

**Drowning-out 결정화기에서의 GMP(guanosine 5-monophosphate) 상전이 속도 분석**강정기, 김우식 \*

경희대학교 화학공학과

(wskim@khu.ac.kr\*)

**Analysis of phase transformation rate of GMP (guanosine 5-monophosphate) in batch  
drowning-out crystallization**Jeongki Kang, Woo-Sik Kim \*

Department of Chemical Engineering, Kyunghee University

(wskim@khu.ac.kr\*)

서론

대표적인 식품 첨가제인 GMP(guanosine 5-monophosphate)는 MSG(monosodium glutamate)와 더불어 효소 발효를 통하여 합성되는 고부가가치 물질이다. 이는 drowning-out 결정화 공정을 통하여 고순도 분리 된다. 본 결정화 과정에서는 반응매 투입시 최초 무정형 GMP의 형태로 발생하며, 그 후 GMP 4수화물 또는 7수화물 형태의 결정으로 phase transformation 과정을 통하여 석출 된다. 이때 polymorphs는 결정화 온도에 의존하며, 각기 다른 결정성을 가진다. 현재 시판되고 있는 GMP는 7수화물의 특징을 지닌 결정으로 8시간 이상의 오랜 결정화 공정을 거치게 된다. GMP 결정화 과정은 크게 최초 생성된 무정형의 용해과정과 결정의 핵생성 및 결정 성장 과정으로 나누어 볼 수 있는데, 무정형 재용해 과정의 속도가 다른 과정에 비해 매우 느림을 밝혀내었고, 이 과정의 속도가 전체 phase transformation 속도를 결정한다는 것을 본 연구에서 다루었다.

이론

Phase diagram에서 보듯이 (Fig. 1) phase II는 stable phase이고, phase I은 불안정한 metastable phase이다.  $T_i$  일때,  $x_B$  는 phase II에 대해서만 과포화 상태이다. 이 온도에서  $x_i$  는 최초의 농도값이고 용해도를 떨어뜨림에 따라서 phase I과 II가 침전된다. 이때 Ostwald Law of Stages (Ostwald, W. 1897 Z. phys. Chem. 22, 289-330)에 따라서 최초 phase I이 침전되고 용해도 값은  $x_I$  로 떨어진다. 그러나 phase I은 불안정한 상태이므로 보다 안정한 상태로 전이되려 하고, 농도는  $x_B$  가 된다. 이때 phase II에 대해서 과포화 상태가 되고, phase II의 핵이 생성되고 성장한다. 결국 농도는  $x_{II}$  로 낮아지고 phase II가 석출되게 된다.[1] 아래의 과포화도에 대해서 다음과 같이 과포화값을 정의할 수 있다(1).

$$\sigma_i = \frac{(x_i - x_{II})}{x_{II}} \quad \sigma_{I,II} = \frac{(x_I - x_{II})}{x_{II}} \quad (1)$$

이 값을 이용하여 metastable한 phase I의 dissolution rate을 구할 수 있는데, 그 식은 다음과 같다(2).  $L_I$ 는 phase I의 크기이다.

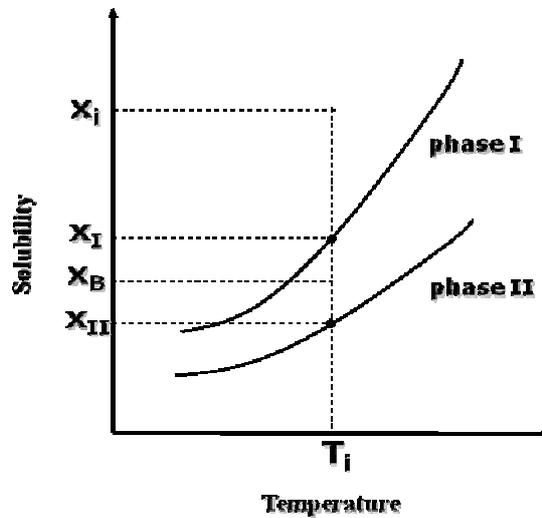


Figure 1. Solubility curve for two polymorphs

$$\frac{dL_I}{dt} = -k_D(\sigma_{I,II} - \sigma_i) \quad (2)$$

또한 phase II 결정의 성장 속도식은 아래와 같이 나타낸다(3). Mass balance는 (4)에서와 같이 나타 낼 수 있다.  $L_I$ 은 phase I의 결정 크기이고,  $L_{I,i}$ 는 최초의 phase I 크기이다.  $L_{II}$ 와  $L_{II,f}$ 는 각각 phase II의 처음 크기와 최종 크기이다. [2,3]

$$\frac{dL_{II}}{dt} = k_G \sigma \quad (3)$$

$$\sigma = \sigma_i - (\sigma_i - \sigma_{I,II}) \left( \frac{L_I}{L_{I,i}} \right)^3 - \sigma_i \left( \frac{L_{II}}{L_{II,f}} \right)^3 \quad (4)$$

