

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

72822

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 30h,6

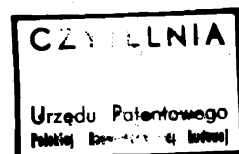
Zgłoszono: 02.11.1970 (P. 144206)

Pierwszeństwo: 03.11.1969 dla zastrz. 1-4 i 6-10
25.09.1970 dla zastrz. 5
Stany Zjednoczone Ameryki

MKP C12d 9/02

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 09.12.1974



Twórcy wynalazku: Robert Allen Kennedy, Samuel Lewis Mc Cormick, Jr.

Uprawniony z patentu tymczasowego: Eli Lilly and Company, Indianapolis
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wyodrębniania produktu fermentacji o temperaturze wrzenia poniżej 200°C z wodnej brzeczki pofermentacyjnej

Wynalazek dotyczy sposobu wyodrębniania produktu fermentacji o temperaturze wrzenia poniżej 200°C z wodnej brzeczki pofermentacyjnej zawierającej oprócz produktu grzybnie, zarodniki, pożywkę itp.

Znane są różne sposoby służące do wyodrębniania produktu z brzeczki. Jeden z nich, przedstawiony w opisie patentowym St. Zjedn.Am. nr 2 786 831, dotyczy wyodrębniania antybiotyków, zawierających azot zasadowy, z brzeczki, którą ewentualnie wstępnie sączy się, a następnie dodaje do niej żywicowy wymiennicz kationów i z żywicy eluuje się antybiotyki za pomocą rozcieńczonego kwasu. Sposób ten ma ograniczone zastosowanie, ponieważ dotyczy tylko wyodrębnienia związków zasadowych. W sposobie tym z brzeczki wyodrębnia się tylko antybiotyki i przed usunięciem brzeczki do kanału ściekowego trzeba z niej oddzielić również inne związki.

Inny sposób polega na wielostopniowej ekstrakcji wodą i rozpuszczalnikami organicznymi antybiotyków zawartych w brzeczce. Brzeczkę poddawaną ekstrakcji ewentualnie wstępnie przesącza się. Sposób ten ma również ograniczone zastosowanie i niemożliwym jest uzyskanie całego produktu zawartego w brzeczce niezależnie od liczby procesów ekstrakcji, toteż zawsze traci się produkt w odpadach wodnych. Dodatkowe problemy stwarza też usuwanie do ścieków wyekstrahowanej brzeczki i osadu.

Sposób według wynalazku nie ma wyżej opisanych wad i można go stosować do wszystkich nielotnych produktów fermentacji. Jest on dogodniejszy od znanych procesów opartych na ekstrakcji, gdyż dzięki zastosowaniu azeotropowej destylacji unika się trudności, jakie występują w znanych procesach ekstrakcyjnych przy stosowaniu rozpuszczalnika organicznego i wody. Poza tym woda usuwana zgodnie z wynalazkiem na drodze destylacji azeotropowej jest wolna od zanieczyszczeń, a pozostałe produkty uboczne są silnie stężone, toteż nie ma trudności z usuwaniem odpadów z procesu.

W celu ułatwienia opisu sposobu według wynalazku, produkty fermentacji, które mają być oddzielane, podzielono na 4 grupy, w zależności od rozpuszczalności produktu w wodzie i w organicznym rozpuszczalniku stosowanym zgodnie z wynalazkiem. Grupy te są następujące:

1. produkty rozpuszczalne w wodzie i w rozpuszczalniku organicznym,
2. produkty rozpuszczalne w wodzie, a nierozpuszczalne w rozpuszczalniku organicznym,

3. produkty nierozpuszczalne w wodzie, a rozpuszczalne w rozpuszczalniku organicznym, i

4. produkty nierozpuszczalne w wodzie ani w rozpuszczalniku organicznym.

Wprawdzie poszczególne odmiany sposobu według wynalazku można stosować do oddzielania produktów fermentacji należących do wszystkich tych grup, ale w praktyce najkorzystniej stosuje się ten sposób do oddzielania produktów należących do grup 1–3.

