

连续制备色谱及其在氨基酸工业中的应用

万红贵 方煜宇

(南京工业大学制药与生命科学学院, 南京, 210009)

摘要 模拟移动床技术是一种先进的分离技术, 作为一种连续制备色谱, 越来越受到人们的重视。文中就模拟移动床技术从工作原理、理论模型、参数确定等方面进行了全面论述, 并对其在氨基酸工业中的广泛应用及最新发展进行了详细介绍。

关键词 模拟移动床, 氨基酸工业, 制备色谱

氨基酸具有重要的生物、药物和营养价值^[1]。工业生产中一般采用发酵法生产。发酵产生氨基酸后, 发酵液中还含有残糖、蛋白质、色素、胶体物、无机盐以及原料中带入的各种杂质, 因此, 要获得符合质量标准要求的氨基酸成品, 必须采取一系列物理和化学方法进行提纯处理。由于氨基酸是一种热敏性生物物质, 传统的分离手段如蒸馏、吸附、萃取、结晶、沉降分离等在其分离中受到限制, 而色谱过程无需热再生, 能耗低, 分离效率高且适应性强, 在氨基酸的生产中得到广泛的应用。

色谱法是一种重要的分离和分析技术。20 世纪初, 前苏联植物学家 Tswett 首先用色谱法分离植物色素, 并因此提出了色谱的概念。色谱技术依据分离机制的不同可分为吸附色谱、分配色谱、离子交换色谱和凝胶过滤色谱等; 按操作方式的不同又可分为间歇色谱和连续色谱 2 大类^[2]。连续色谱系统是以层析为单元, 引入化工中的逆流、回流等机制, 因此分离效率较一般固定床层析技术高出很多。另外, 连续色谱过程能有效地利用填充剂(固定相)床层, 提供质量恒定的产品, 特别适合用于象氨基酸这类生物物质的生产之中^[3]。作为连续色谱技术中的最适于工业化大规模连续生产的一类, 模拟移动床(Simulated Moving Bed)色谱技术更是以其操作连续化、总柱效率高、流动相耗量少等优点而愈来愈受到人们的广泛重视。

1 模拟移动床色谱

SMB 概念是在 1950 年代后期提出的, 1960 年代初由美国的 UOP 公司使之商业化并创建了 Sorbex 系列的 SMB 工艺^[4]。早期主要应用在大型石化工业和制糖工业上, 用于石化的被称为 Sorbex 过程, 用

于糖类分离的被成为 Sarex 过程。近年来又被用于生物产品及药物化合物的分离上, 并且逐步进入了其他的应用领域。例如精细化工、化妆品和香料工业等。现在在国外的过程工业中 SMB 已经成为一种通用性的操作单元^[5](例如比利时药品公司 UCB Pharma 已经利用 10 t 级的 SMB 来分离旋光异构体)。

1.1 分离原理

模拟移动床色谱的操作单元是色谱层析, 色谱对不同组分进行分离, 主要是利用各种组分在色谱柱中的迁移速率不同来完成的。这可以通过图 1(a) 所示的间歇洗提色谱得到更好的理解。

