



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0039980
(43) 공개일자 2009년04월23일

(51) Int. Cl.

B01D 15/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-0105506

(22) 출원일자 2007년10월19일

심사청구일자 2007년10월19일

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천 남구 용현동 253 인하대학교

(72) 발명자

구윤모

인천 남구 용현3동 253 인하대학교 2남 117호

이주원

인천 부평구 부평2동 673-20

박영수

서울 동대문구 장안동 216-36

(74) 대리인

이원희

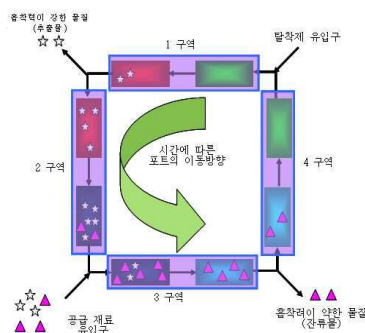
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 4구역 SMB 크로마토그래피의 불연속적인 유량조절을이용한 물질의 분리방법

(57) 요약

본 발명은 4구역 SMB 크로마토그래피의 불연속적인 유량조절을 이용한 물질의 분리방법에 관한 것으로 더욱 구체적으로는 개선된 SMB 크로마토그래피를 이용하여 상기 추출물 또는 유출물 유출구의 닫는 비율을 통해 불연속적으로 SMB 크로마토그래피내 유량을 조절함으로써 고순도의 물질을 분리해내는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 의하면 복잡한 장치와 공정이 필요했던 종래의 크로마토그래피 보다 추출물 및 잔류물의 순도가 약 99 %이상이 되도록 분리할 수 있을 뿐만 아니라 수율, 농축도의 손실이 없이 고순도의 물질을 제조할 수 있어, 수익율이 좋고 고순도의 물질을 혼합물로부터 분리할 수 있다.

대표도 - 도2



특허청구의 범위

청구항 1

2개의 유입구와 2개의 유출구를 구비한 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 물질의 분리 방법에 있어서,

한 교환시간 이내에 추출물 유출구를 닫고 제1구역으로부터 분리된 물질을 다음 구역으로 운송하되, 잔류물 유출구의 유속을 초기 설정된 각 유속값을 더한 값으로 조절하여 고순도의 잔류물 물질을 얻는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서, 제2구역으로 잔류물이 운송된 후 추출물 유출구를 열되, 추출물 유출구 유속을 상기 단계 1과 하기 단계 3에 의해 계산된 유속으로 고순도의 추출물을 얻기 시작하는 단계(단계 2); 및

상기 단계 1 및 2를 수행한 후, 한 교환시간 이내에 잔류물 유출구를 닫고 제3구역으로부터 분리된 물질을 제4구역으로 운송하되 추출물 유출구의 유속을 초기 설정된 각 유속값을 더한 값으로 조절하여 고순도의 추출물을 얻는 단계(단계 3)를 포함하여 이루어지는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 1 내지 단계 3은 추출물 및 잔류물 유출구를 조절하여 재순환 유속을 고정시키고 제2구역 내지 제 3구역의 유속을 변화시킨 것을 특징으로 하는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 단계 1의 추출물 유출구를 닫는 비율은 한 교환시간에 대하여 0 ~ 0.4 %인 것을 특징으로 하는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 비율은 0.1 ~ 0.3 % 인 것을 특징으로 하는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 단계 3의 잔류물 유출구를 닫는 비율은 한 교환시간에 대하여 0 ~ 0.594 %인 것을 특징으로 하는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 비율은 0.4 ~ 0.594 %인 것을 특징으로 하는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리 방법.

청구항 7

2개의 유입구와 2개의 유출구를 구비한 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 물질의 분리 방법에 있어서,

재순환 유속을 초기 재순환 유속에서 초기 추출물 유출구의 유속을 뺀 값으로 조절함과 동시에, 한 교환시간 이내에 추출물 유출구를 닫고 제1구역으로부터 분리된 물질을 다음 구역으로 운송하되, 잔류물 유출구의 유속을 초기 설정된 각 유속값을 더한 값으로 조절하여 고순도의 잔류물 물질을 얻는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서, 제2구역으로 잔류물이 운송된 후 추출물 유출구를 열되, 추출물 유출구 유속을 상기 단계 1과 하기 단계 3에 의해 계산된 유속으로 고순도의 추출물을 얻기 시작하는 단계(단계 2); 및

상기 단계 1 및 2를 수행한 후, 재순환 유속을 초기 재순환 유속에서 초기 추출물 유출구의 유속을 더한 값으로 조절함과 동시에, 한 교환시간 이내에 잔류물 유출구를 닫고 제3구역으로부터 분리된 물질을 제4구역으로 운송하되 추출물 유출구의 유속을 초기 설정된 각 유속값을 더한 값으로 조절하여 고순도의 추출물을 얻는 단계(단계 3)를 포함하여 이루어지는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 단계 1 내지 단계 3은 재순환 유속을 초기 추출물 유출구 유속만큼 조절하여 제2구역 및

제3구역의 율속을 고정시키고 제1구역 및 제4구역의 율속을 변화시킨 것을 특징으로 하는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 단계 1의 추출물 유출구를 닫는 비율은 한 교환시간에 대하여 0 ~ 0.4 %인 것을 특징으로 하는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리 방법.