Zasada procesu według wynalazku jest taka sama niezależnie od tego, do której grupy należy oddzielany produkt. Ogólnie biorąc sposób ten polega na tym, że do wodnej brzezki pofermentacyjnej dodaje się rozpuszczalnika organicznego, który tworzy z wodą mieszaninę azeotropową i w którym rozpuszczalność wody w temperaturze 25°C jest mniejsza niż 10 g na 100 g. Otrzymaną mieszaninę poddaje się destylacji azeotropowej w celu usunięcia wody aż do osiągnięcia takiego stanu, w którym pozostała ilość wody rozpuszcza się w organicznym rozpuszczalniku, po czym produkt fermentacji oddziela się z pozostałości po destylacji. Sposób oddzielania tego produktu z pozostałości podestylacyjnej zależy od rozpuszczalności produktu.

Jeżeli produkt należy do pierwszej lub trzeciej z wyżej wymienionych grup, wówczas po zakończeniu destylacji azeotropowej znajduje się on w roztworze w organicznym rozpuszczalniku. W takim przypadku nierozpuszczalne produkty uboczne oddziela się w dowolny, odpowiedni sposób, np. przez odsączanie lub odwirowywanie, przy czym otrzymuje się roztwór żdanego produktu w organicznym rozpuszczalniku. Z roztworu tego produkt oddziela się znanymi sposobami, np. przez odparowanie rozpuszczalnika, wytrącenie produktu przez dodanie środka, w którym produkt jest nierozpuszczalny, albo na drodze ekstrakcji.

Jeżeli produkt jest nierozpuszczalny w rozpuszczalniku, to znaczy należy do grupy 2 lub 4, wówczas oddziela się go przez odsączanie lub odwirowywanie pozostałości po destylacji azeotropowej. Jednakże produkty takie są zanieczyszczone nierozpuszczalnymi produktami ubocznymi, co dodatkowo komplikuje proces ich oczyszczania. Z tych też względów sposób według wynalazku nadaje się lepiej do oddzielania produktów rozpuszczalnych w użytym rozpuszczalniku.

Przy wyosabnianiu produktów rozpuszczalnych w wodzie, niezależnie od tego, czy są one rozpuszczalne czy nierozpuszczalne w rozpuszczalniku, w celu oddzielenia nierozpuszczalnych w wodzie produktów ubocznych można wodną brzeczkę przesączyć przed dodaniem rozpuszczalnika organicznego. Zabieg ten może uprościć dalszy proces oczyszczania, zwłaszcza przy oddzielaniu produktów rozpuszczalnych w wodzie, a nierozpuszczalnych w rozpuszczalniku.

Uwzględniając podane wyżej ograniczenia, sposób według wynalazku nadaje się do oddzielania każdego nietłotnego produktu fermentacji o temperaturze wrzenia poniżej około 200°C. Liczne produkty tego typu wytwarza się obecnie na skalę przemysłową, a wykaz ich podają Aiba, Humphrey i Millis w *Biochemical Engineering*, str.11, wydanie Academic Press (1965). Wykaz ten obejmuje np. antybiotyki, takie jak bacitracyna, chloramfenikol, cefalosporyny, erytromycyna, neomycyna, penicyliny, streptomycyna, tylozyna i wankomycyna, steroidy, takie jak kortizon, hydrokortizon, prednizolon i metyloprednizolon, enzymy, takie jak amylaza, katalaza, aktydaza, inwertaza, lipaza, i penicylinaza, kwasy organiczne, takie jak kwas cytrynowy, mlekowy, glikonowy, i glutaminowy, witaminy i związki pokrewne, takie jak ryboflawina, giberelina, ksantofil, grzybki drożdżowe i witamina B₁₂, polimery, takie jak dekstran oraz różne inne produkty fermentacji.

Sposób według wynalazku nadaje się również do oddzielania produktów fermentacji przekształconych przez chemiczną obróbkę brzezki pofermentacyjnej przed oddzieleniem z niej produktu fermentacji i określenie „produkt fermentacji”, stosowane w opisie i zażyczeniach patentowych, obejmuje także takie produkty poddane przemianie chemicznej. Przemiana ta może mieć na celu ułatwienie procesu oddzielania produktu lub nadanie produktowi korzystniejszych właściwości. Przykładami takiego chemicznego przekształcania są procesy takie jak zakwaszanie całkowitej brzezki pofermentacyjnej zawierającej penicylinę V w celu przeprowadzenia soli penicyliny V w kwas i przekształcanie cefalosporyny C w N-chloroacetylocefalosporynę C w brzezce przez traktowanie jej chlorkiem chloroacetylenu lub mieszanym bezwodnikiem kwasu chlorooctowego.

