

## SMB 크로마토그래피를 이용한 광학이성질체의 분리

윤태호, 박희준, 김인호

충남대학교 화학공학과 생물공정연구실

전화 (042) 821-7675, FAX (042)-822-8995

### Abstract

SMB(simulated moving bed) chromatography system has been developed to realize continuous separation and save solvent consumption for binary mixture in especial. The parameters of SMB chromatography system can be calculated from mass balance equations of true moving bed chromatography, and they are used in design of 6-column SMB chromatography. We can separate S-ketoprofen enantiomer as a raffinate product in 85% of purity and 0.3mg/ml using assembled SMB chromatography system.

### 서론

SMB(simulated moving bed) 크로마토그래피 장치는 1960년대 UOP가 rotary valve를 발명하면서 석유화학 및 당류산업의 영역에서 Sorbex<sup>®</sup> process로 발전되어 응용되기 시작하였다<sup>(1)</sup>. 이러한 SMB 크로마토그래피 공정은 기존의 이동층 크로마토그래피(true moving bed chromatography) 시스템에 비하여 많은 분야에 응용되기 시작하였으며, 현재는 정밀화학분야에서 상용화되어 의약품 중간체와 같은 고부가가치 제품의 생산에 이용되고 있다<sup>(2)</sup>. 특히 SMB 크로마토그래피는 2성분계의 분리에 매우 큰 장점을 갖고 있으므로, 현재 라세미 혼합물로 사용되고 있는 광학이성질체의 분리에 유용하게 사용될 수 있다. 또한 기존의 회분식 크로마토그래피의 용매 소모량의 획기적으로 감소시킬 수 있으며, 연속적인 물질의 분리가 가능하다. Nicoud 등에 의하면 생산용 SMB 크로마토그래피를 이용하여 chiral 화합물을 100-1000g/Kg CSP·day의 속도로 생산할 수 있으며, 기존의 크로마토그래피에 비하여 상당한 용매절감 효과를 보고하고 있다<sup>(3,4)</sup>.

본 연구에서는 multi-position rotary valve를 사용한 실험실 규모의 SMB 크로마토그래피 장치를 디자인하기 위한 효율적인 valve system에 대하여 연구하였으며, 회분식 실험을 통하여 파라미터들을 구한 후, Triangle theory에 의거한 TMB 모델로부터 SMB 크로마토그래피장치의 조업변수를 계산하였다<sup>(5)</sup>.

**SMB chromatography의 이론**

Fig. 1은 SMB 크로마토그래피의 원리를 나타내고 있으며, 6개의 칼럼이 4 zone으로 구성되어 있다. SMB 크로마토그래피는 흡착제를 실제로 이동시키지 않고, 칼럼에 연결된 밸브의 흐름을 이동상의 흐름방향과 같이 주기적으로 바꾸어 이동층 크로마토그래피와 같은 효과를 나타낼 수 있다. SMB 크로마토그래피를 조작하는데 요구되는 모든 매개변수들은 회분식 크로마토그래피에서의 각 성분의 체류시간으로부터 구해지며, 이와같은 방법으로 얻어진 값들을 이용하여 SMB 크로마토그래피가 정상상태로 조작되도록 최적의 조건을 맞추는 것이 중요하다<sup>(6)</sup>.

$$\overline{H}_A = \frac{t_R(A) - t_0}{t_0} \cdot \frac{\epsilon}{1 - \epsilon} \quad \text{Eq'n (1)}$$

$$\overline{H}_B = \frac{t_R(B) - t_0}{t_0} \cdot \frac{\epsilon}{1 - \epsilon}$$

이때,  $H = \text{Henry's constant}$ ,  $t_0 = \frac{\epsilon \cdot V}{Q}$ ,  $A = \text{extract}$ ,  $B = \text{raffinate}$ 이다.

