

## SMB 기술을 활용한 정밀화학제품의 분리

김춘영, 이성준\*

SK주식회사 정밀화학연구팀

(leesj@skcorp.com\*)

## Separation of Fine Chemicals using SMB Technology

Chun-Young Kim, Seong Jun Lee\*

Fine Chemicals Research Team, SK Corporation

(leesj@skcorp.com\*)

### 서론

SMB 기술은 1960년대 UOP가 상업공정으로서, Para-xylene 등의 분리등에 이용하면서 부터 석유화학분야의 유용한 분리공정으로 그 효율성이 입증된 기술이다. 동 기술은 1990년대 중반이후 그 응용범위가 정밀화학 분야로서 의약, 화장품, 농약 등으로 확대되면서 최근에는 동 분야에 많은 상업 공정들이 실제로 가동되기에 이르렀으며, 향후 꾸준히 발전할 분야로 각광 받고 있다. 본 연구에서는 SMB 기술을 활용하여 유망 키랄 의 약제품의 분리연구를 수행하였다. 특히, 원하지 않는 광학 이성질체를 다시 racemization 하여, 이를 다시 원료로 사용하거나, 적절한 결정화 기법을 활용하여 생산성과 수율을 높일 수 있는 방법들을 제시하였으며, 이러한 방법들이 제품생산에 있어서 경제성을 크게 높일 수 있는 것으로 나타났다.

### 본론

SMB 기술은 연속식 크로마토그래피 기술로서, 기존의 회분식 크로마토그래피 기술에 비하여 생산성이 우수하며, 특히 회분식에 비하여 공정운전에 소요되는 solvent를 크게 절감할 수 있어서 운전비용 측면에서도 매우 뛰어난 공정이다.

SMB 공정을 활용하여 고순도의 제품을 연속적으로 생산하기 위해서는 공정을 구성하는 4가지 영역, 즉, 탈착영역, 정제영역, 흡착영역, 완충영역의 내부 흐름을 적절히 배분하는 것이 필요하다. 이에 대하여는 이미 기존에 개발되어 널리 활용되고 있는, 'Tri-angle theory' 를 사용하여 개략적인 유속을 예측할 수 있다. 상기 이론을 적절히 이용하기 위해서는 무엇보다도, 분리하고자 하는 계의 흡착등온선을 정확히 구하는 것이 필수적이라고 할 수 있다. 일반적으로 흡착등온선은 직접 크로마토그래피 컬럼을 활용하여 원료 주입량에 따른 크로마토그램의 변화형태로부터 적절한 흡착등온선과 파라메타들을 계산해 낼 수 있다.

Tri-angle 이론에서 완전 분리영역을 구하는데 필요한 변수로는 유체상과 고체상의 유량비를 나타내 주는  $m_j$  변수가 필요하게 되며 이는 아래와 같은 식으로 표현된다.

$$m_j = \frac{Q_j t^* - \varepsilon V}{(1 - \varepsilon)V}, \quad j=1, \dots, 4 \quad (1)$$

윗 식에서  $Q_j$  는  $j$  영역에서의 유체의 유량,  $V$ 는 컬럼의 부피,  $\varepsilon$  는 공극율을 의미 한다.

본 연구에서 활용한 **racemic** 화합물은 고가의 의약품의 중간체로서 적절한 흡착등온식을 구하고자 하였으나 기존에 알려진 흡착등온식은 적절치 않았으며, 따라서 일단 선형 흡착등온식을 가정하고 직접 분리연구를 수행하였다. SMB 의 기초 운전 가이드를 얻고자 여러 가지 고정상과 이동상에 대한 조합연구를 수행하였으며, 그 결과는 다음과 같다.

표 1. 기초 실험자료

항 목	선정결과
고정상	Chiralpak-AD (Daicel 사)
이동상	MeOH
온도	35 °C
분리도	4.72
원료 용해도	> 30 g/L

위의 기초 실험자료를 토대로 다음의  $(m_2, m_3)$  평면상에서 화살표 방향으로 변수를 변화시켜가며 실험을 수행하였다. 아래  $(m_2, m_3)$  평면상에서 삼각형 내부는 만약 대상계가 선형 흡착등온식을 따를 경우 이론적으로 100% 순도의 extract, raffinate 제품을 각각 얻을 수 있는 운전 영역이다.

