

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 198**

51 Int. Cl.:

C07C 51/43 (2006.01)

C07C 55/10 (2006.01)

C12P 7/46 (2006.01)

C07C 51/02 (2006.01)

C07C 51/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2015 PCT/FR2015/053226**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016 WO16083749**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2015 E 15808746 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3224232**

54 Título: **Procedimiento de recuperación de cristales de ácido succínico con empleo de tensioactivos durante la cristalización, y cristales obtenidos**

30 Prioridad:

26.11.2014 FR 1461470

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

07.03.2019

73 Titular/es:

**ROQUETTE FRÈRES (100.0%)
1 rue de la Haute Loge
62136 Lestrem, FR**

72 Inventor/es:

**DUFLOT, PIERRICK;
LANOS, PIERRE;
BOIT, BAPTISTE;
DEHAY, FRÉDÉRIK y
ROSSI, LAURENT**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 703 198 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 de recuperación de cristales de ácido succínico con empleo de tensioactivos durante la cristalización, y cristales obtenidos

Campo de la invención

- 5 La presente invención tiene por objeto un procedimiento mejorado de recuperación de cristales de ácido succínico, una de cuyas originalidades se funda en una doble cristalización y el empleo de tensioactivos durante la primera etapa de cristalización. De manera muy ventajosa, se obtienen al final cristales con un índice de coloración b en el sistema de referencia (L, a, b) inferior o igual a 1,00 que es la prueba de productos de una excelente estabilidad, capaces de ser utilizados para fabricar materiales poliméricos sin alterar su coloración.

Antecedentes

- 10 El ácido succínico (o ácido butanodioico) es un ácido orgánico con dos grupos carboxilo, de fórmula semidesarrollada $\text{COOH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, que en la actualidad encuentra numerosas aplicaciones en los campos cosméticos, agroalimentarios farmacéuticos, textiles y en la industria de los materiales plásticos. A título de ejemplo para esta última aplicación, se puede utilizar como intermediario de la síntesis en la fabricación de 1,4-butanodiol, de tetrahidrofurano y de gamma-butirolactona. Inicialmente, el ácido succínico se producía por síntesis gracias a procedimientos basados en materias primas de origen fósil. Se desarrollaron después alternativas a estos métodos, haciendo intervenir productos procedentes de fuentes renovables. En calidad de tal, el ácido succínico puede en la actualidad ser producido partir de materias primas renovables: en este caso por medio de procesos de fermentación.

- 15 Diversos microorganismos son conocidos por su capacidad de producir ácido succínico según esta vía, como *Actinobacillus succinogenes*, *Mannheimia succinicoproducens*, *Escherichia coli*, o *Aspergillus niger* y *Saccharomyces cerevisiae*. Sin embargo, los productos de fermentación contienen cantidades sustanciales de impurezas (restos de biomasa, azúcares, aminoácidos, oligoelementos, sales...) que son otros tantos precursores de coloración capaces por su presencia, incluso en el estado de trazas en el producto final, de influir sobre la calidad del ácido succínico purificado, y por consecuencia, sobre la calidad del polímero sintetizado a partir del ácido succínico purificado.

- 20 El experto conoce hoy en día numerosos procedimientos de fabricación de ácido succínico que ponen en práctica diversas etapas de purificación y/o de decoloración.

Se pueden citar los procedimientos que emplean solventes. Es por ejemplo el caso del método descrito en el documento US 6,265,190 que enseña la recuperación de ácido succínico por adición de sulfato de amonio en un medio de fermentación concentrado en iones succinato. Luego se utiliza metanol para purificar el ácido succínico obtenido.

- 25 La nanofiltración es asimismo una técnica reconocida por purificar los cristales de ácido succínico: el documento CN 101475464 es un ejemplo de ello.

- 30 Se conocen también procedimientos que utilizan resinas de intercambio iónico o carbón activado. De esta manera, el documento US 5,168,055 enseña la reacción entre el ácido sulfúrico y un medio de fermentación rico en succinato de calcio, de manera de producir conjuntamente sulfato de calcio y ácido succínico. Este último se purifica gracias a una resina catiónicas fuerte y a una resina aniónicas débil. El documento WO 2013 / 169447 describe el empleo de resinas no funcionalizadas. El documento WO 2009/082050 propone tratar el medio de fermentación antes de la cristalización, por medio de carbón activado.

- 35 Dos solicitudes de patente presentadas por la Sociedad solicitante son asimismo una ilustración de los métodos citados en el párrafo precedente: las solicitudes de patentes WO 2011/064151 y WO 2013/144471. Conviene tener en cuenta que los procedimientos descritos aquí asocian la utilización de carbón activado con el empleo de resinas, basándose en una doble cristalización.

Existe también una parte de la técnica anterior que combina la nanofiltración y técnicas basadas en resinas de intercambio iónico y/o en carbón activado. En este conjunto, se pueden citar los documentos US 2012/0289742, CN 101215583, US 2010/0317891 y WO 2014/106532.

- 40 Dicho esto, al leer y entender de la Sociedad solicitante, ninguno de los métodos existentes para la producción de ácido succínico es capaz de conducir a un producto que presente un nivel de impurezas colorantes suficientemente débil, de manera de obtener finalmente polímeros cuyo color no esté alterado.

