

SMB 크로마토그래피를 이용한 Chiral 화합물의 분리

윤 태 호 · 김 인 호
충남대학교 공과대학 화학공학과
(접수 : 2000. 11. 6., 게재승인 : 2000. 12. 6.)

Separation of Chiral Compound Using SMB Chromatography

Tae Ho Yoon and In Ho Kim
Dept. of Chemical Engineering, Chungnam Nat'l Univ., Daejeon 305-764
(Received : 2000. 11. 6., Accepted : 2000. 12. 6.)

Simulated moving bed (SMB) chromatography has been investigated in order to separate chiral compounds for pharmaceutical use. SMB utilizes the principle of true moving bed (TMB) chromatography, and has the advantages of low solvent usage, flexible configuration of columns and hardwares, and high productivity of the chiral compounds over the TMB. Large scale separation of xylene isomers and saccharides has been conducted since 1960's. However, the application of SMB in the fine chemical industries is still in the infant stage. The study of SMB for the chiral compounds production was initiated in the mid 1990's and further researches are actively undergoing. This review summarizes the principle of SMB as well as the chemistry of chiral stationary phase and chiral compounds.

Key Words : continuous chromatography, SMB

서 론

천연계에 존재하는 대부분의 생체 구성물질(탄수화물, 아미노산 등)들은 광학적으로 거울상을 가진 광학 이성질체로 존재하고 있으며, 특정 화합물은 생체내에서 서로 다른 역할을 수행한다. 이러한 광학 이성질체를 chiral 화합물이라 하며, 거울상으로 대칭인 구조를 가지고 있으므로, 임의의 방법을 통하여 서로 일치되는 입체구조를 갖도록 할 수 없다(1-3). 1960년대 임산부에게 라세미 화합물의 형태로 투여되었던 thalidomide가 심각한 부작용을 초래하면서 chiral 화합물의 분리에 대한 관심이 부각되었다(4).

이러한 chiral 화합물은 물리적으로 같은 동일한 성질을 갖고 있으므로, 증류와 같은 기존의 분리공정으로 분리할 수 없다. 따라서 chiral 화합물 중의 한가지 enantiomer와 선택성을 갖는 chiral 고정상(CSP)을 이용한 크로마토그래피가 제안되었으며, 이것을 이용한 분석용 chiral 칼럼이 상용화되었다. 1990년대 들어 회분식 크로마토그래피의 생산성을 증대시키고, 연속적인 분리가 가능한 chiral SMB 크로마토그래피에 대한 연구가 활발히 진행되었다(5-7). 이러한 SMB 크로마토그래피는 1960년 초반에 석유화학공업에서 para-xylene과 톨

루엔을 분리하기 위한 흡착탑에서 이용되었으며, 식품 산업에서 과당과 포도당을 대규모로 분리하기 위해 산업적으로 SMB 기술이 운용되었다. 상용화된 장치로는 미국 UOP사의 100 Sorbex 장치가 있으며, Y-지올라이트를 흡착제로 하여 알킬-방향족 화합물로부터 p-xylene을 연간 생산량 100,000T 규모로 분리하기 위하여 상용화되었다(8,9).

최근 10년 동안에 SMB 크로마토그래피를 이용한 의약품 원료의 생산은 상당한 진전을 보였는데 이것은 SMB 크로마토그래피가 2성분계의 분리에 탁월한 장점을 보이면서 종전의 라세미 화합물의 형태로 사용되던 의약품 원료의 chiral 화합물분리에 급속도로 이용되기 시작하였다. Nicoud등에 의하면 생산용 SMB 크로마토그래피를 이용하여 chiral 화합물을 100-1000 g/Kg CSP · day의 속도로 생산할 수 있으며, 기존의 크로마토그래피에 비하여 상당한 용매절감 효과를 얻을 수 있었다. 또한 SMB 크로마토그래피는 실험실규모에서 연간 수톤내외를 생산하는 생산용 규모까지 다양하게 이용할 수 있는 장점도 가지고 있다(10,11).

