

## 종합비타민 액제의 안정성에 대한 연구

박 흥 구

세종대학교 식품공학과

**초 록 :** 본 연구에서는 종합비타민 액제중의 비타민 A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C의 안정성을 규명하기 위하여 경시함량 변화 및 분해속도를 동력학적으로 검토하였다. 종합 비타민 액제의 제조에 있어서 지용성 비타민의 가용화를 위하여 계면활성제인 polysorbate 80과 용해보조제인 프로필렌글리콜을 병용하므로써 첨가제의 양을 최소화시킬 수 있었다. 종합 비타민 액제의 안정성 평가를 위한 가속시험에서 heterogenous solution system에서의 반응 기작이 그대로 나타나는 것은 아니겠지만 비타민 A는 zero-order, 비타민 B<sub>1</sub>과 C는 first-order kinetics에 따르는 분해 양상을 나타내었으며 Arrhenius식을 이용하여 구한 비타민 A, B<sub>1</sub> 및 C의 활성화 에너지는 각각 26.27, 21.67 및 23.50 kcal/mol이고 상온(25°C)에서의 유효기간은 각각 1493, 449 및 639일 이었다. 그리고 비타민 B<sub>2</sub>의 광퇴색 속도식은 first-order kinetics의 분해양상을 나타내었으나 광퇴색 반응에 미치는 비타민 B<sub>2</sub>의 초기농도(C<sub>0</sub>) 0.544×10<sup>-2</sup>~1.632×10<sup>-2</sup>M의 영향을 고려하여 비타민 B<sub>2</sub>의 광퇴색 반응은 다음과 같은 속도식으로 진행되는 것으로 판명되었다.

$$-\frac{dc}{dt} = K_c \frac{C}{C_0} \quad K_c : C_0 \text{에 따르는 상수}$$

비타민 B<sub>6</sub>의 안정성은 인공광원보다 태양광선에 의한 비타민 B<sub>6</sub>의 광분해가 촉진되었고 그리고 태양광선에 의한 계절에 따른 분해는 모두 비슷하였다. 한편 용기에 의한 비타민 B<sub>6</sub>의 광분해는 폴리에틸렌용기 > 갈색유리병 > 투명유리병 순으로 안정함을 나타내었다. 이상의 실험결과로 종합비타민 액제 설계의 안정성의 기초적 실험에 기여 되리라고 사료된다. (1999년 11월 10일 접수, 2000년 1월 3일 수리)

### 서 론

액제(solutions, solutions)는 보통 1종 이상의 의약품을 물에 용해 또는 혼합하여서 만든 액체상태의 제제이다. 이 제제는 일정량을 물에 녹여 여과하여서 만들며 필요에 따라 적당한 안정제, 첨가제 또는 방부제를 넣을 수 있다. 다른 어느 제형보다도 소화관 접막으로부터의 흡수가 양호하나 최근에는 흡수의 난이, 장기로의 이행, 대사의 효율, 배설의 완급등을 고려하여 보다 나은 bioavailability를 갖도록 제제화 되고 있다.<sup>1)</sup> 유아에게는 소아에게 사용가능한 과립제나 저작정을 투여하기가 어려우므로 보통 약상의 제제로 투여한다. 국내에서 시판중인 유아용 비타민 제제의 대부분은 시럽제인데 이들의 투여 대상은 유아에서 성인에 이르기까지 비타민 매일 섭취 권장량(Recommended Dose Allowance, RDA)<sup>2)</sup> 연령층에 따라 각각 다르므로 문제가 될 수 있으며 또한 시럽제의 특성상 점도가 높아 칭량 및 투약이 불편하고 유아건강에 좋지 않은 설탕을 함께 투여하게 된다는 단점을 가지고 있다.<sup>2)</sup> 이러한 문제점들은 1회 투여량이 소량이며 필요한 비타민의 종류와 권장량을 함유하고 있는 종합 비타민 액제의 개발로 해결될 수 있리라 사료된다. 종합 비타민 액제에 함유된 각 성분을 가급적 장기간 파괴됨이 없이 보존시킨다는 것은 약제학적 견지에서 대단히 중요한 것이다. 그러나 국내에서 시판되는 종합영양제

의 성분은 비타민류 복합제, 비타민과 무기질 복합제, 비타민과 홀몬복합제, 비타민, 무기질과 홀몬복합제, 비타민, 아미노산, 무기질과 홀몬복합제 등의 복잡다종 다양한 제제가 생산되고 있는 것은 주지의 사실이며 성분 상호간의 배합시 변화 및 저장시의 경시변화로 인하여 약효의 경시 변화 기능성은 충분히 있다고 사료된다.

종합비타민 액제의 제조를 위하여는 먼저 지용성 비타민들을 물에 가용화시켜야 한다. 일반적으로 물에 난용성인 약물은 아미노산등과 염을 형성시켜 가용화시키는 방법<sup>3)</sup>이나 시클로덱스트린등을 이용한 포접화합물의 형성 또는 폴리비닐피롤리돈 등의 고분자 화합물들을 사용한 용해도 증가 방법등<sup>4,5)</sup>이 사용될 수 있지만 가용화제 및 용해보조제를 사용하여 용해도를 증가시키는 방법이 가장 널리 사용되어 왔다.<sup>6,7)</sup> 지용성 비타민의 가용화제로는 계면활성제들인 지방산에스테르류(Tween류), 수크로즈모노에스테르류, 리놀린에스테르와 에틸류등이 사용되어져 왔다.<sup>8)</sup> 계면활성제만을 단독으로 사용할 경우 많은 양이 필요하며 또한 이때 사용한 과량의 계면활성제는 용액의 점성을 증가시키고 용액 제조시 거품을 생성시키며 맛을 저하시키고 비타민들의 안정성을 저하시킬 수 있어 용해보조제의 사용이 바람직하다. 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 400, 글리세린 등과 같은 다가 알코올류가 흔히 사용되는 용해보조제들인데 특히 프로필렌 글리콜은 비타민 B<sub>1</sub>, C, D에 안정화 효과가 있고<sup>9,10)</sup> 또 액제 제조시 맛의 향상을 위하여 감미제의 첨가가 필요한데 유당, 설탕, 포도당, 과당, 만니톨, 크실리톨, 소르비톨

