[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A62D 3/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97180389.7

[43] 授权公告日 2003 年 5 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1108838C

[22] 申请日 1997.12.8 [21] 申请号 97180389.7

[30] 优先权

[32] 1996.12.6 [33] GB [31] 9625417.2

[32] 1997.8.14 [33] GB [31] 9717121.9

[86] 国际申请 PCT/GB97/03280 1997.12.8

[87] 国际公布 WO98/24518 英 1998.6.11

[85] 进入国家阶段日期 1999.6.7

[71] 专利权人 先进菲涛尼克斯公司

地址 英国奥西特

[72] 发明人 马津·尼古拉

[56] 参考文献

JP62067036A 1987.03.26 C07C29/86

WO9526794A1 1995.10.12 B01D11/02

审查员 张京德

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 3 页 说明书 15 页 附图 1 页

[54] 发明名称 材料的处理

[57] 摘要

用氟代烃处理被溶剂污染的材料，以除去污染物。优选的氟代烃是四氟乙烷。还描述了实现所述方法的设备。

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1、一种从大量材料中除去第一物质的方法，其中，

所述第一物质不是天然存在于所述大量材料中的，但在上游工艺步骤中与所述大量材料中的其他成分相接触，而且包括经添加有利于化学和物理处理的介质；或者

所述第一物质不是天然存在于所述大量材料中的，所述大量材料包括聚合物固体，并由所述聚合物固体中除去所述第一物质；

除去所述第一物质的方法包括：

（a）使所述大量材料与溶剂相接触，以使所述溶剂结合所述第一物质，所述溶剂包括液态的 C_1－C_3 氟代烃，所述氟代烃仅包含一个或多个碳、氟和氢原子以及至少 3 个氟原子；以及

（b）从残留的所述大量材料中分离已结合的溶剂。

2、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述第一物质是挥发性的污染物。

3、如权利要求 1 或 2 所述的方法，其中，所述第一物质的沸点高于 25℃但低于 300℃。

4、如权利要求 1 或 2 所述的方法，其中，所述第一物质的熔点高于－200℃但低于 60℃。

5、如权利要求 1 所述的方法，其中，在所述第一物质与所述溶剂相接触的温度下，所述第一物质为液体。

6、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述第一物质为一种溶剂。

7、如权利要求 6 所述的方法，其中，所述第一物质为一种有机溶剂。

8、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述第一物质选自于：任选被取代的环状、芳香或脂族烃、醇、酯、酮、醚、腈和胺。

9、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述第一物质是用于由大量材料中选择性地提取一种物质的溶剂。

10、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述聚合物固体是惰性固体基质。

11、如权利要求 10 所述的方法，其中，所述聚合物固体是聚苯乙烯或者聚丙烯酸系聚合物或者共聚物。

12、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述氟代烃在大气压下的沸点低于 20℃。

13、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述氟代烃在大气压下的沸点高于－90℃。

14、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述氟代烃具有最多 8 个氟原子。

15、如权利要求 14 所述的方法，其中，所述氟代烃具有最多 6 个氟原子。

16、如权利要求 15 所述的方法，其中，所述氟代烃具有最多 4 个氟原子。

17、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述氟代烃是饱和的。

18、如权利要求 17 所述的方法，其中，所述氟代烃溶剂是四氟乙烷。

19、如权利要求 18 所述的方法，其中，所述氟代烃是 1，1，1，2－四氟乙烷。

20、如权利要求 1 所述的方法，其中，该方法中所用的所述溶剂包括所述氟代烃溶剂和共溶剂的溶剂混合物。

21、如权利要求 1 所述的方法，其中，所述氟代烃溶剂从已结合的溶剂中除去，然后再通过蒸馏从所述第一物质中除去。

22、如任一前述权利要求所述的方法，其包括在步骤（b）后从残留的所述大量材料中除去所述溶剂的步骤。

23、如权利要求 22 所述的方法，其中，该除去所述溶剂的步骤可通过蒸发所述溶剂来实现。

材料的处理

本发明涉及材料的处理，更具体但不是绝对地涉及从大量材料中除去至少一种物质的方法。

在制造其产品时，许多工业都要使用有机溶剂（也称为“挥发性溶剂”）。例如，在制药工业中，广泛使用如甲苯、甲基异丁基酮、乙酸乙酯、丁醇等有机溶剂作为反应介质，以及从水溶液或水悬浮液形式的组分混合物中选择性溶剂提取单个组分。

