



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 235 538** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 9/14, 31/525**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2000124413/15, 23.02.1999
(24) Дата начала действия патента: 23.02.1999
(30) Приоритет: 23.02.1998 US 09/027,976
(43) Дата публикации заявки: 10.08.2002
(46) Дата публикации: 10.09.2004
(56) Ссылки: US 3959472 A, 25.05.1976. EP 0065193 A2, 24.11.1982.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 25.09.2000
(86) Заявка РСТ: EP 99/01154 (23.02.1999)
(87) Публикация РСТ: WO 99/42134 (26.08.1999)
(98) Адрес для переписки: 103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры", пат.пов. Квашнину В.П.

(72) Изобретатель: СТРОУ Фридеман (US), БОУВЕР Дэвид Кеннет (US), ЧАУНДИ Фредерик Кеннет (US), ФИННАН Джеффри Лоуренс (US), СОБЛЕСКИ Томас Б. (US)
(73) Патентообладатель: БАСФ КОРПОРЕЙШН (US)
(74) Патентный поверенный: Квашнин Валерий Павлович

(54) **ВЫСУШЕННЫЙ РАСПЫЛЕНИЕМ ПОРОШОК И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ**

(57) Изобретение относится к фармацевтике и касается получаемых распылительной сушкой таблетлируемых порошков с большим содержанием пищевого масла, основанных на негидролизованном желатине, и к способу получения таких таблетлируемых порошков, получаемых распылительной сушкой. Изобретение заключается в том, что указанные пищевые масла могут представлять собой витамин Е. Высушенный распылением порошок содержит

негидролизированный желатин, пищевые масла при определенном соотношении ингредиентов. Способ включает растворение желатина в негидролизованном виде в горячей воде при 50-60 °С, гомогенизацию осуществляют до образования капелек со средним диаметром $\leq 0,8$ мкм. Изобретение обеспечивает улучшение таблетлируемых порошков с большим содержанием масла, которое может достигать 90%, что позволяет включить больше активного вещества в меньшую таблетку. 2 с. и 4 з.п.ф-лы, 2 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 235 538** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 9/14, 31/525**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000124413/15, 23.02.1999
(24) Effective date for property rights: 23.02.1999
(30) Priority: 23.02.1998 US 09/027,976
(43) Application published: 10.08.2002
(46) Date of publication: 10.09.2004
(85) Commencement of national phase: 25.09.2000
(86) PCT application:
EP 99/01154 (23.02.1999)
(87) PCT publication:
WO 99/42134 (26.08.1999)
(98) Mail address:
103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR
Kantsel'jarija "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", pat.pov.
Kvashninu V.P.

(72) Inventor: STROU Frideman (US),
BOUVER Dehvid Kennet (US), ChAUNDI Frederik
Kennet (US), FINNAN Dzhefri Lourens
(US), SOBLESKI Tomas B. (US)
(73) Proprietor:
BASF KORPOREJShN (US)
(74) Representative:
Kvashnin Valerij Pavlovich

(54) **POWDER DRIED BY SPRAYING AND METHOD FOR ITS PREPARING**

(57) Abstract:
FIELD: pharmaceutical technology,
pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to tableted
powders preparing by spraying drying and
containing large content of food oil based
on non-hydrolyzed gelatin and to a method
for preparing such tableted powders
preparing by spraying drying method.
Indicated food oils can represent vitamin E.
Dried powder prepared by spraying contains
non-hydrolyzed gelatin and food oil taken in

the definite ratio of components. Method
involves dissolving non-hydrolyzed gelatin
in hot water at temperature 50-60° C and
homogenization is carried out up to
formation of drops with an average
diameter ≤ 0.8 mc. Invention provides the
improvement of quality of tableted powders
with larger oil content that can attain 90%
that allows addition of more active
substance to tablet of a smaller size.
EFFECT: improved preparing method.
6 cl, 2 tbl, 12 ex

Настоящее изобретение относится к таблетированным порошкам с большим содержанием пищевого масла, более конкретно к высушенному распылением порошку и способу его получения.

