

超滤膜分离技术在头孢菌素 C 提纯中的应用

Application of Ultrafiltration to Purification of Cephalosporin C

李春艳¹, 方富林², 何旭敏³, 夏海平^{3*}, 蓝伟光²

(1. 福建医科大学化学教研室, 福建福州 350004;

2. 厦门大学三达膜科技有限公司, 福建厦门 361006;

3. 厦门大学材料科学系, 福建厦门 361005)

LI Chun-Yan¹, FANG Fu-Lin², HE Xu-Min³, XIA Hai-Ping^{3*}, LAN Wei-Guang²

(1. Dept. of Chemistry, Fujian Medical University, Fuzhou 350004;

2. Xiamen University Santar Membrane Sci-technology Co., Ltd., Xiamen 361006;

3. Dept. of Materials Science, Xiamen University, Xiamen 361005)

中图分类号: TQ465.2; TQ460.6⁺⁴

文献标识码: B

头孢菌素 C(1) 是半合成头孢菌素类抗生素的起始原料, 目前采用发酵法生产, 发酵液中常存在菌丝体、蛋白质和悬浮微粒等杂质。现工艺是将发酵液预处理后用板框加压过滤或真空鼓式过滤的两步分离法除去这些杂质, 操作工艺繁琐, 滤液质量不高, 收率较低。

近十余年来, 超滤膜技术作为一种新型的分离方法, 在抗生素的提纯中得到了广泛的研究和应用^[1~4], 但目前国内尚未见将此技术应用于 1 发酵液提取分离的报道。本文采用 Ultra-flo 超滤技术代替传统工艺一步截留发酵液中残留的菌丝体、蛋白质(包括可溶性蛋白)和悬浮微粒等杂质, 简化了操作工艺流程, 降低了过滤成本, 减轻了劳动强度, 减少了环境污染, 同时滤液质量和产品收率也得到了明显提高, 可以符合生产要求。

1 实验部分

1.1 实验材料及设备

美国下游技术有限公司 Ultra-flo 超滤系统的 UF-54 中试设备; Santar III # 平板薄层复合膜(膜面积 1.08 m², 截留分子量 30,000)。

1 发酵液: 取自甲、乙两药厂 1 生产线, 发酵液只经酸化(pH 控制在 3 左右)处理, 未添加任何助滤剂; Santar VI 含酶洗涤剂。

1.2 超滤工艺流程

1 发酵液经泵加压后进入 Ultra-flo 超滤分离系统, 1 透过滤膜流进清液储罐, 而菌丝体、蛋白质

和固体悬浮颗粒等杂质被截留, 经热交换器冷却后(因泵运行后会放热使料液温度升高)送回料罐进一步浓缩, 直至超滤浓缩液呈浆状, 再用少量的水顶洗, 使滤渣中残余的 1 充分洗涤出来。其工艺流程见图 1。实验中每隔 15 min 测定一次过滤速度, 并换算成膜通量。

在甲药厂开展了 5 个批次的中试, 实验条件见表 1。

1.3 膜的清洗

每批实验结束后要进行膜的清洗。步骤如下: (1) 排出滤渣, 用清水洗去系统残余的少量滤渣; (2) 用 NaOH(pH 10) 溶液在 50 ℃ 下循环清洗 40 min 后排出; (3) 用浓度为 1% 的含酶洗涤剂在 50 ℃ 下循环清洗 45 min 后排出; (4) 用清水洗至中性。

表 1 甲药厂 1 发酵液* Ultra-flo 超滤条件

中试 批次	平均温度 (℃)	平均进口压力 (MPa)	平均出口压力 (MPa)	操作时间 (min)
1	22.2	0.53	0.30	174
2	21.2	0.59	0.30	191
3	19.7	0.59	0.30	205
4	20.2	0.60	0.30	196
5	21.4	0.60	0.27	207
平均值	20.9	0.58	0.29	195

*: 投料体积 100 L, pH 3。

2 实验结果及讨论

2.1 滤液质量和过滤收率

取甲药厂的 1~5 批次 1 超滤液, 分别测定滤液的蛋白质含量和过滤收率。超滤后滤液中蛋白质平均含量由原工艺的 2%~3% 降低到 0.2%~0.3%, 平均过滤收率由原工艺的 78% 提高到 83.8%。且随

