



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 574**

51 Int. Cl.:  
**C07C 69/28** (2006.01)  
**C07C 69/52** (2006.01)  
**C07C 319/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02754978 .1**  
96 Fecha de presentación : **06.08.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1451139**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2004**

54 Título: **Proceso para la preparación de metionina.**

30 Prioridad: **08.12.2001 DE 101 60 358**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.09.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.09.2009**

73 Titular/es: **Evonik Degussa GmbH**  
**Rellinghauser Strasse 1-11**  
**45128 Essen, DE**

72 Inventor/es: **Weckbecker, Christoph;**  
**Krull, Horst;**  
**Bilz, Jürgen;**  
**Huthmacher, Klaus y**  
**Hasselbach, Hans Joachim**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

**ES 2 325 574 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

# ES 2 325 574 T3

## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de metionina.

5 La invención se refiere a un proceso para la preparación de metionina de alta densidad aparente, en el cual se añade a la solución de hidrólisis una mezcla que comprende un compuesto que posee acción espumante y un compuesto que interfiere en la cristalización, y a dicha mezcla.

10 Se sabe que la preparación de aminoácidos está a menudo relacionada con dificultades. La manipulación de soluciones o suspensiones que contienen aminoácidos produce una gran formación de espuma en los procesos realizados en el laboratorio, pero sobre todo, por supuesto, en la producción industrial. Este efecto no deseado no sólo puede hacer que la producción continúe de una forma muy problemática y con rendimientos espaciales/temporales bajos, sino que en casos individuales también puede producir el fracaso de una producción económica del aminoácido.

15 Así pues, JP 09000241 describe que la adición de varios aditivos de la familia de polioxialquilenos que contienen nitrógeno en la producción fermentativa de aminoácidos produce una reducción de la formación de espuma. JP 09000241 se refiere a la preparación de mezclas desespumantes que se componen de grasas o aceites y los productos de reacción de ácidos grasos o derivados de éstos y polialcoholes con óxidos de alquileo. Estas mezclas son adecuadas para utilizar en fermentaciones. Se sabe que se puede aumentar el rendimiento de la producción de lisina y de triptófano si se utilizan siliconas como aditivos destructores de espuma, en vez de aceite de girasol. La influencia de varios aceites de siliconas se investiga por comparación en Khim.-Farm. Zh (1972), 6(5), 27-30.

20 En el proceso carbonato conocido de EP 0 780 370, se obtiene metionina al acidificar una solución de metioninato de potasio con dióxido de carbono de acuerdo con la ecuación



25 La metionina precipita en general de estas soluciones en forma de láminas muy planas, que se separan únicamente con procedimientos muy lentos y, por lo tanto, poco rentables.

Por consiguiente, se intenta interferir en las propiedades de cristalización de la metionina mediante la adición de sustancias auxiliares particulares.

30 Se ha demostrado en JP-11-158140 que el uso de varias sustancias auxiliares, tales como hidroximetilpropilcelulosa, monolaurato de sorbitán o alcoholes polivinílicos, afecta al hábito cristalino y la densidad aparente de la metionina obtenida de esta forma aumenta.

35 Estos compuestos se añaden en una cantidad de al menos 500 ppm durante la cristalización, que se lleva a cabo de forma continua y se produce en dos etapas en condiciones de agitación específicas. Se obtiene una metionina de partículas redondas.

40 No se conoce en el campo ningún aditivo o mezcla de aditivos con la ventaja de que, al mismo tiempo, se pueda eliminar la espuma que se forma en las diferentes etapas de la preparación de metionina, y se pueda mejorar el hábito cristalino de la metionina que ha precipitado, en especial en el proceso carbonato.

La base de datos WPI

Derwent Publications Ltd., Londres, GB;

50 AN 1992-019318 '03

XP002223482

55 & JP 03 266979 (Teijin Ltd.),

27 de noviembre de 1991 (1991-11-27)

### Resumen

60 Pertenece a un proceso que comprende utilizar el medio de cultivo que consiste en la solución de cultivo y el solvente inmiscible con la solución que contiene uno o más compuestos polivinílicos, poliglicólicos o derivados de celulosa.

65 La célula es una derivada de un linfocito que produce linfocinas, una célula diploide que produce una sustancia biodisponible (p. ej., IFN) o una célula que produce anticuerpos monoclonales.

## ES 2 325 574 T3

GB 1080220 A se refiere a agentes de estabilización para mejorar las propiedades de emulsiones, tales como: alcoholes polivinílicos, poliglicoles de cadena larga y ésteres de sus ácidos grasos, o celulosa o éteres de almidón, p. ej., alquilcelulosas e hidroxialquilcelulosas.

