

# 响应面法优化制药废液酯-醇分离工艺

王 犇<sup>1</sup>, 张 昆<sup>1</sup>, 闫凤凯<sup>2</sup>, 申文慧<sup>1</sup>, 刘艳杰<sup>1\*</sup>

(1. 吉林化工学院, 吉林省化工分离技术与节能工程实验室, 吉林 吉林 132022;

2. 吉林石化公司化肥厂, 吉林 吉林 132022)

**摘要:**根据制药废液酯-醇混合液的特征建立分离流程,利用响应面法对分离流程中 T0101 工艺参数进行全局优化。以理论板数、进料位置、溶剂进料位置、回流比、溶剂比为自变量,以回收酯的质量分数为响应值,采用 Box-Behnken 中心组合设计建立二阶回归模型并进行响应面优化分析。结果表明,最优工艺参数下响应值为 99.55%,与模型预测值偏差为 0.29%,表明回归模型是可靠、有效的,显著性检验结果表明,影响响应值的主次顺序为溶剂比>溶剂进料位置>原料进料位置>回流比>理论板数。

**关键词:**制药废液;酯-醇混合物;响应面法;优化

中图分类号:TQ127.2

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2019)09-0217-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2019.09.047

## Optimization of separation process for ester-alcohol from pharmaceutical waste liquid by response surface methodology

WANG Ben<sup>1</sup>, ZHANG Kun<sup>1</sup>, YAN Feng-kai<sup>2</sup>, SHEN Wen-hui<sup>1</sup>, LIU Yan-jie<sup>1\*</sup>

(1. Jilin Provincial Laboratory for Chemical Separation Technology and Energy-saving Engineering, Jilin Institute of Chemical Technology, Jilin 132022, China; 2. Chemical Fertilizer Plant, PetroChina Jilin Petrochemical Company, Jilin 132022, China)

**Abstract:** A separation process is established based on characteristics of ester-alcohol mixture from pharmaceutical waste liquid, and the parameters (T0101) of the separation process are optimized by the response surface methodology. The number of theoretical plate, the feeding position, the solvent feeding position, the reflux ratio, and the solvent ratio are selected as variables, and the mass fraction of the recovered ester as response value, a second-order regression model is designed and established by means of Box-Behnken central combination and the response surface optimization analysis is carried out. The results show that the response value is 99.55% under the optimal process parameters, which has a 0.29% deviation from the model prediction value, indicating that the regression model is reliable and effective. The significance test results show that the order of influencing response value is solvent ratio>solvent feed position>raw material feed position>reflux ratio>theoretical plate number.

**Key words:** pharmaceutical waste liquid; ester-alcohol mixture; RSM; optimization

低碳酯和低碳醇是常用的有机化工原料,在精细化工、能源和制药工业中具有广泛的应用<sup>[1]</sup>,如在原料药双氯芬酸盐的合成中,由于低碳酯和低碳醇具有优良的物理化学性质,常被作为溶剂或与其他溶剂混合用于合成或中间产品后处理等过程中,因而会产生大量的酯-醇混合废液。为减少环境污染、降低生产成本,对废液中酯-醇回收再利用具有重要意义。

在双氯芬酸盐的合成中醋酸异丙酯是常用的低碳酯溶剂,常常存在于含有酯类、醇类、烃类溶剂或水的废液中,在该过程中对于回收再利用的醋酸异丙酯质量分数有严格要求,由于低碳酯与低碳醇体

系的共沸特性<sup>[1]</sup>,采用传统精馏分离技术进行高纯度分离是很难实现的。目前,对于共沸物的分离主要采用萃取精馏<sup>[2-3]</sup>、共沸精馏<sup>[4-5]</sup>、变压精馏<sup>[6-7]</sup>等技术。其中,萃取精馏是处理共沸体系或近沸点等难分离物系有效的方法<sup>[8]</sup>。响应面法是将统计设计与实验技术相结合的最优化方法,是一种研究响应值与独立输入变量间关系的试验方法<sup>[9]</sup>,因其简单实用且能够拟合全局的函数关系而被广泛应用<sup>[10-15]</sup>,特别适合于多变量复杂体系的优化分析<sup>[9]</sup>。

