



[12] 实用新型专利说明书

专利号 ZL 200720030660. X

[45] 授权公告日 2008 年 11 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 201144247Y

[22] 申请日 2007. 11. 14

[21] 申请号 200720030660. X

[73] 专利权人 郝璐

地址 272000 山东省济宁市中区太白楼路济宁市第一中学

共同专利权人 黄雪菊 郝常明

[72] 发明人 郝璐 黄雪菊 郝常明

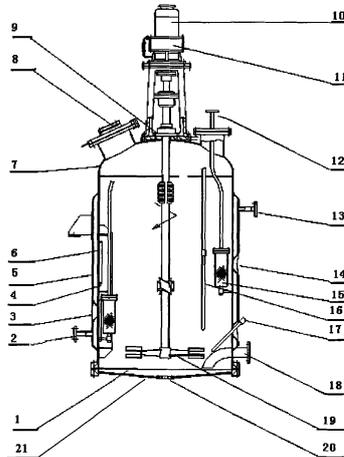
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 3 页

[54] 实用新型名称

一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜

[57] 摘要

一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜，涉及有电机、减速机、无菌机械密封、上封头、筒体、加氨装置、搅拌装置、夹套、过滤分离装置及下封头组成。釜筒体高径比大于 1，本实用新型的容器件，搅拌、反应和分离都在筒体内进行。上封头设置的氨水进口与釜内的加氨装置相连；上封头中间设置有无菌机械密封，与装有二级搅拌器的搅拌轴相联；在下封头与筒体之间，设置有过滤分离装置。采用本实用新型，在利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应中，保持了固定化酶颗粒的完整、减少了破碎和沉积、提高了使用次数和产率，提高了青霉素钾盐转化率，缩短了裂解反应时间。



1、一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜，包括电机（10）、减速机（11）、上封头（7）、筒体（6）、夹套（5）、下封头（21）及裂解液出口（20），釜筒体（6）高径比大于1，是本实用新型的容器件，搅拌、加入氨水、裂解反应都在筒体（6）内进行，其特征在于，氨水进口（12）下部与釜内的加氨装置（15）相连，氨水在加氨装置（15）内稀释后向外扩散；在上封头（7）中间位置，设置有无菌机械密封（9），无菌机械密封（9）下面设置的搅拌轴上装有由主桨叶（19-2）和副桨叶（19-3）组成的搅拌器（19）；在筒体的下封头（21）与筒体（6）之间，设置有过滤分离装置（1）。

2、根据权利要求1所述的一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜，其特征在于，分离装置（1）由开孔的下部支撑盘（1-1）、不锈钢的中间过滤丝网（1-3）、开孔的上部压紧盘（1-2）组成。

3、根据权利要求1所述的一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜，其特征在于，加氨装置（15）的开孔筒壁（15-1）周围开小孔，呈正三角形分布，外包不锈钢丝网（15-4），在上部设置了一套弹簧（15-3）和顶栓（15-2）组成的自动关闭阀，底部设置了固定短管（15-5）。

4、根据权利要求1所述的一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜，其特征在于，搅拌轴上装有搅拌器（19），搅拌器（19）直径为罐直径的 $2/3$ ，搅拌级数为二级，由紧固件（19-1）、主桨叶（19-2）和副桨叶（19-3）组成。

一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜

技术领域

本实用新型涉及以生物酶为催化剂的裂解反应装置，尤其涉及一种利用固定化青霉素酰化酶裂解青霉素钾盐生产医药中间体 6-氨基青霉烷酸（简称 6-APA）的反应釜。

背景技术

利用固定化酶裂解青霉素钾盐生产 6-APA 的过程，是一个以固态青霉素酰化酶为催化剂裂解青霉素钾盐溶液的液固两相反应过程。在酶活性正常条件下，经无菌过滤的青霉素钾盐溶液进入反应釜，在无菌状态、适宜的温度、pH 值下与固定化酶充分混合进行裂解，经过滤使固定化酶与裂解液分离，裂解液进入结晶罐加酸调 pH 值结晶，分离得 6-APA 晶体，固定化酶经处理后用于下一批裂解反应。