Jako rozpuszczalnik w procesie według wynalazku stosuje się taki rozpuszczalnik, który z wodą tworzy azeotrop i który rozpuszcza wodę w ograniczonym stosunku, korzystnie w ilości nie większej niż około 10 g wody na 100 g rozpuszczalnika w temperaturze 25°C. Ogólnie biorąc jako rozpuszczalniki korzystnie stosuje się alifatyczne alkohole o około 4–8 atomach węgla i estry tych alkoholi z niższymi kwasami alifatycznymi, zwłaszcza z kwasem octowym. Można też stosować niższe chlorowcoalkany, ketony zawierające co najmniej 5 atomów węgla i węglowodory aromatyczne. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są np. takie jak alkohol butylowy, amylowy, heksylowy lub benzylowy, octan butylu, octan amylu 1,2-dwuchloroetan, pentanon-3, heksanon-2, cykloheksanon, benzen, toluen i ksyleny oraz inne rozpuszczalniki tworzące z wodą mieszaniny azeotropowe. Istota wynalazku nie polega na doborze rozpuszczalników tworzących azeotropy, lecz na stosowaniu takich rozpuszczalników, które mogą być użyte do usuwania produktów fermentacji z brzezki. Rodzaj użytego rozpuszczalnika zależy od jego zdolności rozpuszczania produktu, który ma być oddzielony.

Ilość dodanego rozpuszczalnika zależy od różnych czynników, między innymi do zawartości wody w brzeczce, składu mieszaniny azeotropowej woda-rozpuszczalnik oraz rozpuszczalności produktu w wodzie i rozpuszczalniku. Rozpuszczalnik należy dodawać w ilości dostatecznej do azeotropowego usunięcia wody tak, aby pozostała jedna tylko faza ciekła, to znaczy aby osiągnąć stan, w którym woda pozostała w naczyniu destylacyjnym jest rozpuszczona w rozpuszczalniku. W razie potrzeby można usunąć wodę zasadniczo całkowicie. Jeżeli usuwany produkt jest rozpuszczalny w rozpuszczalniku, wówczas ilość rozpuszczalnika po zakończeniu destylacji azeotropowej powinna być dostateczna do całkowitego rozpuszczenia całego produktu. Rozpuszczalnik może być dodawany jednorazowo w całości lub też w sposób ciągły albo z przerwami w ciągu pewnego okresu czasu. Rozpuszczalnik odprowadzany w postaci azeotropu może być po oddzieleniu od wody zawracany do procesu.

Destylację azeotropową prowadzi się znanymi sposobami pod ciśnieniem atmosferycznym lub pod ciśnieniem obniżonym. Jeżeli oddzielony produkt jest wrażliwy na działania ciepła, wówczas korzystnie jest prowadzić destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, w niższej temperaturze.

Po skropleniu azeotropu i ochłodzeniu rozdziela się go na fazę wodną i fazę rozpuszczalnikową. Fazę wodną, po usunięciu z niej rozpuszczonego rozpuszczalnika, można odprowadzić do ścieków, przy czym ze względu na sposób oddzielania z brzeczki woda ta nie jest zanieczyszczona, przeto nie trzeba poddawać jej dalszemu oczyszczaniu. Rozpuszczalnik otrzymany z azeotropu można zawracać do procesu.

Po zakończeniu destylacji azeotropowej produkt można wyosabiać z pozostałości podestylacyjnej opisanymi wyżej sposobami. Przykładami produktów rozpuszczalnych zarówno w wodzie, jak i w rozpuszczalnikach organicznych są: penicylina V, penicylina G, tylozyna i erytromycyna. Produkty te w pozostałości podestylacyjnej występują w postaci roztworu.

Przykładem produktu rozpuszczalnego w wodzie, lecz nierozpuszczalnego w rozpuszczalnikach organicznych jest cefalosporyna C. Produkt ten oddziela się od pozostałości przez odsączenie. Przykładem produktu fermentacji nierozpuszczalnego w wodzie, lecz rozpuszczalnego w rozpuszczalnikach organicznych, jest monensyna. Produkt ten znajduje się w pozostałości podestylacyjnej w postaci roztworu.

Produkt oddzielony od pozostałości podestylacyjnej można oczyszczać znanymi sposobami. Przykładami procesów oczyszczania są procesy oczyszczania monensyny i penicyliny V. W przypadku monensyny, po odparowaniu rozpuszczalnika z pozostałości podestylacyjnej otrzymuje się mieszaninę monensyny z olejem. Do mieszaniny tej dodaje się metanolu, który rozpuszcza monensynę, lecz nie rozpuszcza oleju, który oddziela się od roztworu przez dekantację i odrzuca, a do roztworu metanolowego dodaje się wody, powodując wytrącenie krystalicznej monensyny. Produkt ten oddziela się przez odsączenie.

