

SMB(Simulated-Moving Bed) Chromatography를 이용한 R, S-ibuprofen의 분리

원정혁 · 조영상[†] · 김영대^{**} · 안동준^{*}

한국과학기술연구원 청정기술연구센터

*고려대학교 화학공학과

**전남대학교 응용화학부

(2001년 5월 25일 접수, 2001년 8월 16일 채택)

Enantio-separation of R, S-ibuprofen using Simulated Moving Bed(SMB) Chromatography

Jung Hyuk Won, Young Sang Cho[†], Young Dae Kim^{**} and Dong June Ahn^{*}

Clean Technology Research Center, Korea Institute Science and Technology, Seoul 136-791, Korea

*Department of Chemical Engineering, Korea University, Seoul 136-701, Korea

**Faculty of Applied Chemistry, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

(Received 25 May 2001; accepted 16 August 2001)

요 약

Simulated Moving Bed(SMB) chromatography는 서로 다른 흡착능을 가지는 키랄 화합물의 연속분리에 매우 적합한 공정이며 특히 enantiomers를 포함한 정밀 화학 제품의 산업용 규모의 분리에 적합한 기술이다. Enantiomers의 분리를 위해 8개의 컬럼으로 이루어진 실험실 규모의 HPLC-Simulated Moving Bed 장치를 설치하였고 Kromasil[®]로 충전된 컬럼으로 enantiomers인 ibuprofen 분리 실험을 수행하였다. HPLC 단일 컬럼 실험에서 구한 선형 흡착 등온식을 이용하여 평형 이상 계를 근거로 한 triangle theory로부터 SMB의 초기 운전조건을 도출하였으며, 이 초기 조건을 기준으로 완전 분리조건 도출을 위해 recycle, switching time, raffinate 및 feed 유량을 변화시켜 SMB 실험을 수행하였다. Triangle theory에 의해 측정된 초기 운전 조건과 이 조건을 근거로한 체계적인 실험 방법을 통해서 enantiomers인 ibuprofen 분리실험의 SMB 최적 운전 조건을 도출하였다.

Abstract – Simulated Moving Bed(SMB) chromatography is a powerful tool for the continuous separation of binary chiral compounds which have different adsorption affinities. It is a suitable technique for the preparative and production scale separation of fine chemicals, in particular enantiomers. An eight column HPLC-Simulated Moving Bed(SMB) chromatography has been built and operated for the separation of enantiomers. The separation of ibuprofen enantiomers was studied on Kromasil[®] packed columns. The linear adsorption isotherm has been obtained from the single HPLC-column experiments. The initial operating condition for SMB was estimated from the triangle theory. In order to find the optimum operating condition, SMB experiments were carried out with various operating parameters, i.e., recycle flow rate, switching time, raffinate flow rate, and feed flow rate. It was found that the optimum operating condition for the separation of ibuprofen enantiomers would be obtained by the systematic method adopted in this study.

Key words: SMB Chromatography, Enantiomers, Ibuprofen

1. 서 론

FDA에서 1997년 이후 서로 다른 의약적 활성을 지니고 있는 enantiomer로 이루어진 약물의 경우 판매 전 각 이성질체별 특성을 고지해야 한다는 규제와 더불어 단일 enantiomer 의약품을 판매하도록 유도하고 있다.

이에 따라 키랄 화합물을 분리하기 위한 분리 기술의 중요성이 증대하게 되었다. 거울상 이성질체 분리법의 하나로 키랄 크로마토그래피는 이성질체의 고정상이나 첨가물의 매개체와 분석물질의 상호작용을 이용한 분리방법으로 짧은 시간동안 거울상 이성질체를 부분입체 이성질체로 형성하여 분리를 가능하게 하는 것으로 안정한 착물을 형성할수록 더 분리가 잘 되는 것으로 알려져 있다.

크로마토그래피를 사용한 혼합물의 분리는 다른 분리 방법에 비해 낮은 에너지를 사용하는 장점이 있으며, 특히 상온에서 분리가 주로 이루어

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: yscho@kist.re.kr

어저 열에 민감한 물질의 분리(의약품 및 생약제제 등)에 특히 적합하다. 하지만 크로마토그래피의 여러 가지 이점에도 불구하고 산업체에서의 활용을 위해서는 다음과 같은 문제점들을 해결해야 한다. Batch chromatography는 컬럼내의 액상의 조성이 시간에 따라 주기적으로 변하게 되므로 컬럼내에서 고정상의 비효율적인 이용과 많은 양의 용매가 분리를 수행하기 위해 사용되므로 인해 분리 대상 물질들의 회석과 고정상에 대한 친화력이 거의 비슷한 경우에는 고순도의 분리가 불가능하며 연속 운전이 불가능한 단점을 가지고 있다. 따라서 위와 같은 batch type의 단점들을 극복하여 상업적으로 중요한 분리공정의 응용을 위해 연속식 크로마토그래피의 개발이 필요하게 되었다. 연속식 크로마토그래피 개념은 1950년 대용량 역방향 흡착 시스템을 이용하여 천연가스로부터 프로판을 분리해 내기 위해 UOP(Universal Oil Products)사에 의해 개발된 hypersorption 공정이 그 시초이며 1960년대에 Simulated Moving Bed 개념을 도입한 연속식 역방향 공정이 개발되어 UOP사의 Sorbex, aromatics에서 p-xylene을 분리하는 Parax, branched cyclic hydrocarbon에서 n-paraffins을 분리하는 Molex, high-fructose corn syrup에서 fructose를 분리하는 Sarex process에 적용되어 왔다[1-4]. 최근에는 chiral 화합물의 연속분리를 위해 SMB(Simulated Moving Bed) chromatography 연구가 많이 수행되고 있으며 Simulated Moving Bed system에 대한 관심이 또한 급증하고 있다[5].

