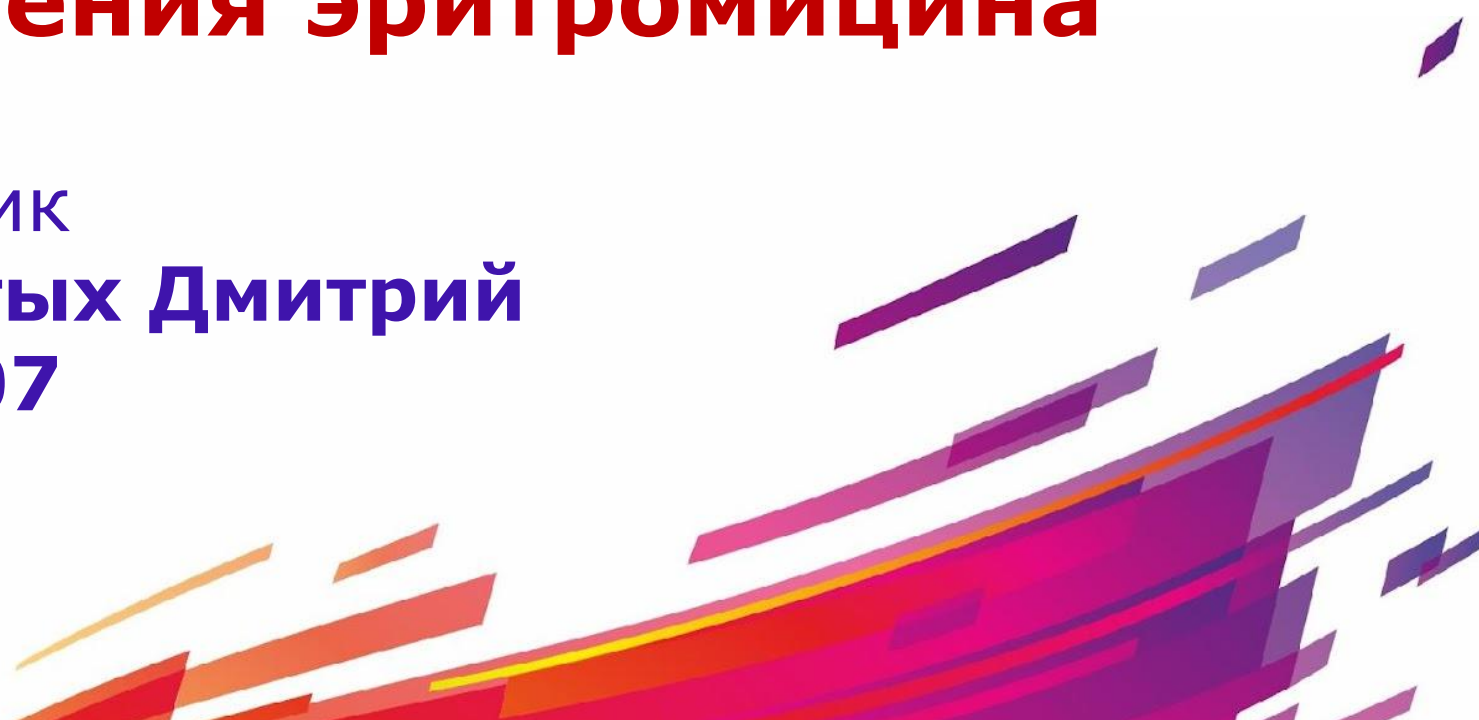


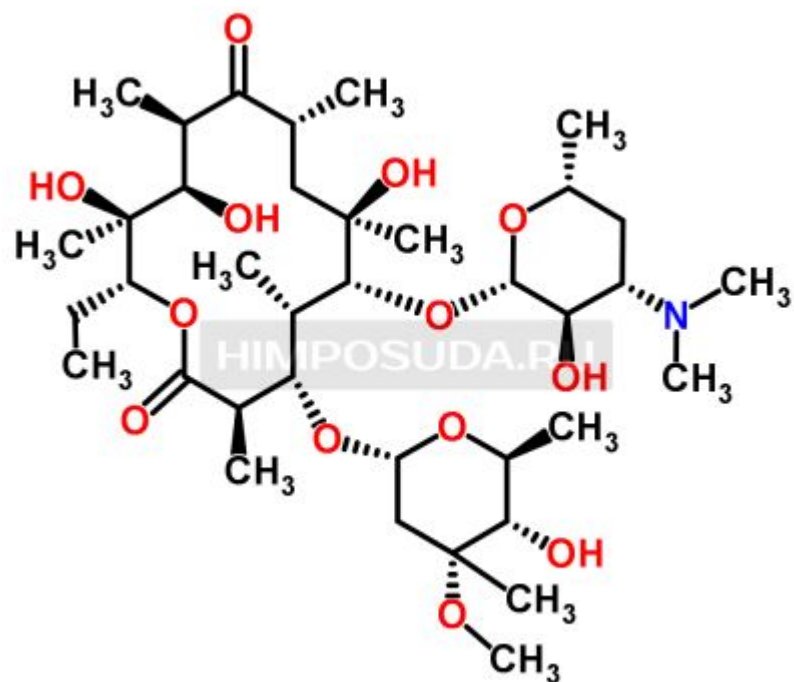
Керамические мембранные фильтры и их применение для выделения эритромицина

Докладчик
Колеватых Дмитрий
X-450007



Эритромицин

Эритромицин представляет собой продукт жизнедеятельности *Act. erythreus*. По химической природе он относится к группе антибиотиков, называемых макролидами.



Получение эритромицина осуществляют методом микробиологического синтеза с помощью культуры продуцента *Streptomyces