



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0044896
(43) 공개일자 2020년04월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08B 37/00 (2006.01) A61K 31/715 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C08B 37/0057 (2013.01)
A61K 31/715 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7008632
(22) 출원일자(국제) 2017년08월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년03월25일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2017/031434
(87) 국제공개번호 WO 2018/043668
국제공개일자 2018년03월08일

(71) 출원인
오지 홀딩스 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 주오구 긴자 4초메 7반 5고
(72) 발명자
이시카와 코타로
(104-0061) 일본국 도쿄도 주오구 긴자 4초메 7반
5고 오지 홀딩스 가부시키키가이샤 내
가시와무라 타쿠로
(104-0061) 일본국 도쿄도 주오구 긴자 4초메 7반
5고 오지 홀딩스 가부시키키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
정영선

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 폴리황산펜토산의 제조 방법

(57) 요약

본 발명에 의해, 식물 유래 원료로부터 산성 자일로올리고당을 얻는 제1 공정과, 상기 산성 자일로올리고당으로부터 폴리황산펜토산을 얻는 제2 공정을 포함하며, 제1 공정은 상기 식물 유래 원료의 해중합 공정을 포함하고, 제2 공정은 상기 산성 자일로올리고당의 황산화 공정을 포함하며, 상기 해중합 공정보다 후 공정으로서 pH 11 이상으로 하기 위해 염기를 첨가하는 탈아세틸화 공정을 포함하는 폴리황산펜토산의 제조 방법이 제공된다. 본 발명의 제조 방법에 의해, 저아세틸기 함량의 폴리황산펜토산을 얻을 수 있다. 또한, 본 발명의 제조 방법에 의해, 폴리황산펜토산을 저가로 효율적이고 고수율로 얻을 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 7/02 (2018.01)

C08B 37/0003 (2013.01)

(72) 발명자

가토 타쿠야

(104-0061) 일본국 도쿄도 주오쿠 긴자 4쵸메 7반
5고 오지 홀딩스 가부시카이가이샤 내

고가 토루

(104-0061) 일본국 도쿄도 주오쿠 긴자 4쵸메 7반
5고 오지 홀딩스 가부시카이가이샤 내

이시카와 스구루

(104-0061) 일본국 도쿄도 주오쿠 긴자 4쵸메 7반
5고 오지 홀딩스 가부시카이가이샤 내

명세서

청구범위

청구항 1

식물 유래 원료로부터 산성 자일로올리고당을 얻는 제1 공정과, 상기 산성 자일로올리고당으로부터 폴리황산펜토산을 얻는 제2 공정을 포함하며,

제1 공정은 상기 식물 유래 원료의 해중합 공정을 포함하고,

제2 공정은 상기 산성 자일로올리고당의 황산화 공정을 포함하며,

상기 해중합 공정보다 후 공정으로서 pH 11 이상으로 하기 위해 염기를 첨가하는 탈아세틸화 공정을 포함하는 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 탈아세틸화 공정에 있어서, 상기 산성 자일로올리고당을 포함하는 용액을 pH 11 이상으로 1시간 이상 교반하는 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 탈아세틸화 공정에 있어서, 상기 산성 자일로올리고당을 포함하는 용액을 pH 12 이상으로 0.5시간 이상 교반하는 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 염기가 수산화나트륨인 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 해중합 공정이 비알칼리성 조건하에서 행해지는 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 해중합 공정이 가열 처리 공정인 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 가열 처리 공정이 비알칼리성 조건하에서 120℃ 이상으로 가열하는 공정인 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식물 유래 원료가 목재 유래 원료인 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 공정과 제2 공정 사이에, 분자량 조정 공정을 추가로 포함하는 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 분자량 조정 공정 후에, 분자량 조정 후 분리 정제 공정을 추가로 포함하는 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 공정이 상기 황산화 공정 후에, 황산화 후 정제 공정을 추가로 포함하는 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

제2 공정이 상기 황산화 후 정제 공정 후에, 분말화 공정을 추가로 포함하는 폴리황산펜토산의 제조 방법.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항의 제조 방법으로 제조된 폴리황산펜토산.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

아세틸기 함량이 0~2.0질량%인 폴리황산펜토산.

청구항 15

제 13 항 또는 제 14 항의 폴리황산펜토산을 포함하는 항응고제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 폴리황산펜토산의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 종래, 혈전증이나 골관절증 등의 치료약으로서 헤파린이 사용되고 있다. 그러나, 헤파린은 소나 돼지 등의 동물 성 기관으로부터 분리되는 물질이기 때문에 품질 관리상 어려움이 있다. 또한, 종교상의 윤리관 등에 의해, 치료시 그 사용이 주저되는 경우가 있다. 이 때문에, 헤파린을 대체할 동물 유래 성분이 없는 대체 치료약의 개발이 요구되고 있다.

[0003] 헤파린을 대체할 물질로는 예를 들면, 폴리황산펜토산이 알려져 있다. 폴리황산펜토산은 식물 유래의 자일로올리고당을 황산화함으로써 얻어진다. 이러한 폴리황산펜토산은 동물 유래 성분이 없는 물질인 점에서, 헤파린을 대체하는 치료약으로서 그 응용이 기대되고 있다(예를 들면, 특허문헌 1 및 2).

[0004] 특허문헌 1 및 2에는 자일란을 황산화하는 공정을 포함하는 폴리황산펜토산을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0005] 활엽수의 자일란은 천연 상태에서는 자일로오스 10개에 대해, 5-7개의 비올로 2위치 또는 3위치에 아세틸기를 갖는 것이 알려져 있다(비특허문헌 1). 또한, 특허문헌 3에는, 의약 용도로 사용되고 있는 폴리황산펜토산이 4 위치에 우론산이 결합되어 있음과 함께, 3위치가 아세틸화되어 있는 자일로오스 단위를 포함하는 것이 개시되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 국제공개 제2010/000013호
(특허문헌 0002) 일본 특허출원공고 소48-043100호 공보
(특허문헌 0003) 국제공개 제2014/114723호

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) 주식회사 씨엠씨 출판, 「우드 케미컬스의 기술」, 2007년 초판 발행, 제108페이지

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명은 폴리황산펜토산의 제조 방법으로서, 저가로 효율적인 제조 방법을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

- [0009] 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토를 행한 결과, 본 발명자들은 폴리황산펜토산의 제조 방법에 있어서, 식물 유래 원료의 해중합 공정과 황산화 공정을 이 순서로 형성함으로써, 폴리황산펜토산의 제조 방법을 큰 폭으로 효율화할 수 있는 것을 알아냈다. 또한, 해중합 공정 후에 탈아세틸화 공정을 형성함으로써, 폴리황산펜토산의 수율이 탈아세틸화 공정을 형성하지 않는 폴리황산펜토산의 수율과 비교하여 높아지는 것을 발견했다.
- [0010] 구체적으로, 본 발명은 이하의 구성을 갖는다.
- [0011] [1] 식물 유래 원료로부터 산성 자일로올리고당을 얻는 제1 공정과, 상기 산성 자일로올리고당으로부터 폴리황산펜토산을 얻는 제2 공정을 포함하며,
- [0012] 제1 공정은 상기 식물 유래 원료의 해중합 공정을 포함하고,
- [0013] 제2 공정은 상기 산성 자일로올리고당의 황산화 공정을 포함하며,
- [0014] 상기 해중합 공정보다 후 공정으로서 pH 11 이상으로 하기 위해 염기를 첨가하는 탈아세틸화 공정을 포함하는 폴리황산펜토산의 제조 방법.
- [0015] [2] 상기 탈아세틸화 공정에 있어서, 상기 산성 자일로올리고당을 포함하는 용액을 pH 11 이상으로 1시간 이상 교반하는 [1]에 기재된 폴리황산펜토산의 제조 방법.
- [0016] [3] 상기 탈아세틸화 공정에 있어서, 상기 산성 자일로올리고당을 포함하는 용액을 pH 12 이상으로 0.5시간 이상 교반하는 [1]에 기재된 폴리황산펜토산의 제조 방법.
- [0017] [4] 상기 염기가 수산화나트륨인 [1]~[3]의 어느 하나에 기재된 폴리황산펜토산의 제조 방법.
- [0018] [5] 상기 해중합 공정이 비알칼리성 조건하에서 행해지는 [1]~[4]의 어느 하나에 기재된 폴리황산펜토산의 제조 방법.
- [0019] [6] 상기 해중합 공정이 가열 처리 공정인 [1]~[5]의 어느 하나에 기재된 폴리황산펜토산의 제조 방법.
- [0020] [7] 상기 가열 처리 공정이 비알칼리성 조건하에서 120℃ 이상으로 가열하는 공정인 [6]에 기재된 폴리황산펜토산의 제조 방법.
- [0021] [8] 상기 식물 유래 원료가 목재 유래 원료인 [1]~[7]의 어느 하나에 기재된 폴리황산펜토산의 제조 방법.
- [0022] [9] 제1 공정과 제2 공정 사이에, 분자량 조정 공정을 추가로 포함하는 [1]~[8]의 어느 하나에 기재된 폴리황산펜토산의 제조 방법.
- [0023] [10] 상기 분자량 조정 공정 후에, 분자량 조정 후 분리 정제 공정을 추가로 포함하는 [9]에 기재된 폴리황산펜토산의 제조 방법.
- [0024] [11] 제2 공정이 상기 황산화 공정 후에, 황산화 후 정제 공정을 추가로 포함하는 [1]~[10]의 어느 하나에 기

재된 폴리황산펜토산의 제조 방법.

