



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0720672-0 A2



(22) Data de Depósito: 11/12/2007
(43) Data da Publicação: 28/01/2014
(RPI 2247)

(51) Int.Cl.:

C12P 13/02

C12P 13/06

C12P 13/08

C12P 13/10

C12P 13/12

C12P 13/22

C12P 25/00

(54) Título: PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE DIVERSAS CONCENTRAÇÕES DE PRODUTOS CONTENDO SUBSTÂNCIAS-ALVO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 23/12/2006 DE 10 2006 061 479.8

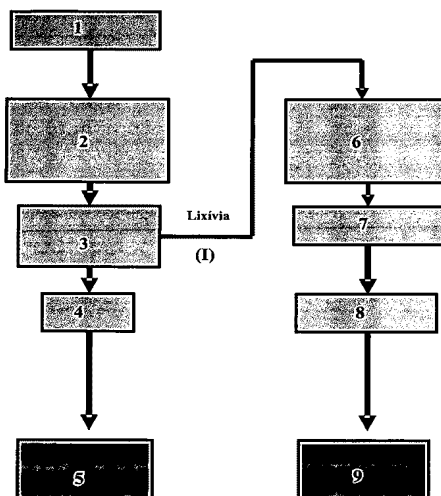
(73) Titular(es): Evonik Degussa GMBH

(72) Inventor(es): Hans Christian Alt, Joachim Pohlisch, Klaus Huthmacher, Mathias Moll, Stefan Stockhammer

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007063738 de 11/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/077774de 03/07/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE DIVERSAS CONCENTRAÇÕES DE PRODUTOS CONTENDO SUBSTÂNCIAS-ALVO"**.

A presente invenção refere-se a um processo para obtenção de
5 pelo menos uma substância-alvo, especialmente L-aminoácidos ou vitaminas, em produtos com diversas concentrações, em que a(s) substância(s)-alvo é(são) preparada(s) por fermentação.

Rações animais são suplementadas especialmente com amino-ácidos ou vitaminas correspondendo à necessidade dos animais. Para su-
10 plementação de rações animais, por exemplo com L-treonina, é empregada até agora uma L-treonina cristalina com um teor de ingrediente ativo > 98 %. A L-treonina preparada por fermentação deve ser separada em etapas de processo dispendiosas para isolamento do material puro, cristalino dos demais constituintes do caldo de fermentação bruto. Assim um grande número
15 de subprodutos e os reagentes necessários para elaboração precisam ser armazenados como rejeitos. Um tal processo de isolamento além disso, está sempre ligado a uma perda de rendimento, já que não se pode evitar a perda de uma parte de L-treonina nos fluxos de resíduos. Para o emprego na ração animal, porém, não é necessária nenhuma alta pureza dos aminoá-
20 cidos. Além disso, o caldo de fermentação normalmente ainda contém materiais com ação nutritiva, deste modo parece ser oportuno converter o aminoácido preparado por fermentação, juntamente com os outros constituintes do caldo de fermentação, em uma ração animal sólida.

Processos para preparação por fermentação de L-aminoácidos e
25 sua purificação são conhecidos há muito tempo. A preparação de L-treonina é descrita, por exemplo, na US 4.278.765, e a de L-triptofano, L-fenilalanina e L-tirosina na US 5.605.818.

Processo para preparação de aditivos de ração animal contendo aminoácidos à base de caldo de fermentação são conhecidos da US
30 4.777.051, da EP 0 615 693 B e, da EP 0 533 039 B.

A US 4.777.051 descreve um processo de secagem por borrafo com subsequente etapa de secagem adicional. Soluções de triptofano ou de

treonina de diferentes origens com um teor de L-aminoácido de 20 a 60% em peso, relativo a todo o teor de sólidos, são borrifadas em uma primeira etapa para formar um granulado semisseco com uma umidade residual de 5 a 15%. Em seguida o granulado úmido é espalhado em uma esteira de se-
5 cagem com fundo perfurado e finalmente secado com ar quente, em que o produto obtido apresenta cerca de 4% de umidade.

