

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158744 B

(21) Patentansøgning nr.: 4369/88

(22) Indleveringsdag: 05 aug 1988

(41) Alm. tilgængelig: 22 feb 1989

(44) Fremlagt: 09 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 21 aug 1987 DK 4355/87

(51) Int.Cl.⁵ C 12 N 9/98
// C 11 D 3/386
// C 11 D 7/42

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

(72) Opfinder: Erik Kjær *Markussen; DK

(74) Fuldmægtig: -

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et enzymgranulat

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4369-88

Ved fremgangsmåden indføres cellulosefibre eller kunstfibre, bindemiddel, enzym i form af en opløsning eller suspension, fyldstof og væskeformet granuleringsmiddel i en granulator, overstørrelsen udsættes for en moderat formaling, der recirkuleres, og om nødvendigt foretages en tørring. Den fysiske styrke af granulatet forbedres, og man opnår let granulatet i en snæver partikelstørrelsesfordeling.

DK 158744 B

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af et enzymgranulat.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er en videreudvikling af den fremgangsmåde, der er beskrevet i eksempel XVII 5 eller spalte 3, linie 28 - 30 i US patentskrift nr. 4,106,991. Den kendte fremgangsmåde er særlig fordelagtig, fordi den muliggør anvendelsen af et flydende enzympræparat, f.eks. et ultrafiltrat, der kan tilsættes direkte til granulerings-
tromlen, uden nødvendigheden af at måtte isolere enzymet fra 10 gæringsvæsken som en del af en fast blanding.

Selvom den kendte fremgangsmåde til fremstilling af granulater udviser mange fordelagtige egenskaber, er en forbedring af den opnåelige snæverhed for partikelstørrelsesfordelingen, den opnåelige fysiske styrke af granulatet og den 15 opnåelige maksimale enzymatiske aktivitet af granulatet ønskværdig.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af et enzymgranulat er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 1 angivne.

20 Sædvanligvis og fortrinsvis er enzymet i form af en opløsning eller suspension af enzymet en koncentreret, vandig opløsning eller suspension af enzymet afledt af gæringsvæsken. I særlige tilfælde, hvor det er ønsket at undgå vand, kan vandet imidlertid elimineres, f.eks. ved vakuumfordampning, og 25 erstattes med et voksagtigt materiale af samme art som det, der anvendes som et flydende granuleringsmiddel.

Den kendte fremgangsmåde omfatter en recirkulation af den art, der er beskrevet i spalte 6, linie 1 - 5, i US patentskrift nr. 4,106,991. Når det angives, at ca. 20% af 30 granulatet med overstørrelse og understørrelse bliver recirkuleret, vil enhver sagkyndig på området forstå, at både granulatet med overstørrelse og med understørrelse knuses til et fint pulver før recirkulationen. Recirkulationen ifølge opfindelsen afviger imidlertid radikalt fra denne konven-
35 tionelle recirkulation, både hvad angår partiklerne med overstørrelse og partiklerne med understørrelse. Ifølge opfindelsen bliver partiklerne med overstørrelse kun knust i et

vist omfang, som det fremgår af hovedkravet, hvorimod det i henhold til den kendte fremgangsmåde knuses til et fint pulver (under ca. 100 μm), og partiklerne med understørrelse knuses overhovedet ikke ifølge opfindelsen, hvorimod de i henhold til 5 den kendte fremgangsmåde knuses til et fint pulver (under ca. 100 μm). Denne ændrede recirkulationsmetode har overraskende vist sig at udøve en stærk indflydelse på egenskaberne af enzymgranulatet, idet enzymgranulatet fremstillet under anvendelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen både udviser en 10 meget snævrere partikelstørrelsesfordeling og en meget større fysisk styrke. Det har også vist sig, at partikelstørrelsesfordelingen kan kontrolleres meget lettere med fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Den ovenfor angivne recirkulation har hovedsageligt 15 relation til partiklerne med "forkert" partikelstørrelse, d.v.s. partikler udenfor det ønskede partikelstørrelsesinterval. Også partikler med "rigtig" partikelstørrelse, d.v.s. partikler indenfor det ønskede partikelstørrelsesinterval, kan recirkuleres, hvis det er hensigtsmæssigt.

20 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan gennemføres både diskontinuerligt og kontinuerligt.

Cellulosen i fiberform kan være savsmuld, rent fiberformet cellulose, bomuld eller andre former for ren eller uren fibercellulose.

25 Der findes mange andre typer af cellulose på fiberform på markedet, f.eks. "CEPO" og "ARBOCEL". I en publikation 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 gennem- 30 snitlige 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 35 approximativ maksimal fiberbredde på 45 μm og en approximativ

gennemsnitlig fiberbredde på 25 μm . Cellulosefibre med disse dimensioner er særdeles velegnet til anvendelse i fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Typiske kunstfibre er fremstillet af polyethylen, 5 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 smelte- 10 punkt 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. Bindemidlerne kan tilsættes i fast eller flydende form, afhængigt 15 af, hvad der måtte være passende for bindemidlet. Man kan ikke danne et granulat på basis af cellulose, enzym, fyldstof og et bindemiddel, som defineret i det foregående, uden anvendelse af et granuleringshjælpemiddel, som defineret i det følgende.

