

식물세포배양으로부터 파클리탁셀 및 이의 반합성 전구체 10-디아세틸파클리탁셀의 분리 양상

이충기 · 김진현[†]

공주대학교 화학공학부
 31080 충남 천안시 서북구 천안대로 1223-24
 (2015년 7월 21일 접수, 2015년 8월 28일 수정본 접수, 2015년 9월 8일 채택)

Separation Behavior of Paclitaxel and Its Semi-synthetic Precursor 10-Deacetylpaclitaxel from Plant Cell Cultures

Chung-Gi Lee and Jin-Hyun Kim[†]

Department of Chemical Engineering, Kongju National University, 1223-24, Cheonan-daero, Seobuk-gu, Cheonan, Chungnam, 31080, Korea
 (Received 21 July 2015; Received in revised form 28 August 2015; accepted 8 September 2015)

요 약

본 연구에서는 식물세포배양으로부터 항암물질 파클리탁셀 및 이의 반합성 전구체 10-디아세틸파클리탁셀의 분리 양상을 조사하였다. 식물세포인 바이오매스를 이용한 분리/정제 공정인 용매를 이용한 바이오매스 추출, 액-액 추출, 흡착제 처리, 헥산 침전, 분별 침전을 순차적으로 수행한 결과, 흡착제 처리 공정에서 10-디아세틸파클리탁셀은 파클리탁셀로부터 가장 효과적으로 분리됨을 알 수 있었다. 파클리탁셀 및 10-디아세틸파클리탁셀 분리에 적합한 흡착제 종류, 건조시료/흡착제 비율, 흡착제 처리 온도는 각각 실크로프트, 1:1.5(w/w), 20 °C 이었다. 최적의 흡착제 처리 조건에서 10-디아세틸파클리탁셀은 74.1% 분리/회수 가능하였다.

Abstract – In this study, we investigated the separation behavior of the anticancer agent paclitaxel and its semi-synthetic precursor 10-deacetylpaclitaxel (10-DAP) from plant cell cultures. As a result of sequential separation/purification performed by biomass extraction with solvent, liquid-liquid extraction, adsorbent treatment, hexane precipitation, and fractional precipitation, the adsorbent treatment was found to be the most effective in separating and recovering 10-DAP from paclitaxel. The optimal adsorbent type, crude extract/adsorbent ratio, and adsorbent treatment temperature were sylopute, 1:1.5 (w/w), and 20 °C, respectively. The separation/recovery of 10-DAP from paclitaxel was 74.1% in adsorbent treatment process under optimal conditions.

Key words: Paclitaxel, 10-Deacetylpaclitaxel, Separation, Adsorbent Treatment, Optimization

1. 서 론

파클리탁셀(paclitaxel)은 주목(yew tree)의 표피에서 발견된 디테르페노이드(diterpenoid)계 항암물질로 난소암, 유방암, 카포시 종양(Kaposi's sarcoma), 비소세포성 폐암(non-small cell lung cancer) 등의 치료에 대해 미국 식품의약국(food and drug administration, FDA) 허가를 취득하여 현재 가장 많이 사용되고 있는 항암제이다[1]. 파클리탁셀의 주요 생산방법은 주목나무로부터 직접추출법[2], 반합성법[3], 식물세포배양법[4]이 있으며, 이들 중 식물세포배양법은 지역,

기후, 환경 등에 영향을 받지 않고 생물반응기내에서 안정적으로 생산이 가능하기 때문에 일정한 품질의 파클리탁셀을 대량생산할 수 있다는 장점이 있다[5]. 식물세포배양법의 경우 항암물질 파클리탁셀 뿐만 아니라 파클리탁셀의 반합성에 이용될 수 있는 유용 전구체인 10-디아세틸파클리탁셀(10-deacetylpaclitaxel, 10-DAP)도 상당량 생산된다[6]. 10-DAP의 경우 간단한 반응 과정을 통해 파클리탁셀을 저비용으로 합성할 수 있어[7] 다른 전구체[예, 13-디하이드록시바카틴 III (13-dehydroxybaccatin III, 13-DHB III)]에 비해 그 활용 가치가 매우 높다. 또한 10-DAP의 에피머화(epimerization) 반응(120 °C 가열)에 의해 항암물질 7-에피-10-디아세틸파클리탁셀(7-epi-10-deacetylpaclitaxel)으로 전환[8]이 가능한 물질로 식물세포배양으로부터 10-DAP의 분리 및 회수는 매우 중요하다. 지금까지 식물세포배양으로부터 유용 전구체인 10-DAP와 13-DHB III의 분리/정제에 대한 연구는 상당히 제한적으로 이루어졌으며[7,9] 그마저도

