

유아용 종합비타민 액제의 제제 설계

홍지웅 · 박은석 · 지상철*

성균관대학교 약학대학

(Received October 5, 1995)

Formulation of Multivitamin Solutions for Infants

Ji-Woong Hong, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi*

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Kyunggi 440-746, Korea

Abstract—In order to formulate aqueous multivitamin solutions containing both oil-soluble (A, D, E) and water-soluble vitamins (B₁, B₂, B₆, B₁₂, C and niacinamide) in 1 ml-dose, the effects of various additives such as cosolvents (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerin), a sweetener (sorbitol) and a surfactant (Cremophor® RH40) on the solubility of oil-soluble vitamins in water were evaluated. Cremophor® RH40 showed the excellent capacity on the solubilization of oil-soluble vitamins, and the simultaneous addition of cosolvents and surfactant resulted in synergetic effects on the solubilization of oil-soluble vitamins. The effects of the combination of the cosolvents and sweetener on the stability of multivitamin solutions were also evaluated by determining the amount of vitamin A and B₁ remained in the solutions after storing at 40°C for 9 weeks. The formulation consisting of Cremophor® RH 40 15%, PG 20%, and sorbitol 20% resulted in the best stability of vitamin A and B₁. The stability of vitamin A and B₁ in this formulation was evaluated at 50, 60 and 70°C up to 40 days. The shelf-lives of vitamin A and B₁ in the formulation, calculated using the Arrhenius equation, were 1,521 days and 475 days at 20°C, respectively.

Keywords □ Multivitamin solutions, Solubility, Stability, Cosolvents.

유아(Infant)라 함은 통상 태어난 후 1살까지의 아기를 의미하는데, 이 시기는 일생 중 가장 신진대사와 성장 속도가 빠르므로 이에 필요한 영양소의 충분한 섭취가 요구된다. 특히 비타민은 체내에서 합성되지 않아 외부에서 섭취하여야 하는데, 최근 유아의 경우는 모유보다 분유나 이유식 등의 사용이 증가하면서 비타민의 적당한 섭취가 문제시되고 있다.¹⁾ 비타민 결핍 현상을 막기 위해서 충분한 양의 비타민들을 섭취시켜야 하는데, 유아에게는 소아에게 사용 가능한 과립제나 저작정을 투여하기가 어려우므로 보통 액상의 제제로 투여한다. 국내에서 시판중인 유아용 비타민 제제의 대부분은 시럽제인데, 이들의 투여 대상은 유

아만이 아닌 소아와 성인까지로서 비타민의 매일섭취 권장량(Recommended Dose Allowance, 이하 RDA라 함)이 연령층에 따라 각각 다르므로 문제가 될 수 있으며, 유아에 있어 1일 투여량에 함유된 비타민 양이 미국 FDA에서 권장하는 RDA와 비교할 때 낮으며, 1회 투여량이 3~10 ml로서 유아에게는 다량이다. 또한 시럽제의 특성상 점도가 높아 칭량 및 투약이 불편하고, 유아 건강에 좋지 않은 설탕을 함께 투여하게 된다는 단점을 가지고 있다. 이러한 문제점들은 1회 투여량이 소량이며 필요한 비타민의 종류와 권장량을 함유하고 있는 유아용의 종합비타민 액제(solutions)의 개발로 해결될 수 있으리라 사료된다.

본 연구에서는 1회 투여량을 1 ml로 소량화하며, 1회 투여로 유아에 필요한 각종 비타민을 미국 FDA의 RDA에 적합하게 제공할 수 있는 종합비타민 액제를

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0331-290-5734 (팩스) 0331-292-8800

Table I—Proposed formulation of multivitamin solutions for infants

Vitamins	Unit or mg/ml	Vitamin derivatives used
A	1500 IU	retinyl palmitate
D	400 IU	cholecalciferol
E	5 IU	α -tocopherol acid succinate
C	35 mg	ascorbic acid
B ₁	0.5 mg	thiamine hydrochloride
B ₂	0.6 mg	riboflavin-5-phosphate sodium
B ₆	0.4 mg	pyridoxine hydrochloride
B ₁₂	0.002 mg	cyanocobalamin
Niacin	8 mg	niacinamide

설계하고자 하였다. 이를 위하여 지용성 비타민들의 가용화제로 설정한 PEG glycerin trihydroxy stearate(Cremophor® RH40)과 용해보조제, 감미제, 안정화제들의 제제에 대한 영향을 평가하여 이의 조절을 통하여 최적의 처방을 찾고자 하였다.

