

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 439**

51 Int. Cl.:

C07C 51/42	(2006.01)	C12P 7/46	(2006.01)
C07C 51/43	(2006.01)		
C07C 51/47	(2006.01)		
C07C 55/02	(2006.01)		
C07C 55/10	(2006.01)		
C07C 55/14	(2006.01)		
C07C 57/145	(2006.01)		
C07B 63/00	(2006.01)		
C12P 7/44	(2006.01)		
C07C 63/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2011 PCT/EP2011/002686**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2011 WO11160760**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2011 E 11726701 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2585429**

54 Título: **Procedimiento para la separación, extracción y purificación de ácidos dicarboxílicos**

30 Prioridad:

25.06.2010 DE 102010025167

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.12.2017

73 Titular/es:

**THYSSENKRUPP INDUSTRIAL SOLUTIONS AG
(100.0%)
ThyssenKrupp Allee 1
45143 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**TIETZ, WOLFGANG y
SCHULZE, JOACHIM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 646 439 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).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la separación, extracción y purificación de ácidos dicarboxílicos

5 El ácido succínico y sus compuestos se utilizan a gran escala para diferentes aplicaciones en la industria de alimentos, la industria farmacéutica, de cosméticos y en la industria textil. De manera creciente se utiliza ácido succínico como materia prima para la preparación de polímeros.

10 Para la utilización industrial de ácido succínico que se genera mediante fermentación de sustratos que contienen carbohidratos por medio de diferentes microorganismos, es decisiva la rentabilidad y la eficiencia de la separación y de la purificación del ácido succínico de estas soluciones acuosas de fermentación, las cuales además del ácido succínico o de las sales de ácido succínico también contienen otros ácidos orgánicos, otros productos secundarios de la fermentación, microorganismos y sus componentes y los residuos de los sustratos.

Las calidades del ácido succínico generado pueden ser diferentes gracias a la clasificación en una calidad industrial con un contenido de ácido succínico de al menos 97 % en masa y un ácido succínico (grado de polímero) adecuado especialmente para usar en la polimerización, con un contenido de al menos 99,5 % en masa.

Numerosas patentes describen la extracción de ácido succínico de soluciones de fermentación, entre estas

15 - procedimientos de extracción usando agentes de extracción como tributilaminas, triálquilaminas, olefinas, diferentes alcoholes e hidrocarburos aromáticos

- procedimientos usando hidróxido de calcio y ácido sulfúrico, en los cuales se produce yeso como producto secundario,

- procedimientos usando electrodiálisis,

20 - métodos térmicos como destilación fraccionada o cromatografía en etapas térmicas,

- extracción a alta presión utilizando CO₂,

- procedimientos de membrana tales como ósmosis inversa y otros procedimientos de filtración

25 en cuyo caso también se discuten acoplamientos de estos procedimientos y complementación mediante otros pasos correspondientes al estado de la técnica. Procedimientos de este tipo se describen, entre otras, en las memorias descriptivas de las patentes DE 69821951 T2; DE 69015233 T2; DE 69015019 T2; DE 69006555 T2; DE 69015019; DE 19939630C2; DE 60028958T2; DE 10 2004 026152 A1, EP 1669459 A1 y US 5177008 A.

30 La desventaja de muchos procedimientos es que tienen que introducirse sustancias adicionales al procedimiento, las cuales ya no pueden estar contenidas en el producto objetivo, o cuyas trazas en el producto objetivo pueden conducir a reducciones en la calidad y en la aplicabilidad del producto. La realización práctica de los procedimientos también se encuentra ligada parcialmente con un esfuerzo técnico y energético considerable.

El objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para la separación, extracción y purificación de ácidos carboxílicos tales como el ácido succínico de caldo de fermentación, que garantice una alta pureza de producto e impida las desventajas conocidas de otros procedimientos.