如果溶剂作为反应介质，其可简单地提供在其中进行反应而且在反应中不被消耗的介质。因此，在反应结束时通常要除去溶剂。可如下进行所述除溶剂处理：

（i）过滤－溶剂形成部分渗透溶液（或母液），然后通过加热和/或真空干燥被溶剂湿润的产品；

（ii）蒸发－用热或真空通过蒸馏从最终反应混合物中除去溶剂；

（ii）萃取－与非混溶性的溶剂（通常为水）搅拌，然后沉降并随后物理性分离两个相，由此从反应混合物中除去目标组分。

上述工业方法产生大量的含水液流，该液流包含少量的有机溶剂，通常为 0.05－2.0 v/v%。这些含水液流可为包含含水相或目标化合物以及作为污染物的溶剂的工艺流。该污染物对下游加工步骤是有害的。另外，已通过溶剂萃取除去目标化合物的含水流出液流有可能在作为

废液排出之前被需要除掉的痕量溶剂污染。

广泛使用此等溶剂的另一个领域是食品工业。在该领域中，在制造例如色素和作为调味剂的加料含油树脂时已使用如己烷和二氯甲烷等溶剂多年。

由于经济、产品功效、加工需要、环境和立法原因，降低工艺液流和最终产品中的溶剂含量是非常重要的。而且在许多情况下，溶剂污染物是有价值的，需要进行回收。

降低废液、工艺液流和最终产品中的有机污染物浓度至可接受的水平的传统方法涉及使用热和/或真空的溶剂“汽提”。但是，使用该方法有一些商业和技术上的问题。例如，它们需要高能量输出，该部分费用将最终分配在最终产品的单位价格中，特别是在常规药物制造中，这将不可避免地影响竞争力和利润率。同样，该类型操作具有固有的低效性，这就导致了重要的环境问题。在此方面，如本领域技术人员所熟知的，根据挥发性，通过常规方法回收有机溶剂的效率可低至 75%，而有多至 25%的溶剂逸出至空气、海洋或陆地中。

如果在制造一些药物产品时，目标化合物是易变的发酵代谢物，则还有其它的特殊问题产生。许多此等产品是热敏的，并经常产生不需要的而且甚至是毒性的降解产物。其结果是，有可能会在更低的温度下和更短的时间中进行溶剂汽提，它们低于或短于将溶剂降低至立法允许水平所需要的最佳值。这就产生了以下两种危险：产品不能通过质量保证实验，或者运出工厂的产品的溶剂污染水平不能被接受。

本发明的目的是克服上述缺陷。

根据本发明的一个方面，其提供从大量材料中除去第一物质的方法，其中所述第一物质不是天然存在的，所述方法包括：

（a）使所述大量材料与包含 C_1-C_4 氟代烃的溶剂相接触，以使所述溶剂结合所述第一物质；以及

（b）从残留的所述大量材料中分离已结合的溶剂。

所述第一物质优选是挥发性的污染物。

所述第一物质可具有高于 25℃的沸点，合适的是高于 30℃，优选高于 35℃，更优选高于 40℃，特别优选高于 50℃。

所述第一物质可具有低于 300℃的沸点，优选低于 200℃，更优选低于 150℃，特别是低于 100℃。

所述第一物质可具有高于－200℃的熔点，合适的是高于－150℃，优选高于－125℃，更优选高于－100℃，特别优选高于－80℃。

所述第一物质可具有低于 60℃的熔点，合适的是低于 40℃，优选低于 30℃，更优选低于 15℃，特别优选低于 0℃。

在所述材料与所述溶剂接触的温度下，所述第一物质优选为液体。所述材料可在低于 100℃的温度下与所述溶剂接触，合适的是低于 80℃，优选低于 60℃，更优选低于 40℃，特别是在室温下。

