

# 对羟基左旋苯甘氨酸三效热泵 蒸发结晶工艺的开发研究

司孟华<sup>1</sup>, 朱玉峰<sup>2</sup>, 张继军<sup>3</sup>, 邓东葵<sup>3</sup>, 张英杰<sup>3</sup>, 郑献军<sup>3</sup>, 赵敏刚<sup>3</sup>

(1. 石家庄经济学院, 河北 石家庄 050021; 2. 河北科技大学, 河北 石家庄 050054;  
3. 石家庄工大公司, 河北 石家庄 050091)

**摘要:** 分析了对羟基左旋苯甘氨酸母液浓缩结晶过程存在的问题, 介绍了三效热泵蒸发结晶工艺。该工艺采用三效并流流程, 利用降膜蒸发器、热泵技术进行低温真空蒸发操作。充分利用了一效蒸发器产生的二次蒸汽, 新工艺汽水蒸发比降至 0.35 t/t, 左旋苯甘氨酸产量提高约 50%。三效热泵蒸发工艺适用于物料处理量大、沸点升高小、蒸发温度低的物料的浓缩结晶。

**关键词:** 对羟基左旋苯甘氨酸; 热泵; 结晶; 节能

中图分类号: TQ110.6

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2007)04-0049-03

## Development research on triple-effect heat-pump falling-film evaporative crystallization technology of *D-p*-hydroxyphenylglycine

SI Meng-hua<sup>1</sup>, ZHU Yu-feng<sup>2</sup>, ZHANG Ji-jun<sup>3</sup>, DENG Dong-kui<sup>3</sup>, ZHANG Ying-jie<sup>3</sup>,  
ZHENG Xian-jun<sup>3</sup>, ZHAO Min-gang<sup>3</sup>

(1. Shijiazhuang University of Economics, Shijiazhuang 050021, China; 2. Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050054, China; 3. Shijiazhuang Gongda Co., Ltd., Shijiazhuang 050091, China)

**Abstract:** The problems which existed in the *D-p*-hydroxyphenylglycine concentrative crystallization process are analyzed. The triple-effect heat-pump falling-film evaporative crystallization technology used in the preparation of *D-p*-hydroxyphenylglycine is introduced. The triple-effect co-current flow process is adopted. The evaporation process is accomplished under low-temperature and vacuum conditions with falling-film evaporators and heat-pumps technology. The secondary steam from the first-effect evaporator is sufficiently utilized, and the evaporative ratio of steam to water is reduced to 0.35 t/t, and the production is improved by 50%. The technology can be used in the process when the amount of concentrative liquid is large, change of raised boiling point is small and evaporation temperature is low.

**Key words:** *D-p*-hydroxyphenylglycine; heat pump; crystallization; energy-saving

对羟基左旋苯甘氨酸(简称 *D* 酸)是药品生产紧缺的重要中间体, 主要用于半合成青霉素和半合成头孢菌素类药物的侧链化合物, 这类药品有阿莫西林、羟氨苄青霉素、克拉维酸盐、羟氨苄头孢、羟氨苄唑头孢、头孢哌酮、头孢曲嗪等。国外 20 世纪 70 年代开始大批量生产 *D* 酸, 近年来欧美等发达国家年需求量在万吨以上。世界上规模较大的 *D* 酸生产企业有荷兰 DSM 公司、西班牙 Dervados 公司等。

我国 *D* 酸的开发与生产和发达国家尚有较大差距, 主要表现在产品收率低、成本高。造成这种结果的主要原因之一是 *D* 酸母液的浓缩结晶工艺落后, 目前我国几家生产企业采用的浓缩结晶方法为循环真空蒸发法和釜式真空浓缩法, 1 t 水消耗蒸汽量达 1.2 t, 且管路及换热管易堵塞。该生产工艺蒸汽消耗量大, 每吨产品仅在浓缩结晶单元就需消耗

