离心溶剂萃取系统在原料药生产中的应用研究

朱碧肖，陈崔龙
（合肥通用机械研究院有限公司，安徽合肥 230031）

摘要：该研究旨在提高离心溶剂萃取系统在原料药生产中的本质安全水平。基于物料特性和法规要求，选取维生素和前列腺素提纯作为典型应用案例，较为系统地阐述了离心溶剂萃取系统设计、计算、关键设备选型和配套设施选用等内容，并着重介绍了相平衡条件下的充氮测氧系统设计，结果显示维生素收率达到96.6%以上，杂质含量降低至0.7%以下。同时，针对离心萃取设备技术发展所产生的新问题，提出了合理化建议，对离心溶剂萃取系统在原料药生产中的应用具有借鉴作用。

关键词：溶剂萃取；离心；原料药；生产；充氮；测氧
中图分类号：TQ463　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)03-0438-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.03.019

Application Research of Centrifugal Solvent Extraction System in API Production

ZHU Bixiao, CHEN Cuilong
(*Hefei General Machinery Research Institute Co., Ltd., Hefei 230031*)

ABSTRACT: This study aimed to improve the intrinsic safety level of centrifugal solvent extraction systems in the production of active pharmaceutical ingredients(API). According to the material characteristics and regulatory requirements, this paper systematically described the design, calculation, key equipment selection and supporting facilities selection of centrifugal solvent extraction system with the typical application in purification of vitamins and prostaglandin, and emphatically introduced the design of nitrogen charging and oxygen measuring system under the condition of phase equilibrium. The results showed that the yield of vitamin was more than 96.6% and the contents of impurities were reduced to less than 0.7%. Meanwhile, reasonable suggestions which could be used as a reference for the application of centrifugal solvent extraction system in API production were put forward according to the new problems of the development of centrifugal extraction equipment technology.

Key Words: solvent extraction; centrifugation; active pharmaceutical ingredients(API); production; nitrogen charging; oxygen measuring

原料药，即活性药物成分（active pharmaceutical ingredient，API），是指药品中的一种或几种有药效作用的物质，多由化学、生物等方法获取。中国是全球最大的API生产及出口国[1]。我国的API生产在全球医药产业链中占据重要地位，竞争力强劲，其中维生素、抗菌药和解热镇痛药的生产在全球占有举足轻重的地位。

API合成一般包括多步化学反应和一些物料的物理处理等生产过程，生产操作单元较为复杂[2—3]，涉及反应、萃取、脱色、过滤、结晶、离心和干燥等。离心溶剂萃取系统综合了混合传质与离心分离2个操作单元[4]，可替代传统的搅拌罐、反应釜、混合槽与沉淀罐设备，实现密闭、连续、快速操作，具有萃取效率高、相平衡速度快、溶剂耗用量少等优点，成为技术发展的新趋势，尤其适用于易挥发、有毒、敏感性物料的生产。用于合成API的化工原

收稿日期：2022-06-08
作者简介：朱碧肖(1990—)，女，工程师，硕士研究生，从事过滤与分离设备设计的研究。
E-mail：zhubixiao.1990@163.com

料包含碱、无机酸和无机盐等无机化合物，如氢氧化钠、硫酸、三氯化铝、氨等；以及有机酸、酯、酚、苯等有机化合物，如甲酸、二乙酯、苯酚、乙醛、硝基苯等。这些化合物大都被列入重点监管的危险化学品名录。在离心溶剂萃取工艺中，常需要采用有机物对一些不溶于水的有机物原料进行萃取，或作为反应物的载体，如甲苯、乙醚、丙酮、乙醇、氯仿、乙酸乙酯等，大多易燃易爆、有毒有害。

因此，离心溶剂萃取系统的设计需要综合考虑工艺要求、物料特性、设备特点，将本质安全融于设计要素。离心溶剂萃取系统的核心设备是离心萃取机，与一般离心机不同的是，其转子内部的物料在离心力场作用下呈相平衡状态，并受到外部压力、结构参数、分离因数等多重影响，目前相关研究甚少。本研究尝试通过 API（维生素和前列腺素）生产中的典型案例，采用离心溶剂萃取系统对混合物体系进一步纯化，以较全面地介绍了离心溶剂萃取系统的设计，以供参考。

