

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 191**

51 Int. Cl.:

B01J 2/16 (2006.01)

C12N 9/98 (2006.01)

A23P 1/02 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A23K 1/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04739366 .5**

96 Fecha de presentación: **26.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1638678**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE GRANULADOS DE ENZIMAS Y GRANULADOS DE ENZIMAS ASÍ OBTENIDOS.**

30 Prioridad:
11.06.2003 DE 10326231
09.12.2003 DE 10357827
27.01.2004 DE 102004004202
19.02.2004 DE 102004008020

73 Titular/es:
**GLATT INGENIEURTECHNIK GMBH
NORDSTRASSE 12
D-99427 WEIMAR, DE**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.02.2012

72 Inventor/es:
**RÜMPLER, Karlheinz;
JACOB, Michael y
WASKOW, Mike**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.02.2012

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 374 191 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 preparación de granulados de enzimas y granulados de enzimas así obtenidos

5 La invención se refiere a un procedimiento para la producción de granulados de enzimas con las características mencionadas en la cláusula precharacterizante de la reivindicación 1, y describe un granulado de enzimas obtenible con el mismo así como su uso para la preparación de formulaciones con contenido en estos granulados de enzimas (uso que, al mismo tiempo, es parte de una posible variante preferida del procedimiento de producción de los granulados de enzimas) tal como se expone en la siguiente memoria descriptiva y en las reivindicaciones que
10 siguen.

Las enzimas se utilizan cada vez en mayor medida en una pluralidad de ramas de la industria. Esto concierne tanto a las cantidades producidas como también a las más diversas formas de las enzimas. Por norma general, las enzimas se presentan en forma líquida o también como una sustancia seca. En los últimos tiempos se prefieren cada vez más
15 granulados como forma comercial de usuarios o de la industria elaboradora. Los granulados se distinguen por propiedades ventajosas tales como, por ejemplo, una fácil capacidad de dosificación, muy buenas propiedades de flujo, estructura interna homogénea, elevada densidad de partículas, escaso contenido en polvo fino así como una superficie uniforme y cerrada. Dado que las enzimas se pueden caracterizar, por norma general, por sus propiedades particulares tales como inestabilidad, por ejemplo en un entorno acuoso, y provocación de reacciones
20 alérgicas, la forma de granulado se manifiesta como una forma comercial ventajosa.

La estabilidad de enzimas puede mejorarse debido a que éstas son transformadas en una forma seca. Esto puede tener lugar, por ejemplo, mediante secado por pulverización, diversos procesos de aglomeración (granulación en húmedo en mezcladores o aglomeración en lecho turbulento) o mediante granulación constitutiva en sistemas de
25 aparatos de lecho turbulento (granulación por pulverización).

Lo desventajoso en el caso del secado por pulverización es que se requieren volúmenes muy grandes de los aparatos, y el producto en forma de polvo contiene una proporción considerable de polvo fino.

30 Con el fin de reducir esta proporción de polvo fino, el secado por pulverización se realiza a menudo por medio de instalaciones de secado de varias etapas. Lo desventajoso es que granulados de enzimas producidos con una instalación de secado de varias etapas de este tipo tienen un factor de redondeamiento (indica la relación de la superficie de un gránulo a la superficie de un gránulo redondo perfecto) malo, es decir, elevado de más de 1,6. Granulados de enzimas con un factor de redondeamiento mayor que 1,6 conducen, debido al escaso
35 redondeamiento y, por lo tanto, a los existentes tramos sobresalientes y fácilmente rompibles, rápidamente a una elevada proporción de polvo fino con una sollicitación mecánica tal como se manifiesta, por ejemplo, en el envasado y en el transporte.

Esta proporción de polvo fino requiere medidas protectoras especiales para el personal de producción y los usuarios así como un claro exceso de gastos en técnica de instalaciones para la eliminación del polvo fino, la ventilación y para el aprovechamiento de los polvos finos.

Un posible procedimiento para la producción de granulados de enzimas lo representa la granulación constitutiva en el lecho turbulento tal como se publicó en el documento WO 01/83727 A2. En éste, se representa un proceso en el
45 que la formulación enzimática líquida se inyecta en un lecho turbulento a través de boquillas pulverizadoras. El polvo fino que resulta en el proceso se separa del aire de escape y se aporta de nuevo al proceso de granulación en forma de germen. Los granulados resultantes se retiran del proceso utilizando uno o varios clasificadores de precipitación por la fuerza de la gravedad incorporados en los suelos de afluencia del sistema de aparatos de lecho turbulento. El tamaño de los granulados extraídos puede ajustarse mediante el ajuste de la cantidad de gas clasificador.
50 Opcionalmente, los granulados pueden también revestirse adicionalmente. El procedimiento aplica el proceso en lecho turbulento conforme a los documentos EP-A-0163836 y EP-A-0332929.

El proceso en lecho turbulento descrito se distingue porque para la distribución uniforme del gas del proceso requerido para la fluidización y el secado, está incorporado un suelo de afluencia por toda la sección transversal del
55 aparato de lecho turbulento. Las boquillas pulverizadoras utilizadas para la incorporación del líquido pulverizan verticalmente hacia arriba y están directamente integradas en el suelo de afluencia (documento EP-A-0332929) o son rodeadas por un clasificador a la altura del suelo de afluencia (documento EP-A-0163836). Los gérmenes de granulación requeridos para el proceso se producen mediante secado por pulverización parcial del líquido inyectado por la no cobertura parcial (pulverización a través) de las boquillas pulverizadoras con el material del lecho turbulento.
60 La masa del lecho turbulento es formada por un estado en equilibrio entre los gérmenes secados por pulverización y por el grano inferior devuelto al proceso de clasificación, así como la cantidad extraída de granulado. No existe una

separación de granulados demasiado grandes.