Высокоактивные витамины, в особенности витамин-антиоксиданты, потребляются постоянно, поскольку в научной и популярной литературе все в большей степени признают, что эти витамины очень полезны для здоровья. Однако по мере того, как высокоактивные таблетки становятся все крупнее и крупнее, их становится все труднее проглотить. Одним из способов ограничения роста размера таблеток является использование более активных витаминов при меньшем количестве носителей. Чтобы сделать маслорастворимые витамины, такие как витамин Е, пригодными для таблетирования, их необходимо смешать с каким-либо носителем и получить таблетированный порошок, в котором масло не препятствует таблетированию. Кроме того, носитель должен выступать в роли связующего для других компонентов таблетки. До настоящего времени предельное содержание витамина Е в таких носителях составляло около 75% (75 международных единиц (МЕ)/г). Однако большое содержание пищевого масла (например, витамина Е) приводит к тому, что таблетки приобретают неудовлетворительные характеристики, такие как низкая твердость, неполная дезинтеграция, наличие на таблетках масляных пятен, а также к тому, что масло препятствует растворению микрокомпонентов, содержащихся в таблетках. В данной области техники предпринимались попытки решения задачи получения таблетированных порошков с большим содержанием пищевого масла.

В частности, в патенте США 3564097 раскрыты поливитаминные таблетки, содержащие высокоактивный витамин Е (от 35 до 65 мас.%) и инертный носитель, такой как гидролизированный желатин. В качестве инертного наполнителя, повышающего стойкость по отношению к растрескиванию и уменьшающего выделение масла, используется трикальцийфосфат.

В патенте США 3608083 раскрыты высокоактивные порошки витамина Е, содержащие от 40 до 60 мас.% витамина Е и гидролизированный желатин. Высокоактивный порошок витамина Е получают эмульгированием витамина Е в гидролизированный желатин с последующей распылительной сушкой эмульсии.

В патенте США 3646192 раскрыты поливитаминные таблетки, содержащие высокоактивный витамин Е (от 35 до 65 мас.%) и инертный носитель, такой как гидролизированный желатин. В качестве инертного наполнителя, повышающего стойкость по отношению к растрескиванию и уменьшающего выделение масла, используется диоксид кремния.

В патенте США 3932634 раскрыт раствор маслорастворимого витамина, содержащий от 10 до 55% маслорастворимого витамина и диспергирующие компоненты, такие как моноолеат полиоксизетиленсорбитана и моноолеат полиэтиленгликоля 400.

В патенте США 4711894 раскрыт сухой сыпучий порошок витамина Е, содержащий от

20 до 60% витамина Е и от 40 до 80% носителя, выбранного из группы, включающей желатин (предпочтительно гидролизированный), диоксид кремния, крахмалы и камеди, и стабилизатор, выбранный из группы, включающей гидрокси- и аминокислоты. Указанный порошок витамина получают с помощью распылительной сушки.

В патенте США 4870196 раскрыт способ приготовления сыпучего порошка витамина Е, заключающийся в сплавлении витамина Е, воска, эмульгаторов и компонентов, способствующих образованию порошка, и распылении этой смеси с образованием капелек.

В патенте США 5478569 раскрыты порошкообразные композиции жирорастворимых витаминов, содержащие приблизительно 55% витамина Е и рыбный желатин. Порошок готовят распылительной сушкой эмульсии витамина и желатина. Размер частиц эмульсии составляет примерно от 0,3 до 0,6 мк.

Ближайшим аналогом изобретения является патент США № 3959472, объектом которого является высушенный распылением порошок, содержащий капельки пищевого масла, включающие пищевое масло, гидролизированный желатин и вспомогательные вещества, в том числе консервант, при этом содержание гидролизованного желатина составляет примерно 40-60 мас. %.

