

# L-Ascorbic Acid-2-Phosphate Mg염의

## 합성 및 응용

### 양 창 모

(태평양기술연구소)

## I. 서 언

Ascorbic acid (AsA)는 옛날부터 약으로서 괴혈병에 효과가 있고<sup>1)</sup> 강력한 환원력을 가지고 있어서 의약품, 식품, 화장품등에 그 용도가 널리 알려져 있었다. 특히 멜라닌 색소의 억제에 효과가 있어<sup>2)3)</sup> 피부 미백제로 화장품이나 피부 연고류의 원료로서 중요하게 여겨져 왔으나 빛, 열에 약하고 특히 용액 상태에서는 쉽게 산소등에 의해 분해, 갈변되므로 사용할수 없게되어 이를 안정화 시키기 위한 여러가지 안정화물의 합성이 시도되어 왔다.<sup>4)8)</sup>

특히 AsA의 수산기를 유기산과 에스테르화시킨 물질인 Mono<sup>5)6)</sup>, di<sup>5)</sup>, tri<sup>5)</sup> palmitate 또는 Benzoate<sup>4)7)</sup>, Stearate<sup>4)8)</sup> 화합물이 알려져 왔으나 물에 불용이어서 사용범위가 좁고 또 치환기의 증가에 따라 활성이 저하되는 경향이 있었다.<sup>9-11)</sup>

이후 무기산 에스테르에 의한 연구로 인산과<sup>12)</sup> 황산에스테르<sup>13)</sup>가 알려졌는데 이중 특히 구조식(V)의 화합물인 L-ascorbic acid-2-phosphate Mg Salt(이하 AsA PMg라 칭함)는 물에 쉽게 용해하며 활성이 있는 2- 위치가 보호되어 있어 열 및 광에 AsA보다 훨씬 안정하며<sup>14)</sup> 표피 내외에 존재하는 효소인 phosphatase에 의해 쉽게 분해되어 AsA를 생성하므로 경피흡수가<sup>15)</sup> 잘되며 비타민 C의 활성을 거의 그대로 갖는 등의 장점을 가지고 있어 앞으로 화장품 분야에 그 사용량이 급증하리라 생각된다.

## II. 합 성 법

AsA PMg의 합성법은 1961년 Cutolo<sup>12)</sup> 등이 처음 시도했고 1966년 Clark<sup>16)</sup>등에 의해 2 및 3 위치에 페닐산 에스테르가 합성되었으며 1969년 Nomura<sup>14)</sup> 등은 이들의 방법을 개선하여 보다 나은 수율로 인산화된 AsA를 얻었으나 1978년 P.F.Seib<sup>17)</sup>등이 그 올바른 구조를 2-phosphate 라고 밝히기 전까지 3-phosphate 라고 알려져 있었다. 그 이후 이의 개발이 활발히 이루어져 요즘에는 상당히 순수하고 안정한 제품이 공업적으로 생산되어 사용되기에 이르렀다.

AsA PMg의 대략적인 합성법<sup>18)</sup>을 살펴보면 ascorbic acid의 5,6- 위치의 hydroxy기를 아세톤으로 보호하고 이를 피리딘, 물, 혼합용매에 넣고  $\text{POCl}_3$ 와 10 M KOH

로 pH를 13으로 유지하면서 0°C부근에서 인산화 반응을 시킨다.

이 반응액을 양이온 교환수지를 통과시켜 K<sup>+</sup> 이온등의 양이온을 제거하고 나서 MgO를 넣어 pH9 정도로 조절해준 뒤 침전물질을 여과해 버리고 여액을 농축하여 여기에 알콜을 서서히 가해 주어 결정을 석출시키고 이를 여과 건조하여 제품을 얻어낸다.

이의 반응식은 다음과 같다.