찾는말 : 종합비타민 액제, 광분해, 광퇴색 반응, 인공광원

등의 당류가 주로 사용되며 이 중에서 소르비톨은 설탕의 섭취로 인한 부작용을 피할 수 있으며 특별히 비타민 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, C의 안정성을 향상시킬 수 있다.<sup>11,12)</sup> 일반적으로 용해보조제로 사용되는 프로필렌 글리콜은 경구용액제에 사용될 때 최대사용범위가 15~25%이다.<sup>13)</sup>

Tingstad 등<sup>14)</sup>은 불화나트륨이 함유된 비타민액제중 비타민 C의 경시변화에 대하여 보고한 바 있고 Garret<sup>15)</sup>은 약제중의 비타민류의 분해는 pseudo-zero-order~pseudo-first-order kinetics 이라 보고 그 온도 변화식에서 Arrhenius식을 이용하여 안정도를 예측하였다. Anmo 등<sup>16)</sup>은 비타민 A의 안정성에 관하여 연구하였고 Mizuno 등<sup>17)</sup>은 flavine mononucleotide에 의하여 주사제 중의 비타민 B<sub>6</sub>의 광분해가 촉진된다고 보고하였다. 박<sup>18-20)</sup>은 꿀즙의 비타민 C의 안정성, 치아민 모노염류의 제제학적 안정성, 그리고 식품 및 배합사료의 첨가제로서 치아민 모노염류의 함유량과 착색도 등에 대하여 연구 보고하였다. Kimura 등<sup>21)</sup>은 HPLC에 의하여 미량의 혈액시료에서 혈액중 총 비타민 B<sub>1</sub>을 측정하였고 Kodaka 등<sup>22)</sup>은 HPLC에 의한 식품중의 총 비타민 C의 정량법을 확립하였고 Ueda<sup>23)</sup>은 겔여과법에 의하여 지용성 비타민의 분리를 실험하였다. 그리고 Otani<sup>24)</sup>는 리보플라빈 수용액의 광퇴색 반응속도론에 대하여 보고하였다. 또 박 등<sup>25,26)</sup>은 미분분광광도법에 의하여 비타민 등의 혼합물에서 자외부에서의 분리정량법등이 연구보고 되고 있다. 비타민의 단일제 또는 복합제의 정제, 캡셀제, 산제에 관한 경시변화의 보고는 많이 된 바 있으나 우리나라와 같이 처방상 복합성을 가진 비타민 액제에 대한 안정성의 보고는 별로 없다. 따라서 본 연구는 비타민 액제의 경시에 따른 정적 변화를 벗어나 동력학적인 안정성을 포착하기 위하여 지용성 비타민 A와 수용성 비타민 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> 및 비타민 C를 선정하여 반응속도론적인 해석이 가능한가를 조사 검토하였다.

## 재료 및 방법

### 시약 및 기기

다음의 재료들은 구입후 더 이상 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 비타민 A palmitate(150만 I.U/g)은 Sumidomo Chem. Co.(Japan)의 것을, 비타민 D(10,000 I.U/g), pantothenol등은 Hoffmann-La Roche. Co. (Switzerland) 제품을 사용했으며 비타민 E acetate는 Sigma Chemical Co. (USA)를 사용하였다. 비타민 B<sub>1</sub>, 비타민 B<sub>2</sub>, 비타민 B<sub>6</sub>, 비타민 B<sub>12</sub>, 니코틴산 아미드, 비타민 C는 대한약전품(KP)의 규격에 적합한 시판품을 사용하였다. 그리고 polysorbate 80은 USP의 규격에 적합한 시판품 Kanto Chemical Co. (Japan)을 사용하였으며 프로필렌글리콜은 Junsei Chemical Co. (Japan)의 것을 사용하였다. 또 75% 소르비톨액은 Tokyo Kasei Chemical Co. (Japan)의 것을 사용하였다. 기타 시약은 일급시약을 그대로 사용하였다.

흡광도 측정은 Ultraviolet absorption automatic recording spectrophotometer (SV, 50A USA)를 사용하였고 pH meter는 Hitachi-Horiba M-5 (Japan)를 사용하였다. Incubator, 자동항온수욕장치(정밀도,  $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ )등은 각각 국내 조립한 것을 사용하

Table 1. Composition of the multivitamin solutions.

Ingredients	Contents(mg/ml)
Vitamin B <sub>1</sub>	2.0
Vitamin B <sub>2</sub>	2.8(2.0)
Nicotin amide	20.0
Vitamin B <sub>6</sub>	2.0
Vitamin C	50.0
Pantothenol	10.0
Vitamin E acetate	15 IU
Vitamin A palmitate	5,000 IU
Vitamin D	1,000 IU
Vitamin B <sub>12</sub>	3.5 IU
Polysorbate 80	150
Propylene glycol	200
Sorbitol	200

였다. 인산리보플라빈의 광퇴색실험은 Taika Kogyo Co. (Japan)의 LV1-M(수은등, 내부조사형)을 사용하였다. 그리고 비타민 B<sub>6</sub> 광분해 조작은 flood lamp(150W, Toshiba electric Co. Japan)로 조사하였다.

### 종합 비타민 액제의 제조

본 실험에서 사용한 시료는 보편적으로 제제화되는 종합비타민 액제를 가지고 실험하였으며 그 조성은 Table 1에 나타난 바와 같다. 지용성 비타민은 먼저 비타민 E를 polysorbate 80(계면활성제, 15%)과 같이 80°C까지 가열하여 혼합하고 60°C로 온도를 낮춰서 비타민 A와 비타민 D 및 propylene glycol(보조용매, 20%) 및 소르비톨(감미제, 20%)를 가하고 첨가한 다음 상온에서 수용성 비타민과 물을 첨가하여 최종량 100 ml로 맞추어 제조하였다. 각 첨가제의 첨가량은 총량 100 ml에 대한 w/v%이며 지용성 비타민 원료들은 g 단위로 환산하여 칭량하였다.