Известный порошок можно получать за счет того, что консервант и сорбиновую кислоту растворяют в дистиллированной воде при 65-70°C, после чего при перемешивании добавляют гидролизированный желатин. Через два часа перемешивание прекращают и получаемую суспензию с температурой 70°C смешивают с витамином Е (в виде ацетата), предварительно нагретым до 40-50°C. После гомогенизации полученную эмульсию подвергают распылительной сушке.

Задачей изобретения является предоставление высушенного распылением порошка, позволяющего снизить производственные затраты за счет отказа от применения консерванта.

Поставленная задача достигается предлагаемым высушенным распылением порошком, содержащим капельки пищевого масла, включающие пищевое масло и негидролизированный желатин, при этом пищевое масло и негидролизированный желатин взяты в массовом соотношении, равном (65-80):(20-35), а капельки пищевого масла имеют средний диаметр $\leq 0,8$ мкм.

Предлагаемый порошок получают за счет того, что желатин или его смесь растворяют в горячей воде с температурой 50-60 °C, пищевое масло прибавляют к желатину в горячей воде и полученную эмульсию подвергают гомогенизации до образования капелек пищевого масла со средним диаметром $\leq 0,8$ мкм с последующей распылительной сушкой, при этом пищевое масло и желатин или его смесь используют в массовом соотношении (65-80):(20-35).

Данный способ является дополнительным объектом изобретения.

Под "негидролизированным желатином" понимается желатин, имеющий силу Блума от 30 до 300. При этом под силой Блума понимается выраженная в граммах масса, необходимая для вдавливания плунжера

диаметром полдюйма на глубину 4 мм в раствор желатина, содержащий 6% твердых веществ и загустевавший в течение 17 часов при 10°C. Метод определения силы Блума описан в Industrial Engineering Chemistry, Analytical edition, vol.II, page 348, and vol.XVII, page 64. Желатин может получаться из костей и кожи крупного рогатого скота и свиней, а их обработка может быть кислой или щелочной с последующим кипячением в воде. Желатин, полученный кислой обработкой, относят к типу А, а полученный щелочной обработкой - к типу В. Совсем недавно появился в продаже желатин, полученный из рыбы.

Пищевые масла, используемые при реализации настоящего изобретения, включают (но не ограничиваются только ими) маслообразные вкусовые добавки и отдушки, растительные масла, животные жиры и природные и синтетические жирорастворимые витамины, выбранные из группы, включающей витамины А, D, Е и К, и их смеси. Предпочтительно, чтобы масла представляли собой маслообразные витамины. Наиболее предпочтительными маслообразными витаминами являются витамины Е и А. Указанные маслообразные витамины можно разбавить неактивным маслом, таким как хлопковое, кукурузное и арахисовое.

Негидролизированные желатины, используемые при реализации настоящего изобретения, включают (но не ограничиваются только ими) Croda SPA® (с силой Блума 45-85), полученные из коровьих шкур специального дубления, и типа А или типа В, полученные из шкур или костей крупного рогатого скота, шкур свиней, рыбы.

Предпочтительны негидролизированные желатины всех видов.

При реализации настоящего изобретения возможно использование твердых веществ. Их можно растворять или суспендировать в масле, таком как хлопковое масло, кукурузное масло, или фракционированные триглицериды. В частности, приемлемыми твердыми веществами являются бета-каротин и другие каротиноиды, такие как астаксантин, кантаксантин, бета-апо-8-каротиналь. Каротиноиды обычно используются в виде суспензии в масле. Кроме того, при обработке твердые вещества можно суспендировать или растворять в водной фазе.

