

제산제, 소화효소제 및 생약제를 함유한
시판 복합소화효소제의 효력시험(I) :
in vitro 및 *in vivo* 제산력 시험

김종국[†] · 장정윤

서울대학교 약학대학

(1990년 8월 1일 접수)

**Efficacy Test of Commercial Digestives Containing Antacids,
Digestive Enzyme and Herbal Drug(I):
In vitro and *In vivo* Evaluation**

Chong-Kook Kim[†] and Jung-Yun Jang

College of Pharmacy, Seoul National University Seoul 151-742, Korea

(Received August 1, 1990)

The reaction rates, duration times and neutralizing capacities of the antacids which are frequently used in Korean market and three different commercial combination products were evaluated *in vitro* by Fuchs method and Johnson-duncan method, respectively. *In vivo* tests of combination products were determined in the fasted state of rat by Aspiration method. Comparing the result of *in vitro* test with that of *in vivo* test, the maximal pH was lowered by 2-3 value and the durational time increased by two folds *in vivo* test. Each antacid composition and combination products from three pharmaceutical companies (A, B, and C) were studied, respectively. The duration times measured by Fuchs method were double compared to those by Johnson-Duncan method. A and C preparation maintained the pH range from 3 to 7 for 60 min by Fuchs method. *In vivo* test, maximum pH of A, B and C preparation was 6.50, 3.65, 2.65 and duration time of those was 200, 500, 0 min, respectively.

Keywords—*in vitro* antacid test, *in vivo* antacid test, antacid, Fuchs method, Johnson-duncan method, aspiration method.

위산과다증, 위염 및 소화성 궤양의 치료에 사용되는 제산제는 위액중의 염산을 화학적으로 중화하고 완충작용, 흡착작용으로 궤양이나 염증부위를 보호하는 역할을 한다.

이러한 제산제의 효능은 제산제를 복용한 후의 제산능과 중화속도를 근거로 평가하고 있다. 평가 기준은 일정하지 않으나 일반적으로 인정되고 있는 pH의 한계는 pH 3.0-5.0이며 좀 더 제한된 범위는 pH 3.5-4.5이다.¹⁾

시판제제의 경우 중화속도와 제산능에 대해서 주로 *in vitro* 실험을 행하고 있는데 제산능, 중화속도, 지속성, 최대 완충능에 대해서는 *in vitro* 실험으로도 생체조건에 어느 정도 접근할 수 있지만 gastric emptying, 음식을 섭취한 후에 나타나는 위액분비의 변화에 대해서 설명하는 데에는 어려움이 있다.²⁻⁵⁾

이러한 문제점을 해결하고자 Smith⁶⁾ 등은 위의 공복시간을 기준으로 제산제의 효능을 *in vivo*, *in vitro*에서 실험하여 그 상관관계를 보고한 바 있으며,

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

Table I—Formula of Three Commercial Products.

Formulation			Composition	Content
A	powder	antacids	dihydroxy aluminium	500 mg
			sodium carbonate	500 mg
			almagate	
		digestive enzyme	biodiastase 2000	50 mg
		herbal drugs	7 species	235 mg
B	powder	antacids	sodium bicarbonate	650 mg
			precipitated calcium carbonate	150 mg
			magnesium carboante	130 mg
			dried aluminium hydroxide gel	270 mg
		digestive enzyme	dizet 500	10 mg
		herbal drugs	4 species	153 mg
C	fine granule	antacids	aluminium magnesium silicate	400 mg
			hydrotalcite synthesis	150 mg
			sodium bicarbonate	300 mg
			calcium carbonate	144 mg
		digestive enzyme	takadiastase N1	50 mg
		herbal drugs	5 species	215 mg

Sherill⁷⁾ 등은 FADS test를 변형하여 21종의 현탁 제산제의 중화능을 평가하고 각 제제의 Na 양이온 함량에 대해서 보고한 바 있다.