Alle enzymer kan granuleres ved hjælp af fremgangs- 20 måden ifølge opfindelsen. Man granulerer fortrinsvis proteinaser, amylaser, lipaser og cellulaser ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Specifikke eksempler er ALCALASE® (en *Bacillus licheniformis* proteinase), ESPERASE® og SAVINASE® (mikrobielle alkaliske proteinaser fremstillet i henhold til 25 britisk patentskrift nr. 1,243,784) og TERMAMYL® (en *Bacillus licheniformis* amylase). Enzymet indføres i granulatoren som en opløsning, f.eks. en koncentreret enzymopløsning fremstillet ved ultrafiltrering, omvendt osmose eller fordampning.

Fyldstoffet anvendes kun for at indstille den til- 30 stræbte enzymaktivitet i det færdige granulat. Da det enzym, som indføres i granulatoren, allerede indeholder fortyndende urenheder, der kan betragtes som fyldstoffer, er yderligere fyldstoffer ikke altid nødvendige for at standardisere granulatets enzymatiske aktivitet. Hvis man anvender et fyldstof, 35 er det sædvanligvis organiske eller uorganiske salte, som kan være opløselige eller uopløselige i vand, f.eks. Na_2SO_4 , NaCl , CaCO_3 , eller mineraler, silicater, f.eks. kaolin eller bento-

nit, men andre indifferente fyldstoffer, som ikke interfererer med granuleringsprocessen og produktets senere anvendelse, kan anvendes.

Granuleringshjælpemidlet er vand og/eller et voksagtigt materiale. Granuleringshjælpemidlet anvendes altid som en væskefase ved granuleringsprocessen; hvis det voksagtige materiale er tilstede, er det derfor enten opløst eller dispergeret i vandet eller smeltet. Ved et voksagtigt materiale forstås et materiale, som udviser alle af de følgende egenskaber: (1) smeltepunktet ligger mellem 30°C og 100°C, fortrinsvis mellem 40°C og 80°C, (2) materialet er sejt og ikke skørt og (3) materialet udviser en væsentlig plasticitet ved stuetemperatur.

Både vand og voksagtigt materiale 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 at henføre alle mængder til det færdige, tørre granulat, beregnes alle procentdele således på basis af de totale tørstoffer, 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 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, alkylaryl-ethoxylater og kokosnød-monoethanolamid.

Hvis man anvender en stor mængde af 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 det tilfælde, hvor der anvendes en blanding af vand og voksagtigt materiale, kan vandet og det voksagtige materiale tilsættes i vilkårlig rækkefølge, f.eks. først 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
5 uopløseligt (men dispergerbart) i vand.

Hvis der ikke anvendes noget vand i granuleringshjælpemidlet, og hvis opløsningen eller suspensionen af enzymet er på ikke-vandig basis, er tørring sædvanligvis unødvendig. I dette tilfælde er granuleringshjælpemidlet et
10 smeltet, voksagtigt materiale, og man behøver kun at afkøle for at få partiklerne til at størkne. I de fleste tilfælde gennemfører man dog en vis tørring, og tørringen gennemføres sædvanligvis som en tørring i fluidiseret masse, hvorved små mængder støv og små granulatpartikler blæses bort fra
15 granulatets overflade. Man kan dog anvende enhver art af tørring. I det tilfælde, hvor man ikke anvender vand som granuleringshjælpemiddel, og hvor opløsningen eller suspensionen er på en ikke-vandig basis, kan man til granulatet tilsætte et strømningskonditioneringsmiddel eller
20 antikagemiddel, enten før eller efter køletrinnet, f.eks. røgsilica, f.eks. de kommercielle produkter AEROSIL eller CAB-O-SIL.

Den relative mængde af flydende enzym og flydende granuleringshjælpemiddel er afgørende for partikelstørrelserne
25 af det færdige enzymgranulat: jo højere den relative mængde af væske er, jo større vil partikelstørrelserne blive. Jo større den relative mængde af tilsat cellulose er, jo mere væske kan absorberes. Den sagkyndige vil vide, hvornår han skal tørre under processen og i hvilket omfang.

30 Granulatoren kan være enhver af de kendte typer af blandegranulatorer, tromleganulatorer, 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, DE,
35 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 særlig vigtig fakultativt additiv er vandabsorberende middel, f.eks. Bentonit eller diatoméjord, som muliggør tilsætningen af en større mængde af enzymopløsning og dermed opnåelsen af et produkt med en højere specifik aktivitet.

En særlig foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 2 angivne. Herved opnås en tilfredsstillende mekanisk styrke.

