



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0101941
(43) 공개일자 2024년07월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/20 (2006.01) C07H 1/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 19/20 (2013.01)
C07H 1/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7019215
(22) 출원일자(국제) 2022년11월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월07일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2022/041526
(87) 국제공개번호 WO 2023/080253
국제공개일자 2023년05월11일
(30) 우선권주장
JP-P-2021-181884 2021년11월08일 일본(JP)

(71) 출원인
아지노모토 가부시키키가이샤
일본국 도쿄도 주오구 교바시 1쵸메15만1고
(72) 발명자
기무라 다케히로
일본 2108681 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠
스즈키쵸 1-1 아지노모토 가부시키키가이샤 내
구리하라 다쿠야
일본 2108681 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠
스즈키쵸 1-1 아지노모토 가부시키키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

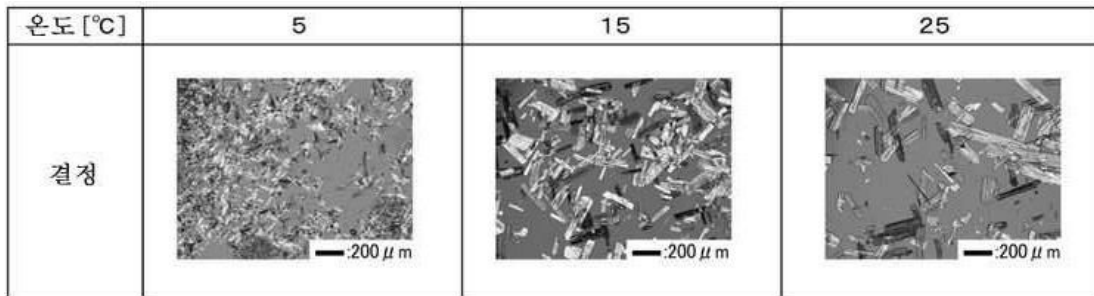
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 5'-구아닐산디나트륨·5'-이노신산디나트륨 혼정의 제조방법

(57) 요약

본 발명에 의해, 5'-구아닐산디나트륨(G) 및 5'-이노신산디나트륨(I)을 포함하는 수용액과, NaCl 수용액을 사용하여 반회분식 결정화 또는 연속식 결정화에 의해 G와 I를 무수화물 환산했을 때에 I/G비 = 약 1로 포함되는 혼정을 형성하는 제1 결정화 공정을 포함하고, NaCl 수용액의 농도가, 5질량% 이상이고, 포화 농도 이하이고, G 및 I를 포함하는 수용액이 5 내지 25질량%의 G와 5 내지 20질량%의 I를 함유하고, G 농도는 I 농도의 1 내지 1.8배인 상기 혼정의 제조방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

구시비키 야스히로

일본 2108681 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠
스즈키쵸 1-1 아지노모토 가부시카이사 내

가네코 마사야

일본 2108681 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠
스즈키쵸 1-1 아지노모토 가부시카이사 내

명세서

청구범위

청구항 1

5'-구아닐산디나트륨 및 5'-이노신산디나트륨을 포함하는 수용액과, NaCl 수용액을 사용하여, 반회분식 결정화(晶析) 또는 연속식 결정화에 의해 5'-구아닐산디나트륨과 5'-이노신산디나트륨을 무수화물 환산했을 때에 5'-이노신산디나트륨/5'-구아닐산디나트륨비 = 약 1로 포함되는 혼정(混晶)을 형성하는 제1 결정화 공정을 포함하는, 혼정의 제조방법으로서,

NaCl 수용액의 농도가, 5질량% 이상이고, 포화 농도 이하이고,

5'-구아닐산디나트륨 및 5'-이노신산디나트륨을 포함하는 수용액이, 5 내지 25질량%의 5'-구아닐산디나트륨과 5 내지 20질량%의 5'-이노신산디나트륨을 함유하고, 5'-구아닐산디나트륨 농도는 5'-이노신산디나트륨 농도의 1 내지 1.8배인, 상기 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 결정화 공정에서, 결정화 온도를 40 내지 5℃의 범위 내로 유지하는, 제조방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 얻어지는 혼정이 GMP 아몰피스를 실질적으로 함유하지 않는, 제조방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 종정(種晶)을 사용하지 않는, 제조방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 결정화 공정에서의 결정화 온도보다도 낮은 온도에서 결정화를 행하는 제2 결정화 공정을 추가로 포함하는, 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 40 내지 5℃에서 제2 결정화를 행하는, 제조방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, NaCl 수용액의 농도가 15 내지 27질량%인, 제조방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 얻어지는 결정이, 화상 해석에 의해 측정되는 장경이 30 μ m 이상이고, 단경이 20 μ m 이상인 결정인, 제조방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, pH 6 내지 10에서 결정화 조작을 행하는, 제조방법.

청구항 10

5'-구아닐산디나트륨 및 5'-이노신산디나트륨을 포함하는 수용액과, NaCl 수용액을 사용하여, 반회분식 결정화 또는 연속식 결정화에 의해 5'-구아닐산디나트륨과 5'-이노신산디나트륨의 혼정을 형성하는 제1 결정화 공정을 포함하는, 혼정의 제조방법으로서,

NaCl 수용액의 농도가 13 내지 17질량%이고,

5'-구아닐산디나트륨 및 5'-이노신산디나트륨을 포함하는 수용액이, 15 내지 25질량%의 5'-구아닐산디나트륨과

15 내지 20질량%의 5'-이노신산디나트륨을 함유하고, GMP 농도는 IMP 농도의 1.1배이고,
제1 결정화 공정에서, 결정화 온도를 15℃로 유지하고,
냉각 결정화 등의 추가적인 결정화 공정을 포함하지 않고,
종정을 사용하지 않는, 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 조미료, 의약품 등으로서 유용한, 5'-구아닐산디나트륨과 5'-이노신산디나트륨이 무수화물 환산일 때 약 1:1로 포함되는 혼정(混晶)(「5'-구아닐산디나트륨·5'-이노신산디나트륨 혼정」 또는 「I + G 결정」)의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 5'-구아닐산디나트륨(「5'-GMP2Na」 또는 「GMP」)과 5'-이노신산디나트륨(「5'-IMP2Na」 또는 「IMP」)의 혼정의 제조방법으로서는, 지금까지 이하와 같은 방법이 보고되어 있다.

