

葡萄糖醛酸内酯结晶过程研究

赵晓昱, 沙作良, 朱 亮

(天津市海洋资源与化学重点实验室, 天津科技大学海洋科学与工程学院, 天津 300457)

摘要: 采用静态平衡法测定葡萄糖醛酸内酯在水中 4~50 ℃ 下的溶解度; 采用激光光强分析法, 测定在不同降温速率下葡萄糖醛酸内酯在水溶液中的介稳区, 降温速率为 15 ℃/h 时, 过冷度约为 10 ℃; 降温速率为 5 ℃/h 时, 过冷度约为 5 ℃. 在不同温度下, 葡萄糖醛酸内酯溶解度及其温度敏感性存在差异, 葡萄糖醛酸内酯的介稳区宽度随着降温速率的改变而不同, 降温越快, 介稳区越宽. 采用 MSMPR 稳态法建立了葡萄糖醛酸内酯在水中的结晶动力学模型: 成核速率 $B_0 = 2.53 \exp(-2.81 \times 10^4 / RT) S^{0.99} M_T^{1.45}$, $R = 0.92$; 生长速率 $G = 2.80 \times 10^{-7} \exp(-2.96 / RT) S^{1.42}$, $R = 0.93$.

关键词: 葡萄糖醛酸内酯; 溶解度; 介稳区; 结晶动力学

中图分类号: TQ028.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-6510(2011)03-0020-04

Study on Crystallization Process of *D*-glucurono-1, 4-lactone

ZHAO Xiao-yu, SHA Zuo-liang, ZHU Liang

(Tianjin Key Laboratory of Marine Resource and Chemistry, College of Marine Science and Engineering, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: The solubility of *D*-glucurono-1, 4-lactone in water from 4 ℃ to 50 ℃ was measured by balance method. The metastable zone of *D*-glucurono-1, 4-lactone in water with different cooling rate was measured by dynamic method using laser. The undercooling was about 10 ℃ under cooling rate of 15 ℃/h, the undercooling was about 5 ℃ under cooling rate of 5 ℃/h. The solubility and its temperature sensitivity is visible in different temperatures. Kinetics of the MSMPR crystallization was researched. Nuclear and growth rate was corrected. And the model of crystallization kinetics of *D*-glucurono-1, 4-lactone as follow: Model of nucleation rate $B_0 = 2.53 \exp(-2.81 \times 10^4 / RT) S^{0.99} M_T^{1.45}$, $R = 0.92$; Model of growth rate $G = 2.80 \times 10^{-7} \exp(-2.96 / RT) S^{1.42}$, $R = 0.93$.

Keywords: *D*-glucurono-1, 4-lactone; solubility; metastable zone; kinetics of crystallization

葡萄糖醛酸内酯, 即葡醛内酯, 有保肝解毒作用, 是常规的保肝护肝良药, 可用于治疗流行性肝炎、肝硬化、食物及药物中毒等^[1-3], 具有广阔的应用前景^[4]. 此外, 葡醛内酯还是功能性饮料和食品、减肥药、化妆品等的添加剂, 具有补充体能、改善缺氧、滋养肌肤、延缓衰老的功效. 目前主要的生产方法——玉米淀粉合成葡醛内酯工艺的分离过程存在如下缺陷: 粗品葡醛内酯结晶后的料液黏稠, 分离困难. 本文主要针对以上问题进行研究, 包括葡醛内酯溶解度和介稳区、结晶动力学, 其中介稳区研究采用激光光强分析法, 动力学实验采用 MSMPR 稳态法,

为葡醛内酯结晶工艺改进和优化的中试提供小试经验和理论依据.

1 实验

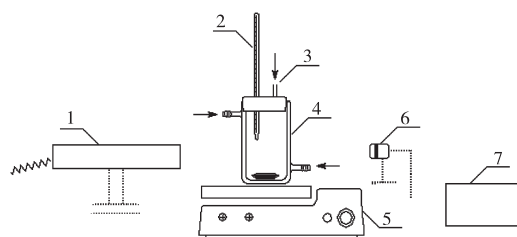
1.1 实验装置

葡醛内酯介稳区(热力学)、结晶动力学实验装置如图 1 和图 2 所示. 图 2 中的灭晶系统由恒温水浴槽、圆底烧瓶和搅拌装置构成; 进料系统由恒温水浴槽、圆底烧瓶组成; 结晶系统由 1 L 结晶器、恒温循环水浴槽和搅拌装置组成.

收稿日期: 2010-11-16; 修回日期: 2010-12-21

基金项目: 天津科技大学引进人才科研启动基金资助项目(20090425)

作者简介: 赵晓昱(1986—), 男, 山西晋城人, 硕士研究生; 通信作者: 沙作良, 教授, zsha@tust.edu.cn.



