

마갈드레이트의 합성조건과 그 현탁액의 유동학적 특성

신화우* · 최광식

원광대학교 약학대학

(Received September 30, 1995)

Synthesis Conditions of Magaldrate and Rheological Characteristics of its Aqueous Suspensions

Wha Woo Shin* and Kwang Sik Choi

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

Abstract—Magaldrate, an antacid was synthesized by reacting magnesium oxide, aluminum sulfate, and dried aluminum hydroxide gel. 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 Magaldrate were as follows: Reaction temperature: 61~85°C, concentration of two reactants, MgO and Al(OH)₃: 16~19.8%, molar concentration ratio of two reactants, [MgO]/[Al(OH)₃]: 4.2~5.0, temperature of washing water: 36~41°C and drying temperature of the product: 76~80°C. Magaldrate was synthesized under the optimum synthesis conditions and identified by analyzing the chemical composition, and by differential scanning calorimetry and X-ray diffraction method. The Magaldrate sample synthesized under these conditions was used to prepare 15.6% Magaldrate original suspension which was utilized to make 13% Magaldrate suspension dispersed in various concentrations of eight types of suspending agents. The acid-neutralizing capacity of 13% Magaldrate suspension dispersed in 0.25% suspending agents was examined by Rosset-Rice method. The maximum pH was reached within 1 minute in all suspension tested, and duration maintained between pH 3~5 was decreased in the order of Na alginate Na silicate(meta) Veegum HV pectin agar)Na)CMC)xanthan gum)bentonite. It was found that the hysteresis loop area was increased with temperature in the case of Riopan Plus and the addition of agar, whereas the area was decreased with temperature in the case of the addition of Na alginate and xanthan gum. 13% Magaldrate suspension tends to sediment by the addition of bentonite.

Keywords □ Synthesis of magaldrate, Box-Wilson experimental design, Rosset-Rice method, rheological properties.

Magaldrate(aluminum magnesium hydroxide sulfate, Al₅Mg₁₀(OH)₃₁(SO₄)₂·XH₂O)의 합성에 관한 연구로 Hallmann¹⁾은 alkali aluminate solution (Al₂O₃ 1 mole당 3~5 mole의 Na₂O 또는 K₂O 함유)을 1g의 Aluminum이 0.9~3.0g의 Magnesium과 결합되도록 하는 그와 같은 비율로 magnesium salt solution과 함께 섞어 0~50°C에서 반응하도록 함으로써 Magaldrate를 합성하였으며, Wu등²⁾은 유동성이

있고 재현탁시킬 수 있는 Magaldrate의 경구용 현탁제의 제법에 관해서 보고하였는데, 이 현탁액에는 Magaldrate gel과 제1 및 제2의 유동화제가 함유되어 있으며, 제1유동화제로는 콜로이드성인 Al(OH)₃ gel을 사용하였으며, 제2유동화제로는 약제학적으로 수용할 수 있는 citric acid를 위시킨 citrate ion 공급원을 함유하고 있다. 이와같이 함으로써 반죽과 같은 Magaldrate gel cake를 유동화시킬 수 있을 뿐만 아니라 높은 Magaldrate 농도에서도 높은 제산능력과 안정성을 가지며, 유동성이 있고 재현탁화시킬 수 있으며, 약제학적으로 우수한 현탁액을 제조할 수 있었고, Sch-

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0653-50-6812 (팩스) 0653-50-6811

anz³⁾는 활성 Al(OH)₃ gel을 물에 가용성이고 sulfate를 함유하고 있는 화합물과 활성 MgO 또는 물의 존재하에서 화학양론적으로 동일한 양의 Mg(OH)₂ gel과 반응시킴으로써 Magaldrate를 제조하였다.

제산제의 효능평가는 제산제 복용 후 위내의 산 중화도와 pH3~5의 지속시간을 기준으로 하고 있다.⁴⁾ Fenton 등⁵⁾의 보고에 의하면 위내의 pH2.3에서는 90%의 위산이 중화되고 pH3.3에서는 99%의 위산이 중화되며 pH4.0에서는 pepsin이 완전히 불활성화된다고 하였다.

Fordtran 등⁶⁾은 빈용되고 있는 22종의 현탁액제형의 제산제에 대한 HCl의 소비량으로서 그 mEq를 측정하여 각종 제산제들 간의 산 중화력의 차이를 보고하였다. Smyth 등⁷⁾은 위의 공복시간을 기준으로 제산제의 효능을 *in vitro*와 *in vivo*에서 실험하여 그 상관관계를 보고하였다. Sherill 등⁸⁾은 FDA's *in vitro* test를 변형하여 21종의 현탁액제형의 제산제들의 산 중화능력을 평가하고 각 제제의 Na함량에 대해서 보고하였다. 김 등⁹⁾은 국내에서 시판되고 있는 8종의 제산제와 서울대학교병원 약속처방 제산제 3종에 대하여 Rosset-Rice법¹⁰⁻¹¹⁾으로 산 중화곡선을 작성하여 그 제산능력을 비교평가하였다.

본 연구에서 저자는 dried aluminum hydroxide, Al₂(SO₄)₃ · 18H₂O 및 MgO를 원료로 하여 1) 반응액의 온도, 2) 반응액의 농도, 3) 혼합비율: [MgO]/[Al(OH)₃], 4) 세척수의 온도 및 5) 건조온도를 합성요인으로 하여 Box-Wilson 실험계획법¹²⁻¹³⁾에 의해 Magaldrate의 최적 합성조건을 추구하고 이 최적합성조건하에서 Magaldrate 시료를 합성하고, 화학적 조성 분석, DSC 및 X-ray diffraction method를 이용하여 Magaldrate를 확인하였다. 그리고 최적합성조건하에서 제조한 Magaldrate를 사용하여 15.6% Magaldrate suspension 원액을 제조하였다.

