

М. А. Марынова<sup>1,2</sup>, К. Р. Таранцева<sup>1</sup>, М. И. Яхкинд<sup>1</sup>

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ СОРБЦИЯ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА С ПРИМЕНЕНИЕМ СОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ СТИРОЛА И ДИВИНИЛБЕНЗОЛА С МОДИФИЦИРОВАННОЙ СТРУКТУРОЙ

Поступила в редакцию 31.05.2013. Принята к печати 04.08.2013.

Исследовано влияние введения модифицирующих агентов в структуру стирол-дивинилбензольного сорбента. Показано, что введение 3 % метакриловой кислоты приводит к повышению емкости сорбента Поролас СГ-2Т по бензилпенициллину на 17 % по сравнению с емкостью сорбента Поролас Т.

*Ключевые слова:* бензилпенициллин, сульфоксид бензилпенициллина, молекулярная сорбция, модифицированные сорбенты.

В настоящее время β-лактамы составляют наиболее многочисленную и значимую для клинической практики группу противомикробных лекарственных средств (ЛС) [1]. Пенициллины занимают среди этой группы ЛС важное место, так как признаны препаратами первого выбора для лечения целого ряда заболеваний. Основным методом получения полусинтетических пенициллинов (второго и последующих поколений) является химическая модификация пенама — ядра природных бензил- и феноксиметилпенициллинов (пенициллинов первого поколения) (рис. 1).

Кроме того, трансформация пенама позволяет расширить систему тиозалидинового кольца от 5-членного до 6-членного и получать 7-аминодезацетоксицефалоспоровую кислоту (7-ADCA) — ключевое промежуточное соединение, позволяющее синтезировать различные полусинтетические β-лактамы цефалоспорино-

вого ряда: цефалексин, цефадроксил, и др. (рис. 2).

Высокая частота мутаций штаммов-возбудителей инфекционных заболеваний, проявление их резистентности обуславливают необходимость внедрения в лечебную практику β-лактамов с измененной химической структурой молекулы ЛС. Поэтому возможность модификации или трансформации ядра природных пенициллинов [2] обеспечивает актуальность их производства и применения.

Природные пенициллины выделяют из фильтратов культуральных сред биосинтеза. Основным методом выделения является экстракционный, предложенный еще в ходе первых работ по пенициллинам британскими учеными Э. П. Абрахамом и Э. Чейном с соавт. [3]. В соответствии с ним пенициллины в форме кислоты переводят в органическую фазу, осаждают из органической фазы в виде калиевой или натриевой соли [4, 5, с. 337], полученную соль промывают бутанолом.

Главным недостатком этого метода является использование значительных объемов органических растворителей. Так, в отечественной

<sup>1</sup> Пензенская государственная технологическая академия, 440039, Пенза, проезд Байдукова / ул. Гагарина, 1а/11.

<sup>2</sup> marynova-m.a@mail.ru, krtar@bk.ru, yah@mail333.com

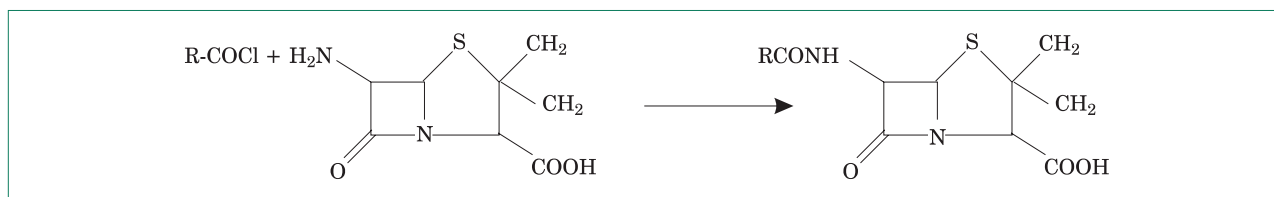


Рис. 1. Общая схема получения полусинтетических пенициллинов.

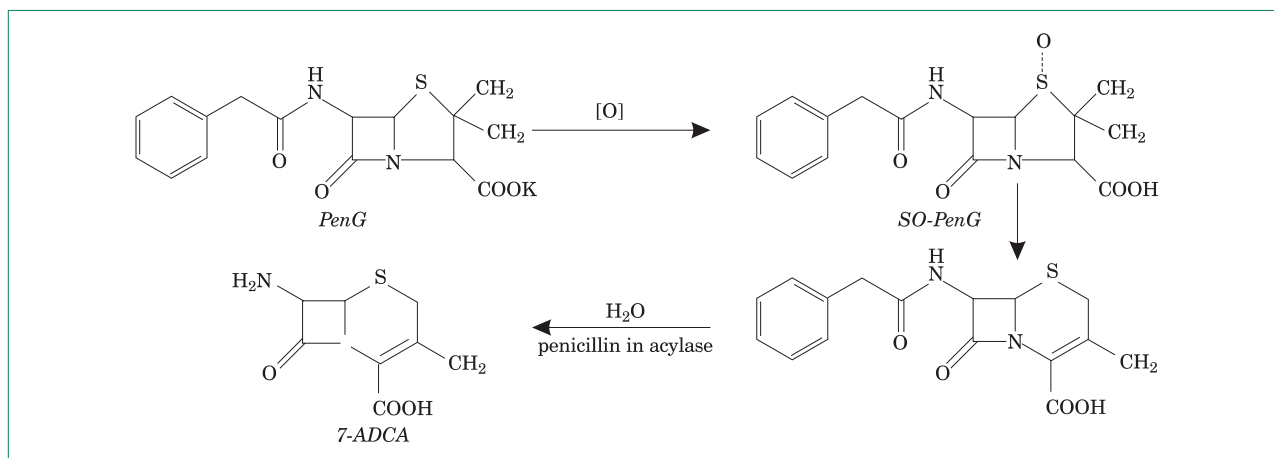


Рис. 2. Схема получения 7-ADCA из PenG.

