

## 히드로탈시트의 최적 합성조건 (II)

신화우<sup>#</sup> · 박형민

원광대학교 약학대학

(Received November 28, 2000; Revised January 6, 2001)

## Optimal Synthesis Conditions of Hydrotalcite (II)

Wha Woo Shin<sup>#</sup> and Hyung Min Park

College of Pharmacy, Won Kwang University, Iksan 570-749, Korea

**Abstract** — Hydrotalcite was prepared by reacting with sodium carbonate, magnesium hydroxide and aluminum chloride solutions in this study. The optimum synthesis conditions based on the yield of the product were established by applying Box-Wilson experimental design. It was found that the optimum synthesis conditions of hydrotalcite were as follows ; reacting temperature : 63~90°C, concentration of reactant solution : 18.20~19.82%, molar concentration ratio of two reactants  $[Mg(OH)_2] / [AlCl_3 \cdot 6H_2O] : 6.0$ , temperature of washing water : 29.0~34.4°C, drying temperature : 56~77.6°C. The physicochemical properties of hydrotalcite as medicine were studied by use of chemical analysis, bulk volume test and acid consuming capacity measurements.

**Keywords** □ Synthesis of hydrotalcite, Box-wilson experimental design

Hydrotalcite는 Mg 및 Al을 함유하는 천연광물로서  $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O(Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O)$ 의 조성을 가지고 있으며, 제산제와 흡착제로 사용되고 있다.<sup>1-3)</sup>

Hydrotalcite의 합성에 관한 연구로는 Roy등<sup>4,5)</sup>은  $MgO-Al_2O_3-H_2O-CO_2$  계의 상평형을 연구할 목적으로 MgO 및  $\gamma-Al_2O_3$ , Al 및 Mg의 질산염의 열분해 생성물을 출발물질로 하여 dry ice 또는 탄산암모늄을 가하여 325°C 이하의 온도에서 전압 136~1360기압에서 hydrotalcite를 합성하였으며, Kobo등<sup>6)</sup>은 천연광물인 hydrotalcite에 착안하여  $Al_2O_3$ 로서 102 g에 상당하는 건조 수산화알루미늄겔 및 6 mole에 상당하는  $Mg(OH)_2$ 를 10 l의 물에 현탁시키고  $NaHCO_3$  400 g을 가하여 90°C에서 3시간 가열한 후 물로 세척, 탈수, 건조시켜 60 mesh체로 사별하므로써 hydrotalcite를 합성하여 그 물리적, 화학적 성질 및 제산성에 대해서

보고하였고, Kumura등<sup>7)</sup>은 Al염과 Mg염을 pH 8에서 탄산이온의 존재하에서 혼합하여 제조하였으며, 신등<sup>8)</sup>은 MgO,  $Na_2CO_3$  및  $Al_2(SO_4)_3$ 를 원료로 반응액의 온도, 반응액의 농도, 혼합비율, 세척수의 온도 및 건조온도를 합성요인으로 하여 합성조건을 연구하였다. 그리고 Playle등<sup>9-11)</sup>은 hydrotalcite의 *in vitro*와 *in vivo*에서의 제산효과와 항 pepsin효과를 보고하였고, Hoare 등<sup>12,13)</sup>은 소화성궤양 수술직후에 일어나는 bile vomiting에 대한 hydrotalcite의 임상효과를 보고하였다.

Hydrotalcite의 합성은 Al성분으로  $Al(OH)_3$ ,  $Al_2(SO_4)_3$ ,  $AlCl_3$ 를, Mg성분으로  $Mg(OH)_2$ ,  $MgCl_2$ , MgO를, 탄산염으로서는  $NaHCO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , NaOH와  $CO_2$  가스를 사용하여 합성하는바 합성요인으로는 1) 반응액의 온도, 2) 반응액의 농도, 3) 혼합비율, 4) 세척수의 온도 및 5) 건조온도 등이 있으나 각각의 제법에 대한 상세한 보고가 없다.

