

질산치아민의 제조조건과 치아민 모노염류의 제제학적 안정성

박 홍 구*

세종대학교 식품공학과

(Received June 6, 1997)

Synthesis Conditions of Thiamine Mononitrate and Pharmaceutical Stability of Thiamine Monosalts

Hong Koo Park*

Department of Food Engineering, Sejong University, Seoul 143-747, Korea

Abstract—The optimal synthesis condition based on the yield of thiamine mononitrate has been attained according to Box-wilson experimental design. The optimal condition was as follows: Molar concentration ratio of $\text{SB}_1 \cdot \text{HCL}$ = 0.6839, quantity of NH_4NO_3 = 50.09 g, agitation velocity = 51.6 rpm, reaction temperature = 22.8°C. The stabilities of three kinds of thiamine monosalts (thiamine moniodide, -monobromide, -monorhodanate) were investigated in sterile solution, compressed tablet and multivitamin capsule, respectively. Assay data are given to show that thiamine monosalts are not significantly higher than that of thiamine mononitrate in sterile solutions and the addition of an acidic stabilizer is unnecessary. The solutions were clear and free of precipitate and didn't discolored after storage at room temperature and 40°C for 6 months. The tablets and capsules were assayed initially and at predetermined intervals during storage at room temperature and 40°C for 6 months. Thiamine monorhodanate was found to be more stable than other thiamine monosalts in these compressed tablets containing other vitamin of the B complex and the data indicate that thiamine monosalts was similar to that of thiamine mononitrate in the multivitamin capsules.

Keywords □ Thiamine mononitrate, pharmaceutical stability, thiamine monorhodanate.

질산치아민은 물에 난용성이고 알칼리에 대한 안정성이 클 뿐 아니라 냄새의 발생, 흡습성이 적어 염산 치아민 보다 안정하므로 치아민 제제나 치아민 강화식품제²⁾로 많이 사용되고 있다. 질산 치아민의 제조에 관한 연구로는 Kokura등³⁾이 황산치아민과 KNO_3 에 의하여 제조하였고 Turner등⁴⁾은 Sulbone, 3-(2-Methyl-4-amino-5-pyrimidylmethyl)-4-methyl-5-(β -hydroxyethyl)-thiothiazol-2-one을 5% H_2O_2 로 산화하고 탈색여과후 농축하고 여기에 NH_4NO_3 을 가하여 제조하였다. 그리고 Takamizawa등⁵⁾은 염산치아

민을 물에 용해한후 NaOH용액으로 중화하고 KNO_3 을 가한 다음 빙초산을 가하여 pH 6.2~6.8로 조정한다음 방치, 여과하여 제조하였다. Lawson등⁶⁾은 crude thiamine mononitrate의 정제법을 보고하였고 Shimmura⁷⁾은 N-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidyl)methyl-4-methyl-5 β -hydroxy-ethylthio-2-thiazolone을 alkali earth carbonate 존재하에서 H_2O_2 로 산화함으로써 thiamine monochloride을 얻는다고 보고하였다. Tao등⁸⁾은 치아민 염류를 half-neutralization potential(HNP)로 정량화 하였고 Macek등⁹⁾은 thiamine mononitrate제제의 안정성에 대하여 보고하였다. 그리고 Devyatnin등¹⁰⁾은 치아민 모노염류의 정량법에 대하여 연구하였다. Koltunova등¹¹⁾은

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-460-0228 (팩스) 02-460-0299

anionite EDE-10P 수지에 의하여 치아민 모노염류를 제조하였다.