En særlig foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 3 angivne. Under 4 vægt-% fibre forringes fibereffekten i nogen grad, og over 20 vægt-% fibre bevirker, at produktionen i nogen grad bliver besværlig og at produktets pris forøges noget.

En særlig foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 4 angivne. Disse er de mest almindelige enzymer i granulatform til industrielt formål.

En særlig foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 5 angivne. Herved opnås et relativt billigt granulat.

En særlig foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 6 angivne. Med en recirkulation under 10% er det vanskeligt at opnå en tilfredsstillende styrke, og med en recirkulation over 90% bliver processen uøkonomisk på grund af aktivitetstab.

En særlig foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 7 angivne. Ved en temperatur under 20°C vil afkøling være nødvendig, og ved en temperatur over 70°C vil enzymets stabilitet forringes.

Opfindelsen skal nu illustreres ved de følgende eksempler.

De aktivitetseenheder, som anvendes i eksemplerne, er defineret som følger.

5		aktivitets-	definition
	enzym	enhed	angivet i
	proteolytisk	KNPU	AF 220/1-GB
10	amylolytisk	KNU(T)	AF 214/1-GB
	lipolytisk	LU	AF 95/4-GB
	cellulolytisk	CMCU	AF 187/3-GB

15 Efter anmodning kan man rekvirere disse AF-publikationer fra Novo Industri A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Danmark.

EKSEMPEL 1

9,0 kg af et recirkuleret granulat fremstillet i
 20 henhold til dette eksempel og bestående af 1,5 kg ikke-formalede, fine partikler ($< 300 \mu\text{m}$) og 7,5 kg produktfraktion ($300\text{--}710 \mu\text{m}$) indføres i en Lödige blander FM 50 med

1,5 kg fibercellulose, Arbocel BC 200,
 0,4 kg TiO_2 og
 25 7,0 kg formalet Na_2SO_4

De blandede tørre komponenter besprøjtes med 4,8 kg flydende Savinase®-koncentrat (25 KNPU/g), fremstillet ved ultrafiltrering og fordampning. Viskositeten af konzentratet

ved 18°C er 80 cP, målt med et Brookfield RVT viskosimeter, spindel 1, 50 omdrejninger pr. minut. Under og efter besprøjtningen udsættes den fugtige blanding for en kompakterende og granulerende påvirkning fra det multiple knivsæt, som roterer med en omdrejningshastighed af 3000 omdrejninger/minut, mens blandeorganet roterer med en rotationshastighed af 160 omdrejninger/minut. Når granuleringen er afsluttet, tørres granulatet på en fluidiseret masse, og den del deraf, der defineres som produktfraktion (in casu 300-710 µm) separeres med henblik på kvalitetsprøvning. Underfraktionen, som ikke behandles, og overfraktionen, som knuses til en partikelstørrelsesfordeling, på en sådan måde, at en kumulativ afbildning af partikelstørrelsesfordelingen har i det væsentlige samme form som partikelstørrelsesfordelingen af produktfraktionen, men som er forskudt til venstre, på lignende måde som vist på fig. 1 og 2, bliver recirkuleret.

EKSEMPEL 2

Dette eksempel er et sammenligningseksempel svarende til den fra US patentskrift nr. 4,106,991 kendte teknik.

20 3,0 kg fibercellulose, Arbocel BC 200,
 0,8 kg TiO_2 og
 14,8 kg formalet Na_2SO_4

blandes i en Lödige blander FM 50 og besprøjtes med 6,3 kg af et Savinase® ultrafiltrat, koncentreret ved fordampning, med
25 en aktivitet af 25 KNPu/g, efterfulgt af en granuleringsbehandling, som beskrevet i eksempel 1. Derpå tørres granulatet på en fluidiseret masse.

For de granulater, der fremkommer i henhold til eksemplerne 1 og 2, opnås følgende partikelstørrelsesfordelinger:
30 delinger:

Partikelstørrelsesfordeling:

		Eksempel 1	Eksempel 2
	> 1000 μm	2%	9%
	> 850 -	4%	16%
5	> 710 -	15%	29%
	> 600 -	31%	45%
	> 500 -	53%	60%
	> 420 -	66%	73%
	> 355 -	79%	86%
10	< 300 -	10%	8%
	< 250 -	4%	3%
	Gennemsnitlig diameter	510 μm	560 μm
	300-710 μm fraktion	81%	68%

De ovenfor angivne partikelstørrelsesfordelinger og
 15 de ovenfor angivne gennemsnitlige diametre samt alle andre
 partikelstørrelsesfordelinger og gennemsnitlige diametre, som
 er angivet i denne beskrivelse med krav, er beregnet på vægt-
 basis.

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

- A. Elutriations-støvmetoden, som beskrevet i NOVO publika-
 tion AF 129/3-GB, som kan rekvireres fra NOVO INDUSTRI
 A/S.
- 25 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 eksempel 1 er
 overlegene i sammenligning med værdierne i henhold til den
 tilsvarende kendte teknik (eksempel 2).