5 Condicionado por la incorporación del líquido, las partículas contenidas en el lecho turbulento son humedecidas con el líquido en la zona inyectada y tiene lugar un secado de la película de líquido sobre la superficie de las partículas. En la zona restante del lecho turbulento no tiene lugar por fuera de las boquillas secado alguno de partículas esencialmente humedecidas superficialmente. En su lugar, sólo se evapora una pequeña proporción de la humedad contenida en los poros de las partículas, lo cual conduce a un aumento de la temperatura (media) de las partículas. Sin embargo, también se requiere una aportación de gases del proceso calentados fuera de la zona de pulverización de las boquillas en lechos turbulentos habituales, con el fin de mezclar a fondo las partículas en el aparato y transportar constantemente partículas a la zona de inyección. Dado que la producción de enzimas es sensible a la temperatura, con estos procedimientos conocidos no se puede alcanzar ningún rendimiento óptimo de actividad de las enzimas (escasa actividad relativa referida a la actividad enzimática originalmente empleada, es decir, junto a la enzima activa se presenta una gran proporción de enzima inactivada o destruida, lo que significa que para la misma cantidad de actividad global [actividad absoluta] debe emplearse mayor cantidad de enzima). Además, no se pueden evitar repartos desiguales de la temperatura en el proceso de producción.

20 En esta realización del proceso en los sistemas descritos, el tiempo de permanencia sólo se puede reducir haciendo que el secado de los granulados no tenga lugar hasta el valor final requerido y/o preparando un granulado de enzimas de menor tamaño de grano, lo cual perjudica, sin embargo, la calidad del granulado de enzimas. Los granulados de enzimas conocidos según el estado actual de la técnica tienen una elevada proporción de material de soporte inactivo y, por consiguiente, una escasa actividad absoluta, una elevada proporción de enzima inactivada (escasa actividad relativa), un bajo valor del tamaño medio de granos D50 (tamaño de granos en el que el 50% en peso de las partículas tienen un diámetro menor y el 50% en peso de las partículas tienen un diámetro mayor que el tamaño medio de los granos D50) o un elevado contenido en humedad o, la mayoría de las veces, dos o más de estas propiedades.

25 Por ejemplo, según un procedimiento descrito en el documento WO 01/83727 A2, un rendimiento en la actividad enzimática mayor que 85% (referido a la actividad global enzimática teóricamente posible) sólo se puede alcanzar en el caso de pequeñas partículas y/o con un contenido en humedad (humedad residual) mayor que 5%.

30 El documento WO 98/55599 A2 describe, por otra parte, un procedimiento para la producción de granulados de enzimas utilizando un aparato de extrusión y un aparato de redondeamiento con el uso de un material de soporte (tal como almidón de maíz). Este procedimiento se describe también en el Ejemplo 2 del documento WO 01/83727.

35 En este caso, se consigue un rendimiento en la actividad enzimática de 95% (actividad enzimática relativa) y un granulado con un tamaño medio de los granos D50 de 600 µm, un contenido en humedad de 5% y un factor de redondeamiento de 1,4. Este procedimiento presenta el inconveniente de que debe añadirse por mezclado un preparado enzimático con 27% de sustancia seca:almidón en una relación ponderal de 1:2, con el fin de conseguir una mezcla extrudible. El granulado de enzimas obtenido a través del procedimiento de extrusión presenta con ello un contenido de material enzimático activo menor que 13% (actividad enzimática absoluta), referido a la sustancia seca.

40 El granulado de enzimas que se puede lograr con el procedimiento de secado por pulverización según el documento WO 01/83727 proporciona ciertamente un granulado con un factor de redondeamiento en el intervalo preferido de 1 a 1,6 y, asimismo, con partículas de un tamaño de grano medio D50 de 620 µm (véase la Tabla 2, experimento 2), pero el contenido en material de soporte inactivo es mucho menor, con lo que el contenido en enzimas totales (activas e inactivadas) se encuentra a un valor mayor que en el producto del procedimiento descrito en el documento WO 98/55599. Sin embargo, lo desventajoso en el caso del granulado de enzimas según el documento WO 98/55599, tal como se deduce también del citado Ejemplo 2 en el documento WO 01/83727, es que la proporción relativa de enzima activa, referido a la cantidad total a base de enzima activa e inactiva, es con un 85% claramente inferior que en el procedimiento de extrusión.

45 Según el modo de trabajo descrito en el documento WO 01/83727, los granulados de enzimas se preparan según el procedimiento conforme al documento EP-A-0 332 929. Este procedimiento tiene la propiedad de que el contenido del lecho se ajusta automáticamente (véase el documento EP 0 332 929, pág. 22, línea 27). Con ello, para un determinado rendimiento de granulación, el tiempo de permanencia ya no es controlable. Así, en el Ejemplo 1, el contenido del lecho turbulento es de 3 kg y el rendimiento de granulación se encuentra en 1,5 kg/hora en el caso de granulación a partir de una disolución acuosa de sal común con un contenido de 23% en peso de sustancia seca. Por lo tanto, el tiempo de permanencia en este caso está fijado en 2 horas. Por consiguiente, el tiempo de permanencia queda allí establecido por la relación del contenido del lecho a rendimiento de granulación en kg/hora.

