

*На правах рукописи*



**МАРЫНОВА Марина Александровна**

**СНИЖЕНИЕ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ СТОЧНЫХ ВОД  
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ  
СОРБЦИОННЫМ ВЫДЕЛЕНИЕМ  $\beta$ -ЛАКТАМОВ**

**Специальность 03.02.08 – экология (в химии и нефтехимии)**

**А в т о р е ф е р а т**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата технических наук**

**ПЕНЗА – 2012**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования “Пензенская государственная технологическая академия” на кафедре “Биотехнологии и техноносферная безопасность”.

**Научный руководитель –** доктор технических наук, профессор  
**ТАРАНЦЕВА Клар а Рустемовна.**

**Официальные оппоненты:** доктор технических наук, профессор, профессор кафедры «Биотехнология, физическая и аналитическая химия» ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»  
**ПЛОХОВ Сергей Владимирович,**  
доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой «Химия» ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет»  
**ПЕРЕЛЬГИН Юрий Петрович.**

**Ведущая организация –** ОАО «Научно-исследовательский и проектно-технологический институт химического машиностроения» (ОАО «НИИПТХиммаш»), г. Пенза.

Защита состоится 20 марта 2012 г., в 14 часов, на заседании диссертационного совета ДМ 212.337.02 при Пензенской государственной технологической академии по адресу: 440039, г. Пенза, пр. Байдукова / ул. Гагарина, д. 1а/11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО “Пензенская государственная технологическая академия”.

Автореферат разослан “16” февраля 2012 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Яхкинд Михаил Ильич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследований.** Извлечение и регенерация растворителей, применяемых в химико-фармацевтической промышленности при производстве лекарственных средств, является острой проблемой. Значительные количества органических растворителей используются на стадиях экстракционного извлечения и концентрирования при производстве  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда.

Альтернативным ресурсосберегающим способом извлечения и концентрирования  $\beta$ -лактамов является сорбционный метод, позволяющий: извлечь необходимое соединение из технологической среды, сократить номенклатуру и объёмы используемых органических растворителей, значительно снизить расходы на их регенерацию и обезвреживание образующихся кубовых остатков.

Исследованиям в данном направлении посвящены работы Г.В. Самсонова, С.М. Навашина, Е.А. Савельева, Э.В. Рабышко, А.Н. Пушкова, Л.Д. Лосевой, М.И. Яркинда, К.Р. Таранцевой и др.

**Целью исследования** является разработка ресурсосберегающей сорбционной технологии извлечения  $\beta$ -лактамов из технологических сред, позволяющей снизить загрязнённость сточных вод химико-фармацевтических производств за счёт уменьшения номенклатуры и объёмов применяемых органических растворителей.

Для достижения поставленной цели решались **следующие задачи:**

1. Анализ существующих в мировой практике экстракционных и сорбционных технологий извлечения  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда, позволяющий сделать вывод о преимуществах сорбционных технологий за счёт применения меньших объёмов органических растворителей.

2. Разработка сорбционной технологии извлечения  $\beta$ -лактамов, позволяющей сократить номенклатуру и объёмы применяемых органических растворителей: подбор сорбентов, оптимальных параметров химического окисления (температуры, катализаторов, окислителей), составов элюентов.

3. Сравнительный анализ свойств органических растворителей, применяемых в экстракционной и сорбционной технологиях извлечения  $\beta$ -лактамов, способов их регенерации и составов образующихся стоков, подтверждающий минимизацию затрат на их обезвреживание при сорбционном извлечении.

4. Эколого-экономическая оценка предлагаемой сорбционной технологии.

**Объектом исследования** являются технологические среды химико-фармацевтической промышленности, содержащие  $\beta$ -лактамы пенициллинового ряда, а также стоки, образующиеся на стадии регенерации технологических маточников.

**Предметом исследования** является технология извлечения и концентрирования  $\beta$ -лактамов, сокращающая номенклатуру и общий объём применяемых органических растворителей.

В ходе работы над диссертацией были использованы следующие **методы исследований:** поляриметрический, ВЭЖХ, теоретические расчётные формулы, позволяющие проводить расчёты параметров сорбционных процессов, бактериологические методы для целей биотестирования.

**Научная новизна** работы заключается в следующем:

1) впервые разработана сорбционная технология извлечения  $\beta$ -лактамов из технологических сред химико-фармацевтических производств с использованием неионогенных полимерных макропористых сорбентов на основе стирола и дивинилбензола с метакрилатами;

2) впервые проведено окисление сорбированных  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда в фазе сорбента с получением полупродуктов для дальнейшей химической трансформации (сульфоксидов бензил- и феноксиметилпенициллина).

**Практическая значимость** работы состоит в следующем:

1) разработана сорбционная технология извлечения и концентрирования  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда, позволяющая: исключить из технологического процесса бутилацетат и бутанол путём замены их на ацетон, при этом общий объём органического растворителя уменьшается в 3,5 раза; сократить в 4,5 раза затраты на сырьё; сократить в 3,5 раза расходы тепловой энергии на процесс регенерации; сократить в пять раз выбросы в атмосферу; увеличить выход целевых продуктов в среднем на 10 %;

2) предложены технологические решения по проведению процессов сорбции, обоснованы выбор сорбента, элюента и режимов окисления;

3) проведена сравнительная оценка степени негативного воздействия на окружающую среду кубовых остатков, образующихся на стадиях регенерации растворителей, используемых при экстракционном и сорбционном выделении  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда из технологических сред.

**На защиту выносятся** следующие положения:

1. Технология сорбционного извлечения  $\beta$ -лактамов из технологических сред и их химического окисления в фазе сорбента Поролас СГ-2Т, позволяющая снизить загрязнённость промышленного стока за счёт исключения из технологического процесса бутилацетата и бутанола с заменой их на ацетон.

2. Технологические решения по проведению процессов сорбции: сорбент неионогенный макропористый Поролас СГ-2Т; химического окисления: пероксид водорода (33%) в присутствии катализатора натрия вольфрамата; десорбции (состав элюента): ацетон водный 60% с добавлением 2,5% ацетата натрия.

3. Результаты сравнительного анализа воздействия на окружающую среду органических растворителей, применяемых в экстракционной и сорбционной технологиях выделения  $\beta$ -лактамов.

4. Эколого-экономическая оценка предлагаемой сорбционной технологии выделения  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда из технологических сред.

**Реализация результатов работы.** Работа выполнялась в рамках договора № 42-0263-02 “Разработка и промышленное освоение технологии сорбционно-каталитической трансформации бензилпенициллина в 7-АДЦК”.

Результаты диссертации использованы в ОАО “Биосинтез” при разработке безэкстракционной технологии выделения  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда из технологических сред путём прямого осаждения. Результаты исследования используются в учебном процессе Пензенской государственной технологичес-

кой академии при подготовке специалистов по направлениям 280202 “Инженерные методы защиты окружающей среды”, 240901 “Биотехнология”, что подтверждено соответствующими актами о внедрении.

**Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций**, сформулированных в диссертации, обеспечивается использованием общепризнанных методов исследования, адекватных предмету, цели и задачам работы; использованием аттестованных и поверенных приборов и оборудования; однородной и представительной выборкой результатов экспериментов, позволяющей при заданной доверительной вероятности определить доверительный интервал значений и судить о сходимости и воспроизводимости представленных данных; апробацией отдельных технологических стадий в реальном производстве; представлением результатов работы на конференциях.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации докладывались на VI Всероссийской научно-практической конференции “Окружающая среда и здоровье” (Пенза, 2007); VII Всероссийской научно-методической конференции “Инновации в науке, образовании и бизнесе” (Пенза, 2009); III научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых “Актуальные проблемы науки и образования” (Пенза, 2010); Первом региональном молодежном экологическом форуме “ЭКО-ТЕХНО-2011” (Нижний Новгород, 2011); I Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых “Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны” (Пенза, 2011).

**Публикации.** По теме диссертационной работы опубликовано 12 работ, в том числе 2 патента, 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК. Все результаты, составляющие содержание диссертации, получены диссертантом самостоятельно.

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, четырёх разделов, заключения, списка используемой литературы из 120 наименований, приложения. Основное содержание диссертации включает 125 страниц текста, 34 рисунка, 17 таблиц.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность темы исследований, сформулирована цель работы, поставлены задачи, решение которых позволяет достичь цели исследования, определены новизна и практическая значимость результатов исследования.

**В первом разделе** проведён анализ существующих в мировой практике экстракционных и сорбционных технологий выделения  $\beta$ -лактамов группы пенициллинов. Представлен анализ способов получения 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК) и сульфоксидов бензил- и феноксиметилпенициллина (SO-PenX) – ключевых соединений для химического синтеза полусинтетических  $\beta$ -лактамов.

Выявлено, что на отечественных химико-фармацевтических предприятиях  $\beta$ -лактамы пенициллинового ряда выделяют из технологических сред с использованием экстракционного метода (рисунок 1). Вначале целевой продукт при подкислении экстрагируют из биосинтетического раствора бутилацетатом,

при этом происходит концентрирование выделяемого соединения в органической фазе в форме кислоты. Далее из полученного органического экстракта выделяемое соединение осаждают раствором ацетата калия, выделившийся осадок калиевой соли пенициллина отфильтровывают и промывают бутанолом. Полученный продукт используют для получения 6-АПК. Для получения медицинских субстанций процесс экстракции-реэкстракции повторяют.