SMB 크로마토그래피의 원리

SMB 크로마토그래피의 원리는 Figure 1과 같은 향류식 이동층 크로마토그래피 칼럼과 같이 흡착제(solid)와 이동상(fluid)이 서로 반대 방향으로 이송되며, 칼럼의 중간부분에서 유입되는 혼합물은 각 성분의 이동속도 차이에 의해 분리가 이루어지는 것에 기본을 두고 있다. 칼럼내에서 이동속도는

*Corresponding Author : Department of Chemical Eng., Chungnam Nat'l University, Daejeon 305-764, Korea
Tel : +82-42-821-5685, Fax : +82-42-822-8995
E-mail : ihkim@cuvic.chungnam.ac.kr

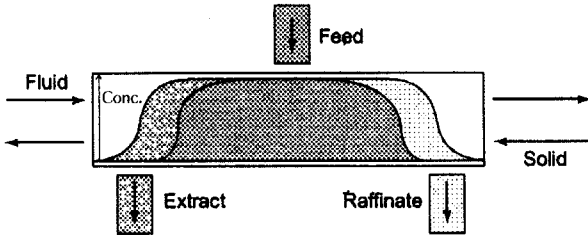


Figure 1. Continuous counter-current chromatography.

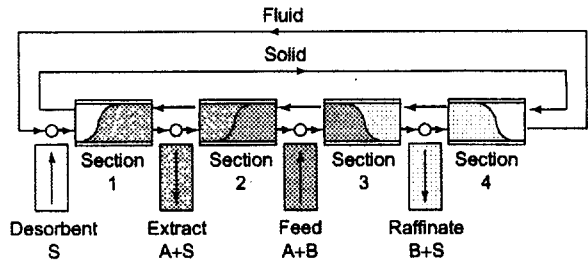


Figure 2. A four-section true moving bed(TMB) unit.

흡착제와 시료 성분간의 친화력에 기인하며, 시료 주입구로부터 일정한 거리에서는 단일 성분으로 분리가 이루어진다. 세로축은 이성분계 중에서 단일 성분의 농도를 표시하며, 각각 분리가 이루어진 성분은 칼럼 양끝에서 연속적으로 배출된다. 이러한 연속 크로마토그래피는 분리능이 좋지 않은 성분들의 혼합물을 고순도로 분리할 수 있고, 단위 충전제당 생산량이 높은 장점을 갖고 있다. 그러나, 기존의 고정식 칼럼에 비해 충전제의 양을 증가시켜야 하며, 실제 공정에서는 충전제의 마찰 등으로 인하여 정상상태의 조업이 매우 어려운 단점을 가지고 있다(12).

Figure 2는 네 부분으로 구성된 이동층 크로마토그래피를 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.

Figure 3은 SMB 크로마토그래피의 원리를 나타내고 있으며, Figure 2의 이동층 크로마토그래피와 마찬가지로 4부분으로 구성되어 있다. SMB 크로마토그래피는 흡착제를 실제로 이동시키지 않고, 칼럼에 연결된 밸브의 흐름을 이동상의 흐름방향과 같이 주기적으로 바꾸어 이동층 크로마토그래피와 같은 효과를 나타낼 수 있다. 일반적으로 SMB 크로마토그래피에 사용되는 칼럼의 수는 4개에서 24개까지 사용되며, 펌프는 4-5개가 필요하고, 각 칼럼의 연결부에 이동상의 흐름을 연속적으로 바꾸어 줄 수 있는 밸브가 장착된다. 또한, 펌프와 밸브는 매우 정밀한 제어를 요구하므로 컴퓨터를 이용한 자동제어가 필요하며, 분리되는 시료는 각기 해당되는 칼럼의 연결 부위에 장착된 밸브를 통해서 회수된다. SMB 크로마토그래피를 조작하는데 요구되는 모든 매개변수들은 회분식 크로마토그래피를 통해서 얻어지며, 이와같은 방법으로 얻어진 값들을 이용하여 SMB 크로마토그래피가 정상상태로 조작되도록 최적의 조건을 맞추는 것이 중요하다(13).