Simulated Moving Bed chromatography는 흡착능이 다른 두 물질을 분리하는 연속식 공정기술의 하나로 용매 소비량이 batch chromatography보다 적고 고정상의 질량당 생산량이 높으며 분석용 컬럼으로 분리가 가능한 거의 모든 물질에 대해 기본적으로 분리가 가능하며 100%에 가까운 고순도 제품 생산이 가능하다. 그러므로 batch chromatography의 단점인 용질의 회석과 고정상의 낮은 효율성을 Simulated Moving Bed chromatography를 사용하여 개선시킬 수 있다. Simulated Moving Bed chromatography는 biotechnology, pharmaceuticals, fine chemistry 등 여러 방면에 적용될 수 있다. 특히 HPLC에서 개발된 키랄 고정상을 이용하여 batch chromatography의 단점을 해결하면서 경제적으로 광학이성질체를 고순도 및 대용량으로 분리해 내기 위한 효율적인 연속식 크로마토그래피방법인 Simulated Moving Bed system에 대한 중요성이 커지고 있다. 또한 analytical scale에서 preparative scale로의 scale-up은 같은 이동상과 고정상을 사용하기 때문에 scale-up에 걸리는 시간이 빠르며 Simulated Moving Bed system의 고정상과 이동상의 항류흐름으로 인해 단일 컬럼의 효율이 낮은 경우에도 분리가 가능하게 된다. 기존의 HPLC에 비해 Simulated Moving Bed chromatography는 그 특성상 산업용 분리에 응용될 수 있어 정밀화학 및 의약품 분리를 위한 기반 분리 공정 기술로서 사용될 수 있는 매우 중요한 기술이다[6]. 특히 키랄 기술과 관련된 enantiomer의 분리에 관한 많은 연구가 되고 있으며 amino acid, ascomycin, 1-phenyl-1-propanol, 1,1'-bi-2-naphthol, Tröer's base compound 등의 enantiomer의 SMB 공정 분리에 관한 연구가 보고되었다[7-11].

본 연구에서는 의약품 및 정밀화학제품을 고순도로 분리할 수 있는 연속 크로마토그래피 시스템 기술개발을 위해 8개의 HPLC 컬럼을 연결한 실험실 규모의 Simulated Moving Bed chromatography를 설치하였다. 분리대상물질로 비스테로이드 계통의 진통 및 소염제로 널리 사용되어지는 키랄 화합물인 ibuprofen을 선정하여 Simulated Moving Bed chromatography에 의해 분리하였다. SMB의 운전 조건 도출은 관련된 변수들의 다양함으로 인해 많은 시행착오를 거쳐야 가능한 문제점을 갖고 있다. 따라서 SMB 운전을 위한 최적 조건의 도출을 위해서는 체계적인 방법을 도입해야 한다. 우선 equilibrium theory를 바탕으로 분리를 위한 초기 guide-line을 도출하여 실험을 수행하였다. 이 초기 실험 조건에서부터 체계적으로 운전변수를 변화시킴에 의해 분리 조건을 도출하였으며 각 공정 변수에 따른 경향성을 조사하였다. 실험에 의해

ibuprofen분리를 위한 SMB 운전 조건을 도출할 수 있었으며 다양한 변수들이 SMB 운전능력에 미치는 영향을 조사하였다.

2. 실험

2-1. 실험시료

분리 대상물질로 비스테로이드 계통의 진통 및 소염제로 널리 사용되어지고 있는 광학 이성질체 혼합물인(R, S)-Ibuprofen [(±)-(R, S)-2-(4-isobutyl phenyl) propionic acid]을 선정하였으며 사용된 용매는 chromatography grade로 75/25/0.1 v/v/v의 hexane/tert-butyl methyl ether/acetic acid이다. 키랄 고정상은 Kromasil®(Eka chem., Sweden)이며 O,O-bis(4-tert-butylbenzoyl)-N,N-diallyl-L-tartar diamide의 chiral monomer가 silica에 결합된 것으로 particle size는 10 µm, pore size는 100 Å이다.

2-2. SMB 실험장치

Simulated Moving Bed lab-unit는 각 zone이 2개의 컬럼으로 이루어진 2-2-2-2 configuration으로 Kromasil® 슬러리 팩킹한 내경 0.46 cm, 길이 15 cm인 HPLC-컬럼 8개, Valco사의 multi-position valve 5개, 용매이송 펌프 4개, check valve 8개, metering valve, relief valve로 구성되어 있다. Solvent, extract, feed, raffinate 및 recycle의 위치변경은 5개의 8 port multi-position valve를 Programmable Logic Controller(PLC)에 의해 조절하여 수행하였다. 즉 PLC에 프로그램을 입력하여 원하는 time delay후에 valve를 움직이게 하였다.

Fig. 1은 실험에 사용된 Simulated Moving Bed lab-unit와 SMB system의 일부분을 나타낸 것으로 tubing은 1/16"로 0.25 mm ID, 1 mm ID를 사용하였다. SMB의 schematic diagram을 Fig. 2에 나타내었다. Simulated Moving Bed chromatography에서 check valve로 흐름 방향을 결정하였고, extract에서 metering valve, raffinate에서는 pump와 relief valve로 유량을 조절하였다.