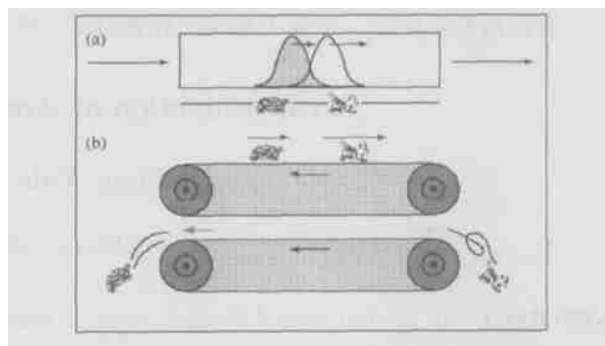


图 1 (a) 单个色谱柱及其动物比喻
(b) 连续的“龟-猫”分离

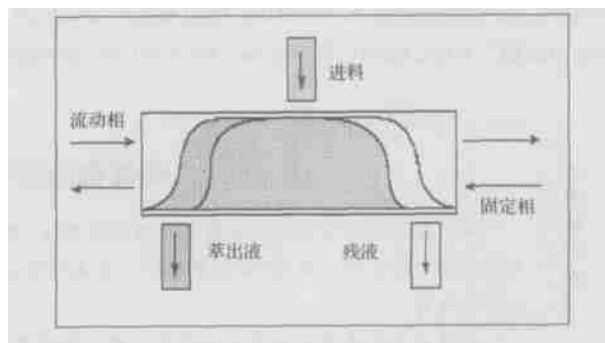


图 2 连续逆流色谱柱

考虑单个色谱柱和 2 个组分, 左侧组分 A 和右侧组分 B 分别对固定相为强吸附和弱吸附。一股

第一作者: 学士, 研究员。
收稿时间: 2004-10-13

AB 混合样随着流动相被注入色谱柱。由于 2 者吸附力的不同, A 走得慢而 B 走得快。假设柱子足够长, 2 者就可以被完全分开并在柱子出口处分别收集到。

这个情况类似于慢行的龟和快跑的猫在移动带上赛跑, 移动带的速度介于猫和龟之间并且方向与之相反(图 1(b))。最终龟跑得慢从左侧掉下, 而猫跑得快则从右侧掉下。当在移动带中部连续放入猫和龟, 就得到了一个“龟-猫”连续分离器^[6]。同样的原理也可以应用到逆流色谱柱中(如图 2), 其中吸附剂颗粒沿着柱子和液流相向而行。AB 混合物从柱子中部连续进料, 分别在柱子的萃出口和残液口得到得到分离后的单个组分。这就是移动床的工作原理, 很明显的就是相对于固定床, 在移动床中绝大部分固定相都处于负载中。也就是说, 在移动床中单位体积的固定相具有更高的生产力。

然而, 树脂的真实移动带来了很多问题, 如固体的磨损消耗严重而且需要颗粒回收及输送设备, 这就导致了运行费用的急剧增长。因此在实际生产中, 将多根较短的色谱柱首尾相联而成为一个环, 给定一个切换时间 τ , 周期性地把进样点位置和采出点位置沿着流动相的运动方向向前移动, 这样一个柱一个柱的推进, 如此循环, 就模拟出了固定相和流动相间的相对移动^[6]。整个过程像不断开和关的一串电灯泡, 虽然灯泡本身并没有移动, 而光亮的图案则显示在不断移动(如图 3 所示)。这种模拟逆流系统实现了与真实移动床色谱相近的效果。它一方面保持了移动床连续操作、分离效果好的优点, 另一方面又避免了固体真正逆流的困难。并且采用逆流操作能够充分利用填料从而提高了分离效率^[4]。

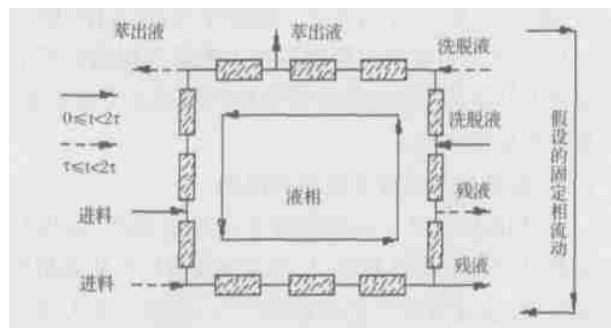


图 3 模拟移动床色谱示意图

SMB 根据其结构特点常可以分为 3 带、4 带和 5 带系统^[5]。最常见的是 4 带 SMB, 其原理图如图 4 所示。它实现了溶剂的循环和组分的回流, 分离效率高。从图 4 中的浓度分布图可看出, SMB 对 2 组分