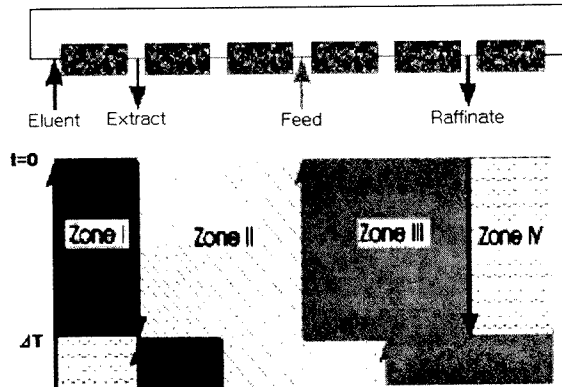


Fig. 1. Principle of SMB.

Fig. 2는 equilibrium model로부터  $m_2$ ,  $m_3$ 의 조건을 나타낸 것이며, 작도를 통하여 SMB 크로마토그래피의 조작변수를 유도해 낼 수 있으며, 이때  $t^*$ 는 switching time으로써 내부의 흐름을 외부로 배출하는 시간이다.

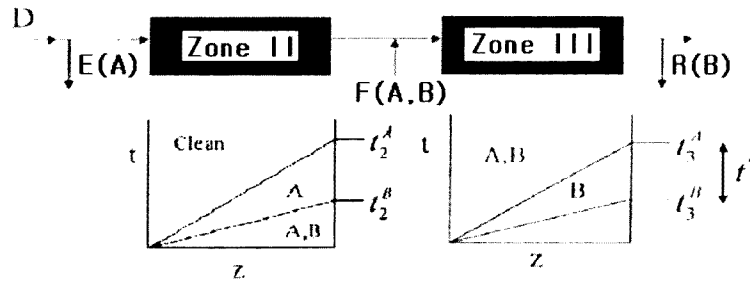


Fig. 2. Characteristic diagram in the zones of SMB.

In zone I	In zone II	In zone III	In zone IV	
$m_1 \leq H_A$	$\frac{V\varepsilon}{Q_2} \left( 1 + \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} H_B \right) \leq t^* \leq \frac{V\varepsilon}{Q_2} \left( 1 + \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} H_A \right)$	$\frac{V\varepsilon}{Q_3} \left( 1 + \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} H_B \right) \leq t^* \leq \frac{V\varepsilon}{Q_3} \left( 1 + \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} H_A \right)$	$m_4 \leq H_B$	Eq'n (2)
	$H_B \leq \frac{Q_2 t^* - V\varepsilon}{V(1-\varepsilon)} = m_2 \leq H_A$	$H_B \leq \frac{Q_3 t^* - V\varepsilon}{V(1-\varepsilon)} = m_3 \leq H_A$		

### 재료 및 방법

본 연구에서 제작한 SMB 크로마토그래피 장치는 4개의 multi position rotary valve(Valco, USA)를 사용하여, 각 switching time마다 독립적으로 유로의 제어가 가능하도록 구성하였으며, 6개의 칼럼(Alltech, 10mm(ID) ×100mm(L))이 사용되었다. 칼럼은 10 $\mu$ m 입자 분포의 실리카에 O,O'-bis (4-tert-butylbenzoyl)-N,N'-diallyl-L-tartar diamid가 결합된 고정상을 6000psi에서 slurry method에 의해 충전하여 실험에 사용하였다. 또한, 총 5개의 HPLC 펌프(Young Lin M930, M925)와 recycling pump에 의해 발생하는 흐름에 의한 외부로의 배출을 억제하기 위하여 raffinate와 extract 펌프에 relief valve(Swagelok)를 부착하여 정밀한 유량 제어가 가능하도록 하였다. Rotary valve의 적절할 배치를 통하여 각 zone으로의 유로를 변경하여 원하는 유로의 구성을 구현할 수 있도록 하였다. 실험에 사용된 시료의 농도는 1mg/ml이었으며, 용매의 조성은 HPLC 급의 hexane/tert-butyl methyl ether/acetic acid(85/15/0.1)이었으며, 회분식 실험의 경우 20 $\mu$ l의 시료를 주입하였다. SMB 장치 내의 칼럼들은 40 $^{\circ}$ C의 항온으로 유지되었으며, 모든 유로는 1/16" SUS 재질로 제작되었다.

