

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157937 B

(21) Patentansøgning nr.: 4368/88

(22) Indleveringsdag: 05 aug 1988

(41) Alm. tilgængelig: 22 feb 1989

(44) Fremlagt: 05 mar 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 21 aug 1987 DK 4356/87

(51) Int.Cl.⁵ C 12 N 9/98
//C 11 D 3:386
//C 11 D 7:12

(71) Ansøger: *Novo Industri A/S; Novo Alle; 2880 Bagsværd, DK

(72) Opfinder: Erik Kjær *Markussen; DK

(74) Fuldmægtig: -

(54) **Enzymholdigt granulat og fremgangsmåde til fremstilling deraf**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4368-88

Granulatet omfatter en kerne, der er omgivet af et overtræk omfattende cellulosefibre eller kunstfibre, et bindemiddel, et fyldstof og granuleringshjælpemidler. Kernen og/eller overtrækket indeholder et enzym. Granulatet fremstilles i en granulator. Granulatet udviser forbedret fysisk stabilitet.

DK 157937 B

Opfindelsen angår et enzymholdigt granulat og en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

Granulatet ifølge opfindelsen og fremgangsmåden til fremstilling deraf er en videreudvikling af det granulat og
5 den fremgangsmåde til fremstilling deraf, som er beskrevet i US patentskrift nr. 4,106,991, som gennemføres i en tromlegranulator. Betegnelsen tromlegranulator repræsenterer en bred kategori af granulatorapparater, f.eks. omfattende skålgranulatorer og granuleringsblandere.

10 Selv om det kendte granulat besidder mange fordelagtige egenskaber, kan den fysiske stabilitet af det kendte granulat forbedres.

Ifølge opfindelsen har det overraskende vist sig, at et granulat, der er bygget op omkring en kerne, men som i
15 øvrigt i det væsentlige er opbygget som angivet i US patentskrift nr. 4,106,991, udviser forbedret fysisk stabilitet og andre forbedrede egenskaber, hvilket vil fremgå af det følgende.

Det enzymholdige granulat ifølge opfindelsen er
20 ejendommeligt ved det i den kendetegnende del af krav 1 angivne.

På grund af indføringen af kernen, der kan være meget billig, kan mængden af (dyre) cellulosefibre (eller kunstfibre) og bindemiddel reduceres til under det niveau, der
25 er angivet i US patentskrift 4,106,991. De totale omkostninger i forbindelse med granulatet kan således i et vist omfang reduceres i forhold til de totale omkostninger i forbindelse med det kendte granulat fra US patentskrift nr. 4,106,991. Det har også vist sig, at den fysiske stabilitet af granulatet er
30 forbedret i forhold til den kendte teknik fra US patentskrift nr. 4,106,991, på grund af netværksstrukturen af de orienterede fibre. Sandsynligvis på grund af samspillet mellem kernen og de fibre, der er filtret omkring kernen, har det også vist sig, at det er muligt at fremstille et granulat med en højere
35 enzymaktivitet i forhold til den kendte teknik. Som det vil blive forklaret senere mere detaljeret, har det yderligere

vist sig, at det er muligt på simpel måde at opnå granulatet i en meget snæver partikelstørrelsesfordeling, som kan skræddersys til ethvert behov.

- Kernen skal have en gennemsnitlig partikelstørrelse 5 på mellem 200 og 700 μm , og den kan fremstilles af ethvert sammenhængende, ikke-smuldrende materiale, som ikke vil volde nogen skade under enzymgranulatets sluttelige anvendelse. Hvis enzymgranulatet således skal anvendes som detergentadditiv, kunne kernen være uorganiske eller organiske salte, som er 10 let- eller tungtopløselige i vand, f.eks. natriumchlorid, natrium-sulfat, natriumtripolyphosphat eller natriumcitrat. I dette tilfælde kan kernen også være en partikel af et allerede fremstillet enzymgranulat. På denne måde kan man fremstille granulater med forskellige enzymer i kernen og i overtrækket. 15 Hvis enzymgranulatet f.eks. skal anvendes som næringsmiddeladditiv, kan kernen være stivelse, sukker eller protein. Granulatet ifølge opfindelsen kan således konstrueres på følgende tre måder:

20 Kerne	Overtræk	
	enzym	intet enzym
enzym	X	X
intet enzym	X	

- 25 Cellulosen i fiberform kan være savsmuld, ren fiber-cellulose, bomuld eller andre former for ren eller uren fiber-cellulose.