фармацевтической промышленности при получении технических пенициллинов на 1 м<sup>3</sup> нативного раствора расходуется от 350 до 400 м<sup>3</sup> бутилацетата и от 90 до 110 м<sup>3</sup> бутанола.

Другой недостаток — возможность образования стойких эмульсий органического растворителя в водной фазе. Это нарушает штатную работу оборудования и приводит к повышенному загрязнению отработанного фильтрата культуральной жидкости как целевым соединением, так и органическим экстрагентом (до 5 % от объема потерь), приводя к повышению затрат на улавливание опасного токсиканта (бутилацетата).

Кроме того, применение кислот (серная кислота) в технологическом процессе приводит к загрязнению целевого соединения продуктами коррозии [6, 7].

В настоящее время имеются исследования, посвященные изучению процесса выделения биосинтетических пенициллинов с применением сорбентов [8 – 26].

Сорбционное выделение так же, как и экстракционное, основано на равновесном перераспределении целевого вещества между двумя контактирующими фазами, но лишено вышеперечисленных недостатков.

Сорбционный метод выделения не требует применения органических растворителей; концентрирование целевых продуктов происходит в фазе полимерной матрицы сорбента. Сравнительно небольшие количества органических растворителей можно вносить в состав элюирующих смесей, что обуславливает снижение затрат на извлечение и регенерацию растворителей и повышает энергоэффективность производства в целом.

Несомненными достоинствами сорбционного метода являются также простота аппаратного оформления, надежность разделения ком-

понентов сложных по составу жидких сред, значительное концентрирование выделяемых из слабо концентрированных растворов продуктов, «мягкие» условия выделения лабильных биологически активных соединений и др. Однако в отечественных промышленных схемах производства пенициллинов этот метод ввиду отсутствия селективных сорбентов до сих пор не применялся. Поэтому разработка сорбционного метода выделения бензилпенициллина, а также его интеграция с ферментативным дезацилированием или другими видами трансформации до настоящего времени остается актуальной задачей.

В данном исследовании продолжено изучение сорбционных свойств полимерных гранулярных материалов различной структуры с целью подбора оптимального сорбента [9, 10]. Основной целью являлось определение перспектив создания альтернативной существующей в настоящее время технологии, основанной на сорбционном извлечении природных пенициллинов из фильтратов культуральной жидкости пенициллина.

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Сорбционные методы выделения природных пенициллинов применялись в некоторых ранних работах, обзор которых приведен в монографии [8]. В соответствии с обзором эти методы можно подразделить на молекулярную адсорбцию, сорбцию анионитами и сорбцию катионитами.

### Молекулярная адсорбция природными сорбентами

В первых работах по выделению пенициллинов [11] процесс наряду с экстракцией-реэкстракцией также включал хроматографическую очистку на оксиде алюминия. Пенициллин сорби-

рвали на колонке из органического раствора с образованием ряда окрашенных зон, в одной из которых содержался пенициллин. После извлечения участка сорбента с пенициллином из колонки проводили десорбцию фосфатным буфером, рН 7. Процессы экстракции-реэкстракции и хроматографической очистки повторяли несколько раз.

Наряду с оксидом алюминия для хроматографической очистки пенициллинов применяли и другие сорбенты. Согласно работе [12] для этого можно использовать силикагель, модифицированный карбонатами щелочноземельных или щелочных металлов.

Описано использование для хроматографического разделения пенициллинов смеси бентонита и диатомита [13]. Были предприняты попытки использовать для выделения пенициллинов активированный уголь [14 – 16]. Однако малая специфичность процесса сорбции на вышеперечисленных сорбентах не позволяет производить с его помощью очистку пенициллина от многочисленных примесей, неизбежно присутствующих в фильтрах культуральной жидкости биосинтеза.

#### *Сорбция анионитами*

Пенициллины являются довольно сильными кислотами, поэтому они могут сорбироваться на анионитах различной основности.

В работах [17 – 19] описана сорбция пенициллинов на сильноосновных анионитах Amberlite [на основе сополимера стирола с дивинилбензолом (С-ДВБ)]. Сорбция пенициллинов на отечественных среднеосновном ЭДЭ-10 и ряде сильноосновных (АВ-16,18, АМС-4, АСД-3, ФАФ) анионитов изучена Г. В. Самсоновым с соавт. [9, 20 – 24].

