

현탁액중 수크랄페이트, 노이시린, 히드로탈사이트에 의한 방부제의 흡착

이기준 · 박은석 · 정병기 * · 지상철 †

성균관대학교 약학대학, *경동제약(주) 중앙연구소

(1995년 10월 18일 접수)

Adsorption of Preservatives by Sucralfate, Neusilin and Hydrotalcite in Suspension

Kye-Jun Lee, Eun-Seok Park, Byung-Ki Jung * and Sang-Cheol Chi †

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University and *Central Research Laboratories,
Kyung Dong Pharmaceutical Co., Ltd.

(Received October 18, 1995)

In order to screen appropriate preservatives for the suspension containing sucralfate, neusilin and hydrotalcite, the patterns and mechanism of the adsorption and desorption of several preservatives on these antacids were studied. The employed preservatives were parabens(methyl, propyl, butyl), chlorhexidine diacetate and sorbic acid. While none of parabens were adsorbed on three antacids, chlorhexidine diacetate was strongly adsorbed on all the antacids employed, especially on hydrotalcite. Sorbic acid was not adsorbed on neusilin and hydrotalcite, however, 65% of sorbic acid was adsorbed on sucralfate. The adsorption of chlorhexidine diacetate on neusilin and hydrotalcite was partly physical and partly chemical, while its adsorption on sucralfate was almost chemical. Sorbic acid was completely desorbed from sucralfate. In all cases, the adsorption isotherms were fitted well to both Freundlich equation and Langmuir equation. Based on these results, parabens and sorbic acid were the preservatives of choice for the suspension containing sucralfate, neusilin and hydrotalcite.

Keywords—Adsorption, Preservatives, Sucralfate, Neusilin, Hydrotalcite, Suspensions

수크랄페이트 (sucralfate)는 궤양 부위에 다공유 결합을 형성, 점막의 궤양 부위를 외부의 자극으로부터 보호하는 작용을 나타내어 위·십이지장염 및 궤양의 치료에 우수한 효과를 나타내며,¹⁻³⁾ 히드로탈사이트 (hydrotalcite) 및 노이시린 (neusilin)은 강력한 위산 중화 작용과 항펩신작용으로 인하여 급성 위염의 1차적 치료제로서 잘 알려져 있다.⁴⁾ 물에 난용성인 이들 3가지 제산제를 복합처방화하는데 가장 알맞는 제형은 현탁제이다. 현탁제의 제제설계시 미생물 등에 의한 변질을 방지하기 위하여 방부제의 사용이 필수적이다. 하지만 이들 약물에 의해 방부제가 흡착되면 용액중 활성을 나타내는 방부제의 양이 줄어들게 되어 기대한 방부 효과를 얻지 못하는 경우가 발생하게 된다. 그러므로 현탁액 제제 설계에 있어 제제중에 현탁된 각각의 성분에 의해 흡착되지 않고 우수한 방부력을 나타

내는 방부제를 찾아 선택하는 일은 중요한 의의를 갖는다. 현탁화된 약물의 입자에 의한 다른 약물들의 흡착에 관한 많은 사례들이 보고되었는데⁵⁻⁷⁾ 특히 제산제는 넓은 표면적으로 인해 강한 흡착력을 나타내기 때문에 지금까지 이들의 흡착현상에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다.⁸⁻¹³⁾ 약물에 의한 방부제의 흡착현상에 대한 규명은 이들 약물의 현탁제제 설계에 필요한 방부제의 선택 및 사용량을 예측할 수 있게 하며 유사한 특성을 갖는 제제의 개발에 응용이 가능하여 제제설계에 필수적이다. 본 연구에서는 의약품 및 식품 등에 방부제로 널리 사용되는 파라옥시안식향산에스테르들인 파라옥시안식향산메틸, 파라옥시안식향산프로필, 파라옥시안식향산부틸, 소르빈산 및 이초산클로르헥시딘의 수크랄페이트, 노이시린, 히드로탈사이트에 대한 흡착 양상을 규명하고자 하였다.

†이 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

실험방법

시약

다음의 시약들은 구입 후 더 이상 정제하지 않고 사용하였다: 수크랄페이트 (Chugai Pharmaceutical Co., Japan), 노이시린 (Fuji Chemical Ind., Japan), 히드로탈사이트 (Kyowa Co., Japan), 파라옥시안식향산메칠 (Aldrich Chemical Co., U.S.A.), 파라옥시안식향산프로필, 파라옥시안식향산부틸, 이초산클로르헥시딘, 소르빈산 (Sigma Chemical Co., U.S.A.), Ion-pair chromatography reagents, IPC B7 (Alltech Inc., U.S.A.), HPLC급 메탄올, HPLC급 아세토니트릴 (J.T. Baker Inc., U.S.A.). 물은 실험실에서 역삼투수를 정제하고 여과하여 사용하였으며 기타 시약은 시판 특급품을 사용하였다.

