

## 제산제와 항궤양제 복합제제의 *In Vitro* 및 *In Vivo* 제산력 평가

김종국<sup>†</sup> · 안혜진 · 정은주 · 오경희 · 나운용

서울대학교 약학대학  
(1993년 11월 11일 접수)

### *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation of the Combined Products of Antacid and Anti-ulcer Drug

Chong Kook Kim<sup>†</sup>, Hye Jin Ahn, Eun Joo Jeong,  
Kyung Hee Oh and Woon Lyong Lah

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea  
(Received November 11, 1993)

The combined products of antacid and anti-ulcer agent were prepared with antacid composed of aluminium hydroxide dried gel, magnesium hydroxide and simethicone with a ratio of 1:1:0.1 (M) and anti-ulcer agent, aceglutamide aluminium (AGA). The efficacy of antacid was evaluated *in vitro* with Fuchs, Johnson-Duncan and Rosset-Rice methods and *in vivo* using an aspiration method in rat. The addition of anti-ulcer agent did not affect the neutralizing capacity of M significantly. The combined products with the M/AGA ratios of 2.3:1 and 3.4:1 produced the maximum pH of 4.0~5.8 and the duration time of 64~137 min *in vitro* test. The *in vivo* neutralizing test in rats showed the rapid increase of gastric pH up to 3.5 within 30 min and the gastric pH of 4~6 was kept for 5 hr.

**Key words**—Antacid, Anti-ulcer agent, Aceglutamide aluminium, Reaction time, Neutralizing capacity, Duration time, *in vitro* Evaluation of antacid, *in vivo* Evaluation of antacid.

위염, 위산과다증, 위궤양 및 십이지장궤양의 치료에 사용하는 제산제는 위액중의 염산을 중화하여 동통을 완화하고, 펩신을 불활성화시켜 궤양의 진전을 방지하는 작용을 하며,<sup>1)</sup> 이 외에도 완충, 흡착, 피복 등의 작용으로 염증부위를 보호하는 효과도 있다.<sup>2)</sup> 이상적인 제산제는 그 효능의 발현이 신속하고 지속적이어야 하며, 위액의 pH를 바람직한 범위로 유지해야 한다. 제산제의 효능은 제산제를 복용한 후의 반응속도, 지속시간, 제산능, 최고 pH 등으로 평가하고 있는데, 연구자와 방법에 따라 평가기준은 일정하지 않으나 경구투여하였을 때 pH 3.0-5.0의 범위를 유지하는 것이 이상적이며,<sup>2)</sup> 중화능력이 너무 커서 pH 7 이상의 높은 pH를 일정시간 이상 유지할 경우는 제산제를 장기간 투여하였을 때

산반동을 나타낼 수도 있다.<sup>3)</sup> 또한 사람에 있어 위 내용 배출 속도는 평균 120분 정도를 일반적으로 생각하고 있으나 개체 차이가 매우 크고 음식물에 따라 영향을 많이 받으므로 위내용물의 위통과시간을 종합적으로 고려하여 제산효과를 평가하는 것이 바람직하다.

제산제의 제산능을 평가하는 데는 주로 *in vitro* 실험이 행하여지고 있는데, 이 방법은 *in vitro*에서 생체내에서의 동적인 위액분비 상태를 simulation 하여 간단히 *in vivo* 결과와 가까운 소견을 얻고자 하는 의도에서 여러가지 제산곡선측정법들이 제안되어 왔다.<sup>2)</sup> 동적인 *in vitro* 실험법은 크게 1) 일정량의 염산용액에 제산제를 가하고 일정속도로 염산용액을 가하여 주면서 pH를 측정함으로써 공복

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

상태에서 제산제를 투여하여 위액을 중화시키는 상황을 모델화하여 제산효과를 측정하는 방법(Fuchs 법 등),<sup>2)</sup> 상기 방법을 일부 달리 한 것으로 일정속도로 염산액을 가하여 주면서 동시에 같은 속도로 반응액을 제거하여 줌으로써 동적인 위액분비와 위 내용물이 장으로 이행하는 양을 고려하여 설정한 모델에서 제산효과를 측정하는 방법(Johnson-Duncan 법 등),<sup>3) 1)의 범주에 속하나 과량의 위산이 분비되는 경우를 가정한 모델로서 다량의 염산용액을 일정속도로 가하여 주는 방법 (Rosset-Rice 법 등)으로 대별할 수 있다.</sup>

