

## SMB 크로마토그래피를 이용한 loxoprofen racemate의 분리

윤태호, 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 such as chiral compounds 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 1'R-2S and 1'S-2S enantiomers as a raffinate product in 95% of purity using assembled SMB chromatography system.

### 서 론

SMB 크로마토그래피는 1960년대 초반에 석유화학공업에서 para-xylene과 톨루엔을 분리하기 위한 흡착탑에서 이용되었으며, 식품 산업에서 과당과 포도당을 대규모로 분리하기 위해 산업적으로 대규모 SMB 기술이 운용되었다<sup>(1,2)</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. 특히 SMB 크로마토그래피는 기존의 회분식 크로마토그래피에 비하여 용매의 절감과 2성분계의 연속 분리에 매우 큰 장점을 갖고 있으므로, 현재 라세미 혼합물로 사용되고 있는 광학이성질체의 분리에 유용하게 사용될 수 있다<sup>(3,4)</sup>.

본 연구에서는 회분식 실험을 통하여 triangle theory로부터 SMB 크로마토그래피의 조업 파라미터들을 구한 후, multi-position rotary valve를 사용한 실험실 규모의 SMB 크로마토그래피 장치를 사용하여 loxoprofen racemate를 각각의 enantiomer로 분리하고자 하였다<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>.

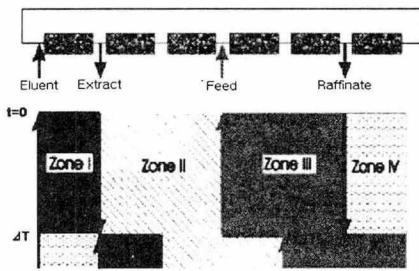


Fig. 1. Principle of SMB.

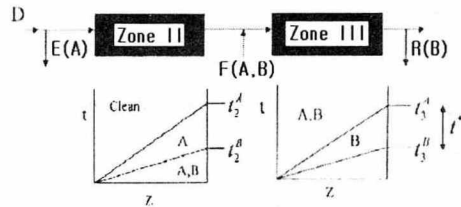


Fig. 2. Characteristic diagram in the zones of SMB.

$$\begin{aligned} \overline{H}_A &= \frac{t_R(A) - t_0}{t_0} \cdot \frac{\epsilon}{1 - \epsilon} \\ \overline{H}_B &= \frac{t_R(B) - t_0}{t_0} \cdot \frac{\epsilon}{1 - \epsilon} \end{aligned} \quad \text{Eq'n (1)}$$

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

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

In zone I	In zone II	In zone III	In zone IV
$m_1 \leq H_A$	$\frac{V\epsilon}{Q_2} \left( 1 + \frac{1-\epsilon}{\epsilon} H_B \right) \leq t^* \leq \frac{V\epsilon}{Q_2} \left( 1 + \frac{1-\epsilon}{\epsilon} H_A \right)$ $H_B \leq \frac{Q_2 t^* - V\epsilon}{V(1-\epsilon)} = m_2 \leq H_A$	$\frac{V\epsilon}{Q_3} \left( 1 + \frac{1-\epsilon}{\epsilon} H_B \right) \leq t^* \leq \frac{V\epsilon}{Q_3} \left( 1 + \frac{1-\epsilon}{\epsilon} H_B \right)$ $H_B \leq \frac{Q_3 t^* - V\epsilon}{V(1-\epsilon)} = m_3 \leq H_A$	$m_4 \leq H_B$

Eq'n (2)

## 재료 및 방법

본 연구에서 사용한 SMB 크로마토그래피 장치는 4개의 multi position rotary valve(Valco, USA)를 사용하여, 각 switching time마다 독립적인 유로의 형성이 가능하도록 구성하였으며, 6개의 칼럼(Alltech, 10mm(ID) × 100mm(L))이 장착되었다. 칼럼은 회분식 실험의 경우 셀룰로스 유도체가 5 $\mu$ m 실리카에 결합된 Chira-CEL OJ 칼럼과(46mm(ID)×250mm, Daicel, Japan) 10 $\mu$ m 입경의 실리카에 O,O'-bis(4-tert-butylbenzoyl)-N,N'-diallyl-L-tartar diamid가 결합된 고정상을 6000psi에서 slurry method에 의해 충전하여 제작한 TBB(Kromasil, Eka Chemical, Sweden) 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. 또한, recycle pump는 각 zone에 위치한 경우 유량이 변경되도록 컴퓨터를 통하여 제어하였다. Rotary valve는 각 칼럼으로의 유로를 적절하게 변경시킬 수 있도록 독립적인 위치 설정이 가능하도록 설정하였다. SMB 크로마토그래피 실험에 사용된 loxoprofen 시료의 농도는 0.1mg/ml이었으며, 실험에 사용된 용매는 HPLC 급의 hexane, isopropanol, ethyl alcohol, acetic acid였으며, SMB 장치내의 칼럼들은 40°C의 항온으로 유지되었으며, 모든 유로는 1/16" SUS 재질로 제작되었다.

