

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010 年 11 月 4 日(04.11.2010)

(10) 国際公開番号
WO 2010/125988 A1

PCT

- (51) 国際特許分類:
C11B 11/00 (2006.01) *C11C 3/10* (2006.01)
C07D 311/72 (2006.01) *A61K 31/355* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/057324
- (22) 国際出願日: 2010 年 4 月 26 日(26.04.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-109098 2009 年 4 月 28 日(28.04.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 花王株式会社 (KAO CORPORATION) [JP/JP]; 〒1038210 東京都中央区日本橋茅場町一丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 本間里佳 (HONMA, Rika) [JP/JP]; 〒1318501 東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内 Tokyo (JP). 安倍裕 (ABE, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1038210 東京都中央区日本橋茅場町一丁目 1 4 番 1 0 号花王株式会社内 Tokyo (JP). 石倉康寛 (ISHIKURA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP).
- (74) 代理人: 古谷聡, 外 (FURUYA, Satoshi et al.); 〒1030007 東京都中央区日本橋浜町 2 - 1 7 - 8、6 F Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING TOCOTRIENOL COMPOSITION

(54) 発明の名称: トコトリエノール組成物の製造方法

(57) Abstract: Disclosed is a method for producing a tocotrienol composition of concentrated tocotrienol, said tocotrienol composition containing tocotrienol and 1% by weight or less of tocopherol relative to the tocotrienol. The method for producing a tocotrienol composition of concentrated tocotrienol comprises a step wherein a starting material, which is selected from among (1) coconut palm oil, (2) a reaction product that is obtained by transesterification of coconut palm oil and a lower alcohol, and (3) a distillation residue of a reaction product that is obtained by transesterification of coconut palm oil and a lower alcohol, is subjected to an adsorption treatment with an anion exchange resin having a 2-hydroxyethyl dimethylammonium group.

(57) 要約: 本発明は、トコトリエノールと、該トコトリエノールに対して 1 重量%以下のトコフェロールとを含有するトコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物の製造方法であって、(1)ココヤシ油、(2)ココヤシ油と低級アルコールとをエステル交換反応させた反応生成物、及び(3)ココヤシ油と低級アルコールとをエステル交換反応させた反応生成物の蒸留残渣から選ばれる原料を、2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基を有する陰イオン交換樹脂で吸着処理する工程を有する、トコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物の製造方法である。

WO 2010/125988 A1

明 細 書

発明の名称： トコトリエノール組成物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、トコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、成人病や老化現象に、活性酸素や過酸化脂質が深く関与していることが明らかにされつつあり、抗酸化能を有する素材に関心が集まっている。中でもトコフェロールとトコトリエノールは、優れた抗酸化能やラジカル消去能を持つ化合物として知られている。

[0003] トコフェロールとトコトリエノールは構造上よく似ているが、トコトリエノールは側鎖に3つの二重結合を有するため、細胞膜など脂肪組織への親和性が特に高く、トコフェロールに比べより強い作用を示すことがあることが知られている。また、トコトリエノールは血清中のコレステロール低下作用による心臓疾患の予防効果（非特許文献1）や、発ガン抑制作用（非特許文献2）、免疫賦活作用（特許文献1）のほかに、利尿剤、ナトリウムイオン排泄剤、高血圧予防治療剤、虚血性心疾患予防剤としての利用（特許文献2）が期待されている。従って、トコトリエノールに特有の効果をより効率的に得るには、トコトリエノールが単独で取得できることが望ましく、そのための簡易的、経済的な技術の開発が望まれてきた。

[0004] トコフェロールとトコトリエノールの混合物を得る方法として、原油精製工程で得られる脱臭留出物を原料に用いる方法が報告されている。例えば、脱臭留出物に含まれる脂肪酸を、低級アルコールと酸触媒存在下で反応させ、脂肪酸アルキルエステルへと変換し、脂肪酸アルキルエステルを蒸留により除去した後、蒸留残渣を分子蒸留により精製する方法が検討されている（特許文献3）。しかし、脂肪酸留出物を得るためには、250～270℃の高温条件が必要とされ、トコフェロール及びトコトリエノールと脂肪酸のエステル化反応がおこり、回収率が低下する。また、分子蒸留は、高温、高真

空かつ精密な蒸留を必要とするため、長時間の加熱が必要となり、トコトリエノールの分解や、好ましくない酸化反応物の生成や、残存する脂肪酸とのエステル化反応が進行し、回収率が低下する。

[0005] 一方、脂肪酸アルキルエステルを蒸留により除去した後、陰イオン交換樹脂による吸着処理を行う方法が報告されている（特許文献4）。しかし、この方法ではトコフェロール族の全ての異性体が吸着されるため、トコトリエノールのみを選択的に分離することは困難である。

