



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027855

(51)⁷ C12P 13/04; C07C 227/42

(13) B

(21) 1-2017-00279

(22) 07/08/2015

(86) PCT/EP2015/068221 07/08/2015

(87) WO 2016/020510 11/02/2016

(30) 14180364.3 08/08/2014 EP

(45) 25/04/2021 397

(43) 26/06/2017 351A

(73) BASF SE (DE)

67056 Ludwigshafen, Germany

(72) BAUMANN, Dieter (DE); WLOCH, Sebastian (DE); GARELLA, Linda (DE);
SENGPIEL, Robert (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP THU NHẬN L-ALANIN TINH THỂ

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp thu nhận L-alanin tinh thể từ dung dịch nước L-alanin, cụ thể là từ dung dịch nước L-alanin thu được từ quy trình lên men.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp thu nhận L-alanin tinh thể từ dung dịch nước L-alanin, cụ thể là từ dung dịch nước L-alanin thu được từ quy trình lên men.

Trạng thái kỹ thuật của sáng chế

L-alanin, còn gọi là axit (S)-2-aminopropionic là axit amin cấu thành nên protein, có thể được dùng trong dinh dưỡng lâm sàng hoặc làm thành phần cho dược phẩm, như dược phẩm dùng để điều trị bệnh phì đại tuyến tiền liệt. Nó cũng được sử dụng trong công nghiệp thực phẩm, để bổ sung dinh dưỡng cho các loại thực phẩm và đồ uống bổ dưỡng. Bên cạnh đó, L-alanin còn có thể được sử dụng làm chất bổ sung để nuôi cấy tế bào. Ngoài ra, L-alanin có thể được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu trong quy trình sản xuất các hóa chất khác, như axit metyl glyxit diaxetic. L-Alanin thường được sản xuất bằng cách sử dụng các quá trình xúc tác bằng enzym hoặc quy trình lên men (xem ví dụ Xueli Zhang et al., Production of L-alanin by metabolically engineered *Escherichia coli*, Appl. Microbiol. Biotechnol. (2007) 77:355-366 và tài liệu này được trích dẫn trong bản mô tả này; Ullmann's Fine Chemicals, Wiley-VCH, Weinheim 2013, Vol. 1, pages 179 f. và tài liệu này được trích dẫn trong bản mô tả này).

Trong các quy trình sản xuất nêu trên, L-alanin thường thu được dưới dạng dung dịch nước, từ đó nó có thể được tách ra bằng sấy phun hoặc kết tinh. Tuy nhiên, việc sấy phun dung dịch nước L-alanin ban đầu tạo ra bột rắn vô định hình có đặc tính chảy không đạt yêu cầu và các tính bảo quản kém, vì bột này có thể đóng bánh và chuyển thành khối rắn, khó sử dụng.

Khi cố gắng tách L-alanin ra khỏi dung dịch nước bằng cách kết tinh, đã gặp phải một vài vấn đề. Một vấn đề đó là L-alanin có xu hướng tạo thành các dung dịch nước quá bão hòa có thể tự động kết tinh để tạo thành nguyên liệu rắn không tinh khiết. Vấn đề thứ hai là sau khi kết tinh L-alanin từ dung dịch nước nguyên liệu dạng kim hoặc thanh thu được sẽ khó lọc. Do tỷ lệ cạnh cao và bề mặt riêng thu được cao nên, nguyên liệu dạng kim hoặc thanh này chứa một lượng lớn dịch cái và do đó, nó chỉ có độ tinh khiết vừa phải và cần sấy khô thêm. Việc tạo thành nguyên liệu dạng

kim hoặc thanh đặc biệt khó giải quyết nếu dung dịch nước L-alanin thu được từ quy trình sản xuất lên men.

Các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng việc tạo thành tinh thể dạng kim hoặc thanh có thể là do sự có mặt của tạp chất hữu cơ, cụ thể là axit α -amin khác với L-alanin, như D-alanin và axit L-amin, ví dụ L-valin, L-leuxin, L-lysin, L-asparagin, L-glutamin và L-arginin, cụ thể là do sự có mặt của L-valin. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng tác động xấu của axit α -amin này đối với quá trình kết tinh của L-alanin có thể gây ra các vấn đề nêu trên ngay ở nồng độ rất thấp là 100 ppm, tính theo khối lượng của L-alanin, hoặc thấp hơn. Mặt khác, quy trình sản xuất L-alanin thường chứa các axit α -amin khác với L-alanin với lượng đáng kể, ví dụ lượng này bằng 1000 ppm, tính theo L-alanin, hoặc cao hơn. Các tạp chất này có thể là kết quả của quá trình raxemic hóa hoặc có thể được tạo thành dưới dạng sản phẩm phụ trong quy trình sản xuất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Hiện nay, có nhu cầu rất lớn đối với các phương pháp, mà cho phép thu nhận tinh thể L-alanin ở dạng tinh thể nén, tức là tinh thể có tỷ lệ cạnh thấp, từ dung dịch nước L-alanin chứa ít nhất là 100 ppm, tính theo L-alanin, một hoặc nhiều axit α -amin khác L-alanin.

Các tác giả sáng chế đã ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng nhu cầu nêu trên và các nhu cầu khác có thể đáp ứng được bằng phương pháp bao gồm bước tạo ra điều kiện quá bão hòa có kiểm soát trong dung dịch L-alanin theo cách mà tỷ lệ $c : c^*$ của nồng độ c của L-alanin hòa tan so với nồng độ cân bằng c^* của L-alanin trong điều kiện quá bão hòa có kiểm soát nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,5 : 1$, thường nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,3 : 1$, cụ thể là nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,15 : 1$, đặc biệt là nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,10 : 1$.

Do đó sáng chế đề xuất phương pháp thu nhận tinh thể L-alanin từ dung dịch nước L-alanin chứa ít nhất là 100 ppm, ví dụ nằm trong khoảng từ 100 đến 30000 ppm, cụ thể là nằm trong khoảng từ 200 đến 10000 ppm hoặc nằm trong khoảng từ 500 đến 5000 ppm, tính theo L-alanin, một hoặc nhiều axit α -amin khác L-alanin, phương pháp này bao gồm các bước:

a) tạo ra dung dịch nước L-alanin chứa ít nhất là 100 ppm, cụ thể ít nhất là 200 ppm hoặc ít nhất 500 ppm, ví dụ nằm trong khoảng từ 100 đến 30000 ppm, cụ thể là nằm trong khoảng từ 200 đến 10000 ppm hoặc nằm trong khoảng từ 500 đến 5000 ppm, tính theo L-alanin, một hoặc nhiều axit α -amin khác L-alanin;

b) kết tinh dung dịch nước L-alanin này bằng cách tạo ra các điều kiện quá bão hòa có kiểm soát theo cách mà tỷ lệ $c : c^*$ của nồng độ c của L-alanin hòa tan so với nồng độ cân bằng c^* của L-alanin trong các điều kiện quá bão hòa có kiểm soát nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,5 : 1$, thường nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,3 : 1$, cụ thể là nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,15 : 1$, đặc biệt là nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,10 : 1$, theo cách đó kết tinh L-alanin;

c) tách L-alanin tinh thể từ dung dịch nước cái,

trong đó dung dịch nước L-alanin được đưa vào thiết bị kết tinh vận hành liên tục chứa huyền phù chứa nước của tinh thể L-alanin.

Bằng phương pháp theo sáng chế, L-alanin tinh thể tinh khiết thu được ở dạng tinh thể nén thường có tỷ lệ cạnh (tỷ lệ của chiều dài với chiều dày) thường thấp hơn $10 : 1$, cụ thể là thấp hơn $5 : 1$ hoặc thậm chí thấp hơn $2 : 1$. Kích thước hạt trung bình của nguyên liệu tinh thể thường nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1,5 mm, cụ thể là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 1,0 mm, trong đó kích thước hạt trung bình là khối lượng kích thước hạt trung bình như được xác định bằng các phương pháp tán xạ ánh sáng hoặc rây theo DIN 66165-2:1987-04. Tốt hơn là, L-alanin tinh thể thu được bằng quy trình theo sáng chế chứa ít hơn 10% khối lượng hạt có kích thước hạt dưới 100 μm .

Lượng tạp chất trong L-alanin tinh thể thu được bằng phương pháp theo sáng chế, thường thấp hơn 10000 ppm, cụ thể là thấp hơn 8000 ppm, tính theo L-alanin dạng rắn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Quy trình theo sáng chế được mô tả chi tiết ở dưới đây có tham khảo các Fig. từ 1 đến 7. Các hình vẽ này được thể hiện nhằm mục đích minh họa và không dự định hạn chế sáng chế.

Fig. 1 thể hiện biểu đồ dòng cơ bản của quy trình theo sáng chế.

Fig. 2 thể hiện một phương án của thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức.

Fig. 3 thể hiện phương án khác của thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức, trong trường hợp này là thiết bị kết tinh kiểu vách ngăn hút.

Fig. 4 thể hiện phương án của thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức cảm ứng.

Fig. 5 thể hiện sơ đồ khối của phương án của quy trình nhiều giai đoạn theo sáng chế.

Fig. 6 thể hiện sơ đồ khối của phương án được ưu tiên của quy trình nhiều giai đoạn theo sáng chế.

Fig. 7 thể hiện sơ lược một giai đoạn kết tinh theo sáng chế.

Fig. 8 Vi ảnh của tinh thể thu được từ thí nghiệm so sánh 1.

Fig. 9 Vi ảnh của tinh thể thu được từ thí nghiệm so sánh 2.

Fig. 10 Vi ảnh của tinh thể thu được từ ví dụ 1 theo sáng chế.

