

Maltitol 의 製劑學的 性質에 關한 研究

朴 柱 錫* · 金 在 百*

Pharmaceutical Properties of Maltitol

Joo Suck Park, Jae Baek Kim

圓光大學校藥學大學*

(Received Nov. 10, 1979)

The effect of maltitol administration to rat was studied on breakdown of α -glycoside linkage with intestinal mucosa or pancreatic enzymes and induction of hepatic polyol dehydrogenase activities.

Maltitol was contained as 13% or 26% in diet, and was administered to rat for 9 weeks.

This report carried out that α -glycoside linkage of maltitol was not hydrolyzed with pancreatic enzymes and intestinal mucosa.

Maltitol dehydrogenase was not observed in liver cytoplasm, and hepatic sorbitol dehydrogenase was not induced by maltitol administration.

Also, the effect of maltitol on aging of aluminum hydroxide gel, prepared by the reaction of aluminum chloride solution with strong ammonia solution to final pH 7.0, was studied by potentiometric titration, pH and acid-consuming capacity.

Gel containing 1% or 2% maltitol was lost less than 2% of their acid-consuming capacity during a 120 days aging period compared with a loss of more than for an identical gel without maltitol and gel containing 0.5% maltitol.

Maltitol¹⁾은 물에 녹기 쉽고 無色透明한 中性的 粘稠性液體로서 安定한 糖 alcohol이며 分子量은 344.31, 一般式은 $C_{12}H_{22}O_{11}$ 로 表示되며 食品 添加物로 廣範圍하게 쓰이는 物質이다.

著者は 이 maltitol의 藥劑學的 性質을 檢討하기 위하여 消化管內에서의 分解의 可能性을 檢討하고 젤의 安定化劑²⁻⁷⁾로서의 利點을 確認하기 위하여 水酸化알루미늄젤⁸⁾을 指標物質로 各濃渡의 maltitol을 添加하였을 때의 젤의 安定化에 대하여 報告하는 바이다.

* College of Pharmacy, Won Kwang University

實 驗 方 法

試藥 및 材料—이 實驗에서 使用한 모든 試藥과 材料는 特級試藥 Sigma 社製 및 藥典收載 規格品을 使用하였으며, maltitol은 99.8% 以上の Hayasihara 生物化學研究所 製品을 使用하였다.

α -glucoside 結合의 分解—體重 60~70g의 Wister系 雄性 흰쥐를 20마리씩 對照群, maltitol 13% 投與群 및 maltitol 26% 投與群의 3群으로 나누어 Table I 과 같은 固定飼料로 9 週間 飼育하였다.

Table I —Composition of Diet

Groups	A	B	C
Constituents	Ordinary Diet	13% Maltitol	26% Maltitol
Corn starch	70gr.	57gr.	44gr.
Casein	18	18	18
Soybean oil	5	5	5
Vitamin mixt.*	1	1	1
Cellulose pd.	6	6	6
Maltitol	0	13	26

* purchased from the Yu-Yu Pharm. Co. Ltd.

흰쥐는 다섯마리씩 한 상자에 사육시키고 (25±5°C) 飼料와 물은 自由로 섭취시켰다. 이렇게 飼育시킨 흰쥐를 一夜 絶食시킨 다음 開腹하여 小腸을 꺼내어, 十二指腸, 空腸 및 回腸에서 조심스럽게 粘膜을 剝離하여 0.15M-NaCl 용액을 써서 homogenate를 만들고 10,000g 로, 冷却 원심분리 하고 그 上澄液을 酵素液으로 하였다.

한편 酵素液으로는 판크레아틴(Merck社製)의 1.0% 溶液을 酵素液으로 한다.

인산 완충液(pH7.) 700 μ maltose 및 maltitol이 各各 10 μ mol 含有한 反應 混合 物液에 위 酵素液 0.4ml를 넣고 全量을 2.0ml로 하여 37°C의 恒溫槽중에서 1분간에 100회 진탕하면서 反應시켰다.^{9,10} 이때 生成한 glucose는 glucoseoxidase法^{11,12}으로 그리고 蛋白質은 Lowry法¹³으로 定量하였다.

