



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110090843 A

(43)申请公布日 2019.08.06

(21)申请号 201810081942.5

(22)申请日 2018.01.29

(71)申请人 连云港润众制药有限公司

地址 222069 江苏省连云港市连云港经济
技术开发区大浦工业区金桥路16号

(72)发明人 贺绍杰 刘涛 仲兆柏 毕海
唐兆成

(51)Int.Cl.

B09B 3/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称

一种微生物发酵药物废弃菌渣的处理方法

(57)摘要

本发明公开了一种微生物发酵药物废弃菌渣的处理方法。通过固液分离设备收集废弃菌渣或其悬浊液,随后在耐高温高压设备中进行密闭加热处理实现固形物的减量化,加热处理后产物经固液分离设备处理,所得固形物经干燥设备处理后包装,待危废鉴定后合规化处理;所得清液进行生化降解处理。该发明显著降低固形物重量进而降低后处理成本,设备和方法符合GMP要求,过程可控性强,可实现连续化处理,属于高效、安全的制药行业菌渣处理途径。

1. 一种微生物发酵药物废弃菌渣的处理方法,包括以下步骤:

- 1) 通过固液分离设备收集废弃菌渣或其悬浊液;
- 2) 废弃菌渣或其悬浊液在耐高温高压的设备中进行密闭加热处理;
- 3) 加热处理后产物经固液分离设备处理;
- 4) 所得固形物经干燥设备处理、包装、合规化处理,所得清液进行生化降解处理。

2. 根据权利要求1所述的处理方法,其特征在于步骤1)所述的废弃菌渣可选自细菌菌渣、放线菌菌渣、霉菌菌渣或酵母菌渣中的一种或几种。

3. 根据权利要求1所述的处理方法,其特征在于步骤1)或步骤3)所述的固液分离设备可选自沉降式离心机、过滤式离心机、压滤机或过滤机,进一步可选自卧螺式离心机、碟片式离心机、管式离心机、三足式过滤离心机、卧式刮刀卸料离心机、板框压滤机或转管真空过滤机。

4. 根据权利要求3所述的处理方法,其特征在于步骤1)所述的固液分离设备为碟片式离心机。

5. 根据权利要求1所述的处理方法,其特征在于步骤2)所述的废弃菌渣或其悬浊液需加入水稀释,废弃菌渣或其悬浊液与水的重量比为1:0-1:10,优选为1:1。

6. 根据权利要求1所述的处理方法,其特征在于步骤2)所述的加热处理,加热温度 $\geq 100^{\circ}\text{C}$,加热处理时间 ≥ 1 分钟,加热处理时间优选为约1小时。

7. 根据权利要求6所述的处理方法,其特征在于加热温度可以为 150°C - 175°C ,优选为 175°C 。

8. 根据权利要求1所述的处理方法,其特征在于步骤4)所述的干燥设备选自固定接触式热风干燥设备、悬浮接触式干燥设备、接触式干燥设备、真空干燥设备、电磁辐射传热干燥设备,进一步可选自箱式烘干设备、带式干燥设备、气流干燥机、流化床干燥机、滚筒干燥机、空心桨叶式干燥机、真空烘箱或微波干燥器。

9. 根据权利要求8所述的处理方法,其特征在于所述的干燥处理设备为空心桨叶式干燥机。

10. 根据权利要求8所述的处理方法,其特征在于干燥温度为 120°C - 150°C 。

一种微生物发酵药物废弃菌渣的处理方法

技术领域

[0001] 本发明涉及微生物发酵药物制备领域,特别涉及一种微生物发酵药物制备过程产生的废弃菌渣的处理方法。

背景技术

[0002] 微生物发酵药物制备过程通常产生大量的菌渣,菌渣中除含有大量水分外,还含有菌体、营养物质、菌体代谢产物,其中部分代谢产物属于毒害物质,严重污染环境。2008年环保部、国家发改委将菌渣列入《国家危险废物名录》,2016版的《国家危险废物名录》在生物药品制造行业中虽然去除氨基酸和维生素制造过程产生菌渣,但其他生物药品制造产生的菌渣没有被列入《危险废弃物豁免管理清单》,按照法规依旧为危险废弃物。

