

# 膜分离技术改进红霉素提取工艺

张兆利, 王 枢, 王 娇, 郭竹洁

(西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 610031)

**摘要:** 引入超滤(UF)-纳滤(NF)组合膜分离技术代替板框过滤, 对碱化红霉素发酵液进行提纯和浓缩。采用CA-30超滤膜和NF-250纳滤膜, 研究了膜系统的通量、加水点、加水倍数和浓缩倍数等条件对膜的分离性能的影响。超滤加水倍数为2.0~2.3倍时, 红霉素收率大于99%, 膜通量为100 L/(m<sup>2</sup>·h)。通过萃取实验证明超滤能有效去除菌丝、蛋白等物质, 滤液质量较好。纳滤浓缩倍数为4倍时, 红霉素效价浓缩到6 500 U/mL左右, 较板框滤液的效价高出40%, 通量为20 L/(m<sup>2</sup>·h), 纳滤收率为98.5%左右。UF-NF膜总收率为98%左右, 比板框过滤提高4%~5%。

**关键词:** 超滤; 纳滤; 红霉素; 收率

中图分类号: TQ028.8

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2011)03-0066-04

## Membrane separation technique applied to improve extraction of erythromycin

ZHANG Zhao-li, WANG Shu, WANG Jiao, GUO Zhu-jie

(School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

**Abstract:** The combination membrane separation technology of ultrafiltration (UF)-nanofiltration (NF) is introduced to replace plat-and-frame filtration, which purifies and concentrates the erythromycin from alkalinized broth in front of solvent extraction. CA-30 UF membrane and NF-250 membrane are adopted, the influence of factors on membrane separation performance is studied, which include the flux, adding water multiple and concentrating multiple. The results show that the yield of erythromycin is over 99% and the membrane flux is about 100 L/(m<sup>2</sup>·h) when the adding water multiple is 2.0-2.3. The extraction experiment results show that it can effectively remove the mycelium, proteins and other substances by ultrafiltration, and the filtrate quality is better. When the concentrating multiple is 4.0 in NF process, erythromycin titer can be concentrated to about 6 500 U/mL, flux is 20 L/(m<sup>2</sup>·h), and the yield of erythromycin is about 98.5% of NF process. The total yield of erythromycin of UF-NF process is about 98%, and 4% - 5% higher than that of plat-and-frame filtration.

**Key words:** ultrafiltration; nanofiltration; erythromycin; yield

红霉素(Erythromycin)是从红霉素链霉菌的培养液中分离出来的大环内酯系的碱性抗菌素, 主要对革兰氏阳性菌具有抗菌性<sup>[1]</sup>。临床上应用非常广泛。目前常用的提取工艺为: 发酵液→甲醛灭活→硫酸锌酸化→碱回调pH→板框过滤→萃取→后续工艺<sup>[2]</sup>。板框过滤收率较低, 滤液质量差, 因此如何节能降耗, 实现清洁生产, 提高产品收率是厂家急需解决的问题。膜分离技术是以选择透过性膜为分离介质的一种新兴分离技术, 具有分离、浓缩、纯化和精制的功能, 又有高效、节能、环保、分子级过滤及过滤过程简单、易于控制等特征, 在生物活性物质的分离、提纯和浓缩中具有独特的优势。

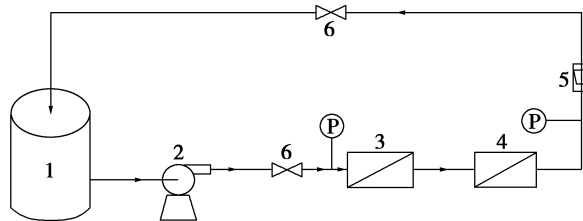
本文以某药厂目前的红霉素提取生产工艺为研究对象, 引入超滤-纳滤组合膜分离技术替代板框过滤以改进传统工艺<sup>[3-4]</sup>, 设计工艺流程如下: 发酵液(碱化)→超滤→纳滤→后续工艺。以碱化红霉素发酵液为实验料液, 通过实验筛选出适宜的膜, 系统研究了膜系统的通量、加水点、加水倍数和浓缩倍