방부제 원액의 제조

파라옥시안식향산메칠, 파라옥시안식향산프로필, 파라옥시안식향산부틸, 이초산클로르헥시딘, 소르빈산을 각각 물에 녹여 800 µg/ml, 200 µg/ml, 100 µg/ml, 300 µg/ml, 1500 µg/ml의 저장용 원액을 제조하여 실온에 보관하였다. 위의 용액들은 실온 보관시 적어도 2달 동안 안정하였다.

방부제 분석의 HPLC 시스템

사용한 방부제의 양은 HPLC 시스템을 이용하여 분석하였다. HPLC 시스템은 등속펌프(Spectra-Physics, Model 8810), 수동주입기(Rheodyne, Model 7125), UV/Vis 검출기(Spectra-Physics, Model SC100), 적분계(Spectra-Physics, Model 4270)를 사용하였다. 분석조건으로 파라옥시안식향산메칠, 파라옥시안식향산프로필, 파라옥시안식향산부틸이 각각 45%, 60%, 70%(v/v) 메탄올을, 이초산클로르헥시딘은 72% 메탄올에 IPC-B7을 가하여 제조한 혼합액을, 소르빈산은 아세토니트릴과 1% 초산 혼합액(30/70 v/v)을 각각 이동상으로 사용하였으며 유속은 이초산클로르헥시딘의 0.8 ml/min를 제외하고 모두 1.2 ml/min이었다. 실험에 사용된 칼럼은 모두 Cosmosil 5C₁₈·AR (5 µm particle size, 4mm×150 mm, Nacalai Tesque, Japan)이었고 칼럼의 온도는 실온이었다. 검출파장은 모두 254 nm이었으며 주입용적은 50 µl이었다.

흡착 평형농도 도달시간의 측정

흡착반응은 어느 일정한 시점에 이르면 그 이후로는 반응이 평형을 이루게 되어 피흡착물은 용액 중에서 거의 일정한 농도를 유지하게 된다. 따라서 제조제와

방부제간의 흡착반응이 평형에 이르는 시간을 알아내기 위하여 다음과 같은 실험을 실시하였다. 수크랄페이트나 노이시린 2g 또는 히드로탈사이트 0.85g을 넣은 각각의 시험관에 방부제 원액 50 ml씩을 가한 후 20°C로 온도가 고정된 수욕상의 왕복진탕기에서 60rpm으로 시료 채취가 완료될 때까지 계속 진탕시키며 적당한 간격으로 현탁액을 5 ml씩 취하여 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과하였다. 이 여과액을 이동상으로 적당히 희석하여 상기의 HPLC 방법으로 분석하여 흡착되지 않고 용액 중에 남아있는 방부제의 함량(%)을 계산하였다. 시료채취 시간은 파라옥시안식향산에스테이 실험직후(1분후), 0.5, 1, 2, 3, 5, 6일이었고, 이초산클로르헥시딘은 실험직후(1분후), 2, 6, 18, 24시간 및 2일, 소르빈산은 실험직후(1분후), 1, 2, 5, 18, 24시간이었다. 이 결과로부터 각 방부제의 제조제에 대한 흡착반응의 평형 농도와 이에 도달하는데 필요한 시간을 구하였다.

흡착실험

흡착 평형농도 측정 실험에서 상호간의 유의성있는 흡착이 확인된 시료들에 대하여 흡착실험을 실시하였다. 시료는 흡착 평형농도 도달시간의 측정 실험과 동일하게 준비하였으며 단 시료는 흡착평형이 일어나는 시간 이상까지 진탕을 계속한 후 채취하여 제조제와 방부제간의 충분한 흡착이 이루어지게 한 후 분석하였다. 여기에서 얻어진 데이터들은 Freundlich 식(식1)과 Langmuir 식(식2)에 따라 흡착 등온곡선을 작성하여 흡착 양상을 규명하는데 사용하였고 비선형 회귀곡선법의 실행이 가능한 프로그램인 'MINSQ' (Micromath, Salt Lake City, UT, U.S.A.)를 사용하여 각 식의 상수값 및 상관계수를 계산하였다.

$$y = k \cdot c^n \quad (1)$$

$$\frac{c}{y} = \frac{1}{a \cdot b} + \frac{1}{b} \cdot c \quad (2)$$

단, y : 제조제에 흡착된 방부제의 양(mg/g)

c : 흡착평형농도 (mg/100 ml)

k, n : Freundlich 상수(식1)

a, b : Langmuir 상수(식2)

탈착실험

흡착된 물질들은 흡착반응의 종류가 물리적 흡착일 때에는 그 흡착반응에 외부의 힘이나 자극이 가해졌을 경우에 쉽게 탈착될 수 있지만 이온결합 같은 강한

힘으로 흡착된 화학적 흡착일 때에는 탈착이 잘 일어나지 않는다. 대상 제산제와 방부제간의 흡착반응의 종류를 알아내기 위하여 이미 흡착실험을 실시하여 흡착평형을 이룬 현탁액중 임의의 농도의 것을 2개 선택하여 2000rpm으로 10분 동안 원심분리시킨 후 상등액을 제거하고 증류수 50 ml을 가한 후 20°C로 온도가 고정된 수욕상의 왕복진탕기에서 60rpm으로 충분한 시간동안 진탕시켰다. 이때 진탕시간은 예비시험을 통하여 물리적 흡착인 경우 흡착되었던 방부제들이 완전히 탈착될 수 있는 시간으로 조정하여 결정하였다. 현탁화시킨 용액 5 ml을 취해 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과하고 이동상으로 적당히 희석하여 상기의 HPLC방법에 따라 분석하여 탈착되어 용액 중에 존재하는 방부제의 양을 구하였다. 각 실험은 3회씩 실시하여 그 평균값을 구하였다.