### 비타민 A, B<sub>1</sub> 및 C의 안정성<sup>21,14)</sup>

종합 비타민 액제(검체원액)를 30 ml 갈색 ampule에 각각 20 ml씩 넣고 밀봉하여 40, 50, 60 및 70°C $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 의 항온조에 넣어 경시변화시켰다. 40°C는 5일, 50°C는 4일, 60°C는 3일, 70°C는 2일 간격으로 10회씩 시료를 취하여 경시에 따른 검체를 분석하였다. 경시시킨 검체는 곧 냉장고에 보관하면서 정량 직전 상온에서 방치한 다음 정량하였다. 각 온도에서의 비타민 A, B<sub>1</sub> 및 C의 분해상수는 분해양상에 따라 zero-order 및 first-order kinetics 분해식<sup>27)</sup>을 사용하여 구하였다. 가속시험의 결과를 Arrhenius식에 적용하여 Arrhenius식의 인자들의 값을 구한 후 이를 이용하여 상온(25°C)에서의 분해상수를 구하였다.

### 비타민 A의 정량<sup>28)</sup>

검체 5 ml에 ethanol 5 ml를 가하고 진탕하여 균일 용액을 만들었다. 다음 50% KOH 20 ml를 첨가하여 10분간 검화시킨 후 cyclohexane 10 ml로 3회 추출한 다음 cyclohexane 층을 합하여 5% KOH 10 ml로 2회 세척하였다. 다음 증류수 10 ml로 페노프탈렌 발색이 없을 때까지 알칼리를 세척한 후 무수

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 6 g을 첨가하여 탈수하고 cyclohexane 50 ml로 희석한 다음 350 nm에서 흡광도를 측정하였다.

**비타민 B<sub>1</sub>의 정량<sup>20)</sup>**

치아민 100 µg/ml에 대응하는 양(Wg)을 취하고 10배정도의 0.1 N HCl을 가하고 95~100°C에서 30분간 자주 흔들면서 끓인 다음 냉각시켰다. 25%(w/v) sodium acetate 용액을 가하고 pH 4.5로 조정된 후 여과하고 일정량으로 하였다(V<sub>1</sub>ml). 다음 원심분리용 시험관에 치아민 20~50 µg/ml에 대응하는 량(V<sub>2</sub>ml)을 넣고 산성백토 0.1 g을 가하고 3분간 혼합한 다음 2500 rpm에서 10분간 원심분리하여 상층액을 경사하였다. 상층액이 무색이 될 때까지 위와 같은 조작을 4회 실시하였다. 위 흡착물에 phenol : ethanol 혼액(1 : 200) 4 ml를 가하고 다시 정색시약(440 mM p-aminoacetophenon 용액, 33 mM sodium nitrite 용액을 각각 0.2 ml씩 섞은 후 증류수 10 ml을 가하고 다시 175 mM NaOH, 115 mM NaHCO<sub>3</sub>가 용해되어 있는 알칼리 용액 6 ml을 순차로 섞어 즉시 사용)을 가하고 혼합한 다음 1시간 방치한 후 원심분리(2500 rpm×10분)하여 상층액을 경사하였다. 위에서 얻은 정색혼합물에 60% ethanol 6 ml와 xylene 5 ml을 가하고 3분간 150 rpm에서 원심분리시켰다. 상층액의 정색액을 취하여 xylene을 대조액으로 하여 530 nm에서 흡광도를 측정하였다(A<sub>2</sub>). 따로 같은 방법으로 치아민 표준용액(20 µg 치아민 염산염/ml)을 사용하여 흡광도를 측정하였다(A<sub>1</sub>).

$$\text{정색액의 치아민 상당량 } F(\mu\text{g}) = \frac{20 \times A_2}{A_1 - A_2}$$

$$\text{시료중의 총치아민 함량 } (\mu\text{g/g}) = \frac{F \times V_1}{V_2 \times W}$$

**비타민 C의 정량<sup>29)</sup>**

비타민 C의 정량은 2,6-Dinitrophenolindophenol법으로 행하였다.

**비타민 B<sub>2</sub>의 광퇴색<sup>24)</sup>**

검체 원액중에 함유된 비타민 B<sub>2</sub>의 초기농도를 3배까지 증량시킨 시료(0.544×10<sup>-2</sup>, 1.088×10<sup>-2</sup>, 1.632×10<sup>-2</sup> M)용액 각각을 50°C로 보유한 내부조사형 광화학 실험장치에 넣고 빛을 조사시킨 후 5분 간격으로 검체를 채취하여 상법으로 정량하였다. 비타민 B<sub>2</sub>을 445 nm에서 흡광도를 측정하고 표준곡선에 준하여 검체 중 비타민 B<sub>2</sub>을 정량하였고 잔존율은 광조사전의 445 nm의 흡광도에 대하여 일정시간을 조사한 후의 445 nm의 흡광도의 백분율로 하였다.

**비타민 B<sub>6</sub>의 안정성<sup>3,17)</sup>**

검체원액 30 ml을 glass stopper가 달린 50 ml삼각플라스크에 넣고 30±1°C의 항온조에서 경시 변화시켰다. 외부로부터 빛을 차광하기 위하여 항온조 사방주변에 A<sub>1</sub> foil로 씌우고 물중탕의 상부 25 cm의 거리에서 flood lamp로 조사하였다. 동시에 별도로 상기와 동일방법으로 실험실 창가의 햇빛에 의하여 경

시 변화시켰다. 한편 용기의 종류에 의한 비타민 B<sub>6</sub>의 광분해를 검토하기 위하여 검체 원액 50 ml을 시중에 유통되고 있는 100 ml 투약병(불투명 폴리에틸렌 용기, 갈색 유리병, 투명 유리병)에 각각 넣고 태양광선에 2시간 동안 조사시켰다. 그리고 태양광선에 의한 비타민 B<sub>6</sub>의 계절에 따른 경시 변화도 상기 용기에 의한 방법과 동일하게 실험하였다.