В работе [25] сильноосновные аниониты Amberlite IRA-401, Tulsion A-27 и Dowex-1 (все на основе С-ДВБ) использовали только для выделения пенициллина (PenG) из маточника после кристаллизации по обычной схеме. При сорбции PenG на сильноосновном анионите Amberlite IRA-401 (типичном представителе этой группы сорбентов) найдено, что его емкость по пенициллину составила около 2,7 мг-экв/г. При десорбции 1 н. раствором хлорида калия выход составил около 63 %. Полную десорбцию можно провести только с использованием 70 % метанола.

В работе [9] проведена оценка пригодности слабоосновных анионитов АН-М-3, АН-108 – 7, АН-120, АН-221, АН-20, АМ-6, АН-ВП-1а и сделан вывод, что использование слабо- и среднеосновных анионитов для выделения пенициллинов нецелесообразно из-за низкой изби-

рательности и неполной десорбции, а сильноосновных — из-за низкой сорбционной емкости и необходимости внесения в состав элюентов значительных количеств органических растворителей для полной десорбции. Кроме того, показано, что при применении процесса анионообменной сорбции — десорбции пенициллинов с использованием реальных промышленных растворов (фильтратов культуральной жидкости) не удается достигнуть желаемой степени десорбции и очистки элюатов от балластных соединений.

#### *Сорбция катионитами*

Связывание пенициллинов с катионитами происходит за счет образования водородной связи между пептидной группой пенициллинов и кислородом соответствующих кислотных групп, что подтверждается, в частности, тем, что почти полную десорбцию можно осуществить 0,1 % раствором мочевины, которая способна к образованию водородных связей и вытесняет пенициллины [9], поэтому адсорбцию в данном случае следует считать не ионной, а молекулярной.

Этот метод сорбции не получил распространения из-за невысокой сорбционной емкости.

#### *Молекулярная адсорбция неионогенными сорбентами*

Синтетические полимерные неионогенные сорбенты, из которых наиболее распространены сорбенты на основе сополимеров С-ДВБ, также относятся к молекулярным сорбентам. Однако они заметно отличаются от описанных выше природных сорбентов тем, что их свойства можно варьировать в достаточно широких пределах. Эти сорбенты стали использовать для выделения антибиотиков после публикации монографии [8].

В ряде исследований показано, что природные пенициллины достаточно хорошо сорбируются на неионогенных сорбентах. Так, в работе [26] изучена возможность использования неионогенного сорбента Amberlite XAD-4 (С-ДВБ). В работе [27] изучена сорбция из водных растворов трех  $\beta$ -лактамных антибиотиков, включая феноксиметилпенициллин и цефалоспорины С, на трех неионогенных сорбентах — Amberlite XAD-16 (С-ДВБ), нитрированном Amberlite XAD-16 и Amberlite XAD-7 (полиметакрилат).

В работе [28] изучена сорбция нескольких аминокислот и бензилпенициллина на ряде сорбентов, включая неионогенные сорбенты серии XUS (сополимеры этилвинилбензола и ДВБ), один из которых был хлорметилирован. Для неионогенного сорбента XUS-40323 найденная максимальная сорбционная емкость для

PenG при 24 °C составила около 0,35 ммоль/г (0,12 г/г), правда, при достаточно высокой равновесной концентрации PenG около 8 ммоль/л (2,7 г/л). Для хлорметилированного сорбента XUS-43493 она была заметно выше — около 0,55 ммоль/г (0,18 г/г) при равновесной концентрации около 2 ммоль/л (0,67 г/л).

Наконец, в работе [29] изучена сорбция PenG и цефалоспорины С, а также двух аминокислот на сорбентах Amberlite XAD-4 и Amberlite XAD-16 (С-ДВБ): в статических условиях для обоих изученных сорбентов максимальная сорбционная емкость для бензилпенициллина при 25 °C и нейтральном рН составила около 0,6 ммоль/г (0,2 г/г) при равновесной концентрации около 4 ммоль/л (1,35 г/л).

Изучение процесса сорбции на гидрофобный сорбент Поролас Т, являющийся сополимером С-ДВБ [10], показало, что молекулярная сорбция, основанная на силах ван-дер-ваальсового взаимодействия позволяет исключить негативное влияние балластных соединений на процесс выделения пенициллинов из фильтратов культуральной жидкости, в отличие от хемосорбции. Однако Поролас Т значительно уступает анионитам по сорбционной емкости.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что для выделения пенициллинов представляет интерес как ионообменная адсорбция на анионитах, так и молекулярная адсорбция на макропористых неионогенных сорбентах, применение которых может стать альтернативой традиционному экстракционному извлечению. В обоих случаях необходим подбор эффективных сорбентов.

Однако физическая адсорбция, имеющая отличную от хемосорбции природу и вызванная силами молекулярного взаимодействия, имеет ряд преимуществ. Универсальными силами молекулярного взаимодействия являются дисперсионные, которые не зависят от характера распределения электронной плотности в молекулах адсорбтива и адсорбента, и поэтому взаимодействие, вызываемое ими, носит неспецифический характер [30].

