

树脂对6-氨基青霉烷酸的吸附研究

曾碧榕 庄勋港 夏海平 丁马太 何旭敏

(厦门大学化学化工学院 厦门 361005)

蓝伟光

(厦门三达膜科技有限公司 厦门 361000)

摘要 本实验采用十三种树脂对6-氨基青霉烷酸(6-APA)进行吸附的研究。分别在搅拌2个小时、静置8个小时及搅拌8个小时三种情况下测定各种树脂对6-APA的单位吸附量和吸附率,筛选出能够较好吸附6-APA的树脂。结果表明,弱碱性阴离子树脂对6-APA的吸附效果良好。

关键词 6-氨基青霉烷酸(6-APA) 弱碱性阴离子树脂 吸附

6-氨基青霉烷酸(6-APA)是青霉素分子母核,也是生产各种半合成青霉素的重要中间体。其分子式为 $C_8H_{12}O_3N_2S$,分子量为216.25,属于 β -

内酰胺类物质,结构式如图1所示。6-APA是一种两性物质,其羧基的 pK_a 为2.3,氨基的 pK_b 为5.1。

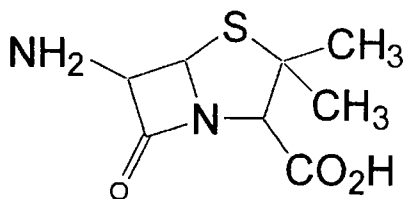


图1 6-氨基青霉烷酸(6-APA)结构式

在抗生素生产中,对产品进行有效的提取、分离和纯化是决定整个生产成本高低的关键。6-APA的提纯是生产6-APA的重要环节。青霉素酶裂解液体系复杂,组分繁多,料液中包含有菌丝体、蛋白质、糖类、色素、无机营养物质、残余的青霉素、苯乙酸以及产品6-APA等。有两种方法可以提高6-APA的结晶纯度,即有机溶剂萃取法和膜分离法。溶剂萃取法多数采用醋酸丁酯或醋酸戊酯为萃取剂,碳酸氢钾或碳酸氢钠水溶液为反萃取剂。该工艺存在的明显缺点是^[1-2]:6-APA是一弱酸($pK_a=2.3$),只有在低pH条件下才能以分子形态被有机溶剂提取。但在低pH条件下,6-APA降解损失

严重。醋酸丁酯水溶性和挥发性大,溶剂回收困难,污染问题难以处理。抗生素的浓度较低,溶剂提取时用量多,浪费大。并且该方法使得酶严重损伤,延长反应时间。膜分离法的超滤液直接酶解,酶的稳定性较好,时间稳定,但是膜的成本偏高。基于以上原因,探索新的工艺、新的方法来提取、纯化6-APA成为一个潜力巨大的研究课题。树脂分离因其具有溶剂消耗少、设备构造简单、操作简便安全等优点而广泛应用于医药工业及化工等领域。离子交换树脂在抗菌素及生化药物生产中的应用是树脂在制药工业中应用的一个主要方面^[3]。

树脂的品种极其繁多,不是具有吸附能力的任

何类型的离子交换树脂都适用于6-APA的离子交换过程,所以选择出能最佳吸附6-APA的树脂十分重要。相应的要求是:离子交换剂应有很高的交换能力(交换容量);有很好的动态性能(很大的交换速率),吸附时间不要过长;很高的机械强度;对酸、碱、氧化剂和还原剂具有高度的化学稳定性;在水、有机溶剂和电解质溶液中不溶解;溶胀度不要太大等等。6-APA分子既有羧基又有氨基,它是一种两性物质,其分子带一个五元环,分子有一定大小,从理论上讲,碱性阴离子树脂、酸性阳离子树脂和大孔吸附树脂在不同条件下对6-APA均会有一定的吸附。所以需要通过实验进一步确定树脂吸附效果的优劣。

1 实验部分

1.1 主要药品及仪器

D301 大孔弱碱性苯乙烯系阴离子交换树脂、330 弱碱性环氧系阴离子交换树脂、IRA67 凝胶型丙烯酸系弱碱性阴离子交换树脂、XAD16 芳香系非离子型(非离子,疏水性)、860021 大孔吸附树脂(中极性)、DM11 大孔吸附树脂(非极性)、D318 大孔弱碱性阴离子交换树脂、D151 大孔弱酸性丙烯酸系阳离子交换树脂、D152 大孔弱酸性丙烯酸系阳离子交