所述第一物质优选为一种溶剂，更优选为一种有机溶剂。合适的溶剂包括任选被取代的环状、芳香或脂族烃、醇、酯、酮、醚、腈和胺。所述溶剂可以是卤代的，例如氯代烃如四氯甲烷、二氯甲烷、全氯甲烷或三氯甲烷；脂族烃，如己烷；醚，如乙醚或四氢呋喃；酯，如乙酸乙酯；芳香烃，如苯或甲苯；醇，如乙醇；腈，如乙腈；酮，

如甲基异丁基酮或二异丁基酮。

例如如本说明书的介绍部分所述，所述第一物质优选在上游工艺步骤中与所述大量材料中的其它成分相接触。例如，所述第一物质可包括加入至一种或多种其它物质中以有利于化学或物理过程的介质。例如，所述第一物质可是反应溶剂，或者可是用于从大量材料中选择性萃取一种材料的的溶剂。

在一个实施方案中，所述方法可用于从固体例如惰性固体基质中除去第一物质，而所述固体基质可是聚合物，例如聚苯乙烯或聚丙烯酸聚合物或共聚物。

在此情况下，所述第一物质可包括相对非极性的杂质，例如蜡、萘、环酮和线性酮等。

C_1－C_4 氟代烃可以是非氯代的。优选的是，其仅包括一个或多个碳、氟和氢原子。优选的是，所述氟代烃是 C_1－C_3、更优选 C_1－C_2 氟代烃。特别优选 C_2 氟代烃。

所述氟代烃可包括最多至 10 个、优选至 8 个、更优选至 6 个、特别是至 4 个氟原子。优选的是，所述氟代烃包括至少 2 个、更优选至少 3 个氟原子。

所述氟代烃优选是脂族的。其优选是饱和的。

所述氟代烃在大气压下的沸点低于 20℃、优选低于 10℃、更优选低于 0℃、特别是低于－10℃。其沸点可高于－90℃、优选高于－70℃、更优选高于－50℃。

优选的氟代烃溶剂是四氟乙烷，特别优选 1，1，1，2－四氟乙烷。

该方法中所用的所述溶剂可包括所述氟代烃溶剂和共溶剂的溶剂混合物，所述共溶剂也可是、但优选不是上述类型的氟代烃。所述共溶剂的选择可影响所述第一物质所用的溶剂的沸点和/或溶解性质。所述共溶剂的沸点可低于60℃、优选低于30℃、更优选低于15℃、特别是低于5℃。所述共溶剂的沸点可高于－90℃、优选高于－70℃、更优选高于－50℃。

该方法中所用的所述溶剂可包括一种或多种上述类型的共溶剂。

优选的是，该方法中所用的所述溶剂大部分为所述的氟代烃，少部分是所述共溶剂。优选的是，所述溶剂中至少90 wt%、更优选至少93 wt%、特别是至少97 wt%是所述氟代烃。其余优选为所述一种或多种共溶剂。

所述共溶剂可从烃和醚中选择。优选的烃最多有 6 个碳原子。它们可是脂环的、或者优选脂族的。它们优选是烷烃，优选是甲烷、乙烷、丙烷和丁烷。优选的醚是二烷基醚，例如 C_1－C_4 二烷基醚，特别优选二甲基醚。

优选的是，所述溶剂不包括共溶剂。但是，如果需要，优选其浓度接近与所述溶剂达到共沸点的浓度，以使经常和常规的蒸馏不导致混合物的组成发生变化。

优选的是，与所述材料接触的所述溶剂具有比所述第一物质低的沸点。

优选的是，在该方法中，所述第一物质和所述溶剂在步骤（b）之前彻底混合。

优选的是，将所述溶剂从已结合的溶剂中除去，然后再通过蒸馏从所述第一物质中除去。所述蒸馏可在低真空下进行。

该方法优选包括在步骤（b）后从残留的所述大量材料中除去所述溶剂的步骤。该除去上述溶剂的步骤可通过蒸发所述溶剂来实现。例如，可升高温度，合适的是升高低于 50℃、优选低于 40℃、更优选低于 30℃，或者降低压力，直至低于大气压。

