

생물공학에서의 막분리기술

구 윤 모

인하대학교 생물공학과
(1998년 5월 22일 접수)

Membrane Technologies in Biotechnology

Yoon Mo Ku

Dept. of Biological Engineering, Inha University, 253 Yonghyun-Dong, Nam-Ku, Incheon 402-751, Korea
(Received May 22, 1998)

요 약 : 막분리기술은 다른 분리기술에 비해 에너지절약형이며 또 비교적 대량으로 분리를 수행할 수 있다는 장점이 있어 근래 산업 현장에서 많이 이용되고 있다. 특히 mass separating agent를 사용하지 않고, 상변화를 수반하지 않는 순조건에서 실시할 수 있다는 특성으로 인하여 생물물질의 생산 및 회수에 있어서 막분리의 사용이 크게 증가하고 있다. 근래에 들어 막의 재질, 분리 module의 개발 등에 의해 fouling, 농도분극현상 등, 막분리의 근본적 문제점들이 많이 해결되고 있을 뿐 아니라, 기존의 조분리의 영역을 넘어서 정밀분리예로의 발전이 가시화되고 있다. 또한 생물분리기술의 추세인 복합분리와 동시분리의 측면에 있어서도 막분리의 응용성은 우수하여, 향후 생물공학 제품의 생산에 있어 막분리 기술의 역할은 막대할 것으로 사료된다.

Abstract : Membrane technologies have been used frequently in industries, taking advantage of that it is energy-saving and employable in relatively large scale. The fact that a non-mass separating agent is used in mild conditions without phase change in membrane separation makes it a method of choice in the recovery of biological materials. Recently, the development of noble separating modules has been solving the inherent problems in membrane separation, the fouling and the concentration polarization. In addition, membrane separation has broadened its applications from the conventional crude separation to the purification use by the advent of the new and functional membrane materials. The role of membrane technologies is expected to be enormous in the production and recovery of biological products, considering the excellent applicability of membrane in the fields of integrated separation and *in-situ* separation, the two trends in modern bioseparation

1. 생물분리의 특성

혼합물질을 분리하는 것은 분리된 물질을 혼합하는 것보다 힘들다는 것을 구태여 열역학 제2법칙을 빌리지 않더라도 우리는 일상생활의 경험에서 느껴 알고 있다. 물질, 비물질계의 공통적인 현상으로 순수한 물질을 얻기위한 분리과정은 장래 유용한 물질의 축적(유용도의 증가)이라는 측면에서 중요하며, 경제활동을 영위하는데 있어 효율적인 분리기술의 확보는 해

당계의 우수성을 입증함에 있어 필수적이다.

생물분리(bioseparation)는 동, 식물세포를 포함하는 미생물의 배양에 의해 얻어지는 발효액, 또는 천연생물체로부터 목적생산물을 분리, 정제하는 기술을 통틀어 의미한다. 유전공학, rDNA기술, 세포융합기술과 같은 생물공학의 발전은 단백질을 포함하는 생물물질의 대량생산을 가능케 하였고 이들 생물물질들의 회수 및 정제과정은 생물공학의 산업적 측면에서 아주 중요한 의미를 갖는다. 근래에 들어 식품, 의약품 등의

대량생산과, 생물공학의 downstream 공정의 효율 및 경제성 증가의 요구에 의하여 생물분리의 기술혁신이 활발하게 이루어지고 있다[1-10]. 한편, 인체에 직접적으로 투여되는 생물제품의 특성으로 인하여 기존의 분리, 정제시설에 대한 안전성 검증(validation)이 최근 확대되고 있다. 이와 같이 분리공정을 필요로 하는 많은 생물제품의 급속한 생산증가와, 실험실규모 분리기술의 대규모화와 산업적 생산으로의 이전에 의해, 전체 생물물질의 분리시장은 현재 약 \$3 billion으로 매년 20%의 높은 성장률을 기록하고 있다.