De acordo com a EP 0 615 693 a granulação é igualmente realizada em um processo de secagem em duas etapas.

O caldo de fermentação é secado por borrfio após separação de
10 uma primeira parte do teor em um grão fino, que apresenta pelo menos 70 % em peso de um tamanho de partícula máximo de 100µm, e o grão fino assim obtido é processado em uma segunda etapa, formando um granulado que contem pelo menos 30 % em peso de grãos finos.

Da EP 0 809 940 B1 da mesma forma é conhecido um processo
15 para granulação de um aditivo de ração animal à base de caldo de fermentação. O processo é caracterizado pelo fato de que o caldo de fermentação é granulado, compactado e secado durante uma etapa em um leito fluidizado, enquanto é aplicada mecanicamente no leito fluidizado uma quantidade de energia necessária para o ajuste de um diâmetro de grão desejado, além
20 daquela energia necessária para a preparação da camada estacionária de leito fluidizado.

Esses processos têm em comum o fato de que

a) os micro-organismos produtores da substância-alvo desejada são fermentados em um meio apropriado e a substância-alvo é enriquecida
25 (acumulada) lá,

b) em seguida a biomassa formada durante a fermentação é separada totalmente ou parcialmente,

c) a solução ou suspensão assim obtidas são concentradas para remoção de água e

30 d) a partir deles é obtido um produto por meio de medidas conhecidas tais como, por exemplo, granulação, granulação por borrfio ou granulação por construção, contendo uma sustância alvo sólida.

O teor da substância-alvo do caldo de fermentação, após o término da fermentação, é de preferência analisado, já que devido a diversas circunstâncias os rendimentos do processo de fermentação podem oscilar. Essas oscilações são então uniformizadas por adição de substâncias-alvo em concentrações reduzidas no produto ou por adição de aditivos inertes em alta concentração (padronização). A desvantagem neste processo está no fato de que o teor de substâncias estranhas da fermentação atua sobre os custos de transporte. A vantagem desse processo está no fato de que o produto contém a quantidade total da substância-alvo, já que não ocorre nenhuma perda de rendimento pela separação da solução-mãe, como é necessário para o isolamento do composto-alvo recristalizado, puro.

Já que eles não contêm nenhuma fração estranha, nos compostos-alvos purificados, em relação à fração de ingrediente ativo, incidem menores custos de transporte.

Além disso, com o isolamento do produto-alvo cristalino, deixa de existir a necessidade da padronização da concentração do caldo de fermentação acima descrito.

É tarefa da presente invenção colocar à disposição um processo que evita em grande parte ou totalmente as perdas de rendimento usuais no processamento para produto puro e possibilita um produto sólido com uma menor fração de substância-alvo.

Objeto da invenção é um processo para preparação de produtos-alvo em diversas etapas de processo, nos quais

a) fermenta-se os micro-organismos produtores da substância-alvo desejada em um meio apropriado e enriquece-se lá a substância-alvo (acumulada),

b) em seguida, separa-se totalmente a biomassa formada durante a fermentação,

c) concentra-se a solução ou suspensão assim obtidas por meio de remoção de água e precipita-se a substância-alvo, particularmente deixa-se recristalizar,

d) separa-se a substância precipitada ou recristalizada,

e) converte-se a substância-alvo obtida como solução denominada solução-mãe na forma do produto desejada, na qual

f) reduz-se o teor de água da solução-mãe I por aquecimento e daí

5 g) obtém-se um outro sólido contendo a substância-alvo.

As figuras 1 e 2 ilustram duas diferentes variantes de processo para processamento da lixívia mãe I.

Um resíduo da respectiva substância-alvo permanece dissolvido na solução-mãe I separada, que depende das condições indicadas.