Кроме того, в качестве твердых веществ используются некоторые вещества, обладающие лекарственным действием. Типичные твердые лекарственные препараты включают (но не ограничиваются только ими) препараты для борьбы с инфекциями, такие как антибиотики и противовирусные средства, анальгетики, препараты, снижающие аппетит, противоглистные, противоастматические, противосудорожные препараты, антидепрессанты, препараты для лечения диабета, диареи, антигистаминные, противовоспалительные препараты, препараты для лечения мигрени, тошноты, противоопухолевые препараты, препараты для лечения болезни Паркинсона, зуда, противопсихотические препараты, антипиретики, противоспазматические препараты, антихолинергетики, симпатомиметики, производные ксантина, сердечно-сосудистые препараты, включая

блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы, и противоаритмические, гипотензивные препараты, диуретики, препараты для расширения сосудов, включая коронарные, периферические сосуды и сосуды мозга, стимуляторы центральной нервной системы, препараты для лечения кашля и простуды, включая противоотечные средства, гормоны, такие как эстрадиол, и другие стероиды, включая кортикостероиды, снотворные препараты, иммунодепрессанты, миорелаксанты, парасимпатолитики, психостимуляторы, седативные средства и транквилизаторы. Такие лекарственные препараты суспендируются в масле.

Содержание этих твердых веществ в маслах обычно составляет от 5 до 40 мас. %.

При реализации настоящего изобретения можно также использовать инертные наполнители. Инертный наполнитель - это общее название для разбавителей и растворителей активного компонента. Инертные наполнители включают разбавители или наполнители, связующие или адгезивы, дезинтегрирующие и смазывающие средства, средства, препятствующие прилипанию, средства, придающие скользкость или способствующие улучшению сыпучести, красители, вкусовые добавки, подсластители и адсорбенты.

Точнее, наполнителями для таблеток являются вещества, которые придают таблетке объемность и выступают, главным образом, в роли носителя. Типичные наполнители для таблеток включают (но не ограничиваются только ими) сульфат кальция, фосфат кальция, карбонат кальция, крахмал, модифицированные крахмалы (карбоксиметилированный крахмал и др.), микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит и сорбит. Типичное содержание наполнителей для таблеток составляет примерно от 10 до 90 мас. % от массы таблетки.

Связующие выступают в роли "клея", который превращает порошок в гранулу. Связующие включают (но не ограничиваются только ими) натуральные полимеры, такие как крахмалы и гуммиарабик, трагакант и желатин, и синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон и метил-, этил- и гидроксипропилцеллюлозу. Типичное содержание связующего составляет примерно от 1 до 10% от массы рецептуры.

Дезинтегрирующие средства вызывают разрушение таблетки. Типичные примеры включают (но не ограничиваются только ими) крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, очищенные волокна крахмала, альгиновую кислоту, комплекс гликолята натрия с крахмалом, гуаровую камедь, сшитый поливинилпирролидон (ПВП), ионообменную смолу и производные целлюлозы, такие как метилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозу. Типичное содержание дезинтегрирующих средств составляет примерно от 0,5 до 15% от массы рецептуры.

Смазывающие средства снижают трение между гранулами и стенкой матрицы при прессовании и выбросе гранул. Большинство смазывающих средств не растворимо в воде и включает стеараты (магния, кальция и натрия), стеариновую кислоту, тальк и воска.

Водорастворимые смазывающие средства включают полиэтиленгликоли, бензоат натрия, олеат натрия, ацетат натрия, лаурилсульфат натрия и лаурилсульфат магния. Типичное содержание смазывающих средств составляет примерно от 0,25 до 5% от массы рецептуры.

Средства, препятствующие прилипанию, предотвращают прилипание к штампу и стенке матрицы. Типичные средства, препятствующие прилипанию, включают (но не ограничиваются только ими) тальк, кукурузный крахмал, диоксид кремния, лаурилсульфат натрия и стеараты металлов. Типичное содержание средств, препятствующих прилипанию, составляет примерно от 0,1 до 5% от массы рецептуры.