실험방법

재료 및 시약 - 다음의 재료들은 구입 후 더이상 정제하지 않고 그대로 사용하였다: Cremophor® RH40 (BASF Wyandotte Co., Germany), 프로필렌글리콜(이하 PG라 함), 폴리에틸렌글리콜 400(이하 PEG 400이라 함), α -tocopherol acid succinate (1210 IU/g, Sigma Chemical Co., U.S.A.), 글리세린 (Junsei Chemical Co., Japan), retinyl palmitate (1.7 mil. IU/g), Cholecalciferol (1.0 mil. IU/g, Hoffmann-La Roche Co., Switzerland), HPLC급 1-hexanesulfonic acid, sodium (Janssen Chemical, Belgium), HPLC급 메탄올, HPLC급 빙초산, HPLC급 칼로로포름 (J.T. Baker, U.S.A.), 70% 소르비톨액, 아스코르빈산, 염산치아민, riboflavin 5-phosphate sodium, 피리독신염산염, 시아노코발라민 ($\times 1000$ 배산), 니코틴산아미드는 일동제약(주)에서 제공받았다. 물은 실험실에서 역삼투수를 여과하여 사용하였으며 기타 시약은 특급 시약을 사용하였다.

종합비타민 액제의 처방 - 유아에 대한 미국 FDA의 RDA를 기준으로 하여 마련한 종합비타민 액제의 처방은 Table I에 나타난 바와 같다.

지용성 비타민 용액의 제조 - 지용성 비타민의 가용화 실험에 사용된 처방은 Table II와 같다. Cremophor® RH40은 1~30% 농도로 계면활성제로서 사

Table II—Formulations used for solubilization of oil-soluble vitamins. Each formulation also contains 1500 IU vitamin A, 400 IU vitamin D, 5 IU vitamin E in 100 ml water

Trial No.	Content of additives (w/v%)				
	Cremophor® RH40	PG	PEG 400	Glycerin	Sorbitol
1	1				
2	5				
3	10				
4	15				
5	20				
6	25				
7	30				
8	5	40			
9	5		40		
10	5			40	
11	5				40
12	5	20		20	
13	6	20		20	
14	9	20		20	
15	12	20		20	
16	15	20		20	

용하였으며, PG, PEG 400, 글리세린은 보조용매로서, 소르비톨은 감미제로서 20~40% 농도로 사용하였다. 지용성 비타민의 용액은 먼저 비타민 E를 Cremophor® RH40과 같이 81°C까지 가온하여 용융혼화한 후, 60°C로 온도를 낮춰서 비타민 A와 비타민 D 및 보조용매, 첨가제를 가하고 혼화한 후, 상온에서 물을 가하여 최종량 100 ml로 맞추어 제조하였다. 각 첨가제의 첨가량은 총량 100 ml에 대한 w/v%이며, 지용성 비타민 원료들은 g 단위로 환산하여 칭량하였다.

지용성 비타민의 가용화 실험 - Cremophor® RH40의 함량의 변화에 따른 지용성 비타민들의 용해도 변화를 측정하기 위하여 Table II의 처방으로 제조한 지용성 비타민 시료 Trial No. 1-16을 제조 즉시 흑색 배경 하에서 침전 형성 유무를 육안으로 관찰하였고, UV/Vis 흡광도측정기(Shimadzu, Model UV-240)를 사용하여 흡수파장 550 nm에서 투과도를 측정하였다. 제조 즉시 침전이 생성되지 않은 시료는 실온 또는 40°C에서 2주일, 혹은 온도를 40°C→실온→5°C→실온→40°C (각 8시간씩)으로 바꾸는 freeze-thaw cycling을 3회 실시한 후, 혼탁 정도 및 침전 생성 유무를 육안으로 관찰하였다.

종합비타민 액제의 제조와 안정화 실험액제의 제조 - 종합비타민 액제는 Table I에 나타난 비타민의 종류

Table III—Formulations of multivitamin solutions consisting of different cosolvents and sweetener

Formulation	Content of additives (% w/v)				
	Cremophor® RH40	PG	PEG 40	Glycerin	Sorbitol
A	15	20		20	
B	15	20			20
C	15		20	20	
D	15		20		20

와 양을 함유하도록 제조하였는데 수용성 비타민을 칭량한 후 20 ml의 물에 용해한 후 지용성 비타민 용액을 가하여 상온에서 혼합한 후 물로 최종량 100 ml를 맞추었다.

액제의 안정성 실험 - 수용성 및 지용성 비타민이 모두 가장 안정한 용매계를 찾기 위하여 Table III에 나타난 바와 같이 Cremophor® RH40의 양을 15%로 고정하고 보조용매와 감미제의 조성이 서로 다른 4가지의 종합비타민 액제(A, B, C, D) 처방을 제조하여 다음과 같이 안정성 시험을 실시하였다. 즉, 제조한 액제들을 40°C의 항온기에 방치하면서 1주일 간격으로 9주 동안 시료를 채취하여 지표물질인 비타민 A와 비타민 B₁을 아래의 HPLC 방법으로 정량하였다. 지표물질들의 경시 함량 변화 및 분해 속도를 비교하여 함유된 비타민의 화학적 안정성이 가장 좋은 용매계를 선택하였다.