10 Sua concentração pode ser controlada, por exemplo, dependendo das correlações entre temperatura, concentração e comportamento da solubilidade conhecidas, das diversas substâncias. A quantidade de solução-mãe dissolvida deveria ser ajustada de tal modo que o produto sólido, obtido dessa solução-mãe I, apresenta um teor atrativo para o usuário da substância-alvo de 40 até 85 % em peso, de preferência 60 até 85% em peso da massa seca (seca a 80 a 90°C). Além disso obtém-se por exemplo da etapa
15 e) da figura 1 uma substância-alvo pura com um teor de cerca de 98 até 99 % em peso da massa seca, que é convertida de um modo conhecido em um granulado ou uma forma particulada então desejada. Um processo para preparação de granulados de L-treonina é por exemplo descrito na WO
20 2005/00675. Em um outro processo prepara-se uma suspensão dos cristais puros, a partir da qual são preparados granulados.

A solução-mãe I separada é transformada em uma variante em um produto, que após a separação da biomassa além da substância-alvo
25 contem outros constituintes dissolvidos do caldo de fermentação não-separados. Assim essa solução-mãe é concentrada por vaporização de água, e a substância-alvo precipita correspondentemente ao comportamento da solubilidade, devido às suas propriedades físico-químicas. Energeticamente é mais favorável separar a água de processo neste local, para não
30 causar gastos elevados para separação de água no processo de granulação subsequente (etapas 6, 7, 8 na figura 1).

Em uma forma de execução preferida a suspensão propriamente

formada é triturada a úmido e granulada. Entretanto, ainda são empregáveis outros processos para granulação. O teor de substância-alvo desse granulado, que contem os outros constituintes do caldo de fermentação, é aumentado até o valor desejado no produto final, na forma sólida ou dissolvida, quando o teor na solução-mãe I não atinge esse valor. A substância-alvo é adicionada à solução-mãe I, de preferência antes de sua concentração por vapor de água na quantidade desejada (na etapa 6 na figura 1). Aqui trata-se de preferência do sólido separado da separação sólido-líquido (etapa 3).

Em uma outra variante a solução-mãe I é igualmente concentrada por evaporação de água, a substância-alvo porém, de preferência é precipitada por cristalização por resfriamento e separada da solução-mãe II assim produzida (etapa 8 na figura 2).

Essa ou é descartada ou é parcialmente reintroduzida na solução-mãe I. Assim evita-se que os subprodutos se concentrem de modo perturbador no circuito.

Os cristais precipitados neste preparado em geral não são apropriados como produtos comerciais. Em uma variante de processo preferida, eles são reintroduzidos novamente no processo diretamente após a separação da biomassa do caldo de fermentação, durante ou após a concentração do caldo de fermentação então livre de biomassa, elevando assim a concentração da substância-alvo neste caldo. A reintrodução no processo ocorre de acordo com a figura 2, após a etapa 1, na etapa 2.

As proporções em quantidades dos fluxos parciais são esclarecidas pelos seguintes exemplos, nos quais a preparação de uma substância-alvo pura e um produto que contem essa substância-alvo é de 80% em peso em relação à massa seca. Após a separação da biomassa obtém-se por exemplo um filtrado, que em 100 kg de massa seca contém 90 kg da substância-alvo, por exemplo L-treonina, e 10 kg de constituintes sólidos do caldo de fermentação. Isto é facilmente verificado por análise. Ajusta-se as proporções da solução no filtrado de tal modo que recristalizam-se 50 kg da substância-alvo. Os restantes 40 kg encontram-se então com os 10 kg de subproduto na solução-mãe. Assim é obtido um produto 80% em peso seco pelo

processo demonstrado na figura 1. Uma distribuição deste tipo de fluxos de quantidades, leva a produtos com diferentes teores de substância-alvo, o que é denominado divisão de produto.

O processo de acordo com a invenção é particularmente apropriado para substâncias-alvo preparáveis por fermentação, que são separadas por recristalização ou precipitação do caldo de fermentação liberado da biomassa. Pertencem a eles particularmente L aminoácidos, vitaminas, como por exemplo ácido D-pantotênico ou seus sais, mas também riboflavina.

Dentre os L-aminoácidos são especialmente mencionáveis L-treonina, L-homoserina, L-triptofano, L-valina, L-arginina, L-metionina, L-leucina, L-isoleucina e L-tirosina, especialmente L-treonina. L-lisina também preparada por fermentação é empregável de acordo com a invenção. O processo não é limitado por gênero, família ou espécie dos micro-organismos empregados.

