

## 知识介绍

# 新型分离技术——工业高效制备色谱

王 华 韩金玉 常贺英

(天津大学化工学院绿色合成与转化教育部重点实验室,天津 300072)

**摘要:**工业高效制备色谱技术是一种新型、高效、节能的分离技术。介绍了模拟移动床色谱、VariCol 色谱和超临界流体色谱 3 种主要的工业高效制备色谱的原理和应用,并扼要介绍了工业高效制备色谱分离过程的模拟和优化方法。

**关键词:**工业高效制备色谱;模拟移动床色谱;VariCol 色谱;超临界流体色谱;模拟;优化

中图分类号:TQ028.8

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2004)10-0063-03

## A new technique for separation: industrially high-performance preparative chromatography

WANG Hua, HAN Jin-yu, CHANG He-ying

(Key Laboratory for Green Chemical Technology of Ministry of Education, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract:** The industrially high-performance preparative chromatography is a novel, powerful and energy-saving separation technology. The principles and application of three primary high-performance preparative chromatographies, namely simulated moving bed chromatography, VariCol chromatography and supercritical fluid chromatography, were reviewed. And the modeling and optimization of continuous chromatography separation was briefly introduced.

**Key words:** industrial high-performance preparative chromatography; simulated moving bed chromatography; VariCol chromatography; supercritical fluid chromatography; modeling; optimization

工业规模制备色谱是适应科技和生产需要发展起来的一种新型、高效、节能的分离技术。工业高效制备色谱(high performance preparative chromatography, HPPC)通常是由多根装填小颗粒填料的色谱柱组成的色谱系统,填料的粒径与操作方式有关,间歇操作时粒径一般为 15  $\mu\text{m}$  左右,连续操作时则为 20~30  $\mu\text{m}$ ,每米板效率在 20 000 理论板以上,操作压力为 3~6 MPa。工业高效制备色谱一般在 5~10 cm/min 的高流速下操作,所以可以大大提高生产效率,节省产品纯化成本。在制药、生物和化工生产过程中,工业高效制备色谱对于迎接产品成本、质量标准、生产效率方面的挑战是有效的工具。

## 1 工业高效制备色谱工艺

### 1.1 模拟移动床色谱

模拟移动床色谱(simulated moving bed, SMB)是连续色谱的一种主要形式,其关键是使固定相与流动相形成逆流移动,然而两相之间的逆流移动在工业过程中并不容易实现,例如固定相的移动会造成填料颗粒的磨损以及填料的分散,流动相流速又受

填料颗粒沉降速度的限制等。模拟移动固定相代替固定相的真实移动是模拟移动床色谱的基本思想。

模拟移动床色谱由多根色谱柱组成,柱子之间用多位阀和管子连接在一起,每根柱子均设有样品的进出口,并通过多位阀沿着流动相的流动方向周期性地改变样品进出口位置,以此来模拟固定相与流动相之间的逆流移动,实现组分的连续分离。SMB 色谱由各进出口可将系统分为 4 个带,在分离过程中,尽管进出口的位置变化,但是各带中色谱柱的数目不随时间变化。如 6 柱 SMB 色谱中,色谱柱数目分配为 1/2/2/1,在整个运行周期中保持不变<sup>[1-2]</sup>。

SMB 色谱还有一些改进的操作模式。温度梯度 SMB<sup>[3]</sup>和溶剂梯度 SMB<sup>[4-6]</sup>分别是通过温度、溶剂组成的变化改变溶质在各带的吸附强度而改善色谱的分离性能。多组分 SMB<sup>[7-8]</sup>是通过增加带的数目而增加能够得到的纯组分数目,如采用四带与五带 SMB 色谱分离纯化三组分体系。此外还有一种称为“Powerfeed Operation”的 SMB 色谱操作模式,它的特点是在进出口切换时可改变液体流速。