Misión de la invención es crear un procedimiento para la producción de granulados de enzimas, en particular con un bajo contenido en polvo fino, en el que los granulados de enzimas puedan ser preparados de forma continua o por tandas, evitando ampliamente repartos desiguales de la temperatura en el proceso de producción y con el aumento del rendimiento en actividad (relativa) de las enzimas. Al mismo tiempo, debe mejorarse la capacidad de control de la granulación durante la producción. Misión importante de la presente invención es, en particular, crear un procedimiento de granulación que posibilite un tiempo de permanencia más corto en comparación con los procedimientos en lecho turbulento conocidos bajo condiciones por lo demás iguales tales como composición del concentrado de enzimas, temperaturas del aire de secado, tamaño medio de granos D50 de los granulados y redondez de los granulados. Este problema se resuelve, de acuerdo con la invención mediante los rasgos caracterizantes de la reivindicación 1 que describen un procedimiento además de ello particularmente moderado.

De acuerdo con la invención, la producción de granulados de enzimas tiene lugar mediante un enlace entre las condiciones térmicas en la zona de pulverización y las condiciones de temperatura en la restante zona del aparato por medio de los rasgos mencionados en la parte caracterizante de la reivindicación 1. En particular, pueden alcanzarse tiempos de permanencia del material reducidos con respecto a los procedimientos del estado actual de la técnica, lo cual conduce a una elevada actividad enzimática relativa en los granulados de enzimas obtenidos por medio del procedimiento mencionado en la reivindicación 1. En el proceso de acuerdo con la invención, esto se consigue debido a que la aportación al secado del gas del proceso caldeado tiene lugar principalmente, es decir en más de un 80%, preferiblemente de forma exclusiva en la zona de inyección. La aportación segura de partículas en la zona de inyección tiene lugar, en particular, mediante la ejecución geométrica especial del aparato aprovechando la fuerza de la gravedad, pero también puede suceder de forma neumática o mediante una combinación de la ejecución geométrica y aprovechando la fuerza de la gravedad y la aportación neumática.

La ventaja de la solución de acuerdo con la invención según la reivindicación 1 estriba en que las condiciones de producción son adaptadas a las propiedades del material a producir. Repartos desiguales de la temperatura son evitados ampliamente, con lo cual también se alcanza un aumento del rendimiento en los granulados de enzimas.

Con la presente invención se consigue también proporcionar un granulado de enzimas con una baja proporción de polvo fino y una proporción (relativa) de enzima activa mayor que en el estado actual de la técnica en combinación con un tamaño de grano medio D50 de 60 (en particular 100) μm hasta 2000 μm , una buena estabilidad al almacenamiento, en particular un factor de redondeamiento pequeño, y/o un escaso contenido en humedad.

Los granulados de enzimas obtenibles según el procedimiento de acuerdo con la invención en la reivindicación 1 y, en particular, las reivindicaciones subordinadas, presentan estas propiedades ventajosas. Estos granulados pueden utilizarse ventajosamente para la preparación de formulaciones interesantes de todo tipo, en particular mediante la adición de uno o varios materiales de soporte adecuados y/o el envasado en formas de aplicación adecuadas.

Otras ejecuciones ventajosas se describen en las reivindicaciones subordinadas (las cuales se recogen aquí mediante referencia) y son ampliamente explicadas en la memoria descriptiva junto con su efecto.

Los granulados de enzimas producibles según el procedimiento de acuerdo con la invención están muy concentrados y son solubles en agua o dispersables en agua y tienen un tamaño medio de grano D50 de 60 a 2000 μm y, en particular, se distinguen, además, por un contenido en polvo fino de < 800 , preferiblemente menor que 500 ppm según el ensayo de Heubach a una relación de contenido activo de enzimas a la suma a base de contenidos activos e inactivos de enzimas (actividad enzimática relativa) de 80% o mayor, en particular de 88% o más. La resistencia a la compresión de los granulados de enzima producibles se encuentra ventajosamente en 10 MPa o más, en una posible forma de realización preferida de la invención, en 20 a 50 MPa, y la densidad aparente se encuentra en 500 g/l o más, en una posible forma de realización preferida, en 550 a 850 g/l. La granulometría, caracterizada por la relación d_{10}/d_{90} (definición: d_{10} es el diámetro de los granos en el que el 10% de la masa del granulado es menor que este diámetro, d_{90} es el diámetro de los granos en el que el 90% de la masa del granulado es menor que este diámetro) se encuentra, en particular, en 0,4 o más. La actividad absoluta de la fitasa de un granulado de enzimas producible ventajosamente de acuerdo con la invención (en este caso conteniendo fitasa en calidad de enzima) es preferiblemente igual o mayor que 15.000 FTU (unidad de actividad de fitasa)/g. En este caso, una FTU es la actividad enzimática que libera 1 micromol de fosfato por minuto a 37°C bajo las condiciones de ensayo (acetato de sodio 0,25 M, valor del pH de 5,5; fitato de sodio 51 nM).

La invención se explica seguidamente con mayor detalle con ayuda de una forma de realización preferida. En los dibujos correspondientes se representa esquemáticamente una instalación para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención.