- 45 Más precisamente, la Sociedad solicitante ya ha demostrado en la solicitud de patente WO 2013/144471 que una medida colorimétrica apropiada reflejaba perfectamente bien el nivel de impurezas responsables de una decoloración del ácido succínico, estando esta decoloración perfectamente relacionada con una decoloración del polímero final fabricado con este ácido succínico. Se recuerda que toda medida colorimétrica se basa en la teoría de los colores opuestos que especifica que las respuestas de los conos (células de la retina del ojo humano responsables de la visión de los colores) a los colores rojo, verde y azul se recombinan en señales opuestas «negro-blanco», «rojo-verde» y «amarillo-azul» cuando son transmitidas al cerebro por el nervio óptico. Esta medida se basa fundamentalmente en

escalas de color largamente utilizadas en las industrias alimentarias y las industrias de los polímeros denominadas escalas «L», «a», «b» de HUNTER. Se habla asimismo de «sistema de referencia (L, a, b)».

5 En la solicitud de patente citada previamente, se ha demostrado especialmente que se conseguía, en la mejor hipótesis, un índice «b» de 1,1 (medido en el sistema de referencia L, a, b) para cristales de ácido succínico, que ellos mismos permitían fabricar un polímero de tipo PBS (polibutileno succinato) con una «calidad colorimétrica aceptable», siendo medida esta última mediante el índice de amarillo «YI» (según la norma ASTM D1925).

10 Ahora bien, a raíz de numerosos trabajos, la Sociedad solicitante ha conseguido poner a punto un procedimiento particularmente simple, que conduce a cristales de ácido succínico que presentan un índice colorimétrico «b», según se mide en el sistema de referencia (L, a, b), que nunca antes se había conseguido, a saber inferior o igual a 1,00 e incluso en algunos casos inferior o igual a 0,90 y muy preferentemente inferior o igual a 0,80.

Ese procedimiento se basa principalmente en la introducción de tensioactivos durante una primera etapa de cristalización. Esta etapa es seguida por etapas posteriores de disolución de los cristales formados, de purificación de la solución obtenida fundamentalmente por tratamiento con carbón activado y/o con resinas de intercambio iónico, por una segunda etapa de cristalización y luego por el secado y el enfriamiento de los cristales obtenidos.

15 Por otra parte, el procedimiento según la presente invención emplea 2 etapas de cristalización. De manera ventajosa, la primera etapa de cristalización conduce a cristales en forma de «bolitas», que se verá que mejoran ciertos aspectos del procedimiento en cuestión. Oponemos especialmente las «bolitas» a las «agujas» que son la otra forma más difundida en la cual se pueden obtener los cristales de ácido succínico. No obstante, dichas bolitas pueden ser definidas de manera positiva mediante un índice denominado «de esfericidad». Este índice se determina en toda la presente solicitud de manera visual a partir de la definición estándar de forma de Rittenhouse (« Agglomération in industry », W. Pietsch, p.600 vol. 2, 2005 Wiley-VCH), que consiste en asociar un índice de esfericidad a una apreciación visual de la forma de las partículas observadas. La figura 1 muestra, en particular, la grilla de evaluación y de atribución de notas según esas pruebas.

20 En el caso de la presente invención, el empleo de tensioactivo conduce a la formación de cristales en forma de bolitas a nivel de la primera etapa de cristalización, conservándose esta forma más adelante en el procedimiento. Se entiende en este documento por bolitas de cristales que presentan un índice de esfericidad, medido según la prueba de Rittenhouse, al menos igual a 0,70, preferentemente al menos igual a 0,75, muy preferentemente al menos igual a 0,85.

30 Ahora bien, es particularmente ventajoso disponer de cristales en forma de bolitas, y no en forma de agujas, en la medida en que es más fácil separar las primeras de las aguas madres de cristalización durante una etapa de centrifugación o de filtración. Esto se informa especialmente en el documento «Chirality in Industry II: Developments in the Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds» (A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, John Wiley & Sons, 1997 - p 125).

35 Asimismo se sabe que los cristales en forma de agujas son más difíciles de enjuagar después de la cristalización y la separación entre dichos cristales y el flujo de aguas madres: esta etapa de enjuague consiste en eliminar las aguas madres residuales de la superficie de los cristales. Se podrá consultar a este respecto los documentos «Handbook of Industrial Drying» (Arun S. Mujumdar, 4ª edición, CRC Press, p 1273, 64.1.5 Crystal purity) y Crystal Shape Enhancement: a Processing Solution to a Product Problem (Snyder, R. C., Studenar, S., Doherty, M. F., AIChE 2006 Annual Meeting).

40 Además, los cristales en forma de agujas tienen la tendencia a presentar más impurezas en forma de aguas madres incluidas, es decir de aguas madres que se encuentran físicamente aprisionadas en el cristal. De ello resulta por lo tanto un menor poder de purificación que el tensioactivo permite mejorar (« Handbook of Industrial Crystallization, 2ª edición, Allan S. Myerson, p 259).

45 Con respecto al estado de la técnica, tal resultado es particularmente sorprendente. En efecto, se conoce el documento WO 01/07389 que enseña el uso de tensioactivos en el momento de la formación de cristales de ácido succínico. En este documento se explica claramente que el empleo de tensioactivos conduce en ese caso a la formación de cristales en forma de agujas, y no de bolitas.

50 La Sociedad solicitante ha demostrado asimismo que la adición de tensioactivo permite el reciclaje de una parte de las aguas madres de cristalización y del lavado, en cabeza de la primera cristalización, lo que mejora el rendimiento de recuperación del ácido succínico y permite obtener un «b» conforme a la invención. El rendimiento de recuperación se define como el cociente entre la masa de cristales de ácido succínico obtenida después del secado y la masa de ácido succínico contenida en el jugo de fermentación acidificado (antes de la etapa b). Ese rendimiento también se puede expresar en porcentaje.