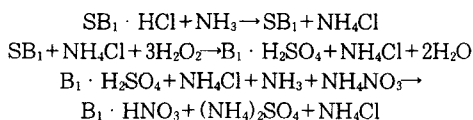
본 연구에서는 질산치아민의 제조는 상업적 비밀로 되어있기 때문에 상세한 보고는 없으며 제약화학적 견지에서 볼 때 유의적인 생성을 시도하기 위하여 실제 공업에 이용될 수 있는 제조조건을 포착하기 위하여 실험하였다. Shimmura⁷⁾방법보다 전 반응과정의 조건이 온화하고 조작성 간편하며 동시에 수득률이 높은 점을 들 수 있다. 그리고 질산치아민 제조 실험을 Box-Wilson Plan^{12, 15)}에 의하여 최적 반응조건을 찾는 동시에 3종류의 치아민 모노염류인 thiamine monobromide, -monoiodide, -monorhodanate의 주사제, 정제, 캡셀제의 경시에 따른 제제학적 안정성을 보고하고 저한다.

실험방법

시약 및 기기 - 합성에 사용된 3-[2'-Methyl-4-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyl-5 β -hydroxy ethylthiothiazolone(2)·HCl(thiothiamine·HCl, SB₁·HCl)은 Kongo Chemical Co. 제품을 사용하였으며 31.5% H₂O₂는 Kanto Chemical Co., sodium bromide, potassium iodide, potassium thiocyanate 등의 시약은 Kokusan Chemical Co. 제품을 사용하였다. NH₄NO₃시약은 Hayashi Pure Chemical Co. 제품을 사용하였으며 기타 시약은 대한약전품 또는 일급시약을 사용하였다. 흡광도 측정은 ultraviolet absorption automatic recording spectrophotometer(USA)를 사용하였고 pH meter는 Hitachi-Horiba M-5(Japan)를 사용하였다. 융점측정은 Thomas Hoover사의 모세관 융점장치를 사용하였으며 온도계는 보정하지 않았다. 원소분석(comp I, II, III, IV)은 Carlo-Erba Auto CHNSO, EA 1108 Element analyzer를 사용하였다. 과립기, 자동캡셀충진기, 단발정제기, incubator, 멸균기, 자동항온수욕장치(정밀도, 0.5°C)등은 국내 조립한 것을 표준체는 대한약전품을, sieve shaker는 Win Science Instrument Co. 제품을 각각 사용하였다.

질산치아민(II)의 합성

SB₁·HCl 170 g(0.5 mole)을 물 1000 ml에 넣고 60°C로 가온 용해시켰다. 40°C로 냉각한 다음 20%암



Scheme I

모니아수 47 ml을 교반하면서 가하면 SB₁이 죽상으로 되면서 석출한다. pH는 5.5~6.5로 조절하였다. 31.5 w/w% H₂O₂ 170 g(1.6 mole)를 앞의 반응액에 5°C에서 5시간 동안 교반하면서 천천히 가한다음 암황색의 정명한 용액이 될 때까지 교반하였다. 반응액에 포화 SO₂수 약 10 ml을 과잉의 H₂O₂가 없을때까지 가하였다. 반응혼합물에 15g의 활성탄을 가하여 여과하고 여액을 수욕온도 60°C이하에서 감압농축시켜 얻은 약 600 ml 농축액을 20%암모니아수 40 ml로 pH 7.0~7.2로 조절한 다음 속히 NH₄NO₃ 55 g(0.69 mole)의 70 ml 수용액을 가하고 200 rpm으로 5~10°C에서 2시간 교반시켰다. 생성된 결정을 여과하며 찬 증류수로 세척한 후 건조해 증류수로 재결정하여 백색의 결정 150 g(89.7%)을 얻었다.

융점은 196~198°C(dec.)이었으며, 질산치아민(mp 196°C)과 혼용하여도 융점의 강하가 없었다.

Anal. Calculated for C₁₂H₁₇N₅O₄S

C : 44.02 H : 5.23 N : 21.40

Found(%) C : 43.65 H : 5.17 N : 21.23

치아민 모노요오드염(II)의 합성⁷⁾ - SB₁ 30 g(0.1 mole)을 300 ml의 물에 분산시킨후 교반하면서 35~40°C에서 calcium carbonate 8.4 g(0.084 mole)을 가한 다음 10% H₂O₂(0.3 mole)을 적가하고 6시간 동안 반응시킨다. SB₁은 녹으면서 암황색의 정명한 용액이 된다. 이 반응액을 탈색여과하고 감압농축한후 potassium iodide 20 g(0.12 mole)의 20 ml 수용액을 가하고 80~90°C로 1시간동안 교반시켰다. 생성된 침전을 묽은 ethanol에서 재결정하여 백색의 결정(II)을 얻었다.