1 离心溶剂萃取系统的设计

1.1 工艺参数

本项以维生素混合物为例进行阐述。混合物中维生素的质量分数为 20.2%，正辛烷质量分数为 70.7%，油性杂质质量分数为 9.1%，原料处理量为 0.7 m^3/h，pH 3 ～ 4。萃取剂用 76% 乙酸，密度值为 1 050 kg/m^3。

1.2 萃取参数

萃取参数主要包括串联形式、相比、级数、分离因数等。理论计算方法有代数法、图解法和逐级计算法，但都有一定的局限性，如图解法一般采用正三角形相图方法来计算萃取相系的平衡关系，存在一定误差 [5]。也可通过 Aspen 等软件 [6]，利用给定热力学条件下的液 - 液平衡或液 - 自由水平衡模型进行计算，但计算模型不能兼顾物料中其他组分的影响，也存在一定误差。生产上多以实际操作参数为基础，采用实验室小流量离心溶剂萃取系统进行试验，以探明相比、级数、分离因数、串联形式等重要萃取参数。该法较为方便、有效且准确度高。

本研究采用 CTX50-N 型实验室小流量离心萃取系统进行模拟试验，确定维生素混合提纯选用 2 级正萃、4 级反萃串联逆流萃取系统，详细萃取参数如表 1 所示。

1.3 设备选型

根据工艺参数与萃取参数，可以进行离心溶剂萃取系统核心设备——离心萃取机的选型计算。主要从以下几个方面进行。

1.3.1 材质

物料中含 76% 乙酸，操作温度常温以下，因此设备过流材质选用不锈钢 316L。因物料中还含有正辛烷、乙酸等有机物，设备中与物料接触部分的密封件选用外包聚四氟乙烯的材质。

1.3.2 结构

物料中含正辛烷，属于易燃易爆物。设备结构上应避免机械密封等摩擦，关键密封面采用 TG 榫槽面式。

1.3.3 型号

根据原料处理量为 0.7 m^3/h，结合表 1 中萃取参数，可计算得出各工段离心萃取机的混合通量要求，如表 2 所示。

初步选型后，可结合公式对混合通量给予验证。离心萃取机的最大处理能力可按式①计算。

$$Q_{max}=0.14nD^2L \qquad ①$$

式中：Q_{max} 为离心萃取机的最大处理通量 /(m^3·h^{-1})；n 为转鼓转速 (1 800 r/min)；D 为转鼓内直径 (0.25 m)；L 为转鼓分离区有效长度 (0.4 m)。计算得到转子内径为250 mm的离心萃取机最大处理通量为6.3 m^3/h，大于反萃时最大混合通量 2.34 m^3/h，有一定余量，

表 1 萃取参数表

Tab.1 Extraction Parameter Table

工段	级数	油相(O)	水相(W)	相比(O/W)	操作温度/℃	pH值	分离因数
正萃	2	原料(维生素混合物)	乙酸	1∶2	<20	3～4	≥420
反萃	4	正辛烷	含维生素的乙酸溶液	2∶3	<25	4～5	≥420

表 2　离心萃取机表

Tab.1　Centrifugal Extractor Table

工段	台数	油相进量/($m^3·h^{-1}$)	水相进量/($m^3·h^{-1}$)	混合通量/($m^3·h^{-1}$)	转子内直径/mm	转速/($r·min^{-1}$)	分离因数
正萃	2	0.70	1.4	2.10	250	1 800	450
反萃	4	0.94	1.4	2.34	250	1 800	450

说明设备选型是符合工艺要求的。

在实际混合通量下，物料的分离时间可按式②近似计算。

$$t=\frac{(\pi/4)\cdot(D^2-D_L^{*2})L}{Q/3\ 600} \qquad ②$$

式中：t 为分离时间 /s；D_{L*} 为轻相堰直径（0.145 m）；Q 为实际进料通量 /($m^3·h^{-1}$)。将正萃工段实际进料量 2.10 m^3/h 和反萃工段实际进料量 2.34 m^3/h 分别代入式②，计算得到正萃工段和反萃工段的单级分离时间分别为 22.3 和 20.0 s。

