



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2018 00548**

(22) Data de depozit: **25/07/2018**

(41) Data publicării cererii:
30/01/2020 BOPI nr. **1/2020**

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA TEHNICĂ "GHEORGHE
ASACHI" DIN IAȘI, STR. PROF. DR. DOC.
DIMITRIE MANGERON NR. 67, IAȘI, IS, RO;
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "GRIGORE POPA",
STR.UNIVERSITĂȚII NR.16, IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• CAȘCAVAL DAN, ȘOS.BĂRNOVA, NR.29,
C, IAȘI, IS, RO;
• GALACTION ANCA IRINA, STR.N.GANE,
NR.30, IAȘI, IS, RO;
• POSTARU MĂDĂLINA, STR. SUCIDAVA,
NR.21, BL.21, SC.D, AP.65, ROMAN, NT,
RO;
• TUCALIUC ALEXANDRA, STR.OANCEA,
NR.22, BL. 352, SC.B, AP.4, IAȘI, IS, RO

(54) **PROCEDEU DE SEPARARE A ACIDULUI
7 - AMINOCEFALOSPORANIC**

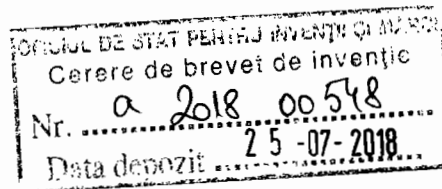
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de separare a acidului 7-aminocefalosporanic din soluții apoase sau din mediile rezultate din reacții chimice și enzimatică. Procedul, conform invenției, constă în extracția reactivă a soluției apoase care conține acidul 7-aminocefalosporanic cu n-heptan care conține acid di-(2-etilhexil)-fosforic în concentrație de 20 g/l, sub agitarea intensă a fazelor,

la o temperatură de 25°C, timp de 1 min, urmată de reextracția acidului 7-aminocefalosporanic din extract cu o soluție apoasă de acid clorhidric, sub agitare, la temperatura de 25°C timp de 1 min, cu un randament de extracție de 97,5%.

Revendicări: 1





PROCEDEU DE SEPARARE A ACIDULUI 7-AMINOCEFALOSPORANIC

DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția se referă la un procedeu original de separare a acidului 7-aminocefalosporanic din soluții apoase sau din mediile rezultate din reacții chimice și enzimatic.

Acidul 7-aminocefalosporanic este un intermediar utilizat pentru obținerea, prin sinteză chimică sau enzimatică, a cefalosporinelor semisintetice, antibiotice cu o largă utilizare în tratamentul infecțiilor (în piața farmaceutică aceste antibiotice ocupă circa 30% la nivel global) [1].

Procedeele de obținere a acestui derivat beta-lactamic se bazează pe procese fermentative cuplate cu sinteza chimică sau enzimatică. Într-o primă etapă, se obține cefalosporina C prin biosinteză cu ajutorul microorganismelor *Cephalosporium acremonium* (sin. *Acremonium scryogenum*) sau *Penicillium chrysogenum*, cultivate pe medii specifice. Ulterior, cefalosporina C este dezacilată la acid 7-aminocefalosporanic prin metode chimice sau enzimatic. Procedeele enzimatic de dezacilare sunt cele mai eficiente, atât din punct de vedere al consumului de materiale și energie, cât și al impactului asupra mediului înconjurător. În acest scop se utilizează *cefalosporina-C-acilaza* în stare pură, situație în care costurile obținerii acidului 7-aminocefalosporanic sunt mai ridicate, sau se pot utiliza celulele microbiene producătoare de *cefalosporina-C-acilaza* (*Achromobacter xylosoxidans*, *Aeromonas sp.*, *Arthrobacter viscosus*, *Bacillus laterosporus*, *Escherichia coli*, *Flavobacterium sp.*, *Paecilomyces sp.*, *Pichia pastoris*, *Pseudomonas sp.*) [1-4].

În prezent se cunosc procedeele de separare și purificare a acidului 7-aminocefalosporanic din soluții apoase rezultate în urma transformărilor chimice sau enzimatic, care se realizează prin adsorbție, cristalizare la punctul izoelectric sau prin extracție cu derivați aminici (di-n-

octylamina, tri-n-octilamina, Amberlite LA-1, Amberlite LA-2, Aliquat 336) dizolvați în acetat de butil [5-8].

Procedeele cunoscute și aplicate în prezent prezintă următoarele dezavantaje:

- necesită un consum ridicat de materiale;
- necesită un consum ridicat de energie pentru etapele de concentrare, răcire, cristalizare;
- produc cantități ridicate de material solid adsorbant rezidual, care trebuie regenerat;
- nu permit separarea selectivă a acidului 7-aminocefalosporanic din mediile enzimaticе, datorită coextracției altor componenți existenți în mediu (acizi carboxilici, în principal acid adipic).

Scopul invenției îl reprezintă utilizarea unui procedeu original de separare a acidului 7-aminocefalosporanic prin extracție reactivă.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în separarea acidului 7-aminocefalosporanic din soluțiile apoase sau din mediile rezultate în urma transformărilor chimice sau enzimaticе prin solubilizarea sa într-un solvent organic, în prezența unui extractant.

Invenția are aplicabilitate în industria farmaceutică și chimică.