이에 저자는 염화알루미늄, 수산화마그네슘 및 탄산나트륨을 원료로 하여 1) 반응액의 온도, 2) 반응액의 농도, 3) 혼합비율  $[Mg(OH)_2]/[AlCl_3 \cdot 6H_2O]$ , 4) 세척

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 063-850-6818 (팩스) 063-850-6818

수의 온도 및 5) 건조온도를 합성요인으로 하여 Box-Wilson 실험계획법<sup>14-16)</sup>에 의하여 최적합성조건을 추구하고, 우수제품에 대하여 화학적 조성분석, 분말용적 시험 및 제산도 시험 등을 실시함으로써 hydrotalcite의 국산화의 자료에 공헌하고자 본 연구에 착수하여 다소의 지견을 얻었기에 그 결과를 보고하는 바이다.

**실험방법**

**시약** - 합성에 사용된 시약은 Aluminum chloride (Wako pure chemical Industries, Ltd.), Sodium carbonate(Wako pure chemical Industries, Ltd.), Magnesium hydroxide(Shinyo pure chemicals Co, Ltd), Silver nitrate(Wako pure chemical Industries, Ltd.) 기타 시약은 대한약전품 및 일급시약을 사용하였다.

**합성실험계획** - 본 실험에 있어서 합성요인으로 채택한 것은 ① 반응액의 온도(t) ② 반응액의 농도(c) ③ 혼합비율  $[Mg(OH)_2]/[AlCl_3 \cdot 6H_2O]$ (r) ④ 세척수의 온도(w) 및 ⑤ 건조온도(d)의 5종이며 각 요인을 다시 두 수준으로 나누어서 합성실험을 행하였다. 이 경우 조건의 모든 조합에 대해서  $2^5=32$ 회를 요하는 것이지만 실험회수를 감소시키고 거의 동등한 효과를 얻는 방법으로서 직교배열표를 이용하였다. 요인 t, c, r, w, d 등의 두 수준을 각각 (t<sub>1</sub>, t<sub>2</sub>), (c<sub>1</sub>, c<sub>2</sub>), (r<sub>1</sub>, r<sub>2</sub>), (w<sub>1</sub>, w<sub>2</sub>), (d<sub>1</sub>, d<sub>2</sub>)등으로 표시하여 직교배열표에 따라서 각 수준의 조합을 표시하면 다음 Table I 및 Table II와 같다.

**Hydrotalcite의 합성방법** - 염화알루미늄 각 농도용액 일정량을 각각 교반기를 장치한 비이커에 넣고 항온수조에서 소요온도로 가열하고, 별도로 미리 예열한 탄산나트륨 소요농도 용액 소요량에 수산화마그네슘 소요량과 증류수 200 ml를 첨가한 용액을 보온칼대기에서 염화알루미늄용액과 동일 온도로 가열하여 양액이 소요온도로 되었을 때 염화알루미늄용액을 일정속

**Table I** - Each Level of Synthetic conditions

Factors	Division	Level		Symbol
		1	2	
Temp. of reactant soln. (°C)		25	95	t
Concn. of reactant soln. (%)		10	30	c
Mole ratio $[Mg(OH)_2]/[AlCl_3 \cdot 6H_2O]$		3	6	r
Temp. of washing water (°C)		25	45	w
Drying temp. (°C)		60	100	d

**Table II** - Experimental design by orthogonal array table

Exp. No.	Factors				
	t	c	r	w	d
I	1	1	2	1	2
II	2	1	1	1	1
III	1	2	1	1	2
IV	2	2	2	1	1
V	1	1	2	2	1
VI	2	1	1	2	2
VII	1	2	1	2	1
VIII	2	2	2	2	2

t : Temp. of reactant soln. (°C)  
 c : Concn. of reactant soln. (%)  
 r : Mole ratio  $[Mg(OH)_2]/[AlCl_3 \cdot 6H_2O]$   
 w : Temp. of washing water (°C)  
 d : Drying temp. (°C)

도로 교반하면서 탄산나트륨과 수산화마그네슘의 혼합액을 10분간 주가 반응시켰다. 혼합액의 주가가 끝난 다음 각 제품마다 2분간씩 교반을 계속하여 반응을 완결시키고 생성한 hydrotalcite의 침전을 실온으로 정치냉각한 다음 가급적 동일량의 가온 세척수로 동일회경사법으로 세척하여 세액에서 Cl<sup>-</sup>의 반응이 없을 때까지 세척한 다음 흡인여과한 침전을 소요온도로 향량이 될 때까지 건조하여 건조된 침전을 약철구에서 연마 분쇄하였으며 그 무게를 달아 수득량으로 하였다.