收稿日期:2004-06-11;修回日期:2004-08-16

作者简介:王华(1973-)女,博士生,讲师,主要从事化工分离过程方面的研究,022-27890859,tdhgwanghua@163.com;韩金玉(1963-),男,博士,教授,博士生导师,主要研究方向化工分离过程及液相色谱分离过程。

SMB 色谱技术可用于药物尤其是手性药物的分离,目前已发展到吨级工艺。SMB 色谱技术在生物分离领域也有较广泛的应用<sup>[9]</sup>,如:从细胞培养液的上清液中分离纯化单克隆抗体,产率达 90% 以上。

SMB 色谱的技术优势主要表现在以下 3 个方面:①SMB 色谱是一个连续分离过程,易于实现自动化操作和稳定的产品质量控制。与传统的间歇制备色谱相比,SMB 色谱在提高生产能力和降低溶剂消耗量方面都有不同程度的改善,如将 SMB 色谱用于喹啉甲羟戊酸乙酯(DOLE)的拆分中,生产能力可提高 20 倍<sup>[10]</sup>。多项研究表明,溶剂消耗量可节省 84% ~ 95%。②SMB 色谱技术比其他制备色谱的分离效率高:一方面,生产同样纯度的产品,SMB 色谱的理论板数少得多;另一方面,研究表明当色谱柱效率降低 20% 时,SMB 色谱的生产能力仅降低 10%,而一般的制备色谱生产能力却降低 50%。③SMB 色谱技术可以实现旋光异构体分离过程从分析型色谱条件快速、可靠地放大。通过应用分析型色谱,对流动相溶解样品能力、保留时间、选择性进行研究,可以很方便地评价出大规模 SMB 色谱分离的可行性。

## 1.2 VariCol 色谱

VariCol 色谱<sup>[11]</sup>是新发展起来的一种多柱色谱工艺,与 SMB 色谱工艺相比,这种工艺对固定相的利用率更高。它的基本原理是多柱色谱系统的进出口管线非协同移动,以实现带长度随时间而变化。SMB 色谱是基于真实移动床(TMB)过程,而 VariCol 色谱则基于带移动(VARIZONE)过程。图 1 为四柱 VariCol 工艺过程中色谱柱的时间分配图。

VariCol 的操作单元由进出口也分为 4 个带,但每个带的进出口不同时移动,而是带间色谱柱的分配随着时间变化。以图 1(a)为例,初始状态的色谱柱数目分配为 0/2/1/1,在半周期( $t + 0.5\Delta T$ )时,萃取液出口与萃余液出口同时移动,而洗提液出口与进料液出口不移动,因此有 1 根色谱柱分配在 I 带中,II 带中变为 1 根色谱柱,III 带中为 2 根色谱柱,IV 带中无色谱柱,即色谱柱数分配改变为 1/1/2/0,在周期结束时,柱分配回复到初始状态。通常在 VariCol 色谱过程,以每个带在一个周期内的平均色谱柱数目表示色谱柱的分配,因此图 1(a)中的色谱柱分配可表示为  $\langle 0.5 \rangle / \langle 1.5 \rangle / \langle 1.5 \rangle / \langle 0.5 \rangle$ 。

VariCol 色谱与 SMB 色谱相比,操作更加灵活,分离效率更高,尤其对于柱数较少的情况。如:4 柱 SMB 色谱仅有一种色谱柱分配法,即每带只有 1 根

色谱柱,而 VariCol 色谱的柱分配法不受此限制,可能的方案无穷多,可根据实际情况选择,如图 1(b)中的色谱柱分配可表示为  $\langle 0.85 \rangle / \langle 1.5 \rangle / \langle 1.15 \rangle / \langle 0.5 \rangle$ 。