그러나 이러한 *in vitro* 시험법은 실험조작이 간편하기는 하나 인체의 생리현상에 기인하는 위내용배출, 음식물 섭취 후에 나타나는 위액분비의 변화 및 환자 개체차에 따른 *in vivo* 효과를 알 수 없는 단점이 있다. 따라서 Smith 등<sup>4)</sup>은 위의 공복시간을 기준으로 제산제의 효능을 *in vitro* 및 *in vivo*에서 실험하여 보고한 바 있다. 또한 Kim과 Jang<sup>5)</sup>은 제산제, 소화효소제 및 생약제를 함유한 시판 복합효소제제의 효능을 *in vitro* 및 *in vivo* 제산력 시험을 행하여 평가하고, 복합제제의 처방설계나 제형설계 시에는 *in vitro* 실험뿐 아니라 *in vivo* 실험에 의한 제산제의 제산력도 동시에 평가할 필요가 있다고 보고한 바 있다.

한편 항궤양제인 aceglutamide aluminium은 위 점액, 점막성분 생성 촉진 작용, 육아형성 촉진작용, 점막부착작용, 지속적 제산작용 및 펩신 활성억제 작용이 보고되어 위궤양 및 십이지장궤양의 치료에 사용되고 있는 약물이다.<sup>6-15)</sup> 본 연구에서는 제산작용과 항궤양작용을 동시에 발현하는 새로운 복합제제 즉, 제산제 (aluminium hydroxide dried gel : magnesium hydroxide : simethicone=1:1:0.1)와 aceglutamide aluminium의 복합처방제제를 제조하여 이 새로운 제제에 대한 제산 및 항궤양 작용을 평가하는 과정에서 우선적으로 제산작용에 대한 평가를 다음과 같은 실험을 통하여 행하였다. 먼저 새로운 복합제제의 제제학적 측면의 물성을 검토한 후, Fuchs법, Johnson-Duncan법과 Rosset-Rice법으로 *in vitro* 실험을 통하여 제산력을 측정하고, aspiration법으로 *in vivo* 시험을 동시에 수행하여 제산력을 종합적으로 평가하였다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

본 실험에 사용된 제산제는 aluminium hydroxide dried gel, magnesium hydroxide, simethicone이 1 : 1 : 0.1(이하 M이라 칭함)의 비율로 구성되어 있고 (주)대웅제약에서 제공받았다. M의 용량은 제산성분인 aluminium hydroxide dried gel와 magnesium hydroxide의 총량으로 나타내었다. 항궤양제로는 N-acetyl-L-glutamine과  $Al(OH)_3$ 의 complex(이하 AGA로 칭함)로서 일본의 협화발효(주)로부터 원료를 구입하여 사용하였다. 시험약은 Table I에 수재한 처방으로서 M 단독(Formula 1), M와 AGA를 2.3 : 1 (w/w)로 복합처방한 제제(Formula 2), M와 AGA를 3.4 : 1(w/w)로 복합처방한 제제(Formula 3)를 사용하였고 복합제제의 제조는 M와 AGA를 각 비율로 섞은 후 약 3시간 이상 교반하여 제조하였다. 시약으로는 염산 (Matsuo Chemicals, Osaka, Japan), 우레탄(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, USA), 생리식염수(중외제약, 서울) 등을, 기구로는 pH 측정기 (model-7, Corning, U.K.), 자석식 교반기 (pc-320, Corning, U.K.), peristaltic pump(Korea Manhattan Co., Seoul), catheter(Cut down tube, C<sub>3</sub> 60, 한국메디칼, 서울) 등을 사용하였다.

### 실험 동물

서울대학교 실험동물사용장에서 사육한 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 물과 사료 (제일제당, 서울)를 자유로이 공급하여 2주 이상 동일 조건 (온도 20~30, 상대 습도 50~60%, 서울대학교 약학대학 GLP실)에서 사육한 후 체중 240~310g이 되었을 때 시험하였으며, 시험전 18~24시간 동안 절식시킨 후 시험에 사용하였다.

