

纳滤膜在红霉素生产的应用及其污染与清洗

刘志龙, 赵民

(南京工业大学化学化工学院, 江苏南京 210009)

摘要: 超滤-纳滤双膜法缩短了红霉素发酵液的过滤浓缩时间。本文对纳滤膜的膜污染进行了详细的分析与总结, 根据膜污染物的特性, 选用膜清洗剂 and 最佳的清洗方案。在 0.37MPa, 38-45℃下, 采用碱酸清洗法清洗纳滤膜, 定期采用酶碱酸清洗法清洗, 其中碱洗循环时间约 40 分钟、酸洗循环时间约 20 分钟、酶洗循环时间约 30 分钟。实验清洗方法清洗后的一级膜进口压力比普通碱酸法清洗后的一级膜进口压力降低约 20%, 达到节能的目的, 降低生产成本。

关键词: 超滤-纳滤; 膜污染; 清洗; 节能。

Application of nanofiltration membranes in erythromycin production and fouling and cleaning of membranes

Liu Zhi-long, Zhao Min

(College of chemistry and chemical engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing Jiangsu 210009, China)

Abstract: Combined ultrafiltration-nanofiltration membranes method shortens the time of filtering and concentrating of erythromycin. This study provides a detailed analysis and summary of the nanofiltration membranes fouling; it is according to the characteristics of membrane pollutants to select the membrane cleaning agents and the best cleaning solution. Then the cleaning of the nanofiltration membranes using alkali-acid method is under 0.37 MPa and 38-45 °C, besides using enzyme-alkali-acid method termly. The time of alkaline cleaning is about 40 minutes, acid cleaning about 20 minutes, enzymatic cleaning about 30 minutes. The first stage inlet pressure of the nanofiltration membranes cleaning by the experimental method is reduced about 20% than cleaning by the ordinary alkaline-acid method, and achieving the purpose of saving energy and reducing production cost.

Key words: ultrafiltration-nanofiltration; membrane fouling; cleaning; saving energy.

红霉素 (Erythromycin, EM), 其分子式为 $C_{37}H_{67}NO_{13}$, 是由红霉素链霉菌所产生的大环内酯系的代表性碱性抗菌素, 主要对革兰氏阳性菌具有抗菌性, 作用机理在于与细菌的聚核糖体结合而抑制肽链的延伸, 临床上应用非常广泛[1]。

目前红霉素从发酵液中提取浓缩的方法为板框过滤, 板框过滤的工艺繁杂, 滤液收率较低且质量较差, 整个提取过程时间较长, 能耗较大[2]。膜分离作为一种新型的分离、浓缩、提纯及净化工艺技术, 因其常温下进行可分离热敏性物质以及过滤过程简单、高效节能且环保而逐渐取代传统的目前红霉素的提取浓缩方法[3][4]。

红霉素生产发酵阶段产生的副产物较多, 纳滤膜很容易发生污染, 膜通量降

低，过滤分离的操作压力增加，继而延长发酵液的浓缩时间，使产量下降，同时纳滤膜的使用寿命也缩短[5]。纳滤膜的清洗是降低纳滤膜污染的一种有效方法，根据纳滤膜性质、污染物性质和生产需要而选择合适的清洗剂和清洗方案，依据国内某药厂进行纳滤膜的污染与清洗，并给出最佳的清洗方案。

1 超滤-纳滤双膜法

1.1 超滤和纳滤

超滤（Ultrafiltration, UF）为压力驱动的分选过程，超滤膜孔径在0.05 μ m-1 μ m，通常截留分子量范围在1000~300000，能对大分子有机物（如蛋白质、细菌）、胶体、悬浮固体等进行分离，广泛应用于料液的澄清、大分子有机物的分离纯化、除热源等。

纳滤（Nanofiltration, NF）亦为压力驱动分选过程，纳滤膜孔径在1nm-10nm，相应截留分子量范围在100~1000，能对小分子有机物等与水、无机盐进行分离，同时实现脱盐与浓缩的目的。