erythreus*. Антибиотик выделяют из нативного раствора экстракцией в бутилацетате, предварительно проведя обработку культуральной жидкости – микрофильтрацией. Выделение эритромицина из экстракта проводят химическими методами.

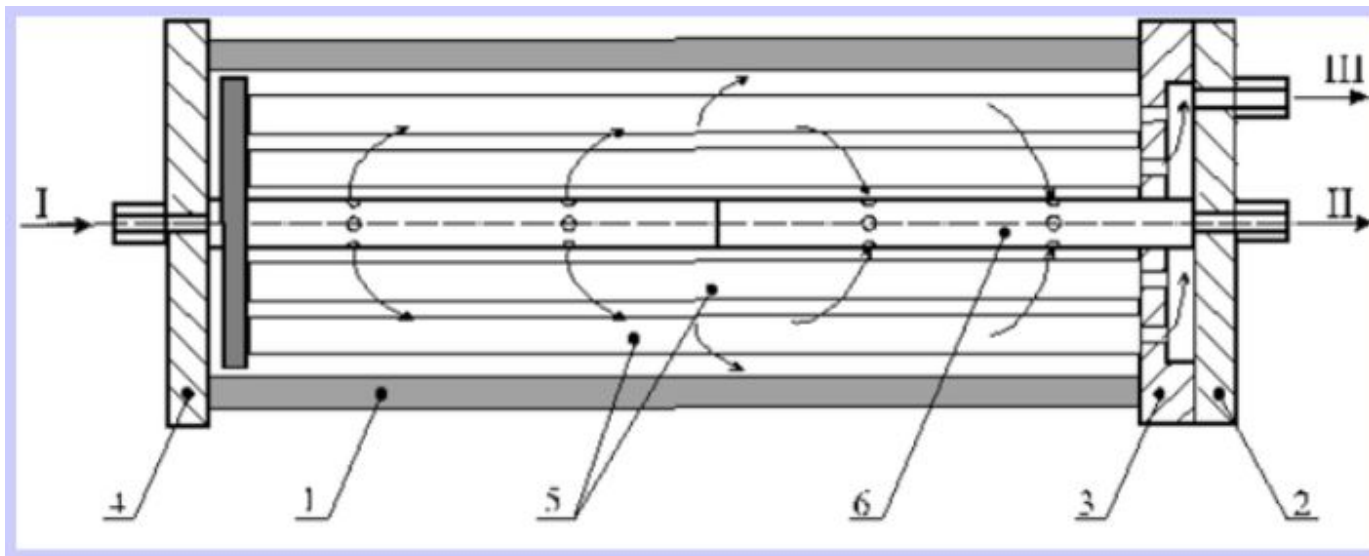
Микрофльтрация

Культуральная жидкость содержит приблизительно от 1 до 5% антибиотика. Эта концентрация составляет примерно от 2 до 3 % от всех растворимых веществ, содержащихся в жидкости. Все эти вещества образуют чрезвычайно пеструю смесь.