Trên các hình vẽ, các ký hiệu viện dẫn sau được sử dụng:

C	pha tinh thể / tinh thể
CR	kết tinh
D	dòng xả
F	dòng cấp
L	dung dịch
ML	dung dịch nước cái
MLR	dung dịch nước cái tái tuần hoàn
P	sản phẩm
R	huyền phù tái tuần hoàn
RL	dung dịch dư
S	dung dịch sạch
SLS	phân tách rắn/lỏng

V	hơi nước
W	hơi nước ngưng tụ (nước dạng lỏng)
WL	chất lỏng rửa
i	chỉ số cho giai đoạn
1	thiết bị kết tinh
2	bộ trao đổi nhiệt
3	máy phân ly
4	bơm tuần hoàn
5	bơm cô đặc
6	máy nén hơi nước
10	lối vào
11	thu hồi bùn
12	lối thoát huyền phù
13	thu hồi chất lỏng / phần tràn ra
14	ống hút
15	thiết bị tách sương
16	lối thoát hơi nước
17	khu vực sa lắng
18	máy trộn
19	chất cảm ứng
20	khu vực phân tách hơi nước
21	thể tích vận hành

Mô tả chi tiết sáng chế

Ở bước đầu tiên a) theo phương pháp của sáng chế, dung dịch nước L-alanin được tạo ra mà sau đó được kết tinh ở bước thứ hai b). Chủ yếu là, có thể sử dụng dung dịch L-alanin bất kỳ theo phương pháp của sáng chế. Dung dịch nước có thể là dung dịch nước thu được từ quy trình sinh hóa hoặc từ quy trình thông thường. Dung

dịch nước sử dụng theo phương pháp của sáng chế tốt hơn là thu được từ quy trình sinh hóa, như quy trình, trong đó L-alanin thu được bằng cách chuyển hóa sinh học xúc tác enzym từ N-acetyl-D,L-alanin hoặc từ axit L-aspartic (xem A. Liese, et al. "Industrial biotransformations", Wiley-VCH, 2000, pages 300 ff. and 334 ff. và tài liệu được viện dẫn ở đó) hoặc bằng cách lên men nguồn hydrat cacbon, ví dụ như được mô tả trong tài liệu Xueli Zhang et al., Production of L-alanin by metabolically engineered *Escherichia coli*, Appl. Microbiol. Biotechnol. (2007) 77:355-366 và tài liệu này được trích dẫn trong bản mô tả này.

Theo sáng chế, dung dịch nước L-alanin, mà được tạo ra ở bước a) theo phương pháp của sáng chế, chứa ít nhất 100 ppm, ví dụ nằm trong khoảng từ 100 đến 30000 ppm, cụ thể là nằm trong khoảng từ 200 đến 10000 ppm hoặc nằm trong khoảng từ 500 đến 8000 ppm, tính theo L-alanin chứa trong dung dịch nước này, một hoặc nhiều axit α -amin khác với L-alanin. Ví dụ về các axit amin này cụ thể là các axit α -amin khác với L-alanin, như D-alanin và các axit L-amin nhất định, ví dụ L-valin, L-leuxin, L-lysin, L-asparagin, L-glutamin và L-arginin và các hỗn hợp của chúng. Dung dịch nước L-alanin, mà được tạo ra ở bước a), thường chứa L-valin. Dung dịch nước L-alanin, mà được tạo ra ở bước a), cũng có thể chứa các tạp chất hữu cơ và vô cơ khác. Các tạp chất này có thể là các axit hữu cơ khác với axit amin, như axit pyruvic, axit succinic, axit lactic, axit citric, axit formic, axit acetic hoặc axit propionic, và muối vô cơ như phosphat, sulfat, hydroxit kim loại kiềm, muối amoni và tương tự. Tổng lượng tạp chất nói chung sẽ không vượt quá 50000 ppm, tính theo L-alanin chứa trong dung dịch nước.

Đã phát hiện thấy sẽ có lợi nếu dung dịch nước L-alanin được tạo ra ở bước a), gần như không chứa nguyên liệu rắn không hòa tan trong nước, tức là lượng nguyên liệu không hòa tan trong nước nhỏ hơn 5000 ppm, cụ thể là nhỏ hơn 100 ppm, tính theo L-alanin có mặt trong dung dịch nước này, hoặc nhiều nhất là 1000 ppm, cụ thể nhiều nhất là 20 ppm, tính theo khối lượng của dung dịch nước này. Cụ thể là, dung dịch nước được tạo ra ở bước a) được lọc, cụ thể là vi lọc hoặc siêu lọc, trước khi cho nó kết tinh ở bước b).

Theo phương án cụ thể, dung dịch nước L-alanin được tạo ra ở bước a) đã được làm mất màu nhằm loại bỏ tạp chất tạo màu. Việc tạo màu có thể được thực hiện bằng cách xử lý dung dịch nước bằng than.

Nồng độ L-alanin trong dung dịch nước được tạo ra ở bước a) có thể thường thay đổi trong khoảng từ 50 đến 270 g/L, tùy theo nhiệt độ của dung dịch nước. Dung dịch pha loãng thường có nồng độ nằm trong khoảng từ 50 đến 150 g/L được tạo ra đầu tiên, ở bước cô đặc, ví dụ bằng cách bay hơi nước, đến nồng độ nằm trong khoảng từ 130 đến 270 g/L, cụ thể là nằm trong khoảng từ 160 đến 230 g/L hoặc nằm trong khoảng 170 đến 210 g/L.

Việc bay hơi nước ở bước cô đặc có thể được thực hiện bằng thiết bị bay hơi thông thường như thiết bị bay hơi tuần hoàn cưỡng bức, thiết bị bay hơi tuần hoàn tự nhiên, thiết bị bay hơi tức thời tuần hoàn cưỡng bức, thiết bị bay hơi màng mỏng, thiết bị bay hơi màng rơi và thiết bị bay hơi ống xoắn. Các thiết bị bay hơi này có thể được gia nhiệt bằng môi trường gia nhiệt thông thường như dầu gia nhiệt hoặc hơi nước gia nhiệt, bao gồm hơi nước từ hệ thống cung cấp hơi nước hoặc hơi nước được tạo ra trong quy trình theo sáng chế bằng cách nén hơi nước. Tốt hơn là, việc bay hơi nước ở bước cô đặc được thực hiện bằng phương pháp thiết bị bay hơi màng rơi, tốt hơn là sử dụng hơi nước gia nhiệt thu được bằng việc nén hơi nước cơ học. Việc nén hơi nước cơ học cho phép làm giảm lượng hơi nước sạch cần thiết, nhờ đó làm giảm toàn bộ chi phí. Việc nén hơi nước tốt hơn là được thực hiện bằng một hoặc nhiều máy nén quay. Do chu kỳ nén vừa phải của việc nén hơi nước và vì vậy nhiệt độ giới hạn tăng lên ở khu vực gia nhiệt của thiết bị bay hơi màng rơi được ưu tiên sử dụng, vì chúng có thể được vận hành ở gradien nhiệt độ nhỏ. Thiết bị bay hơi màng rơi cho phép tốc độ bay hơi cao tại tỷ lệ tuần hoàn nhỏ và mức giảm áp suất thấp. Vì vậy, thiết bị bay hơi màng rơi tạo ra thời gian lưu ngắn cho L-alanin nhạy với nhiệt độ. Ngoài ra mức giảm áp suất thấp của các thiết bị bay hơi màng rơi có lợi cho việc nén hơi nước và vì vậy có lợi cho việc thu hồi nhiệt. Sẽ có lợi nếu nối các thiết bị bay hơi thành dãy, bởi vì việc này cho phép giữ lại độ chênh lệch nhiệt độ cao giữa phía gia nhiệt và phía xử lý, nhờ đó cho phép tạo ra các bề mặt nhỏ trong bộ trao đổi nhiệt.

Các điều kiện quá bão hòa được kiểm soát được tạo ra trong huyền phù chứa nước của L-alanin. Trong huyền phù chứa nước này, hàm lượng chất rắn tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 35% khối lượng, cụ thể là nằm trong khoảng từ 15 đến 30% khối lượng và đặc biệt nằm trong khoảng từ 20 đến 25% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của huyền phù.

Tốt hơn là, nồng độ của L-alanin được hòa tan trong huyền phù chứa nước của L-alanin trong các điều kiện quá bão hòa tốt hơn là nằm trong khoảng từ 150 đến 400 g/L, cụ thể là nằm trong khoảng từ 170 đến 340 g/L và đặc biệt nằm trong khoảng từ 180 đến 300 g/L.

Tốt hơn là, trạng thái quá bão hòa được kiểm soát được tạo ra ở nhiệt độ cao, ví dụ ở nhiệt độ ít nhất là 30°C, thường ít nhất là 50°C, cụ thể ít nhất là 60°C. Nói chung, nhiệt độ sẽ không vượt quá 110°C. Cụ thể là trạng thái quá bão hòa được tạo ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 105°C.

Trạng thái quá bão hòa được kiểm soát có thể được tạo ra bằng biện pháp bất kỳ làm giảm khả năng hòa tan của L-alanin trong nước hoặc làm tăng nồng độ của L-alanin trong dung dịch nước hoặc huyền phù nước mà từ đó L-alanin được kết tinh. Các biện pháp này bao gồm loại bỏ nước, bổ sung chất chống tan, như axeton, hoặc làm mát hoặc kết hợp của các phương pháp đo này. Các biện pháp được lựa chọn sao cho tỷ lệ $c : c^*$ của nồng độ c của L-alanin hòa tan trong dung dịch nước hoặc huyền phù so với nồng độ cân bằng c^* của L-alanin nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,5 : 1$, thường nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,3 : 1$, cụ thể là nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,15 : 1$, đặc biệt là nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,10 : 1$. Nồng độ cân bằng c^* của L-alanin trong nước ở nhiệt độ hoặc áp suất đưa ra đã biết hoặc có thể được xác định bằng các thử nghiệm thông thường. Nồng độ thực của L-alanin được hòa tan trong huyền phù hoặc dung dịch có thể được tính sử dụng nồng độ của L-alanin trong dung dịch nước, lượng L-alanin được cấp vào thiết bị kết tinh, lượng nước được loại bỏ và lượng L-alanin được kết tinh. Nồng độ thực cũng có thể được xác định bằng thực nghiệm, ví dụ bằng ATR-FTIR (Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier phản xạ toàn phần tắt dần).