[0006] トコトリエノールは、パーム油、米ぬか油、大麦油など、天然の植物油に、ごく微量含有されている。しかし、パーム油、米ぬか油など多くの植物油には、トコトリエノールとトコフェロールの両方が含有されているため、トコトリエノールのみを得るためには、トコフェロールとの分離操作が必要である。粗パーム油では、トコトリエノールとトコフェロールとを600～1000ppm程度含んでおり、その構成比率はトコフェロールが20～30%、トコトリエノールが80～70%を占める（非特許文献3）。粗米ぬか油では、トコトリエノールとトコフェロールとを約800ppmを含んでいて、トコトリエノールはそのうちの約50%である。ココヤシ油には、これら成分の含有量が著しく低く、これまで詳細な研究が困難であっただけでなく、工業化検討もされてこなかった。

[0007] パーム油等から得られるトコフェロールとトコトリエノールの混合物から、トコトリエノールを分離するためには、さらに煩雑な精製工程が必要とされる。例えば、多成分分離方式擬似移動層クロマトグラフィー（特許文献5）、液体クロマトグラフィー（特許文献6）などの高度なクロマト分離技術を用いなければ、トコフェロールとの分離濃縮は困難である。また、特許文献7には、トコトリエノール富化調整物を製造する方法が記載されているが、対象となる油脂は、ヤシ科植物由来ではパームヤシ油が示されているに過ぎない。また、特許文献8には、ココナッツ油などの植物油からトコトリエノール等の少量成分を回収する方法が記載されているが、トコトリエノールはトコフェロール等との混合物として回収されるため、トコトリエノールを

高濃度で含有する組成物を得るには、更なる処理工程が必要となる。特許文献9は、パーム油、大豆油、ヤシ油、小麦胚芽油等の油脂類を非極性溶媒に溶解し、陰イオン性交換樹脂によるイオン交換処理を行って油類中のトコトリエノール類を分別濃縮する方法を開示している。

先行技術文献

非特許文献

- [0008] 非特許文献1: J. Biol. Chem., 261, p10554, 1986年
非特許文献2: Chem. Pharm. Bull., 37, p1369, 1989年
非特許文献3: 化学工業資料 vol. 17, No. 6 p225

特許文献

- [0009] 特許文献1: 特開平11-049767号公報
特許文献2: 特開2001-342133号公報
特許文献3: 米国特許第5,157,132号明細書
特許文献4: 特公昭55-025189号公報
特許文献5: 特開2002-153702号公報
特許文献6: 特開2003-292489号公報
特許文献7: 国際公開第2003/092709号パンフレット
特許文献8: 特開2002-194381号公報
特許文献9: 特開57-099583号公報発明の要約
- [0010] 本発明は、トコトリエノールと、該トコトリエノールに対して1重量%以下のトコフェロールとを含有するトコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物の製造方法であって、
- (1) ココヤシ油、(2) ココヤシ油と低級アルコールとをエステル交換反応させた反応生成物、及び(3) ココヤシ油と低級アルコールとをエステル交換反応させた反応生成物の蒸留残渣から選ばれる原料を、2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基を有する陰イオン交換樹脂〔以下、陰イオン

交換樹脂（Ⅱ）という〕で吸着処理する工程を有する、トコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物の製造方法に関する。

発明の詳細な説明

- [0011] 本発明は、簡易な操作でトコトリエノールの含有量が多いトコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物を効率よく製造できる方法を提供する。
- [0012] 本発明の製造方法は、複雑な精製処理や特殊な設備を必要とせずに、トコトリエノール含有量の多いトコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物を製造することができる。しかも、エネルギー的にもコスト的にも、穏和な条件下で簡便に実施することができ、工業的な製造方法として有利である。 トコトリエノール含有量の多いことにより、トコフェノールがトコトリエノールの吸収を阻害することを防ぐ。
- [0013] 本発明で用いられるココヤシ油としては、バージンココヤシ油、コプラから搾油されたココヤシ油が挙げられる。バージンココヤシ油は、ココヤシの胚乳部を乾燥、燻煙することなしに搾油して得られ、着色の少ない原料油となる。 ヤシ油はトコトリエノールを、含有量は少ないが、高純度に含む。
- [0014] 本発明で用いられる陰イオン交換樹脂（Ⅱ）は、架橋した高分子母体に、交換基として2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基を導入した化学構造を持つ合成樹脂である。高分子母体はスチレンとジビニルベンゼンの共重合体が好ましい。陰イオン交換樹脂（Ⅱ）は、通常、200～1200 μm 、更に200～800 μm 程度の平均粒径を有する球状粒子の形態で用いられる。
- [0015] 陰イオン交換樹脂（Ⅱ）は、ゲル型、多孔性の何れでもよいが、多孔性であることが好ましい。多孔性の陰イオン交換樹脂（Ⅱ）は、化学構造はゲル型と同一であるが、高分子母体に多数のマクロポアーが存在し、活性表面がゲル型よりも大きくなる。なお、マクロポアーは、高分子母体に存在する細孔であり、ゲル型及び多孔性の陰イオン交換樹脂（Ⅱ）の網目構造に起因し