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: jinhyun@kongju.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고가의 크로마토그래피를 여러 단계(silica-LPLC, ODS-LPLC, ODS-HPLC)로 이용하고 있어 상업적인 규모의 대량생산에는 적합하지 않다. 2002년 Kim 등[10], 2004년 Pyo 등[11], 2006년 Kim[12]에 의해 파클리탁셀의 상업적 대량생산에 적합한 분리/정제 공정 개발에 대한 연구가 수행되었으나 이들 연구들은 분리/정제 과정에서 항암물질 파클리탁셀의 생산 효율(순도, 수율, 조업시간 등)을 높이는 것에만 초점이 맞춰져 있다. 즉, 식물세포배양으로부터 항암물질 파클리탁셀의 상업적 대량 분리/정제 공정은 유기용매를 이용한 바이오매스(파클리탁셀을 함유한 식물세포) 추출, 액-액 추출, 흡착제 처리, 핵산 침전, 분별 침전으로 이루어져 있는데, 이들 분리/정제 단계에서 바이오매스 유래 유용 반합성 전구체인 10-DAP의 분리 양상에 대한 연구는 전무한 실정이다. 그러므로 바이오매스에 포함되어 있는 10-DAP의 효율적 활용을 위하여 이에 대한 연구가 절실히 요구된다. 따라서 본 연구에서는 식물세포배양으로부터 항암물질 파클리탁셀의 분리/정제 과정에서 파클리탁셀뿐만 아니라 이의 반합성 전구체인 10-DAP의 분리 양상을 최초로 조사하여 바이오매스 유래 10-DAP의 효율적 분리/회수를 위한 유용한 정보를 제공하고자 한다.

2. 재료 및 방법

2-1. 식물재료 및 배양조건

본 실험에 사용된 식물세포배양액은 *Taxus chinensis*의 잎으로부터 얻은 세포주(cell line)를 이용하여 배양하였다. *Taxus chinensis*로부터 기원된 현탁액 세포는 24 °C 암조건에서 150 rpm으로 교반하여 배양하였다. 현탁(suspension) 세포는 수정된 Gamborg's B5 배지[13], 30 g/l sucrose, 10 µM naphthalene acetic acid, 0.2 µM 6-benzylaminopurine, 1 g/l casein hydrolysate, 1 g/l 2-[N-morpholino] ethanesulfonic acid에서 배양하였다. 세포배양은 2주마다 새로운 배지로 갈아 주었으며 생산과 배양을 연장시키기 위해 7일과 21일째 되는 날에 1-2%(w/v)의 maltose를 첨가해 주고 elicitor로서 배양 초기에 4 µM의 AgNO₃를 첨가해 주었다[14]. 식물세포배양 후 배양액으로부터 decanter (Westfalia, CA150 Clarifying Decanter)와 고속원심분리기(α-Laval, BTPX205GD-35CDEEP)를 이용하여 식물세포와 세포조각(cell debris)을 각각 회수하였다. 회수한 식물세포와 세포조각을 합하여 바이오매스라 하였다. 본 연구에 사용된 바이오매스는 (주)삼양제맥으로부터 제공받았다.

2-2. 분리/정제 공정

식물세포배양으로부터 파클리탁셀 및 이의 반합성 전구체 10-DAP의 분리 양상을 조사하기 위하여, 기존 문헌[10-12,15,16]에 보고된 파클리탁셀의 상업적 대량 분리/정제에 적합한 유기용매를 이용한 바이오매스(파클리탁셀을 함유한 식물세포) 추출, 액-액 추출, 흡착제 처리, 핵산 침전, 분별 침전 공정을 이용하였다.

2-2-1. 바이오매스 추출

식물세포배양액으로부터 회수한 바이오매스와 메탄올의 비율을 1/1(w/v)로 하여 상온에서 30분 동안 추출하여 여과하고, 바이오매스에 새로운 메탄올을 첨가하여 동일한 방법으로 4회 반복하여 추출하였다. 메탄올 추출액을 모두 모아 농축기(CCA-1100, EYELA, Japan)에서 감압상태에서 농축하였다.

2-2-2. 액-액 추출

메탄올 추출액을 농축기에서 감압상태에서 농축(원액의 30%)하고 메틸렌 클로라이드를 첨가(메탄올 농축액의 25%)하여 실온에서 30분 동안 교반 후 정제시켜 상 분리를 유도하였다. 액-액 추출은 동일한 방법으로 3회 반복하였다. 다량의 극성불순물이 포함된 상층(메탄올 농축액 층)은 제거하고 하층(메틸렌 클로라이드 층)은 회수하여 농축기를 이용하여 감압상태에서 농축 한 후 진공오븐(UP-2000, EYELA, Japan)에서 건조하였다.