本文中结合双氯芬酸盐合成中溶剂废液的特点和醋酸异丙酯溶剂回收要求,建立醋酸异丙酯-低碳醇共沸体系的分离工艺流程,利用 Design-Expert

收稿日期:2019-05-21;修回日期:2019-07-13

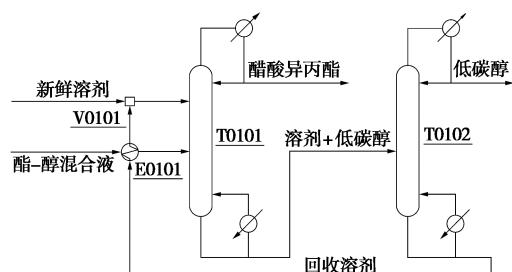
基金项目:吉林省重点科技攻关项目(20170204009GX)

作者简介:王犇(1985-),女,硕士,讲师,研究方向为化工产品开发与合成;刘艳杰(1969-),女,硕士,教授,研究方向为化工过程开发与过程优化,通讯联系人,yanjieliu2009@126.com。

软件,采用响应面法对工艺参数进行全局优化分析,可为制药废液酯-醇分离工艺设计提供理论依据。

## 1 工艺过程和研究方法

来自双氯芬酸盐合成的废液经有效成分回收和高沸物的脱除后,主要为含质量分数 30%~50%的醋酸异丙酯-低碳醇混合液,工艺规定回收的酯质量分数高于 99.5%即可循环利用。由于常压下所用的低碳醇类与低碳酯基本都属于共沸体系<sup>[1]</sup>,因此,在前期的实验研究基础上,通过引入第三种物质,打破酯-醇共沸现象实现酯-醇分离,并建立从低碳醇混合液中回收醋酸异丙酯的工艺流程,见图 1。



T0101—萃取精馏塔;T0102—溶剂回收塔;  
V0101—溶剂混合罐;E0101—原料预热器

图 1 低碳醇混合液回收醋酸异丙酯工艺流程

在双氯芬酸盐合成中,常用的低碳醇主要有甲醇、乙醇、异丙醇等,本研究主要选取甲醇为低碳醇。在所建立的分离工艺中 T0101 属于复杂精馏塔,设计和操作条件既影响醋酸异丙酯的回收效果,也决定了整个分离工艺的能耗情况,因此,本文中重点对 T0101 工艺参数进行详细的优化与分析。首先,采用 Aspen Plus 软件的 Sensitivity 工具,选用 UNIQUAC 热力学方程<sup>[9]</sup>,以理论板数( $N$ )、回流比( $R$ )、原料进料位置( $N_f$ )、溶剂进料位置( $N_s$ )及溶剂比( $R_s$ )为操纵变量,以醋酸异丙酯质量分数( $X_d$ )和再沸器热负荷( $Q_r$ )为采集变量,对过程工艺参数进行单因素优化;在此基础上,采用 Design-Expert 软件的响应面法进行工艺参数的全局优化。

## 2 结果与讨论

### 2.1 单因素法优化

#### 2.1.1 理论板数

在  $R=1.6$ 、 $R_s=9$ 、 $N_f=15$ 、 $N_s=5$  条件下,考察  $N$  对  $X_d$  和  $Q_r$  的影响,结果见表 1。

由表 1 可见,随着  $N$  的增加, $Q_r$  和  $X_d$  均呈现逐

表 1 理论板数的影响

$N$	$Q_r/\text{kW}$	$X_d/\%$
20	91.1053	99.252
22	91.1267	99.705
24	91.1354	99.921
26	91.1387	99.956
28	91.1400	99.983
30	91.1404	99.993
32	91.1405	99.997
34	91.1405	99.999

渐增大趋势,当  $N$  为 24 以上时, $X_d$  达到 99.9% 以上,满足工艺循环使用要求,而  $Q_r$  增加的幅度不大。综合考虑能耗和醋酸异丙酯回收效果,可取  $N$  为 24~32 作为进一步优化的条件。

#### 2.1.2 回流比

在  $N=28$ 、 $R_s=9$ 、 $N_f=15$ 、 $N_s=5$  条件下,考察  $R$  对  $X_d$  和  $Q_r$  的影响,结果见表 2。

表 2 回流比的影响

$R$	$Q_r/\text{kW}$	$X_d/\%$
0.8	87.926	98.623
1.0	88.844	98.856
1.2	89.763	99.152
1.4	90.681	99.251
1.6	91.141	99.952
1.8	91.600	99.541
2.0	92.518	99.321
2.2	93.437	98.752