5

La base de datos WPI

Derwent Publications Ltd., Londres, GB;

10

AN 1992-337741 '41

XP002223483

& JP 02 244056 A (Sumitomo Chem. Co., Ltd.), 1 de septiembre de 1992

15

(1992-09-01)

### Resumen

20 Se cita en US 5 990 349 y se refiere a un proceso donde se añaden aditivos, tales como caseína o derivados de celulosa hidrosolubles de alto peso molecular, durante la precipitación de la metionina con dióxido de carbono.

En US 5 681 692 se describe una solución para formar emulsiones de haluro de plata que comprende agua, una gelatina que contiene menos de 30 micromoles de metionina por gramo de gelatina y al menos un antiespumante  
25 seleccionado entre el grupo que consiste en

éster dilaurato de polietilenglicol. 4-5 EO,

30

éster dioleato de polietilenglicol. 4-5 EO,

éster ditalato de polietilenglicol. 4-5 EO, y

polidimetilsiloxano modificado.

35

US 3 917 683 se refiere a un proceso para la preparación de DL-Metionina en presencia de un solvente orgánico, donde etilenglicol puede ser uno de los solventes.

40 La presente invención se basa en el fin de minimizar la formación de espuma en el proceso de la metionina y, al mismo tiempo, afectar de forma positiva el hábito cristalino de la metionina que ha precipitado después de la recristalización.

La invención proporciona mezclas que consisten en agua y compuestos de la fórmula general (aditivo (1))

45



en la cual los símbolos denotan:

50

n: un número entero de 9 a 19, preferentemente de 15 a 17,

m: una distribución en el intervalo de 1 a 10, donde el máximo está preferentemente en el intervalo de 5 a 8, en particular en el intervalo de 6 a 7,

55

x: 1, -1, -3, -5, de forma que  $2n+x$  no sea menos de 1,

y aditivos (2) del grupo que consiste en metilcelulosa, metilhidroxicelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilhidroxietilcelulosa sódica y carboximetilhidroxipropilcelulosa sódica en una proporción en peso de 1:10 a 10:1, preferentemente de 1:3 a 3:1.

60

Los contenidos en ácidos grasos en compuestos de acuerdo con la fórmula (1) son preferentemente de origen natural y son saturados o insaturados dependiendo del significado de x.

65 La mezcla es empleada de modo beneficioso en forma de una solución o emulsión acuosa con un contenido total en aditivos del 1 al 5% en peso, en particular del 2 al 4% en peso, en función de la cantidad total.

Para producir una emulsión estable, simplemente se necesita tratar la mezcla con un agitador de varilla convencional. Debido a que las hidroxicelulosas se disuelven en agua con la consecuente producción de soluciones altamente

## ES 2 325 574 T3

viscosas, resulta beneficioso utilizar hidroxixelulosas de peso molecular bajo con una viscosidad < 300 mPas (como una solución al 2% en agua). Además, la viscosidad también se puede ajustar por medio del grado de dilución.

Preferentemente se prepara una solución o emulsión acuosa de los aditivos (1) y (2) con una viscosidad de entre 5 y 5000 mPas, basada en una solución al 2% de los aditivos en agua, en particular de 10 a 500 mPas, por disolución o emulsión de los compuestos de acuerdo con las fórmulas (1) y (2) en la cantidad deseada.

Se ha descubierto que la mezcla descrita es adecuada para reducir la formación de espuma en las soluciones del proceso obtenidas durante la preparación de metionina y, al mismo tiempo, produce la formación de cristales de mayor tamaño durante la recristalización.

Un aspecto importante de la invención es que la acción desespumante y la cristalización se pueden controlar cambiando las proporciones de (1) y de (2) en la mezcla.

La formación de espuma depende mayoritariamente de la composición de las soluciones del proceso y de otras condiciones del proceso, tales como, por ejemplo, la presión y la temperatura.

Las mezclas de acuerdo con la invención manifiestan su acción desespumante y de estimulación del crecimiento de cristales cuando se añaden cantidades pequeñas. Cantidades de 10 a 500 ppm, en función de la metionina, resultan activas.

Asimismo, se puede observar que los compuestos (1) y (2) empleados de acuerdo con la invención no interfieren de forma negativa en la acción de otros compuestos particulares.