- Der findes adskillige typer af cellulose på fiberform på markedet, f.eks. "CEPO" og "ARBOCEL". I en publikation 30 fra Svenska Trämjölfsfabrikerna AB, "Cepo Cellulose Powder" angives det, at den approximative maksimale fiberlængde for Cepo S/20 cellulose er 500 μm , at den approximative gennemsnitlige fiberlængde er 160 μm , at den approximative maksimale

fiberbredde er 50 μm , og at den approximative gennemsnitlige fiberbredde er 30 μm . Det angives også, at Cepo SS/200 cellulose har en approximativ maksimal fiberlængde på 150 μm , en approximativ gennemsnitlig fiberlængde på 50 μm , en 5
5 tiv maksimal fiberbredde på 45 μm , og en approximativ gennemsnitlig fiberbredde på 25 μm . Cellulosefibre med disse dimensioner er særdeles velegnede til anvendelse i det enzymholdige granulat ifølge opfindelsen.

Typiske kunstfibre er fremstillet af polyethylen, 10
polypropylen, polyestere, især nylon, polyvinylformal og poly(meth)acryliske forbindelser.

De bindemidler, der anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er de bindemidler, som konventionelt anvendes på granuleringsområdet og som har et højt smeltepunkt 15
eller intet smeltepunkt overhovedet, og som er af en ikke voksagtig natur, f.eks. polyvinylpyrrolidon, dextriner, polyvinylalkohol, og cellulosederivater, inklusive f.eks. hydroxypropylcellulose, methylcellulose eller CMC. Man kan ikke danne et granulat på basis af cellulose, enzym, fyldstof og et 20
bindemiddel, som defineret i det foregående, uden anvendelse af et granuleringshjælpemiddel, som defineret i det følgende.

Alle enzymer kan granuleres ved hjælp af fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Man granulerer fortrinsvis proteinaser, amylaser, lipaser og cellulaser ifølge opfindelsen. 25
Specifikke eksempler er ALCALASE® (en *Bacillus licheniformis* proteinase), ESPERASE® og SAVINASE® (mikrobielle alkaliske proteinaser fremstillet i henhold til engelsk patentskrift nr. 1,243,784), CELLUZYME® (en *Humicola insolens* cellulase i henhold til US patentskrift nr. 4.435.307) og TERMAMYL® (en 30
Bacillus licheniformis amylase). Enzymet kan indføres i granulatorens som et fortørret formalet pulver eller som en opløsning, f.eks. en koncentreret enzymopløsning fremstillet ved ultrafiltrering, omvendt osmose eller fordampning.

Fyldstoffet bruges kun for at indstille den til- 35
stræbte enzymaktivitet i det færdige granulat. Da det enzym, som indføres i granulatorens, allerede indeholder fortyndende urenheder, der må betragtes som fyldstoffer, er yderligere

fyldstoffer ikke altid nødvendige for at standardisere granulatets enzymatiske aktivitet. Hvis man anvender et fyldstof, er det sædvanligvis organiske eller uorganiske salte, som kan være opløselige eller uopløselige i vand, f.eks.

- 5 Na_2SO_4 , NaCl , CaCO_3 , eller mineraler eller silicater, f.eks. kaolin eller bentonit, men andre indifferente fyldstoffer, som ikke på ugunstig måde interfererer med produktets senere anvendelse, kan anvendes.

- Granuleringshjælpemidlet er vand og/eller et voksagtigt materiale. Granuleringshjælpemidlet anvendes altid som væskefase i granuleringsprocessen; hvis et voksagtigt materiale er tilstede, er det derfor enten opløst eller dispergeret i vandet eller smeltet. Ved et voksagtigt materiale forstås et materiale, som udviser alle de følgende egenskaber: (1)
- 15 smeltepunktet ligger mellem 30°C og 100°C , fortrinsvis mellem 40°C og 60°C , (2) materialet er sejt og ikke skørt og (3) materialet udviser en væsentlig grad af plasticitet ved stuetemperatur.

