

文章编号: 1004-9533(2005)02-0148-06

新型多组分连续制备色谱系统——阵列式柱色谱

宋 华¹, 陈福明²

(1. 清华大学化工系, 北京 100084; 2. 深圳清华大学研究院新材料实验室, 广东 深圳 518057)

摘要: 本文介绍了一种新型多组分连续制备色谱系统——阵列式柱色谱。该系统是在综合了模拟移动床色谱和旋转环状色谱的工作原理的基础上开发出来的, 主要由控制部分、流体输送部分、分离部分、检测部分和收集部分所组成。在分离部分中, 本系统用色谱柱阵列代替了旋转环状色谱的环形填料层, 即避免了溶质横向扩散和动密封问题, 又可以根据实际生产需要增减色谱柱数目; 在收集部分中, 使用了专门为本系统设计收集器实现了所有色谱柱流出液的集中收集; 本系统采用将试验和生产一体化的设计, 通过将单柱模式下的使用在线检测得出的优化分离条件应用到多柱模式中, 实现了系统的柔性设计, 降低了设备成本; 用户可以通过使用装有系统控制软件的上位机与系统进行实时交互, 大大提高了系统运行自动化程度, 简化了操作。具有上述优点的本系统必将有着广泛的应用前景。

关键词: 模拟移动床色谱(SMBC); 旋转环状色谱(CAC); 阵列式柱色谱(ACC)

中图分类号: TQ 028.8 **文献标识码:**

New Continuous Preparative Chromatography for Multi-Component Separation: Array Column Chromatography

SONG Hua¹, CHEN Fu-ming²

(1. Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

2. Advanced Materials & Biotechnology Department, RITS, Guangdong Shenzhen 518057, China)

Abstract: Based on the theoretical foundation of simulated moving bed chromatography and annular chromatography, a new continuous preparative chromatography, array column chromatography, has been put forward in this paper. It comprises of four parts: control section, fluid transportation section, separation section and collection section. The separation section is a chromatographic column array instead of annular bed in annular chromatography. The collection section is an exclusive collector which differs from general chromatography collectors. Both the fluid transportation section and the collection section are controlled by the control section. Multi-product can be prepared continuously in this system. Compared with other kinds of preparative chromatography, array column chromatography has a series of advantages, such as high flexibility, convenient operation, economical investment etc.

Key words: simulated moving bed chromatography; annular chromatography; array column chromatography

收稿日期: 2004-03-22

基金项目: 深圳市科技局三项基金(S020184)

作者简介: 宋 华(1978-), 男, 陕西西安人, 硕士研究生, 主要从事色谱分离的研究。

联系人: 陈福明, 清华大学, 教授, 电话: (0755) 2655 1364。

1 模拟移动和环状色谱

色谱技术是一项通过物质在两相之间的作用力不同造成的保留时间不同而使得物质中的各组分相互分离的技术体系。色谱按其用途又可分为分析级色谱和制备级色谱。前者具有很低的检出下限,能够检测出混合物中含有的痕量组分,主要用于物质鉴定;后者主要用于物质中有效成分的分离提纯,适合于工业化大规模制备。

制备色谱按其操作方式又可分为间歇操作和连续操作。填充柱色谱是前者的典型代表,该色谱的缺点是只能等洗脱液将柱中保留的各组分全部洗出后才能继续注入待分离的原料^[1]。显而易见的是,连续操作能够大幅度的提高生产效率,应为工业化生产的首选操作方式。目前广泛的连续制备色谱主要是模拟移动床色谱和环状色谱。

1.1 模拟移动床色谱(SMBC)

模拟移动床的基本工作原理如图 1^[2]所示。SMBC 是以色谱为操作单元的连续色谱系统,将多根色谱柱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,改变样品的进出口位置,以此来模拟固定相与流动相之间逆流移动,实现两种组分的连续分离^[3]。这样通过阀切换,固相的连续移动被固定长度的阶段、分时移动所取代;一整根柱子被分割成一系列完全相等的单元,这些单元被排步成 4 个连续的区段。洗脱剂从 1 部和 4 部分注入,原料液从 2 部和 3 部分注入。纯物质分别从第 1 部和 2 部分和第 3 部和 4 部分之间流出。

