



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 11 D

7/42

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5



635 867

②① Gesuchsnummer: 7797/78

②② Anmeldungsdatum: 19.07.1978

③③ Priorität(en): 20.07.1977 GB 30556/77
17.05.1978 GB 30556/77

②④ Patent erteilt: 29.04.1983

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 29.04.1983

⑦③ Inhaber:
Gist-Brocades N.V., Delft (NL)

⑦② Erfinder:
Pieter Karel Bogerman, Naaldwijk (NL)
Petrus Johannes Eygermans, Wieringen (NL)
Antoon Gerardus Van Velzen, Den Haag (NL)

⑦④ Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

⑤④ Verfahren zur Herstellung enzymhaltiger Teilchen.

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung enzymhaltiger Teilchen, die unter mechanischem Druck nicht oder fast nicht stäuben. Man mischt eine zur Erzielung einer genügenden Enzymaktivität der herzustellenden Teilchen ausreichende Menge eines trockenen oder fast trockenen Enzyms, 20 bis 60 % eines mit dem Enzym verträglichen hydrophilen organischen Bindemittels, 10 bis 60 % eines für enzymhaltige Mittel geeigneten Builders und

gegebenenfalls Wasser oder ein den Feuchtigkeitsgehalt der herzustellenden Teilchen einstellendes Mittel, um den herzustellenden Teilchen einen Feuchtigkeitsgehalt von 5 bis 15 % zu geben, homogen.

Man formt das erhaltene Gemisch mechanisch in Teilchen der gewünschten Grösse und beschichtet die Teilchen zur Vermeidung eines Feuchtigkeitsverlusts.

Die enzymhaltigen Teilchen können in Waschmitteln verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung enzymhaltiger Teilchen, die unter mechanischem Druck nicht oder fast nicht stäuben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine zur Erzielung einer genügenden Enzymaktivität der herzustellenden Teilchen ausreichende Menge eines trockenen oder fast trockenen Enzyms, 20 bis 60% eines mit dem Enzym verträglichen hydrophilen organischen Bindemittels, 10 bis 60% eines für enzymhaltige Mittel geeigneten Builders und gegebenenfalls Wasser oder ein den Feuchtigkeitsgehalt der herzustellenden Teilchen einstellendes Mittel zur Erzielung eines Feuchtigkeitsgehalts von 5 bis 15 Gew.-% der herzustellenden Teilchen homogen mischt, das erhaltene Gemisch mechanisch in Teilchen der gewünschten Grösse formt und die Teilchen zur Vermeidung eines Feuchtigkeitsverlusts beschichtet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als hydrophiles Bindemittel ein Stärke- oder Cellulosederivat einsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als hydrophiles Bindemittel acetyliertes Amylopectin, Gummi arabicum, Dextrin, Karaya-Gummi, Methylcellulose, Tragant, Methylamylopectin oder ein Stärkehydrolysat mit Bindemittelleigenschaften einsetzt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als hydrophiles Bindemittel acetyliertes Amylopectin mit einem Acetylierungsgrad von 5 bis 30% einsetzt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man das hydrophile Bindemittel in einer Menge von 30 bis 50% einsetzt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Builder ein wasserlösliches Kohlenhydrat mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen einsetzt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Builder Glucose, Sucrose oder ein Stärkehydrolysat einsetzt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Builder ein Gemisch aus Glucose und 40 bis 70% eines Stärkehydrolysats, das ein Dextrose-Äquivalent von 20 bis 70 aufweist, einsetzt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man den Builder in einer Menge von 20 bis 45% einsetzt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als den Feuchtigkeitsgehalt der herzustellenden Teilchen einstellendes Mittel ein Polyol mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und 2 bis 4 an verschiedene Kohlenstoffatome gebundene Hydroxylgruppen einsetzt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man als den Feuchtigkeitsgehalt einstellendes Mittel Glycerin oder Sorbit einsetzt.

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass man das den Feuchtigkeitsgehalt einstellende Mittel in einer Menge von 0,5 bis 5% einsetzt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als Enzym eine Protease, Amylase, Lipase, Lactase, Invertase oder Glucoamylase einsetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Protease einsetzt, die von *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* oder *Bacillus alcalophilus* gebildet worden ist.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man das Enzym in einer Menge von höchstens 50% einsetzt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich ein Schmiermittel einsetzt.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man als Schmiermittel ein Paraffinöl oder -wachs, Stearin-

säure, einen Polyvinylalkohol, ein Polyvinylpyrrolidon oder Glycerin einsetzt.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass man das Schmiermittel in einer Menge von 2 bis 7% einsetzt.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass man die Formung des Gemisches in Teilchen unter Verwendung einer Pumpe und einer fadenbildenden Vorrichtung durchführt.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man als fadenbildende Vorrichtung eine Ein- oder Mehrdüsenplatte mit einem Öffnungsquerschnitt pro Düse von 0,5 bis 3 mm einsetzt.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass man die herzustellenden Teilchen mit 0,5 bis 5% eines wasserabstossenden Mittels beschichtet.

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserabstossendes Mittel Paraffinöl, Leinöl, Erdwachs, Kakaofett, Candelillawachs, Carnaubawachs, Paraffinwachs, Bienenwachs, Ceresinwachs oder Lanolin oder ein Gemisch aus mindestens zwei dieser Stoffe einsetzt.

