

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C07F 9/547

(45) 공고일자 2000년03월02일

(11) 등록번호 10-0241997

(24) 등록일자 1999년11월08일

(21) 출원번호

10-1992-0012678

(65) 공개번호

특 1993-0002365

(22) 출원일자

1992년07월16일

(43) 공개일자

1993년02월23일

(30) 우선권주장

P4123993.8 1991년07월19일 독일(DE)

(73) 특허권자

바스프 악티엔게젤샤프트 스타르크 카르크

독일 데-67056 루드빅샤펜 칼-보쉬-스트라쎄 38

(72) 발명자

쿠르트 보르히 크리스텐센

덴마크왕국 디케이-8400 애벨토프트 엑스마아크 스토르비 9

라아스 엔센-다암

덴마크왕국 디케이-8500 그레나아 바운호이비 .6엘

스벤드 이. 크리스텐센

덴마크왕국 디케이-8210 아르후스 브이 클록케르박켄 93

요한네스 그림마

독일연방공화국 6700 루드빅샤펜 도이레어슈트라쎄 12

한즈 키페어

독일연방공화국 6730 노이슈타트 14 임 빈가르텐 25

(74) 대리인

남상선

**심사관 : 김지수****(54) 리보플라빈 5'-포스페이트의 모노나트륨염의 제조방법****요약**

본 발명은, 유기 용매중에서 리보플라빈 또는 이것의 나트륨염을 과량의 옥시염화 인과 반응시키고, 생성된 반응 혼합물을 고온에서 물로 처리하여 가수분해 시키고, 가수분해로 얻어진 반응 혼합물을 pH가 4.0 내지 6.0이 될때까지 나트륨-함유 염기와 반응시키고, 결정화되는 리보플라빈 5'-포스페이트 나트륨을 단리시킴으로써 여과하기 쉬운 큰 결정 리보플라빈 5'-포스페이트 모노나트륨염을 제조하는 방법으로서, 가수분해로 얻어진 반응 혼합물이 반응 혼합물에 리보플라빈 5'-포스페이트를 완전히 용해시키기에 충분히 높은 온도에서 나트륨-함유 염기와 반응함을 특징으로 하는 개선된 방법에 관한 것이다.

적합한 온도는 50 내지 100°C이다.

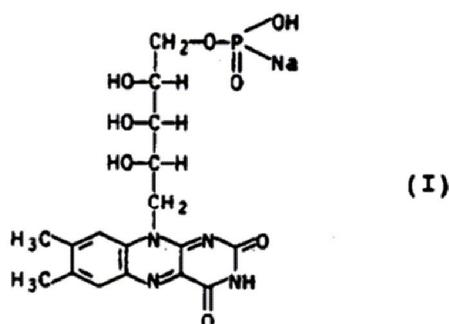
**명세서**

[발명의 명칭]

리보플라빈 5'-포스페이트의 모노나트륨염의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 상업상 이용가능한 하기 일반식(I)의 리보플라빈 5'-포스페이트의 모노나트륨염(플라빈 모노클레오티드 나트륨염(flavin mononucleotide sodium salt)이며, 이후 나트륨 FMN을 명명함)을 제조하기 위한 개선된 방법에 관한 것이다:



FMN은 생체의 여러 효소 반응에서 조효소로서 중요한 역할을 하며, 이로써 염의 형태, 특히 나트륨 FMN의 형태로, 약제 및 사람과 동물의 식품용 첨가제로서 사용되는 화합물이다. 나트륨 FMN은 또한 비타민

B<sub>2</sub> 결핍을 치료하는데 사용되는 플라빈 아데닌 디누클레오티드의 출발 물질로서 사용된다.