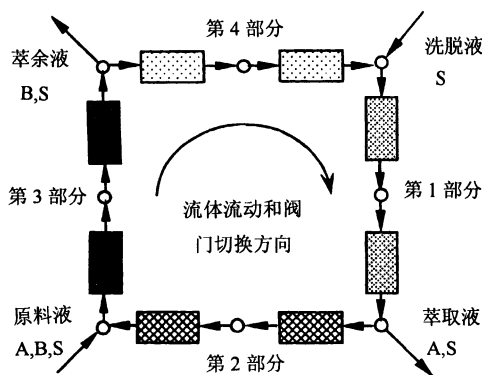


图 1 SMBC 四区段工作原理图

由上述的描述可以看出, SMBC 有效的减少了溶剂的消耗量,提高了吸附剂的利用率,设备易于放

大,便于实施自动化控制。但是通常只适用于两组分物系的分离。

1.2 环状旋转色谱(CAC)

CAC 过程的工作原理如图 2 所示。

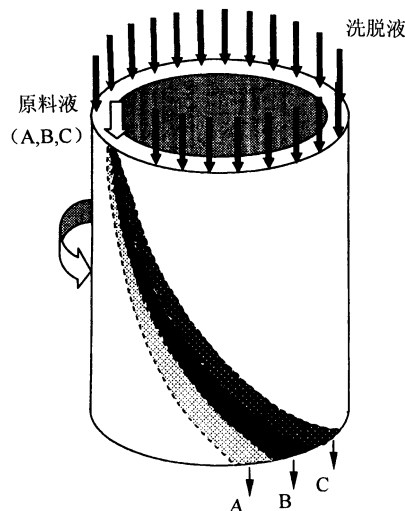


图 2 CAC 操作原理图

固相吸附剂被填充于两个同心圆柱之间的环隙空间中,在环状床层围绕其中心轴慢速旋转的过程中,洗脱液和料液被连续地从床层的顶端输入,以等度洗脱为例,洗脱液沿圆周方向均匀分步,连续向下洗脱,而待分离的混合物只在床层顶端相对于空间静止的一小部分输入,随着时间的延长,混合物中的各组分在自身重力和圆筒旋转的双重作用下,从进料位置开始在环状床层内形成螺旋形谱带,谱带的出口角度依赖于进料和洗脱流速、床层旋转角速度以及各组分在固相吸附能力的大小,最难被吸附的组分出口角度最小,最易吸附的组分则有最大的出口角度。在恒定的操作条件下,各谱带的出口角度相对于空间位置而言是固定不变的,因而可以在环状床层底部的不同固定出口处分别收集已被分离的各组分^[4]。

CAC 实现了真正的连续、稳态操作;多组分混合物能得到同步分离。但是存在着旋转部件的动密封以及由于溶质在向下流动过程中的横向扩散而产生的产品不纯等问题。

阵列式柱色谱系统就是针对上述色谱系统应用于工业过程中出现的问题而开发出的一套新型色谱分离技术。本系统突破了模拟移动床色谱只能分离两组分物系的限制,克服了环状旋转色谱的动密封和溶质扩散问题,使得设备易于放大;通过使用自动

