

록소프로펜 라세미체 분리를 위한 유사이동층 크로마토그래피의 전산모사

김인호[†] · 송성문

충남대학교 화학공학과
305-764 대전시 유성구 궁동 220
(2010년 12월 23일 접수, 2011년 1월 11일 채택)

Simulated Moving Bed(SMB) Chromatography Simulation for Loxoprofen Racemates Separation

In Ho Kim[†] and Sung Moon Song

Department of Chemical Engineering, Chungnam National University, 220 Gung-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea
(Received 23 December 2010; accepted 11 January 2011)

요 약

Loxoprofen racemate를 분리하기 위해 SMB에서 운전조건을 탐색하였다. Aspen simulator를 이용하여 전산모사를 함으로써 loxoprofen racemate를 분리할 수 있는 운전조건을 다음과 같이 제시할 수 있었다. Raffinate 순도를 증가시키기 위해 삼각도에서 왼쪽 중간 부분의 m_2 , m_3 좌표를 정하여야 하며 내부농도 분포도에서 raffinate와 extract 분포곡선을 겹치지 않도록 하여야 한다.

Abstract – Simulated moving bed(SMB) chromatography was simulated for separating loxoprofen racemates. Aspen chromatography simulator was utilized with Henry's constants of loxoprofen racemates which were obtained by batch chromatography experiments. Raffinate stream concentrations as well as purities were calculated with various m_2 and m_3 values in the triangle diagram obtained from two Henry's constants 7.9 and 10.1. Purity values are high under the conditions that the m_2 - m_3 coordinates are near the left central region in the diagram and feed flow rates are lower. Concentration profiles of raffinate and extract streams along SMB columns explain the purity change in the case of increasing the column numbers installed at SMB.

Key words: Simulated Moving Bed(SMB), Simulation, Loxoprofen Racemates

1. 서 론

광학활성(optically active)이란 편광을 일정각도만큼 회전시키는 능력을 말하며 이는 분자의 키랄성(chirality)에 기인하는 것이다. 이 중 서로 거울상을 이루는 이성질체가 거울상 이성질체(enantiomer)이고 거울상을 이루지 않는 이성질체는 부분 입체이성질체(diastereomer)라 부른다. 거울상 이성질체는 물리화학적 성질은 동일하지만 생물학적 성질이 달라 생체 내에서 흡수 및 대사뿐 아니라 수용체와의 상호작용과정에서도 서로 다른 성질을 나타내며 의약품 개발에 있어 중요한 인자가 되고 있다[1].

자연계에 존재하는 약효 성분물질은 대부분이 이 키랄 구조를 가지고 있으며 한 가지 거울상 이성질체로 존재하고 이는 시판되는 의약품 중 50% 이상을 차지한다. 반면 합성의 방법으로 얻어진 키랄 의약품은 10% 이하만 광학적으로 순수한 형태로 판매되고 있으며,

나머지 대부분의 의약품은 같은 몰농도로 두 거울상 이성질체가 반반씩 혼합되어 있는 광학이성질체 혼합물(racemate) 상태로 판매되고 있다. 1993년에 세계적으로 판매된 1850종의 의약품중 절반 이상이 광학활성 의약품이며 이 중 절반 이상이 단일 이성질체로 시판되었다. 세계 10대 의약품 중 소염진통제인 ibuprofen과 항우울제인 fluoxetine을 제외하고는 모두 순수한 광학활성을 갖는 의약품이었다.

현재 광학분할기술은 산업적으로 키랄 의약품개발에 가장 많이 활용되고 있다. 이러한 광학분할 기술로는 액체크로마토그래피를 이용한 광학분할 및 Dynamic kinetic resolution 방법을 들 수 있고, 본 연구에서 사용된 SMB(simulated moving bed) 크로마토그래피 시스템 또한 이에 속한다. 크로마토그래피 분리공정은 작업의 용이성 때문에 대용량의 단일 칼럼을 사용하는 회분식 크로마토그래피가 주로 사용되고 있으나 배출되는 시료가 칼럼 내에서의 축방향 분산과 확산에 의한 희석이 일어나므로 별도의 추가적인 농축단계가 요구된다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 시행 연구된 것이 유사 이동층(SMB) 크로마토그래피이고 이는 연속적인 분리가 가능하고 용리액의 소모량 감소를 가져다 주는 장점을 지닌다[2].