此生产工艺的关键在于裂解反应，在裂解过程中要求固定化酶与裂解液充分接触，以消除外扩散对反应速率的影响；因此反应过程要求固定化酶处于悬浮状态，与料液充分接触，而固定化酶的密度比青霉素钾盐溶液密度大，易破裂，这就要求搅拌系统既具有轴向和径向混合作用，但又不能转速太高产生较强的剪切力。在整个裂解反应过程中，为减小裂解副产物苯乙酸（简称 PAA）对反应的抑制，确保反应顺利进行，要不断地加入氨水中和产生的 PAA，使反应混合液的 pH 保持适宜值，但釜内整体或局部 pH 值太高，都会损害固定化酶的活性；因此为延长固定化酶的使用寿命，避免固定化酶与氨水直接接触是十分重要的。裂解后的溶液需迅速与固定化酶分离，且过滤分离装置不能造成固定化

酶的破碎、沉积、流失、固定化酶难与液体分离或过滤部位内部溶液不能充分参与裂解反应等现象。因此，一方面要求，在反应过程中过滤分离装置对固定化酶的损坏较小；另一方面，过滤分离装置下部的空间应尽量减小，应有足够的过滤面积，使盘下溶液利于循环，充分参与裂解反应，并易于溶液迅速与固定化酶分离。通常的反应釜远远不能满足上述要求。

发明内容

本实用新型的目的在于，克服现有技术的不足，提供一种：在低转速较小剪切力下能够使固定化酶颗粒充分悬浮，利于保持酶颗粒的完整、减少破碎和沉积，使液固两相充分接触的搅拌系统；加入的氨水经釜内溶液缓释后再与固定化酶颗粒接触，避免了高浓度的氨水直接与固定化酶颗粒接触破坏酶活性的加氨装置；利于反应产物进行充分的液固分离，利于支撑盘下部液体的循环，使其充分参与裂解反应，提高滤盘下液体的裂解效率的过滤分离装置；从而达到延长固定化酶的使用寿命，保持固定化酶有较高的活性、较大的生产能力，显著提高产率、转化率、缩短裂解反应时间的固定化酶裂解青霉素钾盐反应釜。

本实用新型所述一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜，包括电机、减速机、无菌机械密封、上封头、筒体、挡板、加氨装置、搅拌装置、夹套、过滤分离装置及下封头。本实用新型所述釜筒体高径比大于 1，釜筒体的基本形式与现有技术的反应釜基本相同，所说的筒体是本实用新型的容器件，搅拌、加入氨水的缓释、裂解反应、裂解完成后的液固分离都在筒体内进行。筒体的外面设置有夹套，可用于通入冷水为筒体内的反应物质降温；为保证冷却水的正常循环，在夹套的外面设置有通入筒体与夹套之间的冷却水进出口。在筒体上设置有 pH 检测口、测温口、酶排出口，分别用于裂解反应液 pH 检测、温度检测控制、固定化酶更换时釜内酶颗粒的排出。在筒体内壁上设置有 4 块

挡板，有助于在低速搅拌下形成轴相混合。在筒体的上封头上，设置有人孔、温度计套管，分别用于固定化酶的加入、釜内温度的检测。筒体的下封头为 135° 锥形，减少了滤盘下部的存液量，在下部封头中心位置，设置有裂解液出口，用于反应结束后合格物料的排出。

本实用新型所述一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜，其特征在于：在上封头设置有氨水进口，上部用于和氨水的供液管道相联接，下部与釜内的加氨装置相连，氨水通过供液管道经氨水进口进入釜内的加氨装置；该装置直筒部分周围开有小孔，呈正三角形分布，外包不锈钢丝网，在装置上部设置了一套弹簧顶栓自动关闭阀，底部设置固定短管，增强了搅拌装置的稳定性，避免了固定化酶颗粒进入加氨装置内，保证了装置内氨水的及时稀释和向外扩散，避免了高浓度的氨水直接与固定化酶颗粒接触破坏酶的活性，延长酶的使用寿命。在上封头中间位置，设置有无菌机械密封，该密封有利于保持釜内无菌，避免固定化酶被外来杂菌污染降低活性。无菌机械密封的下面设置有搅拌轴，搅拌轴上装有搅拌器，直径为罐直径的 2/3，搅拌级数为二级，搅拌器由主桨叶和副桨叶组成，低转速较小剪切力下即可达到轴径向均匀混合，能够使固定化酶颗粒充分悬浮，保持了固定化酶颗粒的完整、减少破碎和沉积、提高了产率、转化率、缩短了裂解反应时间。在下封头与筒体之间，设置有过滤分离装置，该装置由下部支撑盘、过滤丝网、上部压紧盘组成，用于裂解反应液与固定化酶颗粒的快速分离，同时在反应过程中有利于支撑盘下部液体的循环，使其充分参与裂解反应。