[0003] 5'-GMP2Na와 5'-IMP2Na의 혼정의 제조방법으로서는, 이들의 비율이 1:1의 혼정에 한정되지 않고 지금까지 이하와 같은 방법이 보고되어 있다.

[0004] (1) 5'-GMP2Na와 5'-IMP2Na를 물에 용해하고, 이로부터 냉각, 농축 및 알코올 첨가에 의해 5'-GMP2Na와 5'-IMP2Na를 양자의 혼정으로서 석출시키는 방법(특허문헌 1)

[0005] (2) 5'-GMP2Na와 5'-IMP2Na를 메탄올 등의 친수성 유기 용매 함유 수용액에 용해하고, 이로부터 5'-GMP2Na와 5'-IMP2Na의 혼정(즉, I + G 혼정)을 얻는 방법이나, 5'-IMP2Na와 5'-GMP2Na의 혼합 수용액에 유기 용매를 첨가하는 결정화(晶析) 방법(특허문헌 2)

[0006] (3) 5'-GMP2Na가 액저체(液低體)로서 존재하는 슬러리 용액에, 5'-IMP2Na 함유 수용액을 서서히 첨가하여 I + G 혼정을 생성시키는 것을 특징으로 하는 방법(특허문헌 3)

[0007] (4) 5'-GMP2Na가 액저체로서 존재하는 슬러리 용액에, 5'-IMP2Na 함유 수용액을 서서히 첨가할 때에, 혼정 또는 IMP 결정을 종정(種晶)으로서 첨가하여 I + G 혼정을 생성시키는 것을 특징으로 하는 방법(특허문헌 4)

[0008] 상기 (1)의 냉각이나 농축 결정화에서는, 혼정되지 않았던 GMP가 GMP 아몰퍼스로서 석출되기 쉽고, 또한 이것이 결정을 작게 하거나 분리성을 악화시키거나 한다. 또한, (1)의 방법도 (2)의 방법도 유기 용매를 사용하지만, 설비 점 수가 증가하는 것 이외에, 자연 환경 보호의 관점에서 수계의 사용 내지 수계로의 전환이 추천되고 있다. (3)의 방법 및 (4)의 방법은 수계 결정화이지만, GMP와 IMP를 각각 따로 준비하기 때문에 설비 점 수가 증가해 버린다. 또한, GMP 슬러리에 IMP 용액을 첨가하는 (3) 및 (4)의 방법은, GMP 아몰퍼스의 존재에 의해 결정의 회수율이나 순도를 올리기 어렵다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 일본 공고특허공보 특공소54-16582호
(특허문헌 0002) 일본 공고특허공보 특공소40-12914호
(특허문헌 0003) 일본 공개특허공보 특개평3-215494호
(특허문헌 0004) 일본 공개특허공보 특개평3-223299호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] FAO/WHO 합동 식품 첨가물 전문가 회의(JECFA)에서는, 5'-구아닐산디나트륨(「5'-GMP2Na」, 「GMP」 또는 「G」)과 5'-이노신산디나트륨(「5'-IMP2Na」, 「IMP」 또는 「I」)의 혼합물에 대해, 각각의 무수화물 비율이 무수화물의 합계에 대해 47 내지 53%(즉, I:G = 약 1:1)로 정해져 있다. GMP와 IMP의 혼정에서도 동일한 비율을 지키는 제품이 요구되고 있다.

[0011] 본 발명은, GMP와 IMP가 미리 혼합된 수용액으로부터, 무수화물 환산했을 때에 약 1:1의 비율(I/G비 = 약 1)이고, 분리성이 좋은 혼정을, 알코올 등 비용매를 사용하지 않고 수계로 결정화함으로써 취득하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명자들이 예의 검토한 결과, 소정 농도의 G와 I를 포함하는 수용액과, 소정 농도의 NaCl을 사용하여, 수계에서 반회분식 결정화 또는 연속식 결정화를 행함으로써 상기 과제를 해결할 수 있는 것을 알 수 있었다. 즉, 본건 출원에 의해, 이하의 각 발명을 제공한다.

[0013] [1] 5'-구아닐산디나트륨 및 5'-이노신산디나트륨을 포함하는 수용액과, NaCl 수용액을 사용하여, 반회분식 결정화 또는 연속식 결정화에 의해 5'-구아닐산디나트륨과 5'-이노신산디나트륨을 무수화물 환산했을 때에 5'-이노신산디나트륨/5'-구아닐산디나트륨비 = 약 1로 포함되는 혼정을 형성하는 제1 결정화 공정을 포함하는, 혼정의 제조방법으로서,

[0014] NaCl 수용액의 농도가, 5질량% 이상이고, 포화 농도 이하이고,

[0015] 5'-구아닐산디나트륨 및 5'-이노신산디나트륨을 포함하는 수용액이, 5 내지 25질량%의 5'-구아닐산디나트륨과 5 내지 20질량%의 5'-이노신산디나트륨을 함유하고, 5'-구아닐산디나트륨 농도는 5'-이노신산디나트륨 농도의 1 내지 1.8배인, 상기 제조방법.

[0016] [2] 제1 결정화 공정에서, 결정화 온도를 40 내지 5℃의 범위 내로 유지하는, 상기 1에 기재된 제조방법.

[0017] [3] 얻어지는 혼정이 GMP 아몰퍼스를 실질적으로 함유하지 않는, 상기 1 또는 2에 기재된 제조방법.

[0018] [4] 중정을 사용하지 않는, 상기 1 내지 3 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0019] [5] 제1 결정화 공정에서의 결정화 온도보다도 낮은 온도에서 결정화를 행하는 제2 결정화 공정을 추가로 포함하는, 상기 1 내지 4 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0020] [6] 40 내지 5℃에서 제2 결정화를 행하는, 상기 5에 기재된 제조방법.

