

## Paclitaxel 정제를 위한 메조기공 알루미나 흡착제 평가

오현정, 정경열\*, 김진현\*  
공주대학교 화학공학부

Received : February 7, 2013 / Revised : March 13, 2013 / Accepted : March 22, 2013

**Evaluation of Mesoporous Alumina Adsorbent for the Purification of Paclitaxel.** Oh, Hyeon-Jeong, Kyeong Youl Jung\*, and Jin-Hyun Kim\*. *Department of Chemical Engineering, Kongju National University, Cheonan 330-717, Korea*

Several types of mesoporous alumina adsorbents with different physical properties were prepared by spray pyrolysis and were used for the separation/purification of the anticancer agent paclitaxel. The pore diameter of the adsorbents had a greater effect than did the surface area and the pore volume on the removal of plant-derived impurities. An appropriate pore diameter (~10.8 nm) was required for effective impurity removal. At a constant pore diameter, the surface area of the adsorbent affected not only the purity but also the yield of paclitaxel. Also, increasing the surface area of the adsorbent resulted in an increase in the adsorption of paclitaxel and impurities (biomass-derived tar and wax components). Removal of these impurities was confirmed by HPLC analysis of the adsorbent after the treatment and TGA of the organic substances that were bound to the adsorbent.

**Keywords:** Paclitaxel, mesoporous alumina, adsorbent, physical property, purification

### 서론

Paclitaxel은 주목 (yew tree)의 표피에서 발견된 diterpenoid 계열의 항암물질로 난소암, 유방암, 카포시 종양(Kaposi's sarcoma) 및 비소세포성 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC) 치료용으로 미국 FDA (U.S. Food and Drug Administration) 허가를 취득하여 현재 가장 많이 사용되고 있는 항암제이다[16]. 또한 류마티스성 관절염, 알츠하이머 치료 등의 적용증이 계속 확대되고 있으며, 여러 다른 치료 방법들과의 복합처방에 관한 임상실험이 진행 중에 있어 향후 paclitaxel 수요는 계속 늘어날 전망이다[8].

Paclitaxel의 주요 생산 방법에는 세 가지가 있다. 첫째, 주목나무(yew tree)에서 직접 추출하는 방법[24]으로 원료의 지속적인 공급이 어렵고 추출/정제에도 많은 어려움이 있으

며 환경보호수인 주목나무 보호에도 적합하지 않은 방식이다. 둘째, 주목나무의 잎에서 전구체(baccatin III, 10-deacetylbaccatin III, 10-deacetylpaclitaxel 등)를 얻어 side chain을 화학적으로 결합하는 반합성 방법이다[1]. 이 방법 역시 전구체를 주목나무에서 직접 얻어야 하므로 직접 추출의 경우와 마찬가지로 문제점들을 가지고 있다. 셋째, 주목나무에서 callus를 유도하고 종균배양을 거쳐 주배양기에서 식물세포를 배양하여 얻는 방법이다[10, 15]. 식물세포배양방법은 기후, 환경 등의 외부 인자에 의해 영향을 받지 않고 생물반응기 내에서 안정적으로 생산이 가능하기 때문에 일정한 품질의 paclitaxel을 대량 생산할 수 있다는 장점이 있다. 그 외 방법으로 전합성 방법[12]과 미생물 발효에 의한 생산 방법[22]이 있으나 paclitaxel의 수율이 낮아 상업화에는 아직 어려움이 많다.

그러므로 현재 식물세포배양으로부터 여러 단계의 추출 및 정제 공정을 거쳐 높은 순도의 paclitaxel을 주로 생산하고 있다. 일반적으로 분리 및 정제 과정은 원료인 바이오매스(paclitaxel을 함유한 식물세포)로부터 paclitaxel을 먼저 유기용매로 추출하고, 전 처리(pre-purification) 공정을 거쳐 최종 정제를 통하여 제품을 생산하는 공정으로 이루어져 있는데, 이 과정에서 특히 전 처리 공정은 최종 정제 비용에 많은 영향을 미친다[12, 13, 22]. 기존의 연구들[2, 4, 25]에

#### \*Corresponding authors

K. Y. J.  
Tel: +82-41-521-9365, Fax: +82-41-554-2640  
E-mail: kyjung@kongju.ac.kr  
J.-H. K.  
Tel: +82-41-521-9361, Fax: +82-41-554-2640  
E-mail: jinhyun@kongju.ac.kr

© 2013, The Korean Society for Microbiology and Biotechnology

서는 정제를 위한 전 처리 공정으로 고가의 크로마토그래피를 이용하고 있거나 전 처리 없이 추출을 거친 crude paclitaxel을 HPLC (high performance liquid chromatography)에 의해서 바로 최종 정제하게 된다. 대체로 바이오매스로부터 유기용매를 이용하여 paclitaxel을 추출하면 순도는 0.5% 이하이며, 간단한 전 처리 공정 후에도 10% 정도의 순도로 매우 낮다. 이러한 시료를 바로 HPLC에 의하여 최종 정제할 경우 경제적 측면에서 많은 문제가 있으며 또한 scale-up 및 대량생산에 많은 어려움이 따른다. 따라서 전 처리 공정을 통하여 시료의 순도를 가능하면 높여 (최소 50% 이상) 주어 야 최종 정제, 특히 HPLC를 이용한 정제에서의 비용을 줄일 수 있다.