그러나 제산제가 함유된 복합제 형태의 소화제 경우, 제품에 함유된 여러 성분들이 약효 발현에 상호영향을 미치므로 단일성분에 대한 효능 평가만으로는 생체내 작용을 예측하기 어렵다. 특히 최근 국내에서는 소화제로서 제산제, 소화효소제 및 생약이 함유된 복합제제가 많이 개발되고 있으나 이들 각각 성분의 효능과 복합제제로 처방설계하였을 때 나타내는 종합적인 효능에 대하여는 별로 연구된 것이 없다. 따라서 본 실험실에서는 국내에서 시판되고 있는 수종의 생약함유 제산, 소화 복합제제(A, B, C 제제)에 대하여 각 성분의 효능 및 복합제제로서의 효능을 연구하였다. 그 중 제산제에 대하여 *in vitro*와 *in vivo* model에서 제산력을 비교하여 속효성, 지속성, 최고 pH 및 제산능에 대한 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

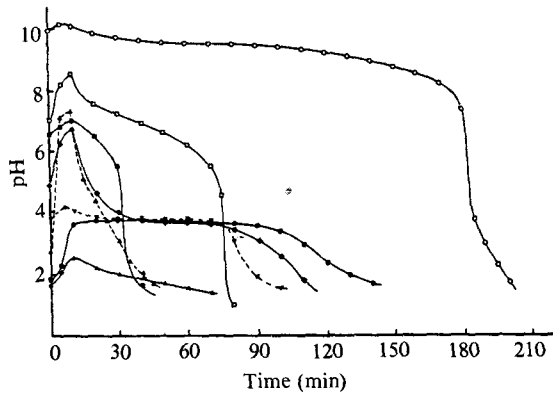
실험방법

실험시약 및 실험동물

대한약전 제 5개정 기준에 맞는 건조수산화알루미늄 겔, 탄산수소나트륨, 산화마그네슘, 탄산마그네슘, magnesium trisilicate, almagate, aluminium phosphate 및 Table I에 표시한 조성의 시판제제를 사용하였다. 마취용으로 urethane(0.25 g/ml, Aldrich사)을 사용하였으며, 기타시약은 특급시약을 사용하였다. 실험동물로는 동일조건에서 사육한 웅성 Wistar strain Albino rat(230-260g)을 서울대학교 실험 동물 사육장에서 구입하여 사용하면서 rat의 건강상태를 조절하였으며 실험직전에는 cage당 한 마리씩 넣어 18시간동안 절식시킨 후 실험에 사용하였다. rat는 상수와 사료(삼양배합사료)로 사육하였다.

Fuchs법(*in vitro*)⁴⁾

절식상태의 위내상태로 간주하여 0.1 N-HCl 50 ml를 넣고 물을 가하여 100 ml로 한 액을 300 ml들이 beaker에 넣은 후 pH-electrode를 장치하였다. 37.5°C에서 300 rpm으로 교반하면서 1회용량의 제산제(1g)를 가하고 pH를 측정후 계속 교반하면서 2 ml/10 min의 속도로 1 N-HCl을 가하면서 pH변화를 관찰하여 중화 곡선을 작성하였다. 이때 pH가 낮은 상태에서 3.0에 도달하는 시간은 반응



Figure—The acid neutralizing curves of antacid determined by the Fuchs method.

Key: ●—●, dried aluminium hydroxide gel; ○—○, magnesium oxide; ■—■, sodium bicarbonate; □—□, magnesium carbonate; △—△, magnesium trisilicate; ▲—▲, aluminium phosphate; ▼—▼, dihydroxy aluminium sodium carbonate; ◆—◆, almagate.

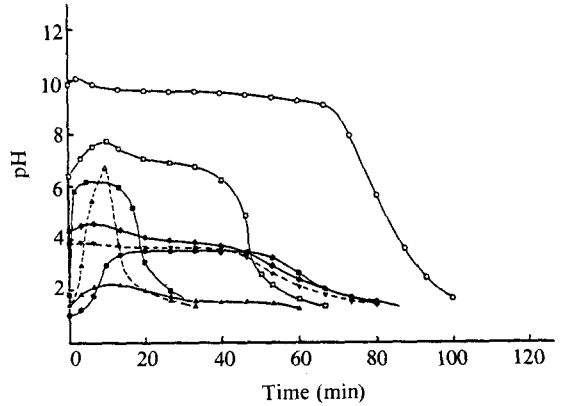


Figure 2—The acid neutralizing curves of antacid determined by the Johnson-Duncan method.