2-2-3. 흡착제 처리

액-액 추출을 통해 얻은 건조시료를 메틸렌 클로라이드에 20%(v/w) 비율로 녹이고 흡착제를 첨가하여 항온조(PS-1000, EYELA, Japan)에서 교반하여 30분 동안 반응시킨 후 여과하였다. 여과액은 35 °C, 감압상태에서 건조하였다. 파클리탁셀과 10-DAP 분리에 적합한 흡착제 처리 조건을 선정하기 위하여, 먼저 세 종류의 상용흡착제, 실로푸트(sylopute, Fuji Silysia Chemical Ltd., Japan), HP-20 (Mitsubishi, Japan), 활성백토(active clay, Mizukalife Chemical Co., Japan)를 이용하여 기존 문헌[15]에 보고된 흡착제 처리 조건(건조시료/흡착제 비율: 1:1(w/w), 온도: 40 °C)에서 실험을 수행하였다. 최적의 흡착제 종류가 선정되면 흡착제 처리 온도 40 °C에서 건조시료/흡착제 비율(1:0.5, 1:1, 1:1.5, w/w)에 따른 영향을 조사하였다. 마지막으로 최적의 흡착제 종류 및 건조시료/흡착제 비율에서 흡착제 처리 온도(20, 30, 40 °C)의 영향을 조사하였다. 기존 문헌[17]에 의하면, 흡착제 실로푸트의 경우 건조시료/실로푸트 비율 1:1.5(w/w) 이상에서 불순물뿐만 아니라 다량의 파클리탁셀이 급격히 흡착되기 때문에 본 연구에서는 건조시료/실로푸트 비율 1:1.5(w/w)까지만 실험을 수행하였다. 또한 흡착제 처리 온도 40 °C 이상에서는 파클리탁셀 분해[15]가 발생할 수 있어 본 연구에서는 40 °C까지만 실험을 수행하였다.

2-2-4. 핵산 침전

건조된 시료를 메틸렌 클로라이드에 녹인 후 핵산에 떨어뜨려(메틸렌 클로라이드/핵산=1/10, v/v) 침전을 유도하였다. 핵산 침전 후 여과를 통하여 얻어진 침전물을 35 °C에서 24시간 진공 건조하여 분별 침전에 이용하였다.

2-2-5. 분별 침전

건조시료를 순수 파클리탁셀 농도 기준 0.5%(w/v)가 되게 메탄올에 용해하고 상온에서 메탄올/증류수 비율이 20:80(v/v)이 될 때까지 증류수를 교반(~180 rpm) 하에 한 방울씩 떨어뜨렸다. 또한 증류수 첨가가 끝난 뒤 용액을 10분 동안 교반을 하였다. 분별 침전 후 침전물을 여과하여 35 °C에서 24시간 동안 진공오븐에서 건조하였다.

실험결과에 대한 신뢰성을 확보하기 위하여 오차구간(error bar)을 표시하였다. 파클리탁셀의 단계 수율(step yield)과 총괄 수율(overall yield)은 각각 다음과 같이 정의하였다.

단계 수율(%)=(각 공정에서 유입 파클리탁셀 함량/ 각 공정에서 유출 파클리탁셀 함량)×100 (1)

총괄 수율(%)=(전체 공정에서 유입 파클리탁셀 함량/전체 공정에서 유출 파클리탁셀 함량)×100 (2)

2-3. 파클리탁셀과 10-DAP의 분석

파클리탁셀 및 10-DAP 함량 분석을 위해 HPLC (high performance liquid chromatography) 시스템(SCL-10AVP, Shimadzu, Japan)과 Capell Pak C18 (250×4.6 mm, Shiseido, Japan) 칼럼을 사용하였다. 이동상은 아세트니트릴과 증류수 혼합용액(65/35~35/65, v/v, 구배용매조성법)을 유속 1.0 ml/min으로 흘려주었다. 시료 주입량은 20 µl이며 227 nm에서 UV에 의해 검출하였다. HPLC 분석은 표준 정량곡선을 이용하였으며 파클리탁셀 표준시료는 Sigma-Aldrich 제품(순도: 98.7%)을 사용하였으며 10-DAP 표준시료(순도: 98%)는 (주)삼양제넥스로부터 제공받았다.