Поэтому задачей фильтрации является – удаление твердых составных частей из культуральной жидкости и получение прозрачного фильтрата при минимальных потерях антибиотика.

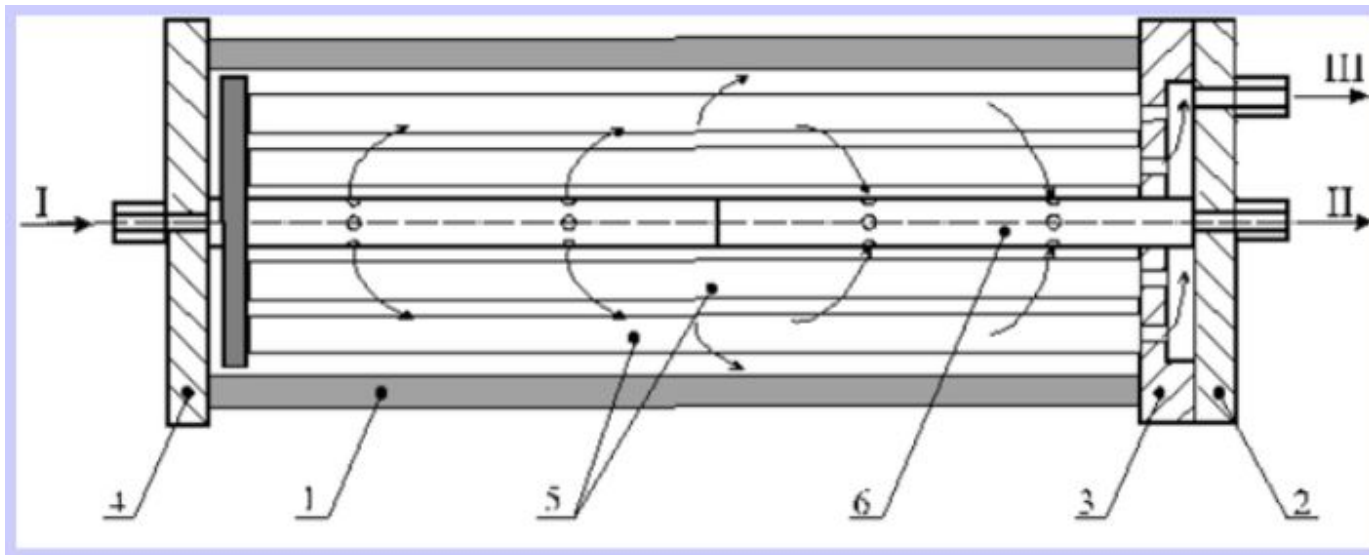
Микрофльтрацией называется мембранный процесс, при котором из раствора выделяются крупные коллоидные частицы или взвешенные микрочастицы размером 0,2...10,0 мкм. В промышленности наибольшее распространение получили мембранные методы: микрофльтрация и обратный осмос.