결과 및 고찰

방부제의 함량 분석

각 제산제와 파라옥시안식향산에스텔, 이초산클로르헥시딘 및 소르빈산을 현탁화시켜 흡착반응을 진행시킨 시료는 각각의 HPLC 분석조건에서 시료내의 다른 성분들에 의해 영향을 받지 않았다. 특히 각 방부제의 원액을 희석하여 제조한 표준용액들의 분석 결과는 변동계수(% CV)와 absolute % deviation이 각각 파라옥시안식향산에스텔이 0.61~1.77%, 0.55~1.68%, 이초산클로르헥시딘은 0.63%, 0.78%, 소르빈산이 1.22%, 1.36%로 충분한 정확성과 정밀성을 나타내었다.

흡착 평형농도 도달시간

각 제산제와 파라옥시안식향산에스텔을 현탁화시키고 6일째까지 분석하여 용액 중에 잔존하는 파라옥시안식향산에스텔의 함량을 구하여 Fig. 1~3에 나타내었다. 파라옥시안식향산메칠은 흡착반응을 실시한 직후의 함량이 3가지 제산제에 대해 모두 98%이상이었으며 6일후에도 97%이상의 함량이 검출되었고, 파라옥시안식향산프로필은 노이시린과의 흡착반응에서는 6일째까지 98%이상의 초기 함량이 유지되었고 수크랄페이트 및 히드로탈사이트에 대해서도 94%의 초기 함량을 유지하였다. 파라옥시안식향산부틸은 노이시린에 대해서는 100%이상, 히드로탈사이트에 대해서는 97%이상의 함량을 지속적으로 나타내었고 수크랄페이트에 대해서는 흡착반응 직후의 함량이 93%를 나타내어 약 7%의 파라옥시안식향산부틸이 신속하게 흡착

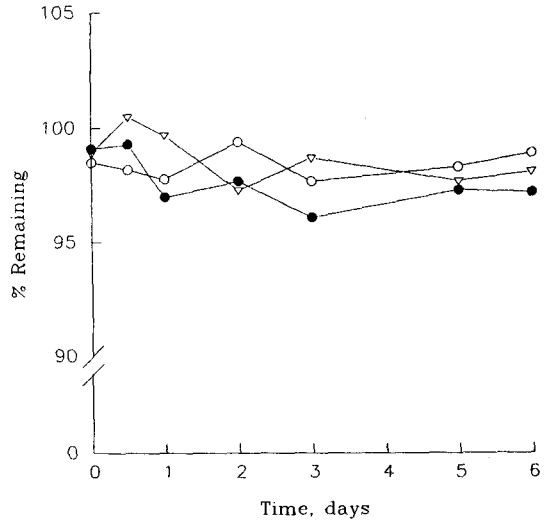


Figure 1—Adsorption profiles of methylparaben on antacids in water.
Key : ○: Sucralfate, ●: Neusilin, ▽: Hydrotalcite

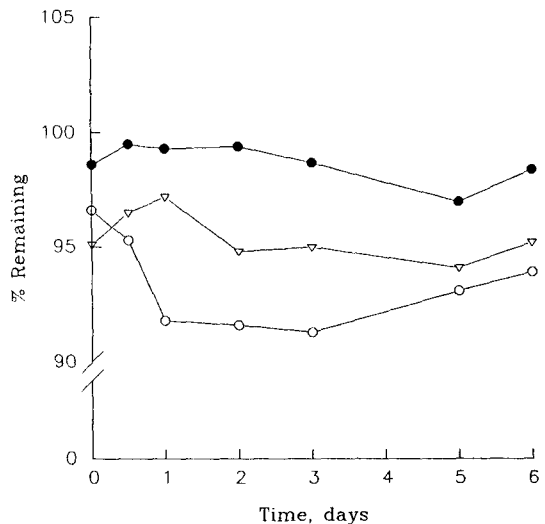


Figure 2—Adsorption profiles of propylparaben on antacids in water.
Key : ○: Sucralfate, ●: Neusilin, ▽: Hydrotalcite

되었으나 6일동안 계속 93%이상의 초기 함량을 유지하여 유의성 있는 정도의 흡착은 없다고 판단되었다. Allwood 등¹⁴⁾은 파라옥시안식향산에스텔이 magnesium trisilicate에 강하게 흡착된다고 보고하였으나 본 연구에서는 마그네슘과 규산을 함유하고 있는 노이시린에 파라옥시안식향산에스텔의 흡착이 관찰되지 않았다. 이는 마그네슘 화합물의 입자 구조와 배치