使用本实用新型所述的一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜技术，可以使固定化酶的稳定性、生产能力显著提高，裂解反应时间缩短，青霉素钾盐转化率提高。与现有技术的普通裂解反应釜相比，生产能力提高 22.7%，裂解

反应时间缩短 28.6%，青霉素钾盐转化率提高 2.8%。以 4M³ 裂解反应釜为例，在其他条件相同的情况下，普通裂解反应釜固定化酶重复利用次数为 1100 次，最多可生产 6-APA 136.4 吨，每次裂解反应时间平均为 135 分钟，青霉素钾盐转化率平均为 96%；本实用新型所述的一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜，固定化酶重复利用次数为 1350 次，可生产 6-APA 167.4 吨，每次裂解反应时间平均为 105 分钟，青霉素钾盐转化率平均为 98.8%。

附图说明

附图 1 是本实用新型所述一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜的总体结构示意图；1—过滤分离装置、2—冷却水进口、3，14—pH 检测口、4—挡板、5—夹套、6—筒体、7—上封头、8—人孔、9—无菌机械密封、10—电机、11—减速机、12—氨水进口、13—冷却水出口、15—加氨装置、16—温度计套管、17—测温口、18—酶排出口、19—搅拌装置、20—裂解液出口、21—下封头。

附图 2 是本实用新型所述一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜裂解液过滤分离装置 1 的结构示意图；1-1—下部支撑盘、1-2—上部压紧盘、1-3—过滤丝网。

附图 3 是本实用新型所述一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜加氨装置 15 的结构示意图；15-1—开孔筒壁、15-2—顶栓、15-3—弹簧、15-4—不锈钢丝网、15-5—固定短管。

附图 4 是本实用新型所述一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜搅拌装置 19 的结构示意图；19-1—紧固件、19-2—主桨叶、19-3—副桨叶。

具体实施方式

现参照附图，以 4M³ 固定化酶裂解青霉素钾盐反应釜为例，说明如下：附图 1 是本实用新型所述一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜的总体结构示意图。由过滤分离装置 1、冷却水进口 2、pH 检测口 3 和 14、挡板 4、夹套 5、筒体 6、上封头 7、人孔 8、无菌机械密封 9、电机 10、减速机 11、氨水进口 12、冷却水出口 13、加氨装置 15、温度计套管 16、测温口 17、酶排出口 18、搅拌装置 19、裂解液出口 20 和下封头 21 组成。4M³ 固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜，釜筒体高径比为 1.3，所说的筒体 6 是本实用新型的容器件，搅拌、加入氨水的缓释、裂解反应、裂解完成后的液固分离都在筒体内进行。筒体 6 的外面设置有夹套 5，可用于通入冷水为筒体内的反应物质降温。为保证冷却水的正常循环，在夹套 5 的外面设置有通入筒体 6 与夹套 5 之间的冷却水进口 2 和冷却水出口 13。在筒体 6 上设置有 pH 检测口 3 和 14、测温口 17、酶排出口 18，分别用于裂解反应液 pH 检测、温度检测控制、固定化酶更换时釜内酶颗粒的排出。在筒体内壁上设置有挡板 4，有助于在低速搅拌下使釜内形成轴向混合。在筒体的上封头 7 上，设置有人孔 8、温度计套管 16，分别用于固定化酶的加入、釜内温度的检测；设置有氨水进口 12，上部用于和氨水的供液管道相联接，下部与釜内的加氨装置 15 相连，氨水通过供液管道经氨水进口进入釜内的加氨装置 15，即避免了固定化酶颗粒进入加氨装置内，又保证了装置内氨水的及时稀释和向外扩散，避免了高浓度的氨水直接与固定化酶颗粒接触破坏酶的活性。在筒体的上封头 7 中间位置，设置有无菌机械密封 9，无菌机械密封的上面设置有减速机 11、搅拌电机 10；无菌机械密封 9 的下面设置有搅拌轴，搅拌轴上装有搅拌器 19，低转速较小剪切力下即可达到轴径向均匀混合，能够使固定化酶颗粒充分悬浮，保持了固定化酶颗粒的完整、减少破碎和沉积。筒体的下封头 21 与筒体 6 之间，设置有过滤分离装置 1，用于裂解反应液与固定化酶颗粒的

