

# 膜分离法提纯 2-酮基-L-古龙酸的研究

李春艳<sup>1\*</sup>, 方富林<sup>2</sup>, 夏海平<sup>1\*\*</sup>, 丁马太<sup>1</sup>, 蓝伟光<sup>1,2</sup>

(1. 厦门大学化学化工学院材料科学系, 福建 厦门 361005;

2. 厦大三达膜科技有限公司, 福建 厦门 361006)

**摘要:** 采用超滤膜分离新设备——Sun-flo 超滤膜分离系统一步截留不经预处理的维生素 C 发酵液中的菌丝体、蛋白质和悬浮的固体颗粒等杂质, 滤液质量高, 过滤收率高达 99.24%。在超滤提纯古龙酸的过程中, 系统的膜通量可达 99.49 LMH, 且膜通量随超滤时间的延长衰减得极为缓慢, 表明 Sun-flo 超滤膜分离系统完全能克服发酵液不经预处理产生严重膜堵塞的现象, 大大简化了操作工艺流程, 降低了生产成本, 将该系统应用于工业生产, 在技术上完全可行, 在经济上亦将为企业带来最大效益。

**关键词:** 超滤; 提纯; 维生素 C; 发酵液; 2-酮基-L-古龙酸

**中图分类号:** TQ 466.3

**文献标识码:** A

2-酮基-L-古龙酸(以下简称古龙酸)是生产维生素 C 的中间体, 其纯度对维生素 C 的产品质量和收率影响较大。目前我国用自己发明的二次发酵法<sup>[1]</sup>生产古龙酸。对于发酵液中存在蛋白质、菌丝体和固体悬浮颗粒等杂质, 原工艺采用加热沉淀法<sup>[2]</sup>去除, 不仅工序繁琐, 而且加热既耗能, 又引起部分古龙酸热降解损失(加热导致古龙酸收率降低大约 4%<sup>[3]</sup>)。

超滤法因其能耗小, 效率高, 能在低温下操作, 生物活性物质不易失活等特点, 近几年在分离、浓缩和纯化生物活性物质方面得到了广泛的应用<sup>[4~8]</sup>, 国内已有超滤法用于古龙酸提取的报道<sup>[2,3]</sup>, 但发酵液必须经过预处理后进行超滤, 否则产生严重的膜堵塞现象, 使膜通量在运行过程中急剧下降。而预处理时间长且费用大, 还会造成 5%~15% 的产品损失。本实验采用 Sun-flo 超滤膜分离系统代替传统工艺一步截留发酵液中残留的菌丝体、蛋白质(包括可溶性蛋白)和悬浮的固体颗粒, 省略了预处理过程, 大大简化了生产工艺流程, 降低了生产成本。本文着重考察 Sun-flo 超滤膜分离系统运行过程的膜通量及其变化规律, 结果表明: Sun-flo 超滤膜分离系统用于提纯古龙酸在技术上完全可行。该系统已应用于工业生产, 并给企业带来了显

**收稿日期:** 2000-07-21

**基金项目:** 教育部重点科技项目、教育部骨干教师基金和福建省重点科技资助项目

**作者简介:** 李春艳(1965—), 女, 讲师。

\* 福建医科大学讲师, 现为厦门大学材料科学系访问学者, 从事膜分离技术在医药工业中的应用研究

\*\* 通讯作者

著的经济效益.

## 1 实验部分

### 1.1 实验材料

超滤设备: Sun-flo 超滤膜分离系统的 UF-54 中试设备.

超滤膜: 平板式膜组件, 膜面积为  $1.08 \text{ m}^2$ , 截留分子量分别为 10、7 和 3 万的 Suntar I<sup>#</sup>、II<sup>#</sup> 和 III<sup>#</sup> 膜.

超滤料液: 1~3 批料液直接取自某制药厂古龙酸生产线.

### 1.2 实验条件

取 pH 值为 6.4 的 1~3 批古龙酸料液各 250 L, 在室温、进口压力为 0.5 MPa、出口压力为 0.35 MPa 的操作条件下, 分别用 Sun-flo 超滤膜分离系统超滤 160 min. 由于操作过程中室温、进口压力和出口压力发生少许波动, 因此用平均温度、平均出口压力和平均进口压力(表 1) 表示.