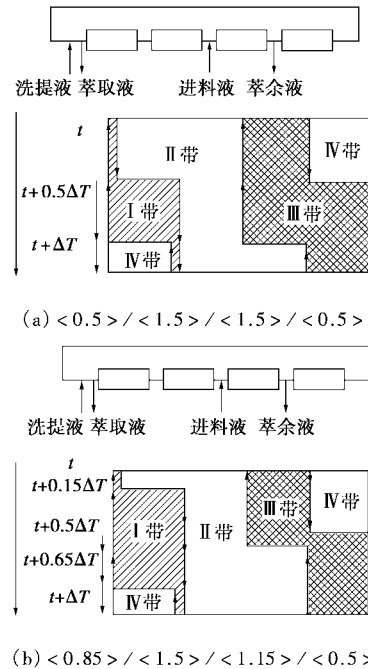


图 1 4 柱 VariCol 色谱过程的柱分配图

## 1.3 超临界流体色谱

超临界流体色谱(supercritical fluid chromatography, SFC)因使用超临界流体(通常为  $\text{CO}_2$ )作为流动相而得名,与其他色谱分离过程相比具有独特的优势。通过改变操作温度或压力,可使单一流动相用于多种用途的分离,简单降压使  $\text{SC-CO}_2$  气化就可收集到产品;流动相回收简便,成本低廉,易于实现梯度操作。目前 SFC 已用于许多工业领域的提取过程,最常见的是提取香料和咖啡因工艺。间歇 SFC 在鱼油提取分离、从发酵液提取 Cyclosporin A、分离叶绿醇异构体等方面的应用,表明其在降低溶剂用量和提高分离效率方面具有优势。

间歇  $\text{SC-CO}_2$  制备工艺中,  $\text{CO}_2$  是循环使用的。液体  $\text{CO}_2$  通过泵加压输送,受热后变为超临界  $\text{CO}_2$ 。在超临界条件下,分离过程在色谱柱中完成。色谱系统出口压力降低时,  $\text{CO}_2$  又成为气体状态,在气相中收集各纯组分。气体  $\text{CO}_2$  通过适当的设备得到净化、冷却后成为  $\text{CO}_2$  液体流入储罐中,继续循环使用。在许多分离过程中还需要加入改良剂以调节  $\text{SC-CO}_2$  的溶解能力,如加入 2% ~ 3% 的甲醇或乙醇,可大大提高  $\text{SC-CO}_2$  对极性物质的溶解度。

$\text{SC-CO}_2/\text{SMB}$  色谱<sup>[12]</sup>综合了 SFC 和 SMB 这 2

种分离技术的优势,解决了 SMB 色谱进行梯度操作的困难。图 2 为 SC-CO<sub>2</sub>/SMB 色谱梯度操作原理。

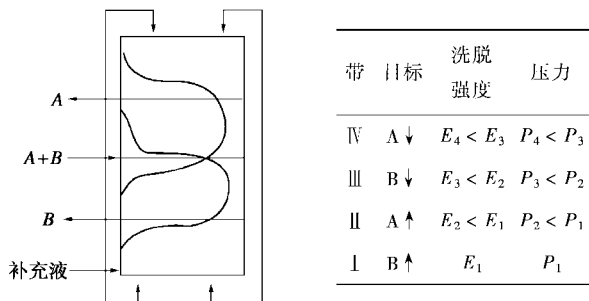


图 2 SC-CO<sub>2</sub>/SMB 的压力梯度操作原理图

以 SC-CO<sub>2</sub> 作为流动相,通过控制 SMB 系统中不同带的平均压力,可容易地实现梯度洗脱。例如:为了提高 I 带的效率,应增加洗脱剂的洗脱强度,以使吸附作用强的组分易于解吸,这时就要提高 SC-CO<sub>2</sub> 压力;相反,在 IV 带应降低洗脱强度,以使吸附作用弱的组分能够进行吸附,而使 IV 带效率提高,从而由 I 带到 IV 带的平均压力依次降低。SC-CO<sub>2</sub>/SMB 色谱纯化 1,2,3,4-四氢-1-萘酚的工艺数据表明,当压力梯度为 10~25 MPa 时,与等度压力操作相比,前者生产能力为后者的 3 倍,而溶剂消耗量却不足后者的 1/5。

