

## 모사 이동층 크로마토그래피

이종호 · † 구윤모

인하대학교 생물공학과, 초정밀생물분리기술연구소  
(접수 : 2005. 6. 17., 게재승인 : 2005. 6. 24.)

## Simulated Moving Bed (SMB)

Chong-Ho Lee and Yoon-Mo Koo†

Department of Biological Engineering, Inha University, Incheon 402-751, Korea

(Received : 2005. 6. 17., Accepted : 2005. 6. 24.)

Chromatography has been a method of choice in the separation of complex biological mixtures for the analytical purpose in particular for the last half of century. In current years, chromatographic method extends its use to the preparative separation where the productivity per resin amount and solvent use become a matter of concern. Recently, simulated moving bed (SMB) method which claims high separation efficiency of the ideal counter-current moving bed chromatography has become a workhorse of preparative separation. SMB technology was developed in the early 1960s for large-scale hydrocarbon separation by UOP and approximately 120 Sorbex units have been licensed to date. Recently, SMB separation technology has been successfully extended from hydrocarbons and sugars to fine chemicals, particularly biochemicals, from laboratory to pilot to production plant. In this paper, the current status of SMB and its modifications were reviewed.

**Key Words** : Multicomponent separation, varicol, SMBR, SF-SMB

### 서 론

#### 기본 이론

SMB는 4개의 구역으로 이루어진 TMB(Fig. 1)를 모사하려고 노력해 왔다. TMB는 고정상이 유체 방향과 향류의 흐름으로 움직이고 2와 3 구역 사이로 용질이 계속 공급된다. 이동상은 계속적으로 1 구역으로 공급되어지고 생산물은 extract와 raffinate에서 모아진다. 고정상은 구역 1에서 구역 4로 재순환되는 것에 반해 구역 4에서 나온 용매는 다시 구역 1로 재순환된다. 만약 적절한 조건에서 운전되어진다면 약하게 흡착되는 B는 유체의 흐름방향으로 움직여서 raffinate에서 모아지고 반면 강하게 흡착되는 A 물질은 고정상 방향으로 움직여서 extract에서 모아져서 혼합물이 분리된다. 그러나 고정상을 움직이는 것은 실제적으로 어려움을 야기시키기 때문에 TMB의 현실화는 쉽게 성취될 수 없다. SMB는 입구와 출구의 포트를 유체 방향으로 주기적으로 움직여줌으로써 고정상의 움직임을 모사한다. SMB의 각 구역은 TMB와 같이

유사한 역할을 가진다. 구역 2와 3은 혼합물이 분리되고 반면 구역 1과 4는 고정상과 이동상을 재생시킨다.

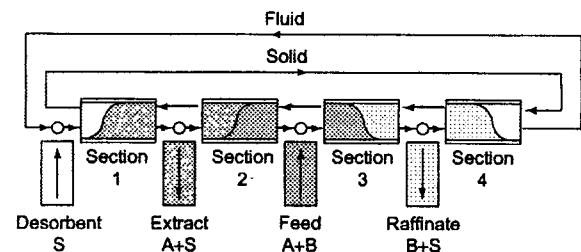


Figure 1. 4부분으로 구성된 연속식 향류이동층 크로마토그래피 (TMB).

TMB에서의 이동상과 고정상의 역류 흐름은 고체상을 고정시킨 채로, 연속되고 고정된 컬럼들 사이의 유입, 유출구를 이동상의 방향으로 주기적으로 동시에 이동시키므로써 TMB를 모사한다. 따라서 Fig. 2에서 보듯이 SMB의 주기적인 비연속적 단계 (step)는 TMB에서의 이동상과 고정상의 흐름을 대신한다. SMB 기술(1)은 이동상과 고정상 사이에 모사된 향류 작용을 의미한다. 고전적인 크로마토그래피와 비해 SMB 기술은 많은 장점(2, 3)을 가지고 있다. 즉, 고정상을 다루는 문제의 극복, 흡착제의 효율적 사용, 연속적인 운전, 이동상의 소비 감소 (고전적 크로마토그래피에 비해 90%까지 절약),

† Corresponding Author : ERC for advanced Bioseparation Technology, Department of Biological Engineering, Inha University, Incheon 402-751, Korea

Tel : +82-32-860-7513, Fax : +82-32-875-0827

E-mail : ymkoo@inha.ac.kr

비가동시간의 감소 (분리와 재생이 동시에 일어나기 때문에), 큰 스케일 생산으로 스케일업할 수 있는 가능성 등이다.