액제 중 비타민 A와 비타민 B₁의 정량 - 종합비타민 액제의 안정성을 평가하기 위하여서 보통 지표물질을 선정하여 이들의 함량 변화를 관찰하는 방법이 사용되고 있다. 본 연구에서는 지용성 비타민 중에서 비타민 A를, 수용성 비타민 중에서는 비타민 B₁을 지표물질로 선택하였으며, 이들의 경시에 따른 함량의 변화를 HPLC 방법을 사용하여 정량하였다. HPLC 시스템은 등속펌프(Hitachi, Model L-6200), 수동주입기(Rheodyne, Model 7125), UV 검출기(Hitachi, Model L-4000), 적분계(Hitachi, Model D-2500)를 사용하였다. 그 분석 조건으로 비타민 A의 이동상으로 메탄올/물(99/1 v/v%) 혼합액을, 비타민 B₁의 이동상으로 0.95 g sodium hexanesulfonate+1% 초산+23% 메탄올 수용액을 사용하였으며, 그 유속은 모두 2.0 ml/min이었다. 칼럼은 RP C₁₈ column (μ-bondapak C₁₈, 3.9×300 mm, 10 μm particle size, Waters, U.S.A.)을 사용하였고 칼럼의 온도는 실온이었다. 검출 파장은 비타민 A가 325 nm, 비타민 B₁이

254 nm이었으며 주입 용적은 모두 50 μl이었다.

선택 처방 액제의 안정성 가속시험 - 선택된 용매계를 사용하여 필요한 최종 첨가제들(방부제, 색소, 완충용액 등)을 첨가하여 제조한 종합비타민 액제를 70°C, 60°C, 50°C에서 방치하면서, 70°C는 2일, 60°C는 3일, 50°C는 4일 간격으로 10회씩 시료를 취하여 상기의 HPLC 방법으로 분석하여 경시에 따른 지표물질들(비타민 A와 비타민 B₁)의 함량 변화를 구하였다. 각 온도에서의 지표물질의 분해상수는 분해양상에 따라 zero-order 및 first-order kinetics 분해식²⁾을 사용하여 구하였다.

가속시험의 결과를 Arrhenius식에 적용하여²⁾ Arrhenius식의 인자들의 값을 구한 후, 이를 이용하여 표준온도(20°C)에서의 분해 상수를 구하였다. 표준온도에서의 유효기간은 이 온도에서의 분해 상수를 이용하여²⁾ 각각 산출하였다.

결과 및 고찰

지용성 비타민의 가용화 - 종합비타민 액제의 제조를 위하여서는 먼저 지용성 비타민들을 물에 가용화시켜야 한다. 일반적으로 물에 난용성인 약물은 아미노산 등과 염을 형성시켜 가용화시키는 방법³⁾이나 시클로덱스트린 등을 이용한 포접화합물의 형성 또는 폴리비닐 피롤리돈 등의 고분자 화합물들을 사용한 용해도 증가 방법^{4,5)} 등이 사용될 수 있지만, 가용화제 및 용해보조제를 사용하여 용해도를 증가시키는 방법이 가장 널리 사용되어 왔다.^{6,7)}

지용성 비타민의 가용화제로는 높은 HLB값을 갖는 계면활성제들인 지방산 에스테르류(Tween류), 수크로즈 모노에스테르류, 라놀린 에스테르와 에틸류 등이 사용되어져 왔다.⁸⁾ 최근에 유용성 물질들의 가용화제 및 유화제로 주목을 받고 있는 Cremophor® RH40은 HLB 값이 14~16이며 낮은 독성과 저자극성을 나타내어 경구투여제 및 국소적용제의 설계에 사용이 가능한 안전한 계면활성제이다.^{9,10)} 특히 Cremophor® RH40은 무색, 무취의 비이온성 계면활성제이기 때문에 난용성 약물의 가용화뿐만 아니라 제제 설계에 필요한 향 및 맛의 조절에도 편리함을 제공할 수 있는 장점을 가지고 있다. 때문에 이는 지용성 비타민의 가용화에 유용하게 사용할 수 있으리라 사료된다. 하지만 계면활성제만을 단독으로 사용할 경우 많은 양이 필요

Table IV—Effect of Cremophor® RH40, PG, PEG, 400, glycerin and sorbitol on the solubilization of oil-soluble vitamins in water