超临界流体色谱的应用存在以下限制因素:①费用相当昂贵。例如色谱柱应能承受相当高的压力变化(如 30~31 MPa),而且色谱柱在承受压力的增加时要防止对填料的损坏。目前动态轴向压缩柱能满足此要求,但也不能完全解决费用昂贵的问题。②SC-CO<sub>2</sub> 不可能溶解所有物质,通常需加入改良剂以改善溶解性能,但同时部分抵消了其一些优势。

## 2 模拟和优化

SMB 色谱和 VariCol 色谱系统的设计和操作系统涉及到许多参数,如柱直径、柱长度、柱子数目等设备参数,洗提液、进料液、萃余液、萃取液的流速,切换时间间隔,各带色谱柱数目的合理分配方案及柱间压力降等工艺操作参数,这些参数的选择必须依靠对分离过程的模拟和优化。

以参数设计为目的而提出的模型包括从简单的平衡模型到需要用有限元或有限差分法求解偏微分方程的模型。VERSE 模拟软件采用有限元分析进行详细的动态模拟,能够准确地研究复杂体系<sup>[13]</sup>。法国 Novasep 公司的 HELP 软件被认为是产品开发、小试及规模化生产阶段建立工艺条件的可靠工具<sup>[14]</sup>。Dunnebler 等<sup>[15]</sup>提出了忽略传质或轴向扩散

的近似模型,简便易用。Masi<sup>[16]</sup>等人提出的以平衡理论为基础的操作流程图方法则是最有效、最简便的方法,已得到广泛应用。

实现 SMB 色谱和 VariCol 色谱分离操作优化和过程自动控制的技术是充分发挥工业高效制备色谱分离技术优势的重要前提。往复模型预测控制技术(repetitive model predictive control)<sup>[17]</sup>、轨迹控制算法<sup>[18]</sup>以及采用标准比例积分控制器的过程控制方法<sup>[19]</sup>是近期文献报道的 3 种方法。

## 3 结语

工业高效制备色谱的应用在近 10 年来发展迅速,许多大中型制药企业都已采用了不同规模的制备色谱。目前随着设备加工设计能力的提高、新型高效填料的不断出现以及适宜的模型软件的设计,高效制备色谱将逐渐成为一个新的工业操作单元,在医药、生物和精细化工工业迅速发展的重要性将日益增加。在我国由于经济和制造技术方面的原因,制备色谱技术的研究和应用还相当薄弱,规模也相对较小,为了适应中医药现代化及生物工程等领域分离纯化的迫切要求,应当尽快加强这方面的研究、开发和推广工作。

## 参考文献

- [1] Coy M M. [J]. C&EN, 2000, 78(19): 17-22.
- [2] Guiochon G. [J]. J Chromatogr A, 2002, 965(1-2): 129-161.
- [3] Migliorini C, Wendlinger M, Mazzotti M, et al. [J]. Ind Eng Chem Res, 2001, 40(12): 2606-2617.
- [4] Jensen T B, Reijns T G P, Billiet H A H, et al. [J]. J Chromatogr A, 2000, 873(2): 149-162.
- [5] Antos D, Seidel-Morgenstern A. [J]. Chem Eng Sci, 2001, 56(23): 6667-6682.
- [6] Abel S, Mazzotti M, Morbidelli M. [J]. J Chromatogr A, 2002, 944(1-2): 23-39.
- [7] Nicolaos A, Muhr L, Gotteland P, et al. [J]. J Chromatogr A, 2001, 908(1-2): 71-86.
- [8] Nicolaos A, Muhr L, Gotteland P, et al. [J]. J Chromatogr A, 2001, 908(1-2): 87-109.
- [9] Juza M, Mazzotti M, Morbidelli M. [J]. Tibtech March, 2000, 18(3): 108-118.
- [10] Nagamatsu S, Murazumi K, Makino S. [J]. J Chromatogr A, 1999, 832(1-2): 55-65.
- [11] Ludemann-Hombourger O, Nicoud R M, Baily M. [J]. Sep Sci Tech, 2000, 35(12): 1827-1860.
- [12] Mazzotti M, Storti G, Morbidelli M. [J]. J Chromatogr A, 1997, 786(2): 309-320.