### 기술의 현황

SMB에 대한 수많은 책(4)과 리뷰들(5-8)이 있다. 이 공정은 최근 몇년간 상당한 주목을 받고 있다. SMB는 본래 석유 화학 공업 분리에서 개발되었고 식품과 의약 산업에서 넓게 응용되었다(3, 9). 특별히, 분리가 어려운 거울상 이성질체의 분리가 점점 SMB를 통해 수행되어지고 있다(10, 11).

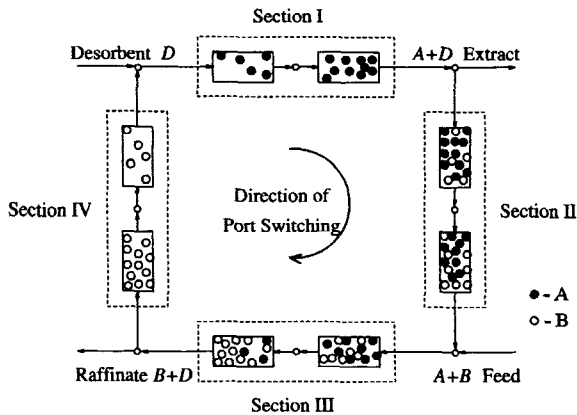


Figure 2. 4부분으로 구성된 simulated moving bed (SMB).

최근에는 키랄 고정상을 이용하여 광학이성질체를 분리하는 새로운 분야가 선보여졌다(12). SMB의 가장 큰 단점은 HPLC처럼 분리하려는 물질이 두 가지일 때에 적합하다는 것이다. 이것은 광학이성질체 분리에서는 단점이 되지 않는다. 한편, 키랄 고정상의 제한적인 포화용량 때문에 비선형의 조건 아래에서만 수행된다. SMB에 대해 보다 잘 이해하려면 SMB 컬럼에서의 농도 프로파일과 두 개의 유출구의 농도 기록을 통해 다른 파라미터들의 영향을 조심스럽게 고려해야한다. 이러한 점에서 모델링 기법의 사용은 성공을 위한 절대 필요조건이 된다. 1990년대 이후로 의약품 생산에서 중요한 키랄 화합물의 분리에 사용되기 시작하였다. SMB의 고효율은 키랄 화합물분리의 비용을 낮추었고 많은 연구가 이루어지게 되었다. 키랄 물질 분리의 첫 적용 예는 Negawa와 Shoji (Daicel Chemical Industries Ltd., Japan)에 의해 보고된 Chiralcel OD resin을 이용한 1-phenylethanol 이성질체의 분리였다. 이 연구에서 SMB 공정은 회분식 크로마토그래피에 비해 약 60배의 생산성 향상과 eluent의 양을 86배 감소시키는 결과를 보였다(13). 1992년부터 많은 chiral 화합물들이 분리되었고, Schulte 등과 Juza (CarboGen Lab., Switzerland) 등에 의해 정리되어 보고되었다(9). 1998년 이후로 벨기에의 UCB Pharma와 일본의 Daicel Chemical은 두개의 다른 chiral 의약품으로부터 수 톤의 순수한 enantiomer를 생산하는 공정을 개발하였다. 1999년에는 프랑스의 NOVASEP사가 미국의 Aerojet fine Chemicals사의 주문으로 800 mm의 지름을 가진 컬럼을 사용하는 SMB를 설치하였다. 이는 현재까지 가장 큰 규모의 키랄 분리공정이다.

생물화학 분야에서 크로마토그래피 반응기의 응용은 1980년대 Barker와 Gauetsos에 의해 시작되었다(14). 연속적 크로

마토그래피 반응분리 이론을 수행하는 다른 독창적인 방법도 보고되어져 왔다(15-19).