Metode	Eksempel 1 (opfindelse)		Eksempel 2 (kendt teknik)	
	totalt, mg	aktivt, μ g (4 KNPU/g)	totalt, mg	aktivt, μ g (4 KNPU/g)
5				
A	13,2	10700	89,7	81500
B	7,2	4200	56,0	43100
10	aktivitet: 7,9 KNPU/g		aktivitet: 6,9 KNPU/g	

EKSEMPEL 3

9,5 kg af et recirkuleret granulat fremstillet i henhold til dette eksempel og bestående af 1,6 kg ikke-formalede, fine partikler ($< 300 \mu\text{m}$) og 7,9 kg produktfraktion 15 ($300\text{--}710 \mu\text{m}$) indføres i en Lödige blander FM 50 med

1,43 kg fibercellulose, Arbocel BC 200,
0,38 kg TiO_2 og
6,36 kg formalet Na_2SO_4

De blandede tørre komponenter besprøjtes med 4,7 kg 20 Savinase® ultrafiltrat, koncentreret ved fordampning, med en aktivitet af 26 KNPU/g og hvor 200 g af et kulhydrat-binde-middel er opløst. Den fugtige blanding behandles, granuleres og tørres som angivet i eksempel 1.

EKSEMPEL 4

25 Dette eksempel er et sammenligningseksempel svarende til den fra US patentskrift nr. 4,106,991 kendte teknik.

3,0 kg fibercellulose, Arbocel BC 200,
 0,8 kg TiO_2 og
 13,8 kg formalet Na_2SO_4

granuleres og tørres som beskrevet i eksempel 2, men med til-
 5 sætning af 5,7 kg af et Savinase® ultrafiltrat, koncentreret
 ved fordampning, med en aktivitet på 26 KNPu/g, og hvori der
 er opløst 400 g af et kulhydrat-bindemiddel.

Man opnåede følgende partikelstørrelsesfordelinger
 for de granulater, der blev fremstillet i henhold til eksempel
 10 3 og 4.

Partikelstørrelsesfordeling:

	Eksempel 3	Eksempel 4
> 1000 μm	2,7%	10%
> 850 -	5,7%	20%
15 > 710 -	17%	32%
> 600 -	35%	49%
> 500 -	56%	64%
> 425 -	68%	76%
> 355 -	77%	83%
20 < 300 -	12%	10%
< 250 -	5,8%	5,6%
Gennemsnitlig diameter	520 μm	600 μm
300-710 μm fraktion	71%	58%

Det fremgår af den følgende tabel, at værdierne hvad
 25 angår støv og fysisk styrke af granulatet ifølge eksempel 3 er
 overlegne i sammenligning med de tilsvarende værdier hørende
 til kendt teknik (eksempel 4).

Metode	Eksempel 3 (opfindelse)		Eksempel 4 (kendt teknik)	
	totalt, mg	aktivt, μg (4 KNPU/g)	totalt, mg	aktivt, μg (4 KNPU/g)
5				
A	9,8	4100	109,5	30100
B	9,8	3500	150,5	52400
10	aktivitet: 9,4 KNPU/g		aktivitet: 7,8 KNPU/g	

EKSEMPEL 5

13,4 kg af et recirkuleret granulat fremstillet i henhold til dette eksempel og bestående af 2,6 kg ikke-formalede, fine partikler ($< 300 \mu\text{m}$), 8,1 kg produktfraktion (300-710 μm) og 2,7 kg moderat formalet overfraktion (oprindeligt $> 710 \mu\text{m}$) indføres i en Lödige blander FM 50 med

1,0 kg fibercellulose, Arbocel BC 200,
 0,26 kg TiO_2 og
 4,5 kg formalet Na_2SO_4

20 De blandede tørre komponenter besprøjtes med 4,0 kg flydende Savinase® koncentrat (24 KNPU/g), fremstillet ved ultrafiltrering og fordampning. Den fugtige blanding behandles, granuleres og tørres som angivet i eksempel 1.

Man opnåede følgende partikelstørrelsesfordeling:

5	Partikelstørrelsesfordeling:		3,6%	>	1000 μm
			6,0%	>	850 -
			14,0%	>	710 -
			28,0%	>	600 -
			49,0%	>	500 -
			67,0%	>	425 -
			81,0%	>	355 -
			6,0%	<	300 -
			2,3%	<	250 -
10	Gennemsnitlig diameter:		495 μm		
	300-710 μm fraktion		80%		

Værdierne for mængden af støv og fysisk styrke af 300-710 μm fraktionen af granulatet er angivet i den følgende tabel.