Известно, если сложные органические молекулы содержат элементы структуры или функциональные группы, способные взаимодействовать с функциональными группами или атомами поверхности адсорбента за счет образования водородных связей или ион-дипольного притяжения, применение гидрофильных адсорбентов может оказаться целесообразным для решения технологических задач, связанных с адсорбцией таких веществ из водных растворов [31]. Поэтому изучение адсорбции природных пеницил-

линов, являющихся органическими кислотами, было продолжено на опытных образцах молекулярных макропористых сорбентов, отличающихся от ранее изученного сорбента Поролас Т введением в полимерную матрицу гидрофильных мономеров, за счет которых могут образоваться дополнительные водородные связи с повышением сорбционной емкости.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для подготовки к работе молекулярный сорбент загружали в стеклянную колонну диаметром 55 мм. Через слой сорбента со скоростью 4–5 мл/мин пропускали ацетон в количестве, необходимом для полного удаления из слоя сорбента веществ, вызывающих появление опалесценции в смеси вода–ацетон. Ацетон отмывали дистиллированной водой в количестве 300 мл. Далее через слой сорбента пропускали 100 мл 2 % (по массе) раствора гидроксида натрия, выдерживали под щелочью 8 ч, отмывали водой до рН 10,5–11,0 на выходе из колонны. Затем через колонну последовательно пропускали 100 мл 2 % (по массе) раствора серной кислоты и воду до рН 5,0–5,5.

Адсорбцию пенициллинов из раствора исследовали статическими и динамическими методами.

В статических методах адсорбент помещали в исследуемый раствор, содержащий целевое вещество, и изучали его распределение между двумя фазами адсорбент/адсорбат.

Для получения достоверных результатов ставили 5 параллельных экспериментов. Состояние равновесия считали достигнутым, когда значения концентрации пенициллинов во внешнем растворе не изменялись в нескольких последовательно отбираемых пробах, что свидетельствовало о наступлении равновесия в системе адсорбент — адсорбат.

Концентрацию исследуемого вещества во внешнем растворе определяли поляриметрическим методом на приборе *Polamat A* (Польша) с использованием калибровочного графика.

Количество адсорбированного вещества ( $A$ ) определяли по формуле

$$A = \frac{(c_0 - c_1)V_p}{V_a} \quad (1)$$

где  $A$  — количество адсорбированного вещества, приходящееся на 1 мл адсорбента, мг;  $c_0$  и  $c_1$  — концентрации раствора до и после контакта с адсорбентом соответственно, мг/мл;  $V_a$  — объем адсорбента, мл;  $V_p$  — объем раствора, из которого идет сорбция, мл.

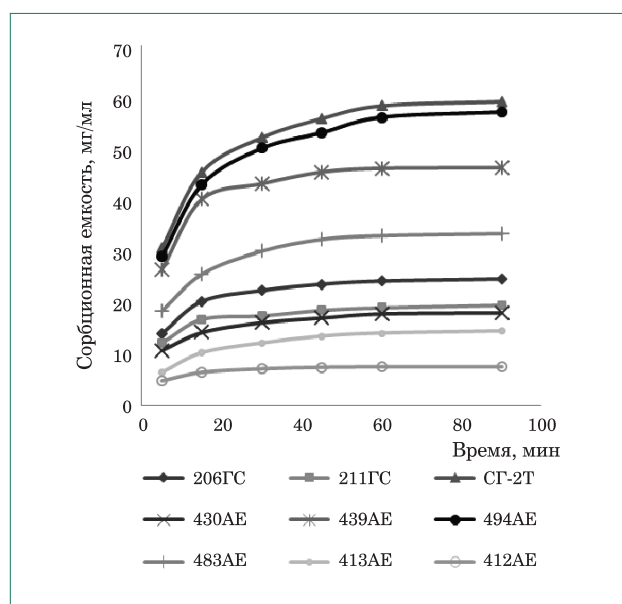


Рис. 3. Кривые сорбции PenG на исследуемых образцах сорбентов.

Результаты исследования представляли в графической форме в виде изотерм сорбции, построенных по общепринятой методике. Эксперименты проводили на модельных растворах калиевых солей пенициллинов в дистиллированной воде. Исходная концентрация целевых веществ в водном растворе составляла 10 мг/мл.

Динамический метод основан на измерении концентрации адсорбтива в потоке на входе и выходе из сорбционной колонки.

Динамические опыты проводили в колонке диаметром 10 мм, объем сорбента составлял 35 мл. Растворы пропускали через колонку сверху с заданной скоростью. На выходе из колонки отбирали порции раствора для определения в нем содержания целевого вещества. При достижении концентрации целевого вещества в

выходящем из колонки растворе 5 % от исходной, процесс прекращали.

Динамическую емкость до проскока (мг вещества/мл сорбента) рассчитывали по формуле

$$DBC = (c_0 \cdot V_{пр})/V, \quad (2)$$

где  $V$  — масса сорбента в сорбционной колонке, мл;  $c_0$  — исходная концентрация вещества в растворе, мг/мл;  $V_{пр}$  — объем пропущенного через колонку раствора, мл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Изучение сорбционных свойств опытных образцов в статических условиях

Объектами исследования являлись опытные образцы макропористых неионогенных сорбентов на основе стирола, дивинилбензола с добавлением модифицирующих агентов (табл. 1), целенаправленно синтезированных во ВНИИХТ (Россия), с целью поиска сорбента, обладающего большей селективностью при извлечении  $\beta$ -лактамов пенициллинового ряда по сравнению с Пороласом Т.