비타민 B<sub>6</sub>의 정량은 2,6-Dibromoquinone chlorimide법<sup>30)</sup>으로 행하였다. 즉 시료용액 1 ml에 isopropyl alcohol 5 ml, 암모늄 완충액(pH 9.28) 2 ml, 증류수 1 ml을 차례로 가하고 혼합한 다음 즉시 조제한 0.4% 2,6-Dibromoquinone chlorimide isopropyl alcohol 용액 1 ml을 가하고 20°C 3분간 방치한 후 650 nm에서 흡광도를 측정하였다. 한편 미리 작성한 검량곡선에서 시료중의 비타민 B<sub>6</sub>량을 산출하였다.

**결과 및 고찰**

**비타민 A, B<sub>1</sub> 및 C의 안정성**

약품의 분해 및 안정성의 문제를 취급함에 있어서 동력학적인 방법을 이용하는 예가 많다. 종래는 이러한 문제를 취급함에 있어서 방치 실험에 의한 함량의 저하를 측정하고 그 결과를 나열하는데 그쳤으나 그것으로써는 측정치의 재현성이 박약할 뿐만 아니라 법칙성을 발견하기 곤란한 경우가 많다. 그러나 동력학적인 수단을 이용하므로써 명확히 변화를 추적할 수 있는 동시에 반응기구도 밝힐 수 있는 경우가 있다.<sup>31)</sup>

종합비타민 액제의 안정성 평가를 위한 가속시험을 위하여 40, 50, 60, 70±1°C의 항온조에 방치하여 비타민 A, B<sub>1</sub> 및 C의 경시에 따른 분해양상을 관찰하여 그 결과를 Fig. 1, 2, 3에 나타내었다. Fig. 1, 2, 3에서 나타나 있듯이 비타민 A의 분해양상은 Buihler<sup>32)</sup>가 보고한대로 zero-order kinetics를 따르는 양상을 보였으며 비타민 B<sub>1</sub>과 C는 Garrett<sup>31,33)</sup>이 보고한대로 first-order kinetics에 따라 분해되는 양상을 나타내었다. 그리고 분해양상에 따라 각 온도에서의 비타민 A, B<sub>1</sub> 및 C의 분해 상수를 구하여 그 결과를 Table 2에 나타내었다. Arrhenius식을 이

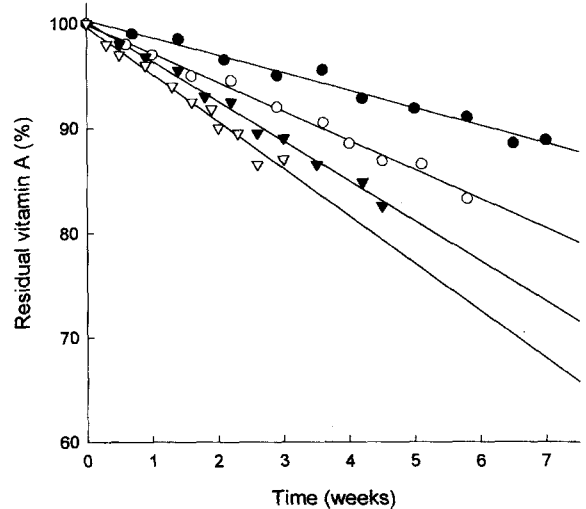


Fig. 1. Residual vitamin A content in multivitamin solutions. ●; 40°C, ○; 50°C, ▼; 60°C, ▽; 70°C.

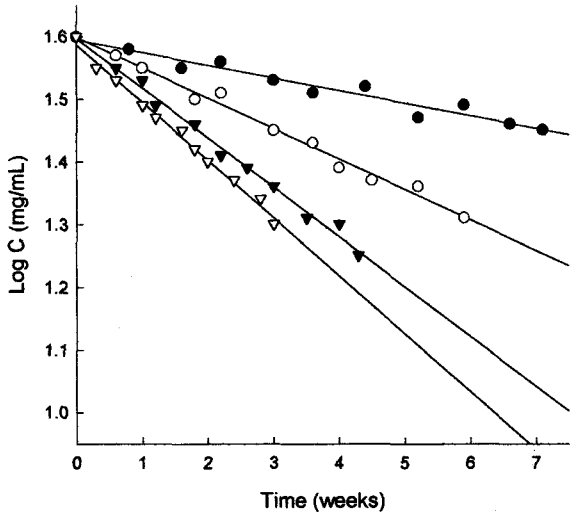


Fig. 2. Semi-logarithmic plot of residual vitamin B<sub>1</sub> content in multivitamin solutions. ●; 40°C, ○; 50°C, ▼; 60°C, ▽; 70°C.

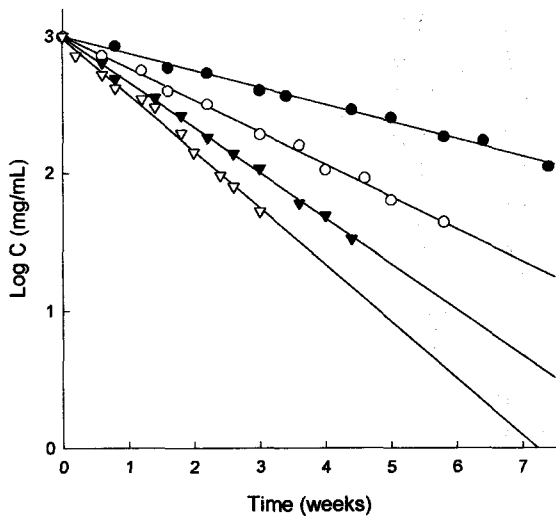


Fig. 3. Semi-logarithmic plot of residual vitamin C content in multivitamin solutions. ●; 40°C, ○; 50°C, ▼; 60°C, ▽; 70°C.