Устройство КМФ



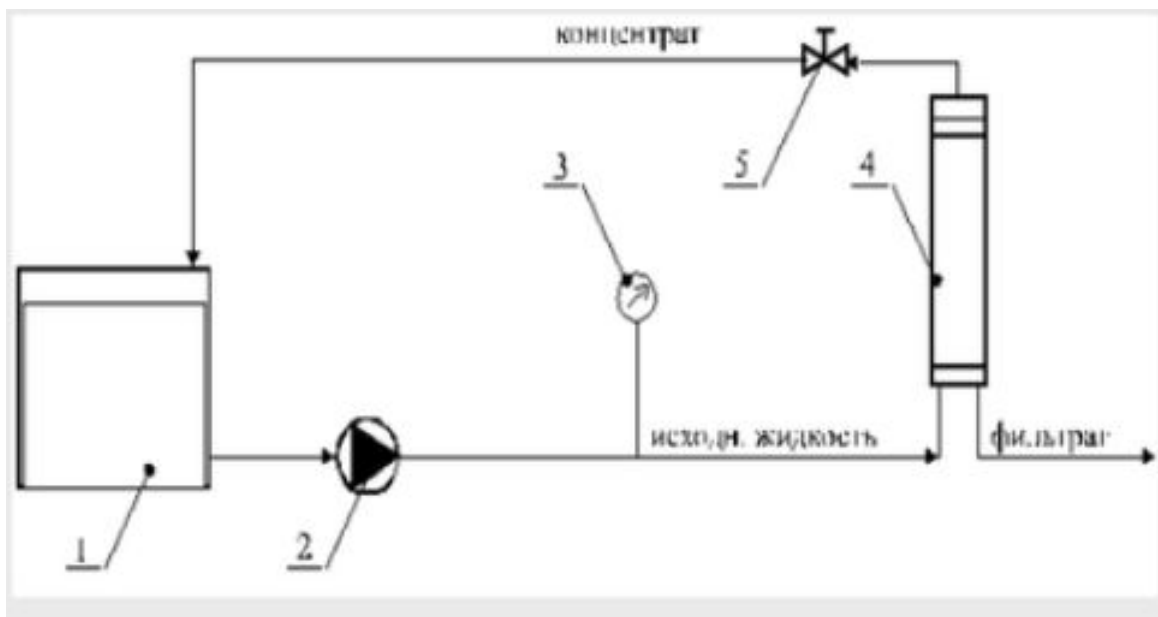
Аппарат состоит из: **1** – пластикового корпуса (полипропилен), **2** – крышки фильтра, **3** – трубной решетки, **4** – доньшка, **5** – центральной трубы, **6** – керамических трубчатых фильтрующих элементов с наружным селективным слоем (мембран).

Принцип работы КМФ



Исходная жидкость подается в штуцер **I**, проходит через центральную перфорированную трубу **6** и поступает в межтрубное пространство. Под действием рабочего давления жидкость проходит через пористый керамический элемент, образуя при этом фильтрат, который выводится из аппарата через штуцер фильтрата **III**. Не прошедшая через керамические элементы жидкость выводится из аппарата через штуцер **II**.

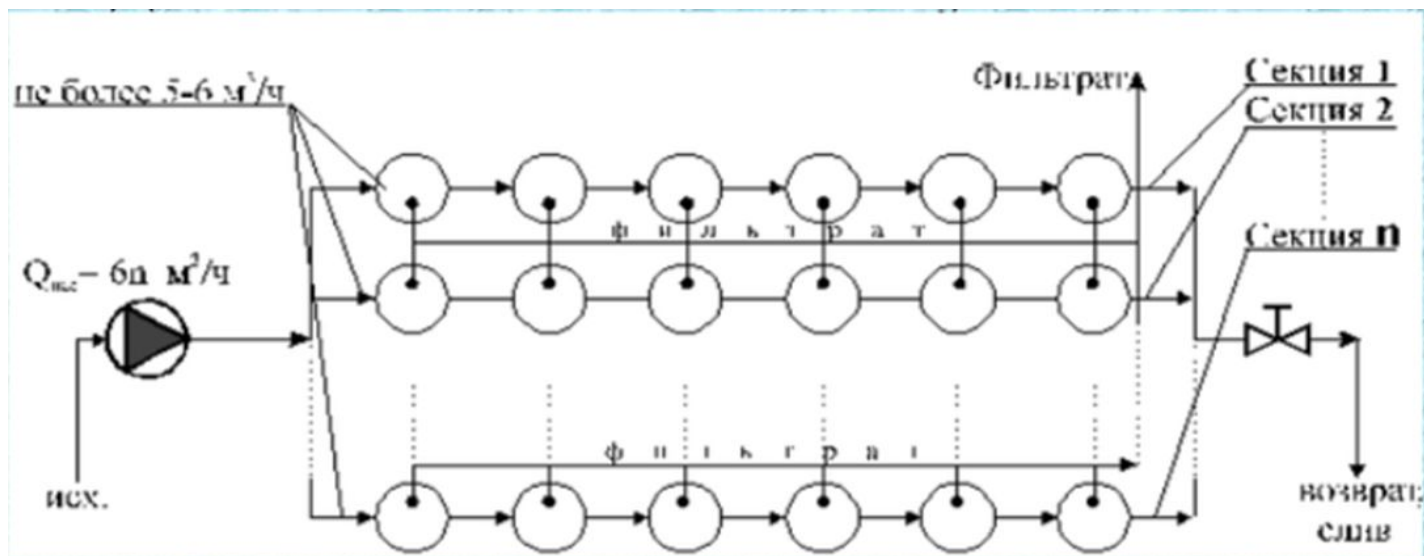
Принципиальная схема подключения КМФ



1. Емкость для исходной жидкости
2. Насос
3. Манометр
4. Керамический мембранный фильтр
5. Регулирующий вентиль



