



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102816803 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 12

(21) 申请号 201210329765. 0

C07C 229/36 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 09. 10

C07C 227/40 (2006. 01)

(71) 申请人 华北制药集团先泰药业有限公司

C07C 227/42 (2006. 01)

地址 050000 河北省石家庄市经济技术开发区良村扬子路 20 号

C07D 499/42 (2006. 01)

C07D 499/18 (2006. 01)

(72) 发明人 左丽华 严正人 李宏 魏鹏
尹松涛

(74) 专利代理机构 石家庄国域专利商标事务所
有限公司 13112

代理人 白海静

(51) Int. Cl.

C12P 13/04 (2006. 01)

C12P 37/00 (2006. 01)

C12P 7/62 (2006. 01)

C12P 37/04 (2006. 01)

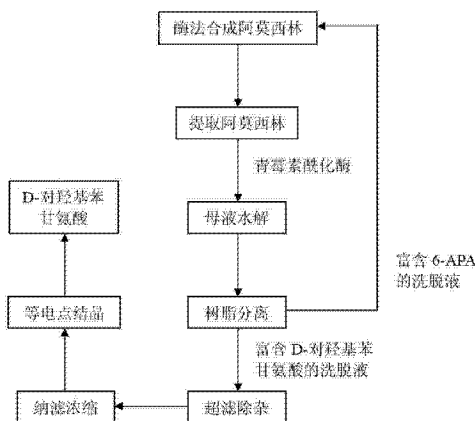
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法

(57) 摘要

本发明公开了一种酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法,包括(a)将酶法合成阿莫西林母液水解;(b)将上述水解液经大孔树脂柱分离处理,去离子水洗脱,分别收集富含 D-对羟基苯甘氨酸的洗脱液与富含 6-APA 的洗脱液;(c)将上述富含 D-对羟基苯甘氨酸的洗脱液采用截留分子量 1500~2000 道尔顿的超滤膜过滤;(d)将上滤液用截留分子量为 150~200 道尔顿的纳滤膜进行纳滤浓缩;(e)将浓缩液静置、结晶,过滤,所得固体干燥,得到 D-对羟基苯甘氨酸。本发明方法工艺设计合理、操作简便、回收效果好、节能环保的酶法合成阿莫西林母液有效成分的回收利用方法。



1. 一种酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法,其特征在于如下步骤:

(a) 用碱溶液将酶法合成阿莫西林母液 pH 调节至 7.5 ~ 8.5, 加入青霉素酰化酶进行水解, 得到水解液;

(b) 将上述水解液用盐酸调节 pH 值到 6.0 ~ 7.0, 经大孔树脂柱分离处理, 去离子水洗脱, 分别收集富含 D- 对羟基苯甘氨酸的洗脱液与富含 6-APA 的洗脱液; 将富含 6-APA 的洗脱液返至酶法合成阿莫西林工艺中作为原料套用;

(c) 将上述富含 D- 对羟基苯甘氨酸的洗脱液用酸调节 pH 至 9.5 ~ 10.0, 采用截留分子量 1500 ~ 2000 道尔顿的滤膜过滤, 得到滤液 A;

(d) 将上述滤液 A 用截留分子量为 150 ~ 200 道尔顿的纳滤膜进行纳滤浓缩, 得到浓缩液;

(e) 用酸将浓缩液的 pH 值调节至 5.0 ~ 6.0, 静置、结晶, 过滤, 所得固体干燥, 得到 D- 对羟基苯甘氨酸。

2. 根据权利要求 1 所述酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法, 其特征在于所述大孔树脂柱分离处理, 其上样温度 15 ~ 20°C, 流速 1 ~ 2BV/h; 去离子水洗脱时, 洗脱温度 25 ~ 30°C, 流速 2 ~ 4BV/h。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法, 其特征在于所述的所述大孔树脂柱孔径 5 ~ 30nm, 骨架结构为极性或非极性材料, 比表面积 500 ~ 1300m²·g⁻¹。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法, 其特征在于 a 步骤所述水解, 其反应条件为温度控制在 25 ~ 30°C, 反应时间为 1 ~ 4 小时。