Table 2. Kinetic analysis for degradation of vitamin A, B<sub>1</sub> and C in multivitamin solutions at 40, 50, 60 and 70°C

Temp.(°C)	Degradation rate constants (day <sup>-1</sup> )		
	Vitamin A	Vitamin B <sub>1</sub>	Vitamin C
40	1.01	6.13×10 <sup>-3</sup>	5.8×10 <sup>-3</sup>
50	6.87	8.03×10 <sup>-3</sup>	9.3×10 <sup>-3</sup>
60	17.36	20.56×10 <sup>-3</sup>	32.5×10 <sup>-3</sup>
70	75.23	50.87×10 <sup>-3</sup>	60.2×10 <sup>-3</sup>

용하여 구한 활성화 에너지는 비타민 A, B<sub>1</sub> 및 C가 각각 26.27, 21.67 및 23.5 kcal/mol로서 이미 보고된<sup>31,34)</sup> 수치들과 유사하였다. 각 온도에서의 분해상수와 절대온도의 역수와의 관계를 semi-log 그래프에 나타낸 Arrhenius 플롯인 Fig. 3, 4, 5에서 이들 고온에서의 분해상수들로부터 구한 상온(25°C)에서의 비타민 A, B<sub>1</sub> 및 C의 분해상수는 각각 0.085 IU/ml/day,

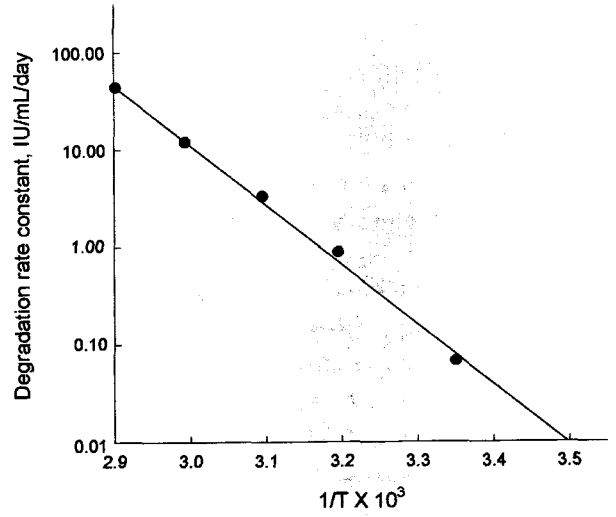


Fig. 4. Arrhenius plot for vitamin A degradation in multivitamin solutions.

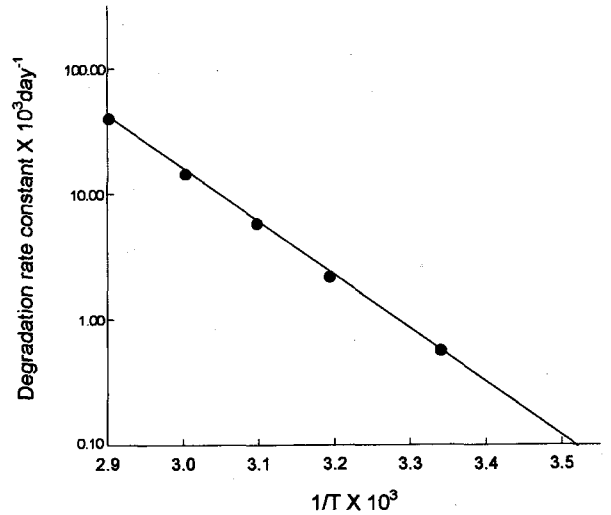


Fig. 5. Arrhenius plot for vitamin B<sub>1</sub> degradation in multivitamin solutions.

6.53×10<sup>-4</sup> day<sup>-1</sup> 및 6.09×10<sup>-4</sup> day<sup>-1</sup>이었다. 이들 분해상수들을 이용하여 계산한 상온(25°C)에서의 비타민 A, B<sub>1</sub> 및 C(t<sub>90</sub>)의 유효기간은 각각 1493, 449 및 639일이었다.

비타민 B<sub>2</sub>의 광퇴색

비타민 B<sub>2</sub> 수용액의 광분해에 있어서 분해산물로는 lumichrome, lumiflavin, D-ribose, D-erythrose, acetic acid, glycolic acid, 6,7-dimethylflavin 9-acetic acid, erythronic acid 등이 검출되고 있다.<sup>11)</sup> 또 대부분의 아미노산, 비타민, 유기산, 무기산, 페놀유도체 등은 리보플라빈의 광분해를 억제하나 설탕, 탄산 gas 기류중에서는 공기중에 비하여 현저히 비타민 B<sub>2</sub>의 광분해를 촉진한다는 것이 알려졌다.<sup>24)</sup> 검체 원액중의 비타민 B<sub>2</sub>의 초기농도 0.544×10<sup>-2</sup>~1.632×10<sup>-2</sup> M를 갖인 수용액에 빛을 조사하여 얻은 결과를 Fig. 7에 나타내었다. Fig. 7에 나타낸 것과 같이 조사시간과 비타민 B<sub>2</sub>의 잔존율의 대수 사이에는 직선 관계가 성립하였으므로 1차 반응으로 간주하여 다

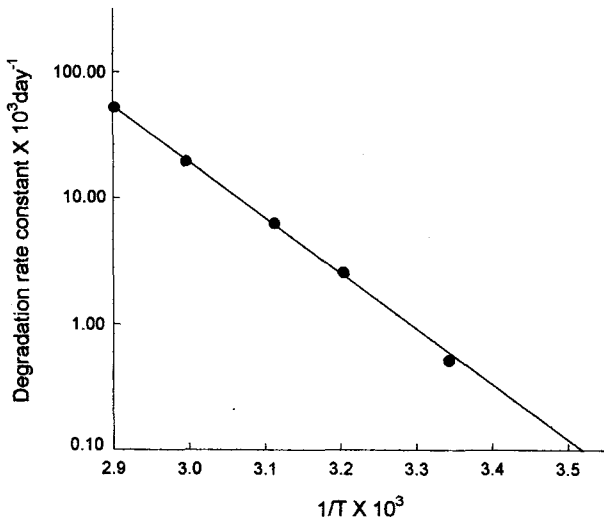


Fig. 6. Arrhenius plot for vitamin C degradation in multivitamin solutions.