蒸汽 40 t, 此外由于传热温差大, 在浓缩结晶过程中料液易在换热管内及管路表面结晶, 使传热阻力加大, 这样就进一步提高了加热管的壁温, 使结晶粒度减小。由于 *D* 酸为热敏性物料, 传统结晶工艺易使产品质量下降甚至成为不合格品。料液在换热管内及管路表面进一步结晶会堵塞管子, 为保证生产正常进行, 必须经常对换热管进行清洗, 使生产周期缩短, 而停车清洗又将损失大量的物料<sup>[1]</sup>。基于此, 石家庄工大公司开发了三效热泵蒸发结晶工艺, 用于 *D* 酸的蒸发结晶。

### 1 多效蒸发技术

蒸发是众多行业生产中的重要单元过程, 降膜蒸发是将料液自降膜蒸发器加热室上管箱加入, 经液体分布及成膜装置, 均匀分到各换热管内, 并沿换

热管内壁呈均匀膜状流下。在液体流下过程中,被壳程加热介质加热汽化,产生的蒸汽与液相共同进入蒸发器的分离室,汽液经充分分离,蒸汽进入冷凝器冷凝(单效操作)或进入下一效蒸发器作为加热介质,从而实现多效操作,液相则由分离室排出<sup>[2]</sup>。

多效降膜蒸发器选型主要考虑到物料处理量的大小、被蒸发物料的沸点升高值以及设备的多少。处理量大时宜采用多效操作。效数越多,蒸汽消耗越小,设备投资越高;物料沸点升高值大,则有效温差小,采用的效数应减小。乏汽(末效二次蒸汽)需回收时应采用间接冷凝器,如列管式、螺旋板式换热器;乏汽不需回收时宜采用直接冷凝器,如直接大气冷凝器、水喷射泵冷凝等。末效蒸发器在常压蒸发时还可将乏汽直接排空,不设冷凝器。考虑流程的选择,顺流操作时,后效蒸发室的压强较前效低,溶液在效间蒸发器的输送所需泵的功率小。另外,由于后效蒸发温度较低,故前效溶液进入后效后,会闪蒸出部分蒸汽,故生蒸汽消耗少。但顺流流程时后效蒸发器内的液体浓度高、温度低、黏度高、传热速率小。逆操作时与顺流操作相反,前效液体温度高、浓度高,后效液体温度低、浓度低,使各效的传热速率接近,但所需效间蒸发器过料泵功率大,蒸汽消耗多,故不适于处理热敏性物料,也不适于处理随着温度和浓度提高介质腐蚀性增强的物料。此处还可以根据物料的具体情况采用平流及混流流程。蒸发器加热面积的确定由物料平衡、热量平衡、传热计算和采用的流程形式等因素综合决定<sup>[3]</sup>。选择三效热泵蒸发结晶工艺用于低溶解度、易结晶、热敏性的对羟基左旋苯甘氨酸的蒸发结晶生产,使生产企业的产品成本降低。

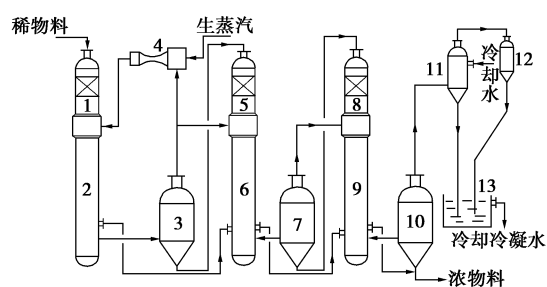
## 2 工艺流程及技术难点

基于原D酸生产工艺存在的问题,针对D酸母液的特点,研究开发了三效降膜热泵蒸发浓缩结晶新工艺,并为该工艺配套了生产设备。

### 2.1 工艺流程

三效降膜热泵蒸发浓缩结晶工艺流程如图1所示。

原料液分别进入一效和二效降膜蒸发器,生蒸汽通过喷射式热泵与一效加热室来的二次蒸汽的一部分混合,作为一效加热室的加热蒸汽,经过加热的料液进入一效分离室进行闪蒸,由于蒸发过程中有大量晶体析出,所以在一效蒸发室和分离室下方同时出料,二效蒸发流程与一效过程相似,不过其加

