로 노화시키면서 몇 가지 물성과 제산도를 약전 수산화알루미늄 겔의 제산도 측정방법에 따라 측정하였다.

**유동학적 성질**—시료를 25°C에서 열평형을 유지하도록 조절하고, 시료의 점도 측정에 적합한 % $\tau$ , %D 및 전단시간 등을 맞춘 다음, 측정하고자 하는 시료의 점도범위를 모두 측정할 수 있는 sensor system MV II pst를 사용하였다. 시료를 표전까지 채운 다음, 2% $\tau$ , 100%D, 전단시간 1 min., Temp. 25°C의 조건으로 조도를 측정하여 rheogram를 작성하였다. Rheogram으로부터 구간마다 viscosity를 산출하고, 각 전단속도와 전단응력 값을 이용하여 Trapezoidal rule에 따라 상향곡선 아래면적과 하향곡선 아래면적을 구한 뒤 그 값의 차이로 hysteresis loop area를 구하였다.

Viscosity의 계산은 rheograph의 Y축을  $S_D$ , X축을  $S\tau$ 값으로 하고 다음 식으로부터 계산하였다.

$$\text{Viscosity}(\eta) = \tau/D[\text{Pa}\cdot\text{S}]$$

$\tau$  : Shear stress, D : Shear rate

$$1 \text{ Pa}\cdot\text{S} = 10 \text{ poise}$$

Shear rate(D) =  $M\cdot\%D\cdot S_D[S^{-1}]$ ,  $S_D$  : Scale value taken from the recorded flow curve.

M : Shear rate factor depending on the sensor system.

%D : Preset shear rate value at RV 20.

Shear stress( $\tau$ ) =  $A\cdot\% \tau \cdot S\tau[\text{Pa}]$

$S\tau$  : Scale value taken from the recorded flow

curve.

A : Shear stress factor depending on the sensor system.

% $\tau$  : Preset shear stress value at RV 20.

**입자도 분석**—Master sizer를 사용하여 software에 program 되어 있는 Master mode 중 easy mode를 사용할 수 있도록 조정한 후, screen에 나타난 menu를 선택하면서 실험을 하였다.

Sample detail용 key를 선택하여 pump speed와 stirring speed를 조정한 후 background 측정용 key를 선택하여 light intensity와 laser intensity를 조정하였다. 증류수가 담긴 용기를 적당한 속도로 교반하면서 이상적인 obscuration에 도달할 때 까지 시료를 주입하여 완전히 분산되도록 기다린 후, 시료에 의해 scattered된 light energy를 측정하고, 이에 따른 입자도 분포를 계산할 수 있는 key를 선택하여 값을 계산하고 graph를 얻었다.

**Electron Microscope 관찰**—건조 분쇄하여 325 mesh를 통과시킨 시료를 금 증착기(IB-3 ion coater)에 넣고 0.1 torr 진공 및 8 mM의 조건에서 3분간 입자표면을 순금으로 피복하여 시료를 만들고 주사형 전자현미경 본체내에 장착하고 5 kV에서 적당한 배율로 관찰하였다.

**흡착능 시험**—시료 0.25g을 취하여 KP 약용탄 항의 methylene blue 시험법에 따라 시험하고, 따로 BET 질소 흡착장치를 이용하여 건조시료 약 0.4g을 정밀히 달아 out gas 온도 300°C에서 0.001 torr/min 이하까지 240분간 뽑아서 활성화시킨 다음 dead volume을 He gas로 측정하고, 건조시료 260°/960 min, 활성시료 550°/180 min, 흡착기체  $N_2$ , 흡착온도 77.5°K, 포화압력 770.03 mmHg의 조건으로 평형압력 4.7 mmHg로부터 포화압력까지 증가시키고, 다시 247 mmHg까지 점감시키면서  $N_2$  gas의 흡착량을 측정하여 BET 식으로부터 비표면적을 산출하였다.