1.2 双膜法工艺

红霉素（CAS号114-07-8）的分子量为733.94，能通过超滤膜而不能通过纳滤膜，双膜法[6]工艺为：

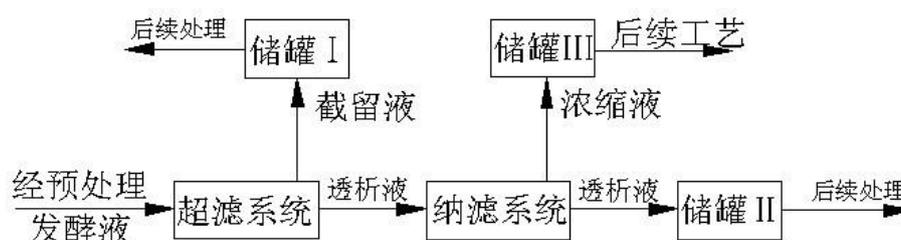


图1 双膜法处理红霉素发酵液工艺流程

超滤系统的截留液和纳滤系统的透析液经过后续处理，达到国家废水标准后可直接排放，而纳滤系统的浓缩液经过后续工艺[7]，生产红霉素。红霉素生产的整个工艺流程为：

微生物发酵→预处理→提取浓缩→溶媒萃取→结晶提纯→粗产品精制。为达到生产中要求的浓缩倍数，常采用多级纳滤膜系统过滤[8]。

2 纳滤膜的污染与清洗

2.1 红霉素发酵液

预处理后的红霉素发酵液，pH在6-7之间，其中含有大量的菌丝体、菌尸、蛋白质、氨基酸、有机酸、糖类、无机盐等[9]，粘度较大，预处理的发酵液经超滤系统后发酵液中大分子的菌丝体、菌尸、蛋白质、氨基酸、有机酸和多糖被截留，富含红霉素的超滤透析液进入缓冲区后经高压泵压送至纳滤系统，此时能透过纳滤孔径的小分子酸、糖、无机盐等被去除，富含红霉素的浓缩液进入储罐III中进入下一工序。

2.2 纳滤膜的污染

膜污染是非常复杂的，通常指需处理的料液中被截留的颗粒、大分子物质、

无机盐类等膜表面或者膜孔内形成的可逆沉积与不可逆沉积。这些污染物以胶状形式[10]吸附、堵塞、沉淀、滤饼层等[11]的方式沉积在膜表面或者膜孔内，使膜的过滤通量随时间而衰减，另外过滤操作进口压力增加、物料浓缩倍数降低或者浓缩的周期延长等。

红霉素纳滤系统的膜污染主要有三个方面：无机污染、有机污染、微生物污染。纳滤膜的三种污染之间彼此相互作用，相互影响。

无机污染由发酵液中无机盐添加剂[12]在发酵阶段形成的沉淀颗粒或者胶体颗粒引起，无机盐主要有钙盐及其复合物、镁盐类、硅酸盐、铁盐或凝胶等，其中钙盐及其复合物最多。在压力驱动下，溶剂及离子通过纳滤膜，而沉淀颗粒与胶体颗粒部分被截留附着于纳滤膜表面，另一部分在纳滤膜孔内沉积，经富集和成长后形成污垢，上述双膜法工艺纳滤系统中膜的无机污染主要是 CaCO_3 、 MgCO_3 等。

有机污染由发酵液中的蛋白质、有机酸、糖类、腐殖酸、脂肪类、碳水化合物等有机物[10]在膜表面或者膜孔径压力侧沉积而引起。发酵过程中微生物代谢产生氨基酸、单糖、脂肪酸等有机物质，而大部分有机物质被超滤系统截留，在压力驱动下只有小部分有机物质进入纳滤系统吸附到纳滤膜表面或者膜孔内形成凝胶层。

微生物污染由发酵过程中的微生物引起，其污染性质比较复杂。失去活性的微生物即菌尸吸附在纳滤膜表面，逐渐沉积形成污垢层而堵塞纳滤膜的孔径，使纳滤膜过滤通量降低。透过超滤膜进入纳滤系统的具有活性的微生物也能吸附在纳滤膜表面而沉积，并且这些微生物还能代谢产生氨基酸、单糖、脂肪酸等有机物质，随着有机物的累积形成凝胶层。

2.3 纳滤膜污染的清洗

根据纳滤膜污染理论研究以及实际工程需要，目前纳滤膜污染的控制方法主要有四种[13]。一是对纳滤膜进行物化改性以及开发更好的膜材料，二是改变过滤料液的部分物化性质，提高预处理效果，三是采用专业的膜清洗定期清洗，四是改变操作方式。

其中纳滤膜清洗方法的选取依据于膜的种类、性质、构型以及污染物的种类等，目前常用的方法主要有物理方法和化学方法。物理方法包括水力法、脉冲法、浸泡法、反向冲洗法、附加电场等；化学方法包括酸碱清洗、酶清洗、表面活性剂清洗、氧化剂清洗。