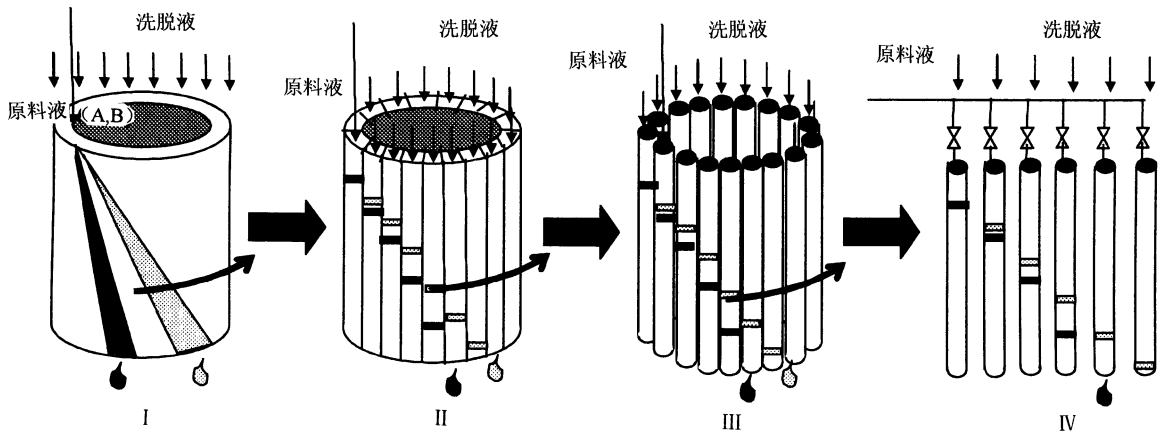


图3 阵列式柱色谱分离原理演进

化控制设备和可视化控制界面,使得设备操作简单易学;通过将试验设备和实际生产设备融合设计,节省了使用该系统进行产品开发的实验设备费用。

2 阵列式柱色谱系统基本工作原理

2.1 工作原理的演进

从上述对旋转环状色谱的描述中可以看出,其连续化和多组分的特性有着很大的吸引力,如果能够成功的解决其设计过程中存在的动密封和溶质扩散的问题,那么该色谱的放大就不再成为制约因素,必将使得该色谱得到更广泛的应用。

从应对这些问题着手,产生了如图3所示的解决方案。

I代表环形旋转色谱的工作原理图;为了克服溶质扩散问题,吸附剂环层被一系列隔板分割成一个个小室(如II);经过这样的分割,连续的分选部分变成了许多相互独立的小分离单元,这样每一个单元从实际功效上就可以被装有吸附剂的色谱柱所代替,正如III所示:如果从空间利用率的角度进行考虑,则又可以把成环形排布的色谱柱变换成阵列式放置,这样原来料液沿环形吸附剂夹层上端的连续注入在参考了SMBC的进样方式后针对阵列式排布就可以变成阀控制下的多柱切换进样模式,即像IV中所示的那样,在等度洗脱方式下,洗脱液则通过分配器平均连续分配到各柱。

用色谱柱阵列代替环状吸附剂床层所产生的另外一个问题就是产品收集。在CAC中,由于环状床层的旋转产生了两个相对运动,即进料口与床层的相对运动和出料口与床层的相对运动,上面已经通

过多柱切换方式实现了前一个相对运动。正因为存在后一个相对运动,所以CAC中分离产品可以在床层下端不同固定位置收集,而要想在阵列式排布模式中实现产品连续收集,则必须使用能够旋转的收集器。具体实现有两种方式:分布式收集和集中式收集。

分布式收集如图4所示。在每一个色谱柱下面都放置了一个收集器,这些收集器完全相同,并通过管道将每一个收集器中接收相同产品的出口端连接起来,这样就实现了产品的连续收集。每个收集器的构造可参照图5和图6。流出液经过旋转出料口,流入产品接受槽。对于 m 个产品,产品接受槽在圆周方向上被分为 m 个弧段,每个产品弧段有一管道接口,以便将产品送入指定的储罐。由于产品接受槽接有管道,所以必须保持固定。