5. 根据权利要求 1 所述酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法, 其特征在于 d 步骤所述浓缩液中, D- 对羟基苯甘氨酸的浓度为 60 ~ 70mg/mL。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法, 其特征在于 e 步骤所述静置结晶的温度为 0 ~ 10°C, 时间为 2 ~ 3 h。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法, 其特征在于所述富含 6-APA 的洗脱液, 其 6-APA 的浓度为 6 ~ 8mg/mL。

8. 根据权利要求 1 或 2 所述酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法, 其特征在于所述的大孔树脂为 XAD-4、XAD1600N、NKA II、SP850、H103 中的任意一中。

一种酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机物母液回收利用工艺,具体地说是一种采用大孔树脂回收利用酶法合成阿莫西林母液的方法。

背景技术

[0002] 阿莫西林(Amoxicillin),又名安莫西林或安默西林,是一种最常用的青霉素类广谱 β -内酰胺类抗生素。合成阿莫西林的方法通常有两种:一种为化学合成法,另一种为酶催化合成法。酶催化合成法简称酶法,是在固定化的青霉素酰化酶催化下,由母核 6-氨基青霉烷酸(以下简称 6-APA)与 D-对羟基苯甘氨酸甲酯在水相中搅拌反应而成。其与化学合成法相比,可避免使用各种有机溶媒与试剂,且反应条件温和(室温及中性),故其能耗低、易操作、环境友好,因此是目前优先采用的合成方法。

[0003] 现有的酶法合成阿莫西林工艺,在投料时往往要加入过量的 D-对羟基苯甘氨酸甲酯,以此来提高 6-APA 的转化率。另外,其在反应过程中,由于受到酰化酶的影响,D-对羟基苯甘氨酸甲酯中有相当一部分会水解为非活性的 D-对羟基苯甘氨酸。因此其合成阿莫西林后所排出的母液中除含有少量阿莫西林外,还含有许多未反应的 6-APA、D-对羟基苯甘氨酸甲酯、以及水解产生的 D-对羟基苯甘氨酸。尤其是当选用的酶的活性越高时,D-对羟基苯甘氨酸的残余量亦越大。所以如何有效回收利用母液中的上述成分成为当前阿莫西林酶法合成工艺面临的重要课题。

[0004] 中国专利申请 CN102392060 公开了一种利用纳滤回收酶法合成阿莫西林母液中有效成份的方法,该方法步骤如下:(1)调节母液的 pH 值至 9.0~9.5;(2)利用青霉素酰化酶对上述母液进行水解处理;(3)纳滤浓缩水解后的母液;(4)利用等电点结晶法分离回收母液中的 6-APA 和 D-对羟基苯甘氨酸。该文献虽然给出了一种解决酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用的办法,但其仍存在许多不尽如人意的地方。例水解母液中,其不仅含有化学性质不稳定的 6-APA,同时亦含有 D-对羟基苯甘氨酸以及大量的杂质,因此直接采用纳滤膜浓缩,不仅耗能大,且浓缩后的溶液所含成分复杂,由此采用等电点方式再分离 6-APA 和 D-对羟基苯甘氨酸甲酯,其效率低,产品纯度差。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种工艺设计合理、操作简便、回收效果好、节能环保的酶法合成阿莫西林母液有效成分的回收利用方法。

[0006] 为实现本发明目的,本发明所采用的技术方案为:

一种酶法合成阿莫西林母液中有效成分的回收利用方法,其如下步骤:

(a) 用碱溶液将酶法合成阿莫西林母液 pH 调节至 7.5~8.5,加入青霉素酰化酶进行水解,得到水解液;

该步骤中的碱溶液,可选择浓氨水或氢氧化钠溶液。青霉素酰化酶的用量可以依据水解反应速率计算,通常以重量体积比计为母液的 1-2.5%。经水解后,母液中残余的阿莫

西林被水解为 6-APA 和 D-对羟基苯甘氨酸,原合成反应中剩余的底物(D-对羟基苯甘氨酸甲酯)也被水解为 D-对羟基苯甘氨酸。

[0007] (b)将上述水解液用盐酸调节 pH 值到 6.0 ~ 7.0,经大孔树脂柱分离处理,去离子水洗脱,分别收集富含 D-对羟基苯甘氨酸的洗脱液与富含 6-APA 的洗脱液;将富含 6-APA 的洗脱液返至酶法合成阿莫西林工艺中作为原料套用;