SMB 상당히 이론적인 연구의 한 분야이었다. 선형조건 아래서 SMB의 운영은 Ruthven et al.(5, 6), Wankat(7), 또한 실험의 파라미터의 최적화를 연구한 Mazzotti, Morbidelli와 Storti(20-25) 그룹에 의해 연구되었다. 그것에 대해서는 Zhong, Guiochon(8)이 리뷰를 하였다. 이상적인 선형 모델(26)을 통한 흥미로운 대수학상의 해결책은 일반적으로 사용되는 보통 효율의 컬럼과 높은 농도에서 실제 실험과 유사한 SMB의 결과를 예측할 수 있게 하였다(27). 이후에, 비선형 조건에서의 성공적인 SMB 모델링은 공정을 보다 발전하게 하였고, 조업에서 모델링의 역할은 중요해졌다(24-26, 28-30). 많은 다른 것들 사이에서, 비선형 조건에서의 SMB 모델링을 사용한 예는 참고문헌을 통해 찾을 수 있다(31).

### 다성분계 분리

SMB 기술이 제조용 크로마토그래피 보다 많은 장점을 제공할지라도 구조적으로(32) 두 물질 분리라는 제한 또는 다 성분 혼합물에서의 한 성분의 분리밖에 할 수 없다는 것이 이 공정의 주요 단점이다. UOP사는 Sorbex를 이용하여 다성분계 분리 (multicomponent separation)에 적용하였는데, Parex 공정을 이용한 p-xylene의 정제와 C8 aromatic의 혼합물에서 Ebex 공정을 이용한 ethylbenzene 분리의 예가 있다. 위의 두 공정은 모액에 다성분 혼합물이 존재하나 주요한 목적 산물이 친화력 순서로 가장 바깥쪽으로 위치하므로 이성분계 분리와 같은 원리로 공정을 설계하였다. 즉 이 공정들은 pseudo-binary separation이라 할 수 있다.

단일 SMB를 이용한 다성분계 분리의 개념은 Szepeszy에 의해 처음 제안되었고, Hashimoto 등에 의해 실현되었다. 그러나 이러한 공정은 분리조건에 적합한 흡착제를 찾는 문제와 생산성이 낮아지는 단점이 있다. Hatanaka와 Ishida는 단일 SMB로 다성분계 혼합물을 분질 (fractionate)하는 공정을 제안하였다. 이 공정은 평행하는 eluent flow와 연속되는 recycle flow의 조합을 포함한다. 이러한 조합으로 각 물질을 다른 컬럼에 분배하는데, 이는 기본적으로 column switching을 포함하는 회분식 공정이므로 연속식 SMB 공정이라고 할 수는 없다. 비슷한 공정이 Ching (Chem. Eng., National University of Singapore) 등에 의해 시도되었으나 통상적인 SMB의 장점에 미치지 못함을 보고하였다. 일본 Organo Corp.의 Matsuda는 partial feed의 개념으로 단일 SMB를 통한 다성분계 분리를 시도하였다. 실험에서 중간 친화도의 물질이 97%의 순도와 98%의 수율을 보였으나 semicontinuous한 성질로 인해 최대 성능은 기대할 수 없다. Kishihara 등은 기존의 4 zone SMB의 한계로 인해 9-zone SMB를 적용하여 sucrose, glucose, fructose의 연속분리를 실현하였다. 9-zone SMB는 4 zone SMB (1st ring)와 5 zone SMB (2nd ring)의 결합이다. 부분적으로 분리된 혼합물을 가진 내부의 bypass 흐름 (두 개의 SMB를 연결하는 stream)은 한 개의 ring에서 나와 다른 ring으로 들어간다. 이와 유사한 공정으로 Wooley 등은 9-zone SMB를 이용하여 biomass hydrolyzate로부터 glucose와 xylose를 회수하는 공정을 보고하였다. 그러나 9-zone SMB의 단점은 두개의 ring의

switching time이 같다는 것이다. 각각의 독립적인 SMB (ring)으로 이루어진 tandem SMB와 비교했을 때 한 개의 자유도 (degree of freedom)가 적어 더 많은 양의 이동상이 쓰이고 bed volume당 처리할 수 있는 feed의 양도 적어 효율이 떨어지는 단점이 있다.