Принципиальная схема подключения КМФ



Допустимая подача исходной жидкости на один аппарат – в пределах от 0,1 до 6 м³/ч. При монтаже большого количества аппаратов и подаче жидкости более 5-6 м³/ч рекомендуется параллельно-последовательное соединение. Установка с большим количеством аппаратов может комплектоваться несколькими насосами.

Промышленные установки КМФ



Промышленные установки различаются количеством объединяемых КМФ и называются КМФ 1 – КМФ 40.

Схема выделения



E-702 Water Cooler	C-701 A/B Air Compressor	P-701 A/B Reactor Pump	V-701 pH Adjustor	F-702 Rotary Filter	R-701 Fermentation Reactor	P-702 A/B Vacuum Pump	V-702 pH Adjustor	T-702 Extractor
E-701 Air Cooler	F-701 A/B Air Filter	P-703 A/B Extractor Pump	T-701 Butyl Acetate Extractor	F-703 Erythromycin Filter	CR-701 Crystallizer	F-704 Crystal Filter	D-701 Erythromycin Tray Dryer	

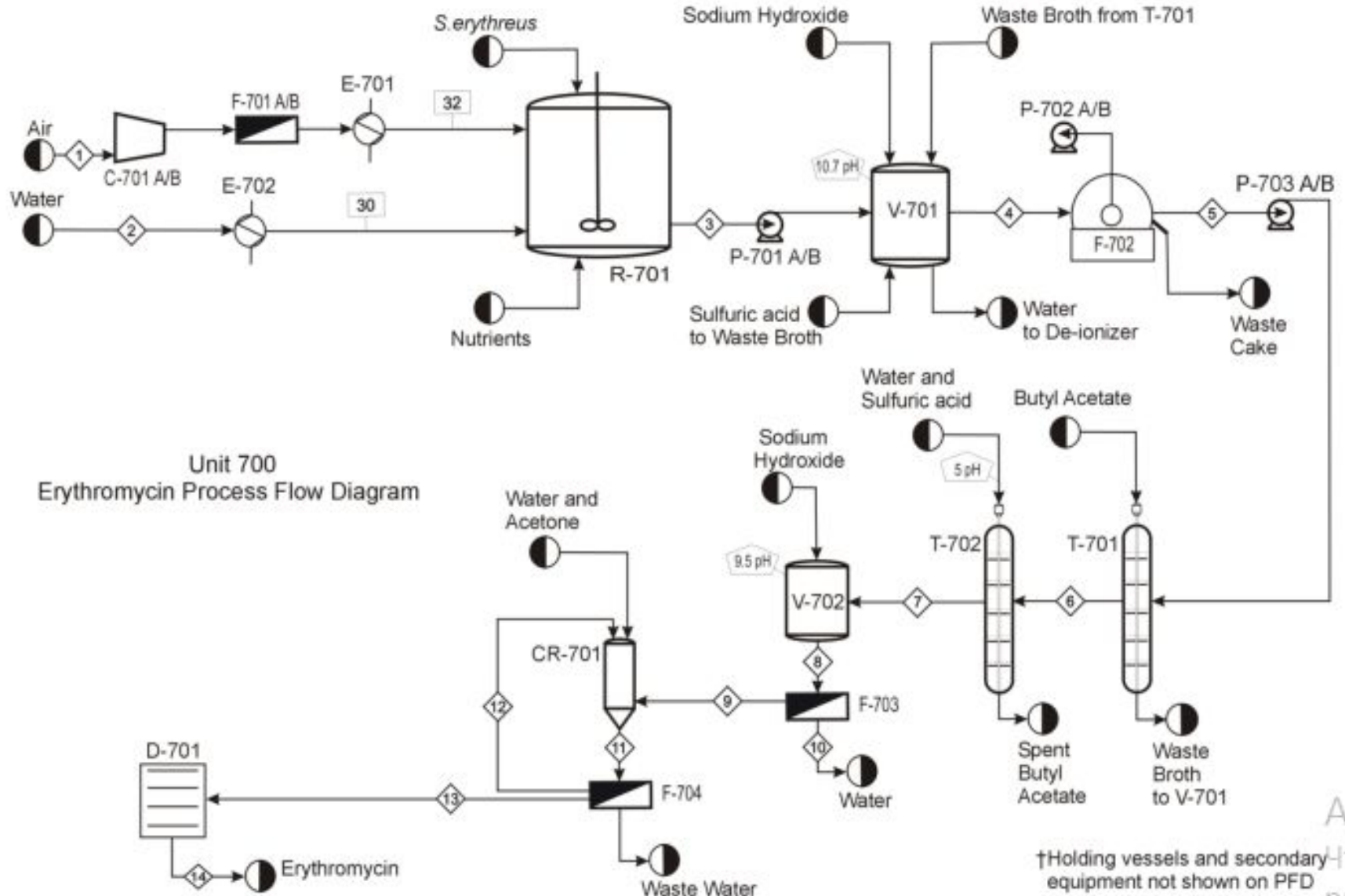


Figure 2: PFD for the Preliminary Process Design for Erythromycin

†Holding vessels and secondary equipment not shown on PFD

Процесс фильтрации эритромицина

Культуральную жидкость из ферментатора с помощью насоса передают в сборник для приема культуральной жидкости, где её разбавляют питьевой водой с температурой от 40 до 60 оС в соотношении 1:2. Питьевую воду подают с помощью насоса из сборника питьевой воды.

Разбавленную культуральную жидкость обрабатывают раствором полиэлектролита ВПК-402 из расчета 1л раствора с массовой долей 10% на 1м³ культуральной жидкости. Затем культуральную жидкость подщелачивают раствором натра едкого с массовой долей от 19 до 21% до значения рН от 8,3 до 8,7 (потенциометрически), передавая его из мерника сжатым воздухом, перемешивают с помощью барботера в течение 10 мин до получения однородной массы.