Yield : 30 g(76.5%) mp 165~167°C(dec)

Anal. Calculated for C₁₂H₁₇N₄OI(m.w. 392.26)

C : 36.74 H : 4.37 N : 14.28

Found(%) C : 36.21 H : 4.83 N : 14.05

치아민 모노브롬염(III)의 합성⁷⁾ - B₁ 30 g(0.1 mole)과 potassium bromide 12.5 g(0.105 mole)을 사용하여 compound(II)과 같은 방법으로 합성하여 백색결정(III)을 얻었다.

Table I— Factors and levels of reaction

Factor	level 1	level 2	symbol	unit
Concentration of SB1 · HCl	0.5	0.75	m	mol
Reaction temperature	20	25	t	°C
Quantity of NH ₄ NO ₃	50	60	l	g
Agitation velocity	40	80	a	rpm

Yield : 27 g(78.2 %) mp 180~182°C(dec)

Anal. Calculated for C₁₂H₁₇N₄OBr(m.w. 345.26)

C : 41.75 H : 4.96 N : 16.23

Found(%) C : 41.31 H : 5.02 N : 16.08

치아민 모노로단염(IV)의 합성⁷⁾ - SB₁ 30 g(0.1 mole)과 potassium rhodanide 12 g(0.12 mole)을 사용하여 compound(II)과 같은 방법으로 합성하여 백색결정(IV)을 얻었다.

Yield : 25 g(77.3%) mp 192~193°C(dec)

Anal. Calculated for C₁₃H₁₉N₅O₂S₂(m.w. 341.46)

C : 45.73 H : 5.60 N : 20.50

Found(%) C : 45.12 H : 5.09 N : 20.18

질산치아민의 합성실험계획 - 본 실험에서 합성요인으로 채택한 것은 반응액의 몰비(m), 산화반응온도(t), NH₄NO₃양(l), 교반속도(a)를 선택하여 Table I과 같이 그 수준으로 나누고 직교배열¹⁶⁾에 의한 각 수준의 조합에 따라 3회 실험하여 평균치를 취하였다(Table II). 위의 가정에 의하여 측정치 수득량이 요인의 변화에 따라 비례한다고 가정하면 4원 1차 방정식 ①을 성립시킬 수 있다.

즉 4요인의 변화에 따라 측정치 y가

$$y = b_0 + b_1m + b_2t + b_3l + b_4a \quad (1)$$

요인의 변화량에 비례해서 변화된다고 판정한다. 이 결과로부터 원점을 2 수준의 중앙에 놓고 각 수준과 원점과의 거리는 2 수준간의 1/2을 척도로하여 계산하였다. 이와같은 2 수준은 높은 수준 +1, 낮은 수준이 -1로 주어져서 변환된 결과는 식(1)이 식(2)가 된다.

$$y = b'_0 + b'_1M + b'_2T + b'_3L + b'_4A \quad (2)$$

실험 결과를 정규방정식으로 풀면 각 계수를 얻을수

Table II— Orthogonal array table of experimental factors

factors	EXP. No.							
	1	2	3	4	5	6	7	8
m(mol)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.75	0.75	0.75	0.75
t(°C)	25	20	20	25	25	20	20	25
l(g)	50	50	60	60	50	50	60	60
a(rpm)	40	40	40	40	80	80	80	80

있고 이를 대입하면 식 (3)을 얻는다.

$$y = 29.18 + 6.24M + 0.28T - 3.17L - 4.78A \quad (3)$$

이 결과로부터 다시 M=1을 단위로 하여 원점으로부터 최대경사상승법으로 16개의 step시험을 거친다음 결과가 가장 좋은 조건이 원점으로부터 최적반응조건에 접근한 점으로 생각하고 다시 2차식을 가정하여 요인을 MAL으로 한정하고 원점과 척도에 따라 유심복합계획¹⁶⁾으로 5수준으로 확장한 실험결과로부터 식 (4), (5)를 유도하였다. 이 결과로부터 가장 큰 질산치아민 수득량을 얻는데 최적조건을 얻기 위하여 y값을 얻고 다시 역산하여 mdl의 값을 얻었다.

