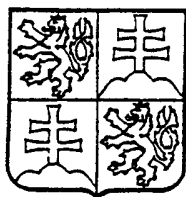


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03991-91.D

(13) A3

5(51) C 12 P 1/00

(22) 20.12.91

(32) 21.12.90

(31) 90/4041190

(33) DE

(40) 12.08.92

(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE

(72) Höhl Rolf dr., Hofheim am Taunus, DE

(54) Agregát biomasy salinomycinu, který je volně tekoucí a prostý prachu a má neomezenou biologickou dostupnost účinné látky a způsob jeho výroby

(57) Agregát biomasy salinomycinu, který je volně tekoucí a prostý prachu a prachu prostý také zůstává při dalším zpracování, kdy působí síly otěrové a jehož biologická dostupnost účinné látky není omezena. Agregát má obsah salinomycinu od 10 do 26 hmot. %.

060129	20. XII. 91	ÚŘAD PRŮMYSLU A OBCHV	Pril.
--------	-------------	-----------------------------	-------

Agregát biomasy salinomycinu, který je volně tekoucí a prostý prachu a má neomezenou biologickou dostupnost účinné látky a způsob jeho výroby

Oblast vynálezu

Vynález se týká agregátu biomasy salinomycinu, který je volně tekoucí a prostý prachu a má neomezenou biologickou dostupnost účinné látky a způsob jeho výroby.

Dosavadní stav techniky

Jsou známy způsoby zpracování kultivačních břeček salinomycinu /EP 0035125/. V těchto způsobech se vyrábí z pevné látky salinomycinové kultivační břečky rozstříkovací prášek na bázi biomasy a nakonec se vyrábí s nosičovým materiálem hmotnostně 6% agregát /6 % hmotn. obsah salinomycinu/, který však není prostý prachu. S tím souvisejí toxikologické a hygienické požadavky zpracovatelů, vyžadující nalezení způsobu výroby prachu prostých a proti otěru odolných a přitom tekoucích aglomerátů /nebo mikrogranulátů/, které by měly mít při definované velikosti zrna dobré vlastnosti při přimíchávání ke krmivům pro zvířata a které nemají omezenou biologickou dostupnost účinné látky. Současně by měl být vyroben vysoceprocentní granulát.

Aglomerát, vyrobený způsobem podle EP 0035135 nebo známým FSD-/Fluid-Stage-Drying/ způsobem, se snadno rozpadá a tvoří prach, jestliže je obsah extrahovatelného zbytku /obsah zbytkového tuku 3,5 % hmotn.= 17,5 % hmotn. v sušině kult. břečky/ v sušině maximálně snížen.

Kdyby se postupovalo známým způsobem dodatečnou granulací s lisováním a mletím, vyžadovalo by to vyšší investice a produkt by byl dražší. Pokusný produkt, vyrobený tímto způsobem mimoto nemá vždy požadované vlastnosti,

protože požadavky na kvalitu ^{jsou} částečně protichůdné. Je známo, že dobře tekoucí produkt práší, prachuprostý produkt se ale spéká. Mimoto má vůči otěru odolný produkt jen omezenou biologickou dostupnost.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je aglomerát salinomycinové biomasy, který je volně tekoucí a prostý prachu, nepřítomnost prachu je udržena i při dalším zpracování, kdy působí otěrové síly a jehož biologická dostupnost účinné látky není omezena.

Podle vynálezu se granulát vyznačuje tím, že obsahuje 30 až 40 hmotn.% protispékavých a tok usnadňujících prostředků a 0,5 až 2 % hmotn. etheru celulozy, vztaženo na hmotnost fermentací vzniklé kultivační břečky, přičemž poměr protispékavého prostředku k prostředku usnadňujícímu tok, činí 3:1 až 9:1.

Podstatou vynálezu je mimoto způsob výroby aglomerátu biomasy salinomycinu sušením rozstříkáváním kultivační břečky salinomycinu, který se vyznačuje tím, že před sušením rozstříkáváním se ke kultivační břečce přidá protispékavé činidlo a ether celulozy a během sušení se přidává prostředek, zlepšující tokové vlastnosti.