또한 agar, bentonite, Na CMC, pectin, Na alginate, Na silicate(meta), Veegum HV, xanthan gum 등 8종의 현탁화제가 Magaldrate suspension의 산 중화능력과 유동학적 특성에 미치는 영향을 구명하기 위하여 Magaldrate suspension 원액을 사용하여 1) 0.25%의 현탁화제에 분산시킨 13% Magaldrate suspension의 산 중화능력을 Rosset-Rice법으로 시험하고 2) 0.5%, 0.25%, 0.125%의 세가지 농도의 현탁화제에 분산시킨 13% Magaldrate

suspension의 20°C와 30°C에서의 flow curve를 Haake Rheometer를 사용하여 측정함으로써 Magaldrate suspension의 유동학적 특성을 구명하였다.

실험방법

시약 - 사용된 시약은 dried aluminum hydroxide gel(홍성약품주식회사, K.P.), aluminum sulfate 18 hydrate (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), magnesium oxide(홍성약품주식회사, K.P.)이다. 또한 13% Magaldrate suspension의 현탁화제로서 사용한 시약은 agar powder(Hayashi Pure Chemical Industries, Ltd.), bentonite (Kanto Chemical Co., Inc.), Na CMC(Hayashi Pure Chemical Industries, Ltd.), pectin(Junsei Chemical Co., Ltd.), sodium alginate(Junsei Chemical Co., Ltd.), meta sodium silicate (Junsei Chemical Co., Ltd.), Veegum HV (Vanderbilt Minerals Corp.), xanthan gum (Jung Bunzlauer Co.)이다.

기타 시약은 대한약전품 또는 일급시약을 사용하였다.

기기 - Magaldrate의 확인시험의 일환으로서 DSC thermogram의 측정에 사용한 기기는 Du Pont Instruments 910, Differential Scanning Calorimeter(DSC)이며 X-ray diffraction pattern의 측정에 사용한 기기는 Powder X-ray Diffractometer, D/Max-B Model (Rigaku Co.)이다. 산 중화능력의 시험에 사용한 기기는 pH meter (Orion SA 520), Pump(Eyela Roller Pump RP), Recorder(TOA Electronics Ltd., FBR-251A)이며, 유동곡선측정에 사용한 기기는 Haake Rheometer (Rheo Stress RS100, Haake Mess-Technik GmbH, Co.)이다.

Magaldrate의 합성실험계획 - 본 실험에 있어서 합성요인으로 채택한 것은 ① 반응액의 온도(t), ② 반응액의 농도(c), ③ 혼합비율[MgO]/[Al(OH)₃](r), ④ 세척수의 온도(w) 및 ⑤ 건조온도(d)의 5종이며 각 요인을 다시 두 수준으로 나누어서 합성실험을 행하였다. 이 경우에 조건의 모든 조합에 대해서 2⁵=32회를 요하는 것이지만 실험회수를 감소시키고 거의 동등한 효과를 얻는 방법으로서 직교배열표를 이용하였다.

Table I— Each level of Synthetic Conditions

Factors	Division		Symbol
	1	2	
Temp. of reactant soln.(°C)	25	85	t
Concn. of reactant soln.(%)	10	20	c
Mole ratio [MgO]/[Al(OH) ₃]	2	4	r
Temp. of washing water(°C)	25	45	w
Drying temp.(°C)	60	100	d

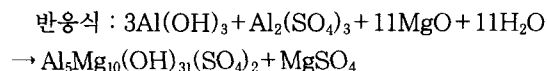
Table II— Experimental design by orthogonal array table

Exp. No.	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

요인 t, c, r, w, d 등의 두 수준을 각각 (t₁, t₂), (c₁, c₂), (r₁, r₂), (w₁, w₂), (d₁, d₂) 등으로 표시하여 직교배열표에 따라서 각 수준의 조합을 표시하면 다음 Table I 및 Table II와 같다.

Magaldrate의 합성방법 - Al(OH)₃ 현탁액을 교반기를 장치한 비이커에 넣어 가열하고 교반하면서 가온한 Al₂(SO₄)₃ 용액을 보온칼대기에서 5분간에 걸쳐 가한 후 10분간 교반을 계속하고, 다음에 가온한 증류수 100 ml를 가하고 교반하면서 가온한 증류수와 MgO를 가하여 15분간 교반한다.

생성된 침전을 실온으로 정치 냉각한 다음 가급적 동일량의 가온 세척수로 동일회 세척하여 SO₄²⁻의 반응이 없을 때까지 하여 흡인 여과, 침전을 소요온도로 향량이 될 때까지 건조하여 약절구에서 연마 분쇄하였으며 그 무게를 달아 수득량으로 하였다.



Differential Scanning Calorimetry¹⁴⁻¹⁶⁾ - 일정량의 Magaldrate에 대해서 10°C/min.의 scanning speed와 일정한 온도 범위에서 DSC thermogram을 측정하였다.

X-선 회절법 - 시료를 약절구에서 분쇄하여 200 mesh체를 통과한 분말을 유리 plate cell에 평평하게 바른 다음 Goniometer에 장착하고 아래의 측정조건하에서 측정하여 X-선 회절상을 얻는다.

X-ray source : Cu K_α
line전압전류 : 35 kv 20 mA
측정온도 : 5°C/min.