[0003] 现有技术公开的废弃菌渣的处理处置技术包括焚烧、肥料化、饲料化、填埋、资源化及其他处理处置技术。上述技术具有自身优点的同时,也各自具有严重缺陷,例如肥料化技术和资源化技术的处理处置过程和再生产品的药物残留带来的生物安全性问题,填埋技术不适于处置产生量大、含水率和有机质含量高的药物菌渣。

[0004] 焚烧处置方式是一种可同时实现废物无害化、减量化和资源化的处理处置技术,但由于菌渣的含水量高,热值低,直接焚烧处理的费用相当昂贵,不利于微生物发酵药物企业的健康发展。因此,急需一种成本低廉、安全有效、可工业化的菌渣处理方法。

发明内容

[0005] 在一个方面,本发明目的包括提供一种微生物发酵药物废弃菌渣的处理方法,该方法包括以下步骤:

[0006] 1) 通过固液分离设备收集废弃菌渣或其悬浊液;

[0007] 2) 废弃菌渣或其悬浊液在耐高温高压的设备中进行密闭加热处理;

[0008] 3) 加热处理后产物经固液分离设备处理;

[0009] 4) 所得固形物经干燥设备处理后进行包装,待危废鉴定后合规化处理,所得清液进行生化降解处理。

[0010] 在一些具体实施方式中,步骤1)所述的废弃菌渣可选自细菌菌渣、放线菌菌渣、霉菌菌渣或酵母菌渣;

[0011] 在一些具体实施方式中,步骤1)所述的固液分离设备可选自沉降式离心机、过滤式离心机、压滤机或过滤机等,进一步可选自卧螺式离心机、碟片式离心机、管式离心机、三足式过滤离心机、卧式刮刀卸料离心机、板框压滤机或转管真空过滤机;

[0012] 在一些具体实施方式中,步骤2)所述的废弃菌渣或其悬浊液需加入水稀释,废弃菌渣或其悬浊液与水的重量比为1:0-1:10,优选为1:1;

[0013] 在一些具体实施方式中,步骤2)所述的耐高温高压设备选自承受压力 $\geq 0.1\text{MPa}$ 的压力容器;

[0014] 在一些具体实施方式中,步骤2)所述的加热处理,加热温度 $\geq 100^\circ\text{C}$,加热处理时

间 ≥ 1 分钟；

[0015] 在一些具体实施方式中，步骤3)所述的固液分离设备可选自沉降式离心机、过滤式离心机、压滤机或过滤机，进一步可选自卧螺式离心机、碟片式离心机、管式离心机、三足式过滤离心机、卧式刮刀卸料离心机、板框压滤机或转管真空过滤机；

[0016] 在一些具体实施方式中，步骤4)所述的干燥设备选自固定接触式热风干燥设备、悬浮接触式干燥设备、接触式干燥设备、真空干燥设备、电磁辐射传热干燥设备，进一步可选自箱式烘干设备、带式干燥设备、气流干燥机、流化床干燥机、滚筒干燥机、空心桨叶式干燥机、真空烘箱或微波干燥器。

[0017] 在本发明的一些实施方案中，步骤1)所述的废弃菌渣为酵母菌渣。

[0018] 在本发明的一些实施方案中，步骤1)所述的固液分离设备为碟片式离心机。

[0019] 在本发明的一些实施方案中，步骤2)所述的耐高温高压设备为高压釜，耐受压力20MPa，承受温度350℃，具有搅拌、控温、CIP功能。

[0020] 在本发明的一些实施方案中，步骤2)所述的加热处理，加热温度可以是 $\geq 100^\circ\text{C}$ 、 $\geq 150^\circ\text{C}$ 、或 $\geq 175^\circ\text{C}$ ，可选为大约150℃-175℃，优选为大约150℃或大约175℃。

[0021] 在本发明的一些实施方案中，步骤2)所述的加热处理，处理时间可以是 ≥ 1 小时，优选为1小时。

[0022] 在本发明的一些实施方案中，步骤3)所述的固液分离设备为卧螺离心机。

[0023] 在本发明的一些实施方案中，步骤4)所述的干燥设备处理，设备为空心桨叶式干燥机，干燥温度可选为大约120℃-150℃。

[0024] 本发明进一步提供一种微生物发酵药物废弃菌渣的处理方法，包括以下步骤：

[0025] 1) 生物药物发酵液通过碟片式离心机进行固液分离，收集废弃菌渣或其悬浊液；

[0026] 2) 废弃菌渣或其悬浊液导入高压釜中，加入重量比为1:1的水稀释，搅拌，升温至175℃，维持1小时；

[0027] 3) 加热处理后产物经卧螺离心机离心处理；

[0028] 4) 离心所得固形物经空心桨叶式干燥机120℃-150℃干燥，处理后包装待危废鉴定后合规化处理，所得清液进行生化降解处理。

[0029] 与现有技术相比，本发明能带来如下有益效果：通过对废弃菌渣加热处理不仅降低其固形物的含水量，也使菌渣的部分固态有机物转入水相，实现了菌渣固形物减量化处理，有利于后续生化降解；菌渣固形物干燥失重均显著下降，从而提高菌渣固形物的热值，有利于制备燃料或焚烧处理；废弃菌渣或其悬浊液中的菌体代谢产物经加热处理后，绝大部分热降解，能够实现消除生物活性的作用。

[0030] 本发明实现菌渣减量化处理，显著降低固形物重量进而降低后处理成本；设备和方法符合GMP要求和可SIP、CIP要求；过程可控性强，可实现连续化处理，属于高效、安全的制药行业菌渣处理途径。

附图说明

[0031] 图1菌渣经高压釜加热处理前菌渣悬浊液离心清液液相色谱图。

[0032] 图2菌渣经高压釜加热处理后D实验所得清液液相色谱图。

[0033] 图3流程图。

具体实施方式

[0034] 以下通过附图及实施例对本发明作进一步说明。

[0035] 本说明书中所提到的材料中

[0036] (1) 主要设备

[0037] 1000L微生物发酵系统、碟片式离心机、旋转搅拌高压釜、卧螺式离心机、空心桨叶式干燥机。

[0038] (2) 主要试剂、物料

[0039] 产胰岛素原酵母(正大天晴药业集团股份有限公司菌种库保存)、葡萄糖(食用级、西王药业)、蛋白胨(工业级、安琪)重铬酸钾(分析纯、国药集团)、七水合硫酸亚铁(分析纯、国药集团)、1,10-菲啰啉(99%纯度、阿拉丁)、邻苯二甲酸氢钾(分析纯、国药集团)、硫酸银(化学纯、国药集团)、硫酸汞(化学纯、国药集团)、硫酸(分析纯、南京化学),其余试剂均为分析纯或色谱纯。

[0040] 实施例1酵母发酵液获取

[0041] 酵母菌种接种于茄型瓶斜面,经摇瓶、100L种子发酵罐逐级放大培养获得足量的发酵种子液,转种于1000L发酵罐进行发酵培养,获得菌渣湿重为453.76g/L的发酵液。菌渣湿重测量方法:定量取样置于离心管,离心转速为12000rpm,离心3min,离心后测定单位体积的固形物含量。

[0042] 实施例2菌渣获取

[0043] 发酵液通过碟片式离心机中心进料管进入离心机内,碟片式离心机内含有多组互相套叠的碟片部件,由于发酵液中的固形物和清液的密度不同,在离心作用下固形物沉降到碟片上并沿碟片表面滑动而脱离碟片形成悬浊液,从出液口自动排出;密度小的清液向离心机中心流动自动排出。发酵液通过碟片式离心机的悬浊液和清液的自动分离可实现连续性固液分离。

[0044] 发酵液通过碟片式离心机进行固液分离处理获得悬浊液,其中菌渣湿重为708.62g/L。实施例3菌渣加热处理

[0045] 高压釜可耐受压力20MPa,承受温度350℃,具有搅拌、控温、CIP功能。分别将一定量的菌渣悬浊液、1倍水稀释后的菌渣悬浊液加入高压釜中,考察不同加热温度下处理1h效果,相关实验的设置参数如表1所示。

[0046] 表1各组实验组温度设置

[0047]

