

32. Mario MAURI. — Il ricupero della N-etilpiperidina nel ciclo di lavorazione della penicillina G.

Riassunto. — Allo scopo di ridurre il costo di produzione della penicillina G., si è cercato di trovare il migliore metodo di ricupero della N-etilpiperidina, base impiegata per precipitare l'acido penicillinico dai solventi organici.

Si è cercato di perfezionare il metodo generalmente usato per ricuperi di questo tipo, consistente in una estrazione con acido minerale, in una successiva alcalinizzazione per liberare la base dal sale formatosi e nella rettifica del prodotto recuperato.

Dopo vari tentativi si sono avute rese di ricupero medie del 95% ed il prodotto così ottenuto si è dimostrato del tutto simile alla base di partenza.

Il metodo di ricupero è stato studiato in modo da rendere le operazioni molto semplici, cercando anche di eliminare tutte le sgradevoli esalazioni che si liberano durante la lavorazione.

E' stato costruito un piccolo impianto che si è dimostrato perfettamente rispondente allo scopo.

Résumé. — Dans le but de réduire le coût de la production de la pénicilline G., on a cherché la meilleure méthode de récupération de la N-éthylpiperidine, base que l'on emploie pour précipiter l'acide penicillinique des solvants organiques.

On a cherché de perfectionner la méthode généralement employée pour des récupérations de ce genre, qui consiste en une extraction avec un acide minéral suivie par une alcalinisation pour libérer la base du sel qui s'est formé et en une rectification du produit récupéré.

Après plusieurs essais on a obtenu des rendements moyens de récupération au 95% et le produit ainsi récupéré s'est montré tout-à-fait semblable à la base originelle.

La méthode de récupération a été de façon à rendre les opérations très simples, en cherchant aussi à éliminer toutes les exhalations fastidieuses qui se libèrent pendant le travail.

On a construit une petite installation qui correspond parfaitement au but que l'on poursuit.

Summary. — With a view to reducing the production cost of penicillin G., research has been carried out to find the best method for

recovering N-Ethylpiperidine, the base employed to precipitate penicillic acid from the organic solvent.

Attempts have been made to perfect the method generally used for this type of recovering, which consist of extraction with mineral acid and subsequent alkalization to free the salt base formed and distill the recovered product.

After various attempts, an average of 95% has been recovered and the product so obtained has been shown to be in every way identical to the base which was used to start.

The method has been worked out so as to make the operations very simple while at the same time it has been sought to eliminate the objectionable exhalations given off during the work.

A small installation has been constructed which has proved to be perfectly adequate for the purpose.

Zusammenfassung. — Zwecks Verminderung der Herstellungskosten von Penicillin G. wurde der beste Weg zur Wiedergewinnung des als Base zum Niederschlag der Penicillin-Säure aus organischen Lösemitteln verwendeten N-Aethyl-Piperidin gesucht.

Man versuchte, die allgemeine Methode für eine Wiedergewinnung dieser Art zu vervollkommen, und zwar handelt es sich hierbei um eine Extraktion mit Mineral-Säure mit nachfolgender Alkalinisierung zwecks Ausscheidens der gebildeten Salze aus der Base und Rektifizierung des wiedergewonnenen Produkts.

Nach verschiedenen Versuchen wurden Durchschnittsergebnisse in Höhe von 95% erzielt, wobei das Endprodukt sich als in jeder Hinsicht dem Ausgangsprodukt ähnlich erwies.

Es ist gelungen, ein in seinen Operationen sehr einfaches Verfahren auszuarbeiten. Hierbei wurde auch versucht, sämtliche bei dem Verfahren auftretenden unangenehmen Ausdünstungen völlig auszuschalten.

Eine kleine Anlage wurde aufgestellt, die sich als vollkommen zweckentsprechend erwiesen hat.

Nell'industria chimica il ricupero delle sostanze pregiate, eventualmente usate nel ciclo di lavorazione, costituisce sempre un problema assai importante.

Anche nella produzione della penicillina si rende necessario recuperare varie sostanze (p. es. la N-etilpiperidina, l'acetato d'amile, l'acetato di butile, l'acetone e l'alcool butilico) allo scopo di ridurre il costo

del prodotto finito e per aver maggior autonomia nell'approvvigionamento di esse.