La cantidad necesaria de los granulados de enzimas a producir para el secado en el gas de proceso 10 caldeado

(por norma general, aire calentado) se aporta a una cámara de entrada de aire 17, con una sección transversal 9 rectangular y paredes laterales 5 delimitantes. El gas de proceso 10 se reparte en la cámara de entrada de aire 17 y penetra a través de rendijas 1 en el recinto del proceso 8 en forma de chorros de gas 2. La corriente del gas de proceso que penetra preferiblemente de manera horizontal en la rendija 1 es desviada por la parte de desviación 3 preferiblemente hacia arriba penetrando en el recinto del proceso 8 y fluye a modo de un chorro libre en el interior del aparato. Además de ello, la sección transversal del aparato se puede aumentar opcionalmente en la zona de expansión 14, de manera que la velocidad de la corriente del gas de proceso se reduce constantemente hacia arriba. El gas abandona el aparato en forma de gas de escape 11 por encima de la zona de expansión 14 a través de la parte de aire de escape 19 en la que puede integrarse opcionalmente un sistema de desempolvado (p. ej. cartuchos de filtro o elementos de filtro textil).

En el recinto del proceso 8 se encuentra una cantidad de partículas que son arrastradas hacia arriba a través del chorro del gas de proceso. En la zona superior del recinto del proceso 8 así como en la zona de expansión 14 que se encuentra por encima disminuye la velocidad del gas, de modo que las partículas que fluyen de manera ascendente salen lateralmente del chorro de gas 23 y vuelven a caer al recinto del proceso. El recinto del proceso 8 queda delimitado en la zona inferior por paredes laterales 29 inclinadas. Condicionado por esta inclinación lateral, las partículas son transportadas, bajo la acción de la fuerza de la gravedad y a través de la zona de retorno 24 en dirección a la rendija 1 de entrada de gas, en donde a continuación son de nuevo arrastradas por el gas de proceso hacia el recinto del proceso 8.

Mediante este mecanismo se forma una circulación de sólidos 15 muy uniforme, consistente en una corriente ascendente y en un retorno en dirección a la entrada del gas de proceso. Con ello, también en el caso de cantidades muy pequeñas de partículas, se presenta en el recinto del proceso 8 en la zona del núcleo por encima de la parte de desviación 3, una elevada densidad de partículas. En esta zona se disponen una o más boquillas atomizadoras 7 las cuales, orientadas en la misma dirección hacia el chorro del gas de proceso, pulverizan hacia arriba y sirven para incorporar la formulación enzimática líquida.

Debido a la elevada carga de partículas en la zona del núcleo, en la zona de inyección 22 resultan condiciones muy ventajosas para la transferencia de calor y de sustancias. Además, se consigue que el líquido se separe muy ampliamente de las partículas y, por consiguiente, éstas son humectadas uniformemente en las superficies de las partículas. La humectación uniforme con una circulación de sólidos elevada simultánea entre la zona de inyección y la zona de retorno 24 determina que se forme una película de líquido muy uniforme. Mediante el proceso de secado, el líquido se evapora y abandona con el gas de escape 11 el aparato. El sólido contenido en la formulación permanece sobre la superficie de las partículas. Con ello, los granulados aumentan de manera muy uniforme y homogénea, lo cual conduce a una granulometría muy estrecha. Mediante la circulación de sólidos circular configurada en el recinto del proceso 8 se forma en la zona de las boquillas atomizadoras 7 y 6 una zona de secado por pulverización y, contigua a la misma, una zona de granulación.

El gas del proceso puede evacuar del recinto del proceso 8 una parte de las partículas así como material fino y polvos finos como aire de escape 20 cargado de sólidos. Para la separación de estas partículas puede utilizarse el sistema de filtración opcionalmente integrado en la parte de aire de escape 19 o instalaciones de desempolvado conectadas a continuación del aparato. En el caso de una instalación de desempolvado 25 integrada pueden aprovecharse, por ejemplo, los impulsos del aire comprimido 18, con el fin de devolver al recinto del proceso 8 las partículas retenidas en forma de sólido 21 separado.

En comparación con los aparatos de lecho turbulento con instalaciones de filtración integradas, el retorno del polvo fino es facilitado debido a que la corriente del gas del proceso dirigida hacia arriba está en esencia localmente limitada y, por consiguiente, las partículas a retornar pueden descender con seguridad fuera del chorro de gas. Este mecanismo es adicionalmente fomentado por el efecto de aspiración en la proximidad de la rendija de entrada de gas 1. Alternativamente, las partículas separadas del aire de escape o las partículas con contenido en enzimas obtenidas de otro modo (véase más abajo) pueden ser devueltas al recinto del proceso 8. Para ello, en la zona inferior de las paredes laterales 29 inclinadas pueden estar dispuestos conductos de alimentación 26 del tipo más diverso. Condicionado por la elevada velocidad del chorro del gas del proceso en la proximidad de la rendija de entrada de gas 1, las partículas finas son aspiradas y son aportadas a la zona de inyección 22 en donde son humectadas con el líquido y participan en el proceso de desarrollo.

Chapas conductoras 16 opcionalmente incorporadas sustentan el chorro de gas, refuerzan el efecto de aspiración y mejoran la aportación de los sólidos a la zona de inyección 22. Se minimizan efectos de aglomeración que se manifiestan eventualmente, dado que en la zona de toberas aparecen velocidades de flujo muy elevadas y, por consiguiente, fuerzas de separación, mayores que en las capas del lecho turbulento. Con ello, se separan partículas y crecen para formar granulados muy esféricos.

5 El perfil del flujo de gas de proceso en el recinto del proceso 8 determina, además, que las partículas finas devueltas al recinto del proceso por la instalación de filtración opcionalmente integrada no caigan de nuevo a la zona de inyección 22. Con ello, se evita el pegado de partículas finas y procesos de formación de aglomerados que resultan de lo anterior.