단백질 등의 목적생물물질들은 생체에서 전형적으로 볼 수 있는 유사한 물질들 및 오염물질을 포함하는 묽은 용액상으로 존재한다. 이 묽은 용액으로부터 변성없이 원하는 단백질을 분리하는 과정은 많은 생물공학자들의 연구대상이 되고 있다. 또한 주사용, 경구용 등 인체에 사용되기 위하여 생물공학제품은 초고순도를 필요로 하고, 생물학적 활성을 가지기 위하여 정확한 3차 및 4차 구조를 유지해야하기 때문에 생물물질의 분리, 정제에는 기존의 화학공업에서 사용되지 않았던 새로운 기술들이 필요하고, 이를 위하여 생화학 등에 종사하는 기초과학자들과 화학공학등의 응용과학자들의 협동노력이 경주되고 있다. 정리하여 단백질을 포함하는 대부분의 생물물질들은 1) 열, shear, 용매등 주변조건에 민감하며, 2) 낮은 농도로, 3) 유사한 물질과의 복잡한 혼합물로 존재하고, 4) 복지에 따라 초고순도의 제품을 요구하기 때문에 전통적인 화학분리와 달리 생물분리에 있어서 어려움의 원인이 되고 있다. 이것은 공정적인 측면에서 볼 때, 생물물질의 변성을 막기 위하여 1) 증류, 증발에서와 같은 고온을 사용할 수 없고, 2) 상변화를 일으키지 말아야 하며, 3) 커다란 hydrophilicity의 변화를 피해야 하며, 4) 되도록 짧은 시간 내에 공정을 수행해야 한다는 제약을 수반하게 된다. 이러한 제약으로 인하여 생물물질의 회수, 정제를 수행하기 위하여 일반적으로 4, 5 단계의 분리기술이 사용된다. 상기의 생물분리공정에서의 제약을 검토할 때, 1) mass separating agent (유기용매, 완충용액 등)를 사용하지 않고, energy separating agent (pumping force)를 사용하며, 2) 상변화를 수반하지 않고, 3) 중, 저온에서의 운전이 가능하다는 특성에서, 그리고 scale-up의 관점에서 막분리의 생물분리에의 응용은 광범위하다고 판단한다.

2. 생물분리에 이용되고 있는 막분리기술

막분리법은 그 분리기작이 물리적으로 간단하고, 생물물질들의 크기 차이에 의한 bulk separation이 쉽게

이루어진다는 등의 공정 상에 커다란 장점이 있어 생물분리에 있어 전통적으로 많이 사용되어왔다. 참고로 대표적인 생물물질들의 입자크기를 표 1에 나타내었다[3]. 근래에 들어 막분리분야의 주된 연구는 bulk separation에의 적용이라는 제약을 벗어나 선택적 분리성을 막분리에 도입하는 것이다. 이에 matrix의 선택, 세공크기(pore size), 분포조절, 이온교환이나 친화성 ligand의 도입, reverse micelle과 같은 지지용매나 운반체 등이 연구되고 있다. 이러한 노력의 결과로 nanometer나 submicron 범위에서 좁은 세공크기 분포를 갖는 막의 제조와 더불어 분자크기 차이에 의한 정밀분리가 막분리에 의해 가능해지고 있다. 또한 막분리의 궁극적인 목표로 생체막을 모사하여 생물물질에 대하여 선택적인 투과성을 갖는 막의 합성 및 기작의 연구도 진행되고 있다.

이와는 별도로 막분리의 장치면에서는 spiral wound module (그림 1), hollow fiber module (그림 2)과 같이 단위부피당 막면적을 증가시켜 분리기술의 용량을 증가시키기 위한 장치가 표준화되었고[4], fouling, 농도분극 등과 관련되어 여과효율을 증가시키는 장치들이 연구되고 있다. 또한 전기장과 같은 분극(polarizing)조건에서의 운전으로 단백질의 흡착을 줄이는 방법도 실험실 규모에서 연구되고 있다. 실제 상기한 spiral wound, hollow fiber 형 막분리에서 채택되고 있는 cross-flow type 흐름도 fouling 현상을 줄이는데 크게 기여하고 있다. 현재 많이 쓰이고 있는 막분리법과 이들의 응용을 표 2 [11]에 나타내었다.

생물분리의 측면에서 정밀여과(microfiltration), 한외여과(ultrafiltration)를 중심으로 막분리에 대하여 설명하고자 한다.

Table 1. Apparent Dimensions of Small Particles, Molecules and Ions

Species	Range of dimensions (nm)
Yeasts and fungi	1000 ~ 10000
Bacteria	300 ~ 10000
Oil emulsions	100 ~ 10000
Colloidal solids	100 ~ 1000
Viruses	30 ~ 300
Proteins/polysaccharides (mol. wt $10^3 \sim 10^6$)	2 ~ 10
Enzymes (mol. wt $10^3 \sim 10^5$)	2 ~ 5
Common antibiotics (mol. wt 300~1000)	0.6 ~ 1.2
Organic molecules (mol. wt 30~500)	0.3 ~ 0.8
Inorganic ions (mol. wt 10~100)	0.2 ~ 0.4
Water (mol. wt 18)	0.2

Table 2. Types and Characteristics of Widely Practiced Processes.