Trial No.	T(%) ^a	Physical appearance		pH
		RT ^b	FC ^c	
1	5.4	C ^d	C	4.7
2	85.5	P	C	5.4
3	92.6	P	C	5.5
4	93.4	CL	P	5.6
5	94.1	CL	P	5.6
6	93.6	CL	P	5.7
7	92.5	CL	CL	5.7
8	96.6	CL	P	5.6
9	88.9	CL	P	6.6
10	90.3	CL	P	5.9
11	60.3	PS	PS	6.0
12	92.4	CL	P	5.8
13	95.8	CL	P	5.8
14	95.8	CL	P	6.0
15	96.4	CL	P	6.3
16	96.7	CL	CL	6.7

^atransmittance(%)

^bstanding at room temperature for 2 weeks

^cafter freeze-thaw cycling

^dsymbols for physical appearance: C: Cloudy, P: Precipitation, CL: Clear, PS: Phase Separation

하며 또한 이때 사용한 과량의 계면활성제는 용액의 점성을 증가시키고, 용액 제조시 거품을 생성시키며, 맛을 저하시키고 비타민들의 안정성을 저하시킬 수 있어 용해보조제의 사용이 바람직하다. PG, PEG, 글리세린 등과 같은 다가알코올류가 흔히 사용되는 용해보조제들인데, 이들을 함께 사용하므로써 계면활성제의 사용량을 줄일 수 있고 특히 PG는 염산치아민, 아스코르빈산, 클레칼시페롤에 안정화 효과가 있고^{11, 12)}, 글리세린은 염산치아민, 시아노코발라민, 아스코르빈산의 안정성을 향상시킬 수 있다고 보고되었다.^{13, 14)} 액체 제조시 맛의 향상을 위하여 감미제의 첨가가 필요한데 유당, 설탕, 포도당, 과당, 만니톨, 크실리톨, 소르비톨 등의 당류가 주로 사용되며 이 중에서 소르비톨은 설탕의 섭취로 인한 부작용을 피할 수 있으며 특별히 염산치아민, 리보플라빈, 시아노코발라민, 아스코르빈산의 안정성을 향상시킬 수 있어^{13, 15)} 유아용 비타민 액제의 설계에 이상적인 감미제라 할 수 있겠다. 종합비타민 액제의 개발은 비타민들간의 상호작용으로 인한 화학반응들¹⁶⁻²¹⁾을 피하거나 줄일 수 있는 용매계의 선택이 필수적인데 가용화제 및 기타 첨가제들의 적절한 조합을 통하여 이들의 화학적 안정성을 유지할 수 있는 용매계의 조성을 확립하는 작업이 필요하다. Cre-

mophor® RH40을 단독 사용하여 이의 함량을 1~30%까지 변화시키며 제조한 지용성 비타민 수용액들(Trial No. 1~7)의 투과도를 측정하고, 침전 생성 여부를 관찰하여 그 결과를 Table IV에 나타내었다. Cremophor® RH40을 5% 이상 사용한 시료는 제조 직후 모두 투명하였으며 550 nm에서 85% 이상의 투과도를 나타내었다. 그러나, 이들 시료들을 실온에서 2주간 방치하였을때 Cremophor® RH40을 10% 이하 함유하는 경우 침전이 생성되었다. 생성된 침전은 성상 및 침전량으로 보아 비타민 E로 추정되었다.

Freeze-thaw cycling 시험에서는 Cremophor® RH40을 30% 함유하는 시료(Trial No. 7) 외에는 모두 침전을 형성하였으며, 침전을 형성치 않은 시료도 매우 높은 점도를 나타내었고 제조시 거품이 발생되어 Cremophor® RH40 단독으로는 지용성 비타민을 가용화시킬 수는 있으나 제조 및 조제에 문제점이 있는 것으로 나타났다. 따라서, Cremophor® RH40의 양을 제조시 투명성을 유지하는 최소량인 5%로 고정하고, PG, PEG 400, 글리세린, 소르비톨을 처방에 따라 각각 40% 첨가하여 제조한 용액들(Trial No. 8~11)에 대한 지용성 비타민의 용해도를 비교한 결과, 용해보조제들은 PG>글리세린>PEG 400의 순서로 지용성 비타민의 용해도를 향상시켰으며 소르비톨은 가용화 효과를 나타내지 않았다. 특히, 소르비톨이 40% 함유된 시료(Trial No. 11)는 40°C에서 2주간 방치시 또는 freeze-thaw cycling 시험을 실시할 때 층이 분리되는 현상을 보였다.