주사제, 정제, 캡셀제 경시합량변화시험⁹⁾ - 주사제에 사용하는 앰플과 바이알은 U.S.P규격품을 사용하였다. 멸균증류수는 K.P제 총척에 의거한 것을 사용하였다. 치아민모노요드염, -모노브롬염은 25 mg/ml, 치아민모노로단염은 10 mg/ml용액을 각각 Büchner형 여과기에서 여과, 앰플에 소분한 다음 flame-sealing하였다. 앰플은 120°C, 20분간 autoclave에서 멸균하여 냉각한 다음 상온과 40°C에서 보관하였다. 정제는 Table VI과 같은 처방으로 calcium pantothenate, riboflavin, pyridoxine hydrochloride, niacinamide, sucrose, cornstarch 등의 분말을 잘 혼합한 후 acacia액을 결합액으로 사용하여 과립을 만들어 45°C에서 건조한 다음 16 mesh와 40 mesh로 각각 사별한 후 40 mesh를 통과한 과립을 취하였다. 치아민 모노염류와 ascorbic acid에 40 mesh이하 부분과 혼합한 다음 나머지 과립을 혼합하였다. Talc, stearic acid, calcium stearate 등의 혼합 활택제를 80 mesh로 사별한 것을 위 과립과 혼합한 다음 타정하여 screw capped amber bottles에서 상온과 40°C에서 각각 보관하였다. 캡셀제는 Table VIII과 같은 처방으로 분말비타민을 경화유, 옥수수기름, 밀납 등의 부형제의 용융액에

혼화하고 혼합물을 암갈색 캡셀(No.00)에 충전하였다. 충전캡셀을 건조한 다음 점착을 방지하기 위하여 약간의 talc를 뿌려 screw capped amber bottles에서 상온과 40°C에서 각각 보관하였다.

치아민모노염류의 정량 - p-Aminoacetophenon반응에 의한 비색법¹⁷⁾에 의하여 실시하였다. 즉, 약 50~100 µg치아민/ml의 농도가 되게끔 시료(w)를 정밀하게 달아 그 10배 정도의 0.1 N HCl을 가하고 95~100°C에서 30분간 자주 흔들면서 끓인다음 냉각하고 25 w/v%초산나트륨 용액을 가하여 pH 4.5로 조성한 후 여과하여 일정량으로 하였다(V₁ ml). 원심관에 치아민 20~50 µg/ml에 대응하는 량(V₂ ml)을 정밀하게 달아넣고 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 : ethanol혼액(1:200)4 ml를 가하고 다시 정색시약(440 mM p-aminoacetophenon용액, 33 mM sodium nitrite용액을 각각 0.2 ml씩 섞은후 증류수를 10 ml를 가하고 다시 175 mM NaOH, 115 mM NaHCO₃가 용해되어 있는 알칼리용액 6 ml를 순차로 섞어 즉시사용)을 가하고 혼합한 다음 1시간 방치한 후 원심분리(2500 rpm×10분)하여 상층액을 경사하였다. 위에서 얻은 정색 흡착물에 60% ethanol 6 ml와 xylene 5 ml을 가하고 150 rpm에서 3분간 원심분리시켰다. 상층액의 정색액을 취하여 xylene을 대조액으로 하여 530 nm에서 흡광도를 측정하였다(A₂). 따로 같은 방법으로 치아민 표준용액(20 µg 치아민염산염/ml)을 사용하여 흡광도를 측정하였다(A₁).