전 처리 공정으로 흡착제 처리 및 침전에 의해 고순도의 crude paclitaxel을 얻을 수 있는 방법이 보고되어 있다[23]. 식물유래 타르 및 왁스 성분을 흡착제 처리로 제거한 후에 침전 공정에 의하여 높은 순도(>50%)의 crude paclitaxel을 얻을 수 있어 매우 간단하고 편리하게 전 처리 할 수 있는 방법이다. 식물유래 타르 및 왁스 성분은 paclitaxel의 분리/정제에 많은 악영향을 미치는데, 특히 HPLC 정제 공정에서 칼럼의 충전재(resin) 수명을 단축시킬 뿐만 아니라 처리량을 감소시키고 많은 양의 유기용매 사용을 유발함으로써 전 처리 공정에서 반드시 제거되어야 한다[16]. 알루미늄은 우수한 표면화학적 활성, 적절한 비표면적과 기공분포를 가지고 있어 흡착제로 널리 사용되고 있다[18, 20]. 하지만 알루미늄 흡착제를 이용한 식물유래 타르 및 왁스 성분 제거를 통한 항암물질 paclitaxel 정제에 관한 체계적 연구는 매우 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 분무열분해(spray pyrolysis) 공정에 의해 제조된 물리적 특성이 다른 다공성 메조기공 알루미늄(mesoporous alumina) 흡착제의 성능을 조사하였다. 또한 일정한 기공크기에서 다양한 종류의 표면적을 가진 알루미늄 흡착제를 제조하여 표면적 변화에 따른 흡착제 처리 효과를 조사하였다. 궁극적으로 식물세포배양에 의한 항암물질 paclitaxel 정제를 위하여, 알루미늄 흡착제의 물리적 특성 변화가 흡착제 처리 효과에 미치는 영향을 자세히 조사하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 식물재료와 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[5], 30 g/L sucrose, 10 µM NAA (naphthalene acetic acid), 0.2 µM BA (6-

benzylamino purine), 1 g/L casein hydrolysate, 1 g/L 2-[N-morpholino]ethansulfonic acid (MES)에서 배양하였다. 세포 배양은 2주마다 새로운 배지로 갈아주었으며 생산과 배양을 연장시키기 위해 7일과 21일째 되는 날에 1-2%의 maltose를 첨가해 주고 elicitor로서 배양 초기에 4 µM의 AgNO<sub>3</sub>를 첨가해 주었다[3]. 식물세포배양(생물반응기 부피: 32 M<sup>3</sup>, 배양 부피: 25 M<sup>3</sup>) 후 배양액으로부터 4,500 g decanter (Westfalia, CA150 Clarifying Decanter)와 10,000 g 고속원심분리기( $\alpha$ -Laval, BTPX205GD-35CDEEP)를 이용하여 식물세포와 세포조각(cell debris)을 연속 조업으로 회수하였다. 회수한 식물 세포와 세포조각(cell debris)을 합하여 바이오매스라 하였다. 본 연구에 사용된 바이오매스는 (주)삼양제넥스로부터 제공받았다.

### Paclitaxel 분석

Paclitaxel 함량 분석을 위해 HPLC system (Waters, USA)과 Capell Pak C<sub>18</sub> (250 × 4.6 mm, Shiseido, Japan) 칼럼을 사용하였다. 이동상은 아세트니트릴과 증류수 혼합용액(35/65-65/35, v/v, gradient mode)을 flow rate 1.0 ml/min으로 흘려주었다. 시료 주입량은 20 µl이며 227 nm에서 UV에 의해 검출하였다. HPLC 분석은 표준정량곡선을 이용하였으며 표준시료는 Sigma-Aldrich 제품(순도: 95%)을 사용하였다[14].

### 흡착제 처리를 위한 시료준비

식물세포배양액으로부터 회수한 바이오매스와 메탄올의 비율을 1/1 (w/v)로 하여 실온에서 30분 동안 추출하여 여과하고, 바이오매스에 새로운 메탄올을 첨가하여 동일한 방법으로 4회 반복하여 추출을 수행하였다[10]. 추출 여액을 모아 농축기(CCA-1100, EYELA, Japan)에서 40°C, 감압상태에서 농축(원액의 30%)하고 농축액에 메틸렌 클로라이드를 첨가(농축액의 25%)하고 실온에서 30분 동안 액-액 추출을 3회 반복 수행하였다. 액-액 추출 후 상 분리(phase separation)를 통해 극성불순물은 상층인 메탄올 층으로 제거하고, paclitaxel은 하층인 메틸렌 클로라이드 층으로 회수하여 실온, 감압상태에서 농축/건조하였다. 건조된 시료를 흡착제 처리에 사용하였다[17]. 흡착제 처리에 사용된 시료의 순도는 10.6%이었다.