### *In vitro* 제산력 시험

Fuchs법<sup>3,5,16)</sup>—0.1 N 염산 50 ml를 300 ml 비커에 넣고 증류수를 가하여 100 ml로 희석한 다음 (공복상태의 위로 간주), pH-electrode를 장치하고 37±1 °C에서 교반하면서 (175 rpm, 3.8 cm magnetic bar) 시험약 15 ml를 가하였다. Peristaltic pump를 이용하여 1 N 염산을 0.2 ml/min의 속도로 적가하면서 일정 시간마다(30분까지는 1분 간격, 이후는 5분 간격) pH를 측정하여 중화곡선을 작성하였고 반응

**Table 1**—Composition of the Three Formulae

Formula	Composition	Content/15 ml
Formula 1	Aluminium hydroxide dried gel	600 mg
	Magnesium hydroxide	600 mg
	Simethicone	60 mg
Formula 2	Aluminium hydroxide dried gel	600 mg
	Magnesium hydroxide	600 mg
	Simethicone	60 mg
	Aceglutamide aluminium	525 mg
Formula 3	Aluminium hydroxide dried gel	600 mg
	Magnesium hydroxide	600 mg
	Simethicone	60 mg
	Aceglutamide aluminium	352 mg

속도, 지속시간, 제산능을 구하였다. 여기에서 반응속도(reaction rate)란 pH가 낮은 상태에서 pH 3.0에 도달하는 시간이며, 이 시점부터 다시 pH 3.0으로 하강하기까지의 시간이 지속시간(duration time)이며 이때 소비된 염산의 총량(0.1 N 염산으로 환산한 ml 수)이 제산능(neutralizing capacity)을 의미한다.

**Johnson-Duncan법<sup>1,5,16)</sup>**—0.1 N 염산 100 ml를 300 ml 비커에 취해서 37±1°C 에서 교반하면서 시험약 15 ml를 첨가하였다. 10분 정도 교반하면서(175 rpm, 3.8 cm magnetic bar) pH를 측정하고 후 peristaltic pump를 이용하여 2 ml/min의 속도로 0.1 N 염산을 적가하며 동시에 같은 속도로 반응액을 추출 제거하면서, 일정 시간마다(30분까지는 1분간격, 이후는 5분간격) pH를 측정하여 중화곡선을 작성하였다. 반응속도, 지속시간, 제산능은 Fuchs법과 같은 방법으로 구하였다.

**Rosset-Rice법<sup>7,18)</sup>**—0.1 N 염산 30 ml와 증류수 70 ml를 400 ml 비이커(절식 상태의 위로 간주, pH 1.4)에 넣고 pH-electrode를 장치하고 온도를 37±1°C 로 유지하면서 계속 교반시켰다(175 rpm, 3.8 cm magnetic bar). 여기에 시험약 15 ml를 가하고 동시에 peristaltic pump를 이용하여 0.1 N 염산을 4 ml/min의 속도로 가하면서 일정 시간마다(30분까지는 1분간격, 이후는 5분간격) pH를 측정하였다. 반응속도, 지속시간, 제산능은 Fuchs법과 같은 방법으로 구하였다.

***In vivo* 제산력 시험(Aspiration법<sup>5,19-22)</sup>**

흰쥐를 임의로 4개군(n=3)으로 나누고, 백열등

아래에서 우레탄(0.8 g/kg)을 복강내 투여하여 흰쥐를 마취시키고 검상돌기로부터 2 cm 떨어진 곳에서 정중선을 따라서 복부를 절개한 후 유문과 십이지장 사이를 봉합사로 묶고 catheter를 삽입하였다. 생리식염수(3 ml)로 4회 위 내용물을 세척하고, 세척 후 1시간 동안 흰쥐를 안정시킨 후 위액을 취하여 pH를 측정하였다. 경구 존데를 사용하여 시험약(5 ml/kg)을 투여하고 시간별로 catheter를 통하여 위액 0.4 ml씩을 취하여 pH를 측정하였다. 채취한 위액은 pH 측정 후 catheter를 통하여 다시 위에 넣어 주었다. 따로 제산제 대신 생리식염수를 같은 양 투여한 군을 대조군으로 하였다.