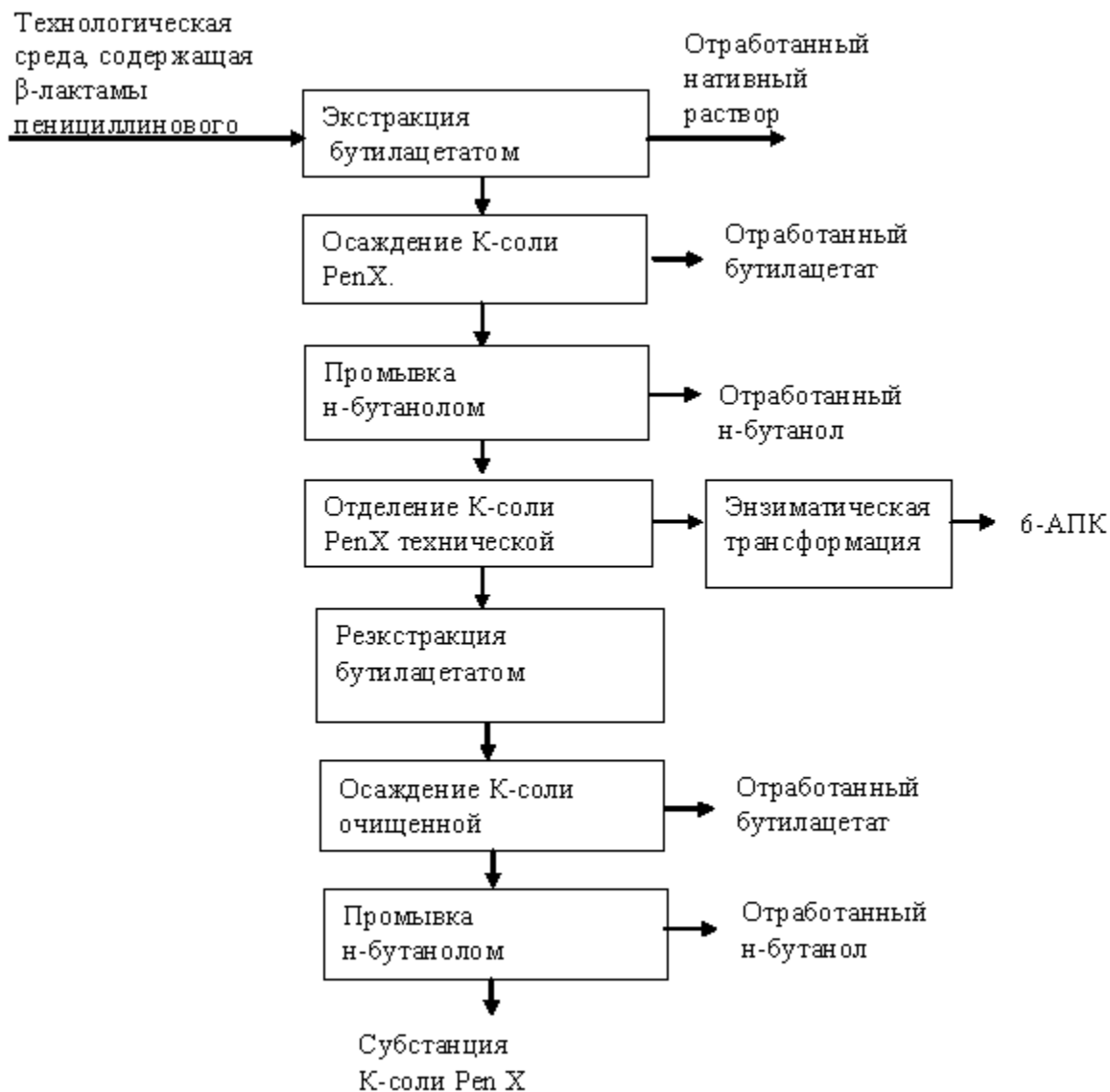


Рисунок 1 – Технологическая схема экстракционного выделения β-лактамов пенициллинового ряда

Основным недостатком экстракционной схемы выделения целевых продуктов биосинтеза из технологических сред является необходимость использования значительных объёмов органических растворителей. Так, при получении технических PenX для производства 6-АПК расход бутилацетата на 1 м<sup>3</sup> технологического раствора составляет от 350 до 400 м<sup>3</sup>, бутанола – от 90 до 110 м<sup>3</sup>.

Сорбционный метод выделения не требует применения органических растворителей, концентрирование целевых продуктов происходит в фазе полимерной матрицы сорбента. При этом общий объём органических растворите-

лей, входящих в состав элюирующих смесей, в 3-4 раза ниже по сравнению с объёмами органических растворителей, применяемых при экстракции.

Кроме того, упрощается аппаратное оформление процесса. Если в экстракционной схеме используются противоточные экстракторы-сепараторы, то в сорбционной – сорбционные колонны. На экстракторах-сепараторах периодически образуются стойкие эмульсии органического растворителя в водной фазе, нарушающие штатную работу оборудования, что приводит к аварийному сбросу эмульсии в сборники отработанного нативного раствора. Содержание бутилацетата в отработанном нативном растворе при этом может повышаться до 5 %.

Таким образом, сравнение экстракционных и сорбционных методов позволяет сделать вывод о неоспоримом преимуществе сорбционных методов выделения  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда из технологических сред.

**Второй раздел** посвящен разработке сорбционной технологии выделения  $\beta$ -лактамов из технологических сред. Изучены сорбционные свойства ионогенных и неионогенных полимерных адсорбентов по отношению к исследуемым соединениям. С этой целью проводилась серия экспериментов в статических и динамических условиях, результаты которых послужили основой для построения изотерм сорбции, определения констант сорбционного равновесия, определения термодинамических параметров процессов, являющихся индикаторами, позволяющими судить о возможности проведения процесса в целом. В статических условиях эксперимента навеску сорбента загружали в колбы с исследуемым раствором и изучали равновесные состояния сорбент – адсорбат с течением времени при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. В динамических условиях – сверху в стеклянную сорбционную колонку (отношение диаметра к высоте 1:8, объём сорбента – 35 мл) подавались растворы исследуемого вещества или элюента и на выходе из неё определялось содержание основного вещества во фракциях определённого объёма.

Разработка сорбционной технологии включала следующие этапы:

1) подбор сорбента и состава элюента на основании данных экспериментов, проведённых на модельных растворах  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда;

2) оценка изменения селективности сорбента по отношению к  $\beta$ -лактамам пенициллинового ряда, основанная на данных сорбционно-десорбционных экспериментов, проведённых с промышленными технологическими средами;

3) оценка пригодности выбранного сорбента к сорбционно-десорбционному процессу по отношению к продуктам окисления  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда;

4) определение ёмкости по целевым продуктам и стабильности характеристик выбранного сорбента в динамических условиях;

5) подбор технологических параметров химического окисления целевых соединений, находящихся в фазе выбранного сорбента.

Перечисленные этапы последовательно повторялись по отношению к каждому из исследуемых сорбентов.

На первом этапе осуществлялся **подбор сорбента** из группы ионитов. Исследования проводились на модельных растворах, представляющих собой

растворённые в дистиллированной воде калиевые соли бензилпенициллина (PenG) и феноксиметилпенициллина (PenV), относящиеся к классу  $\beta$ -лактамов.

Из модельных растворов в динамических условиях проводили сорбцию на слабоосновные аниониты: АН-108-7; АН-ВП-1А; АН-120; АН 221; АН-20; АМ-6. Выбор сорбентов обусловлен тем, что калиевые соли PenG и PenV являются солями одноосновной карбоновой кислоты и могут участвовать в ионном обмене в форме однозарядного аниона. Ёмкость каждого из анионитов составляла около 200 г·л<sup>-1</sup>.

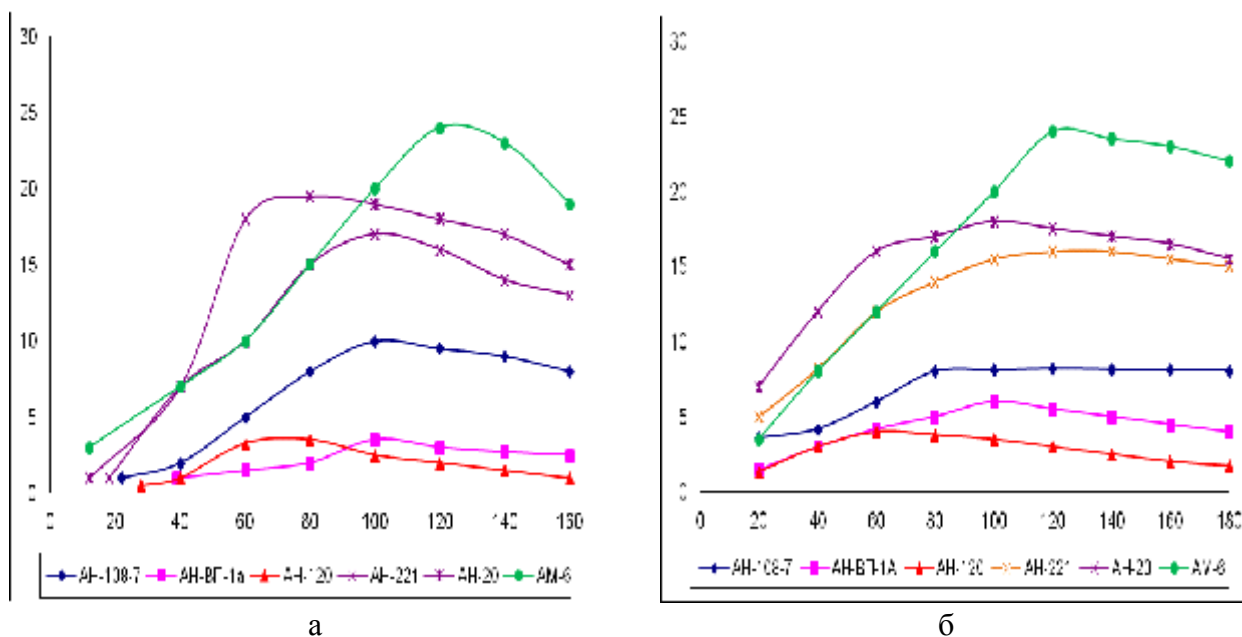


Рисунок 2 – Профили элюции (модельный раствор) с низкоосновных анионитов сульфатом аммония (0,2 М-экв/л) для PenG (а) и для PenV (б): по оси абсцисс – объем элюата, мл; по оси ординат – массовая концентрация Pen X в элюате, мг·мл<sup>-1</sup>