[0021] [7] NaCl 수용액의 농도가 15 내지 27질량%인, 상기 1 내지 6 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0022] [8] 얻어지는 결정이, 화상 해석에 의해 측정되는 장경이 30 μ m 이상이고, 단경이 20 μ m 이상인 결정인, 상기 1 내지 7 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0023] [9] pH 6 내지 10에서 결정화 조작을 행하는, 상기 1 내지 8 중 어느 하나에 기재된 제조방법.

[0024] [10] 5'-구아닐산디나트륨 및 5'-이노신산디나트륨을 포함하는 수용액과, NaCl 수용액을 사용하여, 반회분식 결정화 또는 연속식 결정화에 의해 5'-구아닐산디나트륨과 5'-이노신산디나트륨의 혼정을 형성하는 제1 결정화 공정을 포함하는, 혼정의 제조방법으로서,

[0025] NaCl 수용액의 농도가 13 내지 17질량%이고,

[0026] 5'-구아닐산디나트륨 및 5'-이노신산디나트륨을 포함하는 수용액이, 15 내지 25질량%의 5'-구아닐산디나트륨과 15 내지 20질량%의 5'-이노신산디나트륨을 함유하고, GMP 농도는 IMP 농도의 1.1배이고,

[0027] 제1 결정화 공정에서, 결정화 온도를 15℃로 유지하고,

[0028] 냉각 결정화 등의 추가적인 결정화 공정을 포함하지 않고,

[0029] 중정을 사용하지 않는, 제조방법.

발명의 효과

[0030] 본 발명에 의하면, IMP 결정 중에 도입시키는 GMP 결정의 비율을 제어할 수 있다. 따라서, 본 발명에 의하면, 많은 GMP 결정을 도입하여, I/G비 = 약 1의 I + G 혼정을 얻을 수 있다. 또한, 본 발명에서의 I/G비 = 약 1은,

각각의 무수화물 비율이 무수화물의 합계에 대하여 47 내지 53질량%, 환언하면, $I/G = 47/53$ 내지 $53/47$ 을 의미한다.

- [0031] 본 발명에 의하면 또한, 종정을 사용하지 않아도 혼정을 얻을 수 있기 때문에, 번잡한 조작이 불필요하고, 종정 첨가에 필요한 설비도 불필요하다.
- [0032] 본 발명에 의하면 또한, 결정 사이즈의 제어를 통해 $I + G$ 혼정의 분리성도 제어할 수 있다.
- [0033] 본 발명에 의하면 또한, GMP 아몰퍼스를 실질적으로 형성하지 않고 목적하는 혼정이 얻어진다. 본 발명에 의해 얻어지는 혼정은, GMP 아몰퍼스를 실질적으로 포함하지 않기 때문에, 종래 기술로 얻어지는 혼정과 동등한 분리성을 확보할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0034] [도 1] 도 1은, IMP와 GMP의 혼합 수용액 중의 IMP 농도와 GMP 농도의 관계를 나타낸다.
- [도 2] 도 2는, 초기 채우기의 NaCl 수용액의 NaCl 농도와 유효 분배 계수의 관계를 나타낸다.
- [도 3] 도 3은, 실시예 1에서 결정화로 얻어진 혼정의 결정 형상이다.
- [도 4] 도 4는, 실시예 2에서 결정화로 얻어진 혼정의 결정 형상이다.
- [도 5a] 도 5a는, 실시예 3에서 얻어진 혼정의 결정 형상을 나타낸다. 상단은 냉각 결정화 전의 결정이고, 하단은 냉각 결정화 후의 결정이다.
- [도 5b] 도 5b는, 참고예 1의 배취수 결정화에 의한 혼정의 결정 형상이다.
- [도 5c] 도 5c는, 참고예 2의 메탄올 결정화에 의한 혼정 결정 형상이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0035] 본 발명의 방법은, GMP 및 IMP를 포함하는 수용액과 NaCl 수용액을 사용하여 반회분식 결정화 또는 연속식 결정화에 의해, $I + G$ 혼정을 형성하는 제1 결정화 공정을 포함한다.
- [0036] 본 발명에 사용하는 IMP와 GMP의 혼합 수용액은, 양자의 각 제품 결정으로부터는 말할 필요도 없고, 예를 들면, I/G 비가 소정 범위 이외인 $I + G$ 혼정 또는 발효법, 유기 합성법 등에 의한 양자 각각의 제조 공정 중의 조 결정 레벨인 것으로부터도 작성할 수 있다. 단, 불순물의 함유량은, $I + G$ 혼정의 용해도 또는 결정 성장 속도에 영향을 주지 않는 정도로 한정되는 것은 말할 필요도 없다.
- [0037] 본 발명에서의 반회분(semi- 또는 fed-batch) 결정화는, 적어도 GMP 및 IMP를 포함하는 수용액이, 경우에 따라 NaCl 수용액도, 연속적으로 또는 순차적으로 결정화조에 첨가되는 결정화를 말한다.
- [0038] 본 발명에서의 연속식 결정화는, 적어도 GMP 및 IMP를 포함하는 수용액이, 경우에 따라 NaCl 수용액도, 연속적으로 또는 순차적으로 결정화조에 첨가되고, 또한, $I + G$ 혼정이 연속적으로 회수되는 결정화를 말한다.
- [0039] 제1 결정화 공정에서, NaCl 수용액을 채운 결정화조에 IMP와 GMP의 혼합 수용액을 주가(注加)해도 좋고, NaCl 수용액과 IMP와 GMP의 혼합 수용액을 동시에 빈 결정화조에 또는 물을 채운 결정화조에 주가해도 좋다. 이때, 예를 들면, 0.05 내지 1.0의 공간 속도(SV, 총 첨가량에 대한 1시간당 첨가량으로 표시되는 무차원 속도)로 주가하면, IMP 결정 격자에 GMP가 도입된 혼정이 석출된다. 미리 채워 두는 NaCl 수용액 또는 물의 양은, 전량을 첨가 후에도 결정화조 내의 내용물을 교반할 수 있는 정도인 것이 좋다. NaCl 수용액과 IMP와 GMP의 혼합 수용액이 신속하게 균일하게 확산되도록, 교반이 양호한 상태로 유지되어 있을 필요가 있다. 또한, $I + G$ 혼정의 결정 형상을 양호하게 유지하기 위해 가능한 한 교반은 저속으로 행하는 것이 바람직하고, 공간 속도 = 0.05 내지 1.0으로 행하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 0.1 내지 0.5가 바람직하다. 또한, 0.1 내지 0.3이 바람직하다.
- [0040] 본 발명자들이 행한 실험에 의해, 결정화조에 채웠거나 또는 IMP와 GMP의 혼합 수용액과 함께 결정화조에 주가하는 NaCl 수용액의 농도가 높을수록, GMP의 도입이 늘어나는 것을 알 수 있었다. 그래서, 이들의 비율(유효 분배 계수)을 식 1로 정의했다.

