

P.- 46.601

Mö/nki  
77/2018

386777

386777



### Memoria descriptiva

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE C 12  
SUBCLASE D

para solicitar PATENTE DE INVENCION per 20 años

a nombre de CHINOIN GYÓGYSZER-ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK  
GYÁRA RT.

entidad / ~~de nacionalidad~~ hungara

con domicilio en 1-5, Tó utca, Budapest, Hungría

por: "PROCEDIMIENTO PARA IMPEDIR LA FORMACION DE ESPU  
MA EN METODOS DE FERMENTACION"

Prioridad: Hungría 31 de Diciembre de 1.969 N° CI-948



En el curso de una abrumadora mayoría de métodos de fermentación con aireación, tiene lugar una formación de espuma que ha de ser impedida.

5 La esencia de la inhibición química de la formación de espuma es que el agente antiespumante descomponga la capa monomolecular orientada formada en las laminillas de la espuma y se acumule en la superficie límite, pero no sea capaz de formar nuevas capas de película monomolecular orientada.

10 Según la definición clásica de la ciencia de los coloides, las espumas son sistemas dispersos en los que la fase dispersada es gaseosa y el medio de dispersión es líquido. Las estructuras de espuma que tienen lugar en la industria de las fermentaciones, y que tienen  
15 generalmente una estructura muy estable, tienen una naturaleza de dispersión considerablemente más complicada, donde el agente de dispersión puede ser también una emulsión, suspensión o sustancia sólida.

20 En los métodos de fermentación con aireación se producen estructuras de espuma como resultado de la aireación, de la agitación y de los agentes tensoactivos.

25 Ya durante la esterilización se forman materiales tensoactivos en el medio nutritivo, pero el metabolismo de la fermentación proporciona una abundante posibilidad de formación de los mismos.

30 La aparición de espuma en el curso de la fermentación ha de ser evitada por todos los medios, debido a las siguientes razones: a) la formación de espuma reduce el volumen útil del fermentador; b) la formación

386777

28512



de espuma dificulta la eliminación de dióxido de carbono; y c) la formación de espuma perjudica a la eficacia de la agitación.

5 Por lo que antecede puede verse que la investigación dirigida hacia un agente antiespumante óptimo es de la mayor importancia desde el punto de vista de aumentar la rentabilidad de los métodos de fermentación con aireación. La aplicación de tales agentes antiespumantes estaría acompañada por las siguientes ventajas:

10 (a) un ahorro real en los costes por uso del agente antiespumante;

15 (b) un aumento del número de unidades de fermentación, debido al hecho de que no se forma película de aceite y se mejora el coeficiente de transferencia de oxígeno. En la técnica anterior se indican varios experimentos que muestran que los agentes antiespumantes generalmente usados (tales como grasas vegetales y animales, aceite de silicona, etc) reducen el coeficiente de transferencia de oxígeno en magnitud muy significativa, como resultado de la formación de películas de antiespumante sobre la superficie límite entre el agua y el caldo de fermentación. Esto puede causar una reducción de aproximadamente 30-40% del coeficiente de transferencia de oxígeno.

25 (c) Como resultado de la aptitud para filtración y de la recuperación mejoradas del caldo de fermentación, se originan ahorros de costes en el aislamiento y purificación del producto deseado.

30 (d) Se mejora la utilización del volumen de los fermentadores, lo que permite una utilización más



económica del fermentador.

(e) Debido a la disminución significativa, o incluso a la desaparición total, de la formación de espuma, se reduce o incluso se elimina la etapa del método de fermentación que requiere más mano de obra ( el control de la formación de espuma y las eventuales intervenciones requieren una inspección constante durante el curso de la fermentación).