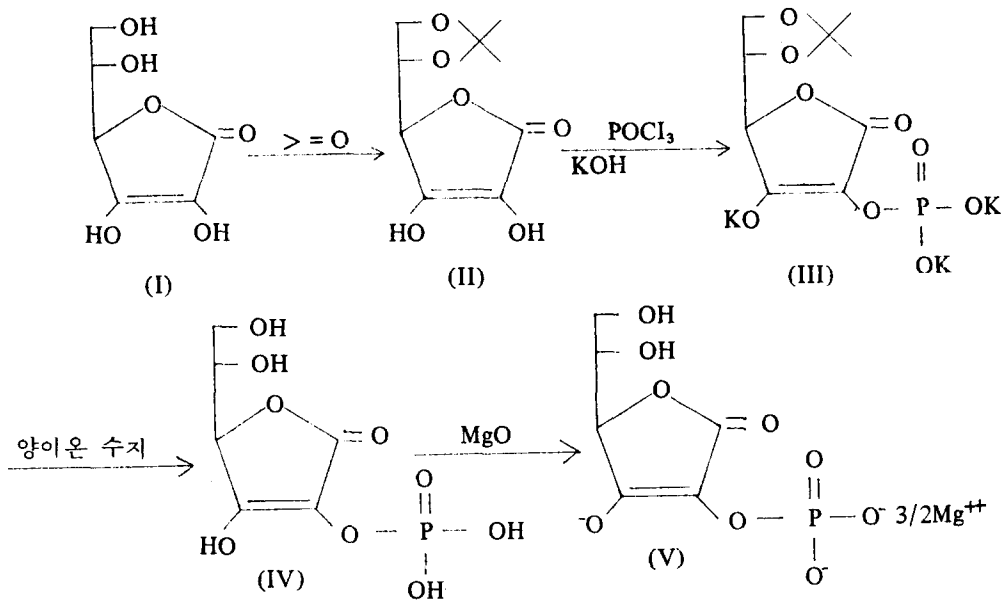


그림 1. AsA PMg의 합성 scheme

그러나 AsA PMg를 합성할때 출발물질인 AsA가 반응도중 다음과 같이 분해되거나 또 인산화 반응중 다음과 같은 생성물이 생길수 있으며 이러한 부생성물이나 미반응의 AsA는 소량 존재만으로도 쉽게 분해되고 변색을 일으키는 요인이 되어 AsA PMg를 용액으로 사용할수 없게 만드므로 합성시 이런 부생성물의 생성을 방지하거나 또는 생성되었을 경우 이를 제거해주어 순도 높은 제품을 얻도록 해야 하는데 현재 알려진 활성탄 컬럼 사용법<sup>19)</sup> 등은 정제 공정중 수득율이 크게 저하되는 등의 문제가 있다.

그간 AsA PMg의 합성품을 여러 회사에서 제조했으나 만족할만한 품질 수준에 도달치 못하다가 금년에 들어서야 제대로 규격에 맞는 제품이 합성되고 있는 실정이다.

