

境差的缺点,且板框滤液易夹带菌渣、滤液不清澈,加重后续工艺负担,压滤过程中需要加入大量的助滤剂如硅藻土,造成固体污染^[5-7]。

陶瓷膜错流过滤技术具有工艺过程连续化、设备自动化程度高的特点,可极大地降低劳动强度,改善劳动环境,保护劳动者的职业健康,且陶瓷膜的高温及强酸碱耐受性好,膜再生简单高效,再者陶瓷膜使用寿命长,可高强度使用3~5年,因而在提取分离发酵液中水溶性活性成分有着广泛的应用^[8-13]。利普斯他汀为亲脂性化合物,在发酵过程中还加入了大量油脂,因此即使采用陶瓷膜错流过滤也存在巨大挑战,目前国内尚未有利用陶瓷膜错流过滤技术提取脂溶性活性成分的文献报道。

笔者采用控制陶瓷膜平均跨膜压力的提取方法,完成了脂溶性化合物利普斯他汀的提取分离,解决了工业生产问题。

1 材料与方 法

1.1 材料与试剂

利普斯他汀发酵液、95%乙醇,大邦(湖南)生物制药有限公司生产。

1.2 仪器与设备

陶瓷膜设备,湖州东润环保设备有限公司生产;膜元件,江苏久吾科技股份有限公司生产。陶瓷膜材质为氧化铝、氧化锆或氧化钛,19通道,通道直径为4 mm,膜管长为1 016 mm,孔径为50、200 nm,单支膜组件面积为0.24 m²。泵参数:流量 Q 为12.6 m³/h,扬程 H 为30.0 m,功率 P 为3.0 kW;BT300-2J 蠕动泵,兰格恒流泵有限公司生产;E2695 高效液相色谱仪,美国沃特世科技有限公司生产。

1.3 实验方法

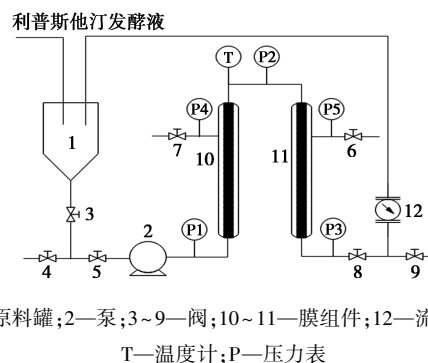
1.3.1 发酵液性质

利普斯他汀发酵液呈米黄色,含菌丝体、油脂、油酸、蛋白、利普斯他汀等,利普斯他汀质量浓度为10~12 g/L,pH为3~4。

1.3.2 工艺流程

泵推动发酵液连续循环错流过滤,滤液连续渗出。随着滤液的连续渗出,原料罐发酵液越来越黏稠,到一定浓缩比后,用蠕动泵往原料罐中流加95%乙醇,乙醇流加速度和渗透液通量一致,维持原料罐体积不变,滤液乙醇度数逐渐提高,滤液乙醇度数达到55度时开始收集滤液,继续添加95%乙醇透

析至原料罐中利普斯他汀效价至一定范围,停止陶瓷膜过滤,排出原料罐中发酵液。具体工艺流程如图2所示。



1—原料罐;2—泵;3~9—阀;10~11—膜组件;12—流量计;
T—温度计;P—压力表

图2 膜设备工艺流程图

膜再生:首先采用95%乙醇于温度40~50℃循环清洗40 min,再用2%氢氧化钠水溶液于温度80~90℃循环清洗60 min,可完全恢复通量。

1.3.3 分析方法

利普斯他汀效价的测定采用高效液相色谱法,色谱条件见参考文献[14]。精确量取利普斯他汀发酵液1 mL及无水乙醇20 mL置于25 mL容量瓶中,在30℃超声20 min,无水乙醇定容至25 mL,过滤,通过外标法测定滤液效价($\mu\text{g}/\text{mL}$)。

利普斯他汀的效价和收率的计算式为:

$$\text{利普斯他汀的效价} = \text{滤液效价} \times 25 \quad (1)$$

式中:25为换算系数。

$$\text{利普斯他汀收率} = (\text{陶瓷膜渗透液中利普斯他汀质量} / \text{发酵液中利普斯他汀质量}) \times 100\% \quad (2)$$

1.3.4 平均跨膜压力的计算

待设备稳定运行5 min后,缓慢开启渗透滤液阀门,调节渗透滤液压力表至目标值,平均跨膜压力为:

$$P_{\text{跨膜}} = (P_{\text{膜前}} + P_{\text{膜后}}) / 2 - P_{\text{滤液}} \quad (3)$$