快速分离，同时在反应过程中有利于支撑盘下部液体的循环，充分参与裂解反应。筒体6的下封头21为 135° 锥形，减少了滤盘下部的存液量，在下部封头21中心位置，设置有裂解液出口20，用于反应结束后合格物料的排出。

附图2是本实用新型所述一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜裂解液过滤分离装置1的结构示意图。由环向开孔率为38%的下部支撑盘1-1、中间80um的过滤丝网1-3、环向开孔率为45%的上部压紧盘1-2组成，用于裂解反应液与固定化酶颗粒的快速分离，同时在反应过程中有利于支撑盘下部液体的循环，使其充分参与裂解反应。

附图3是本实用新型所述一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜加氨装置15的结构示意图。由开孔筒壁15-1、顶栓15-2、弹簧15-3、不锈钢丝网15-4、固定短管15-5组成。开孔筒壁15-1长320mm，直径为108mm，周围开 ϕ 5mm小孔，间距为10mm，呈正三角形分布，外包30um的316不锈钢丝网；在装置上部设置了一套由弹簧15-3和顶栓15-2组成的自动关闭阀，保证了加入氨水量的准确性；底部设置了一段 ϕ 25 \times 3的短管，用于固定加氨装置15，增强了搅拌时该装置的稳定性。该装置避免了固定化酶颗粒进入加氨装置内，保证了装置内氨水的及时稀释和向外扩散，起到了避免高浓度的氨水直接与固定化酶颗粒接触破坏酶的活性，延长酶的使用寿命的目的。

附图4是本实用新型所述一种利用固定化酶裂解青霉素钾盐的反应釜搅拌装置19的结构示意图。由紧固件19-1、主桨叶19-2、副桨叶19-3组成。搅拌器直径为罐直径的 $\frac{2}{3}$ 即1000mm，搅拌级数为二级，该系统通过长300mm的主桨叶和长200mm的副桨叶有效组合，低转速较小剪切力下即可达到轴径向均匀混合，能够使固定化酶颗粒充分悬浮，保持了酶颗粒的完整、减少破碎和沉积。