일반적으로 용해보조제로 사용되는 PG 와 PEG 400은 경구용 액제에 사용될 때 최대 사용 범위가 각각 15~25%, 30% 이다.²¹⁾ 또한 글리세린 및 소르비톨은 액제의 첨가제로 각각 50% 및 90%까지 사용될 수 있지만, 다량 사용할 때 점도가 높아지는 단점이 있다. 점도의 증가는 반응속도를 감소시켜 여러 비타민들(비타민 A, B₁, C)의 안정성을 향상시키는 효과가 있지만^{13, 14)}, 칭량이 불편해지는 단점이 있다. 본 연구에서는 첨가제의 사용량을 20%로 고정하여 점도를 크게 증가시키지 않고자 하였으며, 이들을 동량 사용하였을때 각 처방의 안정성을 비교하고자 하였다. 이에 따라 용해보조제 및 감미제의 첨가량을 각각 20%로 고정하고 Cremophor® RH40의 첨가량을 5~15%로 변화시켜 제조한 지용성 비타민 용액들(Trial No. 12~16)을 비교하였을때, Cremophor® RH40을 15% 이상 사용한 시료가 freeze-

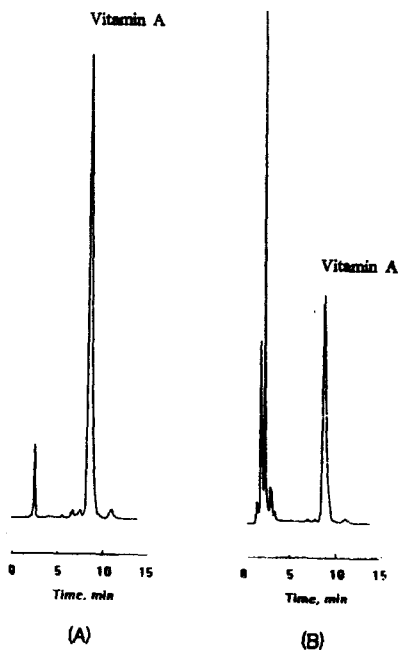


Fig. 1—Representative chromatograms of vitamin A palmitate in mobile phase(A) and in a multivitamin solutions(B).

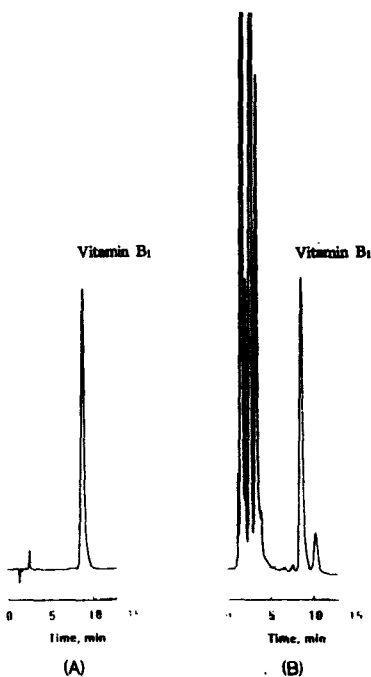


Fig. 2—Representative chromatograms of vitamin B₁ hydrochloride in water(A) and in a multivitamin solutions(B).

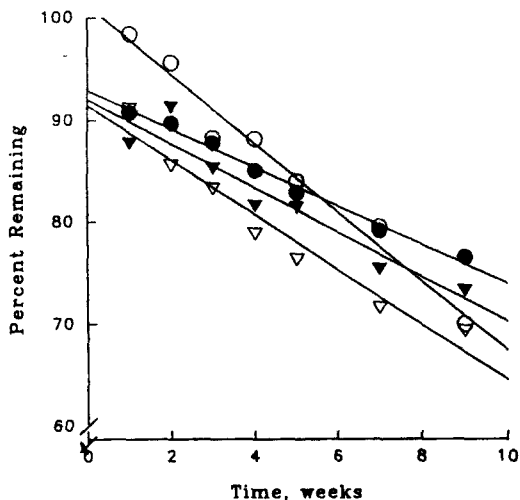


Fig. 3—Thermal degradation of vitamin A in multivitamin solutions of different formula at 40°C. Key : ○: Formulation A, ●: Formulation B, ∇: Formulation C, ▼: Formulation D.

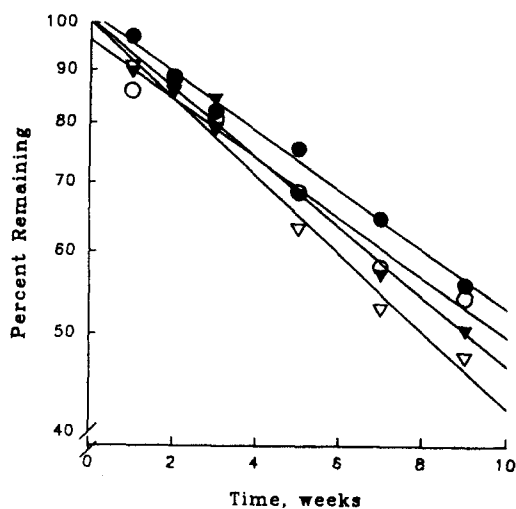


Fig. 4—Thermal degradation of vitamin B₁ in multivitamin solutions of different formula at 40°C. Key : ○: Formulation A, ●: Formulation B, ∇: Formulation C, ▼: Formulation D.

e-thaw cycling 후에도 안정한 용액상을 유지하였다. 이상의 결과를 바탕으로 지용성 비타민의 가용화를 위한 용매제는 Cremophor® RH40 15%, PG와 소르비톨을 각각 20% 함유하는 처방을 최적의 용매제로 정하였으며 이 용매 처방에 의하여 제조한 지용성 비타민 용액을 종합비타민 액제의 제조에 사용하였다.