### 알루미늄 흡착제 제조

분무열분해 공정에 의해 다공성 메조기공 알루미늄을 제조하였다. 알루미늄 전구체로 aluminum nitrate [Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O, Aldrich]를 사용하였고, 기공 형성을 위한 주형제로는 poly (ethylene glycol)-block-Poly(propylene glycol)-block-Poly (ethylene glycol) (P123, Aldrich), cetyltrimethyl-

ammonium chloride (CTAC, Aldrich), cetyltrimethylammonium bromide (CTAB, Aldrich, 98%)을 사용하였다. 분무용액은 알루미늄 전구체를 녹인 용액에 CTAC, P123/CTAB, P123/CTAC 및 P123을 첨가하여 제조하였다. 알루미늄 전구체의 전체 농도는 0.2 M로 고정하였다. 평균 기공 크기 3 nm, 4-5 nm, >10 nm의 알루미나 입자는 각각 CTAC, P123/CTAB 또는 P123/CTAC, P123을 사용하여 제조하였다. 기공크기가 다른 네 종류의 알루미나(alumina I, alumina II, alumina III, alumina IV)의 특성치는 Table 1에 나타내었다. 고정된 기공크기에서 알루미나의 표면적은 템플릿의 함량을 변화시켜 조절하였다. 알루미늄 기준 유기 템플릿 CTAC의 몰 비는 0.05-0.35, P123/CTAC의 몰 비는 0.03/0.3-0.5, P123의 몰 비는 0.03로 고정시켜 주었다. 제조한 분무용액은 초음파 액적 발생장치(aerosol generator, 진동자 6개, 1.7 MHz, 동립엔지니어링)를 이용하여 액적화를 한 다음 운반기체를 통하여 반응기내로 이동시켰다. 운반기체로는 공기를 사용하였으며, 유량은 10 L/min으로 고정하였다. 건조부와 반응부의 반응기는 길이 1200 mm, 직경 55 mm인 석영관을 각각 사용하였다. 건조부를 two-zone으로 나누고 각각의 온도를 T1 = 150-300°C, T2 = 200-350°C, 반응부의 온도는 T3 = 500-700°C로 고정시켰다. 최종 반응부를 통과한 입자들은 테플론 필터를 이용하여 포집하였다. 제조된 분말에 잔존하는 유기물들을 없애기 위해 전기로 내에서 소성시켜 제거하였다. 전기로의 온도는 550°C(승온 속도

**Table 1. Physical properties of spherical mesoporous aluminas.**

Alumina	Surface area (m <sup>2</sup> /g)	Pore volume (cm <sup>3</sup> /g)	Pore diameter (nm)
Alumina I	329	0.33	3.2
Alumina II	277	0.56	5.1
Alumina III	256	1.01	10.8
Alumina IV	107	0.50	13.4

**Table 2. Physical properties of 3.0-3.3 nm and 4.6-5.2 nm spherical mesoporous aluminas.**

Alumina	Surface area (m <sup>2</sup> /g)	Pore volume (cm <sup>3</sup> /g)	Pore diameter (nm)
3A-1	172	0.19	3.3
3A-2	243	0.23	3.0
3A-3	329	0.33	3.2
3A-4	470	0.43	3.0
5A-1	153	0.34	5.2
5A-2	277	0.56	5.1
5A-3	316	0.71	4.6

: 1°C/min) 공기분위기 하에서 4시간 동안 소성시켰다. 소성 후 얻은 분말은 질소 흡착/탈착 등온선은 200°C에서 전 처리 후 Micrometrics 사의 ASAP 2000을 이용하여 -196°C에서 측정하였다. 상대압력 0.06-0.3 범위에서 흡착 데이터와 BET (Brunauer-Emmett-Teller)법을 이용하여 표면적을 계산하였다[6]. 기공부피는 상대압력 0.995에서 흡착 부피로부터 계산하였으며 기공크기는 17-3000 Å 범위에서 탈착 등온선으로부터 BJH (Barrett-Joyner-Halenda)법을 이용하여 계산하였다. 일정한 기공크기에서 다양한 표면적을 가지는 다공성 메조기공 알루미나 흡착제는 Table 2에 나타내었다.

### 흡착제 처리

건조된 crude extract를 메틸렌 클로라이드에 20% (v/w) 비율로 녹이고 흡착제 (adsorbent)인 mesoporous spherical alumina를 건조된 crude extract 대비 50% (w/w) 비율로 첨가하여 40°C에서 30분 동안 교반하며 반응시킨 후 여과하였다. 여과액은 30°C, 감압상태에서 건조하여 핵산 침전에 이용하였다.