1. 激光发射器; 2. 温度计; 3. 加样口; 4. 300 mL 夹套结晶器;
5. 磁力搅拌器; 6. 激光接收器; 7. 信号采集器

图1 葡萄糖醛酸内酯介稳区测定装置

Fig.1 Apparatus for metastable zone measurement

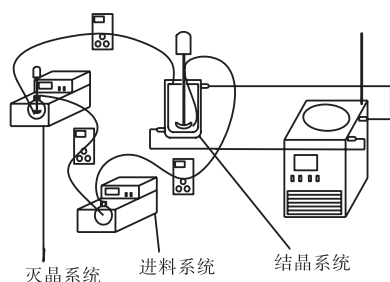


图2 MSMPR 结晶动力学实验装置

Fig.2 Experimental device of crystallization kinetics of MSMPR

1.2 实验方法

1.2.1 溶解度和介稳区实验

葡醛内酯的溶解度测定采用静态平衡法, 在恒温水浴槽中放置 3 个锥形瓶(做平行样, 减小误差), 锥形瓶中为饱和的葡醛内酯溶液, 恒温水浴调节温度, 恒温 5~6 h 保证其溶解平衡, 然后停止振荡, 静置 1 h, 用套有棉花的吸液管吸取上层清液进行分析。

本实验采用方便快捷并且准确^[5-6]的激光光强分析法测定介稳区数据。具体过程如下: 将一定浓度的葡醛内酯水溶液置于结晶器中, 结晶器由 louda 程序控温, 结晶器中颗粒的出现通过激光接收器显示盘的透光率来观察, 当结晶器溶液中没有颗粒时, 透光率存在一个极大值, 设定初始温度和降温速率后开始实验, 随着温度降低, 当颗粒出现时, 通过激光信号接收器可以观察到透光率下降, 记录透光率数据, 以温度为 x 轴, 分析透光率变化规律, 得出葡醛内酯在水中的溶解度或超溶解度。

1.2.2 结晶动力学实验

首先配制要求浓度的葡醛内酯原料液, 置于结晶器中一部分, 低温循环反应器控制结晶器中温度至结晶温度达稳定。在此实验中, 9 组实验各自分别在 15、20、25 °C 的结晶温度下进行, 另一部分置于进料单元的圆底烧瓶内, 圆底烧瓶由恒温循环水浴控制温度高

于进料溶液平衡温度, 开启蠕动泵进料, 同时开启蠕动泵使结晶器中晶浆缓慢取出至灭晶单元的圆底烧瓶内, 经高温搅拌使晶体全溶后开启蠕动泵使其进入进料单元, 控制整个 MSMPR 结晶系统连续运转。

控制 MSMPR 结晶器至稳态连续运转 10 倍停留时间后, 利用大功率蠕动泵和相对较粗的蠕动泵管取晶浆 250 mL, 通过真空抽滤后, 对液相进行浓度分析, 取 3 次平均值; 滤饼经真空干燥若干小时后, 用 Beckman LS13 320 型激光粒度分析仪分析样品粒度, 取 3 次平均值。实验中所用化学药品均为分析纯及以上。本实验考察了过饱和度、搅拌速率和悬浮密度对结晶动力学的影响。

2 结果与讨论

2.1 葡醛内酯溶解度和介稳区

葡醛内酯在水溶剂中的溶解度和介稳区如图 3 所示。图中 4 条线从下到上依次表示葡醛内酯在水中溶解度曲线以及降温速率 5、10、15 °C/h 时的超溶解度曲线。通过实验得知葡醛内酯在水中的溶解度曲线在低温区(4~19 °C)平缓, 而在中高温区(19~60 °C)相对较陡, 说明在不同温度下, 葡醛内酯溶解度及其温度敏感性存在差异, 当温度大于 19 °C 时, 温度敏感性较高, 适用冷却结晶操作, 在温度小于 19 °C 时, 温度敏感性较低。由介稳区图可看出, 葡醛内酯的介稳区宽度随着降温速率的改变而不同, 降温越快, 介稳区越宽。降温速率为 15 °C/h 时, 过冷度约为 10 °C。降温速率为 5 °C/h 时, 过冷度约为 5 °C。随着温度的降低, 介稳区宽度有变窄的趋势。

