

188072

P. 7431.-

1545 "Precursor I".



- 4 MAY 1949

188072

- 4 MAY 1949

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCIÓN
en
ESPAÑA
por VEINTE años

a nombre de LØVENS KEMISKE FABRIK VED A.KONGSTED, entidad danesa, establecida en 19 Brønshøjvej, Copenhague, Dinamarca, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR PENICILINA".

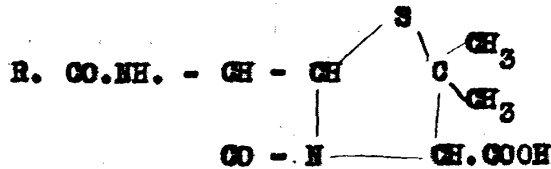
- 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 -

Es sabido que la molécula de penicilina, comprende un grupo que es diferente en las distintas clases de penicilina, y que se expresa por R en la siguiente fórmula de la misma:



188072

1949



5 Al cultivar microorganismos productores de penicilina en cultivos sumergidos, se forman diferentes clases de aquéllas entre las cuales una se llama penicilina G. El grupo R de la penicilina G, es el grupo bencílico $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -. Si dichos microorganismos se cultivan en cultivos
10 de superficie, lo cual no es hoy muy usado, se obtienen también diferentes clases de penicilinas, por ejemplo penicilina X. En la penicilina X, R es un grupo p-oxibencílico $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -. En otras penicilinas R expresa otros grupos orgánicos, en general grupos alifáticos.

15 Sabido es que el rendimiento de penicilina, puede aumentarse, especialmente por cultivos sumergidos, añadiendo sustancias auxiliares, los llamados precursores, que contienen el deseado grupo R, con lo cual es posible aumentar un tanto el contenido relativo de la clase deseada de penicilina, especialmente la penicilina G. Como precursor se ha usado
20 el ácido fenilacético, sus sales o sus ésteres.

Pero el uso de estos precursores no carece de desventajas, porque son en cierta medida tóxicos para el microorganismo empleado para producir la penicilina, y por
25 tanto ha sido necesario añadir estas combinaciones por grados cuando se usan durante el cultivo, lo cual implica trabajo extraordinario, control extraordinario y riesgos de infección. Además estas combinaciones son solubles en medida considera-



188072

ble en los disolventes orgánicos usados para extraer la penicilina libre, y por consiguiente es difícil separar el inevitable exceso de dichas combinaciones de la penicilina, por lo menos durante la purificación primaria.

5 Hemos descubierto que los mencionados inconvenientes no se encuentran en todas las clases de ésteres, y un objeto de nuestro invento es producir penicilina por un procedimiento que evita las mencionadas desventajas. Especialmente el propósito del invento es ofrecer un método de producir penicilina empleando como precursor ésteres de ácido fenilacético que son virtualmente no tóxicos para los microorganismos. Otro objeto del invento es ofrecer un precursor que no es extraído por el disolvente usado para extraer penicilina de los cultivos desarrollados.

15 En general, esto se obtiene, según el invento, usando como precursor en la producción de penicilina, un éster de ácido fenilacético con un alcohol que contiene nitrógeno. Como tales ésteres son para los microorganismos formadores de penicilina mucho menos tóxicos que las combinaciones empleadas hasta ahora, es posible, si se quiere, añadir de una vez al cultivo toda la cantidad de precursor necesaria para obtener el resultado deseado. Estos ésteres tienen además la ventaja de que forman sales que permanecen en la fase acuosa al extraer la penicilina con disolventes orgánicos.

20 Esta es la razón de que se obtengan más rápidamente productos intermedios libres del precursor.

25 Hemos descubierto que son especialmente adecuados los ésteres del ácido fenilacético con aminoalcoholes



188072

que contienen nitrógeno enlazado terciariamente, por ejemplo dietilaminoetanol, cuyas sales son prácticamente insolubles en los disolventes generalmente usados para extraer la penicilina. También son adecuados ésteres con aminoalcoholes en que el nitrógeno está enlazado en anillo por ejemplo en un grupo de piperidina.

Son notables tanto la intoxicidad relativa como las mencionadas circunstancias de solubilidad. Muchos ésteres del ácido fenilacético, por ejemplo, el éster etílico, son por lo menos tan perjudiciales como el mismo ácido fenilacético, y aún más todavía, y su solubilidad no les impide acompañar a la penicilina durante parte de los procedimientos de purificación. Los ésteres de aminoalcoholes con nitrógeno enlazado primaria o secundariamente tienen en menor grado las deseadas propiedades que caracterizan a los ésteres de aminoalcoholes con nitrógeno enlazado terciariamente, pero pueden usarse con ventaja en lugar del mismo ácido fenilacético, cuando preceden a la adición de toda la cantidad de precursor de una vez.

Nuestro procedimiento se ilustra en el siguiente ejemplo, que no debe en modo alguno considerarse restrictivo.

Ejemplo

300 kg de líquido de maceración de maíz, 80 kg de lactosa, 40 kg de carbonato cálcico y 4000 litros de agua se ponen en un autoclave y se les inocula un cultivo adecuado de *Penicillium notatum chrysogenum* y luego se fermentan en un recipiente cerrado, aireando rigurosamente.



En este agente al cabo de 60-70 horas se producen unas 300 unidades de penicilina por ml, de las cuales como un 90% son penicilina K.

5 Cuando se añaden unos 800 gramos del éster del ácido fenilacético con dietilamino-etanol antes de la introducción en el autoclave y la inoculación, se obtienen, fermentando de igual manera, 600-800 unidades de penicilina por ml, de las cuales como un 90% son de penicilina G. Si se quiere, la cantidad de precursor puede aumentarse hasta 10 8 kg, igual a 2 gr. por litro sin detrimento del microorganismo.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Dinamarca el 5 de Mayo de 1948, bajo el número 1.509/48, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial. 15

- O - N O T A - O -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20 1ª. - Un procedimiento de producir penicilina en el cual los microorganismos que la producen se cultivan en un agente nutritivo que contiene un éster de ácido fenilacé-



188072

tico con un alcohol que contiene nitrógeno.

2º. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º, en el cual el agente nutritivo contiene un éster de ácido fenilacético con un amino-alcohol, por ejemplo dietilamino-etanol, que contiene nitrógeno enlazado terciariamente.

5º. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º, en el cual el agente nutritivo contiene un éster de ácido fenilacético con un alcohol que contiene nitrógeno enlazado en anillo, por ejemplo, un grupo de piperidina.

4º. - Un procedimiento de producir penicilina virtualmente como se describe con referencia al ejemplo.

5º. - Un procedimiento de producir penicilina. Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de seis hojas escritas por una sola cara.

Madrid, - 4 MAY. 1949

P. A.

Alberto de Elzaburu

For Hoder

[Handwritten signature]