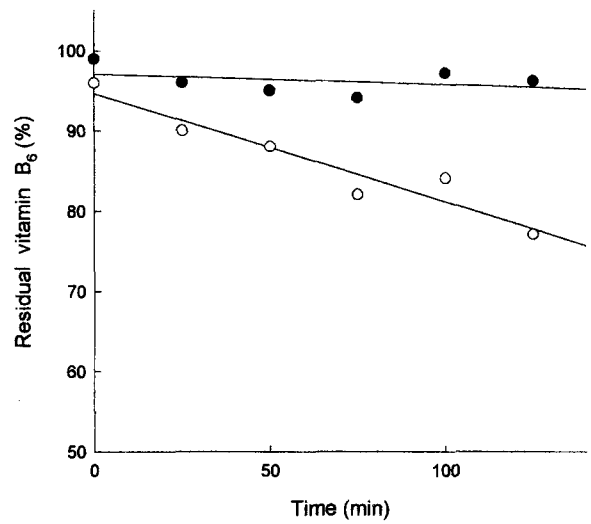


Fig. 8. Photodecomposition of vitamin B<sub>6</sub> in multivitamin solutions at 30°C.

●; Flood lamp, ○; Sunlight.

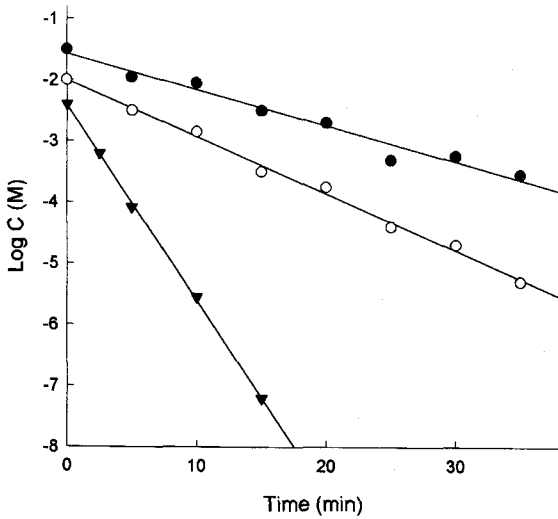


Fig. 7. Light fading of vitamin B<sub>1</sub> in multivitamin solutions at 50°C.

●;  $1.632 \times 10^{-2} M$ , ○;  $1.088 \times 10^{-2} M$ , ▼;  $0.544 \times 10^{-2} M$ .

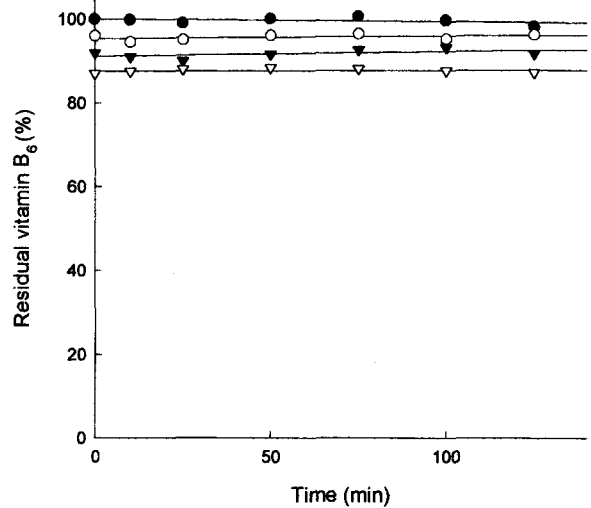


Fig. 9. Photodecomposition of vitamin B<sub>6</sub> in multivitamin solutions at 30°C.

●; Winter, ○; Spring, ▼; Autumn, ▽; Summer.

음과 같은 비타민 B<sub>2</sub>의 광퇴색 속도식이 얻어진다.

$$-\frac{dc}{dt} = KC \tag{1}$$

K: 겉보기 속도상수

그렇지만 비타민 B<sub>2</sub>의 초기농도(C<sub>0</sub>)에 의하여 K값이 변하므로 단순한 일차반응이라고는 할 수 없다. 따라서 C<sub>0</sub>와 K사이에는 C<sub>0</sub>=0.544×10<sup>-2</sup>~1.632×10<sup>-2</sup> M의 범위에는 다음과 같은 실험식이 성립하는 것을 알 수 있다.

$$K \times C_0 = K_c \tag{2}$$

K<sub>c</sub>: C<sub>0</sub>에 따른 상수

(2)식을 (1)식에 대입하면 다음과 같은 비타민 B<sub>2</sub> 수용액의

광퇴색 속도에 관한 실험식이 성립한다.

$$-\frac{dc}{dt} = Kc \frac{C}{C_0} \tag{3}$$

### 비타민 B<sub>6</sub>의 안정성

비타민 B<sub>6</sub>을 함유하는 내용액제, 주사제는 널리 임상에서 사용한다. 이러한 제형을 환자에 투여할 경우에 그대로 투여할 경우와 내용액제를 조금 물로 희석하여 투여할 경우(시럽제) 또는 주사제를 수액에 혼합하여 투여할 경우가 있다. 희석한 B<sub>6</sub>의 시럽제를 환자가 약국에서 집에 가지고 가는 도중 또는 집에 보존하는 사이 또는 병실에서 그 수액을 환자에 투여하는 사이(약 2시간)에 태양광선이 조사하는 경우를 때때로 볼 수 있다. 본 연구는 인공광원과 태양광선에 의한 비타민 B<sub>6</sub>의 광