Liên quan đến tỷ lệ $c : c^*$, giá trị $> 1 : 1$ thể hiện giá trị bất kỳ vượt quá trạng thái cân bằng nhiệt động, tức là trạng thái mà tỷ lệ $c : c^*$ là 1. Giá trị $> 1 : 1$ ví dụ thể hiện giá trị $1,00001 : 1$, $1,0005 : 1$, $1,0001 : 1$, $1,0005 : 1$, $1,001 : 1$ hoặc $1,0002 : 1$, cụ thể là giá trị nằm trong khoảng từ $1,00001$ đến $1,002 : 1$.

Tốt hơn là, trạng thái quá bão hòa được tạo ra hoặc duy trì bằng cách loại bỏ nước khỏi dung dịch nước hoặc huyền phù từ đó L-alanin được kết tinh hoặc bằng cách làm mát dung dịch nước hoặc huyền phù hoặc bằng cách kết hợp các phương

pháp này. Để tạo ra hoặc duy trì các điều kiện quá bão hòa, nước tốt hơn là được loại bỏ bằng cách bay hơi. Cụ thể là, các điều kiện quá bão hòa được tạo ra hoặc duy trì bằng cách bay hơi nước hoặc bằng cách kết hợp bay hơi/làm mát.

Tốt hơn là, quy trình kết tinh L-alanin được thực hiện ở áp suất giảm nhằm để loại bỏ nước dễ dàng bằng cách bay hơi. Tốt hơn là, việc kết tinh L-alanin được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 20 đến 1000 mbar, cụ thể là nằm trong khoảng từ 70 đến 500 mbar và đặc biệt là nằm trong khoảng từ 120 đến 310 mbar.

Quy trình kết tinh L-alanin có thể được thực hiện trong loại thiết bị kết tinh bất kỳ, có thể được sử dụng để kết tinh hợp chất hữu cơ từ dung dịch nước và có thể được vận hành liên tục. Thiết bị kết tinh thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở các thiết bị kết tinh kiểu thùng khuấy, các thiết bị kết tinh kiểu thùng khuấy có ống dẫn hướng, các thiết bị kết tinh kiểu thùng khuấy có ống dẫn hướng và tùy ý có phương tiện để phân loại tinh thể, các thiết bị kết tinh kiểu ống hút hoặc các thiết bị kết tinh kiểu đổi hướng ống hút (DTB), các thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức tùy ý có các phương tiện để phân loại tinh thể, như các thiết bị kết tinh kiểu Oslo, các thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức cảm ứng tùy ý có phương tiện để phân loại tinh thể, và các thiết bị kết tinh kiểu tấm làm mát. Các thiết bị kết tinh được ưu tiên được chọn từ nhóm gồm các thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức, các thiết bị kết tinh kiểu ống hút, các thiết bị kết tinh kiểu vách ngăn ống hút, các thiết bị kết tinh kiểu Oslo và các thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức cảm ứng, với ưu tiên cụ thể dành cho các thiết bị kết tinh kiểu vách ngăn ống hút và các thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức cảm ứng.

Phương pháp theo sáng chế được thực hiện liên tục.

Như đã nêu, phương pháp theo sáng chế được thực hiện liên tục, tức là dung dịch nước L-alanin tạo ra ở bước a) được cấp vào thiết bị kết tinh vận hành liên tục. Nói cách khác, dung dịch nước L-alanin được cấp liên tục vào thiết bị kết tinh vận hành liên tục và L-alanin đã kết tinh được xả liên tục từ thiết bị kết tinh.

Trong thiết bị kết tinh vận hành liên tục, các điều kiện quá bão hòa được kiểm soát được duy trì. Tốt hơn là, các điều kiện quá bão hòa được kiểm soát được duy trì bằng cách loại bỏ lượng nước được xác định, tốt hơn là bằng cách bay hơi, hoặc bằng

cách làm mát hoặc bằng các kết hợp của các phương pháp đo này. Tốt hơn là, nước được loại bỏ liên tục bằng cách bay hơi.

Thiết bị kết tinh vận hành liên tục thường được vận hành theo cách sao cho các điều kiện quá bão hòa được kiểm soát chuẩn tĩnh hoặc gần như chuẩn tĩnh. Cụ thể là, sự thay đổi nhiệt độ nhỏ hơn 10 K và/hoặc sự thay đổi áp suất nhỏ hơn 60 mbar.

Nói chung, thiết bị kết tinh vận hành liên tục chứa huyền phù chứa nước của tinh thể L-alanin. Tốt hơn là, hàm lượng chất rắn của huyền phù chứa nước chứa trong thiết bị kết tinh vận hành liên tục nằm trong khoảng từ 5 đến 35% khối lượng, cụ thể là nằm trong khoảng từ 15 đến 30% khối lượng, đặc biệt là nằm trong khoảng từ 20 đến 25% khối lượng, tính theo tổng khối lượng huyền phù chứa trong thiết bị kết tinh vận hành liên tục hoặc trong thể tích vận hành của thiết bị kết tinh vận hành liên tục. Thể tích vận hành được hiểu là các bộ phận của thiết bị kết tinh, ở đó trạng thái kết tinh xảy ra, ví dụ các bộ phận chứa huyền phù chứa nước dễ chảy của tinh thể L-alanin.

Thông thường, bước b) của thiết bị kết tinh vận hành liên tục bao gồm các bước phụ sau:

b1) cấp liên tục dung dịch nước L-alanin vào thiết bị kết tinh vận hành liên tục chứa huyền phù chứa nước của L-alanin, mà tốt hơn là có hàm lượng chất rắn nằm trong khoảng từ 5 đến 30% khối lượng, cụ thể là nằm trong khoảng từ 20 đến 25% khối lượng, tính theo khối lượng của huyền phù;

b2) loại bỏ liên tục nước khỏi huyền phù chứa nước của L-alanin chứa trong thiết bị kết tinh, tốt hơn là bằng cách bay hơi, cụ thể là bằng cách bay hơi trong áp suất giảm;

b3) loại bỏ liên tục huyền phù chứa nước của L-alanin khỏi thiết bị kết tinh.

Đã phát hiện là có lợi, nếu dòng huyền phù chứa nước của L-alanin đã loại bỏ khỏi thiết bị kết tinh ở bước b3) phân tách thành hai dòng. Dòng đầu tiên được tách riêng L-alanin dạng rắn, trong khi phần còn lại được cấp lại vào thiết bị kết tinh cùng với dung dịch nước L-alanin sạch, được tạo ra ở bước b1). Để làm điều này, phần huyền phù chứa nước của L-alanin đã loại bỏ ở bước b3) được trộn với dung dịch nước L-alanin của bước b1) trước khi nó được cấp vào thiết bị kết tinh. Vì vậy hỗn hợp thu được sau đó được cấp lại vào thiết bị kết tinh. Tỷ lệ thể tích của tổng dòng đã loại bỏ khỏi thiết bị kết tinh ở bước b3) với dòng đầu tiên được tách riêng L-alanin

dạng rắn ít nhất là 4 : 1, cụ thể ít nhất là 7 : 1, đặc biệt hơn ít nhất là 10 : 1, ví dụ nằm trong khoảng từ 4 : 1 đến 200 : 1, hoặc nằm trong khoảng từ 7 : 1 đến 80 : 1 hoặc nằm trong khoảng từ 10 : 1 đến 60 : 1.

Nhằm loại bỏ nước bằng cách bay hơi, năng lượng cần để bay hơi phải được đưa vào thiết bị kết tinh. Việc này có thể tạo ra bằng các thành phần gia nhiệt thông thường. Tốt hơn là nhiệt bay hơi được đưa vào thiết bị kết tinh bằng cách cấp dòng dung dịch nước L-alanin đã gia nhiệt vào thiết bị phản ứng. Dòng dung dịch nước L-alanin đã gia nhiệt được cấp vào thiết bị phản ứng có thể được gia nhiệt bằng bộ trao đổi nhiệt thông thường bất kỳ. Bộ trao đổi nhiệt này có thể được vận hành ở môi trường gia nhiệt thông thường như dầu gia nhiệt hoặc hơi nước gia nhiệt, bao gồm hơi nước từ mạng hơi nước hoặc hơi nước được tạo ra ở quy trình theo sáng chế bằng cách nén hơi nước của nước bay hơi trước khi kết tinh hoặc cô đặc dung dịch nước L-alanin. Tốt hơn là, dung dịch L-alanin đã gia nhiệt, mà được cấp vào thiết bị kết tinh, được gia nhiệt bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi khử áp tuần hoàn cưỡng bức, tốt hơn là được gia nhiệt bằng hơi nước từ quá trình nén hơi nước của nước bay hơi trước khi kết tinh hoặc cô đặc dung dịch nước L-alanin. Sử dụng thiết bị bay hơi khử áp tuần hoàn cưỡng bức tối thiểu hóa đóng cấu trên các bề mặt bộ trao đổi nhiệt.

Thiết bị kết tinh vận hành liên tục tốt hơn là thiết bị kết tinh kiểu ống hút, thiết bị kết tinh kiểu vách ngăn ống hút hoặc thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức cảm ứng.