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: ihkim@cnu.ac.kr

[‡]이 논문은 충남대학교 유승곤 교수님의 정년을 기념하여 투고되었습니다.

SMB 크로마토그래피를 이용한 최초의 키랄 화합물 분리는 1992년 Negawa 등이 Chiralcel OD 고정상을 사용하여, 1-phenylethanol을 분리한 것이며, SMB 크로마토그래피와 회분식 크로마토그래피의 공정을 비교한 결과 생산성은 61:1(SMB:batch)로 향상되었으며 용리액 사용량은 1:87(SMB: batch)로 감소함을 보고하였다[3]. 또한 Ching[4] 등이 구충제의 원료인 praziquatel 화합물을 SMB 크로마토그래피를 통하여 각각의 enantiomer로 분리하였으며, Nicoud [8] 등은 cellulose triacetate(CTA) 고정상을 사용하여 oxiren을 분리하였다.

프로펜류는 chiral 화합물 중에서 의약품원료로서 광학이성질체 분리에 관심을 받고 있고 범용적이면서[5] FDA의 승인을 받아 수년 이내로 산업화가 기대되는 물질로서, 키랄 중심의 한편에 벤젠고리가 있고 다른 한편에는 메틸기 및 카복실기가 있는 것이 그 특징이다. 프로펜 의약품의 약리작용은 대부분 (S)-프로펜에 의한 것으로 (R)-프로펜은 약리활성이 없는 것으로 알려져 있다.

Loxoprofen(sodium 2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl)phenyl] propionate)은 profen류 비스테로이드(NSAID) 계열의 소염진통제로서 다른 profen류 약물에 비해 상대적으로 부작용이 적고 강력한 항염증 진통효과를 나타내는 의약품으로 그 중요성이 대두되고 있다. 이 약물의 기전은 인체 내에서 통증을 유발하는 prostaglandin의 합성을 억제하는데, 인체에 직접 작용하기보다 중간 대사산물로서 cyclopentanone에서 환원이 일어난 trans-alcohol이 약리작용을 수행한다[6,7].

본 연구에서는 회분식 크로마토그래피 장치를 이용하여 분리된 loxoprofen을 SMB 공정에서 분리할 때 필요한 기초자료를 얻기위해 SMB 공정의 전산모사를 수행하였다. 활성이 있는 loxoprofen은 고정상과 흡착력이 작은 raffinate 흐름으로 배출이 되며 따라서 raffinate 흐름을 중심으로 SMB를 해석하였다.

2. SMB의 이론적 배경과 전산모사

2-1. SMB의 이론적 배경

SMB의 원리는 향류식 이동층 크로마토그래피(TMB, True Moving Bed)의 원리에 근거한다. TMB에서 흡착제(solid)와 이동상(fluid)이 서로 반대 방향으로 이송되며, 칼럼의 중간부분에서 유입되는 혼합물은 각 성분의 이동속도 차이에 의해 분리가 이루어진다. TMB 내에서 이동속도는 흡착제와 시료 성분간의 친화력에 기인하며, 시료 주입구로부터 일정한 거리에서 단일 성분으로 분리가 이루어진다. Fig. 1A는 네 부분으로 구성된 TMB를 나타내고 있으며, 시료는 2번과 3번 칼럼 사이로 유입이 되어 흡착제와 결합력이 강한 성분(A, 추출물)은 2번 칼럼에서 분리가 되어 1번과 2번 칼럼 사이에서 연속적으로 회수된다. 그리고, 1번 칼럼을 통과한 흡착제는 새로운 이동상에 의해 재생된 후, 4번 칼럼으로 다시 유입되어 분리공정에 재사용된다.