15	Metode	aktivt, μg	
		totalt, mg	(4 KNPU/g)
	A	1,3	650
20	B	3,0	2330
		aktivitet: 9,7 KNPU/g	

Der henvises til fig. 1

EKSEMPEL 6

25 10,0 kg af et recirkuleret granulat fremstillet i
henhold til dette eksempel og bestående af 2,0 kg ikke-for-
malede, fine partikler ($< 300 \mu\text{m}$), 4,0 kg produktfraktion
(300-710 μm) og 4,0 kg moderat formalede overpartikler
(oprindeligt $> 710 \mu\text{m}$) indføres i en Lødige blander FM 50
30 sammen med

1,5 kg fibercellulose, Arbocel BC 200,
 1,0 kg Perlite BF,
 0,4 kg TiO_2 og
 5,4 kg formalet Na_2SO_4

- 5 De blandede tørre komponenter besprøjtes med 5,3 kg flydende Savinase® koncentrat (13 KNPU/g), fremstillet ved ultrafiltrering og fordampning. Den fugtige blanding behandles, granuleres og tørres som angivet i eksempel 1.

Følgende partikelstørrelsesfordeling fremkom:

10 Partikelstørrelsesfordeling:	1,7%	>	1000 μm
	4,5%	>	850 -
	18,0%	>	710 -
	32,0%	>	600 -
	49,0%	>	500 -
15	65,0%	>	425 -
	77,0%	>	355 -
	6,0%	<	300 -
	1,7%	<	250 -

Gennemsnitlig diameter: 495 μm

20 300-710 μm fraktion 76%

Værdierne for mængden af støv og fysisk styrke af den 300-710 μm fraktion af granulatet fremgår af den følgende tabel.

Metode	aktivt, μg	
	totalt, mg	(4 KNPU/g)
A	11,2	2300
5 B	8,9	3900
	aktivitet: 8,3 KNPU/g	

Der henvises til -fig. 2

10 EKSEMPEL 7

10,0 kg af et recirkuleret granulat fremstillet i henhold til dette eksempel og bestående af 2,5 kg ikke-formalede, fine partikler ($< 425 \mu\text{m}$), 5,0 kg produktfraktion ($425-630 \mu\text{m}$) og 2,5 kg moderat formale overfraktion (oprindeligt $> 630 \mu\text{m}$) indføres i en Lödige blander FM 50 sammen med

1,5 kg fibercellulose, Arbocel BC 200,
 1,0 kg Clarcel CBL-3 diatoméjerd,
 0,4 kg TiO_2 og
 5,4 kg formale Na_2SO_4

20 De blandede tørre komponenter besprøjtes med 4,8 kg af et Savinase® ultrafiltrat, koncentreret ved fordampning, med en aktivitet på 19 KNPU/g. Den fugtige blanding behandles, granuleres og tørres som angivet i eksempel 1.

EKSEMPEL 8

25 Dette eksempel er et sammenligningseksempel svarende til den fra US patentskrift nr. 4,106,991 kendte teknik.

3,0 kg fibercellulose, Arbocel BC 200,
 0,8 kg TiO_2 ,
 2,0 kg Clarcel CBL-2 diatoméjord og
 14,4 kg formalet Na_2SO_4

5 granuleres med 6,6 kg ultrafiltreret Savinase® konzentrat, koncentreret ved fordampning og med en aktivitet på 17 KNPU/g, og tørret som beskrevet i eksempel 2.

For de granulater, der er fremkommet på basis af eksemplerne 7 og 8, opnåedes følgende partikelstørrelsesfordelinger:

Partikelstørrelsesfordeling:

		Eksempel 7	Eksempel 8
	> 1000 μm	5%	18%
	> 850 -	11%	27%
15	> 710 -	30%	39%
	> 600 -	49%	52%
	> 500 -	66%	66%
	> 425 -	77%	76%
	> 355 -	85%	84%
20	< 300 -	6,9%	8%
	< 250 -	2,2%	3,5%

Gennemsnitlig diameter 590 μm 610 μm

Det fremgår af den følgende tabel, at værdierne hvad angår støv og fysisk styrke af granulatet i henhold til eksempel 7 er overlegne i sammenligning med de tilsvarende værdier, som repræsenterer den kendte teknik (eksempel 8).

Metode	Eksempel 7		Eksempel 8	
	(opfindelse)		(kendt teknik)	
30		aktivt, μg		aktivt, μg
	totalt, mg	(4 KNPU/g)	totalt, mg	(4 KNPU/g)
A	2,0	1090	95,6	25200
B	1,3	650	28,6	11600
35	aktivitet: 8,2 KNPU/g		aktivitet: 5,2 KNPU/g	

EKSEMPEL 9

10,0 kg af et recirkuleret granulat fremstillet i henhold til dette eksempel og bestående af 1,0 kg af ikke-formalede, fine partikler ($< 300 \mu\text{m}$) og 9,0 kg produktfraktion 5 ($300\text{--}900 \mu\text{m}$) indføres i en Lödige blander FM 50 sammen med

1,5 kg fibercellulose, Arbocel BC 200,
 1,0 kg Perlite BF,
 0,4 kg TiO_2 og
 4,7 kg formalet Na_2SO_4

10 De blandede tørre komponenter besprøjtes med 5,5 kg af et Humicola insolens cellulase-ultrafiltrat, koncentreret ved fordampning, med en aktivitet af 4630 CMCU/g og en viskositet af 117 cP ved $19,5^\circ\text{C}$, og hvortil der er blandet 0,5 kg kulhydrat-bindemiddel. Udgangsmaterialet for det flydende
 15 cellulasekoncentrat fremstilles som angivet i US patentskrift nr. 4,435,307. Den fugtige blanding behandles, granuleres og tørres som angivet i eksempel 1.