### 1.3 实验过程

表 1 超滤实验条件

Tab. 1 The conditions of Ultrafiltration process

中试批次	平均温度/°C	平均进口压力/MPa	平均出口压力/MPa	投料体积/L	操作时间/min	pH
1	32.3	0.50	0.37	250	160	6.4
2	30.5	0.49	0.31	250	160	6.4
3	32.7	0.48	0.37	250	160	6.4
平均值	31.8	0.49	0.35	250	160	6.4

发酵液经泵加压后进入 Sun-flo 超滤分离系统, 古龙酸透过膜流进清液储罐, 而菌丝体、蛋白质和固体悬浮颗粒等杂质被截留, 将它们经热交换器冷却后(因泵运行后

会放热使料液温度升高) 送回料罐进一步浓缩, 直至超滤浓缩液呈浆糊状, 再用少量的水顶洗, 使滤渣中残余的古龙酸充分洗涤出来. 其工艺流程见图 1. 图中的阀门用来取样和排渣, 压力表用来测定膜前压力和膜后压力. 实验中每隔 20 min 测定一次过滤速度, 并换算成膜通量.

### 1.4 膜的清洗

每批实验结束后要进行膜的清洗, 清洗前先排出滤渣, 用清水洗去系统残余的滤渣, 再用浓度为 1% (kg/kg) 的专用洗涤剂在 50 °C 下循环清洗 30~40 min 后排出清洗剂, 并用清水洗至 pH 值呈中性后测定水通量.

## 2 结果及讨论

### 2.1 滤液质量与膜的选择

1~3 批料液分别经 Suntar I<sup>#</sup>-III<sup>#</sup> 膜超滤后, 常温下滤液均呈澄清透明, 取滤液加热, 结果(表 2) 表明: 同种料液分别经 Suntar I<sup>#</sup>-III<sup>#</sup> 膜超滤, 其滤液加热后蛋白沉降情况相差较大. 经 I<sup>#</sup>、II<sup>#</sup> 膜超滤的滤液加热后均有少量蛋白沉降, 而经 III<sup>#</sup> 膜超滤的滤液加热后均

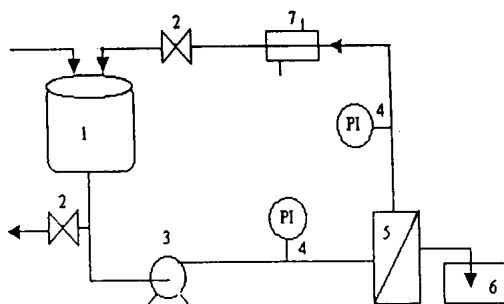


图 1 Sun-flo 超滤工艺流程图

1. 发酵液贮罐; 2. 阀门; 3. 泵; 4. 压力表;
5. 超滤系统; 6. 清液贮罐; 7. 热交换器

Fig. 1 Flow Figure of Sun-flo Ultrafiltration Process

表现为澄清、无蛋白,说明 III<sup>#</sup>膜除蛋白效果最好,得到的滤液质量最高.滤液质量的提高有利于对后工序离子交换树脂的保护.

## 2.2 过滤收率

实验前后用碘量法分别测定发酵液、超滤液、洗渣液和滤渣的体积及其古龙酸含量(以下简称含酸量),并根据过滤收率 = [(超滤液体积 × 超滤液含酸量) + (洗渣液体积 × 洗渣液含酸量)] ÷ (发酵液体积 × 发酵液含酸量);滤渣损失率 = (滤渣体积 × 滤渣含酸量) ÷ (发酵液体积 × 发酵液含酸量),计算古龙酸的过滤收率及其滤渣损失率(表 3).

表 3 过滤收率计算表

Tab. 3 The calculation table of ultrafiltration yield

中试 批次	发酵液		超滤液		洗渣液		滤液		过滤 收率 /%	滤渣 损失率 /%
	体积 /L	含酸量 /g · L <sup>-1</sup>	体积 /L	含酸量 /g · L <sup>-1</sup>	体积 /L	含酸量 /g · L <sup>-1</sup>	体积 /L	含酸量 /g · L <sup>-1</sup>		
1	250	85.17	238	83.93	30	38.1	12	11.1	99.18	0.63
2	250	85.57	240	83.94	30	36.5	10	9.5	99.29	0.51
3	250	82.29	235	81.68	30	40.8	15	10.2	99.25	0.74
平均值									99.24	0.63

从表 3 可见,过滤收率高达 99.24%.