的分离具有极好的效果, 这也意味这对于 3 组分以上的产品分离效果不是很明显了。

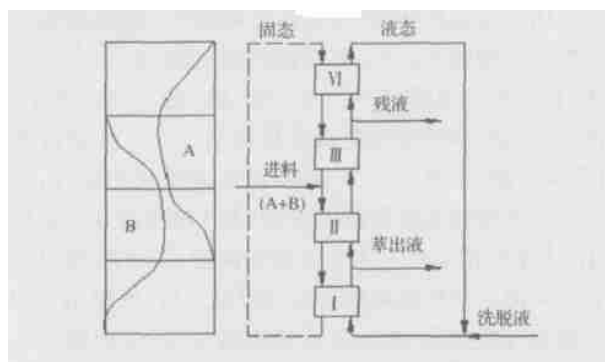


图 4 四带 SMB 原理图及其浓度分布图

1.2 理论模型

近年来很多人利用理论模型来模拟 SMB 的分离过程, 为此人们根据不同的假设提出了不同的模型, 但主要可以分为以下 3 种^[7]: (1) 平衡理论模型; (2) 塔板理论模型; (3) 速率模型(动力学模型)。塔板理论由一组微分方程构成, 虽然较简单但是与实际情况相差较大, 难以进行正确的模拟; 速率模型能客观描述 SMB 过程, 与实际情况较吻合, 但其包含二阶偏微分方程且联立方程数较多, 求解较为复杂; 平衡理论虽然忽略了轴向扩散和传质阻力, 但是其建模原理基于物理过程, 只不过考虑的是理想情况而已。并且在一些实际的 SMB 中, 填料的颗粒相对较小、分布比较均匀、分离效率较高, 其轴向扩散和传质阻力的影响较小可以忽略。因此, 在高柱效的条件下可以用平衡理论来模拟 SMB 过程, 而且其数值解比较容易求得^[8]。

1.3 数学建模

模拟移动床色谱是由多根色谱柱组成的系统, 因此其模型只需选择适当的单柱模型应用于系统内的每根柱上, 再加上边界条件和初始条件即可。在模拟移动床模型研究中有 2 种基本的方式建立模型: SMB 与 TMB 模型^[9]。SMB 模型考虑了周期性地改变进出位点, 整个是个动态过程更接近于实际的模拟移动床过程。TMB 模型则假设了柱内两相的真正逆流, 模型较为简单求解方便。Pais 等通过大量实验研究认为 SMB 和 TMB 两个模型之间只有很小的差别, 而且 2 者模拟预测的产品纯度及收率也极为接近^[10]。因此利用 TMB 模型就可以有效地用于建模过程研究。

1.4 计算机模拟

计算机模拟工作的目的是针对某一给出的特定

分离任务,使用最少的SMB 试验时间和次数,快速准确地找出最佳操作条件,以指导设备放大和工业化生产。国外著名的SMB 设备公司都提供了类似的模拟软件。如德国Knauer 公司提供的SMB_Guide[®]以及法国NOVASEP 公司提供的NOVASEP HELPCHROM[®]等计算机模拟软件^[11,12],可在标准PC 机上使用,对于各类SMB 设备无需预先运行,用线性和非线性吸附等温线进行SMB 过程设计和最佳化,计算所有4 个区域中的最佳流量和SMB 阀门的开关时间。使用这些数据进行模拟运行,可以迅速和正确地预报使用SMB 色谱的连续分离;检查核对工艺性能。初阶段采用的动力学习性可用于估计稳态过程。计算SMB 系统各柱内浓度分布曲线,提余液和抽提液的出口浓度;还可计算生产力、稀释程度、洗脱剂消耗量、产品纯度。

1.5 参数设计

在SMB 的分离操作中,确定操作参数(4 个带的内部流率 Q_k^{SMB} , $k=I, II, III, IV$; 以及4 个外部流率 Q_{Elu}^{SMB} , Q_{Ext}^{SMB} , Q_{Feed}^{SMB} 和 Q_{Ref}^{SMB} ; 进出口切换时间 ΔT)是为了使组分在SMB 中能够达到分离纯度的要求,并且尽可能节省溶剂用量和提高产量。实际的参数必须要通过实验才能得到,为了节约成本,人们通过模型的方法来得到理论上的最优操作参数,然后在实际的操作中对其进行检验和修正。较为常见的方法有安全边界因子法^[13]、Massimo 三角形理论法^[14]以及驻波分析法^[15]。