Separation Process	Separation Mechanism	Feed Stream	Rejected Species (in Retentate)	Permeated Species (in Permeate)	Typical Transmembrane Driving Force	Examples of Industrial Use
Microfiltration	Sieving	Liquid or gas	Size* > 1,000Å up to 200,000Å	Low mole.-wt suspending gas or liquid	$\Delta p < 10-20$ psi	Processing of corn-stillage streams, concentration of emulsions, cell suspension concentration, bacteria and particulate turbidity reduction
Ultrafiltration	Sieving	Liquid	Size* > ~10Å up to 1,000Å	Low mole.-wt solvent	$\Delta p < 50$ psi	Auto-paint recovery, microemulsion oil removal, biomolecule and virus separation from aqueous streams
Dialysis	Sieving and sorption-diffusion	Liquid	Size* > ~5Å up to 50Å (Mole.Wt : ~50 to 10,000 Daltons)	Solvent, ions, & microsolute (<40 Daltons) if $\Delta C_i \neq 0$	$\Delta C_i > 0$ with small Δp sometimes	Hemodialysis primarily
Reverse osmosis	Sorption-diffusion	Liquid	Size* > 1Å (1Å-10Å) microsolute and hydrated ions	solvent (usually water)	$\Delta p \gg 0$ often to overcome osmotic pressure, so, $\Delta p - \Delta \pi \dagger > 0$	Water desalination, wastewater treatment
Pervaporation	Sorption-diffusion	Liquid	Microsolute and solvent may be rejected or passed. Preferential permeation rate of A vs. B depends upon the relative solubilities and diffusivities in the membrane		$\Delta(\text{fugacity of } i)$, set by feed liquid mole fraction and permeate vacuum	Dehydration of organic streams and removal of trace organics from aqueous streams
Gas and vapor permeation	Sorption-diffusion	Gas or vapor	Microsolute and solvent may be rejected or passed. Preferential permeation rate of A vs. B depends upon the relative solubilities and diffusivities in the membrane		$\Delta(\text{fugacity of } i)$, usually equal to partial pressure difference, Δp_i	Separation of O_2/N_2 , H_2/CH_4 , CO_2/CH_4 , H_2/N_2 , H_2/CO , H_2O/CH_4 , and removal of organic vapors from air

* Cutoff size can be adjusted by membrane formation and post-treatment process.

† $\Delta \pi$ is the osmotic pressure difference between feed and permeate streams.

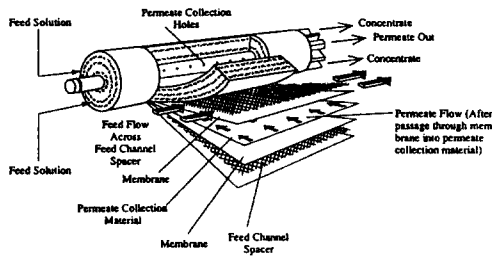


Fig. 1. Spiral wound membrane module의 모식도.

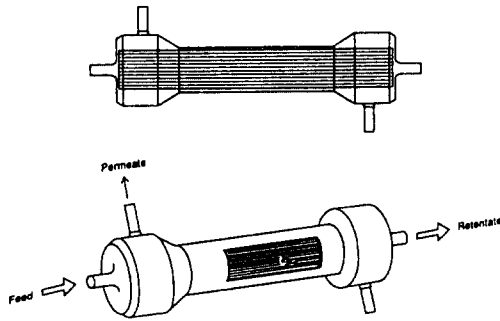


Fig. 2. Hollow fiber membrane module의 모식도.

2.1. 정밀여과(microfiltration, MF)

정밀여과는 0.05~10 μm의 세공크기(pore size)를 갖는 막을 사용하는 분리법으로, 발효액으로부터 미생물세포의 분리, 세포 용해액으로부터 세포조각(debris)을 분리하는 등의 생물분리에 사용되는 막은 대부분 0.1~0.2 μm의 세공크기를 갖는다. 일반적으로 1기압 이하의 낮은 압력(transmembrane pressure)에서 운전하며, fouling의 주된 원인으로 pore plugging이나 cake 형성, 압착(compaction)을 들 수 있다. 원심분리나 여과(classical filtration)와 경쟁적으로 사용될 수 있다. MF막을 고효율분리에 적용하기 위해서는,

- a) 세공율(여재 또는 막을 차지하는 세공의 체적)이 크고,
 - b) 두께(실제로 여과가 이루어지는 층)가 얇고,
 - c) 막과 입자의 상호작용이 적어야 하고, (즉, 피분리입자나 용질의 막으로의 흡착, 막힘과 오염이 생기기 어렵게 된다.)
 - d) 역세척이나 세제 세정에 의하여 용이하게 여과성을 회복하고, 반복 이용할 수 있어야 한다.
- a)와 b)는 소재의 기계적 강도에 관계하는 것이기 때문에, 막 소재의 발달, 막 구조 제어의 기술발달에, c)와 d)는 막 소재, 막 구조와 막 오염물질 상호작용의 규명에 관계한다. 생물분리용 MF막은 상기의 4개

항목 이외에 e) 고온증기멸균이나 알칼리 세정 등 내열성, 내약품성이 있고, f) Validation에 상응하는 품질 보증이 있어야 한다.