측정각도범위 : 10°~80°

15.6% Magaldrate Suspension 원액의 제조 - 최적 조건하에서 합성한 Magaldrate 156 g에 증류수를 넣어 Homogenizer로 분산시켜 전량이 1L가 되게 하였다.

각종 농도의 현탁화제에 분산시킨 13% Magaldrate Suspension의 제조 3.0% 현탁화제의 제조 - Agar, bentonite, Na CMC, pectin, sodium alginate, sodium silicate(meta), Veegum HV, xanthan gum 등 8종의 현탁화제 각 15g에 온수 385 ml를 가하고 5분간 교반함으로써 제조한다.

0.5% 현탁화제에 분산시킨 13% Magaldrate 현탁액의 제조 - 15.6% Magaldrate 현탁액 원액 50 ml에 3.0% 현탁화제 10 ml를 가하고 5분간 교반함으로써 제조한다.

0.25% 현탁화제에 분산시킨 13.0% Magaldrate 현탁액의 제조 - 15.6% Magaldrate 현탁액 50 ml에 1.5% 현탁화제 10 ml를 가하고 5분간 교반함으로써 제조한다. 0.125% 현탁화제에 분산시킨 13.0% Magaldrate 현탁액의 제조 15.6% Magaldrate 현탁액 50 ml에 0.75% 현탁화제 10 ml를 가하고 5분간 교반함으로써 제조한다.

산 중화능력의 측정법 - 13.0% Magaldrate 현탁액 원액과 3종 농도의 현탁화제에 분산시킨 13.0% Magaldrate 현탁액의 산 중화능력은 Rosset-Rice법¹⁰⁻¹¹⁾으로 측정하였다. 즉 300 ml 비이커에 시료 8 ml(1.04 g의 Magaldrate 함유)와 증류수 60 ml를 넣고 교반하면서 pH값이 안정될 때까지 기다린 다음 0.1 N HCl 30 ml를 투입함과 동시에 0.1 N HCl을 분당 4 ml씩을 액의 pH가 3.0이 될때까지 교반하면서 계속하여 적가하는데 액의 pH는 5분마다 측정한다. 전실험을 통해서 액의 온도는 37°C가 유지되도록 한다.

Flow Curve의 측정법 - Rheo Stress, water bath 및 computer의 operating soft ware의 switch를 켜고 measuring plate와 measuring sensor (C35/4, PP35)를 연결시킨 다음 measuring sensor를 zero point에 맞춘 후 다음과 같은 측정조건을 computer에 입력시킨다.

- 1) 상향곡선 shear rate의 범위 : 0~100 1/s

Table III — Experimental results by various experimental designs

Exp. No.	Factors	t	c	r	w	d	Yield(g)	
							Each	Average
I	1	1	1	2	1	2	35.35	35.22
	2						34.84	
	3						35.48	
II	4	2	1	1	1	1	19.88	20.57
	5						20.71	
	6						21.13	
III	7	1	2	1	1	2	20.48	20.16
	8						20.05	
	9						19.95	
IV	10	2	2	2	1	1	37.87	37.19
	11						37.12	
	12						36.59	
V	13	1	1	2	2	1	35.94	36.07
	14						35.96	
	15						36.32	
VI	16	2	1	1	2	2	19.97	20.46
	17						20.62	
	18						20.78	
VII	19	1	2	1	2	1	20.74	20.80
	20						20.58	
	21						21.08	
VIII	22	2	2	2	2	2	38.01	37.99
	23						37.84	
	24						38.11	

t : Temp. of reactant soln.(°C)
 c : Concn. of reactant soln.(%)
 r : Mole ratio [MgO]/[Al(OH)₃]

W : Temp. of washing water(°C)
 d : Drying temp.(°C)

온도 : 20°C 또는 30°C

측정시간 : 30 s

2) 시간곡선 shear rate의 범위 : 100 l/s

온도 : 20°C 또는 30°C

측정시간 : 30 s

3) 하향곡선 shear rate의 범위 : 100~0 l/s

온도 : 20°C 또는 30°C

측정시간 : 30 s

측정조건을 입력시킨 후 start measurement key를 가볍게 두드린다. 그 다음 시료의 번호를 입력 저장시킨 후 Lay Out Mode로 flow curve를 측정하고 Analysis Mode로 thixotropy calculation을 실시한다.

결과 및 고찰

Magaldrate의 합성실험 결과 - 합성실험계획 및 합

성방법에 의해서 각종 제품을 합성하여 수득량을 측정 한 결과는 다음 Table III와 같다.

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

$$Y = b_0 + b_1t + b_2c + b_3r + b_4w + b_5d \quad (1)$$

따라서 본 실험결과에 의해서 $b_0, b_1, b_2, b_3, b_4, b_5$ 를 구하는 것이 당면의 목적인 바, 실험조건으로서 Table I에 표시한 각 요인의 두 수준의 조합에 의해서 실험했으므로 상기 6원 1차 방정식을 풀 수 있지만 대단히 복잡하므로 조건으로 선택한 수치를 변수전환을 시키기 위한 방침으로서 간략화 하면

(1) 원점은 두 수준의 중앙에 두고 이를 0으로 표시한다.

(2) 각 수준과 원점과의 거리는 두 수준 간격의 1/2을 척도로 하여 계산한다.