换树脂、D001SD 大孔强酸性苯乙烯系阳离子交换树脂、D845 大孔弱碱性阴离子交换树脂、AB-8 弱极性苯乙烯系大孔吸附树脂、NKA-11 极性苯乙烯系大孔吸附树脂。

HPLC 高效液相色谱仪(美国 Waters Maxima 系统,其中色谱柱为 Waters C18 钢柱)、pH-206 数字酸度计(厦门分析仪器厂)、CS501 型超级恒温水浴(南通科学仪器厂)。

1.2 6-APA 的分析方法

高效液相色谱法(HPLC)^[4-5]

1.3 实验步骤

(1) 配制 3‰ 的 6-APA 水溶液($C_0 = 3.0189\text{mg/ml}$);(2) 分别准确称取 5.0g 的各种干树脂于小烧杯中,预处理好后滤干待用;(3) 在各个烧杯中加入一定体积的 6-APA 溶液,分三种情况进行吸附实验:a. 搅拌 2 个小时、b. 静置 8 个小时、c. 搅拌 8 个小时;(4) 取样分析,计算吸附量和吸附率,对比吸附效果。

2 结果与讨论

十三种树脂对 6-APA 的静态吸附实验结果如表 1、表 2、表 3 所示。

表 1 搅拌 2 个小时的静态吸附结果

加入 3‰ 的 6-APA 水溶液 20ml, 搅拌 2 小时后取样分析													
树脂类型	D301	330	D845	D152	AB8	D318	860021	D001SD	DM11	D151	NKA II	IRA67	XAD16
溶液浓度 $C_e(\text{mg/ml})$	0.30	0.17	0.52	0.65	0.97	0.77	0.97	0.62	1.24	1.29	0.04	0.71	2.38
吸附量 $Q(\text{mg/g 干树脂})$	10.8	11.3	9.94	9.42	8.11	8.89	8.12	9.52	7.05	6.83	11.8	9.26	2.48
吸附率 $E(\%)$	90.2	94.5	82.8	78.5	67.8	74.0	67.9	79.5	59.0	57.2	98.6	76.6	20.7

表 2 静置 8 个小时的静态吸附结果

加入 3‰ 的 6-APA 水溶液 50ml, 静置 8 小时后取样分析													
树脂类型	D301	330	D845	D152	AB8	D318	860021	D001SD	DM11	D151	NKA II	IRA67	XAD16
溶液浓度 $C_e(\text{mg/ml})$	0.07	0.05	0.09	0.18	1.08	0.08	0.17	0.16	0.12	1.21	0.32	0.05	2.43
吸附量 $Q(\text{mg/g 干树脂})$	30.0	29.5	29.8	29.1	19.2	29.1	28.2	28.4	28.3	18.0	26.8	29.6	5.7
吸附率 $E(\%)$	97.6	98.2	96.9	94.0	64.0	96.7	94.1	94.5	87.8	60.1	89.2	98.1	19.0

表 3 搅拌 8 个小时的静态吸附结果

加入 3‰ 的 6-APA 水溶液 50ml, 搅拌 8 小时后取样分析													
树脂类型	D301	D845	D152	AB8	D318	860021	D001SD	DM11	D151	NKA II	IRA67	XAD16	
溶液浓度 $C_e(\text{mg/ml})$	0.05	0.23	1.38	2.18	1.23	1.76	2.23	1.54	1.85	1.19	0.60	2.32	

吸附量 Q(mg/g 干树脂)	29.5	27.7	16.2	8.20	17.7	12.4	7.70	14.6	11.5	18.1	24.0	6.80
吸附率 E(%)	98.3	92.3	54.0	27.3	59.0	41.3	25.7	48.7	38.3	60.3	80.0	22.7

注:单位树脂静态吸附量和吸附率的计算^[7]:

$$Q = (C_0 - C_e) \times V/W$$

$$E\% = (1 - C_e/C_0) \times 100\%$$

Q: 吸附量 mg/g 干树脂或 mg/ml 湿树脂;

C₀: 溶液起始浓度 mg/ml;

C_e: 液相平衡浓度 mg/ml;

V: 6-APA 溶液体积 ml;

W: 树脂的量(ml 或 g);