Промышленный сорбционный процесс протекает в колоннах в динамических условиях относительного и направленного движения фаз, однако описание динамического процесса предполагает знание статистики сорбции. Поэтому первоначально испытания опытных образцов сорбентов проводили в статических условиях, результаты которых представлены на рис. 3 в форме кинетических кривых, определяющих зависимость сорбционной емкости от времени. Как следует из данных, представленных на рис. 3, максимальной емкостью по PenG обладают образцы сорбентов СГ-2Т, 494ае, 439АЕ. По

Таблица 1. Физико-химические характеристики опытных образцов неионогенных макропористых сорбентов

Образец	Состав полимера, %					Удельное набухание в воде, см <sup>3</sup> /г	Кажущаяся плотность, г/см <sup>3</sup>	Удельная поверхность, м <sup>2</sup> /г
	СТ	ДВБ	ДМП	МАК	N-ВП			
206 ГС	10	20	70	—	—	2,6	0,65	510
211 ГС	10	20	70	—	—	5,6	0,32	306
СГ—2Т	27	70	—	3	—	3,4	0,50	638
430 АЕ	10	30	50	—	10	5,1	0,31	436
439 АЕ	10	40	40	—	10	2,7	0,63	570
494 АЕ	27	70	—	—	3	3,4	0,48	1052
483 АЕ	20	50	—	—	30	5,0	0,43	853
413 АЕ	10	20	—	—	70	5,2	1,17	—
412 АЕ	10	10	—	—	80	7,1	0,94	—

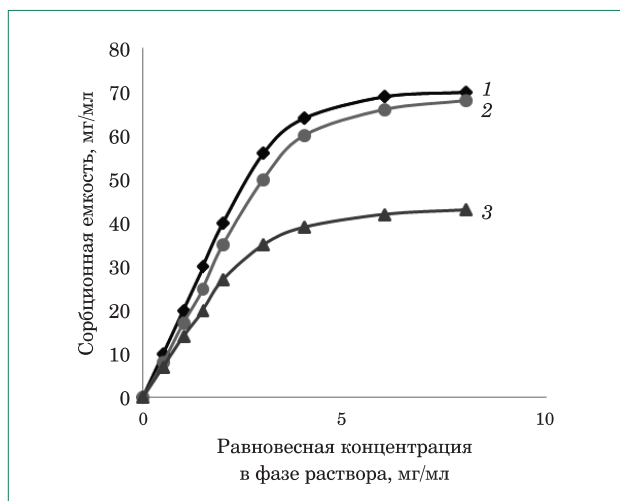


Рис. 4. Изотермы сорбции PenG из водных растворов на исследуемых сорбентах при 293 К: 1 — СГ-2Т; 2 — 494АЕ; 3 — 439АЕ.

этому критерию сорбенты СГ-2Т, 494АЕ, 439АЕ отобраны для дальнейшего исследования.

Поскольку продуктом окисления пенициллинов является соответствующий сульфоксид (SO-PenG) (рис. 2), целесообразно совместить процессы выделения PenG сорбционным методом с процессом его последующего окисления в фазе сорбента до сульфоксида — полупродукта, используемого для проведения ряда химических трансформаций, приводящих в конечном итоге к получению 7-ADCA.

Исследования по распределению PenG и SO-PenG между фазами раствора и сорбента, необходимы для создания принципиально новой технологической схемы, совмещающей два процесса — сорбционное извлечение PenG и окисление PenG в фазе сорбента до SO-PenG с последующим его выделением. В перспективе на одной производственной площадке можно будет получать два основных полупродукта для дальнейших превращений — 6-APA и SO-PenG. В связи с этим изотермы сорбции строили на отобранных образцах сорбентов как по отношению к PenG, так и SO-PenG. Результаты экспериментов по равновесному распределению PenG и SO-PenG между фазами сорбента и раствора представлены на рис. 4, 5, из которых видно, что сорбент Поролас СГ-2Т имеет более высокую сорбционную емкость по PenG, SO-PenG по сравнению с образцами 494АЕ, 439АЕ. Равновесная емкость Пороласа СГ-2Т по отношению к PenG составляет 70,0 г/л в пересчете на PenG в форме кислоты. Ранее исследуемый нами сорбент Поролас Т равновесную емкость 60 г/л.

Равновесная емкость сорбента Поролас СГ-2Т по SO-PenG составляет около 82 г/л.

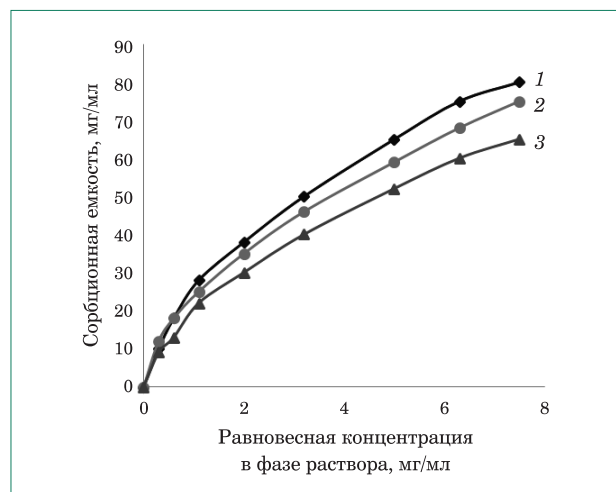


Рис. 5. Изотермы сорбции SO-PenG из водных растворов на исследуемых сорбентах при 293 К, pH 6,0: 1 — СГ-2Т; 2 — 494АЕ; 3 — 439АЕ.

