

## ЭКОЛОГО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХИМИЧЕСКОЙ И ЭНЗИМАТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ 7-АЦК

© *К.Р. Таранцева, Пензенская государственная  
технологическая академия (г. Пенза, Россия)*

© *М.И. Яхкинд, Пензенская государственная  
технологическая академия (г. Пенза, Россия)*

## ECOLOGICAL AND ECONOMIC EVALUATION CHEMICAL AND ENZYMATIC TECHNOLOGY OF PRODUCTION OF 7-ACA

© *K.R. Tarantseva, Penza State Technological Academy (Penza, Russia)*

© *M.I. Yahkind, Penza State Technological Academy (Penza, Russia)*

Статья посвящена сравнительному анализу воздействия на окружающую среду химической и ферментативной технологий получения 7-АЦК. Показано, что при ферментативной технологии получения суммарный расход реагентов в 7 раз меньше; расход питьевой воды в 11 раз меньше; чем при химической технологии. При этом выход готового продукта при ферментативной технологии больше, чем при химической.

**Ключевые слова:** эколого-экономическая оценка, анализ, технологии, синтез, 7-аминоцефалоспоровая кислота.

The article is devoted to comparative analysis of the environmental impact of chemical and enzymatic technologies to produce 7-ACA. It is shown that the enzyme technology for the total consumption of reagents is 7 times smaller, consumption of drinking water is 11 times smaller, than in chemical engineering. The output of the finished product with enzymatic technology is greater than the chemical.

**Key words:** ecological and economic assessment, analysis, technology, the synthesis of 7-aminocephalosporanic acid

**E-mail:** krtar@bk.ru, yah@sura.ru

7-Аминоцефалоспоровая кислота (7-АЦК) – ключевой полупродукт для синтеза большинства полусинтетических цефалоспоринов, наиболее применяемой группы антибиотиков в мире. В России 7-АЦК не производят и поэтому закупают субстанции и готовые лекарственные формы цефалоспориновых антибиотиков за рубежом, это обуславливает их высокую стоимость и снижает лекарственную безопасность государства.

В настоящее время производство цефалоспориновых антибиотиков в нашей стране признано приоритетным направлением. В связи с этим актуальным является проведение исследований по разработке и выбору оптимальной технологии получения 7-АЦК из цефалоспориноса С с учетом воздействия ее на окружающую среду.

До последнего времени в мире параллельно существуют и развиваются два направления синтеза 7-АЦК – химическое и ферментативное.

Ранее [1, 2] нами было показано, что оптимальным химическим методом получения 7-АЦК из цефалоспорина С в настоящее время является его взаимодействие с пятихлористым фосфором при силильной защите реакционноспособных групп. Оптимальным ферментативным способом является способ двухстадийного ферментативного дезацилирования.

Способ двухстадийного ферментативного дезацилирования позволяет получить 7-АЦК из цефалоспорина С с достаточно высоким выходом на уровне 70-84 %. Этот выход сопоставим с выходом при оптимальной химической технологии получения 7-АЦК, который находится на уровне 76-91 %.

В данной работе приводится сравнительный анализ химической и ферментативной технологии получения 7-АЦК, в том числе по воздействию на окружающую среду, который позволит сделать правильный вывод при промышленном освоении производства 7-АЦК в России.

Согласно разработанной опытно-промышленной химической технологии 7-АЦК получают из дигидрата цинковой соли цефалоспорина С или натриевой соли цефалоспорина С. До стадии гидролиза процесс ведут в среде хлористого метилена, далее – в водно-метанольной среде без выделения промежуточных продуктов.

Вначале проводят силилирование дигидрата цинковой соли цефалоспорина С или натриевой соли цефалоспорина С в хлористом метилена триметилхлорсиланом или диметилдихлорсиланом, используя N,N-диметиланилин в качестве акцептора выделяющегося хлористого водорода. Силилирование ведут при температуре  $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$ . При этом цефалоспорин С переходит в силильное производное, которое растворяется в хлористом метилена. Далее проводят обработку полученного силильного производного цефалоспорина С пятихлористым фосфором. В качестве акцептора выделяющегося хлористого водорода также используют N,N-диметиланилин. Процесс ведут при температуре минус  $(50 \pm 5)^\circ\text{C}$ . При этом образуется иминохлорид силильного производного цефалоспорина С.