て含水状態で存在するミクロポーアとは区別される。多孔性の陰イオン交換樹脂 (II) としては、ポーラス型、ハイポーラス型（ポーラス型よりも更に多孔性が高い）のものが使用できる。ポーラス型の陰イオン交換樹脂 (II) は市販品として容易に入手でき、且つトコトリエノールの吸着能が高いことから、本発明で好適に使用できる。

[0016] 陰イオン交換樹脂 (II) は市販品を使用することができ、例えば、ゲル型ではダイヤイオン S A 2 0 A [三菱化学 (株) 製]、多孔性のポーラス型ではダイヤイオン P A 4 0 8 [三菱化学 (株) 製] が挙げられる。

[0017] ココヤシ油を原料とする場合、一般的な油脂の精製方法に準じて行うことができる。具体的には、ココヤシ油を陰イオン交換樹脂 (II) で吸着処理する工程、及びトコトリエノールが吸着した陰イオン交換樹脂 (II) からトコトリエノールを回収する工程が行われる。ココヤシ油は、*n*-ヘキサン、エタノール等の溶剤と混合して陰イオン交換樹脂 (II) の吸着処理に用いることが好ましい。その場合、ココヤシ油／溶剤＝10／1～1／10、更に5／1～1／5の重量比であることが好ましい。

[0018] ココヤシ油を陰イオン交換樹脂 (II) と接触させて吸着処理すると、該陰イオン交換樹脂 (II) にトコトリエノールが吸着される。例えば、陰イオン交換樹脂 (II) を充填したカラムにココヤシ油を通ずると、陰イオン交換樹脂 (II) にはトコトリエノールが吸着し、グリセライド類、炭化水素類、ワックス類等の非極性成分は吸着されずにココヤシ油と共に流出する。さらに、非極性溶媒を通液することで、それら非極性成分のみを洗い流すことができる。非極性溶媒としては炭素数5～18の*n*-炭化水素が好ましく、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-オクタンがより好ましく、*n*-ヘキサンがさらにより好ましい。この工程はトコトリエノール組成物中のトコトリエノール比率を高める上で重要である。これらの非極性溶媒へのトコトリエノールの溶解度は、陰イオン交換樹脂に吸着したトコトリエノールを脱離する程高くはなく非極性成分のみを洗い流すことができものである。そして、陰イオン交換樹脂 (II) に吸着されたトコトリエノールを回収することで、トコトリ

エノールの含有量の多いトコトリエノール組成物を得ることができる。陰イオン交換樹脂 (II) に吸着されたトコトリエノールの回収は、極性溶媒と酸の混合溶液、例えば、酢酸－メタノール溶液、酢酸－エタノール溶液、ギ酸－メタノール溶液、ギ酸－エタノール溶液等の溶離液を陰イオン交換樹脂 (I) に通ずることによって実施できる。中でも、酢酸－メタノール溶液または酢酸－エタノール溶液を用いることが好ましい。溶出物はトコトリエノールと溶離液とを含有するため、蒸留等によって溶離液を除去することができる。

[0019] ココヤシ油中のトコトリエノール含有量は極めて少量であり、通常、100ppm程度以下である。これは、パームヤシ油が400～800ppm程度のトコトリエノールを含有するのと比べて非常に少ない。一般的にはこのようなココヤシ油はトコトリエノールを含有する組成物の製造原料としては適していないと考えられるが、本発明は、陰イオン交換樹脂 (II) という特定の陰イオン交換樹脂による吸着処理を行うことで、トコトリエノールを選択的に回収でき、含有量の多いトコトリエノール組成物を得ることができることを見出したものである。後述する実施例と比較例との対比から明らかに、陰イオン交換樹脂として、2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基以外の極性基を有する陰イオン交換樹脂を用いた場合は、トコトリエノールの回収率は低く、十分な効果を得ることができない。

