

# Vit + Vit = 0?

최 명 목 역  
 <유한양행 농축과>

## 1. 종합 비타민제제의 중요성

여러 종류의 비타민·무기물·미량원소를 함유하고 있는 첨가제는 매우 애호를 받고 있다. 의사들은 이들 첨가제를 비타민 결핍증 뿐만 아니라, 병 후 회복에 항 세균성 요법의 강장제로 또는 보약으로 많은 경우에 사용하고 있다.

복용자로서는 식성에 의하여 편식할 경우 보충되지 못하는 비타민을 아주 편리하게 간단히 보충할 수 있다. 그것은 의사에서 환자에, 성인에서 어린이에 이르기까지 그 사용법이 다양하기 때문에 종합 비타민제제(주사용, 전형적인 제라틴캡슐·정제·과당·적량액 시험에서 씹는 정제, 당과·마름모꼴의 알약, 쪼코렐형·엿과 같은 과자형에 이르기까지)의 선택은 다른 어느 약제보다 복잡하다. 요즈음은 발포성 비타민 정제가 인기가 좋은 것 같다.

## 2. 급여의 난점

의견상 우아하고 방향을 내는 이들 비타민제제는 아주 복잡한 연구의 결과이다. 단일 비타민제제로서 제조될 경우는 안정할 것이지만, 몇 개의 비타민이 함께 섞여(Mix) 제조될 때에는 화학적 반응(비타민 간에)이 일어날지도 몰라 이 경우에는 제조 과정이 훨씬 복잡해진다.

화학적 반응은 특히 수용성 비타민의 경우 그들의 여러가지 기능 때문에 비타민 특유의 효과를 저해시키는 변화가 일어난다.

이러한 상호간의 해로운 반응은 비단 비타민 간에서 뿐만 아니라, 비타민과 강장제 간에서도 일어날지 모른다. 이런 물질은 다른 물질이 항균작용을 하는 반면 액형 제제의 용매로, 또는 고형(固型) 제제의 기본 물질로 쓰여져 단맛·색깔·방향을 내게 되며 비타민을 화학적·물리적으로 안정시키고 용해시킨다. 그러므로 포뮐러(formula)를 짤 경우 어떤 비타민 배합이, 어떤 비타민과 강장제의 배합이 상호 해로운 반응이 있나 하는 것을 발견하는 것은 꼭 필요한 일이다.

물론 우리는 여러가지 화학적 근거로 어떤 비타민들이 상호 해로운 반응을 하는가를 알며, 분해시의 화학적 반응을 비타민의 증가수로, 상호 가능한 반응의 수도도 알고 있다 (8가지 비타민의 경우, 각 비타민 개개의 분해과정으로 보면 8가지의, 4가지 비타민씩 복합반응의 경우는 28가지의, 3가지 비타민 복합은 56가지의, 4가지 비타민 복합의 경우는 70가지의, 8가지 비타민 전부 복합의 경우는 162가지의 분해과정이 일어난다.).

만약 여기서 강장제와의 분해과정을 생각한다면 그 수는 헤일 수 없으며 모든 반응과정의 자세한 분석은 불가능하다. 그러므로 종합 비타민제제는 그 안정성이 제일 중요시되는 바 모든 지식을 총망라하여 포뮐러(formula)를 짜야 하고, 안정성을 시험하고 불만족스러울 경우에는 수정 개선되어야 한다. 그래서 그 결과는 가능한 한 상호 해로운 반응은 최소로, 안정성은 최대로 되어져야 하는 것이다.

### 3. 지용성 · 수용성 비타민과 고형 · 액형 비타민

여러가지 비타민의 용해도 차이는 복합할 경우 더욱 기술적인 문제점을 야기시킨다. 첫 차이점은 수용성 비타민과 지용성 비타민에 있다. 비타민 B 그룹(B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, nicotinamide, B<sub>6</sub>, Pantothenic acid, Panthenol, biotin, B<sub>12</sub>, folic acid)과 비타민 C (ascorbic acid)는 수용성 비타민이며, 비타민 A, D, E, K와 F(필수 불포화 지방산)은 지용성 비타민이다.

수용성 비타민에 있어서 Pantothenic acid와 Panthenol이 액체이며, 지용성 비타민에서는 비타민 A, Palmitate, 비타민 E(D- 또는 DL- $\alpha$ -tocopherol, 또는 그 acetate), 비타민 K<sub>1</sub> 그리고

비타민 F가 액체이다.