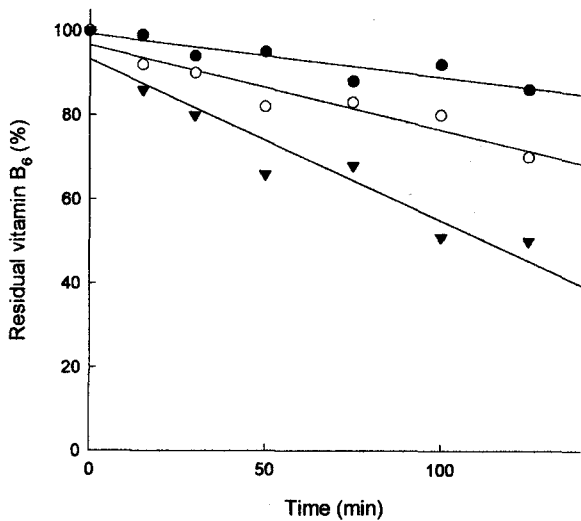


Fig. 10. Effects of containers for the multivitamin solutions on the photodecomposition of vitamin B<sub>6</sub>.

●; Polyethylene, ○; Brown glass, ▼; Colorless glass.

분해를 비교하기 위하여 인공광원인 flood lamp에 의한 비타민 B<sub>6</sub>의 광분해를 실시하였다. Fig. 8은 검체원액을 30°C에서 실시한 비타민 B<sub>6</sub>의 광분해를 나타내고 있다. Fig. 8에서 나타낸 바와 같이 인공광원보다 태양광선에 의한 비타민 B<sub>6</sub>의 광분해의 잔존율이 낮은 값을 나타내었다. Fig. 9는 태양광선에 의한 비타민 B<sub>6</sub>의 계절에 따른 변화를 검토하기 위하여 봄, 여름, 가을, 겨울의 정오에서 오후 2시까지 2시간동안 태양광선에 조사한 결과를 나타내고 있다. Fig. 9에서 나타낸 바와 같이 태양광선의 강도 변화가 있음에도 불구하고 비타민 B<sub>6</sub>의 잔존율이 비슷한 값을 나타내었다. Fig. 10은 태양광선에 의한 비타민 B<sub>6</sub>의 용기에 의한 변화를 검토하기 위하여 불투명 폴리에틸렌용기, 갈색유리용기, 투명유리용기에 각각 검체원액을 넣고 태양광선에 정오에서 오후 2시까지 2시간동안 조사한 결과를 나타내고 있다. Fig. 10에서 볼 수 있듯이 폴리에틸렌 용기가 갈색유리용기와 투명유리용기에 비하여 비타민 B<sub>6</sub>가 안정함을 나타내고 있다. 이것은 빛의 투과성이 좋은 유리용기는 폴리에틸렌용기에 비하여 비타민 B<sub>6</sub>의 광분해가 빠르다는 것을 알 수 있다.

종합비타민 액제의 제제설계를 위하여 가용화제 및 기타 첨가제를 사용하여 액제를 제조하고 그 안정성을 검토한 결과 화학변화가 복잡한 일반용액계의 현상을 반응속도론적인 해석을 시도하므로써 보편성 있는 안정도 예측의 방법을 확립하여 종합비타민 액제설계의 안정성의 기초적 실험에 기여되리라 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Korean Pharm. Assoc. (1984) In 'Pharmaceutical Dispensing', chap2, p. 92, Kor. Med. Intex Co., Seoul, Korea.
2. Hong, J. W., Park, E. S. and Chi, S. C. (1996) Formulation of multivitamin solutions for infants. *Yakhak Hoeji*, **40**(3), 243-250.
3. Anderson, B. D. and Conradi, R. A. (1985) Predictive relationships in the water solubility of salts of a non-steroidal anti-inflammatory drug. *J. Pharm. Sci.* **74**, 815-822.
4. Okada, Y., Tachibana, M. and Koizumi, K. (1990) Solubilization of lipid-soluble vitamins by complexation with glucosyl-β-cyclodextrin. *Chem. Pharm. Bull.* **38**, 2047-2054.
5. Inamura, I., Isshiki, M. and Araki, T. (1989) Solubilization of lipid-soluble vitamins in water by forming complexes with poly(N-vinylpyrrolidone). *Chem. Lett.* 105-112.
6. Yalkowsky, S. H. and Roseman, T. J. (1981) Solubilization of drugs by cosolvents, In 'Techniques of Solubilization of Drugs', Yalkowsky, S. H.(Ed), p.91., Marcel Dekker Inc., New York and Basel.
7. Elworthy, P. H., Florence, A. T. and Macfarlane, C. B. (1968) In 'Solubilization by Surface-Active Agents', p.35. Chapman and Hall, London, U.K.
8. Swarbrick, J. (1965) Solubilized systems in pharmacy. *J. Pharm. Sci.* **54**, 1229-1239.
9. Stone, G. B. (1950) Vitamin stability in oral multivitamin preparation. *J. Am. Pharm. Assoc.* **39**, 159-168.
10. Bartilucci, A. and Foss, N. E. (1954) Cyanocobalamin(Vitamin B<sub>12</sub>) I. A study of the stability of cyanocobalamin and ascorbic acid on liquid formulations. *J. Am. Pharm. Assoc.* **43**, 159-172.
11. Bandelin, F. J. and Tuschhoff, J. V. (1955) The stability of ascorbic acid in various liquid media. *J. Am. Pharm. Assoc.* **44**, 241-253.
12. Ismaiel, S. A. and Ismaiel, E. A. (1975) A study on syrups containing ascorbic acid and B-complex vitamins. *Pharmazie* **30**, 59-70.
13. Biamonte, A. R. and Schneller, G. H. (1951) A study of folic acid stability in solutions of B complex vitamins. *J. Assoc. Off. Anyl. Chem.* **40**, 313-324.
14. Tingstad, J. E., Macdonald, L. H. and Meister, P. D. (1963) Stability of ascorbic acid in a liquid multivitamin emulsion containing sodium fluoride. *J. Pharm. Sci.* **52**, 343-350.
15. Garrett, E. R. (1962) Prediction of stability of drugs and pharmaceutical preparations. *J. Pharm. Sci.* **51**, 811-833.
16. Anmo, T., Washitake, M., Takashima, Y. and Sato, S. (1968) Studies on the stability of vitamin A. *Vitamins(Japan)* **37**, 19-24.
17. Mizuno, N., Nakayama, F. and Morita, E. (1979) Photodecomposition of pyridoxine accelerated by flavine mononucleotide. *Vitamins(Japan)* **53**(5-6), 213-219.
18. Park, H. K. (1983) Studies on preference and stability of ascorbic acid variation in a canned orange juice. *Sejong University Journal* **10**, 331-337.
19. Park, H. K. (1997) Synthesis conditions of thiamine mononitrate and pharmaceutical stability of thiamine monosalts. *Yakhak Hoeji* **41**(5), 595-601.
20. Park, H. K. (1997) The relationship of contained water and coloring rate of thiamine monosalts in preparations as an additive of food and formula feed. *Agricultural Chemistry and Biotechnology* **40**(5), 409-415.
21. Kimura, M., Fujita, T. and Irokawa, Y. (1981) High sensitive method for the determination of thiamine in blood by high performance liquid chromatography. *Vitamins(Japan)* **55**(4), 185-180.
22. Kodaka, K., Inagaki, S., Ujiie, T., Ueno, T. and Suda, H. (1985)