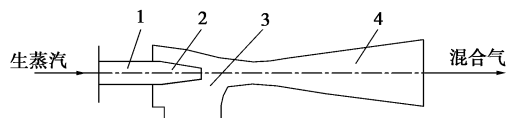


1,5,8—液体分布器;2—一效加热室;3—一效分离室;4—热泵;  
6—二效加热室;7—二效分离室;9—三效加热室;10—三效分离室;  
11—直接冷凝器;12—旋液分离器;13—液封槽

图1 三效热泵蒸发流程图

热蒸汽为一效蒸发室二次蒸汽的一部分,二效蒸发过程也是在其加热室和分离室同时出料,二效蒸发的乏汽通过间接冷凝器冷凝,同一效蒸发器和二效蒸发器的冷凝水并联流入冷凝水罐。三效蒸发器和二效蒸发器同前。冷凝水罐中的冷凝水周期性回收用于再生产。

热泵蒸发原理为:生蒸汽由蒸汽喷射泵将一效蒸发器中产生的二次蒸汽抽吸并压缩,与生蒸汽混合(或用机械式压缩机将二次蒸汽压缩),从而使低品位的二次蒸汽变为高品位的加热蒸汽再次利用,使生蒸汽消耗量大大降低,例如单效热泵蒸发的蒸汽消耗量可达到双效甚至三效的水平。热泵蒸发尤其适用于热敏性物料、沸点升高值小的物料和能够提供高压蒸汽的场合。喷射式热泵稍加变化还可用作过热蒸汽变为饱和蒸汽的装置。图2所示为喷射式热泵的工作原理图。



1—入口管;2—喷嘴;3—吸入室;4—扩压管

图2 热泵工作原理图

### 2.2 D酸母液浓缩结晶的技术难点

(1) D酸的溶解度低且随温度变化不大,45~65℃条件下的溶解度只有3.5%(质量分数),因此只能采用蒸发结晶的方法进行浓缩,且在蒸发过程开始就有结晶出现,物料结晶给蒸发带来了很大的困难,如何防止结晶在换热管及管路表面“结疤”成为蒸发工艺及设备选用时应着重考虑的问题。

(2) 浓缩比大,目前较先进的生物法生产工艺,其母液质量分数约为3%,浓缩结晶工段需要蒸发大量的水分,为降低生产成本必须降低该工段的蒸

汽消耗量,蒸发领域常用的节能方法为多效蒸发,由于D酸为热敏性物料,蒸发温度不能过高,从而限制了多效蒸发的效数。

(3)D酸为热敏性物料,根据试验结果及经验,浓缩结晶过程中物料的温度不能超过70℃,并应尽量减少物料的加热时间。

### 3 节能蒸发工艺流程的特点

#### 3.1 热泵技术

热泵技术是将低品质能源转化为高品质能源进行利用,可以起到节能效果。在蒸发行业中,多用喷射式热泵,因其没有转动部件,不易损坏、易维修,也便于对现有设备进行改造。由于采用低温工艺,若不采用热泵,需将生蒸汽节流降压使用,从而造成能量浪费,热泵的应用将低品质的二次蒸汽转化为高品质能源进行利用,进一步降低了能耗,也充分利用了生蒸汽的能量。带热泵的三效蒸发系统的能耗比原三效蒸发系统小,可见在该工艺中应用热泵可以起到很好的节能效果。带有热泵的三效蒸发系统单位蒸汽能耗为0.35 t/t。

#### 3.2 并流工艺

该工艺采用的是三效并流流程,D酸溶解度随温度变化不大,在蒸发过程中会有大量晶体析出,而其溶液质量分数基本恒定保持为2.8%,在蒸发中不存在得到高浓度溶液的问题,而顺流和逆流流程都是为了不断提高完成液的浓度,所以采用了并流流程。在生产过程中,一效、二效和三效流程都有晶体析出,且同时出料。

如图1所示,采用新型结构的蒸发器分离室,不仅兼作结晶器且可以回收利用余热。在生产工艺中充分考虑到余热的利用。利用热泵技术使一效二次蒸汽的一部分与生蒸汽混合用于一效蒸发,剩下的一效二次蒸汽用于二效蒸发器的蒸发,这样就充分利用了一效二次蒸汽。从一、二效加热室出来的料液进入各自的分离室,由于其存在过热度而进行闪蒸,这样又充分利用了从加热室出来的过热料液所具有的余热。