지용성 비타민은 액체 비타민이 특수한 과정에 의하여 캡슐이나 정제와 같은 형태로 고형 제제에 혼합될 수 있는 반면에 물방울(drops), 연금약(elixirs)이나 시럽(syrup)과 같은 형태의 액형 제제로 혼합 제조하기는 어렵다.

### 4. 중간 비타민 생성물

부분적으로 제제의 혼화성(混和性)과 용해성을 증진시키고 더욱 효과적인 보호 기능을 가지는 중간 비타민 생성물 제조법이 개발되었다. 이 생성물은 약 제조에 있어서 비타민 혼합을 용이하게 할 뿐만 아니라, 음식이나 사료에 있어서도 마찬가지로 안정성을 증진시킨다.

표 1에 나타난 바와 같은 이들 중간 생성물은

<표 1>

중간 비타민 생성물

비 타 민	중간 생성물 제조과정	구 성	용 도
비 타 민 A	비타민 A, 수용성; 혼합과정.	비타민 A와 비이온계 surface-active agent와의 혼합제.	수용성이며 희석 비타민 A와 같이 아교질 유액을 형성함.
비 타 민 A 비 타 민 D 비 타 민 E	건조분말; 제라틴 용액에서 유화(乳化)된 후 가루로 됨. 저온 건조 후 수분 첨가 허용.	lipophilic 비타민의 덩어리를 함유하는 현미경적인 제라틴 방울.	건조 사료 혼합물, 정제, 제라틴 캡슐 삽입용. 내용물에 첨가하면 대기 중 산소에 의한 산화방지에 효과가 있음.
비 타 민 B <sub>1</sub> 비 타 민 B <sub>2</sub> nicotinamide 비 타 민 B <sub>6</sub>	지방덩어리; 분말은 軟지방에 부유 상태로 있다가 다시 분말화하여 지방덩어리로 됨.	분말들이 현미경적인 작은 지방구에 묻힘.	분말이나 정제에 첨가되어 씹는 맛을 증진시킨다.
Panthenol 비 타 민 E	33~50% 흡착; 혼합과정.	액체형 비타민이 흡착된 중간 접착제 분말.	건조된 규정형과의 혼합을 용이하게 함.
비 타 민 B <sub>12</sub>	수지산염(樹脂酸鹽); cation(ion) 교환 역할로 바꿈.	비타민 B <sub>12</sub> 를 함유한 붉은 색깔의 구형(球型)방울.	건조 제품의 비타민 B <sub>12</sub> 의 안정성을 증진.

특히 사료제조업자들이 순수 비타민 취급 방법을 몰라 제조 중 실수를 양게 하기 위하여 소개한다. 그러나 중간 생성물로 인하여 비타민은 상당량 정도 보호되며 안정되는 것이다.

### 5. 액형 종합 비타민제제

액형 비타민제제에는 주사용액 drops(滴), elixers(알콜 함유 혼합물) 그리고 syrup(설탕 함유 혼합물)이 있다. 액형 제제는 "Corpora non

agunt nisi soluta"라는 원리에 의하여 비타민 간의 상호반응은 쉽고 빠르게 진행된다. 그러므로 액형은 안정시키기가 어렵다.

안정성을 높이기 위한 가장 중요한 요소는 적당한 PH, 높은 polyole 농도(polyol, 사탕, glucose, fructose, sorbitol, amnitol과 같이 많은 alcoholic hydroxyl groups을 함유하고 있는 유기체), 불활성(不活性) 가스(CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>) 압력하의 포장 등이다. 그리고 다른 안정법으로 항산화제(Antioxydants)나 항생물질(Antibiotics)을 첨

가하는 경우도 있다. 수용액에 리포필릭(lipophilic) 비타민을 혼합하기는 어려운 문제이다. 유탁액에 구름(cloud)같은 것이 끼던가 또는 지용성 비타민일 때 surfactant(wetting agents)의 도움을 받아 아교질 분산으로 혼합되어 현미경으로는 식별할 수 없게 된다. 주사용액으로 쓰여지는 surface active wetting agent의 특성은 동물시험에서 먼저 결정지워져서 다음 임상시험을 해야 한다. 이들은 산이나 basic ionizable groups를 갖지 않는, 예를 들면 Tween 80과 같은 nonionogenic wetting agents의 급에 속하며 별 특별한 특성도 없다. 수정되며 정밀한 안정작업을 했음에도 불구하고 특히 열대지방으로 수출할 경우에는 액형 제제의 충분한 안정을 보전하기가 힘들 때가 있는 바, 이런 경우에는 안정기간을 명시하든가, 불안정한 비타민은 용액에 첨가하지 말든가, 또는 분말 상태로 각각 포장하여 사용 적전에 용액에 섞어 사용하게 하는 등 비상수단을 써야 한다. 또는 용액을 두 가지의 용액으로 분리하여 각기 비타민 함량에 따라 적당한 PH로 조절하였다가 사용전에 혼합하여 사용하는 방법도 있으나 생산비와 포장비가 많이 들 뿐만 아니라, 사용자 편의[지식을 필요로 하므로 크게 찬성할 바는 아니다.