Come è noto, la N-etilpiperidina, che per brevità in questo lavoro sarà denominata NEP, è uno dei reattivi usati per precipitare l'acido penicillinico dalla sua soluzione in acetato d'amile. E poichè tale base organica è di alto costo e di non facile approvvigionamento si è ritenuto utile studiare il metodo industriale più idoneo al suo ricupero.

Sarà qui utile ricordare che non tutta la NEP usata in una precipitazione si lega con l'acido penicillinico, anzi, la maggior parte di essa neutralizza i vari acidi organici estratti dal brodo di coltura del *Penicillium Chrysogenum*.

Soltanto una percentuale piccola (talvolta meno del 5%) si salifica stechiometricamente con l'acido penicillinico; il ricupero di questa parte si fa quando il sale di NEP della penicillina G viene trasformato in altro sale, ad esempio nel sale di potassio o di sodio.

In alcune esperienze preliminari si provò a ricuperare la NEP con il metodo generalmente usato per molte basi organiche, consistente nell'estrarre dapprima la base (sciolta in acetato d'amile sotto forma di sale di acido organico) a mezzo di un acido minerale, nel trattare la soluzione acida così ottenuta con alcali per mettere in libertà la NEP. Per successiva estrazione con solvente organico e per distillazione frazionata del miscuglio si ricuperava la base.

In pratica si procedeva nella seguente maniera: dopo di aver precipitato e filtrato il sale di NEP della penicillina G, la soluzione rimanente, composta da circa 65 parti di acetato d'amile e di circa 35 parti di acetone, veniva sottoposta a distillazione per liberarla della maggior parte dell'acetone.

Il liquido residuo, costituito prevalentemente da acetato d'amile, contenente i sali di NEP dei molti acidi organici estratti dal brodo di coltura, veniva trattato con soluzione al 20 - 25% di acido fosforico, facendo uso delle stesse centrifughe estrattrici in controcorrente mod. Podbielniak, normalmente impiegate nel processo di estrazione della penicillina dai brodi.

Da questa soluzione, contenente la base come sale dell'acido minerale adoperato, si spostava la NEP mediante aggiunta di una soluzione concentrata di idrato sodico.

La soluzione alcalina veniva inviata nelle centrifughe estrattrici in controcorrente ad un solvente organico (trielina, etere, ecc.). Si otteneva così una soluzione diluita di NEP che per distillazione del solvente dava la base organica.

Gli inconvenienti presentati da questo procedimento erano parecchi:

1) Troppi passaggi per arrivare dall'acetato di partenza al prodotto recuperato, con conseguente basso rendimento totale (al massimo 60 - 70%).

2) Il ciclo operativo risultava troppo lungo.

3) La NEP così ottenuta, contenendo ancora acetato d'amile, acetone, acqua e solvente, aveva un basso grado di purezza (massimo 80%). Sarà qui utile ricordare che la NEP bolle a 128° e forma con l'acqua un azeotropo che bolle a 91°; l'acetato d'amile commerciale bolle da 120° a 148° circa e forma con l'acqua un azeotropo che bolle a 92°. La presenza di acetone (p.c. 56°) e del solvente rendono ancora più difficile la separazione della NEP per distillazione frazionata. Vedremo in seguito come, operando con metodo diverso, tale difficoltà sia stata superata.

4) Durante le varie operazioni si liberava un forte e sgradevole odore che rendeva la lavorazione particolarmente disagiata, specialmente nelle fasi di estrazione in centrifuga, dove è estremamente difficile eliminare totalmente le perdite.

* * *

In base a tali esperienze e per ovviare ai suddetti inconvenienti è stato messo a punto questo metodo che permette di recuperare la NEP usata nella precipitazione della penicillina con una resa media del 95%.

Com'è noto, il liquido, dal quale è stato precipitato e filtrato il sale di NEP della penicillina G e su cui si opera, è costituito da un miscuglio di acetato d'amile e acetone (nel rapporto 2:1) che contiene i vari sali di NEP degli acidi organici estratti dal terreno di coltura.

Ad esso viene aggiunto, sotto forte agitazione, una soluzione di acido fosforico (o solforico) al 40% portando intorno a 2 il pH della soluzione acquosa che si separa.