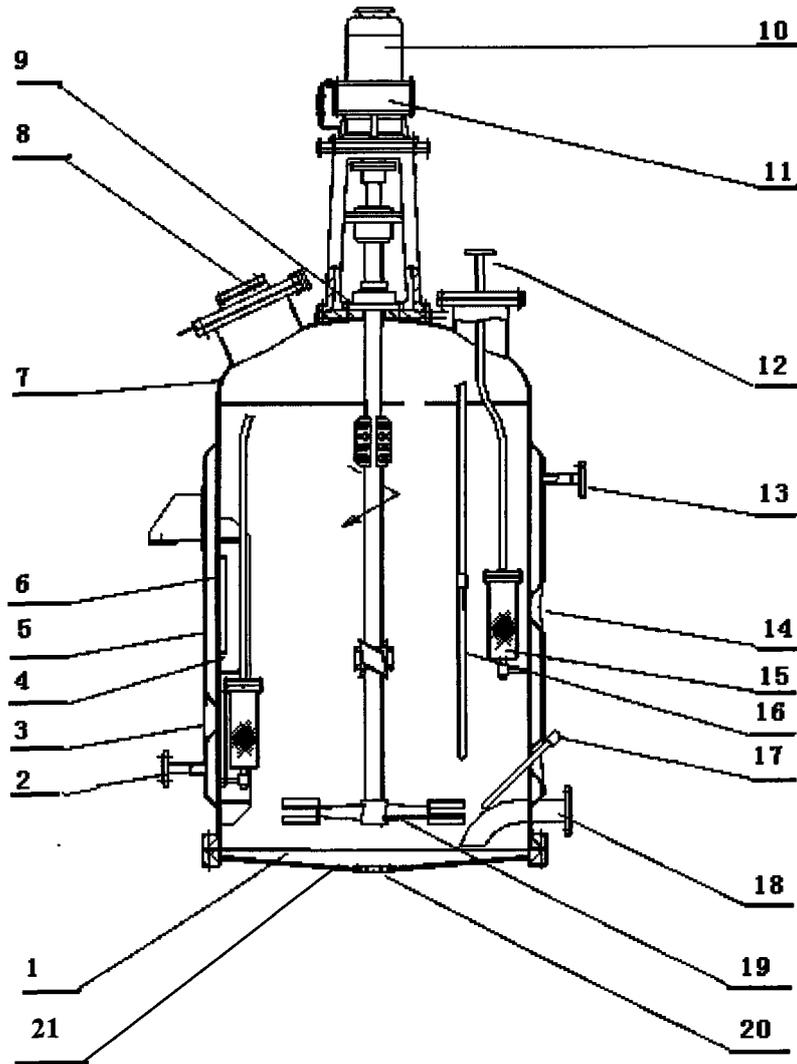


图 1

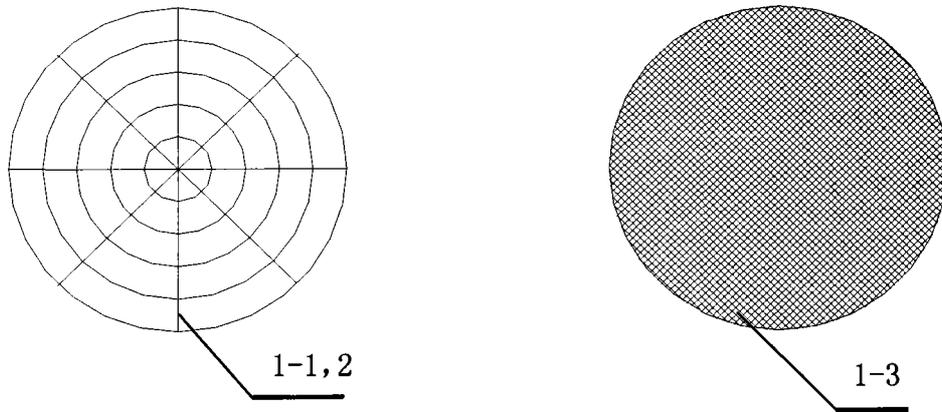


图 2

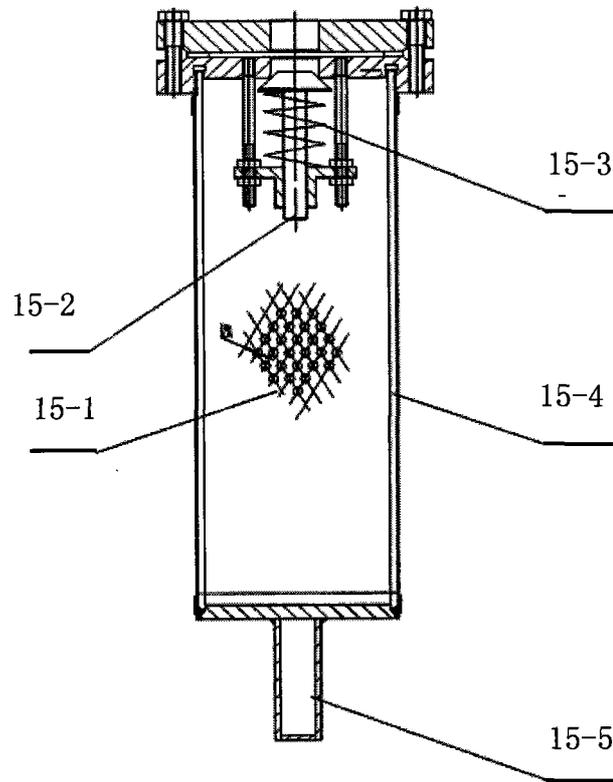


图 3

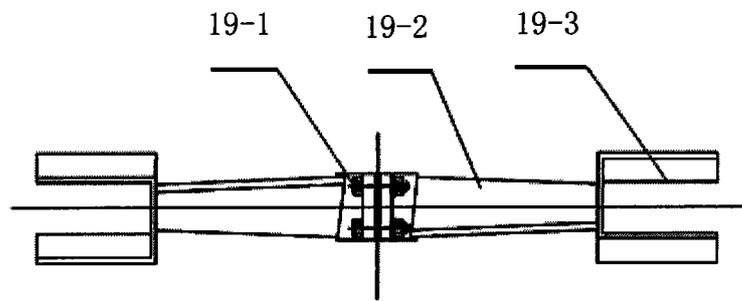


图 4