Основной задачей являлась оценка возможности десорбции с получением концентрированных элюатов, позволяющих использовать их для выделения целевых продуктов. В ходе сорбционно-десорбционных экспериментов на основании полученных профилей элюции (рисунок 2) был выбран анионит АМ-6. Далее было выявлено, что раствор сульфата аммония с концентрацией 0,5 М-экв/л, используемый в качестве элюента с анионита АМ-6, обладает максимальной элюирующей способностью.

Поскольку промышленная технологическая среда в своём составе, кроме  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда, содержит посторонние соединения органической и неорганической природы, неоднозначно влияющие на процесс сорбции-десорбции, необходимо было провести оценку изменения селективности анионита АМ-6 по отношению к выделяемым веществам в их присутствии. Выявлено, что концентрация получаемых в ходе десорбции элюатов в три раза ниже, чем при работе с модельными растворами. Кроме того, содержащиеся в элюатах примеси не позволяют выделить из них 6-АПК.

Дальнейшие исследования по выбору сорбента проводили на модельных растворах с использованием макропористого неионогенного сорбента Поролас Т, являющегося сополимером стирола и дивинилбензола. Выбор сорбента



обусловлен тем, что известно применение Поролас Т при сорбционном выделении  $\beta$ -лактамного антибиотика – цефалоспорина С.

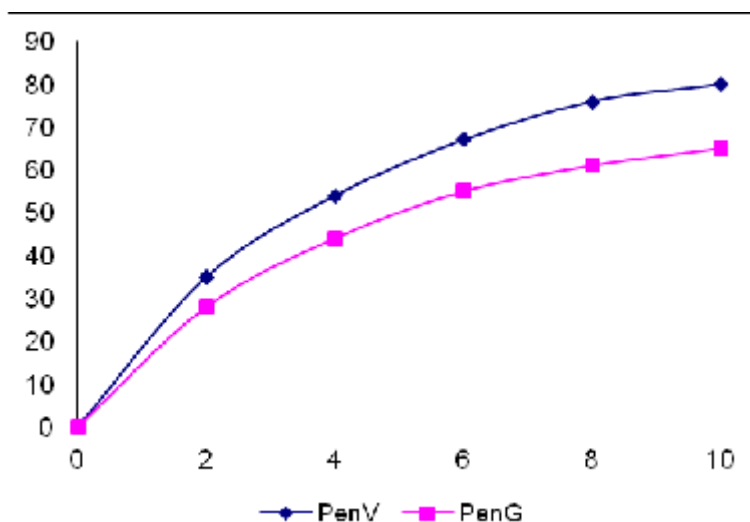


Рисунок 3 – Изотермы сорбции PenG и PenV из водных растворов при 293 °К на Поролас Т: по оси ординат – массовая концентрация в элюате, мг·мл<sup>-1</sup>; по оси абсцисс – объём элюата, мл

Показано (рисунок 3), что  $\beta$ -лактамы пенициллинового ряда (PenG – бензилпенициллин; PenV – феноксиметилпенициллин) имеют значительное сродство к сорбенту Поролас Т. Равновесная сорбционная ёмкость Пороласа Т по PenG составляет 60 г·л<sup>-1</sup>, по PenV – 70 г·л<sup>-1</sup>. Форма изотерм сорбции позволяет предположить, что сорбция проходит по мономолекулярному типу, что позволяет использовать линейную форму уравнения Ленгмюра

$$\frac{c}{A} = \frac{1}{A_m K} + \frac{1}{A_m} c$$

для расчёта констант сорбционного равновесия (K) (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристики процесса сорбции PenG и PenV на Поролас Т

Температура, °К	Константа сорбционного равновесия PenG	Константа сорбционного равновесия PenV
283	8140 ± 500	12000 ± 1000
293	3340 ± 200	9000 ± 400
303	2330 ± 200	8500 ± 500

На их основе рассчитаны изменение энергии Гиббса ( $\Delta G$ ), определены величины изменения энтальпии ( $\Delta H$ ) и энтропии ( $T \Delta S$ ) системы при сорбционном процессе (таблица 2).

Таблица 2 – Изменение термодинамических функций в процессе сорбции PenG и PenV на сорбент Поролас Т

Соединение	Изменение термодинамических функций, кДж·моль <sup>-1</sup>		
	$-\Delta G$	$-\Delta H$	$T \cdot \Delta S$
PenG	19,6 ± 0,2	13,2 ± 0,3	6,4 ± 0,5
PenV	22,2 ± 0,2	13,5 ± 0,3	8,7 ± 0,5

Как следует из представленных в таблице 2 данных, вклад энтальпийной составляющей в избирательность сорбции выше, чем энтропийной, что связано с достаточно сильным дисперсионным взаимодействием исследуемых веществ с полимерной матрицей сорбента. Избирательность сорбции на Поролас Т PenV выше, чем PenG.

Изучение влияния состава внешнего раствора на равновесное распределение  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда между фазами раствора и сорбента Поролас Т при температуре 293 °К являлось основой для подбора состава элюента для десорбции целевого продукта. В качестве элюента предложен 30% водный раствор изопропилового спирта.

Далее проводили сравнительную оценку изменения избирательности Пороласа Т при проведении процессов сорбции-десорбции в присутствии посторонних примесей, содержащихся в промышленных технологических средах. Показано, что концентрация элюатов, полученных с использованием промышленных технологических сред, в полтора раза ниже, чем при работе с модельными растворами. Выделенная из таких элюатов 6-АПК не соответствовала установленным требованиям из-за наличия значительных количеств балластных примесей. Сделан вывод о необходимости предварительной очистки промышленных технологических сред.

Дальнейший поиск сорбента, обладающего большей селективностью, для извлечения  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда продолжили в экспериментах с использованием сорбентов, синтезированных на основе стирола, дивинилбензола с добавлением метакрилатов, повышающих их гидрофильность. Испытания проводились в статических условиях на модельных растворах.

На основе зависимости сорбционной ёмкости (г/л) от времени выбраны перспективные для дальнейшего исследования сорбенты: СГ-2Т, 494АЕ, 439АЕ (рисунок 4).

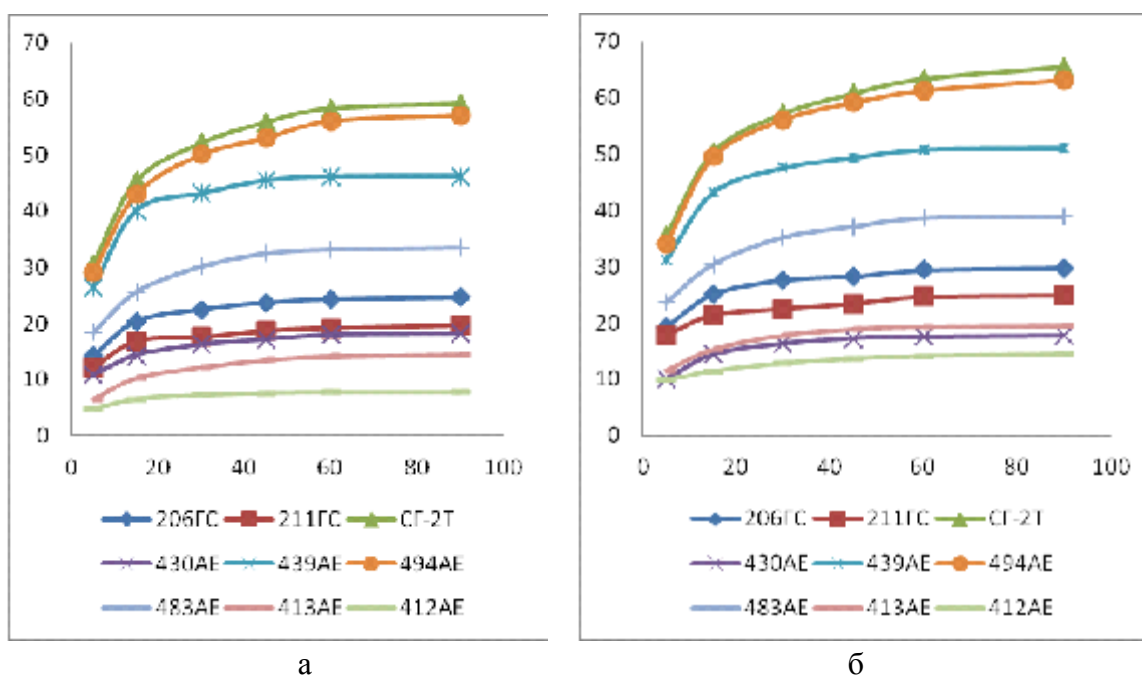


Рисунок 4 – Изменение сорбционной ёмкости исследуемых образцов сорбентов во времени для PenG (а) и для PenV (б): по оси ординат – сорбционная ёмкость, мг·мл<sup>-1</sup>; по оси абсцисс – время, мин

Так как в процессе окисления  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда образуется сульфоксид соответствующего пенициллина (SO-PenX), использующийся в последующем синтезе  $\beta$ -лактамов цефалоспоринового ряда, необходимо было изучить его сорбционные характеристики на отобранных образцах сорбентов. С этой целью изучали равновесное распределение сульфоксида PenG между фазами сорбент-раствор (рисунок 5).

