

373903



373903

ACK.
C-12
8

MEMORIA DESCRIPTIVA
DE UNA
PATENTE DE INVENCION

Por VEINTE AÑOS, a favor de Laboratorio Pro-Ter Prodotti
Terapeutici, S.p.A., con domicilio en Vía Monti Sabini,
1 - Milano-Italia, para:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE OXITETRACICLINA
POR FERMENTACION".

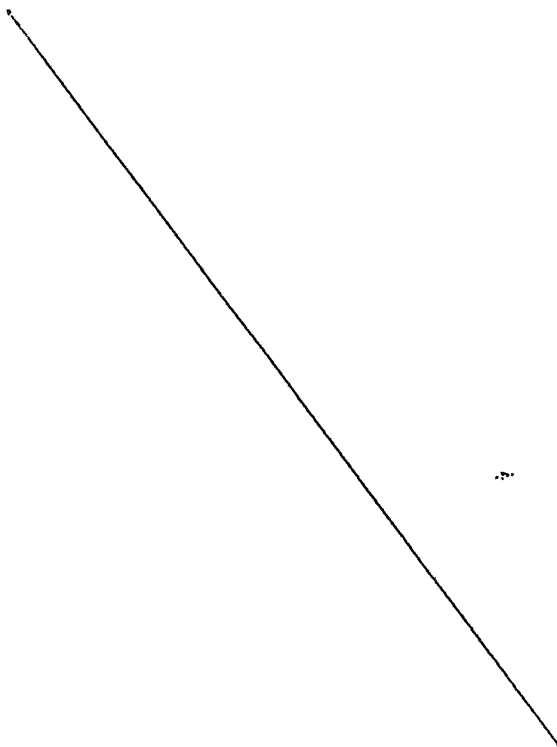
- Se conocen ya numerosos procedimientos para la fa-
bricación de oxitetraciclina por fermentación. Estos pro-
cedimientos prevén la utilización de medio de cultivo de
composiciones diferentes todos los cuales se caracterizan
por el hecho de que contienen varias fuentes de azoto or-
gánico y de carbohidratos asimilables, al mismo tiempo que
- 5.



salen minerales. La duración de la fermentación, según los procedimientos conocidos excede de 100 horas en general.

10. El procedimiento según la invención para la fabricación de oxitetraciclina por fermentación se realiza utilizando una cepa de "Streptomyces Ticinensis" nº 4073606 y es notable por el dato de que se utiliza - un medio de cultivo que contiene, como única fuente de
15. carbohidrato y de nitrógeno orgánico, harina integral de maíz.

Las características de cultivo de la cepa de "Streptomyces Ticinensis" nº 4073606, se indican en la tabla L que sigue.



POOR
QUALITY

20.



-3-

TABLA I

Caracteres de la "Streptomyces Ticinensis" nº 4.078.606

Medio	Crecimiento	Micelio aéreo	Exudato soluble	Propiedades. Bioquímicas
Sacarosa agar	Débil, crema	Malo, blanco crema	ninguno	—
Czapek agar	Muy débil, crema	Muy débil, blancuzco	ninguno	—
25. Leche agar	Buena, ondulado levantado en el centro, blanco marrón	Buena, blanco	ninguno	digestión de caseína
Puré agar	Muy buena, amarillo rojizo ondulado	Buena, polvo blanco	Abundante amarillo fluorescente	—
Tomate agar	Buena, elevado en el centro amarillo naranja	Buena, blancuzco	ninguno	—
30. Patata agar	Buena, blanco en el centro anillo exterior amarillo crema	Malo, blancuzco	ninguno	—
Carne agar	Moderado, amarillo limón	Abundante, blancuzco	ninguno	—
35. Caldo de carne	Buena, como pequeñas ampollas en el fondo del fresco	Muy, raro blancuzco en las paredes del frasco	Abundante, amarillo a veces rojo	—
Leche	Moderado amarillento	Raro, amarillo marrón	marrón	coagulación
Czapek	Débil, blanco como pequeños copos de algodón	ninguno	ninguno	—
40.				