### 핵산 침전

흡착제 처리 후 건조된 시료를 메틸렌 클로라이드에 녹여 핵산에 떨어뜨려 침전을 유도하여 비극성 불순물을 제거하였다(메틸렌 클로라이드/핵산 = 1/10, v/v). 핵산 침전 후 여과를 통하여 얻어진 침전물을 35°C에서 24시간 진공건조 하였다. 건조된 침전물의 순도와 수율을 측정(HPLC 분석)하여 흡착제 처리 효과를 확인하였다.

### TGA 분석

Thermogravimetric analysis (TGA) (SDTQ600, Shimadzu, Japan)를 사용하여 흡착제 처리 후 흡착제에 붙어있는 불순물 (유기물)의 양을 측정하였다. 온도를 변화시키에 따른 무게의 변화를 측정하여 유기물의 양을 정량 분석하였으며 air를 주입하고 온도는 800°C까지 변화시켰다.

## 결과 및 고찰

### 알루미나의 물리적 특성변화에 따른 영향

분무열분해 공정에 의해 물리적 특성(표면적, 기공부피, 기공지름)이 다른 네 종류의 다공성 메조기공 알루미나(alumina I, alumina II, alumina III, alumina IV)를 제조하여 흡착제 처리 실험을 수행하였다. 네 종류의 알루미나를 사용하여 흡착제 처리와 핵산 침전을 수행하여 침전물을 여과/회수하고, 35°C에서 24시간 동안 진공 건조하여 HPLC로 분석하였다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 alumina I, alumina II, alumina III 순으로 기공지름이 증가할수록 paclitaxel 순

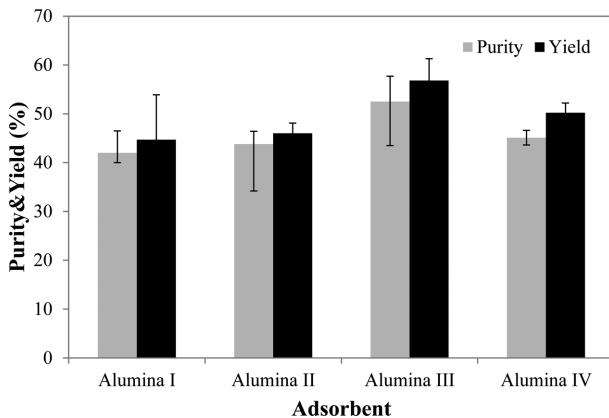


Fig. 1. Effect of adsorbent on the purity and yield of paclitaxel in hexane precipitation.

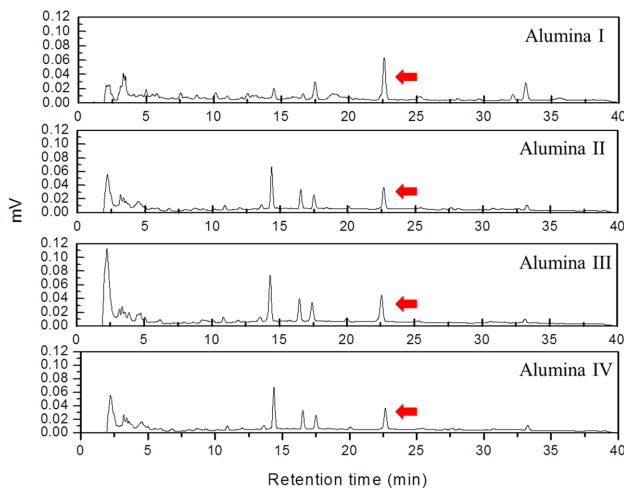


Fig. 2. HPLC chromatograms of washing solution after adsorbent treatment of alumina.

The arrow indicates the position of paclitaxel.

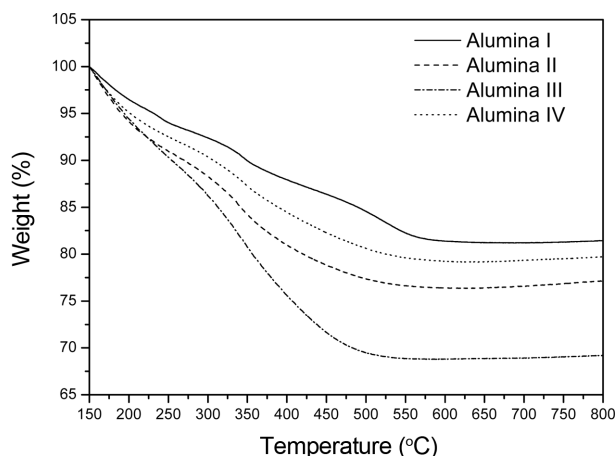


Fig. 3. Thermogravimetric analysis (TGA) curves of four types of alumina after adsorbent treatment.