Trong bước c) L-alanin đã kết tinh được tách khỏi dung dịch nước cái chứa nước. Để làm điều này, huyền phù của L-alanin đã kết tinh ở dung dịch nước cái chứa nước được phân tách rắn/lỏng. Các phương pháp đo thích hợp để phân tách các chất rắn khỏi các chất lỏng bao gồm ly tâm, lọc, hoặc các tháp rửa. Các phương tiện để ly tâm có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, máy ly tâm đẩy cặn ra từ từ, máy ly tâm hỗn hợp trục xoắn, máy ly tâm trục đứng và máy lắng gạn. Các phương tiện để lọc có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thiết bị lọc có áp suất quay, thiết bị lọc băng, thiết bị lọc hút, thiết bị lọc kiểu bầu lọc và thiết bị lọc ép kiểu bầu lọc. Các tháp rửa thích hợp có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cột rửa trọng lực, cột rửa cơ học, cột rửa thủy lực và cột rửa kiểu piston. Tốt hơn là, quá trình phân tách rắn/lỏng được thực hiện bằng sự ly tâm, cụ thể là bằng cách sử dụng thiết bị ly tâm đẩy cặn ra từ từ hoặc thiết bị ly tâm hỗn hợp trục xoắn, bởi vì nhờ đó có thể tạo ra độ ẩm dư thấp trong

chất rắn thu được, mà thường nhỏ hơn 10% khối lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 1 đến 8% khối lượng.

Quá trình phân tách rắn/lỏng có thể được thực hiện từng bước hoặc tốt hơn là được thực hiện liên tục.

Chất rắn thu được có thể được rửa để loại bỏ dung dịch nước cái dính, ví dụ bằng dung môi lạnh như nước hoặc dung dịch nước bão hòa của L-alanin tinh khiết. Dung môi thích hợp, mà có thể được sử dụng để rửa L-alanin dạng rắn, cũng có thể là dung dịch nước cái của bước kết tinh sau đó, nếu quá trình kết tinh được thực hiện nhiều hơn một giai đoạn kết tinh. Tốt hơn là, quá trình rửa được thực hiện ở nhiệt độ dưới 25°C, ví dụ nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C. Quá trình rửa có thể được làm sẵn ví dụ bằng cách sau khi phun L-alanin tinh thể dạng rắn với dung môi lạnh, phân tách lỏng/rắn hoặc bằng cách sau khi treo L-alanin tinh thể dạng rắn trong dung môi lạnh, phân tách lỏng/rắn. Quá trình rửa có thể được thực hiện theo một bước hoặc bằng nhiều bước rửa, ví dụ bằng 2, 3 hoặc nhiều bước hơn. Nếu quá trình rửa được thực hiện bằng nhiều bước rửa, các bước rửa này có thể được tiến hành song song hoặc tốt hơn là chảy ngược.

Tốt hơn là, quá trình kết tinh L-alanin bao gồm ít nhất hai, cụ thể là ít nhất 3 bước hoặc giai đoạn kết tinh sau đó. Nhờ đó, tinh thể L-alanin đặc, mà có tỷ lệ thấp, thu được nhiều hơn. Ngoài ra, L-alanin tinh thể thu được trong bước kết tinh thứ hai hoặc thứ ba có kích thước hạt lớn hơn.

Trong phương pháp kết tinh nhiều giai đoạn, dung dịch nước L-alanin được tạo ra ở bước a) được cấp cho giai đoạn kết tinh (1), mà được vận hành theo mẻ hoặc tốt hơn là vận hành liên tục như được mô tả phía trên. L-alanin tinh thể thu được ở giai đoạn (1) này sau đó được hòa tan trong nước và dung dịch thu được được chuyển sang bước kết tinh tiếp theo (2), ở đó thu được L-alanin tinh thể đã tinh chế và dung dịch nước cái khác. Tốt hơn là, dung dịch nước cái của bước kết tinh tiếp theo (2) được trộn với nước và hỗn hợp được sử dụng để hòa tan L-alanin tinh thể thu được ở bước kết tinh (1). L-alanin tinh thể thu được ở giai đoạn (2) có thể được chuyển sang một hoặc nhiều, ví dụ 1 hoặc 2 giai đoạn kết tinh khác theo thứ tự tương ứng là (3) và (4). Tốt hơn là, dung dịch nước cái của bước kết tinh tiếp theo (n+1) được trộn với nước và hỗn hợp này được sử dụng để hòa tan L-alanin tinh thể thu được ở bước kết tinh (n),

trong đó n có nghĩa là bước kết tinh tương ứng. Dung dịch nước cái của giai đoạn kết tinh đầu tiên có thể bị loại bỏ hoặc được chuyển sang giai đoạn kết tinh khác để thu được dung dịch dư, mà bị loại bỏ, và L-alanin tinh thể có độ tinh khiết thấp hơn. L-alanin tinh thể thu được ở giai đoạn kết tinh này có thể được hòa tan, ví dụ trong dung dịch nước L-alanin được tạo ra ở bước a) để thu được dung dịch cô đặc hơn, mà được cấp cho bước kết tinh (1). L-alanin tinh thể không tinh khiết thu được ở giai đoạn kết tinh này cũng có thể được hòa tan trong hỗn hợp của nước và dung dịch nước cái thu được ở bước kết tinh (1) và kết hợp với dung dịch nước L-alanin được tạo ra ở bước a) để thu được dung dịch cô đặc hơn, mà được cấp cho bước kết tinh (1).

Theo sáng chế, ít nhất giai đoạn kết tinh (1) được làm sẵn bằng phương pháp được mô tả phía trên, mà bao gồm kết tinh trong các điều kiện quá bão hòa được kiểm soát. Tốt hơn là giai đoạn kết tinh (2) cũng được làm sẵn bằng phương pháp được mô tả phía trên, mà bao gồm kết tinh trong các điều kiện quá bão hòa được kiểm soát.

Quy trình theo sáng chế được mô tả chi tiết ở dưới đây có tham khảo các Fig. từ 1 đến 6. Các hình vẽ này được thể hiện nhằm mục đích minh họa và không dự định hạn chế sáng chế.

Như được minh họa trên Fig. 1, dòng sạch S chứa dung dịch nước L-alanin được kết hợp với dòng tái tuần hoàn R và được gia nhiệt ở bộ trao đổi nhiệt 2 đến nhiệt độ ít nhất là 50°C, ví dụ nằm trong khoảng từ 60°C đến 105°C, để có dung dịch nước L-alanin dưới dạng dòng cấp F. Bộ trao đổi nhiệt 2 có thể được sắp xếp theo chiều ngang hoặc dọc tùy theo nhu cầu cụ thể. Dòng cấp F sau đó được cấp vào thiết bị kết tinh vận hành liên tục 1. Thiết bị kết tinh 1 chứa dưới dạng thể tích vận hành huyền phù quá bão hòa chứa nước của L-alanin có hàm lượng chất rắn nằm trong khoảng từ 5% đến 30% khối lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 20% đến 25% khối lượng, tính theo khối lượng của huyền phù. Quá trình cấp dung dịch nước dưới bão hòa của L-alanin F vào thể tích vận hành và loại bỏ nước diễn ra cùng lúc, nồng độ của L-alanin ở huyền phù quá bão hòa, tức là ở thể tích vận hành của thiết bị kết tinh 1 được san bằng. Trạng thái quá bão hòa được kiểm soát của L-alanin ở huyền phù chứa nước bị tác động ở nhiệt độ ít nhất là 50°C, ví dụ nằm trong khoảng từ 60°C đến 105°C, và ở áp suất giảm, ví dụ nằm trong khoảng từ 120 mbar đến 800 mbar.

Nước được loại bỏ khỏi huyền phù chứa nước của L-alanin bằng cách bay hơi, hơi nước V được thu hồi ở đầu thiết bị kết tinh 1. Hơi nước V có thể còn được vận chuyển qua máy nén 6 để gia nhiệt bộ trao đổi nhiệt 2, đã thực hiện ví dụ ở dòng ngược với dòng cấp F để được gia nhiệt, và để lại bộ trao đổi nhiệt 2 dưới dạng phản ngưng W.

Dòng xả D của bùn chứa L-alanin tinh thể được loại bỏ ở đầu dưới thiết bị kết tinh 1. Từ dòng xả D, một phần dòng được lấy làm dòng tái tuần hoàn R và được vận chuyển qua bơm tuần hoàn 4 để được trộn với dòng sạch S trước, trong hoặc sau khi đi vào bộ trao đổi nhiệt 2. Dòng xả D sẽ được chia theo cách sao cho tỷ lệ khối lượng của dòng tái tuần hoàn R với dòng sạch S tốt hơn là lớn hơn 5, cụ thể là lớn hơn 10, lớn hơn 20, ví dụ nằm trong khoảng từ 40 : 1 đến 60 : 1.

Phần khác của dòng xả D được định hướng bằng bơm cô đặc 5 tới máy phân ly 3. Trong máy phân ly 3, bùn D được tách để thu được dung dịch nước cái ML và L-alanin tinh thể dưới dạng sản phẩm P. Nếu mong muốn, dung dịch nước cái ML có thể được tái tuần hoàn tới quy trình sáng chế hoặc giai đoạn ở trên.

