



(12)

## BREVET DE INVENTIE

Hotarirea de acordare a brevetului de inventie poate fi revocata  
in termen de 6 luni de la data publicarii

(21) Nr. cerere: **143767**

(61) Perfectionare la brevet:  
Nr.

(22) Data de depozit: **17.01.90**

(62) Divizata din cererea:  
Nr.

(30) Prioritate:

(86) Cerere internationala PCT:  
Nr.

(41) Data publicarii cererii:  
BOPI nr.

(87) Publicare internationala:  
Nr.

(42) Data publicarii hotaririi de acordare a brevetului:  
**31.05.93 BOPI nr. 5/93**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**FR 2221517**

(45) Data publicarii brevetului:  
BOPI nr.

(71) Solicitant: Institutul de Cercetari Clinico-Farmaceutice, Bucuresti - Centrul de Cercetari pentru Antibiotice,  
Iasi, RO

(73) Titular: (72)

(72) Inventatori: Sauciuc Alexandru, Ciobanu Ileana, Dogaru Filip, Poucu Constantin, Neacsu Amelia, Dumitrescu  
Virginia, Gorgan Maria-Magdalena, Efimov Vasile, Spanu Ileana, Mariuta Maria, RO

### (54) Procedeu pentru filtrarea lichidului de biosinteza, continand rifamicina B

(57) Rezumat: Se prezinta un procedeu de filtrare  
a lichidului de biosinteza, continand rifamicina B.  
Prin marirea filtrabilitatii lichidului de biosinteza,

se asigura o crestere a vitezei de filtrare, cu circa  
50% si a randamentului cu 5...7%.

Revendicari: 1

RO 106516 B1



Prezenta invenție se referă la un procedeu îmbunătățit de filtrare a lichidului de biosinteză conținând rifamicină B. Acest antibiotic face parte din clasa ansamicinelor, are un spectru larg de acțiune, al cărui potențial antimicrobian poate fi mărit prin prelucrări ulterioare și modificări chimice.

Procedeul cunoscut (Oniscu C. - *Chimia și tehnologia medicamentelor*, Editura Tehnică, 1988, pag. 164 ... 165) constă în filtrarea la temperatura mediului ambiant a lichidului de biosinteză diluat, la  $pH = 7,6 \pm 0,2$ , și spălarea pe filtru cu apă rece, în vederea epuizării miceliului.

Procedeul de filtrare decurge în general cu viteză redusă, de cca.  $30 \pm 5 \text{ l/m}^2 \cdot \text{h}$ , datorită prezenței unor substanțe de natură coloidală care colmatează stratul filtrant.

Procedeul de filtrare a lichidului de biosinteză la temperatură ambiantă și spălarea cu apă rece a miceliului pe filtru, are un randament mediu de 80%. Valoarea relativ scăzută a randamentului pentru acest procedeu se datorește slabei esorări a miceliului, precum și a spălării insuficiente, datorate filtrabilității reduse

a lichidului de biosinteză.

Prezenta invenție se referă la un procedeu de filtrare la cald ( $40 \dots 50^\circ\text{C}$ ) a lichidului de biosinteză cu  $pH = 7,6 \pm 0,2$ , la care se adaugă în prealabil adjuvant de filtrare (perlit), în proporție de 1...3% g/v. Filtrarea se efectuează prin cușă din adjuvant de filtrare (de preferință perlit), iar epuizarea miceliului are loc fie prin resuspendarea în apă și filtrarea ulterioară a suspensiei obținute, fie prin spălarea pe filtru, cu apă caldă. Încălzirea lichidului de biosinteză se poate efectua în flux continuu, utilizând un schimbător de căldură sau pe porțiuni în vas de reacție, cu agitare pe măsură ce se filtrează.

Procedeul conform invenției înlătură dezavantajele filtrării la rece, încălzirea lichidului de biosinteză la  $40 \dots 50^\circ\text{C}$  conduce la reducerea viscozității, prin termocoagularea particulelor coloidale de natură proteică și obținerea de filtrate limpezi, asigurând astfel îmbunătățirea calității filtratului.

În tabelul de mai jos prezentăm viscozitatea (determinată la moment cinetic nul) și viteza de filtrare a lichidului de biosinteză conținând rifamicină B, înainte și după tratare termică la  $40 \dots 50^\circ\text{C}$ .