Man opnåede følgende partikelstørrelsesfordeling:

20	Partikelstørrelsesfordeling:		4,5%	$> 1000 \mu\text{m}$
			16,0%	$> 850 -$
25			34,0%	$> 710 -$
			52,0%	$> 600 -$
			70,0%	$> 500 -$
			81,0%	$> 425 -$
			89,0%	$> 355 -$
			2,2%	$< 300 -$
			0,8%	$< 250 -$

Gennemsnitlig diameter: 615 μm

300-900 μm fraktion 87%

30 Værdierne for mængden af støv og fysisk styrke af granulatet fremgår af den følgende tabel.

Metode	aktivt, μg	
	totalt, mg	(2400 CMCU/g)
A	10,6	1600
5 B	2,5	760
	aktivitet: 2600 CMCU/g	

EKSEMPEL 10

10 20 kg af et recirkuleret granulat fremstillet i henhold til dette eksempel og bestående af 7 kg ikke-formalede fine partikler ($< 300 \mu\text{m}$) og 13 kg produktfraktion ($300 - 900 \mu\text{m}$) indføres i en Lödige-blander FM 130 sammen med

3.0 kg fibrøs cellulose, Diacel 200
 15 2.1 kg kulhydrat-bindemiddel
 13.6 kg formalet Na_2SO_4

Et flydende lipasekoncentrat med en aktivitet af 496.000 LU/g og en viskositet af 200 cP ved 21°C blev fremstillet ved gæring i henhold til dansk patentansøgning nr. 20 4499/87, efterfulgt af koncentrering ved ultrafiltrering og fordampning.

De ovenfor angivne blandede, tørre komponenter blev sprøjtet med 8.0 kg af det ovenfor anførte flydende lipasekoncentrat. Den således fremstillede, fugtige blanding be-
 25 handles, granuleres og tørres som beskrevet i eksempel 1.

Man opnåede følgende partikelstørrelsesfordeling:

	4.1%	>	1180 μm
	9.1%	>	1100 -
	18.9%	>	850 -
	31.7%	>	710 -
5	43.1%	>	600 -
	57.3%	>	500 -
	67.2%	>	425 -
	75.6%	>	355 -
	88.3%	>	300 -
10	4.6%	<	250 -

Gennemsnitlig diameter: 550 μm

Produktegenskaber: Aktivitet: 155.000 LU/g

Støvegenskaber (300 - 900 μm fraktion):

		Total	Aktiv/ μg med 155.000 LU/g
15 Metode	A:	15.5 mg	650 μg
	B:	7.1 -	1340 -

EKSEMPEL 11

5 kg termamylgranulat fremstillet i henhold til dette eksempel anvendes som det recirkulerende materiale.

20 Disse 5 kg Termamyl granulat består af fine partikler ($< 300 \mu\text{m}$), produktfraktion (300 - 900 μm) og formalet overfraktion. Det recirkulerende materiale indføres i en Lödige-blander af type FM 130 sammen med følgende granuleringskomponenter:

	3.0 kg cellulosefibre
25	0.6 kg titiandioxid
	2.1 kg kulhydrat-bindemiddel
	18.3 kg Na_2SO_4

Et flydende termamylkoncentrat med en aktivitet af 550 KNU(T)/g og et tørstofindhold af ca. 30% blev fremstillet ved gæring i henhold til US patentskrift nr. 3,912,590 og DK patentskrift nr. 123726, efterfulgt af koncentrering ved 5 ultrafiltrering og fordampning.

De ovenfor angivne blandede, tørre komponenter blev besprøjtet med 6,8 kg af det ovenfor angivne flydende termamylkoncentrat. Den således fremstillede, fugtige blanding behandles, granuleres og tørres som beskrevet i eksempel 1.

10 Man opnåede følgende partikelstørrelsesfordeling:

	9.0%	>	1200 μ m
	14.8%	>	1000 -
	22.9%	>	850 -
	33.0%	>	710 -
15	43.9%	>	600 -
	57.3%	>	500 -
	67.5%	>	425 -
	13.9%	<	300 -

Aktivitet: 133.7 KNU(T)/g Vandindhold: 0.7%

20 Støvmåling:

Metode A: total mg 9.5 1950 μ g Termamyl 60 KNU(T)/g
 Metode B: total mg 7.3 1100 μ g Termamyl 60 KNU(T)/g