- [0025] [12] 제2 공정이 상기 황산화 후 정제 공정 후에, 분말화 공정을 추가로 포함하는 [11]에 기재된 폴리황산펜토산의 제조 방법.
- [0026] [13] [1]~[12]의 어느 하나에 기재된 제조 방법으로 제조된 폴리황산펜토산.
- [0027] [14] 아세틸기 함량이 0~2.0질량%인 [13]에 기재된 폴리황산펜토산.
- [0028] [15] [13] 또는 [14]에 기재된 폴리황산펜토산을 포함하는 항응고제.

발명의 효과

- [0029] 본 발명에 의해, 저아세틸기 함량의 폴리황산펜토산의 제조 방법이 제공된다. 본 발명의 제조 방법에 의해 폴리황산펜토산을 효율적으로 고수율로 제조할 수 있다.

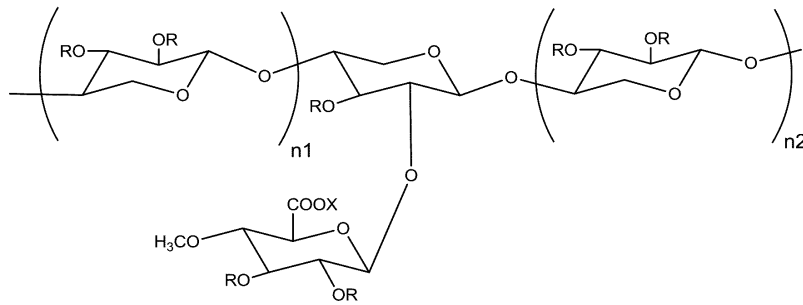
도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1은 폴리황산펜토산의 제조 공정을 설명하는 도면이다.
- 도 2는 폴리황산펜토산의 제조 공정을 설명하는 도면이다.
- 도 3은 실시예 및 비교예에서 얻어진 아세틸기 함량이 상이한 폴리황산펜토산의 항IIa 활성 및 항Xa 활성을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 이하에 있어서, 본 발명에 대해 상세히 설명한다. 이하에 기재하는 구성 요건의 설명은 대표적인 실시형태나 구체예에 기초하여 이루어질 수 있으나, 본 발명은 이러한 실시형태로 한정되는 것은 아니다.
- [0032] (폴리황산펜토산의 제조 방법)
- [0033] 본 발명은 산성 자일로올리고당으로부터 유도되는 폴리황산펜토산의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0034] 본 발명은, 식물 유래 원료로부터 산성 자일로올리고당을 얻는 제1 공정과, 산성 자일로올리고당으로부터 폴리황산펜토산을 얻는 제2 공정을 포함하는 제조 방법에 있어서 추가로 탈아세틸화 공정을 포함하는 폴리황산펜토산의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 제조 방법에 있어서는, 식물 유래 원료의 해중합 공정과 황산화 공정이 이 순서임으로써, 폴리황산펜토산을 효율적으로 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에서는 탈아세틸화 공정을 포함함으로써, 폴리황산펜토산을 고수율로 제조할 수 있다.
- [0035] 폴리황산펜토산은 자일로올리고당의 수산기의 적어도 1개를 황산화함으로써 얻어지는 화합물이다. 본 명세서에 있어서는, 폴리황산펜토산에는 폴리황산펜토산의 염, 그리고 폴리황산펜토산의 용매화물 및 폴리황산펜토산의 염의 용매화물도 포함된다. 즉, 본 발명의 제조 방법에는, 폴리황산펜토산의 염이나 폴리황산펜토산 또는 그 염의 용매화물의 제조 방법도 포함된다. 폴리황산펜토산염은 약학적으로 허용되는 염인 것이 바람직하고, 예를 들면, 폴리황산펜토산나트륨, 폴리황산펜토산칼륨, 폴리황산펜토산칼슘 등을 들 수 있다. 용매화물은 약학적으로 허용되는 용매화물인 것이 바람직하고, 용매로는 예를 들면, 물을 들 수 있다.
- [0036] 산성 자일로올리고당으로부터 유도되는 폴리황산펜토산은 이하의 화학식으로 나타내는 구조를 갖는 것이다. 폴리황산펜토산은 이하의 화학식으로 나타내는 구조를 1개 포함하는 것이어도 되고, 이하의 화학식으로 나타내는 구조를 2개 이상 포함하는 것이어도 된다. 이하의 화학식으로 나타내는 구조를 2개 이상 포함하는 경우, 이하의 구조는 폴리황산펜토산의 반복 단위를 나타내는 구조가 된다.

화학식 1



[0037]

[0038]

여기서, 상기 화학식에 있어서 R은 각각 독립적으로 수소 원자, $-\text{COCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{X}^1$ 이고, 적어도 1개의 R은 $-\text{SO}_3\text{X}^1$ 이다. X^1 은 수소 원자 또는 1가 혹은 2가 금속이며, 수소 원자, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘인 것이 바람직하고, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘인 것이 보다 바람직하며, 나트륨인 것이 특히 바람직하다. X는 수소 원자 또는 1가 혹은 2가 금속이고, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘인 것이 바람직하며, 나트륨인 것이 특히 바람직하다. 또한, n1 및 n2는 각각 독립적으로 0 이상 30 이하의 정수를 나타내고, n1 및 n2의 적어도 한쪽은 1 이상의 정수이다.

[0039]

상기 화학식에 있어서, $n1+n2$ 는 1~27이 바람직하고, 2~18이 보다 바람직하며, 3~10이 더욱 바람직하다.

[0040]

상기 화학식에 있어서, X는 원자가 1가 혹은 2가 금속인 것이 바람직하고, 의약적으로 허용되는 폴리황산펜토산의 염인 것이 바람직하다. 예를 들면, X는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘인 것이 바람직하고, 이 경우, 폴리황산펜토산의 염은 폴리황산펜토산나트륨, 폴리황산펜토산칼륨, 폴리황산펜토산칼슘이 된다. 그 중에서도, 폴리황산펜토산의 염은 폴리황산펜토산나트륨인 것이 특히 바람직하다.

[0041]

폴리황산펜토산은 상기 화학식으로 나타내는 구조를 1개 포함하는 것이어도 되고, 상기 화학식으로 나타내는 구조를 2개 이상 포함하는 것이어도 된다. 상기 화학식으로 나타내는 구조를 2개 이상 포함하는 경우, 상기 구조는 폴리황산펜토산의 반복 단위를 나타내는 구조가 된다.

[0042]

상기 화학식으로 나타내는 구조의 말단으로서, 상기 화학식으로 나타내는 구조에 결합하고 있지 않는 부분은 $-\text{OR}$ 이 되어 있으면 된다. 즉, 상기 화학식의 왼쪽 말단(n1측)에는 $-\text{OR}$ 이 결합되고, 상기 화학식의 오른쪽 말단(n2측)에는 $-\text{R}$ 이 결합되어 있으면 된다.