Культуральную жидкость с помощью насоса передают на предварительно подготовленную установку микрофильтрации. За расходом культуральной жидкости следят по расходомеру.

Процесс фильтрации эритромицина

Культуральная жидкость параллельно поступает на каждый микрофильтрационный модуль. В процессе фильтрации нативный раствор с модулей собирается в сборнике 1, концентрат культуральной жидкости – в сборник 2.

В модулях устанавливается давление от 0,25 до 0,3 Мпа по манометру, регулируя его вентилями подачи культуральной жидкости на модуль и выхода концентрата из модуля или общим вентиляем выхода концентрата в сборник концентрата 2.

В процессе фильтрации следят за прозрачностью нативного раствора по ротаметру на выходе фильтрата с каждого модуля. При появлении мутного нативного раствора модуль или один из аппаратов разделения отключают от фильтрации до выяснения и устранения причины.

Во время фильтрации производят дополнительное разбавление культуральной жидкости/

По окончании фильтрации культуральной жидкости на микрофильтрационные модули подают концентрат из сборника 2. Во время фильтрации концентрата проводят его разбавление водой.

Фильтрацию ведут до объема нативного раствора от 150 до 300% от исходного объема культуральной жидкости (в зависимости от массовой концентрации эритромицина). Отработанный концентрат с остаточной массовой концентрацией эритромицина не более 300 ЕД/мл передают в шламонакопитель.

Процесс регенерации

Полный процесс регенерации включает 5 операций:


- Обратная промывка водой
- Кислотная регенерация
- Промывка водой
- Щелочная регенерация
- Промывка водой