- Både vand og voksagtige materialer er granuleringshjælpemidler, d.v.s. de er begge aktive under dannelsen af granulatet; det voksagtige materiale forbliver som en bestanddel i det færdige granulat, hvorimod størstedelen af vandet fjernes under tørringen. For således at henføre alle mængder til det færdige, tørre granulat, beregnes alle procentdele på
- 25 basis af de totale tørstoffer, med undtagelse af kernen, hvilket betyder, at vand, som er et af granuleringshjælpemidlerne, ikke adderes til de andre bestanddele, når man beregner procentdelen af vand, hvorimod det voksagtige materiale, det andet granuleringshjælpemiddel, skal adderes
- 30 til de andre tørre bestanddele, når man beregner procentdelen af voksagtigt materiale. Eksempler på voksagtige materialer er polyglycoler, fedtalkoholer, ethoxylerede fedtalkoholer, højere fedtsyrer, mono-, di- og triglycerolestere af højere fedtsyrer, f.eks. glycerolmonostearat, alkylarylethoxylater og
- 35 kokosnød-monoethanolamid.

Hvis man anvender en stor mængde voksagtigt materiale, bør der tilsættes relativt lidt vand, og vice versa. Granuleringshjælpemidlet kan således enten være vand alene,

voksagtigt materiale alene eller en blanding af vand og voksagtigt materiale. I de tilfælde, hvor man anvender en blanding af vand og voksagtigt materiale, kan vandet og det voksagtige materiale tilsættes i vilkårlig rækkefølge, f.eks. først
5 vandet og derpå det voksagtige materiale, eller først det voksagtige materiale og derpå vandet, eller en opløsning eller suspension af det voksagtige materiale i vandet. I tilfælde af, at man anvender en blanding af vand og voksagtigt materiale, kan det voksagtige materiale være opløseligt eller
10 uopløseligt (men dispergerbart) i vand.

Hvis der ikke anvendes noget vand i granuleringshjælpemidlet, er tørring sædvanligvis unødvendig. I dette tilfælde er granuleringshjælpemidlet et smeltet, voksagtigt materiale, og man behøver kun at afkøle for at få partiklerne
15 til at størkne. I de fleste tilfælde foretager man dog en vis tørring, og tør-ringen gennemføres sædvanligvis som en tørring i fluidiseret masse, hvorved små mængder støv og små granulat-korn blæses bort fra overfladen af granulatet. Man kan dog anvende enhver form for tørring. I det tilfælde, hvor man ikke
20 anvender vand som granuleringshjælpemiddel, kan man til granulatet tilsætte et flydekonditioneringsmiddel eller antikagemiddel, enten før eller efter køletrinnet, f.eks. røg-silica, f.eks. de kommercielle produkter AEROSIL eller CAB-O-SIL.

25 Granulatoren kan tilhøre enhver af de kendte typer af blandegranulatorer, tromlegranulatorer, skålgranulatorer eller modifikationer af disse. Hvis man anvender en blandegranulator, f.eks. en blandetromle fra det tyske firma Gebr. Lödige Maschinen G.m.b.H, 479 Paderborn, Elsenerstrasse 7-9,
30 DT, foretrækkes det, at der monteres små roterende knive i granulatoren for at kompaktere granulatet.

Man kan yderligere tilsætte fakultative additiver, såsom farvemidler, pigmenter, disintegrationsmidler eller enzymstabiliseringsmidler, f.eks. antioxidanter.

En foretrukken udførelsesform for granulatet ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 2 angivne. Ved denne udførelsesform kan man altid opnå en tilfredstillende overtrækning omkring kernen.

- 5 En foretrukken udførelsesform for granulatet ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 3 angivne. Herved opnås en tilfredstillende mekanisk styrke.

- 10 En foretrukken udførelsesform for granulatet ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 4 angivne. Under 4 vægt-% fibre opnås der ikke nogen tilfredsstillende fibereffekt, og med over 20 vægt-% fibre bliver produktionen besværlig og produktet dyrt.

- 15 En foretrukken udførelsesform for granulatet ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 5 angivne. Denne udførelsesform repræsenterer en udvidelse af mulighederne for sekvensbehandling i en vaskeflotte.

- 20 En foretrukken udførelsesform for granulatet ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 6 angivne. De pågældende enzymer er de almindeligste enzymer i granulatform til industriel anvendelse.

En foretrukken udførelsesform for granulatet ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 7 angivne. Herved opnås et billigt granulat.