Según la literatura se pueden usar como agentes antiespumantes el aceite de semilla de girasol, aceite de palma, aceite de linaza y grasa de cerdo. También se menciona que el propilénglicol presente efecto antiespumante (App. Microbiol. 3, 253 (1955); Chem.Eng. 63, 173 (1956; Rend.Ist. Superiore di Sanità 17, 149 (1954); Biochem. and Microbiol. Techn. and Eng. 2, 81 (1960); J.Gen.Microbiol. 8, 265 (1953); Dr. Károly Magyar: Métodos de fermentación (Tabkönyvkiadó 37-40 (1964)).

Sin embargo, los agentes antiespumantes conocidos hasta ahora sólo tienen parcialmente las ventajas requeridas por la industria de las fermentaciones, y muestran varios inconvenientes. Así, sólo presentan el efecto útil a concentración relativamente alta, y no lo ejercen con la suficiente rapidez, la duración del efecto no es satisfactoria, etc.

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para impedir la formación de espuma en métodos de fermentación, de manera más eficaz que mediante los métodos hasta ahora conocidos, el cual comprende añadir al sistema de fermentación polipropilénglicol y al menos un polímero o copolímero que comprenda una cade-

386777



na de alcoholeno y/o alcoholenoxi, y que lleve opcionalmente grupos hidrófilos.

La presente invención se basa en el reconocimiento de que una mezcla de polipropilén-glicol y  
5 al menos un polímero o copolímero que comprenda una cadena de alcoholeno y/o alcoholenoxi, y que lleve opcionalmente sustituyentes hidrófilos, presenta un efecto sinérgico. Dicho polímero o copolímero, que es por sí mismo inactivo como agente antiespumante, da potencia al efecto  
10 del polipropilén-glicol. Las composiciones sinérgicas según la presente invención sobrepasan en varios órdenes de magnitud la actividad de los agentes antiespumantes hasta ahora conocidos.

La esencia del sinergismo que tiene como  
15 resultado el efecto antiespumante es que la estructura del agente antiespumante infiltrado entre las sustancias capilarmente activas, que se acumulan en las superficies límite y promueven la formación de espuma, puede ser hecha más compacta por elección apropiada de polímeros en  
20 cadena que tengan bajo peso molecular y contengan secuencias hidrófilas e hidrófugas, y usando concentraciones adecuadas. Dicha estructura puede ser hecha más estable creando puentes de hidrógeno. El anterior reconocimiento permite preparar, para cualquier sistema de fermentación en  
25 dispersión o diforme, composiciones antiespumantes que tienen eficacia óptima, que son capaces de reducir la acumulación de sustancias de formación de espuma en las superficies límite, y también de descomponer la estructura orientada (absorción orientada) de las capas superficiales  
30 capilarmente activas formadas.



En la práctica basta con determinar experimentalmente las composiciones óptimas que proporcionan efecto sinérgico para algunos tipos principales de fermentación (por ejemplo fermentaciones con micelio espeso, que tienen propiedades tixotrópicas que difieren significativamente de las propiedades reológicas newtonianas; fermentaciones con micelio más diluido, que tienen menor viscosidad, y fermentaciones bacterianas que comprenden microorganismos casi isodimensionales).

Según una forma de realización preferida, se usa una composición antiespumante que comprende aproximadamente 25-50%, particularmente 30-35%, de polipropilén-glicol. El otro componente de las composiciones antiespumantes puede ser preferiblemente un polímero o copolímero que tenga un grado de polimerización de 2 a 30. Dicho polímero o copolímero consiste en cadenas de alcoholeno y/o alcoholenoxi, y puede llevar opcionalmente grupos hidrófilos. Son grupos hidrófilos adecuados los siguientes: carboxi, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, hidroxilo o alcoxi. Los grupos alcoholo o los ésteres de ácido carboxílico pueden ser grupos hidrocarburo alifático saturado de cadena rectilínea o ramificada, que tengan preferiblemente de 1 a 22 átomos de carbono. Los grupos alcoholo que estén presentes en los grupos alcoxi tienen preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono. Como polímero, se puede usar preferiblemente poliácido acrílico, sales de poliácido acrílico, poliacrilamida, polietilén-glicol o ésteres de ácido graso con polietilén-glicol.

