



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

**239383**  
(11) (B1)

[51] Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 12 P 37/00

[22] Prihlášené 24 04 84  
[21] (PV 3054-84)

[40] Zverejnené 15 05 85

[45] Vydané 15 06 87

[75]

Autor vynálezu

KLIMENT JÜLIUS ing.; JAKUBČOVÁ MÁRIA ing.; DAUČÍK ADAM,  
HUDEC MILAN ing., BANSKÁ BYSTRICA

[54] Spôsob izolácie čistého fenoxymetylpenicilínu alebo benzylpenicilínu

1

2

Účelom vynálezu je spôsob izolácie čistého fenoxymetylpenicilínu alebo benzylpenicilínu z roztokov získaných extrakciou sfiltrovanej fermentačnej pôdy organickými rozpúšťadlami, za účinného odstraňovania nežiadúcich balastných látok v uvedenom izolačnom stupni.

Uvedeného účelu sa dosiahne tým, že sa na extrakciu použije zmes 70 až 99,5 obj. perc. butylacetátu a 0,5 až 30 obj. % organického rozpúšťadla miešateľného alebo aspoň čiastočne miešateľného s vodou, ako sú acetón, etanol, butanol.

Vynález sa týka spôsobu izolácie čistého fenoxymetylpenicilínu alebo benzylpenicilínu z roztokov, získaných extrakciou sfilterovanej fermentačnej pôdy organickými rozpúšťadlami.

Podstatou izolácie fenoxymetylpenicilínu alebo benzylpenicilínu je filtrácia fermentačnej pôdy za účelom odstránenia pevných častíc, filtrát fermentačnej pôdy sa spracuje extrakciou v kyslej oblasti s organickým rozpúšťadlom, ktoré nie je miešateľné s vodou, najmä butylacetátom, extrakt penicilínu sa odfarbí absorpčným činidlom, najmä aktívnym uhlím a fenoxymetylpenicilín alebo benzylpenicilín sa vyzráža vo forme solí alkalických kovov, ktoré sú málo rozpustné v organickom rozpúšťadle. Vyzrážané soli sa ďalej spracujú rôznymi čistiacimi operáciami za účelom výroby výsledných produktov, ktoré musia vyhovovať rôznym kvalitatívnym požiadavkám.

Patentové spisy, týkajúce sa extrakcie penicilínov priamo z fermentačnej pôdy, bez oddelenia pevných častíc, majú tú nevýhodu, že účinnosť extrakcie je veľmi nízka, spojená s nákladnými strojnotechnologickými zariadeniami (amer. pat. spis č. 2 758 783).

Odstraňovaním balastných látok a riešením vhodného spôsobu filtrácie fermentačnej pôdy použitím rôznych anorganických solí a vysokomolekulárnych látok sa zaoberajú pat. spisy ZSSR č. 187 241, amer. č. 2 471 597, NSR č. 941 686. Tieto postupy však odstránenie balastných látok riešia len čiastočne.

Mnohé patentové spisy sa zaoberajú zvýšením efektívnosti extrakcie, a to použitím vhodných extraktov (amer. pat. spis č. 2 509 010), vhodných organických rozpúšťadiel (francúzsky pat. spis č. 1 038 127, anglický pat. spis č. 760 351, amer. pat. spis č. 2 488 878) vhodnými povrchovoaktívnymi látkami (amer. pat. spis č. 2 481 092, pat. spis NSR č. 886 517, angl. pat. spis č. 598 597) a vhodným pH extrakcie (amer. pat. spis č. 2 482 938).

Spracovaním extraktu filtrátu fermentačnej pôdy, ktorým vo väčšine prípadov je roztok penicilínu v butylacetáte, sa zaoberajú patentové spisy, podľa ktorých sa využívajú špecifické vlastnosti fenoxymetylpenicilínu alebo benzylpenicilínu, a to hlavne tvorba málo rozpustných solí s alkalickými kovmi a kovmi alkalických zemín, napríklad sodíkom, draslíkom, vápnikom, tvorba solí so špeciálnymi organickými bázami, stálosť fenoxymetylpenicilínu v kyslých roztokoch.