Theo cách khác, dòng xả D của bùn chứa L-Alanin tinh thể được loại bỏ trên phía đầu thấp hơn của thiết bị kết tinh 1. Dòng xả D được định hướng bằng bơm cô đặc 5 tới máy phân ly 3. Trong máy phân ly 3, bùn D được tách để thu được dung dịch nước cái ML và L-alanin tinh thể dưới dạng sản phẩm P. Nếu mong muốn, dung dịch nước cái ML có thể được tái tuần hoàn tới quy trình sáng chế hoặc giai đoạn ở trên. Phần xả thứ hai được loại bỏ dưới dạng dòng tái chế R ở phần trung tâm của đầu dưới thiết bị kết tinh 1. Dòng tái chế R được vận chuyển qua bơm tái chế 4 để được trộn với dòng sạch S trước, trong hoặc sau khi đi vào bộ trao đổi nhiệt 2. Tỷ lệ khối lượng của dòng tái chế R với dòng sạch S lớn hơn 5, cụ thể là lớn hơn 10, lớn hơn 20, ví dụ nằm trong khoảng từ 40 : 1 đến 60 : 1. Việc thu hồi khác của hai bùn khác nhau có thể chứng minh lợi ích cụ thể nếu bùn D được lấy ở bên thiết bị kết tinh dày hơn hoặc chứa tinh thể có phân bố kích cỡ khác nhau so với bùn R được lấy ở đáy của thiết bị kết tinh 1.

Quá trình kết tinh có thể tốt hơn là được tác động ở thiết bị kết tinh vận hành liên tục, ví dụ thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức, thiết bị kết tinh kiểu ống hút

hoặc thiết bị kết tinh kiểu tấm chắn ống hút, hoặc cụ thể là thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức cảm ứng.

Fig. 2 thể hiện thiết bị kết tinh kiểu ống hút. Dung dịch nước quá nhiệt của L-alanin F được cấp vào thiết bị kết tinh 1 qua lối vào 10, chảy lên qua ống hút 14 và trở lại theo hướng xuống dọc theo mặt ngoài của ống hút 14.

Nước đã bay hơi từ huyền phù ở thể tích vận hành 21 dâng lên dưới dạng hơi nước V đến đầu của thiết bị kết tinh 1. Hơi nước V đi qua khu vực phân tách hơi nước 20 và thiết bị tách sương 15 để loại bỏ các giọt lỏng và rời khỏi thiết bị kết tinh 1 qua lối thoát hơi nước 16. Hơi nước V còn được vận chuyển qua máy nén 6 để gia nhiệt bộ trao đổi nhiệt 2, thực hiện ví dụ chảy ngược với dòng cấp F để được gia nhiệt, và rời khỏi bộ trao đổi nhiệt 2 dưới dạng phần ngưng W.

Quanh thể tích vận hành 21, khu vực sa lắng 17 có thể được bố trí. Qua lối thoát huyền phù 12 ở vùng thấp hơn của thể tích vận hành 21, huyền phù R được loại bỏ và kết hợp với dung dịch sạch S. Dòng kết hợp của R và S được tái tuần hoàn theo đường bơm tuần hoàn 4 qua bộ trao đổi nhiệt 2 dưới dạng dòng cấp F vào thiết bị kết tinh. Bơm tuần hoàn 4 cung cấp sự khuấy cần thiết của huyền phù được trộn với dung dịch mới F và tác động sự tuần hoàn của huyền phù trong thể tích vận hành 21.

Qua việc thu hồi bùn 11 ở đáy của thiết bị kết tinh 1 dưới thể tích vận hành 21, bùn D được loại bỏ khỏi thiết bị kết tinh 1. Bùn đã thu hồi D chứa L-alanin tinh thể mong muốn.

Fig. 3 thể hiện thiết bị kết tinh kiểu tấm chắn ống hút có tuần hoàn cưỡng bức. Dung dịch nước quá nhiệt của L-alanin F được cấp vào thiết bị kết tinh 1 qua lối vào 10, chảy lên qua ống hút 14 và trở lại theo hướng xuống theo bên ngoài của ống hút 14. Thiết bị khuấy đầu vào đáy 18 cung cấp sự khuấy cần thiết của huyền phù được trộn với dung dịch mới F với lượng tiêu thụ năng lượng vừa phải và tác động sự tuần hoàn của huyền phù trong thể tích vận hành 21.

Nước đã bay hơi từ huyền phù ở thể tích vận hành 21 dâng lên dưới dạng hơi nước V tới đầu của thiết bị kết tinh 1. Hơi nước V đi qua khu vực phân tách hơi nước 20 và thiết bị tách sương 15 để loại bỏ các giọt lỏng và rời khỏi thiết bị kết tinh 1 qua lối thoát hơi nước 16.

Ngoài rìa thể tích vận hành 21, khu vực sa lắng 17 được bố trí bởi các tấm chắn. Trong khu vực sa lắng 17, dung dịch nước cái thừa L và/hoặc phần hạt mịn có thể được thu hồi để xử lý thêm ở dòng tràn 13 tại vùng trên của khu vực sa lắng 17. Dung dịch về cơ bản trong suốt L có thể được tái tuần hoàn vào quy trình để điều chỉnh nhiệt độ và/hoặc nồng độ của dung dịch L-alanin ở giai đoạn bất kỳ.

Qua lối thoát huyền phù 12 ở vùng thấp hơn của khu vực sa lắng 12, huyền phù R được loại bỏ và tái tuần hoàn để được trộn với dòng cấp sạch S.

Qua việc thu hồi bùn 11 nằm dưới khu vực sa lắng 12, bùn D được loại bỏ khỏi thiết bị kết tinh 1. Bùn đã thu hồi D chứa L-alanin tinh thể mong muốn dưới dạng sản phẩm P.

Thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức cảm ứng được thể hiện trên Fig. 4 vận hành tương tự với các thiết bị kết tinh tuần hoàn cưỡng bức được thể hiện trên Fig. 2 và 3 như được giải thích phía trên. Khác với phương án được thể hiện trên Fig. 3, thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức cảm ứng vận hành mà không có bất kỳ thiết bị khuấy trong nào.

Dung dịch nước quá nhiệt của L-alanin F được cấp cho thiết bị kết tinh 1 qua lối vào 10, chảy lên qua ống hút 14 và trở lại theo hướng xuống theo bên ngoài của ống hút 14. Nước đã bay hơi từ huyền phù ở thể tích vận hành 21 dâng lên dưới dạng hơi nước V tới đầu của thiết bị kết tinh 1. Hơi nước V đi qua khu vực phân tách hơi nước 20 và thiết bị tách sương 15 để loại bỏ các giọt lỏng và rời khỏi thiết bị kết tinh 1 qua lối thoát hơi nước 16.

Ngoài rìa thể tích vận hành 21, khu vực sa lắng 17 được bố trí. Dung dịch L được thu hồi ở bộ phận thu hồi chất lỏng 13 ở vùng trên của khu vực sa lắng 17. Dung dịch về cơ bản trong suốt L này được tái tuần hoàn qua bơm tuần hoàn 4. Qua lối thoát huyền phù 12 dưới khu vực sa lắng 12, huyền phù R được loại bỏ và kết hợp với dung dịch trong suốt L ở ngoại mạch. Dung dịch sạch S được cấp vào dòng tái tuần hoàn L trước, một cách đồng thời hoặc sau khi kết hợp với dòng R. Dòng tái tuần hoàn kết hợp được gia nhiệt ở bộ trao đổi nhiệt (không được thể hiện trên Fig.) và được cấp vào thiết bị kết tinh 1 dưới dạng dòng cấp F. Tương tự với phương án được thể hiện trên Fig. 2, hơi nước V có thể được sử dụng để gia nhiệt bộ trao đổi nhiệt 2.

Thông lượng của bơm tuần hoàn 4 tạo ra sự hút huyền phù tái tuần hoàn R và sự khuấy huyền phù cần thiết trong thể tích vận hành 21. Không cần thiết bị khuấy khác, sao cho các tinh thể ở huyền phù được xử lý với biến dạng ít nhất.

Qua bộ phận thu hồi bùn 11 nằm ở đáy của thiết bị kết tinh 1 dưới thể tích vận hành 21 và dưới khu vực sa lắng 12, bùn D được loại bỏ khỏi thiết bị kết tinh 1. Bùn đã thu hồi D chứa L-alanin tinh thể mong muốn dưới dạng sản phẩm P.

Trong quy trình nhiều giai đoạn theo Fig. 5, quá trình kết tinh được thực hiện theo n giai đoạn. Dòng cấp F được đưa vào giai đoạn kết tinh đầu tiên ($i = 1$). Dung môi được loại bỏ khỏi quá trình kết tinh đầu tiên ví dụ bằng cách bay hơi. Huyền phù được tách thành dung dịch dư RL và pha tinh thể đầu tiên C_1 . Pha tinh thể đầu tiên C_1 được chuyển qua giai đoạn kết tinh thứ hai ($i = 2$). Dung dịch nước cái từ giai đoạn kết tinh thứ hai ($i = 2$) được tái tuần hoàn vào giai đoạn kết tinh đầu tiên ($i = 1$), ví dụ bằng cách trộn nó với nước và sử dụng hỗn hợp để hòa tan pha tinh thể C_1 thu được ở giai đoạn kết tinh đầu tiên. Trong mỗi giai đoạn kết tinh ($i = 2$ đến n), nước được loại bỏ, ví dụ bằng cách thu hồi nó ở dạng hơi nước dung môi V và huyền phù được tách thành dung dịch nước cái ML và pha tinh thể C. Pha tinh thể từ mỗi giai đoạn kết tinh (i) được chuyển qua giai đoạn kết tinh sau ($i+1$). Dung dịch nước cái từ mỗi giai đoạn kết tinh (i) được tái tuần hoàn vào giai đoạn kết tinh trước ($i-1$), ví dụ bằng cách trộn nó với nước và sử dụng hỗn hợp để hòa tan L-alanin tinh thể từ giai đoạn kết tinh trước. Pha tinh thể chứa tinh thể L-alanin mong muốn được thu hồi từ giai đoạn trước n. Số giai đoạn n phụ thuộc vào chất lượng tinh thể mong muốn về hình dạng, độ tinh khiết, đặc tính chảy và các tính chất lưu trữ.