由式②可知，当分离时间不够，出现相夹带时，可适当降低进料量。

1.3.4　操作参数

在实际操作中，离心萃取机的轻相堰板尺寸固定不变，重相堰板尺寸是可更换、调节的。通过调节重相堰板尺寸，可控制轻、重相分界面半径（r_i）在轻相堰板和隔腔之间，确保轻重相均不夹带，即 $r_L^* < r_i < r_1$［其中，r_L^*为轻相堰板半径（r_L^*=7.25 cm）；r_1 为隔腔半径（10.6 cm）］。r_i 需要根据物料密度进行计算，计算公式如式③所示 [7]。

$$r_i=\sqrt{\frac{r_H^2-r_L^2(\rho_L/\rho_H)}{1-(\rho_L/\rho_H)}} \qquad ③$$

式中，r_H 为重相液环半径 /cm，一般比重相堰板半径（r_H^*，r_H^*=7.8 cm）缩小 0.15 ～ 0.30 cm，具体根据萃取机转子半径决定，半径越大，缩小程度越大，此处 r_H=7.5 cm；r_L 为轻相液环半径 /cm，一般也比 r_L^*缩小 0.15 ～ 0.30 cm，同样根据萃取机转子半径决定缩小程度，半径越大，缩小程度越大，此处 r_L=7 cm；ρ_H 为重相的密度（1.05 g/cm^3）；ρ_L 为轻相的密度（0.7 g/cm^3）。

根据式③计算得到 r_i=8.4 cm，满足 $r_L^* < r_i < r_1$，表明堰板尺寸符合要求。当两相出液出现夹带，可按表 3 进行调节。

表 3　相夹带与重相堰板调节的关系

Tab.3　Relation between Phase Entrainment and Heavy Phase Weir Plate Regulation

相夹带现象	原因分析	采取措施
轻相夹带重相	界面半径离轻相堰口太近	增大重相堰板半径
重相夹带轻相	界面半径离重相堰口太近	减小重相堰板半径
两相互有夹带	轻重相分界带太宽	减小重相堰板半径

1.4　系统设计

本研究采用由 2 级正萃、4 级反萃组成的串联逆流萃取系统，系统设计除了要考虑物料衡算，还要考虑物料走向、萃取剂循环、相比控制、转速调节等因素。整个离心溶剂萃取系统如图 1 所示。系统主要包含的设备如表 4 所示。

正辛烷爆炸极限为 0.8%～ 6.5%（体积分数），闪点温度为 13 ℃（闭口闪点）。基于本质安全，除考虑密闭防爆、静电导出、液位温度等参数监测以及振动报警连锁外，该系统中还增设了充氮测氧装置。与其他分离设备不同的是，离心溶剂萃取系统需要根据离心萃取设备技术参数计算充氮压力范围，以免破坏转子内部的相平衡。由于在线充氮测氧技术应用在离心萃取系统上极少，下面将作重点介绍。

离心萃取机分离因数一般大于 300，轻、重两相在泰勒涡流作用下混合传质，进入转子内部后，在离心力场作用下，形成压力平衡 [8]，如图 2 所示。计算公式如式④所示。

$$\int_{r_i}^{r_0}\omega^2\rho_H r dr+\int_{r_L^*}^{r_i}\omega^2\rho_L r dr+P_1=\int_{r_H^*}^{r_0}\omega^2\rho_H r dr+P_0 \qquad ④$$

式中，r 为任一位置的半径 /m；r_i 为轻重相分界面半径（m）；r_H^*=0.078 m；r_L^*=0.072 5 m；r_1=0.106 m；r_0 为转鼓内半径（0.125 m）；ρ_H=1 050 kg/cm^3；ρ_L=700 kg/cm^3；ω 为转鼓旋转角速度（188 rad/s）；P_0 为堰板上方压力（0）；P_1 为转鼓内部压力 /Pa。由于转子内部的两相液体分界面对外界压力变化非常敏感，进行在线充氮测氧时，需要控制充氮的压