Средства, придающие скользкость, улучшают сыпучесть гранул. Они включают (но не ограничиваются только ими) тальк, кукурузный крахмал и диоксид кремния. Типичное содержание средств, придающих скользкость, составляет примерно от 0,1 до 5% от массы рецептуры.

Красители прибавляют, чтобы облегчить распознавание типов таблеток и по эстетическим соображениям. Типичные примеры включают красители, обозначаемые как D&C и FD&C краски и лаки. Типичное содержание красителей составляет примерно < 1% от массы рецептуры.

Вкусовые добавки и подсластители обычно используются для улучшения вкуса жевательных таблеток.

Типичные примеры включают (но не ограничиваются только ими) натуральные сахара, аспартам (утвержденный к использованию для немедицинских целей) и сахарин. Типичное содержание натуральных сахаров составляет 25-50% от массы рецептуры. Типичное используемое содержание аспартама и сахарина составляет > 1%.

Адсорбентами обычно являются различные марки диоксида кремния (Syloid, Cab-O-Sil, Aerosil). Они удерживают большое количество жидкости и не становятся влажными. Типичное содержание адсорбентов составляет примерно от 1 до 10% от рецептуры.

Подробное описание инертных наполнителей, используемых при реализации настоящего изобретения, см. в Handbook of Pharmaceutical Excipients (Academy of Pharmaceutical Science of the American Pharmaceutical Association) and Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, edited by Lieberman, Lachman and Schwartz.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, в которых сыпучесть порошка определялась на приборе Flodex® следующим образом.

Образец помещают в гладкий цилиндр с круглым отверстием в дне. Во время заполнения отверстие закрывают. После внесения в цилиндр всего порошка отверстие в дне открывают. Порошок с хорошей сыпучестью проходит через небольшое отверстие, а для того, чтобы из цилиндра высыпался порошок с плохой сыпучестью, необходимо отверстие большего диаметра. Показатель FLODEX® равен умноженному на 1000 обратному значению выраженного в миллиметрах диаметра наименьшего отверстия, через которое проходит образец.

Наибольшее значение сыпучести получается при испытании, в котором используется диск для определения сыпучести с отверстием диаметром четыре миллиметра. В этом случае для сыпучести получают значение, равное 250. Специалисту в данной области техники понятно, что значение, равное 250, может характеризовать высокую сыпучесть, поскольку стандартный диск для определения сыпучести позволяет провести измерения только до значения, равного 250.

Кроме того, размер капелек масла в порошке определялся с помощью прибора Malvern Masterizer S®, действие которого основано на принципе дифракции лазерного излучения. Для измерения используется объектив с фокальным расстоянием 300 и с активным пучком диаметром 2,4 мм. Используемые показатели преломления равны (1.49, 0.00) для маслообразного витамина Е и (1.33, 0.00) для диспергирующей воды. Около 0,2 г порошка или эмульсии витамина Е диспергируют примерно в 20 мл горячей воды (от 50 до 60°C). Эту дисперсию пипеткой вводят в диспергирующий блок небольшого объема (MS1), пока потемнение не достигнет требуемого значения, составляющего от 10 до 30%. Мешалка диспергирующего блока работает примерно на 50% мощности. Измерения проводят с помощью полидисперсной модели, при которой прибор Malvern Masterizer S® установлен в режим блокировки каналов. Для капелек масла в порошках витамина Е распределение по размерам обычно обладает двумя пиками. Первый пик обладает примерно таким же распределением капелек масла по размерам, что и соответствующая эмульсия. Второй пик, амплитуда которого обычно меньше, чем у первого пика, является артефактом, обусловленным диоксидом кремния, использованным в процессе распылительной сушки. При оценке размера капелек масла второй пик мы не используем. Определенный по первому пику размер капелек масла равен D [4, 3] (диаметр, усредненный по объему). Измерения всегда проводятся дважды. Разделение первого и второго пика обычно легче для желатина типа А, полученного из кожи свиньи, и Croda SPA®, а для других видов желатина эти два пика могут перекрываться. В таких случаях эти два пика разделяют по минимуму или точке перегиба (если между этими двумя пиками нет минимума). Если разделение пиков неочевидно, то по определению считают, что первый пик заканчивается при размере 2 мкм.