청구항 10

제7항에 있어서, 단계 3의 잔류물 유출구를 닫는 비율은 한 교환시간에 대하여 0 ~ 0.594 %인 것을 특징으로 하는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리 방법.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 본 발명은 4구역 SMB 크로마토그래피를 불연속적인 유량조절을 이용한 물질의 분리방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

- <2> 크로마토그래피는 복잡한 혼합물을 구성하고 있는 유사한 성분을 분리할 수 있는 분리법으로 혼합된 시료성분이 분리관(Column)의 고정상 (Stationary Phase)과 이동상 (Mobile Phase)의 흡착작용, 분배작용, 이온교환작용, 분자크기 배제작용 등의 작용에 의해 각각 단일 성분으로 분리시킬 수 있다. 이와 같은 크로마토그래피를 사용한 혼합물의 분리는 다른 분리 방법에 비해 낮은 에너지를 사용하는 장점이 있으며, 특히 상온에서 분리가 주로 이루어져 열에 민감한 물질의 분리(의약품 및 생약제제 등)에 특히 적합하다.
- <3> 산업현장에서 주로 사용하고 있는 크로마토그래피는 회분식 크로마토그래피이다. 회분식 크로마토그래피는 컬럼(Column)에 고정상(stationary phase)인 흡착체를 채워놓고 이동상(mobile phase)을 하나의 유입구로 주입하고 고정상의 빈 공간들을 지나 하나의 유출구로 배출시킴으로써 이동상에 있는 여러 성분들이 흡착제와 상호작용을 통하여 진행속도에 차이를 유발시켜 유출구까지 도달되는 단일성분들의 시간에 차이를 이용하여 혼합물을 분리한다.
- <4> 상기 회분식 크로마토그래피는 간단한 장치구조를 이용하여 쉽게 혼합물을 분리시킬 수 있는 장점이 있으나 컬럼내의 액상의 조성이 시간에 따라 주기적으로 변하게 되므로 컬럼내에서 고정상의 비효율적인 이용과 많은 양의 용매가 분리를 수행하기 위해 사용되므로 인해 분리 대상 물질들의 회석과 고정상에 대한 친화력이 거의 비슷한 경우에는 고순도의 분리가 불가능하며 연속 운전이 불가능한 단점을 가지고 있다. 따라서, 상기 회분식 크로마토그래피의 단점들을 극복하여 상업적으로 중요한 분리공정의 응용을 위해 연속식 크로마토그래피의 개발이 필요하게 되었다
- <5> 상기 연속식 크로마토그래피는 모사 이동층 크로마토그래피(Simulated Moving Bed chromatography)이 대표적이다.
- <6> SMB 크로마토그래피는 효율적인 분리를 위해 연속적인 향류(counter-current flow)를 이용하는 이동층 크로마토그래피(True Moving Bed, TMB)를 모사한 방법이다. TMB 크로마토그래피는 하나의 크로마토그래피 컬럼에 고정상, 즉 충전제가 채워져 있고 그 안에 이동상(용리액)과 고정상(충진제)이 서로 향류하게 된다(도 1참조). 상기 향류하는 가운데에 두 성분(펼쳐진 우산과 접힌 우산)이 연속적으로 들어가게 되고 흡착력이 높은 성분(펼쳐진 우산, A)은 흡착력이 낮은 성분(접힌 우산, B)보다 컬럼안에서 느리게 움직이게 된다. 이때, 향류하는 이동상과 고정상의 율속과 컬럼 길이조절에 의해 분리되는 차이를 조절할 수 있으며 율속 차이가 충분히 크고 컬럼 길이가 충분히 길다면 분리되기에 충분하며 펼쳐진 우산(A)은 고정상을 따라 이동하고 접힌 우산(B)은 이동상을 따라 이동하여 양쪽 끝의 각기 다른 유출구로 나오게 된다.
- <7> 일반적으로 컬럼내에서 가로축은 컬럼의 길이나 부피를 나타내며 세로축은 단일 성분의 농도를 나타내게 되는데 컬럼내에서 시료 주입구로부터 일정한 길이 또는 시간부터 단일 성분으로 나뉘는 현상을 보인다. 이러한 현상으로 인해, 혼합된 두 성분의 분리도가 큰 차이가 없어도 두 성분을 양쪽 끝에서 분리될 수 있어 이 회분식 크

로마토그래피에서 혼합물 두 성분의 분리도가 크지 않으면 고순도의 물질을 분리해내지 못하는 문제를 TMB 크로마토그래피는 극복하였다.

- <8> 한편, TMB 크로마토그래피에서 실제로 고정상을 밀어준다는 것은 기술상 어려운 문제가 있어 유입구와 유출구를 일정한 교환시간(Switching time)에 따라 변화를 주어 실제로 TMB가 이루어지는 것처럼 장치를 꾸미게 되는데 이 장치가 SMB 크로마토그래피이다.
- <9> 일반적으로 SMB 크로마토그래피는 일반적으로 두 개의 유입구(공급재료, 탈착제)와 두 개의 유출구(추출물, 잔류물)에 의해 4개의 구역으로 나누어져 있는 구조를 가지고 있다(도 2 참조). 각 구역에는 흡착제로 채워진 컬럼들이 연결되어 있다. 흡착제는 분리하고자 하는 물질들이 서로 다른 흡착의 거동을 가지도록 선택되고 SMB 내에서 각 물질들의 진행 속도에 차이가 발생하게 되어 TMB 크로마토그래피와 유사한 효과를 낼 수 있다.
- <10> 이와 같은 SMB 크로마토그래피는 주로 석유화학물질의 정제공정에 사용되기 위해 개발되었으나, 현재 더 높은 순도의 물질이 필요하고, 부가가치가 높은 의약품과 생명공학제품 등으로 옮겨졌다. 특히, 키랄 물질의 부작용으로 인한, 1960년 독일과 영국등지에서 임산부들이 많이 이용한 진정 수면제인 탈리도마이드 부작용은 SMB 크로마토그래피가 1990년대 이후로 의약품 생산에서 중요한 키랄(chiral) 화합물의 분리에 사용될 수 있게 하였다. SMB 크로마토그래피는 키랄 화합물을 고순도로 분리할 수 있을 뿐만 아니라 비용을 감소시키는 장점이 있고, 더욱더 분리물의 순도를 높이기 위한 연구는 진행되고 있다.
- <11> 베리콜(VaryCol)은 고순도의 물질을 얻기위하여 기존 SMB 크로마토그래피를 수정한 장치이다. 종래의 SMB 크로마토그래피는 유입구와 유출구의 위치변화가 동시에 일어나는 반면 상기 베리콜은 비동기식으로 움직이면서 고순도의 물질을 얻는 것이다. 이때, 상기 베리콜을 구현하기 위해서는 밸브 장치가 추가가 되고 비동기적 움직임을 조절해야 하는 복잡한 비동기적이며 순차적인 조절을 해주는 컨트롤러가 필수적이며, 컬럼 안에서 농도 분포 곡선의 이동을 예측하여 장치를 구현하는 방식이기때문에, 이것을 종래의 SMB 크로마토그래피에 적용하는 것에는 많은 문제를 발생시킨다.
- <12> 또 다른 SMB 크로마토그래피인 파워 피드(Power feed)는 분리할 물질 유입구의 변화만을 통해 고순도 물질을 분리하는 장치이지만, 한쪽이 순도가 올라가게 되면 다른 한쪽은 순도가 떨어지게 되어 두 유출구 모두에서 고순도로 분리된 물질을 얻을 수 없는 문제가 있다.
- <13> 이에, 본 발명자들은 종래의 4구역 SMB 크로마토그래피를 불연속적인 유량조절을 이용하여 농도 분포 곡선을 직접 이동시키면서 이상적인 조건을 직접 잡아가는 방식으로 고순도의 물질을 분리할 수 있는 방법을 발명하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <14> 본 발명의 목적은 4구역 SMB 크로마토그래피의 불연속적인 유량조절 이용한 물질의 분리방법을 제공하는 데 있다.