3. 결과 및 고찰

3-1. 분리/정제 공정에서 파클리탁셀 및 10-DAP 분리 양상

식물세포배양으로부터 회수한 바이오매스로부터 고순도의 파클리탁셀을 얻기 위해 여러 단계의 분리/정제 공정을 거치게 된다. 기존 연구[10-12]에서는 각 분리/정제 공정에 따른 파클리탁셀의 생산 효율(순도, 수율, 조업시간 등)을 높이는 것에 초점이 맞춰져 연구되었으며 유용 반합성 전구체인 10-DAP 분리/회수에 대해서는 연구가 전무한 실정이다. 따라서 바이오매스로부터 파클리탁셀 뿐만 아니라 10-DAP의 분리 양상을 면밀히 조사하기 위하여, 식물세포배양으로부터 회수한 바이오매스를 이용하여 다섯 단계의 분리/정제(바이오매스 추출, 액-액 추출, 흡착제 처리, 헥산 침전, 분별 침전) 공정을 순차적으로 수행하였다[10-12,15,16]. Fig. 1(a)에서 보는 바와 같이 바이오매스 추출, 액-액 추출, 흡착제 처리, 헥산 침전, 분별 침전에서 파클리탁셀의 총괄 수율은 각각 100, 99.1, 87.6, 83.3, 79.9%이었으며, 10-DAP의 총괄 수율은 각각 100, 89.9, 51.0, 43.2, 34.4%를 나타내었다. 다섯 단계의 분리/정제 공정을 거친 파클리탁셀의 총괄 수율은 79.9%를 나타낸 반면 10-DAP의 총괄 수율은 34.4%를 나타내어 분리/정제 과정에서 10-DAP는 파클리탁셀로부터 상당량 분리/제거되었음을 알 수 있었다. 또한 Fig. 1(b)에서 보는 바와 같이 바이오매스 추출, 액-액 추출, 흡착제 처리, 헥산 침전, 분별 침전에서 파클리탁셀의 단계 수율은 각각 100, 99.1, 88.4, 95.1, 95.9%이었으며, 10-DAP의 단계 수율은 각각 100, 89.9, 56.7, 84.7, 79.6%를 나타내었다. 특히 흡착제 처리 공정에서 10-DAP의 단계 수율이 가장 많이 감소(~56.7%)하였으며, 이를 통하여 흡착제 처리 공정이 파클리탁셀과 10-DAP의 분리에 가장 많은 영향을 미치는 것으로 확인하였다.

3-2. 10-DAP 분리를 위한 최적의 흡착제 처리 조건

분리/정제 공정 중 흡착제 처리에서 가장 낮은 10-DAP의 단계 수율(~56.7%)을 보여 흡착제 처리 공정이 다른 분리/정제 공정에 비해 파클리탁셀과 10-DAP의 분리에 가장 적합함을 알 수 있었다. 따라서 흡착제 처리 공정에서 10-DAP의 분리/회수 효율을 극대화하기 위하여, 흡착제 처리 공정에서의 주요 공정 변수(흡착제 종류, 건조시료/흡착제 비율, 흡착제 처리 온도)에 따른 영향을 조사하였다.

먼저 흡착제 종류에 따른 영향을 조사하여 Fig. 2에 나타내었다. 파클리탁셀과 10-DAP의 단계 수율은 활성백토의 경우 각각 72.3%와 68.7%, HP-20의 경우 각각 89.9%와 83.1%, 실로푸트의 경우 각각 88.4%와 56.7%이었다. 파클리탁셀 수율은 활성백토<실로푸트<HP-20 순으로 높게 나와 기존의 연구결과와 일치함을 알 수 있었다[5]. HP-20과 활성백토의 경우 10-DAP의 흡착량이 상대적으로 감소하

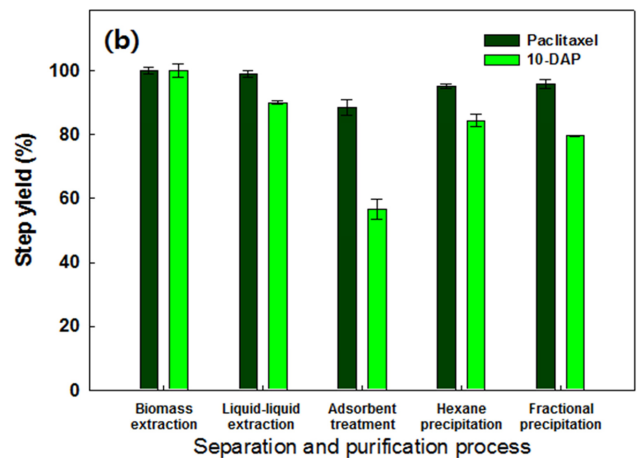
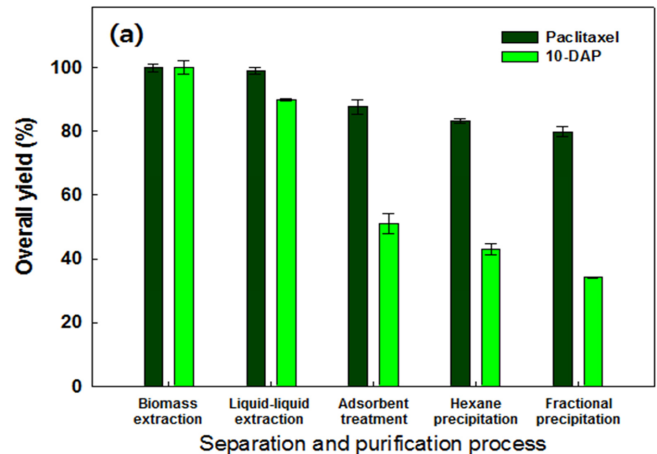