数等条件对红霉素提取的影响<sup>[5-6]</sup>, 提高红霉素收率, 以期红霉素的提取浓缩工艺提供指导。

## 1 实验部分

### 1.1 实验仪器和设备

平板式超滤设备(过滤面积0.96 m<sup>2</sup>)和卷式膜设备(过滤面积2.6 m<sup>2</sup>, 温州维斯尔有限公司), 工作流程如图1。可见分光光度计, 上海科学仪器有限公司, 722N型。实验中红霉素的效价的测定方法参照《中国药典》2005版<sup>[7]</sup>。



1—料液罐; 2—泵; 3—UF膜; 4—NF膜; 5—流量计; 6—压力表

图1 膜系统装置示意图

收稿日期: 2010-10-28

基金项目: 国家自然科学基金(20706046)资助项目

作者简介: 张兆利(1987-), 男, 硕士生; 王枢(1972-), 男, 博士后, 副教授, 从事膜分离及应用研究, 通讯联系人, wone\_su@163.com。

## 1.2 实验料液和膜

碱化红霉素发酵液, pH 8.5 ~ 8.9, 还原糖质量分数 0.6% ~ 0.7%, 黏度 3 ~ 4 Pa·s, 菌丝体含量 20% ~ 30% (体积分数), 效价为 4 600 ~ 10 616 U/mL。实验用超滤膜为 3 种: CA-30 (醋酸纤维素)、PVDF-70 (聚偏氟乙烯) 和 PES-150 (聚醚砜), 截留相对分子质量 (MWCO) 分别为 3 万、7 万和 15 万; 纳滤膜为 NF250 (聚酰胺), MWCO 为 250。

## 2 实验结果与讨论

### 2.1 超滤

#### 2.1.1 超滤膜的选择

根据实验条件和超滤膜的使用要求, 设定超滤的操作条件: 进料体积 100 L, 温度 35℃, 进膜压力 0.5 MPa, 操作时间 200 min。

采用 CA-30、PVDF-70 和 PES-150 超滤膜分别对碱化发酵液进行超滤平行实验。UF-1 ~ UF-3、UF-4 ~ UF-6、UF-7 ~ UF-9 批次分别对应 CA-30、PVDF-70 和 PES-150 超滤膜, 3 种膜的分离效果情况见表 1。

表 1 超滤的分离性能情况

批次	滤液效价/ U·mL <sup>-1</sup>	滤液效价/ U·mL <sup>-1</sup>	浓缩液效价/ U·mL <sup>-1</sup>	平均通量/ L·m <sup>-2</sup> ·h <sup>-1</sup>	收率/ %
UF-1	7350	2762	940	106.3	96.5
UF-2	10616	3853	1421	103.2	94.8
UF-3	7234	2066	466	76.9	96.0
UF-4	9271	3372	988	97.4	95.7
UF-5	9129	3019	626	107.4	96.4
UF-6	7502	2902	939	98.7	94.2
UF-7	5032	1884	816	99.5	99.3
UF-8	4607	1614	372	113.3	99.5
UF-9	4607	1672	357	104.3	99.1

注: 收率 = (透析液体积 × 透析液单位效价) / (原液体积 × 原液单位效价) × 100%。

(上接第 65 页)

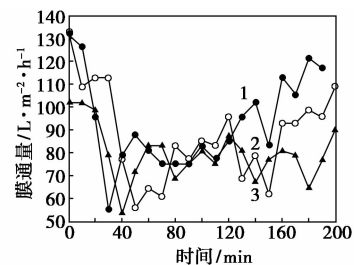
### 参考文献

- [1] 岳涛, 庄德安, 杨明珍, 等. 我国燃煤发电厂烟气脱硫脱硝技术发展现状[J]. 能源研究与信息, 2008, 24(3): 125-129.
- [2] 贾双, 燕路涛, 李晓云, 等. 选择性催化还原烟气脱硝技术及其在我国的应用研究[J]. 电力环境保护, 2004, 20(1): 19-21.
- [3] 王文选, 肖志均, 夏祥祥. 火电厂脱硝技术综述[J]. 电力设备, 2006, 7(8): 1-5.
- [4] 沈滨. 尿素制氨工艺在 SCR 烟气脱硝工程中的应用[J]. 中国特