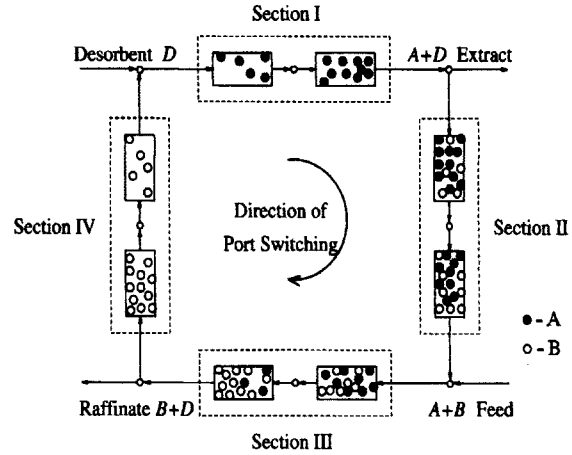


Figure 3. A four-section simulated moving-bed(SMB) unit.

SMB의 모델링

SMB 크로마토그래피의 모델링은 단일 칼럼에 적용되는 dynamic model로부터 유도되어진다. SMB의 각 부분으로 유입되는 이동상의 유속과 시료의 농도는 Figure 3에 나타난 각 칼럼에 입구와 출구에서의 물질 수지식으로부터 계산되며 다음과 같다(14).

$$Desorbent\ node : Q_{IV} + Q_D = Q_I \tag{1}$$

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

$$Extract\ node : Q_I - Q_E = Q_{II} \tag{3}$$

$$Feed\ node : Q_{II} + Q_F = Q_{III} \tag{4}$$

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

$$Raffinate\ node : Q_{III} - Q_R = Q_{IV} \tag{6}$$

여기서, $Q_I, Q_{II}, Q_{III}, Q_{IV}$: the flow rate through the corresponding process sections,
 Q_D : the desorbent flow rate,
 Q_F : the feed flow rate,
 Q_E : the extract flow rate,
 Q_R : the raffinate flow rate.

한편, 다른 모델식의 연구를 보면, 일반적인 rate model에서 중요한 인자로는 축방향 분산, 기공내 확산, 액상과 고체상간의 물질전달 등이 있으며, 모델에 대한 물질수지식을 계산할 수 있다.

만일 단일 칼럼내의 공극을 ϵ , 칼럼의 길이를 L이라 하고, 두 성분의 혼합 시료가 $u(=L/t_0)$ 의 선속도로 이동하는 경우, 칼럼에 채워진 고체상은 다공성의 균일한 입자이고 공극율을 ϵ_p 라고 가정한다. 그리고, c_i 는 이동상에서 i성분의 농도, q_i 는 고체상에서의 농도, D_{ax} 는 축방향 분산계수, c_i^{eq} 는 평형농도, R_p 는 입자의 반경, r 은 입자의 중심으로부터

의 거리, $k_{eff,i}$ 는 유효 물질전달 상수, u 와 c_i 가 칼럼의 반경 방향으로 일정하고, 용출시간 t 와 $t + \delta$ 동안 칼럼의 주입구로부터의 거리 x 와 $x + \delta$ 에 대한 각 성분의 물질수지가 일정하다면 다음과 같은 방정식으로 표현할 수 있다(15).

이동상과 고정상에 대한 물질 수지식은 다음과 같다.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \frac{(1-\epsilon)}{\epsilon} \frac{\partial q_i}{\partial t} - D_{ax} \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} + u \frac{\partial c_i}{\partial x} = 0 \quad (7)$$

$$\frac{\partial q_i}{\partial t} = k_{eff,i} \frac{3}{R_p} (c_i - c_i^{eq}) \quad (8)$$

칼럼의 길이가 무한으로 길다고 가정하면, 입·출구의 경계조건은 다음과 같다.

$$c_i(x, 0) = c_i^i(x) - D_{ax} \frac{\partial c_i}{\partial x_{x=0}}, \quad c_i(0, t) = c_i^e(t) \quad (9)$$

$$\left. \frac{\partial c_i(x, t)}{\partial x} \right|_{x \rightarrow \infty} = 0, \quad q_i(x, 0) = q_i^i(x) \quad (10)$$

실제 크로마토그래피 공정에서는 확산보다 유체의 이동에 따라 더 많은 물질전달이 일어나므로, 축방향 분산계수를 무시할 수 있으므로 (9)식은 다음과 같이 정리할 수 있다.

$$c_i(x, 0) = c_i^i(x) \quad (11)$$

이와같은 모델 방정식들은 일반적인 초기조건과 경계조건으로 풀 수 없으므로, 수치해석으로 해를 구하여야 한다. 위에 나열된 방정식을 바탕으로 하여 Gu 등이 수치해석을 수행하였고, PDE를 ODE로 변환하여 해를 구하였다(16).