Fig. 1B는 SMB의 원리를 나타내고 있으며, Fig. 1A의 TMB와 마찬가지로 4부분으로 구성되어 있다. SMB는 흡착제를 실제로 이동시키지 않고, 칼럼에 연결된 밸브의 흐름을 이동상의 흐름방향과 같이 주기적으로 바꾸어 TMB와 같은 효과를 나타낼 수 있다. Feed가 section II와 III사이로 들어가서 section II에서 extract가 section III에서 raffinate가 분리된다. Extract는 section I과 II사이에서 배출되고 raffinate는 section III와 IV사이에서 배출된다. Section I에는 순수한 extract, section IV에서 순수한 raffinate가 존재한다. SMB를 조작하

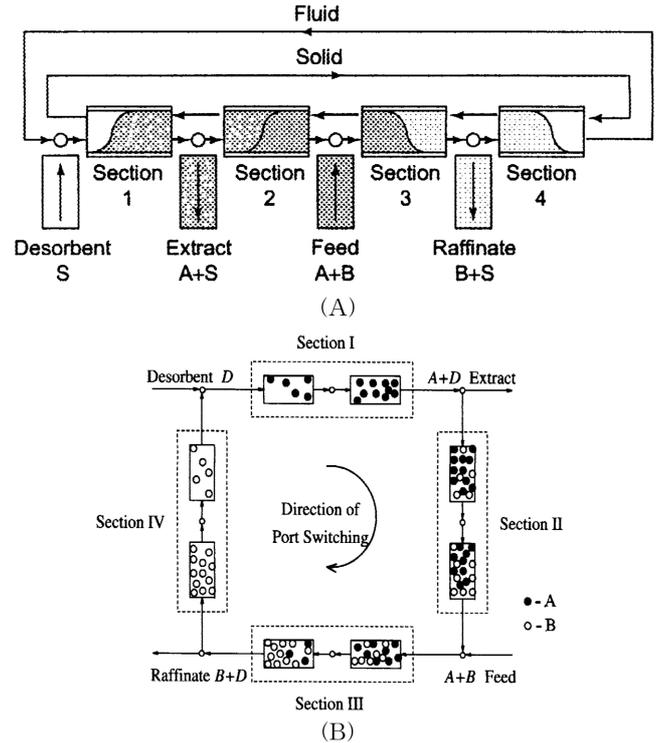


Fig. 1. A: Four-section true moving bed (TMB) unit, B: Four-section simulated moving-bed (SMB) unit.

는데 요구되는 모든 매개변수들은 회분식 크로마토그래피를 통해서 얻어지며[8], 이방법으로 얻어진 값들을 이용하여 SMB가 정상상태로 조작되도록 최적의 조건을 맞추는 것이 중요하다.

SMB 크로마토그래피의 모델링은 단일 칼럼에 적용되는 dynamic model로부터 유도되어진다. SMB의 각 부분으로 유입되는 이동상의 유속과 시료의 농도는 Fig. 1B에 나타난 각 칼럼에 입구와 출구에서의 물질 수지식으로부터 계산되며 다음과 같다[9].

$$\text{Desorbent node : } Q_{IV} + Q_D = Q_I \quad (1)$$

$$c_{i,IV}^{out} Q_{IV} = c_{i,I}^{in} Q_I, \quad i = A, B \quad (2)$$

$$\text{Extract node : } Q_I - Q_E = Q_{II} \quad (3)$$

$$\text{Feed node : } Q_{II} + Q_F = Q_{III} \quad (4)$$

$$c_{i,III}^{out} Q_{III} = c_{i,F}^{in} Q_F = c_{i,II}^{in} Q_{II}, \quad i = A, B \quad (5)$$

$$\text{Raffinate node : } Q_{III} - Q_R = Q_{IV} \quad (6)$$

물질 수지식으로부터 계산되어진 매개변수들이 SMB 크로마토그래피를 정상적으로 조작하기 위한 범위에 들도록 기존의 연구되어진 triangle theory을 이용할 수 있다[10]. 이것은 흡착과 탈착이 일어나는 zone II와 zone III에서 평형상수 값에 따른 고정상과 이동상간의 상호속도에 근거를 둔 것이다. 이때 SMB 조작 파라미터 m 은 고정상의 이동속도에 대한 전체 이동상의 흐름비로 정의된다.