[0020] ココヤシ油と陰イオン交換樹脂 (II) との吸着処理は、ガラス製カラムまたは金属製カラムを用いて行うことができる。陰イオン交換樹脂 (II) をカラムに充填し、公知の方法に従って再生、コンディショニングを行った後、前述の手法で溶剤と混合したココヤシ油を、好ましくは15～50℃、更に好ましくは20℃～40℃で通液することができる。通液速度は、 $SV=0.1\sim5$ 、さらに $SV=1\sim3$ であることが好ましい。陰イオン交換樹脂 (I) とココヤシ油溶液の体積比は、陰イオン交換樹脂 (II) /ココヤシ油溶液 $=100/1\sim1/1000$ 、さらに $10/1\sim1/100$ であることが好ましい。ココヤシ油溶液を通液した後、溶剤100～1000gを、好ましくは15～50℃、更に好ましくは20℃～40℃で通液することにより、

樹脂に残存していたグリセライド類、炭化水素類、ワックス類等の非極性成分を洗い流すことができる。

[0021] また、陰イオン交換樹脂 (II) に吸着されたトコトリエノールの回収処理は、吸着処理に続き、連続的に行うことができる。具体的には、酢酸－メタノール溶液などの酸－極性溶剤混合溶液を、好ましくは 15～50℃、更に好ましくは 20℃～40℃で通液することにより、トコトリエノールを溶出することができる。通液速度は、 $SV=0.1\sim5$ 、さらに $SV=1\sim3$ であることが好ましい。溶出物（回収物）は、蒸留等によって溶離液を除去して、トコトリエノール組成物とすることができる。

[0022] また、トコトリエノール回収処理後の陰イオン交換樹脂 (II) を、公知の方法で再生、コンディショニングすることにより、陰イオン交換樹脂 (II) を繰り返し使用することができる。

[0023] また、本発明では、原料として、ココヤシ油と低級アルコールとをエステル交換反応させた反応生成物（以下、エステル交換反応生成物という）を用いることができる。この場合も、ココヤシ油を原料とする場合と同様に、エステル交換反応生成物を陰イオン交換樹脂 (II) で吸着処理する工程、及びトコトリエノールが吸着した陰イオン交換樹脂 (II) からトコトリエノールを回収する工程、を行うことができる。

[0024] エステル交換反応生成物は、ココヤシ油と低級アルコール（好ましくは炭素数 1～5 の 1 価アルコール）をエステル交換反応して得られるものであり、脂肪酸アルキルエステル、グリセリン、低級アルコール、トリグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリド等を含む。また、炭素数 1～5 の低級アルコールとしては具体的には、メタノール、エタノール、プロパノールなどが挙げられ、工業的には低コストと回収の容易さからメタノールが好ましい。このエステル交換反応生成物中にもトコトリエノールが含まれている。

[0025] ココヤシ油と低級アルコールのエステル交換反応は公知の方法で実施することが可能である。反応は連続方式あるいはバッチ方式のいずれの反応形態も利用できるが、大量にエステルを製造する場合、連続反応が有利である。

触媒としては、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム、ナトリウムアルコール等の均一系アルカリ触媒が一般に使用されるが、イオン交換樹脂や含水酸化ジルコニウム、リン酸アルミニウム、硫酸担持ジルコニア、チタノシリケート等の固体触媒も使用することが可能である。均一系アルカリ触媒を用いる場合、一般に以下の条件で反応が行われる。反応温度は30～90℃、好ましくは40～80℃、反応圧力は、常圧から0.5 MPaの範囲、好ましくは常圧で行われる。

[0026] エステル交換反応生成物と陰イオン交換樹脂(II)との吸着処理は、ガラス製カラムまたは金属製カラムを用いて行うことができる。陰イオン交換樹脂(II)をカラムに充填し、公知の方法に従って再生、コンディショニングを行った後、溶剤と混合したエステル交換反応生成物100～1000gを、好ましくは15～50℃、更に好ましくは20℃～40℃で通液することができる。エステル交換反応生成物は、*n*-ヘキサン、エタノール等の溶剤と混合して陰イオン交換樹脂(II)の吸着処理に用いることが好ましい。その場合、エステル交換反応生成物/溶剤=10/1～1/10、更に5/1～1/5の重量比であることが好ましい。通液速度は、SV=0.1～5、さらにSV=1～3であることが好ましい。陰イオン交換樹脂(II)とエステル交換反応生成物溶液の体積比は、陰イオン交換樹脂(II)/エステル交換反応生成物溶液=100/1～1/1000、さらに10/1～1/100であることが好ましい。溶液を通液した後、溶剤100～1000gを、好ましくは15～50℃、更に好ましくは20℃～40℃で通液することにより、樹脂に残存していたエステル交換反応生成物、グリセリド類、炭化水素、ワックス等の非極性成分を洗い流すことができる。

