

林可霉素结晶条件的优选

江西国药厂(南昌市,330002) 忻丁烯 胡伙林 李 影

本厂林可霉素结晶的现行工艺控制条件为:丙酮含水 $\leq 1.5\%$,丙酮:发酵液=10:1,结晶控制温度在 14°C 左右。为了探索更佳的结晶工艺条件,我们进行了均匀设计优选试验。取得了良好的效果。

材料和方法

一、原料规格和仪器设备

林可霉素原液:275,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$

丙酮:c.p.湖北大学化工厂出品。

磁力搅拌器:型号CJJ-2,南通县分析仪器厂。

二、考察范围

结晶温度:7~ 25°C

丙酮/发酵液:7~13倍

丙酮含水份:0.6~2.4%

三、实验方法

吸取林可霉素原液25 ml,于500 ml烧杯中,加入一定量丙酮,在规定温度下,用磁力搅拌器恒速搅拌。待溶液开始混浊,将有结晶析出时,加入晶种,搅拌5分钟。待溶液澄清后,继续加入剩余的丙酮,保温静置2小时,过滤,收集晶体,烘干后称量。

四、因素位级表设计

表1 因素和水平

因素	水平	1	2	3	4	5	6	7
A.(温度)		7	10	13	16	19	22	25
B.(丙酮含水%)		0.5	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4
C.(丙酮发酵液)		7:1	8:1	9:1	10:1	11:1	12:1	13:1

根据表1因素位级表,我们选用 $u_7(7^3)$ 表进行均匀设计试验。

表2 $u_7(7^3)$

	A(温度)	B(丙酮含水%)	C(丙酮:原液)	收率%
1	$A_1(7)$	$B_2(0.9)$	$C_3(9:1)$	84.08
2	$A_2(10)$	$B_4(1.5)$	$C_6(12:1)$	85.67
3	$A_3(13)$	$B_6(2.1)$	$C_2(8:1)$	77.83
4	$A_4(16)$	$B_1(0.6)$	$C_5(11:1)$	87.71
5	$A_5(19)$	$B_3(1.2)$	$C_1(7:1)$	73.75
6	$A_6(22)$	$B_5(1.8)$	$C_4(10:1)$	84.25
7	$A_7(25)$	$B_7(2.4)$	$C_7(13:1)$	85.54

*表中收率为3次试验的平均值。

从表2数据,经微机处理,得回归方程:

$$y = 65.749 - 0.09512A - 2.3726B + 2.2021C$$

$$R(\text{相关系数}) = 0.92051$$

$$F = 5.5503$$

$$S(\text{标准偏差}) = 2.7639$$

$$N = 7$$

$$A = 7 \quad B = 0.6 \quad C = 13$$

由于 $F_{(3,3)}^{0.10} = 5.39$ $F > F_{(3,3)}^{0.10}$ F检验

通过

根据 $A=7$, $B=0.6$, $C=13$ 代入上述回归方程:

$$\begin{aligned} y_{\max} &= 65.749 - (0.095119 \times 7) \\ &\quad - (2.3726 \times 0.6) \\ &\quad + (2.2021 \times 13) = 91.93\% \end{aligned}$$

区间估计: (下转第141页)

(上接第120页)

$$Y = 91.9326 \pm (1.6448 \times 2.7639) \\ = 87.387 \sim 96.478\%$$

结 论

林可霉素结晶工艺条件,在所选择的范

围内,根据均匀设计优选,经用微机处理,其最佳工艺条件为:结晶温度 7°C ,丙酮含水量0.6%,丙酮加入量为林可霉素原液的13倍。在此条件下,其期望值收率可达91.93%左右;区间范围为:87.39~96.48%。所得晶体,经化验符合英国药典标准。