Пример 1. Витамин Е-650 с крупными капельками масла

С помощью роторно-статорного гомогенизатора Gifford-Wood® (модель 2L) 1701 г негидролизованного желатина Croda SPA® растворяют в 6876 г горячей воды (60 °C). К этому раствору прибавляют 3425 г маслообразного витамина Е (пищевого) и с помощью гомогенизатора Gifford-Wood® проводят эмульгирование в течение 10 минут. По данным измерений с помощью прибора Malvern Masterizer® средний размер капелек эмульсии составляет около 3 мкм. Эмульсию подвергают распылительной сушке в распылительной сушилке Niro Utility® с

центробежным распылением (частота вращения центрифуги 12000 об/мин, температура загружаемого материала 80°C, температура воздуха на входе 160°C, температура воздуха на выходе 100°C, скорость потока материала 190 г/мин). В качестве средства повышения текучести в распылительную камеру подают Syloid 74[®], диоксид кремния, (1 г/мин) дозируемый с помощью шнекового питателя K-tron[®].

Пример 2. Витамин Е-650 с мелкими каплями масла

Эмульсию готовят, как в примере 1, но перед распылительной сушкой ее один раз пропускают через гомогенизатор высокого давления Niro-Soavi[®] (модель 2006) при перепаде давления 1000 бар. Стадия гомогенизации приводит к среднему размеру капелек масла в эмульсии, равному 0,43 мкм. Эмульсию подвергают распылительной сушке, как в примере 1.

Пример 3. Витамин Е-650 с очень мелкими каплями масла

Эмульсию готовят, как в примере 2 (6626 г воды, 1784 г желатина и 3950 г маслообразного витамина Е), но через гомогенизатор высокого давления Niro-Soavi[®] (1000 бар) ее пропускают 4 раза. Гомогенизация приводит к среднему размеру капелек масла в эмульсии, равному 0,29 мкм. Эмульсию подвергают распылительной сушке, как в примере 1.

Пример 4. Витамин Е-700 с очень мелкими каплями масла

Эмульсию готовят, как в примере 1, но с более значительным содержанием масла (6912 г воды, 3853 г маслообразного витамина Е, 1482 г желатина Croda SPA[®]). Эмульсию три раза пропускают через гомогенизатор высокого давления Niro-Soavi[®] и получают эмульсию с размером капелек масла, равным 0,28 мкм. Эмульсию подвергают распылительной сушке, как в примере 1.

Пример 5. Е-650 с негидролизованным желатином типа А с силой Блума 100, полученным из шкуры свиньи

Эмульсию готовят, гомогенизируют и подвергают распылительной сушке, как в примере 4, но при другом составе рецептуры (6501 г воды, 1825 г желатина типа А с указанной силой Блума, полученного из шкуры свиньи, 3674 г маслообразного витамина Е). Перед распылительной сушкой средний диаметр капелек масла в эмульсии составлял 0,32 мкм.

Пример 6. Е-650 с негидролизованным желатином типа А с силой Блума 250, полученным из шкуры свиньи

Эмульсию готовят, гомогенизируют и подвергают распылительной сушке, как в примере 4, но при другом составе рецептуры (8251 г воды, 1245 г желатина типа А с указанной силой Блума, полученного из шкуры свиньи, 2505 г маслообразного витамина Е). Перед распылительной сушкой средний диаметр капелек масла в эмульсии составлял 0,32 мкм.