**통계 처리**

모든 통계처리한 수치는 산술평균 표준편차(S.D.)로 표시하였으며 각 군간의 차이에 관한 검정은 unpaired Student's t-test를 행하여 p<0.05인 경우만을 유의성이 있다고 판정하였다.

**결과 및 고찰**

***In vitro* 제산력 시험**

**Fuchs법**—Fuchs법은 공복 상태의 위로 간주한 *in vitro* 모델에서 염산을 가하여 제산 효능을 평가하는 시험법이다. Formula 1에 대해 비교할 때 Formula 2, 3은 반응속도가 통계학적으로 동일하지는 않으나 4분 이내이므로 실제 제산효과에는 차이가 없다고 생각된다. 지속시간 및 제산능에 있어서는 Formula 2, 3 모두 통계학적으로 유의성

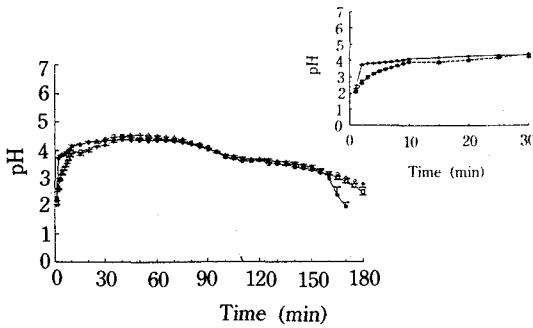


Figure 1—The *in vitro* acid neutralizing curves of three different formulae by Fuchs method.

Key: ●, Formula 1; ◇, Formula 2; □, Formula 3; (□)

있게 상승하였고, 최고 pH에 있어서는 Formula 1, 2, 3 모두 pH 4~5 정도로 산반동을 일으키지 않는 범위를 알 수 있었다(Table II, Figure 1). 따라서 제산제 M과 항궤양성분 AGA를 복합할 때 중량비 3.4 : 1~2.3 : 1의 범위(Formula 2, 3)에서는 Fuchs 법으로 측정된 *in vitro* 제산효과는 바람직한 것으로 생각된다.

**Johnson-Duncan법**—Johnson-Duncan법은 위 내용물이 장으로 이행하는 양을 고려한 *in vitro* 실험계에서 제산 효능을 평가하는 방법으로서, 실험 결과를 Table II와 Figure 2에 나타내었다. Formula 1에 대하여 비교할 때 Formula 2, 3 모두 제산능에 큰 차이가 없었다. Formula 2의 경우 반응속도가 엄격한 의미로는 통계학적으로 동일하지는 않으나, 모두 2분 이내이므로 실제 제산효과에는 차이가 없다고 생각된다. Formula 2, 3 모두 지속시간이 통계학적으로는 동일하지 않으나, 모두 85분 이상 이므로 사람에게 있어서 위내용물의 위 통과시간을 고려할 때 제산효과는 차이가 없다고 생각된다. 최고 pH도 pH 5~6정도로 산반동을 일으키지 않으면서 충분한 제산 효과를 나타낼 수 있는 범위이었다. 즉, Formula 1, 2, 3 모두 2분 이내의 빠른 반응속도를 보이고, 85분 이상 pH 3.0 이상을 유지하여 지속성이 좋으며, 최고 pH도 산반동을 일으키지 않는 범위이고, 제산능에 있어서도 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 따라서 AGA는 M의 제산력에 영향을 미치지 않으며, M과 AGA의 복합제제(Formula 2, 3) 역시 바람직한 제산 효과를 나타내는 것으로 생각된다.