肝 polyol dehydrogenase 活性的 測定— α -glucoside 結合의 分解에서 開腹한 흰쥐의 肝을 꺼내어 0.25M Sucrose 液을 써서 10% homogenate를 만들어 105,000g 90分間 遠心分離시킨다음 그 上澄液을 (NH₄)₂SO₄를 加하여 80%飽和液으로 하였다. 다시 10분간 냉각 遠心分離한 다음 沈澱한 蛋白質分劃을 0.01M tris 완충액(pH 7.4)에 취하여 酵素液으로 하였다.

酵素活性은 Touster¹⁴등의 方法으로 施行하였다. 0.01M tris 완충액(pH7.4) 20 μ mol (1.9ml)에 효소액 20 μ 를 넣고 다시 nicotine adenine dinucleotide (NAD) 0.4 μ mol, maltitol 0.15 μ mol을 가하여 全量을 2.0ml로 하였다. 별도로 Sorbitol과 비교시험 하기 위하여 maltitol 대신 sorbitol 0.3 μ mol을 써서 위와 같은 조작으로 시험액을 만들었다.

이 용액을 365nm의 勵起光을 470nm의 선택 filter를 사용하는 條件에서 Hitachi 형광광도계 (EPL-2)로 pyridine nucleotide의 환원을 觀察하였다.

겔의 安定化 實驗—水酸化 알루미늄 겔의 製造¹⁵: 증류수 3400ml에 AlCl₃·6H₂O 287.2g을

녹인 용액에 13%(v/v) 암모니아수를 가하여 제조하였는데 沈澱이 生成되는 동안 교반하고 위 암모니아수를 써서 終末點은 pH7.0으로 調節하였다.

生成한 겔은 잘 교반하면서 여과포로 여과하여 증류수 20l로 數回 세척한 다음 이 겔을 4 分劃하여 한부분에는 증류수만을 가하여 全量을 1l로 하고 이 겔을 Gel(0)으로 表示한다.

다른 부분의 겔에는 5g, 10g 및 20g의 maltitol을 各各 증류수에 녹여 각 부분의 겔에 가하고 증류수를 가하여 全量을 1l로 한다. maltitol의 添加量에 따라 Gel(0.5), Gel(1) 및 Gel(2)라 表示하고 1.5l 드리 기밀 용기에 넣어 25°C±2로 定溫한 life tester로 經時하였다. 各各의 겔은 USP XIX⁸⁾ 규격에 적합하였다.

電位差 適定¹⁶⁾: 0.29M-AlCl₃·6H₂O 용액과 2%(w/v)의 maltitol을 함유한 0.29-AlCl₃·6H₂O 용액을 1.0N-NaOH로 각각 적정하고 Fisher 社製 pH meter (Model 230 pH/ion meter)로 電位差를 測定하였다.

pH 및 制酸度 測定: 각각의 겔을 5~10일 간격으로 pH 및 制酸度を 測定하였는데 制酸度は USP XIX 수제 Aluminum hydroxide gel의 制酸度 測定法⁹⁾ 또 pH는 硝子甘丞電極對를 써서 Fisher 社製 pH meter (Model 230)로 測定하였다.

實驗結果 및 考察

Maltitol의 α-glucoside 結合에 대한 分解를 實驗적으로 確認하기 위하여 판크레아틴에 의한 maltose 및 maltitol의 分解實驗을 시행한 結果는 table II와 같으며 maltose는 時間의 經過와 더불어 2분자의 glucose로 分解되며 6時間에서 glucose μg/protein mg은 192.4±12.8였는데 maltitol은 거의 分解되지 않았다.