Por el contrario, está el caso en que la interacción entre (1) y (2) puede producir una mejora en la estructura cristalina.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de metionina, en particular con una pureza del 80 al 100% en peso, por reacción de los componentes 3-metilmercaptopropionaldehído, cianuro de hidrógeno, amoniaco y dióxido de carbono, opcionalmente en presencia de agua, para dar 5-(2-metilmercaptoetil)hidantoína y la conversión de ésta en metionina, la cual se caracteriza en que, antes de hacer pasar dióxido de carbono, una mezcla acuosa que comprende compuestos de la fórmula general



en la cual los símbolos denotan:

n: un número entero de 9 a 19, preferentemente 15, 17 ó 19,

m: una distribución en el intervalo de 1 a 10, donde el máximo está preferentemente en el intervalo de 5 a 8, en particular en el intervalo de 6 a 7,

x: 1, -1, -3, -5, de forma que  $2n+x$  no sea menos de 1,

y aditivos (2) del grupo que consiste en metilcelulosa, metilhidroxixelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilhidroxietilcelulosa sódica y carboximetilhidroxipropilcelulosa sódica, se añade a la solución de hidrólisis obtenida a partir de 5-(2-metilmercaptoetil)hidantoína en una proporción en peso de 1:10 hasta 10:1, preferentemente de 1:3 hasta 3:1, en una cantidad total de 5 a 5000 ppm, preferentemente de 5 a 500 ppm, en función de la metionina (% en peso) contenida en la solución, y la metionina que ha precipitado se disuelve y, utilizando las aguas madres, que comprenden los compuestos (1) y (2), se cristaliza en presencia de metionina cristalina, opcionalmente con la adición de otras cantidades de la mezcla acuosa.

Otras realizaciones de la invención comprenden el proceso como se reivindica, donde se emplean compuestos (1) en los que n se corresponde con 16 ó 18;

donde se emplean compuestos (1) en los cuales el máximo de m está en el intervalo de 5 a 8;

de acuerdo con la reivindicación 6, donde se emplean compuestos (1) en los cuales el máximo de m está en el intervalo de 6 ó 7;

donde se emplea un compuesto (1) en el cual  $n=18$  y  $m=7$ ;

donde se emplea como aditivo (2) hidroxietilcelulosa con una viscosidad de 200 mPas como una solución al 1%;

donde la mezcla acuosa que comprende (1) y (2) se emplea en forma de una emulsión bombeable en agua;

donde la mezcla acuosa que comprende (1) y (2) se emplea en forma de una emulsión al 2-5% en agua; o

## ES 2 325 574 T3

donde la mezcla acuosa que comprende (1) y (2) se emplea en una concentración de 10 a 450 ppm de la concentración total de aditivos, en función de la concentración de metionina.

De acuerdo con la invención, la elevada energía de agitación requerida en la técnica anterior no tiene que introducirse durante la precipitación o la cristalización. Ocurre lo mismo con las presiones de CO<sub>2</sub> requeridas en la técnica anterior. Únicamente sigue siendo imprescindible una distribución uniforme del dióxido de carbono introducido durante la precipitación de la metionina en la solución de hidrólisis.

El proceso que se reivindica se puede llevar a cabo de forma continua o discontinua.

Durante la precipitación de la metionina, con la adición de dióxido de carbono, a partir de la solución obtenida como producto de hidrólisis, el aditivo (1) posee una acción desespumante, mientras que al mismo tiempo la presencia de (2) no interfiere de forma negativa en la eliminación de espuma.

La recristalización se lleva a cabo preferentemente mediante un procedimiento en el cual, preferentemente, la metionina suspendida en las aguas madres se hace circular por bombeo a una temperatura de 30 a 60°C y se mezcla con esta suspensión una solución de metionina que tiene una concentración de 70 a 150 g/l, en particular de 90 a 130 g/l y que se ha calentado hasta 60-110°C, en particular 80-100°C. La solución de metionina mencionada anteriormente comprende opcionalmente un contenido de 5 a 20% en volumen de las aguas madres del proceso de preparación.

La metionina precipita con la pureza deseada mediante enfriamiento. Con este paso de recristalización se obtiene metionina con una pureza de 80 a 100% en peso, en particular de 90 a 100% en peso, la cual no se consigue en procesos de un solo paso.

La proporción de las cantidades entre la suspensión que circula por bombeo y la solución con la que ésta se mezcla es en general 1-10:1, en particular 2-6:1, preferentemente 3-5:1.