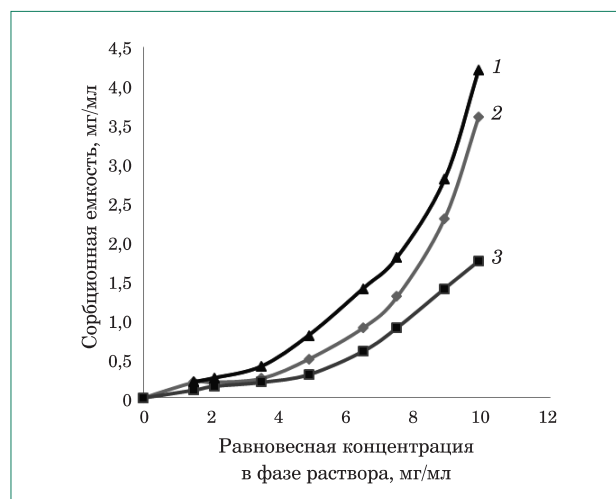


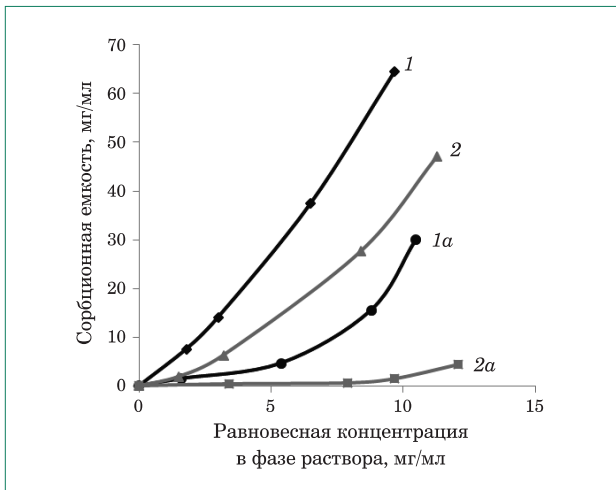
Рис. 6. Изотермы сорбции SO-PenG из 30 % водно-ацетонового раствора при 293 К, pH 6,0: 1 — 439АЕ; 2 — 494АЕ; 3 — СГ-2Т.

Для создаваемой нами технологии важно, что сорбционная емкость по SO-PenG выше, чем для нативного PenG, так как это обуславливает возможность проведения окисления выделяемых веществ без потери продукта окисления из фазы сорбента.

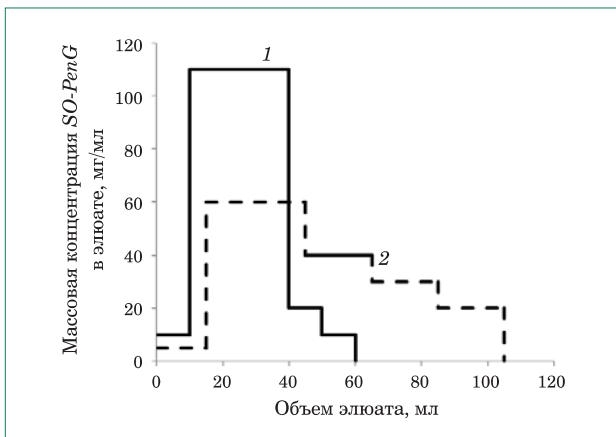
Таким образом, в ходе сорбционных экспериментов был выбран сорбент Поролас СГ-2Т как наиболее перспективный для создания сорбционной технологии выделения  $\beta$ -лактамов из биосинтетических растворов.

#### Выбор элюента

Для технологических целей необходимо выбрать сорбционный материал, который имеет не только максимальную емкость и избирательность по целевому продукту, но и позволяет из-



**Рис. 7.** Влияние состава внешнего раствора на равновесное распределение адсорбент — адсорбат *SO-PenG* при температуре 293 К: 1 — изопропанол 10 %; 1a — изопропанол 75 %; 2 — ацетон 10 %; 2a — ацетон 75 %; по оси ординат — сорбционная емкость по *SO-PenG*, мг·мл<sup>-1</sup>; по оси абсцисс — равновесная концентрация *SO-Pen* в фазе раствора, мг·мл<sup>-1</sup>



**Рис. 8.** Динамика изменения концентрации *SO-PenG* в процессе десорбции: 1 — 60 % раствор ацетона с добавлением 2,5 % ацетата натрия; 2 — 60 % раствор ацетона.

влекать целевой продукт из фазы сорбента с минимальными потерями.

Известно, что значительное влияние на параметры сорбционного процесса оказывает состав внешнего раствора. Изменение его полярности и ионной силы приводит к смещению равновесия сорбции.