**Varicol**

Varicol 공정에서 비록 switching period는 선형적으로 결정되고 일정하게 유지되지만, switching period 내에 유입/유출구의 이동이 동시에 일어나지 않는다. 전체적인 하나의 switching period 동안에, 부분적인 switching 간격을 두어 복잡한 컬럼 구성을 보인다. Varicol 공정에서 전체 컬럼 수는 주어지고, 커다란 switching period 안에서 시간에 따라 각 zone의 컬럼 수는 변화하지만, 전체적인 switching period가 끝나는 시점에서 각 zone의 컬럼수는 처음 시작값과 같은 값으로 복구된다. 이러한 switching 방식은 각 전체 switching period마다 반복된다. 그러므로, Varicol 공정에서 유입/유출구의 이동이 동시에 이루어지지 않기 때문에 그 위치는 SMB와 매우 다르게 된다. 더구나, 한번의 커다란 switching time 동안에 심지어 역방향으로 이동하는 등의 많은 port 이동이 이루어진다. 결과적으로, Varicol 공정은 몇 개의 컬럼 구성을 가질 수 있고, SMB와 비교하여 더욱 유연함을 가진다. SMB 공정은 보다 유연한 Varicol 공정의 특별하고, 가장 경직된 경우 중 하나라고 생각되어질 수 있다. Varicol 공정은 추가 비용이 들지 않는다는 것은 큰 장점이다.

**SMBR (Simulated Moving Bed Reactor)**

SMB 반응기는 반응과 분리를 통합한 설비의 한 종류에 포함되고 연속 항류 크로마토 그래피와 반응기를 결합한 것이다. 연속 항류 크로마토 그래피는 대부분 SMB 기술에 의존하고 있으며 40년이 넘게 산업 분야에서 사용된 잘 알려진 분리 공정이다. SMB 반응기의 기본 법칙은 회분식 반응 크로마토 그래피를 참조함으로써 설명되어질 수 있다. 회분식 크로마토 그래피의 컬럼은 기대하는 반응의 촉매와 선택적인 흡착제를 제공하는 고정상으로 가득 차 있다.  $A \rightleftharpoons B + C$ 의 가역반응에서 A는 컬럼에 주입되고 불활성 용출액과 함께 용출된다. A가 컬럼 출구 쪽으로 나아가면서 고정상에 의해 B와 C로 촉매 반응이 일어난다. C는 강하게 B는 약하게 흡착되는 반면 A가 중간의 흡착도를 갖는다고 가정할 때 B의 피크는 C 피크를 앞서가는 반응 물질인 A 피크보다 앞서 간다. 가역 반응에서 반응산물의 분리가 수행될 수 없는 반면 반응물인 A가 계속 반응이 일어나고 평형 수율을 초과하면 이상적으로 두 순수한 산물이 컬럼의 출구에서 모아질 수 있다. 고정상의 항류 흐름을 모사한 SMB 반응기는 반응 크로마토 그래피 공정 같은 연속적인 운전이 가능하게 하고 또한 두 상 사이의 항류 흐름 때문에 높은 효율성을 제공한다. Fig. 3은 SMBR를 이용하여 Sucrose  $\rightarrow$  Glucose + Fructose로 효소 전환하는 경우를 나타낸 것이다. Feed로 Sucrose가 주입되는 invertase에 의해 sucrose가 glucose와 fructose로 전환되며 흡착이 많이 되는 fructose는 extract 포트에서 흡착이 적게 되는 glucose는 raffinate 포트에서 얻게 된다.

크로마토그래피 반응기는 한 개 또는 여러 성분으로 부분

적 또는 전체적으로 변환 시키고 동시에 형성된 하나 또는 여러 생산물을 분리하는 시스템이다. 반응은 이동상 또는 고정상의 기공 사이에서 일어난다. 나중에 촉매가 반응을 지지하거나 고정상에 흡착되어 반응 산물의 분리를 향상시킨다. 생산물의 제자리분리는 열역학 평형의 가역반응을 쉽게 하고 그리고 동시에 높은 순도의 생산물을 얻게 한다. 크로마토그래피 반응기는 SMB에 기초하고, 많은 수소화, 이성질화 그리고 에스터화 반응 같은 제한된 가역반응 평형에 경제적 이점을 제공한다(33-35). 그들은 또한 저해제, 생산물 수용체 또는 독성의 제거가 일어나 전체 반응의 수율을 향상시키는 유일한 응용이다. 이것은 미생물이 최대로 효율적인 생리학적 범위 내에서 생산이 운전되기 때문에 미생물에 의해 촉매화되는 생물반응기에서 사실이다(36). 그밖에, 생산물 농도를 구성하는 것은 공정의 방해와 생산성의 저해를 이끌지도 모른다.