*Viscozitatea și viteza de filtrare a lichidului de biosinteză înainte și după tratare termică*

| Indici urmăriți       | Viscozitate, cP |       |       | Viteză filtrare, $\text{l/m}^2 \cdot \text{h}$ |      |       |
|-----------------------|-----------------|-------|-------|------------------------------------------------|------|-------|
|                       | 1               | 2     | 3     | 1                                              | 2    | 3     |
| Inițial               | 14584           | 13245 | 23166 | 29,3                                           | 36,6 | 35,64 |
| După tratarea termică | 7850            | 6520  | 6970  | 58,3                                           | 43,5 | 68,4  |

Prin acest procedeu de filtrare la cald nu este afectată stabilitatea principiului activ, acesta s-a determinat atât spectrofotometric, cât și cromatografic.

Invenția de față prezintă următoarele

avantaje:

- creșterea vitezei de filtrare a lichidului de biosinteză cu circa 50%, permițând folosirea mai eficientă a capacității de filtrare;
- creșterea randamentului de filtrare

cu 5...7%, prin spălarea cu apă caldă sau resuspendarea în apă a miceliului parțial epuizat, esorarea avansată a acestuia ca urmare a filtrabilității mărite, ridicarea temperaturii de filtrare la 40 ... 50°C.

Se prezintă în continuare două exemple de realizare a filtrării, conform procedurii propus.

**Exemplul 1.** Un volum lichid de biosinteză ce conține 3,5 kg rifamicină B se diluează cu 125 l apă industrială. După agitare se adaugă 15 kg perlit, se continuă agitarea pentru omogenizare, apoi se corectează pH-ul la valoarea de  $7,6 \pm 0,2$  cu NaOH soluție 30%. După o oră de agitare se verifică și se corectează, la nevoie, valoarea pH-ului; acesta trebuie să se mențină în limitele prevăzute.

Lichidul de biosinteză cu  $pH = 7,4$  ... 7,8 se trimite la filtrare prin intermediul unui schimbător de căldură, tip țeavă, în țeavă încălzit cu abur, debitul se reglează în așa fel încât să se asigure încălzirea lichidului de biosinteză la 40 ... 50°C.

Se filtrează la această temperatură pe filtru rotativ pregătit cu strat filtrant. Miceliul parțial epuizat se resuspendă în apă, apoi se agită 1 ... 2 h, după care suspensia obținută se trimite la filtrarea a II-a, procedând ca la filtrarea I. În timpul filtrării, se spală miceliul pe filtru cu 0,5 volume apă încălzită la 40 ... 50°C, pentru un volum lichid de biosinteză.

Filtratele obținute se răcesc la  $20 \pm 5^\circ\text{C}$ , se amestecă și se supun prelucrării

lor ulterioare.

Se obține în total un volum de filtrat ce conține 3,15 kg rifamicină B substanță activă.

Randamentul filtrării este de 90%.

**Exemplul 2.** Se procedează ca în exemplul 1, cu deosebirea că, în loc de două filtrări, se efectuează o singură filtrare, iar epuizarea miceliului se realizează prin spălare pe filtru cu 1,5 volume apă încălzită la 40...50°C pentru un volum lichid de biosinteză.

Se obține un volum de filtrat ce conține 3,05 kg rifamicină B.

Randamentul filtrării este de 87%.

#### Revendicare

Procedeu pentru filtrarea lichidului de biosinteză conținând rifamicină B, cu un pH corectat de  $7,6 \pm 0,2$ , caracterizat prin aceea că lichidul de biosinteză se tratează cu 1... 3% g/V adjuvant de filtrare, de preferință perlit, se încălzește la 40...50°C, se filtrează pe filtru rotativ prevăzut cu un strat de adjuvant de filtrare, de preferință perlit, menținându-se temperatura constantă, după care se efectuează epuizarea miceliului prin resuspendarea acestuia în apă în raport de 1/1 vol/vol, filtrarea suspensiei obținute și spălarea pe filtru cu 0,5 vol/vol apă, la 40 ... 50°C, sau prin spălare pe filtru cu 1,5 vol/vol apă, la 40 ... 50°C.

Președintele comisiei de invenții: biolog Nicola Nicolin  
Examinator: biochim. Crețu Adina