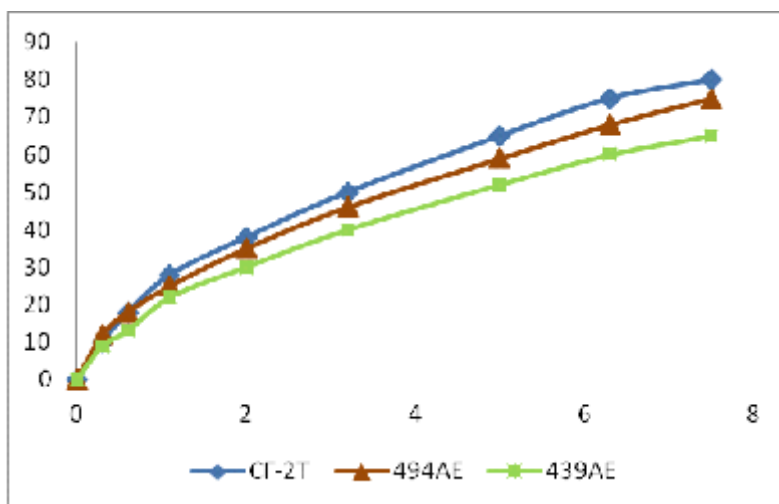


Рисунок 5 – Изотермы сорбции SO-PenX из водных растворов на исследуемых сорбентах при 293 °К, pH = 6,0: по оси ординат – сорбционная емкость по SO-PenX, г·л<sup>-1</sup>; по оси абсцисс – равновесная концентрация SO-PenX в фазе раствора, г·л<sup>-1</sup>

Как видно из рисунка 5, выбранный ранее сорбент Поролас СИ-2Т максимально селективен и по отношению к SO-PenX, что подтверждает перспективность его использования в разрабатываемой нами сорбционной технологии.

Сравнение кинетических кривых сорбции из модельных растворов на Поролас Т и на Поролас СИ-2Т (рисунок 6) показало, что скорость достижения равновесия при использовании последнего также выше.

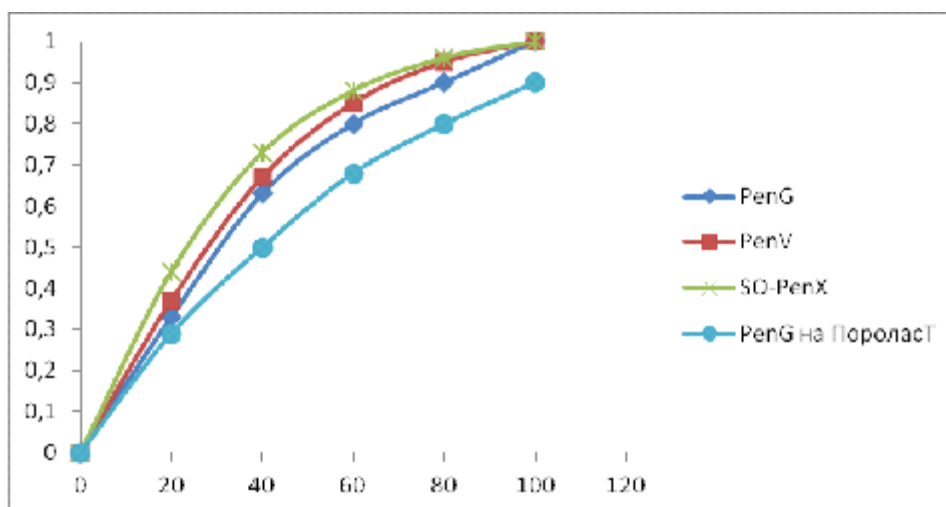


Рисунок 6 – Кинетическая кривая процесса сорбции Pen G, Pen V и SO-PenX на Поролас СИ-2Т из водных растворов при 20 °С: по оси ординат – степень достижения равновесия; по оси абсцисс – время, мин

В ходе экспериментов была определена равновесная ёмкость Пороласа СГ-2Т по отношению к исследуемым соединениям: по SO-PenX она составляет 82 г·л<sup>-1</sup>, в пересчёте на соответствующую кислоту; по PenG – 70,0 г·л<sup>-1</sup>, в пересчёте на PenG в форме кислоты; PenV – 75,0 г·л<sup>-1</sup>, в пересчёте на PenV в форме кислоты.

Известно, что значительное влияние на сорбционные характеристики оказывает состав внешнего раствора. Изменение его полярности или гидрофобности приводит к смещению равновесия сорбции, являясь основой для изучения свойств сорбента и подбора состава элюента. С этой целью снимались изотермы сорбции на Поролас СГ-2Т из 30% водно-ацетонового раствора (рисунок 7).

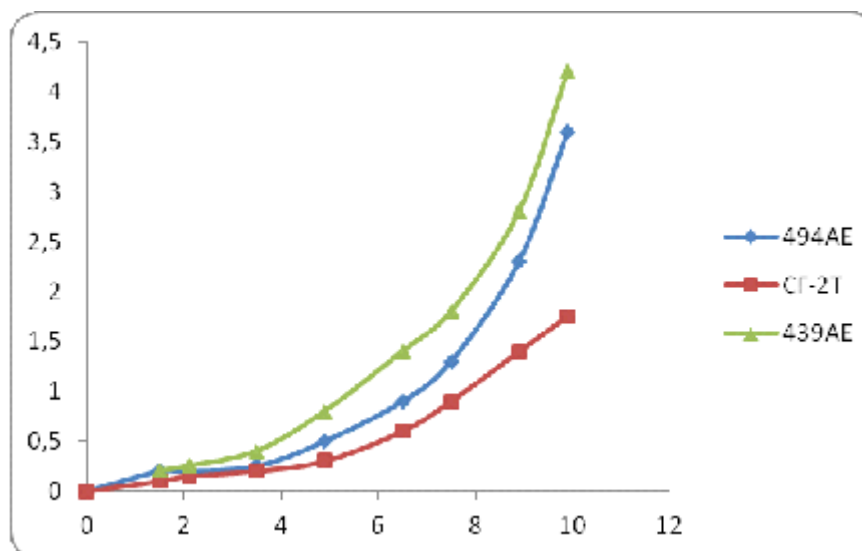


Рисунок 7 – Изотермы сорбции SO-PenX из 30% водно-ацетонового раствора при 293 °К, рН = 6,0: по оси ординат – сорбционная емкость, г·л<sup>-1</sup>; по оси абсцисс – равновесная концентрация SO-PenX в растворе, г·л<sup>-1</sup>

Как видно из рисунка 7, добавление ацетона в фазу внешнего раствора снижает избирательность сорбции β-лактамов пенициллинового ряда.

Минимальной избирательностью по SO-PenX, в процессе его сорбции из водного ацетона, обладает сорбент Поролас СГ-2Т. Это свойство обеспечивает получение более концентрированных по SO-PenX элюатов при применении Пороласа СГ-2Т.

Таким образом, на основании результатов исследования выбран сорбент Поролас СГ-2Т как наиболее перспективный для создания технологии сорбционного извлечения β-лактамов пенициллинового ряда из технологических сред.

На следующем этапе проводилось определение динамической ёмкости сорбента Поролас СГ-2Т по отношению к исследуемым соединениям. Выявлено, что динамическая ёмкость по SO-PenX составляет до 65,0 г·л<sup>-1</sup>, в пересчёте на соответствующую кислоту; по PenG – до 56,0 г·л<sup>-1</sup>, в пересчёте на PenG в форме кислоты; по PenV – до 63,0 г·л<sup>-1</sup>, в пересчёте на PenV в форме кислоты.

Исследования процессов десорбции SO-PenX из фазы сорбента Поролас СГ-2Т в динамических условиях проводили, основываясь на результатах равновесного распределения вещества между фазами сорбента и внешним раствором (рисунок 8).