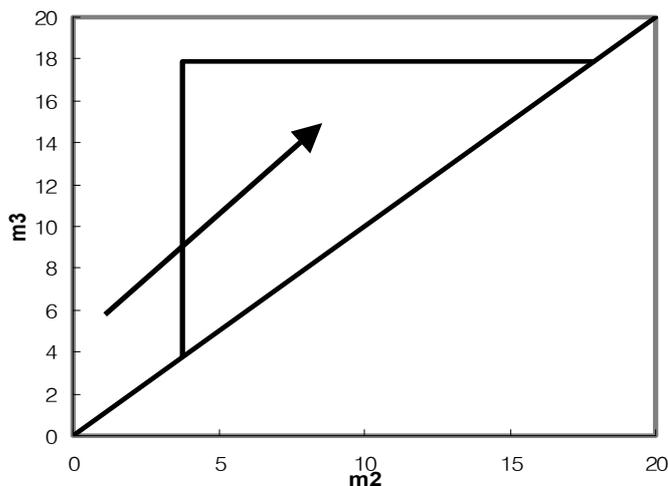


그림 1. 대상계가 선형일 경우의 완전분리영역.  
(화살표는 실험 방향)

분리연구에서 Novasep 사 제품인  $\mu$ -SMB 를 분리장비로 활용하였으며, 사용된 컬럼은 내경이 1 cm, 길이가 10 cm 인 Daicel사의 semi-prep. 컬럼으로서, 충전된 고정상의 입자크기는 20  $\mu$ m 이었다. 또한 원료의 농도에 따른 분리성능을 비교하고자, 원료는 10 g/L, 와 20 g/L 를 각각 제조하여 활용하였다.

제조한 각 원료들을 대상으로 분리 실험을 수행한 결과는 다음 그림과 같다.

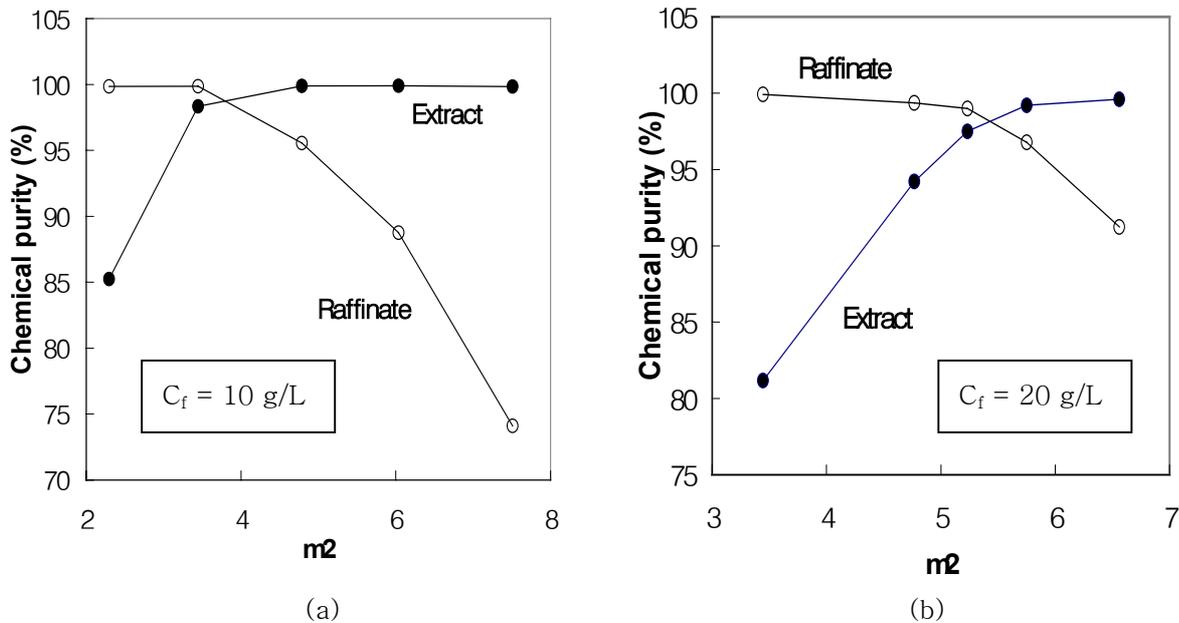


그림 2. m<sub>2</sub> 값의 변화에 따른 extract, raffinate 제품의 순도 변화 ((a)는 원료의 농도가 10 g/L, (b)는 20 g/L 임)

위의 그림에서 알 수 있듯이 원료의 농도에 관계없이 extract, raffinate 순도가 각각 99 % 이상이 되는 조업변수를 찾을 수 있었다. 또한 두 물질 모두 99 % e.e 이상의 높은 광학순도로 생산이 가능함을 보였다. 한가지 특이한 사실은 원료의 농도가 높은 경우가 낮은 경우에 비하여 extract, raffinate 모두 고순도로 생산할 수 있는 조건의 m<sub>2</sub> 값이 더 높다는 것인데, 이는 키랄 화합물 분리에서 가장 널리 적용되는 Langmuir 나 modified-Langmuir 흡착등온식이 적용될 수 없는 분리계라는 사실을 입증하여 준다. 따라서 본 연구 대상계와 같은 분리계를 최적화 하기 위하여는 새로운 흡착등온선에 대한 연구가 추가적으로 필요한 것으로 판단된다.