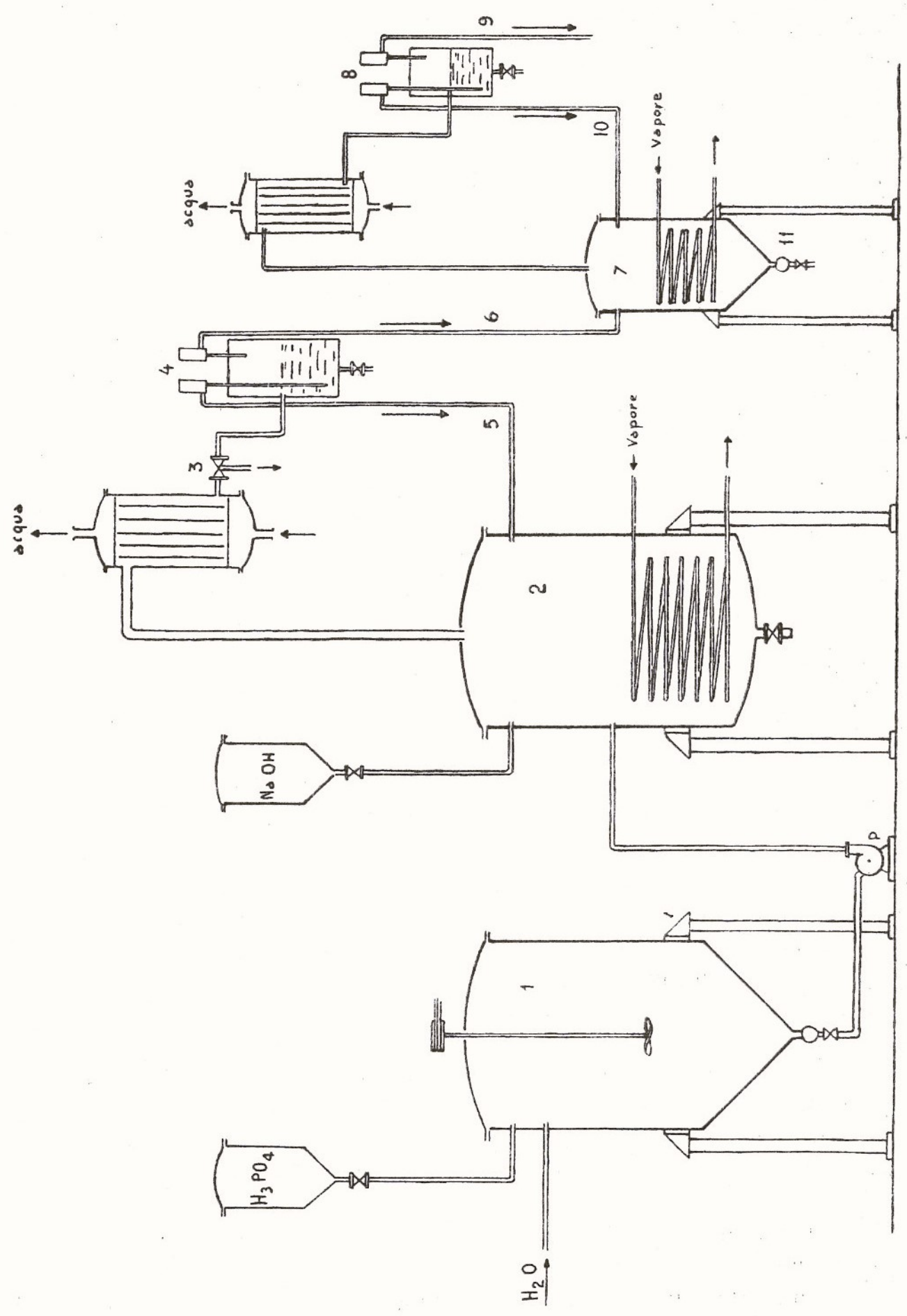
In queste condizioni si forma il sale di NEP dell'acido usato, sale che passa in soluzione nell'acqua.

Si lascia stratificare, si separa questo primo strato acquoso e successivamente si fanno altre due estrazioni con acqua, controllando il pH.

