

УДК 504.054 + 579

АНАЛИЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ В ПРОЦЕССЕ СИНТЕЗА 7-АМИНОЦЕФАЛОСПОРАНОВОЙ КИСЛОТЫ

THE ANALYSYS OF ENVIRONMENTAL INFLUENCE IN THE PROSSES OF 7 –AMINOCERHALOSPORANIC ACID PRODUCTION

К.Р. Таранцева,

заведующая кафедрой, профессор, д-р техн. наук,
Пензенская государственная технологическая академия,

М.И. Яхкинд,

заведующий лабораторией аналитического контроля ОАО «Биосинтез»,
г. Пенза

K.R. Tarantseva,

department chairman, professor, doctor of engineering,
Penza State Technological Academy,

M.I. Yahkind,

head of the Analytical Control Laboratory,
"Biosynthesis",
Penza

E-mail: kr@pgta.ac.ru; yah@sura.ru

Проведен сравнительный анализ воздействия на окружающую среду химических и ферментативных технологий синтеза 7-аминоцефалоспориновой кислоты (7-АЦК). Показано, что при химическом методе получения 7-АЦК используют разнообразные химические реагенты и растворители, вредные для человека и окружающей среды. При ферментативном методе получения 7-АЦК целевой продукт получается более чистым, а техногенное воздействие на окружающую среду меньше.

The comparative analysis of the influence of chemical and enzymatic technologies of 7-aminoccephalosporanic acid (7-ACA) production on the environment is made. It is shown that different reagents and solutions used for chemical production of 7-ACA are dangerous for people and environment. The enzymatic method enables to produce more clean desired product of 7-ACA with less technogenic influence on the environment.

Ключевые слова: анализ (analysis), техногенное воздействие (technological environmental influence), отходы производства (industrial wastes)

7-аминоцефалоспориновая кислота (7-АЦК) является исходным сырьем для получения цефалоспориновых антибиотиков, широко применяемых при лечении тяжелых, угрожающих жизни инфекционных заболеваний различной этиологии. Они имеют широкий спектр действия, малотоксичны, хорошо переносятся при длительном применении в высоких дозах. Их считают наиболее перспективной группой антимикробных препаратов, поэтому в мире постоянно ведется разработка новых препаратов этой группы. Разработка и выпуск цефалоспориновых антибиотиков при-

знаны приоритетным направлением развития медицинской промышленности в России, в ближайшие годы планируется их промышленное освоение.

Авторами данной работы проводились исследования с целью выбора оптимальных промышленных технологий синтеза 7-АЦК из цефалоспорицина С и разработки методов утилизации образующихся отходов. Работа выполняется при поддержке РФФИ (проект № 07-09591/06) и является продолжением исследований, начатых авторами в Пензенском филиале Государственного научного центра по антибиотикам.

В настоящее время в мире 7-АЦК получают химическими и энзиматическими методами из цефалоспорины С.

Химическими методами являются:

- гидролиз и подобные процессы;
- взаимодействие с нитрозилхлоридом и подобными соединениями;
- взаимодействие с тетрафторборатом триэтилоксония и его аналогами;
- взаимодействие с хлорпроизводными фосфора;
- через 7-тиоацилпроизводные цефалоспорины С.

К энзиматическим методам относятся:

- одностадийное энзиматическое дезацилирование;
- двухстадийное энзиматическое дезацилирование, включающее предварительное окислительное дезаминирование и последующее энзиматическое дезацилирование.

Нами было проведено сопоставление химических и энзиматических технологий получения 7-АЦК из цефалоспорины С – как с точки зрения производства, так и с точки зрения воздействия на природную среду. При этом использование энзиматических технологий вместо химических при получении 7-АЦК рассматривалось как характерный пример технологического решения, обеспечивающего предотвращение загрязнения окружающей среды [1–5].

Выявлено, что *оптимальным химическим методом* получения 7-АЦК из цефалоспорины С является взаимодействие с пятихлористым фосфором при силильной защите реакционноспособных групп.