Полученный иминохлорид силильного производного цефалоспорина С сразу же обрабатывают метанолом. Процесс ведут при температуре минус  $(55 \pm 5)^\circ\text{C}$ . При этом иминохлорид переходит в метиловый иминоэфир силильного производного цефалоспорина С.

Для получения 7-АЦК реакционную массу гидролизуют водой при температуре не выше  $4^\circ\text{C}$ . При этом метиловый иминоэфир силильного производного цефалоспорина С разлагается до 7-АЦК. Однако за счет присутствия в среде значительных количеств хлористого водорода 7-АЦК образует гидрохлорид, который переходит в водно-метанольный раствор. Водно-метанольный слой отделяют и осветляют активным углем.

Осаждение 7-АЦК из водно-метанольного раствора гидрохлорида 7-АЦК проводят подщелачиванием раствором гидроксида натрия до pH  $2,7 \pm 0,2$  при температуре не выше  $7^\circ\text{C}$ . Продукт отделяют, промывают водой, затем ацетоном и сушат.

Сравнительный анализ ферментативской и химической опытно-промышленных технологий проводили на основании следующих данных:

ЭКОЛОГО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХИМИЧЕСКОЙ...

– для химической технологии – из регламента [3, 4], составленного при разработке химической технологии получения 7-АЦК из цинковой соли цефалоспориноса С;

– для энзиматической технологии – из регламента [5], разработанного во время проведения данного исследования.

*Сопоставление используемого сырья*

Для наглядности оценки сырья, используемое при получении 7-АЦК химическим способом, приведено в левой части сводной таблицы 1, сырье, используемое при получении 7-АЦК энзиматическим способом, – в правой. Сырье в таблице 1 разбито на следующие группы: исходный продукт (цинковая и натриевая соли цефалоспориноса С); реагенты; органические растворители; иммобилизованные ферменты; вода.

**Таблица 1 – Сводная таблица используемого сырья**

Химическая технология			Энзиматическая технология		
Наименование сырья	Расход сырья, кг на 1 кг 7-АЦК		Наименование сырья	Расход сырья, кг на 1 кг 7-АЦК	
	без учета <sup>1</sup>	с учетом		без учета <sup>2</sup>	с учетом
1	2	3	1	2	3
<u>Исходный продукт</u>			<u>Исходный продукт</u>		
Цефалоспориноса С Zn-соль	2,60		Цефалоспориноса С Na-соль	2,53	
– в пересчете на кислоту	1,92		– в пересчете на кислоту	1,90	
<u>Реагенты</u>			<u>Реагенты</u>		
Гидроксид натрия	12,17		Аммиак в водном конц. чист.	5,37	
в т.ч.			Кислота хлороводород.	1,13	
– чист.	3,55		чист.		
– техн. (натр едкий)	8,62		Уголь активный	0,53	
N,N-диметиламино	4,35				
Кальций хлористый	7,75				
Кислота хлороводород.	17,19				
в т.ч.					
– чист.	0,34				
– техн.	16,85				
Триэтилортокремнезоль	4,61				
Фосфор пятихлористый	2,27				
Уголь активный	0,48				
Итого реагенты:	48,82		Итого реагенты:	7,03	
<u>Органические растворители</u>			<u>Органические растворители</u>		
Ацетон	106,27	18,31	Ацетон	34,93	6,66
Метанол	34,05	11,31			
Метилен хлористый	96,96	24,94			
Итого растворители:	237,28	54,56			
<u>Иммобилизованные ферменты</u>			<u>Иммобилизованные ферменты</u>		
			Оксидаза D-амино-кислот	6,84	0,07
			Глутарилациптаза	3,16	0,03
			Итого ферменты:	10,00	0,10
<u>Вода</u>			<u>Вода</u>		
в т.ч.			– дистиллированная	77,00	
– обессоленная	213,01				
– питьевая	613,73				
Итого вода:	826,74				
<b>Итого:</b>	<b>1115,44</b>	<b>932,72</b>	<b>Итого:</b>	<b>131,49</b>	<b>93,32</b>

