

명세서

발명의 명칭: 핵산의 정제 방법

기술분야

- [1] 본 출원은 핵산의 정제 방법에 관한 것으로, 구체적으로 핵산을 친수성 유기용매를 포함하는 용액으로 결정화하는 제1 단계; 및 상기 결정화된 핵산을 고습열풍 공기로 건조하는 제2 단계;를 포함하는 핵산의 정제 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 핵산의 결정화 방법으로는 친수성 유기용매를 이용한 방법이 주로 사용되는데, 식품용으로 사용되는 핵산의 경우 국가별 유기용매 잔류량 규제로 인하여 최종제품 내 유기용매 제거가 매우 중요한 문제이다. 핵산 결정화시 일반적으로 사용되는 친수성 유기용매로는 에탄올, 메탄올 등이 있으며, 특히 메탄올은 잔류규제가 엄격하므로 완전제거가 요구된다. 그럼에도 불구하고, 핵산 결정화 방법으로 유기용매를 이용한 방법(한국등록특허 10-0051324)이 여전히 일반적으로 사용되고 있으며, 이와 관련하여 상기 특허 외에도 한국등록특허 10-0083595, 중국등록특허 100395256, 중국등록특허 101863943, 한국등록특허 10-0025552, 및 한국등록특허 10-0117428 등에서도 유기용매를 이용하여 핵산을 결정화하는 방법을 개시하고 있다.
- [3] 핵산 결정, 특히 7 수화물 형태로 존재하는 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 결정은 상온수준의 저온에서도 결정수 손실이 발생되며, 그 양은 상온부터 80°C까지 약 30분 동안 승온시 7 수화물에서 2.5 수화물로, 약 70% 손실이 발생된다(도 1). 이와 같은 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 결정의 수화물 손실은 상기 결정의 결정성을 떨어뜨려 결정 약화 및 결정형 변화를 발생시키므로, 건조시 7 수화물 수준으로 결정수를 유지하는 것은 매우 중요하다. 또한, 표면수가 다량 존재 시 무정형 형태로 결정이 변형되어 응집이 발생되므로 정제과정 중 응집현상에 의한 손실도 발생하게 된다.
- [4] 이러한 핵산의 특징으로 인해, 결정화된 핵산 내 잔류 유기용매를 제거하기 위한 방법으로 상온수준의 저온에서 건조를 진행해 왔으나, 저온에서의 건조는 결정 내 잔류 유기용매를 완전히 제거하지 못한다는 문제가 있다. 반면, 결정 내 잔류 유기용매를 완전히 제거하기 위해 고온에서 건조를 진행하면, 유기용매 제거에는 유리하나 결정수 증발로 인해 핵산 결정의 제품성이 떨어진다는 문제가 있는바, 이에 대한 대안이 필요한 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본 출원의 하나의 목적은 핵산을 친수성 유기용매를 포함하는 용액으로 결정화하는 제1 단계; 및 상기 결정화된 핵산을 온도 30°C 이상 90°C 이하, 및