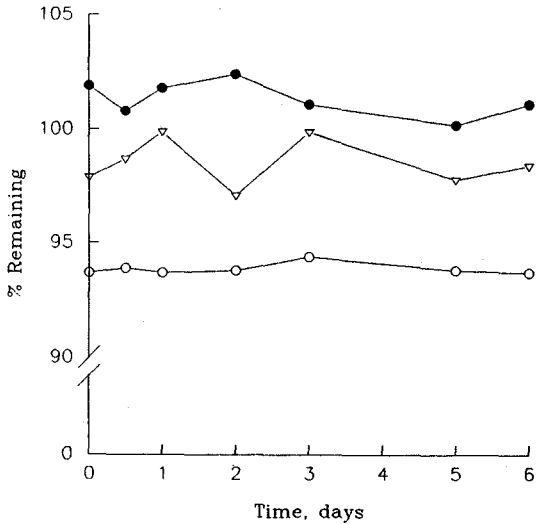


Figure 3—Adsorption profiles of butylparaben on antacids in water.
Key : ○ : Sucralfate, ● : Neusilin, ▽ : Hydrotalcite

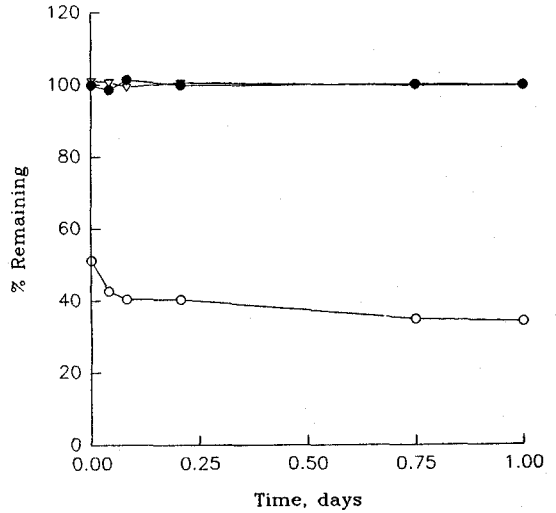


Figure 5—Adsorption profiles of sorbic acid on antacids in water.
Key : ○ : Sucralfate, ● : Neusilin, ▽ : Hydrotalcite

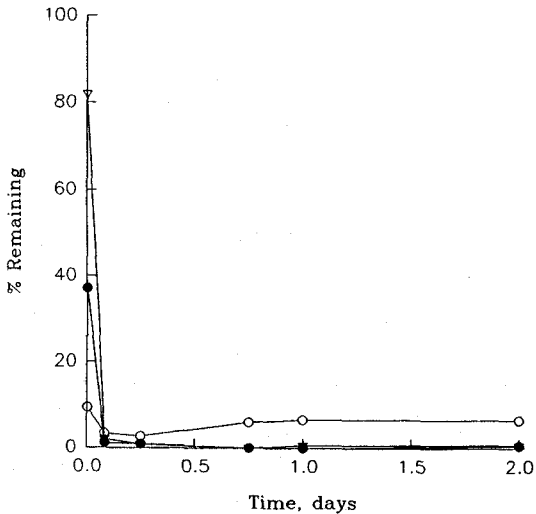


Figure 4—Adsorption profiles of chlorhexidine diacetate on antacids in water.
Key : ○ : Sucralfate, ● : Neusilin, ▽ : Hydrotalcite

에 의하여 파라옥시안식향산에스테ルの 흡착이 영향을 받는 것으로 사료된다.

Fig. 4는 각 제산제 현탁액중 이초산클로르헥시딘의 잔존량을 시간에 대하여 플롯한 것이다. 이초산클로르헥시딘은 수크랄페이트에 급격히 흡착되어 흡착반응 실시직후의 함량이 9.4%이었으며 그 이후로 조금씩 함량이 감소하다가 18시간이 지난 후부터는 6% 정도로 흡착 평형농도에 도달하였다. 노이시린에 대한 흡

착에서는 실험직후의 함량이 약 37%이었으며 2시간이 지난 후에는 대부분이 흡착되어 1% 미만이 검출되었고 2일 후에는 0.5%의 함량을 유지하였다. 히드로탈사이트와의 흡착반응에서도 1분 후의 함량이 82%이었으며 2시간 후에는 2%, 6시간 이후에는 1%이하만이 잔존하였고 2일 후에는 0.7%만이 잔존하였다. 즉, 이초산클로르헥시딘은 초기의 아주 짧은 시간 내에 수크랄페이트에 흡착이 되며 18시간 후에는 흡착반응이 평형에 도달하였고, 노이시린과 히드로탈사이트에는 2시간 정도가 지나면 거의 전량이 흡착되면서 흡착반응의 평형이 이루어짐을 알 수 있었다.