## 결과 및 고찰

ChiraCEL OJ 칼럼을 사용하여 hexane:2-propanol:trifluoroacetic acid=95:5:0.1 (%v./v.) 조건으로 이동상의 유속은 1ml/min, loxoprofen racemate 농도는 1mg/ml, 시료의 양은 20 $\mu$ l로 주입한 결과 4개의 enantiomer가 분리되었으며, 이들 중 생체활성이 있는 1'R-2S와 1'S-2S enantiomer는 각각 3번째와 4번째 피크로써 분리가 되었다. 이를 TBB 칼럼에 hexane:ethylalcohol:acetic acid=99:1:0.1(%v./v.) 조건으로 이동상의 유속은 3ml/min, 시료의 농도는 0.1mg/ml, 시료의 주입량은 200 $\mu$ l 주입한 결과 다시 분석한 결과 ChraCEL OJ 칼럼에서의 3번째와 4번째 피크가 혼합된 상태로 먼저 용출되고, 1'R-2R, 1'S-2R은 이후에 용출되는 피크로 얻을 수 있었다(Fig. 3). 이로부터 SMB 크로마토그래피에 적용하기 위하여 먼저 용출되는 성분인 raffinate와 나중에 용출되는 성분인 extract로 정의하고, 각각의 체류시간은 11.1과 13.8분이었으며, eq'n (1)로부터 계산되어진  $H_{Raffinate}$ 과  $H_{Extract}$ 의 값은 각각 7.90과 10.07이

였다. 이를 사용하여  $m_2$ ,  $m_3$  diagram을 그린 후 삼각형 내부의 영역중 (8.46, 9.46)을 선택하였다(Fig. 4). Feed의 양을 0.3ml/min.으로 설정한 후 eq'n(2)로부터 각 파라미터들을 계산한 결과  $Q_{elu}=0.65\text{ml/min.}$ ,  $Q_{raff}=0.47\text{ml/min.}$ ,  $Q_{ext}=0.48\text{ml/min.}$ ,  $Q_{rec}=2.71\text{ml/min.}$ ,  $\Delta T=12.3\text{min.}$ 의 값을 얻었다.

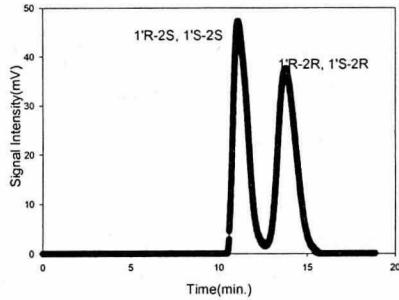


Fig. 3. Chromatogram of loxoprofen racemate.

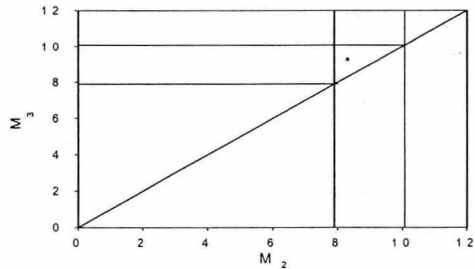


Fig. 4.  $m_2$ - $m_3$  diagram for calculation of SMB chromatography.

위와 같은 조건에서 분리되는 extract와 raffinate 성분은 분석용 HPLC 조건에서 다시 분석을 수행한 결과 extract와 raffinate는 약 95%의 순도로 분리가 가능하였다.

### 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.

### 감 사

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

### 참고문헌

1. Ruthven, D. M. and Ching, C. B. (1989), "Counter-current and simulated counter-current adsorption separation processes", *Chemical Engineering Science* **44**, 1011.
2. Ching, C. B., Ho, C., Hidajat, K. and Ruthven, D. M. (1987), "Experimental study of a simulated counter-current adsorption system-V. comparison of resin zeolite adsorbent for fructose-glucose separation at high concentration", *Chemical Engineering Science* **42**, 2547.
3. Negawa, M. and Shoji, F. (1992), "Optical resolution by simulated moving bed adsorption technology", *J. Chromatogr.* **590**, 113.
4. Kanazawa, H. *et al* (2002), "Stereospecific analysis of loxoprofen in plasma by chiral column liquid chromatography with a circular dichroism-based detector", *J. Chromatogr. A* **948**, 303.
5. Mazzotti, M., G. Storti and M. Morbidelli (1997), "Optimal operation of simulated moving bed unit for nonlinear chromatography separations", *J. Chromatogr. A* **769**, 3-24.
6. Juza, M. (1999), "Development of an high-performance liquid chromatographic simulated moving bed separation from an industrial perspective", *J. Chromatogr. A* **865**, 35-49.