Для гидроксида натрия и концентрированной хлористоводородной кислоты в таблице 1 сгруппировано вместе сырье различного качества (чистое и техническое). Для воды в этой таблице сгруппирована вместе вода различного качества (обессоленная, питьевая, дистиллированная).

Расход органических растворителей приведен в двух вариантах – без учета регенерации (по загрузке) и с учетом регенерации. Расход иммобилизованных ферментов также приведен в двух вариантах – без учета многократного использования (по загрузке) и с учетом многократного использования (100 циклов работы).

#### *Сопоставление солей цефалоспоринона С*

Как уже было отмечено выше, при химической технологии получения 7-АЦК можно использовать как цинковую, так и натриевую соли цефалоспоринона С (точнее, цефалоспорин С в любой форме), а для энзиматической технологии – натриевую соль цефалоспоринона С (точнее, цефалоспорин С в водорастворимой форме).

При этом цинковая соль цефалоспоринона С обладает более высокой токсичностью при пероральном приеме, чем натриевая, причиной чего является присутствие в ней цинка ( $Zn^{2+}$ ), соли которого являются токсичными.

Следовательно, цинковая соль цефалоспоринона С является более вредным соединением по сравнению с натриевой солью, поскольку содержит цинк, кроме того, она дает цинксодержащие отходы, которые необходимо обезвреживать. Поэтому переход от цинковой соли к натриевой является положительным с точки зрения защиты окружающей среды.

#### *Сопоставление реагентов*

Из таблицы 1 видно, что при химической технологии число реагентов больше, чем при энзиматической, 7 и 3, соответственно. Суммарный расход реагентов при химической технологии составляет 48,82 кг на 1 кг 7-АЦК, при энзиматической – 7,03 кг на 1 кг (рис. 1), т.е. при химической технологии используется почти в 7 раз большее количество реагентов.

Кроме того, среди реагентов, используемых при химической технологии, много токсичных, представляющих опасность для обслуживающего персонала и окружающей среды. Наибольшую опасность представляют хлорсиланы, пятихлористый фосфор и N, N-диметиланилин, опасны также гидроксид натрия, хлористоводородная кислота и хлористый кальций.

Среди реагентов, используемых при энзиматической технологии, опасность представляют водный аммиак и хлористоводородная кислота.

Таким образом, по числу и количеству используемых реагентов, по их токсичности, опасности для обслуживающего персонала и окружающей среды энзиматическая технология значительно безопаснее химической.

#### *Сопоставление органических растворителей и их регенерации*

При химической технологии получения 7-АЦК используется три органических растворителя – хлористый метилен, метанол и ацетон, при энзиматической один – ацетон. И если ацетон – малотоксичное вещество, то токсичность хлористого метилена и особенно метанола существенно выше, и они представляют заметную опасность для обслуживающего персонала и окружающей среды.

Расход органических растворителей без учета регенерации при химической технологии составляет 237,28 кг на 1 кг 7-АЦК, при энзиматической – 34,93 кг на 1 кг, с учетом регенерации – соответственно 54,56 кг на 1 кг и 6,66 кг на 1 кг (рис. 1), т.е. при химической технологии используется почти в 7 раз большее количество растворителей по загрузке без учета регенерации и в 8 раз большее количество растворителей по расходу с учетом регенерации.

При этом регенерация трех растворителей намного дороже для производителя, чем регенерация одного растворителя просто с точки зрения используемого оборудования и расхода энергоносителей. Кроме того, необходимо учитывать следующее. Процесс регенерации ацетона в обоих случаях относительно простой. Напротив, регенерация метанола и регенерация хлористого метилена при химической технологии – достаточно сложные процессы, при которых необходима предварительная обработка отходов и ректификация растворителей.