Způsobem podle vynálezu se v jednom stupni vyrobí 10 až 26 % hmotn., výhodně 10 až 15 % hmotn. aglomerát biomasy salinomycinu.

Zatímco pro rozstříkovaný prášek podle EP 0035135 je žádoucí obsah zbytkového tuku nižší než 3,5 %, jeví se jako optimální při způsobu přípravy aglomerátu podle vynálezu jako optimální zbytkový obsah tuku 5 až 6 %, výhodně

5 až 5,6 % v kultivační břečce /asi 24 až 30 %, výhodně 25 až 27 % vztaženo na sušinu/.

Snížení obsahu zbytkového tuku se tedy neprovádí v maximální míře, nýbrž se přeruší při vyšších, pro výše uvedené cíle, maximálních hodnotách.

V závislosti na obsahu salinomycinu v kultivační břečce se přidává 30 až 40 % hmotnostních inertního materiálu /protispékavé činidlo a činidlo, zlepšující tokové vlastnosti/. Poměr protispékavého činidla k činidlu, zlepšujícímu tokové vlastnosti činí 3:1 až 9:1, výhodně 7:1. Protispékavé činidlo se míchá do kultivační břečky. Zbytek inertního materiálu /=činidlo, zlepšující tokové vlastnosti/ se přifukuje během sušení v rozstříkovací věži.

Jako protispékavé činidlo se používá jemně dělený uhličitý vápenatý a kyseliny křemičité přírodního původu, například křída, diatomická hlínka, talek nebo kaolín, jako činidla, zlepšujícího tok, syntetické kyseliny křemičité nebo srážené kyseliny křemičité, přičemž protispékavé činidlo může být použito samotné nebo ve směsích.

Zvýšením množství činidla, zlepšujícího tokové vlastnosti mohou být výrazně zlepšeny tokové vlastnosti, ovšem zvyšuje se pak také množství prachu, zejména když při dalším zpracování produktu působí síly, vyvolávající otěr.

Tomu lze předejít, když se obsah zbytkového tuku kultivační břečky nesnižuje na maximální hodnoty, ale přerušuje se při vyšších hodnotách. Pak produkt nepráší a nevykazuje žádný otěr, opět se však slepuje a spéká.

Přídavek oleje pro vázání prachu je ze stejných důvodů vyloučen.

Je známo, že se granulát může vytvrzovat nastříkáním etherů celulozy, např. karboxymethylcelulozy /CMC/ nebo podobných substancí, na povrch. Toto však má negativní vliv na biologickou dostupnost účinné látky. Rovněž je známo, že CMC, vmísená do olejovité vodné suspenze, co nejjemněji rozděluje olejové kapičky, což po sušení rozstříkáním ještě zesiluje tvorbu prachu.

Nyní bylo s překvapením nalezeno, že se přídavkem CMC ke kultivační břečce před sušením rozstříkáním získá produkt, který má dobrou biologickou dostupnost, aniž by jemné rozptýlení kapek oleje /a salinomycinu/ v kultivační břečce bránilo agregaci v rozstříkací sušárně. Používá se 0,5 až 2 % hmotn. vztaženo na kultivační břečku, výhodně 1 % hmotnostní. Pomocí CMC se také vytváří vnitřně vytvrzený agregát, který při působení otěrových sil není náchylný ke tvorbě prachu. Získaný agregát je volně tekoucí a má faktor tekutosti podle Jenikea nejméně 10.

Technickými parametry sušicího zařízení bylo dosaženo následujících rozložení velikosti zrna:

>	2000 mm,	0,0 - 0,5 %, výhodně 0 %
1,000 -	2,000 mm,	0,0 - 1,0 %, výhodně 0 %
0,500 -	1,000 mm,	0,5 - 5 %, výhodně méně než 5 %
0,180 -	0,500 mm,	50 - 80 %, výhodně 70 %
0,100 -	1,180 mm,	10 - 20 %, výhodně 20 %
<	0,100 mm,	0 - 10 %, výhodně méně než 5 %.

Následující příklady slouží k osvětlení vynálezu. Pokud není uvedeno jinak, znamenají uvedená % procenta hmotnostní.