35 De acuerdo con la invención, el objetivo se logra mediante el empleo de un procedimiento para la separación, extracción y purificación de ácido dicarboxílico a partir de un caldo de fermentación aplicando varias etapas de tratamiento, en cuyo caso el procedimiento comprende los siguientes pasos:

a) una separación de la biomasa y de los sólidos, presentes eventualmente, del caldo de fermentación en dos etapas consecutivas,

40 b) separación de la solución de ácido dicarboxílico del caldo de fermentación libre de biomasa mediante cromatografía de lecho móvil simulado (SMB),

c) purificación fina de la solución de ácido dicarboxílico,

d) evaporación y cristalización en múltiples etapas,

e) separación y secado de los cristales,

en cuyo caso

45 (i) la separación de la biomasa del caldo de fermentación se efectúa en el paso procedimental a) en una primera etapa sin disminuir el valor de pH añadiendo ácido y sin desactivación térmica por una filtración de pre-recubrimiento y/o micro-filtración; la temperatura y el valor de pH corresponden a los valores de la fermentación,

(ii) el tiempo entre la extracción desde el fermentador y la filtración no es de más de 2 horas, de preferencia de menos de 1 - 2 h, y

(iii) la concentración de biomasa en el filtrado no es superior a 1 g/l.

5 El caldo de fermentación que contiene el ácido dicarboxílico en forma de succinato de amonio cuando el ácido dicarboxílico es ácido succínico, la biomasa y los componentes del sustrato se introducen continuamente a una filtración de pre-recubrimiento o a una micro-filtración. En este caso, la temperatura y el valor de pH corresponden a los valores de la fermentación puesto que se estableció que desactivando la biomasa por el incremento de temperatura y disminuyendo el valor de pH mediante la adición de ácido se acelera una autólisis de la biomasa y se desprenden más productos de lisis en el caldo de fermentación. El tiempo entre el final de la fermentación y la separación de la biomasa también tiene que mantenerse tan breve como sea posible y no debe ser de más de 2 horas y de preferencia debe ser de menos de 1 - 2 h. La concentración de biomasa en el filtrado no debe exceder 1 g/l. La calidad del producto final se ve afectada positivamente gracias a esta conducción del procedimiento.

10 El filtrado proveniente de la filtración de pre-recubrimiento o de micro-filtración se introduce en un segundo paso a una ultrafiltración de una o de dos etapas. Aquí se separan las fracciones residuales de biomasa, los sólidos insolubles y los compuestos de alto peso molecular. Como óptimo entre la calidad del producto y las tasas de flujo de las membranas fueron determinadas membranas con un límite de separación (corte) de ≤ 10 kDa. La temperatura de los medios fluidos debe ser de ≥ 30 °C debido a los coeficientes de solubilidad del succinato de amonio en agua. La sustancia retenida se reintroduce a la filtración de pre-recubrimiento o a la micro-filtración, o como alternativa se recoge y se usa en calidad de materia prima para la generación de ácido dicarboxílico de calidad industrial, y el material permeado se lleva a un tratamiento adicional.

15 En la sustancia permeada de la ultrafiltración se encuentra el ácido dicarboxílico en forma de su sal; en caso de ácido succínico en forma de succinato de amonio. Para convertirlo en el ácido dicarboxílico se efectúa la adición y la mezcla de ácido sulfúrico concentrado y, asociado con esto, una reducción del valor de pH de la solución a valores entre 2,2 a 2,4. En tal caso, en proporción estequiométrica se produce sulfato de amonio. Para impedir una precipitación no deseada, este paso procedimental se efectúa a temperaturas entre 30 °C a 60 °C y de preferencia en un intervalo entre 30°C a 40°C. Esta solución previamente purificada se encuentra disponible para la separación y purificación del ácido dicarboxílico.

20 La separación de la sustancia ácida permeada de la ultrafiltración se efectúa en cromatografía de lecho móvil simulado. Esta representa una variante particularmente eficiente de la cromatografía líquida de alto rendimiento, en la cual la sucesión de varias columnas de separación conectadas entre sí mediante válvulas en un bucle infinito hacen realidad una gran cantidad de platos teóricos y de esta manera la eficiencia de la separación de la cromatografía se mejora considerablemente. Como fase estacionaria pueden emplearse intercambiadores de cationes e intercambiadores de aniones. Después de dejar la solución, el ácido dicarboxílico se enlaza a la fase estacionaria y después de lavar varias veces las fracciones no deseadas de la solución, se eluye del sistema y se extrae por separado en forma de un extracto. Como eluyente se usa agua desmineralizada y/o condensado de vapor. Ha sido posible mostrar que en el extracto puede extraerse más del 95 % del ácido dicarboxílico contenido en el material permeado de la ultrafiltración, en cuyo caso la proporción entre el permeado de la ultrafiltración y el eluyente varía en el intervalo entre 1 : 1 y 1 : 2,5 y han sido usadas ocho columnas de intercambiadores aniónicos conectadas en un bucle infinito. El extracto todavía contiene solamente cantidades pequeñas de sulfato de amonio, ácido acético y colorantes, provenientes del caldo del fermentador. El material refinado lavado contiene máximo 1 g/l de ácido dicarboxílico así como el sulfato de amonio, sales asociadas de la fermentación tales como fosfatos, nitratos y cloruros.