实验结果表明, MWCO 最小的 CA-30 超滤膜的红霉素收率最高, 超过 99%, 且平均膜通量最大, 达到 100 L/(m<sup>2</sup>·h) 左右。原因是 CA-30 为醋酸纤维材质, 与聚偏氟乙烯和聚醚砜 2 种膜相比, 亲水性最好, 更有利于红霉素的透过。另外, PVDF-70 和 PES-150 超滤膜的膜孔较大, 蛋白等大分子物质易进入膜孔形成阻塞, 降低膜的通量。因此选择 CA-30 超滤膜作为以后实验用膜。

#### 2.1.2 超滤的膜通量及系统稳定性

选用 CA-30 膜, 操作条件同上, 膜的通量随时间的变化情况如图 2。结果表明, 对 3 批不同的发酵液而言, 膜的通量情况基本一致。初始 40 min 内, 膜通量下降较快, 主要是料液和滤液浓度变大, 产生浓度极化, 降低过滤速率; 并且料液中蛋白等物质进入膜孔内堵塞膜通道<sup>[8]</sup>, 对膜造成污染。40 min 时达到膜通量最小值, 此时为加水点, 并向 3 批发酵液中加入相同体积的去离子水, 降低进料液的浓度, 促进红霉素透过超滤膜。结果表明, 加水后膜通量上升。60 min 以后膜通量基本稳定, 维持在 100 L/(m<sup>2</sup>·h) 左右, 原因是膜面逐渐形成凝胶层, 阻碍了进一步污染<sup>[9-10]</sup>。膜通量维持较高的值, 表明超滤膜系统稳定运行, 满足工业生产要求。



1—UF-12; 2—UF-11; 3—UF-10

图 2 超滤膜通量随时间的变化

#### 2.1.3 加水倍数与浓缩倍数

超滤不断进行的过程中, 浓缩液的浓度不断提高, 产生浓差极化, 降低过滤速率, 增加红霉素的

和设备安全, 2009, 26(1): 52-55.

- [5] 汪建光. 燃煤电站 SCR 脱硝技术中尿素热解和水解制氨技术对比[J]. 能源与环境, 2008, 4: 59-60.
- [6] 赵冬贤, 刘绍培, 吴晓峰, 等. 尿素热解制氨技术在 SCR 脱硝中的应用[J]. 热力发电, 2009, 38(3): 65-67.
- [7] 张亮清, 车曾轮. 微波常压法制备三聚氰酸[J]. 合成化学, 2002(2): 175-176.
- [8] 莫莉萍, 周璇, 李拥军, 等. 微波技术在现代有机合成中的应用进展[J]. 广东化工, 2004, 31(4): 44-48.
- [9] 张理平, 赵峭梅, 王俏, 等. 三聚氰酸纯度化学分析方法[J]. 化学推进剂与高分子材料, 2003(5): 45-47. ■

过滤阻力。采用向浓缩液中添加去离子水的方法促进红霉素透过超滤膜,提高红霉素的收率。去离子水的添加采用少量多次的方式进行。

操作条件同上,进行超滤实验,浓缩液中红霉素的效价随加水体积的变化情况见图 3。可见,3 批次浓缩液效价的变化情况基本一致。当加水体积少于 60 L 时,浓缩液的效价基本没有变化,表明加水量太少,不能促进红霉素透过超滤膜,因此加水体积不宜少于 60 L。加水体积超过 60 L 以后,浓缩液效价急剧下降。加水体积达到 200 L,即加水倍数为 2 倍左右时,可以看到浓缩液的效价基本不再下降,维持在 200 U/mL 左右。考虑到过多加水量会导致滤液体积过大,为后续浓缩、干燥带来不利,因此较为适宜的加水量为 200 L。此时的加水倍数为最佳加水倍数,同时浓缩倍数为 4 倍左右。加水前,滤液中红霉素的收率为 45% 左右,加水后提高到 99% 以上。因此适宜的加水量能有效提高红霉素超滤液的收率。