나트륨 FMN은 리보플라빈을 유기 용매 중에서 부분적으로 가수분해된 옥시염화인 또는 옥시염화인과 같은 포스포릴화제와 직접 반응시키고, 이어서 수산화나트륨 수용액으로 부분 중화시킴으로써 제조되는 것이 일반적이다. 선택적 포스포릴화 반응은 간단하지 않다. 따라서, 예를 들어, US 2 610 177호에 따르면, 약 20배 물초과량의 부분적으로 가수분해된 옥시염화인이 사용된다. 상기 방법의 단점은, 이와 같은 다량의 옥시염화인의 사용 및 이와 관련한 환경 오염 뿐만 아니라, 반응 생성물이 상당량의 미반응 리보플라빈 및 부산물로서 이성질체 모노포스페이트 및 폴리포스페이트를 여전히 함유한다는 점이다. 이것이 단점이 되는 이유는 FMN이 미국 및 일본 약전의 순도 표준을 충족시키는 생성물을 얻기 위해, 공업적으로 매우 많은 비용이 드는 정제 공정을 거쳐야 하는데 있다. 이 공정은 조생성물이 에탄올아민 또는 모르폴린으로의 수화 처리에 의해 모노암모늄염의 형태로 용해되고 미반응 또는 미용해 리보플라빈으로부터 분리되는 과정을 필요로 한다. 이러한 정제 작업은 또한 문헌(Chemical Engineering, Nov. 1954, pages 120 ff)에 기술되어 있다.

US 2 111 491호에는 매우 많은 과량의 피리딘 중에서의 POC<sub>3</sub>과의 포스포릴화가 기술되어 있다. 이 방법의 단점은, 독성과 냄새로 인해 사용시 불쾌한 피리딘을 상기와 같이 다량 사용하는 것 뿐만 아니라, 생성물이 순수하지 않고 후처리가 매우 어렵다는 점이다.

문헌 [C.A. 83(1975) 79549f, 79550z 및 79551a(JP-A 25597/1975; JP-A 25598/1975 및 JP-A 25596/(1975))]에는, 리보플라빈을, 테트라히드로푸란, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 모토에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 트리에틸 포스페이트, 1, 2-디클로로에탄 또는 1, 2-디브로모에탄과 같은 용매 중에서 약간 과량의 POC<sub>3</sub>로 포스포릴화시키는 방법이 기술되어 있다. 상기 방법의 재현으로, 상기 인용 문헌 중에 규정된 반응 조건 하에서는 FMN이 존재하더라도 소량만 생성되는 것이 밝혀졌다. 상기 인용 문헌 중에 보고된 높은 FMN 수율은 상기 부류의 화합물 분석에서의 상당한 어려움으로 인한 오차에 근거한 것으로 추정된다.

복잡한 공정 단계, 더욱이, 포스포릴화시키려는 리보플라빈(비타민 B<sub>2</sub>)에 비해 다량인 옥시염화인을 사용하는 것으로부터 간단히, 이러한 방법이 폐수의 염화물 오염에 상당한 영향을 미칠 수 있음을 명백하다. 셀룰로오스 이온 교환기에서의 흡착 및 옥살산나트륨/옥살산 또는 포름산암모늄/포름산 완충액에 의한 용리(참조: JA-B 47/8836 및 JA-B 47/8554)에 의한 비타민 B<sub>2</sub> 포스페이트의 정제에서도, 공업적으로 과량의 완충염이 사용되기 때문에 이러한 방법을 경제적이고 환경적으로 허용되게 하지 않는다.

DE-A 39 30 668호에 기술된 방법은 상당히 더 유리하다. 상기 DE-A 39 30 668호에는, 락톤계로부터 유기 용매, 특히  $\gamma$ -부티로락톤 중에서 리보플라빈을 단지 약 2배 과량의 옥시염화인과 반응시킨 후, 생성된 고리형 리보플라빈 4', 5'-클로로포스페이트를 70-90°C에서 물에 부어 가수분해시켜 나트륨 FMN을 제조하는 개선된 방법이 기술되어 있다. 5 내지 15분후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되고, 그 다음에 나트륨 FMN은, pH가 5.5 내지 6.0이 될 때까지, 생성된 FMN에 수산화나트륨 수용액을 첨가함으로써 제조된다. 이어서, 상기 방법으로 수득된 나트륨 FMN은 분리, 건조되거나, 페이스트로 전환되고 분무 건조된다. 상기 방법의 큰 장점은 간단한 방법과 만족스러운 수율로 직접적으로 수득된 생성물이 미국 약전 및 다른 약전의 요건을 충족시킨다는 점이다. 그러나, 상기 방법의 단점은, 다른 공지된 방법에서와 같이, 나트륨 FMN이 매우 미세한 결정 형태로 침전되기 때문에, 세척에 의한 분리 및 정제가 매우 어렵고, 건조시 실제 사용을 매우 어렵게 하는 취급 성질이 불리한 생성물을 생성시킨다는 점이다. 이것이 취급이 용이한 생성물을 얻기 위해, 생성물을 분무 건조시키거나, 이외의 비용이 많이 드는 복잡한 공정을 거쳐야 하는 이유이다.