**Rosset-Rice법**—Rosset-Rice법은 과량의 위산이

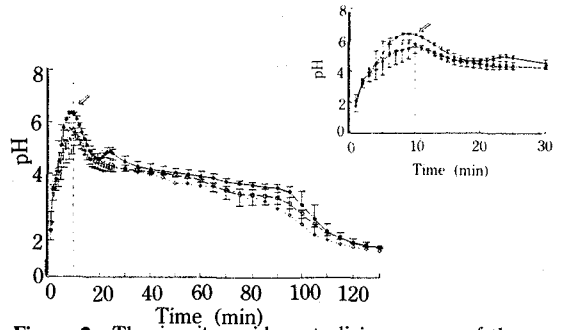


Figure 2—The *in vitro* acid neutralizing curves of three different formulae by Johnson-Duncan method.

Key: ●, Formula 1; ◇, Formula 2; □, Formula 3; ⇐, titrated with 0.1 N HCl (2 ml/min)

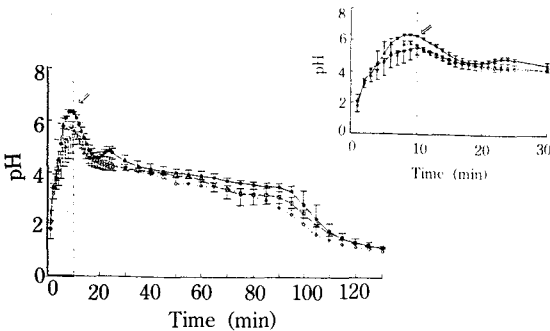
분비되는 경우를 고려한 모델로서 *in vitro* 실험계에서 제산능을 평가하는 방법이다. Formula 1의 경우 2분 이내에 pH 3.0에 도달하였으며 지속시간은 약 80분이었으며 제산능은 평균 319 ml이었다. Formula 2, 3의 경우에는 Formula 1에 비하여 pH 3.0에 도달하는 시간이 10분 정도 지연되었으며, 지속시간도 10분 가량 감소되었고 제산능도 약간 감소되었다. 그러나 최고 pH는 큰 변화가 없었다(Table II, Figure 3). 이러한 현상은 AGA를 가함으로서 Formula 2, 3의 점도가 Formula 1보다 증가되어 산-알칼리 중화반응이 약간 지연되기 때문으로 생각된다. Formula 2와 Formula 3 간에는 차이가 없었다. Formula 2, 3이 Formula 1에 비하여 pH 3.0에 도달하는 시간, 지속시간, 제산능에 통계학적으로 약간 차이점이 있으나, 지속시간이 모두 60분 이상이며 제산능 면에서도 모두 충분한 제산 효과를 나타내며 최고 pH도 약 4로서 산반동을 나타내지 않는 범위이다. 따라서, M과 AGA를 복합한 제제(Formula 2, 3) 역시 모두 제산제로서 합당하다고 사료된다.

이상의 *in vitro* 제산력 시험결과를 요약하면, Fuchs법, Johnson-Duncan법, Rosset-Rice법에 의해 *in vitro* 실험계에서 제산효과를 평가한 결과, Formula 1과 비교할 때 실험모델에 따라 통계수치상으로는 약간의 차이는 있으나 제산제의 약효발현 특성을 개별적으로 검토할 때 Formula 1, 2, 3 모두 반응속도, 지속시간, 제산능, 최고 pH가 제산제로 충분한 범위에 있었다. 따라서 M과 AGA를 복합할 때 AGA는 실제적으로 M의 제산력에 별다른 영향을

**Table II**—Results of the *In Vitro* Acid Consuming Test of Three Different Formulae

Method		Reaction rate (min)	Duration time (min)	Neutralizing capacity (ml)	Maximum pH
Fuchs method	Formula 1	2.33± 0.58 <sup>1)</sup>	149± 1.00	298± 2.00	5.30± 0.44
	Formula 2	4.33± 2.55	137± 8.19	274± 16.4	4.73± 0.38
	Formula 3	3.94± 0.59	134± 11.2	268± 22.3	4.50± 0.15
Johnson-Duncan method	Formula 1	1.99± 0.17	95.67± 2.08	148± 4.02	6.35± 0.09
	Formula 2	1.78± 0.19*	86.67± 8.74*	138± 6.28*	5.82± 0.23*
	Formula 3	1.67± 0.58	90.00± 10.58*	151± 16.60*	5.45± 0.23*
Rosset-Rice method	Formula 1	2.33± 1.53	79.67± 6.51	319± 22.7	4.02± 0.28
	Formula 2	14.67± 4.51*	69.00± 1.00*	269± 13.7*	4.00± 0.13
	Formula 3	13.33± 3.21*	63.67± 5.01*	259± 23.6*	4.15± 0.15

<sup>1)</sup>n=3, mean± S.D. \*p<0.05, when compared with the values from Formula 1.