또한 Ching 등은 SMB 크로마토그래피에 LDF 모델(Linear Driving Force model)을 적용하여 수치모사를 수행한 후 그 거동을 예측하였다. LDF 모델의 장점은 매우 간편하며 실험치와 잘 부합하므로 많은 흡·탈착 이론에 적용되고 있다(17).

LDF 모델을 적용하기 위해서는 다음과 같은 몇 가지 가정이 요구된다. 첫째, 흡착제 입자는 균일하고 입자 내부의 확산도는 일정하여야 한다. 둘째, 칼럼과 SMB의 각 zone에서의 이동상 흐름은 축방향으로 plug flow를 유지하여야 한다. 셋째, 충전제가 채워진 칼럼의 양쪽 끝에서의 dead volume은 무시할 정도로 작아야 한다. 넷째, A 성분과 B 성분에 대한 비선형의 흡착등온 곡선은 확장된 Langmuir 등은 흡착 곡선과 부합되어야 한다.

Figure 3에 나타난 SMB 크로마토그래피에 LDF 모델을 적용하면 이동상에서 물질 수지식은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\frac{1}{Pe_j} \frac{d^2 c_{ij}}{dx^2} - \frac{dc_{ij}}{dx} - \frac{(1-\epsilon)}{\epsilon \zeta_j} N_{ij} = 0 \quad (12)$$

여기서, $i = \text{species A, B}$
 $j = \text{zone number}(1 \sim IV)$
 $x = \text{dimensionless axial coordinate } [= z/L_j]$
 $Pe_j = \text{Peclet number } [= ((v_j + u_s)/L_j)D_{Lj}]$

$c_{ij} = \text{liquid phase concentration of species } i \text{ in the zone } j \text{ [g/l]}$
 $\epsilon = \text{packed material porosity}$
 $\zeta_j = \text{ratio of the flow rate between solid and liquid } [u_s/v_j]$

고정상에서 LDF 모델은 다음식으로 나타낼 수 있다.

$$\alpha_i \frac{dq_{ij}}{dx} = f(c_{ij}) - q_{ij} \quad (13)$$

여기서, $\alpha_i = \text{reciprocal of mass transfer unit } [(1/k)(u_s/L_j)]$
 $q_{ij} = \text{average concentration of species } i \text{ in the zone } j \text{ [g/l]}$

이동상과 고정상간의 물질전달은 $N_{ij} = \frac{dq_{ij}}{dx}$ 로 나타낼 수 있으며, 각 4개의 zone에 대한 경계조건은 다음과 같다.

$$x=0, \quad c_{ij} - \frac{1}{Pe_j} \frac{dc_{ij}}{dx} = c_{i,fi}, \quad \frac{dq_{ij}}{dx} = 0 \quad (14)$$

$$x=1, \quad \frac{dc_{ij}}{dx} = 0; \quad q_j = q_{ij+1} \Big|_{x=0} \quad (15)$$

여기서, if $j+1 > 4$, then $j+1=1$ for 4 zone SMB chromatography
 경계조건은 SMB 크로마토그래피의 zone을 통과하면서 연속적으로 변하며, 다시 4개의 zone을 통과한 이후에 다시 초기조건으로 수치해석에 사용된다.

Chiral 고정상과 chiral 화합물의 SMB 크로마토그래피 분리공정

Chiral 크로마토그래피를 이용한 분리공정을 수행하기 위해 선행되어야 할 가장 중요한 과제 중의 하나가 바로 chiral 고정상(Chiral Stationary Phase)을 선택하는 것이며, 여기에는 고려하여야 할 많은 인자들이 있다. 우선 가장 중요한 것은 분리하고자 하는 chiral 화합물에 대한 선택도이며, loading capacity 그리고 효율이며, 이것을 근거로 하여 칼럼의 용적을 결정하고 고정상 단위당 비생산량을 결정한다(18).