분석을 위해 batch chromatography를 사용하였으며, batch chromatography는 HPLC 컬럼, pump, varian 2550 variable UV-detector, injector, data module 및 pc로 구성되어 있다. 분석 컬럼은 Kromasil® 슬러리 팩킹한 내경 0.46 cm, 25 cm의 HPLC 컬럼을 사용하였다. Injector의 sample loop는 5 µl이다.

2-3. 실험방법

SMB Chromatography 실험에서 중요한 것은 유량 조절이며 port 위치변화에 상관없이 raffinate 및 extract에서의 유량이 일정해야 한다. 용매를 주입하면서 PLC에 multi-position valve의 switching time을 입력하여 port switching time을 조절하고 extract의 metering valve 조절에 의해 유량을 조절한다. Zone I을 통과한 용매가 extract로 나오게 하여 공기를 빼면서 check valve의 이상여부를 조사하였다. Feed를 주입하고 port가 1 cycle이 지난 후 recycle 하기 시작하였다. Raffinate와 extract에서 유량을 조절하고 15시간 정도가 지나 SMB system이 완전하게 안정화된 이후에 raffinate, extract를 분석용 HPLC로 분석하였다.

3. 결과 및 토의

3-1. Batch chromatography 실험

SMB chromatography의 운전 조건 도출을 위해서는 많은 변수들이 관련되어 있어 체계적인 실험방법을 도입하지 않는 경우, 상당히 불필요한 시간과 노력을 기울여야 한다. 체계적인 운전조건의 도출을 위해서는 적절한 초기 조건의 도출이 필요하며, 초기 실험조건 도출을 위해 triangle theory를 사용하였다. 이를 위해 선형 흡착 평형식이 필요하며, batch 실험에서 Henry 상수를 도출하였다.

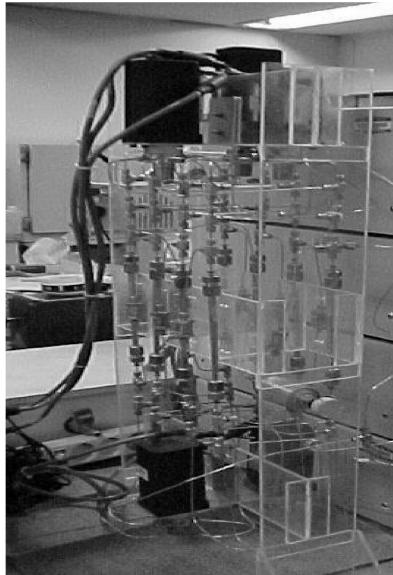


Fig. 1. HPLC-SMB laboratory unit.

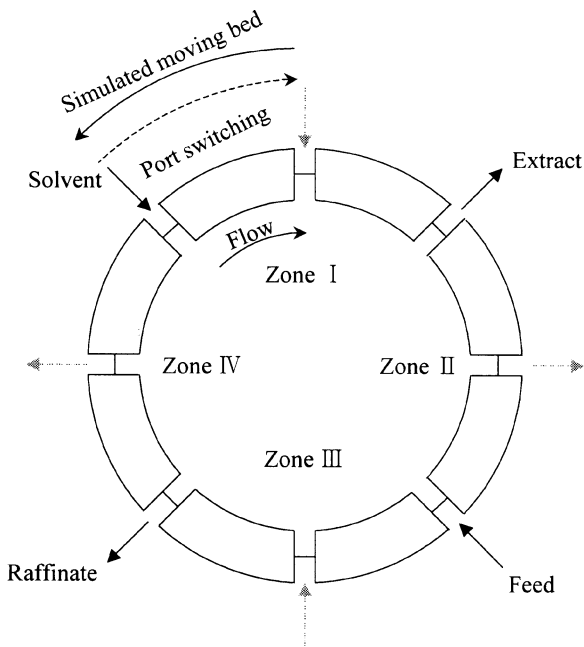
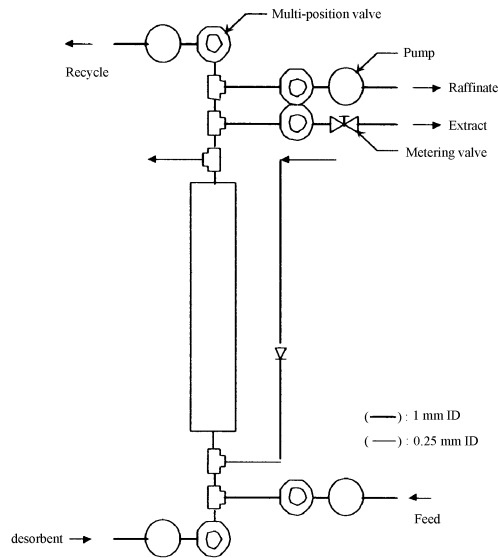


Fig. 2. Schematic diagram of a Simulated Moving Bed(SMB) unit.