由表 2 可见,随着  $R$  的增大, $Q_r$  呈现逐渐增大趋势,而  $X_d$  呈现先增大后减小的趋势,这主要是由于回流轻组分的增加导致塔板上溶剂浓度降低,从而减弱溶剂的作用,导致分离效果降低。当  $R$  为 1.6 时, $X_d$  达到 99.9% 以上,满足工艺循环使用要求。当继续增大  $R$  时, $Q_r$  持续增大,而  $X_d$  逐渐减小。综合考虑能耗和醋酸异丙酯回收效果,可取  $R$  为 1.2~2.0 作为进一步优化的条件。

#### 2.1.3 原料进料位置

在  $N=28$ 、 $R=1.6$ 、 $R_s=9$ 、 $N_s=5$  条件下,考察  $N_f$  对  $X_d$  和  $Q_r$  的影响,结果见表 3。

由表 3 可见,随着  $N_f$  的下移, $Q_r$  和  $X_d$  均呈现先增大后减小趋势,这主要是随着  $N_f$  的下移精馏段

表3 原料进料位置的影响

$N_f$	$Q_r/\text{kW}$	$X_d/\%$
8	90.227	80.694
10	90.808	93.047
12	91.140	99.995
14	91.141	99.999
16	91.141	99.999
18	91.141	99.997
20	91.140	99.994
22	91.140	99.986

塔板数增加,有利于轻组分和溶剂的进一步分离,但当 $N_f$ 继续下移时,会导致提馏段塔板数减少,导致醋酸异丙酯和甲醇无法得到充分的分离,致使甲醇被带出,降低了回收的醋酸异丙酯的质量。因此,综合考虑能耗和醋酸异丙酯的回收效果,可取 $N_f$ 为12~18作为进一步优化的条件。

#### 2.1.4 溶剂比

在 $N=28$ 、 $R=1.6$ 、 $N_f=16$ 、 $N_s=5$ 条件下,考察 $R_s$ 对 $X_d$ 和 $Q_r$ 的影响,结果见表4。

表4 溶剂比的影响

$R_s$	$Q_r/\text{kW}$	$X_d/\%$
5	48.298	76.763
6	58.225	86.582
7	68.807	96.301
8	79.792	99.988
9	91.140	99.998
10	102.970	99.999
11	115.277	99.999
12	128.053	99.999

由表4可见,随着 $R_s$ 的增大, $Q_r$ 和 $X_d$ 均呈现增大趋势,这是由于塔板上溶剂浓度的增大加强了溶剂的作用。当 $R_s$ 为8时, $X_d$ 达到99.9%以上,满足工艺循环使用要求。当继续增加 $R_s$ 时, $Q_r$ 明显增大,但 $X_d$ 增加幅度不大。综合考虑能耗和醋酸异丙酯回收效果,可取 $R_s$ 为8~10作为进一步优化的条件。

#### 2.1.5 溶剂进料位置

在 $N=28$ 、 $R=1.6$ 、 $R_s=9$ 、 $N_f=16$ 条件下,考察 $N_s$ 对 $X_d$ 和 $Q_r$ 的影响,结果见表5。

表5 溶剂进料位置的影响

$N_s$	$Q_r/\text{kW}$	$X_d/\%$
2	91.769	99.998
4	91.141	99.998
6	91.141	99.997
8	91.140	99.995
10	91.140	99.979
12	90.004	97.158

由表5可见,随着 $N_s$ 的下移 $Q_r$ 和 $X_d$ 均呈现减小趋势,这主要是 $N_s$ 下移溶剂回收段塔板数增多,有利于溶剂回收,但随 $N_s$ 继续下移导致精馏段塔板数减少,而不利于轻组分和溶剂的进一步分离,从而使得回收的醋酸异丙酯质量下降。因此,综合考虑能耗和醋酸异丙酯的回收效果,可取 $N_s$ 为4~8作为进一步优化的条件。

## 2.2 响应面法优化

### 2.2.1 回归模型与方差分析

根据2.1.1各参数的单因素优化结果,以 $X_d$ 为响应值,以 $N$ 、 $R$ 、 $N_s$ 、 $N_f$ 、 $R_s$ 为自变量,根据Box-Behnken实验设计原理设计5因素3水平实验方案,共有46个实验点,其中40个为析因点,6个为零点。因素与水平见表6。