이러한 chiral 고정상이 갖추어야 할 조건은 첫째, 다양한 이동상을 사용하여도 영향을 받지 않도록 화학적으로 안정해야 한다. 둘째, HPLC에 사용될 경우, 상당한 압력강하에도 견딜 수 있도록 기계적 강도를 갖추어야 한다. 셋째, 공정에 사용될 경우 내구수명이 길어야 한다(10). 이와같은 조건을 만족하여 현재 사용되는 chiral 고정상을 Table 1에 나열하였다. 일반적으로 셀룰로스나 아밀로스과 같은 고정상들은 천연 상태에서 chiral 화합물에 대한 선택도가 매우 떨어지나, 실리카에 고정화시킨 후 수산화 관능기를 도입하여 그 분리능을 증대시킬 수 있다(19).

일반적으로 많이 분리되는 chiral 화합물과 이러한 chiral 화합물을 분리하는데 사용되는 상용화된 chiral 칼럼들을 Table 2에 나열하였고, chiral 칼럼들은 특정한 chiral 화합물에만 적

Table 1. Chiral selectors applicable in SMB unit for enantiomer separations(10)

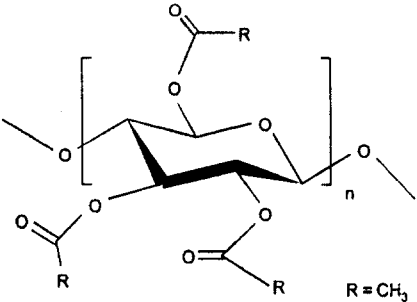

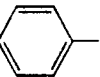
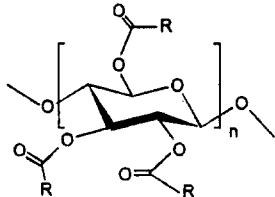
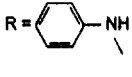
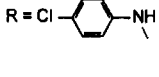
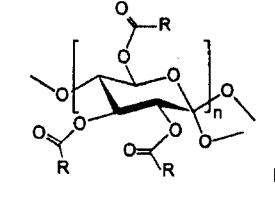
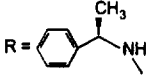
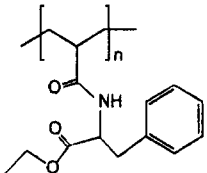
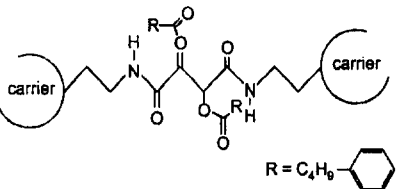

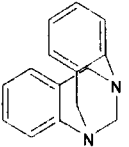
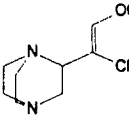
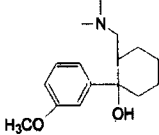
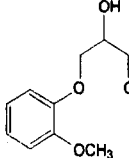
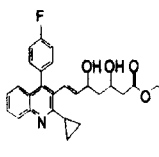
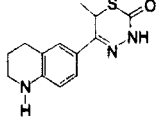
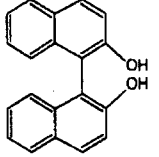
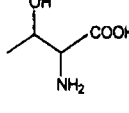
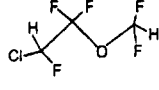
Type of CSP	Structure of CSP	Chiral selector	Compatible solvents (examples)	Trade name	Supplier	
A	 <p>R = CH₃</p>	Microcrystalline cellulose-triacetate	Hexane/ethanol (100/0-0/100) Hexane/2-propanol (100/0-0/100)	MCTA or CTA-I	Merck	
		 <p>R = </p>	Cellulose tribenzoate		Chiralcel OB	Daicel
B		Cellulose tris(3,5-dimethylphenyl-carbamate)	Hexane/ethanol (100/0-0/100) Hexane/2-propanol (100/0-0/100)	Chiralcel OD	Daicel	
			Cellulose tris(phenyl-carbamate)		Chiralcel OJ	Daicel
			Cellulose tris(4-chloro-phenyl-carbamate)		Chiralcel OF	Daicel
			Amylose tris(3,5-dimethylphenyl-carbamate)	Hexane/ethanol (100/0-0/100) Hexane/2-propanol (100/0-0/100)	Chiralpak AD Chiralpak AS-V	Daicel
			Amylose tris((S)-methylbenzyl-carbamate)			
C		Poly[(S)-N-acryloylphenylalanine ethyl ester]	Hexane/2-propanol Hexane/tetrahydrofurane Hexane/dioxane Tetrahydrofurane Dichloromethane Toluene	Chiraspher	Merck	
D	 <p>R = C₆H₄-</p>	O,O'-bis(4-tert-butyl-benzoyl)-N,N'-diallyl-L-tartardiamide	Hexane/2-propanol Hexane/tetrahydrofurane Hexane/dioxane	Kromasil CH-TBB	Akzo Nobel	