旭硝子公司的目标是供应用于原型 ArF 浸渍分档器的新基板,预期此分档器在 2005 年财政年度批量生产,2008 年财政年度的目标销售额能达到 10 亿日元。 Japan Chemical Week, 2004, (2277): 3

### 大幅减少环境负荷的金刚烷 新生产法

日本出光兴产石油化学公司 (Idemitsu Petrochemical) 已开发成功生产 C<sub>10</sub> 化合物,即金刚烷的新方法,金刚烷是氟化氩 (ArF) 光刻胶的起始原料。由于新的生产方法使用一种沸石催化剂,故不产生大量难以处理的废催化剂(这是传统制法固有的问题),因此新生产方法的环境负荷极低。和传统的间歇法不同,新生产法为连续法,这有助于衍生物质量的稳定化。

出光兴产石油化学公司的金刚烷衍生物占全球市场份额的 70%。该公司正在研究将利用新法生产的金刚烷尽快地商品化,这将导致衍生物的供应更加稳定,并降低成本。

出光兴产石油化学公司是日本唯一的金刚烷供应厂商,该公司从 ArF 的起始开发阶段一直都在开发并供应适合用户需求的金刚烷衍生物。预计 2004 年底至 2005 年初将使用下一代 ArF 准分子激光器曝光法批量生产半导体,预期在此期间金刚烷衍生物的需求量将迅猛增长,因为这些衍生物是光刻胶制造过程中不可缺少的原料。

Japan Chemical Week, 2004, (2277): 3

### 在线除泡装置

日本 Kurabo 工业公司推出一种能连续除去高黏稠性液体中气泡的在线装置。气泡一般是在真空中通过搅拌液体除掉的,但这种操作用于黏稠液体时除泡过程太慢,且能使液体中的挥发性组分蒸发损失,也易产生较大的剪切应力。Kurabo 公司的装置可以避免这些问题,该装置在室温条件下操作,而且对液体的剪切应力很小。

此装置由在固定机壳内以 1 000 ~ 1 500 r/min 的速度旋转的、多筒式的、有

挡板的轴构成,这些组件在 3 个接点上用轴承和带唇边的密封件连接在一起。液体从固定机壳内的喷嘴喷入机内,并进入旋转筒内。离心力使液体流到旋转筒的外壁,同时,气泡由于上升力沿着轴向移动。气泡从中空筒形轴回流到出料口,脱除气泡的液体在挡板上流到出料口,与新料混合进行回收。

该系统已于常压下以 10 ~ 600 L/h 的流速连续运转过,从黏度为 0.1 ~ 20.0 Pa·s 的黏稠液体中脱除尺寸 ≥ 80 ~ 100 μm 的气泡。根据规格的不同,此装置的价格为 4 万 ~ 6 万美元,适用于化妆品、药物、食品、油漆、涂料和胶粘剂等产品的生产。

Chemical Engineering, 2004, 111(7): 13

### 中、低黏度液体除泡器

日本油品公司 (Nippon Oil Corp.) 推出一种从液体中除泡的、称为 Quicktoron 的装置,该装置是基于旋流器原理而设计的,由在壁上钻有许多孔的固定锥体及 1 个固定的筒形外壳所构成。液体从装置底部进入,以进料口与出料口间的压差 (约 100 ~ 150 kPa) 使其流入锥体。液体在锥体中旋转,被离心力甩到外面,经过锥体壁上的孔从装置顶部出料,而气体则经过中心管孔从装置底部排出。用此装置可以从黏度为 0.02 Pa·s (或 0.20 Pa·s) 的液体中将尺寸只有 100 μm (或 200 μm) 的气泡全部除尽。