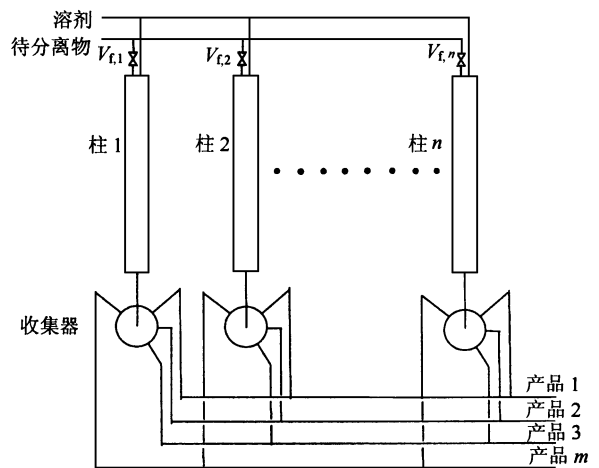


图4 分布式阵列连续制备色谱系统示意图

旋转出料口可以有两种旋转方式:匀速旋转和脉冲旋转。根据旋转出料口的旋转方式,产品接受

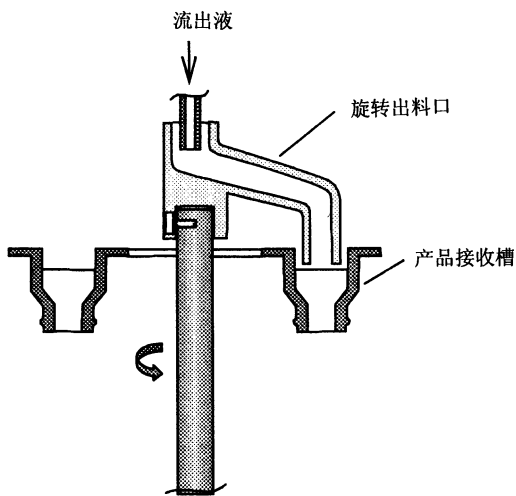


图 5 旋转产品收集器示意图

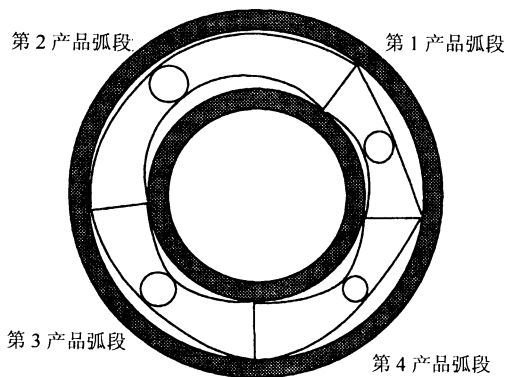


图 6 产品接受槽俯视图(4 产品)

槽应有两种不同的结构。

若旋转出料口是连续匀速旋转的, 其旋转一周的时间为产品的一个分离周期 T_s 。转过第 j 产品弧段所需时间为 $(t_{j+1} - t_j)$, 该弧段所对应的角度为 $360^\circ \times (t_{j+1} - t_j) / T_s$ 。也就是说, 各个产品弧段的长度是不相等的, 它与产品收集时间成正比, 如图 6 所示。

所谓脉冲旋转, 就是旋转出料口在第 j 产品弧段停留 $(t_{j+1} - t_j)$ 时间后, 跳到第 $j + 1$ 产品弧段, 如此循环不已, 其旋转一周的时间也为 T_s 。在此模式下, 可以使旋转出料口每次跳跃旋转的角度相等(即 $360^\circ/m$), 相应地, 各产品弧段的长度也是相等的。

由上面的描述可以看出, 分布式收集虽然单个构造相对简单, 但是当色谱柱阵列的规模增大时, 这种收集方式不仅占用了很大的空间, 而且设备重复投资, 造成设备成本提高, 不利于工业化应用。所以使用集中式收集是本系统可行性中很重要的一方面。