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

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

실험결과 및 고찰

질산치아민 및 치아민모노염류의 합성 - 질산치아민의 합성경로는 Scheme I에 나타내었다. Shimmura방법⁷⁾보다 조작이 온화하고 간편하며 동시에 수득률이 높아 경제면에서 유익한 것으로 사료된다. 질산치아민 및 치아민 모노염합성은 치아민 염산염으로 합성하는 방법보다 thiothiamine으로 부터 thiamine · HCl을 회수하지 않고 thiamine · H₂SO₄용액으로 부터 직접 합성하기 때문에 제조공정을 단축시킬수 있다.

Box-Wilson계획에 의한 질산치아민 제조조건의 평가 - 식(3)은 각 요인 MTLA가 변화한 경우 y가 요인의 변화량에 비례해서 변화하는 것으로 판단한 식이기 때문에 이 식을 적용하여 실험 영역내의 임의의 mtlA를 대입하면 y를 추정할수 있다. 또한 MTLA의 계수를 비교 대조하여 볼 때 절대치가 큰 인자는 y에 미치는 영향이 크고 작은 인자는 그 영향이 작을 것이다. 또한 그 부호가 정이면 수득량을 증가시킬 것이며 부이면 감소시킬 것이다. 따라서 실험결과로 부터 검토하면 반응물의 몰비와 교반속도가 수득량에 영향을 가장 크게 미치고 다음이 질산 암모늄의 양의 순이며 반응온도는 가장 영향을 작게 미친다. 이들 인자가 미치는 영향의 방향은 반응물의 몰비와 반응 도는 클수록 수득량이 양호하고 질산 반응물의 몰비와 반응온도는 클수록 수득량이 증가하였다. 1차 실험결과에서 최적조건의 방향이 결정되었으므로 (3)식의 계수를 이용한 경로시험을 하였다. 즉 이 결과로 부터 M=1을 단위로 하여 원점으로 부터 최대경사상승법으로 step시험을 시행하였으나 최적온도의 추정이 곤란함하여 다시 step 13(최대치)을 기준으로 하여 2차식을 가정하여 실험하고 접근점을 확인하였다. 즉 1차식을 가정한 실험은 요인의 수준을 2로 한정하였으나 2차식을 가정한 실험에서는 step시험의 최근접점을 기준으로 하여 4요인중 반응온도(t)는 고정시키고 영향을 크게 미치는 3요인(mal)의 수준을 증가시

Table III— Data obtained by rational combinations of three factors

factors	EXP. No.															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
M	-1	+1	-1	+1	-1	+6	-1	+1	-2	+2	0	0	0	0	0	0
L	-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1	+1	0	0	-2	+2	0	0	0	0
A	+1	-1	+1	-1	-1	+1	-1	+1	0	0	0	0	-2	+2	0	0
Y(%)	82	84	80	83	81	87	79	75	78	85	86	89	88	77	76	74

Table IV— Three factors for central composition design

Factors	m	l	a
Original point	0.625	51.8	52
Measure	0.115	4	5

켜 5수준의 유심복합계획으로 실험한 결과는 Table III과 같다.

여기에서 실험 영역의 원점과 각 요인의 척도를 Table IV와 같이 정리하면 간략화의 변화식은 (5)식과 같다.

$$M = \frac{m-0.625}{0.115} \quad T = \frac{t-22.5}{2.5}$$

$$L = \frac{l-51.8}{4} \quad A = \frac{a-52}{5} \quad (4)$$

$$M = \frac{m-0.625}{0.115} = 0.5123 \quad m = 0.6839$$

$$L = \frac{l-51.8}{4} = -0.42 \quad l = 50.008 \quad (5)$$

$$A = \frac{a-52}{5} = -0.08 \quad a = 51.585$$

식 (5)에 의한 변환된 결과로부터 식(6)을 얻고 Table III을 이용하여 정규방정식을 연립으로 풀면 식 (7)의 추정식을 얻는다.