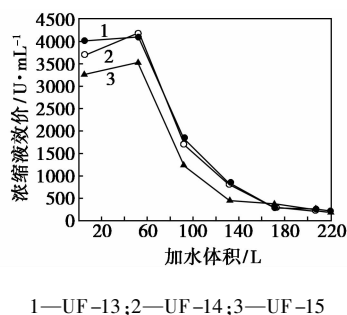


图 3 浓缩液的效价随加水体积的变化

### 2.1.4 超滤液对萃取工艺的影响

采取以下萃取实验:①分别取超滤液、板框滤液 125 mL,加氨水 2 mL,醋酸丁酯 50 mL;②置于分液漏斗中,充分振荡 5 min;③静置至稳定分层。对 3 批次超滤液和板框滤液分别进行平行对比试验,结果见表 2。

表 2 超滤液和板框滤液的萃取效果

批次	项目名称	开始分层时间/s	有机相收率/%	分层描述
1	超滤液	90	65.2	清晰分层、轻微乳化
	板框滤液	265	50.6	大量泡沫、乳化严重
2	超滤液	87	68.3	清晰分层、轻微乳化
	板框滤液	287	47.4	大量泡沫、乳化严重
3	超滤液	92	64.8	清晰分层、轻微乳化
	板框滤液	270	52.7	大量泡沫、乳化严重

由表 2 可见,超滤液萃取时,分层清晰,有轻微的乳化现象。而板框滤液分层困难,乳化严重,有大量泡沫。另外,超滤液的萃取时间明显缩短,仅为板框滤液的 1/3,同时有机相中的红霉素的萃取收率提高 15% 左右。可以看出超滤液的质量显著提高,缩短了后续萃取时间,提高了萃取的效率,节约了成本。

## 2.2 纳滤

操作条件:温度 30℃,进膜压力 1.9 MPa,操作时间 120 min。

### 2.2.1 纳滤浓缩倍数

无论平板式超滤液还是板框滤液,所含红霉素浓度都过低,导致萃取溶媒用量大,设计用卷式纳滤系统对超滤液进行浓缩,提高萃取工艺进料的红霉素浓度。纳滤浓缩液中红霉素效价与浓缩倍数的关系见图 4,结果表明红霉素效价随浓缩倍数的增加而变大。浓缩 4 倍前,浓缩液中的红霉素浓度迅速增加,效价也较快升高。以后,浓缩液的效价随浓缩倍数的增加基本不变,保持稳定,此时终止浓缩,考虑到浓缩倍数更高时会导致膜的通量下降。因此适宜的浓缩倍数为 4 倍左右,此时红霉素效价浓缩至 6 500 U/mL 左右,较板框过滤后的红霉素效价提高近 40%。

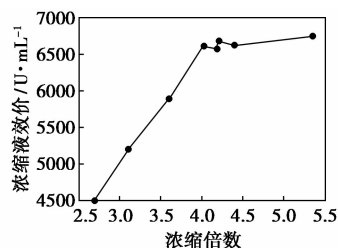


图 4 浓缩液的效价随加水体积的变化

浓缩条件同上,纳滤膜的通量随时间的变化情况如图 5。从图中可以看出,3 批不同的料液的通量都随时间的增加而下降。初始时,红霉素浓缩快速进行,通量较大。而后由于浓缩液中红霉素的浓度提升,并且膜面受污染,导致通量缓慢降低<sup>[11]</sup>。

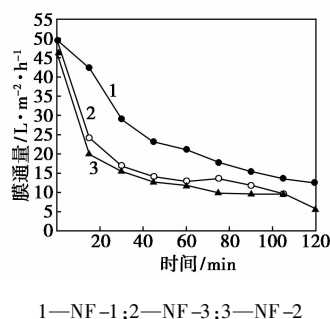


图 5 纳滤膜通量随时间的变化

90 min时,膜通量达到 $20 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 左右,以后通量基本维持不变。表明纳滤膜系统稳定运行,满足工业生产要求。

### 2.2.2 纳滤浓缩的收率

选用NF-250纳滤膜对红霉素超滤液进行浓缩,做3次平行试验,结果见表3。可见,红霉素效价浓缩到 $6\,500 \text{ U}/\text{mL}$ 左右,纳滤过程收率为98.5%左右,即红霉素大部分都集中富集在浓缩液中,透过液中仅有少量的红霉素,较好的达到浓缩的目的。核算UF-NF组合膜的总收率为98%,比板框过滤提高4%~5%。

表3 纳滤膜的分离浓缩情况

批次	进料液效价/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	滤液效价/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	浓缩液效价/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	平均通量/ $\text{L} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$	收率/ %
NF-4	1674	53	6446	21.4	97.8
NF-5	1518	54	6680	20.7	99.3
NF-6	1450	54	6360	19.1	99.2