Сравнение изотерм сорбции из 30 % водно-ацетонового раствора с использованием образцов сорбентов Поролас СГ-2Т, 494АЕ, 439АЕ (рис. 6) позволяет сделать важный в практическом отношении вывод, что минимальной избирательностью по *SO-PenG* в процессе сорбции из водно-ацетонового раствора обладает сорбент Поролас СГ-2Т, что в даль-

нейшем обеспечит максимальный выход целевых продуктов в процессе десорбции.

Для подбора состава эффективного элюента проводили равновесные опыты в статических условиях. По полученным экспериментальным данным строили изотермы сорбции *SO-PenG* на Поролас СГ-2Т из водных растворов изопропилового спирта и ацетона (рис. 7). Форма изотерм сорбции в присутствии органического растворителя изменилась с выпуклой на вогнутую, что характерно для отрицательной адсорбции. Выявлено, что максимального смещения равновесия сорбции можно достичь при внесении более гидрофобного органического растворителя — ацетона — в фазу внешнего раствора. При концентрации ацетона во внешнем растворе 75 % *SO-PenG* практически не переходит в фазу сорбента Поролас СГ-2Т.

На основании полученных данных сделан вывод о целесообразности внесения ацетона в состав элюента.

#### Исследования в динамических условиях проведения эксперимента

Для препаративных целей процесс сорбционной очистки и выделения предпочтительно проводить в динамических условиях, т. е. в сорбционной колонке. Динамический способ обеспечивает более глубокое извлечение целевого компонента вследствие последовательного контакта раствора со свежими слоями сорбента. Кроме того, он наиболее рационален при аппаратном оформлении технологического процесса.

Динамика сорбционных процессов рассматривает пространственно-временные распределения компонентов между фазами системы (одна из которых твердая), возникающие при перемещении этих фаз относительно друг друга.

Сорбент, находящийся в сорбционной колонке, насыщали целевым веществом и определяли по формуле (2) динамическую емкость до проскока.

Динамическая сорбционная емкость Пороласа СГ-2Т по *SO-PenG* составляет до 65,0 г/л в пересчете на соответствующую кислоту; по *PenG* — до 56,0 г/л в пересчете на *PenG* в форме кислоты.

В динамических условиях эксперимента исследовали процесс десорбции *SO-PenG* из фазы сорбента. Показано, что введение в состав элюента буферных электролитов (ацетата натрия или калия, одно- или двухзамещенных фосфатов тех же катионов металлов) позволяет достичь более высокой степени концентрирования (рис. 8) целевого продукта в элюатах.

Выход на стадии десорбции при использовании в качестве элюента 60 % водного раствора ацетона с добавлением 2,5 % ацетата натрия составляет от 98,0 до 99,0 %. Применение этого элюента для десорбции PenG показало аналогичные результаты. Таким образом, показана эффективность применения сорбента Поролас СГ-2Т и элюента состава ацетон 60 % с добавлением 2,5 % ацетата натрия в сорбционно-десорбционном процессе PenG и SO-PenG.

## ВЫВОДЫ

1. Повышение гидрофильности молекулярного сорбента за счет введения гидрофильных мономеров приводит к увеличению его сорбционной емкости по бензилпенициллину, наилучшие результаты получены для метакриловой кислоты.

2. Введение 3 % МАК приводит к повышению емкости сорбента Поролас СГ-2Т по бензилпенициллину на 17 % по сравнению с емкостью сорбента Поролас Т.

3. В целом наблюдается обратная зависимость между количеством введенного гидрофильного мономера и увеличением сорбционной емкости, наилучшие результаты получены при введении минимального количества — 3 %.

4. Для эффективной десорбции бензилпенициллина и сульфоксида бензилпенициллина из фазы сорбента необходим элюент, состоящий из водного раствора полярного органического растворителя и электролита, повышающего ионную силу смеси, при этом можно достичь высокой степени концентрирования элюатов и практически полной десорбции.

5. Результаты, полученные при исследовании распределения сульфоксида бензилпенициллина в системе адсорбент/адсорбат, показывают принципиальную возможность разработки технологической схемы, включающей стадии сорбционного выделения бензилпенициллина из фильтрата культуральной жидкости биосинтеза, окисления бензилпенициллина в фазе сорбента и выделения сульфоксида бензилпенициллина.

## СПИСОК ССЫЛОК

### Литература

1. Антибиотики: тенденции мирового рынка. — Академия конъюнктуры промышленных рынков, 2008 / [http://www.newchemistry.ru/printletter.php?n\\_id=2802](http://www.newchemistry.ru/printletter.php?n_id=2802).
2. Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики — М.: Мир, 1985.