该步骤中的盐酸可采用体积分数比为 15 ~ 34% 的盐酸,其能够方便快速地调节溶液的 pH 值。当水解液的 pH 值为 6.0 ~ 7.0 时,D-对羟基苯甘氨酸呈电中性,其分子与大孔树脂的骨架结构之间的范德华力和氢键作用力均较弱,受到大孔树脂的吸附作用较弱,较 6-APA 先被洗脱下来。相反,在 PH 值为 6.0 ~ 7.0 时,6-APA 分子带有一定的电荷,其分子与大孔树脂的骨架结构之间的范德华力和氢键作用力较强,受到大孔树脂的吸附作用较强,后被洗脱下来。

[0008] (c)将上述富含 D-对羟基苯甘氨酸的洗脱液用酸调节 pH 至 9.5 ~ 10.0,采用截留分子量 1500 ~ 2000 道尔顿的超滤膜过滤,得到 - 滤液 A。

[0009] (d)将上述滤液 A 用截留分子量为 150~200 道尔顿的纳滤膜进行纳滤浓缩,得到浓缩液。

[0010] (e)用酸将浓缩液的 pH 值调节至 5.0 ~ 6.0,静置、结晶,过滤,所得固体干燥,得到 D-对羟基苯甘氨酸。

[0011] D-对羟基苯甘氨酸按照常规方法酯化后,生成的 D-对羟基苯甘氨酸甲酯即可返至酶法合成阿莫西林工艺中作为原料套用。

[0012] 本发明方法通过将水解母液首先通过大孔树脂柱洗脱分离,由此将母液有效分离为富含 D-对羟基苯甘氨酸的洗脱液和富含 6-APA 的洗脱液,然后将富含 6-APA 的洗脱液返至酶法合成阿莫西林工艺中作为原料套用。由此有效避免了 6-APA 在后续工艺中所产生的不良反应。此后,再将富含 D-对羟基苯甘氨酸的洗脱液进行膜过滤,由此进一步处去了 D-对羟基苯甘氨酸洗脱液中的杂质,因而大大降低了后续纳滤膜浓缩时纳滤膜两侧的压力,提高了浓缩速率,缩短工时(约 50%),减少了设备损耗,降低了设备维护成本(比直接采用纳滤浓缩可降低设备维修保养频率 3-4 倍),同时也为等电点结晶纯化 D-对羟基苯甘氨酸提供了技术保障。

[0013] 本发明方法可使一次性析出的 D-对羟基苯甘氨酸高纯度高达 95—98%,其有效克服了由于 D-对羟基苯甘氨酸与 6-APA 共存所导致的 D-对羟基苯甘氨酸结晶品质不理想的缺陷。

[0014] 本发明方法的优选条件为:

上述大孔树脂柱分离处理,优选的分离处理条件为上样温度 15 ~ 20℃,流速 1 ~ 2BV/h;去离子水洗脱时,洗脱温度 25 ~ 30℃,流速 2-4BV/h。

[0015] 本发明所述大孔树脂柱可选用孔径 5-30nm、骨架结构为极性或非极性材料、比表面积 500-1300m²·g⁻¹ 的打孔树脂。凡符合该条件的大孔树脂柱均可以作为本发明方法中优选的大孔树脂柱。

[0016] 本发明方法中还可优选 XAD-4、XAD1600N、NKA II、S P 8 5 0、H103 中的任意一种大孔树脂柱。

[0017] a 步骤所述水解,优选的反应条件为温度控制在 25 ~ 30℃,反应时间为 1 ~ 4 小

时。

[0018] e 步骤所述静置结晶优选的工艺条件为温度为 0 ~ 10℃, 时间为 2 ~ 3 h。该条件下结晶速率较快, 结晶完全, 所得产品纯度高。

[0019] d 步骤所述浓缩液中, D- 对羟基苯甘氨酸的浓度最好为 60 ~ 70mg/mL, 在该浓度下进行后续处理时, 结晶速率快、单位能耗低, 所得产品收率和纯度均较高。