Fig. 1. Overall yield (a) and step yield (b) of paclitaxel and 10-DAP in the separation and purification process for separation of paclitaxel from biomass.

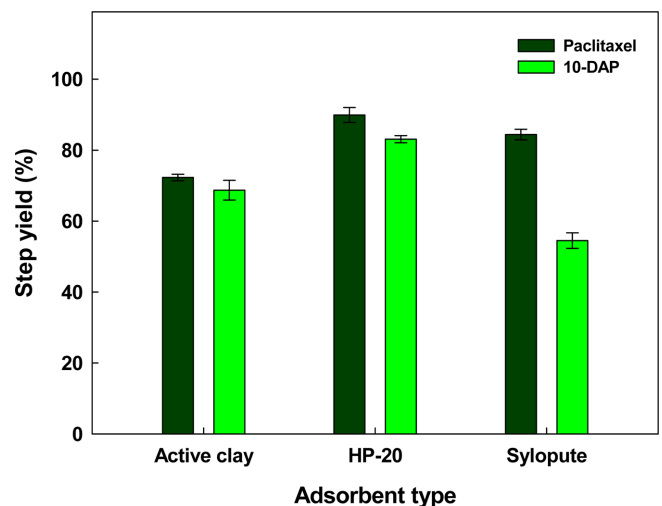


Fig. 2. Effect of adsorbent type on the step yield of paclitaxel and 10-DAP in the adsorbent treatment process.

여(단계 수율은 증가하여) 파클리탁셀과 분리가 잘 이루어지지 않았다. 활성백토의 경우 다른 흡착제에 비해 파클리탁셀의 단계 수율이 낮아 분리/정제 공정에서 파클리탁셀의 총괄 수율을 떨어뜨리는 요인이 되었다. 실로푸트의 경우 다른 흡착제에 비해 10-DAP의 흡착

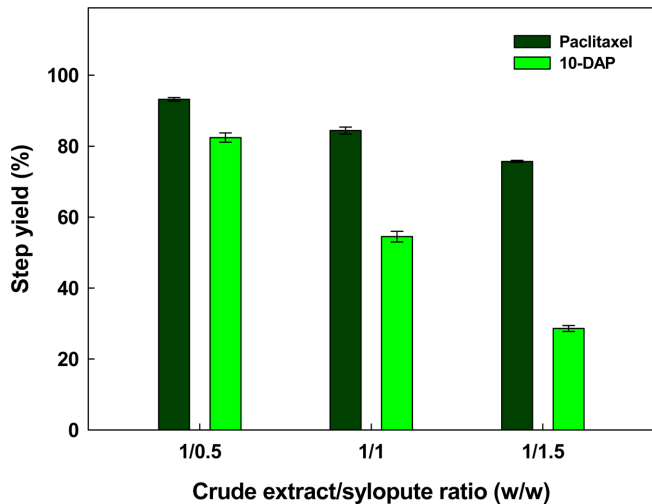


Fig. 3. Effect of crude extract/sylopute ratio on the step yield of paclitaxel and 10-DAP in the adsorbent treatment process.

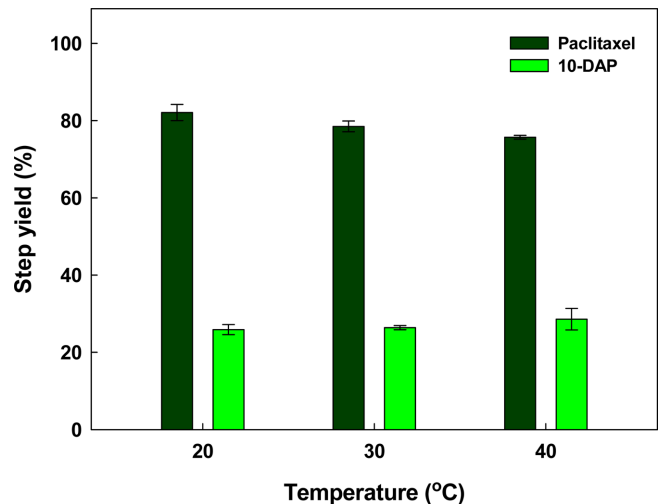


Fig. 4. Effect of temperature on the step yield of paclitaxel and 10-DAP in the adsorbent treatment process.