Согласно этому методу на цефалоспорин С действуют силилирующими агентами – силанами или силазанами (гексаметилдисилазан) или галогенсиланами (триметилхлорсилан, диметилдихлорсилан), в последнем случае – в присутствии третичных аминов (N,N-диметиланилин, триэтиламин), в инертных органических растворителях (метилхлорид). При этом происходит силильная защита всех реакционноспособных групп. Далее проводят реакцию этих силильных эфиров с галогенирующим агентом (пятихлористый фосфор) в присутствии тех же органических аминов, и затем с низшим спиртом (метанол, этанол, бутанол), при этом силильные эфиры превращаются в иминогалогениды (с сохранением силильной защиты), затем в иминоэфиры. Для проведения этих процессов необходимы весьма низкие температуры (предпочтительно не выше -40°C). Далее проводят кислый гидролиз этих иминоэфиров. Все стадии процесса проводят без выделения полупродуктов. Снятие силильной защиты происхо-

дит уже под действием спирта, конечный кислый гидролиз разлагает иминоэфиры и завершает снятие силильной защиты, в результате сразу образуется 7-АЦК, которую можно осадить добавлением щелочей при pH около 3,5.

По краткому описанию процесса, приведенному выше, видно, что при химическом методе получения 7-АЦК используют разнообразные химические реагенты и растворители (триметилхлорсилан, N,N-диметиланилин, триэтиламин, метилхлорид, пятихлористый фосфор, метанол, гидроксид натрия и др.), весьма вредные для человека и окружающей среды.

Оптимальным энзиматическим методом является двухстадийное энзиматическое дезацилирование, включающее энзиматическое окислительное дезаминирование боковой аминокислотной группы цефалоспорины С с образованием глутарил-7-АЦК и энзиматическое дезацилирование последней, при проведении этого процесса с использованием иммобилизованных ферментов.

По сравнению с химическими методами способ двухстадийного энзиматического дезацилирования обладает несомненными преимуществами – процесс проводят в водной среде при температуре, близкой к комнатной, из химических веществ используют только реагенты для корректировки pH и органические растворители, добавляемые при осаждении. В результате целевой продукт получается более чистым, а количество отходов гораздо меньше, чем при химических методах.

При получении 7-АЦК методом двухстадийного энзиматического дезацилирования используют два иммобилизованных фермента – оксидазу D-аминокислот (D-AOD) и глутарилацилазу (Gl-Ac). Эти ферменты иммобилизованы на полимерных носителях – полиорганосилоксанах, имеющих аминные функциональные группы. Данные ферменты не токсичны и не представляют какой-либо опасности для персонала.

На практике иммобилизованные ферменты должны отработать значительное количество циклов, прежде чем их активность упадет и потребуются их замена. При хранении иммобилизованных ферментов в условиях, отличных от установленных производителем, в частности в сухом виде, происходит быстрая инактивация ферментов – т.е. полное разложение белков. Поэтому отработавшие свой срок и подлежащие утилизации иммобилизованные ферменты можно рассматривать как полимеры-носители. Используемые в данном случае как носители полиорганосилоксаны являются инертными полимерами, не представляющими опасности для населения и окружающей среды.

Помимо ферментов в основном технологическом процессе используют:

- аммиак водный;
- соляную кислоту;
- уголь активный.

В основном технологическом процессе аммиак в виде 5-процентного раствора используют для поддержания нужной величины водородного показателя как на стадии получения глутарил-7-АЦК, так и на стадии получения 7-АЦК. Следует отметить, что на стадии получения глутарил-7-АЦК наблюдается некоторый унос аммиака с током кислорода. Однако большая часть аммиака на этой стадии и весь аммиак на следующей стадии остаются в растворе. При осаждении 7-АЦК аммиак в основном переходит в хлорид аммония и в этой форме остается в водно-ацетоновом маточнике.