Table IV — Units of step

Factors	t	c	r	w	d
Zero point	55	15	3	35	80
Class	30	5	1	10	20
Coefficient(b')	0.5	0.48	8.06	0.27	-0.1
Class×b'	15	2.4	8.06	2.7	-2
Unit by t=1	1	0.16	0.54 ≒0.5 ∴-0.2	0.18 ≒0.2	-0.133 ≒-0.13

t : Temp. of reactant soln. (°C)
 w : Temp. of washing water (°C)
 c : Conc. of reactant soln. (%)
 d : Drying temp. (°C)
 r : Mole ratio [MgO]/[Al(OH)₃]

이 방침에 따라 변환식은 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$\left. \begin{aligned} T &= \frac{t-55}{33}, & C &= \frac{c-15}{5}, & R &= \frac{r-3}{1} \\ W &= \frac{w-35}{10}, & D &= \frac{d-80}{20} \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

(2) 식에 의해서 T, C 등의 두 수준은 낮은편이 각각 -1, 높은편이 각각 +1이라고 하여 변환하면 (1)식도 따라서 변환되어 (3)식이 된다.

$$Y = b_0 + b_1'T + b_2'C + b_3'R + b_4'W + b_5'D \quad (3)$$

Table V — Second experimental results

Exp. No.	Factors	Temp. of reactant soln.(°C)	Concn. of reactant soln.(%)	Al(OH) ₃ Suspension	Al ₂ (SO ₄) ₃ soln. (ml)	MgO suspension	Mole ratio [MgO]/[Al(OH) ₃]	Temp. of washing water(°C)	Drying temp. (°C)	Yield(g)	
										Each	Average
0	25	55	15.00	7.8 g + 52 ml	111	12 g + 80.7 ml	3.0	35.0	80.0	29.67	29.51
	25									28.42	
	7									30.44	
I		56	15.16				3.2	35.2	79.9		
II		57	15.32				3.4	35.4	79.9		
III	28	58	15.48	7.8 g + 50.3 ml	107.4	14.57 g + 93.7 ml	3.6	35.6	79.6	34.95	35.06
	29									35.27	
	30									34.96	
IV		59	15.64				3.8	35.8	79.5		
V		60	15.80				4.0	36.0	79.4		
VI	31	61	15.96	7.8 g + 48.8 ml	104	16.96 g + 105.8 ml	4.2	36.2	79.2	38.32	38.40
	23									36.98	
	33									39.90	
VII		62	16.12				4.4	36.4	79.1		
VIII		63	16.28				4.6	36.6	79.0		
IX	34	64	16.44	7.8 g + 47.6 ml	101.5	19.35 g + 118 ml	4.8	36.8	78.8	42.85	43.90
	35									42.95	
	36									42.54	
X		65	16.60				5.0	37.0	78.7		
XI		66	16.76				5.0	37.2	78.6		
XII	37	67	16.92	7.8 g + 46.2 ml	98.5	20.28 g + 119.3 ml	5.0	37.4	78.4	42.88	43.90
	38									42.70	
	39									45.12	
XIII		68	17.08				5.0	37.6	78.3		
XIV		69	17.24				5.0	37.8	78.2		
XV	40	70	17.40	7.8 g + 44.8 ml	95.7	20.1 g + 115.9 ml	5.0	38.0	78.1	43.92	43.90
	41									44.06	
	42									43.90	
XVI		71	17.56				5.0	38.2	77.9		
XVII		72	17.72				5.0	38.4	77.8		
XVIII	43	73	17.88	7.8 g + 43.6 ml	93	20.23 g + 112.6 ml	5.0	39.6	77.7	44.85	44.59
	44									43.85	
	45									45.42	

Table V — Continued

Exp. No.	Factors	Temp. of reactant soln. (°C)	Concen of reactant soln. (%)	Al(OH) ₃ Suspension. (%)	Al ₂ (SO ₄) ₃ soln. (ml)	MgO Suspension	Mole ratio [MgO]/[Al(OH) ₃]	Temp. of washing water (°C)	Drying temp. (°C)	Yield(g)	
										Each	Average
XIX		74	18.04				5.0	3.8	77.5		
XX		75	18.20				5.0	39.0	77.4		
XXI	46 47 48	76	18.36	7.8 g + 42.4 ml	90.5	20.24 g + 109.6 ml	5.0	39.2	77.3	45.68 44.72 43.82	44.74
XXII		77	18.52				5.0	39.4	77.1		
XXIII		78	18.68				5.0	39.6	77.0		
XXIV	49 50 51	79	18.84	7.8 g + 41.5 ml	88.6	20.12 g + 107.2 ml	5.0	39.8	76.9	45.52 43.36 44.64	44.50
XXV		80	19.00				5.0	40.0	76.7		
XXVI		81	19.16				5.0	40.2	76.6		
XXVII	52 53 54	82	19.32	7.8 g + 40.4 ml	86.3	20.27 g + 104.5 ml	5.0	40.4	76.5	43.68 42.72 44.82	43.74
XXVIII		83	19.48				5.0	40.6	76.4		
XXIX		84	19.64				5.0	40.8	76.2		
XXX	55 56 56	85	19.80	7.8 g + 39.4 ml	84.1	20.2 g + 101. ml	5.0	41.0	76.1	42.98 44.92 45.06	44.32

이상을 요약하고 정규방정식을 풀어 (3)식에 대입하면 (4)식이 된다.

$$Y = 28.56 + 0.5T + 0.48C + 8.06R + 0.27W - 0.1D \quad (4)$$

더욱 T, C 등을 t, c 등으로 역전환을 하면 다음 (5)식을 얻는다.

$$Y = 28.56 + 0.5\left(\frac{t-55}{30}\right) + 0.48\left(\frac{c-15}{5}\right) + 8.06\left(\frac{r-3}{1}\right) + 0.27\left(\frac{w-35}{10}\right) - 0.1\left(\frac{d-80}{20}\right) \quad (5)$$

(5)식의 T, C, R, W, D의 계수를 비교 대조해서 다음과 같이 요약할 수 있다.