Fig. 5는 각 제산제에 흡착되고 잔존하는 소르빈산의 함량을 시간에 대하여 플롯한 것이다. 소르빈산은 노이시린 및 히드로탈사이트에 거의 흡착이 되지 않았는데 1일 후의 함량이 모두 99%이상이었고 전 시간대에 걸쳐서 거의 100%의 함량을 유지하였다. 그러나, 수크랄페이트에는 실험직후에 초기 함량의 49%가 흡착되었으며 시간의 경과에 따라 흡착반응이 천천히 지속되었고 24시간이 지난 후에 흡착반응이 평형에 도달하였는데 이때 초기 함량의 약 65% 정도가 흡착된 것으로 나타났다.

흡착 실험

파라옥시안식향산에스테르는 모든 대상 제산제들과 흡착을 일으키지 않았기 때문에 흡착 등은 곡선을 작성하지 않았으며 소르빈산은 수크랄페이트에만 흡착을

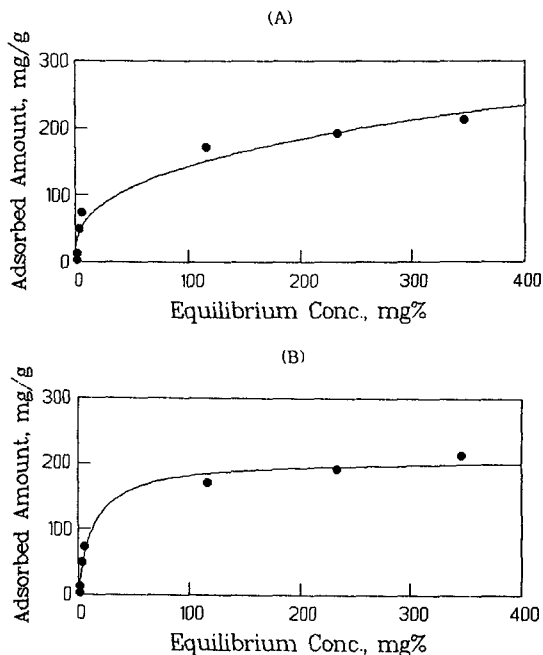


Figure 6—Adsorption isotherms of chlorhexidine diacetate adsorbed on sucralfate in water using Freundlich equation(A) and Langmuir equation(B). The solid line was computer-generated curve and the points were experimental data. (n=3)

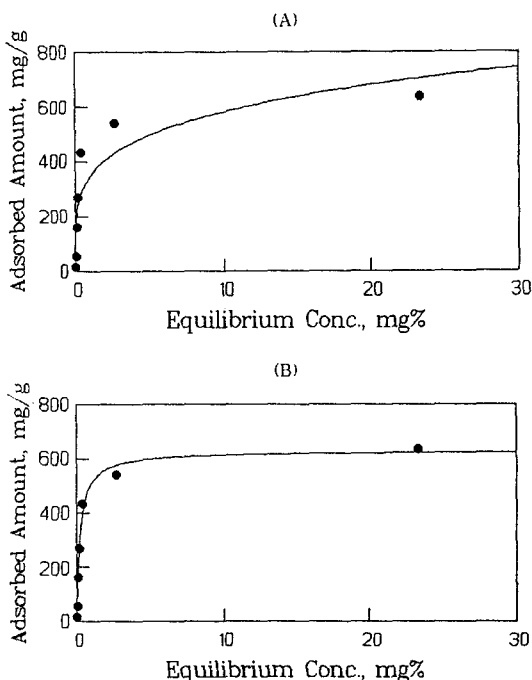


Figure 8—Adsorption isotherms of chlorhexidine diacetate adsorbed on hydrotalcite in water using Freundlich equation(A) and Langmuir equation(B). The solid line was computer-generated curve and the points were experimental data. (n=3)

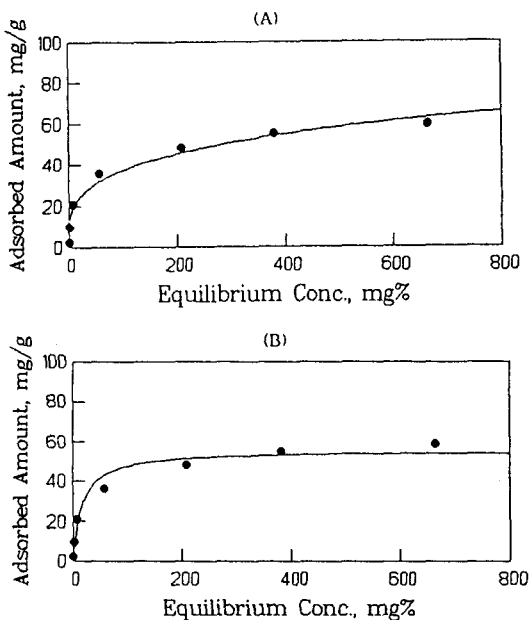


Figure 7—Adsorption isotherms of chlorhexidine diacetate adsorbed on neusilin in water using Freundlich equation(A) and Langmuir equation(B). The solid line was computer-generated curve and the points were experimental data. (n=3)

나타내었기 때문에 이들간의 흡착 등온곡선만을 작성하였다.