Table II—Glucose μg/Protein mg, Breakdown of α-Glucoside Linkage with Pancreatin

Time(hrs.)	1	2	3	4	5	6
Maltitol	11.3±0.73	12.7±0.82	11.4±0.73	11.6±0.55	12.8±0.82	10.2±0.67
Maltose	120.9±8.21	127.6±12.7	14.7±9.67	150.9±10.22	155.3±15.71	192.4±12.8

小腸粘膜에 대한 分解實驗結果는 Table III, Table IV와 같으며 maltose에 대한 分解力은 十二指腸, 空腸, 回腸粘膜의 順으로 컸으며 그 分解는 6時間에 對照群 小腸粘膜은 平均 glucose μg/protein mg 값이 571.7인데 대하여 最少의 값을 나타낸것은 26% maltitol 投與群의 十二指腸粘膜이 304±20.32이었다.

Table III—Glucose μg/Protein mg, Breakdown of Maltitol with Rat Intestinal Mucosa

Time (hrs)	Duodenum			Jejunum			Ileum		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
2	11.2 ±0.73	7.2 ±0.47	2.2 ±0.11	7.6 ±0.74	13.7 ±0.83	5.2 ±0.33	10.6 ±0.67	15.1 ±0.75	23.5 ±1.53
4	13.5 ±0.65	13.0 ±0.80	2.1 ±0.13	15.3 ±1.23	22.6 ±1.47	10.7 ±0.52	25.4 ±1.67	30.2 ±2.15	30.7 ±2.12
6	13.6 ±0.86	18.4 ±1.22	3.2 ±0.1	16.6 ±1.07	31.8 ±2.07	13.2 ±1.35	31.3 ±3.10	43.6 ±2.87	35.6 ±3.21

A : ordinary diet group, B : 13% maltitol diet group, C : 26% maltitol diet group.

Table IV—Glucose $\mu\text{g}/\text{Protein mg}$, Breakdown of Maltose with Rat Intestinal Mucosa

Time (hrs.)	Duodenum			Jejunum			Ileum		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
2	282 ± 18.82	322 ± 22.41	116 ± 7.83	358 ± 23.87	497 ± 33.13	365 ± 24.33	513 ± 34.21	612 ± 40.83	422 ± 28.13
4	415 ± 41.52	508 ± 30.12	225 ± 15.37	457 ± 30.47	714 ± 52.36	426 ± 31.25	642 ± 48.85	797 ± 59.16	525 ± 38.67
6	426 ± 20.41	610 ± 40.67	304 ± 20.32	518 ± 42.51	785 ± 58.11	498 ± 37.23	655 ± 43.67	820 ± 54.67	530 ± 50.79

A : ordinary diet group, B : 13% maltitol diet group, C : 26% maltitol diet group.

最大의 값을 나타낸 것은 13% maltitol 投與群의 回腸粘膜(820 ± 54.67)이었다.

Maltitol 투여군의 小腸酵素의 分解能은 對照群에 比하여 현저히 적었으며 또 maltitol 투여에 따른 誘導도 없었다. maltitol은 maltose에 比하여 거의 glucose로 分解되지 않으며 maltose에 대하여 分解力이 컸던 回腸粘膜에 있어서도 그의 glucose $\mu\text{g}/\text{protein mg}$ 값은 6時間 동안에 43.6 ± 2.87 이었다. maltose에 比하면 이 값은 약 1/20 程度이었다.

위 結果를 종합하여 보면 回腸에 小腸管內에 있어서 maltitol은 分解되지 않는다고 思料되지만 萬一 maltitol이 未變化形으로 吸收된다고 하면 肝의 maltitol dehydrogenase(MIDH) 活性은 誘導될 것이며 또 maltitol이 어떠한 方法으로라도 分解되어 glucose와 sorbitol로써 腸管으로부터 吸收된다면 肝의 Sorbitol dehydrogenase(SDH) 活性은 增大하리라 생각된다.

이점을 確認하기 위하여 肝을 써서 MIDH, SDH 活性에 대한 maltitol 투여의 影響을 관찰한 結果는 Table V.와 같다.

Table V—Polyol Dehydrogenase Activity in Rat Liver Supernatant 105000g, 90 min.

Groups	A	B	C
Maltitol	0	0	0
Sorbitol	2.75 ± 0.31	2.92 ± 0.47	3.12 ± 0.41

A : ordinary diet group

B : 13% maltitol diet group

C : 26% maltitol diet group

표에서 보는 바와 같이 對照群, maltitol 3% 투여군, 26% 투여군 어느 것에서나 NAD 依存性의 MIDH 活性을 나타내지 않았으며 또 SDH 活性도 어느 群에서는 有意差를 인정할 수 없었다.