10 Para la realización continua del proceso, el aparato puede estar equipado con sistemas de incorporación 13 para sólidos opcionalmente diferentes. Con ello, pueden aportarse al proceso, por ejemplo, partículas de enzimas que pueden ser obtenidas, p. ej., mediante desmenuzamiento de, por ejemplo, granulados (demasiado grandes) y/o pueden consistir en granulados demasiado pequeños, o pueden componerse de polvos espolvoreables suficientemente finos y/o polvos obtenidos de otra manera. Partículas enzimáticas de este tipo o eductos con contenido en enzimas (productos enzimáticos con contenido en enzimas) pueden ser productos de otras etapas del proceso y procedimientos (p. ej., secado por pulverización de disoluciones enzimáticas). La proporción de estos productos intermedios con contenido en enzimas incorporados asciende, en particular, a 1% en peso o más, en una posible forma de realización preferida de la invención, a 5 hasta 20% en peso. En este caso, también es posible y puede ser ventajoso que las partículas de enzimas incorporadas se preparen mediante un secado por atomización separado de una suspensión de enzimas. En este caso, también es posible en una posible forma de realización ventajosa de la invención aportar desde el principio partículas de enzimas. Estas partículas sirven entonces como gérmenes de granulación o como carga de partida para acortar el tiempo de funcionamiento. Además, en este caso pueden introducirse en el proceso aditivos en forma sólida que deben ser embutidos en los granulados de enzimas. En otra posible forma de realización preferida pueden aportarse, preferiblemente antes o, en particular, al mismo tiempo con o después de la etapa a., tal como se ha mencionado arriba o se menciona en lo que sigue, al comienzo o durante el proceso de granulación en lugar de partículas enzimáticas otros materiales en partículas de grano fino a granulares (preferiblemente con un tamaño de partícula menor que 0,5 mm, preferiblemente 0,1 a 0,2 mm), preferiblemente materiales en partículas inertes (es decir, en primer término enzimáticos pero no activos), por ejemplo para el ajuste de la actividad enzimática de los granulados de enzimas, por ejemplo mediante la introducción de correspondientes gérmenes inertes tales como granos de sal inertes, en calidad de material de germinación. La proporción en peso de los núcleos inertes puede oscilar en este caso, por ejemplo, entre 0 y 95% en peso de granulado de enzimas final.

30 De forma alternativa o complementaria a esta forma de realización, durante el proceso de secado y de granulación o durante una o más partes de estos procesos se pueden aportar uno o más materiales inertes tales como, en particular, sales y/o aglutinantes, no sólo como material de núcleo o germinación, sino para la dilución de la o las enzimas o, en particular, de la actividad enzimática (absoluta, es decir que contiene componentes enzimáticos activos e inactivos) en la matriz de los granulados de enzimas (es decir, repartida dentro de partes o de toda la matriz), lo cual representa otra forma de realización particularmente preferida de la invención. En este caso, el o los materiales inertes pueden aportarse en forma de sólido, por ejemplo mediante sistemas de incorporación para sólidos tales como 13 dentro de la o de las disoluciones enzimáticas [= formulación o formulaciones enzimáticas líquidas] (disueltas y/o en suspensión) y/o en particular, en una o varias disoluciones, suspensiones o masas fundidas (preferiblemente acuosas) separadas de la disolución enzimática, en particular en los chorros de gas 2, a través de conductos de alimentación 26 y/o, en primer término, a través de toberas, por ejemplo en la zona de inyección 22. En este último caso, la disolución o suspensión o, además, masa fundida del o de los materiales inertes (p. ej. una sal, tal como una sal inorgánica de una sal de metal (por ejemplo alcalino) tal como sulfato de sodio o sal común, preferiblemente en presencia de un aglutinante) se puede pulverizar a través de una o varias toberas separadas junto a la o las toberas para la inyección de la disolución enzimática, en particular en la zona de los chorros de gas 2, o pueden utilizarse ventajosamente toberas de 3 o más sustancias. En este caso, los líquidos son agregados por separado a las respectivas porciones de las toberas y se pulverizan, en una forma de realización favorable de la invención, con gas asimismo aportado (preferiblemente a presión), tal como aire comprimido. La tobera posee ventajosamente un número de tubos concéntricos a través de los cuales se aportan los líquidos y el aire de las toberas. Por ejemplo, se puede pulverizar un primer líquido a través del tubo interno, un segundo líquido a través de una rendija anular coaxial que se une por el exterior y el gas para la inyección puede tener lugar a través de otra rendija anular coaxial situada en el exterior (tobera de tres sustancias), o se puede inyectar un primer líquido a través del tubo interno, el gas para la inyección a través de una primera rendija coaxial que sigue a la primera y situada por el exterior, un segundo líquido a través de otra rendija anular coaxial situada por fuera de la última y gas adicional para la pulverización a través de una tercera rendija anular coaxial situada en el exterior (tobera de cuatro sustancias).

60 Esta aportación de material inerte (en forma de germen en el núcleo, como aditivo en la matriz de los granulados o ambos) hace posible, en el caso de una elevada actividad relativa del material enzimático utilizado (escasa inactivación) ajustar actividades absolutas deseadas (la actividad por cada cantidad en peso de granulado) arbitrariamente de forma muy precisa (es decir, entre ligeramente por encima de 0 a 100% de la actividad absoluta

máxima posible), sin que con ello varíen los restantes parámetros del granulado de enzimas tales como el tamaño de granos o la ausencia de polvo fino. Esta aportación puede tener lugar en un funcionamiento continuo o por etapas en el funcionamiento discontinuo. La proporción del aditivo en material inerte puede ascender a 0 hasta casi 100%, por ejemplo de 0,1 a 95% en peso, referido a la proporción en sólidos del granulado de enzimas. El tamaño de grano del material inerte puede ser arbitrario, en la medida en que se emplee de forma disuelta, en el caso de emplear como polvo de sólidos o como suspensión, el tamaño de granos se encuentra ventajosamente en 200 µm o menor, en particular en 100 µm o menor.