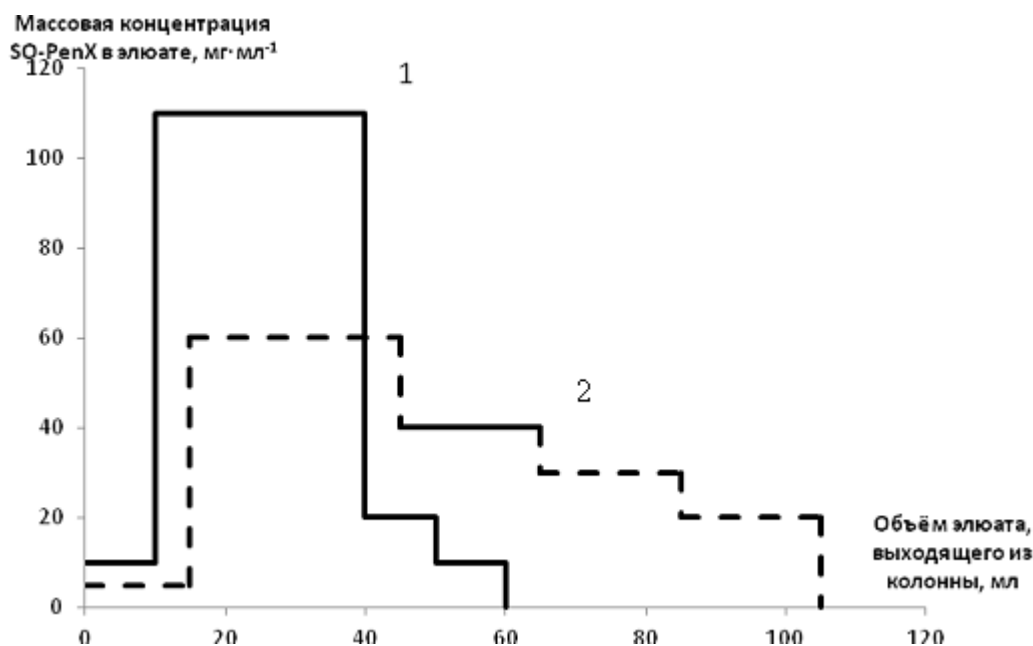


Рисунок 8 – Динамика изменения концентрации SO-PenX в процессе десорбции:  
1 – 60% водный ацетон с 2,5% ацетатом натрия; 2 – 60% водный ацетон

Как видно из рисунка 8, увеличение ионной силы внешнего водно-ацетонного раствора усиливает его десорбирующую силу. Поэтому раствор 1 предложено использовать в качестве элюента.

Таким образом, в результате проведенных исследований: выбран сорбент Поролас СГ-2Т для разработки технологического процесса извлечения нативных  $\beta$ -лактамов из технологических сред; определена ёмкость сорбента Поролас СГ-2Т по PenG, PenV и SO-PenX; подобран состав элюента – 60% водный раствор ацетона с 2,5% ацетатом натрия.

Исследование **процессов окисления  $\beta$ -лактамов**, сорбированных из модельных растворов и находящихся в фазе сорбента, проводилось с целью исключения из технологического процесса промежуточной стадии – выделения калиевых солей PenG и PenV. Это позволяет сразу в фазе сорбента получать SO-PenX – ключевой продукт для дальнейшего химического синтеза полусинтетических  $\beta$ -лактамов цефалоспоринового ряда.

В серии экспериментов, где переменными параметрами были количество катализатора вольфрамата натрия ( $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ ) и окислителя пероксида водорода (33%), установлено, что полноту трансформации обеспечивают следующие параметры: соотношение сорбированного  $\beta$ -лактама к катализатору – (14,0-15,0):1,0 (по массе); мольное соотношение пероксида водорода (33%) к сорбированному  $\beta$ -лактаму 1:0,15 (моль).

Элюаты анализировали методом ВЭЖХ и по площадям пиков на хроматограммах оценивали количества окисленного и неокисленного соединения (рисунок 9). Эффективная концентрация окислителя соответствует отсутствию пика неокисленного соединения. Затем аналогичным образом определяли минимально необходимое количество катализатора вольфрамата натрия ( $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ ).

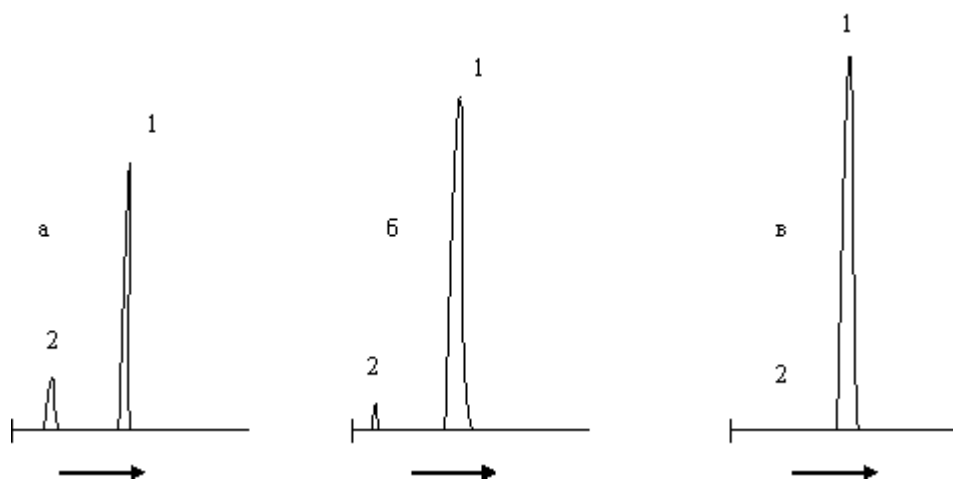


Рисунок 9 – Графическое изображение ВЭЖХ-хроматограмм элюатов SO-PenX с Пороласа СГ-2Т при различном мольном соотношении перекиси водорода к PenX:  
 А – мольное соотношение 1:0,21; Б – мольное соотношение 1:0,18;  
 В – мольное соотношение 1:0,15; 1 – пик SO-PenX; 2 – пик PenX

В ряде экспериментов, где переменными параметрами были время и температура, установлено, что при температуре от 5 до 8 °С в течение от 180 до 240 минут достигается практически количественная трансформация сорбированного соединения в SO-PenX.

С целью установления стабильности сорбционных характеристик при воздействии на Поролас СГ-2Т химических агентов проводилось 7 последовательных циклов сорбции, трансформации Pen X в SO-PenX и десорбции в динамических условиях. Установлено, что в фазе сорбента не наблюдается изменений основных показателей процесса, т.е. выбранный сорбент имеет высокую химическую, механическую стабильность и пригоден для многократного использования в технологическом цикле.

Таким образом, впервые показана возможность прямого окисления  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда в фазе сорбента без выделения их калиевых солей и определены параметры этого процесса.

**Третий раздел посвящен технологии сорбционного извлечения  $\beta$ -лактамов из промышленных технологических сред, окисления их в фазе сорбента и выделения из фазы сорбента промежуточных продуктов (PenV и SO-PenX) для последующего получения полусинтетических  $\beta$ -лактамов пенициллинового и цефалоспоринового ряда.**

Для предварительной очистки технологических сред от балластных примесей, существенно снижающих сорбционную ёмкость адсорбентов, в технологический процесс ввели стадию микрофльтрации на мембранном аппарате с полыми волокнами.

Разработанная сорбционная технология выделения  $\beta$ -лактамов представлена в виде схем I и II (рисунок 10).

Схема I предложена для выделения SO-PenX, направляемого на стадии синтеза 7-ФДЦК (7-фенилацетиамидо-3-дезацетокси-3-ем-цефалоспориновой кислоты) и далее – для получения полусинтетических  $\beta$ -лактамов цефалоспорино-

вого ряда. Схема I состоит из следующих стадий: микрофльтрация, сорбция  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда из технологической среды на Поролас СГ-2Т; промывка сорбента водой; химическое окисление соединений, находящихся в фазе сорбента пероксидом водорода (33%) в присутствии катализатора вольфрамата натрия ( $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ ), промывка водой, десорбция 60% водным ацетоном с добавлением 2,5% раствора ацетата натрия.