Соляную кислоту в виде 20-процентного раствора используют для осаждения 7-АЦК из водно-ацетонового раствора. При этом она в основном переходит в хлорид натрия и хлорид аммония и в этой форме остается в водно-ацетоновом маточнике. После регенерации смеси водно-ацетонового маточника и промывного ацетона хлорид натрия и хлорид аммония остаются в кубовом остатке, который направляется на захоронение.

Активный уголь используют для осветления водно-ацетонового раствора 7-АЦК. После фильтрации отработанный уголь направляют на захоронение. Отработанный уголь не представляет опасности для окружающей среды, хотя и содержит небольшое количество веществ, присутствующих в реакционной массе, однако среди них нет токсичных продуктов.

При получении 7-АЦК методом двухстадийного ферментативного дезацелирования используют только один органический растворитель – ацетон, чьи свойства, в том числе токсические, хорошо известны. Выход регенерированного ацетона составляет около 83% от количества растворителя, взятого для регенерации. С учетом того, что содержание основного вещества в смеси составляет около 38%, регенерацию можно считать в достаточной степени полной.

Главное достоинство ферментативного способа получения 7-АЦК – работа без выделения промежуточных продуктов. Процесс проводят в основном в закрытом оборудовании, что обеспечивает необходимую герметичность, непосредственный контакт с химическими веществами ограничен. Это в основном натриевая соль цефалоспорины С, 7-АЦК, а также иммобилизованные ферменты и активный уголь.

Недостатком данного процесса является необходимость ручной загрузки натриевой соли це-

фалоспорины С и ручной выгрузки-загрузки пасты 7-АЦК при ее промывке. Особенно это касается пасты 7-АЦК, которая содержит значительное количество ацетона, поэтому эти процессы нуждаются в механизации и автоматизации.

Следующим недостатком процесса является использование кислорода под давлением на стадии окисления, что предъявляет повышенные требования к выполнению правил техники безопасности.

Следует отметить, что при получении 7-АЦК методом двухстадийного ферментативного дезацелирования при постоянной работе нет необходимости в промывке оборудования после каждой операции. Промывка проводится только перед запуском процесса или после его остановки, а также при обнаружении заметного загрязнения оборудования. Она включает в себя промывку оборудования – сначала с добавлением небольшого количества моющего средства (карбоната натрия), затем просто водой. Поэтому можно сказать, что *при получении 7-АЦК ферментативным методом сточные воды практически отсутствуют.*

К *неутилизируемым твердым отходам* относится отработанный уголь после осветления водно-ацетонового раствора 7-АЦК, а к *неутилизируемым жидким отходам* – кубовый остаток после регенерации ацетона, которые направляют на захоронение. Эти отходы содержат в качестве загрязнений в основном продукты разложения и соли, образующиеся в ходе процесса, а также остатки ацетона, т.е. их можно считать малотоксичными.

Выбросы в атмосферу составляют аммиак и ацетон. Унос аммиака происходит при барботаже кислорода через реакционную смесь на стадии окисления. При этом концентрация аммиака в выходящем газе достигает заметных величин – средняя 1,4 мг/м³, максимальная 5 мг/м³. Это сопоставимо с ПДК в воздухе рабочей зоны (20 мг/м³) и превышает ПДК в атмосферном воздухе (0,2 мг/м³). В связи с этим при промышленном производстве потребуются улавливать аммиак из выходящего газа на стадии окисления.

В целом можно сделать вывод, что при получении 7-АЦК ферментативным методом сточные воды практически отсутствуют, количество направляемых на захоронение твердых отходов невелико, однако образуется достаточно много малотоксичных жидких отходов. На основании этого можно сделать вывод, что техногенное воздействие на окружающую среду при ферментативном методе получения 7-АЦК значительно меньше, чем при химическом.