- Determination of total vitamin C in food stuffs by high performance liquid chromatography. *Vitamins(Japan)* **59**(9), 451-455.
23. Ueda, F. (1973) Separation of fat soluble vitamins by gel filtration. *Vitamins(Japan)* **47**(12), 529-551.
24. Otani, S. (1966) Studies on prevention of color change of pharmaceutical preparations. IX. Light fading of riboflavin solution. *Yakugaku zasshi* **36**(4), 263-268.
25. Park, M. K., Cho, Y. H. and Cho, J. H. (1986) Quantitative analysis by derivative spectrophotometry(1)-simultaneous quantitation of pyridoxine·HCl and nicotinamide in mixture by ultraviolet derivative spectrophotometry. *Yakhak Hoeji* **30**(4), 185-192.
26. Park, M. K. and Cho, J. H. (1988) Quantitative analysis by derivative spectrophotometry (III)-simultaneous quantitation of vitamin B group and vitamin C in by multiple linear regression analysis. *Arch. Pharm. Res.* **11**(1), 45-51.
27. Carstensen, J. T. (1990) In 'Drug Stability: Principles and Practices', p.18., Marcel Dekker, Inc., New York and Basel.
28. Anmo, T., Washitake, M., Abe, S., Takashima, Y. Utumi, H. and Sato, S. (1966) Studies on the changes of vitamin A alcohol and its esters in various alcohols. *Vitamins(Japan)* **34**(5), 495-504 (1966).
29. Korean Bioch. Soc. (1994) In 'Experimental Biochemistry', 4th Ed., 418-419., Tamkudang, Seoul, Korea.
30. Mizuno, N., Aoki, M., Kamada, A. and Hirota, F. (1968). Studies on fatty acid esters of pyridoxine. I. Hydrolysis of pyridoxine 3,4-diester by tissue homogenate lipase and sulfuric acid. *Yakuzaigaku* **28**(2), 159-166.
31. Garret, E. R. (1956) Prediction of stability in pharmaceutical II. Vitamin stability in liquid multivitamin preparations. *J. Am. Pharm. Assos.* **45**, 171-183.
32. Buihler, V. (1988) In 'Vademecum for Vitamin Formulations', p.89, 125.
33. Garret, E. R. (1966) Prediction of stability in pharmaceutical preparations III. Comparison of vitamins stabilities in different multivitamin preparations. *J. Am. Pharm. Assos.* **45**, 470-482.
34. Huttenrauch, R. (1969) Kinetic studies on reciprocal actions and degradation reactions of water soluble vitamins 4. Ascorbic acid and thiamine. *Pharmazie* **24**, 111-123.

---

**Studies on the Stability of Multivitamin Solutions**

Hong-Koo Park (Department of Food Technology, Sejong University, Seoul 143-747, Korea)

**Abstract :** The stability of vitamin A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C in aqueous multivitamin solutions was carried out by means of estimation of reaction velocity and the results are described in this paper. The stability of vitamin A, B<sub>1</sub> and C due to thermal degradation method in aqueous multivitamin solutions was evaluated at 40, 50, 60 and 70°C up to 40 days. The shelf-lives of vitamin A, B<sub>1</sub> and C in this preparation, calculated using the Arrhenius equation, were 1493, 449 and 639 days at 25°C respectively. Examination was made on the effect of initial concentration of vitamin B<sub>2</sub>(C<sub>0</sub>) on light fading of vitamin B<sub>2</sub> in aqueous multivitamin solutions and it was found that the fading progressed according to the following formula :

$$-\frac{dc}{dt} = K_c \frac{C}{C_0}$$

where K<sub>c</sub> is apparent light-fading rate constant relate to C<sub>0</sub>. Photodecomposition of vitamin B<sub>6</sub> in aqueous multivitamin solutions was apparently first order kinetics and was stable in polyethylene>brown color>glass container to sunlight. Photodecomposition of vitamin B<sub>6</sub> in four seasons also investigated.

---

Key words : multivitamin solutions, stability, photodecomposition, heterogenous solution system