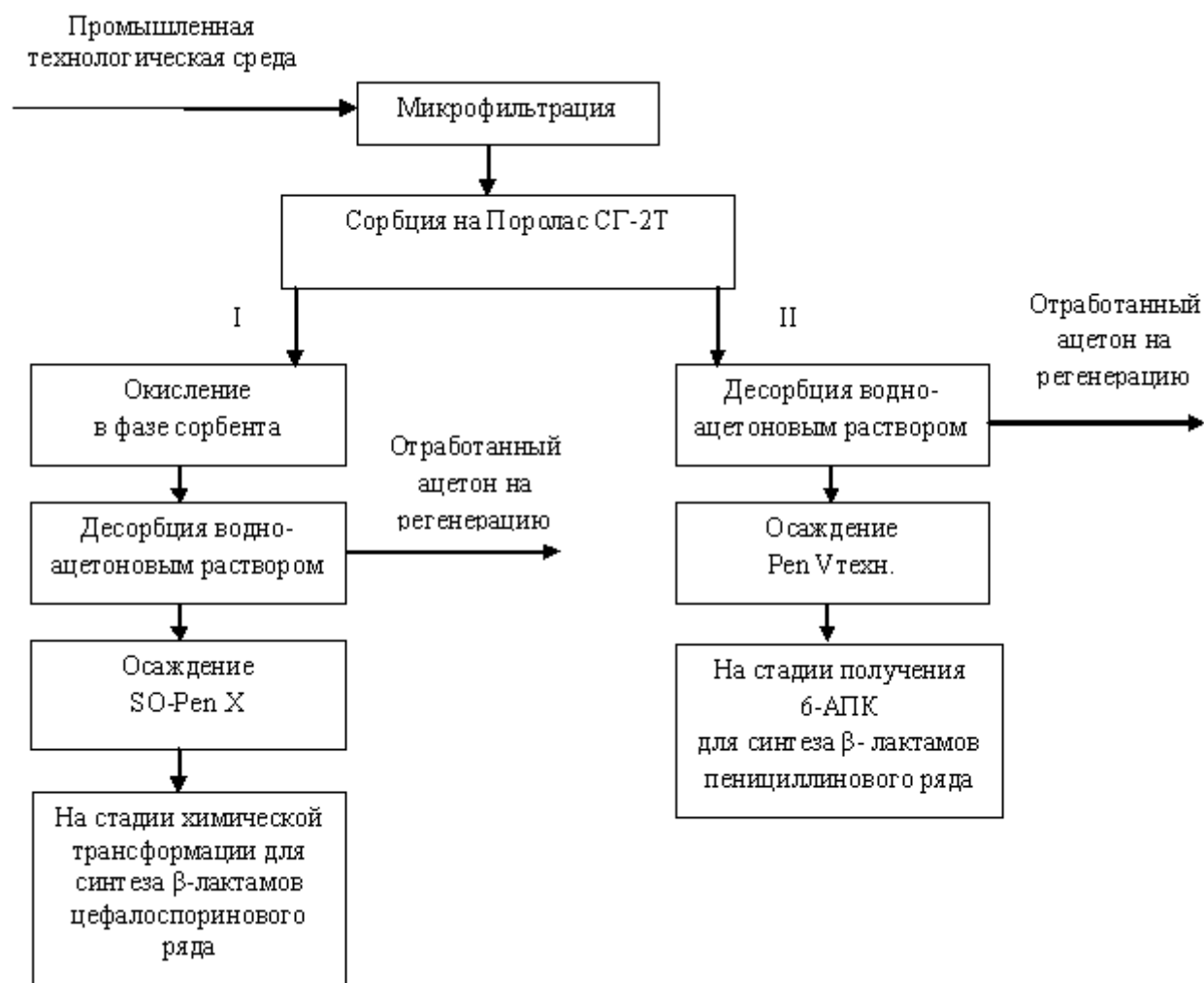


Рисунок 10 – Технологические сорбционные схемы I и II получения полусинтетических в-лактамов

Полноту окисления обеспечивают: соотношение сорбированного  $\beta$ -лактама к катализатору – (14,0-15,0):1,0 (по массе); мольное соотношение пероксида водорода (33%) к сорбированному  $\beta$ -лактаму 1:0,15 (моль).

Концентрированные элюаты подкисляли до величины водородного показателя от 1,6 до 1,8 рН, 10% раствором  $H_2SO_4$ , выпавший в осадок SO-PenX отфильтровывали, промывали водой, высушивали.

Схема II предложена только для PenV, направляемого на ферментативное дезацилирование и получение 6-АПК – полупродукта для дальнейшего синтеза полусинтетических  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда. Схема II состоит из следующих стадий: микрофльтрация; сорбция PenV из технологической среды на

Поролас СГ-2Т; промывка сорбента водой; десорбция 60% водным ацетоном с добавлением 2,5% ацетата натрия; отгонка ацетона; осаждение PenV добавлением 10% раствора  $H_2SO_4$  до значения водородного показателя (1,7-1,9) pH; фильтрация; высушивание технической кислоты PenV.

Полученные в соответствии с разработанной технологией образцы SO-PenX и 6-АПК соответствовали установленным по отношению к ним стандартным требованиям.

Как видно из представленных схем I и II, предлагаемая сорбционная технология имеет ряд преимуществ по сравнению с экстракционной. Во-первых, она позволяет получать два продукта: SO-Pen X и PenV в форме кислоты, для получения полусинтетических  $\beta$ -лактамов как цефалоспоринового, так и пенициллинового ряда на одном и том же оборудовании, что выгодно и с технологической, и с экономической точки зрения. Во-вторых, применение сорбционной схемы выделения позволяет исключить бутилацетат и бутанол из технологического процесса путём замены их на ацетон, при этом объём ацетона, применяемого в составе элюента, в 3,5 раза ниже общего объёма бутилацетата и бутанола.

Таким образом, разработана ресурсосберегающая альтернативная сорбционная технология выделения  $\beta$ -лактамов из технологических сред.

**В четвёртом разделе** проведены сравнительный анализ свойств органических растворителей, применяемых в экстракционной и сорбционной технологиях, и **эколого-экономическая оценка** предлагаемой сорбционной технологии.

Сравнение экстракционной и сорбционной схем выделения  $\beta$ -лактамов проводили по следующим критериям: способ регенерации применяемых органических растворителей; возможность обезвреживания технологических стоков; степень воздействия кубовых остатков, образующихся в ходе регенерации, на окружающую среду.

Различия в способах регенерации органических растворителей, применяемых в экстракционной и сорбционной схемах, обусловлены различием их физико-химических свойств.

Сложность технологических схем регенерации бутилацетата ( $T_{кип} = 126,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ) и бутанола ( $T_{кип} = 117,4 \text{ }^\circ\text{C}$ ) обусловлена тем, что данные органические вещества являются высококипящими и дающими тройные гетероазеотропы. Кубовые остатки, полученные после первого цикла регенерации, содержат значительные количества основных веществ (таблица 3), поэтому их направляют на дополнительную стадию обезвреживания – улавливание, а затем после предварительного разбавления отправляют на очистные сооружения предприятия.

В отличие от них ацетон – легко кипящее органическое соединение. Процесс регенерации (рисунок 11) проходит без образования азеотропов и при более низкой температуре (от 56 до 65  $^\circ\text{C}$ ). Состав образующихся кубовых остатков позволяет без дополнительных приёмов улавливания разбавлять их и направлять на биологические очистные сооружения предприятия.

В процессе регенерации неизбежны потери, связанные с испарениями органических веществ в атмосферу.



Таблица 3 – Сравнительный анализ кубовых остатков процесса регенерации органических растворителей

Регенерируемые вещества	Содержание основного вещества в кубовом остатке, мг/л	Концентрации веществ, максимально допустимые для биологической очистки, мг/л	Эффективность удаления на сооружениях биологической очистки сточных вод, %	Кратность разбавления кубовых остатков перед приёмом на станции биологической очистки предприятия, раз
Экстракционное выделение Бутилацетат: - азеотропная дистилляция, в т.ч. бутанол - улавливание	2000 3000 1000	0,1	40	$10^4$
Бутанол: - ректификация, в т.ч. бутилацетат - улавливание	1000 5000 1000	10	95	$10^2$
Сорбционное выделение Ацетон: - ректификация	3000	40	95	75

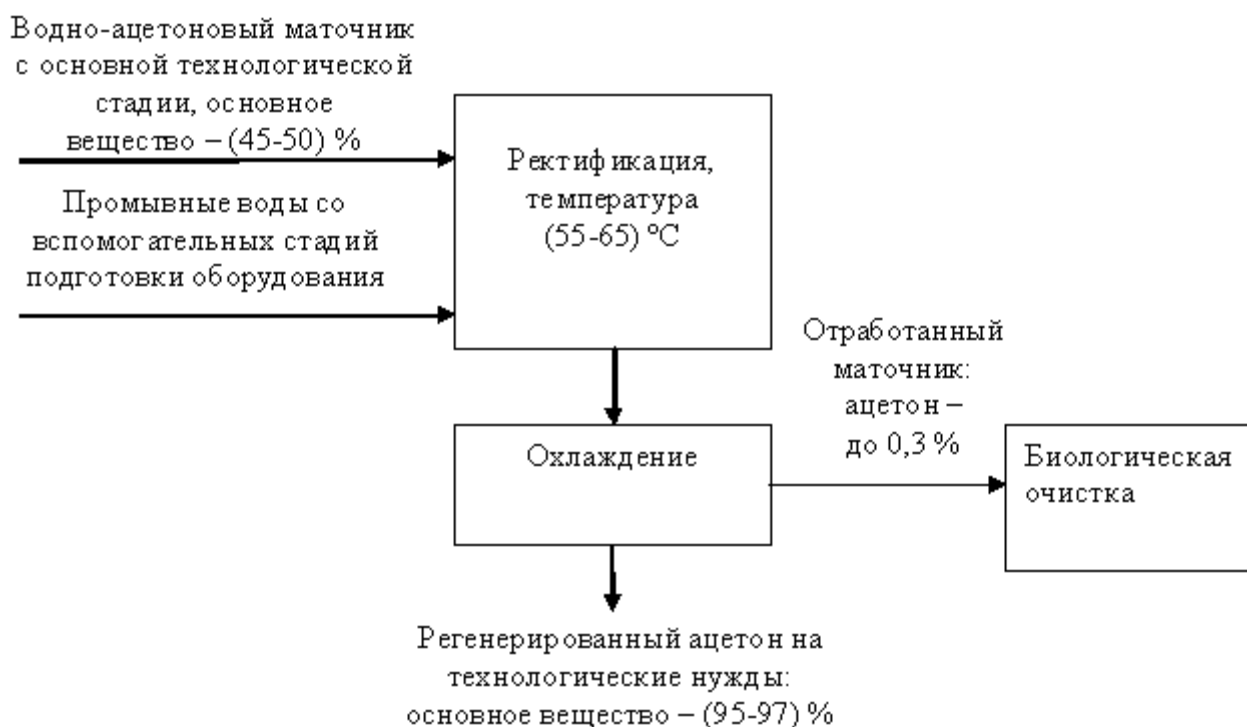


Рисунок 11 – Схема образования, состав и обезвреживание ацетонсодержащих отходов (сорбционная схема)

Как видно из таблицы 4, потери за счёт испарения растворителей в процессе регенерации ацетона в 2 раза ниже по сравнению с бутанолом и в три раза ниже по сравнению с бутилацетатом.