(1) R의 계수에 비해 T, C, W, D의 계수는 절대치가 작으므로 Table V에 표시한 척도 만큼씩 각 요인을 변화시켰을 경우에 수득량 data에 대한 영향력은 R이 크고 T, C, W, D는 작다.

(2) T, C, R, W의 계수는 정(+), D의 계수는 부(-)이므로 실험영역내에서 T, C, R, W를 증가시키면 수득량치는 증대하고, D를 감소시키면 역시 수득량치는 증대한다.

이상 1차 실험결과에 의해서 최적조건의 방향은 정하였으므로 (5)식의 계수를 이용하여 제2차 실험경로를 정하기 위해 Tabel IV를 만든다.

Tabel IV의 최하단의 값을 1 step으로 하여 원점으로 부터 1 step씩 진행하여 30 step 진행하는 사이의 경로를 표시하면 다음 Table V와 같다.

단, 본 실험에서 각 요인의 step차 특히 반응액의 온도 등에 있어서 3℃ 이하 정도의 차이로서는 그 유의성을 분별하기가 기술상 곤란하기 때문에 몇 step씩 간격을 두어 실험하였다.

이상과 같은 2차 합성실험 결과로 보아 Magaldrate의 최적 합성조건은

- ① 반응액의 온도범위는 61~85°C
- ② 반응액의 농도범위는 16~19.8%,
- ③ 혼합비율 [MgO]/[Al(OH)₃]의 범위는 4.2~5.0,
- ④ 세척수의 온도 범위는 36~41°C
- ⑤ 건조온도의 범위는 76~80°C임이 밝혀졌으며, 이러한 최적조건으로 Magaldrate를 합성하고 이것을 원료로 하여 15.6 w/w% Magaldrate 현탁액 원액을 제조하였다.

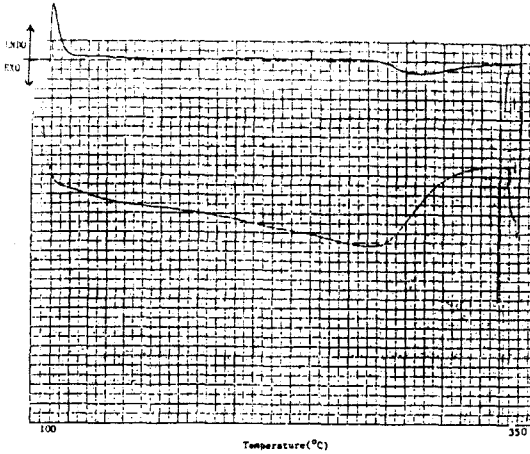


Fig. 1—DSC thermogram of the synthesized Magaldrate of sample No. 26. Prog. rate : 10°C/min, Sample weight : 8.4 mmg, Temp. range : 100~350°C.

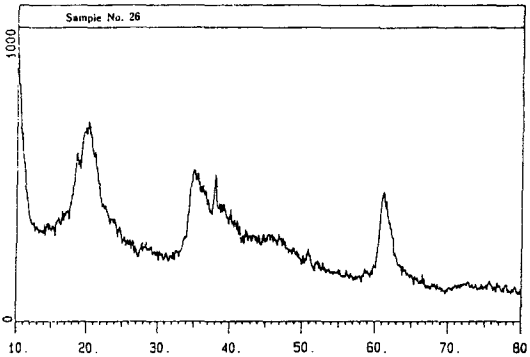


Fig. 2—X-ray diffraction pattern of Sample No.26.

DSC Thermogram - Fig. 1에는 합성 Magaldrate 시료 No.26의 DSC thermogram을 나타내었다.

Fig. 1로 부터 No.26의 합성 Magaldrate 시료는 약 100°C에서 결정수의 이탈로 인한 흡열피크와 약 350°C에서 구조수의 이탈로 인한 발열피크를 나타내었는데 이는 Magaldrate 제품의 경우와 동일하므로 Magaldrate가 합성되었음을 입증한다.

X-ray Diffraction Pattern - Fig. 2에는 Sample No.26의 X-선 회절상을 나타내었다.

각도 35°가 wave length=0.257 nm(2.57 angstrom units)로서 각도 35 이하의 d-spacing regions이 제품의 경우와 동일하므로 Magaldrate임을 확인하였다.

0.25% 현탁화제에 분산시킨 13% Magaldrate Suspension의 산 중화능력 - Table VI에는 11종의 제

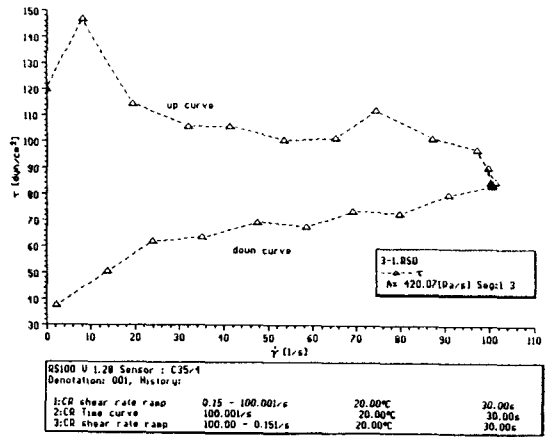


Fig. 3—Flow curve of 13% Magaldrate suspension dispersed in 0.5% agar.