$$m_j = \frac{Q_j \Delta t - V \epsilon}{V(1 - \epsilon)} \quad (7)$$

여기서, Q : recycle flow rate,
 Δt : switching time,

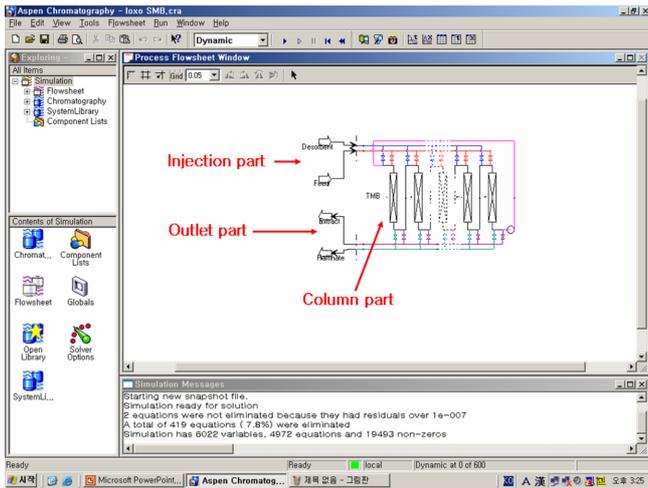
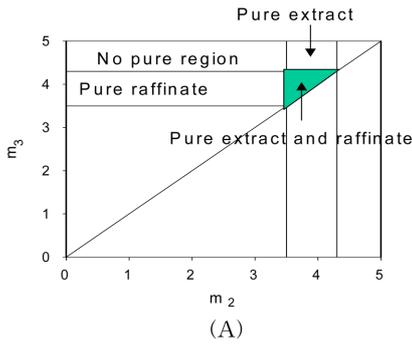


Fig. 2. A: Triangle diagram, B: Aspen chromatography - SMB system.

V : column volume,
 ϵ : void fraction, j : zone number.

이때 두 성분간에 완전한 분리가 일어나기 위해서는 다음과 같은 조건을 만족하여야 한다.

$$H_A < m_2 < H_B \text{ (in zone II)}$$

$$H_A < m_3 < H_B \text{ (in zone III)}$$

여기서 H 는 고정상과 이동상에서의 용질 농도의 비로 Henry 상수로 불리운다. Triangle theory에서 A와 B 성분의 Henry 상수 값으로 Fig. 2A와 같은 삼각형을 그리며 삼각형 내의 점을 택하여 SMB 공정의 유량 Q 를 식 (1)~(7)에 의해 계산할 수 있다.

2-2. Aspen chromatography을 이용한 SMB전산모사

윈도우 화면에서 '시작' 버튼을 클릭한 후에 '프로그램'을 선택한다. Aspen chromatography가 구동되고 대화상자가 나타난다. 그러면 기존의 저장되어 있는 Aspen chromatography 공정모사 파일을 열수도 있고 새로운 파일을 작성할 수도 있다. Aspen chromatography 메인 화면에서 파일을 열기 위해서는 파일메뉴에서 '열기'를 선택하고 Template를 열면 아홉 가지 종류의 폴더가 나타나는데 SMB 공정 모사를 수행하기 위해 SMB 모델을 선정하면 Fig. 2(b)의 화면이 나온다.

Simulation를 시작하려면 온도, 유량 및 성분의 조성, 칼럼의 상태(수, 길이), 공극률, Henry 상수, 물질전달계수(Mass Transfer Coefficient, MTC)값 등을 입력해주어야 한다. Table 1에 주어진 값

Table 1. Parameters for SMB chromatography simulation

Parameters	Value
Column no.	6
Column diameter	1 cm
Column length	10 cm
Porosity	0.53
Mass transfer coefficient	10000/s
Diffusivity	2×10^5
Feed concentraion	1 g/ml

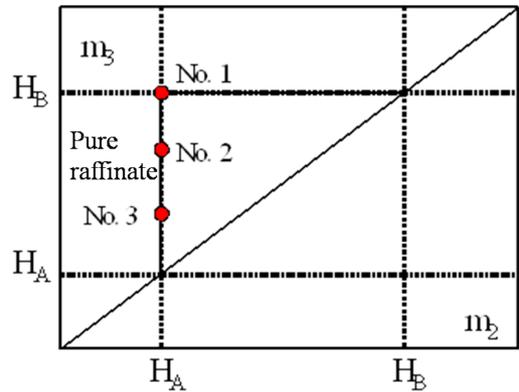


Fig. 3. Three points in m_2 - m_3 diagram are used for simulation; H_A : 7.9 min, H_B : 10.1 min; No. 1(7.9, 10.1), No. 2(7.9, 9.4), No. 3(7.9, 8.7).