상대습도 40% 이상 90% 이하인 공기로 건조하는 제2 단계;를 포함하는 핵산의 정제 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [6] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 출원의 하나의 양태는 핵산을 친수성 유기용매를 포함하는 용액으로 결정화하는 제1 단계; 및 상기 결정화된 핵산을 온도 30°C 이상 90°C 이하, 및 상대습도 40% 이상 90% 이하인 공기로 건조하는 제2 단계;를 포함하는 핵산의 정제 방법을 제공한다.
- [7] 본 출원의 핵산 정제 방법은 핵산을 친수성 유기용매를 포함하는 용액으로 결정화하는 제1 단계를 포함한다. 본 출원에서 결정화 방법은 친수성 유기용매를 포함하는 용액을 이용한 방법이면 특별히 제한되지 않는다.
- [8] 본 출원의 용어, "핵산(nucleic acid)"은 염기, 당, 인산으로 이루어진 화합물을 의미한다. 구체적으로, 본 출원에서 상기 핵산은 5'-구아닐산(5'-GMP) 및 5'-이노신산(5'-IMP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으며, 보다 구체적으로 상기 핵산은 5'-구아닐산(5'-GMP)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [9] 본 출원에 있어서, 상기 핵산은 핵산 화합물의 염(salt) 또는 상기 염의 수화물(hydrate) 형태를 모두 포함하는 것을 의미한다.
- [10] 본 출원의 용어, "염(salt)"은 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하고 있는 형태를 의미하며, 통상적으로 금속염, 유기염기와 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등이 될 수 있다. 예를 들어, 금속염으로는 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등), 알루미늄염 등이 될 수 있고; 유기염기와 염으로는 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등과의 염이 될 수 있으며; 무기산과의 염으로는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염이 될 수 있고; 유기산과의 염으로는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레인산, 시트르산, 숙신산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염이 될 수 있으며; 염기성 아미노산과의 염으로는 아르기닌, 라이신, 오르니틴 등과의 염이 될 수 있고; 산성 아미노산과의 염으로는 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염이 될 수 있다.
- [11] 본 출원의 용어, "수화물(hydrate)"은 물이 화합물에 결합하고 있는 형태를 의미하며, 상기 수화물이 결정일 때 함유되어 있는 물을 결정수라고 한다.
- [12] 즉, 본 출원에 있어서, 상기 핵산은 핵산 화합물, 이의 염, 또는 상기 염의 수화물을 통칭하는 것으로, 구체적으로 상기 핵산은 5'-구아닐산(5'-GMP) 및 5'-이노신산(5'-IMP)의 염인 5'-구아닐산 이나트륨(5'-GMP 2Na) 및 5'-이노신산 이나트륨(5'-IMP 2Na)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수

있으며, 보다 구체적으로 5'-구아닐산 이나트륨(5'-GMP 2Na)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [13] 또한, 구체적으로 상기 핵산은 5'-구아닐산 이나트륨(5'-GMP 2Na) 및 5'-이노신산 이나트륨(5'-IMP 2Na)의 수화물일 수 있다. 구체적으로, 상기 핵산은 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물(5'-GMP 2Na 7H₂O) 또는 5'-이노신산 이나트륨(5'-IMP 2Na) 7.5 수화물을 포함할 수 있으나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.
- [14] 본 출원의 용어, "친수성 유기용매(hydrophilic organic solvent)"는 친수성 성질을 나타내는 유기용매를 의미하며, 구체적으로 상기 유기용매는 메탄올 및 에탄올로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으며, 보다 구체적으로 메탄올일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [15] 본 출원의 제1 단계는 구체적으로 (i) 핵산 농축액에 친수성 유기용매를 포함하는 용액을 첨가하는 단계; (ii) 상기 용액이 첨가된 핵산 농축액을 냉각하는 단계; (iii) 생성된 핵산 결정 슬러리를 원심분리하여 분리하는 단계; 및 (iv) 상기 분리된 핵산 결정을 세척하는 단계를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [16] 본 출원에 있어서, 상기 친수성 유기용매는 핵산 농축액 대비 1.0 RV 이상 1.5 RV 이하로 첨가할 수 있으며, 구체적으로 1.0 RV 이상 1.5 RV 이하, 1.1 RV 이상 1.4 RV 이하, 1.1 RV 이상 1.3 RV 이하, 1.15 RV 이상 1.25 RV 이하로 첨가할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [17] 본 출원에 있어서, 상기 냉각은 1시간 이상 3시간 이하로 수행할 수 있으며, 구체적으로 1시간 이상 3시간 이하, 1.5시간 이상 2.5시간 이하로 수행할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [18] 본 출원에 있어서, 상기 냉각은 20°C 이상 30°C 이하로 수행할 수 있으며, 구체적으로 20°C 이상 30°C 이하, 22°C 이상 28°C 이하, 23°C 이상 27°C 이하, 24°C 이상 26°C 이하로 수행할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [19] 본 출원에 있어서, 상기 원심분리는 2000 rpm 이상 3000 rpm 이하로 수행할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [20] 본 출원의 핵산 정제 방법은 결정화된 핵산을 온도 30°C 이상 90°C 이하, 및 상대습도 40% 이상 90% 이하인 공기로 건조하는 제2 단계를 포함한다.
- [21] 본 출원의 제2 단계는 구체적으로 (a) 공기의 온도 및 습도를 조절하는 단계; 및 (b) 온도 및 습도가 조절된 공기로 상기 제1 단계에서 수득한 핵산 결정을 건조하는 단계를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [22] 본 출원에 있어서, 상기 공기는 온도 30°C 이상 60°C 미만, 및 상대습도 40% 이상 90% 이하일 수 있다. 구체적으로, 상기 온도는 30°C 이상 60°C 미만, 30°C 이상 55°C 이하, 35°C 이상 55°C 이하, 35°C 이상 50°C 이하, 40°C 이상 55°C 이하, 45°C 이상 55°C 이하, 45°C 초과 55°C 이하, 45°C 이상 60°C 미만, 또는 50°C 이상 60°C 미만일 수 있으며, 상기 상대습도는 40% 이상 90% 이하, 55% 이상 85%