본 발명의 목적은, 나트륨 FMN을 여과시키기 쉬운 큰 결정 입자로 생성시키고, 또한, 약제의 순도 요건을 충족시키는 방식으로, 나트륨 FMN을 제조하기 위한 공지된 방법, 특히 DE-A 39 30 668호에 기술된 실질적으로 유용한 방법을 개선시키는 데에 있다.

본 발명자들은 상기 목적이, 리보플라빈의 포스포릴화 및 후속 가수분해로 생성되고, 55 내지 100°C(즉, FMN을 반응 혼합물 중에 완전히 용해시키는 온도)로 유지되는 반응 혼합물의 pH를 나트륨 함유 염기, 바람직하게는 수산화나트륨으로 4.0 내지 6.0으로 조절하므로써 달성되고, 생성된 나트륨 FMN이 큰 결정의 형태로 존재하여, 세척 및 단리가 쉽고 약전의 엄격한 요건을 충족시킴을 발견하였다.

종래 기술에서, 리보플라빈의 포스포릴화 및 후속 가수분해로 수득되는 반응 혼합물은, FMN이 산성 매질 중에서(즉, 매우 낮은 pH에서) 비교적 안정하다 하더라도, pH가 중성 극처에 있는 경우에는 FMN이 유리 리보플라빈으로 상당히 분열되기 때문에, 중화 전에 항상 실온으로 냉각된다. 이러한 분열은 실온보다 고온에서 더 빠르게 일어나기 때문에, 고온에서 가수분해로부터 수득되는 반응 혼합물의 중화는 리보플라빈으로 심하게 오염된 나트륨 FMN을 생성시켜, 결국 높은 리보플라빈 함량 때문에 약전의 요건을 충족시키지 못하게 된다. 그러나, 문헌(Chemical Engineering 1954, pages 120 et seq, 및 DE-A 38 10 957호)에 명시되어 있는 바와 같이, 나트륨 FMN의 후속 정제에는 비용이 매우 많이 든다.

본 발명은, 리보플라빈 또는 이의 염을 락تون류로부터의 적합한 유기용매, 특히  $\gamma$ -부티로락톤 중에서 과량의 옥시염화인과 반응시키고, 생성된 반응 혼합물을 고온에서 물로 처리하여 가수분해시키고, 가수분해로 수득한 반응 혼합물을, pH가 4.0 내지 6.0, 바람직하게는 4.5 내지 5.0이 될 때까지, 나트륨 함유 염기와 반응시키고, 결정화된 나트륨 FMN을 단리시켜, 여과하기 쉬운 큰 결정의 리보플라빈 5'-포스페이트 모노나트륨염을 제조하는 방법으로서, 가수분해로 수득된 반응 혼합물을, 리보플라빈 5'-포스페이트가 반응 혼합물 중에 완전히 용해되기에 충분히 높은 온도에서 나트륨 함유 염기와 반응시킴을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.

상기 방법에 필요한 온도는 일반적으로 50°C를 넘는다. 특히 유용한 온도는 55 내지 100°C, 바람직하게는 70 내지 90°C이다.

사용될 수 있는 나트륨 함유 염기의 예로는, 수산화나트륨, 탄소수 1 내지 4개의 나트륨 알록사이드, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨이 있다. 수용액 또는 알코올성 용액 형태의 저가 수산화나트륨을 사용하는 것이 특히 유용하다.