[0020] 所述富含 6-APA 的洗脱液, 其 6-APA 的浓度最好为 6 ~ 8mg/mL, 该浓度下的洗脱液, 6-APA 浓度较高、杂质较少, 直接作为原料用于阿莫西林的酶法合成, 能够降低了 6-APA 的投料量, 节约生产成本。

[0021] 总之, 上述优选条件的选择, 可进一步提高本发明的回收效果。

[0022] 本发明方法, 还同时具有工艺操作简单, 对于设备要求较低、单位能耗低、效果稳定的特点。

附图说明

[0023] 图 1 是本发明的工艺流程图。

[0024] 图 2 是本发明实施例 1 中 H103 大孔树脂的吸附浓度分布曲线图, 图中  表示吸附 D- 对羟基苯甘氨酸的浓度分布曲线,  表示吸附 6-APA 的浓度分布曲线。

具体实施方式

[0025] 下面用具体实施例来进一步说明本发明的内容, 但并不以任何方式意味着对本发明进行限制。

[0026] 下述实施例中使用的酶法合成阿莫西林母液为常规酶法合成阿莫西林工艺中的母液。

[0027] 实施例 1

(a) 取酶法合成阿莫西林母液 2000L (其中, 残余阿莫西林含量为 3 mg/mL, D- 对羟基苯甘氨酸含量为 15 mg/mL, D- 对羟基苯甘氨酸甲酯含量为 5 mg/mL)。用氢氧化钠溶液调节 pH 至 7.5, 加入 50kg 青霉素酰化酶, 控制温度 25℃, 反应 2h, 使母液中的阿莫西林水解生成 D- 对羟基苯甘氨酸和 6-氨基青霉烷酸, D- 对羟基苯甘氨酸甲酯水解成 D- 对羟基苯甘氨酸, 得到水解液。用高效液相色谱检测水解液中各组分含量, D- 对羟基苯甘氨酸含量为 18mg/mL, 6-APA 的含量为 2mg/mL。

[0028] (b) 用体积分数比为 15% 的盐酸调节水解液 pH 至 6.0-7.0, 然后通过 H103 大孔树脂(南开大学化工厂生产)对水解液进行分离处理, 上样温度 15℃~ 20℃、上样流速 1 ~ 2BV / h。树脂柱的径柱比 1:10。采用去离子水洗脱, 洗脱流速 2 ~ 4BV / h。经测试大孔树脂的吸附浓度分布曲线图如图 2 所示。

[0029] 根据图 2 所示的 D- 对羟基苯甘氨酸的浓度分布曲线以及 6-APA 的浓度分布曲线计算得到富含 D- 对羟基苯甘氨酸的洗脱液体积约为原上样水解液体积的 1.3 倍, D- 对羟基苯甘氨酸的收率为 98%; 富含 6-APA 洗脱液的体积为原上样水解液体积的 1.2 倍, 6-APA 的收率为 63%。

[0030] 收集前段富含 D- 对羟基苯甘氨酸的洗脱液 2600L 于 A 储液罐, 其中, D- 对羟基苯

甘氨酸浓度为 13mg / mL。收集后段富含 6-APA 的洗脱液 2400L 于 B 储液罐,其中,6-APA 浓度为 7mg / mL。富含 6-APA 的洗脱液如图 1 所示返至酶法合成阿莫西林工艺中作为原料套用。

[0031] (c)超滤除杂:利用浓氨水将富含 D-对羟基苯甘氨酸的洗脱液 pH 调节至 10.0,采用截留分子量 2000 道尔顿的超滤膜过滤,除洗脱液中残留的不溶性固体颗粒、色素及其他大分子杂质,得到超滤液。

[0032] (d)纳滤浓缩:采用截留分子量为 150 道尔顿的纳滤膜对超滤液进行纳滤浓缩,得到 D-对羟基苯甘氨酸的浓度为 70mg/mL 的浓缩液。

[0033] (e)等电点结晶:利用体积分数比为 15 ~ 34% 的盐酸溶液将浓缩液的 pH 值调节至 5.0,在 0~5℃下静置 3h,结晶,过滤,过滤物干燥,得到 D-对羟基苯甘氨酸。