도와 수율이 증가하다 alumina IV에서 다시 순도와 수율이 감소하는 경향을 보였다. Alumina III를 사용하였을 때 가장 높은 순도(~52.5%)와 수율(~56.8%)의 paclitaxel을 얻을 수 있었다. 흡착제에 붙은 불순물의 경향을 확인하기 위하여 흡착제 처리 후 여과하여 흡착제를 회수하고 이를 메탄올로 세척하여 HPLC 분석을 수행하였다[21]. Fig. 2에서 보는 바와 같이 alumina III이 alumina I, alumina II, alumina IV에 비하여 많은 불순물들이 흡착/제거됨을 알 수 있었다. 흡착제에 붙은 유기물의 양을 정량하기 위해 TGA 분석을 수행하였다. Fig. 3에서 보는 바와 같이 흡착제에 붙은 유기물의 양이 alumina III (30 wt%), alumina II (23.7 wt%), alumina IV (20.9 wt%), alumina I (18.8 wt%) 순으로 나타나 alumina III에 가장 많은 유기물(타르 및 왁스 성분 포함)이 흡착/제거됨을 정량적으로 확인할 수 있었다. 이러한 결과로부터 알루미나 흡착제의 물리적 특성에서 표면적과 기공부피 보다는 기공크기(기공지름)이 흡착제 처리 효과에 많은 영향을 미침을 알 수 있었다. 특히 적절한 기공지름(~10.8 nm)에서 식물유래 타르 및 왁스 성분을 포함한 불순물을 제거하는데 가장 효과적임을 알 수 있었다. 적절한 기공크기에서 불순물들이 효과적으로 기공 내부로 확산되어 흡착 제거되는 것으로 판단된다[11]. 이러한 연구결과는 활성탄을 이용하여 타르 성분을 효과적으로 제거하기 위해서는 적당한 기공크기의 활성탄이 요구된다는 기존 문헌[9] 보고와 일치하는 것으로, 불순물(타르성분)이 흡착제에 효과적으로 흡착되기 위해서는 기공크기가 매우 중요한 역할을 하기 때문이다.

#### 동일한 기공크기에서 알루미나의 표면적 변화에 따른 영향

알루미나 흡착제의 물리적인 특성 중 식물유래 타르 및 왁스 성분을 포함한 불순물을 효과적으로 제거하기 위해서 적절한 기공크기가 필요함을 알 수 있었다. 이를 토대로 일정한 기공크기에서 다양한 표면적을 가지는 다공성 메조기공 알루미나를 제조하여 표면적 변화에 따른 흡착제 처리 효과를 조사하였다. 본 실험에서는 일정한 기공크기(기공지름: 3.0-3.3 nm)에서 표면적이 다른 네 종류의 알루미나(Table 2, 3A-1~3A-4)를 제조하여 흡착제 처리 실험을 수행하였다. 흡착제 처리를 한 후 핵산 침전을 수행한 결과를 Fig. 4A에 나타내었다. 알루미나 3A-1 (172 m<sup>2</sup>/g), 3A-2 (243 m<sup>2</sup>/g), 3A-3 (329 m<sup>2</sup>/g), 3A-4 (470 m<sup>2</sup>/g) 순으로, 즉, 표면적이 증가할수록 paclitaxel 순도는 조금씩 증가함을 알 수 있었다. 반면 수율은 표면적 증가에 따라 거의 변화가 없다가 3A-4 (470 m<sup>2</sup>/g)에서 오히려 감소함을 알 수 있었다. 이러한 결과는 흡착제의 표면적이 증가할수록 불순물이 효과적으로 제거되어 후속 공정인 핵산 침전에서 paclitaxel 순도는 증가하는 반면 특정 표면적 이상에서는 흡착되는 paclitaxel이 많



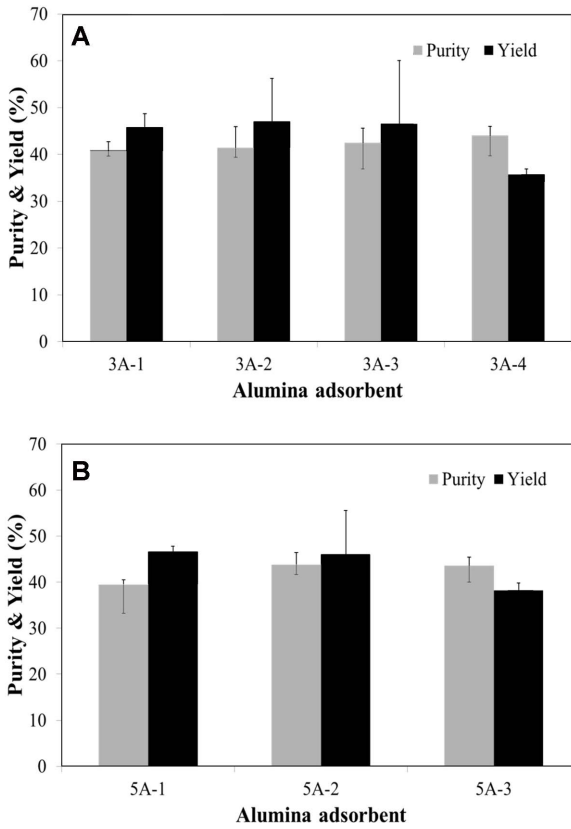


Fig. 4. Effect of adsorbent on the purity and yield of paclitaxel in hexane precipitation: (A) 3.0-3.3 nm, (B) 4.6-5.2 nm.