과제 해결수단

- <15> 상기의 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 유출구를 열고 다는 비율을 간단히 조절하여 불연속적인 유량조절을 통한 4구역 SMB 크로마토그래피 이용한 물질의 분리방법 제공한다.

효 과

- <16> 본 발명에 따른 4구역 SMB 크로마토그래피의 불연속적인 유량조절을 이용한 물질의 분리방법은 유출구를 불연속적으로 열고 닫는 간단한 공정을 수행함으로써 추출물 및 잔류물의 순도가 약 99 %이상이 되도록 분리할 수 있을 뿐만 아니라 수율, 농축도의 손실이 없이 종래 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용하여 고순도의 물질을 제할 수 있어, 수득율이 좋고 고순도의 물질을 혼합물로부터 분리할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <17> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- <18> 2개의 유입구와 2개의 유출구를 구비한 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 물질의 분리 방법에 있어서,
- <19> 한 교환시간 이내에 추출물 유출구를 닫고 제1구역으로부터 분리된 물질을 다음 구역으로 운송하되, 잔류물 유

출구의 유속을 초기 설정된 각 유속값을 더한 값으로 조절하여 고순도의 잔류물 물질을 얻는 단계(단계 1);

- <20> 상기 단계 1에서, 제2구역으로 잔류물이 운송된 후 추출물 유출구를 열되, 추출물 유출구 유속을 상기 단계 1과 하기 단계 3에 의해 계산된 유속으로 고순도의 추출물을 얻기 시작하는 단계(단계 2);
- <21> 상기 단계 1 및 2를 수행한 후, 한 교환시간 이내에 잔류물 유출구를 닫고 제3구역으로부터 분리된 물질을 제4 구역으로 운송하되 추출물 유출구의 유속을 초기 설정된 각 유속값을 더한 값으로 조절하여 고순도의 추출물을 얻는 단계(단계 3)를 포함하여 이루어지는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리방법을 제공한다.
- <22> 상기 추출물은 크로마토그래피의 컬럼과 흡착력이 높은 물질로 이루어져 있어 컬럼에 잘 흡착되어 잔류물에 비해 상대적으로 유속이 느리고, 상기 잔류물은 크로마토그래피의 컬럼과 흡착력이 낮은 물질로 이루어져 있어 추출물에 비해 상대적으로 높은 유속으로 흐르게 되어 컬럼 내에 잔류물과 추출물이 분리될 수 있다.
- <23> 상기 SMB 크로마토그래피에 있는 추출물 유출구와 잔류물 유출구는 하나의 교환시간(switching time)내에 각각 또는 동시에 개방될 수 있다.
- <24> 본 발명에 따른 각 단계를 수행함에 따라 컬럼 내 추출물 및 잔류물의 농도구배변화 및 유속 변화를 설명하기 위해 도 3 및 도 4에 예를 들어 나타내었다.
- <25>
- <26> 본 발명에 따른 상기 단계 1은 한 교환시간 이내에 추출물 유출구를 닫고 제1구역으로부터 분리된 물질을 다음 구역으로 운송하되, 잔류물 유출구의 유속을 초기 설정된 각 유속값을 더한 값으로 조절하는 단계이다.
- <27> 도 3에 나타난 바와 같이, 상기 단계 1은 추출물 유출구를 닫음으로써 종래에는 유출시켰던 제1구역으로부터 분리된 잔류물이 일부 혼합되어 있는 추출물을 배출시키지 않고 다음 구역으로 보내어 추출물에 잔류물이 섞이는 것을 방지하여 추출물의 순도를 높일 수 있다. 또한, 상기와 같이 추출물 유출구를 닫으면 제2구역에서 제3구역 사이에 공급 재료가 유입되어 제3구역 유속이 증가될 수 있다. 상기 증가된 유속을 유지시키면서 SMB 크로마토그래피의 물질 수지를 맞추기 위해 단계 1의 잔류물 유출구를 각 유출구의 초기 유속을 더한 유속으로 설정시킨 후 잔류물을 배출시킨다. 이때, 잔류물 유출구를 통해 유출되는 유체에는 도 4에 나타난 바와 같이 추출물이 포함되어 있지 않아 고순도의 잔류물을 분리해낼 수 있다.
- <28> 도 4와 같이 상기 단계 1에서, 재순환 유속이 2로 컬럼을 흐를 때, 탈착체 주입구로 탈착체가 1로 주입되어 제1 구역의 유속은 3으로 증가된다. 본 발명 따른 추출물 유출구를 닫음으로써 제2구역은 유속이 3이 되며, 공급재료 유입구를 통해 공급재료가 유입되어 제3구역의 유속은 4로 증가 된다. 이후, 본 발명에 따른 잔류물 유출구는 초기 잔류물 유출구 유속인 1에 추출물 유출구의 유속 1을 합한 유속 2로 설정하여, 잔류물은 유속 2로 배출되어 재순환 유속이 다시 2가 되어 순환될 수 있다.
- <29> 상기 단계 1에서, 추출물 유출구의 닫는 비율(Shifting Ratio)은 한 교환시간이내에 추출물 유출구를 닫는 시간을 비율로 나타낸 것이다. 상기 비율은 바람직하게는 0 ~ 0.4 %이다. 더욱 바람직하게는 상기 닫는 비율은 0.1 ~ 0.3 %이다. _상기 닫는 비율의 범위가 벗어날 경우, 추출물의 경계 조건을 넘게되어 물질의 분리자체를 실행할 수 없는 문제가 있다.
- <30> 다음으로, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제2구역으로 잔류물이 운송된 후 추출물 유출구를 열되, 추출물 유출구 유속을 상기 단계 1과 하기 단계 3에 의해 계산된 유속으로 고순도의 추출물을 얻기 시작하는 단계이다.
- <31> 도 3에 나타난 바와 같이, 상기 단계 2의 추출물 유출구를 열어 배출시키기 전, 상기 각 유출구의 유속을 초기 4구역 SMB 크로마토그래피에 설정된 유속으로 변경하여 불순물인 잔류물이 제2구역으로 운송된 후 추출물 유출구를 열어 고순도의 추출물을 얻을 수 있다.
- <32> 또한, 본 발명에 따른 단계 3은 상기 단계 1 및 2를 수행한 후, 한 교환시간 이내에 잔류물 유출구를 닫고 제3 구역으로부터 분리된 물질을 제4구역으로 운송하되 추출물 유출구의 유속을 초기 설정된 각 유속값을 더한 값으로 조절하여 고순도의 추출물을 얻는 단계이다.
- <33> 상기 단계 3은 상기 단계 1 내지 단계 2를 통하여 고순도의 추출물을 배출시킨 후, 잔류물 유출구를 닫아 제3 구역으로부터 분리된 물질을 제4구역으로 운송시킨다.
- <34> 도 4에 나타난 바와 같이, 상기 단계 3에서, 재순환 유속이 2로 컬럼을 흐를 때, 탈착체 주입구로 탈착체가 1로