表6 响应面因素与水平

水平	$N$	$R$	$N_s$	$N_f$	$R_s$
-1	24	1.2	4	12	8
0	28	1.6	6	15	9
1	32	2.0	8	18	10

采用Design Expert软件对实验数据进行分析,得到响应值 $X_d$ 与自变量 $N(A)$ 、 $R(B)$ 、 $N_s(C)$ 、 $N_f(D)$ 、 $R_s(E)$ 二次多项式回归模型:

$$X_d = 97.38 + 0.89A - 1.95B + 4.41C - 4.67D + 5.15E - 0.091AB + 0.73AC + 0.38AD - 0.020AE + 1.67BC - 1.86BD + 1.41BE + 4.72CD - 2.81CE + 3.74DE - 1.06A^2 - 0.67B^2 - 2.71C^2 - 0.70D^2 - 1.99E^2$$

由表7的方差分析结果可知,回归模型的 $P < 0.0001$ ,表明模型具有极显著性,且复相关系数0.9840,校正系数0.9713,预测系数0.9361,表明在实验范围内,模型对响应值有良好的拟合效果,预测结果可靠。二次模型中的 $B$ 、 $C$ 、 $D$ 、 $E$ 、 $CD$ 、 $CE$ 、 $DE$ 、 $C^2$ 、 $E^2$ 的 $P < 0.0001$ ,说明这些项对响应值有极显著影响;而 $A$ 、 $A^2$ 、 $BC$ 、 $BD$ 、 $BE$ 的 $P < 0.05$ ,说明这些项对响应值有显著影响。由回归模型的显著性检

验结果可知,影响响应值的因素主次顺序:溶剂比>溶剂进料位置>原料进料位置>回流比>理论板数。

表 7 方差分析结果

方差来源	平方和	自由度	均方	统计量	P 值
模型	1450.76	20	72.54	77.05	<0.0001
A	12.61	1	12.61	13.39	0.0012
B	60.75	1	60.75	64.53	<0.0001
C	311.11	1	311.11	330.47	<0.0001
D	348.69	1	348.69	370.39	<0.0001
E	424.53	1	424.53	450.95	<0.0001
AB	0.03	1	0.03	0.04	0.8524
AC	2.12	1	2.12	2.26	0.1457
AD	0.56	1	0.56	0.60	0.4459
AE	0.00	1	0.00	0.00	0.9669
BC	11.20	1	11.20	11.90	0.0020
BD	13.91	1	13.91	14.78	0.0007
BE	7.97	1	7.97	8.47	0.0075
CD	89.10	1	89.10	94.65	<0.0001
CE	31.57	1	31.57	33.54	<0.0001
DE	55.94	1	55.94	59.42	<0.0001
A <sup>2</sup>	9.76	1	9.76	10.37	0.0035
B <sup>2</sup>	3.96	1	3.96	4.20	0.0509
C <sup>2</sup>	63.89	1	63.89	67.87	<0.0001
D <sup>2</sup>	4.31	1	4.31	4.58	0.0424
E <sup>2</sup>	34.61	1	34.61	36.77	<0.0001
残差	23.54	25	0.94		
失拟度	23.53	20	1.18		
绝对误差	0.00119	5	0.00024		
总离差	1474.30	45			