[0041] [식 1]

$$\text{유효 분배 계수} = \frac{\text{결정 중 GMP 농도} / \text{결정 중 IMP 농도}}{\text{모액 중 GMP 농도} / \text{모액 중 IMP 농도}}$$

[0042]

[0043] 본 발명자들이 행한 실험에 의하면 또한, NaCl 수용액의 농도가, IMP 결정 중에 도입되는 GMP 결정 및 I + G 혼정의 크기에 영향을 주는 것을 알 수 있었다. NaCl 농도가 높을수록 IMP 결정 중에 도입되는 GMP 결정이 도입된다. 한편, 첨가하는 IMP 농도와 모액 중의 IMP 농도의 차이를 과포화도로 하면, 과포화도가 클수록 I + G 결정이 미세화되는 것을 알 수 있었다. 따라서, NaCl 수용액의 농도는, 5질량% 이상이고, 포화 농도 이하이고, 15 내지 27질량%인 것이 바람직하다.

[0044] 주입 GMP 농도가 높으면 도입되지 않은 GMP가 아몰퍼스화되어 분리성이 저하되고, 낮으면 IMP 결정으로의 혼입이 적어, 원하는 I/G비 = 약 1을 만족할 수 없기 때문에, 적절한 주입 농도를 상기 유효 분배 계수를 고려하여 설정할 필요가 있다.

[0045] 주입 농도는, 소정의 온도에서의, NaCl 농도에 따른 유효 분배 계수 및 IMP의 포화 용해도를 실험에 의해 구함으로써, 계산으로부터 결정할 수 있다. 이의 계산 방법은 한정되는 것은 아니지만, 원하는 I/G비가 얻어질 때까지 주입의 혼합 수용액 중의 IMP와 GMP의 농도를 순차적으로 바꾸어 반복해서 계산하는 방법으로 결정할 수 있다. 이때, 예를 들면, 쿠보타 토쿠아키 저(著) 「결정화 공학」(도쿄 전기 대학 출판국, 2016년, 189 내지 191페이지) 중의 물질 수지식 (12.1)을 참고로, 물질 수지식과 상기 식1의 유효 분배 계수식을 연립시켜 계산할 수 있다. 구체적으로는 이하와 같다.

[0046] CS: 결정화 개시시의 용질 농도를 단위 용매 질량당 무용매화물 질량으로 표시한 농도[kg-unsolvated solute/kg-solvent]

[0047] W: 용매 질량[kg-solvent]

[0048] Y: 용매화물 결정의 질량[kg-solvate]

[0049] R: 용매화물과 무용매화물의 식 양비

[0050] CM: 결정화 종료시의 단위 용매 질량당 농도[kg-unsolvated solute/kg-solvent]

[0051] EDC: 유효 분배 계수

[0052] $_{IMP}$: 첨자, 용질이 IMP임을 표시한다

[0053] $_{GMP}$: 첨자, 용질이 GMP임을 표시한다

[0054] P: 원하는 I/G비

[0055] 결정화 개시시의 IMP 및 GMP의 무용매화물 질량은 각각,

[0056] $W \times CS_{IMP}$

[0057] $W \times CS_{GMP}$

[0058] 로 나타내어진다.

[0059] 결정화 종료시에 용매 질량은,

[0060] [식 2]

[0061] $W - Y_{IMP} \left(1 - \frac{1}{R_{IMP}}\right) - Y_{GMP} \left(1 - \frac{1}{R_{GMP}}\right)$

[0062] 가 된다.

[0063] 개시시와 종료시에 용질의 물질 수지식을 취하면,

[0064] [수학식 (1) 및 (2)]

$$W \times CS_{IMP} = \frac{Y_{IMP}}{R_{IMP}} + \left[W - Y_{IMP} \left(1 - \frac{1}{R_{IMP}} \right) - Y_{GMP} \left(1 - \frac{1}{R_{GMP}} \right) \right] \times CM_{IMP} \quad (1)$$

$$W \times CS_{GMP} = \frac{Y_{GMP}}{R_{GMP}} + \left[W - Y_{IMP} \left(1 - \frac{1}{R_{IMP}} \right) - Y_{GMP} \left(1 - \frac{1}{R_{GMP}} \right) \right] \times CM_{GMP} \quad (2)$$

[0065] 혼정 중의 IMP와 GMP의 비는,

[0066] [수학식 (3)]

$$\frac{Y_{IMP}}{Y_{GMP}} = P \quad (3)$$

[0067] 로 표시된다.

[0068] 상기 정의한 유효 분배 계수는,

[0069] [수학식 (4)]

$$EDC = \frac{\frac{Y_{GMP}}{Y_{IMP} + Y_{GMP}}}{\frac{Y_{IMP}}{Y_{IMP} + Y_{GMP}}} \quad (4)$$

[0070] 가 된다.

[0071] 설계하고 싶은 목적 변수는 CS_{IMP} 와 CS_{GMP} 이다.

[0072] 그 밖에 계산으로 정해지는 변수가 Y_{IMP} , Y_{GMP} , CM_{GMP} 이고, 식 양비 R_{IMP} , R_{GMP} 는 정수이고, W 는 설계 사항이다.