을 기본으로 입력하였다. 록소프로펜의 batch chromatography 실험에서 H 값들은 7.9와 10.1으로 구해졌으며[11] 이로부터 삼각형을 그릴 수 있다. 록소프로펜 라세미 혼합물에서 분리 대상이 되는 부분은 raffinate 분획이며 삼각형의 왼쪽이 관심대상이 된다. Aspen chromatography의 실행은 'Run' 메뉴를 이용하거나 창 아래의 메뉴바에 있는 기호를 누르면 된다.

3. 전산 모사 결과 및 고찰

3-1. Raffinate 농도와 순도

첫 번째 simulation case는 6개의 칼럼을 사용한 SMB 모사로 feed 유량의 값을 각각 0.3, 0.5, 0.7 ml/min으로 feed의 농도를 1 mg/ml로 흘려 보냈을 경우의 결과이다. Fig. 3의 m_2 - m_3 diagram의 No. 1-3의 점에서 feed 유량변화에 따른 결과를 살펴보면 유량 0.5 ml/min(Fig. 4B) 경우는 No. 1과 No. 2의 경우엔 상대적으로 비정상상태가 길고 2000분 이후 정상상태에 도달하는 반면에 No. 3의 경우에는 비정상상태가 짧음을 보여준다. 유량 0.7 ml/min일 때는 No. 1과 3의 농도 변화가 매우 긴 것을 알 수 있다. No. 2에서는 농도의 변화가 거의 없는 반면에 No. 1에서는 소폭의 증가를 No. 3에서는 소폭의 감소를 보여주고 있다.

유량 0.3 ml/min인 때는 위 두 경우와 다른 경향을 보여주는데 No.1의 경우 0.5 ml/min인 경우와 같은 변화를 보여주는 반면, No. 3은 농도의 변화가 거의 없고, No. 2의 경우에는 감소했다가 다시 증가함을 보여주고 있다. m_2 값이 같고 m_3 의 값이 감소할수록 Q 가 같고 Q_3 가 작아지며 Q_R 도 감소하므로 투입된 록소프로펜이 감소하고 raffinate 농도가 감소함을 알 수 있다. Feed 유량이 증가할수록, 즉 Fig. 4A에서 4C로 갈수록 raffinate 농도가 감소하며 m_3 변화에 따른