### 2.3 膜清洗恢复能力

红霉素发酵液中主要含菌体、肌苷、色素、无机盐、残糖、蛋白、嘌呤核苷和嘌呤碱等,因此对平板超滤膜采取如下清洗<sup>[12]</sup>:①用去离子水将系统内的残留发酵液洗净;②以NaOH为主,辅以少量螯合剂EDTA和表面活性剂K12、LAS配制成pH为10.5的碱性清洗液清洗膜40 min,排出清洗剂,将系统冲洗至中性;③用柠檬酸配制成pH为3.5的酸性清洗液清洗膜15 min,排出清洗剂,冲洗至中性。该过程能使超滤膜通量恢复至新膜通量的95%。对卷式纳滤膜的清洗采用自制的气液两相流清洗装置,该装置用上述清洗液与压缩空气混合,形成高速两相流体,增加清洗时膜面剪切力,提高清洗效果。现场清洗结果表明一般在20 min内就能恢复通量至95%。多次清洗实验证实上述清洗效果,从而保证了工艺的稳定性。

## 3 结论

(1)采用UF-NF组合膜改进红霉素提取工艺,

系统稳定,总收率为98%,比板框过滤提高4%~5%。膜通量维持较高值,可满足工业生产需要。

(2)超滤采用CA-30膜,加水量为原料液量的2.0~2.3倍,通过萃取实验可以看出超滤液质量优于板框滤液,膜通量维持在 $100 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 左右,收率大于99%,浓缩倍数为4倍左右。

(3)纳滤倍数可达4倍,效价浓缩为 $6\,500 \text{ U}/\text{mL}$ 左右,较板框过滤后的红霉素效价高出近40%。通量稳定并维持在 $20 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 左右,纳滤收率为98.5%左右。

(4)采用适宜膜清洗剂及清洗方案,膜通量均能恢复到95%。

## 参考文献

- [1] 顾觉奋. 抗生素[M]. 上海:科学技术出版社, 2001:267.
- [2] 张文玉,赵玉坤,丁绪芹,等. 板框过滤横穿洗涤法在抗生素提取中的应用[J]. 中国医药工业杂志,2000,31(5):226-229.
- [3] 时均,袁权,高从培. 膜技术手册[M]. 北京:化学工业出版社, 2001:807.
- [4] Xu Nanping, Li Weixing, Zhao Yijiang, et al. Theory and method of application-oriented ceramic membranes design: ( I ) Simulation of relation between membrane permeability and micro-structure[J]. Journal of Chemical Industry and Engineering( China), 2003, 54(9):1284-1289.
- [5] 张玉忠,郑领英,高从培. 液体分离膜技术及应用[M]. 北京:化学工业出版社,2003:148.
- [6] 李杰妹,周培艳,王亚卿,等. 应用膜分离技术改进林可霉素提炼工艺[J]. 化工学报,2005,56(4):738-743.
- [7] 药典编委会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:化学工业出版社,2005:526.
- [8] 宋力航,孔瑛,杨金荣,等. 聚酰胺纳滤膜分离螺旋霉素萃取液[J]. 化学工业与工程,2009,26(1):50-53.
- [9] 张新丽,胡小玲,岳红,等. 膜分离技术在抗生素提取中的研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2003,22(11):1165-1171.
- [10] 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.
- [11] 冯长根,陈涛,曾庆轩. 现代分离技术在红霉素提取中的应用[J]. 化工时刊,2007,21(1):58-61.
- [12] 王萍,朱宛华. 膜污染与清洗[J]. 合肥工业大学学报,2001,22(2):230-233. ■

## 《现代化工》“海外纵横”栏目征稿启事

《现代化工》“海外纵横”主要介绍国外某一国家或地区热点科研领域的开发应用状况、开发方向,或某一行业的发展现状、发展方向和问题探讨,以及有突出表现的国外公司的科研动态和研发经验等。

有意投稿的作者,请与“海外纵横”栏目编辑童志勇联系,以确定合适的主题和格式。联系电话:010-64444105-839, e-mail: tongzy@cheminfo.gov.cn。(本刊编辑部)