23. Verfahren nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, dass man die herzustellenden Teilchen zusätzlich mit einem das Zusammenbacken der Teilchen verhindernden Mittel beschichtet.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass man als das Zusammenbacken der Teilchen verhindernde Mittel Mais- oder Weizenstärke oder eine andere Stärke, absorbierendes Siliciumdioxid oder Talkumpulver einsetzt.

25. Waschmittel, enthaltend enzymhaltige Teilchen, hergestellt nach einem der vorangehenden Ansprüche und Waschmittelkomponenten.

Bereits seit einigen Jahren werden Enzyme in Waschmitteln eingesetzt. Eines der Probleme bei der Formulierung von enzymatisch wirksamen Waschmitteln liegt jedoch darin, dass bei dieser Formulierung Enzymstaub gebildet wird. Dies ist für die in der Herstellung derartiger Waschmittel Beschäftigten sehr unangenehm und führt auch manchmal zu Hautreizungen und allergischen Reaktionen.

Das Stäuben der Enzyme kann in gewissem Umfang dadurch vermindert werden, dass man das Enzym in eine andere Form als ein Pulver bringt, das normalerweise erhalten wird. Dies kann beispielsweise durch Überführen des Enzyms in feste Teilchen erfolgen. Verfahren zum Überführen von Enzymen in eine Form fester Teilchen sind bekannt. Beispielsweise ist in der GB-PS 1 324 116 ein Verfahren beschrieben, bei dem ein flüssiges Gemisch aus dem Enzym und einem Bindemittel, beispielsweise einem niedrigschmelzenden nichtionischen Emulgator, mittels einer gezahnten Scheibe in Tropfen überführt und in einen Kühlturm gebracht werden, in dem sich die Tropfen verfestigen. Auf diese Weise wird ein staubfreies Produkt erhalten, das leicht in Waschmitteln eingesetzt werden kann.

Das auf vorstehende Weise erhaltene teilchenförmige, aber nicht stäubende Produkt weist jedoch den Nachteil auf, dass die Teilchen durch mechanischen Druck, beispielsweise dadurch, dass jemand auf am Boden verstreute Enzymteilchen tritt, leicht in kleinere Teilchen und Pulver zerbrechen und dadurch erneut ein Stäuben des Enzyms auftritt, wobei der Staub auch leicht durch Zugluft in weitere Räume getragen wird.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, enzymhaltige Teilchen zur Verfügung zu stellen, die unter mechanischem

Druck nicht zu Pulver zerbrechen und deshalb nicht oder fast nicht stäuben.

Die Erfindung betrifft somit den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

Vorzugsweise wird das Enzym in einer Menge von höchstens 50%, das Bindemittel in einer Menge von 30 bis 50% und der Builder (Waschmittelverstärker) in einer Menge von 20 bis 45% eingesetzt.

Die Zugabe von Wasser kann entfallen, wenn der Feuchtigkeitsgehalt der zu mischenden Komponenten ausreicht, um den gewünschten Feuchtigkeitsgehalt des Endprodukts zu erhalten. Gegebenenfalls kann eine ausreichende Menge eines den Feuchtigkeitsgehalt der herzustellenden Teilchen einstellenden Mittels zugesetzt werden, so dass diese Teilchen nach ihrer Herstellung bei üblichen Umgebungstemperaturen und üblichen relativen Luftfeuchtigkeiten einen Feuchtigkeitsgehalt von 5 bis 15% aufweisen.

Die hier gegebenen Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht, soweit nichts anderes angegeben ist.

Die erfindungsgemäss hergestellten enzymhaltigen Teilchen werden beispielsweise in Waschmitteln oder Arzneimitteln eingesetzt. Sie können auch auf anderen Gebieten verwendet werden.

Zur Herstellung entsprechender Waschmittel können sehr verschiedene Rohstoffe eingesetzt werden, die vorzugsweise biologisch abgebaut werden. Werden die enzymhaltigen Teilchen in oral zu verabreichenden Arzneimitteln eingesetzt, sollen die Komponenten des Arzneimittels essbar sein.

Die erfindungsgemäss hergestellten enzymhaltigen Teilchen sind besonders wertvoll beim Einsatz in Waschmittel, wenn üblicherweise in Waschmitteln eingesetzte Enzyme verwendet werden. Beispiele für derartige Enzyme sind proteolytische Enzyme (Proteasen), amylolytische Enzyme (Amylasen) oder lipolytische Enzyme (Lipasen) oder Gemischen aus mindestens zwei dieser Enzyme. Beispiele für geeignete proteolytische Enzyme sind Enzyme bakterieller Herkunft, wie proteolytische Enzyme der Gattung *Bacillus*, wie *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* und *Bacillus alcalophilus*. Amylolytische Enzyme sind vorzugsweise Enzyme bakteriellen Ursprungs, wie von der Gattung *Bacillus*, wie *Bacillus subtilis*, gebildete amylolytische Enzyme. Einige Bakterien bilden gleichzeitig geeignete proteolytische und amylolytische Enzyme. Geeignete einsetzbare lipolytische Enzyme sind vorzugsweise Enzyme mikrobiellen Ursprungs. Sie werden beispielsweise durch die Gattung *Candida*, wie *Candida cylindracea*, gebildet. Von Vorteil ist auch der Einsatz von Lactasen. Beispiele für Enzyme in Arzneimitteln sind beispielsweise Invertase und Glucoamylase.