고정상 Kromasil®에 대한 ibuprofen racemate의 흡착평형은 SMB lab-unit에 설치된 길이 15 cm의 컬럼 8개에 대해서 batch type으로 선형 흡착 평형식의 Henry 상수(H_i)와 bed porosity(ϵ)를 구하여 Table 1에 나타내었다.

$$\epsilon = \frac{t_0 Q}{V} \quad (1)$$

$$H_i = \frac{\epsilon}{1-\epsilon} \cdot \frac{t_{R,i} - t_0}{t_0} \quad (2)$$

Bed porosity(ϵ)는 고정상에 흡착하지 않는 물질인 tert-butyl methyl ether을 column에 주입하여 체류시간 t_0 을 측정하여 구하였으며, Q 는 이동상의 유량, V 는 단일 컬럼의 부피이다. $t_{R,i}$ 는 체류시간으로 1 g/l 농도의 ibuprofen racemate을 주입했을 때 8개의 컬럼에서 얻어진 평균

Table 1. Henry constants obtained from batch chromatography experiments

Column	t_0 (min)	ϵ	H_B	H_A
1	1.513	0.599	2.03	3.33
2	1.623	0.643	2.49	4.09
3	1.505	0.596	2.00	3.28
4	1.642	0.651	2.64	4.36
5	1.633	0.647	2.62	4.31
6	1.635	0.648	2.67	4.37
7	1.650	0.654	2.72	4.49
8	1.642	0.651	2.75	4.50
Average	1.605	0.636	2.49	4.09

값으로 S-ibuprofen의 체류시간은 3.876 min, R-ibuprofen의 체류시간은 5.336 min인 것으로 나타났다.

3-2. SMB chromatography에서의 Ibuprofen 분리

선형 흡착 평형의 경우 triangle theory를 이용하여 순수 분리를 위한 SMB의 운전 조건을 구할 수 있다. 그렇지만 실제로 ibuprofen의 흡착 평형은 비선형이므로 complete separation zone이 바뀌며 또한 mass transfer resistance와 diffusivity를 고려하지 않은 equilibrium theory에 근거한 triangle theory의 제약조건으로 인해 매우 낮은 농도인 경우를 제외하고는 complete separation region을 제시하지 못한다. 그러나 triangle theory에서 얻어진 complete separation을 위한 분리조건은 실제 분리조건을 얻기 위한 guide-line으로 사용할 수 있다[12, 13]. Triangle theory에서는 complete separation region의 도출을 위해 변수 m_j 를 아래와 같이 도입한다.

$$m_j = \frac{Q_j t^* - V\epsilon}{V(1-\epsilon)} \quad (3)$$

분리가 일어나는 zone II와 zone III에서 운전 조건을 Fig. 3에서와 같이 m_2, m_3 plane상의 영역으로 표시할 수 있으며 다음과 같은 경계조건에서 분리가 되는 조건을 구할 수 있다[14].

$$H_A < m_1 < \infty$$

$$H_B < m_2 < H_A$$

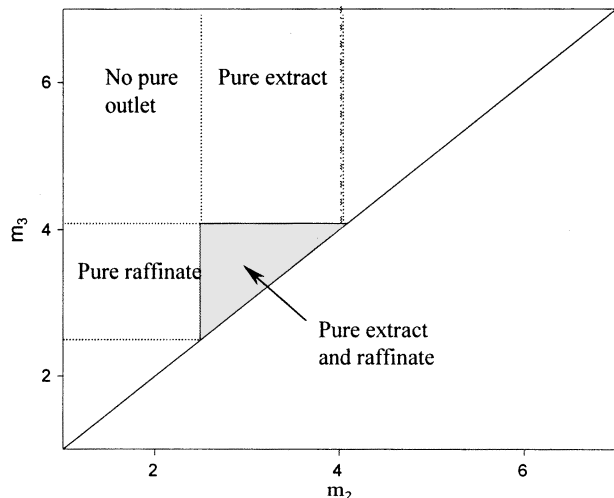


Fig. 3. Separation zone for the linear case in the m_2, m_3 plane. $H_A=4.09$, $H_B=2.49$.

$$H_B < m_3 < H_A$$

$$\frac{-\varepsilon}{1-\varepsilon} < m_4 < H_B \quad (4)$$

Fig. 3은 batch chromatography에서 구한 ibuprofen의 선형 흡착 평형식을 기초로 하여 feed가 무한히 낮은 농도인 경우에 한하여 complete separation이 일어나는 triangle 영역을 나타내고 있다. 그러나 실제 운전의 경우 대부분이 비선형 계이므로, 이와 같은 triangle theory에서 도출된 운전 조건은 단지 실제 운전조건 도출을 위한 참고자료로 사용될 수 있을 것이다. Fig. 3에서 나타난 것과 같이 m_2, m_3 plane은 4가지의 영역으로 나눌 수 있다. Raffinate, extract에서 100% 분리가 일어나는 complete separation region, raffinate에서 상대적으로 흡착력이 약한 B 성분만이 100%의 순도로 얻을 수 있는 raffinate pure region, extract에서 흡착력이 센 성분 A만을 100%의 순도로 얻을 수 있는 extract pure region, raffinate와 extract에서 100%이상의 순도로 분리되는 no pure outlet region으로 나눌 수 있다[15].

Henry 흡착 평형식을 기준으로 하여 얻은 m_2, m_3 는 분리가 일어나는 zone II, zone III에서의 유량과 switching time에 대한 조건만을 알 수 있으며 단지 triangle theory에서 zone I, zone IV의 유량 범위만을 알 수 있다. Simulated Moving Bed chromatography는 solvent, extract, feed, raffinate 유량과 switching time 등의 다변수 공정의 이유로 실험조건은 선형 흡착 평형식에 의해 구한 complete separation zone(Fig. 3참조)의 임의의 지점에서 zone II와 zone III의 적절한 유량과 switching time을 정하고 이를 기초로 하여 recycle 유량에 따른 순도 변화를 조사하였다. 그리고 zone I에서의 유량을 정하고 이를 기초로 하여 switching time, raffinate, feed 유량 변화에 따른 순도를 조사하였다. Simulated Moving Bed chromatography에서 ibuprofen racemate를 분리할 때 상대적으로 흡착력이 약한 S-ibuprofen이 raffinate로, R-ibuprofen이 extract로 나오게 된다.