**화학적 조성분석**<sup>2,17)</sup> - 의약품기준 및 시험방법에 의해서 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>와 MgO를 분석하였다.

**분말용적시험**<sup>2,17)</sup> - 분말용적시험은 의약품기준 및 시험방법에 의해서 측정하였다.

**제산도 시험**<sup>2,17,18)</sup> - 의약품기준 및 시험방법 규정 제산도 측정법에 의해서 측정하였다.

**실험결과 및 고찰**

**Hydrotalcite의 합성실험결과** - 합성실험계획 및 합성방법에 의해서 각종제품을 각각 3회씩 합성하여 수득량을 측정한 결과는 다음 Table III과 같다.

실험계획에 의한 5 요인 t, c, r, w, d와 수득량이 1차 방정식의 함수관계를 만족시키는 것으로 가정하면 다음 ①식이 성립된다.

$$y = b_0 + b_1t + b_2c + b_3r + b_4w + b_5d \dots\dots\dots ①$$

따라서 본 실험결과에 의해서 b<sub>0</sub>, b<sub>1</sub>, b<sub>2</sub>, b<sub>3</sub>, b<sub>4</sub>, b<sub>5</sub>를 구하는 것이 당면의 목적인바 실험조건으로서는 Table I에 표시한 각 요인의 두 수준의 조합에 의해서 실험

**Table III** – Experimental results by various experimental designs

Exp. No.	Factors					Yield (g)	
	t	c	r	w	d	Each	Average
I	1					41.40	
	2	1	1	2	1	41.89	41.69
	3					41.79	
II	4					26.94	
	5	2	1	1	1	26.77	26.80
	6					26.68	
III	7					25.01	
	8	1	2	1	1	25.33	25.16
	9					25.13	
IV	10					43.44	
	11	2	2	2	1	43.28	43.29
	12					43.14	
V	13					41.94	
	14	1	1	2	2	42.18	42.03
	15					41.96	
VI	16					25.91	
	17	2	1	1	2	25.77	25.79
	18					25.69	
VII	19					25.80	
	20	1	2	1	2	25.94	25.85
	21					25.82	
VIII	22					41.44	
	23	2	2	2	2	41.53	41.45
	24					41.36	

t : Temp. of reactant soln. (°C)  
 c : Conc. of reactant soln. (%)  
 r : Mole ratio [Mg(OH)<sub>2</sub>]/[AlCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O]  
 w : Temp. of washing water (°C)  
 dv: Drying temp. (°C)

했으므로 상기 6원 1차 방정식을 풀 수는 있지만 대단히 복잡하므로 조건으로 선택한 수치를 변환하여 간략화 한다. 변수전환을 시키기 위한 방침으로서

(1) 원점은 두 수준의 중앙에 두고 이를 0으로 표시한다.

(2) 각 수준과 원점과의 거리는 두 수준간격의 1/2을 척도로 하여 계산한다. 이 방침에 따라 변환식은 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$\left. \begin{aligned} T &= \frac{t-60}{35}, C = \frac{c-20}{10}, R = \frac{r-4.5}{1.5} \\ W &= \frac{w-35}{10}, D = \frac{d-80}{20} \end{aligned} \right\} \dots\dots\dots \textcircled{2}$$

②식에 의해서 T, C 등의 두 수준은 낮은편이 각각 -1, 높은편이 +1이라고 하여 변환하면 ①식도 따라서

**Table IV** – Units of step

Parameter	Factors				
	t	c	r	w	d
Zero point	60	20	4.5	35	80
Class	35	10	1.5	10	20
Coefficient(b')	0.325	-0.07	8.108	-0.228	-0.485
Class × b'	11.375	-0.7	12.162	-2.28	-9.7
Unit by t=1	1	-0.06	1.069	-0.2004	-0.8527
		≐ 1	≐ -0.2	≐ -0.8	

t : Temp. of reactant soln. (°C)  
 c : Conc. of reactant soln. (%)  
 r : Mole ratio [Mg(OH)<sub>2</sub>]/[AlCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O]  
 w : Temp. of washing water (°C)  
 d : Drying temp. (°C)

변환되어 ③식이 된다.

$$y = b_0' + b_1'T + b_2'C + b_3'R + b_4'W + b_5'D \dots\dots\dots \textcircled{3}$$