收稿日期: 2000-06-05

基金项目: 教育部重点科技项目、教育部骨干教师基金和福建省重点科技项目资助。

作者简介: 李春艳(1965), 女, 讲师, 现为厦门大学材料科学系访问学者。主要从事膜分离技术在医药工业中的应用研究。

Tel: 0592-2180471

E-mail: hpxia@jingxian.xmu.edu.cn

着滤液质量的提高,后续工艺的提取收率也有较大提高,其中树脂提取收率由 85% 提高到 90%, 结晶收率由 82% 提高到 85%。

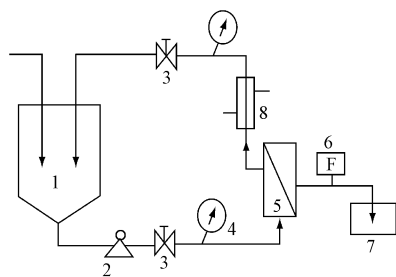


图 1 超滤工艺流程示意图

1-发酵液贮罐;2-泵;3-阀门;4-压力表;5-超滤系统;
6-流量计;7-清液贮罐;8-热交换器

2.2 超滤膜通量的影响因素

取乙药厂的 1 发酵液,酸化至 pH 3 后用 Ultra-flo 超滤设备于进口压力为 0.6 MPa、出口压力为 0.3 MPa 下超滤,考察超滤过程的膜通量随料液浓度、温度的变化情况,结果见表 2。

结果表明:

(1) 膜通量下降的主要原因是料液浓度的提高。料液浓度越高,膜通量下降越多。

(2) 温度变化对膜通量也有一定的影响。温度升高,膜通量也升高。因此在不使 1 发生热降解而降低过滤收率的前提下,尽可能提高超滤温度可使系统的膜通量较大。

表 2 膜通量随料液浓度、温度变化情况

时间 (min)	膜通量 ($L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$)	温度 ($^{\circ}C$)	滤出液 体积(L)	温度变 化系数	料液浓度 倍数变化	通量变化 (%)
0	45.4	17.5	0.0	1.00	1.00	100
10	39.4	18	9.0	1.03	1.10	87
20	37.2	17.5	17.0	1.00	1.20	82
30	37.0	17.5	25.0	1.00	1.33	81
40	38.4	18	32.0	1.03	1.47	85
50	39.9	18.5	38.0	1.06	1.61	88
60	40.6	19	44.0	1.09	1.79	89
70	39.9	20	52.0	1.14	2.08	88

2.3 超滤膜通量及其变化规律

甲药厂 1~5 批次的超滤膜通量随时间的变化曲线见图 2,结果表明:

(1) 各批次的总平均膜通量为 $66.3 L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$,说明 Ultra-flo 超滤系统对 1 发酵液具有较强的处理能力。

(2) 就单批次而言,膜通量变化的大致趋势是:第一阶段由于泵发热导致温度上升使膜通量升高;第二阶段热交换器冷却降温使膜通量略有下降;第三阶段加水顶洗降低了料液浓度使膜通量再升高;第四阶段温度和料液浓度波动较小使膜通量小幅波动。

(3) 总体上,系统膜通量的变化较小,维持在 $55 \sim 70 L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$ 范围内(各批次的膜通量之间存在着一定的差异,这主要是由于各批次的料液含固量、粘度、操作温度以及系统在操作结束后的清洗工作存在着差异所致)。在超滤 195 min 后,系统的膜通量仍未见衰减,说明 Ultra-flo 超滤系统具有很强的连续稳定运行能力。

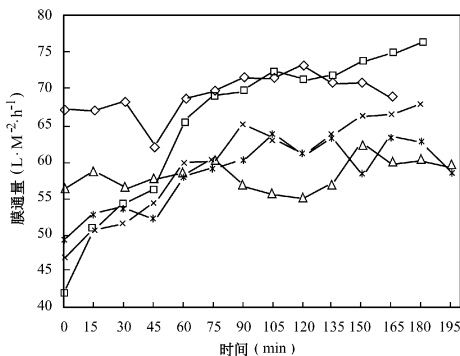


图 2 1 发酵液超滤膜通量曲线

-◇- 第 1 批, -□- 第 2 批, -△- 第 3 批,
-×- 第 4 批, -·- 第 5 批

2.5 清洗恢复性

当膜通量突然下降使过滤速度减慢时,说明膜由于吸附产生污染造成堵塞,此时要进行膜的清洗。为了考察清洗后膜的恢复性能,在甲药厂的 5 批次中试中,前 3 批采用已在多个不同产品中用过的旧膜,后 2 批换用新膜。从图 2 可以看出,旧膜和新膜的膜通量、膜通量变化及每批结束清洗后膜通量恢复这三个方面,均没有明显差异,说明了 Ultra-flo 超滤系统清洗恢复性能强。