Trong quy trình nhiều giai đoạn theo Fig. 6, quá trình kết tinh được thực hiện theo n giai đoạn giai đoạn đầu tiên ($i = 1$) là đoạn dầu nhẹ. Dòng tương tự như dòng được mô tả trên Fig. 4, nhưng dòng cấp F được đưa vào giữa giai đoạn cát phần nhẹ ($i = 1$) và giai đoạn thứ hai ($i = 2$). Nói chung, quy trình theo Fig. 6 có năng suất cao hơn của sản phẩm mong muốn.

Giai đoạn kết tinh (i) theo Fig. 7 bao gồm các thiết bị riêng lẻ để kết tinh CR_i và để phân tách rắn/lỏng SLS_i . Các thiết bị sử dụng để kết tinh CR_i nói chung là các thiết bị kết tinh thích hợp để kết tinh huyền phù như thiết bị phản ứng thùng khuấy, ví dụ các thiết bị kết tinh loại Swenson, các thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức, ví dụ

thiết bị phản ứng loại Oslo, thiết bị phản ứng kiểu ống hút, thiết bị kết tinh kiểu tấm chắn ống hút (xem Fig. 3), hoặc thiết bị kết tinh kiểu tuần hoàn cưỡng bức cảm ứng (xem Fig. 4). Các thiết bị được sử dụng để phân tách rắn/lỏng SLS_i nói chung là thiết bị ly tâm, thiết bị lắng gạn, thiết bị lọc, thiết bị lọc ép, hoặc tháp rửa.

Dòng cấp F_i cho mỗi giai đoạn (i) bao gồm huyền phù chứa pha tinh thể C_{i-1} từ giai đoạn trước (i-1) và/hoặc dòng cấp sạch F , theo thứ tự tương ứng, cũng như dung dịch nước cái tái tuần hoàn MLR_i . Phần cất được thu hồi từ quá trình kết tinh CR_i ở dạng hơi nước dung môi V_i . Sau đó, huyền phù được tách ở quá trình phân tách rắn/lỏng SLS_i thành dung dịch nước cái ML_i và pha tinh thể C_i . Pha tinh thể C_i từ mỗi giai đoạn kết tinh (i) có thể được chuyển dưới dạng dòng cấp F_{i+1} vào giai đoạn kết tinh sau (i+1) hoặc được thu hồi dưới dạng sản phẩm, theo thứ tự tương ứng. Một phần dung dịch nước cái ML_i từ mỗi giai đoạn kết tinh (i) được tái tuần hoàn vào giai đoạn giống như MLR_i . Phần còn lại của dung dịch nước cái ML_i từ mỗi giai đoạn kết tinh (i) có thể được tái tuần hoàn vào giai đoạn kết tinh trước (i-1) hoặc được thu hồi, theo thứ tự tương ứng.

Để tăng cường độ tinh khiết của sản phẩm L-alanin, chất lỏng rửa WL_i có thể được sử dụng bổ sung ở quá trình phân tách rắn/lỏng SLS_i . Nước lạnh hoặc dung dịch nước cái lạnh của giai đoạn kết tinh tiếp theo (i+1) tốt hơn là được sử dụng làm chất lỏng rửa WL_i .

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thí nghiệm so sánh 1:

Thí nghiệm được thực hiện ở bình có hai vỏ 1 lít, được lắp máy khuấy loại bước boi chèo và 3 tấm chắn. Dung dịch L-alanin tinh khiết 19,5% khối lượng trong nước đã ngăn ion hóa được bổ sung vào bình và được tạo mầm với 0,5% khối lượng, tính theo khối lượng của dung dịch alanin, của L-alanin tinh thể. Bình này được gia nhiệt tới 60°C có khuấy trộn ở 600 phút⁻¹ và áp suất được giảm từ từ tới 170 mbar nhờ đó loại bỏ nước bằng cách bay hơi cho tới khi lượng nước đã bay hơi đạt 45% khối lượng của dung dịch alanin ban đầu. Nhờ đó, L-alanin dạng rắn thu được dưới dạng tinh thể dạng thanh đặc như có thể thấy từ Fig. 8.

Thí nghiệm so sánh 2:

Thí nghiệm được thực hiện như được mô tả đối với thí nghiệm so sánh 1, chỉ khác dung dịch alanin ban đầu chứa 0,1% khối lượng L-valin. Nhờ đó, L-alanin dạng rắn thu được dưới dạng tinh thể dạng kim như có thể thấy từ Fig. 9.

Ví dụ 1 (theo sáng chế):

Thí nghiệm được thực hiện ở bình có hai vỏ 1 lít như được mô tả đối với thí nghiệm so sánh 1. Bình này được nối với dòng cấp và đệm sản phẩm để loại bỏ huyền phù. Bình này được vận hành liên tục như thiết bị kết tinh MSMPR (loại bỏ sản phẩm được trộn với huyền phù hỗn hợp). Dung dịch L-alanin thu được từ quá trình lên men có nồng độ là 17,8% khối lượng của L-alanin, 0,085% khối lượng của L-valin và 0,35% của tạp chất hữu cơ khác với L-valin được cấp liên tục vào bình với tốc độ cấp là 1040 g/giờ. Bình này chứa 20% khối lượng huyền phù chứa nước của L-alanin tinh thể và nó được vận hành ở 60°C và 180 mbar với tốc độ khuấy trộn là 600 phút⁻¹. Dòng thể tích tuần hoàn ở bình là 0,00273 m³/giây. Nước được loại bỏ liên tục bằng cách bay hơi sao cho độ bay hơi, tức là dòng tương đối của nước đã bay hơi tính theo dòng cấp, là 50%. Trong các điều kiện này, độ quá bão hòa, tức là tỷ lệ c/c^* khoảng 1,00005. Bằng quy trình này, L-alanin tinh thể dạng rắn thu được dưới dạng thanh đặc như có thể thấy từ Fig. 10.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp thu nhận L-alanin tinh thể từ dung dịch nước L-alanin chứa ít nhất 100 ppm, tính theo L-alanin, một hoặc nhiều axit α -amin khác với L-alanin, phương pháp này bao gồm các bước:

a) tạo ra dung dịch nước L-alanin chứa ít nhất là 100 ppm, tính theo L-alanin, một hoặc nhiều axit α -amin khác với L-alanin;

b) kết tinh dung dịch L-alanin bằng cách tạo ra các điều kiện quá bão hòa có kiểm soát theo cách mà tỷ lệ $c : c^*$ là nồng độ c của L-alanin hòa tan so với nồng độ cân bằng c^* của L-alanin trong các điều kiện quá bão hòa có kiểm soát nằm trong khoảng từ $> 1 : 1$ đến $1,5 : 1$, nhờ đó kết tinh L-alanin; và

c) tách L-alanin tinh thể ra khỏi dung dịch nước cái,

trong đó dung dịch nước L-alanin được đưa vào thiết bị kết tinh vận hành liên tục chứa huyền phù chứa nước của tinh thể L-alanin.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó nồng độ L-alanin hòa tan trong các điều kiện quá bão hòa nằm trong khoảng từ 150 đến 400 g/L.

3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó điều kiện quá bão hòa có kiểm soát này được tạo ra ở nhiệt độ thấp nhất là 30°C .

4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó điều kiện quá bão hòa có kiểm soát này được tạo ra bằng cách loại bỏ nước và/hoặc bằng cách làm mát.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó nước được loại bỏ bằng cách bay hơi.

6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bước b) bao gồm:

b1) cấp liên tục dung dịch nước L-alanin vào thiết bị kết tinh chứa huyền phù chứa nước của L-alanin;

b2) loại bỏ liên tục nước ra khỏi huyền phù chứa nước của L-alanin được chứa trong thiết bị kết tinh để duy trì các điều kiện quá bão hòa có kiểm soát;

b3) loại bỏ liên tục huyền phù chứa nước của L-alanin khỏi thiết bị kết tinh.

7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó một phần huyền phù chứa nước của L-alanin đã loại bỏ ở bước b3) được trộn với dung dịch nước L-alanin ở bước b1) và hỗn hợp này được cấp lại vào thiết bị kết tinh.
8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó tỷ lệ khối lượng của hỗn hợp được cấp lại vào thiết bị kết tinh và dung dịch nước L-alanin, đã trộn với huyền phù, ít nhất là 4 : 1.
9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hàm lượng chất rắn của huyền phù chứa nước nằm trong khoảng từ 5 đến 30% khối lượng, cụ thể là nằm trong khoảng từ 20 đến 25% khối lượng, tính theo khối lượng của huyền phù.
10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quá trình kết tinh được thực hiện trong thiết bị kết tinh, được chọn từ thiết bị kết tinh tuần hoàn cưỡng bức, thiết bị kết tinh có ống thông gió, thiết bị kết tinh vách ngăn có ống thông gió, thiết bị kết tinh kiểu Oslo và thiết bị kết tinh tuần hoàn cưỡng bức nhân tạo.
11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình kết tinh L-alanin bao gồm ít nhất hai bước kết tinh sau đó.
12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó L-alanin tinh thể thu được ở bước kết tinh trước được hòa tan trong hỗn hợp dung dịch nước cái của bước kết tinh sau đó với nước để thu được dung dịch nước L-alanin, từ đó L-alanin được kết tinh ở bước kết tinh sau đó.
13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung dịch nước L-alanin được tạo ra ở bước a) không chứa nhiều hơn 100 ppm nguyên liệu rắn không hòa tan.
14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung dịch nước L-alanin được tạo ra ở bước a) đã được lọc để loại bỏ nguyên liệu rắn không hòa tan.
15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung dịch nước L-alanin được tạo ra ở bước a) chứa ít nhất một axit amin được chọn từ D-alanin, L-valin, L-leuxin, L-lysin, L-asparagin, L-glutamin, và L-arginin.
16. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung dịch nước L-alanin được tạo ra ở bước a) thu được bằng quy trình lên men.