Se representa por consiguiente, también el uso de materiales inertes en los procedimientos descritos en lo que antecede y en lo que sigue para el ajuste de una actividad enzimática absoluta determinada de los granulados de enzimas (actividad enzimática por cantidad (en peso) de granulado de enzimas).

Además, el aparato puede estar provisto de órganos de extracción 4, con el fin de poder retirar partículas del recinto del proceso 8. Esto puede tener lugar, por ejemplo, mediante rebosamiento o mediante un órgano de extracción volumétrico (p. ej. una centrífuga con rodete) o también mediante un clasificador de precipitación por la fuerza de la gravedad (p. ej. un clasificador en zig-zag solicitado por gas clasificador o un clasificador de tubo ascendente).

Opcionalmente, pueden incorporarse grupos mecánicos 27 en el recinto del proceso 8, pero preferiblemente en la región de la zona de retorno 24 junto a las paredes inclinadas, con el fin de generar mediante desmenuzamiento material fino suficiente en forma de gérmenes para el proceso de formación del granulado. Además, la zona de retorno 24 puede aprovecharse opcionalmente para el posicionamiento de calefacciones u otros dispositivos de transferencia de calor 28. Por ejemplo, la pared del aparato puede estar realizada en forma de doble pared para aprovechar ésta, por ejemplo, aprovechando los soportes de calor, líquidos o gaseosos, para el caldeo o la refrigeración. Alternativamente, también se pueden utilizar calefactores de microondas, con el fin de secar posteriormente o precalentar las partículas en la zona de retorno 24.

En el recinto del proceso 8 o en las partes del aparato situadas por encima, por ejemplo la zona de expansión 14 y la parte de aire de escape 19, pueden disponerse opcionalmente toberas de pulverización 6, las cuales pulverizan preferiblemente hacia abajo, pero también, en parte, hacia arriba. En este caso, puede inyectarse asimismo la formulación enzimática líquida con el fin de crear, por ejemplo mediante secado por pulverización, gérmenes de granulación en el aparato. Alternativamente, a través de algunos de los dispositivos de pulverización 6 y 7 pueden inyectarse aditivos u otros componentes en forma líquida y, por consiguiente, embutirse de forma homogénea en la estructura del granulado. Cuando las toberas de pulverización 7 pasan por la cámara de aire de aportación 17 solicitada por gas caliente, las partes conductoras de líquido pueden proveerse opcionalmente de aislamientos o distintos sistemas de refrigeración 12, con el fin de evitar deterioros en la formulación líquida.

Para reducir la sensibilidad al agua y/o para controlar la solubilidad del agua de los granulados de enzimas producidos de acuerdo con la invención, éstos pueden proveerse, mediante revestimiento, de un revestimiento protector en un proceso separado subsiguiente.

Como otra ventaja del proceso de acuerdo con la invención se ha de mencionar su estructura muy sencilla, la cual une una seguridad de funcionamiento elevada y una insensibilidad a las averías con una muy buena capacidad de limpieza. Por consiguiente, se crean condiciones de producción mejoradas, en particular en relación con los requisitos higiénicos en el caso del cambio de productos en sustancias biológicas.

Ejemplos:

La invención se explica con ayuda de los siguientes ejemplos de aplicación concretos, sin que con ello se limite de modo alguno.

Ejemplo 1: Producción de granulados de enzimas

Una formulación enzimática que, adicionalmente a la disolución enzimática, contenía un estabilizador así como componentes aglutinantes y que tenía una concentración final en sólidos de aproximadamente 22 por ciento en masa, se incorporó por pulverización en un aparato, el cual se distingue por la estructura previamente descrita. El recinto del proceso se distingue por una sección transversal rectangular y, por encima de las paredes laterales inclinadas, tiene una superficie en sección transversal de $0,15 \times 0,2 = 0,03 \text{ m}^2$ y una altura de aproximadamente 1 m. La aportación de la corriente del aire del proceso calentado hasta aproximadamente 140°C de aproximadamente 180 kg/h tuvo lugar a través de 2 rendijas de aportación de gas que discurren a lo largo del aparato. La formulación líquida se incorporó por pulverización a través de una tobera de dos sustancias solicitada por aire comprimido y que pulveriza verticalmente hacia arriba en el chorro de aire del proceso con una corriente de masa de aproximadamente

50 g/min. En el recinto del proceso se encontraban aproximadamente 500 g de partículas enzimáticas. Mediante el proceso de evaporación se enfrió el aire del proceso y abandonó el aparato a una temperatura de aproximadamente 45°C. El desempolvado del aire de escape tuvo lugar mediante un ciclón dispuesto a continuación del aparato, y el sólido separado se aportó por gravimetría al recinto del proceso en proximidad a la rendija en forma de material de germinación. La retirada de granulados a partir del recinto del proceso tuvo lugar en el lado frontal utilizando un tamiz. Las porciones finas separadas en el clasificador se volvieron a soplar neumáticamente al recinto del proceso. El granulado retirado tenía una densidad aparente no consolidada de 800 g/l y la siguiente granulometría (análisis de tamizado):

10	< 400 µm:	0,8% en masa
	315...400 µm:	6,8% en masa
	250...315 µm:	15,3% en masa
	160...250 µm:	42,3% en masa
	100...160 µm:	24,9% en masa
15	0... 100 µm:	9,9% en masa

Ejemplo 2: Granulados de enzimas con fitasa de Aspergillus niger:

Fitasa obtenible en el comercio (Natuphos 5000L, BASF, Ludwigshafen, Alemania) se diafiltra con agua desmineralizada y un ultrafiltro con un tamaño de poros que no deja pasar la enzima con el fin de eliminar agentes conservantes y sales. A continuación, la enzima se ultrafiltra con el fin de obtener un preparado enzimático líquido muy concentrado.