[0027] 陰イオン交換樹脂(II)に吸着されたトコトリエノールの回収処理は、前記したココヤシ油の場合と同様に行うことができる。

[0028] また、本発明では、原料として、エステル交換反応生成物の蒸留残渣を用いることができる。この場合も、ココヤシ油を原料とする場合と同様に、エステル交換反応生成物の蒸留残渣を陰イオン交換樹脂(II)で吸着処理する

工程、及びトコトリエノールが吸着した陰イオン交換樹脂（II）からトコトリエノールを回収する工程、を行うことができる。

[0029] エステル交換反応生成物の蒸留残渣は、ココヤシ油と低級アルコール（好ましくは炭素数 1～5 の 1 価アルコール）とのエステル交換反応生成物を蒸留して得られるものであり、脂肪酸アルキルエステル、グリセリン、低級アルコール、トリグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリド等を含む。このエステル交換反応生成物の蒸留残渣中にもトコトリエノールが含まれている。

[0030] エステル交換反応生成物の蒸留は減圧下に行うことが望ましく、圧力は 0.1～10 kPa が好ましい。0.1 kPa 以下では、高真空度を維持するために、設備への負担が大きくなる。また 10 kPa 以上では、蒸留ボトムの温度が高くなり過ぎ脂肪酸エステルの分解等が懸念される。蒸留工程に用いる蒸留塔は、塔内に気液接触のための金属板型、金網型の規則充填物や、ラシヒリング、ポールリング等の不規則充填物を充填した塔、あるいは多孔板トレイ、泡鐘式トレイ等の棚段を設置した精留塔、塔内に気液接触部を設けないフラッシュ塔のいずれでも良い。また本発明の蒸留操作は、連続、回分、半回分のいずれでも実施可能である。

[0031] エステル交換反応生成物の蒸留残渣と陰イオン交換樹脂（II）との吸着処理は、ガラス製カラムまたは金属製カラムを用いて行うことができる。陰イオン交換樹脂（II）をカラムに充填し、公知の方法に従って再生、コンディショニングを行った後、溶剤と混合したエステル交換反応生成物の蒸留残渣 100～1000 g を、好ましくは 15～50℃、更に好ましくは 20℃～40℃で通液することができる。エステル交換反応生成物は、*n*-ヘキサン、エタノール等の溶剤と混合して陰イオン交換樹脂（II）の吸着処理に用いることが好ましい。その場合、エステル交換反応生成物の蒸留残渣／溶剤＝10／1～1／10、更に 5／1～1／5 の重量比であることが好ましい。通液速度は、SV＝0.1～5、さらに SV＝1～3 であることが好ましい。陰イオン交換樹脂（II）とエステル交換反応生成物の蒸留残渣溶液の体積

比は、陰イオン交換樹脂（II）／エステル交換反応生成物の蒸留残渣溶液＝
100／1～1／1000、さらに10／1～1／100であることが好ましい。溶液を通液した後、溶剤100～1000gを、好ましくは15～50℃、更に好ましくは20℃～40℃で通液することにより、樹脂に残存していたグリセリド類、炭化水素、ワックス等の非極性成分を洗い流すことができる。

[0032] 陰イオン交換樹脂（II）に吸着されたトコトリエノールの回収処理は、前記したココヤシ油の場合と同様に行うことができる。

[0033] エステル交換反応生成物や、エステル交換反応生成物の蒸留残渣を用いる場合、下記工程1及び2を有するトコトリエノール組成物の製造方法として実施できる。

工程1：ココヤシ油と低級アルコールのエステル交換反応により、脂肪酸アルキルエステルを含む反応生成物を得る工程

工程2：工程1で得られた脂肪酸アルキルエステルを含む反応生成物、又は該反応生成物を蒸留して得られた蒸留残渣を、2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基を有する陰イオン交換樹脂で吸着処理する工程

[0034] 工程1は公知の方法で実施することが可能である。反応は連続方式あるいはバッチ方式のいずれの反応形態も利用できるが、大量にエステルを製造する場合、連続反応が有利である。触媒としては、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム、ナトリウムアルコラート等の均一系アルカリ触媒が一般に使用されるが、イオン交換樹脂や含水酸化ジルコニウム、リン酸アルミニウム、硫酸担持ジルコニア、チタノシリケート等の固体触媒も使用することが可能である。均一系アルカリ触媒を用いる場合、一般に以下の条件で反応が行われる。反応温度は30～90℃、好ましくは40～80℃、反応圧力は、常圧から0.5MPaの範囲、好ましくは常圧で行われる。

[0035] 工程2の蒸留は減圧下に行うことが望ましく、圧力は0.1～10kPaが好ましい。0.1kPa以下では、高真空度を維持するために、設備への負担が大きくなる。また10kPa以上では、蒸留ボトムの温度が高くなり