Table V— Degradation rate constants (k_0 and k_1) of vitamin A and vitamin B₁ in multivitamin solutions consisting of different cosolvents and sweetener at 40°C

Formulation	Degradation rate constant	
	Vitamin A k_0 , IU/ml/day	Vitamin B ₁ k_1 , day ⁻¹
A	9.72	4.17×10^{-3}
B	9.82	3.62×10^{-3}
C	12.74	4.95×10^{-3}
D	12.13	4.31×10^{-3}

종합비타민 액제의 제조와 안정성

액제 중 비타민 A와 비타민 B₁의 정량 - HPLC 분석 방법에 따라 얻어진 지표물질들의 대표적인 크로마토그램을 Figure 1과 Figure 2에 표시하였으며 비타민 A와 비타민 B₁의 retention time은 각각 약 8.5분과 7.5분이었다. 이 Figure에 나타난 바와 같이 비타민 A의 피크는 다른 성분과 겹치지 않아 분리성이 양호하였으며, 비타민 B₁의 피크 역시 분리성은 양호하였으나 분해 산물이 대량으로 생성 시는 깨끗한 분리가 일어나지 않았다. 특히 안정성 시험을 위하여 시료를 가온할 때 분해 산물의 증가로 비타민 B₁ 피크 전후에 분해 산물의 피크가 증가하는 하였지만 비타민 B₁의 정확한 분석에는 지장이 없었다.

종합비타민 액제 용매계의 최적화 - Table III에 의하여 조제한 A~D 처방의 종합비타민 액제들을 40°C의 항온기에 방치하며 지표물질들의 경시에 따른 분해 양상을 관찰하여 그 결과를 Figure 3 및 Figure 4에 나타내었다. 이 Figure들에 나타나 있듯이 비타민 A의 분해 양상은 Buihler²³⁾가 보고한 대로 zero-order kinetics를 따르는 양상을 보였으며 비타민 B₁은 Garrett 등^{24, 25)}이 보고한 대로 first-order kinetics에 따라 분해되는 양상을 나타내었다. 각 지표물질의 분해 상수는 비타민 A가 9.72~12.74 IU/ml/day, 비타민 B₁이 3.62×10^{-3} ~ 4.95×10^{-3} day⁻¹이었으며(Table V), 40°C에서 9주 후에 각각 초기 함량의 70~79%와 49~56%가 잔존하였다. 비타민 B₁은 Cremophor® RH40 15%에 소르비톨과 PG의 양을 각각 20%씩 가한 B처방에서 가장 안정하였는데 이는 PG와 소르비톨이 비타민 B₁의 안정성을 향상시킨다는 보고^{13, 15)}와 일치하였다. 비타민 A와 비타민 B₁은 모두 B처방에서 가장 안정하였으며, C처방에서 가장 불안정하였지만 그 차이는 9주 동안에 약 7%이었으나 통계 처리상 유의성 있는

Table VI— Degradation rate constants (k_0 and k_1) of vitamin A and vitamin B₁ in multivitamin solutions of choice, which consisting of different cosolvents, sweetener and other additives at 50°C, 60°C and 70°C

Temp. (°C)	Degradation rate constants	
	Vitamin A k_0 , IU/ml/day	Vitamin B ₁ k_1 , day ⁻¹
50	6.89	7.32×10^{-3}
60	15.81	19.48×10^{-3}
70	72.38	47.7×10^{-3}

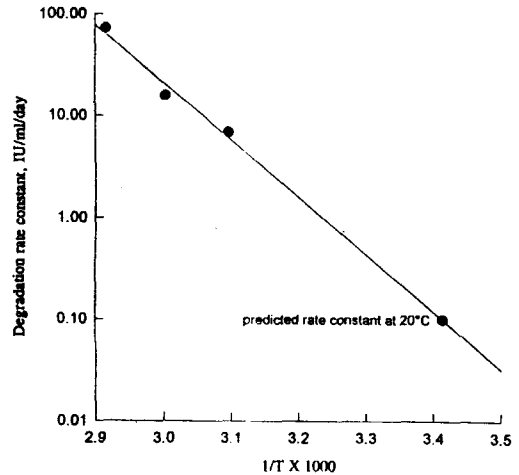


Fig. 5— Arrhenius plot for vitamin A degradation in multivitamin solutions of Formulation B.

차이는 없었다.