따라서 maltitol은 직접적으로나, 혹은 分解되어 sorbitol의 形態로 吸收되지 않은 것으로 생각된다.

젤의 安定性에 關한 實驗에서 젤 형성時 maltitol의 各添加濃度에서 maltitol과 hydroxy aluminum complex 間에 相互作用의 關係를 확인하기 위하여 電位差 測定을 한 結果는 Fig. 1과 같다. 著者等¹⁷⁾은 이미 1%(w/v) maltitol 添加時 hydroxide gel 形成에 아무런 影響을 미치지 않는다는 事實을 확인한 바 있는데 그 2倍量인 2%(w/v) maltitol 添加時에도 젤 形成에 影響을 미치지 않았다. 指標物質인 aluminum hydroxide gel의 經時에 따른 pH 및 製酸에 대한 實驗結果는 Table VI 및 Table VII과 같다.

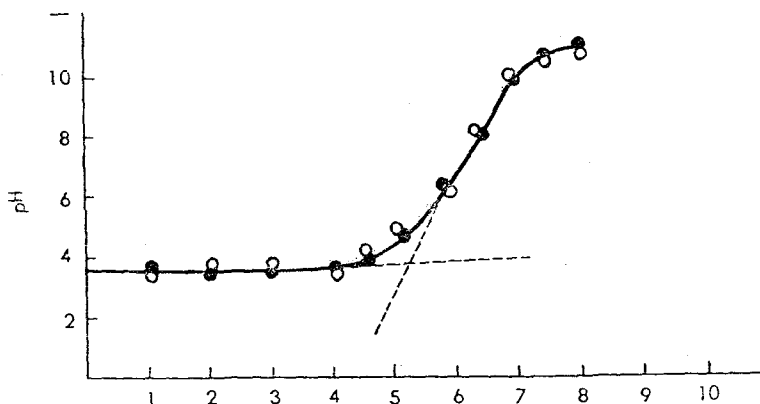


Figure 1—Potentiometric titration of 0.29M $AlCl_3$ with 1.0N NaOH.
Key : ○—○ $AlCl_3$ Soln ; ●—● 2% Maltitol containing $AlCl_3$ soln.

Table VII—Change in pH of Aluminum Hydroxide Gel During Aging at 25°C

Days	Gel(0)	Gel(0.5)	Gel(1)	Gel(1)
0	5.73±0.58	5.85±0.31	5.85±0.29	5.85±0.39
15	5.55±0.39	5.72±0.38	5.80±0.38	5.82±0.28
30	5.35±0.53	5.65±0.32	5.78±0.29	5.79±0.35
45	5.30±0.26	5.55±0.28	5.75±0.41	5.78±0.23
60	5.15±0.34	5.45±0.36	5.75±0.35	5.75±0.46
75	4.92±0.32	5.35±0.38	5.73±0.52	5.72±0.44
90	4.43±0.29	5.10±0.25	5.72±0.36	5.73±0.37
105	3.95±0.27	4.90±0.31	5.70±0.55	5.72±0.51
120	3.65±0.18	4.52±0.22	5.65±0.28	5.70±0.29

Gel(0) : Aluminum hydroxide gel Gel(0.5) : Gel containing 0.5% maltitol,
Gel(1) : Gel containing 1% maltitol, Gel(2) : Gel containing 2% maltitol.

Table VIII—Percent of Theoretical Acid-Consuming Capacity of Aluminum Hydroxide Gel, During Aging at 20°C

Days	Gel(0)	Gel(0.5)	Gel(1)	Gel(2)
0	95.0	99.0	95.0	95.0
10	90.5	94.2	95.2	94.8
30	82.5	93.5	94.3	9.25
45	65.7	86.7	96.2	94.7
60	52.3	80.4	95.7	94.5
75	42.5	75.7	94.8	95.2
90	35.6	65.8	94.3	94.8
105	28.2	60.6	94.5	94.5
120	24.5	52.4	94.2	94.1

Gel(0) : Aluminum Hydroxide gel, Gel(0.5) : Gel containing 0.5% maltitol,
Gel(1) : Gel containing 1% maltitol, Gel(2) : Gel containing 2% maltitol.