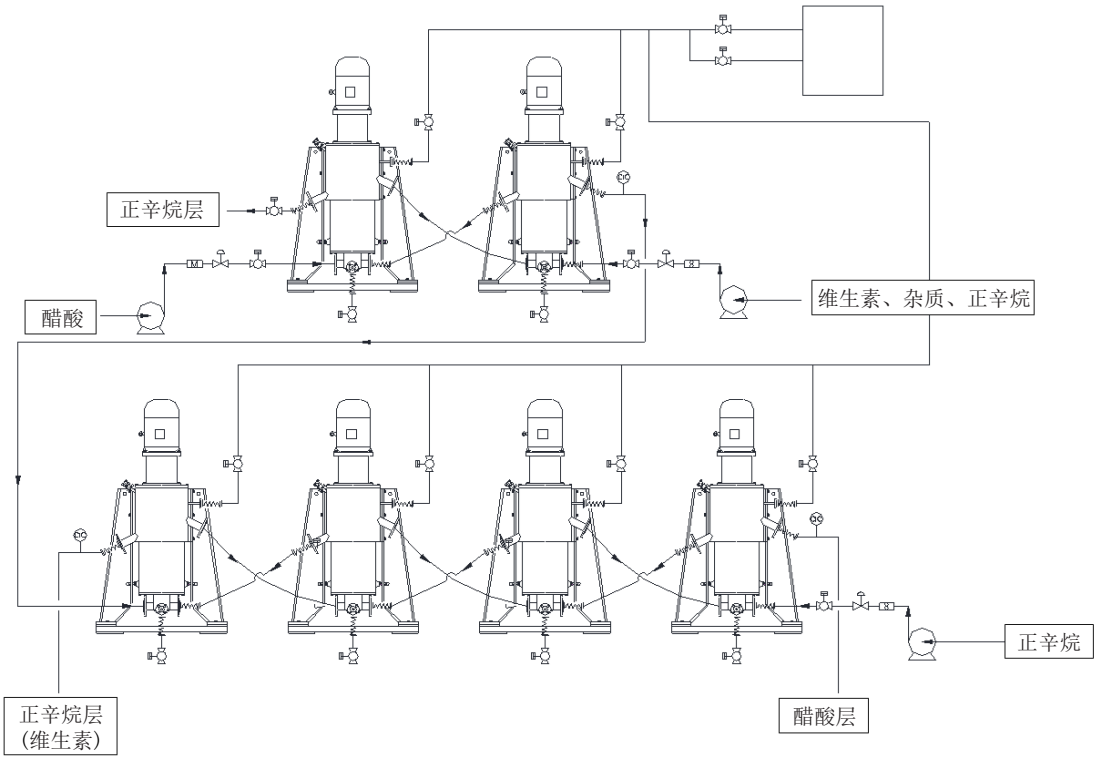


图 1 维生素的离心溶剂萃取流程示意图

Fig.1 Process Flow Diagram of Centrifugal Solvent Extraction of Vitamins

表 4 维生素的离心溶剂萃取系统设备明细表

Tab.4 Equipment List of Centrifugal Solvent Extraction of Vitamins

序号	名称	数量	用途
1	离心萃取机	6台	正萃段，2级串联逆流 反萃段，4级串联逆流
2	计量泵	3台	正萃段：乙酸进，1台；原料进，1台 反萃段：正辛烷进，1台
3	金属软管	14根	离心萃取机对外连接用
4	四通式视镜	8只	离心萃取机出口管路观察用
5	流量计	3只	正萃段：乙酸进，1只；原液进，1只 反萃段：正辛烷进，1只
6	充氮测氧系统	1套	6台离心萃取机内部充氮测氧，控制氧含量
7	现场操作盒	1只	各离心萃取机、各泵的操作按钮、指示灯等
8	配电柜	1套	含各离心萃取机调速用的变频器，程序控制用可编程逻辑控制器(PLC)以及低压电器等
9	进、出液储罐	1套	进出液储备用

力。为保证轻重相均不夹带，即满足 $r_L^* < r_i < r_1$，分别将 r_i 的上、下限值代入式④，计算得到 －15 kPa< P_1<21.6 kPa，因此，充氮压力不能超过 21.6 kPa，实际操作时一般控制在微正压，即 2 ～ 10 kPa。

1.4.1 充氮装置

充氮装置主要由氮气源、开关阀、预处理单元、流量计和压力传感器等组成。氮气管路分成 2 条线：一条线氮气量大，用于离心萃取机启动前的内部吹扫；另一条线氮气量小，用于离心萃取运转时内部补充氮气。充氮装置流程图如图 3 所示。