55 Asimismo, la Sociedad solicitante no sólo ha debido seleccionar el procedimiento de partida ad-hoc entre todos los métodos accesibles hasta el momento: el descrito en los documentos WO 2011/064151 y WO 2013/144471, basado en una doble cristalización. Luego, fue al encuentro de lo que enseñaba el estado de la técnica: empleando tensioactivos en una etapa de la cristalización del ácido succínico para mejorar la calidad disminuyendo en gran

medida la cantidad de impurezas colorantes, pero también con el fin de privilegiar la formación de cristales en forma de bolitas y no de agujas.

5 Ella también ha demostrado que los tensioactivos se debían emplear en el transcurso de la primera etapa de cristalización y no durante la segunda. El uso de tensioactivos en el transcurso de la segunda etapa de cristalización genera, en efecto, nuevamente agujas y valores de «b» no satisfactorios. Finalmente, ha demostrado que los productos obtenidos presentaban un índice «b» (en el sistema de referencia L, a, b) inferior a los obtenidos a través de los procedimientos de la técnica anterior que no hacían intervenir más que una sola cristalización y la combinación de diferentes etapas a base de resinas de intercambio iónico y carbón activado. Ella ha demostrado que este índice era inferior o igual a 1,00 ventajosamente inferior o igual a 0,90 y muy preferentemente inferior o igual a 0,80.

10 Resumen de la invención

Asimismo, un primer objeto de la presente invención consiste en un procedimiento de fabricación de cristales de ácido succínico a partir de un medio de fermentación que contiene ácido succínico, y que comprende las etapas de:

a) llevar el medio de fermentación a un pH comprendido entre 1,0 y 4,0;

15 b) cristalizar el ácido succínico del medio de fermentación proveniente de la etapa a) de manera de formar cristales de ácido succínico, separar los cristales de ácido succínico de las aguas madres de cristalización y luego lavar los cristales obtenidos con agua,

c) disolver en agua los cristales de ácido succínico obtenidos después de la etapa b) a una temperatura comprendida entre 30 °C y 70 °C de manera de obtener una solución que contenga el ácido succínico disuelto,

20 d) purificar la solución de ácido succínico obtenida en la etapa c) mediante un tratamiento en carbón activado y en resinas de intercambio iónico,

e) cristalizar el ácido succínico contenido en la solución obtenida en la etapa d) de manera de formar cristales de ácido succínico, separar después los cristales de ácido succínico de las aguas madres de cristalización y luego lavar los cristales obtenidos con agua,

25 f) secar los cristales de ácido succínico hasta una humedad inferior a 0,5 % y enfriarlos a una temperatura inferior a 30 °C,

caracterizado porque se introduce al menos un tensioactivo antes y/o durante la etapa b). De manera preferida, dicho tensioactivo se introduce durante la etapa b).

En toda la presente solicitud, se entiende por tensioactivo un compuesto que modifica la tensión superficial entre dos superficies.

30 Dicho tensioactivo se elige preferentemente entre los tensioactivos no iónicos, y preferentemente entre los polisorbatos con un HLB superior a 15, por ejemplo del tipo Tween 20, entre los tensioactivos a base de copolímero en bloque de óxido de alquilenos, por ejemplo del tipo Erol 18 (OUVRE PMC) o Supra NS 1342 (HYPRO-Food), preferentemente copolímeros en bloque de óxido de propileno y de óxido de etileno y entre los que presentan fundamentalmente propiedades antiespumantes, sin que esta lista sin embargo sea exhaustiva.

35 La primera etapa a) del procedimiento según la invención consiste por lo tanto en llevar el medio de fermentación a un pH comprendido entre 1,0 y 4,0. El pH se puede llevar particularmente a un valor comprendido entre 1,5 y 3,5 y preferentemente entre 1,5 y 3,0.

40 El medio de fermentación contiene habitualmente bacterias elegidas entre las cepas bacterianas del género *Mannheimia*, *Anaerobiospirillum*, *Bacillus* o *Escherichia*, o entre las células fúngicas. Las cepas fúngicas se pueden elegir entre *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces uvarum*, *Saccharomyces bayanus*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*, *P. simplissicum*, *Pichia stipidis*, *Kluyveromyces marxianus*, *K. lactis*, *K. thermotolerans*, *Yarrowia lipolytica*, *Candida sonorensis*, *C. glabrata*, *Hansenula polymorpha*, *Torulaspora delbrueckii*, *Brettanomyces bruxellensis*, *Rhizopus orizae*, *Issatchenkia orientalis* o *Zygosaccharomyces bailii*. Las cepas bacterianas se pueden elegir entre *Mannheimia succiniciproducens*, *Anaerobiospirillum succiniciproducens*
45 *Bacillus amylophilus*, *B. ruminicola* o *col*.

El medio de fermentación consiste en todo medio de fermentación capaz de generar ácido succínico. Puede contener particularmente una fuente de carbono como glucosa, fructosa, galactosa, xilosa, arabinosa, sacarosa, lactosa, rafinosa o glicerol.

50 La fermentación puede ser de naturaleza aeróbica o anaeróbica, o en condiciones particulares de carencia de oxígeno, en las cuales resulta de la combinación de esas condiciones, como se describe en el documento WO 2009/083756.

Generalmente, se introduce después un agente de neutralización en el medio de fermentación, como por ejemplo hidróxido de potasio o de sodio.