상기의 요구항목에 대응할 수 있는 막 또는 막모듈이 많은 막 제조사로부터 시판되며, 또 연구 개발되고 있다[12].

2.2. 한외여과(ultrafiltration, UF)

한외여과는 2~50 nm의 세공크기(pore size)를 갖는 막을 사용하는 분리법으로, 생물분리에 있어서의 용도는 단백질, 다당류의 분리이며, 사용되는 막의 분자량 분획(molecular weight cut-off)은 5~500 kDa이다. 사용압력은 1~10 기압이며, 단백질, 다당류의 흡착이나 gel층 형성이 fouling의 주된 원인이 되고 있다. 침전이나 흡착기술과 경쟁적으로 사용될 수 있다.

그림 3에 일반적으로 (특히 한외여과에서) 사용되는 유기막과 무기막의 평가를 제시하였다[12]. 유기막은 무기막에 비하여 막의 가격이 싸고, 재질이나 모듈형상에 있어서 선택성이 넓고, 세공 지름도 광범위하다. 한편, 알루미늄나 또는 지르코니아를 사용한 소결형(燒結形) 무기막은 유기막에 비하여 내열성, 내용제성 등이 우수하고, 신뢰성이 높다는 것을 알 수 있다. 또 분상형(分相型)의 무기막인 glass막은 비교적 약하지만, 세공 지름을 제어하기 쉽고, 세공 지름 분포를 명확하게 할 수 있는 특징이 있기 때문에, 최근에는 분리용으로보다는 균일한 지름을 갖는 emulsion 생성에 응용되고 있다.

모듈화한 여과막의 특성을 평가하는 것은 GMP(Good Manufacturing Practice)와 validation의 관점에서 실용상 중요하다. 평가항목은 막의 세공 지름 등과 같이 막 또는 모듈 고유의 것과, 미립자나 미생물을 포함한

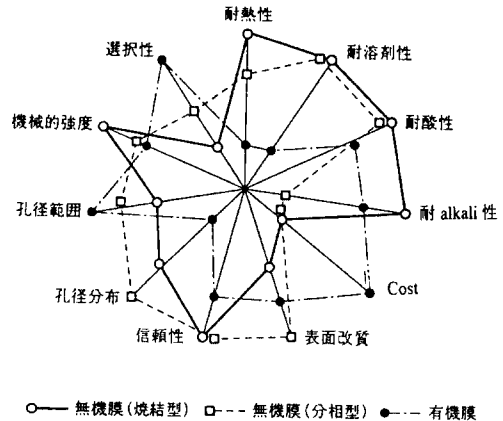


Fig. 3. 무기막, 유기막의 평가.

액을 처리하는 경우의 여과성능에 관한 것이다.

지난 수년간 유기혼합물로부터 물을 탈수하거나 에탄올, isopropanol 등 유기용매의 산업적 분리에 pervaporation이 많이 쓰이고 있고, 현재 그 사용범위가 확대되고 있다. Pervaporation에서는 액상과 기상 사이에 선택성 분리막을 두어 액상의 성분들이 증발하여, 분리막의 물리화학적 특성에 따라 선택적으로 기상으로 이동하여 분리효과가 발생한다. 두상 사이의 화학포텐셜 차이를 증가시키기 위하여 기상 쪽에 진공을 걸어 주거나, 기체를 통과시키거나, 온도차를 걸어 주는 방법으로 분리효과를 증가시키고 있다. Pervaporation은 경제성, 효율성에 더해 공정이 간단하여 기존의 증류나 추출법과 조합하여, 경우에 따라서는 이들을 대체하여 사용될 수 있는 유망한 기술로 발전하고 있다[13].

2.3. 분리막의 재료적 특성

생물산업에서 사용되는 막 (주로 한외여과용)들의 소재는 cellulose, nylon, polytetrafluoroethylene (PTFE), polyvinylidenedifluoride (PVDF), polysulfone, ceramic 등으로 이루어져 있다[14].

Cellulose소재의 막은 intravenous fluids 및 혈청, 항생제, 세포 수확, colony hybridization, 미생물적 분석 등에 사용된다. 이 분류의 막들은 nitrocellulose, cellulose acetate, cellulose nitrate, regenerated cellulose 등 여러 가지 형태의 유도체가 있다. Nitrocellulose 막은 단백질 결합능이 높아 단백질이나 immunoblotting에 쓰이고, 균일한 세공크기로 인하여 가장 높은 유량을 보이고 있다. 반대로, cellulose acetate 막은 단백질 결합력이 낮아 단백질이나 효소의 여과에 많이 사용된다. Regenerated cellulose는 화학적 안정성, 용매에 대한 내구성, 기계적 강도가 뛰어나 photoresist 나 장염기성 용액의 여과에 쓰인다.