[0073] 실험에서 미리 EDC와 CM_{IMP} 를 실험으로 구해 두면, $P = 1$ 로 하면, 수학식 (1) 내지 (4)에 CS_{IMP} 를 순차 대입하여 CS_{GMP} 를 결정할 수 있다.

[0074] 또한, 기술한 바와 같이, I/G 비 = 약 1은, 47/53 내지 53/47의 범위라도 좋기 때문에, I/G 비의 하한값 및 상한값을 각각 수학식 (3)의 P 에 대입하여 계산하면, 주입 농도의 하한값 및 상한값을 각각 설정할 수 있다.

[0075] 유효 분배 계수나 포화 용해도의 결정과 계산으로부터 주입 혼합 수용액 중 IMP와 GMP의 농도는, GMP가 IMP보다 농도가 높고, IMP 농도에 대한 GMP 농도의 비율은 1 내지 1.8, 바람직하게는 1.04 내지 1.76, 더욱 바람직하게는 1.04 내지 1.52, 보다 더 바람직하게는 1.04 내지 1.15이다.

[0076] 주입 혼합 수용액 중 IMP 및 GMP 농도에 대해서, 예를 들면, NaCl 농도 15질량%일 때, 목적으로 하는 I + G 혼정의 I/G 비(질량비)에 맞추어 혼합 수용액 중의 IMP 농도는 5 내지 20질량%의 범위 내로 설정할 수 있지만, I/G 비 = 1의 I + G 혼정을 취득하기 위해서는, 혼합액의 GMP 농도는 도 1의 2개의 직선으로 둘러싸인 범위로 할 필요가 있다. 이는 GMP/IMP의 비율이 0.92 내지 1.08의 범위에 상당한다. 즉, 도 1 중, -●-는, $I/G = 0.92$ 일 때의 GMP와 IMP의 주입 농도를 나타내는 직선이고, -○-는, $I/G = 1.08$ 일 때의 GMP와 IMP의 주입 농도를 나타내는 직선이다. 또한, 본 명세서에서, 특별히 기재가 없는 한, 단위 「%」는 질량%이다. 또한, 본 명세서에서는 IMP 및 GMP의 농도는, 특별히 기재가 없는 한, $IMP2Na7.5H_2O$ 또는 $GMP2Na7H_2O$ 환산의 농도이다.

[0077] 본 발명자들이 행한 실험에 의해, 결정화 온도가 결정의 크기에 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 결정화 온도를 높게 하면 결정이 커지므로, 제1 결정화 공정을, 바람직하게는 5 내지 40℃의 범위 내로 행하면, 결정 사이즈의 제어를 통해 I + G 혼정의 분리성도 제어할 수 있다. 제1 결정화 공정에서의 결정화 온도는, 결정화조의 온도를 제어함으로써 제어할 수 있다. 결정화 온도는 5 내지 40℃로 설정할 수 있다. 본 발명의 계에서는 결정 성장을 기다리기 위한 동일 온도에서의 숙성 시간이 거의 불필요할수록 결정 성장이 빠르기 때문에, 소정량의 NaCl 수용액과 IMP와 GMP의 혼합 수용액을 결정화조에 첨가 종료했을 때에 제1 결정화 공정이 완료되는 경우도 있다. 제1 결정화 공정 완료까지 결정화 온도를 고온 또는 저온으로 변경해도 좋지만, 바람직하게는 10 내지 25℃, 보다 바람직하게는 12 내지 17℃로 유지하면, 분리성이 양호한 I + G 혼정이 얻어지기 때문에 바람직하다. 유지(숙성) 시간은, 결정화 온도나 설비에 따라 상이하지만, 설비 생산성의 관점에서, 예를 들면, 1 내지 24시간인 것이 바람직하고, 3 내지 12시간인 것이 보다 바람직하다. 특히, 10 내지 25℃의 온도에서 3 내

지 12시간 숙성하는 것이 바람직하다.