Fig. 1:

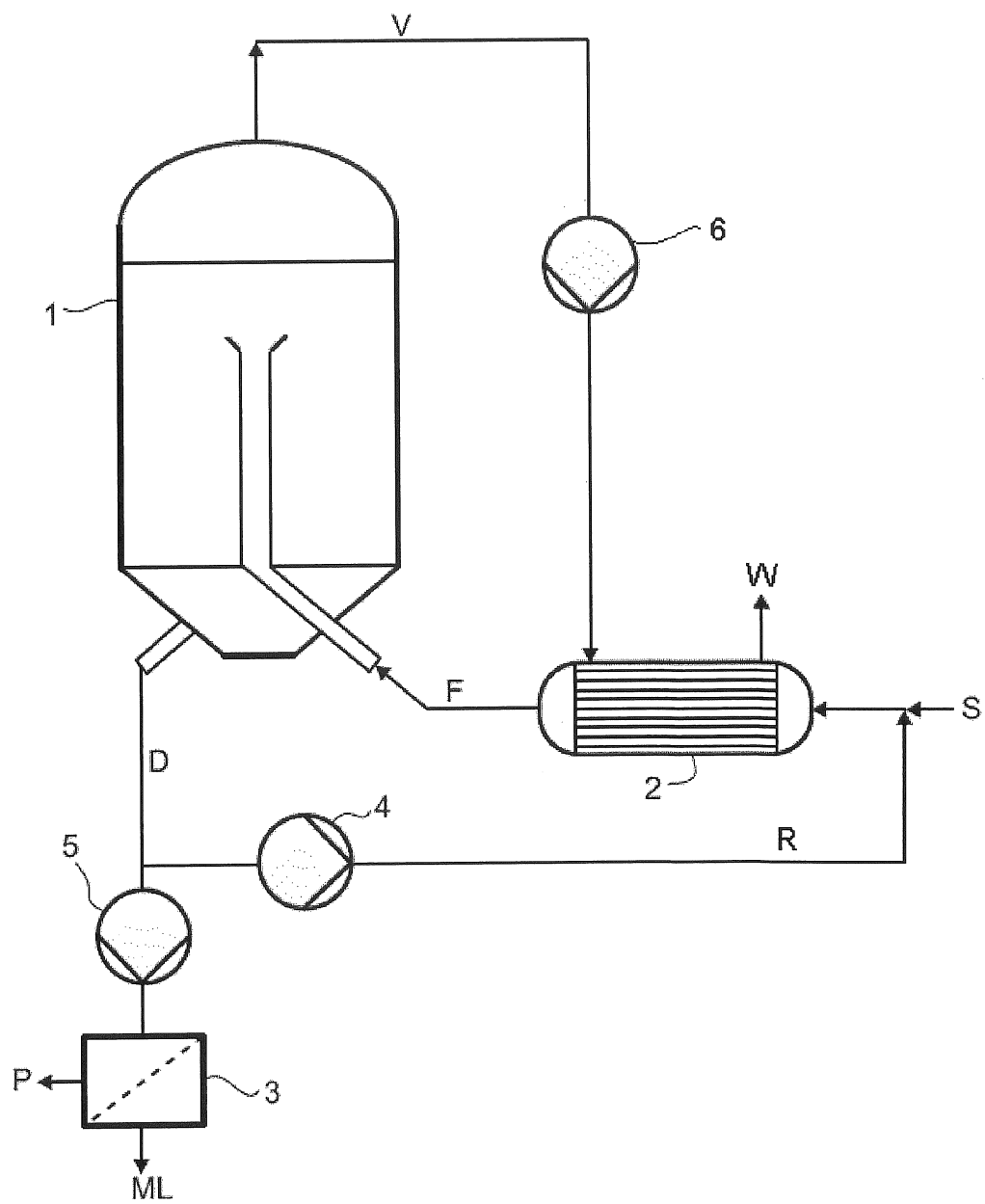


Fig. 2:

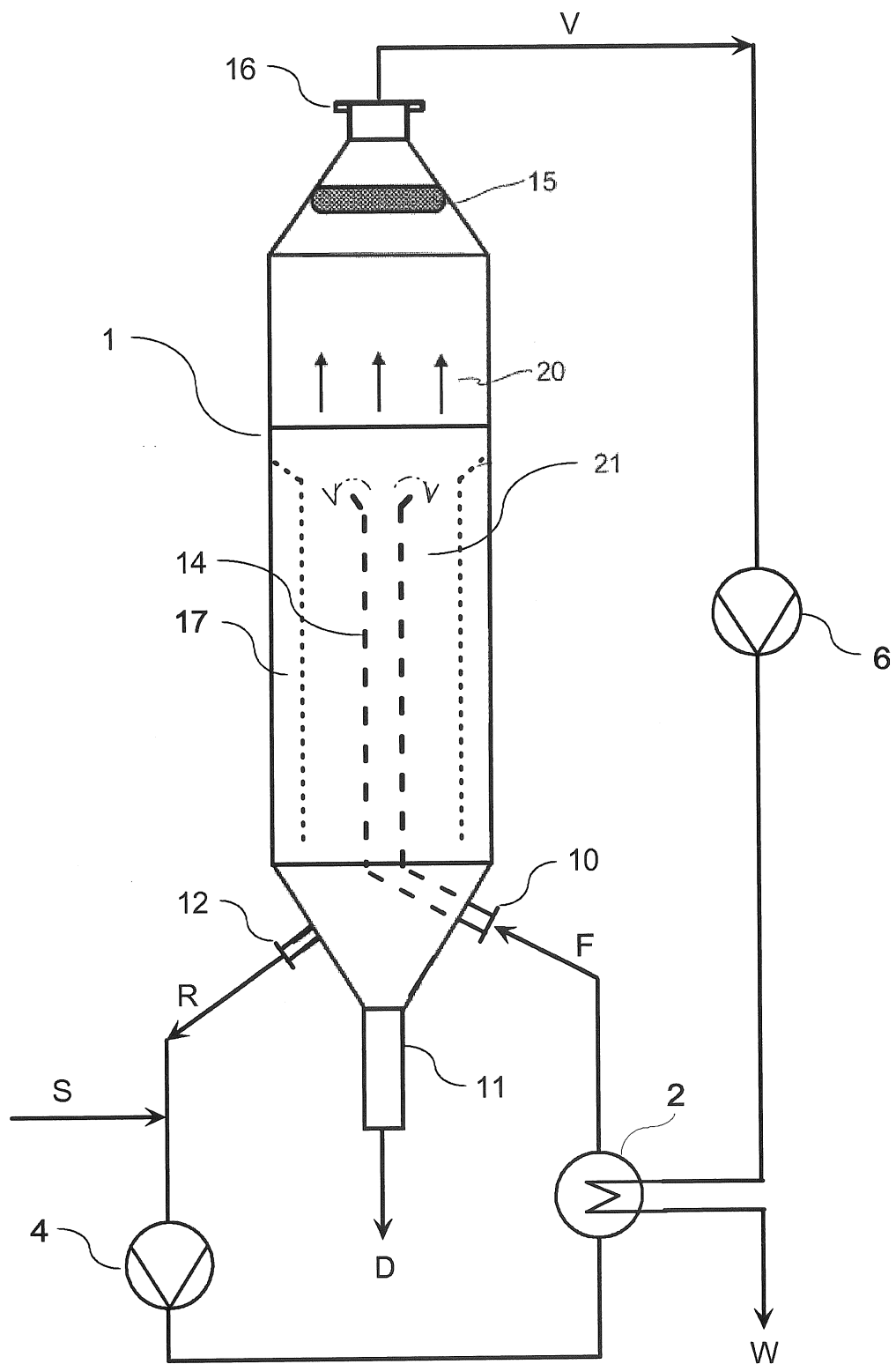


Fig. 3:

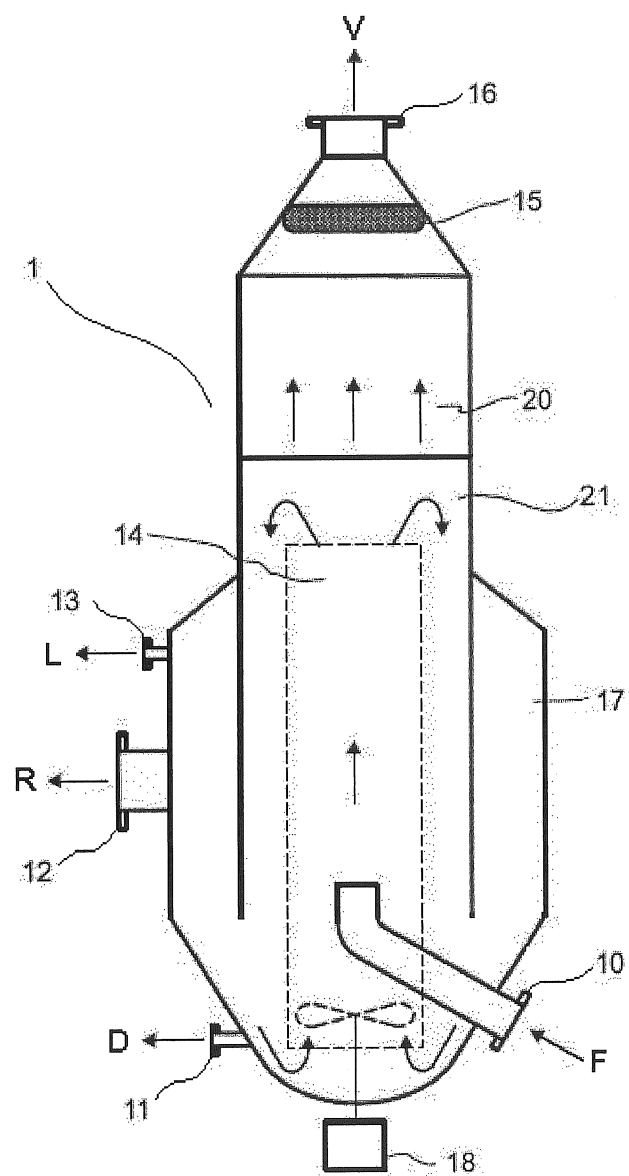


Fig. 4:

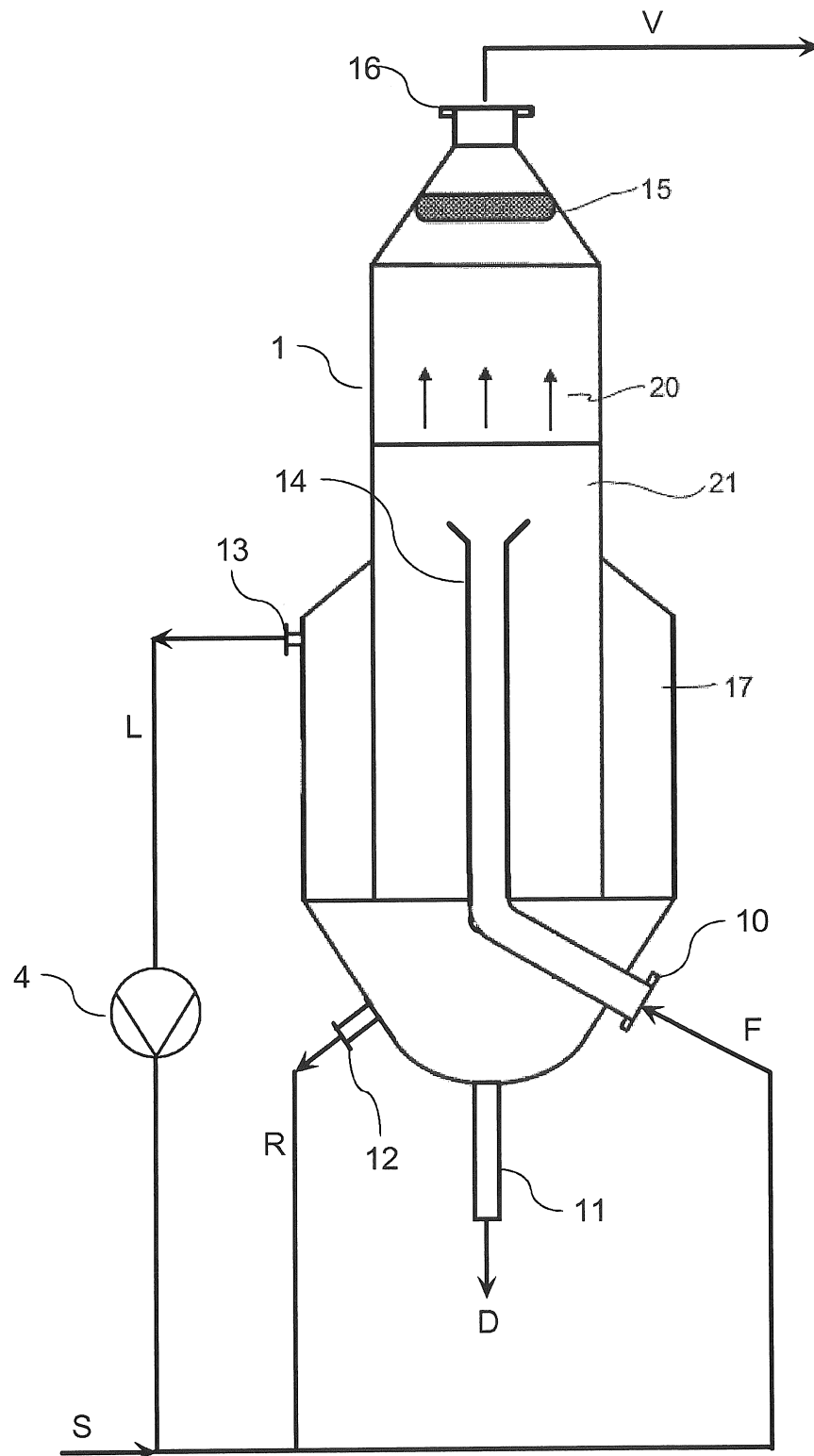


Fig. 5:

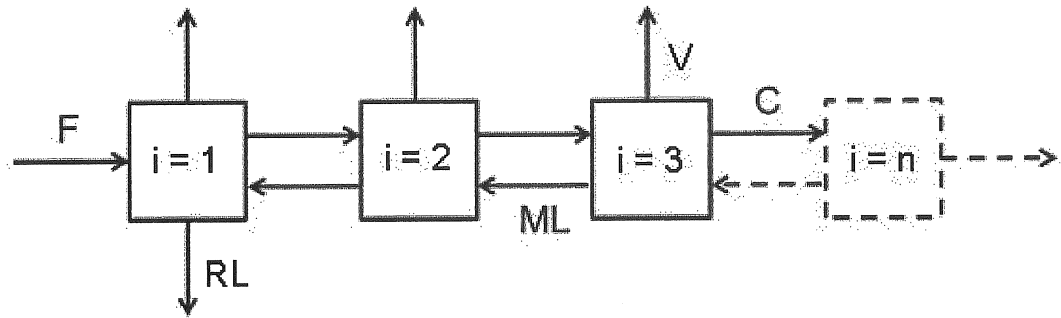


Fig. 6:

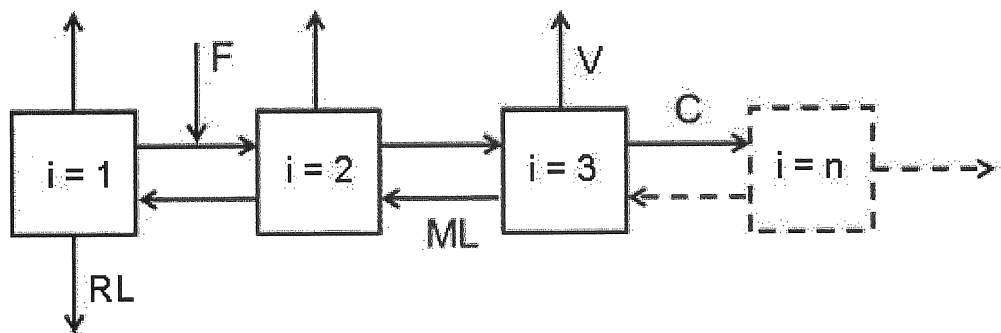


Fig. 7:

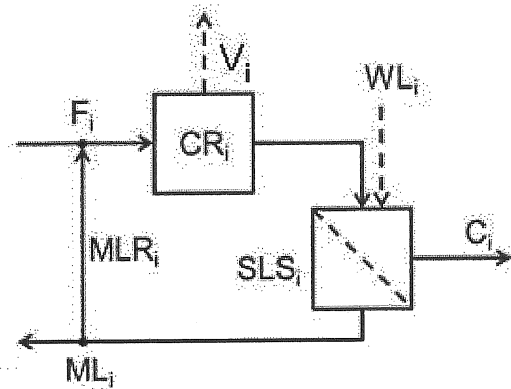


Fig. 8:

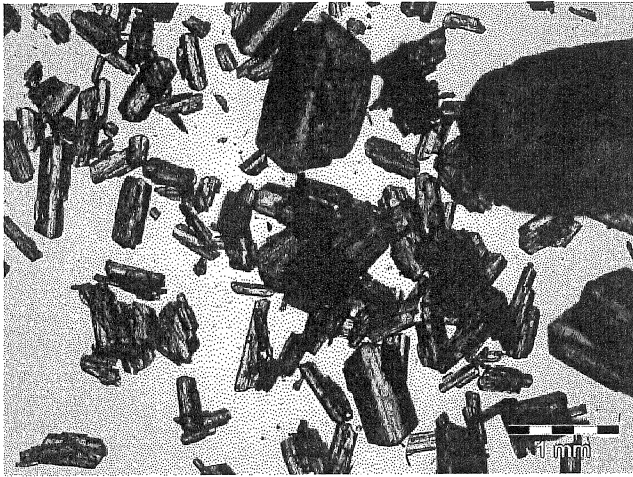


Fig. 9:

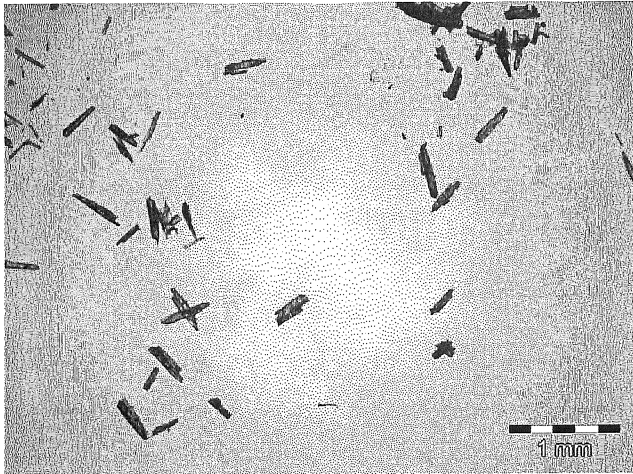


Fig. 10:

