

SMB 크로마토그래피의 Valve Switching에 관한 연구

윤태호, 김인호
충남대학교 화학공학과 생물공정연구실

A Study of SMB(Simulated Moving Bed) Chromatography Valve Switching System

Tae Ho Yoon, In Ho Kim
Bioprocess Lab., Dept. Chemical Engineerign, Chungnam Nat'l Univ.,
Daejeon, 305-764

서론

SMB 크로마토그래피 장치는 기존의 회분식 크로마토그래피가 갖고 있던 단점들을 보완하고, 연속적인 분리가 가능한 공정을 수립하고자 연구되기 시작하였다[1]. 이러한 SMB 크로마토그래피 장치는 고정상과 이동상의 역방향 크로마토그래피 process를 실시하는 도구로써 1961년에 UOP에서 inlet 과 outlet 라인의 주기적인 변화와 column과의 적절한 연결을 통해 액체상에 대해 고체상이 역방향으로 이동하는 simulate moving이 가능한 process에 대해 특허권을 받았다[2,3]. 이러한 SMB 크로마토그래피는 1960년대 초반에 석유화학공업에서 para-xylene과 톨루엔을 분리하기 위한 흡·탈착탑에서 이용되었으며, 식품 산업에서 과당과 포도당을 대규모로 분리하기 위해 산업적으로 대규모 SMB 기술이 운용되었다. 상용화된 장치로는 미국 UOP사의 100 Sorbex 장치가 있으며, Y-지올라이트를 흡착제로 하여 알킬-방향족 화합물로부터 para-xylene을 연간 생산량 100,000톤 규모로 분리하기 위하여 상용화되었다[4,5]. 최근 10년 동안 SMB 크로마토그래피를 이용한 의약품 생산 분야에서 상당한 진전을 보였는데 이것은 SMB 크로마토그래피가 2성분계의 분리에 탁월한 장점을 보이면서 종전의 라세미 화합물의 형태로 사용되던 의약품 원료의 chiral 화합물 분리에 급속도로 이용되기 시작하였다. 이러한 2성분 분리에서의 높은 선택도는 원하는 성분(대부분 단백질)을 고정상에서 확실히 흡착시키기 때문이다. SMB는 최소한 2개의 영역(흡착 영역과 탈착 영역)으로 구성되는데 이러한 서로 다른 조건하에서 생산물의 흡착과 탈착이 이루어지므로 고효율을 기대할 수 있다. 또한 Nicoud 등에 의하면 생산용 SMB 크로마토그래피를 이용하여 chiral 화합물을 100-1000g/Kg CSP·day의 속도로 생산할 수 있으며, 기존의 크로마토그래피에 비하여 상당한 용매절감 효과를 얻을 수 있었다. 또한 SMB 크로마토그래피는 실험실 규모로부터 연간 100,000톤 내외의 석유화학 규모까지 다양하게 적용할 수 있는 장점도 가지고 있다[6,7].

본 연구에서는 6개의 칼럼과 4개의 multi-position rotary valve를 사용한 실험실 규모의 SMB 크로마토그래피 장치를 디자인하기 위한 효율적인 valve system에 대하여 연구하였으며, 분석용 칼럼을 통해 여러 가지 파라미터들을 구한 후, SMB 크로마토그래피 장치의 설계변수를 계산하였다.

SMB chromatography의 이론

Fig. 1은 SMB 크로마토그래피의 원리를 나타내고 있으며, 6개의 칼럼이 4 부분으로 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 매

개변수들은 회분식 크로마토그래피에서의 각 성분의 체류시간으로부터 구해지며, 이와같은 방법으로 얻어진 값들을 이용하여 SMB 크로마토그래피가 정상상태로 조작되도록 최적의 조건을 맞추는 것이 중요하다[5].

SMB 크로마토그래피의 모델링은 단일 칼럼에 적용되는 dynamic model로부터 유도될 수 있으며, 칼럼에 소량의 시료를 주입하는 경우 등 혼합물(Feed)의 초기 기울기 \overline{K} 는 다음과 같은 식으로부터 구할 수 있다.

$$\overline{K}_A = \frac{t_R(A) - t_0}{t_0} \cdot \frac{\epsilon}{1 - \epsilon} \quad (1)$$

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

이때, $t_0 = \frac{\epsilon \cdot V}{Q}$ 이다.

SMB의 각 부분으로 유입되는 새로운 이동상(eluent)과 혼합물(feed), 배출되는 성분 중 고정상과 친화력이 약한 raffinate(A), 친화력이 강한 extract(B)의 유속은 Fig. 2에 나타난 TMB(true moving bed) 크로마토그래피의 입구와 출구에서 물질 수지식으로부터 계산되며 다음과 같다(6).

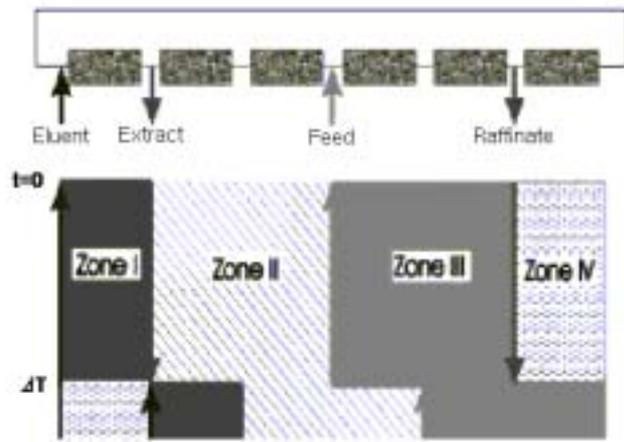


Fig. 1. Principle of SMB.

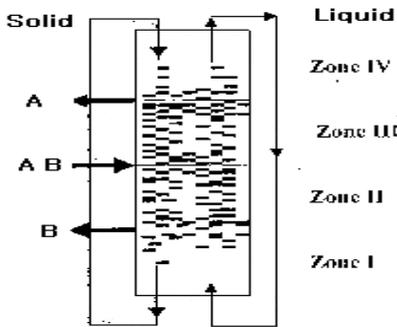


Fig. 2. Schematic diagram of TMB.

Table 1. Internal flow rate in TMB.

Zone	Physical constant	Mathematical expression
I	B must move upward	$\frac{Q_I}{M \cdot K_B} > 1$
II	A must move upward	$\frac{Q_{II}}{M \cdot K_A} > 1$
III	B must move downward	$\frac{Q_{III}}{M \cdot K_B} < 1$
IV	A must move downward	$\frac{Q_{IV}}{M \cdot K_A} < 1$

Table 1로부터 $\frac{Q_I}{M \cdot K_B} = \beta \frac{Q_{II}}{M \cdot K_A} = \beta \frac{Q_{III}}{M \cdot K_B} = 1/\beta \frac{Q_{IV}}{M \cdot K_A} = 1/\beta$ 라고 하면, 이

때 safety factor인 β 는 $1 \leq \beta \sqrt{(K_B/K_A)}$ 이다. 칼럼내에서의 정상상태 물질수지식으로부터 정리하면, 다음의 식으로부터 SMB 크로마토그래피의 각 zone에서 유속을 계산할 수 있다.

$$M = \frac{Q_F}{K_B/\beta - K_A \cdot \beta} \quad Q_{Rec}^{TMB} = Q_I^{TMB} = \beta \cdot M \cdot \overline{K_B} \quad (2)$$

$$Q_{Ext} = M \cdot (\overline{K_B} - \overline{K_A}) \cdot \beta \quad Q_{Ref} = M \cdot (\overline{K_B} - \overline{K_A})/\beta$$

Table 1의 M 은 TMB에서 고정상의 순환속도이며, Fig. 2에서 하강하는 성분의 flux인 $F_B = M\overline{C}$ 이고, 상승하는 성분 flux인 $F_A = Q \cdot C$ 가 되고, 이때 \overline{C} 는 고정상중의 성분 농도, C 는 이동상중의 농도이다.

또한, Van-Deemter식을 이용하여 이론 단 높이를 계산할 수 있으며, 각 칼럼에서 발생하는 압력강하는 Darcy 식으로부터 구할 수 있으며 다음과 같다.

$$1/H = \frac{N}{L} = \frac{1}{a + b \cdot u}, \quad a = A \cdot d_p, \quad b = B \cdot d_p^2, \quad \text{이때 } A = 2 \sim 3 \quad (2)$$

$$\frac{\Delta P}{L} = h_k \cdot \frac{36}{d_p^2} \cdot \left(\frac{1 - \epsilon}{\epsilon}\right)^2 \cdot \mu \cdot u \quad (3)$$

이때, L 은 칼럼의 길이, h_k 는 Kozeny 상수로 약 4.5, d_p 는 입자의 직경, μ 는 이동상의 점도, u 는 이동상의 공탑속도이다. 또한, 각 zone의 위치를 변경하기 위한 switching time Δt 는 다음의 식으로부터 구할 수 있다.

$$\Delta t = (1 - \epsilon) \cdot V_{col}/M \quad (4)$$

SMB 크로마토그래피 switching valve의 구성

SMB 크로마토그래피의 switching valve 구성은 각 칼럼과 펌프간에 연속적인 흐름을 유지하면서, 독립적으로 이동상의 유로를 변경하는데 그 목적을 두고 있다. 따라서, SMB 크로마토그래피를 구성하는 하드웨어적인 측면에서 각 칼럼간에 solenoid valve를 사용하여 유로를 변경시키는 방법과 각 zone 간에 rotary valve를 사용하여 유로를 변경시키는 방법이 있다. Solenoid 밸브를 사용하는 경우, 각 칼럼간에 4개씩의 밸브를 사용하여 각 zone으로의 흐름을 제어하는 방식으로, 정밀한 유로 제어가 가능하지만, 제어가 어렵고 단가가 비싼 단점이 있다(Fig. 3(A)). Rotary valve를 사용하는 경우, 4개의 rotary valve를 적용하여, 유로를 제어할 수 있다. 이것은 rotary valve의 1개 port가 열려 있는 동안, 다른 port들은 닫혀 solenoid valve의 효과를 나타낼 수 있으므로, 제어가 용이하고, 적은 단가로써 SMB 크로마토그래피의 구현이 가능하다(Fig. 3(B)).

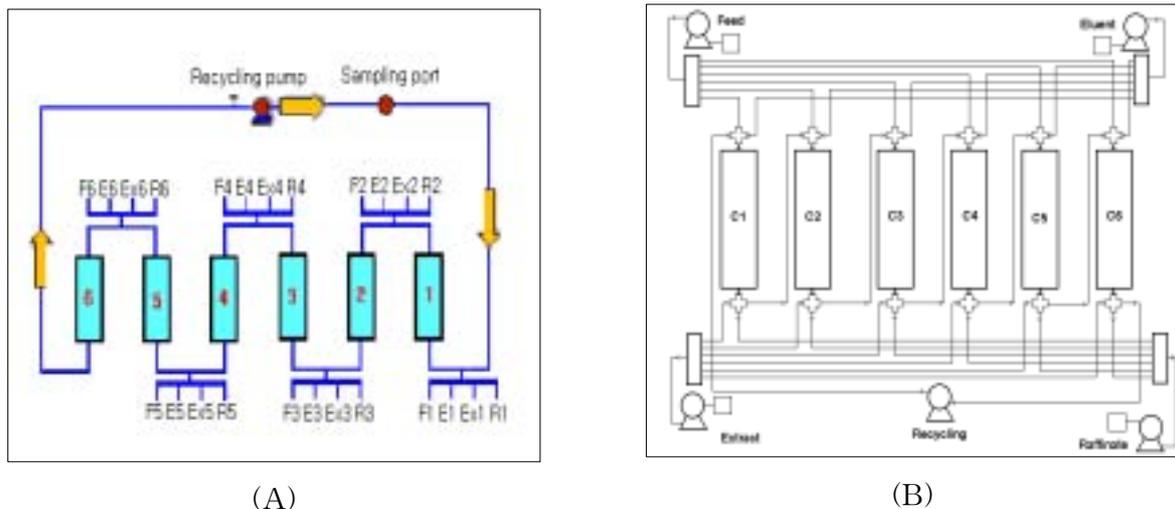


Fig. 3. Schematic diagram of 6-column SMB system; (A) with 24 solenoid valves; (B) with four 6-way rotary valves.

본 연구에서 제작한 SMB 크로마토그래피 장치는 4개의 12-way multi position rotary valve를 사용하여, 각 switching time마다 독립적으로 유로의 제어가 가능하도록 구성하였으며, 칼럼의 수를 4, 6, 12개 까지 적용할 수 있도록 구성하였다. 또한, 총 5개의 HPLC 펌프와 recycling pump에 의해 발생하는 흐름에 의한 외부로의 배출을 억제하기 위하여 raffinate와 extract 펌프에 relief valve를 부착하여 정밀한 유량 제어가 가능하도록 하였다. Rotary valve를 사용하는 경우, 유로에 의한 오염이 발생할 우려가 있으나, 적절한 배치를 통하여 각 zone으로의 유로 변경시 동일한 유로로 각 성분들이 이동하도록 할 수 있다.

요약

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.

감사

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

참고문헌

1. Francotte, E. R. and Richert, P.: *J. Chromatogr. A*, **769**, 101(1997).
2. Homburger, O. L., Nicoud, R.M. and Bailly, M.: *Sep. Sci. Technol.* **35**,(12), 1892(2000).
3. Broughton, D.B.: Continuous sorption process employing fixed beds of sorbent and moving inlets and outlets, US patent 2 985 589(1961).
4. Ruthven, D. M. and Ching, C. B.: *Che. Eng. Sci.*, **44**, 1011(1989).
5. Gattuso, M. J.: *Chem. Technol. Eur.*, **3**, 27(1996).
6. Nicoud, R. M.: *Pharm. Technol. Eur.*, **11**, 28(1999).
7. Juza, M.: *J. Chromatogr. A*, **865**, 35(1999).