[0034] 本实施例中 D-对羟基苯甘氨酸的回收率达 97% 以上,其酯化后完全可作为原料用于阿莫西林的酶法合成。

[0035] 实施例 2

工艺流程见图 1,操作步骤如下:

酶法合成阿莫西林后,提取阿莫西林,然后对母液进行回收:

(a)母液水解:利用浓氨水将酶法合成阿莫西林母液(2000L) pH 调节至 7.5,加入青霉素酰化酶(50kg),在 30℃下反应 1h,过滤除去酰化酶,得到水解液;该 pH 值及温度条件下,经过 1h 反应,母液中残余的阿莫西林充分水解为 6-APA 和 D-对羟基苯甘氨酸,合成反应剩余的底物 D-对羟基苯甘氨酸甲酯也水解为 D-对羟基苯甘氨酸。

[0036] (b)树脂分离:利用体积分数比为 34% 的盐酸调节水解液的 pH 值到 7.0,采用 XAD-4 大孔树脂柱(美国 Rohn & hass 公司生产)分离,上样温度 15℃,流速 2BV / h。用去离子水洗脱,洗脱温度 25℃,流速 4 BV / h。树脂静态吸附数据(以质量分数计)D-对羟基苯甘氨酸为 8.1%,6-APA 为 28.7%。高效液相色谱法测定洗脱液中 D-对羟基苯甘氨酸、6-APA 的浓度,分别收集富含 D-对羟基苯甘氨酸的洗脱液与富含 6-APA 的洗脱液,所述富含 6-APA 的洗脱液中 6-APA 的浓度为 6mg/mL,6-APA 回收率达 62%,作为原料用于阿莫西林的酶法合成。

[0037] (c)超滤除杂:利用浓氨水将富含 D-对羟基苯甘氨酸的洗脱液 pH 调节至 10.0,采用截留分子量 1500 道尔顿的超滤膜过滤,得到超滤液。

[0038] (d)纳滤浓缩:采用截留分子量为 200 道尔顿的纳滤膜对超滤液进行纳滤浓缩,得到浓缩液,控制浓缩液中 D-对羟基苯甘氨酸的浓度为 70mg/mL。

[0039] (e)等电点结晶:利用体积分数比为 34% 的盐酸将浓缩液的 pH 值调节至 5.0,在 0~5℃下静置 2h 结晶,过滤,所得固体干燥,得到 D-对羟基苯甘氨酸,回收率达 95%。

[0040] 实施例 3

(a)母液水解:利用质量比为 10% 的氢氧化钠溶液将酶法合成阿莫西林母液 pH 调节至 8.0,加入青霉素酰化酶,在 25℃下反应 2 h,过滤除去酰化酶,得到水解液;该 pH 值及温度条件下,经过 2h 反应,母液中残余的阿莫西林充分水解为 6-APA 和 D-对羟基苯甘氨酸,合成反应剩余的底物 D-对羟基苯甘氨酸甲酯也水解为 D-对羟基苯甘氨酸。

[0041] (b)树脂分离:利用体积分数为 15 ~ 34% 的盐酸调节水解液的 pH 值到 6.5,采用美国 Rohn & hass 公司生产的 XAD1600N 大孔树脂柱分离,上样温度 18℃,流速 1.5BV / h,

用去离子水洗脱,洗脱温度 30℃,流速 3 BV / h。树脂静态吸附数据(以质量分数计) D- 对羟基苯甘氨酸为 10. 9%,6-APA 为 30. 2%。采用高效液相色谱法测定洗脱液中 D- 对羟基苯甘氨酸、6-APA 的浓度,分别收集富含 D- 对羟基苯甘氨酸的洗脱液与富含 6-APA 的洗脱液,所述富含 6-APA 的洗脱液中 6-APA 的浓度为 8mg/mL,6-APA 回收率达 63%,作为原料用于阿莫西林的酶法合成。

[0042] (c) 超滤除杂:利用氢氧化钠将富含 D- 对羟基苯甘氨酸的洗脱液 pH 调节至 9. 5,采用截留分子量 1500 道尔顿的超滤膜过滤,得到超滤液;在上述条件下进行超滤处理,可有效去除洗脱液中残留的不溶性固体颗粒、色素及其他大分子杂质。