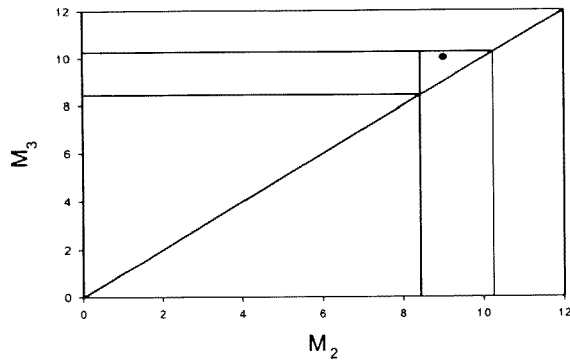


Fig. 3. Separation regimes in the operating plane in SMB

### 결과 및 고찰

단일칼럼을 사용한 회분식 실험으로부터 칼럼의 공극율을 계산하기 위하여 고정상과 상호작용이 없는 *tert-butyl methyl ether*로  $t_0$ 를 측정된 결과 0.87분이었으며, 계산 결과 공극율( $\epsilon$ )은 0.53이었다. 또한 S-ketoprofen과 R-ketoprofen의 체류시간은 각각 7.38과 8.78분이었으며, eq'n (1)로부터 계산되어진  $H_{S\text{-ketoprofen}}$ 과  $H_{R\text{-ketoprofen}}$ 의 값은 각각 8.44와 10.25였다. 이를 사용하여  $m_2$ ,  $m_3$  diagram을 그린 후 삼각형 내부의 영역중 (9.0, 10.0)을 선택하였다(Fig. 3). Feed의 양을 0.3ml/min.으로 가정한 후 eq'n(2)를 사용하여 각 파라미터들을 계산한 결과  $Q_{elu}=0.54\text{ml/min.}$ ,  $Q_{raff}=0.47\text{ml/min.}$ ,  $Q_{ext}=0.37\text{ml/min.}$ ,  $Q_{rec}=2.87\text{ml/min.}$ ,  $\Delta T=12.3\text{min.}$ 의 값을 얻었다.

위와같은 조건을 분리되는 extract와 raffinate 성분은 분석용 HPLC 조건에서 다시 분석을 수행한 결과 분리 대상 성분인 S-ketoprofen은 raffinate로 배출이 되며 약 85%의 순도로 분리가 가능하였으며, 이때 평균농도는 0.3mg/ml였다.

### 요 약

TMB 크로마토그래피의 물질수지식으로부터 SMB 크로마토그래피의 디자인 파라미터들을 계산할 수 있으며, 이를 이용하여 6 칼럼 SMB 크로마토그래피 장치를 디자인하였다. SMB 크로마토그래피 장치는 4개의 multi position rotary valve를 사용하여 연속적으로 각 칼럼으로의 유로를 제어할 수 있으며, 효율적인 SMB 크로마토그래피 장치를 구현할 수 있다. 또한 회분식 실험으로부터 얻어진  $m_2$ ,  $m_3$  diagram으로부터 SMB 크로마토그래피의 조작에 필요한 파라미터들을 계산할 수 있었다.

## 감사

본 연구는 인하대학교 초정밀 분리기술 연구센터의 연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. Migliorini, C., M. Mazzotti. and M. Morbidelli,, "Design of simulated moving bed multicomponent separations: Langmuir systems", (2000), *Separation and purification technology*, **20**, 79-96.
2. Francotte, E. R. and P. Richert, Applications of simulated moving-bed chromatography to the separation of the enantiomers of chiral drugs, (1997), *J. Chromatogr. A*, **769**, 101-107.
3. Pais, L. S., J. M. Loureiro, and A. E. Rodrigues, " Chiral separation by SMB chromatography", (2000), *Separation and purification technology*, **20**, 67-77.
4. Nicoud, R. M., The separation of optical isomer by simulated moving bed chromatography,(1999), *Pharm. Technol. Eur.*, **11**, 28-36.
5. Mazzotti, M., G. Storti and M. Morbidelli, "Optimal operation of simulated moving bed unit for nonlinear chromatography separations", (1997), *J. Chromatogra. A*, **769**, 3-24.
6. Juza, M., "Development of an high-performance liquid chromatographic simulated moving bed separation from an industrial perspective", (1999), *J. Chromatogr. A*, **865**, 35-49.