**Zeta-Potential**—Automatic sample transfer에 시료를 넣고, UVA cell 및 electrode를 설치한 다음 AST unit를 pumping시켜 tube내 공기를 순환시켜 제거시킨 다음, pump 및 pinch clamp를 정지시키고 electromobility가 장착된 현미경을 이용하여 입자이동을 관찰하였으며, initial settings, 100 volts, full scale로 5초간 track key를 눌러 평균 전위차와 표준편차를

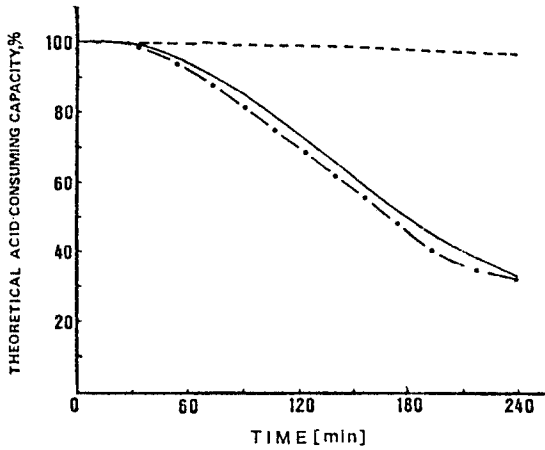


Fig. 1—Effect of additives on aging of 2%-hydrous aluminum oxide suspension.

Key: Reference —, Sorbitol ---, Glycerin ●—●

산출하였다.

결과 및 고찰

**제산도**—알루미늄수화물의 현탁시료에 대하여 첨가제 sorbitol 및 glycerin을 첨가하여 70°에서 노화시키면서 경시적으로 측정된 제산도는 Fig. 1과 같다.

첨가제의 영향을 보면 대조시료에 비하여 sorbitol 첨가시료는 노화가 상당히 저지되었고, glycerin 첨가시료는 노화가 촉진되었다. 이는 이미 발표<sup>5-8)</sup>된 내용과 일치하였으며 그 작용기전은 탈수소된 팔면체 구조물 2개가 탈수되면서 dimer를 형성하고, 이 dimer들은 dehydrogenation-dehydration 반응에 의하여 6환체로 성장하며, 여기에 계속 dimer가 결합하여 결정으로 성장하는 과정을 노화<sup>4-6)</sup>과정이라 볼 수 있다. 따라서 현탁액에 sorbitol을 첨가한 것은 sorbitol의 수산기와 알루미늄수화물의 입자 가장자리에 결합된 물의 수산기 사이에 수소결합이 형성되거나 탈수현상이 일어나면서 물의 거동을 억제하여 알루미늄수화물의 polymerization 내지는 결정화를 억제함으로써 노화를 저지한다고 생각된다. 또한 이는 시료의 노화에 미치는 수분의 영향이나 pH가 기여하는 기전<sup>3)</sup>과 연관된다고 생각된다.

**유동학적 성질**—알루미늄수화물의 유동학적 성질은 Fig. 2 및 3과 Table I과 같다. 즉 rheogram은 plastic

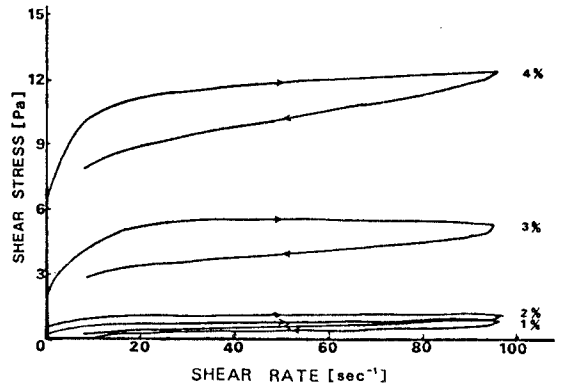


Fig. 2—Rheograms of hydrous aluminum oxide suspension at 25°C.