根据本发明的第二方面，其提供用于所述第一方面中的方法的设备，所述设备包括分离装置，例如塔，其具有第一入口和第二入口，溶剂通过所述第一入口被输入所述分离装置中，大量材料从所述第二入口被输入所述分离装置中，该大量材料包括待从其中除去的第一物质，所述第一和第二入口和/或所述分离装置的设置使通过所述第一入口进入所述分离装置的所述溶剂与通过所述第二入口进入所述分离装置的所述大量材料紧密接触，所述设备进一步包括：

用于将溶剂输送至所述分离装置的第一入口的装置；

用于将包括所述第一物质的大量材料输送至所述分离装置的第二入口的装置；

用于收集溶剂的装置，该溶剂包括从所述大量材料中提取出来的第一物质；以及

用于在所述第一物质被除去后收集所述大量材料的装置。

优选在所述输送溶剂的装置和所述第一入口之间设置阀门装置。

优选在所述输送大量材料的装置和所述第二入口之间设置阀门装置。

优选在连接于所述分离装置以向下排出流体的管道装置中设置阀门装置，所述管道装置例如通向所述收集溶剂的装置，该溶剂包括从所述大量材料中提取出的第一物质。

另外，优选在连接于所述分离装置以向下排出流体的管道装置中设置阀门装置，所述管道装置例如通向所述收集所述大量材料的装置。

上述阀门装置优选是单向阀门。

优选的是，设置用于在包括所述溶剂和第一物质的混合物被所述用于收集的装置收集后从所述第一物质中除去溶剂的装置。

优选设置用于在从所述第一物质中除去溶剂后将溶剂再循环至所述用于将溶剂输送至所述分离装置的第一入口的装置的再循环装置。

优选设置用于在从所述大量材料中除去溶剂后将所述溶剂再循环至所述用于将溶剂输送至所述第一入口的装置的再循环装置，所述大量材料是在已提取出所述第一物质后所收集的。

优选设置降低所述设备、特别是所述分离装置中的压力至低于大气压的减压装置。所述设备的设置应合适地使溶剂与所述待液化的大量材料相接触，以便液体溶剂在分离装置中与大量材料相接触。

根据本发明的第三方面，其提供根据本发明所述第一方面的方法制得的产品。

现参考附图示例性地描述本发明的具体实施方案。该附图是从工艺液流中除去污染物的设备的示意图。

参考该附图，所述设备包括萃取塔 2，该萃取塔有混合区 4，其设有机械搅拌器或者有助于混合的其它装置，例如填充料如编线网；由

玻璃或钢制成的松散填料，如圈、螺旋丝、弹簧、带有十字的网环、双绕弹簧或环；Propac 多孔填料；或者结构填料如 Sulzer 型（等等）。

管道 6 设置在塔 2 的顶部和溶剂储存容器 8 之间。管道 10 设置在第一回收容器 12 和管道 6 之间，以在管道 6 中设置的控制阀 14、16 之间的位置处与管道 6 连通。在管道 10 中设置热交换器 18、压缩机 20 和真空产生装置 22。容器 12 包括排出阀 13。

污染物提供容器 24（或其它提供装置）通过包括控制阀 28 的管道 26 与塔 2 的底端相连。塔 2 的上端通过包括控制阀 32 的管道 30 与第二回收容器 34 相连。在底端，第二回收容器 34 包括排出阀 36。在其上端，包括与管道 10 连通的管道 38。

包括控制阀 42、44、46 和观察玻璃 48 的管道 40 连接在塔 2 的底端和第一回收容器 12 的上端之间。

第一和第二回收容器 12、34 都是有夹套的，而且都设有搅拌器 50 和加热器（未示出）。

总之，本发明的设备是如下使用的：

通过管道 26（或者直接地）将包含一种或多种污染物并表现为“轻相”的工艺液流从容器 24 中送入塔 2 的底端。在足够的压力下将包含萃取溶剂的液态“重”相从容器 8 中送入塔 2 的上端，所述压力足以使所述溶剂保持在液态。由于两个相相互逆向流动，轻相和重相在混合区发生充分混合。其结果是，污染物从轻相转移至重相中，因此重相带有污染物。