样品	150℃	175℃
菌渣悬浊液	A实验	C实验
1倍水稀释菌渣悬浊液	B实验	D实验

[0048] 实施例4加热处理产物相关检测

[0049] 4.1加热处理产物固形物湿重检测

[0050] 各实验组加热处理产物样品经转速为12000rpm离心3min固液分离测定加热处理产物固形物湿重,结果见表2。

[0051] 4.2加热处理产物固形物干燥失重检测

[0052] 离心所得固形物进行鼓风干燥烘箱105℃鼓风干燥,干燥标准为连续两次干燥后的重量差异在0.3mg以下,测定加热处理产物固形物干燥失重,结果见表2。

[0053] 4.3加热处理产物离心清液化学需氧量检测

[0054] 离心所得清液根据国家标准“GB 11914-1989水质化学需氧量的测定重铬酸盐法”进行化学需氧量(COD)检测,结果见表2。

[0055] 表2各组实验检测结果

[0056]

实验组	悬浊液	A 实验	B 实验	C 实验	D 实验
固形物湿重 (g/L)	708.62	378.72	182.63	93.71	39.76

[0057]

实验组	悬浊液	A 实验	B 实验	C 实验	D 实验
固形物干燥失重 (%)	87.29	58.49	55.90	53.63	54.28
离心清液 COD (mg/L)	18600	40700	24600	123200	76000

[0058] 4.4加热处理产物中胰岛素原含量检测

[0059] 胰岛素原在该酵母表达体系中属于分泌表达,主要存在于发酵液清液中。菌渣悬浊液离心清液和实验D加热处理后清液,等浓度条件下,进行液相色谱仪检测,获得胰岛素原等代谢产物分布。检测结果显示,菌渣悬浊液经加热处理后,未检出已知活性物质胰岛素原,与发酵液清液相比(附图1),其他代谢产物也显著减少甚至未检出。说明在该加热处理条件下,已知活性物质以及其他酵母代谢产物均明显降解,结果见附图2。

[0060] 实施例5加热处理产物固液分离和处理

[0061] 加热处理产物进行卧螺离心机固液分离。在螺旋输送机内腔内,加热处理产物的固液两相因密度不同在转鼓的离心力场中获得不同的沉降速度,快速沉降的固形物沉积到转鼓内壁,随着固形物沉积的增多,螺旋叶片顶端推动固形物从出料口排出;相对较慢的清液经螺旋通道,流向液相出口,经溢流板流出。

[0062] 卧螺离心机固液分离收集固形物的干燥失重为60~65%,输送至空心桨叶式干燥机进行120~150℃干燥,最终固形物的干燥失重至15~20%,冷却后,固形物密闭包装,最终固形物重量降低至原发酵液中固形物重量的15~20%。卧螺离心机固液分离所得清液进行生化降解处理。

[0063] 碟片式离心机、高压釜、卧螺式离心机、空心桨叶式干燥机等设备均有密闭管路依次连接,通过压力、重力或输液泵实现料液输送,设备流程图见附图3。各设备均具备蒸汽灭菌设施,可实现设备和附属管路密闭化的蒸汽SIP灭菌;各设备配置CIP工作站,实现设备和附属管路的CIP清洁,满足制药行业GMP法规对发酵工艺的全程密闭化要求,以及相关设备可CIP和SIP的要求。