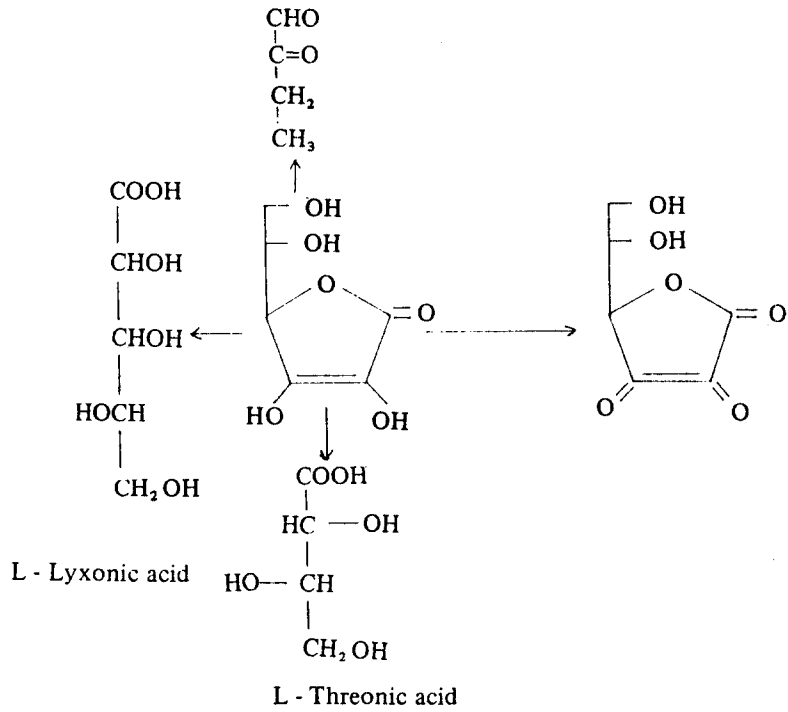


그림 2. AsA의 분해 생성물

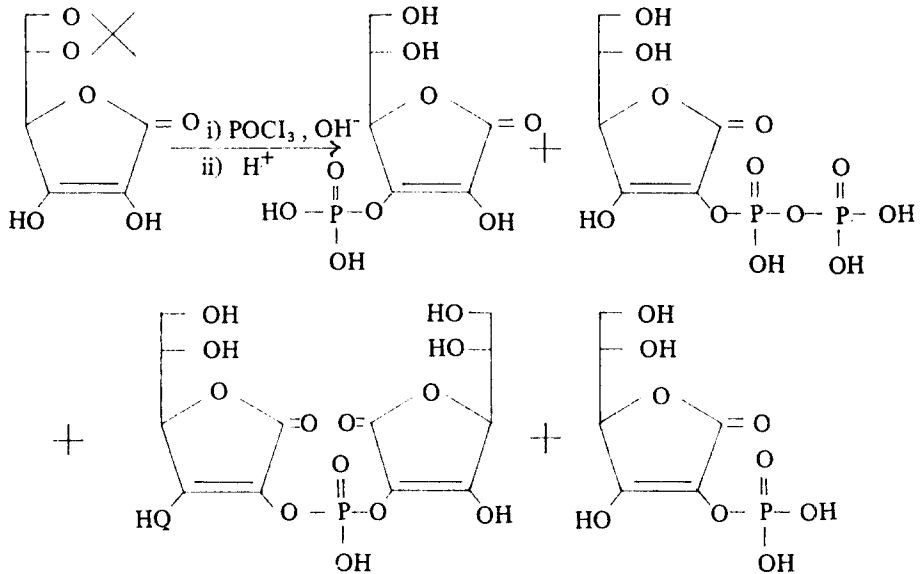


그림 3. AsA 인산화 반응의 부생성물

### Ⅲ . AsA PMg 의 규격 및 특성

화학명 : Magnesium-L-Ascorbyl-2-phosphate

화학식 :  $C_6H_6O_9 P \ 3/2 Mg \cdot 4H_2O$  (분자량 361.6)

성 상 : 백색 내지 미황색 분말로 특이취를 가짐.

용 점 : 300 ℃ 이상에서 분해

P H : 7.5 ~ 8.5 (2% 수용액)

함 량 : 95 % 이상 (HPLC법)

※ HPLC 정량 조건

Column : Whatman Partisil 10 SAX.

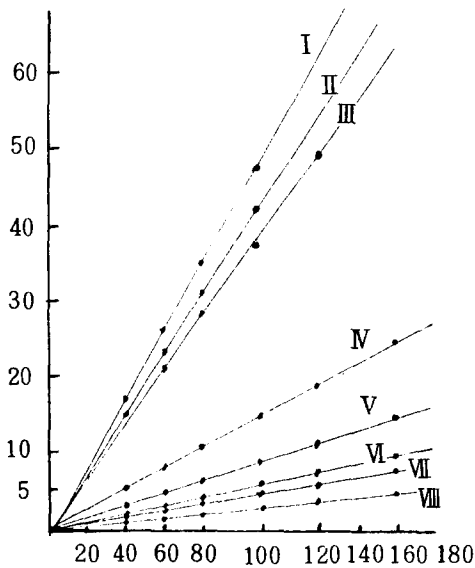
Sample : 0.5 g / 1 ℓ 표준액      ○. 표준액 : 1.8g maleic acid/1ℓ 이온수

Solvent : 0.09 M  $KH_2PO_4$

용해도 : 물 이외의 용매에 불용, 순도가 좋을수록 녹는 속도가 느림.

AsA PMg는 중성 또는 알카리성에서는 안정하나 산성용액에서는 그림 4에서 보는 바와 같이 쉽게 가수분해된다.<sup>20)</sup>

또 농도에 따른 pH의 변화는 그림 5에서와 같이 농도가 묽어지면 상승한다.