산제 시료에 대해서 Rosset-Rice법을 이용하여 시간경과에 따르는 pH 변동을 나타내었다.

각종 농도의 현탁화제에 분산시킨 13% Magaldrate Suspension의 유동학적 특성 - Fig. 3에는 0.5, 0.25 또는 0.125%의 agar 현탁화제에 분산시킨 13% Magaldrate suspension의 전형적인 flow curve를 나타내었다. 이 flow curve에서 $\dot{\gamma}$ (1/s)는 rate of shear, τ (Pa 또는 dyne/cm²)는 shearing stress를 각각 나타낸다. 따라서 viscosity= $\tau/\dot{\gamma}$ 이다.

이 그림은 0.5% agar에 분산시킨 13% Magaldrate suspension의 20°C에서의 유동곡선으로서 up curve-yield stress가 약 146 Pa인 thixotropy in plastic flow를 나타낸다.

Haake Rheometer를 사용하여 측정한 시료의 flow curve에 있어서 $\dot{\gamma}$ (1/s; 1/sec)는 shear rate, τ (dyne/cm², Pa)는 shear stress를 나타내며, hysteresis loop area의 단위는 Pa/s이다. 따라서 apparent viscosity= $\tau/\dot{\gamma}$ 이다.

Flow curve가 원점에서 시작하는 경우는 pseudoplastic flow이며, 일정한 shear stress 즉 yield value에 도달한 후에야 비로소 시작하는 경우는 plastic flow이다. 또한 up-curve와 down-curve가 일치하지 않는 flow curve를 thixotropy라고 하며, up-curve와 down-curve에 의해서 생기는 고리를 hysteresis loop라고 한다.

이들 Figure로부터 13% Magaldrate suspension의 flow curve는 현탁화제의 종류와 농도 및 온도에 의존한다는 것을 알 수 있다.

Table VI — Variation in pH of antacids with time by Rosset-Rice method

Sample No.	Time (min.)																									
	start	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110		
1	8.12	4.17	3.88	3.76	3.76	3.70	3.67	3.64	3.62	3.59	3.55	3.50	3.41	3.09	3.00											
2	10.11	8.58	7.67	7.20	7.20	5.20	4.45	4.34	4.31	4.29	4.26	4.23	4.20	4.17	4.13	4.06										
3	10.24	8.24	7.70	7.26	7.26	5.77	4.70	4.47	4.41	4.38	4.35	4.33	4.30	4.28	4.25	4.21	4.18	4.04	3.96	3.87	3.54	3.50	3.29			
4	10.18	8.48	7.43	6.54	6.54	4.55	4.48	4.43	4.40	4.37	4.33	4.28	4.21	4.09	3.92	3.63	3.50	3.25	3.00							
5	9.57	6.99	7.38	6.81	6.81	4.39	4.35	4.38	4.47	4.39	4.34	4.29	4.23	4.14	3.94	3.64	3.50	3.20	3.00							
6	9.86	5.90	6.40	5.85	5.85	4.31	4.25	4.32	4.34	4.33	4.33	4.31	4.26	4.16	4.04	3.80	3.52	3.00								
7	10.59	7.76	8.04	7.48	7.48	4.72	4.54	4.56	4.54	4.52	4.50	4.48	4.45	4.42	4.34	4.17	3.88	3.50	3.00							
8	10.69	1.17	8.06	7.45	7.45	5.10	4.70	4.69	4.66	4.64	4.61	4.58	4.52	4.52	4.48	4.39	4.25	4.01	3.66	3.72	3.54	3.50	3.29			
9	10.77	7.71	8.11	7.52	7.52	4.98	4.80	4.76	4.73	4.69	4.66	4.63	4.57	4.57	4.45	4.31	4.03	3.60	3.50	3.70	3.84	3.70	3.51	3.00		
10	10.72	7.30	8.16	7.51	7.51	5.03	4.80	4.77	4.73	4.71	4.67	4.64	4.55	4.55	4.49	4.35	4.06	3.64	3.50	3.50	3.16	3.00				
11	10.40	6.82	7.18	6.17	6.17	4.78	4.72	4.70	4.66	4.63	4.58	4.52	4.20	4.20	3.92	3.50	3.06	3.00								

Table VII—Flow characteristics of 13% Magldrate suspension dispersed in 0.5, 0.25 and 0.125% of suspending agents at 20° and 30°C