Table 2. Examples of commercial chiral applications(10)

Number	Structure of racemate	Systematic name, 'trade name', therapeutic or substance class	Number and size of columns [length × ID (mm)]	CSP and mobile phase	Amount of CSP (g)	Selectivity (approx. value)	ee (%) in extract	ee (%) in raffinate	Specific productivity ^a (kg kg ⁻¹ day ⁻¹)
1		5,6,11,12-Tetrahydro-2,8-dimethyl-5,11-methano-dibenzo(b,f)[1,5]diazocin, 'Tröger's base', chiral nitrogen model compound	8 (250 × 4.6)	MCTA Ethanol	15	2.0	97.4	96.4	0.006
2		(1-Aza-bicyclo[2,2,2]oct-3-yl)methoxyimino-acetonitril, agonist at muscarinic receptors	8 (105 × 26)	Chiralpak AD Hexane/ isopropanol (95:5, v:v)	240	1.9	97.8	99.5	0.260
3		2-((Dimethylamino)methyl)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, 'Tramadol', analgesic	12 (100 × 21.2)	Chiralpak AD Benzine/ isopropanol/ diethylamine (95:5:0.1, v:v:v)	240	2.1	99	>99.8	0.600
4		3-(2-Methoxyphenoxy)-1,2-propane-diol, 'Guafenesin', antitussive	16 (60 × 21)	Chiralcel OD Heptane/ ethanol (65:35, v:v)	201	2.4	98.8	99.2	0.080
5		(E)(3R,5S,6E)-7-(2-Cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-quinolin-3-yl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid, 'DOLE', pharmaceutical intermediate	8 (100 × 100)	Chiralcel OF Hexane/ isopropanol (50:50, v:v)	3770	1.35	94.4	99.4	0.270
6		5-(1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-6-yl)-6-methyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazine-2-one, 'EMD 53986', pharmaceutical intermediate	8 (54 × 26)	Chiraspher Ethylacetate/ ethanol (95:5, v:v)	90	3.3	99	73.8	0.17
7		2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthol, intermediate for chiral catalysts	8 (105 × 26)	DNBPG Heptane/ isopropanol (72:28, v:v)	250 ml	1.4	89	97.8	0.03 kg l ⁻¹ day ⁻¹
8		D,L-Threonine, amino acid	12 (1000 × 25.4)	Chirosolve-L- proline Acetic acid (0.05 M) Copper acetate (0.125 μM)	2800 ml	1.6	98	98	0.005 kg l ⁻¹ day ⁻¹
9		2-Chloro-1-(difluoromethoxy)-1,1,2-trifluoro ethane, 'Enflurane', 'Ethrane' inhalation anesthetic	8 (800 × 15)	γ-Cyclodextrin, nitrogen	280 ml	1.34	98.4	98.4	0.026 kg l ⁻¹ day ⁻¹

^aThe specific productivity is defined as the amount of enantiomer of interest produced at the stated purity per unit time and unit mass of CSP. Abbreviations: SMB, simulated moving bed; ID, internal diameter; CSP, chiral stationary phase; ee, enantiomeric excess (a positive quantity defined as the difference between the concentrations of the two enantiomers divided by their sum and multiplied by 100).