아저 paclitaxel 수율은 감소하는 것으로 판단된다[11, 21]. 흡착제 처리 후 흡착제에 붙은 성분들의 경향을 확인하기 위하여, 흡착제 처리 후 여과하여 흡착제를 회수하고 이를 메탄올로 세척하여 HPLC 분석을 수행하였다[21]. Fig. 5A에서 보는 바와 같이 표면적 변화에 따라 HPLC 크로마토그램에서 피크 패턴에 차이를 보임을 확인할 수 있었다. 알루미나 3A-1 (172 m<sup>2</sup>/g), 3A-2 (243 m<sup>2</sup>/g), 3A-3 (329 m<sup>2</sup>/g)에 비해 3A-4 (470 m<sup>2</sup>/g)에서 상대적으로 높은 불순물 및 paclitaxel 피크를 확인할 수 있었다. 즉, 특정 표면적 이상에서는 바이오매스 유래 타르 및 왁스 성분을 포함한 불순물 이외에도 paclitaxel이 많이 흡착되어 후속 공정인 헥산 침전에서 paclitaxel 순도와 수율에 영향을 미침을 알 수 있었다[11, 21]. 흡착제 처리 후 흡착제에 붙은 유기물의 양을 정량하기 위하여, TGA 분석을 수행하였다[21]. Fig. 6A에서 보는 바와 같이 흡착제에 붙은 유기물의 양은 3A-1 (15.8 wt%), 3A-2 (18.7 wt%), 3A-3 (18.8 wt%), 3A-4 (25.5 wt%) 순으로 나타났다. 표면적이 증가할수록 바이오매스 유래 유기물이 더 많이 흡착/제거됨을 정량적으로 확인할 수 있었다. 일반적으로 흡착제(예, 활성탄, 탄소 물질)의 표면적이 클수록

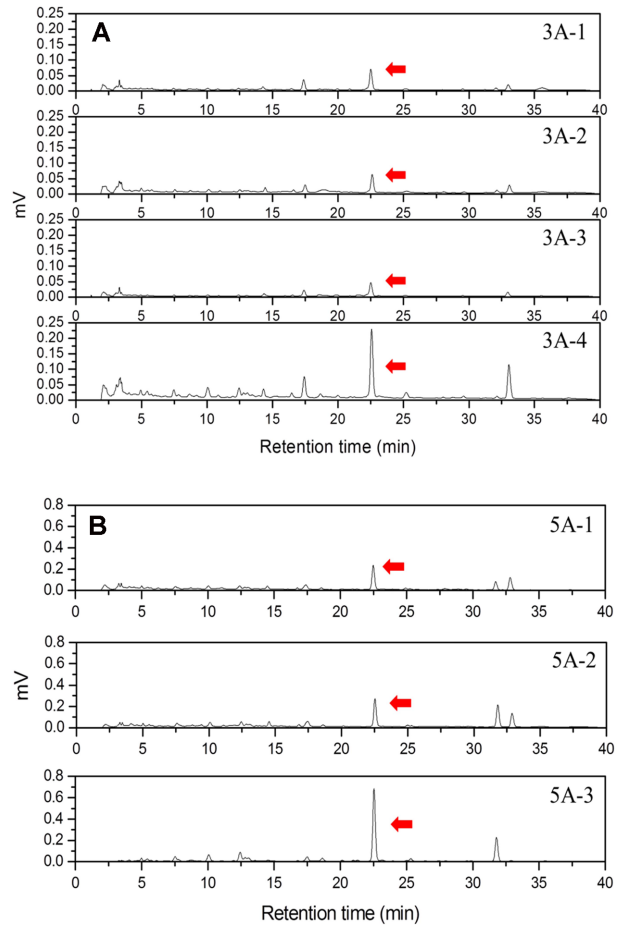
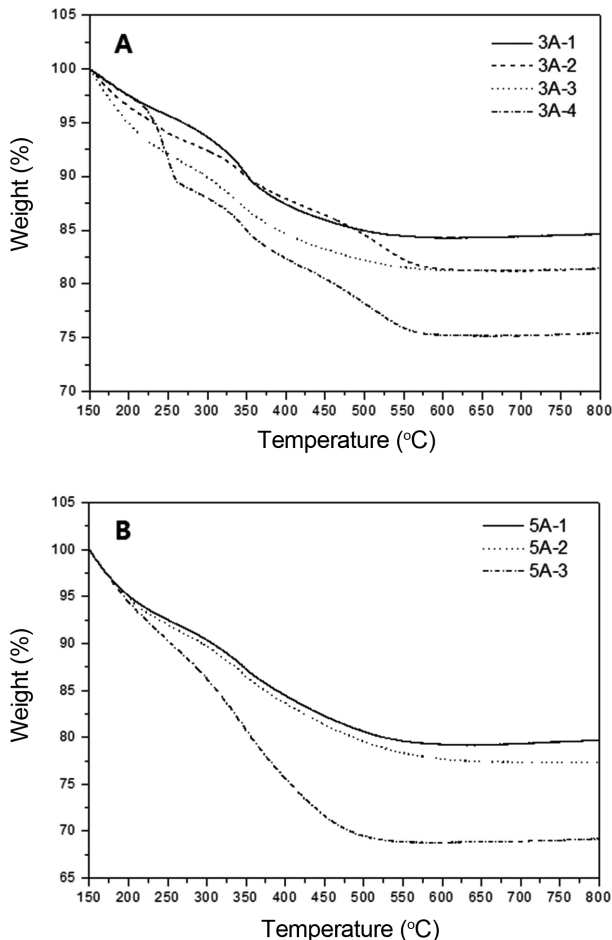