## 실험

본 실험에서 사용된 식품 첨가제 GMP는 98-102% 순도를 가졌으며, 7수화물의 특징을 가진 결정으로 CJ Co.의 제품을 사용하였다. FTIR(PERKIN ELMER, SYSTEM 2000 FT-IR)을 이용하여 GMP 무정형과 결정 혼합물의 결정화도를 측정하였고[4], powder X-ray diffraction을 이용하여 결정성을 확인하였다. 또한 결정의 크기 및 상전이 현상의 관찰, 현상 확인은 optical microscopy(썸텍비전, STVMS 305R)를 이용하였으며, 용액의 GMP 농도 확인은 uv/vis spectroscopy(JASCO, V-570)를 이용하였다. Figure 1.에서 보는 것과 같이 실험 장치를 구성 하였으며 anti-solvent는 methanol(99.8%, assay(G.C) DUCSAN reagents)을 사용하였다. GMP 용액과 메탄올의 혼합비는 1:1이다. Batch 결정화기 부피는 500ml 이고 프로펠러 타입의 임펠러를 사용하여 교반속도를 200-1000rpm까지 변화 시키며 실험하였다. 결정화 온도는 실온(25°C)이며, 최초 반응매의 투입 속도는 결정화 시작과 동시에 모두 주입하였다. 결정화 완료 시간은 solution에서의 농도 변화가 없으며, optical microscopy로 확인 하였을 때 무정형이 보이지 않는 시간을 완료 시간으로 하였다.

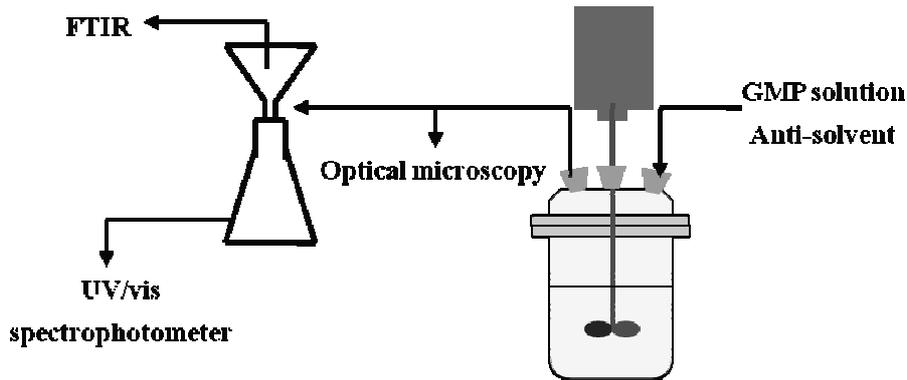


Figure 2. Schematic of the experimental apparatus for GMP drowning-out crystallization

### 결과 및 토론

GMP 7수화물의 특성을 가진 결정의 용해도는 아래 그림(Fig. 3.)과 같은 용해도 값을 나타낸다. 메탄올을 투입하면 과포화의 농도가 만들어지고 무정형 GMP가 생성된다. 이때 무정형이 재용해 되면서 solvent-mediated phase transformation 의 메커니즘을 갖는다.

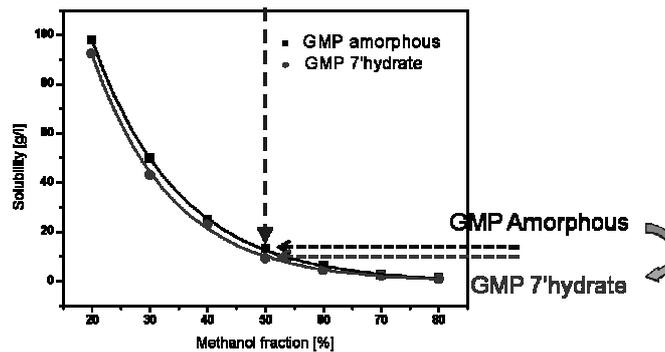


Figure 3. Solubility curve of GMP amorphous and 7-hydrate crystal

GMP의 상전이 과정은 크게 무정형의 재용해와 결정의 핵생성 및 성장으로 나눌 수 있다. Figure 4. 에서 보듯이 핵생성과 결정의 성장으로 소모되는 GMP의 양이 재용해 되는 양보다 적다면, solution 에서의 농도는 무정형이 다 녹아 소모되기 전까지 일정한 농도 값을 유지할 것이다. 하지만 농도는 시간이 지남에 따라 계속적으로 떨어지고, 여기서 우리는 결정의 성장이 소모하는 GMP의 양이 무정형이 녹아나오는 양보다 월등히 크을 예상 할 수 있다. 즉 GMP의 핵생성 후 결정 성장 속도가 무정형이 용해되는 속도 보다 빠르기 때문에, 용액에서의 용해도 곡선은 계속적으로 떨어지는 것을 관찰 할 수 있었다. 그렇기 때문에 본 상전이 과정은 무정형의 재용해 속도가 GMP 상전이 과정의 속도를 결정한다고 예측하였고, 무정형의 dissolution rate을 측정하였다. 위에서 제시한 식(2)를 시간에 따라 플롯 한 결과  $K_D$  값을 구할 수 있었고, 이 값을 비교하여 교반속도에 대한 상전이 속도를 예측하였다.(Fig. 5.)