[0043]

본 발명에 있어서는, 폴리황산펜토산은 산성 자일로올리고당을 황산화합으로써 얻어진다. 여기서, 자일로올리고당의 1종인 산성 자일로올리고당은 자일로올리고당 1분자 중 적어도 어느 하나의 자일로오스 단위, 적어도 1개의 우론산이 결합된 것이다. 즉, 산성 자일로올리고당은 자일로올리고당 1분자 중에 적어도 1개 이상의 우론산 잔기를 측쇄로서 갖는 것이다. 한편, 산성 자일로올리고당 1분자당 우론산 잔기 평균수는 1 이상 3 이하인 것이 바람직하고, 1 이상 2 이하인 것이 보다 바람직하다. 여기서, 산성 자일로올리고당 1분자 중에 포함되는 우론산 잔기의 수는 카르바줄 황산법이나 사불산 나트륨을 사용한 비색법으로 측정할 수 있다.

[0044]

상술한 국제공개 제2014/114723호 및 우드 케미컬스의 기술(씨엠씨 출판)의 기재에 기초하면, 공지의 폴리황산펜토산은 우론산 잔기와 함께 아세틸기($-\text{COCH}_3$)가 결합된 자일로오스 단위를 일정량 포함하고 있다고 생각된다. 본 발명의 제조 방법으로 얻어지는 폴리황산펜토산은 아세틸기의 함량이 저감되어 있고, 특히 상기와 같이 특정 자일로오스 단위에 결합되어 있는 아세틸기 함량도 저감되어 있다.

[0045]

구체적으로는, 본 발명의 제조 방법으로 얻어지는 폴리황산펜토산은 아세틸기 함량이 0~2.0질량%이다. 폴리황산펜토산의 아세틸기 함량은 0~1.0질량%인 것이 바람직하고, 0~0.4질량%인 것이 보다 바람직하며, 0~0.3질량%인 것이 더욱 바람직하고, 실질적으로 0질량%인 것이 특히 바람직하다. 즉, 본 발명의 제조 방법으로 얻어지는 폴리황산펜토산은 상기 화학식에 있어서, $-\text{COCH}_3$ 인 R을 포함하지 않는 것이 특히 바람직하다.

[0046]

폴리황산펜토산 중 아세틸기 함량은 실시예에서 나타내는 바와 같이, $^1\text{H-NMR}$ 측정에 있어서의 피크의 적분비로부

터 산출할 수 있다. 구체적으로는, 우선, 특정량의 폴리황산펜토산과 특정량의 내표준 물질을 포함하는 $^1\text{H-NMR}$ 측정 용액을 사용하여 $^1\text{H-NMR}$ 측정을 행한다. 얻어지는 스펙트럼에 있어서 내표준 물질의 특정 기의 피크와 아세틸기의 피크의 적분비를 비교하여, 용액 중의 아세틸기 물량을 구한다. 그 후, 아세틸기 물량에 43을 곱한 것을 별도로 얻어지는 평균 분자량으로 나눈 값으로부터 질량%를 구할 수 있다.

[0047] (식물 유래 원료)

[0048] 본 발명에 있어서, 산성 자일로올리고당은 식물 유래 원료를 해중합함으로써 얻어지는 것이다. 식물 유래 원료로는 예를 들면, 목재 유래 원료, 종자 유래 원료, 곡물 유래 원료, 과일 유래 원료 등을 들 수 있다. 또한, 식물 유래 원료로는, 코튼 린터나 코튼 린트 등의 코튼, 케나프나 마, 라미, 벚짚 등의 초본계 식물 등을 사용할 수도 있다. 식물 유래 원료로는, 상술한 각 유래 원료를 조합하여 사용해도 된다.

[0049] 그 중에서도, 식물 유래 원료로는 목재 유래 원료를 사용하는 것이 바람직하다. 목재 유래 원료로는 예를 들면, 침엽수나 활엽수와 같은 목재 원료를 들 수 있다. 목재 유래 원료로는 침엽수 및 활엽수로부터 선택되는 적어도 1종을 사용하는 것이 바람직하고, 활엽수를 사용하는 것이 보다 바람직하다. 한편, 목재 유래 원료로서 침엽수와 활엽수를 혼합한 것을 사용해도 된다. 또한, 목재 유래 원료로는, 나무 껍질을 사용해도 된다.

[0050] 활엽수로는, 너도밤나무, 유칼립투스·글로블러스, 유칼립투스·그란디스, 유칼립투스·유로그란디스, 유칼립투스·펠리타, 유칼립투스·브라시아나, 아카시아·메아르시이 등을 들 수 있다. 침엽수로는, 삼나무, 편백나무, 소나무, 노송나무, 솔송나무 등을 들 수 있다.

[0051] 목재 유래 원료의 용적중은 $450\text{kg}/\text{m}^3$ 이상 $700\text{kg}/\text{m}^3$ 이하인 것이 바람직하고, $500\text{kg}/\text{m}^3$ 이상 $650\text{kg}/\text{m}^3$ 이하인 것이 보다 바람직하다. 목재 유래 원료의 용적중을 상기 범위 내로 함으로써, 산성 자일로올리고당의 생산 효율을 보다 높일 수 있다.

[0052] 목재 유래 원료는 상술한 목재를 파쇄한 목재 칩인 것이 바람직하다. 식물 유래 원료로서 목재 칩을 사용함으로써, 식물 유래 원료의 해중합을 효율적으로 진행할 수 있어 산성 자일로올리고당의 생산 효율을 높일 수 있다.

[0053] (제1 공정)

[0054] <해중합 공정>

[0055] 본 발명의 폴리황산펜토산의 제조 방법은 도 1에 나타나 있는 바와 같이, 식물 유래 원료로부터 산성 자일로올리고당을 얻는 제1 공정을 포함한다. 본 발명의 폴리황산펜토산의 제조 방법에서는, 제1 공정에 있어서 식물 유래 원료를 해중합하는 공정을 포함한다. 식물 유래 원료를 해중합하는 공정에서는 식물 유래 원료를 화학적 및/또는 물리적으로 분해하여, 산성 자일로올리고당을 생성시킨다. 화학적 및/또는 물리적으로 분해하는 공정으로는 예를 들면, 가열 처리 공정, 알칼리 처리 공정, 산 처리 공정, 효소 처리 공정, 이온 액체 처리 공정, 촉매 처리 공정 등을 들 수 있다. 그 중에서도, 해중합 공정은 가열 처리 공정 및 효소 처리 공정으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것이 바람직하고, 가열 처리 공정인 것이 보다 바람직하다. 또한, 가열 처리 공정은 가열 가압 공정이어도 된다.

[0056] 해중합 공정은 비알칼리성 조건하(본 명세서에서는, pH 9 이하, 바람직하게는 pH 8 이하, 보다 바람직하게는 pH 7 이하를 말한다)에서 행해지는 것이 바람직하다.

[0057] 가열 처리 공정은 식물 유래 원료를 용액의 존재하에서 가열하는 공정이다. 이러한 가열 처리 공정에서는 식물 유래 원료가 가수 분해되므로 가열 처리 공정은 가수 분해 처리 공정이나 전 가수 분해 처리 공정으로 칭해질 수 있다. 가열 처리 공정에서 사용하는 용액은 물이 바람직하고, 식물 유래 원료에 대한 물의 비율(질량비)은 1 : 1~1 : 10인 것이 바람직하다. 식물 유래 원료에 대한 물의 비율을 상기 범위 내로 함으로써 가수 분해 반응을 효율적으로 진행시킬 수 있다. 한편, 가열 처리 공정에서 사용되는 물은 식물 유래 원료와는 별도로 첨가한 수분이어도 되지만, 그 일부는 식물 유래 원료에 원래 포함되는 수분이어도 된다.

[0058] 가열 처리 공정에서는 식물 유래 원료와 물 외에 다른 약품을 첨가해도 된다. 다른 약품으로는 예를 들면, 알칼리, 산, 킬레이트제를 들 수 있다. 또한, 스케일 방지제나, 피치 컨트롤제, 이온 액체와 같은 다량의 해중합을 직접적·간접적으로 보조하는 약품을 첨가해도 된다.

[0059] 가열 처리 공정은 식물 유래 원료를 물의 존재하에서 가열하는 공정이지만, 이 때의 가열 온도(액온)는 30°C 이상인 것이 바람직하고, 50°C 이상인 것이 보다 바람직하며, 75°C 이상인 것이 더욱 바람직하고, 90°C 이상인 것이 보다 더 바람직하며, 100°C 이상인 것이 특히 바람직하고, 120°C 이상인 것이 가장 바람직하다. 또한, 가열

온도(액온)는 300℃ 이하인 것이 바람직하고, 250℃ 이하인 것이 보다 바람직하며, 200℃ 이하인 것이 더욱 바람직하다.