表에서 gel(0)의 pH 변화는 처음에 그 pH가 5.73이었는데 120일 경시후에는 3.65로 감소 하였으며 gel(0.5)은 그 pH가 처음에는 5.85이었는데 120일 經時후에는 4.52로 감소하였고

gel(1) 및 gel(2)는 그 pH가 처음 5.85에서 120일 경시후에는 5.65 및 5.70으로 약간 감소하였다.

制酸도는 gel(0)에서 理論값으로 95.0%에서 24.5%로 減少하였고 gel(0.5)는 95.0%에서 52.4%로 減少하였다.

반면 gel(1) 및 gel(2)는 95.0%에서 거의 變化가 없었다. 이 實驗結果에서 maltitol 농도가 1%以上일 경우에는 모두 安定하였으며 maltitol의 安定化劑로서의 最適添濃度는 1.0%(w/v) 정도로 사료되며 그러나 0.5%(w/v)의 添加濃度는 不適하였다.

이 실험에서 pH가 減少한 것은 著者等¹⁷⁾이 指摘한 바와 같이 deprotonation—dehydration 反應¹⁵⁾에 의한 것으로 사료되며 maltitol 添加 겔의 pH가 安定한 것은 maltitol이 deprotonation—dehydration 反應을 억제하기 때문이며 maltitol이 aluminum hydroxide 겔의 二次集¹⁸⁾을 억제하기 때문인 것으로 思料된다.

結 論

- 1). Maltitol은 胰酵素 및 小腸粘膜의 효소標本에 의하여 分解되지 않았으며
- 2) 肝에서 maltitol을 投與하여 사육한 흰쥐의 肝에서 matitol dehydrogenase 活性을 나타내지 않고, sorbitol dehydrogenase 活性도 誘導하지 않았다.
- 3). maltitol은 수산화 알루미늄 겔의 安定化劑로서 有用하며 最適濃度는 1.0%(w/v)이었다
- 4). 特히 糖 섭취제한 患者用의 液劑의 安定化劑로서 有用한 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

- 1) N. Naito; *New Food Industry.*, **13**, 9, 65 (1973).
- 2) S.M. Beekman; *U.S. Pat.*, **3**, 208, 906 (1965).
- 3) *J. Pharm. Sci. Korea*, **6**, 13 (1962)
- 4) B.K. Davison and R.E. Schaffer, *J. Pharm. Pharmacol.*, **13**, 957 (1962).
- 5) Ideguchi and Shibata, *Japan Pat.*, **7,005**, 689 (1970).
- 6) L.C. Green et al, *U.S. Pat.*, **3**, 591, 680 (1971).
- 7) R. Peason and J. Sjoergsen, *German Pat.*, **1,476**, 767 (1968).
- 8) U.S.P. XIX, p.21.
- 9) D. Miller, *Biochem. Biophys. Acta.*, **52**, 281 (1961).
- 10) M. Seiji, *J. Biochem.* **40**, 509 (1953).
- 11) A. Dahlquist, *Anal. Biochem.*, **7**, 18(1964).
- 12) M. Messea, *ibid.*, **14**, 376(1966).
- 13) O.H. Lowry et al, *J. Biol. Chem.*, **193**, 265 (1951).
- 14) O. Touster and G. Montesi, *Methods in Enzymology.*, **5**, 317 (1960).
- 15) Steven L. Nail et al., *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1195 (1976).
- 16) Steven L. Nail et al., *ibid.*, **65**, 1188 (1976).
- 17) 김재백, 박주덕, : *Theses Collection, Won Kwang Univ.*, **13**, 61 (1979).
- 18) Steven L. Nail et al., *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1192 (1976).
- 19) S. Hollman, *Z. Physiol. Chem.*, **317**, 193 (1959).