- La regulación del pH en la zona deseada, es decir entre 1,0 y 4,0, preferentemente entre 1,5 y 3,5; muy preferentemente entre 2,0 y 3,0; se puede efectuar por cualquier medio accesible a los expertos y capaz de hacer evolucionar el pH en ese intervalo. Se pueden citar la electrodiálisis dipolar en combinación con resinas catiónicas fuertes o débiles (respectivamente, por ejemplo resinas del tipo poliestireno divinilbenceno (DVB) con grupos sulfónicos o resinas a base de ácidos maleicos y fumáricos), las resinas catiónicas débiles o fuertes utilizadas solas, o la acidificación por adición directa de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.
- Al final de la etapa a), el jugo de fermentación acidificado presenta habitualmente una materia seca comprendida entre 5 % y 10 % en peso. Ese jugo es entonces concentrado por evaporación, hasta una materia seca comprendida entre 15 % y 50 %, preferentemente entre 20 % y 40 % en peso, muy preferentemente entre 30 % y 35 % en peso.
- La segunda etapa b) del procedimiento según la invención consiste en cristalizar el ácido succínico del medio de fermentación proveniente de la etapa a) de manera de formar cristales de ácido succínico, después separar los cristales de ácido succínico de las aguas madre de cristalización y por último lavar los cristales de ácido con agua. La cristalización se produce según todos los métodos bien conocidos por los expertos, ya sea de manera discontinua, de manera continua y por enfriamiento, fundamentalmente por contacto directo con el medio de cristalización o por enfriamiento instantáneo (flash cooling).
- La separación entre los cristales y las aguas madre se puede realizar por todas las técnicas bien conocidas por los expertos, y fundamentalmente por filtración o centrifugación.
- En cuanto al lavado, se realiza con agua, preferentemente con agua desmineralizada, a una temperatura comprendida entre 15 °C y 25 °C, preferentemente a aproximadamente 20 °C.
- Además, es ventajoso reciclar una parte de las aguas madre de cristalización y de lavado en cabeza de la etapa b). Ese reciclaje se refiere a lo sumo a 70% en peso de la totalidad de las aguas madres y de lavado, más preferentemente de 20 % a 60 %, muy preferentemente de 30 % a 50 % en peso de éstas.
- Esta etapa se caracteriza principalmente porque se introduce al menos un tensioactivo durante esta etapa y/o antes esta etapa, es decir directamente en el medio de fermentación antes de la cristalización. El o los tensioactivos se introducen de manera discontinua o continua por bombeo por intermedio de una bomba dosificadora. La cantidad de tensioactivo está comprendida preferentemente entre 100 ppm y 5000 ppm, preferentemente entre 500 ppm y 3000 ppm, más preferentemente entre 1000 ppm y 2000 ppm, con relación a la masa de solución de ácido succínico proveniente de la etapa a) y llegando en cabeza de la etapa b).
- Después de esa etapa b), se debe tener en cuenta que los cristales de ácido succínico obtenidos presentan generalmente un índice de esfericidad, medido según la prueba de Rittenhouse, al menos igual a 0,70; preferentemente al menos igual a 0,75; y muy preferentemente al menos igual a 0,85.
- La tercera etapa c) del procedimiento según la invención consiste en disolver en agua, preferentemente agua desmineralizada, los cristales de ácido succínico obtenidos después de la etapa b) a una temperatura comprendida entre 30 °C y 70 °C a fin de obtener una solución que contenga ácido succínico disuelto. El ácido succínico se disuelve de manera de obtener una materia seca comprendida entre 5 % y 50 % en peso del peso total de dicha solución, preferentemente entre 10 % y 20 %.
- La cuarta etapa d) del procedimiento según la invención consiste en purificar la solución de ácido succínico obtenida en la etapa c) mediante un tratamiento en carbón activado y en resinas de intercambio iónico. El carbón en cuestión puede estar en forma de polvo, o granular, más preferentemente en forma granular en una columna que funcione en lecho fijo o en lecho móvil. Las resinas de intercambio iónico (IEX) pueden ser resinas catiónicas fuertes como las resinas de poliestireno divinilbenceno (DVB) de tipo catiónicas fuertes con grupos sulfónicos y de tipo aniónicas débiles con grupos aminas cuaternarias o terciarias.
- La quinta etapa e) consiste en cristalizar el ácido succínico contenido en la solución obtenida en la etapa d) para recuperar el ácido succínico en forma de cristales y separar los cristales de ácido succínico de las aguas madres de cristalización y lavar los cristales de ácido succínico obtenidos con agua.
- Las etapas de cristalización, de separación y de lavado pueden tener lugar según los mismos postulados que para la primera etapa de cristalización. Además, es ventajoso reciclar la totalidad de las aguas madre de cristalización y de lavado de la etapa e) en cabeza de la etapa b).
- La sexta etapa f) consiste en secar los cristales de ácido succínico hasta una humedad inferior a 0,5 %, preferentemente inferior a 0,4 %, muy preferentemente inferior a 0,3 % en peso seco con relación al peso seco de ácido succínico, y enfriarlos a una temperatura inferior a 30 °C, preferentemente inferior a 25 °C.
- El procedimiento según la invención permite obtener los cristales de ácido succínico descritos a continuación. Asimismo, otro objeto de la presente invención consiste en cristales de ácido succínico obtenidos a partir de un medio de fermentación que contiene ácido succínico, caracterizado por presentar un índice de coloración b, medido en el sistema de referencia L, a, b, inferior o igual a 1,00; preferentemente inferior o igual a 0,90; muy preferentemente

inferior o igual a 0,80 en el sentido de que presentan un índice de esfericidad, medido según la prueba de Rittenhouse, al menos igual a 0,70, preferentemente al menos igual a 0,75, y muy preferentemente al menos igual a 0,85.

Esta composición puede ser específicamente un polvo constituido por cristales de ácido succínico con el valor de índice «b» citado previamente.