A 25% en peso de este preparado enzimático líquido con una actividad de fitasa de 24.000 FTU/g y un contenido seco de 25% en peso se agrega poli(alcohol vinílico) en calidad de aglutinante. El 75% en peso restante de la disolución se seca por pulverización a una temperatura de entrada del aire de 180°C y una temperatura del aire de escape de 70°C en el aparato mencionado en el Ejemplo 1.

El polvo de enzimas secado por pulverización se recoge en un recipiente acoplado de forma estanca al polvo. Resulta un polvo de enzimas con una actividad de fitasa de 90.000 FTU/g y 95% de sustancia seca. El recipiente con el polvo de enzimas secado por pulverización se acopla con un acoplamiento estanco al polvo en el sistema de incorporación 13. El preparado enzimático líquido se rocía en el recinto del proceso 8 con una bomba dosificadora a través de una boquilla de pulverización.

Preparado enzimático líquido y polvo de enzimas se aportan en una relación en masa de 4:1. La temperatura de entrada se encuentra en 120°C, la temperatura del aire de escape en 60°C. Se forma un granulado de fitasa con las propiedades mostradas en la Tabla 1. El contenido en fitasa activa y en fitasa inactiva se determina utilizando el modo de proceder descrito en el documento EP 0 420 356 para la caracterización de fitasa de Aspergillus ficuum – la referencia se recoge a este respecto como referencia.

Tabla 1: Propiedades de los granulados de fitasa según el Ejemplo 2

Propiedad	Valor numérico
Factor de redondeamiento	1,4
Humedad residual	5 %
Rendimiento de actividad	97 %
Contenido en enzima activa/contenido total en enzimas	95 %
Actividad	83.000 FTU/g
Tamaño medio de grano D50	640 µm
Granulometría d ₁₀ /d ₉₀	0,7
Densidad aparente	590 g/l

Ejemplo 3: Uso de disoluciones salinas/aglutinantes

Se utiliza una instalación piloto con 4 cámaras de aire de aportación y 4 toberas. En calidad de enzima se emplea una proteasa. Para los componentes salinos/aglutinantes encuentran aplicación sales de metales alcalinos inorgánicas, y aglutinantes habituales. La proporción de los componentes se indica en % en peso (“%”).

a) Disolución enzimática pura y disolución salina-aglutinante se aportan en cada caso a toberas diferentes y la cantidad de agua diluida por tobera se ajusta, a ser posible, en cantidades iguales:

		Disol. enzimática (fría)	Susp. sal-aglutinante (65°C)
Cámaras		3	1
Concentración	%	18	50
Cantidad pulverizada	kg/h	22	12
Agua por tobera	kg/h	6,0	6
Proporción en el producto	%	39,8	60,2
Temperatura del aire de aportación	°C	125	
Temperatura del aire de escape	°C	55	

b) Disolución enzimática y disolución salina-aglutinante se aportan mezcladas a través de todas las toberas:

5

		Proporción de enzimas	Proporción de sal + aglutinante
Cámaras			4
Proporción en disol.	%	10	24
Cantidad pulverizada	kg/h		30
Agua por tobera	kg/h		4,95
Proporción en el producto	%	29,4	70,6
Temperatura del aire de aportación	°C	115	
Temperatura del aire de escape	°C	50	

c) Disolución enzimática y disolución salina-aglutinante se aportan por separado a través de toberas de tres sustancias:

		Disol. enzimática (fría)	Susp. sal-aglutinante (65°C)
Cámaras			4
Concentración	%	15	50
Cantidad pulverizada	kg/h	15	20
Agua por tobera	kg/h		5,7
Proporción en el producto	%	18,4	81,6
Temperatura del aire de aportación	°C	120	
Temperatura del aire de escape	°C	55	

10

d) La disolución de enzimas-aglutinante se pulveriza y el polvo salino se aporta en forma sólida:

		Disol. enzimática (fría)	Polvo salino < 30 µm
Cámaras			4
Concentración	%	15	100
Cantidad pulverizada	kg/h	20	25
Agua por tobera	kg/h		4,3
Proporción en el producto	%	10,7	89,3

Resumiendo, se puede establecer lo siguiente:

15

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de granulados de enzimas. La misión de la invención es crear un procedimiento para la producción de granulados de enzimas, en el que los granulados de enzimas puedan ser producidos de forma continua o discontinua, evitando ampliamente repartos desiguales de la temperatura en el proceso de producción y aumentando el rendimiento en la actividad de enzimas. Al mismo tiempo, debe mejorarse la capacidad de control de la granulación en la producción. Se dan a conocer granulados de enzimas

20

obtenibles con el procedimiento y su utilización.

De acuerdo con la invención, la producción de granulados de enzimas tiene lugar mediante un enlace entre las condiciones térmicas en la zona de pulverización y las condiciones de temperatura en la zona restante del aparato.