용이 되며 시료의 주입량에 따라 그 크기가 다르다. SMB 크로마토그래피의 생산성은 chiral 고정상의 선택도, 주입량, 고정상의 효율 등이 있으며, 이러한 인자들은 분리하고자 하는 chiral 화합물의 광학적 특성에 기인한다. Table 2에 나열된 chiral 화합물 중 Tröger's base(No. 1)은 기질 말단에 위치한 chiral 질소 원자의 역전으로 인하여 chiral 아미노산에 대해 특이한 편광성을 가지며, N-CH₂-N 가교에 의하여 화합물의 체류시간이 지연된다. 이 칼럼은 분석용 칼럼으로써 이동상을 순수한 에탄올을 사용하였을 경우 비생산량은 충전제 1kg 당 하루에 약 6g 정도를 생산할 수 있다(20). No. 2는 무스칼린 수용체와 길항작용을 하는 제약원료인 (1-Aza-bicyclo-[2,2,2]-3-octyl)-methoxyiminoacetoneitril이라는 chiral 화합물의 생산량을 증가시키기 위한 목적으로 제조된 생산용 칼럼이며, 이러한 경우는 컴퓨터를 이용한 제어시스템으로 공정을 제어하여야 한다. 이 칼럼의 비생산량은 충전제 1kg당 하루에 260 g을 생산할 수 있고, 추출물보다 조추출물에 대한 선택도가 더 우수하다(21). No. 3는 Tramadol이라는 진통제를 생산하기 위한 생산용 칼럼으로 Chiralpak AD라는 상품명으로 상용화되었으며, Table 2에 열거된 칼럼 중 선택성과 비생산성에서 가장 우수한 성능을 보이고 있다(22). No. 4는 기침약의 원료인 quafesin을 생산하기 위한 칼럼이며, 기존의 회분식 크로마토그래피와 비교했을 경우 용매 소모와 생산성 측면에서 2.5-5.0배의 성능향상을 보였다. 이외에도 의약품 원료로 사용되는 chiral 화합물들을 분리하기 위한 chiral 칼럼들이 상용화되어 있다(4).

SMB 크로마토그래피는 이와 같은 chiral 화합물의 분리 외에도 단일항체의 분리(23), 방사성 동위원소들의 분리에도 적용되고 있으며 생산성과 효율면에서 기존의 분리방법에 비하여 상당히 우수함을 보이고 보였다(24).

결 론

Chiral 화합물의 분리를 위한 SMB 크로마토그래피 기술이 발전하고 있으며, 특히 의약품 분야에서 괄목할 만한 성장을 거두고 있다.

이러한 SMB 크로마토그래피는 실험실 규모부터 연산 수백톤 이상의 생산공정까지 다양하게 확장될 수 있으며, 생산성과 용매 소모 측면에서 기존의 회분식 크로마토그래피에 비해 월등히 우수함을 보이고 있다. 이를 위하여 SMB 크로마토그래피의 설계와 공정최적화를 수행하기 위한 수치모사와 chiral 화합물의 선택도를 증가시키기 위한 chiral 고정상의 연구가 활발히 진행되고 있으며, 하드웨어와 소프트웨어의 일괄적인 구성이 요구되고 있다. 이외에도 SMB 크로마토그래피의 성능을 향상시키기 위한 농도 및 온도 구배 용출에 관한 연구가 요구되고 있으며, 초임계 크로마토그래피에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다.

감 사

본 연구는 초정밀 생물분리 기술연구센터의 연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사를 드립니다.