Key: ●—●, dried aluminium hydroxide gel; ○—○, magnesium oxide; ■—■, sodium bicarbonate; □—□, magnesium carbonate; △—△, magnesium trisilicate; ▲—▲, aluminium phosphate; ▼—▼, dihydroxy aluminium carbonate; ◆—◆, almagate.

속도이며, 이 시점부터 pH가 3.0 이상 상승하였다가 다시 pH 3.0으로 하강하는 데 요하는 시간은 지속성 (duration time)이고, 소비된 염산의 총량은 제산능 (neutralizing capacity)이다.

Johnson-Duncan법(in vitro)⁴⁾

0.1 N-HCl 100 ml를 300 ml들이 beaker에 취하여 37.5°C에서 교반하다가 1회용량의 제산제를 가하였다. 10분후 0.1 N-HCl 20 ml를 20 ml/10 min의 속도로 적하하면서 동시에 장으로 이행하는 양을 고려하여 같은 속도로 반응액을 제거하면서 pH 변화를 측정하여 중화곡선을 작성하였다.

Aspiration법(in vivo)⁸⁻¹¹⁾

백열등 하에서 urethane으로 rat를 마취시키고 겸상돌기로부터 2 cm 떨어진 곳에서 정중선을 따라서 복부를 절개한 후 유문과 십이지장 사이를 봉합사로 묶고 catheter를 삽입하였다. 경구존대를 사용하여 생리식염수 1 ml에 현탁시킨 1회용량의 제산제를 투여하고 시간별로 catheter를 통하여 위액 0.3 ml를 취하여 pH를 측정하였다. 따로 제산제 대신 생리식염수를 같은 양 투여한 군을 대조군으로 하였다.

결과 및 고찰

제산제 단일성분에 대한 in vitro에서의 제산력

평가

일반적으로 복합소화제에 사용하고 있는 제산제의 제산력을 평가하기 위하여 Fuchs법과 Johnson-Duncan법들을 이용하여 1회용량의 제산제에 대한 제산력을 측정하였다. Fig. 1에서 나타낸 바와같이 Fuchs법으로 제산력을 실험한 결과 건조수산화알루미늄 겔은 지속성은 106분, 최고 pH는 3.76으로 제산제의 이상적인 범위에 있었으나 반응속도가 9분으로 중화반응이 느리게 나타났다. 산화마그네슘은 제산능이 405 ml로 아주 양호한 편이었다. 그러나 최고 pH가 높으므로 다른 Mg 염과 마찬가지로 산반동현상을 일으킬 수 있는 단점이 있는 것으로 생각되었다. Magnesium trisilicate는 반응속도가 1분이었으며 지속시간이 짧았고 aluminium phosphate는 pH 3.0 이상을 유지하는 시간이 거의 없었으며, 제산능이 매우 낮은 편이었다.

Dihydroxy aluminium sodium carbonate는 지속성은 79분, 최고 pH는 4.05이었고 제산능은 95분, 최고 pH가 5.67로서 비교적 양호한 편이었다. 탄산수소나트륨은 속효성이었으나 지속성이 32분으로 타제에 비해서 짧았으며 탄산마그네슘은 최고 pH가 8.42로 산반동 현상을 일으킬 수 있는 단점이 있으며 지속성은 76분으로 나타났다. 한편 Johnson-Duncan법에 의한 제산력 시험결과(Fig. 2)를 Fu-