이하, 50% 이상 80% 이하, 40% 이상 60% 이하, 45% 이상 55% 이하, 80% 이상 90% 이하일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [23] 본 출원에 있어서, 상기 공기는 온도 60°C 이상 90°C 이하, 및 상대습도 70% 이상 90% 이하일 수 있다. 구체적으로, 상기 온도는 60°C 이상 90°C 이하, 60°C 이상 85°C 이하, 60°C 이상 80°C 이하, 65°C 이상 90°C 이하, 65°C 이상 80°C 이하, 65°C 이상 75°C 이하일 수 있으며, 상기 상대습도는 70% 이상 90% 이하, 75% 이상 90% 이하, 80% 이상 90% 이하일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [24] 본 출원에 있어서, 상기 건조는 2시간 이상 7시간 이하 동안 수행하는 것일 수 있다. 구체적으로, 2시간 이상 7시간 이하, 2.5시간 이상 6.5시간 이하, 3시간 이상 6시간 이하일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [25] 본 출원에서 건조 방법은 고습열풍, 즉 온도 및 상대습도가 조절된 공기를 이용한 방법이면 특별히 제한되지 않는다. 구체적으로, 상기 건조는 공기의 습도 조절이 가능한 건조기로 수행하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [26] 본 출원에서 사용한 건조기는 온·습도 조절 장치 및 건조기 챔버로 구성(도 2)되는데, 상기 온·습도 조절 장치로 온도와 습도가 조절된 고습열풍 공기를 건조기 챔버로 공급한 후, 습정을 유입하여 핵산 결정 내 유기용매 및 표면수를 제거할 수 있다. 도 2는 본 출원에서 사용 가능한 건조기의 일례를 나타내는 개략도이다.

발명의 효과

- [27] 본 출원의 핵산 정제 방법은 친수성 유기용매를 이용한 핵산 결정화 후 잔류하는 유기용매를 고습열풍 건조를 통해 완전히 제거 가능하다. 또한, 건조 중에도 핵산의 결정수가 유지되고, 수화물 구조가 유지되어 결정의 응집이 발생하지 않아 우수한 수율을 나타낸다.
- [28] 또한, 고습열풍 건조 단계만으로도 상기 효과들을 나타낼 수 있으므로 비용저감 효과도 있으므로, 보다 경제적으로 핵산의 정제에 널리 이용될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

- [29] 도 1은 온도에 따른 핵산 결정의 결정수 손실을 나타낸 그래프이다.
- [30] 도 2는 본 출원에서 사용 가능한 건조기의 일례를 나타내는 개략도이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [31] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.
- [32]
- [33] **실험예 1.**
- [34] **실험예 1-1. 핵산의 결정화**
- [35] 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물이 250g/L 수준으로 존재하는 농축액을

준비하였다. 농축액 부피대비 1.2RV(Relative Volume; 상대부피)에 해당하는 친수성 유기용매를 0.2RV/hr의 유속으로 6시간 동안 38°C에서 투입하였다. 투입이 종료된 시점으로부터 2시간 동안 25°C로 냉각을 진행하였으며, 결정 슬러리를 원심분리기를 통하여 분리하였다. 이때, 원심분리는 2000rpm 내지 3000rpm 수준의 속도로 수행하였고, 세척액은 친수성 유기용매가 50% 포함된 수용액을 사용하였으며, 2000rpm에서 분무처리를 통해 결정을 세척하였다. 세척이 완료된 후, 수분함량 30% 수준의 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 습정을 수득하였다.