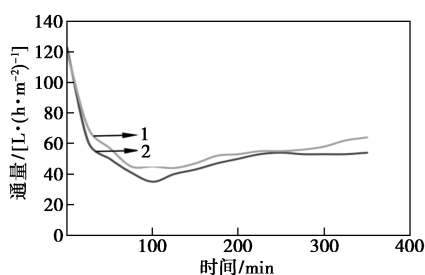
式中: $P_{\text{跨膜}}$ 为平均跨膜压力; $P_{\text{膜前}}$ 为膜组件前端压力; $P_{\text{膜后}}$ 为膜组件后端压力; $P_{\text{滤液}}$ 为渗透滤液端压力。实验室中2只膜组件串联,平均跨膜压力设置为相等,即:

$$(P_1 + P_2) / 2 - P_4 = (P_2 + P_3) / 2 - P_5$$

2 结果与分析

2.1 陶瓷膜孔径对过滤的影响

以同批利普斯他汀发酵液为原料,在相同条件下分别采用50、200 nm孔径的陶瓷膜元件进行提取过滤,滤液通量随时间的衰减曲线如图3所示。



1—50 nm 陶瓷膜;2—200 nm 陶瓷膜

图 3 通量随时间的衰减曲线

由图 3 可以看出,随着提取过滤进行,陶瓷膜不断被油脂、蛋白污染,膜通量衰减,滤液乙醇度为 50~60 度时膜通量最低,随着乙醇度的提高膜通量增加,50 nm 陶瓷膜的平均过滤通量高于 200 nm 的陶瓷膜。

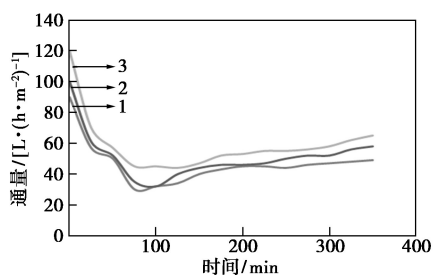
取 50、200 nm 陶瓷膜滤液进行透光度比较分析,50 nm 陶瓷膜滤液颜色浅、澄清度高,综合比较后,选择 50 nm 陶瓷膜过滤普斯他汀发酵液。

2.2 膜面流速对过滤的影响

采用 50 nm 陶瓷膜原件过滤同批普斯他汀发酵液,控制膜面流速分别为 3、4、5 m/s,考察滤液通量及普斯他汀浓度变化,具体如表 1 及图 4 所示。

表 1 不同膜面流速下的平均通量与收率

膜面流速/ (m·s ⁻¹)	原液效价/ IU	渗透液效价/ (IU·mL ⁻¹)	平均通量/ [L·(h·m ²) ⁻¹]	收率/ %
3	11759	4605	46.7	69.0
4	11576	4982	51.4	83.0
5	11400	5043	58.5	92.1



1—3 m/s;2—4 m/s;3—5 m/s

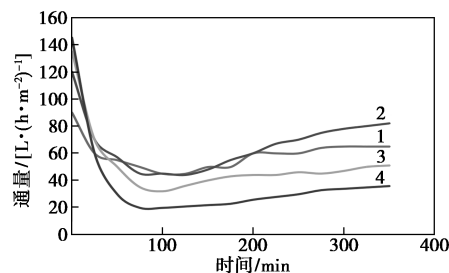
图 4 膜面流速对通量的影响

由图 4 中可以看出,不同膜面流速下滤液通量大小为 3 m/s<4 m/s<5 m/s,膜面流速越大,流体运动越激烈,膜面越不容易累积污染物,越有利于提高滤液通量。由表 1 中可以看出,不同膜面流速下滤液中普斯他汀浓度的大小顺序为 3 m/s<4 m/s<

5 m/s,这是由于普斯他汀是胞内分泌物,高速有利于细胞壁破裂,强化提取过程,从而提高通量和提取效率。综合考虑选择膜面流速为 5 m/s。

2.3 平均跨膜压力对通量的影响

采用 50 nm 陶瓷膜元件,在膜面流速为 5 m/s、同批发酵液为 70 L 的条件下,考察平均跨膜压力对陶瓷膜滤液通量的影响,结果如图 5 所示。



1—0.05 MPa;2—0.10 MPa;3—0.15 MPa;4—不控制压力

图 5 不同平均跨膜压力对通量的影响

由图 5 中可以看出,0.05 MPa 平均跨膜压力下滤液通量衰减慢,但是平均通量较小;0.15 MPa 平均跨膜压力下滤液通量起始高,但是衰减速度快,平均通量较小;不控制平均跨膜压力时,滤液通量起始最高,但是衰减最快,平均通量最小;0.10 MPa 平均跨膜压力下能始终维持较高通量,可见选择合适的跨膜压力对控制陶瓷膜面污染、提高滤液通量至关重要,因而选择平均跨膜压力为 0.10 MPa。