Следовательно, при химической технологии получения 7-АЦК используются более вредные органические растворители и в многократно больших количествах, чем при энзиматической. При этом процесс регенерации растворителей намного сложнее.

#### *Оценка иммобилизованных ферментов*

Использование ферментов, как правило, иммобилизованных, является основной особенностью энзиматических процессов. Подбор, получение и выделение ферментов является самой сложной задачей при разработке подобных процессов.

При получении 7-АЦК методом двухстадийного энзиматического деацилирования используют два иммобилизованных фермента – оксидазу D-аминокислот и глутарилацилазу. В данной работе использовали коммерчески доступные ферменты компании Roche, иммобилизованные на полимерных носителях – полиорганосилоксанах.

Ферменты представляют собой белки, общая масса которых невелика относительно массы носителя. Они не токсичны и не представляют какой-либо опасности для обслуживающего персонала. Используемые в данном случае как носители полиорганосилоксаны являются инертными полимерами и также не представляют какой-либо опасности.

С точки зрения производства работа с иммобилизованными ферментами не является сложной, однако необходимо следить за механической целостностью зерен и не допускать высыхания ферментов. Отработанные иммобилизованные ферменты, как правило, хранят в сухом виде, при этом происходит быстрая инактивация ферментов, т.е. полное разложение белков. Поэтому отработавшие свой срок иммобилизованные ферменты, когда их направляют на захоронение, можно рассматривать как неопасные полимеры-носители, не представляющие проблем ни с точки зрения производства, ни с точки зрения воздействия на окружающую среду.

#### *Сопоставление расхода воды*

В настоящее время все большее внимание уделяется уменьшению расхода пресной воды на технологические нужды. При этом необходимо отме-

тять, что как при химической, так и при энзиматической технологии получения 7-АЦК вода расходуется в значительных количествах.

При химической технологии очень большие количества питьевой и обессоленной воды расходуются на мытье оборудования при его подготовке. В ходе основного технологического процесса используется заметно меньшее количество обессоленной воды. Некоторое количество питьевой воды также используется при регенерации метанола и хлористого метилена.

При энзиматической технологии все процессы осуществляются в водной среде, при этом используется дистиллированная вода. При масштабировании предполагается заменить ее на обессоленную воду. Промывка оборудования в данной технологии проводится только перед запуском процесса (точнее, серии операций) или после его остановки, а также при обнаружении заметного загрязнения оборудования. Согласно таблице 1, расход питьевой воды при химической технологии составляет 613,73 кг на 1 кг 7-АЦК, обессоленной воды – 213,01 кг на 1 кг, суммарно 826,74 кг на 1 кг (рис. 1). При энзиматической технологии расход воды составляет 77,00 кг на 1 кг 7-АЦК, т.е. почти в 3 раза меньше, чем расход обессоленной воды при химической технологии, и почти в 11 раз меньше, если считать по общему расходу воды. Поэтому переход к энзиматической технологии получения 7-АЦК, помимо других положительных аспектов, способствует экономии пресной воды.