3 清洗剂与清洗实验

3.1 清洗设备与清洗剂

该厂纳滤系统为四级膜过程，所使用的纳滤膜为 GE-DK8040C。SX610 型笔式 Ph 计，上海三信仪表厂；SX650 型笔式电导率/TDS/盐度/电阻率仪，上海三信仪表厂。

选用的清洗剂有 Ultra10、Ultra12、Ultra53 和 Ultra75，均有立宇化学技术（郑州）有限公司提供，性质如下。

表 1 清洗剂基本性质

清洗剂	性质
Ultra10	1%溶液 pH=12-13，白色粉末，含烧碱、表面活性剂、螯合剂

Ultra12	1%溶液 pH=11-12, 白色粉末, 含烧碱、表面活性剂、螯合剂
Ultra53	pH=8.5-8.9, 白色粉末, 含蛋白酶、缓冲剂, 操作温度低于 55℃
Ultra75	1%溶液 pH=1.5-2.0, 无色液体, 有刺鼻性气味

3.2 清洗过程及方法

清洗压力与过料操作压力相同, 压力低, 循环水的冲力不足, 压力高, 膜面会被压实, 都对清洗的效果不利。清洗温度在膜与清洗剂的使用范围内可适当提高, 上限温度控制在 45℃。

一般采用碱酸清洗法, 定期采用酶碱酸清洗法。

碱酸清洗法:

- 1) 去离子水冲洗纳滤膜系统, 循环一段时间后打开排水阀排水同时补充去离子水, 交替运行约 20 分钟;
- 2) 清洗罐中加入去离子水, 同时加热至 35℃-38℃时, 计算并加入碱性清洗剂, 循环运行约 60 分钟;
- 3) 排出碱性清洗液, 去离子水冲洗纳滤膜系统, 约 30 分钟;
- 4) 清洗罐中加入去离子水, 计算并加入酸性清洗剂, 循环运行约 30 分钟;
- 5) 排出酸性清洗液, 去离子水冲洗纳滤膜系统, 约 30 分钟, 再用去离子水循环纳滤膜系统, 至无泡沫, pH 为中性。

酶碱酸清洗法: 在碱酸清洗剂清洗前, 先用酶清洗剂清洗, 清洗罐中加入去离子水, 同时加热至 35℃时, 计算并加入碱酶清洗剂, 循环运行约 40 分钟后排出, 去离子水冲洗纳滤膜系统, 约 30 分钟, 其他步骤相同。

3.3 清洗结果与讨论

1) 最佳清洗时间: 实验过程中, 清洗罐中循环水 2m³, 清洗压力 0.37MPa, 选用 Ultra12 碱性清洗剂, pH ≈ 11.0, 若碱性需提高可适量选取 Ultra10 碱性清洗剂, Ultra75 酸性清洗剂, pH ≈ 2.0, Ultra53 酶清洗剂, pH ≈ 8.5, 循环过程中, 分别从一级膜过程纳浓侧和透析侧取样口取样, 测量 pH 值和电导率。