- 25 Opfindelsen omfatter også en fremgangsmåde til fremstilling af granulatet ifølge opfindelsen.

Fremgangsmåden til fremstilling af granulatet ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 8 angivne.

- 30 Hvis man skal fremstille et granulat, som kun indeholder enzym i kernen, skal der ikke tilsættes noget enzym, med undtagelse af det enzym, som allerede findes i kernen.

- Indføringen af en kerne og hjælpemidler, der enten er opløst eller suspenderet som ekstremt fine partikler, i et
35 partikelformet materiale fremstillet under anvendelse af en fluidiseret masse er kendt fra dansk patentansøgning nr. 981/86, men indføringen af en kerne og cellulosefibre eller

kunstige fibre i relation til et granulat fremstillet ved tromlegranulering er ny. Det antages, at den nye kombination af kernen og cellulosefibrene eller kunstfibrene, der kan slynge sig selv omkring kernen som en sammenhængende net-
5 struktur, er grunden til den ekstraordinært høje fysiske styrke af granulatet ifølge opfindelsen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan gennemføres både diskontinuerligt og kontinuert.

Opfindelsen skal illustreres ved de følgende
10 eksempler.

De aktivitetseenheder, som anvendes i eksemplerne, er defineret på følgende måde:

	Aktivitets-	Definition
enzym	enhed	angivet i
15 proteolytisk	KNPU	AF 220/1-GB
amylolytisk	KNU	AF 215/1 GB
20 lipolytisk	LU	AF 95/4-GB

På opfordring kan disse AF publikationer rekvireres fra NOVO INDUSTRI A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark.

I eksemplerne udviste kernematerialet en kubisk form i tilfælde af, at kernen var NaCl, og en afrundet, uregel-
25 mæssig form i tilfælde af, at kernen var Na₂SO₄.

EKSEMPEL 1

9,0 kg af som kernemateriale tjenende NaCl med en partikelstørrelse mellem 250 og 300 µm indføres i en Lödige blander FM 130 D/lmZ og blandes med

- 5,2 kg SAVINASE® koncentrat (34 KNPu/g)
 3,0 kg fibercellulose, Arbocel BC 200
 1,2 kg TiO₂
 1,5 kg klæbende kulhydrat
 5 10,1 kg fint formalet Na₂SO₄

Den totale portion omfattende 30 kg tørstof besprøjtes med 4,0 kg vand, som beskrevet i eksempel 1 i US patentskrift nr. 4,106,991, og der gennemføres en eftergranulering i 5 minutter med det hurtigt roterende knivsat
 10 (jævnfør fig. 3 i dansk patentskrift nr. 146857, svarende til US patentskrift nr. 4,106,991), hvorved pulverkomponenterne fordeler sig jævnt og på kompakt måde omkring kerneoverfladerne. Det fugtige granulat tørres i en fluidiseret masse, hvorved der fremkommer et produkt med følgende egenskaber.

15 Kerne: 30%, skal: 70%

Enzymaktivitet: 5,3 KNPu/g

20	Partikelstørrelsesfordeling:	3,5%	> 1000 µm
		5,0%	> 850 -
		6,8%	> 710 -
		11,0%	> 600 -
		17,0%	> 500 -
		42,0%	> 420 -
		65,0%	> 355 -
25		77,0%	> 300 -
		90,0%	> 250 -
		3,5%	< 210 -
		1,9%	< 180 -
		0,1%	< 150 -

Gennemsnitlig diameter: 390 µm

30 Støvmængden og den fysiske styrke måles i henhold til to forskellige metoder:

A. Elutriations-støvmetoden, som beskrevet i NOVO publikation AF 129/3-GB, som kan rekvireres fra NOVO INDUSTRI A/S.

35 B. Novo slidstøvmetoden, som beskrevet i NOVO publikation AF 225/1-GB, som kan rekvireres fra NOVO INDUSTRI A/S.

Det fremgår af den følgende tabel, at værdierne hvad angår støv og fysisk styrke af granulatet ifølge dette eksempel er overlegne i forhold til de tilsvarende værdier hørende til kendt teknik.