## 6. 안정성과 안정화

“안정한” 또는 “안정성”이라는 말은 절대적인 술어이다. 제품이 “안정하다” 또는 “불안정하다”라는 말은 즉 제조시 모든 효능을 가지고 있다든가 안 가지고 있다는 말과 같다. 사실 이런 엄격한 구분은 꼭 필요한 것은 아니지만 정제(tablet)의 कै약성이나 용액의 색깔, 시럽의 맛, 활동물질 함량과 같은 중요한 특성이 조금이라도 변화하지 않는 제품은 없다. 이러한 이유 때문에 안정성을 고려하지 않을 수 없으며 또한 안정성을 논하게 되는 것이다. 그러므로 약품은 제조에 있어서나, 치료 효과·투약·독성·질 등 중요한 특성에 있어 큰 차이가 나지 않도록 안정되어져야 한다. 그러므로 안정작업은 사용기간을 늘리든가, 불안정성을 줄이든가 하는 것

이지 “절대적 안정”이란 있을 수 없는 것이다.

이 실용 안정성의 규정은 각 제품의 각각 특수한 경우에 따라 독특한 안정성의 정의를 내릴 수 있어 여러가지로 해석할 수 있다.

제품의 중요한 점은 각 성분의 함량이 표시된 성분표와 꼭 같아야 하는 점이다. 그러나 많은 성분이, 특히 용액에서는 완전하게 안정될 수는 없는 것이어서 자연 역가가 떨어지게 된다. 이러한 현상은 조절이 안 되는 것은 아니나, 물리화학의 법칙에 의하여 반드시 방사성 원소의 연쇄 반응과 같이 계속 일어난다.

제조 당시 역가(力價)를 100%로 보고 실은에서 매년 2%씩 역가가 감소된다면 5년 후의 역가는 90%로 떨어질 것이다. 그러나 이 10%의 역가 손실은 임상시의 효과면으로 본다면 대단한 것이 못된다. 그래서 모든 나라의 권위자들은 장기간동안에 일어나는 역가의 감소는 그 이상의 안정성은 과학적으로 불가능하기 때문에 묵인한다. 그러나 이 10%가 2년 사이에 감소할 경우에는 사용 만기일을 명시하여 이 기간내에 사용하도록 해야 할 것이다.

그러므로 액체상태로 종합 비타민제제를 배할 경우에는 많은 비타민이 불안정하기 때문에 100%에서 90%로의 감소는 단기내에 일어나 이러한 제품을 시판할 수도 없고 더우기 수출할 수도 없게 된다. 그러므로 해결책으로는 혈청이나 Vaccine에 사용되어온 방법과 같이 성분표에 표시된 함량보다 10~60% 함량을 더 추가해야 할 것이다.

그러나 이 방법은 특성이 없어야 하고, 치료상 사용농도의 범위가 광범위해야 한다. 혈청, vaccine, 항생물질, 효모와 비타민은 불안정한 물질이기 때문에 표시된 함유량보다는 더 많게 제조하여 소비자로 하여금 장기간이 지난 후라도 역가 문제만을 확신을 갖도록 해야 한다. 온도, 광선, 공기, 용기의 구조와 재료 등과 같은 요소에 의하여 안정성은 변한다. 그러나 온도를 제외한 이들 요소의 영향은 적절한 포장과 위생적인 처리에 의하여 조절이 가능하지만 저장 장소의 온도에 따른 변화는 큰 것이어서 문제는 온도에 있는 것이다. 그러나 이것 또한 문제될

것은 없다. 반응력 법칙에 의하면 화학적 변성은 10°C 높을 경우 2배가 되고 10°C 낮을 경우에는 반 밖에 안 된다. 즉 예를 들면 저장 온도가 25°C 일 경우 4년 동안 지속된다. 제품 포장에 제약회사로부터 다음과 같은 경도가 있을 경우;

열을 피하시오! (저장 온도는 30°C 이하일 것)  
찬 곳에 보관하시오! (저장 온도는 15°C 이하일 것)

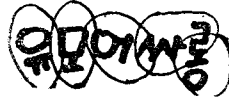
냉장고에 보관하시오! (저장 온도는 2~6°C 이하일 것)

도매상, 약사, 의사 또는 사용자는 이 경고록 꼭 지켜야만 한다.