该装置有多种型号,流速范围 5 ~ 300 L/min。可用以除去液压油中的空气,从而可以消除因加油站带入的空气而造成的错误计量读数,也可用于涂料和其他液体的除泡。

Chemical Engineering, 2004, 111(7): 14

### 脱盐反渗透器节能

用反渗透法 (RO) 将海水脱盐是很耗费能量的,因为在反渗透膜进口处要有 6 ~ 9 MPa 的压力。如果没有系统来回收要排放的、加压过的浓盐水中的能量,则反渗透的能量比耗约为 5 ~ 6 kW·h/m<sup>3</sup>。为此,大的反渗透工厂用透平机将盐水中的机械能转换成电能来驱动

泵,这样能耗可降至 3 ~ 4 kW·h/m<sup>3</sup>。

现在,可以使用德国 KSB 公司开发的“压力交换器”将能耗进一步降低到 2 ~ 3 kW·h/m<sup>3</sup>。作为 KSB 公司 SalTec 脱盐系统一部分的压力交换器能将浓盐水中的能量直接传递到进入其内的海水中,从而避免能量的损失。压力交换器由 2 个 7 m 长的容器组成,其中一端的 2 个容器用 1 个控制浓盐水流速的旋转阀相连接,另一端用单向止逆阀相连接。另有一套控制系统可保证管道中的水柱平稳地加速或减速,以避免颤动。

KSB 公司称他们是能为反渗透工厂提供整套装置的第一家公司,所有部件都是耐海水的,能在十分匹配的条件下运行,操作费用低。该公司称,2003 年秋天已有 1 台样机在德国 Frankenthal 公司运行。2004 年 5 月,SalTec 系统在埃及的测试结果表明,该系统非常适应反渗透装置不很稳定的操作条件。

Chemical Engineering, 2004, 111(7): 15

### 提取废催化剂用的新填料

美国 UOP 公司在其 AF 废催化剂提取器中添加一种新的结构填料,过去用的是格栅和塔盘。该公司销售经理称,现在,加入填料后,流化床催化裂化 (FCC) 装置的操作者对提高流化床催化裂化装置的收率和水力性能有了新的选择。

用于废催化剂提取器中的塔盘、格栅和现在的填料可使落下来的废催化剂进行水平方向移动,以脱除夹带在催化剂中的碳氢化合物 (HCs)。该销售经理称,添加填料的目的是要回收碳氢化合物以提高产物收率,而不是将它在再生炉中当作燃料烧掉,开发出的结构填料是在苛刻条件下作为分馏器之用。

AF 填料的第一次商业性应用目前尚在设计之中,预计在 2005 年春季在美国主要的炼油厂运行。他说,投资偿还期根据流化床催化裂化装置的大小 (规模为 10 000 ~ 100 000 桶/d) 和其他因素约为 3 ~ 6 个月。

Chemical Engineering, 2004, 111(7): 15

(上接第 65 页)

(5): 475 - 482.

[13] Ma Z, Wang N H. [J]. American Institute of Chemical Engineering Journal, 1997, 43(10): 2488 - 2508.

[17] Natarajan S, Lee J H. [J]. Comp Chem Eng, 2000, 24(2 - 7): 1127 - 1133.

[14] Dunnebie G, Weirich I, Klatt K U. [J]. Chem Eng Sci, 1998, 14 (3): 2537 - 2546.

[18] Klatt K U, Hanisch F, Dunnebie G. [J]. Journal of Process Control, 2002, 12(2): 203 - 219.

[15] Schulte M, Strube J. [J]. J Chromatogr A, 2001, 906(1 - 2): 399 - 416.

[19] Schramm H, Gruner S, Kienle A. [J]. J Chromatogr A, 2003, 1006(1 -

[16] Storti G, Masi M, Paludetto R, et al. [J]. Comp Chem Eng, 1998, 12

2): 3 - 13. ■