3. Abraham E. P., Chain E., Fletcher C. M., Gardner A. D., Heatley N. G., Jennings M. A., Florey H. W. Further observations on penicillin / *Lancet*. 1941. V. 238. P. 177 – 189.
4. Иноземцева И. И., Клейнер Г. И. / Производство антибиотиков / Ред. С. М. Навашин, С. Л. Бринберг, Е. С. Былинкина и др. — М.: Медицина, 1970. С. 220 – 232.
5. Елинов Н. П. Основы биотехнологии. — СПб.: Наука, 1995.
6. Таранцева К. Р. / Коррозия: матер., защ. 2007. № 3. С. 15 – 20
7. Таранцева К. Р., Пахомов В. С. / Коррозия: матер., защ. 2008. № 5. С. 19 – 23
8. Самсонов Г. В. Сорбция и хроматография антибиотиков. — М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1960.
9. Марынова М. А., Таранцева К. Р., Яхкин М. И. / *Биофарм. ж.* 2012. Т. 4. № 5. С. 27 – 32.
10. Марынова М. А., Таранцева К. Р., Яхкин М. И. // *Биофарм. ж.* 2013. Т. 5. № 1. С. 21 – 26
11. Самсонов Г. В., Селезнева А. А., Ван И. / *Тр. ЛХФИ*. 1962. Вып. 15. Вопросы ферментации и очистки антибиотиков. С. 101 – 104.
12. Catch J. R., Cook A. H., Hetxbron I. M. / *Nature*. 1942. V. 150. P. 633 – 634.
13. Thorn J. A., Johnson M. J. / *Anal. Chem.* 1948. V. 20. P. 614 – 617.
14. Clayton J. C., Hems B. A., Robinson F. A., Andrews R. D., Hunwicke R. F. / *Biochem. J.* 1944. V. 38. P. 452 – 458.
15. Whitmore F. C., Wagner R., Noll C., Bassler G., Fleming G., Carnahan G., Weisgerber C., Oakwood T., Herr C., Patterson H., Haggard H., Mraz R., Hoover T., DiGiorgio P., Weisel C., Lovell H., Walter R., Ropp W. / *Ind. Eng. Chem.* 1946. V. 38. P. 942 – 948.
16. Веденева В. В. / *Тр. ЛХФИ*. 1959. Вып. 7. Выделение и очистка антибиотиков. С. 74 – 86.
17. Kunin R., Myers R. J. / *Discuss. Faraday Soc.* 1949. V. 7. P. 114 – 118.
18. Penicillin Salts of Anion Exchange Resins / *United States Patent #2689227*, 1954.
19. Ion Exchange Process for the Recovery of Ionic Organic Substances / *United States Patent #3221008*, 1965.
20. Самсонов Г. В., Веденева В. В., Селезнева А. А. / *Докл. АН СССР*. 1959. Т. 125. № 3. С. 591 – 594.
21. Самсонов Г. В., Веденева В. В., Шатик В. В., Вихорева Т. А. / *Тр. ЛХФИ*. 1962. Вып. 15. Вопросы ферментации и очистки антибиотиков. С. 75 – 80.
22. Самсонов Г. В., Веденева В. В., Ким Д. / *Тр. ЛХФИ*. 1962. Вып. 15. Вопросы ферментации и очистки антибиотиков. С. 81 – 92.
23. Самсонов Г. В., Веденева В. В., Завьялова Л. Н., Вихорева Т. А. *Тр. ЛХФИ*. 1962. Вып. 15. Вопросы ферментации и очистки антибиотиков. С. 93 – 100.
24. Веденева В. В., Кузнецова Н. Н., Коломейцев О. П., Вихорева Т. А., Самсонов Г. В. / *Тр. ЛХФИ*. 1968. Вып. 25. Избирательная ионообменная сорбция антибиотиков. С. 171 – 178.



25. Was S. N., Patwardhan S. R., Padhye V. M. / *Separ. Sci. Technol.* 1980. V. 15. P. 111 – 121.
26. Salto F., Prieto J. G. / *J. Pharm. Sci.* 1981. V. 70. P. 994 – 998.
27. Chaubal M. V., Payne G. F., Reynolds C. H., Albright R. L. / *Biotechnol. Bioeng.* 1995. V. 47. P. 215 – 226.
28. Grzegorzczak D. S., Carta G. / *Chem. Eng. Sci.* 1996. V. 51. P. 807 – 817.
29. Lee J. W., Shim W. G., Yang W. C., Moon H. / *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2004. V. 79. P. 413 – 420.
30. Кельцев Н. В. Основы адсорбционной техники.— М.: Химия, 1984. С. 23.
31. Когановский А. М., Клименко Н. А., Левченко Т. М., Рода И. Г. Адсорбция органических веществ из воды. — Л.: Химия, 1990. — 256 с.

## MOLECULAR SORPTION OF BENZYL PENICILLIN ON THE SORBENTS BASED ON STYRENE AND DIVINYLBENZENE WITH THE MODIFIED STRUCTURE

М. А. Марынова<sup>1,2</sup>, К. Р. Таранцева<sup>1</sup>, М. И. Яхкинд<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Penza State Technological Academy. 440039, Penza, Baydukova/Gagarina, 1a/11

<sup>2</sup> marynova-m.a@mail.ru, krtar@bk.ru, yah@mail333.com

The influence of the introduction of modifying agents into the structure of styrene-divinylbenzene sorbent was studied. It was shown that introduction of 3 % methacrylic acid leads to increase of sorbent Porolas SG-2T capacity for benzylpenicillin on 17 % in comparison with that of sorbent Porolas T.

---

Keywords: benzylpenicillin, benzylpenicillin sulfoxide, molecular sorption, modified sorbents.