2.2.2 响应面分析

根据模型显著性分析结果,考察因素交互作用显著的交互项对响应值  $X_d$  的影响。取非考察因素水平值固定在零水平条件下,两两因素的交互作用响应曲面见图 2。

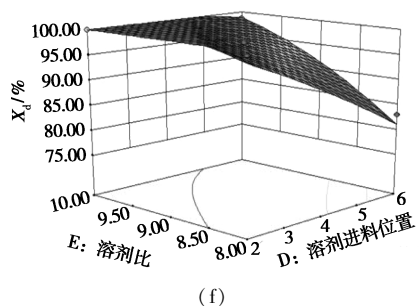
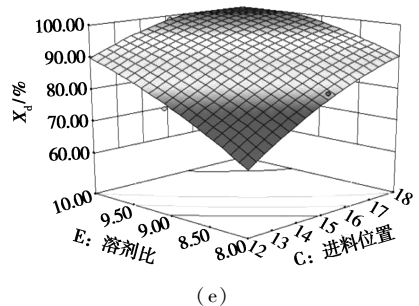
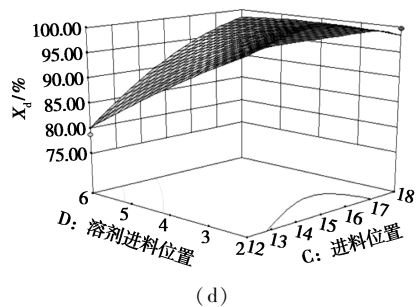
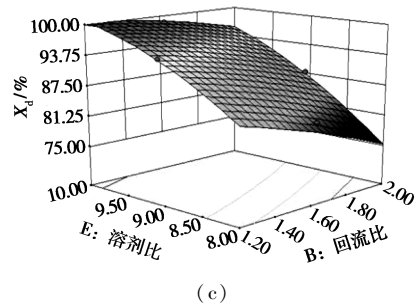
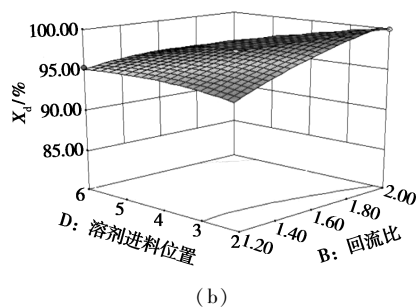
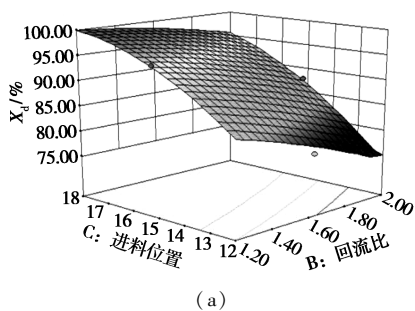


图 2 各因素交互作用对  $X_d$  的影响

响应面的陡峭程度反映出各因素及交互作用对响应值的影响强弱,响应面越陡表示响应值受两因素交互作用影响越显著。由图 2 可见,两两因素的交互作用的显著性顺序为:CD>DE>CE>BD>BC>

BE。利用回归模型预测最佳工艺参数为理论板数 25.21、进料位置 15.14、溶剂进料位置 2.16、回流比 1.85、溶剂比 9.24,响应值  $X_d$  预测值为 99.84%;考虑工艺参数的实际物理意义,将其修正为理论板数为 25、进料位置为 15、溶剂进料位置为 2、回流比为 1.85、溶剂比为 9.24,在此工艺条件下,响应值  $X_d$  的实际值为 99.55%,与模型预测值偏差为 0.29%,进一步证明了模型的可靠性。

### 3 结论

针对双氯芬酸盐合成工艺中溶剂废液的特点和合成工艺对回收酯的质量分数要求,建立醋酸异丙酯-低碳醇共沸体系分离工艺流程。在单因素法优化结果基础上,利用响应面法对工艺过程参数进行优化,得到关键工艺参数与回收酯的质量分数的二次回归模型,在模型预测的最优工艺参数下,回收酯的质量分数高于单因素优化法确定的工艺条件下酯的质量分数,且与模型预测值偏差仅为 0.29%,证明采用响应面法回归的模型是可靠、有效的,且经回归模型的显著性检验结果确定关键工艺参数对回收酯的质量分数的主次影响顺序。研究结果为制药废液酯-醇分离工艺设计提供理论依据。

### 参考文献

[1] 程能林.溶剂手册[M].5版.北京:化学工业出版社,2015.

(上接第 216 页)

- [3] Lv Ya, Zhou Dong. Utilizing fenton reagent to simulate oxidation processes in turbine oil [J]. *Lubrication Science*, 2014, 26(2): 131-139.
- [4] Roy M M, Malcolm F F, Stefan T O. Chemistry and technology of lubricants [M]. Springer, 2010.
- [5] Vulic I, Vitarelli G, Zenner J M. Structure property relationships: Phenolic antioxidants with high efficiency and low colour contribution [J]. *Polym Degrad Stab*, 2002, 78(1): 27-34.
- [6] 王洪山, 郭琛, 孙亚斌. 酚类抗氧化剂及结构优化 [J]. *石油化工应用*, 2010, 29(7): 1-6.
- [7] Mitra I, Saha A, Roy K. Exploring quantitative structure-activity relationship studies of antioxidant phenolic compounds obtained from traditional Chinese medicinal plants [J]. *Molecular Simulation*, 2010, 36(13): 1067-1079.
- [8] Ohkatsu Y, Nishiyama T. Phenolic antioxidants-effect of ortho-substituents [J]. *Polymer Degradation & Stability*, 2000, 67(2): 313-318.
- [9] Jung K, Everson R J, Joshi B, et al. Structure-function relationship of phenolic antioxidants in topical skin health products [J]. *International Journal of Cosmetic Science*, 2016, 39: 217-223.