주입되어 제1구역의 유속은 3으로 증가한다. 본 발명 따른 추출물 유출구를 초기 잔류물 유출구 유속인 1에 초기 추출물 유출구의 유속 1을 합한 유속 2로 설정하여 추출물을 유출한다. 이후, 제2구역의 유속은 1로 감소되고, 공급재료 유입구를 통해 공급재료 유속 1로 유입되어 제3구역의 유속은 2가 되어, 종래 초기 SMB 크로마토그래피의 3구역의 유속 3보다 감소하게 되고, 재순환 유속이 다시 2가 되어 순환될 수 있다.

<35> 이때, 상기 잔류물 유출구의 닫는 비율은 잔류물 유출구의 닫는 비율(Shifting Ratio)은 한 교환시간이내에 잔류물 유출구를 닫는 시간을 비율로 나타낸 것이다. 상기 비율은 바람직하게는 0 ~ 0.594 %이다. 더욱 바람직하게는 상기 잔류물 유출구의 닫는 비율은 0.4 ~ 0.594 %이다. 상기 닫는 비율의 범위가 벗어날 경우, 잔류물의 경계 조건을 넘게되어 SMB 크로마토그래피를 구현할 수 없는 문제가 있다.

<36> 또한, 본 발명은 2개의 유입구와 2개의 유출구를 구비한 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 물질의 분리 방법에 있어서,

<37> 재순환 유속을 초기 재순환 유속에서 초기 추출물 유출구의 유속을 뺀 값으로 조절함과 동시에, 한 교환시간 이내에 추출물 유출구를 닫고 제1구역으로부터 분리된 물질을 다음 구역으로 운송하되, 잔류물 유출구의 유속을 초기 설정된 각 유속값을 더한 값으로 조절하여 고순도의 잔류물 물질을 얻는 단계(단계 1);

<38> 상기 단계 1에서, 제2구역으로 잔류물이 운송된 후 추출물 유출구를 열되, 추출물 유출구 유속을 상기 단계 1과 하기 단계 3에 의해 계산된 유속으로 고순도의 추출물을 얻기 시작하는 단계(단계 2); 및

<39> 상기 단계 1 및 2를 수행한 후, 재순환 유속을 초기 재순환 유속에서 초기 추출물 유출구의 유속을 더한 값으로 조절함과 동시에, 한 교환시간 이내에 잔류물 유출구를 닫고 제3구역으로부터 분리된 물질을 제4구역으로 운송하되 추출물 유출구의 유속을 초기 설정된 각 유속값을 더한 값으로 조절하여 고순도의 추출물을 얻는 단계(단계 3)를 포함하여 이루어지는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리방법을 제공한다.

<40> 상기 방법은 재순환 유속을 초기 추출물 유출구 유속 만큼 조절하여 제2구역 및 제3구역의 유속을 고정시키고 제1구역 및 제4구역의 유속을 변화시킨 것을 특징으로 하는 4구역 SMB 크로마토그래피를 이용한 순도가 향상된 물질의 분리 방법이다.

<41> 본 발명에 따른 재순환 유속을 조절한 후 상기 단계에 따른 컬럼내 추출물 및 잔류물의 농도구배변화 및 유속변화를 설명하기위해 도 5 및 도 6에 예를 들어나타내었다.