3-3. Recycle 유량에 따른 순도 변화

초기 실험 조건은 m_2, m_3 plane의 complete separation zone(Fig. 3)의 한 point의 m_2 에서 zone II에서의 유량 Q_{II} 를 구하며 switching time을 결정할 수 있다. m_3 에서 zone III에서의 유량 Q_{III} , feed의 유량 Q_F 를 구할 수 있다. 각 zone에서의 이동상의 balance는 다음과 같다.

$$Q_I = Q_{IV} + Q_S$$

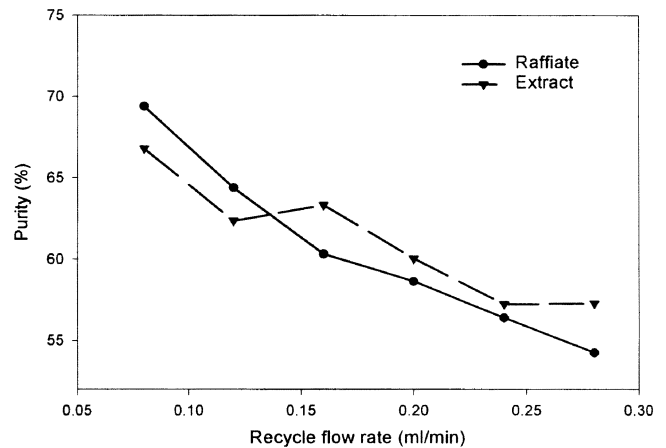


Fig. 4. Purity of the raffinate, extract with recycle flow. feed conc. 0.05 g/ml, feed flow 0.04 ml/min, raffinate flow 0.24 ml/min, switching time 10 min.

$$Q_{II} = Q_{IV} + Q_S - Q_{Ex}$$

$$Q_{III} = Q_{IV} + Q_S - Q_{Ex} + Q_F$$

$$Q_{Ra} = Q_{III} - Q_{IV} \quad (5)$$

나머지 실험조건은 m_2, m_3 plane에서 구할 수 없으며 단지 범위만이 주어지므로 임의로 정하게 된다. 우선 raffinate 또는 zone IV에서의 유량을 가정해야 한다. 압력을 고려하여 solvent의 유량 Q_S 를 구하면 zone I에서의 flow와 extract에서의 유량을 결정할 수 있다. Simulated Moving Bed Chromatography에서 solvent, extract, feed, raffinate의 외부 유량과 각 zone에 흐르는 내부 유량을 고려하여 실험 조건을 잡아야 한다. 즉 하나의 zone에서 내부 유량과 외부 유량 중 2개, raffinate 또는 extract의 유량과 solvent 또는 feed의 유량을 알아야 각 zone에서의 흐름뿐 아니라 전체적인 흐름을 알 수 있다. 그러므로 SMB system에서 recycle을 변화시켜 zone I에서의 유량을 결정하였다. Feed의 농도를 50 g/l (50,000 ppm)로 solvent 0.64 ml/min, extract 0.44 ml/min, feed 0.04 ml/min, raffinate 0.24 ml/min로 외부 유량을 일정하게 유지하면서 switching time을 10 min으로 고정하고 recycle을 0.08 ml/min에서 0.28 ml/min까지 0.04 ml/min씩 변화시켰을 때 raffinate와 extract에서의 순도를 Fig. 4에 나타내었다.

Fig. 4에서 recycle이 0.08 ml/min일 때 raffinate 69.41%, extract 66.80%의 순도를 보이며 recycle의 유량을 증가시킬수록 raffinate와 extract의 순도가 모두 낮아지는 것을 볼 수 있다. 그러므로 식 (6)에서 나타난 것처럼 Zone I에서의 유량을 0.72 ml/min으로 정하고 solvent와 feed의 유량이 0.68 ml/min을 기본 조건으로 하여 이후 모든 실험에 적용하였다.

$$Q_I = Q_{Re} + Q_S = 0.72 \text{ ml/min}$$

$$Q_S + Q_F = Q_{Ra} + Q_{Ex} = 0.68 \text{ ml/min} \quad (6)$$

3-4. Switching time에 따른 순도 변화

Zone I의 유량 0.72 ml/min, feed의 농도 50 g/l, feed 0.02 ml/min, raffinate 0.24 ml/min에서 switching time을 변화시켰을 때 raffinate 및 extract의 순도를 조사하여 Fig. 5에 나타내었다. Switching time이 12 min 이하에서는 raffinate에서 아무런 피크도 볼 수 없었는데, 이것은 컬럼내에서 A, B성분의 흡착능의 차이로 인한 속도로 인해 분리가 되더라도 raffinate에 도달되기 전에 port switching이 일어나 A, B 성분이 extract로 나오기 때문이라고 생각된다.