[0043] (d) 纳滤浓缩:采用截留分子量为 180 道尔顿的纳滤膜对超滤液进行纳滤浓缩,得到浓缩液,控制浓缩液中 D- 对羟基苯甘氨酸的浓度为 65mg/mL。

[0044] (e) 等电点结晶:利用体积分数比为 20% 的盐酸将浓缩液的 pH 值调节至 5. 5,在 5~10℃ 下静置 2h 结晶,过滤,所得固体干燥,得到 D- 对羟基苯甘氨酸。

[0045] 本实施例 D- 对羟基苯甘氨酸的回收率达 96%。

[0046] 实施例 4

(a) 母液水解:利用浓氨水将酶法合成阿莫西林母液 pH 调节至 8. 5,加入青霉素酰化酶,在 28℃ 下反应 4 h,过滤除去酰化酶,得到水解液;该 pH 值及温度条件下,经过 4h 反应,母液中残余的阿莫西林充分水解为 6-APA 和 D- 对羟基苯甘氨酸,合成反应剩余的底物 D- 对羟基苯甘氨酸甲酯也水解为 D- 对羟基苯甘氨酸。

[0047] (b) 树脂分离:利用体积分数为 15 ~ 34% 的盐酸调节水解液的 pH 值到 6. 0,采用南开大学生产的 NKA II 大孔树脂柱分离,上样温度 20℃,流速 1BV / h,用去离子水洗脱,洗脱温度 25℃,流速 2 BV / h。树脂静态吸附数据(以质量分数计)D- 对羟基苯甘氨酸为 11. 7%,6-APA 为 50. 2%。采用高效液相色谱法测定洗脱液中 D- 对羟基苯甘氨酸、6-APA 的浓度,分别收集富含 D- 对羟基苯甘氨酸的洗脱液与富含 6-APA 的洗脱液,所述富含 6-APA 的洗脱液中 6-APA 的浓度为 7mg/mL,6-APA 回收率达 62%,作为原料用于阿莫西林的酶法合成。

[0048] (c) 超滤除杂:利用浓氨水将富含 D- 对羟基苯甘氨酸的洗脱液 pH 调节至 9. 5,采用截留分子量 1800 道尔顿的超滤膜过滤,得到超滤液;在上述条件下进行超滤处理,可有效去除洗脱液中残留的不溶性固体颗粒、色素及其他大分子杂质。

[0049] (d) 纳滤浓缩:采用截留分子量为 150 道尔顿的纳滤膜对超滤液进行纳滤浓缩,得到浓缩液,控制浓缩液中 D- 对羟基苯甘氨酸的浓度为 60mg/mL。

[0050] (e) 等电点结晶:利用体积分数为 18% 的盐酸将浓缩液的 pH 值调节至 6. 0,在 5~10℃ 下静置 3 h 结晶,过滤,所得固体干燥,得到 D- 对羟基苯甘氨酸,回收率达 96%。

[0051] 实施例 5

(a) 取酶法合成阿莫西林母液 1500L (其中,残余阿莫西林含量为 3 mg/mL, D- 对羟基苯甘氨酸含量为 15 mg/mL, D- 对羟基苯甘氨酸甲酯含量为 5 mg/mL。用氢氧化钠溶液调节 pH 至 7. 5,加入 50kg 青霉素酰化酶,控制温度 25℃,反应 2h,使母液中的阿莫西林水解生成 D- 对羟基苯甘氨酸和 6-氨基青霉烷酸, D- 对羟基苯甘氨酸甲酯水解成 D- 对羟基苯甘氨酸,得到水解液。用高效液相色谱检测水解液中各组分含量, D- 对羟基苯甘氨酸含量为 18mg/mL,6-APA 的含量为 2mg/mL。

[0052] (b) 用体积分数比为 15 的盐酸调节水解液 PH 至 6. 0-7. 0,然后通过西安蓝晓公司

生产的 D101C 大孔树脂(其孔径 $10\text{nm}\pm 1$, 比表面积 $500\text{--}550\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$)对水解液进行分离处理, 上样流速 $1.0\text{BV} / \text{h}$, 采用去离子水洗脱, 洗脱流速 $2.5\text{BV} / \text{h}$, 树脂静态吸附数据(以质量分数计) D- 对羟基苯甘氨酸为 8.4%, 6-APA 为 25.9%。