<42> 상기 단계 1은 재순환 유속을 초기 추출물 유속 만큼 감소되도록 조절하고, 한 교환시간 이내에 추출물 유출구를 닫고 제1구역으로부터 분리된 물질을 다음 구역으로 운송하되, 잔류물 유출구의 유속을 초기 설정된 각 유속값을 더한 값으로 조절하여 고순도의 잔류물 물질을 얻는 단계이다.

<43> 도 5에 나타난 바와 같이, 상기 단계 1은 초기 재순환 유속에서 초기 추출물 유속만큼을 빼주고 흐를 수 있도록 조절함과 동시에 추출물 유출구를 닫음으로써 종래에는 유출시켰던 제1구역으로부터 분리된 잔류물이 일부 혼합되어 있는 추출물을 배출시키지 않고 다음 구역으로 보내어 추출물에 잔류물이 섞이는 것을 방지하여 추출물의 순도를 높일 수 있다. 또한, 상기와 같이 초기 재순환 유속에서 초기 추출물 유속만큼을 빼주면 제1구역의 유속은 초기 제1구역의 유속보다 감소될 수 있다. 이후, 추출물 유출구를 닫고 유체를 제2구역으로 보내고, 상기 2구역의 유체가 공급 재료 유입구를 통하여 유속이 증가하여 제3구역으로 보내지면 본 발명에 따른 4구역 SMB 크로마토그래피의 제2구역 및 제3구역의 유속은 초기 제4구역 SMB 크로마토그래피의 유속과 동일하게 고정될 수 있다. 상기 동일한 유속을 유지시키면서 SMB 크로마토그래피의 물질 수지를 맞추기 위해 단계 1의 잔류물 유출구를 각 유출구의 초기 유속을 더한 값으로 설정시킨 후 잔류물을 배출시킨다. 이때, 잔류물 유출구를 통해 유출되는 유체에는 도 5에 나타난 바와 같이 추출물이 포함되어 있지 않아 고순도의 잔류물을 분리해낼 수 있다.

<44> 도 6에 나타난 바와 같이 상기 단계 1에서, 초기 재순환 유속 2에서 초기 추출물 유속인 1을 빼준 재순환 유속 1로 유체가 흐를 수 있도록 조절되었을 때, 탈착제 주입구로 탈착제가 1로 주입되어 제1구역의 유속은 2가 될 수 있다. 본 발명에 따라 추출물 유출구를 닫음으로써 제2구역의 유속은 2가 되며, 공급재료가 유입구를 통해 공급재료가 유입되어 제3구역의 유속은 3이 될 수 있다. 이후, 본 발명에 따라 잔류물 유출구는 초기 잔류물 유출구 유속인 1에 추출물 유출구의 유속 1을 합한 유속 2로 설정하여, 잔류물은 유속 2로 배출되어 재순환 유속이 다시 1이 되어 순환될 수 있다.

<45> 상기 단계 1에서, 상기 추출물 유출구의 닫는 비율은 0 ~ 0.4 %이다. 상기 닫는 비율의 범위가 벗어날 경우, 추출물의 경계 조건을 넘게되어 물질의 분리자체를 실행할 수 없는 문제가 있다.

<46> 다음으로, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제2구역으로 잔류물이 운송된 후 추출물 유출구를 열되, 추출물 유출

구 율속을 상기 단계 1과 하기 단계 3에 의해 계산된 율속으로 고순도의 추출물을 얻기 시작하는 단계이다.

<47> 도 5에 나타난 바와 같이, 상기 단계 2의 추출물 유출구를 열어 배출시키기 전, 상기 각 유출구의 율속을 초기 4구역 SMB 크로마토그래피에 설정된 율속으로 변경하여 불순물인 잔류물이 제2구역으로 운송된 후 추출물 유출구를 열어 고순도의 추출물을 얻기 시작할 수 있다.

<48> 또한, 본 발명에 따른 단계 3은 상기 단계 1 및 2를 수행한 후, 재순환 율속을 초기 추출물 율속만큼 증가되도록 조절하고 교환시간 이내에 잔류물 유출구를 닫고 제3구역으로부터 분리된 물질을 제4구역으로 운송하되 추출물 유출구의 율속을 초기 설정된 각 율속값을 더한 값으로 조절하여 고순도의 추출물을 얻는 단계이다.

<49> 상기 단계 3은 상기 단계 1 내지 단계 2를 통하여 고순도의 추출물을 배출시킨 후, 재순환 율속을 초기 잔류물 율속 만큼 증가되도록 조절하고 잔류물 유출구를 닫아 제3구역으로부터 분리된 물질을 제4구역으로 운송시킨다.

<50> 도 6에 나타난 바와 같이, 상기 단계 3에서, 초기 재순환 율속이 2에 초기 잔류물 유출구 율속인 1을 더하여 재순환 율속이 3이 될 수 있도록 흐르게 하면, 탈착제 주입구로 탈착제가 1로 주입되어 제1구역의 율속은 4로 증가한다. 본 발명 따른 추출물 유출구를 초기 잔류물 유출구 율속인 1에 초기 추출물 유출구의 율속 1을 합한 율속 2로 설정하여 추출물을 유출한다. 이후, 제2구역의 율속은 2로 감소되고, 공급재로 유입구를 통해 공급재료 율속 1로 유입되어 제3구역의 율속은 3이 되고, 이에 제4구역의 율속 또한 3이 되어 순환될 수 있다.

<51> 이때, 상기 잔류물 유출구의 닫는 비율은 한 교환시간 이내에 잔류물 유출구를 닫는 시간을 비율로 나타낸 것이다. 상기 비율은 0 ~ 0.594 %이다. 상기 닫는 비율의 범위가 벗어날 경우, 잔류물의 경계 조건을 넘게되어 SMB 크로마토그래피를 구현할 수 없는 문제가 있다.