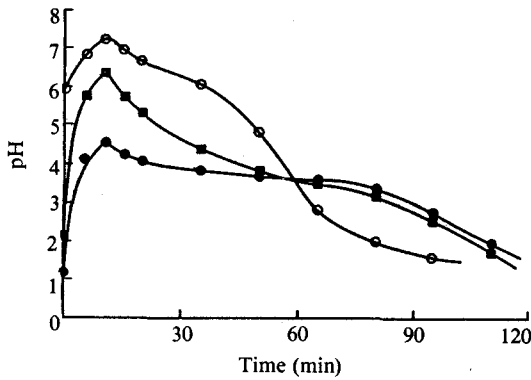


Figure 3—*In vitro* acid neutralizing curves of three different products on the marker by the Fuchs method.
Key: ●, A product; ○, B product; ■, C product

chs법에 의한 결과와 비교할 때 지속성이 거의 절반으로 나타났으며 건조수산화알루미늄 겔, 산화마그네슘 및 alginate에 있어서는 제산능이 Fuchs법에 의한 결과에 비해 훨씬 적게 나타났으며 반응 속도와 최고 pH는 별 차이를 보이지 않았다.

시판제제의 *in vitro*에서의 제산력

시판 A, B, C제제의 지속성, 속효성, 최고 pH 및 제산능을 Fuchs법과 Johnson-Duncan법으로 측정하여 비교하였다. Fuchs법으로 제산력을 시험한 결과 최고 pH는 A, B, C 제제 각각 4.6, 7.1, 6.2이었고 지속시간은 각각 110, 60, 160분이었으며 제산능은 215, 100, 160 ml이며 A, B, C 제제 모두 속효성을 나타내었다(Fig. 3).

Johnson-Duncan법에 의해 실험했을 때 A제제는 제산능이 188 ml로서 Fuchs 법으로 측정할 경우와 큰 차이가 없었으며, 지속시간이 길고, 최고 pH가 4.04이었다. B제제와 C제제의 경우는 제산능이 Fuchs법에 비해 거의 절반으로 낮아졌고 지속성은 각각 33분, 50분으로 나타났다(Fig. 4).

이와같이, 제제의 경우도 제산제 단일성분의 경우와 마찬가지로 지속성은 Fuchs법이 Johnson-Duncan법의 약 2배로 나타나는 결과를 보였는데 이것은 Johnson-Duncan법의 경우 반응액을 계속 제거하여 주었기 때문이라 생각된다.

시판제제의 *in vivo*에서의 제산력

대조군의 경우 전 측정기간 동안 pH가 2.0-2.3 사이로 유지되었다. A제제는 대조군과 비교해 볼 때 현저한 제산효과가 있음을 알 수 있었으며 최고

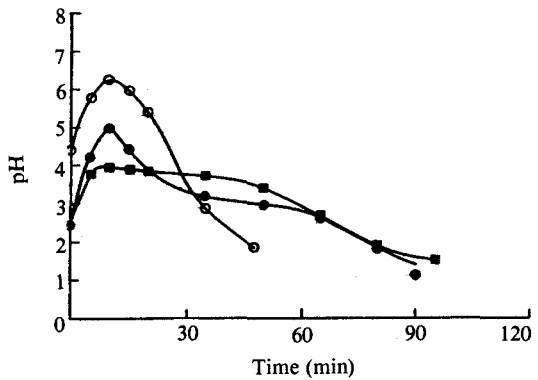


Figure 4—*In vitro* acid neutralizing curves of three different products on the marker by the Johnson-Duncan method.
Key: ●, A product; ○, B product; ■, C product.

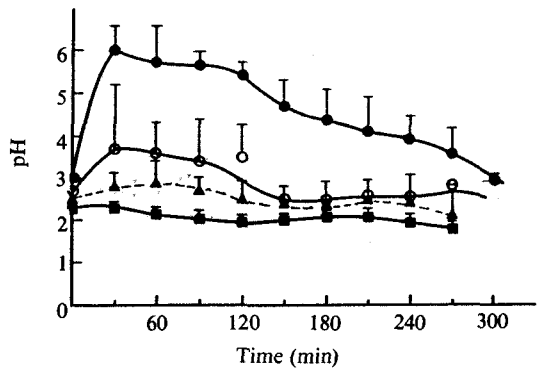


Figure 5—*In vivo*, acid neutralizing curves of three different products on the market by Aspiration method.
Key: ●, A product; ○, B product; ■, C product; ▲, control.