종합비타민 액제의 안정성 가속시험 - 종합비타민 액제의 안정성 평가를 위한 가속시험을 위하여 Table III의 B처방에 필요한 첨가제들을 넣어 제조한 최종 액제를 70°C, 60°C, 50°C의 고온에 방치하며 일정한 간격으로 비타민 A와 비타민 B₁을 정량하여 이들 함량의 경시변화를 관찰하였다. 이 가속시험에서도 비타민 A는 zero-order, 비타민 B₁은 first-order kinetics에 따르는 분해 양상을 나타내었으며, 분해 양상에 따라 각 온도에서의 비타민 A와 비타민 B₁의 분해 상수를 구하여 이를 Table VI에 나타내었다. Arrhenius식을 이용하여 구한 활성화 에너지는 비타민 A가 25.95 Kcal/mol, 비타민 B₁이 20.47 Kcal/mol로서 이미 보고된^{24, 26)} 수치들과 유사하였다.

각 온도에서의 분해 상수와 절대온도의 역수와의 관계를 semi-log 그래프에 나타낸 Arrhenius 플롯인

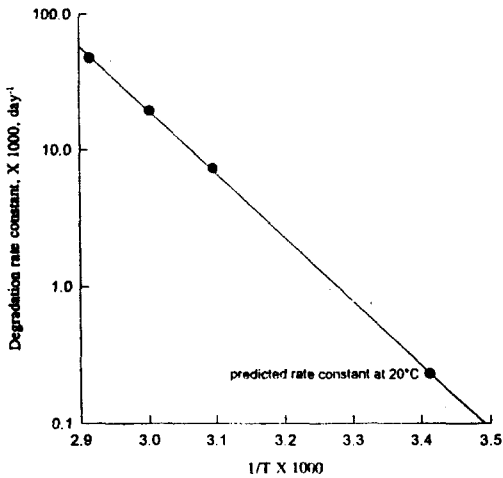


Fig 6—Arrhenius plot for vitamin B1 degradation in multivitamin solutions of Formulation B.

Figure 5와 Figure 6에서 이들 고온에서의 분해 상수들을 외삽하여 표준온도(20°C)에서의 각 지표물질들의 분해 상수를 구한 결과 비타민 A와 비타민 B₁의 표준온도에서의 분해 상수는 각각 0.099 IU/ml/day와 $2.31 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ 이었다. 이들 분해 상수들을 이용하여 산출한 표준온도에서의 비타민 A와 비타민 B₁의 유효기간은 각각 1,521일과 456일이었다. 본 연구의 지용성 및 수용성 비타민을 함유하는 종합비타민의 제제실제시 가장 안정성이 낮은 비타민은 B₁으로서 이 비타민을 지표물질로 제제의 안정성을 산출하는 것이 타당하리라고 사료된다. 따라서, 비타민 액제의 유통기간을 3년으로 하였을 때, 비타민 B₁을 기준으로 할때는 RDA인 0.56 mg의 90%에 해당하는 양 이상을 유지시키기 위해 액제의 제조시 overage로 116%인 0.695 mg/ml를 가할 필요가 있다.

결 론

유아에 있어 1일 필요량의 지용성 비타민(비타민 A, D, E)과 수용성 비타민(비타민 B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, 니코틴산아미드)으로 구성되며, 1회 투여량을 1 ml로 소량화한 비타민 액제의 제제 실제를 위하여 가용화제 및 기타 첨가제를 사용하여 액제를 제조하고 그 안정성을 검토한 결과,

1) 지용성 비타민의 가용화를 위해 계면활성제인 Cremophor® RH40과 용해보조제인 PG, PEG 400,

글리세린을 병용하므로써 첨가제의 양을 최소화시킬 수 있었다.

2) Cremophor® RH40의 사용량을 5%로 고정하고 PG, 글리세린, PEG 400, 소르비톨을 각각 40% 첨가한 액에 대한 지용성 비타민의 용해도를 비교한 결과, PG>글리세린>PEG 400>소르비톨의 순서로 용해도를 증가시켰다.

3) 40°C에서 실시한 비타민 액제의 안정화 시험 결과 최적의 용매 조성은 Cremophor® RH40 15%, PG 20%, 소르비톨 20%로 나타났다.

4) 상기 용매로 제조한 종합비타민 액제를 50, 60, 70°C에서 가속시험을 실시하여 비타민 B₁의 함량을 기준으로 산출한 표준온도에서의 유효기간은 475일이었다.