Таблица 4 – Выход целевых растворителей на стадии их регенерации

Вещество	Выход на стадии регенерации, %	Потери за счёт испарения (в 100%-м исчислении), %	Класс опасности вещества	ПДК в воздухе рабочей зоны, максимальная разовая доза, мг/м <sup>3</sup>
Экстракционное выделение: - бутилацетат	94-96	1,0	4	200
	- бутанол	92-95	0,6	3
Сорбционное выделение: - ацетон	95-97	0,27	4	200

Сравнение схем регенерации и данных таблиц 3, 4 позволяет судить о преимуществах использования ацетона по сравнению с бутилацетатом и бутанолом.

Кубовые остатки – многокомпонентная система, оценить опасность которой методами количественного химического анализа не всегда представляется возможным.

Поэтому в данной работе предложено использовать биотестирование как способ сравнительной оценки потенциальной опасности сложных по составу кубовых остатков, образующихся после регенерации органических растворителей: бутилацетата, бутанола и ацетона.

Изложена методика анализа с использованием в качестве тест-объекта *Escherichia coli*. Критерием оценки данных биотестов в соответствии с этой методикой являются кривые длительности выживания тест-организмов под влиянием химических ингредиентов сточных вод (рисунки 12, 13, 14).

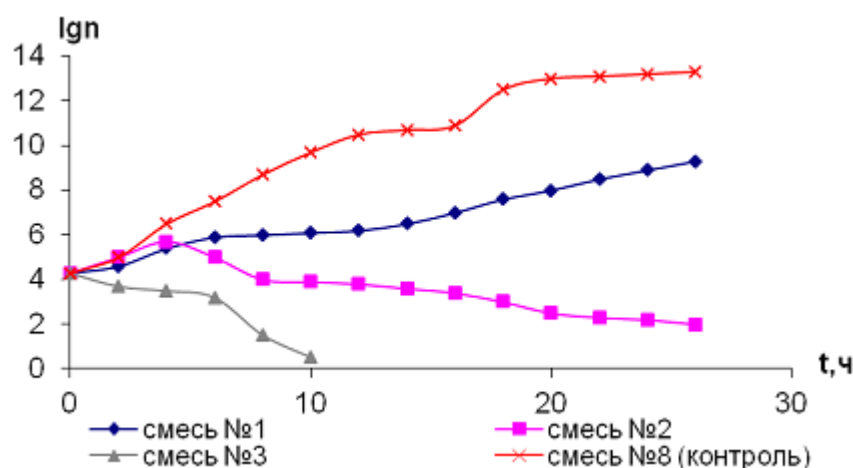


Рисунок 12 – Влияние ацетонсодержащих кубовых остатков на выживаемость тест-культуры *Escherichia coli* 20000 кол/мл: по оси ординат – количество колоний тест-объекта; по оси абсцисс – время, ч;

смесь 1 – автоклавированная природная вода – ацетонсодержащий кубовый остаток 2 г/л,  
 смесь 2 – автоклавированная природная вода – ацетонсодержащий кубовый остаток 4 г/л,  
 смесь 3 – автоклавированная природная вода – ацетонсодержащий кубовый остаток 6 г/л,  
 смесь 8 – автоклавированная природная вода

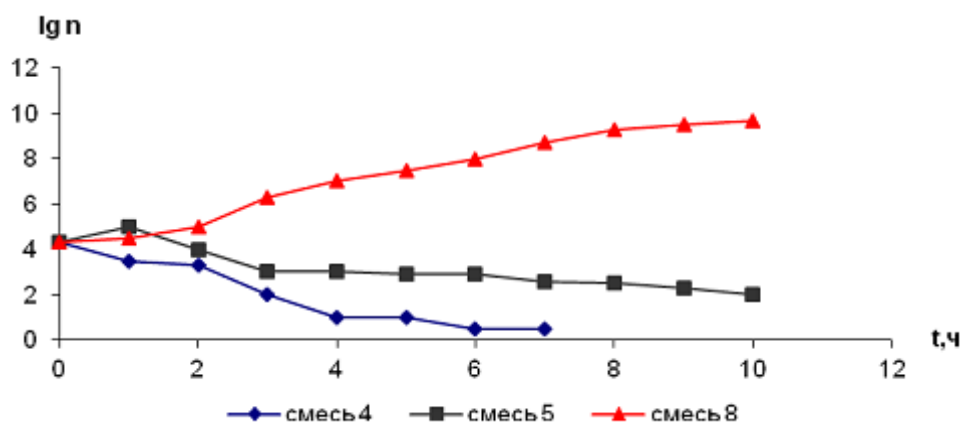


Рисунок 13 – Влияние различных концентраций бутанольного кубового остатка на выживаемость тест-культуры *E. coli* 20000 кол/мл: по оси ординат – количество колоний тест-объекта; по оси абсцисс – время, ч; смесь 4 – автоклавированная природная вода – бутанольный кубовый остаток 2 г/л, смесь 5 – автоклавированная природная вода – бутанольный кубовый остаток 1 г/л, смесь 8 – автоклавированная природная вода

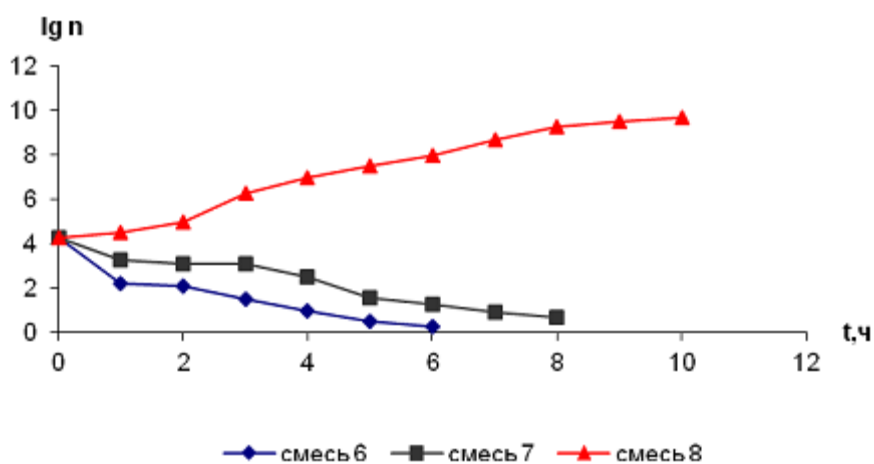


Рисунок 14 – Влияние различных концентраций бутилацетатного кубового остатка на выживаемость тест-культуры *E. coli* 20000 кол/мл: по оси ординат – количество колоний тест-объекта; по оси абсцисс – время, ч; смесь 6 – автоклавированная природная вода – бутилацетатный кубовый остаток 1 г/л, смесь 7 – автоклавированная природная вода – бутилацетатный кубовый остаток 0,5 г/л, смесь 8 – автоклавированная природная вода

Степень угнетения роста тест-объекта при контакте с испытуемой средой напрямую зависит от степени потенциальной опасности стока для окружающей среды. Таким образом, оценка длительности выживания тест-объекта *Escherichia coli* позволяет оценить степень токсичности кубовых остатков.

Анализ кривых выживания микробной тест-культуры после контакта с кубовыми остатками процесса регенерации органических растворителей позволяет сделать вывод о меньшей потенциальной опасности ацетонсодержащего стока по сравнению с бутанол- и бутилацетатным стоками. Показатель резкого снижения выживаемости тест-объекта после контакта с ацетонсодержащими кубовыми остатками (в граммах кубового остатка / 1л смеси) в 3 раза ниже по сравнению с бутанолом и в 6 раз ниже по сравнению с бутилацетатом.

Оценка экономической эффективности от замены экстракционной технологии извлечения  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда на сорбционную показала общее снижение затрат на производство за счёт экономии текущих издержек на сырьё, топливо, а также за счёт увеличения выхода целевого продукта.

Данные расчётов представлены в таблицах 5, 6, 7.

Таблица 5 – Сравнительная оценка количества тепловой энергии, расходуемой на процесс регенерации растворителей, в пересчёте на 1 т технологической среды

Вещество	Удельная теплоёмкость, кДж/(°С·кг)	Теплота испарения, кДж/кг	Расход вещества на 1 т технологической среды, кг	Приблизительный расход тепла на регенерацию 1 т органического вещества, кДж
Экстракционное выделение: - бутанол М.м. 74,12	2,39	706,3	80-100	75050,4-93813,0 (20-117)°С
- бутилацетат М.м. 116,16	1,96	312,3	350-400	182707,0-209236 (20-127)°С
Сорбционное выделение: - ацетон М.м. 58,08	2,17	533,6	120-140	73666,8-85944,6 (20-57)°С

*Примечание.* Расчёт сделан без учёта дополнительного расхода тепла на стадиях улавливания бутилацетата и бутанола.