理论上,可以通过加足量的水充分洗涤滤渣使古龙酸过滤收率达到 100%,但由于顶洗加水量增加,会冲稀滤液,加大后面的结晶浓缩工序的处理量,使生产成本提高,因此加水量要适宜,而加水量主要取决于滤渣量,滤渣量越大,顶洗加水量也越大.从表 3 可看出,该制药厂的发酵液中滤渣约占总量的 5%,要得到 99% 以上的理想过滤收率,加水量(30 L)应为发酵液体积的 12%.

## 2.3 膜通量及其膜通量变化规律

1~3 批发酵液经 Suntar III<sup>#</sup>膜(1、2 批发酵液用已在多个产品中使用过的旧膜,第 3 批发酵液换新膜)超滤,结果(图 2)表明:

表 2 不同型号膜超滤液加热实验结果

Tab. 2 The result of heating filtrate experiment with different membranes

超滤膜	超滤液加热后蛋白沉降情况		
	1	2	3
I <sup>#</sup> (10 万)	稍有蛋白	稍有蛋白	稍有蛋白
II <sup>#</sup> (7 万)	少量小块	少量小块	少量小块
III <sup>#</sup> (3 万)	清、无蛋白	清、无蛋白	清、无蛋白

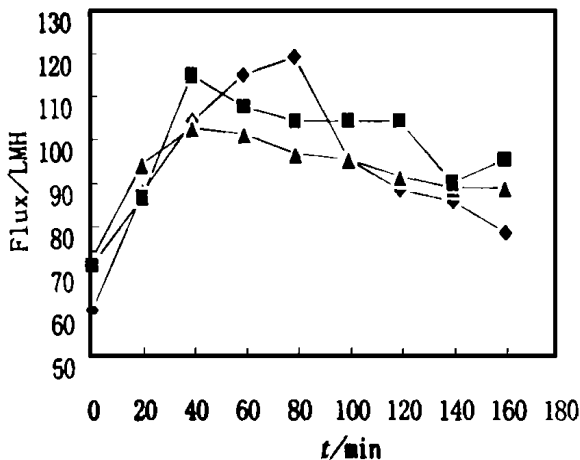


图 2 超滤提取古龙酸的膜通量变化曲线

—◆— 1 批; —▲— 2 批; —■— 3 批

Fig. 2 The curve of flux during the extraction of Gulonic by ultrafiltration

1) 平均膜通量高达 99.49 LMH, 说明了 Sun-flo 超滤系统具有很强的过滤能力。

2) 在开始阶段, 由于泵运行后发热使系统温度迅速升高, 引起膜通量升高。之后, 膜通量随过滤时间的延长而逐步衰减。主要是由于随过滤时间的延长, 发酵液含固量提高, 发酵液流动性变差, 杂质在膜表面逐渐沉积造成的, 但膜通量衰减速度较为缓慢, 尤其在 实际生产中, 发酵液总量较大, 超滤过程中发酵液浓度变化较慢, 膜通量衰减更为缓慢, 所以在工业生产中 Sun-flo 超滤系统能长时间连续稳定运行(本实验超滤 160 min 时, 料液的浓缩倍数已高达 20.3 倍, 系统仍能维持较高的膜通量), 但由于料液中的菌丝体长时间放置后会发生“自溶”现象, 一方面导致古龙酸价降低而影响收率, 另一方面导致料液变稠, 使超滤困难, 因此实际生产中不允许超滤时间太长。

对于发酵液这样粘稠的体系, Sun-flo 膜系统能维持超乎寻常高的膜通量, 这是由于 Sun-flo 超滤系统的膜组件(图 3)具有独特的内部结构, 其组件内的每一片膜均被变形扭曲以适应支撑板的棱纹结构, 形成不平的错流通道, 从而增加了涡流, 既破坏了膜表面层的浓差极化, 又阻止了表面吸附引起的膜堵塞, 因此尤其适用于粘度极高且含大量菌丝体的发酵液处理过程。