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et enzymgranulat, ved hvilken man i en granulator indfører mellem 1,5 og 40 vægt-% cellulosefibre eller kunstfibre, mellem 0 og 15% af et binde-
5 middel, enzym i form af en opløsning eller suspension af enzymet og fyldstof i en sådan mængde, som frembringer den tilstræbte enzymaktivitet i det færdige granulat, et flydende granuleringshjælpemiddel bestående af et voksagtigt materiale og/eller vand i en mængde mellem 0 og 40 vægt-%, hvor alle
10 procentdele henviser til den totale mængde tørstof, og rækkefølgen for indføringen af de forskellige materialer er vilkårlig, med undtagelse af, at i det mindste størstedelen af granuleringshjælpemidlet først indføres efter at i det mindste en væsentlig del af tørstofferne er indført i granulatoren,
15 hvorefter den del af granulatet med partikelstørrelser, som ligger udenfor det ønskede partikelstørrelsesinterval, recirkuleres, **kendetegnet** ved, at recirkulationen sker uden knusning af partiklerne med understørrelse og med knusning af partiklerne med overstørrelse på en sådan måde, at en kumula-
20 tiv afbildning af partikelstørrelsesfordelingen af partiklerne i hele det recirkulerede materiale har i det væsentlige samme form som partikelstørrelsesfordelingen af granulatet, men blot er forskudt til venstre, hvorefter granulatet om nødvendigt tørres.

25 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, **kendetegnet** ved, at cellulosefibrene eller kunstfibrene har en gennemsnitlig fiberlængde på 50 - 500 μm , og en gennemsnitlig fiberbredde på 20 - 50 μm , fortrinsvis 25 - 40 μm .

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 - 2, kendetegnet ved, at mængden af cellulosefibre eller kunstfibre ligger mellem 4 og 20 vægt-%, baseret på granulatets tørvægt.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 - 3, kendetegnet ved, at 5 enzymet er en protease, en amylase, en lipase, en cellulase eller en oxidase.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 - 4, kendetegnet ved, at fyldstoffet består af eller omfatter uorganiske salte.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 - 5, kendetegnet ved, at 10 mellem 10 og 90% af granulatet recirculeres.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 1 - 6, kendetegnet ved, at granuleringen gennemføres ved en temperatur mellem 20 og 70°C.