5	Metode	Opfindelse, dette eksempel		Kendt teknik (US 4,106,991)	
		totalt, mg	aktivt, µg (4 KNPU/g)	totalt, mg	aktivt, µg (4 KNPU/g)
10	A	15,4	8800	10 - 30	10.000-20.000
	B	11,9	4100	10 - 20	10.000-20.000

EKSEMPEL 2

7,5 kg Na_2SO_4 kernemateriale med en partikel-
 15 størrelse mellem 300 og 500 µm indføres i en Lödige blander FM
 130 D/1MZ og blandes med

9,0 kg SAVINASE® koncentrat (28 KNPU/g)
 3,38 kg fibercellulose, Arbocel BC 200
 0,9 kg TiO_2
 20 7,5 kg fint formalet Na_2SO_4

Den totale portion besprøjtes med 6,4 kg bindemid-
 delopløsning (en 27% vandig opløsning af klæbende kulhydra-
 ter). Granulatet viderebehandles og tørres som beskrevet i
 eksempel 1, hvorved der opnås et produkt med følgende egen-
 25 skaber:

Kerne: 25%, skal: 75%

Enzymaktivitet: 8,0 KNPU/g

5	Partikelstørrelsesfordeling:		6,7%	>	1000 μm
			7,5%	>	850 -
			11,0%	>	710 -
			16,0%	>	600 -
			34,0%	>	500 -
10			62,0%	>	425 -
			78,0%	>	355 -
			90,0%	>	300 -
			4,0%	<	250 -
			1,9%	<	210 -
			0,9%	<	180 -

Gennemsnitlig diameter: 450 μm

- 15 Støvmængden og den fysiske styrke fremgår af den følgende tabel.

Metode	aktivt, μg	
	totalt, mg	(4 KNPU/g)
20 A	3,8	1390
B	9,4	3900

EKSEMPEL 3

25 6,0 kg natriumcitrat $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (altså natriumcitrat med 2 molekyler krystalvand) kernemateriale med partikler af afrundet, uregelmæssig form og en partikelstørrelsesfordeling som angivet i det følgende indføres i en Lödige blander FM 50 og blandes med

30 2,2 kg SAVINASE® koncentrat (38 KNPU/g)
 0,6 kg TiO_2
 0,7 kg klæbende kulhydrat
 1,5 kg fibercellulose, Arbocel BC 200
 5,0 kg fint formalet Na_2SO_4

Den totale portion besprøjtes med 2,0 kg vand, og viderebehandlingen og tørringen gennemføres som angivet i eksempel 1, hvorved der opnås et produkt med følgende egenskaber:

5 Partikelstørrelsesfordeling:		Natriumcitrat,	Produkt
		kerne	
10	1,2		15% >1000 μm
			19% > 850 -
			26% > 707 -
			42% > 600 -
		20	64% > 500 -
		50	83% > 420 -
15	70	92% > 755 -	
	20	1,7% < 300 -	
	10	0,5% < 250 -	
Gennemsnitlig diameter:			565 μm

Støvmængden og den fysiske styrke fremgår af den følgende tabel.

20	Metode	aktivt, μg	
		totalt, mg	(4 KNPU/g)
	A	4,8	4800

EKSEMPEL 4

I dette eksempel påføres skallen på kernen i to 25 trin, som vist i det følgende.

Trin 1

7,5 kg natriumsulfat kernemateriale med partikelstørrelser mellem 300 og 500 μm indføres i en Lödige blander FM 50 og blandes med

4,5 kg SAVINASE® koncentrat (28 KNPU/g)
 1,7 kg fibercellulose, Arbocel BC 200
 0,45 kg TiO_2
 3,75 kg fint formalet Na_2SO_4

- 5 De blandede tørre komponenter besprøjtes med 3,0 kg af en bindemiddelopløsning (en 27% vandig opløsning af klæbende kulhydrater), og granulatet behandles i øvrigt som i eksempel 1, men uden tørretrinnet.