[0064] 除上述事实外,本发明还可以有其他实施方式,凡采用等同替换或等效变换性的技术方案,均落于本发明要求的保护范围。

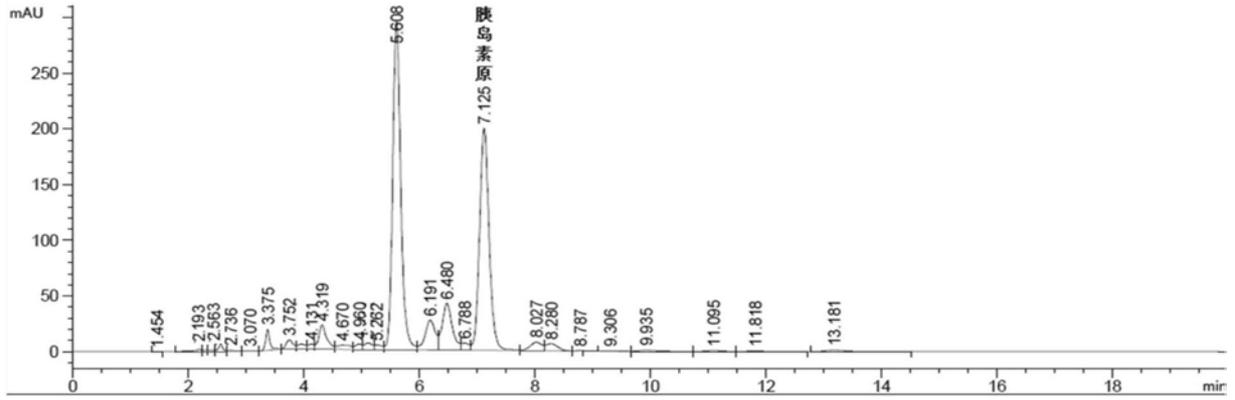


图1

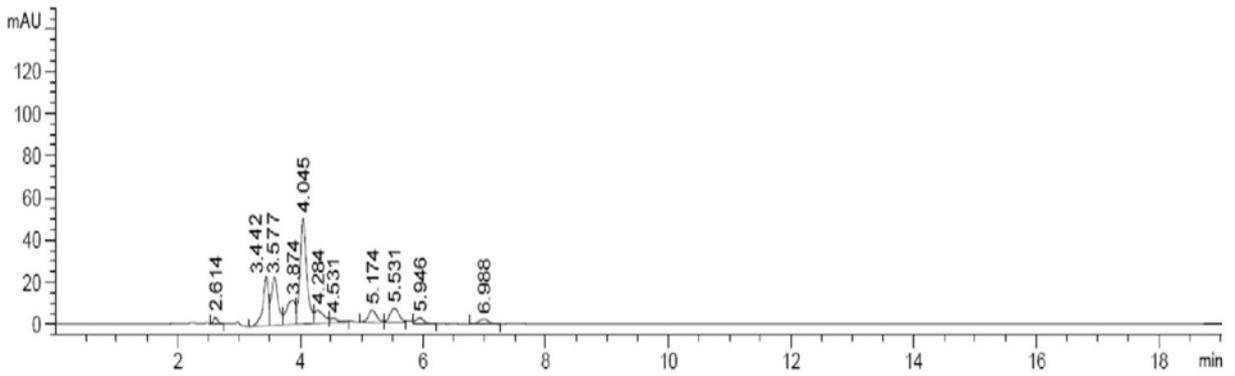


图2

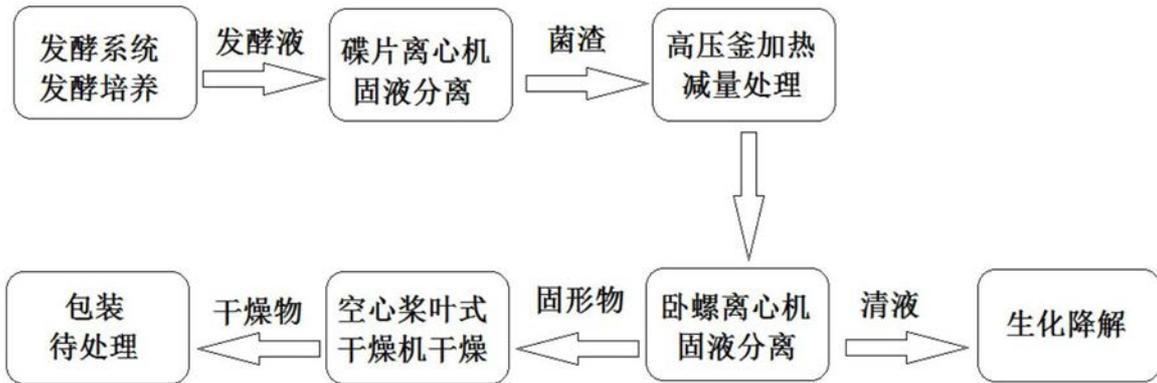


图3