I : 1.85    II : 2.90    III : 3.17    IV : 4.38  
V : 4.96    VI : 5.73    VII : 6.73    VIII : 8.63

그림 4 . Hydrolysis of AsA-3-phosphate at 100°C at various pH

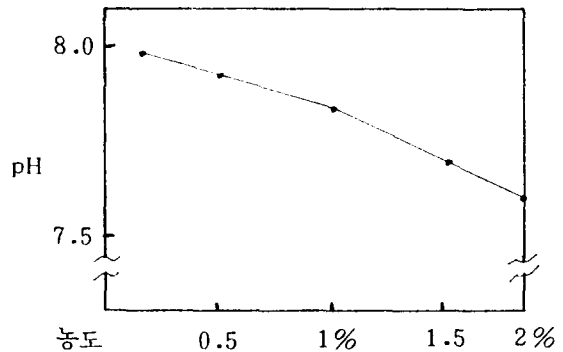


그림 5 . AsA PMg 의 농도에 따른 pH 변화

AsA PMg의 pH와 함량의 경시변화를 보기위해 방부제로 danisol 0.2%, ethanol 5%, AsA PMg 3%, 그리고 나머지를 이온수로 채워 만든액을 40°C 항온조에서 체크한 결과 6개월후에도 95%의 함량을 나타냈다.

위의 액을 control로 해서 다음과 같은 buffer

가) Citric acid 0.005% Sodium citrate 0.5%

나) // 0.005% Potassium acetate 0.5%

다)  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.15%

를 사용하여 이에 따른 안정도를 비교하기 위해 40°C 항온조에서 실험한 결과 나)의 경우가 90일 이상이 착색이 되지 않아 제일 우수했으나 초산취가 나서 실제 사용에는 문제가 있을것으로 생각되고 위의 buffer 이외의 환원제인 아황산 나트륨을 넣고 실험한 결과 0.4%이하의 소량 첨가시에는 적은 양일수록 오히려 변색이 촉진되는 결과를 보여 주었으며 0.5%사용시 40°C에서 60일 이상 변색되지 않았으나 황으로 인한 특이취가 나서 역시 이러한 환원제를 함께 화장품 원료로 사용하기는 어려울것으로 생각된다. AsA PMg는 화장품에 사용시 carbomer, PVA 등  $\text{Mg}^{++}$ 와 반응하는 원료들과 같이 혼용하면 침전을 석출시키거나 쉽게 변색을 일으키므로 이러한 원료들과는 함께 사용을 피해야 한다.

#### IV. AsA PMg의 생리활성 및 응용

AsA PMg는 그 자체로는 환원력을 갖지 못하나 앞에서 얘기한 바와같이 인체내 효소인 phosphatase 특히 산성 phosphatase에 의해 쉽게 에스테르 결합이 끊어져 AsA와 phosphate가 생성되므로 AsA의 활성을 그대로 나타낸다. 이러한 전환은 AsA PMg가 피부 추출액에서 3시간후 AsA로 90%전환이 확인되었다는 실험결과로부터 알수 있다.<sup>15)</sup>

실제 물모트의 등 부위에 3%의 AsA PMg를 함유하는 크림을 ODT투여했을때 AsA가 30분후 각질층에서 1시간후에는 피부 기저층에서 검출되었고<sup>21)</sup> 계속해서 도포한 경우 최종 도포후 16시간 뒤에도 도포부의 표피층에서 유리AsA가 검출되었다는 실험결과<sup>22)</sup> AsA PMg가 경피흡수후 상당시간 피부 조직내에 존재한다고 생각할수 있다.

이와같이 AsA PMg가 AsA와 같은 활성을 가지므로 피부에 생성되는 멜라닌을 환원시켜 주어 피부의 흑화를 방지하고, 피부, 뼈, 근육의 주성분인 콜라겐의 생합성을 촉진하며, 피부로부터 분비되는 피지가 산화되는것을 막아주는 비타민E를 산화형에서 환원형으로 바꿔 과산화지질의 생성을 방지해준다.<sup>23~26)</sup>

AsA PMg는 앞에서 살펴본대로 순간적인 강한 약리작용보다는 계속적으로 사용시 장기간에 걸쳐 서서히 분해되어 효과를 주기 때문에 화장품에 사용하기 적합하고 AsA의 다른 지방산 에스테르에 비해 착색변화가 현저히 적고<sup>27)28)</sup> 투명하게 녹기 때문에 cream, pack, powder 제품은 물론 lotion, skin 등의 용액제품에도 사용이 가능해져 그 이용범위가 넓다.<sup>29)</sup>