2.4 浓缩倍数对过滤的影响

采用 50 nm 陶瓷膜元件,在膜面流速为 5 m/s、平均跨膜压力为 0.10 MPa、同批发酵液为 70 L 的条件下,考察不同浓缩倍数及加乙醇耗量下的平均通量与收率,结果如表 2 所示。

表 2 不同浓缩倍数及加乙醇量下的平均通量与收率

试验号	浓缩倍数	乙醇耗量/ %	平均通量/ [L·(h·m ²) ⁻¹]	收率/ %
1	1.5	100	56.1	69.0
2	1.5	150	58.2	85.0
3	1.5	200	63.7	90.1
4	1.5	250	65.2	93.8
5	2.0	100	49.2	80.6
6	2.0	150	53.0	91.3
7	2.0	200	58.1	95.0
8	2.5	50	堵塞、无法正常运行	

由表 2 可知,浓缩倍数达到 2.5 倍后,循环罐发酵液过于黏稠,陶瓷膜设备堵塞,无法正常工作,1.5

倍浓缩倍数时,渗透液通量高,但是达到同样 95% 收率时乙醇消耗超过 250%,综合考虑选取 2 倍浓缩倍数。

3 结论

针对利普斯他汀现有提取工艺中多数采用的板框压滤设备存在工艺过程不连续、劳动强度大、劳动环境差、劳动效率低、固废污染严重、滤液质量差等问题,开发了陶瓷膜提取利普斯他汀的新工艺。采用 50 nm 陶瓷膜设备对利普斯他汀发酵液进行提取过滤,膜面流速控制为 5 m/s,平均跨膜压力控制为 0.10 MPa,过滤浓缩 2 倍后开始向原料罐流加 95% 乙醇,乙醇流加速度和渗透液通量一致,维持原料罐液位不变,滤液乙醇度达到 55 度时开始收集含利普斯他汀滤液,乙醇总用量为 2 倍体积,回收率可达到 95.0%,滤液质量能满足后续生产工艺要求,解决了工业生产中存在的问题。采取的控制平均跨膜压力的方法有效地减轻了陶瓷膜的污染,提高了滤液通量,完成了陶瓷膜通过酒精透析方式提取亲脂性化合物,也为进一步提高陶瓷膜设备的过滤速度及扩大适用范围提供了思路。