污染物已减少的轻相然后流至容器 34 中，存在的任何萃取溶剂都

由该容器通过管道 38 在压缩机 20 和热交换器的作用下被蒸发，然后将该溶剂返回至容器 8 中。剩余的轻相由阀门 36 排出。

富集污染物的重相由塔 2 的底部流至第一回收容器 12 中，萃取溶剂可由该容器蒸发并返回至容器 8 中。

应注意的是，轻相和重相的混合和分离是连续进行的，并连续地循环萃取溶剂，而各种流体的流动是在流动控制阀和流动监控阀的控制之下。另外，设备中各部分的温度是由加热和/或冷却单元和/或夹套来控制。

实质上，在此描述的整个设备是由不锈钢制造的。

以下实施例 1－8 说明如何使用本发明设备提取污染物。

在以下实施例中，如下进行气相色谱分析：

柱：5%Carbowax，在 Porasil C100－200 目上，2 m, 2mm

炉温：100℃

检测器：FID 型，氢 30 ml/min，空气 250 ml/min，250℃

载气：氮气，39.0 ml/min

计算：外标法

实施例 1

在本实施例中，萃取塔 2 填充有编线网和玻璃填充圈的组合。

在容器 24 中制备 5 升“被污染”的水溶液，其包含异丁基甲基酮（MIBK）（68 ml）。将设备抽成 8 mbar 的压力。然后在 5 bar 压力下向储存容器 8 和塔 2 中加入 1，1，1，2－四氟乙烷（TFE）（总共 5 kg），

使用压缩机 20 由容器 8 的顶部通过萃取塔 2 的顶部泵出萃取塔的底部，并返回至容器 8 中，由此进行连续的循环。液态 TFE 的流速保持在 10 l/hr。

将被污染的溶液通过阀门 28 并使用流动泵（未示出）以恒定的速率约 165 ml/min 引入至塔 2 的底部。

经处理的被污染溶液从塔 2 的顶部导向第二回收容器 34，在该容器中，任何存在的 TFE 被蒸发，并通过使用压缩机 20 被返回至容器 8 中。

当已使用了所有的被污染溶液时，残留在塔 2 中的任何液态 TFE 则通过观察玻璃 48 排至第一回收容器 12 中，并将 TFE 液流通过热交换器 18 重新导向容器 8 中。将 TFE 泵至容器 8 中是连续进行的，直至在容器 12 中观察到负压。经处理的水溶液通过阀门 13 收集在容器 12 中，并测量和取样。结果如下：

结果：

被污染水溶液的初始体积＝5.0 升

初始 MIBK 含量＝1.35v/v%

水溶液的最终体积＝5.0 升

最终水溶液中的 MIBK 含量＝0.27v/v%

实施例 2

在本实施例中，改进萃取塔 2 中的填充材料，以提高混合效率。

其包括（*疑问—如何改进？）

制备包含水（4800 ml）和 MIBK（72 ml）的“被污染”溶液，然后如实施例 1 所述用四氟乙烷处理。使用相同的流速。萃取塔和蒸发器中的温度在整个实验中都保持在约 15℃。

结果：

水溶液的初始体积＝4872 ml

初始 MIBK 含量＝1.5v/v%

水溶液的最终体积＝4870 ml

最终水溶液中的 MIBK 含量＝0.09v/v%

实施例 3

制备“被污染”的 MIBK（75 ml）在水（5.0 升）中的溶液，然后如实施例 2 所述进行处理。被污染溶液的流速保持在 250 ml/min。（据信流速越高在萃取塔中将产生更大的涡流，由此改善混合）。