氮气源压力一般为 0.4 ～ 0.6 MPa，经预处理去掉油、水等杂质；减压阀将氮气减压至约 2 kPa，以免高压氮气对管路、设备产生冲击；微正压传感器检测设备内压，低于 2 kPa 时，发出报警或充氮

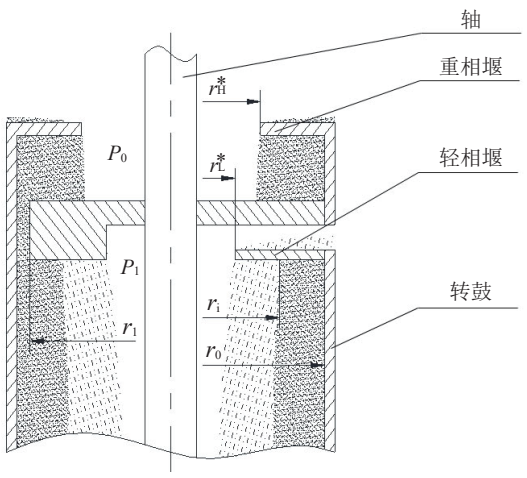


图 2　转子内部界面分布图

Fig.2　Distribution Map of Rotor Internal Interface

补压。

1.4.2　测氧装置

测氧装置由预处理单元和氧气分析单元组成。流程图如图 4 所示。

预处理单元设计两路采样气体清洗器，去除采样气体中的乙酸、正辛烷等腐蚀性、强溶解性成分，以免破坏传感器或引起误差。氧气分析单元量程为 0～25%（体积分数），分辨率达 0.1%（体积分数），带开关量输出，直接与全流程自动化系统通信，实现自动化控制。