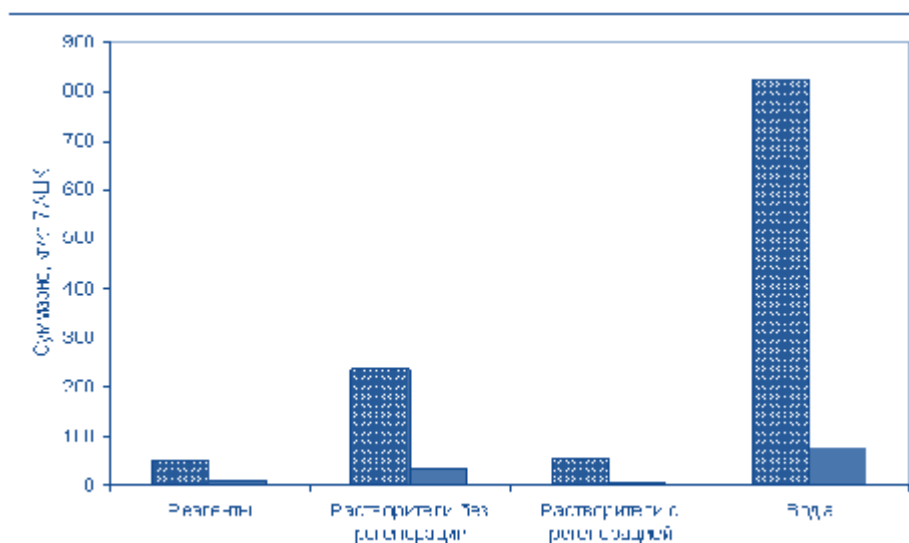


Рисунок 1 – Сопоставление суммарных расходов реагентов, органических растворителей и воды для химической (левая колонка) и энзиматической (правая колонка) технологий

#### Сопоставление производительности и безопасности процессов

Выход при энзиматической технологии получения 7-АЦК выше, чем при химической, соответственно, 79 и 76 %. Качество конечного продукта при энзиматической технологии получения 7-АЦК также выше, чем при

химической – соответственно, около 98 и 95 % основного вещества, около 2 и 4 % родственных примесей (по данным ВЭЖХ).

Как при химической, так и при энзиматической технологии основной процесс проводят без выделения промежуточных продуктов, что, несомненно, является их достоинством. Процессы проводят в основном в закрытом оборудовании, что обеспечивает необходимую герметичность, непосредственный контакт с химическими веществами ограничен – исходная соль цефалоспорины С, 7-АЦК, активный уголь, при химической технологии – также пятихлористый фосфор и хлористый кальций.

Серьезной проблемой при химической технологии является использование низких температур. Получение любого низкотемпературного хладагента связано с большим расходом энергии, а само проведение низкотемпературных процессов требует специального оборудования.

Наконец, при химической технологии получения 7-АЦК сам процесс более многостадийный и более сложный, используется большее число единиц оборудования. Из-за использования низких температур и регенерации трех растворителей общий расход энергоносителей при химической технологии гораздо выше. При энзиматической технологии число химических реагентов гораздо меньше, отсутствуют наиболее опасные из них (включая пятихлористый фосфор). Поскольку процесс проводят при комнатной температуре или при незначительном охлаждении, нет проблем, связанных с низкими температурами. Кроме того, при энзиматической технологии из-за меньшего числа стадий используется меньшее количество единиц используемого оборудования.

Таким образом, и с точки зрения выхода и качества продукта, и с точки зрения проведения технологического процесса и аппаратного оформления, и с точки зрения безопасности обслуживающего персонала и охраны окружающей среды энзиматический технологический процесс получения 7-АЦК имеет неоспоримые преимущества перед химическим.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Таранцева К.Р., Яркинд М.И. *Технологии синтеза 7-аминоцефалоспориновой кислоты и безопасность в техносфере.* – Пенза : Изд-во Пенз. гос. технол. акад., 2009. – 194 с.

2. Таранцева К.Р., Яркинд М.И. *Анализ технологий синтеза 7-аминоцефалоспориновой кислоты (7-АЦК) и выбор оптимальной безопасной промышленной технологии.* – М. : Научный мир, 2009. – 216 с.

3. *Пусковой регламент на производство 7-аминоцефалоспориновой кислоты (7-АЦК).* ПУР 64-0263-17/1-89.

4. *Ведомость изменений № 1-90 к пусковому регламенту на производство 7-аминоцефалоспориновой кислоты (7-АЦК)* ПУР 64-0263-17/1-89.

5. *Опытно-промышленный регламент на получение 7-аминоцефалоспориновой кислоты (7-АЦК) методом двухстадийного энзиматического дезацилирования.* ОПП 64-0263-055-2000.