3) 膜经清洗后测得平均水通量为 256 LMH, 而且无论是新膜还是旧膜, 初始的膜通量均非常相似, 膜通量的衰减曲线也很有规律, 这说明了 Sun-flo 膜系统经过清洗后有较强的恢复能力。

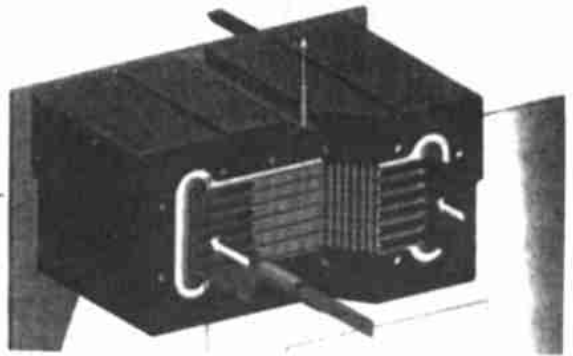


图 3 Sun-flo 超滤膜系统膜组件结构图

Fig. 3 The diagram of membrane module structure of Sun-flo membrane separation system

### 3 结 论

用截留分子量为 3 万的 Sutar III<sup>#</sup>膜及 Sun-flo 超滤膜分离系统提纯古龙酸, 滤液质量高, 过滤收率可达 99.24%。在发酵液未经预处理情况下, 平均膜通量仍可高达 99.49 LMH, 且膜通量衰减很慢, 膜经清洗后膜通量恢复情况也良好。因此, 应用 Sun-flo 超滤膜分离系统提纯古龙酸, 在技术上完全可行, 在经济上已给企业带来显著的效益。

### 参考文献:

- [1] 熊宗贵, 白秀峰, 徐亲民, 等. 发酵工艺原理[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995. 386-370.
- [2] 严荣庆, 李一通, 马承继, 等. 超滤应用于维生素 C 提取工艺[J]. 中国医药工业杂志, 1990, 21(1): 1-3.
- [3] 范光辉. 平板滤膜用于维生素 C 提取工艺改进[J]. 分离信息荟萃, 1996, 14: 54-58.
- [4] 朱彬华, 程鹏. 超滤法浓缩-淀粉酶的研究[J]. 膜科学与技术, 1988, 8(3): 15-20.
- [5] 高以恒, 叶凌碧. 膜分离技术基础[M]. 北京: 中国科学出版社, 1989. 335-338.
- [6] 胡家俊, 李廷书, 康德宽, 等. 膜法从猪心提取液中分离浓缩和纯化细胞色素 C 的研究[J]. 膜科学与技术, 1994, 14(2): 56-59.
- [7] 李锡源, 栾宝林, 韩贵安. 超滤法在抗生素提炼中的应用[J]. 水处理技术, 1996, 22(4): 213-216.

- [8] 陆晓峰, 梁国明, 万黎峻, 等. 超滤法去除氨基酸原料中热原的工艺条件研究[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(4): 146-149.

## Studies on 2-Keto-L-gulonic acid Purification by Ultrafiltration

LI Chun-yan<sup>1</sup>, FANG Fu-lin<sup>2</sup>, XIA Hai-ping<sup>1</sup>,

DING Ma-tai<sup>1</sup>, LAN Wei-guang<sup>1,2</sup>

(1. Dept. of Materials Science, Xiamen Univ., Xiamen 361005, China;

2. Xiamen Univ. Suntar Membrane Sci-technology Co. Ltd, Xiamen 361006, China)

**Abstract:** In this paper, a new ultrafiltration pilot Sun-flo membrane separation system was used to extract gulonic acid from Vitamin C fermentation liquor that was not pretreated. The quality of filtrate was high and the filtering yield was as high as 99.24%. The average flux was 99.49 LMH and the flux declined very slowly during the purification of gulonic acid by Sun-flo membrane separation system. The results showed that the Sun-flo membrane separation system could overcome the phenomenon of membrane jam seriously. The processes could be simplified greatly.

**Key words:** ultrafiltration; extraction; Vitamin C; 2-Keto-L-gulonic acid; fermentation liquor