過ぎ脂肪酸エステル分解等が懸念される。蒸留工程に用いる蒸留塔は、塔内に気液接触のための金属板型、金網型の規則充填物や、ラシヒリング、ポールリング等の不規則充填物を充填した塔、あるいは多孔板トレイ、泡鐘式トレイ等の棚段を設置した精留塔、塔内に気液接触部を設けないフラッシュ塔のいずれでも良い。また本発明の蒸留操作は、連続、回分、半回分のいずれでも実施可能である。

[0036] 工程1で得られた脂肪酸アルキルエステルを含む反応生成物、又は該反応生成物を上記のように蒸留して得られた蒸留残渣を、前記と同様に吸着処理することにより、トコトリエノール組成物を得ることができる。

[0037] ココヤシ油はトコフェノールを殆ど含有しないことが本発明者らの検討により見出された。そのため、本発明では、トコトリエノール含有量が多く、且つトコフェノール含有量が極めて少ない組成物が得られる。本発明により製造されたトコトリエノール組成物は、トコトリエノールに対して、トコフェノール含量が1重量%以下であり、好ましくは0.5重量%以下、より好ましくは0.1重量%以下、さらにより好ましくは検出限界以下（この水準は実質的に含量が0重量%と認識されることもある）である。

[0038] 本発明の製造方法では、トコトリエノールの回収率は、50～100%、更に75～100%であることが好ましい。本発明において、トコトリエノールの回収率(%)は、以下のようにして求めたものである。また、トコトリエノールの含量は、後述の実施例の方法で測定したものである。

[0039] トコトリエノールの回収率(%) = $\frac{\text{[回収物中のトコトリエノール含量]}}{\text{[処理対象物中のトコトリエノール含量]}} \times 100$

* 回収物中のトコトリエノール含量：陰イオン交換樹脂(II)で吸着処理した後、回収された回収物中のトコトリエノール含有総質量

* 処理対象物中のトコトリエノール含量：陰イオン交換樹脂(II)で吸着処理する前のココヤシ油又はエステル交換反応生成物又はエステル交換反応生成物の蒸留残渣中のトコトリエノール含有総質量

[0040] 本発明の製造方法により製造されたトコトリエノール組成物は、原料ココ

ヤシ油等に比べてトコトリエノール含有濃度が格段に高いため、各種用途の中間原料として有用である。なお、本発明の製造方法により製造されたトコトリエノール組成物の組成は、陰イオン交換樹脂（II）からのトコトリエノールの回収方法及びその後の処理により異なる。例えば、回収の際、酢酸－メタノール溶液を溶離液として用いた場合は、トコトリエノール、酢酸、メタノールを含有する組成物、更に該組成物から酢酸及びメタノールを留去した組成物として得られる。溶離液（例えば酢酸及びメタノール）を留去した組成物は、トコトリエノールについて濃縮されたココヤシ油として入手できる。エステル交換反応生成物又はエステル交換反応生成物の蒸留残渣を原料とした場合についても同様である。

[0041] 本発明の製造方法においては、更に下記工程 3 及び工程 4 を有することによって、より高純度のトコトリエノール組成物を製造することができる。

工程 3：非極性溶媒を通液することにより、樹脂に残存するグリセライド類、炭化水素類、ワックス類などを洗い流す工程。

工程 4：工程 1 の後、極性溶媒と酸の混合溶液を通液することにより、樹脂に吸着したトコトリエノールを回収する工程。

[0042] 本発明の製造方法においては、使用する原料によって以下の工程で行うのが好ましい。（1）ココヤシ油を原料とする場合、原料を 2－ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基を有する陰イオン交換樹脂で吸着処理する工程の後、工程 3、工程 4 の順に行う。（2）ココヤシ油と低級アルコールとをエステル交換反応させた反応生成物を原料とする場合、及び（3）ココヤシ油と低級アルコールとをエステル交換反応させた反応生成物の蒸留残渣を原料とする場合、工程 1、工程 2、工程 3、工程 4 の順に行う。

実施例

次の実施例は本発明の実施について述べる。実施例は本発明の例示について述べるものであり、本発明を限定するためではない。

[0043] （1）トコトリエノールの含量

トコトリエノールの含量は、J. Agric. Food Chem. , 第

54号, p3351, 2006年に記載されている手法で測定した。

[0044] (2) イオン交換樹脂

イオン交換樹脂は、三菱化学（株）製のダイヤイオンの各種を用いた（表1）。

[0045] [表1]

型番	イオン交換基	母体構造
ダイヤイオン PA408	2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基	ポーラス
ダイヤイオン SA20A	2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基	ゲル
ダイヤイオン PA306	トリメチルアンモニウム基	ポーラス
ダイヤイオン SA11A	トリメチルアンモニウム基	ゲル
ダイヤイオン HPA25	トリメチルアンモニウム基	MR
ダイヤイオン WA10	ジメチルアミノ基	ゲル

