

肌苷发酵生产中染菌问题的克服

孙 淑 琴

(锦州市制药一厂, 辽宁锦州)

肌苷是唯一代替人体辅酶 A 的药物。在肌苷发酵生产中, 中、后期污染杂菌问题较严重, 致使产苷单位降低, 产量下降, 给生产带来很大损失。我们从多方面入手寻找原因, 终于查明

污染来源并采取有效措施, 控制了正常发酵生产, 使产量、产率均得到较大幅度的提高。下面将我厂在克服发酵染菌的经验简介如下, 供同行参考。

(一) 我厂肌苷生产的基本情况

1. 菌种: 枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*) BP-22, 来自 BP-7171-9-1 系统。

2. 发酵设备: 20 吨发酵罐 4 个, 材质为碳钢, 内涂环氧树脂防腐, 罐体内装不锈钢蛇形盘管 4 组, 发酵液定容 13 吨, 实罐灭菌 115℃ (0.1MPa), 保压 7 分钟。总过滤器直径 1 米, 过滤介质为棉花和杆状炭。介质层次为棉花-杆状炭-棉花。棉花与杆状炭之比为 2:1。

3. 污染现象的发生时间: 经过 20 罐左右发酵批次, 在不同时间采样镜检和无菌平板检查, 发现每罐污染时间一般在 18—36 小时之间, 即发酵的中期和后期。杂菌有杆菌、小球菌、其他芽孢杆菌和噬菌体。

(二) 威胁发酵生产的杂菌来源

发酵液灭菌后, 经无菌检查, 确证灭菌彻底。那么发酵中期和中后期染菌可能来自下面几个方面: 斜面菌种带菌、摇瓶种子液、种子罐种子液、罐体有漏孔、降温水进入罐体等。对以上各因素检查后, 结果都符合生产要求, 不是造成罐体染菌的原因。于是问题集中在送风设备上。罐内杂菌很可能是随无菌风进入罐体。

根据过去的经验, 当发酵罐染菌严重时, 便采取拆总过滤器、分过滤器, 经灭菌后再吹干介质。经过这样处理只能保证下一罐生产正常, 再继续生产, 重又出现染菌现象。经过认真观察研究和试验, 我们注意到, 过滤器的棉花潮湿是造成发酵罐染菌的主要因素。于是对进入发酵罐的无菌风路进行一系列排污检查, 发现各排污孔都有污水排出。自此以后, 采取每天坚持排污。坚持 11 天后, 发酵罐中后期染菌现象消失, 发酵生产转入正常轨道, 产苷率提高到 6g/L 左右。

发酵罐染菌问题初步解决后, 对供风泵房和用风车间分别提出要求, 如泵房管理部分的冷却器, 油水分离器, 空气贮罐的排污门坚持昼夜小开着。车间的旋涡分离器, 磁环过滤器, 排

管加热器, 总过滤器, 分过滤器的排污门, 每班坚持排污, 使空压机压缩空气时形成的冷却水在送风过程中随时排出管路之外, 使空气过滤器的介质(棉花和杆状炭)保持干燥, 使之对空气确能起到除尘滤菌的惯性节流作用, 生产得以顺利进行。

(三) 克服中后期染菌的效果

肌苷发酵中、后期染菌解决后, 生产任务按计划完成, 产量产值明显提高, 节省了能源, 单耗下降, 并改变了上一罐消一次过滤器的现象。过滤器消毒的时间延长, 减少到一个月消毒一次过滤器, 降低了劳动强度, 节约工时。经过两年来的生产实践证明, 无菌风路排污后比排污前提高单位产苷约 1.5 倍(表 1)。

表 1 无菌风路排污前、后发酵罐产苷单位比较

排污前			排污后		
罐别	上罐时间 (年、月、日)	产苷率 (g/l)	罐别	上罐时间 (年、月、日)	产苷率 (g/l)
5#	1985.8.24	4.53	5#	1985.10.26	8.24
4#	1985.9.3	4.90	7#	1985.11.2	5.79
4#	1985.9.7	4.35	5#	1985.11.21	7.52
7#	1985.9.9	4.80	7#	1985.11.24	6.52
平均		4.64			6.94

从 1985 年 9 月 19 日采取排污措施后, 10 月份初见成效。排污前的 1984 年第四季度产量为 395kg, 1985 年则为 1713.9 kg, 1986 年为 1951.5 kg。1984 年肌苷总产量为 493.6 kg, 1985 年为 4038.9kg, 1986 年为 6123.8kg。由此观之, 经过排污措施, 解决了发酵中、后期染菌问题后, 正常生产得以维持, 产量、产率有较大幅度提高, 降低了生产成本, 并为选用高产菌株, 进一步提高得率打下了基础。

更 正

本刊今年第一期第 41 页登载的“元素分析法分类大豆根瘤菌”一文的外文题目应为“Classification of Soybean Rhizobia by Elemental Micro-analysis(EMA)Method”。