염기는 pH가 4.0 내지 6.0, 바람직하게는 4.5 내지 5.0이 될 때까지 반응 혼합물에 첨가된다.

리보플라빈 또는 이의 알칼리 금속염은 DE-A 39 30 668호 및 DE-A 38 35 563호에 기술된 방법에 의해 포스포릴화되는 것이 일반적이다. DE-A 39 30 668호의 방법이 특히 유용하게 사용된다. 즉, 리보플라빈은 20 내지 50°C, 바람직하게는 30 내지 35°C에서, 리보플라빈 1몰당 1 내지 3ℓ, 바람직하게는 1 내지 1.5ℓ의 양으로 사용되는 락톤, 바람직하게는 γ-부티로락톤 중에서 리보플라빈 1몰당 1.2 내지 3몰의 옥시염화인과 반응시키므로써 포스포릴화된다.

반응 혼합물의 후속 가수분해로 FMN을 생성시키는 것은 회분식으로 또는 연속식으로 여러 방법으로 수행될 수 있다.

회분식 공정의 경우, 예를 들어, 포스포릴화로부터 수득된 반응 혼합물을, 증기를 통과시키고 탈이온수를 서서히 첨가하면서, 85 내지 90°C까지 가열시키고, 계속해서 약 5 내지 20분, 바람직하게는 약 10 내지 15분 동안 85°C 내지 95°C로 유지시킨다.

이를 위해 사용되는 물의 양은 일반적으로 리보플라빈 1몰당 20 내지 50몰, 바람직하게는 25 내지 30몰이다.

또 다른 변형된 가수분해 방법은, 반응 혼합물을 약 80 내지 95°C로 유지시키는 방식으로, 포스포릴화로 수득된 반응 혼합물을 80 내지 100°C에서 리보플라빈 1몰당 약 90 내지 150몰의 물에 연속적으로 도입시킨 후, 1 내지 10분 동안 약 80 내지 95°C에서 반응 혼합물을 유지시키는 것을 포함한다.

상기 변형된 방법은, 포스포릴화로 수득된 반응 혼합물이 뜨거운 물에 도입되기 전에, 40 내지 65°C, 바람직하게는 55 내지 60°C까지 빠르게 가열되는 경우에 특히 유용하다.

가수분해의 또 다른 유용한 변형된 방법에서, 포스포릴화로 수득된 반응 혼합물은 가열된 혼합 용기에서 리보플라빈 1몰당 물 30 내지 150몰 비로 물과 혼합되고, 약 5 내지 15분 동안 80 내지 95°C에서 방치된다.

가수분해 단계에서, 포스포릴화로 생성된 반응 혼합물을 가능한 한 빨리 80 내지 95°C에 도달시키고, 이 온도를 온도 강하없이 규정된 시간 동안 유지시키도록 주의해야 하며, 그렇지 않으면 생성물은 허용될 수 없는 높은 리보플라빈 함량을 가질 것이다. 또한, 반응 혼합물은 10분 넘게 95°C로 유지되지 않아야 한다. 오랜 가열시 최대 온도는 90°C이다.

본 발명에 따르는 방법의 경우, FMN 또는 용매 중에서의 옥시염화인에 의한 리보플라빈의 포스포릴화와 후속 가수분해에 의해 수득된 반응 혼합물을, FMN을 반응 혼합물 중에 완전히 용해시크는 온도, 즉 50°C를 넘는 온도, 바람직하게는 55 내지 100°C, 특히 70 내지 90°C에서 나트륨 함유 염기와 반응시키는 것이 필수적이다.

90°C를 넘는 온도, 나트륨 FMN은 FMN과 같이 완전히 용해되고, 냉각시에만 침전된다. 50 내지 90°C에서는, 나트륨염이 일부 경우에는 생성된 직후에, 일부 경우에는 부분 중화 후 냉각시에만 완전히 결정화된다.