Другие методы

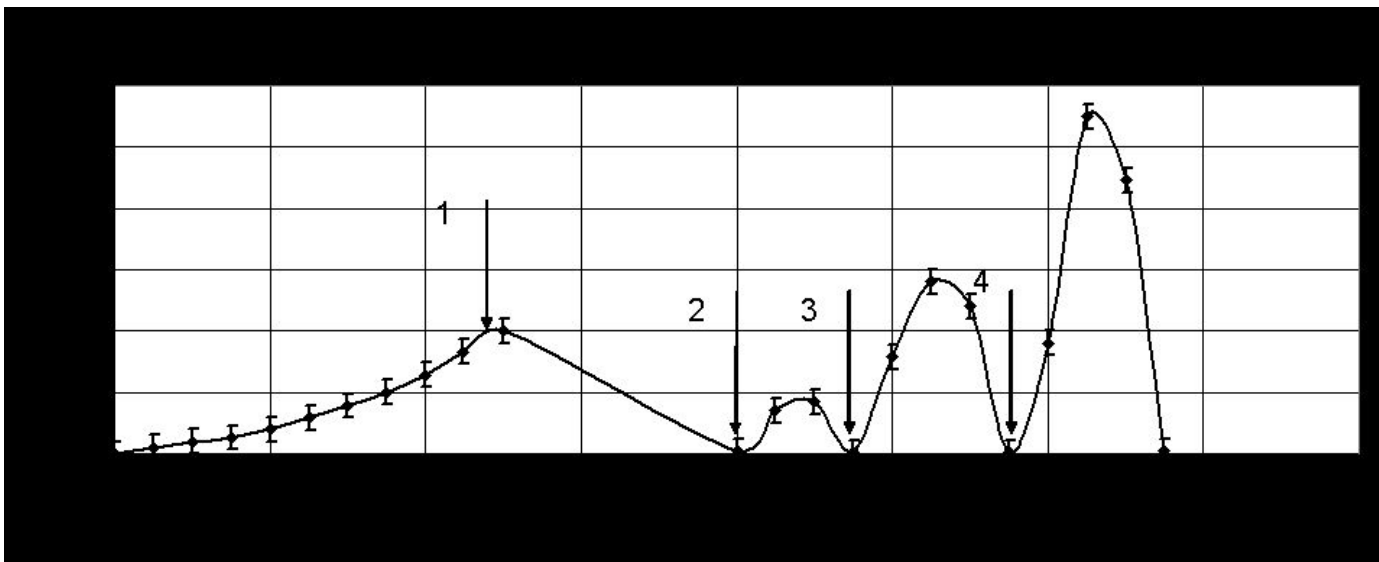
Известен также способ тепловой и химической коагуляций культуральной жидкости эритромицина, но проведение таких обработок приводит к инаktivации антибиотика и, следовательно, к снижению выхода на стадии фильтрации и в конечном итоге в готовом препарате.

Способ предварительной обработки и фильтрации культуральной жидкости по прототипу заключается в следующем. Культуральную жидкость эритромицина подвергают тепловой коагуляции при нагревании ее острым паром до температуры от 98 до 100 оС и быстро охлаждают до температуры то 38 до 40 оС, затем проводят химическую коагуляцию с использованием хлористого кальция и диаммонийфосфата с доведением рН среды до 8,0, после чего культуральную жидкость передают на фильтрацию на фильтр-пресс. Осадок на фильтре промывают водой и промывку присоединяют к фильтрату. Скорость фильтрации культуральной жидкости вместе с промывками составляет 40 л/м²/ч. Выход на стадии фильтрации 90%.




Метод сорбции

Метод многостадийной экстракции включает использование большого количества токсичных органических растворителей, что экологически небезопасно и экономически невыгодно. Поэтому существует необходимость создания эффективного технологического метода выделения и очистки антибиотика из нативного раствора, каким является сорбционный метод. Процесс сорбции эритромицина изучался на различных сорбентах, а именно, на сверхсшитых изопористых сорбентах фирмы «Пьюролайт» (стиросорбы) С-106, С-150, С-160 и макропористом сульфокатионите КУ-23, для которых были подобраны оптимальные условия проведения процесса. Результаты исследований показали, что десорбция эритромицина с карбоксильного катионита С-106 наиболее эффективно осуществляется 90% раствором изопропилового спирта с $\text{pH} = 10,0$. Выход на стадии десорбции сопоставим для модельных и нативных растворах и составил 98%, 96% соответственно.



Заключение

Таким образом мембранное отделение белков и пигментов, окрашенных примесей от нативного раствора заменяет стадии тепловой и химической коагуляции, сепарации и дополнительного осветления и получение нативного раствора, по качеству обеспечивающего более высокий выход эритромицина основания (на 17,7%). С увеличением выхода сокращаются затраты на сырье и сокращается количество стадий.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