[0046] (3) 原料油脂

原料油脂として表2のものを用いた。

[0047] [表2]

油脂	合計含量* (ppm)	組成(質量%)							
		トコフェロール				トコトリエノール			
		α	β	γ	δ	α	β	γ	δ
バージンココヤシ油	37	0	0	0	0	74	7	15	4
ココヤシ油 (コプラ搾油)	48	0	0	0	0	80	3	17	tr

*トコフェロールとトコトリエノールの油脂中の合計含量

[0048] 実施例1

バージンココヤシ油100gをn-ヘキサン100mLに溶解し、n-ヘキサン溶液とした。あらかじめ前処理して活性型のOH型とし、n-ヘキサンに置換したダイヤイオンPA408 100mLを充填した3cm ϕ ×50cmのガラスカラムに、該n-ヘキサン溶液をSV=2の速度で通液し、さ

らに200mLのn-ヘキサンをSV=2で通液して洗浄を行い、非吸着画分としてグリセライド類炭化水素類、ワックス類などの不純物を除去した。ついで250mLの酢酸メタノール溶液（酢酸5%含有）をSV=2の速度で通液し、さらに150mLのメタノールをSV=2の速度で通液して洗浄を行い、トコトリエノール画分を溶出した。酢酸メタノール溶液を留去し、トコトリエノール組成物を得た。組成物のトコトリエノール含量を測定し、吸着処理前のバージンココヤシ油のそれと比較して回収率を求めた。結果を表3に示す。なお、本実施例で用いたバージンココヤシ油には、37ppmのトコトリエノールが含まれていた。

[0049] 実施例2及び比較例1～4

実施例1において、ダイヤイオンPA408の代わりに、SA20A（実施例2）、PA306S（比較例1）、SA11A（比較例2）、HPA25（比較例3）、WA10（比較例4）を用いた以外は、実施例1と同様にし、トコトリエノール組成物を得た。実施例1と同様にし、トコトリエノール含有量と回収率を求めた。結果を表3に示す。

[0050]

[表3]

	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
原料	パージノココヤシ油	パージノココヤシ油	パージノココヤシ油	パージノココヤシ油	パージノココヤシ油	パージノココヤシ油
型番	ダイイオン PA408	ダイイオン SA20A	ダイイオン PA306	ダイイオン SA11A	ダイイオン HPA25	ダイイオン WA10
イオン交換基	2-ヒドロキシエチル ジメチルアンモニウム基	2-ヒドロキシエチル ジメチルアンモニウム基	トリメチルアンモニウム基	トリメチルアンモニウム基	トリメチルアンモニウム基	ジメチルアルミニ基
母体構造	ポーラス	ゲル	ポーラス	ゲル	MR	ゲル
トコリエノール含量(質量%)	1	0.8	0.1	0.1	0.02	0.2
トコフェロール含量(質量%)	0	0	0	0	0	0
トコリエノール回収率(%)	85	68	23	13	17	11

実施例 1 において、バージンココヤシ油の代わりに、コプラから搾油したココヤシ原油を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、トコトリエノール組成物を得た。組成物のトコトリエノール含量を測定し、吸着処理前のココヤシ原油のそれと比較して回収率を求めた。結果を表 4 に示す。なお、本実施例で用いたココヤシ油には、48 ppm のトコトリエノールが含まれていた。

[0052] [表4]

		実施例3
原料		ココヤシ油 (コプラ搾油)
イオン交換樹脂	型番	ダイヤイオン PA408
	イオン交換基	2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基
	母体構造	ポラス
トコトリエノール含量(質量%)		0.8
トコフェロール含量(質量%)		0
トコトリエノール回収率(%)		82

[0053] 実施例 4

粗ココヤシ油を出発原料に 7 当量のメタノールを加え、0.1 重量% (対粗ココヤシ油) の酸触媒 (硫酸) を添加して加熱還流した。続いて、0.5 重量% (対粗ヤシ油) のアルカリ触媒 (水酸化ナトリウム) を添加して加熱還流し、粗ココヤシ脂肪酸メチルエステルとグリセリンの混合物を得た。静置・分層してグリセリンを分離した後、水洗を行い、触媒とグリセリンを除去した。本工程によって得られた粗ココヤシ脂肪酸メチルエステルを含む反応生成物には、16 ppm のトコトリエノールが含まれていた。また、粗ココヤシ脂肪酸メチルエステルの純度は、95%であった。