- [0060] 가열 처리 공정에 있어서의 처리 시간은 처리 온도에 따라 적절히 결정할 수 있다. 처리 시간은 예를 들면, 5분 이상인 것이 바람직하고, 10분 이상인 것이 보다 바람직하며, 20분 이상인 것이 더욱 바람직하다. 한편, 하기 식으로 나타내는 P 팩터는 가열 처리시 온도와 시간의 곱이며, P 팩터를 바람직한 범위 내로 조정하는 것이 바람직하다.

수학식 1

$$P = \int_{t_0}^t \frac{k_{H1(T)}}{k_{100^\circ\text{C}}} \cdot dt = \int_{t_0}^t \text{Exp} \cdot \left(40.48 - \frac{15106}{T} \right) \cdot dt$$

[0061]

상기 식에 있어서, P는 P 팩터를 나타내고, T는 절대 온도(℃+273.5)를 나타내며, t는 가열 처리 시간을 나타내고, $K_{H1(T)}/K_{100^\circ\text{C}}$ 는 글리코시드 결합의 가수 분해의 상대 속도를 나타낸다.

[0062]

가열 처리 공정에서는 P 팩터를 200 이상으로 하는 것이 바람직하고, 250 이상으로 하는 것이 보다 바람직하며, 300 이상으로 하는 것이 더욱 바람직하다. 한편, P 팩터는 1000 이하인 것이 바람직하다. 가열 처리 공정에서는 P 팩터를 적절히 조정함으로써 산성 자일로올리고당의 평균 중합도를 원하는 범위 내로 할 수 있고, 이에 의해 얻어지는 폴리황산펜토산의 분자량을 조정할 수 있다.

[0063]

가열 처리 공정에서는, 식물 유래 원료를 포함하는 용액의 pH는 9 이하인 것이 바람직하고, 8 이하인 것이 보다 바람직하며, 7 이하인 것이 더욱 바람직하다. 즉, 가열 처리 공정은 비알칼리성 조건하에서 행하는 것이 바람직하다. 한편, 상기 pH의 값은 가열 처리를 행하기 전의 용액의 pH이다.

[0064]

가열 처리 공정에서는 원료 유래의 산이 해리되며, 적어도 일부에서 산 가수 분해가 행해져도 된다. 식물 원료 유래의 산으로는 예를 들면, 초산이나 포름산 등의 유기산을 들 수 있다. 이 경우, 산 가수 분해 후의 식물 유래 원료를 포함하는 용액의 pH는 더욱 저하된다.

[0065]

본 발명의 폴리황산펜토산의 제조 방법에 있어서는, 최초의 공정으로서 가열 처리 공정을 형성하는 것이 바람직하다. 이에 의해, 산성 자일로올리고당의 생산 효율을 높일 수 있고, 또한 폴리황산펜토산의 제조 효율을 높일 수 있다. 최초의 공정으로서 가열 처리 공정을 형성함으로써, 종래법과 비교하여 산성 자일로올리고당을 얻을 때까지의 공정 수를 큰 폭으로 삭감할 수 있다. 또한, 최초의 공정으로서 비알칼리성 조건하에서 가열 처리 공정을 형성함으로써, 산성 자일로올리고당에 핵센우론산이 치환되지 않고, 착색이 억제된 산성 자일로올리고당을 효율적으로 생산할 수 있다.

[0066]

본 발명에 있어서는, 해중합 공정은 가열 처리 공정인 것이 바람직하지만, 가열 처리 공정 이외의 공정을 채용할 수도 있다. 예를 들면, 해중합 공정이 효소 처리 공정인 경우는, 해중합 공정은 식물 유래 원료와 효소를 혼합하는 공정을 포함한다. 효소로는 예를 들면, 헤미셀룰라아제 등을 사용할 수 있다. 구체적으로는, 상품명 셀로신 HC100(에이치비아이사 제조), 상품명 셀로신 TP25(에이치비아이사 제조), 상품명 셀로신 HC(에이치비아이사 제조), 상품명 카르타자임(클라리언트사 제조), 상품명 에코 펄프(롬·엔자임사 제조), 상품명 수미자임(신니혼 화학 공업사 제조), 펄프자임(노보노디스크사 제조), 멀티팩트 720(제넨코사) 등의 시판의 효소 제제나, 트리코데르마(*Trichoderma*)속, 써모미세스(*Thermomyces*)속, 아우레오바시디움(*Aureobasidium*)속, 스트렙토미세스(*Streptomyces*)속, 아스페르길루스(*Aspergillus*)속, 클로스트리디움(*Clostridium*)속, 바실루스(*Bacillus*)속, 써모토가(*Thermotoga*)속, 써모아스쿠스(*Thermoascus*)속, 칼도셀룸(*Caldocellum*)속, 써모모노스포라(*Thermomonospora*)속 등의 미생물에 의해 생산되는 자일라나아제를 사용할 수 있다.

[0067]

효소 처리 공정에서는 식물 유래 원료와 물을 혼합한 용액에 효소를 첨가한다. 이 때, 용액의 온도는 10℃ 이상 90℃ 이하인 것이 바람직하고, 30℃ 이상 60℃ 이하인 것이 보다 바람직하다. 한편, 용액의 온도는 사용하는 효소의 최적 온도에 가까운 온도인 것이 바람직하다. 또한, 용액의 pH도 효소의 활성이 높아지는 범위로 조정하는 것이 바람직하고, 예를 들면 pH를 3 이상 10 이하로 조정하는 것이 바람직하다.

[0068]