La mezcla reivindicada simplifica el proceso ya que se puede emplear la misma mezcla que comprende los componentes (1) y (2) durante la precipitación de la metionina de la solución de hidrólisis y la recristalización de la metionina que ha precipitado.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

### Ejemplo 1

#### *Precipitación con dióxido de carbono*

Se introducen una emulsión de hidroxietilcelulosa al 4%, la cual posee una viscosidad de 200 mPas (V=200) como una solución al 2% en agua, y éster de ácido esteárico 1 (n=17; m=7) en una proporción en peso de 1:1, mientras que se agita, en 1 L de una solución de metioninato de potasio y bicarbonato de potasio con una concentración de metionina de 70 g/l y una concentración de potasio de 150 g/l, de forma que se forme una emulsión que comprende 50 ppm de aditivos. Se hace circular dióxido de carbono a pH=11 con una presión de 2 bar en un autoclave de 2 L con una velocidad de agitación de 500 rpm. Se continúa añadiendo dióxido de carbono a 30°C hasta que el pH se reduce a 8.0. Se forma una espuma en la mezcla de reacción a una altura de 1 centímetro, mientras que al mismo tiempo precipita la metionina.

### Ejemplo 2

#### *Recristalización*

Se suspenden 60 g de metionina a 40°C en 300 ml de agua y 40 g de filtrado de las aguas madres de la precipitación con dióxido de carbono y la suspensión se hace circular por bombeo. Se introducen en dicha suspensión una emulsión de hidroxietilcelulosa al 4%, la cual posee una viscosidad de 200 mPas (V=200) como una solución al 2% en agua, y éster de ácido esteárico 1 (n=18; m=7) en una proporción en peso de 1:1, mientras que se agita, de forma que se forme una emulsión que comprende 50 ppm de aditivos. Se conecta en serie un intercambiador de calor para mantener la temperatura constante. Se añade a esta solución una solución caliente a 90°C de 180 g de metionina en 1170 g de agua y 150 g de filtrado de las aguas madres de la precipitación con dióxido de carbono a una velocidad de 1 litro de solución por hora. La recristalización de la metionina, la cual ha precipitado, en presencia de 50 ppm de aditivos (cantidad total), basada en la metionina, produce cristales con una densidad aparente de 586 g/l.

De esta forma se obtiene una estructura cristalina del producto final de grano grueso.

La metionina precipita debido al enfriamiento. Se añaden 0.6 litros de la solución caliente, se retiran 500 ml de la suspensión en circulación y se añaden otros 500 ml de la solución caliente. La suspensión se filtra, el sólido se lava con 300 ml de acetona y se seca hasta que su peso sea constante a 60°C en un horno de secado al vacío y se determina su densidad aparente.

## ES 2 325 574 T3

Se introducen una emulsión de hidroxietilcelulosa al 4%, la cual posee una viscosidad de 200 mPas (V=200) como una solución al 2% en agua, y éster de ácido esteárico 1 (n=18; m=7) en una proporción en peso de 1:1, mientras que se agita, en esta solución que ha sido añadida gota a gota, de forma que se forme una emulsión que comprende 50 ppm de aditivos.

5

### Ejemplo 3

#### Otros experimentos

10

En la Tabla 1 se muestran otros experimentos realizados de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2.

Se especifican las condiciones experimentales en la parte de abajo de la tabla.

15

TABLA 1

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

N.º de experimento	Compuesto (1)	Aditivo (2) (viscosidad)	Mezcla (ppm)	Proporción en peso (1):(2)	Altura de la espuma [cm]	Densidad aparente [g/l]
1 (de comparación)	—	—	—	—	15	420
2 (de comparación)	n=18; m=7	—	160	—	1	470
3 (de comparación)	—	Hidroximetilcelulosa (200)	50	—	11	620
4	n=18; m=7	Hidroximetilcelulosa (200)	50	1:1	1	586
5	n=18; m=7	Hidroximetilcelulosa (300)	400	1:1	2	586
6	n=18; m=7	Hidroximetilcelulosa (300)	400	2:1	2	571
7	n=18; m=7	Hidroximetilcelulosa (300)	400	1:1	3	581
8	n=18; m=7	Hidroximetilcelulosa (300)	50	1:1	3	572
9	n=18; m=7	Hidroximetilcelulosa (300)	400	1:2	2	576

## ES 2 325 574 T3

Experimento 1: 71 g/l de metionina y 175 g/l de potasio en la solución.

Experimento 8: La viscosidad del aditivo 2 es 75-150 mPas a 25°C.

5 Mezclas (ppm): La concentración de la mezcla en la mezcla de hidrólisis.

Se ha descubierto que sin la adición de los aditivos (1) y (2), se obtiene una metionina de partículas finas después de la recristalización.

10 El uso del compuesto (1), que en general posee una acción desespumante, tampoco produce un aumento sustancial del grosor de los granos de la estructura cristalina.

Los resultados óptimos de acuerdo con la invención se obtienen únicamente cuando se emplean aditivos (2) junto con aditivos (1).