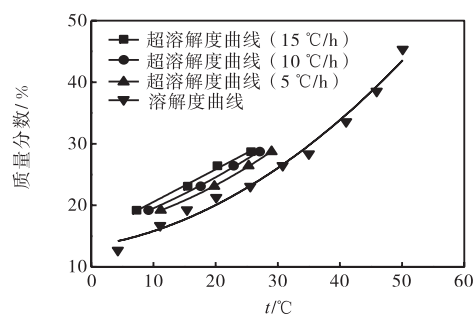


图3 葡醛内酯在水溶剂中介稳区

Fig.3 Metastable zone of *D*-glucurono-1,4-lactone in aqueous solvent

2.2 葡醛内酯结晶动力学

在 MSMPR 结晶器中, 体系可以视为达到全混状态。由葡醛内酯晶体粒数密度对数分布图(图 4)可以

看出粒度大于 500 μm 的晶体生长基本符合 ΔL 定律; 从葡醛内酯晶体粒度体积分布图(图 5)可以看出葡醛内酯在该过程中小于 500 μm 的晶体非常少, 即可以认为葡醛内酯晶体的成长不受晶体粒度的影响.

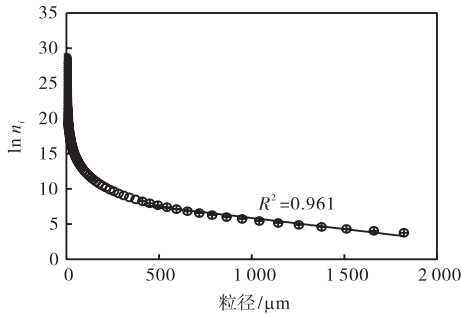


图 4 葡醛内酯晶体粒数密度对数分布

Fig.4 Size logarithmic distribution of *D*-glucurono-1, 4-lactone

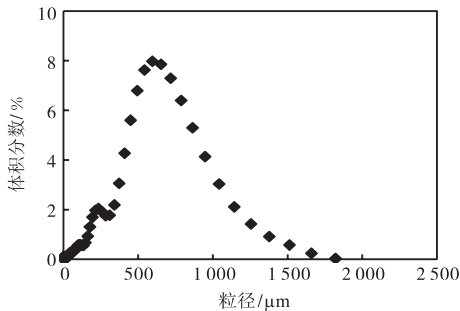


图 5 葡醛内酯晶体粒度体积分布

Fig.5 Volume distribution of *D*-glucurono-1, 4-lactone

忽略温度对晶体成核速率和生长速率的影响, 采用下列模型对葡醛内酯 MSMPR 冷却结晶动力学进行关联.

$$\text{成核速率: } B_0 = K_b S^j M_T^p$$

$$\text{生长速率: } G = K_G S^i$$

式中: K_b 和 K_G 分别为成核和生长速率常数; S 为溶液相对过饱和度; M_T 为晶浆悬浮密度, kg/m^3 ; i 为生长动力学指数; j 为成核动力学指数; p 为悬浮密度指数.

关联结果如下:

$$B_0 = 1.4653 S^{0.9910} M_T^{1.4492}, R = 0.92$$

$$G = 2.8002 S^{1.4153}, R = 0.93$$

考虑温度对晶体成核速率和生长速率的影响, 采用下列模型对葡醛内酯 MSMPR 冷却结晶动力学进行关联:

$$B_0 = k_b \exp(-E_b / RT) S^j M_T^p$$

$$G = k_G \exp(-E_G / RT) S^i$$

式中: E_b 和 E_G 分别为成核活化能和生长活化能, J/mol ; R 为气体常数, $R = 8.314 \text{ J/(mol}\cdot\text{K)}$; T 为溶液

绝对温度, K .

关联结果如下:

$$B_0 = 2.53 \exp(-2.81 \times 10^4 / RT) S^{0.99} M_T^{1.45}, R = 0.92$$

$$G = 2.80 \times 10^{-7} \exp(-2.96 / RT) S^{1.42}, R = 0.93$$

分别针对成核速率模型和生长速率模型与实验值进行比较, 结果见图 6、图 7, 可以看出模型与实验值基本吻合, 可信度较高. 由成核速率模型和生长速率模型可知, 葡醛内酯晶体成核过程的活化能 $E_b \approx 28.1 \text{ kJ/mol}$, 生长活化能 $E_G \approx 2.96 \text{ J/mol}$. 可以看出: 葡醛内酯结晶过程中成核及生长均为吸热过程; 成核速率模型中相对过饱和度的级数为 0.99, 生长速率模型中相对过饱和度的级数是 1.42, 由此可知随着过饱和度的增加, 成核速率和生长速率都增加, 但是生长速率的增加速率明显快于成核速率的增加速率. 对于成核速率模型, 悬浮密度的级数明显大于相对过饱和度的级数, 说明悬浮密度对成核速率影响较大. 另外, 温度在模型中处于指数位置, 温度对成核和生长也有显著的影响.