离心萃取机上盖设充氮口和排气口，均采用内径 15 mm 的 DN15 管；轻相出口上设气体取样口，

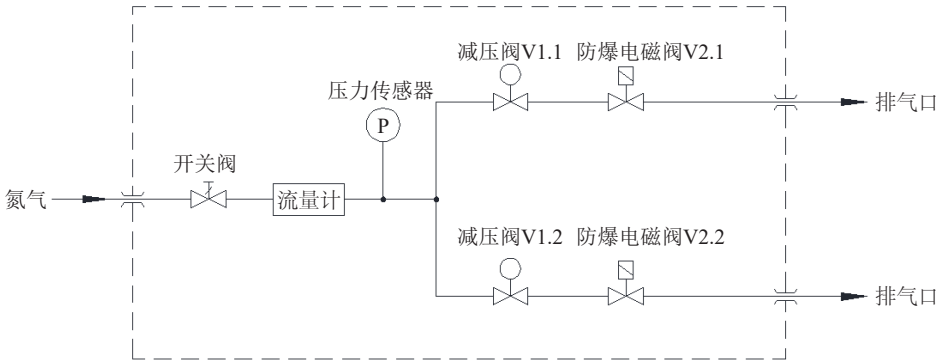


图 3　充氮装置流程图

Fig.3　Process Flow Diagram of Nitrogen Charging Device

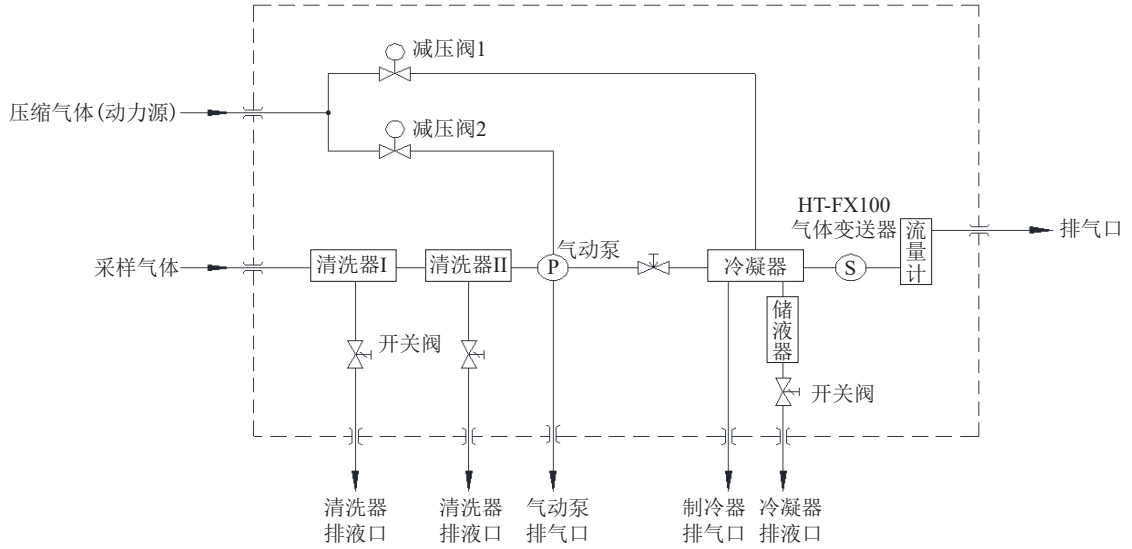


图 4　测氧装置流程图

Fig.4　Process Flow Diagram of Oxygen Measuring Device

采用内径10 mm的DN10管。充氮测氧由“氮气置换”与“氧含量检测及控制”2个工作过程构成。开机前以大气量进气［≥1 m^3/min（标准状态）］进行氮气置换，氧含量降低至设定安全值（一般体积分数<3%）后，依次开启各离心萃取机，达到额定转速后，按工艺要求开始进料。进料稳定后进行小气量补气，使离心萃取机在2～10 kPa微正压状态下运行。当机内氧含量升高到预警值（一般体积分数为4%～5%）时，自动进行小气量补气，以降低氧含量；当机内压力过高（>10 kPa）时，排气阀自动开启。若氧含量持续增高，则设备会降速、停机并报警。

离心溶剂萃取系统用于自控的硬件一般有PLC、扩展模块、分散控制系统（DCS）、变频器、人机界面等，需要根据国家或行业标准，考虑冗余及硬件故障裕度，以保障系统稳定、安全地运行。如逻辑控制器内部采用以太网的通信负荷不应超过20%，中央处理单元负荷不应超过额定负荷的50%[9—10]。

1.5 运行小结

经实际运行测算，离心溶剂萃取系统每天可连续工作16 h，全流程自动化减少了离心萃取系统的启停耗时（每批次20 min），降低了人为因素干扰和运维时间，提高了生产效率；机内氧含量一直在0.8%（体积分数）以下，处于安全状态。轻、重两相出液分相清楚、不夹带，维生素收率达到96.6%以上，杂质含量降低至0.7%以下。经反萃后，乙酸得到再生，可循环使用。

2 前列腺素纯化案例

水相为含前列腺素的反应液，处理量为200 L/h，密度为1.03 g/cm^3，pH 6.0～6.5，操作温度为常温，其中前列腺素含量小于3%；油相萃取剂为乙酸乙酯，密度为0.9 g/cm^3。离心溶剂萃取系统采用3级逆流萃取形式，油水比为1∶1，萃取得到洗脱后的纯化反应液。离心溶剂萃取系统的主要设备如表5所示。

离心溶剂萃取系统工艺流程图如图5所示。

乙酸乙酯易燃易爆，离心溶剂萃取系统实现了安全、高效、可靠、稳定生产。经3级萃取纯化后，反应液中前列腺素含量低于0.6%，收率大于80%。

3 萃取设备浅析

离心溶剂萃取系统经过几年的发展，在化学原料药、中药等领域得到较广泛应用[11—18]，逐渐被行业接受。随着技术发展，其关键设备离心萃取机在技术参数、结构形式、新材料应用等方面有了较大改变，形成了技术优势，但也带来了新问题，如表6所示。

上述问题还需进行长期、系统的相关基础研究，如大直径塑性转子高速下的静电累积问题、上悬式转子的共振问题等，在系统设计上要基于本质安全进行整体考虑。根据应用经验，离心溶剂萃取系统

表5 前列腺素纯化使用的离心溶剂萃取系统设备明细表

Tab.5 Equipment List of Centrifugal Solvent Extraction for Prostaglandin Purification