Trin 2

- 10 Uden at fjerne det fugtige granulat fra trin 1 fra blanderen blandes det med

4,5 kg SAVINASE® koncentrat (28 KNPU/g)
 1,7 kg fibercellulose, Arbocel BC 200
 0,45 kg TiO_2
 15 3,75 kg fint formalet Na_2SO_4 ,

hvorefter 3,0 kg af den samme bindemiddelopløsning som den, der anvendes ved trin 1, sprøjtes på blanderens indhold. Granulatet viderebehandles og tørres som i eksempel 1, hvorved der fremkommer et produkt med følgende egenskaber:

20 Kerne: 25%, skal: 75%

Enzymaktivitet: 8,7 KNPU/g

25	Partikelstørrelsesfordeling:	4,8%	> 1000 μm
		6,3%	> 850 -
		9,5%	> 707 -
		20,0%	> 600 -
		47,0%	> 500 -
		71,0%	> 425 -
30		82,0%	> 355 -
		89,0%	> 300 -
		5,5%	> 250 -
		3,0%	< 210 -
		1,4%	< 180 -
		0,6%	< 150 -

Gennemsnitlig diameter:

490 μm

Mængden af støv og den fysiske styrke fremgår af den følgende tabel.

5	Metode	aktivt, μg	
		totalt, mg	(4 KNPU/g)
	A	2,0	1300
	B	8,4	7100

10 EKSEMPEL 5

15 kg af en protease-kerne (fremstillet i henhold til US patentskrift nr. 4106991, eksempel 1, med undtagelse af, at man som fortyndingsmiddel anvendte Na_2SO_4 i stedet for NaCl , og at SAVINASE® blev anvendt som det proteolytiske enzym i stedet for ALCALASE®) med en partikelkerne af 300-900 μm og med næsten sfærisk form blev indført i en Lödige-blander af type FM50. På dette stadium forsynes den proteolytiske kerne med et overtræk indeholdende et amylolytisk enzym (BAN) fremstillet ved hjælp af B. amyloliquefaciens ved at blande kernen med et pulver.

Sammensætningen af pulveret er:

0,90 kg BAN-koncentrat (925 KNU/g)
 0,50 kg fibrøs cellulose, DIACEL 200
 0,25 kg TiO_2
 25 2,90 kg Na_2SO_4

Blandingen bestående af kerner og pulver blandes, og 2,05 kg af en 27,3% vandig opløsning af som klæbemiddel tjenende kulhydrat sprøjtes derpå.

Granulatet behandles og tørres som i eksempel 1, 30 hvorved der fremkommer et granulat med følgende egenskaber:

Enzym-aktivitet: 4,7 KNUP/g (proteolytisk)
36,0 KNU/g (amylolytisk)

Partikelstørrelses-fordeling: 0,8% >1000 µm
13,5% > 850 -
5 41,1% > 707 -
66,4% > 600 -
86,7% > 500 -
95,7% > 425 -
98,7% > 322 -
10 0,06% < 300 -

Gennemsnitlig diameter: 600 -

Støvindhold: (i 300 - 900 µm fraktion)

Metode	Granulat i henhold til eksempel			kerne		
15 A:	13,0 mg	1320 µg	4,0 KNUP/g	25,1 mg	8040 µg	4,0 KNUP/g
	13,5 -	452 -	240 KNU/g			
B:	1,6 mg	361 -	4,0 KNUP/g	14,0 mg	5500 µg	4,0 KNUP/g
	1,7 -	327 -	240 KNU/g			

20 EKSEMPEL 6

10 kg SAVINASE® kerner af den samme art som de SAVINASE® kerner, der er beskrevet i eksempel 5, overtrækkes med et pulver, der indeholder et amylolytisk enzym, hvorved pulveret danner overtræk omkring kernerne. Sammensætningen af 25 pulveret er som følger:

1,2 kg BAN (925 KNU/g)
 0,5 kg fibrøs cellulose, DIACEL 200
 0,2 kg titandioxid
 2,3 kg Na_2SO_4

- 5 Portionen bestående af kerner og pulver blandes og opvarmes til 40°C, hvorefter man på portionen sprøjter en opløsning af 1,2 kg PEG (PEG = polyethylenglycol) i 0,6 kg vand. Granulatet behandles og tørres som beskrevet i Eksempel 1. Efter tørringen afkøles granulatet til stuetemperatur, hvorved
- 10 vokset størkner. Herved fremkommer der et granulat med følgende egenskaber:

Aktivitet: 5,4 KNUP/g
 72,0 KNU/g

	Partikelstørrelsesfordeling:	3,3% > 1000 μm
15		17,3% > 850 -
		40,1% > 707 -
		58,9% > 600 -
		78,2% > 500 -
		91,7% > 425 -
20		97,7% > 355 -
		0,9% < 300 -

Gennemsnitlig diameter:

600 μm

Støvindhold: (i 300 - 900n μm fraktion)