**Figure 3**—The *in vitro* acid neutralizing curves of three different formulae by Rosset-Rice method.

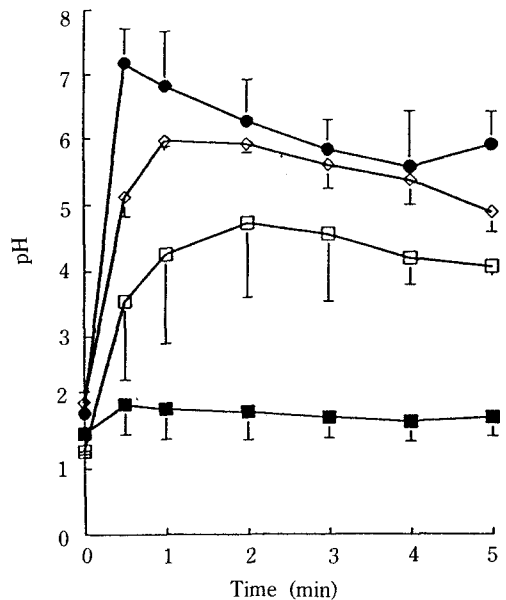
Key: ●, Formula 1; ◇, Formula 2; □, Formula 3

미치지 않으며, 복합제제인 Formula 2, 3 모두 제산제로 합당하다고 사료된다.

***In vivo* 제산력 시험**

Formula 1, 2 및 3 투여군과 대조군에 대한 중화곡선을 Table 4에 나타내었다. 대조군은 측정기간 동안 pH가 1.5~2.0 사이로 유지되었으나, Formula 1, 2, 및 3 투여군은 대조군에 비하여 모두 현저한 제산 효과를 나타내었다.

Formula 2, 3 투여군의 경우, Formula 1 투여군에 비해 전 시험기간 동안 위액 pH의 평균치가 약간 낮은 경향이 있으나, 투여 후 30분을 제외하고는 통계적으로 유의성 있는 차이는 없었다. 그러나, 투여 후 30분의 pH도 3.0 이상이며, 전 시험기간 동안 pH 3.0 이상을 유지하여 충분한 제산 효과를 나타



**Figure 4**—The *in vivo* acid neutralizing curves of three different formulae in rat by Aspiration method.

Key: ●, Formula 1; ◇, Formula 2; □, Formula 3; ■, control

내었다. 본 동물실험의 결과에 나타난 것처럼 M에 AGA를 첨가하여 제조한 제산제 Formula 2, 3은 모두 위내 pH를 지속적으로 3~6범위로 유지할 수 있으므로 바람직한 제산제라고 생각할 수 있다.

**결 론**

제산제 M과 항궤양제인 AGA의 복합처방제제의 제산 작용을 평가하고자 *in vitro* 및 *in vivo*에서 제산력 시험을 실시하였다.

Fuchs법, Johnson-Duncan법 및 Rosset-Rice법으로 *in vitro* 제산력을 평가한 결과 M과 AGA를 복합했을 때 AGA는 반응속도, 지속시간, 제산능, 최고 pH면에서 M의 제산 효과에 큰 영향을 미치지 않았으며, 복합제제(M : AGA = 3.4 : 1, 2.3 : 1)도 M과 유사한 제산력을 나타내었다.

Aspiration법으로 실시한 *in vivo* 제산력 시험 결과, M 단독 제제 및 복합제제 모두 투여 후 30분 이내에 pH 3.0 이상에 도달하고 위내 pH를 지속적으로 3~6범위로 유지하여 AGA는 M의 제산효과에 별다른 영향을 미치지 않고, 복합제제(M : AGA = 3.4 : 1, 2.3 : 1)도 M과 유사한 제산효과를 나타내었다.