2 SMB 在氨基酸工业中的应用

2.1 在赖氨酸工业中的应用

赖氨酸是10 种必需的氨基酸之一。这10 种必需的氨基酸不是由人体合成的,而是必须从食物中摄取。赖氨酸的主要市场就是作为猪和家禽饲料的附加物。另外,*L*-赖氨酸在保健行业中还作为静脉液的组分^[16],它是通过葡萄糖的好氧发酵生产的。发酵后,醪液用酸进行pH 值调整,然后经精密过滤除去生物体来进行净化。滤掉的生物体送去进行废料处理;从精密过滤中渗透出来的液体送到SMB 离交系统中进行*L*-赖氨酸的回收和净化。净化后的*L*-赖氨酸用酸进行酸化,然后以高纯度(98.5%)酸盐-赖氨酸盐酸盐(含78.8%的自由赖氨酸)的形式回收。其离交系统管道配置如图6 所示。

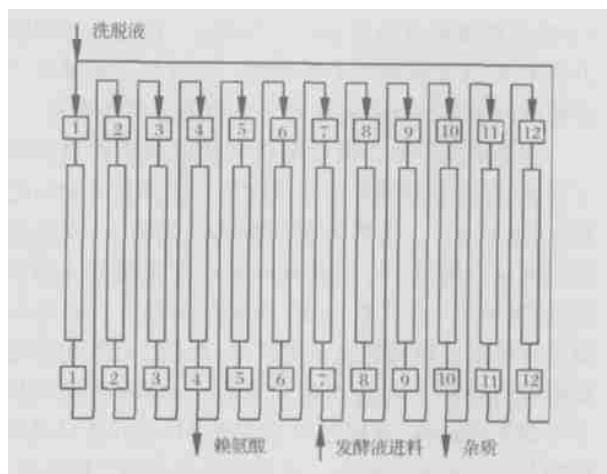


图5 赖氨酸分离工艺图

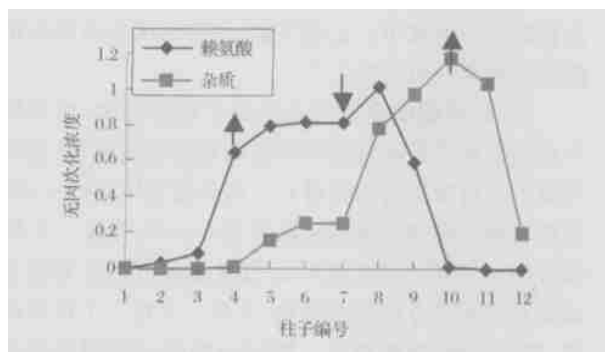


图6 赖氨酸分离的SMB 内部谱图

SMB 系统管道配置非常灵活,如逆向流动排除夹带,级间调节pH 等,在固定床系统中是难以实现的,从而最大限度地满足了工艺要求,取得最佳的经济效益。使用SMB 连续离交技术生产*L*-赖氨酸,既可行又具有成本竞争力。与间歇式的树脂回收系统相比,该工艺大大减少了洗涤用水的消耗和废料的产生,基本实现了清洁生产,有利于环保工作;而且SMB 技术通过提高树脂的生产力来降低树脂的需求量以及其生产中较高的收率使得产品成本大幅下降,具有市场竞争力。

2.2 在其他氨基酸工业中的应用

SMB 技术除了在赖氨酸中广为应用外(国内厂家有泉州大泉赖氨酸公司、广西赖氨酸厂),还被用于苏氨酸、色氨酸等产品的精制^[17]。南京工业大学与江阴的800 万t *L*-苯丙氨酸项目中就成功引入了SMB 技术,其提取收率大于97%,产品纯度大于99%。提取过程中树脂利用率提高了30%,酸碱用量降低了80%,提取能力提高了3~5 倍。产品成本大为下降,具有很大的市场优势。另外,学校还正在进一步研究SMB 技术在缬氨酸发酵液分离中的应

用。

3 结 语

模拟移动床技术是分离技术的一次革新, 是一种真正的连续制备色谱技术, 它的出现使色谱分离产生了新的飞越^[18]。由于其分离效率高、连续操作、填料和洗脱剂消耗少, 以及可实现调节和控制自动化的诸多优点, 在氨基酸工业中引起人们的广泛关注, 在其中正扮演着越来越重要的角色。