이초산클로르헥시딘—흡착 평형농도 도달시간 실험 결과를 근거로 하여 10~1200 mg%의 범위 내에서 7개의 각기 다른 농도의 이초산클로르헥시딘 수용액을 준비하여 수크랄페이트, 노이시린, 히드로탈사이트와 1일 동안 흡착반응을 진행시킨 후 상기의 HPLC법으로 분석하여 평형농도 및 각 제산제 1g에 흡착된 양을 구하였다. 3가지의 제산제중 히드로탈사이트가 가장 뛰어난 흡착능력을 보였는데 1200 mg%의 이초산클로르헥시딘 수용액은 흡착 평형농도가 23.3 mg%이었으며 이때 히드로탈사이트 1g에 흡착된 양은 약 636 mg이었다. 노이시린의 경우에는 저농도에서는 흡착능력이 강하지만 고농도로 갈수록 흡착능력이 한계를 나타내었다. 초기농도 900 mg%에서 나타난 노이시린 1g에 흡착된 양이 600 mg%에서의 양보다 겨우 4 mg가 더 증가한 것으로 보아 900 mg%이후의 농도에 대한 흡착실험에서는 노이시린 1g에 흡착되는 이초산클로르헥시딘의 양이 더 이상 증가하지 않을 것으로 사료

Table I—Freundlich Constants and Langmuir Constants Obtained with Nonlinear Least Square Method for the Adsorption of Chlorhexidine Diacetate on Antacids in Water.

Antacids	Freundlich constants		Langmuir constants	
	k	n	a	b
Sucralfate	27.75 (±0.55)	2.80 (±0.07)	0.072 (±0.006)	207.57 (±8.75)
Neusilin	11.81 (±0.66)	3.90 (±0.09)	0.056 (±0.005)	55.62 (±2.14)
Hydrotalcite	361.83 (±31.05)	4.41 (±0.51)	4.31 (±0.73)	643.06 (±42.86)

*Mean(±S.D.) (n=3)

된다. 수크랄페이트는 노이시린과 히드로탈사이트의 중간 정도의 흡착능력을 나타내었는데 초기농도가 1200 mg%인 수용액에 대한 흡착실험에서는 346 mg%에서 평형농도에 도달하였고 이때 수크랄페이트 1g당 흡착된 양은 213 mg이었다. 결과적으로 이초산클로르헥시딘에 대한 흡착능력은 히드로탈사이트가 제일 강하였고 수크랄페이트, 노이시린의 순으로 약해졌다. 상기의 결과를 비선형 회귀곡선법을 이용하여 Freundlich 식과 Langmuir 식에 적용하여 그 결과로 얻어진 흡착 등온곡선을 Fig. 6~8에 나타내었으며 각각의 상수값 및 상관계수를 구하고 각 식의 상수값을 Table I에 나타내었다. Freundlich 식에서 상수 k는 흡착력에 대한 상대적 수치를 나타내며 n은 제산제와 방부제의 친화력을 의미한다. 일반적으로 1/n 값이 0.1~0.5이면 흡착이 잘 되지만 1/n>2 이면 흡착이 잘 되지 않는다고 알려졌다.¹⁵⁾ 한편 Langmuir 식에서 a는 방부제가 제산제의 표면에 흡착될 때의 결합력과 관계 있는 상수이며 b는 제산제 1g이 표면에 단층을 형성하면서 최대한으로 흡착할 수 있는 방부제의 양(mg)을 의미한다. 그러므로 실험결과 흡착반응이 Langmuir 식을 따른다고 하면, 그 흡착반응은 제산제 표면에 방부제가 단층을 형성하는 반응이라는 것을 의미한다. 흡착이 단층만을 형성하는 경우에는 Freundlich 식을 사용하는 것보다 Langmuir 식을 사용하는 것이 흡착실험 자료를 더 분명히 설명해 줄 수 있다. 실험결과들은 전반적으로 Freundlich 식과 Langmuir 식에 잘 적용되었으며 흡착 등온곡선은 "Langmuir형"으로 알려진 L형중 Giles등¹⁶⁾이 분류한 L2형에 가까웠다. 예외적으로 히드로탈사이트와의 흡착실험 결과는 Freundlich 식에 잘 적용되지 않았다. 위의 모든 실험결과가 Langmuir 식에 잘 적용되었다