Conviene adoperare l'acido concentrato e poca acqua nei lavaggi per non estrarre molto acetone, la solubilità del quale è molto più grande in acqua che in acetato d'amile.

E' necessario, per avere la certezza di una buona resa di ricupero, assicurarsi, mediante analisi, che tutta la NEP sia stata estratta dall'acetato di amile.

IMPIANTO PER IL RICUPERO DELLA N. ETIL - PIPERIDINA



Questa prima operazione (estrazione) viene fatta nel serbatoio (1) (vedi figura) che deve essere chiuso per eliminare le esalazioni, e munito di agitatore per poter mescolare bene i solventi organici con la soluzione acquosa.

Durante lo scarico la separazione dei due strati viene controllata mediante apposita spia di vetro.

La soluzione acquosa contiene oltre alla NEP salificata, anche il 10 per cento circa di acetato d'amile ed il 10% circa di acetone. Per ottenere la base organica con un alto titolo di purezza, occorre ora eliminare completamente questi solventi per distillazione.

Riscaldando con vapore la soluzione di cui sopra si ha in un primo tempo la eliminazione della maggior parte dell'acetone presente, successivamente a 92° C evapora tutto l'acetato d'amile sotto forma di azeotropo con l'acqua finchè, giunti intorno ai 100° C, si è certi di aver eliminati totalmente entrambi i solventi.

In media tale operazione comporta l'evaporazione di circa un quarto del volume iniziale. La NEP, che è salificata, non distilla.

Questa operazione viene fatta nel distillatore (2) che deve essere di acciaio inossidabile o, meglio, di Hastelloy. Il miscuglio di acetato-acetone-acqua si scarica, dopo condensazione, per mezzo del rubinetto a tre vie (3) evitando che passi nel decantatore (4).

A questo punto si deve aggiungere idrato sodico, in soluzione concentrata, fino a portare il pH della soluzione a 11 - 12, per mettere in libertà la base.

Occorre notare che se l'aggiunta viene fatta subito dopo la distillazione, cioè quando la temperatura è circa 90° C., distilla subito un azeotropo formato da acqua e NEP.

Il fatto che la NEP distilli assieme ad acqua a temperatura inferiore a 100° C., rende il metodo più vantaggioso e rapido, non occorrendo evaporare prima tutta l'acqua, per poter distillare poi la base a 128° C. suo punto d'ebollizione.

Dopo aver distillato quasi tutta la NEP a 92°, si continua il riscaldamento con vapore fino a 100° C. Oltre questa temperatura la quantità di NEP rimasta nel distillatore è del tutto trascurabile e tale da non giustificare ulteriore riscaldamento. La fine della distillazione viene controllata mediante titoli sul condensato, prelevato mediante il rubinetto (3).

A differenza dell'acetato-acetone-acqua distillato in precedenza, il miscuglio acqua-NEP viene inviato per mezzo del rubinetto (3) al decantatore separatore (4). Il distillato si stratifica nel decantatore. Il primo strato, quello superiore, è composto da NEP che contiene il 15% di

acqua, il secondo quello inferiore, da acqua che contiene il 4% di NEP, alla temperatura di circa 20° C.

Lo strato inferiore, mentre la distillazione procede, ritorna mediante il tubo (5) nel distillatore (2).

Lo strato superiore, mediante il tubo (6), viene inviato nel distillatore (7) per la rettifica della NEP all'85%.

A tal fine si possono seguire due vie:

a) La NEP all'85% viene distillata nell'apparecchio (7) e, per mezzo del decantatore (8) si elimina in modo continuo l'acqua attraverso lo scarico (9) riciclando la NEP con la tubazione (10) fino ad ottenere in (7) la base ad alta gradazione.

L'acqua, contenente il 4% c.a. di NEP, che si scarica dalla tubazione (9) viene unita alla soluzione acida della successiva operazione di ricupero.

Si avrebbe un notevole vantaggio, specialmente quando la quantità di NEP da recuperare è grande, sostituendo il distillatore (7) con una colonna di rettifica.

b) si può trarre utilità dal fatto che la solubilità dell'acqua nella NEP è inversamente proporzionale alla temperatura: riscaldando quindi la NEP all'85% si ha separazione di acqua.