<52> 이하, 실시예를 통해 더욱 상세히 설명한다. 단 하기 실시예는 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<53> <실시예 1>

<54> SMB 크로마토그래피 장치(Aspen Chromatography사,USA)를 이용하여, 퀴니딘(Quinidine) 및 신코니딘(Quinidine)의 혼합물을 분리하였다. 이때, 상기 퀴니딘과 신코니딘은 경쟁적 랭뮤어 흡착(Competitive Langmuir Isotherm)을 나타낸다. _

<55> <실험예 1> 최적 닫는 비율을 갖는 추출물 유출구를 갖는 SMB 크로마토그래피의 혼합물 분리

<56> 각 유출구의 닫는 비율의 경계조건은 물질 수지식을 계산하여 총 유출구로 나오는 최종 양을 수정하지 않은 SMB 크로마토그래피와 달라지지 않게 정하였고, 최적 추출물, 잔류물의 유출구 닫는 비율을 선택하기 위하여 잔류물 유출구를 완전히 닫은 상태에서 본 발명에 따른 SMB 크로마토그래피의 추출물 유출구의 닫는 비율에 따라 유출되는 추출물과 잔류물의 순도를 측정하여 표 1 및 도 3에 나타내었다.

표 1

닫는 비율(%)	순도(%)	
	추출물	잔류물
0	99.35	98.64
0.05	99.64	98.86
0.1	99.74	98.98
0.15	99.77	99.05
0.2	99.76	99.11
0.25	99.73	99.2
0.3	99.7	99.35
0.35	99.66	99.52
0.4	99.3	99.91

<58> 표 1 및 도 3에 나타난 바와 같이, 상기 추출물 유출구 닫는 비율이 0 에서 0.2 %로 증가함에 따라 추출물 및 잔류물의 순도가 증가하여 최대 99.8 %의 순도를 갖고 있는 것을 알 수 있다.

<59> <실험예 2> 최적 닫는 비율을 갖는 잔류물 유출구를 갖는 SMB 크로마토그래피의 혼합물 분리

<60> 각 유출구의 닫는 비율의 경계조건은 물질 수지식을 계산하여 총 유출구로 나오는 최종 양을 수정하지 않은 SMB 크로마토그래피와 달라지지 않게 정하였고, 최적 추출물, 잔류물의 유출구 닫는 비율을 선택하기 위하여 추출물 유출구를 완전히 닫은 상태에서 본 발명에 따른 SMB 크로마토그래피의 잔류물 유출구 닫는 비율별로 유출되는 추출물과 잔류물의 순도를 측정하여 표 2 및 도 4 나타내었다.

표 2

<61>

닫는 비율(%)	순도(%)	
	추출물	잔류물
0	99.35	98.64
0.05	99.19	99.91
0.1	99.13	99.23
0.15	99.12	99.46
0.2	99.12	99.62
0.25	99.14	99.74
0.3	99.15	99.82
0.35	99.18	99.87
0.4	99.21	99.9
0.45	99.26	99.93
0.5	99.33	99.95
0.55	99.44	99.96
0.594	99.79	99.97

<62> 표 2 및 도 4에 나타난 바와 같이, 상기 잔류물 유출구의 닫는 비율이 증가함에 따라 추출물 및 잔류물의 순도가 증가하여 추출물 및 잔류물 모두의 순도가 99 % 이상이 되었음을 알 수 있다.

<63> <실험예 3> 최적 닫는 비율을 갖는 추출물 및 잔류물 유출구를 갖는 SMB 크로마토그래피의 혼합물 분리

<64> 상기의 실험예 1 내지 2를 통하여, 알아낸 최적 추출물 및 잔류물 유출구를 갖는 SMB 크로마토그래피를 이용하여 혼합물을 분리하고 종래의 추출물 및 잔류물 유출구가 없는 SMB 크로마토그래프를 이용하여 동일한 혼합물을 분리하여 추출물 및 잔류물의 순도를 측정하여 표 3에 나타내었다.

표 3

<65>

닫는 비율 (%)		순도(%)	
추출물 유출구	잔류물 유출구	추출물	잔류물
0	0	99.35	98.64
0.15	0.594	99.79	99.97

<66> 표 3에 나타난 바와 같이, 상기 추출물 유출구를 0.15 %, 상기 잔류물 유출구를 0.594 %로 설정하였을 때 추출물의 순도는 99.79 %, 잔류물의 순도는 99.97 %인 것인 반면, 추출물 유출구 및 잔류물 유출구가 없는 종래의 SMB 크로마토그래피를 이용하여 분리된 추출물의 순도는 99.35 %, 잔류물의 순도는 98.64 %으로 본 발명에 따른 SMB 크로마토그래피를 이용하여 분리한 추출물 및 잔류물의 순도가 높은 것을 알 수 있다.

도면의 간단한 설명

<67> 도 1은 이동층 크로마토그래피(True Moving Bed, TMB)의 원리를 접힌 우산과 펼쳐진 우산에 비유한 개념도이고;

<68> 도 2는 연속적으로 두 개의 유입구(공급 재료, 탈착제)와 두 개의 유출구(추출물, 잔류물)를 동작시켜 위치에 변화를 주는 모사 이동층 크로마토그래피(Simulated Moving Bed, SMB)의 원리를 나타낸 개략도이고;

<69> 도 3은 본 발명에 따른 SMB 크로마토그래피의 컬럼 내 농도구배를 나타낸 개념도이고(I: 제1구역, II: 제2구역, III: 제3구역, IV: 제4구역);

<70> 도 4는 본 발명에 따른 SMB 크로마토그래피의 컬럼 내 유속변화를 나타낸 개념도이고(I: 제1구역, II: 제2구역,

III: 제3구역, IV: 제4구역, (A)초기 SMB 크로마토그래피, (B) 단계 1, (C) 단계 3);