3 结论

甲、乙药厂现场中试结果表明:用 Ultra-flo 超滤系统处理 1 发酵液,系统平均膜通量可达 $66.3 L \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$,且可长时间连续平稳运行,被污染的膜经清洗后与新膜没有明显的差异。因此工业应用 Ultra-flo 超滤系统提纯 1 发酵液,技术上是可行的。

文章编号: 1001-8255(2001)11-0499-02

1-氨基乙内酰脲的合成

Synthesis of 1-Aminohydantoin

孔祥文, 张 静
(沈阳化工学院, 辽宁沈阳 110021)

KONG Xiang-Wen, ZHANG Jing
(Shenyang Institute of Chemical Technology, Shenyang 110021)

中图分类号: O 626.2

文献标识码: B

1-氨基乙内酰脲(**1**)是合成尿路感染治疗药呋喃妥因的重要中间体。可经由2-脲氨基乙酸或1-苯亚甲基乙内酰脲(**6**)等路线制得。前者收率仅35%~40%^[1];后者由6步反应合成。本文从水合肼(**2**)制备**5**采用一锅法,即**2**和尿素反应生成的氨基脲(**3**)不经分离,酸化后直接与苯甲醛缩合,可省去酸析、浓缩、结晶和过滤等工艺过程,并能使**3**得到充分利用,3步反应收率可从43.6%^[2,3]提高到98%。从**5**制备**1**参考文献^[1]进行并进行了改进:将**6**在3~4 h内分批加入稀盐酸中,并进行水蒸汽蒸馏除去苯甲醛,**7**的收率可从88%^[1]提高到96%。

实验部分

苯甲醛缩氨基脲(**5**)

50% **2**(100 g, 1.0 mol)和尿素(120 g, 2.0 mol)置于500 ml三口瓶中,搅拌、加热至98~101 ℃回流3~4 h,用浓盐酸(50 ml)调至pH 3~4,滴加98%苯甲醛(86.5 g, 0.8 mol)的乙醇溶液(1:1, v/v),立即有白色沉淀生成,于1.5 h内滴加完毕,

室温剧烈搅拌2 h,加热回流1 h,冷却过滤得白色针状晶体**5**(127.8 g, 98%), mp 220.5~221.5 ℃(文献^[3]:222 ℃)。

1-苯亚甲基氨基乙内酰脲(**6**)

向由金属钠(4.6 g, 0.2 mol)溶于无水乙醇(100 ml)得到的乙醇钠溶液中加入**5**(32.6 g, 0.2 mol),搅拌加热至全溶,滴加氯乙酸乙酯(12.3 g, 0.1 mol),控制滴加速度以保持物料回流,加毕回流10 min。再加入乙醇钠溶液(50 ml无水乙醇, 2.3 g金属钠),回流1 min,滴加氯乙酸乙酯(6.1 g, 0.05 mol),且保持回流10 min;并重复操作一次。常压回收乙醇得碱性膏状物。加入盐酸水溶液(3:16)和碎冰(200 g),搅拌,过滤,滤液用15%盐酸(200 ml, w/v)酸化,析出白色固体,过滤,水洗,干燥得**6**(30.4 g, 75%), mp 252~254 ℃(文献^[1]:254~255 ℃)。

1-氨基乙内酰脲盐酸盐(**7**)

在3~4 h内向盐酸水溶液(500 ml, 1:1, v/v)中分批加入**6**(20.3 g, 0.1 mol),同时进行水蒸汽蒸馏,直至馏出物不含苯甲醛,过滤,滤液减压蒸干,残余物用无水乙醇(50 ml)处理,干燥得**7**(14.5 g, 96%), mp 188.5~200 ℃(文献^[1]:199~201 ℃)。

(下转第506页)

收稿日期:2001-01-08

作者简介:孔祥文(1962),男,副教授,主要从事有机合成研究。

Tel: 024-25681388

E-mail: kongxwn@mail.sy.ln.cn

参考文献:

- [1] 周杏华,付桂华,王树平,等. 超过滤应用于麦迪霉素提炼的研究[J]. 医药工业, 1985, **16**(10): 433-434.
[2] 王树平. 超过滤技术提纯抗菌素的研究[J]. 膜科学与技术, 1988, **8**(2): 6-10.

- [3] 李锡源, 栾宝林, 韩贵安. 超滤法在抗生素提炼中的应用[J]. 水处理技术, 1996, **22**(4): 213.
[4] 李十中, 王淀佐, 胡永平. 抗生素提取过程中溶剂萃取技术新方法——超滤/萃取法[J]. 中国抗生素杂志, 2000, **25**(1): 12-15.