Пример 7. Е-650 с негидролизованным костным желатином типа В с силой Блума 250

Эмульсию готовят, гомогенизируют и подвергают распылительной сушке, как в примере 4, но при другом составе рецептуры (7376 г воды, 1369 г костного желатина типа

В с указанной силой Блума, 2759 г маслообразного витамина Е) и 5 раз пропускают через гомогенизатор высокого давления. Перед распылительной сушкой средний диаметр капелек масла в эмульсии составлял 0,31 мкм.

Пример 8. Е-650 с негидролизованным желатином типа В с силой Блума 220, полученным из шкуры теленка

Эмульсию готовят, гомогенизируют и подвергают распылительной сушке, как в примере 4, но при другом составе рецептуры (7876 г воды, 1535 г желатина типа В с указанной силой Блума, полученного из шкуры теленка, 3091 г маслообразного витамина Е). Перед распылительной сушкой средний диаметр капелек масла в эмульсии составлял 0,43 мкм.

Пример 9. Е-650 с негидролизованным рыбным желатином с силой Блума 250

Эмульсию готовят, гомогенизируют и подвергают распылительной сушке, как в примере 4, но при другом составе рецептуры (7251 г воды, 1576 г рыбного желатина с указанной силой Блума, 3173 г маслообразного витамина Е), и при скорости центрифуги гомогенизатора, равной 19000 оборот/мин. Перед распылительной сушкой средний диаметр капелек масла в эмульсии составлял 0,33 мкм.

Пример 10. Е-700 с негидролизованным желатином типа А с силой Блума 250, полученным из шкуры свиньи

Эмульсию готовят, гомогенизируют и подвергают распылительной сушке, как в примере 4, но при другом составе рецептуры (7283 г воды, 1310 г желатина типа А с указанной силой Блума, полученного из шкуры свиньи, 3407 г маслообразного витамина Е). Перед распылительной сушкой средний диаметр капелек масла в эмульсии составлял 0,29 мкм.

Пример 11. Е-700 с негидролизованным желатином типа А с указанной силой Блума 275, полученным из шкуры свиньи

Эмульсию готовят, гомогенизируют и подвергают распылительной сушке, как в Примере 4, но при другом составе рецептуры (7779 г воды, 1172 г желатина типа А с указанной силой Блума, полученного из шкуры свиньи, 3050 г маслообразного витамина Е). Перед распылительной сушкой средний диаметр капелек масла в эмульсии составлял 0,30 мкм.

Пример 12. Е-700 с негидролизованным костным желатином типа А, имеющим силу Блума 280

Эмульсию готовят, гомогенизируют и подвергают распылительной сушке, как в примере 4, но при другом составе рецептуры (8283 г воды, 1310 г желатина типа А с указанной силой Блума, полученного из шкуры свиньи, 3407 г маслообразного витамина Е). Перед распылительной сушкой средний диаметр капелек масла в эмульсии составлял 0,29 мкм.

Пример 13. 13-Цис-ретиноевая кислота в масляной суспензии с негидролизованным желатином Croda SPA[®]

С помощью роторно-статорного гомогенизатора Gifford-Wood[®] (модель 2L) 1482 г негидролизованного желатина Croda SPA[®] растворяют в 6912 г горячей воды (60 °C). К этому раствору прибавляют 3853 г 30% 13-цис-ретиноевой кислоты Е (пищевой),

тонкоизмельченной в растительном масле, и с помощью гомогенизатора Gifford-Wood® проводят эмульгирование в течение 10 минут. Эмульсию три раза пропускают через гомогенизатор высокого давления Niro-Soavi®. Эмульсию подвергают распылительной сушке, как в примере 1.

Затем для полученных распылительной сушкой эмульсий, приготовленных, как это описано в примерах 1-12, исследована таблетированность. Точнее, для оценки полученных распылительной сушкой рецептур примеров 1-12 использовали особую таблетированную рецептуру (отличающуюся тем, что в ней формирование цельной таблетки обеспечивает только порошок витамина E), представленную в таблице 1.

Таблица 1		
ГРАММ/ТАБЛЕТКА		
Компонент	г/таблетка	
1 Порошок витамина E от 500 до 800 ME/g	0,4000	
2 Syloid™ 244FP	0,0150	
3 Cab-O-Sil™ HS-5	0,0100	
4 Microsil C (силикат кальция)	0,0082	

Эта рецептура для таблетирования является весьма подходящей, поскольку она показывает, насколько хорошо капсулируется маслообразный витамин E.

Если масло не капсулировано, то будет наблюдаться склонность к образованию пятен жира на таблетках и таблетки будут мягкими. Мягкость также зависит от сжимаемости инертных наполнителей. Эти таблетки готовят с помощью аппарата Manesry B3B Press® со стандартными вогнутыми штампами 7/16 при давлении 8000 фунт (3628,7 кг). Твердость таблеток определяли с помощью твердомеров Schleuniger® модель 2E или 4E. Значения твердости приведены в единицах Стронга-Кобба (ЕСК) (Strong-Cobb Units). Наибольшая твердость, которую можно измерить, равна 64 ЕСК. Обычно чем тверже таблетки, тем они лучше. Для этой рецептуры минимальной приемлемой считается твердость таблеток, равная 10 ЕСК.

В таблице 2 приведены характеристики полученных распылительной сушкой порошков по примерам 1-12, спрессованных в таблетки.

Таблица 2												
ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКОЙ ПОРОШКОВ												
ПРИМЕР	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Содержание активного масла (%)	65	65	65	70	65	65	65	65	65	70	70	70
Содержание ацетата витамина E (97 %)	67,7	67,7	67,7	72,7	67,7	67,7	67,7	67,7	67,7	72,7	72,7	72,7
Размер капелек масла - d(4,3)(средний)	2	0,45	0,29	0,33	0,37	0,35	0,34	0,37	0,36	0,32	0,45	0,35
Твердость таблетки (ЕСК)	2	13	40	18	28	28	23	28	31	31	24	22
Сыпучесть	38	71	83	100	100	56	71	56	50	71	200	100
Плотность после встраивания (г/см³)	0,42	0,48	0,53	0,54	0,52	0,46	0,46	0,51	0,47	0,47	0,48	0,51
Содержание желатина (%)	29,6	29,6	29,6	24,6	29,6	29,6	29,6	29,6	29,6	24,6	24,6	24,6
Влажность (%)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Содержание диоксида кремния (%)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Фактическая активность *(ME/g)	657	657	657	705	657	657	657	657	657	705	705	705

Формула изобретения:

1. Высушенный распылением порошок, содержащий капельки пищевого масла, включающие пищевое масло и желатин, отличающийся тем, что в качестве желатина содержит негидролизованный желатин, при этом пищевое масло и негидролизованный желатин взяты в массовом соотношении, равном (65-80):(20-35), а капельки пищевого масла имеют средний диаметр ≤ 0,8 мкм.

2. Высушенный распылителем порошок по п.1, отличающийся тем, что пищевым маслом являются жирорастворимый витамин или его смеси.

3. Высушенный распылителем порошок по п.1, отличающийся тем, что он содержит пищевое масло в виде капелек со средним диаметром ≤ 0,35 мкм.

4. Способ получения распылительной сушкой порошка, включающий растворение желатина или его смеси в горячей воде, прибавление пищевого масла к желатину в горячей воде, гомогенизацию полученной эмульсии и последующую распылительную сушку, отличающийся тем, что желатин или его смеси используют в негидролизованном виде, горячую воду берут с температурой 50-60°C, а гомогенизацию осуществляют до образования капелек пищевого масла со средним диаметром ≤ 0,8 мкм, при этом пищевое масло и желатин или его смеси используют в массовом соотношении (65-80):(20-35).

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что в качестве пищевого масла используют витамин E.

6. Способ по п.4, отличающийся тем, что гомогенизацию осуществляют до образования капелек пищевого масла со средним диаметром ≤ 0,35 мкм.