<71> 도 5는 본 발명에 따른 SMB 크로마토그래피의 컬럼 내 농도구배를 나타낸 개념도이고(I: 제1구역, II: 제2구역, III: 제3구역, IV: 제4구역);

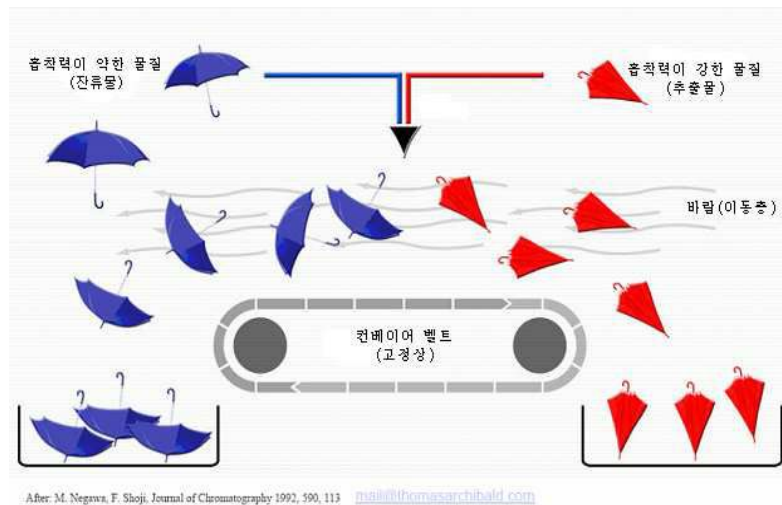
<72> 도 6는 본 발명에 따른 SMB 크로마토그래피의 컬럼 내 유속변화를 나타낸 개념도이고(I: 제1구역, II: 제2구역, III: 제3구역, IV: 제4구역, (A)초기 SMB 크로마토그래피, (B) 단계 1, (C) 단계 3);

<73> 도 7은 추출물 유출구만을 여닫을 때, 닫는 시간비율에 따른 추출물 순도를 나타낸 그래프이고; 및

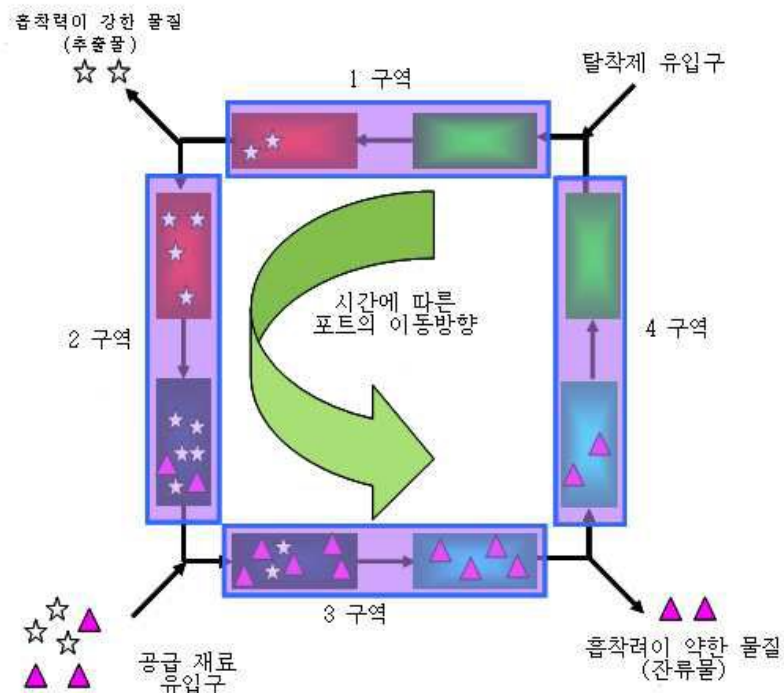
<74> 도 8는 잔류물 유출구만을 여닫을 때, 닫는 시간비율에 따른 잔류물 순도를 나타낸 그래프이다.