[0054] 実施例 1 において、バージンココヤシ油の代わりに、上記粗ココヤシ脂肪酸メチルエステルを含む反応生成物を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、トコトリエノール組成物を得た。組成物のトコトリエノール含量を測定し、吸着処理前の粗ココヤシ脂肪酸メチルエステルを含む反応生成物のそれと比較して回収率を求めた。結果を表 5 に示す。

[0055] [表5]

		実施例4
原料		エステル交換反応生成物
イオン交換樹脂	型番	ダイヤイオン PA408
	イオン交換基	2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基
	母体構造	ポーラス
トコリエノール含量(ppm)		2976
トコフェロール含量(質量%)		0
トコリエノール回収率(%)		53

[0056] 実施例 5

実施例 4 と同様にして合成した粗ココヤシ脂肪酸メチルエステルを、150℃、400Pa で減圧蒸留し、ココヤシ脂肪酸メチルエステルを留去した。得られた蒸留残渣には、1300ppm のトコリエノールが含まれていた。実施例 1 において、バージンココヤシ油の代わりに、この蒸留残渣を用いた以外は、実施例 1 と同様にして、トコリエノール組成物を得た。組成物のトコリエノール含量を測定し、吸着処理前の蒸留残渣のそれと比較して回収率を求めた。結果を表 6 に示す。

[0057] [表6]

		実施例5
原料		エステル交換反応生成物の蒸留残渣
イオン交換樹脂	型番	ダイヤイオン PA408
	イオン交換基	2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基
	母体構造	ポーラス
トコリエノール含量(質量%)		10
トコフェロール含量(質量%)		0
トコリエノール回収率(%)		82

請求の範囲

- [請求項1] トコトリエノールと、該トコトリエノールに対して1重量%以下のトコフェロールとを含有するトコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物の製造方法であって、
- (1) ココヤシ油、(2) ココヤシ油と低級アルコールとをエステル交換反応させた反応生成物、及び(3) ココヤシ油と低級アルコールとをエステル交換反応させた反応生成物の蒸留残渣から選ばれる原料を、2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基を有する陰イオン交換樹脂で吸着処理する工程を有する、トコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物の製造方法。
- [請求項2] 下記工程1及び2を有する、請求項1記載のトコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物の製造方法。
- 工程1：ココヤシ油と低級アルコールのエステル交換反応により、脂肪酸アルキルエステルを含む反応生成物を得る工程
- 工程2：工程1で得られた脂肪酸アルキルエステルを含む反応生成物、又は該反応生成物を蒸留して得られた蒸留残渣を、2-ヒドロキシエチルジメチルアンモニウム基を有する陰イオン交換樹脂で吸着処理する工程
- [請求項3] 前記陰イオン交換樹脂がポーラス型である、請求項1又は2記載のトコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物の製造方法。
- [請求項4] 前記陰イオン交換樹脂に吸着されたトコトリエノールを回収する工程を有する、請求項1～3の何れか1項記載のトコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物の製造方法。
- [請求項5] 更に、前記陰イオン交換樹脂に吸着されたトコトリエノールを回収する工程として下記工程3及び工程4を有する、請求項1～4の何れか1項に記載のトコトリエノールの濃縮されたトコトリエノール組成物の製造方法。
- 工程3：非極性溶媒を通液することにより、樹脂に残存するグリセラ

イド類、炭化水素類、ワックス類などを洗い流す工程。

工程 4 : 極性溶媒と酸の混合溶液を通液することにより、樹脂に吸着したトコトリエノールを回収する工程。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/057324

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C11B11/00(2006.01)i, C07D311/72(2006.01)i, C11C3/10(2006.01)i, A61K31/355(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C11B11/00, C07D311/72, C11C3/10, A61K31/355

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 57-99583 A (Director General, Agency of Industrial Science and Technology), 21 June 1982 (21.06.1982), the entire specification & GB 2090836 A	1-5
A	JP 38-23638 B1 (Eisai Co., Ltd.), 06 November 1963 (06.11.1963), the entire specification (Family: none)	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July, 2010 (21.07.10)

Date of mailing of the international search report

03 August, 2010 (03.08.10)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C11B11/00(2006.01)i, C07D311/72(2006.01)i, C11C3/10(2006.01)i, A61K31/355(2006.01)n			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C11B11/00, C07D311/72, C11C3/10, A61K31/355			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 1 0 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 0 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 0 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	JP 57-99583 A（工業技術院長）1982.06.21, 明細書全体 & GB 2090836 A	1-5	
A	JP 38-23638 B1（エーザイ株式会社）1963.11.06, 明細書全体（ファミリーなし）	1-5	
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 2 1 . 0 7 . 2 0 1 0		国際調査報告の発送日 0 3 . 0 8 . 2 0 1 0	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 福永 千尋 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 8 3	4 V 3 8 4 9