### 감사의 글

본 연구 수행에 도움을 주신 (주)대웅제약에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) K.H. Park, S.M. Cha, J.S. Choi and N.D. Kim, Evaluation of neutralizing capacities of antacid products, *Yakhak Hoeji*, **27**, (2), 139 (1983).
- 2) B.S. Yu, Studies on antacid (III). Evaluation of antacids in Korea, *Yakhak Hoeji*, **6**, 37 (1959).
- 3) C. Fuchs, Antacids, their function, formulation and evaluation, *Drug and Cosmetic Industry*, **64**, (6), 692 (1949).
- 4) R.D. Smith, T. Herczeg, T.H. Wheatly and W. Hause, Correlation of *in vitro* and *in vivo* methodology for evaluation of antacid, *J. Pharm. Sci.* **65**, 1045 (1976).
- 5) C.K. Kim and J.Y. Jang, Efficacy test of commercial digestives containing antacids, digestive enzyme and herbal drug: *in vitro* and *in vivo* evaluation, *J. Kor. Pharm. Sci.* **20**, (3), 115 (1990).
- 6) H. Tanaka, Z. Nagashima and H. Takahira,

Studies of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110) on experimental chronic gastric ulcer, *Pharmacometrics*, **7**, 1035 (1973).

- 7) H. Tanaka, T. Kojima and H. Marumo, Effect of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110) on hexosamine content in gastric mucosa, *Pharmacometrics*, **9**, 519 (1975).
- 8) H. Tanaka, T. Kojima and H. Marumo, Relation between the anti-ulcer effect and the formulation of the adhered complex to the mucosa by N-acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110), *Pharmacometrics*, **11**, 71 (1976).
- 9) H. Tanaka, K. Shuto and H. Marumo, Effect of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110) on experimental duodenal ulcers in rats, *Pharmacometrics*, **20**, 185 (1980).
- 10) H. Tanaka, K. Shuto and H. Marumo, Effect of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110), an antiulcer agent, on the non-steroidal anti-inflammatory drug-induced exacerbation of gastric ulcer in rats, *Jap. J. Pharmacol.* **32**, 307 (1982).
- 11) K. Takagi, K. Takeuchi, K. Nakamura, A. Morita and S. Okabe, Effect of an antiulcer agent, N-acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110) on the duodenal and gastric ulcer models in the rats, *Jap. J. Pharmacol.*, **24**, 357 (1974).
- 12) M. Harada and S. Yano, Inhibitory effect of an antiulcer agent, N-acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110) and related compounds on gastric erosion and mobility in stressed animals, *Pharmacometrics* **8**, 1 (1974).
- 13) H. Shiraki, K. Mineura and H. Takahira, Biochemical studies on Nacetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-110). II. The effects of KW-110 on gastric secretory components in rats, *Yakugaku Zasshi*, **94**, 559 (1974).
- 14) S. Brown, N. Mendoza, R.L. Bertholf, R. Ross, M.R. Wills and J. Savory, Absorption of aluminum from aceglutamide aluminum in healthy adult males, *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* **53**, 105 (1986).
- 15) H. Tanaka, Gastric cytoprotection of aceglutamide aluminum in rats, *Drug Res.* **36**, 1485 (1986).

- 16) K. Okaazaki, H. Komatsu and I. Yamachi, Studies on antacid dihydroxy aluminium sodium carbonate, *Yakuzaigaku*, **22**, 184 (1963).
- 17) N.E. Rosset and J. Frexner, A method for continuous recording of gastric pH *in situ*, *Ann. Int. Med.* **18**, 193 (1943).
- 18) 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).
- 19) 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 rats. *Gastroenterology*, **5**, 43 (1945).
- 20) S.A. Komarov, H. Shay, M. Raypoint and S.S. Fels, Some of observations on gastric secretion in normal rats. *Gastroenterology*, **3**, 406, (1944).
- 21) H. Shay, S.A. Komarov, M. Gruenstein and S.S. Fels, The effect of thiamine deprivation upon gastric secretion in rats. *Gastroenterology*, **6**, 199 (1946).
- 22) H. Shay, D.C.H. Sun and M. Gruenstein, A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion. *Gastroenterology*, **24**, 906 (1954).