- [0069] 또한, 해중합 공정이 알칼리 처리 공정이나 산 처리 공정인 경우는 식물 유래 원료와, 알칼리 용액 또는 산 용액을 혼합하는 공정을 포함한다. 알칼리 처리 공정에서는 수산화나트륨이나 수산화칼륨을 첨가하는 것이 바람직하다. 또한, 산 처리 공정에서는 염산, 황산, 초산 등을 첨가하는 것이 바람직하다. 한편, 이 경우도 적절히 가열이나 가압을 행해도 된다.
- [0070] 해중합 공정이 효소 처리 공정, 알칼리 처리 공정 및 산 처리 공정으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 경우는, 당해 처리 공정 후에 추가로 압착 공정, 추출 공정, 가열 공정, 여과 공정, 분리 공정, 정제 공정, 농축 공정, 탈염 공정 등이 형성되는 경우가 있다. 또한, 당해 처리 공정 후에 저분자화 공정을 형성할 필요가 있는 경우도 있다. 한편, 그 밖의 공정으로는 일본 공개특허공보 2003-183303호에 기재된 공정을 들 수 있고, 이들 내용은 본 명세서에 포함된다.
- [0071] <여과 공정>
- [0072] 본 발명의 폴리황산펜토산의 제조 방법에 있어서 제1 공정은 상술한 해중합 공정 후에 추가로 여과 공정을 포함해도 된다. 여과 공정에서는, 식물 유래 원료의 고형분과, 고형분을 제외한 용액으로 분리된다. 구체적으로는, 해중합 공정 후에 여과 공정을 형성함으로써, 펄프 원료가 되는 고형분과 여과액으로 분리된다. 한편, 펄프 원료가 되는 고형분은 후공정으로서 증해 공정 등을 거침으로써 셀룰로오스 원료(용해 펄프)가 된다.
- [0073] 회수한 여과액은 가스층과 액층으로 나눌 수 있다. 가스층에는 푸르푸랄류가 많이 포함되므로, 이들을 회수함으로써 푸르푸랄류를 분리할 수 있다. 한편, 액층에는 산성 자일로올리고당이나 중성 자일로올리고당을 포함하는 헤미셀룰로오스가 많이 포함되어 있다. 후술하는 공정에 있어서, 이 액층에 포함되는 산성 자일로올리고당을 분리 정제할 수 있다.
- [0074] <분리 정제 공정>
- [0075] 본 발명의 폴리황산펜토산의 제조 방법에 있어서 제1 공정은 상술한 해중합 공정 후에 추가로 분리 정제 공정을 포함해도 된다. 제1 공정이 상술한 여과 공정을 포함하는 경우, 분리 정제 공정은 여과 공정 후에 형성되는 것이 바람직하다.
- [0076] 도 2에 있어서는, 해중합하는 공정 후에 여과 공정을 형성하고, 또한 여과 공정 후에 분리 정제 공정을 형성한 흐름도를 나타내고 있다. 제1 공정에서는 해중합하는 공정의 직후에 분리 정제 공정을 형성해도 되지만, 해중합하는 공정 후에 여과 공정을 형성하고, 얻어진 여과액으로부터 산성 자일로올리고당을 분리 정제하는 공정을 형성하는 것이 바람직하다. 한편, 여과 공정은 분리 정제 공정의 일부로서 형성되어 있어도 되고, 도 2에 나타내는 바와 같이, 분리 정제 공정과는 독립된 1 공정으로서 형성되어 있어도 된다. 분리 정제 공정은 산성 자일로올리고당을 분리 정제하는 공정이다. 여과 공정에서 얻어진 여과액에는 산성 자일로올리고당 외에 중성 자일로올리고당 등의 다양한 당류가 포함되어 있으므로, 분리 정제 공정은 이들 당류를 필요에 따라 제거하는 공정이기도 하다.
- [0077] 분리 정제 공정에서는 예를 들면, 이온 교환 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 겔 여과, 이온 교환 처리, NF막 처리, UF막 처리, RO막 처리, 활성탄 처리 등의 방법을 채용하는 것이 바람직하다. 분리 정제 공정에서는, 상기 방법을 복수 조합하여 행하는 것도 바람직하다. 그 중에서도, 분리 정제 공정에 있어서 이온 교환 크로마토그래피를 행함으로써, 산성 자일로올리고당을 선택적으로 분리 정제할 수 있다. 이온 교환 크로마토그래피로는, 산성 자일로올리고당을 흡착함으로써, 당액(여과액)으로부터 산성 자일로올리고당을 주로 추출할 수 있다. 구체적으로는, 당액을 우선 강 양이온 교환 수지로 처리하여, 당액 중의 금속 이온을 제거한다. 이어서, 강 음이온 교환 수지를 사용하여 당액 중의 황산 이온 등을 제거한다. 그리고, 약 음이온 교환 수지로 처리하여, 산성 자일로올리고당을 수지에 흡착시킨다. 수지에 흡착된 산성올리고당을 저농도의 염(NaCl , CaCl_2 , KCl , MgCl_2 등)에 의해 용출시킴으로써, 협잡물이 적은 산성 자일로올리고당액을 얻을 수 있다.
- [0078] <농축 공정>
- [0079] 본 발명의 폴리황산펜토산의 제조 방법에 있어서, 제1 공정은 추가로 농축 공정을 포함하고 있어도 된다. 농축 공정은 도 2에 나타내는 바와 같이, 예를 들면, 여과 공정 후이면서, 분리 정제 공정의 전에 형성되는 것이 바람직하다. 이러한 농축 공정을 형성함으로써, 분리 정제 공정을 보다 효율적으로 행할 수 있어, 폴리황산펜토산의 생산 효율을 높일 수 있다.
- [0080] 농축 공정으로는 예를 들면, NF막, 한외 여과막, 역침투막 등을 사용한 막 처리 공정이나, 에바포레이션 등을

사용한 농축 공정 등을 들 수 있다.

- [0081] 농축 공정에서는 산성 자일로올리고당의 함유량이 농축액의 전체 질량에 대해 10% 이상 80% 이하가 되도록 농축하는 것이 바람직하고, 20% 이상 60% 이하가 되도록 농축하는 것이 바람직하다.
- [0082] <탈수 공정>
- [0083] 제1 공정에서 얻어지는 산성 자일로올리고당은 산성 자일로올리고당액으로서 얻어도 되지만, 탈수 공정을 거침으로써, 산성 자일로올리고당 농축물이나 산성 자일로올리고당 분말로서 얻어도 된다. 산성 자일로올리고당 분말을 제조하는 경우는 분리 정제 공정 후에 추가로 분말화 공정을 형성하는 것이 바람직하다. 본 발명에 있어서, 탈수 공정을 형성함으로써, 후술하는 황산화 공정에 있어서의 황산화를 효율적으로 진행할 수 있다.
- [0084] 분말화 공정에서는, 분리 정제 공정에서 얻어진 산성 자일로올리고당액을 예를 들면, 스프레이 드라이어, 동결 건조기, 열풍 건조기, 수용성 유기 용매 등을 이용하여 처리함으로써, 산성 자일로올리고당 분말을 얻을 수 있다.
- [0085] (제2 공정)
- [0086] <황산화 공정>
- [0087] 도 1에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 폴리황산펜토산의 제조 방법은 제1 공정과 제2 공정을 포함하며, 제1 공정에서 얻어진 산성 자일로올리고당을 제2 공정에 있어서 황산화함으로써 폴리황산펜토산을 얻는다. 즉, 제2 공정은 황산화 공정을 포함한다.
- [0088] 황산화에 제공되는 산성 자일로올리고당의 평균 중합도는 최종 생성물로서 얻어지는 폴리황산펜토산의 분자량에 의해 적절히 조정하는 것이 바람직하다.
- [0089] 산성 자일로올리고당의 평균 중합도는 산성 자일로올리고당의 전체 당량을 환원 당량으로 나눔으로써 산출할 수 있다. 전체 당량을 산출할 때에는, 우선, 산성 자일로올리고당액을 50℃로 유지하고, 15000rpm에서 15분간 원심 분리를 행한다. 그 후, 상청액의 전체 당량을 페놀 황산법(「환원당의 정량법」 학회 출판 센터 발행)으로 정량한다. 이 때, 사용하는 검량선은 D-자일로오스(와코 순약 공업)를 사용하여 작성한다. 또한, 환원 당량은 소모기-넬슨법(「환원당의 정량법」 학회 출판 센터 발행)으로 정량한다. 이 때에도, 사용하는 검량선은 D-자일로오스(와코 순약 공업)를 사용하여 작성한다.
- [0090] 황산화 공정에서는, 산성 자일로올리고당액에 황산 또는 황산 유도체를 첨가하여, 황산화를 행한다. 황산 유도체로는 예를 들면, 삼산화황·피리딘 착체나 클로로술폰산 등을 들 수 있다. 이 때, 산성 자일로올리고당액의 농도는 0.1질량% 이상 20질량% 이하인 것이 바람직하고, 이러한 농도의 산성 자일로올리고당액에 황산을 0.1질량% 이상 50질량% 이하가 되도록 첨가하는 것이 바람직하다. 황산을 첨가한 후의 산성 자일로올리고당액의 pH는 1 이상 9 이하인 것이 바람직하다.
- [0091] <황산화 후 정제 공정>
- [0092] 본 발명의 폴리황산펜토산의 제조 방법에 있어서, 제2 공정은 황산화 후에 황산화 후 정제 공정을 추가로 포함해도 된다. 이러한 황산화 후 정제 공정을 형성함으로써, 순도가 높은 폴리황산펜토산을 얻을 수 있다.
- [0093] 황산화 후 정제 공정에서는 예를 들면, 원심 분리, 막 여과, 투석, 수용성 유기 용매 처리, 활성탄 처리 등의 방법을 채용하는 것이 바람직하다. 그 중에서도, 수용성 유기 용매 처리 및 활성탄 처리는 황산화된 폴리황산펜토산을 선택적으로 분리 정제할 수 있으므로, 바람직하게 이용된다.
- [0094] <분말화 공정>
- [0095] 제2 공정에서는 황산화된 폴리황산펜토산은 폴리황산펜토산 용액으로서 얻어도 되지만, 분말화 공정을 거침으로써, 폴리황산펜토산 분말로서 얻어도 된다. 폴리황산펜토산 분말을 제조하는 경우는 황산화 후 정제 공정 후에 추가로 분말화하는 공정을 형성하는 것이 바람직하다.
- [0096] 분말화 공정으로는, 황산화 후 정제 공정에서 얻어진 폴리황산펜토산 용액을 예를 들면, 스프레이 드라이어, 동결 건조기, 열풍 건조기, 수용성 유기 용매 등을 이용하여 처리함으로써, 폴리황산펜토산 분말을 얻을 수 있다.
- [0097] 상술한 바와 같은 제2 공정을 거침으로써, 폴리황산펜토산이 얻어진다. 여기서 얻어지는 폴리황산펜토산의 황함량은 폴리황산펜토산의 전체 질량에 대해 10질량% 이상 20질량% 이하가 바람직하다. 폴리황산펜토산의 황

함량은 일본 약국방 일반 시험법의 산소 플라스크 연소법 등에 의해 측정할 수 있다.