Pertanto, disponendo di un distillatore munito di uno scarico di fondo con spia di vetro (11), si può accertare la separazione dei due strati eliminando via via l'acqua che si separa durante il riscaldamento. L'acqua contiene meno dell'1% di NEP e si unisce alla soluzione acida della successiva operazione di ricupero.

Basta infine levare un po' di teste e la base, che rimane nel distillatore, ha un titolo del 97 - 98%, più che sufficiente per l'uso cui è destinata.

L'eliminazione dell'acqua, se fatta in questo secondo modo, si dimostra particolarmente vantaggiosa consentendo un notevole risparmio di tempo e di lavoro per il fatto che l'acqua che si separa non contiene quasi NEP, acqua che altrimenti andrebbe tutta distillata, assieme alla quantità di NEP competente all'azeotropo.

I rendimenti ottenuti operando su quantità di acetato d'amile di partenza variabili da 1 a 700 lt., contenenti un massimo di 65 Kg. di NEP (su 700 lt. di acetato d'amile) sono stati quasi costantemente del 95 per cento.

Il ricupero della NEP legata stechiometricamente alla penicillina G viene fatto, come già accennato, al momento della trasformazione di detto sale in sale di sodio, potassio, ecc.

Il sale di NEP viene sciolto in acqua ed estratto a pH2 in acetato d'amile. In questo modo si ottiene una soluzione di acido penicillinico in acetato d'amile, dalla quale verrà poi precipitato un altro sale di penicillina ed una soluzione di fosfato di NEP in acqua.

Questa soluzione acquosa viene trasferita nel distillatore (2) assieme all'altra soluzione acquosa acida ottenuta nel ricupero della NEP di cui si è precedentemente parlato.

COSTO DEL RECUPERO.

Sulla base di quanto sopra esposto, il costo del ricupero viene determinato sommando le seguenti voci: acido fosforico o solforico, idrato sodico, vapore, acqua, energia elettrica e mano d'opera. Di queste voci la sola mano d'opera è praticamente indipendente dalla quantità di miscuglio trattato: è ovvio pertanto che, compatibilmente con le dimensioni dell'impianto, conviene trattare in ogni operazione la maggior quantità possibile.

Non si può quindi determinare un costo se non si è prima stabilita la quantità di miscuglio da sottoporre al ricupero per ogni ciclo operativo. Comunque per dare un ordine di grandezza si può dire che partendo da 400 Kg. di miscuglio così composte: acetato d'amile Kg. 60, acetone Kg. 30, NEP (salificata agli acidi organici) Kg. 10, il costo del ricupero si aggira sulle L. 7.000, pari a circa L. 740 per un Kg. di NEP recuperata, con resa del 95%.

La voce che più incide sul costo è quello dell'acido fosforico da cui risulta chiaro che, disponendo di un distillatore costruito in un buon materiale antiacido (tipo Hastelloy) si avrebbe un notevole vantaggio usando l'acido solforico che costa molto meno.

La quantità di vapore impiegata per il riscaldamento è di circa chilogrammi 20 di vapore saturo a 2,5 atm., in buon accordo con il calcolo teorico fatto tenendo conto dei vari calori specifici.

Il costo dell'acqua per i vari refrigeranti e dell'energia elettrica per l'agitazione è trascurabile rispetto alle altre voci.

* * *

Da questi dati risulta chiaro che, con il presente sistema di ricupero, la precipitazione della penicillina sotto forma di sale di N-etilpiperidina è particolarmente conveniente. Oltre al vantaggio economico ne risulta un altro: la grande purezza del sale di penicillina ottenuta. Bisogna qui ricordare che l'N-etilpiperidina è un reattivo specifico della

penicillina G e che precipitando con questa base l'acido penicillinico, anche da soluzioni di acetato d'amile contenenti molte impurezze, il sale di NEP che si ottiene ha un titolo di 1.300 U.I./mg. corrispondente al 98% di purezza.

Con una sola operazione detto sale può essere trasformato in sale sodico o potassico che, appunto per l'alta purezza, possono essere confezionati senza bisogno di ricristallizzazione.

Al termine del presente lavoro desidero ringraziare i Sigg. P. Manna, B. Santurbo e G. Nusdorfi per la loro valida collaborazione.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Impianto produzione antibiotici.