Als hydrophile organische Bindemittel können zur Herstellung der enzymhaltigen Teilchen Stärke- und Cellulosederivate eingesetzt werden, wobei als Stärkederivat acetyliertes Amylopectin (nachfolgend «Amylopectin-Gummi») bevorzugt ist. Dieses Bindemittel ist vorzugsweise ein Amylopectin mit einem Acetylierungsgrad von 5 bis 30%. Beispiele für andere geeignete Bindemittel sind Gummi arabicum, Dextrin, Karaya-Gummi, Methylcellulose, Tragant und andere Arten des Amylopectins, wie Methylamylopectin. Es können auch gewisse Stärkehydrolysate, vorzugsweise mit einem Dextroseäquivalent (DE) von etwa 30 eingesetzt werden. Weist ein Stärkehydrolysat Bindemittleigenschaften auf, d.h. enthält es Amylopectinderivate, kann es als Bindemittel Verwendung finden.

Der bei der erfindungsgemässen Herstellung eingesetzte Builder stellt vorzugsweise ein wasserlösliches Kohlenhydrat, im allgemeinen mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 Kohlenstoffatomen, dar. Spezielle Beispiele für derartige Kohlenhydrate mit 5 Kohlenstoffatomen sind Pentosen, wie Xylose, Arabinose, Ribose und Lyxose. Entsprechende Beispiele für Kohlenhydrate mit 6 Kohlenstoffatomen sind Hexosen, wie Glucose, Mannose, Galactose, Fructose und Sorbose. Weiterhin

können Disaccharide, die üblicherweise 12 Kohlenstoffatome aufweisen, verwendet werden, wie Sucrose, Maltose oder Cellobiose. Als Kohlenhydrat ist Glucose bevorzugt. Da Glucose und verschiedene andere Kohlenhydrate ziemlich leicht kristallisieren, können die Glucose oder die anderen Kohlenhydrate teilweise oder ganz durch Stärke ersetzt werden, die bis zu einem gewissen Grad hydrolysiert worden ist. Hierfür eignet sich z.B. ein Stärkehydrolysat mit einem Wert von 20 bis 70 DE, vorzugsweise von 30 bis 60 DE. Diese Stärkehydrolysate werden auch «Glucosesirup» genannt. Vorzugsweise 40 bis 70% der Gesamtmenge des Builders an Stärkehydrolysat wird für den Ersatz der Glucose oder der anderen Kohlenhydrate eingesetzt. Als bevorzugter Builder wird Glucose, Sucrose oder Stärkehydrolysat eingesetzt.

Von besonderem Vorteil ist die Tatsache, dass Stärkehydrolysate mit Bindemittleigenschaften in zweifacher Weise wirken, nämlich als Bindemittel und als Builder.

Beim erfindungsgemässen Verfahren können zur Herstellung der enzymhaltigen Teilchen auch Schmiermittel eingesetzt werden, um das mechanische Auftrennen des aus verschiedenen Teilchengrössen bestehenden Gemisches enzymhaltiger Teilchen zu erleichtern. Das Schmiermittel wird vorzugsweise in einer Menge von 2 bis 7%, vorzugsweise von 3 bis 5%, eingesetzt.

Spezielle Beispiele für geeignete Schmiermittel sind Polymerisate, wie Polyvinylalkohol, Paraffinöl oder -wachs, Stearinsäure, Polyvinylpyrrolidon und Glycerin.

Dem Gemisch zur Herstellung der enzymhaltigen Teilchen kann auch ein die gewünschte Feuchtigkeit in den fertigen enzymhaltigen Teilchen aufrechterhaltendes Mittel zugesetzt werden. Es ist im allgemeinen erforderlich, nach der Bildung der enzymhaltigen Teilchen in diesen einen Feuchtigkeitsgehalt von 5 bis 15%, vorzugsweise von 5 bis 10%, aufrechtzuerhalten, damit die weiche Struktur der enzymhaltigen Teilchen nicht verlorenght. Entsprechende Mittel für diesen Zweck sind z.B. Polyole mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und 2 bis 4 an verschiedene Kohlenstoffatome gebundene Hydroxylgruppen. Spezielle Beispiele für derartige Verbindungen sind Äthylenglykol, 1,2- und 1,3-Propylenglykol, 1,2-, 1,3- und 2,2-Butylenglykol, Glycerin sowie Sorbit. Glycerin und Sorbit sind bevorzugt. Um den gewünschten Feuchtigkeitsgehalt in den enzymhaltigen Teilchen aufrechtzuerhalten, wird das hierfür vorgesehene Mittel vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 5%, besonders vorzugsweise 1 bis 3%, eingesetzt.

Vor der endgültigen Bildung der enzymhaltigen Teilchen können dem Gemisch andere Bestandteile zugegeben werden, beispielsweise ein Pigment, wie Titandioxid oder ein optischer Aufheller. Beispielsweise werden im allgemeinen etwa 1 bis etwa 10%, vorzugsweise etwa 3 bis etwa 7% eines Pigments, insbesondere Titandioxid, zugemischt.

Es können dem für die Herstellung der enzymhaltigen Teilchen vorbereiteten Gemisch auch Füllstoffe, wie z.B. Siliciumdioxid, *Penicillium mycelium*, celluloseenthaltende Pulver oder Fasern, Sägemehl und Bentonit in Mengen von beispielsweise 3 bis 10% zugeführt werden. Der Füllstoff kann zur Verbesserung der strukturellen Stabilität der herzustellenden Teilchen, insbesondere für deren Einsatz in grossen Mengen, zugegeben werden. Die im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten Komponenten können in jeder Reihenfolge bei Umgebungstemperatur oder erhöhter Temperatur, deren Maximum von der Art des eingesetzten Enzyms abhängt, gemischt werden.