Список литературы

1. **Таранцева К.Р.** Влияние химической технологии получения 7-АЦК на окружающую среду // ELPIT 2007: сборник трудов Первого международного конгресса «Экология и безопасность жизнедеятельности промышленно-транспортных комплексов» / К.Р. Таранцева, М.И. Яхкинд. – Тольятти. 20–23 сентября 2007 г., т. 1. – С. 411–416.
2. **Таранцева К.Р.** Влияние энзиматической технологии получения 7-АЦК на окружающую среду // ELPIT 2007: сборник трудов Первого международного конгресса «Экология и безопасность жизнедеятельности промышленно-транспортных комплексов» / К.Р. Таранцева, М.И. Яхкинд. – Тольятти. 20–23 сентября 2007 г., т. 1. – С. 417–422.
3. **Таранцева К.Р.** Анализ безопасности технологий получения 7-АЦК. Новые технологии в образовании, науке и экономике: труды XXIII Международного симпозиума (Москва-Оман) / К.Р. Таранцева, М.И. Яхкинд. – Информационно-издательский центр поддержки вузов, 2008. – С. 125–134
4. **Таранцева К.Р.** Разработка оптимальной энзиматической технологии получения 7-аминоцефалоспоровой кислоты (7-АЦК) из цефалоспорина С и способов утилизации и обезвреживания отходов производства // Интеллектуальный потенциал вузов на развитие Дальневосточного региона России и стран АТР: материалы X Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. 24–27 апреля 2008 г.: в 6 кн. Кн. 4 / К.Р. Таранцева, А.В. Коростелева, М.И. Яхкинд. – Владивосток: Изд-во ВГУЭС, 2008. – С. 137–141.
5. **Таранцева К.Р.** Анализ безопасности опытно-промышленной энзиматической технологии получения 7-АЦК и отходов ее производства // Новые технологии в образовании, науке и экономике: труды XXIV-го Международного симпозиума (Москва–Сингапур) / К.Р. Таранцева, М.И. Яхкинд. – Информационно-издательский центр поддержки вузов, 2009. – С. 181–184.

**В Комитете по природным ресурсам, природопользованию и экологии
Государственной Думы Российской Федерации**

21 апреля 2009 г. депутаты Комитета по природным ресурсам, природопользованию и экологии обсудили проекты Водной стратегии Российской Федерации на период до 2020 г. и план мероприятий по ее реализации.

В проекте отмечается, что в связи с неравномерностью распределения водных ресурсов на территории Российской Федерации, наблюдается напряженный водохозяйственный баланс в районах осуществления интенсивной хозяйственной деятельности в бассейнах рек Дона, Урала, Кубани, Иртыша, а также части Западного побережья Каспия. Несмотря на это, не определяются направления решения указанной проблемы, и вопрос доставки водных ресурсов в такие регионы по-прежнему остается открытым.

С точки зрения комитета, проект Водной стратегии должен содержать также и меры, направленные на повышение эффективности сотрудничества Российской Федерации с другими странами в отношении трансграничных водных объектов.

Депутаты предлагают предусмотреть возможность решения в проекте Водной стратегии вопроса водоснабжения населения на случай возникновения чрезвычайной ситуации с помощью создания системы ава-

рийного резервирования источников питьевого и хозяйственно-бытового водоснабжения населения.

Финансовое обеспечение Водной стратегии предусмотрено из федерального бюджета, но при этом без учета средств, заложенных в уже принятых Федеральных целевых программах. В этой связи несомненно то, что планируемая эффективность будет снижена, так как изменение Федерального закона «О федеральном бюджете на 2009 год и плановый период 2010 и 2011 годов» привело к уменьшению бюджетных ассигнований по подразделу «Водные ресурсы» с 14 854,3 млн рублей до 10 323,1 млн рублей.

В этой связи Комитет считает необходимым определить мероприятия, планируемые к проведению, в соответствии с уменьшением финансирования, а также четко указать вид источников внебюджетного финансирования.

В связи с изменением финансирования необходимо уточнить возможность проведения таких предусмотренных Планом мероприятий, как реабилитация водных объектов путем очистки донных отложений, строительство сооружений инженерной защиты от негативного воздействия вод, проведение комплекса превентивных противопаводковых работ.