碱洗过程、酸洗过程和酶洗过程一级膜过程纳浓侧清洗液的电导率如下。

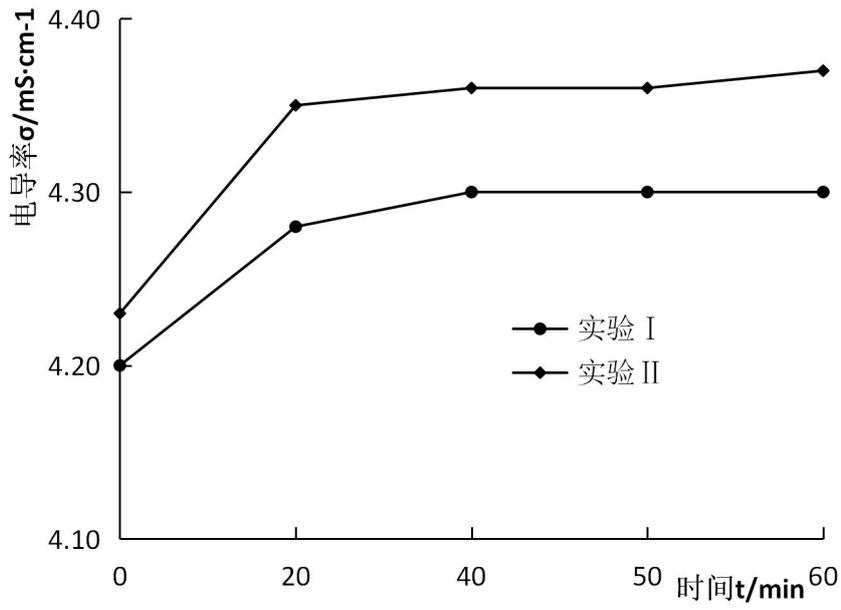


图 2 碱洗过程纳浓侧电导率随时间的变化

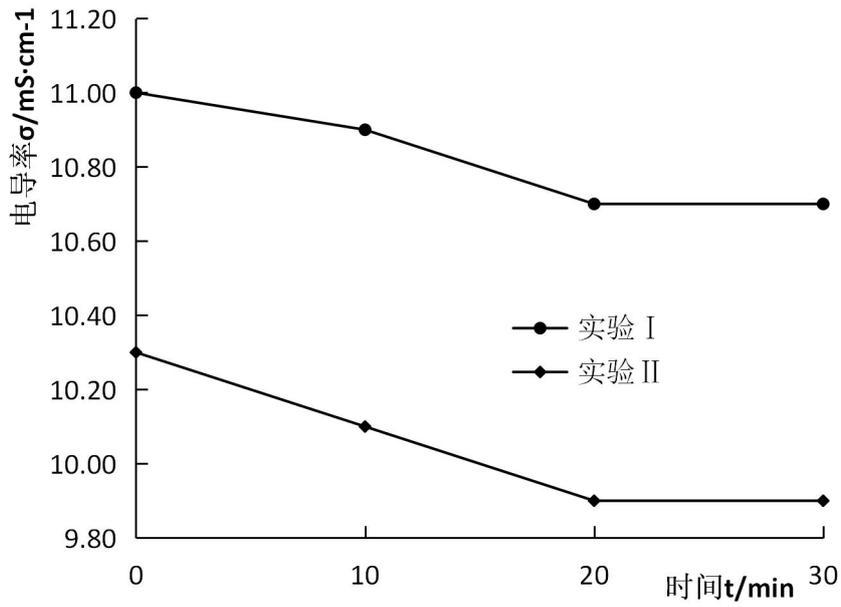


图 3 酸洗过程纳浓侧电导率随时间的变化

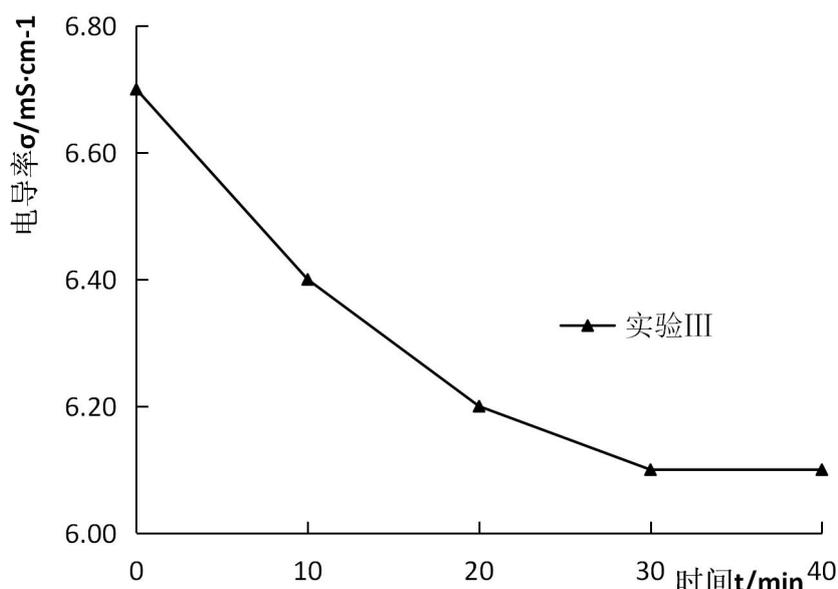


图 4 酶洗过程纳浓侧电导率随时间的变化

图 2、3 和 4 显示随着清洗过程的进行，电导率趋于不变或变化非常小，从节约生产上来讲，可以适当减少清洗过程的时间，其中碱洗过程循环时间大约 40 分钟，酸洗过程循环时间大约 20 分钟，酶洗过程循环时间大约 30 分钟。