25 Para la preparación de un ácido dicarboxílico de alta pureza (grado polímero) se efectúa opcionalmente una purificación fina del extracto de la cromatografía de lecho móvil simulado, en la cual las membranas presentan un tamaño de separación de 100 a 400 Da. Pudo mostrarse que una nanofiltración con un corte (límite de separación) de alrededor de 200 Da produce buenos resultados de calidad. En este caso, el procedimiento se lleva a cabo de una manera que asegura que el material retenido de la nanofiltración es de no más de 10 % del rendimiento total. El material retenido también contiene, además de ácido dicarboxílico, ácido acético y colorantes y puede añadirse a la materia prima para la generación de ácido dicarboxílico en calidad industrial. El material permeado se conduce a un tratamiento adicional para obtener ácido dicarboxílico con grado de polímero.

30 Dependiendo de la calidad de las materias primas empleadas para la fermentación y de la conducción del procedimiento en la fermentación, debido a los residuos aún presentes de colorantes y sustancias acompañantes puede realizarse una purificación fina adicional del material permeado de la mano-filtración instalada antes o del extracto de la cromatografía SMB. En este caso se instala después una purificación fina mediante filtración con carbón activado y/o intercambiador iónico. Como resinas de intercambio iónico pueden tomarse en cuenta intercambiadores de cationes y/o de aniones dependiendo del análisis químico de las impurezas.

35 La preparación del producto de ácido dicarboxílico, tanto en calidad de grado industrial como también de grado polímero, se efectúa mediante la evaporación de la solución de ácido dicarboxílico y subsiguiente cristalización. En

este caso se ha establecido que los parámetros de la conducción del procedimiento tienen una influencia considerable en la calidad del producto.

5 Para lograr una calidad industrial con un contenido de ácido dicarboxílico ≥ 97 % en masa, es suficiente si la evaporación y la cristalización se efectúan en una sola pasada mediante estos pasos procedimentales de varias etapas. La evaporación de la solución se efectúa hasta una concentración de 30 a 50 % en masa. Se ha encontrado que el gradiente de temperatura para el enfriamiento de la solución, que debía aplicarse durante la cristalización, es un parámetro esencial para la calidad del producto. El enfriamiento debía ocurrir por consiguiente en pasos de 3 - 8 °C/min y preferiblemente en pasos de 3 - 5 °C/min. Los cristales generados se separan luego del licor madre mediante separación, se lavan con agua caliente de 40 °C y el licor madre se recicla antes de la evaporación. Los cristales se secan después de la separación.

10 Para lograr una calidad de grados de polímero del ácido dicarboxílico con un contenido de $\geq 99,5$ % en masa fue encontrado que en este caso la temperatura debía estar en el intervalo de 70 °C a 80 °C y la solución tiene que ajustarse a una concentración de 50 ± 5 % en masa. Como esencial para la calidad de los cristales fue establecido el gradiente de temperatura durante el enfriamiento de la solución. Por lo tanto, el enfriamiento se efectúa en pasos de 1 °C a 5 °C/h. De esta manera se generan cristales con calidad de grado de polímero que se separan y se secan. El licor madre puede reciclarse. En caso de requerirse, después de la separación puede efectuarse una disolución de los cristales con agua desmineralizada y/o condensado de vapor y el paso de la cristalización y la separación puede repetirse.

15 Ventajosamente se retiran los cristales del ácido dicarboxílico después de la cristalización mediante separación, en cuyo caso se recicla un licor madre producido antes de la evaporación y a continuación se efectúa un secado de los cristales.

De manera opcional las sustancias retenidas de la ultrafiltración y de lámina no-filtración se combinan y sirven como solución de partida para la preparación de un ácido dicarboxílico con calidad industrial (technical grade). Los cristales secos se preparan para el uso posterior.

20 El procedimiento de acuerdo con la invención se aplica ventajosamente para la purificación de ácidos dicarboxílicos, seleccionados del grupo de ácido fumárico, ácido maleico, ácido adípico, ácido itacónico y otros, principalmente ácido succínico.