Metode	Granulat i henhold til eksempel			kerne		
A:	24,8 mg	217 μm	4,0 KNUP/g	21,3 mg	10800 μm	4,0 KNUP/g
	1,1 -	4600 -	240 KNU/g			
5						
B:	29,5 mg	1160 μm	4,0 KNUP/g	618,0 -	770000 -	4,0 KNUP/g
	30,3 -	12800 -	240 KNU/g			

EKSEMPEL 7

10 kg af en Na_2SO_4 kerne med partikelstørrelse 300-
 10 500 μm indføres i en Lödige-blander, type FM 50, hvori kernen
 forsynes med et overtræk, der indeholder et amylolytisk enzym,
 under anvendelse af en tretrinsproces, på følgende måde:

Initialt blandes 10 kg kerner med et pulver be-
 stående af:

- 15 0,6 kg BAN (750 KNU/g)
 0,3 kg fibrøs cellulose, DIACEL 200
 0,2 kg titandioxid
 1,3 kg Na_2SO_4

For kortheds skyld betegnes dette pulver i det
 20 følgende som 2,4 kg pulver P_1 .

Blandingen af kerner og pulver opvarmes til 65°C, og
 denne temperatur bibeholdes under hele processen.

Derpå sprøjter man 0,7 kg rent smeltet PEG 4000
 (d.v.s. PEG med molekylvægt 4000) med en temperatur 70°C på
 25 den opvarmede blanding af kerner og pulver. Der gennemføres en
 granuleringsbehandling, som angivet i eksempel 1, men kun i 1
 minut.

Nu indfører man yderligere 2,4 kg af pulveret P_1 i
 blanderen, efterfulgt af 0,5 kg PEG 4000, og en granulerings-
 30 behandling strækkende sig over 1 minut, som før angivet.

Derpå indfører man yderligere 2,4 kg af pulveret P_1 i blanderen, efterfulgt af 1,2 kg PEG 4000 og en granuleringsbehandling strækkende sig over 1 minut som før angivet.

Aktivitet: 63 KNU/g

5	Partikelstørrelsesfordeling:		0,3% > 1000 μ m
			0,5% > 850 -
			4,3% > 707 -
			24,4% > 600 -
			54,5% > 500 -
			73,2% > 425 -
			87,1% > 355 -
			97,4% < 300 -
			9,0% < 250 -

10

Gennemsnitlig diameter: 550 μ m

15 Støvindhoid: (i 300 - 900 μ m fraktion)

Metode:

A: 2,0 mg 327 μ g à 240 KNU/g

B. 4,6 - 717 - - 240 -

EKSEMPEL 8

20 13 kg af en på en Na_2SO_4 kerne af lipase produceret i henhold til dansk patentansøgning nr. 4499/87 med en aktivitet på 2600 LU/g indføres i en Lödige-blander af type FM 50, hvori kernen forsynes med et overtræk indeholdende SAVINASE® protease under anvendelse af en tre-trinsproces, på følgende

25 måde:

De 13 kg lipase-kerner blandes med et pulver bestående af:

1,00 kg formålet SAVINASE® koncentrat af à 39,5 KNPU/g
 0,12 kg fibrøst cellulose, DIACEL 200
 0,09 kg titandioxid
 0,91 kg Na₂SO₄

5 For kortheds skyld betegnes dette pulver i det følgende 2,12 kg pulver P₂.

Behandlingstemperaturen er 20-30°C.

Derpå sprøjter man på blandingen i Lødige-blanderen 0,9 kg af en bindemiddelopløsning, der en 25% vandig opløsning 10 af et som klæbemiddel tjenende kulhydrat.

Derpå indfører man yderligere 2,12 kg af pulveret P₂ i blanderen, efterfulgt af 0,7 kg af den ovenfor angivne bindemiddelopløsning, der indføres ved sprøjtning.

Derpå indfører man yderligere 2,12 kg af pulveret P₂ 15 i blanderen, efterfulgt af 1,15 kg bindemiddelopløsning, der indføres ved sprøjtning. Slutteligt gennemføres granulering, kompaktering og tørring, som angivet i eksempel 1.