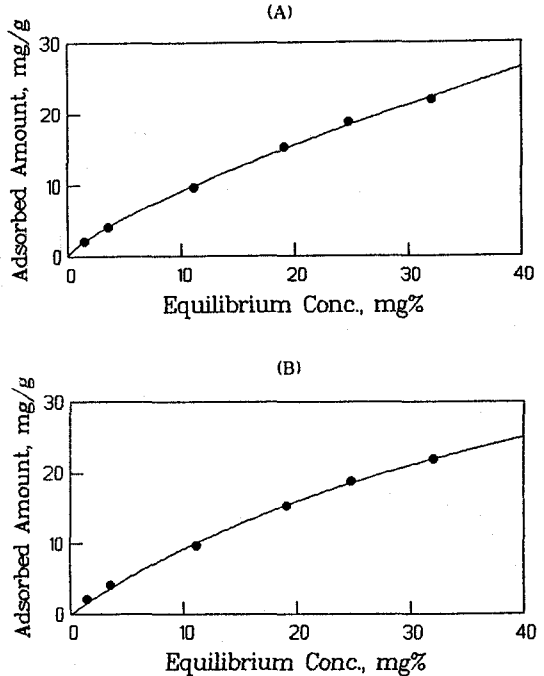


Figure 9—Adsorption isotherms of sorbic acid adsorbed on sucralfate in water using Freundlich equation(A) and Langmuir equation(B). The solid line was computer-generated curve and the points were experimental data. (n=3)

는 것은 3가지 제산제에 대한 이초산클로르헥시딘의 흡착반응이 단층을 형성하는 반응이라는 것을 의미한다. Langmuir 식의 상수 b가 가장 높은 것은 히드로탈사이트이었고 가장 낮은 것은 노이시린으로 히드로탈사이트가 이초산클로르헥시딘에 가장 높은 흡착능력을 나타내었다. 결합 친화력의 척도인 상수 a도 히드로탈사이트가 제일 높았고 노이시린이 제일 낮았다. 상관계수는 히드로탈사이트의 Freundlich 식에 대한 적용을 제외하고는 모두 0.97이상으로 비교적 우수하였다. Freundlich 식의 상수값 k도 히드로탈사이트가 361.83으로 가장 높았고 수크랄페이트가 27.75, 노이시린이 11.81이었다. 세 제산제에 대한 상수 n값도 모두 2 이상으로 비교적 흡착이 잘 되는 것으로 나타났다.

결과적으로 이초산클로르헥시딘은 수크랄페이트, 노이시린, 히드로탈사이트의 제제에는 부적합한 방부제임을 알 수 있는데, 위의 3가지 제산제를 함유하는 현탁제에 이초산클로르헥시딘을 방부제로 사용한다면 흡착에 의하여 방부력이 감소되는 결과가 예상되어진다.

소르빈산—수크랄페이트와 소르빈산의 흡착 등온곡

Table II—*Freundlich Constants and Langmuir Constants Obtained with Nonlinear Least Square Method for the Adsorption of Sorbic Acid on Antacids in Water.*

Antacids	Freundlich constants		Langmuir constants	
	k	n	a	b
Sucralfate	*1.67 (±0.11)	1.34 (±0.04)	0.020 (±0.017)	56.37 (±6.59)
Neusilin	-	-	-	-
Hydrotalcite	-	-	-	-

*Mean(±S.D.)(n=3)

선 작성을 위하여 10~120 mg%의 범위 내에서 6개의 각기 다른 농도의 소르빈산 수용액을 준비하여 수크랄페이트와 1일 동안 흡착반응을 진행시킨 후 HPLC법으로 분석하여 평형농도 및 흡착량을 구하였다. Fig. 9는 이 실험결과를 비선형 회귀곡선법을 이용하여 Freundlich 식과 Langmuir 식에 적용하여 작성한 흡착 등온곡선으로 형태는 L2형에 가까웠다. 이는 희석 용액중의 방부제들이 제산제의 표면에 평평(flat)하게 흡착되었음을 나타낸다. 상관계수는 Freundlich 식과 Langmuir식 모두 0.9974로 전반적으로 거의 차이 없이 두 식에 잘 적용되었으며 두 식의 상수값은 Table II에 나타내었다. 두 식의 상수값은 Freundlich 식의 k가 1.67, n이 1.34, Langmuir 식의 a가 0.02, b가 56.37로 비교적 흡착이 되지 않았다는 것을 보여 주었다. 그러므로 소르빈산은 수크랄페이트 제제의 방부제로서 적합함을 알 수 있다.

탈착실험

이초산클로르헥시딘—수크랄페이트에서는 100 mg%에서 흡착량의 6.3%만이 탈착되었고 1000 mg%에서는 13.4%가 탈착하였다. 이러한 결과는 수크랄페이트와 이초산클로르헥시딘의 흡착반응이 주로 화학적 흡착에 의해서 이루어졌다는 것을 암시해 주고 있는데, 수크랄페이트의 황산기와 이초산클로르헥시딘의 이민 기간의 공유결합이 일어난 것으로 사료된다. 노이시린과 히드로탈사이트에서는 초기농도가 100 mg%인 용액에서 10%정도의 탈착량을 나타냈지만 1000 mg%에서는 60%가 탈착이 되어 이 흡착반응은 저농도에서는 화학적 흡착의 경향을 나타내지만 고농도로 갈수록 물리적 결합에 의해 흡착된 것으로 사료되어진다.