Ejemplo 1

30 Un caldo de fermentador que contiene succinato de amonio fue purificado preliminarmente mediante filtración de manera correspondiente a la descripción. Después de transformar la sal de amonio en la forma ácida del ácido succínico, la solución fue separada mediante cromatografía de lecho móvil simulado en 5,7 l de extracto y 6,6 l de refinado. Aquí fueron conectadas en un bucle infinito en total 8 columnas de separación con un intercambiador de cationes muy ácido. En el caso de una relación de material permeado/eluyente de 2,4, el coeficiente de la extracción de ácido succínico fue de 99,9 %. La concentración de sulfato en el extracto fue de 238 mg/l y en el refinado de 35.709 mg/l, con lo cual fue lograda una eliminación de sulfato de 99,4 %.

Ejemplo 2

40 Un caldo de fermentador que contiene succinato de amonio fue purificado preliminarmente mediante filtración de modo correspondiente a la descripción. Después de convertir la sal de amonio en la forma ácida del ácido succínico, la solución fue separada en una cromatografía de lecho móvil simulado en 5,3 l de extracto y 6,1 l de refinado. En este caso fueron instaladas en un bucle infinito en total 8 columnas de separación con un intercambiador de cationes muy ácido. El caso de una proporción de material permeado/eluyente de 2,2, el coeficiente de la extracción de ácido succínico fue de 99,8 %. Ha sido lograda una eliminación de sulfato de 97,9 %.

Ejemplo 3

45 Un extracto que contenía ácido succínico de la cromatografía de lecho móvil simulado fue sometido a una purificación fina mediante nano-filtración con un límite de separación de 200 Da. En el extracto fueron analizados contenidos de 44,8 g/l de ácido succínico y 698 mg/l de sulfatos. El extracto filtrado fue cristalizado y analizado. Los cristales tenían un contenido de ácido succínico de 1.031 g/l y un contenido de sulfato residuales de 21,9 mg/l y cloruros de 13,8 mg/l. El color de los cristales fue "blanco".

Ejemplo 4

50 Un extracto que contiene el ácido succínico de la cromatografía de lecho móvil simulado con un contenido de 44,77 g/l de ácido succínico y 699 mg/l de sulfatos fue sometido a una purificación fina mediante nanofiltración con un límite de separación de 200 Da y una filtración siguiente con carbón activado. Los cristales generados después de la purificación fina presentaron un contenido de ácido succínico de 1.065 g/l y sulfato residuales de 35,3 mg/l así como de 9,5 mg/l de cloruros. El color de los cristales fue "blanco puro".

Ejemplo 5

5 Un extracto que contenía ácido succínico de la cromatografía de lecho móvil simulado fue sometido a una purificación fina por medio de intercambio iónico. El extracto tenía un contenido de 44,8 g/l de ácido succínico, 699 mg/l de sulfatos y 1.88 mg/l de cloruros. Los cristales generados a partir de la solución finamente purificada presentaron un contenido de ácido succínico de 967 g/l de ácido succínico, 37,6 mg/l de sulfatos y 0,92 mg/l de cloruros. El color de los cristales fue "blanco".