面。

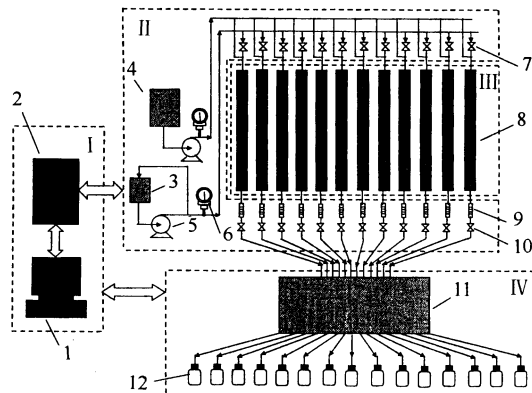
上面通过色谱柱阵列将原本在 CAC 中成环排列的出料口变成是阵列式排布, 如果我们能够把色谱柱阵列中每个色谱柱的出口管仍按照环状排列, 这样只是通过旋转收集器中的运动部件, 就可以实现所有色谱柱分离产品的集中回收了; 而且由于柱出口处于常压状态, 所以上述运动部件的旋转避免了加压状态下的操作, 使得收集器的设计成本低廉, 而又简单易行。

这种集中式产品收集器的基本原理可参见图 8。将各色谱柱出口管固定成环形置于旋转接受槽正上方, 通过旋转接受槽的旋转, 将流出液连续接入不同的弧形槽内, 并通过接于接受槽下部的四氟管将不同时间段的流出物送入成同心圆状构型的受液槽盘的不同环形槽中, 最后将备环形槽中的接收液通过连管引入收集瓶中形成最终的不同产品。

3 阵列式柱色谱系统实现方式

3.1 设备总体设计

图 7 就是本系统的总体设计图。



I—控制部分; II—流体输送部分; III—分离部分; IV—检测部分; V—收集部分; 1—计算机; 2—控制盒; 3—原料液储罐; 4—洗脱液储罐; 5—流体输送泵; 6—压力变送器; 7—电磁阀; 8—色谱柱; 9—流量计; 10—手动阀; 11—紫外检测器; 12—收集器; 13—产品贮瓶

图 7 阵列式连续制备色谱系统的总体设计示意图

由图中可以看出, 本系统被划分为五部分, 即流体输送部分、控制部分、分离部分、检测部分和收集部分; 在多柱生产模式中, 洗脱液在计量泵的控制下通过洗脱液分配器连续平均流入每个色谱柱中, 而原料液则通过计量泵在电磁阀的控制下, 切换分时

注入各个色谱柱中;每个色谱柱的流出液通过管路引入收集器中,最后得到的分离产品通过放置在收集器外侧的收集罐支架上的收集瓶加以回收;而在单在试验模式下,由单一色谱柱流出的液体则先通过紫外检测器进行在线检测,然后再流入上述的分离部分。系统中的计量泵的流速、电磁阀组的开闭、步进电机的旋转以及压力变送器和紫外检测器检测信号的采集都通过控制盒和预装有本系统控制软件的上位机进行实时通讯。

3.2 设备各部分结构详述及功能实现

1) 控制部分^[5]:本系统的控制部分主要由控制盒和计算机组成。控制盒中装有 SIEMENS S7-200 型 PLC 及 I/O 扩展模块、直流稳压电源和两台轴流风扇。控制盒通过面板插入式与系统备控制点连线控制,与上位机通过 PC/PPI 电缆采用 RS232 通讯协议利用上位机后部的串行接口进行信息交互。上位机采用普通的家用组装机,上装有为该系统开发的用户界面交互软件。

2) 流体输送部分:流体输送部分主要由原料液储罐、洗脱液储罐、原料液计量泵和洗脱液计量泵以及流量计和手动阀门组成。为了实现模块化设计,使得系统便于组装和拆卸,原料液储罐、洗脱液储罐、原料液计量泵和洗脱液计量泵被集中设计到一个底部安装有轮子的小车上。原料液计量泵设置了旁路回流装置,用来在进料间隙分流原料液,防止压力过大损害计量泵。位于每根色谱柱出口端的流量计和手动阀在本系统中采用玻璃转子流量计。