Der opnås et granulat med følgende egenskaber:

Kerne: 67% vægtprocent Overtræk: 33% vægtprocent
 20 Aktivitet: 17.900 LU/g (lipolytisk)
 6,0 KNUP/g (proteolytisk)

25	Partikelstørrelsesfordeling:		2,3%	1000 µm
			12,0%	850 -
			29,1%	707 -
			48,7%	600 -
			71,5%	500 -
			86,5%	425 -
			95,1%	355 -
			3,0%	300 -

30 Gennemsnitlig diameter: 590 µm

Støvindhold: (i 300 - 900 µm fraktion)

Metode	Granulat ifølge eksempel	Kerne
A:	3,9 mg 3360 µg 4,0 KNPU/g	
	6.0 - 0 µg LU/filter	32,4 mg 200 LU/filter
5		
B:	1,0 mg 1340 µg 4,0 KNUP/g	
	1,7 - 0 µg LU/filter	29,0 mg 142 LU/filter

PATENTKRAV

1. Enzymholdigt granulat, kendetegnet ved, at det omfatter en kerne, der har en gennemsnitlig partikelstørrelse på mellem 200 og 700 μm , og hvor mængden af kernen ligger på mellem 15 og 40 vægt-% af granulatet, og hvor kernen er omgivet af et overtræk omfattende cellulosefibre eller kunstfibre i en mængde på fra 1,5 til 40 vægt-%, baseret på tørvægten af granulatet, med undtagelse af kernen, et bindemiddel i en mængde på 0 til 15 vægt-%, baseret på tørvægten af granulatet, med undtagelse af kernen, et fyldstof og et eller flere granuleringshjælpemidler i en mængde op til ca. 70 vægt-%, beregnet på tørvægten af granulatet, med undtagelse af kernen, og at kernen og/eller overtrukket indeholder et enzym.
2. Granulat ifølge krav 1, kendetegnet ved, at kernen har en form svarende til et maksimalt forhold mellem den største og mindste dimension på ca. 3, fortrinsvis ca. 2, især ca. 1,5.
3. Granulat ifølge krav 1 - 2, kendetegnet ved, at cellulosefibre eller kunstfibre har en gennemsnitlig fiberlængde på 50 - 1000 μm , og en gennemsnitlig fiberbredde på 5 - 50 μm , fortrinsvis 10 - 40 μm .
4. Granulat ifølge krav 1 - 3, kendetegnet ved, at mængden af cellulosefibre eller kunstfibre er mellem 4 og 20 vægt-%, baseret på tørvægten af granulatet, med undtagelse af kernen.
5. Granulat ifølge krav 1 - 4, kendetegnet ved, at kernen og overtrukket indeholder et enzym, og at enzymet i kernen er et andet enzym end enzymet i overtrukket.

6. Granulat ifølge krav 1 - 5, kendetegnet ved, at enzymet er en protease, en amylase, en lipase, en cellulase eller en oxidase.

7. Granulat ifølge krav 1 - 6, kendetegnet ved, at fyld-
5 stoffet består af eller omfatter uorganiske salte.

8. Fremgangsmåde til fremstilling af et enzymholdigt
granulat ifølge krav 1 - 7, kendetegnet ved, at man i en
granulator indfører en kerne med en gennemsnitlig partikel-
størrelse på mellem 200 og 700 μm og i en mængde, der udgør
10 mellem 15 og 40 vægt-% af det færdige granulat, 1,5 til 40
vægt-% cellulosefibre eller kunstfibre, fra 0 til 15 vægt-% af
et bindemiddel, samt enzym og fyldstof i en mængde, som frem-
bringer den tilstræbte enzymaktivitet i det færdige granulat,
et flydende granuleringshjælpemiddel bestående af et voks-
15 agtigt materiale og/eller vand i en mængde mellem fra 5 til 70
vægt-%, hvorved den maksimale mængde voksagtigt materiale er
70 vægt-%, og den maksimale mængde vand er 70 vægt-%, hvor
alle ikke præciserede procentdele henviser til den totale
mængde af tørstoffer, med undtagelse af kernen, og hvor
20 rækkefølgen af indføringen af de forskellige materialer er
vilkårlig, med undtagelse af, at i det mindste størstedelen af
granuleringshjælpemidlet indføres efter at i det mindste en
væsentlig del af de tørre stoffer er indført i granulatoren,
hvorved granuleringen fortrinsvis gennemføres ved en
25 temperatur mellem 20 og 70°, hvorefter granulatet om
nødvendigt tørres.