5 En toda la presente solicitud, la medida del parámetro «b» se efectúa de la manera siguiente:

1) se prepara un polvo cristalino de ácido succínico que presente menos de 1 % de contenido de agua residual, particularmente secando el polvo a fin de obtener ese contenido;

2) se coloca una muestra de dicho polvo cristalino en una estufa a 220 °C durante 2 h,

10 3) se tritura y se tamiza el polvo cristalino así tratado, de manera de que su distribución granulométrica sea la siguiente, según se determina en un tamiz vibratorio RETSCH:

de 0 a 10 %, preferentemente de 4 % a 6 % en peso de las partículas tenga un tamaño superior a 500 µm,

de 20 % a 40 %, preferentemente de 25 % a 35 % en peso de las partículas tenga un tamaño comprendido entre 200 µm y 500 µm

de 50 % a 75 %, preferentemente de 55 % a 70 % en peso de las partículas tenga un tamaño inferior a 200 µm,

15 4) se realiza la medición del color del polvo triturado y tamizado en un espectrocolorímetro y se determina el valor promedio del índice «b»

La medida se realiza 10 veces sobre la misma muestra lo que da una incertidumbre de +/-0,05 en el resultado. Dicha medida se realiza en un espectrocolorímetro que permite medir la reflexión de la longitud de onda entre 400 nm y 700 nm, como por ejemplo el equipo Dataflash 100 comercializado por la sociedad DATACOLOR. (Apertura de medida: 9 mm de diámetro; iluminante de lectura: "C2 Deg").

20

La composición según la invención puede contener al menos 50% en número de dichos cristales de ácido succínico, ventajosamente al menos 70%, preferentemente al menos 90%. Muy preferentemente, la composición está constituida esencialmente por cristales según la invención.

25 De manera ventajosa, los cristales presentan asimismo un contenido de azúcares reductores inferior a 20 ppm, preferentemente inferior a 10 ppm, con relación al peso total de cristales anhidros. Este contenido es generalmente superior a 0,1 ppm. Los azúcares que se encuentran, son habitualmente glucosa, manosa, trehalosa, isomaltosa, maltosa, maltulosa, gentobiosa y panosa. La medida se realiza según el folleto técnico de 2004 de la sociedad DIONEX «Analysis of Carbohydrates by High-PerformanceAnion-Exchange Chromatography with Pulsed Amperometric Detection (HPAE-PAD)».

30 Los ejemplos que siguen permiten ilustrar mejor la solicitud sin limitar no obstante su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

Fermentación

35 Se produce un medio de fermentación en las condiciones estrictas del ejemplo 1 del documento WO 2011/064151. Sólo difieren los dispositivos empleados: la etapa de precultivo se realiza en un reactor Puntbus 6 L, la fase de multiplicación en un fermentador de 7 m³ y la fase de producción en 2 fermentadores de 70 m³. El caudal del jugo de fermentación es entonces de aproximadamente 1,5 m³/h.

40 La separación de la biomasa y del jugo de fermentación se realiza por microfiltración. Esta última se realiza a una temperatura de 80 °C de manera discontinua seguida de una etapa de diafiltración. El módulo está equipado con 2 cárteres de 25 m², cerámica «Kerasep», de una porosidad igual a 0,1 µm. El caudal medio de permeado es de aproximadamente 2 m³/h con una presión transmembrana de aproximadamente 1 bar.

Etapa a) de acidificación

45 El jugo de fermentación se trata en una resina catiónica débil del tipo AMBERLITE IRC 747 a un caudal de 2 BV/h a 60 °C para conseguir una concentración en iones divalentes inferior a 5 ppm. La regeneración de las resinas se efectúa después de haber pasado un volumen de jugo de fermentación comprendido entre 30 y 40 veces el volumen de resina.

La solución obtenida se acidifica entonces en un módulo EDB (electrodialisis bipolar) Aqualyzer® EDBM EUR40 comercializado por la sociedad de EURODIA a un pH de aproximadamente 3,5.

ES 2 703 198 T3

La solución se trata entonces en una resina catiónica fuerte del tipo PUROLITE C150 a un caudal de 2 BV/h y una temperatura de 40 °C para lograr un pH de 2,0. La regeneración de las resinas se efectúa después de haber pasado un volumen de jugo de fermentación comprendido entre 15 y 20 veces el volumen de resina.

Primera cristalización: etapa b)

- 5 La solución acidificada se concentra en un evaporador al vacío con circulación forzada, de placas, comercializado por la sociedad ALFA LAVAL hasta una concentración de 35 % de materia seca y a una temperatura de 80 °C. Luego se cristaliza la solución de manera continua por enfriamiento instantáneo en 2 pasos, compuesto cada uno por un cristizador al vacío de bucle externo comercializado por la sociedad GEA KESTNER. El vacío en los cristizadores se fija de manera de obtener una temperatura en el primer paso de 40 °C y en el segundo paso de 20 °C. El tiempo de estadía es de alrededor de 5 h.

En el caso de utilización de tensioactivo, este último se introduce de manera continua con ayuda de una bomba dosificadora a un caudal igual a 1200 ppm con relación al caudal de solución que alimenta el cristizador. El tensioactivo elegido es EROL18 comercializado por la sociedad PMC OUVRIE.

- 15 Luego la masa cristalizada se separa en una centrifugadora discontinua de tipo SC 1200 comercializada por la sociedad ROBATEL para recuperar los cristales de ácido succínico. En el transcurso de esta etapa, los cristales se lavan con agua desmineralizada a 20 °C con una cantidad igual a 1 kg/kg de cristales.

Entre 0 y 70 % en peso de las aguas madres de cristalización y de lavado recuperadas en la centrifugadora se reciclan en cabeza del evaporador.

Etapa c) de disolución de los cristales

- 20 La disolución de los cristales de ácido succínico se realiza a una temperatura de 45 °C con agua desmineralizada, de manera de obtener una solución con 10 % de materia seca.