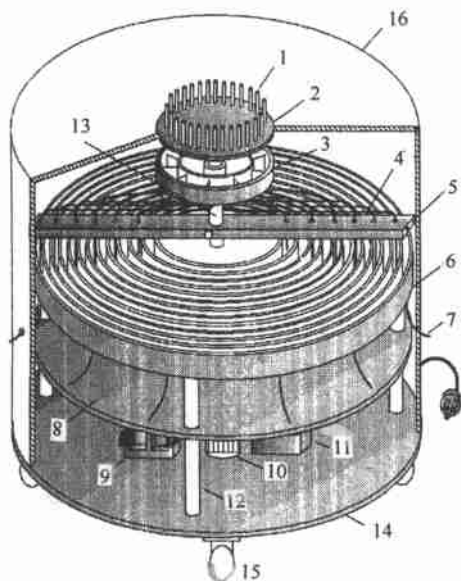
3) 分离部分:分离部分主要由色谱柱阵列组成。这部分设计的柔性很大,可以根据具体的分离体系确定每个色谱柱的规格,又可以根据生产的规模和产率确定使用色谱柱的数目。本系统初拟定采用 30 根色谱柱,分前后两排放置在专门为此设计的流体分配分离装置支架上。该支架下部装有滑轮,便于移动;色谱柱通过两个半圆形卡槽固定在支架上;在色谱柱的上端焊有前后两块横板,用来固定电磁阀;原料液分配器和洗脱液分配器被并排固定在支架的顶部,从原料液分配器和洗脱液分配器每个出口端引出的四氟管通过三通和每个色谱柱的入口管相连。

4) 检测部分:检测部分主要由紫外检测仪所组成。此检测仪具有 214 nm, 254 nm 和 280 nm 三个在线检测波长。

5) 收集部分:收集部分主要由阵列式连续制备

色谱专用收集器和产品收集瓶所组成。

阵列式连续制备色谱专用收集器的结构如图 8 所示。



1—管的分布;2—列管盘;3—分配盘;4—内导管;
5—内导管支板;6—接受盘;7—外导管;8—电机固定板;9—变压器;10—步进电机;11—步进电机驱动器;12—支柱;13—传动轴;14—基座;15—轮子;16—外壳

图 8 阵列式柱色谱专用收集器示意图

电机固定板 8 通过 3 个以上的支在 12 与基座 14 相连,并与基座 14 平行。变压器 9、步进电机驱动器 11 和步进电机 10 位于电机固定板 8 与基座 14 之间的空间内。变压器 9 和步进电机驱动器 11 用螺栓固定在基座 14 上,步进电机 10 用螺栓固定在电机固定板 8 的下方,步进电机 10 的转轴位于固定板 8 的中心,并与电机固定板 8 垂直,方向朝上。接受盘 6 位于电机固定板 8 的上方,通过 3 个以上支柱 12 与电机固定板 8 相连,其中心有一个旋转轴承 17,步进电机的传动轴 13 穿过该轴承 17,连结到分配盘 3,使分配盘 3 随电机 10 的传动轴 13 一起转动。分配盘 3 的结构为一圆盘,其上部边缘沿圆周方向均匀地分布着 n 个液槽。液槽之间的隔挡应尽可能小,液槽数量范围优选为 60~120 个,也可根据实际需要更多些。接受盘 6 为圆形,从离开其中心旋转轴承一定距离开始,等距离地凿有与液槽数量相同的同心的环形受液沟。

列管盘 2 固定在外壳 16 的顶盖上,位于分配盘 3 的正上方,列管盘上沿圆周方向均匀地固定有 20

至 100 个列管 1, 列管数量与实际阵列式色谱系统的阵列色谱柱数量相同。列管 1 下部出口对准分配盘 3 的环形液槽沟, 同时不影响分配盘 3 的转动。列管 1 上端分别与各色谱柱的洗脱液管路相连。