감사의 말씀

비타민 원료를 제공해 주신 일동 제약(주) 중앙연구소에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Feldman, E. G., Blockstein, W. L., Young, L. L., McGinnis, J. V., Meade, V. L. and Lawson, L. C. : Handbook of Nonprescription Drugs. 9th Ed., p. 462 (1990).
- 2) Carstensen, J. T. : Drug Stability : Principles and Practices. Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, p.18 (1990).
- 3) Anderson, B. D. and Conradi, R. A. : Predictive relationships in the water solubility of salts of a non-steroidal anti-inflammatory drug. *J. Pharm. Sci.* **74**, 815 (1985).
- 4) Okada, Y., Tachibana, M. and Koizumi, K. : Solubilization of lipid-soluble vitamins by complexation with glucosyl-β-cyclodextrin. *Chem. Pharm. Bull.* **38**, 2047 (1990).
- 5) Inamura, I., Isshiki, M. and Araki, T. : Solubilization of lipid-soluble vitamins in water by forming complexes with poly(N-vinylpyrrolidone). *Chem. Lett.* 105 (1989).
- 6) Yalkowsky, S. H. and Roseman, T. J. : Solubilization of Drugs by Cosolvents: In Tech-

- niques of Solubilization of Drugs. Yalkowsky, S. H. (Ed.). Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, p.91 (1981).
- 7) Elworthy, P. H., Florence, A. T. and Macfarlane, C. B. : Solubilization by Surface-Active Agents. Chapman and Hall, London, p.35 (1968).
 - 8) Swarbrick, J. : Solubilized systems in pharmacy. *J. Pharm. Sci.* **54**, 1229 (1965).
 - 9) Reimer, U. and Froemming, K. H. : Effects of surfactants on drug absorption. Part I. Effects on benzocaine diffusion *in vitro*, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **126**, 2021 (1986).
 - 10) Christen, P., Kleoti, F. and Gander, B. : Stability of prednisolone and prednisolone acetate in various vehicles used in semi-solid topical preparations. *J. Clin. Pharm. Ther.* **15**, 325 (1990).
 - 11) Stone, G. B. : Vitamin stability in oral multivitamin preparations. *J. Am. Pharm. Assoc.* **39**, 159 (1950).
 - 12) Bartilucci, A. and Foss, N. E. : Cyanocobalamin (vitamin B₁₂) I. A study of the stability of cyanocobalamin and ascorbic acid on liquid formulations. *J. Am. Pharm. Assoc.* **43**, 159 (1954).
 - 13) Bandelin, F. J. and Tuschhoff, J. V. : The stability of ascorbic acid in various liquid media. *J. Am. Pharm. Assoc.* **44**, 241 (1955).
 - 14) Gerber, C. F., Hetzel, C. P., Klioze, O. and Leyden, A. F. : Aqueous oral preparations containing ascorbic acid, vitamin B₁₂, and ferrous gluconate. *J. Am. Pharm. Assoc.* **46**, 635 (1957).
 - 15) Ismaiel, S. A. and Ismaiel, E. A. : A study on syrups containing ascorbic acid and B-complex vitamins. *Pharmazie* **30**, 59 (1975).
 - 16) Gambier, A. S. and Rahn, E. P. G. : The combination of B-complex vitamins and ascorbic acid in aqueous solutions. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **46**, 134 (1957).
 - 17) Connors, K. A., Amidon, G. L. and Stella, V. J. : Chemical Stability of Pharmaceuticals, A Handbook for Pharmacists, 2nd Ed., p.764 (1986)
 - 18) Schendlin, S. and Griffith, I. : The action of ascorbic acid on folic acid. *Am. J. Pharm.* **123**, 78 (1951).
 - 19) Feller, B. A. and Macek, T. J. : Stability of the B vitamins in solutions-crystalline vitamin B₁₂. *J. Pharm. Sci.* **44**, 254 (1955).
 - 20) Rosenblum, C. and Woodbury, D. T. : The determination of the stability of vitamin B₁₂ in multivitamin mixtures by a radioactive indicator method. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **41**, 368 (1952).
 - 21) Biamonte, A. R. and Schneller, G. H. : A study of folic acid stability in solutions of B complex vitamins. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **40**, 313 (1951).
 - 22) Boylan, J. C., Cooper, J., Chowhan, Z. T., Lund, W., Wade, A., Weir, R. F. and Yates, B. J. : Handbook of Pharmaceutical Excipients. p. 124, 213, 242, 287 (1986).
 - 23) Buihler, V. : Vademecum for Vitamin Formulations. p.89, 125 (1988).
 - 24) Garrett, E. R. : Prediction of stability in pharmaceutical preparations II. Vitamin stability in liquid multivitamin preparations. *J. Am. Pharm. Assoc.* **45**, 171 (1956).
 - 25) Garrett, E. R. : Prediction of stability in pharmaceutical preparations III. Comparison of vitamin stabilities in different multivitamin preparations. *J. Am. Pharm. Assoc.* **45**, 470 (1956).
 - 26) Hüttenrauch, R. : Kinetic studies on reciprocal actions and degradation reactions of water soluble vitamins 4. Ascorbic acid and thiamine. *Pharmazie* **24**, 111 (1969).