본 발명에 따라 제조된 나트륨 FMN은 매우 유용한 여과 특성 및 높은 순도를 갖는다.

여과 특성은 하기의 방정식에 의해 내여과성을 결정함으로써 표현될 수 있다:

$$\text{내여과성} = \frac{2 \times t \times A \times P}{h \times V} \times 10^{13}$$

상기식에서, t는 여과 시간(초)이고, A는 여과기의 면적(cm<sup>2</sup>)이고, P는 여과 압력(bar)이고, h는 여과 케이크의 높이(mm)이고, V는 여과 부피(ℓ)이다.

내여과성 10<sup>11</sup>은 극히 쉬운 분리를 나타내고, 내여과성 10<sup>15</sup>은 극히 어려운 분리를 나타낸다.

40°C 미만에서의 FMN의 부분 중화시에 수득된 생성물은 내여과성이  $7 \times 10^{14}$ 이고 습윤 여과 케이크 중의 건조 물질 함량이 약 30 내지 35%이다.

60°C보다 높은 온도에서 FMN의 부분 중화시에, 내여과성은 단지 약  $6 \times 10^{12}$ 이고, 습윤 여과 케이크 중의 건조 물질 함량은 약 50 내지 55%이다.

본 발명에 따르는 방법에 의해 수득되는 나트륨 FMN 결정은 결정의 단지 3%가 75μm 보다 작은 입자 크기 분포를 갖는다.

본 발명에 따르는 방법으로, 리보플라빈의 포스포릴화, 반응 혼합물의 후속 가수분해 및 생성된 FMN의 부분 중화에 의해 수득될 수 있는 나트륨 FMN은 리보플라빈을 거의 함유하지 않고, 큰 결정의 형태로 존재하며, 이에 따라 쉽게 여과되어 처리될 수 있다.

[실시예 1]

A. 70°C에서 리보플라빈 5' -포스페이트 용액의 제조

1ℓ 플라스크에서 120g의 비타민 B<sub>2</sub>(약제학적 등급=0.32몰)를 400mℓ의 γ-부티로락톤 중에 혼탁시켰다. 여기에, 120g(0.78몰)의 옥시염화인을 한방울씩 천천히 첨가하였다. 그다음, 반응 혼합물을 35 내지 37°C 까지 가열하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물이 약 30분 후에 진한 균질한 용액이 되었다. 그다음, 70°C에서 120mℓ의 탈이온수가 들어있는 2ℓ 들이 플라스크에 상기 용액을 뺏고, 이 동안 온도를 90 내지 95°C로 상승시켰다. 이 온도에서 5 내지 10분 동안 반응 혼합물을 교반하였다.

#### B. 리보플라빈 5'-포스페이트의 모노나트륨염의 제조

25% 농도 수산화나트륨 수용액을, 용액의 pH가 5.5가 될 때까지, 90 내지 95°C에서 실시예 1A에서 수득한 리보플라빈 5'-포스페이트 용액에 첨가하였다. 그다음, 반응 혼합물을 수육에서 실온(RT)으로 냉각시켰다. 나트륨 리보플라빈 5'-포스페이트가 85 내지 90°C에서 결정화되기 시작하였다. 20°C로 냉각시킨 후, 리보플라빈 5'-포스페이트 나트륨염을 G1 유리 프린 상에서 분리시키고, 900mℓ의 70/30 메탄올/물 혼합물로 세척한 후, 600mℓ의 순수 메탄올로 세척하여 부생성물을 제거하고, 125mbar 하에 30°C에서 진공 오븐 중에서 건조시켰다. 평균 입도가 133μm인 생성물 120.4g(이론치의 78.9%에 해당함)이 수득되었다. HPLC에 따르면 생성물의 조성(결정화의 물은 생략함)은 다음과 같다:

1.3%의 리보플라빈 3', 5'-디포스페이트

2.2%의 리보플라빈 4', 5'-디포스페이트

5.1%의 리보플라빈 3'-모노포스페이트

10.2%의 리보플라빈 4'-모노포스페이트

71.7%의 리보플라빈 5'-모노포스페이트

2.6%의 유리 리보플라빈

6.9%의 물(Karl-Fischer)

#### [실시예 2]

메탄올성 NaOH 용액을, pH가 4.5가 될 때까지, 60 내지 65°C에서 실시예 1A에서와 같이 제조된 리보플라빈 5'-포스페이트 용액에 첨가하였다. 생성된 리보플라빈 5'-포스페이트의 나트륨염이 약 2.0의 pH에서 결정화되기 시작하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 실시예 1B에서와 같이 분리시키고 세척하였다.