$$y = b'_0 + b'_1M + b'_2L + b'_3A + b'_{11}M^2 + b'_{22}L^2 + b'_{33}A^2 + b'_{12}ML + b'_{13}MA + b'_{23}LA \quad (6)$$

$$y = 58.27 - 0.92M - 1.07L + 0.273A + 1.383M^2 - 0.787L^2 - 0.802A^2 + 1.423ML - 2.18MA - 1.4LA \quad (7)$$

여기에서 가장 큰 y값을 얻기 위하여 각 요인에 대한 y값은 0으로 하고 편미분하면 $M=0.51123$, $L=-0.428$, $A=-0.083$ 이고 이것을 다시 mla으로 역환산하면 $m=0.6839$, $l=50.088$, $a=51.585$ 를 얻을 수 있다. 즉 $SB_1 \cdot HCl$ 의 mol비 = 0.6839 mol, NH_4NO_3 의 양 = 50.088 g, 교반속도 = 51.585 rpm을 취하고 반응온도 = 22.8°C를 선택하였을 때 질산치아민의 수율이 최대가 될 수 있는 최적조건임을 확인할 수 있다.

주사제, 정제, 캡셀제의 경시함량변화 - 치아민제제, 치아민 강화식품이 다수 제조판매되고 있으며 여기에 첨가되는 치아민 안정성에 대하여는 종래 사용하는 치아민 염산염을 제제화 할 경우 변화를 일으키기 쉽고, 분말성 제제에 있어서는 함량저하를 일으킬 경우가 있다. 치아민 질산염에 대하여는 Macek등⁹⁾에 의하여 그 안정도가 검토 되었으나 저자가 행한 결과는 다음과 같다. 주사제에 대한 3종류의 치아민 모노염류의 안정성은 각각의 치아민 모노염류시료 용액을 autoclaving 전후로 분석하였고 상온과 40°C에서 6개월간 일정간격으로 pH와 함께 측정하였다. 저장기간동안 발생한 치아민의 손실률과 pH변화를 Table V에 나타내었다.

Table V에 나타낸 것과 같이 상온에서 6개월 저장기간중 치아민 모노질산염의 손실률은 52%인데 비하여 치아민 모노요오드염, -모노브롬염 및 -모노로단염의 손실률은 49, 46 및 41%로서 치아민 모노질산염보다 모두 낮은 값을 나타내었고 40°C에서는 손실률은 각각 61, 57 및 50%이었다. 그리고 pH는 상온에서는 각각 pH 7.0(0.1M 인산염 완충용액을 사용)에서 5.4, 5.5 및 5.8로 치아민 모노질산염의 것과 비슷하였으며

Table V— Stability of thiamine monosalts in aqueous solution

	Thiamine monosalts								
	Monobromide			Monoiodide			Monorhodanate		
	Retained (mg)	loss (%)	pH	Retained (mg)	loss (%)	pH	Retained (mg)	loss (%)	pH
Theoretical concn per cc	25			25			10		
Before autoclaving	25.3		6.95	25.1		7.0	10.16		6.8
After autoclaving	24.2	3.2	6.5	24.6	1.6	6.7	9.92	0.8	6.3
After 1 mo at RT*	21.9	12.4	6.0	22.2	11.2	6.1	9.40	6.0	6.2
After 3 mo at RT	21.1	15.6	5.7	21.5	14.0	5.6	9.08	9.2	5.9
After 6 mo at RT	13.5	46	5.5	12.8	48.8	5.4	5.84	40.8	5.8
After 12 mo at RT	12.3	50.8	5.3	11.6	53.6	5.3	4.8	52.0	5.5
After 1 mo at 40°	14.7	41.9	5.1	13.6	45.8	5.3	6.5	36.0	5.4
After 3 mo at 40°	13.6	45.6	5.5	11.2	55.2	5.35	5.5	45.0	5.3
After 6 mo at 40°	10.8	57.3	5.0	9.7	61.4	5.2	5.1	49.8	5.3

* RT : room temperature

Table VI— Typical B complex tablet formulas

	per tablet, mg
Thiamine monosalts	2.2
Sucrose	247.5
Ascorbic acid	33
Calcium panthothenate	1.7
Riboflavin	2.0
Pyridoxine hydrochloride	0.5
Niacinamide	10.0
Corn starch	40.0
Lubricants	13.1
Total	350.0