[0053] 收集前段富含 D- 对羟基苯甘氨酸的洗脱液 2100L 于 A 储液罐, 其中, D- 对羟基苯甘氨酸浓度为 $12\text{mg} / \text{mL}$ 。收集后段富含 6-APA 的洗脱液 1950L 于 B 储液罐, 其中, 6-APA 浓度为 $7\text{mg} / \text{mL}$ 。富含 6-APA 的洗脱液如图 1 所示返至酶法合成阿莫西林工艺中作为原料套用。

[0054] (c)超滤除杂: 利用浓氨水将富含 D- 对羟基苯甘氨酸的洗脱液 pH 调节至 10.0, 采用截留分子量 2000 道尔顿的超滤膜过滤, 除洗脱液中残留的不溶性固体颗粒、色素及其他大分子杂质, 得到超滤液。

[0055] (d)纳滤浓缩: 采用截留分子量为 150 道尔顿的纳滤膜对超滤液进行纳滤浓缩, 得到 D- 对羟基苯甘氨酸的浓度为 $70\text{mg}/\text{mL}$ 的浓缩液。

[0056] (e)等电点结晶: 利用体积分数比为 15 ~ 34% 的盐酸溶液将浓缩液的 pH 值调节至 5.0, 在 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 下静置 3h, 结晶, 过滤, 过滤物干燥, 得到 D- 对羟基苯甘氨酸。