Nylon 막은 단백질 결합능이 높고, 가격이 저렴하며, nylon 66는 친수성이고 발효모액, 첨가물, 중간산물 등의 prefilter나 정화에 사용되고 있다. PTFE막은 가격이 비싸나 nylon이나 cellulose막에 비해 화학적 안정성이 우수하다. 이 막은 소수성이기 때문에 유기용매 용액 처리에 적합하고, 산, 염기의 여과, 공기중의 박테리아의 제거에도 쓰인다. PVDF는 아주 낮은 (nitrocellulose나 PTFE에 비해 약 100분의 1 수준) 단백질 결합능과 pH 등의 화학적 안정성을 가지고 있으며, virus 제거, 조직배양을 위한 멸균, 세포 수확에 쓰인다. Polysulfone은 낮은 drug 결합성으로 인하여 의학용으로 많이 쓰이며, 열에 강하여 증기나 autoclave에 의한 멸균에 적합하고, 높은 유량이 가능

하여 빠른 여과에 적용할 수 있다. Ceramic 막은 화학적 약조건에 대한 내구성이 뛰어나 1회용성 막들에 비하여 수명이 길다. 전에는 화학공업에 주로 쓰였으나 재료 및 생산공정의 개선으로 생물공업에서 새로운 응용분야가 열리고 있다.

3. 생물분리에 있어서 막분리기술의 전망

생물분리에 있어서 최근 경향이라 할 수 있는 복합 분리기술, 동시 분리기법, 그리고 정밀분리에 있어서 막분리기술의 현황 및 전망을 알아보자.

3.1. 복합분리기술 (Integrated Separation Techniques)

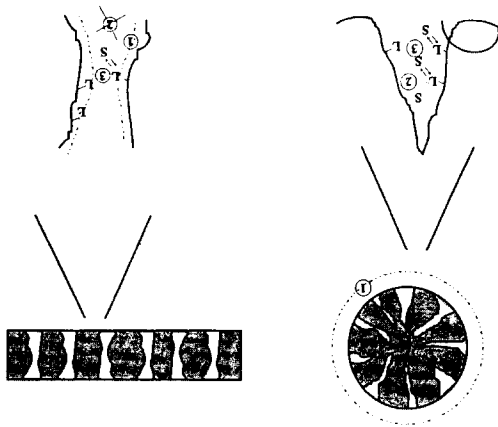
생물반응 (주로 발효)에 의해 얻어지는 생물물질은 대부분 유사한 물질과의 복잡한 혼합물로 존재하기 때문에 이들의 분리를 위해서는 해당물질들의 하전, 크기, 밀도, 친수성 등 미세한 물리화학적 특성의 차이를 이용하여야 한다. 이에선 전통적인 분리기술과 같이 하나가 아닌 둘 이상의 물리화학적 특성의 차이를 이용하는 복합기술, 또는 한 특성의 차이에 근거하는 분리공정을 다른 특성에 응용하는 기술 등이 있으며, 대표적인 기술로서 전통적인 전기투석(electromigration/dialysis)을 들 수 있고, 다소 새로운 기법으로는 chromatography와 여과(membrane)의 복합기술을 들 수 있다.

Chromatography 기술은 이온교환, 흡착 등 구사할 수 있는 다양한 분배기작(resin)과 detector 등 정밀한 부속장치들의 개발에 힘입어, 정밀분리에 많이 쓰이고 있으나, 유량의 증가에 따라 column bed의 압착(compression)과 이에 따른 확산, 흡착/탈착 동특성의 차이에 의한 분리도의 감소와 매 batch 마다 분리 재현성이 낮은 단점이 있다. 이러한 전통적인 column chromatography 기술의 단점을 극복하기 위하여 bead 형태의 resin에 결합되어 있던 이온교환 또는 흡착기를 membrane pore에 결합시킨 membrane chromatography가 개발되었다 (그림 4). 이 기술의 주된 개념은 다공성 입자를 사용하는 column chromatography에 있어서 가장 큰 물질전달 저항을 제공하는 세공내 확산(pore diffusion)을 배제한 것이다(15). 그림 4에서 보는 것 처럼 기존의 chromatography에서 사용하는 입자에서와는 달리, 활성 ligand를 미세여과막의 through-pores의 표면에 부착함으로써 물질전달이 주로 대류적 흐름(convective flow)에 의해 이루어지고, 세공에서 film사이의 확산에 의한 전달저항을 줄일 수 있게 된다. 이러한 membrane chromatography의 경우 membrane의 일반적 특성으로 압착되지

않고 안정하며, 빠른 유속이 가능하여, 즉 운전시간이 짧아져 (chromatography의 수습분에 비해 수분 소요) 단백질의 변성이 감소되는 장점도 있다. 상업적으로 개발된 제품으로 Sartorius사의 Sartobind (MA)와 monolithic ion exchange matrix를 사용하는 bps separations (County Durham, U.K.)사의 Productiv™를 들 수 있다.