Según otra característica de la presente

386777

23 DIC.



invención, se proporciona composiciones antiespumantes que comprenden polipropilénglicol y al menos un polímero o copolímero que comprende cadenas de alcoholeno y/o alcoholenoxi, y que lleva opcionalmente grupos hidrófilos.

5 La composición de dicho agente antiespumante puede variar en amplio intervalo. Las composiciones antiespumantes según la presente invención pueden contener preferiblemente 25-50%, particularmente 30-35%, de polipropilénglicol. El otro componente de la composición puede ser uno

10 o más de los polímeros o copolímeros antes expuestos.

Las composiciones de la presente invención pueden ser usadas en cualquier método de fermentación en que pueda haber formación de espuma. Para ilustrar algunos ejemplos del campo de aplicación de la composición según la presente invención, se mencionan los

15 siguientes métodos de fermentación: producción de tetraciclinas, penicilinas, nistatina, bacitracina, estreptomycin, neomicina, fumagilina, biooxidaciones, fermentaciones enzimáticas, fermentaciones ergot-alcaloides, etc. Se ha de resaltar que las anteriores aplicaciones

20 se citan simplemente a título de ilustración, y que las composiciones antiespumantes de la presente invención pueden ser usadas en cualquier método de fermentación.

Los agentes antiespumantes según la presente invención pueden ser añadidos al medio de fermentación en cualquier etapa del método.

25

Además de las completas ventajas tecnológicas y económicas, que sobrepasan en magnitud significativa a las de los agentes antiespumantes hasta ahora conocidos, los nuevos y muy activos agentes antiespumantes

30



28110

según la presente invención poseen todas las propiedades  
fundamentales requeridas de los agentes antiespumantes.  
Así, las composiciones según la invención: (a) son  
completamente inocuas para la salud; (b) son comple-  
5 tamente atóxicas para los microorganismos útiles (bac-  
terias, hongos); (c) no son combustibles ni explosivas;  
(d) no son corrosivas; (e) pueden ser almacenadas du-  
rante períodos extremadamente largos, y pueden ser some-  
tidas incluso varias veces a esterilización térmica, sin  
10 descomposición; (f) son baratas y se dispone de ellas fá-  
cilmente; (g) presentan su efecto ya a concentraciones  
extremadamente bajas, de manera muy rápida, y el efecto  
conseguido es duradero.

Además de las ventajas generales hasta  
15 ahora descritas, en el curso de métodos de fermentación  
de diversos tipos (micelial y bacteriana) las composi-  
ciones de la presente invención inducen un aumento de  
15-30% en el número de unidades, con aceleración de  
la aptitud para filtración (se duplica la velocidad de  
20 filtración). También se ha hallado que cuando el agente  
antiespumante clásico actúa también como componente del  
medio nutritivo (por ejemplo el aceite de palma, aceite  
de semilla de girasol o grasa de cerdo, en la fermenta-  
ción de oxitetraciclina), la eliminación total de las  
25 grasas vegetales o animales no produce una disminución  
del número de unidades, ya que la mejora de la transfe-  
rencia de oxígeno y las más favorables condiciones de  
agitación compensan la disminución del número de unida-  
des que habría podido esperarse, en vista de la reducción  
30 de la concentración del medio nutritivo.

386777 28 DIC 1970



En los ejemplos se hallan más detalles del presente procedimiento.

Ejemplo 1

5

Se produce oxitetraciclina por fermentación. Previamente se ha esterilizado en el medio nutritivo 0,5% de aceite de palma. Al cabo de 24 horas se añade una composición antiespumante, en cantidad de 0,12 % en volumen, calculado en base al caldo de fermentación. El agente antiespumante consiste en 50% de un polipropilénglicol y 50% de Solacrol-T (poliácido acrílico que tiene un grado de polimerización de 8-12, diluído con agua). El valor de recolección es idéntico al del control. En el caso de la fermentación de control, el consumo de aceite de palma asciende al 3,4% (además del 0,5% de aceite de palma esterilizado en el medio nutritivo).