#### 3.3 低温真空蒸发

由于D酸是热敏性物料,蒸发温度过高会造成D酸变质或产品质量变差,所以必须采用低温蒸发,一效和二效加热室的蒸发温度分别为57℃和46℃,完全避免了因蒸发温度过高而引起的产品变质或产品质量变差。要进行低温蒸发操作,其传热温差就会较小,笔者利用真空操作,降低了料液的沸

点,从而增加了蒸发的传热温差,提高了设备的蒸发强度。

#### 3.4 采用降膜蒸发器

降膜蒸发器具有传热系数较高、传热温差损失小,适用于处理热敏性物料、易于实现多效操作、适宜蒸发黏性较大的物料,因此被广泛应用于各行业的蒸发过程中。该工艺的操作条件为低温蒸发,传热温差较小,又是用于热敏性物料的蒸发,在降膜蒸发器中物料一次通过加热表面,对物料加热时间短,可以很好地避免物料因加热时间过长而引起的变质和质量变差,所以在该工艺中选用降膜蒸发器。

但是D酸的溶解度随温度变化不大,为提高D酸的收率,需将质量分数2.8%的D酸蒸发到30.0%,在蒸发过程中会有大量结晶出现,一般认为降膜蒸发器不适用于有晶体析出的工况。因此,经过研究和分析,通过结构和流程设计解决了降膜蒸发器应用于有晶体析出工况的问题,采用了具有较高传热系数的降膜蒸发器对物料进行蒸发。

### 4 试验结果

工业试验的实际操作参数为:生蒸汽压力为0.35 MPa,一效加热室温度为82℃,一效分离室温度<59℃;二效加热室温度为56℃,二效分离室温度<47℃;三效加热室温度为45℃,三效分离室温度<40℃。D酸蒸发结晶新工艺与原单效蒸发结晶工艺的对比情况见表1。

表1 D酸蒸发结晶新工艺与原蒸发结晶工艺的对比

	原蒸发结晶工艺	三效热泵蒸发结晶工艺
蒸水量/t·h <sup>-1</sup>	5	5
蒸汽耗量/t·h <sup>-1</sup>	6.00	1.75
冷却水用量/m <sup>3</sup> ·h <sup>-1</sup>	150	75
功率/kW	18	27
洗罐时间/h	20.00	0.33

通过新工艺工业试验及与原生产工艺的对比,结论如下:

(1)该工艺中采用了热泵技术,充分利用了一效蒸发器的二次蒸汽,节能效果明显。原生产工艺汽水蒸发比为1.20 t/t,而新工艺中仅为0.35 t/t。同时降低了末效二次蒸汽的冷凝负荷,大大减少了冷却水用量。

(2)新工艺对蒸发设备采用每批料清洗一次,清洗时间仅为20 min,蒸发每批料用时约24 h,这样每批料生产周期(蒸发时间+清洗时间)约为24 h。

(下转第53页)

白质,在浓缩操作中,还必须严格防止酶的变性失活,以最大限度地提高产品收率。目前,酶液的浓缩方法主要有3种:试剂浓缩、减压浓缩法和超滤浓缩法。试剂浓缩工艺可用聚乙二醇(PEG)吸收酶液中的水分,该法简便、效率高,但试剂价格较贵,作为工业化生产因成本问题则不予考虑;减压蒸发浓缩法采用减压装置使待浓缩酶液在一定的真空度和温度下进行,对酶液等热敏性物质,减压装置多采用离心薄膜蒸发器和刮板式蒸发器;超滤浓缩法是在常温、无相变时的浓缩过程,在加压条件下,将浓缩液通过一层只允许水分子等小分子选择性透过的微孔超滤膜,而酶大分子被滞留,从而达到酶液浓缩的目的。减压蒸发浓缩和超滤浓缩皆可用于工业化生产,但各有利弊,2种方法的对比情况见表1。