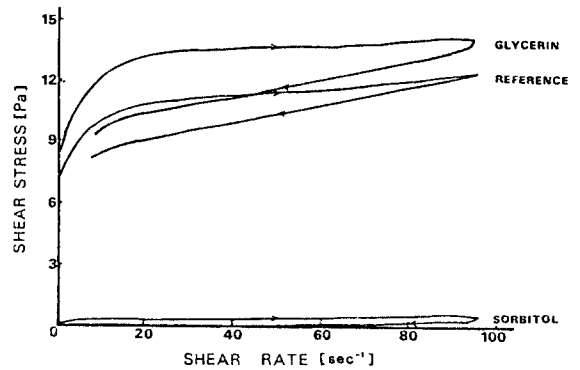


Fig. 3—Rheograms of 2%-hydrous aluminum oxide suspension containing additives aged at 70°C for 18 hours.

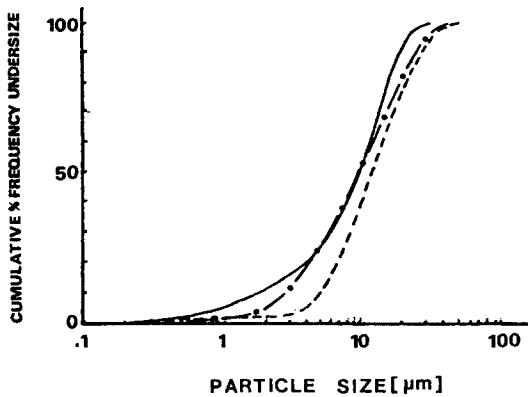
flow를 나타내고 상향곡선과 하향곡선이 일치하지 않아서 thixotropy를 나타내었으며 이때 형성되는 hysteresis loop를 thixotropy 파괴의 척도로 취급하였다. 농도별 점도와 hysteresis loop area 및 yield value는 농도가 1%에서 4%로 증가함에 따라 평균점도 23.7 cps에서 182.3 cps로, hysteresis loop area는 26에서 101로, 그리고 yield value는 0.60에서 10.82로 각각 증가하였으며, 이는 농도가 증가하면 자연히 입자의 응결이 커져서 생기는 결과라고 생각된다. 현탁입자의 상태와 yield value의 변화는 큰 차이를 나타내는데 이는 농후한 현탁액 중에서는 응집입자가 망상으로 강력히 결합하여 존재하다가 외부압력을 크게 받아서 인접분자층이 떨어져 나가기 때문이라고 생각된다.

Sorbitol 및 glycerin 첨가시료를 70°에서 18시간

**Table I**—Rheological parameters of hydrous aluminum oxide suspension

Sample	Viscosity (cps)	Hysteresis Loop Area(Pa·sec <sup>-1</sup> )	Yield Value
1%-suspension	23.7	26	0.60
2%-suspension	41.0	33	0.93
3%-suspension	182.3	98	5.21
4%-suspension	466.8	101	10.82
※2%-suspension	2013	56	10.33
※2%-susp-sorbitol	25.4	15	0.056
※2%-susp-glycerin	1430.4	136	12.89

※2%-hydrous aluminum oxide suspension with or without additives aged at 70°C for 18 hours.



**Fig. 4**—Cumulative % frequency of 2% hydrous aluminum oxide suspension and its aged form with and without sorbitol. Key: Reference —, Aged form ---, Aged form with sorbitol ●—●

노화시킨 다음 shear rate에 따른 shear stress의 변화를 도시하면 Fig. 3과 같이 시료가 노화됨에 따라, 비첨가시료와 glycerin 첨가시료는 평균점도가 각각 증가하였으며 그 증가치는 노화 및 제산도 감소와 일치하였다. 그러나 sorbitol 첨가시료는 오히려 점도가 감소하였다. 요변성에 있어서도 hysteresis loop가 비첨가시료가 56, glycerin 첨가시료가 139인데 비하여 sorbitol 첨가시료는 15로 감소되었다. sorbitol의 첨가시료가 노화 전후에 걸쳐서 유동성으로 되는 것은 sorbitol이 갖는 탈수력에 기인하는 것 같다. 즉 sorbitol의 탈수가 gel 입자들의 수소결합을 끊어서 유동성이 증가하는 것으로 추정된다. 이와 같은 모든 현상은 알루미나 수화물의 노화기전의 보고와 잘 일치되는 현상으로 서로 상관성이 있음을 알 수 있다. 즉

이는 현탁 입자들이 망상으로 연결되어 있다가 노화됨에 따라 그 결합이 점점 강화되어서 흐르기 어렵게 되므로 점도와 yield value가 증가하게 되며 이에 따라서 요변성도 커진다고 생각된다.