Das erhaltene Gemisch ist bei normalen Temperaturen pulverförmig und wird bei höheren Temperaturen und bei Anwendung von Druck plastisch. Als untere Temperatur kann beispielsweise diejenige gewählt werden, bei der das Gemisch gerade plastisch wird, während die höhere Temperatur von der Art des eingesetzten Enzyms abhängt. Im allgemeinen werden

Temperaturen von 40 bis 70 °C gewählt, jedoch können in besonderen Fällen auch tiefere oder höhere Temperaturen eingestellt werden. Die Plastifizierung des Gemisches kann in einem Knetmischer oder grundsätzlich in jedem anderen Mischer erfolgen, in dem das Gemisch unter milden Bedingungen, d.h. unter niedriger Scherwirkung, plastifiziert wird und aus dem das plastifizierte Gemisch chargenweise oder kontinuierlich entnommen werden kann.

Unmittelbar nach dem Plastifizieren wird das noch plastische Gemisch vorzugsweise durch eine Pumpe über eine fadenbildende Vorrichtung, z.B. eine Zahnradpumpe und einen Extruder, geführt.

Die fadenbildende Vorrichtung kann beispielsweise eine Ein- oder Mehrdüsenplatte mit einem Öffnungsquerschnitt pro Düse von 0,5 bis 3 mm, vorzugsweise 0,7 bis 1,5 mm, sein.

Die gewünschten Teilchen können durch Zerschneiden des zunächst gebildeten Fadens in granulierter Form erhalten werden. Die Granuliertvorrichtung kann in einem bestimmten Abstand von der Düsenplatte angeordnet sein. Das Granulieren kann auch durch eine mit einer oder mehreren bewegten Schneidkanten ausgerüstete Schneidevorrichtung erfolgen, die das extrudierte Produkt an der Düsenplatte zerschneidet. Vorzugsweise besteht die Schneidevorrichtung aus einer Anzahl rotierender Messer, die in Abhängigkeit von der Lage der Rotationsachse zur Düsenplatte sich entweder kontinuierlich oder einmal pro Rotation über die Düsenplatte bewegen.

Es ist auch möglich, das Plastifizieren, Pumpen und Granulieren in einer einzigen Vorrichtung, beispielsweise einem Schneckenextruder, durchzuführen: der Vorratstrichter des Extruders wird mit dem pulverförmigen Gemisch beschickt, das durch die durch die rotierende Schnecke erzeugte Wärme und dem erzeugten Druck im Extruder plastifiziert wird. Im letzten Bereich der Schnecke erfolgt ein Mischen und die Erzeugung eines für das Extrudieren des Gemisches durch eine Düsenplatte erforderlichen Drucks.

Die Komponenten des Gemisches können in dem vorgesehenen Verhältnis auch getrennt der Vorrichtung zugeführt werden, in der das Mischen, Plastifizieren, Pumpen und Extrudieren durch eine Düsenplatte erfolgt. Ein Beispiel für eine derartige Vorrichtung ist ein Doppelschneckenextruder mit weiteren Zusätzen zur Erleichterung des Mischens.

Im allgemeinen werden Düsenplatten mit Öffnungsquerschnitten pro Düse von 0,5 bis 3 mm, vorzugsweise 0,7 bis 1,5 mm eingesetzt, es können jedoch auch kleinere oder grössere Öffnungsquerschnitte verwendet werden. Die Grösse und die Gestalt der hergestellten enzymhaltigen Teilchen hängt von der Geschwindigkeit und der Anzahl der schneidenden Messer sowie der Zusammensetzung des Gemisches ab.

Um einen Feuchtigkeitsverlust der erhaltenen Teilchen zu vermeiden, werden diese beschichtet. Dies erfolgt in Abhängigkeit der Art des Beschichtungsmittels vorzugsweise mit 0,5 bis 5% eines Beschichtungsmittels, das z.B. aus einer Vielzahl von wasserabstossenden Mitteln, wie Paraffinöl, Leinöl, verschiedenen Wachsarten, wie Erdwachs, Kakaofett, Candelillawachs, Carnaubawachs, Lanolin, Paraffinwachs, Ceresinwachs, Bienenwachs und Gemischen aus mindestens zwei dieser Stoffe, ausgewählt werden kann. Ein Zusammenbacken der hergestellten Teilchen nach ihrem Abfüllen in zum Transport vorgesehene Säcke kann vermieden werden, wenn die, wie eben beschrieben, bereits beschichteten Teilchen mit einem das Zusammenbacken der Teilchen vermeidenden Mittel beschichtet werden, beispielsweise mit Mais- oder Weizenstärke oder einer anderen Stärke, einem absorbierenden Siliciumdioxid, wie Aerosil, oder Talkumpulver.

Die erfindungsgemäss hergestellten enzymhaltigen Teilchen führen bei ihrem Gebrauch zu keiner oder fast keiner Staubbildung. Die Bildung von Enzymstaub kann mit einer Standard-Testmethode bestimmt werden, beispielsweise durch

den Schlämmtest. Dieser Test ist in der BE-PS 838 125 beschrieben und wird mit einer Probe von 60 g durchgeführt. Die Aktivität des Staubs wird bestimmt, und zwar im Fall einer Protease in DU (Delft Units, vgl. GB-PS 1 353 317, S. 4, Z. 114).