소르빈산—수크랄페이트와 흡착반응을 실시한 소르

빈산수용액 중 50 mg%와 100 mg%의 농도를 선택하여 실시한 탈착실험 결과 두 농도에서 모두 92% 이상이 탈착되었다. 이는 수크랄페이트와 소르빈산의 흡착반응이 물리적 결합에 의한 흡착이라는 것을 나타내고 있다. 따라서 소르빈산은 수크랄페이트에 흡착이 되더라도 다시 쉽게 탈착되어 방부력을 나타낼 수 있으리라 사료된다.

결 론

수크랄페이트, 노이시린, 히드로탈사이트 등의 3가지 제산제에 대한 파라옥시안식향산에스테르 (메칠, 프로필, 부틸), 이초산클로르헥시딘, 소르빈산 등의 방부제의 흡착여부와 그 성질을 알아내기 위하여 흡착실험과 탈착실험을 한 결과, 흡착 등온곡선은 L형을 따랐으며 일부 예외를 제외하고는 Freundlich 식과 Langmuir 식에 다 잘 적용되었다. 파라옥시안식향산의 3가지 에스테르는 모두 3가지 제산제에 흡착이 되지 않았으나 이초산클로르헥시딘은 3가지 제산제에 모두 93%이상 흡착이 되었으며 1일이면 흡착평형에 도달하였다. 수크랄페이트에 의한 흡착반응은 화학적 결합이 주종을 이루고 노이시린과 히드로탈사이트에 의한 흡착은 물리적 흡착과 화학적 흡착의 혼합양상을 나타낸다고 사료된다. 소르빈산은 수크랄페이트에만 65%정도 흡착이 되었는데 1일이면 흡착평형에 도달하였으며 이 흡착반응은 물리적 결합이 대부분이었다. 그러므로 수크랄페이트, 노이시린, 히드로탈사이트 현탁제에 대한 방부제로는 파라옥시안식향산에스테르이나 소르빈산이 적당한 것으로 나타났다.

문 헌

1. J.R. Caldwell, Sucralfate treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal symptoms and mucosal damage, *Am. J. Med.*, **83**, 74-82 (1987).
2. H. Sasaki, Specific binding of sucralfate in gastric ulcer and gastritis, *Clin. Ther.*, **5**, 545-557 (1983).
3. J. Thomas, Sucralfate-new treatment of peptic ulcer, *Aust. J. Pharm.*, **65**, 929-930 (1984).
4. Z. Kokot, Studies of neutralizing properties of antacid preparations, part 3. Constant pH neutralization of hydrochloric acid by hydrotalcite., *Pharmazie*, **43**, 249-251 (1988).

5. O. Al-Gohary, J. Lyall and J.B. Murray, Adsorption of antihypertensives by suspensions part I. the adsorption of propranolol hydrochloride by attapulgite, charcoal, kaolin and magnesium trisilicate, *Pharm. Acta Helv.*, **62**, 66-72 (1987).
6. R. Daniels and H. Rupprecht, Influence of adsorption on the hydrolysis of propantheline bromide in aqueous silica suspensions, *Pharm. Ind.*, **47**, 1275-1279 (1985).
7. J. Judis, Effect of pH on charcoal adsorption of lidocaine, methadone, pilocarpine, and procaine, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 476-477 (1985).
8. H. Allgayer and G. Paumgartner, Studies on the in vitro interactions of cimetidine with commercial antacid preparations and chemically pure components, *Arzneim.-Forsch.*, **34**, 870-871 (1984).
9. S.A. Blaug and M.R. Gross, In vitro adsorption of some anticholinergic drugs by various antacids, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 289-294 (1965).
10. S.S. El Gamal, N.A. Boraie and V.F. Naggar, An in vitro adsorption study of flurazepam on some antacids and excipients, *Pharm. Ind.*, **48**, 1207-1210 (1986).
11. D.J. Greenblatt, M.D. Allen, D.S. Macaugulin, J.S. Harmaty and R.I. Shader, Diazepam absorption-effect of antacid and food, *Clin. Pharm.*, **5**, 600-609 (1978).
12. S.A. Khalil, V.F. Naggar, I.A. Zaghloul and A.A. Ismail, In vitro anticoagulant-antacid interactions, *Int. J. Pharm.*, **19**, 307-321 (1984).
13. V.F. Naggar, In vitro interaction of antacids and antidiarrheals with allopurinol and probenecid, *Indian J. Pharm. Sci.*, **47**, 151-153 (1985).
14. M.C. Allwood, The adsorption of esters of p-hydroxybenzoic acid by magnesium trisilicate, *Int. J. Pharm.*, **11**, 101-107 (1982).
15. I.N. Levine, Physical Chemistry, 3rd Ed., McGraw-Hill Book Company, New York, U.S.A., pp. 373-376 (1988).
16. G.H. Giles, T.H. Thomas, S.N. Nakhwa and D. Smith, Studies in adsorption, part. A system of classification of solution adsorption isotherms and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids, *J. Chem. Soc.*, 3973-3993 (1960).