상기의 chromatography와의 복합기술 외에, 유기용매에 의한 추출의 경우 발생할 수 있는 미생물 또는 효소의 변성을 막기 위해 수상과 유기용매상 사이에 분리막을 장착하여 원하는 추출효과를 얻는 막중재 추출법 (membrane mediated extraction)도 막분리기법을 사용하는 복합기술의 좋은 예이다.

Particle based systems Membrane based systems



- limitations by :
1. film diffusion
 2. pore diffusion
 3. binding kinetics

- limitations by :
1. film diffusion
 3. binding kinetics

Fig. 4. Particle and Membrane Chromatography의 비교.

3.2. 동시분리기법 (*In-situ* Separation Techniques)

근래 생물분리기술의 뚜렷한 경향은 경제적인 생물물질의 생산을 위하여 생물반응(발효 포함)과 분리를 하나의 공정으로 종합화하는 것이다. 이것은 공정의 단순화라는 측면 외에 생산과 동시에 product를 회수함으로써 product inhibition을 방지할 뿐 아니라 반응평형유지에 따른 product 생성증가를 꾀하고, 또한 발효액에 존재하는 단백질 분해효소에 의한 목적생산물의 변성을 막을 수 있다는 장점이 있다. Antibody 생산에 있어 hollow fiber microfiltration membrane bioreactor를 사용하여

98 % 이상의 높은 회수율 획득이 보고되었다[16]. 또한 초산의 동시 반응, 분리는 대표적인 경우로 대부분의 미생물발효에 있어서 초산은 미생물의 성장에 저해현상을 나타내고, CO 발효에 있어서는 주요 생성물이기 때문에 생성을 억제하는 대신 초산의 고생산과 더불어 동시회수하는 전략을 구사하여야 한다[17].

동물세포 반응기로 이용되고 있는 perfusion bioreactor도 동시분리기법을 사용한 고생산성 생물반응기이다. 기존의 suspension bioreactor는 quality control을 위한 운전조절과 시료채취가 용이하여 많이 사용되고 있으나, 낮은 생산속도, 세포농도 그리고 생성물농도 등으로 인하여 규모가 큰 반응기를 사용해야 하는 단점이 있었다. Perfusion bioreactor에서는 반응기 내부, 또는 외부의 loop를 이용하여, 폐배양액으로부터 세포를 분리, 재순환시킴으로써 세포농도를 증가시켜 생성물농도와 생산성을 증가시킬 뿐 아니라, downstream 공정에서의 세포제거단계를 생략할 수 있어 전체 공정의 경제성에 기여할 수 있다.

3.3. Racemic 혼합물의 분리

막분리 기술은 해당물질의 크기 차이에 근거하여 불용성 입자의 제거, 미생물의 분리, 단백질의 분리 등에 filtration, microfiltration, ultrafiltration 기술을 사용하는 종래의 응용범위를 벗어나서, 근래에 들어서는 affinity와 같이 높은 선별성(specificity)을 갖는 ligand를 막에 부착하는 등의 기술을 사용하여 정밀분리를 위한 기술로서 발전하고 있다.

의약품과 식품의 생산에 있어 광학적 이성질체 (optical isomer)의 분리는 중요하며, 특히 의약품의 경우, 이성질체의 정제는 의학적 부작용을 줄이는데 결정적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 종전에는 선택적 결정화, 또는 chromatography의 방법으로 사용하였으나, 대규모 운전, 에너지 절약, 그리고 운전 용이성의 측면에서 막분리 방법이 많이 사용되고 있다. 막분리에 의한 광학적 이성질체의 분리에 초기에는 liquid membrane 이 사용되었으나, 안정성의 측면에서 고분자성 막의 사용이 증가하고 있다. 아미노산과 같이 광학활성이 있는 물질들은 광학활성을 제외한 모든 물리화학적 성질이 서로 같기 때문에, 이들을 분리하기 위해서는 물리적 구조선택성을 이용하여야만 한다. 합성막에 chiral 분위기를 주기위해서 oligopeptide를 많이 사용하고 있다.

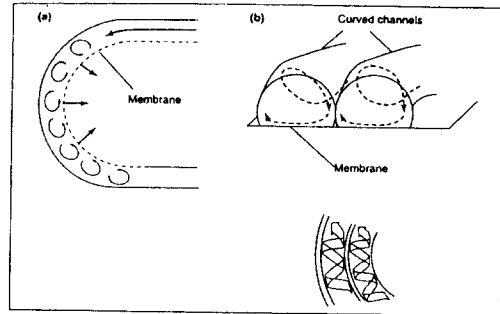
광학적 이성질체의 분리에 사용되고 있는 막으로는 고분자성 chiral crown ethers, d-camphor 또는 l-menthol을 갖는 막, cyclodextrin moiety를 갖는 고분자막, 양쪽성 side chain을 갖는 poly(amino acid)막, 아미노산 condensate를 갖는 enantioselective 환외막 외

많은 고분자성 막이 보고되고 있다[18]. 막의 합성에는 molecular imprinting[18], plasma polymerization[19]방법 등이 사용되고 있으며, 운전기법으로는 한외여과[19, 20], 또는 전기투석법[18]이 사용되고 있다.