W przypadku penicyliny V, organiczny roztwór pozostały po destylacji traktuje się węglem aktywowanym, w celu usunięcia zanieczyszczeń, po czym do organicznego roztworu dodaje się wodnego roztworu octanu potasowego. Penicylina V rozpuszczona w organicznym rozpuszczalniku reaguje z octanem potasowym, tworząc sól potasową penicyliny V, która jako nierozpuszczalna w organicznym rozpuszczalniku wytrąca się. Sól tę odsąca się lub oddziela w inny sposób.

Oba te procesy stanowią jedynie przykłady znanych metod oczyszczania, przy czym procesy te nie wchodzą w zakres wynalazku i stosuje się je w zależności od rodzaju oczyszczanego produktu.

Niżej podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. Do 2 litrów brzeczki penicylinowej V, zawierającej w 1 ml 9,84 mg czynnej penicyliny i 30 mg nierozpuszczalnych ciał stałych, dodaje się 1 litr alkoholu n-heksylowego, a następnie mieszając, dodaje się 20 ml 20% roztworu kwasu siarkowego, zakwaszając warstwę wodną do wartości $\text{pH}=3,9$. Następnie do mieszaniny dodaje się 600 ml alkoholu heksylowego i otrzymaną zawiesinę poddaje się destylacji w temperaturze około 35°C pod ciśnieniem 25,4 mm Hg tak, aby pozostała jedynie faza rozpuszczalnika. Pod koniec destylacji, do wrzącej zawiesiny dodaje się 400 ml alkoholu n-heksylowego w celu uzupełnienia rozpuszczalnika którego część odparowała w mieszaninie azeotropowej. Pozostałą zawiesinę nie zawierającą wody odsąca się, osad przemywa 200 ml świeżego alkoholu heksylowego w celu usunięcia alkoholu n-heksylowego zawierającego aktywne substancje. W ogólnej ilości rozpuszczalnika znajduje się 14,2 g czynnej penicyliny.

W celu wyosobnienia penicyliny, do części przesącza zawierającej 7,9 g czynnej penicyliny dodaje się 10 ml 80% roztworu octanu potasu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut i odsąca wytrąconą sól potasową penicyliny V, uzyskując 6,13 g czynnej penicyliny.

Przykład II. Do 900 ml brzeczki penicylinowej V o wartości $\text{pH}=3,2$ zawierającej w 1 ml 9,56 mg czynnej penicyliny i 27 mg nierozpuszczalnych ciał stałych, dodaje się 3 litry octanu amylu. Mieszaninę poddaje się destylacji azeotropowej w temperaturze 28°C pod ciśnieniem 25,4 mm Hg tak, aby pozostała jedynie faza rozpuszczalnika. Pozostałą bezwodną zawiesinę odsąca się, i osad przemywa 200 ml octanu amylu. Warstwa rozpuszczalnika o objętości 1050 ml zawiera w 1 ml 4,43 mg czynnej penicyliny.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I wyosabnia się czysty produkt w postaci kryształów.

Przykład III. Do 1 litra brzezki monensynowej, zawierającej w 1 ml 2,26 czynnej substancji dodaje się 1500 ml alkoholu n-heksylowego. Otrzymaną mieszaninę poddaje się destylacji azeotropowej w temperaturze 98°C pod ciśnieniem atmosferycznym tak, aby pozostała jedynie faza rozpuszczalnikowa. Otrzymaną zawiesinę chłodzi się i przesącza, osad przemywa się 100 ml świeżego alkoholu n-heksylowego. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze około 30°C tak, aby pozostała jedynie faza oleista, do której następnie dodaje się 500 ml metanolu i oddziela warstwę oleistą od warstwy metanolowej. W metanolu znajduje się 1,89 g czynnej monensyny. W celu wyosobnienia monensyny roztwór metanolowy odparowuje się i dodaje wody. Wytrąconą monensynę w postaci kryształów przesącza się.