Fresh한 시료가 노화된 시료보다 초기에는 점도나 thixotropy가 더 크게 나타나는 경우가 있는데, 이는 초기에 현탁액의 응결이 파괴되는 과정이고, 그 이후 노화에 의한 결과가 점도를 증가시키는 것 같다. 따라서 yield value가 노화 후에 증가하는 것은 gel이 응결되었음을 확인하여 준다.

**입자도 분석**—Hydrous alumina 현탁액과 그 노화물 그리고 sorbitol 첨가시료의 노화물에 대한 입자도 측정결과는 다음과 같다. 즉, fresh한 시료의  $D(v, 0.5) = 9.96 \mu\text{m}$ ,  $D(v, 0.9) = 19.46 \mu\text{m}$ ,  $D(v, 0.1) = 1.74 \mu\text{m}$ ,  $D(4,3) = 10.30 \mu\text{m}$ ,  $D(3,2) = 4.91 \mu\text{m}$ 로 Span=1.8 및 비표면적  $1.56 \text{ m}^2/\text{cc}$ 인데 비하여, 그 노화물은  $D(v, 0.5) = 12.32 \mu\text{m}$ ,  $D(v, 0.9) = 28.28 \mu\text{m}$ ,  $D(v, 0.1) = 5.24 \mu\text{m}$ ,  $D(v, 4,3) = 14.36 \mu\text{m}$ ,  $D(v, 3,2) = 10.19 \mu\text{m}$ 로 Span=1.9이며 비표면적은  $0.91 \text{ m}^2/\text{cc}$ 이고, sorbitol 첨가시료의 노화물은  $D(v, 0.5) = 10.06 \mu\text{m}$ ,  $D(v, 0.9) = 26.36 \mu\text{m}$ ,  $D(v, 0.1) = 2.88 \mu\text{m}$ ,  $D(4,3) = 12.21 \mu\text{m}$ ,  $D(3,2) = 6.83 \mu\text{m}$ 이고, span이 2.3으로 늘어났으며, 비표면적은  $1.01 \text{ m}^2/\text{cc}$ 로서 fresh한 입자가 노화됨에 따라 입자도가 증가하였고 따라서 그 비표면적은 감소하였다. 그러나 sorbitol 첨가시료는 입자도 및 그 분포나 비표면적에 있어서 양자의 중간치를 나타내어 sorbitol 첨가시료가 입자의 성장을 저지하여서 알루미나수화물의 노화기전과 잘 일치하고 있음을 알 수 있다.

**전자현미경 관찰**—Fresh한 시료와 70°C에서 18시간 노화시킨 시료에 대하여 SEM을 측정한 결과는 Fig. 5 및 6과 같다. 즉 신선한 시료는 미세한 입자인데 비하여 노화된 시료는 성장한 결정체임을 쉽게 볼 수 있다. 따라서 알루미나 수화물의 노화기전은 결정의 성장 내지 입자의 중합과정임을 확인할 수 있다.

**흡착력 시험**—시료에 대한 흡착능 시험을 methylene blue법으로 측정한 결과는, 제산도  $19.2 \text{ ml/g}$ 인 것이 0.6이고 제산도  $7.4 \text{ ml/g}$ 가 0.1로 감소하였다. BET 흡착시험 결과는 Table II 및 Fig. 7과 같다. Fig. 7에서 흡착상을 보면, 노화된 시료의 흡착량이 fresh한 시료의 흡착량보다 상당히 떨어짐을 볼 수 있다. 따라서 제산능과 흡착능이 잘 일치함을 볼 수

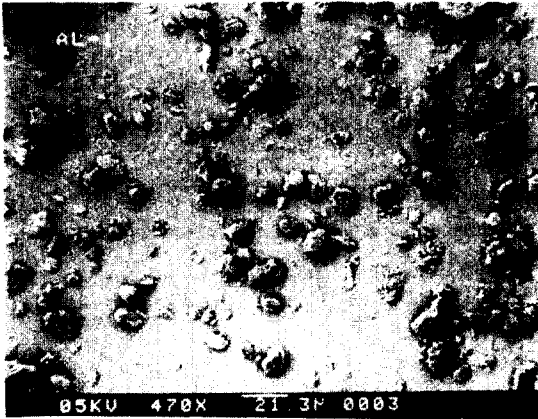


Fig. 5—SEM of fresh hydrous aluminum oxide powder.