[36]

[37] **실험예 1-2. 결정화된 핵산의 건조**

[38] 결정 건조에 사용되는 고습열풍 공기는 건조기 하단에 설치된 습도조율장치를 이용하여 조절하였다(도 2). 저온의 공기를 고온으로 가온한 후 습도를 맞춰 사용하였으며, 습도조율장치를 통해 안정화한 후, 건조기 챔버로 고습열풍 공기를 공급하였다. 이후, 실험예 1-1에서 수득한 습정을 유입하여 핵산 결정 내 유기용매 및 표면수를 제거하였다. 건조기 내부 온·습도는 챔버 내부에 설치된 항온·항습도계를 이용하여 관측하였다.

[39]

[40] **실험예 2. 결정 분석**[41] **실험예 2-1. 유기용매 함량 변화 분석**

[42] 장비: Hewlett 5890 parkard series 2

[43] 컬럼: Porapak q (waters associates, 6FT 1/8 in 80/100 packed column supelco)

[44] 운반기체: 수소, 질소

[45] 검출기 종류: FLD

[46] 오븐온도: 140°C

[47] 시료주입부온도: 150°C

[48] 검출기 온도: 175°C

[49] 시료 주입량: 1μL

[50]

[51] 결정의 유기용매 함량을 분석하기 위하여, 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 결정을 1.0000g로 정량하여 0.01L 부피 플라스크에 넣고 초순수로 희석하여, 100g/L 샘플을 준비하였다. 이후, 메탄올(또는 에탄올) 표준시약(J.T.baker >99.0%)을 50mg/L로 제조하였으며, 상기 표준시약을 외부 표준물로 하고, 상기 샘플을 기체 크로마토그래피(gas chromatography; GC)로 분석하였다.

[52]

[53] **실험예 2-2. 잔류 수화물의 측정을 통한 결정수 변화 분석**

[54] 잔류 수화물 함량을 분석하기 위하여, 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 결정을 20mg 정량하여 열중량분석기 팬에 넣었다. 이후, 열분석기 온도는 초기온도 25°C에서 300°C까지 2°C/min 속도로 승온하여 중량 변화를 관찰하였다. 이때

5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 결정은 약 200°C 구간에서 23.6%의 중량변화가 발생되며 이는 7 수화물 증발에 따른 중량변화로 볼 수 있으며, 이를 통하여 잔류 수화물 함량을 분석하였다.

[55]

[56] 실험예 2-3. 수율 변화 분석

[57] 건조 후 수율을 분석하기 위하여, 건조가 완료 된 후 건조기 상단에 장착된 백필터 내에 포집된 미분의 중량을 측정함으로써 건조 중 발생한 손실을 측정하였다.

[58]

[59] 실험예 3. 온·습도 조건에 따른 결정수 변화 관찰

[60] 건조기 하단에 설치된 습도조절장치를 통하여 건조기 챔버 내의 온·습도 조건을 변화하면서 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 습정 내 결정수 변화를 관찰하였다.

[61] 그 결과, 표 1에 나타낸 바와 같이, 온도 30°C 이상 90°C 이하 및 상대습도 40% 이상 90% 이하의 조건으로 건조 시 잔류 수화물은 12.7% 내지 25.2%로 나타났다.

[62] 특히, 온도 30°C 이상 60°C 미만, 상대습도 40% 이상의 조건, 또는 온도 60°C 이상 90°C 이하, 상대습도 80% 이상의 조건으로 건조 시에는 잔류 수화물은 21.4% 내지 25.2%로 확인되어, 상기 범위에서는 현저히 잔류 수화물이 많은 것을 확인할 수 있었다.

[63]

[64] [표1]

Moisture(%)		온도(°C)		
		36	50	70
상대습도(RH)	10	8.8	7.6	5.4
	50	25.2	21.9	12.7
	60	24	21.4	13.4
	70	22.1	20.6	13.5
	75	23.7	22.7	13.9
	80	24	24	21.4

[65] 상기 결과를 통해, 상기 온·습도 조건에서는 건조기 내부에서 장시간 처리시에도 결정수가 유지됨을 알 수 있었다. 또한, 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 결정의 이론상 결정수량인 23.6%(±2%) 수준으로, 건조과정중 수화물 구조가 변형되지 않았으므로, 결정의 응집현상이 발생되지 않아 응집에 의한 수율 손실이 나타나지 않음을 확인하였다. 아울러, 과건조 과정이 없어 결정성도

우수하게 나타남을 확인하였다.