Podstatou spôsobu izolácie podľa čs. pat. spisu č. 90 335 je konverzia a kryštalizácia draselných solí prídavkom vodného roztoku octanu draselného k extraktu penicilínu v organickom rozpúšťadle. Získaná draselná soľ má však nízku kvalitu, preto sa musí rekryštalizovať, niekoľkokrát premývať vhodným organickým rozpúšťadlom,

resp. u fenoxymetylpenicilínu pred rekryštalizáciou zaradiť najskôr prípravu voľnej kyseliny. Tým sa výťažnosť celého izolačného postupu značne znižuje. Odstraňovanie balastných látok zrážaním draselných solí z tzv. bohatého butylacetátu etanolickým roztokom octanu draselného a ich premývanie polárnym organickým rozpúšťadlom rieši čs. pat. spis č. 127 853. Tak u tohoto postupu, ako aj u ďalších (amer. pat. spis č. 2 719 149, angl. pat. spis č. 806 929) musia byť zaradené ďalšie už spomínané čistiace stupne, čím sa výťažnosť draselných solí znižuje na 60—70 hmotnostných % počítané na východzí bohatý butylacetát. K skráteniu a tým aj zefektívneniu izolačného postupu nedošlo ani podľa ďalších patentových spisov (franc. pat. spis č. 1 058 513, rakúsky pat. spis č. 174 153, švajč. pat. spis č. 275 965), u ktorých sa využíva tvorba solí penicilínov s alkalickými kovmi. Značnou mierou uvedené nedostatky rieši postup podľa čs. pat. spisu č. 191 597, podľa ktorého prídavkom vody a organického rozpúšťadla do odfarbeného bohatého butylacetátu pred zrážaním draselných solí sa účinne odstraňujú balastné látky, prechádzajúce z predchádzajúceho izolačného stupňa t. j. z extrakcie, do východzieho bohatého butylacetátu. Českoslov. pat. spis č. 208 049 dopĺňa tento izolačný postup o účinné odstraňovanie nezmetabolizovanej fenoxycetovej kyseliny, v prípade jej zvýšeného obsahu vo vyfermentovanej pôde.

Všetky doteraz známe postupy riešia odstraňovanie balastných látok, ktoré majú podobné, fyzikálnochemické vlastnosti ako penicilíny, vo fáze koncového spracovania draselných solí, t. j. vo fáze bohatý butylacetát — draselná soľ, čo v niektorých prípadoch, pri veľkom rozptyle množstva balastných látok môže spôsobovať ťažkosti. Tento nedostatok sa podarilo odstrániť spôsobom izolácie čistého fenoxymetylpenicilínu alebo benzylpenicilínu z roztokov získaných extrakciou sfilterovanej fermentačnej pôdy organickými rozpúšťadlami.

Podstata vynálezu spočíva v tom, že na extrakciu sa použije zmes 70 až 99,5 obj. % butylacetátu a 0,5 až 30 obj. % organického rozpúšťadla, miešateľného alebo aspoň čiastočne miešateľného s vodou, ako sú aceton, butanol, etanol.

Spôsob podľa vynálezu vychádza z poznatku, že fermentačná pôda oboch penicilínov obsahuje okrem balastných látok bielkovinového charakteru a organických solí aj látky s príbuznými fyzikálnochemickými vlastnosťami k obojmu penicilínom. Sú to hlavne p-hydroxyfenoxymetylpenicilín, penicilín K, X, F, dihydro F a ich rozkladné produkty.

Autori zistili, že tieto látky pri extrakcii v kyslej oblasti zmesou butylacetátu a organického rozpúšťadla, miešateľného alebo aspoň čiastočne miešateľného s vodou, sa

2 až 4-krát účinnejšie odstraňujú, ako pri extrakcii samotným butylacetátom. Tento efekt je spôsobený dobrou rozpustnosťou balastných látok v niektorých vodných roztokoch organických rozpúšťadiel, ako sú acetón, butanol, etanol, čo v konečnom dôsledku spôsobuje, že pri extrakcii 2 až 4-krát väčšie množstvo týchto látok odchádza v odpadnej pôde. Tým je bohatý butylacetát, ktorý je východným medziproduktom pre ďalšie izolačné stupne lepšej kvality, čo priaznivo ovplyvňuje zefektívnenie ďalšieho izolačného postupu.

Draselná soľ fenoxymetylpenicilínu alebo benzylpenicilínu, využitím princípu podľa tohoto vynálezu môže sa pripraviť napríklad tak, že extrakt penicilínu, získaný extrakciou zmesi butylacetát – acetón sa odfarbí aktívnym uhlím, draselná soľ sa vyžráža nasýteným vodným roztokom octanu draselného v prítomnosti vody, premyje sa etanolom a acetónom a vysuší.

Draselná soľ pripravená u fenoxymetylpenicilínu alebo benzylpenicilínu týmto spôsobom je takej čistoty, že vyhovuje všetkým predpísaným liekopisným kritériám.

Postupom podľa tohoto vynálezu je možné vo zvýšenom výťažku, pri úspore surovínových nákladov, za zachovania dobrej kvality výsledných produktov, vyrobiť čistú draselnú soľ fenoxymetylpenicilínu alebo benzylpenicilínu.

Nasledujúce príklady spôsob podľa vynálezu len dopĺňajú, ale nijak neobmedzujú.