- [0081] 여기서, 분리성이 좋은 결정이란, 실질적으로 아몰퍼스를 포함하지 않고, 또한 결정을 사진 촬영하여 사진 중의 결정의 길이를 화상 해석에 의해 측정했을 때에, 장경 30 μ m 이상이고 또한 단경 20 μ m 이상인 결정을 말한다.
- [0082] 주가 종료 후, 그대로 즉시 고액 분리를 행하는 것도 가능하지만, 수율을 향상시키기 위해 냉각 조작을 행하는 것도 가능하다. 즉, 본 발명은, 제1 결정화 공정에서의 결정화 온도보다도 낮은 온도에서 결정화를 행하는 제2 결정화 공정을 추가로 포함해도 좋다. 제2 결정화 온도는, 예를 들면, 5 내지 40℃로 설정할 수 있지만, 제1 결정화 온도보다도 10 내지 35℃ 정도 낮은 온도에서 행하는 것이 좋고, 예를 들면, 5 내지 15℃의 범위 내로 행할 수 있다. 이때, 1 내지 5℃/시간의 속도로 냉각하면, 분리성이 양호한 결정이 얻어진다. 1 내지 3℃/시간이 보다 바람직하다. 제2 결정화 온도도 일정하게 유지할 수도 있고, 상기 온도 범위 내에서 고온 또는 저온으로 변경할 수도 있다. 제2 결정화 공정에서의 유지(숙성) 시간도 또한, 결정화 온도나 설비에 따라 상이하지만, 설비 생산성의 관점에서, 예를 들면, 1 내지 24시간인 것이 바람직하고, 3 내지 12시간인 것이 보다 바람직하다. 특히, 10 내지 25℃의 온도에서 3 내지 12시간 숙성하는 것이 바람직하다. 제2 결정화 공정에 의해 분리성이 양호한 결정이 얻어진다. 그러나, 아몰퍼스 석출 회피의 관점에서 냉각 결정화 등의 추가적인 결정화 공정을 포함하지 않는 것이 바람직하다.
- [0083] 결정화 조작을 행하는 pH는, 5'-구아닐산의 디나트륨염 및 5'-이노신산의 디나트륨염의 존재 영역, 즉, pH 6 내지 10의 범위에 있으면 I + G 혼정을 얻을 수 있지만, 바람직하게는 pH 7 내지 8 정도가 바람직하다. 또한, 본 명세서에서의 pH는, 25℃에서의 값이다.
- [0084] 본 발명의 방법에 의하면, 중정이 없어도 목적하는 혼정을 얻을 수 있기 때문에, 설비 점 수를 줄일 수 있다.
- [0085] 본 발명에 의하면, GMP 아몰퍼스를 실질적으로 형성하지 않고 목적하는 혼정이 얻어진다. 즉, 제조 과정에서 GMP 아몰퍼스를 형성하면, 분리 성능이 매우 악화되어버려, 실질적으로 분리할 수 없거나 또는 무리하게 수분량이 많은 아몰퍼스를 분리해도 잔존하는 수분을 건조시킴으로써 모액 중의 불순물이 고체 측에 남아 품질이 악화된다. 그러나, 본 발명에 의하면, GMP 아몰퍼스의 형성을 실질적으로 피할 수 있기 때문에, 생성물로부터 GMP 아몰퍼스를 제거할 필요도 없다. 따라서, 본 발명에 의하면, 적은 공정 수로, 고수율로 목적하는 혼정을 얻을 수 있다. 또한, 본 명세서에서 「GMP 아몰퍼스를 실질적으로 포함하지 않는다」란, 교반을 방해하지 않는 정도, 예를 들면, 교반의 동력 부하가 오르거나, 결정이 가라앉은 채 떠오르지 않는다는 상태가 아니면 GMP 아몰퍼스의 존재를 허용하는 것을 의미한다.
- [0086] 본 발명으로서, 5'-구아닐산디나트륨 및 5'-이노신산디나트륨을 포함하는 수용액과, NaCl 수용액을 사용하여, 반회분식 결정화 또는 연속식 결정화에 의해 5'-구아닐산디나트륨과 5'-이노신산디나트륨의 혼정을 형성하는 제1 결정화 공정을 포함하는 상기 혼정의 제조방법으로서,
- [0087] NaCl 수용액의 농도가 13 내지 17질량%이고,
- [0088] 5'-구아닐산디나트륨 및 5'-이노신산디나트륨을 포함하는 수용액이, 15 내지 25질량%의 5'-구아닐산디나트륨과 15 내지 20질량%의 5'-이노신산디나트륨을 함유하고, GMP 농도는 IMP 농도의 1.1배이고,
- [0089] 제1 결정화 공정에서, 결정화 온도를 15℃로 유지하고,
- [0090] 냉각 결정화 등의 추가적인 결정화 공정을 포함하지 않고,
- [0091] 중정을 사용하지 않는 형태가 가장 바람직하다.
- [0092] **실시예**
- [0093] 실시예 1
- [0094] 온도 5℃로 제어된 비이커에 140g의 NaCl 수용액을 채웠다. NaCl 농도는, 표 1에 기재된 바와 같이, 0% 내지 포화 식염 농도까지의 범위로 조정했다. 각 NaCl 수용액을 교반하면서, IMP와 GMP가 각각 17.5% 및 18.5%가 되도록 조정한 수용액 350g을 적하했다. 적하 속도는 공간 속도 0.2로 했다. NaCl 수용액을 교반하면서 IMP 및 GMP를 포함하는 수용액을 적하함으로써 I + G 혼정을 얻었다. 결정화 중의 pH를 7.5로 컨트롤하기 위해, 결정화 슬러리 중의 pH를 모니터링하고, 적당히 1N NaOH 수용액을 첨가했다. IMP 및 GMP를 포함하는 수용액을 모두 적하한 후, 온도 5℃를 유지하고, 12시간 숙성시켰다.
- [0095] 초기 채움의 NaCl 수용액의 NaCl 농도를 증가시키면, GMP의 유효 분배 계수(EDC)가 증가하는 것을 알 수 있었다

(도 2). 여기서, 유효 분배 계수는, 결정 중의 IMP 농도에 대한 GMP 농도와, 모액 중의 IMP 농도에 대한 GMP 농도의 비율이고, 식 1로 정의된다. 염 농도가 높을수록 유효 분배 계수가 크고, IMP 결정 중에 GMP 결정이 많이 도입되어 있는 것을 알 수 있었다.

[식 1]

$$\text{유효 분배 계수} = \frac{\text{결정 중 GMP 농도} / \text{결정 중 IMP 농도}}{\text{모액 중 GMP 농도} / \text{모액 중 IMP 농도}}$$

결정화로 얻어진 혼정의 결정 형상은 도 3과 같았다.

각각의 조건의 과포화는 표 1과 같고, 과포화도가 클수록 I + G 결정이 미세화되는 것을 알 수 있었다.

표 1

표 1 초기 채움 NaCl 농도와 과포화도의 실적값

초기 NaCl 농도	질량 %	0	10	15	20	27
①IMP 농도	질량 %	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5
②모액 중 IMP 농도	질량 %	7.7	3.3	2.1	1.8	1.4
과포화도 (①-②)	질량 %	9.8	14.2	15.4	15.7	16.1

실시예 2

온도 5℃, 15℃ 또는 25℃로 제어된 비이커에, 15%의 NaCl 수용액 140g과, IMP와 GMP가 각각 17.5% 및 18.5%가 되도록 조정한 수용액 350g을 동시에 적하했다. 적하는, 비이커 내의 내용물을 교반하면서 행했다. 상기 2액 함께 적하 속도는 공간 속도로 0.2로 했다. 비이커 내에서 I + G 혼정을 얻었다. 결정화 중의 pH를 7.5로 컨트롤하기 위해, 결정화 슬러리 중의 pH를 모니터링하여, 적당히 1N NaOH 수용액을 첨가했다. 15% NaCl 수용액과 IMP 및 GMP를 포함하는 수용액을 모두 적하한 후, 온도를 유지하고, 12시간 숙성시켰다.