이상을 요약하고 정규방정식을 풀어 ③식에 대입하면 ④식이 된다.

$$y = 34.008 + 0.325T - 0.07C + 8.108R - 0.228W - 0.485D \dots\dots\dots \textcircled{4}$$

더욱 T, C 등을 t, c등으로 역전환을 하면 다음 ⑤식을 얻는다.

$$y = 34.008 + 0.325\left(\frac{t-60}{35}\right) - 0.07\left(\frac{c-20}{10}\right) + 8.108\left(\frac{r-4.5}{1.5}\right) - 0.228\left(\frac{w-35}{10}\right) - 0.485\left(\frac{d-80}{20}\right) \dots\dots\dots \textcircled{5}$$

⑤ 식의 T, C, R, W, D의 계수를 비교 대조해서 다음과 같이 요약 할 수 있다.

(1) T, R, W, D의 계수에 비해 C의 계수는 절대치가 작으므로 Table V에 표시한 척도만큼씩 각 요인을 변화시켰을 경우에 수득량 data에 대한 영향력은 T, R, W, D가 크고 C는 작다.

(2) T, R의 계수는 정(+), C, W, D의 계수는 부(-)이므로 실험영역내에서 T, R를 증가시키면 수득량치는 증대하고, C, W, D를 감소시키면 역시 수득량치는 증대한다.

이상 1차 실험결과에 의해서 최적조건의 방향은 정하였으므로 ⑤식의 계수를 이용하여 제 2차 실험경로를 정하기 위해 Table IV을 만든다.

Table IV의 최하단 값을 1 step으로 하여 원점으로부터 1 step씩 진행하여 정방향으로 30 step, 부방향으로 15 step 진행하는 사이의 경로와 이것에 의한

Table V - Second experimental results (a)

Exp. No.	Factors						Yield (g)	
	t (°C)	c (%)	r	w (°C)	d (°C)	Each	Average	
O	25					34.38		
	26	60	20.00	4.5	35.0	80.0	35.87	
	27						36.86	
I	61	19.94	5.5	34.8	79.2			
II	62	19.88	6.0	34.6	78.4			
III	28					44.32		
	29	63	19.82	6.0	34.4	77.6	44.97	
	30						44.81	
IV	64	19.76	6.0	34.2	76.8			
V	65	19.70	6.0	34.0	76.0			
VI	31					45.64		
	32	66	19.64	6.0	33.8	75.2	45.70	
	33						45.27	
VII	67	19.58	6.0	33.6	74.4			
VIII	68	19.52	6.0	33.4	73.6			
IX	34					45.52		
	35	69	19.46	6.0	33.2	72.8	46.02	
	36						45.53	
X	70	19.40	6.0	33.0	72.0			
XI	71	19.34	6.0	32.8	71.2			
XII	37					44.53		
	38	72	19.28	6.0	32.6	70.4	44.77	
	39						44.57	
XIII	73	19.22	6.0	32.4	69.6			
XIV	74	19.16	6.0	32.2	68.8			
XV	40					44.98		
	41	75	19.10	6.0	32.0	68.0	44.31	
	42						44.53	
XVI	76	19.04	6.0	31.8	67.2			
XVII	77	18.98	6.0	31.6	66.4			
XVIII	43					44.61		
	44	78	18.92	6.0	31.4	65.6	44.45	
	45						44.64	
XIX	79	18.86	6.0	31.2	64.8			
XX	80	18.80	6.0	31.0	64.0			
XXI	46					44.41		
	47	81	18.74	6.0	30.8	63.2	44.44	
	48						44.55	
XXII	82	18.68	6.0	30.6	62.4			
XXIII	83	18.62	6.0	30.4	61.6			
XXIV	49					44.48		
	50	84	18.56	6.0	30.2	60.8	44.31	
	51						44.50	
XXV	85	18.50	6.0	30.0	60.0			
XXVI	86	18.44	6.0	29.8	59.2			
XXVII	52					44.44		
	53	87	18.38	6.0	29.6	58.4	43.91	
	54						44.03	

Table V - Continued

Exp. No.	Factors						Yield (g)	
	t (°C)	c (%)	r	w (°C)	d (°C)	Each	Average	
XXVIII	88	18.32	6.0	29.4	57.6			
XXIX	89	18.26	6.0	29.2	56.8			
XXX	55					43.56		
XXX	56	90	18.20	6.0	29.0	56.0	43.75	
	57						43.86	