Таблица 6 – Оценка затрат на сырьё (органические растворители) в стоимостном исчислении, в пересчёте на 1 т технологической среды

Технология выделения	Вещество	Стоимость 1 т сырья, тыс. руб	Стоимость сырья, в пересчёте на 1 т нативного раствора, тыс. руб
Экстракционная	Бутанол	48,000	3,842-4,80
	Бутилацетат	63,500	22,23-25,40
Сорбционная	Ацетон	47,000	5,60-6,58

Таблица 7 – Сравнение выхода целевого продукта, получаемого по экстракционной и сорбционной технологиям

Технология выделения	Общий выход, %
Экстракционная	65-70
Сорбционная: - с выделением SO-PenX	81,0-85,0
- с выделением PenV в форме кислоты	83,0-86,0

Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод, что сорбционная технология извлечения  $\beta$ -лактамов из технологических сред имеет как технологические, так и экологические преимущества по сравнению с экстракционной, так как:

- объём используемого ацетона уменьшился в 3,5 раза по сравнению с общим объёмом бутилацетата и бутанола, применяемых в экстракционной технологии;
- затраты тепловой энергии на регенерацию ацетона в 3,5 раза меньше, чем на регенерацию бутилацетата и бутанола;
- затраты, связанные с закупкой органических растворителей для сорбционного выделения нативных пенициллинов, в 4,5 раз ниже по сравнению с экстракционным выделением;
- потери, связанные с испарением органических веществ в атмосферу в процессе их регенерации, у ацетона в три раза ниже, чем у бутилацетата и в два раза ниже, чем у бутанола.
- выход полупродуктов для дальнейшего синтеза  $\beta$ -лактамов в сорбционной схеме выше, чем экстракционной на (10-15)%

Методики экспериментов, теоретические подходы и результаты, полученные в процессе разработки сорбционной технологии извлечения  $\beta$ -лактамов из технологических сред, используются на ОАО “Биосинтез”, а также для проведения комплекса НИР по замене экстракционного выделения фузидина из биосинтетических сред на сорбционный, проводимых в рамках НОЦ “Биотехнологии и техносферная безопасность” кафедры БТБ Пензенской государственной технологической академии.

**В приложениях А, Б, В** приведены акты использования результатов работы.

Приложение А. Акт апробации технологии безэкстракционного выделения  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда на ОАО “Биосинтез”.

Приложение Б. Акт внедрения результатов исследования в учебном процессе при подготовке специалистов по направлению 280202 “Инженерные методы защиты окружающей среды” и по направлению 240901 “Биотехнология”.

Приложение В. Акт о проведении НИР в рамках НОЦ “Биотехнологии и техносферная безопасность” кафедры БТБ Пензенской государственной технологической академии.

## **ОБЩИЕ ВЫВОДЫ ПО РАБОТЕ**

1. Впервые разработана сорбционная технология извлечения  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда с использованием неионогенного макропористого сорбента Поролас СГ-2Т на основе стирола, дивинилбензола с метакрилатами, позволяющая сократить в 2 раза номенклатуру и в 3,5 раза общий объём органических растворителей по сравнению с применяемыми в экстракционной технологии.

2. Впервые проведено окисление  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда, находящихся в фазе сорбента. Определены параметры химического окисления: температура (5-8) °С; окислитель – пероксид водорода (33%); катализатор – нитрия вольфрамат. Соотношение сорбированного  $\beta$ -лактам к катализатору- (14,0-15,0):1,0 (по массе). Мольное соотношение пероксида водорода (33%) к сорби-

рованному  $\beta$ -лактаму 1: 0,15 (моль). Выбран состав элюента: 60% водно-ацетонный раствор с добавлением 2,5% ацетата натрия.

3. Проведен сравнительный анализ свойств органических растворителей, применяемых в экстракционной и сорбционной технологиях извлечения  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда, способов их регенерации, составов кубовых остатков. Показано преимущество технологии регенерации низкокипящего ацетона по сравнению с высококипящими и образующими гетероазеотропы бутилацетатом и бутанолом, так как образующиеся ацетонсодержащие кубовые остатки соответствуют требованиям приёма на биологические очистные сооружения предприятия, а бутилацетат и бутанолсодержащие кубовые остатки требуют дополнительного обезвреживания.

4. Проведена эколого-экономическая оценка предлагаемой сорбционной технологии. Показано, что:

- степень негативного воздействия кубовых остатков, образующихся при регенерации ацетона, используемого в сорбционной схеме выделения, в 3 раза ниже, чем кубовых остатков от регенерации бутанола и в 6 раз ниже, чем кубовых остатков от регенерации бутилацетата, используемых в экстракционной схеме выделения  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда;

- затраты тепловой энергии на регенерацию ацетона в 3,5 раза ниже, чем на регенерацию бутилацетата и бутанола;

- затраты, связанные с закупкой органических растворителей для сорбционного выделения нативных пенициллинов в 4,5 раза ниже по сравнению с экстракционным выделением;

- потери, связанные с испарением органических веществ в атмосферу в процессе их регенерации, у ацетона ниже в три раза по сравнению с бутилацетатом и в два раза ниже по сравнению с бутанолом;

- выход полупродуктов для дальнейшего синтеза  $\beta$ -лактамов в сорбционной схеме выше, чем в экстракционной в среднем на 10 %;

- с применением сорбционной схемы возможно получение двух соединений PenV и SO-PenX, являющихся полупродуктами для дальнейшей трансформации, с целью получения  $\beta$ -лактамов как пенициллинового, так и цефалоспоринового ряда.

## **ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **В журналах перечня ВАК**

1. Таранцева К.Р., Фирсова Н.В., Марынова М.А. Биотестирование как инструмент принятия экологически обоснованных технологических решений // Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского. – 2011. – № 26. – С. 592 – 596.

2. Таранцева К.Р., Мызников А.О., Логвина О.А., Марынова М.А. Моделирование состава сточных вод, поступающих на очистные сооружения // Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского. – 2011. – № 26. – С. 677 – 682.

3. Таранцева К.Р., Марынова М.А., Андреев С.Ю. Технология обезвреживания формальдегидосодержащих промышленных стоков // Известия ПГПУ им. В.Г. Белинского. – 2011. – № 26. – С. 671 – 677.

## **Патенты**

4. Способ получения сульфоксида бензил- и феноксиметилпенициллина: Патент 2059640 Рос. Федерация / Савельев Е.А., Пушков А.Н., Богатков Л.Г., Сафиуллина М.А.

5. Метод получения очищенного феноксиметилпенициллина: Патент 2088585 / Савельев Е.А., Пушков А.Н., Сафиуллина М.А., Носов И.А., Соколов В.Н.

## **Публикации в других изданиях**

6. Марынова М.А., Логвина О.А., Мызников А.О. Загрязнение вод АПАВ на примере очистных сооружений г. Пензы // ЭКО-ТЕХНО-2011 : Сборник материалов регионального экологического форума. – Н. Новгород, 2011. – С. 123 – 125.

7. Марынова М.А., Кузьмин А.А., Петренко Н.А. Оценка негативного воздействия предприятия химико-фармацевтической промышленности на гидросферу и разработка природоохранных мероприятий // ЭКО-ТЕХНО-2011 : Сборник материалов регионального экологического форума. – Н. Новгород, 2011. – С. 134 – 136.

8. Фирсова О.В., Коростелева А.В., Яшкин М.И., Марынова М.А. Замена химических процессов на биотехнологические – тенденция нашего времени // Молодежь и наука : модернизация и инновационное развитие страны: Сборник материалов I Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2011. – С. 205 – 207.

9. Марынова М.А., Таранцева К.Р., Фирсова Н.В. Анализ промышленных стоков производства антибиотиков // Актуальные проблемы науки и образования : Сборник материалов IV научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Факультет “Институт образовательных технологий”. – Пенза : ПГТА, 2011. – С. 26 – 31.

10. Марынова М.А., Таранцева К.Р., Фирсова Н.В. Требования, предъявляемые к производству лекарственных препаратов // Актуальные проблемы науки и образования : Сборник материалов IV научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Ч. 3. Факультет “Институт образовательных технологий”. – Пенза : ПГТА, 2011. – С. 84 – 90.

11. Марынова М.А., Бражникова Е.Н., Яшкина Е.А., Фирсова Н.В. Анализ воздействия на окружающую среду ОАО “Биосинтез” с предложением природоохранных мер // Актуальные проблемы науки и образования : Сборник материалов III научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Ч. 3. Факультет “Институт образовательных технологий”. – Пенза : ПГТА, 2010. – С. 166 – 168.

12. Марынова М.А., Галаева Ю.Е., Бубнова Н.Я. Анализ техногенной нагрузки предприятия с разработкой природоохранных мер // Актуальные проблемы науки и образования : Сборник материалов II научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Ч. 3. Факультет “Институт образовательных технологий”. – Пенза : ПГТА, 2009. – С. 213 – 218.

**МАРЫНОВА Марина Александровна**

**СНИЖЕНИЕ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ СТОЧНЫХ ВОД  
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ  
СОРБЦИОННЫМ ВЫДЕЛЕНИЕМ  $\beta$ -ЛАКТАМОВ**

**Специальность 03.02.08 – экология (в химии и нефтехимии)**

**А в т о р е ф е р а т**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата технических наук**

Редактор Л.Ю. Горюнова  
Компьютерная верстка Д.Б. Фатеева, Е.В. Рязановой

Сдано в производство 14.02.12. Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>  
Бумага типогр. №1. Печать трафаретная. Шрифт Times New Roman Cyr.  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,41. Заказ № 2128. Тираж 100.

---

Пензенская государственная технологическая академия.  
440605, Россия, г. Пенза, пр. Байдукова/ ул. Гагарина, 1<sup>а</sup>/11.