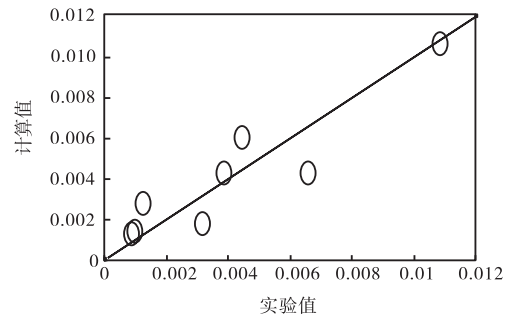


图 6 成核速率计算值与实验值的比较

Fig.6 Comparison of experimental data with model calculated values of nucleation rate

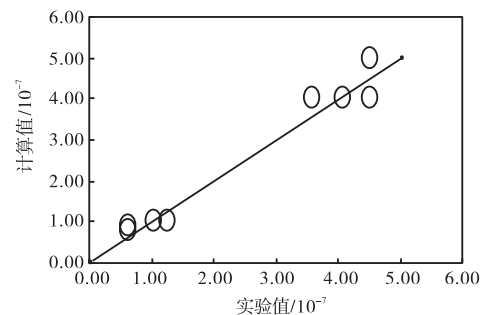


图 7 生长速率模型计算值与实验值的比较

Fig.7 Comparison of experimental data with model calculated values of growth rate

3 结 语

葡醛内酯在水溶液中的溶解度在高温时热敏性

较大,完全可以在现有工艺基础上通过提高结晶终温来解决晶浆黏度大的问题.葡醛内酯的介稳区实验结果显示降温速率对介稳区宽度影响明显,工艺设计过程中严格控制降温速率对于产品的最终粒度分布至关重要.根据MSMPR结晶动力学模型可以看出过饱和度对于成核速率的影响小于生长速率的影响.根据以上结论可以为现有结晶工艺改进提供理论依据.

参考文献:

- [1] 段荣阁,张丽波,孙海录.葡醛内酯片预防药物性肝损害[J].中国实用医药,2008,3(17):105.
- [2] 孙英莲,王英军,隋明.肝泰乐颗粒对实验性肝损伤的保护作用[J].特产研究,2009,31(2):45-47.
- [3] 缪海均,邵元福,马玉杰,等.葡萄糖醛酸内酯对小鼠的对乙酰氨基酚代谢的影响[J].中国医院药学杂志,2000,20(5):266-268.
- [4] 何煜华,李元桂.肝泰乐治疗鱼胆中毒肝肾功能损害1例[J].临床内科杂志,1987,2(3):29.
- [5] Chen Y, Wang J K. Solubility of clindamycin phosphate in binary water-ethanol solvent [J]. Journal of Chemical & Engineering Data, 2007, 52(5):1908-1910.
- [6] Wu J, Wang J, Zhang M, et al. Solubility of cefazolin sodium pentahydrate in binary system of ethanol + water mixtures [J]. Journal of Chemical & Engineering Data, 2006, 51(4):1404-1405.
- [7] Sjögren J, Magnusson J, Broberg A, et al. Antifungal 3-hydroxy fatty acids from *Lactobacillus plantarum* MiLAB 14 [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2003, 69(12):7554-7557.
- [8] 张刚.乳酸细菌:基础、技术和应用[M].北京:化学工业出版社,2007.
- [9] 杜连祥,路福平.微生物学实验技术[M].北京:中国轻工业出版社,2005.
- [10] 姬志勤,刘伟.农药活性天然产物及其分离技术[M].北京:化学工业出版社,2010.
- [11] Roy U, Batish V K, Grover S, et al. Production of antifungal substance by *Lactococcus lactis* subsp *lactis* CHD-28. 3 [J]. International Journal of Food Microbiology, 1996, 32(1/2):27-34.
- [12] Park S C, Kim J Y, Lee J K, et al. Antifungal mechanism of a novel antifungal protein from pumpkin rinds against various fungal pathogens [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(19):9299-9304.
- [13] Lavermicocca P, Valerio F, Evidente A, et al. Purification and characterization of novel antifungal compounds from the sourdough *Lactobacillus plantarum* strain 21B [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2000, 66(9):4084-4090.
- [14] Ström K, Sjögren J, Broberg A, et al. *Lactobacillus plantarum* MiLAB 393 produces the antifungal cyclic dipeptides cyclo(L-Phe-L-Pro) and cyclo(L-Phe-trans-4-OH-L-Pro) and 3-phenyllactic acid [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2002, 68(9):4322-4327.

(上接第15页)