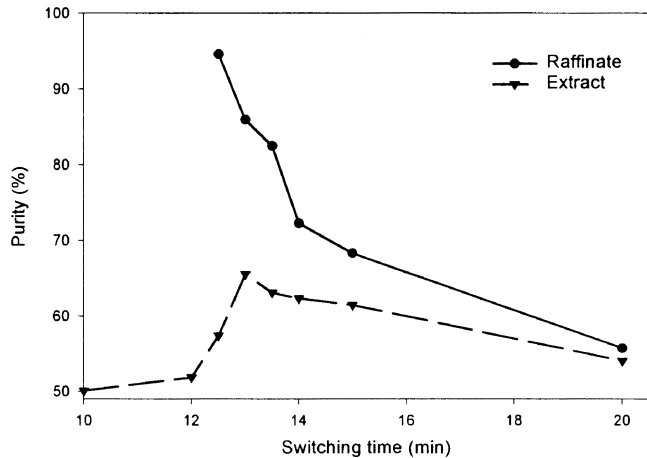


Fig. 5. Purity of the raffinate, extract with switching time. feed conc. 0.05 g/ml, feed flow 0.02 ml/min, raffinate flow 0.24 ml/min.

Switching time이 12.5 min일 때 raffinate에서 94.58%의 높은 순도를 가지지만 extract에서는 57.40%의 purity를 보인다. Switching time이 13 min일 때 raffinate S-ibuprofen 85.94%, extract R-ibuprofen 65.56%의 순도를 가지며 13 min이상에서는 switching time이 증가할수록 extract의 순도가 감소하는 것을 볼 수 있다. Raffinate만이 높은 순도를 가지는 조건은 m_2 , m_3 plane상의 triangle의 좌측하단부에 해당하는 raffinate pure region이라고 생각된다.

3-5. Raffinate 유량에 따른 purity 변화

Feed의 농도 50 g/l, zone I에서의 유량을 0.72 ml/min, switching time 13 min, feed 유량 0.2 ml/min에서 raffinate의 유량을 변화시켰다. Fig. 6에서와 같이 raffinate의 유량이 0.20 ml/min일 때 순도는 98.12%이며 raffinate 유량이 증가할수록 순도는 감소하는 경향을 보이는 반면 extract의 순도는 증가하다가 0.24 ml/min, 0.28 ml/min에서 65.56%, 65.79%로 0.28 ml/min 이상 흐름 경우 다시 감소한다. Switching time을 증가시켰을 때와 raffinate 유량을 증가시켰을 때 raffinate와 extract의 순도 변화는 거의 비슷한 거동을 보이며 실제로 이 실험 조건을 m_2 , m_3 plane 상에서 나타냈을 경우 대각선방향으로 움직이는 것을 볼 수 있다. 이것은 zone I에서의 flow를 고정시키고 recycle flow를 증가시키거나 switching time을 늘여서 전체적으로 용매 소비량을 줄일 수 있다.

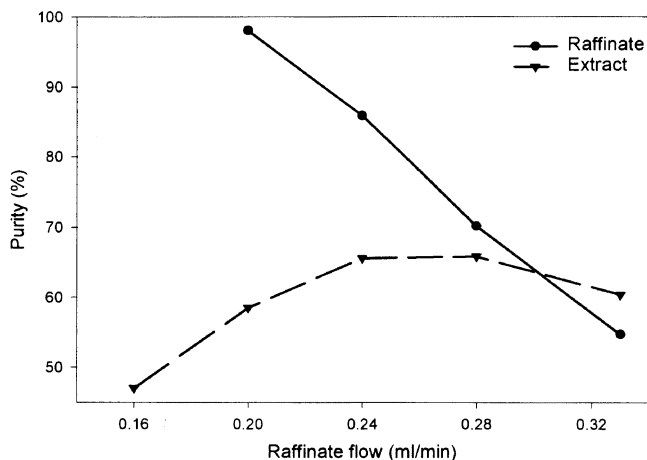


Fig. 6. Purity of the raffinate, extract with raffinate flow rate. feed conc. 0.05 g/ml, feed flow 0.2 ml/min, switching time 13 min.

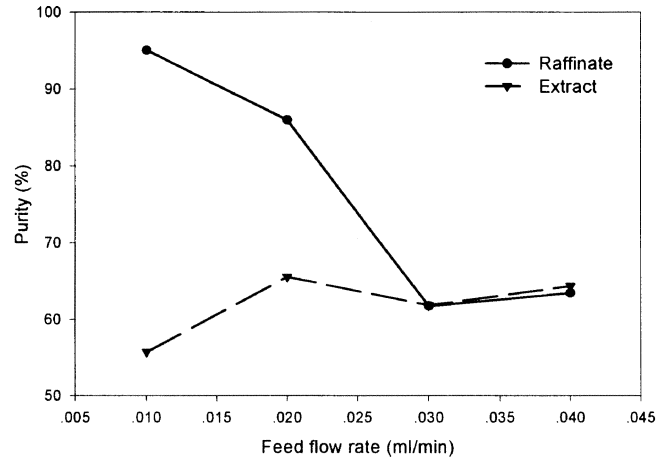


Fig. 7. Purity of the raffinate, extract with feed flow rate. feed conc. 0.05 g/ml, raffinate flow 0.24 ml/min, switching time 13 min.

3-6. Feed flow rate와 concentration에 따른 purity 변화

Feed의 농도 50 g/l, zone I에서의 유량 0.72 ml/min, switching time 13 min, raffinate flow 0.24 ml/min에서 feed의 유량을 변화시켰다. Feed 유량을 0.01-0.04 ml/min으로 증가시켰을 때 raffinate의 purity는 95.01%에서 점차 감소하는 것을 Fig. 7에서 볼 수 있다. 또한 feed의 유량이 0.03 ml/min일 때 raffinate와 extract의 순도는 61.76%, 61.85%이며 또한 0.04 ml/min에서 63.45%, 64.34%로 거의 비슷해지는 것을 볼 수 있었으며 지금까지 실험은 feed의 농도를 50 g/l에서 하였는데 raffinate만이 높은 순도를 가지는 조건만을 찾을 수 있었다.