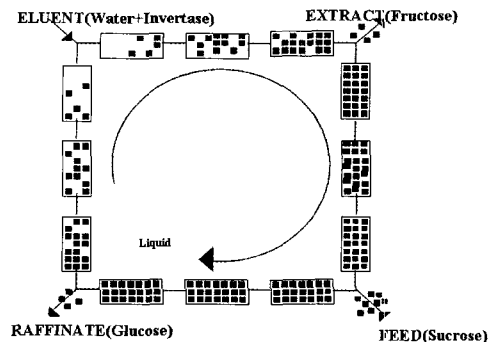


Figure 3. SMBR에서 효소를 이용한 sucrose의 전환

반응과 분리 공정의 결합은 경제성에서 효율을 높이고, 공정의 측면에서 효율적이다. SMB는 많은 가역적 반응의 전환율과 순도를 높일 수 있는 기회를 제공한다. Simulated moving bed reactor (SMBR)은 이와같이 화학 반응과 반응이 일어남과 동시에 반응물과 생산물을 분리하는 다기능이 있다. In situ 생산물의 분리는 열역학적 평형 이상으로 가역적 반응의 완성을 촉진한다. 비록 SMBR에 대한 실험적, 수학적 연구의 합리적인 분량은 이미 보고되었고, 아직도 화학 공정 산업에서 SMBR의 다른 응용 기술에 대한 보고는 없었다. 더구나 지금까지 Varicol의 분리능은 생산성과 생산물의 품질을 향상시키는 반응 시스템로서 적용되지 않았다. SMBR과 그것의 변형인 Varicol 공정의 산업 규모의 성공적인 수행은 최적 운영 조건을 결정하고 컬럼의 길이나 수, switching time, 컬럼의 배열과 순서 (Varicol에서) 각 부분의 유속, feed의 조성 등 SMB 장치에 필요한 포괄적인 운영 parameter를 디자인하는 것이 필요할 것이다. 이러한 운영 조건이나 디자인 조건을 결정하는 선택은 간단한 일이 아니다. SMBR의 디자인과 최적화에 대해 매우 적은 연구만이 되어 있지만, 그것들은 모두 시뮬레이션이나 일반적으로 복잡한 SMBR 공정을 디자인하는데 불충분하게 단순히 생산 수율에 관한 목적에 기본을 두고 있다. 조업의 변수와 제한점들은 흔히 SMBR 시스템을 수행함에 있어 다양한 목적의 최적화 선택과 충돌케 영향을 미친다.

화학적 또는 생물화학적 반응과 SMB의 결합은 지난 10년 동안 과학적 연구에서 큰 주목을 받은 주제였다. 이 통합된

반응 분리 기술은 SMBR 기술이라는 이름을 채택했다. 알킬 레이션 촉매작용에 의한 zeolite는 SMBR의 첫번째 응용으로 특허를 받았다(37).

반응과 분리의 한 설비의 통합은 정제 단계의 운전의 비용을 절감하는 분명한 장점을 지니고 있다. 가역반응인 경우, 생산물이 형성될 때 변환반응이 화학 평형에 의해 생산물의 제거가 제한된다. 이것은 평형값 이상으로 변환이 성취되는 것을 허락한다. 연속적 또는 평행에서의 반응은 원하는 중간 물질의 분리를 가능하게 한다. 반응물질이 방해 또는 독성 효과를 가질 때 반응 배지로부터 제거는 수율을 향상시킨다.