량이 많아 10-DAP의 단계 수율은 낮은 반면 파클리탁셀의 단계 수율은 높았기 때문에 흡착제 처리 공정에서 10-DAP 분리를 위해 가장 적합한 흡착제로 판단되었다.

건조시료/실로푸트 비율에 따른 영향을 조사하여 Fig. 3에 나타내었다. 파클리탁셀과 10-DAP의 단계 수율은 건조시료/실로푸트 비율이 1:0.5(w/w)일 때 각각 93.2%와 82.4%, 1:1(w/w)일 때는 각각 88.4%와 56.7%, 1:1.5(w/w)일 때는 각각 75.7%와 28.6%이었다. 흡착제의 비율이 증가할수록 파클리탁셀과 10-DAP의 단계 수율은 전반적으로 감소하는 경향을 보였다. 이러한 결과는 활성백토를 이용한 흡착제 처리 공정에서 건조시료/흡착제 비율 1:0.5(w/w) 이상에서부터 흡착제 비율이 증가할수록 파클리탁셀의 수율이 감소한다는 기존의 연구결과와 유사한 경향을 나타내었다[10]. 또한 흡착제의 비율이 증가할수록 파클리탁셀보다 10-DAP의 흡착량이 상대적으로 많이 증가하여 10-DAP 단계 수율은 대폭 감소함을 알 수 있었다. 그러므로 흡착제 비율을 증가시키는 것만으로도 흡착제 처리를 통해 10-DAP를 다량 흡착/회수할 수 있어 파클리탁셀과의 분리 효율이 향상됨을 알 수 있었다. 따라서 10-DAP의 분리에 가장 적합한 건조시료/실로푸트 비율은 1:1.5(w/w)로 선정하였다.

흡착제 처리 온도의 영향을 조사하기 위하여, 최적의 흡착제 실로푸트, 건조시료/실로푸트 비율 1:1.5(w/w)에서 흡착제 처리 온도를 20, 30, 40 °C로 변화시켜 실험을 수행하였다. Fig. 4에서 보는 바와 같이 파클리탁셀과 10-DAP의 단계 수율은 흡착제 처리 온도가 20 °C일 때 각각 82.1%와 25.9%, 30 °C일 때는 각각 78.5%와 26.4%, 40 °C일 때는 각각 75.7%와 28.6%이었다. 흡착제 처리 온도가 높을수록 파클리탁셀의 단계 수율은 소폭 감소한 반면 10-DAP는 소폭 증가하였다. 하지만 전반적으로 온도에 따른 차이는 미미함을 알 수 있었다. 따라서 최적의 흡착제 처리 온도는 20 °C로 선정하였다.

최적화된 흡착제 처리 조건[흡착제: 실로푸트, 건조시료/실로푸트 비율: 1:1.5(w/w), 흡착제 처리 온도: 20 °C]을 적용하여 다섯 단계의 분리/정제 공정을 수행하였다. Fig. 5(a)에서 보는 바와 같이 바이오매스 추출, 액-액 추출, 흡착제 처리, 헥산 침전, 분별 침전에서 파클리탁셀의 총괄 수율은 각각 100, 99.1, 81.4, 77.4, 74.2%이었으며, 10-DAP의 총괄 수율은 각각 100, 89.9, 23.3, 19.7, 15.7%이었다. 또한