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la separación, extracción y purificación de ácidos dicarboxílicos de caldos de fermentación, comprendiendo el procedimiento los siguientes pasos:
- 5 (a) una separación de la biomasa y de sólidos eventualmente presentes a partir del caldo de fermentación en dos etapas seguidas consecutivamente,
- (b) separación de la solución de ácido dicarboxílico a partir del caldo de fermentación libre de biomasa mediante cromatografía de lecho móvil simulado (SMB),
- (c) purificación fina de la solución de ácido dicarboxílico,
- (d) evaporación en varias etapas y cristalización, y
- 10 (e) separación y secado de los cristales,
- en donde
- (i) la separación de biomasa del caldo de fermentación se efectúa en el paso procedimental a) en una primera etapa sin disminuir el valor de pH añadiendo ácido y sin desactivar térmicamente mediante una microfiltración de prerrecubrimiento y/o una micro-filtración,
- 15 correspondiendo la temperatura y el valor de pH a los valores de fermentación,
- (ii) el tiempo entre la extracción desde el fermentador y la filtración no es de más de 2 h, de preferencia de menos de 1 - 2 h,
- y
- (iii) la concentración de biomasa en el filtrado no es de más de 1 g/l.
- 20 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**
- en el paso procedimental a) la segunda etapa de la separación de biomasa y de sólidos se efectúa por medio de una filtración de una o de dos etapas con membranas de la frontera de separación de ≤ 10 kDa, reciclándose un material retenido que se ha formado a la filtración de pre-recubrimiento o a la micro-filtración de la primera etapa del paso procedimental a) y el material permeado que se genera se pasa al tratamiento adicional.
- 25 3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y/o 2, **caracterizado porque**
- el material permeado de la ultrafiltración que proviene de la segunda etapa del paso procedimental a) es acidificado con ácido sulfúrico concentrado a un valor de pH de 2,2 a 2,4, con lo cual la sal del ácido dicarboxílico contenida en la solución de fermentación purificada se convierte en ácido dicarboxílico y se origina sal en proporción estequiométrica, manteniéndose la temperatura del material permeado acidificado de la ultrafiltración en un intervalo
- 30 de entre 30 °C y 60 °C, y de preferencia en un intervalo de entre 30 y 40 °C.
4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el material permeado de la ultrafiltración se separa en una cromatografía de lecho móvil simulado (SMB) en el paso procedimental b) en un extracto que contiene la cantidad principal del ácido dicarboxílico y un material refinado que contiene la cantidad principal de sulfato de amonio y cantidades bajas de sales acompañantes tales como fosfatos, nitratos y cloruros,
- 35 (i) realizándose la adición del material permeado de la ultrafiltración y de un efluente continuamente en una proporción de permeado: eluyente de 1:1,5 a 1:2,5,
- (ii) enlazándose el ácido dicarboxílico a una fase estacionaria de la SMB estando esta compuesta por un intercambiador de cationes y/o un intercambiador de iones,
- (iii) presentando el extracto que contiene el ácido dicarboxílico un contenido de ácido dicarboxílico ≤ 1 g/l, y
- 40 recogiendo el refinado por separado unos de otros, y
- (iv) siendo el grado de eficiencia de la extracción de ácido dicarboxílico a partir del permeado de la ultrafiltración de ≥ 95 %.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** el extracto de la cromatografía SMB en el paso procedimental c) se somete a una nanofiltración en la cual las membranas poseen un límite de separación
- 45 de 100 a 400 Da, de preferencia 200 Da.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** en el paso procedimental c) está prevista una purificación fina mediante filtración con carbón activado y/o intercambiadores de cationes y/o intercambiadores de iones y se prepara un ácido dicarboxílico purificado.
- 5 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** el ácido dicarboxílico en el paso procedimental d) se concentra mediante una evaporación en varias etapas a partir de la solución purificada de ácido dicarboxílico y a continuación se extrae mediante cristalización en forma de cristales,
- (i) en donde, para lograr una calidad industrial del ácido dicarboxílico con un contenido de ≥ 97 % en masa de ácido dicarboxílico, se efectúa una sola pasada mediante la evaporación y la cristalización en varias etapas y el enfriamiento del ácido dicarboxílico concentrado en un cristizador se efectúa en pasos de 3 - 8 °C/min, de preferencia de 3 - 5 °C/min, y
- 10 (ii) en donde para lograr un ácido dicarboxílico de alta pureza con un contenido de $\leq 99,5$ % en masa (grado de polímero), la solución se ajusta a una temperatura de 70 - 80 °C y una concentración de 50 ± 5 % en mas, y a continuación se realiza una cristalización, en donde el enfriamiento del material concentrado se efectúa en pasos de 1- 5 °C/h y este paso se repite, en caso de requerirse, después de separar los cristales y disolverlos en agua desmineralizada y/o condensado de vapor.
- 15 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** los cristales del ácido dicarboxílico se separan después de la cristalización en el paso procedimental e) mediante separación, en cuyo caso un licor madre que se produce se recicla antes de la evaporación en el paso procedimental d) y a continuación se efectúa un secado de los cristales.
- 20 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** los materiales retenidos de la ultrafiltración de la segunda etapa del paso procedimental a) y la nano-filtración del paso procedimental c) se combinan y sirven como solución de partida para la preparación de un ácido dicarboxílico con calidad industrial (technical grade) y continúan pasando por las etapas procedimentales.
- 25 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** el procedimiento se aplica para la purificación de ácidos dicarboxílicos, seleccionados del grupo de ácido fumárico, ácido maleico, ácido adípico, ácido itacónico y otros, principalmente ácido succínico.