Os micro-organismos produtores das substâncias-alvo empregados de acordo com a invenção são de preferência escolhidos dentre as cepas

Corynebacterium, Bacillus, Escherichia, Aspergillus, Lactobacillus, particularmente as cepas Corynebacterium glutamicum, Bacillus subtilis, Escherichia coli ou Aspergillus niger.

A produção acoplada de acordo com a invenção, de acordo com a qual obtém-se uma fração da substância-alvo na forma pura, de preferência cristalina, e uma outra fração que contém subcomponentes da fermentação e a substância-alvo, está ligada às seguintes vantagens:

- evitar perdas de rendimento relacionadas à produção única de substância-alvo pura causadas pelo processamento insuficiente da solução-mãe.

- Evitar os altos custos de transporte, que ocorrem quando o processo é dirigido apenas à preparação de um dentre todos os subcomponentes do produto contidos da fermentação, em que emprega-se para entregas comerciais a longa distância, de preferência a forma de produto pura, cristalina da produção acoplada.

- Padronização simples do teor de substância ativa da fração de produto que contém componentes secundários através de um controle apropriado do processo (isto é, não é necessária nenhuma adição de um material inerte).

- 5 Custos de energia reduzidos em comparação com um processo com preparação de um único produto, que contém os subcomponentes da fermentação, já que a secagem e granulação, que apresentam custo intensivo, são realizadas apenas em um fluxo parcial no processo. Esclarecimento das figuras, apresentadas para exemplificar o processo:

10

Figura 1: Separação do produto

- 1 Separação da biomassa, de preferência por ultrafiltração
- 2 Vaporização e recristalização, opcionalmente em uma etapa
- 3 Separação sólido - líquido (solução-mãe I)
- 4 Processamento dos cristais separados, por exemplo granulação e secagem
- 5 Substância-alvo pura
- 6 Vaporização e recristalização a partir da solução-mãe I separada
- 7 Processamento da suspensão resultante: trituração úmida
- 8 Granulação
- 9 Produto 2: contendo substância-alvo e compostos secundários do caldo de fermentação

Figura 2: Obtenção do produto cristalino

- 1 Separação da biomassa por ultrafiltração
- 2 Introdução dos cristais oriundos de 9
- 3 Vaporização e recristalização, opcionalmente em uma etapa
- 4 Separação sólido - líquido (solução-mãe I)
- 5 Processamento dos cristais separados, por exemplo por granulação e secagem
- 6 Produto 1: Substância-alvo pura
- 7 Vaporização e recristalização a partir da solução-mãe I separada

- 8 Opcionalmente também recristalização e cristalização a frio
- 9 Separação sólido - líquido
- 10 Reciclagem de uma corrente parcial da solução-mãe II formada após 7

REIVINDICAÇÕES

1. Processos para a preparação de produtos, que contêm pelo menos uma substância-alvo preparada por fermentação, em várias etapas de processo, nos quais

5 a) os micro-organismos que produzem a substância-alvo desejada são fermentados em um meio apropriado e a substância-alvo é enriquecida,

 b) em seguida a biomassa formada durante a fermentação; e totalmente separada,

10 c) a solução ou suspensão assim obtidas são concentradas por remoção de água e a substância-alvo é precipitada, em particular é cristalizada,

 d) a substância precipitada ou cristalizada é separada,

 e) a substância-alvo, obtida da solução separada referida como
15 solução-mãe I, é convertida na forma desejada do produto, enquanto

 f) o teor de água da solução-mãe I é reduzido por vaporização, e a partir dela

 g) é obtido mais material sólido contendo substância-alvo.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, no qual o teor de
20 água da solução-mãe I é reduzido e a solução-mãe assim concentrada é processada para formar um produto sólido, que consiste na substância-alvo obtida por fermentação, assim como de outros componentes do caldo de fermentação.

3. Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, no qual um
25 granulado é preparado a partir da solução-mãe I.

4. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, no qual adiciona-se substância-alvo pura à solução-mãe I.

5. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 4, no qual obtém-se a partir da solução-mãe I um material sólido com um teor de 40 até
30 85 % em peso de substância-alvo, relativo à massa seca.

6. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 4, no qual obtém-se uma substância-alvo granulada com um teor de 98 até 99 % em peso

de substância-alvo e um material sólido a partir da solução-mãe I com um teor de substância-alvo de 40 até 85 % em peso de substância-alvo, relativo à massa seca.

5 7. Processo de acordo com a reivindicação 1, no qual reduz-se o teor de água da solução-mãe I,

a) recristaliza-se a substância-alvo a partir da solução-mãe I concentrada, separa-se os cristais e

b) estes são reciclados no processo diretamente após a separação total da biomassa do caldo de fermentação empregado, e

10 c) rejeita-se em seguida a solução-mãe II obtida após separação da substância-alvo, ou recicla-se total ou parcialmente a mesma para a solução-mãe I.

15 8. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 7, no qual são processados os L-aminoácidos, Vitaminas ou Riboflavina, preparados por fermentação como substância-alvo.

9. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 7, no qual as substâncias-alvo são compostos selecionados do grupo que consiste em L-Treonina, L-Homoserina, L-Triptofano, L-Valina, L-Arginina, L-Metionina, L-Leucina, L-Isoleucina e L-Tirosina.

20 10. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 7, no qual a substância-alvo é ácido D-Pantotênico e seus sais.

11. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 6, no qual

a) L-Treonina é preparada por fermentação de acordo com a reivindicação 1 a) até 1 d) e separada,

25 b) a L-Treonina separada é granulada e é obtido um granulado com um teor de L-Treonina de aproximadamente 98 até 99 % em peso, e

c) a partir da solução-mãe I é obtido um material sólido com um teor de substância-alvo de 40 até 85 % em peso de L-Treonina, relativo à massa seca.

30 12. Processo de acordo com a reivindicação 7, no qual

a) é preparada L-Treonina por fermentação de acordo com a reivindicação 1 a) até 1 d), e esta é separada,

b) a L-Treonina separada é granulada e é obtido um granulado com um teor de L-Treonina de aproximadamente 98 até 99 % em peso.