Etapa d) de purificación

- 25 La etapa de tratamiento en carbón activado se realiza con un carbón granular del tipo CHEMIRON CPG LF 12 x 40 en una columna que funciona en lecho fijo. El caudal de solución en la columna se fija a 0,5 BV/h y el volumen de solución tratado antes de la renovación del lecho es variable en función de las condiciones operativas y la calidad deseadas. Está comprendido entre 40 y 500 veces el volumen de carbón de la columna.

- 30 La etapa de tratamiento en resinas de intercambio iónico se realiza a un caudal de 2 BV/h a 60 °C en una resina catiónica fuerte del tipo DOWEX 88 y luego en una resina aniónica débil del tipo Lanxess Lewatit S4528. La regeneración de las resinas se efectúa después de haber pasado un volumen de solución igual a 40 veces el volumen de resina.

Segunda cristalización: etapa e)

- 35 La solución de ácido succínico purificada se concentra en un evaporador al vacío con película descendente, comercializado por la sociedad WIEGAND hasta una concentración de 30 % de materia seca y a una temperatura de 80 °C. Luego se cristaliza la solución de manera continua por enfriamiento instantáneo en 2 pasos, compuesto cada uno por un cristizador al vacío de bucle externo comercializado por la sociedad GEA KESTNER. El vacío en los cristizadores se fija de manera de obtener una temperatura en el primer paso de 40 °C y en el segundo paso de 20 °C. El tiempo de estadía es de alrededor de 7 h.

- 40 Luego la masa cristalizada se separa en una centrifugadora discontinua de tipo SC 1200 comercializada por la sociedad ROBATEL para recuperar los cristales de ácido succínico. En el transcurso de esta etapa, los cristales se lavan con agua desmineralizada a 20 °C con una cantidad de cristales igual a 1 kg/kg.

La totalidad de las aguas madres de cristalización y de lavado se recupera en la centrifugadora y se recicla en cabeza del evaporador a nivel de la etapa b)

Etapa f) de secado

- 45 El producto se seca en una secadora rotativa de manera de obtener una humedad residual igual a 0,3 % en peso de agua con relación al peso total del producto, y después se enfría en lecho fluidizado a una temperatura de 25 °C.

Ejemplo 2

Fermentación

- 50 Se produce un medio de fermentación en las condiciones estrictas del ejemplo 5 del documento WO 2011/064151. Sólo difieren los dispositivos empleados: La etapa de precultivo se realiza en un reactor Puntbus 6 L, la fase de multiplicación en un fermentador de 7 m³ y la fase de producción en 2 fermentadores de 70 m³.

ES 2 703 198 T3

La separación de la biomasa y del jugo de fermentación se realiza por microfiltración. Esta última se realiza a una temperatura de 80 °C de manera discontinua seguida de una etapa de diafiltración. El módulo está equipado con 2 cárteres de 25 m², cerámica «Kerasep», de una porosidad igual a 0,1 µm. El caudal medio de permeado es de aproximadamente 2 m³/h con una presión transmembrana de aproximadamente 1 bar.

5 Etapa a) de acidificación

El jugo de fermentación se trata entonces en una resina catiónica fuerte del tipo PUROLITE C150 a un caudal de 2 BV/h y a una temperatura de 40 °C para lograr un pH de 2,0. La regeneración de las resinas se efectúa después de haber pasado un volumen de jugo de fermentación comprendido entre 15 y 20 veces el volumen de resina.

El conjunto de las otras etapas b) a f) se realiza como se describe en el ejemplo 1.

10 Ejemplo 3

Este ejemplo corresponde a la realización de ensayos según la invención o fuera de ella (con o sin tensioactivo), en un procedimiento de doble cristalización.

15 Se realizaron 6 ensayos, para evaluar la influencia de 2 parámetros: el valor de la relación entre el volumen de solución tratada y el volumen de carbón en la etapa c) («Volumen del Lecho» o BV = volumen de solución/volumen de carbón activado) y el % de aguas madres de cristalización reciclado a nivel de la etapa b).

Los ensayos N° 1 a 3 se realizan según el protocolo indicado en el ejemplo 1 y sin tensioactivo.

Los ensayos N° 4 a 6 se realizan según el protocolo indicado en el ejemplo 2 y sin tensioactivo.

Los ensayos N° 7 y 8 se realizan según el protocolo indicado en el ejemplo 1, con 1200 ppm de EROL 18 como tensioactivo.

20 Los ensayos N° 9 a 11 se realizan según el protocolo indicado en el ejemplo 2, con 1200 ppm de EROL 18 como tensioactivo.

La medida del índice «b» se realiza en una muestra promedio: se toma una muestra cada 12 horas durante 15 días, y después se mezcla el conjunto de estas muestras.

Tabla 1

Ensayos	BV	% de reciclaje de las aguas madres %	Índice «b»	Rendimiento %	Azúcares totales (ppm)
1	50	0	1.80	81	58
2	100	0	2.50	80	98
3	50	50	4.20	89	158
4	50	0	1.75	80	41
5	100	0	2.10	79	59
6	50	50	3.90	90	157

25

Tabla 2

Ensayos	BV	% de reciclaje de las aguas madres %	Índice «b»	Rendimiento %	Azúcares totales (ppm)
7	300	0	0.71	82	4
8	300	50	0.91	90	16

Ensayos	BV	% de reciclaje de las aguas madres %	Índice «b»	Rendimiento %	Azúcares totales (ppm)
9	300	0	0.65	81	2
10	300	50	0.87	90	10
11	300	60	0.95	94	16

La comparación entre las tablas 1 y 2 muestra claramente la influencia positiva del tensioactivo en los valores del índice «b».

5 Además, se puede jugar a la vez con el valor de este índice y el rendimiento del procedimiento en ácido succínico, a través del reciclaje de todo o parte de las aguas madres de la primera cristalización.