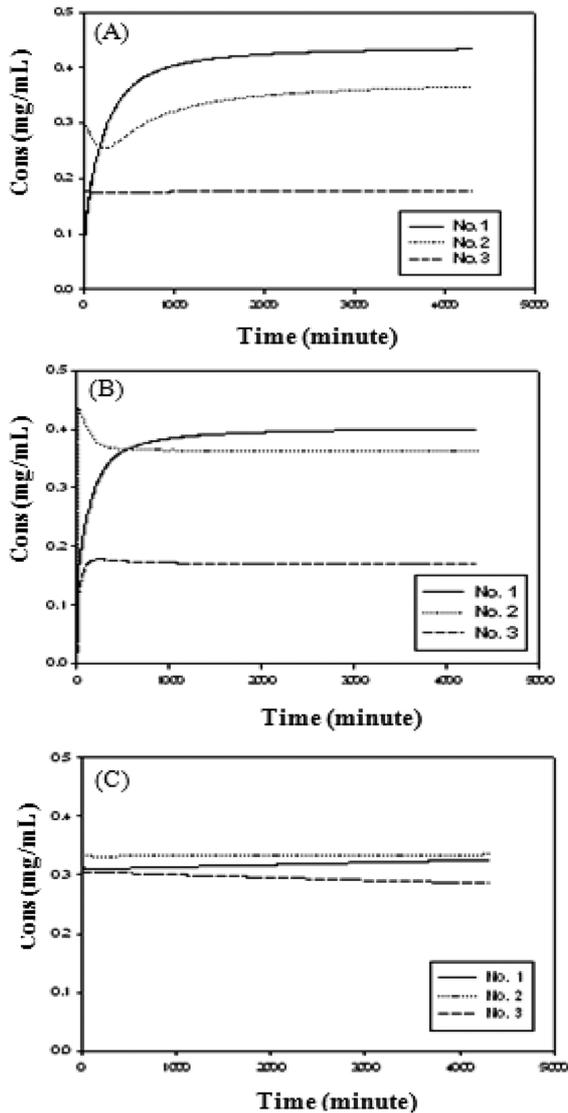


Fig. 4. History of raffinate concentration change with time; A: feed flow rate = 0.3 ml/min, B: flow rate = 0.5 ml/min, C: flow rate = 0.7 ml/min.

농도 차이가 줄어들다. 이는 Feed 유량이 증가할수록 Q_3 가 커지고 칼럼에서 분리시간이 짧아 분리 효과가 떨어지기 때문이다.

Fig. 5에서 시간에 따른 raffinate의 순도를 simulation을 하여 각각의 유량 값에 대한 결과를 살펴보면 유량이 0.5 ml/min인 경우 No. 2의 순도가 제일 높게 나왔고, 다음으로는 No. 1, 3의 순도 차이를 보였다. Feed 유량이 0.3 ml/min인 경우 No. 2, 3, 1순서로 순도가 높았다. Feed flow rate의 값이 0.7 ml/min인 경우에는 No. 1, 2, 3의 경우 순도가 비슷하게 나왔다. Feed 유량이 0.3, 0.5 ml/min 경우 raffinate 순도는 No. 2의 경우가 가장 높음을 알 수 있다. Fig. 4C의 경우는 Feed 유량이 너무 커서 분리효율이 떨어져 No. 1, 2, 3의 차이가 작음을 알 수 있다. Fig. 5A, 5B의 경우 No. 2가 순도가 높는데 이는 Fig. 3의 삼각도에서 순수한 raffinate를 얻는 영역인 왼쪽에 가장 가깝기 때문이다. No. 1은 이동상 소모가 가장 작은 반면 비정상상태로 운전되는 시간이 긴 운전 조건이고 No. 3은 Q 가 너무 작아 역시 정상 상태에 도달하는 시간이 긴 운전 조건이다.