并且随着 SMB 与其他单元操作的结合, 如 SM-BR(模拟移动床反应器)、SF-SMB(超临界流模拟移动床)等, 赋予了 SMB 更强大的威力, 使其成为氨基酸分离领域中最有前景的一门技术。

参 考 文 献

- 1 张伟国, 钱 和. 氨基酸生产技术及其应用[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 1997
- 2 达世祿. 色谱学导论[M]. 武昌: 武汉大学出版社, 1988
- 3 彭奇均, 徐 玲. 制备色谱分离技术的现状和发展[J]. 离子交换与吸附, 2001, 17(1): 88~ 96
- 4 姜志新. 离子交换分离工程[M]. 天津: 天津大学出版社, 1993
- 5 Satinder Ahuja. Handbook of Bioseparations[M]. San Diego: Academic Press, 2000
- 6 Markus Juza. Simulated moving bed chromatography and its application to chirotechnology[J]. Tibtech March, 2000

(18): 108~ 118

- 7 Ruthven D M. Principles of Adsorption and Adsorption Processes[M]. New York: Wiley, 1984
- 8 DuKnecht G. Modelling and simulation of nonlinear chromatographic separation processes [J]. Chem Eng Sci, 2000 (55) (2): 373~ 380
- 9 Ganetsons, Barker P E. preparative and Production Scale Chromatography[M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1993. 303
- 10 Pais L S, Loureiro J M, Rodrigues A E. Separation of enantiomers of a chiral epoxide by simulated moving bed chromatography[J]. J Chromatography A, 1999, 45 (7): 1411~ 1421
- 11 <http://www.Knauer.com>
- 12 <http://www.novasep.com>
- 13 Zhong G, Guiochon G. Analytical solution for the linear ideal model of simulated moving bed chromatography[J]. Chem Eng Sci, 1996(51): 4307~ 4321
- 14 Storti G, Mazzotti M, Morbidelli M et al. Robust design of binary counter current adsorption separation processes[J]. AIChE J, 1993(39): 471~ 479
- 15 Ma Z, Wang N. Standing Wave Analysis of SMB Chromatography: Linear Systems[J]. AIChE J, 1997(43): 2488~ 2452
- 16 王 弘, 齐秀兰, 李福得. 紫外诱变原生质体选育赖氨酸高产菌株[J]. 生物工程学报, 1990, 6(1): 32~ 35
- 17 <http://www.astec.com/>
- 18 Barker P E. Chemical and Biochemical Separation Using Preparative and Large Scale Batch and Continuous Chromatography Process[J]. Separation & Purification Methods, 1988, 17(1): 1~ 65

The Application of SMB Technology on Amino Acid Industry

Wan Honggui Fang Yuyu

(College of Pharmacy and Life Science, Nanjing University of Technology, Nanjing, 210009, China)

ABSTRACT Simulated Moving Bed(SMB) is an advanced separation technology. It has recently drawn attentions of being used as a method of continuous preparative separation process. This paper addresses the basic principle, model set-up and simulation and optimization of operation condition in SMB unit. And its application on amino acid industry has been discussed with a brief introduction of its current progress.

Key words Simulated Moving Bed(SMB), amino acid industry, preparative chromatography

信息窗

荷兰开发出生产高品质香料的膜技术

经过近 10 年的努力, 荷兰科学家开发出一种新型的膜技术, 可以生产高浓度、新鲜的天然食品香料。这种膜技术又称全蒸发技术, 对特殊挥发性物质有极高的选择性, 可分离出各种香味系列。产品具有极强的市场竞争力和高附加值。

据科学家介绍, 与当前的技术相比, 新技术在膜系统中使用了含有硅的聚合体, 使生产的香料更细腻。同时使用该技术后, 不需要再使用在香料提取中曾广泛使用的有机溶剂, 加工过程也不需要高温来分离提取物。从而避免了产品受污染的危险, 使产品更新鲜、更真实。

该技术一次可生产 1 L 至几升的香料浓缩物, 可供水果、啤酒、药材、鲜花、咖啡、茶等香料提取物的生产者生产品质更上乘的香料产品。据悉, 该技术目前已由荷兰一家大的果汁生产公司采用。