序号	名称	技术参数	数量	用途
1	离心萃取机	转子内直径150 mm	3台	萃取纯化
2	计量泵	0.55 kW	1台	物料：反应液进料
		0.75 kW	1台	物料：乙酸乙酯进料
3	金属软管	DN25管	10根	级间连接
4	四通式视镜	DN25管	6只	出口物料状态监测
5	反应液储罐	300 L	1只	物料储备
6	乙酸乙酯储罐	800 L	1只	萃取剂储备
7	出料储罐	300 L	1只	乙酸乙酯1次洗出液
8	出料储罐	600 L	1只	乙酸乙酯2、3次洗出液
9	出料储罐	300 L	1只	洗后反应液
10	现场操作盒	—	1只	防爆，各萃取机、泵的操作
11	配电柜	—	1套	含各萃取机调速用变频器，PLC及低压电器
12	流量计	200 L/h	3台	物料：乙酸乙酯监测
		200 L/h	1台	物料：反应液监测

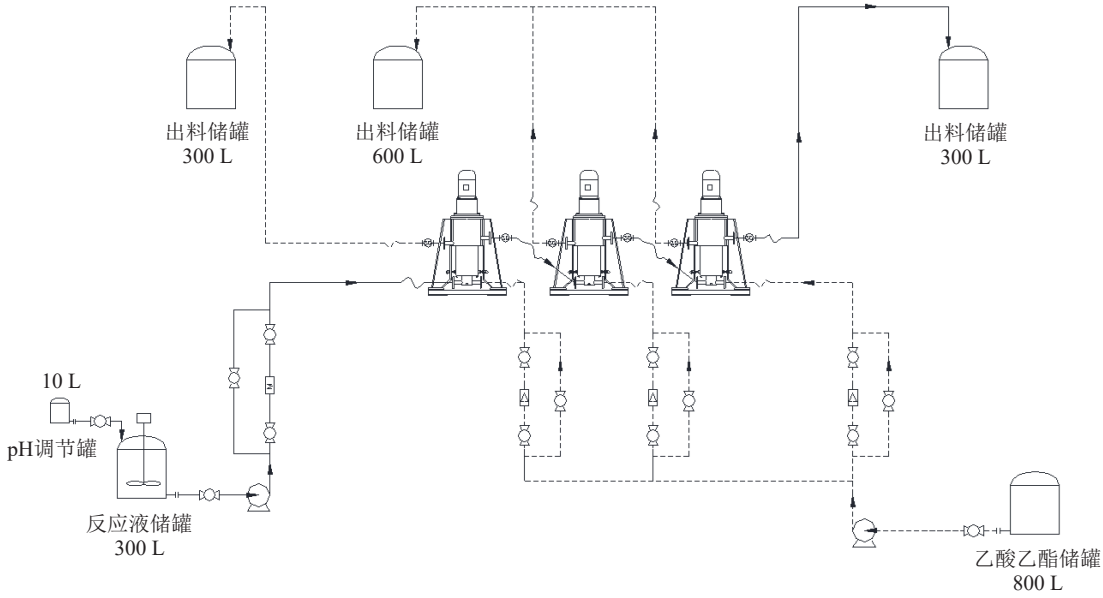


图 5　前列腺素纯化离心溶剂萃取流程图

Fig.5　Process Flow Diagram of Centrifugal Solvent Extraction for Prostaglandin Purification

表 6　离心萃取机技术发展及问题浅析

Tab.6　Developments and Problems of Centrifugal Extractor

序号	项目	传统技术	新技术	问题分析
1	技术参数	转子内径≤ 350 mm；转速≤ 1 500 r/min；最大混合通量≤ 8 m^3/h	已实现了系列化：最大转子内径为 1 200 mm；转速 980 ～ 3 000 r/min；最大混合通量≤ 120 m^3/h	溶剂级存量由 20 ～ 30 L 增至 300 ～ 500 L；溶剂挥发量、易燃易爆物体量、静电累计等危险因素显著提高
2	结构形式	桨叶式，结构型式单一	环隙式、刚性支撑上悬式、挠性支撑上悬式等多种结构形式并存	搅拌强度、共振等带来系列安全问题
3	材料	不锈钢为主	除不锈钢等金属材料外，还发展了钢基喷涂、全氟材料等新材料	塑性材料的强度、静电等影响研究不足
4	工艺级数	级数少，基本为 3 ～ 10 级	级数显著增加，常见几十级、数百级的规模	程序、操作、数据量等更复杂，全流程自动化要求更高
5	应用范围	应用范围较窄，仅在化工废水等少数领域应用	应用范围广泛，几乎涵盖了化工、医药、石油石化、湿法冶金、稀土、核能等所有国民经济领域	物料体系更复杂，工艺要求更综合