2) 膜通量：每次清洗完成后，室温下通过去离子水，并记录各级去离子水的通量。

表 2 清洗后各级膜过程水通量

清洗后去离子水通量/ $\text{m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$				
清洗方法	碱酸清洗法		酶碱酸清洗法	普通碱酸法
	实验 I	实验 II	实验 III	实验
一级膜过程	8.8	9.2	10.0	7.6
二级膜过程	11.0	11.3	13.3	10.5
温度/ $^{\circ}\text{C}$	17	19	18	18

在此次实验中，虽然纳滤膜的使用时间比较长，但几次清洗后，膜通量仍增加 30% 以上。

3) 膜进口压力：清洗结束，去离子水冲洗纳滤膜系统至无泡沫，pH 为中性，即完成纳滤膜系统的清洗，可浓缩经超滤后的红霉素发酵液。该药厂有两套纳滤膜系统即 1# 和 2#，1# 纳滤膜系统使用普通碱酸洗方法清洗，2# 纳滤膜系统使用碱酸清洗法和酶碱酸清洗法清洗，浓缩发酵液时分别记录 1# 系统和 2# 系统一级膜进口的压力。

碱酸清洗法清洗后纳滤膜系统浓缩红霉素发酵液时一级膜过程进口压力随时间的变化规律如图 5。

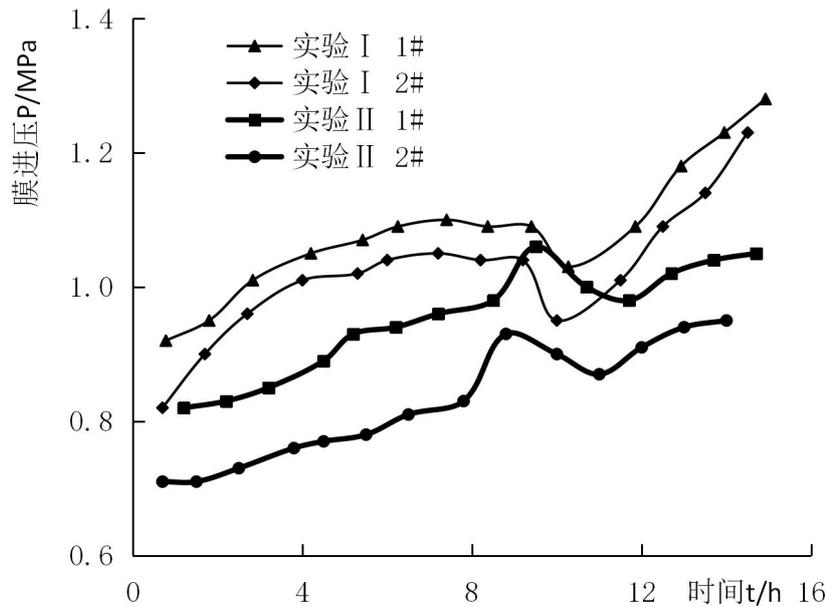


图 5 一级膜过程进口压力随时间的变化

酶碱酸清洗法清洗后纳滤膜系统浓缩红霉素发酵液时一级膜过程进口压力随时间的变化规律如图 6。

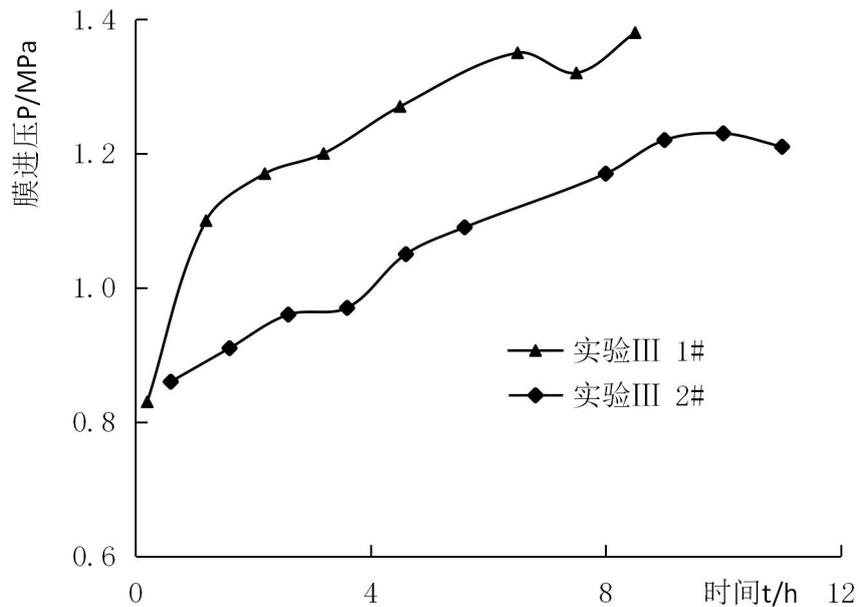


图 6 一级膜过程进口压力随时间的变化

碱酸清洗法和酶碱酸清洗法清洗后一级膜过程的进口压力都低于普通碱酸法清洗后一级膜过程的进口压力。酶清洗剂能分解膜表面和膜孔内的蛋白质类、氨基酸类等的有机污染物，使膜表面和膜孔内的阻力减小，所以酶碱酸清洗法清洗后一级膜进口压力降低的程度要大于碱酸清洗法。从图 6 中取点计算平均值得压力降低的程度的约为 20%。

4 总结

双膜法工艺的应用缩短了发酵液的处理时间,提高了红霉素的生产效率,同时降低了对环境的污染。

纳滤浓缩过程中由于料液在发酵过程中产生的副产物较多,造成膜污染的形成,降低膜通量并增加膜进口压力,从而影响生产进度,增加生产的成本。经过本次实验,所选用的清洗剂和清洗方法对膜污染的控制有很好的效果,每次料液浓缩完成后,可采用碱酸清洗法清洗,纳滤膜的进口压力增加较大时,采用酶碱酸清洗法清洗,每一步的最佳清洗时间为碱洗过程约 40 分钟,酸洗过程约 20 分钟,酶洗过程约 30 分钟。该清洗方案不仅提高纳滤膜的过滤通量,而且降低纳滤膜的进口压力,延长了纳滤膜的使用寿命,降低红霉素的生产成本,使该药厂的红霉素产品有很大的竞争力。

参考文献

- [1] 顾觉奋. 抗生素[M]. 上海: 科学技术出版社, 2001, 267-267.
- [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), 226-226.
- [3] 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), 59-62.