E%: 吸附率。

从表 1、2、3 中筛选的结果作如下分析:(1)6-APA 虽然带有一个五元环,但分子量仅为 216.25,分子不大。非离子型大孔树脂虽然比表面积大($\geq 800\text{m}^2/\text{g}$),但其孔径达 560-710 μm ,大大超过 6-APA 分子的大小,使得 6-APA 分子在树脂的孔内外几乎可以自由穿梭,分子不容易在孔内稳定滞留,缩短了分子在孔内的保留时间,可能影响到树脂对分子的吸附^[6]。实验结果表明 XAD16 对 6-APA 的吸附率只有 20%左右(表 1, 14 列;表 2, 14 列;表 3, 13 列)。(2)DM11、860021 及 AB-8 大孔吸附树脂对 6-APA 的吸附作用也不强,这是由于它们的孔径(分别为 70-80 \AA 、90-100 \AA 、130-140 \AA)太小而影响到 6-APA 的孔扩散速度。通常孔扩散过程对大孔吸附树脂的吸附有着决定性影响。如果树脂孔径太小,孔扩散速度就很慢,那么树脂的吸附作用也不好^[7]。另外,6-APA 分子有一定的极性,故而本实验中孔径为 145-155 \AA 的极性树脂 NKA-II 的吸附效果比其他孔径相近的非极性树脂的吸附效果要好。但是总的说来,大孔吸附树脂对 6-APA 的吸附率偏低,吸附性能偏差,是不适合用来吸附 6-APA 的。从另一个思路来讲,我们可以设想选择它们来吸附色素等大分子杂质从而使 6-APA 得到纯化,这方面的工作可以另做研究。(3)6-APA 在酸性条件下容易分解,6-APA 溶液以中性或弱碱性存在为佳^[8]。在 pH=8.0 溶液中,6-APA 分子以氨基(-NH₂)居多,羧基大部分变成 -COO⁻ 负离子形式,所以同样条件下弱碱性阴离子交换树脂会表现出比酸性阳离子交换树脂更高的吸附率。但是,6-APA 分子是一弱酸,在溶液中部分电离,离

解常数不大,所以离子交换树脂对它的作用不可能只有交换过程,物理化学^[9]观点认为,离子交换树脂具有一定的活性表面,当其表面与一种溶液接触时,由于表面能的作用,使溶质聚集到固液表面上,即产生吸附作用,这个过程也就是自由焓降低的过程。所以离子交换树脂既有吸附过程又有离交过程^[10]。即弱碱性阴离子交换树脂对 6-APA 既有离交作用又有吸附作用。(4)吸附时间、溶液浓度、搅拌条件等对树脂的吸附容量和吸附效果都有很大影响。树脂吸附 8 个小时比吸附 2 个小时的吸附量相对较大。但是在搅拌情况下,若搅拌的时间过长,发现最后溶液浓度反而有所变大,导致树脂吸附量反而变小。可能的原因有三:(a)可能某种物质的竞争吸附造成。(b)树脂深层未处理干净,破碎后杂质扩散到溶液中影响两相的分配。(c)树脂破碎后,小颗粒被包含在检测溶液中。综合来看,弱碱性阴离子交换树脂对 6-APA 的吸附效果较好。

3 结论

综合多次实验,弱碱性阴离子一类交换树脂在不同的吸附条件下对 6-APA 的吸附性能较佳。其它系列的树脂虽然有某种型号树脂在某种特定的条件下表现出大的吸附量和高的吸附率,但是这种带有偶发性的实验结果是不足以成为选择合适树脂的依据,对工业生产上的应用没有实际参考价值。

参考文献

- 1 中国医药公司《抗生素工业生产》编写组,抗生素工业生产,1981
- 2 李十中、胡永平、王淀佐,直接结晶苄青霉素钠的新方法,中国抗生素杂志,2000,6,25(3):175-177
- 3 Kanrad Dorfner, Ion-exchangers Properties and Applications, arbor Science, 1972, CHAP4-5
- 4 Adlard M W, Gordong B M, Keshavard T et al., HPLC procedure for monitoring penicillin G fermentations, Biotechnol Tech, 1991, 5(2):121
- 5 王秀英,青霉素 G 酶促裂解液的高效液相色谱分析,分析测试学报,1995,14(4):79-81
- 6 阎国华、甘立军等,用 H103 大孔吸附树脂提取赤霉素 A3 的初步研究,南京农业大学学报,1998,22(1):
- 7 李国华、李晨曦、刘晓航、何炳林等,大孔吸附树脂对盐酸阿霉素吸附性能的研究,离子交换与吸附,2000,16(1):9-15
- 8 《抗菌素生物理化特性》编写组,抗菌素生物理化特性(第二分册),北京:人民卫生出版社,1981:527
- 9 天津大学物理化学教研室,《物理化学》,高等教育出版社,1992
- 10 赖凤英、陈焕章、林福兰,用吸附等温线评价离子交换树脂的脱色效能,广西蔗糖,2000,6(2):31-33