제품의 원하는 순도를 낮출 경우 생산성을 크게 증대시킬 수 있다는 것은 널리 알려진 사실이다. 따라서 낮은 순도의 제품을 생산하여 생산성을 증대시키고, 생산제품은 적절히 결정화하여 다시 고순도 제품으로 제조하고, 남은 제품을 다시 SMB 의 원료로 활용할 경우 생산성을 극대화 시킬 수 있다. 본 연구 대상계가 상기와 같은 방법이 적용될 수 있는 지를 확인하기 위하여 95 % 의 순도로 생산된 제품에 대하여 결정화를 시도한 결과 100% 의 매우 순수한 제품이 얻어짐을 확인할 수 있었다. 또한 본 광학

이성질체들은 쉽게 racemization 되는 것이 확인되었는데, 이성질체 중 원하는 제품인 (s) 형은 결정화로, (r) 형은 racemization 으로 활용함으로써 생산성 극대화 및 수율 극대화를 실현시킬 수 있다.

아래 그림은 SMB 공정과 결정화 공정, 그리고 반응공정을 서로 연계하여 생산성을 극대화 시키는 공정을 개략도로 나타낸 것이다. 본 연구 대상계에서 원하는 제품은 raffinate 로 생산되는 (s) 형의 제품이었으므로, 결정화 공정은 raffinate 제품 처리에만 사용된다.

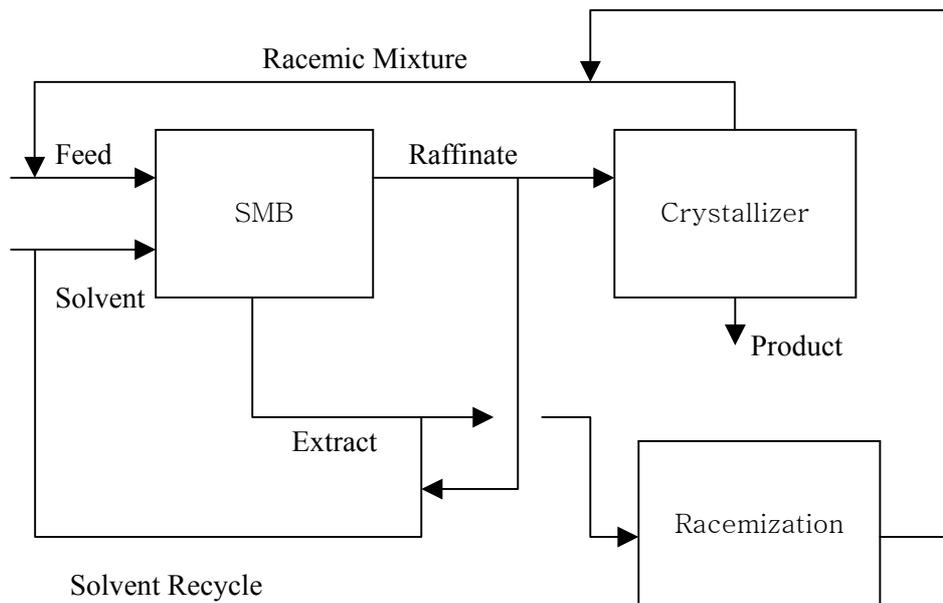


그림 3. SMB 와 Crystallizer, 반응공정의 연계공정

## 결론

본 연구에서는 유망한 키랄의약품의 중간체를 선정하여 SMB 기술을 활용, 이를 대량으로 분리하는 방법에 대하여 연구를 수행하였다. 연구에서 선정한 대상계는 일반적인 흡착등온식을 따르지 않는 계로서, 일단 선형흡착등온식을 따르는 것을 가정한 후 SMB 분리 테스트를 수행하여 extract, raffinate 제품 각각을 99% 이상의 고순도로 생산할 수 있는 조건을 찾아내었다. 또한 생산성을 보다 증대시키기 위해 일단 SMB 에서 생산되는 제품의 순도규격을 낮추어 1차적으로 생산성을 증대시킨 후 결정화 방법으로 순도를 증대시키고, 남은 여액은 다시 원료로 사용하는 방법과, 원치 않는 제품은 다시 racemization을 통해 원료로 순환하는 방법이 가능한 시스템임을 증명하였다. 본 연구에서 활용한 이러한 방법들을 상업공정에 활용할 경우 SMB 단독 생산공정에 비하여 생산성을 크게 증대시킬 수 있을 것으로 기대된다.