[0098] (탈아세틸화 공정)

[0099] 본 발명의 폴리황산펜토산의 제조 방법은 해중합 공정 후의 어느 단계에서 탈아세틸화 공정을 포함한다. 탈아세틸화 공정은 폴리황산펜토산이 갖는 아세틸기 함량을 저감시키기 위한 공정이다. 구체적으로는, 탈아세틸화 공정은 산성 자일로올리고당 등의, 식물 유래 원료를 기초로 얻어진 물질을 포함하는 용액(본 명세서에 있어서는, 「산성 자일로올리고당 등을 포함하는 용액」으로도 칭한다)을 pH 11 이상으로 하기 위해 염기를 첨가하는 공정이다. 탈아세틸화 공정에 있어서는, 해중합 후에 얻어지는 용액, 여과 공정에서 얻어진 여과액, 분리 정제 공정 후이면서 황산화 공정 전의 산성 자일로올리고당을 포함하는 용액, 또는 황산화 공정 후의 산성 자일로올리고당(폴리황산펜토산)을 포함하는 용액 등이 pH 11 이상으로 되어 있으면 된다. 이들 중, 분리 정제 공정 후이면서 황산화 공정 전의 산성 자일로올리고당을 포함하는 용액을 pH 11 이상으로 했을 경우에는, 안정적인 품질로 아세틸기 함량이 저감된 폴리황산펜토산을 얻을 수 있고, 또한, 아세틸기가 결합되어 있던 부위도 황산화할 수 있으므로 황산화의 효율, 나아가서는 폴리황산펜토산의 제조 효율을 향상시키는 것이 가능하다. 또한, 황산화 공정 후의 산성 자일로올리고당(폴리황산펜토산)을 포함하는 용액을 pH 11 이상으로 했을 경우에는, 정제 공정을 효율화할 수 있다. 산성 자일로올리고당 등을 포함하는 용액은 수용액인 것이 바람직하다. 본 명세서에 있어서 산성 자일로올리고당을 포함하는 용액을 산성 자일로올리고당액이라고 할 수도 있다.

[0100] 탈아세틸화 공정에서 적용되는 pH는 11~14인 것이 바람직하고, 12~13이 보다 바람직하다. 탈아세틸화 공정을 거치는 용액은 0.5시간 이상 pH 11 이상으로 유지하는 것이 바람직하며, 1.0시간 이상 pH 11 이상으로 유지하는 것이 보다 바람직하고, 2.0시간 이상 pH 11 이상으로 유지하는 것이 더욱 바람직하며, 3.0시간 이상 pH 11 이상으로 유지하는 것이 특히 바람직하다. 특히 pH가 12 미만일 때에는 1.0시간 이상 유지하는 것이 바람직하다. 특히 바람직한 조건으로는 pH 12~13으로 3시간 이상 유지하는 조건을 들 수 있다.

[0101] 상기 pH로 유지하는 동안, 상기 용액은 교반되고 있는 것이 바람직하다. 상기 pH로 유지하는 동안의 온도 조건은 특별히 한정되지 않으나, 실온인 것이 바람직하다.

[0102] 탈아세틸화 공정에 있어서는, 탈아세틸화 공정에 거치는 용액(산성 자일로올리고당을 포함하는 용액 등)에 염기가 첨가되면 된다. 첨가되는 염기는 목적으로 하는 pH를 달성할 수 있는 한 특별히 한정되지 않으나, 수산화나트륨이 바람직하다.

[0103] 탈아세틸화 공정은 상기 pH로 유지 후, 염기의 첨가에 의해 pH 11 이상이 된 용액을 pH 11 미만으로 조정하는 pH 조정 공정을 포함하고 있어도 된다. pH 조정 공정에서는, 예를 들면, pH 9 이하, pH 8 이하, pH 7 이하, pH 6 이하, pH 5 이하, pH 4 이하 등으로 조정되면 된다. 조정은 산의 첨가에 의해 행해지면 된다. 산으로는 염산을 들 수 있다.

[0104] 탈아세틸화 공정은 상기 pH 조정 공정 후에 탈염 공정을 포함하는 것도 바람직하다. 탈염은 예를 들면, 투석막이나 NF막을 이용하여 행할 수 있다.

[0105] 탈아세틸화 공정은 추가로 그 후의 처리를 위해 생성물을 분말화하는 공정을 포함하고 있어도 된다.

[0106] (그 밖의 공정)

[0107] <분자량 조정 공정>

[0108] 본 발명의 폴리황산펜토산의 제조 방법은, 상술한 제1 공정과 제2 공정 사이에 분자량 조정 공정을 추가로 포함해도 된다. 분자량 조정 공정은 탈아세틸화 공정 전이어도 되고, 후여도 된다. 도 2에는, 제1 공정과 제2 공정 사이에 분자량 조정 공정을 포함하는 흐름도가 나타나 있다. 도 2에 나타내는 바와 같이, 분자량 조정 공정에서는 제1 공정에서 얻어지는 산성 자일로올리고당의 분자량을 조정한다. 예를 들면, 분자량 조정 공정에서는 산성 자일로올리고당을 저분자화할 수 있다.

[0109] 분자량 조정 공정에서는 예를 들면, 산 처리나 알칼리 처리, 효소 처리, NF막 처리, UF막 처리, RO막 처리, 겔 여과 처리, 활성탄 처리, 이온 교환 처리, 전기 투석 처리 등을 행함으로써, 중량 평균 분자량이 1000 이상 30000 이하인 폴리황산펜토산을 얻을 수 있다. 또한, 분자량 조정 공정에서는 막 처리 등을 행함으로써, 원하는 중량 평균 분자량인 폴리황산펜토산을 선택적으로 회수하는 방법을 채용해도 된다.

[0110] <분자량 조정 후 분리 정제 공정>

[0111] 본 발명의 폴리황산펜토산의 제조 방법은, 분자량 조정 공정 후에 분자량 조정 후 분리 정제 공정을 추가로 포

함해도 된다. 분자량 조정 후 분리 정제 공정으로는 예를 들면, 겔 여과, 이온 교환 처리, NF막 처리, UF막 처리, RO막 처리, 전기 투석 처리, 활성탄 처리, 수용성 유기 용매 처리, 크로마토그래피 처리 등을 들 수 있다. 이러한 분자량 조정 후 분리 정제 공정을 형성함으로써, 분자량 조정 공정에서 얻어진 원하는 분자량을 갖는 산성 자일로올리고당을 선택적으로 회수할 수 있어, 분자량 분포가 좁은 폴리황산펜토산을 효율적으로 얻을 수 있다.