Przykład IV. Do cienkowarstwowej wyparki pracującej w sposób ciągły wlewa się 35 litrów alkoholu benzyłowego. Wyparka pracuje pod ciśnieniem 698 mm Hg w temperaturze 50°C, przy czym przez rozpuszczalnik krąży przez układ w ilości 4 galonów na minutę. Do wyparki wprowadza się w sposób ciągły w ciągu 1 godziny 50 litrów pełnej brzezki monensynowej o aktywności 8,75 mg/ml i 27 litrów świeżego alkoholu benzyłowego. Odprowadzany azeotrop skrapla się, a zawiesinę zawierającą bezwodne ciała stałe i rozpuszczalnik o dużej zawartości monensyny odprowadza się co pewien czas z wyparki tak, aby utrzymać w niej stałą objętość mieszaniny wynoszącą około 35 litrów. Rozpuszczalnik oddziela się przez dekantację od ciał stałych i oznacza w nim zawartość monensyny. Całkowita wydajność monensyny wynosi 90% w stosunku do ilości zawartej w brzezce.

Przykład V. Do kotła destylacyjnego o pojemności 300 galonów wlewa się 200 galonów alkoholu n-heksylowego i powoli 100 galonów brzezki pofermentacyjnej, zawierającej pozakomórkowy polisacharyd bakteryjny i dekstran, wytworzone przez drobnoustroje *Xanthomonas campestris*, NRRLB-1459. Brzezka zawiera około 3% wagowych ciał stałych i ma lepkość 7800 cP. Lepkość jest wskaźnikiem stężenia polisacharydu i ciężaru cząsteczkowego. Mieszaninę poddaje się destylacji azeotropowej w temperaturze 98°C, odprowadzając i skraplając azeotrop. Pod koniec procesu destylację prowadzi się w temperaturze 102°C. Dekstran nierozpuszczalny w alkoholu n-heksylowym odsącza się i osusza ciepłym powietrzem w temperaturze około 70°C. Suchy i nie zawierający oleju polisacharyd jest trwały podczas długotrwałego magazynowania. Produkt ten za pomocą wody doprowadzany do objętości wyjściowej wykazuje lepkość 7100 cP.

Przykład VI. Przykład ten dotyczy uzyskiwania cefalosporyny P z brzezki zawierającej cefalosporynę C. Cefalosporyna P jest steroidem drobnoustrojowym znajdującym się w ilościach śladowych w brzezce zawierającej cefalosporynę C. Steroid ten jest bardzo trudno oddzielić i oczyścić. Mieszaninę 150 ml brzezki, zawierającej cefalosporynę C, zalkalizowanej do wartości pH=10,5 za pomocą 5 n wodorotlenku sodu i 250 ml alkoholu n-heksylowego poddaje się destylacji azeotropowej pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze około 35°C tak, aby pozostała jedna tylko warstwa ciekła. Pozostałą warstwę rozpuszczalnika oddziela się przez dekantację od ciał stałych i za pomocą chromatografii bibułowej oznacza zawartość cefalosporyny P. Analiza wykazuje, że cefalosporyna P zostaje w całości rozpuszczona w rozpuszczalniku. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskuje się cefalosporynę P.

Przykład VII. Mieszaninę 200 ml brzezki cefalosporyny C, zawierającej w 1 ml 6,8 mg substancji czynnej i 200 ml alkoholu n-heksylowego poddaje się destylacji azeotropowej pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze około 30°C tak, aby pozostała jedynie zawiesina ciał stałych w jednej tylko warstwie ciekłej. Otrzymaną substancję w postaci papki sączy się i ciała stałe osusza się w temperaturze około 50°C. Analiza wykazuje, że w osuszonym produkcie stałym znajduje się 78% czynnej cefalosporyny C nierozpuszczalnej w rozpuszczalniku organicznym.

Przykład VIII. Mieszaninę 200 ml brzezki tylozyny, zawierającej w 1 ml 4150 mg czynnej tylozyny, którą zalkalizowano do wartości pH=9,5 za pomocą 1 n wodorotlenku sodu i 250 ml alkoholu n-heksylowego poddaje się destylacji azeotropowej pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze około 30°C tak, aby pozostała jedna tylko warstwa ciekła. Pozostałość podestylacyjną sączy się i oznacza zawartość czynnej tylozyny w przesączu.