40°C에서는 5.2, 5.0 및 5.3을 나타내었지만 주사제용액은 외관상 침전이나 변색은 볼수 없었다. 정제에 대한 3종류의 치아민 모노염류의 안정성 시험에 사용한 비타민 B-complex정제의 처방은 Table VI에 나타내었고 정제의 지름은 12/13 inch. 무게는 350 mg의 것을 사용하였다. 정제의 저장 기간동안 발생한 손실치아민을 Table VII에 나타내었다.

Table VII에서 보는 바와같이 상온과 40°C에서 6개

Table VIII— Composition of multivitamin capsules

	per capsule
Thiamine monosalts	3.0 mg
Riboflavin	2.0 mg
Niacinamide	20.0 mg
Pyridoxine hydrochloride	0.1 mg
Ascorbic acid	37.5 mg
Calcium pantothenate	1.1 mg
Vitamin A	5000 U.S.P units
Vitamin D	500 U.S.P units
Excipients to make	300 mg

월 저장기간중 치아민 모노질산염의 손실률은 각각 1%인데 비하여 치아민 모노요오드염, -모노브롬염, -모노로단염의 손실률은 각각 4와 10%, 2.8과 9.3%, 0.47과 4.8%이며 치아민 모노요오드염과 치아민 모노브롬염의 손실률은 치아민 로단염보다 약 2배정도 크게 나타났으며 정제의 외관은 별다른 변화를 나타내지 않았다. 그리고 캡셀제에 대한 치아민 모노염류의 안정성 시험에 사용한 multi vitamin capsules의 처방은 Table VIII에 나타내었으며 저장기간동안 발생한 손실치아민

Table VII— Stability of thiamine monosalts in B complex tablets

	Thiamine monosalts					
	Monobromide		Monoiodide		Monorhodanate	
	Retained (mg)	loss (%)	Retained (mg)	loss (%)	Retained (mg)	loss (%)
Initial assay	2.13		2.2		2.1	
After 1 mo at RT*	2.12	0.4	2.18	0.9	2.1	0.0
After 3 mo at RT	2.10	1.4	2.15	2.27	2.09	0.47
After 6 mo at RT	2.07	2.8	2.11	4	2.09	0.47
After 12 mo at RT	2.03	4.6	2.08	5.4	2.07	1.4
After 1 mo at 40°	2.01	5.6	2.03	7.7	2.05	2.3
After 3 mo at 40°	2.04	4.2	2.01	8.6	2.02	3.8
After 6 mo at 40°	1.93	9.3	1.98	0.0	2.0	4.8

* RT : room temperature

Table IX— Stability of thiamine monosalts in multivitamin capsules

	Thiamine monosalts					
	Monobromide		Monoiodide		Monorhodanate	
	Retained (mg)	loss (%)	Retained (mg)	loss (%)	Retained (mg)	loss (%)
Initial assay	2.98		3.00		2.96	
After 1 mo at RT*	2.95	1.0	2.98	0.6	2.95	0.3
After 3 mo at RT	2.93	1.7	3.96	1.3	2.94	0.7
After 6 mo at RT	2.91	2.3	2.95	1.7	2.93	1.0
After 12 mo at RT	2.91	2.3	2.93	2.3	2.91	1.7
After 1 mo at 40°	2.87	3.7	2.95	1.7	2.90	2.0
After 3 mo at 40°	2.85	4.4	2.90	3.3	2.89	2.7
After 6 mo at 40°	2.84	4.7	2.89	3.7	2.87	3.0

*RT : room temperature

을 Table IX에 나타내었다.

Table IX에 나타난 것과 같이 정제와 동일조건에서 치아민모노질산염의 손실율은 각각 0과 2%인데 비하여 모노요오드염, -모노브롬염, -모노로단염의 손실율은 각각 1.7과 3.7%, 2.3과 4.7%, 1.0과 3.0%였다. 그리고 캡셀제의 외관은 별다른 변화를 나타내지 않았다.