Pro výrobu agregátu může být výhodně použita rozstřikovací sušárna se zabudovaným fluidním ložem, která pracuje způsobem FSD /FSD-sušárna fy Wiro Atomizer, Kodaň, Dánsko/.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Salinomycinová kultivační břečka se fermentuje známým způsobem tak, že na konci fermentace je obsah sušiny asi 20 %. Během fermentace se řídí přídavek oleje tak, že extrahovatelný obsah zbytkového tuku v sušině konečné kultivační břečky činí 24 až 30 %.

Pak se hodnota pH upraví na 10 pomocí hydroxidu sodného a kultivační břečka se zahřívá 2 h na 80 °C. Takto se zcela usmrtí produkční kmen.

Do kultivační břečky se zamíchá 1 % hmotn. karboxymethylcelulózy /vztaženo na množství kultivační břečky/. Takto zpracovaná kultivační břečka se výhodně přes koloidní mlýn načerpá do intenzivně míchané předlohy zařízení pro sušení rozstřikováním.

Mezitím se stanoví obsah salinomycinu a sušiny v kultivační břečce, stanoví se i obsah zbytkového tuku v sušině. Při zbytkovém obsahu tuku 24 až 25 0 v sušině kultivační břečky se spočte, kolik je třeba přidat protispéka-
vého činidla ve formě křídý do předlohy sušárny, aby se získal obsah salinomycinu 13 % v rozstřikovaném prášku. V tomto případě se přidává 30 % protispéka-
vého činidla vztaženo na množství kultivační břečky. Břečka je přitom ještě dobře čerpatelná a čerpá se do dýz nebo talířů FSD-rozstřikovací sušárny. Břečka se rozstřikuje na hlavě sušárny při teplotě sušení asi 200 až 240 °C. Sušící plyn s méně

než 8 % kyslíku opouští obohacený vodou sušárnu při teplotě asi 90 °C. Ještě ne zcela vysušený rozstříkovaný prášek padá na fluidní lože, zabudované v konusu sušárny a tam se horkým sušicím plynem dále suší při asi 85 °C.

Jemný podíl rozprašovaného prášku je vynášen sušicím plynem, odlučován v cyklonu /zařízení pro dělení jemně zrnitých směsí podle velikosti zrna/ a zavádí se zpět nátrásným žlabem do zabudovaného fluidního lože. Do tohoto proudu produktu se přidává tolik kyseliny křemičité /4 %/ /činidlo, zlepšující tokové vlastnosti/, že obsah salinomycinu v produktu je pokud možno co nejblíže 12 %. Během následujícího sušení na fluidním loži se podílí činidlo, zlepšující tokové vlastnosti, na tvorbě agregátu, takže se získá volně tekoucí /faktor tečení > 10/, ke spékání nenáchylný, prach netvořící a vůči otěru odolný produkt s dobrou biologickou dostupností účinné látky. Asi 70 % získaného produktu má velikost zrna mezi 0,180 a 0,500 mm.

Příklad 2

Fermentace a následující zpracování kultivační břečky se provádí tak jako v příkladu 1 včetně přidavku karboxymethylcelulozy.

Laboratorní analýzou stanovený obsah zbytkového tuku činí 30 % ve hmotě sušiny kultivační břečky. Přídavek protispévacího činidla /křídý/ do předlohy sušárny byl snížen, Byl vypočten tak, že obsah salinomycinu a rozstříkovaném prášku je ještě u 14 %. Naproti tomu se přídavek činidla, zlepšujícího tokové vlastnosti /kyselina křemičité/ do fluidního lože zvyšuje tak dlouho, že konečný obsah salinomycinu je přesně 12 %/26 % protispévacího činidla, 8 % činidla, zlepšujícího tokové vlastnosti, vztaženo na kultivační břečku/. Při zachování stejných podmí-

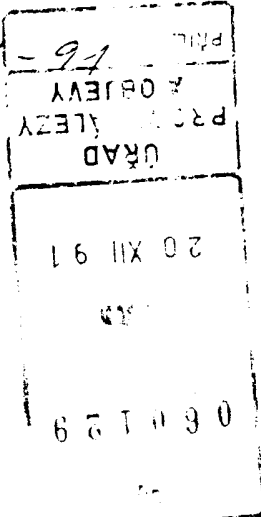
nek sušení se přes nevýhodný obsah zbytkového tuku v kultivační břečce, získá volně tekoucí /faktor toku 10/, nespékající se, prachu prostý agregát požadované velikosti zrna s dobrou biologickou dostupností účinné látky.