5 En el proceso de acuerdo con la invención, esto se consigue debido a que la aportación de gas de proceso calentado para el secado tiene lugar exclusivamente en la zona de inyección. La aportación segura de partículas a la zona de dosificación tiene lugar mediante la ejecución geométrica especial del aparato aprovechando la fuerza de la gravedad.

10

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para la producción de granulados de enzimas, caracterizado porque
- 5 a. una o varias formulaciones enzimáticas líquidas se inyectan a través de dispositivos de pulverización principalmente en una corriente de gas cargada con sólidos,
- b. las partículas de material humectadas con el líquido se someten en la corriente de gas calentada a un proceso de secado y de granulación,
- 10 c. las partículas se separan del chorro de gas después de un tiempo de permanencia y se devuelven al recinto del proceso,
- d. las partículas finas son aportadas a la zona de entrada de gas,
- e. las partículas finas, polvos finos y partículas arrastradas con el gas del proceso se separan y se aportan de nuevo al proceso en forma de material de germinación sólo al proceso de formación de granulado,
- f. mediante la aportación de material se crea en el chorro de gas una corriente de sólidos similar a un círculo, situada en dirección axial del recinto de reacción.
- 15
- 2.- Procedimiento para la producción de granulados de enzimas según la reivindicación 1, caracterizado porque
- a. una o varias formulaciones enzimáticas líquidas se inyectan a través de dispositivos de pulverización en un chorro de gas cargado con sólidos,
- 20 b. las partículas de material humectadas con el líquido se someten en el chorro de gas calentado a un proceso de secado y de granulación,
- c. las partículas se separan del chorro de gas después de un tiempo de permanencia y se devuelven al recinto del proceso,
- d. las partículas son aportadas a la zona de entrada de gas por la fuerza de la gravedad a través de superficies inclinadas,
- 25 e. las partículas finas, polvos finos y partículas arrastradas con el gas del proceso se separan y se aportan de nuevo al proceso en forma de material de germinación para el proceso de formación de granulado,
- f. mediante la aportación de material en el o los chorros de gas aportados en las rendijas preferiblemente simétricas a rotación o longitudinalmente extendidas se crea una corriente de sólidos similar a un círculo, situada en dirección axial del recinto de reacción.
- 30
- 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque los granulados de enzimas se retiran del recinto del proceso a través de diferentes dispositivos clasificadores.
- 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque los granulados de enzimas se retiran del recinto del proceso a través de diferentes órganos de extracción volumétricos.
- 35
- 5.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque granulados de enzimas demasiado grandes o demasiado pequeños, retirados del proceso, se separan del producto de material.
- 40
- 6.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque granulados de enzimas demasiado pequeños, retirados del proceso, se aportan de nuevo al recinto del proceso en forma de material de germinación.
- 7.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque granulados de enzimas demasiado grandes, retirados del proceso, se desmenuzan mediante un grupo de desmenuzamiento arbitrario y se aportan de nuevo al recinto del proceso en forma de material de germinación.
- 45
- 8.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque los granulados de enzimas devueltos al recinto del proceso se continúan tratando térmicamente.
- 50
- 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque los granulados de enzimas devueltos al recinto del proceso se secan o calientan previamente.
- 10.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque los granulados de enzimas devueltos al recinto del proceso se desmenuzan.
- 55
- 11.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se producen granulados de enzimas a partir de diferentes aditivos y con diferentes relaciones de mezcladura.
- 60
- 12.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque las partículas de material se someten a un proceso de granulación después de un secado por pulverización previo.

- 5 13.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque al proceso de granulación se aporta 1% en peso o más, preferiblemente 5 a 20% en peso de producto granulado final en forma de polvo, obtenible según una de las reivindicaciones 1 a 12 precedentes, y/o partículas enzimáticas obtenidas de otro modo y/o uno o varios productos intermedios con contenido en enzimas seleccionados de polvos y polvos finos con contenido en enzimas.
- 10 14.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque los granulados de enzimas obtenibles se recubren en una posterior etapa, mediante revestimiento, con una película protectora frente al agua.
- 15 15.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque el valor medio del tiempo de permanencia de las enzimas en el recinto del proceso caldeado es menor de 1,5 horas, preferiblemente menor de 0,5 horas.
- 20 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque preferiblemente antes o, en particular, al mismo tiempo con o después de la etapa a., tal como se menciona en una de las reivindicaciones 1 ó 2, o durante el proceso de granulación, se aporta como material de germinación materiales en partículas de grano fino a granulares, preferiblemente materiales en partículas inertes, para el proceso de secado y de granulación.
- 25 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, o según una de las reivindicaciones 3 a 15 ó 16, caracterizado porque durante el proceso de secado y granulación o durante partes de estos procesos se aportan uno o varios materiales inertes en forma de material de núcleo o de germinación y/o como aditivo a la matriz de granulado de enzimas o de partes del mismo, para la dilución de la o las enzimas.
- 30 18.- Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque el o los materiales inertes se aportan como sólido dentro de la disolución enzimática y/o en una o varias de las disoluciones, suspensiones o masas fundidas separadas de la disolución enzimática.
- 35 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 ó 18, caracterizado porque una o varias disoluciones y/o suspensiones del o de los materiales inertes se pulverizan a través de una o varias toberas separadas junto a la o las toberas para la pulverización de la formulación enzimática líquida durante el proceso de secado y granulación, o durante partes del mismo.
- 40 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado porque se utilizan una o varias toberas de múltiples sustancias y un gas para la pulverización de una o varias disoluciones o suspensiones de uno o varios materiales inertes.