Die gemäss dem Schlämmtest bestimmte Staubbildung liegt für erfindungsgemäss hergestellte Teilchen unter 100 DU, vorzugsweise unter 50 DU.

Die erfindungsgemäss hergestellten enzymhaltigen Teilchen haben in Abhängigkeit von der Art ihrer Herstellung für die Verwendung in Waschmitteln beispielsweise eine Teilchengrösse von 0,2 bis 3 mm, vorzugsweise 0,5 bis 1,5 mm. Für andere Anwendungszwecke, beispielsweise für den Einsatz in oral zu verabreichenden Arzneimitteln, ist die Teilchengrösse im allgemeinen grösser. Die Teilchen sind verhältnismässig weich und können unter Druck verformt werden, ohne in Pulver zu zerbrechen und dadurch Staub zu bilden. Die in Säcken, in welche die Teilchen abgefüllt sind, auftretenden Drucke, sollen die Teilchen nicht übermässig verformen. Die hierzu erforderliche Weichheit der Teilchen kann für verschiedene Sackgrössen eingestellt werden. In kleinen Säcken sind die im unteren Teil der Säcke vorliegenden Teilchen einem geringeren Druck ausgesetzt als in grossen Säcken, weshalb die Anforderungen hinsichtlich der Deformationsbeständigkeit der Teilchen im Fall der kleinen Säcke geringer sind als bei grossen Säcken.

Erfindungsgemäss werden auch Waschmittel zur Verfügung gestellt, die zusätzlich zu den üblichen Waschmittelkomponenten auch erfindungsgemäss hergestellte enzymhaltige Teilchen enthalten. Weiterhin enthalten diese Waschmittel z.B. auch ein oder mehrere Detergentien, wie nichtionische und anionische Detergentien, z.B. Natriumbenzolsulfonat, die üblicherweise in enzymatischen Waschmitteln eingesetzt werden. Die Waschmittel enthalten im allgemeinen Mittel, die unter anderem eine wasserenthärtende Wirkung aufweisen, beispielsweise komplexe Phosphate, wie Natriumtripolyphosphat, Natriumpyrophosphat, oder phosphatfreie Wasserenthärter, z.B. Nitrilotriessigsäure oder deren Salze oder Natriumcitrat. Es können auch noch andere Komponenten vorliegen, z.B. wasserfreies Natriumsilikat, schwach alkalische Verbindungen, wie Natriumcarbonat, Oxidationsmittel, wie Natriumperborat, Füllstoffe, wie Natriumsulfat, und andere Komponenten, wie Carboxymethylcellulose, Duftstoffe, optische Aufheller und Pigmente, wie Titandioxid.

Im allgemeinen werden enzymhaltige Teilchen, die erfindungsgemäss hergestellt worden sind, und ein proteolytisches Enzym enthalten, in einer solchen Menge eingesetzt, dass das Waschmittel eine proteolytische Aktivität von etwa 1000 bis etwa 3000, vorzugsweise etwa 1500 bis 2500, DU/g aufweisen. Die Menge des Detergens im Waschmittel liegt im allgemeinen bei 4 bis 20%, vorzugsweise bei 6 bis 12%. Die Menge des Wasserenthärtungsmittels beträgt im allgemeinen 35 bis 55%, vorzugsweise 40 bis 50%. Die Menge der übrigen Komponenten liegt im allgemeinen im Bereich von 1 bis 20%, und die Menge des Füllstoffs stellt im allgemeinen den Rest bis 100% dar. Die Herstellung des Waschmittels kann in der üblichen Weise erfolgen: alle Bestandteile können zusammen gemischt werden, oder es kann zunächst eine Basismischung hergestellt werden, welche einige der Bestandteile in geringen Prozentsätzen enthält.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

(A) Herstellung von Maxatase enthaltenden Teilchen

Die folgenden Komponenten werden bis zur Auflösung unter Erhitzen gemischt:

Gewichtsteile
Glycerin
1

Polyvinylpyrrolidon	2
Berol-80 (C ₁₈ -Fettalkoholpolyäthylenoxid mit etwa 80 Äthylenoxideinheiten)	2

Dieses Gemisch wird zu 26 Gewichtsteilen eines Maxatase-Konzentrats (etwa 1,7 MDU/g) gegeben und dann mit folgenden weiteren Komponenten versetzt:

	Gewichts- teile
Titandioxid	5
Glucosesirup (Stärkehydrolysat; etwa 43 DE)	15
Glucose	15
Amylogum CLS-0473 (acetyliertes Amylopectin von Avebe, Holland)	33
Wasser etwa	1

Der Feuchtigkeitsgehalt des erhaltenen Gemisches beträgt etwa 7%. Das Gemisch wird bei einer Temperatur von etwa 65 °C zu einer homogenen Paste verarbeitet und einem Extruder zugeführt, der mit einer perforierten Platte mit 1 mm Durchmesser aufweisenden Öffnungen ausgerüstet ist. An dem Extruder sind unmittelbar hinter der perforierten Platte zwei rotierende Messer angeordnet. Ausserdem weist der Extruder einen Mantel auf, der mit Kühl- oder Heizwasser beschickt werden kann. Die hergestellte Paste wird bei etwa 65 °C extrudiert, wobei die extrudierten Fäden von den rotierenden Messern sofort in kleine Stücke zerschnitten werden. Die erhaltenen Teilchen werden auf einer Kühlfläche abgekühlt.