Fig. 5. HPLC chromatograms of washing solution after adsorbent treatment with a pore size of (A) 3.0-3.3 nm and (B) 4.6-5.2 nm. The arrow indicates the position of paclitaxel.

바이오매스 유래 타르 성분 제거에 효과적인 기존의 보고들 [7, 9, 19]와 일치함을 알 수 있었다.

일정한 기공크기(기공지름: 4.6-5.2 nm)에서 표면적이 다른 세 종류의 알루미나(Table 2, 5A-1~5A-3)를 제조하여 흡착제 처리 효과를 조사하였다. 흡착제 처리를 한 후 헥산 침전을 수행한 결과를 Fig. 4B에 나타내었다. 알루미나의 표면적이 증가할수록 paclitaxel 순도가 증가하다가 5A-2 (277 m<sup>2</sup>/g)부터 거의 변화가 없었다. 반면 수율은 표면적 증가에 따라 거의 변화가 없다가 5A-3 (316 m<sup>2</sup>/g)에서 감소하였다. 흡착제 처리 후 흡착제에 붙은 성분들의 경향을 확인하기 위하여, 흡착제 처리 후 여과하여 흡착제를 회수하고 이를 메탄올로 세척하여 HPLC 분석을 수행하였다[10]. Fig. 5B에서 보는 바와 같이 5A-1 (153 m<sup>2</sup>/g), 5A-2 (277 m<sup>2</sup>/g)에 비해 5A-3 (316 m<sup>2</sup>/g)에서 상대적으로 높은 paclitaxel 피크를 확인할 수 있었다. 이러한 이유는 표면적이 상대적으로 큰



**Fig. 6.** TGA curves of adsorbents with a pore size of (A) 3.0-3.3 nm and (B) 4.6-5.2 nm after adsorbent treatment.

5A-3 (316 m<sup>2</sup>/g)에서 특히 paclitaxel이 더 많이 흡착되어 paclitaxel 수율이 감소하는 것으로 판단된다. 흡착제 처리 후 흡착제에 붙은 유기물의 양을 정량하기 위하여, TGA 분석을 수행하였다[21]. Fig. 6B에서 보는 바와 같이 흡착제에 붙은 유기물의 양은 5A-1 (20.9 wt%), 5A-2 (22.7 wt%), 5A-3 (25.3 wt%)순으로 나타났으며 5A-3 (316 m<sup>2</sup>/g)에서 가장 많은 유기물(타르 및 왁스 성분 포함)이 흡착/제거됨을 정량적으로 확인할 수 있었다.

## 요 약

바이오매스 유래 항암물질 paclitaxel 정제를 위하여, 물리적 특성이 다른 메조기공 알루미나 흡착제를 제조하여 흡착제 처리 효과를 조사하였다. 알루미나의 물리적 특성 중 표면적과 기공부피 보다는 기공크기(기공지름)가 흡착제 처리 효과에 많은 영향을 미쳤다. 특히 적절한 기공크기(기공지름:

10.8 nm)에서 식물유래 타르 및 왁스 성분을 포함한 불순물을 제거하는데 가장 효과적이었다. 일정한 기공크기에서 흡착제의 표면적은 paclitaxel 순도뿐만 아니라 수율에 많은 영향을 미치며 흡착제의 표면적이 증가할수록 paclitaxel과 불순물(바이오매스 유래 타르 및 왁스 성분 포함)의 흡착 정도는 증가하였다. 이러한 불순물 제거 효과는 흡착제 처리 후 흡착제를 메탄올로 세척하여 HPLC로 분석한 결과와 흡착제에 붙은 유기물의 TGA 정량 분석 결과로도 확인할 수 있었다.

## Acknowledgements

This work was supported by a grant from the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Korean Government (MEST) (No. 2011-0010907).