결 론

Box-Wilson 실험계획에 의하여 실험인자를 반응물의 몰비, 반응온도, 반응액의 농도, 교반속도를 선택하여 질산치아민의 최적합성조건을 추구한 결과는 다음과 같다.

$SB_1 \cdot HCl$ 의 몰비=0.6839

NH_4NO_3 의 양=50.09 g

교반속도=51.6 rpm

반응온도=22.8°C

주사제에 있어서의 상온에서 6개월간 저장기간중 치아민 모노요오드염, -모노브롬염 및 -모노로단염의 손실률은 치아민 모노질산염보다 모두 낮은 값을 나타내었고 40°C에서의 손실률은 상온보다 10%정도 크게 나타내었다. pH변화는 모두 치아민 모노질산염과 비슷하였으며 주사제 용액에서는 침전이나 변색은 볼 수 없었다. 정제에 있어서의 주사제와 동일 조건에서 치아민 모노요오드염과 -모노브롬염의 손실율이 치아민 모노로단염보다 약 2배 정도 크게 나타났고 정제의 외관은 별다른 변화를 보이지 않았다. 캡셀제는 주사제와 동일조건에서 치아민 모노질산염의 손실률에 비하여 약간 크게 나타났으며 외관은 별다른 변화를 볼 수 없었다.

문 헌

- 1) 문범수, 식품첨가물, 수확사, 서울, p. 329 (1996)
- 2) 지성규, 식품첨가물, 광일문화사, 서울, P. 20~21 (1994)
- 3) Kokura, J. and Waki, S. : Vitamin B₁ monon-

- 4) Turner, R. J. and Schmitt, G. J. : Thiamine mononitrate, U. S. 2, 844, 579, July 22, 1958.
- 5) Takamizawa, A and Sato, H. : Thiamine nitrate. Japan, 18, 799('61), Oct. 9, Appl. 25, 1958.
- 6) Lawson, J. J. and Gladstone, N. J. : Purification of thiamine mononitrate, U. S. 2, 801, 245, July 30, 1957.
- 7) Shimmura, O : Thiamine monosalt. Japan, 18, 770('61), Oct. 9, Appl. May 7, 1954.
- 8) Tao, D. and Yu, H. Y. : Titration of bases and salts in acetic anhydride. *Yao Hsueh, Pao* **8**, 206~216 (1960).
- 9) Macek, T. J., Feller, B. A. and Hanus, E. J. : Pharmaceutical studies with thiamine mononitrate. *J. Am. Pharm. Assoc.* **39**, 365~369 (1950).
- 10) Devyatrin, V. A. and Moizhes, M. Y. : Determination of thiamines by titration in nonaqueous solvents. *Med. Prom. SSS* **18**(6), 50~52 (1964).
- 11) Koltunova, V. I. and Berezovskii, V. M. : Direct exchange reaction of halogen ions in thiamine salts on anionite ionobmin. *Tekhnol., Akad. Nauk. Nauk SSSR. Inst. Fiz. Khim.* 1965. 202~205 (Russ).
- 12) Box, G. E. P. and Wilson, K. B. : On the experimental attainment of optimum conditions, 1 (1951).
- 13) 岡田壽太郎 : 最適反 條件の追求, *化學の領域* **15**, 16 (1961).
- 14) Rhee, G. J. : A study on the optimum manufacturing conditions of synthetic aluminum silicate. *Yakhak Hoeji* **33**, 111~117 (1989).
- 15) Park, H. K., Cho, H. O. and Cho, S. H. : Studies on the relationship of the preparation of thiamine derivatives. *J. Kor. Agri. Chem. Soc.* **23**, 123~130 (1980).
- 16) 増山元三郎 : 實驗計劃法, 岩波書店, 東京, 95 (1956).
- 17) 日本藥學會編, 衛生試驗法註解, 金原出版, 東京 137~141 (1965).