Procedeele conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- prin utilizarea extracției reactive se reduce numărul etapelor necesare și se elimină consumurile suplimentare de materiale și energie și, implicit, costurile aferente;
- prin acest procedeu se obțin randamente finale ridicate ale separării acidului 7-aminocefalosporanic;
- prin acest procedeu se obțin selectivități ridicate ale separării acidului 7-aminocefalosporanic de produșii secundari de reacție din mediile obținute prin transformări chimice sau enzimaticе;
- aplicarea acestui procedeu evită pierderile de acid 7-aminocefalosporanic;
- procedeele se poate aplica folosind orice extractor utilizat la nivel industrial;
- solventul (amestecul de acid di-(2-etilhexil)-fosforic și n-heptan) utilizat la extracția reactivă poate fi regenerat și utilizat practic într-un număr nelimitat de cicluri de separare;
- procedeele este ecologic, datorită lipsei toxicității solventului și a regenerării continue a acestuia.

Procedeu, conform invenției, constă în două etape: în prima etapă se separă acidul 7-aminocefalosporanic din soluția apoasă rezultată de la sinteza chimică sau enzimatică prin extracția sa reactivă selectivă cu o soluție de 20 g/l acid di-(2-etilhexil)-fosforic în n-heptan, iar în etapa a doua se realizează reextracția acidului 7-aminocefalosporanic din extractul obținut în prima etapă cu o soluție apoasă de acid clorhidric. Ambele etape se desfășoară la 25°C, timp de 1 minut.

Se dau mai jos câteva exemple de realizare a invenției :

Exemplul I

Se prepară 50 ml soluție apoasă care conține 1 g/l acidul 7-aminocefalosporanic. Se corectează pH-ul soluției apoase la valoarea 2 cu o soluție 2% acid sulfuric. Soluția astfel obținută se supune extracției cu 50 ml n-heptan care conține 20 g/l acid di-(2-etilhexil)-fosforic, într-o coloană de sticlă de 250 ml prevăzută cu un sistem de agitare vibratorie care realizează o amestecare intensă a fazelor (agitare vibratorie cu frecvența vibrațiilor de 50 s^{-1} și amplitudinea de 5 mm), la temperatura de 25°C, timp de 1 minut. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentul extracției acidului 7-aminocefalosporanic este de 99%.

Extractul se supune reextracției, în aceeași coloană de extracție și în aceleași condiții de operare, cu 50 ml soluție apoasă de acid clorhidric având pH-ul egal cu 1. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentul reextracției acidului 7-aminocefalosporanic din n-heptan este de 98%.

Raportat la soluția apoasă inițială, randamentul total al separării acidului 7-aminocefalosporanic este de 97%.

Regenerarea soluției de acid di-(2-etilhexil)-fosforic în n-heptan se realizează simultan cu reextracția acidului 7-aminocefalosporanic.

Exemplul II

Se prepară 50 ml soluție apoasă care conține 1 g/l acidul 7-aminocefalosporanic și 1 g/l acid adipic (produs secundar rezultat din procesul de dezacilare enzimatică a cefalosporinei C). Se corectează pH-ul soluției apoase la valoarea 2 cu o soluție 3% acid sulfuric. Soluția astfel obținută se supune extracției cu 50 ml n-heptan care conține 20 g/l acid di-(2-etilhexil)-fosforic,

într-o coloană de sticlă de 250 ml prevăzută cu un sistem de agitare vibratorie care realizează o amestecare intensă a fazelor (agitare vibratorie cu frecvența vibrațiilor de 50 s^{-1} și amplitudinea de 5 mm), la temperatura de 25°C , timp de 1 minut. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentele extracției acestor acizi sunt: 98,5% acidul 7-aminocefalosporanic, 1% acid adipic.

Extractul se supune reextracției, în aceeași coloană de extracție și în aceleași condiții de operare, cu 50 ml soluție apoasă de acid clorhidric având pH-ul egal cu 1. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentele reextracției compușilor din solventul organic sunt: 97,5% acidul 7-aminocefalosporanic, 0% acid adipic.

Raportat la soluția apoasă inițială, randamentul total al separării acidului 7-aminocefalosporanic este de 96%, în timp ce acidul adipic nu se regăsește în faza apoasă finală.

Regenerarea soluției de acid di-(2-etilhexil)-fosforic în n-heptan se realizează simultan cu procesul de reextracție. Pentru perfectarea regenerării solventului și eliminarea resturilor de acid adipic din solvent, reextracția se poate realiza în două etape. Prima etapă se realizează prin reextracția acidului 7-aminocefalosporanic conform procedeul descris anterior. În a doua etapă, acidul adipic se reextrage cu 50 ml soluție 5% carbonat de sodiu, în aceleași condiții de operare ca în cazul reextracției acidului 7-aminocefalosporanic.

PROCEDEU DE SEPARARE A ACIDULUI 7-AMINOCEFALOSPORANIC

REVENDICARI

Procedeul separare a acidului 7-aminocefalosporanic din soluția apoasă obținută prin dezacilare chimică sau enzimatică a cefalosporinei C **caracterizat prin aceea că** soluția apoasă care conține acidul 7-aminocefalosporanic se supune extracției reactive cu n-heptan care conține acid di-(2-etilhexil)-fosforic în concentrație de 20 g/l, sub o agitare intensă a fazelor, la o temperatură de 25°C, timp de 1 min, urmată de reextracția acidului 7-aminocefalosporanic din extract cu o soluție apoasă de acid clorhidric, sub o agitare intensă a fazelor, la o temperatură de 25°C, timp de 1 min.