表1 减压蒸发浓缩和超滤浓缩比较

	温度/℃	压力/MPa	相变化	热源
超滤浓缩	常温	约0.25	无	无
刮板蒸发浓缩	35~40	约0.10	有	有

分别采用超滤法和薄膜蒸发法来浓缩250 L某种蛋白酶抽提液,薄膜蒸发法能耗为 $5.60 \times 10^5$  kJ,而超滤法能耗仅为 $6.90 \times 10^4$  kJ。可见,薄膜蒸发法的能耗约为超滤法的8.1倍。无锡市酶制剂厂在食品级 $\alpha$ -淀粉酶的生产中,采用了超滤技术后每年节煤500多t,直接经济效益超过13万元。由此可见,与薄膜蒸发法相比,超滤浓缩工艺不仅能耗与生产成本都低,而且还可以最大限度地减少酶的失活。因此在该生产设计中采用超滤浓缩工艺。

## 2 超滤工艺

### 2.1 超滤浓缩原理及影响因素

超滤膜具有不对称结构(称为不对称膜)。表面

(上接第51页)

而原工艺中每蒸发2批料清洗设备1次,清洗时间为20h,这样原工艺每批料生产周期为34h。因此新工艺较原生产工艺产量提高约50%。若按年生产时间8000h计,原工艺可生产220批投料,新工艺则可生产332批投料,经济效益十分明显。

(3)三效热泵蒸发流程适用于物料处理量大、沸点升高小、蒸发温度低的物料。如用于葡萄糖蒸发时,蒸发量可达30t/h,每吨物料蒸汽耗量为0.135~0.170t。有效解决了浓缩比大、溶解度低及热敏性物料蒸发结晶的工艺问题。该流程尤其适用

为活性层,起过滤作用,孔隙直径约为100nm,厚度为0.2~0.5 $\mu$ m;底部为支撑层,起支持活性层的作用,孔隙直径为0.1~1.0 $\mu$ m,厚度为50~100 $\mu$ m。由于活性层很薄,流体阻力较小且不易使孔道阻塞,因而,颗粒就被截留在膜的表面。

膜分离实质是由于物质通过膜的传递速度的不同而得到分离。超滤过程是一种以压力为推动力的膜分离技术,溶质或悬浮物料按粒径大小不同进行分离,比膜孔小的物质和溶剂(水)一起透过膜,而较大的物质则被截留。能否采用超滤浓缩工艺,与膜的特性(空隙度、圆柱形孔道直径、厚度)、操作条件(膜两侧压力差、温度)、溶液性质(浓度、黏度、pH)等均有直接关系。此外,对于生物高分子酶,会因强力搅拌或高速冲刷而使酶活力损失<sup>[3-4]</sup>,故只能根据酶的特性适当控制流速。表2所示为不同类超滤器的最高剪切率及对过氧化氢酶失活的影响。

表2 各种超滤器的剪切力对过氧化氢酶失活的影响

超滤器类型	失活率/%	最高剪切率/ $s^{-1}$
TC-1型	7	10000
TF型	26	22000
Chemapac 震动器	46	81500

### 2.2 工业化生产纤维素酶使用超滤浓缩的可行性

超滤浓缩在常温或略偏低温且无相变的情况下进行,操作压力为低压(约0.25MPa),对热敏性物质的影响很小,可保证酶不易失活。影响超滤浓缩的压力、温度、pH、流体剪力等均可以通过适当的工艺流程设计和操作控制来满足生产要求,防止对酶活力的影响。

而就溶质分子大小来看,纤维素酶中的 $C_1$ 、 $C_x$ 酶的相对分子质量为45000~75000,相当于球形直径为350~760nm,而超滤适用阻截溶质的相对

于处理量很大的医药中间体、中药提取物、果汁、牛奶等热敏性物料的蒸发。

### 参考文献

- [1] Meadhr R O. Model for secondary nucleation in a suspension crystallizer [J]. *AIChE Journal*, 1996, 42(4): 1408-1410.
- [2] Zijlema T G, Geertman R M, Witkamp G J, *et al.* Antisolvent crystallization as an alternative to evaporative crystallization for the production of sodium chloride [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2000, 39(3): 1330-1332.
- [3] Byrne P, Bosander P, Parhammer O, *et al.* A primary secondary and pseudo-tertiary mathematical model of a chlor-alkali membrane cell [J]. *Journal of Applied Electrochemistry*, 2000, 30(3): 1361-1362. ■