## V. 결 언

이상과 같이 AsA PMg는 AsA의 어떤 유도체보다 안정하면서도 AsA와 같은 활성을 나타내므로 그 이용이 크게 요구되고 있으나 아직 합성 제조시 수득율이 낮아 kg당 가격이 높고 같이 사용할 경우 안정성을 저하시키는 원료들이 많은 것이 널리 사용하지 못하게 하는 요인이며 또 하나의 해결해야 할점은 3%이상 사용시 40℃에서 1년이상의 장기간 보관시에서도 전혀 착색이 되지 않도록 할수있는 처방이나 안정화제등을 찾아내는 것이다.

이러한 문제점들이 해결될 경우 그 용도나 사용량은 크게 증가될수 있으리라 보여져 이방면의 연구가 앞으로 더 활발히 되어져야 할것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) A.S. Zent – Gyorgri, et al., Nature, 131, 24 (1933).
- 2) 피부의 생화학(清寺眞著), 金原出版, P 218 (1966)
- 3) 피부병대 생화학(谷興喜平他編), 醫學書院, p285(1970)
- 4) D. Swern, et al., Oil Soap, 20, 224 (1943); 21, 47 (1944). J. Am. Chem. Soc., 71, 3256 (1949).
- 5) 田中, 山本, 藥誌, 80, 376(1966)
- 6) Staab, et al., Chem. Ber., 95, 1293 (1968).
- 7) Nomura, H., Sugimoto, K., Chem. Pharm. Bull., 14, 1039 (1966).
- 8) 小林, 太國, 일본특허, 463, 217(1966)
- 9) Imai, Y., Chem. Pharm. Bull., 14, 1045 (1966).
- 10) Imai, Y., et al., Jap. J. Pharmacol., 17, 317 (1967).
- 11) Imai, Y., et al., Jap. J. Pharmacol., 17, 330 (1967).
- 12) E. Cutolo, A. Larizza, Gazz. Chim. Ital., 91, 964 (1961).
- 13) C.G. Mead, et al., Biochemistry, 8, 2652 (1969).
- 14) Nomura, H. et al., Chem. Pharm. Bull., 17, 381 (1969).
- 15) Takeuchi, et al., 일본 비타민학회 제 20 회대회 강연 (1968)
- 16) V.M. Clark, et al., Experientia, 22, 425 (1966).
- 17) C.H. Lee, P.A. Seib, et al., Carbohydrate Research, 67 (1978) 127-138.
- 18) ① USP 4, 179, 445  
② 日, 특허공보, 昭 57-140789(1982)

- 19) 日, 특허공보,昭 59-51293(1984)
- 20) H. Mima, H. Nomura, et al., Vitamins ( 일본 ), 41, 87 (1970).
- 21) Takeuchi, 제 1 회 비타민 C 위원회 강연 (1967)
- 22) Takeuchi, 일본 비타민학회 제 19 회대회 강연 (1967)
- 23) 임상약리학 대계 (熊谷洋監修) 제 18 권, 中山書店, p234(1978)
- 24) 비타민 II (島菌, 萬木共著) 제 II 版, 共立全書, p332(1980)
- 25) 신비타민학 (일본비타민 학회편), p424(1969)
- 26) 비타민 C의 생리 및 약리 (田多井吉之介著), 최신의 학사(1969)
- 27) 美間 et al., 비타민, 46, 387(1970)
- 28) 稻垣, et.al., 비타민, 34, 293(1966) ; 46, 233(1972)
- 29) 일본특허공보,昭 44-31237(1969)

## ABSTRACT

Purely synthesized L-ascorbic acid 2 phosphate Mg salt (1 AsA PMg) improved the weak point of ascorbic acid which is easily decomposed in water solution.

This compound is hydrolyzed with phosphatase of skin to corresponding ascorbic acid giving Vitamine C activities.

The buffer solution of potassium acetate 0.5% and citric acid 0.005% and the sodium sulfite respectively showed good stabilizing effect of the AsA PMg solution.

Compared to the other ascorbic acid derivatives the good solubility of AsA PMg gives broad application to cosmetic field.