- [2] 陈琦, 顾正桂. 萃取精馏法分离正丁醇-异丁醇的模拟和实验研究 [J]. *计算机与应用化学*, 2014, 31(1): 113-116.
- [3] 刘艳杰, 潘高峰, 王桂英, 等. 萃取精馏分离乙酸甲酯-甲醇共沸物的模拟 [J]. *青岛科技大学学报: 自然科学版*, 2015, 36(6): 635-639.
- [4] 熊帅, 华超, 宁国庆, 等. 共沸精馏分离烯丙醇-水的工艺模拟及优化 [J]. *计算机与应用化学*, 2016, 33(7): 735-740.
- [5] 陈勇攀, 于洋, 白鹏. 共沸精馏分离丙炔醇-丁炔二醇-水的模拟及优化 [J]. *现代化工*, 2014, 34(3): 139-142.
- [6] 凌乾, 高文斌, 吴廷凯. 变压精馏分离醚后 C4 中甲醇组分模拟研究 [J]. *现代化工*, 2015, 35(12): 147-150.
- [7] 纪智玲, 王志恒, 廖丽华, 等. 具有最低共沸点难分离物系变压精馏分离 [J]. *化工进展*, 2014, 33(S1): 85-88.
- [8] 刘家棋. 分离过程 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2001.
- [9] 刘振学, 王力. 实验设计与数据处理 [M]. 北京: 化学工业出版社 2015: 111-124.
- [10] 王洪海, 耿海腾, 郭佳佳, 等. 正交设计与响应面优化法用于精馏系统的区别 [J]. *河北工业大学学报*, 2014, 3(1): 50-54.
- [11] 魏祯元, 钟耀广, 刘长江. 响应面优化法对香菇多糖提取的工艺研究 [J]. *辽宁农业科学*, 2010, (2): 11-14.
- [12] 李颖畅, 王亚丽, 齐凤元, 等. 响应面法优化蓝毒叶多糖提取工艺 [J]. *食品工业科技*, 2015, (3): 227-231.
- [13] 肖武, 李明月, 阮雪花, 等. 响应面法优化-水硫酸氢钠催化精馏生产乙酸乙酯工艺条件 [J]. *化工学报*, 2014, 65(11): 4465-4471.
- [14] 李群生, 王翔宇. 响应曲面法对三氯氢硅精馏工艺的优化 [J]. *北京化工大学学报: 自然科学版*, 2015, 42(1): 16-20.
- [15] 曹梦习, 赵培, 张辉, 等. 响应面法应用于隔壁塔优化的研究 [J]. *现代化工*, 2016, 36(11): 197-200. ■

- [10] Wright J S, Carpenter D J, McKay D J, et al. Theoretical calculation of substituent effects on the O-H bond strength of phenolic antioxidants related to vitamin E [J]. *Physical Review Letters*, 1997, 119(18): 861-864.
- [11] Nishiyama T, Suzuki T, Hashiguchi Y, et al. Antioxidant activity of aromatic cyclic amine derivatives [J]. *Polymer Degradation & Stability*, 2002, 75(3): 549-554.
- [12] Lin D G, Vorobieva E V. On increasing the efficiency of amine antioxidant [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2010, 98(1): 401-406.
- [13] Schwetlick K, Habicher W D. Antioxidant action mechanisms of hindered amine stabilisers [J]. *Polymer Degradation & Stability*, 2002, 78(1): 35-40.
- [14] Vincent J G, Hassan Y E, William E M, et al. Redesigning alkylated diphenylamine antioxidants for modern lubricants [J]. *Lubrication Science*, 2007; 19: 25-40.
- [15] Gatto V J, Moehle W E, Cobb T W, et al. The relationship between oxidation stability and antioxidant depletion in turbine oils [J]. *Journal of Synthetic Lubrication*, 2007, 24(2): 111-124. ■