그대로의 온도에서 결정화를 실시했다. 도 4와 같이, 결정화 온도를 높임으로써 결정 형상이 커지는 것을 알 수 있었다.

참고예 1

(배취수 결정화)

IMP와 GMP가 각각 17.7% 및 18.9%가 되도록 조정한 수용액에 50% NaOH 용액을 첨가하여 pH를 7.5로 조정한 수용액을 조제했다. 상기 수용액에, NaCl을 27.6%가 되도록 첨가했다. 그 후 45℃로 승온하여 IMP 및 GMP를 용해시킨 후, 5℃/시간의 속도로 20℃까지 냉각했다.

참고예 2

(메탄올 결정화)

농도 45vol%의 메탄올 수용액 175mL를 비이커에 채워 45℃로 보온해 두고, 여기에 종정으로서 I + G 혼정 6.3g을 첨가했다. 얻어진 슬러리에 IMP 78.3g 및 GMP 79.2g을 포함하는 수용액 763.0g과, 95vol% 메탄올 수용액을 3시간 걸쳐 동시 첨가했다. 동시 첨가 중에는, 비이커 내 액상 메탄올 농도가 45vol%가 되도록 컨트롤했다. 그 후, 5℃/시간의 속도로 20℃까지 냉각했다.

실시예 3

IMP와 GMP가 각각 17.3% 및 18.5%가 되도록 조정한 수용액에, 50% NaOH 용액을 첨가하여, pH를 7.5로 조정한 피드액을 조제했다.

계속해서, 비이커에 물 31g을 붓고, 교반하면서, 위에서 조제한 피드액 426g과 27.6% NaCl 수용액 167g을, 각각 공간 속도 0.14 및 0.06으로 동시에 첨가하여 I + G 혼정의 결정화를 행했다. 공간 속도는 토탈 0.2이고, 5시

간으로 피드가 종료되었다.

[0113] 상기 결정화 중에는 온도를 일정하게 유지하였고, 25℃(조건 1)와 40℃(조건 2)의 2수준에서 실시했다. 피드액 중의 이노신산의 농도와 설정 온도에서의 포화 용해도의 차이(supersaturation Δ C)는 각각 14.6%(조건 1)와 12.0%(조건 2)였다.

[0114] 피드 종료 후에 설정 온도인 채 10시간 교반을 계속한 후에, 결정화 슬러리를 비이커 중에서 교반하면서 양 조건 모두 5℃까지 3℃/hr의 속도로 냉각 결정화했다. 냉각 개시 시점과 종료시의 포화 용해도의 차이는 각각 1.7%(조건 1)와 4.4%(조건 2)였다.

[0115] 냉각 결정화 전 및 냉각 결정화 종료 후에 결정을 현미경 관찰한 바, 배취수 결정화로 얻어지는 미세한 I + G 혼정(참고예 1, 도 5b)이 되지 않고, 모두 배취 MeOH 결정화로 얻어진 I + G 혼정(참고예 2, 도 5c)과 동일한 결정이 얻어졌다(도 5a).

[0116] 표 2에 실시예 및 참고예의 시험 조건 및 결과의 개요를 나타낸다.

표 2

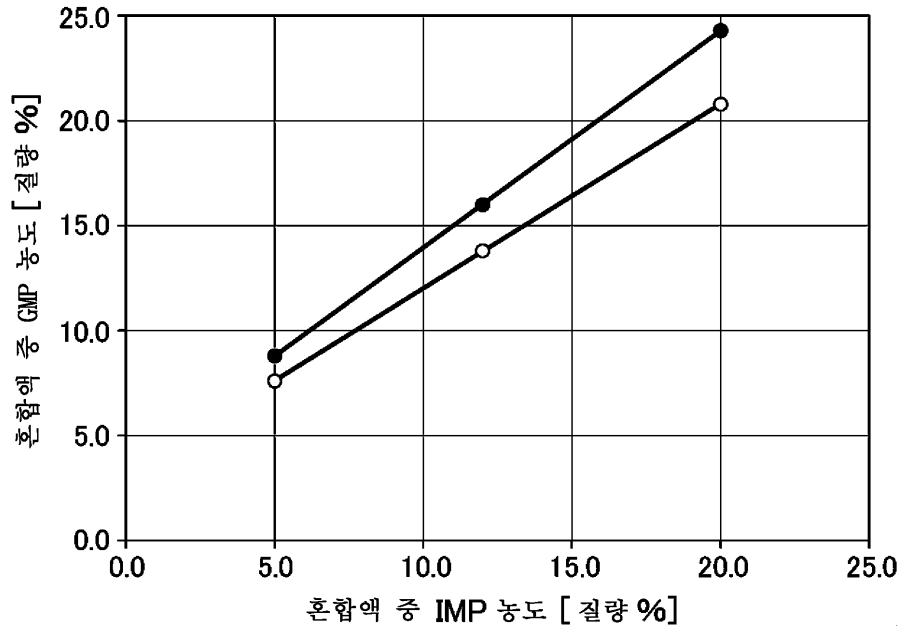
결정화법	실시예 1		실시예 2		참고예 1		참고예 2		실시예 3	
	반회분식	반회분식	반회분식	반회분식	배취식	배취식	배취식	배취식	반회분식	반회분식
용매	물	물	물	물	물	물	메탄올	메탄올	물	물
NaCl 농도, %	0~27	15	15	15	27.6	27.6	사용하지 않음	사용하지 않음	27.6	27.6
GMP 농도, %	18.5	18.5	18.5	18.5	18.9	18.9	10.4	10.4	18.5	18.5
IMP 농도, %	17.5	17.5	17.5	17.5	17.7	17.7	10.3	10.3	17.3	17.3
GMP 농도 / IMP 농도	1.06	1.06	1.06	1.06	1.07	1.07	1.00	1.00	1.07	1.07
결정화 온도, ℃	5	5, 15 또는 25	5, 15 또는 25	5, 15 또는 25	20	20	20	20	25 또는 40	25 또는 40
속성 시간, hr	12	12	12	12	사용하지 않음	사용하지 않음	I+G 혼정을 사용	I+G 혼정을 사용	5	5
중정	사용하지 않음	사용하지 않음	사용하지 않음	사용하지 않음	사용하지 않음	사용하지 않음	1.00	1.00	사용하지 않음	사용하지 않음
I/G 비*1	1.15(0%) 1.14(10%) 1.06(15%) 1.00(20%) 0.99(27%)	1.06(@ 5℃) 1.12(@ 15℃) 1.22(@ 25℃)	1.06(@ 5℃) 1.12(@ 15℃) 1.22(@ 25℃)	1.06(@ 5℃) 1.12(@ 15℃) 1.22(@ 25℃)	1.08	1.08			1.02(@ 25℃) 1.04(@ 40℃)	1.02(@ 25℃) 1.04(@ 40℃)
		추정값 1.06(@ 5℃) 1.07(@ 15℃) 1.05(@ 25℃)	추정값 1.06(@ 5℃) 1.07(@ 15℃) 1.05(@ 25℃)	추정값 1.06(@ 5℃) 1.07(@ 15℃) 1.05(@ 25℃)						
분리성	NaCl 농도 0%일 때 불량, 그 외에는 양호	양호	양호	양호					양호	양호