- [4] 张兆利, 王枢, 王娇, 等. 膜分离技术改进红霉素提取工艺[J]. 现代化工, 2011, 31(3), 66-69.
- [5] 葛旭东, 高瑞昶. 古龙酸纳滤浓缩过程的膜污染及膜清洗[J]. 化学工业与工程, 2008, 23(1), 28-31.
- [6] Yasan He, Gang Chen, Zhijuan Ji, et al. Combined UF-NF membrane system for filtering erythromycin fermentation broth and concentrating the filtrate to improve the downstream efficiency[J]. Separation and Purification Technology, 2009, 390-396.
- [7] Jignesh P. sheth, Yingjie Qin, Kamalesh K. Sirkar, et al. Nanofiltration-based diafiltration process for solvent exchange in pharmaceutical manufacturing[J]. Journal of Membrane Science, 211(2003), 251-261.
- [8] 罗菊芬, 王寿根, 蔡惠如, 等. 纳滤膜在医药中间体浓缩中的应用[J]. 医药设计工程杂志, 2001, 22(3), 18-21.
- [9] 齐霞昌, 陈昌发, 钱江潮, 等. 采用高效液相色谱测定红霉素发酵液组分[J]. 分析与检测, 2009, 35(7), 151-155.
- [10] Ahmed Al-moudi, Robert W. Lovitt. Fouling strategies and the cleaning system of NF membranes and factors affecting cleaning efficiency[J]. Journal of Membrane Science, 303(2007), 4-28.
- [11] Eric M. Vrijenhoek, Seungkwan Hong, Menachem Elimelech. Influence of membrane surface properties on initial rate of colloidal fouling of reverse osmosis and Nanofiltration membrane[J]. Journal of Membrane Science, 188(2001), 115-128.
- [12] 刘刚, 刘必成, 张卫兰, 等. 培养基中无机盐对红霉素 A 含量的影响[J]. 化学与生物工程, 2009, 26(8), 80-82.
- [13] 朱安娜, 祝万鹏, 张玉春. 纳滤过程的污染问题与纳滤膜性能的影响因素[J]. 膜科学与技术, 2003, 23(1), 43-49.

作者简介：刘志龙（1988-），男，河南郑州，汉族，工学硕士，主要研究方向为超滤和纳滤过程的膜污染与清洗；赵民（指导老师），教授，E-mail:zhaomin80@hotmail.com