[0057] 本实施例中 D- 对羟基苯甘氨酸的回收率达 95%, 其酯化后完全可作为原料用于阿莫西林的酶法合成。

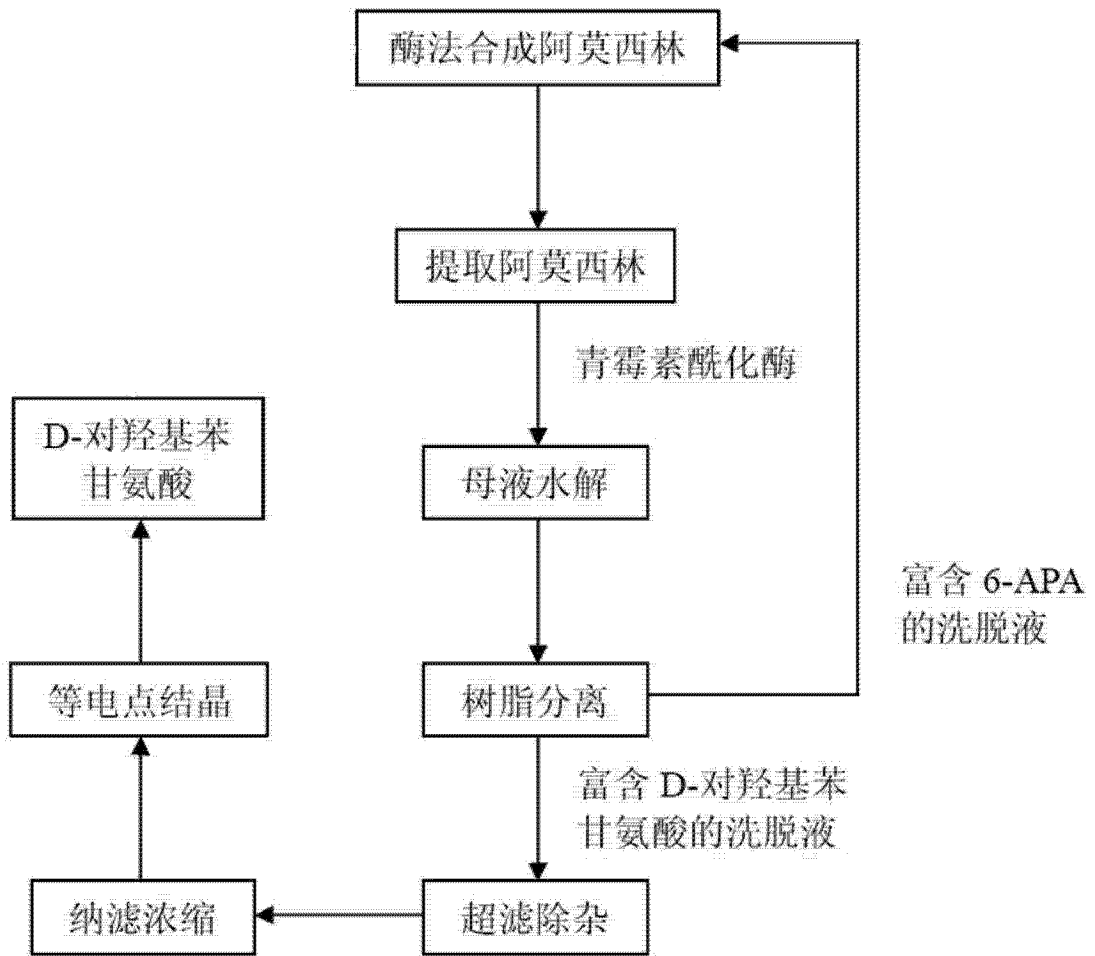


图 1

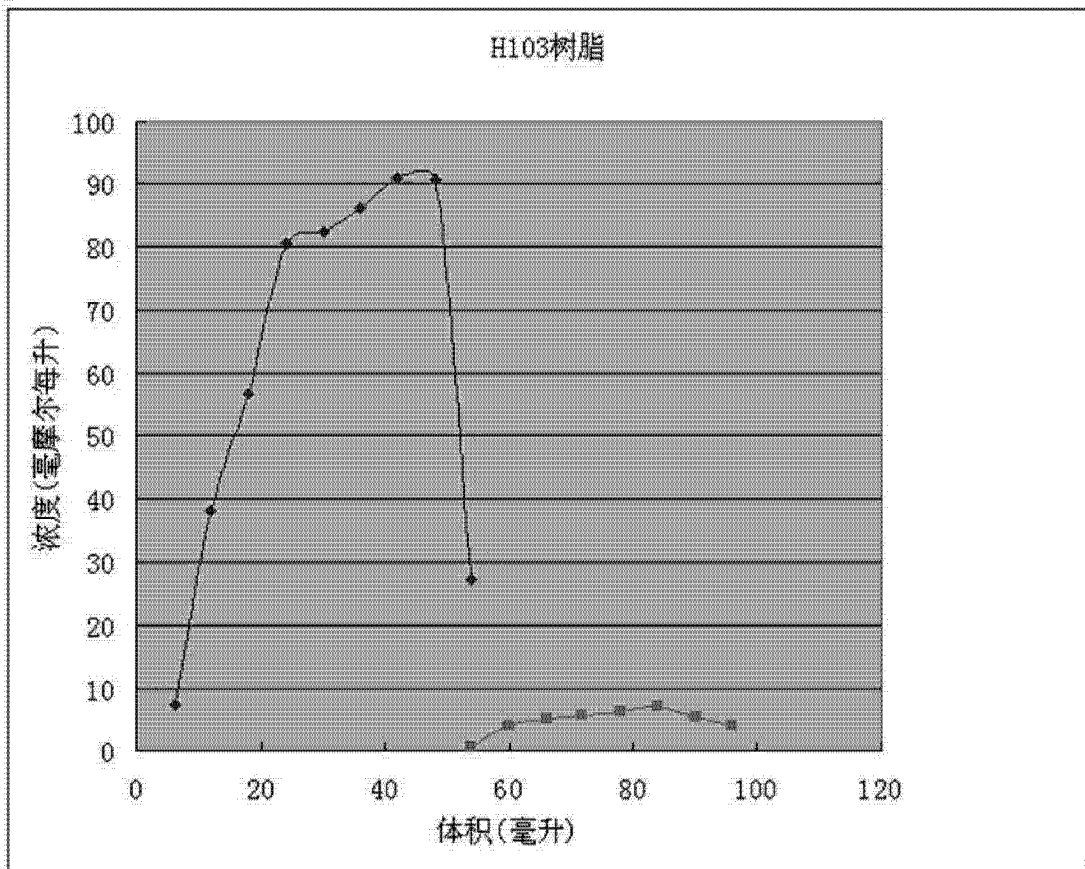


图 2