*1: 실시예 1에 대해서, 팔호 내는 NaCl 농도를 나타낸다. 실시예 2 및 3에 대해서, 팔호 내는 결정화 온도를 나타낸다.

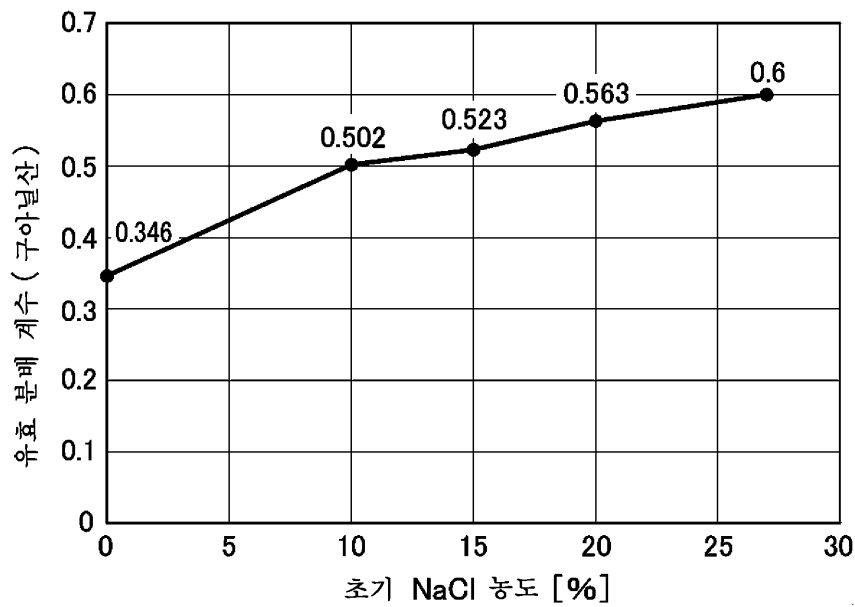
[0117]

도면

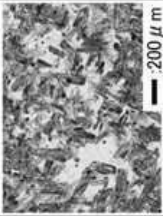
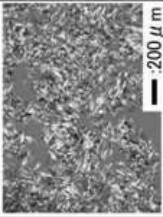
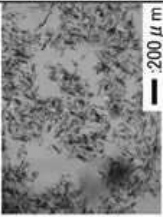
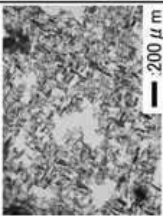
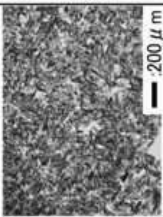
도면1



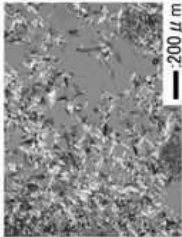
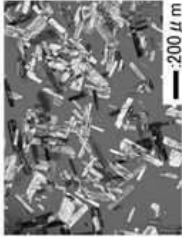
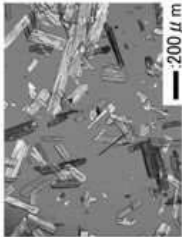
도면2



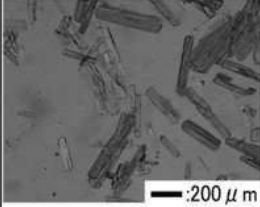
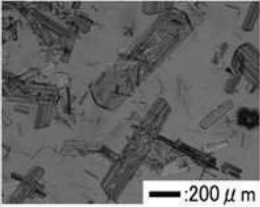
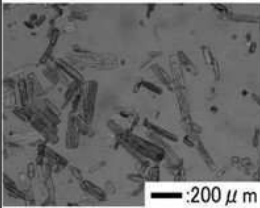
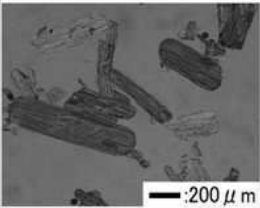
도면3

NaCl 농도 [wt %]	0	10	15	20	27
결정					

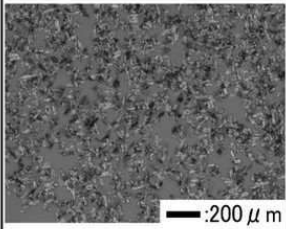
도면4

결정	5	15	25
온도 [°C]			

도면5a

조건	(1)	(2)
온도 [°C]	25	40
과포화도 [wt%]	14.6	12.0
결정		
온도 [°C]	25 → 5	40 → 5
과포화도 [wt%]	1.7	4.4
결정		

도면5b

조건	수 결정화
온도 [°C]	45 → 20
과포화도 [wt%]	16.6
결정	

도면5c

조건	MeOH 결정화
온도 [°C]	45 → 20
과포화도 [wt%]	12.6
결정	