10

15

20

Ejemplo 2

Se usa en la fermentación a nistatina 0,02% de agente antiespumante, basado en el volumen del líquido de fermentación. La composición del agente antiespumante es como sigue: 33,3% de Ipamine SGP-6 (éster de ácido graso de polietilénglicol que tiene un grado de polimerización igual a 6), 33,3% de Solacrol-T (diluído a 6 veces en agua) y 33,3% de polipropilénglicol. La fermentación de control requiere 1,5% de aceite de semilla de girasol. Al final de la fermenta-

25

30

386777



ción, el número de unidades es 10% mayor que el valor correspondiente del control.

Ejemplo 3

5

En la fermentación a bacitracina se añade 0,06% de composición antiespumante, basado en el volumen del líquido de fermentación. La composición antiespumante consiste en 66,6% de Sedosan-0,3 (solución acuosa de poliacrilamida al 3%, que tiene un grado de polimerización de 6-8) y 33,3% de polipropilenglicol. En varios experimentos de este tipo se obtiene un aumento del rendimiento de 25-30% al final de la fermentación, en relación al valor correspondiente del control. El consumo de aceite de palma en el control resultó ser 3,5-4%, tanto a escala de laboratorio como en un fermentador semiindustrial. Cuando se usa polipropilenglicol sólo como agente antiespumante, el consumo del agente antiespumante es tres veces mayor que el de la composición según la presente invención.

10

15

20

Ejemplo 4

0,4% en volumen de una composición antiespumante sinérgica consistente en 33,3% de Ipamine SGP-6, 33,3% de solución acuosa de Solacrol-T diluída a 6 veces, y 33,3% de polipropilenglicol, es esterilizado en el medio nutritivo usado en la fermentación de bacitracina. No tuvo lugar formación de espuma durante el período total de fermentación. Como resultado del experimento, los

25

30

16.12.70

386777

12



valores de recolección superan en 25-30% al valor correspondiente del control. El consumo de aceite de palma en el control asciende a 3,5-4%, basado en el volumen del líquido de fermentación.

5

#### REIVINDICACIONES

10 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15 1ª.- Procedimiento para impedir la formación de espuma en métodos de fermentación, que comprende añadir al sistema de fermentación polipropilenglicol y al menos un polímero o copolímero que comprende una cadena de alcoholeno y/o alcoholenoxi, y que lleve opcionalmente grupos hidrófilos.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde el polímero o copolímero tiene un grado de polimerización de 2 a 30.

25 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde el polímero o copolímero lleva como grupos hidrófilos el grupo carboxi, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, hidrófilo y/o alcoxi.

8.4.73

- 11 -

*ME*

386777

12



4a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,  
donde el polímero o copolímero es poliácido acrílico,  
una sal de poliácido acrílico, poliacrilamida, polietil-  
léntrico, un éster de ácido graso de polietiléntrico,  
5 o polietileno.

5a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,  
que comprende añadir polipropiléntrico, y al menos un  
polímero o copolímero que comprenda una cadena de alcohi-  
lino y/o alcohileno, y que lleve opcionalmente grupos  
10 hidrófilos, al medio usado en la fermentación a tetraci-  
clinas, penicilinas, nistatina, bacitracina, estreptomi-  
cina, neomicina, fumagilina, fermentaciones enzimáticas,  
biooxidaciones o fermentaciones ergóticas.

6a.- Procedimiento para impedir la formación  
de espuma en métodos de fermentación.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a má-  
quina por una sola cara.

Madrid, 12 ABR. 1973

P.A.

  
ALBERTO DE LA HAZA  
Por F.C.M.F.

8.4.73 IFG

*ME*  
- 12 -