REFERENCES

- Krstulovic, A. M. (1989), Chiral separation by HPLC, Application to pharmaceutical compounds, Cp.11, Ellis Horwood Ltd., Chichester.
- Zief, M. and L. J. Crane (1988), Chromatographic chiral separations, Chromatographic science series, **40**, 91-103, Marcel Dekker, New York.
- Wainer, I. W. and D. E. Drayer (1988), Drug stereochemistry, Analytical methods and pharmacology, 77-95, Marcel Dekker Inc., New York and Basel.
- Francotte, E. R. and P. Richert (1997), Applications of simulated moving-bed chromatography to the separation of the enantiomer of chiral drugs, *J. Chromatogr. A*, **769**, 101-107.
- Fuchs, G. *et al.* (1996), Optical isomers purification with the simulated moving bed technology: experimental and theoretical approaches, In Proc. 9th Int. Symp. on Preparative and Industrial Chromatography and Related Techniques, Basel, 395-402.
- Negawa, M. and F. Shoji (1992), Optical resolution by simulated moving bed adsorption technology, *J. Chromatogr.*, **590**, 113-117.
- Ching, C. B. *et al.* (1993), Preparative resolution of praziquantel enantiomers by simulated counter-current chromatography, *J. Chromatogr.*, **634**, 215-219.
- Ruthven, D. M. and C. B. Ching (1989), Counter-current and simulated counter-current adsorption separation process, *Chem. Eng. Sci.*, **44**, 1011-1038.
- Gattuso, M. J. *et al.* (1996), Simulated moving bed technology for cost-effective chiral product, *Chem. Technol. Eur.*, **3**, 27-30.
- Nicoud, R. M. (1999), The separation of optical isomers by simulated moving bed chromatography (part II), *Pharm. Technol. Eur.*, **11**, 28-34.
- Juza, M. (1999), Development of an high-performance liquid chromatographic simulated moving bed separation from an industrial perspective, *J. Chromatogr. A*, **865**, 35-49.
- Juza, M., M. Mozzotti, and M. Morbidelli (2000), Simulated moving-bed chromatography and its application to chirotechnology, *Trends in Biotechnology*, **18**(3), 108-118.
- Dunnebie, G. and K. U. Klatt (2000), Modelling and simulation of nonlinear chromatographic separation process: a comparison of different modelling approaches, *Chem. Eng. Sci.*, **55**, 373-380.
- Nicoud, R. M. (1993), Simulated moving bed(S. M. B) in preparative chromatography: basic, limitations and use, Simulated moving bed: Basic and applications, *European meeting*, Nancy, 54-64.
- Dunnebie, G., I. Weirich, and K. U. Klatt (1998), Computationally efficient dynamic modelling and simulation of simulated moving bed chromatographic process with linear isotherms, *Chem. Eng. Sci.*, **53**, 2537-2546.
- Gu, T. (1995), Mathematical modelling and scale up of liquid chromatography, New York, Springer.
- Ching, C. and Z. Lu (1998), Parabolic intraparticle concentration profile assumption in modelling and simulation on nonlinear simulated moving bed separation process, *Chem. Eng. Sci.*, **53**, 1311-1315.
- Francotte, E. R. (1997), Enantioselective chromatography:

- an essential and versatile tool for the analytical and preparative separation of enantiomers, *Chimia*, **51**, 717-725.
19. Zuza, M. *et al.* (1997), The up-scaled preparative enantiomer separation of the inhalation anesthetics enflurane, isoflurane and desflurane by gas chromatography on a derivatized gamma-cyclodextrin stationary phase, *J. Chromatogr. A*, **769**, 199-127.
 20. Seebach, D. *et al.* (1998), Chromatographic resolution of synthetically useful chiral glycine derivatives by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. A*, **769**, 299-307.
 21. Guest, D. W. (1997), Evaluation of simulated moving bed for pharmaceutical process development, *J. Chromatogr. A*, **760**, 159-162.
 22. Caboy, E. *et al.* (1997), Laboratory-developed simulated moving bed for chiral drug separations. Design of the system and separation of Tramadol enantiomers, *J. Chromatogr. A*, **769**, 49-57.
 23. Gottschlich, N. and V. Kasche (1997), Purification of monoclonal antibodies by simulated moving-bed chromatography, *J. Chromatogr. A*, **765**, 201-206.
 24. Kruglov, A. V. *et al.* (1996), Continuous isotope separation in systems with solid phase. 2. Separation on nitrogen isotope with use of ion-exchange resin, *Sep. Sci. Technol.*, **31**, 471-490.