### 초임계 SMB

대부분의 SMB 응용은 액체 이동상을 이용한다(HPLC-SMB). 기체상 SMB의 경우 소수가 존재할 뿐이다(38, 39). 또한 초임계 SMB의 개념을 도입했고 여기서 용리액으로써 전형적으로 초임계 CO<sub>2</sub>를 사용해왔다. 초임계 CO<sub>2</sub>는 많은 장점을 이끈다. 첫째 그것은 상당히 유기용매의 소비를 줄인다. 둘째, 초임계 유체의 물리화학적 성질, 예를 들어 점도와 확산이 액체에 비하여 유리하다. 그래서 더 낮은 압력 강하와 더 높은 컬럼 효율을 야기한다. 셋째, 초임계 유체에서 용질의 체류 거동이 이동상의 밀도에 강하게 의존하고 있음을 보여줌으로 설비 내에 농도 구배를 부과할 수 있다. 전에 묘사한대로 SMB의 각 구역은 특정한 역할을 수행한다. 설비내 용질이 구역 1과 2에서 약하게 체류되고 구역 3과 4에서 강하게 체류되면 장점을 얻을 수 있다. 이것은 온도, 용매의 성분 등 넓은 운전 변수의 구배를 수행함으로써 성취되어진다(40, 41). 반면에 분석 및 생산의 목적으로 초임계 유체를 점점 자주 사용하고 있고, 몇몇의 경우 초임계 유체를 이용한 연속적인 SF-SMB 장치의 scale up에 대하여 의문점을 제기한다. 초임계 유체의 잘 알려진 장점은 다시 말하면, 생산물과 용매를 쉬운 분리와 대부분의 공통 용매 (즉, CO<sub>2</sub>)와 사람이 사용할 생산물에 완전히 호환된다는 점이 SMB 공정에서도 또한 유지된다는 사실이다.

그러나, 이 기술을 시장에서 경쟁력 있게 만들고 SMB의 잠재력을 개발하기 위해 운영상의 특징에 대해 완전한 이해가 필요하다. SF-SMB의 중요한 특징은 거의 결정적인 용매의 물리적 성질의 가능성을 향상시킬 수 있다는 점이다. 예를 들면, 용매의 밀도에 의존하는 초임계 유체와 고정상 사이의 용질의 분배 계수 때문에, 이것은 조업 온도와 압력의 변화에 현저하게 변할 수 있다. 크로마토그래피 공정에서, 보다 높은 초임계 유체 밀도에서의 조업은 용질의 용출을 빠르게 한다. 위에서 설명한 TMB 장치의 각 section의 다른 기능면에서, 그것은 비록 일정한 밀도를 유지하고, 장치 안에서 일정한 elution strength를 유지하는 것보다 좋은 수행을 이끌기는 하지만, 장치의 네 section에서 농도 기울기, elution strength는 상대적으로 감소하는 것은 명백하다. 이것은 흡착성이 좋은 물질이 반드시 탈착되어야하는 section 1에서 최대의 elution strength를, 흡착성이 좋지 않은 물질이 고정상에 의해 흡착되어야하는 section 4에서 최소로 줄이으로써 명백하게 얻을 수 있다.

이 개념은 적당한 압력 기울기를 통해 밀도 기울기를 이끌어내는 것에 의해 실험적으로 적용되었다. 특별히 장치의 각

section에 다른 압력 값을 주는 것은 컬럼들의 각 쪽에서 배압의 시스템을 사용함으로써 알아내었다. 반면에 이 문맥상 각 컬럼의 압력강하는 오직 보다 적은 변동을 나타낸다. 압력 기울기가 있을 때 혹은 압력이 일정할 때 SF-SMB 수행의 정량적 비교는 silica에 bound된 C18에서 두 가지의 fatty ethyl esters의 분리를 통해 보여졌다.

다른 SF-SMB의 모양은 용매 모디파이어의 사용으로 가능성을 말한다. 산업적 관심의 분리 공정의 대부분은 순수한 이산화탄소에서 낮은 용해도를 보이고 표준 고정상에서는 절대 용리되지 않는 (e.g. those based on silica) 극성 유기 분자, 높은 분자 질량을 필요로 한다. 이 문제를 극복하기 위해, 적은 양의 유기 용매 (모디파이어)는 일반적으로 이산화탄소에 추가된다. 모디파이어는 유체상 (용질 용해도의 증가에 따라) 과 고정상 (예를 들면, silica 같은 강한 극성 물질의 비활성화에 의해) 모두에 작용한다고 믿는다. 알짜 효과는 모디파이어 농도가 증가할 때 체류시간의 감소에 있다. 따라서, 모디파이어 농도의 선택은 공정의 자유도에 따라 증가하고, SF-SMB의 조업 조건은 디자인을 하는 동안 고려되어야 한다.