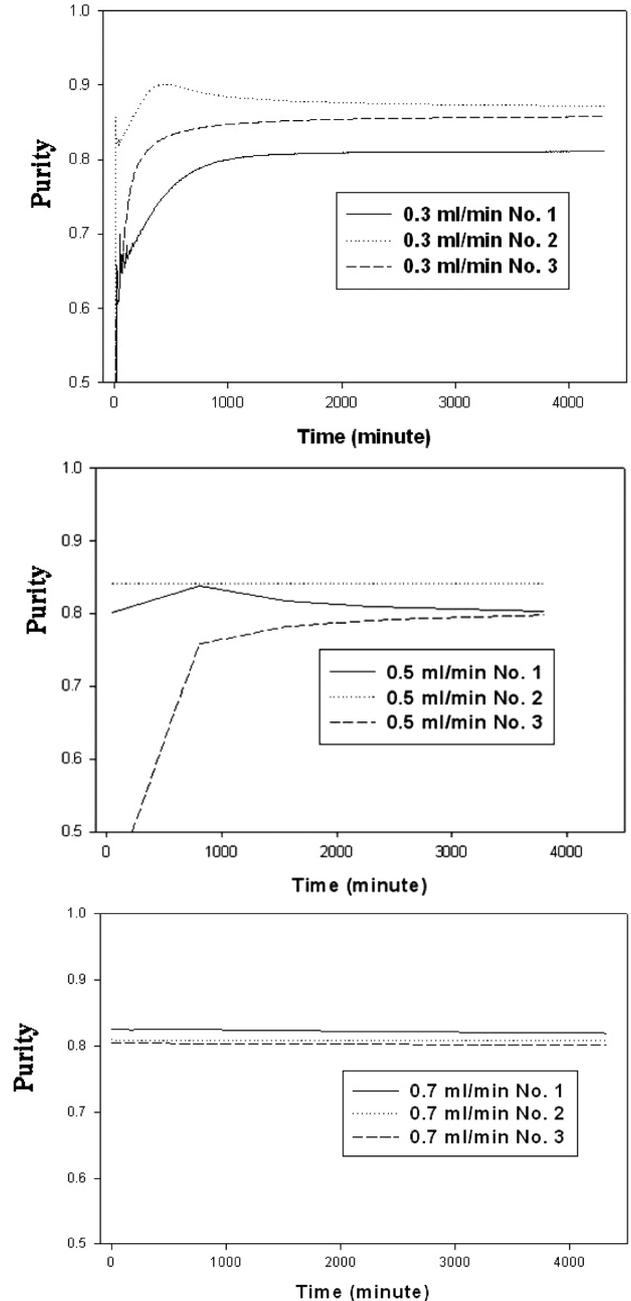


Fig. 5. History of raffinate purity change with time; A: feed flow rate = 0.3 ml/min, B: flow rate = 0.5 ml/min, C: flow rate = 0.7 ml/min.

3-2. 내부 농도 분포

내부 농도 분포는 zone I에서 IV로 이동하며 추적한 extract와 raffinate의 농도 분포이다. Feed를 유량 0.3 ml/min, 1 mg/ml의 농도로 흘려 보내고 m_2 , m_3 값을 (7.90, 10.1)로 정하여 전산모사하여 얻은 내부 농도 분포를 Fig. 6에 보였다. 6개의 칼럼을 240 노드로 잘라 각 칼럼에 40개의 노드가 설정되었다. 180번 노드에 이동상, 220번 노드에 extract, 60번 노드에 feed, 140번 노드에 raffinate 흐름이 위치 한다. Feed 입구에서 두 loxoprofen 라세미체의 농도가 비슷하며 이동상 입구에서는 loxoprofen 농도가 최소이다. Extract 출구 사이와 feed 입구사이에 칼럼 2개, 60번 노드의 feed 입구와 140번 노드 raffinate 출구 사이에 2개의 칼럼이 배치되어 있다. raffinate의 농

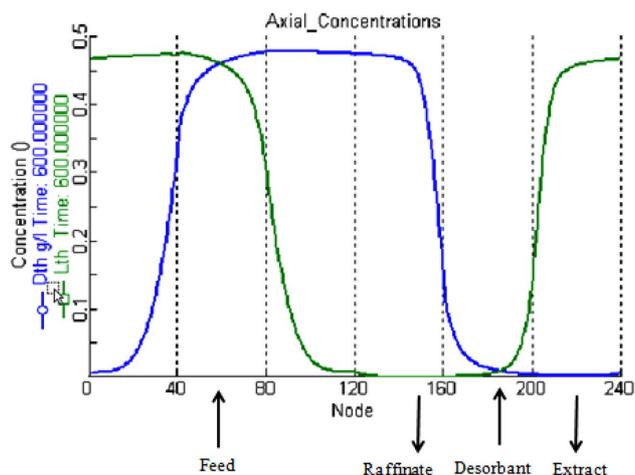


Fig. 6. Internal concentration profiles.

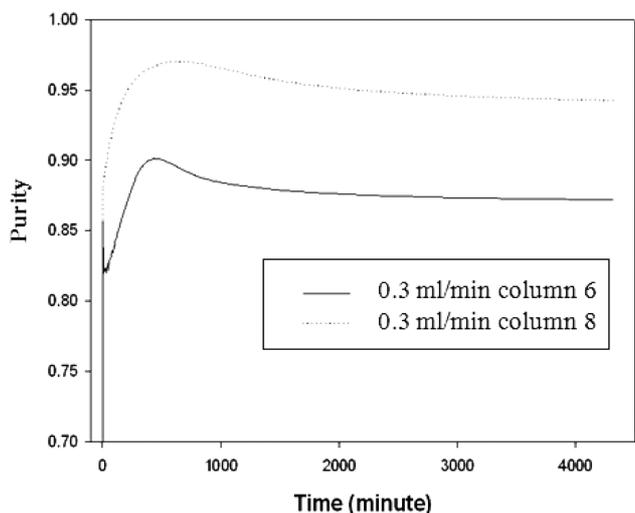


Fig. 7. Comparison of raffinate purities between 6-column and 8-column SMB's.