## 7. 고체형 종합 비타민제제

고체형 종합비타민제제는 산소 다음 안정성을 위협하는 수분이 함유되어 있다. 분말·과립·제라틴캡슐·정제·환약과 같은 제품들은 완전 건조된 것이 아니다. 미량의 수분이나 온기는 약품 제조상 꼭 필요한 것이다. 입자가 너무 건조하면 정제의 형을 갖출 수가 없으며, Sugar Coating의 경우에도 80% 고농도 Sugar Syrup으로 도장을 하나 나머지 20%는 수분인 것이다. 다량의 정제나 환약 등을 건조시키는 작업은 기술적으로 복잡하여, 장시간을 요하고 또한 완전히 성공되는 것도 아니다. 증류수 또는 수용액에서의 변질 과정은 쉽게 일어날 수 있지만 그 과정은 더디며 환경에 따라 달라진다. 반면 액체형 제제에 비하여 고체형 제제는 반응이 개별적으로 분리되어 비타민간에 연관된 반응이 없다는 잇점이 있다.

표 1에 표시된 중간형은 이 목적에 가장 적합하다. 분말형 비타민A, 비타민B<sub>1</sub>, 비타민E, 비타민B<sub>12</sub>의 수지산염(樹脂酸鹽)은 nicotinamide나 비타민 B<sub>2</sub>와 같이 비교적 안정된 비타민이어서 다른 성분과의 혼합은 용이하다. 이 혼합물을 캡슐에 넣거나 압착하여 pullet으로 만들어 여기에 흰 것이나, 또는 다른 유색(有色)의 Sugar Syrup이나 lacquer로 도장할 수 있다. 그러나 이것으로 충분한 안정성을 갖는 것은 아니다. 왜냐하면 조형시 도장에 흠이 가 대립되



### 『신기한 기적』

여선생 한분이 현대과학과 신기한 여러가지 기계에 대하여 설명하다가 아홉살 난 그 반 아동들에게 세상에서 가장 신기하다고 본 기계가 무엇이 있는가를 질문하였다.

생도들은 비행기, 텔레비전 등 여러가지 기계의 이름을 들었으나 그 중 한 소녀는 암탉이라고 대답하였다.

선생=「미자」야! 왜 너는 암탉이 세계에서 제일 신기한 기계라고 생각하니?

「미자」=「그렇잖아요 선생님! 찌꺼기를 가지고 영양 많고 맛있는 신선한 달걀을 만들어 내는 기계가 이 세상에 또 어디있어요?」

는 비타민 간에 부분적 변성을 일으킬 수 있기 때문이다. 또한 산소는 안정성에 크게 영향을 주므로 혼합 과정이나 조형 작업은 기술적으로 복잡하기는 하지만 CO<sub>2</sub>나 N<sub>2</sub>의 인공대기로 밀봉된 용기 속에서 행하여져야 한다.

제품이 더운 지방으로 운송될 경우 열에 의하여 제품에 변질이 생겨 비타민 안정성을 저하시킨다. 이런 이유 때문에 고체형 비타민 제품도 성분표에 표시된 양보다 더욱 함량을 증가시켜 제조하는 것이 필요하다. 제약회사에서 성분표에 표시된 양 이외의 비타민을 증가시켜 제조하는 것이 필요에 의하여 하는 것이 자발적으로 하는 것은 절대로 아니다. 그러나 메이커로서는 어떠한 기후 조건에서라도 표시된 만큼의 역가가 표시된 기간 동안에는 유효하여야만 하기 때문에 이와 같은 작업을 그들의 의무라고 생각하고 있으며 사실상 행하고 있는 것이다.

## 8. 결 론

본 소고(小考)는 안정된 종합 비타민 제품이 일조일석(一朝一夕)에 제조되고 공급하는 것이 아니라는 것을 보여준다. 오직 다년간의 경험과 지식, 새로운 방법을 찾기 위한 부단한 노력, 훌륭한 설비, 세심한 주의에 의해서만이 안정성이 높은 종합 비타민제제는 생산되는 것이다.