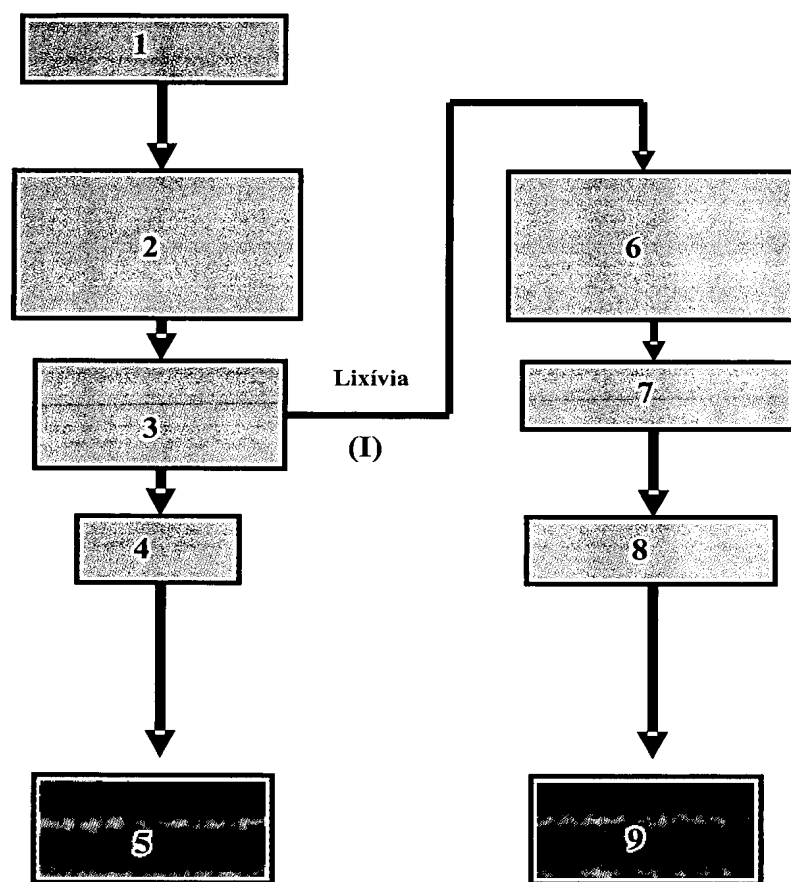


Fig. 1: Separação do Produto

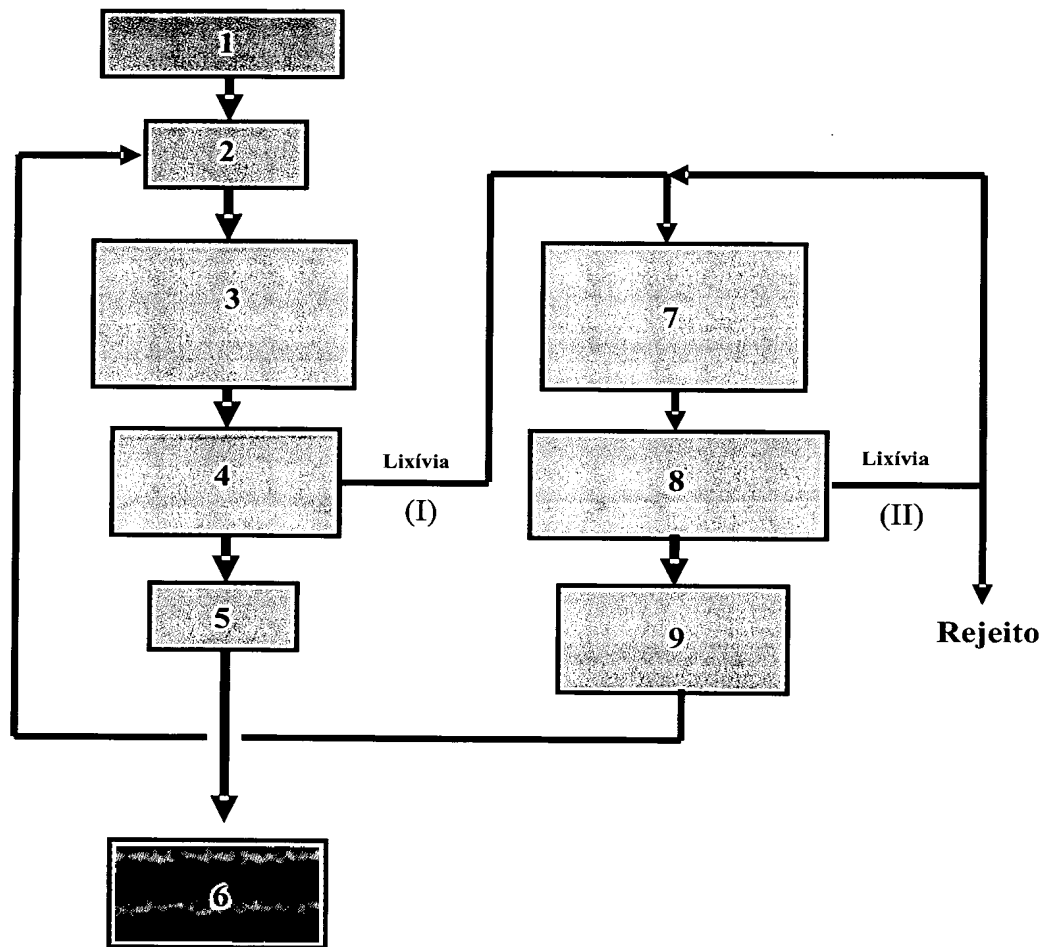


Fig. 2: Produto Cristalizado

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE DIVERSAS CONCENTRAÇÕES DE PRODUTOS CONTENDO SUBSTÂNCIAS-ALVO"**.

5 A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de produtos diferentes, contendo uma substância-alvo, em especial aminoácidos ou vitaminas, sendo que a substância-alvo é preparada por fermentação.