Die erhaltenen Teilchen haben eine Grösse von etwa 2 mm und eine (berechnete) proteolytische Aktivität von 0,43 MDU/g. Sie werden mit 1% Paraffinöl und nachfolgend mit 3% Weizenstärke beschichtet.

Die so erhaltenen enzymhaltigen Teilchen sind ohne Zerstörung unter mechanischem Druck verformbar. Bei den normalerweise im unteren Bereich eines üblichen Sacks auftretenden Druck werden die Teilchen kaum um einige Prozent verformt. Der Schlämmtest ergibt einen Wert von 18 DU.

(B) Formulierung eines Waschmittels

Die erhaltenen enzymhaltigen Teilchen werden zur Herstellung eines Waschmittels eingesetzt. Folgende Bestandteile werden miteinander gemischt:

	Gewichts- teile
Natriumsulfat	54
Natriumtripolyphosphat	24
Natriumpyrophosphat	6
Natriumbicarbonat	10
Natriumcarboxymethylcellulose	2
Dialkylphenoxypoly-(äthylenoxy)-äthanol	4

Nach gründlichem Mischen der Komponenten werden 0,5 Gewichtsteile der gemäss (A) hergestellten enzymhaltigen Teilchen gründlich eingemischt. Das so erhaltene Waschmittel weist die gleiche Waschaktivität auf wie ein entsprechendes Waschmittel, in dem die enzymhaltigen Teilchen durch solche enzymhaltigen Teilchen ersetzt sind, die gemäss dem in der GB-PS 1 324 116 beschriebenen Verfahren hergestellt worden sind. In beiden Fällen liegt die gleiche enzymatische Aktivität, etwa 2000 DU/g, des Waschmittels vor.

Beispiel 2

Herstellung enzymhaltiger Teilchen mit verschiedenen Mengen Füllstoff und verschiedenen Beschichtungen

Die gemäss Beispiel 1(A) erhaltenen enzymhaltigen Teilchen werden mit den in der nachfolgenden Tabelle I angegebenen Füllstoffen und Beschichtungsmitteln kombiniert.

Tabelle I

Füllstoff	Beschichtungsmittel 1	Beschichtungsmittel 2	Schlämmtest, DU
5% C	0,5% E	3% G	45
2% A	2,5% E + 2,5% F	2% A	32
2% A	2,5% E + 2,5% F	3% G	18
2% A	0,5% E + 0,5% F	1% A	10
10% A	–	1% A	80

A = Aerosil 972 (hydrophobes Siliciumdioxid-Adsorbens)

C = Arbocel C250 (feines Sägemehl)

D = Bentonit

E = Paraffinöl

F = Glycerinmonostearat

G = Maisstärke

Aus Tabelle I ist ersichtlich, dass die behandelten enzymhaltigen Teilchen sehr niedrige Schlämmwerte aufweisen, was besonders für die 4. Probe zutrifft. Die so vorbereiteten enzymhaltigen Teilchen werden gemäss Beispiel 1(B) in Waschmittelformulierungen eingesetzt. Diese weisen die gleiche Waschaktivität auf wie entsprechende Waschmittel, die solche enzymhaltigen Teilchen enthalten, die gemäss der GB-PS 1 324 116 erhalten worden sind. Der vorgenannte Schlämmtest wird wie folgt durchgeführt:

Eine Schicht enzymhaltiger Teilchen wird derart einem Luftstrom ausgesetzt, dass die Teilchen mit einer vorbestimmten Endgeschwindigkeit oder niedrigeren Geschwindigkeit von dem Luftstrom mitgenommen werden. Diese Prüfmethode ist eine Abwandlung des Standard-Schlämmtests (beschrieben in BS 3406, Bd. 3 [1963]) und wird in einem vertikal angeordneten Schlämmrohr durchgeführt, das einen Staubfilter enthält. Die vom Luftstrom mitgenommenen Teilchen werden auf dem Filter gesammelt, gewogen und auf ihre enzymatische Aktivität (ausgedrückt in Glycin-Einheiten oder DU) geprüft. Die mittlere Luftgeschwindigkeit beträgt 0,8 m/s.

Beispiel 3

Herstellung enzymhaltiger Teilchen mit verschiedenen Mengen weiterer Füllstoffe

Die gemäss Beispiel 1(A) erhaltenen enzymhaltigen Teilchen werden mit folgenden Füllstoffen kombiniert: 2% Aerosil 972, 5 und 10% Bentonit, 5% Penicillium mycelium (erhalten aus der Gärmaische von Penicillin-G-Fermentationen). Die Teilchen werden mit 1% Paraffinöl und nachfolgend mit 1% Aerosil 972 beschichtet.

Alle vorgenannten Füllstoffe zeigen sich gut einsetzbar, wobei die unter Verwendung von 10% Bentonit erhaltenen Teilchen etwas spröde sind.

Die derart vorbereiteten Teilchen werden gemäss Beispiel 1(B) zur Formulierung von Waschmitteln eingesetzt. Die so erhaltenen Waschmittel weisen die gleiche Waschaktivität auf wie entsprechende Waschmittel, die mit enzymhaltigen Teilchen gemäss der GB-PS 1 324 116 erhalten worden sind.

Beispiel 4

Variierung der Formulierung gemäss Beispiel 1

Das Verfahren gemäss Beispiel 1 wird mit der Abänderung wiederholt, dass anstelle von Amylogum CLS-0473 jetzt eine äquivalente Menge Paselli MD-30 (Stärkehydrolysat, DE etwa 30; Avebe, Holland) eingesetzt wird. Die Teilchen werden mit 1% Paraffinöl und nachfolgend mit 1% Aerosil 972 beschichtet.