3.4. Fouling의 방지

막의 permeation flux나 분리효율은 막분리의 신뢰성이나 전체적인 경제성 평가에 있어 중요한 인자이다. 이와 관련하여 막분리에서 가장 많이 지적되는 운전상의 문제점으로는 막의 fouling과 농도분극현상(concentration polarization)이다. 특히 생물분리에 있어서는 생물체의 특성으로 점액성(slime) 물질을 많이 다루며, 이들은 막분리에 있어 결정적인 fouling 요인이 되고 있다. 이러한 경우, 분리의 cut-off는 막의 세공크기가 아니라 fouling 층에 의해 결정된다. Permeate flux를 떨어뜨리고 막의 retention 특성을 변화시키는 요인을 들면 a) 막표면에 물질(발효에 사용되는 antifoam agent 등)의 흡착, b) 세공의 막힘이나 depth fouling, c) 막표면에 농축된 물질들에 의한 농도분극 현상, d) 막표면에 고농도로 집적된 물질에 의해 형성되는 fouling 층(젤, cake), e) 막표면에 농축된 물질들에 의한 삼투압 등이 있다.

이러한 fouling 현상의 제거를 위해서는 우선 Brownian diffusion, convection 등 해당물질의 막내, 외부에서의 물질전달 기작에 대한 연구 및 입자와 막사이의 electrostatic, 흡착 등에 대한 연구가 선행되어야 한다. 대부분의 고분자막이 비교적 소수성이기 때문에 친수성 고분자나 이온성 계면활성제(ionic surfactant)에 의한 표면처리를 통해 막표면을 보다 친수성으로 함으로써 fouling을 줄이려는 시도가 있다. 현재 막분리의 주된 형태(hollow fiber, spiral wound)로 자리잡은 교차류 흐름(cross flow) 방식은 기존의 dead-end 여과에 비해 fouling 제거에 효과가 있다. 그러나, 교차류 흐름에 의한 fouling 현상의 효과적인 제거에는 빠른 유속이 필요하고, 이는 과도한 pumping 에너지의 소모, 그리고 과도한 압력 강하를 유발하기 때문에 실효성에는 제한이 있다. Fouling 감소를 위해 현재 연구되고 있는 방식에는 막표면에 국지적인 shear를 일으키는 방법과 고진동수의 역흐름(high-frequency flow reversal)에 의한 방법이 있다. 국지적인 shear형성의 방법에는 a) Dean 또는 Taylor vortices의 유발, b) 회전형 막 module, c) 진동형 막 module, d) 물결형(corrugated) 막형태, e) scouring 입자의 사용 등이 있다. a), b)의 시도는 Coriolis 힘과 원심력을 이용하여 입자를 막표면으로부터 이동시키는 방법이고 (그림 5), e)에서는 모액



The use of (a) Dean or (b) Taylor vortices to minimize the path length of particles along the membrane surface, and to enhance mass transfer. After a few millimetres, retained particles are lifted again towards the feed bulk. This results in a large reduction of concentration polarization.

Fig. 5. Dean, Taylor Vortices의 개념도.

속의 대상입자보다 약 10배 큰 입자를 사용하여 shear에 의해 유도되는 확산의 증가를 꾀하는 방법이다. 이 방법은 비록 mass separating agent를 사용하는 비효율적인 방법이 되었으나, 단백질용액에 대한 한외여과에 있어 유속이 10배까지 증가된 사례가 있다.

고진동수의 역흐름에 의한 fouling의 방지는 미생물 발효액에 대한 미세여과에 있어 큰 효과를 나타내고 있는 방법으로 잦은 backpulsing을 구사하거나, back-hocking을 수반하는 역막형(MF의 비대칭 porous side를 upstream 쪽으로 함)을 이용한 것이다. 기존의 backflushing은 매시간 또는 적절한 주기로 몇분씩 흐름의 방향을 바꾸어 주고 있으나, 잦은 backpulsing에서는 0.1초 이내의 짧은 pulse를 0.1~1 Hz의 주기로 시행하는 것으로 기존의 3~10 배에 해당하는 안정된 유량을 얻고 있다. UF의 경우에는 역흐름의 유량 증가효과가 5~30 %에 그치고 있다.

이외에도 fouling 층을 분산시키기 위해 초음파를 사용하거나, 막표면에 모여있는 하전물질을 제거하기 위하여 전기장을 걸어주는 방법이 시도되고 있다. 한외여과에서 흔히 발생하는 농도분극 현상은 fouling 방지를 위한 상기의 방법들과 유사한 방법으로 제거될 수 있다.