参考文献

- [1] Amirhossein, Sahebkar, Luis, *et al.* Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials [J]. *Pharmacological Research*, 2017, 122: 53-65.
- [2] 张涵, 易敏, 陈容平. 奥利司他的疗效性及安全性研究进展 [J]. *海南医学*, 2016, 27(18): 3026-3028.
- [3] Dae, Hun, Kim, *et al.* Enhanced solubility, in-vitro dissolution and lipase inhibition of a self-nanoemulsifying drug delivery system containing orlistat [J]. *Journal of Nanoscience & Nanotechnology*, 2019, 19(2): 634-639.
- [4] Stephan Doswald, Ernst Kupfer, Gerhard Steinbauer, Erich Steinwender. Purification of lipstatin: US6156911 [P]. 2000-12-05.
- [5] 胡彪群, 王筱兰, 王贝贝, 等. 陶瓷膜过滤林可霉素发酵液的研究 [J]. *中国抗生素杂志*, 2014, 39(10): 729-733.
- [6] 朱传柳, 赵士明, 章小同, 等. 新型孔径陶瓷膜澄清棒酸发酵液的研究 [J]. *中国抗生素杂志*, 2019, 44(8): 924-929.
- [7] 朱晟, 朱家文, 陈葵. 树脂吸附法从发酵液中提取红霉素的工艺研究 [J]. *化学工程*, 2017, 45(1): 22-26.
- [8] 彭文博, 朱传柳, 王道龙, 等. 膜集成技术在 1,3-丙二醇精制中的应用 [J]. *膜科学与技术*, 2019, 39(6): 119-123.
- [9] 问清江, 慕娟, 孙晓宇, 等. 肠膜状明串珠菌发酵液后处理 [J]. *陕西农业科学*, 2017, 63(9): 9-11.
- [10] 潘剑, 陶云国. 陶瓷膜法提取多拉菌素的研究 [J]. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(9): 775-779.
- [11] 曹恒霞, 熊福军, 彭文博, 等. 陶瓷膜在乳酸链球菌素提取工艺中的应用 [J]. *中国酿造*, 2013, 32(11): 121-123.
- [12] 赵士明, 彭文博, 张建嵩, 等. 陶瓷膜过滤万古霉素的研究 [J]. *中国酿造*, 2016, 35(2): 119-122.
- [13] 曹恒霞, 熊福军, 张建嵩, 等. 陶瓷膜在赤藓糖醇提纯工艺中的应用 [J]. *中国酿造*, 2014, 33(7): 92-94.
- [14] 朱美容, 许勇煌, 王德刚. RP-HPLC 测定利普司他汀的含量 [J]. *今日药学*, 2013, 23(11): 720-722. ■
- [5] Young L B, Butter S A, Kaeding W W. Shape selective reactions with zeolite catalysts: III. Selectivity in xylene isomerization, toluene-methanol alkylation, and toluene disproportionation over ZSM-5 zeolite catalysts [J]. *Journal of Catalysis*, 1982, 76(2): 418-432.
- [6] Kaeding W W, Young L B, Chu C C. Shape-selective reactions with zeolite catalysts: IV. Alkylation of toluene with ethylene to produce p-ethyltoluene [J]. *Journal of Catalysis*, 1984, 89(2): 267-273.
- [7] Kaeding W W. Shape-selective reactions with zeolite catalysts: V. Alkylation or disproportionation of ethylbenzene to produce o-diethylbenzene [J]. *Journal of catalysis*, 1985, 95(2): 512-519.
- [8] 李洪坤, 张安峰, 侯章贵, 等. 碱处理 ZSM-5 孔结构及甲苯甲醇烷基化制对二甲苯性能研究 [J]. *现代化工*, 2019, 39(10): 165-169.
- [9] 齐美美, 李孝国, 常洋, 等. 核壳结构 Pt@ZSM-5@S-1 分子筛用于甲苯甲醇烷基化制对二甲苯的研究 [J]. *现代化工*, 2020, 40(9): 131-135+141.
- [10] 冷冰, 马友光, 等. HZSM-5 择形催化剂上乙苯烷基化反应生产对二甲苯的研究 [J]. *化学工程*, 2008, (3): 76-78.
- [11] Guan X, Li N, Wu G, *et al.* Nitridation of HZSM-5 and its application in ethylation of ethylbenzene with ethanol to para-diethylbenzene [J]. *Journal of Catalysis*, 2005, 26(8): 634-636.
- [12] Frilette V J, Weisz P B, Golden R L. Catalysis by crystalline aluminosilicates I. Cracking of hydrocarbon type over sodium and calcium "X" zeolites [J]. *Journal of Catalysis*, 1962, 1(4): 301-306.
- [13] 董家驩, 须沁华, 严爱珍. 沸石催化剂上的甲苯乙基化反应——改性 ZSM-5 沸石的催化性能 [J]. *石油学报(石油加工)*, 1985, (4): 27-34.
- [14] 王桂茹, 徐振铨, 王祥生, 等. 用 HZSM-5 催化剂直接合成对甲乙苯的研究 [J]. *大连工学院学报*, 1987, (1): 141-142.
- [15] 刘上垣, 钱俊. 甲苯与乙醇选择性烷基化生成对甲乙苯 [J]. *石油化工*, 1987, (8): 555-558.
- [16] 曾昭槐, 詹必增. 在 MgHZSM-5 分子筛上甲苯乙基化生成对甲乙苯 [J]. *天然气化工(C1 化学与化工)*, 1988, (2): 27-30.
- [17] 朱建华, 须沁华. 表面强酸分布——影响 HZSM-5 沸石对位选择性的主要因素 [J]. *催化学报*, 1993, (3): 208-212.
- [18] 张婉静, 于勤, 等. 高温水蒸汽处理后 ZSM-5 分子筛结构的变化 [J]. *石油学报(石油加工)*, 1985, (1): 41-51.
- [19] 詹必增, 曾昭槐. 甲苯乙基化催化剂性能探讨 [J]. *石油学报(石油加工)*, 1993, (2): 107-111.
- [20] 张志萍. 改性纳米 HZSM-5 催化剂上甲苯与甲醇/乙醇的烷基化反应 [D]. 大连: 大连理工大学, 2011. ■

(上接第 173 页)