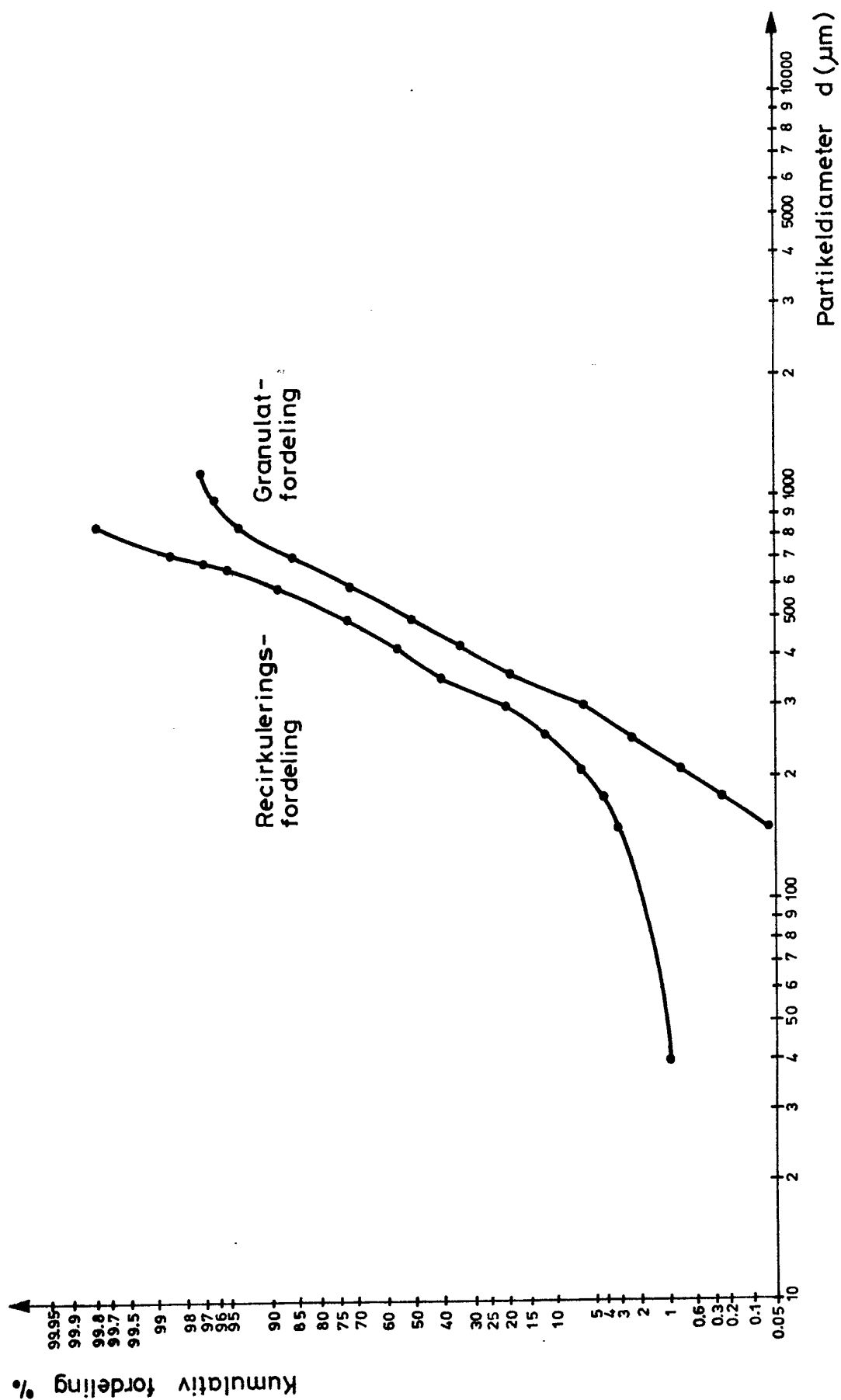


FIG.1 (Eksempel 5)

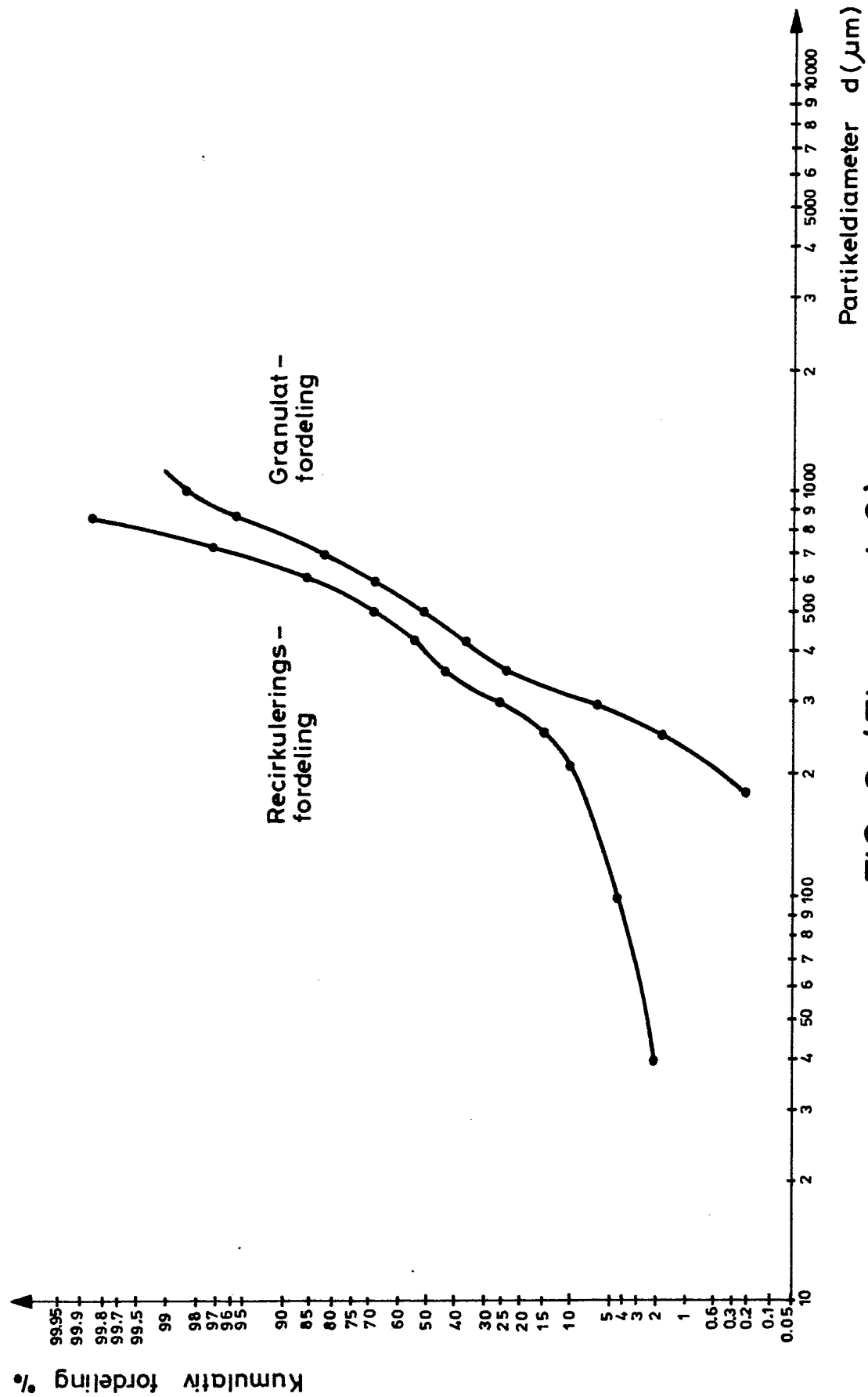


FIG. 2 (Eksempel 6)