결정적으로, 이러한 조업 계수들의 장점을 최대한 얻기 위해서, 이러한 모두 다른 양상을 계산할 수 있을 SF-SMB를 위해 단순하고 종합적인 디자인 절차가 필요하다. 액체상 SMB의 경우에, 그러한 절차는 이른바 triangle theory에 기초하고 있다. 최근에는, 선형 등은 흡착 평형식에 의해 설명되는 시스템에서 이 이론은 SF-SMB 장치를 위해 최적화되고 강한 조업 조건의 디자인을 위한 기준을 얻는 것에까지 확장되어 있다. 압력기울기와 일정한 압력 조업 방식을 위한 조업 계수에서 완전한 분리 영역의 모양과 위치는 결정되고 비교되어 왔다. 얻어진 결과로 위에서 언급한 실험적 관찰을 확실하게 한다.

초임계 유체가 이동상으로써 쓰여진다면 용질은 낮은 압력에서 낮은 용해도 때문에 강하게 흡착되어지며 반면 높은 압력에서는 약하게 흡착된다. 그러므로 압력 구배하의 상태에서 운전함으로써, 예를 들어 구역 1을 높은 압력에서 유지하고 구역 4를 낮은 압력에서 유지함, SMB에 걸친 이동상에서의 구배의 효과가 성취될 수 있다. 초임계 유체 SMB 이용의 장점을 현실화시킨 연구가 수행되어졌고 이 공정의 운전이 명확히 설명되어졌다(42-44). 더욱이, 압력 구배의 초임계 유체 SMB 운전은 일정하게 유지된 것에 비해 생산성에서 증가를 이끌었다(43).

## REFERENCES

1. Broughton, D. B. and C. G. Gerhold (1961), US Patent, 2985589.
2. Barker, P. E. and G. Ganetsos (1988), Chemical and biochemical separations using preparative and large-scale batch and continuous chromatography, *Sep. Purif. Methods* 17, 165.
3. Ruthven, D. M. and C. B. Ching (1989), Countercurrent and simulated countercurrent adsorption separation processes, *Chem. Eng. Sci.* 44, 1011-1038.
4. Ganetsos, G. and P. E. Barker (1994), Preparative and Production Scale Chromatography, Marcel Dekker, New York.
5. Ching, C. B. and D. M. Ruthven (1985), An experimental study of a simulated counter-current adsorption system - I. Isothermal steady state operation, *Chem. Eng. Sci.* 40, 877-885.