Sample No.	Description of Sample	Temp. (°C)	Flow Type	Area of Hysteresis Loop(Pa/s)	Diff. between Loop Area
1-1	Fiopan Plus	20	Thix. in Plast.	41.611	-2006.0
1-2		30	Thix. in Plast.	240.17	+64.4
2-1	12% MGD	20	Thix. in Plast.	2047.6	0
2-2		30	Thix. in Plast.		0
3-1	13% MGD in 0.5% agar	20	Thix. in Plast.	420.07	-1627.5
3-2		30	Thix. in Plast.	2737.2	+2561.5
4-1	13% MGD in 0.25% agar	20	Thix. in Plast.	76.011	-1971.6
4-2		30	Thix. in Plast.	6391.4	6215.7
5-1	13% MGD in 0.125% agar	20	Thix. in Plast.	76.011	-1971.6
5-2		30	Thix. in Plast.	6391.4	+6215.7
6-1	13% MGD in 0.5% bentonite	20	Thix. in Plast. & settling	19135.0	+17087.4
6-2		30	Thix. in Plast. & settling	1655.4	+1479.7
7-1	13% MGD in 0.25% bentonite	20	Thix. in Plast. & settling	3737.1	+1689.5
7-2		30	Thix. in Plast. & settling	1257.1	+1081.4
8-1	13% MGD in 0.125% bentonite	20	Thix. in Plast. & settling	3114.6	+1067.0
8-2		30	Thix. in Plast. & settling	15769.0	+15593.3
9-1	13% MGD in 0.5% Na CMC	20	Thix. in Plast.	778.61	-1269.0
9-2		30	Thix. in Plast.	461.26	+285.5
10-1	13% MGD in 0.25% Na CMC	20	Antithix. in Plast.	-415.62	-2463.2
10-2		30	Thix. in Plast.	123.36	-52.4
11-1	13% MGD in 0.125% Na CMC	20	Thix. in Plast.	6.9023	-2040.7
11-2		30	Thix. in Plast.	1742.7	+1567.0
12-1	13% MGD in 0.5% Na aig.	20	Thix. in Pseudoplast	171.11	-876.5
12-2		30	Thix. in Pseudoplast	81.387	-94.3
13-1	13% MGD in 0.25% Na aig.	20	Thix. in Plast.	265.75	-1781.9
13-2		30	Thix. in Plast.	71.059	-04.7
14-1	13% MGD in 0.125% Na aig.	20	Thix. in Plast.	1828.9	-218.7
14-2		30	Thix. in Plast.	187.45	+11.7
15-1	13% MGD in 0.5% Na sil.	20	Thix. in Plast.	366.22	-1681.4
15-2		30	Thix. in Plast.	122.73	53.0
16-1	13% MGD in 0.25% Na sil.	20	Antithix. in Plast.	-254.68	-2302.3
16-2		30	Thix. in Plast.	70.18	-105.6
17-1	13% MGD in 0.125% Na sil.	20	Thix. in Plast.	1529.4	-518.2
17-2		30	Thix. in Plast. & settling	22520.0	+22344.3
18-1	13% MGD in 0.5% Pectin	20	Antithix. in Plast.	-412.89	-2460.5
18-2		30	Thix. in Plast.	1622.3	+1446.6
19-1	13% MGD in 0.25% Pectin	20	Thix. in Plast.	14.547	-2033.1
19-2		30	Thix. in Plast.	212.17	+36.4
20-1	13% MGD in 0.125% Pectin	20	Thix. in Plast.	439.82	-1607.8
20-2		30	Thix. in Plast.	389.91	+214.2
21-1	13% MGD in 0.5% Veegum HV	20	Thix. in Plast.	34531.0	+32583.4
21-2		30	Thix. in Plast.	161.96	-13.8
22-1	13% MGD in 0.25% Veegum HV	20	Thix. in Plast. & settling	31123.0	+29075.4
22-2		30	Thix. in Plast.	32891.0	+32715.3
23-1	12% MGD in 0.125% Veegum HV	20	Thix. in Plast.	37.746	-2009.9
23-2		30	Thix. in Plast.	387.0	+211.3
24-1	13% MGD in 0.5% Xanth. gum	20	Thix. in Plast.	613.74	-1433.9
24-2		30	Thix. in Plast.	488.56	+312.8

Table VII—Continued

Sample No.	Description of Sample	Temp. (°C)	Flow Type	Area of Hysteresis Loop(Pa/s)	Diff. between Loop Area
25-1	13% MGD in	20	Thix. in Plast.	436.25	-1611.4
25-2	0.25% Xanth. gum	30	Thix. in Plast.	397.93	+222.2
26-1	13% MGD in	20	Thix. in Plast.	256.13	-1791.5
26-2	0.125% Xanth. gum	30	Thix. in Plast.	120.73	-55.0

Hysteresis Loop Area에 미치는 현탁화제 농도와 온도의 영향 - Table VII에는 0.5, 0.25, 0.125%의 8종의 현탁화제에 분산시킨 13% Magaldrate suspension의 20 및 30°C에서의 flow type와 hysteresis loop area를 나타내었다.

Table VII로부터 다음과 같은 사실을 확인할 수 있었다.

- ① 시험한 대부분의 시료는 thixotropy in plastic flow를 나타내었다.
- ② hysteresis loop area의 값은 온도가 증가함에 따라 Riopan Plus, 현탁화제로서 agar를 첨가한 경우에는 증가하는 경향을 나타내었다.
- ③ hysteresis loop area의 값은 온도가 증가함에 따라 현탁화제로서 Na alginate와 xanthan gum을 첨가한 경우에는 감소하였다.
- ④ 현탁화제로서 bentonite를 첨가하는 경우에는 13% Magaldrate suspension이 침강하는 경향을 나타내었다.
- ⑤ 실험온도 20에서 현탁화제로서 bentonite, Na alginate, pectin, Veegum HV를 첨가하는 경우에는 현탁화제의 농도가 증가함에 따라 hysteresis loop area가 증가하였으나 xanthan gum을 첨가한 경우에는 현탁화제의 농도가 증가함에 따라 오히려 감소하는 경향을 나타내었다.