Table IV - Second experimental results (b)

Exp. No.	Factors						Yield (g)	
	t (°C)	c (%)	r	w (°C)	d (°C)	Each	Average	
I'	59	20.06	3.5	35.2	80.8			
II'	58	20.12	3.0	35.4	81.6			
III'	58					26.55		
	59	57	20.18	3.0	35.6	82.4	26.53	
	60						26.34	
IV'	56	20.24	3.0	35.8	83.2			
V'	55	20.30	3.0	36.0	84.0			
VI'	61					25.87		
	62	54	20.36	3.0	36.2	84.8	26.53	
	63						26.31	
VII'	53	20.42	3.0	36.4	85.6			
VIII'	52	20.48	3.0	36.6	86.4			
IX'	64					25.90		
	65	51	20.54	3.0	36.8	87.2	25.75	
	66						25.85	
X'	50	20.60	3.0	37.0	88.0			
XI'	49	20.66	3.0	37.2	88.8			
XII'	67					25.61		
	68	48	20.72	3.0	37.4	89.6	25.50	
	69						25.63	
XIII'	47	20.78	3.0	37.6	90.4			
XIV'	46	20.84	3.0	37.8	91.2			
XV'	70					25.19		
	71	45	20.90	3.0	38.0	92.0	25.39	
	72						25.28	

t : Temp. of reactant soln. (°C)

c : Conc. of reactant soln. (%)

r : Mole ratio [Mg(OH)<sub>2</sub>]/[AlCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O]

w : Temp. of washing water (°C)

d : Drying temp. (°C)

제 2차 실험결과를 표시하면 다음 Table V 및 Table VI과 같다.

단 본실험에서 각 요인의 Step차, 특히 반응액의 온도등에 있어서 3°C이하 정도의 차이로서는 그 유의성

**Table VII** – Chemical analysis data of synthetic hydrotalcite

Sample No.	% Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	% MgO
29	16.9	38.3
35	17.2	38.4
38	16.5	39.8
52	16.7	39.1

**Table VIII** – Bulk volume occupied by 30 g of four synthetic hydrotalcite samples

Sample No.	Volume (in ml)
29	128
35	129
38	131
52	125

**Table IX** – Antacid capacity of four synthetic hydrotalcite samples (ml of 0.1N-HCl consumed per gram of antacid)

Sample No.	Antacid capacity (ml)
29	295
35	302
38	330
52	285
marketing product	272

을 분별하기가 기술상 곤란하기 때문에 몇 Step씩 간격을 두어 실험하였다.

**화학적 조성부석** – 4종의 합성 Hydrotalcite 시료에 대한 산화알루미늄 및 산화마그네슘의 함량을 측정 한 결과는 다음 Table VII과 같다.

의약품 기준 및 시험방법의 규정의 의하면 이 약을 건조한 것은 15.8~17.5%의 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 및 37.3~41.3%의 MgO를 함유하다고 하였는바 위의 분석치는 모두 적격품이었다.

**분말용적시험** – 4종의 합성 Hydrotalcite 시료에 대한 의약품기준 및 시험방법에 의하여 실험한 결과는 다음 Table VIII과 같다.

의약품 기준 및 시험방법에 의하면 그 용적은 4~6 ml/g으로 규정하고 있는바, Table XV의 data로부터 모두 기준에 적합함을 알 수 있다.

**제산도 시험** – 4종의 합성 Hydrotalcite 시료 및 시판품 각 1g이 pH 3.5가 되기까지 소모된 0.1N-HCl의 ml수는 다음 Table IX와 같다.

의약품 기준 및 시험방법에 의하면 Hydrotalcite를 건조한 것 1g은 0.1N-HCl 260 ml 이상을 소비해야 한다고 규정하고 있는바 Table IX의 data로부터 모두

기준에 적합함을 알 수 있고, 4종의 합성 Hydrotalcite는 시판품에 비해 제산력이 우수함을 알 수 있다.