15

Se ha demostrado, por comparación, que el uso exclusivo de (2) produce mejores resultados, pero la adición de (1) produce mejoras adicionales.

TABLA 2

20

	Nombre/aditivo	Cantidad total de aditivos	Densidad aparente
25	Experimento de acuerdo con la invención	Aditivo (2) (HEC) (n=18, m=7)	50 ppm 586 g/l
30	Experimento a) de comparación	Aditivo (2) (HEC)	50 ppm 620 g/l
35	Experimento b) de comparación	Compuesto (1) (n=18, m=7)	160 ppm 470 g/l
40	Experimento c) de comparación	Sin (1) y sin (2)	— 420 g/l
45			
50			

50

55

60

65

# ES 2 325 574 T3

## REIVINDICACIONES

1. Las mezclas que consisten en agua y compuestos de la fórmula general



en la cual los símbolos denotan:

n: un número entero de 9 a 19,

m: una distribución en el intervalo de 1 a 10, donde el máximo está en el intervalo de 5 a 8,

x: 1, -1, -3, -5, de forma que  $2n+x$  no sea menos de 1,

y aditivos (2) del grupo que consiste en metilcelulosa, metilhidroxilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilhidroxietilcelulosa sódica y carboximetilhidroxipropilcelulosa sódica en una proporción en peso de 1:10 a 10:1.

2. Las mezclas de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen compuestos de la fórmula general (1) donde n hace referencia a un número entero 15, 17 ó 19.

3. Las mezclas de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen compuestos de la fórmula general (1), donde el máximo para la distribución de m está en el intervalo de 6 a 7.

4. Las mezclas de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen compuestos de las fórmulas generales (1) y (2) en una proporción en peso de 1:3 a 3:1.

5. Las mezclas de acuerdo con la reivindicación 1, con un contenido total de aditivos del 1 al 5% en peso, en función de la cantidad total de dicha mezcla.

6. El proceso para la preparación de metionina por reacción de los componentes 3-metilmercaptopropionaldehído, cianuro de hidrógeno, amoníaco y dióxido de carbono, opcionalmente en presencia de agua, para dar 5-(2-metilmercaptoetil)hidantoína y la conversión de ésta en metionina, en donde, antes de hacer pasar dióxido de carbono, una mezcla acuosa que comprende compuestos de la fórmula general



en la cual los símbolos denotan:

n: un número entero de 9 a 19,

m: una distribución en el intervalo de 1 a 10, donde el máximo está en el intervalo de 5 a 8,

x: 1, -1, -3, -5, de forma que  $2n+x$  no sea menos de 1,

y aditivos (2) del grupo que consiste en metilcelulosa, metilhidroxilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilhidroxietilcelulosa sódica y carboximetilhidroxipropilcelulosa sódica, se añade a la solución de hidrólisis obtenida a partir de 5-(2-metilmercaptoetil)hidantoína en una proporción en peso de 1:10 a 10:1, en una cantidad total de 5 a 5000 ppm, en función de la metionina contenida en la solución, y la metionina que ha precipitado se disuelve y, utilizando las aguas madres, que comprenden los compuestos (1) y (2), se recristaliza en presencia de metionina cristalina.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde se emplean compuestos de la fórmula general (1) cuando el máximo para la distribución de m está en el intervalo de 6 a 7.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde se emplean mezclas acuosas que contienen los compuestos de las fórmulas generales (1) y (2) en una proporción en peso de 1:3 a 3:1.

9. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 8, donde la metionina disuelta se recristaliza y precipita por enfriamiento.

10. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 8, donde la metionina suspendida en las aguas madres se hace circular por bombeo a una temperatura de 30 a 60°C y se mezcla con esta suspensión una solución de metionina que tiene una concentración de 70 a 150 g/l y que se ha calentado hasta 60-110°C.

## ES 2 325 574 T3

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, para el cual la proporción entre las cantidades de suspensión que circula por bombeo y la solución con la que ésta se mezcla es 1-10:1.

5 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde se emplean compuestos (1) en los que n se corresponde con 16 ó 18.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde se emplea un compuesto (1) en el cual  $n=18$  y  $m=7$ .

10 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la mezcla acuosa que comprende (1) y (2) se emplea en forma de una emulsión bombeable en agua.

15 15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la mezcla acuosa que comprende (1) y (2) se emplea en forma de una emulsión al 2-5% en agua.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la mezcla acuosa que comprende (1) y (2) se emplea en una concentración de 10 a 450 ppm de la concentración total de aditivos, en función de la concentración de metionina.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65