373903



45. Esta cepa produce oxitetraciclina en un medio de cultivo muy sencillo que no lleva más que harina de maiz integral, y a una temperatura considerablemente elevada en comparación con las temperaturas normales de fabricación de antibióticos por fermentación, como muestra claramente el ejemplo, están incluidas entre 36°C y 38°C.

50. La fermentación se efectúa en condiciones aeróbicas alimentando los fermentadores de 0,7 a 1 litro/hora/litro de caldo. Como agente anti-espuma, se utiliza aceite de cacahuete que se agrega, totalmente, al principio de proceso de fermentación y basta para evitar la formación de espuma durante todo el tiempo que dure la fermentación.

55. En estas condiciones, la fermentación se completa en 80 horas aproximadamente.

EJEMPLO

Se ha efectuado cinco fermentaciones utilizando la cepa de "Streptomyces Ticinensis" nº 4.073.606, anteriormente descrita.

60. El medio del cultivo utilizado incluía los constituyentes nutritivos siguientes:

Harina de maiz amarillo integral	6,5%
Sulfato de amonio	0,75%
Carbonato de calcio	0,6%
65. Sulfato de magnesio	0,05%
Sulfato de zinc	0,001%
Cloruro de coblato	0,0015%

Después de esterilización el pH era de 6,7.

70. Al medio preparado de esta forma se le agregó 0,7 de aceite de cacahuete como agente anti-espumante, Después de esterilización a 120°C, durante 30 minutos, se



inoculó al medio un 5% de cultivo de 36 horas, desarrollados en condiciones aerobias a una temperatura de 32°C.

Después de la inoculación, las temperaturas de los fermentadores se elevaron a los valores indicados en la tabla 11, alimentando a cada fermentador una cantidad global de aire equivalente a la cantidad de caldo presente y manteniendo constantes las condiciones de agitación. La duración de la fermentación se prolongó hasta las 100 horas y los porcentajes de tetraciclina obtenidos, expresadas en /cc, se indican en la table que sigue.

TABLE 11

	Tiempos de fermentación
	Fermentador nº 1	
85.	Temperatura 30°
	Fermentador nº 2	
	Temperatura 32°
	Fermentador nº 3	
	Temperatura 34°
90.	Fermentador nº 4	
	Temperatura 36°
	Fermentador nº 5	
	Temperatura 38°

Se ve claramente en la tabla que precede que las condiciones óptimas de fermentación son las de los fermentadores Nº 4 y 5, en los que la temperatura de fermentación es de 36°C respectivamente, y la fermentación se completa sensiblemente a las 70 horas.



100. PRIMERA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE OXITETRA-
CICLINA POR FERMENTACION, caracterizado, por
el hecho de que se utiliza un medio de cultivo que con-
tiene, como única fuente de carbohidrato y de nitrógeno
orgánico, harina de maiz amarillo integral.

105. SEGUNDA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE OXITETRA-
CICLINA POR FERMENTACION, según la reivindica-
ción anterior, caracterizado por el hecho de que la fer-
mentación se efectúa a una temperatura de 36°C- 38°C.

110. TERCERA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE OXITETRA-
CICLINA POR FERMENTACION, según las reivindi-
caciones anteriores, caracterizadas por el hecho de que
se utiliza una cepa de "STREPTOMYCES TICINENSIS" nº
4.073.606 que tiene las características indicadas en la
tabla 1.

115. CUARTA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE OXITETRA-
CICLINA POR FERMENTACION.

Todo tal y como se describe en la presente memo-
ria que consta de seis horas foliadas y mecanografiadas
por una sola de sus caras y otra de planos para su mejor

120. comprensión.

Madrid, a 24 de Noviembre de 1.969

122.-

P.A.
JESÚS TOSCANO
BRANCOS-FLORES