## 결 론

염화알루미늄, 수산화마그네슘 및 탄산나트륨을 원료로 하여 합성요인으로 1) 반응액의 온도, 2) 반응액의 농도, 3) 혼합비율 [Mg(OH)<sub>2</sub>]/[AlCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O], 4) 세척수의 온도 및 5) 건조온도를 채택하여 Box-Wilson 실험계획법에 의해 Hydrotalcite의 최적합성조건을 추구하고, 우수제품에 대하여 화학적 조성분석, 분말용적시험 및 제산도시험을 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

### 1. 최적합성조건 범위는

- 1) 반응액의 온도 범위는 63~90°C
- 2) 반응액의 농도 범위는 18.20~19.82%,
- 3) 혼합비율 [Mg(OH)<sub>2</sub>]/[AlCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O] 범위는 6.0,
- 4) 세척수의 온도 범위는 29.0~34.4°C
- 5) 건조온도 범위는 56~77.6°C이다.

2. 화학적 조성 및 분말용적시험의 결과는 의약품기준 및 시험방법의 규정에 모두 적격품이었다.

3. 합성 Hydrotalcite의 제산력은 의약품기준 및 시험방법의 규정에 모두 적합하였고, 시판품에 비하여 우수하였다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2000년도 원광대학교 교비연구비의 지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) The Merck Index, 11th, 5538, Merck and Co., Inc. U.S.A. (1989).
- 2) 國立保健院, 醫藥品基準 및 試驗方法 (제 1개정), 1555 (1985).
- 3) Thomas, W. G., *Martindale, The Extra Pharmacopeia*, 31st ed., The pharmaceutical press, 121 (1996).
- 4) Roy, D. M. Roy R. and Osborn, E. F. : The System MgO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O and Influence of carbonate and Nitrate Ions on the phase Equilibria, *Am. J. Sci.* **251**, 337 (1953).
- 5) Clark, G. L. Howe, E. E. and Badger, A. E. : Lattice

- dimensions of Some Solid Solution in the System MgO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *Am. Ceramic Soc. Jour.* **17**, 7 (1934).
- 6) Kobo, B. Miyata, S. Kumura T. and Shimada, T. : physical and chemical characteristics and Antacid Activities of Synthetic Hydrotalcite, *藥劑學* **29**(3) 215 (1964).
  - 7) Kumura, T. Imataki, N. Inoue, T. and Yasutomi, K. : Process for the preparation of hydrotalcite, U. S. patent 3,539,306 (1967).
  - 8) 신화우, 박형민, 안세민 : Optimal Conditions for Hydrotalcite *Synthesis*, *Yakhak Hoeji*, **43**, 689 (1999).
  - 9) Playle, A. C. Cunning, S. R. and Llewellyn, A. F. : The in vitro antacid and antipepsin activity of hydrotalcite, *Pharm. Acta. Helv.* **49**, 504 (1974).
  - 10) Kim, C. K. Ahn, H. J. and Jeong, E. J. : In vitro and in vivo evaluation of the combined products of antacid and anti-ulcer drug, *J. Kor. Pharm Sci.*, **23**, 217 (1993).
  - 11) Mendelsohn, D. and Mendelsohn, L. : Hydrogen ion, pepsin, bile acid binding properties of hydrotalcite, *SA Medical J.* 1001 (1975).
  - 12) Hoare, A. M., Mcleish, A. Thompson, H. and Alexander-Williams J. : Hydrotalcite in the treatment of bile vomiting, *Br. J. Surg.* **64**, 849 (1977).
  - 13) Watters, K. J. Murphy, G. M. Tomkin, G. H. and J. Ashford J.; An evaluation of the bile acid binding and antacid properties of hydrotalcite in hiatus hernia and peptic ulceration, *Curr. Med. Res. Opin.*, **6**(2), 85 (1979).
  - 14) Box, G. E. P. and Wilson, K. B. : On the experimental attainment of optimum conditions. *J. Roy. Stat. Soc. Ser. B.* **13**. 1 (1951).
  - 15) 岡田壽太郎 : 最適反應條件の追求-Box-Wilson 計劃 とは, *化學の領域*, **15**(1), 16 (1961).
  - 16) 増山元三郎 : 實驗計劃法, 岩波書店, 東京, 日本, p. 95 (1956).
  - 17) 日本厚生省 藥務局 審査 第一, 第二課 監修, 日本藥局 方 外 醫藥品成分規格, 436 (1986).
  - 18) Johnson, E. H. and Duncan, J. : The chemical Testing of Antacids, *Quart. J. Pharm. and pharmacol.* **18**, 251 (1945).