Fig. 6—SEM of hydrous aluminum oxide powder aged at 70°C for 18 hours.

있다. 또한 흡착곡선의 저압부에서는 흡착이 단분자층이며, 어느 점에 이르면 편기되기 시작하다가 포화압력에 이르러서는 다분자층이 형성된 후 탈착곡선과 흡착곡선이 hysteresis loop을 형성하여 한 흡착계로부터 다른 흡착계로 변화되며, 동일 증기압하에서 흡착량은 흡착곡선에서 보다 탈착곡선에서 더

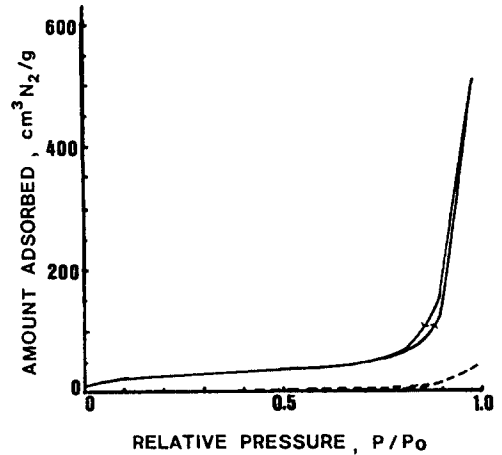


Fig. 7—BET adsorption-desorption isotherms of N<sub>2</sub> on dried hydrous aluminum oxide.  
Key: Fresh sample —, Aged sample ---

많다. 따라서 같은 상대압력 하에서는 시료가 노화될수록 흡착량이 감소하고, hysteresis loop도 작아짐을 볼 수 있다.

이와 같은 질소 흡착량을 BET 식으로 도시하면 직선을 얻을 수 있고, fresh한 시료에 비하여 노화된 시료의 흡착능이 떨어짐을 볼 수 있다. 또한 methylene blue 흡착 결과도 시료가 노화됨에 따라 제산능이 감소하여 노화현상은 입자의 성장 과정임을 알 수 있고 입자 표면적의 감소가 제산능을 저하시키는 결과를 나타낸다고 보인다.

**Zeta-Potential**—Fresh한 시료와 첨가제 sorbitol 및 glycerin을 가한 시료 및 그 노화물에 대하여, 각각 colloids 입자의 Zeta-Potential을 측정하고 다음 식에 따라 구한 값은

$$\zeta = \frac{v}{E} \cdot \frac{4\pi\mu}{\epsilon} (9 \times 10^4)$$

대략 42.6±0.08 mV로서 서로간에 별 차이를 발견

Table II—Micromeritic Parameters of Dried Hydrous Aluminum Oxide Obtained by BET Adsorption

Aging time (hours)	Acid consuming capacity(ml)	Specific surface area(m <sup>2</sup> /g)	Meso pore area(m <sup>2</sup> /g)	Total pore volume(m <sup>3</sup> /g)	Average pore radius(Å)
0	19.200	85.093	76.460	0.786	184.7
6	15.967	87.137	81.053	0.695	159.6
12	10.133	28.778	29.753	0.194	135.0
18	7.367	4.197	5.029	0.062	294.5

할 수가 없었다. 따라서 알루미늄 수화물의 노화는 colloid 입자의 Zeta-Potential과는 관계가 없는 것으로 생각된다.

### 결 론

합성알루미늄 수화물 현탁액의 노화기전을 파악할 목적의 일환으로 합성시료와 안정제 첨가시료에 대하여, 노화에 따른 콜로이드성질, 유동학적성질, 입자도 변화 및 흡착능에 관한 성질 등을 회전점도계, Master sizer, BET 질소흡착장치, 전자현미경 등으로 시험한 결과 다음과 같다.