6. Ruthven, D. M. (1984), Principles of Adsorption and Adsorption Processes, Wiley, New York.
7. Wankat, P. C. (1986), Large Scale Adsorption and Chromatography, CRC Press, Boca Raton, FL.
8. Zhong, G. and G. Guiochon (1998), *Adv. Chromatogr.* **39**, 351.
9. Juza, M., M. Mazzotti, M. Morbidelli (2000), Simulated moving bed chromatography and its application to chirotechnology, *Trends Biotechnol.* **18**, 108-118.
10. Schulte, M. and J. Strube (2001), Preparative enantioseparation by simulated moving bed chromatography, *J. Chromatogr. A* **906**, 399-416.
11. Rekoske, J. E. (2001), Chiral separations, *AICHE J.* **47**, 2-5.
12. Stinson, S. C. (1995), *Chem. Eng. News* **73**, 44.
13. Negawa, M., F. Shoji, and Daicel Chemical Industries Ltd., U.S. Patent, 5, 456,825 (1995)
14. Barker, P. E. and G. Ganetsos, The development and applications of preparative-scale continuous chromatography, *Sep. Sci. Technol.* **22**, 2011-2035.
15. Ganetsos, G., P. E. Barker, and J. N. Ajongwen (1993), Batch and continuous chromatographic systems as combined bioreactors-separators, In *Preparative and Production Scale Chromatography*, G. Ganestos and P.E. Barker, Eds., Marcel Dekker, New York.
16. Barker, P. E., G. Ganetsos, J. Ajongwen, and A. Akintoye (1992), Bioreaction separation on continuous chromatographic systems, *Chem. Eng. Biochem. Eng. J.* **50**, B23-B28.
17. Hashimoto, K., S. Adachi, H. Noujima, and Y. Ueda (1983), A new process combining adsorption and enzyme reaction for producing higher fructose syrup, *Biotechnol. Bioeng.* **25**, 2371-2393.
18. Sarmidi, M. R. and P. E. Barker (1993), Simultaneous biochemical reaction and separation in a rotating annular chromatograph, *Chem. Eng. Sci.* **48**, 2615-2623.
19. Altenhoner, M. U., J. Strube, A. Untiedt, and H. Schmidt-Traub (1996), Dynamic simulation of a simulated-moving bed chromatographic for the inversion of sucrose, *Starch/Stärke* **48**, 452-457.
20. Storti, G., M. Masi, S. Carra, M. Mazzotti, and M. Morbidelli (1989), *Chem. Eng. Sci.* **44**, 1329.
21. Storti, G., M. Mazzotti, M. Morbidelli, and S. Carra (1993), *AICHE J.* **39**, 471.
22. Mazzotti, M., G. Storti, and M. Morbidelli (1994), *AICHE J.* **40**, 1825.
23. Storti, G., R. Baciocchi, M. Mazzotti, and M. Morbidelli (1995), *Ind. Eng. Chem. Res.* **34**, 288.
24. Mazzotti, M., G. Storti, and M. Morbidelli (1996), *AICHE J.* **42**, 2784.
25. Mazzotti, M., G. Storti, and M. Morbidelli (1997), *AICHE J.* **43**, 64.
26. Zhong, G. and G. Guiochon (1996), *Chem. Eng. Sci.* **51**, 4307.
27. Yun, T., G. Zhong, and G. Guiochon (1997), *AICHE J.* **43**, 935.
28. Morbidelli, M., A. Servida, G. Storti, and S. Carra (1982), *Ind. Eng. Chem. Fundam.* **21**, 123.
29. Charton, F. and R. M. Nicoud (1995), *J. Chromatogr. A* **702**, 97.
30. Zhong, G. and G. Guiochon (1997), *Chem. Eng. Sci.* **52**, 4403.
31. Khattabi, S., D. E. Cherrak, K. Mühlbacher, and G. Guiochon, *J. Chromatogr. A* **893**, 307.
32. Nicoud, R. M. (1997), Recent advances in industrial chromatographic processes, p4, NOVASEP, Nancy.
33. Ray, A., A. Tonkovich, R. W. Carr, and R. Aris (1990), The simulated countercurrent moving-bed chromatographic reactor, *Chem. Eng. Sci.* **45**, 2431-2437.
34. Azevedo, D. C. S. and A. E. Rodrigues (2001), Design methodology and operation of a simulated moving bed reactor for the inversion of sucrose and glucose fructose separation, *Chem. Eng. J.* **82**, 95-107.
35. Yu, W., K. Hidajat and A. K. Ray (2003), Modeling, simulation, and experimental study of a simulated moving bed reactor for the synthesis of methyl acetate ester, *Ind. Eng. Chem. Res.* **42**, 6743-6754.
36. Cen, P. and G. T. Tsao (1993), Recent advances in the simultaneous bioreaction and product separation processes, *Sep. Technol.* **3**, 5875.
37. Zabransky, R. F. and R. F. Anderson (1977), U.S. Patent, 4049739.
38. Juza, M., O. Di Giovanni, G. Biressi, V. Schurig, M. Mazzotti, and M. Morbidelli (1998), *J. Chromatogr. A* **813**, 333.
39. Clavier, J. Y., R. M. Nicoud, and M. Perrut (1996), In *High Pressure Chemical Engineering*, Ph.R. von Rohr and Ch. Trepp, Eds., Elsevier.
40. Migliorini, C., M. Wendlinger, M. Mazzotti, and M. Morbidelli (2001), *Ind. Eng. Chem. Res.* **40**, 2606.
41. Abel, S., M. Mazzotti, and M. Morbidelli (2002), *J. Chromatogr. A* **944**, 23.
42. Depta, A., T. Giese, M. Johannsen, and G. Brunner (1999), *J. Chromatogr. A* **865**, 175.
43. Denet, F., W. Hauck, R. M. Nicoud, O. Di Giovanni, M. Mazzotti, J. N. Jaubert, and M. Morbidelli (2001), *Ind. Eng. Chem. Res.* **40**, 4603.
44. Peper, S., M. Lubbert, M. Johannsen, and G. Brunner (2002), *Sep. Sci. Technol.* **37**, 2545.