In einem weiteren Versuch wird Beispiel 1(A) mit dem Unterschied wiederholt, dass Berol-80, Polyvinylpyrrolidon und Glucose nun durch 10 Gewichtsteile Bentonit ersetzt werden. Alle Komponenten werden bei etwa 65 °C gemischt, und

die erhaltene Paste wird extrudiert und in Teilchen geschnitten. Diese werden mit 1% Paraffinöl und dann mit 1% Aerosil 972 beschichtet.

Die gemäss diesem Beispiel erhaltenen Teilchen weisen sehr gute Eigenschaften auf. Unter ihrer Verwendung gemäss Beispiel 1(B) hergestellte Waschmittel zeigen im wesentlichen die gleiche Waschkraft wie entsprechende Waschmittel, die enzymhaltige Teilchen gemäss der GB-PS 1 324 116 enthalten.

Beispiel 5

Herstellung enzymhaltiger Teilchen für Arzneimittel

Folgende Rezeptur wird zur erfindungsgemässen Herstellung eines Granulats eingesetzt:

	Gewichts- prozent
Glucoamylase (etwa 25 000 U/g)	25
Invertase (etwa 325 000 SU/g)	6,25
Amylogum CLS-0473	45
Glucosesirup (Stärkehydrolysat, etwa 43 DE)	20
Glycerin	3,75

Das Pulver wird unmittelbar durch Öffnungen mit einem Durchmesser von 1 mm extrudiert, und das Extrudat wird zu einem Granulat geschnitten. Das Granulat wird gemäss Beispiel 3 beschichtet.

Die erhaltene Zubereitung ist für eine orale Verabreichung an Patienten geeignet, die an einem verschlechtertem Kohlenhydratstoffwechsel leiden, der auf einen Mangel an Invertase, Glucoamylase oder Isomaltase zurückzuführen ist.

Beispiel 6

Zubereitung von Maxatase-enthaltenden Teilchen

Es wird folgende Rezeptur eingesetzt:

	Gewichts- prozent
Maxatase (2,3 Millionen DU/g)	50
Amylogum CLS-0473	35
Glucosesirup (Stärkehydrolysat, etwa 43 DE)	15

Mit dieser Rezeptur wird gemäss Beispiel 5 ein Granulat hergestellt, das dann mit 5% Titandioxid beschichtet wird.

Beispiel 7

Zubereitung von Maxatase-enthaltenden Teilchen

Es wird die folgende Rezeptur eingesetzt:

	Gewichts- prozent
Methylcellulose	45
Maxatase (2,4 Millionen DU/g)	20
Glucosesirup (Stärkehydrolysat, etwa 43 DE)	10
Paraffinwachs	4
Titandioxid	5
Glycerin	2
Glucose	14

Das vorstehende Gemisch wird gemäss Beispiel 5 in ein Granulat überführt, das gemäss Beispiel 3 beschichtet wird. Eine Überprüfung zeigt, dass die hergestellten enzymhaltigen Teilchen ähnliche Eigenschaften aufweisen wie gemäss der vorstehenden Beispiele erhaltenen Teilchen.

Beispiel 8

Herstellung Maxatase-enthaltender Teilchen

Es wird folgende Rezeptur eingesetzt:

	Gewichts- prozent
Gummi arabicum	45
Maxatase (2,4 Millionen DU/g)	20

Glucosesirup (Stärkehydrolysat, etwa 43 DE)	10
Paraffinwachs	4
Titandioxid	5
Glycerin	2
Glucose	14

Das vorgenannte Gemisch wird gemäss Beispiel 5 in ein Granulat überführt, das gemäss Beispiel 3 beschichtet wird. Die so hergestellten enzymhaltigen Teilchen weisen ähnliche Eigenschaften auf wie die gemäss der vorstehenden Beispiele erhaltenen Teilchen.

Beispiel 9

Herstellung von Amylase-enthaltenden Teilchen

Es werden folgende Rezepturen eingesetzt:

	Gewichts- prozent
a) Amylase (16 400 BAU/g)	25
Amylogum CLS-0473	37
Glucosesirup (Stärkehydrolysat, etwa 43 DE)	16
Glucose	16
Titandioxid	5
Glycerin	1
b) Amylase (16 000 BAU/g)	50
Amylogum CLS-0473	35
Glucosesirup (Stärkehydrolysat, etwa 43 DE)	15

Gemäss Beispiel 5 wird jeweils ein Granulat hergestellt, das jeweils gemäss Beispiel 3 beschichtet wird. Die Eigenschaften der erhaltenen Teilchen sind ähnlich wie die Eigenschaften der gemäss den vorstehenden Beispielen erhaltenen Teilchen.