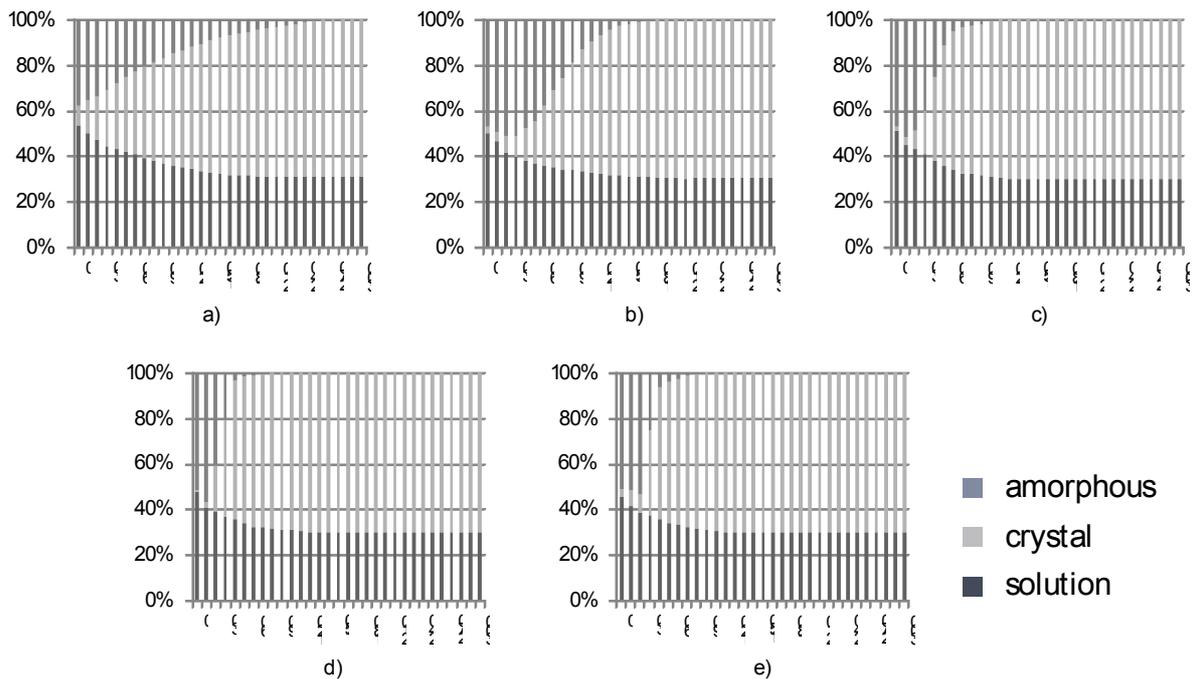


Figure 4. a) 200rpm, b)400rpm, c) 600rpm, d)800rpm, e)1000rpm, Change of GMP fraction in solution and solid phase with agitation speed

교반 속도가 200rpm 에서 800rpm까지 증가하는 동안  $\log(1/K_D)$  의 값은 교반속도에 비례하여 증가하였고 그 이상의 교반속도에서는 일정해지는 것을 예측 할 수 있었다.

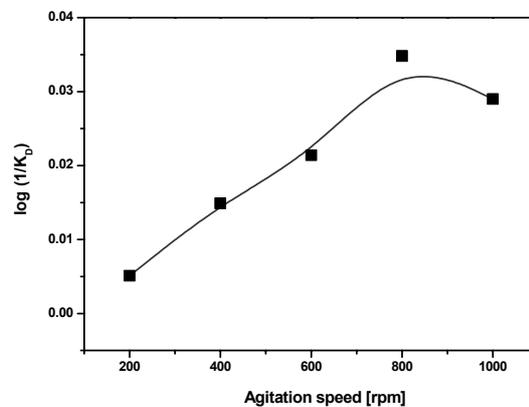


Figure 5. Effect of agitation speed with  $\log(1/K_D)$

### Reference

1. P. T Cardew, R. J. Davey, Proc. R. Soc. Lond. A 398, 415-428 (1985)
2. Roger J. Davey & John Garside, "From Molecules to Crystallizers", (1999)
3. R. J. Davey and P. T. CARDEW, Journal of Crystal Growth 79,648-653 (1986)
4. JUN-HYUNG KIM, Journal of Chemical Engineering of JAPAN, Vol. 31 478-481 (1998)