10 En conclusión, la figura 2 muestra la morfología de los cristales obtenidos sin tensioactivo (ensayo N° 1) que son agujas, mientras que la figura 3 (ensayo N° 7) muestra bolitas, que presentan un índice bien superior a 0,70. Esas fotos se tomaron con un microscopio LEICA EZ4HD. Esto es particularmente sorprendente en la medida en que se conocía a partir del documento WO 01/07389 que el uso de tensioactivos en un procedimiento de cristalización de ácido succínico llevaba a la formación de cristales de ácido succínico en forma de agujas. Ahora bien, conseguir dichos cristales en forma de bolitas es particularmente ventajoso dado que, como se indicó precedentemente, la purificación del ácido succínico se mejora entonces por diferentes razones; además, estos cristales fluyen mejor y son menos propensos a formar terrones. Sin estar limitado por ninguna teoría, la Solicitante explica esta diferencia fundamental en el comportamiento durante la cristalización por las impurezas de un ácido succínico obtenido a partir de un medio de fermentación, que son diferentes de las del ácido succínico proveniente de fuentes no renovables del documento WO 01/07389

Ejemplo 4

Este ejemplo corresponde a la realización de ensayos fuera de la invención (con o sin tensioactivo), en un procedimiento de una sola cristalización.

20 En el curso de los diferentes ensayos, se toman cristales antes de la etapa c) de disolución, en algunos de los ensayos del ejemplo precedente.

Luego los cristales se secan en un lecho fluidizado de laboratorio RETSCH hasta obtener una humedad de 0,3 % en peso de agua con relación al peso total del producto.

Tabla 3

Ensayos	Índice «b»
1 bis	9.01
7 bis	5.05
4 bis	8.27
9 bis	4.39

25 Los resultados de la tabla 3 demuestran que los procedimientos de una sola cristalización, en presencia, o no, de tensioactivo, no conducen a valores satisfactorios de «b».

Ejemplo 5

30 Para los ensayos N° 1, 4, 8 y 10 se probó la estabilidad del procedimiento haciendo funcionar el procedimiento de manera continua durante varios días.

Se tomaron muestras a intervalos de 24 horas para análisis. Los valores de «b» determinados de esa manera se recapitulan en la tabla 4 siguiente.

ES 2 703 198 T3

Tabla 4

Días	Ensayo 1	Ensayo 4	Ensayo 8	Ensayo 10
1	1,43	1,52	0,97	0,95
2	2,10	1,13	0,96	0,81
3	1,75	1,90	0,82	0,85
4	1,60	2,04	0,97	0,78
5	2,56	1,38	0,82	0,74
6	2,13	1,54	0,78	0,79
7	1,50	1,52	0,85	0,74
8	2,46	1,68	0,82	0,71
9	2,05	1,41	0,89	0,87
10	1,99	1,78	0,92	0,81
11	1,81	1,65	0,78	0,79
12	1,49	1,98	0,75	0,91
13	1,79	2,70	0,82	0,94
14	1,84	2,14	0,89	0,91
15	1,96	1,85	0,91	0,85
Valor promedio	1,92	1,75	0,86	0,83
Desviación est	0,37	0,38	0,07	0,08

Esta tabla establece claramente la estabilidad del procedimiento según la invención, las mediciones son mucho más reproducibles que en el caso de la técnica anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de cristales de ácido succínico a partir de un medio de fermentación que contiene ácido succínico, que comprende las etapas de:

- a) llevar el medio de fermentación a un pH comprendido entre 1,0 y 4,0;
- 5 b) cristalizar el ácido succínico del medio de fermentación proveniente de la etapa a) de manera de formar cristales de ácido succínico, separar después los cristales de ácido succínico de las aguas madres de cristalización y luego lavar los cristales obtenidos con agua,
- c) disolver en agua los cristales de ácido succínico obtenidos después de la etapa b) a una temperatura comprendida entre 30 °C y 70 °C de manera de obtener una solución que contenga el ácido succínico disuelto,
- 10 d) purificar la solución de ácido succínico obtenida en la etapa c) mediante un tratamiento en carbón activado y en resinas de intercambio iónico,
- e) cristalizar el ácido succínico contenido en la solución obtenida en la etapa d) de manera de formar cristales de ácido succínico, separar después los cristales de ácido succínico de las aguas madres de cristalización y luego lavar los cristales obtenidos con agua,
- 15 f) secar los cristales de ácido succínico hasta una humedad inferior a 0,5 % y enfriarlos a una temperatura inferior a 30 °C,

caracterizado porque se introduce al menos un tensioactivo, antes y/o durante la etapa b) preferentemente durante la etapa b).

20 2. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho tensioactivo se elige entre los tensioactivos no iónicos, y preferentemente entre los polisorbatos con un HLB superior a 15, o entre los tensioactivos a base de copolímero en bloque de óxido de alquileno.

3. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la primera etapa a) consiste por lo tanto en llevar el medio de fermentación a un pH comprendido entre 1,5 y 3,5 y preferentemente entre 2,0 y 3,0.

25 4. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el medio de fermentación contiene bacterias elegidas entre las cepas bacterianas del género *Mannheimia*, *Anaerobiospirillum*, *Bacillus* o *Escherichia*, o entre las cepas fúngicas.

5. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** en la segunda etapa b) la cristalización se produce ya sea de manera discontinua o continua y por enfriamiento.

30 6. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la separación de los cristales de las aguas madres se realiza por filtración o centrifugación.

7. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el lavado se realiza con agua, preferentemente agua desmineralizada, a una temperatura comprendida entre 15 °C y 25 °C, preferentemente a alrededor de 20 °C.

35 8. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** una parte de las aguas madres de cristalización y de lavado se recicla en cabeza de la etapa b).

9. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la etapa c) consiste en disolver los cristales de ácido succínico en agua de manera de obtener una materia seca comprendida entre 5 % y 50 % en peso del peso total de dicha solución, preferentemente entre 10 % y 20 %.

40 10. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** durante la etapa d) el carbón activado está en forma de polvo o granular, más preferentemente en forma granular.

11. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** durante la etapa e) se recicla la totalidad de las aguas madres de cristalización y de lavado en cabeza de la etapa b).

45 12. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la etapa f) consiste en secar los cristales de ácido succínico hasta una humedad inferior a 0,5 %, preferentemente inferior a 0,4 %, muy preferentemente inferior a 0,3 % en peso de agua con relación al peso seco de ácido succínico, y enfriarlos a una temperatura inferior a 30 °C, preferentemente inferior a 25 °C.

13. Cristales de ácido succínico obtenidos a partir de un medio de fermentación que contiene ácido succínico, **caracterizados por** presentar un índice de coloración b, medido en el sistema de referencia L, a, b, inferior o igual a 1,00 preferentemente inferior o igual a 0,90, muy preferentemente inferior o igual a 0,80 **en el sentido de que**

presentan un índice de esfericidad, medido según la prueba de Rittenhouse, al menos igual a 0,70, preferentemente al menos igual a 0,75 y muy preferentemente al menos igual a 0,85.

- 5
- 14.** Los cristales de ácido succínico según la reivindicación precedente, **caracterizados por** presentar un contenido de azúcares reductores inferior a 20 ppm, preferentemente inferior a 10 ppm, con relación al peso total de cristales anhidros.
- 15.** Una composición que contiene cristales de ácido succínico según una de las reivindicaciones 13 o 14.

Figura 1

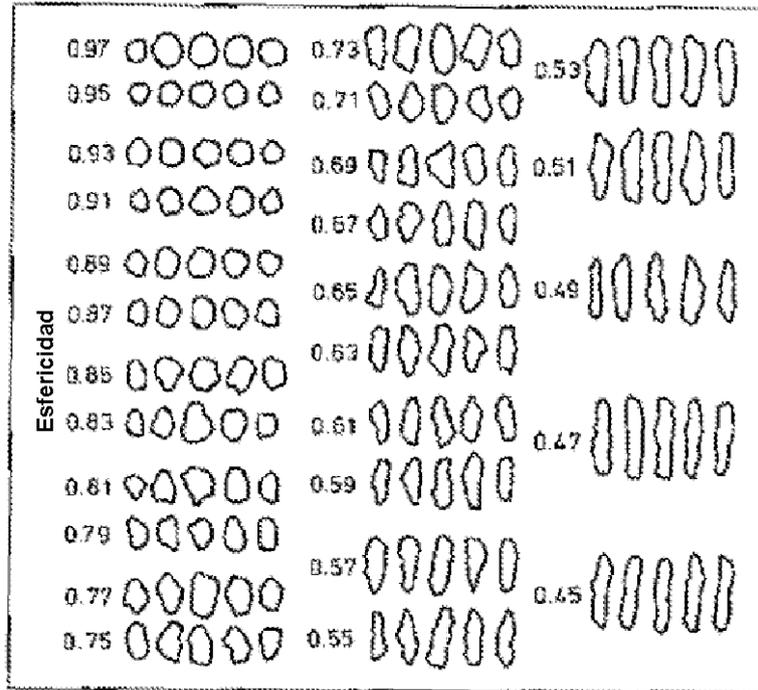


Figura 2

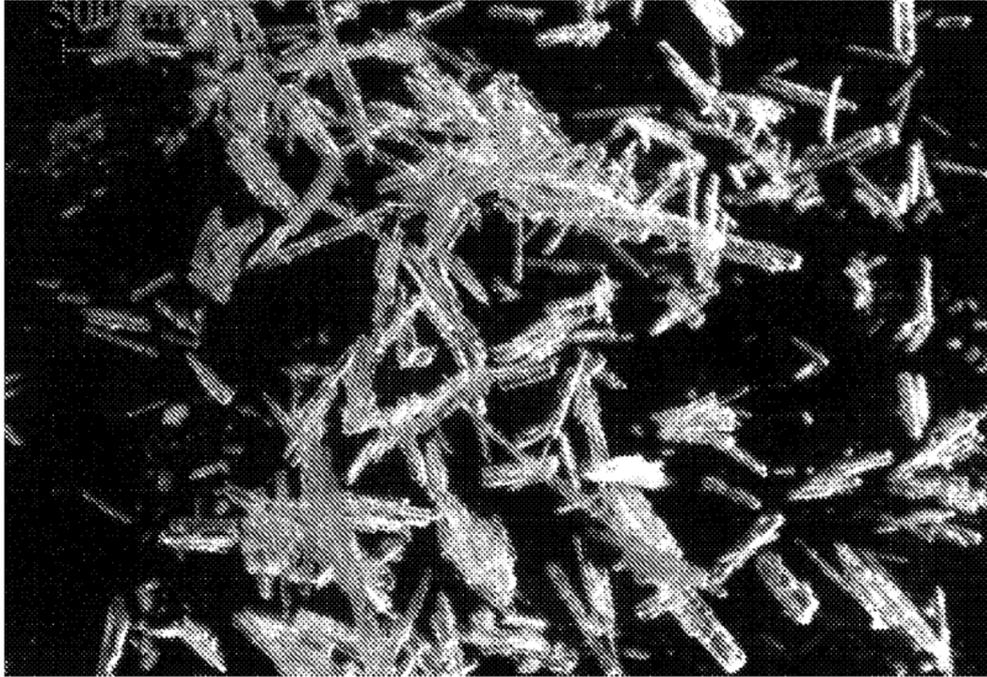


Figura 3