도는 약 0.48 mg/mL이다. Raffinate 출구에서는 extract의 농도가 최소가 되어야 하며 extract 출구에서는 raffinate의 농도가 최소이다. 농도 분포 곡선의 모양이 양 끝에서 급격히 감소하여야 raffinate와 extract의 순도가 좋아 진다. SMB에 설치된 칼럼 이론 단수가 높아 지면 분리 효율이 좋아져 농도 분포 곡선의 모양이 직사각형에 가까워 진다. 각 존에 설치된 칼럼의 숫자가 증가 해도 농도 분포 곡선이 직사각형에 근접한다.

3-3. 칼럼수효의 변화

각 존의 칼럼수를 2개씩 하여 총 8개의 칼럼이 배치된 SMB를 Fig. 3의 삼각도에서 No. 1 조건으로 전산모사 하여 칼럼수 6개인 경우와 비교하였다. Fig. 7에 보인바와 같이 순도가 증가 하여 칼럼 6개의

경우 순도 88%이었는데 칼럼 8개로 증가시켰을 때 순도가 94%이었다. Fig. 6의 농도 분포곡선에서 raffinate와 이동상 사이 존과 이동상과 extract 사이 존의 길이가 늘어나 두 농도 분포 곡선이 겹치는 부분이 작아지며 raffinate 순도가 증가한다.

감 사

이 연구는 2010 한국연구재단 기초연구사업에 의해 지원되었습니다.

참고문헌

1. Pirkle, W. H. and Pochapsky, T. C., "Advances in Chromatography," J. C. Giddings, Ed., Marcel Dekker, New York, **27**, Chap. 3, (1987).
2. Heuer, C., Hugo, P., Mann, G. and Seidal-Morgenstern, A., "Scale up in Preparative Chromatography," *J. Chromatogr. A*, **752**, 19-29(1996).
3. Nagawa, M. and Shoji, F., "Optical Resolution by Simulated Moving Bed Adsorption Technology," *J. Chromatogr. A*, **877**, 113-117(1992).
4. Ching, C. B., Lim, B. G., Lee, E. J. D. and Ng, S. C., "Preparative Resolution of Praziquantel Enantiomers by Simulated Countercurrent Chromatography," *J. Chromatogr. A*, **634**, 215-219(1993).
5. Nicoud, R. M., Fuchs, G., Adam, P., Bailly, M., Kusters, E., Antia, F. D., Reuille, R. and Schmid, E., "Preparative Scale Enantioseparation of a Chiral Epoxide: Comparison of Liquid Chromatography and Simulated Moving Bed Adsorption Technology," *Chirality*, **5**, 257-271(1993).
6. Sugimoto, M., Kojima, T., Asami, M., Iizuka, Y. and Matsuda, K., "Inhibition of Protaladin Production in the Inflammatory Tissue by Loxoprofen-Na, an Anti-inflammatory Prodrug," *Biochem. Pharmacol.*, **42**, 2363-2368(1991).
7. Terada, A., Naruto, S., Wachi, K., Tanaka, S., Iizuka, Y. and Misaka, E., "Synthesis and Antiinflammatory Activity of [(cycloalkylmethyl)phenyl]acetic and Related Compound," *J. Med. Chem.*, **27**, 212-216(1984).
8. Guiochon, G., Golshan-Shirazi, S. and Katti, A., *Fundamentals of Preparative and Nonlinear Chromatography*. Academic Press (1994).
9. Storti, G., Mazzotti, M., Morbidelli, M. and Carra, S., "Robust Design of Binary Countercurrent Adsorption Separation Processes," *AIChE J.*, **39**, 471-492(1993).
10. Juza, M., "Development of an High-performance Liquid Chromatographic Simulated Moving Bed Separation from an Industrial Perspective," *J. Chromatogr. A*, **895**, 35-49(1999).
11. Yoon, T. H., Lee, E., Kim, J. M., Kim, W. S. and Kim, I. H., "The Enrichment of Loxoprofen Enantiomer by 6-columns Simulated Moving Bed Chromatography," *Korean J. Chem. Eng.*, **25**, 285-290(2008).