结果：

水溶液的初始体积＝5075 ml

初始 MIBK 含量＝1.47v/v%

水溶液的最终体积＝5050 ml

最终 MIBK 含量＝0.06v/v%

实施例 4

进行本实验的目的是研究更高的水溶液流速对萃取效率的作用。如上制备“被污染”的 MIBK 水溶液并处理（*疑问－与实施例 3 还是与实施例 2 中的溶液相同）。在整个实验中水溶液流速保持在 300 ml/min。

结果：

水溶液的初始体积＝3045 ml

初始 MIBK 含量＝1.5v/v%

水溶液的最终体积＝3035 升

最终水溶液中的 MIBK 含量＝0.21v/v%

实施例 5

制备乙酸乙酯（60 ml）在水（3.0 升）中的溶液，并如上述实施例进行处理。

将 TFE（2.5 kg）加入至设备中，并在 10 l/hr 的流速和 5 bar 的压力下如上所述进行循环，以保持在液态。以 180 ml/min 的流速引入乙酸乙酯水溶液。在整个实验中萃取塔和两个容器中的温度都保持在 15 ℃。

结果：

水溶液的初始体积＝3060 ml

初始乙酸乙酯含量＝2.0v/v%

水溶液的最终体积＝3030 ml

最终水溶液中的乙酸乙酯含量＝0.20v/v%

实施例 6

制备包含丙酮（60 ml）和水（3.0 升）的溶液，并如上所述进行处理。在设备中加入总共 3.5 kg 的 1，1，1，2，TFE，并以 10.0 l/hr 的流速循环。丙酮水溶液以 140 ml/min 的流速泵过。所有温度都保持在 15℃。

结果：

水溶液的初始体积＝3060 ml

初始丙酮含量＝2.0v/v%

水溶液的最终体积＝2760 ml

最终水溶液中的丙酮含量＝0.01v/v%

实施例 7

制备包含四氢呋喃（THF）（120 ml）和水（3.0 升）的溶液，并如上所述进行处理。在设备中加入总共 3.0 kg 的 TFE，并以 10 l/hr 的流速循环。THF 溶液以 140 ml/min 的流速泵过。所有温度都保持在 15℃。

结果：

水溶液的初始体积＝3120 ml

初始 THF 含量＝3.85v/v%

没有分析结果。但是，经处理的水溶液的 THF 气味已经可以忽略。

实施例 8

制备包含异丙基醇（IPA）（200 ml）的水溶液，并使用与实施例 7 相同的条件进行处理。

结果：

水溶液的初始体积＝2200 ml

初始溶液的 IPA 含量＝9.1v/v%

水溶液的最终体积＝2175 ml

最终 IPA 含量＝0.11v/v%

实施例 9

将 50 g 污染有 0.25 w/w%二氯甲烷的羟基氨苄青霉素松散地填入以下尺寸的玻璃柱中：25 mm 内径和 200 mm 长。将该柱抽真空，使液态 TFE 由其中流过，并使液流由该柱流入密封容器中。连续地蒸发收集在容器中的 TFE，并借助于压缩机在该柱中循环。液态气体在柱中的流速调节为约 50 ml/min，萃取总共进行 10 分钟。然后从设备中