- [66] 이를 통해, 상기 온도 및 상대습도 범위 내인 경우, 단계적으로 결정수가 유지되고 유기용매의 완전제거가 가능하며, 또한 건조과정 중 수화물 구조가 변형되지 않아 결정의 응집현상이 발생되지 않고, 응집에 의한 수율 손실이 나타나지 않음을 확인하였다.

[67]

[68] **실시예 1. 핵산의 정제 I**

- [69] 건조기 하단에 설치된 습도조절장치를 통하여 건조기 챔버 내의 온·습도를 35°C, 50%로 일정하게 유지한 후, 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 습정을 연속적으로 유입하였다. 이때, 상기 습정 내 수분은 표면수와 결정수를 합쳐서 약 30% 수준이었다.

- [70] 그 결과, 표 2에 나타낸 바와 같이, 온도 34°C, 상대습도 48% 조건으로 6시간 건조 시 잔류 수화물은 22.3%, 메탄올 함량은 0ppm으로 나타났다.

[71]

[72] [표2]

	운전조건				결정 분석 결과	
Time	건조기 내부 온·습도		출구	DAMPER	Moisture	MEOH
Min	temp	RH	temp	%	%	ppm
0	36	43	36	50	31	808
15	35	48	34	50	21	80.2
60	35	48	35	65	21.5	24.4
120	34	50	34	60	21.1	21.3
180	34	52	34	70	21.4	15.7
360	34	52	34	70	22.3	N.D.

- [73] 상기 결과를 통해, 상기 온·습도 조건에서는 건조 진행 시 단계적으로 결정수가 유지되며 메탄올의 완전제거가 가능함을 알 수 있었다. 또한, 건조과정중 수화물 구조가 변형되지 않으므로 결정의 응집현상이 발생되지 않았으며, 응집에 의한 수율 손실이 나타나지 않음을 확인하였다.

[74]

[75] **실시예 2. 핵산의 정제 II**

- [76] 건조기 하단에 설치된 습도조절장치를 통하여 건조기 챔버 내의 온·습도를 55°C, 60%로 일정하게 유지한 후, 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 습정을 연속적으로 유입하였다. 이때, 상기 습정 내 수분은 표면수와 결정수를 합쳐서 약 30% 수준이었다.

- [77] 그 결과, 표 3에 나타낸 바와 같이, 온도 55°C, 상대습도 60% 조건으로 3시간

건조 시 잔류 수화물은 23%, 메탄올 함량은 0ppm으로 나타났다.

[78]

[79] [표3]

	운전조건				결정 분석 결과	
Time	건조기 내부 온·습도		출구	DAMPER	Moisture	MEOH
Min	temp	RH	temp	%	%	ppm
0	55	42	55	50	30	812
15	56	50	56	50	20	70
30	58	55	58	50	19	20
60	55	52	55	60	20	17
120	55	72	55	65	21	12
180	55	71	55	60	23	N.D.

[80] 상기 결과를 통해, 상기 온·습도 조건에서는 건조 진행 시 단계적으로 결정수가 유지되며 메탄올의 완전제거가 가능함을 알 수 있었다. 또한, 건조과정중 수화물 구조가 변형되지 않으므로 결정의 응집현상이 발생되지 않았으며, 응집에 의한 수율 손실이 나타나지 않음을 확인하였다.

[81]

[82] 실시예 3. 핵산의 정제 III

[83] 건조기 하단에 설치된 습도조절장치를 통하여 건조기 챔버 내의 온·습도를 70°C, 80%로 일정하게 유지한 후, 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 습정을 연속적으로 유입하였다. 이때, 상기 습정 내 수분은 표면수와 결정수를 합쳐서 약 30% 수준이었다.

[84] 그 결과, 표 4에 나타낸 바와 같이, 온도 70°C, 상대습도 80% 조건으로 3시간 건조 시 잔류 수화물은 23%, 메탄올 함량은 0ppm으로 나타났다.

[85]

[86] [표4]

	운전조건				결정 분석 결과	
Time	건조기 내부 온·습도		출구	DAMPER	Moisture	MEOH
Min	temp	RH	temp	%	%	ppm
0	68	77	68	50	60	809
30	70	79	70	50	23	20
60	71	80	71	50	22	18
90	71	80	71	50	22	15
120	71	80	71	50	23	12
150	71	80	71	50	21	6
180	70	81	70	60	23	N.D.
18hr	70	80	70	60	24	N.D.