pH는 약 6.5이었고 지속성은 200-250분이었다. B제제는 pH 3-4를 약 120분 유지하였으며 최고 pH는 3.65였다(Fig. 4). C제제의 경우 대조군보다 오히려 제산력이 나타나고 있지 않은데 그 이유는 본 실험 조건에서는 위장관운동이 억제된 상태에서 C제제는 세립제이므로 입자의 붕해 및 용출이 원활하지 않았거나 입자들의 위장 자극 또는 첨가된 생약성분의 약효발현으로 위액분비를 촉진시켰을 것으로 추정된다(Fig. 6).

이상의 결과에서 알 수 있는 바와 같이 *in vitro*에서 제산력을 시험하였을 때 중화능과 최고 pH는 시험법에 따라 차이가 없었으나 지속시간은 큰 차이를 보여, Fuchs법에 의해 측정된 지속시간은 Joh-

nson-Duncan법에 의한 지속시간의 약 2배로 나타났다. 생체조건에 접근하기 위하여 *in vivo*에서 Aspiration법에 의해 제산력을 시험한 결과, 최고 pH와 지속시간 모두 *in vitro*시험법과 큰 차이를 보였다. 즉 *in vivo* 실험결과 최고 pH는 2-3 정도 저하되었고 지속시간은 약 2배정도 증가하였다. 또한 세립제인 C제품은 *in vitro*와 *in vivo* 시험결과 최고 pH 및 지속시간에 커다란 차이를 나타낸다. 따라서 복합제제의 처방설계나 제형설계시에는 *in vitro* 실험뿐 아니라 *in vivo* 실험에 의한 제산제의 제산력도 고려하여야 할 것으로 사료되며, 좀 더 생체조건에 근접하면서도 간단한 *in vivo* 제산력 시험법의 개발이 필요한 것으로 생각된다. 또한, 품질관리의 목적으로 간편한 *in vitro* 시험법을 사용하더라도 *in vivo* 시험법에 의한 시험결과의 상관관계를 반드시 고려하여야 될 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) K.H. Park, S.M. Cha, J.S. Choi and N.D. Kim, Evaluation of neutralizing of antacid products, *Yakhak Hoeji*, **27**, 139 (1983).
- 2) K.N. Sakurai, J. Adachi and Y. Okai, Aging and antacid activity of dried hydroxide gel, *Yakuzaigaku*, **28**, 318 (1967).
- 3) T. Kaku, Y. Hatumi, Studies on antacids, *Yakuzaigaku*, **25**, 276 (1964).
- 4) K. Okaazaki, H. Komatsu and I. Yamachi, Studies on antacid dihydroxy aluminium sodium

- carbonate, *Yakuzaigaku*, **22**, 184 (1965).
- 5) Y. Takagishi, Y. Doi, M. Yamamoto and H. Maekawa, *In vitro* evaluation of antipeptice activity of antacid, *Yakuzigaku*, **38**, 211 (1978).
- 6) R.D. Smith, T. Herczeg, T.H. Wheatley and W. Hause, Correlation of *in vitro* and *in vivo* methodology for evaluation of antacid, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1045 (1976).
- 7) M. C. Sherill and G. D. Rudd, *In vitro* evaluation of antacid products, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **39**, 300 (1982).
- 8) H. Shay, S.A. Komarov, S.S. Fels, D. Meranze, M. Gruenstein and H. Sipler, A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology*, **5**, 43 (1945).
- 9) S.A. Komarov, H. Shay, M. Raypoint and S.S. Fels, Some observations on gastric secretion in normal rats. *Gastoenterology*, **3**, 406 (1944).
- 10) H. Shay, S.A. Komarov, M. Gruenstein and S.S. Fels, The effect of thiamin deprivation upon gastric secretion in rats. *Gastroenterology*, **6**, 199 (1946).
- 11) H. Shay, D.C.H. Sun and M. Gruenstein, A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion, *Gastroenterology*, **24**, 906 (1954).