결 론

산화마그네슘, 황산알루미늄 및 건조 수산화알루미늄 겔을 원료로 하여 1) 반응액의 온도, 2) 반응액의 농도, (3) 혼합비율: $[MgO]/[Al(OH)_3]$, 4) 세척수의 온도 및 5) 건조온도를 합성요인으로 Box-Wilson 실험계획법에 의해서 Magaldrate의 최적합성조건을 추구하였으며 또한 최적합성조건하에서 합성한 Magaldrate로 15.6% Magaldrate suspension 원액을 제조하였다. 이 15.6% Magaldrate suspension 원액을 사용하여 13%

Magaldrate suspension 및 농도가 각각 0.25%인 8종의 현탁화제 즉 agar, bentonite, Na CMC, pectin, Na alginate, Na silicate(meta), Veegum HV, xanthan gum에 분산시킨 13% Magaldrate suspension을 제조하고 그 산중화능력을 Rosset-Rice법을 이용하여 측정하였다. 한편 15.6% Magaldrate suspension 원액을 사용하여 농도가 각각 0.5, 0.25, 0.125%인 8종의 상기 현탁화제에 분산시킨 13% Magaldrate suspension을 제조하고 그 flow curve를 Haake Rheometer로 20와 30°C에서 측정하였다. 이상의 실험을 실시하여 얻은 결론은 다음과 같다.

1. Magaldrate의 최적합성조건 범위는

- ① 반응액의 온도범위는 61~85°C
- ② 반응액의 농도범위는 16~19.8%
- ③ 혼합비율 $[MgO]/[Al(OH)_3]$ 의 범위는 4.2~5.0
- ④ 세척수의 온도범위는 36~41°C
- ⑤ 건조온도의 범위는 76~80°C이다.

2. 확인시험 및 화학적 조성 분석 Box-Wilson 실험 계획법에 의해 최적합성조건 하에서 합성한 Magaldrate는 화학적 조성의 분석결과 U.S.P.XXIII의 % $Mg(OH)_2$, % $Al(OH)_3$ 및 % Magaldrate가 모두 적격이었으며, 표품의 DSC thermogram 및 X-선 회절상과 동일하였으므로 Magaldrate임을 확인하였다.

3. 산 중화능력 0.25%의 8종의 현탁화제에 분산시킨 13% Magaldrate suspension의 산중화능력의 특징은 다음과 같다.

- ① 모든 Magaldrate suspension 시료가 1분이 내에 최고 pH에 도달한다.
- ② pH 3~5 범위를 유지하는 시간의 감소순서는 Na alginate>Na silicate>Veegum HV>pectin>agar>Na CMC>xanthan gum>bentonite의 순이었다.

4. 유동학적 특성

0.5, 0.25, 0.125%의 8종의 현탁화제에 분산시킨 13% Magaldrate suspension의 20°C 및 30°C에서의

유동학적 특성은 다음과 같다.

- ① 시험한 대부분의 시료는 thixotropy in plastic flow를 나타내었다.
- ② hysteresis loop area의 값은 온도가 증가함에 따라 Riopan Plus와 현탁화제로서 agar을 첨가한 경우에는 증가하지만 Na alginate와 xanthan gum을 첨가한 경우에는 감소하였다.
- ③ 현탁화제로서 bentonite를 첨가하는 경우에는 13% Magaldrate suspension의 침강을 일으켰다.

감사의 말씀

이 논문은 1995년도 원광대학교 교비연구비에 의하여 연구되었으므로 이에 감사합니다.

문헌

- 1) Hallmann: *U.S. Patent* 2,923,660 (1960).
- 2) Wu, Chien-Chin and Reuter, G. L.: Fluidized magaldrate suspension, *U.S. Patent* 4,704,278 (1987).
- 3) Schanz, K.: Process for the production of magaldrate, *U.S. Patent* 4,639,362 (1987).
- 4) Swinyard, E. P.: Gastrointestinal drugs. In *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., (Gennaro, A.R., ed), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, p. 792 (1985).
- 5) Piper, D. W. and Fenton, B. H.: pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut* **6**, 506 (1965).
- 6) Fordtran, J. S., Morawsk, S. G. and Richardson, C. T.: *In vivo* and *in vitro* evaluation of liquid antacids. *N. Engl. J. Med.* **288**, 923 (1973).
- 7) Smyth, R. D., Herczeg, T., Wheatley, T. A., Hause, W. and Reavey-Cantwell, N. H.: Correlation of *in vitro* and *in vivo* methodology for evaluation of antacids. *J. Pharm. Sci.* **64**, 1045 (1976).
- 8) Sherill, M. C. and Rudd, G. D.: *In vitro* evaluation of liquid antacid products. *Am. J. Hosp. Pharm.* **39**, 300 (1982).
- 9) 박경호, 차수만, 최진석, 김낙두: 제산제의 중화능력의 평가연구. *약학회지*, **27**, 139 (1983).
- 10) Rosset, N. E. and Rice, M. L.: An *in vitro* evaluation of the efficacy of the more frequently used antacids with particular attention to tablets. *Gastroenterology* **26**, 490 (1954).
- 11) Rosset, N. E. and Frexner, J.: A method for continuous recording of gastric pH *in situ*. *Ann. Int. Med.* **18**, 193 (1943).
- 12) Box, G. E. P. and Wilson, K. B.: *J. Roy. Stat. Soc. Ser. B*, **13**, 1 (1951).
- 13) 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**, 16 (1961).
- 14) Duval, C.: *Inorganic Thermogravimetric Analysis*, 2nd ed., (1963).
- 15) McNaughton and Mortimer, C. T.: *Differential Scanning Calorimetry*, *IRS Phys. Chem. Ser.2*, Vol. 10, (1975).
- 16) Wendlandt, W. W.: *Thermal Methods of Analysis*, 2nd ed., (1974).
- 17) Schramm, G.: *Introduction to Practical Viscometry*, Gebruder-Haake GmbH, D-7500 Karlsruhe 41, Dieselstrasse 4, Germany (1981).
- 18) Waxer, Van., Lyons, J. W., Kim, K. Y. and Colwell, R. E.: *Viscosity and Flow Measurement*, Interscience, New York (1963).