- [0112] 본 발명의 제조 방법으로 얻어지는 폴리황산펜토산의 중량 평균 분자량(Mw)은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면, 5000 이하여도 되고, 4000 이하여도 되며, 3900 이하여도 되고, 3800 이하여도 되며, 3750 이하여도 된다. 이 경우, 폴리황산펜토산의 중량 평균 분자량(Mw)의 하한값은 1000인 것이 바람직하다.
- [0113] 또한, 폴리황산펜토산의 중량 평균 분자량(Mw)은 5000 초과여도 되고, 6000 이상이어도 되며, 7000 이상이어도 되고, 10000 이상이어도 되며, 15000 이상이어도 되고, 20000 이상이어도 된다.
- [0114] 폴리황산펜토산의 수 평균 분자량(Mn)은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면, 5000 이하여도 되고, 4000 이하여도 되며, 3900 이하여도 되고, 3800 이하여도 되며, 3750 이하여도 된다. 이 경우, 폴리황산펜토산의 수 평균 분자량(Mn)의 하한값은 300인 것이 바람직하다.
- [0115] 또한, 폴리황산펜토산의 수 평균 분자량(Mn)은 5000 초과여도 되며, 6000 이상이어도 되고, 7000 이상이어도 되며, 10000 이상이어도 되고, 15000 이상이어도 되며, 20000 이상이어도 된다.
- [0116] 본 발명의 제조 방법으로 얻어지는 폴리황산펜토산의 중량 평균 분자량(Mw)과 수 평균 분자량(Mn)은 GPC(겔 퍼미에이션 크로마토그래피)에 의해 측정할 수 있다. GPC 칼럼으로는, 와이엠씨사 제조의 YMC-Pack Diol-300과 YMC-Pack Diol-60을 연결하여 이용할 수 있다. 또한, GPC의 조건으로는 예를 들면, 하기의 조건을 채용한다.
- [0117] 용리액 : 25mM 인산이수소칼륨/25mM 인산수소이칼륨/50mM 염화칼륨
- [0118] 유속 : 0.7ml/분
- [0119] 측정 온도 : 40℃
- [0120] 검출기 : 시차 굴절률 검출기
- [0121] 분석 시간 : 40분
- [0122] 본 발명의 제조 방법으로 얻어지는 폴리황산펜토산의 분산도는 1.00 이상 1.40 이하인 것이 바람직하고, 1.00 이상 1.35 이하인 것이 보다 바람직하다. 또한, 폴리황산펜토산의 분산도는 1.00 이상 1.20 이하인 것도 바람직하다. 여기서, 폴리황산펜토산의 분산도(D)는 이하의 식으로 산출된다.
- [0123] 분산도(D) = 중량 평균 분자량(Mw) / 수 평균 분자량(Mn)
- [0124] 본 발명의 제조 방법으로 얻어지는 폴리황산펜토산은 순도가 높고, 분자량 분포가 좁은 경향을 보인다. 또한, 본 발명의 제조 방법으로 얻어지는 폴리황산펜토산은 품질 안정성이 우수하다.
- [0125] (폴리황산펜토산의 용도)
- [0126] 본 발명의 제조 방법에 의해 얻어지는 폴리황산펜토산은 의약품, 식품이나 화장품 등의 용도로 사용할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 제조 방법에 의해 얻어지는 폴리황산펜토산(폴리황산펜토산 혹은 그 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 용매화물)을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물을 제공할 수 있다. 특히 폴리황산펜토산은 항응고 활성을 갖기 때문에, 상기 의약 조성물은 항응고제로서 사용할 수 있다.
- [0127] 일반적으로, 항응고 활성은 혈액 응고 인자의 저해 활성에 기초한다. 즉, 항응고 활성이 높은 상태에 있어서는, 혈액의 응고 반응이 저해된다. 혈액 응고 인자란, 출혈했을 때 등에 생체가 혈액을 응고시키기 위한 일련의 분자의 작용계이며, 다수의 혈액 응고 인자가 순차적으로 활성화됨으로써 피브린을 응집시켜 출혈부의 지혈을 행한다. 혈액 응고 인자의 대표적인 것으로는, 예를 들면, Xa 인자나 IIa 인자 등을 들 수 있고, 이들 인자의 활성을 저해함으로써 혈액이 응고될 수 있다.
- [0128] 폴리황산펜토산의 Xa 인자의 저해 활성(항Xa 활성)은 0.10IU/mg 이상인 것이 바람직하고, 0.12IU/mg 이상인 것이 보다 바람직하다.
- [0129] 또한, 폴리황산펜토산의 IIa 인자의 저해 활성(항IIa 활성)은 0.50IU/mg 이하인 것이 바람직하며, 0.40IU/mg 이하인 것이 보다 바람직하고, 0.30IU/mg 이하인 것이 더욱 바람직하다.

- [0130] 여기서, Xa 인자의 저해 활성(항Xa 활성)은 테스트팀(등록 상표) 헤파린 S(세키스이 메디컬사 제조)를 사용하여 측정할 수 있다.
- [0131] 또한, IIa 인자의 저해 활성(항IIa 활성)은 Biophen heparin anti-IIa(Hyphen Biomed사 제조)를 사용하여 측정할 수 있다.
- [0132] 또한, 폴리황산펜토산의 Xa 인자의 저해 활성(항Xa 활성)과 IIa 인자의 저해 활성(항IIa 활성)의 활성비는 소정의 범위 내인 것이 바람직하다. 구체적으로는, 항Xa 활성/항IIa 활성의 값은 0.50 이상인 것이 바람직하고, 1.00 이상인 것이 보다 바람직하며, 1.10 이상인 것이 더욱 바람직하고, 1.20 이상인 것이 한층 바람직하다.
- [0133] 본 발명의 제조 방법에 의해, 항Xa 활성, 항IIa 활성 및 항Xa 활성/항IIa 활성의 값이 상기 범위 내로 제어된 폴리황산펜토산을 얻을 수 있다. 즉, 항Xa 활성보다 항IIa 활성을 낮게 억제한 폴리황산펜토산을 얻을 수 있다. 항Xa 활성/항IIa 활성의 값을 상기 범위 내로 제어함으로써, 항응고 활성을 보다 효과적으로 높일 수 있어, 출혈 리스크가 증대하거나 혈소판이 감소하는 등의 부작용의 발생을 억제할 수 있다.
- [0134] 본 발명의 제조 방법에 의해 얻어지는 폴리황산펜토산을 포함하는 의약 조성물은 예를 들면, 의료 기재 또는 의료 재료의 표면 처리제로서 사용할 수 있다. 예를 들면, 삽입형 인공 장기, 인공 혈관, 카테터, 스텐트, 혈액백, 콘택트 렌즈, 안내 렌즈, 수술용 보조 기구의 표면 처리제로서 사용할 수 있다. 의약 조성물을 의료 기재 또는 의료 재료의 표면에 고정하는 방법으로는 예를 들면, 의료 기재 또는 의료 재료에 의약 조성물을 접촉시켜 두고, 그곳에 방사선을 조사하는 방법 등을 들 수 있다.
- [0135] 또한, 의약 조성물은 경구 투여제나 외용제로서 사용할 수도 있다.
- [0136] 실시예
- [0137] 이하에 제조예를 들어 본 발명의 특징을 더욱 구체적으로 설명한다. 이하의 제조예에 나타내는 재료, 사용량, 비율, 처리 내용, 처리 순서 등은 본 발명의 취지를 일탈하지 않는 한 적절히 변경할 수 있다. 따라서, 본 발명의 범위는 이하에 나타내는 구체예에 의해 한정적으로 해석되어야 할 것은 아니다.
- [0138] (실시예 1)
- [0139] <산성 자일로올리고당의 제조>
- [0140] 목재 칩(활엽수) 10질량부에 대해, 물을 40질량부 첨가하고, 160℃에서 3시간 가열 처리를 행했다. 그 후, 스크루 프레스(신료 제작소 제조 : 250×1000SPH-EN)에서 고액 분리를 행하고, 여과액을 회수했다. 여과액을 미크론 레이트 1μm의 백 필터(ISP 필터즈사 제조)로 여과하고, 활성탄(미쿠라 화성사 제조 : PM-SX)을 5질량부 첨가하고 50℃에서 2시간 처리한 후, 추가로 미크론레이트 0.2μm의 세라믹 필터(일본 폴사 제조)로 활성탄제 여과하여, 청정한 여과액을 회수했다. 청정 여과액을 역침투막(닛토 전공사 제조 : NTR-7450)으로 20배로 농축하여 농축 당액을 얻은 후, 그 농축 당액을 SV 1.5로 강 양이온 수지(미즈비시 화학사 제조 : PK-218), 약 음이온 수지(미즈비시 화학사 제조 : WA30), 강 양이온 수지(미즈비시 화학사 제조 : PK-218), 약 음이온 수지(미즈비시 화학사 제조 : WA30)로 이루어지는 4상 4탑식 이온 교환 수지에 통액하여, 2탑째 및 4탑째의 약 음이온 수지에 산성 자일로올리고당을 흡착시키고, 그 후 50mM 염화나트륨 수용액을 SV 1.5로 2탑째 및 4탑째에 통액함으로써, 평균 중합도가 8 미만인 산성 자일로올리고당 용액을 회수했다. 얻어진 산성 자일로올리고당 용액에 표에 기재된 pH가 되도록 수산화나트륨을 첨가하여, 표에 기재된 시간 동안 교반하여 탈아세틸화를 행했다. 얻어진 액에 pH 5 미만이 되도록 염산을 첨가하여 투석막(SPECTRUM사 제조 : 스펙트라/포어)으로 탈염을 행했다. 얻어진 산성 자일로올리고당액은 동결 건조기(EYELA사 제조)를 이용하여 분말화했다.
- [0141] <폴리황산펜토산나트륨의 제조>
- [0142] 100ml 분리형 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드 10ml, 삼산화황·피리딘 착체 2.4g 및 상술한 방법으로 제조한 산성 자일로올리고당 분말 0.3g을 첨가하여 40℃에서 3시간 반응을 행했다. 냉각 후, 얻어진 반응 혼합물을 500ml의 에탄올 중에 적하하여, 생성된 침전물을 여과 분별하고, 물 30ml를 첨가하여 녹였다. 이 액에 수산화나트륨 용액을 첨가하여 pH가 10이 되도록 조정했다. 이 액을 500ml의 에탄올 중에 적하하여 얻어진 석출물을 여과 분별했다. 그 후, 침전물을 50ml의 물을 첨가하여 용해하고, 활성탄을 첨가하여 교반한 후 여과했다. 여과액을 에바포레이터로 농축하고, 동결 건조기(EYELA사 제조)를 이용하여 분말화했다.
- [0143] <아세틸기 함량>
- [0144] 3-트리메틸실릴프로피온산나트륨-2,2,3,3-d4(ISOTEC사) 35mg을 중수(칸토 화학사)에 용해하고, 25ml 메스 플라