#### Príklady prevedenia

##### Príklad 1

K 3 000 ml vodného roztoku fenoxymetylpenicilínu o koncentrácii 15 200 mj/ml, získaného filtráciou fermentačnej pôdy a premytím filtračného koláča vodou, bolo pridané 450 ml butylacetátu a 50 ml acetónu a za miešania roztok bol upravený 10 obj. percentnou kyselinou sírovou na hodnotu pH 2,9. Roztok bol miešaný 15 min, potom bola oddelená vodná fáza od butylacetátovej a stanovený obsah penicilínu. Vo vodnej fáze bolo stanovené 980 mj/ml a v butylacetátovej 98 500 mj/ml. K butylacetátovej fáze o objeme 400 ml bolo pridané 2,0 gramov aktívneho uhlia, suspenzia bola miešaná 45 min. a aktívne uhlie odfiltrované.

Filtračný koláč bol prekrytý 20 ml čistého butylacetátu. Získané 410 ml odfarbeného extraktu o koncentrácii 97 400 mj/ml. K odfarbenému extraktu bolo pridané 40 ml vody a za miešania 4 ml nasýteného vodného roztoku octanu draselného. Po 15-tich min miešania bolo pridané ďalších 32 ml nasýteného vodného roztoku octanu draselného a suspenzia miešaná 30 min. Po od-

separovaní draselná soľ bola premytá etanolom a acetónom a vysušená.

Získané 24,4 g bielej kryštalickej soli o účinnosti 1 500 mj/mg t. j. 80,3 %, počítané na filtrát fermentačnej pôdy. Pomer absorbcie  $A_{268}/A_{274}$  bol 1,21.

##### Príklad 2

Postup rovnaký ako v príklade 1, s tým rozdielom, že fenoxymetylpenicilín z filtrátu fermentačnej pôdy bol extrahovaný 450 mililitrov butylacetátu a 50 ml butanolu. Získané 24,8 g bielej kryštalickej soli o účinnosti 1 490 mj/mg, t. j. 81,0 %, počítané na filtrát fermentačnej pôdy. Pomer absorbcie  $A_{268}/A_{274}$  bol 1,22.

##### Príklad 3

Postup rovnaký ako v príklade 1, s tým rozdielom, že fenoxymetylpenicilín z filtrátu fermentačnej pôdy bol extrahovaný 450 mililitrami butylacetátu a 50 ml etanolu. Získané 23,9 g bielej kryštalickej soli o účinnosti 1 500 mj/mg, t. j. 78,6 %, počítané na filtrát fermentačnej pôdy. Pomer absorbcie  $A_{268}/A_{274}$  bol 1,21.

##### Príklad 4

Postup rovnaký ako v príklade 1, s tým rozdielom, že na spracovanie bol braný vodný roztok benzylpenicilínu o koncentrácii 15 600 mj/ml získaný filtráciou fermentačnej pôdy a premytím filtračného koláča vodou.

Získané 23,7 g bielej kryštalickej soli o účinnosti 1 550 mj/mg, t. j. 78,5 %, počítané na filtrát fermentačnej pôdy.

##### Príklad 5

Postup rovnaký ako v príklade 1, s tým rozdielom, že na spracovanie bol braný vodný roztok benzylpenicilínu o koncentrácii 15 600 mj/ml a benzylpenicilín bol extrahovaný 450 ml butylacetátu a 50 ml butanolu.

Získané 24,2 g bielej kryštalickej soli o účinnosti 1 560 mj/mg, t. j. 80,7 %, počítané na filtrát fermentačnej pôdy.

##### Príklad 6

Postup rovnaký ako v príklade 1, s tým rozdielom, že na spracovanie bol braný vodný roztok benzylpenicilínu o koncentrácii 15 600 mj/ml a benzylpenicilín bol extrahovaný 450 ml butylacetátu a 50 ml etanolu.

Získané 24,1 g bielej kryštalickej soli o účinnosti 1 560 mj/mg t. j. 80,3 %, počítané na filtrát fermentačnej pôdy.

## PREDMET VYNÁLEZU

1. Spôsob izolácie čistého fenoxymetylpenicilínu alebo benzylpenicilínu z roztokov získaných extrakciou sfiltrovanej fermentačnej pôdy organickými rozpúšťadlami vyznačujúci sa tým, že na extrakciu sa použije zmes 70 až 99,5 obj. % butylacetátu a 0,5 až 30 obj. % organického rozpúšťadla miešateľného alebo aspoň čiastočne miešateľného s vodou, ako sú acetón, butanol, etanol.

2. Spôsob izolácie podľa bodu 1, vyzna-

čujúci sa tým, že na extrakciu sa použije zmes 95 obj. % butylacetátu a 5 obj. % acetónu.

3. Spôsob izolácie podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že na extrakciu sa použije zmes 95 obj. % butylacetátu a 5 obj. % butanolu.

4. Spôsob izolácie podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že na extrakciu sa použije zmes 95 obj. % butylacetátu a 5 obj. % etanolu.