宜通过设置轴温、振动、转速、氧含量、内部压力等检测手段，形成全流程自动控制数据基础。此外，萃取机塑性材料转子需设置内部金属电极以导出静电并可靠接地；进口、出口处宜设置过程监控仪表、视镜和取样装置；对外管路须为软连接等。

4　总结

安全是 API 生产企业生存和发展的必要条件。本研究基于 API 生产中物料多具有易燃易爆、有毒的特性，系统阐述了离心溶剂萃取系统的整体设计、计算、关键设备选型、充氮测氧装置的配套。通过理论分析和经验数据，介绍了维生素和前列腺素 2 个典型案例中离心萃取系统的设计及应用效果。此外，浅析了目前离心萃取设备存在的问题和建议措施，为技术人员设计提供参考。离心溶剂萃取系统具有操作密闭、生产连续、自动化的特点，符合易燃易爆等敏感物料分离装备的要求，实现了本质安全，消除了危化品萃取工序的安全隐患。

参考文献：

[1]　李慧君．我国原料药出口的现状、挑战及策略[J]．对外经贸实务, 2020, (11): 53-56.

[2]　田　蕊．探索原料药合成工艺设计的安全性能[J]．化工

管理, 2020, (18): 201-202.
[3] 秦朝燕. 浅析原料药合成工艺设计安全分析[J]. 石化技术, 2019, **26**(9): 197-198.
[4] 程海梅, 资双飞, 高学兰, 等. 离心萃取油莎豆油脱酸的工艺[J]. 食品工业, 2020, **41**(9): 76-80.
[5] 彭昌荣, 刘期凤. 多级错流萃取计算的 Matlab 实现[J]. 西华大学学报, 2006, **25**(1): 57-59.
[6] 贺楚华, 阳鹏飞, 刘慧君, 等. Aspen Plus 应用于逆流萃取模拟实验教学探索[J]. 化工时刊, 2019, **33**(7): 44-45.
[7] 王艳桢, 李国岭, 潘春玫. 离心萃取机的问题分析与改进研究[J]. 过滤与分离, 2014, **24**(1): 34-37.
[8] 李 洲, 秦 炜. 液-液萃取[M]. 北京: 化学工业出版社, 2012.
[9] 中华人民共和国住房和城乡建设部, 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 石油化工安全仪表系统设计规范: GB/T 50770-2013[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
[10] 中华人民共和国工业和信息化部. 信号报警及连锁系统设计规范: HG/T 20511-2014[S]. 北京: 中国标准出版社, 2014.
[11] 刘 慧, 陈 葵, 朱家文, 等. 可利霉素的三级逆流萃取纯化[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(6): 696-701.
[12] 张姗姗, 张 岩, 吴树国. 生育酚提取和纯化方法研究进展[J]. 山东化工, 2015, **44**(16): 63-65.
[13] 叶加兰, 郭雅欣, 林小妍, 等. 银杏叶黄酮化合物分离提取与纯化的研究进展[J]. 广州化工, 2019, **47**(22): 34-36.
[14] 邵婷婷. 银杏酮酯的提取分离技术研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, **18**(3): 396-400.
[15] 部 冰, 孙海岚, 衣克寒. 银杏活性成分的研究现状[J]. 科技创新导报, 2008, (2): 96.
[16] 喻 锰. 茶多酚的提取工艺与抑菌机理及利用分析[J]. 现代食品, 2020, (3): 34-35.
[17] 罗 颉, 杨鸣琦, 郭 良, 等. 连续液相萃取法提取豆类丝核菌培养液中苦马豆素[J]. 畜牧与兽医, 2013, **45**(1): 6-9.
[18] 崔春雨, 杨宇婷, 肖 丽, 等. 液-液萃取法从金银花中分离纯化绿原酸[J]. 山东化工, 2020, **49**(10): 24-25.