스크를 이용하여 메스업하여, 대표준 용액을 작성했다. 실시예 및 비교예의 펜토산폴리황산나트륨을 30mg 칭량하고, 대표준 용액 1ml에 용해하여 NMR용 용액을 조정했다. 얻어진 용액을 NMR 샘플 튜브(칸토 화학사)로 옮겨, FT-NMR(JNM-LA400 : 니혼 덴시사)에 의해 ^1H -NMR 측정을 행했다. 대표준 물질의 트리메틸실릴기 피크와 펜토산폴리황산나트륨의 아세틸기 피크의 적분비로부터 아세틸기 함량을 산출했다.

<폴리황산펜토산나트륨의 중량 평균 분자량>

표 1에 기재된 폴리황산펜토산나트륨의 중량 평균 분자량(Mw)은 GPC(겔 퍼미에이션 크로마토그래피)에 의해 측정했다. GPC 컬럼으로는, 와이엠씨사 제조의 YMC-Pack Diol-300과 YMC-Pack Diol-60을 연결하여 이용했다. GPC의 조건으로는 하기 조건을 채용했다.

용리액 : 25mM 인산이수소칼륨/25mM 인산수소이칼륨/50mM 염화칼륨

유속 : 0.7ml/분

측정 온도 : 40℃

검출기 : 시차 굴절률 검출기

분석 시간 : 40분

<황 함량>

일본 약국방에 기재되어 있는 산소 플라스크 연소법으로 폴리황산펜토산나트륨의 황 함량을 측정했다.

<항Xa 활성의 측정>

테스트팀(등록 상표) 헤파린 S(세키스이 메디컬사 제조)를 사용하여 폴리황산펜토산나트륨의 항Xa 활성을 측정했다.

<항IIa 활성의 측정>

Biophen heparin anti-IIa(Hyphen Biomed사 제조)를 사용하여 폴리황산펜토산나트륨의 항IIa 활성을 측정했다.

표 1

	비교예 1	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
탈아세틸 조건	처리없음	pH 11 1hr	pH 11 2hr	pH 12 0.5hr	pH 12 1hr	pH 13 3hr
중량 평균 분자량	2211	2356	2325	2178	2129	2155
아세틸기 함량 (질량%)	2.793	1.618	0.866	0.470	0.217	0.000
황 함량(질량%)	16.27	14.33	15.12	15.09	15.34	15.28
항IIa 활성(IU/mg)	0.0221	0.1405	0.1845	0.0676	0.0934	0.0976
항Xa 활성(IU/mg)	0.0840	0.2047	0.2588	0.2439	0.2419	0.2297
항Xa/항IIa 활성비	3.801	1.457	1.403	3.607	2.591	2.352

표 1 중 항IIa 활성 및 항Xa 활성은 그래프로도 나타냈다(도 1).

표 1 및 도 1에 나타내는 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 실시예의 제조 방법으로 얻어진 저아세틸기 함량의 폴리황산펜토산나트륨은 바람직한 항Xa/항IIa 활성비를 나타냄과 함께, 항Xa 활성이 비교예보다 높다.

비교예 1 및 실시예 5의 조건에서의 산성 자일로올리고당 분말로부터 폴리황산펜토산나트륨 분말을 얻을 때의 수율은 각각 표 2에 나타내는 바와 같았다.

표 2

비교예 1	실시예 5
약 18.1% (수량 0.1391g · 투입량 0.3072g)	약 40.9% (수량 0.3181g · 투입량 0.3108g)

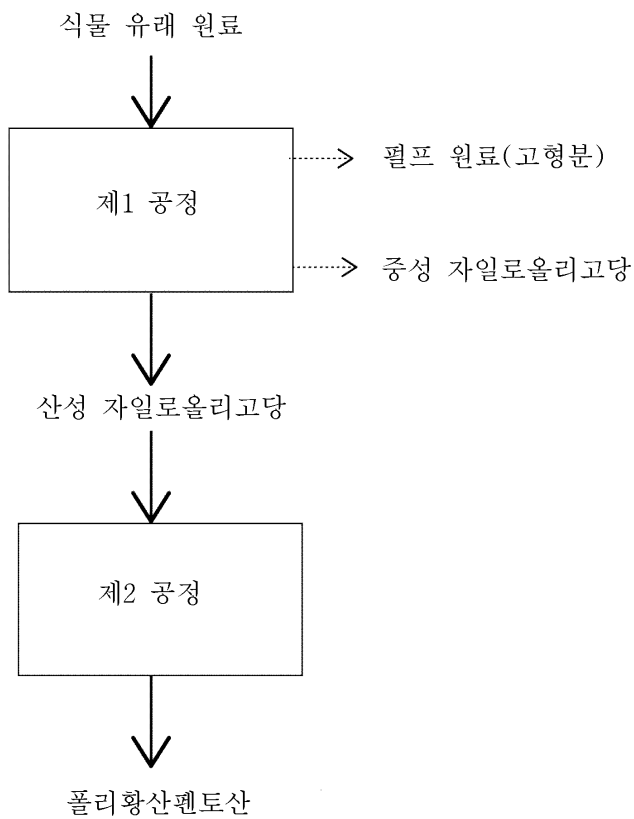
[0162]

[0163]

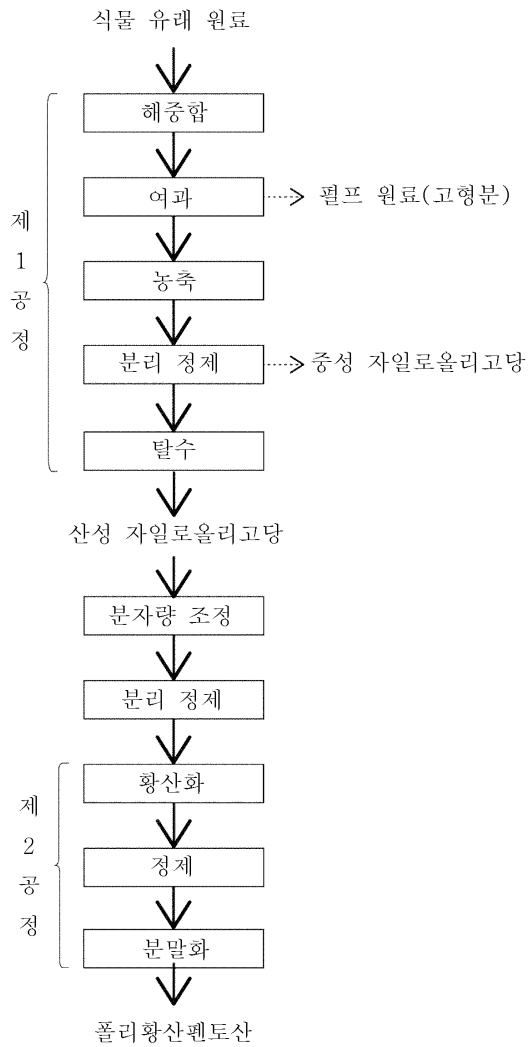
표 1 및 표 2에 나타내는 결과로부터 알 수 있듯이, 본 발명의 제조 방법에 의해, 바람직한 항Xa/항IIa 활성비를 나타냄과 함께, 항Xa 활성이 충분히 높은 폴리황산펜토산나트륨을 고수율로 얻을 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