Beispiel 10

Verschiedene Maxatase-enthaltende Formulierungen

Tabelle II								
Probe	1	2	3	4	5	6	7	
Amylogum CLS-0473, %	40	40	40	40	40	40	40	40
Maxatase, % (1)	20	20	20	20	20	20	20	20
Sorbit, %	-	2	-	-	-	-	-	-
Glycerin	2	-	2	2	2	2	2	2
Paraffinwachs, %	-	-	4	-	2	4	4	4
Aerosil 972, %	-	-	-	2	1	-	-	-
Berol-80, %	1	1	1	1	1	-	-	-
Titandioxid, %	5	5	5	5	5	5	5	5
Glucose, %	22	22	18	20	19	19	14	14
Glucosesirup, % (2)	10	10	10	10	10	10	10	10
Schlammtest (3)	29	20	14	10	20	32	11	11

(1) 2,18 Millionen DU/g

(2) Stärkehydrolysat, etwa 43 DE

(3) Probe mit 60 g

Die Beschichtung der erhaltenen Teilchen erfolgt gemäss Beispiel 3. Die Eigenschaften der so hergestellten enzymhaltigen Teilchen sind ähnlich den Eigenschaften, welche die gemäss den vorstehenden Beispielen erhaltenen Teilchen zeigen.

Beispiel 11

Herstellung von eine alkalische Protease-enthaltenden Teilchen

Es wird folgende Rezeptur eingesetzt:

	Gewichts- prozent
Amylogum CLS-0473	34

Glucose	17
Glucosesirup (Stärkehydrolysat, etwa 43 DE)	17
Stearinsäure	7
PB 92 (1,7 Millionen ADU/g) (1)	20
Titandioxid	5

(1) PB 92 ist ein alkalisches proteolytisches Enzym, beschrieben in US-PS 4 002 572.

Das vorstehende Gemisch wird gemäss Beispiel 5 in ein Granulat überführt, das gemäss Beispiel 3 beschichtet wird. Die erhaltenen Teilchen weisen ähnliche Eigenschaften auf wie die gemäss der vorstehenden Beispiele erhaltenen Teilchen. Der Schlämmtest ergibt bei einer Probe von 60 g einen Wert von 95 ADU/g.

Beispiel 12

Lagerstabilität eines Maxatase-enthaltenden Granulats

400 g eines handelsüblichen Waschpulvers, das Natriumperborat enthält, werden mit einer solchen Menge der gemäss Beispiel 10, Probe 5, hergestellten enzymhaltigen Teilchen (beschichtet mit 1% eines Gemisches aus Glycerinmonostearat und Paraffinöl, 1:1) gründlich gemischt, so dass die Aktivität des Waschmittels 6000 DU/g beträgt.

Zur Bestimmung der Lagerstabilität werden dem Gemisch unmittelbar nach dem Mischen sowie nach einer Lagerung von ½ Monat, 1 Monat, 2 Monaten und 3 Monaten bei jeweils 37 °C Lagertemperatur Proben von etwa 20 g entnommen. Die Untersuchung der Proben erfolgt nach ihrem Auflösen in synthetischem Leitungswasser (enthaltend 111 mg/l Calciumoxid, 27,5 mg/l Magnesiumoxid und 210 mg/l Natriumhydrogencarbonat; deutsche Härte 15°), wobei dieses Leitungswasser zur Neutralisation der Wirkung des Perborats genügend Natriumdithionit enthält. Anschliessend wird die Probe jeweils mit synthetischem Leitungswasser bis zu einer Konzentration verdünnt, die zur Prüfung der in DU gemessenen Aktivität (gemäss GB-PS 1 353 317) geeignet ist (Versuch A in der nachfolgenden Tabelle III).

Ein entsprechender Versuch wird mit einem handelsüblichen Granulat des gleichen Enzyms (Maxatase P, Gist-Brocas des N.V., Holland, hergestellt gemäss GB-PS 1 324 116) durchgeführt (Versuch B in der nachfolgenden Tabelle III).

Die Ergebnisse sind in der Tabelle III zusammengefasst.

Tabelle III

Lagerzeit, Monate	0,5	1	2	3
Versuch A	100	99	89	91
Versuch B	94	92	82	75

Aus der Tabelle III ist ersichtlich, dass die Lagerstabilität im Versuch A (erfindungsgemäss) besser ist als im Versuch B.

Beispiel 13

5 Herstellung von Lactase-enthaltenden Teilchen
Es wird folgende Rezeptur eingesetzt:

	Gewichts- prozent
Amylogum CLS-0473	45
10 Lactase (gefällt)	30
Glucosesirup (Stärkehydrolysat, etwa 43 DE)	25

Das vorstehende Gemisch wird gemäss Beispiel 5 in ein Granulat überführt, das gemäss Beispiel 3 beschichtet wird.
15 Wenn die Temperatur während der Herstellung des Granulats auf höchstens 50 °C gehalten wird, beträgt die Aktivität des hergestellten Granulats 95% der Ausgangsaktivität, während bei Anwendung einer Temperatur von 50 bis 70 °C die restliche Aktivität nur 55% der Ausgangsaktivität erreicht. Dies zeigt,
20 dass die beim erfindungsgemässen Verfahren anzuwendende Temperatur wesentlich von der Art des eingesetzten Enzyms abhängt.

Beispiel 14

25 Mit der nachfolgenden Rezeptur werden gemäss Beispiel 1 enzymhaltige Teilchen hergestellt:

	Gewichts- teile
30 Glycerin	1
Polyvinylpyrrolidon	2
Berol-80	2
Maxatase	1
Titandioxid	5
35 Glucosesirup (Stärkehydrolysat, etwa 43 DE)	22
Glucose	21
Amylogum CLS-0473	46

Das erhaltene Granulat wird gemäss Beispiel 1 beschichtet.
40 Eine Überprüfung zeigt, dass die so hergestellten enzymhaltigen Teilchen ähnliche Eigenschaften aufweisen wie die gemäss der vorstehenden Beispiele erhaltenen Teilchen.