평균 입도가 145μm인 생성물 130g(이론치의 85.2%에 해당)이 수득되었다.

실시예 1에서와 같이 측정된 생성물의 조성은 하기와 같다:

2.3%의 리보플라빈 3', 5'-디포스페이트

2.5%의 리보플라빈 4', 5'-디포스페이트

5.1%의 리보플라빈 3'-모노포스페이트

10.0%의 리보플라빈 4'-모노포스페이트

71.2%의 리보플라빈 5'-모노포스페이트

2.6%의 유리 리보플라빈

6.8%의 물.

#### [실시예 3]

실시예 1A에서와 같이 제조된 리보플라빈 5'-포스페이트 용액을, pH를 4.5로 유지시키는 방식으로, 25% 농도 수산화나트륨 수용액과 동시에 160mℓ의 탈이온수가 들어있는 2ℓ 들이 플라스크에 도입시켰다. 리보플라빈 5'-포스페이트 나트륨염이 85 내지 90°C에서 결정화되기 시작하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 결정을 실시예 1B에서와 같이 분리시키고, 세척하고 건조시켰다.

평균 입도가 109μm인 생성물 109.6g(이론치의 약 71.8%에 해당)이 수득되었다.

실시예 1에서와 같이 측정된 생성물의 조성은 다음과 같다:

1.4%의 리보플라빈 3', 5'-디포스페이트

2.3%의 리보플라빈 4', 5'-디포스페이트

4.9%의 리보플라빈 3'-모노포스페이트

11.3%의 리보플라빈 4'-모노포스페이트

69.8%의 리보플라빈 5'-모노포스페이트

3.3%의 유리 리보플라빈

7.0%의 물

#### [실시예 4]

실시예 1A에서와 같이 제조된 리보플라빈 5'-포스페이트 용액을, 생성된 혼합물을 pH 4.5 및 약 60 내지 65°C로 유지시키는 방식으로, 실시예 3에서와 같이 메탄올성 NaOH 용액과 동시에, 160mℓ의 탈이온수에 도입시켰다. 리보플라빈 5'-포스페이트 나트륨염이 결정화 되기 시작하였다. 실온으로 냉각시킨 후,

실시예 1B에서와 같이 결정을 분리시키고, 세척하고 건조시켰다. 평균 입도가 108 $\mu$ m인 생성물 124.6g(이론치의 81.7%에 해당함)이 수득되었다.

실시예 1에서와 같이 측정된 생성물의 조성은 다음과 같다:

2.4%의 리보플라빈 3', 5' -디포스페이트

2.6%의 리보플라빈 4', 5' -디포스페이트

5.2%의 리보플라빈 3' -모노포스페이트

9.5%의 리보플라빈 4' -모노포스페이트

70.8%의 리보플라빈 5' -모노포스페이트

2.3%의 유리 리보플라빈

7.2%의 물

[실시예 5]

실시예 1A에서와 같이 제조된 리보플라빈 5' -포스페이트 용액을 결정질 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 95°C에서 pH 4.5로 조절하였다. 리보플라빈 5' -포스페이트의 나트륨염이 약 85 내지 90°C로의 냉각시에 결정화되기 시작하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성물을 실시예 1B에서와 같이 분리시키고, 세척하고 건조시켰다.

평균 입도가 86 $\mu$ m인 생성물 116.8g(이론치의 76.7%에 해당함)이 수득되었다.