## References

- Baloglu, E. and D. G. Kingston. 1999. A new semisynthesis of paclitaxel from baccatin III. *J. Nat. Prod.* **62**: 1068-1071.
- Castor, T. P. 1998. Method and apparatus for isolating therapeutic compositions from source materials. US Patent 5, 750, 709.
- Choi, H. K., T. L. Adams, R. W. Stahlhut, S. I. Kim, J. H. Yun, B. K. Song, J. H. Kim, S. S. Hong, and H. S. Lee. 1999. Method for mass production of taxol by semi-continuous culture with *Taxus chinensis* cell culture. US Patent 5,871, 979.
- EISOhly, H. N., E. M. Jr. Croom, M. A. EISOhly, and J. D. McChesney. 1997. Methods and compositions for isolating taxanes. US Patent 5, 618,538.
- Gamborg, O. L., R. A. Miller, and K. Ojima. 1968. Nutrient requirements of suspension cultures of soybean root cells. *Exp. Cell Res.* **50**: 151-158.
- Gregg, S. J. and K. S. W. Sing. 1982. *Adsorption, surface area and porosity*, pp. 41-110. 2nd Ed. Academic Press, New York.
- Hanaoka, T., K. Sakanishi, and T. Minowa. 2004. Hot gas cleaning of producer gas from biomass gasification using carbonaceous materials as a bed additive. *J. Jpn. Inst. Energy* **83**: 828-831.
- Hsiao, J. R., S. F. Leu, and B. M. Huang. 2009. Apoptotic mechanism of paclitaxel-induced cell death in human head and neck tumor cell lines. *J. Oral. Pathol. Med.* **38**: 188-197.
- Hu, X., T. Hanaoka, K. Sakanishi, T. Shinagawa, S. Matsui, M. Tada, and T. Iwasaki. 2007. Removal of tar model compounds produced from biomass gasification using activated carbons. *J. Jpn. Inst. Energy* **86**: 707-711.
- Hyun, J. E. and J. H. Kim. 2008. Microwave-assisted extraction of paclitaxel from plant cell cultures. *Korean J. Biotechnol. Bioeng.* **23**: 281-284.
- Jang, H. R., H. J. Oh, J. H. Kim, and K. Y. Jung. 2013. Synthe-

- sis of mesoporous spherical silica via spray pyrolysis : pore size control and evaluation of performance in paclitaxel pre-purification. *Micropor. Mesopor. Mater.* **165**: 219-227.
12. Kim, J. H., H. K. Choi, S. S. Hong, and H. S. Lee. 2001. Development of high performance liquid chromatography for paclitaxel purification from plant cell cultures. *J. Microbiol. Biotechnol.* **11**: 204-210.
  13. Kim, J. H., I. S. Kang, H. K. Choi, S. S. Hong, and H. S. Lee. 2002. A novel pre-purification for paclitaxel from plant cell cultures. *Process Biochem.* **37**: 679-682.
  14. Kim, S. G. and J. H. Kim. 2009. Effect of pH on fractional precipitation for pre-purification of paclitaxel from plant cell cultures. *Korean J. Chem. Eng.* **26**: 449-452.
  15. Kolewe, M. E., V. Gaurav, and S. C. Roberts. 2008. Pharmaceutically active natural product synthesis and supply via plant cell culture technology. *Mol. Pharm.* **5**: 243-256.
  16. Kim, J. H. 2006. Paclitaxel : recovery and purification in commercialization step. *Korean J. Biotechnol. Bioeng.* **21**: 1-10.
  17. Kim, J. H. 2009. Optimization of liquid-liquid extraction conditions for paclitaxel separation from plant cell cultures. *KSBB J.* **24**: 212-215.
  18. Lippens, B. C. and J. J. Steggerda. 1970. Active alumina, pp. 171-211. In B. G. Linsen (ed.), Physical and chemical aspects of adsorbents and catalysts. Academic press, London.
  19. Mastral, A. M., T. García, M. S. Callén, M. V. Navarro, and J. Galbán. 2001. Removal of naphthalene, phenanthrene and pyrene by sorbents from hot gas. *Environ. Sci. Technol.* **35**: 2395-2400.
  20. Oberlander, R. K. 1984. *Aluminas for catalysts: their preparation and properties*, pp. 63-112. In B. E. Leach (ed.), Applied industrial catalysis. Academic press, Orlando.
  21. Oh, H. J., H. R. Jang, K. Y. Jung, and J. H. Kim. 2012. Evaluation of adsorbents for separation and purification of paclitaxel from plant cell cultures. *Process Biochem.* **47**: 331-334.
  22. Pyo, S. H., B. K. Song, C. H. Ju, B. H. Han, and H. J. Choi. 2005. Effects of adsorbent treatment on the purification of paclitaxel from cell cultures of *Taxus chinensis* and yew tree. *Process Biochem.* **40**: 1113-1117.
  23. Pyo, S. H., H. B. Park, B. K. Song, B. H. Han, and J. H. Kim. 2004. A large-scale purification of paclitaxel from plant cell cultures of *Taxus chinensis*. *Process Biochem.* **39**: 1985-1991.
  24. Rao, K. V., J. B. Hanuman, C. Alvarez, M. Stoy, J. Juchum, R. M. Davies, and R. Baxley. 1995. A new large-scale process for taxol and related taxanes from *Taxus brevifolia*. *Pharm. Res.* **12**: 1003-1010.
  25. Rao, K. V. 1997. Method for the isolation and purification of taxol and its natural analogues. US Patent 5,670, 673.