Przykład IX. Kwas cytrynowy jest kwasem organicznym wytwarzanym w procesie fermentacji. Jest on rozpuszczalny w wodzie w ilości 207 mg na 1 ml wody. w temperaturze 20°C, a w alkoholu benzyłowym tylko 65 mg na 1 ml w takich samych warunkach. Oddzielenie kwasu cytrynowego na drodze ekstrakcji jest trudne, ze względu na stosunkowo małą różnicę rozpuszczalności kwasu cytrynowego w wodzie i alkoholu benzyłowym. Jednakowoż kwas cytrynowy oddziela się z brzezki postępując analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast brzezki tylozyny stosuje się brzeczkę kwasu cytrynowego, a zamiast alkoholu heksylowego stosuje się alkohol benzyłowy.

Przykład X. Enzym arylamidaza III, wytwarzany przez drobnoustroje *Cephalosporium acremonium*, rozpuszcza się w wodzie lecz nie rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych. Brzeczkę zawierającą ten enzym o aktywności 670 jednostek na miligram białka poddaje się destylacji azeotropowej z alkoholem n-heksylowym tak, aby pozostała jedna tylko faza ciekła. nierozpuszczalny enzym oddziela się z pozostałości podestylacyjnej za pomocą sączenia.

W sposób analogiczny do wyżej opisanego oddziela się enzym stosując alkohol benzylowy zamiast alkoholu n-heksylowego.

Przykład XI. Do 205 ml brzeczki cefalosporyny C zawierającej w 1 ml 5,92 mg cefalosporyny C dodaje się 9 równoważników mieszanego bezwodnika kwasu propionowego i kwasu chlorooctowego, a następnie 2500 ml cykloheksanonu. Otrzymaną mieszaninę poddaje się destylacji azeotropowej w temperaturze 40°C pod ciśnieniem 20 mm Hg, tak, aby pozostała jedna tylko warstwa ciekła. Pozostałość w postaci papki sączy się i osad przemywa 1 litrem cykloheksanonu w celu oddzielenia pochodnej N-chloroacetylocefalosporyny C zaabsorbowanej przez ciała stałe. Otrzymuje się 1490 ml rozpuszczalnika o aktywności antybiotycznej. Odzyskuje się około 82,4% antybiotyku.

Przykład XII. W celu otrzymania pochodnej N-chloroacetylocefalosporyny C do 205 galonów brzeczki cefalosporyny C zawierającej w 1 ml 5,61 mg czynnej cefalosporyny C dodaje się 7 równoważników mieszanego bezwodnika kwasu propionowego i kwasu chlorooctowego, a następnie do otrzymanej mieszaniny dodaje się 205 galonów cykloheksanonu i poddaje się ją destylacji azeotropowej w wyparce recyrkulacyjnej pracującej w temperaturze 50°C pod ciśnieniem 60 mm Hg. Destylację prowadzi się aż do otrzymania w pozostałości jednej tylko fazy ciekłej. Pozostałość w postaci papki przesącza się otrzymując 75 galonów rozpuszczalnika o aktywności antybiotycznej. Odzyskuje się 54% antybiotyku.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wyodrębniania produktu fermentacji o temperaturze wrzenia poniżej około 200°C z wodnej brzeczki pofermentacyjnej, znamienny tym, że do brzeczki dodaje się rozpuszczalnik organiczny, który tworzy mieszaninę azeotropową z wodą i w którym rozpuszczalność wody w temperaturze 25°C jest mniejsza niż 10 g na 100 g rozpuszczalnika i mieszaninę tę poddaje się destylacji azeotropowej w celu usunięcia wody tak, aby pozostała jedynie woda rozpuszczona w organicznym rozpuszczalniku, a następnie produkt fermentacji oddziela się z pozostałości podestylacyjnej, przy czym rozpuszczalnik organiczny dodaje się do brzeczki w ilości większej od tej, która jest niezbędna do azeotropowego oddzielenia wody.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że produkt fermentacji jest rozpuszczalny w brzeczce.

3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że produkt fermentacji jest rozpuszczalny w rozpuszczalniku organicznym.

4. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że produktem fermentacji jest penicylina V, penicylina G, tylozyna lub erytromycyna.

5. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że produktem fermentacji jest N-chloroacetylocefalosporyna C.

6. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że produkt fermentacji jest nierozpuszczalny w rozpuszczalniku organicznym.

7. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że produktem fermentacji jest cefalosporyna C.

8. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że produkt fermentacji jest nierozpuszczalny w wodnej brzeczce pofermentacyjnej.

9. Sposób według zastrz. 8, znamienny tym, że produkt fermentacji jest rozpuszczalny w rozpuszczalniku organicznym.

10. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że produktem fermentacji jest monenzyna.