실시예 1B에서와 같이 측정된 생성물의 조성은 다음과 같다:

2.2%의 리보플라빈 3', 5' -디포스페이트

2.4%의 리보플라빈 4', 5' -디포스페이트

5.5%의 리보플라빈 3' -모노포스페이트

10.7%의 리보플라빈 4' -모노포스페이트

69.3%의 리보플라빈 5' -모노포스페이트

3.0%의 유리 리보플라빈

6.9%의 물

[비교예]

탈이온수 120mL 대신에 탈이온수 960mL 중에서 제조된 것을 제외하고는, 실시예 1A에서와 같이 제조된 리보플라빈 5' -포스페이트 용액을 수육에서 40°C 미만으로 냉각시켰다. 리보플라빈 5' -포스페이트가 55°C에서 결정화되기 시작하였다. 냉각 후에, pH를 수산화나트륨 수용액으로 5.5로 조절하였다. 20°C로 더 냉각시킨 후, 리보플라빈 5' -포스페이트 나트륨염을 실시예 1B에서와 같이 분리시키고, 세척하고 건조시켰다.

평균 입도가 단지 10 $\mu$ m이어서 여과하기가 어려운 생성물 119g(이론치의 78%에 해당함)이 수득되었다.

실시예 1에서와 같이 HPLC 분석으로, 생성물이 하기의 조성을 갖는 것으로 나타났다:

1.5%의 리보플라빈 3', 5' -디포스페이트

2.4%의 리보플라빈 4', 5' -디포스페이트

5.1%의 리보플라빈 3' -모노포스페이트

11.3%의 리보플라빈 4' -모노포스페이트

70.6%의 리보플라빈 5' -모노포스페이트

3.8%의 유리 리보플라빈

5.2%의 물

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

리보플라빈 또는 이의 나트륨염을 적합한 유기 용매 중에서 과량의 옥시염화인과 반응시키고, 생성된 반응 혼합물을 승온에서 물로 처리하여 가수분해시키고, 가수분해로 수득된 반응 혼합물을 pH가 4.0 내지 6.0이 될 때까지 나트륨 함유 염기와 반응시키고, 결정화된 리보플라빈 5' -포스페이트 나트륨을 단리시켜, 여과하기 쉬운 큰 결정 리보플라빈 5' -포스페이트 모노나트륨염을 제조하는 방법으로서, 가수분해로 수득된 반응 혼합물을 반응 혼합물을 중에서 리보플라빈 5' -포스페이트가 완전히 용해되는 50°C보다 높은 온도에서 나트륨 함유 염기와 반응시킴을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 가수분해로부터 수득된 용해된 리보플라빈 5' -포스페이트를 함유하는 반응 혼합물을

55 내지 100°C에서 나트륨 함유 염기와 반응시킴을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 3

$\gamma$ -부티로락톤 중에서 리보플라빈을 리보플라빈 1몰당 1.2 내지 3몰의 옥시염화인과 반응시키고, 생성된 반응 혼합물을 70 내지 90°C에서 비타민 B<sub>2</sub> 1몰당 30 내지 50몰의 물로 처리하여 가수분해시키고, 가수분해로 수득된 반응 혼합물을 pH가 5 내지 60이 될 때까지 수산화나트륨과 반응시키고, 결정화된 리보플라빈 5'-포스페이트 나트륨염을 분리시켜, 여과하기 쉬운 큰 결정의 리보플라빈 5'-포스페이트 모노나트륨염을 제조하는 방법으로서, 가수분해로부터 수득된 용해된 리보플라빈 5'-포스페이트를 함유하는 반응 혼합물을 50°C를 넘는 온도에서 수산화나트륨과 반응시킴을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 가수분해로 수득된 용해된 리보플라빈 5'-포스페이트를 함유하는 반응 혼합물을 55 내지 100°C에서 수산화나트륨과 반응시킴을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 5

제3항에 있어서, 가수분해로 수득된 용해된 리보플라빈 5'-포스페이트를 함유하는 반응 혼합물을 50°C를 넘는 온도에서, pH가 4.0 내지 5.0이 될 때까지 수산화나트륨과 반응시킴을 특징으로 하는 방법.