[87] 상기 결과를 통해, 상기 온·습도 조건에서는 건조 진행 시 단계적으로 결정수가 유지되며 메탄올의 완전제거가 가능함을 알 수 있었다. 또한, 건조과정중 수화물 구조가 변형되지 않으므로 결정의 응집현상이 발생되지 않았으며, 응집에 의한 수율 손실이 나타나지 않음을 확인하였다.

[88]

[89] **비교예 1. 핵산의 정제 IV**

[90] 건조기 하단에 설치된 습도조절장치를 통하여 건조기 챔버 내의 온도를 37°C로 일정하게 유지한 후(상대습도 미조정 건조 공기; 습도 13% 수준), 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 습정을 연속적으로 유입하였다. 이때, 상기 습정 내 수분은 표면수와 결정수를 합쳐서 약 30% 수준이었다.

[91] 그 결과, 표 5에 나타낸 바와 같이, 온도 37°C, 상대습도 미조정(13% 수준) 조건으로 3시간 건조 시 잔류 수화물은 13%, 메탄올 함량은 9ppm으로 나타났다.

[92]

[93] [표5]

	운전조건				결정 분석 결과	
Time	건조기 내부 온·습도		출구	DAMPER	Moisture	MEOH
Min	temp	RH	temp	%	%	ppm
0	36	10	36	50	30	810
15	37	12	37	50	19	65
30	38	12	38	50	18	25
60	36	15	36	50	17	21
120	36	15	36	50	15	16
180	36	13	36	50	13	9

[94] 상기 결과를 통해, 상기 온·습도 조건에서는 메탄올의 완전제거가 불가능함을 알 수 있었다. 또한, 결정수가 13% 수준으로 이론 결정수량 대비 45% 가량 손실이 발생되어 결정성이 떨어지며 수화물량 부족으로 품질달성이 불가능함을 확인하였다.

[95]

[96] 비교예 2. 헥산의 정제 V

[97] 건조기 하단에 설치된 습도조절장치를 통하여 건조기 챔버 내의 온·습도를 70°C, 50%로 일정하게 유지한 후, 5'-구아닐산 이나트륨 7 수화물 습정을 연속적으로 유입하였다. 이때, 상기 습정 내 수분은 표면수와 결정수를 합쳐서 약 30% 수준이었다.

[98] 그 결과, 표 6에 나타낸 바와 같이, 온도 37°C, 상대습도 50% 조건으로 3시간 건조 시 잔류 수화물은 13%, 메탄올 함량은 0ppm으로 나타났다.

[99]

[100] [표6]

	운전조건				결정 분석 결과	
Time	건조기 내부 온·습도		출구	DAMPER	Moisture	MEOH
Min	temp	RH	temp	%	%	ppm
0	68	43	68	50	31	812
30	70	51	70	50	21	43
60	71	48	71	50	21	29
90	71	48	71	50	18	18
120	71	51	71	50	17	11
150	71	43	71	50	14	9
180	70	51	70	50	13	N.D.

[101] 상기 결과를 통해, 상기 온·습도 조건에서는 메탄올의 완전제거가 가능함을 알 수 있었다. 그러나, 결정수가 13% 수준으로 이룬 결정수량 대비 45% 가량 손실이 발생되어 결정성이 떨어지며 수화물량 부족으로 품질달성이 불가능함을 확인하였다.

[102] 이상의 결과로부터, 본 출원의 온·습도 범위, 즉 온도 30°C 이상 90°C 이하 및 상대습도 40% 이상 90% 이하 조건, 구체적으로 30°C 이상 60°C 미만의 온도에서는 40% 이상 90% 이하의 습도로, 60°C 이상 90°C 이하의 온도에서는 70% 이상 90% 이하의 습도로 유지하는 경우 결정수가 유지되고, 메탄올의 완전제거가 가능하며, 결정의 응집에 의한 수율 손실이 나타나지 않음을 알 수 있었다. 아울러, 상기 범위를 벗어나는 경우 습도 하락에 따라 결정수가 증발하거나 유기용매를 완전하게 제거할 수 없음을 알 수 있었다.

[103] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.