4. 결 론

종래 생화학실험실의 분석용 분리법과 화학공업에

서 사용되는 분리기술이 근래에 들어 생물공업의 급속한 팽창에 힘입어, 새롭고 개선된 생물분리 및 정제 기술을 도출해 내고 있다. 또한 유전공학기술의 발달로 목적 단백질을 50 % 이상 함유한 내포체(inclusion body)의 생산, 분리를 목적으로 유전자조작에 의한 목적단백질의 변형 등, 생물분리기술은 그 기술성과 다양성에 있어 큰 발전을 보이고 있다. 근래에 개발된 초밀계추출, 수성이상분계 추출, perfusion 크로마토그라피, pervaporation 등의 방법은 기술성에 더해 공정성도 뛰어나 산업적 응용이 크게 기대되고 있다. 개별적 기술로서의 발전 뿐만아니라 생물분리기술은 막분리/친화성분리/침전/추출/크로마토그라피/전기분리 등으로 다른 기법과의 조합으로서 분리효과를 극대화하고 있다. 막분리 기술은 그 분리기법에서 mass separating agent가 아닌 energy separating agent를 사용하는 효율적인 기술로서, 장차 균일한 세공크기(뛰어난 분리능), 낮은 흡착성, 열적, 화학적, 기계적 내구성이 뛰어난 소재 및 처리량을 증가시키기 위한 module의 개발에 의하여 그 효율성이 증가할 것이다. 또한 생물학적 친화성을 이용한 racemate의 분리 등 정밀분리에의 응용과 개발도 bulk separation에 한정되어 있는 막분리의 응용영역을 확장할 것이다. 이와 더불어 효과적인 fouling의 감소 및 scale-up 문제가 해결되면 생물산업의 현장에서 각광받는 기술로서 자리잡을 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. C. A. Costa and J. S. Cabral, "Chromatographic and Membrane Processes in Biotechnology", Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, 1991.
2. R. W. Baker, E. L. Cussler, W. Eykamp, W. J. Koros, R. L. Riley and H. Strathmann, "Membrane Separation Systems: Recent Developments and Future Directions", Noyes Data Corporation, New Jersey, U.S.A., 1991.
3. J. A. Howell, V. Sanchez, "Membrane in Bioprocessing: Theory and Applications", Chapman & Hall, London, England, 1993.
4. D. S. Soane, "Polymer Application for Biotechnology: Macromolecular Separation and Identification", Prentice Hall, New Jersey, U.S.A., 1992.
5. D. L. Pyle, "Separations for Biotechnology", Vol. 2, Elsevier Applied Science, London, England, 1990.
6. O. P. Ward, "Bioprocessing", Open University Press, Milton Keynes, England, 1991.
7. M. S. Verrall, "Downstream Processing of Natural Products", John Wiley & Sons, Chichester, England, 1996.
8. J.-F. P. Hamel, J. B. Hunter and S. K. Sikdar, "Downstream Processing and Bioseparation: Recovery and Purification of Biological Products", American Chemical Society, Washington, DC, U.S.A., 1990.
9. M. R. Ladish, R. C. Wilson, C. C. Painton and S. E. Builder, "Protein Purification: From Molecular Mechanisms to Large-Scale Processes", American Chemical Society, Washington, DC, U.S.A., 1990.
10. J. A. Asenjo, "Separation Processes in Biotechnology", Marcel Dekker, Inc., New York, U.S.A., 1990.
11. W. J. Koros, *Chem Eng. Prog.*, Oct., 68-81 (1995).
12. 일본화학공학회, 생물분리공학특별연구회, "Bioseparation Process", 공립출판주식 회사, 일본, 1996.
13. H. L. Fleming, *Chem. Eng. Prog.*, July, 46-52 (1992).
14. Frost & Sullivan, Inc., "Markets and Applications for Micro Membrane Filtration Products in the U.S."(adapted from U.S. Filtration Product Markets), GEN, September 1, 10-11 (1994).
15. J. Thoemmes and M.-R. Kula, *Biotech Prog.*, 11, 357-367 (1995).
16. T. Orr, "Bridging Upstream and Downstream Bioprocessing Operations Successfully", GEN, March 15, 15 (1995).
17. 최동민, 구윤모, *한국생물공학회지*, 11(3), 360-366 (1996).
18. M. Yoshikawa, J. Izumi and T. Kitao, *Polymer J.* 29(3), 205-210 (1997).
19. A. Higuchi, T. Hashimoto, M. Yonehara, *J. Memb. Sci.* 130, 31-39 (1997).
20. S. Tone, T. Masawaki and K. Eguchi, *J. Memb. Sci.* 118, 31-40 (1996).
21. M. Dekker and R. Boom, *TIBTECH*, April, 13, 129-131 (1995).