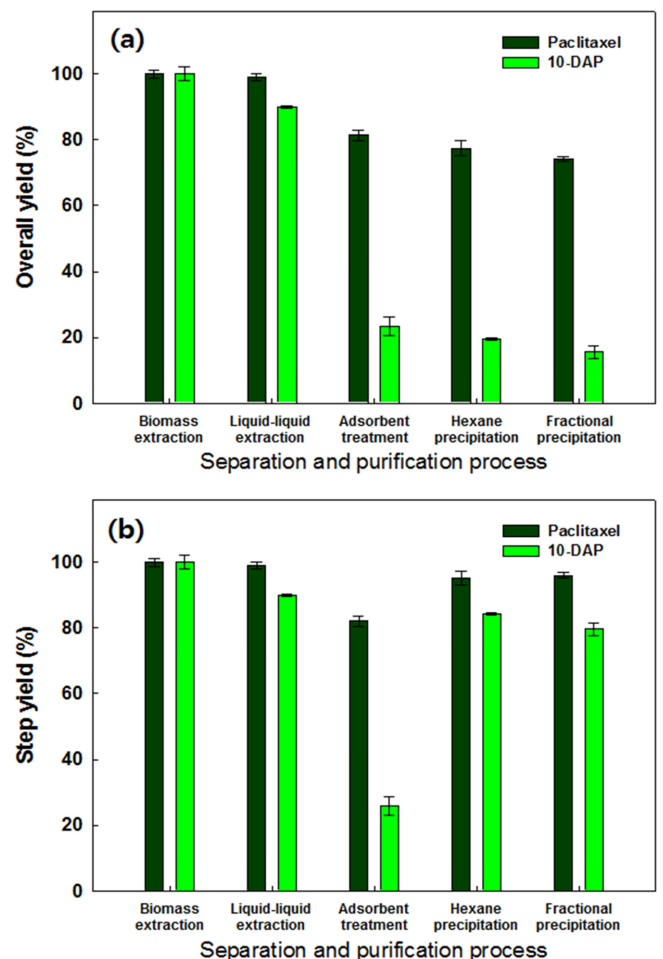


Fig. 5. Overall yield (a) and step yield (b) of paclitaxel and 10-DAP in the separation and purification process under optimal conditions of adsorbent treatment for separation of 10-DAP. The optimal adsorbent, crude extract/adsorbent ratio, and temperature were sylopute, 1:1.5 (w/w), and 20 °C, respectively.

Fig. 5(b)에서 보는 바와 같이 바이오매스 추출, 액-액 추출, 흡착제 처리, 헥산 침전, 분별 침전에서 파클리탁셀의 단계 수율은 각각

100, 99.1, 82.1, 95.1, 95.9%이었으며, 10-DAP의 단계 수율은 각각 100, 89.9, 25.9, 84.7, 79.6%이었다. 흡착제 처리 조건이 최적화될 경우 10-DAP의 총괄 수율(흡착제 처리: 23.3%, 헥산 침전: 19.6%, 분별 침전: 15.7%)은 흡착제 처리 조건이 최적화 되지 않은 기존의 분리/정제 공정(Fig. 1(a))으로부터 얻은 10-DAP의 총괄 수율(흡착제 처리: 51.0%, 헥산 침전: 43.2%, 분별 침전: 34.4%)보다 상당히 감소하였다. 즉, 흡착제 처리 조건이 최적화될 경우 10-DAP 분리/회수가 더욱 용이함을 알 수 있었다. 또한 최적의 흡착제 처리 공정에서의 10-DAP의 단계 수율(Fig. 5(b))은 25.9%로 흡착제 처리 공정이 최적화되지 않은 기존 공정에서의 단계 수율(Fig. 1(b)) 56.7% 보다 상당히 감소하였다. 즉, 흡착제 처리 조건의 최적화로 흡착제 처리를 통해 74.1%의 10-DAP를 분리/회수 가능하였다. 이상의 결과로부터 바이오매스에 존재하는 파클리탁셀 및 이의 반합성 전구체 10-DAP를 효율적으로 분리/회수하기 위하여 흡착제 처리가 핵심 공정임을 알 수 있었다.

4. 결 론

파클리탁셀의 주요 생산방법 중 식물세포배양법의 경우 항암물질 파클리탁셀 뿐만 아니라 파클리탁셀의 반합성에 이용될 수 있는 유용 전구체인 10-디아세틸파클리탁셀(10-deacetylpaclitaxel, 10-DAP)도 상당량 생산된다. 기존의 연구들은 분리/정제 과정에서 파클리탁셀의 생산 효율(순도, 수율, 조업시간 등)을 높이는 것에만 대부분 초점이 맞춰져 있었으며 10-DAP의 분리 양상에 대한 연구는 전무한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 식물세포배양 유래 바이오매스에 존재하는 항암물질 파클리탁셀의 분리/정제 과정에서 파클리탁셀 및 이의 반합성 전구체 10-DAP의 분리 양상을 면밀히 조사하였다. 바이오매스를 이용한 분리/정제 공정인 바이오매스 추출, 액-액 추출, 흡착제 처리, 헥산 침전, 분별 침전을 순차적으로 수행한 결과, 흡착제 처리 공정에서 10-DAP는 파클리탁셀로부터 가장 효과적으로 분리됨을 알 수 있었다. 흡착제 처리 공정에서 10-DAP의 분리/회수에 가장 적합한 흡착제 종류, 건조시료/흡착제 비율, 흡착제 처리 온도는 각각 실로푸트, 1:1.5(w/w), 20°C 이었다. 다섯 단계의 분리/정제 공정에서 최적의 흡착제 처리를 적용한 결과, 기존의 분리/정제 공정에 비해 paclitaxel로부터 10-DAP 분리/회수 효율이 크게 향상되었으며 최적의 흡착제 처리 조건에서 10-DAP를 74.1% 분리/회수 가능하였다. 이러한 연구결과는 바이오매스 유래 파클리탁셀 반합성 전구체 10-DAP의 효율적 회수를 위한 유용한 정보로 활용될 것으로 판단된다.