分配盘 3 上的每个液槽底分别接一根内导管 4。在分配盘 3 的下方, 接受盘 6 的上方设有内导管支架 5, 固定在电机的传动轴 13 上, 随传动轴 13 一起转动。内导管 4 通过内导管支架 5 准确分配到接受盘 6 上相应的每一个环形受液沟中, 保证内导管 4 的出口可以无障碍地沿环形受液沟旋转。内导管 4 将分配盘 3 的各液槽与环形受液沟一一对应连接起来。环形受液沟底部各接一个外导管 7, 穿过外壳 16, 将产品导出。

阵列色谱专用产品收集器的外壳 16 通过螺钉固定在基座 14 上。基座 14 下方固定了至少 3 个轮子 15, 方便收集器移动。步进电机驱动器 11 的电源线穿过外壳 16 引到阵列色谱专用产品收集器外。

阵列色谱柱各柱的洗脱液管路出口连接至产品收集器列管盘上的列管 1, 将洗脱液导入分配盘 3。步进电机驱动器 11 控制步进电机 10, 按设定的转速带动分配盘 3 旋转。分配盘 3 接受到的洗脱液由内导管 4 分配到接受盘 6 上的相应环形受液沟中, 然后由外导管 7 穿过外壳 16 导出, 使各产品送入其对应的管线后分别流出收集器。该阵列色谱专用产品收集器用于阵列式连续制备色谱, 在实际操作中十分方便。

从收集器中出来的产品最后流入了围绕收集器外缘成环状放置的产品收集罐中。这些收集罐瓶放在设计好的支架上, 支架的具体结构如图 9 所示。

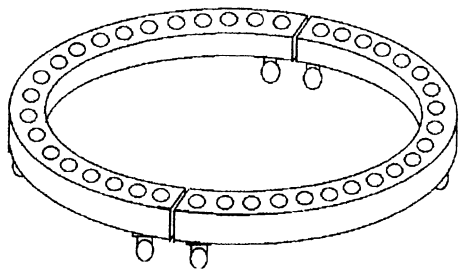


图 9 产品收集罐支架

在单柱试验模式下, 从检测部分流出的液体可以使用此集部分进行收集, 也可以使用自动部分收集器进行收集。

4 系统优点和发展前景

与其它的制备色谱相比, 本系统具有以下特点:

1) 柔性大。本系统可以根据不同的产量和产品纯度要求采用不同的色谱柱数目和收集单元合并规则; 2) 放大容易。本系统由于采用色谱柱作为分离单元, 而色谱柱的放大方法已相当成熟, 使得本系统可以适应不同规模的生产要求; 3) 多组分。本系统由于采用色谱柱作为分离单元, 而柱色谱在选择合适的分离条件后原则上可以分离至少三组分物系; 4) 连续性。通过使用多个色谱柱切换进样的方式将原本间歇式的柱色谱系统实现了连续化操作, 大大提高了生产效率; 5) 操作简便。本系统中所有的设备均通过控制盒使用上位机进行控制, 上位机中装有专门为本系统开发的控制软件, 用户可以很方便的与系统进行实时交互。用户只需要定时添加原料液和洗脱液, 及时将产品倒出收集瓶就可以了; 6) 设备成本低。由于系统采用一体化设计, 将试验和生产模式结合起来, 同时又使用了为本系统专门设计的收集装置, 使得系统的设备投资大大降低。

具有上述优点的本系统必将能够作为一种新型连续制备色谱而得到广泛的应用。

参考文献:

- [1] K. 霍斯泰特曼. 制备色谱技术——在天然产物分离中的应用[M]. 北京: 科学出版社, 2000.
- [2] GEORGES GUIOCHON. Preparative liquid chromatography [J]. Journal of Chromatography A, 2002, 965: 129- 161.
- [3] JIN GUISON. 模拟移动床色谱[J]. 现代化工, 1997, (6): 41.
- [4] FRANK HILBRIG, RUTH FREITAG. Continuous annular chromatography[J]. Journal of Chromatography B, 2003, 790: 1- 5.
- [5] SIEMENS. Simens S7-2000 中文系统手册[Z]. China: SI-MENS, 2000.