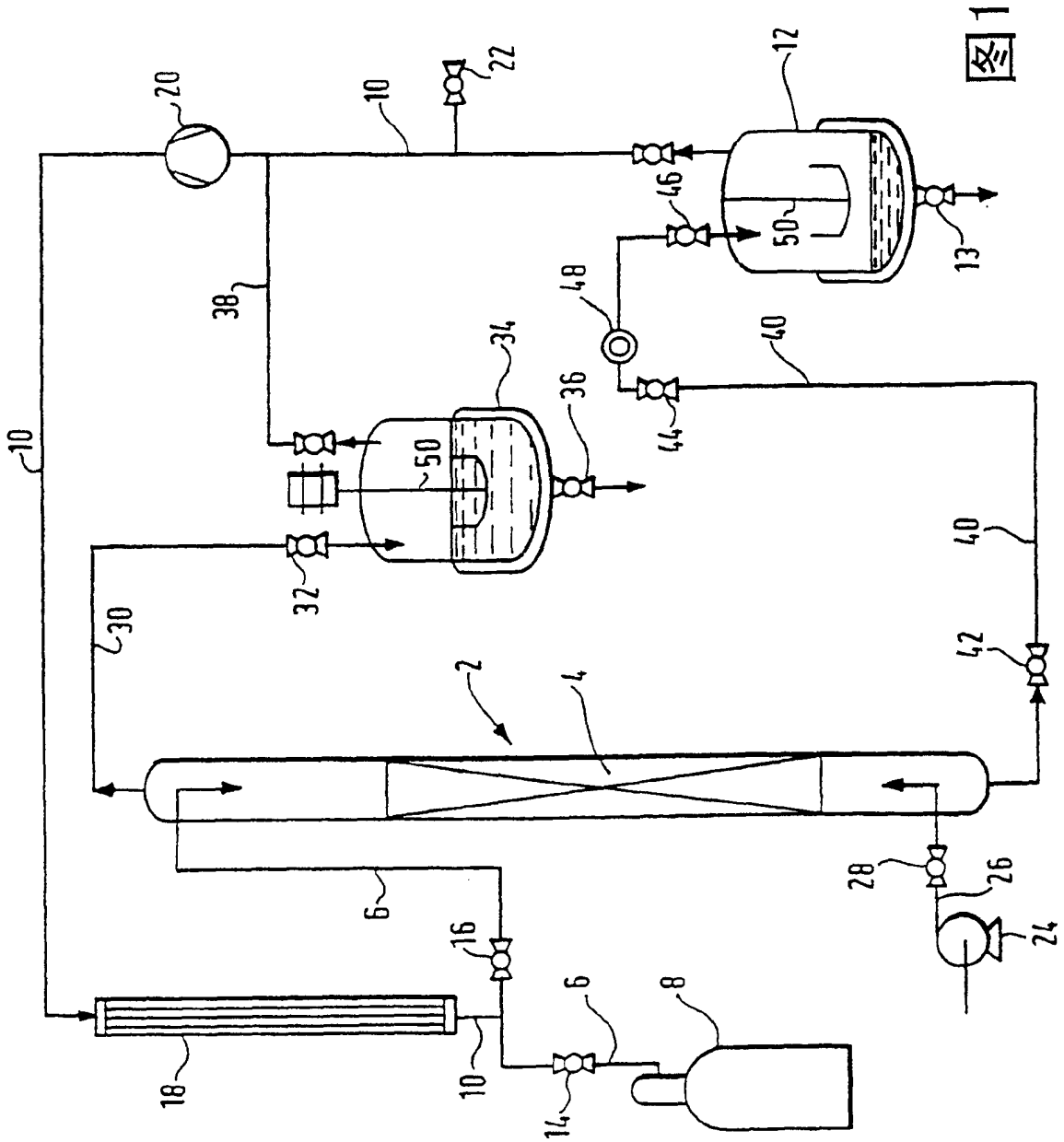
排出 TFE。对处理后的羟基氨苄青霉素进行气相色谱分析，表明二氯甲烷的含量低于 0.1 w/w%。

读者应注意与本发明同时或在本发明之前申请的并已公开的所有文献，而且所有这些文献的内容在此并入作为参考。

本发明说明书（包括权利要求书、摘要和附图）中公开的所有特征，和/或在此所公开的任何方法的所有步骤，都可进行任意的组合，但不包括其中至少一些此等特征和/或步骤相互排除的组合。

除非另有说明，本发明说明书（包括权利要求书、摘要和附图）中公开的各项特征可用实现相同、相等或相似之目的的其它特征替换。因此，除非另有说明，在此公开的各项特征仅是一系列相等或相似特征的一个例子。

本发明并不囿于上述实施方案的具体细节。本发明包括说明书（包括权利要求书、摘要和附图）中公开的特征的任何一项新的特征或者任何新的组合，或者包括在此公开的方法的步骤中的任何一个新的步骤或任何新的组合。


图 1
20
10
22
12
46
50
13
48
38
34
36
40
44
10
50
40
32
30
42
2
4
28
26
6
16
24
6
8
18
10
14