Feed 농도 50 g/l에서의 실험 조건들은 실제로 raffinate pure region과 no pure outlet region을 대각선 방향으로 지나고 있음을 알 수 있고 m_2 , m_3 plane을 Fig. 8에 나타내었다. Fig. 8에서 나타냈듯이 가능한 complete separation region이 triangle theory에서 예측한 영역에 비해 상당히 축소 되었음을 알 수 있다. 이렇게 feed의 농도가 높은 경우 비선형 흡착 평형으로 인하여 m_2 , m_3 , plane상의 분리되는 영역이 줄어들게 되므로 완전한 분리 조건을 찾기가 어려워진다.

그러므로 raffinate와 extract의 순도가 비슷한 위의 조건, zone I에서의 유량 0.72 ml/min, switching time 13 min, raffinate flow 0.24 ml/min, feed flow가 0.04 ml/min인 조건에서 feed의 농도를 50 g/l에서 10 g/l (10,000 ppm)로 낮추었을 때의 순도는 raffinate 63.45%, extract 64.34%에서 raffinate 98.11%, extract 80.94%로 좋아지는 것을 볼 수 있었으며 Fig. 9

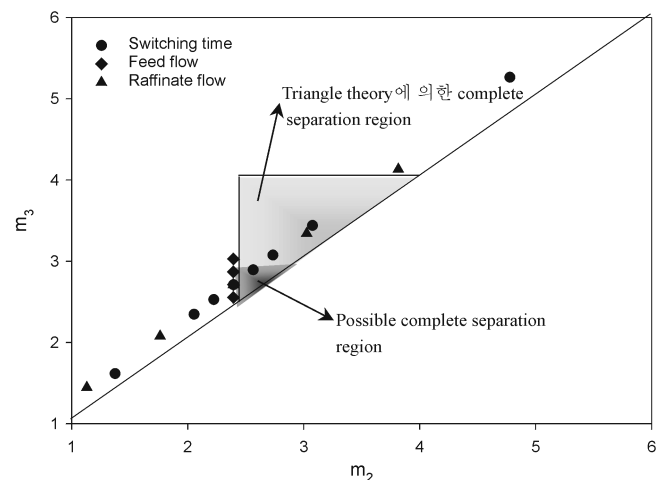


Fig. 8. Operation point of the experimental runs in the m_2 , m_3 plane.

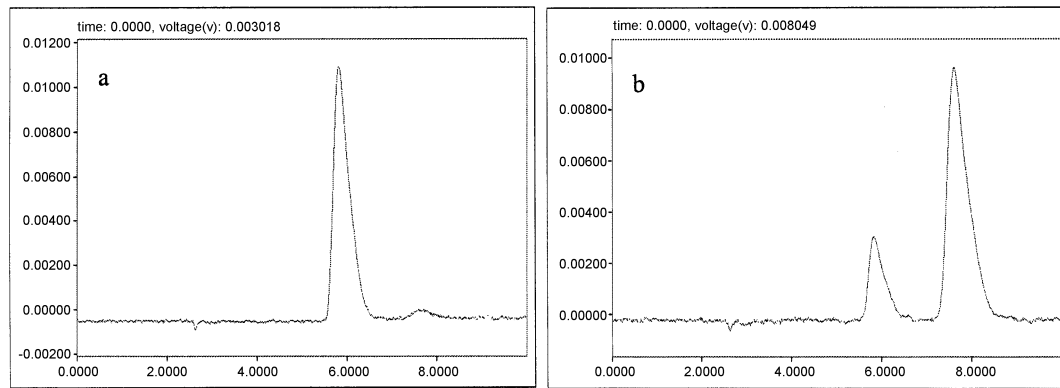


Fig. 9. Analytical chromatogram for sample collected. feed conc. 0.01 g/ml, feed flow 0.04 ml/min, raffinate flow 0.24 ml/min, switching time 13 min. a: raffinate, b: extract.

Table 2. Operating condition and purity(feed conc.: 10 g/l)

Q_I (ml/min)	Q_F (ml/min)	Q_R (ml/min)	Switching time (min)	Purity(%)	
				Raffinate	Extract
0.72	0.04	0.24	13	98.112	80.94
0.72	0.04	0.32	13	61.9	72.96
0.72	0.02	0.28	13	100	71.02

에 그 조건에서의 chromatogram을 나타내었다. Extract의 순도를 높이기 위해 raffinate flow를 0.32 ml/min로 증가시켰을 때 raffinate 61.9%, extract 72.96%로 오히려 순도가 낮아지는 것을 볼 수 있다. Feed 유량을 0.2 ml/min로 낮추고 raffinate 0.28 ml/min인 조건에서 raffinate 100%, extract 71.02%로 순수한 S-ibuprofen을 얻을 수 있었다. Feed의 농도가 10 g/l인 조건에서의 실험들을 Table 2에 나타내었다.