1. 2%-알루미늄 현탁액은 요변성 plastic 흐름을 나타내었고 노화됨에 따라 점도와 요변성 및 yield value가 증가하였으며, sorbitol 첨가시료는 점도와 요변성이 감소하는데 반하여, glycerin 첨가시료는 촉진되었다.

2. 수성현탁액의 요변성, 점도 및 yield value는 농도가 증가함에 따라 커졌고, 농도가 작아질수록 감소하였다.

3. 수성현탁액이 노화됨에 따라 gel 입자의 성장 내지 결정화가 촉진되었으며, sorbitol을 첨가한 시료의 노화는 % frequency undersize가 9.96  $\mu\text{m}$ 인데 비하여, 비첨가 대조시료는 12.32  $\mu\text{m}$ 로 성장하였다.

4. 건조시료의 비표면적은 신선한 시료가 85  $\text{m}^2/\text{g}$ 인데 반하여, 70°C에서 18시간 노화시킨 시료는 4.2  $\text{m}^2/\text{g}$ 으로 매우 크게 감소하였으며, 동공용적도 0.79  $\text{m}^2/\text{g}$ 에서 0.06  $\text{m}^2/\text{g}$ 으로 감소하였고 흡착력은 0.6에서 0.1로 감소하였다.

5. 알루미늄 수화물의 노화기전의 일부는 colloid 입자의 성장 내지는 결정화 과정을 확인할 수가 있었다.

### 감사의 말씀

이 연구는 1990년도 교육부 지원 한국 학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었으며, 이에 감사를 드립니다.

### 문 헌

- 1) Beekan, S.M.: Presented to the Scientific Section, Amer. Pharm. Assoc., Chicago Illinois Meeting, April. (1961).
- 2) Cho, M.H.: X-ray Diffraction Patterns and Acid consuming capacity of Aluminum Hydroxide Gel. *Yakhak Hoeji* **8**, 37(1964).
- 3) Thibon, H. and Calvet, E.: *Compte Rend.* **239**, 1133 (1954).
- 4) 丹木好右衛門, 清水 義勝: 電氣化學 **28**, 308(1942).
- 5) 清水 義勝, 丹木 好右衛門: 水熱處理した アルミナ 水和物の熱傳移, *Kogyo Kagaku Zasshi* **62**, 782(1959).
- 6) 清水 義勝, 丹木好右衛門: アルミノケルの老化によりえられるアルミナ 3水和物の性質. *Kogyo Kagaku Zasshi* **67**, 148(1964).
- 7) 清水義勝, 官重 敏: 丹木好右衛門, アルミノケルの老化. *Kogyo Kagaku Zasshi* **67**, 138(1964).
- 8) 清水義勝, 右鳥 格, 丹木好右衛門: アルミノケルの老化機構に關する 補遺. *Kogyo Kagaku Zasshi* **67**, 1186(1964).
- 9) Weiser, W.B.: *Inorganic Colloid Chemistry* **2**, 90 (1935).
- 10) Yu, B.S.: 水酸化 알루미늄 겔의 노화에 관한 연구 *Yakhak Hoeji*, **6**, 1(1962).
- 11) Nail, B.L., White, J.L. and Hem, S.L.: Structure of Aluminum Hydroxide Gel I: Initial Precipitate *J. Pharm. Sci.* **65**, 1188(1976).
- 12) Nail, B.L., White, J.L. and Hem, S.L.: Structure of Aluminum Hydroxide Gel II: Aging Mechanism *J. Pharm. Sci.* **65**, 1192(1976).
- 13) Nail, B.L., White, J.L. and Hem, S.L.: Structure of Aluminum Hydroxide Gel III: Mechanism of Stabilization by Sorbitol *J. Pharm. Sci.* **65**, 1195 (1976).
- 14) Rhee, G.J. and Yoo, B.T.: Effect of Humidity on Polymorphic Transformation of Hydrated Aluminum Oxide. *J. Kor. Pharm. Sci.* **13**, 1(1983).