감 사

이 논문은 2015년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업의 결과물입니다(과제번호: 2015016271).

References

- Kim, G. J. and Kim, J. H., "A Simultaneous Microwave-assisted Extraction and Adsorbent Treatment Process Under Acidic Conditions for Recovery and Separation of Paclitaxel from Plant cell," *Korean J. Chem. Eng.*, **32**, 1023-1028(2015).
- Rao, K. V., Hanuman, B., Alvarez, C., Stoy, M., Juchum, J., Davies, R. M. and Baxley, R., "A New Large-scale Process for Taxol and Related Taxanes from *Taxus brevifolia*," *Pharm. Res.*, **12**, 1003-1010(1995).
- Baloglu, E. and Kingston, D. G., "A New Semisynthesis of Paclitaxel from Baccatin III," *J. Nat. Prod.*, **62**, 1068-1071(1999).
- Choi, H. K., Adams, T. L., Stahlhut, R. W., Kim, S. I., Yun, J. H., Song, B. K., Kim, J. H., Hong, S. S. and Lee, H. S., "Method for Mass Production of Taxol by Semi-continuous Culture with *Taxus chinensis* Cell Culture," U.S. Patent No. 5,871,979(1999).
- Park, G. Y., Kim, G. J. and Kim, J. H., "Effect of Tar Compounds on the Purification Efficiency of Paclitaxel from *Taxus chinensis*," *J. Ind. Eng. Chem.*, **21**, 151-154(2015).
- Kim, J. H., Gi, U. S., Min, B. C., Hong, S. S. and Lee, H. S., "Production and Purification of Taxane Derivatives from the Plant Cell Cultures of *Taxus chinensis* in Large-scale Process," *Korean J. Biotechnol. Bioeng.*, **15**, 398-401(2000).
- Kang, S. H., Kim, J. H. and Mun, S., "Optimal Design of a Tandem Simulated Moving Bed Process for Separation of Paclitaxel, 13-Dehydroxybaccatin III, and 10-deacetylpaclitaxel," *Process Biochem.*, **45**, 1468-1476(2010).
- Ringel, I., Horwitz, S. B. and Susan, B. H., "Taxol is Converted to 7-epitaxol, a Biologically Active Isomer, in Cell Culture Medium," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **242**, 692-698(1987).
- Pyo, S. H., Choi, H. J. and Han, B. H., "Large-scale Purification of 13-dehydroxybaccatin III and 10-deacetylpaclitaxel, Semi-synthetic Precursors of Paclitaxel, from Cell Cultures of *Taxus chinensis*," *J. Chromatogr. A*, **1123**, 15-21(2006).
- Kim, J. H., Kang, I. S., Choi, H. K., Hong, S. S. and Lee, H. S., "A Novel Prepurification for Paclitaxel from Plant Cell Cultures," *Process Biochem.*, **37**, 679-682(2002).
- Pyo, S. H., Park, H. B., Song, B. K., Han, B. H. and Kim, J. H., "A Large-scale Purification of Paclitaxel from Cell Cultures of *Taxus chinensis*," *Process Biochem.*, **39**, 1985-1991(2004).
- Kim, J. H., "Paclitaxel: Recovery and Purification in Commercialization Step," *Korean J. Biotechnol. Bioeng.*, **21**, 1-10(2006).
- Gamborg, O. L., Miller, R. A. and Ojima, K., "Nutrient Requirements of Suspension Cultures of Soybean Root Cells," *Exp. Cell Res.*, **50**, 151-158(1968).
- Choi, H. K., Son, S. J., Na, G. H., Hong, S. S., Park, Y. S. and Song, J. Y., "Mass Production of Paclitaxel by Plant Cell Culture," *Korean J. Plant Biotechnol.*, **29**, 59-62(2002).
- Lee, C. G. and Kim, J. H., "Optimization of Adsorbent Treatment Process for the Purification of Paclitaxel from Plant Cell Cultures of *Taxus chinensis*," *Korean Chem. Eng. Res.*, **52**, 497-502(2014).
- Lee, C. G. and Kim, J. H., "Improved Fractional Precipitation Method for Purification of Paclitaxel," *Process Biochem.*, **49**, 1370-1376(2014).
- Pyo, S. H., Song, B. K., Ju, C. H., Han, B. H. and Choi, H. J., "Effects of Adsorbent Treatment on the Purification of Paclitaxel from Cell Cultures of *Taxus chinensis* and Yew Tree," *Process Biochem.*, **40**, 1113-1117(2005).