도면

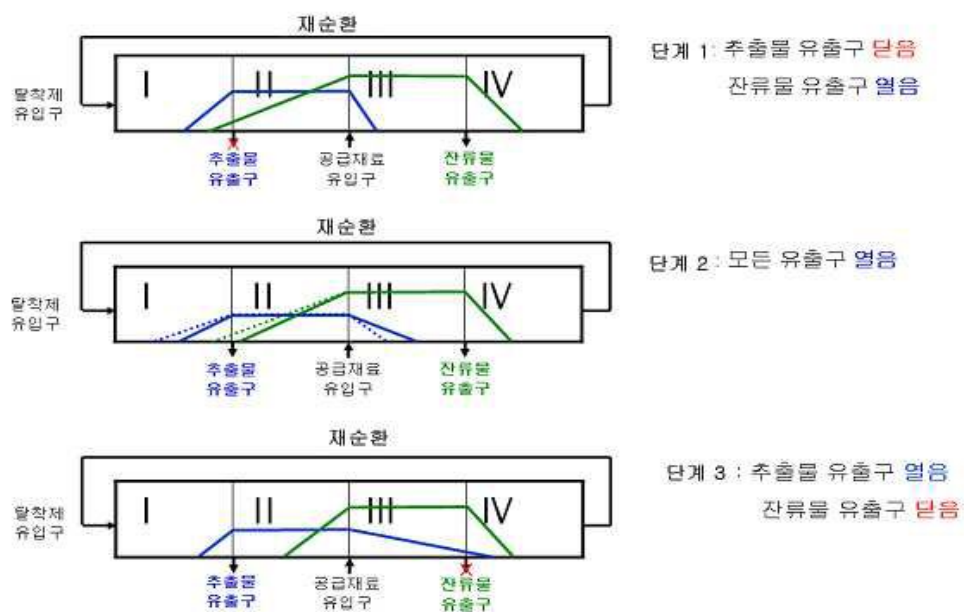
도면1



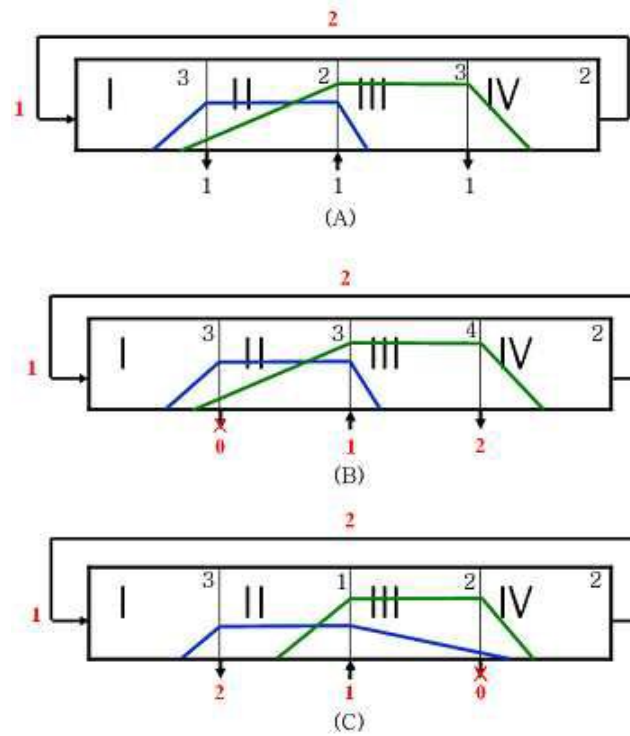
도면2



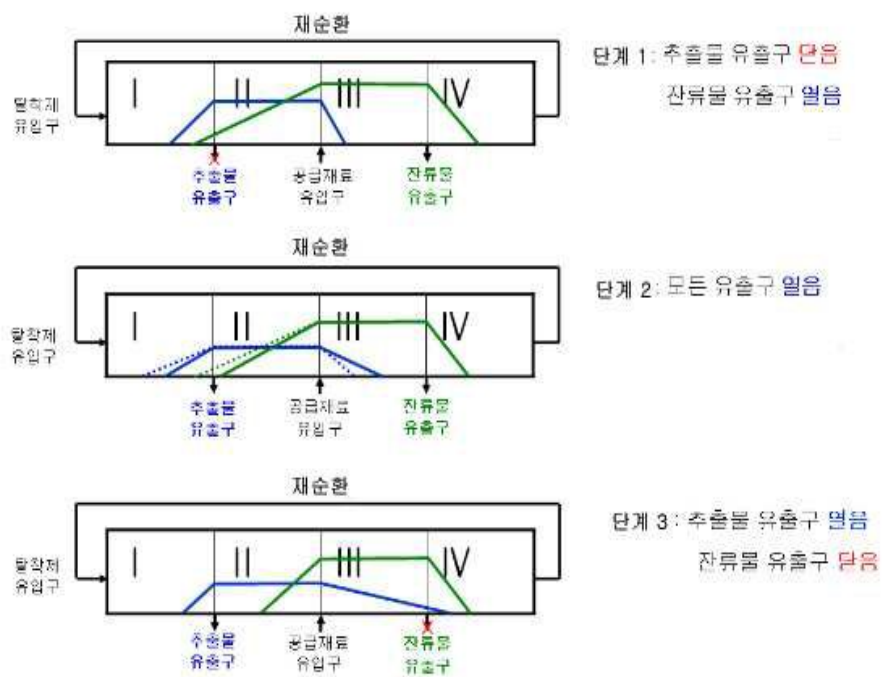
도면3



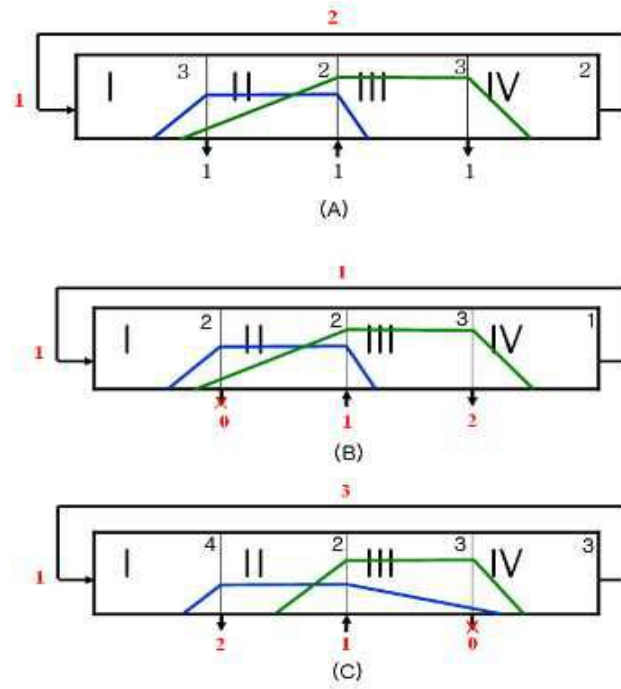
도면4



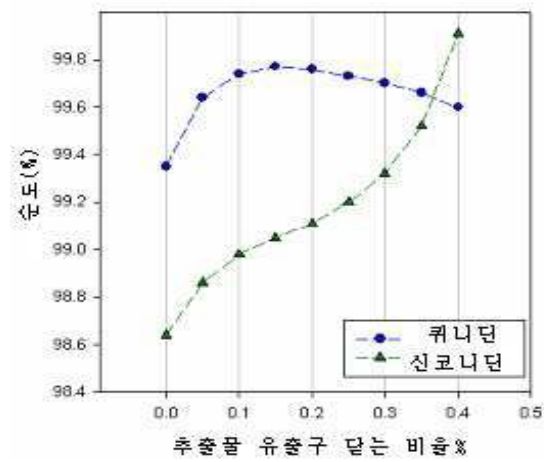
도면5



도면6



도면7



도면8