SMB chromatography의 경우 극히 feed의 낮은 농도를 제외한 triangle method는 SMB의 운전 조건을 구하는데 guide-line으로써 유용하지만 계의 비선형성으로 인해 실제 분리 조건 도출은 불가능하다. 앞에서의 결과에서와 같이 많은 실험에 의해 운전조건 도출이 필요하게 되며 이런 경우 많은 노력과 실험이 필요하게 된다. 따라서 simulation을 병행하여 운전조건을 도출하는 것이 유용할 것으로 생각된다.

4. 결 론

Simulated Moving Bed(SMB) chromatography는 서로 다른 흡착능을 가지는 키랄 화합물의 연속분리에 매우 적합한 공정이며 특히 enantiomers를 포함한 정밀 화학 제품의 산업용 규모의 분리에 적합한 기술이다. Enantiomers의 분리를 위해 8개의 column으로 이루어진 실험실 규모의 HPLC-Simulated Moving Bed 장치를 설치하였고 Kromasil®로 충전된 컬럼으로 enantiomers인 ibuprofen 분리 실험을 수행하였다.

Ibuprofen racemate feed 50 g/l의 농도인 경우에 zone I의 유량 $Q_F=0.72$ ml/min에서 switching time, raffinate, feed 유량에 변화에 따른 순도의 경향성을 얻었다. 이런 경향성으로부터 선형 흡착 평형의 경우, equilibrium theory에 근거한 triangle theory는 m_2, m_3 plane상의 complete separation zone에서 운전 조건의 guide-line을 줄 수 있다고 본다. 이 guide-line을 이용하여 실험하였으며 ibuprofen racemate feed 50 g/l의 농도일 때 raffinate 만이 높은 순도를 보이는 조건을 Table 3에 나타내었고 이 조건은 m_2, m_3 plane상의 triangle의 좌측 하단부에 해당하는 raffinate pure region이라고 생각된다.

$Q_F=0.72$ ml/min, $Q_R=0.04$ ml/min, $Q_{Ra}=0.24$ ml/min, switching time=13 min의 조건에서 ibuprofen racemate feed의 농도를 50 g/l에서 10 g/l로 농도

Table 3. Operating condition and purity(feed conc.: 50 g/l)

Q_I (ml/min)	Q_F (ml/min)	Q_R (ml/min)	Switching time (min)	Purity(%)	
				Raffinate	Extract
0.72	0.02	0.24	12.5	94.58	57.40
0.72	0.02	0.20	13	98.12	58.51
0.72	0.01	0.24	13	95.01	55.73

를 낮추었을 때 raffinate와 extract에서의 순도는 각각 63.46%, 64.34%에서 98.11%, 80.95%로 증가하였으며 feed 0.02 ml/min, raffinate 0.28 ml/min일 때 raffinate 100%, extract 71.02% 순도의 순수한 S-ibuprofen을 얻을 수 있었다. 그러므로 feed의 농도가 50 g/l의 경우 시스템의 비이상성으로 인해 m_2, m_3 plane상의 complete separation zone을 구하는 것은 불가능하였고 feed의 농도가 10 g/l 또는 그 이하 농도에서 높은 순도로 분리될 것이라 예상된다.

감 사

본 연구는 과학기술부의 신화학공정 기술개발사업의 일환으로 수행되었습니다.

사용기호

H_i	: Henry constant of component i
Q_j	: flow rate in zone j
t_0	: residence time
t_{Ri}	: retention time
t^*	: switching time
V	: volume of single column
ϵ	: bed porosity

참고문헌

1. Ruthven, D. M. and Ching, C. B.: *Chem. Eng. Sci.*, **44**(5), 1011(1989).
2. Ching, C. B., Ruthven, D. M. and Hidajat, K.: *Chem. Eng. Sci.*, **40**(8), 1411(1985).
3. Ching, C. B., Ho, C. and Hidajat, K.: *Chem. Eng. Sci.*, **42**(11), 2547(1987).
4. Wooley, R., Ma, Z. and Wang, N.-H. L.: *Ind. Eng. Chem. Res.*, **37**(9), 3699(1998).
5. Charton, F. and Nicoud, R.-M.: *Separex*, B.P. 9, 54250 Champigneulle.

- France, I.
6. Miller, L., Orihuela, C., Fronek, R., Honda, D. and Dapremont, O.: *J. Chromatography A*, **849**, 309(1999).
7. Wu, D.-J., Xie, Y., Ma, Z. and Wang, N.-H. L.: *Ind. Eng. Chem. Res.*, **37**(10), 4023(1998).
8. Küsters, E., Heuer, C. and Wieckhusen, D.: *J. Chromatography A*, **874**, 155(2000).
9. Pais, L. S., Loureiro, J. M. and Rodrigues, A. E.: *Chem. Eng. Sci.*, **52**(2), 245(1997).
10. Pais, L. S., Loureiro, J. M. and Rodrigues, A. E.: *J. Chromatography A*, **769**, 23(1997).
11. Khattabi, S., Cherrak, D. E., Muhlbachler, K. and Guiochon, G.: *J. Chromatography A*, **893**, 307(2000).
12. Biressi, G., Ludemann-Hombourger, O., Mazzotti, M., Nicoud, R.-M. and Morbidelli, M.: *J. Chromatography A*, **876**, 3(2000).
13. Zenoni, G., Pedferri, M., Mazzotti, M. and Morbidelli, M.: *J. Chromatography A*, **888**, 73(2000).
14. Storti, G., Mazzotti, M., Morbidelli, M. and Carrà, S.: *AIChE J.*, **39**(3), 471(1993).
15. Migliorini, C., Mazzotti, M. and Morbidelli, M.: *AIChE J.*, **45**(7), 1411(1999).