Příklad 3

Zpracování kultivační břečky se provádí jak je popsáno v příkladu 2 za použití vakuové odparky s tenkou vrstvou. Do koncentrátu se zavede tolik jako v příkladu 1 vypočteného protispékacího činidla /křídý/, že břečka je ještě čerpatelná a rozstřikovatelná. Přídavek činidla, zlepšujícího vlastnosti toku /Aerosil^R, Sipernat^R/ do fluidního lože FSD-rozstřikovací sušárny se tak zvýší, že agregát obsahuje, jak je to možno nejpřesněji, 12 % salinomycinu a má vlastnosti popsané v příkladu 1.

Příklad 4

Kultivační břečka se zpracuje způsobem, popsaným v příkladech 1 až 3. Fyzikální vlastnosti se ihned testují v laboratoři. Pokud takové vlastnosti nejsou uspokojivé, zvýší se množství kyseliny křemičité /činidlo, zlepšující tokové vlastnosti/ za současného snížení přídávku protispékacího činidla /křídý/. Není-li uspokojivý obsah prachu, opět se zvýší množství křídý a sníží množství kyseliny křemičité. Celkové množství inertního materiálu se vždy vypočítá tak, že se získá požadovaný obsah salinomycinu v agregátu.



P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Agregát biomasy salinomycinu, v y z n a č u j í s e t í m, že obsahuje 30 až 40 % hmotnostních protispékacího činidla a činidla, zlepšujícího tokové vlastnosti, jakož i 0,5 až 2 % hmotnostní etheru celulozy, vztaženo na hmotnost fermentací získané kultivační břečky, přičemž poměr protispékacího činidla k činidlu, zlepšujícímu tokové vlastnosti činí 3:1 až 9:1.
2. Agregát biomasy salinomycinu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že agregát má obsah salinomycinu od 10 do 26 % hmotnostních, výhodně 10 až 15 % hmotnostních a faktor toku podle Jenikea nejméně 10.
3. Agregát biomasy salinomycinu podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že agregát má následující spektrum zrna
 - > 2,000 mm, 0,0 - 0,5 %,
 - 1,000 - 2,000 mm, 0,0 - 1,0 %,
 - 0,500 - 1,000 mm, 0,5 - 5 %,
 - 0,180 - 0,500 mm, 50 - 80 %,
 - 0,100 - 1,180 mm, 10 - 20 %,
 - < 0,100 mm, 0 - 10 %.
4. Způsob výroby agregátu biomasy salinomycinu sušením rozstříkáváním kultivační břečky salinomycinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se před sušením rozstříkáváním ke kultivační břečce přidává protispékací činidlo a ether celulozy a během sušení rozstříkáváním činidlo, zlepšující tokové vlastnosti.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se činidlo, zlepšující tokové vlastnosti, dávkuje do zóny fluidního lože rozstřikovací věže.
6. Způsob podle nároku 4 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používaná salinomycinová kultivační břečka fermentuje na zbytkový obsah extrahovatelných tuků od 5 do 6 % hmotnostních a ke kultivační břečce se přidává 30 až 40 % hmotnostních inertního materiálu, tvořeného protispěvacím činidlem a činidlem, zlepšujícím tokové vlastnosti, v poměru 3:1 až 9:1, a ether celulozy v množství od 0,5 do 2 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost kultivační břečky.
7. Způsob podle jednoho nebo více nároků 4 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kultivační břečka má zbytkový obsah tuků od 5 do 5,6 % hmotnostních.
8. Způsob podle jednoho nebo více nároků 4 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako ether celulozy použije karboxymethylceluloza.
9. Způsob podle jednoho nebo více nároků 4 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako protispěvací činidlo použije křída a jako činidlo, zlepšující tokové vlastnosti, kyselina křemičitá.

